

CTD 第2部

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

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	4
略号及び用語の定義.....	5
2.6.4 薬物動態試験の概要文.....	6
2.6.4.1 まとめ.....	6
2.6.4.2 分析法.....	8
2.6.4.2.1 ポサコナゾールの血漿及び尿中濃度測定法.....	8
2.6.4.2.2 ポサコナゾールの光学異性化.....	12
2.6.4.2.3 放射能の測定.....	12
2.6.4.2.4 放射性同位体標識ポサコナゾール.....	12
2.6.4.3 吸収.....	13
2.6.4.3.1 静脈内投与.....	13
2.6.4.3.1.1 静脈内投与時のマウスの薬物動態.....	14
2.6.4.3.1.2 静脈内投与時のラットの薬物動態.....	14
2.6.4.3.1.3 静脈内投与時のウサギの薬物動態.....	15
2.6.4.3.1.4 静脈内投与時のイヌの薬物動態.....	16
2.6.4.3.1.5 静脈内投与時のサルの薬物動態.....	16
2.6.4.3.2 経口投与.....	17
2.6.4.3.2.1 経口投与時のマウスの薬物動態.....	17
2.6.4.3.2.2 経口投与時のラットの薬物動態.....	18
2.6.4.3.2.3 経口投与時の妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態.....	20
2.6.4.3.2.4 経口投与時のイヌの薬物動態.....	20
2.6.4.3.2.5 経口投与時のサルの薬物動態.....	21
2.6.4.4 分布.....	23
2.6.4.4.1 ポサコナゾールの組織分布.....	23
2.6.4.4.2 ポサコナゾールの蛋白結合率.....	26
2.6.4.4.3 ポサコナゾールの胎盤通過性.....	27
2.6.4.5 代謝.....	29
2.6.4.5.1 排泄物及び血漿中の代謝物プロファイル.....	29
2.6.4.5.1.1 マウス.....	32
2.6.4.5.1.2 ラット.....	33
2.6.4.5.1.3 イヌ.....	33
2.6.4.5.1.4 サル.....	34
2.6.4.5.1.5 ヒト.....	34

2.6.4.5.2	<i>in vitro</i> 代謝	35
2.6.4.5.3	光学異性化反応	37
2.6.4.6	排泄	37
2.6.4.6.1	排泄経路	37
2.6.4.6.2	乳汁中移行	40
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	40
2.6.4.7.1	ポサコナゾールに及ぼす影響	40
2.6.4.7.1.1	P-糖蛋白質の基質認識性	40
2.6.4.7.1.2	ヒト肝細胞及び OATP 発現細胞への取込み	41
2.6.4.7.1.3	被相互作用薬としての薬物相互作用の可能性の評価	41
2.6.4.7.2	ポサコナゾールが及ぼす影響	41
2.6.4.7.2.1	薬物代謝酵素の阻害	41
2.6.4.7.2.2	薬物代謝酵素の誘導	42
2.6.4.7.2.3	P-糖蛋白質の阻害	42
2.6.4.7.2.4	OATP1B1及び1B3阻害	43
2.6.4.7.2.5	ステロイド合成の阻害	43
2.6.4.7.2.6	相互作用薬としての薬物相互作用の可能性の評価	43
2.6.4.8	考察及び結論	44
2.6.4.9	参考文献	46

表一覧

	頁
表 2.6.4-1	非臨床薬物動態試験で用いたポサコナゾールの生体試料中濃度測定法の概 覧..... 10
表 2.6.4-2	ポサコナゾールの血漿及び尿中濃度測定のバリデーション結果..... 11
表 2.6.4-3	生体試料の保存及び前処理時のポサコナゾールの安定性..... 12
表 2.6.4-4	マウス、ラット、イヌ及びサルにポサコナゾールを 単回静脈内投与したと きの薬物動態パラメータ..... 14
表 2.6.4-5	ラットにポサコナゾールを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ..... 15
表 2.6.4-6	サルにポサコナゾールを単回又は反復静脈内投与したときの曝露量..... 17
表 2.6.4-7	マウスにポサコナゾールを単回及び1日1回反復経口投与したときの 薬物動 態パラメータ..... 18
表 2.6.4-8	ラットにポサコナゾールを単回及び1日1回反復経口投与したときの 薬物動 態パラメータ..... 19
表 2.6.4-9	妊娠ラット及び妊娠ウサギのポサコナゾールの薬物動態パラメータ..... 20
表 2.6.4-10	イヌにポサコナゾールを単回及び1日1回反復経口投与したときの 薬物動態 パラメータ..... 21
表 2.6.4-11	雌雄サルにポサコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ..... 22
表 2.6.4-12	雄サルにポサコナゾール60 mg を異なる経口投与用製剤で絶食時に 単回経 口投与したときの薬物動態パラメータ..... 23
表 2.6.4-13	マウス及びラットに ¹⁴ C-ポサコナゾールを経口投与したときの各組織中の 平均 AUC _{0-t} 及び組織/血漿中濃度比..... 25
表 2.6.4-14	ポサコナゾールの蛋白結合率..... 26
表 2.6.4-15	ラットに ¹⁴ C-ポサコナゾールを投与したときの胎児及び母動物の組織中の 放射能濃度及び血液中濃度に対する組織中濃度の比..... 28
表 2.6.4-16	ポサコナゾールをマウス、ラット、又はイヌに静脈内又は経口投与したとき の尿、糞又は胆汁中の代謝物プロファイル..... 31
表 2.6.4-17	ヒト、ラット及びサルの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイル..... 32
表 2.6.4-18	ラット、イヌ及びヒトに ¹⁴ C-ポサコナゾールを経口投与したときの 血漿中 の代謝物プロファイル..... 32
表 2.6.4-19	<i>In vitro</i> でポサコナゾールをヒトミクロソーム及び CYP [登録商 標]によって生成した代謝物..... 36
表 2.6.4-20	¹⁴ C-ポサコナゾールを投与したときの放射能の排泄率..... 39

図一覧

	頁
図 2.6.4-1	放射性同位体で標識したポサコナゾールの化学構造式 13
図 2.6.4-2	雌雄サルにポサコナゾールを静注用溶液で単回又は 27日間反復で1時間か けて静脈内持続投与したときのポサコナゾールの血漿中濃度推移 16
図 2.6.4-3	P02418試験でヒトにポサコナゾール399 mg を経口懸濁液で経口投与したと きのポサコナゾールの代謝物プロファイル 35

略号及び用語の定義

略号	定義	
	英語	日本語
AAG	α_1 -Acid glycoprotein	α_1 -酸性糖蛋白質
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24 hr}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose	投与後0から24時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from 0 to time t hours postdose	投与後0から t 時間までの濃度-時間曲線下面積
CCK-8	Cholecystokinin-8	—
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FMO	Flavin monooxygenase	フラビンモノオキシゲナーゼ
HP β CD	2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin	2-ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィー・紫外分光検出
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC ₅₀	50%-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K _i	Inhibitory constant	阻害定数
K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LC-MS	Liquid chromatography/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LE	Long-Evans	—
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
MDR	Multi-drug resistance protein	多剤耐性蛋白質
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
QC	Quality control	品質管理
SBECD	Betadex sulfobutyl ether sodium	スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム
SD	Sprague-Dawley	—
SPRI	Schering-Plough Research Institute	—
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	Uridine 5'-diphospho-glucuronic acid	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ポサコナゾールの非臨床における吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）、薬物動態又はトキシコキネティクス、薬物代謝酵素又はトランスポーターの阻害及び誘導、食事の影響、並びに製剤比較試験をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルで実施した。本承認申請では、新錠剤及び静注用溶液を申請するが、非臨床薬物動態試験では、静注用懸濁液及び経口懸濁液などが用いられ、これらの製剤を用いた開発及び海外での承認申請のデータパッケージに含まれている。ポサコナゾールの臨床開発の過程において、開発初期に静注用懸濁液が検討されたが、技術的に困難なことから開発を中止した。経口用製剤として、海外では経口懸濁液が開発され、既に承認されている。経口懸濁液では、目標曝露量に到達させるために、食事又は栄養補助剤とともに1日2回又は3回投与する用法となっている。このことから、食事の制限がなく、1日1回の投与で目標曝露量に到達可能な経口固形製剤として新錠剤が開発された。各種製剤を用いた非臨床薬物動態試験で得られたデータからポサコナゾールの薬物動態特性を特徴付けることができるため、新錠剤及び静注用溶液以外の製剤を用いた試験データも本申請に含めた。また、非臨床試験に用いた実験動物とヒトの ADME を比較するためにヒトでの代謝及び排泄試験で得られた生体試料を用いた *in vitro* 試験のデータも併せて本項に示した。

非臨床試験では、ポサコナゾールの薬物動態の検討には静注用製剤及び経口用製剤を用いた。静注用製剤には、主に Captisol^{登録商標} [スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム (SBECD)] 又は2-ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン (HP β CD) を溶解剤として用いた静注用溶液を用いた。経口用製剤には主にポサコナゾール原薬の0.4%メチルセルロース (MC) 懸濁液を用い、この MC 懸濁液に加えて、錠剤、カプセル剤及び混餌投与も用いた。これらの製剤は毒性試験で用いられており、錠剤の開発を支持するものである。なお、本承認申請用の経口用製剤は新錠剤 D (黄色) であり、この製剤を用いた非臨床薬物動態試験は実施していない。

毒性試験で用いた動物種と同じマウス、ラット、イヌ及びサルを用いてポサコナゾールの薬物動態を評価した。ポサコナゾールを単回静脈内投与したとき、投与量の増加に伴ってポサコナゾールの曝露量は増加した。ポサコナゾールを HP β CD 溶液で単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においてポサコナゾールのクリアランスは低く、 $t_{1/2}$ は6.66時間（雌マウス）～26.7時間（雌イヌ）であった。ラットにおいて、ポサコナゾールの曝露量に性差がみられ、雄ラットよりも雌ラットの曝露量の方が高かった。マウス、イヌ及びサルにおいてはポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。いずれの動物種においても反復静脈内投与したとき、AUC_{0-24 hr}は単回静脈内投与したときよりも高かった。

MC 懸濁液でポサコナゾールを絶食時に経口投与したとき、ポサコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは低く、ラットで6.7%～11.8% (20 mg/kg) 及びイヌで約11% (20 mg/kg) であった。ポサコナゾールをラット (20 mg/kg) 及びイヌ (20 mg/kg) に食後に経口投与したとき、ポサコナゾールの曝露量は、絶食時と比較してラットで4倍～7倍、イヌで1.4倍～2.0倍であった。ラットにポサコナゾール (5～45 mg/kg) を混餌投与したときの曝露量は、食後に強制経口投与したときの1.3倍～4倍であった。マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、ポサコナゾールを単回

及び反復経口投与したときの血漿中濃度は、用量の増加に伴って増加した。非臨床試験に用いたすべての動物種において、反復経口投与後の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は単回経口投与したときより高かった。雌ラットの曝露量は雄ラットより最大3倍高かった。一方、マウス、イヌ及びサルでは、曝露量に性差はみられなかった。

Sprague-Dawley (SD) ラットに放射性同位体で標識したポサコナゾールを静注用懸濁液で静脈内投与したときの組織分布試験において、投与後4時間までにポサコナゾールは本試験で検討に用いた肝臓、脾臓及び肺に選択的に分布した。 ^{14}C -ポサコナゾールを雌雄ラットに単回経口投与したとき、放射能は各組織に広範に分布した。消化管及び消化管内容物を除いて、副腎及び肝臓で放射能濃度が最も高く、組織/血漿中濃度比は10を上回った。妊娠ラットに ^{14}C -ポサコナゾールを妊娠18日目に投与したとき、放射能は血液-胎盤関門を通過した。分娩後の授乳ラットに ^{14}C -ポサコナゾールを経口投与したとき、投与後24時間までの時点に採取した乳汁中に放射能の移行（投与量の約0.11%）がみられた。乳児の血漿中に放射能が存在していたことから、乳児は乳汁を介してポサコナゾール及びその代謝物に曝露されたことが示唆された。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿及び血清において、 ^{14}C -ポサコナゾール及び ^3H -ポサコナゾールの蛋白結合率は高かった（平均蛋白結合率97.5%~99.2%）。ポサコナゾール濃度0.05~20 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で、血漿蛋白結合率に濃度に依存した変化はみられなかった。また、 ^3H -ポサコナゾールの血清蛋白結合と血漿蛋白結合に差はみられなかった。 ^3H -ポサコナゾールをヒト血清アルブミン (HSA) のみ、又は HSA 及び0.1% α_1 -酸性糖蛋白質 (AAG) とインキュベートした際、ポサコナゾールの HSA に対する結合率は類似しており、HSA がポサコナゾールの主要な血漿中結合蛋白であることが示唆された。

ラット、イヌ及びヒトに ^{14}C -ポサコナゾールを静脈内（ラット、イヌのみ）及び経口投与したとき、放射能の大部分（70.6%以上）は、ポサコナゾール未変化体及び代謝物（グルクロン酸抱合体を含む）として糞中に排泄された。ラット及びイヌの試験の結果から、糞中に排泄された放射能は胆汁排泄及び消化管への能動的な分泌により又は経口投与の際には未吸収の薬物として糞中に排泄されたことが示された。さらに、消化管において、脱抱合化によりポサコナゾール未変化体が生成した。ポサコナゾールを経口投与したとき、糞中に未吸収のポサコナゾールが含まれているため、ポサコナゾールの消失全体に対するグルクロン酸抱合化及び消化管への排泄の寄与は評価できなかった。ラット、イヌ及びヒト血漿中では、ポサコナゾール未変化体が主要な構成成分であった。ヒト血漿中ではポサコナゾールのグルクロン酸抱合体 (M8及び M5) が認められ、これらのグルクロン酸抱合体はサル血漿中で検出されたが、ラット及びイヌ血漿中では検出されなかった。ポサコナゾールの主要な代謝経路は、グルクロン酸抱合化であり、水酸化、酸化的脱アルキル化 (N-及び O-脱アルキル化) もポサコナゾールの代謝に関与している。ヒト血漿、尿及び糞中で検出された代謝物はすべて、ラット又はサルでも生成することが確認されている。*In vitro* 試験により、ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A4は主要な薬物代謝酵素として、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体 (M8及び M9) を生成し、チトクロム P450 (CYP) 1A1、2J2、3A4及び3A5により、ヒトに経口投与したときに検出されたポサコナゾールの酸化代謝物が生成することが示された。しかし、ヒトにおけるマスバランス試験の結果からポサコナゾールの

消失において酸化代謝の寄与は小さいと考えられた。

In vitro 試験で、P-糖蛋白質 (P-gp) のポサコナゾールに対する基質認識性を評価した結果、ポサコナゾールは、P-gp の基質であることが示された。また、ポサコナゾールのヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1又は1B3を介したヒト肝細胞への取込みはわずかであり、ポサコナゾールは OATP1B1及び1B3の基質にはならないことが示された。これらの結果から、臨床において UGT1A4並びに P-gp の阻害薬又は誘導薬はポサコナゾールの薬物動態に影響する可能性が示唆された。しかしながら、P-gp 阻害に関しては、臨床薬物相互作用試験の結果から、P-gp 阻害作用を有する薬剤とポサコナゾールを併用したとき、ポサコナゾールの薬物動態は非併用時と大きな違いはなかったことから、ポサコナゾールは P-gp 阻害の影響を受けにくいと考えられた。なお、UGT1A4の阻害に関する評価系は確立されておらず、臨床で UGT1A4阻害剤との薬物相互作用の検討は実施していない。

ポサコナゾールによる薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を評価した。ポサコナゾールは *in vitro* で CYP3A4を阻害したが [阻害定数 (K_i) 0.42 μM]、CYP1A2、2A6、2C9、2C19及び2D6に対する阻害はみられなかった。CYP3A4のプローブ基質との臨床薬物相互作用試験の結果、ポサコナゾールは強い CYP3A4阻害剤であることが示された。ポサコナゾールは *in vitro* で UGT1A1を阻害したが (K_i 10 μM)、日本人治療患者にポサコナゾールの新錠剤を投与したとき (P101試験)、UGT1A1の基質であるビリルビンの血漿中濃度は上昇しなかったことから、ポサコナゾールの UGT1A1阻害作用は臨床的に意味のある影響を示さないことが示唆された[2.7.2.3.4.2.2 項]。また、ポサコナゾールは P-gp の阻害剤 [50%阻害濃度 (IC_{50}) 約4~13 μM] であった。しかし、P-gp 基質であるシロリムスと併用した臨床薬物相互作用試験の結果から、ポサコナゾールが消化管で P-gp を阻害することは否定できない [2.7.2.3.4.2.2 項]。ポサコナゾールの最高濃度1 μM で OATP1B1及び1B3を介した取込みの阻害率は、それぞれ16%及び24%であり、ポサコナゾールは OATP の強い阻害剤ではないことが示された。これらの結果から、ポサコナゾールは、OATP1B1及び1B3の基質及び阻害剤ではないことが示された。

さらに、ポサコナゾールによるステロイドの生合成の阻害も評価した。ラットの精巣ミクロソームを用いた *in vitro* 評価において、アンドロゲンの合成全体に対するポサコナゾールの影響はわずかであったが、ラットの副腎細胞分画を用いた評価ではコルチゾール及びコルチコステロン合成を阻害した。同様にイヌの副腎細胞分画を用いた *in vitro* 試験において、コルチコステロン合成に対するポサコナゾールの影響はわずかであったが、イヌの精巣 S-10分画及び副腎細胞分画を用いた評価において、それぞれアンドロゲン合成及びコルチゾール合成を著しく阻害することが示された。CYP3A4、P-gp 及びステロイド合成の阻害作用は、他のアゾール系抗真菌薬に共通した特徴である[資料4.3: 4101]。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ポサコナゾールの血漿及び尿中濃度測定法

非臨床薬物動態試験では、主にバリデートされた高速液体クロマトグラフィー・紫外分光検出 (HPLC-UV) 法又は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて、血

漿及び尿中ポサコナゾール濃度を測定した[表 2.6.4-1]。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中ポサコナゾール濃度の測定に Schering-Plough Research Institute (SPRI) [現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)] で開発及びバリデートされた測定方法を用いた (SN ■■■291、SN ■■■400、SN ■■■411、SN ■■■410)。この測定法では前処理としてメタノールにより除蛋白を行い、紫外波長262 nm で HPLC-UV 法によりポサコナゾールを測定した。ポサコナゾール濃度は、外部標準法を用いて、ポサコナゾールのピーク高さを最小二乗法による直線回帰した検量線に当てはめることにより、ポサコナゾール濃度を算出した [マウス血漿のみ、 $1/x$ に重み付けした (SN ■■■291)]。

HPLC を用いたポサコナゾールの測定方法を ■■■でも開発及びバリデートし、マウス、ラット及びイヌの血漿中及び尿中ポサコナゾールの濃度の測定に用いた (血漿: SN ■■■063、SN ■■■393、SN ■■■304、尿: SN ■■■064、SN ■■■394、SN ■■■303)。前処理として生体試料に水酸化アンモニウム又は水酸化ナトリウムを添加後、ポサコナゾール及び内標準物質 [ケトコナゾール (マウス) 又はシクロベンザプリン塩酸塩 (ラット及びイヌ)] を塩化 *n*-ブチルで抽出し、HPLC-UV 法で測定した。ピーク高さ比 (ポサコナゾール/内標準物質) を $1/x^2$ で重み付けした最小二乗法により直線回帰した検量線に当てはめることにより、ポサコナゾールの濃度を算出した。

その後 SPRI で、より高感度の LC-MS/MS 法を開発及びバリデートし、マウス、ラット、イヌ及びサル血漿中ポサコナゾールの測定に用いた (SN ■■■079、SN ■■■475、SN ■■■293、SN ■■■031)。前処理としてマウス又はラット血漿試料に内標準物質 (■■■) を添加後、アセトニトリルとアセトンの混合溶液により除蛋白した。得られた試料を LC-MS/MS により分析した。血漿中ポサコナゾール濃度は、 $1/x^2$ に重み付けした二次回帰式を用いて算出した (SN ■■■079)。イヌ及びサル血漿試料は内標準物質 (■■■) を添加後、水酸化アンモニウムと混合し、固相抽出後、LC-MS/MS 法により測定した。血漿中ポサコナゾール濃度は、 $1/x$ に重み付けした二次回帰式を用いて算出した (SN ■■■475、SN ■■■293)。また、サル血漿試料ではアセトニトリルとアセトンの混合溶液により除蛋白し、LC-MS/MS 法による分析も行った (SN ■■■031)。ポサコナゾールの血漿中濃度は、 $1/x^2$ に重み付けした二次回帰式を用いて算出した。マウス及びイヌ血漿試料に用いた LC-MS/MS 法では、実試料 (マウス血漿) 又は2濃度の品質管理 (QC) 試料 (イヌ血漿) を測定することにより、SPRI の HPLC 法とのクロスバリデーションを実施した (SN ■■■079、SN ■■■475)。

QC 試料 [定量下限 (LLOQ) を含む] は、測定値の真度及び精度の評価に用いた。ブランク血漿及び尿試料において、ポサコナゾール及び内標準物質を妨害する内因性物質はみられなかった。各分析法バリデーションでは、検量線範囲、LLOQ、真度及び精度は3~4濃度の QC 試料の3バッチの分析により評価した[表 2.6.4-2]。

許容基準は、各設定濃度の QC 試料の真度の平均が設定濃度の $\pm 15\%$ (LLOQ のときは $\pm 20\%$) 以内とした。全 QC 試料の少なくとも3分の2及び各濃度の QC 試料の50%は、真度が $\pm 15\%$ (LLOQ のときは $\pm 20\%$) 以内とした。測定間の精度は各設定濃度の QC 試料において15%以内 (LLOQ のときは20%以下) とした。各バリデーションでの測定には、ブランク以外に5濃度以上の検体を、各濃度につき1~3試料調製して得られた検量線を用いた。許容基準は、各検量線用標準試料の少なくとも3分の2は、真度が設定濃度の $\pm 15\%$ (LLOQ のときは $\pm 20\%$) 以内で、検量線の相関係数

表 2.6.4-2 ポサコナゾールの血漿及び尿中濃度測定のパリデーション結果

動物種	分析方法	検量線範囲 (µg/mL)	定量限界 (µg/mL)	精度 (CV, %)	真度 (%Bias)	バリデーション 試験番号
血漿						
マウス	HPLC-UV	0.30~15.0	0.30	4.1~9.0	-3.7~-2.1	SN ■■■ 291 [資料4.2.2.1.1]
	HPLC-UV	0.025~25.0	0.025	6.1~10.0	-5.6~7.3	SN ■■■ 063 [資料4.2.2.1.2]
	LC-MS/MS	0.010~10.0	0.010	1.8~6.2 [†]	-4.0~8.8 [†]	SN ■■■ 079 [資料4.2.2.1.3]
ラット	HPLC-UV	0.50 ~15.0	0.50	5.0~9.1	-6.5~7.2	SN ■■■ 400 [資料4.2.2.1.4]
	HPLC-UV	0.025~25.0	0.025	4.6~6.5	-3.5~0.7	SN ■■■ 393 [資料4.2.2.1.5]
	LC-MS/MS	0.010~10.0	0.010	2.2~3.3 [†]	0.2~16.0 [†]	SN ■■■ 079 [資料4.2.2.1.3]
ウサギ	HPLC-UV	0.30~15.0	0.30	6.2~10.2	1.1~7.2	SN ■■■ 411 [資料4.2.2.1.6]
イヌ	HPLC-UV	0.40~15.0	0.40	4.5~5.7	-4.0~6.1	SN ■■■ 410 [資料4.2.2.1.7]
	HPLC-UV	0.025~25.0	0.025	5.3~10.7	-4.7~4.7	SN ■■■ 304 [資料4.2.2.1.8]
	LC-MS/MS	0.004~1.00	0.004	5.3~8.1 [†]	3.5~6.5 [†]	SN ■■■ 475 [資料4.2.2.1.9]
サル	LC-MS/MS	0.004~1.00	0.004	7.7~9.9 [†]	-6.5~-0.2 [†]	SN ■■■ 293 [資料4.2.2.1.10]
	LC-MS/MS	0.010~10.0	0.010	2.7~6.2 [†]	-4.4~6.0 [†]	SN ■■■ 031 [資料4.2.2.1.11]
尿						
マウス	HPLC-UV	0.025~10.0	0.025	2.2~6.3	6.1~9.6	SN ■■■ 064 [資料4.2.2.1.12]
ラット	HPLC-UV	0.010~5.00	0.010	3.3~5.8	-6.2~-0.4	SN ■■■ 394 [資料4.2.2.1.13]
イヌ	HPLC-UV	0.010~5.00	0.010	2.7~6.6	-2.4~4.6	SN ■■■ 303 [資料4.2.2.1.14]
CV : 変動係数 [†] 定量限界の QC 試料を含む						

表 2.6.4-3 生体試料の保存及び前処理時のポサコナゾールの安定性

動物種	安定性が担保されている保存時間				前処理後の試料の室温での保管 (hr)	凍結/融解	希釈倍率	試験番号	参照先
	室温 (hr)	-20°C (日)	-70°C (日)	-80°C (日)					
血漿									
マウス	24	73	182	324	18~24 [†]	3回	20倍	SN 291 SN 063 SN 079	[資料4.2.2.1.1] [資料4.2.2.1.2] [資料4.2.2.1.3]
ラット	46	338	91	238	24~96 [†]	3回	20倍	SN 393 SN 400 SN 079	[資料4.2.2.1.5] [資料4.2.2.1.4] [資料4.2.2.1.3]
ウサギ	ND	ND	92	ND	24	3回	ND	SN 411	[資料4.2.2.1.6]
イヌ	24	701	197	409	21.5~24 [†]	3回	20倍	SN 410 SN 304 SN 475	[資料4.2.2.1.7] [資料4.2.2.1.8] [資料4.2.2.1.9]
サル	24	20	ND	188	24~96 [†]	5回	20倍	SN 293 SN 031	[資料4.2.2.1.10] [資料4.2.2.1.11]
尿									
マウス	24	210	ND	ND	24	3回	4倍	SN 064	[資料4.2.2.1.12]
ラット	24	344	ND	ND	24	3回	10倍	SN 394	[資料4.2.2.1.13]
イヌ	24	609	ND	ND	24	3回	10倍	SN 303	[資料4.2.2.1.14]
ND: 評価しなかった [†] 前処理後の試料の安定性の期間は複数の方法で評価した。									

2.6.4.2.2 ポサコナゾールの光学異性化

ポサコナゾールは4つの不斉中心を持つエナンチオマーであるため、キラル反転を生じる可能性がある。キラル分析用 HPLC 法により、ラット及びイヌ血清並びにサル及びヒト血漿での、ポサコナゾールの5つのジアステレオマーへの異性化する可能性を評価した[資料4.3: 4102]。ポサコナゾール及びジアステレオマーを血清又は血漿から固相抽出法により抽出した。この抽出物についてキラルカラムを用いた HPLC-蛍光検出法 (励起波長270 nm/蛍光波長390 nm) により分析した。光学異性化の検討の結果は[2.6.4.5.3 項]に示す。

2.6.4.2.3 放射能の測定

In vitro 及び *in vivo* 試験で用いた放射性標識したポサコナゾール並びに *in vitro* 試験で用いた放射性標識したプローブ基質の放射能濃度は液体シンチレーション法により測定した。

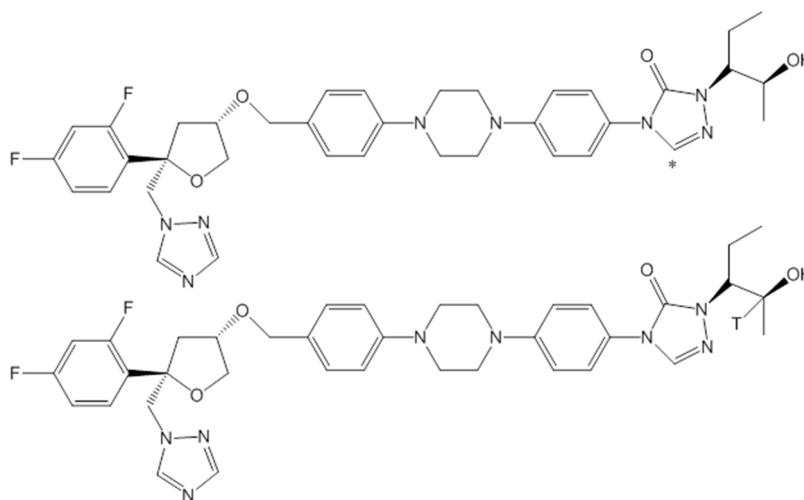
2.6.4.2.4 放射性同位体標識ポサコナゾール

¹⁴C-ポサコナゾールを非臨床薬物動態試験で用いた[図 2.6.4-1]。化学純度は97%を上回り、放射化学純度は96%以上であった。非臨床薬物動態試験で用いた¹⁴C-ポサコナゾールの比放射能は0.992~88.3 µCi/mg であった。MC 懸濁液 (2 mg/mL) 及び HPβCD 溶液 (4 mg/mL) の調製から投与までの期間で¹⁴C-ポサコナゾールは化学的及び放射化学的に安定であった[資料4.2.2.5.1] [資料4.2.2.5.2]。ラットに¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与 (20 mg/kg) 又は静脈内投与 (10 mg/kg) したとき、呼気から¹⁴CO₂は検出されなかった[資料4.2.2.5.1] [資料4.2.2.5.2]。これらの結果から、放射性同位元素で標識した位置は適切であり、放射性同位体標識ポサコナゾールを *in vivo* 代謝試

験及び排泄試験に用いることができることが支持された。

In vitro 蛋白結合試験には³H-ポサコナゾールも用いた。比放射能は3.19～3.41 mCi/mg で、放射化学純度は97.5%以上であった[資料4.2.2.3.3][資料4.2.2.3.5]。

図 2.6.4-1 放射性同位体で標識したポサコナゾールの化学構造式



*は¹⁴C-ポサコナゾールの¹⁴C 標識位置を、Tは³H-ポサコナゾールの³H 標識位置を示す。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 静脈内投与

毒性試験で用いた動物種であるマウス、ラット、イヌ及びサルに HPβCD 又は SBECD を用いた静注用溶液でポサコナゾールを単回静脈内投与したときのポサコナゾールの薬物動態を評価した[表 2.6.4-4]。静脈内投与には、静注用懸濁液も用いられ、非臨床薬理試験、毒性試験でも用いられた。また、トキシコキネティクス試験で反復静脈内投与したときに得られた結果も含めた。

ポサコナゾールを HPβCD 溶液で単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においてポサコナゾールのクリアランスは低く、 $t_{1/2}$ は6.66時間(雌マウス)～26.7時間(雌イヌ)であった[表 2.6.4-4]。各動物にポサコナゾールを単回静脈内投与したときの曝露量は、ラットでは性差がみられたが、マウス及びイヌではみられなかった[2.6.5.3A 項][2.6.5.3D 項][2.6.5.3I 項]。ラットでは、雄ラットよりも雌ラットの方が高い曝露量を示した。いずれの動物種においても反復投与したとき、 $AUC_{0-24\text{hr}}$ は単回投与したときよりも高かった。

表 2.6.4-4 マウス、ラット、イヌ及びサルにポサコナゾールを
 単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	性別 (例数)	用量 (mg/kg)	製剤	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	V _{dss} (L/kg)	参照先
マウス	雄 (n=9/時点)	10 (急速)	HPβCD 溶液	7.06	0.103	1.18	[2.6.5.3A 項]
	雌 (n=9/時点)	10 (急速)	HPβCD 溶液	6.66	0.090	1.01	[2.6.5.3A 項]
ラット	雄 (n=3/時点)	20 (急速)	HPβCD 溶液	10.8	0.207	3.20	[2.6.5.3D 項]
	雌 (n=3/時点)	20 (急速)	HPβCD 溶液	20.1	0.123	3.55	[2.6.5.3D 項]
イヌ	雄 (n=3)	4.35 (急速)	HPβCD 溶液	21.6	0.065	2.13	[2.6.5.3I 項]
	雌 (n=3)	4.50 (急速)	HPβCD 溶液	26.7	0.059	2.31	[2.6.5.3I 項]
	雄 (n=3)	4.93 (急速)	HPβCD 溶液	22.8	0.120	4.06	[2.6.5.3J 項]
	雄 (n=3、胆汁採取)	5.06 (急速)	HPβCD 溶液	27.4	0.101	3.31	[2.6.5.3J 項]
サル	雄 (n=4)	8 (急速)	HPβCD 溶液	14.6	0.186	3.61	[2.6.5.3L 項]
	雄 (n=4)	4.11 (15分間持続投与)	静注用溶液 (SBECD)	11.5	0.292	4.44	[2.6.5.3K 項]
	雄 (n=2)	3.89 (60分間持続投与)	静注用溶液 (SBECD)	11.8	0.264	4.03	[2.6.5.3K 項]
	雄 (n=2)	8.08 (15分間持続投与)	静注用溶液 (SBECD)	13.5	0.160	3.48	[2.6.5.3K 項]
	雄 (n=3)	7.22 (60分間持続投与)	静注用溶液 (SBECD)	11.8	0.256	3.99	[2.6.5.3K 項]

HPβCD : 2-ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリン、SBECD : スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム

2.6.4.3.1.1 静脈内投与時のマウスの薬物動態

マウスにポサコナゾールを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを評価した[表 2.6.4-4] [2.6.5.3 項]。マウスにポサコナゾール10 mg/kg を HPβCD 溶液で静脈内投与したとき、ポサコナゾールの薬物動態に雌雄差はみられず、ポサコナゾールのクリアランスは雌雄マウスの平均で約0.1 L/hr/kg、t_{1/2}は約7時間であった。なお、マウスではポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。

2.6.4.3.1.2 静脈内投与時のラットの薬物動態

SD ラットにポサコナゾールを HPβCD 溶液で単回静脈内投与したときの、薬物動態パラメータを評価した[表 2.6.4-4] [2.6.5.3 項]。ラットにポサコナゾール20 mg/kg を静脈内投与したとき、ポサコナゾールのクリアランスは雄ラットで0.207 L/hr/kg、雌ラットで0.123 L/hr/kg、t_{1/2}は雄ラットで10.8時間、雌ラットで20.1時間であった。雄ラットと比較して雌ラットのクリアランスが低く、雌ラットのポサコナゾールの曝露量は、雄ラットよりも高かった。

ラットにポサコナゾールを静注用懸濁液、静注用溶液又は HPβCD 溶液で静脈内投与したとき、ポサコナゾールの全身曝露量は概して用量の増加に伴って増加した[表 2.6.4-5]。低用量の静注用懸濁液で AUC_{0-24 hr} の性差は大きく、雌ラットの方が曝露量は高かった。高用量のポサコナゾールを静注用懸濁液で投与したときの血漿試料の採取期間が短く、曝露量を十分に評価できなかったため、曝露量についての性差は評価できなかった。

ラットにポサコナゾールを静注用懸濁液、静注用溶液又は HPβCD 溶液で2週間反復静脈内投与

したとき、雌ラットの曝露量は HPβCD 溶液で投与したときに最も高く、静注用溶液、静注用懸濁液の順に曝露量が高かった[表 2.6.4-5]。

表 2.6.4-5 ラットにポサコナゾールを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用法†	用量 (mg/kg)	AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)		参照先	
		雄	雌		
ポサコナゾール静注用懸濁液 (急速静脈内投与)					
単回	2	NS	5.12	[2.6.5.4A 項]	
反復 (27回)		NS	13.1		
単回	4	7.57	12.2		
反復 (27回)		16.1	32.3		
単回	8	16.7	27.9		
反復 (27回)		41.9	77.9		
単回	10	30.6	47.5		[2.6.7.7.3 項]
反復 (14回) ‡		NS	64.7		[2.6.5.4B 項]
反復 (63回)		73.0	132		[2.6.7.7.3 項]
単回	12	32.1	NS		[2.6.5.4A 項]
反復 (7回)		67.7	NS		[2.6.7.17.2.4 項]
反復 (27回)		81.4	NS		[2.6.5.4A 項]
単回	15	NS	59.1	[2.6.7.7.3 項]	
反復 (63回)		NS	186		
単回	20	70.2	77.7	[2.6.7.7.3 項]	
反復 (7回)		130	NS	[2.6.7.17.2.4 項]	
反復 (63回)		197	265	[2.6.7.7.3 項]	
単回	30	111	112	[2.6.5.3G 項]	
単回		97.3	NS	[2.6.7.7.3 項]	
反復 (7回)		206	NS	[2.6.7.17.2.4 項]	
反復 (63回)		254	NS	[2.6.7.7.3 項]	
単回	60	191	182	[2.6.5.3G 項]	
ポサコナゾール HPβCD 溶液 (急速静脈内投与)					
反復 (15回)	10	NS	140	[2.6.5.4B 項]	
単回	20	95.8	157	[2.6.5.3D 項]	
ポサコナゾールの静注用溶液 (静脈内持続投与)					
反復 (14回)	10	NS	122	[2.6.5.4B 項]	
反復 (15回)		NS	108	[2.6.5.4B 項]	

† 反復投与時の括弧内の数値は投与回数を示す
 ‡ 15分間持続投与
 || 最終測定可能時間=雄72時間、雌96時間
 HPβCD: 2-ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリン、NS: 検討しなかった

2.6.4.3.1.3 静脈内投与時のウサギの薬物動態

New Zealand White ウサギにシタラピンを投与して好中球減少症モデル動物を作成し、ポサコナゾールを静注用懸濁液で静脈内投与したときのポサコナゾールの薬物動態を評価した。顆粒球数を計測することにより好中球減少症を確認した。好中球減少症モデルウサギにポサコナゾールを静注用懸濁液で静脈内投与したときの薬物動態は健康なウサギと類似していた[2.6.5.3H 項]。したがって、好中球減少症はポサコナゾールの組織分布及びクリアランスに影響を及ぼさないことが示された。

2.6.4.3.1.4 静脈内投与時のイヌの薬物動態

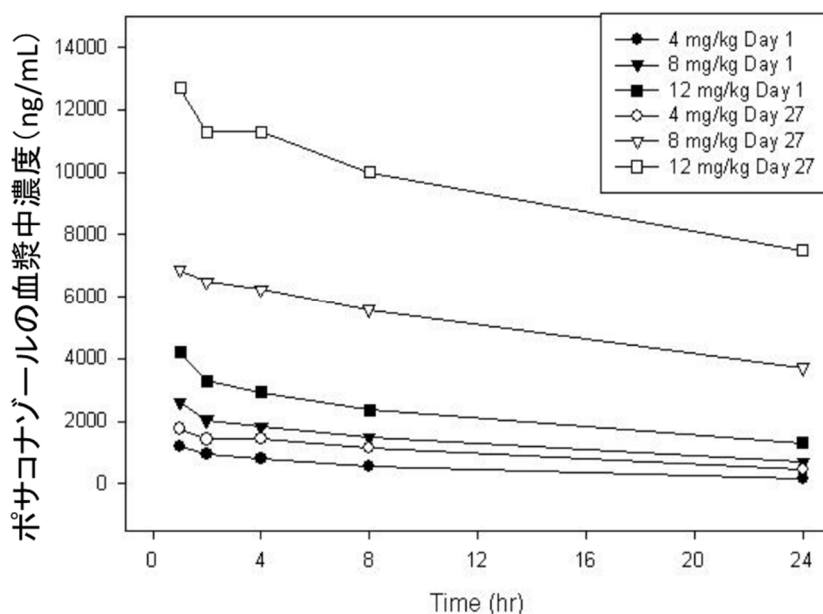
イヌにポサコナゾールを HP β CD 溶液で単回急速静脈内投与したときの薬物動態パラメータを評価した[2.6.5.3I 項] [2.6.5.3J 項]。イヌにポサコナゾール5 mg/kg を急速静脈内投与したとき、ポサコナゾールのクリアランスは雌雄イヌの平均で0.09 L/hr/kg、 $t_{1/2}$ は25時間であった[表 2.6.4-4]。なお、イヌではポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。

2.6.4.3.1.5 静脈内投与時のサルの薬物動態

雄サルにポサコナゾールを静注用溶液で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを評価した[表 2.6.4-4]。サルにポサコナゾール4又は8 mg/kg を15分又は60分かけて静脈内持続投与したとき、ポサコナゾールのクリアランスは0.16~0.29 L/hr/kg、 $t_{1/2}$ は11.5~13.5時間であった。

雌雄サルにポサコナゾールを静注用溶液で1日1回、1時間かけて静脈内持続投与したときポサコナゾールの全身曝露量は用量の増加に伴って増加した[図 2.6.4-2] [表 2.6.4-6]。サルではポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。

図 2.6.4-2 雌雄サルにポサコナゾールを静注用溶液で単回又は27日間反復で1時間かけて静脈内持続投与したときのポサコナゾールの血漿中濃度推移



[2.6.7.7.10 項]

表 2.6.4-6 サルにポサコナゾールを単回又は反復静脈内投与したときの曝露量

用量 (mg/kg)	投与回数	性別	AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	参照先
ポサコナゾールの静注用溶液を1日1回1時間静脈内持続投与				
4	1	雄	10.5 [†]	[2.6.5.3K 項]
			10.8	
	27	雄、雌	12.2	[2.6.7.7.10 項]
			23.4	
8	1	雄	30.5 [†]	[2.6.5.3K 項]
			22.0	
	27	雄、雌	31.6	[2.6.7.7.10 項]
			123	
12	1	雄、雌	52.1	
			27	
† 15分持続投与				

2.6.4.3.2 経口投与

毒性試験で用いられた動物種であるマウス、ラット、妊娠ラット、妊娠ウサギ、イヌ及びサルに MC 懸濁液、経口固形製剤又は混餌投与で単回又は反復経口投与したときの薬物動態を評価した。また、トキシコキネティクス試験で反復経口投与したときに得られた結果も含めた。

