ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）:
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4　薬物動態試験の概要文

佐藤製薬株式会社

目　次

表一覧 3
図一覧 4
略号一覧表 5
2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.2 分析法 12
2.6.4.2.1 標識体 12
2.6.4.2.2 非標識体 13
2.6.4.3 吸収 13
2.6.4.3.1 単回投与 14
2.6.4.3.2 反復投与（トキシコキネティクス：TK） 20
2.6.4.4 分布 22
2.6.4.4.1 組織内放射能分布 22
2.6.4.4.2 血漿タンパク結合 24
2.6.4.4.3 血球移行性 25
2.6.4.4.4 胎盤通過性 25
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 25
2.6.4.5.1 in vitro 代謝 25
2.6.4.5.2 in vivo 代謝 26
2.6.4.5.3 推定代謝経路 28
2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導及び阻害 30
2.6.4.6 排泄 33
2.6.4.6.1 ラットにおける排泄 33
2.6.4.6.2 サルにおける排泄 33
2.6.4.6.3 乳汁排泄 34
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 34
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 34
2.6.4.8.1 トランスポーターに対する基質認識性 34
2.6.4.8.2 トランスポーターに対する阻害作用 34
2.6.4.9 考察及び結論 35
2.6.4.10 図表 37
2.6.4.11 参考文献 38

表一覧

表 2.6.4-1 ラブコナゾール換算係数.....7
表 2.6.4-2 本申請で実施した非臨床薬物動態試験一覧表.....8
表 2.6.4-3 薬物動態試験に用いた ^{14}C-BFE1224、^{14}C-ラブコナゾール、 及び ^{14}C-ホスラブコナゾール.....13
表 2.6.4-4 ラブコナゾールをラットに単回静脈内投与したときのラブコナゾールの 薬物動態パラメータ.....15
表 2.6.4-5 BFE1224 をラットに単回静脈内投与したときのホスラブコナゾールの 薬物動態パラメータ.....15
表 2.6.4-6 BFE1224 をラットに単回静脈内又は単回経口投与したときのラブコナゾールの 薬物動態パラメータ.....16
表 2.6.4-7 ラブコナゾールをサルに単回静脈内投与したときのラブコナゾールの 薬物動態パラメータ.....18
表 2.6.4-8 BFE1224 をサルに単回静脈内投与したときのホスラブコナゾールの 薬物動態パラメータ.....19
表 2.6.4-9 BFE1224 をサルに単回静脈内又は経口投与したときのラブコナゾールの 薬物動態パラメータ.....19
表 2.6.4-10 ^{14}C-BFE1224 を有色ラットに 15 mg/kg の用量で単回経口投与したときの 組織内放射能濃度.....24
表 2.6.4-11 ^{14}C-ラブコナゾールの血漿タンパク結合率(%).....24
表 2.6.4-12 ^{14}C-ラブコナゾールの血球移行性.....25
表 2.6.4-13 ラブコナゾールの CYP 代謝酵素に対する阻害.....30
表 2.6.4-14 ラブコナゾールの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する mRNA レベルの誘導率.....31
表 2.6.4-15 陽性対照の mRNA 発現量に対する、ラブコナゾールの mRNA 発現量の割合 （% positive control）.....31
表 2.6.4-16 ^{14}C-BFE1224 をラットに 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したときの 放射能の尿及び糞中への平均累積排泄率.....33

図一覧

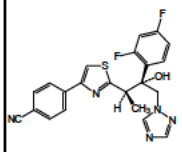
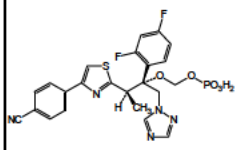
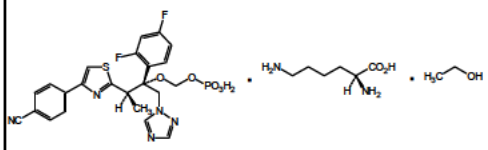
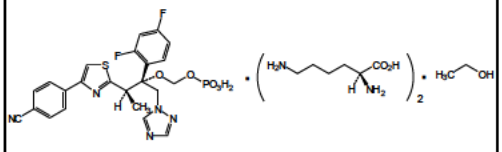
図 2.6.4-1 ^{14}C-BFE1224.....12
図 2.6.4-2 ^{14}C-ラブコナゾール.....12
図 2.6.4-3 ^{14}C-ホスラブコナゾール.....12
図 2.6.4-4 ラットにおけるラブコナゾールの単回静脈内投与（左図）あるいは BFE1224 の 単回静脈内又は経口投与（右図）したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移.....14
図 2.6.4-5 サルにおけるラブコナゾールの単回静脈内投与（左図）あるいは BFE1224 の 単回静脈内又は経口投与（右図）したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移.....18
図 2.6.4-6 BFE1224 の推定代謝経路.....29
図 2.6.4-7 ラブコナゾールの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する mRNA レベルの誘導率.....32

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADME	absorption distribution metabolism excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	area under the blood/plasma concentration - time curve	血液/血漿中濃度‐時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the blood/plasma concentration - time curve from time zero to time t	0 時間から最終測定可能時点までの血液/血漿中濃度‐時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the blood/plasma concentration - time curve from time zero to infinite time	0 時間から無限大時間までの血液/血漿中濃度‐時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CL	total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed blood/plasma concentration	最高血液/血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
F_{oral}	oral bioavailability	経口バイオアベイラビリティ
HPLC-LSC	high performance liquid chromatography- liquid scintillation counter	高速液体クロマトグラフィー/液体シンチレーションカウンター
HPLC-RAD	high performance liquid chromatography -radioactivity detector	高速液体クロマトグラフィー/放射能検出装置
HPLC-UV	high performance liquid chromatography - ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光度計
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC/MS	liquid Chromatography/Mass Spectrometer	液体クロマトグラフィー/質量分析装置
LC/MS/MS	liquid chromatography - tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析装置
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	H^+/有機カチオン交換輸送体
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NMR	nuclear magnetic resonance spectrometer	核磁気共鳴装置
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

略号一覧表（続き）

略号	英語	日本語
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of mean	標準誤差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time of maximum observed blood/plasma concentration	最高血液/血漿中濃度到達時間
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

化合物名	化学名、一般名	構造式	由来
ラブコナゾール [redacted]	4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,4-Difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-1,3-thiazol-4-yl}benzonitrile (IUPAC)		活性本体
ホスラブコナゾール	{[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)propyl]oxy}methyl dihydrogen phosphate (IUPAC)		有効成分の遊離酸 ホスホノキシメチル体
BFE1224 E1224	({(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate (JAN) ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物		有効成分 ホスラブコナゾールのモノリシン塩エタノール付加物
[redacted]	({(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate di[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate		有効成分の塩違い ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

BFE1224（JAN：ホスラブコナゾール Lーリシンエタノール付加物）は、活性本体であるラブコナゾールのホスホノキシメチルプロドラッグ（ホスラブコナゾール）のモノリシン塩にエタノールを付加した化合物であり、体内で速やかにラブコナゾールに代謝される。本申請では、BFE1224 の動物における吸収、分布、代謝、及び排泄（ADME）について検討した。また一部の試験においてはラブコナゾールもしくは [redacted] を用いて検討した。ただし、[redacted] は、薬物動態試験においては全て遊離酸（ホスラブコナゾール）であるため、ホスラブコナゾールとして記載した。

ラブコナゾールとして投与量を比較する場合、分子量比を用いて算出したラブコナゾール換算係数を用い（表 2.6.4-1）、各化合物を換算係数で除した値をラブコナゾール換算値とする。

表 2.6.4-1　ラブコナゾール換算係数

化合物		分子量	ラブコナゾール換算係数*
ラブコナゾール	活性本体	437.47	1.000
ホスラブコナゾール	有効成分の遊離酸	547.47	1.251
BFE1224	有効成分（ホスラブコナゾールのモノリシン塩エタノール付加物）	739.73	1.691
[redacted]	有効成分の塩違い（ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物）	885.91	2.025

*：ラブコナゾール換算係数＝（各化合物の分子量）／（ラブコナゾールの分子量 437.47）

実施した非臨床薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-2 に示す。

In vivo では、ラット及びサルに、絶食又は非絶食条件下において投与化合物を経口又は静脈内投与した。BFE1224 及び ^{14}C-BFE1224 の溶媒は、経口投与では蒸留水を、静脈内投与では 5%グルコース注射用溶液又は 5%デキストロース溶液を用いた。ラブコナゾール静脈内投与の溶媒は、ラットでは蒸留水とポリエチレングリコール 400 を 1:1（v/v）で混合した溶液を、サルでは 100%ポリエチレングリコール 400 を用いた。ホスラブコナゾールは生理食塩水に溶解して胆管カニューレーションラットに経口又は静脈内投与した。

また、in vitro においては、ヒトを含む各動物種の血漿タンパク結合及び血球移行性試験、凍結肝細胞を用いた薬物代謝及び薬物代謝酵素誘導試験、ヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素阻害試験、さらにトランスポーターを発現させた細胞又はベシクルを用いた基質認識性並びに阻害試験を実施した。

表 2.6.4-2　本申請で実施した非臨床薬物動態試験一覧表

試験の種類	投与化合物	投与方法	試験系
吸収			
in vivo 吸収	BFE1224	単回経口 単回静脈内	ラット，サル
	ラブコナゾール	単回静脈内	
	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	ラット，サル
	BFE1224	反復経口	ラット，サル
分布			
in vivo 組織分布	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	ラット，サル
	^{14}C-BFE1224	単回経口	有色ラット
in vitro 血漿タンパク結合	^{14}C-ラブコナゾール	－	マウス，ラット，サル，ヒト血漿
in vitro 血球移行性	^{14}C-ラブコナゾール	－	マウス，ラット，サル，ヒト血液
in vivo 胎盤通過性	^{14}C-BFE1224	単回経口	妊娠 13 及び 18 日目ラット
代謝			
in vitro 代謝	ホスラブコナゾール	－	精製ヒト胎盤 ALP
	ラブコナゾール	－	リコンビナントヒト CYP
	^{14}C-ラブコナゾール	－	ラット，サル，ヒト凍結肝細胞
in vivo 代謝物の化学構造の推定 推定代謝経路	^{14}C-ホスラブコナゾール	単回経口 単回静脈内	ラット
	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	ラット，サル
	BFE1224	単回経口	サル尿中
in vitro 薬物代謝酵素の誘導、阻害	ラブコナゾール	－	ヒト肝ミクロソーム ヒト凍結肝細胞
排泄			
in vivo 排泄	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	ラット，サル
in vivo 乳汁排泄	^{14}C-BFE1224	単回経口	分娩後 11 日ラット
その他の薬物動態			
in vitro トランスポーターに対する基質認識性、阻害作用	^{14}C-ラブコナゾール	－	ヒトトランスポーター発現細胞
	ラブコナゾール	－	ヒトトランスポーター発現細胞，ベシクル

ALP：アルカリホスファターゼ、　CYP：チトクローム P450

分析法

標識体の ^{14}C-BFE1224、^{14}C-ラブコナゾール、又は ^{14}C-ホスラブコナゾールを用いて実施した in vitro 及び in vivo 試験においては、採取した試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）、高速液体クロマトグラフィー/放射能検出装置（HPLC-RAD）、又は高速液体クロマトグラフィー/液体シンチレーションカウンター（HPLC-LSC）を用いて測定した。非標識体のホスラブコナゾール及びラブコナゾールの各試料中濃度の定量は液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析装置（LC/MS/MS）を、代謝物の構造解析は HPLC-RAD、液体クロマトグラフィー/質量分析装置（LC/MS）、LC/MS/MS、及び核磁気共鳴装置（NMR）を用いて実施した。一部の in vitro 代謝試験ではホスラブコナゾール及びラブコナゾールを高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光度計（HPLC-UV）を用いて測定した。

吸収

ラット及びサルに BFE1224 を経口又は静脈内投与した時、生体内でラブコナゾールが速やかに生成された。また、BFE1224 又はラブコナゾールを等モルの用量で静脈内投与したとき、ラブコナゾールの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）が両者で類似していたことから、BFE1224 の大部分がラブコナゾールに変換されることが示された。ラット及びサルに BFE1224 を経口投与した時にも生体内で同様に変換され、ラブコナゾールの経口バイオアベイラビリティ（F_{oral}）は、それぞれ 57.0%～92.9%及び 55.6%～93.0%と計算された。

ラットに BFE1224 を 15 mg/kg までの用量で静脈内投与したときのホスラブコナゾールの全身クリアランス（CL）は大きく、定常状態における分布容積（V_{ss}）は小さかった。BFE1224 の静脈内投与後、ラブコナゾールの最高血漿中濃度（C_{max}）は投与量 15 mg/kg まで用量比をわずかに上回る増加を示し、AUC は用量比以上の増加を示した。BFE1224 をラットに 15 mg/kg まで経口投与したときも、ラブコナゾールの C_{max} は 15 mg/kg まで用量比をわずかに上回る増加を示し、AUC では用量比以上の増加を示した。

サルに BFE1224 を 15 mg/kg までの用量で静脈内投与したときのホスラブコナゾールの CL は大きく、V_{ss} は小さかった。BFE1224 の静脈内投与後、ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 15 mg/kg までほぼ用量に比例して増加した。また、サルに BFE1224 を 15 mg/kg までの用量で経口投与したときも、ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれほぼ用量に比例して増加した。

雌雄ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したとき、血液中放射能濃度推移はいずれの投与経路でも雄ラットでは 3 相性、雌ラットでは 2 相性を示し、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）は 95～250 時間であった。雄サルに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度推移は 2 相性を示し、終末相の $t_{1/2}$ は 120 又は 130 時間であった。

分布

^{14}C-BFE1224 を経口又は静脈内投与後のラットでは、雌雄ともに副腎、肝臓、脂肪及び褐色脂肪に比較的高濃度の放射能が認められた。雌ではさらに乳腺及び卵巣の放射能濃度が比較的高かった。雄サルでは、経口又は静脈内投与後 336 時間における組織中放射能濃度は副腎が高く、続

いて肝臓で高かった。

雄有色ラットでは ^{14}C-BFE1224 を経口投与後 112 日にも眼球に放射能が認められ、$t_{1/2}$ は 81 日であった。

In vitro におけるラブコナゾール（3～30 μg/mL）の血漿タンパク結合率は、ヒトでは 98.5%～99.0%であり、マウスでは 95.0%～95.4%、ラットでは 94.5%～95.0%、及びサルでは 98.3%～98.8%であった。

^{14}C-ラブコナゾールを用いてマウス、ラット、サル、及びヒトの in vitro 血球移行性を検討したところ、血液／血漿中濃度比（R_B）は、いずれの動物種でも薬物濃度に依存せずほぼ一定の値を示し、ヒトでは 0.529～0.532 であった。

妊娠ラットに ^{14}C-BFE1224 を単回経口投与したとき、胎児に認められた主要放射能成分が母体血漿と同様にラブコナゾールだったことから、ラブコナゾールの胎盤通過が認められた。

代謝

ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg 又は ^{14}C-ホスラブコナゾールを 80 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したとき、あるいはサルに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したとき、^{14}C-BFE1224 あるいは ^{14}C-ホスラブコナゾールは速やかにその活性本体である ^{14}C-ラブコナゾールに変換された。

ラットにおけるラブコナゾールの推定代謝経路は、グルタチオン抱合、グルクロン酸抱合、チアゾール－ベンゼン部分の水酸化及びそれに続く *O*-グルクロン酸抱合、トリアゾール部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝、並びにチアゾール－ベンゼン部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝であった。

サルにおけるラブコナゾールの推定代謝経路はトリアゾール部分の酸化的開裂及びそれに続くさらなる酸化及び／又はそのグルクロン酸抱合、*O*-グルクロン酸抱合、チアゾール－ベンゼン部分の水酸化、並びにチアゾール－ベンゼン部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝であった。

^{14}C-ラブコナゾールのラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いた比較代謝試験において、ラット、サル、及びヒトの代謝は類似しており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ラブコナゾールはチトクローム P450（CYP）2C8、2C9、2C19、及び 3A（基質：テストステロン及びミダゾラム）を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）は、それぞれ 2.69、1.51、7.49、2.28、及び 1.07 μmol/L であった。なお、CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった（IC_{50} >10 μmol/L）。

ヒト凍結肝細胞（3 ドナー）を用い、ラブコナゾールによる CYP1A2、2B6、及び 3A4 のメッセンジャーRNA（mRNA）レベルでの誘導率（mRNA 増加率）を求め、陽性対照と比較した。ラブコナゾール濃度が 2 μmol/L の時、CYP1A2、2B6、及び 3A4 の平均誘導率はそれぞれ 3.49、2.71、及び 3.13 倍であったが、% positive control は平均値で 5.75%、24.0%、及び 30.4%であり、陽性対照と比べ軽度であった。

排泄

ラットでは胆汁を経由した糞中排泄が主要な排泄経路であり、^{14}C-BFE1224 を経口投与後 168 時間以内に放射能の 97.7%以上が排泄物（尿及び糞）中に回収された。また、サルでは、^{14}C-BFE1224

を経口又は静脈内投与した放射能の 95.0%以上が投与後 336 時間以内に排泄物中に回収され、放射能の尿中排泄率と糞中排泄率はほぼ同等であった。

授乳ラットに ^{14}C-BFE1224 を単回経口投与したとき、母体血漿中濃度以上の放射能濃度が乳汁中に認められ、$AUC_{0-\infty}$比は血漿中の 8.39 倍となった。その主要構成成分がラブコナゾールであったことから、ラブコナゾールの乳汁排泄が認められた。

その他の薬物動態試験

有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P-糖タンパク質（P-gp）、及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）におけるラブコナゾールの基質認識性を検討したところ、いずれのトランスポーターに対しても基質ではないことが示された。

各種トランスポーターに対するラブコナゾールの阻害作用を検討したところ、有機カチオントランスポーター（OCT）2 を介する取り込み、P-gp 及び BCRP を介する輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} はそれぞれ 2.80、7.12、及び 1.14 μmol/L であった。また、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、H^+/有機カチオン交換輸送体（MATE）1、MATE2-K、及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）を発現している細胞又はベシクルを用いた各典型基質の取り込みに対する阻害は認められなかった（IC_{50} >10 μmol/L）。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　標識体

^{14}C-BFE1224 及び ^{14}C-ラブコナゾールは、ラット及びサルの ADME 試験、タンパク結合試験、血球移行性試験、代謝物の構造解析、in vitro 代謝試験、及びトランスポーター試験に用いた。また、in vivo 代謝の 1 試験のみ ^{14}C-ホスラブコナゾールを用いて実施した。

^{14}C-BFE1224、^{14}C-ラブコナゾール、及び ^{14}C-ホスラブコナゾールの構造式及び標識位置を図 2.6.4-1、図 2.6.4-2、及び図 2.6.4-3 に示す。

試験に用いた各標識体の放射化学的純度及び比放射能を表 2.6.4-3 に示す。

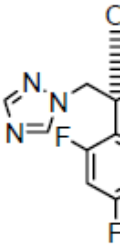
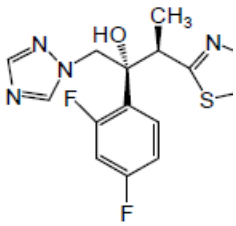


図 2.6.4-1　^{14}C-BFE1224



*: ^{14}C-labeled position (universal label)

図 2.6.4-2　^{14}C-ラブコナゾール

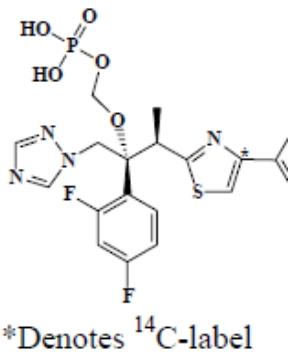


図 2.6.4-3　^{14}C-ホスラブコナゾール

表 2.6.4-3 薬物動態試験に用いた ^{14}C-BFE1224、^{14}C-ラブコナゾール、及び ^{14}C-ホスラブコナゾール

被験物質	ロット番号	放射化学的純度	比放射能	合成又は精製場所	試験番号
^{14}C-BFE1224	[redacted]	97.8%～98.9%	2.769 MBq/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-BFE1224	[redacted]	98.1%～98.9%	2.769 MBq/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-BFE1224	[redacted]	98.81%、98.98%	2.769 MBq/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-ラブコナゾール	[redacted]	99.3%	4.968 MBq/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-ラブコナゾール	[redacted]	99.1%、99.4%	4.968 MBq/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-BFE1224	[redacted]	99.1%	2.926 MBq/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-ホスラブコナゾール	[redacted]	91.8%	17 μCi/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-ラブコナゾール	[redacted]	99.0%、99.2%	4.968 MBq/mg	[redacted]	[redacted]
^{14}C-ラブコナゾール	[redacted]	99.1%、99.4%	4.968 MBq/mg	[redacted]	[redacted]

in vitro 試験及び in vivo 試験の採取試料に含まれる放射能は LSC 又は HPLC-LSC を用いて測定した。投与液中の放射能濃度の確認及び代謝試験における放射能成分の分析は HPLC-RAD を用いて行った。

2.6.4.2.2 非標識体

（概要表 2.6.5.2、添付資料番号 4.2.2.1.1～4.2.2.1.6）

ラット、イヌ、及びサルの、血漿中ホスラブコナゾール及びラブコナゾールの濃度測定は、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて行った。測定試料にメタノールを添加することによる除タンパク又は固相抽出による前処理を行い、内標準を用いてラットは 5～10000 ng/mL、イヌは 25.0～2500 ng/mL、及びサルは 25～10000 ng/mL の範囲で、各々バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した。

ラットの血漿中ラブコナゾール濃度測定、及び一部の in vitro 代謝試験では、ホスラブコナゾール又はラブコナゾールを HPLC-UV 法を用いて定量した。

2.6.4.3 吸収

ラット及びサルを用いてラブコナゾールの単回静脈内投与あるいは BFE1224 の単回経口又は静脈内投与したときのホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度推移について検討した。また、^{14}C-BFE1224 をラット及びサルにそれぞれ経口又は静脈内投与したときの血液及び血漿中放射能濃度推移について検討した。

2.6.4.3.1　単回投与

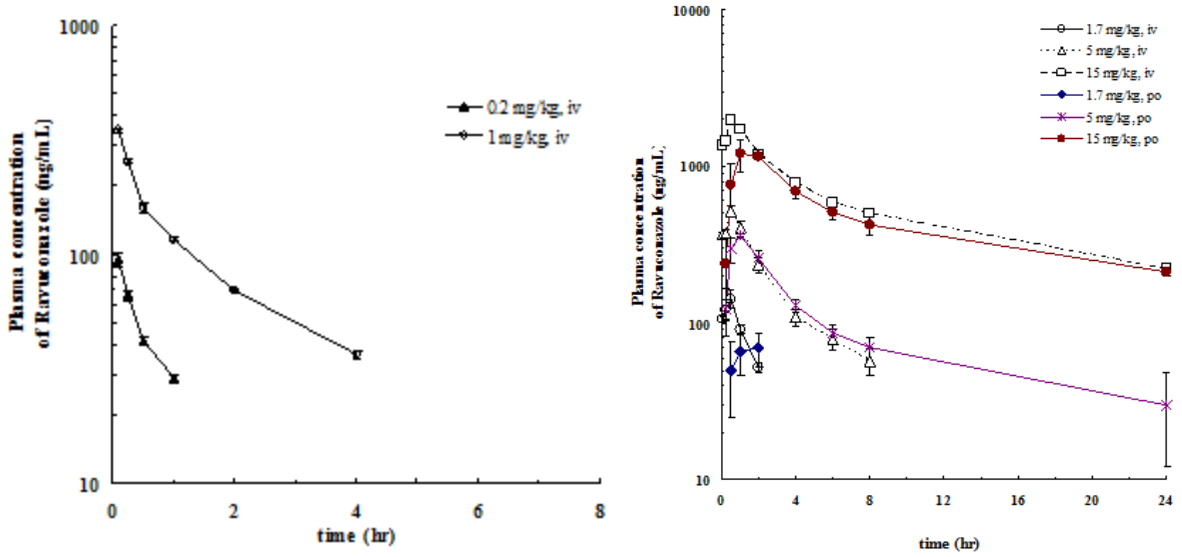
2.6.4.3.1.1　ラット

2.6.4.3.1.1.1　BFE1224／ラブコナゾール：ラットにおけるラブコナゾールの単回静脈内投与あるいは BFE1224 の単回経口又は静脈内投与したときのホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度

