目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 ---- 11
2.6.4.1　まとめ ---- 11
2.6.4.1.1　吸収 ---- 11
2.6.4.1.2　分布 ---- 12
2.6.4.1.3　代謝 ---- 13
2.6.4.1.4　排泄 ---- 14
2.6.4.1.5　薬物動態学的薬物相互作用 ---- 14
2.6.4.2　分析法 ---- 16
2.6.4.2.1　標識体 ---- 16
2.6.4.2.2　非標識体 ---- 16
2.6.4.3　吸収 ---- 18
2.6.4.3.1　ラットでの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度 ---- 18
2.6.4.3.2　ラットでの血漿中放射能濃度 ---- 28
2.6.4.3.3　ミニブタでの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度 ---- 30
2.6.4.3.4　ミニブタの全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度 ---- 32
2.6.4.4　分布 ---- 33
2.6.4.4.1　組織内分布 ---- 33
2.6.4.4.2　血漿タンパク結合 ---- 45
2.6.4.4.3　血球中への移行 ---- 46
2.6.4.4.4　胎盤・胎児への移行 ---- 48
2.6.4.5　代謝 ---- 51
2.6.4.5.1　*In vivo* における代謝 ---- 51
2.6.4.5.2　*In vitro* における代謝 ---- 56
2.6.4.5.3　推定代謝経路 ---- 64
2.6.4.6　排泄 ---- 66
2.6.4.6.1　尿及び糞中排泄 ---- 66
2.6.4.6.2　胆汁中排泄及び腸肝循環 ---- 69
2.6.4.6.3　乳汁中排泄 ---- 71
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 ---- 72
2.6.4.7.1　ヒト CYP 酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用（直接阻害及び時間依存的阻害） ---- 72
2.6.4.7.2　BBI-4000 のヒトにおける *in vitro* CYP 阻害に基づく *in vivo* 代謝酵素阻害の推定 ---- 75
2.6.4.7.3　BBI-4000 及び BBI-4010 の凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験 ---- 76
2.6.4.7.4　ヒトトランスポーターに対する BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 阻害作用 ---- 78
2.6.4.7.5　ヒトトランスポーターでの BBI-4000 の基質認識性 ---- 79

2.6.4.7.6　BBI-4000 のヒトにおける消失クリアランス及び消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合の推定 ---- 80
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 ---- 81
2.6.4.9　考察及び結論 ---- 81
2.6.4.9.1　吸収 ---- 81
2.6.4.9.2　分布 ---- 81
2.6.4.9.3　代謝 ---- 82
2.6.4.9.4　排泄 ---- 83
2.6.4.9.5　薬物動態学的薬物相互作用 ---- 83
2.6.4.9.6　結論 ---- 84
2.6.4.10　図表 ---- 85
2.6.4.11　引用文献 ---- 85

表 2.6.4-1　薬物動態試験に使用した ^{14}C-BBI-4000 の比放射能及び放射化学的純度 ---- 16
表 2.6.4-2　血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度分析法の定量範囲 ---- 17
表 2.6.4-3　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ---- 19
表 2.6.4-4　ラットに BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ---- 21
表 2.6.4-5　ラットに BBI-4000 を単回静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ---- 23
表 2.6.4-6　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 14 日間反復経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ---- 25
表 2.6.4-7　ラットに BBI-4000 を 7 日間反復皮下投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ---- 27
表 2.6.4-8　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回経皮投与（IPM1 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ ---- 29
表 2.6.4-9　ミニブタに BBI-4000 を単回経皮投与（IPM2 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ---- 31
表 2.6.4-10　ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ ---- 32
表 2.6.4-11　ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与したときの組織内分布（1/2） ---- 34
表 2.6.4-12　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布（1/2） ---- 37
表 2.6.4-13　有色ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布（1/2） ---- 40
表 2.6.4-14　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織中放射能濃度の消失半減期 ---- 42
表 2.6.4-15　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を反復皮下投与したときの組織内分布（1/2） ---- 43
表 2.6.4-16　マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトでの ^{14}C-BBI-4000 並びに BBI-4010 の *in vitro* 血漿タンパク結合率 ---- 45
表 2.6.4-17　ラット及びミニブタでの ^{14}C-BBI-4000 の *in vivo* 血球移行率 ---- 46

表 2.6.4-18　マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトでの ^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血球移行率 ---- 47
表 2.6.4-19　妊娠 12 日目のラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布 -- 49
表 2.6.4-20　妊娠 18 日目のラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布 -- 50
表 2.6.4-21　ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与したときの投与部位の皮膚中代謝物検索 ---- 51
表 2.6.4-22　ラット又はミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物検索 ---- 53
表 2.6.4-23　ヒトに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を反復塗布したときの血漿及び尿中代謝物検索 ---- 54
表 2.6.4-24　ヒトに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を反復塗布したときに認められた BBI-4000 及び代謝物の総曝露量に対する割合並びにラット 26 週間反復皮下投与毒性試験との曝露量比較 ---- 55
表 2.6.4-25　凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝 S9 又は皮膚 S9 と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときのラジオクロマトグラムにおけるピークの割合（1/2） ---- 57
表 2.6.4-26　各酵素源と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA の割合 ---- 59
表 2.6.4-27　各酵素源と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときのコントロール群に対する反応群の BBI-4000 の残存率---- 60
表 2.6.4-28　ヒト CYP 発現系酵素を用いて ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの BBI-4000 及び代謝物の割合 ---- 62
表 2.6.4-29　ヒト肝ミクロソーム、^{14}C-BBI-4000 及び CYP 分子種の選択的阻害剤を反応させたときの代謝阻害率 ---- 63
表 2.6.4-30　ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel を単回経皮投与したときの尿、糞及び呼気中排泄---- 66
表 2.6.4-31　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの尿、糞及び呼気中排泄---- 67
表 2.6.4-32　ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの尿及び糞中排泄---- 68
表 2.6.4-33　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの尿、糞及び胆汁中排泄---- 69
表 2.6.4-34　ラットにおける ^{14}C-BBI-4000 の腸肝循環 ---- 70
表 2.6.4-35　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの乳汁中排泄---- 71
表 2.6.4-36　ヒト CYP 酵素活性に対する BBI-4000 の *in vitro* 阻害作用 ---- 73
表 2.6.4-37　ヒト CYP 酵素活性に対する BBI-4010 の *in vitro* 阻害作用 ---- 74
表 2.6.4-38　BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値の推定---- 75
表 2.6.4-39　BBI-4000 及び BBI-4010 の凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験　77
表 2.6.4-40　ヒトトランスポーターの典型的基質輸送に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 阻害作用 ---- 78
表 2.6.4-41　ヒトトランスポーターでの ^{14}C-BBI-4000 の輸送に関する速度論的パラメータ 79
表 2.6.4-42　BBI-4000 のヒト消失クリアランスの推定 ---- 80
表 2.6.4-43　BBI-4000 のヒト消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合の推定　81

図 2.6.4-1　^{14}C-BBI-4000 の構造式---------- 16
図 2.6.4-2　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度---------- 19
図 2.6.4-3　ラットに BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度---------- 20
図 2.6.4-4　ラットに BBI-4000 を単回静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度　---------- 22
図 2.6.4-5　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 14 日間反復経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度---------- 25
図 2.6.4-6　ラットに BBI-4000 を 7 日間反復皮下投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度---------- 27
図 2.6.4-7　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回経皮投与（IPM1 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中放射能濃度 ---------- 29
図 2.6.4-8　ミニブタに BBI-4000 を単回経皮投与（IPM2 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度---------- 31
図 2.6.4-9　ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度 ---------- 32
図 2.6.4-10　BBI-4000 の推定代謝経路---------- 65

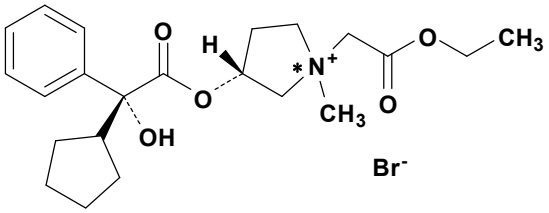
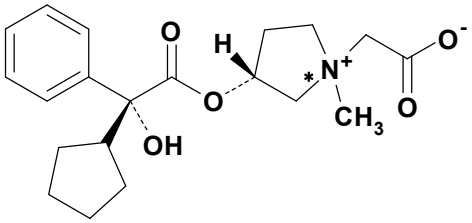
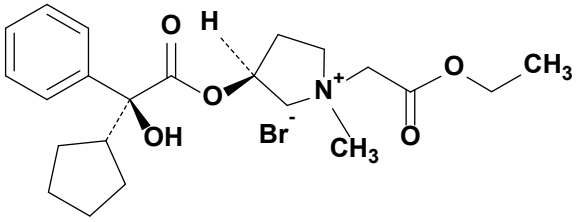
略号及び用語一覧

略号	省略していない表現
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{0-last}	投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein（乳がん耐性タンパク質）
BSEP	Bile-salt export pump（胆汁酸トランスポーター）
C_0	急速静脈内投与直後の血漿中濃度
$CL_{h,\ CYP2D6}$	CYP2D6 による代謝クリアランス
$CL_{h,\ CYP3A4}$	CYP3A4 による代謝クリアランス
$CL_{hydrolysis,\ app}$	見かけの加水分解クリアランス
CL_{tot}	Total body clearance（全身クリアランス）
CL_r	腎クリアランス
CL_{rs}	腎分泌クリアランス
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CPMA	Cyclopentyl mandelic acid（シクロペンチルマンデル酸）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DI	Direct inhibition（直接阻害）
DMSO	Dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
F	生物学的利用率又は吸収率
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）
IPM	Isopropyl myristate（ミリスチン酸イソプロピル）
K_i	Inhibition constant（阻害定数）
K_I	Apparent inactivation constant（見かけの阻害定数）
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant（最大不活化速度定数）
K_m	Michaelis constant（ミカエリス定数）
LC-FTMS	Liquid chromatography-fourier transform mass spectrometry（液体クロマトグラフィーーフーリエ変換質量分析）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィーータンデム質量分析）
LSC	Liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDR1	Multidrug resistance protein（多剤耐性タンパク質：P 糖タンパク質）
mRNA	Messenger ribonucleic acid（メッセンジャーリボ核酸）
MRT	Mean residence time（平均滞留時間）

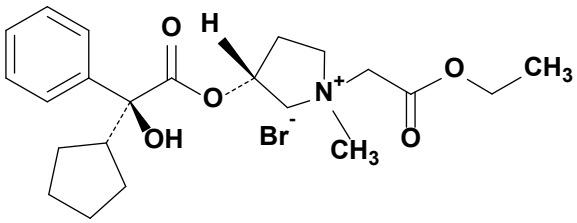
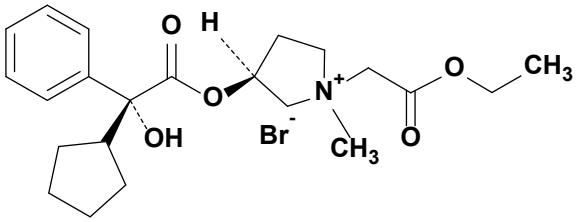
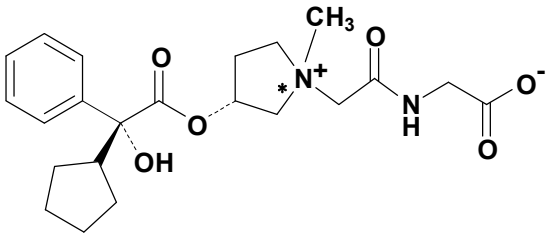
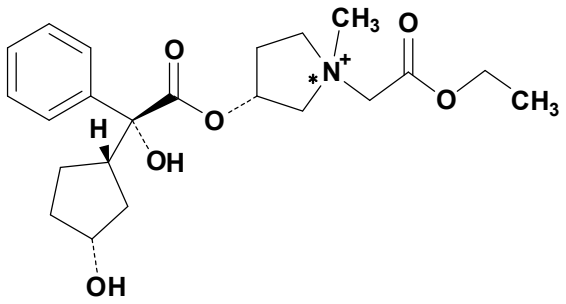
略号及び用語一覧（続き）

略号	省略していない表現
$MRT_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限時間まで外挿した MRT
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
NC	Not calculated
ND	Not detected 又は Not determined
NF	Peak not found
NZW	New Zealand White（ニュージーランドホワイト）
OAT	Organic anion transporter（有機アニオン輸送トランスポーター）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオン輸送トランスポーター）
SD 系	Sprague Dawley 系
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TDI	Time-dependent inhibition（時間依存的阻害）
T_{max}	Time to reach C_{max}（最高濃度到達時間）
T/P 比	組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度比
Vd	Distribution volume（分布容積）
Vd_{ss}	定常状態での Vd
V_{max}	Maximum velocity（最大反応速度）

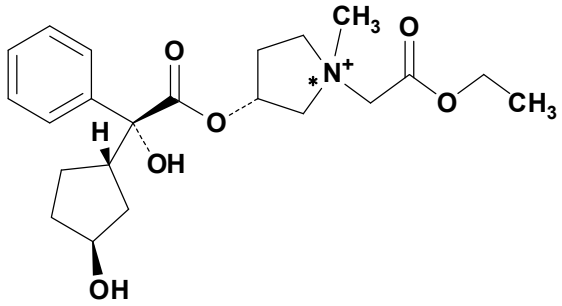
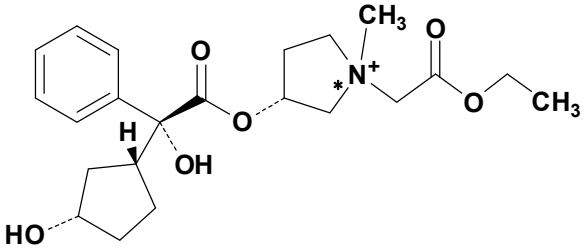
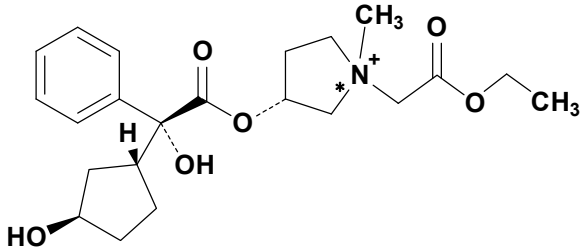
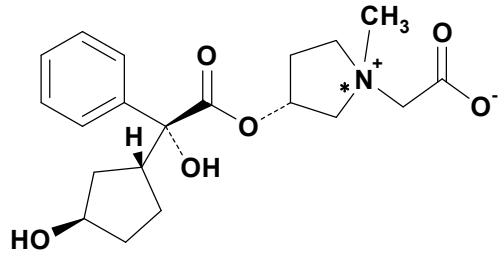
略号及び用語一覧（続き）

略号	化学構造式	由来
BBI-4000	 *：1’位（N^+）の絶対配置が *S* 体 [redacted]%±[redacted]%と *R* 体 [redacted]%±[redacted]%の混合物である。	原薬
BBI-4010 （BBI-4010 peal 1 / BBI-4010 peak 2）	 *：1’位（N^+）の不斉点におけるジアステレオマー混合物である。BBI-4010 peak 1 及び BBI-4010 peak 2 は各ジアステレオマーピークのいずれかである。	代謝物
BBI-4000 エナンチオマー	 (2S,3’S,1’R)-BBI-4000 及び(2S,3’S,1’S)-BBI-4000 の混合物である。	光学異性体

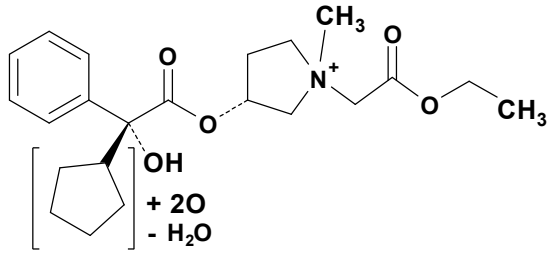
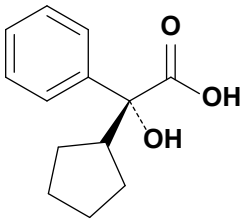
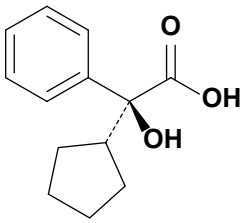
略号及び用語一覧（続き）

略号	化学構造式	由来
BBI-4000 ジアステレオマー	 (2S,3'R,1'R)-BBI-4000 及び(2S,3'R,1'S)-BBI-4000 の混合物である。	光学異性体
	 (2R,3'S,1'R)-BBI-4000 及び(2R,3'S,1'S)-BBI-4000 の混合物である。	
BBI-4010 のグリシン抱合体 [BBI-4010 のグリシン抱合体 peak 2 (BBI-4010-Gly-02)]	 *：1'位（N^+）の不斉点におけるジアステレオマー混合物である。BBI-4010 のグリシン抱合体 peak 2 （BBI-4010-Gly-02）はジアステレオマーピークのいずれかである。	代謝物
Hydroxy BBI-4000 (S-122294)	 *：1'位（N^+）の不斉点におけるジアステレオマー混合物である。	代謝物

略号及び用語一覧（続き）

略号	化学構造式	由来
Hydroxy BBI-4000 (S-122295)	 *：1’位（N^+）の不斉点におけるジアステレオマー混合物である。	代謝物
Hydroxy BBI-4000 (S-122296)	 *：1’位（N^+）の不斉点におけるジアステレオマー混合物である。	代謝物
Hydroxy BBI-4000 (S-122297) [Hydroxy BBI-4000 (S-122297 peak 1)]	 *：1’位（N^+）の不斉点におけるジアステレオマー混合物である。Hydroxy BBI-4000（S-122297 peak 1）はジアステレオマーピークのいずれかである。	代謝物
Hydroxy BBI-4010 (S-122297 type) (M380-01, -03)	 *：1’位（N^+）の不斉点におけるジアステレオマー混合物である。M380-01, -03 は各ジアステレオマーピークのいずれかである。	代謝物

略号及び用語一覧（続き）

略号	化学構造式	由来
M406-19	 上記の構造を有する代謝物ピークのうち、マスクロマトグラム上の保持時間の早い順から 19 番目のピークである。	代謝物
R-CPMA		代謝物
S-CPMA		R-CPMA の光学異性体

代謝物は下例のように命名した。

M308-03：^{14}C 標識体における *m/z* の整数値が 380 となる代謝物ピークのうち、マスクロマトグラム上の保持時間の早い順から 3 番目のピーク

略号及び用語一覧（続き）

用語	定義
BBI-4000 gel	BBI-4000 のゲル製剤
DB20 製剤	BBI-4000 gel の 1 製剤。[redacted]添加物を含む
IPM1 製剤	BBI-4000 gel の 1 製剤。[redacted]添加物を IPM に置き換えた
IPM2 製剤	BBI-4000 gel の 1 製剤。IPM1 製剤から[redacted]をした

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

BBI-4000 の臨床投与経路は腋窩の皮膚への塗布であるため、主に経皮投与での薬物動態試験を実施した。加えて、経皮吸収後の薬物動態を検討するため、静脈内投与及び皮下投与も行った。動物種は毒性試験で使用されたラット及びミニブタを用いた。

吸収については、ラット及びミニブタの経皮投与、皮下投与及び静脈内投与時の血漿中濃度推移を検討した。分布については、ラットの経皮投与あるいは皮下投与により検討し、全身の各臓器組織への分布や消失を調べた。代謝については、ラットの経皮投与試験、ラット及びミニブタの皮下投与試験及び臨床薬理試験で得られた試料を用いた代謝物検索並びに各種動物の肝細胞、肝ミクロソーム、肝 S9 及び皮膚 S9 を用いた *in vitro* 代謝試験を実施し、主要な代謝物の同定と代謝経路の推定を行った。排泄については、ラットに経皮投与時並びにラット及びミニブタの皮下投与時の尿糞中排泄、ラットの皮下投与時の胆汁中排泄及び乳汁中排泄について検討した。薬物相互作用については、ヒト CYP に対する誘導作用並びにヒト CYP 及びトランスポーターに対する阻害作用を検討し、臨床において薬物相互作用が生じる可能性について考察した。臨床薬理試験及び非臨床試験のデータを用いて、ヒトの消失クリアランスの合計に対する各種消失クリアランスの寄与率を推定した。

2.6.4.1.1　　吸収

正常皮膚ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 20、40 及び 60 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれも用量に応じて増加した。T_{max} は 7.00～15.0 時間、$T_{1/2}$ は 6.3～10.1 時間及び F は 1.6%～2.1%であった。角質を除去した損傷皮膚ラットに 40 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の T_{max} は 0.250 時間、$T_{1/2}$ は 9.5 時間及び F は 43.2%であった。角質を除去することにより、正常皮膚と比較し血漿中 BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 73 倍及び約 28 倍増加した。正常皮膚ラットに BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を 20 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の T_{max} は 0.875 時間、$T_{1/2}$ は 17.4 時間及び F は 0.7%であった。ラットに BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回静脈内投与時の血漿中 BBI-4000 薬物動態パラメータは雌雄ラットで同程度であったため性差はないと考えられた。正常皮膚ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 40 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中放射能の T_{max} は 14 時間、$T_{1/2}$ は 13.1 時間及び F は 6.1%であった。ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回静脈内投与時の血漿中放射能は血漿中から二相性に消失し、$T_{1/2}$ は 10.5 時間であった。同様に単回皮下投与時の血漿中放射能の T_{max} は 0.25 時間、$T_{1/2}$ は 8.6 時間及び F は 109.9%であった。ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回で経皮投与、皮下投与及び静脈内投与時の $T_{1/2}$ は同程度であり、投与経路による消失速度に大きな違いは認められなかった。

ミニブタに BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を 60 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の T_{max} は 8.50 時間、$T_{1/2}$ は 15.5 時間及び F は 1.7%であった。また、BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与時の血漿中 BBI-4000 の T_{max} は 0.0833 時間、$T_{1/2}$ は 4.2 時間及び F は 125.2%であった。BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回静脈内投与時の BBI-4000 は血漿中から二相性で消失し、$T_{1/2}$ は 9.0 時間であった。

正常皮膚ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 40 mg/kg で 1 日 1 回 14 日間反復経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与 1 日目と比較し、投与 14 日目でともに約 7 倍に増加した。また、投与 14 日目の $T_{1/2}$（46.7 時間）は、40 mg/kg で単回経皮投与時の $T_{1/2}$（7.3 時間）と比較し、約 6 倍延長した。血漿中 BBI-4000 濃度のトラフ値は投与 10

日目以降一定となり、定常状態に達したと考えられた。ラットに BBI-4000 を 0.5 mg/kg で 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与時の血漿中 BBI-4000 濃度のトラフ値が投与 4 日目以降一定となり、定常状態に達したと考えられた。投与 1 日目と投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ に大きな差は認められなかったことから、反復皮下投与では単回皮下投与からの予測を大きく上回る蓄積性はないと考えられた。

2.6.4.1.2　　分布

正常皮膚ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 40 mg/kg で単回経皮投与時の組織中放射能濃度は大腸では投与後 24 時間に、それ以外では投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 2 時間では血漿中放射能濃度（14.9 ng eq./mL）に対して、膀胱、肝臓及び腎皮質の放射能濃度が 10.42～12.95 倍高かった。投与後 8 時間では血漿中放射能濃度（84.7 ng eq./mL）に対して、膀胱及び肝臓の放射能濃度がそれぞれ 18.29 及び 18.10 倍高かった。投与後 168 時間ではすべての組織の放射能濃度は各組織の最高濃度の 2%以下あるいは検出されなかった。投与後 2、8、24、72 及び 168 時間の組織中分布率は、投与部位の皮膚以外ではすべての時点で 0.2%以下であったが、投与部位の皮膚では、それぞれ 3.2%、6.3%、9.0%、7.2%及び 4.5%であった。

ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与時の体内に吸収された放射能の組織中濃度推移は、経皮投与時とほぼ同様であり、投与経路による組織への移行及び消失に大きな違いはないと考えられた。

有色ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与時に眼球中放射能濃度から眼球における BBI-4000 のメラニンへの親和性が示されたが、その濃度は時間経過とともに減少しておりメラニンへの結合は可逆的であると考えられた。また、有色皮膚においても BBI-4000 のメラニンへの親和性が示されたが、皮膚中放射能は有色以外の皮膚及び有色の皮膚の両組織から同様に消失すると考えられた。有色ラットのその他の組織中放射能濃度推移はおおむねアルビノラットと同様であった。

ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で 1 日 1 回（最大 14 日間）反復皮下投与し、1、7、10 及び 14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度の結果より、大部分の組織でその濃度は 10 回投与時までに定常状態に達していることが示された。大部分の組織において 14 回投与後 24 時間の血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の比（T/P 比）は単回投与後 24 時間の T/P 比と同程度であった。更に、蓄積率の比（実測値 / 予測値）は大動脈、白色脂肪、血液、大腿骨及び胸腺では 3.1～5.4 で、それらを除く組織において 3 以下であり、実測値と予測値の蓄積率の差は比較的小さかった。反復皮下投与時の全身への放射能分布（T/P 比）は単回皮下投与時と類似しており、^{14}C-BBI-4000 を反復皮下投与することにより単回皮下投与からの予測を大きく上回る蓄積性はないことが示された。

^{14}C-BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 血漿タンパク結合率は、20~2000 ng/mL の濃度範囲でマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトのいずれにおいても 39.1%以下と低く、薬物濃度による結合率の大きな変化は認められなかった。

ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 40 mg/kg で単回経皮投与時、ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与時及びミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与時の血球移行率はそれぞれ、10.5%～32.5%、8.5%～30.8%、及び 2.0%～20.9%であった。^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血球移行率はマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトのいずれにおいても 0.0%～12.3%と低く、薬物濃度による移行率の大きな変化は認められなかった。

妊娠ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与時の組織中放射能濃度より、妊娠後の器官形成期及び妊娠後期で胎児（全身）の組織中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低いが、BBI-4000 及びその代謝物は胎盤を通過していることが確認された。また、妊娠後期の母動物では、卵巣、乳腺、胎盤、胎膜及び子宮に放射能が分布するが、これらの組織中放射能濃度は経時的に減少し、また、羊水への分布の程度は低いことが確認された。投与後 1 時間から投与後 24 時間の主要な組織中放射能濃度は雄性ラットに単回皮下投与時とほぼ同様であり、^{14}C-BBI-4000 を単回投与時の放射能分布には雄性ラット及び妊娠ラットで大きな違いはないことが示唆された。

2.6.4.1.3　　代謝

ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を 20 mg/kg で単回経皮投与時の投与部位皮膚中において、主代謝物は BBI-4010 で、その割合は投与後 72 時間でも 10%未満であり、ほとんどは未変化体であった。経皮投与された BBI-4000 は薬効標的部位である投与部位皮膚中において、主に未変化体として存在することが明らかになった。

ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 5 mg/kg で単回皮下投与時の血漿及び 0.5 mg/kg で単回皮下投与時の尿、糞及び胆汁について、また、ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与時の血漿、尿及び糞について、検出された代謝物は、加水分解（脱エチル化）による BBI-4010 の生成、加水分解による CPMA の生成、CYP による水酸化及び水酸化体の脱水による不飽和化の 4 種類の反応の組み合わせで生成すると推定され、主代謝物は BBI-4010 であった。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）でヒトに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）15%を 1 日 1 回 28 日間反復塗布時の血漿及び尿において、主代謝物は BBI-4010 であった。ヒトで検出された代謝物は、ラット及びミニブタで確認された 4 種類の代謝反応にグリシン抱合を加えた 5 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。

各種動物の凍結肝細胞（ラット、ミニブタ及びヒト）、肝ミクロソーム（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒト）、肝 S9（ラット及びヒト）及び皮膚 S9（ラット及びヒト）を用いて *in vitro* 代謝試験を実施した結果、主代謝物は BBI-4010 であり、検出された代謝物は *in vivo* 代謝物検索試験の結果をおおむね反映していると考えられた。

ヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿を用いた ^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 代謝反応の結果より、BBI-4000 から BBI-4010 及び CPMA が生成する加水分解反応は、主に非酵素的に進行することが示された。ヒト CYP 発現系酵素並びにヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種の選択的阻害剤を用いた検討より、BBI-4000 の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP2D6 及び CYP3A4 であると考えられた。

ラットに BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与時の血漿において、BBI-4000 ジアステレオマー及び BBI-4000 エナンチオマーは定量下限未満（それぞれ 0.04 及び 0.1 ng/mL）であり、ラット生体内で BBI-4000 のキラル反転は起こらないと推察された。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及びラット 26 週間反復皮下投与毒性試験の血漿試料を用いて代謝物の曝露量を比較した結果より、ヒトでの BBI-4000 に関連する総曝露量に対する割合が 10%を超え、かつ、ヒトでの曝露量がラットの曝露量の 2 倍以上であると推定された代謝物は存在しなかった。

2.6.4.1.4　　排泄

ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 40 mg/kg で単回経皮投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 0.7%、糞中に 0.6%が排泄され、呼気中への排泄は 0.05%未満であり、尿、糞及び呼気中総排泄率は 1.3%であった。投与後 24 時間の塗布部製剤中残存率は投与放射能量の 90.2%であった。また、投与後 168 時間での塗布部皮膚及び塗布部皮膚を除く屍体中残存率はそれぞれ投与放射能量の 5.2%及び 0.05%未満であった。

ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 54.0%、糞中に 45.0%及び呼気中に 0.1%が排泄され、尿、糞及び呼気中総排泄率は 99.1%であった。また、投与後 168 時間での屍体中残存率は投与放射能量の 0.6%であった。

ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 52.8%、糞中に 43.3%が排泄され、尿及び糞中総排泄率は 96.1%であった。

胆管カニュレーションしたラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率はそれぞれ、36.7%、47.9%及び 8.2%であった。投与後 8 時間までの胆汁の一部を別の胆管カニュレーションしたラットの十二指腸内に投与すると、投与後 48 時間までの胆汁中に投与放射能量の 3.8%、尿中に 10.1%が排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能の 13.9%は消化管から再吸収を受け、腸肝循環することが示唆された。

哺育中のラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与時の ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能は乳汁中に移行することが確認されたが、母動物の血漿とほぼ同様に消失し、乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.1.5　　薬物動態学的薬物相互作用

ヒト CYP 酵素活性（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の阻害作用（直接阻害及び時間依存的阻害）について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により検討した。BBI-4000 は CYP2D6（Quinidine）及び CYP3A（Midazolam）に対して直接阻害を示し、IC_{50} はそれぞれ、44.4 及び 77.8 μmol/L であった。また、BBI-4000 は CYP3A（Testosterone 及び Midazolam）に対して時間依存的阻害を示し、IC_{50} はそれぞれ、50.7 及び 24.9 μmol/L であった。BBI-4010 は 100 μmol/L まで上記 7 種のヒト CYP に対する直接阻害及び時間依存的阻害は認められなかった。

BBI-4000 がヒトにおいて CYP を阻害し、他剤に対して薬物相互作用を起こす可能性を推定するため、臨床薬物相互作用試験が必要になると判断される臨床血漿中 BBI-4000 濃度（カットオフ C_{max} 値：総濃度）を算出した。CYP2D6 に対する可逆的阻害（直接阻害）による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値は 235 ng/mL と推定した。また、CYP3A に対する可逆的阻害（直接阻害）及び時間依存的阻害による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値は 90.6（Testosterone）及び 117 ng/mL（Midazolam）と推定した。

凍結ヒト肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導試験より BBI-4000 及び BBI-4010 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能はいずれも 100 μmol/L まで認められなかった。

各種ヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）による典型的基質の輸送に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の阻害作用について検討した結果より、OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して BBI-4000 は阻害作用を示し、それぞれの IC_{50} は 2.56、4.36 及び 26.4 μmol/L であった。そ

の他のヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE2- K及び BSEP）では、BBI-4000 は 100 μmol/L まで阻害作用を示さなかった。BBI-4010 は、本試験で検討したいずれのヒトトランスポーターでも 100 μmol/L まで阻害作用を示さなかった。

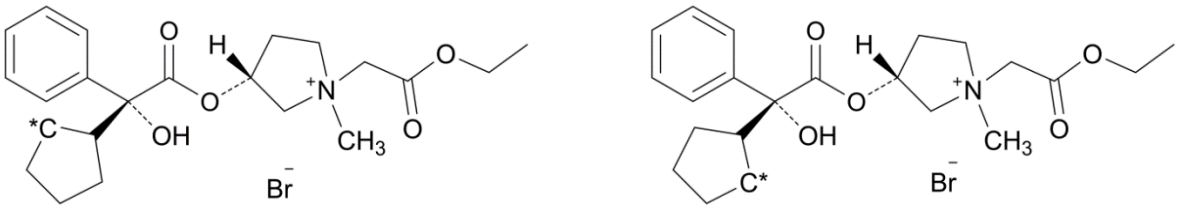
各種ヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）での ^{14}C-BBI-4000 の基質認識性について検討した結果より、BBI-4000 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であると考えられた。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）データ、非臨床試験データ及び文献情報を基に、BBI-4000 のヒトの消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合（寄与率）を推定した結果、CYP2D6 による代謝クリアランス、CYP3A4 による代謝クリアランス、腎クリアランス及びみかけの加水分解クリアランスの寄与率はそれぞれ、22.4%、35.6％、20.7%及び 21.4%であった。また、腎の能動分泌が関与する腎分泌クリアランスの寄与率は、9.8%であった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識体

^{14}C-BBI-4000 は[redacted]で合成し、必要に応じて精製して試験に使用した（放射化学的純度：95%以上）。化学構造及び標識位置を図 2.6.4-1 に示し、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-1 に示した。



C*：^{14}C 標識位置、シクロペンチル基 2 位と 5 位の標識体の混合物
1’位（N^+）の絶対配置が R 体と S 体の混合物

図 2.6.4-1　　^{14}C-BBI-4000 の構造式

表 2.6.4-1　　薬物動態試験に使用した ^{14}C-BBI-4000 の比放射能及び放射化学的純度

標識体	ロット番号	比放射能（MBq/mg）	放射化学的純度（%）
^{14}C-BBI-4000	[redacted]014-1	4.66 MBq/mg	95.4%以上
	[redacted]003-4	4.62 MBq/mg	97.4%以上

2.6.4.2.1.1 定量分析法

血漿、血液、尿、糞、胆汁、組織等の生体試料又はそのホモジネートは、直接、あるいは燃焼法又は溶解法により処理した後、シンチレーターを加えて LSC により放射能を測定した。放射能の検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とした。放射能濃度は比放射能を用いて BBI-4000 当量濃度に換算した。

2.6.4.2.2 非標識体

BBI-4000 は[redacted]及び[redacted]で合成された。主代謝物 BBI-4010 は[redacted]で合成された。

2.6.4.2.2.1 定量分析法

資料番号 4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4、4.2.2.1-5、4.2.2.1-6

マウス、ラット、ウサギ及びミニブタ血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度は、あらかじめ[redacted]した血漿をアセトニトリルにより除タンパクを行い前処理した試料を内標準法により LC-MS/MS で測定した。定量範囲は表 2.6.4-2 に示した。本定量法は BBI-4000 及び BBI-4010 の同時定量であり、実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、BBI-4000 及び BBI-

4010 に特異的な測定法であることを確認した。実試料の定量は、あらかじめ[redacted]した血漿試料中 BBI-4000 及び BBI-4010 の安定性が確認された期間内に行われた。

表 2.6.4-2　　血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度分析法の定量範囲

動物種	BBI-4000（ng/mL）	BBI-4010（ng/mL）
マウス	0.5～200 及び 50～10000	5～5000
ラット	0.5～200 及び 50～10000	5～5000
	0.05～10	0.1～20
ウサギ	0.5～200 及び 50～10000	5～5000
ミニブタ	0.5～200 及び 50～10000	5～5000
	0.05～10	0.1～20

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットでの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

2.6.4.3.1.1 ラットに単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度（IPM1 製剤）

資料番号 4.2.2.2-1

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（4 匹 / 群）の正常な背部皮膚 10 cm^2（4.0 × 2.5 cm）に、BBI-4000 gel （IPM1 製剤）5%、10%及び 15%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 20、40 及び 60 mg/kg）で単回経皮投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。また、背部皮膚の角質を除去した損傷皮膚ラット（4 匹）に、BBI-4000 gel（IPM1 製剤）10%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 40 mg/kg）で単回経皮投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。なお、投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去した。

2. 試験成績

試験結果を図 2.6.4-2 及び表 2.6.4-3 に示した。

(1) 血漿中 BBI-4000 濃度

正常皮膚ラットに 20、40 及び 60 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} はそれぞれ 5.09、6.70 及び 11.9 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 96.0、140 及び 232 ng·h/mL であり、いずれも用量に応じて増加した。T_{max} は 7.00～15.0 時間、$T_{1/2}$ は 6.3～10.1 時間及び F は 1.6%～2.1%であった。

損傷皮膚ラットに 40 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} は 488 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 3869 ng·h/mL、T_{max} は 0.250 時間、$T_{1/2}$ は 9.5 時間及び F は 43.2%であった。角質を除去することにより、正常皮膚と比較し血漿中 BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 73 倍及び約 28 倍増加した。

(2) 血漿中 BBI-4010 濃度

正常皮膚ラットに 20、40 及び 60 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4010 の C_{max} はそれぞれ 1.29、1.96 及び 3.03 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 42.4、52.7 及び 72.8 ng·h/mL であり、いずれも用量に応じて増加した。BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$比は 0.314～0.442 であった。

損傷皮膚ラットに 40 mg/kg で単回経皮投与時の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 129 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 2138 ng·h/mL であり、BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$比は 0.553 であった。

