

## **オラデオカプセル 150 mg**

### **第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）**

#### **2.6 非臨床試験の概要文及び概要表**

##### **2.6.4 薬物動態試験の概要文**

**株式会社オーファンパシフィック**

## 目次

略語及び略号一覧.....	7
1 まとめ.....	10
2 分析法.....	17
2.1 生物学的分析法.....	17
2.2 投与液の分析法.....	17
3 吸収.....	18
3.1 単回投与試験.....	18
3.1.1 ラットを用いた試験.....	18
3.1.1.1 ラットにおける <sup>[14C]</sup> BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄 (●●●1969 試験).....	18
3.1.1.2 ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量的全身オートラジオグラフィー (●●●0611 試験).....	18
3.1.1.3 ラットにおける BCX7353 の経口 / 静脈内投与薬物動態試験 (TD-PKR-7353-15-001 試験).....	19
3.1.2 サルを用いた試験.....	19
3.1.2.1 サルに <sup>[14C]</sup> BCX7353 を経口投与した後の吸収、代謝及び排泄 (●●●4069 試験).....	19
3.1.2.2 カニクイザルにおける <sup>[14C]</sup> BCX7353 のマスバランス試験 (●●●0612 試験).....	20
3.1.2.3 カニクイザル単回経口投与及び静脈内投与クロスオーバー試験 (TD-PKR-7353-15-002 試験).....	20
3.2 反復投与試験.....	21
3.2.1 マウスを用いた試験.....	21
3.2.1.1 CByB6F1 ハイブリッドマウスを用いた BCX7353 の強制経口投与による 5 日間及び 28 日間用量設定試験 (●●●8903 試験).....	21
3.2.1.2 CByB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合体マウスを用いた BCX7353 の強制経口投与による 26 週間がん原性試験 (●●●8905 試験).....	22
3.2.2 ラットを用いた試験.....	22
3.2.2.1 Wistar-Han ラット 7 日間用量設定試験 (●●●111 試験).....	22
3.2.2.2 2 週間の回復期間を設けた Wistar-Han ラット 28 日間経口投与毒性試験 (●●●131 試験).....	23
3.2.2.3 6 週間の回復期間を設けたラット 13 週間経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験 (●●●144 試験).....	23
3.2.2.4 13 週間の回復期間を設けた BCX7353 のラット 26 週間強制経口投与毒性試験 (●●●1291 試験).....	24

3.2.2.5	BCX7353: BCX7353 のラット 104 週間経口投与がん原性試験 (████161 試験)	25
3.2.3	サルを用いた試験	26
3.2.3.1	カニクイザル 7 日間経口投与用量設定毒性試験 (████116 試験)	26
3.2.3.2	カニクイザル 28 日間経口投与毒性試験 (████132 試験)	26
3.2.3.3	6 週間の回復期間を設けたサル 13 週間経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験 (████145 試験)	27
3.2.3.4	カニクイザルを用いた 13 週間の回復期間を設けた BCX7353 の 39 週間強制経口投与毒性試験 (████1292 試験)	27
3.2.3.5	カニクイザルを用いた 13 週目の剖検及び 13 週間の回復期間を設けた BCX7353 の 39 週間強制経口投与毒性試験 (████162 試験)	28
3.2.4	妊娠動物又は授乳動物を用いた試験	29
3.2.4.1	ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験 (████0642 試験)	29
3.2.4.2	ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験 (████0644 試験)	29
3.2.4.3	母体の機能を含む出生前及び出生後の発生に及ぼす BCX7353 の影響を評価するラット毒性試験 (████157 試験)	31
3.2.4.4	ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験 (████0643 試験)	32
3.2.4.5	ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験 (████0645 試験)	32
3.2.4.6	ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験 (████0815 試験)	32
4	分布	34
4.1	<i>In Vitro</i> 試験	34
4.1.1	ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギ血漿における BCX7353 の <i>in vitro</i> タンパク結合率 (████PIR2_試験 3)	34
4.1.2	ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギ血液中の BCX7353 の分配 (████PIR2_試験 4)	35
4.2	<i>In Vivo</i> 試験	36
4.2.1	ラットにおける [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄 (████1969 試験)	36
4.2.2	ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量的全身オートラジオグラフィ (████0611 試験)	37
5	代謝 (動物種間の比較)	38
5.1	<i>In Vivo</i> 試験	38
5.1.1	Tg (HRAS) 野生型マウス 14 日間経口投与試験 (████166 試験)	38

5.1.2	ラットにおける <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄 (■■■■1969 試験) .....	38
5.1.3	ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量的全身オートラジオグラフィー (■■■■0611 試験) .....	40
5.1.4	サルにおける <sup>14</sup> C]BCX7353 経口投与後の吸収、代謝及び排泄 (■■■■4069 試験) .....	41
5.1.5	カニクイザルにおける <sup>14</sup> C]BCX7353 を用いたマスバランス試験 (■■■■0612 試験) .....	42
5.1.6	選択したラット及びサルの血漿、尿及び糞試料における BCX7353 の代謝物の同定 (■■■■5711 試験) .....	44
5.1.7	選択したヒト血漿試料中の BCX7353 代謝物の比較特性評価 (■■■■150086 試験) .....	45
5.1.8	選択したヒト血漿、尿及び糞試料中の BCX7353 代謝物のプロファイリング及び同定 (■■■■2461 試験) .....	45
5.1.9	BCX7353 経口投与後の選択したヒト尿試料中の BCX7353 代謝物の同定 (■■■■3049 試験) .....	46
5.2	<i>In Vitro</i> 試験 .....	47
5.2.1	ヒト及び動物の凍結保存肝細胞における BCX7353 の <i>in vitro</i> 代謝安定性 (■■■■P1R2_試験 5) .....	47
5.2.2	BCX7353 の <i>in vitro</i> 代謝安定性及び代謝物特性評価 (■■■■154113 試験) .....	47
5.2.2.1	遺伝子組換えヒト CYP 酵素存在下での BCX7353 の代謝安定性 .....	47
5.2.2.2	ヒト肝細胞を用いた BCX7353 の代謝安定性及び BCX7353 代謝物の特性評価 .....	48
5.2.2.3	ヒト肝 S9 分画における BCX7353 の代謝安定性 .....	48
5.2.2.4	遺伝子組換えヒト CYP 酵素とのインキュベーション後の BCX7353 代謝物の特性評価 .....	48
5.2.3	プールした凍結保存ヒト肝細胞中の基質枯渇による BCX7353 の代謝 (■■■■0917 試験) .....	49
5.2.4	BCX7353 を代謝するヒトチトクロム P450 酵素の同定及び CYP 介在性肝クリアランスの寄与の予測 (■■■■0918 試験) .....	49
5.2.5	<i>In vitro</i> における BCX7353 の UDP-グルクロン酸転移酵素反応のフェノタイピング (■■■■154130 試験) .....	50
5.2.6	ラット及びヒト初代培養肝細胞を用いたカルニチン及びグリシン抱合の被験物質の評価 (■■■■090617 試験) .....	50
6	排泄 .....	52
6.1	<i>In Vivo</i> 試験 .....	52
6.1.1	ラットにおける <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄 (■■■■1969 試験) .....	52

6.1.1.1	尿及び糞中排泄.....	52
6.1.1.2	胆汁中排泄.....	52
6.1.2	ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量的全身 オートラジオグラフィー (■■■■0611 試験) .....	52
6.1.2.1	尿、糞及び呼気中排泄.....	52
6.1.2.2	胆汁中排泄.....	53
6.1.3	サルにおける [ <sup>14</sup> C]BCX7353 経口投与後の吸収、代謝及び排泄 (■■■■4069 試験) .....	53
6.1.4	カニクイザルにおける [ <sup>14</sup> C]BCX7353 の放射標識マスバランス試験 (■■■■0612 試験) 54	
7	薬物動態学的薬物相互作用.....	55
7.1	チトクロム P450 酵素の阻害／誘導.....	55
7.1.1	ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素の阻害 (■■■■P1R2_試験 1) .....	55
7.1.2	ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素の時間依存的阻害 (■■■■P1R2_試験 2) .....	55
7.1.3	ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素の時間依存的阻害 (■■■■OCPI 試験) .	56
7.1.4	培養ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 発現誘導剤としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価 (■■■■153126 試験) .....	56
7.1.4.1	CYP1A2 活性及び mRNA .....	56
7.1.4.2	CYP2B6 活性及び mRNA.....	57
7.1.4.3	CYP3A4/5 活性及び CYP3A4 mRNA.....	57
7.2	トランスポーター試験.....	57
7.2.1	BCX7353 のトランスポーター阻害及び基質評価 (■■■■158009 試験) .....	57
7.2.2	ヒト ABC 及び SLC トランスポーターの阻害剤としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価 (■■■■178099 試験) .....	58
7.2.3	ヒト BSEP トランスポーターの阻害剤としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価 (■■■■178006) .....	59
8	その他の薬物動態試験.....	60
9	考察と結論.....	61
10	参考文献.....	63

表一覧

表 1-1	ラット、サル及びヒトに経口投与した後の <sup>14</sup> C]BCX7353 の主要代謝物 .....	15
表 3.1.1.3-1	単回経口又は静脈内投与後のラット血漿中の BCX7353 の PK パラメータ .....	19
表 3.1.2.3-1	単回静脈内又は経口投与後のサル血漿中の BCX7353 の PK パラメータ (TD-PKR-7353-15-002 試験) .....	21
表 3.2.4.2-1	妊娠ラットに BCX7353 を強制経口投与後の母体 TK パラメータ及び 胎児血漿中 濃度 (■■■■0644 試験) .....	30
表 3.2.4.3-1	妊娠ラットに BCX7353 を強制経口投与した後の母体及び出生児における 平均血 漿中濃度 (■■■■157 試験) .....	31
表 4.1.1-1	ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血漿における BCX7353 及び陽性対照 のタンパク結合率 (■■■■PIR2_試験 3) .....	35
表 4.1.2-1	ヒト及び動物血液中の BCX7353 の分配係数 (■■■■PIR2_試験 4) .....	36
表 5.1.1-1	マウス血漿中で同定された代謝物 .....	38
表 5.1.2-1	放射性標識体 A 投与後のラットの血漿、尿、胆汁、及び糞中で同定された.....	40
表 5.1.3-1	放射性標識体 B 投与後のラットの血漿、尿及び糞中で同定された代謝物.....	41
表 5.1.4-1	放射性標識体 A 投与後のサルの血漿、尿及び糞中で同定された代謝物.....	42
表 5.1.5-1	放射性標識体 B 投与後のサルの血漿、尿及び糞中で同定された代謝物.....	43
表 5.1.6-1	ラット及びサルの血漿、尿及び糞中代謝物 (■■■■5711 試験) .....	44
表 5.1.7-1	プールした試料を用いたヒト血漿中で推定的に同定された代謝物 (■■■■150086 試 験) .....	45
表 5.1.8-1	ヒト血漿、尿及び糞中で同定された代謝物 (■■■■2461 試験) .....	46
表 5.2.6-1	最も多く存在していた代謝物－肝細胞とのインキュベーション及び分析後の 総ピ ーク面積に対する割合.....	51
表 7.2.2-1	BCX7353 の ABC 及び SLC トランスポーターの阻害.....	58

図一覧

図 1-1	BCX7353 <sup>14</sup> C-標識体の構造 .....	10
図 1-2	推定される <sup>14</sup> C]BCX7353 の生体内変換経路.....	14

略語及び略号一覧

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
1-ABT	1-aminobenzotriazole	1-アミノベンゾトリアゾール
7-HCG	7-hydroxycoumarin glucuronide	7-ヒドロキシクマリングルクロニド
7-HCS	7- hydroxycoumarin sulfate	7- ヒドロキシクマリンスル酸塩
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収、分布、代謝、排泄
AMS	accelerator mass spectrometry	加速器質量分析法
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration vs. time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	area under the concentration vs. time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-96</sub>	area under the concentration vs. time curve from time zero to 96 hours	0 時間から 96 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	area under the concentration vs. time curve from time zero extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から定量可能な最終濃度までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BDC	Bile duct cannulated	胆管カニューレを挿入した
BLQ	Below the limit of quantitation	定量限界未満
BSEP	bile-salt export protein	胆汁酸塩排出タンパク質
CFR	Code of Federal Regulations	米国連邦規則集
CL	Clearance	クリアランス
CL <sub>int</sub>	intrinsic clearance	内因性クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高血漿中濃度
CPCA	cyclopropylcarboxylic acid	シクロプロピルカルボン酸
■	■	■
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DRF	dose-range finding	用量設定
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
F	oral bioavailability (%)	経口投与時のバイオアベイラビリティ (%)
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f <sub>mCYP</sub>	Fraction metabolized by CYP450	CYP450 により代謝される分画
GD	gestation day	妊娠日
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IV	Intravenous	静脈内
IVIVC	<i>in vitro-in vivo</i> correlations	<i>in vitro-in vivo</i> 相関

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
K <sub>RBC/p</sub>	red blood cell to plasma partitioning	赤血球／血漿分配係数
LC-MS/MS	liquid chromatography – tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD	lactation day	授乳日
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LE	Long Evans	Long Evans
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限値
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウント
M1	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████
M2	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████
M3	████████████████████-BCX7353	████████████████████ ████████████████████-BCX7353
M4	████████████████████ ████████████████████-BCX7353	████████████████████ ████████████████████-BCX7353
M5	████████████████████-BCX7353 ████████████████████	████████████████████- BCX7353 █████████████████████
M6	████████████████████- BCX7353	████████████████████ ████████████████████-BCX7353
M7	BCX7353-████████████████████	BCX7353-████████████████████
M8	████████████████████-BCX7353	████████████████████ BCX7353
M9	████████████████████ BCX7353	████████████████████-BCX7353
M10	BCX7353-████████████████████	BCX7353-████████████████████
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MPI	MPI Research Inc.	MPI Research Inc.
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrometry	質量分析法
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ
ng eq.	ng equivalents	ng 当量
NZW	New Zealand white (rabbit)	ニュージーランドホワイト種（ウサギ）
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
Pc	Postcoitum	交尾後
P-gp	p-glycoprotein	p-糖タンパク質
PHLM	pooled human liver microsomes	プールしたヒト肝ミクロソーム
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSL	photo-stimulated luminescence	光刺激ルミネッセンス
QD	once daily	1日1回
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
放射性標識体 A	[ <sup>14</sup> C]BCX7353; [ <sup>14</sup> C] in ██████████ ████████	[ <sup>14</sup> C]BCX7353 ; ██████████ に [ <sup>14</sup> C]
放射性標識体 B	[ <sup>14</sup> C]BCX7353; [ <sup>14</sup> C] in ██████ ████████████████████	[ <sup>14</sup> C]BCX7353 ; ██████████ ██████████ に [ <sup>14</sup> C]

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
RAF	relative activity factors	相対活性係数
rCYP	recombinant CYP	遺伝子組換え CYP
RBC	red blood cell	赤血球
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
Tg	transgenic	トランスジェニック
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
$T_{max}$	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSP	trisodium phosphate	リン酸三ナトリウム
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
US	United States	米国
UV	Ultraviolet	紫外線
$V_{d_{ss}}$	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WH	Wistar Han	Wistar Han

## 1 まとめ

一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験で使用した動物種であるマウス、ラット、ウサギ及びサルを用いて、BCX7353 の非臨床薬物動態 (PK) 及び体内動態を検討した。動物を用いた PK 及び毒性試験は全て、経口投与用の水又は PK 試験における静脈内 (IV) 投与用の生理食塩液に BCX7353 を溶解し使用した。動物に投与した用量は全てフリー体として示す。BCX7353 開発プログラムで実施した非臨床 PK 試験の概要表を m2.6.5、[セクション 1](#) に示す。毒性試験のトキシコキネティクス (TK) データの一覧を m2.6.5 に示す。

吸収、分布、代謝及び排泄を評価する複数の試験を、 $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 を用いて実施した。 $[^{14}\text{C}]$ は ██████████ に導入され (放射性標識体 A ; [図 1-1 A](#))、*in vivo* 代謝試験ではこの放射性核種の位置が代謝的に安定であることが示された。2 個目の BCX7353 放射性標識体も評価した。この分子では  $[^{14}\text{C}]$ が ██████████ に組み込まれた (放射性標識体 B ; [図 1-1 B](#))。放射性標識体 B を用いた試験では、ラットの血漿及び尿中で検出された代謝物が ██████████ 及び ██████████ ██████████ であることが示され (██████████ はラット尿中のみ)、この位置における放射性標識が代謝的に不安定であることが示された。それにもかかわらず、放射性標識体 B によりラット及びサルにおける BCX7353 の代謝及び排泄についての見識が得られた。

図 1-1 BCX7353  $^{14}\text{C}$ -標識体の構造



\*  $[^{14}\text{C}]$ の位置

## 吸収

### 単回投与試験

Wistar Han (WH) ラットに経口投与後、BCX7353 は効率的に吸収され、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{\max}$ ) は2時間であった。終末相の消失は緩徐で、平均消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は18.5時間であった。静脈内投与と比較した経口投与時のバイオアベイラビリティ (F) は33%と推定された。

サルにおいて、BCX7353 は経口投与後に吸収され  $T_{\max}$  は2~6時間であった。終末相の消失は緩徐で、平均  $t_{1/2}$  は22.7時間であった。静脈内投与と比較した経口投与時のFは45%と推定された。

[<sup>14</sup>C]BCX7353 (放射性標識体 B) を用いたアルビノ Sprague-Dawley (SD) ラット及びカニクイザルでの PK 試験では、ラット及びサルにおける吸収率はそれぞれ 62%及び 52%であった。これらの推定値は、BCX7353 放射性標識体及び生体内変換後の放射性標識代謝物からの累積シグナルを反映している。

### 反復投与試験

マウス、ラット、妊娠ラット、妊娠ウサギ及びサルを用いた一般毒性試験及び生殖発生毒性試験の一環として、BCX7353 の反復投与後の PK を評価した。マウス及びサルでは、BCX7353 曝露量 (最高濃度 [ $C_{max}$ ] 又は 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積 [AUC] [ $AUC_{0-24}$ ]) における性差は認められなかった。ラットを用いた 28 日間及び 13 週間試験では、データから  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  が雄ラットよりも雌ラットで高いことが示唆された。しかし、26 週間のラット試験及び 2 年間のラットがん原性試験では、性差は認められなかった。ラットは系統 (WH) 及びサプライヤー ( ) が同一で、全ての試験で使用した生物学的分析検査施設 ( ) は同一であったため、これらの所見の明確な説明となるものはない。ラット及び妊娠ウサギでは反復投与後に蓄積が認められたが、マウスあるいはサルでは認められなかった。妊娠ラット及び妊娠ウサギで BCX7353 の胎盤移行が示されたが、ラット及びウサギの胎児血漿中の  $C_{max}$  は母動物血漿中の  $C_{max}$  のそれぞれ 4~7%及び 7%~11%に過ぎなかった。ラットを用いて乳汁による曝露量进行评估したところ、授乳 (LD) 14 日目の出生児における BCX7353 の  $C_{max}$  は、母体血漿中  $C_{max}$  の 5%未満であった。

### 分布

*In vitro* における BCX7353 (3  $\mu$ M) の血漿タンパク結合率は、ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血漿でそれぞれ 98.7%、98.9%、99.4%、74.1%及び 81.9%であった。サル及びウサギの血漿中の値は、これらのマトリックスにおける BCX7353 の不安定性のため、過小評価されている可能性がある。*In vitro* において、ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血液中の BCX7353 の赤血球 (RBC) /血漿分配係数 ( $K_{RBC/P}$ ) を推定した。ヒト、ラット及びウサギにおける RBC 及び血漿タンパク質に対する BCX7353 の親和性はほぼ同様に ( $K_{RBC/P} > 1$  かつ  $< 2$  と定義)、一方マウス及びサルの血液では赤血球への取り込みが比較的低いと考えられる ( $K_{RBC/P} < 0.5$ )。

アルビノ雄 WH ラット及び有色 Long-Evans (LE) ラットを用いて、[<sup>14</sup>C]BCX7353 (放射性標識体 A) の単回経口投与 (30 mg/kg) 後のマスバランス及び分布試験を行った。WH ラットに経口投与したところ、最初の試料採取時点 (投与後 0.5 時間) で全組織に放射能が広く分布した。大部分の組織で投与後 8 時間までに最高放射能濃度に達した。最高放射能濃度が最も高い組織には、肝臓、腎髄質、脾臓、副腎、腎臓、肺、及び下垂体が含まれた。

WH ラットと同様に、雄 LE ラットでも、単回経口投与後の最初の試料採取時点 (投与後 1 時間) で全組織に放射能が広く分布した。大部分の組織で投与後 8 時間までに最高放射能濃度に達した。投与後 1440 時間の時点では、眼のブドウ膜での最高濃度の放射能が最も高く、[<sup>14</sup>C]BCX7353 由来の放射能がメラニンに結合したことが示唆されたが、この時点で放射能濃度は低下していたことから可逆的な結合であることを示している。精巣において低濃度の放射能が検出され、[<sup>14</sup>C]BCX7353 由来の放射能が血液-精巣関門を通過したことが示唆される。

放射性標識体 B を用いた分布試験では、アルビノラット及び有色ラットの両方において放射性標識体 A での結果と非常に類似した放射能の分布パターンが認められた。

## 代謝

*In vitro* 試験では、BCX7353 の代謝が緩徐であることが示され、代謝物及び代謝経路の特定の妨げとなった。凍結肝細胞を用いた異動物種間試験では、BCX7353 はヒト、サル、ラット、ウサギ及びマウスで 120 分間を超えて安定であったことから、大きな種差はないことが示唆された。ヒト肝 S9 分画を用いた試験でも、BCX7353 は 120 分間を超えて安定であった。ヒト凍結肝細胞と共に 360 分間インキュベートしたところ、少量の代謝が認められた (BCX7353 の 10%未満の減少)。クロマトグラフィーにより 4 つの代謝物が単離され、  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED]、又はその組み合わせによる生体内変換の産物である可能性が考えられた。

新鮮な単離した初代培養ラット及びヒト肝細胞を用いて BCX7353 と最長 24 時間インキュベートしたところ、クロマトグラフィーで推定代謝物を示す可能性のあるピーク 12 本が得られた。ラットでは、主たるピークは [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]-BCX7353、[REDACTED]-BCX7353 及び BCX7353-[REDACTED] と同定され、24 時間での相対存在率はそれぞれ総ピーク面積の 3.76%、4.56%、2.63%及び 3.23%であった。ヒト肝細胞では、BCX7353-[REDACTED] 及び [REDACTED] がそれぞれ 6 時間と 24 時間で最も多く存在していた成分であり、総ピーク面積の 2.66%及び 2.18%を占めた。

遺伝子組換えヒトチトクロム P450 (CYP) アイソザイムのパネルと共にインキュベートした結果、CYP2D6 及び CYP3A4 において BCX7353 の最大の減少が認められた (それぞれ 15.0%及び 22.4%の減少、このうち約 10%は非特異的であった)。評価した他の CYP 酵素 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1) では 10%未満の基質の減少が認められ、各 CYP で半減期が 60 分を上回った。遺伝子組換え CYP2D6 及び CYP3A4 と共にインキュベーション後の代謝物の同定により、BCX7353 関連成分 9 種が認められ、これらは [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 又はその組み合わせによって生成した可能性が考えられた。

*In vivo* における [<sup>14</sup>C]BCX7353 の代謝を BCX7353 の放射性標識体 2 種を用いてラット及びサルで評価した。放射性標識体 A を WH ラットに単回経口投与した後、血漿中に複数の放射性ピークが認められ、代謝物 11 種が同定された。これらの代謝物 11 種のうち、総放射能の 5%以上を占めるのは 3 種のみであった。この 3 種は、BCX7353 未変化体 (総投与量の 61%) 並びに [REDACTED]-BCX7353 (M3) と [REDACTED]-BCX7353 (M9) で、これらは総放射能曝露量のそれぞれ 13.5%及び 13.0%を占める主要な循環代謝物であった。胆汁中には複数の代謝物が少量含まれ、投与量の 0.3%未満が BCX7353 未変化体として回収された。M3 及び [REDACTED]-BCX7353 [REDACTED] (M5) の 2 種は胆汁中に最も多く存在していた代謝物で、それぞれ投与量の 2.27%及び 3.08%であった。糞中で回収された主要な成分は BCX7353 未変化体で、投与量の 20.7%であった。M3、M5、BCX7353-[REDACTED] (M7) 及び [REDACTED]-BCX7353 (M8) は糞中で同定され多く存在していた成分で、それぞれ投与量の 4.55%、4.89%、6.59%及び 3.45%であった。尿中で検出された BCX7353 未変化体は低濃度 (投与量の 0.5%) で、尿中では M3 が最も多く、投与量の 1.4%であった。要約すると、ラットにおいて、[<sup>14</sup>C]BCX7353 は経口投与後に [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を介して代謝された。

サルに放射性標識体 A を単回強制経口投与した後、個々の時点で採取された試料又はプールされた血漿試料のいずれでも、親化合物である BCX7353 未変化体は定量可能な濃度ではなかった。これらの結果は予想外で他の全ての評価に反するものであったため、これらの結果はさらなる精査を要した。本試験の実施に関して技術的な問題は特定されなかった。しかしながら、これらの所見は、経口投与後に長時間にわたって BCX7353 の血漿中濃度が

検出可能であったサルを用いた他の複数のPK試験、毒性試験及び代謝試験で得られた結果と明らかに異なるものであった。

BCX7353の代謝はラット及びサルを用いて放射性標識体 B によっても評価された。ラットとサルのいずれでも、血漿中及び尿中で同定された主な代謝物は [REDACTED] 及び [REDACTED] であった。ラットとサルから採取しプールした血漿中で、 [REDACTED] (M2) は試料中の総放射能のそれぞれ 44.9%及び 41.7%を占め、 [REDACTED] (M1) は血漿試料中の総放射能のそれぞれ 18.5%及び 11.5%であった。これらのデータから、 [REDACTED] が BCX7353 の代謝に関与することが示唆される。これは、放射性標識体 B における <sup>14</sup>C がコア分子上の代謝的感受性が高い位置にあることを示している。放射性標識代謝物から得られたシグナルは [REDACTED] 切断に基づくもので、分子の主要な部分の代謝運命に従ったものではない。

ヒト血漿及び尿中に認められた BCX7353 の代謝物を定性的に評価した。BCX7353 を 1 日 1 回 (QD) 250、350 あるいは 500 mg の反復経口投与を受けた健康被験者から採取した血漿試料において、親化合物と共に代謝物 3 種が検出された。検出された推定代謝物は、 [REDACTED] (M3)、 [REDACTED]、 [REDACTED] (M9) 及び [REDACTED] 又はそれらの組み合わせ (M6、M7) により生成されたと仮定される。尿中で検出された主な代謝物は [REDACTED] (M2) であった。

以下の生体内変換図 (図 1-2) は、ラット、サル及びヒト (BCX7353-104 試験) の放射性標識体を用いた試験 (BCX7353-104 試験) のデータ、並びにヒトを対象とした定性的な反復投与非放射性試験のデータを使用している。図 1-2 図 1-1 は、最も重要な推定代謝物 (投与量の 5%超) 及びその生成経路を示す。主要な代謝物 (投与量の 5%超) の相対濃度及びこれらを定量したマトリックスを表 1-1 に示す。

図 1-2 推定される<sup>[14]C</sup>BCX7353 の生体内変換経路

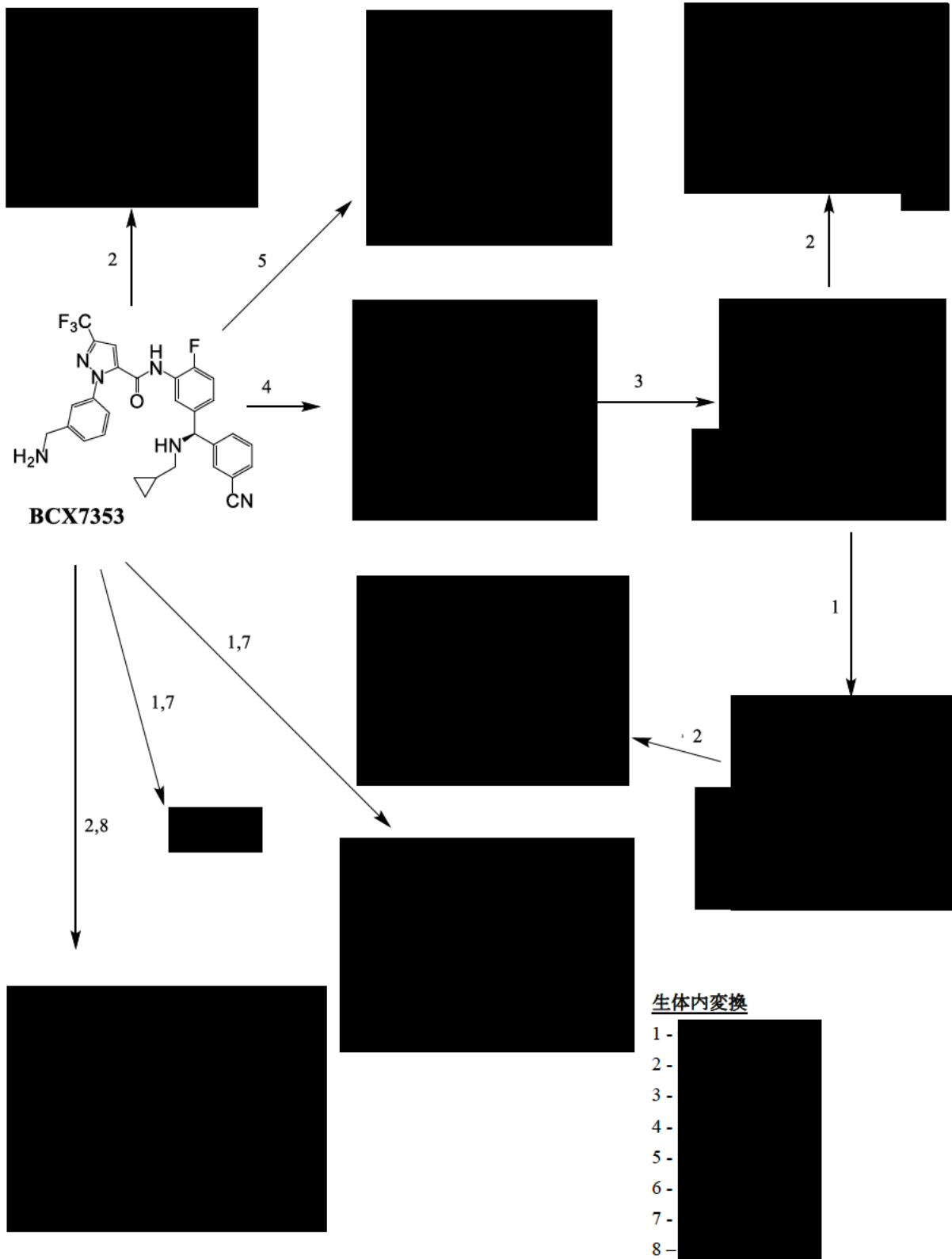


表 1-1 ラット、サル及びヒトに経口投与した後の<sup>14</sup>C]BCX7353 の主要代謝物

代謝物 名称	ラット				サル			ヒト <sup>i</sup>		
	血漿	尿	糞	胆汁	血漿	尿	糞	血漿	尿	糞便
M1- a	[18.5] <sup>e</sup>	34 <sup>e</sup>			[11.5] <sup>d</sup>	13.0 <sup>d</sup>				
M2- b	[44.9] <sup>e</sup>				[41.7] <sup>d</sup>	5.5 <sup>d</sup>			[11.4- 49.4] <sup>h</sup>	
M3	13.5 <sup>e</sup>									
M5					13.1 <sup>f</sup>		10.5 <sup>f</sup>			
M6								7.8 <sup>g</sup>		
M7			6.5 <sup>c</sup> , 6.6 <sup>e</sup>		13.6 <sup>f</sup>		12.7 <sup>d</sup> , 10.2 <sup>f</sup>	5.0 <sup>g</sup>		6.3 <sup>g</sup>
M8							5.3 <sup>d</sup>			9.4 <sup>g</sup>
M9	13.0 <sup>e</sup>				7.3 <sup>f</sup>					
M10					34.6 <sup>f</sup>					
BCX7353	60.9 <sup>e</sup>		18.1 <sup>c</sup> , 20.7 <sup>e</sup>				15.6 <sup>d</sup> , 17.3 <sup>f</sup>	34.0 <sup>g</sup>		17.2 <sup>g</sup>
M68					6.3 <sup>f</sup>					
M70					5.2 <sup>f</sup>					
M71					7.6 <sup>f</sup>					
M84								7.6 <sup>g</sup>		
M85								5.6 <sup>g</sup>		

略語: ADME=吸収、分布、代謝及び排泄; PK=薬物動態; QWBA=定量的全身オートラジオグラフィ。

データは親化合物又は代謝物として回収された放射能の割合 (%) である。投与量の 5%超の値のみを示している。

[ ]-データはプールした試料中の放射能の割合 (%) を示す。

M3、M5、M7、M8、M9 及び M10 の識別については標準物質を用いて確認した。

a [ ]: ラットを用いた [ ]-0611 試験では RP88 (血漿) 及び RU118 (尿)、サルを用いた [ ]-0612 試験では CP88 (血漿) 及び CU119 (尿)。

b [ ]: ラットを用いた [ ]-0611 試験では RP150 (血漿)、サルを用いた [ ]-0612 試験では CP151 (血漿) 及び CU149 (尿)。

c [ ]-0611 試験: ラットにおける放射性標識体 B を用いた BCX7353 のマスバランス及び QWBA。

d [ ]-0612 試験: サルにおける放射性標識体 B を用いた BCX7353 のマスバランス及び QWBA。

e [ ]-1969 試験: 放射性標識体 A を用いてラットに<sup>14</sup>C]BCX7353 を単回経口投与した後の PK、ADME。

f [ ]-4069 試験: 放射性標識体 A を用いてサルに<sup>14</sup>C]BCX7353 を経口投与した後の吸収、代謝及び排泄。

g [ ]-2461 試験: BCX7353-104 試験を裏付ける<sup>14</sup>C]BCX7353 の単回経口投与後の選択したヒト血漿、尿及び糞便試料中の BCX7353 の代謝物プロファイリング及び代謝物の同定。

h ヒト尿中濃度の値 ([ ]-3049 試験) は BCX7353-101 試験で投与を受けた被験者 12 例の値の範囲である。

i ヒトのデータは、放射性薬物曝露の割合 (%) を示す。

## 排泄

<sup>14</sup>C]BCX7353 を用いて、ラット及びサルにおける BCX7353 の排泄を評価した。無処置ラットに放射性標識体 A を単回経口投与した後、尿及び糞中放射能の平均累積排泄量は、168 時間まででそれぞれ投与量の 2.5%及び 94%であった。胆管カニューレを挿入した (BDC) ラットでは、投与後 96 時間までに投与量の 22.6%が胆汁中で回収された。サルにおける排泄はラットと同様で、放射性標識体 A を単回経口投与した後、投与後 336 時間までに投与放射能の 4.2%及び 85.3%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。ラット及びサルのいずれにおいても、糞中の主な成分は BCX7353 未変化体であった。

[ ]に<sup>14</sup>C]を組み込んだ放射性標識体 B を用いたとき、ラット及びサルにおける排泄プロファイルが異なっていた。ラットにおける単回経口投与後

の尿及び糞中の放射能の平均累積排泄量は投与 168 時間を通しそれぞれ投与量の 41.1%及び 44.7%であり、サルではそれぞれ 24.1%及び 59.6%であった。ラット及びサルの尿中では [REDACTED] のみが主要代謝物であったが、ラット及びサルの糞中では [REDACTED] はそれぞれ総放射能の 5%未満で、BCX7353 未変化体が主要成分であった。従って、[REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] の主な排泄経路は尿である。

上述のように、放射性標識体 2 種による試験で、ラット及びサルにおける BCX7353 の排泄では胆汁中、糞中及び尿中排泄の経路が重要であることが示された。

## 薬物相互作用試験

CYP 酵素を阻害する BCX7353 の能力を、プールしたヒト肝ミクロソーム (PHLM) で評価した。BCX7353 の 50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) は、CYP2C9 (0.24  $\mu$ M) 及び CYP2C19 (0.36  $\mu$ M) で 1  $\mu$ M を下回り、CYP2D6 (2.3  $\mu$ M) 及び CYP3A (2.5  $\mu$ M、プローブ基質としてミダゾラムを含む) では 1~10  $\mu$ M であった。他の全ての CYP アイソザイム (1A2、2A6、2B6、2C8、2E1) に対する  $IC_{50}$  は 10  $\mu$ M を上回った。さらなる試験で、BCX7353 は CYP3A の時間依存的阻害剤であるが、CYP 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の時間依存的阻害剤ではない可能性が高いことが分かった。

ヒト凍結肝細胞を BCX7353 存在下で 3 日間培養し、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 及び CYP3A4/5 について CYP 酵素活性及びメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) の発現を評価することにより、CYP 酵素の誘導を検討した。ドナー 3 例から得た培養物を評価した。BCX7353 の細胞毒性のない最高濃度は 2.66  $\mu$ M で、この濃度では CYP1A2 及び CYP2B6 の 1 培養物以上で CYP 酵素活性及び/又は mRNA 活性の 2 倍超の増加が生じた。CYP3A4 の mRNA 活性は 2 倍超であったが、CYP3A4/5 酵素活性の増加は認められなかった。

主なヒトトランスポーターの阻害剤及び基質としての BCX7353 を一連の試験で評価した。BCX7353 は P-糖タンパク質 (P-gp)、乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、多剤・毒性化合物排出タンパク質 (MATE) 1 及び MATE2-K による輸送を阻害し、 $IC_{50}$  はそれぞれ 0.49、12.0、3.53 及び 4.60  $\mu$ M と算出された。BCX7353 は有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、有機カチオントランスポーター (OCT) 2 及び OATP1A2 の阻害剤であり、 $IC_{50}$  はそれぞれ 13.2、13.3 及び 11.3  $\mu$ M であった。OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3 及び OATP2B1 の阻害の  $IC_{50}$  は 30  $\mu$ M 超、多剤耐性関連タンパク質 (MRP) 2 では 100  $\mu$ M 超であった。BCX7353 は、10  $\mu$ M では胆汁酸塩排出タンパク質 (BSEP) トランスポーターの阻害剤ではなかった。

BCX7353 は P-gp 及び BCRP の基質であるが、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではない。

