ステボロニン

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

ステラファーマ株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1　まとめ 5
2.6.4.2　分析法 7
2.6.4.2.1　ボロファラン（^{10}B）の血漿中濃度測定法 7
2.6.4.2.2　全血中ホウ素濃度測定法 7
2.6.4.2.3　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の放射能濃度測定法 8
2.6.4.3　吸収 10
2.6.4.3.1　単回投与試験 10
2.6.4.3.1.1　雌雄マウスにボロファラン（^{10}B）を単回皮下投与したときの血中ホウ素濃度推移 10
2.6.4.3.1.2　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移 11
2.6.4.3.1.3　雄イヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移 12
2.6.4.3.2　反復投与試験 13
2.6.4.4　分布 13
2.6.4.4.1　腫瘍皮下移植マウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの組織分布 13
2.6.4.4.2　腫瘍皮下移植マウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回皮下投与したときの組織分布 15
2.6.4.4.3　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの組織分布 18
2.6.4.4.4　タンパク結合 23
2.6.4.4.5　血球中への移行 24
2.6.4.4.5.1　*In vitro* における血球中への移行 24
2.6.4.4.5.2　*In vivo* における血球中への移行 24
2.6.4.5　代謝 25
2.6.4.5.1　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の肝 S9 における *in vitro* 代謝 25
2.6.4.5.2　ラットにおける *in vivo* 代謝 26
2.6.4.5.3　イヌにおける *in vivo* 代謝 27
2.6.4.6　排泄 28
2.6.4.6.1　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 28
2.6.4.6.2　雄イヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの尿、糞中排泄 29
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 29
2.6.4.7.1　トランスポーター阻害試験 29
2.6.4.7.2　トランスポーター基質試験 31

2.6.4.8　その他の薬物動態試験 32
2.6.4.9　考察及び結論 33
2.6.4.10　図表 35
2.6.4.11　参考文献 35

略語一覧表

略語	英名	和名
α_1-AGP	α_1-acid glycoprotein	α_1-酸性糖タンパク質
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from 0 to time t (t is the last time when concentration was measured.)	投与後0時間から最終測定時点tまでの濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後0時間から無限時間までの濃度−時間曲線下面積
^{10}B	boron 10	ホウ素 10（ホウ素同位体）
BPA	4-boronophenylalanine	4-ボロノフェニルアラニン
$E_2$17βG	estradiol 17β-D-glucuronide	エストラジオール 17β-D-グルクロナイド
CL_{total}	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
ES	estrone sulfate, ammonium salt	エストロン硫酸アンモニウム塩
HEK	human embryonic kidney cells	ヒト胎児腎細胞
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IS	internal standard	内標準物質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
IgG	immunoglobulin	イムノグロブリン
LC/MS/MS	liquid chromatograph tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
$MRT_{0\text{-}inf}$	mean residence time	平均滞留時間
MS/MS	tandem mass spectrometer	タンデム質量分析
MTX	methotrexate	メトトレキサート
PAH	*p*-aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
SD	standard deviation	標準偏差
SD ラット	Sprague Dawley rat	−
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach peak or maximum concentration	最高濃度到達時間
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

吸収

マウスにボロファラン（^{10}B）500 又は 1000 mg/kg を皮下に単回投与したときの全血中ホウ素濃度は、投与後 1 時間又は 30 分で最高濃度（C_{max}）に達した。投与後 0 時間から 24 時間までの濃度−時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）及び C_{max} は投与量増加に伴い増加した。

ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を単回持続静脈内投与したときの放射能濃度は投与終了直後に C_{max} に達し、投与終了後 2 時間まで平均消失半減期（$t_{1/2}$）1.1 時間、投与終了後 72 時間以降は平均 $t_{1/2}$ 55.4 時間で減少した。イヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回持続静脈内投与したときの放射能濃度は投与終了直後に C_{max} に達し、投与終了後 2 時間まで平均 $t_{1/2}$ 1.0 時間、投与終了後 36 時間以降は平均 $t_{1/2}$ 55.0 時間で減少した。放射能の血液中濃度は、投与終了後 36 時間以降は血漿より高い濃度で推移し、投与終了後 168 時間においては血漿中濃度の 1.5 倍を示した。

分布

ヒト神経膠芽腫由来の U-87 MG 腫瘍細胞を皮下移植したマウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内（125 又は 500 mg/kg）又は皮下（500 又は 1000 mg/kg）投与し、血液中、血漿中、組織中及び腫瘍中放射能濃度を測定した。

単回静脈内投与では、500 mg/kg 投与群における血漿中放射能濃度は 125 mg/kg 投与群の 2.7～3.5 倍であり、投与量増加に伴い血漿中放射能濃度は増加した。125 及び 500 mg/kg 投与群の腫瘍中放射能濃度は血漿中濃度のそれぞれ 1.8～2.7 及び 1.3～2.6 倍であり、特に投与後 1 時間以降は 2.5 倍以上を示した。また、500 mg/kg 投与群の腫瘍中放射能濃度は 125 mg/kg 投与群の 2.4～3.5 倍であり、投与量依存性が認められた。腫瘍中の放射能の消失は血漿に比べて緩やかであった。放射能の組織中濃度は膵臓において最も高い値を示し、血漿中濃度の 10.5～16.7 倍であった。次いで腎臓及び皮膚が比較的高い濃度を示し、血漿中濃度のそれぞれ 2.6～6.5 及び 1.1～2.8 倍であった。一方、大脳及び小脳における放射能の濃度は血漿中濃度の 0.2～1.2 倍であり、皮下移植した腫瘍に比べて中枢神経系への移行性は低いことが示唆された。

単回皮下投与では、血漿中放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max} に達し、組織中放射能濃度は、多くの組織において投与後 1 時間で C_{max} を示した。最も高い放射能が検出された組織は膵臓であり、次いで腎臓において高い放射能が検出された。腫瘍中放射能濃度における組織／血漿比は 2.1～3.3 であり、組織／全血比は 1.9～3.1 であった。500 mg/kg 投与群と 1000 mg/kg 投与群を比較したとき、1000 mg/kg 投与群の血漿及び血液中放射能濃度は 500 mg/kg 投与群の 1.7～2.1 及び 1.6～2.0 倍を示した。1000 mg/kg 投与群の腫瘍中放射能濃度は 500 mg/kg 投与群の 1.5～1.8 倍を示した。

ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を単回持続静脈内投与し、組織中放射能濃度を測定した。

放射能の組織中濃度において、ほとんどの組織は血漿と同様に投与終了後 1 時間に C_{max} を示した。組織中濃度は、投与終了後 1 時間における膵臓及び腎臓で最も高い濃度を示し、両臓器とも血漿中濃度の 6.1 倍であった。その後腎臓中濃度は低下し、投与終了後 8 時間で血漿中濃度の 2.7 倍となった。一方、膵臓中濃度は投与終了後 8 時間において血漿中濃度の 4.1 倍を示したが、投

与終了後 168 時間においては他の組織と同程度の濃度であった。本結果と同様の結果はボロファラン（^{10}B）と構造が類似する L-フェニルアラニンのラットにおける分布試験においても認められ、体内でボロファラン（^{10}B）は L-フェニルアラニンと同様の挙動を示すものと推察された。膵臓及び腎臓以外の組織では、眼球が投与終了後 8 及び 24 時間において他の組織より比較的高い濃度で推移した。組織からの放射能の消失は緩徐であることが示唆された。

放射能の組織中分布率は、骨格筋及び皮膚で高値を示した。骨格筋及び皮膚における分布率は、投与終了後 1 時間から減少し、投与終了後 168 時間においてもそれぞれ 2.6 及び 1.3%の放射能が分布した。また、投与終了後 168 時間における放射能の組織中分布率の合計は 4.9%であり、主に骨格筋及び皮膚に分布することが確認された。

ボロファラン（^{10}B）のタンパク結合率は低く、最も高かったヒト血漿タンパクとの結合率でも検討した濃度で 22%未満であった。

代謝

ラット及びイヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿、尿及び糞中に計 14 種の放射能ピークが検出された。血漿中の主要成分は未変化体であり、投与終了後 1 及び 8 時間において血漿中放射能の 92.2%以上（ラット）又は 83.3%以上（イヌ）を占めた。尿には、投与中では未変化体が主に検出され、尿中放射能の 81.6%（ラット）又は 65.5%（イヌ）を占めた。投与終了後は未変化体の割合が減少した。投与終了後 24 時間までの尿中排泄率は、未変化体が 25.0%（ラット）又は 46.3%（イヌ）であり、投与したボロファラン（^{10}B）の 1/4（ラット）又は 1/2（イヌ）は代謝を受けずに尿中に排泄されることが確認された。糞には、ボロファラン（^{10}B）以外に代謝物が検出されたが、糞中排泄率はいずれも 1.2%以下（ラット）又は 0.9%以下（イヌ）であった。また、*in vitro* 試験の結果ボロファラン（^{10}B）はラット、イヌ及びヒト肝 S9 中の酵素により代謝されないと考えられた。

排泄

ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を持続静脈内投与したとき、放射能の排泄は投与終了後 48 時間でほぼ終了し、投与終了後 168 時間までの尿、糞及び呼気中にそれぞれ投与した放射能の 76.6、8.0 及び 7.7%（平均値）が排泄された。イヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を持続静脈内投与したとき、放射能の排泄は投与終了後 48 時間でほぼ終了し、投与終了後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の 87.7 及び 3.4%（平均値）が排泄された。以上から、主要排泄経路は尿中排泄であることが示された。

薬物動態学的薬物相互作用

ボロファラン（^{10}B）はトランスポーターMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K のモデル基質の輸送に対して 50%を超える阻害作用を示さず、50%阻害濃度（IC_{50}）は>100 μmol/L であったことから、検討したトランスポーターに対するボロファラン（^{10}B）の阻害能は低いと考えられた。また、ボロファラン（^{10}B）はトランスポーターMDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

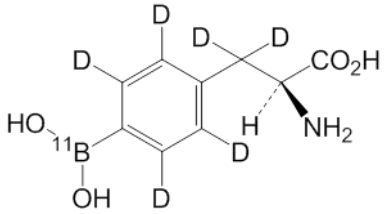
2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　ボロファラン（^{10}B）の血漿中濃度測定法

（4.2.2.1-1：[redacted]0764 試験、評価資料）
（4.2.2.1-2：[redacted]0765 試験、評価資料）
（4.2.2.1-3：[redacted]0619 試験、評価資料）

ラット又はイヌの血漿を 200 mmol/L 酢酸アンモニウム／アセトニトリル混液（1:1）を溶出溶媒として、固相法（Oasis® MCX μElution Plate）で抽出し、溶出液を液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。内標準物質（IS）は、SPM-011（d_6）を用いた（図 2.6.4-1）。

図 2.6.4-1　SPM-011（d_6）の構造式



ラット血漿（[redacted]0764 試験）及びイヌ血漿（[redacted]0765 試験）ともに検量線の範囲は 10～10000 ng/mL であった。

ラット血漿における精度（%CV）は、日内で 1.2～5.0%、日間で 2.5～6.8%であり、真度は 95.3～101.0%であった。ラット血漿中でボロファラン（^{10}B）は室温で約 6 時間、-20°C 又は-80°C で 8 週間、凍結融解は 3 回まで安定であることが確認された（[redacted]0764 試験）。

イヌ血漿における精度（%CV）は、日内で 1.4～9.4%、日間で 1.6～6.9%であり、真度は 96.4～103.3%であった。イヌ血漿中でボロファラン（^{10}B）は室温で約 6 時間、-20°C で 4 週間又は-80°C で 8 週間、凍結融解は 3 回まで安定であることが確認された（[redacted]0765 試験）。

また、タンデム質量分析（MS/MS）装置を変更（API4000 から API3000）しても、ラット及びイヌ血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度測定に影響のないことが検量線 50～10000 ng/mL の範囲で確認された（[redacted]0619 試験）。

2.6.4.2.2　全血中ホウ素濃度測定法

（4.2.2.1-4：8251239 試験、評価資料）

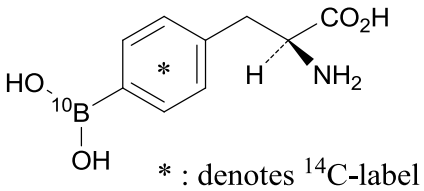
マウス全血に、2.5% Triton X-100 溶液と IS 溶液（イットリウム）を加え混和した後、希釈溶液（硝酸溶液）を加えて測定試料とした。ICP 発光分光分析装置を用いて試料中のホウ素（208.959 nm）及び IS（371.029 nm）濃度を測定した。

検量線範囲は、2～200 ppm であり、精度（%CV）は 0.6～1.4%、真度は 92.7～105.3%であった。

2.6.4.2.3 [^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の放射能濃度測定法

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の標識位置を図 2.6.4-2 に示した。

図 2.6.4-2　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の構造式



試料にシンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。測定時間は 5 分とした。

血液、組織、消化管内容物及び糞ホモジネートは、乾燥後に試料燃焼装置で処理して放射能を測定した。また、抽出後の残渣は、組織溶解剤を加えて溶解して放射能を測定した。

表 2.6.4-1　薬物濃度測定法のまとめ

動物種	報告書番号 [記載場所]	分析対象物	マトリックス	分析方法	回帰モデル 重み付け	検量線 範囲	精度 (日内%)	精度 (日間%)	真度 (%)	安定性	使用した 試験番号
ラット	[redacted]0764 [4.2.2.1-1]	ボロファラン（^{10}B）	血漿	LC/MS/MS	$1/x^2$	10～10000 ng/mL	1.2～5.0	2.5～6.8	95.3～101.0	室温: 6 時間 5 分 -20°C 又は -80°C ：8 週間 凍結融解: 3 回	[redacted]0768 [redacted]0770 [redacted]0595
イヌ	[redacted]0765 [4.2.2.1-2]	ボロファラン（^{10}B）	血漿	LC/MS/MS	$1/x^2$	10～10000 ng/mL	1.4～9.4	1.6～6.9	96.4～103.3	室温: 6 時間 5 分 -20°C：4 週間 -80°C：8 週間 凍結融解: 3 回	[redacted]0771 [redacted]0610 [redacted]0773 [redacted]0594
ラット及びイヌ	[redacted]0619[a] [4.2.2.1-3]	ボロファラン（^{10}B）	血漿	LC/MS/MS	$1/x^2$	50～10000 ng/mL	0.8～3.6 (ラット) 0.6～2.8	1.5～3.5 1.0～3.9	97.9～99.7 97.1～100.5	実施せず	[redacted]0610
マウス	8251239 [4.2.2.1-4]	ホウ素	全血	ICP 発光分光分析	なし	2～200 ppm	0.6～1.4	実施せず	92.7～105.3	実施せず	[redacted]319

a　[redacted]0764 試験及び[redacted]0765 試験の使用機器変更に伴うパーシャルバリデーション

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与試験

2.6.4.3.1.1　雌雄マウスにボロファラン（^{10}B）を単回皮下投与したときの血中ホウ素濃度推移

（4.2.2.2-1：[redacted]319 試験、評価資料）

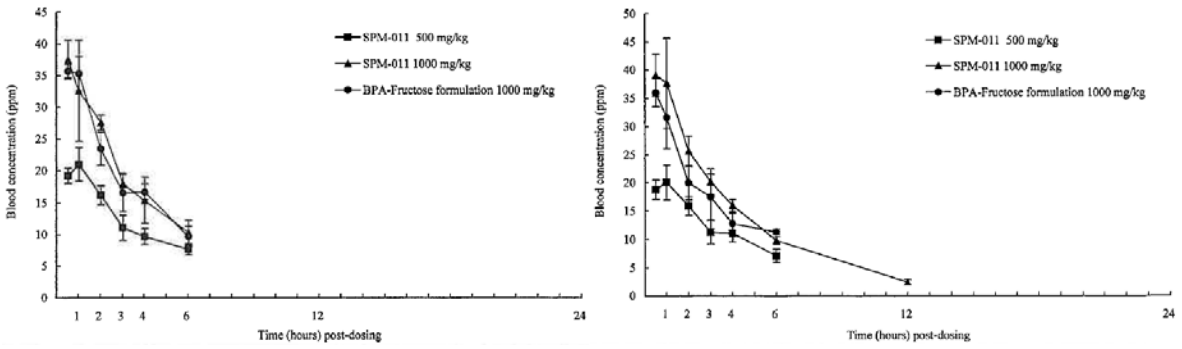
雌雄 BALB/cAnNCrlCrlj マウス（4 匹／時点）にボロファラン（^{10}B）製剤（ソルビトール製剤：以下、本項では本剤と示す）をボロファラン（^{10}B）として 500 又は 1000 mg/kg 後背部皮下に単回投与した。投与後 0.5、1、2、3、4、6、12 及び 24 時間に後大静脈より採血し、ICP 発光分光分析法を用いて全血中ホウ素濃度を測定した。また、臨床研究で取得された全血中ホウ素濃度推移の結果を臨床試験の設計時に参考とできるかを確認するために臨床研究で使用されているボロファラン（^{10}B）のフルクトース製剤（以下、フルクトース製剤と示す）も同様に投与（1000 mg/kg）して全血中ホウ素濃度推移を検討した。

全血中ホウ素濃度推移を図 2.6.4-3 に薬物動態（PK）パラメータを表 2.6.4-2 に示した。

本剤を皮下投与したとき、全血中ホウ素濃度は、投与後 1 時間（500 mg/kg）又は 30 分（1000 mg/kg）で C_{max} に達した。平均 C_{max} はそれぞれの投与量で 21.0／20.1 ppm（雄／雌）及び 37.5／39.1 ppm（雄／雌）であった。$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 97.4／96.2 ppm·h（雄／雌）及び 152／176 ppm·h（雄／雌）であり、C_{max} と同様に投与量増加に伴い増加した。フルクトース製剤も本剤と同様の全血中濃度推移を示した。

全血中ホウ素濃度が臨床使用における想定全血中ホウ素濃度の 20 ppm 付近となる時間は、本剤の 500 mg/kg 投与群が投与後 0.5～2 時間、1000 mg/kg 投与群が投与後 2～4 時間であった。

図 2.6.4-3　雌雄マウスにボロファラン（^{10}B）を皮下投与したときの血中ホウ素濃度推移



左：雄、右：雌、平均値 ± SD（n = 4／各時点）

SPM-011 = ボロファラン（^{10}B）（本剤）、BPA-Fructose formulation = フルクトース製剤

表 2.6.4-2　マウスにボロファラン（^{10}B）を皮下投与したときの血中ホウ素の PK パラメータ

投与薬物	性	t_{max} (h)	C_{max} (ppm)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ppm·h)[a]
ソルビトール製剤 500 mg/kg	雄	1.0	21.0	97.4
	雌	1.0	20.1	96.2
ソルビトール製剤 1000 mg/kg	雄	0.5	37.5	152
	雌	0.5	39.1	176
フルクトース製剤 1000 mg/kg	雄	0.5	35.7	147
	雌	0.5	36.0	143

a　投与前及び定量下限未満を 0 ppm として AUC を算出した。

2.6.4.3.1.2　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移

（4.2.2.2-2：[redacted]0776 試験、評価資料）

雄 SD ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を、シリンジポンプを用いて 1 mL/kg/min の速度で尾静脈に単回投与した（投与時間 16.7 分）。投与開始後 8 分、投与終了後 0、5、15、30 分、1、2、4、8、10、24、36、48、72、120 及び 168 時間に頸静脈から採血し、血漿中放射能濃度を測定した。

血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-4 に PK パラメータを表 2.6.4-3 に示した。

血漿中放射能濃度は、投与開始後から上昇し、投与終了直後に C_{max} である 908 μg eq./mL（平均値）を示した。その後、経時的に減少し、投与終了後 168 時間には投与終了直後の 1.5%である 13.9 μg eq./mL となった。

平均 $t_{1/2}$ は、投与終了直後から投与終了後 2 時間までが 1.1 時間、投与終了後 72 時間以降は 55.4 時間であった。投与後 0 時間から最終測定時点 t までの平均濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）及び投与後 0 時間から無限時間までの濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）はそれぞれ 10527.6 及び 11641.1 μg eq.·h/mL であり、平均全身クリアランス（CL_{total}）、定常状態における平均分布容積（Vd_{ss}）及び平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}inf}$）はそれぞれ 0.04 L/h/kg、2.83 L/kg 及び 64.9 h であった。

図 2.6.4-4　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を 1 mL/kg/min の速度で尾静脈に単回投与したときの血漿中放射能濃度推移

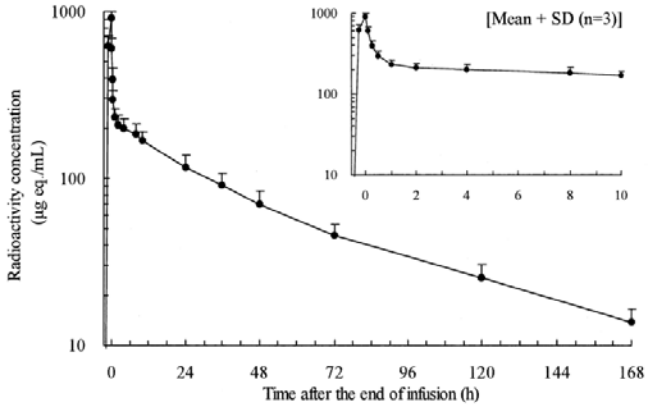


表 2.6.4-3　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を 1 mL/kg/min の速度で尾静脈に単回投与したときの血漿中放射能の PK パラメータ（平均値 ± SD、n = 3）

$t_{1/2}$(h)	投与終了時～2 時間まで	1.1 ± 0.0
	72 時間以降	55.4 ± 1.9
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg eq.·h/mL)		10527.6 ± 1762.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg eq.·h/mL)		11641.1 ± 2017.3
CL_{total} (L/h/kg)		0.04 ± 0.01
Vd_{ss} (L/kg)		2.83 ± 0.38
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)		64.9 ± 2.6