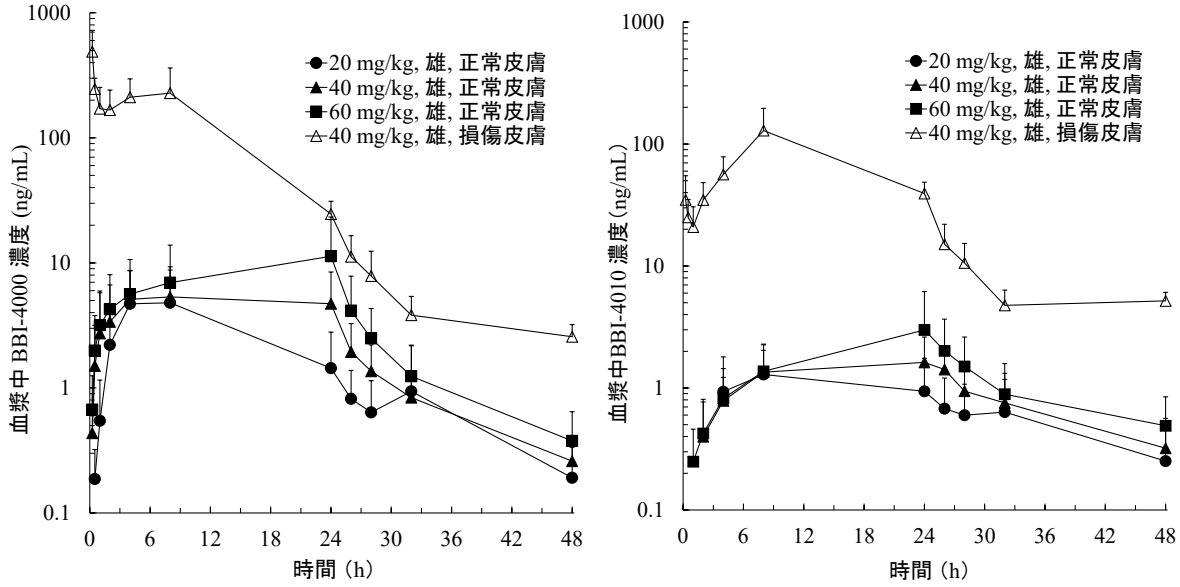


図 2.6.4-2　　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

各点は算術平均値 + 標準偏差（n = 4）
投与部位は 24 時間閉塞塗布した後清拭し、残存製剤を除去

表 2.6.4-3　　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量（mg/kg）			
	20 （正常皮膚）	40 （正常皮膚）	60 （正常皮膚）	40 （損傷皮膚）
BBI-4000				
C_{max}（ng/mL）	5.09 ± 4.28	6.70 ± 4.08	11.9 ± 11.4	488 ± 236
T_{max}（h）	7.00 ± 2.00	15.0 ± 10.5	14.3 ± 11.6	0.250 ± 0.000
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	10.1 ± 1.9 （24～48）	7.3 ± 1.4 （24～48）	6.3 ± 0.9 （24～48）	9.5 ± 2.9 （24～48）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	96.0 ± 82.2	140 ± 86	232 ± 213	3869 ± 1832
F（%）	2.1 ± 1.9	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.6	43.2 ± 20.5
BBI-4010				
C_{max}（ng/mL）	1.29 ± 1.00	1.96 ± 0.56	3.03 ± 3.15	129 ± 67
T_{max}（h）	8.00 ± 0.00	20.5 ± 8.4	24.5 ± 1.0	8.00 ± 0.00
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	18.1 ± 11.3 （24～32、 24～48）	10.6 ± 2.7 （24～32、 24～48）	11.6 ± 2.0 （24～48）	11.8 ± 3.6 （24～48）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	42.4 ± 33.3	52.7 ± 28.2	72.8 ± 58.8	2138 ± 882
$AUC_{0-\infty}$ 比	0.442	0.376	0.314	0.553

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 4）
$AUC_{0-\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）
投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去

2.6.4.3.1.2　　ラットに単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度（IPM2 製剤）

資料番号 4.2.2.2-2

1.　試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（4 匹）の正常な背部皮膚 10 cm^2（4.0 × 2.5 cm）に、BBI-4000 gel （IPM2 製剤）5%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 20 mg/kg）で単回経皮投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。なお、投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去した。

2.　試験成績

試験結果を図 2.6.4-3 及び表 2.6.4-4 に示した。

(1)　血漿中 BBI-4000 濃度

単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} は 3.64 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 32.1 ng·h/mL、T_{max} は 0.875 時間、$T_{1/2}$ は 17.4 時間及び F は 0.7%であった。

(2)　血漿中 BBI-4010 濃度

単回経皮投与時の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 0.682 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 13.8 ng·h/mL、T_{max} は 6.00 時間及び $T_{1/2}$ は 6.3 時間であった。BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$比は 0.430 であった。

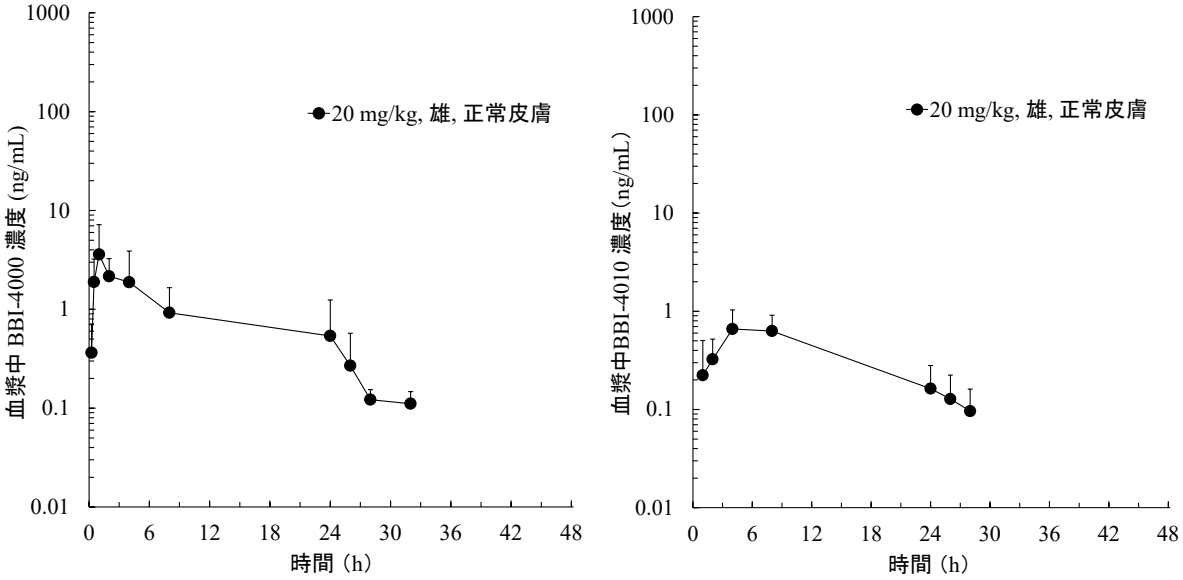


図 2.6.4-3　　ラットに BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

各点は算術平均値 + 標準偏差（n = 4）
投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去

表 2.6.4-4　　ラットに BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量（mg/kg）	
	20 （正常皮膚）	
	BBI-4000	BBI-4010
C_{max}（ng/mL）	3.64 ± 3.58	0.682 ± 0.349
T_{max}（h）	0.875 ± 0.250	6.00 ± 2.31
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	17.4 ± 11.6 （24～32、 24～48、 26～48）	6.3 ± 3.1[a] （24～28）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	32.1 ± 18.8	13.8 ± 4.9[a]
F（%）	0.7 ± 0.4	−
$AUC_{0-\infty}$ 比	−	0.430

−：該当なし
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 4、ただし、a は n = 3）
$AUC_{0-\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）
投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去

2.6.4.3.1.3　　ラットに単回静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

資料番号 4.2.2.2-1

1.　試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹 / 群）に BBI-4000 を 0.25、0.5 及び 1 mg/kg で、雌性ラット（3 匹）に BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回静脈内投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。

2.　試験成績

試験結果を図 2.6.4-4 及び表 2.6.4-5 に示した。

(1)　血漿中 BBI-4000 濃度

雄性ラットに 0.25、0.5 及び 1 mg/kg で単回静脈内投与時の血漿中 BBI-4000 の C_0 はそれぞれ 345、1096 及び 2814 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 38.7、112 及び 256 ng·h/mL であり、いずれも用量に応じて増加した。CL_{tot} は 68.0～110.0 mL/min/kg、Vd_{ss} は 3321～5795 mL/kg 及び $MRT_{0-\infty}$は 0.81～1.24 時間であった。また、BBI-4000 は血漿中から二相性で消失し、$T_{1/2}$ は 4.1～5.1 時間であった。雌性ラットに 0.5 mg/kg で単回静脈内投与時の血漿中 BBI-4000 の C_0 は 1037 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 113 ng·h/mL、CL_{tot} は 75.7 mL/min/kg、Vd_{ss} は 6305 mL/kg、$MRT_{0-\infty}$は 1.38 時間及び $T_{1/2}$ は 6.6 時間であり、雄性ラットと同様であった。BBI-4000 を単回静脈内投与時の薬物動態パラメータに性差はないと考えられた。

(2)　血漿中 BBI-4010 濃度

雄性ラットに 0.25、0.5 及び 1 mg/kg で単回静脈内投与時の血漿中 BBI-4010 の C_{max} はそれぞれ 6.57、19.5 及び 37.0 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 2.92、8.87 及び 17.8 ng·h/mL であり、いずれも用量に応じて増加した。BBI-4010 の $T_{1/2}$ は 2.3～5.0 時間で、BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$比は 0.070～0.079 であった。

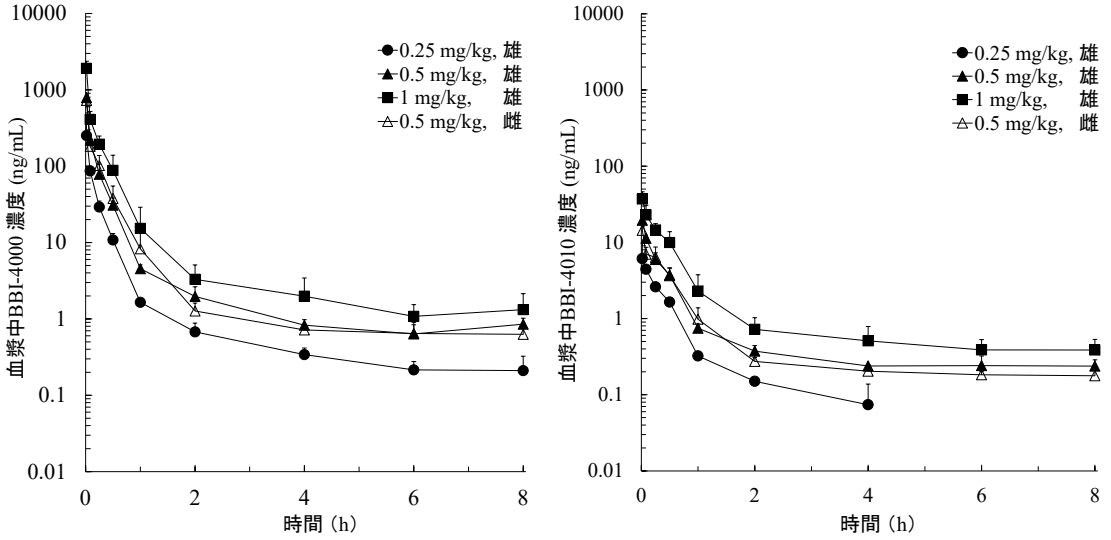


図 2.6.4-4　　ラットに BBI-4000 を単回静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

各点は算術平均値 + 標準偏差（n = 3）

表 2.6.4-5　　ラットに BBI-4000 を単回静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量（mg/kg）			
	0.25 （雄）	0.5 （雄）	1 （雄）	0.5 （雌）
BBI-4000				
C_0（ng/mL）	345 ± 260	1096 ± 64	2814 ± 681	1037 ± 94
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	4.1 ± 2.3 （2～8）	5.1 ± 0.6 （2～8）	4.3 ± 0.9 （2～8）	6.6 ± 2.3 （2～8）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	38.7 ± 7.1	112 ± 8	256 ± 62	113 ± 24
CL_{tot}（mL/min/kg）	110.0 ± 18.3	74.8 ± 4.9	68.0 ± 18.8	75.7 ± 14.7
Vd_{ss}（mL/kg）	5795 ± 2318	5586 ± 1171	3321 ± 1551	6305 ± 3338
$MRT_{0-\infty}$（h）	0.94 ± 0.55	1.24 ± 0.22	0.81 ± 0.34	1.38 ± 0.65
BBI-4010				
C_{max}（ng/mL）	6.57 ± 3.58	19.5 ± 0.9	37.0 ± 9.1	14.4 ± 1.8
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	2.3 ± 3.0 （0.0833～2、 0.25～4、 1～8）	5.0 ± 1.5 （1～8）	3.4 ± 0.5 （1～8）	3.7 ± 0.5 （1～8）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	2.92 ± 0.78	8.87 ± 0.89	17.8 ± 4.7	7.14 ± 1.54
$AUC_{0-\infty}$ 比	0.075	0.079	0.070	0.063

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
$AUC_{0-\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）/BBI-4000 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）

2.6.4.3.1.4　ラットに反復経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度（IPM1 製剤）

資料番号 4.2.2.2-1

1. 試験方法

7 週齢（投与開始時）の SD 系雄性ラット（4 匹）の正常な背部皮膚 10 cm^2（4.0 × 2.5 cm）に BBI-4000 gel（IPM1 製剤）10%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 40 mg/kg）で 1 日 1 回、14 日間反復経皮投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。なお、投与部位は各投与後約 24 時間閉塞塗布し、次の投与前に清拭し、残存製剤を除去した。

2. 試験成績

試験結果を図 2.6.4-5 及び表 2.6.4-6 に示した。

(1) 血漿中 BBI-4000 濃度

投与 1 日目の血漿中 BBI-4000 の C_{max} は 10.8 ng/mL、AUC_{0-24} は 160 ng·h/mL 及び T_{max} は 9.25 時間、投与 14 日目の C_{max} は 75.1 ng/mL、AUC_{0-24} は 1132 ng·h/mL、T_{max} は 7.00 時間及び $T_{1/2}$ は 46.7 時間であった。投与 1 日目と比較し、投与 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} はともに約 7 倍に増加した。また、投与 14 日目の $T_{1/2}$ は、40 mg/kg で単回経皮投与時の $T_{1/2}$（7.3 時間）と比較し（表 2.6.4-3 参照）、約 6 倍延長した。

血漿中 BBI-4000 濃度のトラフ値は投与 10 日目以降一定となり、定常状態に達したと考えられた。

(2) 血漿中 BBI-4010 濃度

投与 1 日目の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 3.20 ng/mL、AUC_{0-24} は 54.5 ng·h/mL であった。投与 14 日目の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 37.0 ng/mL、AUC_{0-24} は 609 ng·h/mL、$AUC_{0-\infty}$は 873 ng·h/mL であり、BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$比は 0.569 であった。

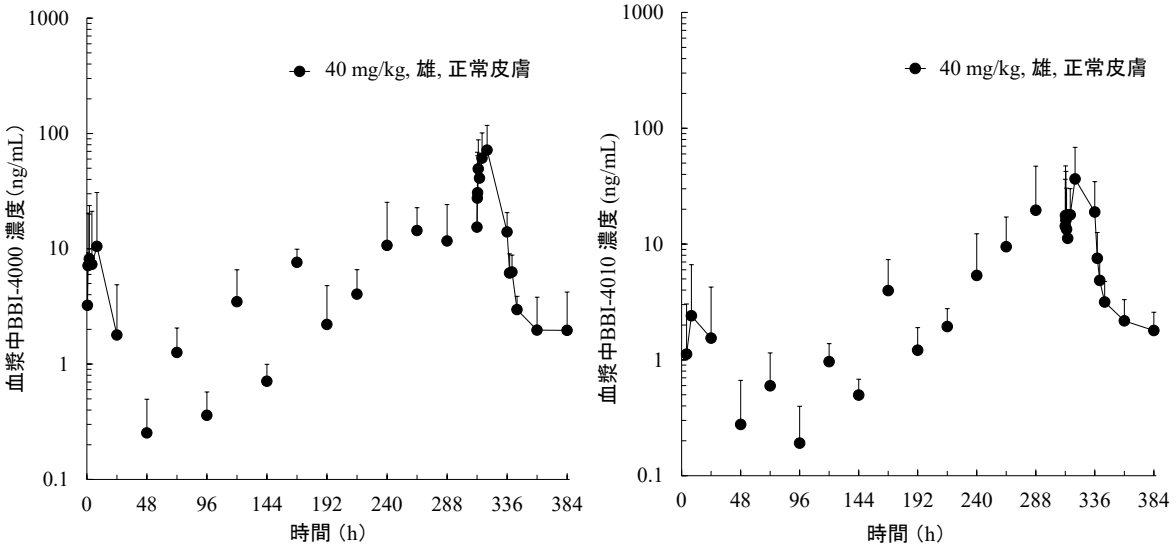


図 2.6.4-5　　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 14 日間反復経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

各点は算術平均値 + 標準偏差（n = 4）
投与部位は各投与後約 24 時間閉塞塗布し、次の投与前に清拭し、残存製剤を除去

表 2.6.4-6　　ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 14 日間反復経皮投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ

	投与量（mg/kg）	
薬物動態パラメータ	40（正常皮膚）	
	1 日目	14 日目
BBI-4000		
C_{max}（ng/mL）	10.8 ± 20.1	75.1 ± 43.6
T_{max}（h）	9.25 ± 10.24	7.00 ± 2.00
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	–	46.7 ± 54.6 （28～72）
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	160 ± 304	1132 ± 697
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	–	1535 ± 753
BBI-4010		
C_{max}（ng/mL）	3.20 ± 4.80[a]	37.0 ± 31.4
T_{max}（h）	8.00 ± 0.00[a]	7.00 ± 2.00
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	–	44.5 ± 28.8 （28～72）
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	54.5 ± 81.8[a]	609 ± 522
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	–	873 ± 597
$AUC_{0\text{-}\infty}$ 比	–	0.569

–：該当なし
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 4、ただし、a は n = 3）
$AUC_{0\text{-}\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0\text{-}\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}\infty}$（算術平均値）
投与部位は各投与後約 24 時間閉塞塗布し、次の投与前に清拭し、残存製剤を除去

2.6.4.3.1.5　　ラットに反復皮下投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

資料番号 4.2.2.2-1

1. 試験方法

7 週齢（投与開始時）の SD 系雄性ラット（3 匹）に BBI-4000 を 0.5 mg/kg で 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。

2. 試験成績

試験結果を図 2.6.4-6 及び表 2.6.4-7 に示した。

(1) 血漿中 BBI-4000 濃度

投与 1 日目の血漿中 BBI-4000 の T_{max} は 0.194 時間、C_{max} は 91.9 ng/mL、AUC_{0-24} は 94.0 ng·h/mL、$T_{1/2}$ は 6.7 時間であった。F は 84.8%であることから皮下投与時の吸収は良好であると考えられた。投与 7 日目の血漿中 BBI-4000 の T_{max} は 0.194 時間、C_{max} は 92.7 ng/mL 及び AUC_{0-24} は 82.1 ng·h/mL であり、投与 1 日目と同様の結果を示した。

血漿中 BBI-4000 濃度のトラフ値が投与 4 日目以降一定となり、定常状態に達したと考えられた。投与 1 日目と投与 7 日目の AUC_{0-24} に大きな差は認められなかったことから、反復皮下投与では単回皮下投与からの予測を大きく上回る蓄積性はないと考えられた。

(2) 血漿中 BBI-4010 濃度

投与 1 日目の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 9.46 ng/mL、AUC_{0-24} は 19.6 ng·h/mL であった。投与 7 日目の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 9.34 ng/mL、AUC_{0-24} は 21.5 ng·h/mL であった。投与 1 日目及び 7 日目の BBI-4000 に対する BBI-4010 の AUC_{0-24} 比はそれぞれ 0.209 及び 0.262 であった。

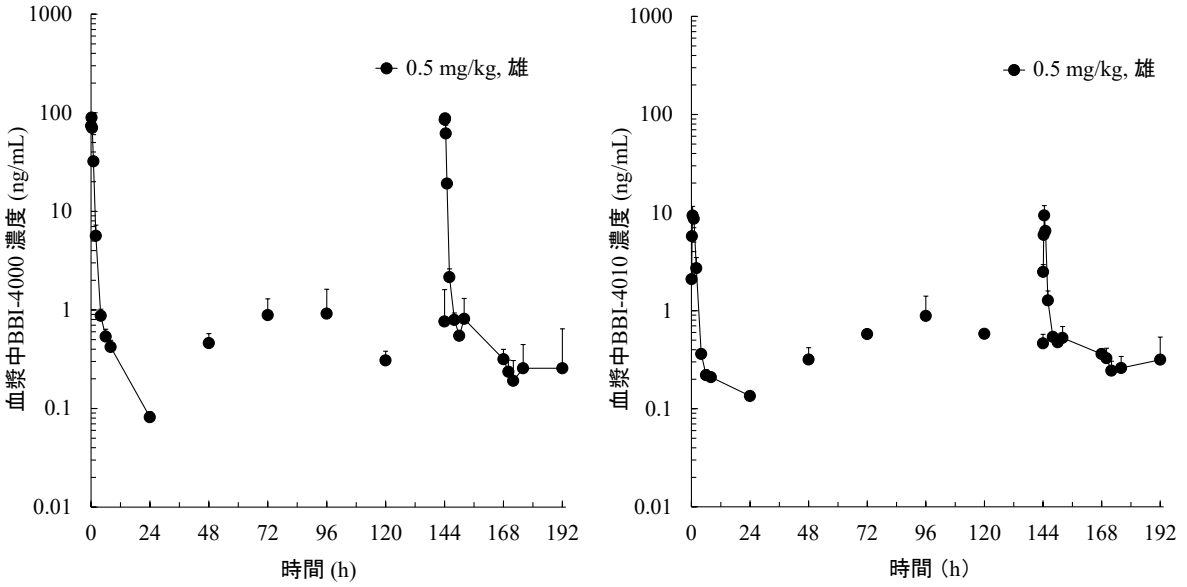


図 2.6.4-6　　ラットに BBI-4000 を 7 日間反復皮下投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

各点は算術平均値 + 標準偏差（n = 3）

表 2.6.4-7　　ラットに BBI-4000 を 7 日間反復皮下投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ

	投与量（mg/kg）	
薬物動態パラメータ	0.5	
	1 日目	7 日目
BBI-4000		
C_{max}（ng/mL）	91.9 ± 5.1	92.7 ± 5.7
T_{max}（h）	0.194 ± 0.096	0.194 ± 0.096
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	6.7 ± 0.6 （6～24）	NC
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	94.0 ± 7.2	82.1 ± 5.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	94.9 ± 7.2	NC
F（%）	84.8 ± 6.5	－
BBI-4010		
C_{max}（ng/mL）	9.46 ± 2.03	9.34 ± 2.45
T_{max}（h）	0.667 ± 0.289	0.500 ± 0.000
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	18.2 ± 2.9 （4～24）	25.5[a] （24～48）
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	19.6 ± 1.2	21.5 ± 2.3
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	23.2 ± 1.3	36.2[a]
$AUC_{0\text{-}24}$ 比	0.209	0.262

－：該当なし、NC：Not calculated

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3、ただし、a は n = 2）

$AUC_{0\text{-}24}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均値）

2.6.4.3.2　ラットでの血漿中放射能濃度

2.6.4.3.2.1　ラットに単回で経皮投与（IPM1 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中放射能濃度

資料番号 4.2.2.2-3

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹）の正常な背部皮膚 10 cm^2（4.0 × 2.5 cm）に ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）10%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 40 mg/kg）で単回経皮投与し、血漿中放射能濃度を測定した。なお、経皮投与時の投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去した。また、7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹 / 群）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回静脈内又は皮下投与し、血漿中放射能濃度を測定した。

2. 試験成績

試験結果を図 2.6.4-7 及び表 2.6.4-8 に示した。

経皮投与時の血漿中放射能の C_{max} は 58.2 ng eq./mL、T_{max} は 14 時間、$T_{1/2}$ は 13.1 時間、$AUC_{0-\infty}$は 2074 ng eq.·h/mL 及び F は 6.1%であった。

単回皮下投与時の血漿中放射能の C_{max} は 157 ng eq./mL、T_{max} は 0.25 時間、$T_{1/2}$ は 8.6 時間、$AUC_{0-\infty}$は 467 ng eq.·h/mL であった。F は 109.9%であることから、皮下投与時の吸収は良好であると考えられた。

単回静脈内投与時の血漿中放射能の C_0 は 1033 ng eq./mL であった。放射能は血漿中から二相性に消失し、$T_{1/2}$ は 10.5 時間であった。$AUC_{0-\infty}$は 425 ng eq.·h/mL、$MRT_{0-\infty}$は 8.86 時間、CL_{tot} は 19.6 mL/min/kg 及び Vd_{ss} は 10432 mL/kg であった。$T_{1/2}$ は経皮投与、皮下投与及び静脈内投与で同様であり、投与経路による消失速度に大きな違いは認められなかった。

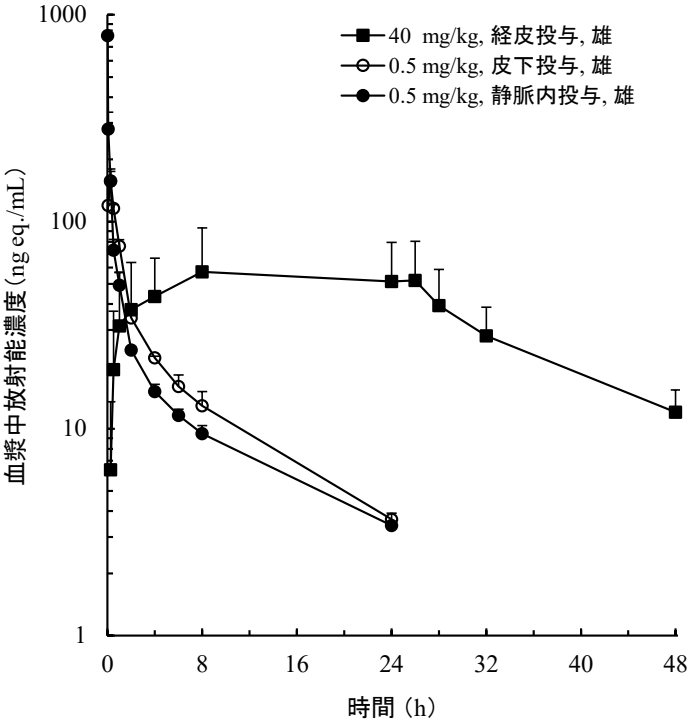


図 2.6.4-7　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回経皮投与（IPM1 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中放射能濃度

各点は算術平均値 + 標準偏差（n = 3）
経皮投与では、投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去

表 2.6.4-8　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回経皮投与（IPM1 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

	投与量（mg/kg）		
薬物動態パラメータ	0.5	0.5	40
	静脈内	皮下	経皮（正常皮膚）[1)]
C_0（ng eq./mL）	1033 ± 79	−	−
C_{max}（ng eq./mL）	−	157 ± 23	58.2 ± 34.9
T_{max}（h）	−	0.25 ± 0.00	14 ± 10
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	10.5 ± 0.8 （6～24）	8.6 ± 0.9 （6～24）	13.1 ± 3.2 （28～48）
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	425 ± 6	467 ± 15	2074 ± 1006
CL_{tot}（mL/min/kg）	19.6 ± 0.3	−	−
Vd_{ss}（mL/kg）	10432 ± 740	−	−
$MRT_{0-\infty}$（h）	8.86 ± 0.54	−	−
F（%）	−	109.9	6.1

−：該当なし、各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
1) 投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去

2.6.4.3.3　ミニブタでの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

2.6.4.3.3.1　ミニブタに単回で経皮投与（IPM2 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

資料番号 4.2.2.2-4

1. 試験方法

4 ヵ月齢の Göttingen 系雄性ミニブタ（4 匹）の背部皮膚（体表面積の 10%相当）に BBI-4000 gel（IPM2 製剤）15%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 60 mg/kg）で経皮投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去した。また、ミニブタ（3 匹 / 群）に BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回静脈内投与又は皮下投与し、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を LC-MS/MS により測定した。

2. 試験成績

試験結果を図 2.6.4-8 及び表 2.6.4-9 に示した。

(1) 血漿中 BBI-4000 濃度

単回経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} は 47.7 ng/mL、T_{max} は 8.50 時間、$T_{1/2}$ は 15.5 時間及び $AUC_{0-\infty}$は 1093 ng·h/mL であった。F は 1.7%であった。

単回皮下投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} は 440 ng/mL、T_{max} は 0.0833 時間、$T_{1/2}$ は 4.2 時間及び $AUC_{0-\infty}$は 331 ng·h/mL であった。F は 125.2%であることから皮下投与時の吸収は良好であると考えられた。

単回静脈内投与時の血漿中 BBI-4000 の C_0 は 2195 ng/mL であった。BBI-4000 は血漿中から二相性で消失し、$T_{1/2}$ は 9.0 時間であった。$AUC_{0-\infty}$は 264 ng·h/mL、$MRT_{0-\infty}$は 0.80 時間、CL_{tot} は 16.5 mL/min/kg 及び Vd_{ss} は 690 mL/kg であった。

(2) 血漿中 BBI-4010 濃度

単回経皮投与時の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 8.29 ng/mL、T_{max} は 24.0 時間及び $T_{1/2}$ は 14.0 時間であった。$AUC_{0-\infty}$は 226 ng·h/mL であり、BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$ 比は 0.207 であった。

単回皮下投与時の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 7.81 ng/mL、T_{max} は 0.917 時間及び $T_{1/2}$ は 3.0 時間であった。$AUC_{0-\infty}$は 25.1 ng·h/mL であり、BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$ 比は 0.0758 であった。

単回静脈内投与時の血漿中 BBI-4010 の C_{max} は 12.6 ng/mL、T_{max} は 0.0167 時間及び $T_{1/2}$ は 1.4 時間であった。$AUC_{0-\infty}$は 6.13 ng·h/mL であり、BBI-4000 に対する BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$比は 0.0232 であった。

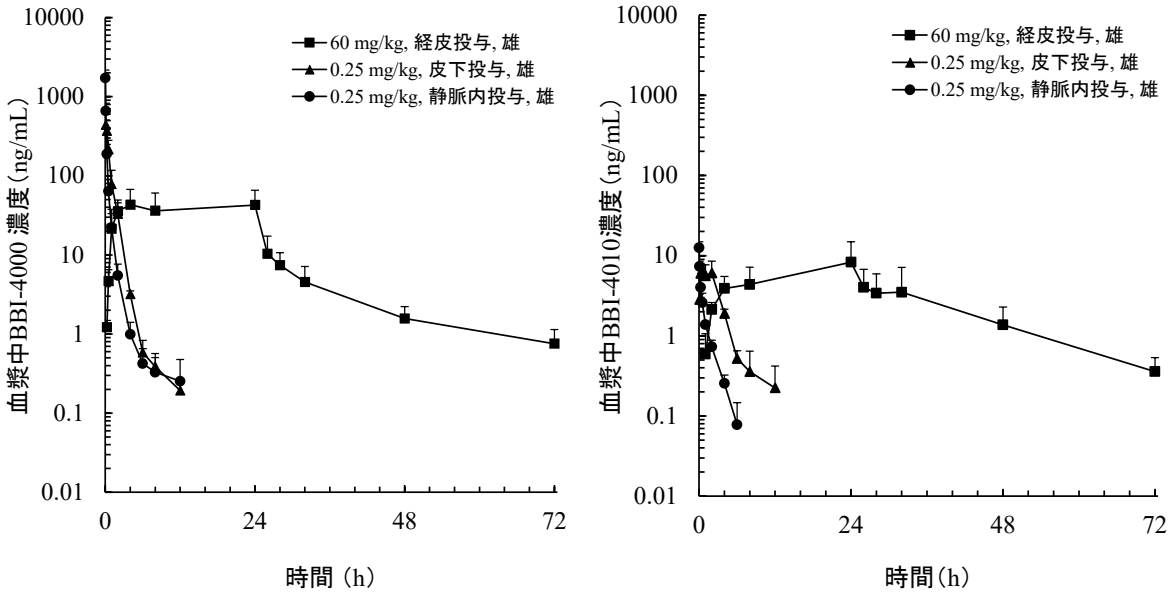


図 2.6.4-8　　ミニブタに BBI-4000 を単回経皮投与（IPM2 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度

各点は算術平均値 + 標準偏差（静脈内投与及び皮下投与：n = 3、経皮投与：n = 4）
経皮投与時の投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去

表 2.6.4-9　　ミニブタに BBI-4000 を単回経皮投与（IPM2 製剤）、皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ

	投与量（mg/kg）		
薬物動態パラメータ	0.25	0.25	60
	静脈内	皮下	経皮（正常皮膚）[1)]
BBI-4000			
C_0 （ng/mL）	2195 ± 677	−	−
C_{max}（ng/mL）	−	440 ± 69	47.7 ± 22.2
T_{max}（h）	−	0.0833 ± 0.0000	8.50 ± 10.38
$T_{1/2}$（h）（算出時間、h）	9.0 ± 6.3（6～12）	4.2 ± 1.6（6～12）	15.5 ± 6.9（28～72）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	264 ± 70	331 ± 77	1093 ± 599
CL_{tot}（mL/min/kg）	16.5 ± 4.2	−	−
Vd_{ss}（mL/kg）	690 ± 451	−	−
$MRT_{0-\infty}$（h）	0.80 ± 0.72	−	−
F（%）	−	125.2 ± 29.0	1.7 ± 0.9
BBI-4010			
C_{max}（ng/mL）	12.6 ± 2.3	7.81 ± 1.14	8.29 ± 6.63
T_{max}（h）	0.0167 ± 0.0000	0.917 ± 0.946	24.0 ± 0.0
$T_{1/2}$（h）（算出時間、h）	1.4 ± 0.2 （1～4、1～6）	3.0 ± 1.7（4～12）	14.0 ± 3.1（32～72）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	6.13 ± 1.00	25.1 ± 4.3	226 ± 162
$AUC_{0-\infty}$ 比	0.0232	0.0758	0.207

−：該当なし、各値は算術平均値 ± 標準偏差（静脈内投与及び皮下投与：n = 3、経皮投与：n = 4）
$AUC_{0-\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）
1) 投与部位は投与後 24 時間閉塞塗布した後に清拭し、残存製剤を除去

2.6.4.3.4　ミニブタの全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度

2.6.4.3.4.1　ミニブタに単回皮下投与したときの全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度

資料番号 4.2.2.2-5

1. 試験方法

5 ヵ月齢の Göttingen 系雄性ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与し（3 匹）、全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度を測定した。

2. 試験成績

血漿中放射能濃度の試験結果を図 2.6.4-9 及び表 2.6.4-10 に示した。また、全血中放射能濃度の試験結果を図 2.6.4-9 に示した。

単回皮下投与時の血漿中放射能の C_{max} は 470 ng eq./mL であった。T_{max} は 0.083 時間で、^{14}C-BBI-4000 由来の放射能は速やかに吸収された。また、^{14}C-BBI-4000 は二相性に消失し、$T_{1/2}$ は 10.2 時間であった。いずれの測定時点でも、全血中放射能濃度と血漿中放射能濃度は同様な推移を示した。

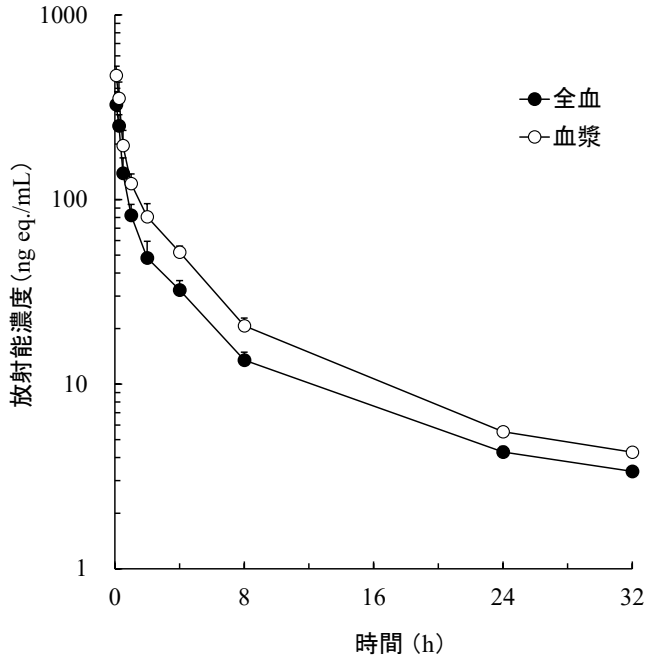


図 2.6.4-9　ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度

各点は算術平均値 ＋ 標準偏差（n = 3）

表 2.6.4-10　ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与経路（投与量）	C_{max}（ng eq./mL）	T_{max}（h）	$T_{1/2}$（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）
皮下（0.25 mg/kg）	470 ± 58	0.083 ± 0.000	10.2 ± 0.8（8～32）1)	928 ± 34

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
1) 算出時間（h）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織内分布

2.6.4.4.1.1 ラットに単回経皮投与したときの組織中放射能濃度（IPM1 製剤）

資料番号 4.2.2.2-3

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹 / 時点）の正常な背部皮膚 10 cm2（4.0 × 2.5 cm）に ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）10%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 40 mg/kg）で単回経皮投与し、投与後 2、8、24、72 及び 168 時間の組織中放射能濃度を測定した。なお、投与後は投与部位を閉塞し、組織を摘出する前に投与部位を開放し、清拭することにより残存製剤を除去した。投与後 72 時間及び 168 時間に組織を摘出する動物では、投与部位の閉塞は投与後 24 時間までとし、投与部位開放後は投与部位を速やかに清拭し、所定の時間に組織を摘出した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-11 に示した。

組織中放射能濃度は大腸では投与後 24 時間に、その他の組織では投与後 8 時間に各組織の最高濃度を示した。投与後 2 時間では血漿中放射能濃度（14.9 ng eq./mL）に対して、膀胱、肝臓及び腎皮質の放射能濃度が 10.42～12.95 倍高かった。投与後 8 時間では血漿中放射能濃度（84.7 ng eq./mL）に対して、膀胱及び肝臓の放射能濃度がそれぞれ 18.29 及び 18.10 倍高かった。また、小腸、腎皮質、腎髄質、腎臓、膵臓、盲腸、包皮腺、大腸、胃、精嚢、ハーダー腺、陰茎、甲状腺、顎下腺、前立腺、下垂体、副腎、肺、大脳及び鼻粘膜の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.32～12.02 倍を示した。投与後 168 時間ではすべての組織の放射能濃度は各組織の最高濃度の 2%以下あるいは検出されなかった。投与後 2、8、24、72 及び 168 時間の組織中分布率は、投与部位の皮膚以外ではすべての時点で 0.2%以下であったが、投与部位の皮膚では、それぞれ 3.2%、6.3%、9.0%、7.2%及び 4.5%であった。