## 2 分析法

### 2.1 生物学的分析法

マウス、ラット、ウサギ、及びサルにおける BCX7353 の血漿中薬物濃度は、バリデートされたタンパク質沈殿を組み込んだ液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) による検出法を用いて測定した。バリデートされた分析法の線形範囲は、通常、 $K_3$  エチレンジアミン四酢酸 ( $K_3$ EDTA) マウス血漿 (■16-BCX7353-01 試験) 及びウサギの血漿 (■15-BCX7353-03 試験) では 1~1000 ng/mL、ラットの血漿では 1~1000 ng/mL 又は 5~2000 ng/mL (■14-BCX7353-01 試験、■15-BCX7353-01 試験)、サルの血漿では 5~2000 ng/mL (■14-BCX7353-02 試験) であった。■は全ての分析のベンダーで、米国食品医薬品局 (FDA) 連邦規則集 (CFR) 21CFR Part 58 の非臨床試験実施基準 (GLP) に準拠した自社の標準業務手順書に従って、分析法の開発及びバリデーションを実施した。バリデーションは、以下の文書に従って実施された。

- ■標準業務手順書
- *Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation*, US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, May 2001, BP

### 2.2 投与液の分析法

毒性試験及び安全性薬理試験で使用した投与液中の BCX7353 の分析法を開発しバリデートした。各分析法では、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と紫外線 (UV) 検出を用いた。

一般動物毒性試験及び遺伝毒性試験では、BCX7353 を水に溶解した。脱イオン水中の BCX7353 に関するバリデートされた分析法の濃度範囲 0.01~250 mg/mL で、■により良好にバリデートされた (■114 試験)。分析法は正確かつ精密で、線形である。分析対象物質の保持領域において有意な干渉ピークは認められなかった。MPI で実施された試験について、投与液が調製及び使用された期間をカバーする期間での溶液の安定性が示された。従って、この分析法は溶媒中の分析対象物質の定量に特異的であった。

超純水中の BCX7353 に関するバリデートされた分析法は、校正範囲 2~42.6 µg/mL で、■によって良好にバリデートされた (■1440 試験)。分析法は選択的で、正確かつ精密である。■で実施された試験について、投与液が調製及び使用された期間をカバーする期間での溶液の安定性が示された。従って、この分析法は溶媒中の分析対象物質の定量に特異的であった。

ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル関連遺伝子 (hERG) を用いたアッセイでは、BCX7353 をジメチルスルホキシド (DMSO) の非存在下で生理食塩液に溶解した。この分析法は濃度範囲 1.0~100 µM で、■により良好にバリデートされた (■134 試験)。分析法は正確かつ精密で、線形である。分析対象物質の保持領域において有意な干渉ピークは認められなかった。この試験の試験液が、調製及び使用された期間をカバーする期間安定であることが示された。従って、分析法は溶媒中の分析対象物質の定量に特異的であった。

これらの非臨床試験のための分析法のバリデーション試験は、米国 FDA の GLP 規則、21 CFR Part 58、あるいは FDA が承認した OECD GLP の原則に従って実施された。

### 3 吸収

#### 3.1 単回投与試験

##### 3.1.1 ラットを用いた試験

##### 3.1.1.1 ラットにおける<sup>14</sup>C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄 (■1969 試験)

[<sup>14</sup>C]BCX7353 (放射性標識体 A ; 図 1-1 A) の単回投与時の PK を [<sup>14</sup>C]BCX7353 (目標投与量 30 mg/kg) を単回経口投与した雄 WH ラットで評価した。投与前、投与後 0.5、1、4、8、24、48、72 及び 96 時間に、PK 解析のため各時点 3 例から連続的に採血した。PK 評価の結果は、分布、代謝及び排泄の結果をそれぞれ m4.2.2、m5.1.3、及び m6.1.2 に示す。

血液及び血漿中の平均放射能濃度の最高値は投与後 4 時間で認められ、それぞれ 936 及び 739 ng [<sup>14</sup>C]BCX7353 当量 (ng eq.) /g であった。その後、血中及び血漿中放射能濃度はそれぞれ投与後 96 及び 48 時間まで低下し、その後の血漿中放射能濃度は定量限界未満 (BLQ) であった。総放射能について時間 0 から無限時間 (AUC<sub>0-inf</sub>) まで外挿した血中及び血漿中 AUC はそれぞれ 31200 及び 13600 ng eq. [<sup>14</sup>C]BCX7353 時間/g で、総放射能の消失 t<sub>1/2</sub> は血中及び血漿中でそれぞれ 31.0 時間及び 10.2 時間であった。

PK 解析の結果は m2.6.5、セクション 3.1 に示す。

##### 3.1.1.2 ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量的全身オートラジオグラフィー (■0611 試験)

本試験では放射性標識体 B を使用した (図 1-1 B)。単回投与時の PK について、 [<sup>14</sup>C]BCX7353 の単回経口投与後 (3 例 ; 30 mg/kg) 又は静脈内ボラス投与後 (5 例 ; 30 mg/kg) の雄アルビノ SD ラットを用いて検討した。液体シンチレーションカウンティング (LSC) 法による血漿中の時間-放射能濃度プロファイルの評価のため、規定の時点 ([経口] 投与後 0.5、1、4、8、12、24、48、72、120 及び 168 時間 ; [静脈内] 投与後 5、15 及び 30 分、1、4、8、12、24、48、72、120 及び 168 時間) に各ラットの頸静脈から連続的に採血した。PK の検討結果は、分布、代謝及び排泄の結果をそれぞれ m4.2.2、m5.1.3、及び m6.1.2 に示す。

単回静脈内投与後の血漿中の (逆外挿した) 最高放射能濃度の平均値は 4441 ng eq./mL (C<sub>0</sub>) で、その後は低下し、t<sub>1/2</sub> は 42.7 時間であった。時間 0 から測定可能な最終濃度までの AUC (AUC<sub>0-last</sub>) 及び AUC<sub>0-inf</sub> の平均値は、それぞれ 80704 及び 86290 ng eq.h/mL であった。推定クリアランス (CL) 及び定常状態における分布容積 (Vd<sub>ss</sub>) の平均値は、それぞれ 0.355 L/h/kg 及び 19.5 L/kg であった。

単回経口投与後の血漿中の放射能の平均 C<sub>max</sub> は、投与後 4 時間 (T<sub>max</sub>) では 1671.94 ng eq.フリー体 BCX7353/mL で、その後は低下し、投与後 168 時間までの平均 t<sub>1/2</sub> は 37.1 時間であった。AUC<sub>0-last</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> はそれぞれ 50860 及び 53121 ng eq.h/mL であった。経口投与後の吸収率は 61.6% と算出された。

PK の解析結果は m2.6.5、セクション 3.2 に示す。

### 3.1.1.3 ラットにおける BCX7353 の経口／静脈内投与薬物動態試験

#### (TD-PKR-7353-15-001 試験)

本試験の目的は、ラットにおける BCX7353 単回静脈内投与後の BCX7353 の血漿 PK パラメータを算出し、単回経口投与後と比較することであった。雄 SD ラット（各群 n=6）に BCX7353 を強制経口投与（30 mg/kg）又は静脈内ボラス投与（3 mg/kg）のいずれかの方法で単回投与した。規定の時点（〔経口〕投与前、投与後 0.5、1、2、4、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間；〔静脈内〕投与後 0.083、0.5、1、2、6、12、24、36、48、72 及び 96 時間）で、各時点 3 例／群のコホートで頸静脈から連続的に採血した。バリデートされた LC-MS/MS 生物学的分析法（■■■■14-BCX7353-01 試験）を用いて BCX7353 の血漿中濃度を測定し、PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出した。全ての PK パラメータは血漿中 BCX7353 濃度の混合データセット（n=3）から得た。

単回経口投与又は静脈内投与後の BCX7353 の平均血漿 PK パラメータ推定値を表 3.1.1.3-1 に示す。30 mg/kg を単回経口投与後の BCX7353 の最高血漿中濃度  $C_{max}$  は投与後 2 時間（平均  $T_{max}$ ）に認められ、平均値 475 ng/mL で、その後は低下し、平均  $t_{1/2}$  は 18.5 時間であった。0~96 時間の AUC（ $AUC_{0-96}$ ）は 6179 ng.h/mL であった。

3 mg/kg の単回静脈内投与後の血漿中 BCX7353 濃度の  $C_{max}$  は投与後初回試料採取時点（5 分後）に認められ、平均値は 773 ng/mL で、その後は低下し、平均  $t_{1/2}$  は 10.1 時間であった。平均  $AUC_{0-96}$  は 1858 ng.h/mL であった。

経口投与時のバイオアベイラビリティは 33% と推定された。

表 3.1.1.3-1 単回経口又は静脈内投与後のラット血漿中の BCX7353 の PK パラメータ  
(TD-PKR-7353-15-001 試験)

コホート	投与量 (mg/kg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$C_{min}$ (ng/mL)	$AUC_{0-96}$ (ng h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$CL_{sys}$ (mL/min/kg)
BCX7353-IV	3.0	773 (87)	NA	NA	1858 (221)	10.1 (0.5)	27 (3.0)
BCX7353-PO	30	475 (125)	2.0 (0)	7.8 <sup>a</sup> (1.8)	6179 (498)	18.5 (3.4)	81 (6.7)

略語:  $AUC_{0-96}$ =0~96 時間の濃度 - 時間曲線下面積； $CL_{sys}$ =全身クリアランス； $C_{max}$ =最高血漿中濃度； $C_{min}$ =最小血漿中濃度；F=経口バイオアベイラビリティ；IV=静脈内；NA=該当なし；PK=薬物動態；PO=経口； $t_{1/2}$ =半減期； $T_{max}$ = $C_{max}$ 到達時間

F=経口投与時のバイオアベイラビリティ（ $6179/[1858 \times 10] \times 100 = 33\%$ ）

経口投与では  $C_{max}$ ；静脈内投与では  $C_0$

データは平均値（標準偏差）；n=3 混合データセット

<sup>a</sup> 72 時間時点

### 3.1.2 サルを用いた試験

#### 3.1.2.1 サルに<sup>14</sup>C]BCX7353 を経口投与した後の吸収、代謝及び排泄

##### (■■■■4069 試験)

本試験は放射性標識体 A を使用した。投与前日の夜（一晚）から投与後約 4 時間にわたり絶食とした雄カニクイザル 3 例を用いて BCX7353 の吸収を評価した。各サルに <sup>14</sup>C]BCX7353 30 mg/kg を単回経口投与した。投与後 96 時間までの規定の時点で血液及びそれに由来する血漿を採取した。PK 評価についての結果は、代謝及び排泄の結果をそれぞれ m5.1.3 及び m6.1.2 に示す。

サルに $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 を経口投与した後の血中及び血漿中の  $C_{\max}$  の平均値は、それぞれ 1480 及び 1160 ng eq.  $[^{14}\text{C}]$ BCX7353/g であった。血中及び血漿中平均  $T_{\max}$  はそれぞれ投与後 6.7 及び 6 時間であった。総放射能の平均血中及び血漿中  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  値はそれぞれ 57300 及び 44500 ng eq.  $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 時間/g で、総放射能の消失  $t_{1/2}$  はそれぞれ 32.4 時間及び 35.1 時間であった。血中及び血漿中の平均放射能濃度は投与後 96 時間までにそれぞれ 146 及び 108 ng eq.  $[^{14}\text{C}]$ BCX7353/g まで低下した。

血漿中放射能には、いずれの時点で採取した試料又はプールした試料中にも親化合物の BCX7353 未変化体は定量可能な濃度では含まれていなかった。これらのデータは、サルを用いたその他の PK、吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) あるいは毒性試験のいずれとも一致しないため、本試験の過誤を発見するため精査したが、過誤は見つからなかった。これらの所見は過去データと明確な相違があるため、本試験は慎重に扱うべきである。

経口投与後の総放射能の血中/血漿中濃度比は、本試験では概ね 1 を上回り (算出可能な場合)、放射能が全血の細胞分画に優先的に分布することが示唆された。

データの概要表を [m2.6.5](#)、[セクション 3.5](#) に示す。

### 3.1.2.2 カニクイザルにおける $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 のマスバランス試験

#### (XXXXXXXXXX-0612 試験)

本試験では放射性標識体 B を使用した。雄カニクイザル (各群  $n=3$ ) に $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 を強制経口投与 (注射用水中 30 mg/kg) 又は静脈内ボラス投与 (生理食塩液中 5 mg/kg) して BCX7353 の吸収を測定した。LSC による血漿中の時間一放射能濃度プロファイルの測定のため、規定の時点 ([経口] 投与後 0.5、1、4、8、12、24、48、72、96、120 及び 192 時間; [静脈内] 投与後 5、15 及び 30 分、1、4、8、12、24、48、72、96、120 及び 192 時間) に各ラットの大腿静脈から連続的に採血した。さらに、本試験では BCX7353 の代謝物プロファイル及び排泄を評価した。結果をそれぞれ [5.1.5 項](#) 及び [6.1.4 項](#) に要約する。

単回静脈内投与後の血漿中の (逆外挿した) 最高放射能濃度の平均値は 3327 ng eq./mL ( $C_0$ ) で、その後は低下し、投与後 192 時間までの平均  $t_{1/2}$  は 71.2 時間であった。 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  の平均値はそれぞれ 31251 及び 36211 ng eq.h/mL であった。推定内因性クリアランス (CL) 及び  $V_{d_{ss}}$  の平均は、それぞれ 0.138 L/h/kg 及び 12.6 L/kg と算出された。

単回経口投与後の血漿中の平均  $C_{\max}$  は、投与後 9.3 時間 (平均  $T_{\max}$ ) において 2054 ng eq./mL で、その後は低下し、投与後 192 時間までの平均  $t_{1/2}$  は 65.2 時間であった。 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  の平均値はそれぞれ 99550 及び 111846 ng eq.h/mL であった。経口投与後の吸収率は 51.5% と算出された。

PK 解析の結果は [m2.6.5](#)、[セクション 3.6](#) に示す。

### 3.1.2.3 カニクイザル単回経口投与及び静脈内投与クロスオーバー試験

#### (TD-PKR-7353-15-002 試験)

正式なクロスオーバー試験で、サルに BCX7353 を単回静脈内投与後血漿 PK パラメータを測定し、同一個体に単回経口投与した後と比較して、経口投与時の相対的バイオアベイラビリティを推定した。雄カニクイザル ( $n=3$ ) に BCX7353 を 2.5 mg/kg 単回静脈内投与し、2 週間の休薬後に、経鼻胃チューブを介して BCX7353 の 25 mg/kg を単回強制経口投与した。各投与後、規定の時点 ([経口] 投与前、投与後 0.5、1、2、6、12、24、36、48、72 及び 96 時間; [静脈内] 投与後 0.083、0.5、1、2、6、12、24、36、48、60、72 及び 96 時間) で、各ラットの大腿静脈から連続的に採血した。BCX7353 の血漿中濃度は、バリデ

ートされた LC-MS/MS 生物学的分析法 (■14-BCX7353-02 試験) を用いて測定した。PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出した。

カニクイザルにおける単回経口投与又は静脈内投与後の BCX7353 の血漿中の PK パラメータの平均推定値を表 3.1.2.3-1 に示す。2.5 mg/kg 単回静脈内投与後の BCX7353 の最高血漿中濃度 (C<sub>0</sub>) は投与後初回の試料採取時点 (5 分後) で認められ、平均値は 673 ng/mL で、その後は低下し、平均 t<sub>1/2</sub> は 18.3 時間であった。平均 AUC<sub>0-96</sub> は 1407 ng·h/mL であった。

25 mg/kg 単回経口投与後の BCX7353 の血漿中 C<sub>max</sub> の平均値は投与後 4.7 時間 (平均 T<sub>max</sub>) に 342 ng/mL で、その後は低下し、平均 t<sub>1/2</sub> が 22.7 時間であった。平均 AUC<sub>0-96</sub> は 6360 ng·h/mL であった。

経口投与時のバイオアベイラビリティは 45% と推定された。

表 3.1.2.3-1 単回静脈内又は経口投与後のサル血漿中の BCX7353 の PK パラメータ  
 (TD-PKR-7353-15-002 試験)

コホート	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	C <sub>min</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-96</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>sys</sub> (mL/min/kg)
BCX7353-IV	2.5	673 (164)	NA	NA	1407 (180)	18.3 (3.8)	30 (4.4)
BCX7353-PO	25	342 (207)	4.7 (2.3)	7.8 (2.9)	6358 (2762)	22.7 (6.3)	73 (26)

略語: AUC<sub>0-96</sub>=0~96 時間の濃度-時間曲線下面積; CL<sub>sys</sub>=全身クリアランス; C<sub>max</sub>=最高血漿中濃度; C<sub>min</sub>=最小血漿中濃度; F=経口投与時のバイオアベイラビリティ; IV=静脈内; NA=該当なし; PK=薬物動態; PO=経口; t<sub>1/2</sub>=半減期; T<sub>max</sub>=C<sub>max</sub> 到達時間

F=(6358/(1407×10))×100=45%

データは平均値 (標準偏差) ; n=3

## 3.2 反復投与試験

全ての反復投与試験において、血漿中 BCX7353 濃度はバリデートされた LC-MS/MS を用いて測定した。

### 3.2.1 マウスを用いた試験

#### 3.2.1.1 CByB6F1 ハイブリッドマウスを用いた BCX7353 の強制経口投与による

##### 5 日間及び 28 日間用量設定試験 (■8903 試験)

本試験における 28 日間投与のフェーズでは、雌雄の CByB6F1 ハイブリッドマウスを用いて BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 10 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 逆浸透性脱イオン水)、25、50 あるいは 125 mg/kg/日の用量で 28 日間 QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒投与群に雌雄各 6 例及び各 BCX7353 投与群に雌雄各 36 例を追加し、同様に投与を行った。TK 用対照群では Day 1 及び 28 の投与後 2 時間、TK 用 BCX7353 投与群では Day 1 及び 28 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採血した。全ての TK パラメータは Day 1 及び 28 の BCX7353 の複合血漿中濃度から得た。

曝露量の顕著な性差は認められなかった。最高血漿中濃度は概ね Day 1 及び 28 の投与後 1 又は 2 時間で観察された。25 及び 50 mg/kg/日が投与されたマウスから推定された t<sub>1/2</sub> は 6.61~8.89 時間であった。125 mg/kg/日群では CL が緩徐であったため t<sub>1/2</sub> を推定できなかった。曝露量は用量レベルの上昇に伴い増加したが、Day 1 及び 28 では用量に比例しておらず、用量比を下回る又は上回る一貫した傾向はみられなかった。曝露量は Day 1 と Day 28 で類似しており、明らかな蓄積は認められなかった。

Day 1 及び 28 の TK パラメータの要約を m2.6.5、セクション 4.1 に示す。

### 3.2.1.2 CByB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合体マウスを用いた BCX7353 の強制経口投

#### 与による 26 週間がん原性試験 (██████8905 試験)

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型又はハイブリッドマウス (非トランスジェニック [Tg] 同腹マウス又は非 Tg マウス) における BCX7353 の TK について、BCX7353 を 0 (対照; 逆浸透水)、8、20、50 mg/kg/日の用量で 26 週間 QD 強制経口投与した後のマウス血漿を用いて評価した。対照群の雌雄各 3 例に単回投与し、さらに雌雄各 3 例に 26 週間投与した。各群の雌雄 18 例に BCX7353 を上記用量レベルで投与し、さらに雌雄 18 例に 26 週間投与した。TK 対照群では Day 1 及び 182 の投与後 2 時間に、TK 投与群のマウスでは Day 1 及び 182 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に、各時点で雌雄 3 例から採血した。全ての TK パラメータは BCX7353 の複合血漿中濃度から算出した。

Day 1 では曝露量に顕著な性差は認められなかったが、Day 182 では雄よりも雌における曝露量が高い傾向にあった。T<sub>max</sub> は Day 1 では投与後 1 又は 2 時間、Day 182 では投与後 1 ~4 時間であった。推定可能な場合の t<sub>1/2</sub> は Day 1 では 4.60~5.80 時間、Day 182 では 5.83~8.40 時間であった。観察されたバラツキ内で、曝露量の増加は検討した用量範囲内ではほぼ用量に比例していたが、Day 182 の雄では 8 mg/kg/日から 20 mg/kg/日への曝露量の増加が用量比を上回った。全身曝露量は Day 1 と比較して Day 182 には同程度又は増加し、蓄積率は雄では 1.09~1.44、雌では 1.43~2.02 の範囲であった。

Day 1 及び 182 の TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.2](#) に示す。

### 3.2.2 ラットを用いた試験

#### 3.2.2.1 Wistar-Han ラット 7 日間用量設定試験 (██████111 試験)

雌雄の WH ラットにおいて、単回経口投与 (試験 A 相) 後又は投与 7 日後 (試験 B 相) に BCX7353 の曝露量を測定した。試験 A 相では、雌雄各 3 例/群に BCX7353 を 150、250、450 及び 750 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。TK 評価のため、各 BCX7353 投与群に雌雄各 6 例を追加し、同様に投与を行った。試験 B 相では、雌雄各 5 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 脱イオン水)、15、50 及び 150 mg/kg/日で 7 日間 QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒群に雌雄各 3 例及び各 BCX7353 投与群に雌雄各 9 例を追加し、同様に投与を行った。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、[m 2.6.6](#) に要約する。試験 A 相では、Day 1 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に、2 つのコホートの雌雄各 3 例/群から採取時点を交互に変えて血液試料を採取した。試験 B 相では、投与後約 4 時間に 1 つのコホートの溶媒対照群の雌雄各 3 例、並びに Day 1 及び 7 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に BCX7353 投与群の 3 つのコホートの雌雄各 3 例から採取時点を交互に変えて、血液試料を採取した。全ての TK パラメータは Day 1 及び 7 の BCX7353 の複合血漿中濃度から算出した。

BCX7353 の全身曝露量に性差はないと考えられた。試験 A 相における BCX7353 の単回用量漸増投与後の全身曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) 及び C<sub>max</sub> は、150 mg/kg と 250 mg/kg の間では大きな増加はなかったが、750 mg/kg では大幅に増加した。

BCX7353 の 1 日 1 回 7 日間投与後の全身曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) 及び C<sub>max</sub> は、Day 1 には用量の増加に伴い用量比を下回る増加を示し、Day 7 には用量比を上回る増加を示した。BCX7353 の全身曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) は BCX7353 の 7 日間反復投与後に蓄積したと考えられる (1.6~6.2 倍)。

Day 1 及び 7 の TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 3.3](#) に示す。

### 3.2.2.2 2週間の回復期間を設けた Wistar-Han ラット 28 日間経口投与毒性試験

#### (XXXXXXXXXX131 試験)

雌雄 WH ラットを用いた 28 日間毒性試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 15 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 脱イオン水)、5、10、25 及び 75 mg/kg/日 で 28 日間 QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒群に雌雄各 3 例及び各 BCX7353 投与群に雌雄各 9 例を追加し、同様に投与を行った。TK 対照群では Day 1 及び 28 の投与後 2 時間、TK 投与群では採取時点を交互に変えて Day 1 及び 28 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間、さらに追加で Day 28 の投与後 48、72 及び 96 時間に 3 コホートの雌雄各 1~3 例から採血した。全ての TK パラメータは BCX7353 の複合血漿中濃度から得た。

最高用量を除き、BCX7353 の投与は良好な忍容性を示した。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、m2.6.6 に要約する。

BCX7353 の全身曝露量は低用量 (5~25 mg/kg/日) では性差が認められたが、75 mg/kg/日では性差はない傾向を示した。用量範囲全体における  $C_{max}$  及び AUC の雌:雄の比率は 1.10~3.25 で、用量範囲全体での曝露量には性差がないと考えられた。

AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-last</sub> 及び  $C_{max}$  は Day 1 及び 28 には用量増加に伴い用量比を上回る増加を示した。さらに、BCX7353 は 28 日間反復投与後に血漿中に蓄積したと考えられる (2.18~4.83 倍)。 $t_{1/2}$  はいずれの用量群でも算出できなかった。算出において、 $t_{1/2}$  にはバラツキがあり、用量の増加及び投与期間が長くなるにつれて、概ね増加すると考えられた。

Day 1 及び 28 の TK パラメータの要約を m2.6.5、セクション 4.4 に示す。

### 3.2.2.3 6週間の回復期間を設けたラット 13 週間経口投与毒性及びトキシコキ

#### ネティクス試験 (XXXXXXXXXX144 試験)

雌雄 WH ラットを用いた 13 週間毒性試験で BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 20 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 脱イオン水)、2.5、7.5 及び 20 mg/kg/日 で 13 週間 QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒群に雌雄各 3 例及び各 BCX7353 投与群に雌雄各 12 例を追加し、同様に投与を行った。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、m2.6.6 に要約する。TK 対照群のラットでは Day 1、28 及び 90 の投与後 2 及び 4 時間、TK 投与群のラットでは Day 1、28 及び 90 の投与前、投与後 1、2、4、8、24、及び 48 [Day 90 のみ] 時間に、コホートを交互に変えて各群の雌雄 3 例から採血した。

対照群で採取した全ての血漿試料及び投与群で採取した Day 1 の投与前試料において、BCX7353 の血漿中濃度が生物学的分析の定量下限値 (LLOQ、1 ng/mL 未満) を下回った。

BCX7353 の全身曝露量には性差があると考えられた。個々の血漿中濃度、 $C_{max}$  及び AUC は、概して雄に比べて雌で高かった (AUC<sub>0-last</sub> に基づく雌:雄の比率は 1.12~2.42、AUC<sub>0-24</sub> に基づく雌:雄の比率は 1.12~2.53 の範囲であった)。

BCX7353 の 1 日 1 回投与後、雌における全身曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) 及び  $C_{max}$  は、用量増加に伴い増加した。Day 1 には、1:3:8 倍の用量増加により、AUC<sub>0-24</sub> が 1:10:68 倍、 $C_{max}$  が 1:9:54 倍の増加を示した。Day 28 には、1:3:8 倍の用量増加により、AUC<sub>0-24</sub> が 1:10:42 倍、 $C_{max}$  が 1:5:20 倍の増加を示した。Day 90 には、1:3:8 倍の用量増加により、AUC<sub>0-24</sub> が 1:7:34 倍、 $C_{max}$  が 1:5:21 倍の増加を示した。

BCX7353 の 1 日 1 回投与後、雄における全身曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) 及び  $C_{max}$  は、用量増加に伴い増加した。Day 1 には、1:3:8 倍の用量増加により、AUC<sub>0-24</sub> が 1:10:68 倍、 $C_{max}$  が 1:14:82 倍の増加を示した。Day 28 には、1:3:8 倍の用量増加により、AUC<sub>0-24</sub> が 1:5:23 倍、 $C_{max}$  が

1:5:20 倍の増加を示した。Day 90 には、1:3:8 倍の用量増加により、 $AUC_{0-24}$  が 1:6:20 倍、 $C_{max}$  が 1:6:16 倍の増加を示した。

$AUC_{0-24}$  を用いて蓄積性を評価した (TK 評価用の試料を Day 90 の投与後 48 時間及び Day 1 及び 28 の投与後 24 時間に採取した)。雌における BCX7353 の全身曝露量は BCX7353 の 28 及び 90 日間反復投与後に蓄積すると考えられた。雌における蓄積率は用量増加に伴い低下すると考えられ、Day 28 には 2.5、7.5 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 5.52、5.19 及び 3.42、Day 90 には 2.5、7.5 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 9.12、6.75 及び 4.53 であった。雄における BCX7353 の全身曝露量は BCX7353 の 28 及び 90 日間反復投与後に蓄積すると考えられた。雄における蓄積率は用量増加に伴い低下すると考えられ、Day 28 には 2.5、7.5 及び 20 mg/kg の投与群でそれぞれ 7.99、3.77 及び 2.69、Day 90 には 2.5、7.5 及び 20 mg/kg の投与群でそれぞれ 9.86、6.09 及び 2.90 であった。 $t_{1/2}$  は、雌では 9.24~25.2 時間、雄では 10.1~19.1 時間の範囲であった。報告された全ての値が半減期の 3 倍未満のデータを用いて算出されたため、これらの結果は慎重に評価すべきである。

Day 1 及び 90 の TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.5](#) に示す。

### 3.2.2.4 13 週間の回復期間を設けた BCX7353 のラット 26 週間強制経口投与毒性試験 (■ 291 試験)

雌雄 WH ラットを用いた 26 週間毒性試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 20 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 脱イオン水)、1.0、2.5、7.5 及び 20 mg/kg/日 で 26 週間 QD 強制経口投与した。26 週間の投与後、雌雄各 5 例/群 (主試験) に 13 週間の回復 (休薬) 期間を設けた。また、Day 1、91 及び 182 の TK 評価のため、溶媒群に雌雄各 3 例及び各 BCX7353 投与群に雌雄各 9 例を追加し、同様に投与を行った。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、[m2.6.6](#) に要約する。TK 対照群では Day 1、91 (Week 13) 及び 182 (Week 26) の投与後 2 時間、TK 投与群では Day 1、91 及び 182 の投与前、投与後 1、2、4、8、24 及び 48 時間にコホートを交互に変えて雌雄各 3 例/群から採血した。

TK 評価により、 $T_{max}$  は投与後 1~4 時間の範囲で経時的に増大しないことが示された。 $C_{max}$  に達した後、BCX7353 はその濃度を維持したため、 $t_{1/2}$  は推定できなかった。Day 1、91 及び 182 において、 $AUC_{0-24}$  は 2.5 mg/kg と 20 mg/kg の間で、概ね用量比を上回る増加を示した。Day 91 及び 182 の BCX7353 の曝露量は、1 日 1 回 26 週間の投与後に増加し蓄積が認められた。 $AUC_{0-24}$  の平均蓄積率は、Day 91 では 1.73~8.23、Day 182 では 2.38~11.3 の範囲であった。Day 91 までには定常状態に達したと考えられる。Day 1 の 2.5 mg/kg 投与群を除き、 $AUC_{0-24}$  に性差は認められなかった。Day 1 の 2.5 mg/kg 投与群では、雌において雄よりも全身曝露量が高かった (雌:雄の比率 1.95)。 $AUC_{0-24}$  の雌雄比は 0.693~1.95 の範囲であった。

Day 1 及び 182 の TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.6](#) に示す。

### 3.2.2.5 BCX7353: BCX7353 のラット 104 週間経口投与がん原性試験

#### (XXXXXXXXXX161 試験)

雌雄 WH ラットを用いた 104 週間がん原性試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 60 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 脱イオン水)、3.0、8.0、20 及び 60 mg/kg/日 で 104 週間 QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒群に雌雄各 3 例及び各 BCX7353 投与群に雌雄各 9 例を追加し、同様に投与を行った。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、[m2.6.6](#) に要約する。TK 対照群では Day 1、Week 13 及び Week 52 の投与後 2 時間、BCX7353 を投与した TK 投与群では Day 1、Week 13 及び Week 52 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間にコホートを交互に変えて雌雄各 3 例/群から採血した。Day 191 に 60 mg/kg/日を投与したラットで試験が中止されたため、60 mg/kg/日群では Week 52 の TK 評価を行わなかった。

投与群で Week 1 (Day 1) の投与前に採取した全ての血漿試料並びに対照群で Week 1、13 及び 52 に採取した全ての血漿試料において、BCX7353 の血漿中濃度が LLOQ (1 ng/mL 未満) を下回った。

BCX7353 の全身曝露量には性差はないと考えられた。個々の血漿中濃度、 $C_{max}$  及び AUC に一貫した雌雄差は認められなかった (AUC<sub>0-24</sub> に基づく雌:雄の比率は 0.649~1.49) ことから、雌雄を統合したデータに基づき以下を考察する。

Week 1 では投与後 2 又は 4 時間、Week 13 及び 52 では投与後 1 又は 2 時間後に  $T_{max}$  に達した。

BCX7353 の 1 日 1 回投与後の  $C_{max}$  及び AUC<sub>0-24</sub> は用量の増加に伴い増加した。Week 1 には、1:2.7:6.7:20.0 倍の用量増加により、 $C_{max}$  が 1:6.5:28.2:66.0 倍、AUC<sub>0-24</sub> が 1:6.6:33.9:89.8 倍の増加を示した。Week 13 には、1:2.7:6.7:20.0 倍の用量増加により、 $C_{max}$  が 1:3.3:17.4:67.8 倍、AUC<sub>0-24</sub> が 1:4.7:21.8:84.2 倍の増加を示した。Week 52 には、1:2.7:6.7 倍の用量増加により、 $C_{max}$  が 1:4.0:15.4 倍、AUC<sub>0-24</sub> が 1:4.3:18.0 倍の増加を示した。

BCX7353 の全身曝露量は、BCX7353 の 13 及び 52 週間 QD 反復投与後に血漿中に蓄積した。Week 13 の (AUC<sub>0-24</sub> に基づく) 蓄積率は、3、8、20 及び 60 mg/kg 投与群でそれぞれ 4.93、3.58、3.17 及び 4.63 であった。Week 52 の蓄積率は、3、8 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 7.66、4.96 及び 4.04 であった。

$t_{1/2}$  は情報提供のみを目的として報告され、報告された全ての値が半減期の 3 倍未満のデータを用いて算出されたため、慎重に評価すべきである。 $t_{1/2}$  は 11.9~32.1 時間の範囲であった。

Day 1、Week 13 及び Week 52 の TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.7](#) に示す。

### 3.2.3 サルを用いた試験

#### 3.2.3.1 カニクイザル 7 日間経口投与用量設定毒性試験 (116 試験)

雌雄カニクイザルを用いて単回経口投与（試験 A 相）後又は 7 日間投与（試験 B 相）後の BCX7353 の曝露量を測定した。試験 A 相では、雌雄各 1 例に BCX7353 を 75、150、300、500 及び 700 mg/kg の用量で強制経口投与し、各用量投与の間に 2～3 日間の休薬期間を設けた。試験 B 相では、雌雄各 2 例/群に BCX7353 を 0（溶媒対照；脱イオン水）、10、75 及び 200 mg/kg/日で 7 日間 QD 強制経口投与した。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、m2.6.6 に要約する。試験 A 相では、投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に血液試料を採取した。試験 B 相では、Day 1 及び 7 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に血液試料を採取した。

試験 A 相で 150、300、500 及び 700 mg/kg を投与したサルから投与前に採取した試料は、いずれも各用量投与の間の休薬期間が不十分であったため定量可能であった（個々の投与前濃度は 64.5～249 ng/mL）。休薬期間が不十分であったため前の BCX7353 投与によるキャリアオーバーが生じ、試験 A 相の 75 mg/kg を除く全ての用量における全身曝露量の推定値に影響を及ぼした。試験 A 相及び B 相のいずれでも試験期間中に吐物及び嘔吐が観察され、全身曝露量の推定値、用量曝露関係、及び反復投与後の全身曝露量への影響（試験 B 相のみ）に対して影響が生じた可能性がある。

本試験の被験動物数は限定的であったが、試験 A 相及び B 相のいずれでも BCX7353 の全身曝露量に性差はないと考えられた。試験 A 相における BCX7353 の用量漸増単回投与後の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は、概して、変化がない又は用量比を下回るわずかな増加を示した。

試験 B 相の反復投与後の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は、Day 1 及び 7 では、概ね用量比を下回る増加を示した。BCX7353 の全身曝露量は反復投与後に変化しなかった（平均蓄積率 2 倍未満）。

Day 1 及び 7 の TK パラメータの要約を m2.6.5、セクション 4.8 に示す。

#### 3.2.3.2 カニクイザル 28 日間経口投与毒性試験 (132 試験)

雌雄カニクイザルを用いた 28 日間毒性試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 3～5 例/群に BCX7353 を 0（溶媒対照；脱イオン水）、10（3 例）、30 及び 100 mg/kg/日で 28 日間 QD 強制経口投与した。Day 1 及び 28 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採血した。回復（休薬）期間を設けたサルからは追加の血液試料を Day 28 の投与後 48、72 及び 96 時間並びに Day 43 及び 50 に 1 回採取した。

100 mg/kg/日投与における嘔吐を除き、カニクイザルにおける 10、30 及び 100 mg/kg/日の 28 日間経口投与の忍容性は概して良好であった。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、m2.6.6 に要約する。

BCX7353 の全身曝露量には性差はないと考えられた。全身曝露量（AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-last</sub> 及び C<sub>max</sub>）は、Day 1 には用量増加に伴い用量比をやや上回る増加を示したが、Day 28 には用量に比例して増加した。さらに、BCX7353 は 28 日間の反復投与後に血漿中に蓄積しなかった。

Day 43 及び 50（回復期間を設けたサル）の BCX7353 の血漿中濃度は 30 mg/kg 投与群では定量できなかったが、100 mg/kg 投与群では全例で BCX7353 の低濃度の定量が可能で、Day 43 から Day 50 で低下を示し、血漿中濃度は Day 43 では 41.3～108 ng/mL、Day 50 では 6.67～37.6 ng/mL の範囲であった。t<sub>1/2</sub> は、終末消失相のデータポイントが不十分であったため、少ない例数でのみ推定可能であった。これらのサルにおける個々の t<sub>1/2</sub> は、Day 50 で

は 10 mg/kg 投与群で 13.0~19.6 時間、30 mg/kg 投与群で 11.3~56.8 時間の範囲であり、100 mg/kg 投与群の  $t_{1/2}$  が算出可能であった 1 例では 321 時間であった。

TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.9](#) に示す。

### 3.2.3.3 6 週間の回復期間を設けたサル 13 週間経口投与毒性及びトキシコキネ

#### ティクス試験 (■ 145 試験)

雌雄カニクイザルを用いた 13 週間毒性試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 6 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 脱イオン水)、2.5、7.5 及び 20 mg/kg/日で 13 週間 QD 強制経口投与し、雌雄各 2 例/群に 6 週間の回復 (休薬) 期間を設けた。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、[m2.6.6](#) に要約する。Day 1、28 及び 91 の投与前、投与後 1、2、4、8、24、及び 48 時間 (Day 91; 回復期間を設けたサルのみ) に採血した。

BCX7353 の全身曝露量には性差はないと考えられた。 $T_{max}$  中央値は用量依存的であると考えられ、全ての試験日の 2.5 mg/kg 投与後 2 時間、全ての試験日の 7.5 mg/kg 投与後 4 時間、全ての試験日の 20 mg/kg 投与後 8 時間で観察された。

BCX7353 の 1 日 1 回投与後の  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  の平均値は、Day 1、28 及び 91 において、2.5 mg/kg と 7.5 mg/kg では用量増加に伴いほぼ用量に比例して増加し、2.5~20 mg/kg では用量比をやや上回る増加を示した。BCX7353 の 28 又は 91 日間反復投与後の BCX7353 の全身曝露量は変化しなかった。(AUC<sub>0-24</sub>に基づく) 平均蓄積率は、Day 28 では 2.5、7.5 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 1.31、0.89 及び 0.95、Day 91 では 2.5、7.5 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 1.51、1.03 及び 1.03 であった。