マウス、ラット、イヌ及びサルにポサコナゾールを単回及び反復経口投与したとき、投与量の増加に伴ってポサコナゾールの曝露量は増加した。ラット及びイヌにポサコナゾールを絶食時に MC 懸濁液で経口投与したとき、ポサコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは低く、ラットで6.7%~11.8% (20 mg/kg) 及びイヌで約11% (20 mg/kg) であった。ラット及びイヌにポサコナゾールを食後に経口投与したとき、絶食時に投与したときの曝露量と比較して、食後投与時の曝露量の方が高かった。また、ラットに混餌投与 (5~45 mg/kg) したとき、ポサコナゾールの曝露量は、食後に強制経口投与時と比較して1.3倍~4倍であった。ラットにおいて、ポサコナゾールの曝露量に性差がみれ、雄ラットよりも雌ラットの曝露量の方が高かった。一方、マウス、イヌ及びサルにおいてはポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。

2.6.4.3.2.1 経口投与時のマウスの薬物動態

マウスにポサコナゾールを単回強制経口投与及び反復混餌投与したときの薬物動態パラメータを評価した[表 2.6.4-7]。マウスではポサコナゾールの曝露量に性差がみられなかったため、本項では薬物動態パラメータは雌雄合算の値を示す。

ポサコナゾール15~90 mg/kg を非絶食マウスに MC 懸濁液で単回強制経口投与したとき、ポサコナゾールは緩徐に吸収され、T_{max}は6~8時間であった。ポサコナゾールを10 mg/kg で静脈内投与及び20 mg/kg で食後に経口投与したときの用量補正した AUC_{0-∞}に基づくバイオアベイラビリティを算出した。食後投与でのマウスのポサコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは、45%~53%であった[2.6.5.3A 項]。マウスに単回又は反復経口投与したとき、ポサコナゾールの曝露量は用量の増加に伴って増加した[表 2.6.4-7]。マウスにポサコナゾール10~90 mg/kg を混餌投与し

たとき、定常状態時のポサコナゾールの曝露量は用量比を下回って増加した。

表 2.6.4-7 マウスにポサコナゾールを単回及び1日1回反復経口投与したときの
 薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	用法	性別	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	t	参照先
10	反復、混餌投与	雄、雌	NA	NA	89.5	24	[2.6.5.4C 項] [2.6.5.4D 項]
15	単回、食後（自由摂食）、 強制経口投与	雄	3.89	6	53.3	24	[2.6.5.3B 項]
	反復、混餌投与	雄、雌	NA	NA	100	24	[2.6.5.4C 項]
20	単回、食後（自由摂食）、 強制経口投与	雄、雌	5.12	8	98.4	∞	[2.6.5.3A 項]
	反復、混餌投与	雄、雌	NA	NA	220	24	[2.6.5.4C 項] [2.6.5.4D 項]
60	単回、食後（自由摂食）、 強制経口投与	雄	10.7	8	282	48	[2.6.5.3B 項]
	反復、混餌投与	雄、雌	NA	NA	268	24	[2.6.5.4C 項]
90	単回、食後（自由摂食）、 強制経口投与	雄	13.8	8	359	48	[2.6.5.3B 項]
	反復、混餌投与	雄、雌	NA	NA	377	24	[2.6.5.4C 項] [2.6.5.4D 項]

NA：算出しなかった、t：AUCの算出に用いた時間

真菌 (*Candida albicans*) 感染及び非感染雄 CF1マウスにポサコナゾール20 mg/kg を経口懸濁液で単回強制経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態を比較した[2.6.5.3C 項]。マウスに5×10⁶コロニー形成単位の *C. albicans* を静脈内（尾静脈）接種し、4時間後にポサコナゾールを投与した。AUC_{0-∞}は感染マウスで127 µg·hr/mL、非感染マウスで105 µg·hr/mL 及び C_{max}は感染マウスで5.26 µg/mL、非感染マウスで5.58 µg/mL であり、ポサコナゾールの曝露量に感染の有無による差はないことが示唆された。

2.6.4.3.2.2 経口投与時のラットの薬物動態

SD ラットにポサコナゾールを単回及び反復経口投与並びに Long-Evans (LE) ラットに単回経口投与したときの薬物動態パラメータを評価した[2.6.5.3 項] [2.6.5.4 項]。一部の試験において、1日目の投与後24時間以降に血漿試料の採取を行わなかったため、ラットにおけるポサコナゾールの消失相を十分に評価できなかった[2.6.5.4F 項] [2.6.5.4G 項]。そのため、これらの試験で得られた単回投与時の薬物動態パラメータは[表 2.6.4-8]に示していない。

ポサコナゾールを20 mg/kg で静脈内投与及び絶食時に経口投与したときの AUC_{0-∞}に基づく絶対的バイオアベイラビリティは、雄ラットで6.7%、雌ラットで11.8%であった[2.6.5.3D 項]。強制経口投与及び混餌投与したときのポサコナゾールの C_{max} 及び AUC は雄ラットと比較して、雌ラットの方が高かった[表 2.6.4-8]。曝露量の差は、雌ラットの方がポサコナゾールのクリアランスが低いことによるものである。ラットにポサコナゾール5~180 mg/kg を強制経口投与したときの

T_{max} は、2～12時間であり、ポサコナゾールの曝露量は用量の増加に伴って増加したが、用量比を下回っていた[表 2.6.4-8]。なお、SD ラット及びLE ラットにおけるポサコナゾールの曝露量は類似していた。

ポサコナゾールをラット (20 mg/kg) に食後に経口投与したとき、ポサコナゾールの曝露量は、絶食時と比較して4倍～7倍であった。さらに、ラットにポサコナゾール (5～45 mg/kg) を混餌投与したときの曝露量は、食後に強制経口投与したときの1.3倍～4倍であった[表 2.6.4-8]。

表 2.6.4-8 ラットにポサコナゾールを単回及び1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

系統	用量 (mg/kg)	用法	性別	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	t	参照先
SD	5	反復、食後(自由摂食)、強制経口投与	雄	0.87	4	12.2	24	[2.6.5.4F 項]
			雌	1.59	12	30.4	24	
		反復、混餌投与 [†]	雄	NA	NA	27.4	24	[2.6.5.4F 項]
			雌	NA	NA	40.7	24	[2.6.5.4G 項]
	10	反復、混餌投与 [†]	雄	NA	NA	59.8	24	[2.6.5.4G 項]
			雌	NA	NA	143	24	
	15	反復、食後(自由摂食)、強制経口投与	雄	1.74	3.7	27.9	24	[2.6.5.4E 項]
			雌	2.45	3.7	44.6	24	[2.6.5.4F 項]
		反復、混餌投与 [†]	雄	NA	NA	87.5	24	[2.6.5.4G 項]
			雌	NA	NA	137	24	
	20	単回、絶食時、強制経口投与	雄	0.572	2	6.49	∞	[2.6.5.3D 項]
			雌	1.12	6	19.2	∞	
		単回、食後(自由摂食)、強制経口投与	雄	1.96	8	47.6	∞	[2.6.5.3D 項]
			雌	2.29	12	82.4	∞	
		反復、食後(自由摂食)、強制経口投与	雄	2.30	3	39.7	24	[2.6.5.4E 項]
			雌	3.67	12	74.2	24	
	雌	NA	NA	230	24	[2.6.5.4F 項] [2.6.5.4G 項]		
	30	反復、混餌投与 [†]	雄	NA	NA	211	24	[2.6.5.4F 項]
			雌	NA	NA	263	24	[2.6.5.4G 項]
	45	反復、食後(自由摂食)、強制経口投与	雄	3.39	5.3	56.9	24	[2.6.5.4E 項]
雌			6.93	4.0	126	24	[2.6.5.4F 項]	
反復、混餌投与 [†]		雄	NA	NA	236	24	[2.6.5.4F 項]	
		雌	NA	NA	236	24		
60	反復、混餌投与 [†]	雄	NA	NA	259	24	[2.6.5.4G 項]	
		雌	NA	NA	251	24		
90	反復、食後(自由摂食)、強制経口投与	雄	4.16	4.9	68.4 [‡]	24	[2.6.5.4E 項]	
		雌	7.06	10.5	137 [‡]	24		
180	反復、食後(自由摂食)、強制経口投与	雄	5.37	3.6	92.1 [‡]	24	[2.6.5.4E 項]	
		雌	6.90	4	134 [‡]	24		
LE	20	単回、絶食時、強制経口投与	雄	0.619	4	11.8	24	[2.6.5.3F 項]
			雌	0.945	4	20.9	48	

† 混餌投与では、雌に15 g、雄に20 gの食餌を与えた。
 ‡ AUC_{2-24 hr}
 NA: 算出しなかった、t: AUCの算出に用いた時間

2.6.4.3.2.3 経口投与時の妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態

妊娠ラット及び妊娠ウサギのポサコナゾールの薬物動態パラメータを評価した[表 2.6.4-9]。妊娠18日目の妊娠 SD ラットに¹⁴C-ポサコナゾール20 mg/kg を MC 懸濁液により自由摂食下で単回強制経口投与した。妊娠ラットにおけるポサコナゾールの AUC_{0-∞}は52.5 µg·hr/mL であり、非妊娠ラットの AUC_{0-∞} (82.4 µg·hr/mL) と類似していた[表 2.6.4-8] [2.6.5.3D 項]。

妊娠7～19日目に、自由摂食下の妊娠 New Zealand White ウサギにポサコナゾール20～80 mg/kg を MC 懸濁液で胃内挿管により1日1回反復投与した。妊娠ウサギのポサコナゾールの曝露量は用量に比例して増加した[表 2.6.4-9]。

表 2.6.4-9 妊娠ラット及び妊娠ウサギのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	用法	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	t	参照先
ラット	20	妊娠18日目に自由摂食下、単回強制経口投与	2.32	4	52.5	∞	[2.6.5.3E 項]
ウサギ	20	妊娠7～19日目に自由摂食下、反復強制経口投与	4.59	3.3	74.4	24	[2.6.5.4H 項]
	40		9.91	6.0	173	24	
	80		17.0	3.3	305	24	

t: AUC 算出に用いた時間

2.6.4.3.2.4 経口投与時のイヌの薬物動態

イヌにポサコナゾールを単回及び反復経口投与し、薬物動態パラメータを評価した[2.6.5.3 項] [2.6.5.4 項]。イヌではポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかったため、本項では雌雄合算の値を示す[表 2.6.4-10]。

イヌにポサコナゾール3～90 mg/kg を MC 懸濁液で強制経口投与したとき、ポサコナゾールの T_{max} は6.40～28.5時間であった。ポサコナゾールを5 mg/kg で静脈内投与及び20 mg/kg で経口投与したときの用量補正した AUC に基づくポサコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは、絶食時投与で約11%[2.6.5.3I 項]、食後投与で約27%[2.6.5.3J 項]であった。定常状態において、ポサコナゾールの曝露量は用量比を下回って増加した。胆管カニュレーション処置したイヌにポサコナゾール18 mg/kg をカプセル剤で投与し、食後投与時の胆汁によるポサコナゾールのバイオアベイラビリティの増加に及ぼす影響を評価した結果、胆汁を採取した際の C_{max} 及び AUC は胆汁を採取していないときの値と類似しており、胆汁による曝露量への影響はみられなかった[2.6.5.3J 項]。

表 2.6.4-10 イヌにポサコナゾールを単回及び1日1回反復経口投与したときの
 薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	用法	性別 (例数)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	t	参照先
3	反復、食後、 強制経口投与	雄雌 (22)	1.20	6.64	26.3	24	SN ■■■ 218 [資料4.2.3.2.7] SN ■■■ 077 [資料4.2.3.2.8] SN ■■■ 302 [資料4.2.3.2.9]
6	反復、食後、 強制経口投与	雄雌 (12)	2.12	7.17	46.0	24	SN ■■■ 075 [資料4.2.3.2.6] SN ■■■ 218 [資料4.2.3.2.7]
10	反復、食後、 強制経口投与	雄雌 (15)	4.01	6.40	89.1	24	SN ■■■ 077 [資料4.2.3.2.8] SN ■■■ 302 [資料4.2.3.2.9]
15	反復、食後、 強制経口投与	雄雌 (6)	4.01	10.3	82.8	24	SN ■■■ 075 [資料4.2.3.2.6]
18	単回、食後、 カプセル投与	雄 (7)	1.28	7.93	50.9	72	[2.6.5.3J 項]
			1.70 [†]	14.6 [†]	79.9 [†]	72	
20	単回、絶食時、 強制経口投与	雄雌 (6)	0.572	28.5	38.1	∞	[2.6.5.3I 項]
	単回、食後、 強制経口投与	雄 (3)	1.37 [†]	28.0 [†]	61.8 [†]	72	[2.6.5.3J 項]
30	反復、食後、 強制経口投与	雄雌 (41)	7.69 [‡]	6.92 [‡]	150	24	SN ■■■ 077 [資料4.2.3.2.8] SN ■■■ 302 [資料4.2.3.2.9] SN ■■■ 029 [資料4.2.3.7.3.5]
45	反復、食後、 強制経口投与	雄雌 (11)	11.5	8.91	250	24	SN ■■■ 075 [資料4.2.3.2.6]
90	反復、食後、 強制経口投与	雄雌 (13)	14.5 [§]	7.60 [§]	268	24	SN ■■■ 092 [資料4.2.3.7.3.4] SN ■■■ 136 [資料4.2.3.7.3.3] SN ■■■ 075 [資料4.2.3.2.6]

[†] 胆管カニュレーション処置したイヌ。胆汁の採取を行った。
[‡] 14例、SN ■■■ 029試験では C_{max} 及び T_{max} は算出しなかった。
[§] 5例、SN ■■■ 092及び SN ■■■ 136試験では、C_{max} 及び T_{max} は算出しなかった。
^{||} 10例
 t: AUC 算出に用いた時間

2.6.4.3.2.5 経口投与時のサルの薬物動態

雌雄サルにポサコナゾールを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータを評価した [2.6.5.3 項] [2.6.5.4 項]。サルにポサコナゾールの MC 懸濁液を単回強制経口投与したとき、投与後24時間の血漿中ポサコナゾール濃度は、最高濃度に近い値であったが、24時間以降の血漿試料の採取は行わなかった。そのため、ポサコナゾールの消失相を評価できず AUC_{0-∞}を正しく算出することができなかったため、[表 2.6.4-11]には AUC_{0-24hr}を示した。ポサコナゾールを15～

180 mg/kg で経口反復投与したときの定常状態時の曝露量は雌雄サルで概して類似していた [表 2.6.4-11]。ポサコナゾールの用量の増加に伴い曝露量は増加したが、曝露量の増加は概して用量比を下回っていた。なお、45 mg/kg と 90 mg/kg の間で曝露量に差はみられなかった。

また、雄サルにポサコナゾール60 mg を複数の経口投与用固形製剤で単回経口投与したときの薬物動態を比較した[2.6.5.3M 項] [2.6.5.3N 項]。経口懸濁液で投与したときと比較して、経口投与用固形製剤で投与したときの方がポサコナゾールの C_{max} 及び AUC は高く [表 2.6.4-12]、経口投与用固形製剤でも十分な曝露量が得られ、錠剤での開発が可能であることが示唆された[2.7.1.1.2 項]。

表 2.6.4-11 雌雄サルにポサコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別 (例数)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	AUC _{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
15 食後 [†]	雄 (4)	1.65	3.25	31.5
	雌 (4)	0.899	4.75	15.4
45 食後 [†]	雄 (4)	3.21	3.25	64.2
	雌 (4)	2.61	4.75	55.5
90 食後 [†]	雄 (4)	3.24	3.00	67.7
	雌 (4)	2.39	4.75	51.5
180 食後 [†]	雄 (14)	4.53 [‡]	8.00 [‡]	149
	雌 (14)	3.70 [‡]	1.25 [‡]	111

[†] 食餌は投与の約2時間前に与えた。
[‡] 4例、SN ■■■ 283試験では C_{max} 及び T_{max} は算出しなかった。

[2.6.5.4K 項]

表 2.6.4-12 雄サルにポサコナゾール 60 mg を異なる経口投与用製剤で絶食時に
 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

参照先	剤形	例数	T _{max} ^{**} (hr)	C _{max} ^{§§} (µg/mL)	AUC _{0-t} ^{§§} (µg·hr/mL)	t (hr)
[2.6.5.3M 項]	経口懸濁液 [†]	6	4 (4-4)	0.261 (0.190-0.332)	4.95 (3.14-6.89)	48
	カプセル () [‡]	6	4 (4-8)	0.531 (0.287-1.06)	11.4 (5.36-18.4)	48又は72
	カプセル (HPMCAS) [§]	6	4 (4-4)	1.28 (0.979-1.46)	29.6 (22.5-37.3)	72又は96
	カプセル (HPMCAS)	6	4 (4-8)	1.48 (1.02-1.84)	38.4 (24.1-51.2)	72又は96
[2.6.5.3N 項]	新錠剤 A [¶]	4	7 (7-7)	1.71 (1.33-2.45)	69.5 (49.9-109)	72
	カプセル (,) [#]	4	27.5 (4-48)	1.69 (0.636-3.42)	64.0 (23.2-127)	72
	新錠剤 B ^{††}	4	4 (4-4)	2.54 (1.99-3.27)	77.7 (49.6-125)	72
[†] 臨床で用いられている経口懸濁液 [‡] カプセル () : ポサコナゾール、 、 登録商標 及び 登録商標 を含有する [§] カプセル (HPMCAS) : ポサコナゾール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) Type の を含有する カプセル (サイズ 号) カプセル (HPMCAS) : ポサコナゾール及び HPMCAS Type の を含有する カ プセル (サイズ 号) [¶] 新錠剤 A : ポサコナゾール、 、 HPMCAS type 、 登録商標 、 二酸化ケイ素、ステアリン酸 マグネシウム、及び を構成成分とする) による を含有 する錠剤 [#] カプセル (,) : による を含有するカプセル ^{††} 新錠剤 B : 、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及びクロスカルメロースナトリウムを構成成分とする による を含有する錠剤 ^{**} 中央値 (範囲) ^{§§} 平均値 (範囲) t : AUC の算出に用いた時間						

2.6.4.4 分布

マウス、ラット、イヌ及びサルにポサコナゾールを静脈内投与したときの V_{dss} を[表 2.6.4-4]に示す。

ラットに¹⁴C-ポサコナゾール (20 mg/kg) を食後又は絶食時に単回経口投与したとき、放射能は各組織に広範に分布し、投与後168時間までに大部分の組織で放射能は検出下限未満となった。反復経口投与したとき、最終投与の240時間後でも大部分の組織で放射能が検出された。妊娠18日目の妊娠ラットに¹⁴C-ポサコナゾールを投与したとき、放射能は血液-胎盤関門を通過した。ヒトを含むすべての動物種において、ポサコナゾールの血漿又は血清蛋白結合率は97.5%~99.2%と高かった。

2.6.4.4.1 ポサコナゾールの組織分布

雄マウス (肝臓のみ)、雌雄 SD ラット、雌雄 LE ラット及び妊娠 SD ラットに¹⁴C-ポサコナゾールを投与したときの放射能の組織分布を評価した。マウスに¹⁴C-ポサコナゾールを15~90 mg/kg で経口投与したとき、肝臓での¹⁴C-ポサコナゾール由来の放射能の C_{max} は投与後6~8時間に認められ、少なくとも投与後48時間まで放射能が検出された[2.6.5.5A 項]。投与後48時間までの肝臓中放射能濃度の AUC は、血漿中放射能の AUC より約7倍高かった[表 2.6.4-13]。

食後の SD ラット、絶食時の LE ラット及び食後の妊娠 SD ラットに¹⁴C-ポサコナゾールを

20 mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は広範に分布した。また、妊娠及び非妊娠ラットにおける放射能の組織分布は類似していた[2.6.5.5D 項] [2.6.5.5E 項] [2.6.5.5G 項] [2.6.5.5K 項]。絶食時のLEラットの血漿中及び組織中放射能濃度は非絶食時に投与したSDラットの血漿中及び組織中放射能濃度よりも低く、絶食時よりも非絶食時の方がポサコナゾールの吸収が高いことと一貫していた。経口投与後8又は12時間までの消化管（胃、小腸、盲腸及び大腸）内容物には、経口投与した放射能の大部分が分布しており、最大で投与した放射能の82%（雌）及び85%（雄）が認められ、ラットではバイオアベイラビリティが低いこと及びポサコナゾールが主に糞中に排泄されることと矛盾していなかった[2.6.4.3.2.2 項] [2.6.4.6.1 項]。SD 及びLE ラットにおいて、消化管及び消化管内容物を除いて、放射能濃度が最も高かったのは副腎（ C_{max} 46.8～112 μg 当量/g）及び肝臓（ C_{max} 10.4～39.8 μg 当量/g）であった。AUCに基づく組織／血漿中濃度比は、副腎で48.4～133、肝臓では11.5～16.1であった[表 2.6.4-13]。ラットの脳（ C_{max} 0.065～0.372 μg 当量/g）及び脊髄（ C_{max} 0.062～0.417 μg 当量/g）への放射能の分布はわずかで、これらの組織におけるAUCに基づく組織／血漿中濃度比は0.11未満であった[表 2.6.4-13]。ラットのすべての組織における放射能の C_{max} は投与後3～24時間に認められ、投与後168時間までに大部分の組織で放射能は検出下限未満となった。SD ラットに ^{14}C -ポサコナゾールを20 mg/kg で1日1回21日間反復経口投与したとき、単回投与時と類似した分布が認められた。しかし、非標識体を反復投与したときにポサコナゾールの全身曝露量の増加がみられたように、最終投与後240時間でも放射能は大部分の組織で検出された[2.6.5.5F 項] [2.6.5.5H 項]。

表 2.6.4-13 マウス及びラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを経口投与したときの各組織中の平均 AUC_{0-t} 及び組織/血漿中濃度比

動物種 (系統)	AUC _{0-t} ^a (組織/血漿中濃度比)								
	マウス (CD-1)			Sprague-Dawley ラット				Long-Evans ラット	
	投与量 (mg/kg)	単回15	単回60	単回90	単回20	反復20 ^b	単回20	反復20 ^b	単回20
性別	雄			雄		雌		雄	雌
血漿 ^c	79.1 (1.00)	327 (1.00)	414 (1.00)	54.8 (1.00)	64.1 (1.00)	84.1 (1.00)	83.5 (1.00)	21.0 (1.00)	24.4 (1.00)
副腎	NS	NS	NS	3208 (58.9)	3035 (48.4)	5980 (74.0)	3955 (48.8)	1930 (91.9)	3250 (133)
血液	NS	NS	NS	32.9 (0.600)	44.0 (0.690)	40.8 (0.479)	51.3 (0.616)	7.87 (0.375)	13.5 (0.553)
脳	NS	NS	NS	4.63 (0.0839)	6.55 (0.103)	5.41 (0.0648)	8.07 (0.0967)	1.07 (0.051)	1.25 (0.051)
心臓	NS	NS	NS	255 (4.67)	281 (4.44)	253 (2.94)	370 (4.42)	81.3 (3.87)	86.0 (3.52)
腎臓	NS	NS	NS	384 (7.00)	373 (5.89)	409 (4.94)	436 (5.24)	147 (7.00)	147 (6.02)
肝臓	588 (7.43)	2235 (6.83)	2741 (6.62)	885 (16.1)	805 (12.6)	1025 (12.3)	961 (11.5)	331 (15.8)	316 (13.0)
肺	NS	NS	NS	248 (4.52)	224 (3.52)	244 (2.92)	269 (3.22)	72.6 (3.46)	77.3 (3.17)
非有色皮膚	NS	NS	NS	127 (2.34)	111 (1.74)	145 (1.76)	163 (1.94)	39.6 (1.89)	37.0 (1.52)
卵巣	NS	NS	NS	NA	NA	306 (3.71)	301 (3.65)	NA	88.0 (3.61)
脾臓	NS	NS	NS	390 (7.16)	382 (5.99)	523 (6.23)	535 (6.42)	131 (6.24)	154 (6.31)
有色皮膚	NS	NS	NS	NA	NA	NA	NA	82.9 (3.95)	56.8 (2.33)
脊髄	NS	NS	NS	4.41 (0.0789)	6.20 (0.0975)	3.84 (0.0419)	8.83 (0.106)	0.859 (0.041)	1.25 (0.051)
脾臓	NS	NS	NS	153 (2.80)	186 (2.92)	158 (1.85)	240 (2.88)	40.7 (1.94)	57.8 (2.37)
精巣	NS	NS	NS	33.7 (0.620)	31.0 (0.485)	NA	NA	11.2 (0.533)	NA
子宮	NS	NS	NS	NA	NA	147 (1.71)	163 (1.95)	NA	38.3 (1.57)

a: 反復投与時の AUC_{0-t} は AUC_{0-24 hr} (µg 当量・hr/g)
 b: 1日1回21日間反復投与
 c: マウス及び Sprague-Dawley ラットでは µg 当量・hr/mL、Long-Evans ラットでは µg 当量・hr/g
 NS: 組織を採取しなかった、NA: 該当なし

[2.6.5.5A 項] [2.6.5.5D 項] [2.6.5.5E 項] [2.6.5.5F 項] [2.6.5.5G 項] [2.6.5.5H 項]

2.6.4.4.2 ポサコナゾールの蛋白結合率

ポサコナゾールの血清又は血漿に対する蛋白結合率は、*in vitro*にて平衡透析又は限外ろ過により検討した。すべての動物種において、¹⁴C-ポサコナゾール及び³H-ポサコナゾールの蛋白結合率は高かった（平均蛋白結合率97.5%～99.2%）[表 2.6.4-14]。血漿蛋白結合率は、0.05～20 µg/mLの範囲でポサコナゾール濃度に依存せず、平均して98.3%であった。また、ポサコナゾール（2.5 µg/mL）の血清蛋白結合率と血漿蛋白結合率に差はみられなかった。正常腎機能者及び各重症度の腎機能障害者にポサコナゾール400 mg を単回経口投与したとき（P1940試験）[2.7.2.2.3.1項]の血漿蛋白結合率を *ex vivo*にて検討した。ポサコナゾールの蛋白結合率は高く、平均蛋白結合率は98.5%であった。蛋白結合率は血漿中濃度（0.0825～1.87 µg/mL）及び腎機能障害の程度に依存しなかった[2.6.5.5I項]。ポサコナゾールの HSA に対する蛋白結合率は、生理的条件下での HSA 濃度及び生理的条件下よりも低い濃度で検討した[表 2.6.4-14]。ポサコナゾールの HSA に対する蛋白結合率は、生理的条件下での4% HSA（96.4%）と比較して、生理学的条件より低い HSA 濃度のときの方がわずかに低かった（3% HSA のとき95.7%及び2% HSA のとき95.0%）。HSA 及び0.1% AAG の共存下での蛋白結合率は HSA のみの場合と類似していたことから、HSA が主要な血漿中結合蛋白であることが示唆された[表 2.6.4-14]。

表 2.6.4-14 ポサコナゾールの蛋白結合率

動物種	マトリックス	評価方法	蛋白結合率 (%)
マウス	血清	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.7
	血漿	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.6 (97.8～98.8)
ラット	血清	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.5
	血漿	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.4 (97.7～98.6)
	血漿	<i>In vitro</i> 、平衡透析	99.0 (98.9～99.0)
ウサギ	血清	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.3
	血漿	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.4 (97.4～98.7)
イヌ	血清	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.3
	血漿	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.2 (97.8～98.6)
	血漿	<i>In vitro</i> 、平衡透析	98.7
サル	血清	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	97.5
	血漿	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.0 (97.4～98.2)
ヒト	血清	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.5
	血漿	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	98.2 (97.0～98.6)
	血漿	<i>In vitro</i> 、平衡透析	99.2 (99.0～99.4)
	血漿	<i>Ex vivo</i> 、限外ろ過	98.5 (97.6～99.1)
	4% HSA	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	96.4 (96.2～96.5)
	4% HSA+0.1% AAG	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	96.5 (95.3～97.2)
	3% HSA	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	95.7 (95.1～96.1)
	3% HSA+0.1% AAG	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	95.6 (95.4～95.9)
	2% HSA	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	95.0 (94.3～95.6)
2% HSA+0.1% AAG	<i>In vitro</i> 、限外ろ過	95.3 (95.0～95.6)	

HSA：ヒト血清アルブミン、AAG：α₁-酸性糖蛋白質

[2.6.5.5I項]

2.6.4.4.3 ポサコナゾールの胎盤通過性

妊娠 SD ラットにおける¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときのポサコナゾールの胎盤通過を検討した。¹⁴C-ポサコナゾール (20 mg/kg) を MC 懸濁液で妊娠18日目のラットに経口投与したとき、放射能が胎児組織中に認められたことから、循環血中に分布する¹⁴C-ポサコナゾール由来の放射能が血液-胎盤関門を通過して胎児に移行したことが示唆された[表 2.6.4-15]。脳、心臓、腎臓、肝臓、肺において、母動物の組織中放射能濃度の T_{max} は投与後4~8時間であった。また、胎児の組織中放射能の T_{max} は8時間であった。胎児の組織中の放射能濃度は、投与後48時間までに C_{max} の約6%~17%に減少した。脳を除く胎児の組織中の放射能濃度は、母動物の組織中濃度よりも低かった。胎児の脳中放射能濃度は、すべての時点で母動物の脳中放射能濃度と同程度であった。しかし、胎児の血液及び脳からの放射能の消失速度は母動物の血液及び脳からの消失速度と類似しており、並行して消失したことから、¹⁴C-ポサコナゾール由来の放射能は胎児の脳に蓄積しないことが示唆された。

表 2.6.4-15 ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを投与したときの胎児及び母動物の組織中の放射能濃度及び血液中濃度に対する組織中濃度の比

試料		1 hr		4 hr		8 hr		12 hr		24 hr		48 hr	
		濃度	T:B	濃度	T:B	濃度	T:B	濃度	T:B	濃度	T:B	濃度	T:B
血液	胎児	0.006	1.00 [†]	0.199	1.00	0.269	1.00	0.204	1.00	0.128	1.00	0.040	1.00
	母動物	0.382	1.00	1.78	1.00	1.88	1.00	1.68	1.00	0.906	1.00	0.253	1.00
	F/M	0.0157	-	0.112	-	0.143	-	0.121	-	0.141	-	0.158	-
脳	胎児	0.025	0.919 [†]	0.277	1.40	0.348	1.36	0.276	1.34	0.133	1.06	0.031	0.819
	母動物	0.020	0.070 [‡]	0.196	0.109	0.239	0.128	0.205	0.122	0.099	0.109	0.019	0.095 [‡]
	F/M	1.25	-	1.41	-	1.46	-	1.35	-	1.34	-	1.63	-
心臓	胎児	0.029	NC	0.728	3.70	0.947	3.71	0.720	3.56	0.391	3.08	0.113	2.88
	母動物	2.35	6.17	11.4	6.43	14.5	7.71	12.5	7.40	5.98	6.66	1.78	7.08
	F/M	0.0123	-	0.0639	-	0.0653	-	0.0576	-	0.0654	-	0.0635	-
腎臓	胎児	BQL	NC	0.552	2.65	0.769	3.04	0.644	3.14	0.357	2.85	0.129	3.18
	母動物	2.91	7.69	13.2	7.38	14.8	7.88	13.2	7.85	7.59	8.42	2.39	9.54
	F/M	NC	-	0.0418	-	0.0520	-	0.0488	-	0.0470	-	0.0540	-
肝臓	胎児	0.128	5.73 [†]	1.44	7.28	1.72	6.66	1.55	7.66	0.576	4.60	0.100	2.52
	母動物	11.4	30.8	29.5	16.6	16.8	8.89	25.6	15.0	15.3	17.0	5.59	22.9
	F/M	0.0112	-	0.0488	-	0.102	-	0.0605	-	0.0376	-	0.0179	-
肺	胎児	0.059	2.30 [†]	0.589	2.99	0.750	2.94	0.599	2.96	0.333	2.63	0.095	2.43
	母動物	1.59	4.24	7.93	4.47	10.8	5.71	8.99	5.34	5.06	5.49	1.52	6.03
	F/M	0.0371	-	0.0743	-	0.0694	-	0.0666	-	0.0658	-	0.0625	-

母動物：3例の平均値、胎児：6例の平均値（母動物3例×2胎児）
 組織中濃度の単位は μg 当量/g
 T:B：血液中濃度に対する組織中濃度の比、F/M：母動物中濃度に対する胎児中濃度の比、NC：各試料中の濃度が定量限界未満のため、算出できなかった、BQL：定量限界未満
[†] 1例のデータ
[‡] 2例のデータ

[2.6.5.5K 項]

2.6.4.5 代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける¹⁴C-ポサコナゾール[図 2.6.4-1]の *in vivo* 代謝試験を実施し、尿、糞、胆汁（ラット及びイヌのみ）及び血漿中の代謝物プロファイルを検討した。尿（ラットを除く）、胆汁及び血漿試料を固相抽出処理し、その後 HPLC-放射能検出法又は液体クロマトグラフィー・質量分析（LC-MS）/放射能検出法により分析した。ラット尿試料は遠心分離後、前処理せずに分析した。糞試料はホモジナイズし、メタノールで抽出した。ヒトの糞試料はメタノール抽出に加えて固相抽出処理をした。前処理した糞試料は他のマトリクスと同様に分析した。

すべての動物種において、血漿中の放射能の大部分（53.0%~100%）はポサコナゾール未変化体であった。投与24時間後のヒト血漿中ではポサコナゾールのグルクロン酸抱合体及びジグルクロン酸抱合体が併せて血漿中の放射能の26.5%を占め、投与8時間後のラット血漿及び投与24時間後のヒト血漿中では酸化代謝物がそれぞれ血漿中の放射能の約2%及び8%を占めた。多くの場合、LC-MS 又は LC-MS/MS 分析の際に、構造決定に必要な量の代謝物が得られず、また、マトリクスによる妨害のため、代謝物の構造決定には至らなかった。

ポサコナゾールの代謝反応には、直接グルクロン酸抱合、水酸化、酸化的脱アルキル化（N-及びO-脱アルキル化）があり、さらにこれら水酸化代謝物及び脱アルキル化体の抱合化（グルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化）が認められた。酸化代謝物は、尿（ラット、イヌ、ヒト）、胆汁（ラット、イヌ）及び糞（ラット、イヌ）で認められた。ポサコナゾールの抱合体及び代謝物の抱合体は、胆汁（ラット、イヌ）及び尿（ラット、イヌ、ヒト）中で認められた。

ヒト肝及び小腸マイクロソーム、ヒト肝細胞並びにヒト UGT 及び CYP を特異的に発現した昆虫細胞由来細胞膜（UGT XXXXXXXXXX 登録商標 及び CYP XXXXXXXXXX 登録商標）を用いて、*in vitro* 代謝試験を実施した。主要な代謝経路としてグルクロン酸抱合体（M8及びM9）の生成に UGT1A4 が関与し、ポサコナゾールの酸化代謝物の生成には CYP1A1、2J2、3A4及び3A5が関与することが示された。ポサコナゾールを単回経口投与したとき、ラット及びイヌ血清並びにサル及びヒト血漿において、ポサコナゾールの光学異性化は認められなかった。

2.6.4.5.1 排泄物及び血漿中の代謝物プロファイル

マウス、ラット及びイヌの排泄物中の代謝物プロファイルを HPLC-放射能検出法によって評価した。また、ポサコナゾール（非標識体）を経口又は静脈内投与したときのラット血漿及び尿並びにサル血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを定性的に評価した。

ポサコナゾールを各動物種に静脈内及び経口投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され、糞中での主要な構成成分はポサコナゾール未変化体であった。尿中の主要な構成成分は、静脈内投与ではポサコナゾールの未変化体であったが、排泄率は投与量の14%未満であった。経口投与ではポサコナゾール未変化体は尿中の構成成分の最大でも1.85%であった。

¹⁴C-ポサコナゾールを MC 懸濁液（各動物種）又は経口懸濁液（ヒト）で単回経口投与したとき、すべての動物種において、糞中の放射能の80.3%~100%がポサコナゾール未変化体であり、HPβCD 溶液で静脈内投与したとき（ヒト以外）、糞中放射能の64.8%~92.3%はポサコナゾール未変化体であった。[表 2.6.4-16] [2.6.5.6L 項]。ポサコナゾール未変化体のピーク以外に複数の放射

能のピークが検出され、いずれもポサコナゾール未変化体より極性が高かった。

また、ラット及びサルにポサコナゾール（非標識体）を経口又は静脈内投与したときの血漿中代謝物を LC-MS を用いて同定した結果、ヒト血漿中で検出されたすべての代謝物はラット又はサルでも認められた[表 2.6.4-17]。

¹⁴C-ポサコナゾールを MC 懸濁液、HPβCD 溶液又はヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液（各動物種）あるいは経口懸濁液（ヒト）で単回又は反復経口投与したときの血漿（ラット、サル、ヒト）、尿（ラット、イヌ、サル、ヒト）、糞（ラット、イヌ、サル、ヒト）及び胆汁（イヌ、静脈内投与したラット）中の代謝物の構造を、LC-MS 及び LC-MS/MS により検討した[2.6.5.6C 項] [2.6.5.6E 項] [2.6.5.6G 項] [2.6.5.6I 項] [2.6.5.6K 項] [2.6.5.6L 項]。ヒトを含むすべての動物種において、ポサコナゾール未変化体が血漿中の主要な構成成分であった[表 2.6.4-18]。明らかになった代謝物は、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体、脱アルキル化体、水酸化代謝物、その他の酸化代謝物及び水酸化代謝物又は脱アルキル化体の抱合体であった[2.6.5.6L 項] [2.6.5.8 項]。ラットにおいて、雄ラットの胆汁中に認められた硫酸抱合体（投与量の9.6%）を除き、単独で投与した放射能の5%を超える代謝物は認められなかった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿及び排泄物中の代謝物プロファイルを以下の項に示す。また、ヒト血漿及び排泄物中で検出された代謝物の要約を[図 2.6.4-3]に示す。

表 2.6.4-16 ポサコナゾールをマウス、ラット、又はイヌに静脈内又は経口投与したときの尿、糞又は胆汁中の代謝物プロファイル

動物種	性別	用量	排泄物	排泄率 (%) [排泄物中の構成 (%)]			参照先
				放射能	ポサコナゾール	代謝物	
静脈内投与							
マウス	雄	10 mg/kg	糞	82.9	61.8 (74.6)	16.8 (20.3)	[2.6.5.6A 項]
	雌		糞	84.1	55.2 (65.6)	25.3 (30.1)	
	雄		尿	12.7	4.28 (33.7)	6.72 (52.9)	
	雌		尿	10.1	3.34 (33.1)	5.88 (58.2)	
ラット	雄	20 mg/kg	糞	77.4	70.5 (91.1)	3.56 (4.60)	[2.6.5.6D 項]
	雌		糞	76.6	70.7 (92.3)	3.81 (4.98)	
	雄		尿	14.8	13.3 (89.7)	1.04 (7.01)	
	雌		尿	13.4	12.7 (94.7)	0.540 (4.03)	
ラット (BDC)	雄	10 mg/kg	糞	47.7	41.5 (87)	NA	[2.6.5.6C 項]
	雌		糞	63.8	58.7 (92)	NA	
	雄		尿	9.61	9.23 (96)	NA	
	雌		尿	6.65	6.65 (100)	NA	
	雄		胆汁	25.8	3.95 (15.3)	4.00 (15.5) [†] , 2.99 (11.6) [†] , 14.9 (57.7)	
			胆汁	14.6	5.31 (36.4)	1.62 (11.1) [†] 7.65 (52.4)	
イヌ	雄	5 mg/kg	糞	74.1	53.2 (71.8)	17.6 (23.8)	[2.6.5.6H 項]
	雌		糞	75.7	49.1 (64.8)	23.5 (31.0)	
	雄		尿	12.2	5.33 (43.7)	5.51 (45.2)	
	雌		尿	13.2	5.10 (38.6)	5.77 (43.7)	
イヌ (BDC)	雄	5 mg/kg	糞	36.9	24.2 (65.5)	8.52 (23.1)	[2.6.5.6I 項]
			尿	8.59	7.23 (84.2)	0.651 (7.58)	
			胆汁	17.8	3.86 (21.7)	11.9 (67.0)	
経口投与							
マウス	雄	20 mg/kg	糞	87.7	70.4 (80.3)	12.2 (13.9)	[2.6.5.6A 項]
	雌		糞	89.5	76.3 (85.2)	9.85 (11.0)	
	雄		尿	4.69	0.0610 (1.3)	4.19 (89.4)	
	雌		尿	4.15	0.0623 (1.5)	3.71 (89.5)	
ラット	雄	20 mg/kg	糞	97.9	97.9 (100)	ND	[2.6.5.6D 項]
	雌		糞	98.9	98.7 (99.8)	ND	
	雄		尿	0.45	0.00833 (1.85)	0.383 (85.0)	
	雌		尿	0.46	0.00189 (0.41)	0.411 (89.4)	
イヌ	雄	20 mg/kg	糞	89.7	87.5 (97.6)	ND	[2.6.5.6H 項]
	雌		糞	92.8	89.7 (96.7)	1.22 (1.31)	
	雄		尿	1.13	ND	0.993 (87.9)	
	雌		尿	0.97	ND	0.932 (96.1)	
イヌ (BDC)	雄	20 mg/kg	糞	57.1	49.2 (86.2)	4.80 (8.40)	[2.6.5.6I 項]
			尿	1.46	ND [‡]	0.860 (58.9)	
			胆汁	7.21	1.32 (18.3)	5.55 (77.0)	

NA：検討しなかった、ND：検出できなかった、BDC：胆管カニューレーション処置
[†] ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体。
[‡] 代謝物とのピークの分離ができず、未変化体の排泄物中の構成比を算出することができなかった。

表 2.6.4-17 ヒト、ラット及びサルの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイル

代謝物	ヒト			ラット		サル		
	血漿	尿	糞	血漿	尿	血漿	尿	糞
M1	×	○	×	×	×	×	○	×
M2	○	○	×	○	○	○	○	痕跡量
M3	×	○	×	×	×	×	痕跡量	×
M4	×	○	×	○	○	○	○	○
M5	○	○	×	×	×	○	○	×
M6	×	○	○	○	○	○	○	○
M7	痕跡量	○	○	×	×	○	○	○
M8	○	○	×	×	×	○	○	○
M9	痕跡量	○	×	○	○	○	○	×
M10	×	×	○	○	○	○	○	○
M11	×	×	○	○	○	痕跡量	痕跡量	○
M12	痕跡量	痕跡量	○	○	痕跡量	×	×	×
M13	痕跡量	痕跡量	○	○	痕跡量	○	痕跡量	○
M14	痕跡量	痕跡量	○	○	痕跡量	○	痕跡量	痕跡量
M15	痕跡量	×	痕跡量	○	×	○	×	○

LC-MSによって代謝物を同定した。各代謝物の推定構造は[図 2.6.4-3]に示す。ラット、サル及びイヌの尿中において、構造が部分的に推定された又は構造未同定の高極性の代謝物が検出された。イヌの代謝物プロファイリングは実施していないが、イヌの排泄物中の代謝物については[2.6.4.5.1.3 項]に示す。
 ○：代謝物は検出された。×：代謝物は検出されなかった。痕跡量：ピークとして検出する閾値以下であったが、代謝物として存在することを確認した。

[2.6.5.6G 項] [2.6.5.6K 項] [2.6.5.6L 項].