表 2.6.4-11　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与したときの組織内分布（1/2）

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h
血漿	14.9	84.7	35.4	5.37	0.578	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00[a]
血液	10.8	60.6	24.4	5.10	ND	0.73	0.70	0.69	0.94	NC
大脳	20.2	94.5	60.0	11.8	ND	1.55	1.34	1.74	2.46	NC
小脳	7.84	19.1	7.57	2.01	ND	0.60	0.26	0.22	0.47[a]	NC
脊髄	11.4	28.5	12.1	3.00	ND	0.88	0.39	0.35	0.54	NC
脳下垂体	24.4	150	56.3	ND	ND	1.95[a]	1.75	1.59	NC	NC
眼球	5.65	24.7	10.3	6.32	ND	0.40	0.30	0.30	0.99	NC
ハーダー腺	37.3	188	67.1	12.2	ND	2.78	2.42	1.93	2.40	NC
甲状腺	32.1	179	69.6	43.8	ND	2.04	1.97	1.95	8.46	NC
顎下腺	34.4	168	52.1	6.16	ND	2.32	1.92	1.49	1.11	NC
舌下腺	25.6	102	34.1	8.00	ND	1.78	1.24	0.97	1.41	NC
耳下腺	21.3	108	43.5	10.9	ND	1.44	1.24	1.25	1.72	NC
舌	11.3	75.4	31.5	21.2	ND	0.79	0.85	0.90	3.27	NC
歯	ND	5.66	3.74	ND	ND	NC	0.08	0.12	NC	NC
食道	11.4	57.3	25.8	7.95	ND	0.79	0.66	0.73	1.47	NC
気管	16.8	66.5	23.7	ND	ND	1.20	0.80	0.69	NC	NC
外涙腺	26.9	91.4	43.2	10.3	ND	1.94	1.17	1.25	1.88	NC
鼻粘膜	12.8	120	50.4	19.0	ND	1.57[a]	1.32	1.47	4.01[a]	NC
顎下リンパ節	12.0	59.4	17.6	4.73	ND	0.86	0.69	0.50	0.82	NC
胸腺	16.4	92.6	17.7	3.04	ND	1.04	1.03	0.50	0.66[a]	NC
心臓	23.2	94.4	36.9	7.44	ND	1.61	1.12	1.05	1.23	NC
肺	32.6	120	40.7	14.0	1.74	2.43	1.46	1.17	2.57	NC
肝臓	186	1698 (0.1)	319	136	22.8	11.22	18.10	9.17	24.83	32.42[a]
腎臓	153	907	197	94.6	14.4	9.26	9.73	5.64	16.92	22.08[a]
腎皮質	173	1036	255	112	17.5	10.42	11.24	7.29	20.81	26.69[a]
腎髄質	145	973	194	66.4	10.7	8.91	10.27	5.58	12.05	15.19[a]
副腎	23.9	153	47.8	27.2	ND	1.59	1.67	1.39	4.22	NC
脾臓	20.9	81.4	23.7	7.74	ND	1.39	0.92	0.67	1.29	NC
膵臓	81.3	560	174	22.1	2.16	4.83	5.85	4.89	3.92	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）
投与量：40 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
塗布時間：2 h（採取時点：2 h）、8 h（採取時点：8 h）、24 h（採取時点：24、72 及び 168 h）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

（続き）　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与したときの組織内分布（2/2）

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h
白色脂肪	5.50	21.8	7.97	2.10	ND	0.37	0.28	0.23	0.48[a]	NC
褐色脂肪	14.4	98.4	27.9	13.1	ND	0.98	1.11	0.80	2.25	NC
骨格筋	5.96	45.8	19.8	10.9	ND	0.37	0.59	0.55	1.95	NC
腸間膜リンパ節	24.4	68.0	20.8	6.91	ND	1.50	0.78	0.60	1.17	NC
皮膚	10.7	49.1	14.5	7.89	ND	0.74	0.57	0.41	1.27	NC
皮膚（投与部位）	(3.2)	(6.3)	(9.0)	(7.2)	(4.5)	–	–	–	–	–
皮膚（表皮・真皮）	10.9	55.9	15.8	5.99	ND	0.74	0.63	0.45	1.00	NC
皮膚（皮下組織）	8.43	40.2	14.0	5.19	ND	0.58	0.48	0.42	0.82	NC
骨髄	11.8	58.5	18.2	ND	ND	0.87	0.67	0.52	NC	NC
大腿骨	ND	13.6	7.50	ND	ND	NC	0.18	0.22	NC	NC
軟骨	ND	51.6	9.60	ND	ND	NC	0.56	0.27	NC	NC
大動脈	13.4	61.8	14.3	3.73	ND	0.83	0.64	0.41	0.90[a]	NC
精巣	7.57	38.5	16.3	8.43	ND	0.55	0.46	0.47	1.42	NC
精巣上体	8.43	51.0	19.8	8.97	ND	0.59	0.62	0.56	1.48	NC
前立腺	20.3	146	30.8	11.7	ND	1.38	1.87	0.91	1.89	NC
精嚢	42.5	263	58.2	50.4	5.54	2.56	2.60	1.74	9.51	9.78[a]
包皮腺	47.9	294	79.9	15.2	2.23	3.08	3.39	2.25	2.38	NC
胃	36.6	265	93.6	36.1	ND	2.28	2.98	2.75	5.33	NC
小腸	73.4	1170	121	9.19	4.61	4.38	12.02	3.44	1.82	6.12[a]
盲腸	39.2	371	262	32.8	ND	2.41	5.00	8.17	6.64	NC
大腸	40.0	265	301	31.1	3.22	2.43	3.35	8.91	5.42	NC
膀胱	175	1587	209	13.8	ND	12.95	18.29	5.82	2.40	NC
陰茎	26.7	183	25.3	5.81	ND	1.59	2.20	0.70	0.98	NC
胃内容物	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
小腸内容物	–	(0.2)	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–
盲腸内容物	–	(0.2)	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–
大腸内容物	–	–	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）
投与量：40 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
塗布時間：2 h（採取時点：2 h）、8 h（採取時点：8 h）、24 h（採取時点：24、72 及び 168 h）
（ ）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.4.4.1.2　　ラットに単回皮下投与したときの組織中放射能濃度

資料番号 4.2.2.2-3

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹 / 時点）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 15 分、4、24、72 及び 168 時間の組織中放射能濃度を測定した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-12 に示した。

大脳、下垂体、ハーダー腺、甲状腺、顎下腺、耳下腺、副腎、膵臓、褐色脂肪、骨格筋、腸間膜リンパ、前立腺、精嚢、包皮腺、胃、大腸及び膀胱の放射能濃度は投与後 4 時間に、その他の組織は投与後 15 分に最高濃度を示した。投与後 15 分の組織の半数程度が血漿中放射能濃度と同程度又は血漿中より高い放射能濃度を示したことから、BBI-4000 は各組織へ速やかに分布したことが示された。また、腎髄質、膀胱、腎皮質、腎臓及び肝臓が高い放射能濃度を示し、歯、小脳及び脊髄は低い放射能濃度であった。分布率は、投与後 15 分では肝臓が 11.0%であり、小腸内容物、腎臓、骨格筋、皮膚、小腸及び血液が 1.0%～4.4%であった。投与後 4 時間では血漿中放射能濃度と比べ膀胱の放射能濃度が高く、ついで、肝臓、膵臓、腎髄質、腎皮質、小腸、腎臓、大腸、包皮腺、前立腺、胃及び陰茎の放射能濃度が高かった。分布率は、小腸内容物が 26.3%であり、肝臓、盲腸内容物、骨格筋、皮膚及び小腸が 1.0%～8.0%であった。投与後 24 時間の分布率は盲腸内容物、肝臓及び骨格筋が 1.5%～2.4%であった。その他の組織は投与放射能量の 0.5%以下であった。投与後 72 時間では分布率はすべての組織で 0.7%以下であった。投与後 168 時間では大多数の組織中の放射能が検出されず、分布率はすべての組織で 0.2%以下となり、体内への残存は認められなかった。なお、大脳の放射能濃度は投与後 4 時間では血漿より高い値を示し、中枢への移行が示されたが、投与後 24 時間では最高濃度の 12%となり、投与後 72 時間以降の放射能は検出されなかった。

皮下投与時の体内に吸収された放射能の推移は経皮投与時とほぼ同様であり、投与経路による組織への移行及び消失に大きな違いはないと考えられた。

表 2.6.4-12　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布（1/2）

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h
血漿	113	18.9	3.01	0.840	ND	1.00	1.00	1.00	1.00	NC
血液	79.7 (1.0)	16.8 (0.2)	2.59	ND	ND	0.71	0.89	0.86	NC	NC
大脳	21.1	34.7	4.01	ND	ND	0.19	1.83	1.36	NC	NC
小脳	12.6	4.11	ND	ND	ND	0.12	0.22	NC	NC	NC
脊髄	13.4	7.38	ND	ND	ND	0.12	0.39	NC	NC	NC
脳下垂体	103	146	37.7	ND	ND	0.94	7.82	12.36	NC	NC
眼球	18.7	13.9	4.33	1.95	ND	0.17	0.73	1.51	2.36	NC
ハーダー腺	55.9	63.9	10.2	1.76	ND	0.50	3.38	3.47	2.12	NC
甲状腺	129	164	106	29.8	ND	1.14	8.73	37.53	35.60	NC
顎下腺	130	133	15.7	0.948	ND	1.16	7.05	5.55	1.15	NC
舌下腺	83.5	68.7	13.8	ND	ND	0.73	3.62	4.94	NC	NC
耳下腺	90.3	97.1	19.9	1.45	ND	0.81	5.19	6.67	1.76	NC
舌	56.4	46.4	20.4	4.66	ND	0.50	2.46	6.99	5.61	NC
歯	5.16	ND	ND	ND	ND	0.05	NC	NC	NC	NC
食道	51.4	49.5	14.9	3.09	ND	0.46	2.64	5.16	3.73	NC
気管	68.1	45.6	12.4	ND	ND	0.61	2.40	4.23	NC	NC
外涙腺	57.2	41.9	16.7	3.57	ND	0.52	2.22	5.87	4.15	NC
鼻粘膜	102	75.1	14.0	ND	ND	0.93	3.99	4.46	NC	NC
顎下リンパ節	47.3	41.1	5.68	0.704	ND	0.43	2.14	1.96	1.40[a]	NC
胸腺	77.1	56.4	2.75	ND	ND	0.70	3.00	0.95	NC	NC
心臓	74.6 (0.1)	50.7	13.1	0.716	ND	0.67	2.69	4.46	1.33[a]	NC
肺	119 (0.1)	51.3	16.9	3.72	1.18	1.07	2.73	5.81	4.54	NC
肝臓	1163 (11.0)	948 (8.0)	184 (1.7)	71.7 (0.7)	21.9 (0.2)	10.44	50.28	62.77	86.70	NC
腎臓	1740 (3.2)	273 (0.5)	82.3 (0.1)	33.0 (0.1)	11.4	15.66	14.50	28.00	39.70	NC
腎皮質	1923	318	91.0	36.8	13.1	17.30	16.98	30.65	44.47	NC
腎髄質	2501	362	88.0	19.2	7.66	22.70	19.19	30.07	23.06	NC
副腎	93.1	120	30.3	7.54	ND	0.84	6.42	10.29	9.03	NC
脾臓	73.0	47.1	5.44	1.57	ND	0.65	2.50	1.85	1.89	NC
膵臓	285 (0.1)	604 (0.4)	93.8	6.54	1.73	2.58	32.05	32.66	8.15	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）
投与量：0.5 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

（続き）　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布（2/2）

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h
白色脂肪	42.5 (0.4)	11.7 (0.1)	1.97	ND	ND	0.37	0.63	0.66	NC	NC
褐色脂肪	47.2	54.7	26.0	4.29	1.14	0.42	2.91	8.93	5.24	NC
骨格筋	33.1 (2.7)	39.3 (3.3)	17.5 (1.5)	4.23 (0.4)	ND	0.29	2.08	5.98	5.15	NC
腸間膜リンパ節	48.4	69.9	6.45	1.62	ND	0.43	3.79	2.28	1.97	NC
皮膚	56.2 (2.6)	27.9 (1.3)	4.61 (0.2)	1.69 (0.1)	ND	0.50	1.48	1.56	2.06	NC
皮膚（表皮・真皮）	54.2	29.0	5.29	1.45	ND	0.48	1.55	1.88	1.76	NC
皮膚（皮下組織）	43.6	21.1	7.23	2.35	ND	0.39	1.12	2.41	2.96	NC
骨髄	78.1	32.5	4.02	ND	ND	0.71	1.73	1.37	NC	NC
大腿骨	21.3	15.9	2.21	ND	ND	0.19	0.85	0.77	NC	NC
軟骨	56.5	37.9	6.13	ND	ND	0.50	2.03	2.19	NC	NC
大動脈	136	32.0	3.97	ND	ND	1.21	1.66	1.34	NC	NC
精巣	19.9	16.1	5.19	2.67	1.53	0.18	0.85	1.80	3.26	NC
精巣上体	33.4	29.9	6.92	1.85	0.601	0.30	1.56	2.45	2.26	NC
前立腺	128	227	10.8	1.44	ND	1.18	12.17	3.89	1.72	NC
精嚢	83.2	123	87.4	23.7	5.41	0.76	6.62	30.54	29.43	NC
包皮腺	180	256	30.7	2.74	ND	1.58	13.33	10.56	3.34	NC
胃	166 (0.1)	200 (0.2)	45.0	4.36	ND	1.50	10.64	15.37	5.36	NC
小腸	342 (1.4)	294 (1.0)	20.3 (0.1)	1.85	ND	3.02	15.53	6.44	2.30	NC
盲腸	163 (0.1)	140 (0.1)	60.8	4.35	ND	1.44	7.57	19.43	5.03	NC
大腸	125 (0.1)	251 (0.2)	36.6	3.70	ND	1.11	13.40	12.11	4.53	NC
膀胱	1952 (0.1)	2292 (0.1)	11.5	2.51	ND	17.62	120.35	3.92	3.03	NC
陰茎	262	193	4.39	1.30	ND	2.32	10.02	1.52	1.57	NC
胃内容物	(0.2)	(0.2)	−	−	−	−	−	−	−	−
小腸内容物	(4.4)	(26.3)	(0.5)	(0.1)	−	−	−	−	−	−
盲腸内容物	(0.2)	(3.6)	(2.4)	(0.2)	(0.1)	−	−	−	−	−
大腸内容物	(0.1)	(0.4)	(0.1)	−	−	−	−	−	−	−

各値は算術平均値（n = 3）、投与量：0.5 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、−：該当なし
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.4.4.1.3　有色ラットに単回皮下投与したときの組織中放射能濃度

資料番号 4.2.2.2-3

1. 試験方法

BBI-4000 のメラニンへの親和性について検討するため、7 週齢の Long Evans 系雄性ラット（有色ラット、3 匹 / 時点）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 15 分、4、24、72、168 及び 336 時間の組織中放射能濃度を測定した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-13 及び表 2.6.4-14 に示した。

有色ラットの眼球中放射能濃度は投与後 4 時間に最高濃度を示し、投与後 24、72、168 及び 336 時間にはそれぞれ最高濃度の 42%、20%、13%及び 11%に減少した。投与後 24、72 及び 168 時間の血漿中放射能濃度に対する組織（眼球）中放射能濃度の比（T/P 比）はそれぞれ 8.65、12.26 及び 25.12 であった。眼球中放射能濃度の $T_{1/2}$ は、非有色ラットであるアルビノラットで 26.0 時間であるのに対し有色ラットで 302.3 時間であった。^{14}C-BBI-4000 の眼球におけるメラニンへの親和性が示されたが、眼球中放射能濃度は時間経過とともに減少していることからメラニンへの結合は可逆的であると考えられた。

皮膚中放射能濃度の $T_{1/2}$ は、有色以外の皮膚で 19.2 時間であるのに対して、有色皮膚では 26.7 時間であった。^{14}C-BBI-4000 の有色皮膚におけるメラニンへの親和性が示されたが、皮膚中の放射能は有色以外の皮膚及び有色の皮膚の両組織から同様に消失すると考えられた。

有色ラットのその他の組織中放射能濃度推移はおおむねアルビノラットと同様であった。

表 2.6.4-13　　有色ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布（1/2）

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）						T/P 比					
	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h
血漿	133	16.7	2.75	0.941	0.197	ND	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00[a]	NC
血液	91.4（1.2）	14.6（0.2）	2.59	ND	ND	ND	0.69	0.87	0.94	NC	NC	NC
大脳	31.3	30.1	4.90	ND	ND	ND	0.24	1.79	1.78	NC	NC	NC
小脳	16.5	4.50	0.887	ND	ND	ND	0.12	0.27	0.32	NC	NC	NC
脊髄	17.4	5.42	1.02	ND	ND	ND	0.13	0.32	0.37	NC	NC	NC
脳下垂体	151	136	37.4	ND	ND	ND	1.11	8.06	13.58	NC	NC	NC
眼球	40.5	56.6	23.8	11.5	7.32	6.04	0.31	3.40	8.65	12.26	25.12[a]	NC
ハーダー腺	60.8	60.8	9.00	1.70	ND	ND	0.46	3.66	3.27	1.80	NC	NC
甲状腺	151	137	66.4	27.3	ND	ND	1.12	8.24	24.09	29.07	NC	NC
顎下腺	141	101	9.37	0.807	ND	ND	1.07	6.03	3.40	1.23[a]	NC	NC
舌下腺	92.9	67.6	9.67	ND	ND	ND	0.71	4.01	3.51	NC	NC	NC
耳下腺	87.8	77.7	14.0	1.68	ND	ND	0.66	4.63	5.08	1.81	NC	NC
舌	75.2	41.6	18.2	5.52	ND	ND	0.57	2.49	6.61	5.88	NC	NC
歯	19.0	4.81	ND	ND	ND	ND	0.15	0.29	NC	NC	NC	NC
食道	71.0	36.5	14.6	4.12	ND	ND	0.55	2.17	5.30	4.37	NC	NC
気管	121	35.4	12.6	ND	ND	ND	0.89	2.13	4.58	NC	NC	NC
外涙腺	63.7	41.0	13.6	4.49	ND	ND	0.48	2.46	4.93	4.72	NC	NC
鼻粘膜	61.8	42.9	21.6	ND	ND	ND	0.47	2.58	7.84	NC	NC	NC
顎下リンパ節	62.7	23.5	5.15	ND	ND	ND	0.47	1.41	1.87	NC	NC	NC
胸腺	98.3（0.1）	40.8	2.93	ND	ND	ND	0.73	2.44	1.07	NC	NC	NC
心臓	75.5（0.1）	41.4	9.66	0.803	ND	ND	0.57	2.48	3.51	1.23[a]	NC	NC
肺	171（0.1）	40.5	12.9	4.36	ND	ND	1.29	2.43	4.67	4.67	NC	NC
肝臓	1713（16.3）	942（8.4）	203（2.0）	74.6（0.8）	23.5（0.2）	4.98（0.1）	12.95	56.30	73.71	79.68	83.28[a]	NC
腎臓	2159（3.7）	254（0.4）	62.7（0.1）	27.0	9.56	2.88	16.16	15.28	22.75	28.67	33.55[a]	NC
腎皮質	2805	280	70.7	29.7	11.4	3.85	20.86	16.78	25.64	31.51	38.20[a]	NC
腎髄質	2537	380	72.7	30.3	8.80	1.92	19.24	22.81	26.38	31.94	33.24[a]	NC
副腎	128	81.9	27.7	5.45	ND	ND	0.97	4.89	10.06	5.81	NC	NC
脾臓	97.4（0.1）	27.7	5.18	1.69	ND	ND	0.73	1.66	1.88	1.80	NC	NC
膵臓	408（0.3）	484（0.4）	58.0	7.12	1.96	ND	3.12	28.91	21.06	7.57	6.14[a]	NC
白色脂肪	24.9（0.3）	7.45（0.1）	2.41	0.767	ND	ND	0.19	0.44	0.88	1.17[a]	NC	NC
褐色脂肪	63.7	51.7	21.3	3.98	0.760	ND	0.48	3.11	7.75	4.21	NC	NC
骨格筋	35.1（2.8）	34.6（2.8）	16.7（1.4）	3.78（0.3）	ND	ND	0.27	2.07	6.08	4.02	NC	NC
腸間膜リンパ節	61.5	38.1	7.78	1.64	ND	ND	0.47	2.29	2.82	1.73	NC	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）
投与量：0.5 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
（ ）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

（続き）　有色ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布（2/2）

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）						T/P 比					
	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h	15 min	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h
皮膚 1)	56.2	22.1	6.00	1.64	ND	ND	0.42	1.31	2.18	1.73	NC	NC
皮膚 1)（表皮・真皮）	78.5	27.6	4.16	1.46	ND	ND	0.59	1.66	1.51	1.55	NC	NC
皮膚 1)（皮下組織）	36.4	17.0	6.01	1.51	ND	ND	0.28	1.03	2.19	1.58	NC	NC
有色皮膚	62.8	29.4	10.8	4.47	ND	ND	0.47	1.77	3.92	4.84	NC	NC
有色皮膚（表皮・真皮）	70.7	37.2	13.8	7.39	1.24	ND	0.54	2.22	5.02	7.81	NC	NC
有色皮膚（皮下組織）	43.1	11.7	6.34	0.913	ND	ND	0.34	0.70	2.31	1.39[a]	NC	NC
骨髄	67.4	21.1	4.41	ND	ND	ND	0.51	1.26	1.60	NC	NC	NC
大腿骨	21.7	11.0	2.09	0.802	ND	ND	0.16	0.67	0.76	0.86	NC	NC
軟骨	84.7	34.1	5.94	ND	ND	ND	0.65	2.05	2.16	NC	NC	NC
大動脈	146	24.1	3.40	ND	ND	ND	1.10	1.45	1.23	NC	NC	NC
精巣	24.4	14.3	5.58	2.81	1.44	1.33	0.18	0.85	2.03	2.96	4.36[a]	NC
精巣上体	51.0	21.4	8.66	2.14	ND	ND	0.38	1.29	3.15	2.28	NC	NC
前立腺	172	58.2	3.80	1.29	ND	ND	1.27	3.47	1.38	1.35	NC	NC
精嚢	793 (0.2)	726 (0.2)	45.2	18.7	3.71	ND	5.96	43.41	16.45	19.68	10.11[a]	NC
包皮腺	240	182	26.4	5.77	ND	ND	1.81	10.83	9.58	6.13	NC	NC
胃	190 (0.2)	120 (0.1)	18.9	4.02	ND	ND	1.42	7.18	6.87	4.28	NC	NC
小腸	468 (2.0)	559 (2.5)	9.64	1.79	ND	ND	3.56	33.20	3.50	1.94	NC	NC
盲腸	312 (0.2)	289 (0.2)	35.9	2.48	ND	ND	2.39	16.90	13.09	3.99[a]	NC	NC
大腸	227 (0.3)	272 (0.3)	38.5	3.09	ND	ND	1.71	16.45	14.03	3.37	NC	NC
膀胱	1537 (0.1)	1191 (0.1)	8.92	2.24	ND	ND	11.69	71.29	3.23	2.41	NC	NC
陰茎	375 (0.1)	135	3.92	1.36	ND	ND	2.79	8.19	1.42	1.45	NC	NC
胃内容物	(0.5)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
小腸内容物	(5.6)	(21.9)	(0.3)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
盲腸内容物	(0.2)	(11.2)	(1.6)	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–	–
大腸内容物	(0.1)	(2.6)	(0.5)	–	–	–	–	–	–	–	–	–

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）
投与量：0.5 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度
1) 有色以外の皮膚

表 2.6.4-14　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織中放射能濃度の消失半減期

組織	消失半減期 (h)	
	非有色ラット（アルビノラット）	有色ラット
眼球	26.0	302.3
皮膚 1)	18.5	19.2
有色皮膚	－	26.7

各値は組織中放射能濃度の 3 例の算術平均値から算出、投与量：0.5 mg/kg
1) 有色ラットについては、有色以外の皮膚
－：該当なし

2.6.4.4.1.4　　ラットに反復皮下投与したときの組織中放射能濃度

資料番号 4.2.2.3-1

1.　試験方法

7 週齢（投与開始時）の SD 系雄性ラット（3 匹 / 時点）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で 1 日 1 回（最大 14 日間）反復皮下投与し、1 回、7 回、10 回及び 14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度を測定した。

2.　試験成績

試験結果を表 2.6.4-15 に示した。

1 回、7 回、10 回及び 14 回投与後 24 時間に得られた組織中放射能濃度の結果から、組織中放射能濃度は、大部分の組織で 10 回投与時までに定常状態に達していることが示された。大部分の組織において 14 回投与後 24 時間の血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の比（T/P 比）は単回投与後 24 時間の T/P 比と同程度であった。更に、蓄積率の比（実測値 / 予測値）は大動脈、白色脂肪、血液、大腿骨及び胸腺では 3.1～5.4 で、それらを除く組織において 3 以下であり、実測値と予測値の蓄積率の差は比較的小さかった。

反復皮下投与時の全身への放射能分布は単回皮下投与時と類似しており、^{14}C-BBI-4000 を反復皮下投与することにより単回皮下投与からの予測を大きく上回る蓄積性がないことが示された。

表 2.6.4-15　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を反復皮下投与したときの組織内分布（1/2）

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)				T/P 比 [1)]				蓄積率の比（実測値 / 予測値）[2)]
	1 回	7 回	10 回	14 回	1 回	7 回	10 回	14 回	
血漿	2.78	6.93	7.37	8.47	1.00	1.00	1.00	1.00	1.9
血液	2.29	6.96	8.49	10.6	0.82	1.01	1.15	1.25	4.4
大脳	2.36	4.27	5.03	5.20	0.86	0.62	0.68	0.62	1.9
小脳	ND	2.26	3.41	4.77	NC	0.32	0.46	0.56	NC
脊髄	ND	2.79	2.88	3.34	NC	0.40	0.39	0.39	NC
脳下垂体	23.4	100	94.3	119	8.47	14.49	12.78	14.00	NC
眼球	4.88	12.4	13.4	14.9	1.76	1.78	1.82	1.75	1.4
ハーダー腺	8.27	16.7	22.5	21.2	2.96	2.41	3.06	2.50	1.8
甲状腺	93.7	167	187	209	33.94	24.49	25.40	24.74	1.0
顎下腺	14.7	19.0	27.5	28.2	5.28	2.74	3.73	3.33	1.6
舌下腺	12.6	17.3	20.1	23.6	4.51	2.50	2.73	2.78	1.6
耳下腺	18.6	27.9	33.3	29.4	6.70	4.03	4.52	3.46	1.2
舌	21.8	43.4	49.6	50.5	7.85	6.28	6.74	5.96	1.3
歯	ND	2.29	3.37	4.02	NC	0.33	0.46	0.47	NC
食道	17.7	32.6	39.7	37.0	6.35	4.72	5.40	4.40	1.3
気管	16.0	21.7	32.2	30.2	5.72	3.14	4.37	3.55	1.5
外涙腺	13.5	45.8	46.8	48.6	4.85	6.68	6.34	5.74	2.1
鼻粘膜	25.9	70.1	117	85.0	9.56	10.19	15.86	10.06	2.8
顎下リンパ節	5.96	12.1	11.8	14.4	2.14	1.76	1.60	1.70	1.8
胸腺	2.71	6.68	7.98	8.74	0.98	0.96	1.08	1.03	3.1

各値は算術平均値（n = 3）、投与量：0.5 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
1) T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度
2) 蓄積率の比：蓄積率（実測値）/ 蓄積率（予測値）
蓄積率（実測値）：14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度/単回投与後 24 時間の組織中放射能濃度
蓄積率（予測値）：$1/(1-e^{-\lambda z \cdot \tau})$
λz：ln2/単回投与したときの組織中放射能濃度における消失半減期、τ：24 h（反復投与間隔）

（続き）　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を反復皮下投与したときの組織内分布（2/2）

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比				蓄積率の比（実測値 / 予測値）[2]
	1 回	7 回	10 回	14 回	1 回	7 回	10 回	14 回	
心臓	13.1	18.6	22.8	22.8	4.71	2.68	3.09	2.69	1.3
肺	16.9	38.8	47.6	46.7	6.10	5.66	6.47	5.52	0.9
肝臓	174	494	574	649	62.95	71.25	78.00	76.58	1.1
腎臓	75.0	282	257	332	27.02	41.07	34.78	39.17	1.2
腎皮質	79.9	356	277	371	28.79	51.95	37.47	43.85	1.3
腎髄質	66.7	210	239	294	24.05	30.45	32.31	34.61	1.4
副腎	26.9	64.3	147	85.5	9.72	9.33	19.98	9.97	1.9
脾臓	5.23	14.2	16.5	20.6	1.90	2.05	2.24	2.42	2.6
膵臓	89.6	107	93.8	140	31.98	15.38	12.68	16.58	0.7
白色脂肪	1.67	7.10	6.99	8.97	0.61	1.02	0.95	1.05	5.0
褐色脂肪	24.5	61.6	82.0	63.3	8.95	8.91	11.12	7.46	1.0
骨格筋	23.9	38.3	47.0	42.5	8.62	5.56	6.40	5.02	1.0
腸間膜リンパ節	12.1	15.0	19.7	15.7	4.27	2.19	2.69	1.87	0.9
皮膚	4.29	11.9	13.9	19.0	1.53	1.70	1.89	2.23	2.6
皮膚（表皮・真皮）	4.02	10.2	13.0	13.3	1.46	1.48	1.76	1.57	2.1
皮膚（皮下組織）	5.37	15.5	19.7	20.2	1.94	2.20	2.67	2.40	2.0
骨髄	3.72	7.92	9.37	10.7	1.34	1.15	1.27	1.25	2.7
大腿骨	2.03	7.22	7.42	7.95	0.74	1.03	1.01	0.93	3.5
軟骨	7.29	14.8	14.9	13.6	2.62	2.15	2.02	1.60	1.7
大動脈	2.55	9.68	11.2	14.4	1.37[a]	1.42	1.52	1.70	5.4
精巣	5.12	19.3	26.4	28.6	1.86	2.81	3.59	3.37	1.0
精巣上体	7.14	15.0	21.5	19.0	2.56	2.17	2.92	2.24	0.9
前立腺	8.09	13.9	17.6	20.0	2.91	2.04	2.38	2.35	2.0
精嚢	57.4	161	194	173	20.63	23.57	26.38	20.36	1.1
包皮腺	37.0	46.2	73.2	58.7	13.36	6.72	9.94	6.92	1.2
胃	29.4	52.5	73.1	73.4	10.64	7.57	9.95	8.62	1.8
小腸	15.2	19.6	28.7	31.9	5.48	2.83	3.89	3.74	1.7
盲腸	53.7	63.8	88.8	96.9	18.85	9.12	12.08	11.46	1.3
大腸	71.0	53.0	134	152	25.08	7.56	18.28	17.96	1.6
膀胱	15.9	43.3	43.2	52.7	5.80	6.36	5.88	6.29	2.9
陰茎	4.95	13.8	13.8	16.0	1.80	1.99	1.88	1.89	2.5

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）
投与量：0.5 mg/kg
1) T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度
2) 蓄積率の比：蓄積率（実測値）/ 蓄積率（予測値）
蓄積率（実測値）：14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度/単回投与後 24 時間の組織中放射能濃度
蓄積率（予測値）：$1/(1-e^{-\lambda z \cdot \tau})$
λz：ln2/単回投与したときの組織中放射能濃度における消失半減期、τ：24 h（反復投与間隔）

2.6.4.4.2　血漿タンパク結合

2.6.4.4.2.1　*In vitro* 血漿タンパク結合率

資料番号 4.2.2.3-2

1. 試験方法

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒト血漿に ^{14}C-BBI-4000 及び BBI-4010 を添加し（20 ng/mL、200 ng/mL 及び 2000 ng/mL、3 例 / 濃度）、限外ろ過法により *in vitro* 血漿タンパク結合率を算出した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-16 に示した。

^{14}C-BBI-4000 の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトで、それぞれ 36.3%～39.1%、30.3%～34.2%、23.5%～30.8%、28.5%～31.5%及び 34.8%～37.8%であった。BBI-4010 の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトで、それぞれ 2.0%～7.8%、1.8%～6.2%、0.0%～11.2%、0.0%～0.1%及び 2.3%～3.7%であった。

^{14}C-BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿タンパク結合率は、20 ng/mL～2000 ng/mL の濃度範囲でいずれの動物種でも 39.1%以下と低く、また薬物濃度による結合率の大きな変化は認められなかった。

表 2.6.4-16　マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトでの ^{14}C-BBI-4000 並びに BBI-4010 の *in vitro* 血漿タンパク結合率

被験物質	濃度（ng/mL）	血漿タンパク結合率（%）				
		マウス	ラット	ウサギ	ミニブタ	ヒト
^{14}C-BBI-4000	20 [1)]	39.1 ± 1.9	34.2 ± 0.8	30.8 ± 1.4	31.5 ± 3.7	37.8 ± 1.0
	200 [1)]	36.3 ± 0.5	30.3 ± 0.6	23.5 ± 1.2	28.5 ± 1.5	36.2 ± 1.0
	2000 [1)]	38.5 ± 0.1	32.2 ± 0.8	26.2 ± 0.1	29.7 ± 0.6	34.8 ± 0.3
BBI-4010	20	6.7 ± 1.3	1.8 ± 2.4	4.3 ± 1.7	0.0 ± 0.0	3.7 ± 3.3
	200	2.0 ± 2.8	4.8 ± 4.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.3 ± 3.2
	2000	7.8 ± 1.5	6.2 ± 1.5	11.2 ± 1.5	0.1 ± 0.2	2.5 ± 1.0

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
各血漿にはあらかじめ[redacted]を最終濃度[redacted]vol%となるように添加
1) フリー体濃度

2.6.4.4.3　　血球中への移行

2.6.4.4.3.1　　*In vivo* 血球移行性

資料番号 4.2.2.2-3、4.2.2.2-5

1.　試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与時及び正常な背部皮膚 10 cm^2（4.0 × 2.5 cm）に ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）10%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 40 mg/kg）で単回経皮投与時の組織分布試験で採取した血液並びに 5 ヵ月齢の Göttingen 系雄性ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与時に採取した血液から *in vivo* 血球移行率を算出した（3 匹 / 時点）。

2.　試験成績

試験結果を表 2.6.4-17 に示した。

ラットに皮下投与したときの血球移行率は投与後 15 分、投与後 4 及び 24 時間で、それぞれ 8.5%、30.8%及び 26.3%であった。ラットに経皮投与したときの血球移行率は投与後 2、8、24 及び 72 時間で、それぞれ 15.9%、12.0%、10.5%及び 32.5%であった。

ミニブタに皮下投与したときの血球移行率は投与後 5 分から投与後 4 時間では 2.0%～8.1%、投与後 8 時間から投与後 32 時間では 12.8%～20.9%を示した。

表 2.6.4-17　　ラット及びミニブタでの ^{14}C-BBI-4000 の *in vivo* 血球移行率

		血球移行率（%）		
動物種		ラット	ラット	ミニブタ
性別		雄	雄	雄
投与経路		皮下	経皮	皮下
投与量（mg/kg）		0.5	40	0.25
投与後時点	5 分	−	−	2.0 ± 2.2
	15 分	8.5 ± 2.6	−	4.4 ± 4.4
	30 分	−	−	3.6 ± 2.6
	1 時間	−	−	3.3 ± 1.0
	2 時間	−	15.9 ± 2.4	4.1 ± 0.8
	4 時間	30.8 ± 3.2	−	8.1 ± 1.6
	8 時間	−	12.0 ± 4.6	12.8 ± 2.9
	24 時間	26.3 ± 3.7	10.5 ± 2.9	19.5 ± 2.5
	32 時間	−	−	20.9 ± 2.0
	72 時間	NC	32.5 ± 12.2	−
	168 時間	NC	NC	−

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、NC：Not calculated
−：実施せず

2.6.4.4.3.2　　*In vitro* 血球移行性

資料番号 4.2.2.3-3

1.　試験方法

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトの新鮮血液に ^{14}C-BBI-4000 を添加し（20 ng/mL、200 ng/mL 及び 2000 ng/mL、3 例 / 濃度）、*in vitro* 血球移行率を算出した。

2.　試験成績

各動物の血球移行率を表 2.6.4-18 に示した。

^{14}C-BBI-4000 の血球移行率は 0.0%～12.3%といずれの種でも低く、^{14}C-BBI-4000 の濃度による移行率の大きな変化は認められなかった。

表 2.6.4-18　　マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトでの ^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血球移行率

^{14}C-BBI-4000 濃度 1)（ng/mL）	血球移行率（%）				
	マウス	ラット	ウサギ	ミニブタ	ヒト
20	9.6 ± 0.8	9.7 ± 1.1	12.3 ± 1.7	2.2 ± 1.5	4.7 ± 1.7
200	8.5 ± 1.5	11.6 ± 3.1	6.6 ± 1.0	5.6 ± 2.8	5.3 ± 1.6
2000	4.7 ± 0.2	4.5 ± 0.2	7.1 ± 1.7	0.0 ± 0.0	3.0 ± 0.9

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
各血液にはあらかじめ[redacted]を最終濃度[redacted] vol%となるように添加
1) フリー体濃度

2.6.4.4.4　　胎盤・胎児への移行

資料番号 4.2.2.3-4

1. 試験方法

妊娠 12 日目及び妊娠 18 日目の SD 系雌性ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 1、6、24 及び 48 時間の母動物及び胎児の組織中放射能濃度を測定した（3 例 / 群）。

2. 試験結果

試験結果を表 2.6.4-19 及び表 2.6.4-20 に示した。

妊娠 12 日目及び妊娠 18 日目の母動物及び胎児の組織中放射能濃度は、すべての組織で投与後 1 あるいは 6 時間に最高値を示し、投与後 48 時間まで経時的に減少した。母動物で高い放射能を示した組織は肝臓及び腎臓であった。

妊娠 12 日目及び妊娠 18 日目の胎児（全身）の放射能濃度は、すべての時点で母体血漿中放射能濃度より低かった。また、胎児 1 匹当たりの放射能分布率についてもすべての時点で 0.05%未満であった。

妊娠 18 日目の投与後 1 及び 6 時間で、胎児の血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び消化管の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より低かった。投与後 24 及び 48 時間では、胎児の血液、脳、心臓及び肺の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より低かった。また、胎児の肝臓、腎臓及び消化管の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の 1.02～2.06 倍であり、放射能濃度は経時的に減少した。また、すべての時点で、子宮、卵巣、乳腺、胎盤及び胎膜の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度と同程度又は 2 倍以上であったが、経時的に放射能濃度は減少した。羊水中放射能濃度は血漿中放射能濃度より低かった。

これらのことから妊娠後の器官形成期及び妊娠後期での BBI-4000 及びその代謝物の胎盤通過性は低いものと考えられた。また、妊娠後期の母動物では、卵巣、乳腺、胎盤、胎膜及び子宮に放射能が分布するが各組織中放射能濃度は経時的に減少し、羊水への分布の程度は低いことが確認された。投与後 1 時間から投与後 24 時間の主要な組織中放射能濃度は雄性ラットに単回皮下投与したときとほぼ同様であり、^{14}C-BBI-4000 を投与後の放射能分布には雄性ラット及び妊娠ラットで大きな違いはないことが示唆された。