（概要表 2.6.5.3.1、添付資料番号 4.2.2.2.1）

絶食下、雄 SD ラットに、ラブコナゾールを 0.2 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与、あるいは BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で経口又は静脈内投与した。

ラブコナゾールを 0.2 及び 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移を図 2.6.4-4（左図）に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-4 に示す。



各ポイントは 3 匹のラットの平均 ± SEM を示す。

図 2.6.4-4　ラットにおけるラブコナゾールの単回静脈内投与（左図）あるいは BFE1224 の単回静脈内又は経口投与（右図）したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移

ラブコナゾール 0.2 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、ラブコナゾールの AUC は、用量と比例した増加を示した。ラットにおいてはラブコナゾールの CL 及び V_{ss} 値は共に大きかった。

表 2.6.4-4 ラブコナゾールをラットに単回静脈内投与したときのラブコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）	
	0.2	1
$t_{1/2}$（h）	0.90 ± 0.07	2.36 ± 0.44
AUC（ng･h/mL）	90.1 ± 2.0	527.2 ± 30.3
$AUC_{0\text{-}t}$（ng･h/mL）[a]	52.8 ± 1.4	392.4 ± 4.2
CL（mL/h/kg）	2216.0 ± 49.9	1903.3 ± 106.9
V_{ss}（mL/kg）	2608.2 ± 166.4	5414.7 ± 549.4
MRT（h）	1.18 ± 0.10	2.89 ± 0.46

平均値 ± SEM（n=3）
$t_{1/2}$：消失半減期、 AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0\text{-}t}$：最終測定点までの血中濃度-時間曲線下面積、
CL：全身血漿クリアランス、 V_{ss}：定常状態における分布容積、 MRT：平均滞留時間
a：t は 0.2 mg/kg では 1 時間、1 mg/kg では 4 時間

ラットに BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのホスラブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示す。また、同様に BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移を図 2.6.4-4（右図）に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-6 に示す。

表 2.6.4-5 BFE1224 をラットに単回静脈内投与したときのホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）		
	1.7	5	15
$t_{1/2}$（h）	0.12 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.18 ± 0.01
AUC（ng･h/mL）	342.6 ± 50.1	1232.8 ± 337.3	5280.8 ± 635.8
CL（mL/h/kg）	3778.4 ± 636.2	3332.9 ± 728.0	2111.2 ± 227.2
V_{ss}（mL/kg）	321.6 ± 59.2	307.9 ± 64.2	200.6 ± 28.1
MRT（h）	0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.10 ± 0.01

平均値 ± SEM（n=3）
$t_{1/2}$：消失半減期、 AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 CL：全身血漿クリアランス、
V_{ss}：定常状態における分布容積、 MRT：平均滞留時間

BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、投与後 5 分（最初のサンプリング時点）の血漿中ホスラブコナゾール濃度はそれぞれ 1349.4、4896.2、及び 20260.0 ng/mL であった。ホスラブコナゾールは速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 0.12～0.18 時間であった。ホスラブコナゾールの CL は 2111.2～3778.4 mL/h/kg、V_{ss} は 200.6～321.6 mL/kg であったことから、ラットにおけるホスラブコナゾールの CL は大きく、V_{ss} は小さかった。

BFE1224 の静脈内投与後は活性本体であるラブコナゾールが速やかに生成された。ラブコナゾールの血漿中濃度は、何れの用量においても投与後 0.5 時間で最大となり、1.34～14.06 時間の $t_{1/2}$ で消失した。1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で C_{max} はそれぞれ 142.5、519.9、及び 1975.7 ng/mL であり、AUC はそれぞれ 290.6、1750.9、及び 17606.3 ng･h/mL であった。以上のように、BFE1224 を静脈内投与した後の血漿中ラブコナゾールは、15 mg/kg の用量まで、C_{max} は用量比をわずかに

上回って増加し、AUC は用量比を上回って増加した。

BFE1224 を経口投与したとき、ホスラブコナゾールの血漿中濃度は、全ての用量及び採血時点で定量下限（25 ng/mL）未満であった。一方、ラブコナゾールの血漿中濃度は投与後 0.5～2 時間で最大となり、3.47～20.62 時間の $t_{1/2}$ で消失した。このときのラブコナゾールの C_{max} は、それぞれ 78.9、386.2、及び 1334.1 ng/mL であり、AUC は 538.3、3584.9、及び 16456.2 ng･h/mL であった。以上のように、BFE1224 を経口投与した後の血漿中ラブコナゾールは、15 mg/kg の用量まで、C_{max} は用量比をわずかに上回って増加し、AUC は用量比を上回って増加した。

BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で投与したときのラブコナゾールの F_{oral} は、それぞれ 57.0%、92.9%、及び 81.4%であった。

ラットに BFE1224 を 5 mg/kg（ラブコナゾール 3 mg/kg に相当）の用量で静脈内投与したときのラブコナゾールの AUC と、ラブコナゾールを 1 mg/kg の用量で静脈内投与したときの AUC を比較した結果、BFE1224 の大部分がラブコナゾールに変換されたことが示唆された。BFE1224 を 5 及び 15 mg/kg の用量で経口投与した場合と、静脈内投与した場合のラブコナゾールの AUC が同程度であったことから、ラットにおける BFE1224 の経口吸収性は良好であることが示された。

表 2.6.4-6 BFE1224 をラットに単回静脈内又は単回経口投与したときのラブコナゾールの薬物動態パラメータ

静脈内投与			
薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）		
	1.7	5	15
t_{max}（h）	0.50 (0.5)	0.50 (0.5)	0.50 (0.5)
C_{max}（ng/mL）	142.5 ± 19.5	519.9 ± 39.4	1975.7 ± 79.4
$t_{1/2}$（h）	1.34 ± 0.21	4.29 ± 0.60	14.06 ± 2.46
AUC（ng･h/mL）	290.6 ± 45.2	1750.9 ± 261.5	17606.3 ± 596.3
AUC_{0-t}（ng･h/mL）[a]	183.4 ± 17.9	1378.3 ± 142.1	13000.1 ± 486.7
MRT（h）	2.00 ± 0.24	4.92 ± 0.68	17.80 ± 2.92
経口投与			
薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）		
	1.7	5	15
t_{max}（h）	1.50 (0.5-2)	0.83 (0.5-1)	1.67 (1-2)
C_{max}（ng/mL）	78.9 ± 13.3	386.2 ± 10.7	1334.1 ± 214.8
$t_{1/2}$（h）	3.47[b]	20.62 ± 14.16	19.10 ± 6.02
AUC（ng･h/mL）	538.3[b]	3584.9 ± 1627.9	16456.2 ± 969.5
AUC_{0-t}（ng･h/mL）[a]	104.6 ± 31.1	1280.7 ± 78.7	10588.2 ± 962.3
MRT（h）	5.43[b]	26.87 ± 18.71	25.16 ± 7.71
F_{oral}（%）	57.0	92.9	81.4

平均値 ± SEM（n=3）
t_{max}：最高血漿中濃度到達時間の平均値（範囲）、 C_{max}：最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$：消失半減期、
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{0-t}：最終測定点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、
MRT：平均滞留時間、 F_{oral}：経口バイオアベイラビリティ、
a：t は、1.7、5、及び 15 mg/kg の用量についてそれぞれ 2、8、及び 24 時間
b：平均値（n=2）

2.6.4.3.1.1.2 BFE1224：^{14}C-BFE1224 をラットに単回投与したときの血液中放射能濃度

（概要表 2.6.5.3.1、添付資料番号 4.2.2.2.2）

絶食下、雌雄 SD ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与し、放射能の血液中濃度推移を検討した。

^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血液中の放射能の最高血液中濃度到達時間（t_{max}）及び C_{max} は、それぞれ雄ラットでは 1.0 時間及び 1283 ng eq./mL、雌ラットでは 11 時間及び 1343 ng eq./mL であった。血液中放射能濃度推移は、雄ラットでは三相性の消失を示し、$t_{1/2}$ は 5.7、29、及び 250 時間、また雌ラットでは二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ は 37 及び 120 時間であった。^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、両群共に血液中の放射能濃度推移は、投与後 2 時間以降は経口投与後の放射能濃度推移と類似していた。雌ラットの血液中放射能濃度は、投与後 24 時間以降において雄ラットより 2～6 倍高かった。

2.6.4.3.1.2 サル

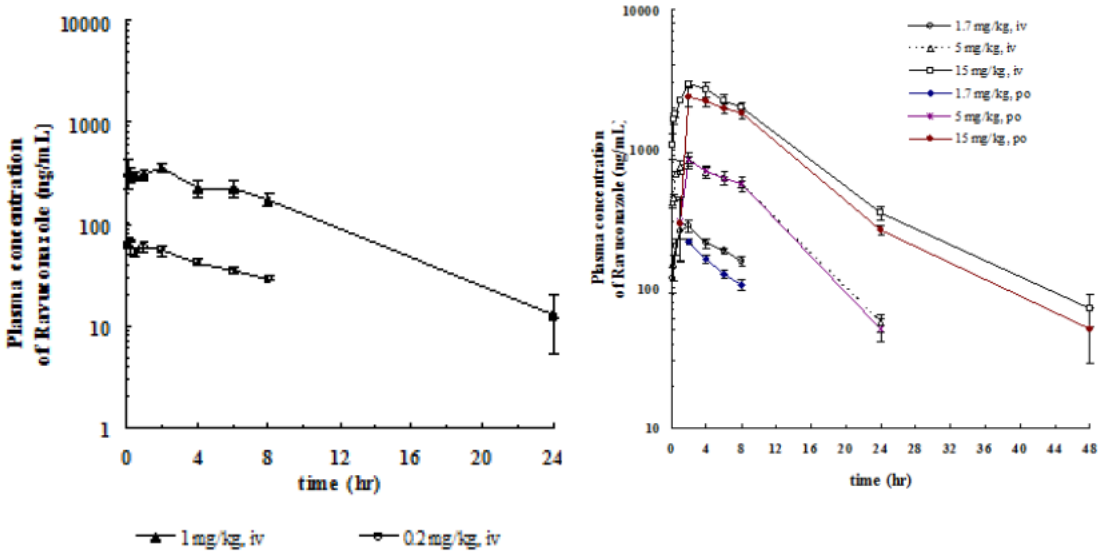
2.6.4.3.1.2.1 BFE1224／ラブコナゾール：サルにおけるラブコナゾールの単回静脈内投与あるいは BFE1224 の単回経口又は静脈内投与したときのホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度

（概要表 2.6.5.3.2、添付資料番号 4.2.2.2.3）

絶食下、雄カニクイザルにラブコナゾールを 0.2 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与、あるいは BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で経口又は静脈内投与した。

ラブコナゾールを 0.2 及び 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移を図 2.6.4-5（左図）に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-7 に示す。

ラブコナゾール 0.2 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、ラブコナゾールの平均血漿中濃度はそれぞれ投与後 0.25 及び 2 時間で最大に達し、それぞれ 7.61 及び 7.77 時間の $t_{1/2}$ で消失した。CL はそれぞれ 303.0 及び 265.8 mL/h/kg、V_{ss} はそれぞれ 3173.3 及び 2856.5 mL/kg であったことから、サルにおけるラブコナゾールの CL は小さく、V_{ss} は大きかった。ラブコナゾール 0.2 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、ラブコナゾールの AUC は、用量にほぼ比例して増加した。



各ポイントは 4 匹のサルの平均 ± SEM を示す。

図 2.6.4-5　サルにおけるラブコナゾールの単回静脈内投与（左図）あるいは BFE1224 の単回静脈内又は経口投与（右図）したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移
（4.2.2.2.3　Figure 1 及び 4 の引用）

表 2.6.4-7　ラブコナゾールをサルに単回静脈内投与したときのラブコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）	
	0.2	1
$t_{1/2}$（h）	7.61 ± 1.76	7.77 ± 1.02
AUC（ng･h/mL）	676.5 ± 67.5	4041.5 ± 635.9
CL（mL/h/kg）	303.0 ± 27.8	265.8 ± 41.2
V_{ss}（mL/kg）	3173.3 ± 388.0	2856.5 ± 380.2
MRT（h）	11.06 ± 2.48	11.16 ± 1.61

平均値 ± SEM（n=4）
$t_{1/2}$：消失半減期、　AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、　CL：全身血漿クリアランス、
V_{ss}：定常状態における分布容積、　MRT：平均滞留時間

サルに BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのホスラブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.6.4-8 に示す。また同様に BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で単回静脈内又は単回経口投与したときのラブコナゾールの血漿中濃度推移を図 2.6.4-5（右図）に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-9 に示す。

BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、投与後 5 分（最初のサンプリング時点）の血漿中ホスラブコナゾール濃度は、それぞれ 1284.7、6668.4、及び 22742.5 ng/mL であった。ホスラブコナゾールは速やかに消失し、平均 $t_{1/2}$ は 0.16～0.23 時間であった。ホスラブコナゾールの CL は 1820.6～3318.9 mL/h/kg、V_{ss} は 139.7～781.1 mL/kg であったことから、サルにおけるホスラブコナゾールの CL は大きく V_{ss} は小さかった。

表 2.6.4-8 BFE1224 をサルに単回静脈内投与したときのホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）		
	1.7	5	15
$t_{1/2}$（h）	0.21 ± 0.13	0.16 ± 0.04	0.23 ± 0.03
AUC（ng·h/mL）	380.6 ± 35.9	1828.2 ± 299.7	6578.9 ± 1175.5
CL（mL/h/kg）	3318.9 ± 304.0	2163.5 ± 376.6	1820.6 ± 319.5
V_{ss}（mL/kg）	781.1 ± 533.4	139.7 ± 34.5	244.1 ± 146.9
MRT（h）	0.23 ± 0.16	0.06 ± 0.01	0.12 ± 0.06

平均値 ± SEM（n=4）
$t_{1/2}$：消失半減期、 AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 CL：全身血漿クリアランス、
V_{ss}：定常状態における分布容積、 MRT：平均滞留時間

BFE1224 の静脈内投与後にはラブコナゾールが速やかに生成され、ラブコナゾールの血漿中濃度は、投与後 0.5～4 時間で最大値に達し、5.12～9.61 時間の $t_{1/2}$ で消失した。BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で投与したとき、ラブコナゾールの AUC はそれぞれ 3689.2、9265.4、及び 39383.6 ng･h/mL であり、C_{max} はそれぞれ 282.6、850.3、及び 3019.7 ng/mL であった。以上のように、BFE1224 を静脈内投与した後の血漿中ラブコナゾールの AUC 及び C_{max} は、15 mg/kg の用量まで用量にほぼ比例して増加した（表 2.6.4-9）。

表 2.6.4-9 BFE1224 をサルに単回静脈内又は経口投与したときのラブコナゾールの薬物動態パラメータ

静脈内投与			
薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）		
	1.7	5	15
t_{max}（h）	1.75 (1-2)	1.38 (0.5-2)	2.50 (2-4)
C_{max}（ng/mL）	282.6 ± 25.0	850.3 ± 57.8	3019.7 ± 145.4
$t_{1/2}$（h）	8.62 ± 1.49	5.12 ± 0.20	9.61 ± 1.92
AUC（ng･h/mL）	3689.2 ± 380.5	9265.4 ± 945.5	39383.6 ± 1968.2
MRT（h）	12.97 ± 2.21	8.59 ± 0.30	12.62 ± 1.41
経口投与			
薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）		
	1.7	5	15
t_{max}（h）	2.00 (2)	2.50 (2-4)	2.50 (2-4)
C_{max}（ng/mL）	216.3 ± 11.7	895.9 ± 53.1	2485.1 ± 261.9
$t_{1/2}$（h）	6.11 ± 0.92	4.87 ± 0.43	9.31 ± 2.35
AUC（ng･h/mL）	1996.1 ± 231.3	8377.4 ± 301.2	30567.8 ± 2011.2
MRT（h）	10.45 ± 1.38	9.06 ± 0.37	12.96 ± 1.44
F_{oral}（%）	55.6 ± 7.7	93.0 ± 8.8	78.7 ± 8.0

平均値 ± SEM（n=4）
t_{max}：最高血漿中濃度到達時間の平均値（範囲） C_{max}：最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$：消失半減期、
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 MRT：平均滞留時間 F_{oral}：経口バイオアベイラビリティ

BFE1224 の経口投与後、ホスラブコナゾールの血漿中濃度は全ての用量及び採血時点で定量下

限（25 ng/mL）未満であった。

BFE1224 を 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で経口投与したとき、BFE1224 から生成されたラブコナゾールの血漿中濃度は投与後 2～4 時間で最大値に達し、4.87～9.31 時間の $t_{1/2}$ で消失した。このときのラブコナゾールの AUC はそれぞれ 1996.1、8377.4、及び 30567.8 ng･h/mL であり、C_{max} はそれぞれ 216.3、895.9、及び 2485.1 ng/mL であった。以上のように、BFE1224 を経口投与した後の血漿中ラブコナゾールの AUC 及び C_{max} は、15 mg/kg まで用量にほぼ比例して増加した。1.7、5、及び 15 mg/kg の用量で投与したときのラブコナゾールの F_{oral} は、それぞれ 55.6%、93.0%、及び 78.7%であった。

サルにラブコナゾールを 1 mg/kg の用量で静脈内投与したときと、BFE1224 を 1.7 mg/kg（ラブコナゾール 1 mg/kg に相当）の用量で静脈内投与したときのラブコナゾールの AUC を比較した結果、BFE1224 の大部分がラブコナゾールに変換されることが示唆された。

また、BFE1224 を経口投与したときと静脈内投与したときのラブコナゾールの AUC 比が 55.6%～93.0%であることから、サルにおける BFE1224 の経口吸収性は良好であることが示された。

2.6.4.3.1.2.2 BFE1224：^{14}C-BFE1224 をサルに単回投与したときの血漿中放射能濃度

（概要表 2.6.5.3.2、添付資料番号 4.2.2.2.4）

絶食下、雄カニクイザルに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与し、放射能の血漿中濃度推移を検討した。

^{14}C-BFE1224 を単回経口投与したとき、血漿中の放射能の t_{max} 及び C_{max} は、それぞれ 2.7 時間及び 6447 ng eq./mL であった。血漿中放射能濃度推移は t_{max} 後、二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ はそれぞれ 20 及び 120 時間であった。^{14}C-BFE1224 を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度推移は二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ はそれぞれ 20 及び 130 時間であった。

2.6.4.3.2 反復投与（トキシコキネティクス：TK）

ラット 4～26 週間反復経口投与毒性試験及びサル 4～39 週間反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクス試験の結果より、血漿中ホスラブコナゾール及びラブコナゾール濃度を測定し曝露量を検討した。

2.6.4.3.2.1 ラット

2.6.4.3.2.1.1 BFE1224：4 週間反復経口投与毒性試験（TK）

（概要表 2.6.7.7.1、添付資料番号 4.2.2.2.5）

雌雄 SD ラットに、BFE1224 を 20、60、及び 200 mg/kg/日の用量（ホスラブコナゾール換算）で 1 日 1 回 4 週間経口投与し、投与 1 及び 24 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの曝露量を検討した。

ホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換され、投与 1 日の 200 mg/kg/日投与群の雌及び 60 mg/kg/日投与群の雌 1 例を除き、定量下限（50 ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度は投与後 1～8 時間に C_{max} に到達した。ラブコナゾールの 0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の平均値は、投与 1 及び 24 日共に、用量に従って増加した。反

復投与により、ラブコナゾールの AUC_{0-24} は 30%～60%減少した。20 及び 60 mg/kg 日投与群の雌の AUC_{0-24} は、雄の 1.6～3.6 倍であったが、200 mg/kg/日では AUC_{0-24} に性差はなかった。

2.6.4.3.2.1.2 BFE1224：13 週間反復経口投与毒性及び 5 週間の回復性試験（TK）

（概要表 2.6.7.7.2、添付資料番号 4.2.2.2.6）

雌雄 SD ラットに、BFE1224 を 10、30、100、及び 300 mg/kg/日の用量（ホスラブコナゾール換算）で 1 日 1 回 13 週間経口投与し、投与 1、23、及び 87 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの曝露量を検討した。

ラット血漿中のホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換された。雌雄共に試験した全投与群でラブコナゾールは投与後 1 時間から検出され、投与後 1～8 時間で C_{max} に到達し、ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は用量に従って増加した。雌の全身曝露量は雄より高かった。13 週間の反復投与により、雌雄共に 30 及び 100 mg/kg/日投与群のラブコナゾールの全身曝露量は減少したが、10 mg/kg/日投与群では明らかな変化は認められなかった。

2.6.4.3.2.1.3 BFE1224：26 週間反復経口投与毒性試験（TK）

（概要表 2.6.7.7.3、添付資料番号 4.2.2.2.7）

雌雄 SD ラットに BFE1224 を 10、30、及び 60 mg/kg/日の用量（ホスラブコナゾール換算）で 1 日 1 回 26 週間経口投与し、投与 1、91、及び 182 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの曝露量を検討した。

全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であり、血漿中ラブコナゾールは投与後 1～3 時間で C_{max} に到達した。C_{max} と AUC_{0-24} は雌雄共、いずれの投与日においても用量依存的に増加し、全身暴露量は雄と比較して雌で高かった。雌雄共、投与 13 週では 30 mg/kg/日以上の投与群で全身暴露量が減少した。投与 26 週の雌の C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加傾向を示した。10 mg/kg/日投与群では反復投与による明らかな違いはみられなかった。

2.6.4.3.2.2 サル

2.6.4.3.2.2.1 BFE1224：4 週間反復経口投与毒性試験（TK）

（概要表 2.6.7.7.4、添付資料番号 4.2.2.2.8）

雌雄カニクイザルに BFE1224 を 1、5、及び 30 mg/kg/日の用量（ホスラブコナゾール換算）で 1 日 1 回 4 週間経口投与し、投与 1 及び 28 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの曝露量を検討した。

全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌雄共いずれの投与日においても用量依存的に増加した。30 mg/kg/日投与群で、4 週間の反復投与により C_{max} 及び AUC_{0-24} が増加した。全身曝露量に性差は認められなかった。

2.6.4.3.2.2.2 BFE1224：13 週間反復経口投与毒性及び 6 週間の回復性試験（TK）

（概要表 2.6.7.7.5、添付資料番号 4.2.2.2.9）

雌雄カニクイザルに BFE1224 を 1、5、及び 30 mg/kg/日の用量（ホスラブコナゾール換算）で 1 日 1 回 13 週間経口投与した。投与 1、28、及び 91 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの曝露量を検討した。

試験期間を通じて、ホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換され、全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であった。ラブコナゾールの血漿中濃度は、雌雄共に投与後 1～4 時間に C_{max} に到達した。

ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄共に 1～30 mg/kg/日の範囲で用量依存的に増加し、明らかな性差は認められなかった。4 週間の反復投与により、雌雄共に 1～30 mg/kg/日の範囲でラブコナゾールの全身曝露量が増加したが、13 週間の反復投与により明らかな増加は認められなかった。

2.6.4.3.2.2.3 BFE1224：39 週間反復経口投与毒性試験（TK）

（概要表 2.6.7.7.6、添付資料番号 4.2.2.2.10）

雌雄カニクイザルに BFE1224 を 1、5、及び 30 mg/kg/日の用量（ホスラブコナゾール換算）で 1 日 1 回 39 週間経口投与した。投与 1、91、及び 273 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの曝露量を検討した。

試験期間を通じて、全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であった。

血漿中ラブコナゾール濃度は投与後 1～6 時間で C_{max} に到達した。ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれの投与日においても雌雄共に用量依存的に増加した。