表 2.6.4-18 ラット、イヌ及びヒトに¹⁴C-ポサコナゾールを経口投与したときの血漿中の代謝物プロファイル

分析対象	[M+H] ⁺ の m/z	放射能の構成比率 (%)								
		ヒト				ラット [†]		イヌ [‡]		
		5 hr [§]	12 hr [§]	24 hr [§]	5-48 hr	8 hr	24 hr	1 hr	6 hr	24 hr
ポサコナゾール	701	78.9	72.4	65.7	76.5	94.2	90.7	100	86.5	88.5
グルクロン酸抱合体 (M8)	877	21.1	27.6	17.5	23.5 [¶]	ND	ND	ND	ND	ND
ジグルクロン酸抱合体 (M5)	1053	BIT	ND	8.97	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脱アルキル化体 (M2)	263	BIT	BIT	7.88	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND：検出されなかった、BIT：放射能検出器の検出感度未満であったが、質量分析装置では検出された。
[†] SN-428試験の結果より
[‡] SN-248試験の結果より
[§] P02418試験の8例の被験者より得られた血漿を採取時点ごとにプールした試料
^{||} C-104試験の8例の被験者より投与後5~48時間に得られた血漿をプールした試料
[¶] 検出されたグルクロン酸抱合体は M8と同一であるか確認できなかった。

[2.6.5.6E 項] [2.6.5.6I 項] [2.6.5.6L 項]

2.6.4.5.1.1 マウス

雌雄マウスに¹⁴C-ポサコナゾール10 mg/kg を HPβCD 溶液で静脈内投与したとき、糞中にそれぞれ投与量の55%~62%がポサコナゾール未変化体として排泄され、構造未同定の代謝物も検出された[表 2.6.4-16]。尿中では投与量の3.3%~4.3%はポサコナゾール未変化体として排泄された。

¹⁴C-ポサコナゾール20 mg/kg を MC 懸濁液で経口投与したとき、糞中に投与量の70%~76%はポ

サコナゾール未変化体として排泄され、構造未同定の代謝物も検出された。尿中に排泄されたポサコナゾール未変化体は投与量の1%未満であり、構造未同定の代謝物がみられ、合計して投与量の約4%相当であった[表 2.6.4-16]。

¹⁴C-ポサコナゾール15、60又は90 mg/kg を MC 懸濁液で雄マウスに経口投与したとき、投与後8又は24時間（60及び90 mg/kg では48時間）における胆汁中の放射能の74%～93%はポサコナゾール未変化体であり、複数の構造未同定の代謝物も検出された[2.6.5.6B 項]。

2.6.4.5.1.2 ラット

雌雄ラットに¹⁴C-ポサコナゾール20 mg/kg を HPβCD 溶液で静脈内投与したとき、投与量の71%がポサコナゾール未変化体として糞中に排泄され、構造未同定の代謝物も検出された[表 2.6.4-16]。尿中では投与量の13%はポサコナゾール未変化体として検出された。ポサコナゾール未変化体は雄ラット血漿中で放射能の98%、雌ラット血漿中で96%を占めた[2.6.5.6D 項]。

¹⁴C-ポサコナゾール20 mg/kg を MC 懸濁液で経口投与したときは、糞中の放射能の98%～99%はポサコナゾール未変化体であった。尿中ではポサコナゾール未変化体は投与量の1%未満であり、排泄された放射能濃度は低かったため、代謝物プロファイルを検討することはできなかった。血漿中ではポサコナゾール未変化体は53.0%～100%を占め[2.6.5.6D 項] [2.6.5.6E 項] [2.6.5.6F 項]、投与8時間後のラット血漿中において酸化代謝物が血漿中の放射能の約2%を占めた[2.6.5.6E 項]。

¹⁴C-ポサコナゾール10 mg/kg を HPβCD 溶液で静脈内投与した胆管カニュレーション処置した雄ラットの胆汁中では、ポサコナゾール未変化体が投与量の3.95%、2種類のポサコナゾールのグルクロン酸抱合体が併せて7.0%並びにその他の代謝物が併せて14.9%検出された[表 2.6.4-16]。主要な代謝物は脱アルキル化体の硫酸抱合体（投与量の9.6%）であった[2.6.5.6C 項]。雌ラットの胆汁中ではポサコナゾール未変化体が投与量の5.3%、1種類のポサコナゾールのグルクロン酸抱合体が検出され投与量の1.6%であった。

ポサコナゾール（非標識体）を経口（HPβCD 溶液及びヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液）又は静脈内（静注用懸濁液）投与したとき、血漿又は尿中に19種類の代謝物が検出され[2.6.5.6G 項]、これらの代謝物の多くがヒトの血漿又は尿中でも検出された[表 2.6.4-17]。経口又は静脈内投与したとき、定性的な代謝物プロファイルの違いはみられなかった[2.6.5.6G 項]。

2.6.4.5.1.3 イヌ

イヌに¹⁴C-ポサコナゾール5 mg/kg を HPβCD 溶液で静脈内投与したとき、ポサコナゾール未変化体は投与量の5.2%が尿中に、51%が糞中に排泄された[表 2.6.4-16]。排泄物中には、ポサコナゾールよりも高極性の構造未同定の代謝物が検出された。胆管カニュレーション処置したイヌに¹⁴C-ポサコナゾール5 mg/kg を HPβCD 溶液で静脈内投与したとき、投与後72時間までに胆汁、尿及び糞中に投与量の21%がポサコナゾールのグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物などの代謝物として排泄された[2.6.5.6I 項]。胆汁中に排泄された3種類のポサコナゾールのグルクロン酸抱合体が検出されたが、尿又は糞中では検出されなかった。胆汁及び糞中に酸化代謝物も認められ、尿中では脱アルキル化体及びそのグルクロン酸抱合体が検出された。

雌雄イヌ (5 mg/kg) に¹⁴C-ポサコナゾールを HPβCD 溶液で単回静脈内投与したとき、血漿中の放射能は雄イヌでは93%、雌イヌでは95%がポサコナゾール未変化体であった[2.6.5.6H 項]。また、雌雄イヌに¹⁴C-ポサコナゾール20 mg/kg を MC 懸濁液で単回経口投与したとき、血漿中の放射能の75.0%~100%はポサコナゾール未変化体であり、イヌ血漿中において代謝物は同定されなかった [2.6.5.6H 項] [2.6.5.6I 項] [2.6.5.6J 項]。

2.6.4.5.1.4 サル

雄サルにポサコナゾールを静脈内 (静注用懸濁液) 又は経口 (HPβCD 溶液) 単回投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを定性的に評価した [2.6.5.6K 項]。他の動物種と同様に、糞中ではポサコナゾール未変化体が主要な構成成分であった。血漿、尿及び糞中では、水酸化体及び O-及び N-脱アルキル化体も検出された。尿中では、グルクロン酸抱合体 M8及び M9、脱アルキル化体 M1のグルクロン酸抱合体並びに構造未同定の高極性代謝物も検出された[表 2.6.4-17]。経口投与と静脈内投与したときの代謝物プロファイルに、定性的な違いはみられなかった。

2.6.4.5.1.5 ヒト

P02418試験でヒトに¹⁴C-ポサコナゾールを経口懸濁液で単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中で認められた未変化体及び代謝物に基づいて、ヒトにおけるポサコナゾールの代謝経路を[図 2.6.4-3]に示した。P02418試験で経口投与したとき、排泄物 (尿及び糞) 中の代謝物は投与量の約17%であった[2.7.2.2.1.5 項]。ヒトで検出されたすべての代謝物はラット又はサルでも生成した。

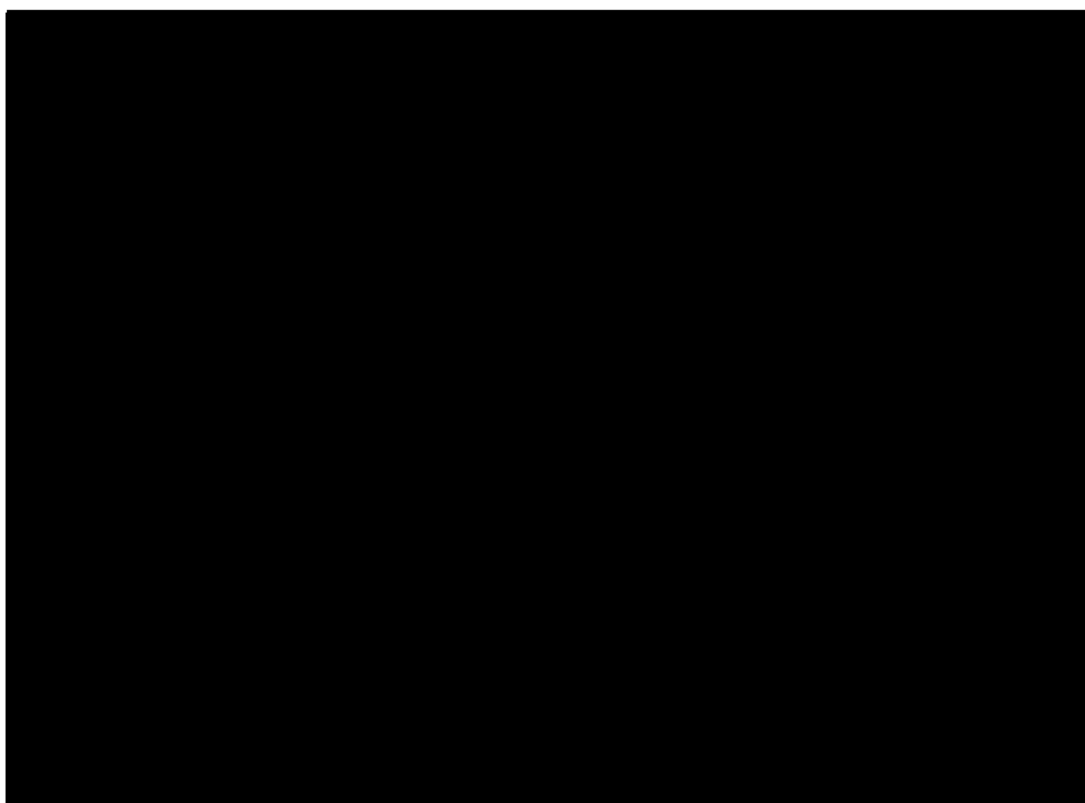
ヒト血漿、尿及び糞中で同定された代謝物の要約を[表 2.6.4-17]に示す。尿中には2種類のモノグルクロン酸抱合体 (M8及び M9) 及びジグルクロン酸抱合体 (M5) が認められ、合計して投与量の4%以下であった。これらの代謝物以外に、多くの酸化代謝物又は未知のピークが認められた。尿中ではポサコナゾール未変化体は痕跡量程度が検出されたが、糞中ではポサコナゾール未変化体は主要な構成成分であった。糞中のポサコナゾール未変化体は未吸収のポサコナゾール未変化体に加えて、胆汁中又は直接消化管から排泄されたものも含まれている。なお、胆管カニュレーションした動物に静脈内投与したとき、雄ラット、雌ラット及び雄イヌの糞中に、投与した放射能の47.7%、63.8%及び36.9%が主にポサコナゾール未変化体として排泄された[2.6.4.6.1 項]。

C-104試験でヒト血漿及び尿中でポサコナゾールの N-酸化代謝物が検出されたが、この代謝物は生体試料の前処理時に生成したと考えられる[2.6.5.7E 項]。P02418試験で得られた血漿及び糞中において N-酸化体又は水酸化代謝物である M15が検出された。M15が N-酸化体であった場合、M15は生体試料の前処理時に生成した可能性がある。

P02418試験で得られた¹⁴C-ポサコナゾールの経口懸濁液を単回経口投与したヒト血漿試料中の代謝物プロファイルを分析した。投与後5~24時間において、ポサコナゾール未変化体以外では、放射能の大部分はポサコナゾールのグルクロン酸抱合体 M8 ([M+H]⁺として $m/z = 877$) と同定され、ヒト血漿中放射能の18%~28%を占めていた[2.6.5.6L 項]。投与後24時間では、ポサコナゾールのジグルクロン酸抱合体 M5 ([M+H]⁺として $m/z = 1053$) 及び N-脱アルキル化体 M2 ([M+H]⁺

として $m/z = 263$) が、血漿中放射能のそれぞれ9%及び8%を占めていた[2.6.5.6L 項]。これらグルクロン酸抱合体のグルクロン酸が結合した位置は特定できなかった。LC-MS により、ヒト血漿中では他の代謝物として M7、M9、M12、M13、M14 及び M15 を検出した (P02418 試験) [図 2.6.4-3]。C■■-104 試験で得られた¹⁴C-ポサコナゾール (409 mg) を経口懸濁液で経口投与したときの投与後 5~48 時間のプールしたヒト血漿試料中の代謝物プロファイルを検討した。3 種類のポサコナゾールのグルクロン酸抱合体を検出し、そのうち1種類のグルクロン酸抱合体については、定量可能で血漿試料中の放射能の23.5%を占めた[2.6.5.6L 項]。上記の2試験間でクロマトグラフィーの条件が異なるため、代謝物の保持時間が異なっていた。そのため、C■■-104 試験の血漿試料中でみられた主要なグルクロン酸抱合体が P02418 試験で同定された M8 と同一であるか確認できなかった。

図 2.6.4-3 P02418 試験でヒトにポサコナゾール 399 mg を経口懸濁液で経口投与したときのポサコナゾールの代謝物プロファイル



[2.6.5.8 項]

2.6.4.5.2 *in vitro* 代謝

ヒト肝及び小腸ミクロソーム、ヒト肝細胞、UGT ■■■■■■■■■■ 登録商標 並びに CYP ■■■■■■■■■■ 登録商標 を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した[2.6.5.7A 項] [2.6.5.7B 項] [2.6.5.7C 項]。¹⁴C-ポサコナゾール (30 μ M) を 2 mM ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸 (UDPGA) 及びヒト肝ミクロソームとともに37°C で2時間インキュベートしたとき、ポサコナゾールのグルクロン酸抱

合体1種類が生成した。一方、ヒト小腸マイクロソームを用いたとき、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体は生成しなかった[2.6.5.7A 項]。¹⁴C-ポサコナゾールをヒト肝細胞とインキュベートしたときも、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体が生成した。上記のヒト肝マイクロソーム及び肝細胞を用いた代謝反応において、他のポサコナゾールの代謝物は認められなかった[2.6.5.7B 項][2.6.5.7C 項]。

¹⁴C-ポサコナゾール30 µM を UGT [登録商標] (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15及び2B17) 及び2 mM UDPGA と37°C で2時間インキュベートし、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合化反応の特徴を精査した[2.6.5.7B 項]。UGT1A4の [登録商標] のみがポサコナゾールのグルクロン酸抱合体を生成し、UGT1A4阻害剤であるビリルビン100 µM 存在下で¹⁴C-ポサコナゾールをヒト肝マイクロソーム又は UGT1A4の [登録商標] とインキュベートしたとき、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体の生成はそれぞれ約80%及び約64%阻害された。10例の個体から調製したヒト肝マイクロソームを用いたグルクロン酸抱合化活性の相関解析により、UGT1A4がポサコナゾールのグルクロン酸抱合化に関与することが支持された[2.6.5.7C 項]。UGT1A1、1A4及び1A9によるグルクロン酸抱合化の特異的な基質とヒト肝マイクロソームをインキュベートした。すべてのヒト肝マイクロソームで UGT1A4 によるポサコナゾールのグルクロン酸抱合化反応の活性と UGT1A4の基質であるトリフルオペラジンのグルクロン酸抱合化反応の活性の間に最も強い相関がみられたことから、UGT1A4は *in vitro* においてポサコナゾールの代謝に関与する薬物代謝酵素の1つであることが示唆された。

ヒトに¹⁴C-ポサコナゾールを単回投与したときの排泄物中に酸化代謝物が検出されたことから (P02418試験)、ヒト肝、小腸及び肺マイクロソーム、ヒト CYP 発現系マイクロソーム、フラビンモノオキシダーゼ (FMO) [登録商標] を用いてポサコナゾールの代謝を検討した。ヒト肺マイクロソーム並びに FMO1、FMO3及び FMO5による代謝反応では、ポサコナゾールの代謝物は生成しなかった。一方、*in vitro* でヒト肝及び小腸マイクロソーム並びに各種 CYP 分子種の CYP [登録商標] でポサコナゾールの代謝を検討した結果、CYP1A1、2J2、3A4及び3A5によってポサコナゾールは代謝された[表 2.6.4-19]。

表 2.6.4-19 *In vitro* でポサコナゾールをヒトマイクロソーム及び CYP [登録商標] によって生成した代謝物

代謝物	代謝反応	HLM	HIM	CYP1A1	CYP3A4	CYP3A5	CYP2J2
M2	酸化反応 開裂反応	○	○	○	○	○	×
M12	酸化反応	○	×	×	×	×	○
M13	酸化反応	○	○	×	○	×	○
M14	酸化反応	○	○	×	×	×	○
M16 [†]	不明	×	×	×	○	×	×
M17 [†]	不明	×	○	×	×	×	○

○：検出された、×：検出されなかった。
 HLM：ヒト肝マイクロソーム、HIM：ヒト小腸マイクロソーム
[†] P02418試験で採取されたヒト排泄物中では同定されなかった代謝物 (m/z 715)

[2.6.5.7D 項]

¹⁴C-ポサコナゾールをヒト肝ミクロソーム又は発現系 UGT1A4と *in vitro* でインキュベートしたときに生成したポサコナゾールのグルクロン酸抱合体 M9の構造を LC-MS 及び核磁気共鳴法 (NMR) を用いて推定した [2.6.5.7F 項]。LC-MS 分析の結果、この M9 ($m/z = 877$) はポサコナゾールのグルクロン酸抱合体の分子量と一致していた。さらに NMR による構造解析から、M9はポサコナゾールの末端アゾール部位の N⁺-グルクロン酸抱合体であることが示唆された。NMR による解析では、N⁺-グルクロン酸抱合体の位置を同定することはできなかったが、量子化学計算の結果、末端アゾール部位の4''位に N⁺-グルクロン酸抱合体した場合にエネルギーが最も小さいことが示された。M9は、*in vivo* でヒトの主要なグルクロン酸抱合体 M8とは一致しなかったことから、M8のグルクロン酸抱合体の位置は同定できなかった。

2.6.4.5.3 光学異性化反応

ポサコナゾールをラット (80 mg/kg)、イヌ (200 mg)、サル (80 mg/kg) 及びヒト (800 mg) に単回経口投与したときの、ポサコナゾールの光学異性化反応の可能性を評価した[資料4.3: 4102]。イヌ及びヒトには錠剤として、ラット及びサルには MC 懸濁液としてポサコナゾールを経口投与した。投与後24時間までのイヌ血清並びにサル及びヒト血漿試料、投与後9時間までのラット血清試料中にポサコナゾールの光学異性体は認められなかったことから、ポサコナゾールは *in vivo* で光学異性化は起こらないことが示唆された。

2.6.4.6 排泄

¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口 (マウス、ラット、イヌ、ヒト) 又は静脈内 (マウス、ラット、イヌ) 投与したときのポサコナゾールの排泄を評価した[2.6.5.9 項]。いずれの動物種においても、放射能は主に糞中に排泄された。マウス、ラット、イヌ及びヒトに経口投与したとき尿中に排泄されたポサコナゾールを HPLC により定量した結果、ポサコナゾール未変化体の尿中排泄率は最大でも投与量の0.2% (ヒト) とごくわずかであったことから、ポサコナゾールの全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与はごくわずかであることが示された。

2.6.4.6.1 排泄経路

¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口又は静脈内投与したときの、放射能の排泄率を以下に示す。¹⁴C-ポサコナゾールをヒト (経口懸濁液、約400 mg) 及び胆管カニューレション無処置のマウス、ラット及びイヌ (MC 懸濁液、20 mg/kg) に経口投与したとき、投与後168時間までに放射能は主に糞中 [投与量の70.6%以上 (ヒト)] に排泄された。同じ採取期間において、糞中より低い量の放射能が尿中に排泄され、動物 (雌雄平均値) では投与量の0.46%~4.42%、ヒトでは投与量の9.7%~13.9%が尿中に放射能として排泄された。

¹⁴C-ポサコナゾールを HPβCD 溶液でマウス及びラットに10 mg/kg、ラットに20 mg/kg、イヌに5 mg/kg で静脈内投与したとき、マウス並びにラット (10 mg/kg 及び20 mg/kg) では投与後168時

間までにそれぞれ投与量の77.0%~83.5%、イヌでは投与後168時間までに投与量の74.9%が糞中に放射能として排泄された。経口投与とは異なり、静脈内投与したとき、マウス並びにラット (10 mg/kg 及び20 mg/kg) では投与後168時間までにそれぞれ投与量の11.4%~14.1%、イヌでは投与後168時間までに投与量の12.7%が尿中に放射能として排泄された[表 2.6.4-20]。

胆管カニュレーション処置した SD ラット及びイヌにポサコナゾールを経口又は静脈内投与したときのポサコナゾールの胆汁排泄を評価した。¹⁴C-ポサコナゾール20 mg/kg を MC 懸濁液で経口投与したとき、¹⁴C-ポサコナゾール由来の放射能は、ラットでは投与後48時間までに投与量の1.5%~4.0%、イヌでは投与後72時間までに投与量の7.2%が胆汁中に排泄された。¹⁴C-ポサコナゾールを HPβCD 溶液でラットに10 mg/kg、雄イヌに5 mg/kg で静脈内投与したとき、雄及び雌ラットでは投与後48時間までにそれぞれ投与量の25.7%及び14.6%、雄イヌでは72時間までに投与量の17.8%の放射能が胆汁中に排泄された。このとき、投与後48時間までに雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の47.7%及び63.8%、投与後72時間までに雄イヌで投与量の36.9%が糞中に放射能として排泄された。胆管カニュレーション処置した動物に静脈内投与したとき胆汁中及び糞中の両方に放射能の排泄が認められたことから、薬物由来の放射能はポサコナゾール未変化体又は代謝物として消化管に直接排泄されたことが示唆された[表 2.6.4-20]。

胆管カニュレーション処置した雌雄ラットに¹⁴C-ポサコナゾール10 mg/kg を HPβCD 溶液で静脈内投与した後、胆汁を採取し、十二指腸内投与用に雌雄別に胆汁の一部をプールした。¹⁴C-ポサコナゾールを静脈内投与した雄ラットの胆汁5 mL (0.17 mg 当量/kg) を別の雄ラットの十二指腸内に投与したとき、胆汁及び尿中に合計約40%の放射能が排泄された。このことから、ポサコナゾールの腸管循環が示唆された。このとき糞中には約53%の放射能が排泄され、放射能の総排泄率は約92%であった[2.6.5.9E 項]。¹⁴C-ポサコナゾールを静脈内投与した雌ラットの胆汁5 mL (0.11 mg 当量/kg) を別の雌ラットの十二指腸内に投与したとき、尿及び糞中にはそれぞれ投与量の約7%及び69%の放射能が排泄され、胆汁中では放射能は検出下限未満であり、放射能の総排泄率は約76%であった[2.6.5.9E 項]。ラットにおいてポサコナゾール由来の放射能の大部分は消化管に排泄された後、再吸収されている可能性があることから、胆汁を介した腸管循環の程度を過小評価している可能性がある。これに対し、イヌでは静脈内投与したとき、クリアランス及び t_{1/2} は、胆汁の採取の有無に関わらず類似していたため、イヌではポサコナゾール及び代謝物の腸肝循環は顕著ではないことが示唆された[2.6.5.3J 項]。

表 2.6.4-20 ¹⁴C-ポサコナゾールを投与したときの放射能の排泄率

動物種/系統	投与量 (mg/kg)	投与経路	性別	採取期間 (hr)	放射能の排泄率 (%)				参照先
					尿	糞	胆汁	合計	
マウス/CD-1	20	経口、食後	雄、雌	0-168	4.42	88.6	NC	93.7 [†]	[2.6.5.9A 項]
	10	静脈内、食後	雄、雌	0-168	11.4	83.5	NC	96.9 [†]	
ラット/SD	20	経口、絶食時	雄、雌	0-168	0.46	98.4	NC	99.1 [†]	[2.6.5.9B 項]
			雄	0-168	0.70	96.2	NC	97.1 [†]	[2.6.5.9C 項]
			雄(BDC)	0-48	0.53	89.5	1.54	93.2 [‡]	[2.6.5.9E 項]
			雌(BDC)	0-48	0.94	78.5	3.95	92.2 [‡]	
	10	静脈内、絶食時	雄	0-168	11.6	82.4	NC	94.7 [†]	[2.6.5.9C 項]
			雄(BDC)	0-48	9.61	47.7	25.7	96.4 [‡]	[2.6.5.9E 項]
			雌(BDC)	0-48	6.65	63.8	14.6	97.1 [‡]	
	20		雄、雌	0-168	14.1	77.0	NC	94.0 [†]	[2.6.5.9B 項]
ラット/LE	20	経口、絶食時	雄、雌	0-168	0.73	91.8	NC	94.5 [‡]	[2.6.5.9C 項]
イヌ/ビーグル	20	経口、絶食時	雄、雌	0-168	1.05	91.3	NC	92.6 [‡]	[2.6.5.9F 項]
		経口、食後	雄(BDC)	0-72	1.46	57.1	7.21	67.2	[2.6.5.9G 項]
	5	静脈内、絶食時	雄、雌	0-168	12.7	74.9	NC	88.5 [‡]	[2.6.5.9F 項]
		静脈内、食後	雄(BDC)	0-72	8.59	36.9	17.8	65.2	[2.6.5.9G 項]
				7.42	58.2	NC	69.4		
ヒト	399	経口、高脂肪食摂取後	男性	0-264	14.0	76.9	NC	91.1	[2.6.5.9H 項]
	409	経口、高脂肪食摂取後	男性	0-168	9.73	70.6	NC	80.4	

BDC：胆管カニュレーション処置、NC：胆汁は採取しなかった。
[†] ケージ洗浄液、ケージワイプ及び屍体を含む
[‡] ケージ洗浄液及びケージワイプを含む
[§] ケージ洗浄液、消化管、消化管内容物及び屍体を含む
^{||} ケージ洗浄液、尿受け皿/配管洗浄液を含む

2.6.4.6.2 乳汁中移行

分娩後11又は12日の授乳 SD ラットに、 ^{14}C -ポサコナゾール20 mg/kg を HP β CD 溶液又は MC 懸濁液で食後に強制経口投与したとき、ポサコナゾールは乳汁を介して乳児に移行した[2.6.5.9I 項][2.6.5.9J 項]。ポサコナゾールの乳汁中への移行は、授乳ラットの乳汁中の放射能を測定することで直接的に評価し、併せて乳児の血漿中放射能を測定することで間接的にも評価した。投与後24時間までの採取時点にわたって、母動物の乳汁及び血漿中の放射能は定量可能であった。AUC_{0-24 hr}に基づく乳汁/血漿中濃度比は約1.6であったことから、ポサコナゾール由来の放射能は乳汁中に移行したことが示唆された[2.6.5.9J 項]。24時間までの採取期間中に乳汁中に移行した放射能の量は、投与量の0.11%に相当した。投与後8時間及び24時間に乳児の血漿中に、それぞれ0.0163 μg 当量/g 及び0.149 μg 当量/g の放射能が認められ、ポサコナゾール由来の放射能の乳児への曝露が確認された[2.6.5.9J 項]。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝及び小腸ミクロソーム、ヒト肝細胞、UGT XXXXXXXXXX 登録商標 並びに CYP XXXXXXXXXX 登録商標 を用いて *in vitro* で薬物代謝酵素を介した薬物相互作用を評価した。また、ヒト多剤耐性蛋白質 (MDR) 1、OATP1B1又は OATP1B3を発現した細胞を用いてトランスポーターを介した薬物相互作用を評価した。さらに、ラットにポサコナゾールを反復経口投与して、*in vivo* で薬物代謝酵素の誘導作用を評価した。ラット及びイヌの副腎細胞画分並びに精巣画分を用いて、ステロイド合成阻害作用を評価した。*In vitro* 試験の結果から、ポサコナゾールは UGT1A4、CYP3A4及び P-gp の基質であることが示された。UGT1A4については阻害に関する評価系は確立されておらず、ポサコナゾールの薬物動態に対する CYP の関与は小さいことが示唆されている。P-gp については、P-gp 阻害作用を有するリトナビル又はシクロスポリンとポサコナゾールを併用したとき、ポサコナゾールの薬物動態は非併用時と大きな違いはなかったことから、ポサコナゾールは P-gp 阻害の影響を受けにくいことが示唆された。

ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と同様に CYP3A4及び P-gp を阻害し、ステロイドの合成阻害作用も認められた[2.6.4.7.2.1 項][2.6.4.7.2.3 項][2.6.4.7.2.5 項]。また、ポサコナゾールは UGT1A1の阻害の可能性が示唆されたが[2.6.4.7.2.1 項]、臨床的に意味のある影響を示さないと考えられる[2.7.2.3.4.2.2 項]。さらに、ヒト肝細胞又は OATP1B1及び1B3を発現した細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、ポサコナゾールは OATP を介した相互作用の可能性は低いことが示された[2.6.4.7.1.2 項][2.6.4.7.2.4 項]。

2.6.4.7.1 ポサコナゾールに及ぼす影響

2.6.4.7.1.1 P-糖蛋白質の基質認識性

他のアゾール系抗真菌薬と同様に、ポサコナゾールは P-gp の基質であることが報告されている[資料4.3: 4103][資料4.3: 4104]。また、アデノシン-三リン酸の加水分解の測定による P-gp 活性の評価試験の結果からミカエリス・メンテン定数 (K_m) は16.5 μM であった[2.6.5.10F 項]。このとき、ケトコナゾール及びイトラコナゾールの K_m は、それぞれ8.6 μM 及び0.8 μM であった。

2.6.4.7.1.2 ヒト肝細胞及び OATP 発現細胞への取込み

プールしたヒト肝細胞2ロットを用いて、肝取込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、NTCP及び OCT1に対する阻害剤の存在下及び非存在下で、ポサコナゾール (0.1 μM) の肝細胞への取込みを測定した。ポサコナゾールの取込みはロット間でばらついてはいたが、典型基質と比較して肝取込みは小さかった[2.6.5.10H 項]。

また、OATP1B1又は1B3を遺伝子導入した HEK293細胞を用いて、OATP1B1又は1B3を介したポサコナゾールの取込みを評価した。ポサコナゾール1 μM での OATP1B1発現細胞への取込みは、非発現細胞への取込みの最大で1.4倍であった[2.6.5.10I 項]。一方、同じ評価系で、OATP1B1発現細胞への典型基質の取込みは、非発現細胞への取込みの69倍～105倍であった。同様に、ポサコナゾール1 μM での OATP1B3発現細胞への取込みは、非発現細胞への取込みの最大で1.5倍であった[2.6.5.10J 項]。一方、OATP1B3発現細胞への典型基質の取込みは、非発現細胞の247倍～432倍であった。これらの結果から、ポサコナゾールは OATP1B1及び1B3の基質ではないことが示された。

2.6.4.7.1.3 被相互作用薬としての薬物相互作用の可能性の評価

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果から、ポサコナゾールは UGT1A4、CYP3A4によって代謝され[2.6.4.5.2項]、P-gp の基質であることが示された[2.6.4.7.1.1 項]。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインについて」(平成30年7月23日、薬生薬審発0723第4号)に基づき、臨床使用時の薬物相互作用の可能性を評価した。UGT1A4については阻害に関する評価系は確立されておらず、UGT1A4阻害薬との併用による検討は実施していない [2.7.2.3.4 項]。ヒトでのマスバランスデータ (P02418試験) から排泄物中の代謝物は投与量の約17%であり、血漿中で検出された酸化代謝物 M2は、血漿中放射能の8%を占めていた [2.6.4.5.1.5 項]。CYP3A4に加え、*in vitro* 試験で CYP1A1、2J2及び3A5によるポサコナゾールの代謝もみられたが、CYP 代謝による消失はポサコナゾールの消失全体の17%未満で、その寄与は小さいことが示された。したがって、臨床において、ポサコナゾールの薬物動態が CYP を介した薬物相互作用による影響を受ける可能性は低いと考えられた。P-gp に関しては、P-gp 阻害作用を有するリトナビル (C■■-190試験) 又はシクロスポリン (C■■-247試験) とポサコナゾールを併用したとき、ポサコナゾールの薬物動態は非併用時と大きな違いはなかったことから、ポサコナゾールは P-gp 阻害の影響を受けにくいことが示唆された[2.7.2.3.4.1.1 項]。 *In vitro* 試験の結果から、ポサコナゾールは OATP1B1及び1B3の基質ではないことが示された。

2.6.4.7.2 ポサコナゾールが及ぼす影響

2.6.4.7.2.1 薬物代謝酵素の阻害

ヒト CYP 分子種に特異的なプローブ基質の代謝反応を測定することにより、ヒト肝ミクロソームの CYP 酵素活性に対するポサコナゾールの影響を評価した。CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6及び3A4のプローブ基質をポサコナゾールの存在下及び非存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートした。ポサコナゾール (5 μM) 及び陽性対照のケトコナゾール (2 μM) は、CYP3A4を

介したテストステロン6 β -水酸化反応をそれぞれ約93%及び約96%阻害した[2.6.5.10D 項]。ポサコナゾールの K_i は0.42 μM (294 ng/mL) であり、推定されるポサコナゾールの消化管内濃度 [1.2 mg/mL (300 mg/250 mL ; 250 mL の水で300 mg 投与したとき、投与薬物が完全に溶解したと仮定)]及び日本人治療患者での予定臨床推奨用量における血漿中での非結合型ポサコナゾール濃度 (C_{max} 0.0956 μM = 67 ng/mL、血漿中蛋白結合率を98.5%と仮定)に基づくと、CYP3A4阻害により、薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。代表的な CYP3A4プローブ基質であるミダゾラム、シンバスタチン及びシロリムスとの薬物相互作用試験の結果、ポサコナゾールとの併用により、CYP3A4基質の曝露量は5倍以上上昇したことから、ポサコナゾールは CYP3A4に対して強い阻害作用を有していることが確認された (P04490試験及び P05359試験) [2.7.2.3.4.2.1 項]。

ポサコナゾール存在下での UGT1A1 XXXXXXXXXX 登録商標による7-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチルクマリンの代謝反応の結果から、ポサコナゾールは UGT1A1の非競合阻害剤であることが示された (K_i 10 μM = 7.0 $\mu\text{g/mL}$) [2.6.5.10C 項]。しかし、日本人治療患者 (P101試験) では概して UGT1A1の基質であるビリルビンの濃度上昇は認められておらず、ポサコナゾールの UGT1A1阻害作用は臨床的に意味のある影響を示さないことが示唆された[2.7.2.3.4.2.2 項]。

2.6.4.7.2.2 薬物代謝酵素の誘導

雄ラットにポサコナゾールを20、45又は80 mg/kg で食後に強制経口投与により8日間反復投与し、ポサコナゾールがラット CYP 分子種に及ぼす影響を評価した。ポサコナゾール80 mg/kg を投与したラットで、肝臓のベンズフェタミン N-デメチラーゼ及び7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ活性の顕著な減少が認められ、これはポサコナゾールによる各酵素に対する阻害作用の可能性が考えられた[2.6.5.10A 項]。ポサコナゾール20及び45 mg/kg 投与群の CYP 含量、ミクロソーム蛋白、並びに7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ及び7-ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ活性並びにポサコナゾール20 mg/kg 投与群のベンズフェタミン N-デメチラーゼ活性は、対照群と差はなかった[2.6.5.10A 項] [2.6.5.10B 項]。ウエスタンブロットで測定したラット CYP1A1、1A2、2B1/2、2E1、3A 及び4A の蛋白量についても、対照群ラットの蛋白量と比較して差はみられなかった[2.6.5.10B 項]。

2.6.4.7.2.3 P-糖蛋白質の阻害

他のアゾール系抗真菌薬と同様に、ポサコナゾールは P-gp を介した排出の阻害剤であることが報告されている[資料4.3: 4103] [資料4.3: 4104]。MDR1を発現した NIH3T3 G185細胞を用いてポサコナゾールによる P-gp の阻害作用を評価した。ポサコナゾールによる P-gp の阻害の程度は、陽性対照であるバナジウム酸塩による P-gp を介したダウノルビシンの排出阻害の約35% (ポサコナゾール濃度25 μM)、シクロスポリンによるローダミン123の排出阻害の約12% (ポサコナゾール濃度175 μM) であった [2.6.5.10G 項]。ポサコナゾールのダウノルビシン及びローダミン123に対する IC_{50} は、それぞれ約4 μM (=2.7 $\mu\text{g/mL}$) 及び約13 μM (=8.9 $\mu\text{g/mL}$) であった。なお、同じ試験で、ケトコナゾールによるダウノルビシン及びローダミン123に対する阻害の程度はそれぞれ陽性対照の約40%及び51%で、 IC_{50} はそれぞれ5.6 μM 及び48.8 μM であった。この結果から、ポサコ

ナゾールはケトコナゾールと同様に P-gp の阻害剤であることが示された。

2.6.4.7.2.4 OATP1B1及び1B3阻害

OATP1B1及び1B3の cDNA を安定的に遺伝子導入した MDCKII 細胞への³H-ピタバスタチン及び³H-Cholecystokinin-8 (CCK-8) の取込みに及ぼす影響を評価することにより、ポサコナゾールによる OATP1B1及び1B3に対する阻害を評価した。ポサコナゾール濃度0.3 µM 以下では OATP1B1及び1B3を介した肝取込みに対する阻害率は10%以下であり、溶解度の限界のため検討できた最高濃度1 µM において、OATP1B1を介した³H-ピタバスタチンの取込みに対する阻害率は16%、OATP1B3を介した³H-CCK-8の取込みに対する阻害率は24%であった[2.6.5.10K 項] [2.6.5.10L 項]。これらの結果から、ポサコナゾールは OATP1B1及び1B3の阻害剤ではないことが示された。

2.6.4.7.2.5 ステロイド合成の阻害

ステロイド合成の阻害は、アゾール系抗真菌薬でみられる特徴である。ポサコナゾール、ケトコナゾール及びイトラコナゾールがアンドロゲン、コルチゾール及びコルチコステロンの合成に及ぼす影響を、ラット及びイヌの副腎細胞分画、ラットの精巣ミクロソーム並びにイヌの精巣 S-10分画を用いて *in vitro* で検討した[2.6.5.10E 項]。ラットにおいて、ポサコナゾール、ケトコナゾール及びイトラコナゾールによるアンドロゲン合成全体に対する影響はわずかであったが、コルチゾール及びコルチコステロンの合成を著しく阻害した。コルチゾール合成阻害の IC₅₀は、ポサコナゾール、ケトコナゾール及びイトラコナゾールでそれぞれ0.2 µM、0.7 µM 及び2.0 µM であった。同様に、コルチコステロン合成阻害の IC₅₀は、ポサコナゾール、ケトコナゾール及びイトラコナゾールでそれぞれ0.4 µM、2.8 µM 及び7.8 µM であった。

イヌの副腎細胞分画において、ポサコナゾール及びイトラコナゾールによるコルチコステロン合成に対する影響はわずかであったが、ケトコナゾールによる阻害が認められた。ポサコナゾール及びケトコナゾールによるアンドロゲン合成に対する強い阻害が認められ、ポサコナゾールの IC₅₀は1.7~7.5 µM、ケトコナゾールの IC₅₀は0.8~4.3 µM であった。また、ポサコナゾール及びケトコナゾールはコルチゾール合成も阻害し、ポサコナゾールの IC₅₀は5.0 µM、ケトコナゾールの IC₅₀は1.4 µM であった。イトラコナゾールはアンドロゲン及びコルチゾール合成のいずれも阻害しなかった[2.6.5.10E 項]。ラット及びイヌの毒性試験において、副腎皮質の変化が認められたが[2.6.6.9.2.8 項]、健康被験者を対象とした臨床試験において、ポサコナゾールによる副腎機能の低下は示唆されなかった[2.7.4.4.3.1.1 項]。