表 2.6.4-19　　妊娠 12 日目のラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布

組織		放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比			
		1 h	6 h	24 h	48 h	1 h	6 h	24 h	48 h
母動物	血漿	77.0	14.8	4.26	1.58	1.00	1.00	1.00	1.00
	血液	61.6	12.1	3.46	1.67	0.80	0.82	0.81	1.05
	大脳	45.6	21.0	1.95	0.685	0.60	1.42	0.52	0.44
	ハーダー腺	103	34.1	10.5	3.48	1.35	2.31	2.46	2.22
	心臓	81.1 (0.1)	42.2	13.1	4.13	1.07	2.86	3.24	2.63
	肺	108 (0.1)	38.9	18.1	10.8	1.42	2.64	4.66	6.86
	肝臓	1860 (15.1)	577 (4.4)	196 (1.7)	83.2 (0.7)	24.55	38.92	49.53	52.95
	腎臓	1106 (1.6)	266 (0.4)	99.4 (0.1)	56.4 (0.1)	14.53	18.01	24.68	36.02
	副腎	125	84.9	24.5	14.0	1.66	5.75	6.50	8.78
	膵臓	670 (0.4)	441 (0.3)	71.0	21.9	8.80	29.78	18.57	13.99
	白色脂肪	14.8	4.93	1.36	0.677	0.20	0.33	0.36	0.63
	褐色脂肪	54.7	44.4	18.7	8.14	0.70	3.01	4.84	5.17
	子宮	89.9 (0.1)	22.7	5.55	1.81	1.17	1.53	1.37	1.13
	卵巣	81.2	31.4	7.68	4.10	1.07	2.13	1.94	2.58
	乳腺	42.7	19.1	9.66	4.62	0.57	1.29	2.28	2.92
	胎盤	79.4	24.3	6.98	2.57	1.05	1.65	1.72	1.61
	胎膜	86.7	36.5	9.29	4.25	1.15	2.45	2.53	2.67
	羊水	3.50	2.06	ND	ND	0.04	0.14	NC	NC
胎児	胎児（全身）	6.04	2.39	1.00	0.400	0.08	0.16	0.25	0.40

各値は算術平均値（n = 3）、投与量：0.5 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

表 2.6.4-20　　妊娠 18 日目のラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの組織内分布

組織		放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比			
		1 h	6 h	24 h	48 h	1 h	6 h	24 h	48 h
母動物	血漿	86.4	22.4	4.02	1.63	1.00	1.00	1.00	1.00
	血液	64.9	17.7	3.46	1.64	0.75	0.79	0.87	1.00
	大脳	36.0	31.7	3.01	0.860	0.42	1.41	0.76	0.53
	ハーダー腺	86.6	61.5	9.32	5.29	1.00	2.74	2.37	3.27
	心臓	74.8	52.6	16.2	5.73	0.87	2.34	4.22	3.51
	肺	113 (0.1)	53.4	21.0	12.8	1.31	2.39	5.49	7.91
	肝臓	1912 (16.8)	950 (6.7)	231 (2.0)	144 (1.2)	22.11	42.62	58.52	89.51
	腎臓	1573 (2.1)	304 (0.3)	103 (0.1)	87.5 (0.1)	18.19	13.66	26.33	53.59
	副腎	131	118	45.3	33.3	1.52	5.20	11.43	20.64
	膵臓	603 (0.4)	700 (0.4)	129 (0.1)	44.5	7.09	31.72	32.61	27.64
	白色脂肪	9.35	7.06	1.37	ND	0.11	0.32	0.36	NC
	褐色脂肪	41.3	40.9	20.4	9.88	0.47	1.84	5.28	6.01
	子宮	63.6 (0.1)	27.3 (0.1)	4.74	2.89	0.73	1.21	1.18	1.80
	卵巣	73.0	38.1	10.4	4.26	0.85	1.71	2.64	2.63
	乳腺	47.2	36.5	17.8	7.90	0.55	1.66	4.62	4.91
	胎盤	656	77.7	7.05	3.06	7.55	3.58	1.82	1.88
	胎膜	39.4	60.5	31.7	22.4	0.45	2.71	8.03	13.76
	羊水	1.65	2.76	2.02	0.883	0.02	0.12	0.49	0.86
胎児	胎児（全身）	7.10	8.83	2.72	1.38	0.08	0.39	0.69	0.85
	胎児血液	4.93	6.01	1.92	0.953	0.06	0.27	0.49	0.89
	胎児脳	6.98	6.28	2.40	1.51	0.08	0.28	0.61	0.93
	胎児心臓	18.4	12.3	2.58	1.18	0.21	0.56	0.65	0.72
	胎児肺	7.93	8.22	2.66	1.58	0.09	0.36	0.68	0.96
	胎児肝臓	11.9	19.7	6.54	3.35	0.14	0.89	1.67	2.06
	胎児腎臓	10.1	14.7	4.74	1.88	0.12	0.66	1.22	1.15
	胎児消化管（内容物を含む）	15.0	11.6	4.09	2.79	0.17	0.52	1.02	1.73

各値は算術平均値（n = 3）、投与量：0.5 mg/kg、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）
T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vivo* における代謝

2.6.4.5.1.1 ラットに単回経皮投与したときの投与部位の皮膚中代謝物検索（IPM2 製剤）

資料番号 4.2.2.4-1

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹 / 時点）の背部皮膚 10 cm^2（4.0 × 2.5 cm）に ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM2 製剤）5%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 20 mg/kg）で単回経皮投与した。投与部位は投与後最長 24 時間閉塞塗布し、塗布後 2 又は 24 時間に投与部位を清拭した。製剤除去後は投与部位の保護を行わず、投与後 2、24、48、72 及び 168 時間に投与部位皮膚を採取し、LSC で皮膚中放射能を測定した。また、プールした皮膚ホモジネートから放射能を抽出後、抽出液をラジオ HPLC で分析し、得られたラジオクロマトグラムから BBI-4000 及びその代謝物ピークの割合を定量的に評価した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-21 に示した。

塗布後 2、24、48、72 及び 168 時間の投与部位皮膚中分布率はそれぞれ 36.2%、24.9%、5.2%、3.1%及び 0.4%であった。

塗布後 2、24、48 及び 72 時間の投与部位皮膚中 BBI-4000 の割合（% of peak area）はそれぞれ 97.87%、94.95%、91.99%及び 90.22%、BBI-4010 の割合はそれぞれ 0.66%、3.71%、7.36%及び 9.78%であった。なお、塗布後 168 時間では投与部位皮膚中放射能濃度が低く、BBI-4000 及びその代謝物ピークの割合を算出しなかった。

投与部位皮膚中には代謝物として BBI-4010 のみが認められ、その割合は投与後 72 時間でも 10%未満であった。よって、ラットに経皮投与された BBI-4000 は薬効標的部位である投与部位皮膚中において、主に未変化体として存在することが明らかになった。

表 2.6.4-21　ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与したときの投与部位の皮膚中代謝物検索

化合物	代謝物の割合（%）				
	2 h	24 h	48 h	72 h	168 h
BBI-4000	97.87	94.95	91.99	90.22	NC
BBI-4010	0.66	3.71	7.36	9.78	NC
その他ピーク 1)	1.47	1.35	0.65	ND	NC
Total	100.00	100.01	100.00	100.00	NC

3 例をプールして分析
ND：Not determined（明確なピークは不検出）
NC：Not calculated（投与部位皮膚中放射能濃度が低いため、代謝物の割合を算出せず）
投与部位皮膚中分布率（3 例の算術平均値）2h：36.2%、24 h：24.9%、48 h：5.2%、72 h：3.1%及び 168h：0.4%
1) ^{14}C-BBI-4000 の不純物と推定

2.6.4.5.1.2　　ラット及びミニブタに単回皮下投与したときの代謝物検索

資料番号 4.2.2.4-2

1.　試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹 / 時点）に ^{14}C-BBI-4000 を 5 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 0.25、1 及び 2 時間の血漿を採取した。同様にラット（3 匹）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 24 時間までの尿及び糞並びに投与後 8 時間までの胆汁を採取した。また、5 ヵ月齢の Göttingen 系雄性ミニブタ（3 匹）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 0.25、1 及び 2 時間の血漿、投与後 48 時間までの尿並びに投与後 72 時間までの糞を採取した。各試料は時点ごとにプールし、LC-FTMS 及びラジオ HPLC で分析した。LC-FTMS で得られたデータから代謝物を定性的に調べ、ラジオ HPLC で得られたラジオクロマトグラムから BBI-4000 及びその代謝物ピークの割合を定量的に評価した。

2.　試験成績

試験結果を表 2.6.4-22 に示した。

(1)　代謝物の推定

LC-FTMS データに基づき代謝物ピークを解析したところ、同一の *m/z* に複数の代謝物ピークが存在したが、これらの MS/MS スペクトルはほぼ同一であった。したがって、これらの代謝物ピークはジアステレオマーの関係にあるか、同じ残基が代謝された構造異性体（シクロペンチル環の 2 位の水酸化体と 3 位の水酸化体等）の関係にあると推定された。検出された代謝物は、加水分解（脱エチル化）による BBI-4010 の生成、加水分解による CPMA の生成、CYP による水酸化及び水酸化体の脱水による不飽和化の 4 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。

(2)　血漿中代謝物（ラット及びミニブタ）

ラット血漿では BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA が主に検出され、ピークの割合が 10%を超えたのは BBI-4010 のみであった。ミニブタ血漿ではピークの割合が 10%を超える代謝物は認められなかった。

(3)　尿中代謝物（ラット及びミニブタ）

ラット及びミニブタ尿では BBI-4000 及び BBI-4010 が主に検出され、ピークの割合が 10%を超えたのは BBI-4010 のみであった。

(4)　糞中代謝物（ラット及びミニブタ）

ラット糞では BBI-4000 及び BBI-4010 が検出された。ピークの割合が 10%を超える代謝物は認められなかった。ミニブタ糞では BBI-4000 は検出されず、BBI-4010 はわずかに検出された。代謝物ピークの割合が 10%を超えたのは 1 ピーク（11.3%、複数の代謝物ピークの合計値）のみであった。

(5)　胆汁中代謝物（ラット）

ラット胆汁では BBI-4000 がわずかに検出され、BBI-4010 は検出されなかった。ピークの割合が 10%を超える代謝物は認められなかった。

表 2.6.4-22　　ラット又はミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物検索

化合物	代謝物の割合（%）3)										
	血漿						尿		糞		胆汁
	ラット			ミニブタ			ラット	ミニブタ	ラット	ミニブタ	ラット
	0.25 h	1 h	2 h	0.25 h	1 h	2 h	0～24 h	0～48 h	0～24 h	0～72 h	0～8 h
BBI-4000	71.7	53.7	41.1	76.0	29.8	10.4	23.2 (11.8)	4.1 (2.0)	11.7 (4.3)	ND	1.4 (0.4)
BBI-4010 1)	9.1	9.8	11.3	2.9	5.1	4.9	12.8 (6.6)	10.6 (5.2)	4.8 (1.8)	2.2 (0.9)	ND
CPMA	ND	4.1	9.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
その他ピーク 2)	ND	2.7	4.1	ND	5.5	8.3	7.1 (3.6)	7.6 (3.7)	4.4 (1.6)	11.3 (4.7)	8.4 (2.7)

3 例をプールして分析
ND：Not determined（明確なピークは不検出）
（　）：投与量に対する割合（% of dose）
1) BBI-4010 は 2 つのピークの合計値
2) BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA 以外で一番高い割合を示した代謝物ピーク。それ以外の 10%未満のピークは非表示
3) ラジオクロマトグラムの割合に前処理時の放射能回収率を乗じて算出

2.6.4.5.1.3　　ヒトに反復塗布したときの代謝物検索（IPM1 製剤）

資料番号 4.2.2.4-3

1.　試験方法

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）で BBI-4000 gel（IPM1 製剤）15%を 1 日 1 回 28 日間両腋窩に反復塗布した被験者（6 例）の血漿及び尿を用いて LC-FTMS で代謝物検索を実施した。ヒト血漿中に検出された BBI-4000 及びその代謝物に由来する 74 ピークの推定濃度を算出し、総濃度に対する各代謝物ピークの濃度の割合を推定した。同様に、ヒト尿中に検出された 89 ピークを解析した。なお、代謝物検索に使用した血漿及び尿は各被験者で BBI-4000 が最高濃度となった時点（尿：蓄尿区分）の検体をプールして使用した。

2.　試験成績

試験結果を表 2.6.4-23 に示した。

総濃度に対する BBI-4000 の割合はヒト血漿及び尿で、それぞれ 38.23%及び 27.80%であった。ヒト血漿及び尿中で最も割合が高かった代謝物は BBI-4010 で、総濃度に対する BBI-4010 の割合はヒト血漿及び尿で、それぞれ 20.01%及び 31.79%であった。その他の代謝物の割合はすべて 10%未満であると推定され、ヒト血漿及び尿中主代謝物は BBI-4010 であった。

CYP 等が関与する代謝物（加水分解のみで生成する代謝物である BBI-4010 及び CPMA 並びに BBI-4010 のグリシン抱合体を除く代謝物）の割合は、ヒト血漿及び尿でそれぞれ 36.04%及び 37.91%であった。

ヒトで検出された代謝物は、加水分解（脱エチル化）による BBI-4010 の生成、加水分解による CPMA の生成、CYP 等による水酸化、水酸化体の脱水による不飽和化及びグリ

シン抱合の 5 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。

表 2.6.4-23　　ヒトに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を反復塗布したときの血漿及び尿中代謝物検索

化合物	代謝物の割合（%）	
	血漿	尿
BBI-4000	38.23	27.80
BBI-4010	20.01	31.79
CPMA	1.22	0.09
Hydroxy BBI-4000 (S-122294)	0.57	0.52
Hydroxy BBI-4000 (S-122295)	0.63	0.39
Hydroxy BBI-4000 (S-122296)[1)]	6.86	5.84
Hydroxy BBI-4000 (S-122297)	9.32	6.44
Hydroxy BBI-4010 (S-122297 type)[2)]	2.65	2.83

6 例をプールして分析
CYP 等を介した代謝物の割合の合計（血漿：36.04%、尿：37.91%）
1) *m/z* が同一の代謝物（M406-12）を含んだ値
2) S-122297 type：S-122297 が脱エチル化した代謝物

2.6.4.5.1.4　　ラットに反復皮下投与及びヒトに反復塗布したとき（IPM1 製剤）の血漿中代謝物の曝露量評価

資料番号 4.2.2.4-4

1.　試験方法

ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験（資料番号 4.2.3.2-4）にて、5～6 週齢の SD 系雌雄ラット（3 例 / 性）に BBI-4000 を 5 mg/kg で 26 週間反復皮下投与したときの血漿及び臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）にて、BBI-4000 gel（IPM1 製剤）15%を 1 日 1 回 4 週間両腋窩に反復塗布した被験者（6 例）の血漿を LC-FTMS で分析した。なお、ラット血漿試料は、6 例のプール試料を調製するため、投与後 0～24 時間の採取時点ごとに等量ずつ混合した後、各時点の血漿を Hamilton pool し、等量のヒトブランク血漿で希釈した。6 例のヒト血漿試料は、同様に Hamilton pool した後、等量のラットブランク血漿で希釈した。

ヒトにおいて、BBI-4000 に由来する上位 44 ピークの総曝露量に対する各ピークの割合を推定した。また、各代謝物について、ヒトに対するラットの曝露量を比較した。

2.　試験成績

試験結果を表 2.6.4-24 に示した。

ヒトの総曝露量に対する割合は BBI-4000 が最も高く、19.50%であった。総曝露量に対する割合が 10%を超えると推定された代謝物は BBI-4010 peak 1 のみであり、総曝露量に対する割合は 10.76%であった。以下、Hydroxy BBI-4000（S-122297 peak1、5.97%）、BBI-4010 peak 2（5.41%）、BBI-4010 のグリシン抱合体 peak 2（BBI-4010-Gly-02、5.41%）の順に総曝露量に対する割合が高いと推定された。これら以外の代謝物ピークの総曝露量に対する割合は 5%未満であると推定された。

総曝露量に対する割合が 10%を超えると推定された BBI-4010 peak 1 のヒトに対するラットの曝露比は 15.14 であり、ヒトでの曝露量はラットの曝露量の 2 倍未満であった。なお、BBI-4010 peak 1 に次いで総曝露量に対する割合が高値を示した Hydroxy BBI-4000

（S-122297 peak1）、BBI-4010 peak 2 及び BBI-4010-Gly-02 のヒトに対するラットの曝露比はそれぞれ 0.07、20.81 及び 0.32 であった。

以上より、BBI-4000 に関連する総曝露量に対する割合が 10%を超え、かつ、ヒトでの曝露量がラットの曝露量の 2 倍以上であると推定された代謝物は存在しなかった。

表 2.6.4-24　　ヒトに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を反復塗布したときに認められた BBI-4000 及び代謝物の総曝露量に対する割合並びにラット 26 週間反復皮下投与毒性試験との曝露量比較

化合物	総曝露量に対する割合 1)（%）	曝露比（ラット / ヒト）
BBI-4000	19.50	25.82
BBI-4010 peak1	10.76	15.14
Hydroxy BBI-4000 (S-122297 peak1)	5.97	0.07
BBI-4010 peak2	5.41	20.81
BBI-4010-Gly-02	5.41	0.32

1) 総曝露量に対する割合が 5%以上について表示

2.6.4.5.1.5　　ラットに単回皮下投与したときの生体内でのキラル反転に関する検討

資料番号 4.2.2.4-5

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（6 匹）に BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与前及び投与後の血漿を経時的に採取した。採取した時点ごとに 6 個体間で等量ずつ血漿をプール後、投与前及び投与後 24 時間までの血漿を Hamilton pool した。Hamilton pool 後の血漿中濃度は BBI-4000 及び BBI-4000 ジアステレオマーの同時分析法並びに BBI-4000 及び BBI-4000 エナンチオマーの同時分析法により測定した。なお、BBI-4000 及び BBI-4000 エナンチオマーについては、[redacted] を LC-MS/MS で定量した。

Hamilton pool 後の血漿中濃度すなわち、投与後 24 時間までの平均血漿中濃度から曝露量を推定した。ラット血漿中 BBI-4000、BBI-4000 ジアステレオマー及び BBI-4000 エナンチオマーの曝露量の比をそれぞれ算出し、ラット生体内での BBI-4000 のキラル反転を評価した。

2. 試験成績

Hamilton pool 後のラット血漿中 BBI-4000 ジアステレオマー濃度及び BBI-4000 エナンチオマー濃度はいずれも定量下限（それぞれ 0.04 及び 0.1 ng/mL）未満であった。よって、ラット血漿中 BBI-4000、BBI-4000 ジアステレオマー及び BBI-4000 エナンチオマーの曝露量の和に対する BBI-4000 ジアステレオマーの曝露量の比及び BBI-4000 エナンチオマーの曝露量の比はいずれも 0.000 と算出された。

以上より、BBI-4000 をラットに単回皮下投与時のラット生体内で BBI-4000 のキラル反転は起こらないと推察された。

2.6.4.5.2　*In vitro* における代謝

2.6.4.5.2.1　凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝 S9 及び皮膚 S9 における *in vitro* 代謝

資料番号 4.2.2.4-6

1. 試験方法

凍結肝細胞［ラット、ミニブタ及びヒト（1.0 × 10^6 cells/mL）］、肝ミクロソーム［マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒト（0.01～0.5 mg protein/mL）］、肝 S9［ラット及びヒト（0.3 mg protein/mL）］及び皮膚 S9［ラット及びヒト（0.3 mg protein/mL）］を用いて、^{14}C-BBI-4000 を 37℃で *in vitro* で代謝させた。^{14}C-BBI-4000 濃度は 10 µmol/L、反応時間は 0、1 及び 2 時間とし、代謝反応物を LC-FTMS 及びラジオ HPLC で分析した（2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析）。LC-FTMS で得られたデータから代謝物を定性的に評価し、ラジオ HPLC で得られたラジオクロマトグラムから BBI-4000 及びその代謝物ピークの割合を定量的に評価した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-25 に示した。

(1) 代謝物の推定

LC-FTMS で得られたデータに基づき、25 種類の *m/z* のマスクロマトグラムにおける合計 249 のピークを解析したところ、ヒト特異的代謝物は存在しなかった。

検出されたすべての代謝物は、加水分解（脱エチル化）による BBI-4010 の生成、加水分解による CPMA の生成、CYP 等による水酸化及び水酸化体の脱水による不飽和化の 4 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。

(2) 代謝物の定量

ラジオ HPLC データに対し、LC-FTMS で得た 249 ピークを帰属し、各代謝物のラジオクロマトグラム上のピークの割合（% of peak area）を評価した。凍結肝細胞、肝ミクロソーム及び肝 S9 において、BBI-4010 のピークの割合はいずれも 10%を超え、CYP 等により生成する 1 水酸化体の代謝物プロファイルはイヌ、ミニブタ及びヒトで類似していた（S-122297 > S-122294、S-122295 及び S-122296）。ラット及びヒト皮膚 S9 では CYP 等による代謝物は検出されなかったことから、BBI-4000 は皮膚中の CYP 等で代謝されないと推定された。

すべての動物種で BBI-4010 のピークの割合が最も高く、*in vitro* 代謝試験での主代謝物はラット、ミニブタ及びヒトの *in vivo* 代謝物検索試験と同様に BBI-4010 であった。

表 2.6.4-25　　凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝 S9 又は皮膚 S9 と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときのラジオクロマトグラムにおけるピークの割合（1/2）

化合物	代謝物の割合（%）[1)]								
	凍結肝細胞			肝ミクロソーム					
	ラット	ミニブタ	ヒト	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ミニブタ	ヒト
BBI-4000	46.54	54.26	51.85	35.73	46.20	43.52	46.64	29.59	46.59
BBI-4010	22.46	26.30	26.02	13.27	14.38	15.12	13.55	14.39	12.60
CPMA	0.80	1.24	0.72	1.37	1.60	0.86	1.09	0.88	0.54
S-122297	3.72[a]	4.28[a]	7.99	0.70	0.89[a]	4.91	20.81	22.72	14.52
S-122295	3.92[a]	1.80[a]	2.73[a]	22.92[a]	8.92[a]	12.15[a]	2.96[a]	11.79[a]	6.48[a]
S-122296	4.96[a]	0.52[a]	0.36[a]	11.66	12.38[a]	6.09	3.02	2.59[a]	1.42
S-122294	1.17[a]	0.34[a]	0.82	0.88[a]	2.35	5.78	0.85[a]	3.55[a]	3.17
M380-01, -03	1.00[a]	1.17[a]	1.34[a]	0.35[a]	0.44[a]	0.93[a]	3.14	3.12	2.33
M406-19	2.22[a]	0.32[a]	0.69[a]	0.93[a]	2.39[a]	0.67[a]	0.65[a]	1.35[a]	0.96[a]

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析
反応温度：37℃
M380-01, -03：Hydroxy BBI-4010 (S-122297 type)
M406-19：脱水及び 2 酸化反応より生成した代謝物
1) 2 時間反応させたときの結果を表示
a：左端に示した代謝物は、マスクロマトグラム上の主要なものであるが、その他の代謝物も一部含む

（続き）　　凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝 S9 又は皮膚 S9 と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときのラジオクロマトグラムにおけるピークの割合（2/2）

化合物	代謝物の割合（%）[1)]			
	肝 S9		皮膚 S9	
	ラット	ヒト	ラット	ヒト
BBI-4000	63.87	71.41	79.43	80.70
BBI-4010	15.64	16.08	16.62	15.55
CPMA	1.31	0.48	0.75	0.80
S-122297	0.34	3.93	ND	ND
S-122295	4.30[a]	1.31[a]	ND	ND
S-122296	6.22[a]	0.18	ND	ND
S-122294	1.09	0.41	ND	ND
M380-01, -03	0.11[a]	0.55	ND	ND
M406-19	1.06[a]	0.49[a]	ND	ND

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析
反応温度：37℃
ND：Not determined（明確なピークは不検出）
M380-01, -03：Hydroxy BBI-4010 (S-122297 type)
M406-19：脱水及び 2 酸化反応より生成した代謝物
1) 2 時間反応させたときの結果を表示
a：左端に示した代謝物は、マスクロマトグラム上の主要なものであるが、その他の代謝物も一部含む

2.6.4.5.2.2　*In vitro* 加水分解反応に関する検討

資料番号 4.2.2.4-7

1. 試験方法

ヒト肝 S9（1 及び 2 mg protein/mL）、ヒト皮膚 S9（0.5 及び 1 mg protein/mL）及びヒト血漿（5 vol%）を用いて、^{14}C-BBI-4000（10 µmol/L）を *in vitro* で 0、30、60 及び 120 分間 37℃で反応させた。反応は 2 例 / 時点で行い、2 例の試料をプールしてラジオ HPLC で分析した。得られたラジオクロマトグラムから反応群及びコントロール群（加熱処理した酵素源）の BBI-4000、加水分解代謝物である BBI-4010 及び CPMA の割合を調べた。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-26 及び表 2.6.4-27 に示した。

ヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿の反応群並びにコントロール群の反応液中で ^{14}C-BBI-4000 の割合は経時的に減少し、120 分間反応したときの反応群及びコントロール群での BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA の割合は、それぞれ 70.3%～73.7%、14.5%～19.8%及び 0.5%～0.8%であった。また、^{14}C-BBI-4000 をヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿と 0、30、60 及び 120 分反応したときのコントロール群に対する ^{14}C-BBI-4000 の残存率（% of control）は 99.7%～100.2%、99.3%～101.9%及び 99.7%～100.2%であり、各反応群とコントロール群による差はなかった。

ヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿を用いた ^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 代謝反応の結果より、BBI-4000 から BBI-4010 及び CPMA が生成する加水分解反応において主に非酵素的に進行することが示された。

表 2.6.4-26　　各酵素源と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA の割合

試料		タンパク質濃度（mg/mL）	Content（vol%）[1)]	反応時間（min）	代謝物の割合（%）		
					BBI-4000	BBI-4010	CPMA
ヒト肝 S9	反応群	1	–	0	94.2	0.3	0.8
				30	87.2	5.5	0.5
				60	81.6	9.8	0.6
				120	71.2	17.5	0.6
		2	–	0	94.2	0.2	0.8
				30	88.7	4.9	0.4
				60	82.3	9.0	0.4
				120	72.5	15.4	0.5
	コントロール群	1	–	0	94.3	0.3	0.9
				30	87.3	5.6	0.6
				60	81.4	10.0	0.8
				120	71.2	17.6	0.8
		2	–	0	94.3	0.3	0.9
				30	88.6	5.0	0.5
				60	82.3	9.3	0.7
				120	72.7	16.3	0.8
ヒト皮膚 S9	反応群	0.5	–	0	94.3	0.5	0.6
				30	87.2	5.6	0.6
				60	81.8	9.3	0.5
				120	71.8	17.1	0.7
		1	–	0	94.7	0.2	0.8
				30	88.8	4.7	0.5
				60	83.4	7.8	0.5
				120	73.7	14.5	0.5
	コントロール群	0.5	–	0	94.4	0.2	1.0
				30	87.8	5.6	0.5
				60	81.4	9.4	0.6
				120	71.1	17.1	0.8
		1	–	0	94.5	0.3	1.0
				30	88.0	5.0	0.8
				60	82.9	8.4	0.7
				120	72.3	15.7	0.7
ヒト血漿	反応群	–	5	0	94.6	0.2	0.9
				30	87.7	5.7	0.3
				60	81.9	10.4	0.4
				120	70.3	18.4	0.6
	コントロール群	–	5	0	94.6	0.2	0.7
				30	87.6	5.6	0.3
				60	81.7	9.9	0.4
				120	70.5	19.8	0.6

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析、^{14}C-BBI-4000 濃度：10 µmol/L、反応温度：37℃
–：該当せず、コントロール群：加熱処理した酵素源
1)：反応液量に対するヒト血漿量の割合

表 2.6.4-27　　各酵素源と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときのコントロール群に対する反応群の BBI-4000 の残存率

試料	タンパク質濃度（mg/mL）	Content（vol%）1)	反応時間（min）	各酵素源と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときのコントロール群に対する反応群の BBI-4000 の残存率（% of control）
ヒト肝 S9	1	–	0	99.9
			30	99.9
			60	100.2
			120	100.0
	2	–	0	99.9
			30	100.1
			60	100.0
			120	99.7
ヒト皮膚 S9	0.5	–	0	99.9
			30	99.3
			60	100.5
			120	101.0
	1	–	0	100.2
			30	100.9
			60	100.6
			120	101.9
ヒト血漿	–	5	0	100.0
			30	100.1
			60	100.2
			120	99.7

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析、^{14}C-BBI-4000 濃度：10 μmol/L、反応温度：37℃
–：該当せず、コントロール群：加熱処理した酵素源
1)：反応液量に対するヒト血漿量の割合

2.6.4.5.2.3　　ヒトシトクロム P450 分子種の同定

資料番号 4.2.2.4-8

1.　ヒト CYP 発現系酵素を用いた検討

(1)　試験方法

ヒト CYP 発現系酵素（CYP1A2、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 3A4、CYP 3A5 及び Control：100 pmol/mL）を用いて、^{14}C-BBI-4000（12.5 µmol/L）を *in vitro* で 60 分間 37℃で反応させた。反応は 2 例 / 時点で行い、2 例の試料をプールしてラジオ HPLC で分析した。得られたラジオクロマトグラムから ^{14}C-BBI-4000 の代謝に関与する CYP 分子種を調べた。

(2)　試験成績

試験結果を表 2.6.4-28 に示した。

^{14}C-BBI-4000 はヒト CYP 発現系 CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝され、4 種の代謝物（S-122294、S-122295、S-122296 及び S-122297）が生成した。

NADPH 生成系添加試料におけるヒト CYP 発現系 CYP2D6 及び CYP3A4 で生成した各代謝物の割合は、それぞれ S-122294 が 1.2%及び 3.7%、S-122295 が 2.4%及び 3.8%、S-122296 が 0.7%及び 2.4%、S-122297 が 17.6%及び 4.7%であり、その他の分子種での 4 種の代謝物の割合は 0.3%以下であった。NADPH 生成系非添加試料ではいずれの分子種においても 4 種の代謝物は検出されなかった。なお、BBI-4010 の割合は NADPH 生成系添加及び非添加試料で 7.3%～9.1%及び 11.8%～13.0%と両者で同程度であり、加水分解代謝物である BBI-4010 は NADPH 非依存的に生成する代謝物であると考えられた。

以上より BBI-4000 の代謝に関与する主な CYP 分子種は、CYP2D6 及び CYP3A4 であると考えられた。

表 2.6.4-28　　ヒト CYP 発現系酵素を用いて ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの BBI-4000 及び代謝物の割合

酵素	NADPH	代謝物の割合（%）						4 種代謝物 1) 割合合計（%）
		BBI-4000	BBI-4010	S-122294	S-122295	S-122296	S-122297	
CYP1A2	+	86.3	9.1	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2B6		87.8	7.6	ND	ND	0.1	ND	0.1
CYP2C8		86.5	8.8	ND	ND	0.2	ND	0.2
CYP2C9		87.2	8.1	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C19		87.0	8.4	ND	0.1	0.1	ND	0.2
CYP2D6		64.3	7.3	1.2	2.4	0.7	17.6	21.9
CYP3A4		69.6	8.1	3.7	3.8	2.4	4.7	14.6
CYP3A5		85.5	8.4	0.1	0.3	0.2	0.3	0.9
Control		86.6	8.6	0.1	ND	ND	ND	0.1
CYP1A2	−	82.8	12.5	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2B6		83.4	11.8	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C8		83.2	11.9	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C9		82.7	12.6	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C19		82.6	12.7	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2D6		83.0	12.4	ND	ND	ND	ND	ND
CYP3A4		83.1	12.4	ND	ND	ND	ND	ND
CYP3A5		82.3	12.4	ND	ND	ND	ND	ND
Control		82.1	13.0	ND	ND	ND	ND	ND

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析
反応温度：37℃
反応時間：60 min
^{14}C-BBI-4000 濃度：12.5 μmol/L
CYP 濃度：100 pmol/mL
+：NADPH 生成系添加、−：NADPH 生成系非添加
ND：Not determined（明確なピークは不検出）
1) S-122294、S-122295、S-122296 及び S-122297

2.　ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種の選択的阻害剤を用いた検討

(1)　試験方法

ヒト肝ミクロソームに ^{14}C-BBI-4000 及び各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5）の選択的な阻害剤を添加して、*in vitro* で反応させた。^{14}C-BBI-4000 濃度は 6.25 μmol/L、ヒト肝ミクロソーム濃度は 1 mg protein/mL として、37℃で 30 分間反応させた。反応は 2 例 / 時点で行い、2 例の試料をプールしてラジオ HPLC で分析した。得られたラジオクロマトグラムから 4 種の 1 水酸化体（S-122294、S-122295、S-122296 及び S-122297）の生成量の合計を求め、阻害剤添加の有無から代謝阻害率を算出し、代謝に関与する CYP 分子種を同定した。

(2)　試験成績

試験結果を表 2.6.4-29 に示した。

代謝阻害率は CYP1A2 の阻害剤（0.1 及び 1 μmol/L）存在下で 0.0%及び 3.4%、CYP2B6 の阻害剤（10 及び 100 μmol/L）存在下で 22.2%及び 78.9%、CYP2C8 の阻害剤（0.1 及び 1 μmol/L）存在下で 1.3%及び 0.0%、CYP2C9 の阻害剤（0.3 及び 3 μmol/L）存在下で 0.0%及び 0.0%、CYP2C19 の阻害剤（0.5 及び 5 μmol/L）存在下で 0.0%及び 3.4%、CYP2D6 の

阻害剤（0.05～5 μmol/L）存在下で 11.1%～60.2%、CYP3A4/5 の阻害剤（0.01～1 μmol/L）存在下で 1.2%～35.6%であった。CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5 において、それぞれの選択的な阻害剤 Sertraline（100 μmol/L）、Quinidine（0.5～5 μmol/L）及び Ketoconazole（1 μmol/L）の存在下、代謝阻害が認められた。ただし、CYP2B6 の選択的な阻害剤として使用した Sertraline は高濃度（IC_{50} 値：1.8～16 μmol/L）でヒト肝ミクロソーム中の CYP2D6 及び CYP3A の典型的基質の代謝も阻害することが報告[1)]されていることから、Sertraline で確認された代謝阻害は、ヒト CYP 発現系酵素で BBI-4000 の代謝が認められた CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用によるものであり、CYP2B6 の BBI-4000 の代謝への関与はほとんどないと考えられた。

以上より、BBI-4000 の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP2D6 及び CYP3A4 であると考えられた。

表 2.6.4-29　　ヒト肝ミクロソーム、^{14}C-BBI-4000 及び CYP 分子種の選択的阻害剤を反応させたときの代謝阻害率

酵素	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	代謝阻害率（%）
CYP1A2	α-Naphthoflavone	0.1	0.0
		1	3.4
CYP2B6	Sertraline	10	22.2
		100	78.9
CYP2C8	Montelukast	0.1	1.3
		1	0.0
CYP2C9	Sulfaphenazole	0.3	0.0
		3	0.0
CYP2C19	S- (+) -*N*-3-Benzylnirvanol	0.5	0.0
		5	3.4
CYP2D6	Quinidine	0.05	11.1
		0.1	19.8
		0.5	40.9
		1	48.9
		5	60.2
CYP3A4/5	Ketoconazole	0.01	1.2
		0.02	1.8
		0.1	10.0
		0.2	21.1
		1	35.6

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析
^{14}C-BBI-4000 濃度：6.25 μmol/L
反応温度：37℃、反応時間：30 min
ヒト肝ミクロソーム濃度：1 mg protein/mL

2.6.4.5.3　推定代謝経路

2.6.4.5.3.1　BBI-4000 の推定代謝経路

資料番号 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-6

1. 試験方法

凍結肝細胞（ラット、ミニブタ及びヒト）、肝ミクロソーム（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒト）、肝 S9（ラット及びヒト）及び皮膚 S9（ラット及びヒト）を用いた *in vitro* 代謝試験並びにラット（血漿、尿、糞及び胆汁）、ミニブタ（血漿、尿及び糞）及びヒト（血漿及び尿）での *in vivo* 代謝物検索試験で検出された代謝物の代謝経路を推定した。

2. 試験成績

試験結果を図 2.6.4-10 に示した。

In vivo 代謝物検索試験では、*in vitro* 代謝試験で検出された代謝物とほぼ同じ種類の代謝物が検出され、*in vitro* 代謝試験は *in vivo* における代謝を反映していると考えられた。

ヒトで検出された代謝物は、加水分解（脱エチル化）による BBI-4010 の生成、加水分解による CPMA の生成、CYP 等による水酸化、水酸化体の脱水による不飽和化及びグリシン抱合の 5 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。