2.6.4.3.1.3　雄イヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移

（4.2.2.2-3：[redacted]0777 試験、評価資料）

雄ビーグル犬に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を、輸液ポンプを用いて 1 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与した（投与時間 16.7 分）。投与開始後 8 分、投与終了後 0、5、15、30 分、1、2、4、8、10、24、36、48、72、120 及び 168 時間に右橈側皮静脈から採血し、血液及び血漿中放射能濃度を測定した。

血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-5 に PK パラメータを表 2.6.4-4 に示した。

放射能の血漿中濃度は、投与開始後から上昇し、投与終了直後に C_{max} である 1390 μg eq./mL（平均値）を示した。その後、経時的に減少し、投与終了後 168 時間には投与終了直後の 0.3%である 3.75 μg eq./mL となった。

平均 $t_{1/2}$ は、投与終了直後から投与終了後 2 時間までが 1.0 時間、投与終了後 36 時間以降は 55.0 時間であった。平均 $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 6297.1 及び 6588.1 μg eq.·h/mL であり、CL_{total}、平均 Vd_{ss} 及び $MRT_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 0.07 L/h/kg、2.53 L/kg 及び 32.9 h であった。

放射能の血液中濃度は、投与終了後 36 時間以降は血漿より高い濃度で推移し、投与終了後 168 時間においては血漿中濃度の 1.5 倍を示した。これは、経時的に血球成分に移行する代謝物の割合が増加するためであると推察された（2.6.4.4.5）。

図 2.6.4-5　雄ビーグル犬に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を 1 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与したときの血液及び血漿中放射能濃度推移

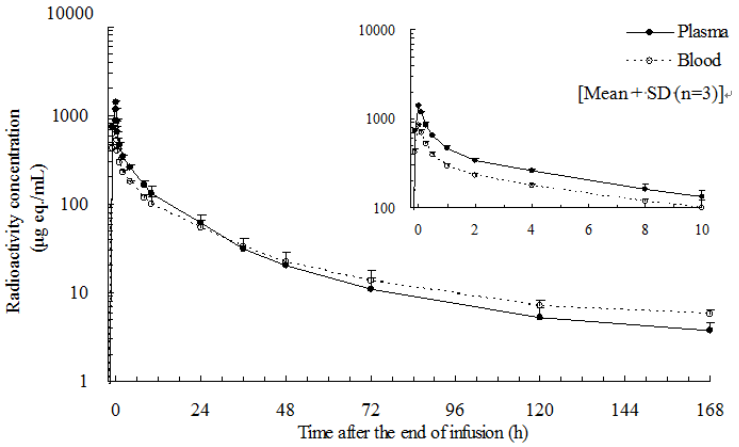


表 2.6.4-4　雄ビーグル犬に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を 1 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与したときの血漿中放射能の PK パラメータ（平均値 ± SD、n = 3）

$t_{1/2}$ (h)	投与終了時～2 時間まで	1.0 ± 0.1
	36 時間以降	55.0 ± 16.6
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg eq.·h/mL)		6297.1 ± 1009.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg eq.·h/mL)		6588.1 ± 1008.2
CL_{total} (L/h/kg)		0.07 ± 0.01
Vd_{ss} (L/kg)		2.53 ± 0.46
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)		32.9 ± 3.9

2.6.4.3.2　反復投与試験

2.6.6.3 に示した。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　腫瘍皮下移植マウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの組織分布

（4.2.2.3-1：[redacted]0678 試験、評価資料）

ヒト神経膠芽腫由来の U-87 MG 腫瘍細胞を右背部皮下（前肢側）に移植した雄 BALB/cA Jcl-*nu/nu* マウスに、[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 又は 125 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を尾静脈に単回投与した。投与後 0.25、1 及び 2 時間に 1 時点 3 匹の組織中放射能濃度を測定した。

各測定時間における組織中放射能分布を表 2.6.4-5 に示した。

放射能の平均血漿中濃度は、投与後 0.25、1 及び 2 時間に 125 mg/kg 投与群がそれぞれ 92.6、55.4 及び 39.8 μg eq./mL を、500 mg/kg 投与群がそれぞれ 292、151 及び 141 μg eq./mL を示し、投与直後から経時的に濃度は低下した。500 mg/kg 投与群における平均血漿中濃度は 125 mg/kg 投与群の 2.7～3.5 倍であり、投与量増加に伴い増加した。

放射能の平均腫瘍中濃度は、投与後 0.25、1 及び 2 時間に 125 mg/kg 投与群がそれぞれ 165、150 及び 101 μg eq./g を、500 mg/kg 投与群がそれぞれ 388、387 及び 352 μg eq./g を示し、腫瘍からの放射能の消失は血漿に比べて緩やかであった。125 及び 500 mg/kg 投与群の腫瘍中濃度は血漿中濃度のそれぞれ 1.8～2.7 倍及び 1.3～2.6 倍であり、特に投与後 1 時間以降は 2.5 倍以上を示した。また、500 mg/kg 投与群の腫瘍中濃度は 125 mg/kg 投与群の 2.4～3.5 倍であり、投与量増加に伴い増加した。

放射能の組織中濃度は膵臓において最も高い値を示し、血漿中濃度の 10.5～16.7 倍であった。次いで腎臓及び皮膚が比較的高い濃度を示し、血漿中濃度のそれぞれ 2.6～6.5 倍及び 1.1～2.8 倍であった。一方、大脳及び小脳における放射能の濃度は血漿中濃度の 0.2～1.2 倍であり、皮下に移植した腫瘍に比べて中枢神経系への移行性は低いことが示唆された。

表 2.6.4-5　腫瘍皮下移植マウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの組織分布

組織	組織中濃度 (μg eq./mL or g)					
	125 mg/kg			500 mg/kg		
	0.25 時間	1 時間	2 時間	0.25 時間	1 時間	2 時間
血漿	92.6 ± 4.4	55.4 ± 6.2	39.8 ± 5.9	292 ± 8	151 ± 23	141 ± 10
全血	111 ± 6 (1.2 ± 0.0)	60.5 ± 4.2 (1.1 ± 0.1)	43.4 ± 5.4 (1.1 ± 0.0)	355 ± 16 (1.2 ± 0.1)	169 ± 27 (1.1 ± 0.1)	162 ± 11 (1.1 ± 0.1)
腫瘍	165 ± 21 (1.8 ± 0.2)	150 ± 19 (2.7 ± 0.1)	101 ± 14 (2.6 ± 0.1)	388 ± 17 (1.3 ± 0.1)	387 ± 48 (2.6 ± 0.1)	352 ± 27 (2.5 ± 0.1)
大脳	26.7 ± 1.8 (0.3 ± 0.0)	51.1 ± 5.1 (0.9 ± 0.1)	47.6 ± 8.7 (1.2 ± 0.1)	61.1 ± 2.7 (0.2 ± 0.0)	108 ± 18 (0.7 ± 0.0)	146 ± 6 (1.0 ± 0.1)
小脳	28.2 ± 5.2 (0.3 ± 0.1)	55.4 ± 5.2 (1.0 ± 0.0)	49.4 ± 7.1 (1.2 ± 0.1)	68.2 ± 3.2 (0.2 ± 0.0)	117 ± 21 (0.8 ± 0.0)	151 ± 9 (1.1 ± 0.1)
肺	93.8 ± 8.2 (1.0 ± 0.1)	56.2 ± 3.5 (1.0 ± 0.1)	38.5 ± 1.9 (1.0 ± 0.2)	283 ± 32 (1.0 ± 0.1)	177 ± 47 (1.2 ± 0.2)	150 ± 5 (1.1 ± 0.1)
心臓	84.3 ± 2.8 (0.9 ± 0.1)	68.8 ± 6.8 (1.2 ± 0.2)	48.7 ± 2.5 (1.2 ± 0.2)	256 ± 24 (0.9 ± 0.1)	179 ± 44 (1.2 ± 0.1)	175 ± 23 (1.3 ± 0.2)
肝臓	106 ± 4 (1.2 ± 0.1)	84.2 ± 7.7 (1.5 ± 0.1)	77.8 ± 10.8 (1.9 ± 0.2)	366 ± 10 (1.3 ± 0.1)	218 ± 22 (1.5 ± 0.1)	250 ± 10 (1.8 ± 0.2)
腎臓	389 ± 25 (4.2 ± 0.2)	154 ± 8 (2.8 ± 0.5)	101 ± 1 (2.6 ± 0.4)	1900 ± 75 (6.5 ± 0.2)	756 ± 185 (5.0 ± 1.3)	374 ± 41 (2.6 ± 0.1)
脾臓	139 ± 12 (1.5 ± 0.2)	91.3 ± 6.4 (1.7 ± 0.1)	62.0 ± 5.7 (1.6 ± 0.1)	384 ± 10 (1.3 ± 0.0)	237 ± 49 (1.6 ± 0.1)	236 ± 25 (1.7 ± 0.1)
膵臓	1140 ± 70 (12.3 ± 1.0)	930 ± 130 (16.7 ± 0.5)	546 ± 66 (13.8 ± 1.8)	3060 ± 166 (10.5 ± 0.3)	2440 ± 295 (16.3 ± 1.2)	2290 ± 170 (16.2 ± 0.8)
筋肉	56.9 ± 11.2 (0.6 ± 0.1)	55.6 ± 6.2 (1.0 ± 0.2)	35.5 ± 3.7 (0.9 ± 0.2)	172 ± 23 (0.6 ± 0.1)	165 ± 32 (1.1 ± 0.0)	108 ± 14 (0.7 ± 0.1)
皮膚	124 ± 34 (1.4 ± 0.5)	157 ± 58 (2.8 ± 0.7)	51.7 ± 4.3 (1.3 ± 0.1)	338 ± 54 (1.1 ± 0.2)	378 ± 66 (2.5 ± 0.5)	234 ± 25 (1.7 ± 0.1)

値は平均値 ± SD（n = 3）、（ ）内は、組織／血漿比

2.6.4.4.2　腫瘍皮下移植マウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回皮下投与したときの組織分布

（4.2.2.3-2：[redacted]0858 試験、評価資料）

ヒト神経膠芽腫由来の U-87 MG 腫瘍細胞を右背部皮下（前肢側）に移植した雄 BALB/cA Jcl-*nu/nu* マウスに、[^{14}C] ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg 又は 1000 mg/7.74 MBq/33.4 mL/kg、溶解補助剤 : D-ソルビトール）を左後肢付近に単回皮下投与した。1000 mg/kg 投与群は半量ずつ 2 箇所に分けて投与した。なお、血中ホウ素濃度を一定時間維持するために皮下投与を選択した。

投与後 1、2、3 及び 4 時間に 1 時点 3 匹の組織中放射能濃度を測定した。

各測定時間における組織中放射能分布を表 2.6.4-6 に示した。

放射能の平均血漿中濃度は、投与後 1 時間で C_{max}（500 mg/kg 投与群 : 202 µg eq./mL、1000 mg/kg 投与群 : 357 µg eq./mL）に達した。投与後 2、3 及び 4 時間では 500 mg/kg 投与群でそれぞれ 128、84.5 及び 65.7 µg eq./mL、1000 mg/kg 投与群ではそれぞれ 213、150 及び 135 µg eq./mL を示し、投与後 4 時間にはそれぞれ C_{max} の 33 及び 38%まで経時的に減少した。

500 mg/kg 投与群における平均組織中放射能濃度は、大脳、小脳、下垂体及び眼球（投与後 2 時間）、口腔内粘膜（投与後 3 時間）を除いて、多くの組織で投与後 1 時間に C_{max} を示した。最も高い放射能が検出された組織は膵臓であり、投与後 1、2、3 及び 4 時間にそれぞれ 2130、1130、575 及び 373 µg eq./mL を示した。次いで腎臓において高い放射能が検出され、投与後 1、2、3 及び 4 時間にそれぞれ 965、443、225 及び 171 µg eq./g を示した。

1000 mg/kg 投与群における平均組織中放射能濃度は、口腔内粘膜（投与後 3 時間）を除く全ての組織において投与後 1 時間に C_{max} を示した。最も高い放射能が検出された組織は膵臓であり、投与後 1、2、3 及び 4 時間にそれぞれ 3800、1650、1100 及び 1000 µg eq./g を示した。次いで腎臓で高い放射能が検出され、投与後 1、2、3 及び 4 時間にそれぞれ 1620、783、446 及び 332 µg eq./g を示した。

平均腫瘍中放射能濃度は、投与後 1、2、3 及び 4 時間に 500 mg/kg 投与群ではそれぞれ 481、419、266 及び 191 µg eq./g を示し、1000 mg/kg 投与群ではそれぞれ 759、632、471 及び 329 µg eq./g を示した。

組織／血漿比は、500 mg/kg 投与群では 2.4～3.3、1000 mg/kg 投与群では 2.1～3.1 であり、組織／全血比は、500 mg/kg 投与群では 2.2～3.1、1000 mg/kg 投与群では 1.9～3.0 であった。

500 mg/kg 投与群と 1000 mg/kg 投与群を比較したとき、1000 mg/kg 投与群の血漿及び血液中放射能濃度は 500 mg/kg 投与群の 1.7～2.1 及び 1.6～2.0 倍を示した。またその消失は 1000 mg/kg 投与群の方がやや緩徐であった。組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても多くの組織で投与後 1 時間に C_{max} を示し、膵臓及び腎臓で高い放射能が検出された。1000 mg/kg 投与群の膵臓及び腎臓中放射能濃度は 500 mg/kg 投与群のそれぞれ 1.5～2.7 及び 1.7～2.0 倍を示した。1000 mg/kg 投与群の腫瘍中放射能濃度は 500 mg/kg 投与群の 1.5～1.8 倍を示した。

表 2.6.4-6　腫瘍皮下移植マウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回皮下投与したときの組織分布（1/2）

組織	組織中濃度 (μg eq./mL or g)							
	500 mg/kg				1000 mg/kg			
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間
全血	220 ± 8 (1.1 ± 0.1)	135 ± 12 (1.1 ± 0.1)	85.1 ± 6.6 (1.0 ± 0.0)	63.1 ± 5.2 (1.0 ± 0.1)	390 ± 5 (1.1 ± 0.0)	217 ± 33 (1.0 ± 0.1)	162 ± 34 (1.1 ± 0.1)	128 ± 11 (1.0 ± 0.1)
血漿	202 ± 10	128 ± 13	84.5 ± 6.5	65.7 ± 4.5	357 ± 19	213 ± 22	150 ± 21	135 ± 14
腫瘍	481 ± 9 (2.4 ± 0.1) [2.2 ± 0.1]	419 ± 19 (3.3 ± 0.2) [3.1 ± 0.2]	266 ± 13 (3.2 ± 0.1) [3.1 ± 0.1]	191 ± 7 (2.9 ± 0.3) [3.0 ± 0.3]	759 ± 130 (2.1 ± 0.5) [1.9 ± 0.4]	632 ± 39 (3.0 ± 0.2) [3.0 ± 0.3]	471 ± 94 (3.1 ± 0.2) [2.9 ± 0.1]	329 ± 43 (2.5 ± 0.5) [2.6 ± 0.4]
大脳	90.0 ± 2.5 (0.5 ± 0.1)	94.6 ± 2.6 (0.7 ± 0.1)	66.6 ± 8.3 (0.8 ± 0.1)	51.0 ± 3.7 (0.8 ± 0.1)	133 ± 7 (0.4 ± 0.1)	130 ± 16 (0.6 ± 0.1)	109 ± 15 (0.7 ± 0.1)	116 ± 16 (0.9 ± 0.1)
小脳	84.2 ± 12.1 (0.4 ± 0.1)	98.9 ± 4.6 (0.7 ± 0.1)	65.7 ± 8.4 (0.8 ± 0.1)	48.0 ± 4.8 (0.7 ± 0.1)	153 ± 6 (0.4 ± 0.1)	151 ± 26 (0.7 ± 0.1)	98.8 ± 51.6 (0.6 ± 0.3)	116 ± 15 (0.8 ± 0.1)
下垂体	149 ± 13 (0.8 ± 0.1)	273 ± 9 (2.1 ± 0.3)	116 ± 37 (1.4 ± 0.5)	62.1 ± 6.9 (0.9 ± 0.1)	375 ± 187 (1.1 ± 0.5)	267 ± 85 (1.2 ± 0.3)	144 ± 83 (1.0 ± 0.7)	88.3 ± 76.5 (1.1)[a]
眼球	130 ± 6 (0.6 ± 0.1)	135 ± 4 (1.1 ± 0.1)	107 ± 6 (1.3 ± 0.1)	105 ± 3 (1.6 ± 0.1)	224 ± 18 (0.6 ± 0.1)	215 ± 38 (1.0 ± 0.1)	190 ± 25 (1.2 ± 0.1)	153 ± 10 (1.2 ± 0.2)
心臓	201 ± 5 (1.0 ± 0.0)	130 ± 4 (1.0 ± 0.1)	76.3 ± 3.6 (0.9 ± 0.1)	59.0 ± 5.9 (0.9 ± 0.1)	376 ± 31 (1.1 ± 0.2)	216 ± 46 (1.0 ± 0.1)	141 ± 43 (0.9 ± 0.2)	114 ± 11 (0.9 ± 0.1)
肺	200 ± 15 (1.0 ± 0.0)	149 ± 6 (1.2 ± 0.1)	87.2 ± 3.4 (1.0 ± 0.1)	69.8 ± 6.6 (1.0 ± 0.2)	412 ± 12 (1.2 ± 0.1)	249 ± 53 (1.1 ± 0.2)	162 ± 27 (1.1 ± 0.0)	128 ± 8 (0.9 ± 0.1)
肝臓	283 ± 19 (1.4 ± 0.1)	211 ± 17 (1.7 ± 0.1)	185 ± 15 (2.2 ± 0.2)	163 ± 9 (2.5 ± 0.2)	435 ± 30 (1.2 ± 0.2)	331 ± 40 (1.6 ± 0.1)	314 ± 41 (2.1 ± 0.0)	294 ± 31 (2.2 ± 0.2)
腎臓	965 ± 281 (4.7 ± 1.2) [4.4 ± 1.1]	443 ± 45 (3.5 ± 0.7) [3.3 ± 0.6]	225 ± 35 (2.6 ± 0.2) [2.6 ± 0.2]	171 ± 31 (2.6 ± 0.4) [2.7 ± 0.4]	1620 ± 70 (4.6 ± 0.3) [4.1 ± 0.2]	783 ± 146 (3.6 ± 0.3) [3.6 ± 0.2]	446 ± 94 (2.9 ± 0.2) [2.8 ± 0.1]	332 ± 32 (2.5 ± 0.3) [2.6 ± 0.2]
脾臓	279 ± 12 (1.4 ± 0.1)	199 ± 11 (1.6 ± 0.2)	115 ± 7 (1.3 ± 0.1)	104 ± 9 (1.6 ± 0.0)	535 ± 43 (1.5 ± 0.1)	335 ± 40 (1.6 ± 0.1)	223 ± 39 (1.5 ± 0.1)	245 ± 60 (1.8 ± 0.3)
膵臓	2130 ± 30 (10.5 ± 0.5) [9.7 ± 0.3]	1130 ± 150 (8.8 ± 0.3) [8.4 ± 0.5]	575 ± 13 (6.8 ± 0.6) [6.8 ± 0.6]	373 ± 41 (5.7 ± 0.2) [5.9 ± 0.2]	3800 ± 140 (10.7 ± 1.0) [9.7 ± 0.5]	1650 ± 550 (7.6 ± 1.8) [7.5 ± 1.3]	1100 ± 260 (7.3 ± 1.2) [6.8 ± 1.0]	1000 ± 80 (7.4 ± 0.2) [7.8 ± 0.3]

表 2.6.4-6　腫瘍皮下移植マウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回皮下投与したときの組織分布（2/2）

組織	組織中濃度 (μg eq./mL or g)							
	500 mg/kg				1000 mg/kg			
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間
皮膚	286 ± 7 (1.4 ± 0.1)	203 ± 6 (1.6 ± 0.2)	134 ± 13 (1.6 ± 0.1)	89.3 ± 19.1 (1.3 ± 0.3)	649 ± 171 (1.8 ± 0.4)	328 ± 33 (1.5 ± 0.1)	182 ± 20 (1.2 ± 0.1)	151 ± 36 (1.2 ± 0.3)
筋肉	126 ± 11 (0.6 ± 0.1)	104 ± 12 (0.8 ± 0.1)	68.3 ± 8.2 (0.8 ± 0.2)	51.1 ± 7.6 (0.8 ± 0.2)	374 ± 55 (1.0 ± 0.2)	170 ± 13 (0.8 ± 0.2)	110 ± 5 (0.7 ± 0.2)	89.6 ± 12.8 (0.7 ± 0.2)
小腸	191 ± 23 (0.9 ± 0.1)	164 ± 5 (1.3 ± 0.1)	130 ± 14 (1.5 ± 0.2)	103 ± 9 (1.6 ± 0.2)	409 ± 13 (1.2 ± 0.1)	239 ± 41 (1.1 ± 0.1)	225 ± 127 (1.4 ± 0.7)	177 ± 32 (1.3 ± 0.4)
大腸	201 ± 36 (1.0 ± 0.2)	180 ± 12 (1.4 ± 0.3)	107 ± 17 (1.3 ± 0.2)	89.3 ± 4.5 (1.3 ± 0.1)	329 ± 23 (0.9 ± 0.1)	195 ± 42 (0.9 ± 0.1)	238 ± 153 (1.5 ± 0.8)	180 ± 27 (1.3 ± 0.1)
口腔内粘膜	51.4 ± 61.8 (0.4)[a]	243 ± 58 (1.9 ± 0.6)	274 ± 84 (3.2 ± 1.1)	111 ± 15 (1.7 ± 0.2)	94.3 ± 36.0 (0.3 ± 0.1)	351 ± 55 (1.7 ± 0.3)	387 ± 165 (2.6 ± 1.1)	209 ± 76 (1.6 ± 0.7)