2.6.4.7.2.6 相互作用薬としての薬物相互作用の可能性の評価

In vitro 試験の結果、ポサコナゾールは CYP3A4 (K_i 0.42 µM) 及び P-gp (IC₅₀ 約4~13 µM) の阻害剤であった[2.6.4.7.2.1 項] [2.6.4.7.2.3 項]。また、ポサコナゾールはステロイド合成を阻害した[2.6.4.7.2.5 項]。これらの阻害作用はアゾール系抗真菌薬でみられる特徴である。推定されるポサコナゾールの消化管内濃度 [1.71 mM=1.2 mg/mL ; 300 mg 投与時で完全に溶解したと仮定] 及び日本人治療患者での予定臨床推奨用量における血漿中での非結合型ポサコナゾール濃度 (C_{max}

0.0956 μM = 67 ng/mL、血漿中蛋白結合率を98.5%と仮定)に基づくと、CYP3A4及びP-gp阻害により、薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された[2.7.2.3.4.2.1項] [2.7.2.3.4.2.2項]。CYP3A4のプローブ基質との臨床薬物相互作用試験の結果、ポサコナゾールは強いCYP3A4阻害剤であることが示された[2.7.2.3.4.2.1項]。典型的なCYP3A4及びP-gp基質であるシロリムスと併用した臨床薬物相互作用試験の結果から、ポサコナゾールが消化管でP-gpを阻害することは否定できない[2.7.2.3.4.2.2項]。また、ポサコナゾールはUGT1A1の阻害の可能性 (K_i 10 μM) が示唆されたが[2.6.4.7.2.1項]、日本人治療患者 (P101試験) では概してUGT1A1の基質であるビリルビンの濃度上昇は認められておらず、ポサコナゾールのUGT1A1阻害作用は臨床的に意味のある影響を示さないことが示唆された[2.7.2.3.4.2.2項]。In vitro試験の結果から、ポサコナゾールはOATP1B1及び1B3の基質ではないことが示された。ヒト生体試料を用いたin vitroでの代謝酵素の誘導試験は実施していないが、ラットにポサコナゾールを投与したとき、CYP3A4を含む主要なCYP分子種の誘導作用はみられなかった[2.6.4.7.2.2項]。相互作用薬としてのポサコナゾールの臨床薬物相互作用試験の結果は[2.7.2.3.4.2項]に要約した。

2.6.4.8 考察及び結論

非臨床薬物動態試験によりポサコナゾールの吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。生体試料中のポサコナゾール濃度の測定には、高感度かつ高選択的なHPLC及びLC-MS/MS法を用いた。

ポサコナゾールをHP β CD溶液で単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においてポサコナゾールのクリアランスは低く、 $t_{1/2}$ は6.66時間(雌マウス)～26.7時間(雌イヌ)であった。ラットにおいて、ポサコナゾールの曝露量に性差がみられ、雄ラットよりも雌ラットの曝露量の方が高かった。マウス、イヌ及びサルにおいてはポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。いずれの動物種においても反復静脈内投与したとき、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は単回静脈内投与したときよりも高かった。

ポサコナゾールをマウス、ラット、イヌ及びサルに単回及び反復経口投与したとき、投与量の増加に伴ってポサコナゾールの曝露量は増加した。また、非臨床試験に用いたすべての動物種において、反復経口投与後の $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は単回経口投与したときよりも高かった。ポサコナゾールをMC懸濁液で絶食時に経口投与したとき、ポサコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは低く、ラットで6.7%～11.8% (20 mg/kg) 及びイヌで約11% (20 mg/kg) であった。ポサコナゾールをラット (20 mg/kg) 及びイヌ (20 mg/kg) に食後に経口投与したとき、ポサコナゾールの曝露量は、絶食時と比較してラットで4倍～7倍、イヌで1.4倍～2.0倍であった。ラットにポサコナゾール (5～45 mg/kg) を混餌投与したときの曝露量は、食後に強制経口投与したときの1.3倍～4倍であった。ラットでは曝露量に性差がみられ、雌ラットの曝露量は雄ラットよりも高かった。マウス、イヌ及びサルではポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。

各種動物におけるポサコナゾールの分布容積及びげっ歯類における組織分布試験の結果から、ポサコナゾールは各組織に分布することが示唆された。げっ歯類で組織中濃度が最も高かったのは副腎及び肝臓であった。

ラット及びイヌに ^{14}C -ポサコナゾールをHP β CD溶液で静脈内及びMC懸濁液で経口投与したと

きの血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物プロファイルを評価した結果、主要な放射能の構成成分はポサコナゾール未変化体であった。また、ラット及びサルにおける定性的な代謝物プロファイルの検討の結果、経口投与時と静脈内投与時で、代謝物プロファイルは類似していた。ヒト血漿及び排泄物中で検出されたすべての代謝物はラット及びサルでも検出された。ポサコナゾールの主要な代謝経路は、グルクロン酸抱合化であり、水酸化、酸化脱アルキル化も代謝に関与していた。*In vitro* 代謝試験の結果から、ヒトにポサコナゾールを経口懸濁液で経口投与したときに検出されるポサコナゾールのグルクロン酸抱合体 (M8及びM9) の生成にはUGT1A4が、また、ポサコナゾールの酸化反応にはCYP1A1、2J2、3A4及び3A5が関与していることが示された。

ラットにポサコナゾールをHPβCD溶液で静脈内投与し、胆汁を採取したとき、投与した放射能の大部分は糞中に排泄され、全身循環から直接消化管に分泌されていることが示唆された。ポサコナゾールをMC懸濁液で経口投与したときのポサコナゾールの主要な消失経路は、糞中排泄であることが示された。糞中には、全身循環から消化管に未変化体又は代謝物として直接排泄された薬物、未変化体又は代謝物として胆汁を介して排泄された薬物、又は未吸収の未変化体として排泄された。未変化体としての尿中への排泄量は微量であったことから、ポサコナゾールの腎クリアランスはごくわずかである。

各種 *in vitro* 試験の結果から、ポサコナゾールはUGT1A4、CYP3A4並びにP-gpの基質であることが示された。しかしながら、UGT1A4の阻害に関する評価系は確立されておらず、UGT1A4阻害薬との併用による検討は実施していない。ポサコナゾールの薬物動態に対するCYPの関与は小さいことが示唆されており、臨床において、ポサコナゾールの薬物動態がCYPを介した薬物相互作用による影響を受ける可能性は低いと考えられた。P-gpについては、P-gp阻害作用を有するリトナビル又はシクロスポリンとポサコナゾールを併用したとき、ポサコナゾールの薬物動態は非併用時と大きな違いはなかったことから、ポサコナゾールはP-gp阻害の影響を受けにくいことが示唆された。

ケトコナゾール及びイトラコナゾールなどの他のアゾール系抗真菌薬と同様に、ポサコナゾールはCYP3A4を阻害し、P-gpの基質及び阻害剤であり、ステロイド合成を阻害した。CYP3A4のプロブ基質との臨床薬物相互作用試験の結果、ポサコナゾールは強いCYP3A4阻害剤であることが示された。また、P-gpについては、P-gp基質であるシロリムスと併用した臨床薬物相互作用試験の結果から、ポサコナゾールが消化管でP-gpを阻害することは否定できない。ポサコナゾールはUGT1A1の阻害剤である可能性が示唆されたが、日本人治療患者を対象とした臨床試験(P101試験)において、UGT1A1の基質であるビリルビン濃度の上昇はみられなかったことから、ポサコナゾールのUGT1A1阻害作用は臨床的に意味のある影響を示さないことが示唆された。また、ヒト肝細胞並びにOATP1B1又は1B3発現細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、ポサコナゾールはOATP1B1及び1B3の基質及び阻害剤ではないことが示された。

以上、各動物種でのポサコナゾールの *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床薬物動態試験の結果から、ポサコナゾールを静脈内又は経口投与したときのADME、薬物動態及び薬物相互作用を特徴付けることができた。

2.6.4.9 参考文献

- [資料4.3: 4101] Venkatakrisnan K, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 38:111-80.
- [資料4.3: 4102] Kim H, Lin CC, Laughlin M, et al. Chiral high-performance liquid chromatographic analysis of antifungal SCH 56592 and evaluation of its chiral inversion in animals and humans. *Chirality.* 2000; 12:590-7.
- [資料4.3: 4103] Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, et al. Active transport of fluorescent P-glycoprotein substrates: Evaluation as markers and interaction with inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 289:580-5.
- [資料4.3: 4104] Yasuda K, Lan LB, Sanglard D, et al. Interaction of cytochrome P450 3A inhibitors with P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303:323-32.

CTD 第2部

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

MSD 株式会社

目次

	頁
2.6.5 薬物動態試験の概要表	2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表	2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション報告書	9
2.6.5.3 吸収（単回投与）	10
2.6.5.4 吸収（反復投与）	24
2.6.5.5 分布	35
2.6.5.6 <i>In vivo</i> 代謝	54
2.6.5.7 <i>In vitro</i> 代謝	69
2.6.5.8 ポサコナゾールの推定代謝経路	75
2.6.5.9 排泄	76
2.6.5.10 薬物相互作用	86
2.6.5.11 参考文献	99

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ポサコナゾール

試験の種類	試験系/実験動物	投与方法	実施施設 ^a	試験番号	記載箇所
吸収（単回投与）					
Pharmacokinetics in male and female mice	Mice	IV bolus, gavage	██████████	SN █████ 430	[資料4.2.2.2.1] 参考資料
Oral dose proportionality in mice	Mice	Gavage	SPRI-K	SN █████ 362	[資料4.2.2.2.2] 参考資料
Oral Pharmacokinetics in uninfected and infected mice	Mice	Gavage	SPRI-K	D-46069	[資料4.2.2.2.3] 参考資料
Pharmacokinetics in male and female rats	Rats	IV bolus, gavage	██████████	SN █████ 330 ^b	[資料4.2.2.2.4] 参考資料
Oral pharmacokinetics in male and female rats	Rats	Gavage	██████████	SN █████ 428	[資料4.2.2.2.5] 参考資料
Oral pharmacokinetics in pregnant rats	Pregnant Rats	Gavage	██████████	SN █████ 429	[資料4.2.2.2.6] 参考資料
Oral Pharmacokinetics in LE rats	Rats	Gavage	██████████	SN █████ 331	[資料4.2.2.2.7] 参考資料
IV pharmacokinetics in rats following administration of POS IV Suspension	Rats	IV bolus	██████████	SN █████ 034	[資料4.2.2.2.8] 参考資料
IV pharmacokinetics in rabbits	Rabbits	IV bolus	SPRI-K	DM27398	[資料4.2.2.2.9] 参考資料
Pharmacokinetics in male and female dogs	Dogs	IV bolus, gavage	██████████	SN █████ 332 ^b	[資料4.2.2.2.10] 参考資料
Pharmacokinetics in bile-cannulated dogs	Dogs	IV bolus, gavage	██████████	SN █████ 248	[資料4.2.2.2.11] 参考資料
Pharmacokinetics in bile-cannulated dogs	Dogs	Capsule	██████████	SN █████ 487 ^b	[資料4.2.2.2.12] 参考資料
Comparison of PO pharmacokinetics in monkeys among various formulations	Monkeys	Oral (suspension and capsules)	██████████	DM27344	[資料4.2.2.2.13] 参考資料
IV infusion pharmacokinetics in monkeys	Monkeys	IV infusion	In-life: █████ Bioanalytical: SPRI-S	DM27600	[資料4.2.2.2.14] 参考資料
IV bolus pharmacokinetics in monkeys	Monkeys	IV bolus	██████████	SN █████ 443	[資料4.2.2.2.15] 参考資料
Comparison of PO pharmacokinetics in monkeys among various formulations	Monkeys	Oral (tablets and capsules)	SPRI-K	DM27489	[資料4.2.2.2.16] 参考資料

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ポサコナゾール

試験の種類	試験系/実験動物	投与方法	実施施設 ^a	試験番号	記載箇所
吸収（反復投与）					
1-month toxicity/toxicokinetic study	Rats	IV bolus	SPRI-L	SN 034 ^b	[資料4.2.2.2.17] 参考資料
2-week toxicity/toxicokinetic study	Rats	IV infusion	SPRI-L	SN 410	[資料4.2.2.2.18] 参考資料
2-week toxicity/toxicokinetic study	Rats	IV infusion	SPRI-L	SN 233	[資料4.2.2.2.19] 参考資料
3-week toxicity/toxicokinetic study	Mice	Diet admixture	SPRI-L	SN 259	[資料4.2.3.4.1.1] 参考資料
1- and 3-month toxicity/toxicokinetic study with 1-month post dose period	Mice	Diet admixture	██████	SN 338 ^b	[資料4.2.3.7.2.3] 評価資料
3-month toxicity/toxicokinetic study	Mice	Diet admixture	SPRI-L	SN 087 ^b	[資料4.2.3.4.1.2] 参考資料
24-month carcinogenicity/toxicokinetic study	Mice	Diet admixture	██████	SN 028 ^b	[資料4.2.3.4.1.4] 参考資料
24-month carcinogenicity/toxicokinetic study	Mice	Diet admixture	SPRI-L	SN 089 ^b	[資料4.2.3.4.1.3] 評価資料
Oral pharmacokinetics in male and female rats	Rats	Gavage	██████	SN 428	[資料4.2.2.2.5] 参考資料
28-day cardiovascular safety pharmacology study	Rats	Gavage	██████	SN 122 ^b	[資料4.2.1.3.4] 評価資料
1-month toxicity/toxicokinetic study	Rats	Gavage	SPRI-L	SN 074 ^b	[資料4.2.3.2.1] 評価資料
6-month toxicity/toxicokinetic study	Rats	Gavage	SPRI-L	SN 076 ^b	[資料4.2.3.2.2] 評価資料
1-month toxicity/toxicokinetic study	Rats	Diet admixture	SPRI-L	SN 123 ^b	[資料4.2.3.7.3.1] 評価資料
1-month toxicity/toxicokinetic study	Rats	Diet admixture	SPRI-L	SN 547 ^b	[資料4.2.3.7.3.2] 評価資料
4-week toxicity/toxicokinetic study	Rats	Diet admixture	SPRI-L	SN 258	[資料4.2.3.4.1.5] 参考資料
3-month toxicity/toxicokinetic study	Rats	Diet admixture	SPRI-L	SN 086 ^b	[資料4.2.3.4.1.6] 参考資料
24-month carcinogenicity/toxicokinetic study	Rats	Diet admixture	SPRI-L	SN 088 ^b	[資料4.2.3.4.1.7] 評価資料
EFD toxicity/toxicokinetic study	Pregnant Rabbits	Gastric intubation	SPRI-L	SN 072 ^b	[資料4.2.3.5.2.4] 評価資料

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ポサコナゾール

試験の種類	試験系/実験動物	投与方法	実施施設 ^a	試験番号	記載箇所
吸収（反復投与）					
2-week toxicity/toxicokinetic study	Dogs	Gavage	SPRI-L	SN 092 ^b	[資料4.2.3.7.3.4] 評価資料
19-day toxicity/toxicokinetic study	Dogs	Gavage	SPRI-L	SN 136 ^b	[資料4.2.3.7.3.3] 評価資料
1-month toxicity/toxicokinetic study	Dogs	Gavage	SPRI-L	SN 075 ^b	[資料4.2.3.2.6] 評価資料
1-month toxicity/toxicokinetic study	Dogs	Gavage	SPRI-L	SN 218 ^b	[資料4.2.3.2.7] 評価資料
6-month toxicity/toxicokinetic study	Dogs	Gavage	SPRI-L	SN 077 ^b	[資料4.2.3.2.8] 評価資料
12-month toxicity/toxicokinetic study	Dogs	Gavage	SPRI-L	SN 302 ^b	[資料4.2.3.2.9] 評価資料
12-month toxicity/toxicokinetic study w/ 1- and 3-month post dose period	Dogs	Gavage	■	SN 029 ^b	[資料4.2.3.7.3.5] 評価資料
1-month toxicity/toxicokinetic study	Monkeys	Gavage	SPRI-L	SN 281 ^b	[資料4.2.3.2.11] 評価資料
12-month toxicity/toxicokinetic study w/ 1- and 3-month post dose period	Monkeys	Gavage	■	SN 283 ^b	[資料4.2.3.7.3.6] 評価資料
分布					
Liver distribution	Mice	Gavage	SPRI-K	SN 362	[資料4.2.2.2.2] 参考資料
Distribution to selected organs after administration of posaconazole-HPβCD solution	Rats	IV bolus	SPRI-K	SN 564	[資料4.2.2.3.1] 参考資料
Distribution to selected organs after administration of POS IV Suspension and posaconazole-HPβCD solution	Rats	IV bolus	SPRI-K	SN 153	[資料4.2.2.3.2] 参考資料
Single dose tissue distribution	Rats	Gavage	■	SN 331	[資料4.2.2.2.7] 参考資料
Single and multiple dose tissue distribution	Rats	Gavage	■	SN 428	[資料4.2.2.2.5] 参考資料
Plasma protein binding	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human plasma	<i>In vitro</i>	SPRI-K	SN 458	[資料4.2.2.3.3] 参考資料
Pilot plasma protein binding	Rat, dog, and human plasma	<i>In vitro</i>	SPRI-K	SN 356	[資料4.2.2.3.4] 参考資料

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ポサコナゾール

試験の種類	試験系/実験動物	投与方法	実施施設 ^a	試験番号	記載箇所
分布					
Plasma protein binding	Plasma from human with renal insufficiency	<i>Ex vivo</i>	■	P01940	[資料5.3.3.3.4] 参考資料
Human protein binding	Purified human proteins	<i>In vitro</i>	SPRI-K	SN ■ 459	[資料4.2.2.3.5] 参考資料
Pilot placental transfer	Rats	Gavage	SPRI-K	SN ■ 125	[資料4.2.2.3.6] 参考資料
Placental transfer	Rats	Gavage	■	SN ■ 429	[資料4.2.2.2.6] 参考資料
<i>In vivo</i> 代謝					
Metabolite profiles in plasma, urine, and feces	Mice	IV bolus, gavage	■	SN ■ 430	[資料4.2.2.2.1] 参考資料
Metabolite profiles in plasma, liver, and bile (gall bladder)	Mice	Gavage	SPRI-K	SN ■ 362	[資料4.2.2.2.2] 参考資料
Metabolite profiles in bile, feces and urine	Rats	IV bolus	SPRI-K	SN ■ 041	[資料4.2.2.4.1] 参考資料
Metabolite profiles in plasma, urine, and feces	Rats	IV bolus, gavage	■	SN ■ 330 ^b	[資料4.2.2.2.4] 参考資料
Metabolite profiles in plasma, urine, and feces	Rats	Gavage	■	SN ■ 428	[資料4.2.2.2.5] 参考資料
Metabolite profiles in plasma	Rats	Gavage	SPRI-K	SN ■ 547	[資料4.2.2.4.2] 参考資料
Metabolites in plasma and urine	Rats	IV bolus, gavage	SPRI-K	DM 27209	[資料4.2.2.4.3] 参考資料
Metabolite profiles in plasma, urine, and feces	Dogs	IV bolus, gavage	■	SN ■ 332 ^b	[資料4.2.2.2.10] 参考資料
Metabolite profiles in plasma, bile, urine, and feces	Dogs	IV bolus, gavage	■	SN ■ 248	[資料4.2.2.2.11] 参考資料
Pilot metabolism study	Dogs	Gavage	SPRI-K	SN ■ 548	[資料4.2.2.4.4] 参考資料
Metabolites in plasma, urine, and feces	Monkeys	IV bolus, gavage	SPRI-K	DM 27254	[資料4.2.2.4.5] 参考資料
Metabolite profiles in plasma, urine, and feces	Humans	Oral suspension	SPRI-K	P02418	[資料5.3.3.1.13] 参考資料
Metabolite profiles in plasma, urine, and feces	Humans	Oral suspension	SPRI-K	C ■ -104	[資料5.3.3.1.12] 参考資料

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ポサコナゾール

試験の種類	試験系/実験動物	投与方法	実施施設 ^a	試験番号	記載箇所
<i>In vitro</i> 代謝					
Metabolism by human microsomes	Human liver and intestinal microsomes	<i>In vitro</i>	SPRI-K	SN ■ 510	[資料4.2.2.4.6] 参考資料
UGT isoform identification	Human liver microsomes and UGT ■ TM	<i>In vitro</i>	SPRI-K	DM27201	[資料4.2.2.4.7] 参考資料
UGT isoform identification	Human liver microsomes and UGT ■ TM	<i>In vitro</i>	SPRI-K	SN ■ 052	[資料4.2.2.4.8] 参考資料
Identification of enzymes responsible for oxidative metabolism	Human liver microsomes and CYP and FMO ■ TM	<i>In vitro</i>	SPRI-K	DM27215	[資料4.2.2.4.9] 参考資料
Confirmation of artifactual formation of an N-oxide of posaconazole	Human plasma and urine	<i>In vitro</i>	SPRI-K	SN ■ 309	[資料4.2.2.4.10] 参考資料
Identification of posaconazole glucuronide	Human UGT1A4 ■ TM	<i>In vitro</i>	SPRI-K	SN ■ 418	[資料4.2.2.4.11] 参考資料
排泄					
Excretion in male and female mice	Mice	IV bolus, gavage	■	SN ■ 430	[資料4.2.2.2.1] 参考資料
Excretion in male and female rats	Rats	IV bolus, gavage	■	SN ■ 330 ^b	[資料4.2.2.2.4] 参考資料
Excretion in male rats	Rats	IV bolus	■	SN ■ 052	[資料4.2.2.5.1] 参考資料
Excretion in male rats	Rats	Gavage	■	SN ■ 329 ^b	[資料4.2.2.5.2] 参考資料
Excretion in male and female rats	Rats (pigmented)	Gavage	■	SN ■ 331	[資料4.2.2.2.7] 参考資料
Excretion after repeated oral dosing	Rats	Gavage	■	SN ■ 428	[資料4.2.2.2.5] 参考資料
Excretion into male and female rat bile	Rats	IV bolus, gavage	SPRI-K	SN ■ 041	[資料4.2.2.4.1] 参考資料
Excretion in male and female dogs	Dogs	IV bolus, gavage	■	SN ■ 332 ^b	[資料4.2.2.2.10] 参考資料
Excretion into male dog bile	Dogs	IV bolus, gavage	■	SN ■ 248	[資料4.2.2.2.11] 参考資料

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ポサコナゾール

試験の種類	試験系/実験動物	投与方法	実施施設 ^a	試験番号	記載箇所
排泄					
Excretion in humans	Humans	Oral suspension	SPRI-K Bioanalysis: [REDACTED]	P02418	[資料5.3.3.1.13] 参考資料
Excretion in humans	Humans	Oral suspension	SPRI-K Bioanalysis: [REDACTED]	C[REDACTED]-104	[資料5.3.3.1.12] 参考資料
Pilot milk secretion	Rats (postpartum)	Gavage	SPRI-K	SN [REDACTED] 126	[資料4.2.2.5.3] 参考資料
Milk secretion	Rats (postpartum)	Gavage	SPRI-K	SN [REDACTED] 431	[資料4.2.2.5.4] 参考資料
薬物動態学的相互作用					
Net effects on liver drug-metabolizing enzymes	Rats	Gavage	SPRI-L	SN [REDACTED] 365	[資料4.2.2.6.1] 参考資料
Net effects on liver drug-metabolizing enzymes	Rats	Gavage	SPRI-L	SN [REDACTED] 374	[資料4.2.2.6.2] 参考資料
Inhibition of human UGTs	Human liver microsomes	<i>In vitro</i>	SPRI-K	DM27201	[資料4.2.2.4.7] 参考資料
Inhibition of human CYPs	Human liver microsomes	<i>In vitro</i>	SPRI-L	SN [REDACTED] 048	[資料4.2.2.6.3] 参考資料
Inhibition of steroid biosynthesis	Rat testicular microsomes and adrenal subcellular fractions	<i>In vitro</i>	SPRI-L	SN [REDACTED] 379	[資料4.2.2.6.4] 参考資料
Inhibition of steroid biosynthesis	Dog testicular S-10 and adrenal subcellular fractions	<i>In vitro</i>	SPRI-L	SN [REDACTED] 193	[資料4.2.2.6.5] 参考資料
Substrate for P-gp	Microsomal membranes from CR1R12 cells	<i>In vitro</i>	SPRI-L	SN [REDACTED] 147	[資料4.2.2.6.6] 参考資料

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤
 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
 2.6.5 薬物動態試験の概要表

薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ポサコナゾール

試験の種類	試験系/実験動物	投与方法	実施施設 ^a	試験番号	記載箇所
薬物動態学的相互作用					
Inhibition of P-gp	NIH 3T3-G185 cell line	<i>In vitro</i>	SPRI-L	SN-082	[資料4.2.2.6.7] 参考資料
Transporter uptake and inhibition into human hepatocytes	Human hepatocytes	<i>In vitro</i>	MRL	PK001MK5592	[資料4.2.2.6.8] 参考資料
OATP1B1-mediated uptake	HEK293 cells transfected with OATP1B1	<i>In vitro</i>	MRL	PK001MK5592	[資料4.2.2.6.8] 参考資料
OATP1B3-mediated uptake	HEK293 cells transfected with OATP1B3	<i>In vitro</i>	MRL	PK001MK5592	[資料4.2.2.6.8] 参考資料
OATP1B1-inhibitions	MDCKII cells transfected with OATP1B1	<i>In vitro</i>	MRL	PK001MK5592	[資料4.2.2.6.8] 参考資料
OATP1B3-inhibitions	MDCKII cells transfected with OATP1B3	<i>In vitro</i>	MRL	PK001MK5592	[資料4.2.2.6.8] 参考資料
a: [redacted], OH; [redacted], WI; [redacted], MA; [redacted], MI; MRL = Merck Research Laboratories, Rahway, NJ; [redacted], VA; [redacted], MA; SPRI-K = Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ; SPRI-L = Schering-Plough Research Institute, Lafayette, NJ; SPRI-S = Schering-Plough Research Institute, Summit, NJ; [redacted], NJ; [redacted], KS b: GLP CYP = cytochrome P-450; EFD = embryo-fetal development; IV = intravenous; FMO = Flavin monooxygenase; OATP = organic anion transporting polypeptide; P-gp = P-glycoprotein; PO = oral; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles; UGT = Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase					

2.6.5 薬物動態試験の概要表



ポサコナゾール 錠剤／注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション報告書

ポサコナゾールの非臨床薬物動態試験で用いられた分析方法及びバリデーション報告書は [2.6.4 項] に示した。

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 9 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3 吸収（単回投与）

2.6.5.3A マウスに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回静脈内及び経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 430							
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.1]							
Species/Strain:	Mouse/Crl:CD-1 VAF/PLUS® (ICR)BR							
Number of animals/Gender:	9/sex/group/time point							
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>							
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution				MC/suspension			
Method of administration:	IV bolus				Gavage			
Dose (mg/kg):	10				20			
Sample:	Plasma				Plasma			
Analyte:	¹⁴ C		Posaconazole		¹⁴ C		Posaconazole	
Assay:	LSC		HPLC-UV		LSC		HPLC-UV	
PK parameters:	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C _{max} (µg Eq/mL or µg/mL)	6.83	7.62	6.81	8.24	5.52	5.06	5.20	5.03
T _{max} (hr)	0.083	0.167	0.083	0.167	4	12	4	12
AUC (µg Eq·hr/mL or µg·hr/mL)	109	123	92.7	108	108	102	98.6	98.2
Time for AUC calculation (hr)	0-96	0-96	0-∞	0-∞	0-72	0-48	0-∞	0-∞
t _{1/2} (hr)	--	--	7.06	6.66	--	--	6.25	4.78
Absolute bioavailability (%)	--	--	--	--	--	--	53	45
CL (L/hr/kg)	--	--	0.103	0.090	--	--	--	--
V _{dss} (L/kg)	--	--	1.18	1.01	--	--	--	--
<ul style="list-style-type: none"> - The specific activity of the radiocarbon was 11.3 µCi/mg and radiochemical purity was ≥96.1%. - Blood was collected from 9 mice/sex/time point at selected times up to 168 hr postdose, and pooled before centrifugation so that there were 3 pooled samples/sex/time point. - Blood to plasma concentration ratios were less than one after both IV and oral administration to mice, indicating little or no sequestration of drug-derived radiocarbon into blood cells. - The ratio of posaconazole to total radiocarbon AUC(tf) values suggested that 84% (male, IV) to 96% (female, oral) of total radiocarbon in mouse plasma was due to parent drug. <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; IV=intravenous; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>								

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3B マウスに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 362						
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.2]						
Species/Strain:	Mouse/CrI:CD-1(CR) BR VAF/PLUS®						
Number of animals/Gender:	6/Male/dose/time point						
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>						
Vehicle/Formulation:	MC/suspension						
Method of administration:	Gavage						
Dose (mg/kg):	15		60		90		
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma		
Analyte:	¹⁴ C	Posaconazole	¹⁴ C	Posaconazole	¹⁴ C	Posaconazole	
Assay:	LSC	HPLC-UV	LSC	HPLC-UV	LSC	HPLC-UV	
PK parameters:							
C _{max} (µg Eq/mL or µg/mL)	4.03	3.89	11.6	10.7	15.0	13.8	
T _{max} (hr)	6	6	8	8	8	8	
AUC (µg Eq·hr/mL or µg·hr/mL)	79.1	53.3	327	282	414	359	
Time interval for AUC calculation (hr)	0-48	0-24	0-48	0-48	0-48	0-48	
t _{1/2} (hr)	--	--	--	--	--	--	
<ul style="list-style-type: none"> - The specific activity of the radiocarbon was 11.3 µCi/mg and radiochemical purity was ≥98.0%. - Blood was collected from 6 mice/time point at selected time points up to 48 hr postdose and pooled according to time and dose levels before centrifugation. - Based on the ratio of parent drug to radioactivity AUC values, posaconazole accounted for 67, 86, and 87% of the plasma radioactivity in the 15, 60, and 90 mg/kg dose groups, respectively. 							
HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.							

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3C 感染及び非感染マウスにおけるポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	D-46069	
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.3]	
Species/Strain:	Mouse/CF1	
Number of animals/Gender:	4/Male/time point ^a	
Vehicle/Formulation:	Clinical oral suspension in sterile water	
Method of administration:	Gavage	
Dose (mg/kg):	20	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Posaconazole	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters:	Uninfected	Infected ^b
C _{max} (µg/mL)	5.58	5.26
T _{max} (hr)	3.00	7.00
AUC (µg·hr/mL)	105	127
Time for AUC calculation (hr)	0-∞	0-∞
t _{1/2} (hr)	9.04	10.3
a: Blood samples were collected at selected time points up to 48 hr postdose. Plasma PK parameters were calculated using the mean concentrations.		
b: Mice were infected (IV via tail vein) with 5 x 10 ⁶ colony forming units of <i>C. albicans</i> 4 hr prior to posaconazole administration.		
IV = intravenous; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.		

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3D ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回静脈内及び経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

	SN ■ 330 [資料4.2.2.2.4] Rat/Crl:CD®BR VAF/Plus® ^a				SN ■ 428 [資料4.2.2.2.5] Rat/Hsd:Sprague Dawley ^b							
	3/sex/time point Fasted HPβCD/solution IV bolus 20 Plasma		3/sex/time point Fasted MC/suspension Gavage 20 Plasma		3/sex/time point Food available <i>ad libitum</i> MC/suspension Gavage 20 Plasma							
	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV				
PK parameters:	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C _{max} (µg Eq/mL or µg/mL)	10.1	12.3	8.79	10.5	0.695	1.46	0.572	1.12	3.48	3.18	1.96	2.29
T _{max} (hr)	0.167 ^c	0.167 ^c	0.167 ^c	0.167 ^c	2	6	2	6	12	12	8	12
AUC (µg Eq·hr/mL or µg·hr/mL)	159	258	96.6	163	11.8	27.4	6.49	19.2	72.4	104	47.6	82.4
Time interval for AUC calculation (hr)	0-96	0-168	0-∞	0-∞	0-48	0-48	0-∞	0-∞	0-48	0-72	0-∞	0-∞
t _{1/2} (hr)	--	--	10.8	20.1	--	--	8.5	10.7	--	--	10.2	11.3
Absolute bioavailability (%)	--	--	--	--	--	--	6.7	11.8	--	--	49.3 ^d	50.6 ^d
CL (L/hr/kg)	--	--	0.207	0.123	--	--	--	--	--	--	--	--
V _{dss} (L/kg)	--	--	3.20	3.55	--	--	--	--	--	--	--	--
<p>- The specific activity of the radiocarbon was 3.58 µCi/mg and radiochemical purity was ≥97.8% in SN ■ 330. The specific activity of the radiocarbon was 1.97 µCi/mg and radiochemical purity was ≥96.3%.</p> <p>- Blood samples were collected at selected time points up to 168 hr postdose in SN ■ 330 and up to 120 hr postdose in SN ■ 428. Plasma PK parameters were calculated using the mean concentrations.</p> <p>- Based on the ratio of parent drug to radioactivity AUC values, posaconazole accounted for 47 to 78% of plasma radioactivity.</p> <p>a: Sprague Dawley rats purchased from ■■■■■.</p> <p>b: Sprague Dawley rats purchased from ■■■■■.</p> <p>c: First sample collected.</p> <p>d: Absolute bioavailability was calculated using AUC values following IV administration obtained from SN ■ 330.</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>												

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3E 妊娠ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 429	
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.6]	
Species/Strain:	Rat (pregnant)/Hsd:Sprague Dawley SD	
Number of animals/Gender:	3/Female/time point	
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>	
Vehicle/Formulation:	MC/suspension	
Method of administration:	Gavage	
Dose (mg/kg):	20	
Sample:	Plasma	
Analyte:	¹⁴ C	Posaconazole
Assay:	LSC	HPLC-UV
PK parameters:		
C _{max} (µg Eq/mL or µg/mL)	2.99	2.32
T _{max} (hr)	8	4
AUC (µg Eq·hr/mL or µg·hr/mL)	74.7	52.5
Time interval for AUC calculation (hr)	0-48	0-∞
t _{1/2} (hr) ^a	--	12.9
<ul style="list-style-type: none"> - The specific activity of the radiocarbon was 4.15 µCi/mg and radiochemical purity was ≥97.8%. - Blood samples were collected at selected time points up to 48 hr postdose. Plasma PK parameters were calculated using the mean concentrations. 		
HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.		

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3F ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

Study number:	SN ■■■ 331			
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.7]			
Species/Strain:	Rat/Crl:(LE)BR			
Number of animals/Gender:	3/sex/time point			
Feeding condition:	Fasted			
Vehicle/Formulation:	MC/suspension			
Method of administration:	Gavage			
Dose (mg/kg):	20			
Sample:	Plasma			
Analyte:	¹⁴ C		Posaconazole	
Assay:	LSC		HPLC-UV	
PK parameters:	Male	Female	Male	Female
C _{max} (µg Eq/mL or µg/mL)	0.777	1.07	0.619	0.945
T _{max} (hr)	4	8	4	4
AUC (µg Eq·hr/mL or µg·hr/mL)	21.0	24.4	11.8	22.3
Time for AUC calculation (hr)	0-48	0-72	0-24	0-∞
t _{1/2} (hr)	--	--	ND ^a	11.7
<p>- The specific activity of the radiocarbon was 3.58 µCi/mg and radiochemical purity was ≥97.7%.</p> <p>- Blood samples were collected at selected time points up to 168 hr postdose. Plasma PK parameters were calculated using the mean concentrations.</p> <p>a: t_{1/2} was not determined (ND) for males due to the fluctuation in plasma levels during the terminal phase; a t_{1/2} value is required to calculate the AUC_{0-∞} value.</p> <p>HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3G ラットにポサコナゾールを単回静脈内投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 034		
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.8]		
Species/Strain:	Rat/Crl:CD® (SD) BR VAF/Plus® with jagular vein-catheter		
Number of animals/Gender:	5/sex/dose		
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>		
Vehicle/Formulation:	POS IV Suspension		
Method of administration/Duration of dosing:	IV bolus		
Dose (mg/kg);	30, 60		
Sample;	Plasma		
Analyte;	Posaconazole		
Assay;	LC-MS/MS		
PK parameters:	Mean AUC _{0-24hr} [$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$] (%CV)		
Dose (mg/kg)	Male	Female	Male + Female
30	111.026 (7)	112.275 (8)	111.651 (7)
60	190.705 (3)	182.487 (12)	186.596 (8)
- Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr postdose. Plasma PK parameters were calculated for each individual animal. IV = intravenous; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles.			