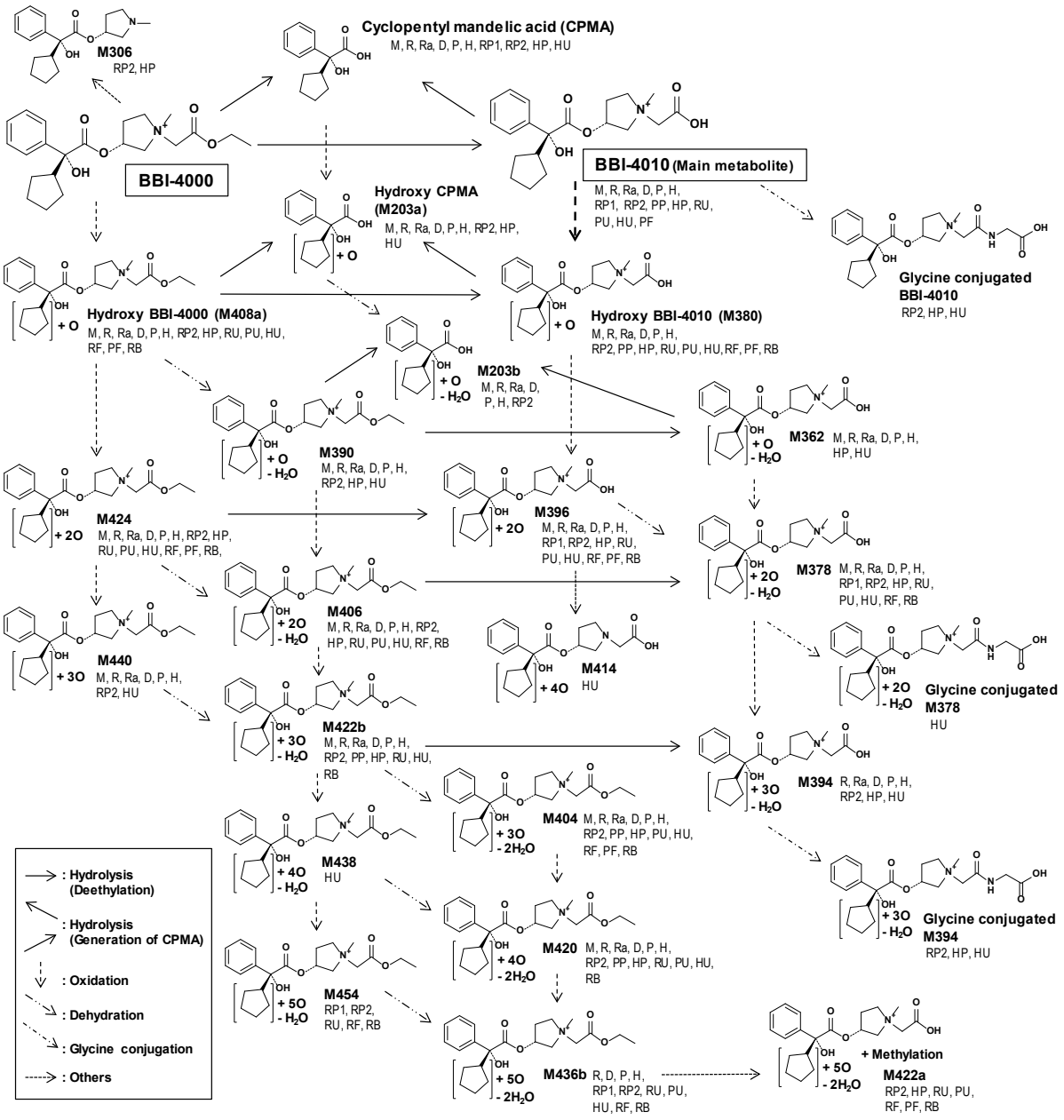


図 2.6.4-10　　BBI-4000 の推定代謝経路

In vitro 代謝試験より得られた結果　M：Mouse、R：Rat、Ra：Rabbit、D：Dog、P：Minipig、H：Human
In vivo 代謝物検索試験より得られた結果　RP1：Rat plasma（^{14}C-BBI-4000）、RP2：Rat plasma（BBI-4000）、PP：Minipig plasma（^{14}C-BBI-4000）、HP：Human plasma（BBI-4000）、RU：Rat urine（^{14}C-BBI-4000）、PU：Minipig urine（^{14}C-BBI-4000）、HU：Human urine（BBI-4000）、RF：Rat feces（^{14}C-BBI-4000）、PF：Minipig feces（^{14}C-BBI-4000）、RB：Rat bile（^{14}C-BBI-4000）
（　）内は投与化合物を示す
各代謝物名の数字は *m/z* を示すが、^{14}C 標識体については非標識体の *m/z* に 2 を加算して表記
M408a：シクロペンチル基の 1 水酸化体（S-122294、S-122295、S-122296 及び S-122297 等）

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄

2.6.4.6.1.1 ラットに単回経皮投与したときの尿、糞及び呼気中排泄（IPM1 製剤）

資料番号 4.2.2.2-3

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹）の背部皮膚 10 cm^2（4.0 × 2.5 cm）に ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）10%を 0.4 g/kg（BBI-4000 として 40 mg/kg）で単回経皮投与し、投与部位を 24 時間閉塞した。投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中排泄率並びに投与後 168 時間の屍体中残存率を測定した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-30 に示した。

投与後 48 時間までの尿中に投与放射能量の 0.6%、糞中に 0.5%が排泄された。呼気中への排泄は投与放射能量の 0.05%未満であり、尿、糞及び呼気中総排泄率は 1.1%であった。投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 0.7%、糞中に 0.6%が排泄された。呼気中への排泄は投与放射能量の 0.05%未満であり、尿、糞及び呼気中総排泄率は 1.3%であった。投与後 24 時間で塗布部を清拭し、残存製剤を回収したときの塗布部製剤中残存率は投与放射能量の 90.2%であった。また、投与後 168 時間での塗布部皮膚及び塗布部皮膚を除く屍体中残存率はそれぞれ投与放射能量の 5.2%及び 0.05%未満であった。

経皮投与後の ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能の大部分は塗布した皮膚上に残ることが示された。体内に吸収された放射能は尿及び糞の両経路から同程度に排泄され、塗布部皮膚を除く体内への残存は認められず、呼気中への排泄はないことが確認された。

表 2.6.4-30　ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel を単回経皮投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

時間（h）	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率（%）
	尿	糞	呼気	合計	
0～24	0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.2	0.0[a] ± 0.0	0.7 ± 0.7	96.7 ± 0.8
0～48	0.6 ± 0.6	0.5 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.1 ± 1.2	
0～72	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.2 ± 1.3	
0～96	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	
0～120	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	
0～144	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	
0～168	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	
塗布部残存製剤（投与後 24 時間）				90.2 ± 2.4	
塗布部皮膚（投与後 168 時間）				5.2 ± 1.5	
屍体（投与後 168 時間）				0.0[a] ± 0.0	

用量：40 mg/kg、塗布時間：24 時間
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
a：投与放射能量の 0.05%未満

2.6.4.6.1.2　　ラットに単回皮下投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

資料番号 4.2.2.2-3

1. 試験方法

7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中排泄率並びに投与後 168 時間の屍体中残存率を測定した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-31 に示した。

投与後 48 時間までの尿中に投与放射能量の 52.6%、糞中に 43.1%及び呼気中に 0.1%が排泄され、尿、糞及び呼気中総排泄率は 95.8%であった。投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 54.0%、糞中に 45.0%、呼気中に 0.1%が排泄され、尿、糞及び呼気中総排泄率は 99.1%であった。また、投与後 168 時間での屍体中残存率は投与放射能量の 0.6%であった。

皮下投与後の ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能は体内に残存することなく、大部分は投与後 48 時間までに尿及び糞の両経路から同程度に排泄され、呼気中への排泄はほとんどないことが確認された。

表 2.6.4-31　　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

時間 (h)	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率（%）
	尿	糞	呼気	合計	
0～24	51.0 ± 1.9	37.0 ± 3.5	0.1 ± 0.0	88.2 ± 3.1	99.7 ± 0.3
0～48	52.6 ± 1.9	43.1 ± 2.0	0.1 ± 0.0	95.8 ± 0.6	
0～72	53.3 ± 2.0	44.2 ± 1.9	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.1	
0～96	53.7 ± 1.9	44.6 ± 1.9	0.1 ± 0.0	98.3 ± 0.1	
0～120	53.9 ± 1.9	44.7 ± 1.9	0.1 ± 0.0	98.7 ± 0.1	
0～144	53.9 ± 2.0	44.9 ± 1.9	0.1 ± 0.0	98.9 ± 0.2	
0～168	54.0 ± 2.0	45.0 ± 1.9	0.1 ± 0.0	99.1 ± 0.2	
屍体（投与後 168 時間）				0.6 ± 0.1	

用量：0.5 mg/kg
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）

2.6.4.6.1.3　　ミニブタに単回皮下投与したときの尿及び糞中排泄

資料番号 4.2.2.2-5

1.　試験方法

5 ヵ月齢の Göttingen 系雄性ミニブタ（3 匹）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与し、尿及び糞中排泄率を測定した。

2.　試験成績

試験結果を表 2.6.4-32 に示した。

投与後 72 時間までの尿中に投与放射能量の 51.4%、糞中に 42.0%が排泄され、尿及び糞中総排泄率は 93.4%であった。投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 52.8%、糞中に 43.3%が排泄され、尿及び糞中総排泄率は 96.1%であった。

皮下投与後の ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能は体内に残存することなく、大部分は投与後 72 時間までに尿及び糞の両経路から同程度に排泄されることが確認された。

表 2.6.4-32　　ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの尿及び糞中排泄

時間	累積排泄率（投与放射能量に対する%）		
（h）	尿	糞	合計
0～8	37.3 ± 4.6	0.0[a] ± 0.1	37.3 ± 4.6
0～24	46.7 ± 5.5	0.8 ± 1.2	47.5 ± 5.3
0～48	50.4 ± 4.9	35.8 ± 5.1	86.1 ± 2.3
0～72	51.4 ± 4.9	42.0 ± 4.8	93.4 ± 0.2
0～96	52.0 ± 5.0	42.7 ± 4.7	94.6 ± 0.2
0～120	52.4 ± 4.9	43.0 ± 4.8	95.4 ± 0.1
0～144	52.7 ± 4.9	43.2 ± 4.8	95.9 ± 0.1
0～168	52.8 ± 4.9	43.3 ± 4.8	96.1 ± 0.1

用量：0.25 mg/kg
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
a：投与放射能量の 0.05%未満

2.6.4.6.2　胆汁中排泄及び腸肝循環

2.6.4.6.2.1　ラットに単回皮下投与したときの胆汁中排泄及び腸肝循環

資料番号 4.2.2.2-3

1. 試験方法

胆管カニュレーションした 7 週齢の SD 系雄性ラット（3 匹）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率並びに投与後 48 時間の消化管内容物及び屍体中残存率を測定した。また、胆汁中排泄物の再吸収率を調べるため、投与後 8 時間までに得られた胆汁を別の胆管カニュレーションした雄性ラット（3 匹）の十二指腸内に 1 mL 投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率並びに投与後 48 時間の消化管内容物及び屍体中残存率を測定した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-33 及び表 2.6.4-34 に示した。

投与後 8 時間までの胆汁中に投与放射能量の 32.0%、48 時間までに投与放射能量の 36.7%が排泄された。また、投与後 48 時間までの尿及び糞中排泄率は 47.9%及び 8.2%であった。

投与後 8 時間までの胆汁の一部を別の胆管カニュレーションしたラットの十二指腸内に投与すると、投与後 48 時間までの胆汁中に投与放射能量の 3.8%、尿中に 10.1%が排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能の 13.9%は消化管から再吸収を受け、腸肝循環することが示唆された。

表 2.6.4-33　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの尿、糞及び胆汁中排泄

時間 (h)	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率 (%)
	胆汁	尿	糞	合計	
0～1	10.2 ± 0.7	−	−	−	96.4 ± 0.6
0～2	19.1 ± 1.9	−	−	−	
0～4	27.3 ± 2.5	−	−	−	
0～8	32.0 ± 2.6	−	−	−	
0～24	35.7 ± 3.1	45.8 ± 2.3	4.4 ± 1.3	86.0 ± 0.4	
0～48	36.7 ± 3.5	47.9 ± 2.5	8.2 ± 0.1	92.7 ± 1.2	
消化管内容物（投与後 48 時間）				0.2 ± 0.2	
屍体（投与後 48 時間）				3.5 ± 0.4	

用量：0.5 mg/kg
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
−：測定せず

表 2.6.4-34　　ラットにおける ^{14}C-BBI-4000 の腸肝循環

時間	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率（%）
（h）	胆汁	尿	糞	合計	
0～1	0.2 ± 0.1	−	−	−	98.6 ± 0.1
0～2	0.5 ± 0.2	−	−	−	
0～4	1.3 ± 0.5	−	−	−	
0～8	2.4 ± 0.5	−	−	−	
0～24	3.8 ± 0.4	9.3 ± 0.9	45.4 ± 17.1	58.5 ± 16.7	
0～48	3.8 ± 0.4	10.1 ± 1.1	82.7 ± 0.8	96.6 ± 0.4	
消化管内容物（投与後 48 時間）				1.9 ± 0.4	
屍体（投与後 48 時間）				0.0[a] ± 0.0	

胆管カニュレーションしたラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与開始から 8 時間までに排泄された胆汁（3 匹分のプール）を別の胆管カニュレーションしたラットの十二指腸内に投与した（投与量：1 mL 胆汁 / 約 0.0237 MBq/mL / 匹）。
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
−：測定せず
a：投与放射能量の 0.05%未満

2.6.4.6.3　乳汁中排泄

2.6.4.6.3.1　ラットに単回皮下投与したときの乳汁排泄

資料番号 4.2.2.3-4

1. 試験方法

分娩後 10 日の哺育中の SD 系ラット（3 匹）に ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、乳汁及び血漿中放射能濃度を測定した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-35 に示した。

乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度よりも緩やかに上昇し投与後 8 時間に最高濃度を示した。乳汁中放射能濃度の C_{max} は 35.6 ng eq./mL であり、血漿中放射能濃度の C_{max}（73.5 ng eq./mL）の約 1/2 であった。乳汁中放射能濃度の $AUC_{0\text{-last}}$ は血漿中放射能濃度の $AUC_{0\text{-last}}$ の 2.6 倍であった。また、乳汁中放射能濃度の $T_{1/2}$ は 25.7 時間であり、血漿中放射能濃度（18.4 時間）と同程度であった。

皮下投与後の ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能は乳汁中に移行することが確認されたが、母動物の血漿とほぼ同様に消失し、乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-35　ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与したときの乳汁中排泄

時間 (h)	放射能濃度（ng eq./mL）	
	乳汁	血漿
0.5	12.4 ± 5.7	73.5 ± 9.0
1	25.8 ± 1.3	62.6 ± 1.9
8	35.6 ± 5.9	9.82 ± 1.39
24	22.6 ± 2.9	4.34 ± 1.50
48	11.0 ± 1.9	1.59 ± 0.19
72	6.15 ± 1.69	ND
C_{max}（ng eq./mL）	35.6 ± 5.9	73.5 ± 9.0
T_{max}（h）	8.0 ± 0.0	0.50 ± 0.00
$AUC_{0\text{-last}}$（ng eq.·h/mL）	1301 ± 145	502 ± 52
（算出時間、h）	（0～72）	（0～48、0～72）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng eq.·h/mL）	1535 ± 234	540 ± 57
$T_{1/2}$（h）	25.7 ± 4.4	18.4 ± 4.3
（算出時間、h）	（24～72）	（8～48、24～72）

用量：0.5 mg/kg
各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
ND：3 匹中 2 匹以上が検出限界未満

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 ヒト CYP 酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用（直接阻害及び時間依存的阻害）

資料番号 4.2.2.6-1

1. 試験方法

ヒト CYP 酵素活性に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の阻害作用（直接阻害及び時間依存的阻害）について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により検討した。ヒト肝ミクロソームに BBI-4000（0.1～100 μmol/L）又は BBI-4010（0.1～100 μmol/L）とヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対する特異的基質を添加して、37℃で 10 分間（CYP2C19 は 20 分間）反応させた（直接阻害）。また、ヒト肝ミクロソームと BBI-4000 又は BBI-4010 を 30 分間反応（プレインキュベーション）した後、ヒト CYP 分子種に対する特異的基質を添加して、37℃で 10 分間（CYP2C19 は 20 分間）反応させた（時間依存的阻害）。反応はすべて 2 例で行った。生成した代謝物濃度を LC-MS/MS で測定した。プレインキュベーション 0 分間において、検討に用いた最高濃度での活性残存率（% of control）が 50%以下の場合に BBI-4000 が直接阻害を示したと評価し、IC50 を算出した。直接阻害が認められたヒト CYP 分子種については、阻害様式（競合、非競合、不競合あるいは混合）を検討し、阻害定数（Ki）を算出した。IC50 の比（プレインキュベーション 0 分間での IC50 / プレインキュベーション 30 分間での IC50）が 2 より大きい、もしくは検討に用いた BBI-4000 又は BBI-4010 の最高濃度での活性残存率の差（プレインキュベーション 0 分間での活性残存率－プレインキュベーション 30 分間での活性残存率）が 20%以上であった場合、時間依存的阻害を示すと評価した。時間依存的阻害が認められたヒト CYP 分子種については、時間依存的阻害パラメータとして最大不活化速度定数（kinact）及び見かけの阻害定数（KI）を算出した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-36 及び表 2.6.4-37 に示した。

プレインキュベーション 0 分間での BBI-4000 の IC_{50} 値は、CYP2D6（Quinidine）では 44.4 μmol/L、CYP3A（Midazolam）では 77.8 μmol/L であり、BBI-4000 は CYP2D6（Quinidine）及び CYP3A（Midazolam）に対して直接阻害を示した。CYP2D6（Quinidine）及び CYP3A（Midazolam）について阻害様式を検討し、K_i を算出した結果、CYP2D6（Quinidine）では 19.6 μmol/L（競合阻害）、CYP3A（Midazolam）では 47.2 μmol/L（競合阻害）であった。その他の分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19）では、BBI-4000 は 100 μmol/L まで直接阻害を示さなかった。

BBI-4010 では検討を行ったすべてのヒト CYP 分子種で、100 μmol/L まで直接阻害を示さなかった。

プレインキュベーション 30 分間での BBI-4000 の IC_{50} 値は、CYP3A（Testosterone）では 50.7 μmol/L、CYP3A（Midazolam）では 24.9 μmol/L であり、BBI-4000 は CYP3A（Testosterone 及び Midazolam）に時間依存的阻害を示すことが確認された。BBI-4000 による時間依存的阻害が認められた CYP3A（Testosterone 及び Midazolam）について k_{inact} 及び K_I を算出した結果、CYP3A（Testosterone）の k_{inact} は 0.0445 min^{-1}、K_I は 86.2 μmol/L であった。CYP3A（Midazolam）の k_{inact} は 0.0335 min^{-1}、K_I は 83.8 μmol/L であった。その

他の分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）では、BBI-4000 は 100 μmol/L まで時間依存的阻害を示さなかった。

BBI-4010 では、検討を行ったすべてのヒト CYP 分子種で、100 μmol/L まで時間依存的阻害を示さなかった。

表 2.6.4-36　　ヒト CYP 酵素活性に対する BBI-4000 の *in vitro* 阻害作用

ヒト CYP 分子種（モデル基質）	プレインキュベーション		DI parameter		TDI parameter	
	0 分間	30 分間				
	IC_{50}（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	K_i（μmol/L）	阻害様式	k_{inact}（min^{-1}）	K_I（μmol/L）
CYP1A2	>100	>100	–	–	–	–
CYP2B6	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C8	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C9	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C19	>100	>100	–	–	–	–
CYP2D6	44.4	>100	19.6	競合	–	–
CYP3A（Testosterone）	>100	50.7	–	–	0.0445	86.2
CYP3A（Midazolam）	77.8	24.9	47.2	競合	0.0335	83.8

–：実施せず
DI：直接阻害（プレインキュベーション 0 分間の検討に用いた BBI-4000 の最高濃度における活性残存率が 50%以下の場合、直接阻害を示すと評価し、IC_{50} を算出した）
TDI：時間依存的阻害［IC_{50} の比（プレインキュベーション 0 分間での IC_{50} / プレインキュベーション 30 分間での IC_{50}）が 2 より大きい、もしくは検討に用いた BBI-4000 の最高濃度における活性残存率の差（プレインキュベーション 0 分間での活性残存率 – プレインキュベーション 30 分間での活性残存率）が 20%以上である場合、時間依存的阻害を示すと評価した］

表 2.6.4-37　　ヒト CYP 酵素活性に対する BBI-4010 の *in vitro* 阻害作用

ヒト CYP 分子種（モデル基質）	プレインキュベーション		DI parameter		TDI parameter	
	0 分間	30 分間				
	IC_{50}（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	K_i（μmol/L）	阻害様式	k_{inact}（min^{-1}）	K_I（μmol/L）
CYP1A2	>100	>100	–	–	–	–
CYP2B6	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C8	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C9	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C19	>100	>100	–	–	–	–
CYP2D6	>100	>100	–	–	–	–
CYP3A（Testosterone）	>100	>100	–	–	–	–
CYP3A（Midazolam）	>100	>100	–	–	–	–

–：実施せず
DI：直接阻害（プレインキュベーション 0 分間の検討に用いた BBI-4010 の最高濃度における活性残存率が 50%以下の場合、直接阻害を示すと評価し、IC_{50} を算出した）
TDI：時間依存的阻害［IC_{50} の比（プレインキュベーション 0 分間での IC_{50} / プレインキュベーション 30 分間での IC_{50}）が 2 より大きい、もしくは検討に用いた BBI-4010 の最高濃度における活性残存率の差（プレインキュベーション 0 分間での活性残存率 – プレインキュベーション 30 分間での活性残存率）が 20%以上である場合、時間依存的阻害を示すと評価した］

2.6.4.7.2　BBI-4000 のヒトにおける *in vitro* CYP 阻害に基づく *in vivo* 代謝酵素阻害の推定

資料番号 4.2.2.6-2

1. 試験方法

BBI-4000 は *in vitro* で CYP2D6 に対する可逆的阻害（直接阻害）並びに CYP3A に対する可逆的阻害及び時間依存的阻害が認められている。BBI-4000 がヒト CYP を阻害し、他剤に対して薬物相互作用を起こす可能性を推定するため、臨床薬物相互作用試験が必要になると判断される臨床血漿中 BBI-4000 濃度（カットオフ C_{max} 値：総濃度＝非結合型濃度＋結合型濃度）を算出した。算出方法は、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 [2)]で代謝酵素阻害の影響を推定するための計算式として提示されている Basic model 及び Mechanistic static model の 2 種類から選択した。CYP2D6 に対する可逆的阻害による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値の算出は、諸条件（外用剤のため消化管吸収を考慮しない、酵素誘導作用が認められない、時間依存的阻害が認められない、BBI-4000 の CYP2D6 阻害作用により影響を受ける併用薬が CYP2D6 のみで代謝されると仮定）を考慮すると Basic model 及び Mechanistic static model で一致するため Basic model のみで行い、評価した。一方、CYP3A に対する可逆的阻害及び時間依存的阻害による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値の算出は、可逆的阻害及び時間依存的阻害の双方の阻害機序が組み込まれ、Basic model よりも高い予測精度が得られる手法である Mechanistic static model で評価した。なお、Mechanistic static model の計算に使用した CYP3A の可逆的阻害の K_i 値は Testosterone 及び Midazolam を基質とした場合に、いずれも 47.2 μmol/L（Midazolam を基質としたときの CYP3A の K_i 値）を使用した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-38 に示した。

CYP2D6 に対する可逆的阻害による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値（Basic model）は 235 ng/mL と推定した。また、CYP3A に対する可逆的阻害及び時間依存的阻害による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値（Mechanistic static model）は 90.6（Testosterone）及び 117 ng/mL（Midazolam）と推定した。

表 2.6.4-38　BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値の推定

ヒト CYP 分子種（モデル基質）	BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値（ng/mL）	
	Basic model	Mechanistic static model [1)]
	可逆的阻害（直接阻害）	可逆的阻害（直接阻害）及び時間依存的阻害
CYP2D6	235	–
CYP3A（Testosterone）	–	90.6
CYP3A（Midazolam）	–	117

–：該当せず

1) Mechanistic static model の計算に用いた CYP3A の可逆的阻害（直接阻害）の Ki 値は Testosterone 及び Midazolam を基質とした場合に、いずれも 47.2 μmol/L（Midazolam を基質としたときの CYP3A の K_i 値）を使用した

2.6.4.7.3　BBI-4000 及び BBI-4010 の凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験

資料番号 4.2.2.6-3

1. 試験方法

凍結ヒト肝細胞（3 ロット）に BBI-4000（0.1～100 μmol/L）又は BBI-4010（0.1～100 μmol/L）を CO^2 インキュベーターにて 37℃で 48 時間処置した。処置はすべて 3 例で行った。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定し、ヒト薬物代謝酵素に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の誘導作用を評価した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する陽性対照物質としてそれぞれ Omeprazole（50 μmol/L）、Phenobarbital（1 mmol/L）及び Rifampicin（10 μmol/L）を、陰性対照物質として Flumazenil（1～30 μmol/L）を使用した。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-39 に示した。

溶媒コントロールを処理したときの mRNA レベルに対する BBI-4000 を処理したときの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA レベルの比（mRNA の誘導倍率）は、3 ロットすべてにおいていずれの濃度でも 2 倍以下であった。BBI-4010 を 100 μmol/L で処理した 1 ロットで CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の誘導倍率がそれぞれ溶媒コントロールの 2.75 倍及び 2.24 倍を示したものの、BBI-4010 濃度依存的な mRNA レベルの増加は認められず、他の 2 ロットの凍結ヒト肝細胞の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導倍率はすべて 2 倍以下であった。

以上の結果から、BBI-4000 及び BBI-4010 は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能はないものと考えられた。

表 2.6.4-39　　BBI-4000 及び BBI-4010 の凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験

被験物質	濃度（μmol/L）	誘導倍率								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
溶媒コントロール	0.1%DMSO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
BBI-4000	0.1	1.04	1.00	1.19	0.965	0.905	1.21	0.877	1.02	1.22
	1	0.845	1.06	1.16	0.825	1.01	1.60	0.809	1.08	1.32
	10	0.892	1.07	0.794	0.970	1.40	0.847	0.889	1.15	0.846
	100	0.881	1.47	0.721	0.935	1.75	0.944	0.821	1.57	0.873
BBI-4010	0.1	0.876	1.54	0.768	0.740	1.80	0.887	0.796	1.46	0.816
	1	1.04	1.02	1.05	0.970	1.21	1.14	0.914	1.00	0.967
	10	1.16	1.17	1.43	1.00	1.45	1.66	1.06	1.04	1.53
	100	0.990	1.58	1.18	0.930	2.75	1.32	0.969	2.24	1.41
Flumazenil（陰性対照）	1	1.05	0.311	1.22	0.970	0.279	1.19	1.02	0.274	1.20
	3	1.26	0.322	1.05	0.895	0.287	1.08	1.22	0.264	0.923
	10	2.35	0.417	1.28	2.22	0.331	1.32	2.22	0.322	1.23
	30	2.74	0.991	1.55	2.46	0.761	1.54	2.67	0.914	1.32
陽性対照	-	43.5	18.2	71.6	5.40	3.04	16.9	24.3	7.73	23.5

陽性対照：CYP1A2（Omeprazole：50 μmol/L）、CYP2B6（Phenobarbital：1 mmol/L）及び CYP3A4（Rifampicin：10 μmol/L）

2.6.4.7.4　　ヒトトランスポーターに対する BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 阻害作用

資料番号 4.2.2.6-4

1. 試験方法

各種ヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）による典型的基質の輸送に対する BBI-4000（1～100 µmol/L）及び BBI-4010（1～100 µmol/L）の阻害作用について、各種ヒトトランスポーターを発現した細胞又はベシクルを用いて検討した。検討はすべて 3 例で行った。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-40 に示した。

OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して BBI-4000 は阻害作用を示し、それぞれの IC_{50} は 2.56、4.36 及び 26.4 µmol/L であった。その他のヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び BSEP）では、BBI-4000 は 100 µmol/L まで阻害作用を示さなかった。

BBI-4010 は、本試験で検討したいずれのヒトトランスポーターでも 100 µmol/L まで阻害作用を示さなかった。

表 2.6.4-40　　ヒトトランスポーターの典型的基質輸送に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 阻害作用

ヒトトランスポーター	IC_{50}（µmol/L）	
	BBI-4000	BBI-4010
MDR1	>100	>100
BCRP	>100	>100
OAT1	>100	>100
OAT3	>100	>100
OCT1	2.56	>100
OCT2	4.36	>100
OATP1B1	>100	>100
OATP1B3	>100	>100
MATE1	26.4	>100
MATE2-K	>100	>100
BSEP	>100	>100

2.6.4.7.5　　ヒトトランスポーターでの BBI-4000 の基質認識性

資料番号 4.2.2.6-4

1. 試験方法

各種ヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）での ^{14}C-BBI-4000［（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP：1 及び 10 μmol/L）、（OCT1 及び MATE1：1～300 μmol/L）、（OCT2 及び MATE2-K：0.3～100 μmol/L）］の経細胞輸送活性、時間及び濃度依存的取込みを測定し、基質認識性について検討した。検討はすべて 3 例で行った。

2. 試験成績

試験結果を表 2.6.4-41 に示した。

BBI-4000 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であると考えられた。それぞれの K_m 及び V_{max} は OCT1（K_m：16.6 μmol/L、V_{max}：1166 pmol/mg protein/min）、OCT2（K_m：0.899 μmol/L、V_{max}：24.5 pmol/mg protein/min）、MATE1（K_m：23.7 μmol/L、V_{max}：838 pmol/mg protein/min）及び MATE2-K（K_m：115 μmol/L、V_{max}：476 pmol/mg protein/min）であった。

表 2.6.4-41　　ヒトトランスポーターでの ^{14}C-BBI-4000 の輸送に関する速度論的パラメータ

ヒトトランスポーター	K_m（μmol/L）	V_{max}（pmol/mg protein/min）
MDR1	–	–
BCRP	–	–
OAT1	–	–
OAT3	–	–
OCT1	16.6	1166
OCT2	0.899	24.5
OATP1B1	–	–
OATP1B3	–	–
MATE1	23.7	838
MATE2-K	115	476
BSEP	–	–

–：^{14}C-BBI-4000 が基質に該当せず

2.6.4.7.6　BBI-4000 のヒトにおける消失クリアランス及び消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合の推定

資料番号 4.2.2.6-5

1. 試験方法

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の被検者 16 例のデータ、非臨床試験データ（資料番号 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3、4.2.2.4-8）及び文献データ [3), 4), 5), 6)]を基に、BBI-4000 のヒト消失クリアランス［CYP2D6 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP2D6}$）、CYP3A4 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP3A4}$）、腎クリアランス（CL_r）、みかけの加水分解クリアランス（$CL_{hydrolysis,\ app}$）及び腎分泌クリアランス（CL_{rs}）］を算出した。また、BBI-4000 の全身クリアランスに対する各消失クリアランスの寄与率を推定するため、ヒト消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合（寄与率、% contribution）を算出した。

2. 試験成績

(1) BBI-4000 のヒト消失クリアランス

試験結果を表 2.6.4-42 に示した。

$CL_{h,\ CYP2D6}$ 及び $CL_{h,\ CYP3A4}$ の推定値はそれぞれ 4.03 及び 6.41 mL/min/kg であった。CL_r、$CL_{hydrolysis,\ app}$ 及び CL_{rs} の推定値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 3.84 ± 1.54 、3.97 ± 1.40 及び 1.90 ± 1.54 mL/min/kg であった。

(2) BBI-4000 のヒト消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合の推定

試験結果を表 2.6.4-43 に示した。

$CL_{h,\ CYP2D6}$、$CL_{h,\ CYP3A4}$、CL_r 及び $CL_{hydrolysis,\ app}$ の寄与率（% contribution）（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ、22.4 ± 2.6%、35.6 ± 4.1%、20.7 ± 6.1%及び 21.4 ± 6.0%であった。CL_r のうち、腎の能動分泌が関与する CL_{rs} の% contribution は、9.8 ± 6.7%であった。

表 2.6.4-42　BBI-4000 のヒト消失クリアランスの推定

各消失クリアランス	消失クリアランスの推定値（mL/min/kg）
CYP2D6 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP2D6}$）	4.03
CYP3A4 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP3A4}$）	6.41
腎クリアランス（CL_r）[1)]	3.84 ± 1.54
みかけの加水分解クリアランス（$CL_{hydrolysis,\ app}$）[1)]	3.97 ± 1.40
腎分泌クリアランス（CL_{rs}）[1)]	1.90 ± 1.54

1) 各値は臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の被検者 16 例の算術平均値 ± 標準偏差

表 2.6.4-43　　BBI-4000 のヒト消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合の推定

各消失クリアランス	寄与率 （% contribution）
CYP2D6 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP2D6}$）[1)]	22.4 ± 2.6
CYP3A4 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP3A4}$）[1)]	35.6 ± 4.1
腎クリアランス（CL_r）[1), 2)]	20.7 ± 6.1
みかけの加水分解クリアランス（$CL_{hydrolysis,\ app}$）[1)]	21.4 ± 6.0

1) 各値は臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の被検者 16 例の算術平均値 ± 標準偏差
2) 腎クリアランス（CL_r）のうち、腎の能動分泌が関与する腎分泌クリアランス（CL_{rs}）の% contribution は、9.8 ± 6.7% [1)]

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1　　吸収

正常皮膚ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）及び BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与時の F は、それぞれ 1.6%～2.1%及び 0.7%であった。一方、角質を除去した損傷皮膚ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与時の F は 43.2%であったことから、損傷皮膚では BBI-4000 の吸収性が高くなることが確認され、BBI-4000 の経皮吸収過程において、角質層はバリアーとしての役割を果たしていると考えられた。ミニブタに BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を経皮投与時の F は 1.7%であった。

雌雄ラットに BBI-4000 を単回静脈内投与時の血漿中 BBI-4000 濃度推移より性差はないと考えられた。ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回経皮投与、皮下投与及び静脈内投与時の投与経路による消失速度に大きな違いは認められなかった。

ラットに BBI-4000 を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与時の血漿中 BBI-4000 濃度のトラフ値が投与 4 日目以降一定となり、定常状態に達したと考えられた。投与 1 日目と投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ に大きな差は認められなかったことから、反復皮下投与では単回皮下投与からの予測を大きく上回る蓄積性はないと考えられた。一方、正常皮膚ラットに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を 1 日 1 回 14 日間反復経皮投与時の血漿中 BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与 1 日目と比較し、投与 14 日目でともに約 7 倍に増加した。また、投与 14 日目の $T_{1/2}$ は、単回経皮投与時の $T_{1/2}$ と比較し、約 6 倍延長した。反復皮下投与では単回皮下投与からの予測を大きく上回る蓄積性は認められず、また単回投与時の消失速度は投与経路により大きな違いはなかったが、反復経皮投与において $T_{1/2}$ が延長した。反復経皮投与時における $T_{1/2}$ の延長は BBI-4000 が皮膚から持続的に吸収されていることが起因していると推察された。

2.6.4.9.2　　分布

正常皮膚ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与時の組織中放射能は投与後 2～8 時間において肝臓、腎臓及び膀胱に高濃度に分布した。体内に吸収された組織中放射能推移は、ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与時とほぼ同様であり、投与経路によ

る組織への移行及び消失に大きな違いはないと考えられた。

有色ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与時に眼球における BBI-4000 のメラニンへの親和性が示されたが、眼球中放射能濃度は時間経過とともに減少しておりメラニンへの結合は可逆的であると考えられた。また、有色皮膚においても BBI-4000 のメラニンへの親和性が示されたが、皮膚中放射能は有色以外の皮膚及び有色の皮膚の両組織から同様に消失すると考えられた。有色ラットのその他の組織中放射能濃度推移はおおむねアルビノラットと同様であった。

ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 1 日 1 回（最大 14 日間）反復皮下投与時の組織中放射能濃度の結果より、大部分の組織でその濃度は 10 回投与時までに定常状態に達していることが示された。一部の組織（大動脈、白色脂肪、血液、大腿骨及び胸腺）を除いて、反復投与時の全身への放射能分布は単回投与時と類似しており、^{14}C-BBI-4000 を反復皮下投与することにより単回皮下投与からの予測を大きく上回る蓄積性がないことが示された。

^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血漿タンパク結合率はマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトのいずれにおいても 39.1%以下と低く、薬物濃度による結合率の大きな変化は認められなかった。

^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血球移行率はマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトのいずれにおいても 0.0%～12.3%と低く、薬物濃度による移行率の大きな変化は認められなかった。

妊娠ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与時の組織中放射能濃度より、妊娠後の器官形成期及び妊娠後期で胎児（全身）の組織中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低いが、BBI-4000 及びその代謝物は胎盤を通過していることが確認された。また、妊娠後期の母動物では、卵巣、乳腺、胎盤、胎膜及び子宮に放射能が分布するが、これらの組織中放射能濃度は経時的に減少し、また、羊水への分布の程度は低いことが確認された。^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与時の放射能分布には雄性ラット及び妊娠ラットで大きな違いはないことが示唆された。

2.6.4.9.3　　代謝

ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM2 製剤）を単回経皮投与時の投与部位皮膚中（薬効標的部位）において、BBI-4000 は主に未変化体として存在していた。ラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与時の血漿、尿、糞及び胆汁並びにミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与時の血漿、尿及び糞について、検出された代謝物は、加水分解（脱エチル化）による BBI-4010 の生成、加水分解による CPMA の生成、CYP による水酸化及び水酸化体の脱水による不飽和化の 4 種類の反応の組み合わせで生成すると推定され、主代謝物は BBI-4010 であった。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）でヒトに BBI-4000 gel（IPM1 製剤）15%を 1 日 1 回 28 日間反復塗布時の血漿及び尿において、主代謝物は BBI-4010 であった。ヒトで検出された代謝物は、ラット及びミニブタで確認された 4 種類の代謝反応にグリシン抱合を加えた 5 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。

各種動物の凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝 S9 及び皮膚 S9 を用いた *in vitro* 代謝試験により、主代謝物は BBI-4010 であり、検出された代謝物は *in vivo* 代謝物検索試験の結果をおおむね反映していると考えられた。

ヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿を用いた ^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 代謝反応の結果より、BBI-4000 から BBI-4010 及び CPMA が生成する加水分解反応は、主に非酵素的に進行

することが示された。ヒト CYP 発現系酵素並びにヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種の選択的阻害剤を用いた検討より、BBI-4000 の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP2D6 及び CYP3A4 であると考えられた。

ラットに BBI-4000 を単回皮下投与時の血漿において、BBI-4000 ジアステレオマー及び BBI-4000 エナンチオマーは定量下限未満であり、ラット生体内で BBI-4000 のキラル反転は起こらないと推察された。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及びラット 26 週間反復皮下投与毒性試験の血漿試料を用いて、代謝物の曝露量を比較した結果より、ヒトでの BBI-4000 に関連する総曝露量に対する割合が 10%を超え、かつ、ヒトでの曝露量がラットの曝露量の 2 倍以上であると推定された代謝物は存在しなかった。以上より、ヒトで認められた BBI-4000 の代謝物について、非臨床安全性試験で評価する必要はないと考えられた。

2.6.4.9.4　　排泄

ラットに ^{14}C-BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を単回経皮投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 0.7%、糞中に 0.6%が排泄された。呼気中への排泄は投与放射能量の 0.05%未満であり、尿、糞及び呼気中総排泄率は 1.3%であった。投与後 24 時間の塗布部製剤中残存率は投与放射能量の 90.2%であった。また、投与後 168 時間での塗布部皮膚及び塗布部皮膚を除く屍体中残存率はそれぞれ投与放射能量の 5.2%及び 0.05%未満であった。経皮投与時の ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能の大部分は塗布した皮膚上に残ることが示された。体内に吸収された放射能は尿及び糞の両経路から同程度に排泄され、塗布部皮膚を除く体内への残存は認められず、呼気中への排泄はないことが確認された。

ラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 54.0%、糞中に 45.0%及び呼気中に 0.1%が排泄され、尿、糞及び呼気中総排泄率は 99.1%であった。また、投与後 168 時間での屍体中残存率は投与放射能量の 0.6%であった。皮下投与後の体内に吸収された ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能は体内に残存することなく、尿及び糞の両経路から同程度に排泄され、呼気中への排泄はほとんどないことが確認された。