$t_{1/2}$  は、終末消失相のデータポイントが不十分であったため、少ない例数でのみ算出可能であった。報告された大部分の値が半減期の 3 倍未満のデータを用いて算出されたため、 $t_{1/2}$  の値は慎重に評価すべきである。個々の  $t_{1/2}$  は、2.5 mg/kg 投与群で 9.21~40.4 時間、7.5 mg/kg 投与群で 10.5~15.0 時間の範囲であり、20 mg/kg 投与群で  $t_{1/2}$  が算出可能であった 1 例では 10.9 時間であった。

TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.10](#) に示す。

### 3.2.3.4 カニクイザルを用いた 13 週間の回復期間を設けた BCX7353 の 39 週間

#### 強制経口投与毒性試験 (■ 1292 試験)

雌雄カニクイザルを用いた 39 週間毒性試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌雄各 6 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 超純水)、1、2.5、7.5 及び 20 mg/kg/日で 39 週間 QD 強制経口投与した。試験デザインの詳細な説明及び毒性評価の結果を試験報告書に記載し、[m2.6.6](#) に要約する。対照群では Day 1、91、182 及び 273 の投与後 4 時間に採血した。投与群では Day 1、91、182 及び 273 の投与前、投与後 1、2、4、8、24、48 及び 96 時間 (Day 273 の 48 及び 96 時間は回復 (休薬) 期間を設けたサルのみ) に採血した。

$T_{max}$  は投与後 1~8 時間の範囲で、用量増加に伴い増加傾向にあったが、経時的な増加はなかった。 $C_{max}$  に達した後、BCX7353 はその濃度を維持したため、 $t_{1/2}$  は推定できなかった。Day 1、91 (Week 13)、182 (Week 26) 及び 273 (Week 39) において、概ね  $AUC_{0-24}$  は 2.5 mg/kg/日と 20 mg/kg/日との間で用量に比例して増加した。Day 91、182 及び 273 の BCX7353 の曝露量は Day 1 と比較して実質的に変わらず、蓄積は認められなかった。 $AUC_{0-24}$  の平均蓄積率は、Day 91 で 0.785~1.32、Day 182 で 0.877~1.30、Day 273 で 0.675~1.40

の範囲であった。Day 91 (Week 13) までには定常状態に達したと考えられる。AUC<sub>0-24</sub> に性差は認められなかった。

TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.11](#) に示す。

### 3.2.3.5 カニクイザルを用いた 13 週目の剖検及び 13 週間の回復期間を設けた

#### BCX7353 の 39 週間強制経口投与毒性試験 (██████162 試験)

本試験では、雌雄各 7~9 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照 ; 水)、30、55 及び 80 mg/kg/日 で 13 週間 QD 強制経口投与し、13 週間の投与終了時点で雌雄各 3 例/群の中間剖検を計画した。残りの雌雄各 4~6 例/群は QD 投与を計 39 週にわたって継続し、0 及び 80 mg/kg/日 投与群の雌雄各 2 例には回復 (休薬) 期間を設けた。試験デザインの詳細な説明及び投与 13 及び 39 週間後の毒性評価の結果を試験報告書に記載し、[m2.6.6](#) に要約する。投与群では Day 1、90 及び 270 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間並びに休薬期間を設けたサルでは (Day 270 の投与後) 48 及び 96 時間後にも採血した。

Day 1、90 及び 270 に投与群の複数例、多くは 55 及び 80 mg/kg を投与したサルにおいて嘔吐及び/又は吐物が認められた。嘔吐/吐物を認めたサルの血漿中濃度-時間プロファイルは、嘔吐及び/又は吐物が認められなかったサルと概ね同様であった。このため、全例を記述統計に含めた。

対照群の Day 1 及び 90 に採取し分析した全ての血漿試料並びに投与群の Day 1 の投与前に採取した全ての試料において、BCX7353 の血漿中濃度が BLQ (5 ng/mL 未満) であった。

BCX7353 の全身曝露量には性差がないと考えられた。BCX7353 の 1 日 1 回投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の平均値は、Day 1 には用量増加に伴う増加を示さなかったが、Day 90 及び 270 には用量増加に対応して増加した。Day 1 には、1:1.8:2.7 倍の用量増加に伴い、平均 C<sub>max</sub> が 1:0.9:1.2 倍、平均 AUC<sub>0-24</sub> が 1:1.0:1.3 倍の増加を示した。Day 90 には、1:1.8:2.7 倍の用量増加で、平均 C<sub>max</sub> が 1:1.4:2.4 倍、平均 AUC<sub>0-24</sub> が 1:1.5:2.6 倍の増加を示した。Day 270 には、1:1.8:2.7 倍の用量増加に伴い、平均 C<sub>max</sub> が 1:1.3:2.5 倍、平均 AUC<sub>0-24</sub> が 1:2.0:3.4 倍の増加を示した。

BCX7353 の全身曝露量は、BCX7353 の 30 mg/kg の 90 又は 270 日間反復投与後には概ね増加しなかったが、55 及び 80 mg/kg の 90 又は 270 日間 QD 投与後には、概ね増加した。

(Day 1 と比較した) Day 90 の平均蓄積率は、30、55 及び 80 mg/kg 投与群でそれぞれ 1.05、2.31 及び 2.16 であった。個々の蓄積率にはバラツキがあり、30 mg/kg 投与群で 0.612~2.07、55 mg/kg 投与群で 0.659~6.97、80 mg/kg 投与群で 0.660~4.62 の範囲であった。Day 270 の平均蓄積率は、30、55 及び 80 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.479、1.80 及び 1.42 であった。個々の蓄積率にはバラツキがあり、30 mg/kg 投与群で 0.313~0.751、55 mg/kg 投与群で 0.626~5.96、80 mg/kg 投与群で 0.712~2.43 であった。

個々の t<sub>1/2</sub> は、終末消失相における半減期の 3 倍未満の時間帯のデータで算出されており、情報提供のみを目的として報告され、30 mg/kg 投与群で 15.1~23.0 時間、55 mg/kg 投与群で 14.0 及び 14.6 時間、80 mg/kg 投与群で 12.6~127 時間の範囲であった。

TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 4.12](#) に示す。

### 3.2.4 妊娠動物又は授乳動物を用いた試験

#### 3.2.4.1 ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生

##### 試験 (0642 試験)

妊娠 SD ラットを用いた胚・胎児発生試験 (EFD) 試験のための用量設定 (DRF) 試験において BCX7353 の曝露量を測定した。交尾後の雌 6 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 超純水)、10、25、50 及び 75 mg/kg/日で交尾後 Day 6 から 17 まで QD 強制経口投与した。TK 評価のため、対照群に 3 例/群及び BCX7353 投与群に 6 例/群を追加し、同様に投与を行った。TK 対照群では交尾後 Day 6 及び 17 の投与後 2 時間、TK 投与群では同日の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間にコホートを交互に変えて 3 例/群から採血した。全ての TK パラメータは BCX7353 の複合血漿中濃度から得た。

$T_{max}$  は、交尾後 Day 6 及び 17 の全群で投与後 1~8 時間の範囲であった。 $T_{max}$  の後、BCX7353 はその濃度を維持したため、消失パラメータは推定できなかった。曝露量 ( $AUC_{0-24}$  と定義) は、交尾後 Day 6 には 10~75 mg/kg/日の間で用量比を下回る増加を示した。交尾後 Day 17 の曝露量は、10~25 mg/kg/日の間及び 50~75 mg/kg/日の間で用量比を上回る増加を示した。交尾後 Day 17 の BCX7353 の曝露量は交尾後 Day 6 と比較して増加しており、蓄積率は用量増加に伴い増加し、 $AUC_{0-24}$  では 1.69~3.74 の範囲であった。

TK パラメータの要約を m2.6.5、セクション 7.1 に示す。

#### 3.2.4.2 ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験

##### (0644 試験)

妊娠 SD ラットを用いた EFD 本試験において BCX7353 の曝露量を測定した。交尾後の雌 25 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 超純水)、10、25 及び 75 mg/kg/日で交尾後 Day 6 から 17 まで QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒群に 4 例及び各 BCX7353 投与群に 8 例を追加し、同様に投与を行った。TK 対照群では交尾後 Day 6 及び 17 の投与後 4 時間、TK 投与群では Day 6 及び 17 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に 2 つのコホートの 3 例/群から採血した。すなわち、1 番目のコホートでは 0、1 及び 4 時間後、2 番目のコホートでは 2、8 及び 24 時間後に採血を行った。交尾後 Day 17 の投与後 4 及び 24 時間に胎児血漿を採取した。全ての TK パラメータは BCX7353 の複合血漿中濃度から得た。

交尾後 Day 6 及び 17 の母体 TK パラメータの概要及び交尾後 Day 17 の BCX7353 の胎児血漿中濃度を表 3.2.4.2-1 に示す。 $T_{max}$  は投与後 1~8 時間の範囲で、その後わずかに低下したが、投与後 24 時間では BCX7353 濃度を維持していたため  $t_{1/2}$  を推定できなかった。交尾後 Day 6 の  $AUC_{0-24}$  は 10 mg/kg と 25 mg/kg の間では用量に比例して増加し、25 mg/kg と 75 mg/kg の間では用量比を下回る増加を示した。交尾後 Day 17 の  $AUC_{0-24}$  は 10 mg/kg と 25 mg/kg の間では用量比を上回る増加、25 mg/kg と 75 mg/kg の間では用量比を下回る増加を示した。交尾後 Day 17 の BCX7353 の曝露量は交尾後 Day 6 と比較して増加しており、 $AUC_{0-24}$  の蓄積率は 2.57~3.88 の範囲であった。

TK パラメータの要約を m2.6.5、セクション 7.2 に示す。

交尾後 Day 17 の投与後に採取した胎児血漿中の BCX7353 の平均濃度は投与 4 時間後に最も高く、10、25 及び 75 mg/kg 投与群でそれぞれ 7.4、46.3 及び 73.7 ng/mL であった。母体の  $C_{max}$  に対するこれらの平均濃度の割合は、10、25 及び 75 mg/kg 投与群でそれぞれ 4%、7%及び 5%であった。

表 3.2.4.2-1 妊娠ラットに BCX7353 を強制経口投与後の母体 TK パラメータ及び  
 胎児血漿中濃度 (0644 試験)

投与量 (mg/kg)	採取日 (pc)	母体 TK パラメータ			胎児血漿中濃度 <sup>a</sup> (ng/mL)	
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	Day 17 pc 投与後 4 時間	Day 17 pc 投与後 24 時間
10	6	83.8	8	1370		
	17	191	4	3510	7.22 ± 1.89	7.44 ± 1.79
25	6	196	4	3200		
	17	653	1	12400	46.3 ± 20.9	29.1 ± 3.96
75	6	565	2	6800		
	17	1440	4	24600	73.7 ± 29.3	61.0 ± 6.13

略語: AUC<sub>0-24</sub>=0~24 時間の血漿中濃度 - 時間曲線下面積; C<sub>max</sub>=最高濃度; pc=交尾後; TK=トキシコキネティクス; T<sub>max</sub>=C<sub>max</sub>到達時間。

<sup>a</sup> データは平均値±標準偏差

### 3.2.4.3 母体の機能を含む出生前及び出生後の発生に及ぼす BCX7353 の影響を

#### 評価するラット毒性試験 (157 試験)

妊娠及び授乳中の SD ラットの試験において BCX7353 の血漿中濃度を測定した。交尾後の雌 25 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 脱イオン水)、10、25 及び 45 mg/kg/日 で妊娠 (GD) 6 日目から LD 14 まで QD 強制経口投与した。TK 評価のため、各群に親動物 4 例を追加し、同様に投与を行った。GD 6 及び LD 14 の投与後 4 時間に TK 群の全ての母ラットから採血した。また、LD 14 の各時点につき 1 同腹の出生児 8 例/群から、母動物への投与後 0 (投与前)、2、4 及び 24 時間に血液試料 (入手可能な最大量) を採取した。出生児の全ての TK パラメータは BCX7353 の複合血漿中濃度から得た。

母動物 (GD 6 及び LD 14) 及び F1 出生児の LD 14 における BCX7353 の血漿中濃度を表 3.2.4.3-1 に要約する。投与後 4 時間の 25 及び 45 mg/kg/日 群の母体の平均血漿中濃度は、GD 6 では 10 mg/kg/日 投与群よりそれぞれ 4 倍及び 6.8 倍高く、LD 14 では 5.6 倍及び 10.8 倍高かったことから、反復投与後の BCX7353 の蓄積が示唆された。対照群の母体血漿試料中に被験物質は認められなかった。

TK パラメータの要約を m2.6.5、セクション 7.3 に示す。

F1 対照群の出生児試料中に被験物質は検出されなかった。10 mg/kg/日 群の出生児における BCX7353 の血漿中濃度は一般に分析法の検出限界 (1 ng/mL) 付近又はこれを下回った。出生児の雌雄における血漿中濃度は各採取間隔で類似していた。平均濃度は 0 時間で最も高く、25 及び 45 mg/kg/日 群における出生児の血漿中濃度は投与後 4 時間の母体の平均濃度のそれぞれ約 2.6% 及び 4.4% であった。LD 14 の全用量レベルで出生児の血漿中に BCX7353 が検出されたことから、授乳による曝露が確認された。また、出生児の平均血漿中濃度の最大値は母体血漿中と比較して大幅に低かった (5% 未満)。

表 3.2.4.3-1 妊娠ラットに BCX7353 を強制経口投与した後の母体及び出生児における平均血漿中濃度 (157 試験)

投与量 (mg/kg/日)	母体の 平均濃度 <sup>a</sup> (ng/mL)		F1 雄出生児—LD 14 (ng/mL)				F1 雌出生児—LD 14 (ng/mL)			
	GD 6	LD 14	0 時間 <sup>b</sup>	2 時間	4 時間	24 時間	0 時間 <sup>b</sup>	2 時間	4 時間	24 時間
10	46.2	63.8	1.11	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.50	<LLOQ	<LLOQ	1.03
25	183.3	360.3	8.53	5.04	6.64	3.62	9.98	4.36	7.21	3.74
45	312.8	688.3	29.5	11.2	14.9	13.7	30.0	11.5	15.0	18.7

略語: GD=妊娠日; LD=授乳日; LLOQ=定量下限 (1.0 ng/mL)

<sup>a</sup> 投与後 4 時間

<sup>b</sup> 投与前

### 3.2.4.4 ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生

#### 試験 (0643 試験)

妊娠ニューゼーランドホワイト (NZW) ウサギを用いた DRF EFD 試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌 6 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 超純水)、5、15、25 及び 75 mg/kg/日で交尾後 Day 7 から 19 まで QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒群に 2 例及び各 BCX7353 投与群に 4 例を追加し、同様に投与を行った。TK 対照群では交尾後 Day 7 及び 19 の投与後 2 時間、TK 投与群では同日の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採血した。

交尾後 Day 7 及び 19 の  $T_{max}$  中央値は概ね 1~2 時間であった。推定可能な場合、個々の  $t_{1/2}$  は 24 時間の期間で算出すると 5.93~10.7 時間の範囲であった。全体として、曝露量の増加は 5~25 mg/kg の間では用量比を上回り、25~75 mg/kg の間では用量比を下回った。反復投与後の BCX7353 の曝露量は用量レベル全体で同程度又は増加を示し、交尾後 Day 7 に対する交尾後 Day 19 における個々の蓄積率は 1.1~3.3 の範囲であった。

TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 7.4](#) に示す。

### 3.2.4.5 ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生

#### 試験 (0645 試験)

妊娠 NZW ウサギを用いた DRF EFD 試験において BCX7353 の曝露量を測定した。交尾後の雌 6 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 超純水)、100、200、400 及び 600 mg/kg/日で交尾後 Day 7 から 19 まで 1 日 1 回強制経口投与した。TK 評価のため、対照群では交尾後 Day 7 及び 19 の投与後 2 時間、投与群では Day 7 及び 19 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採血を行った。

概ね投与後 1 時間で  $T_{max}$  に達し、その後は双指数関数的に低下したが、投与後 24 時間では BCX7353 濃度を維持していたため  $t_{1/2}$  を推定できなかった。交尾後 Day 7 の  $AUC_{0-24}$  は 100~400 mg/kg の間では用量比を下回る増加、400 mg/kg と 600 mg/kg の間では用量比例性の増加を示した。100 mg/kg 投与群で、交尾後 Day 19 の BCX7353 の曝露量 ( $AUC_{0-24} = 4350$  ng.h/mL) は 13 回経口投与後にわずかに増加し、 $AUC_{0-24}$  の蓄積率が 1.22~1.99 の範囲であった。

TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 7.5](#) に示す。

### 3.2.4.6 ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験

#### (0815 試験)

妊娠 NZW ウサギを用いた EFD 試験において BCX7353 の曝露量を測定した。雌 22 例/群に BCX7353 を 0 (溶媒対照; 超純水)、20、50 及び 100 mg/kg/日で交尾後 Day 7 から 19 まで QD 強制経口投与した。TK 評価のため、溶媒群に 2 例及び各 BCX7353 投与群に 3 例を追加し、同様に投与を行った。TK 対照群では交尾後 Day 7 及び 19 の投与後 2 時間、TK 投与群では Day 7 及び 19 の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採血した。母動物から最終採血 (交尾後 Day 19 の投与後 24 時間) をした後、TK 評価用雌ウサギに交尾後 Day 20 に BCX7353 の投与を行い、投与後 3 時間 ( $\pm 15$  分) に胎児血液試料を採取した。

$T_{max}$  の中央値は投与後 1~4 時間で、その後 BCX7353 は緩徐に低下した。24 時間の期間で可能な場合に  $t_{1/2}$  を推定したところ、7.72~9.98 時間であった。交尾後 Day 7 の  $AUC_{0-24}$  は

20 mg/kg と 50 mg/kg の間では用量比を上回る増加、50 mg/kg と 100 mg/kg の間では用量比を下回る増加を示した。交尾後 Day 19 の  $AUC_{0-24}$  は、20~100 mg/kg の間で、用量に比例した増加を示した。交尾後 Day 19 の BCX7353 の曝露量は、BCX7353 の 1 日 1 回 13 日間投与後に大きな変化はなく、 $AUC_{0-24}$  の平均蓄積率は 1.15~1.57 であった。

TK パラメータの要約を [m2.6.5](#)、[セクション 7.6](#) に示す。

BCX7353 は胎児血漿中で検出されたが、母体の血漿中よりも非常に低い濃度であった。胎児血漿中の平均濃度 (Day 20) は、20、50 及び 100 mg/kg 投与群でそれぞれ 5.81、30.4 及び 40.7 ng/mL であった。母体の  $C_{max}$  (Day 19) に対するこれらの平均濃度の割合は、20、50 及び 100 mg/kg 投与群でそれぞれ 7%、11% 及び 11% であった。試験報告書では、母体の  $C_{max}$  (Day 19) に対する平均濃度の割合は 20、50 及び 100 mg/kg 投与群でそれぞれ 7%、13% 及び 13% であるとの誤った報告がなされていた。

## 4 分布

### 4.1 *In Vitro* 試験

#### 4.1.1 ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギ血漿における BCX7353 の *in vitro*

##### タンパク結合率 (██████P1R2\_試験 3)

ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血漿に対する BCX7353 の血漿タンパク結合率を、迅速平衡透析及び LC-MS/MS を用いて推定した。被験物質をヒト又は動物血漿中に最終溶液濃度 3 µM で添加し、37°C の水浴振とう機中で 10 分間平衡化した。被験物質を添加した血漿試料 (300 µL) 及び品質管理用試料 (n=3) を各透析チャンバーのドナー側に加え、透析膜で区切られた各透析チャンバーのレシーバー側にダルベッコのリン酸緩衝生理食塩液 (500 µL) を加えた。透析チャンバーを密閉し、密閉型のヒートロッカーに入れ、37°C で 4 時間穏やかに揺らして平衡化した。試料調製としてタンパク質沈殿及び遠心分離を行った後、被験物質又は陽性対照の濃度を LC-MS/MS により測定した。

ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血漿に対する BCX7353 のタンパク結合率は、それぞれ 98.7%、98.9%、99.4%、74.1%及び 81.9%であった (表 4.1.1-1 )。平衡透析後の BCX7353 の回収率は、ヒト、ラット及びマウスの血漿中では被験物質の回収率が 85%超であったが、サル及びウサギの血漿中の回収率は低く、被験物質は、サル及びウサギ血漿中ではやや不安定であると結論付けられた。サル及びウサギにおける回収率が低かったため、測定したタンパク結合率は慎重に解釈すべきである。その後のラット (██████15-BCX7353-01 試験) 及びサル (██████14-BCX7353-02 試験) を用いた分析法バリデーション試験では、BCX7353 のベンチトップの安定性はそれぞれ 6.5 及び 5 時間、血漿中の長期冷凍の安定性はそれぞれ 225 日及び 53 日であることが示された。37°C での安定性については、さらなる評価は行われていない。

表 4.1.1-1 ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血漿における BCX7353 及び陽性対照のタンパク結合率 (████████P1R2\_試験 3)

動物種	化合物	結合率 (%)				
		1 回目	2 回目	3 回目	平均	SD
ヒト	BCX7353	98.7	98.7	98.7	98.7	0.06
	ワルファリン	99.3	99.3	99.3	99.3	0.02
	アトロピン	4.32	9.94	13.8	9.35	4.76
ラット	BCX7353	98.9	98.9	98.9	98.9	0.01
	ワルファリン	99.0	99.0	99.1	99.0	0.05
	アトロピン	8.26	11.1	14.2	11.2	2.97
マウス	BCX7353	99.4	99.4	99.5	99.4	0.03
	ワルファリン	82.3	83.5	83.1	83.0	0.59
	アトロピン	13.3	10.5	21.5	15.1	5.69
サル	BCX7353	73.7	73.5	75.1	74.1	0.87
	ワルファリン	99.3	99.2	99.3	99.3	0.04
	アトロピン	12.9	12.8	16.9	14.2	2.36
ウサギ	BCX7353	81.7	82.3	81.7	81.9	0.37
	ワルファリン	96.4	96.1	95.8	96.1	0.26
	アトロピン	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	NA

略語: NA=該当なし; SD=標準偏差。

<sup>a</sup>算出された結合率 (%) が陰性の場合 (血漿中濃度 CP<血液中濃度 CB)、結果を 0 と報告する。

これらのデータは m2.6.5、セクション 6.1 にも示す。

#### 4.1.2 ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギ血液中の BCX7353 の分配

##### (████████P1R2\_試験 4)

ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの抗凝固処理した新鮮全血を用いて、血漿及び赤血球間の BCX7353 の血管内分布を評価した。全血及び対照血漿はインキュベーション前に 10 分間水浴中で 37°C に加温した。全血及び対照血漿の分注した試料に BCX7353 を添加し (3 µM)、37°C の水浴振とう機中でインキュベートした。0、30 及び 60 分の各時点の試料をインキュベーションから取り出した (n=3)。次に、これらのインキュベート後の全血及び血漿試料を分析用に処理した。LC-MS/MS により生物学的分析を実施し、各マトリックスにおける BCX7353 濃度を測定した。

*In vitro* における 60 分間インキュベーション後の BCX7353 の RBC/血漿分配係数 ( $K_{RBC/P}$ ) は、ヒトで 1.74、ラットで 1.08、マウスで 0.40、サルで 0.33 及びウサギで 1.34 であった (表 4.1.2-1)。この結果から、ヒト、ラット及びウサギにおける RBC 及び血漿タンパクに対する BCX7353 の親和性はほぼ同様で (1.0 からの変化が 2 倍未満と定義)、マウス及びサルの血液では RBC への取り込みが比較的低いと考えられる。サル及びウサギの血漿中では被験物質が明らかに不安定であるため、サル及びウサギの対照血漿のインキュベーションでは BCX7353 がシグナルの減少を示した。このシグナル減少は、 $K_{RBC/P}$  の測定値に予測不能な影響を及ぼす可能性がある ( $K_{RBC/P}$  の過小評価の可能性が高い)。

表 4.1.2-1 ヒト及び動物血液中の BCX7353 の分配係数 (P1R2\_試験 4)

動物種	K <sub>RBC/P</sub> <sup>a</sup>		
	0 分	30 分	60 分
マウス	0.36	0.31	0.40
ラット	1.06	1.17	1.08
ウサギ	4.22	2.50	1.34
サル	4.54	2.06	0.33
ヒト	1.92	1.45	1.74

略語: K<sub>RBC/P</sub>=赤血球/血漿分配係数

<sup>a</sup>  $K_{RBC/P} = C_{RBC}/C_P = (1/H)[(CCP/CP)-1]+1$

これらのデータは m2.6.5、セクション 8.1 にも示す。

## 4.2 In Vivo 試験

### 4.2.1 ラットにおける<sup>[14C]</sup>BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、

#### 代謝及び排泄 (1969 試験)

本試験は放射性標識体 A を使用した。無処置及び BDC 雄 WH ラット並びに無処置雄 LE ラットに<sup>[14C]</sup>BCX7353 (目標投与量; 30 mg/kg) を単回経口投与した後の放射能の血漿中 PK、組織分布、生体内変換経路及び排泄プロファイルを検討した。定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) を用いて組織分布を評価するため、試料採取時点当たり WH ラット 1 例に投与し、投与後 1、4、8 及び 24 時間に安楽死させた。同様に、LE ラット 1 例/時点に投与し、投与後 1、4、8、24、48、72、96、168、336、672、1080 及び 1440 時間に安楽死させた。屍体は直ちにヘキサソドドライアイス浴中で約 8 分間冷凍した。各屍体のドレナージ及びプロットドライを行い、適切なラベルを貼付したバッグに入れ、少なくとも 2 時間ドライアイス上に静置又は約-70°C で保管した。凍結屍体を冷却したカルボキシメチルセルローズに包埋し、ブロックで冷凍した。包埋後の屍体をオートラジオグラフィ分析に備えて約-20°C で保管した。

雄 WH ラットへの経口投与後、<sup>[14C]</sup>BCX7353 由来の放射能は最初の試料採取時点 (投与後 0.5 時間) までに全組織に広く分布した。大部分の組織で投与後 8 時間までに C<sub>max</sub> に達した。放射能の C<sub>max</sub> が最も高かった組織は、肝臓、腎髄質、脾臓、副腎、腎臓、肺及び下垂体で、それぞれ 249000、148000、130000、122000、84100、73900 及び 73800 ng eq. <sup>[14C]</sup>BCX7353/g であった。C<sub>max</sub> が最も低かった組織は脊髄、脳及び精巣で、濃度はそれぞれ 128、269 及び 478 ng eq. <sup>[14C]</sup>BCX7353/g であった。

WH ラットと同様に、雄 LE ラットにおいて<sup>[14C]</sup>BCX7353 由来の放射能は最初の試料採取時点 (投与後 1 時間) までに全組織に広く分布した。大部分の組織で投与後 8 時間までに C<sub>max</sub> に達した。放射能の C<sub>max</sub> が最も高かった組織は、肝臓、脾臓、副腎、腎髄質、肺、腎皮質及び下垂体で、それぞれ 271000、142000、127000、102000、80900、68000 及び 66000 ng eq. <sup>[14C]</sup>BCX7353/g であった。C<sub>max</sub> が最も低かった組織は眼水晶体、脳髄質、脳及び精巣で、濃度はそれぞれ 104、131、345 及び 657 ng eq. <sup>[14C]</sup>BCX7353/g であった。放射能は投与後 1440 時間までにほとんどの組織から消失した。投与後 1440 時間では、眼のブドウ膜で最高濃度の放射能が定量され、<sup>[14C]</sup>BCX7353 由来の放射能がメラニンに結合していたことが示唆されたが、その濃度はこれ以前の時点と比較して減少していたことから可逆的な結合であることを示している。

WH 及び LE ラットへの経口投与後、組織対血漿中濃度比は、試験全体を通して概ね 1 を上回った（計算可能な場合）。WH ラットにおいて、組織対血漿中濃度比が最も高かった組織は、腎髄質、脾臓、肝臓、腎皮質、甲状腺及び下垂体で、その値はそれぞれ 608（投与後 24 時間）、446（投与後 24 時間）、380（投与後 8 時間）、266（投与後 24 時間）、251（投与後 24 時間）及び 244（投与後 24 時間）であった。LE ラットにおいて、組織対血漿中濃度比が最も高かった組織は、副腎、脾臓、眼ブドウ膜、甲状腺、眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺で、各組織で投与後 48 時間に認められた値はそれぞれ 1120、771、694、580、471 及び 467 であった。

結果の一覧を [m2.6.5](#)、[セクション 5.1](#) 及び [セクション 5.2](#) に示す。

#### 4.2.2 ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量

##### の全身オートラジオグラフィー（          0611 試験）

本試験は放射性標識体 B を使用した。ラットに<sup>[14C]</sup>BCX7353 を投与後の放射能の組織分布を QWBA により検討した。アルビノ SD ラット及び有色 LE ラットに注射用水に溶解した<sup>[14C]</sup>BCX7353 を 11.1 MBq/30 mg/kg の用量で強制経口投与した。SD ラットは投与後 1、4、8、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間、LE ラットは投与後 4、8、24、48 及び 96 時間に二酸化炭素吸入により安楽死させた（SD ラット；1 例/時点）。全身ラジオルミノグラムを作成し、放射能の組織分布及びその経時変化を調べた。ラジオルミノグラム上で各組織について単位面積当たりの光刺激ルミネッセンス（PSL）（PSL/mm<sup>2</sup>）を測定した。

アルビノラットでは、ほぼ全ての組織において投与後 4~24 時間で最高放射能濃度に到達した。例外は脂肪及び下垂体であり、それぞれ投与後 120 及び 168 時間に C<sub>max</sub> に達した。骨以外の全組織中の放射能濃度は、投与後 48 時間の血液中より高かった。

有色ラットでは、脳、褐色脂肪、眼球、脂肪及びブドウ膜では投与 48 時間後に放射能濃度が最高濃度に達し、他の全ての組織では投与 4~24 時間後に最高濃度に到達した。ほぼ全ての組織中の放射能濃度は投与後 48 時間の血液中より高値であり、放射能の組織への広範な分布が示された。

アルビノラットでは、投与後 168 時間の放射能濃度は下垂体で最も高く、脳、脂肪、胸腺、精巣、ハーダー腺、眼球及び皮膚の放射能濃度はそれぞれの組織の最高濃度の 73~21% であった。有色ラットでは、投与後 96 時間の脳、眼球、下垂体、脂肪、ブドウ膜、胸腺、精巣、ハーダー腺、褐色脂肪、皮膚、前立腺、精巣上体、精囊及び大腸の放射能濃度は、各組織それぞれの最高濃度の 94~23% であった。

有色 LE ラットでは、眼球及びブドウ膜の放射能濃度が投与後 48 時間でピークに到達し、非有色ラットにおける濃度より高かった。しかし、有色ラットでは投与後 96 時間までアルビノラットに比べて放射能の消失がより迅速であった。これらのデータから、<sup>[14C]</sup>BCX7353 のメラニンを含む組織に対する親和性が示唆され、一方で可逆的な結合であることも示唆される。

結果の一覧を [m2.6.5](#)、[セクション 5.3](#) 及び [セクション 5.4](#) に示す。

## 5 代謝（動物種間の比較）

### 5.1 *In Vivo* 試験

#### 5.1.1 Tg（HRAS）野生型マウス 14 日間経口投与試験（XXXXXXXXXX166 試験）

本試験の目的は、マウスに 14 日間投与して血液試料を採取し、得られた血漿試料中の代謝物のプロファイリングを実施することであった。雄マウス（CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic）に BCX7353 を 20 mg/kg の用量で 14 日間 QD 強制経口投与した。最終投与後 1、4、8 及び 24 時間に各時点 3 例から採血した。プール血漿を作製した後、BCX7353 及び代謝物のプロファイリングを行った。マウス血漿中では親化合物及び代謝物 5 種（M3、M7、M9、M11 及び M12）が認められた。これらの代謝物は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX と考えられる。同定された代謝物の要約を表 5.1.1-1 に示す。

親化合物、M3、M7 及び M9 は、LC の保持時間及び標準物質のイオンスペクトルを比較して確認した。M11 及び M12 は XXXXXXXXXX として LC/MS 及び MS/MS により確認された。但し、認められた m/z XXXXXX のイオンは、実際の代謝物の強力なイオンにより誘起されたイオンに由来する可能性がある。しかし、これらの LC の保持時間の質量分析（MS）スペクトルにおいて、可能性のある抱合体に相当する質量は認められなかった。

表 5.1.1-1 マウス血漿中で同定された代謝物

ピーク ID	暫定的な代謝物の名称	Obs m/z	RT (分)	時点 (時間)
P	親化合物 (BCX7353)	563.2170	7.73	AUC、1、4、8、24
M3	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> BCX10071)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	5.11	AUC、1、4、8
M7	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> (BCX10069)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	5.50	AUC、1、4、8
M9	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> (BCX10068)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	8.25	AUC、1、4、8
M11	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	7.47	AUC、1、4、8
M12	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	8.62	AUC、1、4、8

略語: AUC=濃度-時間曲線下面積; ID=識別子; Obs=観察された; RT=保持時間。

結果の一覧は m2.6.5、セクション 9.1 に示す。

#### 5.1.2 ラットにおける<sup>14</sup>C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、

##### 代謝及び排泄（XXXXXXXXXX1969 試験）

本試験は放射性標識体 A を使用した。無処置及び BDC 雄 WH ラット並びに無処置雄 LE ラットに<sup>14</sup>C]BCX7353（目標投与量; 30 mg/kg）を単回経口投与した後の放射能の血漿中 PK、組織分布、生体内変換経路及び排泄プロファイルを検討した。生体内変換プロファイルを評価するため、投与後の選択した時点で血液、胆汁、尿及び糞を採取した。

投与前及び投与後約 0.5、1、4、8、24、48、72 及び 96 時間に、各時点で 3 つのコホートの雄 WH ラット 3 例から採取時点を交互に変えて採血し、採取 30 分以内に遠心分離して、代謝物プロファイリング及び同定のための血漿を得た。

BDC 雄 WH ラット 3 例の胆汁を、投与前、投与後 0~4、4~8 及び 8~24 時間、並びに投与後 96 時間までは 24 時間間隔で採取した。胆汁はドライアイスで囲んだプラスチック容器に採取した。各試料の重量を記録した。

BDC 雄ラット 3 例及び無処置の雄 WH ラット 3 例の尿を、投与前、投与後 0~8 及び 8~24 時間、並びに投与後 96 時間 (BDC ラット) 又は 168 時間 (無処置ラット) まで 24 時間間隔で採取した。尿はドライアイスで囲んだプラスチック容器に採取した。各試料の重量を記録した。

BDC 雄ラット 3 例及び無処置の雄 WH ラット 3 例の糞を投与前及び投与後 96 時間 (BDC ラット) 又は 168 時間 (無処置ラット) まで 24 時間間隔で採取した。糞はドライアイスで囲んだプラスチック容器に採取した。各試料の重量を記録した。

排泄物の最終採取後、ケージを 1%リン酸三ナトリウム (TSP) 水溶液で洗浄して拭き取った。ケージ洗浄及びケージワイプ試料を別のプラスチック容器に採取し、各ケージ洗浄試料の重量を記録した。各ラットの残留屍体を秤量し、放射線分析用に保存した。

血漿、尿、胆汁及び糞試料は必要に応じて統合した。全てのマトリックスは、放射線分析用に調製するまで-70°Cで保管した。

ラットにおいて、 $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 は経口投与後に [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED] を介して代謝された。BCX7353 未変化体に加えて、代謝物 11 種が暫定的に同定された。

AUC をプールした血漿試料のプロファイルにより、放射能の大部分が BCX7353 未変化体によるもので、48 時間までの総放射能曝露量 (AUC) の約 61%を占めた。M3 及び [REDACTED]-BCX7353 (M9) は主要な循環成分で、総放射能曝露量のそれぞれ 13.5%及び 13.0%を占めた。BCX7353-[REDACTED] (M10) は、総放射能曝露量の約 5%を占める微量の循環成分であった。

BCX7353 未変化体は、無処置ラット及び BDC ラットのいずれでも糞中で回収された主要な成分で、それぞれ投与量の 20.7%及び 16.8%であった。M3、M5、M7 及び M8 は無処置ラットの糞中で同定され多く存在していた成分で、それぞれ投与量の 4.55%、4.89%、6.59%及び 3.45%であった。

投与量の 0.3%未満が胆汁中で BCX7353 未変化体として回収された。M3 及び M5 は胆汁中に多く存在していた成分で、それぞれ投与量の 2.27%及び 3.08%であった。

無処置ラット及び BDC ラットのいずれでも尿中の BCX7353 未変化体の濃度は低く、それぞれ投与量の 0.53%及び 1.33%であった。M3 は無処置ラット及び BDC ラットの尿中に多く存在していた成分で、それぞれ投与量の 1.35%及び 2.35%であった。

これらの結果から、ラットにおいて BCX7353 は複数の代謝経路により代謝され、代謝物と吸収されなかった親化合物の組み合わせとして排泄されることが示された。

## 代謝物の要約

血漿、尿、胆汁及び糞中で同定された代謝物の要約を表 5.1.2-1 及び m2.6.5、セクション 9.3 に示す。

表 5.1.2-1 放射性標識体 A 投与後のラットの血漿、尿、胆汁、及び糞中で同定された代謝物

代謝物名称	推定される識別情報	マトリックス			
		血漿	尿	胆汁	糞
M3	██████████-BCX7353	X	X	X	X
M23	██████ BCX7353-██████████		X	X	X
M5	██████████-BCX7353-██████████		X	X	X
M27	██████████-BCX7353-██████████		X	X	
M29	[BCX7353-██████████			X	
BCX7353	BCX7353	X	X	X	X
M33	BCX7353-██████████			X	
M7	BCX7353-██████████			X	X
M42	██████████ BCX7353				X
M8	██████████ BCX7353				X
M9	██████████-BCX7353	X		X	X
M10	BCX7353-██████████	X			X