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3H ウサギにポサコナゾールを単回静脈内投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	DM27398	
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.9]	
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand White	
Number of animals/Gender:	11/Female (n=5 for Control, n=6 for Neutropenic)	
Feeding condition:	Non-Fasted	
Vehicle/Formulation:	POS IV Suspension	
Method of administration:	IV Bolus	
Dose (mg/kg):	3.76 for neutropenic / 3.63 for control	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Posaconazole	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters [Mean (%CV)]:	Control	Neutropenic
C _{max} (µg/mL) ^a	1.74 (12)	1.83 (9)
T _{max} (hr)	2.40 (37)	2.17 (45)
AUC (µg·hr/mL) ^a	20.1 (20)	24.4 (12)
Time interval for AUC calculation (hr) ^b	0-∞	0-∞
t _{1/2} (hr)	6.20 (14)	8.06 (13)
<p>- Neutropenia was chemically-induced via an intravenous 2 minute infusion of cytarabine. Granulocyte counts were measured for neutropenic rabbits to verify chemical-induction of neutropenia and in control animals to confirm rabbits were not neutropenic. To prevent development of opportunistic bacterial infection, neutropenic rabbits were administered intravenous ceftazidime 75 mg/kg twice daily, vancomycin 15 mg/kg daily, and gentamicin 5 mg/kg every second day. For neutropenic rabbits, antibiotic therapy began on Day 4 of the chemically-induced immunosuppression. ██████████[™] (beneficial bacteria) was also started on Day 4 to prevent antibiotic-induced diarrhea. Control rabbits were administered antibiotics and ██████████[™] as per neutropenic rabbits prior to posaconazole dosing for 4 days.</p> <p>- Posaconazole was quantifiable in plasma for up to 24 hr (neutropenic and control groups) postdose.</p> <p>a: Values from the report were rounded to three significant figures.</p> <p>b: Plasma was collected at selected time points up to 24 hr postdose; the 0-hr plasma concentration was set equal to zero to calculate the AUC value.</p> <p>IV = intravenous; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles.</p>		

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3I イヌに ¹⁴C-ポサコナゾールを空腹時に単回静脈内及び経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	HPβCD/solution IV bolus 5				MC/suspension Gavage 20			
	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV	¹⁴ C LSC	Posaconazole HPLC-UV
PK parameters [Mean (%CV)]:	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C _{max} (µg Eq/mL or µg/mL)	2.05 (15)	2.20 (20)	1.91 (8)	2.13 (19)	0.660 (67)	0.582 (44)	0.603 (52)	0.541 (34)
T _{max} (hr)	0.167 (0)	0.167 (0)	0.278 (69)	0.278 (69)	34.7 (67)	17.7 (149)	36.0 (58)	21.0 (113)
AUC (µg Eq·hr/mL or µg·hr/mL)	93.3 (19)	110 (29)	67.5 (12)	80.4 (31)	50.4 (67)	34.0 (72)	45.1 (42)	31.1 (49)
Time interval for AUC calculation (hr)	0-96/0-168	0-96/0-168	0-∞	0-∞	0-72/0-168	0-72/0-168	0-∞	0-∞
t _{1/2} (hr)	--	--	21.6 (10)	26.7 (21)	--	--	--	--
Absolute bioavailability (%)	--	--	--	--	--	--	13.3	7.91
CL (L/hr/kg)	--	--	0.065 (12)	0.059 (27)	--	--	--	--
V _{dss} (L/kg)	--	--	2.13 (18)	2.31 (10)	--	--	--	--
<ul style="list-style-type: none"> - The specific activity of the radiocarbon was 0.992 µCi/mg and radiochemical purity was ≥97.8%. - Blood samples were collected at selected time points up to 168 hr postdose. Plasma PK parameters were calculated for each individual animal. - HPLC analysis of 0-168 hr pooled plasma samples indicated that 75-83% and 93-95% of the radioactivity co-eluted with posaconazole after oral and IV administration, respectively. Pooled plasma was prepared by mixing equal volumes of plasma at all time points. - The degree of absorption of radioactivity, calculated as the ratio of dose-normalized (AUC(tf)_{rad,PO} x100)/AUC(tf)_{rad,IV}, was 13.5% (male) and 7.7% (female). <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>								

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3J イヌに ¹⁴C-ポサコナゾールを食後に単回静脈内及び経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■ 248 [資料4.2.2.2.11] Dog/Beagle (bile duct-cannulated) Session II: IV; 3/Male, Session I: IV; 3/Male; Oral 3/Male Food available <i>ad libitum</i>				SN ■ 487 [資料4.2.2.2.12] Dog/Beagle (bile duct-cannulated) 7/Male Food available <i>ad libitum</i>				
	HPβCD/solution IV bolus 5 Plasma ¹⁴ C LSC		MC/suspension Gavage 20 Plasma ¹⁴ C LSC		capsule PO 18 (200 mg) Plasma Posaconazole HPLC-UV				
PK parameters [Mean(%CV)]:	Session II ^a	Session I ^b	Session II ^a	Session I ^b	Session I ^b	Session I ^b	Phase 1 ^a	Phase 2 ^b	Phase 3 ^a
C _{max} (µg Eq/mL or µg/mL)	3.07 (10)	2.56 (31)	--	--	1.56 (30)	1.37 (30)	1.32 (88)	1.70 (44)	1.23 (74)
T _{max} (hr)	0.139 (70)	0.139 (70)	--	--	28 (65)	28 (65)	9.57 (76)	14.6 (63)	6.29 (67)
AUC (µg Eq·hr/mL or µg·hr/mL)	44.9 (41)	42.2 (51)	44.6 (26)	56.5 (40)	77.7 (29)	61.8 (32)	53.0 (96)	79.9 (50)	48.8 (81)
Time interval for AUC calculation (hr)	0-24/0-48/ 0-72	0-36/0-72	0-∞	0-∞	0-72	0-72	0-72	0-72	0-72
t _{1/2} (hr)	--	--	22.8 (33)	27.4 (37)	--	--	--	--	--
CL (L/hr/kg)	--	--	0.120 (32)	0.101 (51)	--	--	--	--	--
V _{dss} (L/kg)	--	--	4.06 (24)	3.31 (2)	--	--	--	--	--
<p>- In SN ■ 248, the specific activity of the radiocarbon and radiochemical purity was 1.97 and 11.3 µCi/mg and ≥96.3% and ≥96.4%, respectively.</p> <p>- Blood was collected at selected time points up to 72 hr postdose. Plasma PK parameters were calculated for each individual animal.</p> <p>- There was no evidence of significant enterohepatic recirculation or that the presence of bile facilitated absorption. Therefore, the higher concentrations of posaconazole that were observed in fed vs. fasted dogs after an oral dose were probably not due to the presence of more bile acids in the gut during a meal.</p> <p>a: Bile was not collected during this segment of the study.</p> <p>b: Bile was collected during this segment of the study.</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose; PO = oral.</p>									

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3K サルにポサコナゾールを単回静脈内持続投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	DM27600			
Location in CTD:	[資料4.2.2.14]			
Species/Strain:	Monkey / Cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>)			
Number of animals/Gender:	16/Male (4/group)			
Feeding condition:	Food and water were available <i>ad libitum</i>			
Vehicle/Formulation:	SBECD Injectable Solution			
Method of administration:	IV infusion (15 min for Groups 1 and 3, 60 min for Groups 2 and 4)			
Dose (mg/kg):	4 or 8			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Posaconazole			
Assay:	LC-MS/MS			
PK parameters: [Mean (%CV)]				
Group	1	2	3	4
Actual Dose (mg/kg)	4.11	3.89	8.08	7.22
Infusion time (min)	15	60	15	60
Number of Monkeys	4	2 ^c	2 ^c	3 ^d
C _{max} (µg/mL) ^a	0.849 (11)	0.902 (NC)	2.23 (NC)	1.62 (31)
T _{max} (hr) ^e	0.75 (0.25-1)	1.00 (1, 1)	0.625 (0.25, 1)	1.00 (1-2)
AUC (µg·hr/mL) ^a	14.2 (10)	14.7 (NC)	50.5 (NC)	32.6 (53)
Time interval for AUC calculation (hr) ^b	0-∞	0-∞	0-∞	0-∞
CL (L/hr/kg)	0.292 (8)	0.264 (NC)	0.160 (NC)	0.256 (39)
V _{dss} (L/kg)	4.44 (5)	4.03 (NC)	3.48 (NC)	3.99 (25)
t _{1/2} (hr)	11.5 (5)	11.8	13.5	11.8 (26)
<p>a: Values from the report were rounded to three significant figures.</p> <p>b: Plasma was collected at selected time points up to 120 hr after the start of the infusion.</p> <p>c: 2 monkeys were excluded from calculation of means due to absolute, dose deviations >15%.</p> <p>d: 1 monkey was excluded from calculation of means due to absolute, dose deviations >15%.</p> <p>e: median (range)</p> <p>IV = intravenous; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NC: not calculated (%CV not calculated when n<3); SBECD = betadex sulfobutyl ether sodium</p>				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3L サルにポサコナゾールを単回急速静脈内投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■■■ 443	
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.15]	
Species/Strain:	Monkey / Cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>)	
Number of animals/Gender:	8/Male (4/group)	
Feeding condition:	Fasted	
Method of administration:	IV bolus	
Dose (mg/kg):	8	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Posaconazole	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters [Mean (%CV)]		
Vehicle/Formulation	POS IV Suspension	HPβCD Solution
C _{max} (µg/mL)	9.32 (24)	4.26 (26)
T _{max} (hr)	0.046 (55)	0.033 ^a (0)
AUC (µg·hr/mL)	39.2 (29)	43.1 (6)
Time for AUC calculation (hr)	0-∞	0-∞
t _{1/2} (hr)	23.3 (21)	14.6 (16)
<ul style="list-style-type: none"> - Posaconazole was quantifiable in plasma for up to 48 hr postdose. - Values from the report were rounded to three significant figures, except for T_{max}. - Plasma was collected at selected time points up to 48 hr post-dose. Because the 0-hr plasma concentration was set equal to zero to calculate the AUC value, the AUC was under-estimated. <p>a: Time of first collected sample</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; IV = intravenous; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles.</p>		

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3M サルにポサコナゾールを経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	DM27344			
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.13]			
Species/Strain:	Monkey / Cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>)			
Number of animals/Gender:	24/Male (6/group)			
Feeding condition:	Monkeys were fasted overnight and food was returned ~4 hr post-dose			
Vehicle/Formulation:	Oral: Clinical oral suspension (Group 1) and prototype capsule formulations (Groups 2-4)			
Method of administration:	PO (Group 1 to 4)			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Posaconazole			
Assay:	LC-MS/MS			
PK parameters: [Mean (%CV)]				
Group	1	2	3	4
Formulation	Oral Suspension			
Dose	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
C _{max} (µg/mL) ^a	0.261 (25)	1.28 (15)	1.48 (22)	0.531
T _{max} (hr) ^b	4.00	4.00	4.00	4.00
	(4 – 4)	(4 – 4)	(4 – 8)	(4 – 8)
AUC (µg·hr/mL) ^a	4.95 (30)	29.6 (24)	38.4 (28)	11.4 (47)
Time for AUC calculation (hr)	0-48	0-72/0-96	0-72/0-96	0-48/0-72
t _{1/2} (hr)	13.7 (19)	11.6 (12)	11.5 (7)	11.6 (13)
CL/F (L/hr)	11.8 (29)	2.11 (24)	1.66 (30)	6.14 (46)
<p>- The [redacted] and [redacted] formulations were prepared from polymeric excipients HPMCAS-[redacted] and HPMCAS-[redacted], respectively.</p> <p>- Plasma was collected at selected time points up to 120 hr postdose.</p> <p>a: Values from the report were rounded to as many as three significant figures.</p> <p>b: Median (range)</p> <p>LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PO = oral.</p>				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3N サルにポサコナゾールを各種製剤で単回経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	DM 27489		
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.16]		
Species/Strain:	Monkey / Cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>)		
Number of animals/Gender:	8/Male (4/group) [3 groups: 1 group (Group 1) of 4 monkeys and 2 groups (Groups 2 to 3) of 4 monkeys/group in cross-over design]		
Feeding condition:	Fasted		
Method of administration:	Oral		
Dose (mg):	60		
Formulation:	Tablet A ([redacted] tablet), Capsule ([redacted] capsule), Tablet B ([redacted] tablet)		
Sample:	Plasma		
Analyte:	Posaconazole		
Assay:	LC-MS/MS		
PK parameters [Mean (%CV)]			
Group/Formulation	Group 1 (Tablet A)	Group 2 (Capsule)	Group 3 (Tablet B)
C _{max} (µg/mL)	1.71 (29)	1.69 (75)	2.54 (23)
T _{max} (hr) ^b	7 (7-7)	27.5 (4-48)	4 (4-4)
AUC (µg·hr/mL)	69.5 (40)	64.0 (71)	77.7 (42)
Time interval for AUC calculation (hr)	0-72	0-72	0-72
t _{1/2} (hr)	22.5 (15)	27.4 (NC) ^a	23.1 (32)
- Blood samples were collected at selected time points up to 72 hr post-dose.			
a: n=2 (CV not calculated when n<3).			
b: median (range).			
LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NC = not calculated.			

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4 吸収（反復投与）

2.6.5.4A ラットにポサコナゾールを反復静脈内投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■■■034				
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.17]				
Species/Strain:	Rat/Crl:CD® (SD) IGS BR VAF/Plus®				
Number of animals/Gender:	3/sex/dose/time point				
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>				
Vehicle/Formulation:	POS IV Suspension				
Method of administration/Duration of dosing:	IV Bolus once daily for 27 days				
Dose (mg/kg);	2, 4, 8, 12				
Sample;	Plasma				
Analyte;	Posaconazole				
Assay;	LC-MS/MS				
PK parameters:	Mean AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)				
	Day 1		Day 27		
Dose (mg/kg)	Male	Female	Male	Female	
2	NA	5.12	NA	13.1	
4	7.57	12.2	16.1	32.3	
8	16.7	27.9	41.9	77.9	
12	32.1	NA	81.4	NA	
- Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr postdose on Day 1 and Day 27. IV = intravenous; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles.					

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4B ラットにポサコナゾールを反復静脈内投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 410	SN ■ 233				
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.18]	[資料4.2.2.2.19]				
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	Rat/Crl:CD (SD)				
Number of animals/Gender:	2-3/Female/group/time point	3/Female/group/time point				
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>	Food available <i>ad libitum</i>				
Vehicle/Formulation:	Lipid Formulation ^a /Solutol HS15 Formulation ^b /40% Captisol Formulation ^c	Lipid Formulation ^a / HPβCD Formulation ^d /40% Captisol Formulation ^e				
Method of administration/Duration of dosing:	15-min IV Infusion once daily for 14 days	15-min IV Infusion once daily for 15 days				
Dose (mg/kg);	10	10				
Sample;	Plasma	Plasma				
Analyte;	Posaconazole	Posaconazole				
Assay;	LC-MS/MS	LC-MS/MS				
Formulation	Lipid	Solutol HS15	40% Captisol	Lipid	HPβCD	40% Captisol
Mean AUC _{0-24hr} on Day14 or Day15 (µg·hr/mL)	64.7	161	122	91.1	140	108
<p>- Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr postdose on Day 14 or Day 15.</p> <p>a: Posaconazole injectable suspension consisting of 50 mg/mL posaconazole in 1-palmitoyl-2-oleoyl-snglycero-3-phosphocholine, diluted with 5% Dextrose for Injection.</p> <p>b: Formulation consisting of 10 mg/mL posaconazole, 750 mg/mL Solutol HS15 and 150 mg/mL ethanol, diluted with 0.9% Sodium Chloride for Injection.</p> <p>c: Formulation consisting of 20 mg/mL posaconazole, 400 mg/mL Captisol and 0.1 mg/mL edetate disodium, diluted with 0.9% Sodium Chloride for Injection.</p> <p>d: Formulation consisting of 10 mg/mL posaconazole, 200 mg/mL HPβCD, and 9 mg/mL tartaric acid, diluted with appropriately 5% dextrose prior to administration.</p> <p>e: Formulation consisting of 5 mg/mL posaconazole, 200 mg/mL Captisol, diluted with appropriately 5% dextrose prior to administration</p> <p>IV = intravenous; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.</p>						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4C マウスに反復経口投与（混餌投与）したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration/Duration of dosing: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■ 259 [資料4.2.3.4.1.1]	SN ■ 338 [資料4.2.3.7.2.3]	SN ■ 087 [資料4.2.3.4.1.2]	
	Mouse/Crl:CD-1® (ICR)BR VAF/Plus®			
	5-6/sex/time point	9-10/sex/dose/day	6/sex/dose	
	Fed	Fed	Fed	
	Diet admixture	Diet admixture	Diet admixture	
	Oral/21 days	Oral/91 days	Oral/85 days	
	15, 30, 60	10, 30, 90	15, 60, 90	
	Plasma	Plasma	Plasma	
	Posaconazole	Posaconazole	Posaconazole	
	HPLC-UV	LC-MS/MS	HPLC-UV	
PK parameters:	AUC _{0-24hr} ^a (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^c (µg·hr/mL)	
Dose (mg/kg)	Male	Female	Male	Female
10	--	--	88.8	144
15	101	91.8	--	--
30	157	165	226	379
60	252	254	--	--
90	--	--	430	432
			374	434
<p>- Posaconazole plasma concentrations determined between 10 AM and 12 noon on Day 4 (due to unscheduled deaths) were similar in mice dosed at 120 mg/kg (16.7 µg/mL, males; 17.3 µg/mL, females) and 240 mg/kg (16.7 µg/mL, males; 20.9 µg/mL, females), and almost 2-fold those observed at 60 mg/kg on Days 21 and 22 (SN ■ 259).</p> <p>- After 28 days post last dose, plasma levels in the 90 mg/kg dose group showed that posaconazole were the lower limit of quantitation (10.0 ng/mL) (SN ■ 338).</p> <p>a: Plasma collected at 0, 4, and 13 hr after removal of food admixed with posaconazole; 24 hr plasma concentration assigned same value as 0 hr (6 PM, Day 21) plasma concentration, assuming steady state.</p> <p>b: A single plasma concentration per mouse was determined on Day 92. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean of Day 92 plasma concentrations by 24 hr.</p> <p>c: A single plasma concentration per mouse was determined between 7 and 8 AM on Day 86. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration by 24 hr.</p> <p>HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.</p>				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4D マウスに反復経口投与（混餌投与）したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration/Duration of dosing: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■■■028 [資料4.2.3.4.1.4] Mouse/Crl:CD [®] -1 (ICR)BR VAF/Plus [®] 5-6/sex/dose Fed Diet admixture Oral/85 days 10, 30, 90 Plasma Posaconazole HPLC-UV		SN ■■■089 [資料4.2.3.4.1.3] Mouse/Crl:CD [®] -1 (ICR)BR VAF/Plus [®] 4-6/sex/dose Fed Diet admixture Oral/158 or 377 days 10, 30, 60/90 ^a Plasma Posaconazole HPLC-UV	
	AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^c (µg·hr/mL)	
PK parameters: Dose (mg/kg)	Male	Female	Male	Female
10	78.5	76.6	70.1	78.7
30	217	252	144	222
90	386	468	213 ^a	276 ^a
<p>- Although mean posaconazole plasma concentrations were slightly higher in female than male mice at all doses, there was considerable overlap in individual male and female values within the same dose, and no consistent sex-related differences in exposure could be established (SN ■■■089).</p> <p>a: High-dose group in SN ■■■089 received 60 mg/kg for Weeks 1-5, 90 mg/kg for Weeks 6-23, and rodent diet only for Weeks 24 to 56. Plasma samples were collected on Day 158 due to early fatality of animals.</p> <p>b: A single plasma concentration per mouse was determined on Day 85. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration by 24 hr.</p> <p>c: A single plasma concentration per mouse was determined on Day 377 or Day 158. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration by 24 hr.</p> <p>HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection.</p>				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4E ラットに ¹⁴C-ポサコナゾール又は非標識体ポサコナゾールを反復強制経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration/Duration of dosing: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■ 428 [資料4.2.2.2.5] Rat/Hsd:Sprague Dawley SD 3/sex/time point Food available <i>ad libitum</i> MC/suspension Gavage/21 days 20 Plasma ¹⁴ C LSC		SN ■ 122 [資料4.2.1.3.4] Rat/Crl:CD® (SD) IGS BR VAF/Plus® 12/Male (6/time point) Food available <i>ad libitum</i> MC/suspension Gavage/28 days 90 Plasma Posaconazole LC-MS/MS		SN ■ 074 [資料4.2.3.2.1] Rat/Crl:CD® (SD) BR VAF/Plus® 4 or 5/sex/dose Food available <i>ad libitum</i> MC/suspension Gavage/30 days 15, 45, 90, 180 Plasma Posaconazole HPLC-UV			
	PK parameters: Dose (mg/kg)	AUC _{0-24hr} ^a (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^a (µg·hr/mL)		AUC _{2-24hr} (µg·hr/mL)		
15	Male	Female	Male	Female	Day 7	Day 28	Male	Female
20	--	--	--	--	--	--	26.8	40.7
45	63.8 ^b	85.3 ^b	39.7	74.2	--	--	--	--
90	--	--	--	--	--	--	54.8	120
180	--	--	--	--	80.7	96.1	68.4	137
	--	--	--	--	--	--	92.1	134

- Plasma concentrations declined with t_{1/2} values of 7.48 hr (male) and 15.3 hr (female) after 21 days of dosing (SN ■ 428).
- In the 180 mg/kg group, posaconazole plasma concentrations were above lower quantifiable limits in 2/5 male rats at 48 hr postdose and in 3/3 female rats at 48 and 72 hr postdose. Posaconazole concentrations were below the limit of quantitation in all 5 males at 72 hr and for all rats at 120 hr post-final dose and following a four-week postdose period (SN ■ 074).
- Time-dependent increases in plasma concentrations (Day 30 vs. Day 1) were noted in females at all doses and in males at 180 mg/kg (SN ■ 074). Day 7 and Day 28 vs. Day 1 increases were seen in males receiving 90 mg/kg with accumulation ratio (R) values of 3.15 and 3.75, respectively (SN ■ 122).
- The specific activity of the radiocarbon was 1.97 µCi/mg and radiochemical purity was ≥96.3%.
a: AUC_{0-24 hr} was calculated using the 24 hr plasma concentration as the 0 hr plasma concentration.
b: µg Eq·hr/mL
HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4F ラットにポサコナゾールを反復投与（強制経口投与及び混餌投与）したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration/Duration of dosing: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■076 [資料4.2.3.2.2] Rat/Crl:CD® (SD) BR VAF/Plus® 3/sex/dose/time point Food available <i>ad libitum</i> MC/suspension Gavage/177 days 5, 15, 45 Plasma Posaconazole HPLC-UV		SN ■123 [資料4.2.3.7.3.1] Rat/Crl:CD® (SD)IGS BR VAF/Plus® 4/sex/dose Fed Diet admixture Oral/25 days 5, 20 (female only), 30 (male only), 45 Plasma Posaconazole LC-MS/MS		SN ■547 [資料4.2.3.7.3.2] 4/Male Fed Diet admixture Oral/28 days 30 Plasma Posaconazole LC-MS/MS	
	PK parameters: Dose (mg/kg)	AUC _{0-24hr} ^a (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)
5	Male	Female	Male	Female	Day 7	Day 28
15	12.2	30.4	19.7	28.1	--	--
20	31.5	57.0	--	--	--	--
30	--	--	--	195	--	--
45	--	--	233	--	212	267
	59.2	132	236	236	--	--

a: Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr postdose on Day 1 and Day 177. AUC_{0-24 hr} was calculated using the 24 hr plasma concentration as the 0 hr plasma concentration.

b: A single plasma concentration was determined per rat 12 hr after the daily allotment of food was offered on the final day of dosing. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration by 24 hr.

HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4G ラットにポサコナゾールを反復投与（混餌投与）したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration/Duration of dosing: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■ 258 [資料4.2.3.4.1.5] Rat/Cr1:CD® (SD) BR VAF/Plus® 2/sex/dose/time point Fed Diet admixture Oral/28 days 15, 30, 60 Plasma Posaconazole HPLC-UV		SN ■ 086 [資料4.2.3.4.1.6] Rat/Cr1:CD® (SD) BR VAF/Plus® 4/sex/dose Fed Diet admixture Oral/89 days 5, 30, 60 Plasma Posaconazole HPLC-UV		SN ■ 088 [資料4.2.3.4.1.7] Rat/Cr1:CD® (SD)IGS BR VAF/Plus® 3-4/sex/dose Fed Diet admixture Oral/363 days 5, 10, 20 (female only), 30 (male only) Plasma Posaconazole HPLC-UV	
	AUC _{0-24hr} ^a (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)	
PK parameters: Dose (mg/kg)	Male	Female	Male	Female	Male	Female
5	--	--	33.4	47.3	29.0	46.8
10	--	--	--	--	59.8	143
15	87.5	137	--	--	--	--
20	--	--	--	--	--	264
30	201	264	148	262	202	--
60	275	298	242	203	--	--

- The 120 and 240 mg/kg group rats sacrificed on Day 6, 8, and 12 of the study had plasma concentrations similar to those observed at 60 mg/kg on Day 28 (SN ■ 258).
 - Plasma concentrations appeared to be sex-dependent with concentrations generally higher in females than in males (SN ■ 258 and SN ■ 088).
 a: Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr postdose on Day 28. AUC_{0-24 hr} was calculated using the 24 hr plasma concentration as the 0 hr plasma concentration.
 b: A single plasma concentration was determined per rat 12 hr after the daily allotment of food was offered. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration by 24 hr.
 HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4H 妊娠ウサギにポサコナゾールを反復経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■■■072
Location in CTD:	[資料4.2.3.5.2.4]
Species/Strain:	Rabbit/Hra:(NZW) SPF
Number of animals/Gender:	3/Female/dose
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>
Vehicle/Formulation:	MC/suspension
Method of administration/Duration of dosing:	Orally by gastric intubation/Gestation Days 7-19 ^a
Dose (mg/kg);	20, 40, 80
Sample;	Plasma
Analyte;	Posaconazole
Assay;	HPLC-UV
PK parameters:	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL) [Mean (%CV)]
Dose (mg/kg)	
20	74.4 (25)
40	173 (41)
80	305 (28)
a: Day of mating was designated as Day 0; plasma was collected up to 24 hr on Day 19. HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.	

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 31 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4I イヌにポサコナゾールを食後に反復強制経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration/Duration of dosing: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■ 092 [資料4.2.3.7.3.4]	SN ■ 136 [資料4.2.3.7.3.3]	SN ■ 075 [資料4.2.3.2.6]	SN ■ 218 [資料4.2.3.2.7]		
		Dog/Beagle 2/sex Fed MC/suspension Gavage/5 days 90 Plasma Posaconazole HPLC-UV	Dog/Beagle 4/Male Fed MC/suspension Gavage/5 days 90 Plasma Posaconazole HPLC-UV	Dog/Beagle 2-6/sex/dose Fed MC/suspension Gavage/28 days 6, 15, 45, 90 Plasma Posaconazole HPLC-UV	Dog/Beagle 3/sex/dose Fed MC/suspension Gavage/28 days 0.3, 1, 3, 6 Plasma Posaconazole HPLC-UV	
PK parameters: Dose (mg/kg)	AUC _{0-24hr} ^a (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
3	--	--	--	--	30.3	31.2
6	--	--	--	39.0	55.2	53.2
15	--	--	--	96.1	--	--
45	--	--	--	228 ^c	264 ^d	--
90	274	219	242	326	276 ^e	--
<p>- Similar posaconazole plasma concentrations were noted ~23 hr or ~26 hr post-previous dose on Days 6, 10, 13, and 20 indicating that the drug had reached steady-state concentrations by Day 6 (SN ■ 092, SN ■ 136).</p> <p>- Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr on Day 28. AUC was calculated for each individual animal (SN ■ 075 and SN ■ 218).</p> <p>- Three out of five dogs in the 45-mg/kg group had low (0.6-1.3 µg/mL) plasma concentrations at 144 hr post-last dose on Day 28. No quantifiable levels were seen at 360 hr, 720 hr and 8 weeks post-last dose (SN ■ 075).</p> <p>- n=3 (SN ■ 075)</p> <p>a: A single plasma concentration was determined per dog on Day 6, 1 hr prior to dosing (~23 hr after previous dose). AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration by 24 hr on Day 6.</p> <p>b: AUC_{0-24hr} could not be calculated for 0.3 and 1 mg/kg dose groups due to plasma concentrations below the lower limit of quantitation.</p> <p>c: n = 4</p> <p>d: n = 6</p> <p>e: n = 2</p> <p>HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4J イヌにポサコナゾールを食後に反復強制経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

	SN ■077 [資料4.2.3.2.8]	SN ■302 [資料4.2.3.2.9]	SN ■029 [資料4.2.3.7.3.5]	
Study number:	SN ■077	SN ■302	SN ■029	
Location in CTD:	[資料4.2.3.2.8]	[資料4.2.3.2.9]	[資料4.2.3.7.3.5]	
Species/Strain:	Dog/Beagle	Dog/Beagle	Dog/Beagle	
Number of animals/Gender:	4/sex/dose	4/sex/dose	2 or 6/sex/group	
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	
Vehicle/Formulation:	MC/suspension	MC/suspension	MC/suspension	
Method of administration/Duration of dosing:	Gavage/178 days	Gavage/384-387 days (55 weeks)	Gavage/378 days	
Dose (mg/kg):	3, 10, 30	3, 10, 30 ^a	30 ^a	
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	
Analyte:	Posaconazole	Posaconazole	Posaconazole	
Assay:	HPLC-UV	HPLC-UV	LC-MS/MS	
PK parameters:	AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^d (µg·hr/mL)	
Dose (mg/kg)	Male	Female	Male	Female
3	27.0 (6.27)	21.7 (3.42)	36.6 (8.71)	35.1 (2.26)
10	86.1 (10.6)	83.0 (17.1) ^e	128 (27.4)	122 (25.7) ^f
30	183 (34.4) ^e	149 (23.3) ^e	222 (38.0) ^g	247 (66.5)
			120	130
<p>- Plasma concentrations in 3 dogs necropsied on Day 12 (1 male, 1 female in 30 mg/kg group) and Day 15 (1 female in the 10 mg/kg group) were ~2-fold higher than those observed in the corresponding dose-group animals on Day 178 (SN ■077).</p> <p>- Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr post dose on Day 178 (SN ■077).</p> <p>- Blood samples were collected at selected time points up to 24 hr post dose during Weeks 6 and 55 (SN ■302).</p> <p>- AUC_{0-24 hr} was calculated for each individual animal (SN ■077 and SN ■302).</p> <p>a: During Week 1 all dose groups received 3 mg/kg/day; during Week 2, the 3 and 10 mg/kg groups (SN ■302 only) received their designated doses, and the 30 mg/kg groups received 10 mg/kg/day; at Week 3 all groups received their designated doses throughout the remainder of the studies.</p> <p>b: Mean (standard deviation, SD) values are listed.</p> <p>c: Reported AUC_{0-24hr} is the mean (SD) from Weeks 55; pharmacokinetic parameters indicate that posaconazole plasma levels were at steady-state by Week 6, thus 0 hr plasma concentration assigned same value as 24 hr plasma concentration.</p> <p>d: A single plasma concentration was determined per dog on Days 42, 105, and on the day prior to their scheduled sacrifice at approximately 4 hr postdose. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration (across days) for each dog by 24 hr, then calculating the mean for each sex.</p> <p>e: n = 3.</p> <p>f: One 10 mg/kg-dose female was replaced on Day 11; this animal was therefore only dosed for 376 days.</p> <p>g: n = 3 for Weeks 6 and 55; one 30 mg/kg-dose male was sacrificed during Week 13.</p> <p>HPLC-UV=high performance liquid chromatography with UV detection; LC-MS/MS=high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MC=0.4% aqueous methylcellulose.</p>				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4K サルにポサコナゾールを食後に反復強制経口投与したときのポサコナゾールの薬物動態パラメータ

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species/Strain: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration/Duration of dosing: Dose (mg/kg): Sample: Analyte: Assay:	SN ■ 281 [資料4.2.3.2.11] Monkey/Cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>) 4/sex/dose Fed MC/suspension Gavage/28 days 15, 45, 90, 180 Plasma Posaconazole LC-MS/MS		SN ■ 283 [資料4.2.3.7.3.6] Monkey/Cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>) 10/sex Fed MC/suspension Gavage/341 days 180 Plasma Posaconazole LC-MS/MS			
	C _{max} ^a (µg/mL)		AUC _{0-24hr} ^a (µg·hr/mL)		AUC _{0-24hr} ^b (µg·hr/mL)	
PK parameters: Dose (mg/kg)	Male	Female	Male	Female	Male	Female
15	1.65 (60.9)	0.899 (26.2)	31.5 (59.2)	15.4 (19.8)	--	--
45	3.21 (27.4)	2.61 (62.3)	64.2 (41.2)	55.5 (70.4)	--	--
90	3.24 (27.0)	2.39 (46.0)	67.7 (27.9)	51.5 (44.8)	--	--
180	4.53 (28.2)	3.70 (22.0)	94.6 (30.1)	72.6 (27.1)	170	127

- Blood was collected at selected time points up to 24 hr postdose (SN ■ 281).
 - Posaconazole plasma concentrations were below the lower limit of quantitation (4.00 ng/mL) by 15 to 80 days after the last dose (SN ■ 283).
 a: C_{max} and AUC_{0-24 hr} were calculated for each individual animal. Mean (%CV) values are listed.
 b: A single plasma concentration was determined for each monkey on Days 81, 165, 264, and 341 approximately 4 hr postdose. AUC_{0-24 hr} (not listed in the report) was calculated by multiplying the mean plasma concentration (across days) for each monkey by 24 hr, then calculating the mean for each sex.
 LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5 分布

2.6.5.5A マウスに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回強制経口投与したときの血漿及び肝臓中放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■■■362											
Location in CTD:		[資料4.2.2.2.2]											
Species: Mouse/Crl:CD-1(CR) BR VAF/PLUS®				Number of animals (M/F): 6/Male/dose/time point						Feeding condition: Food available <i>ad libitum</i>			
Vehicle/Formulation: MC/suspension				Method of administration: Gavage						Dose (mg/kg): 15, 60, and 90			
Radionuclide: ¹⁴ C				Specific activity/Radiochemical Purity: 11.3 µCi/mg ≥98.0%						Assay: Liquid scintillation counting			
Sampling Time:		2 hr		4 hr		6 hr		8 hr		24 hr		48 hr	
Tissue	Dose	C ^a	T/P	C ^a	T/P	C ^a	T/P	C ^a	T/P	C ^a	T/P	C ^a	T/P
Plasma	15 mg/kg	2.85	1.00	3.22	1.00	4.03	1.00	3.05	1.00	1.46	1.00	0.19	1.00
	60 mg/kg	7.25	1.00	8.96	1.00	8.42	1.00	11.6	1.00	8.29	1.00	0.61	1.00
	90 mg/kg	8.19	1.00	10.6	1.00	12.6	1.00	15.0	1.00	8.19	1.00	4.37	1.00
Liver	15 mg/kg	21.7	7.61	23.0	7.14	25.6	6.35	23.7	7.77	10.2	6.99	2.51	13.2
	60 mg/kg	47.3	6.52	64.0	7.14	59.8	7.10	83.1	7.16	53.5	6.45	6.21	10.2
	90 mg/kg	53.7	6.56	70.8	6.68	76.5	6.07	111	7.40	47.0	5.74	33.3	7.62
- Liver radioactivity (based on AUC values) was approximately 7-fold higher than plasma radioactivity at all three dose levels.													
a: mean µg Eq/mL (plasma) or µg Eq/g (liver).													
MC = 0.4% aqueous methylcellulose; T/P = tissue:plasma ratio of radioactivity (concentration in tissue/concentration in plasma, not listed in the report).													

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5B Sprague Dawley ラットにポサコナゾールを単回静脈内投与したときの血漿及び組織中ポサコナゾール濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 564															
Location in CTD:	[資料4.2.2.3.1]															
Species: Rat/Hsd: Sprague Dawley	Number of animals (M/F): 3/Male/time point								Feeding condition: Non-fasted							
Vehicle/Formulation: HPβCD/solution	Method of administration: IV bolus								Dose (mg/kg): 20							
Analyte: Posaconazole	Assay: LC-MS/MS															
Sampling Time:	0.25 hr		4 hr		24 hr		48 hr		72 hr		96 hr		120 hr		168 hr	
	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Matrix/Tissue/Organ	Posaconazole-HPβCD Solution															
Plasma	7.56	1.00	5.76	1.00	2.51	1.00	PNC	-	0.066	1.00	PNC	-	PNC	-	nc	nc
Liver	68.3	9.21	52.1	9.09	21.9	8.72	TNC	-	1.19	18.2	TNC	-	TNC	-	nc	nc
Spleen	13.7	1.86	10.7	1.86	5.23	2.09	TNC	-	nc	nc	TNC	-	TNC	-	nc	nc
Lungs	19.4	2.62	14.9	2.59	4.83	1.92	TNC	-	0.22	2.00 ^c	TNC	-	TNC	-	nc	nc
<p>- In rats receiving HPβCD IV solution, approximately 10%, 0.1% and 0.3% of dose were distributed in the liver, spleen, and lungs, respectively, at 4 hr postdose, and approximately 4.5%, 0.07%, and 0.1% of dose remained in the liver, spleen, and lungs, respectively, at 24 hr postdose.</p> <p>a: Mean concentration of posaconazole: µg/mL (plasma) or µg/g (tissues).</p> <p>b: T/P = tissue/plasma ratio (concentration in tissue/concentration in plasma).</p> <p>c: n = 1/time point.</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; nc = not calculable; plasma or organ concentration below the lower limit of quantitation; PNC = plasma not collected; TNC = tissue not collected.</p>																

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5C Sprague Dawley ラットにポサコナゾールを異なる投与媒体で単回静脈内投与したときの血漿及び組織中ポサコナゾール濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 153					
Location in CTD:	[資料4.2.2.3.2]					
Species:	Sprague Dawley Rat (<i>rattus norvegicus</i>)					
Number of animals (M/F):	12/Male (3/time point)					
Feeding condition:	Non-fasted					
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution and POS IV Suspension					
Method of administration:	IV bolus					
Dose (mg/kg):	23 for POS IV Suspension, 20 for HPβCD solution					
Specific activity:	4.31 μCi/mg, (HPβCD Solution)					
Radionuclide:	¹⁴ C					
Assay:	Liquid scintillation counting (radioactivity), HPLC-UV (posaconazole)					
Sampling Time	0.25 hr			4 hr		
Tissues/organs	Radioactivity ^a (μg Eq/g)	Posaconazole ^b (μg/g)	% Administered Dose	Radioactivity ^a (μg Eq/g)	Posaconazole ^b (μg/g)	% Administered Dose
POS IV Suspension						
Liver	ND	458 (15)	69.5 (5)	ND	264 (16)	42.6 (2)
Spleen	ND	763 (58)	5.4 (49)	ND	362 (21)	4.0 (36)
Lung	ND	12.5 (1)	0.20 (3)	ND	17.6 (11)	0.32 (17)
Kidney	ND	10.4 (22)	0.38 (22)	ND	18.9 (3)	0.67 (8)
Plasma	ND	ND	ND	ND	ND	ND
¹⁴ C-Posaconazole-HPβCD Solution						
Liver	90.3 (6)	92.4 (5)	17.2 (4)	74.2 (6)	74.0 (8)	14.2 (15)
Spleen	20.3 (8)	19.7 (4)	0.22 (9)	15.7 (2)	13.5 (2)	0.15 (17)
Lung	22.6 (16)	24.0 (18)	0.49 (7)	18.7 (3)	20.0 (4)	0.43 (3)
Kidney	39.1 (9)	36.4 (9)	1.40 (16)	34.5 (6)	31.8 (12)	1.28 (15)
Plasma	ND	9.16 (3)	ND	ND	7.21 (14)	ND
- Mean (%CV) values are listed.						
a: Organs from rats that received the ¹⁴ C-posaconazole-HPβCD solution were assayed for radioactivity by liquid scintillation.						
b: Concentrations of posaconazole in homogenate extracts were determined using an HPLC-UV method.						
HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection; ND = not determined; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles.						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5D 雄 Long Evans ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number: SN ■■■ 331															
Location in CTD: [資料4.2.2.2.7]															
Species: Rat/Long Evans [CrI:(LE)BR]		Number of animals (M/F): 3/sex/time point						Feeding condition: Fasted							
Vehicle/Formulation: MC/suspension		Method of administration: Gavage						Dose (mg/kg): 20							
Radionuclide: ¹⁴ C		Specific activity/Radiochemical Purity: 3.58 µCi/mg/≥97.7%						Assay: Liquid scintillation counting							
Sampling Time:		1 hr		4 hr		8 hr		24 hr		48 hr		72 hr		168 hr	
Tissues/organs/matrix		C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Plasma		0.337	1.00	0.777	1.00	0.504	1.00	0.614	1.00	0.025	1.00	BQL	--	BQL	--
Adrenal Glands		10.0	29.7	46.8	62.0	39.0	77.1	44.2	91.7	8.17	322	4.56	--	0.108	--
Bile Duct		0.959	2.83	3.19	4.03	2.49	5.42	1.91	3.99	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Bladder (contents removed)		0.378	1.12	1.36	1.77	0.965	1.93	1.09	1.82	0.045	2.50 ^d	BQL	--	BQL	--
Blood		0.193	0.573	0.447	0.578	0.296	0.589	0.37	0.623	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Bone Marrow (femur)		0.848	2.50	1.96	2.53	1.42	2.83	1.68	2.87	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Brain		0.01	0.080 ^c	0.065	0.082	0.045	0.091	0.046	0.086 ^d	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Carcass		0.452	1.34	1.56	2.00	1.12	2.22	1.39	2.30	0.094	3.83	0.056	--	0.022	--
Cecum		1.13	3.30	67.3	83.5	11.8	24.9	9.17	10.5	0.279	11.2	0.123	--	0.023	--
Cecum Contents		0.029	0.13 ^d	142	182	83.3	174	11.3	13.6	1.09	46.7	0.065	--	BQL	--
Epididymis		0.204	0.601	1.22	1.63	0.867	1.74	0.965	1.57	0.052	2.03	0.022	--	BQL	--
Eyes		0.223	0.658	1.04	1.35	1.43	2.87	2.41	4.97	1.02	41.5	1.18	--	0.491	--
Brown Fat		0.850	2.51	1.83	2.28	1.63	3.24	1.00	1.41	0.043	1.70	0.027	--	0.004	--
Perirenal Fat		1.27	3.76	3.68	4.77	2.01	3.96	2.56	3.82	0.110	4.45	0.077	--	0.013	--
Harderian Gland		0.937	2.75	4.67	6.10	4.22	8.33	5.06	8.28	0.263	10.3	0.112	--	0.010	--
Heart		1.30	3.86	2.60	3.38	1.96	3.90	2.36	3.82	0.102	4.12	0.028	--	BQL	--
Kidneys		2.25	6.62	4.49	5.81	3.18	6.36	3.85	6.70	0.263	10.6	0.175	--	0.030	--
Large Intestine		0.769	2.28	4.33	5.41	5.40	11.6	3.03	4.41	0.179	7.24	0.083	--	BQL	--
Large Intestine Contents and Wash		0.053	0.222 ^d	8.27	11.6	149	319	28.1	24.0	1.18	48.2	0.470	--	BQL	--
Liver		8.66	25.6	10.4	13.5	7.07	14.1	8.21	13.4	0.704	28.4	0.378	--	0.052	--
Lungs		1.04	3.06	2.52	3.25	1.79	3.56	2.02	3.39	0.113	4.57	0.060	--	BQL	--
Lymph Nodes (mesenteric)		0.902	2.67	2.23	2.88	1.45	2.85	1.83	2.90	0.076	3.01	0.02	--	BQL	--

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5D 雄 Long Evans ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 331													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.7]													
Sampling Time:	1 hr		4 hr		8 hr		24 hr		48 hr		72 hr		168 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Non-pigmented Skin	0.401	1.19	1.29	1.69	0.931	1.85	1.13	1.84	0.073	2.94	0.052	--	BQL	--
Pancreas	2.00	5.89	4.66	6.05	3.28	6.54	3.67	6.07	0.168	6.77	0.076	--	BQL	--
Pituitary	1.12	3.33	2.30	3.04	1.65	3.32	2.17	3.93	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Pigmented Skin	0.365	0.875	1.33	1.73	1.04	2.06	1.51	2.83	0.388	15.7	0.408	--	0.065	--
Prostate	0.648	1.91	2.60	3.39	1.52	3.06	1.73	3.00	0.111	4.03	0.038	--	BQL	--
Salivary Glands	1.46	4.33	3.50	4.52	2.66	5.35	3.23	5.51	0.159	6.29	0.069	--	BQL	--
Seminal Vesicles	0.424	1.26	1.40	1.80	1.03	2.06	1.10	1.92	0.073	2.92	0.033	--	0.003	--
Skeletal Muscle	0.338	1.00	1.52	1.97	1.12	2.24	1.27	2.01	0.042	1.68	0.011	--	BQL	--
Small Intestine	17.2	51.4	4.17	5.49	2.30	4.59	3.38	5.61	0.228	9.12	0.080	--	BQL	--
Small Intestine Contents and Wash	225	660	3.94	5.03	3.68	7.41	5.56	9.17	0.247	9.31	0.131	--	BQL	--
Spinal Cord	BQL	--	0.062	0.079	0.033	0.100 ^d	0.039	0.096 ^c	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Spleen	0.818	2.41	1.69	2.15	1.00	1.98	1.05	1.99	0.077	3.15	0.021	--	BQL	--
Stomach	30.4	90.8	2.15	2.77	1.23	2.43	1.61	2.57	0.113	4.49	0.068	--	BQL	--
Stomach Contents and Wash	13.0	37.2	0.414	0.482	0.542	1.07	0.423	0.559 ^d	0.050	2.91 ^d	0.033	--	BQL	--
Testes	0.060	0.178	0.324	0.420	0.319	0.646	0.325	0.618	0.019	1.04 ^d	BQL	--	BQL	--
Thymus	0.552	1.63	1.70	2.23	1.26	2.51	1.57	2.51	0.066	2.66	0.014	--	BQL	--
Thyroid	1.05	3.08	2.21	2.79	1.61	3.29	2.13	4.12	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Trachea	0.581	1.71	1.50	1.95	1.10	2.19	1.23	1.97	BQL	--	BQL	--	BQL	--

a: mean µg Eq/g (n=3). When the individual concentration was BQL, the value of zero was used for the mean calculation.
b: T/P = tissue:plasma ratio (concentration in tissue/concentration in plasma).
c: n=1; only one rat had a tissue concentration above the lower quantifiable limit.
d: n=2.
BQL = below quantifiable limit (range from 1.36x10⁻⁴ to 6.45 µg Eq/g); MC = 0.4% aqueous methylcellulose.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5D 雌 Long Evans ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 331													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.7]													
Sampling Time:	1 hr		4 hr		8 hr		24 hr		48 hr		72 hr		168 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Plasma	0.306	1.00	1.01	1.00	1.07	1.00	0.382	1.00	0.074	1.00	0.009	NC	BQL	--
Adrenal Glands	11.4	37.4	62.5	62.2	65.4	61.7	49.3	132	29.7	419	10.6	NC	0.314	--
Bile Duct	1.52	5.01	4.35	4.34	3.85	3.55	1.59	4.18	0.149	4.17 ^c	BQL	--	BQL	--
Bladder	0.390	1.29	1.74	1.73	1.74	1.66	0.605	1.60	0.120	1.67	BQL	--	BQL	--
(contents removed)														
Blood	0.173	0.568	0.562	0.561	0.637	0.598	0.229	0.604	0.022	0.617 ^c	BQL	--	BQL	--
Bone Marrow (femur)	0.779	2.59	2.67	2.67	2.76	2.52	0.868	2.34	0.187	3.33 ^d	BQL	--	BQL	--
Brain	BQL	--	0.083	0.083	0.079	0.074	0.021	0.071 ^d	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Carcass	0.454	1.49	1.90	1.91	2.11	2.02	0.773	1.99	0.162	222	0.05	NC	0.019	--
Cecum	0.711	2.39	51.1	52.3	19.0	21.8	2.14	5.73	0.916	11.4	0.127	NC	BQL	--
Cecum Contents	0.046	0.212 ^d	157	156	87.9	97.3	2.51	8.94	1.90	22.0	0.108	NC	BQL	--
Eyes	0.212	0.722	1.07	1.07	1.41	1.33	1.40	3.69	1.00	14.1	0.614	NC	0.467	--
Brown Fat	0.713	2.39	2.26	2.23	1.84	1.66	0.787	2.07	0.152	2.20	0.063	NC	0.003	--
Peirrenal Fat	0.960	3.17	4.30	4.29	4.24	4.03	1.29	3.34	0.288	3.95	0.131	NC	0.036	--
Harderian Gland	0.967	3.15	5.91	5.95	7.60	7.38	2.50	6.36	0.688	9.75	0.142	NC	0.006	--
Heart	1.27	4.14	3.43	3.48	3.70	3.50	1.35	3.56	0.292	4.01	0.035	NC	BQL	--
Kidneys	1.96	6.45	5.18	5.17	5.46	5.20	2.24	5.91	0.608	8.38	0.160	NC	0.032	--
Large Intestine	0.549	1.80	3.44	3.49	4.70	4.51	1.15	3.01	0.372	5.01	0.072	NC	BQL	--
Large Intestine Contents and Wash	0.017	0.158 ^c	5.38	5.88	89.9	95.2	11.0	31.7	4.21	61.0	0.544	NC	BQL	--
Liver	6.54	21.4	10.6	10.5	11.1	10.6	4.71	12.4	1.50	21.2	0.389	NC	0.026	--
Lungs	0.943	3.11	3.05	3.04	3.29	3.14	1.21	3.21	0.286	3.91	0.065	NC	BQL	--
Lymph Nodes (mesenteric)	0.790	2.60	2.74	2.72	2.82	2.69	1.02	2.69	0.226	3.17	0.051	NC	BQL	--
Non-pigmented Skin	0.335	1.11	1.55	1.56	1.53	1.45	0.592	1.51	0.139	2.00	0.037	NC	BQL	--