ミニブタに ^{14}C-BBI-4000 を 0.25 mg/kg で単回皮下投与後 168 時間までの尿中に投与放射能量の 52.8%、糞中に 43.3%が排泄され、尿及び糞中総排泄率は 96.1%であった。皮下投与後の体内に吸収された ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能はラットと同様に体内に残存することなく、尿及び糞の両経路から同程度に排泄されることが確認された。

胆管カニュレーションしたラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率はそれぞれ、36.7%、47.9%及び 8.2%であった。胆汁中に排泄された放射能の 13.9%は消化管から再吸収を受け、腸肝循環することが示唆された。

哺育中のラットに ^{14}C-BBI-4000 を単回皮下投与時の ^{14}C-BBI-4000 由来の放射能は乳汁中に移行することが確認されたが、母動物の血漿とほぼ同様に消失し、乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.9.5　　薬物動態学的薬物相互作用

BBI-4000 は CYP2D6（Quinidine）及び CYP3A（Midazolam）に対して直接阻害を示し、IC_{50} はそれぞれ、44.4 及び 77.8 μmol/L であった。また、BBI-4000 は CYP3A（Testosterone 及び Midazolam）に対して時間依存的阻害を示し、IC_{50} はそれぞれ、50.7 及び 24.9 μmol/L であった。BBI-4010 は 100 μmol/L まで直接阻害及び時間依存的阻害は認められなかった。

BBI-4000 がヒトにおいて CYP を阻害し、他剤に対して薬物相互作用を起こす可能性を推定するため、臨床薬物相互作用試験が必要になると判断される臨床血漿中 BBI-4000 濃度（カットオフ C_{max} 値：総濃度）を算出した。CYP2D6 に対する可逆的阻害（直接阻害）による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値は 235 ng/mL と推定した。また、CYP3A に対する可逆的及び時間依存的阻害による BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値は 90.6（Testosterone）及び 117 ng/mL（Midazolam）と推定した。これまでに実施した国内臨床試験のうち、臨床推奨用量と想定している BBI-4000 gel 5%で外用塗布時の血漿中 BBI-4000 濃度の最高値は臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の 7.42 ng/mL であり、上記のカットオフ値よりも十分下回っていることから BBI-4000 が CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

凍結ヒト肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導試験より BBI-4000 及び BBI-4010 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能はいずれも 100 µmol/L まで認められなかった。。

ヒトトランスポーターの OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して BBI-4000 は阻害作用を示し、それぞれの IC_{50} は 2.56、4.36 及び 26.4 µmol/L であった。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 [2)]で、臨床薬物相互作用を検討する対象となっていない OCT1 を除いて、最も強い阻害を示した OCT2 の IC_{50}（4.36 µmol/L）は、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の C_{max} の最高値 7.42 ng/mL から換算した 12.4 nmol/L（7.42 ng/mL に非結合型分率 0.652 を乗じ、モル換算した値）との間に大きな乖離があることから、BBI-4000 gel（IPM2 製剤）5%を外用塗布時に OCT2 及び MATE1 を阻害する可能性は低いと考えられた。BBI-4010 は、検討したいずれのトランスポーターでも 100 µmol/L まで阻害作用を示さなかった。

BBI-4000 はヒトトランスポーターOCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であると考えられた。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）、非臨床試験データ（資料番号 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3、4.2.2.4-8）及び文献情報 [3), 4), 5), 6)]を基に、BBI-4000 のヒトの消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合（寄与率）を推定した結果、CYP2D6 による代謝クリアランス、CYP3A4 による代謝クリアランス、腎クリアランス及びみかけの加水分解クリアランスの寄与率はそれぞれ、22.4%、35.6%、20.7%及び 21.4%であった。また、腎の能動分泌が関与する腎分泌クリアランスの寄与率は、9.8%であった。BBI-4000 の消失には、CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝、腎排泄並びに非酵素的な加水分解がそれぞれ同程度に寄与する可能性が高いと推察された。

2.6.4.9.6　　結論

経皮投与時の BBI-4000 は薬効標的部位である皮膚中に主に未変化体として存在し、全身循環血液中への移行はわずかであった。皮膚から循環血液中に吸収された BBI-4000 は、代謝及び排泄にかかわる組織に分布した。また、反復投与時において一部の組織を除き、単回投与からの予測を大きく上回る蓄積性は認められなかった。BBI-4000 の消失には、CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝、腎排泄及び非酵素的加水分解がそれぞれ同程度寄与し、主代謝物は BBI-4010 であった。ヒトで認められた BBI-4000 の代謝物のうち、非臨床安全性試験で評価する必要があるものはないと考えられた。BBI-4000 及びその代謝物は尿及び糞中へそれぞれ同程度に排泄されることが確認された。BBI-4000 及び BBI-4010 が CYP 阻害及びトランスポーター阻害並びに酵素誘導により薬物相互作用を起こす可能性は低いと

推定された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 引用文献

1) Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM. The Utility of *in Vitro* Cytochrome P450 Inhibition Data in the Prediction of Drug-Drug Interactions. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Jan;316 (1):336-48.
2) 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（薬生薬審発 0723 第 4 号 平成 30 年 7 月 23 日）
3) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993 Jul;10 (7):1093-5.
4) Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, Ishizaki T, Green CE, Tyson CA, Sugiyama Y. Prediction of *in vivo* drug metabolism in the human liver from *in vitro* metabolism data. Pharmacol Ther. 1997;73 (2):147-71.
5) Peters AM. Expressing glomerular filtration rate in terms of extracellular fluid volume. Nephrol Dial Transplant. 1992;7 (3):205-10.
6) Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med (Chic). 1916;XVII (6_2):863-71.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 ----------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試験 ----------6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 ----------9
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 ----------13
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 ----------14
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 ----------31
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ----------32
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 ----------38
2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝 ----------40
2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝----------45
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 ----------50
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害----------51
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 ----------55
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中 ----------58
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 ----------60
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 ----------63

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：BBI-4000、BBI-4010 又は ^{14}C-BBI-4000

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号	区分
分析方法及びバリデーション						
分析法バリデーション	ラット血漿	－	[redacted]	[redacted]-31-[redacted]	4.2.2.1-1	評価
分析法バリデーション	ミニブタ血漿	－	[redacted]	[redacted]-88-[redacted]	4.2.2.1-2	評価
分析法バリデーション	ウサギ血漿	－	[redacted]	[redacted]0020	4.2.2.1-3	評価
分析法バリデーション	ミニブタ血漿	－	[redacted]	[redacted]0021	4.2.2.1-4	評価
分析法バリデーション	マウス血漿	－	[redacted]	[redacted]0023	4.2.2.1-5	評価
分析法バリデーション	ラット血漿	－	[redacted]	[redacted]0024	4.2.2.1-6	評価
吸収						
血漿中動態	ラット	単回経皮 （正常皮膚、損傷皮膚） 単回静脈内 14 日間反復経皮 7 日間反復皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]75-[redacted]	4.2.2.2-1	評価
血漿中動態	ラット	単回経皮（正常皮膚）	[redacted]	[redacted]-[redacted]35-[redacted]	4.2.2.2-2	評価
血漿中動態	ラット	単回経皮（正常皮膚） 単回皮下 単回静脈内	[redacted]	[redacted]-[redacted]65-[redacted]	4.2.2.2-3	評価
血漿中動態	ミニブタ	単回経皮（正常皮膚） 単回皮下 単回静脈内	[redacted]	[redacted]-[redacted]34-[redacted]	4.2.2.2-4	評価
血漿中動態	ミニブタ	単回皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]66-[redacted]	4.2.2.2-5	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：BBI-4000、BBI-4010 又は ^{14}C-BBI-4000

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号	区分
分布						
組織内分布	ラット	単回経皮 単回皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]65-[redacted]	4.2.2.2-3	評価
	有色ラット	単回皮下				
組織内分布	ラット	14 日間反復皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]72-[redacted]	4.2.2.3-1	評価
血漿タンパク結合	血漿（マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒト）	*In vitro*	科研製薬株式会社	M[redacted]0106	4.2.2.3-2	評価
血球中への移行	ラット	単回皮下 単回経皮	[redacted]	[redacted]-[redacted]65-[redacted]	4.2.2.2-3	評価
血球中への移行	ミニブタ	単回皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]66-[redacted]	4.2.2.2-5	評価
血球中への移行	新鮮血液（マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒト）	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-[redacted]68-[redacted]	4.2.2.3-3	評価
胎盤・胎児への移行	ラット	単回皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]74-[redacted]	4.2.2.3-4	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：BBI-4000、BBI-4010 又は ^{14}C-BBI-4000

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号	区分
代謝						
投与部位の皮膚中代謝物検索	ラット	単回経皮	科研製薬株式会社	M[redacted]0106	4.2.2.4-1	評価
In vivo 代謝物検索	ラット（血漿、尿、糞及び胆汁）、ミニブタ（血漿、尿及び糞）	単回皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]67-[redacted]	4.2.2.4-2	評価
In vivo 代謝物検索	ヒト（血漿及び尿）	28 日間反復塗布	科研製薬株式会社	M[redacted]0110	4.2.2.4-3	評価
代謝物曝露評価	ラット血漿	26 週間反復皮下	科研製薬株式会社	M[redacted]0111	4.2.2.4-4	評価
	ヒト血漿	28 日間反復塗布				
生体内キラル反転	ラット	単回皮下	科研製薬株式会社	M[redacted]0101	4.2.2.4-5	評価
In vitro 代謝物検索	凍結肝細胞（ラット、ミニブタ及びヒト） 肝ミクロソーム（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒト） 肝 S9（ラット及びヒト） 皮膚 S9（ラット及びヒト）	*In vitro*	科研製薬株式会社	M[redacted]0105	4.2.2.4-6	評価
加水分解反応	ヒト（肝 S9、皮膚 S9 及び血漿）	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-[redacted]71-[redacted]	4.2.2.4-7	評価
ヒト CYP 分子種同定	ヒト CYP 発現系酵素及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-[redacted]70-[redacted]	4.2.2.4-8	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：BBI-4000、BBI-4010 又は ^{14}C-BBI-4000

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号	区分
排泄						
尿、糞及び呼気中排泄	ラット	単回経皮 単回皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]65-[redacted]	4.2.2.2-3	評価
尿及び糞中排泄	ミニブタ	単回皮下	[redacted]	[redacted]-[redacted]66-[redacted]	4.2.2.2-5	評価
胆汁中排泄及び腸肝循環	ラット	単回皮下	[redacted]	[redacted]-65-[redacted]	4.2.2.2-3	評価
乳汁中排泄	ラット	単回皮下	[redacted]	[redacted]-74-[redacted]	4.2.2.3-4	評価
薬物動態学的薬物相互作用						
ヒト CYP 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-[redacted]69-[redacted]	4.2.2.6-1	評価
In vitro CYP 阻害に基づく *in vivo* 代謝酵素阻害の推定	—	—	科研製薬株式会社	M[redacted]1101	4.2.2.6-2	評価
ヒト CYP 酵素誘導	凍結ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-[redacted]59-[redacted]	4.2.2.6-3	評価
ヒトトランスポーター阻害及び基質認識性	ヒトトランスポーター発現細胞及びベシクル	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-[redacted]60-[redacted]	4.2.2.6-4	評価
ヒトにおける消失クリアランスの推定	—	—	科研製薬株式会社	M[redacted]0109	4.2.2.6-5	評価

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質	BBI-4000、BBI-4010			
試験番号	[redacted]-[redacted]31-[redacted]		[redacted]-[redacted]88-[redacted]	
CTD における資料番号	4.2.2.1-1		4.2.2.1-2	
動物種	ラット		ミニブタ	
測定対象物質	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010
試料（抗凝固剤）	血漿（NaF/EDTA-2Na）[1)]		血漿（NaF/EDTA-2Na）[2)]	
前処理法	アセトニトリルによる除タンパク		アセトニトリルによる除タンパク	
分析法	LC-MS/MS [3)]		LC-MS/MS [3)]	
内標準物質	BBI-4000 重水素標識体	BBI-4010 重水素標識体	BBI-4000 重水素標識体	BBI-4010 重水素標識体
選択性	LLOQ の 20%以下、IS の 5%以下		LLOQ の 20%以下、IS の 5%以下	
LLOQ（ng/mL）	0.05	0.1	0.05	0.1
定量範囲（ng/mL）	0.05～10	0.1～20	0.05～10	0.1～20
回帰モデル（重み）	一次回帰（重み：$1/X^2$）	一次回帰（重み：$1/X^2$）	一次回帰（重み：$1/X^2$）	一次回帰（重み：$1/X^2$）
分析単位内 真度（%） 精度（%）	 LLOQ：111.8 その他：98.9～108.5 LLOQ：5.2 その他：1.5～5.0	 LLOQ：111.0 その他：103.3～110.0 LLOQ：5.4 その他：4.7～5.8	 LLOQ：101.0 その他：109.3～112.1 LLOQ：11.5 その他の濃度：2.4～5.7	 LLOQ：95.6 その他：93.0～97.3 LLOQ：3.2 その他：1.4～7.2
分析単位間 真度（%） 精度（%）	 LLOQ：106.0 その他：103.3～109.3 LLOQ：10.8 その他：2.7～5.0	 LLOQ：109.0 その他：106.0～108.7 LLOQ：6.4 その他：3.7～5.5	 LLOQ：99.6 その他：107.2～109.3 LLOQ：8.8 その他：4.3～5.7	 LLOQ：103.0 その他：93.0～95.3 LLOQ：7.8 その他：4.9～6.5
希釈再現性	10000 倍	10000 倍	10000 倍	10000 倍
前処理後試料中安定性	48 時間（5°C）	48 時間（5°C）	48 時間（5°C）	48 時間（5°C）
試料中安定性	8 時間（氷上） 60 日間（−30～−10°C 及び −90～−70°C）	8 時間（氷上） 60 日間（−30～−10°C 及び −90～−70°C）	8 時間（氷上） 30 日間（−30～−10°C 及び −90～−70°C）	8 時間（氷上） 30 日間（−30～−10°C 及び −90～−70°C）
凍結融解安定性	5 回	5 回	5 回	5 回

LLOQ：Lower limit of quantification
1) ブランク血漿及び 1mol/L [redacted]溶液の混液（[redacted]：[redacted]）を使用
2) ブランク血漿及び 20 vol% [redacted]溶液の混液（[redacted]：[redacted]）を使用
3) BBI-4000 及び BBI-4010 の同時定量

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質	BBI-4000、BBI-4010					
試験番号	[redacted]0020			[redacted]0021		
CTD における資料番号	4.2.2.1-3			4.2.2.1-4		
動物種	ウサギ 1)			ミニブタ 1)		
測定対象物質	BBI-4000		BBI-4010	BBI-4000		BBI-4010
試料（抗凝固剤）	血漿（K_2EDTA/K_3EDTA）2)			血漿（K_2EDTA/K_3EDTA）2)		
前処理法	アセトニトリルによる除タンパク			アセトニトリルによる除タンパク		
分析法	LC-MS/MS 3)			LC-MS/MS 3)		
内標準物質	BBI-4000 重水素標識体		BBI-4010 重水素標識体	BBI-4000 重水素標識体		BBI-4010 重水素標識体
選択性	LLOQ の 20%以下、IS の 5%以下			LLOQ の 20%以下、IS の 5%以下		
LLOQ（ng/mL）	High range 50	Low range 0.5	5	High range 50	Low range 0.5	5
定量範囲（ng/mL）	High range 50～10000	Low range 0.5～200	5～5000	High range 50～10000	Low range 0.5～200	5～5000
回帰モデル（重み）	一次回帰 （重み：$1/X^2$）		一次回帰 （重み：$1/X^2$）	一次回帰 （重み：$1/X^2$）		一次回帰 （重み：$1/X^2$）
分析単位内 真度（%） 精度（%）	High range LLOQ：−5.8～12.2 その他：−12.5～4.2 LLOQ：1.2～3.7 その他：1.2～5.5	Low range LLOQ：−2.8～10.2 その他：−6.7～8.8 LLOQ：8.0～17.2 その他：2.0～5.6	 LLOQ：−1.8～9.2 その他：−10.3～6.0 LLOQ：4.0～9.7 その他：2.5～8.8	High range LLOQ：−6.8～17.6 その他−4.7～4.2 LLOQ：2.0～4.1 その他：1.2～5.2	Low range LLOQ：0.4～12.6 その他：−7.7～4.4 LLOQ：7.6～13.9 その他：1.3～7.4	 LLOQ：−15.0～10.0 その他：−10.0～11.7 LLOQ：6.6～9.1 その他：2.4～7.9
分析単位間 真度（%） 精度（%）	High range LLOQ：0.8 その他：−3.3～−1.5 LLOQ：8.8 その他：3.3～7.6	Low range LLOQ：3.2 その他：−2.7～4.4 LLOQ：12.3 その他：4.1～5.8	 LLOQ：4.4 その他：−5.3～1.0 LLOQ：7.6 その他：5.8～6.1	High range LLOQ：2.6 その他−2.3～0.0 LLOQ：11.1 その他：2.4～5.3	Low range LLOQ：4.8 その他：−4.7～1.3 LLOQ：11.2 その他：3.3～5.3	 LLOQ：2.6 その他：−4.0～4.0 LLOQ：11.9 その他：5.3～8.5
希釈再現性	2 倍	−	5 倍	2 倍	−	5 倍
前処理後試料中安定性	2 日間（4°C）	6 日間（4°C）	2 日間（4°C）	3 日間（4°C）	32 日間（4°C）	32 日間（4°C）
試料中安定性	6 時間（22°C） 48 日間（−70°C）	6 時間（22°C） 49 日間（−70°C）	6 時間（22°C） 49 日間（−70°C）	6 時間（22°C） 78 日間（−70°C）	6 時間（22°C） 77 日間（−70°C）	6 時間（22°C） 77 日間（−70°C）
凍結融解安定性	3 回	3 回	3 回	3 回	3 回	3 回

−：未実施
LLOQ：Lower limit of quantification
1) トキシコキネティクス試験でのみ適用
2) ブランク血漿及び 1mol/L [redacted]溶液（[redacted]：[redacted]）を使用
3) BBI-4000 及び BBI-4010 の同時定量

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質	BBI-4000、BBI-4010					
試験番号	[redacted]0023			[redacted]0024		
CTD における資料番号	4.2.2.1-5			4.2.2.1-6		
動物種	マウス [1)]			ラット [1)]		
測定対象物質	BBI-4000		BBI-4010	BBI-4000		BBI-4010
試料（抗凝固剤）	血漿（K_2EDTA/K_3EDTA）[2)]			血漿（K_2EDTA/K_3EDTA）[2)]		
前処理法	アセトニトリルによる除タンパク			アセトニトリルによる除タンパク		
分析法	LC-MS/MS [3)]			LC-MS/MS [3)]		
内標準物質	BBI-4000 重水素標識体		BBI-4010 重水素標識体	BBI-4000 重水素標識体		BBI-4010 重水素標識体
選択性	LLOQ の 20%以下、IS の 5%以下			LLOQ の 20%以下、IS の 5%以下		
LLOQ（ng/mL）	High range 50	Low range 0.5	5	High range 50	Low range 0.5	5
定量範囲（ng/mL）	High range 50～10000	Low range 0.5～200	5～5000	High range 50～10000	Low range 0.5～200	5～5000
回帰モデル（重み）	一次回帰（重み：$1/X^2$）		一次回帰（重み：$1/X^2$）	一次回帰（重み：$1/X^2$）		一次回帰（重み：$1/X^2$）
分析単位内 真度（%） 精度（%）	High range LLOQ：−3.4～6.2 その他：−7.3～−1.3 LLOQ：0.8～3.7 その他：0.8～3.7	Low range LLOQ：−5.2～16.4 その他：−6.7～8.0 LLOQ：5.7～12.2 その他：2.3～7.4	LLOQ：−7.2～10.2 その他：−8.0～5.0 LLOQ：6.4～7.7 その他：2.7～8.8	High range LLOQ [a]：−10.0～−8.0 / −0.3 その他：−6.7～−1.0 LLOQ [a]：3.0～6.2 / 1.1 その他：1.2～2.8	Low range LLOQ：−9.2～3.2 その他：−7.7～5.6 LLOQ：8.8～16.3 その他：1.7～9.6	LLOQ：−8.2～−2.6 その他：−6.3～9.3 LLOQ：5.5～7.2 その他：1.8～7.2
分析単位間 真度（%） 精度（%）	High range LLOQ：0.6 その他：−3.3～−2.6 LLOQ：4.9 その他：1.8～3.6	Low range LLOQ：2.8 その他：−2.3～0.0 LLOQ：13.1 その他：3.4～8.7	LLOQ：1.4 その他：−5.0～2.0 LLOQ：9.7 その他：4.1～7.1	High range LLOQ[a]：−9.0 / −0.3 その他：−4.0～−2.6 LLOQ[a]：4.8 / 1.1 その他：2.1～3.1	Low range LLOQ：0.2 その他：−2.7～2.5 LLOQ：13.0 その他：4.5～6.3	LLOQ：−6.2 その他：−2.5～4.7 LLOQ：6.2 その他：3.6～6.6
希釈再現性	2 倍	−	5 倍	2 倍	−	5 倍
前処理後試料中安定性	30 日間（4°C）	31 日間（4°C）	31 日間（4°C）	35 日間（4°C）	28 日間（4°C）	28 日間（4°C）
試料中安定性	6 時間（22°C） 77 日間（−70°C）	6 時間（22°C） 77 日間（−70°C）	24 時間（22°C） 77 日間（−70°C）	5.2 時間（22°C） 112 日間（−80 ± 15°C）	6.6 時間（22°C） 156 日間（−80 ± 15°C）	6.7 時間（22°C） 152 日間（−80 ± 15°C）
凍結融解安定性	3 回	3 回	3 回	3 回	3 回	3 回

−：未実施
LLOQ：Lower limit of quantification
1) トキシコキネティクス試験でのみ適用
2) ブランク血漿及び 1mol/L [redacted]溶液（[redacted]：[redacted]）を使用
3) BBI-4000 及び BBI-4010 の同時析
a：実験は 3 回実施し、2 回の実験（実施濃度：50 ng/mL）の結果を左側に、1 回の実験（実施濃度：60 ng/mL）の結果を右側に表示

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット

被験物質	BBI-4000									
試験番号	[redacted]-75-[redacted]		[redacted]-75-[redacted]		[redacted]-75-[redacted]		[redacted]-75-[redacted]		[redacted]-35-[redacted]	
CTD における資料番号	4.2.2.2-1		4.2.2.2-1		4.2.2.2-1		4.2.2.2-1		4.2.2.2-2	
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢		ラット/ SD / 7 週齢		ラット/ SD / 7 週齢		ラット/ SD / 7 週齢		ラット/ SD / 7 週齢	
性別 / 給餌	雄 / 摂食		雄 / 摂食		雄 / 摂食		雄 / 摂食		雄 / 摂食	
媒体 / 投与形態	IPM1 製剤媒体 / 溶液		IPM1 製剤媒体 / 溶液		IPM1 製剤媒体 / 溶液		IPM1 製剤媒体 / 溶液		IPM2 製剤媒体 / 溶液	
投与方法	経皮（正常皮膚）[1)]		経皮（正常皮膚）[1)]		経皮（正常皮膚）[1)]		経皮（損傷皮膚）[1)]		経皮（正常皮膚）[1)]	
投与量（mg/kg）	20		40		60		40		20	
試料	血漿		血漿		血漿		血漿		血漿	
定量法	LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ										
測定対象物質	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010
C_{max}（ng/mL）	5.09 ± 4.28	1.29 ± 1.00	6.70 ± 4.08	1.96 ± 0.56	11.9 ± 11.4	3.03 ± 3.15	488 ± 236	129 ± 67	3.64 ± 3.58	0.682 ± 0.349
T_{max}（h）	7.00 ± 2.00	8.00 ± 0.00	15.0 ± 10.5	20.5 ± 8.4	14.3 ± 11.6	24.5 ± 1.0	0.250 ± 0.000	8.00 ± 0.00	0.875 ± 0.250	6.00 ± 2.31
$T_{1/2}$（h）（算出時間、h）	10.1 ± 1.9（24～48）	18.1 ± 11.3（24～32、24～48）	7.3 ± 1.4（24～48）	10.6 ± 2.7（24～32、24～48）	6.3 ± 0.9（24～48）	11.6 ± 2.0（24～48）	9.5 ± 2.9（24～48）	11.8 ± 3.6（24～48）	17.4 ± 11.6（24～32、24～48、26～48）	6.3 ± 3.1[a]（24～28）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	96.0 ± 82.2	42.4 ± 33.3	140 ± 86	52.7 ± 28.2	232 ± 213	72.8 ± 58.8	3869 ± 1832	2138 ± 882	32.1 ± 18.8	13.8 ± 4.9[a]
F（%）	2.1 ± 1.9	−	1.6 ± 1.0	−	1.7 ± 1.6	−	43.2 ± 20.5	−	0.7 ± 0.4	−
$AUC_{0-\infty}$ 比	−	0.442	−	0.376	−	0.314	−	0.553	−	0.430

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 4、ただし、a は n = 3）、−：該当なし
$AUC_{0-\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）
1) 投与部位は投与後 24 時間閉塞した後に清拭し、残存製剤を除去

2.6.5.3.1 ラット（続き）

被験物質	BBI-4000							
試験番号	[redacted]-75-[redacted]		[redacted]-75-[redacted]		[redacted]-75-[redacted]		[redacted]-75-[redacted]	
CTD における資料番号	4.2.2.2-1		4.2.2.2-1		4.2.2.2-1		4.2.2.2-1	
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢		ラット/ SD / 7 週齢		ラット/ SD / 7 週齢		ラット/ SD / 7 週齢	
性別 / 給餌	雄 / 摂食		雄 / 摂食		雄 / 摂食		雌 / 摂食	
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液		生理食塩液 / 溶液		生理食塩液 / 溶液		生理食塩液 / 溶液	
投与方法	静脈内		静脈内		静脈内		静脈内	
投与量（mg/kg）	0.25		0.5		1		0.5	
試料	血漿		血漿		血漿		血漿	
定量法	LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ								
測定対象物質	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010
C_0（ng/mL）	345 ± 260	−	1096 ± 64	−	2814 ± 681	−	1037 ± 94	−
C_{max}（ng/mL）	−	6.57 ± 3.58	−	19.5 ± 0.9	−	37.0 ± 9.1	−	14.4 ± 1.8
$T_{1/2}$（h）（算出時間、h）	4.1 ± 2.3（2～8）	2.3 ± 3.0（0.0833～2、0.25～4、1～8）	5.1 ± 0.6（2～8）	5.0 ± 1.5（1～8）	4.3 ± 0.9（2～8）	3.4 ± 0.5（1～8）	6.6 ± 2.3（2～8）	3.7 ± 0.5（1～8）
CL_{tot}（mL/min/kg）	110.0 ± 18.3	−	74.8 ± 4.9	−	68.0 ± 18.8	−	75.7 ± 14.7	−
Vd_{ss}（mL/kg）	5795 ± 2318	−	5586 ± 1171	−	3321 ± 1551	−	6305 ± 3338	−
$MRT_{0-\infty}$（h）	0.94 ± 0.55	−	1.24 ± 0.22	−	0.81 ± 0.34	−	1.38 ± 0.65	−
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	38.7 ± 7.1	2.92 ± 0.78	112 ± 8	8.87 ± 0.89	256 ± 62	17.8 ± 4.7	113 ± 24	7.14 ± 1.54
$AUC_{0-\infty}$ 比	−	0.075	−	0.079	−	0.070	−	0.063

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、−：該当なし
$AUC_{0-\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）

2.6.5.3.1 ラット（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000		
試験番号	[redacted]-65-[redacted]	[redacted]-65-[redacted]	[redacted]-65-[redacted]
CTD における資料番号	4.2.2.2-3	4.2.2.2-3	4.2.2.2-3
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢	ラット/ SD / 7 週齢	ラット/ SD / 7 週齢
性別 / 給餌	雄 / 摂食	雄 / 摂食	雄 / 摂食
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液	生理食塩液 / 溶液	IPM1 製剤媒体 / 溶液
投与方法	静脈内	皮下	経皮（正常皮膚）[1)]
投与量（mg/kg）	0.5	0.5	40
試料	血漿	血漿	血漿
放射性核種	^{14}C	^{14}C	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	4.66	4.66	4.66
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC	放射能 / LSC	放射能 / LSC
薬物動態パラメータ			
C_0（ng eq./mL）	1033 ± 79	−	−
C_{max}（ng eq./mL）	−	157 ± 23	58.2 ± 34.9
T_{max}（h）	−	0.25 ± 0.00	14 ± 10
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	10.5 ± 0.8 （6～24）	8.6 ± 0.9 （6～24）	13.1 ± 3.2 （28～48）
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	425 ± 6	467 ± 15	2074 ± 1006
CL_{tot}（mL/min/kg）	19.6 ± 0.3	−	−
Vd_{ss}（mL/kg）	10432 ± 740	−	−
$MRT_{0-\infty}$（h）	8.86 ± 0.54	−	−
F（%）	−	109.9	6.1

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n= 3）、−：該当なし
1) 投与部位は投与後 24 時間閉塞した後に清拭し、残存製剤を除去

2.6.5.3.2 ミニブタ

被験物質	BBI-4000						^{14}C-BBI-4000
試験番号	[redacted]-34-[redacted]		[redacted]-34-[redacted]		[redacted]-34-[redacted]		[redacted]-66-[redacted]
CTD における資料番号	4.2.2.2-4		4.2.2.2-4		4.2.2.2-4		4.2.2.2-5
動物種 / 系統 / 月齢	ミニブタ / Göttingen / 4 ヵ月齢		ミニブタ / Göttingen / 4 ヵ月齢		ミニブタ / Göttingen / 4 ヵ月齢		ミニブタ / Göttingen / 5 ヵ月齢
性別 / 給餌	雄 / 摂食		雄 / 摂食		雄 / 摂食		雄 / 摂食
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液		生理食塩液 / 溶液		IPM2 製剤媒体 / 溶液		生理食塩液 / 溶液
投与方法	静脈内		皮下		経皮（正常皮膚）[1)]		皮下
投与量（mg/kg）	0.25		0.25		60		0.25
試料	血漿		血漿		血漿		血漿
比放射能（MBq/mg）	–		–		–		4.66
定量法	LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LSC
薬物動態パラメータ							
測定対象物質	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	放射能（^{14}C）
C_0（ng/mL or ng eq./mL）	2195 ± 677	–	–	–	–	–	–
C_{max}（ng/mL or ng eq./mL）	–	12.6 ± 2.3	440 ± 69	7.81 ± 1.14	47.7 ± 22.2	8.29 ± 6.63	470 ± 58
T_{max}（h）	–	0.0167 ± 0.0000	0.0833 ± 0.0000	0.917 ± 0.946	8.50 ± 10.38	24.0 ± 0.0	0.083 ± 0.000
$T_{1/2}$（h）（算出時間、h）	9.0 ± 6.3（6～12）	1.4 ± 0.2（1～4、1～6）	4.2 ± 1.6（6～12）	3.0 ± 1.7（4～12）	15.5 ± 6.9（28～72）	14.0 ± 3.1（32～72）	10.2 ± 0.8（8～32）
CL_{tot}（mL/min/kg）	16.5 ± 4.2	–	–	–	–	–	–
Vd_{ss}（mL/kg）	690 ± 451	–	–	–	–	–	–
$MRT_{0-\infty}$（h）	0.80 ± 0.72	–	–	–	–	–	–
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL or ng eq.·h/mL）	264 ± 70	6.13 ± 1.00	331 ± 77	25.1 ± 4.3	1093 ± 599	226 ± 162	928 ± 34
$AUC_{0-\infty}$ 比	–	0.0232	–	0.0758	–	0.207	–
F（%）	–	–	125.2 ± 29.0	–	1.7 ± 0.9	–	–

各値は算術平均値 ± 標準偏差（静脈内投与、皮下投与：n = 3、経皮投与：n = 4）、–：該当なし、1) 投与部位は投与後 24 時間閉塞した後に清拭し、残存製剤を除去
$AUC_{0-\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0-\infty}$（算術平均値）

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質	BBI-4000							
試験番号	[redacted]-75-[redacted]				[redacted]-75-[redacted]			
CTD における資料番号	4.2.2.2-1				4.2.2.2-1			
動物種 / 系統 / 投与開始時週齢	ラット/ SD / 7 週齢				ラット/ SD / 7 週齢			
性別 / 給餌	雄 / 摂食				雄 / 摂食			
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液				IPM1 製剤媒体 / 溶液			
投与方法	皮下（1 日 1 回、7 日間）				経皮（1 日 1 回、14 日間、正常皮膚）[1)]			
投与量（mg/kg）	0.5				40			
試料	血漿				血漿			
定量法	LC-MS/MS				LC-MS/MS			
薬物動態パラメータ	1 日目		7 日目		1 日目		14 日目	
測定対象物質	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010	BBI-4000	BBI-4010
C_{max}（ng/mL）	91.9 ± 5.1	9.46 ± 2.03	92.7 ± 5.7	9.34 ± 2.45	10.8 ± 20.1	3.20 ± 4.80[b]	75.1 ± 43.6	37.0 ± 31.4
T_{max}（h）	0.194 ± 0.096	0.667 ± 0.289	0.194 ± 0.096	0.500 ± 0.000	9.25 ± 10.24	8.00 ± 0.00[b]	7.00 ± 2.00	7.00 ± 2.00
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	6.7 ± 0.6 （6～24）	18.2 ± 2.9 （4～24）	NC	25.5[a] （24～48）	–	–	46.7 ± 54.6 （28～72）	44.5 ± 28.8 （28～72）
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	94.0 ± 7.2	19.6 ± 1.2	82.1 ± 5.8	21.5 ± 2.3	160 ± 304	54.5 ± 81.8[b]	1132 ± 697	609 ± 522
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	94.9 ± 7.2	23.2 ± 1.3	NC	36.2[a]	–	–	1535 ± 753	873 ± 597
$AUC_{0\text{-}24}$ 比	–	0.209	–	0.262	–	–	–	–
$AUC_{0\text{-}\infty}$ 比	–	–	–	–	–	–	–	0.569
F（%）	84.8 ± 6.5	–	–	–	–	–	–	–

各値は算術平均値 ± 標準偏差（皮下投与：n = 3、ただし、a は n = 2、経皮投与：n = 4、ただし、b は n = 3）、－：該当なし、NC：Not calculated
$AUC_{0\text{-}24}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均値）
$AUC_{0\text{-}\infty}$ 比 = BBI-4010 の $AUC_{0\text{-}\infty}$（算術平均値）/ BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}\infty}$（算術平均値）
1) 投与部位は各投与後約 24 時間閉塞塗布し、次の投与前に清拭し、残存製剤を除去

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット、単回、経皮）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢									
性別 / 給餌	雄 / 摂食									
媒体 / 投与形態	IPM1 製剤媒体 / 溶液									
投与方法	単回経皮									
投与量（mg/kg）	40									
放射性核種	^{14}C									
比放射能（MBq/mg）	4.66									
採取時点（h）	2、8、24、72 及び 168									
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h
血漿	14.9	84.7	35.4	5.37	0.578	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00[a]
血液	10.8	60.6	24.4	5.10	ND	0.73	0.70	0.69	0.94	NC
大脳	20.2	94.5	60.0	11.8	ND	1.55	1.34	1.74	2.46	NC
小脳	7.84	19.1	7.57	2.01	ND	0.60	0.26	0.22	0.47[a]	NC
脊髄	11.4	28.5	12.1	3.00	ND	0.88	0.39	0.35	0.54	NC
脳下垂体	24.4	150	56.3	ND	ND	1.95[a]	1.75	1.59	NC	NC
眼球	5.65	24.7	10.3	6.32	ND	0.40	0.30	0.30	0.99	NC
ハーダー腺	37.3	188	67.1	12.2	ND	2.78	2.42	1.93	2.40	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated
投与部位は投与後最長 24 時間閉塞塗布し、所定の時間に清拭して残存製剤を除去後、組織を摘出
塗布時間：2 h（採取時点：2 h）、8 h（採取時点：8 h）、24 h（採取時点：24、72 及び 168 h）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット、単回、経皮）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h
甲状腺	32.1	179	69.6	43.8	ND	2.04	1.97	1.95	8.46	NC
顎下腺	34.4	168	52.1	6.16	ND	2.32	1.92	1.49	1.11	NC
舌下腺	25.6	102	34.1	8.00	ND	1.78	1.24	0.97	1.41	NC
耳下腺	21.3	108	43.5	10.9	ND	1.44	1.24	1.25	1.72	NC
舌	11.3	75.4	31.5	21.2	ND	0.79	0.85	0.90	3.27	NC
歯	ND	5.66	3.74	ND	ND	NC	0.08	0.12	NC	NC
食道	11.4	57.3	25.8	7.95	ND	0.79	0.66	0.73	1.47	NC
気管	16.8	66.5	23.7	ND	ND	1.20	0.80	0.69	NC	NC
外涙腺	26.9	91.4	43.2	10.3	ND	1.94	1.17	1.25	1.88	NC
鼻粘膜	12.8	120	50.4	19.0	ND	1.57[a]	1.32	1.47	4.01[a]	NC
顎下リンパ節	12.0	59.4	17.6	4.73	ND	0.86	0.69	0.50	0.82	NC
胸腺	16.4	92.6	17.7	3.04	ND	1.04	1.03	0.50	0.66[a]	NC
心臓	23.2	94.4	36.9	7.44	ND	1.61	1.12	1.05	1.23	NC
肺	32.6	120	40.7	14.0	1.74	2.43	1.46	1.17	2.57	NC
肝臓	186	1698 (0.1)	319	136	22.8	11.22	18.10	9.17	24.83	32.42[a]
腎臓	153	907	197	94.6	14.4	9.26	9.73	5.64	16.92	22.08[a]
腎皮質	173	1036	255	112	17.5	10.42	11.24	7.29	20.81	26.69[a]
腎髄質	145	973	194	66.4	10.7	8.91	10.27	5.58	12.05	15.19[a]