39 週間の反復投与により、雄の 30 mg/kg/日投与群で C_{max} 及び AUC_{0-24} が増加する傾向がみられたが、1 及び 5 mg/kg/日投与群では、反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24} に明らかな変化は認められなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織内放射能分布

2.6.4.4.1.1 BFE1224：^{14}C-BFE1224 をラットに単回投与したときの組織内放射能分布

（概要表 2.6.5.5.1、添付資料番号 4.2.2.3.1）

雌雄 SD ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、0.25、6、24、168、及び 336 時間に放射能の組織内分布を検討した。同様に、雄ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 1、6、24、168、及び 336 時間に放射能の組織内分布を検討した。

雄ラットでは静脈内投与後、0.25 時間の放射能濃度は肝臓で最も高く（血漿の 29.38 倍）、以下、小腸、副腎、褐色脂肪の順で高かった。ほとんどの組織では放射能濃度が血漿より高かった。血漿より放射能濃度が低かった組織は、精巣、精嚢、血液、大腿骨、眼球、及び赤血球であった。投与後 6 時間では、放射能濃度は脂肪で最も高く、以下、盲腸、副腎、肝臓、褐色脂肪の順で高かった。投与後 6 時間の脂肪、盲腸、及び大腸における放射能濃度は、投与後 0.25 時間の値より

高かった。投与後 24 時間では、放射能濃度は副腎で最も高く、血漿の 15.22 倍であった。肝臓及び脂肪の放射能濃度は、血漿のそれぞれ 13.51 倍及び 10.47 倍であった。投与後 168 時間では、肝臓の放射能濃度が最も高く、次に副腎の濃度が高かった。血漿中の放射能濃度は検出限界未満であった。投与後 336 時間では、検討した組織のほぼ半数で放射能濃度が検出限界を下回っていたが、脂肪、肝臓、副腎、及び赤血球における放射能濃度は他の組織と比較して高かった。赤血球の放射能濃度はその最大値の 2%に低下し、他の組織の放射能濃度はそれぞれの最大値の 1%以下に低下していたが、投与後 336 時間の脂肪、褐色脂肪、大動脈、腸間膜リンパ節、及び副睾丸の放射能濃度は、投与後 168 時間の濃度の 92%を上回った。

雄ラットにおける経口投与後の組織内分布プロファイルは、経口投与後 1 時間の放射能濃度が胃で最も高かったことを除き、静脈内投与後と類似していた。経口投与の雄ラットで測定した鉤爪の放射能濃度は投与後 6 時間に最大値に達した。投与後 336 時間では、試験した全組織の中で鉤爪の放射能濃度が最も高かった。

雌ラットにおける静脈内投与後 0.25 時間の組織内分布は、雄ラットと極めて類似していた。投与後 6 時間以降も雌ラットにおける放射能の組織内分布パターンは雄ラットと類似していたが、雌ラットの投与後 6 時間の盲腸及び大腸を除く全組織の放射能濃度は、雄ラットより高かった。雌ラットでは投与後 336 時間でも多くの組織で放射能が依然として検出可能な水準にあり、副腎で最も高い濃度であった。投与後 6 時間の乳腺、卵巣、及び子宮の放射能濃度は投与後 0.25 時間より高く、投与後 6、24、及び 168 時間の乳腺及び卵巣の放射能濃度は、血漿中濃度のそれぞれ 10 及び 5 倍以上であった。

2.6.4.4.1.2 BFE1224：^{14}C-BFE1224 をサルに単回投与したときの放射能組織内分布

（概要表 2.6.5.5.2、添付資料番号 4.2.2.3.2）

雄カニクイザルに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与し、投与後 336 時間に放射能の組織内分布を検討した。経口又は静脈内投与後、血液及び赤血球中の放射能濃度は血漿中濃度と平行して低下し、赤血球の放射能濃度は経口投与では投与後 216 時間に、また静脈内投与では投与後 192 時間には検出されなくなった。そのため、サルでは、それ以降の血液中放射能は、血漿中の放射能によるものだと考えられた。

静脈内投与後 336 時間の放射能濃度は副腎が最も高く、血漿の 23.35 倍であった。続いて高かった肝臓は血漿の 16.70 倍であった。腎臓、眼球、皮膚、及び脾臓の放射能濃度は血漿の 1.55～3.05 倍であり、脂肪、肺、血液、及び心臓の放射能濃度は血漿と同等であった。骨髄、精巣、及び大脳は血漿の 0.50～0.65 倍であった。骨格筋は検出限界未満であった。

経口投与後 336 時間の組織内分布プロファイルは静脈内投与後と類似しており、放射能濃度は副腎が最も高く、血漿の 22.92 倍であり、続いて肝臓が高く血漿の 16.92 倍であった。

経口又は静脈内投与後 336 時間では、放射能分布率は最も高い肝臓で投与量の 0.06%（経口投与）及び 0.05%（静脈内投与）であり、^{14}C-BFE1224 に由来する放射能が体内にほとんど残留していなかったことが示された。

2.6.4.4.1.3 BFE1224：^{14}C-BFE1224 を有色ラットに単回経口投与したときの放射能組織内分布

（概要表 2.6.5.5.3、添付資料番号 4.2.2.3.3）

雄の有色ラットに ^{14}C-BFE1224 を単回経口投与し、放射能の吸収及び分布を検討した。投与後 1 日の眼球、皮膚、大動脈、脂肪、及び血液中の放射能濃度は、それぞれホスラブコナゾールとして 214、184、141、844、及び 156 ng eq./g 又は mL であった（表 2.6.4-10）。投与後 112 日の眼球中放射能濃度は 7 ng eq./g であり、投与後 1 日の濃度の約 3%であり、眼球における放射能の $t_{1/2}$ は 81 日と推定された。これらからラブコナゾール又はその代謝物は眼組織でおそらくメラニンと結合することが示唆された。放射能濃度は、皮膚では投与後 14 日、大動脈及び脂肪では投与後 28 日時点で検出限界未満となった。この結果から、^{14}C-BFE1224 は眼球と比較すると皮膚、大動脈、及び脂肪の半減期は短く、ラブコナゾール又はその代謝物はこれらの組織に持続的に残留しないことが示唆された。

表 2.6.4-10 ^{14}C-BFE1224 を有色ラットに 15 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織内放射能濃度

	濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）					
投与後時間（日）	1	7	14	28	56	112
血液	156 ± 13	25 ± 1	17 ± 0	12 ± 6	BLQ	NT
眼球	214 ± 11	38 ± 1	28 ± 2	14 ± 1	10 ± 0	7 ± 1
皮膚	184 ± 15	30 ± 5	BLQ	NT	NT	NT
大動脈	141 ± 35	14 ± 7	11 ± 6	BLQ	NT	NT
脂肪	844 ± 130	36 ± 16	14 ± 1	BLQ	NT	NT

平均値 ± SEM（n=3）
BLQ：検出限界未満（<30 dpm/サンプル）、 NT：試験せず

2.6.4.4.2 血漿タンパク結合

2.6.4.4.2.1 ラブコナゾール：^{14}C-ラブコナゾールのマウス、ラット、サル、及びヒトの in vitro 血漿タンパク結合率

（概要表 2.6.5.6、添付資料番号 4.2.2.3.4）

^{14}C-ラブコナゾールのマウス、ラット、サル、及びヒトの血漿タンパクとの in vitro 結合率を平衡透析法により評価した。結果を表 2.6.4-11 に示す。

ラブコナゾールの 3～30 μg/mL の濃度範囲で、血漿タンパク結合率は、ヒトでは 98.5%～99.0%であり、マウスでは 95.0%～95.4%、ラットでは 94.5%～95.0%、及びサルでは 98.3%～98.8%であった。

表 2.6.4-11 ^{14}C-ラブコナゾールの血漿タンパク結合率(%)

^{14}C-ラブコナゾール濃度 (μg/mL)	血漿タンパク結合率(%)			
	マウス	ラット	サル	ヒト
3	95.2 ± 0.8	95.0 ± 0.1	98.3 ± 0.4	99.0 ± 0.1
10	95.4 ± 0.3	94.9 ± 0.1	98.7 ± 0.4	98.9 ± 0.2
30	95.0 ± 0.2	94.5 ± 0.2	98.8 ± 0.0	98.5 ± 0.4

平均値 ± SEM（n=3）

2.6.4.4.3 血球移行性

2.6.4.4.3.1 ラブコナゾール：in vitro における ^{14}C-ラブコナゾールの血球移行性

（概要表 2.6.5.8.1、添付資料番号 4.2.2.3.5）

^{14}C-ラブコナゾールを用いて、37℃で 30 分間インキュベーション後の in vitro 血球移行性を検討したところ、血液／血漿中濃度比（R_B）は、ラブコナゾール濃度に依存せず、マウスで 0.616～0.627、ラットで 0.755～0.764、サルで 0.625～0.643、及びヒトで 0.529～0.532 と種毎にほぼ一定の値であった。（表 2.6.4-12）

表 2.6.4-12 ^{14}C-ラブコナゾールの血球移行性

（4.2.2.3.5 Table 1 の引用）

^{14}C-ラブコナゾール濃度（μg/mL）	血液/血漿中濃度比（R_B）			
	マウス	ラット	サル	ヒト
3	0.616 ± 0.008	0.757 ± 0.004	0.643 ± 0.027	0.531 ± 0.012
10	0.620 ± 0.007	0.755 ± 0.002	0.637 ± 0.023	0.529 ± 0.008
30	0.627 ± 0.007	0.764 ± 0.005	0.625 ± 0.021	0.532 ± 0.007

平均値 ± SEM（n=3）

2.6.4.4.4 胎盤通過性

2.6.4.4.4.1 BFE1224：^{14}C-BFE1224 のラット単回経口投与における胎盤通過性

（概要表 2.6.5.7.1、添付資料番号 4.2.2.3.6）

非絶食下、妊娠 13 及び 18 日目の SD ラットに、^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 24 時間までの放射能の胎盤通過性を検討した。

妊娠 13 及び 18 日目のラット胎児における、投与後 24 時間までの放射能濃度はそれぞれ母動物の血漿中濃度の 0.74～1.32 倍及び 1.12～1.34 倍であり、ラット胎児における放射能分布率は、投与量に対して 0.03%～0.04%及び 0.07%～0.13%であった。

妊娠 18 日目のラット胎児に認められた主要放射能が母体の血漿と同様にラブコナゾールだったことから、ラブコナゾールの胎盤通過が認められた。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 in vitro 代謝

2.6.4.5.1.1 ホスラブコナゾール（[redacted]）：精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼを用いた代謝

（概要表 2.6.5.9.1、添付資料番号 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2）

精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼ（ALP）を用いて、ホスラブコナゾールの代謝安定性を評価することを目的に実施した。ホスラブコナゾール 20 μg/mL を精製ヒト胎盤 ALP 溶液（活性として 50、500、及び 2000 U/L）中で 3 時間インキュベーションし、ホスラブコナゾールの消失を、HPLC-UV を用いて測定した。

ホスラブコナゾールは、精製ヒト胎盤 ALP 中でラブコナゾールに速やかに代謝された。ホスラ

ブコナゾールの消失半減期は、ALP の活性として 2000 U/L では 2.5 分よりも短く、500 U/L では 2.5 分、50 U/L では 26 分であった。

一方、ホスラブコナゾールは、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）の存在下では、ラット、イヌ、サル、及びヒトの血漿中で安定であった。

2.6.4.5.1.2 ラブコナゾール：リコンビナントヒト CYP を用いた代謝

（概要表 2.6.5.9.2、添付資料番号 4.2.2.4.3）

ヒト CYP アイソザイムのラブコナゾール代謝能を測定することを目的に試験を実施した。ラブコナゾール 10 µmol/L をリコンビナントヒト CYP と共に、37℃で 1 及び 3 時間インキュベートした。インキュベーション終了後、サンプルをドライアイス／エタノール浴中で凍結し、HPLC-UV 法によるラブコナゾールの濃度測定まで、-80℃で保存した。ミクロソーム中での代謝活性は、個々のアイソザイムの陽性対照と比較検討した。その結果、ラブコナゾールは、ヒト CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4 により in vitro では代謝されなかった。

2.6.4.5.1.3 ラブコナゾール：ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いた比較代謝

（概要表 2.6.5.9.3、添付資料番号 4.2.2.4.4）

^{14}C-ラブコナゾールを 1、3、及び 10 µmol/L の濃度でラット、サル、及びヒトの各凍結肝細胞と共に 37ºC で所定時間インキュベーションし、ラブコナゾールの代謝を明らかにする試験を実施した。インキュベーション後、HPLC-RAD 及び LC/MS/MS を用いて ^{14}C-ラブコナゾールの代謝物をプロファイリングした。

ラット、サル、及びヒトの各凍結肝細胞を用いたラブコナゾールの代謝は類似しており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒト凍結肝細胞では、ラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体（図 2.6.4-6 中 RM16）、ラブコナゾールのグルクロン酸抱合体（図 2.6.4-6 中 MM7 又は m05）、及び未同定代謝物が検出された。ラット凍結肝細胞では、ラブコナゾールの還元体のグルタチオン抱合体（図 2.6.4-6 中 RM14）が検出された。サル凍結肝細胞では 4-シアノフェニルグリオキシル酸（図 2.6.4-6 中 m15）、ラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体（図 2.6.4-6 中 RM16）、ラブコナゾールのグルクロン酸抱合体（図 2.6.4-6 中 MM7 又は m05）、及び未同定代謝物が検出された。

2.6.4.5.2 in vivo 代謝

2.6.4.5.2.1 BFE1224／ホスラブコナゾール（[redacted]）：ラットにおける ^{14}C-BFE1224 又は ^{14}C-ホスラブコナゾールの単回投与後の代謝

（概要表 2.6.5.10.1、2.6.5.10.2、添付資料番号 4.2.2.4.5、4.2.2.4.6）

雄 SD ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で経口又は静脈内投与し、BFE1224 の代謝プロファイルを検討した。経口投与後、BFE1224 は血漿、組織、排泄物中に認められず、主要放射能ピークは投与後 6 時間まで血漿及び組織に存在した BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールによるものであったことから、BFE1224 は吸収前及び／又は吸収中にラブコナゾールに変換されることが示された。静脈内投与後、BFE1224 は投与後 15 分に採取した血漿及び組織並びに 0～2 時

間の胆汁に検出されたが、BFE1224 は尿中には検出されなかった。ラットに静脈内投与したとき、BFE1224 の胆汁クリアランスは全身クリアランスの約 40%を占めた。

BFE1224 の代謝物プロファイルは、経口及び静脈内投与後で類似しており、血漿及び組織中の主要な放射能はラブコナゾールによるものであった。ラブコナゾールの代謝反応様式は、グルタチオン抱合、チアゾールーベンゼン部分の水酸化及びそれに続く *O*-グルクロン酸抱合、トリアゾール部分の酸化的開裂及び *N*-脱アルキル化とそれに続く酸化、並びにチアゾールーベンゼン部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝であった。

また、^{14}C-ホスラブコナゾールを雄 SD ラットに 80 mg/kg の用量で経口又は静脈内投与し、血漿及び排泄物中の代謝物を明らかにする試験を実施した。ラブコナゾールの代謝反応様式は、グルタチオン抱合、チアゾールーベンゼン部分の水酸化及びそれに続く *O*-グルクロン酸抱合、トリアゾール部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝、グルクロン酸抱合、並びにチアゾールーベンゼン部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝であった。

以上の結果より、ラットにおけるラブコナゾールの推定代謝経路は、グルタチオン抱合、グルクロン酸抱合、チアゾールーベンゼン部分の水酸化及びそれに続く *O*-グルクロン酸抱合、トリアゾール部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝、並びにチアゾールーベンゼン部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝であった（図 2.6.4-6）。

2.6.4.5.2.2 BFE1224：サルにおける ^{14}C-BFE1224 又は BFE1224 の単回投与後の代謝

（概要表 2.6.5.10.3、2.6.5.10.4、添付資料番号 4.2.2.4.7、4.2.2.4.8）

^{14}C-BFE1224 を雄カニクイザルに 15 mg/kg の用量で経口又は静脈内投与し、BFE1224 の代謝プロファイルを検討した。経口投与後、BFE1224 は血漿及び排泄物中に認められず、投与後 24 時間までの血漿中主要放射能ピークは、BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールであったことから、BFE1224 は吸収前及び／又は吸収中にラブコナゾールに変換されることが示された。静脈内投与後では、BFE1224 は投与後 1 時間までは血漿中で検出されたが、尿中では検出されなかった。BFE1224 の代謝物プロファイルは、経口及び静脈内投与後で類似しており、血漿中の大部分の放射能はラブコナゾールによるものであった。

また、^{14}C-BFE1224 を経口投与後の主要代謝物と BFE1224 を雄のカニクイザルに 300 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿中主要代謝物が同じであることを同一の分析システム（HPLC-RAD / UV）を用いて確認し、更に LC/MS 及び NMR を用いて構造解析を行った結果、1-4-（シアノフェニル）エタノールのグルクロン酸抱合体（図 2.6.4-6 中 M4）であることが判明した。

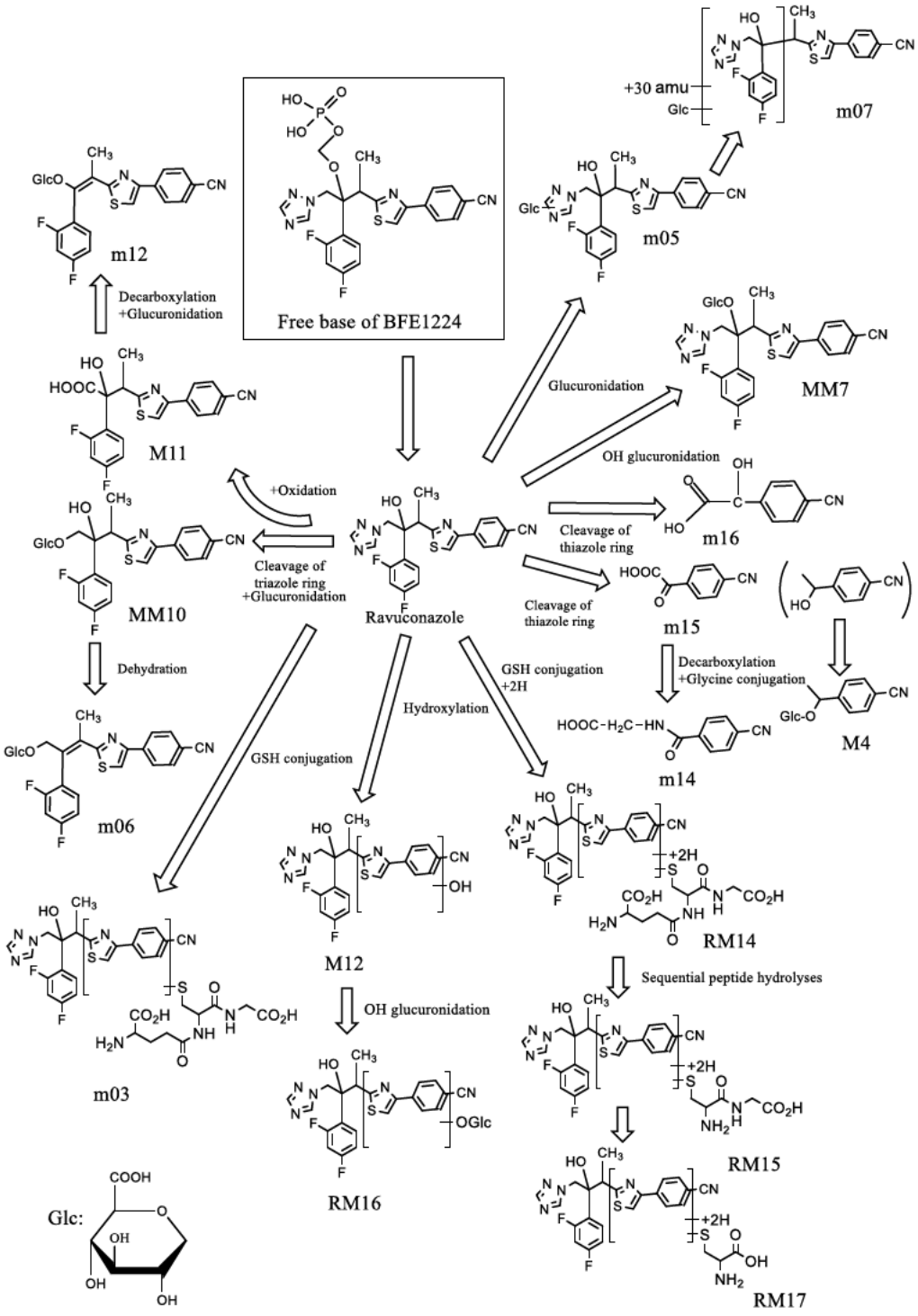
以上の結果より、サルにおけるラブコナゾールの推定代謝経路は、トリアゾール部分の酸化的開裂及びそれに続くさらなる酸化及び／又はそのグルクロン酸抱合、*O*-グルクロン酸抱合、チアゾールーベンゼン部分の水酸化、並びにチアゾールーベンゼン部分の酸化的開裂及びそれに続く代謝であった（図 2.6.4-6）。

2.6.4.5.3　推定代謝経路

2.6.4.5.3.1　BFE1224 の推定代謝経路

（概要表 2.6.5.11、添付資料番号 4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8）

ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞に ^{14}C-ラブコナゾールを添加しインキュベーション後に得られた試料、並びにラット及びサルに ^{14}C-BFE1224、^{14}C-ホスラブコナゾール又は BFE1224 を経口又は静脈内投与して得られた生体試料から、HPLC-RAD / UV、LC/MS、LC/MS/MS、及び NMR を用いて代謝物の構造を推定した。推定される代謝経路を図 2.6.4-6 に示す。



RM：ラット試料において認められた代謝物、 MM：サル試料において認められた代謝物
CTD 2.6.5.10.1 における M03、M05、M06、M07、M12、M14、M15、及び M16 は、それぞれ m03、m05、m06、m07、m12、m14、m15、及び m16 で示した。CTD 2.6.5.10.1 における M13、M02a、M02b、M04、及び M08 はそれぞれ、CTD 2.6.5.10.2 及び 2.6.5.10.3 並びに図中における M11、RM14、RM15、RM16、及び MM10 と同一である。CTD 2.6.5.10.2 及び 2.6.5.10.3 における M12 と MM13 は水酸化の位置が異なる代謝物であり、図中では M12 として記した。

図 2.6.4-6 BFE1224 の推定代謝経路
（4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、及び 4.2.2.4.8 より作図）

2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

2.6.4.5.4.1 ラブコナゾール：ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素に対する阻害

（概要表 2.6.5.12.1、2.6.5.12.2、添付資料番号 4.2.2.4.9）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種特異的代謝活性に対するラブコナゾールの阻害作用を評価した。

ラブコナゾールは CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）、及び 3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、IC_{50} は、それぞれ 2.69、1.51、7.49、2.28、及び 1.07 μmol/L であった。また、CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった（IC_{50} >10 μmol/L）（表 2.6.4-13）。

ラブコナゾール（10 μmol/L）は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A に対して、時間依存的な阻害を示さなかった。

表 2.6.4-13 ラブコナゾールの CYP 代謝酵素に対する阻害

CYP 分子種	基質	IC_{50}（μmol/L）
1A2	フェナセチン	>10
2B6	ブプロピオン	>10
2C8	アモジアキン	2.69
2C9	ジクロフェナク	1.51
2C19	S-(+)-メフェニトイン	7.49
2D6	(±)-ブフラロール	>10
3A	テストステロン	2.28
3A	ミダゾラム	1.07

2.6.4.5.4.2 ラブコナゾール：ヒト凍結肝細胞を用いた CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導能

（概要表 2.6.5.12.3、添付資料番号 4.2.2.4.10）

3 人のドナーから得られたヒト凍結肝細胞を用いて、ラブコナゾールの 0.5、2、10、50、及び 100 μmol/L の濃度での CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導率（mRNA 増加率）を評価した。10 μmol/L 以上のラブコナゾール濃度では、処理後、細胞生存率が著しく低下したことから、mRNA 増加率の算出に影響を与えると考えられたため、0.5 及び 2 μmol/L の結果について検討した。