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5D 雌 Long Evans ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 331													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.7]													
Sampling Time:	1 hr		4 hr		8 hr		24 hr		48 hr		72 hr		168 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Ovaries	0.877	2.91	3.20	3.19	3.54	3.34	1.22	3.21	0.359	5.14	0.099	NC	0.015	--
Pancreas	1.96	6.45	6.13	6.07	6.49	6.20	2.53	6.55	0.511	7.06	0.098	NC	BQL	--
Pituitary	1.15	3.76	4.51	4.49	4.39	4.05	1.64	4.32	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Pigmented Skin	0.340	1.13	1.45	1.43	1.70	1.60	0.859	2.14	0.299	4.79	0.112	NC	0.061	--
Salivary Glands	1.51	4.92	4.39	4.39	5.65	5.37	2.07	5.40	0.490	6.82	0.099	NC	BQL	--
Skeletal Muscle	0.265	1.22 ^d	1.81	1.81	2.09	1.96	0.725	1.92	0.142	1.99	0.014	NC	BQL	--
Small Intestine	24.6	87.0	5.25	5.25	4.35	4.16	2.07	5.56	0.529	7.39	0.108	NC	BQL	--
Small Intestine Contents and Wash	196	659	6.80	6.72	3.50	3.53	1.61	4.09	0.336	5.77	0.085	NC	BQL	--
Spinal Cord	0.016	0.184 ^c	0.071	0.071	0.075	0.069	0.028	0.094 ^d	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Spleen	0.729	2.42	2.33	2.32	2.40	2.24	0.900	2.34	0.241	3.44	0.034	NC	BQL	--
Stomach	7.55	24.7	2.96	2.96	2.48	2.37	0.972	2.53	0.288	4.17	0.080	NC	BQL	--
Stomach Contents and Wash	6.24	20.1	0.089	0.089	0.356	0.485	0.268	0.700	0.068	1.09	0.025	NC	BQL	--
Thymus	0.535	1.76	2.16	2.16	2.48	2.38	0.908	2.38	0.205	2.80	0.021	NC	BQL	--
Thyroid	1.23	4.05	3.62	3.64	3.66	3.20	1.26	3.32	0.369	5.31	BQL	--	BQL	--
Trachea	0.495	1.61	1.87	1.86	1.85	1.64	0.756	1.97	0.117	2.13 ^d	BQL	--	BQL	--
Uterus	0.421	1.38	1.58	1.56	1.60	1.60	0.616	1.69	0.136	1.79	0.030	NC	BQL	--

a: mean µg Eq/g (n=3). When the individual concentration was BQL, the value of zero was used for the mean calculation.
b: T/P = tissue:plasma ratio (concentration in tissue/concentration in plasma).
c: n=1; only one rat had a tissue concentration above the lower quantifiable limit.
d: n=2.
BQL = below quantifiable limit (range from 1.36x10⁻⁴ to 6.45 µg Eq/g); NC = not calculated since only one rat plasma concentration was above the lower quantifiable limit.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5E 雄 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number: SN ■ 428		Location in CTD: [資料4.2.2.2.5]													
Species: Rat/Hsd: Sprague Dawley				Number of animals (M/F): 3/sex/time point						Feeding condition: Food available <i>ad libitum</i>					
Vehicle/Formulation: MC/suspension				Method of administration: Gavage						Dose (mg/kg/day): 20					
Radionuclide: ¹⁴ C				Specific activity/Radiochemical Purity: 1.97 µCi/mg/≥96.3%						Assay: Liquid scintillation counting					
Sampling Time:		3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix		C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Plasma		2.10	1.00	2.57	1.00	3.48	1.00	1.26	1.00	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Adrenal Glands		70.3	34.3	73.9	28.9	87.3	25.2	57.0	58.8	7.98	--	BQL	--	0.168	--
Bile Duct		6.71	2.94	9.16	3.60	11.9	3.38	4.54	4.07	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Bladder		3.26	1.55	4.53	1.76	5.97	1.73	2.24	2.05	0.035	--	BQL	--	BQL	--
Blood		1.24	0.591	1.57	0.612	2.03	0.585	0.784	0.638	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Bone		1.49	0.702	2.47	0.962	3.30	0.952	0.896	0.730	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Bone Marrow		4.39	2.07	6.52	2.53	8.39	2.42	3.28	3.21	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Brain		0.199	0.095	0.256	0.100	0.342	0.098	0.102	0.067 ^c	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Cecum		8.32	3.93	17.8	6.88	16.8	4.82	7.27	6.77	0.532	--	BQL	--	BQL	--
Cecum Contents and Wash		15.1	7.03	52.2	20.5	22.9	6.81	8.77	8.79	0.392	--	BQL	--	BQL	--
Epididymides		2.76	1.32	5.33	2.04	7.90	2.27	2.47	1.94	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Eyes		1.14	0.550	1.46	0.563	1.95	0.551	0.600	0.500	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Brown Fat		8.23	3.88	12.4	4.85	16.7	4.81	5.70	5.06	0.077	--	BQL	--	BQL	--
Perirenal Fat		7.92	3.68	11.6	4.51	13.6	3.89	4.61	3.73	0.274	--	0.012	--	0.032	--
Harderian Glands		14.4	6.77	25.4	9.88	34.8	10.1	13.3	10.2	0.366	--	BQL	--	BQL	--
Heart		8.09	3.88	10.3	3.97	14.4	4.17	4.77	4.05	0.368	--	BQL	--	BQL	--
Kidneys		9.98	4.81	12.3	4.83	17.2	4.97	6.40	5.67	0.473	--	0.031	--	BQL	--
Large Intestine		5.93	2.81	10.3	4.07	13.5	3.92	5.21	4.76	0.372	--	BQL	--	BQL	--
Large Intestine Contents and Wash		4.56	2.04	54.3	22.2	44.7	13.2	16.9	17.1	0.798	--	BQL	--	BQL	--
Liver		26.3	12.5	31.3	12.2	39.8	11.5	14.7	12.3	0.845	--	0.061	--	BQL	--
Lungs		6.81	3.23	8.69	3.36	12.4	3.59	4.16	3.66	0.183	--	BQL	--	BQL	--

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5E 雄 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]													
Sampling Time:	3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Mesenteric Lymph Nodes	5.00	2.36	6.36	2.47	9.47	2.72	2.98	2.60	0.093	--	BQL	--	BQL	--
Pancreas	12.9	6.14	18.1	7.04	21.8	6.30	7.58	6.05	0.142	--	BQL	--	BQL	--
Pituitary	8.06	3.74	11.0	4.27	13.4	3.83	5.21	4.49	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Prostate	5.06	2.38	6.98	2.61	10.0	2.85	3.19	2.51	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Salivary Glands	9.85	4.65	13.3	5.15	16.7	4.77	6.22	5.03	0.143	--	BQL	--	BQL	--
Seminal Vesicles	4.09	1.90	5.93	2.30	8.50	2.44	2.57	2.01	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Skeletal Muscle	3.60	1.71	5.55	2.15	7.72	2.22	2.54	1.95	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Skin (dorsal, shaved)	3.75	1.78	4.75	1.85	7.28	2.09	2.52	1.95	0.152	--	BQL	--	BQL	--
Small Intestine	22.6	11.0	18.4	7.18	17.7	5.11	6.46	5.61	0.182	--	BQL	--	BQL	--
Small Intestine Contents and Wash	46.3	22.2	12.2	4.78	7.13	2.11	6.34	4.91	0.181	--	BQL	--	BQL	--
Spinal Cord	0.131	0.056 ^c	0.291	0.113	0.417	0.120	0.104	0.042 ^d	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Spleen	4.89	2.32	6.74	2.62	8.26	2.39	3.08	2.59	0.156	--	BQL	--	BQL	--
Stomach	15.8	7.68	13.5	5.30	10.8	3.09	3.45	3.05	0.179	--	BQL	--	BQL	--
Stomach Contents and Wash	57.0	30.5	20.3	7.60	1.63	0.485	2.49	2.72	0.175	--	BQL	--	BQL	--
Testes	0.744	0.352	1.38	0.534	1.99	0.565	0.683	0.578	0.043	--	BQL	--	BQL	--
Thymus	4.49	2.15	6.43	2.50	8.84	2.55	2.73	2.18	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Thyroid	7.53	3.54	10.3	3.99	12.0	3.48	4.97	4.06	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Trachea	3.15	1.46	5.11	2.00	7.37	2.13	2.47	2.23	BQL	--	BQL	--	BQL	--

a: mean (n=3). When the individual concentration was BQL, the value of zero was used for the mean calculation. µg Eq/g for tissues or µg Eq/mL for plasma (µg Eq/g for plasma were converted to µg Eq/mL by multiplying by the plasma density of 1.022 g/mL).

b: T/P = tissue:plasma ratio (concentration in tissue/concentration in plasma).

c: n=2.

d: n=1; only one rat had a tissue concentration above the lower quantifiable limit.

BQL = below quantifiable limit; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5F 雄 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを 21 日間反復経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]													
Sampling Time:	3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Plasma	3.37	1.00	3.06	1.00	3.10	1.00	1.85	1.00	0.080	1.00	BQL	--	BQL	--
Adrenal Glands	143	43.5	127	45.3	137	47.1	110	61.5	23.7	305	2.81	--	1.93	--
Bile Duct	12.7	3.99	12.3	4.04	14.7	4.89	6.88	3.55	0.754	8.65 ^c	0.121	--	0.190	--
Bladder	5.57	1.65	5.53	1.88	5.48	1.76	3.28	1.77	0.388	5.07	0.169	--	0.141	--
Blood	2.30	0.685	2.06	0.692	2.06	0.668	1.36	0.738	0.430	5.81	0.297	--	0.358	--
Bone	3.18	0.962	2.95	1.03	3.08	1.01	1.69	0.920	0.229	2.93	0.074	--	0.089	--
Bone Marrow	8.76	2.62	8.12	2.68	7.77	2.51	4.84	2.60	0.410	5.27 ^c	0.082	--	0.129	--
Brain	0.325	0.097	0.334	0.115	0.300	0.099	0.197	0.110	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Cecum	23.0	7.33	24.7	8.18	24.2	8.03	15.0	8.60	1.95	25.0	0.200	--	0.164	--
Cecum Contents and Wash	46.5	15.4	105	36.7	51.3	17.7	15.7	9.26	1.42	17.5	0.026	--	BQL	--
Epididymides	4.92	1.48	5.45	1.87	5.50	1.76	3.49	1.88	0.440	5.82	0.179	--	0.139	--
Eyes	2.04	0.607	1.78	0.595	1.90	0.623	0.938	0.507	0.153	1.95	0.067	--	0.045	--
Brown Fat	11.8	3.49	12.4	4.20	13.0	4.21	6.74	3.46	0.608	7.36	0.279	--	0.155	--
Perirenal Fat	11.9	3.60	12.7	4.27	12.7	4.07	6.99	3.84	1.48	19.1	0.737	--	0.428	--
Harderian Glands	27.9	8.18	32.2	11.0	30.8	9.91	19.8	10.6	1.62	21.0	0.459	--	0.114	--
Heart	13.6	4.08	13.6	4.71	14.1	4.59	7.98	4.36	1.31	17.5	0.634	--	0.719	--
Kidneys	18.9	5.70	17.8	6.13	17.7	5.84	11.1	6.14	2.50	33.3	1.05	--	0.959	--
Large Intestine	12.9	3.99	15.3	5.22	14.7	4.84	9.66	5.37	1.14	14.8	0.181	--	0.157	--
Large Intestine Contents and Wash	27.4	8.61	86.5	31.9	86.9	30.6	23.7	14.1	0.953	12.5	0.071	--	0.032	--
Liver	42.9	12.8	37.6	12.7	40.0	13.0	22.0	12.1	3.11	40.9	0.785	--	0.601	--
Lungs	10.9	3.29	10.6	3.69	11.2	3.67	6.24	3.43	0.847	11.2	0.358	--	0.246	--
Mesenteric Lymph Nodes	9.26	2.74	8.78	3.06	8.87	2.84	5.27	2.85	0.651	9.04	0.384	--	0.367	--
Pancreas	20.1	6.00	20.3	6.80	18.3	5.94	10.0	5.44	1.02	13.6	0.490	--	0.431	--
Pituitary	12.0	3.62	13.1	4.22	13.1	4.12	7.69	4.19	0.703	8.01 ^c	BQL	--	BQL	--

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5F 雄 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを 21 日間反復経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]													
Sampling Time:	3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Prostate	9.07	2.76	9.24	3.08	8.64	2.85	4.58	2.46	0.576	7.41	BQL	--	BQL	--
Salivary Glands	18.4	5.49	18.8	6.23	12.4	4.27	5.74	3.85	0.648	8.53	0.412	--	0.415	--
Seminal Vesicles	6.38	1.86	5.90	1.96	7.00	2.19	4.12	2.19	0.417	5.49	BQL	--	BQL	--
Skeletal Muscle	6.62	1.98	6.36	2.17	6.44	2.05	3.70	2.03	0.343	4.52	0.049	--	0.051	--
Skin (dorsal, shaved)	5.10	1.52	5.42	1.83	5.31	1.72	3.45	1.91	0.755	10.1	0.358	--	0.242	--
Small Intestine	33.8	9.64	19.9	6.54	17.6	5.68	11.1	6.08	0.889	11.5	0.217	--	0.130	--
Small Intestine Contents and Wash	45.7	12.6	21.7	6.84	12.2	3.78	13.5	7.63	0.676	9.08	BQL	--	BQL	--
Spinal Cord	0.364	0.107	0.271	0.089 ^c	0.324	0.102	0.154	0.072 ^c	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Spleen	9.54	2.82	9.14	3.13	8.90	2.90	5.34	2.91	1.42	18.8	0.821	--	0.861	--
Stomach	17.3	5.32	15.5	4.86	8.85	3.00	5.44	2.89	0.852	10.9	0.251	--	0.297	--
Stomach Contents and Wash	54.9	16.4	27.8	7.71	2.73	0.835	2.75	1.44	0.402	5.15	BQL	--	BQL	--
Testes	1.48	0.438	1.40	0.473	1.48	0.478	1.00	0.553	0.194	2.64	BQL	--	BQL	--
Thymus	7.42	2.21	8.74	3.02	7.72	2.49	4.40	2.38	0.497	6.67	0.240	--	0.207	--
Thyroid	19.3	5.36	25.0	8.63	20.1	6.52	17.5	9.59	11.0	154	7.08	--	9.61	--
Trachea	6.40	1.92	5.87	1.95	7.11	2.29	3.95	2.11	0.623	8.60	0.302	--	0.252	--

a: mean (n=3). When the individual concentration was BQL, the value of zero was used for the mean calculation. µg Eq/g for tissues or µg Eq/mL for plasma (µg Eq/g for plasma were converted to µg Eq/mL by multiplying by the plasma density of 1.022 g/mL).

b: T/P = tissue:plasma ratio (concentration in tissue/concentration in plasma).

c: n=2.

BQL = below quantifiable limit.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5G 雌 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]													
Sampling Time:	3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Plasma	1.59	1.00	2.03	1.00	3.18	1.00	1.99	1.00	0.085	1.00	BQL	--	BQL	--
Adrenal Glands	82.5	51.9	94.7	50.3	112	35.6	98.7	55.9	28.0	357	1.55	--	0.473	--
Bile Duct	5.91	3.64	7.63	3.94	12.3	3.95	9.42	4.63	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Bladder	2.75	1.74	3.40	1.65	5.51	1.71	3.15	1.61	0.217	2.56	BQL	--	BQL	--
Blood	0.989	0.623	1.09	0.538	1.88	0.589	1.15	0.590	0.031	0.263 ^c	BQL	--	BQL	--
Bone	1.65	1.04	2.13	1.07	4.07	1.26	2.17	1.12	0.102	1.05 ^d	BQL	--	BQL	--
Bone Marrow	3.24	2.03	4.03	1.95	7.38	2.31	4.31	2.12	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Brain	0.135	0.085	0.156	0.078	0.372	0.111	0.167	0.088	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Cecum	13.3	8.64	14.8	8.22	14.7	4.69	7.93	4.24	0.661	7.81	BQL	--	BQL	--
Cecum Contents and Wash	54.6	35.4	57.7	28.3	15.9	5.19	0.544	0.282	0.441	5.29	BQL	--	BQL	--
Eyes	0.870	0.551	1.07	0.549	1.80	0.574	1.12	0.564	0.040	0.466 ^d	BQL	--	BQL	--
Brown Fat	5.16	3.23	7.99	3.77	13.8	4.21	7.05	3.65	0.379	4.42	BQL	--	BQL	--
Perirenal Fat	4.65	2.92	7.01	3.45	10.8	3.31	7.44	3.73	0.774	8.36	0.104	--	0.059	--
Harderian Glands	13.6	8.57	19.5	9.42	33.9	10.4	20.6	10.5	1.15	14.0	BQL	--	BQL	--
Heart	6.40	4.01	2.24	1.39 ^c	13.3	4.13	8.01	4.08	0.195	1.64 ^c	BQL	--	BQL	--
Kidneys	6.94	4.36	9.16	4.60	13.6	4.23	9.06	4.70	0.689	8.12	BQL	--	0.031	--
Large Intestine	4.77	3.00	6.92	3.54	13.1	4.18	6.66	3.51	0.430	5.19	BQL	--	BQL	--
Large Intestine Contents and Wash	3.02	2.05 ^d	2.80	1.37	36.4	12.2	7.01	3.17	0.158	2.25 ^d	BQL	--	BQL	--
Liver	17.7	11.1	22.6	11.2	33.1	10.4	20.7	10.8	0.754	6.33 ^c	0.092	--	BQL	--
Lungs	4.42	2.78	5.43	2.67	9.54	2.98	5.45	2.81	0.318	3.73	BQL	--	BQL	--
Mesenteric Lymph Nodes	4.18	2.61	5.38	2.66	8.91	2.76	5.23	2.60	0.327	3.72	BQL	--	BQL	--
Ovaries	5.01	3.14	6.17	3.07	10.9	3.42	6.87	3.50	0.430	5.23	0.048	--	0.034	--
Pancreas	9.50	5.98	12.3	6.16	20.4	6.28	12.0	6.13	0.572	6.83	BQL	--	BQL	--
Pituitary	6.76	4.24	5.65	3.02	13.0	4.05	5.15	2.80	BQL	--	BQL	--	BQL	--

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5G 雌 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]													
Sampling Time:	3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Salivary Glands	8.47	5.32	10.2	5.12	15.9	4.93	10.4	5.32	0.548	6.53	BQL	--	BQL	--
Skeletal Muscle	3.18	2.01	4.35	2.10	7.69	2.41	4.29	2.21	0.203	2.36	BQL	--	BQL	--
Skin (dorsal, shaved)	2.86	1.80	3.73	1.87	6.65	2.07	3.49	1.76	0.192	2.12 ^d	BQL	--	BQL	--
Small Intestine	12.0	7.41	11.8	6.00	16.1	5.00	9.84	5.07	0.556	6.69	BQL	--	BQL	--
Small Intestine Contents and Wash	9.24	5.58	2.91	1.20	1.91	0.585	1.94	1.13	0.120	1.26 ^d	BQL	--	BQL	--
Spinal Cord	BQL	--	0.090	0.030 ^c	0.329	0.101	0.182	0.074 ^d	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Spleen	3.23	2.02	4.33	2.12	7.29	2.27	4.40	2.27	0.154	1.30 ^c	BQL	--	BQL	--
Stomach	11.5	7.16	16.1	8.42	9.27	2.90	6.08	3.12	0.417	5.08	BQL	--	BQL	--
Stomach Contents and Wash	19.0	11.6	17.1	10.3	0.613	0.225	1.37	0.646 ^d	0.439	5.26	BQL	--	BQL	--
Thymus	3.70	2.33	4.70	2.33	8.11	2.53	4.72	2.41	0.099	0.835 ^c	BQL	--	BQL	--
Thyroid	4.70	2.94	6.13	3.16	11.8	3.65	6.86	3.53	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Trachea	3.14	1.98	3.49	1.73	6.93	2.16	3.04	1.62	0.232	2.69	BQL	--	BQL	--
Uterus	3.45	2.17	3.78	1.88	7.05	2.14	4.06	2.13	0.153	1.28 ^c	BQL	--	BQL	--

a: µg Eq/g for tissue or µg Eq/mL for plasma (µg Eq/g for plasma were converted to µg Eq/mL by multiplying by the plasma density of 1.022 g/mL).
b: T/P = tissue:plasma ratio (concentration in tissue/concentration in plasma)
c: n=1; only one rat had a tissue concentration above the lower quantifiable limit.
d: n=2.
BQL = below quantifiable limit.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5H 雌 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを 21 日間反復経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]													
Sampling Time:	3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Plasma	4.00	1.00	4.02	1.00	4.14	1.00	2.39	1.00	0.262	1.00	BQL	--	BQL	--
Adrenal Glands	175	44.6	165	48.3	183	48.3	142	59.4	74.7	307	9.85	--	3.86	--
Bile Duct	11.3	2.99	17.3	4.25	18.1	4.40	9.41	3.94	1.81	7.25	BQL	--	BQL	--
Bladder	7.11	1.78	7.04	1.76	7.27	1.79	4.47	1.87	0.811	3.03	0.192	--	0.103	--
Blood	2.40	0.597	2.37	0.605	2.52	0.609	1.55	0.650	0.365	1.38	0.160	--	0.139	--
Bone	3.50	0.888	3.43	0.863	3.89	0.941	2.26	0.946	0.420	1.60	0.141	--	0.107	--
Bone Marrow	9.75	2.41	9.11	1.93	10.9	2.61	6.64	2.78	1.20	4.60	BQL	--	BQL	--
Brain	0.381	0.094	0.385	0.096	0.409	0.099	0.227	0.095	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Cecum	20.8	5.51	27.4	7.54	19.8	5.24	12.0	5.01	1.99	7.66	0.171	--	0.078	--
Cecum Contents and Wash	30.9	8.38	109	27.1	27.5	9.26	9.21	3.86	0.605	3.02 ^c	BQL	--	BQL	--
Eyes	2.12	0.524	1.87	0.463	2.04	0.477	1.19	0.498	0.219	0.844	0.075	--	0.052	--
Brown Fat	11.9	2.94	15.7	3.96	9.34	2.30	7.91	3.30	1.35	5.52	0.332	--	0.246	--
Perirenal Fat	15.1	3.75	15.7	3.93	16.9	4.12	10.4	4.34	2.82	10.4	1.29	--	1.19	--
Harderian Glands	36.6	9.04	40.2	10.0	39.6	9.75	25.7	10.7	3.72	14.8	0.245	--	BQL	--
Heart	17.0	4.24	17.7	4.48	17.9	4.28	11.3	4.73	2.16	8.29	0.669	--	0.314	--
Kidneys	19.8	4.94	20.9	5.37	20.9	5.14	13.4	5.61	3.14	12.3	1.00	--	0.696	--
Large Intestine	13.2	3.31	15.4	4.18	14.6	3.79	8.25	3.45	1.28	4.93	0.211	--	0.121	--
Large Intestine Contents and Wash	4.94	1.26	40.6	12.8	68.3	26.4	9.76	4.03	0.208	0.785	0.054	--	BQL	--
Liver	43.5	10.8	44.4	11.3	47.0	11.5	29.5	12.4	5.72	22.4	0.728	--	0.405	--
Lungs	12.4	3.09	12.8	3.18	13.2	3.21	8.08	3.38	1.30	5.02	0.247	--	0.169	--
Mesenteric Lymph Nodes	12.0	2.96	11.8	2.96	12.0	2.91	7.63	3.19	1.34	5.22	0.390	--	0.363	--
Ovaries	14.5	3.57	12.8	3.36	15.5	3.79	9.03	3.78	2.00	8.05	0.930	--	0.663	--
Pancreas	24.0	5.96	26.9	6.74	25.7	6.32	16.0	6.66	2.35	9.06	0.499	--	0.325	--
Pituitary	11.9	2.78	15.3	3.77	16.9	4.19	11.2	4.70	1.85	7.29	BQL	--	BQL	--

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5H 雌 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを 21 日間反復経口投与したときの血漿及び組織中放射能濃度 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428													
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]													
Sampling Time:	3 hr		6 hr		12 hr		24 hr		72 hr		168 hr		240 hr	
Tissues/organs/matrix	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b	C ^a	T/P ^b
Salivary Glands	21.7	5.42	22.0	5.48	22.2	5.36	14.0	5.84	2.27	8.85	0.442	--	0.320	--
Skeletal Muscle	8.09	2.02	8.67	2.16	9.05	2.20	5.85	2.45	0.802	3.04	0.090	--	BQL	--
Skin (dorsal, shaved)	7.15	1.77	7.84	1.94	7.86	1.88	5.04	2.11	1.15	4.46	0.194	--	0.228	--
Small Intestine	28.5	6.96	20.8	5.29	20.9	5.20	12.9	5.41	1.95	7.49	0.256	--	0.124	--
Small Intestine Contents and Wash	15.1	4.19	4.75	1.10	4.15	1.15	5.98	2.51	0.578	2.57	BQL	--	BQL	--
Spinal Cord	0.376	0.093	0.411	0.101	0.425	0.105	0.290	0.122	BQL	--	BQL	--	BQL	--
Spleen	10.9	2.72	10.8	2.75	11.9	2.88	7.46	3.12	1.99	7.73	0.947	--	0.871	--
Stomach	18.9	4.76	20.2	5.26	13.7	3.38	8.41	3.53	1.45	5.99	0.349	--	0.250	--
Stomach Contents and Wash	29.8	7.06	11.8	2.73	3.90	1.22 ^c	1.63	0.719 ^c	0.558	2.04 ^c	BQL	--	BQL	--
Thymus	9.84	2.43	9.81	2.44	10.2	2.53	6.73	2.81	0.999	3.81	0.194	--	0.055	--
Thyroid	15.9	3.95	18.3	4.58	16.7	4.22	11.7	4.88	3.38	13.6	1.69	--	1.35	--
Trachea	8.65	2.14	7.86	1.89	8.29	2.02	5.27	2.20	0.946	3.67	0.230	--	0.101	--
Uterus	8.35	2.09	7.39	1.73	8.44	2.05	4.38	1.84	0.961	3.47	0.089	--	BQL	--

a: µg Eq/g for tissue or µg Eq/mL for plasma (µg Eq/g for plasma were converted to µg Eq/mL by multiplying by the plasma density of 1.022 g/mL).
b: T/P = tissue:plasma ratio (concentration in tissue/concentration in plasma).
c: n = 2
BQL = below quantifiable limit.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5I 血漿蛋白結合率

被験物質：ポサコナゾール

Study: Study system: Test system and method: Analyte: Assay:		Protein binding <i>In vitro/Ex vivo</i> Plasma, ultrafiltration or equilibrium dialysis ³ H, ¹⁴ C, or non-labeled posaconazole Liquid scintillation counting, LC-MS/MS					
Species	Matrix	Test Article	Method ^a	Conc. Tested	% Bound	Study number	Location in CTD
Mouse	Plasma	³ H-Posaconazole	UF	0.05 to 20 µg/mL	97.8 - 98.8	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
	Serum	³ H-Posaconazole	UF	2.5 µg/mL	98.7	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
Rat	Plasma	³ H-Posaconazole	UF	0.05 to 20 µg/mL	97.7 - 98.6	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
	Plasma	¹⁴ C-Posaconazole	ED	1 and 2 µg/mL	98.9 - 99.0	SN 356	[資料4.2.2.3.4]
	Serum	³ H-Posaconazole	UF	2.5 µg/mL	98.5	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
Rabbit	Plasma	³ H-Posaconazole	UF	0.05 to 20 µg/mL	97.4 - 98.7	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
	Serum	³ H-Posaconazole	UF	2.5 µg/mL	98.3	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
Dog	Plasma	³ H-Posaconazole	UF	0.05 to 20 µg/mL	97.8 - 98.6	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
	Plasma	¹⁴ C-Posaconazole	ED	1 and 2 µg/mL	98.7 ^b	SN 356	[資料4.2.2.3.4]
	Serum	³ H-Posaconazole	UF	2.5 µg/mL	98.3	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
Monkey	Plasma	³ H-Posaconazole	UF	0.05 to 20 µg/mL	97.4 - 98.2	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
	Serum	³ H-Posaconazole	UF	2.5 µg/mL	97.5	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
Human	Plasma	³ H-Posaconazole	UF	0.05 to 20 µg/mL	97.0 - 98.6	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
	Plasma	¹⁴ C-Posaconazole	ED	1 and 2 µg/mL	99.0 - 99.4	SN 356	[資料4.2.2.3.4]
	Serum	³ H-Posaconazole	UF	2.5 µg/mL	98.5	SN 458	[資料4.2.2.3.3]
Human with Renal Insufficiency	Plasma	Posaconazole	UF	0.0825 to 1.87 µg/mL (<i>Ex vivo</i>)	98.5 (97.6 - 99.1)	P01940	[資料5.3.3.3.4]

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5I 血漿蛋白結合率 (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Study:	Protein binding				
Study system:	<i>In vitro</i>				
Test system and method:	Purified human plasma proteins, ultrafiltration				
Analyte:	³ H				
Assay:	Liquid scintillation counting				
Protein ^e	Test Article	Conc. Tested	% Bound	Study number	Location in CTD
2% HSA	³ H- Posaconazole	0.05 to 5.0 µg/mL	94.3 - 95.6	SN 459	[資料4.2.2.3.5]
3% HSA	³ H- Posaconazole	0.05 to 5.0 µg/mL	95.1 - 96.1	SN 459	[資料4.2.2.3.5]
4% HSA	³ H- Posaconazole	0.05 to 5.0 µg/mL	96.2 - 96.5	SN 459	[資料4.2.2.3.5]
2% HSA /0.1% AAG	³ H- Posaconazole	0.05 to 5.0 µg/mL	95.0 - 95.6	SN 459	[資料4.2.2.3.5]
3% HSA /0.1% AAG	³ H- Posaconazole	0.05 to 5.0 µg/mL	95.4 - 95.9	SN 459	[資料4.2.2.3.5]
4% HSA /0.1% AAG	³ H- Posaconazole	0.05 to 5.0 µg/mL	95.3 - 97.2	SN 459	[資料4.2.2.3.5]
<p>There were no differences in plasma and serum protein binding at 2.5 µg ³H-positaconazole/mL, suggesting that the anticoagulant used in the preparation of plasma and freezing and thawing of the plasma samples did not affect protein binding. ³H-positaconazole had a specific activity of 3.19 to 3.41 mCi/mg and radiochemical purity ≥97.5% and ¹⁴C-positaconazole had a specific activity of 88.3 µCi/mg and radiochemical purity of 98.0%.</p> <p>a: UF = ultrafiltration; ED = equilibrium dialysis</p> <p>b: Binding in dog plasma was the same at both concentrations tested.</p> <p>c: HSA = human serum albumin; AAG = α₁-acid glycoprotein</p> <p>LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.</p>					

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5J ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの母動物及び胎児の放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■■■ 125			
Location in CTD:	[資料4.2.2.3.6]			
Study:	Placental transfer			
Species:	Rat/Sprague Dawley [CrI:CD (SD)BR, VAF/Plus®]			
Gestation day / Number of animals:	Single dose on Gestation Day 19 / 4 dams (2/time point) and 6 fetuses/dam			
Feeding condition:	Non-fasted			
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution			
Method of administration:	Gavage			
Dose (mg/kg):	20			
Analyte:	¹⁴ C			
Specific Activity/Radiochemical Purity:	3.58 μCi/mg/≥97.7%			
Assay:	Liquid scintillation counting			
Sample time postdose:	2 hr		6 hr	
Tissues/organs/matrix	Mean Radiocarbon Concentration (μg Eq/g)	Mean % of Dose	Mean Radiocarbon Concentration (μg Eq/g)	Mean % of Dose
Dam plasma:	3.25	--	4.37	--
Amniotic fluid:	0.0957	--	0.132	--
Placenta:	0.860	0.317	1.37	0.530
Fetal blood:	0.203	0.00303	0.407	0.00643
Fetal liver:	1.44	0.0214	1.92	0.0306
Fetal heart:	0.660	0.00980	0.824	0.0132
Fetal kidneys:	0.676	0.0101	0.794	0.0127
Fetal brain:	0.316	0.00468	0.315	0.00497
Fetal lung:	0.631	0.00938	2.98	0.0463
Fetal carcass:	0.0710	0.0580	0.0990	0.0901
The following dam tissues were analyzed but not shown above: amnions, blood, brain, carcass, cecum, cecum contents, heart, kidneys, large intestine, large intestine contents, liver, lungs, mammary gland, ovaries, small intestine, small intestine contents, stomach, stomach contents, urinary bladder, and uterus. HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin.				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5K ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの母動物及び胎児の放射能濃度

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 429												
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.6]												
Study:	Placental transfer												
Species:	Rat/Sprague Dawley (purchased from Harlan)												
Gestation day / Number of animals:	Single dose on Gestation Day 18 / 18 dams (3 /time point) and 2 sets of 3 fetuses/dam												
Feeding condition:	Non-fasted												
Vehicle/Formulation:	0.4% MC/suspension												
Method of administration:	Gavage												
Dose (mg/kg):	20												
Analyte:	¹⁴ C												
Specific Activity/Radiochemical Purity:	4.15 µCi/mg/≥97.8%												
Assay:	Liquid scintillation counting												
Mean Concentration (µg Eq/g) of Radioactivity / Mean % Dose													
Sample time postdose:	1 hr		4 hr		8 hr		12 hr		24 hr		48 hr		
Blood	Fetal	0.006	--	0.199	--	0.269	--	0.204	--	0.128	--	0.040	--
	Maternal	0.382	--	1.78	--	1.88	--	1.68	--	0.906	--	0.253	--
Brain	Fetal	0.025	<0.005	0.277	<0.005	0.348	<0.005	0.276	<0.005	0.133	<0.005	0.031	<0.005
	Maternal	0.020	<0.005	0.196	0.01	0.239	0.01	0.205	0.01	0.099	<0.005	0.019	<0.005
Heart	Fetal	0.029	0.00	0.728	<0.005	0.947	<0.005	0.720	<0.005	0.391	<0.005	0.113	<0.005
	Maternal	2.35	0.03	11.4	0.16	14.5	0.19	12.5	0.17	5.98	0.09	1.78	0.02
Kidneys	Fetal	BQL	BQL	0.552	<0.005	0.769	<0.005	0.644	<0.005	0.357	<0.005	0.129	<0.005
	Maternal	2.91	0.09	13.2	0.36	14.8	0.40	13.2	0.35	7.59	0.21	2.39	0.07
Liver	Fetal	0.128	<0.005	1.44	0.01	1.72	0.01	1.55	0.01	0.576	0.01	0.100	<0.005
	Maternal	11.4	2.71	29.5	6.13	16.8	3.14	25.6	4.55	15.3	3.33	5.59	1.32
Lungs	Fetal	0.059	<0.005	0.589	<0.005	0.750	<0.005	0.599	<0.005	0.333	<0.005	0.095	<0.005
	Maternal	1.59	0.03	7.93	0.17	10.8	0.24	8.99	0.18	5.06	0.13	1.52	0.04
The following dam tissues were analyzed but not shown above: adrenal glands, amnion, amniotic fluid, cecum, cecum contents, large intestine, large intestine contents, mesenteric lymph nodes, popliteal lymph nodes, mammary gland, ovaries, pituitary gland, placenta, residual carcass, salivary gland, small intestine, small intestine contents, spleen, stomach, stomach contents, thymus, urinary bladder, and uterus.													
Tissue radiocarbon concentrations in fed pregnant rats were similar to those found in fed non-pregnant rats in a different study (SN ■ 428).													
BQL = below quantitation limits, 0.055-0.056 µg Eq/g for blood, and 0.0005-0.393 µg Eq/g for tissues; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.													