値は平均値 ± SD（n = 3）、（ ）内は、組織／血漿比、[ ]内は、組織／全血比

a　2 例の平均値

2.6.4.4.3　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの組織分布

（4.2.2.2-2：[redacted]0776 試験、評価資料）

雄 SD ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を、シリンジポンプを用いて 1 mL/kg/min の速度で尾静脈に単回投与した。

投与終了後 1、8、24 及び 168 時間に 1 時点 3 匹の組織中放射能濃度を測定し、また、各時点 1 匹の全身オートラジオグラフィーをバイオイメージングアナライザー（BAS1800II）を用いて測定した。

各測定時間における組織中放射能分布を表 2.6.4-7 に示した。

放射能の組織中濃度において、眼球は投与終了後 8 時間に C_{max} を示したが、他の組織は血漿と同様に投与終了後 1 時間に C_{max} を示した。組織中濃度は、投与終了後 1 時間における膵臓及び腎臓が最も高い濃度を示し、両臓器とも血漿中濃度の 6.1 倍であったが、腎臓中濃度はその後低下し投与終了後 8 時間に血漿中濃度の 2.7 倍となった。膵臓中濃度は投与終了後 8 時間において血漿中濃度の 4.1 倍を示したが投与終了後 24 時間には血漿中濃度の 2.3 倍まで低下し、投与終了後 168 時間においては他の組織と同程度の濃度であった。膵臓及び腎臓以外の組織では眼球が投与終了後 8 及び 24 時間において他の組織より比較的高い濃度で推移した。投与終了後 168 時間においても、全ての組織で放射能は認められ、さらに血漿中濃度に対する比率は経時的に上昇する傾向であったことから、組織からの放射能の消失は緩徐であることが示唆された。

放射能の組織中分布率（投与量に対する割合：% of dose）は、骨格筋及び皮膚で高値を示した。骨格筋及び皮膚における分布率は、投与終了後 1 時間にそれぞれ 39.0 及び 15.0%を示した後に徐々に減少し、投与終了後 168 時間においてもそれぞれ 2.6 及び 1.3%の放射能が分布した。また、投与終了後 168 時間における放射能の組織中分布率の合計は 4.9%であり、主に骨格筋及び皮膚に分布することが確認された。

一方、ボロファラン（^{10}B）の類似化合物である L-フェニルアラニンを本試験と同様の投与量及び方法でラットに投与した結果、放射能の組織中濃度は膵臓で高い濃度（投与終了後 1 時間において血漿中濃度の 5.8 倍）を示した。放射能の組織中分布率は骨格筋及び皮膚で高値（投与終了後 168 時間においてそれぞれ投与量の 16.3 及び 6.3%）を示した（4.2.2.3-5：[redacted]0965 試験）。したがって、ボロファラン（^{10}B）は構造が類似する L-フェニルアラニンとラット体内において同様の挙動を示すが、L-フェニルアラニンに比べて分布した組織からの消失は早く、L-フェニルアラニンがタンパク質や生理活性物質の合成に利用されるのに対し、ボロファラン（^{10}B）はそれらの合成に利用されにくいものと推察された。

表 2.6.4-7　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの組織分布（1/2）

組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）			
	1 時間	8 時間	24 時間	168 時間
血漿	246 ± 19	171 ± 13	84.0 ± 12.1	8.48 ± 1.43
全血	246 ± 15 (1.0 ± 0.0)	161 ± 11 (0.9 ± 0.1)	71.6 ± 9.6 (0.9 ± 0.1)	6.79 ± 1.07 (0.8 ± 0.0)
大脳	119 ± 11 (0.5 ± 0.0)	105 ± 16 (0.6 ± 0.1)	31.9 ± 5.8 (0.4 ± 0.1)	11.9 ± 1.3 (1.4 ± 0.1)
小脳	143 ± 6 (0.6 ± 0.0)	116 ± 14 (0.7 ± 0.1)	35.1 ± 6.4 (0.4 ± 0.1)	12.1 ± 1.3 (1.5 ± 0.1)
下垂体	634 ± 212 (2.6 ± 0.8)	339 ± 19 (2.0 ± 0.2)	126 ± 21 (1.5 ± 0.1)	22.6 ± 2.6 (2.7 ± 0.8)
眼球	243 ± 28 (1.0 ± 0.1)	338 ± 31 (2.0 ± 0.2)	192 ± 21 (2.3 ± 0.2)	12.6 ± 1.3 (1.5 ± 0.1)
ハーダー腺	260 ± 41 (1.0 ± 0.1)	224 ± 33 (1.3 ± 0.1)	182 ± 39 (2.2 ± 0.5)	28.8 ± 1.9 (3.4 ± 0.4)
顎下腺	316 ± 33 (1.3 ± 0.1)	181 ± 15 (1.0 ± 0.1)	78.3 ± 14.3 (0.9 ± 0.1)	23.3 ± 5.2 (2.7 ± 0.2)
甲状腺	241 ± 15 (1.0 ± 0.2)	201 ± 31 (1.2 ± 0.1)	126 ± 20 (1.5 ± 0.2)	36.4 ± 2.0 (4.4 ± 0.9)
胸腺	334 ± 20 (1.4 ± 0.1)	168 ± 4 (1.0 ± 0.1)	81.9 ± 10.7 (1.0 ± 0.2)	20.5 ± 2.8 (2.4 ± 0.1)
肺	238 ± 19 (1.0 ± 0.0)	141 ± 3 (0.8 ± 0.1)	63.7 ± 9.4 (0.8 ± 0.2)	20.1 ± 2.3 (2.4 ± 0.2)
心臓	276 ± 17 (1.1 ± 0.1)	142 ± 11 (0.8 ± 0.1)	57.3 ± 9.5 (0.7 ± 0.1)	22.8 ± 1.3 (2.7 ± 0.3)
肝臓	280 ± 10 (1.1 ± 0.1)	218 ± 17 (1.3 ± 0.1)	143 ± 27 (1.7 ± 0.1)	36.5 ± 5.1 (4.3 ± 0.2)
腎臓	1490 ± 51 (6.1 ± 0.5)	463 ± 45 (2.7 ± 0.2)	183 ± 23 (2.2 ± 0.3)	31.2 ± 2.7 (3.7 ± 0.4)
副腎	333 ± 52 (1.3 ± 0.1)	168 ± 58 (1.0 ± 0.3)	131 ± 24 (1.6 ± 0.2)	34.0 ± 2.8 (4.1 ± 0.4)
脾臓	381 ± 37 (1.6 ± 0.1)	215 ± 10 (1.2 ± 0.1)	99.1 ± 14.8 (1.2 ± 0.2)	22.9 ± 3.4 (2.7 ± 0.1)
膵臓	1500 ± 166 (6.1 ± 0.2)	692 ± 75 (4.1 ± 0.7)	188 ± 29 (2.3 ± 0.4)	20.7 ± 1.2 (2.5 ± 0.3)
膀胱	315 ± 54 (1.3 ± 0.3)	160 ± 12 (0.9 ± 0.1)	67.3 ± 20.6 (0.8 ± 0.2)	21.9 ± 3.1 (2.6 ± 0.2)
筋肉	388 ± 27 (1.6 ± 0.1)	208 ± 43 (1.2 ± 0.2)	67.0 ± 6.2 (0.8 ± 0.0)	19.1 ± 6.0 (2.4 ± 0.9)
骨髄	354 ± 25 (1.4 ± 0.1)	235 ± 17 (1.4 ± 0.1)	139 ± 18 (1.7 ± 0.2)	17.1 ± 2.0 (2.0 ± 0.2)
骨	167 ± 18 (0.7 ± 0.1)	109 ± 13 (0.6 ± 0.1)	61.3 ± 9.5 (0.7 ± 0.0)	13.4 ± 1.3 (1.6 ± 0.3)
脊髄	108 ± 10 (0.4 ± 0.0)	91.7 ± 11.9 (0.6 ± 0.1)	30.9 ± 5.7 (0.4 ± 0.1)	12.8 ± 0.9 (1.5 ± 0.2)
腸間膜リンパ節	315 ± 34 (1.3 ± 0.1)	167 ± 21 (1.0 ± 0.1)	68.9 ± 5.3 (0.8 ± 0.1)	20.4 ± 3.3 (2.4 ± 0.2)
褐色脂肪	147 ± 33 (0.6 ± 0.1)	111 ± 17 (0.7 ± 0.1)	76.1 ± 10.1 (0.9 ± 0.2)	30.6 ± 5.3 (3.6 ± 0.7)
白色脂肪	26.0 ± 7.2 (0.1 ± 0.0)	23.6 ± 0.6 (0.1 ± 0.0)	17.4 ± 4.9 (0.2 ± 0.1)	21.9 ± 3.4 (2.6 ± 0.1)
皮膚	428 ± 221 (1.7 ± 0.9)	295 ± 20 (1.7 ± 0.2)	153 ± 7 (1.8 ± 0.2)	26.1 ± 2.3 (3.1 ± 0.3)

表 2.6.4-7　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの組織分布（2/2）

組織	組織中濃度 (μg eq./mL or g)			
	1 時間	8 時間	24 時間	168 時間
精巣	212 ± 4 (0.9 ± 0.1)	114 ± 13 (0.7 ± 0.1)	42.8 ± 9.0 (0.5 ± 0.1)	14.3 ± 1.8 (1.7 ± 0.1)
精巣上体	335 ± 16 (1.4 ± 0.2)	184 ± 23 (1.1 ± 0.1)	75.0 ± 15.8 (0.9 ± 0.1)	20.8 ± 3.9 (2.4 ± 0.1)
前立腺	237 ± 15 (1.0 ± 0.2)	163 ± 16 (1.0 ± 0.1)	106 ± 16 (1.3 ± 0.2)	20.9 ± 1.3 (2.5 ± 0.3)
精嚢	254 ± 29 (1.0 ± 0.1)	168 ± 33 (1.0 ± 0.2)	92.4 ± 5.6 (1.1 ± 0.1)	36.3 ± 7.7 (4.3 ± 0.5)
胃	317 ± 15 (1.3 ± 0.1)	191 ± 18 (1.1 ± 0.1)	86.8 ± 8.5 (1.0 ± 0.1)	21.0 ± 2.5 (2.5 ± 0.2)
小腸	233 ± 25 (0.9 ± 0.1)	144 ± 14 (0.8 ± 0.1)	89.9 ± 14.9 (1.1 ± 0.2)	12.3 ± 2.0 (1.4 ± 0.1)
大腸	197 ± 17 (0.8 ± 0.1)	144 ± 7 (0.9 ± 0.1)	73.4 ± 12.7 (0.9 ± 0.1)	15.6 ± 1.2 (1.9 ± 0.4)

値は平均値 ± SD（n = 3）、（ ）内は、組織／血漿比

投与終了後 1 時間から 168 時間における全身オートラジオグラムを図 2.6.4-6 に示した。

投与終了後 1 時間において、ほぼ全身に放射能が分布し、放射能レベルは膵臓及び腎臓で特に高く、次いで皮膚においても他の組織と比較して高かった。肝臓、肺、心臓、骨髄及び脾臓には筋肉と同レベルの放射能が認められ、脳、脊髄、白色脂肪及び褐色脂肪の放射能レベルは低かった。

投与終了後 8 時間においては、全身の放射能レベルは投与終了後 1 時間に比べ低かった。放射能レベルは膵臓、腎臓、皮膚及び消化管内容物（胃、小腸及び大腸）で特に高かった。脳、脊髄、白色脂肪及び褐色脂肪における放射能レベルは低く、他の組織は同レベルであった。

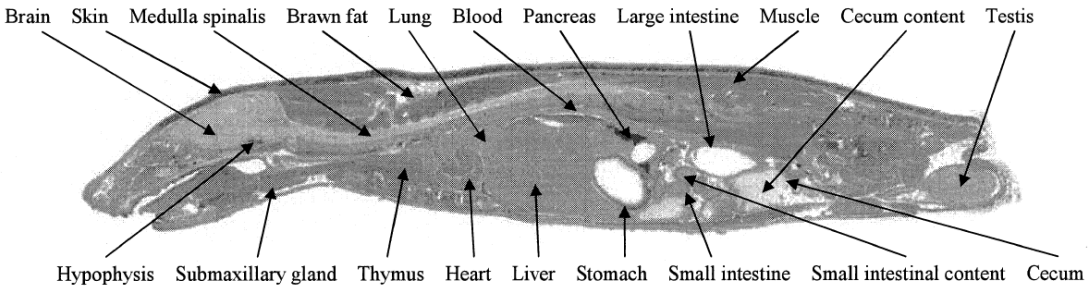
投与終了後24時間においては、全身の放射能レベルは投与終了後8時間に比べ低かった。膵臓、腎臓、皮膚、眼球及び消化管内容物（胃、小腸及び大腸）で高かった。脳、脊髄及び白色脂肪における放射能レベルは低く、他の組織は同レベルであった。

投与終了後 168 時間においては、全身の放射能レベルは投与終了後 24 時間に比べ低かった。肝臓、腎臓、皮膚及び精嚢で他の組織に比べて放射能レベルが高かったが、輪郭は不鮮明であった。

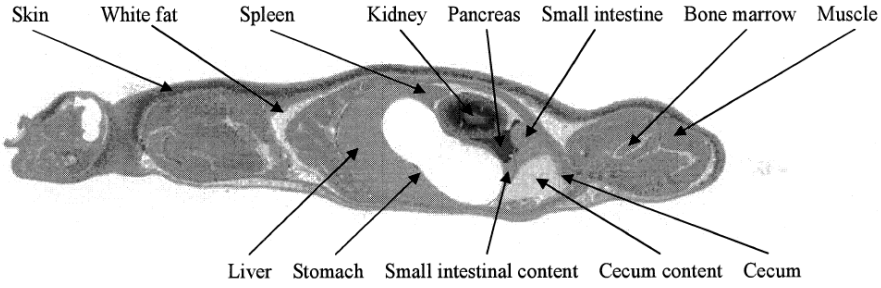
図 2.6.4-6　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラム

投与終了後 1 時間

(1) Central axis aspect

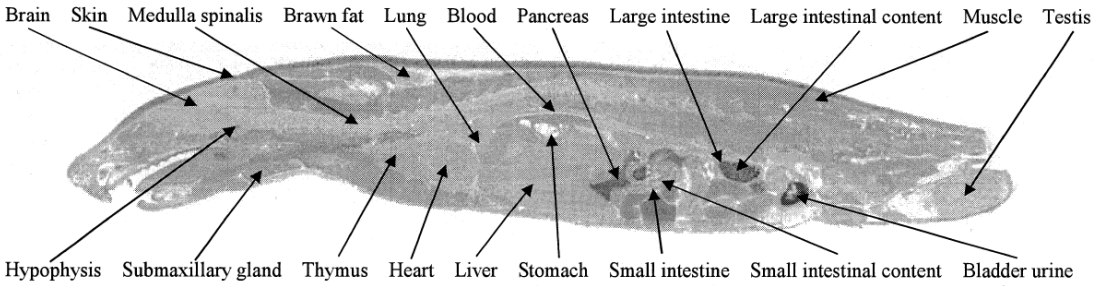


(2) Right axis aspect passed kidney

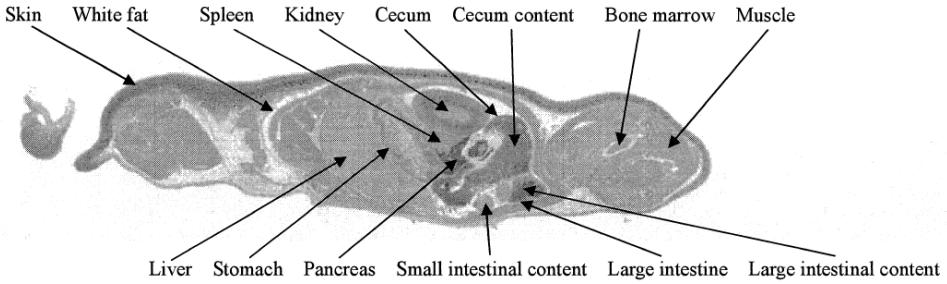


投与終了後 8 時間

(1) Central axis aspect

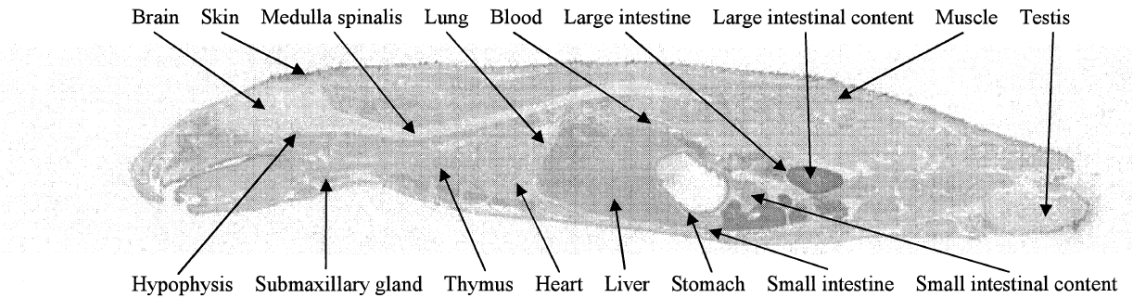


(2) Right axis aspect passed kidney

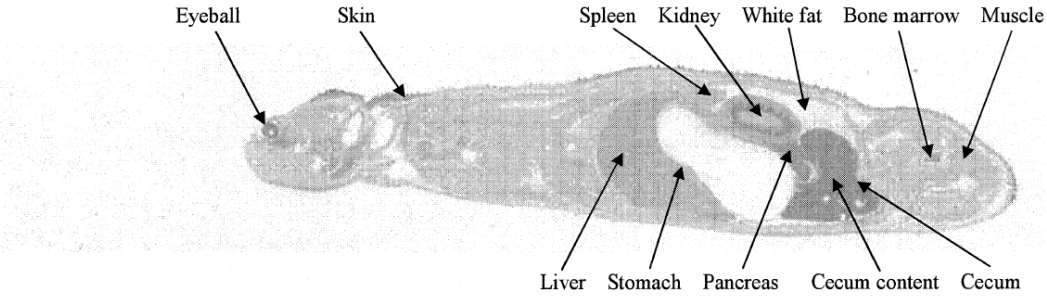


投与終了後 24 時間

(1) Central axis aspect

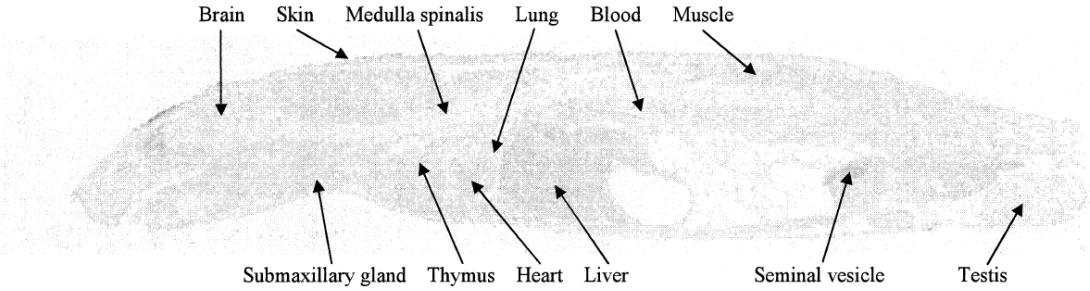


(2) Right axis aspect passed kidney

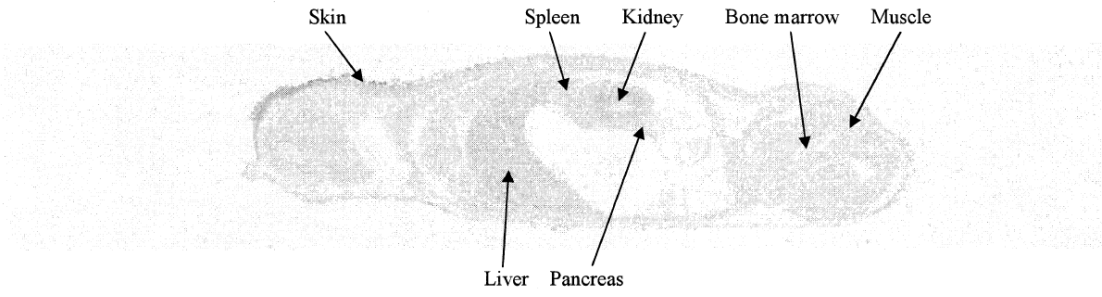


投与終了後 168 時間

(1) Central axis aspect



(2) Right axis aspect passed kidney



2.6.4.4.4　タンパク結合

（4.2.2.3-3：[redacted]0056 試験、評価資料）

ラット、イヌ及びヒトの新鮮血漿に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（1 mg/1.16 MBq/mL、10 mg/1.16 MBq/mL 及び 100 mg/1.16 MBq/mL）を添加した（終濃度：10、100 及び 1000 µg/mL）。37℃ で 15 分間インキュベーションした後、超遠心（150000×g、15 時間、4℃）し、得られた上清中の放射能を測定してタンパク結合率を算出した。また、結合タンパク質を同定するため、ヒト由来血漿タンパク質［ヒト血清アルブミン（HSA）、ヒトイムノグロブリン（IgG）、ヒト α_1-酸性糖タンパク質（α_1-AGP）］溶液に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（1 mg/1.16 MBq/mL、10 mg/1.16 MBq/mL 及び 100 mg/1.16 MBq/mL、溶解補助剤：D-ソルビトール）を添加し（終濃度：10、100 及び 1000 µg/mL）、血漿と同様にしてタンパク結合率を求めた。