陽性対照においては、いずれの CYP に対しても有意な誘導（mRNA 増加）が認められた（表 2.6.4-14）。

ラブコナゾール 0.5 μmol/L の濃度のとき、mRNA レベルのコントロールに対する平均誘導率（mRNA 増加率）は、CYP1A2、2B6、及び 3A4 でそれぞれ 1.49、1.37、及び 1.47 倍であり、陽性対照群に対するラブコナゾールの mRNA の発現量の割合（% positive control）は平均値でそれぞれ 1.13%、5.16%、及び 6.76%であった。一方、ラブコナゾール濃度が 2 μmol/L のときの平均誘導率（mRNA 増加率）は、CYP1A2、2B6、及び 3A4 でそれぞれ 3.49、2.71、及び 3.13 倍であり、% positive control は平均値で 5.75%、24.0%、及び 30.4%であった（表 2.6.4-14）（表 2.6.4-15）（図 2.6.4-7）。

以上の結果から、ラブコナゾールは CYP1A2、2B6、及び 3A4 を誘導する可能性が示されたが、その程度は陽性対照と比べて軽度であった。

表 2.6.4-14 ラブコナゾールの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する mRNA レベルの誘導率

(4.2.2.4.9 Table 2 の引用)

被験物質	濃度（μmol/L）	mRNA レベルでの誘導比		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
DMSO（0.1 vol%）（control）	0	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
ラブコナゾール	0.5	1.49 ± 0.07	1.37 ± 0.34	1.47 ± 0.37
	2	3.49 ± 0.52	2.71 ± 1.32	3.13 ± 1.86
オメプラゾール（positive control）	50	47.3 ± 12.2	－	－
フェノバルビタール（positive control）	1000	－	7.72 ± 1.52	－
リファンピシン（positive control）	10	－	－	8.73 ± 1.34

平均値 ± SD（n=3）
－：該当なし、 DMSO：ジメチルスルホキシド

表 2.6.4-15 陽性対照の mRNA 発現量に対する、ラブコナゾールの mRNA 発現量の割合

(% positive control)

(4.2.2.4.9 Table 4 の引用)

被験物質	濃度（μmol/L）	% positive control（%）		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
DMSO（0.1 vol%）（control）	0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
ラブコナゾール	0.5	1.13 ± 0.42	5.16 ± 3.69	6.76 ± 5.49
	2	5.75 ± 2.13	24.0 ± 13.9	30.4 ± 30.2

平均値 ± SD（n=3）
DMSO：ジメチルスルホキシド

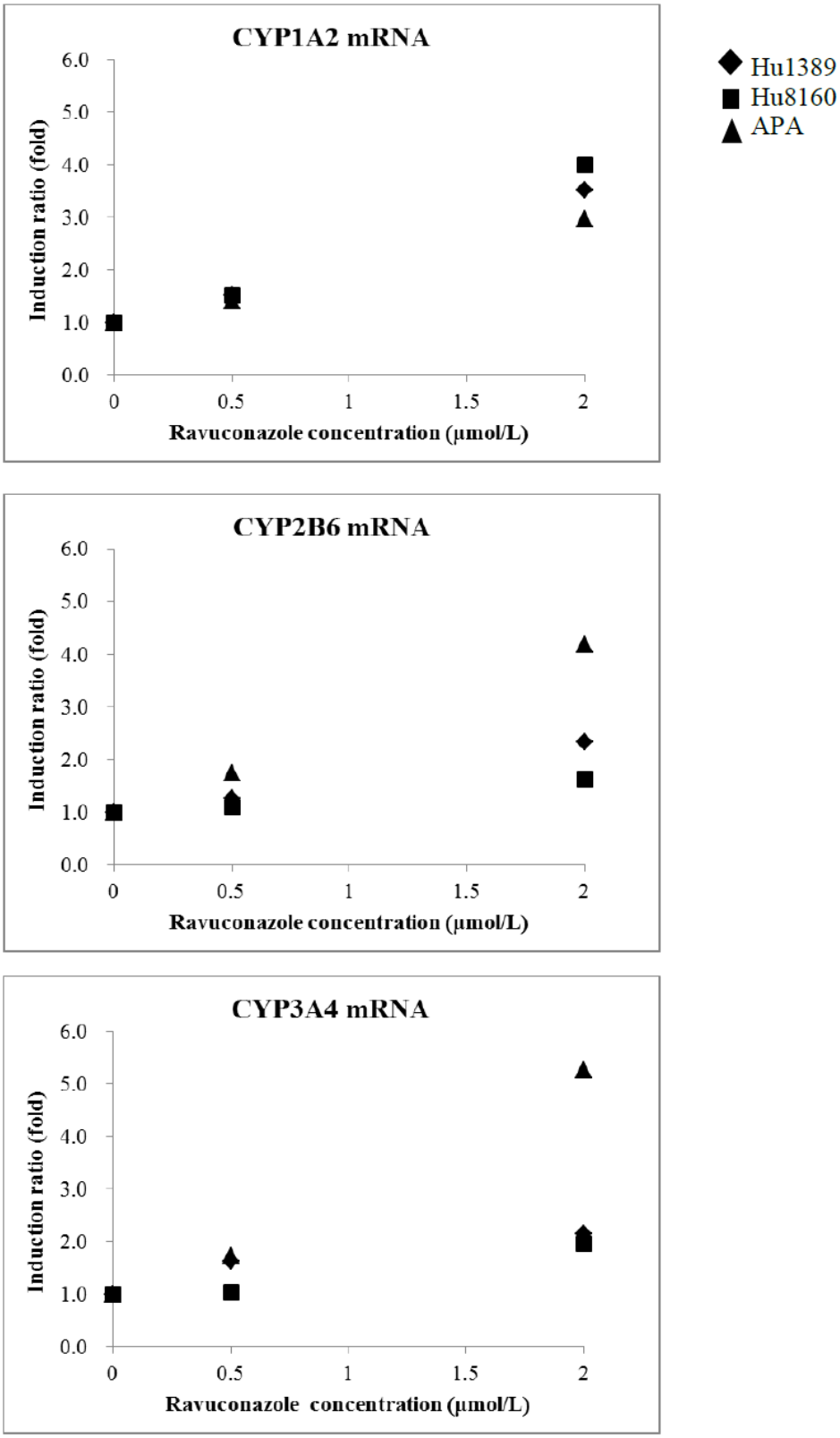


図 2.6.4-7 ラブコナゾールの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する mRNA レベルの誘導率

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットにおける排泄

2.6.4.6.1.1 BFE1224：^{14}C-BFE1224 をラットに単回投与したときの排泄

（概要表 2.6.5.13.1、2.6.5.14.1、添付資料番号 4.2.2.5.1）

絶食下、雌雄 SD ラットに ^{14}C-BFE1224 を単回経口又は静脈内投与し、放射能の排泄を検討した。

^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したときの投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中への累積排泄率を表 2.6.4-16 に示す。雌雄ラットともに、糞中への排泄が尿中よりも優位であった。

表 2.6.4-16 ^{14}C-BFE1224 をラットに 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中への平均累積排泄率

（4.2.2.5.1 Table 5 及び 6 の引用）

		累積排泄率（投与量に対する%）		
		尿	糞	合計
雄ラット	静脈内投与	26.9 ± 0.7	75.8 ± 1.3	102.7 ± 0.6
	経口投与	20.0 ± 1.5	79.2 ± 2.0	99.2 ± 0.6
雌ラット	静脈内投与	30.7 ± 0.6	68.5 ± 0.7	99.2 ± 0.3
	経口投与	30.4 ± 0.8	67.3 ± 1.1	97.7 ± 0.2

平均値 ± SEM（n=3）、 投与後 168 時間まで尿及び糞を採取

また、胆管カニューレーションを施した雄ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁、尿、及び糞中への放射能の累積排泄率は、経口投与後ではそれぞれ投与量の 66.0%、6.8%、及び 8.1%、静脈内投与後ではそれぞれ投与量の 94.5%、4.6%、及び 0.3%であった。経口投与では、投与後 48 時間の胃内容物からの放射能の回収率は投与量の 14.8%であった。

2.6.4.6.2 サルにおける排泄

2.6.4.6.2.1 BFE1224：^{14}C-BFE1224 をサルに単回投与したときの排泄

（概要表 2.6.5.13.2、添付資料番号 4.2.2.5.2）

絶食下、雄カニクイザルに ^{14}C-BFE1224 を単回経口又は静脈内投与し、放射能の排泄を検討した。

^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回投与したとき、投与後 336 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、経口投与では投与量の 95.0%（投与量の 46.6%は尿中に、48.4%は糞中に排泄）、静脈内投与では投与量の 95.9%（投与量の 46.0%は尿中に、49.9%は糞中に排泄）であった。これらの結果は、サルにおける ^{14}C-BFE1224 の経口吸収性が良好であることを示している。また、サルにおける尿及び糞中への排泄率はラットとは異なり、ほぼ等しい結果となった。いずれの投与経路でも、投与後 336 時間までに投与した放射能の 95%以上が回収された。

2.6.4.6.3 乳汁排泄

2.6.4.6.3.1 ^{14}C-BFE1224 のラット単回経口投与における乳汁排泄

（概要表 2.6.5.7.2、添付資料番号 4.2.2.5.3）

非絶食下、分娩後 11 日の雌ラットに、^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 168 時間までの乳汁中への放射能の排泄を検討した。

乳汁中の放射能濃度推移は血漿中と類似していたが、血漿中濃度より高く $AUC_{0-\infty}$は血漿中の 8.39 倍であった。乳汁及び血漿中の主要放射能はラブコナゾールであったことから、乳汁中にラブコナゾールが排泄されることが示された。乳汁中放射能濃度は血漿中と同様の推移で消失することから、ラブコナゾールは長期間にわたり乳汁中に残存しないことが示唆された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 トランスポーターに対する基質認識性

2.6.4.8.1.1 ラブコナゾール：^{14}C-ラブコナゾールの各種薬物トランスポーターに対する基質認識性

（概要表 2.6.5.16.1、添付資料番号 4.2.2.7.1）

ラブコナゾールはヒト尿中にはほとんど排泄されない事から(2.7.2.2.2.1.1、2.7.2.2.2.1.2、試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020)、薬物トランスポーターに対する基質認識性については、P-gp、BCRP、OATP1B1、及び OATP1B3 について検討した。

ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓細胞株（HEK293）細胞において ^{14}C-ラブコナゾールの細胞内取り込みがみられなかったことから、ラブコナゾールは OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないことが示された。ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株（LLC-PK1）細胞及び同コントロール細胞で ^{14}C-ラブコナゾールの輸送比（efflux ratio）はいずれも 1.3、ヒト BCRP を発現させたブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株（LLC-PK1）細胞及び同コントロール細胞ではいずれも 1.1 であった。これらの結果よりラブコナゾールは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

2.6.4.8.2 トランスポーターに対する阻害作用

2.6.4.8.2.1 ラブコナゾール：ラブコナゾールの各種薬物トランスポーターに対する阻害

（概要表 2.6.5.16.2、添付資料番号 4.2.2.7.2）

ラブコナゾールは、OCT2 を介する ^{14}C-メトホルミンの取り込み、P-gp を介する ^{3}H-ジゴキシン及び BCRP を介する ^{3}H-プラゾシンの輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} は、それぞれ、2.80、7.12、及び 1.14 μmol/L であった。また、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、及び BSEP を発現している細胞もしくはベシクルの各典型的基質の取り込みに対する阻害は認められなかった（IC_{50} >10 μmol/L）。

2.6.4.9 考察及び結論

BFE1224 の薬物動態についてラット及びサルを用いた in vivo 試験及び各種 in vitro 試験にて評価した。

ラット及びサルに BFE1224 を単回静脈内投与したときのホスラブコナゾール及びラブコナゾールの薬物動態を検討した結果、ホスラブコナゾールは大部分が生体内で速やかに活性本体であるラブコナゾールに変換されることが明らかとなり、この速やかな加水分解には ALP が関与していると考えられた。BFE1224 を経口投与したときも吸収過程で速やかにラブコナゾールに変換され、この時のラブコナゾールの F_{oral} は、ラットで 57.0%～92.9%及びサルで 55.6%～93.0%と計算された。

トキシコキネティクス試験において BFE1224 をラット及びサルに反復経口もしくは静脈内投与した後の血漿中ラブコナゾール濃度は、BFE1224 の用量に従って上昇した。

雌雄ラットに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口投与（雄）又は静脈内投与（雌雄）したとき、副腎、肝臓、脂肪、及び褐色脂肪に比較的高濃度の放射能が認められ、脂肪、褐色脂肪、大動脈、腸間膜リンパ節、及び副睾丸からの放射能の消失は遅かった。雄ラットへの単回経口投与したときの鉤爪の放射能濃度は、投与後 336 時間では全組織中で最も高値であったことから、他の組織に比べ鉤爪への貯留性は高いことが示唆された。静脈内投与後 336 時間の各組織への分布は、雄ラットでは組織のほぼ半数が放射能濃度の検出限界を下回ったが、脂肪、肝臓、副腎、及び赤血球は他の組織と比べて高かった。雌ラットでは静脈内投与後の組織内分布のパターンは雄ラットと類似していたが、投与後 336 時間でも多くの組織で放射能が検出可能であり、全体的に雄に比べて高かった。乳腺及び卵巣の投与後 6～168 時間における放射能濃度は、血漿中のそれぞれ 10 及び 5 倍以上であり、さらに妊娠期及び授乳期の雌ラットへの ^{14}C-BFE1224 単回経口投与（15 mg/kg）においてもラブコナゾールの胎盤通過及び乳汁排泄が確認された。

雄有色ラットでは、^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口投与後 112 日においても眼球に放射能が認められ、その $t_{1/2}$ は 81 日であったことより、ラブコナゾール又はその代謝物が眼組織のメラニンと結合することが示唆された。

雄カニクイザルに ^{14}C-BFE1224 を 15 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したとき、投与後 336 時間の組織中放射能濃度では、副腎が最も高く続いて肝臓であった。しかし、検討した組織における放射能分布率は、最も高い肝臓でも投与量の 0.06%（経口投与）及び 0.05%（静脈内投与）であり、^{14}C-BFE1224 に由来する放射能はほとんど残留していなかった。

In vitro におけるラブコナゾール（3～30 μg/mL）の血漿タンパク結合率は、ヒトでは 98.5%～99.0%であり、マウスでは 95.0%～95.4%、ラットでは 94.5%～95.0%、及びサルでは 98.3%～98.8%であった。

^{14}C-ラブコナゾール（3～30 μg/mL）を用いて in vitro 血球移行性を検討したところ、血液／血漿中濃度比（R_B）は、ラブコナゾール濃度に依存せずマウスで 0.616～0.627、ラットで 0.755～0.764、サルで 0.625～0.643、及びヒトで 0.529～0.532 と、種毎にほぼ一定の値を示した。

ラットでは胆汁を経由した糞中排泄が主要な排泄経路であり、サルでは放射能の尿中排泄率と糞中排泄率がほぼ等しかった。投与後 168 時間以内にラットでは投与した放射能の 97.7%以上が、サルでは 91.1%以上が排泄物中に回収された。

リコンビナントヒト CYP を用いた in vitro 代謝試験では、ラブコナゾールは、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4 によって代謝されなかった。

また、ラット、サル、及びヒトの凍結肝細胞を用いた ^{14}C-ラブコナゾールの in vitro 代謝試験では、ラット、サル、及びヒトの代謝は類似しており、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

CYP 分子種の代謝活性に及ぼす影響についてヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において検討した結果、ラブコナゾールは、CYP2C8、2C9、2C19、及び 3A（基質：テストステロン及びミダゾラム）に対し阻害作用を示したが、CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった。

CYP 誘導能については、ヒト凍結肝細胞を用いてラブコナゾールの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導率（mRNA 増加率）を評価した結果、2 μmol/L で全ての分子種を誘導する可能性が示されたが、陽性対照と比べると軽度であった。

ラブコナゾールは OATP1B1、OATP1B3、P-gp、及び BCRP の基質ではないことが示された。

ラブコナゾールは OCT2、P-gp、及び BCRP 対して阻害作用を示したが、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、及び BSEP に対する阻害は認められなかった。

2.6.4.10 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当資料なし。

ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）:
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

佐藤製薬株式会社

目　次

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 9
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 11
2.6.5.3.1 単回投与（ラット） 11
2.6.5.3.2 単回投与（サル） 14
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（トキシコキネティクス：TK） 18
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 19
2.6.5.5.1 組織内分布（ラット） 19
2.6.5.5.2 組織内分布（サル） 25
2.6.5.5.3 組織内分布（有色ラット） 26
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合 27
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 28
2.6.5.7.1 胎盤通過性 28
2.6.5.7.2 乳汁排泄 30
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 31
2.6.5.8.1 血球移行性 31
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vitro 32
2.6.5.9.1 精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼを用いた代謝 32
2.6.5.9.2 リコンビナントヒト CYP を用いた代謝 33
2.6.5.9.3 ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いた比較代謝 34
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo 36
2.6.5.10.1 胆管カニューレ挿入ラットにおける代謝 36
2.6.5.10.2 ラット血漿、肝臓、腎臓、皮膚、尿、糞、及び胆汁中代謝物 39
2.6.5.10.3 サル血漿、尿、及び糞中代謝物 43
2.6.5.10.4 サル尿中代謝物の構造解析 49
2.6.5.11 薬物動態試験： BFE1224 の推定代謝経路 50
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 51
2.6.5.12.1 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素に対する阻害 51
2.6.5.12.2 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素に対する時間依存的阻害 52
2.6.5.12.3 ヒト凍結肝細胞を用いた CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導能 53
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 54
2.6.5.13.1 ラット尿糞中排泄 54
2.6.5.13.2 サル尿糞中排泄 55
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 56
2.6.5.14.1 ラット胆汁中排泄 56

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 57
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 58
2.6.5.16.1 トランスポーターに対する基質認識性 58
2.6.5.16.2 トランスポーターに対する阻害作用 60

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：BFE1224、ラブコナゾール、ホスラブコナゾール（[redacted]）

試験の種類	試験系	実施施設 [a]	試験番号	添付資料番号
分析方法及びバリデーション				
LC/MS/MS によるラット及びサル血漿中の BFE1224 及びラブコナゾール濃度定量分析バリデーション	LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.1
LC/MS/MS によるラット血漿中 BFE1224 及びラブコナゾール濃度定量分析バリデーション	LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.2
LC/MS/MS によるラット血漿中 BFE1224 及びラブコナゾール濃度定量分析バリデーション（定量下限値の変更）	LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.3
HPLC-UV によるラット及びイヌ EDTA 添加血漿中のラブコナゾール濃度定量分析バリデーション	HPLC-UV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.4
LC/MS/MS によるイヌ EDTA 添加血漿中ラブコナゾール及びホスラブコナゾール濃度定量分析バリデーション	LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.5
LC/MS/MS によるサル血漿中 BFE1224 及びラブコナゾール濃度定量分析バリデーション	LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.6

a 実施施設 [redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（2）

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設 [a]	試験番号	添付資料番号
吸収						
単回投与						
ラットにおける BFE1224 及びラブコナゾール単回投与後の血漿中濃度	ラット	BFE1224 ラブコナゾール	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.1
ラットにおける ^{14}C-BFE122 単回投与後の血液中放射能濃度	ラット	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.2
サルにおける BFE1224 及びラブコナゾール単回投与後の血漿中濃度	サル	BFE1224 ラブコナゾール	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.3
サルにおける ^{14}C-BFE122 の単回投与後の血漿中放射能濃度	サル	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.4
反復投与（TK）						
ラットにおける BFE1224 の 4 週間反復経口投与	ラット	BFE1224	反復経口 4 週	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.5
ラットにおける BFE1224 の 13 週間反復経口投与	ラット	BFE1224	反復経口 13 週	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.6
ラットにおける BFE1224 の 26 週間反復経口投与	ラット	BFE1224	反復経口 26 週	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.7
サルにおける BFE1224 の 4 週間反復経口投与	サル	BFE1224	反復経口 4 週	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.8
サルにおける BFE1224 の 13 週間反復経口投与	サル	BFE1224	反復経口 13 週	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.9
サルにおける BFE1224 の 39 週間反復経口投与	サル	BFE1224	反復経口 39 週	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.10

a 実施施設 [redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（3）

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール、ホスラブコナゾール（[redacted]）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設 [a]	試験番号	添付資料番号
分布						
ラットにおける ^{14}C-BFE122 単回投与後の放射能組織分布	ラット	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.1
サルにおける ^{14}C-BFE122 単回投与後の放射能組織分布	サル	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.2
有色ラットにおける ^{14}C-BFE122 単回経口投与後の放射能組織分布	有色ラット	^{14}C-BFE1224	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.3
^{14}C-ラブコナゾールの血漿タンパク結合	マウス,ラット,サル,ヒト血漿	^{14}C-ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.4
^{14}C-ラブコナゾールの血球移行性	マウス,ラット,サル,ヒト血液	^{14}C-ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.5
妊娠ラットにおける ^{14}C-BFE1224 の胎盤通過性	妊娠 13 及び 18 日目ラット	^{14}C-BFE1224	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.6
代謝						
in vitro 代謝						
ホスラブコナゾールの ALP を用いた代謝	精製ヒト胎盤 ALP	ホスラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.1 4.2.2.4.2
ラブコナゾールのリコンビナントヒト CYP を用いた代謝	リコンビナントヒト CYP	ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.3
^{14}C-ラブコナゾールの凍結肝細胞を用いた比較代謝	ラット、サル、ヒト凍結肝細胞	^{14}C-ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.4

a 実施施設 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（4）

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール、ホスラブコナゾール（[redacted]）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設 [a]	試験番号	添付資料番号
in vivo 代謝						
胆管カニューレ挿入ラットにおける ^{14}C-ホスラブコナゾールの代謝	胆管カニューレ挿入ラット	^{14}C-ホスラブコナゾール	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.5
ラットにおける ^{14}C-BFE1224 単回投与後の代謝	ラット	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.6
サルにおける ^{14}C-BFE1224 単回投与後の代謝	サル	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.7
サルにおける BFE1224 単回経口投与後の尿中代謝物	サル	BFE1224	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.8
薬物代謝酵素の阻害						
ヒト肝ミクロソームを用いたラブコナゾールの CYP 代謝酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.9
薬物代謝酵素の誘導						
ヒト凍結肝細胞を用いたラブコナゾールの CYP 代謝酵素誘導	ヒト凍結肝細胞	ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4.10
排泄						
ラットにおける ^{14}C-BFE122 単回投与後の排泄	ラット	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5.1
サルにおける ^{14}C-BFE122 単回投与後の排泄	サル	^{14}C-BFE1224	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5.2
授乳ラットにおける ^{14}C-BFE1224 の乳汁排泄	分娩後 11 日ラット	^{14}C-BFE1224	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5.3
薬物相互作用						
該当試験なし						

a 実施施設 [redacted]（USA）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（5）

被験物質：ラブコナゾール

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設 [a]	試験番号	添付資料番号
その他の薬物動態						
^{14}C-ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する基質認識性	LLC-PK1、HEK293 細胞	^{14}C-ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.7.1
ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する阻害作用	S_2、LLC-PK1、HEK293 細胞、ベシクル	ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.7.2

a 実施施設 [redacted]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール

動物種	ラット		ラット		ラット		ラット
試料	血漿		血漿		血漿		血漿
測定対象	ホスラブコナゾール	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール	ラブコナゾール	ラブコナゾール
分析法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		HPLC-UV
前処理法	測定試料にメタノールを添加し除タンパク		測定試料にメタノールを添加し除タンパク		測定試料にメタノールを添加し除タンパク		測定試料にアセトニトリルを添加し除タンパク
バリデーションデータ							
定量範囲	25 ~ 5000 ng/mL		50 ~ 10000 ng/mL		5 ~ 1000 ng/mL		50 ~ 2000 ng/mL
回帰モデル（重み）	一次回帰（重み $1/X^2$）		一次回帰（重み $1/X^2$）		一次回帰（重み $1/X^2$）		一次回帰（重み 1/X）
精度：（最大変動係数）							
日内	12.4%	4.8%	6.7%	2.8%	5.2%	2.9%	5.5%
日間	11.5%	7.5%	10.1%	3.7%	－	－	7.1%
真度：（真値との差）							
日内	5.7% ~ 8.2%	0.3% ~ 5.1%	−7.8% ~ 1.4%	1.3% ~ 5.0%	−8.5% ~ 0.4%	−1.5% ~ 1.1%	6.3%
日間	−3.3% ~ 11.1%	−1.5% ~ 6.6%	0.1% ~ 8.5%	3.3% ~ 6.2%	－	－	－
安定性							
分析中の安定性	2 日間（4℃）		48 時間（4℃）		48 時間（4℃）		24 時間（室温）
試料中安定性	22 日間（−20℃）		3 ヵ月間（−20℃）		88 日間（−20℃）		3 週間（−20℃）
凍結融解安定性	4 回		3 回		3 回		3 回
試験番号	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
添付資料番号	4.2.2.1.1		4.2.2.1.2		4.2.2.1.3		4.2.2.1.4