### 5.1.3 ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量的全身オートラジオグラフィー (██████-0611 試験)

本試験は放射性標識体 B を使用した。雄アルビノラットに注射用水に溶解した [<sup>14</sup>C]BCX7353 を 30 mg/kg の用量で強制経口投与して、血漿、尿、糞及び胆汁中の BCX7353 の代謝物プロファイルを評価した。ラットは投与前 4 日間及び試料採取期間を通して代謝ケージで飼育し、規定の時間/間隔で血漿、尿、糞及び胆汁を採取した（血漿は投与後 8 時間、尿及び糞は投与後 0~48 時間、胆汁は投与後 0~72 時間）。血漿試料は 5 例から、尿、糞及び胆汁試料は 3 例から採取した。採取時点で 5 例から採取した等量の血漿をプールした。尿、糞及び胆汁試料は、各採取期間の採取量比に基づいてプールした。試料の HPLC クロマトグラムから、ランタイム全体の総放射能に対する [<sup>14</sup>C]BCX7353 及びその代謝物の放射能の比率（HPLC 上の%）を求めた。

プールした投与後 8 時間の血漿試料のクロマトグラフィー分析では、BCX7353 が試料中放射能の 10.8%（164 ng eq/mL）を占めることが示された。BCX7353 の代謝産物と推定されたその他 2 つの放射性ピークは ██████████ 及び ██████████ で、それぞれ総血漿中放射能の 44.9%（684 ng eq./mL）及び 18.5%（281 ng eq./mL）であった。その他の推定される代謝物は、それぞれ試料中放射能の 1.8%以下であった。

プールした尿試料（0~48 時間）では BCX7353 が試料中放射能の 0.3%（投与量の 0.1%）を占めた。尿試料で認められ最も多く存在していた放射性ピークは ██████████ に対応しており、分注した試料中の放射能の 92.2%（投与量の 34.0%）であった。

プールした糞試料（0~48 時間）では BCX7353 が最も多く存在していた成分であり、処理試料中の放射能の 44.7%（投与量の 18.1%）を占めた。その他に認められた主要なピークは、BCX7353 の ██████████ 及び ██████████ により生成する推定代謝物（MS518578 : M7）で、試料中放射能の 16.2%（投与量の 6.5%）を占めた。その他の推定される代謝物は、それぞれ分注試料中の放射能の 2.1%以下であった。

プールした胆汁試料（0~72 時間）では 23 種の放射性成分が認められた。親化合物である BCX7353 は、試料中放射能の 6.3%（投与量の 1.3%）を占めた。BCX7353 の ██████████ ██████████ 代謝物 1 種、BCX7353 の ██████████ 及び ██████████ によって生成する代謝物 1 種、並びに BCX7353 の ██████████ 代謝物 1 種が認められ、胆汁中放射能のそれぞれ 16.4%（投与量の 3.2%）、8.6%（投与量の

1.7%) 及び 4.9% (投与量の 1.0%) を占めた。投与量の 3.7%を占める別のピークが認められたが、構造の同定に至らなかった。

これらのデータから、ラットにおいて BCX7353 は代謝的な [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 又は [REDACTED] を受けることが累積的に示唆される。その他の推定される代謝物は、それぞれ分注試料中の放射能の 4.3%以下であった (表 5.1.3-1 及び m2.6.5、セクション 9.2)。

本試験では、[REDACTED] に<sup>14</sup>Cを有する放射性標識体 B を使用した。血漿及び尿中で [REDACTED] 及び [REDACTED] が検出されたことから、この側鎖は代謝的に不安定である。本試験は、BCX7353 の [REDACTED] の代謝物を同定する上で有用である。しかしながら、この側鎖は構造の一部に過ぎないことから、放射性標識体 B では分子の主要成分の体内動態を適切に評価できない。

表 5.1.3-1 放射性標識体 B 投与後のラットの血漿、尿及び糞中で同定された代謝物

代謝物名称	推定される識別情報	血漿	尿	糞
M1	[REDACTED]	X	X	
M2	[REDACTED]	X		
M3	[REDACTED]-BCX-7353			
M5	[REDACTED]-BCX-7353 [REDACTED]			X
M6	[REDACTED] BCX-7353			
BCX-7353	BCX-7353	X	X	X
M7	BCX-7353-[REDACTED]			
M8	[REDACTED]-BCX-7353			X
M9	[REDACTED]-BCX-7353			
M10	BCX-7353-[REDACTED]			

代謝物は標準物質により識別。投与量の 5%を上回る代謝物については表 1-1 で値と共に示している。

#### 5.1.4 サルにおける<sup>14</sup>C]BCX7353 経口投与後の吸収、代謝及び排泄

##### ([REDACTED] 4069 試験)

本試験は放射性標識体 A を使用した。投与前日の夜 (一晚) から投与後約 4 時間にわたり絶食とした雄カニクイザル 3 例を用いて BCX7353 の代謝を評価した。各サルに <sup>14</sup>C]BCX7353 を 30 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与後 96 時間までの規定の時点で血液及びそれに由来する血漿を採取した。投与後 336 時間まで規定の間隔で尿及び糞を採取した。血漿、尿及び糞の選択した試料を用いて代謝物プロファイリング及び同定を行った。

予期しない所見として、いずれの採取時点又はプールした血漿試料中の放射能に定量可能な濃度の親化合物である BCX7353 未変化体は含まれなかった。但し、BCX7353 未変化体は尿中で定量された。これらのデータはサルを用いた他の PK、ADME 又は毒性試験のいずれとも一致しないため、本試験の過誤を発見するため精査した。しかし、過誤は見つからなかった。本試験のデータは慎重に扱うべきである。

血漿、尿及び糞の HPLC 分析の定量限界を各クロマトグラフィー分析 (ラン) の 1%と設定したため、ラン合計の 1%を下回った放射性ピークは未実施 (ND) と報告した。代謝物の同定を補助するため、試験依頼者により様々な代謝物標準品が提供された (TLH 名称; BioCryst 社の名称)。サルの血漿、尿及び糞中で同定された代謝物の要約を

表 5.1.4-1 及び m2.6.5、セクション 9.4 に示す。

表 5.1.4-1 放射性標識体 A 投与後のサルの血漿、尿及び糞中で同定された代謝物

代謝物 名称	RT (分)	推定される 識別情報	マトリックス		
			血漿	尿	糞
M3	15.83	██████████ BCX7353		X	X
M5	29.17	██████████-BCX7353 ██████████	X	X	X
M6	31.17~33.00	██████████-TLH- 1085-4		X	X
BCX7353	32.33~33.50	BCX7353	X <sup>a</sup>	X	X
M61	37.33~37.50	TLH-1085-8-██████████			X
M7	51.50~51.83	BCX7353-██████████	X	X	X
M64	54.33~54.50	██████████- TLH-1085-4	X	X	X
M65	55.83	██████████-TLH-1085-6			X
M67	56.33	██████████- TLH-1085-4			X
M8	57.17	██████████-BCX7353	X <sup>a</sup>		X
M9	58.00~58.17	██████████-BCX7353	X	X <sup>a</sup>	X
M10	59.67~59.83	BCX7353-██████████	X	X <sup>a</sup>	X

略語: LC-MS=液体クロマトグラフィー/質量分析; RT=保持時間。

RTの範囲は全マトリックスのプロファイリング分析による。

代謝物は「X」で示したマトリックス中で検出される。

<sup>a</sup> 代謝物はこの試料では定量不能であったが、LC-MSにより検出された。

0.5~96 時間の AUC をカバーするプールした血漿試料のラジオプロファイルは、放射能の大部分が M5 (TLH-1085-8)、M7 (TLH-1085-5) 及び M10 (TLH-1085-9) によるものであることが示された。血漿中で定量可能な BCX7353 未変化体は検出されなかった。M5、M7 及び M10 は、96 時間までの総放射能曝露量のそれぞれ約 13%、14%、及び 35%を占めた。血漿中のその他の循環成分は、96 時間までの総放射能曝露量の約 3%~8%を占めていた。

糞中の BCX7353 未変化体は、投与量の 17.3%を占めた。M5 及び M7 は糞中で同定された主要な成分で、それぞれ投与量の 10.5%及び 10.2%であった。尿中では投与量の 1%未満が BCX7353 未変化体として回収された。M5 は尿中で同定され最も多く存在していた成分で、投与量の約 1%を占めた。尿中で検出されたその他の代謝物はいずれも投与量の 1%未満であった。

結論として、雄サルにおいて、<sup>14</sup>C]BCX7353 は経口投与後 ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ 及び ██████████ ██████████ を介して代謝された。

### 5.1.5 カニクイザルにおける<sup>14</sup>C]BCX7353 を用いたマスバランス試験

#### (██████████-0612 試験)

本試験は放射性標識体 B を使用した。雄カニクイザル (n=3) に注射用水に溶解した <sup>14</sup>C]BCX7353 を 30 mg/kg の用量で強制経口投与して、血漿、尿、糞及び胆汁中の BCX7353 の代謝物プロファイルを評価した。サルは投与前 16 時間以上絶食とし、投与後 4 時間に摂食を再開した。水は自由摂取とした。試料採取期間は代謝ケージで飼育し、規定の時間/間隔で血漿、尿及び糞を採取した (血漿は投与後 12 時間、尿及び糞は投与後 0~72 時間)。試料を各マトリックスにつき 3 例から採取した。採取時点で 3 例から採取した等量の血漿をプールした。尿及び糞試料は、採取時間ごとに採取量の比に基づいてプールした。試料

の HPLC クロマトグラムから、ランタイム全体の総放射能に対する<sup>14</sup>C]BCX7353 及びその代謝物の放射能の比率 (HPLC 上の%) を求めた。

プールした投与後 12 時間の血漿試料のクロマトグラフィー分析では、BCX7353 が放射能の 7.2% (139 ng フリー体/mL) を占めることが示された。その他 3 種の主要な放射性ピークは、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX、並びに BCX7353 の XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX によって生成する代謝物で、試料中の放射能のそれぞれ 41.7% (807 ng eq./mL)、11.5% (223 ng eq./mL) 及び 4.7% (91 ng eq./mL) であった。その他の推定される代謝物はそれぞれ分注試料中の放射能の 3.4% 以下であった。

プールした尿試料中 (投与後 0~72 時間) の BCX7353 は試料中放射能の 0.2% (投与量の 0.05% 未満) を占めた。代謝物である可能性が考えられた 2 つの孤立放射能ピークは XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX で、試料中放射能のそれぞれ 59.2% (投与量の 13.0%) 及び 24.9% (投与量の 5.5%) を占めた。その他の推定される代謝物はそれぞれ分注試料中の放射能の 6.5% 以下であった。

同様に、プールした糞試料中 (投与後 0~72 時間) では 12 成分が単離された。BCX7353 は試料中放射能の 28.2% (投与量の 15.6%) であった。その他 2 つの主なピークが BCX7353 の代謝産物と考えられ、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX により生成する 1 種並びに XXXXXXXXXX により生成する 1 種代謝産物で、試料中放射能のそれぞれ 22.8% (投与量の 12.7%) 及び 9.5% (投与量の 5.3%) であった。その他の推定される代謝物はそれぞれ分注試料中の放射能の 2.2% 以下であった (表 5.1.5-1 及び m2.6.5、セクション 9.5)。

これらの結果から、サルにおいて、BCX7353 は代謝的な XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX のプロセス、並びに XXXXXXXXXX を受けることが示唆される。

本試験で使用した放射性標識化合物は XXXXXXXXXX に<sup>14</sup>C]を有していた (放射性標識体 B)。この側鎖は代謝的に不安定であり、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が生成される場合があり、これらが尿及び血漿中で検出された。これらの試験は、BCX7353 の XXXXXXXXXX の代謝物を同定する上で有用である。しかし、この側鎖は構造の一部に過ぎないことから、放射性標識体 B では分子の主要成分の体内動態を適切に評価できない。

表 5.1.5-1 放射性標識体 B 投与後のサルの血漿、尿及び糞中で同定された代謝物

代謝物名称	推定される識別情報	血漿	尿	糞
M1	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	X	X	
M2	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	X	X	
M3	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353			
M5	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>			
BCX7353	BCX7353	X	X	X
M33	BCX7353- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>			
M7	BCX7353- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	X	X	X
M8	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353			X
M9	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353			X
M10	BCX7353 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>			X

代謝物は標準物質により識別。投与量の 5% を上回る代謝物については表 1-1 で値と共に示している。

### 5.1.6 選択したラット及びサル、尿及び糞試料における BCX7353 の代謝物の同定 (8335711 試験)

本試験の目的は、雌雄ラット及びサルから採取し選択した血漿、尿及び糞試料中の BCX7353 の代謝物を LC-MS 法及び LC-MS/MS 法により同定することであった。ラット (8335711 試験) 及びサル (8335711 試験) に BCX7353 を 20 mg/kg/日の用量で約 91 日間経口投与した毒性試験から試料を取得した。結果を表 5.1.6-1 に要約し、m2.6.5、セクション 11.1 に示す。

雌雄ラットの血漿、尿及び糞中では、親化合物である BCX7353 未変化体に加えて、最大 10 種の代謝物が暫定的に同定された。親化合物である BCX7353 未変化体は全てのマトリックスで検出された。同定された代謝物は以下を除き雌雄ラットから得られた全てのマトリックスで検出された：M1 は尿中のみで検出；M2 は血漿及び尿中で検出；  
BCX7353 (M4) は糞中のみで検出；M5 は尿 (雌のみ) 及び糞中で検出；  
BCX7353 (M6) は尿及び糞中で検出。代謝物プロファイルは雌雄ラットで質的に類似していた。

雌雄サルの血漿、尿及び糞中では、親化合物である BCX7353 未変化体に加えて、最大 10 種の代謝物が暫定的に同定された。ラットで同定された全ての代謝物がサルでも同定され、種差はないことが示唆された。親化合物である BCX7353 未変化体は全てのマトリックスで検出された。同定された代謝物は以下を除き雌雄サルから得られた全てのマトリックスで検出された：M1 は尿中のみで検出；M2 は血漿及び尿中で検出；M4 は糞中でのみ検出；M6 は尿及び糞中で検出。代謝物プロファイルは雌雄サルで質的に類似していた。

ラット及びサルに経口投与後、BCX7353 は、  
及び  
を介して代謝された。

表 5.1.6-1 ラット及びサルの血漿、尿及び糞中代謝物 (8335711 試験)

代謝物名称	推定される識別情報	ラット <sup>a</sup>			サル <sup>a</sup>		
		血漿	尿	糞	血漿	尿	糞
M1			X			X	
M2		X	X		X	X	
M3	BCX7353	X	X	X	X	X	X
M4	BCX7353			X			X
M5	BCX7353		X <sup>b</sup>	X	X	X	X
M6	BCX7353		X	X		X	X
BCX7353	BCX7353	X	X	X	X	X	X
M7	BCX7353	X	X	X	X	X	X
M8	BCX7353	X	X	X	X	X	X
M9	BCX7353	X	X	X	X	X	X
M10	BCX7353	X	X	X	X	X	X

X=代謝物がマトリックス中で認められる

<sup>a</sup> 別途指定がない限り、雌雄で認められた代謝物。

<sup>b</sup> 雌のみで認められた代謝物。

## 5.1.7 選択したヒト血漿試料中の BCX7353 代謝物の比較特性評価

### (████150086 試験)

本試験の目的は、LC-MS/MS を用いた in-life 試験で得られたヒト血漿試料中の BCX7353 代謝物の定性的な特性評価及びプロファイリングを行うことであった。代謝物について LC-高分解能精密 MS 及びインライン UV 検出を用いて血漿試料のプロファイリングを行った。

BCX7353 を 250 又は 500 mg/日の用量で最長 7 日間経口投与された健康被験者から得た血漿試料 (BCX7353-101 試験) を、2 つの被験者群 (A, B 各群 4 例) にプールし、BCX7353 及び関連代謝物についてプロファイリングした。A 群の血漿は、皮膚感作反応の徴候を示した被験者から採取した。B 群の血漿は、皮膚感作反応の徴候を示さなかった被験者から採取した。標的代謝物及び非標的代謝物の両方について正確な質量スペクトルデータが得られていたにもかかわらず、UV 検出または質量スペクトル検出では、両群の試料中で BCX7353 は検出されたが、BCX7353 の代謝物は検出されなかった。

BCX7353 を 350 mg/日の用量で反復投与された健康被験者から得られた血漿試料 (BCX7353-102 試験) を、3 つの被験者群 (各群 5 例) にプールし、BCX7353 及び関連代謝物についてプロファイリングした。被験者群は無作為に割り付けた。3 つの被験者群全てから得られた試料中に BCX7353 及び代謝物 3 種 (C1、C2 及び C3 ; ████5711 試験の M3、M6 及び M7 に相当) が検出された (表 5.1.7-1 及び m2.6.5、セクション 9.6)。代謝物は ████、████、████、████ 及びその組み合わせによって、BCX7353 から生成された。

表 5.1.7-1 プールした試料を用いたヒト血漿中で推定的に同定された代謝物  
(████150086 試験)

代謝物名称	推定される識別情報
C1/M3	<span style="background-color: black; color: black;">████████████████████</span> -BCX-7353
C2/M6	<span style="background-color: black; color: black;">████████████████████</span> BCX-7353
BCX-7353	BCX-7353
C3/M7	BCX-7353- <span style="background-color: black; color: black;">████████</span>

## 5.1.8 選択したヒト血漿、尿及び糞試料中の BCX7353 代謝物のプロファイリン

### グ及び同定 (████2461 試験)

本試験は放射性標識体 A を使用した。ヒト男性被験者に [<sup>14</sup>C]BCX7353 (350 mg、100 µCi) を単回経口投与後の血漿、尿及び糞試料 (BCX7353-104 試験) について、代謝物のプロファイリング及び同定を行った。試料中の放射能をラジオ HPLC を用いてプロファイリングした。血漿試料中の放射能濃度が低かったため、プールした血漿のプロファイリングは加速器質量分析 (AMS) 法により行った。AUC (投与後 1~24 時間の AUC) をカバーするプールした試料中の放射能の AMS を用いたプロファイルにおいて、循環放射能中で BCX7353 未変化体が大きな割合を占めることが示され、総放射能曝露量の 34%であった。24 時間までの総放射能の全身曝露量に占める割合が 10%を上回る循環代謝物はなかった。

腎排泄は、ヒトにおける放射能の微量排泄経路であった。各被験者のプールした尿中の平均放射能は、投与後 120 時間までで投与量の約 5%であった。尿中で回収された放射能の

半分以上は BCX7353 未変化体によるもので、各被験者のプールした尿中では平均して投与量の 2.79%であった。

糞中排泄は放射能の主な排泄経路であった。各被験者のプールした試料中の平均放射能は、投与後 360 時間までで投与量の 60%であった。糞中で回収された主要な成分は BCX7353 未変化体で、各被験者のプールした試料中では平均して投与量の 17.2%であった。M7 及び M8 は糞中で最も顕著に同定された代謝物であり、各被験者についてプールした試料中で平均してそれぞれ投与量の 6.33%及び 9.40%を占めた。

ヒトにおける経口投与後、 $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び XXXXXXXXXX、又はその組み合わせにより代謝された。M3、M5、M7、M8、M9 及び M10 に加えて、以下の代謝物 3 種が暫定的に同定された：M42、M82 及び M6。

血漿、尿及び糞中で同定された代謝物の要約を表 5.1.8-1 及び m2.6.5、セクション 9.8 に示す。

表 5.1.8-1 ヒト血漿、尿及び糞中で同定された代謝物 (XXXXXXXXXX2461 試験)

代謝物名称	推定される識別情報	マトリックス		
		血漿	尿	糞
M3	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353	X	X	X
M5	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	X	X	X
M6	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX10068	X	X	X
BCX7353	BCX7353	X	X	X
M7	BCX7353- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	X		X
M42	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353		X	X
M8	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353	X		X
M9	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -BCX7353			X
M82	BCX7353- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>			X
M10	BCX7353- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>			X

### 5.1.9 BCX7353 経口投与後の選択したヒト尿試料中の BCX7353 代謝物の同定

#### (XXXXXXXXXX3049 試験)

本試験の目的は、BCX7353 の経口投与後のヒト被験者から得られた選択した尿試料中の代謝物を同定することであった。本試験は、ラット及びサル血漿、尿及び糞中の代謝物を同定した XXXXXXXXXX5711 試験と併せて実施した。本試験で確立された LC-MS 法及び/又は LC-MS/MS 法を用いて、代謝物を同定し、その存在率を推定した。

BCX7353-101 試験で BCX7353 の単回投与及び反復投与を受けた被験者から採取し選択した尿試料を LGC Ltd.より受領し、 $-70^{\circ}\text{C}$  で保管した。試料は採取時点及び投与群別にプールし、該当する場合、各試料の 0.3~1.0 mL を含むこととした（各プール内で等量）。プールした 12 の試料を作製した。プールした尿は遠心分離し（ $15000 \times g$ 、 $4^{\circ}\text{C}$  で 10 分間）、上清を LC-MS 分析のため新たなバイアルに移した。

質量分析のピーク面積を統合して代謝物の存在率を求め、総ピーク面積及び親化合物のピーク面積に基づいて各代謝物の割合（%）を算出した。推定代謝物 10 種が同定された。総ピーク面積に基づき、ヒト尿中の主な代謝物は M2 であった。12 のプールした試料における M2 の総ピーク面積の割合は 11~49%であった。2 番目に存在率が高かった代謝物は

M3 で 1.4~4.9%であり、M1 は全ての試料で総ピーク面積の 0.1%未満であった。12 のプール試料において、BCX7353 は総ピーク面積の 45%~84%を占めていた。  
これらのデータの集計は [m2.6.5](#)、[セクション 9.7](#) に示す。

## 5.2 In Vitro 試験

### 5.2.1 ヒト及び動物の凍結保存肝細胞における BCX7353 の *in vitro* 代謝安定性

#### (XXXXXXXXXX P1R2\_試験 5)

本試験の目的は、ヒト及び動物の凍結保存肝細胞において BCX7353 の *in vitro* の代謝安定性を評価することであった。ヒト、カニクイザル、ラット (SD)、ウサギ (NZW) 及びマウス (CD-1) の凍結肝細胞 (>3 ドナー) を解凍し、緩衝液中で懸濁した。BCX7353 (1  $\mu$ M) を添加後、0、15、30、60 及び 120 分にインキュベーション溶液を分取し、タンパク沈殿及び遠心分離後に LC-MS/MS で被験化合物を分析した。併行して、プローブ基質として 7-ヒドロキシクマリン (100  $\mu$ M) を用いて、テストステロン (1  $\mu$ M) の消失並びに 7-ヒドロキシクマリリングルクロニド (7-HCG) 及び 7-ヒドロキシクマリン硫酸塩 (7-HCS) の生成を測定することにより、ヒト及び動物の肝細胞の酵素活性を検証した。併行して測定したテストステロンの  $t_{1/2}$  並びに 7-HCG 及び 7-HCS の生成率が、ヒト及び動物の肝細胞を用いた代謝安定性試験の受容基準内であったことから、本試験で使用したヒト及び動物の凍結肝細胞は代謝的に活性であることが示された。

このデータは、BCX7353 はヒト、サル、ラット、ウサギ及びマウスの凍結肝細胞とインキュベートした場合に 120 分間を超えて安定であることを示している。これらの結果の一覧を [m2.6.5](#)、[セクション 10.1](#) に示す。

### 5.2.2 BCX7353 の *in vitro* 代謝安定性及び代謝物特性評価 (XXXXXXXXXX 154113 試験)

本試験の目的は、BCX7353 の *in vitro* 代謝安定性を評価し、ヒト肝細胞、遺伝子組換えヒト CYP 酵素及びヒト肝 S9 分画とインキュベーション後の BCX7353 の代謝の特性を評価することであった。これらの結果の集計は [m2.6.5](#)、[セクション 10.2](#) に示す。

#### 5.2.2.1 遺伝子組換えヒト CYP 酵素存在下での BCX7353 の代謝安定性

遺伝子組換えヒト CYP 酵素パネル (rCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4、10 pmol CYP/インキュベーション) に BCX7353 (2.7  $\mu$ M) を添加したインキュベーション混合液 0.2 mL (最終量) を 3 セット調製し、補因子の存在下又は非存在下にて 37 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C でインキュベートした。インキュベーション液試料を 0、15、30 及び 60 分に分取し、試料を遠心分離 (920 $\times$ g、10 $^{\circ}$ C で 10 分間) 後、上清分画を LC-MS/MS で分析して BCX7353 未変化体の量を定量した。

補因子の存在下で遺伝子組換えヒト CYP 酵素パネルと 60 分間インキュベーション後、CYP2D6 及び CYP3A4 において 2.7  $\mu$ M の BCX7353 の損失が最も大きかった (それぞれ損失率 15.0%及び 22.4%)。評価した他の酵素又は補因子の非存在下でのインキュベーションにおける損失は 10%未満であった。全てのケースで、BCX7353 の  $t_{1/2}$  は 60 分を上回り、*in vitro* 内因性クリアランス ( $CL_{int}$ ) は 11.6  $\mu$ L/min/pmol タンパク質未満と報告された。

これらのデータに基づき、以下に示す代謝物同定実験では、遺伝子組換え CYP2D6 及び CYP3A4 酵素を BCX7353 と共にインキュベートした。

### 5.2.2.2 ヒト肝細胞を用いた BCX7353 の代謝安定性及び BCX7353 代謝物の特性評価

別の試験（XXXXXXXXXX PIR2\_Study 5）の実施後、長期間のインキュベーション後の凍結保存肝細胞中の BCX7353 の安定性を確認した。

BCX7353 (8.9  $\mu\text{M}$ ) を凍結保存ヒト肝細胞 (100 万個/mL ; プールした男女 100 ドナーの肝より作製) とインキュベートし、インキュベーション液を 0、60、120、240 及び 360 分に分取した。試料を遠心分離 (920 $\times$ g、10 $^{\circ}$ C で 10 分間) し、上清分画を LC-MS/MS で分析して BCX7353 未変化体の量を推定し、BCX7353 から生成した代謝物の特性を明らかにした。BCX7353 未変化体量は、検量線は使用せずに分析対象物質のピーク面積に基づいて推定した。

ヒト肝細胞との 360 分間のインキュベーションにおける BCX7353 (8.9  $\mu\text{M}$ ) の損失は 10%未満で、インキュベーション試料中で BCX7353 に関連する成分 4 種 (H1~H4) が検出された。全体として、これらの成分は XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 又はこれらの組み合わせによって生成する可能性があると考えられた。これらの構成要素のいくつかは煮沸対照試料中でも低い存在率で検出されたことから、代謝ではなく化学分解を示すものである可能性がある。

### 5.2.2.3 ヒト肝 S9 分画における BCX7353 の代謝安定性

ヒト肝 S9 分画 (2 mg タンパク質/mL ; プールした男女 50 ドナーの肝より作製) に BCX7353 (2.7  $\mu\text{M}$ ) を添加したインキュベーション混合液 0.2 mL (最終量) を 3 セット調製し、補因子の存在下又は非存在下にて 37 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C でインキュベートした。インキュベーション液を 0、30、60 及び 120 分に分取した。試料を遠心分離 (920 $\times$ g、10 $^{\circ}$ C で 10 分間) し、上清分画を LC-MS/MS で分析して、分析対象物質と内部標準物質のピーク面積比に基づき BCX7353 未変化体の量を推定した。

ヒト肝 S9 分画との 120 分間のインキュベーションで、BCX7353 (2.7  $\mu\text{M}$ ) の最大 12% の補因子依存性の損失が認められた。補因子の非存在下でのインキュベーションでは損失は認められなかった。従って、*in vitro* 半減期は 120 分超と報告され、*in vitro* での  $CL_{int}$  は 11.6  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  タンパク質未満と報告された。

### 5.2.2.4 遺伝子組換えヒト CYP 酵素とのインキュベーション後の BCX7353 代謝物の特性評価

遺伝子組換えヒト CYP2D6 及び CYP3A4 +  $b_5$  酵素 (25 pmol CYP/インキュベーション) に BCX7353 (10  $\mu\text{M}$ ) を添加したインキュベーション混合液 0.2 mL (最終量) を 3 セット調製し、37 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C で 60 分間インキュベートした。試料を遠心分離 (920 $\times$ g、10 $^{\circ}$ C で 10 分間) し、上清分画を LC-MS/MS で分析して BCX7353 から生成した代謝物の特性を明らかにした。

10  $\mu\text{M}$  の BCX7353 と遺伝子組換えヒト CYP2D6 及び CYP3A4 酵素のインキュベーションで、BCX7353 及び関連成分 9 種 (C1~C8、共溶出成分 C5A 及び C5B を含む) が検出された。C2 のみが別の場所である肝細胞中で H2 として検出され、これは *N*-脱アルキル化により生成する可能性があると考えられた。その他に認められた BCX7353 に関連する CYP に

よる成分は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX（使用した試験系に固有）によって生成する可能性があると考えられた。

## 5.2.3 プールした凍結保存ヒト肝細胞中の基質枯渇による BCX7353 の代謝

### （XXXX0917 試験）

*In vitro* における BCX7353 の代謝率を、プールした凍結ヒト肝細胞（200,000 肝細胞/well）中で CYP450 酵素の汎阻害物質である 1-アミノベンゾトリアゾール（1-ABT）の存在下又は非存在下にて、濃度 0.3  $\mu\text{M}$  で評価した。*In vitro* で代謝性 CL を推定し *in vitro-in vivo* 相関（IVIVC）を評価するための確立された方法である基質枯渇法を用いた。陽性対照としてミダゾラムをプールした凍結ヒト肝細胞中で同様にインキュベートした。

1-ABT 存在下又は非存在下における  $\text{CL}_{\text{int}}$  がそれぞれ 24.7 及び 17.9 mL/min/kg であった、プールした凍結保存ヒト肝細胞中でのインキュベーション後、定量可能な BCX7353（0.3  $\mu\text{M}$ ）の枯渇が認められた。CYP450 により代謝された BCX7353 の割合（ $f_{\text{mCYP}}$ ）は 0.275 であった。評価を行った不活性対照中で BCX7353 の消失が認められた。対照基質であるミダゾラム（0.3  $\mu\text{M}$ ）は、プールした凍結保存ヒト肝細胞で測定可能な  $\text{CL}_{\text{int}}$  を示し、これまでに得られたデータ範囲と同等であった。

以前に報告された代謝物である M3（XXXXXXXXXX）、M5（XXXXXXXXXX）、M7（XXXXXXXXXX）及び M8（XXXXXXXXXX）の生成について、本試験でモニタリングした。代謝物の生成は M3 及び M7 のみで、 $f_{\text{mCYP}}$  はそれぞれ 1.00 及び 0.950 であった。

以上を要約すると、プールした凍結保存ヒト肝細胞中で BCX7353 について得られた *in vitro* 代謝データは、非臨床試験の動物種における肝 CL の予測、IVIVC 分析、及びヒトにおける PK 特性（CL 等）の推定に向けたさらなるスケーリングに使用される可能性がある。

これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 10.5](#) に示す。

## 5.2.4 BCX7353 を代謝するヒトチトクロム P450 酵素の同定及び CYP 介在性肝

### クリアランスの寄与の予測（XXXX0918 試験）

遺伝子組換えヒトチトクロム P450（rCYP）を用いた基質枯渇法を用いて、BCX7353 の代謝に関与する CYP を特定し、CYP 介在性肝 CL に対するこれらの CYP の相対的寄与を予測した。BCX7353 をヒト肝ミクロソーム（HLM）と 0~120 分間インキュベートし、10 種の rCYP、すなわち rCYP1A2、rCYP2B6、rCYP2C8、rCYP2C9、rCYP2C19、rCYP2D6、rCYP2E1、rCYP2J2、rCYP3A4 及び rCYP3A5 から成るパネルを試験して BCX7353 の代謝に対するこれらの寄与を検討した。代謝回転の実証の補助とし相対的ベースラインを設定するため、組織及び他の基質の対照を設けた。陽性対照（カルベジロール）は事前に規定した全ての基準を満たしており、分析性能は許容可能であった。

膜対照のインキュベーションにおいて、BCX7353 の相当な枯渇が認められた（120 分間で約 26%）。この結果を説明するため、各時点の膜対照のインキュベーションに枯渇した BCX7353 の平均濃度を追加して、rCYP インキュベーション後に得られた濃度データを補正した。 $\text{CL}_{\text{int}}$  及び  $f_{\text{mCYP}}$  で報告した値は全て補正データを用いて算定した。

rCYP1A2、rCYP2B6、rCYP2C8、rCYP2C9、rCYP2C19、rCYP2D6、rCYP2E1、rCYP2J2 又は rCYP3A5 とのインキュベーション後に、BCX7353 の枯渇（15%未満）は認められなかった。BCX7353 の枯渇に関する初回のシグナル識別基準を満たしたマトリックスは HLM 及び rCYP3A4 のみであった。HLM では予測された  $\text{CL}_{\text{int}}$  が 66.0  $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$  で、rCYP3A4 では  $\text{CL}_{\text{int}}$  が 4.11  $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{pmol CYP}^{-1}$  であった。予め設定した相対活性係数

(RAF) を用いると、rCYP3A4 対して換算した HLM の  $CL_{int}$  は BCX7353 について  $118 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$  と推定された。RAF で補正した BCX7353 について換算した HLM の  $CL_{int}$  から、rCYP3A4 の  $f_{mCYP}$  は 1 と推定された。

要約すると、本試験系から、BCX7353 の肝 CYP 介在性 CL において、CYP3A4 が 100% 関与していることが示唆される。非 CYP 介在性消失経路の寄与について、本分析では評価しなかったが、BCX7353 の総 CL を推定してみると、その他追加成分の排泄に関与している可能性がある。

これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 10.6](#) に示す。

## 5.2.5 *In vitro* における BCX7353 の UDP-グルクロン酸転移酵素反応のフェノタ

### イピング (■154130 試験)

本試験の目的は、ウリジン二リン酸グルクロン酸 (UDPGA) 強化 HLM (ヒト肝ミクロソーム) による BCX7353 の *in vitro* 代謝の可能性を検討すること、並びに当該代謝が確認された場合に BCX7353 の ■ への変換に関与する UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 酵素を同定することであった。BCX7353 のミクロソームインキュベーションの分析、並びに ■ 及び ■ 生成のモニタリングのために、LC-MS/MS 法を BCX7353 濃度範囲  $0.089 \sim 13.3 \mu\text{M}$  について開発した。■ 及び ■ の定性的な情報についてモニタリングした。

UDPGA 強化 HLM における基質の損失は  $0\% \sim 12.3\%$  の範囲であった。BCX7353 の 3 つの濃度 ( $0.89$ 、 $8.9$  及び  $89 \mu\text{M}$ ) 全てにおける基質の損失率は、ミクロソームタンパク質非存在下では  $15.5\%$  以下、UDPGA 非存在下では  $3.3\%$  未満であった。UDPGA 強化 HLM において評価した実験条件下では、インキュベートした試料中に ■ 又は ■ のエビデンスは認められなかった。標準操作手順書に従い、本実験では陽性対照 (本試験系と UGT 基質のマーカートのインキュベーション) を含めなかった。これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 10.3](#) に示す。

UDPGA 存在下での BCX7353 とプールしたヒト HLM (PHLM) のインキュベーションに基づき評価した条件下において、BCX7353 は代謝的に安定であると判断された。

## 5.2.6 ラット及びヒト初代培養肝細胞を用いたカルニチン及びグリシン抱合の被

### 験物質の評価 (■090617 試験)

単離したラット及びヒト初代培養肝細胞を用いて、BCX7353 の代謝を検討した。肝細胞のインキュベーションにおいては、BCX7353 及び CPCA ( $3 \mu\text{M}$ ) を肝細胞  $0.7 \times 10^6$  個/mL と 6 及び 24 時間インキュベートした。肝細胞を無血清 HIM 培地に懸濁し、 $\text{CO}_2$  濃度  $5\%$  の大気中で  $37^\circ\text{C}$  でインキュベートした。氷冷アセトニトリルを添加してインキュベーションを終了し、試料中の代謝物を HPLC 及び LC-MS により分析した。

CPCA を含んだインキュベーションでは、ラット及びヒト肝細胞とのインキュベーションの両方でカルニチン及びグリシン抱合体を生成することが分かった。CPCA-グリシン抱合体を分析標準物質を用いて定量したところ、ヒト及びラットの 24 時間のインキュベーションでそれぞれ  $0.27$  及び  $0.96 \mu\text{M}$  であった。CPCA-カルニチンは定性的に評価され、ラット及びヒトの両肝細胞中に存在することが示された。

BCX7353 と WH ラット初代培養肝細胞とのインキュベーション後、BCX7353 及び代謝物 12 種について LC-MS により暫定的な特性評価/同定を行った ([表 5.2.6-1](#) 及び [m2.6.5](#)、[セ](#)

クション 10.4)。CPCA-カルニチン抱合体、M3、M9 及び M10 は最も多く存在していた成分で、24 時間での総ピーク面積のそれぞれ 3.76%、4.56%、2.63%及び 3.23%であった。

ヒト初代培養肝細胞では、BCX7353-XXXXXXXXXX 及び CPCA-カルニチン抱合体はそれぞれ 6 及び 24 時間で最も多く存在していた成分であり、総ピーク面積のそれぞれ 2.66%及び 2.18%を占めた。

CPCA-グリシンは、BCX7353 とインキュベーションしたラット又はヒト試料のいずれにおいても同定されなかった。ヒトで同定された全ての代謝物がラットでも同定された。さらに代謝物 1 種 (M23 ; XXXXXXXXXX-BCX7353-XXXXXXXXXX) がラットで同定されたが、ヒトでは認められなかった。

表 5.2.6-1 最も多く存在していた代謝物－肝細胞とのインキュベーション及び分析後の総ピーク面積に対する割合

ピーク ID	暫定代謝物の識別情報	時点	ラット ピーク面積比 (%)	ヒト ピーク面積 (%)
P	親化合物 (BCX7353)	24 時間	82.0	92.3
<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	カルニチン	24 時間	3.76	2.18
M3	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	24 時間	4.56	0.52
M9	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	24 時間	2.63	0.02
M10	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	24 時間	3.23	2.35

## 6 排泄

### 6.1 *In Vivo* 試験

#### 6.1.1 ラットにおける<sup>[14C]</sup>BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、

##### 代謝及び排泄 (■■■■1969 試験)

本試験は放射性標識体 A を使用した。BCX7353 の排泄を評価するため、雄 WH ラット 3 例/群から胆汁、尿及び糞を投与後 96 時間 (BDC ラット) 又は投与後 168 時間 (無処置ラット) まで採取した。全ての試料はドライアイスで囲んだプラスチック容器に採取し、各試料の重量を記録した。排泄物の最終採取後、ケージを 1%TSP 水溶液で洗浄して拭き取った。ケージ洗浄及びケージワイプ試料を別のプラスチック容器に採取し、各ケージ洗浄試料の重量を記録した。各ラットの残留屍体を秤量し、放射線分析用に保存した。全てのマトリックスは、放射線分析用に調製するまで-70°C で保管した。

これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 13.2](#) に示す。

##### 6.1.1.1 尿及び糞中排泄

<sup>[14C]</sup>BCX7353 を WH ラットに経口投与したところ、放射能の大部分が投与後 48 時間以内に消失した。無処置ラットでは投与放射量の約 82% (平均値) が、投与後 48 時間までに尿及び糞中で回収された。投与後 168 時間までに、平均して投与した放射量の 2.47% 及び 94.0% がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。無処置ラットへの経口投与後の放射能の全体的な平均回収率は 99.8% であった。

##### 6.1.1.2 胆汁中排泄

BDC ラットに経口投与したところ、投与後 48 時間までに投与放射量の約 71% (平均) が尿、胆汁及び糞中で回収された。投与後 96 時間までに平均して投与放射量の 6.59%、22.6% 及び 57.4% がそれぞれ尿、胆汁、糞中に排泄された。BDC ラットの屍体中で投与量の約 12% が回収された。経口投与後の胆汁中にかなりの量の放射能が排泄され、胆汁排泄は <sup>[14C]</sup>BCX7353 由来の放射能の有意な排泄経路であることが示された。経口投与後の尿及び胆汁中に排泄された放射能に基づき、少なくとも経口投与量の約 29% が吸収されたと考えられる。BDC ラットに経口投与後の放射能の全体的な回収率は平均 98.8% であった。

#### 6.1.2 ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス及び定量

##### の全身オートラジオグラフィー (■■■■0611 試験)

本試験は放射性標識体 B を使用した。これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 9.2](#) に示す。

##### 6.1.2.1 尿、糞及び呼気中排泄

雄アルビノラット (3 例) に注射用水に溶解した <sup>[14C]</sup>BCX7353 を 30 mg/kg の用量で強制経口投与して、尿、糞及び呼気中への BCX7353 の排泄を評価した。ラットを投与前 4 日間及び試料採取期間を通して代謝ケージで飼育し、尿、糞及び呼気を投与後 24、48、72、96、

120、144 及び 168 時間に採取して、放射能の排泄を LSC で測定した。試料最終採取後、二酸化炭素吸入により安楽死させ、屍体中の残存放射能を測定した。

尿、糞及び呼気中の放射能の累積排泄率の平均は、 $[^{14}\text{C}]\text{BCX7353}$  の経口投与後 168 時間まででそれぞれ投与量の 41.1%、44.7%及び 0.5%であった。投与 168 時間後の屍体中の平均残存放射能は投与量の 10.1%であった。

### 6.1.2.2 胆汁中排泄

雄アルビノ BDC ラット (3 例) に注射用水に溶解した  $[^{14}\text{C}]\text{BCX7353}$  を 30 mg/kg の用量で強制経口投与して、胆汁中の BCX7353 の排泄を評価した。胆管実験の準備として、ラットをイソフルランにより麻酔し、総胆管に胆汁採取用ポリエチレンチューブのカニューレを挿入した。動物は個別の代謝ケージで飼育した。麻酔から回復後にラットに投与を行った。投与後直ちに、注入ポンプを使用して、十二指腸内に補助胆汁を流量 1 mL/h で持続供給した。(補助胆汁は無拘束、BDC、薬剤無投与の雄ラットから氷上に 72 時間採取した。) 無拘束ラットから規定の時点 (投与後 0.5、1、4、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間) に胆汁を採取し、放射能の胆汁中排泄を LSC により測定した。

胆汁中の放射能の累積排泄量の平均は、投与後 120 時間までで投与量の 21.1%であった。

### 6.1.3 サルにおける $[^{14}\text{C}]\text{BCX7353}$ 経口投与後の吸収、代謝及び排泄

#### (      4069 試験)

本試験は放射性標識体 A を使用した。雄カニクイザル 3 例を用いて BCX7353 の排泄を評価した。各サルに水で調製した  $[^{14}\text{C}]\text{BCX7353}$  を 30 mg/kg の用量で単回経口投与した。規定の間隔で投与後 336 時間まで尿及び糞を採取した。尿はドライアイスで囲んだプラスチック容器に採取した。各試料の重量を記録した。サルが採血のためケージ外にいる間に排泄した尿又は採取容器から溢出した尿はガーゼで採取した。これらの試料 (尿ワイプ) に対応する採尿間隔を表示し、放射線分析用に保存した。

糞は、投与前及び投与後 336 時間まで 24 時間間隔で採取した。糞は成り行き温度で採取し、プラスチック容器に移した。各試料の重量を記録した。

投与後 312 時間までの 24 時間ごとの排泄物回収後、ケージを水で洗浄した。ケージ洗浄試料をプラスチック容器に採取し、各試料の重量を記録した。主に被毛及び食物から成るケージの残屑を連日採取し、個別別にプールした。排泄物の最終採取後、ケージを TSP 水溶液で洗浄して拭き取った (試験計画書からの逸脱)。ケージ洗浄及びケージワイプ試料を別のプラスチック容器に採取し、各ケージ洗浄試料の重量を記録した。

サルに  $[^{14}\text{C}]\text{BCX7353}$  を経口投与したところ、投与後 96 時間までの尿及び糞中に投与量の約 80% が回収され、投与後 336 時間までに平均で投与放射能の 4.23% 及び 85.3% がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。サルへの経口投与後の放射能の全体的な回収率は平均 91.2% であった。これらのデータから、サルにおける BCX7353 由来の放射能の排泄は肝排泄が主であることが示唆される。

これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 9.4](#) に示す。

#### 6.1.4 カニクイザルにおける<sup>[14C]</sup>BCX7353 の放射標識マスバランス試験 (0612 試験)

本試験は放射性標識体 B を使用した。雄カニクイザル (3 例) に注射用水に溶解した <sup>[14C]</sup>BCX7353 (放射性標識体 B) を 30 mg/kg の用量で強制経口投与して、血漿、尿、糞及び呼気中の BCX7353 の排泄を評価した。試料採取期間はサルを代謝ケージで飼育し、尿、糞及び呼気を投与後 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取して、放射能の排泄を LSC で測定した。

投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中の放射能の累積排泄率の平均はそれぞれ投与量の 24.1%、59.6%及び 0.2%であった。投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中の放射能の総排泄量の平均は投与量の 84.0%で、残りの放射能は屍体内に残存すると考えられた。

これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 9.5](#) に示す。

## 7 薬物動態学的薬物相互作用

### 7.1 チトクロム P450 酵素の阻害／誘導

#### 7.1.1 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素の阻害

##### (XXXXXXXXXX P1R2\_試験 1)

本試験の目的は、BCX7353 による HLM 中の CYP 酵素 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A) の阻害の IC<sub>50</sub> を評価することであった。

BCX7353 の 8 濃度 (0~100 µM) を PHLM 中の CYP とインキュベートした。酵素活性を LC-MS/MS による CYP プローブ代謝物の生成を測定し、IC<sub>50</sub> を非線形回帰解析により推定した。各実験は 2 セット実施した。陰性対照として被験化合物を含有しないインキュベーション培地を用いて試験した。陽性対照として既知の CYP 活性の陽性阻害物質を用いて併行して試験した。

BCX7353 の IC<sub>50</sub> は、CYP2C9 (0.24 µM) 及び CYP2C19 (0.36 µM) では 1 µM 未満；CYP2D6 (2.3 µM) 及び CYP3A (プローブ基質としてミダゾラム及びテストステロンを用いた場合、それぞれ 2.5 及び 2.2 µM) では 1~10 µM；CYP2B6 (13 µM)、CYP2A6 (14 µM)、CYP2C8 (18 µM) 及び CYP1A2 (27 µM) では 10~30 µM；CYP2E1 では 100 µM 超であった。各種 CYP 酵素に対する BCX7353 の IC<sub>50</sub> 値の一覧を、各陽性対照の値と併せて [m2.6.5](#)、[セクション 12.1](#) に示す。

#### 7.1.2 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素の時間依存的阻害

##### (XXXXXXXXXX P1R2\_試験 2)

本試験の目的は、IC<sub>50</sub> シフト法を用いて、PHLM 中の CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A プローブ基質による代謝に対する BCX7353 による時間依存的阻害 (TDI) の可能性を評価することであった。

被験物質の 8 濃度 (0~100 µM) を、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ (NADPH) の存在下及び非存在下で 30 分間、PHLM (0.25 mg タンパク質/mL) とプレインキュベートした後、CYP に特異的なプローブ基質を用いた CYP 酵素活性アッセイ及び LC-MS/MS による定量を行った。

BCX7353 とのプレインキュベーションにより、CYP3A では IC<sub>50</sub> のシフトが生じたが CYP2C9 又は CYP2C19 では生じなかったことから、BCX7353 は CYP3A の時間依存的阻害剤であるが CYP2C9 又は CYP2C19 は時間依存的阻害剤ではない可能性が高い。これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 12.2](#) に示す。

### 7.1.3 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素の時間依存的阻害

#### (           OCP1 試験)

本試験の目的は、IC<sub>50</sub> シフト法を用いて CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP2E1 プローブ基質による代謝に対する BCX7353 による TDI の可能性を評価することであった。

被験物質の 8 濃度 (0~100 µM) を、NADPH の存在下及び非存在下で 30 分間、PHLM (0.25 mg タンパク質/mL) とプレインキュベートした後、CYP に特異的なプローブ基質を用いた CYP 酵素活性アッセイ及び LC-MS/MS による定量を行った。

BCX7353 とのプレインキュベーションにより、各 CYP で IC<sub>50</sub> のシフトが 1.5 未満 (TDI 閾値) 生じたもしくは測定不能であった (IC<sub>50</sub> > 100 µM) ことから、BCX7353 は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 又は CYP2E1 の TDI ではない可能性が示唆された。これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 12.3](#) に示す。

### 7.1.4 培養ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 発現誘導剤としての BCX7353

#### の *in vitro* 評価 (           153126 試験)

3 日間のインキュベーション後の予め特性を評価した初代培養ヒト凍結保存肝細胞の 3 つの培養物を用いて、CYP 酵素の mRNA の発現及びその活性に対する BCX7353 の誘導能を評価した。また、BCX7353 が細胞毒性を引き起こす可能性について、培地への乳酸脱水素酵素 (LDH) の放出 (細胞膜の完全性の測定) 及び肝細胞の顕微鏡的評価に基づいて評価した。

8.86~266 µM の BCX7353 で処理した細胞の使用済培地において、LDH 活性増加が認められた。これらの LDH 放出増加は、細胞毒性に一致する形態学的変化 (立方形状及び核の損失、細胞質の凝縮、空胞、膜の劣化及び単層の剥離など) が観察されたことによって裏付けられた。BCX7353 濃度が 26.6 µM を超えると、肝細胞が急速に減少して LDH が放出されず、LDH のシグナルは認められなかった。視覚上の形態学的変化によりこの結果が裏付けられた。結果として、BCX7353 の誘導能の評価は、濃度 2.66 µM 以下に制限された。

培養ヒト肝細胞を陽性対照である CYP 誘導剤 (オメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシン) 並びに陰性対照 (フルマゼニル) による処理により、CYP 活性及び mRNA 濃度における予想された適切な反応が生じた。これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 12.4](#) に示す。

#### 7.1.4.1 CYP1A2 活性及び mRNA

BCX7353 の濃度 2.66 µM の処理により、3 つの肝細胞培養物の全てにおいて、CYP1A2 活性の 2 倍を超える増加が認められた (範囲:2.15~2.62 倍)。しかし、これらの増加は陽性対照の 20%未満 (すなわち 8.22%以下) であった。2.66 µM の BCX7353 で処理した肝細胞培養物 HC10-10 では、CYP1A2 mRNA の最大 2.63 倍の上昇が認められたが、この増加は陽性対照の 20%未満 (すなわち 2.66%) であった。

#### 7.1.4.2 CYP2B6 活性及び mRNA

肝細胞培養物を BCX7353 の濃度 0.886~2.66  $\mu\text{M}$  で処理したところ、培養物 HC10-10 のみで CYP2B6 活性の 2 倍を超える増加が認められた。2.66  $\mu\text{M}$  の BCX7353 で最大 2.92 倍増加し、これは陽性対照の 25.0%であった。さらに、2.66  $\mu\text{M}$  の BCX7353 の処理により、培養物 HC10-10 及び HC10-8 において CYP2B6 mRNA 濃度の 2 倍を超える変化が生じ（それぞれ 2.93 倍及び 2.57 倍）、培養物 HC10-10 ではこの増加が陽性対照の 20%を上回った（すなわち 22.8%）。

#### 7.1.4.3 CYP3A4/5 活性及び CYP3A4 mRNA

培養物 HC10-10、HC10-8 及び HC7-8 において、BCX7353 の 2.66  $\mu\text{M}$  までの処理により CYP3A4/5 の活性は 2 倍未満の変化であったが、BCX7353 の 2.66  $\mu\text{M}$  までの処理により CYP3A4 mRNA 濃度には 2 倍を超える変化が生じた（範囲：3.83~40.6 倍）。HC10-10 では、増加（40.6 倍）が陽性対照の約 20%（20.8%）であった。

### 7.2 トランスポーター試験

#### 7.2.1 BCX7353 のトランスポーター阻害及び基質評価（■158009 試験）

主要なヒトトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K）の阻害薬及び基質としての BCX7353 を評価するため、一連の試験を実施した。

ヒト ABC トランスポーター（P-gp 及び BCRP）の阻害剤として、BCX7353 を 0.27、0.89、2.7、8.9、27 及び 44  $\mu\text{M}$  の濃度で検討した。Caco-2 細胞及び MDCKII-BCRP 細胞の単層膜間の双方向透過性試験では、BCX7353 存在下でそれぞれジゴキシン及びプラゾシンを対照として用いた。

ヒト SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）の阻害剤としての BCX7353（0.0089、0.027、0.089、0.27、0.89、2.7 及び 8.9  $\mu\text{M}$ ）についても検討した。トランスポーターを発現している対照 HEK293 細胞において、プローブ基質であるエストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド（OATP1B1 及び OATP1B3）、p-アミノ馬尿酸（OAT1）、エストロン-3-硫酸塩（OAT3）又はメトホルミン（OCT2、MATE1 及び MATE2-K）の蓄積を BCX7353 存在下で測定した。

ヒト ABC トランスポーター（P-gp 及び BCRP）の基質として、BCX7353 を 0.089、0.89 及び 8.9  $\mu\text{M}$  の濃度でスクリーニングした。適切な P-gp 及び/又は BCRP 阻害剤の存在下及び非存在下で、MDCKII-MDR1 及び MDCKII-BCRP を通した BCX7353 の双方向透過性を測定した。トランスポーター発現細胞を用いて、BCX7353 の 0.089、0.89 及び 8.9  $\mu\text{M}$  のいずれの濃度においても、ヒト SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2）並びに MATE1 及び MATE2-K の基質であるかどうかを確認する検討を行った。

BCX7353 は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 0.492、12.0、3.53 及び 4.60  $\mu\text{M}$  と算出された。BCX7353 の存在下での OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害率は 50%未満であった。

MDCKII-MDR1 及び MDCKII-BCRP を通した BCX7353 の排出比は、阻害剤の非存在下では 2 を上回り、阻害剤の存在下では 2 未満に低下したことから、BCX7353 は少なくとも *in vitro* では P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE-2K を発現した細胞における BCX7353 の取り込み比は、

阻害剤の非存在下及び存在下で2未満であった。これらの結果から、BCX7353はOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及びMATE2-Kの基質ではないことが示された。これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 15.1](#) に示す。

## 7.2.2 ヒト ABC 及び SLC トランスポーターの阻害剤としての BCX7353 の *in vitro* 評価 (■178099 試験)

本試験は、過去に実施したトランスポーター試験 (■158009 試験) のフォローアップとして開始され、BCX7353 がその他のトランスポーターを阻害する可能性を検討した。表 [7.2.2-1](#) に示すとおり、ヒト ABC 及び SLC トランスポーターを阻害する能力について BCX7353 を評価した。この分析で選択されたプローブ基質は選択されたトランスポーターの基質であり、トランスポーターの阻害の検出に十分なシグナルを生じる。

表 7.2.2-1 BCX7353 の ABC 及び SLC トランスポーターの阻害

トランスポーター	試験系	プローブ基質	実験デザイン
MRP2	SF9 細胞由来小胞	[ <sup>3</sup> H]-エストラジオール-17β-グルクロニド	ATP の存在下及び非存在下でのプローブ基質のトランスポーター発現小胞への蓄積
OATP1B1	HEK293 細胞	[ <sup>3</sup> H]-エストラジオール-17β-グルクロニド	トランスポーター発現細胞及び対照細胞へのプローブ基質の蓄積
OATP1B3		[ <sup>3</sup> H]-エストラジオール-17β-グルクロニド	
OAT1		[ <sup>3</sup> H]- <i>p</i> -アミノ馬尿酸	
OAT3		[ <sup>3</sup> H]-エストロン-3-硫酸塩	
OCT2		[ <sup>14</sup> C]-メトホルミン	
OATP1A2		卵母細胞	
OATP2B1	HEK293 細胞	[ <sup>3</sup> H]-エストロン-3-硫酸塩	トランスポーター発現細胞及び対照細胞へのプローブ基質の蓄積

略語: ATP=アデノシン三リン酸; HEK=ヒト胎児腎臓; OAT=有機アニオントランスポーター; OATP=有機アニオン輸送ポリペプチド; OCT=有機カチオントランスポーター; MRP=多剤耐性タンパク。

HEK293 細胞における BCX7353 の毒性を、細胞から培地に放出された LDH を測定して評価した。HEK293 細胞を用いたトランスポーターのアッセイで使用した条件下では、BCX7353 は濃度 30 μM 超で細胞毒性を示したことから、30 μM は HEK293 細胞を用いた試験で評価した最高濃度であった。

検討した条件下では、BCX7353 は OATP1B1、OCT2 及び OATP1A2 の阻害剤であり、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 13.2、13.3 及び 11.3 μM であった。BCX7353 の濃度 30 μM 以下では OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OATP2B1 の 50%未満の阻害、濃度 100 μM 以下では MRP2 の 50%未満の阻害を示した。

これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 15.3](#) に示す。

### 7.2.3 ヒト BSEP トランスポーターの阻害剤としての BCX7353 の *in vitro* 評価 (          178006)

本試験の目的は、BCX7353 がヒト ABC トランスポーターである BSEP (sPgp/ABCB11) の阻害剤であるかどうかを判断することであった。

ヒト BSEP を発現する Sf9 細胞を使用した。膜小胞をインキュベーション培地のみ、及び DMSO 0.5  $\mu$ L (最終反応液量の 1v/v%) に添加した BCX7353、陽性対照の阻害剤又は溶媒対照を含有するインキュベーション培地で希釈し、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  で 15 分間プレインキュベートした。プレインキュベーション後、放射性標識プローブ基質である [ $^3\text{H}$ ]-タウロコール酸 (0.4  $\mu\text{M}$ )、マグネシウムアデノシン三リン酸 (ATP) (4 mM) 又はマグネシウムアデノシン二リン酸 (4 mM) を含有するインキュベーション培地 6  $\mu\text{L}$  を添加して反応を開始し、さらに 5 分間インキュベートした。ろ過した小胞内にトラップされた基質の量を液体シンチレーションカウントにより測定した。また、溶媒対照 (DMSO) 及び対照阻害剤の存在下でプローブ基質の蓄積を測定した。

BCX7353 (0.01~10  $\mu\text{M}$ ) の存在下で、BSEP 発現小胞における [ $^3\text{H}$ ]-タウロコール酸の ATP 依存性の取り込みは、BCX7353 濃度の上昇に伴い低下しなかったことから、BCX7353 は、評価した濃度において BSEP 阻害剤ではないことが示唆された ( $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$ )。陽性対照阻害剤であるシクロスポリン (20  $\mu\text{M}$ ) 及びグリブリド (100  $\mu\text{M}$ ) は、プローブ基質の ATP 依存性の取込みをそれぞれ 93% 及び 98% 減少させたことから、陽性対照及び試験系は予想通りに機能したことが示された。

従って、検討した実験条件下では、BCX7353 は 10  $\mu\text{M}$  以下の濃度では BSEP の阻害剤ではなかった。

これらの結果の一覧は [m2.6.5](#)、[セクション 15.2](#) に示す。

## 8 その他の薬物動態試験

関連する全ての PK 試験はこれまでのセクションに要約した。

## 9 考察と結論

BCX7353 の PK 及び体内動態は、*in vitro* 試験及び動物試験で十分に評価されている。全ての経口投与 PK 及び毒性試験で水に溶解した BCX7353 を用いた。BCX7353 を、マウス、ラット、ウサギ及びサルに経口投与した後吸収は良好で、 $T_{max}$  は概ね低用量で 2~4 時間であるが、高用量では最長 8~12 時間である。一般毒性試験で使用される動物種であるラット及びサルに BCX7353 を経口及び静脈内投与したときの曝露量の比較によって、経口投与時のバイオアベイラビリティ (F) を評価した結果、F はラット及びサルでそれぞれ 33% 及び 45% であった。消失は全ての動物種 (及びヒト) で緩徐である。PK 試験では、ラット及びサルにおける経口投与後の  $t_{1/2}$  はそれぞれ 18.5 及び 22.7 時間と推定され、ラット及びサルにおける静脈内投与後はそれぞれ 10.1 及び 18.3 時間と推定された。反復投与後のラットでは全用量レベルで蓄積が認められ、サルでは 39 週間試験 (██████████162 試験) で 55 mg/kg/日を超える用量での蓄積が認められ、ヒトでも蓄積が認められた。

ラット及びサルにおける BCX7353 の分布、代謝及び排泄を評価するため、放射性標識化合物 2 種による試験を実施した。放射性標識体 A は ██████████ に  $[^{14}C]$  を持ち、放射性標識体 B は ██████████ に  $[^{14}C]$  を持っていた。両方の放射性標識体を用いた有色及び非有色ラットの分布試験において、大きな差は認められなかった。有色ラットでは、単回経口投与後、放射能は全組織に広く迅速に分布していた。最高濃度の放射能を示す組織として、肝臓、脾臓、副腎、腎髄質、肺、腎皮質及び下垂体が含まれた。投与後 28 日の組織中放射能は定量可能で、眼のブドウ膜で最高濃度の放射能が定量され、 $[^{14}C]$ BCX7353 由来の放射能がメラニンに結合したことが示唆されたが、その濃度はこの時点で減少していたことから可逆的な結合であることを示している。また、3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 毒性試験でも、光毒性の懸念がないことが示唆された (m2.6.6、セクション 8.1 参照)。

動物及びヒトの試験系を用いて BCX7353 の代謝を評価する複数の試験を実施した。動物及びヒト凍結肝細胞、肝 S9 分画及び遺伝子組換えヒト CYP を用いた *in vitro* 試験では、BCX7353 は概ね代謝的に安定しており、親化合物の減少は限定的であった (約 10%)。ラット及び初代培養ヒト肝細胞を用いて、██████████ (M5)、██████████-BCX7353 (M3)、BCX7353-██████████ (M10) 及び ██████████ (M2) を含む複数の代謝物が同定された。臨床試験で得られたヒト血漿及び尿の定性的プロファイリングにおいて、複数の代謝物が同定された。血漿中では、同定された代謝物は ██████████、██████████、██████████ 及び ██████████ 又はその組み合わせによって生成した。尿中では、特定された代謝物は ██████████ 及び ██████████ によって生成し、██████████ (M1) 及び M2 はいずれもヒト尿中で同定された。

遺伝子ヒト組換えヒト CYP を用いた試験から、CYP2D6 及び CYP3A4 が肝代謝に関与する主要なアイソフォームであることが示唆される。██████████ 及び ██████████ の生成には、肝臓及び/又は腎臓における機序が関与する可能性がある；それは、肝臓及び腎臓では ██████████ のこのような生体内変換が可能である (Kanazu and Yamaguchi 1997) ためである。

ラット及びサルにおける BCX7353 の代謝を、異なる 2 種類の放射性標識化合物を用いて評価した。代謝は、反復投与毒性試験で得られた血漿、尿及び糞のプロファイリングによっても確認された。まとめると、これらの試験のデータから、ラット及びサルにおける BCX7353 の代謝は非常に類似しており、主な代謝物は ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████ 及び ██████████ によって生成する (

図 1-2)。ラットで投与後 96 時間までに採取した胆汁中に投与量の 20% 以上が含まれ、そのうち BCX7353 未変化体の割合は非常に小さい (放射性標識体 A 及び B を用いた試験で

それぞれ 1.3%及び0.3%未満) ことから、肝代謝及び胆汁中排泄はラットにおける重要な排泄経路である。ラット及びサルいずれにおいても、放射性標識した BCX7353 の大部分が糞中に未変化体として排泄される。ラット及びサルにおける BCX7353 未変化体の尿中排泄は非常に少ないが、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を排泄する重要な経路である。

ヒトマトリックスにおける BCX7353 の代謝は、ラット及びサルと非常に類似している。試験ではクロマトグラフィーによる分離で同定された代謝物はラット及びサルより少なく、臨床試験 (BCX7353-104 試験) では放射性薬物への曝露量の 7.8%を上回る代謝物はなかった。血漿中代謝物のうち、M6 及び M7 は、それぞれ XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の生体変換によって生成する最も顕著な代謝物であった。M6 は、ラット又はサルの血漿では検出されていないが、両動物種の尿中で認められたことから、循環代謝物であることが示唆された。M84 及び M85 は同定されていない代謝物であり、非常に感受性の高い方法である AMS を用いてヒト血漿中で検出された。これらの代謝物はラット及びサルの血漿中では同定されなかったが、放射性曝露量の 10%未満であるため、安全性に対する懸念は低い。また、XXXXXXXXXX の生成にも寄与すると考えられる単純な XXXXXXXXXX の産物である M3 の生成が示唆されている。これらの生成物はラット及びサルの実験で特定された代謝活性と一致しており、

図 1-2 に記載されている。ラット及びサルの血漿及び尿中で XXXXXXXXXX が検出された。ヒト試験で使用した放射性標識体 A では、これらの代謝物は検出できないと考えられる。しかし、ヒトマトリックスを用いた *in vitro* 試験では、XXXXXXXXXX の肝での生成及びそれに続く尿中排泄の可能性が示された。

BCX7353 の排泄はラット、サル及びヒトで類似している。BCX7353 は経口投与後、各動物種の糞中に親化合物の未変化体として高い割合で排泄され、尿中で認められる BCX7353 未変化体は少量に過ぎない。

結論として、BCX7353 の PK 及び体内動態はラット、サル及びヒトにおいて十分に評価されており、吸収、分布、代謝及び排泄に著しい種差はない。

*In vitro* 試験では、BCX7353 が濃度 1 µM 未満では CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤、濃度 1~10 µM では CYP2D6 及び CYP3A の阻害剤であることが示された。さらに、BCX7353 は CYP3A の時間依存的阻害剤である可能性が高いが、他の主要 CYP アイソザイムの時間依存的阻害剤である可能性は低い。これらの結果から、BCX7353 がこれら酵素によって代謝される薬物の体内動態を妨げる可能性があることが示唆され、臨床試験において薬物間相互作用の可能性について評価が行われている。

トランスポーター試験では、BCX7353 が P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示された。さらに、データから BCX7353 は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。

また、BCX7353 はヒト CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性の弱い誘導 (2~3 倍) を引き起こした。

BCX7353 が CYP の阻害及び誘導、トランスポーターの阻害、又は薬物トランスポーターの基質となることにより薬物間相互作用を引き起こす可能性は、臨床試験で適切に評価されており、m2.7.2 にまとめている。

## 10 参考文献

- 1) Kanazu, T. and T. Yamaguchi (1997). “Comparison of in Vitro Carnitine and Glycine Conjugation with Branched-Side Chain and Cyclic Side Chain Carboxylic Acids in Rats.” Drug Metabolism and Disposition **25**(2): 149-153.

## **オラデオカプセル 150 mg**

### **第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）**

#### **2.6 非臨床試験の概要文及び概要表**

##### **2.6.5 薬物動態試験の概要表**

**株式会社オーファンパシフィック**

1 薬物動態：一覧表

被験物質：BCX7353

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	GLP <sup>a</sup>	試験/ 報告書番号
<b>吸収：単回投与</b>					
放射性標識体を用いたマス バランス及び QWBA	ラット [Wistar Han (色素沈 着なし) 及び Long- Evans (色素沈着あ り)]	強制経口投与	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	非適用	■■■■-1969
放射性標識体を用いたマス バランス及び QWBA	ラット [Sprague-Dawley (色 素沈着なし) 及び Long-Evans (色素沈 着あり)]	強制経口投与及 び静脈内投与	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■ 日本	非適用	■■■■-0611
単回投与試験	ラット (Sprague-Dawley)	強制経口投与及 び静脈内投与	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■	非適用	TD-PKR-7353-15-001
1日及び7日間反復投与トキ シコキネティクス試験	ラット (Wistar-Han)	強制経口投与	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■	非適用	■■■■-111
放射性標識体を用いたマス バランス	サル (カニクイザル)	強制経口投与	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	非適用	■■■■-4069
放射性標識体を用いたマス バランス	サル (カニクイザル)	強制経口投与及 び静脈内投与	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■ 日本	非適用	■■■■-0612

被験物質：BCX7353

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	GLP <sup>a</sup>	試験/ 報告書番号
単回投与試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与及 び静脈内投与	[Redacted]	非適用	TD-PKR-7353-15-002
1日及び7日間反復投与トキシコキネティクス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	[Redacted]	非適用	[Redacted]116
<b>吸収：反復投与*</b>					
28日間反復投与トキシコキネティクス試験	マウス (CByB6F1)	強制経口投与	[Redacted]	適用	[Redacted]8903
マウスを用いた26週間経口投与がん原性試験	マウス (CByB6F1)	強制経口投与	[Redacted]	適用	[Redacted]8905
1日及び7日間反復投与トキシコキネティクス試験	ラット (Wistar-Han)	強制経口投与	[Redacted]	非適用	[Redacted]111
28日間反復投与トキシコキネティクス試験	ラット (Wistar-Han)	強制経口投与	[Redacted]	適用	[Redacted]131
13週間反復投与トキシコキネティクス試験	ラット (Wistar-Han)	強制経口投与	[Redacted]	適用	[Redacted]144

被験物質：BCX7353

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	GLP <sup>a</sup>	試験/ 報告書番号
26 週間反復投与トキシコキネティクス試験	ラット (Wistar-Han)	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ Canada	適用	██████-1291
ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験	ラット (Wistar-Han)	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████	適用	██████-161
1 日及び 7 日間反復投与トキシコキネティクス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████	非適用	██████-116
28 日間反復投与トキシコキネティクス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████	適用	██████-132
13 週間反復投与トキシコキネティクス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████	適用	██████-145
39 週間反復投与トキシコキネティクス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ Canada	適用	██████-1292
39 週間反復投与トキシコキネティクス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████	適用	██████-162
*全ての反復投与試験の試験施設では動物の生存中試験を実施した。全ての反復投与試験における生体試料の分析作業は、████████████████████ によって実施された。					
<b>組織/臓器分布</b>					
放射性標識体を用いたマスバランス及び QWBA	ラット [Wistar Han (色素沈着なし) 及び Long-Evans (色素沈着あり)]	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████	非適用	██████-1969
放射性標識体を用いたマスバランス及び QWBA	ラット [Sprague-Dawley (色素沈着なし) 及び Long-Evans (色素沈着あり)]	強制経口投与	████████████████████ ████████████████████ ██████ 日本	非適用	██████-0611

被験物質：BCX7353

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	GLP <sup>a</sup>	試験/ 報告書番号
<b>血漿タンパク結合</b>					
血漿タンパク結合	ヒト、カニクイザル、ウサギ、ラット、及びマウスからプールされた血漿	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████████ P1R2_Study 3
<b>妊娠動物又は授乳動物を用いた試験</b>					
用量設定、胚・胎児発生試験	ラット (Sprague-Dawley)	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████████ Canada	適用	██████████ 0642
胚・胎児発生試験	ラット (Sprague-Dawley)	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████████ Canada	適用	██████████ 0644
出生前及び出生後の発生及び母体の機能を評価する毒性試験	ラット (Sprague-Dawley)	強制経口投与	██████████ ██████████	適用	██████████ 157
用量設定、胚・胎児発生試験	ウサギ (NZW)	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████████ Canada	適用	██████████ 0643
用量設定、胚・胎児発生試験	ウサギ (NZW)	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████████ Canada	適用	██████████ 0645
胚・胎児発生試験	ウサギ (NZW)	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████████ Canada	適用	██████████ 0815
<b>その他の分布試験</b>					
血液中の分配	ヒト、カニクイザル、ウサギ、ラット、マウスからプールされた血液	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████████ P1R2_Study 4

被験物質：BCX7353

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	GLP <sup>a</sup>	試験/ 報告書番号
<b>In Vivo</b> での代謝					
代謝物の特性評価	マウス血漿	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	非適用	██████166
放射性標識体を用いたマス バランス及び QWBA	ラット [Wistar Han (色素沈 着なし) ]	強制経口投与	██████████ ██████████	非適用	██████1969
放射性標識体を用いたマス バランス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	██████████ ██████████	非適用	██████4069
放射性標識体を用いたマス バランス及び QWBA	ラット [Sprague-Dawley (色 素沈着なし) 及び Long-Evans (色素沈 着あり) ]	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████、日本	非適用	██████-0611
放射性標識体を用いたマス バランス	サル (カニクイザ ル)	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████、日本	非適用	██████-0612
代謝物の特性評価	ヒト血漿	経口投与	██████████ ██████████	非適用	██████150086
代謝物の同定	ヒト尿	経口投与	██████████ ██████████	非適用	██████3049
代謝物の同定	ヒト血漿、尿及び糞	経口投与	██████████ ██████████	非適用	██████2461
<b>In Vitro</b> での代謝					
代謝安定性	肝細胞	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████P1R2_Study 5

被験物質：BCX7353

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	GLP <sup>a</sup>	試験/ 報告書番号
代謝安定性及び特性評価	ヒト肝細胞、S9 分画、及び組換え CYP	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	████ 154113
UDP-UGT 反応表現型分類	UDPGA 強化 HLM	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	████ 154130
代謝物の特性評価	ヒト及びラットのプレート培養した新鮮な肝細胞	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████ ██████████	非適用	██████████090617
内因性クリアランス	ヒト肝細胞	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	████0917
CYP 介在性クリアランス	組換え CYP450/ HLM	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	████0918
<b>推定代謝経路</b>					
代謝物の同定	ラット及びサルの血漿、尿、糞	経口投与	██████████ ██████████	非適用	████5711 <sup>b</sup>
<b>排泄</b>					
放射性標識体を用いたマスバランス及び QWBA	ラット [Wistar Han (色素沈着なし) 及び Long-Evans (色素沈着あり)]	強制経口投与	██████████ ██████████	非適用	████1969
放射性標識体を用いたマスバランス試験	サル (カニクイザル)	強制経口投与	██████████ ██████████	非適用	████4069
放射性標識体を用いたマスバランス及び QWBA	ラット [Sprague-Dawley (色素沈着なし) 及び Long-Evans (色素沈着あり)]	強制経口投与	██████████ ██████████ ████ 日本	非適用	████-0611

被験物質：BCX7353

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	GLP <sup>a</sup>	試験/ 報告書番号
放射性標識体を用いマスバランス	サル (カニクイザル)	強制経口投与	██████████ ██████████ ██████、日本	非適用	██████-0612
<b>薬物代謝酵素の阻害/誘導</b>					
CYP 阻害能	HLM	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████ P1R2_Study 1
時間依存的 CYP 阻害	HLM	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████ P1R2_Study 2
時間依存的 CYP 阻害	HLM	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████ OCP1
CYP 誘導	培養ヒト肝細胞	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████ 153126
<b>薬物動態学的薬物相互作用</b>					
トランスポーター試験	Caco-2 細胞、トランスポーター発現細胞及びコントロール細胞 (MDCKII、HEK293)	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████ ██████████ ██████、日本	非適用	██████ 158009
ヒト BSEP トランスポーターの阻害	BSEP 発現細胞膜小胞	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████	非適用	██████ 178006
トランスポーター阻害試験	トランスポーター発現及びコントロール細胞 (細部膜小胞、卵母細胞、HEK293)	<i>in vitro</i>	██████████ ██████████ ██████████ ██████、日本	非適用	██████ 178099

CYP = チトクロム P450、GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、HAE = 遺伝性血管性浮腫、HEK = ヒト胎児由来腎臓、HLM = ヒト肝マイクロソーム、MDCKII = Madin-Darby イヌ腎臓細胞株 II、NZW = ニュージーランドホワイト、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィ

<sup>a</sup> 「適用」の場合、試験報告書には試験が GLP に準拠していることを示す陳述が含まれていることを示す。

<sup>b</sup> ラット (██████ 144 試験) 及びサル (██████ 145 試験) に BCX7353 20 mg/kg/日 を約 91 日間経口投与した後の毒性試験から試料を採取した。

## 2 分析方法及びバリデーション試験

動物種/ 試料マトリックス	定量対象 物質	校正範囲 (µg/mL)	分析のタイプ	方法	特記すべき所見 (精度及び真度の検証)	GLP <sup>a</sup>	試験番号
脱イオン水	BCX7353	10-250,000	LC-MS/MS	-	許容基準に適合	適用	■■■■ 114
超純水	BCX7353	2.0-42.6	LC/UV	-	許容基準に適合	適用	■■■■ 1440
PSS	BCX7353	1.0-100 µM	LC/UV	-	許容基準に適合	適用	■■■■ 134
マウス/K <sub>3</sub> EDTA 血漿	BCX7353	0.001-1.0	LC-MS/MS	タンパク沈殿 法	許容基準に適合	適用	■■■■ 16-BCX7353-01
ラット/K <sub>3</sub> EDTA 血漿	BCX7353	0.005-2.0	LC-MS/MS	タンパク沈殿 法	許容基準に適合	適用	■■■■ 14-BCX7353-01
ラット/K <sub>3</sub> EDTA 血漿	BCX7353	0.001-1.0	LC-MS/MS	タンパク沈殿 法	許容基準に適合	適用	■■■■ 15-BCX7353-01
ウサギ/K <sub>3</sub> EDTA 血漿	BCX7353	0.001-1.0	LC-MS/MS	タンパク沈殿 法	許容基準に適合	適用	■■■■ 15-BCX7353-03
サル/K <sub>3</sub> EDTA 血漿	BCX7353	0.005-2.0	LC-MS/MS	タンパク沈殿 法	許容判定基準に適合を 満たした	適用	■■■■ 14-BCX7353-02