結果を表 2.6.4-8 に示した。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（濃度：10、100 及び 1000 µg/mL）の *in vitro* 平均血漿タンパク結合率は、ラットで 0.0～10.1%、イヌで 2.3～16.7%、ヒトで 0.0～21.8%であり、検討した濃度で[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の血漿タンパク結合率は低く、種差は少ないと考えられた。HSA、ヒト IgG、ヒト α_1-AGP の *in vitro* 平均タンパク結合率は、それぞれ 5.4～16.7、5.4～9.0 及び 4.3～7.7%であり、ヒト血漿タンパク結合率が低いことと一致していた。

表 2.6.4-8　血漿タンパク結合率（*in vitro*）

動物種／タンパク質	反応開始時の濃度 (µg/mL)	タンパク結合率 (%)
ラット [a]	10	10.1 ± 1.4
	100	2.5 ± 0.4
	1000	0.0 ± 0.0
イヌ [a]	10	16.7 ± 1.2
	100	3.7 ± 0.6
	1000	2.3 ± 1.3
ヒト [a]	10	21.8 ± 3.2
	100	5.4 ± 2.0
	1000	0.0 ± 0.0
ヒト血清アルブミン [b]	10	16.7
	100	10.7
	1000	5.4
ヒトイムノグロブリン [b]	10	9.0
	100	7.9
	1000	5.4
ヒト α1-酸性糖タンパク質 [b]	10	4.3
	100	7.4
	1000	7.7

a　平均値 ± SD（n = 3）

b　平均値（n = 2）

2.6.4.4.5　血球中への移行

2.6.4.4.5.1　　*In vitro* における血球中への移行

（4.2.2.3-4：[redacted]0614 試験、評価資料）

ラット、イヌ及びヒトの新鮮血液に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（1 mg/1.16 MBq/mL、10 mg/1.16 MBq/mL 及び 100 mg/1.16 MBq/mL）を添加し（終濃度 10、100 及び 1000 µg/mL）37°C で 15 分間インキュベーションした後、血球移行率を求めた。

表 2.6.4-9 に結果を示した。

ソルビトールを溶解補助剤としたとき 10、100 及び 1000 µg/mL での[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の *in vitro* 平均血球移行率は、それぞれラットで 43.3、32.3 及び 14.1%、イヌで 0.0、0.0 及び 1.5%、ヒトで 0.7、1.9 及び 8.7%であった。なお、臨床研究で用いられているフルクトースを溶解補助剤として同様に血球移行率を求めたところ、10、100 及び 300 µg/mL での平均血球移行率は、それぞれラットで 50.5、35.6 及び 19.9%、イヌで 7.2、6.7 及び 1.1%、ヒトで 13.3、12.9 及び 5.4%であった。

以上から、[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）はいずれの濃度範囲でもヒト及びイヌの血球移行率は高くないことが示唆されたが、ラットでは低濃度側での血球移行性が認められたことから、血球移行性に種差が存在する可能性が考えられた。

表 2.6.4-9　*In vitro* における[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の血球移行率

動物種	試験開始時の濃度 (µg/mL)	血球移行率 (%)
	溶解補助剤：ソルビトール	
ラット	10	43.3 ± 0.5
	100	32.3 ± 3.6
	1000	14.1 ± 6.1
イヌ	10	0.0 ± 0.0
	100	0.0 ± 0.0
	1000	1.5 ± 2.5
ヒト	10	0.7 ± 1.3
	100	1.9 ± 3.2
	1000	8.7 ± 7.8

平均値 ± SD（n = 3）

2.6.4.4.5.2　　*In vivo* における血球中への移行

（4.2.2.2-2：[redacted]0776 試験、評価資料）

（4.2.2.2-3：[redacted]0777 試験、評価資料）

雄 SD ラット及び雄ビーグル犬に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を 1 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与した（2.6.4.3.1.2、2.6.4.3.1.3）。ラットでは投与終了後 1、8、24 及び 168 時間に、イヌでは投与開始後 8 分、投与終了後 0、5、15、30 分、1、2、4、8、10、24、36、48、72、120 及び 168 時間に採血し、放射能の血球への移行率を求めた。

表 2.6.4-10 に結果を示した。

ラットでは、投与終了後 1 及び 168 時間においてそれぞれ 37.4 及び 22.7%（平均値）であり、経時的に血球中への移行が低下する傾向が認められ、血球成分に移行する放射能成分の割合が減少するものと示唆された。

イヌでは、投与終了直後及び 168 時間において、それぞれ 1.9 及び 63%（平均値）であり、経時的に増加する傾向が認められ、血球成分に移行する代謝物の割合が増加するものと示唆された。

表 2.6.4-10　*In vivo* における[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の血球移行率（%）

時間		ラット	イヌ
投与開始後	8 分	-	1.0 ± 1.7
投与終了後	0 分	-	1.9 ± 3.3
	5 分	-	0.4 ± 0.6
	15 分	-	2.4 ± 3.4
	30 分	-	1.7 ± 2.1
	1 時間	37.4 ± 1.7	1.6 ± 1.6
	2 時間	-	11.7 ± 2.1
	4 時間	-	13.9 ± 4.5
	8 時間	34.2 ± 1.1	24.4 ± 2.8
	10 時間	-	23.6 ± 2.0
	24 時間	26.4 ± 4.3	34.6 ± 2.4
	36 時間	-	47.5 ± 4.2
	48 時間	-	45.6 ± 2.1
	72 時間	-	55.0 ± 2.5
	120 時間	-	58.0 ± 4.2
	168 時間	22.7 ± 2.7	63.0 ± 4.4

平均値 ± SD（n = 3）

-：算出せず

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の肝 S9 における *in vitro* 代謝

（4.2.2.4-1：[redacted]0163 試験、評価資料）

（4.2.2.4-2：[redacted]0613 試験、評価資料）

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）50 µmol/L（終濃度）と市販のラット、イヌ及びヒト肝 S9 1.0 mg protein/mL（終濃度）を 37°C でインキュベーションし、1 又は 2 時間後の試料を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析した。

肝 S9 無添加のブランク反応液における反応後 1 及び 2 時間の未変化体の割合はそれぞれ 84.1 及び 80.4%であり、L-チロシンがそれぞれ 15.9 及び 19.6%検出された。

ラット、イヌ及びヒト肝 S9 反応液の反応後 1 時間の未変化体の割合はそれぞれ 92.7、93.5 及び 91.0%、反応後 2 時間がそれぞれ 88.6、87.7 及び 84.1%と経時的に減少した。一方、未変化体以外の放射能成分は、L-チロシンに相当するピークのみが検出され、反応後 1 時間でそれぞれ 7.3、6.5 及び 9.0%、反応後 2 時間がそれぞれ 11.4、12.3 及び 15.9%と経時的に増加した。

分解により生成するピークは、ラット及びイヌの試験で L-チロシンと同定されている（2.6.4.5.2、2.6.4.5.3）。また、ボロファラン（^{10}B)は、室温保存下の血漿及び尿中で L-チロシンに分解することが確認されている（[redacted]0613 試験）。

以上から、ボロファラン（^{10}B）は 37℃のインキュベーションにより L-チロシンに分解されると考えられる。また、ラット、イヌ及びヒト肝 S9 による反応後の未変化体の割合はブランク試料と同程度であり、L-チロシン以外の放射能成分は検出されなかった。したがって、ボロファラン（^{10}B）は、ラット、イヌ及びヒト肝 S9 中の酵素により代謝されないと考えられた。

2.6.4.5.2　ラットにおける *in vivo* 代謝

（4.2.2.2-2：[redacted]0776 試験、評価資料）

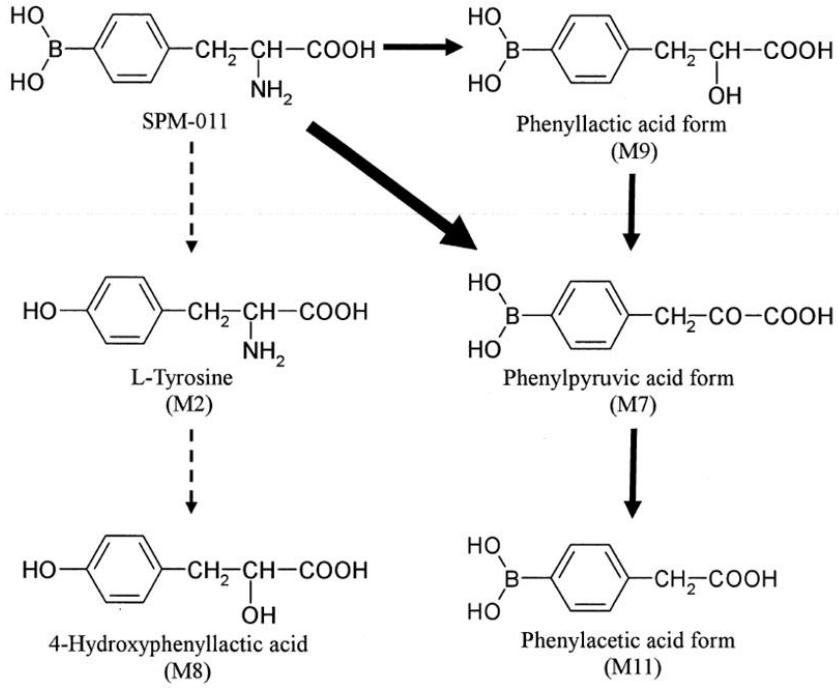
雄 SD ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を 1 mL/kg/min の速度で尾静脈に単回投与した（投与時間 16.7 分）。血漿では、投与終了後 1 及び 8 時間の試料の 3 個体分を等量混合し、尿では投与中、投与終了後 0～12 時間、12～24 時間の試料の 3 個体分を、また糞では投与終了後 0～24 時間の試料の 3 個体分を重量比に応じて混合して分析試料とした。それぞれの試料をメタノール処理した後、HPLC で分析した。また、主要な代謝物ピークを分取し、LC/MS/MS を用いて構造を推定／同定した。

血漿中の主要成分は、未変化体であり、投与終了後 1 及び 8 時間において血漿中放射能の 92.2%以上を占めた。主要排泄経路（2.6.4.6）である尿は、投与中は未変化体が主に検出され尿中放射能の 81.6%を占めた。投与終了後は未変化体の割合が減少し、投与終了後 12～24 時間において M6（未同定）及び M7［ボロファラン（^{10}B）のアミノ基が脱離しケトンとなったフェニルピルビン酸体］がそれぞれ 10.3 及び 35.0%であった。投与終了後 24 時間までの尿中排泄率は、未変化体が 25.0%、M6 が 2.5%、M7 が 17.8%であり、投与したボロファラン（^{10}B）の 1/4 は代謝を受けずに尿中に排泄されることが確認された。糞には、未変化体以外に M2［ボロファラン（^{10}B）のホウ素部分が水酸基に置換した L-チロシン］、M8（L-チロシンのアミノ基が水酸基に置換した 4-ヒドロキシフェニル乳酸）及び M9［ボロファラン（^{10}B）のアミノ基が水酸基に置換したフェニル乳酸体］が主に検出されたが糞中排泄率はいずれも 1.2%以下であった。

以上から、ボロファラン（^{10}B）はフェニルアラニンと類似の代謝を受けると推定され、代謝又は分解により生成したかは不明であるが、L-チロシン及びその代謝物も確認された。

図 2.6.4-7 にラットにおける推定代謝経路を示した。

図 2.6.4-7　ラットにおける推定代謝経路



2.6.4.5.3　イヌにおける *in vivo* 代謝

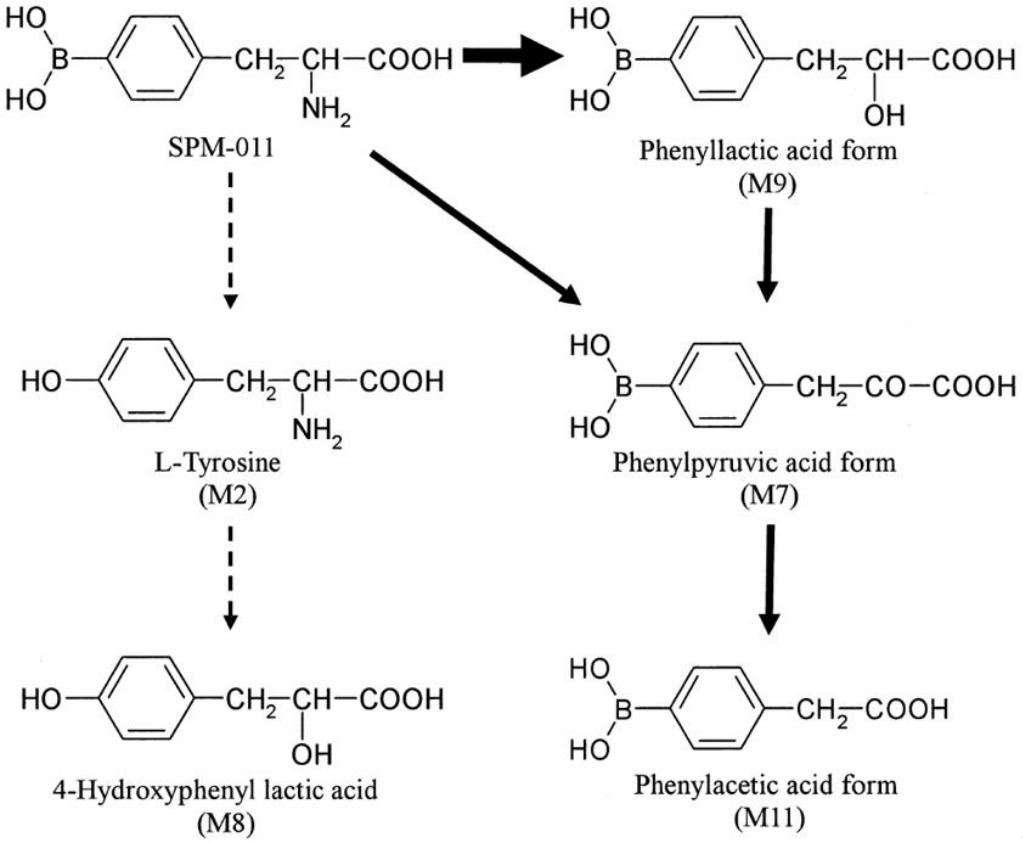
（4.2.2.2-3：[redacted]0777 試験、評価資料）

雄ビーグル犬に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を 1 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与した。血漿では、投与終了後 1 及び 8 時間の試料の 3 個体分を等量混合し、尿では投与終了後 0～12 時間、12～24 時間の試料の 3 個体分を、また糞では投与終了後 0～24 時間の試料の 3 個体分を重量比に応じて混合して分析試料とした。それぞれの試料をメタノール処理した後、HPLC で分析した。また、主要な代謝物ピークを分取し、LC/MS/MS を用いて構造を推定／同定した。

血漿中の主要成分は未変化体であり、投与終了後 1 及び 8 時間において、血漿中放射能の 83.3%以上を占めた。主要排泄経路（2.6.4.6）である尿は、投与終了後 0～12 時間は未変化体が主に検出され尿中放射能の 65.5%を占めた。投与終了後 12～24 時間では未変化体の割合が減少し、M7 及び M9 がそれぞれ尿中放射能の 16.2 及び 36.0%検出された。ボロファラン（^{10}B）、M7 及び M9 の投与終了後 24 時間までの排泄率は、それぞれ尿中放射能の 46.3、5.5 及び 15.3%であり、投与したボロファラン（^{10}B）の約 1/2 は代謝を受けずに尿中に排泄されることが確認された。糞には未変化体以外に M2、M8（L-チロシンのアミノ基が水酸基に置換した 4-ヒドロキシフェニル乳酸）及び M9 が主に検出されたが、糞中排泄率はいずれも 0.9%以下であった。なお、代謝又は分解により生成したかは不明であるが、ラットと同様に L-チロシン及びその代謝物も確認された。

図 2.6.4-8 に推定代謝経路を示した。

図 2.6.4-8　イヌにおける推定代謝経路



2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　雄ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

（4.2.2.2-2：[redacted]0776 試験、評価資料）

雄 SD ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を 1 mL/kg/min の速度で尾静脈に単回投与した（投与時間 16.7 分）。尿は投与中、投与終了後 0～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間に採取し、糞及び呼気は、投与終了後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間に採取した。

放射能の排泄は投与終了後 48 時間でほぼ終了し、投与終了後 168 時間までの尿、糞及び呼気中にそれぞれ投与した放射能の 76.6、8.0 及び 7.7%（平均値）が排泄された。投与終了後 168 時間の屍体中に 5.4%（平均値）の放射能が残存し、ケージ洗浄液を含めた投与放射能の回収率は 99.5%（平均値）であった。

以上のことから、[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の主要排泄経路は尿中排泄であり、投与終了後 168 時間においてもわずかではあるが体内に一部が残存しているものと推察された。

2.6.4.6.2　雄イヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内投与したときの尿、糞中排泄

（4.2.2.2-3：[redacted]0777 試験、評価資料）

雄ビーグル犬に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg、溶解補助剤：D-ソルビトール）を 1 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与した。尿は投与終了後 0～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間に採取し、糞及びケージ洗浄液は、投与終了後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間に採取した。

放射能の排泄は投与終了後 48 時間でほぼ終了し、投与終了後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の 87.7 及び 3.4%（平均値）が排泄され、ケージ洗浄液を含めた投与放射能の回収率は 94.9%（平均値）であった。なお、ラットにおいて、投与した放射能は呼気中に 7.7%（平均値）が排泄され、投与終了後 168 時間の屍体中に 5.4%（平均値）が残存していた（2.6.4.6.1）。

以上のことから、[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の主要排泄経路は尿中排泄であり、投与終了後 168 時間までに回収されなかった約 5%の放射能は、呼気中への排泄もしくは体内に残存しているものと推察された。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　トランスポーター阻害試験

（4.2.2.6-1：[redacted] 試験、評価資料）

（1）　MDR1 及び BCRP の基質輸送に対する阻害作用

MDR1 と BCRP を介したモデル基質の輸送をボロファラン（^{10}B）が阻害するか否かを検討した。MDR1 発現細胞（ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞にヒト MDR1 cDNA を含むベクターをトランスフェクションした安定発現細胞）及びコントロール細胞（LLC-PK1 細胞にベクターのみをトランスフェクションした細胞）の単層膜を用いた。また、BCRP 発現細胞（LLC-PK1 細胞にヒト BCRP cDNA を含むベクターをトランスフェクションした安定発現細胞）及びコントロール細胞（LLC-PK1 細胞にベクターのみをトランスフェクションした細胞）の単層膜を用いた。

ボロファラン（^{10}B）濃度は 1、3、10、30 及び 100 µmol/L とし、モデル基質として 1 µmol/L [^{3}H]ジゴキシン（MDR1）及び 0.01 µmol/L [^{3}H]プラゾシンを用いた。単層膜の片側に各濃度のボロファラン（^{10}B）を含むモデル基質溶液を添加して 37°C で 2 時間（MDR1）又は 1 時間（BCRP）インキュベーションし、頂端膜側（apical side）から基底膜側（basal side）、また基底膜側（basal side）から頂端膜側（apical side）へのモデル基質の輸送をボロファラン（^{10}B）が阻害するか検討した。なお、阻害の陽性対照物質としてベラパミル（MDR1）及び Ko143（BCRP）、リファレンス化合物として 10 µmol/L [^{14}C]マンニトールを用いた。

結果を表 2.6.4-11 に示した。

MDR1 及び BCRP において、ボロファラン（^{10}B）の最高濃度（100 µmol/L）における% of control は、それぞれ 85.1 及び 113.9%であり、IC_{50} 値は MDR1 及び BCRP とも> 100 µmol/L であった。

以上の結果から、ボロファラン（^{10}B）は MDR1 及び BCRP のモデル基質の輸送に対して 50%を超える阻害作用を示さず、IC_{50} 値は> 100 µmol/L であった。

表 2.6.4-11 ボロファラン（^{10}B）の最高濃度における MDR1 及び BCRP の基質輸送に対する阻害作用

トランスポーター	ボロファラン（^{10}B）最高濃度 (μmol/L)	% of control	IC_{50} 値 (μmol/L)
MDRI	100	85.1	> 100
BCRP	100	113.9	> 100

3 回の試験から得られた値を使用して算出した。

（2） OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質輸送に対する阻害作用

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を介したモデル基質輸送（取込み）をボロファラン（^{10}B）が阻害するか否かを検討した。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 発現 HEK293 細胞（ヒト胎児腎由来 HEK293 細胞にヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 又は MATE1 cDNA を含むベクターをトランスフェクションした安定発現細胞）及びコントロール細胞（HEK293 細胞にベクターのみをトランスフェクションした細胞）を用いた。また、MATE2-K 発現細胞は MATE2-K を一過性発現させた HEK293 細胞を使用した。

ボロファラン（^{10}B）濃度は、1、3、10、30 及び 100 μmol/L とし、モデル基質として 0.05 μmol/L [^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロナイド（$E_2$17βG）（OATP1B1 及び OATP1B3）、1 μmol/L [^{3}H]パラアミノ馬尿酸（PAH）（OAT1）、0.05 μmol/L [^{3}H]エストロン硫酸アンモニウム塩（ES）（OAT3）及び 10 μmol/L [^{14}C]メトフォルミン（OCT2、MATE1 及び MATE2-K）を用いた。

細胞に各濃度のボロファラン（^{10}B）を含むモデル基質溶液を添加して 37°C で 0.5 分（OAT1）、2 分（OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び OCT2）又は 5 分（MATE1 及び MATE2-K）インキュベーションし、0.1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液で細胞を溶解して細胞中の放射能濃度を測定した。

なお、阻害の陽性対照物質としてリファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3）、プロベネシド（OAT1 及び OAT3）、キニジン（OCT2）及びシメチジン（MATE1 及び MATE2-K）を用いた。

結果を表 2.6.4-12 に示した。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K において、ボロファラン（^{10}B）の最高濃度（100 μmol/L）における% of control はそれぞれ 92.2、97.3、84.9、87.1、91.1、85.5 及び 88.7%であり、IC_{50} 値は検討した全てのトランスポーターで>100 μmol/L であった。