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated
投与部位は投与後最長 24 時間閉塞塗布し、所定の時間に清拭して残存製剤を除去後、組織を摘出
塗布時間：2 h（採取時点：2 h）、8 h（採取時点：8 h）、24 h（採取時点：24、72 及び 168 h）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット、単回、経皮）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h
副腎	23.9	153	47.8	27.2	ND	1.59	1.67	1.39	4.22	NC
脾臓	20.9	81.4	23.7	7.74	ND	1.39	0.92	0.67	1.29	NC
膵臓	81.3	560	174	22.1	2.16	4.83	5.85	4.89	3.92	NC
白色脂肪	5.50	21.8	7.97	2.10	ND	0.37	0.28	0.23	0.48[a]	NC
褐色脂肪	14.4	98.4	27.9	13.1	ND	0.98	1.11	0.80	2.25	NC
骨格筋	5.96	45.8	19.8	10.9	ND	0.37	0.59	0.55	1.95	NC
腸間膜リンパ節	24.4	68.0	20.8	6.91	ND	1.50	0.78	0.60	1.17	NC
皮膚	10.7	49.1	14.5	7.89	ND	0.74	0.57	0.41	1.27	NC
皮膚（投与部位）	(3.2)	(6.3)	(9.0)	(7.2)	(4.5)	−	−	−	−	−
皮膚（表皮・真皮）	10.9	55.9	15.8	5.99	ND	0.74	0.63	0.45	1.00	NC
皮膚（皮下組織）	8.43	40.2	14.0	5.19	ND	0.58	0.48	0.42	0.82	NC
骨髄	11.8	58.5	18.2	ND	ND	0.87	0.67	0.52	NC	NC
大腿骨	ND	13.6	7.50	ND	ND	NC	0.18	0.22	NC	NC
軟骨	ND	51.6	9.60	ND	ND	NC	0.56	0.27	NC	NC
大動脈	13.4	61.8	14.3	3.73	ND	0.83	0.64	0.41	0.90[a]	NC
精巣	7.57	38.5	16.3	8.43	ND	0.55	0.46	0.47	1.42	NC
精巣上体	8.43	51.0	19.8	8.97	ND	0.59	0.62	0.56	1.48	NC
前立腺	20.3	146	30.8	11.7	ND	1.38	1.87	0.91	1.89	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
投与部位は投与後最長 24 時間閉塞塗布し、所定の時間に清拭して残存製剤を除去後、組織を摘出
塗布時間：2 h（採取時点：2 h）、8 h（採取時点：8 h）、24 h（採取時点：24、72 及び 168 h）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.1 組織内分布（ラット、単回、経皮）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h
精嚢	42.5	263	58.2	50.4	5.54	2.56	2.60	1.74	9.51	9.78[a]
包皮腺	47.9	294	79.9	15.2	2.23	3.08	3.39	2.25	2.38	NC
胃	36.6	265	93.6	36.1	ND	2.28	2.98	2.75	5.33	NC
小腸	73.4	1170	121	9.19	4.61	4.38	12.02	3.44	1.82	6.12[a]
盲腸	39.2	371	262	32.8	ND	2.41	5.00	8.17	6.64	NC
大腸	40.0	265	301	31.1	3.22	2.43	3.35	8.91	5.42	NC
膀胱	175	1587	209	13.8	ND	12.95	18.29	5.82	2.40	NC
陰茎	26.7	183	25.3	5.81	ND	1.59	2.20	0.70	0.98	NC
胃内容物	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
小腸内容物	–	(0.2)	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–
盲腸内容物	–	(0.2)	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–
大腸内容物	–	–	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
投与部位は投与後最長 24 時間閉塞塗布し、所定の時間に清拭して残存製剤を除去後、組織を摘出
塗布時間：2 h（採取時点：2 h）、8 h（採取時点：8 h）、24 h（採取時点：24、72 及び 168 h）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.2 組織内分布（ラット、単回、皮下）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
動物種 /系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢									
性別 /給餌	雄 /摂食									
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液									
投与方法	単回皮下									
投与量（mg/kg）	0.5									
放射性核種	^{14}C									
比放射能（MBq/mg）	4.66									
採取時点（h）	0.25（15 min）、4、24、72 及び 168									
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h
血漿	113	18.9	3.01	0.840	ND	1.00	1.00	1.00	1.00	NC
血液	79.7 （1.0）	16.8 （0.2）	2.59	ND	ND	0.71	0.89	0.86	NC	NC
大脳	21.1	34.7	4.01	ND	ND	0.19	1.83	1.36	NC	NC
小脳	12.6	4.11	ND	ND	ND	0.12	0.22	NC	NC	NC
脊髄	13.4	7.38	ND	ND	ND	0.12	0.39	NC	NC	NC
脳下垂体	103	146	37.7	ND	ND	0.94	7.82	12.36	NC	NC
眼球	18.7	13.9	4.33	1.95	ND	0.17	0.73	1.51	2.36	NC
ハーダー腺	55.9	63.9	10.2	1.76	ND	0.50	3.38	3.47	2.12	NC
甲状腺	129	164	106	29.8	ND	1.14	8.73	37.53	35.60	NC

各値は算術平均値（n = 3）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.2 組織内分布（ラット、単回、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h
顎下腺	130	133	15.7	0.948	ND	1.16	7.05	5.55	1.15	NC
舌下腺	83.5	68.7	13.8	ND	ND	0.73	3.62	4.94	NC	NC
耳下腺	90.3	97.1	19.9	1.45	ND	0.81	5.19	6.67	1.76	NC
舌	56.4	46.4	20.4	4.66	ND	0.50	2.46	6.99	5.61	NC
歯	5.16	ND	ND	ND	ND	0.05	NC	NC	NC	NC
食道	51.4	49.5	14.9	3.09	ND	0.46	2.64	5.16	3.73	NC
気管	68.1	45.6	12.4	ND	ND	0.61	2.40	4.23	NC	NC
外涙腺	57.2	41.9	16.7	3.57	ND	0.52	2.22	5.87	4.15	NC
鼻粘膜	102	75.1	14.0	ND	ND	0.93	3.99	4.46	NC	NC
顎下リンパ節	47.3	41.1	5.68	0.704	ND	0.43	2.14	1.96	1.40[a]	NC
胸腺	77.1	56.4	2.75	ND	ND	0.70	3.00	0.95	NC	NC
心臓	74.6 (0.1)	50.7	13.1	0.716	ND	0.67	2.69	4.46	1.33[a]	NC
肺	119 (0.1)	51.3	16.9	3.72	1.18	1.07	2.73	5.81	4.54	NC
肝臓	1163 (11.0)	948 (8.0)	184 (1.7)	71.7 (0.7)	21.9 (0.2)	10.44	50.28	62.77	86.70	NC
腎臓	1740 (3.2)	273 (0.5)	82.3 (0.1)	33.0 (0.1)	11.4	15.66	14.50	28.00	39.70	NC
腎皮質	1923	318	91.0	36.8	13.1	17.30	16.98	30.65	44.47	NC
腎髄質	2501	362	88.0	19.2	7.66	22.70	19.19	30.07	23.06	NC
副腎	93.1	120	30.3	7.54	ND	0.84	6.42	10.29	9.03	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.2 組織内分布（ラット、単回、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h
脾臓	73.0	47.1	5.44	1.57	ND	0.65	2.50	1.85	1.89	NC
膵臓	285 (0.1)	604 (0.4)	93.8	6.54	1.73	2.58	32.05	32.66	8.15	NC
白色脂肪	42.5 (0.4)	11.7 (0.1)	1.97	ND	ND	0.37	0.63	0.66	NC	NC
褐色脂肪	47.2	54.7	26.0	4.29	1.14	0.42	2.91	8.93	5.24	NC
骨格筋	33.1 (2.7)	39.3 (3.3)	17.5 (1.5)	4.23 (0.4)	ND	0.29	2.08	5.98	5.15	NC
腸間膜リンパ節	48.4	69.9	6.45	1.62	ND	0.43	3.79	2.28	1.97	NC
皮膚	56.2 (2.6)	27.9 (1.3)	4.61 (0.2)	1.69 (0.1)	ND	0.50	1.48	1.56	2.06	NC
皮膚（表皮・真皮）	54.2	29.0	5.29	1.45	ND	0.48	1.55	1.88	1.76	NC
皮膚（皮下組織）	43.6	21.1	7.23	2.35	ND	0.39	1.12	2.41	2.96	NC
骨髄	78.1	32.5	4.02	ND	ND	0.71	1.73	1.37	NC	NC
大腿骨	21.3	15.9	2.21	ND	ND	0.19	0.85	0.77	NC	NC
軟骨	56.5	37.9	6.13	ND	ND	0.50	2.03	2.19	NC	NC
大動脈	136	32.0	3.97	ND	ND	1.21	1.66	1.34	NC	NC
精巣	19.9	16.1	5.19	2.67	1.53	0.18	0.85	1.80	3.26	NC
精巣上体	33.4	29.9	6.92	1.85	0.601	0.30	1.56	2.45	2.26	NC
前立腺	128	227	10.8	1.44	ND	1.18	12.17	3.89	1.72	NC
精嚢	83.2	123	87.4	23.7	5.41	0.76	6.62	30.54	29.43	NC
包皮腺	180	256	30.7	2.74	ND	1.58	13.33	10.56	3.34	NC

各値は算術平均値（n = 3）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.2 組織内分布（ラット、単回、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000									
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.2-3									
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）					T/P 比				
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h
胃	166 （0.1）	200 （0.2）	45.0	4.36	ND	1.50	10.64	15.37	5.36	NC
小腸	342 （1.4）	294 （1.0）	20.3 （0.1）	1.85	ND	3.02	15.53	6.44	2.30	NC
盲腸	163 （0.1）	140 （0.1）	60.8	4.35	ND	1.44	7.57	19.43	5.03	NC
大腸	125 （0.1）	251 （0.2）	36.6	3.70	ND	1.11	13.40	12.11	4.53	NC
膀胱	1952 （0.1）	2292 （0.1）	11.5	2.51	ND	17.62	120.35	3.92	3.03	NC
陰茎	262	193	4.39	1.30	ND	2.32	10.02	1.52	1.57	NC
胃内容物	（0.2）	（0.2）	–	–	–	–	–	–	–	–
小腸内容物	（4.4）	（26.3）	（0.5）	（0.1）	–	–	–	–	–	–
盲腸内容物	（0.2）	（3.6）	（2.4）	（0.2）	（0.1）	–	–	–	–	–
大腸内容物	（0.1）	（0.4）	（0.1）	–	–	–	–	–	–	–

各値は算術平均値（n = 3）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.3 組織内分布（有色ラット、単回、皮下）

被験物質	^{14}C-BBI-4000											
試験番号	[redacted]-65-[redacted]											
CTD における資料番号	4.2.2.2-3											
動物種 / 系統 / 週齢	有色ラット / Long Evans / 7 週齢											
性別 /給餌	雄 /摂食											
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液											
投与方法	単回皮下											
投与量（mg/kg）	0.5											
放射性核種	^{14}C											
比放射能（MBq/mg）	4.66											
採取時点（h）	0.25（15 min）、4、24、72、168 及び 336											
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC											
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）						T/P 比					
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h
血漿	133	16.7	2.75	0.941	0.197	ND	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00[a]	NC
血液	91.4 （1.2）	14.6 （0.2）	2.59	ND	ND	ND	0.69	0.87	0.94	NC	NC	NC
大脳	31.3	30.1	4.90	ND	ND	ND	0.24	1.79	1.78	NC	NC	NC
小脳	16.5	4.50	0.887	ND	ND	ND	0.12	0.27	0.32	NC	NC	NC
脊髄	17.4	5.42	1.02	ND	ND	ND	0.13	0.32	0.37	NC	NC	NC
脳下垂体	151	136	37.4	ND	ND	ND	1.11	8.06	13.58	NC	NC	NC
眼球	40.5	56.6	23.8	11.5	7.32	6.04	0.31	3.40	8.65	12.26	25.12[a]	NC
ハーダー腺	60.8	60.8	9.00	1.70	ND	ND	0.46	3.66	3.27	1.80	NC	NC
甲状腺	151	137	66.4	27.3	ND	ND	1.12	8.24	24.09	29.07	NC	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.3 組織内分布（有色ラット、単回、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000											
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]											
CTD における資料番号	4.2.2.2-3											
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）						T/P 比					
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h
顎下腺	141	101	9.37	0.807	ND	ND	1.07	6.03	3.40	1.23[a]	NC	NC
舌下腺	92.9	67.6	9.67	ND	ND	ND	0.71	4.01	3.51	NC	NC	NC
耳下腺	87.8	77.7	14.0	1.68	ND	ND	0.66	4.63	5.08	1.81	NC	NC
舌	75.2	41.6	18.2	5.52	ND	ND	0.57	2.49	6.61	5.88	NC	NC
歯	19.0	4.81	ND	ND	ND	ND	0.15	0.29	NC	NC	NC	NC
食道	71.0	36.5	14.6	4.12	ND	ND	0.55	2.17	5.30	4.37	NC	NC
気管	121	35.4	12.6	ND	ND	ND	0.89	2.13	4.58	NC	NC	NC
外涙腺	63.7	41.0	13.6	4.49	ND	ND	0.48	2.46	4.93	4.72	NC	NC
鼻粘膜	61.8	42.9	21.6	ND	ND	ND	0.47	2.58	7.84	NC	NC	NC
顎下リンパ節	62.7	23.5	5.15	ND	ND	ND	0.47	1.41	1.87	NC	NC	NC
胸腺	98.3 (0.1)	40.8	2.93	ND	ND	ND	0.73	2.44	1.07	NC	NC	NC
心臓	75.5 (0.1)	41.4	9.66	0.803	ND	ND	0.57	2.48	3.51	1.23[a]	NC	NC
肺	171 (0.1)	40.5	12.9	4.36	ND	ND	1.29	2.43	4.67	4.67	NC	NC
肝臓	1713 (16.3)	942 (8.4)	203 (2.0)	74.6 (0.8)	23.5 (0.2)	4.98 (0.1)	12.95	56.30	73.71	79.68	83.28[a]	NC
腎臓	2159 (3.7)	254 (0.4)	62.7 (0.1)	27.0	9.56	2.88	16.16	15.28	22.75	28.67	33.55[a]	NC
腎皮質	2805	280	70.7	29.7	11.4	3.85	20.86	16.78	25.64	31.51	38.20[a]	NC
腎髄質	2537	380	72.7	30.3	8.80	1.92	19.24	22.81	26.38	31.94	33.24[a]	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.3 組織内分布（有色ラット、単回、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000											
試験番号	[redacted]-65-[redacted]											
CTD における資料番号	4.2.2.2-3											
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）						T/P 比					
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h
副腎	128	81.9	27.7	5.45	ND	ND	0.97	4.89	10.06	5.81	NC	NC
脾臓	97.4 (0.1)	27.7	5.18	1.69	ND	ND	0.73	1.66	1.88	1.80	NC	NC
膵臓	408 (0.3)	484 (0.4)	58.0	7.12	1.96	ND	3.12	28.91	21.06	7.57	6.14[a]	NC
白色脂肪	24.9 (0.3)	7.45 (0.1)	2.41	0.767	ND	ND	0.19	0.44	0.88	1.17[a]	NC	NC
褐色脂肪	63.7	51.7	21.3	3.98	0.760	ND	0.48	3.11	7.75	4.21	NC	NC
骨格筋	35.1 (2.8)	34.6 (2.8)	16.7 (1.4)	3.78 (0.3)	ND	ND	0.27	2.07	6.08	4.02	NC	NC
腸間膜リンパ節	61.5	38.1	7.78	1.64	ND	ND	0.47	2.29	2.82	1.73	NC	NC
皮膚 [1)]	56.2	22.1	6.00	1.64	ND	ND	0.42	1.31	2.18	1.73	NC	NC
皮膚（表皮・真皮）[1)]	78.5	27.6	4.16	1.46	ND	ND	0.59	1.66	1.51	1.55	NC	NC
皮膚（皮下組織）[1)]	36.4	17.0	6.01	1.51	ND	ND	0.28	1.03	2.19	1.58	NC	NC
有色皮膚	62.8	29.4	10.8	4.47	ND	ND	0.47	1.77	3.92	4.84	NC	NC
有色皮膚（表皮・真皮）	70.7	37.2	13.8	7.39	1.24	ND	0.54	2.22	5.02	7.81	NC	NC
有色皮膚（皮下組織）	43.1	11.7	6.34	0.913	ND	ND	0.34	0.70	2.31	1.39[a]	NC	NC
骨髄	67.4	21.1	4.41	ND	ND	ND	0.51	1.26	1.60	NC	NC	NC
大腿骨	21.7	11.0	2.09	0.802	ND	ND	0.16	0.67	0.76	0.86	NC	NC
軟骨	84.7	34.1	5.94	ND	ND	ND	0.65	2.05	2.16	NC	NC	NC
大動脈	146	24.1	3.40	ND	ND	ND	1.10	1.45	1.23	NC	NC	NC
精巣	24.4	14.3	5.58	2.81	1.44	1.33	0.18	0.85	2.03	2.96	4.36[a]	NC

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度、1) 有色以外の皮膚

2.6.5.5.3 組織内分布（有色ラット、単回、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000											
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]											
CTD における資料番号	4.2.2.2-3											
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）						T/P 比					
	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h	0.25 h	4 h	24 h	72 h	168 h	336 h
精巣上体	51.0	21.4	8.66	2.14	ND	ND	0.38	1.29	3.15	2.28	NC	NC
前立腺	172	58.2	3.80	1.29	ND	ND	1.27	3.47	1.38	1.35	NC	NC
精嚢	793 (0.2)	726 (0.2)	45.2	18.7	3.71	ND	5.96	43.41	16.45	19.68	10.11[a]	NC
包皮腺	240	182	26.4	5.77	ND	ND	1.81	10.83	9.58	6.13	NC	NC
胃	190 (0.2)	120 (0.1)	18.9	4.02	ND	ND	1.42	7.18	6.87	4.28	NC	NC
小腸	468 (2.0)	559 (2.5)	9.64	1.79	ND	ND	3.56	33.20	3.50	1.94	NC	NC
盲腸	312 (0.2)	289 (0.2)	35.9	2.48	ND	ND	2.39	16.90	13.09	3.99[a]	NC	NC
大腸	227 (0.3)	272 (0.3)	38.5	3.09	ND	ND	1.71	16.45	14.03	3.37	NC	NC
膀胱	1537 (0.1)	1191 (0.1)	8.92	2.24	ND	ND	11.69	71.29	3.23	2.41	NC	NC
陰茎	375 (0.1)	135	3.92	1.36	ND	ND	2.79	8.19	1.42	1.45	NC	NC
胃内容物	(0.5)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
小腸内容物	(5.6)	(21.9)	(0.3)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
盲腸内容物	(0.2)	(11.2)	(1.6)	(0.1)	–	–	–	–	–	–	–	–
大腸内容物	(0.1)	(2.6)	(0.5)	–	–	–	–	–	–	–	–	–

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）、ND：Not detected、NC：Not calculated、－：該当なし
（　）内の値：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.5.4 組織内分布（非有色ラット及び有色ラット、単回、皮下）

被験物質	^{14}C-BBI-4000	
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]	
CTD における資料番号	4.2.2.2-3	
動物種 / 系統 / 週齢	非有色ラット（アルビノラット） / SD / 7 週齢	有色ラット / Long Evans / 7 週齢
性別 /給餌	雄 / 摂食	
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液	
投与方法	単回皮下	
投与量（mg/kg）	0.5	
放射性核種	^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	4.66	
採取時点（h）	非有色ラット：0.25（15 min）、4、24、72 及び 168 有色ラット：0.25（15 min）、4、24、72、168 及び 336	
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC	
組織	$T_{1/2}$（h）（算出時間、h）	
	非有色ラット（アルビノラット）	有色ラット
眼球	26.0（4～72）	302.3（72～336）
皮膚 1)	18.5（4～72）	19.2（4～72）
有色皮膚	－	26.7（4～72）

各値は組織中放射能濃度の 3 例の算術平均値から算出、－：該当なし
1) 有色ラットについては、有色以外の皮膚

2.6.5.5.5 組織内分布（ラット、反復、皮下）

被験物質	^{14}C-BBI-4000								
試験番号	[redacted]-[redacted]72-[redacted]								
CTD における資料番号	4.2.2.3-1								
動物種 / 系統 / 投与開始時週齢	ラット / SD / 7 週齢								
性別 / 給餌	雄 / 摂食								
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液								
投与方法	反復皮下（1 日 1 回最大 14 日間）								
投与量（mg/kg）	0.5								
放射性核種	^{14}C								
比放射能（MBq/mg）	4.62								
採取時点（h）	1 回、7 回、10 回及び 14 回投与後 24h								
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC								
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比 [1)]				蓄積率の比 [2)]（実測値 / 予測値）
	1 回	7 回	10 回	14 回	1 回	7 回	10 回	14 回	
血漿	2.78	6.93	7.37	8.47	1.00	1.00	1.00	1.00	1.9
血液	2.29	6.96	8.49	10.6	0.82	1.01	1.15	1.25	4.4
大脳	2.36	4.27	5.03	5.20	0.86	0.62	0.68	0.62	1.9
小脳	ND	2.26	3.41	4.77	NC	0.32	0.46	0.56	NC
脊髄	ND	2.79	2.88	3.34	NC	0.40	0.39	0.39	NC
脳下垂体	23.4	100	94.3	119	8.47	14.49	12.78	14.00	NC
眼球	4.88	12.4	13.4	14.9	1.76	1.78	1.82	1.75	1.4

各値は算術平均値（n = 3）
1) T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度、2) 蓄積率の比：蓄積率（実測値）/ 蓄積率（予測値）
蓄積率（実測値）：14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度 / 単回投与後 24 時間の組織中放射能濃度
蓄積率（予測値）：$1 / (1-e^{-\lambda z \cdot \tau})$
λz：ln2/単回投与したときの組織中放射能濃度における消失半減期、τ：24 h（反復投与間隔）

2.6.5.5.5 組織内分布（ラット、反復、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000								
試験番号	[redacted]-[redacted]72-[redacted]								
CTD における資料番号	4.2.2.3-1								
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比 [1)]				蓄積率の比 [2)]（実測値 / 予測値）
	1 回	7 回	10 回	14 回	1 回	7 回	10 回	14 回	
ハーダー腺	8.27	16.7	22.5	21.2	2.96	2.41	3.06	2.50	1.8
甲状腺	93.7	167	187	209	33.94	24.49	25.40	24.74	1.0
顎下腺	14.7	19.0	27.5	28.2	5.28	2.74	3.73	3.33	1.6
舌下腺	12.6	17.3	20.1	23.6	4.51	2.50	2.73	2.78	1.6
耳下腺	18.6	27.9	33.3	29.4	6.70	4.03	4.52	3.46	1.2
舌	21.8	43.4	49.6	50.5	7.85	6.28	6.74	5.96	1.3
歯	ND	2.29	3.37	4.02	NC	0.33	0.46	0.47	NC
食道	17.7	32.6	39.7	37.0	6.35	4.72	5.40	4.40	1.3
気管	16.0	21.7	32.2	30.2	5.72	3.14	4.37	3.55	1.5
外涙腺	13.5	45.8	46.8	48.6	4.85	6.68	6.34	5.74	2.1
鼻粘膜	25.9	70.1	117	85.0	9.56	10.19	15.86	10.06	2.8
顎下リンパ節	5.96	12.1	11.8	14.4	2.14	1.76	1.60	1.70	1.8
胸腺	2.71	6.68	7.98	8.74	0.98	0.96	1.08	1.03	3.1
心臓	13.1	18.6	22.8	22.8	4.71	2.68	3.09	2.69	1.3
肺	16.9	38.8	47.6	46.7	6.10	5.66	6.47	5.52	0.9
肝臓	174	494	574	649	62.95	71.25	78.00	76.58	1.1
腎臓	75.0	282	257	332	27.02	41.07	34.78	39.17	1.2

各値は算術平均値（n = 3）、ND：Not detected、NC：Not calculated
1) T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度、2) 蓄積率の比：蓄積率（実測値）/蓄積率（予測値）
蓄積率（実測値）：14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度 / 単回投与後 24 時間の組織中放射能濃度
蓄積率（予測値）：$1 / (1-e^{-\lambda z \cdot \tau})$
λz：ln2/単回投与したときの組織中放射能濃度における消失半減期、τ：24 h（反復投与間隔）

2.6.5.5.5 組織内分布（ラット、反復、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000								
試験番号	[redacted]-[redacted]72-[redacted]								
CTD における資料番号	4.2.2.3-1								
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比 [1)]				蓄積率の比 [2)]（実測値 / 予測値）
	1 回	7 回	10 回	14 回	1 回	7 回	10 回	14 回	
腎皮質	79.9	356	277	371	28.79	51.95	37.47	43.85	1.3
腎髄質	66.7	210	239	294	24.05	30.45	32.31	34.61	1.4
副腎	26.9	64.3	147	85.5	9.72	9.33	19.98	9.97	1.9
脾臓	5.23	14.2	16.5	20.6	1.90	2.05	2.24	2.42	2.6
膵臓	89.6	107	93.8	140	31.98	15.38	12.68	16.58	0.7
白色脂肪	1.67	7.10	6.99	8.97	0.61	1.02	0.95	1.05	5.0
褐色脂肪	24.5	61.6	82.0	63.3	8.95	8.91	11.12	7.46	1.0
骨格筋	23.9	38.3	47.0	42.5	8.62	5.56	6.40	5.02	1.0
腸間膜リンパ節	12.1	15.0	19.7	15.7	4.27	2.19	2.69	1.87	0.9
皮膚	4.29	11.9	13.9	19.0	1.53	1.70	1.89	2.23	2.6
皮膚（表皮・真皮）	4.02	10.2	13.0	13.3	1.46	1.48	1.76	1.57	2.1
皮膚（皮下組織）	5.37	15.5	19.7	20.2	1.94	2.20	2.67	2.40	2.0
骨髄	3.72	7.92	9.37	10.7	1.34	1.15	1.27	1.25	2.7
大腿骨	2.03	7.22	7.42	7.95	0.74	1.03	1.01	0.93	3.5
軟骨	7.29	14.8	14.9	13.6	2.62	2.15	2.02	1.60	1.7
大動脈	2.55	9.68	11.2	14.4	1.37[a]	1.42	1.52	1.70	5.4
精巣	5.12	19.3	26.4	28.6	1.86	2.81	3.59	3.37	1.0

各値は算術平均値（n = 3、ただし、a は T/P 比の 3 例中 1 例が NC のときに残り 2 例の平均値を表示）
1) T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度、2) 蓄積率の比：蓄積率（実測値）/ 蓄積率（予測値）
蓄積率（実測値）：14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度/単回投与後 24 時間の組織中放射能濃度
蓄積率（予測値）：$1 / (1-e^{-\lambda z \cdot \tau})$
λz：ln2/単回投与したときの組織中放射能濃度における消失半減期、τ：24 h（反復投与間隔）

2.6.5.5.5 組織内分布（ラット、反復、皮下）（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000								
試験番号	[redacted]-[redacted]72-[redacted]								
CTD における資料番号	4.2.2.3-1								
組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比 [1)]				蓄積率の比 [2)]（実測値 / 予測値）
	1 回	7 回	10 回	14 回	1 回	7 回	10 回	14 回	
精巣上体	7.14	15.0	21.5	19.0	2.56	2.17	2.92	2.24	0.9
前立腺	8.09	13.9	17.6	20.0	2.91	2.04	2.38	2.35	2.0
精嚢	57.4	161	194	173	20.63	23.57	26.38	20.36	1.1
包皮腺	37.0	46.2	73.2	58.7	13.36	6.72	9.94	6.92	1.2
胃	29.4	52.5	73.1	73.4	10.64	7.57	9.95	8.62	1.8
小腸	15.2	19.6	28.7	31.9	5.48	2.83	3.89	3.74	1.7
盲腸	53.7	63.8	88.8	96.9	18.85	9.12	12.08	11.46	1.3
大腸	71.0	53.0	134	152	25.08	7.56	18.28	17.96	1.6
膀胱	15.9	43.3	43.2	52.7	5.80	6.36	5.88	6.29	2.9
陰茎	4.95	13.8	13.8	16.0	1.80	1.99	1.88	1.89	2.5

各値は算術平均値（n = 3）
1) T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度、2) 蓄積率の比：蓄積率（実測値）/ 蓄積率（予測値）
蓄積率（実測値）：14 回投与後 24 時間の組織中放射能濃度/単回投与後 24 時間の組織中放射能濃度
蓄積率（予測値）：$1 / (1-e^{-\lambda z \cdot \tau})$
λz：ln2/単回投与したときの組織中放射能濃度における消失半減期、τ：24 h（反復投与間隔）

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

被験物質	^{14}C-BBI-4000、BBI-4010				
試験番号	M[redacted]0106				
CTD における資料番号	4.2.2.3-2				
試験系	*In vitro*				
試験方法	限外ろ過法				
反応時間 / 反応温度	5 分 / 37℃				
動物マトリックス [1] / 系統	マウス血漿 / ICR	ラット血漿 / SD	ウサギ血漿 / NZW	ミニブタ血漿 / Göttingen	ヒト血漿
性別	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	男女
^{14}C-BBI-4000					
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	4.66				
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC				
濃度（ng eq./mL）[2]	血漿タンパク結合率（%）				
20	39.1 ± 1.9	34.2 ± 0.8	30.8 ± 1.4	31.5 ± 3.7	37.8 ± 1.0
200	36.3 ± 0.5	30.3 ± 0.6	23.5 ± 1.2	28.5 ± 1.5	36.2 ± 1.0
2000	38.5 ± 0.1	32.2 ± 0.8	26.2 ± 0.1	29.7 ± 0.6	34.8 ± 0.3
BBI-4010					
測定対象物質 / 定量法	BBI-4010 / LC-MS/MS				
濃度（ng/mL）	血漿タンパク結合率（%）				
20	6.7 ± 1.3	1.8 ± 2.4	4.3 ± 1.7	0.0 ± 0.0	3.7 ± 3.3
200	2.0 ± 2.8	4.8 ± 4.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.3 ± 3.2
2000	7.8 ± 1.5	6.2 ± 1.5	11.2 ± 1.5	0.1 ± 0.2	2.5 ± 1.0

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
1) 各血漿にあらかじめ[redacted]を最終濃度[redacted] vol%となるように添加
2) フリー体濃度

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 胎盤・胎児への移行（ラット、妊娠 12 日目）

被験物質	^{14}C-BBI-4000
試験番号	[redacted]-[redacted]74-[redacted]
CTD における資料番号	4.2.2.3-4
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 9～10 週齢
性別 /給餌	妊娠 12 日目雌 /摂食
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液
投与方法	単回皮下
投与量（mg/kg）	0.5
放射性核種	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	4.66
採取時点（h）	1、6、24 及び 48
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC

組織		放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比			
		1 h	6 h	24 h	48 h	1 h	6 h	24 h	48 h
母動物	血漿	77.0	14.8	4.26	1.58	1.00	1.00	1.00	1.00
	血液	61.6	12.1	3.46	1.67	0.80	0.82	0.81	1.05
	大脳	45.6	21.0	1.95	0.685	0.60	1.42	0.52	0.44
	ハーダー腺	103	34.1	10.5	3.48	1.35	2.31	2.46	2.22
	心臓	81.1 (0.1)	42.2	13.1	4.13	1.07	2.86	3.24	2.63
	肺	108 (0.1)	38.9	18.1	10.8	1.42	2.64	4.66	6.86

各値は算術平均値（n = 3）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.7.1 胎盤・胎児への移行（ラット、妊娠 12 日目）（続き）

被験物質		^{14}C-BBI-4000							
試験番号		[redacted]-74-[redacted]							
CTD における資料番号		4.2.2.3-4							
組織		放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比			
		1 h	6 h	24 h	48 h	1 h	6 h	24 h	48 h
母動物	肝臓	1860（15.1）	577（4.4）	196（1.7）	83.2（0.7）	24.55	38.92	49.53	52.95
	腎臓	1106（1.6）	266（0.4）	99.4（0.1）	56.4（0.1）	14.53	18.01	24.68	36.02
	副腎	125	84.9	24.5	14.0	1.66	5.75	6.50	8.78
	膵臓	670（0.4）	441（0.3）	71.0	21.9	8.80	29.78	18.57	13.99
	白色脂肪	14.8	4.93	1.36	0.677	0.20	0.33	0.36	0.63
	褐色脂肪	54.7	44.4	18.7	8.14	0.70	3.01	4.84	5.17
	子宮	89.9（0.1）	22.7	5.55	1.81	1.17	1.53	1.37	1.13
	卵巣	81.2	31.4	7.68	4.10	1.07	2.13	1.94	2.58
	乳腺	42.7	19.1	9.66	4.62	0.57	1.29	2.28	2.92
	胎盤	79.4	24.3	6.98	2.57	1.05	1.65	1.72	1.61
	胎膜	86.7	36.5	9.29	4.25	1.15	2.45	2.53	2.67
	羊水	3.50	2.06	ND	ND	0.04	0.14	NC	NC
胎児	胎児（全身）	6.04	2.39	1.00	0.400	0.08	0.16	0.25	0.40

各値は算術平均値（n = 3）、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.7.2 胎盤・胎児への移行（ラット、妊娠 18 日目）

被験物質		^{14}C-BBI-4000							
試験番号		[redacted]-[redacted]74-[redacted]							
CTD における資料番号		4.2.2.3-4							
動物種 / 系統 / 週齢		ラット / SD / 9～10 週齢							
性別 /給餌		妊娠 18 日目雌 /摂食							
媒体 / 投与形態		生理食塩液 / 溶液							
投与方法		単回皮下							
投与量（mg/kg）		0.5							
放射性核種		^{14}C							
比放射能（MBq/mg）		4.66							
採取時点（h）		1、6、24 及び 48							
測定対象物質 / 定量法		放射能 / LSC							
組織		放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比			
		1 h	6 h	24 h	48 h	1 h	6 h	24 h	48 h
母動物	血漿	86.4	22.4	4.02	1.63	1.00	1.00	1.00	1.00
	血液	64.9	17.7	3.46	1.64	0.75	0.79	0.87	1.00
	大脳	36.0	31.7	3.01	0.860	0.42	1.41	0.76	0.53
	ハーダー腺	86.6	61.5	9.32	5.29	1.00	2.74	2.37	3.27
	心臓	74.8	52.6	16.2	5.73	0.87	2.34	4.22	3.51
	肺	113 （0.1）	53.4	21.0	12.8	1.31	2.39	5.49	7.91
	肝臓	1912 （16.8）	950 （6.7）	231 （2.0）	144 （1.2）	22.11	42.62	58.52	89.51

各値は算術平均値（n = 3）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.7.2 胎盤・胎児への移行（ラット、妊娠 18 日目）（続き）

被験物質		^{14}C-BBI-4000							
試験番号		[redacted]-74-[redacted]							
CTD における資料番号		4.2.2.3-4							
組織		放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比			
		1 h	6 h	24 h	48 h	1 h	6 h	24 h	48 h
母動物	腎臓	1573（2.1）	304（0.3）	103（0.1）	87.5（0.1）	18.19	13.66	26.33	53.59
	副腎	131	118	45.3	33.3	1.52	5.20	11.43	20.64
	膵臓	603（0.4）	700（0.4）	129（0.1）	44.5	7.09	31.72	32.61	27.64
	白色脂肪	9.35	7.06	1.37	ND	0.11	0.32	0.36	NC
	褐色脂肪	41.3	40.9	20.4	9.88	0.47	1.84	5.28	6.01
	子宮	63.6（0.1）	27.3（0.1）	4.74	2.89	0.73	1.21	1.18	1.80
	卵巣	73.0	38.1	10.4	4.26	0.85	1.71	2.64	2.63
	乳腺	47.2	36.5	17.8	7.90	0.55	1.66	4.62	4.91
	胎盤	656	77.7	7.05	3.06	7.55	3.58	1.82	1.88
	胎膜	39.4	60.5	31.7	22.4	0.45	2.71	8.03	13.76
	羊水	1.65	2.76	2.02	0.883	0.02	0.12	0.49	0.86

各値は算術平均値（n = 3）、ND：Not detected、NC：Not calculated
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.7.2 胎盤・胎児への移行（ラット、妊娠 18 日目）（続き）

被験物質		^{14}C-BBI-4000							
試験番号		[redacted]-[redacted]74-[redacted]							
CTD における資料番号		4.2.2.3-4							
組織		放射能濃度（ng eq./g or mL）				T/P 比			
		1 h	6 h	24 h	48 h	1 h	6 h	24 h	48 h
胎児	胎児（全身）	7.10	8.83	2.72	1.38	0.08	0.39	0.69	0.85
	胎児血液	4.93	6.01	1.92	0.953	0.06	0.27	0.49	0.89
	胎児脳	6.98	6.28	2.40	1.51	0.08	0.28	0.61	0.93
	胎児心臓	18.4	12.3	2.58	1.18	0.21	0.56	0.65	0.72
	胎児肺	7.93	8.22	2.66	1.58	0.09	0.36	0.68	0.96
	胎児肝臓	11.9	19.7	6.54	3.35	0.14	0.89	1.67	2.06
	胎児腎臓	10.1	14.7	4.74	1.88	0.12	0.66	1.22	1.15
	胎児消化管（内容物を含む）	15.0	11.6	4.09	2.79	0.17	0.52	1.02	1.73

各値は算術平均値（n = 3）
（　）：投与放射能量に対する分布率（%）（分布率が 0.05%以上の場合に表示）、T/P 比：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度

2.6.5.7.3 乳汁中排泄（ラット）

被験物質		^{14}C-BBI-4000	
試験番号		[redacted]-[redacted]74-[redacted]	
CTD における資料番号		4.2.2.3-4	
動物種 / 系統 / 週齢		ラット / SD / 9～10 週齢	
性別 /給餌		分娩後 10 日目雌 /摂食	
媒体 / 投与形態		生理食塩液 / 溶液	
投与方法		単回皮下	
投与量（mg/kg）		0.5	
放射性核種		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）		4.66	
採取時点（h）		0.5、1、8、24、48 及び 72	
測定対象物質 / 定量法		放射能 / LSC	
放射能濃度（ng eq. /mL）	時間（h）	血漿	乳汁
	0.5	73.5 ± 9.0	12.4 ± 5.7
	1	62.6 ± 1.9	25.8 ± 1.3
	8	9.82 ± 1.39	35.6 ± 5.9
	24	4.34 ± 1.50	22.6 ± 2.9
	48	1.59 ± 0.19	11.0 ± 1.9
	72	ND	6.15 ± 1.69
薬物動態パラメータ	C_{max}（ng eq./mL）	73.5 ± 9.0	35.6 ± 5.9
	T_{max}（h）	0.50 ± 0.00	8.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-last}}$（ng eq.・h/mL） （算出時間、h）	502 ± 52 （0～48、0～72）	1301 ± 145 （0～72）
	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng eq.・h/mL）	540 ± 57	1535 ± 234
	$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	18.4 ± 4.3 （8～48、24～72）	25.7 ± 4.4 （24～72）