－：該当なし

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（2）

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール

動物種	イヌ		サル		サル	
試料	血漿		血漿		血漿	
測定対象	ホスラブコナゾール	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール	ラブコナゾール
分析法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
前処理法	固相抽出		測定試料にメタノールを添加し除タンパク		測定試料にメタノールを添加し除タンパク	
バリデーションデータ						
定量範囲	25.0 ~ 2500 ng/mL		25 ~ 5000 ng/mL		50 ~ 10000 ng/mL	
回帰モデル（重み）	一次回帰（重み $1/X^2$）		一次回帰（重み $1/X^2$）		一次回帰（重み $1/X^2$）	
精度：（最大変動係数）						
日内	6.7%	3.5%	6.1%	3.3%	13.9%	4.2%
日間	－	－	11.4%	14.4%	12.2%	5.1%
真度：（真値との差）						
日内	−2.1% ~ 1.8%	−6.2 ~ 8.7%	−6.7% ~ 11.9%	1.8% ~ 15.0%	−11.4% ~ 11.5%	−1.3% ~ 6.9%
日間	－	－	−0.5% ~ 3.3%	−1.6% ~ 2.3%	3.3% ~ 12.8%	−0.5% ~ 5.5%
安定性						
分析中の安定性	室温		2 日間（4℃）		48 時間（4℃）	
試料中安定性	42 週間（−20℃）		47 日間（−20℃）		3 ヵ月間（−20℃）	
凍結融解安定性	－		4 回		3 回	
試験番号	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
添付資料番号	4.2.2.1.5		4.2.2.1.1		4.2.2.1.6	

－：該当なし

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 単回投与（ラット）

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.2.1

ラブコナゾールあるいは BFE1224 をラットに単回静脈内投与したときのラブコナゾールあるいはホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ

動物種	ラット		ラット		
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹		雄/3 匹		
給餌	絶食		絶食		
被験物質/溶媒/投与形態	ラブコナゾール/水：PEG-400（1:1v/v）/溶液		BFE1224/5%デキストロース/溶液		
投与方法	静脈内		静脈内		
試料	血漿		血漿		
定量（対象）物質	ラブコナゾール		ホスラブコナゾール		
定量法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		
投与量	0.2 mg/kg	1 mg/kg	1.7 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg
薬物動態パラメータ					
AUC（ng·h/mL）	90.1 ± 2.0	527.2 ± 30.3	342.6 ± 50.1	1232.8 ± 337.3	5280.8 ± 635.8
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）[a]	52.8 ± 1.4	392.4 ± 4.2	－	－	－
$t_{1/2}$（h）	0.90 ± 0.07	2.36 ± 0.44	0.12 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.18 ± 0.01
CL（mL/h/kg）	2216.0 ± 49.9	1903.3 ± 106.9	3778.4 ± 636.2	3332.9 ± 728.0	2111.2 ± 227.2
V_{ss}（mL/kg）	2608.2 ± 166.4	5414.7 ± 549.4	321.6 ± 59.2	307.9 ± 64.2	200.6 ± 28.1
MRT（h）	1.18 ± 0.10	2.89 ± 0.46	0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.10 ± 0.01

平均値 ± SEM、　－：該当なし、　PEG-400：ポリエチレングリコール 400
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、　$AUC_{0\text{-}t}$：最終測定点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、
$t_{1/2}$：消失半減期、　CL：全身血漿クリアランス、　V_{ss}：定常状態における分布容積、　MRT：平均滞留時間、
a：t は、ラブコナゾール 0.2 及び 1 mg/kg の用量についてそれぞれ 1 及び 4 時間

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 単回投与（ラット）（2）

被験物質：BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.2.1

BFE1224 をラットに単回静脈内又は経口投与したときのラブコナゾールの薬物動態パラメータ

動物種	ラット			ラット		
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹			雄/3 匹		
給餌	絶食			絶食		
被験物質/溶媒/投与形態	BFE1224/5%デキストロース/溶液			BFE1224/蒸留水/溶液		
投与方法	静脈内			経口		
試料	血漿			血漿		
定量（対象）物質	ラブコナゾール			ラブコナゾール		
定量法	LC/MS/MS			LC/MS/MS		
投与量	1.7 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg	1.7 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg
薬物動態パラメータ						
t_{max}（h）	0.50（0.5）	0.50（0.5）	0.50（0.5）	1.50（0.5-2）	0.83（0.5-1）	1.67（1-2）
C_{max}（ng/mL）	142.5 ± 19.5	519.9 ± 39.4	1975.7 ± 79.4	78.9 ± 13.3	386.2 ± 10.7	1334.1 ± 214.8
AUC（ng·h/mL）	290.6 ± 45.2	1750.9 ± 261.5	17606.3 ± 596.3	538.3[b]	3584.9 ± 1627.9	16456.2 ± 969.5
AUC_{0-t}（ng·h/mL）[a]	183.4 ± 17.9	1378.3 ± 142.1	13000.1 ± 486.7	104.6 ± 31.1	1280.7 ± 78.7	10588.2 ± 962.3
$t_{1/2}$（h）	1.34 ± 0.21	4.29 ± 0.60	14.06 ± 2.46	3.47[b]	20.62 ± 14.16	19.10 ± 6.02
MRT（h）	2.00 ± 0.24	4.92 ± 0.68	17.80 ± 2.92	5.43[b]	26.87 ± 18.71	25.16 ± 7.71
F_{oral}（%）	－	－	－	57.0	92.9	81.4

平均値 ± SEM、　t_{max}：平均値（範囲）、　－：該当なし、
t_{max}：最高濃度到達時間、　C_{max}：最高血漿中濃度、　AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、
AUC_{0-t}：最終測定点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、　$t_{1/2}$：消失半減期、　MRT：平均滞留時間、　F_{oral}：経口バイオアベイラビリティ、
a：t は、BFE1224 1.7、5、及び 15 mg/kg の用量についてそれぞれ 2、8、及び 24 時間、
b：平均値（n=2）

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 単回投与（ラット）（3）

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.2.2

^{14}C-BFE1224 をラットに単回静脈内又は経口投与したときの血液中放射能濃度

動物種	ラット		ラット	
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹	雌/3 匹	雄/3 匹	雌/3 匹
給餌	絶食		絶食	
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液		^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液	
投与方法	静脈内		経口	
投与量	15 mg/kg		15 mg/kg	
試料	血液		血液	
定量（対象）物質	総放射能		総放射能	
定量法	LSC		LSC	
薬物動態パラメータ				
t_{max}（h）	―	―	1.0 ± 0.0	11 ± 7
C_{max}（ng eq./mL）	―	―	1283 ± 8	1343 ± 144
C_0（ng eq./mL）	20531 ± 1441	11546 ± 2134	―	―
$t_{1/2}$（h）	2.6 ± 0.1（0.25-4 h）	46 ± 2（24 or 48-120 h）	5.7 ± 0.8（2-6 h）	37 ± 4（24 or 48-120 h）
$t_{1/2}$（h）	26 ± 1（6-96 h）	95 ± 10（144-336 h）	29 ± 1（8-120 h）	120 ± 20（144-336 h）
$t_{1/2}$（h）	220 ± 40（120-336 h）	―	250 ± 40（144-336 h）	―
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	44300 ± 1000	109000 ± 9000	39600 ± 4100	107000 ± 6000
AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）[a]	38000 ± 1400（0-336 h）	104000 ± 10000（0-336 h）	33100 ± 4700（0-336 h）	101000 ± 6000（0-336 h）

平均値 ± SEM、（範囲）、　―：該当なし、
t_{max}：最高濃度到達時間、　C_{max}：最高血液中濃度、　C_0：初期血液中濃度、　$t_{1/2}$：消失半減期、
$AUC_{0-\infty}$：無限時間までの血液中濃度-時間曲線下面積、　AUC_{0-t}：最終測定点までの血液中濃度-時間曲線下面積、
a：t は 336 時間

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.2 単回投与（サル）

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.2.3

ラブコナゾールあるいはBFE1224をサルに単回静脈内投与したときのラブコナゾールあるいはホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ

動物種	サル		サル		
性別（雄/雌）/動物数	雄/4匹		雄/4匹		
給餌	絶食		絶食		
被験物質/溶媒/投与形態	ラブコナゾール/PEG-400/溶液		BFE1224/5%デキストロース/溶液		
投与方法	静脈内		静脈内		
試料	血漿		血漿		
定量（対象）物質	ラブコナゾール		ホスラブコナゾール		
定量法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		
投与量	0.2 mg/kg	1 mg/kg	1.7 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg
薬物動態パラメータ					
AUC（ng·h/mL）	676.5 ± 67.5	4041.5 ± 635.9	380.6 ± 35.9	1828.2 ± 299.7	6578.9 ± 1175.5
$t_{1/2}$（h）	7.61 ± 1.76	7.77 ± 1.02	0.21 ± 0.13	0.16 ± 0.04	0.23 ± 0.03
CL（mL/h/kg）	303.0 ± 27.8	265.8 ± 41.2	3318.9 ± 304.0	2163.5 ± 376.6	1820.6 ± 319.5
V_{ss}（mL/kg）	3173.3 ± 388.0	2856.5 ± 380.2	781.1 ± 533.4	139.7 ± 34.5	244.1 ± 146.9
MRT（h）	11.06 ± 2.48	11.16 ± 1.61	0.23 ± 0.16	0.06 ± 0.01	0.12 ± 0.06

平均値 ± SEM、　PEG-400：ポリエチレングリコール400

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、　$t_{1/2}$：消失半減期、　CL：全身血漿クリアランス、　V_{ss}：定常状態における分布容積、　MRT：平均滞留時間

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.2 単回投与（サル）（2）

被験物質：BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.2.3

BFE1224 をサルに単回静脈内又は経口投与したときのラブコナゾールの薬物動態パラメータ

動物種	サル			サル		
性別（雄/雌）/動物数	雄/4 匹			雄/4 匹		
給餌	絶食			絶食		
被験物質/溶媒/投与形態	BFE1224/5%デキストロース/溶液			BFE1224/蒸留水/溶液		
投与方法	静脈内			経口		
試料	血漿			血漿		
定量（対象）物質	ラブコナゾール			ラブコナゾール		
定量法	LC/MS/MS			LC/MS/MS		
投与量	1.7 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg	1.7 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg
薬物動態パラメータ						
t_{max}（h）	1.75（1-2）	1.38（0.5-2）	2.50（2-4）	2.00（2）	2.50（2-4）	2.50（2-4）
C_{max}（ng/mL）	282.6 ± 25.0	850.3 ± 57.8	3019.7 ± 145.4	216.3 ± 11.7	895.9 ± 53.1	2485.1 ± 261.9
AUC（ng·h/mL）	3689.2 ± 380.5	9265.4 ± 945.5	39383.6 ± 1968.2	1996.1 ± 231.3	8377.4 ± 301.2	30567.8 ± 2011.2
$t_{1/2}$（h）	8.62 ± 1.49	5.12 ± 0.20	9.61 ± 1.92	6.11 ± 0.92	4.87 ± 0.43	9.31 ± 2.35
MRT（h）	12.97 ± 2.21	8.59 ± 0.30	12.62 ± 1.41	10.45 ± 1.38	9.06 ± 0.37	12.96 ± 1.44
F_{oral}（%）	－	－	－	55.6 ± 7.7	93.0 ± 8.8	78.7 ± 8.0

平均値 ± SEM、　t_{max}：平均値（範囲）、　－：該当なし、

t_{max}：最高濃度到達時間、　C_{max}：最高血漿中濃度、　AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、

$t_{1/2}$：消失半減期、　MRT：平均滞留時間、　F_{oral}：経口バイオアベイラビリティ

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.2 単回投与（サル）（3）

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.2.4

^{14}C-BFE1224 をサルに単回静脈内又は経口投与したときの血液中放射能濃度

動物種	サル	サル
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹	雄/3 匹
給餌	絶食	絶食
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液	^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液
投与方法	静脈内	経口
投与量	15 mg/kg	15 mg/kg
試料	血液	血液
定量（対象）物質	総放射能	総放射能
定量法	LSC	LSC
薬物動態パラメータ		
t_{max}（h）	―	2.7±0.7
C_{max}（ng eq./mL）	―	4461 ± 88
C_0（ng eq./mL）	39081±7279	―
$t_{1/2}$（h）	22 ± 4（6-96 or 144 h）	21 ± 4（6-72 or 96 h）
$t_{1/2}$（h）	170 ± 0（120 or 168-336 h）	130 ± 30（96 or 120-336 h）
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	106000 ± 13000	98100 ± 9500
AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）[a]	99500 ± 12300（0-336 h）	92500 ± 9900（0-336 h）

平均値 ± SEM（範囲）、　－：該当なし、
t_{max}：最高濃度到達時間、　C_{max}：最高血液中濃度、　C_0：初期血液中濃度、　$t_{1/2}$：消失半減期、
$AUC_{0-\infty}$：無限時間までの血液中濃度-時間曲線下面積、　AUC_{0-t}：最終測定点までの血液中濃度-時間曲線下面積、
a：t は 336 時間

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.2 単回投与（サル）（4）

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.2.4

^{14}C-BFE1224 をサルに単回静脈内又は経口投与したときの血漿中放射能濃度

動物種	サル	サル
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹	雄/3 匹
給餌	絶食	絶食
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液	^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液
投与方法	静脈内	経口
投与量	15 mg/kg	15 mg/kg
試料	血漿	血漿
定量（対象）物質	総放射能	総放射能
定量法	LSC	LSC
薬物動態パラメータ		
t_{max}（h）	―	2.7 ± 0.7
C_{max}（ng eq./mL）	―	6447 ± 136
C_0（ng eq./mL）	72296 ± 12585	―
$t_{1/2}$（h）	20 ± 4（6-96 or 144 h）	20 ± 4（6-72 or 96 h）
$t_{1/2}$（h）	130 ± 10（120 or 168-336 h）	120 ± 30（96 or 120-336 h）
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	135000 ± 18000	124000 ± 13000
AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）[a]	131000 ± 18000（0-336 h）	119000 ± 13000（0-336 h）

平均値 ± SEM（範囲）、　－：該当なし、
t_{max}：最高濃度到達時間、　C_{max}：最高血漿中濃度、　C_0：初期血漿中濃度、　$t_{1/2}$：消失半減期、
$AUC_{0-\infty}$：無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、　AUC_{0-t}：最終測定点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、
a：t は 336 時間

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（トキシコキネティクス：TK）

非臨床薬物動態試験の概要文に記載しているラット及びサルのトキシコキネティクス試験の詳細は、毒性試験の反復投与毒性試験の結果を引用した。

ラットのトキシコキネティクス試験の詳細は、概要表 2.6.7.7.1 から 2.6.7.7.3 に記載した。また、サルのトキシコキネティクス試験の詳細は、概要表 2.6.7.7.4 から 2.6.7.7.6 に記載した。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット）

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.3.1

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回静脈内投与したときの組織内放射能分布

動物種	ラット				
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹				
給餌	絶食				
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	15 mg/kg				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	2.769 MBq/mg				
試料採取時間	0.25、6、24、168、336 h				
定量法	LSC				
組織/臓器	組織中放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）				
	0.25 h	6 h	24 h	168 h	336 h
血漿	3836 ± 252	822 ± 80	414 ± 95	ND	－
血液	2801 ± 230	604 ± 42	333 ± 55	26 ± 3	15 ± 3
赤血球	1608 ± 129	429 ± 22	252 ± 21	49 ± 5	34 ± 2
大脳	7566 ± 385	1435 ± 149	208 ± 51	ND	－
小脳	7760 ± 295	1437 ± 137	231 ± 64	ND	－
下垂体	7892 ± 1416	1714 ± 275	403 ± 125	ND	－
延髄	8286 ± 412	1863 ± 189	265 ± 71	ND	－
脊髄	6269 ± 345	1969 ± 170	287 ± 84	ND	－
眼球	1786 ± 73	546 ± 55	167 ± 33	6 ± 1	3 ± 1
ハーダー腺	22256 ± 1523	7683 ± 565	891 ± 216	12 ± 2	ND
気管	4772 ± 562	1441 ± 56	238 ± 47	ND	－
甲状腺	12508 ± 757	2324 ± 262	431 ± 118	ND	－
下顎腺	13432 ± 867	2416 ± 252	386 ± 94	12 ± 1	8 ± 1

平均値 ± SEM、　ND：検出されず、　－：評価せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット）（2）

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回静脈内投与したときの組織内放射能分布（続き）

組織/臓器	組織中放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）				
	0.25 h	6 h	24 h	168 h	336 h
胸腺	5698 ± 310	1337 ± 174	245 ± 49	ND	－
心臓	14892 ± 969	2632 ± 294	414 ± 101	16 ± 1	9 ± 1
肺	12846 ± 234	2335 ± 76	403 ± 78	17 ± 1	14 ± 1
肝臓	112700 ± 4366	15094 ± 1077	5593 ± 783	427 ± 65	87 ± 10
腎臓	17900 ± 864	4058 ± 257	916 ± 162	53 ± 1	26 ± 2
副腎	34660 ± 924	15132 ± 1404	6301 ± 1068	149 ± 12	83 ± 9
脾臓	7448 ± 613	1546 ± 98	294 ± 61	17 ± 1	12 ± 0
膵臓	15780 ± 2040	3494 ± 83	494 ± 120	11 ± 1	8 ± 0
脂肪	12220 ± 1855	38819 ± 1058	4336 ± 2210	59 ± 15	91 ± 16
褐色脂肪	28598 ± 4528	11557 ± 1223	1009 ± 243	30 ± 3	28 ± 7
坐骨神経	5755 ± 425	5470 ± 2257	459 ± 238	ND	－
皮膚	6594 ± 263	3671 ± 493	587 ± 146	14 ± 1	16 ± 2
骨格筋	4981 ± 181	1237 ± 109	223 ± 53	7 ± 0	4 ± 2
骨髄	9842 ± 366	1316 ± 108	287 ± 52	ND	－
大腿骨	2041 ± 484	387 ± 49	60 ± 15	4 ± 0	ND
静脈	15813 ± 2732	5872 ± 1313	641 ± 131	ND	－
大動脈	6335 ± 696	1793 ± 379	380 ± 105	25 ± 2	23 ± 5
腸間膜リンパ節	7774 ± 2492	4517 ± 632	446 ± 87	13 ± 1	15 ± 4
前立腺	7402 ± 892	3474 ± 368	341 ± 71	5 ± 3	ND
精巣	3580 ± 239	1452 ± 75	314 ± 55	4 ± 2	ND
精嚢	3112 ± 349	1572 ± 372	248 ± 59	ND	－
副睾丸	5438 ± 498	3444 ± 1089	943 ± 556	7 ± 1	8 ± 0
膀胱	4033 ± 642	2876 ± 120	501 ± 13	ND	－
胃	9971 ± 796	2606 ± 337	508 ± 166	ND	－
小腸	37078 ± 9059	5413 ± 863	1830 ± 656	ND	－
盲腸	5820 ± 286	21549 ± 1738	3240 ± 667	ND	－
大腸	6409 ± 508	11436 ± 1059	1943 ± 460	ND	－

平均値 ± SEM、 ND：検出されず、 －：評価せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット）（3）

^{14}C-BFE1224 を雌ラットに単回静脈内投与したときの組織内放射能分布

動物種	ラット				
性別（雄/雌）/動物数	雌/3 匹				
給餌	絶食				
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	15 mg/kg				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	2.769 MBq/mg				
試料採取時間	0.25、6、24、168、336 h				
定量法	LSC				
組織/臓器	組織中放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）				
	0.25 h	6 h	24 h	168 h	336 h
血漿	3527 ± 118	1636 ± 91	1334 ± 81	43 ± 6	ND
血液	2598 ± 65	1279 ± 68	1039 ± 46	77 ± 1	34 ± 1
赤血球	1347 ± 76	800 ± 60	653 ± 32	130 ± 4	84 ± 11
大脳	7268 ± 314	5776 ± 488	3104 ± 175	58 ± 8	25 ± 4
小脳	6423 ± 423	6134 ± 231	3308 ± 162	86 ± 3	25 ± 5
下垂体	9987 ± 1210	6464 ± 180	4037 ± 271	109 ± 23	ND
延髄	7462 ± 439	7539 ± 310	3813 ± 319	107 ± 4	38 ± 4
脊髄	5284 ± 117	7604 ± 455	4119 ± 270	107 ± 2	37 ± 5
眼球	1691 ± 68	1618 ± 77	1031 ± 9	50 ± 2	23 ± 3
ハーダー腺	18126 ± 1806	24539 ± 1570	13458 ± 629	312 ± 15	58 ± 16
気管	4323 ± 658	5944 ± 562	3172 ± 395	108 ± 14	16 ± 8
甲状腺	9756 ± 1835	9088 ± 668	4867 ± 326	179 ± 19	ND
下顎腺	12607 ± 384	8754 ± 305	4825 ± 159	134 ± 8	28 ± 5

平均値 ± SEM、 ND：検出されず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット）（4）

^{14}C-BFE1224 を雌ラットに単回静脈内投与したときの組織内放射能分布（続き）

組織/臓器	組織中放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）				
	0.25 h	6 h	24 h	168 h	336 h
胸腺	4377 ± 540	4226 ± 567	2494 ± 121	73 ± 5	17 ± 3
心臓	12299 ± 578	8773 ± 489	5144 ± 213	147 ± 15	48 ± 9
肺	11594 ± 687	7132 ± 544	3906 ± 174	135 ± 5	39 ± 4
肝臓	104886 ± 3770	22393 ± 717	14362 ± 598	690 ± 25	147 ± 16
腎臓	13556 ± 835	9574 ± 482	5743 ± 229	250 ± 18	84 ± 3
副腎	35629 ± 595	31785 ± 1914	21290 ± 515	5076 ± 349	2207 ± 505
脾臓	6264 ± 264	5174 ± 202	2805 ± 81	96 ± 4	31 ± 4
膵臓	15778 ± 778	13198 ± 701	6710 ± 389	209 ± 29	34 ± 6
脂肪	7361 ± 878	83706 ± 5638	46125 ± 3251	944 ± 14	199 ± 46
褐色脂肪	19044 ± 7228	40825 ± 4424	22512 ± 2970	482 ± 58	117 ± 23
坐骨神経	5085 ± 934	10588 ± 1416	5216 ± 859	161 ± 28	40 ± 4
皮膚	5406 ± 342	15729 ± 1034	8029 ± 312	252 ± 19	73 ± 9
骨格筋	5474 ± 463	5099 ± 391	2750 ± 176	70 ± 8	17 ± 1
骨髄	8289 ± 821	5214 ± 248	3190 ± 249	81 ± 8	12 ± 6
大腿骨	1592 ± 83	1184 ± 60	637 ± 28	21 ± 4	14 ± 2
静脈	18425 ± 6286	25198 ± 5806	7658 ± 1009	298 ± 20	60 ± 8
大動脈	5604 ± 588	5222 ± 1136	2944 ± 425	122 ± 7	63 ± 5
腸間膜リンパ節	6464 ± 850	10872 ± 2237	6258 ± 1045	148 ± 15	32 ± 8
乳腺	8634 ± 848	55245 ± 9203	29425 ± 4577	579 ± 25	153 ± 28
卵巣	12029 ± 1011	13706 ± 1768	7369 ± 321	225 ± 33	98 ± 21
子宮	4279 ± 102	5081 ± 758	2264 ± 87	68 ± 1	18 ± 4
膀胱	2730 ± 320	3823 ± 269	2481 ± 241	70 ± 7	15 ± 0
胃	11618 ± 4091	6927 ± 677	3995 ± 191	146 ± 4	17 ± 8
小腸	23213 ± 2715	7467 ± 366	5914 ± 598	168 ± 45	28 ± 11
盲腸	4542 ± 180	7011 ± 644	4959 ± 310	159 ± 27	ND
大腸	4757 ± 230	5439 ± 369	4575 ± 599	136 ± 14	ND