K<sub>3</sub>EDTA = エチレンジアミン四酢酸三カリウム、GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、PSS = 生理食塩水、UV = 紫外線

<sup>a</sup> 「適用」の場合、試験報告書には試験が GLP に準拠していることを示す陳述が含まれていることを示す。

### 3 薬物動態：単回投与後の吸収

#### 3.1 ■■■1969：ADME 試験、ラットへの単回強制経口投与

報告書タイトル ラットにおける <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄	試験の種類 単回投与/薬物動態	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■1969
動物種/系統	ラット/Wistar Han		
投与方法	強制経口投与		
動物の性別/動物数	M/9 <sup>a</sup>		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (mCi/mmol)	57.9 mCi/mmol		
溶媒/投与形態	逆浸透水		
摂餌状態	絶食		
試料	血液及び血漿		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	液体シンチレーションカウンティング		
<b>PK パラメータ</b>	<b>血液</b>	<b>血漿</b>	
C <sub>max</sub> (ng eq./g)	936	739	
T <sub>max</sub> (h)	4.00	4.00	
AUC <sub>0-t</sub> (ng eq. h/g)	27900	13100	
AUC <sub>0-inf</sub> (ng eq. h/g)	31200	13600	
AUC <sub>0-5-48</sub> (ng eq. h/g)	20500	13000	
t <sub>1/2</sub> (h)	31.0	10.2	

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、M = 雄、PK = 薬物動態、t<sub>1/2</sub> = 推定消失半減期、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> 動物あたり 2 時点で、1 時点あたり動物 3 例から試料採取。

3.2 ■-0611 : ADME 試験、ラットにおける単回静脈内投与 vs 単回強制経口投与

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いた単回投与後の マスバランスと QWBA	試験の種類 単回投与/薬物動態	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0611
動物種/系統	ラット/Sprague-Dawley		
投与方法	経口 (経鼻胃) 投与	静脈内投与	
動物の性別/動物数	M/3	M/5	
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg	30 mg/kg	
比放射能 (MBq/mg/kg)	11.1 MBq/30 mg/kg	3.7 MBq/30 mg/kg	
溶媒/投与形態	注射用水	生理食塩水	
摂餌状態	絶食		
試料	血漿		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	液体シンチレーションカウンティング		

PK パラメータ

C <sub>max</sub> (ng eq./mL)	1671.94 ± 389.51	NC
C <sub>0</sub> (ng eq./mL)	NC	4440.80 ± 466.49
T <sub>max</sub> (h)	4.0±0.0	NC
AUC <sub>0-last</sub> (ng eq.·h/mL)	50860 ± 7460	80704 ± 11051
AUC <sub>0-∞</sub> (ng eq.·h/mL)	53121 ± 7785	86290 ± 13100
t <sub>1/2</sub> (h)	37.1 ± 3.2	42.7 ± 6.5
CL (L/h/kg)	NC	0.355 ± 0.061
Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	NC	19.5 ± 2.6
バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>	61.6 ± 9.1	NC

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>0</sub> = 投与直後の推定血漿中濃度、CL = 全身クリアランス、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度 M = 雄、NC = 未計算、PK = 薬物動態、t<sub>1/2</sub> = 推定消失半減期、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間、Vd<sub>ss</sub> = 終末相の分布容積 <sup>a</sup>経口バイオアベイラビリティは、投与量差を調整して算出した。

3.3 ■■■ 111 : ラットを用いた急性及び7日間経口投与による用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験

報告書タイトル BCX7353 : ラットを用いた急性及び7日間経口投与による用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験	試験の種類 単回投与/薬物動態		被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■ 111	
動物種/系統	ラット/Wistar Han [CrI : WI(Han)]				
投与方法	強制経口投与				
溶媒/投与形態	脱イオン水				
摂餌状態	非絶食				
試料	血漿				
定量対象物質	BCX7353				
定量法	LC-MS/MS				
投与量 (mg/kg)	150	250	450	750	
動物の性別/動物数	M/6 ; F/6	M/6 ; F/6	M/6 ; F/6	M/6 ; F/6	
第A相 (単回投与) PKパラメータ <sup>a</sup>					
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1日目	492	547	560	1560
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1日目	9350	10200	11900	22500
T <sub>max</sub> (h)	1日目	2	2	24	24

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態

<sup>a</sup> 雌雄あわせて、2つのコホート中の動物3例から6時点において3試料を採取。

3.4 TD-PKR-7353-15-001 : ラットにおける単回静脈内投与 vs 単回強制経口投与

報告書タイトル ラットを用いた BCX7353 試験のための薬物動態成績 ; 3.0 mg/kg の単回静脈内投与と 30 mg/kg の単回強制経口投与の比較	試験の種類 単回投与/薬物動態	被験物質 BCX7353	報告書番号 TD-PKR-7353-15-001
動物種/系統	ラット/Sprague-Dawley		
動物の性別/動物数	M/6	M/6	
投与方法	静脈内投与	経口 (経鼻胃) 投与	
投与量 (mg/kg)	3	30	
溶媒/投与形態	滅菌注射用水	脱イオン水	
摂餌状態	絶食		
試料	血漿		
定量対象物質	BCX7353		
定量法	LC-MS/MS		

PK パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	773 (87)	475 (125)
T <sub>max</sub> (h)	NA	2.0 (0.0)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	NA	7.8 <sup>a</sup> (1.8)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1621 (124)	4779 (325)
AUC <sub>0-96</sub> (ng·h/mL)	1858 (221)	6179 (498)
t <sub>1/2</sub> (h)	10.1 (0.5)	18.5 (3.4)
CL <sub>sys</sub> (mL/分/kg)	27 (3.0)	81 (6.7)
バイオアベイラビリティ (%) <sup>b</sup>	NA	33%

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、CL<sub>sys</sub> = 全身クリアランス、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態、t<sub>1/2</sub> = 推定消失半減期、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> 72 時間時点

<sup>b</sup> 経口バイオアベイラビリティは投与量差を調整して算出した。

3.5 ■■■4069 : ADME 試験、サルへの単回強制経口投与

報告書タイトル サルに <sup>14</sup> C]BCX7353 を経口投与した後の吸収、代謝及び排泄	試験の種類 単回投与/薬物動態	被験物質 <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■4069
動物種/系統	サル/カニクイザル		
投与方法	強制経口投与		
動物の性別/動物数	M/3		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (mCi/mmol)	58.1 mCi/mmol		
溶媒/投与形態	逆浸透水		
摂餌状態	絶食		
試料	血液及び血漿		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	液体シンチレーションカウンティング		
<b>PK パラメータ</b>	<b>血液 (平均±SD)</b>	<b>血漿 (平均±SD)</b>	
C <sub>max</sub> (ng eq/g)	1480 ± 406	1160 ± 137	
T <sub>max</sub> (h)	6.67 ± 1.15	6.00 ± 2.00	
AUC <sub>0-96</sub> (ng eq·h/g)	50400 ± 9110	38900 ± 2280	
AUC <sub>0-inf</sub> (ng eq·h/g)	57300 ± 10900	44500 ± 3900	
t <sub>1/2</sub> (h)	32.4 ± 4.61	35.1 ± 9.55	

AUC<sub>0-t</sub> = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、h = 時間、M = 雄、NC = 未計算、PK = 薬物動態、t<sub>1/2</sub> = 推定消失半減期、SD = 標準偏差、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

3.6 ■-0612 : ADME 試験、サルにおける単回静脈内投与 vs 単回強制経口投与

報告書タイトル サルにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバラン ス	試験の種類 単回投与/薬物動態	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0612
動物種/系統	サル/カニクイザル		
投与方法	強制経口投与	静脈内投与	
動物の性別/動物数	M/3	M/3	
溶媒/投与形態	注射用水	生理食塩水	
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg	5 mg/kg	
比放射能 (MBq/mg/kg)	8.14 MBq/30 mg/kg	3.7 MBq/5 mg/kg	
摂餌状態	絶食		
試料	血漿		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	液体シンチレーションカウンティング		

**PK パラメータ**

C <sub>max</sub> (ng eq./mL)	2054.29 ± 507.07	NC
C <sub>0</sub> (ng eq./mL)	NC	3326.60 ± 234.63
T <sub>max</sub> (h)	9.3 ± 2.3	NC
AUC <sub>0-last</sub> (ng eq.·h/mL)	99550 ± 19437	31251 ± 1332
AUC <sub>0-∞</sub> (ng eq.·h/mL)	111846 ± 21112	36211 ± 1778
t <sub>1/2</sub> (h)	65.2 ± 9.9	71.2 ± 2.3
CL (L/h/kg)	NC	0.138 ± 0.007
V <sub>dss</sub> (L/kg)	NC	12.6 ± 0.5
バイオアベイラビリティ (%) <sup>b</sup>	51.5 ± 9.7	NC

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>0</sub> = 投与直後の推定血漿中濃度、CL = 全身クリアランス、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、M = 雄、NC = 未計算、PK = 薬物動態、t<sub>1/2</sub> = 推定消失半減期、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間、V<sub>dss</sub> = 終末相の分布容積

3.7 ■■■ 116 : サルを用いた急性及び7日間の経口投与による用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験

報告書タイトル BCX7353 : サルにおける急性及び7日間の経口用量設定毒性 及びトキシコキネティクス試験	試験の種類 単回投与/薬物動態		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■ 116
動物種/系統	サル/カニクイザル				
投与方法	強制経口投与				
溶媒/投与形態	脱イオン水				
摂餌状態	非絶食				
試料	血漿				
定量対象物質	BCX7353				
定量法	LC-MS/MS				
投与量 (mg/kg)	75	150	300	500	700
動物の性別/動物数	M/1;F/1	M/1;F/1	M/1;F/1	M/1;F/1	M/1;F/1

第A相 (単回投与) 試験のPKパラメータ<sup>a</sup>

C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>	1日目	672	852	1030	783	769
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) <sup>b</sup>	1日目	12500	15600	14400	13500	13800
T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>	1日目	2	2	2	2	2

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態

<sup>a</sup> 雌雄あわせて

<sup>b</sup> 平均値を表示

<sup>c</sup> 中央値を表示

3.8 TD-PKR-7353-15-002 : サルにおける単回静脈内投与 vs 単回強制経口投与

報告書タイトル サルを用いたクロスオーバー試験における BCX7353 の薬物動態の結果、2.5 mg/kg の単回静脈内投与と 25 mg/kg の単回強制経口投与の比較	試験の種類 単回投与/薬物動態	被験物質 BCX7353	報告書番号 TD-PKR-7353-15-002
動物種/系統	サル/カニクイザル		
動物の性別/動物数	M/3 ; 各動物に静脈内投与及び経口投与を行い、両投与の間に 2 週間の休薬期間を設けた。		
投与方法	静脈内投与	経口 (経鼻胃)	
溶媒/投与形態	滅菌注射用水	脱イオン水	
投与量 (mg/kg)	2.5	25	
摂餌状態	絶食		
試料	血漿		
定量対象物質	BCX7353		
定量法	LC-MS/MS		

PK パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	673 (164)	342 (207)
T <sub>max</sub> (h)	NA	4.7 (2.3)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	NA	7.8 (2.9)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	974 (57)	4154 (2426)
AUC <sub>0-96</sub> (ng·h/mL)	1407 (180)	6358 (2762)
t <sub>1/2</sub> (h)	18.3 (3.8)	22.7 (6.4)
CL <sub>sys</sub> (mL/分/kg)	30 (4.4)	73 (26)
バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>	NA	45%

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、CL<sub>sys</sub> = 全身クリアランス、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態、t<sub>1/2</sub> = 推定消失半減期、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> 経口バイオアベイラビリティは、投与量差を調整して算出した。

#### 4 薬物動態：反復投与後の吸収

##### 4.1 ■■■■■8903：ハイブリッドマウス CByB6F1 を用いた強制経口投与による BCX7353 の5日間及び28日間用量設定試験

報告書タイトル ハイブリッドマウス CByB6F1 を用いた強制経口投与による BCX7353 の5日間及び28日間用量設定試験 <sup>a</sup>		試験の種類 反復投与/ トキシコキネティクス	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■■■8903
動物種/系統	マウス/CByB6F1 ハイブリッド			
投与方法	強制経口投与			
溶媒/投与形態	逆浸透性脱イオン水			
摂餌状態	非絶食			
試料	血漿			
定量対象物質	BCX7353			
定量法	LC-MS/MS			
<b>28日間試験：</b>				
投与量 (mg/kg)	25	50	125	
動物の性別/動物数	M/36 ; F/36	M/36 ; F/36	M/36 ; F/36	
<b>TKパラメータ<sup>b</sup></b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1日目	822	2100	3690
	28日目	906	2000	4660
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1日目	9000	19000	34800
	28日目	10500	21800	64100
T <sub>max</sub> (h)	1日目	4	1	1
	28日目	2	1	1
t <sub>1/2</sub> (h)	1日目	NR	6.61	NR
	28日目	7.42	8.89	NR

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NR = 報告なし、PK = 薬物動態

<sup>a</sup> TK (トキシコキネティクス) は28日間投与の期間にのみ評価された。

<sup>b</sup> 雌雄あわせて、1日目又は28日目のいずれかの6時点における動物3例/時点の試料を採取。

4.2 ■■■■8905 : マウスを用いた 26 週間の経口投与がん原性試験

報告書タイトル CByB6F1/Tg RasH2 ヘミ接合体マウスへの強制経口投与による BCX7353 の 26 週間がん原性試験	試験の種類 反復投与/トキシコキネティクス	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■■8905
動物種/系統	マウス/CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic 野生型又はハイブリッド (非遺伝子導入同腹児又は非 Tg) <sup>a</sup>		
投与方法	強制経口投与		
溶媒/投与形態	脱イオン水		
摂餌状態	非絶食		
試料	血漿		
定量対象物質	BCX7353		
定量法	LC-MS/MS		
投与量 (mg/kg/日)	8	20	50
動物の性別/動物数 <sup>b</sup>	M/36	F/36	M/36 F/36

TK パラメータ <sup>c</sup>

C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	231	433	678	714	1880	2430
	182 日目	164	535	647	1120	2280	2970
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	2100	3280	5670	7000	16100	19000
	182 日目	2280	4690	8090	14100	23100	31800
AUC <sub>0-24</sub> /D (ng·h/mL/mg/kg)	1 日目	262	410	284	350	321	381
	182 日目	285	586	404	707	463	635
T <sub>max</sub> (h)	1 日目	1	2	2	1	2	1
	182 日目	1	2	4	2	1	1
t <sub>1/2</sub> (h)	1 日目	4.81	4.60	4.73	5.47	5.80	NRR
	182 日目	6.26	5.83	NC	8.40	7.67	NRR
R <sub>AUC</sub> (比)	182 日目	1.09	1.43	1.43	2.02	1.44	1.67

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、D = 投与量、F = 雌、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NC = 未計算、NRR = Rsq が 0.800 未満だったため報告せず、R<sub>AUC</sub> = 182 日目の AUC<sub>0-24</sub>/1 日目の AUC<sub>0-24</sub>、TK = トキシコキネティクス、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> TK 相では非遺伝子導入動物を使用した。

<sup>b</sup> 1 日目又は 182 日目のいずれかの各 6 時点において動物 3 例から採取。

<sup>c</sup> パラメータは全て、1 日目及び 182 日目に採取した血漿中の BCX7353 の平均濃度から算出した。

4.3 ■■■ 111 : ラットにおける急性及び7日間の経口投与による用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験

報告書タイトル BCX7353 : ラットにおける急性及び7日間の経口投与による用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験	試験の種類 反復投与/薬物動態	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■ 111
動物種/系統	ラット/Wistar Han [CrI : WI(Han)]		
投与方法	強制経口投与		
溶媒/投与形態	脱イオン水		
摂餌状態	非絶食		
試料	血漿		
定量対象物質	BCX7353		
定量法	LC-MS/MS		
投与量 (mg/kg)	15	50	150
動物の性別/動物数	M/9 ; F/9	M/9 ; F/9	M/9 ; F/9

試験 B 相 (7日間投与時) の TK パラメータ<sup>a</sup>

C <sub>max</sub> (ng/mL)	1日目	183	528	554
	7日目	258	1060	2930
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1日目	2370	6810	9360
	7日目	3710	15300	58000
T <sub>max</sub> (h)	1日目	1	1	2
	7日目	2	2	4

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態

<sup>a</sup> 雌雄あわせて、3つのコホート中の動物3例から特定された日の6時点において2試料を採取。

4.4 ■■■ 131 : Wistar-Han ラットを用いた 2 週間の回復期間を設けた 28 日間経口投与毒性試験

報告書タイトル BCX7353 : ラットを用いた 2 週間の回復期間を設けた 4 週間の毒性及びトキシコキネティクス試験			試験の種類 反復投与/薬物動態		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■ 131			
動物種/系統			ラット/Wistar Han [CrI : WI(Han)]							
投与方法			強制経口投与							
溶媒/投与形態			脱イオン水							
摂餌状態			非絶食							
試料			血漿							
定量対象物質			BCX7353							
定量法			LC-MS/MS							
投与量 (mg/kg)			5		10		25		75	
動物の性別/動物数 <sup>a</sup>			M/9	F/9	M/9	F/9	M/9	F/9	M/9	F/9
TK パラメータ										
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	8.27	22.8	57.9	136	308	460	546	700	
	28 日目	33.7	64.3	146	225	470	700	2470	2470	
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	NA <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>	564	1430	4010	4890	7980	8780	
	28 日目	510	1050	1650	2800	8220	11200	36600	44500	
T <sub>max</sub> (h)	1 日目	2	1	4	1	2	1	1	1	
	28 日目	4	4	2	2	4	1	1	2	
t <sub>1/2</sub> (h)	1 日目	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	14.6	28.9	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	
	28 日目	NA <sup>e</sup>	14.9	16.3	NA <sup>e</sup>	25.0	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	92.5	
R <sup>b</sup>	1 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	28 日目	NA	NA	2.92	1.96	2.05	2.29	4.58	5.06	

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態

<sup>a</sup> 3 つのコホート中の動物 3 例から 1 日目の 6 時点の 2 試料又は 28 日目の 9 時点の 3 試料を採取。

<sup>b</sup>  $R = AUC_{28 \text{ 日目の } 0-24} / AUC_{1 \text{ 日目の } 0-24}$

<sup>c</sup> AUC は、連続した定量可能な濃度が 3 つ未満であったため報告されなかった。

<sup>d</sup> AUC<sub>0-24</sub> は AUC<sub>extrap</sub> が 25% を超えていたため報告されなかった。

<sup>e</sup> t<sub>1/2</sub> は、血漿中濃度-時間データが不十分あるいは補正 R<sup>2</sup> が 0.9 未満であったため報告されなかった。

4.5 ■■■ 144 : ラットを用いた 13 週間の経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験

報告書タイトル BCX7353 : ラットを用いた 6 週間の回復期間を設けた 13 週間の経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験			試験の種類 反復投与/薬物動態		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■ 144	
動物種/系統			ラット/Wistar Han [CrI : WI(Han)]					
投与方法			強制経口投与					
溶媒/投与形態			脱イオン水					
摂餌状態			非絶食					
試料			血漿					
定量対象物質			BCX7353					
定量法			LC-MS/MS					
投与量 (mg/kg)			2.5		7.5		20	
動物の性別/動物数 <sup>a</sup>			M/12	F/12	M/12	F/12	M/12	F/12
TK パラメータ								
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	2.47	4.71	34.4	43.7	202	255	
	28 日目	19.9	34.4	99.1	179	399	688	
	90 日目	21.1	37.2	118	194	341	792	
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	32.2	52.3	311	516	2190	3540	
	28 日目	257	288	1170	2680	5880	12100	
	90 日目	318	476	1890	3480	6330	16000	
T <sub>max</sub> (h)	1 日目	4	2	2	4	4	2	
	28 日目	2	2	2	4	1	2	
	90 日目	2	4	2	2	8	8	
t <sub>1/2</sub> (h)	1 日目	NA <sup>c</sup>	15.6	12.5	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	9.24	
	28 日目	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	12.1	NA <sup>c</sup>	10.1	25.2	
	90 日目	19.1	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	
R <sup>b</sup>	1 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	28 日目	7.99	5.52	3.77	5.19	2.69	3.42	
	90 日目	9.86	9.12	6.09	6.75	2.90	4.53	

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態、t<sub>1/2</sub> = 半減期、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

### 2.6.5 薬物動態試験の概要表 オラデオカプセル 150 mg

- a 3つのコホート中の動物3例から1日目及び28日目の6時点又は90日目の7時点において1~2試料を採取。
- b  $R = AUC_{28\text{日目の}0-24} / AUC_{1\text{日目の}0-24}$  又は  $R = AUC_{90\text{日目の}0-24} / AUC_{1\text{日目の}0-24}$  (適宜)
- c  $t_{1/2}$ は、血漿中濃度-時間データが不十分あるいは補正  $R^2$ が0.9未満であったため報告されなかった。

4.6 ■■■1291：ラットを用いた 26 週間強制経口投与毒性試験

報告書タイトル ラットを用いた 13 週間の回復期間を設けた BCX7353 の 26 週間強制経口投与毒性試験			試験の種類 反復投与/薬物動態		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■1291			
動物種/系統			ラット/Wistar Han [CrI : WI(Han)]							
投与方法			強制経口投与							
溶媒/投与形態			脱イオン水							
摂餌状態			非絶食							
試料			血漿							
定量対象物質			BCX7353							
定量法			LC-MS/MS							
投与量 (mg/kg)			1		2.5		7.5		20	
動物の性別/動物数 <sup>a</sup>			M/9	F/9	M/9	F/9	M/9	F/9	M/9	F/9
PK パラメータ										
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	NR	1.81	6.68	16.7	86.7	76.3	312	289	
	91 日目	4.42	3.30	10.1	30.3	162	158	531	490	
	182 日目	4.44	4.65	28.5	29.8	182	158	831	584	
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	NR	5.44	68.4	133	717	854	2990	3390	
	91 日目	47.5	44.8	146	234	1600	1500	8480	5870	
	182 日目	52.3	61.5	270	325	2020	2030	10500	9030	
T <sub>max</sub> (h)	1 日目	NR	4	4	2	4	2	2	2	
	91 日目	2	2	4	2	2	2	2	1	
	182 日目	4	2	2	2	1	2	2	1	
R <sup>b</sup>	1 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	91 日目	NC	8.23	2.13	1.75	2.23	1.76	2.84	1.73	
	182 日目	NC	11.3	3.94	2.43	2.82	2.38	3.51	2.66	

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、NC = 未計算、NR = 連続した定量可能な濃度が 3 つ未満であったため報告されなかった、PK = 薬物動態、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間、<sup>a</sup> 3 つのコホート中の動物 3 例から各試料採取日の 7 時点において 2 又は 3 試料を採取。

<sup>b</sup> R = AUC<sub>91 日目の 0-24</sub>/AUC<sub>1 日目の 0-24</sub> 又は R = AUC<sub>182 日目の 0-24</sub>/AUC<sub>1 日目の 0-24</sub> (適宜)

4.7 ■■■ 161 : ラットを用いた 104 週間の経口投与がん原性及びトキシコキネティクス試験

報告書タイトル	試験の種類		被験物質	報告書番号
BCX7353 : ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験	反復投与トキシコキネティクス		BCX7353	■■■161
動物種/系統	ラット/Wistar Han			
投与方法	強制経口投与			
溶媒/投与形態	脱イオン水			
摂餌状態	非絶食			
試料	血漿			
定量対象物質	BCX7353			
定量法	LC-MS/MS			
投与量 (mg/kg)	3	8	20	60
動物の性別/動物数 <sup>a</sup>	M/9 ; F/9	M/9 ; F/9	M/9 ; F/9	M/9 ; F/9

TK パラメータ (第 6~10 群)

C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 週目	7.95	51.4	224	525
	13 週目	31.7	106	552	2150
	52 週目	44.8	181	689	— <sup>b</sup>
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 週目	83.5	548	2830	7500
	13 週目	412	1960	8980	34700
	52 週目	639	2720	11500	— <sup>b</sup>
T <sub>max</sub> (h)	1 週目	4	4	4	2
	13 週目	2	1	1	2
	52 週目	2	2	1	— <sup>b</sup>

AUC = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、TK = トキシコキネティクス、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> 雌雄あわせて。動物がまだ生存していると推測した際の 363 日中、1、90、360 日目の 6 時点において 3 例の動物/時点から試料採取。代替動物として使用できるよう追加の動物を含めた。

<sup>b</sup> 病的状態例及び死亡例があったため、第 10 群において 1 日投与量を 60 mg/kg から 40 mg/kg へ 120 日目から減量を開始したが、病的状態は改善せず、引き続き動物の安楽死が必要となった。試験依頼者の要請に従い、第 10 群の動物の試験を中止し、安楽死させ、それ以上の評価を行わずに 191 日目に廃棄した。TK 試料は減量後の第 10 群の動物から採取しなかった。

4.8 ■■■ 116 : サルにおける急性及び7日間の経口投与用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験

報告書タイトル BCX7353 : サルにおける急性及び7日間の経口投与用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験	試験の種類 反復投与/薬物動態	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■ 116
動物種/系統	サル/カニクイザル		
投与方法	強制経口投与		
溶媒/投与形態	脱イオン水		
摂餌状態	非絶食		
試料	血漿		
定量対象物質	BCX7353		
定量法	LC-MS/MS		
投与量 (mg/kg)	10	75	200
動物の性別/動物数	M/2;F/2	M/2;F/2	M/2;F/2

試験 B 相 (7日間投与時) の TK パラメータ<sup>a</sup>

C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>	1日目	77.4	336	460
	7日目	126	369	426
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) <sup>b</sup>	1日目	1100	5510	8250
	7日目	1780	7120	8210
T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>	1日目	4	NA	NA
	7日目	4	NA	NA

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、NA = 該当せず、PK = 薬物動態、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

- <sup>a</sup> 雌雄あわせて
- <sup>b</sup> 平均値を表示
- <sup>c</sup> 中央値を表示

4.9 ■■■ 132 : カニクイザルを用いた 28 日間経口投与毒性試験

報告書タイトル BCX7353 : サルを用いた 3 週間の回復期間を設けた 4 週間の毒性及びトキシコキネティクス試験		試験の種類 反復投与/薬物動態	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■ 132
動物種/系統	サル/カニクイザル			
投与方法	強制経口投与			
溶媒/投与形態	脱イオン水			
摂餌状態	非絶食			
試料	血漿			
定量対象物質	BCX7353			
定量法	LC-MS/MS			
投与量 (mg/kg)	10	30	100	
動物の性別/動物数	M/3;F/3	M/5;F/5	M/5;F/5	

TK パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	75.2	424	928
	28 日目	86.4	294	758
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	1180	6910	16600
	28 日目	1350	5320	14600

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、PK = 薬物動態

4.10 ■■■ 145 : サルを用いた 13 週間の経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験

報告書タイトル BCX7353 : サルを用いた 6 週間の回復期間を設けた 13 週間の経口毒性 及びトキシコキネティクス試験	試験の種類 反復投与/薬物動態	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■ 145
動物種/系統	サル/カニクイザル		
投与方法	強制経口投与		
溶媒/投与形態	脱イオン水		
摂餌状態	非絶食		
試料	血漿		
定量対象物質	BCX7353		
定量法	LC-MS/MS		
投与量 (mg/kg)	2.5	7.5	20
動物の性別/動物数	M/6;F/6	M/6;F/6	M/6;F/6

PK パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	16.8	70.7	210
	28 日目	17.5	51.5	187
	91 日目	15.7	62.0	192
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	302	958	3350
	28 日目	313	840	3150
	91 日目	378	930	3350

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、PK = 薬物動態

4.11 ■■■1292 : カニクイザルを用いた 13 週間の回復期間を設けた 39 週間の BCX7353 強制経口投与試験

報告書タイトル カニクイザルを用いた 13 週間の回復期間を設けた 39 週間の BCX7353 強制経口投与試験	試験の種類 反復投与/薬物動態	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■1292	
動物種/系統	サル/カニクイザル			
投与方法	強制経口投与			
溶媒/投与形態	脱イオン水			
摂餌状態	非絶食			
試料	血漿			
定量対象物質	BCX7353			
定量法	LC-MS/MS			
投与量 (mg/kg)	1	2.5	7.5	20
動物の性別/動物数	M/6;F/6	M/6;F/6	M/6;F/6	M/6;F/6

TK パラメータ<sup>a</sup>

C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	BQL	7.92 ± 4.56	62.2 ± 22.0	231 ± 103
	91 日目	0.482 ± 1.67	12.6 ± 5.34	53.7 ± 12.2	206 ± 77.8
	182 日目	0.468 ± 1.62	13.4 ± 5.03	60.3 ± 17.1	212 ± 39.0
	273 日目	1.02 ± 2.41	12.2 ± 4.77	37.8 ± 14.2	197 ± 68.3
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	NC	213 ± ID	868 ± 281	3310 ± 1390
	91 日目	NC	196 ± 52.8	790 ± 196	2955 ± 1150
	182 日目	NC	230 ± 44.8	791 ± 217	3110 ± 859
	273 日目	NC	240 ± 59.1	559 ± 223	2880 ± 1120

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、ID = 不十分なデータ、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、M = 雄、PK = 薬物動態

<sup>a</sup> データは平均±SDである。

4.12 ■■■ 162 : カニクイザルを用いた、13 週目の中間剖検及び 13 週間の回復期間を設けた 9 ヶ月間の BCX7353 強制経口投与試験

報告書タイトル BCX7353 : サルを用いた 13 週目の中間剖検及び 13 週間の回復期間を設けた 9 ヶ月間の経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験		試験の種類 反復投与/トキシコキネティクス		被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■ 162
動物種/系統	サル/カニクイザル				
投与方法	強制経口投与				
溶媒/投与形態	脱イオン水				
摂餌状態	非絶食				
試料	血漿				
定量対象物質	BCX7353				
定量法	HPLC-MS/MS				
投与量 (mg/kg)	30		55		80
動物の性別/動物数 <sup>a</sup>	M/7;F/7		M/7;F/7		M/9;F/9
TK パラメータ (第 1~4 群) <sup>a</sup>					
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 日目	497 ± 148	455 ± 206	606 ± 194	
	90 日目	418 ± 108	570 ± 220	989 ± 381	
	270 日目	277 ± 217	369 ± 129	692 ± 240	
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	1 日目	7700 ± 1780	7350 ± 3700	10200 ± 3700	
	90 日目	7650 ± 1280	11400 ± 4310	20000 ± 7960	
	270 日目	3950 ± 1230	7780 ± 2630	13500 ± 4830	
T <sub>max</sub> (h)	1 日目	4 (2-8)	8 (1-24)	4 (2-8)	
	90 日目	8 (1-8)	8 (1-8)	8 (1-8)	
	270 日目	8 (4-8)	8 (4-8)	4 (2-8)	

<sup>a</sup> データは、T<sub>max</sub>を除き、雌雄あわせた平均値±SD で、T<sub>max</sub>は中央値（範囲）で表示。中央値は、実際の収集間隔の中央値のみ報告する。

5 薬物動態：組織及び臓器分布

5.1 ■■■1969：ラット（Sprague-Dawley）に [<sup>14</sup>C]BCX7353 を単回投与した後の分布

報告書タイトル ラットに [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄	試験の種類 分布	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■1969
動物種／系統	ラット／Wistar Han (色素沈着なし)		
動物の性別／動物数	雄／4 (1 時点あたり 1 例)		
摂餌状態	絶食		
溶媒／投与形態	逆浸透水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30		
比放射能 (mCi/mmol)	57.9		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
試料採取時間	投与後 1、4、8、24 時間		
分析法	定量的全身オートラジオグラフィー		

組織／腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)			
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
脂肪 (茶色)	2430	24,600	22,600	7900
脂肪 (白色)	159	2560	2770	1320
副腎	6400 <sup>a</sup>	54600 <sup>a</sup>	122000 <sup>a</sup>	112000 <sup>a</sup>
(胆管中の) 胆汁	47100	101000	207000	93600
組織／腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)			
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
(心臓の) 血液	379	1320	1460	492
骨	138	1140	1830	674
骨髄	1780	19200	34500	37200
脳	BLQ	145	269	199
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

報告書タイトル	試験の種類		被験物質	報告書番号
ラットに [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄	分布		[ <sup>14</sup> C]BCX7353	■1969
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脳脈絡叢	938	16300	18200	8180
脳髄質	BLQ	BLQ	BLQ	152
脳嗅葉	BLQ	BLQ	BLQ	139
盲腸	1040	4020	8630	7050
横隔膜	1950	16100	18000	6450
精巣上体	BLQ	958 <sup>a</sup>	1920	1810 <sup>a</sup>
食道	1200	7840	11600	4900
眼窩外涙腺	987	10000	16600	22600
眼水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	ND
眼ブドウ膜	806	6510	11600	9490
眼	165	958	1610	1580
ハーダー腺	667	9330	11700	17400
心臓	3220	23100	20600	7630
	<b>放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)</b>			
<b>組織/腺</b>	<b>1 時間</b>	<b>4 時間</b>	<b>8 時間</b>	<b>24 時間</b>
眼窩内涙腺	668	8210	17,200	16,100
腎皮質	7350	48600 <sup>a</sup>	42700 <sup>a</sup>	49500 <sup>a</sup>
腎髄質	8160	90400	148000	113000
腎臓	7180 <sup>a</sup>	63700 <sup>a</sup>	84100 <sup>a</sup>	58500 <sup>a</sup>
大腸	672	7510	7710	4550
肝臓	57500	225000	249000	32900
肺	4780	25100	73900	24500
リンパ節	1750	11200	24100	24300
乳腺領域	388	2160	1960	847
鼻甲介	161	862	3690	2330
口腔粘膜	728	4230	9150	5410
脾臓	2970	29100	28800	10700
下垂体	3060	38100	73800	45400

報告書タイトル	試験の種類		被験物質	報告書番号
ラットに [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄	分布		[ <sup>14</sup> C]BCX7353	1969
前立腺	370	4960	9140	6370
直腸	318	2010	3390	2370 <sup>a</sup>
唾液腺	2580	24800	38400	26900
精囊	141 <sup>a</sup>	464	1710 <sup>a</sup>	1820 <sup>a</sup>
	<b>放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)</b>			
<b>組織/腺</b>	<b>1 時間</b>	<b>4 時間</b>	<b>8 時間</b>	<b>24 時間</b>
骨格筋	884	6810	12,000	5110
(色素沈着のない) 皮膚	321	2490	3810	3320
小腸	1400	ND <sup>b</sup>	29,300	7000
脊髄	BLQ	127	128	108
脾臓	10800	78000 <sup>a</sup>	130000	82900 <sup>a</sup>
胃	2950	17100	15800	6380
胃粘膜	5670	31800	26800	12000
精巣	BLQ	281	368	478
胸腺	532	5540	10,700	12,300
甲状腺	6970	37900	71800	46700
膀胱	459	3740	8550	5390
尿	2540	8420	3150	2080

BLQ = 定量限界未満 (103 ng 未満相当量[<sup>14</sup>C]BCX7353/g)、ND = 検出不能 (試料の形状が背景や周囲組織と識別不能なため)

<sup>a</sup> 組織に脂肪の浸潤が見られた。

<sup>b</sup> 消化管内容物による炎症のため組織は検出できなかった。

5.2 ■■■1969 : ラット (Long-Evans) に<sup>14</sup>C]BCX7353 を単回投与した後の分布

報告書タイトル ラットに <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄	試験の種類 分布	被験物質 <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■1969
動物種/系統	ラット/Long-Evans (色素沈着あり)		
動物の性別/動物数	雄/12 (1時点あたり 1例)		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	逆浸透水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30		
比放射能 (mCi/mmol)	57.9		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
試料採取時間	投与後 1、4、8、24、48、72、96、168、336、672、1080、1440 時間		
分析法	定量的全身オートラジオグラフィ		

組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)											
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	168 時間	336 時間	672 時間	1080 時間	1440 時間
脂肪 (茶色)	2350	20800	17600	6460	3490	1840	1630	757	533	373	BLQ	ND
脂肪 (白色)	362	2450	2430	1130	533	260	193	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
副腎	12000 <sup>a</sup>	60500 <sup>a</sup>	127000 <sup>a</sup>	119000	59300 <sup>a</sup>	30600 <sup>a</sup>	24100 <sup>a</sup>	4950 <sup>a</sup>	3100 <sup>a</sup>	1230 <sup>a</sup>	454 <sup>a</sup>	BLQ <sup>a</sup>
(胆管中の) 胆汁	47900	153000	159000	83200	64900	61000	35900	11800	14000	4610	ND	ND
組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)											
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	168 時間	336 時間	672 時間	1080 時間	1440 時間
(心臓の) 血液	616	1320	1260	333	151	105	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
骨	242	1170	5350	2120	324	284	254	BLQ	131	BLQ	ND	ND
骨髄	2650	21900	38700	33200	18100	9000	7790	1440	1150	532	383	369
脳	BLQ	127	345	281	176	113	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND

報告書タイトル ラットに [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄					試験の種類 分布			被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353		報告書番号 ■1969		
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
脳脈絡叢	1540	10500	24000	26700	16800	5900	3820	4050	3780	2540	496	ND
脳髄質	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	131	123	111	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
脳嗅葉	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
盲腸	1870	6420	40000	10200	4480	2380	1420	258	275	BLQ	ND	ND
横隔膜	3230	15000	19000	5920	1900	2070	822	408	323	BLQ	ND	ND
精巣上体	125	771 <sup>a</sup>	2330 <sup>a</sup>	2040 <sup>a</sup>	1050	975 <sup>a</sup>	957 <sup>a</sup>	492 <sup>a</sup>	920	424 <sup>a</sup>	155 <sup>a</sup>	BLQ
食道	1230	10000	19900	5420	2750	1500	926	391	329	BLQ	ND	ND
眼窩外涙腺	1170	9030	38900	40100	24700	24700	3090	18000	20900	14400	4100	1510
眼水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	104	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
眼ブドウ膜	1990	12400	31800	34700	36700	41100	36500	21100	28000	31800	19800	10900
眼	346	2050	5550	5930	6200	6670	6280	3150	4840	4820	2700	1410
ハーダー腺	1090	5330	14900	17800	13900	13800	11300	4970	4470	1670	210	BLQ
	放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)											
組織/腺	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	168 時間	336 時間	672 時間	1080 時間	1440 時間
心臓	4890	21,500	19,600	7130	2650	1790	1250	557	451	162	ND	ND
眼窩内涙腺	951	9640	21600	39600	24900	27100	18800	12400	17000	17600	6570	2170
腎皮質	11900 <sup>a</sup>	45900 <sup>a</sup>	68000	30500	10900	6030	3030	1090	836	ND <sup>c</sup>	ND	ND
腎髄質	11200	65500	102000	43900	20700	6730	4300	1310	1250	ND <sup>c</sup>	ND	ND
腎臓	11700 <sup>a</sup>	50600 <sup>a</sup>	56700 <sup>a</sup>	32800 <sup>a</sup>	12700	6030	3310	1140	885	ND <sup>c</sup>	ND	ND
大腸	1110	6640	7940	6090	8950	1790	1500	465	418	BLQ	ND	ND
肝臓	68700	271000	257000	43600	14500	17700	8090	5470	4140	547	BLQ	169
肺	9810	44800	80900	29800	14000	7540	4850	1150	768	411	BLQ	BLQ
リンパ節	1480	11200	25200 <sup>a</sup>	29200 <sup>ab</sup>	22800 <sup>ab</sup>	27600 <sup>ab</sup>	13800 <sup>ab</sup>	4300 <sup>a</sup>	3020 <sup>a</sup>	944	643 <sup>a</sup>	259
乳腺領域	423	2420	2390	1280	655	777	170	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
鼻甲介	293	1500	3550	3970	3800	3550	1130	702	1100	635	110	ND
口腔粘膜	1220	6410	11800	4870	2970	1880	896	309	216	164	ND	ND
脾臓	4140	23900	26800	12400	7180	5410	2860	1650	1330	283	BLQ	ND