以上から、ボロファラン（^{10}B）は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K のモデル基質の輸送に対して 50%を超える阻害作用を示さず、IC_{50} 値は> 100 μmol/L であった。

表 2.6.4-12 ボロファラン（^{10}B）の最高濃度における OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質輸送に対する阻害作用

トランスポーター	ボロファラン（^{10}B）最高濃度 (μmol/L)	% of control	IC_{50} 値 (μmol/L)
OATP1B1	100	92.2	> 100
OATP1B3	100	97.3	> 100
OAT1	100	84.9	> 100
OAT3	100	87.1	> 100
OCT2	100	91.1	> 100
MATE1	100	85.5	> 100
MATE2-K	100	88.7	> 100

3 回の試験から得られた値を使用して算出した。

2.6.4.7.2　トランスポーター基質試験

（4.2.2.6-2：[redacted] 試験、評価資料）

（1）　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の透過過程における MDR1 の関与に関する検討

MDR1 発現細胞（ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞にヒト MDR1 cDNA を含むベクターをトランスフェクションした安定発現細胞）及びコントロール細胞（LLC-PK1 細胞にベクターのみをトランスフェクションした細胞）の単層膜を用いた。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）濃度は 5 μmol/L とし、モデル基質として、1 μmol/L [^{3}H]ジゴキシン（MDR1）を用いた。リファレンス化合物として 10 μmol/L [^{14}C]マンニトールを用いた。

単層膜の片側に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）又はモデル基質溶液を添加して、MDR1 の場合は 37°C で 1、2 及び 4 時間［[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）］、2 時間（[^{3}H]ジゴキシン）、4 時間（[^{14}C]マンニトール）インキュベーションし、頂端膜側（apical side）から基底膜側（basal side）、また基底膜側（basal side）から頂端膜側（apical side）への薬物の輸送を検討した。

結果を表 2.6.4-13 に示した。

MDR1 発現細胞及びコントロール細胞における[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（5 μmol/L）の見かけの透過係数の比（P_{app} ratio）はそれぞれ 1.2 及び 1.6 であり、Corrected P_{app} ratio は 0.8 であった。以上の結果よりボロファラン（^{10}B）は MDR1 の基質ではないと考えられた。

表 2.6.4-13　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の透過過程における MDR1 の関与

薬物	P_{app} ratio		Corrected P_{app} ratio
	コントロール細胞	MDR1 発現細胞	
[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 μmol/L)	1.6	1.2	0.8

3 回の試験から得られた値を使用して算出した。

（2）　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の透過過程における OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の関与に関する検討

OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 発現 HEK293 細胞（ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞にヒト OAT1、OAT3、OCT2 又は MATE1 cDNA を含むベクターをトランスフェクションした安定発現細胞）及びコントロール細胞（HEK293 細胞にベクターのみをトランスフェクションした細胞）を

用いた。また、MATE2-K 発現細胞及びそのコントロール細胞は MATE2-K を一過性発現させた HEK293 細胞を使用した。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）濃度は 5 μmol/L とし、モデル基質として 1 μmol/L [^{3}H]PAH（OAT1）、0.05 μmol/L [^{3}H]ES（OAT3）及び 10 μmol/L [^{14}C]メトフォルミン（OCT2、MATE1 及び MATE2-K）を用いた。

細胞に[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）又はモデル基質溶液を添加し、37°C で[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）は 1、2、5 又は 10 分、[^{3}H]PAH は 0.5 分、[^{3}H]ES 及び[^{14}C]メトフォルミン（OCT2）は 2 分、[^{14}C]メトフォルミン（MATE1 及び MATE2-K）は 5 分インキュベーションした。0.1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液で細胞を溶解し、細胞中の放射能濃度を測定した。

結果を表 2.6.4-14 に示した。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（5 μmol/L）のインキュベーション時間 1～10 分における OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 発現細胞における Cleared volume ratio はそれぞれ 0.8～1.0、0.9～1.0、0.8～0.9、1.0～1.2、1.0 であったことからボロファラン（^{10}B）はこれらのトランスポーターの基質ではないと考えられた。

（3）　[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の透過過程における BCRP の関与に関する検討

市販の BCRP 発現ベシクル（GenoMembrane）を使用した。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）濃度は 5 μmol/L とし、モデル基質として 100 μmol/L [^{3}H]メトトレキサート（MTX）を用いた。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）又は[^{3}H]MTX を含むベシクル溶液に Mg ATP 溶液又は Mg AMP 溶液を加え 37°C で[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）は、1、2 及び 5 分、[^{3}H]MTX は 2 分インキュベーションし、ベシクル中の放射能濃度を測定した。

結果を表 2.6.4-14 に示した。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（5 μmol/L）のインキュベーション時間 1～5 分における Cleared volume ratio は 1.0～1.1 であったことからボロファラン（^{10}B）は BCRP の基質ではないと考えられた。

表 2.6.4-14　トランスポーター発現細胞又はベシクルによる[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）の取り込み

薬物	インキュベーション時間（分）	Cleared volume ratio					
		OAT1	OAT3	OCT2	MATE1	MATE2-K	BCRP
[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 μmol/L)	1	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0	1.1
	2	1.0	1.0	0.9	1.2	1.0	1.1
	5	1.0	0.9	0.8	1.0	1.0	1.0
	10	0.8	0.9	0.9	1.0	1.0	-

3 回の試験から得られた値を使用して算出した。

-：実施せず

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

吸収

マウスにボロファラン（^{10}B）500 又は 1000 mg/kg を皮下に単回投与したときの全血中ホウ素濃度は、投与後 1 時間又は 30 分で C_{max} に達した。AUC_{0-24h} 及び C_{max} は投与量増加に伴い増加した。

ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を単回持続静脈内投与したときの放射能濃度は投与終了直後に C_{max} に達し、その後投与終了直後から投与終了後 2 時間まで平均 $t_{1/2}$ 1.1 時間、投与終了後 72 時間以降は平均 $t_{1/2}$ 55.4 時間で減少した。イヌに単回持続静脈内投与したときの放射能濃度は投与終了直後に C_{max} に達し、その後投与終了直後から投与終了後 2 時間まで平均 $t_{1/2}$ 1.0 時間、投与終了後 36 時間以降は平均 $t_{1/2}$ 55.0 時間で減少した。放射能の血液中濃度は、投与終了後 36 時間以降は血漿より高い濃度で推移し、投与終了後 168 時間においては血漿中濃度の 1.5 倍を示した。これは、経時的に血球成分に移行する代謝物の割合が増加するためであると推察された。

分布

ヒト神経膠芽腫由来の U-87 MG 腫瘍細胞を皮下移植したマウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内（125 又は 500 mg/kg）又は皮下（500 又は 1000 mg/kg）投与した。

静脈内投与したときの 500 mg/kg 投与群における血漿中濃度は 125 mg/kg 投与群の 2.7～3.5 倍であり、投与量増加に伴い増加した。本試験における腫瘍からの放射能の消失は血漿に比べて緩やかであった。125 及び 500 mg/kg 投与群の腫瘍中濃度は血漿中濃度のそれぞれ 1.8～2.7 及び 1.3～2.6 倍であり、特に投与後 1 時間以降は 2.5 倍以上を示した。また、500 mg/kg 投与群の腫瘍中濃度は 125 mg/kg 投与群の 2.4～3.5 倍であり、投与量増加に伴い増加した。放射能の組織中濃度は膵臓において最も高い値を示し、血漿中濃度の 10.5～16.7 倍であった。次いで腎臓及び皮膚が比較的高い濃度を示し、血漿中濃度のそれぞれ 2.6～6.5 倍及び 1.1～2.8 倍であった。一方、大脳及び小脳における放射能の濃度は血漿中濃度の 0.2～1.2 倍であり、皮下に移植した腫瘍に比べて中枢神経系への移行性は低いことが示唆された。

皮下投与したときの放射能の血漿中濃度は、投与後 1 時間で C_{max} に達し、組織中放射能濃度は、多くの組織において投与後 1 時間に C_{max} を示した。最も高い放射能が検出された組織は膵臓であり、次いで腎臓において高い放射能が検出された。腫瘍中放射能濃度における組織／血漿比は、2.1～3.3 であり、組織／全血比は、1.9～3.1 であった。1000 mg/kg 投与群の血漿及び血液中放射能濃度は 500 mg/kg 投与群の 1.7～2.1 及び 1.6～2.0 倍を示した。1000 mg/kg 投与群の腫瘍中放射能濃度は 500 mg/kg 投与群の 1.5～1.8 倍を示した。

ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を単回持続静脈内投与し、組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィーを測定した結果、放射能の組織中濃度においてほとんどの組織は血漿と同様に投与終了後 1 時間に C_{max} を示した。組織中濃度は、投与終了後 1 時間における膵臓及び腎臓が最も高い濃度を示し、両臓器とも血漿中濃度の 6.1 倍であった。腎臓中濃度はその後低下し投与終了後 8 時間に血漿中濃度の 2.7 倍となった。一方、膵臓中濃度は投与終了後 8 時間において血漿中濃度の 4.1 倍を示したが投与終了後 168 時間においては他の組織と同程度の濃度であった。膵臓及び腎臓以外の組織では眼球が投与終了後 8 及び 24 時間において他の組織より比較的高い濃度で推移した。組織からの放射能の消失は緩徐であることが示唆された。放射能の組織中分布率は、骨格筋及び皮膚で高値を示した。骨格筋及び皮膚における分布率は、投与終了後 1

時間から減少し、投与終了後 168 時間においてもそれぞれ 2.6 及び 1.3%の放射能が分布した。また、投与終了後 168 時間における放射能の組織中分布率の合計は 4.9%であり、主に骨格筋及び皮膚に分布することが確認された。

ボロファラン（^{10}B）は構造が類似する L-フェニルアラニンとラット体内において同様の挙動を示すが、L-フェニルアラニンに比べて分布した組織からの消失は速やかで、L-フェニルアラニンがタンパク質や生理活性物質の合成に利用されるのに対し、ボロファラン（^{10}B）はそれらの合成に利用されにくいものと推察された。

全身オートラジオグラムにおいて、投与終了後 1 時間ではほぼ全身に放射能が分布し、放射能レベルは膵臓及び腎臓で特に高く、次いで皮膚においても他の組織と比較して高かった。肝臓、肺、心臓、骨髄及び脾臓には筋肉と同レベルの放射能が認められ、脳、脊髄、白色脂肪及び褐色脂肪の放射能レベルは低かった。投与終了後 8 時間においては、全身の放射能レベルは投与終了後 1 時間に比べ低く、膵臓、腎臓、皮膚、眼球及び消化管内容物（胃、小腸及び大腸）で高かった。脳、脊髄、白色脂肪における放射能レベルは低く、他の組織は同レベルであった。投与終了後 168 時間においては、肝臓、腎臓、皮膚及び精嚢が他の組織に比べて放射能レベルが高かったが、輪郭は不鮮明であった。

ボロファラン（^{10}B）のタンパク結合率は低く、最も高かったヒト血漿タンパクとの結合率でも検討した濃度で 22%未満であった。ボロファラン（^{10}B）の血球への移行性には種差がみられた。

代謝

ラット及びイヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿、尿及び糞中に計 14 種の放射能ピークが検出された。血漿中の主要成分は未変化体であり、投与終了後 1 及び 8 時間において血漿中放射能の 92.2%以上（ラット）又は 83.3%以上（イヌ）を占めた。主要排泄経路である尿は､投与中は未変化体が主に検出され尿中放射能の 81.6%（ラット）又は 65.5%（イヌ）を占めた。投与終了後は未変化体の割合が減少した。投与終了後 24 時間までの尿中排泄率は、未変化体が 25.0%（ラット）又は 46.3%（イヌ）であり、投与したボロファラン（^{10}B）の 1/4（ラット）又は 1/2（イヌ）は代謝を受けずに尿中に排泄されることが確認された。糞には、未変化体以外に代謝物が検出されたが糞中排泄率はいずれも 1.2%以下（ラット）又は 0.9%以下（イヌ）であった。なお、ボロファラン（^{10}B）はフェニルアラニンと類似の代謝を受けると推定された。また、*in vitro* 試験の結果ボロファラン（^{10}B）はラット、イヌ及びヒト肝 S9 中の酵素により代謝されないと考えられた。

排泄

ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）500 mg/kg を持続静脈内投与したとき、放射能の排泄は投与終了後 48 時間でほぼ終了し、投与終了後 168 時間までの尿、糞及び呼気中にそれぞれ投与した放射能の 76.6、8.0 及び 7.7%（平均値）が排泄された。イヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を持続静脈内投与したとき、放射能の排泄は投与終了後 48 時間でほぼ終了し、投与終了後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の 87.7 及び 3.4%（平均値）が排泄され、ケージ洗浄液を含めた投与放射能の平均回収率は 94.9%であった。以上から、主要排泄経路は尿中排泄であることが示された。

薬物動態学的薬物相互作用

ボロファラン（^{10}B）はトランスポーターMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K のモデル基質の輸送に対して 50%を超える阻害作用を示さず、IC_{50} 値は>100 μmol/L であったことから、検討したトランスポーターに対するボロファラン（^{10}B）の阻害能は低いと考えられた。また、ボロファラン（^{10}B）はトランスポーターMDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

以上から、ボロファラン（^{10}B）のこれらのトランスポーター及び肝臓の代謝酵素を介した薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当なし。

ステボロニン

CTD　第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験の概要表

ステラファーマ株式会社

目次

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（1/2）……3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験……4
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与……5
2.6.5.3.1　マウス……5
2.6.5.3.2　ラット（1/2）……6
2.6.5.3.3　イヌ……8
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与……10
2.6.5.5　薬物動態試験：分布……11
2.6.5.5.1　マウス（1/2）……11
2.6.5.5.2　マウス（1/2）……13
2.6.5.5.3　ラット（1/3）……15
2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合……18
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験……19
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験……20
2.6.5.8.1　*In vitro*……20
2.6.5.8.2　*In vivo*……21
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝 *In vitro*……22
2.6.5.9.1　肝 S9 における代謝……22
2.6.5.9.2　血漿及び尿中安定性（1/2）……23
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝 *In vivo*……25
2.6.5.10.1　ラット（1/2）……25
2.6.5.10.2　イヌ（1/2）……27
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路……29
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害……31
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄……31
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中……31
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用……32
2.6.5.15.1　阻害試験（1/6）……32
2.6.5.15.2　基質試験（1/3）……37
2.6.5.16　薬物動態試験：その他……40

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
吸収 単回投与後の血漿中濃度	マウス	皮下投与	[redacted]	[redacted]319	4.2.2.2-1
	ラット	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0776	4.2.2.2-2
	イヌ	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0777	4.2.2.2-3
分布 組織内分布	担癌マウス	単回急速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0678	4.2.2.3-1
	担癌マウス	単回皮下投与	[redacted]	[redacted]0858	4.2.2.3-2
	ラット	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0776	4.2.2.2-2
分布 タンパク結合	ラット、イヌ、ヒト	*In vitro*	[redacted]	[redacted]0056	4.2.2.3-3
分布 血球移行性	ラット、イヌ、ヒト	*In vitro*	[redacted]	[redacted]0614	4.2.2.3-4
	ラット	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0776	4.2.2.2-2
	イヌ	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0777	4.2.2.2-3
代謝	ラット	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0776	4.2.2.2-2
	イヌ	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0777	4.2.2.2-3
	ラット、イヌ、ヒト	*In vitro*	[redacted]	[redacted]0163	4.2.2.4-1
	ラット、イヌ	*In vitro*	[redacted]	[redacted]0613	4.2.2.4-2
排泄	ラット	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0776	4.2.2.2-2
	イヌ	定速静脈内投与	[redacted]	[redacted]0777	4.2.2.2-3

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（2/2）

薬物動態学的薬物相互作用	ブタ（LLC-PK1 細胞）、ヒト（HEK293 細胞）	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-1
	ブタ（LLC-PK1 細胞）、ヒト（HEK293 細胞）	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-2

HEK293 細胞：ヒト胎児腎由来細胞、LLC-PK1 細胞：ブタ腎上皮細胞由来細胞

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

報告書番号	動物種	分析対象物	表題	記載場所
[redacted]0764	ラット	ボロファラン（^{10}B）	LC/MS/MS によるラット血漿中 SPM-011 の濃度測定法バリデーション試験	4.2.2.1-1
[redacted]0765	イヌ	ボロファラン（^{10}B）	LC/MS/MS によるイヌ血漿中 SPM-011 の濃度測定法バリデーション試験	4.2.2.1-2
[redacted]0619[a]	ラット及びイヌ	ボロファラン（^{10}B）	LC/MS/MS によるラットおよびイヌ血漿中 SPM-011 の濃度測定法に関する部分バリデーション試験	4.2.2.1-3
8251239	マウス	ホウ素	マウス全血中ホウ素濃度測定法バリデーション	4.2.2.1-4

SPM-011 = ボロファラン（^{10}B）

a [redacted]0764 試験及び[redacted]0765 試験の使用機器変更に伴うパーシャルバリデーション

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　　マウス

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号：[redacted]319、記載箇所（4.2.2.2-1）

報告書名：SPM-011（ソルビトール製剤）のマウス皮下投与における PK 測定試験						
動物種	BALB/cAnNCrlCrlj マウス					
性別（雄/雌）／動物数	雄／104 匹（媒体対照 4 匹／群、実薬 32 匹／群） 雌／104 匹（媒体対照 4 匹／群、実薬 32 匹／群）					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	ボロファラン（^{10}B）ソルビトール製剤媒体（媒体対照）、BPA-フルクトース製剤媒体（媒体対照）、 ボロファラン（^{10}B）（ソルビトール製剤） BPA-フルクトース製剤					
投与量	ボロファラン（^{10}B）（ソルビトール製剤）：500 mg/kg、1000 mg/kg BPA-フルクトース製剤：1000 mg/kg					
投与方法	単回皮下（後背部）					
試料	血液：4 匹/時点					
試料採取時間	投与後 0.5、1、2、3、4、6、12、24 h					
測定対象	ホウ素					
定量法	ICP 発光分光分析法					
PK パラメータ						
投与薬物	ボロファラン（^{10}B）				BPA-フルクトース製剤	
投与量 (mg/kg)	500		1000		1000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} (ppm)	21.0	20.1	37.5	39.1	35.7	36.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ppm·h)[a]	97.4	96.2	152	176	147	143

$AUC_{0\text{-}24h}$：投与後 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、BPA：4-ボロノフェニルアラニン、C_{max}：最高濃度、PK：薬物動態、t_{max}：最高濃度到達時間

a　投与前及び定量下限未満を 0 ppm として AUC を算出した。

2.6.5.3.2　　ラット（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号：[redacted]0776、記載箇所（4.2.2.2-2）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の雄性ラット単回投与における吸収，分布，代謝および排泄試験	
動物種	Crl:CD (SD)ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 匹（血漿中濃度測定）、3 匹（尿、糞、呼気排泄測定）
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	D-ソルビトール溶液 pH 7.4／500 mg/3.87 MBq/16.7 mL
投与量	500 mg/kg
投与方法	定速静脈内投与：1 mL/kg/min 、投与時間 16.7 min
試料	血漿、尿、糞、呼気、ケージ洗浄液、屠体
試料採取時間	血漿：投与開始後 8 min、投与終了後 0、5、15、30 min、1、2、4、8、10、24、36、48、72、120、168 h 尿：投与中、投与終了後 0-12、12-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168 h 糞、呼気：投与終了後 0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168 h
放射性核種	^{14}C
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min
PK パラメータ	
$t_{1/2}$ (h)：0 to 2 h[a]	1.1 ± 0.0
$t_{1/2}$ (h)：After 72 h[a]	55.4 ± 1.9
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg eq.·h/mL)	10527.6 ± 1762.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg eq.·h/mL)	11641.1 ± 2017.3
CL_{total} (L/h/kg)	0.04 ± 0.01
Vd_{ss} (L/kg)	2.83 ± 0.38
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	64.9 ± 2.6

2.6.5.3.2　　ラット（2/2）

排泄率（% of dose）					
時間 (h)	尿	糞	呼気	ケージ洗浄液	計
投与中	7.0 ± 3.7	-	-	-	7.0 ± 3.7
0-12	55.6 ± 1.9	-	-	-	55.6 ± 1.9
-24	70.8 ± 4.6	3.1 ± 1.2	4.7 ± 1.1	1.5 ± 0.3	80.1 ± 6.1
-48	75.5 ± 4.8	6.9 ± 2.1	6.3 ± 1.3	1.7 ± 0.4	90.4 ± 4.6
-72	76.3 ± 4.5	7.7 ± 2.6	6.9 ± 1.3	1.8 ± 0.4	92.7 ± 4.1
-96	76.5 ± 4.4	7.9 ± 2.7	7.2 ± 1.3	1.8 ± 0.4	93.3 ± 4.0
-120	76.6 ± 4.4	8.0 ± 2.7	7.4 ± 1.3	1.8 ± 0.4	93.7 ± 4.0
-144	76.6 ± 4.4	8.0 ± 2.7	7.5 ± 1.4	1.8 ± 0.4	93.9 ± 4.0
-168	76.6 ± 4.4	8.0 ± 2.7	7.7 ± 1.4	1.9 ± 0.5	94.1 ± 4.0
屠体					5.4 ± 0.3
総回収率					99.5 ± 4.2

値は平均値 ± SD (n = 3)

-：該当せず（糞、呼気、ケージ洗浄液は、投与終了後 0-24 h で測定した。）

AUC_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点 t までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：投与後 0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積、CL_{total}：全身クリアランス