平均値 ± SEM、 ND：検出されず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット）（5）

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回経口投与したときの組織内放射能分布

動物種	ラット				
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹				
給餌	絶食				
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液				
投与方法	経口				
投与量	15 mg/kg				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	2.769 MBq/mg				
試料採取時間	1、6、24、168、336 h				
定量法	LSC				
組織/臓器	組織中放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）				
	1 h	6 h	24 h	168 h	336 h
血漿	2033 ± 280	1025 ± 23	202 ± 29	ND	－
血液	1563 ± 203	762 ± 25	179 ± 23	24 ± 1	14 ± 0
赤血球	1063 ± 195	428 ± 27	151 ± 11	52 ± 5	52 ± 8
大脳	5170 ± 1429	858 ± 72	151 ± 51	ND	－
小脳	6521 ± 1581	871 ± 64	85 ± 20	ND	－
下垂体	6928 ± 782	1335 ± 156	140 ± 30	ND	－
延髄	7227 ± 1672	1092 ± 84	100 ± 17	5 ± 2	ND
脊髄	6288 ± 1430	1214 ± 106	117 ± 18	5 ± 3	ND
眼球	1512 ± 292	407 ± 14	77 ± 12	5 ± 1	ND
ハーダー腺	25919 ± 6584	4406 ± 494	347 ± 51	10 ± 2	ND
気管	11271 ± 5778	1169 ± 152	99 ± 14	7 ± 4	ND
甲状腺	7084 ± 783	1569 ± 62	176 ± 14	ND	－
下顎腺	9331 ± 1824	1569 ± 115	152 ± 17	8 ± 1	ND
胸腺	4640 ± 1079	790 ± 66	95 ± 15	ND	－

平均値 ± SEM、 ND：検出されず、 －：評価せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット）（6）

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回経口投与したときの組織内放射能分布（続き）

組織/臓器	組織中放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）				
	1 h	6 h	24 h	168 h	336 h
心臓	9771 ± 1666	1726 ± 48	175 ± 29	13 ± 2	6 ± 1
肺	8299 ± 1167	1510 ± 59	179 ± 22	12 ± 2	5 ± 3
肝臓	43812 ± 3896	12150 ± 417	2884 ± 159	405 ± 39	90 ± 7
腎臓	12821 ± 2535	3349 ± 29	444 ± 71	23 ± 1	13 ± 2
副腎	31983 ± 3749	10388 ± 492	4308 ± 694	196 ± 78	85 ± 20
脾臓	5816 ± 1475	1015 ± 40	126 ± 13	8 ± 1	7 ± 1
膵臓	12491 ± 3058	2116 ± 74	196 ± 29	8 ± 1	ND
脂肪	43687 ± 15349	27618 ± 3413	968 ± 186	59 ± 11	95 ± 31
褐色脂肪	24572 ± 7795	7031 ± 1425	364 ± 51	33 ± 5	25 ± 5
坐骨神経	5742 ± 985	3544 ± 1049	126 ± 15	ND	－
皮膚	9649 ± 2705	2084 ± 121	235 ± 35	14 ± 0	37 ± 7
骨格筋	3984 ± 762	734 ± 73	90 ± 16	5 ± 2	ND
骨髄	5190 ± 1045	872 ± 66	121 ± 21	ND	－
大腿骨	1050 ± 50	203 ± 33	28 ± 5	4 ± 1	ND
静脈	19364 ± 4327	4292 ± 1148	162 ± 27	ND	－
大動脈	5553 ± 1663	1106 ± 44	120 ± 9	22 ± 2	25 ± 3
腸間膜リンパ節	9382 ± 1893	2721 ± 259	185 ± 38	ND	－
前立腺	6522 ± 1952	2328 ± 290	156 ± 16	4 ± 2	ND
精巣	3286 ± 1136	1008 ± 38	171 ± 16	4 ± 2	ND
精嚢	4248 ± 1404	1500 ± 645	122 ± 13	ND	－
副睾丸	5274 ± 907	3802 ± 526	249 ± 15	8 ± 1	ND
膀胱	3764 ± 731	8038 ± 2505	557 ± 99	ND	－
胃	50420 ± 8258	1617 ± 148	130 ± 16	ND	－
小腸	19568 ± 6588	4338 ± 1149	599 ± 144	10 ± 5	ND
盲腸	5831 ± 1705	34244 ± 8212	1352 ± 71	ND	－
大腸	5433 ± 1692	14040 ± 4910	707 ± 38	ND	－
鉤爪	1407 ± 244	1649 ± 31	597 ± 122	305 ± 25	304 ± 38

平均値 ± SEM、 ND：検出されず、 －：評価せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.2 組織内分布（サル）

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.3.2

^{14}C-BFE1224 を雄サルに単回静脈内又は経口投与したときの組織内放射能分布

動物種	サル	
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹	
給餌	絶食	
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液	^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液
投与方法	静脈内	経口
投与量	15 mg/kg	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	2.769 MBq/mg	
試料採取時間	336 h	
定量法	LSC	
組織/臓器	組織中放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）	
血漿	20 ± 1	26 ± 3
血液	19 ± 2	30 ± 4
大脳	10 ± 0	9 ± 5
眼球	43 ± 8	51 ± 13
心臓	18 ± 2	17 ± 3
肺	22 ± 0	19 ± 2
肝臓	334 ± 25（放射能分布率 0.05%）	440 ± 110（放射能分布率 0.06%）
腎臓	61 ± 7	64 ± 14
副腎	467 ± 71	596 ± 136
脾臓	31 ± 2	19 ± 4
皮膚	35 ± 9	29 ± 3
骨格筋	ND	ND
骨髄	13 ± 1	14 ± 2
脂肪	24 ± 4	23 ± 4
精巣	11 ± 0	13 ± 2

平均値 ± SEM、　ND：検出されず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.3 組織内分布（有色ラット）

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.3.3

動物種	ラット（有色ラット）					
性別（雌/雄）/動物数	雄/各時点 3 匹					
給餌	絶食					
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液					
投与方法	経口					
投与量	15 mg/kg					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	2.769 MBq/mg					
試料採取時間	1、7、14、28、56、112 日					
定量法	LSC					
組織	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）					
	1 日	7 日	14 日	28 日	56 日	112 日
血液	156 ± 13	25 ± 1	17 ± 0	12 ± 6	BLQ	NT
眼球	214 ± 11	38 ± 1	28 ± 2	14 ± 1	10 ± 0	7 ± 1
皮膚	184 ± 15	30 ± 5	BLQ	NT	NT	NT
大動脈	141 ± 35	14 ± 7	11 ± 6	BLQ	NT	NT
脂肪	844 ± 130	36 ± 16	14 ± 1	BLQ	NT	NT
薬物動態パラメータ						
t_{max}（h）	3.0 ± 0.6（2-4 h）					
C_{max}（ng eq./mL）	873 ± 20					
$t_{1/2}$（h）	8.5 ± 0.7（4-24 h）					
$t_{1/2}$（h）	265[b]（168-336 h）					
AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）[a]	24533 ± 2408（0-336 h）					

平均値 ± SEM（範囲）、　BLQ：検出限界未満、　NT：試験せず、
t_{max}：最高濃度到達時間、　C_{max}：最高血液中濃度、　$t_{1/2}$：消失半減期、　AUC_{0-t}：最終測定点までの血液中濃度-時間曲線下面積、
a：t は 336 時間、　b：平均値（n=2）

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合

被験物質：^{14}C-ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.3.4

試験系	in vitro	
材料/方法	マウス、ラット、サル、及びヒト血漿／平衡透析法	
定量（対象）物質	総放射能	
定量法	HPLC-RAD、LSC	
動物種	試験濃度（μg/mL）	血漿タンパク結合率（%）
マウス	3	95.2 ± 0.8
	10	95.4 ± 0.3
	30	95.0 ± 0.2
ラット	3	95.0 ± 0.1
	10	94.9 ± 0.1
	30	94.5 ± 0.2
サル	3	98.3 ± 0.4
	10	98.7 ± 0.4
	30	98.8 ± 0.0
ヒト	3	99.0 ± 0.1
	10	98.9 ± 0.2
	30	98.5 ± 0.4

平均値 ± SEM（n=3）

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 胎盤通過性

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.3.6

動物種	ラット					
妊娠日数/動物数	妊娠 13 及び 18 日目／各時点 3 匹					
給餌	非絶食					
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液					
投与方法	経口					
投与量	15 mg/kg					
定量（対象）物質	総放射能					
定量法	HPLC-RAD、LSC、HPLC-LSC					
組織	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）					
	妊娠 13 日			妊娠 18 日		
	1 h	6 h	24 h	1 h	6 h	24 h
血漿	1715 ± 199	1800 ± 76	1394 ± 76	1783 ± 64	2128 ± 161	1589 ± 61
血液	1338 ± 153	1446 ± 33	1109 ± 64	1403 ± 71	1687 ± 113	1246 ± 68
大脳	4567 ± 1299	4602 ± 442	2530 ± 242	4470 ± 164	3821 ± 668	3508 ± 349
心臓	8529 ± 953	8071 ± 304	4691 ± 541	7644 ± 325	8539 ± 373	5754 ± 484
肺	6736 ± 637	6448 ± 177	3340 ± 120	5922 ± 117	6591 ± 60	4471 ± 534
肝臓	29213 ± 2878	24622 ± 1122	13634 ± 709	25035 ± 78	23310 ± 1431	16299 ± 2209
腎臓	8578 ± 1195	8799 ± 323	5278 ± 261	7394 ± 221	8926 ± 114	5984 ± 655
副腎	25475 ± 2351	27734 ± 2153	18651 ± 458	23375 ± 276	29623 ± 639	24142 ± 1118
子宮	3010 ± 425	3725 ± 334	2391 ± 696	2650 ± 235	3110 ± 184	2403 ± 158
卵巣	10871 ± 2639	14204 ± 1084	7554 ± 620	15831 ± 1374	17411 ± 494	11219 ± 915
乳腺	9465 ± 779	35920 ± 2070	20496 ± 5298	11289 ± 1283	40038 ± 1530	23271 ± 1570
胎盤	3448 ± 565	4154 ± 176	2328 ± 214	4122 ± 130	5071 ± 174	3567 ± 348
胎膜	3919 ± 430	4585 ± 171	2279 ± 309	3510 ± 61	4988 ± 136	3265 ± 107
羊水	111 ± 7	134 ± 6	130 ± 14	177 ± 18	273 ± 31	208 ± 25
胎児 （放射能分布率　%）	2259 ± 436 （0.04 ± 0.01）	1670 ± 40 （0.03 ± 0.00）	1031 ± 136 （0.04 ± 0.01）	1997 ± 136 （0.07 ± 0.01）	2850 ± 61 （0.12 ± 0.00）	2095 ± 187 （0.13 ± 0.02）

平均値 ± SEM

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 胎盤通過性（2）

組織	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL）					
	妊娠 13 日			妊娠 18 日		
	1 h	6 h	24 h	1 h	6 h	24 h
胎児血液	－	－	－	847 ± 58	1025 ± 49	879 ± 82
胎児血漿	－	－	－	770 ± 71	1016 ± 64	1007 ± 137
胎児脳	－	－	－	2541 ± 23	3460 ± 185	2349 ± 207
胎児心臓	－	－	－	2927 ± 59	3836 ± 270	2726 ± 245
胎児肺	－	－	－	2480 ± 38	3489 ± 91	2274 ± 212
胎児肝臓	－	－	－	3927 ± 69	5242 ± 82	3847 ± 366
胎児腎臓	－	－	－	2629 ± 113	3151 ± 135	2476 ± 247
胎児消化管	－	－	－	2514 ± 207	3636 ± 92	2873 ± 235

平均値 ± SEM、 －：該当なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.2 乳汁排泄

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.5.3

動物種	ラット		
授乳期間/動物数	分娩後 11 日／3 匹		
給餌	非絶食		
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液		
投与方法	経口		
投与量	15 mg/kg		
定量（対象）物質	総放射能		
定量法	HPLC-RAD、LSC、HPLC-LSC		
	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./mL）		
時間（h）	血漿	乳汁	乳汁／血漿
0.25	730 ± 192	4858 ± 2559	－
1	1519 ± 85	15794 ± 1955	－
3	1902 ± 140	20445 ± 540	－
6	2329 ± 510	22671 ± 1805	－
24	1698 ± 340	13510 ± 639	－
48	941 ± 181	6193 ± 1746	－
72	458 ± 130	3408 ± 1172	－
168	55 ± 27	387 ± 277	－
薬物動態パラメータ			
$AUC_{0-\infty}$（μg eq.·h/mL）	123 ± 35	987 ± 267	8.39 ± 1.47
AUC_{0-t}（μg eq.·h/mL）	120 ± 34（0-168 h）	968 ± 241（0-168 h）	8.47 ± 1.50
$t_{1/2}$（h）	28.4 ± 6.5（6 or 24, or 48-168 h）	26.1 ± 9.2（6 or 24, or 48-168 h）	0.90 ± 0.07

平均値 ± SEM（範囲）、　－：評価せず、
$AUC_{0-\infty}$：無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、　AUC_{0-t}：最終測定点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、　$t_{1/2}$：消失半減期、
a：t は 168 時間

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行性

被験物質：^{14}C-ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.3.5

試験系	in vitro	
材料	マウス、ラット、サル、及びヒト血液	
定量（対象）物質	総放射能	
定量法	LSC	
動物種	試験濃度（μg/mL）	血液／血漿中濃度比（R_B）
マウス	3	0.616 ± 0.008
	10	0.620 ± 0.007
	30	0.627 ± 0.007
ラット	3	0.757 ± 0.004
	10	0.755 ± 0.002
	30	0.764 ± 0.005
サル	3	0.643 ± 0.027
	10	0.637 ± 0.023
	30	0.625 ± 0.021
ヒト	3	0.531 ± 0.012
	10	0.529 ± 0.008
	30	0.532 ± 0.007

平均値 ± SEM（n=3）

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vitro

2.6.5.9.1 精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼを用いた代謝

被験物質：ホスラブコナゾール（[redacted]）

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.1、4.2.2.4.2

試験系	精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼを用いた代謝試験
方法	精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼを用いて、ホスラブコナゾールの代謝安定性を評価した。ホスラブコナゾール（20 µg/mL）を精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼ溶液（活性として 50、500、及び 2000 U/L）中で 3 時間インキュベーションし、ホスラブコナゾールの消失をモニターした。
定量法	HPLC-UV

精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼの活性（U/L）	$t_{1/2}$（min）
2000	<2.5
500	2.5
50	26

平均値（n=2）、　$t_{1/2}$：消失半減期

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vitro

2.6.5.9.2 リコンビナントヒト CYP を用いた代謝

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.3

試験系	リコンビナントヒト CYP を用いた代謝試験		
方法	ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4 のラブコナゾール代謝能を評価した。ラブコナゾール（10 μmol/L）をリコンビナントヒト CYP と共に、37℃ で所定時間インキュベーションし、ラブコナゾールの安定性を control（不活性ミクロソーム）と比較した。		
定量法	HPLC-UV		
CYP 分子種	反応時間（h）	ラブコナゾール濃度（ng/mL）	% of control
control	1	3873	－
	3	3845	－
1A1	1	3797	98
	3	3821	99
1A2	1	3816	99
	3	3921	102
2A6	1	4162	107
	3	4465	116
2B6	1	3977	103
	3	3921	102
2C8	1	4101	106
	3	3995	104
2C9	1	4075	105
	3	4198	109
2C19	1	3886	100
	3	3932	102
2D6	1	3898	101
	3	3923	102
2E1	1	3820	99
	3	3843	100
3A4	1	3716	96
	3	3633	95

平均値（n=2）、　－：該当なし

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vitro

2.6.5.9.3 ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いた比較代謝

被験物質：^{14}C-ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.4

試験系	ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いた比較代謝試験
方法	ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を、^{14}C-ラブコナゾール（1、3、及び 10 µmol/L）と共に 37°C で所定時間インキュベーションし、HPLC-RAD 及び LC/MS/MS を用いてラブコナゾールの代謝物のプロファイリングを行った。
定量法	HPLC-RAD、LC/MS/MS、LC/MS-RAD

^{14}C-ラブコナゾール添加濃度	動物種	反応時間（h）	全ピークに占める割合（%）							
			ピーク番号	1	2	3	4	5	6	7
			化合物	4-シアノフェニルグリオキシル酸	未同定代謝物	未同定代謝物	還元体のグルタチオン抱合体	水酸化体のグルクロン酸抱合体	グルクロン酸抱合体	ラブコナゾール
1 µmol/L	ラット	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	98.8
		4		ND	ND	ND	5.7	ND	ND	89.4
		24		ND	ND	ND	4.4	ND	ND	84.9
	サル	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.1
		4		ND	ND	2.3	2.1	6.7	2.7	79.2
		24		1.5	2.1	2.7	3.0	8.2	4.2	70.2
	ヒト	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	98.4
		4		ND	ND	ND	ND	ND	ND	96.0
		24		ND	ND	1.3	ND	ND	ND	92.7
	コントロール（肝細胞無）	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.4
		4		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.2
		24		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.3

ND：検出されず

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vitro

2.6.5.9.3 ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いた比較代謝（2）

^{14}C-ラブコナゾール添加濃度	動物種	反応時間（h）	全ピークに占める割合（%）							
			ピーク番号	1	2	3	4	5	6	7
			化合物	4-シアノフェニルグリオキシル酸	未同定代謝物	未同定代謝物	還元体のグルタチオン抱合体	水酸化体のグルクロン酸抱合体	グルクロン酸抱合体	ラブコナゾール
3 μmol/L	ラット	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.8
		4		ND	ND	ND	2.1	ND	ND	95.7
		24		ND	ND	ND	4.3	ND	ND	91.5
	サル	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.1
		4		ND	ND	1.1	ND	3.2	1.4	90.6
		24		2.9	1.1	2.2	ND	3.6	1.8	83.1
	ヒト	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.8
		4		ND	ND	ND	ND	ND	ND	96.3
		24		ND	ND	1.4	ND	1.0	1.0	91.9
	コントロール（肝細胞無）	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.3
		4		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.3
		24		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.5
10 μmol/L	ラット	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.3
		4		ND	ND	ND	1.1	ND	ND	96.9
		24		ND	ND	ND	0.9	ND	ND	96.0
	サル	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.6
		4		ND	ND	0.9	ND	2.5	1.3	92.4
		24		1.0	ND	1.1	ND	1.5	0.7	92.9
	ヒト	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.5
		4		ND	ND	ND	ND	ND	0.5	97.4
		24		ND	ND	0.8	ND	0.8	0.9	94.9
	コントロール（肝細胞無）	0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.6
		4		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.6
		24		ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.5

ND：検出されず（n=1）

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.1 胆管カニューレ挿入ラットにおける代謝

被験物質：^{14}C-ホスラブコナゾール（[redacted]）

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.5

^{14}C-ホスラブコナゾールを雄ラットに単回静脈内又は経口投与したときの代謝

動物種	胆管カニューレ挿入ラット	
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 匹	
給餌	絶食	
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-ホスラブコナゾール/生理食塩水/溶液	
投与方法	静脈内	経口
投与量	80 mg/kg	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	17 μCi/mg	
試料採取時間	24 h（血漿）、0-8 and 8-24 h（胆汁）、0-8 and 8-24 h（尿）、0-24 h（糞）	
定量/定性法	LSC、LC/MS、LC/MS/MS、HPLC-LSC	
試料	投与量に対する放射能回収率（%）	
胆汁	57.2	54.3
尿	9.7	6.3
ケージ洗浄液	2.4	1.2
糞	1.4	6.3
全体	70.6	68.2

n=3 のプール検体の測定値

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.1 胆管カニューレ挿入ラットにおける代謝（2）

^{14}C-ホスラブコナゾールを雄ラットに単回静脈内又は経口投与したときの代謝（続き）

投与方法		静脈内			経口		
試料	代謝物	全体に対する%					
		24 h					
血漿	M01	4.0			4.8		
	M11	2.9			3.9		
	M02a	3.6			4.4		
	M02b	6.5			3.0		
	M03 & M04	2.6			1.2		
	ホスラブコナゾール	－			－		
	M06	0.4			0.4		
	M08	0.9			0.3		
	M12	4.9			3.6		
	M13	28.6			4.9		
	ラブコナゾール	21.3			51.8		
	Other multiple minor peaks	24.3			21.7		
		投与量に対する%					
		0-8 h	8-24 h	0-24 h	0-8 h	8-24 h	0-24 h
胆汁	M01	0.1	1.1	1.3	0.1	1.5	1.6
	M02a	1.2	12.1	13.3	1.2	16.5	17.6
	M02b	0.6	9.7	10.2	1.5	6.8	8.3
	M03 & M04	0.3	2.8	3.1	0.6	2.8	3.3
	ホスラブコナゾール	2.3	－	2.3	－	－	－
	M05	0.2	0.8	1.1	0.3	0.6	1.0
	M06	0.3	2.3	2.6	1.3	1.4	2.7
	M07	0.3	1.1	1.4	0.4	－	0.4
	M08	0.3	3.0	3.2	0.3	2.6	2.9
	M09	0.2	0.6	0.7	0.3	0.5	0.7
	ラブコナゾール	0.5	0.5	1.0	0.2	0.5	0.7
	Other multiple minor peaks	3.5	13.4	17.0	2.0	12.9	15.1

n=3 のプール検体の測定値、 －：評価せず

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.1 胆管カニューレ挿入ラットにおける代謝（3）

^{14}C-ホスラブコナゾールを雄ラットに単回静脈内又は経口投与したときの代謝（続き）

投与方法		静脈内			経口		
試料	代謝物	投与量に対する%					
		0-8 h	8-24 h	0-24 h	0-8 h	8-24 h	0-24 h
尿	M15	<0.1	0.5	0.5	<0.1	0.4	0.4
	M16	<0.1	0.8	0.8	<0.1	0.6	0.6
	M14	0.2	0.7	0.9	0.1	0.6	0.7
	M01	0.1	2.0	2.1	0.2	1.7	1.9
	Other multiple minor peaks	0.7	4.6	5.3	0.3	2.4	2.7
		0-24 h			0-24 h		
糞	ラブコナゾール	0.7			4.0		
	Other multiple minor peaks	0.7			2.3		

n=3 のプール検体の測定値

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.2 ラット血漿、肝臓、腎臓、皮膚、尿、糞、及び胆汁中代謝物