報告書タイトル ラットに [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄					試験の種類 分布			被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353			報告書番号 ■ 1969		
下垂体	4520	31800	66000	54500	19400	15700	20200	12300	3590	3200	1370	787	
前立腺	380	2850	6090	7540	4690	2770	2790	1710	1060	176	BLQ <sup>a</sup>	ND	
直腸	337	2150 <sup>a</sup>	8500	3300 <sup>a</sup>	NR	752	1060	873	148 <sup>a</sup>	ND	ND	ND	
唾液腺	4890	31700	46900	28800	9370	5310	4240	1410	941	479	BLQ	ND	
精囊	232	1290 <sup>a</sup>	3530 <sup>a</sup>	3730	2570	1010	696 <sup>a</sup>	573 <sup>a</sup>	448 <sup>a</sup>	107 <sup>a</sup>	BLQ <sup>a</sup>	BLQ	
放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)													
組織/腺	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	168 時間	336 時間	672 時間	1080 時間	1440 時間	
骨格筋	2170	9930	12,500	4690	1390	874	685	250	147	BLQ	ND	ND	
(色素沈着のない) 皮膚	567	2160	4190	1980	1340	1040	1290	419	BLQ	BLQ	ND	ND	
(色素沈着のある) 皮膚	720	3820	4450	2820	1670	1070	1590	474	127	BLQ	ND	ND	
小腸	2770	22700	30800	8930	4280	2630	1030	369	282	366	154	ND	
脊髄	BLQ	125	127	156	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	
脾臓	16000	78500	142000	94900	40800 <sup>b</sup>	16500 <sup>b</sup>	9290 <sup>ab</sup>	2450 <sup>b</sup>	1710 <sup>ab</sup>	1020	242 <sup>a</sup>	203	
胃	2810	14500	17300	8400	4870	3990	3300	1440	1510	346	ND	ND	
胃粘膜	8800	32700	27300	11700	8430	4970	2980	2180	2710	870	201 <sup>a</sup>	129	
精巣	BLQ	276	418	657	433	387	441	239	366	388	176	BLQ	
胸腺	724	5190	10900	13300	9760	6810	5990	2090	1740	856	233	170	
甲状腺	11300	76100	154000	83700	30700	10500	13700	4480	3110	2090	531	375	
膀胱	891	4980	8540	7170	3930	1640	1630	838	339	276	BLQ	ND	
尿	260	7470	17800	7410	2260	994	555	231	107	BLQ	BLQ	ND	

BLQ = 定量限界未満 (103 ng 未満相当量[<sup>14</sup>C]BCX7353/g)、ND = 検出不能 (試料の形状が背景や周囲組織から識別不能なため)、NR = 示されていない (組織が切片に含まれていなかった)

<sup>a</sup> 組織に脂肪の浸潤が見られた。

<sup>b</sup> 組織には不均一な分布があるように見えた。

<sup>c</sup> 液体貯留により検出できない組織。

5.3 ■-0611 : ラット (Sprague-Dawley) に [<sup>14</sup>C]BCX7353 を単回投与した後の分布

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランスと QWBA	試験の種類 分布	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0611
動物種/系統	ラット/Sprague-Dawley (色素沈着なし)		
動物の性別/動物数	雄/1 時点あたり 1 例		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	注射用水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30		
比放射能 (MBq/mg/kg)	11.1 MBq/30 mg/kg		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
試料採取時間	投与後 1、4、8、24、48、72、96、120、144、168 時間		
分析法	定量的全身オートラジオグラフィ		

組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの BCX7353 の ng eq.)									
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	144 時間	168 時間
副腎	11055.03 (12.67)	66615.27 (27.75)	117288.01 (40.74)	120868.37 (87.66)	63618.86 (179.52)	43878.84 (172.56)	17273.14 (99.64)	20934.17 (128.94)	6883.98 (54.06)	7547.26 (75.91)
血液	872.54 (1.00)	2400.91 (1.00)	2879.11 (1.00)	1378.86 (1.00)	354.38 (1.00)	254.28 (1.00)	173.36 (1.00)	162.35 (1.00)	127.33 (1.00)	99.42 (1.00)
骨	491.33 (0.56)	1583.19 (0.66)	2887.50 (1.00)	1327.47 (0.96)	441.55 (1.25)	540.53 (2.13)	482.88 (2.79)	158.13 (0.97)	111.42 (0.88)	74.56 (0.75)
骨髄	2532.92 (2.90)	25016.10 (10.42)	30788.84 (10.69)	28313.67 (20.53)	12605.11 (35.57)	5165.10 (20.31)	3278.51 (18.91)	2979.43 (18.35)	939.09 (7.38)	1673.49 (16.83)
組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの遊離型として BCX7353 の ng eq.)									
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	144 時間	168 時間
脳	118.60 (0.14)	641.83 (0.27)	1091.21 (0.38)	1344.60 (0.98)	1147.50 (3.24)	1112.47 (4.37)	1040.17 (6.00)	837.37 (5.16)	931.13 (7.31)	977.58 (9.83)
褐色脂肪	4405.07 (5.05)	24238.86 (10.10)	53242.53 (18.49)	35070.93 (25.43)	19203.78 (54.19)	12062.31 (47.44)	15303.12 (88.27)	6716.02 (41.37)	8324.44 (65.38)	7920.06 (79.66)

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス と QWBA	試験の種類 分布					被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353			報告書番号 ■-0611	
精巣上体	346.17 (0.40)	1898.08 (0.79)	3112.78 (1.08)	23792.14 (17.25)	10314.03 (29.10)	9823.98 (38.63)	1584.19 (9.14)	1056.95 (6.51)	955.00 (7.50)	1855.75 (18.67)
眼球	255.51 (0.29)	1784.37 (0.74)	1940.43 (0.67)	2481.79 (1.80)	1524.61 (4.30)	1244.08 (4.89)	1211.44 (6.99)	832.24 (5.13)	363.75 (2.86)	567.55 (5.71)
脂肪	669.23 (0.77)	578.44 (0.24)	6211.49 (2.16)	6097.80 (4.42)	3796.88 (10.71)	10266.47 (40.37)	8061.33 (46.50)	13124.44 (80.84)	6740.73 (52.94)	9312.66 (93.67)
ハーダー腺	1075.85 (1.23)	14493.60 (6.04)	30310.38 (10.53)	53338.64 (38.68)	31725.06 (89.52)	20668.03 (81.28)	15452.84 (89.14)	21412.67 (131.89)	10839.28 (85.13)	12410.31 (124.83)
心臓	4730.98 (5.42)	28278.69 (11.78)	18822.18 (6.54)	9133.00 (6.62)	1882.85 (5.31)	1655.92 (6.51)	1152.14 (6.65)	790.63 (4.87)	566.78 (4.45)	735.42 (7.40)
腎臓	10394.27 (11.91)	39642.70 (16.51)	56205.58 (19.52)	29359.63 (21.29)	6939.89 (19.58)	3131.66 (12.32)	2558.42 (14.76)	1464.75 (9.02)	1218.14 (9.57)	991.22 (9.97)
大腸	1584.13 (1.82)	8922.18 (3.72)	9535.47 (3.31)	5138.60 (3.73)	4876.88 (13.76)	3464.54 (13.62)	1670.58 (9.64)	1016.80 (6.26)	1281.29 (10.06)	588.21 (5.92)
肝臓	58850.05 (67.45)	AUQ NC	AUQ NC	16597.67 (12.04)	6606.57 (18.64)	2797.06 (11.00)	1686.34 (9.73)	1409.85 (8.68)	811.75 (6.38)	878.17 (8.83)
肺	9716.57 (11.14)	23002.75 (9.58)	40962.25 (14.23)	23646.11 (17.15)	11896.90 (33.57)	3440.70 (13.53)	3128.39 (18.05)	1264.59 (7.79)	978.88 (7.69)	836.74 (8.42)
組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの遊離型として BCX7353 の ng eq.)									
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	144 時間	168 時間
下顎腺	3176.73 (3.64)	21164.43 (8.82)	35220.82 (12.23)	21436.52 (15.55)	6598.14 (18.62)	3655.25 (14.37)	2222.18 (12.82)	2042.15 (12.58)	1512.09 (11.88)	1540.93 (15.50)
腸間膜リンパ節	1846.24 (2.12)	30815.61 (12.83)	28944.77 (10.05)	25562.49 (18.54)	31575.26 (89.10)	7803.16 (30.69)	11646.76 (67.18)	6117.90 (37.68)	1607.59 (12.63)	2336.25 (23.50)
膵臓	5108.19 (5.85)	22947.29 (9.56)	23779.93 (8.26)	8872.64 (6.43)	4125.94 (11.64)	2018.33 (7.94)	1576.02 (9.09)	1307.32 (8.05)	1018.67 (8.00)	737.33 (7.42)
下垂体	3829.02 (4.39)	20554.30 (8.56)	43043.94 (14.95)	51385.97 (37.27)	33539.12 (94.64)	21136.86 (83.12)	43324.70 (249.91)	3563.08 (21.95)	30050.74 (236.01)	60808.86 (611.64)
前立腺	897.96 (1.03)	4793.89 (2.00)	10677.04 (3.71)	10482.74 (7.60)	6294.39 (17.76)	3758.55 (14.78)	3073.23 (17.73)	1538.02 (9.47)	1146.00 (9.00)	1325.53 (13.33)
精囊	432.04 (0.50)	2844.64 (1.18)	7512.54 (2.61)	3939.59 (2.86)	1183.03 (3.34)	2836.79 (11.16)	1670.58 (9.64)	1016.80 (6.26)	1894.09 (14.88)	663.48 (6.67)

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランスと QWBA				試験の種類 分布			被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353		報告書番号 ■-0611	
骨格筋	1129.17 (1.29)	7139.33 (2.97)	15450.68 (5.37)	8074.11 (5.86)	2193.75 (6.19)	1295.23 (5.09)	575.25 (3.32)	657.93 (4.05)	507.56 (3.99)	559.56 (5.63)
皮膚	1104.44 (1.27)	6210.29 (2.59)	5861.72 (2.04)	8148.56 (5.91)	4507.18 (12.72)	3431.96 (13.50)	3041.30 (17.54)	2463.44 (15.17)	1294.28 (10.16)	1718.65 (17.29)
小腸	16383.48 (18.78)	32582.61 (13.57)	37436.81 (13.00)	23389.18 (16.96)	6150.95 (17.36)	5451.08 (21.44)	1922.74 (11.09)	1256.05 (7.74)	1130.09 (8.88)	861.60 (8.67)
脾臓	10179.02 (11.67)	76972.63 (32.06)	88459.42 (30.72)	71690.78 (51.99)	26759.83 (75.51)	11394.10 (44.81)	6040.25 (34.84)	3886.58 (23.94)	4711.85 (37.01)	4132.74 (41.57)
胃	3354.63 (3.84)	8518.07 (3.55)	21102.27 (7.33)	10654.03 (7.73)	3990.94 (11.26)	2582.51 (10.16)	2600.43 (15.00)	1837.08 (11.32)	1925.92 (15.13)	1398.90 (14.07)
組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの遊離型として BCX7353 の ng eq.)									
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	144 時間	168 時間
精巣	148.36 (0.17)	830.95 (0.35)	1334.05 (0.46)	1753.80 (1.27)	1216.36 (3.43)	780.77 (3.07)	728.56 (4.20)	707.41 (4.36)	501.38 (3.94)	555.07 (5.58)
胸腺	728.53 (0.83)	4595.80 (1.91)	10458.80 (3.63)	12632.39 (9.16)	9720.02 (27.43)	7223.08 (28.41)	6461.67 (37.27)	6613.49 (40.74)	4607.89 (36.19)	5658.37 (56.91)
甲状腺	11427.77 (13.10)	44301.89 (18.45)	54912.91 (19.07)	15655.59 (11.35)	6142.51 (17.33)	2503.05 (9.84)	3404.20 (19.64)	2025.06 (12.47)	1663.30 (13.06)	1292.40 (13.00)
膀胱	1507.89 (1.73)	6663.90 (2.78)	15696.60 (5.45)	5207.11 (3.78)	2514.38 (7.10)	1009.17 (3.97)	2222.18 (12.82)	991.17 (6.11)	270.58 (2.13)	323.10 (3.25)

AUQ = 定量上限超 (135731.09 ng eq./g 超の組織)、NC = 未計算  
 データは全身オートラジオグラムから算出した。  
 ( ) 内の値は組織/血液の比を示す。

5.4 ■-0611 : ラット (Long-Evans) に [<sup>14</sup>C]BCX7353 を単回投与した後の分布

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランスと QWBA	試験の種類 分布	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0611
動物種/系統	ラット/Long-Evans (色素沈着あり)		
動物の性別/動物数	雄/1 時点あたり 1 例		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	注射用水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (MBq/mg/kg)	11.1 MBq/30 mg/kg		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
試料採取時間	投与後 4、8、24、48、及び 96 時間		
分析法	定量的全身オートラジオグラフィー		

組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの遊離型として BCX7353 の ng eq.)				
	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	96 時間
副腎	81001.35 (27.08)	114809.35 (38.74)	99684.99 (60.98)	57212.83 (59.88)	14550.91 (55.53)
血液	2991.16 (1.00)	2963.51 (1.00)	1634.85 (1.00)	955.38 (1.00)	262.03 (1.00)
骨	3247.09 (1.09)	2426.77 (0.82)	2177.07 (1.33)	1178.10 (1.23)	375.78 (1.43)
骨髄	23829.00 (7.97)	33282.50 (11.23)	24785.69 (15.16)	19505.09 (20.42)	2990.55 (11.41)
脳	1279.64 (0.43)	965.82 (0.33)	1626.64 (0.99)	1843.12 (1.93)	1727.77 (6.59)
褐色脂肪	19298.60 (6.45)	33118.72 (11.18)	33420.02 (20.44)	43550.06 (45.58)	17220.35 (65.72)
組織/腺	放射能濃度 (組織グラム当たりの遊離型として BCX7353 の ng eq.)				
	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	96 時間
精巣上体	2927.27 (0.98)	3912.83 (1.32)	6488.58 (3.97)	5973.48 (6.25)	1769.28 (6.75)
眼球	4639.12 (1.55)	5124.06 (1.73)	8382.42 (5.13)	9972.40 (10.44)	6850.07 (26.14)
脂肪	4646.70 (1.55)	6017.83 (2.03)	5849.33 (3.58)	16588.08 (17.36)	11218.20 (42.81)
ハーダー腺	25184.96 (8.42)	35174.19 (11.87)	45266.55 (27.69)	38003.79 (39.78)	18833.48 (71.88)
心臓	34724.94 (11.61)	25294.06 (8.54)	9501.14 (5.81)	3559.20 (3.73)	1088.18 (4.15)
腎臓	45931.16 (15.36)	42223.89 (14.25)	21277.74 (13.02)	7947.40 (8.32)	2374.66 (9.06)

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスマランスと QWBA		試験の種類 分布		被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0611
大腸	11132.89 (3.72)	11449.57 (3.86)	14943.71 (9.14)	5292.63 (5.54)	3422.78 (13.06)
肝臓	AUQ NC	103211.19 (34.83)	18977.45 (11.61)	10306.26 (10.79)	2006.18 (7.66)
肺	41380.43 (13.83)	52360.92 (17.67)	21959.62 (13.43)	15311.43 (16.03)	2481.11 (9.47)
下顎腺	28288.09 (9.46)	42529.32 (14.35)	27102.42 (16.58)	11134.82 (11.65)	4585.54 (17.50)
腸間膜リンパ節	12620.47 (4.22)	48877.35 (16.49)	123755.95 (75.70)	55504.98 (58.10)	21347.34 (81.47)
膵臓	25064.99 (8.38)	25986.47 (8.77)	9299.77 (5.69)	5030.54 (5.27)	1416.99 (5.41)
下垂体	31999.05 (10.70)	50883.29 (17.17)	48002.26 (29.36)	39001.44 (40.82)	35357.82 (134.94)
前立腺	4254.81 (1.42)	9228.99 (3.11)	9283.34 (5.68)	6315.65 (6.61)	2702.20 (10.31)
精囊	5894.35 (1.97)	7330.36 (2.47)	7065.20 (4.32)	6256.46 (6.55)	1752.33 (6.69)
骨格筋	10764.99 (3.60)	10599.31 (3.58)	9029.68 (5.52)	3111.32 (3.26)	908.12 (3.47)
<b>放射能濃度 (組織グラム当たりの遊離型として BCX7353 の ng eq.)</b>					
<b>組織/腺</b>	<b>4 時間</b>	<b>8 時間</b>	<b>24 時間</b>	<b>48 時間</b>	<b>96 時間</b>
皮膚	7951.56 (2.66)	9603.63 (3.24)	6560.50 (4.01)	5907.11 (6.18)	3217.58 (12.28)
小腸	25025.00 (8.37)	27488.86 (9.28)	11794.52 (7.21)	6670.39 (6.98)	1604.87 (6.12)
脾臓	74405.70 (24.88)	91421.45 (30.85)	60043.37 (36.73)	26980.24 (28.24)	5182.57 (19.78)
胃	40348.38 (13.49)	21872.72 (7.38)	11003.42 (6.73)	5575.25 (5.84)	1510.93 (5.77)
精巣	1241.09 (0.41)	1122.67 (0.38)	1510.27 (0.92)	1078.55 (1.13)	696.75 (2.66)
胸腺	6838.09 (2.29)	10673.60 (3.60)	13793.56 (8.44)	11692.82 (12.24)	6608.10 (25.22)
甲状腺	32998.77 (11.03)	55861.00 (18.85)	16258.17 (9.94)	5317.99 (5.57)	2489.30 (9.50)
膀胱	6470.19 (2.16)	9856.37 (3.33)	5693.23 (3.48)	8201.04 (8.58)	1048.12 (4.00)
眼ブドウ膜	21346.81 (7.14)	36409.45 (12.29)	61353.87 (37.53)	85147.05 (89.12)	53430.58 (203.91)

AUQ = 定量上限超 (135731.09 ng eq./g 超の組織)、NC = 未計算  
 データは全身オートラジオグラムから算出した。  
 ( ) 内の値は組織/血液の比を示す。

## 6 薬物動態：血漿タンパク結合

### 6.1 P1R2\_BCX7353\_Stydt 3：マウス、ラット、ウサギ及びヒトにおける BCX7353 の血漿タンパク結合

報告書タイトル BCX7353 の血漿タンパク結合	試験の種類 分布	被験物質 BCX7353	報告書番号 P1R2_BCX7353_Study 3
試験系：ヒト、カニクイザル、ウサギ、ラット、及びマウスのプールされた血漿（各動物種について n > 3）			
方法：最終濃度 3µM の BCX7353 を用いた 37°C4 時間の平衡透析法			

動物種	(%) 結合 <sup>a</sup>
ヒト	98.7 ± 0.06
カニクイザル	74.1 ± 0.87
ニュージーランドホワイトウサギ	81.9 ± 0.37
Sprague-Dawley ラット	98.9 ± 0.01
CD-1 マウス	99.4 ± 0.03

<sup>a</sup> 数値は、3回の測定から得た平均値±標準偏差である。

注：陽性対照群のワルファリン及びアトロピンは、試験したヒト及び動物の血漿において、許容できる血漿タンパク結合率を示した（ヒト及びサル血漿中のワルファリンでは 98%以上、ラット血漿中のワルファリンでは 96%以上、マウス血漿中のワルファリンでは 73%以上、ウサギ血漿中のワルファリンでは 93%以上、及び全ての試験した動物種でのアトロピンでは 40%以下）。

注：サル及びウサギの血漿では被験物質は不安定であるが、マウス血漿中では安定していることが判明した。サル及びウサギでの回収率が不良（20%未満）であったため、測定したタンパク結合値は慎重に解釈する必要がある。

7 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験

7.1 ■■■0642：ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験

報告書タイトル ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験		試験の種類 胚・胎児発生に関する試験		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■0642					
動物種／系統		ラット／CrI：CD (SD) Sprague-Dawley									
投与方法		強制経口投与									
溶媒／投与形態		超純水									
投与期間		6日目～17日目 pc									
摂餌状態		非絶食									
試料		血漿									
定量対象物質		BCX7353									
定量法		LC-MS/MS									
投与量 (mg/kg)		10		25		50		75			
動物の性別／動物数 <sup>a</sup>		F/6		F/6		F/6		F/6			
TK パラメータ											
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>		6日目 pc		126 ± 13.3		341 ± 63.2		401 ± 40.1		536 ± 36.7	
		17日目 pc		193 ± 78.4		623 ± 86.6		1130 ± 89.5		1980 ± 923	
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) <sup>b</sup>		6日目 pc		1940 ± 249		5250 ± 286		7400 ± 332		9520 ± 715	
		17日目 pc		3280 ± 865		10800 ± 1250		20700 ± 1610		35600 ± 8410	
T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>		6日目 pc		4		4		2		1	
		17日目 pc		8		1		2		2	

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NA = 該当せず、pc = 交尾後、PK = 薬物動態、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> 2つのコホート中の動物 3 例から各試料採取日の 6 時点において 3 試料を採取。<sup>b</sup> データは平均値±標準偏差である。

<sup>c</sup> データは中央値である。

7.2 ■■■0644 : ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験

報告書タイトル ラットを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験	試験の種類 胚・胎児発生に関する試験	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■0644	
動物種/系統	ラット/Crl : CD (SD) Sprague-Dawley			
投与方法	強制経口投与			
溶媒/投与形態	超純水			
投与期間	6日目~17日目 pc			
摂餌状態	非絶食			
試料	血漿			
定量対象物質	BCX7353			
定量法	LC-MS/MS			
投与量 (mg/kg)	10	25	75	
動物の性別/動物数 <sup>a</sup>	F/8	F/8	F/8	
母体の TK パラメータ				
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>	6日目 pc	83.8 ± 18.8	196 ± 24.0	565 ± 79.9
	17日目 pc	191 ± 23.5	653 ± 119	1440 ± 348
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) <sup>b</sup>	6日目 pc	1370 ± 214	3200 ± 296	6800 ± 378
	17日目 pc	3510 ± 168	12400 ± 1140	24600 ± 1840
T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>	6日目 pc	8	4	2
	17日目 pc	4	1	4
胎児血漿中濃度 (ng/mL)				
17日目 pc <sup>b</sup>	投与 4 時間後	7.22 ± 1.89	46.3 ± 20.9	73.7 ± 29.3
	投与 24 時間後	7.44 ± 1.79	29.1 ± 3.96	61.0 ± 6.13

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NA = 該当せず、pc = 交尾後、PK = 薬物動態、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> 2つのコホート中の動物 4 例から各採取日の 6 つの PK 時点(4 例/時点)で試料採取。<sup>b</sup> データは平均値±標準偏差である。<sup>c</sup> データは中央値である。

7.3 ■■■ 157 : ラットの出生前及び出生後の発生に及ぼす BCX7353 の影響

報告書タイトル ラットにおける母体の機能を含む出生前及び出生後の発生に及ぼす BCX7353 の影響を評価する毒性試験		試験の種類 出生前・出生後の発育		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■ 157									
動物種/系統		ラット/Crl : CD (SD) Sprague-Dawley													
投与方法		強制経口投与													
溶媒/投与形態		脱イオン水													
投与期間		GD 6~LD 14													
摂餌状態		非絶食													
試料		血漿													
定量対象物質		BCX7353													
定量法		LC-MS/MS													
投与量 (mg/kg)		10		25		45									
母動物の性別/動物数		F/4		F/4		F/4									
母体血漿中濃度 (ng/mL) <sup>a</sup>															
GD 6		投与後 4 時間		46.2		183.3		312.8							
LD 14		投与後 4 時間		63.8		360.3		688.3							
F1 出生児血漿中濃度 (ng/mL) <sup>a</sup>															
		8 例の出生児/ 同腹		F1 雄		F1 雌		F1 雄		F1 雌					
LD 14		0 時間 (投与前)		1.11		1.50		8.53		9.98		29.5		30.0	
		投与後 2 時間		BLQ		BLQ		5.04		4.36		11.2		11.5	
		投与後 4 時間		BLQ		BLQ		6.64		7.21		14.9		15.0	
		投与後 24 時間		BLQ		1.03		3.62		3.74		13.7		18.7	

BLQ = 定量限界未満 (1.0 ng/mL)、F = 雌、GD = 妊娠日、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、LD = 授乳日、M = 雄  
<sup>a</sup> データは平均値である。

7.4 ■■■0643 : ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験

報告書タイトル ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験		試験の種類 胚・胎児発生に関する試験		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■0643			
動物種/系統		ウサギ/ニュージーランドホワイト (Hra [NZW] SPF)							
投与方法		強制経口投与							
溶媒/投与形態		超純水							
投与期間		7日目~19日目 pc							
摂餌状態		非絶食							
試料		血漿							
定量対象物質		BCX7353							
定量法		LC-MS/MS							
投与量 (mg/kg)		5		15		25		75	
動物の性別/動物数		F/4		F/4		F/4		F/4	
TK パラメータ									
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	7日目 pc	10.4 ± 1.94	66.9 ± 22.4	203 ± 99.9	425 ± 163				
	19日目 pc	17.2 ± 2.60	89.0 ± 11.2	189 ± 99.4	423 ± 23.9				
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	7日目 pc	88.5 ± 40.2	527 ± 177	1360 ± 450	3000 ± 548				
	19日目 pc	179 ± 19.1	889 ± 202	1800 ± 657	4830 ± 1540				
T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	7日目 pc	1 (1-2)	2 (2-2)	1.5 (1-2)	2 (1-2)				
	19日目 pc	1 (1-1)	1 (1-1)	1.5 (1-2)	1.5 (1-8)				

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、pc = post coitum、PK = 薬物動態、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> データは平均値±標準偏差として示す。

<sup>b</sup> T<sub>max</sub> を中央値 (最小値~最大) として示す。

7.5 ■■■0645 : ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験

報告書タイトル ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による用量設定胚・胎児発生試験		試験の種類 胚・胎児発生に関する試験		被験物質 BCX7353		報告書番号 ■■■0645					
動物種/系統		ウサギ/ニュージーランドホワイト (Hra [NZW] SPF)									
投与方法		強制経口投与									
溶媒/投与形態		超純水									
投与期間		7日目~19日目 pc									
摂餌状態		非絶食									
試料		血漿									
定量対象物質		BCX7353									
定量法		LC-MS/MS									
投与量 (mg/kg)		100		200		400		600			
動物の性別/動物数		F/6		F/6		F/6		F/6			
TK パラメータ <sup>a</sup>											
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>		7日目 pc		550 ± 170		399 ± 66.3		408 ± 82.9		609 ± 406	
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) <sup>b</sup>		7日目 pc		3010 ± 591		4260 ± 247		6110 ± 1080		9840 ± 6250	
T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>		7日目 pc		1.0 ± 0.00		1.00 ± 0.00		1.60 ± 1.34		10.2 ± 12.6	

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、pc = 交尾後、PK = 薬物動態、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間  
 データは平均値±標準偏差として示す。

<sup>a</sup> 19日目のTKデータは、200及び400 mg/kg/日での早期死亡により、またこれらの用量レベルを投与したその他の動物の早期試験中止（8日目から16日目 pcまで）、及び600 mg/kg/日（8日目 pc）での全ての動物の早期試験中止により報告されなかった。

<sup>b</sup> データは平均値±標準偏差として示す。

7.6 ■■■0815 : ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験

報告書タイトル ウサギを用いた BCX7353 の強制経口投与による胚・胎児発生試験	試験の種類 胚・胎児発生に関する試験	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■0815	
動物種/系統	ウサギ/ニュージーランドホワイト (Hra [NZW] SPF)			
投与方法	強制経口投与			
溶媒/投与形態	超純水			
投与期間	7日目~19日目 pc			
摂餌状態	非絶食			
試料	血漿			
定量対象物質	BCX7353			
定量法	LC-MS/MS			
投与量 (mg/kg)	20	50	100	
動物の性別/動物数	F/3	F/3	F/3	
<b>TK パラメータ</b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	7日目 pc	64.0 ± 15.8	312 ± 49.7	532 ± 202
	19日目 pc	83.3 ± 24.8	266 ± 74.4	367 ± 86.9
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	7日目 pc	626 ± 95.1	2040 ± 404	3020 ± 703
	19日目 pc	880 ± 308	2350 ± 571	4410 ± 924
T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	7日目 pc	2.67 ± 1.15	1.33 ± 0.577	1.33 ± 0.577
	19日目 pc	1.33 ± 0.577	1.33 ± 0.577	1.33 ± 0.577
<b>胎児血漿中濃度 (ng/mL) <sup>b</sup></b>				
20日目 pc	投与後3時間 <sup>c</sup>	5.81	30.4	40.7

AUC<sub>0-24</sub> = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度、F = 雌、h = 時間、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、pc = 交尾後、PK = 薬物動態、T<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度到達時間

<sup>a</sup> データは平均値±標準偏差である。

<sup>b</sup> 平均値を示す。

<sup>c</sup> 20日目 pc における母動物への投与後の時間。

## 8 薬物動態：その他の分布試験

### 8.1 P1R2\_BCX7353\_Study 4 : BCX7353 の血液/血漿分配

報告書タイトル BCX7353 の血液/血漿分配	試験の種類 分布	被験物質 BCX7353	報告書番号 P1R2_BCX7353_Study 4
試験系：ヒト、カニクイザル、ウサギ、ラット、及びマウスのプールされた全血（各動物種について n > 3）			
方法：ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの新鮮な血液を BCX7353（3 μM）と共に 0、30 及び 60 分間インキュベートし、LC-MS/MS により BCX7353 の <i>in vitro</i> での血液/血漿分配を評価した。被験物質の血漿分画の RBC ( $K_{RBC/P}$ ) を算出した。			
動物種		$K_{RBC/P}$ <sup>a</sup> （60 分間インキュベーション時の平均値）	
ヒト		1.74	
カニクイザル		0.33	
ニュージーランドホワイトウサギ		1.34	
Sprague-Dawley ラット		1.08	
CD-1 マウス		0.40	

LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、RBC = 赤血球

<sup>a</sup> 数値は、60 分間のインキュベーションの際に行った 3 回の測定から得た平均値である。

注：並行して測定した対照化合物の血液/血漿分配係数の値は、許容範囲内であり（60 分間のインキュベーションでメトプロロールについては  $K_{RBC/P}$  が 2 以下、クロルタリドンについては  $K_{RBC/P}$  が 8 以上であった）、本試験で使用したヒト及び動物の血液の品質が許容範囲内であることを示している。



9.2 ■-0611 : [<sup>14</sup>C]BCX7353 の単回投与後のラットにおける代謝物プロファイル

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバラン スと QWBA	試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0611
動物種/系統	ラット/Sprague-Dawley		
動物の性別/動物数	M/1 時点あたり 5 例 (血漿)、M/1 時点あたり 3 例 (尿、糞及び胆汁)		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	注射用水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (MBq/mg/kg)	11.1 MBq/30 mg/kg		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
試料採取時間	血漿：投与後 8 時間、尿及び糞：投与後 0~48 時間、胆汁：投与後 0~72 時間		
定量法	液体シンチレーションカウンティング		

放射性ピーク ID	MS ID	推定される構造	放射能濃度 [BCX7353/mL の ng eq. (血漿) 又は投与量の% (尿、糞、胆汁)]			
			血漿	尿	糞	胆汁
RP88、RU118	MS083144	■	281	34.0	ND	ND
RP150	MS144230	■	684	ND	ND	ND
RF187	MS188579	■ BCX7353	ND	ND	0.4	ND
RP204、RU207、RF208、RB210	MS209563	BCX7353	164	0.1	18.1	1.3
RB367	MS346755	■ BCX7353 ■	ND	ND	ND	1.0

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバラン スと QWBA		試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■-0611			
放射性ピーク ID	MS ID	推定される構造	放射能濃度 [BCX7353/mL の ng eq. (血漿) 又は投与量の% (尿、糞、胆汁)]				
			血漿	尿	糞	胆汁	
RB374	-	不明	ND	ND	ND	3.7	
RB400	MS388783	■■■■ BCX7353 ■■■■	ND	ND	ND	3.2	
RF482	MS489605	■■■■ BCX7353	ND	ND	0.9	ND	
RF522、RB530	MS518578	■■■■ BCX7353	ND	ND	6.5	1.7	
RB605	MS600562	■■■■ BCX7353	ND	ND	ND	0.2	

■■■■ ND = 測定せず。

9.3 ■■■1969 : [<sup>14</sup>C]BCX7353 の単回投与後のラットにおける代謝物プロファイル

報告書タイトル ラットにおける[ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄	試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■1969
<p>方法：[<sup>14</sup>C]BCX7353 の代謝物のプロファイリング及び同定は、無処置の及び胆管カニューレ（又は採血用頸静脈カニューレ）を装着した Wistar-Han ラットに[<sup>14</sup>C]BCX7353（30 mg/kg）を単回経口投与した後、選択した血漿、尿、胆汁、及び糞試料を用いて実施した。血漿、尿、胆汁、及び糞便の試料を適宜プールし、試料中の放射能を親化合物及び代謝物についてプロファイルした。液体クロマトグラフィー/質量分析（LC-MS 分析）により代謝物を同定した。</p>			
動物種/系統	ラット/Wistar-Han		
動物の性別/動物数	M/1 時点あたり 3 例（血漿）、M/1 時点あたり 3 例（尿、糞及び胆汁）		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	逆浸透水		
投与方法	強制経口投与		
投与量（mg/kg）	30		
比放射能（mCi/mmol）	57.9		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
試料採取時間	血漿：投与後 0.5～48 時間、尿：投与後 0～72 時間 胆汁：投与後 0～96 時間、糞：投与後 0～120 時間		
定量法	LC-MS		

報告書タイトル ラットにおける <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄		試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■1969			
代謝物の名称	推定される識別情報	放射能濃度 [BCX7353/g の ng eq. (血漿) 又は投与量の% (尿、糞、胆汁) ] <sup>b</sup>					
		血漿	尿	胆汁	糞		
M3 <sup>a</sup>	■-BCX7353	32.7	1.35	2.27	4.55		
M23	■-BCX7353-■				1.47		
M5 <sup>a</sup>	■-BCX7353 ■		0.02	3.08	4.89		
M11	同定されず		0.07				
M12	同定されず		0.05				
M17	同定されず		0.07				
M27	■-BCX7353-■			1.13			
M28	同定されず				3.06		
M29	[BCX7353-■			1.18			
BCX7353	BCX7353	148	0.53	1.81	20.7		
M33	BCX7353-■			0.63			
M7 <sup>a</sup>	BCX7353-■			1.01	6.59		
M41	同定されず				2.31		
M42	■-BCX7353				2.07		
M44	同定されず				1.42		
M45	同定されず				3.73		
M8 <sup>a</sup>	■-BCX7353				3.45		
M9 <sup>a</sup>	■-BCX7353	31.6			2.37		
M10 <sup>a</sup>	BCX7353-■	11.6			1.62		

eq = 相当量<sup>14</sup>C]BCX7353

<sup>a</sup> ■ で実施された試験 ■4069 の標準品を用いて代謝物を確認した。相対的保持時間、及び標準品と比較した質量スペクトルデータに基づき、本試験でこれらの代謝物の同一性も確認した。

<sup>b</sup> 血漿、尿、及び糞のデータは第 1 群（無処置の動物）から、胆汁のデータは第 2 群（胆管カニューレ挿入動物）から得た。0.05%超（尿）、1.0%超（胆汁及び糞）のデータを報告する。

9.4 ■■■4069 : [<sup>14</sup>C]BCX7353 の単回投与後のサルにおける代謝物プロファイル

報告書タイトル サルにおける[ <sup>14</sup> C]BCX7353 経口投与後の吸収、代謝及び排泄	試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■4069
方法：選択した血漿、尿、及び糞試料は、代謝物プロファイリング及び同定のため、プール、処理し LC-MS で分析した。			
動物種／系統	サル／カニクイザル		
動物の性別／動物数	M／3		
摂餌状態	絶食		
溶媒／投与形態	逆浸透水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30		
比放射能 (mCi/mmol)	58.1		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
試料採取時間	血漿：投与後 0.25～96 時間 尿：投与後 0～120 時間 糞：投与後 0～168 時間		
定量法	HPLC/LC-MS		

代謝物の名称	推定される識別情報	放射能濃度 [BCX7353/g の ng eq. (血漿) 又は投与量の% (尿、糞、及び胆汁)] <sup>a</sup>		
		血漿	尿	糞
M3 <sup>b</sup>	■■■■-BCX7353		0.70	1.41
M5 <sup>b</sup>	■■■■-BCX7353■■■■	46.4	1.37	10.5
M6	■■■■-BCX7353			1.13
BCX7353	BCX7353		0.52	17.3