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6 *In vivo* 代謝

2.6.5.6A マウスに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中のポサコナゾールの代謝物プロフィール

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 430				
Location in CTD:		[資料4.2.2.2.1]				
Species/Strain:		Mouse/Cr1:CD-1 VAF/PLUS® (ICR)BR				
Number of animals/Gender:		9/sex/time point				
Feeding condition:		Food available <i>ad libitum</i>				
Vehicle/Formulation:		HPβCD/solution		MC/suspension		
Method of administration:		IV bolus		Gavage		
Dose (mg/kg):		10		20		
Radionuclide:		¹⁴ C		¹⁴ C		
Specific Activity/Radiochemical Purity:		11.3 μCi/mg/≥96.1%		11.3 μCi/mg/≥96.1%		
Assay:		LSC and HPLC–radiometric flow detection		LSC and HPLC–radiometric flow detection		
Sample	Sex	Sampling Time	% of Compound in Sample			
			Posaconazole	Metabolites	Posaconazole	Metabolites
Plasma	Male	1 hr	98	ND	98	1
		4 hr	95	2	93	5
		24 hr	91	8	87	8
		48 hr	87	10	90	ND
	Female	1 hr	96	1	97	1
		4 hr	92	5	92	6
		24 hr	87	12	78	18
		48 hr	93	5	96	ND
Urine ^a	Male	0-72 hr	33.7	52.9	1.3	89.4
	Female	0-120 hr	33.1	58.2	1.5	89.5
Feces ^a	Male	0-72 hr	74.6	20.3	80.3	13.9
	Female	0-72 hr	65.6	30.1	85.2	11.0
<p>a: Fecal and urinary samples following intravenous administration contained 83-84% and 10-13% of radioactivity respectively. Fecal and urinary samples following oral administration contained 88-90% and 4-5% of radioactivity respectively. HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC = high-performance liquid chromatography; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose; ND = not detected.</p>						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6B マウスに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿、肝臓及び胆汁中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 362			
Location in CTD:		[資料4.2.2.2.2]			
Species/Strain:		Mouse/Crl:CD-1(CR) BR VAF/PLUS®			
Number of animals/Gender:		6/Male/dose/time point			
Feeding condition:		Food available <i>ad libitum</i>			
Vehicle/Formulation:		MC/suspension			
Method of administration:		Gavage			
Dose (mg/kg):		15, 60, 90			
Radionuclide:		¹⁴ C			
Specific activity/Radiochemical Purity:		11.3 µCi/mg ≥ 98.0%			
Assay:		LSC and HPLC–radiometric flow detection			
Sample	Dose (mg/kg)	% of Dose in Sample ^a		% of Posaconazole in Sample ^b	
		8 hr	24 hr	8 hr	24 hr
Plasma	15	--	--	91	88
	60	--	--	76	83
	90	--	--	86	94
Liver	15	38.5	21.9	77	80
	60	26.4	25.1	79	80
	90	30.6	16.1	89	83
Bile	15	--	--	81	93
	60	--	--	81	76 ^c
	90	--	--	74	91 ^c
<p>- There were a few minor, unidentified metabolites that eluted 2-3 min before posaconazole in plasma and liver (8 and 24 hr postdose) and bile (8, 24, 48 hr postdose).</p> <p>a: % of administered radiocarbon in pooled livers.</p> <p>b: % of recovered radiocarbon in metabolite profiles that co-eluted with the posaconazole standard.</p> <p>c: 48-hr time point</p> <p>LSC = liquid scintillation counting; HPLC = high-performance liquid chromatography; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>					

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6C ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回静脈内投与したときの胆汁、糞及び尿中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 041					
Location in CTD:		[資料4.2.2.4.1]					
Species/Strain:		Rat/Crl:CD (SD) BR VAF/PLUS®, with bile duct-cannulation					
Number of animals/Gender:		3-4/sex					
Feeding condition:		Fasted					
Vehicle/Formulation:		HPβCD/solution					
Method of administration:		IV bolus					
Dose (mg/kg):		10					
Radionuclide:		¹⁴ C					
Specific Activity/Radiochemical Purity:		3.58 μCi/mg/≥97.7%					
Assay:		LSC; HPLC with radiometric detection; LC-MS or LC-MS/MS					
			% of Compound in Samples Analyzed				
Sample	Sampling Time	% of Dose in Sample	Posaconazole	Posaconazole -Glucuronides	Glucuronide of Hydroxylated Posaconazole	Sulfate Conjugate of Cleavage Products	Others (Unknown)
Bile: Male	0-48 hr	25.8	15.3	11.6 and 15.5	8.2	37.4	12.1
Bile: Female	0-48 hr	14.6	36.4	11.1	--	--	52.4
Feces: M	0-48 hr	47.7	87	--	--	--	--
Feces: F	0-48 hr	63.8	92	--	--	--	--
Urine: M	0-48 hr	9.61	96	--	--	--	--
Urine: F	0-48 hr	6.65	100	--	--	--	--
<p>- In addition to the LC-MS/MS analysis carried out on bile samples from IV-dosed rats, HPLC analysis with radiometric flow detection was also performed. In profiled bile from PO-dosed rats, 15-29% of radiocarbon co-eluted with posaconazole. Analysis of urine from IV-dosed rats indicated that 96-100% of profiled radiocarbon co-eluted with posaconazole. Urine from PO-dosed rats contained insufficient concentrations of radioactivity and was not profiled. In profiled feces from IV and PO-dosed bile duct cannulated rats, 87-96% of radiocarbon co-eluted with posaconazole.</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.</p>							

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6D ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 330						
Location in CTD:		[資料4.2.2.2.4]						
Species/Strain:		Rat/Crl:CD®BR VAF/Plus®						
Number of animals/Gender:		3/sex/time point						
Feeding condition:		Fasted						
Vehicle/Formulation:		HPβCD/solution			MC/suspension			
Method of administration:		IV bolus			Gavage			
Dose (mg/kg):		20			20			
Radionuclide:		¹⁴ C			¹⁴ C			
Specific Activity/Radiochemical Purity:		3.58 μCi/mg/≥97.8%			3.58 μCi/mg/≥97.8%			
Assay:		LSC; HPLC with UV and radiometric detection			LSC; HPLC with UV and radiometric detection			
Sample	Sampling Time	Sex	% of Dose in Sample ^a	% of Compound in Sample		% of Dose in Sample ^a	% of Compound in Sample	
				Posaconazole	Metabolites		Posaconazole	Metabolites
Plasma	0-24 hr	Male	--	98.4	0.72	--	93.7	4.67
		Female	--	95.9	1.69	--	97.7	1.04
Urine	0-48 hr	Male	13.6	89.7	7.01	0.40	1.85	85.0
	0-96 hr	Female	12.4	94.7	4.03	0.43	0.41	89.4
Feces	0-72 hr ^b	Male	73.0 ^c	91.1	4.60	92.7 ^c	100	ND
	0-144 hr ^b	Female	74.5 ^c	92.3	4.98	96.9 ^c	99.8	ND
<p>- Metabolites eluted before posaconazole in the HPLC profile but were not characterized.</p> <p>a: % of dose excreted during collection period.</p> <p>b: Fecal sampling time for profiling of IV-dosed rats; PO-dosed rats had fecal sampling times of 0-24 hr, Female and 0-72 hr, Male.</p> <p>c: Fecal sampling time were 0-72 hr for IV Male; 0-144 hr for IV Female, 0-24 hr for PO Male, and 0-72 hr for PO Female.</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC = high-performance liquid chromatography; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose; ND = not detectable; PO = oral</p>								

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6E ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 428					
Location in CTD:		[資料4.2.2.2.5]					
Species/Strain:		Rat/Hsd: Sprague Dawley					
Number of animals/Gender:		Plasma 3/Male/time point; Urine, Feces 6/Male					
Feeding condition:		Food available <i>ad libitum</i>					
Vehicle/Formulation:		MC/suspension					
Method of administration:		Gavage					
Dose (mg/kg):		20					
Radionuclide:		¹⁴ C					
Specific activity/ Radiochemical Purity:		1.97 µCi/mg ≥ 96.3%					
Assay:		LSC; HPLC with UV and radiometric detection; LC-MS or LC-MS/MS					
			% of Compound in Sample ^b				
Sample	Sampling Time	% of Dose in Sample ^a	Posaconazole	Posaconazole -Glucuronides	Hydroxylated Posaconazole	Cleavage Products	Other (Unknown)
Plasma	8 hr	--	94.2	--	--	2.17	--
	24 hr	--	90.7	--	--	--	--
Urine	0-24 hr	1.26	trace	--	trace	74.3	25.7
Feces	0-24 hr	56.2	94.7	--	trace	2.21	--
<p>a: % of dose = (mean dpm excreted 0-24 hr/mean dpm administered) x concentration efficiency x % chromatographic radioactivity.</p> <p>b: Samples were analyzed by LC-MS/MS.</p> <p>HPLC = high-performance liquid chromatography; LSC = liquid scintillation counting; LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>							

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6F ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 547				
Location in CTD:		[資料4.2.2.4.2]				
Species/Strain:		Rat/Crl:CD®(SD)BR VAF/Plus®				
Number of animals/Gender:		2/Male/time point				
Feeding condition:		Fasted				
Vehicle/Formulation:		MC/suspension				
Method of administration:		Gavage				
Dose (mg/kg):		20				
Radionuclide:		¹⁴ C				
Specific activity/Radiochemical Purity:		20.6 µCi/mg ≥ 98.6%				
Assay:		LSC; HPLC with UV and radiometric detection; LC-MS or LC-MS/MS				
		% of Compound in Sample ^a				
Sample	Sampling Time	Posaconazole	Posaconazole -Glucuronides	Hydroxylated Posaconazole	Cleavage Products	Other (Unknown)
Plasma	3 hr	100	--	--	--	--
	24 hr	53.0	--	--	--	47.0 ^b
<p>a: Samples were analyzed by LC-MS/MS.</p> <p>b: Multiple radioactive peaks eluted before posaconazole, however, the molecular ions for these peaks were not detected and the peaks could not be identified.</p> <p>HPLC = high-performance liquid chromatography; LSC = liquid scintillation counting; LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6G ラットにポサコナゾールを単回又は反復で経口又は静脈内投与したときの血漿及び尿中の代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		DM 27209						
Location in CTD:		[資料4.2.2.4.3]						
Species/Strain:		Rat/Sprague-Dawley						
No. of animals/Gender:		27/Male (9 per group)						
Feeding condition:		Food available <i>ad libitum</i>						
Vehicle/Formulation:		IV: POS IV Suspension/suspension; Oral: HPβCD/solution or HPMC/suspension						
Method of administration:		IV bolus or Oral (gavage)						
Dose (mg/kg):		20 (all groups)						
Assay:		LC-MS						
Analyte	m/z	Δ	Occurrence ^a					
			Plasma			Urine		
			IV	Oral (HPβCD)	Oral (HPMC)	IV	Oral (HPβCD)	Oral (HPMC)
Posaconazole	701	0	major	major	major	✓	✓	✓
M0A	486	-215	X	X	X	trace	X	X
M0B	486	-215	X	X	X	✓	✓	✓
M0C	486	-215	X	X	X	trace	trace	trace
M0D	486	-215	X	X	X	trace	trace	trace
M0E	292	-409	X	X	X	X	X	X
M0F	291	-410	X	X	X	✓	✓	✓
M1	600	-101	X	X	X	X	X	X
M2	263	-438	✓	trace	trace	✓	✓	✓
M3	600	-101	X	X	X	X	X	X
M4	305	-396	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M5	1053	+352	X	X	X	X	X	X
M5A	717	+16	✓	X	X	✓	✓	✓
M6	332	-369	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M7	424	-277	X	X	X	X	X	X

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6G ラットにポサコナゾールを単回又は反復で経口又は静脈内投与したときの血漿及び尿中の代謝物プロファイル (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Analyte	m/z	Δ	Occurrence ^a					
			Plasma			Urine		
			IV	Oral (HPβCD)	Oral (HPMC)	IV	Oral (HPβCD)	Oral (HPMC)
M8	877	+176	X	X	X	X	X	X
M8A	717	+16	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M8B	731	+30	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M8C	717	+16	X	X	X	X	X	X
M9	877	+176	✓	X	X	✓	trace	✓
M10	719	+18	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M11	715	+14	✓	✓	✓	✓	trace	✓
M12	717	+16	✓	✓	✓	trace	X	trace
M13	717	+16	✓	✓	✓	trace	X	trace
M13A	717	+16	✓	✓	✓	trace	X	trace
M14	717	+16	✓	✓	✓	trace	X	trace
M15	717	+16	✓	✓	✓	X	X	X

Rats were dosed on three consecutive days at approximately 24 hr intervals. Blood was collected 8 hr postdose on Day 1 and Day 3 from 3 rats in each group. Urine was collected at 0-24 hr after the first and third doses from 3 rats in each group. A pool of plasma and urine was prepared for each group and analyzed by LC-MS following solid-phase extraction. Results obtained from the analysis of Day 3 samples are summarized in the table. Day 1 results were qualitatively similar. Proposed structures for some of the metabolites are shown in [Sec. 2.6.5.8].

a: ✓ indicates that a peak above the integration threshold was observed; trace indicates that a signal was detected but the peak was below the integration threshold; X indicates that a signal was not detected.

Δ = difference between the posaconazole and metabolite m/z; HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPMC = 0.4% aqueous hydroxypropyl methylcellulose; IV = intravenous; LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry; m/z = mass-to-charge ratio; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6H イヌに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 332						
Location in CTD:		[資料4.2.2.2.10]						
Species/Strain:		Dog/Beagle						
Number of animals/Gender:		3/sex/dose						
Feeding condition:		Fasted						
Vehicle/Formulation:		HPβCD/solution				MC/suspension		
Method of administration:		IV bolus				Gavage		
Dose (mg/kg):		5				20		
Radionuclide:		¹⁴ C				¹⁴ C		
Specific Activity/Radiochemical Purity:		0.992 μCi/mg ≥ 97.8%				0.992 μCi/mg ≥ 97.8%		
Assay:		LSC; HPLC with UV and radiometric detection				LSC; HPLC with UV and radiometric detection		
Sample	Sampling Time	Sex	% of Dose in Sample ^a	% of Compound in Sample ^b		% of Dose in Sample ^a	% of Compound in Sample ^b	
				Posaconazole	Metabolites		Posaconazole	Metabolites
Plasma	0-168 hr	Male	--	93.4	BQL	--	75.0	5.67
		Female	--	94.8	BQL	--	83.1	4.30
Urine	0-168 hr	Male	12.2	43.7	45.2	1.13	ND	87.9
		Female	13.2	38.6	43.7	0.97	ND	96.1
Feces	0-168 hr	Male	74.1	71.8	23.8	89.7	97.6	ND
		Female	75.7	64.8	31.0	92.8	96.7	1.31
<p>a: % of administered radiocarbon in 0-168 hr sample.</p> <p>b: Samples were analyzed by HPLC with radiometric flow detection.</p> <p>BQL = below quantifiable limit (0.05 to 0.07 μg Eq/g); HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC = high-performance liquid chromatography; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose; ND = not detectable.</p>								

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6I イヌに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの血漿、胆汁、尿及び糞中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 248					
Location in CTD:		[資料4.2.2.2.11]					
Species/Strain:		Dog/Beagle, with bile duct-cannulation					
Number of animals/Gender:		3/Male/dose					
Feeding condition:		Food available <i>ad libitum</i>					
Vehicle/Formulation:		HPβCD/solution			MC/suspension		
Method of administration:		IV bolus			Gavage		
Dose (mg/kg):		5			20		
Radionuclide:		¹⁴ C			¹⁴ C		
Specific Activity/Radiochemical Purity:		11.3 µCi/mg/≥96.4%			1.97 µCi/mg/≥96.3%		
Assay:		LSC; HPLC with UV and radiometric detection; LC-MS or LC-MS/MS					
Sample	Sampling Time	% of Dose in Sample ^a	% of Compound in Sample		% of Dose in Sample ^a	% of Compound in Sample	
			Posaconazole	Remaining		Posaconazole	Remaining
Plasma	1 hr	--	91.0	0	--	100	0
	6 hr	--	87.7	0	--	86.5	0
	24 hr	--	95.5	0	--	88.5	0
Bile	0-72 hr	17.8	21.7	67.0	7.21	18.3	77.0
Urine	0-72 hr	8.59	84.2	7.58	1.46	-- ^b	58.9
Feces	0-72 hr	36.9	65.5	23.1	57.1	86.2	8.40
<p>- Approximately 3% and 1% of the IV- and orally- administered dose, respectively, co-eluted with the posaconazole standard in bile. A diketone metabolite, hydroxylated metabolite, and glucuronide conjugates of posaconazole were identified in bile by LC-MS.</p> <p>- Approximately 5% of the IV-administered dose co-eluted with posaconazole in urine. A cleavage product and its glucuronide conjugate were identified by LC-MS.</p> <p>- Approximately 24% and 50% of the IV- and orally-administered dose, respectively, co-eluted with posaconazole in the feces. The hydroxylated metabolite identified in bile was also detected in feces.</p> <p>a: % of administered radiocarbon in 0-72 hr sample.</p> <p>b: Not determined due to non-resolution from glucuronide conjugate</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPLC = high-performance liquid chromatography; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>							

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6J イヌに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿中のポサコナゾールの代謝物プロフィール

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		SN ■ 548	
Location in CTD:		[資料4.2.2.4.4]	
Species/Strain:		Dog/Beagle	
Number of animals/Gender:		2/Male	
Feeding condition:		Fasted	
Vehicle/Formulation:		MC/suspension	
Method of administration:		Gavage	
Dose (mg/kg):		20	
Radionuclide:		¹⁴ C	
Specific Activity/Radiochemical Purity:		20.6 μCi/mg ≥ 98.6%	
Assay:		LSC; HPLC with UV and radiometric detection; LC-MS	
		% of Compound in Sample ^a	
Sample	Sampling Time	Posaconazole	Metabolites
Plasma	4 hr	100	0
	24 hr	100	0
<p>a: Samples were only analyzed by HPLC coupled with mass spectrometry and radio detection. HPLC = high-performance liquid chromatography; MC = 0.4% aqueous methylcellulose; LSC = liquid scintillation counting; LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry.</p>			

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6K サルにポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		DM 27254						
Location in CTD:		[資料4.2.2.4.5]						
Species/Strain:		Monkey/Cynomolgus						
No. of animals/Gender:		5/Male						
Feeding condition:		Food available <i>ad libitum</i>						
Vehicle/Formulation:		IV: POS IV Suspension/suspension; Oral: HPβCD/solution						
Method of administration:		IV bolus or Oral (gavage)						
Dose (mg/kg):		IV: 8; Oral: 45						
Assay:		LC-MS						
Analyte	m/z	Δ	Occurrence ^a					
			Plasma		Urine		Feces	
			IV	Oral	IV	Oral	IV	Oral
Posaconazole	701	0	major	major	✓	✓	major	major
M0A	486	-215	X	X	✓	✓	X	X
M0B	486	-215	X	X	✓	✓	X	X
M0C	486	-215	X	X	✓	✓	X	X
M0D	486	-215	X	X	trace	✓	X	X
M0E	292	-409	X	X	✓	✓	X	X
M0F	291	-410	✓	✓	✓	✓	✓	trace
M1	600	-101	X	X	✓	✓	X	X
M2	263	-438	✓	✓	✓	✓	trace	trace
M3	600	-101	X	X	X	trace	X	X
M4	305	-396	✓	✓	major	major	✓	✓
M5	1053	+352	trace	✓	trace	✓	X	X
M5A	717	+16	X	X	X	X	X	X
M6	332	-369	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M7	424	-277	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M8	877	+176	trace	✓	trace	✓	X	✓

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6K サルにポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイル (続き)

被験物質：ポサコナゾール

Analyte	m/z	Δ	Occurrence ^a					
			Plasma		Urine		Feces	
			IV	Oral	IV	Oral	IV	Oral
M8A	717	+16	X	trace	X	X	X	X
M8B	731	+30	✓	✓	✓	✓	trace	✓
M8C	717	+16	X	trace	X	X	X	X
M9	877	+176	✓	✓	✓	✓	X	X
M10	719	+18	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M11	715	+14	trace	trace	trace	trace	✓	✓
M12	717	+16	X	X	X	X	X	X
M13	717	+16	✓	✓	trace	trace	trace	✓
M13A	717	+16	X	X	X	X	X	X
M14	717	+16	✓	✓	trace	trace	X	trace
M15	717	+16	trace	✓	X	X	✓	✓

Blood was collected at 2, 6 and 24 hr postdose from 2 monkeys. Urine and feces were collected at 0-24 and 24-48 hr from 3 monkeys. Plasma, urine and feces homogenates were pooled for each time point or interval in each dosing route and analyzed by LC-MS following extraction. Proposed structures for some of the metabolites are shown in [2.6.5.8項].
a: ✓ indicates that a peak above the integration threshold was observed; trace indicates that a signal was detected but the peak was below the integration threshold; X indicates that a signal was not detected.
Δ = difference between the posaconazole and metabolite m/z; HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; IV = intravenous;
LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry; m/z = mass-to-charge ratio; POS IV Suspension = suspension of lipid coated posaconazole particles.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6L ヒトに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中のポサコナゾールの代謝物プロファイル

被験物質：ポサコナゾール

Sample	Sampling Time	% of Dose in Sample	% of Compound in Sample					% of Dose in Sample	% of Compound in Sample	
			Posaconazole	M-1	M-2	M-5	M-8		Posaconazole	Posaconazole -Glucuronides
Study number:			P02418					C-104		
Location in CTD:			[資料5.3.3.1.13]					[資料5.3.3.1.12]		
Species/Strain:			Human					Human		
Number of subjects/Gender:			8/Male					8/Male		
Feeding condition:			Fed high-fat breakfast					Fed high-fat breakfast		
Vehicle/Formulation:			Oral Suspension					Oral Suspension		
Method of administration:			Oral					Oral		
Dose (mg):			399					409		
Radionuclide:			¹⁴ C					¹⁴ C		
Administered radiocarbon:			81.7 µCi					79.3 µCi		
Assay:			LSC; HPLC with UV and radiometric detection; LC-MS or LC-MS/MS							
Plasma	5 hr	--	78.9	ND	BIT	BIT	21.1	--	--	--
	12 hr	--	72.4	ND	BIT	ND	27.6	--	--	--
	24 hr	--	65.7	ND	7.88	8.97	17.5	--	--	--
	5-48 hr	--	--	--	--	--	--	--	76.5	23.5
Urine	0-120 hr	-- ^a	BIT	8.20	4.57	15.0	10.7	--	--	--
	0-168 hr	--	--	--	--	--	--	-- ^a	2.78	39.3
Feces	0-120 hr	-- ^b	93.8	ND	ND	ND	ND	--	--	--
	24-48 hr	--	--	--	--	--	--	18.2 ^c	99.8 ^c	ND ^c
	48-72 hr	--	--	--	--	--	--	15.5 ^c	99.4 ^c	ND ^c

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

a: No single metabolite accounted for more than ~2% of the administered dose.

b: 66.3% of dose was excreted as posaconazole; none of the fecal metabolites accounted for more than 0.7% of the dose.

c: sample from one male.

BIT = Below integration threshold of ^{14}C detector but detected by mass spectrometry

M-1 = glucuronide conjugate of a cleaved metabolite of posaconazole; m/z of 600 vs $m/z = 701$ for posaconazole.

M-2 = oxidative cleavage metabolite; m/z of 263

M-5 = di-glucuronide conjugate of posaconazole; m/z of 1053

M-8 = mono-glucuronide conjugate of posaconazole; m/z of 877

LSC = liquid scintillation counting; LC-MS = high-performance liquid chromatography with mass spectrometry; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; m/z = mass-to-charge ratio; ND = not detected by ^{14}C or MS detector

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 68 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7 *In vitro* 代謝

2.6.5.7A ヒトマイクロソームを用いたポサコナゾールの *in vitro* 代謝

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 510
Location in CTD:	[資料4.2.2.4.6]
Type of study:	<i>In vitro</i> metabolism of ¹⁴ C-posaconazole by active and boiled human intestinal (jejunum and ileum) microsomes
Method:	Incubations of ¹⁴ C-posaconazole (30 μM) with pooled human liver microsomes (positive control) and intestinal (jejunum and ileum) microsomes were performed for 2 hours at 37°C in the presence of alamethicin (a membrane pore-forming peptide that increases uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase activity), MgCl ₂ , saccharolactone (an inhibitor of β-glucuronidase), and 2 mM uridine 5'-diphosphate-glucuronic acid (UDPGA) in 0.1 M Tris-HCl buffer, pH 7.4.
Result:	One major <i>in vitro</i> posaconazole glucuronide was formed by human liver microsomes supplemented with UDPGA. No glucuronide of posaconazole was detected following incubation of posaconazole with human intestinal microsomes supplemented with UDPGA.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 69 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7B *In vitro* でのヒト肝ミクロソーム及び UGT を用いたポサコナゾールのグルクロン酸抱合化反応の検討

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	DM27201
Location in CTD:	[資料4.2.2.4.7]
Type of study:	<i>In vitro</i> Metabolism of posaconazole with Human Liver Microsomes and uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes
Method:	Incubations of ¹⁴ C-posaconazole (30 μM) with pooled human liver microsomes and 12 UGT [REDACTED] TM (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17) were performed for 2 hours at 37°C. The reaction mixtures also contained alamethicin (50 μg/mg microsomal protein), 10 mM magnesium chloride, 5 mM saccharolactone (an inhibitor of β-glucuronidase) and 2 mM uridine 5'-diphosphate glucuronic acid (UDPGA) in 0.1M Tris-HCl buffer, pH 7.4. Inhibition studies were also performed with various UGT inhibitors in order to predict potential drug-drug interactions. Metabolite profiling and identification was conducted using high performance liquid chromatography/radiometric detection and/or high performance liquid chromatography with mass spectrometry/radiometric detection.
Results:	<ol style="list-style-type: none">1. <i>In vitro</i> formation of posaconazole-glucuronides (M8 and M9) was mediated via UGT1A4.2. No glucuronides were formed by UGT1A1, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17.3. Posaconazole is a substrate but not an inhibitor of UGT1A4.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 70 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7C ポサコナゾールの代謝に関与するヒト UGT 分子種の同定

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■■■ 052
Location in CTD:	[資料4.2.2.4.8]
Type of study:	Identification of human liver uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes responsible for the glucuronidation of posaconazole
Method:	¹⁴ C-posaconazole (5, 10, and 30 μM) was incubated with human liver microsomes, human hepatocytes, or with recombinant human UGT ■■■■■■■■■■ TM (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, and UGT2B15) (1 mg/mL microsomal protein) for 2 hours at 37°C in air. The reaction mixtures also contained alamethicin (a membrane pore-forming peptide that increases UGT activity), MgCl ₂ , saccharolactone (an inhibitor of β-glucuronidase), and 2 mM uridine 5'-diphosphate-glucuronic acid (UDPGA) in 0.1 M Tris-HCl buffer, pH 7.4. Metabolite profiling and identification was conducted using high performance liquid chromatography/radiometric detection and/or high performance liquid chromatography with mass spectrometry/radiometric detection.
Results:	<ol style="list-style-type: none">1. Only UGT1A4 ■■■■■■■■■■TM, as well as human liver microsomes and hepatocytes, produced the posaconazole glucuronide (identified as M-8 in human absorption, metabolism, and excretion study, P02418).2. There was a high correlation in rates of posaconazole glucuronidation and trifluoperazine glucuronidation, which is known to be mediated by UGT1A4.3. Bilirubin (100 μM), a known UGT1A4 substrate, inhibited formation of the glucuronide in human liver microsomes by 79.6% and in UGT1A4 ■■■■■■■■■■TM by 63.5%.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 71 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7D ポサコナゾールの代謝に関与するヒト CYP 分子種の同定

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	DM27215
Location in CTD:	[資料4.2.2.4.9]
Type of study:	Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Responsible for the Metabolism of Posaconazole
Method:	Incubations of ¹⁴ C- posaconazole with pooled human microsomes (liver, lung and intestine), three human flavin monooxygenases (FMO) [REDACTED] TM (FMO1, FMO3, and FMO5) and 19 P450 [REDACTED] TM (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP1B1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11, CYP4F2, CYP4F3A, CYP4F3B, and CYP4F12) were performed for 2 hours at 37°C in presence of NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)-generating system. <i>In vitro</i> incubations of posaconazole with cDNA-expressed recombinant human P450 enzymes or human liver microsomes were performed in the presence and absence of inhibitors or antibodies. Inhibition and correlation studies were performed under steady-state conditions. Analysis was conducted via high performance liquid chromatography/radiometric detection and high performance liquid chromatography with mass spectrometry/radiometric detection.
Results:	<ol style="list-style-type: none"> Human liver microsomes converted posaconazole to metabolites M2 and M14. Human intestine microsomes converted posaconazole to M2, M13, and M14 at 10 μM while there was no detectable metabolite formation with human lung (pulmonary) microsomes. Recombinant human CYP3A4 converted posaconazole to M2, M13 and M16 (mass-to-charge ratio [<i>m/z</i>] 715) while CYP1A1 and CYP3A5 catalyzed the formation of M2. CYP2J2 formed M14 and M17 (<i>m/z</i> 715). There was a high correlation between the rate of formation of M2 determined in 10 human liver microsomal samples and dextromethorphan <i>N</i>-demethylation (<i>r</i> = 0.85) and testosterone 6β-hydroxylation (<i>r</i> = 0.93) catalyzed by CYP3A4 and CYP3A4/5, respectively. Ketoconazole (inhibitor of CYP3A4), and azamulin were potent inhibitors of the formation of M2 from human liver and intestine microsomes as well as from recombinant CYP3A4 and CYP2J2. Astemizole, a CYP2J2 inhibitor, inhibited formation of M14 from human intestine microsomes and M14 and M17 formations from CYP2J2. A CYP3A4/5-specific inhibitory monoclonal antibody (1 mg/mg protein) inhibited the formation of M2 from human liver microsomes by 67%. The results of this study suggest that the formation of M2 following incubation with human liver or intestine microsomes is primarily mediated via CYP3A4. CYP1A1 and CYP3A5 most likely play a minor role in the metabolism of posaconazole. Formation of M16 and M17 (<i>m/z</i> 715) is mediated by CYP3A4 and CYP2J2, respectively. Formation of M13 and M14 from human liver or intestine microsomes is mediated by CYP3A4 and CYP2J2, respectively. No radioactive metabolite was detected when incubated with recombinant human FMO1, FMO3 and FMO5 enzymes.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7E ヒト血漿及び尿中のポサコナゾールの *N*-酸化体の同定

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Type of study:	SN-309 [資料4.2.2.4.10] Characterization of an <i>N</i> -oxide of Posaconazole Detected by LC-MS in Human Plasma and Urine: LC-MS Evidence for Artifactual Formation of an <i>N</i> -Oxide of Posaconazole in Human Plasma and Urine
Method:	Plasma and urine samples were processed using solid-phase extraction (SPE) prior to metabolite profiling. On average, methanolic extracts from plasma or urine contained $\geq 90\%$ of the starting radioactivity loaded onto each C18 cartridge. Each plasma or urine extract was vacuum evaporated (23-30°C) with a Rotavapor, the residue was dissolved in a minimum amount of methanol and then transferred to a 15-mL glass test tube. Before liquid chromatography with mass spectrometric detection (LC-MS) analyses, each methanolic extract was dried under a gentle stream of nitrogen (23-30°C) using an evaporator and the final residue was dissolved in dimethylsulfoxide prior to injection into the LC-MS system. Extracts were analyzed using high-performance liquid chromatography with radiometric, UV and mass spectrometry detection
Result:	A trace ion peak (mass-to-charge ratio [m/z] 717) was detected in LC-MS profiles (approximately 24.5 minutes) of human plasma and urine following the oral dosing of ^{14}C -posaconazole (C-104, single dose of 409 mg) or posaconazole (C-444, 800 mg dose administered 200 mg four times a day). No radioactive peak corresponding to the same retention time was detected in plasma and urine analyzed from the radiolabelled clinical study (C-104). The mass spectrum of this peak also contained an ion at m/z 701, which most likely resulted from facile loss of an oxygen atom. Based on this mass spectral behavior, the m/z 717 peak was tentatively identified as an <i>N</i> -oxide metabolite of posaconazole. The exact position for <i>N</i> -oxidation is unknown due to the large number (8) of positional isomers. This ion was not, however, detected in subsequent plasma and urine LC-MS profiles from a 14-day multiple-dose (800 mg/day) clinical study (I-089-01). Therefore, supplemental experiments were conducted to establish whether the trace m/z 717 peak is a metabolite or an artifact of sample processing. Findings from these ancillary investigations indicated that an <i>N</i> -oxide of posaconazole appeared intermittently during processing of human plasma and urine samples containing posaconazole. Detection of trace amounts of an <i>N</i> -oxide (m/z 717) following SPE of plasma spiked with ^{14}C -posaconazole provided strong evidence that its presence in the injected extract was an artifact. Artifact formation from basic drugs and metabolites upon storage or during extraction has been well documented in the literatures [資料4.3: 4105] [資料4.3: 4106] [資料4.3: 4107]. Considering the total number of nitrogens (8) in the posaconazole molecule, <i>N</i> -oxide formation is not unexpected. Although, the exact conditions required for <i>N</i> -oxide formation during sample processing are not known, the presence of an <i>N</i> -oxide of posaconazole (m/z 717) in human plasma and urine is most likely an artifact of sample processing.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 73 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7F ポサコナゾールグルクロン酸抱合体の構造の同定

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■■■ 418
Location in CTD:	[資料4.2.2.4.11]
Type of study:	Identification of the structure of the major <i>in vitro</i> human posaconazole glucuronide
Method:	Incubations of ¹⁴ C-posaconazole (20 μM) with uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 ■■■■■■■■■■ TM (1 mg recombinant protein/mL) were performed for 2 hours at 37°C in air. The ■■■■■■■■■■ TM were pretreated with alamethicin (50 μg/mg microsomal protein) on ice to diminish the latency of UGT activity. The reaction mixtures also contained 10 mM magnesium chloride, 5 mM saccharolactone (an inhibitor of β-glucuronidase), and 2 mM uridine 5'-diphosphate-glucuronic acid (UDPGA) in 0.1 M Tris-HCl buffer, pH 7.4. The activity of UGT1A4 ■■■■■■■■■■ TM was also determined using trifluoperazine as a positive control substrate.
Result:	Nuclear magnetic resonance spectrometry (NMR) identified a single major <i>in vitro</i> metabolite, the <i>N</i> -glucuronide, of posaconazole formed by recombinant human UGT1A4 supplemented with UDPGA. Radiometric analysis indicated that the posaconazole glucuronide and parent drug peaks accounted for 7.2% and 92.8%, respectively, of the total peak area integrated in the radiochromatogram. High-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection (LC-MS) analysis verified the presence of one single metabolite peak (retention time = 35.8 minutes) consistent with the addition of a glucuronide moiety to the molecule (mass-to-charge [<i>m/z</i>] 877; M+176). The proton resonance assignments for posaconazole and the glucuronide conjugate were based on the one dimensional proton, two dimensional proton-proton COSY (correlation spectroscopy), and two dimensional proton-carbon HSQC (heteronuclear single-quantum coherence) spectra. These data indicate that <i>N</i> ⁺ -glucuronidation occurred on one of the tertiary aromatic amines in the triazole ring. However, the site of <i>N</i> ⁺ -glucuronidation could not be established definitively by NMR analysis due to the lack of resonances from the protons H3'' and H5'' on the triazole ring. Quantum chemistry methods were used to calculate the molecular energy for the sugar moiety on the three nitrogen atoms at positions 1'', 2'', and 4''. The calculation indicated that 4''- <i>N</i> ⁺ -glucuronide yielded the lowest energy and is the most stable form of the triazole <i>N</i> ⁺ -glucuronide of posaconazole. This posaconazole glucuronide was identified as M-9 in the human absorption, metabolism, and excretion study, P02418.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 74 -

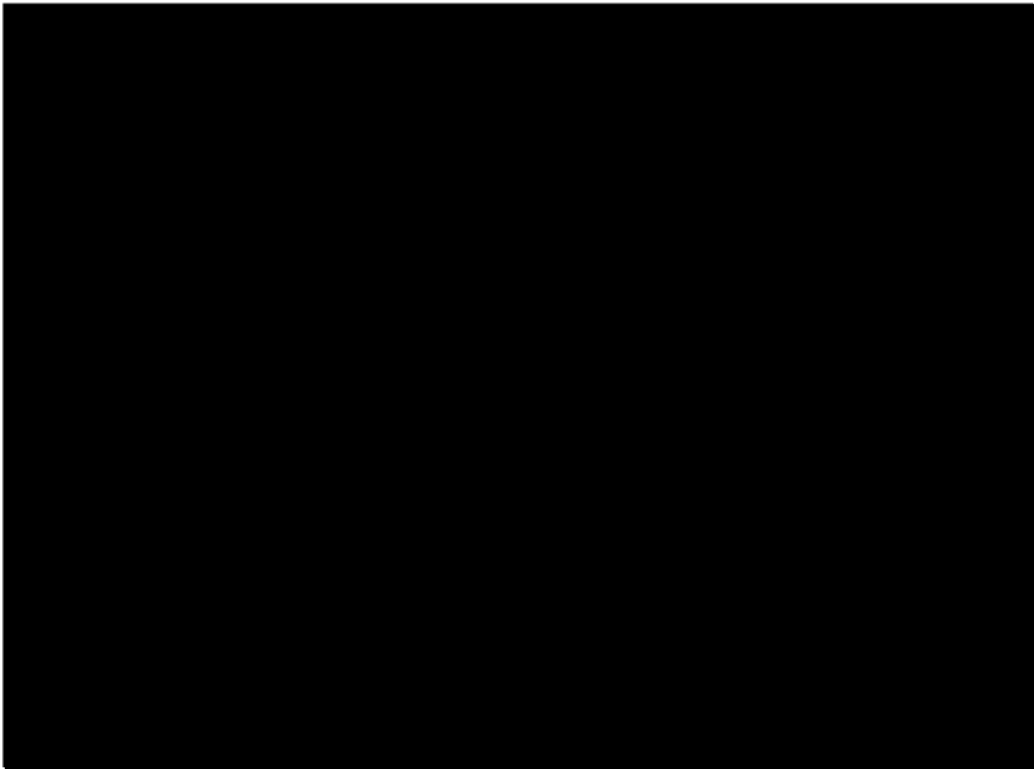
ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.8 ポサコナゾールの推定代謝経路

被験物質：ポサコナゾール


Posaconazole [+Gluc] and Posaconazole [+2 Gluc] represents at least two monoglucuronides (including the characterized <i>N</i> ⁺ -glucuronide [SN ■ 418]) and a diglucuronide observed in human plasma and urine. Posaconazole [+O] includes at least four hydroxylated metabolites observed in human plasma, urine, and feces. Two additional oxidative metabolites ($[M+H]^+ = 719$ and $[M+H]^+ = 715$) that coeluted and were observed in human urine and feces comprised not more than 1.14% of the administered dose.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 75 -

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9 排泄

2.6.5.9A マウスに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 430											
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.1]											
Species:	Mouse/Crl:CD-1 VAF/PLUS® (ICR)BR											
Number of animals/Gender:	9/Male/time point			9/Female/time point			9/Male/time point			9/Female/time point		
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>			Food available <i>ad libitum</i>			Food available <i>ad libitum</i>			Food available <i>ad libitum</i>		
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution			HPβCD/solution			MC/suspension			MC/suspension		
Method of administration:	IV bolus			IV bolus			Oral (Gavage)			Oral (Gavage)		
Dose (mg/kg):	10			10			20			20		
Analyte:	¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C		
Specific Activity/Radiochemical Purity:	11.3 μCi/mg/≥96.1%			11.3 μCi/mg/≥96.1%			11.3 μCi/mg/≥96.1%			11.3 μCi/mg/≥96.1%		
Assay:	LSC			LSC			LSC			LSC		
	Mean % Administered Radiocarbon ^a											
Excretion route:	Urine	Feces	Total ^b	Urine	Feces	Total ^b	Urine	Feces	Total ^b	Urine	Feces	Total ^b
Time: 0-24 hr	9.47	57.7		5.85	58.8		2.26	59.8		2.29	69.5	
0-48 hr	11.6	77.7		7.49	78.6		3.96	84.1		3.32	85.5	
0-72 hr	12.1	80.8		7.99	82.2		4.38	86.7		3.52	88.6	
0-96 hr	12.4	82.0		8.93	83.1		4.52	87.3		3.82	89.0	
0-120 hr	12.6	82.5		9.34	83.6		4.59	87.5		4.04	89.2	
0-144 hr	12.6	82.8		9.96	83.9		4.64	87.6		4.09	89.4	
0-168 hr	12.7	82.9	97.5	10.0	84.1	96.2	4.69	87.7	93.1	4.15	89.5	94.3
a: Values are the mean of 3 pooled samples, each containing the excreta from 3 mice.												
b: Total includes ¹⁴ C in excreta, cage wash, cage wipe, and carcass at the end of the 168 hr collection period.												
HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.												

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9B ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 330											
Location in CTD:	[資料4.2.2.4]											
Species:	Rat/Crl:CD®BR VAF/Plus®											
Number of animals/Gender:	3/Male			3/Female			3/Male			3/Female		
Feeding condition:	Fasted			Fasted			Fasted			Fasted		
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution			HPβCD/solution			MC/suspension			MC/suspension		
Method of administration:	IV bolus			IV bolus			Oral (Gavage)			Oral (Gavage)		
Dose (mg/kg):	20			20			20			20		
Analyte:	¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C		
Specific Activity/Radiochemical Purity:	3.58 μCi/mg≥97.8%			3.58 μCi/mg≥97.8%			3.58 μCi/mg≥97.8%			3.58 μCi/mg≥97.8%		
Assay:	LSC			LSC			LSC			LSC		
Mean % Administered Radiocarbon												
Excretion route:	Urine	Feces	Total ^a	Urine	Feces	Total ^a	Urine	Feces	Total ^a	Urine	Feces	Total ^a
Time: 0-24 hr	12.0	26.1		8.90	18.5		0.30	92.7		0.21	75.3	
0-48 hr	13.6	58.5		10.8	50.5		0.40	97.3		0.35	91.6	
0-72 hr	14.3	73.0		11.8	49.1		0.43	97.8		0.40	96.9	
0-96 hr	14.5	76.1		12.4	57.5		0.44	97.9		0.43	98.4	
0-120 hr	14.6	77.0		12.8	61.4		0.44	97.9		0.45	98.7	
0-144 hr	14.7	77.3		13.2	74.5		0.44	97.9		0.46	98.9	
0-168 hr	14.8	77.4	95.2	13.4	76.6	92.7	0.45	97.9	98.6	0.46	98.9	99.6
a: Total includes ¹⁴ C in excreta, cage wash, cage wipe, and carcass at the end of the 168 hr collection period. HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.												