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.6

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回静脈内又は経口投与したときの代謝

動物種		ラット					
性別（雄/雌）/動物数		雄/3 匹					
給餌		絶食					
被験物質/溶媒/投与形態		^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液			^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液		
投与方法		静脈内			経口		
投与量		15 mg/kg					
放射性核種		^{14}C					
比放射能		2.769 MBq/mg					
試料採取時間		15 min、6、24 h（静脈内：血漿、肝臓、腎臓、皮膚）、1、6、24 h（経口：血漿、肝臓、腎臓）、1、6 h（経口：皮膚） 0-24、24-48 h（静脈内/経口：尿、糞）、0-2、2-4、4-6、6-24 h（静脈内/経口：胆汁）					
定量/定性法		HPLC-RAD、LC/MS、LC/MS/MS					
試料/組織	代謝物	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./mL）					
		15 min	6 h	24 h	1 h	6 h	24 h
血漿	ホスラブコナゾール	892 ± 87	ND	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	2491 ± 282	319 ± 40	29 ± 10	1487 ± 243	195 ± 17	8 ± 1
	M4	6 ± 3	14 ± 2	10 ± 3	24 ± 7	22 ± 1	ND
	M7	ND	35 ± 6	55 ± 8	13 ± 2	45 ± 1	19 ± 4
	M9	－	－	－	23 ± 5	16 ± 3	ND
	RM8	－	－	－	20 ± 2	57 ± 11	ND
	RM9	ND	22 ± 6	ND	－	－	－
	M11	24 ± 12	84 ± 63	126 ± 82	109 ± 11	293 ± 10	52 ± 16

平均値 ± SEM、－：評価せず、　ND：検出されず

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.2 ラット血漿、肝臓、腎臓、皮膚、尿、糞、及び胆汁中代謝物（2）

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回静脈内又は経口投与したときの代謝（続き）

投与方法		静脈内			経口		
試料/組織	代謝物	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./g）					
		15 min	6 h	24 h	1 h	6 h	24 h
肝臓	ホスラブコナゾール	3474 ± 1958	185 ± 9	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	104032 ± 2224	7297 ± 992	945 ± 275	36030 ± 3411	4557 ± 292	307 ± 85
	M4	ND	198 ± 49	94 ± 10	298 ± 70	274 ± 47	35 ± 10
	M7	ND	69 ± 10	62 ± 14	―	―	―
	RM3	ND	210 ± 14	117 ± 20	ND	222 ± 7	56 ± 11
	M10	ND	172 ± 20	85 ± 21	ND	145 ± 10	41 ± 3
	RM13	―	―	―	586 ± 177	ND	ND
	RM20	ND	390 ± 20	309 ± 35	ND	415 ± 13	184 ± 11
	RM22	ND	1476 ± 85	747 ± 168	418 ± 62	1360 ± 35	380 ± 56
	RM24	ND	227 ± 16	780 ± 142	ND	131 ± 31	205 ± 40
	M11	ND	345 ± 210	212 ± 99	490 ± 82	590 ± 50	93 ± 31
	M12	ND	ND	226 ± 29	ND	ND	112 ± 25
	RM25	ND	257 ± 109	ND	ND	344 ± 14	ND
腎臓	ホスラブコナゾール	94 ± 11	ND	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	16143 ± 925	2374 ± 245	185 ± 66	10401 ± 2218	1295 ± 43	22 ± 12
	M4	85 ± 47	128 ± 24	44 ± 15	239 ± 80	253 ± 31	ND
	M7	ND	ND	57 ± 6	―	―	―
	M11	ND	ND	31 ± 20	ND	131 ± 1	15 ± 8
皮膚	ホスラブコナゾール	349 ± 38	ND	ND	ND	ND	―
	ラブコナゾール	5513 ± 236	2569 ± 341	116 ± 58	8536 ± 2593	1319 ± 85	―
	M7	ND	ND	44 ± 23	―	―	―
	M11	ND	ND	21 ± 12	ND	85 ± 13	―

平均値 ± SEM、 ―：評価せず、 ND：検出されず

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.2 ラット血漿、肝臓、腎臓、皮膚、尿、糞、及び胆汁中代謝物（3）

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回静脈内又は経口投与したときの代謝（続き）

投与方法		静脈内		経口	
試料/組織	代謝物	投与量に対する割合（%）			
		0-24 h	24-48 h	0-24 h	24-48 h
尿	ホスラブコナゾール	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	0.0[a] ±0.0	0.0[a] ± 0.0	ND	ND
	M1	2.3 ± 0.2	0.2 ± 0.0	1.6 ± 0.1	0.1 ± 0.0
	M2	1.0 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.7 ± 0.2	0.2 ± 0.0
	M3	2.3 ± 0.3	0.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	RM1	0.5 ± 0.1	ND	0.6 ± 0.1	ND
	M4	5.5 ± 0.1	2.1 ± 0.1	3.5 ± 0.2	1.5 ± 0.5
	M5	0.6 ± 0.1	0.0[a] ± 0.0	0.5 ± 0.1	0.0[a] ± 0.0
	M6	1.2 ± 0.2	0.1 ± 0.0	0.9 ± 0.2	0.1 ± 0.0
	M7	1.0 ± 0.0	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1
	M8	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0
	RM4	0.2 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	0.2 ± 0.0	ND
	RM7	0.1 ± 0.0	ND	0.1 ± 0.0	ND
	RM12	0.2 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0
	RM18	0.1 ± 0.0	ND	0.1 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0
	RM23	0.1 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	0.0[a] ± 0.0
糞	ホスラブコナゾール	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	22.5 ± 1.7	4.0 ± 0.5	17.5 ± 2.9	3.5 ± 1.1
	M1	0.5 ± 0.2	0.1 ± 0.0	—	—
	M2	0.9 ± 0.2	0.0[a] ± 0.0	1.1 ± 0.3	0.2 ± 0.1
	M6	1.6 ± 0.3	0.5 ± 0.1	1.0 ± 0.4	0.4 ± 0.2
	RM4	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.0	—	—
	RM5	1.0 ± 0.1	0.3 ± 0.0	—	—
	RM10	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.0	—	—
	RM12	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.1	—	—
	RM17	1.4 ± 0.6	ND	9.7 ± 3.5	ND
	M11	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.1	ND	0.3 ± 0.2

平均値 ± SEM、－：評価せず、 ND：検出されず、 a：<0.05%

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.2 ラット血漿、肝臓、腎臓、皮膚、尿、糞、及び胆汁中代謝物（4）

^{14}C-BFE1224 を雄ラットに単回静脈内又は単回経口投与したときの代謝（続き）

投与方法		静脈内				経口			
試料/組織	代謝物	投与量に対する割合（%）							
		0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-24 h	0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-24 h
胆汁	ホスラブコナゾール	39.8 ± 3.5	0.2 ± 0.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	3.9 ± 0.9	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.0	1.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.0	1.5 ± 0.3
	M3	ND	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.1
	M4	0.2 ± 0.0	0.7 ± 0.1	0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.4 ± 0.1	1.4 ± 0.4
	RM2	ND	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0
	RM4	ND	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.1
	RM6	ND	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.4 ± 0.1
	RM11	―	―	―	―	0.0[a] ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.6 ± 0.1
	RM14	2.1 ± 0.6	4.9 ± 1.2	2.7 ± 0.8	5.4 ± 0.6	1.7 ± 0.7	4.4 ± 0.2	3.3 ± 0.2	10.8 ± 3.1
	RM15	0.3 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	2.1 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1	1.0 ± 0.1	3.1 ± 0.8
	RM16	0.4 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1	1.2 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.8 ± 0.0	0.6 ± 0.0	2.2 ± 0.5
	RM17	ND	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.3 ± 0.1	1.1 ± 0.3
	RM19	―	―	―	―	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.5 ± 0.1
	RM21	ND	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.1	0.0[a] ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.5 ± 0.1

平均値 ± SEM、 ―：評価せず、 ND：検出されず、 a：<0.05 %

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.3 サル血漿、尿、及び糞中代謝物

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.7

^{14}C-BFE1224 を雄サルに単回静脈内投与時の代謝

動物種		サル								
性別（雄/雌）/動物数		雄/3 匹								
給餌		絶食								
被験物質/溶媒/投与形態		^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液								
投与方法		静脈内								
投与量		15 mg/kg								
放射性核種		^{14}C								
比放射能		2.769 MBq/mg								
試料採取時間		5、15、30、45 min、1、2、4、8、24 h（血漿）、0-24h、24-48h、48-72h（尿、糞）								
定量/定性法		HPLC-RAD、LC/MS、LC/MS/MS								
試料	代謝物	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./mL）								
		5 min	15 min	30 min	45 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
血漿	ホスラブコナゾール	27156 ± 3939	2243 ± 187	381 ± 59	122 ± 14	64 ± 22	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	2886 ± 599	3142 ± 530	3850 ± 567	3870 ± 305	3983 ± 449	3771 ± 564	4128 ± 539	1922 ± 357	849 ± 233
	M4	ND	ND	44 ± 7	82 ± 35	103 ± 37	117 ± 37	143 ± 37	61 ± 13	32 ± 1
	M9	ND	31 ± 17	72 ± 16	76 ± 21	69 ± 35	63 ± 32	103 ± 23	67 ± 25	23 ± 2
	MM6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	MM7	ND	ND	ND	26 ± 20	28 ± 21	60 ± 16	114 ± 44	61 ± 32	44 ± 12
	M11	ND	ND	40 ± 4	27 ± 14	43 ± 23	45 ± 26	62 ± 13	39 ± 5	27 ± 5

平均値 ± SEM、　ND：検出されず

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.3 サル血漿、尿、及び糞中代謝物（2）

^{14}C-BFE1224 を雄サルに単回静脈内投与時の代謝（続き）

試料	代謝物	投与量に対する割合（%）		
		0-24 h	24-48 h	48-72 h
尿	ホスラブコナゾール	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	0.1 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	ND
	M1	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.1
	MM1	1.4 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.1
	M3	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1
	M4	7.4 ± 1.8	3.0 ± 0.1	1.5 ± 0.4
	M5	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0	ND
	M7	0.8 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.1
	M8	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	M9	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	MM2	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
	MM4	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	MM5	0.0[a] ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0
	MM6	0.2 ± 0.1	0.0[a] ± 0.0	0.0[a] ± 0.0
	MM7	0.9 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.2
	MM10	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0

平均値 ± SEM、 ND：検出されず、 a：<0.05%

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.3 サル血漿、尿、及び糞中代謝物（3）

^{14}C-BFE1224 を雄サルに単回静脈内投与時の代謝（続き）

試料	代謝物	投与量に対する割合（%）		
		0-24 h	24-48 h	48-72 h
糞	ホスラブコナゾール	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	2.0 ± 1.1	2.2 ± 0.1	1.8 ± 0.4
	M2	0.4 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.9 ± 0.4
	M4	0.1 ± 0.0	ND	ND
	M6	ND	0.5 ± 0.2	1.2 ± 0.4
	M10	ND	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.0
	MM3	ND	0.1 ± 0.1	0.4 ± 0.0
	MM7	ND	ND	0.2 ± 0.1
	MM8	ND	ND	0.1 ± 0.1
	MM9	ND	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.0
	MM11	ND	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	MM12	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
	MM13	1.1 ± 1.0	0.8 ± 0.3	0.6 ± 0.0
	MM14	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1
	M12	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1

平均値 ± SEM、 ND：検出されず

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.3 サル血漿、尿、及び糞中代謝物（4）

^{14}C-BFE1224 を雄サルに単回経口投与したときの代謝

動物種		サル					
性別（雄/雌）/動物数		雄/3 匹					
給餌		絶食					
被験物質/溶媒/投与形態		^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液					
投与方法		経口					
投与量		15 mg/kg					
放射性核種		^{14}C					
比放射能		2.769 MBq/mg					
試料採取時間		1、2、3、4、8、24 h（血漿）、0-24h、24-48h、48-72h（尿、糞）					
定量/定性法		HPLC-RAD、LC/MS、LC/MS/MS					
試料	代謝物	放射能濃度（ホスラブコナゾールとしての ng eq./mL）					
		1 h	2 h	3 h	4 h	8 h	24 h
血漿	ホスラブコナゾール	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	2821 ± 1221	3956 ± 1004	4341 ± 398	4875 ± 459	1726 ± 85	676 ± 110
	M4	57 ± 10	100 ± 35	117 ± 19	117 ± 17	46 ± 27	37 ± 7
	M9	44 ± 23	96 ± 36	103 ± 38	97 ± 32	52 ± 30	12 ± 6
	MM6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	MM7	ND	47 ± 14	61 ± 16	69 ± 12	18 ± 9	32 ± 11
	M11	33 ± 16	58 ± 12	71 ± 4	62 ± 5	30 ± 18	13 ± 7

平均値 ± SEM、 ND：検出されず

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.3 サル血漿、尿、及び糞中代謝物（5）

^{14}C-BFE1224 を雄サルに単回経口投与したときの代謝（続き）

試料	代謝物	投与量に対する割合（%）		
		0-24 h	24-48 h	48-72 h
尿	ホスラブコナゾール	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	0.0[a] ± 0.0	0.0[a] ± 0.0	ND
	M1	0.9 ± 0.3	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	MM1	1.5 ± 0.3	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.1
	M3	1.0 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	M4	6.6 ± 1.8	3.1 ± 0.2	1.3 ± 0.4
	M5	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	M7	1.2 ± 0.5	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	M8	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	M9	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	MM2	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.0
	MM4	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	MM5	ND	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0
	MM6	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.0	0.0[a] ± 0.0
	MM7	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.3 ± 0.0
	MM10	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.1

平均値 ± SEM、 ND：検出されず、 a：<0.05%

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.3 サル血漿、尿、及び糞中代謝物（6）

^{14}C-BFE1224 を雄サルに単回経口投与したときの代謝（続き）

試料	代謝物	投与量に対する割合（%）		
		0-24 h	24-48 h	48-72 h
糞	ホスラブコナゾール	ND	ND	ND
	ラブコナゾール	1.3 ± 0.9	2.3 ± 0.8	1.1 ± 0.2
	M2	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0
	M4	0.0[a] ± 0.0	ND	ND
	M6	0.3 ± 0.3	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.2
	M10	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.1
	MM7	ND	ND	0.2 ± 0.0
	MM8	ND	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.0
	MM9	ND	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0
	MM11	ND	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0
	MM12	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0
	MM13	0.4 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.4 ± 0.1
	MM14	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
	M12	ND	ND	0.2 ± 0.1

平均値 ± SEM、 ND：検出されず、 a：<0.05%

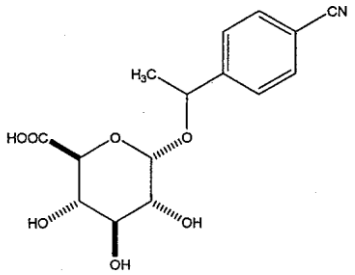
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.10.4 サル尿中代謝物の構造解析

被験物質：BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.8

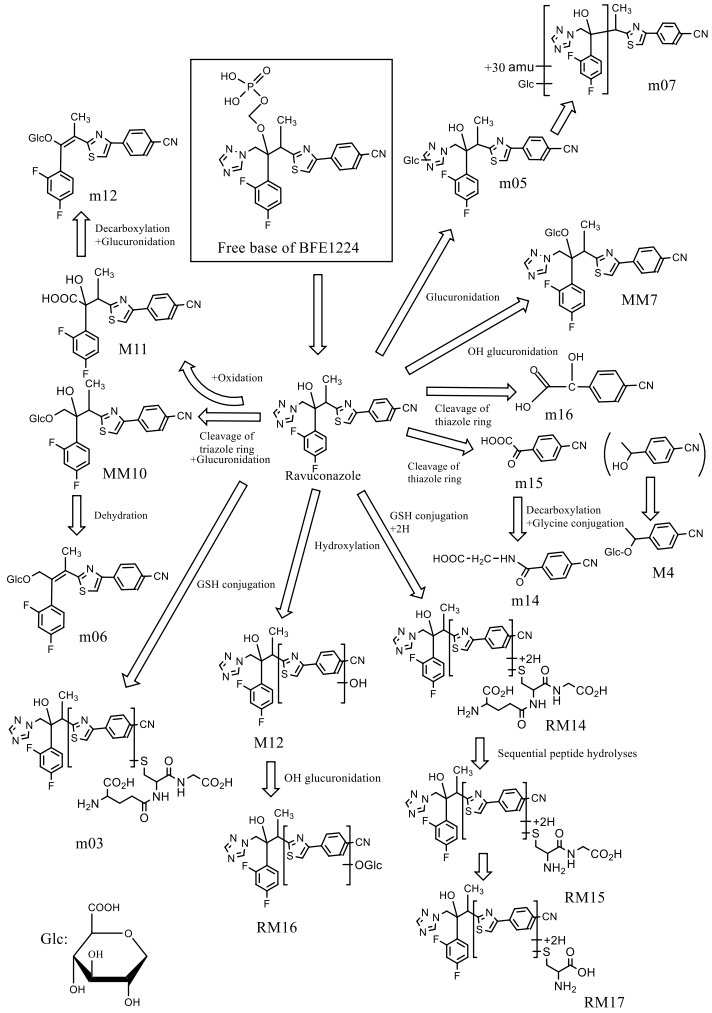
BFE1224 を雄サルに単回経口投与したときの代謝物の構造解析

動物種	サル
性別（雄/雌）/動物数	雄/1 匹
給餌	絶食
被験物質/溶媒/投与形態	BFE1224/蒸留水/溶液
投与方法	経口
投与量	300 mg/kg
試料採取時間	0-24，24-48，48-72 h
定性法	HPLC-RAD、LC/MS、NMR
サル尿中主要代謝物	

2.6.5.11　薬物動態試験： BFE1224 の推定代謝経路

被験物質：^{14}C-ラブコナゾール、^{14}C-BFE1224、^{14}C-ホスラブコナゾール、BFE1224

試験番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8



RM：ラット試料において認められた代謝物
MM：サル試料において認められた代謝物

CTD 4.2.2.4.5 における M03、M05、M06、M07、M12、M14、M15、及び M16 は、それぞれ m03、m05、m06、m07、m12、m14、m15、及び m16 で示した。
CTD 4.2.2.4.5 における M13、M02a、M02b、M04、及び M08 はそれぞれ、CTD 4.2.2.4.6 及び 4.2.2.4.7 並びに図中における M11、RM14、RM15、RM16、及び MM10 と同一である。
CTD 4.2.2.4.6 及び 4.2.2.4.7 における M12 と MM13 は水酸化の位置が異なる代謝物であり、図中では M12 として記した。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素に対する阻害

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.9

試験の種類	ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素に対する阻害	
方法	ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A の代謝活性に対するラブコナゾール（0、0.05、0.15、0.5、1.5、5、及び 10 μmol/L）の影響を検討した。ヒト肝ミクロソームにラブコナゾール、並びに各 CYP 分子種の基質を添加し、37℃ で所定時間インキュベーションした。各基質の代謝反応に対するラブコナゾールの阻害率から、IC_{50} 値を算出した。	
定量法	LC/MS/MS	
CYP 分子種	基質	IC_{50}（μmol/L）
1A2	フェナセチン	>10
2B6	ブプロピオン	>10
2C8	アモジアキン	2.69
2C9	ジクロフェナク	1.51
2C19	S-(+)-メフェニトイン	7.49
2D6	(±)-ブフラロール	>10
3A	テストステロン	2.28
3A	ミダゾラム	1.07

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.2 ヒト肝ミクロソームを用いたCYP代謝酵素に対する時間依存的阻害

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.9

試験の種類	ヒト肝ミクロソームを用いたCYP代謝酵素に対する時間依存的阻害
方法	ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒトCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び3Aの代謝活性に対するラブコナゾール（0及び10 μmol/L）の時間依存的阻害の影響を検討した。ヒト肝ミクロソームとラブコナゾールをNADPH存在下でプレインキュベーションしたサンプルを分取し、各CYP分子種の基質を含む反応液に添加し、37℃で所定時間インキュベーションした。ラブコナゾール非添加のサンプルを100%としたときの活性残存率を算出した。
定量法	LC/MS/MS

CYP分子種	基質	活性残存率（% of control）		
		ラブコナゾール（0 μmol/L）	ラブコナゾール（10 μmol/L）	
		－	NADPH（＋）	NADPH（－）
1A2	フェナセチン	100.0	100.7	76.4
2B6	ブプロピオン	100.0	94.5	80.9
2C8	アモジアキン	100.0	81.9	75.4
2C9	ジクロフェナク	100.0	61.7	59.7
2C19	S-(+)-メフェニトイン	100.0	85.1	69.8
2D6	(±)-ブフラロール	100.0	100.2	91.4
3A	テストステロン	100.0	81.2	76.2
3A	ミダゾラム	100.0	63.6	54.7

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.3 ヒト凍結肝細胞を用いた CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導能

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.4.10

試験の種類	ヒト凍結肝細胞を用いたヒト CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導能
方法	ヒト凍結肝細胞（3 ドナー）に、ラブコナゾール（0.5、2、10、50、及び 100 μmol/L）を添加し、CO_2 インキュベーターにて 37°C で所定時間培養し、CYP1A2、2B6、及び 3A4 の mRNA 発現量を測定した。
定量法	リアルタイム PCR

被験物質	濃度（μmol/L）	mRNA レベルでの誘導比		
		1A2	2B6	3A4
DMSO（0.1 vol%）（control）	0	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
ラブコナゾール	0.5	1.49 ± 0.07	1.37 ± 0.34	1.47 ± 0.37
	2	3.49 ± 0.52	2.71 ± 1.32	3.13 ± 1.86
	10#	NC ± NC	NC ± NC	NC ± NC
	50#	NC ± NC	NC ± NC	NC ± NC
	100#	NC ± NC	NC ± NC	NC ± NC
オメプラゾール（positive control）	50	47.3 ± 12.2	―	―
フェノバルビタール（positive control）	1000	―	7.72 ± 1.52	―
リファンピシン（positive control）	10	―	―	8.73 ± 1.34

平均値 ± SD（n=3）、　NC：算出せず、　―：該当なし、
#：細胞生存率が低かったため、誘導比算出に影響を与えると判断した

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ラット尿糞中排泄

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.5.1

動物種	ラット											
性別（雌/雄）/動物数	雄/各 3 匹						雌/各 3 匹					
給餌	絶食											
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液			^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液			^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液			^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液		
投与方法	静脈内			経口			静脈内			経口		
投与量	15 mg/kg											
定量（対象）物質	総放射能											
定量法	LSC											
	累積排泄率（投与量に対する%）											
時間（h）	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0-24	19.5 ± 0.8	59.2 ± 2.2	78.6 ± 2.2	14.6 ± 0.7	63.8 ± 6.5	78.3 ± 6.7	10.4 ± 0.8	20.7 ± 0.9	31.2 ± 0.3	10.7 ± 1.2	18.5 ± 2.3	29.2 ± 3.0
0-48	24.8 ± 0.3	72.6 ± 1.5	97.3 ± 1.5	18.4 ± 1.0	76.1 ± 3.0	94.4 ± 2.1	21.8 ± 0.9	44.6 ± 1.2	66.4 ± 0.6	21.4 ± 1.4	42.6 ± 2.0	64.0 ± 2.3
0-72	26.1 ± 0.6	74.8 ± 1.3	100.9 ± 0.8	19.4 ± 1.2	78.2 ± 2.3	97.6 ± 1.0	27.0 ± 0.8	57.0 ± 1.4	84.0 ± 0.8	26.7 ± 1.2	56.9 ± 0.7	83.6 ± 1.5
0-96	26.5 ± 0.6	75.3 ± 1.3	101.8 ± 0.7	19.8 ± 1.4	78.8 ± 2.1	98.6 ± 0.7	28.9 ± 0.7	63.3 ± 0.8	92.2 ± 0.2	28.8 ± 1.0	61.5 ± 1.1	90.3 ± 1.7
0-120	26.6 ± 0.7	75.6 ± 1.3	102.2 ± 0.6	19.9 ± 1.4	79.0 ± 2.1	98.9 ± 0.6	29.9 ± 0.7	65.9 ± 0.7	95.8 ± 0.2	29.6 ± 1.0	64.7 ± 0.6	94.3 ± 0.4
0-144	26.8 ± 0.7	75.7 ± 1.3	102.5 ± 0.6	20.0 ± 1.5	79.1 ± 2.1	99.1 ± 0.6	30.4 ± 0.7	67.5 ± 0.7	97.8 ± 0.2	30.1 ± 0.9	66.2 ± 1.0	96.4 ± 0.2
0-168	26.9 ± 0.7	75.8 ± 1.3	102.7 ± 0.6	20.0 ± 1.5	79.2 ± 2.0	99.2 ± 0.6	30.7 ± 0.6	68.5 ± 0.7	99.2 ± 0.3	30.4 ± 0.8	67.3 ± 1.1	97.7 ± 0.2