MRT_{0-inf}：平均滞留時間、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：消失半減期、Vd_{ss}：定常状態における分布容積

a　投与終了後の時間

2.6.5.3.3　　イヌ

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号：[redacted]0777、記載箇所（4.2.2.2-3）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の雄性イヌ単回投与における吸収，代謝および排泄試験				
動物種	ビーグル犬			
性別（雄/雌）／動物数	雄、3 匹（血液、血漿中濃度測定）、3 匹（尿糞中排泄測定）			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	D-ソルビトール溶液 pH 7.4／500 mg/3.87 MBq/16.7 mL			
投与量	500 mg/kg			
投与方法	定速静脈内投与：1 mL/kg/min、投与時間 16.7 min			
試料	血液、血漿、尿、糞、ケージ洗浄液			
試料採取時間	血液、血漿：投与開始後 8 min、投与終了後 0、5、15、30 min、1、2、4、8、10、24、36、48、72、120、168 h 尿：投与終了後 0-12、12-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168 h 糞、ケージ洗浄液：投与終了後 0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168 h			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg			
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min			
PK パラメータ（血漿）				
$t_{1/2}$ (h)：0 to 2 h[a]	1.0 ± 0.1			
$t_{1/2}$ (h)：After 72 h[a]	55.0 ± 16.6			
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg eq.·h/mL)	6297.1 ± 1009.8			
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg eq.·h/mL)	6588.1 ± 1008.2			
CL_{total} (L/h/kg)	0.07 ± 0.01			
Vd_{ss} (L/kg)	2.53 ± 0.46			
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	32.9 ± 3.9			
排泄率（% of dose）				
時間 (h)	尿	糞	ケージ洗浄液	計
0-12	66.6 ± 8.3	-	-	66.6 ± 8.3
-24	76.6 ± 5.2	2.0 ± 0.2	2.4 ± 0.8	81.0 ± 4.3
-48	84.7 ± 4.2	2.9 ± 0.2	3.0 ± 1.1	90.7 ± 3.1
-72	86.6 ± 3.4	3.1 ± 0.2	3.4 ± 1.3	93.1 ± 2.0
-96	87.2 ± 3.1	3.3 ± 0.3	3.5 ± 1.3	94.0 ± 1.6
-120	87.5 ± 2.9	3.4 ± 0.3	3.6 ± 1.3	94.5 ± 1.4
-144	87.7 ± 2.8	3.4 ± 0.3	3.6 ± 1.4	94.7 ± 1.3
-168	87.7 ± 2.8	3.4 ± 0.3	3.7 ± 1.4	94.9 ± 1.2

値は平均値 ± SD (n = 3)

-：測定せず

AUC_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点 t までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：投与後 0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積、CL_{total}：全身クリアランス

MRT_{0-inf}：平均滞留時間、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：消失半減期、Vd_{ss}：定常状態における分布容積

a　投与終了後の時間

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.7.7 に記載した。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　　マウス（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

試験番号：[redacted]0678、記載箇所（4.2.2.3-1）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の腫瘍皮下移植マウスにおける分布試験						
動物種	BALB/cA Jcl-*nu/nu* マウス					
移植細胞腫	ヒト神経膠芽腫細胞株 U-87 MG					
性別（雄/雌）／動物数	雄、3 匹/時点					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	D-ソルビトール溶液 pH 7.4 / 125 mg/3.87 MBq/16.7 mL 及び 500 mg/3.87 MBq/16.7 mL					
投与量	125 mg/kg、500 mg/kg					
投与方法	単回急速静脈内投与					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg					
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min					
組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）					
	125 mg/kg			500 mg/kg		
	0.25 h	1 h	2 h	0.25 h	1 h	2 h
血漿	92.6 ± 4.4	55.4 ± 6.2	39.8 ± 5.9	292 ± 8	151 ± 23	141 ± 10
全血	111 ± 6 (1.2 ± 0.0)	60.5 ± 4.2 (1.1 ± 0.1)	43.4 ± 5.4 (1.1 ± 0.0)	355 ± 16 (1.2 ± 0.1)	169 ± 27 (1.1 ± 0.1)	162 ± 11 (1.1 ± 0.1)
腫瘍	165 ± 21 (1.8 ± 0.2)	150 ± 19 (2.7 ± 0.1)	101 ± 14 (2.6 ± 0.1)	388 ± 17 (1.3 ± 0.1)	387 ± 48 (2.6 ± 0.1)	352 ± 27 (2.5 ± 0.1)
大脳	26.7 ± 1.8 (0.3 ± 0.0)	51.1 ± 5.1 (0.9 ± 0.1)	47.6 ± 8.7 (1.2 ± 0.1)	61.1 ± 2.7 (0.2 ± 0.0)	108 ± 18 (0.7 ± 0.0)	146 ± 6 (1.0 ± 0.1)
小脳	28.2 ± 5.2 (0.3 ± 0.1)	55.4 ± 5.2 (1.0 ± 0.0)	49.4 ± 7.1 (1.2 ± 0.1)	68.2 ± 3.2 (0.2 ± 0.0)	117 ± 21 (0.8 ± 0.0)	151 ± 9 (1.1 ± 0.1)
肺	93.8 ± 8.2 (1.0 ± 0.1)	56.2 ± 3.5 (1.0 ± 0.1)	38.5 ± 1.9 (1.0 ± 0.2)	283 ± 32 (1.0 ± 0.1)	177 ± 47 (1.2 ± 0.2)	150 ± 5 (1.1 ± 0.1)
心臓	84.3 ± 2.8 (0.9 ± 0.1)	68.8 ± 6.8 (1.2 ± 0.2)	48.7 ± 2.5 (1.2 ± 0.2)	256 ± 24 (0.9 ± 0.1)	179 ± 44 (1.2 ± 0.1)	175 ± 23 (1.3 ± 0.2)
肝臓	106 ± 4 (1.2 ± 0.1)	84.2 ± 7.7 (1.5 ± 0.1)	77.8 ± 10.8 (1.9 ± 0.2)	366 ± 10 (1.3 ± 0.1)	218 ± 22 (1.5 ± 0.1)	250 ± 10 (1.8 ± 0.2)
腎臓	389 ± 25 (4.2 ± 0.2)	154 ± 8 (2.8 ± 0.5)	101 ± 1 (2.6 ± 0.4)	1900 ± 75 (6.5 ± 0.2)	756 ± 185 (5.0 ± 1.3)	374 ± 41 (2.6 ± 0.1)

2.6.5.5.1　　マウス（2/2）

組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）					
	125 mg/kg			500 mg/kg		
脾臓	139 ± 12 (1.5 ± 0.2)	91.3 ± 6.4 (1.7 ± 0.1)	62.0 ± 5.7 (1.6 ± 0.1)	384 ± 10 (1.3 ± 0.0)	237 ± 49 (1.6 ± 0.1)	236 ± 25 (1.7 ± 0.1)
膵臓	1140 ± 70 (12.3 ± 1.0)	930 ± 130 (16.7 ± 0.5)	546 ± 66 (13.8 ± 1.8)	3060 ± 166 (10.5 ± 0.3)	2440 ± 295 (16.3 ± 1.2)	2290 ± 170 (16.2 ± 0.8)
筋肉	56.9 ± 11.2 (0.6 ± 0.1)	55.6 ± 6.2 (1.0 ± 0.2)	35.5 ± 3.7 (0.9 ± 0.2)	172 ± 23 (0.6 ± 0.1)	165 ± 32 (1.1 ± 0.0)	108 ± 14 (0.7 ± 0.1)
皮膚	124 ± 34 (1.4 ± 0.5)	157 ± 58 (2.8 ± 0.7)	51.7 ± 4.3 (1.3 ± 0.1)	338 ± 54 (1.1 ± 0.2)	378 ± 66 (2.5 ± 0.5)	234 ± 25 (1.7 ± 0.1)

値は平均値 ± SD (n = 3)、( ) 内は、組織／血漿比

2.6.5.5.2　　マウス（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号:[redacted]0858、記載箇所（4.2.2.3-2）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の皮下投与での担癌マウスにおける分布試験								
動物種	BALB/cA Jcl-*nu/nu* マウス							
移植細胞腫	ヒト神経膠芽腫細胞株 U-87 MG							
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 匹/時点							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	D-ソルビトール溶液 pH 7.4／500 mg/3.87 MBq/16.7 mL、1000 mg/7.74 MBq/33.4 mL							
投与量	500 mg/kg、1000 mg/kg							
投与方法	皮下投与							
放射性核種	^{14}C							
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg							
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min							
組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）							
	500 mg/kg				1000 mg/kg			
	1 h	2 h	3 h	4 h	1 h	2 h	3 h	4 h
全血	220 ± 8 (1.1 ± 0.1)	135 ± 12 (1.1 ± 0.1)	85.1 ± 6.6 (1.0 ± 0.0)	63.1 ± 5.2 (1.0 ± 0.1)	390 ± 5 (1.1 ± 0.0)	217 ± 33 (1.0 ± 0.1)	162 ± 34 (1.1 ± 0.1)	128 ± 11 (1.0 ± 0.1)
血漿	202 ± 10	128 ± 13	84.5 ± 6.5	65.7 ± 4.5	357 ± 19	213 ± 22	150 ± 21	135 ± 14
大脳	90.0 ± 2.5 (0.5 ± 0.1)	94.6 ± 2.6 (0.7 ± 0.1)	66.6 ± 8.3 (0.8 ± 0.1)	51.0 ± 3.7 (0.8 ± 0.1)	133 ± 7 (0.4 ± 0.1)	130 ± 16 (0.6 ± 0.1)	109 ± 15 (0.7 ± 0.1)	116 ± 16 (0.9 ± 0.1)
小脳	84.2 ± 12.1 (0.4 ± 0.1)	98.9 ± 4.6 (0.7 ± 0.1)	65.7 ± 8.4 (0.8 ± 0.1)	48.0 ± 4.8 (0.7 ± 0.1)	153 ± 6 (0.4 ± 0.1)	151 ± 26 (0.7 ± 0.1)	98.8 ± 51.6 (0.6 ± 0.3)	116 ± 15 (0.8 ± 0.1)
下垂体	149 ± 13 (0.8 ± 0.1)	273 ± 9 (2.1 ± 0.3)	116 ± 37 (1.4 ± 0.5)	62.1 ± 6.9 (0.9 ± 0.1)	375 ± 187 (1.1 ± 0.5)	267 ± 85 (1.2 ± 0.3)	144 ± 83 (1.0 ± 0.7)	88.3 ± 76.5 (1.1)[a]
眼球	130 ± 6 (0.6 ± 0.1)	135 ± 4 (1.1 ± 0.1)	107 ± 6 (1.3 ± 0.1)	105 ± 3 (1.6 ± 0.1)	224 ± 18 (0.6 ± 0.1)	215 ± 38 (1.0 ± 0.1)	190 ± 25 (1.2 ± 0.1)	153 ± 10 (1.2 ± 0.2)
心臓	201 ± 5 (1.0 ± 0.0)	130 ± 4 (1.0 ± 0.1)	76.3 ± 3.6 (0.9 ± 0.1)	59.0 ± 5.9 (0.9 ± 0.1)	376 ± 31 (1.1 ± 0.2)	216 ± 46 (1.0 ± 0.1)	141 ± 43 (0.9 ± 0.2)	114 ± 11 (0.9 ± 0.1)
肺	200 ± 15 (1.0 ± 0.0)	149 ± 6 (1.2 ± 0.1)	87.2 ± 3.4 (1.0 ± 0.1)	69.8 ± 6.6 (1.0 ± 0.2)	412 ± 12 (1.2 ± 0.1)	249 ± 53 (1.1 ± 0.2)	162 ± 27 (1.1 ± 0.0)	128 ± 8 (0.9 ± 0.1)
肝臓	283 ± 19 (1.4 ± 0.1)	211 ± 17 (1.7 ± 0.1)	185 ± 15 (2.2 ± 0.2)	163 ± 9 (2.5 ± 0.2)	435 ± 30 (1.2 ± 0.2)	331 ± 40 (1.6 ± 0.1)	314 ± 41 (2.1 ± 0.0)	294 ± 31 (2.2 ± 0.2)

2.6.5.5.2　　マウス（2/2）

組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）							
	500 mg/kg				1000 mg/kg			
腎臓	965 ± 281 (4.7 ± 1.2) [4.4 ± 1.1]	443 ± 45 (3.5 ± 0.7) [3.3 ± 0.6]	225 ± 35 (2.6 ± 0.2) [2.6 ± 0.2]	171 ± 31 (2.6 ± 0.4) [2.7 ± 0.4]	1620 ± 70 (4.6 ± 0.3) [4.1 ± 0.2]	783 ± 146 (3.6 ± 0.3) [3.6 ± 0.2]	446 ± 94 (2.9 ± 0.2) [2.8 ± 0.1]	332 ± 32 (2.5 ± 0.3) [2.6 ± 0.2]
脾臓	279 ± 12 (1.4 ± 0.1)	199 ± 11 (1.6 ± 0.2)	115 ± 7 (1.3 ± 0.1)	104 ± 9 (1.6 ± 0.0)	535 ± 43 (1.5 ± 0.1)	335 ± 40 (1.6 ± 0.1)	223 ± 39 (1.5 ± 0.1)	245 ± 60 (1.8 ± 0.3)
膵臓	2130 ± 30 (10.5 ± 0.5) [9.7 ± 0.3]	1130 ± 150 (8.8 ± 0.3) [8.4 ± 0.5]	575 ± 13 (6.8 ± 0.6) [6.8 ± 0.6]	373 ± 41 (5.7 ± 0.2) [5.9 ± 0.2]	3800 ± 140 (10.7 ± 1.0) [9.7 ± 0.5]	1650 ± 550 (7.6 ± 1.8) [7.5 ± 1.3]	1100 ± 260 (7.3 ± 1.2) [6.8 ± 1.0]	1000 ± 80 (7.4 ± 0.2) [7.8 ± 0.3]
皮膚	286 ± 7 (1.4 ± 0.1)	203 ± 6 (1.6 ± 0.2)	134 ± 13 (1.6 ± 0.1)	89.3 ± 19.1 (1.3 ± 0.3)	649 ± 171 (1.8 ± 0.4)	328 ± 33 (1.5 ± 0.1)	182 ± 20 (1.2 ± 0.1)	151 ± 36 (1.2 ± 0.3)
筋肉	126 ± 11 (0.6 ± 0.1)	104 ± 12 (0.8 ± 0.1)	68.3 ± 8.2 (0.8 ± 0.2)	51.1 ± 7.6 (0.8 ± 0.2)	374 ± 55 (1.0 ± 0.2)	170 ± 13 (0.8 ± 0.2)	110 ± 5 (0.7 ± 0.2)	89.6 ± 12.8 (0.7 ± 0.2)
小腸	191 ± 23 (0.9 ± 0.1)	164 ± 5 (1.3 ± 0.1)	130 ± 14 (1.5 ± 0.2)	103 ± 9 (1.6 ± 0.2)	409 ± 13 (1.2 ± 0.1)	239 ± 41 (1.1 ± 0.1)	225 ± 127 (1.4 ± 0.7)	177 ± 32 (1.3 ± 0.4)
大腸	201 ± 36 (1.0 ± 0.2)	180 ± 12 (1.4 ± 0.3)	107 ± 17 (1.3 ± 0.2)	89.3 ± 4.5 (1.3 ± 0.1)	329 ± 23 (0.9 ± 0.1)	195 ± 42 (0.9 ± 0.1)	238 ± 153 (1.5 ± 0.8)	180 ± 27 (1.3 ± 0.1)
腫瘍	481 ± 9 (2.4 ± 0.1) [2.2 ± 0.1]	419 ± 19 (3.3 ± 0.2) [3.1 ± 0.2]	266 ± 13 (3.2 ± 0.1) [3.1 ± 0.1]	191 ± 7 (2.9 ± 0.3) [3.0 ± 0.3]	759 ± 130 (2.1 ± 0.5) [1.9 ± 0.4]	632 ± 39 (3.0 ± 0.2) [3.0 ± 0.3]	471 ± 94 (3.1 ± 0.2) [2.9 ± 0.1]	329 ± 43 (2.5 ± 0.5) [2.6 ± 0.4]
口腔内粘膜	51.4 ± 61.8 (0.4)[a]	243 ± 58 (1.9 ± 0.6)	274 ± 84 (3.2 ± 1.1)	111 ± 15 (1.7 ± 0.2)	94.3 ± 36.0 (0.3 ± 0.1)	351 ± 55 (1.7 ± 0.3)	387 ± 165 (2.6 ± 1.1)	209 ± 76 (1.6 ± 0.7)

値は平均値 ± SD (n = 3)、( ) 内は、組織／血漿比、[ ] 内は、組織／全血比

a　2 例の平均値

2.6.5.5.3　　ラット（1/3）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号:[redacted]0776、記載箇所（4.2.2.2-2）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の雄性ラット単回投与における吸収，分布，代謝および排泄試験								
動物種	Crl:CD (SD)ラット							
性別（雄/雌）／動物数	雄／組織中放射能濃度：3 匹/時点、全身オートラジオグラフィー：1 匹/時点							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	D-ソルビトール溶液 pH 7.4／500 mg/3.87 MBq/16.7 mL							
投与量	500 mg/kg							
投与方法	定速静脈内投与：1 mL/kg/min、投与時間 16.7 min							
放射性核種	^{14}C							
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg							
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min							
組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）				投与量に対する割合（% of dose）			
	1 h	8 h	24 h	168 h	1 h	8 h	24 h	168 h
血漿	246 ± 19	171 ± 13	84.0 ± 12.1	8.48 ± 1.43	1.5 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.0
全血	246 ± 15 (1.0 ± 0.0)	161 ± 11 (0.9 ± 0.1)	71.6 ± 9.6 (0.9 ± 0.1)	6.79 ± 1.07 (0.8 ± 0.0)	2.9 ± 0.2	1.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0.0
大脳	119 ± 11 (0.5 ± 0.0)	105 ± 16 (0.6 ± 0.1)	31.9 ± 5.8 (0.4 ± 0.1)	11.9 ± 1.3 (1.4 ± 0.1)	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	<0.1 ± 0.1	<0.1
小脳	143 ± 6 (0.6 ± 0.0)	116 ± 14 (0.7 ± 0.1)	35.1 ± 6.4 (0.4 ± 0.1)	12.1 ± 1.3 (1.5 ± 0.1)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
下垂体	634 ± 212 (2.6 ± 0.8)	339 ± 19 (2.0 ± 0.2)	126 ± 21 (1.5 ± 0.1)	22.6 ± 2.6 (2.7 ± 0.8)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
眼球	243 ± 28 (1.0 ± 0.1)	338 ± 31 (2.0 ± 0.2)	192 ± 21 (2.3 ± 0.2)	12.6 ± 1.3 (1.5 ± 0.1)	<0.1	0.1 ± 0.0	<0.1	<0.1
ハーダー腺	260 ± 41 (1.0 ± 0.1)	224 ± 33 (1.3 ± 0.1)	182 ± 39 (2.2 ± 0.5)	28.8 ± 1.9 (3.4 ± 0.4)	<0.1 ± 0.1	<0.1	<0.1	<0.1
顎下腺	316 ± 33 (1.3 ± 0.1)	181 ± 15 (1.0 ± 0.1)	78.3 ± 14.3 (0.9 ± 0.1)	23.3 ± 5.2 (2.7 ± 0.2)	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	<0.1	<0.1
甲状腺	241 ± 15 (1.0 ± 0.2)	201 ± 31 (1.2 ± 0.1)	126 ± 20 (1.5 ± 0.2)	36.4 ± 2.0 (4.4 ± 0.9)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
胸腺	334 ± 20 (1.4 ± 0.1)	168 ± 4 (1.0 ± 0.1)	81.9 ± 10.7 (1.0 ± 0.2)	20.5 ± 2.8 (2.4 ± 0.1)	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	<0.1	<0.1

2.6.5.5.3　　ラット（2/3）

組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）				投与量に対する割合（% of dose）			
肺	238 ± 19 (1.0 ± 0.0)	141 ± 3 (0.8 ± 0.1)	63.7 ± 9.4 (0.8 ± 0.2)	20.1 ± 2.3 (2.4 ± 0.2)	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1	<0.1
心臓	276 ± 17 (1.1 ± 0.1)	142 ± 11 (0.8 ± 0.1)	57.3 ± 9.5 (0.7 ± 0.1)	22.8 ± 1.3 (2.7 ± 0.3)	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	<0.1	<0.1
肝臓	280 ± 10 (1.1 ± 0.1)	218 ± 17 (1.3 ± 0.1)	143 ± 27 (1.7 ± 0.1)	36.5 ± 5.1 (4.3 ± 0.2)	2.7 ± 0.1	1.9 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.4 ± 0.1
腎臓	1490 ± 51 (6.1 ± 0.5)	463 ± 45 (2.7 ± 0.2)	183 ± 23 (2.2 ± 0.3)	31.2 ± 2.7 (3.7 ± 0.4)	2.3 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0
副腎	333 ± 52 (1.3 ± 0.1)	168 ± 58 (1.0 ± 0.3)	131 ± 24 (1.6 ± 0.2)	34.0 ± 2.8 (4.1 ± 0.4)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脾臓	381 ± 37 (1.6 ± 0.1)	215 ± 10 (1.2 ± 0.1)	99.1 ± 14.8 (1.2 ± 0.2)	22.9 ± 3.4 (2.7 ± 0.1)	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	<0.1 ± 0.1	<0.1
膵臓	1500 ± 166 (6.1 ± 0.2)	692 ± 75 (4.1 ± 0.7)	188 ± 29 (2.3 ± 0.4)	20.7 ± 1.2 (2.5 ± 0.3)	1.1 ± 0.3	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.1	<0.1
膀胱	315 ± 54 (1.3 ± 0.3)	160 ± 12 (0.9 ± 0.1)	67.3 ± 20.6 (0.8 ± 0.2)	21.9 ± 3.1 (2.6 ± 0.2)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
筋肉	388 ± 27 (1.6 ± 0.1)	208 ± 43 (1.2 ± 0.2)	67.0 ± 6.2 (0.8 ± 0.0)	19.1 ± 6.0 (2.4 ± 0.9)	39.0 ± 2.2	19.2 ± 3.6	6.8 ± 0.8	2.6 ± 0.8
骨髄	354 ± 25 (1.4 ± 0.1)	235 ± 17 (1.4 ± 0.1)	139 ± 18 (1.7 ± 0.2)	17.1 ± 2.0 (2.0 ± 0.2)	--	--	--	--
骨	167 ± 18 (0.7 ± 0.1)	109 ± 13 (0.6 ± 0.1)	61.3 ± 9.5 (0.7 ± 0.0)	13.4 ± 1.3 (1.6 ± 0.3)	--	--	--	--
脊髄	108 ± 10 (0.4 ± 0.0)	91.7 ± 11.9 (0.6 ± 0.1)	30.9 ± 5.7 (0.4 ± 0.1)	12.8 ± 0.9 (1.5 ± 0.2)	--	--	--	--
腸間膜リンパ節	315 ± 34 (1.3 ± 0.1)	167 ± 21 (1.0 ± 0.1)	68.9 ± 5.3 (0.8 ± 0.1)	20.4 ± 3.3 (2.4 ± 0.2)	--	--	--	--
褐色脂肪	147 ± 33 (0.6 ± 0.1)	111 ± 17 (0.7 ± 0.1)	76.1 ± 10.1 (0.9 ± 0.2)	30.6 ± 5.3 (3.6 ± 0.7)	--	--	--	--
白色脂肪	26.0 ± 7.2 (0.1 ± 0.0)	23.6 ± 0.6 (0.1 ± 0.0)	17.4 ± 4.9 (0.2 ± 0.1)	21.9 ± 3.4 (2.6 ± 0.1)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1
皮膚	428 ± 221 (1.7 ± 0.9)	295 ± 20 (1.7 ± 0.2)	153 ± 7 (1.8 ± 0.2)	26.1 ± 2.3 (3.1 ± 0.3)	15.0 ± 7.6	9.5 ± 0.5	5.4 ± 0.3	1.3 ± 0.1