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9C ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number: Location in CTD: Species: Number of animals/Gender: Feeding condition: Vehicle/Formulation: Method of administration: Dose (mg/kg): Analyte: Specific Activity/Radiochemical Purity: Assay:	SN ■ 052 [資料4.2.2.5.1] Rat/Hsd:Sprague-Dawley 5/Male Fasted HPβCD/solution IV bolus 10 ¹⁴ C 3.92 μCi/mg/≥97.7% LSC			SN ■ 329 [資料4.2.2.5.2] Rat/Crl:CD®BR VAF/Plus® 5/Male Fasted MC/suspension Oral (Gavage) 20 ¹⁴ C 3.58 μCi/mg/98.7% LSC			SN ■ 331 [資料4.2.2.7] Rat (pigmented)/Crl:(LE)BR 3/Male Fasted MC/suspension Oral (Gavage) 20 ¹⁴ C 3.58 μCi/mg/≥97.7% LSC			SN ■ 331 [資料4.2.2.7] Rat (pigmented)/Crl:(LE)BR 3/Female Fasted MC/suspension Oral (Gavage) 20 ¹⁴ C 3.58 μCi/mg/≥97.7% LSC			
	Mean % Administered Radiocarbon												
Excretion route:	Urine	Feces	Total ^a	Urine	Feces	Total ^a	Urine	Feces	Total ^b	Urine	Feces	Total ^b	
Time:	0-24 hr	10.0	53.2	0.36	82.7	0.73	81.7	0.25	86.2	0.25	86.2		
	0-48 hr	11.1	76.5	0.59	91.8	0.93	86.5	0.36	94.0	0.36	94.0		
	0-72 hr	11.4	81.1	0.66	95.9	0.98	87.3	0.40	95.6	0.40	95.6		
	0-96 hr	11.5	82.0	0.68	96.2	1.00	87.4	0.42	96.1	0.42	96.1		
	0-120 hr	11.6	82.2	0.69	96.2	1.01	87.4	0.42	96.2	0.42	96.2		
	0-144 hr	11.6	82.3	0.70	96.2	1.03	87.4	0.42	96.2	0.42	96.2		
	0-168 hr	11.6	82.4	94.7	0.70	96.2	97.1	1.03	87.4	92.2	0.43	96.2	96.7

- CO₂ trappings contained radiocarbon levels that were below quantifiable limits (SN ■ 052, SN ■ 329).
a: Total includes ¹⁴C in excreta, carcass, cage wash, and cage wipe at the end of the 168 hr collection period.
b: Total includes ¹⁴C in excreta, cage wash, and cage wipe at the end of the 168 hr collection period.
HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; LSC = liquid scintillation counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9D ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを反復経口投与したときの総放射能排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 428						
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.5]						
Species:	Rat/Hsd: Sprague Dawley SD						
Number of animals/Gender:	6/Male						
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>						
Vehicle/Formulation:	MC/suspension						
Method of administration:	Oral (Gavage)						
Dose (mg/kg):	20						
Analyte:	¹⁴ C						
Specific Activity/Radiochemical Purity:	1.97 μCi/mg ≥ 96.3%						
Assay:	Liquid scintillation counting						
	Mean % Administered Radiocarbon ^a						
Excretion route:	Feces	Urine	Cage Wash	Cage Wipe	Urine Wipe	Carcass	Total
Time: 168 hr/Day 21 ^b	93.2	2.04	0.07	0.03	0.01	0.10	95.4
<p>a: Cumulative excretion of administered radiocarbon following 21 daily doses, at 168 hr post-last dose. Urine and feces were collected at 24 hr intervals from Day 1 to Day 28.</p> <p>MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>							

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9E ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの放射能の胆汁中排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■■■041					
Location in CTD:	[資料4.2.2.4.1]					
Species:	Rat/Crl:CD(SD)BR VAF/PLUS®, with bile duct-cannulation					
Number of animals/Gender:	4/Male	3/Female	3/Male	4/Female	3/Male	3/Female
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution		MC/suspension		Bile ^a	
Method of administration:	IV bolus		oral (Gavage)		Intraduodenal ^a	
Dose (mg/kg):	10		20		-	
Analyte:	¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C	
Specific Activity/Radiochemical Purity:	3.58 μCi/mg/≥97.7%		3.58 μCi/mg/≥97.7% 11.3 μCi/mg/≥98.0%		3.58 μCi/mg/≥97.7%	
Assay:	LSC		LSC		LSC	
Time:	0-48 hr		0-48 hr		0-48 hr	
Excretion Route	Radioactivity (Mean % of Administered Radiocarbon)					
% in bile:	25.7	14.6	1.54	3.95	33.8	0 ^b
% in urine/cage wash:	9.86	6.80	0.55	1.02	5.92	6.96
% in feces:	47.7	63.8	89.5	78.5	52.7	69.3
% in GI tract:	0.75	0.54	0.15	0.75	0	0
% in GI contents:	3.26	3.93	0.89	2.91	0	0
% in carcass:	9.12	7.40	0.51	5.08	0	0
Total:	96.4	97.1	93.2	92.2	92.4	76.2
<ul style="list-style-type: none"> - Bile, urine, feces were collected from 0 to 48 hr post-dose; GI tissues and contents, carcass were collected at 48 hr post-dose. - Metabolite profiles in bile, urine, and feces after oral and intravenous administration were also determined using HPLC-radiometric flow detection. In addition, metabolites in bile from intravenous administration were profiled by LC-MS/MS. - The extent of enterohepatic circulation of radioactivity is underestimated in ID-administered recipient rats, since it does not take into consideration the large percentage of systemic drug that is secreted directly into the GI system and available for reabsorption. - Fecal excretion results from IV-dosed rats suggest that posaconazole (or a readily hydrolyzable conjugate) was secreted directly into the GI tract. <p>a: Approximately 10% of the bile volume from each time interval collected from each IV-dosed donor rat was pooled by sex and used for intraduodenal dosing to recipients.</p> <p>b: Less than LLOQ (background = 20 cpm; > 2 × background is nonzero)</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; LSC = liquid Scintillation Counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9F イヌに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 332											
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.10]											
Species:	Dog/Beagle											
Number of animals/Gender:	3/Male			3/Female			3/Male			3/Female		
Feeding condition:	Fasted ^a			Fasted ^a			Fasted ^a			Fasted ^a		
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution			HPβCD/solution			MC/suspension			MC/suspension		
Method of administration:	IV bolus			IV bolus			Oral (Gavage)			Oral (Gavage)		
Dose (mg/kg):	5			5			20			20		
Analyte:	¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C		
Specific Activity/Radiochemical Purity:	0.992 μCi/mg/≥97.8%			0.992 μCi/mg/≥97.8%			0.992 μCi/mg/≥97.8%			0.992 μCi/mg/≥97.8%		
Assay:	LSC			LSC			LSC			LSC		
	Mean % Administered Radiocarbon											
Excretion route:	Urine	Feces	Total ^b	Urine	Feces	Total ^b	Urine	Feces	Total ^b	Urine	Feces	Total ^b
Time: 0-24 hr	4.56	0.14		4.81	0.29		0.11	21.1		0.17	0.04	
0-48 hr	7.69	27.4		7.78	29.6		0.32	79.6		0.42	86.1	
0-72 hr	9.79	55.1		9.91	46.8		0.60	84.1		0.64	88.4	
0-96 hr	11.0	64.8		11.3	61.7		0.84	87.0		0.78	90.6	
0-120 hr	11.6	70.2		12.2	68.4		1.00	88.5		0.86	91.0	
0-144 hr	12.0	72.8		12.8	73.5		1.09	89.3		0.93	92.7	
0-168 hr	12.2	74.1	87.4	13.2	75.7	89.6	1.13	89.7	91.1	0.97	92.8	94.0
a: Dogs were fasted 30 min prior to dosing through approximately 24 hr postdose.												
b: Total includes ¹⁴ C in excreta, cage wash and cage wipe at the end of the 168 hr collection period.												
HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; LSC = liquid Scintillation Counting; MC = 0.4% aqueous methylcellulose												

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9G イヌに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口及び静脈内投与したときの放射能の胆汁中排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 248		
Location in CTD:	[資料4.2.2.2.11]		
Species:	Dog/Beagle (bile duct-cannulated)		
Number of animals/Gender:	3/Male		3/Male
Feeding condition:	food available <i>ad libitum</i>		food available <i>ad libitum</i>
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution		MC/suspension
Method of administration:	IV bolus		Oral (Gavage)
Dose (mg/kg):	5		20
Analyte:	¹⁴ C		¹⁴ C
Specific Activity/Radiochemical Purity:	1.97μCi/mg/≥96.3%; 11.3 μCi/mg/≥96.4%		1.97 μCi/mg/≥96.3%
Assay:	Liquid scintillation counting		Liquid scintillation counting
Time:	0-72 hr		0-72 hr
Excretion Route:	Mean % of Administered Radiocarbon		
	Bile Not Collected	Bile Collected	Bile Collected
% in bile:	--	17.8	7.21
% in urine:	7.42	8.59	1.46
% in feces:	58.2	36.9	57.1
% urine pan rinse:	2.90	0.79	0.33
% in urine tube and cage wash:	0.85	1.13	1.10
Total:	69.4	65.2	67.2
<p>- Radioactivity was secreted into the gastrointestinal tract through secretory processes other than the biliary route since 36.9% of the IV-administered dose was excreted in the feces of bile-diverted dogs by 72 hr post-dose.</p> <p>- The low total recovery of radioactivity is most likely due to the slow clearance of the drug (excreta was only collected for 0-72 hr postdose).</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>			

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9H ヒトに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

被験物質：ポサコナゾール

Study number:		P02418			C-104				
Location in CTD:		[資料5.3.3.1.13]			[資料5.3.3.1.12]				
Species:		Human			Human				
Number of animals/Gender:		8/Male			8/Male				
Feeding condition:		Fed high fat meal			Fed high fat meal				
Vehicle/Formulation:		Oral Suspension			Oral Suspension				
Method of administration:		Oral			Oral				
Dose (mg):		399			409				
Analyte:		¹⁴ C			¹⁴ C			Posaconazole	
Assay:		Liquid scintillation counting			Liquid scintillation counting			HPLC-UV	
Excretion route:		Mean % Administered Radiocarbon			Mean % Administered Radiocarbon			Mean Urine Posaconazole	
Time:		Urine	Feces	Total ^a	Urine	Feces	Total	(µg/mL)	
0-24 hr		3.98	7.01		0 hr	0	0	--	0
0-48 hr		7.91	36.3		0-4 hr	0.102	--	--	0.0597
0-72 hr		10.6	53.2		0-8 hr	0.561	--	--	0.217
0-96 hr		12.2	65.1		0-12 hr	1.29	--	--	0.366
0-120 hr		13.2	70.7		0-24 hr	2.93	1.61	--	0.492
0-144 hr		13.7	73.9		0-48 hr	5.45	24.1	--	0.581
0-168 hr		13.9	75.9		0-72 hr	7.27	45.8	--	0.640
0-192 hr		14.0	76.7		0-96 hr	8.38	56.8	--	0.682
0-216 hr		14.0	76.8		0-120 hr	9.06	64.5	--	0.700
0-240 hr		14.0	76.8		0-144 hr	9.48	68.2	--	0.706
0-264 hr		14.0	76.9	91.1	0-168 hr	9.73	70.6	80.4	0.710

a: Total includes ¹⁴C in excreta and fecal wipes.
HPLC-UV = high performance liquid chromatography with UV detection.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9I ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの放射能の乳汁中移行

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 126					
Location in CTD:	[資料4.2.2.5.3]					
Study:	Excretion into milk					
Species:	Rat/Sprague Dawley [CrI:CD (SD)BR, VAF/Plus®]					
Lactating day / Number of animals:	11 days postpartum / 4 dams (2/time point) and 6 pups per dam					
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>					
Vehicle/Formulation:	HPβCD/solution					
Method of administration:	Gavage					
Dose (mg/kg):	20					
Analyte:	¹⁴ C					
Specific Activity/Radiochemical Purity:	3.58 μCi/mg/≥97.7%					
Assay:	Liquid scintillation counting (LLOQ = 0.01 μg Eq/g for plasma and milk; LLOQ = 0.009 μg Eq/g for blood)					
Sample time (hr)	Mean Concentration (μg Eq/g)					Mean Dam Milk:Plasma ratio
	Dam ^a			Pup		
	Blood	Milk	Plasma	Blood	Plasma	
2	3.06	8.33	4.82	Not Analyzed	Not Analyzed	1.73
6 ^b	2.52	6.19	4.00	0	0	1.55
<p>- Although radiocarbon was detected in dam milk, exposure to pups was minimal up to 6 hr postdose.</p> <p>a: Thirty minutes prior to milk collection, each dam was administered oxytocin (5 units/dam) via subcutaneous injection.</p> <p>b: Immediately after dosing, the pups designated for 6-hr blood collection were returned to the dams and allowed to nurse until 2 hr prior to milk collection.</p> <p>HPβCD = 40% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin.</p>						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.9J ラットに ¹⁴C-ポサコナゾールを単回経口投与したときの放射能の乳汁中移行

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 431					
Location in CTD:	[資料4.2.2.5.4]					
Study:	Excretion into milk					
Species:	Rat/Sprague Dawley [CrI:CD (SD)BR, VAF/Plus®]					
Lactating day / Number of animals:	12 days postpartum / 15 dams (3/time point) and ~10 pups/dam					
Feeding condition:	Food available <i>ad libitum</i>					
Vehicle/Formulation:	MC/suspension					
Method of administration:	Gavage					
Dose (mg/kg):	20					
Analyte:	¹⁴ C					
Specific Activity/Radiochemical Purity:	4.15 µCi/mg ≥ 97.8%					
Assay:	Liquid scintillation counting					
Sample time (hr)	Mean Concentration of Radiocarbon (µg Eq/g)					Mean Dam Milk:Plasma ratio
	Dam ^a			Pup		
	Blood	Milk	Plasma	Blood	Plasma	
1	0.791	1.11	1.31	0	0	0.839
2	1.37	2.72	2.20	0	0	1.23
4 ^b	1.65	3.87	2.66	0	0	1.42
8 ^b	1.39	3.59	2.13	0.00863	0.0163	1.68
24 ^b	0.475	1.37	0.744	0.117	0.149	1.85
AUC _{0-24 hr} (µg Eq·hr/g)	25.5	63.7	39.9	--	--	--
<p>- Radioactivity was rapidly excreted into milk; Based on the average daily consumption of milk (2 mL/day) and the maximum milk radioactivity concentration determined, the rat pup exposure is expected to be less than 0.11% of the orally administered dose.</p> <p>a: Thirty minutes prior to milk collection, each dam was administered oxytocin (5 units/dam) via subcutaneous injection.</p> <p>b: Immediately after dosing, the pups designated for 4-, 8-, and 24-hr blood collection were returned to the dams and allowed to nurse until 2 hr prior to milk collection.</p> <p>MC = 0.4% aqueous methylcellulose.</p>						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10 薬物相互作用

2.6.5.10A *In vivo* でポサコナゾールがラット肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 365		
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.1]		
Type of study:	<i>In vivo</i> effect on male rat liver drug metabolizing enzymes		
Method:	Posaconazole (20 or 80 mg/kg dose in 0.4% methylcellulose) was given orally by gavage once daily for 8 days to male Sprague Dawley rats [CrI:CD®(SD)BR VAF/Plus®] (4/dose group). Four livers/group were collected approximately 2 hours after final dose for preparation of liver microsomes. Liver weight, liver-to-body weight ratio, hepatic microsomal protein content, cytochrome P-450 content, and benzphetamine <i>N</i> -demethylase, 7-pentoxoresorufin <i>O</i> -dealkylase (PROD), and 7-ethoxyresorufin <i>O</i> -deethylase (EROD) activity were analyzed to assess induction of liver drug metabolizing enzymes.		
Tabulated results:			
Parameter ^a	Control	Posaconazole	
		20 mg/kg/day	80 mg/kg/day
Microsomal Protein (mg/g liver)	21.9 ± 1.1	22.9 ± 0.9	21.8 ± 2.1
Cytochrome P-450 (nmol/mg microsomal protein)	0.75 ± 0.09	0.61 ± 0.01 ^b	0.68 ± 0.12
Benzphetamine <i>N</i> -demethylase (nmol/min/mg microsomal protein)	11.1 ± 0.8	9.2 ± 0.8	6.5 ± 3.0 ^c
PROD (pmol/min/mg microsomal protein)	22 ± 6	16 ± 1	15 ± 6
EROD (pmol/min/mg microsomal protein)	92 ± 16	77 ± 12	59 ± 12 ^c
a: Values represent the mean ± SD of data from 4 rats/dose group.			
b: Significantly different from control (p<0.05)			
c: Significantly different from control (p<0.01)			

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10B *In vivo* でポサコナゾール又はイトラコナゾールがラット肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 374		
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.2]		
Type of study:	The <i>in vivo</i> effect of posaconazole or itraconazole on male rat liver drug metabolizing enzymes		
Method:	Posaconazole or itraconazole (in 0.4% methylcellulose) were given orally by gavage once daily for eight days to male Sprague Dawley rats [CrI:CD®(SD)BR VAF/Plus®] (4/dose group). Four livers/group were collected approximately 6 hours after final dose for preparation of liver microsomes. Liver weight, liver-to-body weight ratio, hepatic microsomal protein content, cytochrome P-450 content (also evaluated by Western immunoblotting techniques), and 7-pentoxoresorufin <i>O</i> -dealkylase (PROD) and 7-ethoxoresorufin <i>O</i> -deethylase (EROD) activity were analyzed to assess induction of liver drug metabolizing enzymes.		
Tabulated results:			
Parameter ^a	Control	Posaconazole 45 mg/kg/day	Itraconazole 45.3 mg/kg/day
Microsomal Protein (mg/g liver)	21.0 ± 4.5	20.4 ± 3.9	20.4 ± 4.6
Cytochrome P-450 (nmol/mg microsomal protein)	0.66 ± 0.09	0.70 ± 0.06	0.64 ± 0.10
PROD (pmol/min/mg microsomal protein)	18.4 ± 4.7	25.4 ± 8.9	25.1 ± 11.4
EROD (pmol/min/mg microsomal protein)	104.2 ± 15.5	92.9 ± 9.6	107.0 ± 22.8
<ul style="list-style-type: none"> - The Day 8 posaconazole mean plasma concentration was 2.1 ± 0.8 µg/mL at 6 hours postdose. Itraconazole plasma concentrations were below the lower limit of quantitation of the high performance liquid chromatography assay (0.5 µg/mL). - Liver microsomes from rats dosed with either posaconazole or itraconazole demonstrated qualitatively similar immunoblot profiles for Cyp1A1, 1A2, 2B1/2, 2E1, 3A, and 4A as compared to controls. This was consistent with the lack of increases in liver weight, protein and cytochrome P-450 content, and both PROD and EROD activity observed. 			
a: Values represent the mean ± standard deviation of data from 4 rats/dose group.			

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10C *In vitro* でのヒト UGT に対する阻害作用

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	DM27201
Location in CTD:	[資料4.2.2.4.7]
Type of study:	<i>In vitro</i> inhibition of posaconazole on uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes
Method:	The activity of UGT1A4 was determined in an assay using trifluoperazine (TFP) as a substrate. Inhibition of TFP glucuronidation was evaluated using various concentrations of posaconazole (1-60 μ M) and substrate concentration of 60 μ M (K_m from literature). Inhibition studies were performed as described with human UGT1A1 at a 50 μ M of 7-hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin (7-HFC) as a substrate. The effect of posaconazole (1-60 μ M) on 7-HFC glucuronidation was evaluated. The enzyme activities of UGT1A1 and UGT1A4 were determined in assays using high performance liquid chromatography with UV detection.
Results:	<ol style="list-style-type: none">1. Posaconazole is a substrate but not an inhibitor of UGT1A4.2. Posaconazole is not a substrate but is a non-competitive inhibitor of UGT1A1 ($K_i = 10 \mu$M).

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10D *In vitro* でのヒト CYP に対する阻害作用

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 048	
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.3]	
Type of study:	<i>In vitro</i> human cytochrome P-450 enzyme inhibition by posaconazole	
Method:	Posaconazole, at concentrations of 0, 0.25, 1, 5, 20, 100, and 300 μ M, and enzyme-specific positive control inhibitors were each incubated with pooled human liver microsomes in the presence of enzyme-specific probe substrates. The incubation medium contained potassium phosphate, HEPES, or tris buffer and a NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)-generating system. Following termination of the reactions, the samples were analyzed using either spectrofluorometry (SF) or high performance liquid chromatography (HPLC) to measure product formation and assess the extent of inhibition.	
Tabulated results:		
Enzyme: probe substrate reaction	Analytical Method	Result
CYP1A2: <i>O</i> -deethylation of 7-ethoxyresorufin	SF	No inhibition up to 300 μ M posaconazole ^a ; preincubation vs. coincubation similar ^b
CYP2A6: 7-hydroxylation of coumarin	SF	Little to no inhibition up to 300 μ M posaconazole ^a ; preincubation vs. coincubation similar ^b
CYP2C19: 4'-hydroxylation of S-(+)-mephenytoin	HPLC	18.4% and 18.0% inhibition at 100 μ M and 300 μ M posaconazole, respectively; preincubation vs. coincubation similar ^b
CYP2C9: 4'-hydroxylation of diclofenac	HPLC	30.0% and 31.0% inhibition at 100 μ M and 300 μ M posaconazole, respectively; preincubation vs. coincubation similar ^b
CYP2D6: <i>O</i> -demethylation of dextromethorphan	HPLC	No inhibition up to 300 μ M posaconazole ^a ; preincubation vs. coincubation similar ^b
CYP3A4: <i>N</i> -demethylation of dextromethorphan	HPLC	85.7% inhibition of <i>N</i> -demethylation of dextromethorphan at 300 μ M; preincubation with 100 μ M posaconazole produced a 54.7% decrease in inhibition compared to coincubation; IC ₅₀ \cong 1.3 μ M
CYP3A4: 6 β -hydroxylation of testosterone	HPLC	93.4% inhibition of 6 β -hydroxylation of testosterone at 5 μ M; preincubation produced a 50.8% increase in inhibition at 1 μ M posaconazole compared to coincubation; IC ₅₀ \cong 0.2 μ M; K _i of 0.42 μ M
a: Enzyme activity was within 15% of control.		
b: Less than 12% difference in inhibition between preincubation and coincubation		

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10E ポサコナゾールによるラット及びイヌにおけるステロイド合成に対する阻害作用

被験物質：ポサコナゾール

Study numbers:	SN ■ 379 and SN ■ 193			
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.4] [資料4.2.2.6.5]			
Type of study:	<i>In vitro</i> inhibition studies of rat (SN ■ 379) and dog (SN ■ 193) steroid biosynthesis. Precursor substrate steroids were incubated with either pooled testicular microsomes (rat), pooled testicular S-10 fractions (dog), or adrenal subcellular fractions in the presence of varying concentrations of posaconazole, ketoconazole, and itraconazole to estimate the apparent IC ₅₀ values for each test compound.			
Method:	Assays were performed in 0.5 mL volume consisting of 50 mM KPO ₄ buffer, pH 7.4; 3 mM MgCl ₂ ; 1 mg/mL testicular microsomal protein, S-10 fraction protein, or adrenal subcellular fraction protein; 1 mM EDTA inhibitor (2.5 µL in acidic methanol); and 25 µM substrate (steroid precursors). The mixtures were preincubated for 5 minutes at 37°C and reactions initiated by addition of 1.0 mM NADP, 5 mM G-6-P, and 1.5 units/mL G-6-P dehydrogenase. Addition of 100 µL 1 N HCl terminated the reactions. Steroids were extracted with ethyl acetate, resuspended in methanol: H ₂ O (85:15), and analyzed by high performance liquid chromatography.			
Tabulated Results:				
Reaction	Enzyme	IC ₅₀		
		Posaconazole	Ketoconazole	Itraconazole
progesterone→17OH-progesterone	Rat cytochrome P-450 ₁₇ hydroxylase	~8-20 µM	~40 µM	NI
	Dog cytochrome P-450 ₁₇ hydroxylase	~7.5 µM	~4.3 µM	>10 µM
17OH-progesterone→androstenedione	Rat cytochrome P-450 ₁₇ lyase	E	~10 µM	E
	Dog cytochrome P-450 ₁₇ lyase	~1.7 µM	~0.8 µM	>10 µM
androstenedione→testosterone	Rat 17OH-steroid dehydrogenase	E	--	E
	Dog 17OH-steroid dehydrogenase	~6.1 µM	~2.3 µM	>10 µM
progesterone→deoxycorticosterone	Rat cytochrome P-450 ₂₁	NI	NI ^a	NI
	Dog cytochrome P-450 ₂₁	NI	~85 µM	NI
deoxycorticosterone→corticosterone	Rat cytochrome P-450 ₁₁	0.4 µM	2.8 µM	7.8 µM
	Dog cytochrome P-450 ₁₁	≥100 µM	~8.8 µM	NI
17OH-progesterone→11-deoxycortisol	Rat cytochrome P-450 ₂₁	NI	NI	NI
	Dog cytochrome P-450 ₂₁	NI	NI	NI
11-deoxycortisol→cortisol	Rat cytochrome P-450 ₁₁	0.2 µM	0.7 µM	2.0 µM
	Dog cytochrome P-450 ₁₁	~5.0 µM	~1.4 µM	NI
a: Results from isolated rat adrenal cells [資料4.3: 4108]. NI = no inhibition at concentrations up to 100 µM; E = enhanced synthesis.				

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10F ポサコナゾールの P-gp を介した輸送の速度論的解析

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN ■ 147		
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.6]		
Type of study:	<i>In vitro</i> , membrane fraction, P-glycoprotein (P-gp)-mediated ATP hydrolysis assay to evaluate posaconazole as a substrate of P-gp.		
Method:	CR1R12 cells (adaptive pressure-selected for multidrug resistance and supernormal production of P-gp) were maintained in complete α -minimum essential medium (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), penicillin/streptomycin (50 U/50 μ g/mL), and colchicine (0.5 μ g/mL) in a 5% CO ₂ -95% air atmosphere at 37°C and grown to 80-90% confluency. They were then detached with trypsin-EDTA, collected by centrifugation, and resuspended in 10% FBS- α -MEM media. The microsomal membrane fraction was isolated and resuspended in 0.25 M sucrose buffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH7.5) then homogenized. Microsomes were diluted in ice-cold ATPase buffer (3 mM Magnesium ATP; 10 mM KCl; 10 mM MgSO ₄ ; 3 mM DTT; 50 mM Tris-HCl, pH 7.0; 1 mM EGTA; 1 mM ouabain; 3 mM sodium azide; and 2 μ L test compound dissolved in organic solvent) into a microtiter plate. The reactions were started by transferring the microtiter plate from ice to 37°C and were incubated for 30 minutes. The reactions were terminated by adding 12% SDS solution, followed by the addition of ascorbic acid in 1N HCl and 3% ammonium molybdate in 1N HCl. After 4 minutes, an equal volume of a 2% sodium citrate/2% sodium meta-arsenite in 2% acetic acid solution was added to each well to stabilize the color formation. Following a 30-minute incubation at room temperature, the fixed released phosphate was quantified colorimetrically using a microplate reader at 750 nm.		
Tabulated results:	Kinetic Parameters of ATP Hydrolysis for Various Substrates		
Substrate	V _{max} (% of basal activity)	K _m (μ M)	Standard Error
Posaconazole	278	16.5	3.9
Verapamil	348	2.6	0.6
Ketoconazole	655	8.6	3.2
Itraconazole	200	0.8	0.2
- Posaconazole was shown to be a substrate of P-gp, with a V _{max} (~52 nmol/min/mg) that was 2.8-fold greater than that of basal activity. The K _m was determined to be ~16 μ M.			
- The K _m for posaconazole was higher than that for verapamil (2.6 μ M), ketoconazole (8.6 μ M), and itraconazole (0.8 μ M), demonstrating that P-gp transports posaconazole less efficiently.			

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10G ポサコナゾール又はケトコナゾールによる MDR1 を介した輸送の阻害作用

被験物質：ポサコナゾール

Study number:	SN 082				
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.7]				
Type of study:	<i>In vitro</i> inhibition of human MDR1-mediated transport of the fluorescent substrates daunorubicin and rhodamine 123 by posaconazole using NIH 3T3-G185 cells.				
Method:	NIH 3T3-G185 cells (expressing the gene product from human MDR1) were grown to 80-90% confluency, and received fresh media 1 hour prior to detachment with trypsin-EDTA. Following detachment, cells were centrifuged and the pellet resuspended in fresh media to a concentration of 6 million cells/mL. Aliquots of cells, diluted 40-fold, were incubated with daunorubicin (2 µM) or rhodamine 123 (0.5 µg/mL) ± posaconazole for 30 minutes at 37°C (accumulation phase). Following centrifugation, pellets were resuspended in fresh media in the absence of fluorescent marker ± posaconazole (efflux phase). After an additional centrifugation, cell pellets were resuspended in cold buffer and transferred to a FACS (fluorescence-assisted cell sorter) tube to measure individual cell-retained substrate. The relative fluorescence (% maximal or % reference inhibition), IC ₅₀ , and Hill coefficient were calculated.				
Tabulated results:					
Posaconazole (µM)	Geometric Mean of Fluorescence Emission		Ketoconazole (µM)	Geometric Mean of Fluorescence Emission	
	Daunorubicin	Rhodamine 123		Daunorubicin	Rhodamine 123
0	41.07	31.51	0	41.07	36.79
1.25	84.04	43.44	1.25	60.70	35.71
2.5	118.73	41.41	2.5	85.18	36.81
5	164.26	41.16	5	169.30	39.53
10	225.73	65.03	10	222.53	59.85
25	268.99	99.17	25	281.07	122.45
50	261.47	103.72	50	291.60	242.14
100	243.84	103.38	100	307.17	441.88
175	--	119.13	175	301.29	490.55
Reference ^a	755.90	992.52	Reference ^a	755.90	937.48
<p>- Posaconazole inhibited human MDR1-mediated transport of daunorubicin and rhodamine 123 in NIH 3T3-G185 cells with an estimated IC₅₀ of ~4 µM and ~13 µM, respectively. The maximum degree of inhibition of daunorubicin transport was 35% of vanadate (reference) inhibition, while the maximum degree of inhibition of rhodamine 123 transport was 12% of cyclosporin A inhibition.</p> <p>- These results indicate the potential for drug-drug interactions between posaconazole and P-gp substrates.</p> <p>a: Vanadate (5 mM) was used as reference substance for inhibition of daunorubicin transport; cyclosporin A (50 µM) was used as reference substance for inhibition of rhodamine 123 transport.</p>					

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10H ヒト肝細胞でのトランスポーターによる取込み能及び阻害作用

被験物質：ポサコナゾール

Study No.:	PK001MK5592				
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.8]				
Type of study:	Uptake into human hepatocytes				
Method:	The uptake of posaconazole (0.1 μM) into human hepatocytes was measured in the presence and absence of a cocktail of inhibitors known to inhibit the hepatic uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, NTCP, and OCT1. Two lots of pooled cryopreserved human hepatocytes (lot ■■■: 5-donor mixed gender pool and lot ■■■: 20-donor mixed gender pool) were used. Incubations were carried out in the presence of 0.1% bovine serum albumin (BSA) (to reduce non-specific binding). Briefly, hepatocytes were thawed at 37°C, washed, and re-suspended in buffer containing 0.1% BSA. Uptake were initiated by the addition of posaconazole or positive control substrates [³ H]estradiol-17β-glucuronide (E ₂ 17βG; OATP1B1, OATP1B3), [³ H]cholecystokinin (CCK-8; OATP1B3), [¹⁴ C]tetraethyl ammonium (TEA; OCT1), and [³ H]taurocholic acid (TCA; NTCP) in the absence or presence of a transporter inhibitor cocktail (10 μM cyclosporin A + 100 μM rifamycin SV + 200 μM rifampin + 50 μM quinidine) dissolved in buffer with 0.1% BSA, pH 7.4. At the end of incubations, cells were washed and lysed and assayed for total radioactivity or posaconazole concentrations.				
Assay:	Liquid scintillation counting (positive control substrates) and high performance liquid chromatography with mass spectrometry (posaconazole).				
Results:	The active uptake of posaconazole was variable and low relative to the positive control substrates. There was evidence of low active uptake in experiment 1 with lot ■■■; however, this was not reproduced in experiment 2 with the same lot, or with lot ■■■ (experiment 3).				
Uptake in Hepatocyte Lot ■■■					
Substrate	Time (min)	Uptake (pmole/10 ⁶ cells/min) - No inhibitors		Uptake (pmole/10 ⁶ cells/min) - With Inhibitors	
		Mean	SEM	Mean	SEM
[³ H]E ₂ 17βG (1 μM)	3	20.37	0.18	1.51	0.02
[³ H]CCK-8 (5 nM)	3	0.13	0.00	0.001	0.000
[¹⁴ C]TEA (1 μM)	3	4.38	0.20	1.39	0.04
[³ H]TCA (1 μM)	3	29.44	0.08	2.02	0.05
Posaconazole (0.1 μM) Experiment 1	0	17.30	0.17	17.30	0.20
	0.5	32.00	0.47	26.17	0.23
	1	40.20	0.74	27.22	0.09
	1.5	42.60	0.42	28.81	0.31
	2	44.37	0.44	28.86	0.33
	3	48.94	0.41	28.91	0.19
Mean ± standard error of the mean (SEM) values are listed (N=3).					

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10H ヒト肝細胞でのトランスポーターによる取込み能及び阻害作用（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study No.:	PK001MK5592				
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.8]				
Uptake in Hepatocyte Lot [REDACTED] (Cont.)					
Substrate	Time (min)	Uptake (pmole/10 ⁶ cells/min) - No inhibitors		Uptake (pmole/10 ⁶ cells/min) - With Inhibitors	
		Mean	SEM	Mean	SEM
Posaconazole (0.1 μM) Experiment 2	0	9.17	0.27	10.50	0.15
	0.5	15.49	0.46	15.38	0.27
	1	15.66	0.17	16.04	0.31
	1.5	19.82	0.16	17.29	0.07
	2	19.77	0.03	16.93	0.08
	3	21.34	0.15	18.18	0.30
Uptake in Hepatocyte Lot [REDACTED]					
Substrate	Time (min)	Uptake (pmole/10 ⁶ cells/min) - No inhibitors		Uptake (pmole/10 ⁶ cells/min) - With Inhibitors	
		Mean	SEM	Mean	SEM
[³ H]E ₂ 17βG (1 μM)	3	24.50	0.52	4.18	0.13
[³ H]CCK-8 (5 nM)	3	0.07	0.00	0.01	0.00
[¹⁴ C]TEA (1 μM)	3	5.51	0.03	2.87	0.11
[³ H]TCA (1 μM)	3	36.75	1.11	5.48	0.16
Posaconazole (0.1 μM) Experiment 3	0	12.97	0.47	11.82	0.24
	0.25	21.99	0.12	21.10	0.10
	0.5	22.04	0.24	21.69	0.18
	1	26.47	0.14	23.43	0.27
	1.5	27.47	0.23	23.65	0.24
	2	28.38	0.20	24.35	0.23
3	28.38	0.13	23.92	0.31	

Mean ± SEM values are listed (N=3).

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10I OATP1B1 を介した取込みの評価

被験物質：ポサコナゾール

Study No.:	PK001MK5592					
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.8]					
Type of study:	Uptake into cells expressing the human hepatic uptake transporter OATP1B1.					
Method:	The uptake of posaconazole and positive control substrate, [³ H]estradiol-17β-glucuronide (E ₂ 17βG), into HEK293 cells and HEK293 cells transiently transfected with OATP1B1 (HEK293-OATP1B1) was measured in the presence of bovine serum albumin. Incubations with [³ H]E ₂ 17βG were carried out in the absence or presence of sulfobromophthalein sodium hydrate (BSP; 100 μM), a known OATP inhibitor. At the end of the incubation, the cells were washed and lysed, and assayed for total radioactivity or posaconazole concentrations.					
Assay:	Liquid scintillation counting (positive control substrate) and high performance liquid chromatography with mass spectrometry (posaconazole).					
Results:	The positive control substrate E ₂ 17βG exhibited robust uptake into OATP1B1 transfected cells which was 69-105 fold greater than in parental HEK293 cells. In contrast, the OATP1B1 mediated uptake of posaconazole was limited, with a maximal 1.4-fold increase in OATP1B1 cells compared to the parental cells.					
Substrate	Inhibitor	Time (min)	Uptake in HEK293 Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)		Uptake in HEK293-OATP1B1 Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)	
			Mean	SEM	Mean	SEM
[³ H]E ₂ 17βG (1 μM)	-	3	0.29	0.01	20.21	0.34
[³ H]E ₂ 17βG (1 μM)	BSP	3	0.23	0.02	0.22	0.09
Posaconazole (0.1 μM)	-	0	1.74	0.10	2.22	0.08
		0.5	3.33	0.22	2.74	0.33
		1	2.23	0.27	2.53	0.18
		1.5	2.95	0.13	2.90	0.16
		2	3.60	0.53	3.42	0.29
		3	3.07	0.27	3.49	0.23
Mean ± standard error of the mean (SEM) values are listed (N=3).						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10J OATP1B3 を介した取込みの評価

被験物質：ポサコナゾール

Study No.:	PK001MK5592					
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.8]					
Type of study:	Uptake into cells expressing the human hepatic uptake transporter OATP1B3.					
Method:	The uptake of posaconazole and positive control substrate [³ H]cholecystikinin (CCK-8) into HEK293 cells and HEK293 cells transiently transfected with OATP1B3 (HEK293-OATP1B3) was measured in the presence of bovine serum albumin. Incubations with [³ H]CCK-8 were carried out in the absence or presence of sulfobromophthalein sodium hydrate (BSP; 100 μM), a known OATP inhibitor. At the end of the incubation, the cells were washed and lysed, and assayed for total radioactivity or posaconazole concentrations.					
Assay:	Liquid scintillation counting (positive control substrate) and high performance liquid chromatography with mass spectrometry (posaconazole).					
Results:	The positive control substrate CCK-8 exhibited robust uptake into OATP1B3 transfected cells which was 247-432 fold greater than in parental HEK293 cells. In contrast, the OATP1B3 mediated uptake of posaconazole was limited, with a maximal 1.5-fold increase in OATP1B3 cells compared to the parental cells.					
Substrate	Inhibitor	Time (min)	Uptake in HEK293 Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)		Uptake in HEK293-OATP1B3 Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)	
			Mean	SEM	Mean	SEM
[³ H]CCK-8 (5 nM)	-	3	0.001	0.000	0.43	0.01
[³ H]CCK-8 (5 nM)	BSP	3	0.001	0.000	0.02	0.00
Posaconazole (0.1 μM)	-	0	1.74	0.10	2.49	0.08
		0.5	3.33	0.22	2.57	0.06
		1	2.23	0.27	3.47	0.52
		1.5	2.95	0.13	3.08	0.27
		2	3.60	0.53	3.02	0.27
		3	3.07	0.27	3.13	0.06
Mean ± standard error of the mean (SEM) values are listed (N=3).						

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10K OATP1B1 を介した取込みの阻害作用

被験物質：ポサコナゾール

Study No.:	PK001MK5592						
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.8]						
Type of study:	Inhibition of OATP1B1-mediated transport.						
Method:	The inhibitory effect of posaconazole on OATP1B1-mediated [³ H]pitavastatin (PTV, 0.1 μM) uptake was assessed in OATP1B1 stably transfected MDCKII cells (MDCKII-OATP1B1). Cyclosporin A (CsA, 5 μM) was used as the positive control inhibitor. Incubations were carried for 5 minutes at 37°C. Cell pellets were washed and lysed, and assayed for total radioactivity. OATP1B1-mediated [³ H]PTV uptake was calculated by subtracting the uptake of [³ H]PTV into MDCKII cells from that in MDCKII-OATP1B1 cells and data were normalized to % control, where uptake in the absence of posaconazole was 100%.						
Assay:	Liquid scintillation counting						
Results:	At 1 μM, the highest concentration tested due the solubility limit in assay buffer, posaconazole inhibited 16% of OATP1B1 mediated pitavastatin uptake.						
Inhibitor	Inhibitor Concentration (μM)	Uptake in MDCKII Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)		Uptake in MDCKII-OATP1B1 Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)		OATP1B1-Mediated Uptake (% of control)	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
CsA	0	0.110	0.004	0.515	0.013	100.0	n.d.
	5	0.133	0.005	0.173	0.002	9.9 ^a	n.d.
Posaconazole	0	0.110	0.004	0.515	0.013	100.0	1.9
	0.1	0.114	0.001	0.526	0.010	101.7	1.4
	0.3	0.111	0.002	0.515	0.005	99.8	0.7
	1.0	0.109	0.003	0.450	0.007	84.2	1.2
n.d. = Not determined.							
Mean ± standard error of the mean (SEM) values are listed (N=3).							
a: This value is not included in the report. It was calculated as the % of active uptake in the presence of CsA (0.173-0.133) divided by the active uptake in the absence of CsA (0.515-0.110).							

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ポサコナゾール 錠剤/注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.10L OATP1B3 を介した取込みの阻害作用

被験物質：ポサコナゾール

Study No.:	PK001MK5592						
Location in CTD:	[資料4.2.2.6.8]						
Type of study:	Inhibition of OATP1B3-mediated transport.						
Method:	The inhibitory effect of posaconazole on OATP1B3-mediated [³ H]cholecystinin (CCK-8, 5 nM) uptake was assessed in OATP1B3 stably transfected MDCKII cells (MDCKII-OATP1B3). Cyclosporin A (CsA, 5 μM) was used as the positive control inhibitor. Incubations were carried for 5 minutes at 37°C. Cell pellets were washed and lysed, and assayed for total radioactivity. OATP1B3-mediated [³ H]CCK-8 uptake was calculated by subtracting the uptake of [³ H]CCK-8 into MDCKII cells from that in MDCKII-OATP1B3 cells and data were normalized to % control, where uptake in the absence of posaconazole was 100%.						
Assay:	Liquid scintillation counting						
Results:	At 1 μM, the highest concentration tested due the solubility limit in assay buffer, posaconazole inhibited 24% of OATP1B3 mediated CCK-8 uptake.						
Inhibitor	Inhibitor Concentration (μM)	Uptake in MDCKII Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)		Uptake in MDCKII-OATP1B3 Cells (pmole/10 ⁶ cells/min)		OATP1B3-Mediated Uptake (% of control)	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
CsA	0	0.00018	0.00004	0.00198	0.00006	100.0	n.d.
	5	0.00018	0.00001	0.00017	0.00000	0.0 ^a	n.d.
Posaconazole	0	0.00018	0.00004	0.00198	0.00006	100.0	2.4
	0.1	0.00024	0.00006	0.00186	0.00012	90.1	4.3
	0.3	0.00019	0.00001	0.00186	0.00010	92.6	3.2
	1.0	0.00019	0.00001	0.00156	0.00006	76.1	2.0
n.d. = Not determined. Mean ± standard error of the mean (SEM) values are listed (N=3). a: This value is not included in the report. CsA caused complete inhibition of active uptake (no difference in uptake in OATB1B3 and control cells in the presence of CsA).							

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ボサコナゾール 錠剤／注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.11 参考文献

- [資料4.3: 4105] Sullivan HR, Due SL, McMahon RE. Methadone N-oxide in the urine of methadone maintenance subjects-an artifact? J Pharm Pharmac. 1973, 25:1009-10.
- [資料4.3: 4106] Proksa B. Separation of morphine and its oxidation products by capillary zone electrophoresis. J Pharm Biomed Anal. 1999, 20: 179-83.
- [資料4.3: 4107] Cone EJ, Buchwald WF, Darwin WD. Analytical controls in drug metabolic studies. Drug Metab Dispos. 1982, 10: 561-7.
- [資料4.3: 4108] Loose DS, Kan PB, Hirst MA, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes. J Clin Invest. 1983; 71:1495-9.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

- 99 -