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、ND：3 匹中 2 例以上が検出限界未満

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 *In vivo* 血球移行

被験物質	^{14}C-BBI-4000		
試験番号	[redacted]-65-[redacted]	[redacted]-65-[redacted]	[redacted]-66-[redacted]
CTD における資料番号	4.2.2.2-3	4.2.2.2-3	4.2.2.2-5
動物種 / 系統 / 週齢（月齢）	ラット/ SD / 7 週齢	ラット / SD / 7 週齢	ミニブタ/ Göttingen / 5 ヵ月齢
性別 / 給餌	雄 / 摂食	雄 / 摂食	雄 / 摂食
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液	IPM1 製剤媒体 / 溶液	生理食塩液 / 溶液
投与方法	単回皮下	単回経皮	単回皮下
投与量（mg/kg）	0.5	40	0.25
放射性核種	^{14}C		
比放射能（MBq/mg）	4.66		
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC		
投与後の時点	血球移行率（%）		
5 分	–	–	2.0 ± 2.2
15 分	8.5 ± 2.6	–	4.4 ± 4.4
30 分	–	–	3.6 ± 2.6
1 時間	–	–	3.3 ± 1.0
2 時間	–	15.9 ± 2.4	4.1 ± 0.8
4 時間	30.8 ± 3.2	–	8.1 ± 1.6
8 時間	–	12.0 ± 4.6	12.8 ± 2.9
24 時間	26.3 ± 3.7	10.5 ± 2.9	19.5 ± 2.5
32 時間	–	–	20.9 ± 2.0
72 時間	NC	32.5 ± 12.2	–
168 時間	NC	NC	–

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
–：実施せず
NC：Not calculated

2.6.5.8.2 *In vitro* 血球移行

被験物質	^{14}C-BBI-4000				
試験番号	[redacted]-[redacted]68-[redacted]				
CTD における資料番号	4.2.2.3-3				
試験系	*In vitro*				
反応時間 / 反応温度	5 分 / 37℃				
動物マトリックス [1]/ 系統	マウス血液 / ICR	ラット血液 / SD	ウサギ血液 / NZW	ミニブタ血液 / Göttingen	ヒト血液
性別	雄	雄	雄	雄	男
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	4.66				
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC				
濃度（ng eq./mL） [2]	血球移行率（%）				
20	9.6 ± 0.8	9.7 ± 1.1	12.3 ± 1.7	2.2 ± 1.5	4.7 ± 1.7
200	8.5 ± 1.5	11.6 ± 3.1	6.6 ± 1.0	5.6 ± 2.8	5.3 ± 1.6
2000	4.7 ± 0.2	4.5 ± 0.2	7.1 ± 1.7	0.0 ± 0.0	3.0 ± 0.9

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）
1) 各血液にあらかじめ[redacted]を最終濃度[redacted] vol%となるように添加
2) フリー体濃度

2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝

2.6.5.9.1 ラットに単回経皮投与したときの投与部位の皮膚中代謝物検索（IPM2 製剤）

被験物質	^{14}C-BBI-4000				
試験番号	M[redacted]0106				
CTD における資料番号	4.2.2.4-1				
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢				
性別 / 給餌	雄 / 摂食				
媒体 / 投与形態	IPM2 製剤媒体 / 溶液				
投与方法	単回経皮 [1)]				
投与量（mg/kg）	20				
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	4.62				
採取時点（h）	2、24、48、72 及び 168				
測定対象物質 / 定量法	放射能 / ラジオ HPLC				
化合物	代謝物の割合（%）				
	2 h	24 h	48 h	72 h	168 h
BBI-4000	97.87	94.95	91.99	90.22	NC
BBI-4010	0.66	3.71	7.36	9.78	NC
その他ピーク [2)]	1.47	1.35	0.65	ND	NC
Total	100.00	100.01	100.00	100.00	NC

3 例をプールして分析
ND：Not determined（明確なピークは不検出）
NC：Not calculated（投与部位皮膚中放射能濃度が低いため、% of peak area を算出せず）
投与部位皮膚中分布率（3 例の算術平均値）2h：36.2%、24 h：24.9%、48 h：5.2%、72 h：3.1%及び 168h：0.4%
1) 投与部位は投与後最長 24 時間閉塞塗布し、塗布後 2 又は 24 時間に投与部位を清拭し、残存製剤を除去
製剤除去後は投与部位の保護を行わず、所定の時間に投与部位皮膚を採取
2) ^{14}C-BBI-4000 の不純物と推定

2.6.5.9.2 ラット及びミニブタに単回皮下投与したときの代謝物検索

被験物質	^{14}C-BBI-4000										
試験番号	[redacted]-[redacted]67-[redacted]										
CTD における資料番号	4.2.2.4-2										
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢、ミニブタ / Göttingen / 5 ヵ月齢										
性別 / 給餌	雄 / 摂食										
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液										
投与方法	単回皮下										
投与量（mg/kg）	ラット（尿、糞及び胆汁）：0.5 mg/kg、ラット（血漿）：5 mg/kg ミニブタ（血漿、尿及び糞）：0.25 mg/kg										
放射性核種	^{14}C										
比放射能（MBq/mg）	4.66										
採取時点（h）	血漿：ラット（0.25、1 及び 2）、ミニブタ（0.25、1 及び 2） 尿：ラット（0～24）、ミニブタ（0～48） 糞：ラット（0～24）、ミニブタ（0～72） 胆汁：ラット（0～8）										
分析法	ラジオ HPLC、LC-FTMS										
化合物	代謝物の割合（%）[3]										
	血漿						尿		糞		胆汁
	ラット			ミニブタ			ラット	ミニブタ	ラット	ミニブタ	ラット
	0.25 h	1 h	2 h	0.25 h	1 h	2 h	0～24 h	0～48 h	0～24 h	0～72 h	0～8 h
BBI-4000	71.7	53.7	41.1	76.0	29.8	10.4	23.2 (11.8)	4.1 (2.0)	11.7 (4.3)	ND	1.4 (0.4)
BBI-4010 [1]	9.1	9.8	11.3	2.9	5.1	4.9	12.8 (6.6)	10.6 (5.2)	4.8 (1.8)	2.2 (0.9)	ND
CPMA	ND	4.1	9.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
その他ピーク [2]	ND	2.7	4.1	ND	5.5	8.3	7.1 (3.6)	7.6 (3.7)	4.4 (1.6)	11.3 (4.7)	8.4 (2.7)

3 例をプールして分析
ND: Not determined（明確なピークは不検出）
（ ）: 投与量に対する割合（% of dose）
1) BBI-4010 は 2 つのピークの合計値
2) BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA 以外で一番高い割合を示した代謝物ピークを表示し、それ以外の 10%未満のピークは非表示
3) ラジオクロマトグラムの割合に前処理時の放射能回収率を乗じて算出

2.6.5.9.3 ヒトに反復塗布したときの代謝物検索（IPM1 製剤）

被験物質	BBI-4000	
試験番号	M[redacted]0110	
CTD における資料番号	4.2.2.4-3	
動物種	ヒト	
媒体 / 投与形態	IPM1 製剤媒体 / 溶液	
投与方法	臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）で両腋窩に BBI-4000 gel（IPM1 製剤）15%を 1 日 1 回（ポンプ 1 押し分ずつ、1 押し分の塗布量：0.67 mL）、就寝前に 28 日間塗布	
試料	血漿及び尿は各被験者で BBI-4000 が最高濃度となった時点（尿：蓄尿区分）の検体をプール	
分析法	LC-FTMS	
化合物	代謝物の割合（%）	
	血漿	尿
BBI-4000	38.23	27.80
BBI-4010	20.01	31.79
CPMA	1.22	0.09
Hydroxy BBI-4000 (S-122294)	0.57	0.52
Hydroxy BBI-4000 (S-122295)	0.63	0.39
Hydroxy BBI-4000 (S-122296)[1)]	6.86	5.84
Hydroxy BBI-4000 (S-122297)	9.32	6.44
Hydroxy BBI-4010 (S-122297 type)[2)]	2.65	2.83

6 例をプールして分析
CYP 等を介した代謝物の割合の合計（血漿：36.04%、尿：37.91%）
1) *m/z* が同一の代謝物（M406-12）を含んだ値
2) S-122297 type：S-122297 が脱エチル化した代謝物

2.6.5.9.4 ラットに反復皮下投与及びヒトに反復塗布したとき（IPM1 製剤）の血漿中代謝物の曝露量評価

被験物質	BBI-4000	
試験番号	M[redacted]0111	
CTD における資料番号	4.2.2.4-4	
動物種 /系統 / 投与開始時週齢	ラット/ SD / 5～6 週齢 ヒト	
媒体 / 投与形態	ラット：生理食塩液 / 溶液 ヒト：IPM1 製剤媒体 / 溶液	
投与方法	ラット：26 週間反復皮下投与、5 mg/kg ヒト：臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）で両腋窩に BBI-4000 gel（IPM1 製剤）15%を 1 日 1 回（ポンプ 1 押し分ずつ、1 押し分の塗布量：0.67 mL）、就寝前に 28 日間塗布	
試料	雌雄ラットの血漿試料（3 例/性）は、投与後 0～24 時間の採取時点ごとに等量ずつ混合した。その後、6 例のプール試料を調製するため、各時点の血漿を Hamilton pool した後、等量のヒトブランク血漿で希釈した。 6 例のヒト血漿試料は、同様に Hamilton pool した後、等量のラットブランク血漿で希釈した。	
分析法	LC-FTMS	
化合物	総曝露量に対する割合 [1)] (%)	曝露比 （ラット / ヒト）
BBI-4000	19.50	25.82
BBI-4010 peak1	10.76	15.14
Hydroxy BBI-4000 (S-122297 peak1)	5.97	0.07
BBI-4010 peak2	5.41	20.81
BBI-4010-Gly-02	5.41	0.32

1) 総曝露量に対する割合が 5%以上について表示

2.6.5.9.5 ラットに単回皮下投与したときの生体内でのキラル反転に関する検討

被験物質	BBI-4000
試験番号	M[redacted]0101
CTD における資料番号	4.2.2.4-5
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢
性別 / 給餌	雄 / 摂食
媒体 / 投与形態	生理食塩液/ 溶液
投与方法	単回皮下
投与量（mg/kg）	0.5
試料	採取した時点ごとに 6 個体間で等量ずつ血漿をプール後、投与前及び投与後 24 時間までの血漿を Hamilton pool した。
測定対象物質 / 定量法	BBI-4000 及び BBI-4000 ジアステレオマー / LC-MS/MS BBI-4000 及び BBI-4000 エナンチオマーの[redacted]後の [redacted] / LC-MS/MS
結果	Hamilton pool 後のラット血漿中 BBI-4000 ジアステレオマー濃度及び BBI-4000 エナンチオマー濃度はいずれも定量下限（ぞれぞれ 0.04 及び 0.1 ng/mL）未満であった。よって、ラット血漿中 BBI-4000、BBI-4000 ジアステレオマー及び BBI-4000 エナンチオマーの曝露量の和に対する BBI-4000 ジアステレオマーの曝露量の比及び BBI-4000 エナンチオマーの曝露量の比はいずれも 0.000 と算出された。

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝

2.6.5.10.1 凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝 S9 及び皮膚 S9 における *in vitro* 代謝

被験物質	^{14}C-BBI-4000												
試験番号	M[redacted]0105												
CTD における資料番号	4.2.2.4-6												
試験系	*In vitro*												
試験方法	凍結肝細胞［ラット、ミニブタ及びヒト（1.0 × 10^6 cells/mL）］ 肝ミクロソーム［マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒト（0.01～0.5 mg protein/mL）］ 肝 S9［ラット及びヒト（0.3 mg protein/mL）］ 皮膚 S9［ラット及びヒト（0.3 mg protein/mL）］ ^{14}C-BBI-4000 濃度：10 µmol/L												
放射性核種	^{14}C												
比放射能（MBq/mg）	4.66												
反応時間 / 反応温度	0、1 及び 2 時間 / 37℃												
分析法	ラジオ HPLC、LC-FTMS												
化合物	代謝物の割合（%）[1)]												
	凍結肝細胞			肝ミクロソーム						肝 S9		皮膚 S9	
	ラット	ミニブタ	ヒト	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ミニブタ	ヒト	ラット	ヒト	ラット	ヒト
BBI-4000	46.54	54.26	51.85	35.73	46.20	43.52	46.64	29.59	46.59	63.87	71.41	79.43	80.70
BBI-4010	22.46	26.30	26.02	13.27	14.38	15.12	13.55	14.39	12.60	15.64	16.08	16.62	15.55
CPMA	0.80	1.24	0.72	1.37	1.60	0.86	1.09	0.88	0.54	1.31	0.48	0.75	0.80
S-122297	3.72[a]	4.28[a]	7.99	0.70	0.89[a]	4.91	20.81	22.72	14.52	0.34	3.93	ND	ND
S-122295	3.92[a]	1.80[a]	2.73[a]	22.92[a]	8.92[a]	12.15[a]	2.96[a]	11.79[a]	6.48[a]	4.30[a]	1.31[a]	ND	ND
S-122296	4.96[a]	0.52[a]	0.36[a]	11.66	12.38[a]	6.09	3.02	2.59[a]	1.42	6.22[a]	0.18	ND	ND
S-122294	1.17[a]	0.34[a]	0.82	0.88[a]	2.35	5.78	0.85[a]	3.55[a]	3.17	1.09	0.41	ND	ND
M380-01, -03	1.00[a]	1.17[a]	1.34[a]	0.35[a]	0.44[a]	0.93[a]	3.14	3.12	2.33	0.11[a]	0.55	ND	ND
M406-19	2.22[a]	0.32[a]	0.69[a]	0.93[a]	2.39[a]	0.67[a]	0.65[a]	1.35[a]	0.96[a]	1.06[a]	0.49[a]	ND	ND

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析
ND：Not determined（明確なピークは不検出）
M380-01, -03：Hydroxy BBI-4010（S-122297 type）
M406-19：脱水及び 2 酸化反応より生成した代謝物
1) 2 時間反応させたときの結果を表示
a：左端に示した代謝物は、マスクロマトグラム上の主要なものであるが、その他の代謝物も一部含む

2.6.5.10.2 *In vitro* 加水分解反応に関する検討

被験物質	^{14}C-BBI-4000
試験番号	[redacted]-71-[redacted]
CTD における資料番号	4.2.2.4-7
試験系	*In vitro*
試験方法	ヒト肝 S9（1 及び 2 mg protein/mL） ヒト皮膚 S9（0.5 及び 1 mg protein/mL） ヒト血漿（5 vol%） 各コントロール（加熱処理した酵素源） ^{14}C-BBI-4000 濃度：10 μmol/L
放射性核種	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	4.66
反応時間 / 反応温度	0、30、60 及び 120 分間 / 37℃
分析法	ラジオ HPLC

試料		タンパク質濃度（mg/mL）	Content（vol%）[1)]	反応時間（min）	代謝物の割合（%）		
					BBI-4000	BBI-4010	CPMA
ヒト肝 S9	反応群	1	–	0	94.2	0.3	0.8
				30	87.2	5.5	0.5
				60	81.6	9.8	0.6
				120	71.2	17.5	0.6
		2	–	0	94.2	0.2	0.8
				30	88.7	4.9	0.4
				60	82.3	9.0	0.4
				120	72.5	15.4	0.5
	コントロール群	1	–	0	94.3	0.3	0.9
				30	87.3	5.6	0.6
				60	81.4	10.0	0.8
				120	71.2	17.6	0.8
		2	–	0	94.3	0.3	0.9
				30	88.6	5.0	0.5
				60	82.3	9.3	0.7
				120	72.7	16.3	0.8
ヒト皮膚 S9	反応群	0.5	–	0	94.3	0.5	0.6
				30	87.2	5.6	0.6
				60	81.8	9.3	0.5
				120	71.8	17.1	0.7
		1	–	0	94.7	0.2	0.8
				30	88.8	4.7	0.5
				60	83.4	7.8	0.5
				120	73.7	14.5	0.5
	コントロール群	0.5	–	0	94.4	0.2	1.0
				30	87.8	5.6	0.5
				60	81.4	9.4	0.6
				120	71.1	17.1	0.8
		1	–	0	94.5	0.3	1.0
				30	88.0	5.0	0.8
				60	82.9	8.4	0.7
				120	72.3	15.7	0.7
ヒト血漿	反応群	–	5	0	94.6	0.2	0.9
				30	87.7	5.7	0.3
				60	81.9	10.4	0.4
				120	70.3	18.4	0.6
	コントロール群	–	5	0	94.6	0.2	0.7
				30	87.6	5.6	0.3
				60	81.7	9.9	0.4
				120	70.5	19.8	0.6

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析　–：該当せず　1) 反応液量に対するヒト血漿量の割合

2.6.5.10.2 *In vitro* 加水分解反応に関する検討（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000			
試験番号	[redacted]-[redacted]71-[redacted]			
CTD における資料番号	4.2.2.4-7			
試験系	*In vitro*			
試験方法	ヒト肝 S9（1 及び 2 mg protein/mL） ヒト皮膚 S9（0.5 及び 1 mg protein/mL） ヒト血漿（5 vol%） 各コントロール（加熱処理した酵素源） ^{14}C-BBI-4000 濃度：10 μmol/L			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（MBq/mg）	4.66			
反応時間 / 反応温度	0、30、60 及び 120 分間 / 37℃			
分析法	ラジオ HPLC			
試料	タンパク質濃度（mg/mL）	Content（vol%）[1)]	反応時間（min）	各酵素源と ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときのコントロール群に対する反応群の BBI-4000 の残存率（% of control）
ヒト肝 S9	1	–	0	99.9
			30	99.9
			60	100.2
			120	100.0
	2	–	0	99.9
			30	100.1
			60	100.0
			120	99.7
ヒト皮膚 S9	0.5	–	0	99.9
			30	99.3
			60	100.5
			120	101.0
	1	–	0	100.2
			30	100.9
			60	100.6
			120	101.9
ヒト血漿	–	5	0	100.0
			30	100.1
			60	100.2
			120	99.7

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析
–：該当せず
1) 反応液量に対するヒト血漿量の割合

2.6.5.10.3 ヒトシトクロム P450 分子種の同定

被験物質	^{14}C-BBI-4000
試験番号	[redacted]-70-[redacted]
CTD における資料番号	4.2.2.4-8
試験系	*In vitro*
試験方法	ヒト CYP 発現系酵素（CYP1A2、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 3A4、CYP 3A5 及び Control） ^{14}C-BBI-4000 濃度：12.5 μmol/L、CYP 濃度：100 pmol/mL
放射性核種	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	4.66
反応時間 / 反応温度	60 分 / 37℃
分析法	ラジオ HPLC

酵素	NADPH	代謝物の割合（%）						4 種代謝物 [1] 割合合計（%）
		BBI-4000	BBI-4010	S-122294	S-122295	S-122296	S-122297	
CYP1A2	+	86.3	9.1	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2B6	+	87.8	7.6	ND	ND	0.1	ND	0.1
CYP2C8	+	86.5	8.8	ND	ND	0.2	ND	0.2
CYP2C9	+	87.2	8.1	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C19	+	87.0	8.4	ND	0.1	0.1	ND	0.2
CYP2D6	+	64.3	7.3	1.2	2.4	0.7	17.6	21.9
CYP3A4	+	69.6	8.1	3.7	3.8	2.4	4.7	14.6
CYP3A5	+	85.5	8.4	0.1	0.3	0.2	0.3	0.9
Control	+	86.6	8.6	0.1	ND	ND	ND	0.1
CYP1A2	−	82.8	12.5	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2B6	−	83.4	11.8	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C8	−	83.2	11.9	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C9	−	82.7	12.6	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2C19	−	82.6	12.7	ND	ND	ND	ND	ND
CYP2D6	−	83.0	12.4	ND	ND	ND	ND	ND
CYP3A4	−	83.1	12.4	ND	ND	ND	ND	ND
CYP3A5	−	82.3	12.4	ND	ND	ND	ND	ND
Control	−	82.1	13.0	ND	ND	ND	ND	ND

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析
+：NADPH 生成系添加、−：NADPH 生成系非添加
ND：Not detected
1) S-122294、S-122295、S-122296 及び S-122297

2.6.5.10.3 ヒトシトクロム P450 分子種の同定（続き）

被験物質	^{14}C-BBI-4000		
試験番号	[redacted]-70-[redacted]		
CTD における資料番号	4.2.2.4-8		
試験系	*In vitro*		
試験方法	CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5）の選択的な阻害剤 ^{14}C-BBI-4000 濃度：6.25 µmol/L、ヒト肝ミクロソーム濃度：1 mg protein/mL		
放射性核種	^{14}C		
比放射能（MBq/mg）	4.66		
反応時間 / 反応温度	30 分 / 37℃		
分析法	ラジオ HPLC		
酵素	阻害剤	阻害剤濃度 （µmol/L）	代謝阻害率 （%）
CYP1A2	α-Naphthoflavone	0.1	0.0
		1	3.4
CYP2B6	Sertraline	10	22.2
		100	78.9
CYP2C8	Montelukast	0.1	1.3
		1	0.0
CYP2C9	Sulfaphenazole	0.3	0.0
		3	0.0
CYP2C19	S- (+) -*N*-3-Benzylnirvanol	0.5	0.0
		5	3.4
CYP2D6	Quinidine	0.05	11.1
		0.1	19.8
		0.5	40.9
		1	48.9
		5	60.2
CYP3A4/5	Ketoconazole	0.01	1.2
		0.02	1.8
		0.1	10.0
		0.2	21.1
		1	35.6

2 例 / 時点で反応させ、2 例をプールして分析

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

概要文中に記載

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 ヒト CYP 酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用（直接阻害及び時間依存的阻害）

被験物質	BBI-4000					
試験番号	[redacted]-[redacted]69-[redacted]					
CTD における資料番号	4.2.2.6-1					
試験系	*In vitro*					
試験方法	ヒト肝ミクロソーム、BBI-4000（0.1～100 μmol/L）					
反応時間	直接阻害：37℃で 10 分間（CYP2C19 は 20 分間） 時間依存的阻害：30 分間プレインキュベーションした後、37℃で 10 分間（CYP2C19 は 20 分間）					
測定対象物質 / 定量法	CYP 分子種に対する特異的基質の代謝物 / LC-MS/MS					
ヒト CYP 分子種（モデル基質）	プレインキュベーション		DI parameter		TDI parameter	
	0 分間	30 分間				
	IC_{50}（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	K_i（μmol/L）	阻害様式	k_{inact}（min^{-1}）	K_I（μmol/L）
CYP1A2	>100	>100	–	–	–	–
CYP2B6	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C8	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C9	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C19	>100	>100	–	–	–	–
CYP2D6	44.4	>100	19.6	競合	–	–
CYP3A（Testosterone）	>100	50.7	–	–	0.0445	86.2
CYP3A（Midazolam）	77.8	24.9	47.2	競合	0.0335	83.8

–：実施せず
DI：直接阻害（プレインキュベーション 0 分間の検討に用いた BBI-4000 の最高濃度における活性残存率が 50%以下の場合、直接阻害を示すと評価し、IC_{50} を算出した）
TDI：時間依存的阻害［IC_{50} の比（プレインキュベーション 0 分間での IC_{50} / プレインキュベーション 30 分間での IC_{50}）が 2 より大きい、もしくは検討に用いた BBI-4000 の最高濃度における活性残存率の差（プレインキュベーション 0 分間での活性残存率 – プレインキュベーション 30 分間での活性残存率）が 20%以上である場合、時間依存的阻害を示すと評価した］

2.6.5.12.1 ヒト CYP 酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用（直接阻害及び時間依存的阻害）（続き）

被験物質	BBI-4010					
試験番号	[redacted]-[redacted]69-[redacted]					
CTD における資料番号	4.2.2.6-1					
試験系	*In vitro*					
試験方法	ヒト肝ミクロソーム、BBI-4010（0.1～100 μmol/L）					
反応時間	直接阻害：37℃で 10 分間（CYP2C19 は 20 分間） 時間依存的阻害：30 分間プレインキュベーションした後、37℃で 10 分間（CYP2C19 は 20 分間）					
測定対象物質 / 定量法	CYP 分子種に対する特異的基質の代謝物 / LC-MS/MS					
ヒト CYP 分子種（モデル基質）	プレインキュベーション		DI parameter		TDI parameter	
	0 分間	30 分間				
	IC_{50}（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	K_i（μmol/L）	阻害様式	k_{inact}（min^{-1}）	K_I（μmol/L）
CYP1A2	>100	>100	–	–	–	–
CYP2B6	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C8	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C9	>100	>100	–	–	–	–
CYP2C19	>100	>100	–	–	–	–
CYP2D6	>100	>100	–	–	–	–
CYP3A（Testosterone）	>100	>100	–	–	–	–
CYP3A（Midazolam）	>100	>100	–	–	–	–

–：実施せず
DI：直接阻害（プレインキュベーション 0 分間の検討に用いた BBI-4010 の最高濃度における活性残存率が 50%以下の場合、直接阻害を示すと評価し、IC_{50} を算出した）
TDI：時間依存的阻害［IC_{50} の比（プレインキュベーション 0 分間での IC_{50} / プレインキュベーション 30 分間での IC_{50}）が 2 より大きい、もしくは検討に用いた BBI-4010 の最高濃度における活性残存率の差（プレインキュベーション 0 分間での活性残存率 – プレインキュベーション 30 分間での活性残存率）が 20%以上である場合、時間依存的阻害を示すと評価した］

2.6.5.12.2 BBI-4000 のヒトにおける *in vitro* CYP 阻害に基づく *in vivo* 代謝酵素阻害の推定

被験物質	BBI-4000	
試験番号	M[redacted]1101	
CTD における資料番号	4.2.2.6-2	
試験系	–	
試験方法	臨床薬物相互作用試験が必要になると判断される臨床血漿中 BBI-4000 濃度（カットオフ C_{max} 値：総濃度＝非結合型濃度＋結合型濃度）を算出	
ヒト CYP 分子種（モデル基質）	BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値（ng/mL）	
	Basic model	Mechanistic static model [1)]
	可逆的阻害（直接阻害）	可逆的阻害（直接阻害）及び時間依存的阻害
CYP2D6	235	–
CYP3A（Testosterone）	–	90.6
CYP3A（Midazolam）	–	117

–：該当せず
1) Mechanistic static model の計算に用いた CYP3A の可逆的阻害（直接阻害）の K_i 値は Testosterone 及び Midazolam を基質とした場合にいずれも 47.2 μmol/L（Midazolam を基質としたときの CYP3A の K_i 値）を使用した

2.6.5.12.3 BBI-4000 及び BBI-4010 の凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験

被験物質	BBI-4000、BBI-4010									
試験番号	[redacted]-59-[redacted]									
CTD における資料番号	4.2.2.6-3									
試験系	*In vitro*									
試験方法	凍結ヒト肝細胞（3 ロット）に BBI-4000（0.1～100 μmol/L）又は BBI-4010（0.1～100 μmol/L）を CO_2 インキュベーターにて 37℃で 48 時間処置し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定									
被験物質	濃度（μmol/L）	誘導倍率								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
溶媒コントロール	0.1% DMSO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
BBI-4000	0.1	1.04	1.00	1.19	0.965	0.905	1.21	0.877	1.02	1.22
	1	0.845	1.06	1.16	0.825	1.01	1.60	0.809	1.08	1.32
	10	0.892	1.07	0.794	0.970	1.40	0.847	0.889	1.15	0.846
	100	0.881	1.47	0.721	0.935	1.75	0.944	0.821	1.57	0.873
BBI-4010	0.1	0.876	1.54	0.768	0.740	1.80	0.887	0.796	1.46	0.816
	1	1.04	1.02	1.05	0.970	1.21	1.14	0.914	1.00	0.967
	10	1.16	1.17	1.43	1.00	1.45	1.66	1.06	1.04	1.53
	100	0.990	1.58	1.18	0.930	2.75	1.32	0.969	2.24	1.41
Flumazenil（陰性対照）	1	1.05	0.311	1.22	0.970	0.279	1.19	1.02	0.274	1.20
	3	1.26	0.322	1.05	0.895	0.287	1.08	1.22	0.264	0.923
	10	2.35	0.417	1.28	2.22	0.331	1.32	2.22	0.322	1.23
	30	2.74	0.991	1.55	2.46	0.761	1.54	2.67	0.914	1.32
陽性対照	-	43.5	18.2	71.6	5.40	3.04	16.9	24.3	7.73	23.5

陽性対照：CYP1A2（Omeprazole：50 μmol/L）、CYP2B6（Phenobarbital：1 mmol/L）及び CYP3A4（Rifampicin：10 μmol/L）

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 尿・糞・呼気中排泄（ラット、単回、経皮）

被験物質	^{14}C-BBI-4000				
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]				
CTD における資料番号	4.2.2.2-3				
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢				
性別 / 給餌	雄 / 摂食				
媒体 / 投与形態	IPM1 製剤媒体 / 溶液				
投与方法 [1)]	単回経皮				
投与量（mg/kg）	40				
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	4.66				
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC				
時間（h）	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率（%）
	尿 [2)]	糞	呼気	合計	
0～24	0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.2	0.0[a] ± 0.0	0.7 ± 0.7	
0～48	0.6 ± 0.6	0.5 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.1 ± 1.2	
0～72	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.2 ± 1.3	
0～96	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	
0～120	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	
0～144	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	
0～168	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.0[a] ± 0.0	1.3 ± 1.3	96.7 ± 0.8
塗布部残存製剤（投与後 24 h）				90.2 ± 2.4	
塗布部皮膚（投与後 168 h）				5.2 ± 1.5	
屍体（投与後 168 h）				0.0[a] ± 0.0	

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、1) 塗布時間：24 時間、2) 尿及びケージ洗浄液
a：投与量の 0.05%未満

2.6.5.13.2 尿・糞・呼気中排泄（ラット、単回、皮下）

被験物質	^{14}C-BBI-4000				
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]				
CTD における資料番号	4.2.2.2-3				
動物種 / 系統 / 週齢	ラット / SD / 7 週齢				
性別 / 給餌	雄 / 摂食				
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液				
投与方法	単回皮下				
投与量（mg/kg）	0.5				
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	4.66				
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC				
時間（h）	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率（%）
	尿 [1)]	糞	呼気	合計	
0～24	51.0 ± 1.9	37.0 ± 3.5	0.1 ± 0.0	88.2 ± 3.1	
0～48	52.6 ± 1.9	43.1 ± 2.0	0.1 ± 0.0	95.8 ± 0.6	
0～72	53.3 ± 2.0	44.2 ± 1.9	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.1	
0～96	53.7 ± 1.9	44.6 ± 1.9	0.1 ± 0.0	98.3 ± 0.1	
0～120	53.9 ± 1.9	44.7 ± 1.9	0.1 ± 0.0	98.7 ± 0.1	
0～144	53.9 ± 2.0	44.9 ± 1.9	0.1 ± 0.0	98.9 ± 0.2	
0～168	54.0 ± 2.0	45.0 ± 1.9	0.1 ± 0.0	99.1 ± 0.2	99.7 ± 0.3
屍体（投与後 168 h）				0.6 ± 0.1	

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、1) 尿及びケージ洗浄液

2.6.5.13.3 尿・糞中排泄（ミニブタ、単回、皮下）

被験物質	^{14}C-BBI-4000		
試験番号	[redacted]-[redacted]66-[redacted]		
CTD における資料番号	4.2.2.2-5		
動物種 / 系統 / 月齢	ミニブタ / Göttingen / 5 ヵ月齢		
性別 / 給餌	雄 / 摂食		
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液		
投与方法	単回皮下		
投与量（mg/kg）	0.25		
放射性核種	^{14}C		
比放射能（MBq/mg）	4.66		
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC		
時間（h）	累積排泄率（投与放射能量に対する%）		
	尿 [1)]	糞	合計
0～8	37.3 ± 4.6	0.0[a] ± 0.1	37.3 ± 4.6
0～24	46.7 ± 5.5	0.8 ± 1.2	47.5 ± 5.3
0～48	50.4 ± 4.9	35.8 ± 5.1	86.1 ± 2.3
0～72	51.4 ± 4.9	42.0 ± 4.8	93.4 ± 0.2
0～96	52.0 ± 5.0	42.7 ± 4.7	94.6 ± 0.2
0～120	52.4 ± 4.9	43.0 ± 4.8	95.4 ± 0.1
0～144	52.7 ± 4.9	43.2 ± 4.8	95.9 ± 0.1
0～168	52.8 ± 4.9	43.3 ± 4.8	96.1 ± 0.1

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、1) 尿及びケージ洗浄液
a：投与量の 0.05%未満

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中

2.6.5.14.1 胆汁中排泄（ラット、単回、皮下）

被験物質	^{14}C-BBI-4000				
試験番号	[redacted]-65-[redacted]				
CTD における資料番号	4.2.2.2-3				
動物種 / 系統 / 週齢	ラット（胆管カニュレーション）/ SD / 7 週齢				
性別 / 給餌	雄 / 摂食				
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液				
投与方法	単回皮下				
投与量（mg/kg）	0.5				
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	4.66				
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC				
時間（h）	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率（%）
	胆汁	尿 1)	糞	合計	
0～1	10.2 ± 0.7	–	–	–	
0～2	19.1 ± 1.9	–	–	–	
0～4	27.3 ± 2.5	–	–	–	
0～8	32.0 ± 2.6	–	–	–	
0～24	35.7 ± 3.1	45.8 ± 2.3	4.4 ± 1.3	86.0 ± 0.4	
0～48	36.7 ± 3.5	47.9 ± 2.5	8.2 ± 0.1	92.7 ± 1.2	96.4 ± 0.6
消化管内容物（投与後 48 h）				0.2 ± 0.2	
屍体（投与後 48 h）				3.5 ± 0.4	

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、1) 尿及びケージ洗浄液
–：測定せず

2.6.5.14.2 腸肝循環（ラット）

被験物質	^{14}C-BBI-4000				
試験番号	[redacted]-[redacted]65-[redacted]				
CTD における資料番号	4.2.2.2-3				
動物種 / 系統 / 週齢	ラット（胆管カニュレーション）/ SD / 7 週齢				
性別 / 給餌	雄 / 摂食				
媒体 / 投与形態	胆管カニュレーションしたラットに ^{14}C-BBI-4000 を 0.5 mg/kg で単回皮下投与し、投与開始から 8h までに排泄された胆汁（3 匹のプール、約 0.0237 MBq/mL）/ 溶液				
投与方法	上記胆汁を別の胆管カニュレーションしたラットの十二指腸内に投与（投与量：1 mL 胆汁 / 匹）				
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	4.66				
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC				
時間（h）	累積排泄率（投与放射能量に対する%）				総回収率（%）
	胆汁	尿 1)	糞	合計	
0～1	0.2 ± 0.1	–	–	–	
0～2	0.5 ± 0.2	–	–	–	
0～4	1.3 ± 0.5	–	–	–	
0～8	2.4 ± 0.5	–	–	–	
0～24	3.8 ± 0.4	9.3 ± 0.9	45.4 ± 17.1	58.5 ± 16.7	
0～48	3.8 ± 0.4	10.1 ± 1.1	82.7 ± 0.8	96.6 ± 0.4	98.6 ± 0.1
消化管内容物（投与後 48 h）				1.9 ± 0.4	
屍体（投与後 48 h）				0.0[a] ± 0.0	

各値は算術平均値 ± 標準偏差（n = 3）、1) 尿及びケージ洗浄液
–：測定せず
a：投与放射能量の 0.05%未満

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 ヒトトランスポーターに対する BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 阻害作用

被験物質	BBI-4000、BBI-4010	
試験番号	[redacted]-[redacted]60-[redacted]	
CTD における資料番号	4.2.2.6-4	
試験系	*In vitro*	
試験方法	各種ヒトトランスポーターを発現した細胞又はベシクル BBI-4000 及び BBI-4010（1～100 μmol/L） インキュベーション温度：37℃	
測定対象物質 / 定量法	放射能（^{3}H 又は ^{14}C で標識した典型的基質）/ LSC	
ヒトトランスポーター	IC_{50}（μmol/L）	
	BBI-4000	BBI-4010
MDR1	>100	>100
BCRP	>100	>100
OAT1	>100	>100
OAT3	>100	>100
OCT1	2.56	>100
OCT2	4.36	>100
OATP1B1	>100	>100
OATP1B3	>100	>100
MATE1	26.4	>100
MATE2-K	>100	>100
BSEP	>100	>100

2.6.5.15.2 ヒトトランスポーターでの BBI-4000 の *in vitro* 基質認識性

被験物質	^{14}C-BBI-4000	
試験番号	[redacted]-60-[redacted]	
CTD における資料番号	4.2.2.6-4	
試験系	*In vitro*	
試験方法	各種ヒトトランスポーターを発現した細胞又はベシクル、 ^{14}C-BBI-4000（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、BSEP：1、10 μmol/L、 OCT1、MATE1：1～300 μmol/L、OCT2、MATE2-K：0.3～100 μmol/L）、 インキュベーション温度：37℃	
放射性核種	^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	4.66	
測定対象物質 / 定量法	放射能 / LSC	
ヒトトランスポーター	K_m（μmol/L）	V_{max} （pmol/mg protein/min）
MDR1	–	–
BCRP	–	–
OAT1	–	–
OAT3	–	–
OCT1	16.6	1166
OCT2	0.899	24.5
OATP1B1	–	–
OATP1B3	–	–
MATE1	23.7	838
MATE2-K	115	476
BSEP	–	–

–：^{14}C-BBI-4000 が基質に該当せず

2.6.5.15.3 BBI-4000 のヒトにおける消失クリアランス及び消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合の推定

被験物質	BBI-4000
試験番号	M[redacted]0109
CTD における資料番号	4.2.2.6-5
試験系	–
試験方法	臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）のデータ、非臨床試験データ及び文献データを基に、BBI-4000 の消失クリアランスを算出した。 また、BBI-4000 のヒトにおける全身クリアランスに対する各消失クリアランスの寄与率を推定するため、ヒト消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合（寄与率、% contribution）を算出した。

BBI-4000 のヒト消失クリアランス

各消失クリアランス	消失クリアランスの推定値（mL/min/kg）
CYP2D6 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP2D6}$）	4.03
CYP3A4 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP3A4}$）	6.41
腎クリアランス（CL_r）[1)]	3.84 ± 1.54
みかけの加水分解クリアランス（$CL_{hydrolysis,\ app}$）[1)]	3.97 ± 1.40
腎分泌クリアランス（CL_{rs}）[1)]	1.90 ± 1.54

ヒト消失クリアランスの合計に対する各消失クリアランスの割合の推定

各消失クリアランス	寄与率（% contribution）
CYP2D6 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP2D6}$）[1)]	22.4 ± 2.6
CYP3A4 による代謝クリアランス（$CL_{h,\ CYP3A4}$）[1)]	35.6 ± 4.1
腎クリアランス（CL_r）[1), 2)]	20.7 ± 6.1
みかけの加水分解クリアランス（$CL_{hydrolysis,\ app}$）[1)]	21.4 ± 6.0

1) 各値は臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の被検者 16 例の算術平均値 ± 標準偏差
2) 腎クリアランス（CL_r）のうち、腎の能動分泌が関与する腎分泌クリアランス（CL_{rs}）の% contribution は、9.8 ± 6.7% [1)]

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する資料はない。