2.6.5.5.3　　ラット（3/3）

組織	組織中濃度（μg eq./mL or g）				投与量に対する割合（% of dose）			
精巣	212 ± 4 (0.9 ± 0.1)	114 ± 13 (0.7 ± 0.1)	42.8 ± 9.0 (0.5 ± 0.1)	14.3 ± 1.8 (1.7 ± 0.1)	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	<0.1
精巣上体	335 ± 16 (1.4 ± 0.2)	184 ± 23 (1.1 ± 0.1)	75.0 ± 15.8 (0.9 ± 0.1)	20.8 ± 3.9 (2.4 ± 0.1)	0.1 ± 0.0	<0.1	<0.1	<0.1
前立腺	237 ± 15 (1.0 ± 0.2)	163 ± 16 (1.0 ± 0.1)	106 ± 16 (1.3 ± 0.2)	20.9 ± 1.3 (2.5 ± 0.3)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
精嚢	254 ± 29 (1.0 ± 0.1)	168 ± 33 (1.0 ± 0.2)	92.4 ± 5.6 (1.1 ± 0.1)	36.3 ± 7.7 (4.3 ± 0.5)	0.1 ± 0.1	<0.1	<0.1	<0.1
胃	317 ± 15 (1.3 ± 0.1)	191 ± 18 (1.1 ± 0.1)	86.8 ± 8.5 (1.0 ± 0.1)	21.0 ± 2.5 (2.5 ± 0.2)	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	<0.1
小腸	233 ± 25 (0.9 ± 0.1)	144 ± 14 (0.8 ± 0.1)	89.9 ± 14.9 (1.1 ± 0.2)	12.3 ± 2.0 (1.4 ± 0.1)	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0
大腸	197 ± 17 (0.8 ± 0.1)	144 ± 7 (0.9 ± 0.1)	73.4 ± 12.7 (0.9 ± 0.1)	15.6 ± 1.2 (1.9 ± 0.4)	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.1	<0.1
胃内容物	--	--	--	--	0.4 ± 0.3	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1	ND
小腸内容物	--	--	--	--	1.9 ± 0.3	1.1 ± 0.1	0.9 ± 0.3	<0.1
大腸内容物	--	--	--	--	0.3 ± 0.1	2.5 ± 0.2	1.6 ± 0.5	<0.1
計	--	--	--	--	69.1 ± 10.2	39.7 ± 3.4	18.4 ± 2.3	4.9 ± 0.7

値は平均値 ± SD (n = 3)、( ) 内は、組織／血漿比、ND：検出されず、<0.1：0.1%未満、--：算出せず

全体の重量の測定が困難な組織の組織全重量は体重に対する以下の値から求めた：血液（5.8%[a]）、血漿（3.1%[a]）、骨格筋（50.0%[b]）、皮膚（17.5%[b]）、白色脂肪（4.0%[b]）

a　田嶋　嘉雄監修．実験動物の生物学的特性データ．SOFT SCIENCE，INC.，東京．1989；96.【4.3-24】

b　花野　学ら編集．医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法．SOFT SCIENCE，INC.，東京．1985；477【4.3-25】

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号:[redacted]0056、記載箇所（4.2.2.3-3）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の *in vitro* 血漿タンパク結合及び結合タンパクの同定試験		
試験系	*In vitro*	
試験方法	インキュベーション時間 15 min、超遠心法（150000×g、4°C、15 h）	
放射能核種	^{14}C	
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg	
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min	
動物種／タンパク質	反応開始時の濃度（μg/mL）	タンパク結合率（%）
ラット [a]	10	10.1 ± 1.4
	100	2.5 ± 0.4
	1000	0.0 ± 0.0
イヌ [a]	10	16.7 ± 1.2
	100	3.7 ± 0.6
	1000	2.3 ± 1.3
ヒト [a]	10	21.8 ± 3.2
	100	5.4 ± 2.0
	1000	0.0 ± 0.0
ヒト血清アルブミン [b]	10	16.7
	100	10.7
	1000	5.4
ヒトイムノグロブリン [b]	10	9.0
	100	7.9
	1000	5.4
ヒト α1-酸性糖タンパク質 [b]	10	4.3
	100	7.4
	1000	7.7

a　平均値 ± SD、(n = 3)

b　平均値、(n = 2)

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1　*In vitro*

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号：[redacted]0614、記載箇所（4.2.2.3-4）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の *in vitro* 血球移行性試験（2 製剤）		
試験系	*In vitro*	
放射能核種	^{14}C	
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 Mbq/mg	
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min	
動物種	試験開始時の濃度（μg/mL）	血球移行率（%）
ソルビトール処方		
ラット（雄性 Crl:CD[SD]）	10	43.3 ± 0.5
	100	32.3 ± 3.6
	1000	14.1 ± 6.1
イヌ（雄性ビーグル）	10	0.0 ± 0.0
	100	0.0 ± 0.0
	1000	1.5 ± 2.5
ヒト（健康成人男性）	10	0.7 ± 1.3
	100	1.9 ± 3.2
	1000	8.7 ± 7.8
フルクトース処方		
ラット（雄性 Crl:CD[SD]）	10	50.5 ± 3.1
	100	35.6 ± 1.7
	300	19.9 ± 2.6
イヌ（雄性ビーグル）	10	7.2 ± 3.7
	100	6.7 ± 1.2
	300	1.1 ± 1.8
ヒト（健康成人男性）	10	13.3 ± 2.4
	100	12.9 ± 2.2
	300	5.4 ± 4.3

平均値 ± SD、(n = 3)

2.6.5.8.2　*In vivo*

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号：[redacted]0776、記載箇所（4.2.2.2-2）
試験番号：[redacted]0777、記載箇所（4.2.2.2-3）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の雄性ラット単回投与における吸収，分布，代謝および排泄試験 報告書名：[^{14}C]SPM-011 の雄性イヌ単回投与における吸収，代謝および排泄試験															
動物種	Crl:CD (SD)ラット、ビーグル犬														
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 匹（血漿中濃度測定）														
給餌	非絶食														
溶媒／投与形態	D-ソルビトール溶液 pH 7.4／500 mg/3.87 MBq/16.7 mL														
投与量	500 mg/kg														
投与方法	定速静脈内投与：1 mL/kg/min 、投与時間 16.7 min														
試料	血液、血漿														
試料採取時間	血液：投与開始後 8 min、投与終了後 0、5、15、30 min、1、2、4、8、10、24、36、48、72、120、168 h														
放射性核種	^{14}C														
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg														
測定法	液体シンチレーションカウンター：5 min														
血球移行率(%)															
ラット															
投与開始後	投与終了後														
8 min	0 min	5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	10 h	24 h	36 h	48 h	72 h	120 h	168 h
-	-	-	-	-	37.4 ± 1.7	-	-	34.2 ± 1.1	-	26.4 ± 4.3	-	-	-	-	22.7 ± 2.7
イヌ															
投与開始後	投与終了後														
8 min	0 min	5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	10 h	24 h	36 h	48 h	72 h	120 h	168 h
1.0 ± 1.7	1.9 ± 3.3	0.4 ± 0.6	2.4 ± 3.4	1.7 ± 2.1	1.6 ± 1.6	11.7 ± 2.1	13.9 ± 4.5	24.4 ± 2.8	23.6 ± 2.0	34.6 ± 2.4	47.5 ± 4.2	45.6 ± 2.1	55.0 ± 2.5	58.0 ± 4.2	63.0 ± 4.4

平均値 ± SD（n = 3）、- : 算出せず

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝 *In vitro*

2.6.5.9.1　　肝 S9 における代謝

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号:[redacted]0163、記載箇所（4.2.2.4-1）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の肝 S9 における代謝物の構造推定			
試験系	*In vitro*		
添加薬物濃度	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）　50 µmol/L		
肝 S9 濃度	1.0 mg protein/mL		
インキュベーション条件	37°C		
放射能核種	^{14}C		
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg		
測定法	HPLC（RI 検出器）		
試料	インキュベーション時間（h）	ボロファラン（^{10}B)（%）	L-tyrosine（%）
ブランク	1	84.1	15.9
	2	80.4	19.6
ラット	1	92.7	7.3
	2	88.6	11.4
イヌ	1	93.5	6.5
	2	87.7	12.3
ヒト	1	91.0	9.0
	2	84.1	15.9

2.6.5.9.2　　血漿及び尿中安定性（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号:[redacted]0613、記載箇所（4.2.2.4-2）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 および代謝物の生体試料中の安定性						
試験系	*In vitro*					
添加薬物濃度	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）　30 µg/mL、1000 µg/mL					
試料	ブランク試料：Crl:CD (SD)ラットの血漿及び尿 投与後試料：試験番号 P070776 のラット尿（0～12 時間、3 個体のプール尿、-20°C で保存後分析） 試験番号 P070777 のイヌ尿（12～24 時間、3 個体のプール尿、-20°C で保存後分析）					
保存条件	室温					
放射能核種	^{14}C					
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg					
測定法	HPLC（RI 検出器）					
添加試料						
試料			ピーク面積の割合（%）			
			30 µg/mL		1000 µg/mL	
			ボロファラン（^{10}B）	L-tyrosine	ボロファラン（^{10}B）	L-tyrosine
ラット血漿	保存前		93.1	5.1	95.0	1.5
	保存後	1 h	91.1	5.8	95.4	1.3
		3 h	90.6	6.8	95.8	1.6
		6 h	86.9	10.1	96.0	1.6
ラット尿	保存前		88.6	8.9	89.4	8.0
	保存後	1 h	77.3	19.7	89.5	8.0
		3 h	71.1	26.3	87.0	10.6
		6 h	59.6	37.4	83.7	14.3

投与後試料							
尿試料			ピーク面積の割合（%）				
			ボロファラン（^{10}B）	L-tyrosine	Phenylacetic acid form	Phenyllactic acid form	Pyruvic acid form
ラット	保存前		41.4	6.8	3.6	5.3	15.8
	保存後	1 h	40.1	6.5	3.7	5.6	17.0
		3 h	38.6	7.6	4.0	4.9	19.8
		6 h	38.4	7.6	4.3	5.0	16.0

2.6.5.9.2　　血漿及び尿中安定性　（2/2）

尿試料			ピーク面積の割合（%）				
			ボロファラン（^{10}B）	L-tyrosine	Phenylacetic acid form	Phenyllactic acid form	Pyruvic acid form
イヌ	保存前		26.3	2.4	2.4	36.3	21.4
	保存後	1 h	27.5	2.5	2.8	34.8	19.1
		3 h	28.5	2.7	2.5	37.2	17.1
		6 h	28.0	2.9	2.8	36.0	13.9

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝 *In vivo*

2.6.5.10.1　ラット（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

試験番号：[redacted]0776、記載箇所（4.2.2.2-2）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の雄性ラット単回投与における吸収，分布，代謝および排泄試験								
動物種		Crl:CD (SD)ラット						
性別（雄/雌）／動物数		雄／3 匹（血漿）、3 匹（尿及び糞）						
給餌		非絶食						
溶媒／投与形態		D-ソルビトール溶液 pH 7.4／500 mg/3.87 MBq/16.7 mL						
投与量		500 mg/kg						
投与方法		定速静脈内投与：1 mL/kg/min、投与時間 16.7 min						
試料		血漿、尿、糞						
放射性核種		^{14}C						
比放射能		[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg						
測定法		HPLC（RI 検出器）						
放射能ピーク（代謝物）		放射能ピークの割合 (%)						
		血漿		尿				糞
		1 h	8 h	定速投与中	0-12 h	12-24 h	0-24 h	0-24 h
ボロファラン（^{10}B）		92.6 [215]	92.2 [170]	81.6 (5.7)	37.5 (18.2)	7.5 (1.1)	-- (25.0)	38.9 (1.2)
M1		ND [ND]	7.8 [14.4]	0.4 (<0.1)	1.4 (0.7)	5.4 (0.8)	-- (1.5)	ND (ND)
M2	(L-Tyrosine)	7.4 [17.2]	ND [ND]	3.3 (0.2)	2.4 (1.2)	2.4 (0.4)	-- (1.8)	16.9 (0.5)
M3		ND [ND]	ND [ND]	1.0 (0.1)	0.4 (0.2)	0.6 (0.1)	-- (0.4)	ND (ND)
M4		ND [ND]	ND [ND]	0.4 (<0.1)	0.6 (0.3)	1.9 (0.3)	-- (0.6)	ND (ND)
M5		ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	1.5 (0.7)	3.6 (0.5)	-- (1.2)	ND (ND)
M6		ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	1.9 (0.9)	10.3 (1.6)	-- (2.5)	ND (ND)
M7	(Phenylpyruvic acid form)	ND [ND]	ND [ND]	4.1 (0.3)	25.2 (12.2)	35.0 (5.3)	-- (17.8)	ND (ND)

2.6.5.10.1　　ラット（2/2）

放射能ピーク（化合物）		放射能ピークの割合(%)						
		血漿		尿				糞
		1 h	8 h	定速投与中	0-12 h	12-24 h	0-24 h	0-24 h
M8	(4-Hydroxyphenyllactic acid)	ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	ND (ND)	2.4 (0.4)	-- (0.4)	14.1 (0.4)
M9	(Phenyllactic acid form)	ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	3.5 (1.7)	5.0 (0.8)	-- (2.5)	30.1 (0.9)
M10		ND [ND]	ND [ND]	0.5 (<0.1)	ND (ND)	1.9 (0.3)	-- (0.3)	ND (ND)
M11	(Phenylacetic acid form)	ND [ND]	ND [ND]	1.5 (0.1)	2.6 (1.3)	3.4 (0.5)	-- (1.9)	ND (ND)
M12		ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	1.4 (0.7)	2.0 (0.3)	-- (1.0)	ND (ND)
M13		ND [ND]	ND [ND]	0.7 (<0.1)	5.0 (2.4)	2.0 (0.3)	-- (2.7)	ND (ND)
M14		ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	-- (0.0)	ND (ND)
その他		ND [ND]	ND [ND]	6.5 (0.5)	16.6 (8.1)	16.6 (2.5)	-- (11.1)	ND (ND)
計		[232]	[184]	(7.0)	(48.5)	(15.2)	(70.8)	(3.1)
抽出液への放射能回収率(%)		93.1	75.1	98.3	96.7	97.3	--	94.5
HPLC 回収率(%)		101.3	101.6	99.6	100.2	99.2	--	96.3

3 個体分を混合して測定した、[ ]内は放射能濃度（μg eq./mL）、( )内は投与量に対する割合（% of dose）、ND：検出されず、<0.1：0.1%未満、--：算出せず

2.6.5.10.2　　イヌ（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号:[redacted]0777、記載箇所（4.2.2.2-3）

報告書名：[^{14}C]SPM-011 の雄性イヌ単回投与における吸収，代謝および排泄試験							
動物種		ビーグル犬					
性別（雄/雌）／動物数		雄／3 匹（血漿）、3 匹（尿、糞）					
給餌		非絶食					
溶媒／投与形態		D-ソルビトール溶液 pH 7.4／500 mg/3.87 MBq/16.7 mL					
投与量		500 mg/kg					
投与方法		定速静脈内投与：1 mL/kg/min、投与時間 16.7 min					
試料		血漿、尿、糞					
放射性核種		^{14}C					
比放射能		[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.6 MBq/mg					
測定法		HPLC（RI 検出器）					
放射能ピーク（化合物）		放射能ピークの割合（%）					
		血漿		尿			糞
		1 h	8 h	0-12 h	12-24 h	0-24 h	0-24 h
ボロファラン（^{10}B）		90.1 [423]	83.3 [135]	65.5 (43.6)	27.0 (2.7)	-- (46.3)	42.5 (0.9)
M1		ND [ND]	ND [ND]	0.3 (0.2)	0.4 (<0.1)	-- (0.2)	ND (ND)
M2	(L-Tyrosine)	ND [ND]	ND [ND]	1.6 (1.1)	1.5 (0.2)	-- (1.3)	14.1 (0.3)
M3		ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	ND (ND)	-- (ND)	ND (ND)
M4		ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	ND (ND)	-- (ND)	ND (ND)
M5		ND [ND]	ND [ND]	0.5 (0.3)	0.9 (0.1)	-- (0.4)	ND (ND)
M6		ND [ND]	ND [ND]	0.4 (0.3)	1.1 (0.1)	-- (0.4)	ND (ND)
M7	(Phenylpyruvic acid form)	4.2 [19.7]	ND [ND]	5.8 (3.9)	16.2 (1.6)	-- (5.5)	ND (ND)
M8	(4-Hydroxyphenyllactic acid)	ND [ND]	ND [ND]	0.7 (0.5)	2.7 (0.3)	-- (0.8)	20.3 (0.4)
M9	(Phenyllactic acid form)	5.7 [26.7]	16.7 [27.1]	17.6 (11.7)	36.0 (3.6)	-- (15.3)	23.2 (0.5)

2.6.5.10.2　　イヌ（2/2）

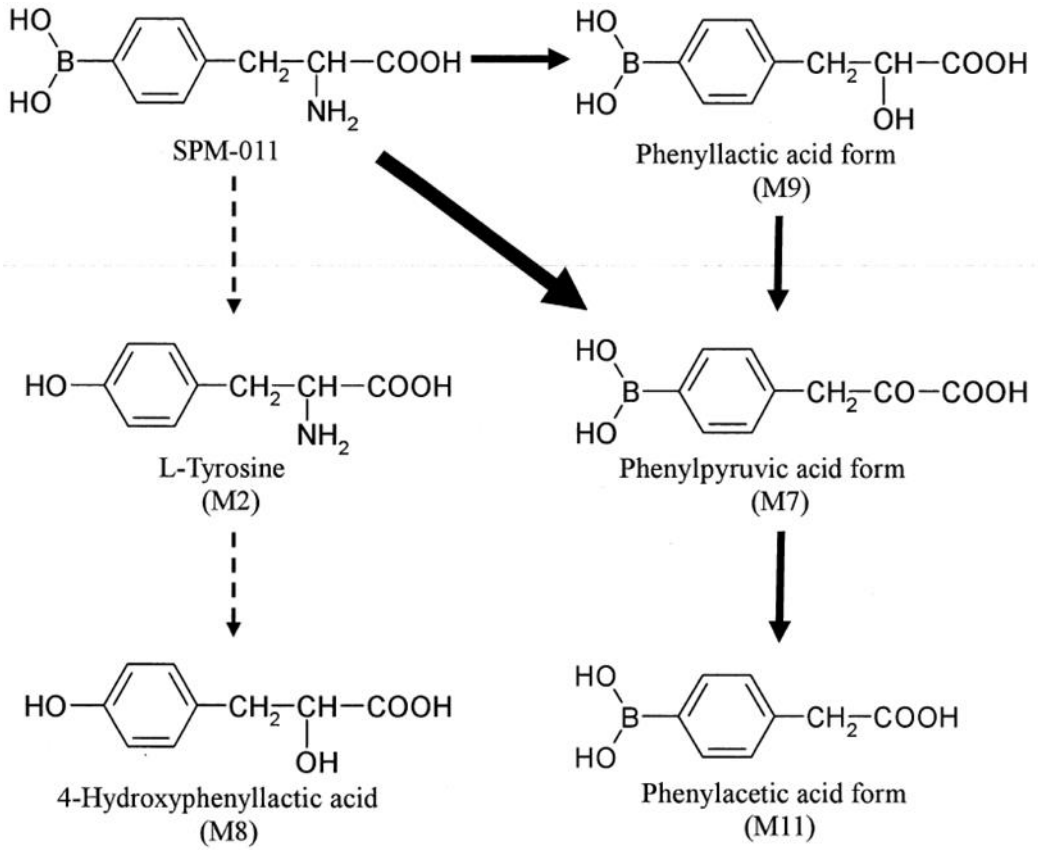
放射能ピーク（化合物）		放射能ピークの割合(%)					
		血漿		尿			糞
		1 h	8 h	0-12 h	12-24 h	0-24 h	0-24 h
M10		ND [ND]	ND [ND]	ND (ND)	ND (ND)	-- (ND)	ND (ND)
M11	(Phenylacetic acid form)	ND [ND]	ND [ND]	1.3 (0.9)	2.5 (0.3)	-- (1.2)	ND (ND)
M12		ND [ND]	ND [ND]	0.3 (0.2)	0.9 (0.1)	-- (0.3)	ND (ND)
M13		ND [ND]	ND [ND]	1.8 (1.2)	3.4 (0.3)	-- (1.5)	ND (ND)
M14		ND [ND]	ND [ND]	0.1 (0.1)	0.4 (<0.1)	-- (0.1)	ND (ND)
その他		ND [ND]	ND [ND]	4.1 (2.7)	7.0 (0.7)	-- (3.4)	ND (ND)
計		[469]	[162]	(66.6)	(10.0)	(76.6)	(2.0)
抽出液への放射能の回収率(%)		98.6	96.5	98.8	98.0	--	86.9
HPLC 回収率(%)		96.9	98.4	98.6	99.1	--	95.9