平均値 ± SEM

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.2 サル尿糞中排泄

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.5.2

動物種	サル					
性別（雌/雄）/動物数	雄/各 3 匹					
給餌	絶食					
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液			^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液		
投与方法	静脈内			経口		
投与量	15 mg/kg					
定量（対象）物質	総放射能					
定量法	LSC					
	累積排泄率（投与量に対する割合：%）					
時間（h）	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0-24	20.0 ± 4.0	9.2 ± 6.2	29.2 ± 8.5	20.2 ± 4.8	5.2 ± 3.7	25.4 ± 6.8
0-48	32.2 ± 3.9	20.8 ± 8.1	52.9 ± 9.7	31.9 ± 4.8	18.3 ± 7.5	50.2 ± 11.6
0-72	39.1 ± 2.5	35.4 ± 5.9	74.5 ± 6.6	37.7 ± 3.5	29.0 ± 7.2	66.7 ± 10.2
0-96	42.3 ± 1.7	42.4 ± 4.0	84.8 ± 4.6	41.0 ± 2.3	37.2 ± 5.2	78.2 ± 6.9
0-120	43.9 ± 1.2	45.3 ± 3.2	89.1 ± 3.4	43.1 ± 1.3	41.8 ± 4.0	84.8 ± 4.6
0-144	44.6 ± 1.0	47.3 ± 2.5	92.0 ± 2.4	44.3 ± 0.9	44.6 ± 2.8	88.8 ± 2.7
0-168	45.2 ± 1.0	48.5 ± 2.2	93.7 ± 2.2	45.2 ± 0.8	45.9 ± 2.3	91.1 ± 1.8
0-192	45.4 ± 1.0	49.0 ± 2.0	94.5 ± 2.1	45.7 ± 0.9	46.7 ± 2.0	92.3 ± 1.3
0-216	45.6 ± 1.0	49.4 ± 1.9	95.1 ± 2.0	46.0 ± 1.0	47.3 ± 1.7	93.3 ± 0.7
0-240	45.7 ± 1.0	49.7 ± 1.9	95.4 ± 2.0	46.2 ± 1.1	47.8 ± 1.5	94.0 ± 0.4
0-264	45.8 ± 1.0	49.8 ± 1.9	95.6 ± 2.0	46.3 ± 1.1	48.1 ± 1.4	94.4 ± 0.4
0-288	45.9 ± 1.0	49.8 ± 1.9	95.7 ± 2.0	46.5 ± 1.1	48.2 ± 1.3	94.7 ± 0.4
0-312	45.9 ± 1.0	49.9 ± 1.8	95.8 ± 2.0	46.5 ± 1.1	48.3 ± 1.3	94.9 ± 0.4
0-336	46.0 ± 1.0	49.9 ± 1.8	95.9 ± 1.9	46.6 ± 1.1	48.4 ± 1.3	95.0 ± 0.5
ケージ洗液（336 h）	0.5 ± 0.1			0.3 ± 0.1		
壊死組織片（0-336 h）	0.5 ± 0.3			0.2 ± 0.2		

平均値 ± SEM

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 ラット胆汁中排泄

被験物質：^{14}C-BFE1224

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.5.1

動物種	ラット							
性別（雌/雄）/動物数	雄/各 3 匹							
給餌	絶食							
被験物質/溶媒/投与形態	^{14}C-BFE1224/5%グルコース/溶液				^{14}C-BFE1224/蒸留水/溶液			
投与方法	静脈内				経口			
投与量	15 mg/kg							
定量（対象）物質	総放射能							
定量法	LSC							
	累積排泄率（投与量に対する割合：%）							
時間（h）	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0-2	51.9 ± 4.1	－	－	－	4.3 ± 1.8	－	－	－
0-4	64.3 ± 5.0	－	－	－	15.7 ± 2.5	－	－	－
0-6	72.8 ± 4.6	－	－	－	25.4 ± 2.4	－	－	－
0-24	92.5 ± 1.8	4.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	96.9 ± 1.7	59.1 ± 6.1	5.7 ± 0.8	7.4 ± 4.2	72.2 ± 11.0
0-48	94.5 ± 1.3	4.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1	99.3 ± 1.1	66.0 ± 4.9	6.8 ± 0.7	8.1 ± 4.1	80.9 ± 8.9
消化管内容物（48 h）	－				14.8 ± 7.9			

平均値 ± SEM、　－：評価せず

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 トランスポーターに対する基質認識性

2.6.5.16.1.1 OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いたラブコナゾールの輸送

被験物質：^{14}C-ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.7.1

試験の種類	HEK293 細胞を用いたヒト OATP1B1 及び OATP1B3 によるラブコナゾールの輸送
方法	ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞に ^{14}C-ラブコナゾール（1 μmol/L）を添加し、37°C で所定時間インキュベーション後、細胞内に取り込まれた ^{14}C-ラブコナゾール量を LSC で測定した。また、対照物質として OATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質である ^{3}H-$E_2$17βG（0.05 μmol/L）についても同時に評価し、細胞内取り込み量を LSC で測定した。
放射性核種	^{14}C
比放射能	4.968 MBq/mg
定量（対象）物質	総放射能
定量法	LSC

トランスポーター	被験物質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	反応時間	Cleared volume（μL/mg protein）		% of control
					コントロール	発現細胞	
OATP1B1	^{14}C-ラブコナゾール（1 μmol/L）	リファンピシン	0	2	176 ± 26	156 ± 15	－
				5	267 ± 25	236 ± 23	－
			10	2	188 ± 3	159 ± 3	－
				5	288 ± 7	262 ± 5	－
	^{3}H-$E_2$17βG（0.05 μmol/L）	リファンピシン	0	2	0.703 ± 0.147	90.0 ± 7.5	100.0
			10	2	0.786 ± 0.136	7.24 ± 0.09	7.2
OATP1B3	^{14}C-ラブコナゾール（1 μmol/L）	リファンピシン	0	2	176 ± 26	146 ± 12	－
				5	267 ± 25	232 ± 11	－
			10	2	188 ± 3	167 ± 3	－
				5	288 ± 7	266 ± 16	－
	^{3}H-$E_2$17βG（0.05 μmol/L）	リファンピシン	0	2	0.703 ± 0.147	19.6 ± 0.7	100.0
			10	2	0.786 ± 0.136	1.49 ± 0.18	3.7

平均値 ± SD（n=3）、　－：ラブコナゾールは OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないと判断されたため、評価せず、
HEK293：ヒト胎児腎臓細胞株、　^{3}H-$E_2$17βG：Estradiol 17β-D-glucuronide, [estradiol-6,7-^{3}H(N)]-、　% of control：コントロールに対する割合（%）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 トランスポーターに対する基質認識性

2.6.5.16.1.2 P-gp 又は BCRP 発現 LLC-PK1 細胞を用いたラブコナゾールの輸送

被験物質：^{14}C-ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.7.1

試験の種類	LLC-PK1 細胞を用いたヒト P-gp 及び BCRP によるラブコナゾールの輸送
方法	ヒト P-gp 及び BCRP 発現 LLC-PK1 細胞の頂端側（apical）又は基底側（basal）に ^{14}C-ラブコナゾール（1 μmol/L）を添加し、37°C で 4 時間（ヒト P-gp）又は 2 時間（ヒト BCRP）までインキュベーション後、細胞を透過した ^{14}C-ラブコナゾール量を LSC で測定した。また、対照物質として P-gp の典型基質である ^{3}H-ジゴキシン（1 μmol/L）、BCRP の典型基質である ^{3}H-プラゾシン（0.01 μmol/L）、及び P-gp と BCRP の基質ではない ^{14}C-マンニトール（10 μmol/L）についても透過量を同様に測定し、比較検討した。
放射性核種	^{14}C
比放射能	4.968 MBq/mg
定量（対象）物質	総放射能
定量法	LSC

トランスポーター	被験物質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	コントロール細胞			トランスポーター発現細胞			CFR	% of control
				P_{app}（× 10^{-6} cm/sec）		ER	P_{app}（× 10^{-6} cm/sec）		ER		
				Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
P-gp	^{14}C-ラブコナゾール（1 μmol/L）	ベラパミル	0	13.6 ± 0.4	18.1 ± 1.4	1.3	14.3 ± 0.4	18.8 ± 0.9	1.3	1.0	－
			30	15.8 ± 0.6	18.9 ± 1.4	1.2	17.2 ± 0.4	20.6 ± 2.1	1.2	1.0	－
	^{3}H-ジゴキシン（1 μmol/L）	ベラパミル	0	1.23 ± 0.05	2.15 ± 0.18	1.7	0.527 ± 0.026	13.2 ±1.0	25.0	14.7	100.0
			30	2.48 ± 0.09	2.73 ± 0.21	1.1	3.28 ± 0.24	6.54 ± 0.11	2.0	1.8	3.9
	^{14}C-マンニトール（10 μmol/L）	－	0	0.974 ± 0.252	0.892 ± 0.096	0.9	1.72 ± 0.08	1.67 ± 0.12	1.0	1.1	－
BCRP	^{14}C-ラブコナゾール（1 μmol/L）	Ko143	0	43.6 ± 0.7	47.9 ± 2.4	1.1	44.1 ± 0.8	47.2 ± 2.9	1.1	1.0	－
			1	47.8 ± 0.6	50.5 ± 2.0	1.1	45.1 ± 2.2	48.5 ± 3.7	1.1	1.0	－
	^{3}H-プラゾシン（0.01 μmol/L）	Ko143	0	47.6 ± 1.7	54.0 ± 1.2	1.1	13.0 ± 0.4	124 ± 8	9.5	8.6	100.0
			1	46.0 ± 0.2	49.7 ± 4.9	1.1	46.7 ± 3.8	52.6 ± 1.6	1.1	1.0	0.0
	^{14}C-マンニトール（10 μmol/L）	－	0	0.937 ± 0.164	1.18 ± 0.03	1.3	2.20 ± 0.13	2.52 ± 0.36	1.1	0.8	－

平均値 ± SD（n=3）、　－：ラブコナゾールは P-gp 又は BCRP の基質ではないと判断されたため、評価せず。
LLC-PK1：ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株、　Papp：apparent permeability coefficient、　ER：efflux ratio、　CFR：corrected flux ratio、
% of control：コントロールに対する割合（%）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.2 トランスポーターに対する阻害作用

2.6.5.16.2.1 OAT1 又は OAT3 発現 S_2 細胞を用いたラブコナゾールによる阻害

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.7.2

試験の種類	S_2 細胞を用いたヒト OAT1 及び OAT3 による基質の輸送に対するラブコナゾールの阻害
方法	ヒト OAT1 及び OAT3 発現 S_2 細胞を用い、ラブコナゾール（0、0.1、0.3、1、3、5、及び 10 μmol/L）が OAT1 典型基質（^{3}H-PAH）及び OAT3 典型基質（^{3}H-ES）の輸送に与える影響について検討した。
定量法	LSC

トランスポーター	基質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	Cleared volume（μL/mg protein）		% of control	IC_{50}（μmol/L）
				コントロール	発現細胞		
OAT1	^{3}H-PAH（1 μmol/L）	ラブコナゾール	0	0.359 ± 0.063	19.6 ± 0.1	100.0	>10
			0.1	0.630 ± 0.187	20.4 ± 2.3	102.7	
			0.3	0.544 ± 0.357	19.3 ± 0.9	97.5	
			1	0.516 ± 0.006	19.9 ± 1.3	100.7	
			3	0.900 ± 0.253	20.5 ± 0.8	101.9	
			5	0.632 ± 0.208	20.4 ± 3.4	102.7	
			10	0.756 ± 0.261	20.4 ± 1.3	102.1	
		プロベネシド	100	0.600 ± 0.231	2.83 ± 0.11	11.6	－
OAT3	^{3}H-ES（0.05 μmol/L）	ラブコナゾール	0	1.49 ± 0.03	13.3 ± 1.6	100.0	>10
			0.1	1.59 ± 0.33	12.6 ± 2.5	93.2	
			0.3	1.57 ± 0.26	13.1 ± 1.3	97.6	
			1	1.72 ± 0.18	12.1 ± 2.2	87.9	
			3	2.11 ± 0.42	13.5 ± 0.5	96.4	
			5	2.39 ± 0.37	14.0 ± 0.7	98.3	
			10	2.61 ± 0.46	13.0 ± 1.0	88.0	
		プロベネシド	100	2.18 ± 0.25	4.53 ± 0.37	19.9	－

平均値 ± SD（n=3）、　－：該当なし、
S_2：マウス腎臓近位尿細管由来細胞株、　^{3}H-PAH：Aminohippuric acid, p-[glycyl-2-^{3}H]、　^{3}H-ES：Estrone 3-sulfate, ammonium salt, [6,7-^{3}H(N)]-、
% of control：コントロールに対する割合（%）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.2 トランスポーターに対する阻害作用

2.6.5.16.2.2 OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いたラブコナゾールによる阻害

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.7.2

試験の種類	HEK293 細胞を用いたヒト OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K による基質の輸送に対するラブコナゾールの阻害
方法	ヒト OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用い、ラブコナゾール（0、0.1、0.3、1、3、5、及び 10 μmol/L）が OCT2 典型基質（^{14}C-メトホルミン）、OATP1B1 典型基質（^{3}H-$E_2$17βG）、OATP1B3 典型基質（^{3}H-$E_2$17βG）、MATE1 典型基質（^{14}C-メトホルミン）、及び MATE2-K 典型基質（^{14}C-メトホルミン）の輸送に与える影響について検討した。
定量法	LSC

トランスポーター	基質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	Cleared volume（μL/mg protein）		% of control	IC_{50}（μmol/L）
				コントロール	発現細胞		
OCT2	^{14}C-メトホルミン（10 μmol/L）	ラブコナゾール	0	0.600 ± 0.069	37.4 ± 1.9	100.0	2.80
			0.1	0.513 ± 0.080	40.4 ± 0.9	108.4	
			0.3	0.518 ± 0.105	40.7 ± 3.6	109.2	
			1	0.509 ± 0.026	30.4 ± 3.3	81.2	
			3	0.725 ± 0.190	16.5 ± 2.4	42.9	
			5	0.628 ± 0.115	11.4 ± 0.9	29.3	
			10	0.509 ± 0.085	7.11 ± 0.22	17.9	
		キニジン	300	0.339 ± 0.143	3.01 ± 0.04	7.3	－
OATP1B1	^{3}H-$E_2$17βG（0.05 μmol/L）	ラブコナゾール	0	1.71 ± 0.42	128 ± 18	100.0	>10
			0.1	1.03 ± 0.02	139 ± 4	109.2	
			0.3	0.394 ± 0.230	143 ± 12	112.9	
			1	0.740 ± 0.498	123 ± 3	96.8	
			3	0.855 ± 0.498	115 ± 5	90.4	
			5	0.524 ± 0.030	131 ± 18	103.3	
			10	0.741 ± 0.214	98.1 ± 8.9	77.1	
		リファンピシン	10	0.836 ± 0.344	24.6 ± 3.6	18.8	－

平均値 ± SD（n=3）、　－：該当なし、　HEK293：ヒト胎児腎臓細胞株、　^{3}H-$E_2$17βG：Estradiol 17β-d-glucuronide, [estradiol-6,7-^{3}H(N)]-、
% of control：コントロールに対する割合（%）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.2 トランスポーターに対する阻害作用

2.6.5.16.2.2 OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いたラブコナゾールによる阻害（2）

トランスポーター	基質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	Cleared volume（μL/mg protein）		% of control	IC_{50}（μmol/L）
				コントロール	発現細胞		
OATP1B3	^{3}H-$E_2$17βG（0.05 μmol/L）	ラブコナゾール	0	1.71 ± 0.42	21.7 ± 3.0	100.0	>10
			0.1	1.03 ± 0.02	22.4 ± 2.9	106.9	
			0.3	0.394 ± 0.230	24.9 ± 2.5	122.6	
			1	0.740 ± 0.498	21.7 ± 2.5	104.9	
			3	0.855 ± 0.498	22.6 ± 1.5	108.8	
			5	0.524 ± 0.030	22.5 ± 2.4	109.9	
			10	0.741 ± 0.214	21.2 ± 1.8	102.3	
		リファンピシン	10	0.836 ± 0.344	1.93 ± 0.34	5.5	－
MATE1	^{14}C-メトホルミン（10 μmol/L）	ラブコナゾール	0	0.786 ± 0.020	13.2 ± 0.5	100.0	>10
			0.1	0.879 ± 0.153	13.7 ± 0.8	103.3	
			0.3	0.876 ± 0.056	14.2 ± 0.1	107.3	
			1	0.754 ± 0.089	12.4 ± 1.1	93.8	
			3	0.954 ± 0.082	10.3 ± 0.2	75.3	
			5	0.780 ± 0.047	9.35 ± 0.40	69.0	
			10	0.780 ± 0.053	8.00 ± 0.30	58.2	
		シメチジン	10	0.678 ± 0.070	2.18 ± 0.10	12.1	－
MATE2-K	^{14}C-メトホルミン（10 μmol/L）	ラブコナゾール	0	0.662 ± 0.050	5.39 ± 0.14	100.0	>10
			0.1	0.576 ± 0.022	6.25 ± 0.86	120.0	
			0.3	0.640 ± 0.171	6.15 ± 0.45	116.5	
			1	0.518 ± 0.025	7.51 ± 0.54	147.9	
			3	0.812 ± 0.151	9.26 ± 1.01	178.7	
			5	0.491 ± 0.014	8.32 ± 0.32	165.6	
			10	0.447 ± 0.048	7.99 ± 0.85	159.5	
		シメチジン	100	0.338 ± 0.012	1.97 ± 0.46	34.5	－

平均値 ± SD（n=3）、 －：該当なし、 HEK293：ヒト胎児腎臓細胞株、 ^{3}H-$E_2$17βG：Estradiol 17β-d-glucuronide, [estradiol-6,7-^{3}H(N)]-、
% of control：コントロールに対する割合（%）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.2 トランスポーターに対するの阻害作用

2.6.5.16.2.3 P-gp 又は BCRP 発現 LLC-PK1 細胞を用いたラブコナゾールによる阻害

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.7.2

試験の種類	LLC-PK1 細胞を用いたヒト P-gp 及び BCRP による基質の輸送に対するラブコナゾールの阻害
方法	ヒト P-gp、及び BCRP 発現 LLC-PK1 細胞を用い、ラブコナゾール（0、0.1、0.3、1、3、5、及び 10 μmol/L）が P-gp 典型基質（^{3}H-ジゴキシン）及び BCRP 典型基質（^{3}H-プラゾシン）の細胞透過に与える影響について検討した。また、対照物質として P-gp と BCRP の基質ではない ^{14}C-マンニトールについても同時に透過量から検討した。
定量法	LSC

トランスポーター	基質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	コントロール細胞			トランスポーター発現細胞			% of control	IC_{50}（μmol/L）
				P_{app}（× 10^{-6} cm/sec）		ER	P_{app}（× 10^{-6} cm/sec）		ER		
				Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
P-gp	^{3}H-ジゴキシン（1 μmol/L）	ラブコナゾール	0	1.32 ± 0.06	1.96 ± 0.15	1.5	0.572 ± 0.154	10.6 ± 0.8	18.5	100.0	7.12
			0.1	1.11 ± 0.05	1.94 ± 0.21	1.7	0.515 ± 0.077	11.2 ± 0.6	21.7	117.6	
			0.3	1.23 ± 0.03	1.63 ± 0.09	1.3	0.630 ± 0.053	10.9 ± 0.5	17.3	94.1	
			1	1.37 ± 0.12	1.71 ± 0.11	1.2	0.785 ± 0.151	11.1 ± 0.5	14.1	75.9	
			3	1.37 ± 0.04	1.71 ± 0.17	1.2	0.864 ± 0.025	12.1 ± 0.7	14.0	75.3	
			5	1.36 ± 0.10	1.98 ± 0.12	1.5	0.947 ± 0.228	12.0 ± 0.9	12.7	65.9	
			10	1.42 ± 0.11	1.87 ± 0.08	1.3	1.45 ± 0.25	10.5 ± 0.6	7.2	34.7	
		ベラパミル	30	1.60 ± 0.14	1.90 ± 0.03	1.2	2.76 ± 0.23	5.42 ± 0.52	2.0	4.7	－
	^{14}C-マンニトール	－	－	0.755 ± 0.108	0.850 ± 0.044	1.1	1.62 ± 0.10	1.68 ± 0.12	1.0	－	－
BCRP	^{3}H-プラゾシン（0.01 μmol/L）	ラブコナゾール	0	43.3 ± 1.6	47.1 ± 1.0	1.1	11.8 ± 0.3	124 ± 8	10.5	100.0	1.14
			0.1	44.0 ± 1.3	43.7 ± 0.8	1.0	12.0 ± 0.6	121 ± 2	10.1	96.8	
			0.3	48.9 ± 2.1	44.3 ± 1.2	0.9	13.2 ± 0.3	120 ± 9	9.1	87.2	
			1	50.0 ± 2.6	45.3 ± 0.6	0.9	19.0 ± 0.6	110 ± 6	5.8	52.1	
			3	44.4 ± 0.8	45.7 ± 1.0	1.0	28.5 ± 1.1	97.5 ± 4.8	3.4	25.5	
			5	43.2 ± 1.1	49.1 ± 4.3	1.1	35.9 ± 1.8	82.5 ± 3.1	2.3	12.8	
			10	49.6 ± 2.4	44.4 ± 2.3	0.9	40.6 ± 0.2	70.1 ± 1.9	1.7	8.5	
		Ko143	1	46.5 ± 1.5	43.6 ± 3.8	0.9	46.3 ± 1.8	50.3 ± 3.6	1.1	2.1	－
	^{14}C-マンニトール	－	－	1.38 ± 0.29	1.70 ± 0.11	1.2	2.15 ± 0.13	2.37 ± 0.44	1.1	－	－

平均値 ± SD（n=3）、　－：該当なし、
LLC-PK1：ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株、　Papp：apparent permeability coefficient、　ER：efflux ratio、　% of control：コントロールに対する割合（%）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.2 トランスポーターに対する阻害作用

2.6.5.16.2.4 BSEP 発現ベシクルを用いたラブコナゾールによる阻害

被験物質：ラブコナゾール

試験番号：[redacted]　　添付資料番号：4.2.2.7.2

試験の種類	ベシクルを用いたヒト BSEP による基質の輸送に対するラブコナゾールの阻害
方法	ヒト BSEP 発現ベシクルを用い、ラブコナゾール（0、0.1、0.3、1、3、5、及び 10 μmol/L）が BSEP 典型基質（^{3}H-TCA）の輸送に与える影響について検討した。
定量法	LSC

トランスポーター	基質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	Cleared volume（μL/mg protein）		% of control	IC_{50}（μmol/L）
				コントロール	発現ベシクル		
BSEP	^{3}H-TCA（2 μmol/L）	ラブコナゾール	0	20.2 ±1.8	178 ±15	100.0	>10
			0.1	28.5 ±1.8	188 ±12	101.3	
			0.3	31.3 ± 7.1	174 ±15	90.5	
			1	32.8 ±4.3	170 ±21	86.7	
			3	31.5 ±4.1	169 ±29	87.3	
			5	33.8 ±3.7	175 ± 4	89.2	
			10	39.7 ±4.0	159 ±10	75.3	
		シクロスポリン A	10	32.2 ±0.5	58.6 ±3.4	16.7	－

平均値 ± SD（n=3）、　－：該当なし、　^{3}H-TCA：Taurocholic acid, [^{3}H(G)]-、　% of control：コントロールに対する割合（%）