3 個体分を混合して測定した、[ ]内は放射能濃度（μg eq./mL）、( )内は投与量に対する割合（% of dose）、ND：検出されず、<0.1：0.1%未満、--：算出せず

2.6.5.11　　薬物動態試験：推定代謝経路

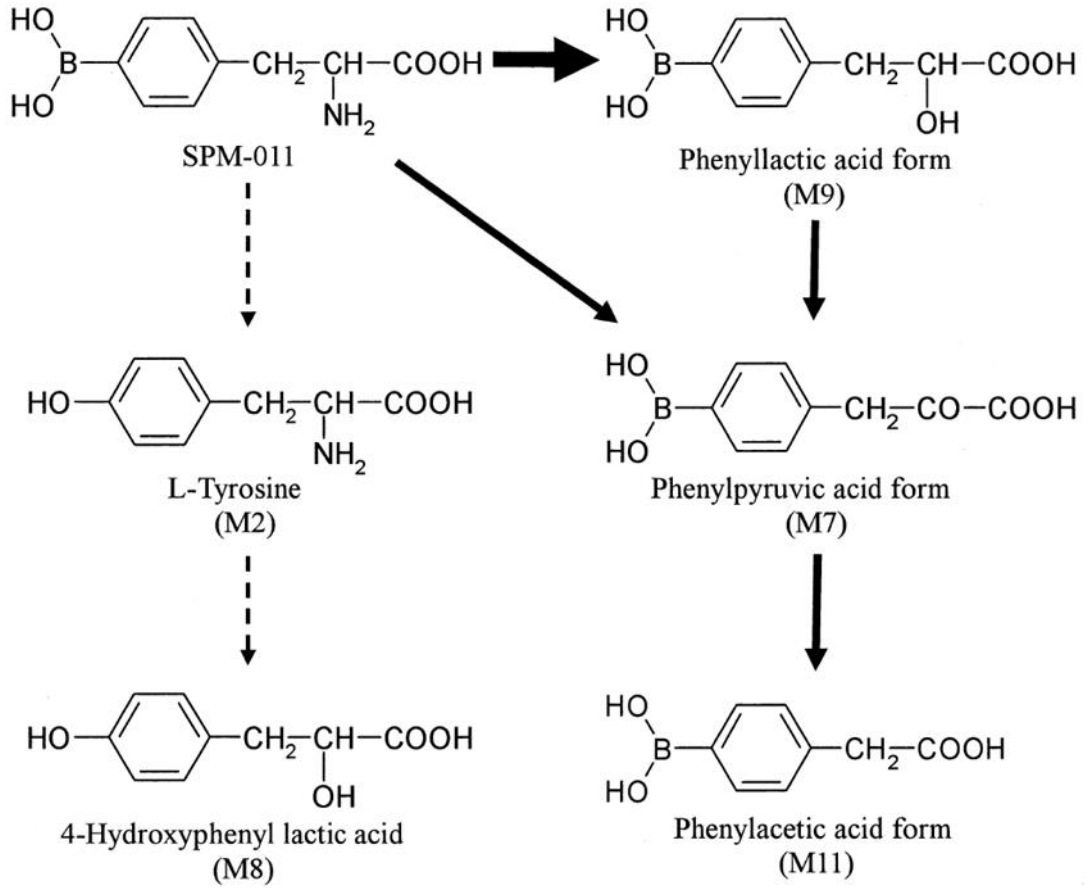
被験物質：ボロファラン（^{10}B）

ラットにおける推定代謝経路（2.6.5.3.2）



SPM-011 = ボロファラン（^{10}B）

イヌにおける推定代謝経路（2.6.5.3.3）



SPM-011 = ボロファラン（^{10}B）

2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし。

2.6.5.13　　薬物動態試験：排泄

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収に記載した。

2.6.5.14　　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし。

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1　阻害試験（1/6）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号：[redacted]、記載箇所（4.2.2.6-1）

報告書名：SPM011 のトランスポーター阻害試験	
試験系	*In vitro*
細胞	LLC-PK1 細胞（MDR1 又は BCRP 発現）、HEK293 細胞（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現）
薬物濃度	ボロファラン（^{10}B）：1、3、10、30、100 µmol/L MDR1 及び BCRP 基質：[^{3}H]Digoxin 1 µmol/L、[^{3}H]Prazosin 0.01 µmol/L 阻害剤：Verapamil 30 µmol/L、Ko143 1 µmol/L リファレンス化合物：[^{14}C]Mannitol 10 µmol/L OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 基質：Estradiol 17β-D-glucuronide, [estradiol-6,7-^{3}H(N)]- + β-Estradiol 17-(β-D-glucuronide) sodium salt ([^{3}H]$E_2$17βG) 0.05 µmol/L、Aminohippuric acid, *p*-[glycyl-2-^{3}H] + *p*-Aminohippuric acid ([^{3}H]PAH) 1 µmol/L、Estrone sulfate, ammonium salt, [6,7-^{3}H(N)]- + Estrone sulfate sodium salt ([^{3}H]ES) 0.05 µmol/L、Metformin hydrochloride,[biguanidine-^{14}C] ([^{14}C]Metformin) 10 µmol/L 阻害剤 : Rifampicin 10 µmol/L、Probenecid 100 µmol/L、Quinidine 300 µmol/L、Cimetidine (MATE1) 10 µmol/L、Cimetidine (MATE2-K) 100 µmol/L
インキュベーション温度	37°C
インキュベーション時間	LLC-PK1 細胞： MDR1：2 h BCRP：1 h
	HEK293 細胞： OAT1：0.5 min OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2：2 min MATE1、MATE2-K：5 min
放射能核種	^{14}C、^{3}H
測定法	液体シンチレーションカウンター：2 min

HEK293 細胞：ヒト胎児腎由来細胞、LLC-PK1 細胞：ブタ腎上皮細胞由来細胞

2.6.5.15.1　　阻害試験　輸送（2/6）

LLC-PK1 細胞										
基質 (対応トランスポーター)	阻害剤	濃度 （μmol/L）	コントロール細胞			MDR1 発現細胞			Corrected P_{app} ratio	% of control
			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio		
			Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
[^{3}H]Digoxin 1 μmol/L (MDR1)	ボロファラン (^{10}B)	0	1.20 ± 0.17	2.06 ± 0.08	1.7	0.413 ± 0.065	10.4 ± 0.3	25.2	14.8	100.0
		1	1.31 ± 0.14	2.18 ± 0.16	1.7	0.375 ± 0.074	9.14 ± 0.13	24.4	14.4	97.3
		3	1.20 ± 0.07	1.98 ± 0.04	1.7	0.374 ± 0.084	10.5 ± 0.4	28.1	16.5	111.5
		10	1.26 ± 0.15	2.28 ± 0.12	1.8	0.397 ± 0.152	9.91 ± 0.17	25.0	13.9	93.9
		30	1.14 ± 0.01	1.99 ± 0.21	1.7	0.379 ± 0.061	8.79 ± 0.51	23.2	13.6	91.9
		100	1.16 ± 0.15	2.03 ± 0.01	1.8	0.428 ± 0.133	9.66 ± 0.09	22.6	12.6	85.1
	Verapamil	30	2.17 ± 0.14	2.64 ± 0.13	1.2	2.37 ± 0.36	4.26 ± 0.14	1.8	1.5	10.1
[^{14}C]Mannitol 10 μmol/L	-	-	1.11 ± 0.11	1.26 ± 0.09	1.1	1.48 ± 0.41	1.19 ± 0.35	0.8	0.7	-

基質 (対応トランスポーター)	阻害剤	濃度 （μmol/L）	コントロール細胞			BCRP 発現細胞			Corrected P_{app} ratio	% of control
			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio		
			Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
[^{3}H]Prazosin 0.01 μmol/L (BCRP)	ボロファラン (^{10}B)	0	42.5 ± 0.8	47.0 ± 1.5	1.1	7.02 ± 0.37	128 ± 8	18.2	16.5	100.0
		1	43.2 ± 0.5	44.7 ± 1.8	1.0	6.81 ± 0.28	126 ± 7	18.5	18.5	112.1
		3	43.6 ± 1.8	49.6 ± 1.9	1.1	7.11 ± 0.39	129 ± 6	18.1	16.5	100.0
		10	42.9 ± 1.7	46.8 ± 3.6	1.1	7.01 ± 0.23	126 ± 11	18.0	16.4	99.4
		30	46.9 ± 0.2	44.4 ± 3.1	0.9	6.68 ± 0.48	131 ± 6	19.6	21.8	132.1
		100	44.4 ± 1.8	46.6 ± 1.4	1.0	6.61 ± 0.45	124 ± 7	18.8	18.8	113.9
	Ko143	1	39.7 ± 2.5	42.1 ± 1.9	1.1	40.8 ± 2.9	52.1 ± 1.4	1.3	1.2	7.3
[^{14}C]Mannitol 10 μmol/L	-	-	0.385 ± 0.083	0.584 ± 0.150	1.5	3.03 ± 0.45	2.66 ± 0.46	0.9	0.6	-

- ：該当せず

LLC-PK1 細胞：ブタ腎上皮細胞由来細胞、P_{app}：見かけの透過係数

P_{app} は平均値 ± SD（n = 3）、P_{app} Ratio は P_{app} の平均値を用いて算出した

2.6.5.15.1　　阻害試験　取り込み（3/6）

HEK293 細胞						
基質 (対応トランスポーター)	阻害剤	濃度 （μmol/L）	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control	Cleared volume ratio
			コントロール細胞	トランスポーター発現細胞		
[^{3}H]$E_2$17βG 0.05 μmol/L (OATP1B1)	ボロファラン（^{10}B）	0	0.678 ± 0.108	139 ± 20	100.0	205.0
		1	0.605 ± 0.152	133 ± 12	95.7	-
		3	0.798 ± 0.148	138 ± 10	99.2	-
		10	0.560 ± 0.067	132 ± 1	95.0	-
		30	0.618 ± 0.183	129 ± 12	92.8	-
		100	0.534 ± 0.097	128 ± 3	92.2	-
	Rifampicin	10	0.637 ± 0.099	9.20 ± 0.65	6.2	-
[^{3}H]$E_2$17βG 0.05 μmol/L (OATP1B3)	ボロファラン（^{10}B）	0	0.678 ± 0.108	14.0 ± 1.1	100.0	20.6
		1	0.605 ± 0.152	13.7 ± 0.9	98.3	-
		3	0.798 ± 0.148	14.3 ± 1.2	101.4	-
		10	0.560 ± 0.067	14.1 ± 0.2	101.6	-
		30	0.618 ± 0.183	13.9 ± 1.3	99.7	-
		100	0.534 ± 0.097	13.5 ± 0.2	97.3	-
	Rifampicin	10	0.637 ± 0.099	1.17 ± 0.20	4.0	-
[^{3}H]PAH 1 μmol/L (OAT1)	ボロファラン（^{10}B）	0	0.464 ± 0.086	43.4 ± 5.3	100.0	93.5
		1	0.417 ± 0.128	44.1 ± 5.4	101.7	-
		3	0.426 ± 0.117	40.3 ± 2.3	92.9	-
		10	0.349 ± 0.067	39.5 ± 5.3	91.2	-
		30	0.309 ± 0.026	41.9 ± 3.3	96.9	-
		100	0.335 ± 0.086	36.8 ± 2.6	84.9	-
	Probenecid	100	0.333 ± 0.112	3.97 ± 0.09	8.5	-

2.6.5.15.1　　阻害試験　取り込み（4/6）

HEK293 細胞						
基質 (対応トランスポーター)	阻害剤	濃度 （μmol/L）	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control	Cleared volume ratio
			コントロール細胞	トランスポーター発現細胞		
[^{3}H]ES 0.05 μmol/L (OAT3)	ボロファラン（^{10}B）	0	0.588 ± 0.070	41.8 ± 6.7	100.0	71.1
		1	0.642 ± 0.100	38.1 ± 3.1	90.9	-
		3	0.680 ± 0.105	40.3 ± 4.0	96.1	-
		10	0.532 ± 0.039	36.5 ± 5.4	87.3	-
		30	0.505 ± 0.134	39.6 ± 3.3	94.9	-
		100	0.521 ± 0.038	36.4 ± 3.3	87.1	-
	Probenecid	100	0.605 ± 0.232	2.66 ± 0.62	5.0	-
[^{14}C]Metformin 10 μmol/L (OCT2)	ボロファラン（^{10}B）	0	0.579 ± 0.260	50.0 ± 3.9	100.0	86.4
		1	0.440 ± 0.378	51.6 ± 6.1	103.5	-
		3	0.637 ± 0.085	48.4 ± 2.5	96.6	-
		10	0.665 ± 0.092	48.2 ± 4.9	96.2	-
		30	0.625 ± 0.128	48.8 ± 1.9	97.5	-
		100	0.671 ± 0.061	45.7 ± 5.1	91.1	-
	Quinidine	300	0.200 ± 0.046	1.16 ± 0.04	1.9	-
[^{14}C]Metformin 10 μmol/L (MATE1)	ボロファラン（^{10}B）	0	0.704 ± 0.122	21.0 ± 1.3	100.0	29.8
		1	0.771 ± 0.015	22.1 ± 1.0	105.1	-
		3	0.752 ± 0.077	20.9 ± 0.9	99.3	-
		10	0.787 ± 0.081	23.2 ± 1.3	110.4	-
		30	0.847 ± 0.040	22.0 ± 1.0	104.2	-
		100	0.452 ± 0.024	17.8 ± 1.2	85.5	-
	Cimetidine	10	0.910 ± 0.165	2.90 ± 0.29	9.8	-

2.6.5.15.1　　阻害試験　取り込み（5/6）

HEK293 細胞						
基質 (対応トランスポーター)	阻害剤	濃度 (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control	Cleared volume ratio
			コントロール細胞	トランスポーター発現細胞		
[^{14}C]Metformin 10 μmol/L (MATE2-K)	ボロファラン（^{10}B）	0	0.774 ± 0.026	16.3 ± 2.3	100.0	21.1
		1	0.725 ± 0.106	14.8 ± 1.0	90.7	-
		3	0.790 ± 0.046	17.3 ± 2.9	106.3	-
		10	0.659 ± 0.041	17.4 ± 0.6	107.8	-
		30	0.862 ± 0.069	17.7 ± 2.9	108.5	-
		100	0.522 ± 0.073	14.3 ± 0.3	88.7	-
	Cimetidine	100	0.817 ± 0.043	5.70 ± 0.83	31.5	-

- ：該当せず

HEK293 細胞：ヒト胎児腎由来細胞

Cleared volume は平均値 ± SD (n = 3)、% of control は、Cleared volume の平均値から算出した

Cleared volume ratio =（トランスポーター発現細胞における阻害剤無しのときの cleared volume）／（コントロール細胞における阻害剤無しのときの cleared volume）

2.6.5.15.1　　阻害試験　IC_{50}（6/6）

被験薬物	トランスポーター	IC_{50} (μmol/L)
ボロファラン（^{10}B）	MDR1	> 100
	BCRP	> 100
	OATP1B1	> 100
	OATP1B3	> 100
	OAT1	> 100
	OAT3	> 100
	OCT2	> 100
	MATE1	> 100
	MATE2-K	> 100

IC_{50}：50%阻害濃度

2.6.5.15.2　　基質試験（1/3）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験番号：[redacted]、記載箇所（4.2.2.6-2）

報告書名：SPM-011 のトランスポーター基質試験（腎臓）	
試験系	*In vitro*
細胞	LLC-PK1 細胞（MDR1 発現）、HEK293 細胞（OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現）、ベシクル（Human BCRP Vesicles; GenoMembrane）
薬物濃度	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）5 µmol/L LLC-PK1 細胞：[^{3}H]Digoxin 1 µmol/L、[^{14}C]Mannitol 10 µmol/L HEK293 細胞：Aminohippuric acid, *p*-[glycyl-2-^{3}H] + *p*-Aminohippuric acid ([^{3}H]PAH) 1 µmol/L、Estrone sulfate, ammonium salt, [6,7-^{3}H(N)]- + Estrone sulfate sodium salt ([^{3}H]ES) 0.05 µmol/L、Metformin hydrochloride,[biguanidine-^{14}C] ([^{14}C]Metformin) 10 µmol/L ベシクル：[3',5',7'-^{3}H]Methotrexate ([^{3}H]MTX) 100 µmol/L
インキュベーション温度	37°C
インキュベーション時間	LLC-PK1 細胞（MDR1） [^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：1、2、4 h [^{3}H]Digoxin：2 h、[^{14}C]Mannitol：4 h
	HEK293 細胞（OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K） [^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：1、2、5、10 min [^{3}H]PAH：0.5 min、[^{3}H]ES：2 min、[^{14}C]Metformin（OCT2）：2 min、[^{14}C]Metformin（MATE1、MATE2-K）：5 min
	ベシクル（BCRP） [^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：1、2、5 min [^{3}H]MTX：2 min
放射能核種	^{14}C、^{3}H
比放射能	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）：11.5 MBq/mg
測定法	液体シンチレーションカウンター：2 min

MDR1

被験薬物又はモデル基質	コントロール細胞			MDR1 発現細胞			Corrected P_{app} ratio
	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	
	Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical		
[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）	1.67 ± 0.06	2.65 ± 0.11	1.6	2.63 ± 0.27	3.08 ± 0.18	1.2	0.8
[^{3}H]Digoxin (1 µmol/L)	2.03 ± 0.10	2.74 ± 0.15	1.3	0.797 ± 0.396	12.0 ± 0.5	15.1	11.6
[^{14}C]Mannitol (10 µmol/L)	2.09 ± 0.43	2.54 ± 0.03	1.2	1.11 ± 0.13	1.25 ± 0.29	1.1	0.9

2.6.5.15.2　　基質試験（2/3）

トランスポーター	基質	培養時間（min）	Cleared volume (µL/mg protein)		Cleared volume ratio
			コントロール細胞	トランスポーター発現細胞	
OAT1	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 µmol/L)	1	28.4 ± 0.7	27.6 ± 2.3	1.0
		2	51.6 ± 4.4	49.1 ± 0.9	1.0
		5	101 ± 4	101 ± 4	1.0
		10	173 ± 18	143 ± 14	0.8
	[^{3}H]PAH (1 µmol/L)	0.5	0.653 ± 0.121	34.0 ± 1.2	52.1
OAT3	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 µmol/L)	1	22.3 ± 1.0	20.6 ± 1.2	0.9
		2	33.4 ± 2.8	32.4 ± 2.7	1.0
		5	70.2 ± 1.2	64.7 ± 2.2	0.9
		10	116 ± 5	104 ± 5	0.9
	[^{3}H]ES (0.05 µmol/L)	2	0.844 ± 0.115	41.1 ± 5.3	48.7
OCT2	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 µmol/L)	1	21.6 ± 2.0	19.4 ± 0.6	0.9
		2	39.3 ± 4.1	35.3 ± 1.9	0.9
		5	75.7 ± 2.2	63.5 ± 1.0	0.8
		10	125 ± 3	111 ± 3	0.9
	[^{14}C]Metformin (10 µmol/L)	2	0.951 ± 0.321	46.1 ± 0.7	48.5

2.6.5.15.2　基質試験（3/3）

トランスポーター	基質	培養時間（min）	Cleared volume (μL/mg protein)		Cleared volume ratio
			コントロール細胞	トランスポーター発現細胞	
MATE1	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 μmol/L)	1	14.3 ± 0.4	14.8 ± 2.5	1.0
		2	22.9 ± 0.9	28.3 ± 1.2	1.2
		5	56.0 ± 2.0	58.6 ± 2.8	1.0
		10	89.8 ± 2.1	93.7 ± 0.5	1.0
	[^{14}C]Metformin (10 μmol/L)	5	0.386 ± 0.063	11.8 ± 0.1	30.6
MATE2-K	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 μmol/L)	1	10.2 ± 0.3	10.6 ± 1.3	1.0
		2	17.5 ± 2.0	17.6 ± 0.7	1.0
		5	39.7 ± 1.2	38.3 ± 5.7	1.0
		10	68.4 ± 1.3	71.0 ± 2.8	1.0
	[^{14}C]Metformin (10 μmol/L)	5	0.484 ± 0.094	15.4 ± 1.2	31.8

トランスポーター	基質	培養時間（min）	Cleared volume (μL/mg protein)		Cleared volume ratio
			AMP	ATP	
BCRP	[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）(5 μmol/L)	1	7.16 ± 0.32	7.91 ± 1.15	1.1
		2	6.92 ± 0.32	7.60 ± 0.76	1.1
		5	6.82 ± 0.84	6.87 ± 0.22	1.0
	[^{3}H]MTX (100 μmol/L)	2	3.23 ± 0.20	29.0 ± 1.5	9.0

HEK293 細胞：ヒト胎児腎由来細胞、LLC-PK1 細胞：ブタ腎上皮細胞由来細胞、P_{app}：見かけの透過係数

Cleared volume は平均値 ± SD (n = 3)、P_{app} は平均値 ± SD（n = 3）、P_{app} Ratio は P_{app} の平均値を用いて算出した

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当なし。