報告書タイトル サルにおける <sup>14</sup> C]BCX7353 経口投与後の吸収、代謝及び排泄		試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ██████████4069	
代謝物の名称	推定される識別情報	マトリックス			
		血漿	尿	糞	
M61	██████████-BCX7353 ██████████ ██████████			2.09	
M7 <sup>b</sup>	BCX7353-██████████	48.2	0.18	10.2	
M56	同定されず		0.07		
M57	同定されず		0.07		
M58	同定されず		0.10		
M64	██████████-BCX7353		0.12	4.44	
M65	██████████-BCX7353			3.17	
M66	同定されず	12.0			
M67	██████████-BCX7353			1.28	
M68	同定されず	22.2			
M70	同定されず	18.6			
M71	同定されず	26.9			
M72	同定されず	6.5	0.15		
M8 <sup>b</sup>	██████████BCX7353				
M9 <sup>b</sup>	██████████-BCX7353				
M10 <sup>b</sup>	BCX7353-██████████				

eq = 相当量<sup>14</sup>C]BCX7353

<sup>a</sup> 血漿、尿、及び糞のデータは、第 1 群（未処置の動物）から、胆汁のデータは第 2 群（胆管カニューレ挿入動物）から得た。0.05%超（尿）、1.0%超（胆汁及び糞）のデータを報告する。

<sup>b</sup> 代謝物は、██████████ で実施した試験 ██████████ 74069 の標準品を用いて確認した。相対的保持時間、及び標準品と比較した質量スペクトルデータに基づき、本試験でこれらの代謝物の同一性も確認した。

9.5 ■-0612 : [<sup>14</sup>C]BCX7353 の単回投与後のサルにおける代謝物プロファイル

報告書タイトル サルにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス	試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0612
動物種/系統	サル/カニクイザル		
動物の性別/動物数	M/1 時点あたり 3 例		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	注射用水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (MBq/mg/kg)	8.14 MBq/30 mg/kg		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
資料採取時間	血漿：投与後 12 時間、尿及び糞：投与後 0~72 時間		
定量法	液体シンチレーションカウンティング		

放射性ピーク ID	MS ID	推定される構造	放射能濃度 [BCX7353/mL の ng eq. (血漿) 又は投与量の% (尿及び糞)]		
			血漿	尿	糞
CP88、CU119	MS085144	■	223	13.0	-
CP151、CU149	MS144230	■	807	5.5	-
CF215	MS204579	■ BCX7353	-	-	15.6
CP207、CU215、CF215	MS206563	BCX7353	139	<0.05	
CF533	MS489605	■ BCX7353	-	-	5.3
放射性ピーク ID	MS ID	推定される構造	放射能濃度 [BCX7353/mL の ng eq. (血漿) 又は投与量の% (尿及び糞)]		
CF545	MS501564	■ BCX7353	-	-	0.5
CP511、CU576、CF576	MS525578	■ BCX7353	91	0.3	12.7
CF602	MS601562	■ BCX7353	-	-	1.2

■ = 未測定

9.6 ■ 150086 : 選択したヒト血漿試料における BCX7353 代謝物の比較特性評価

報告書タイトル 選択したヒト血漿試料における BCX7353 代謝物の比較特性評価	試験の種類 代謝試験	被験物質 BCX7353	試験番号 ■ 150086
方法:	BioCryst 試験 BCX7353-101 及び BCX7353-102 で得たヒト血漿試料のタンパク質を沈殿させ、遠心分離により抽出し、液体クロマトグラフィー高分解能精密質量分析法とインライン UV 検出を用いて、BCX7353 に関するプロファイルを行った。		

1 日目の代謝物プロファイリングデータ ; BioCryst 試験 BCX7353-101 で BCX7353 を投与した A 群と B 群の被験者 (n = 4) から採取してプールしたヒト血漿試料

成分	保持時間 (分)	実験における m/z	質量誤差 (ppm)	質量変化	元素組成	提案される生体内変化	A 群 0 時間	A 群 12~24 時間	B 群 0 時間	B 群 12~24 時間
BCX7353	13.46	563.2188	1.1	+0.0006	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	— <sup>a</sup>	+	+	+	+

3 日目の代謝物プロファイリングデータ ; Quotient 試験 No. QCL117696 で BCX7353 を投与した第 1 群から第 3 群までの被験者 (n = 5) から採取してプールしたヒト血漿試料

成分	保持時間 (分)	実験における m/z	質量誤差 (ppm)	質量変化	元素組成	推定される生体内変換	第 1 群	第 2 群	第 3 群
C1/M3 <sup>b</sup>	16.99	■	-1.2	■	■	■	+	+	+
C2/M6 <sup>b</sup>	30.88	■	1.2	■	■	■	+	+	+
BCX7353	32.85	563.2193	2.0	0.0011	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	—	+	+	+
C3/M7 <sup>b</sup>	42.27	■	0.3	■	■	■	+	+	+

+ = 検出

<sup>a</sup> 試料中には、BCX7353 の代謝物は検出されなかった。

<sup>b</sup> ■ で実施した試験 No. ■ 5711 (■、20■) での成分 ID。

9.7 ■■■3049：選択したヒト尿試料における BCX7353 代謝物の比較特性評価

報告書タイトル BCX7353 経口投与後の選択したヒト尿試料における BCX7353 代謝物の同定	試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■3049
方法：BCX7353 を経口投与した BioCryst 試験 BCX7353-101 の被験者 30 例から選択したヒト尿試料をプールして処理し、代謝物のプロファイリング及び同定のため LC-MS 又は LC-MS/MS により分析した。			
試料採取時間	1 日目（投与後 6 時間及び 12 時間）、2 日目（投与後 24 時間）、2 日目（投与後 24 時間）、3 日目（投与後 48 時間）、7 日目（投与後 6、12、及び 24 時間）、8 日目（投与後 24 時間）、9 日目（投与後 48 時間）、及び 14 日目（投与後 12 及び 24 時間）		
定量法	LC-MS 又は LC-MS/MS		

総ピーク面積の割合 (%)

代謝物の名称	プール 1	プール 2	プール 3	プール 4	プール 5	プール 6	プール 7	プール 8	プール 9	プール 10	プール 11	プール 12
M1	0.071	0.033	0.090	0.053	0.095	0.050	0.082	0.063	0.035	0.071	0.093	0.063
M2	12.1	11.4	31.8	14.6	26.7	49.4	41.3	38.3	40.4	42.7	39.8	44.6
M3	1.80	1.37	1.62	1.59	2.39	2.87	3.37	2.98	3.44	2.90	4.88	4.63
M4	ND	ND	ND	ND	0.000	ND	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
M5	0.261	0.128	0.306	0.161	0.310	0.275	0.350	0.226	0.232	0.309	0.365	0.214
M6	1.04	0.776	1.02	0.843	1.16	1.77	1.63	1.43	1.43	1.11	1.95	1.89
BCX7353	82.7	84.3	63.5	80.4	67.8	44.5	52.0	56.2	53.2	51.6	51.3	47.1
M7	0.517	0.256	0.564	0.356	0.577	0.608	0.619	0.404	0.333	0.407	0.782	0.338
M8	1.43	1.68	1.06	1.82	0.865	0.505	0.502	0.304	0.798	0.830	0.665	1.02
M9	0.050	0.042	0.040	0.077	0.120	0.018	0.035	0.081	0.037	0.044	0.048	0.103
M10	0.010	0.023	0.014	0.031	0.020	0.041	0.057	0.043	0.072	0.053	0.062	0.087
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

報告書タイトル					試験の種類			被験物質		報告書番号		
BCX7353 経口投与後の選択したヒト尿試料における BCX7353 代謝物の同定					代謝物のプロファイリング			BCX7353		■3049		
親化合物 (BCX7353) のピーク面積の割合 (%)												
代謝物の名称	プール 1	プール 2	プール 3	プール 4	プール 5	プール 6	プール 7	プール 8	プール 9	プール 10	プール 11	プール 12
M1	0.085	0.039	0.143	0.067	0.140	0.113	0.157	0.112	0.065	0.138	0.180	0.134
M2	14.7	13.6	50.2	18.2	39.4	111.0	79.5	68.2	76.1	82.9	77.6	94.7
M3	2.18	1.63	2.56	1.97	3.52	6.46	6.48	5.30	6.47	5.62	9.50	9.83
M4	ND	ND	ND	ND	0.000	ND	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000
M5	0.316	0.152	0.483	0.200	0.457	0.619	0.673	0.403	0.436	0.599	0.710	0.454
M6	1.25	0.921	1.61	1.05	1.71	3.99	3.13	2.54	2.69	2.15	3.81	4.01
BCX7353	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M7	0.626	0.304	0.889	0.442	0.852	1.37	1.19	0.719	0.627	0.790	1.52	0.719
M8	1.73	1.99	1.67	2.26	1.28	1.13	0.966	0.541	1.50	1.61	1.30	2.16
M9	0.061	0.050	0.063	0.095	0.177	0.040	0.067	0.145	0.069	0.086	0.093	0.218
M10	0.012	0.027	0.022	0.039	0.030	0.093	0.110	0.077	0.135	0.103	0.122	0.184

LC-MS = 液体クロマトグラフィー質量分析法、ND = 検出されず

9.8 ■■■2461：選択したヒト血漿、尿、及び糞試料における BCX7353 代謝物の比較特性評価

報告書タイトル BCX7353-104 試験を裏付ける [ <sup>14</sup> C]-BCX7353 の単回経口投与後の選択したヒト血漿、尿、及び糞試料における BCX7353 代謝物のプロファイリング及び同定	試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■2461
方法：[ <sup>14</sup> C]-BCX7353 (350 mg、100 µCi) を単回経口投与した BioCryst 試験 BCX7353-104 の男性被験者 7 例から選択したヒト血漿、尿、及び糞便試料をプールして処理し、代謝物のプロファイリングと同定のため LC-MS により分析した。血漿試料中の放射能が低いため、濃度-時間曲線下面積 (AUC) でプールされた血漿はその後 AMS 分析によりプロファイルされた。			
試料採取時間	血漿：投与後 1~24 時間 尿：投与後 0~120 時間 糞：投与後 0~120 時間		
定量法	LSC、HPLC、LC-MS		

代謝物の名称	推定される識別情報	放射能濃度 [試料の全放射能の% (血漿) 又は 投与量の% (尿及び糞)] <sup>a</sup>		
		血漿	尿	糞
M73	不明		0.02	
M74	不明		0.13	
M75	不明		0.02	
M76	不明		0.13	
M3	■■■-BCX7353	3.50	0.31	0.33

報告書タイトル BCX7353-104 試験を裏付ける [ <sup>14</sup> C]-BCX7353 の単回経口投与後の選択したヒト血漿、尿、及び糞試料における BCX7353 代謝物のプロファイリング及び同定		試験の種類 代謝物のプロファイリング	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■■2461	
代謝物の名称	推定される識別情報	マトリックス			
		血漿	尿	糞	
M5	■■■■-BCX7353-■■■■	1.81	0.46	2.60	
M6	■■■■-BCX7353	7.76	0.15	0.24	
M77	不明			0.50	
BCX7353	BCX7353	34.0	2.79	17.2	
M78	不明		0.01		
M79	不明	3.98			
M7	BCX7353-■■■■	5.0		6.33	
M42	■■■■-BCX7353		0.09	1.92	
M80	不明			2.16	
M81	不明			0.97	
M8	■■■■-BCX7353	3.39		9.40	
M9	■■■■-BCX7353			0.93	
M82	BCX7353-■■■■			1.33	
M10	BCX7353-■■■■			1.40	
M83	不明			0.19	
M84	不明	7.63			
M85	不明	5.63			

AMS = 加速器質量分析法、AUC = 濃度-時間曲線下面積、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー法、LC/MS = 液体クロマトグラフィー/質量分析法、LSC = 液体シンチレーションカウンティング

<sup>a</sup>放射能投与量の 0.01% 超の尿及び糞のデータを報告する。

## 10 薬物動態：In Vitro での代謝

### 10.1 P1R2\_BCX7353\_Study 5：肝細胞における BCX7353 の in vitro での代謝安定性

報告書タイトル	試験の種類	被験物質	試験番号
肝細胞における BCX7353 の in vitro での代謝安定性	代謝試験	BCX7353	P1R2_BCX7353_Study 5
<p><b>方法：</b>ヒト、ラット (Sprague-Dawley)、ウサギ (NZW)、マウス (CD-1)、及びサル (カニクイザル) の凍結保存された肝細胞 (&gt;3 ドナー) を解凍し緩衝液に懸濁した。BCX7353 (1 μM) を添加後、0、15、30、60 及び 120 分にインキュベーション溶液の一定分量を採取し、タンパク質を沈殿させ遠心分離後に LC-MS/MS で試験化合物を分析した。プローブ基質として 7-ヒドロキシクマリン (100 μM) を用いて、テストステロン (20 μM) の消失及び 7-ヒドロキシクマリングルクロニド (7-HCG) と 7-ヒドロキシクマリン硫酸塩 (7-HCS) の生成を測定することにより、本試験で使用したヒト及び動物の肝細胞の酵素活性を並行して検証した。テストステロンの半減期と、並行して測定した 7-HCG 及び 7-HCS の生成率は、ヒト及び動物の肝細胞における代謝安定性試験の受容基準内であり、本試験で使用した凍結保存したヒト及び動物の肝細胞は、代謝的に活性であることを示した。</p>			

動物種	%残存平均値 (SD)					BCX7353 半減期 (分)	BCX7353 CL <sub>int</sub> (mL/分/10 <sup>6</sup> 細胞)
	0分	15分	30分	60分	120分		
ヒト	100 (2.3)	104 (4.4)	102 (4.8)	100 (6.2)	97 (3.7)	> 120	< 0.0038
ラット	100 (4.9)	104 (2.4)	100 (6.5)	95 (1.6)	87 (6.0)	> 120	< 0.0038
マウス	100 (6.0)	112 (3.6)	103 (3.6)	96 (2.8)	83 (3.7)	> 120	< 0.0038
サル	100 (10)	104 (10)	101 (7.5)	94 (15)	97 (8.1)	> 120	< 0.0038
ウサギ	100 (5.7)	97 (4.1)	102 (7.1)	94 (2.7)	91 (0.9)	> 120	< 0.0038

CL<sub>int</sub> = 内因性クリアランス、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、SD = 標準偏差

10.2 ■ 154113 : BCX7353 の *in vitro* での代謝安定性及び代謝物の特性評価

報告書タイトル	試験の種類	被験物質	試験番号
ヒト肝細胞及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素における BCX7353 の代謝安定性及び代謝物の特性評価	代謝試験	BCX7353	■ 154113

遺伝子組換えヒト CYP 酵素存在下での BCX7353 の代謝安定性

方法：示されている最終濃度にて、補因子（NADPH 生成系）の存在下及び非存在下で、リン酸カリウム緩衝液（50 mM、pH 7.4）、MgCl<sub>2</sub>（3 mM）、及び EDTA（1 mM、pH 7.4）を含む 0.2 mL のインキュベーション混合物（最終容量）において、遺伝子組換えヒト CYP 酵素パネル（10 pmol CYP/インキュベーション：rCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）と共に、BCX7353 [DMSO（0.1% v/v）中の 2.7 μM] を 37±1°C で 3 セットインキュベートした。NADPH 生成系は、NADP（1 mM、pH 7.4）、グルコース-6-リン酸（5 mM、pH 7.4）及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素（1 U/mL）から構成されていた。反応は補因子を加えることにより開始し、停止試薬 200 μL（アセトニトリル中の 200 ng/mL の内部標準物質の BCX7343）を加えることにより 0、15、30 及び 60 分で停止した。補因子がゼロ（NADPH なし）のインキュベーションを 0 時間及び 60 分時点で実施した。試料を遠心分離（920 × g、10°C で 10 分間）し、上清分画を LC-MS/MS で分析し、未変化体 BCX7353 の量を定量した。0 時間でのインキュベーションは、基質の損失率を算出するために 100% とした。遺伝子組換え CYP 酵素の代謝能力を確立するため、陽性対照として 7-エトキシクマリン（500 μM）のインキュベーションを同時に実施した。陰性対照とした対照バクトソーム及び還元酵素対照（ヒト NADPH チトクロム P450 酸化還元酵素を含む膜でヒトチトクロム P450 は含まない）と共に BCX7353 をインキュベートした。

試験系	インキュベーション時間 (分)	NADPH	平均面積比	基質の損失率 (%)	残存基質 (%)	単一の指数関数的崩壊から推定した半減期 (分)	推定される <i>in vitro</i> での内因性クリアランス (μL/分/pmol タンパク質)
対照バクトソーム <sup>a, b</sup>	0	+	73.7	NA	100	> 60.0	NC
	15		71.1	3.6	96.4		
	30		69.1	6.3	93.7		
	60		74.8	No loss	101		
	60	-	67.2	8.9	91.1	NA	NA
還元酵素対照 <sup>a, b</sup>	0	+	85.5	NA	100	> 60.0	NC
	15		82.1	3.9	96.1		
	30		82.0	4.1	95.9		
	60		80.8	5.5	94.5		
	60	-	76.6	10.4	89.6	NA	NA

試験系	インキュベーション時間 (分)	NADPH	平均面積比	基質の損失率 (%)	残存基質 (%)	単一の指数関数的崩壊から推定した半減期 (分)	推定される <i>in vitro</i> の内因性クリアランス (μL/分/pmol タンパク質)
CYP1A2 <sup>a, b</sup>	0	+	79.2	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		80.4	No loss	102		
	30		78.5	0.8	99.2		
	60		78.3	1.2	98.8		
	60	-	73.5	7.2	92.8	NA	NA
CYP2A6 + b <sub>5</sub> <sup>a, b</sup>	0	+	82.0	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		84.4	No loss	103		
	30		80.3	2.1	97.9		
	60		84.1	No loss	103		
	60	-	78.5	4.3	95.7	NA	NA
CYP2B6 + b <sub>5</sub>	0	+	81.5	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		78.5	3.6	96.4		
	30		81.3	0.2	99.8		
	60		84.6	No loss	104		
	60	-	75.1	7.8	92.2	NA	NA
CYP2C8 + b <sub>5</sub> <sup>a, b</sup>	0	+	80.2	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		82.5	No loss	103		
	30		81.9	No loss	102		
	60		80.2	0.1	99.9		
	60	-	76.8	4.3	95.7	NA	NA
CYP2C9 + b <sub>5</sub> <sup>a, b</sup>	0	+	87.6	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		85.9	1.9	98.1		
	30		84.4	3.6	96.4		
	60		85.4	2.4	97.6		
	60	-	82.0	6.3	93.7	NA	NA
CYP2C19 + b <sub>5</sub> <sup>a, b</sup>	0	+	86.0	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		84.5	1.7	98.3		
	30		86.0	No loss	100		
	60		88.3	No loss	103		
	60	-	80.9	5.9	94.1	NA	NA

試験系	インキュベーション時間 (分)	NADPH	平均面積比	基質の損失率 (%)	残存基質 (%)	単一の指数関数的崩壊から推定した半減期 (分)	推定される <i>in vitro</i> での内因性クリアランス (μL/分/pmol タンパク質)
CYP2D6 <sup>a, b</sup>	0	+	86.3	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		77.8	9.8	90.2		
	30		74.1	14.1	85.9		
	60		73.3	15.0	85.0		
	60	-	78.9	8.6	91.4	NA	NA
CYP2E1 + <i>b</i> <sub>5</sub> <sup>a, b</sup>	0	+	89.1	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		89.7	No loss	101		
	30		87.5	1.9	98.1		
	60		87.3	2.1	97.9		
	60	-	87.7	1.6	98.4	NA	NA
CYP3A4 + <i>b</i> <sub>5</sub> <sup>a, b</sup>	0	+	79.4	NA	100	> 60.0	< 11.6
	15		63.6	19.9	80.1		
	30		61.7	22.3	77.7		
	60		61.7	22.4	77.6		
	60	-	73.3	7.7	92.3	NA	NA

+ *b*<sub>5</sub> = チトクロム *b*<sub>5</sub> で表示、CYP = チトクロム P450、DMSO = ジメチルスルホキシド、EDTA = エチレンジアミン四酢酸、LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NA = 該当せず、NADPH = β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型)、NC = 未計算、No loss = 値が 0 又はマイナス、PAPS = アデノシン 3'-リン酸 5'-ホスホ硫酸、UDPGA = ウリジン二リン酸グルクロン酸

<sup>a</sup> 0 時間の値は、3 桁の有効数字に四捨五入した 4 回の測定値の平均である。

<sup>b</sup> 他の全ての値は 3 桁の有効数字に四捨五入した 3 回の測定値の平均である。

割合 (%) は小数点第 2 位で四捨五入する。割合が 100% 以上の場合は小数点第 1 位で四捨五入して整数にする。

報告書タイトル ヒト肝細胞及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素における BCX7353 の代謝安定性及び代謝物の特性評価	試験の種類 代謝試験	被験物質 BCX7353	試験番号 154113
--	---------------	-----------------	----------------

ヒト肝 S9 分画における BCX7353 の代謝安定性

試験系：ヒト肝 S9 分画は、50 名の男女のヒト肝臓のプールから調製された

方法：BCX7353 [DMSO (0.1% v/v) 中で 2.7 μM] は、補因子の存在下及び非存在下で、リン酸カリウム緩衝液 (50 mM、pH 7.4)、MgCl<sub>2</sub> (3 mM) 及び EDTA (1 mM、pH 7.4) を含む 0.2 mL のインキュベーション混合物 (最終容量) でヒト肝 S9 分画 (2 mg タンパク質/mL) と共に 37±1°C で 3 セットインキュベートした [以下の補因子の混合物: 示されている最終濃度にて、NADPH 生成系、UDPGA (8 mM) 及び PAPS (0.5 mM)]。NADPH 生成系は、NADP (1 mM、pH 7.4)、グルコース-6-リン酸 (5 mM、pH 7.4) 及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (1 unit/mL) から成っていた。反応は補因子を加えることにより開始し、停止試薬 200 μL (アセトニトリル中の 200 ng/mL の BCX7343) を加えることにより規定の時間 (0、30、60 及び 120 分) で停止した。補因子がゼロ (NADPH、UDPGA、及び PAPS なし) のインキュベーションを 0 時間及び 120 分時点で実施した。試料を遠心分離 (920 × g、10°C で 10 分間) し、上清分画を LC-MS/MS で分析し、分析対象物と内部標準物質のピーク面積比に基づいて、未変化体 BCX7353 の量を推定した。0 時間でのインキュベーションは、基質の損失率を算出するために 100%とした。ヒト肝 S9 分画の代謝能力を確立するため、陽性対照としてミダゾラム (1 μM) を使用した。

インキュベーション時間 (分)	NADPH	平均面積比	基質の損失率 (%)	残存基質 (%)	単一の指数関数的崩壊から推定した半減期 (分)	推定される <i>in vitro</i> での内因性クリアランス (μL/分/pmol タンパク質)
0	+	68.9	NA	100	> 60.0	< 11.6
30		62.8	8.9	91.1		
60		63.0	8.5	91.5		
120		60.6	12.0	88.0		
120	-	70.1	No loss	102	NA	NA

CYP=チトクロム P450、DMSO=ジメチルスルホキシド、EDTA=エチレンジアミン四酢酸、LC-MS/MS=液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NA=該当せず、NADPH=β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、還元型、No loss=値が 0 又はマイナス、PAPS=アデノシン 3'-リン酸 5'-ホスホ硫酸、UDPGA=ウリジンニリン酸グルクロン酸

0 時間の値は、3 桁の有効数字に四捨五入した 4 回の測定値の平均である。

他の全ての値は 3 桁の有効数字に四捨五入した 3 回の測定値の平均である。

割合 (%) は小数点第 2 位で四捨五入する。割合が 100%以上の場合は小数点第 1 位で四捨五入して整数にする。

<b>報告書タイトル</b> ヒト肝細胞及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素における BCX7353 の代謝安定性及び代謝物の特性評価	<b>試験の種類</b> 代謝試験	<b>被験物質</b> BCX7353	<b>試験番号</b> ■ 154113
---	----------------------	------------------------	-------------------------

**ヒト肝細胞における BCX7353 の代謝安定性**

<b>試験系：</b> 男女 100 名のヒト肝臓のプールから調製した凍結保存ヒト肝細胞
<b>方法：</b> 示されている最終濃度にて、GlutaMAX-1 (2 mM) 及び HEPES (0.1 mM) が添加された Williams' E 培地を用いて、凍結保存ヒト肝細胞 (1×10 <sup>6</sup> 細胞/mL) と共に BCX7353 (DMSO [0.1% v/v] 中の 8.9 μM) をインキュベートした。0、60、120、240 及び 360 分間のインキュベーション後、等量のアセトニトリルを加えて反応を中止し、試料を遠心分離 (920 × g、10°C で 10 分間) した。上清分画を LC-MS/MS によって分析し、未変化体 BCX7353 の量を推定し、BCX7353 から生成される代謝物の特性を明かにした。未変化体の BCX7353 の量は、分析対象物のピーク面積に基づいて推定した (検量線は使用せず)。0 時間でのインキュベーションは、基質の損失率を判定するために 100% とした。煮沸した肝細胞と共に BCX7353 をインキュベートして陰性対照として使用し、代謝物を化学分解生成物と区別した。7-エトキシクマリン (500 μM) を陽性対照基質として使用し、肝細胞の代謝能力を確立した。

肝細胞	インキュベーション時間 (分)	平均ピーク面積	BCX7353 損失率 (%)	BCX7353 残存率 (%)
生存細胞	0	9240000	NA	100
	60	9060000	2.0	98.0
	120	8920000	3.5	96.5
	240	8870000	4.1	95.9
	360	8640000	6.5	93.5
煮沸細胞	0	9020000	NA	100
	360	8300000	8.0	92.0

CYP=チトクロム P450、DMSO=ジメチルスルホキシド、EDTA=エチレンジアミン四酢酸、LC-MS/MS=液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NA=該当せず  
 値は 3 桁の有効数字に四捨五入した 2 回の測定値の平均である。  
 割合 (%) は小数点第 2 位で四捨五入する。割合が 100% 以上の場合は小数点第 1 位で四捨五入して整数にする。

<b>報告書タイトル</b> ヒト肝細胞及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素における BCX7353 の代謝安定性及び代謝物の特性評価	<b>試験の種類</b> 代謝試験	<b>被験物質</b> BCX7353	<b>試験番号</b> ■■■154113
<b>ヒト肝細胞と共にインキュベートした BCX7353 代謝物の特性評価</b>			
<b>試験系：</b> 男女 100 名のヒト肝臓のプールから調製した凍結保存ヒト肝細胞			
<b>方法：</b> 前ページ参照			

成分	保持時間 (分)	実験における m/z	質量誤差 (ppm)	質量シフト	元素組成	推定される生体内変換	0 分	60 分	120 分	240 分	360 分
H1 <sup>a</sup>	11.74	■■■■	1.4	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■	ND	+	+	+	+
H2 <sup>b</sup>	12.64	■■■■	-2.2	■■■■	■■■■	■■■■	+	+	+	+	+
BCX7353	13.46	563.2190	1.4	0.0008	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	-	+	+	+	+	+
H3	16.40	■■■■	0.64	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	ND	+	+	+	+
H4 <sup>b</sup>	16.62	■■■■	2.15	■■■■	■■■■	■■■■	+, t	+	+	+	+

+ = 検出、CYP = チトクロム P450、ND = 検出せず、t = トレースレベルで検出された (シグナル/ノイズ < 3)。

<sup>a</sup> 質量スペクトルシグナルが低いいため、製品のイオンスペクトルは取得できなかった。

<sup>b</sup> また、0 分及び 360 分間の煮沸及び 0 時間において、生きた肝細胞の対照試料が少ないことも観察された。

報告書タイトル ヒト肝細胞及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素における BCX7353 の代謝安定性及び代謝物の特性評価	試験の種類 代謝試験	被験物質 BCX7353	試験番号 ■ 154113
--	---------------	-----------------	------------------

方法：BCX7353 [DMSO (0.1% v/v) 中 10 μM] は、補因子 (NADPH 生成系) の存在下及び非存在下で、リン酸カリウム緩衝液 (50 mM、pH 7.4)、MgCl<sub>2</sub> (3 mM) 及び EDTA (1 mM、pH 7.4) を含む 0.2 mL のインキュベーション混合物 (最終容量) の中で遺伝子組換えヒト CYP2D6 及び CYP3A4+b<sub>5</sub> (2.5 pmol CYP/インキュベーション) と共に 37±1°C で 3 セットインキュベートした。NADPH 生成系は、NADP (1 mM、pH 7.4)、グルコース-6-リン酸 (5 mM、pH 7.4) 及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (1 U/mL) で構成されていた。DMSO (0.1% v/v) 中のインキュベーション混合物に BCX7353 を添加した。反応は補因子を加えることにより開始し、アセトニトリル 0.2 mL を加えることにより規定の時間 (0 分及び 60 分) で停止した。補因子がゼロ (NADPH なし) のインキュベーションを 0 分及び 60 分で実施した。試料を遠心分離 (920 × g、10°C で 10 分間) し、上清分画を LC-MS/MS で分析し、BCX7353 から生成される代謝物の特性を明かにした。陽性対照の 7-エトキシマリリン (500 μM) のインキュベーションを同時に行い、遺伝子組換え CYP 酵素の代謝能力を確立した。

成分	保持時間 (分)	実験における m/z	質量誤差 (ppm)	質量変化	元素組成	推定される生体内変換	CYP2D6	CYP3A4
C1 <sup>a</sup>	12.08	■	-0.2	■	■	■ ■ ■	+	+
C2 <sup>a, b, c</sup>	12.08	■	-0.4	■	■	■	+	+
C3 <sup>a</sup>	12.08	■	-0.2	■	■	■ ■	+	+
BCX7353	13.02	563.2192	1.8	0.0010	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	-	+	+
C4	15.9	■	1.3	■	■	■	+	+
C5A	16.24	■	2.8	■	■	■	+	+
C5B		■	10.9	■	■	■	ND	+

2.6.5 薬物動態試験の概要表  
 オラデオカプセル 150 mg

成分	保持時間 (分)	実験における $m/z$	質量誤差 (ppm)	質量変化	元素組成	推定される生体内変換	CYP2D6	CYP3A4
C6 <sup>a, c</sup>	16.31	508.1389	-1.6	-55.0793	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	アルデヒドへの N-脱アルキル化+酸化的脱アミノ化	+	+
C7	16.93	████████	3.2	████████	████████	████████	+	+
C8	17.14	████████	-11.2	████████	████████	████████ ████████	+	+

+ = 検出、+<sub>b5</sub> = チトクロム *b*<sub>5</sub>、CYP = チトクロム P450、DMSO = ジメチルスルホキシド、EDTA = エチレンジアミン四酢酸、LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NA = 該当せず、ppm = 百万分の一

<sup>a</sup> この成分の  $m/z$  は 13.02 分で溶出する BCX7353 の標準品にも認められた。

<sup>b</sup> 肝細胞インキュベーションで H2 として検出された。

<sup>c</sup> 対照の試料にもより少数だが存在した

10.3 ■ 154130 : *In vitro* における BCX7353 の UDP-グルクロン酸転移酵素反応のフェノタイピング

報告書タイトル	試験の種類	被験物質	試験番号
<i>In vitro</i> における BCX7353 の UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 反応のフェノタイピング	代謝試験	BCX7353	■ 154130
<p>方法 : BCX7353 の代謝を検討するため、示されている最終濃度にて、TrisHCl 緩衝液 (100 mM、pH 7.7) 、MgCl<sub>2</sub> (10 mM) 、EDTA (1 mM、pH 7.4) 、及び補因子として UDPGA (8 mM) を含んだヒト肝ミクロソーム (0、0.25、0.5、及び 1 mg タンパク質/mL) と共に、BCX7353 (最終濃度 : 0.89、8.9 及び 89 μM) を 0、15、30、60 及び 120 分間、それぞれ 2 セットインキュベートした。LC-MS/MS 法を開発し残存する BCX7353 の量を定量した。</p>			

BCX7353 (μM)	タンパク質 (mg/mL)	インキュベーション時間 (分)	UDPGA (+/-)	BCX7353 検出分 (pmol)	BCX7353 損失率 (%)	BCX7353 残存分 (%)
0	0.5	30	+	ND	NA	NA
0.89 (178 pmol)	0	0	+	172	No loss	100
		30		145	15.5	84.5
	0.25	0		181	No loss	100
		30		173	4.5	95.5
	0.5	0		183	No loss	100
		15		182	0.9	99.1
		30		171	6.6	93.4
		60		184	No loss	100
		120		185	No loss	101
	1	0		186	No loss	100
		30		176	5.3	94.7
	0.5	30		-	177	3.3

BCX7353 ( $\mu\text{M}$ )	タンパク質 (mg/mL)	インキュベーション 時間 (分)	UDPGA (+/-)	BCX7353 検出分 (pmol)	BCX7353 損失率 (%)	BCX7353 残存分 (%)
8.9 (1780 pmol)	0	0	+	1790	No loss	100
		30		1700	5.2	94.8
	0.25	0		1950	No loss	100
		30		1880	3.6	96.4
	0.5	0		2020	No loss	100
		15		2080	No loss	103
		30		1770	12.3	87.7
		60		1980	1.8	98.2
		120		1960	2.6	97.4
		1960		2.6	97.4	
8.9 (1780 pmol)	1	0	+	2120	No loss	100
		30		2080	1.7	98.3
	0.5	-	1980	1.8	98.2	
89 (17800 pmol)	0	0	+	19300	No loss	100
		30		16700	13.4	86.6
	0.25	0		18400	No loss	100
		30		19600	No loss	106
	0.5	0		20900	No loss	100
		15		19400	7.2	92.8
		30		19600	5.9	94.1
		60		18500	11.7	88.3
		120		20100	3.8	96.2
		19200		3.8	96.2	
	1	0		19200	No loss	100
		30		19200	No loss	100
	0.5	-		20400	2.1	97.9

EDTA = エチレンジアミン四酢酸、NA = 該当せず、ND = 検出されず、UDPGA = ウリジン二リン酸グルクロン酸  
 No loss は値が 0 又はマイナスであることを示す。別途指定がない限り、値は 3 桁の有効数字に四捨五入した 2 回の測定値の平均である。  
 割合が 100%未満の場合は小数点第 2 位で四捨五入し、100%以上の場合は小数点第 1 位で四捨五入して整数にする。

10.4 ██████████090617 : *In vitro* での BCX7353 の代謝

報告書タイトル ラット及びヒトの初代培養肝細胞を用いたカルニチン及びグリシン 抱合の被験物質の評価	試験の種類 代謝	被験物質 BCX7353	報告書番号 ██████████090617
方法 : BCX7353 の代謝は、雄の Wistar Han ラット (4 例) 及びヒトドナーからの肝細胞の初代分離株で検討された。BCX7353 及び CPCA (3 µM) [DMSO 溶剤] を $0.7 \times 10^6$ 個の肝細胞/mL で 6 及び 24 時間インキュベートした。肝細胞を無血清の HIM に懸濁し、CO <sub>2</sub> が 5% の大気中 37°C でインキュベートした。氷冷アセトニトリルを添加してインキュベーションを終了し、LC-MS/MS によって代謝物に関する試料の分析を行った。			

被験物質	被験物質 <sup>a</sup> を用いたインキュベーションによる ヒト肝細胞の相対生存率 (%)				被験物質を用いたインキュベーションによる ラット肝細胞の相対生存率 (%)			
	6 時間		24 時間		6 時間		24 時間	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
DMSO (0.1%)	100.00	8.30	100.00	15.25	109.41	12.38	100.00	17.71
BCX7353 (3 µM)	73.70	30.26	62.31	8.39	78.33	35.81	23.01	1.19
CPCA (3 µM)	82.37	6.04	105.57	30.25	47.49	9.93	55.78	24.52
		0 時間		6 時間		24 時間		
		ピーク面積比		ピーク面積比		ピーク面積比		
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
CPCA (3 µM) からのシクロプロパンカル ボン酸カルニチン抱合体生成 <sup>b,c</sup>		ヒト	0.35	0.27	4.06	1.30	14.40	1.45
		ラット	0.03	0.01	5.15	2.52	13.59	4.37
		0 時間		6 時間		24 時間		
		代謝物 濃度 (µm)		代謝物 濃度 (µm)		代謝物 濃度 (µm)		
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
CPCA (3 µM) からのシクロプロパンカル ボン酸グリシン抱合体生成 <sup>c</sup>		ヒト	0.00	NA	0.062	0.023	0.27	0.035
		ラット	0.00	NA	0.19	0.12	0.96	0.29

CPCA = シクロプロパンカルボン酸、DMSO = ジメチルスルホキシド、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー、HIM = 肝細胞インキュベーション培地、LC-MS = 液体クロマトグラフィー/質量分析法、NA = 該当せず、SD = 標準偏差

<sup>a</sup> 細胞 ATP 含量の定量により生存率を算出した。相対生存率は、処置した細胞における細胞 ATP 含量の DMSO コントロール細胞における細胞 ATP 含量に対する比率として算出された。

2.6.5 薬物動態試験の概要表  
オラデオカプセル 150 mg

<sup>b</sup> 代謝物／内部標準ピーク面積比を示す。分析基準物質が市場で入手できないため、CPCA カルニチン抱合体の絶対的定量は実施できなかった。  
<sup>c</sup> 0、6、及び 24 時間における培地対照のピーク面積比は検出限界未満であった。

10.5 ■0917：プールした凍結保存ヒト肝細胞での基質枯渇による BCX7353 の代謝

報告書タイトル プールした凍結保存ヒト肝細胞での基質枯渇による BCX7353 の代謝	試験の種類 代謝物の同定	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■0917
<p>方法： プールした凍結保存ヒト肝細胞を 37°C の水が入った水槽中で解凍し (≤2 分)、その後 50 mL の肝細胞解凍培地に入れ、100 × g で 10 分間遠心分離し、肝細胞維持培地に再懸濁させた。ヒト肝細胞をカウントし、生存率を%で測定した。ヒト肝細胞の細胞生存率は 70%以上であった。</p> <p>基質のインキュベーションは、付属の LiCONic CO<sub>2</sub> インキュベーターを用いて、Tecan Freedom Evo ロボット上の 96 ウェルプレートフォーマットで行った。インキュベーションは、0.3 μM の基質濃度により 200,000 細胞/well で 3 回行った。阻害物質のインキュベーションについては、肝細胞は、CO<sub>2</sub> インキュベーター (100 rpm でのオービタルシェーキング) で 30 分間、1 mM 1-ABT (1-アミノベンゾトリアゾール) と共に事前インキュベーションを実施した。同様に、生存できない対照 (不活化された) として煮沸した肝細胞は、0.3 μM 濃度の基質でインキュベーションを実施し、1-ABT の存在下及び非存在下で不安定性と非特異的結合を評価した。</p> <p>反応は、BCX7353 (2 μL) を肝細胞に直接加えることにより開始し、インキュベーション中を通してオービタルシェーキング (600 rpm) を用いて十分に混合した。インキュベーション条件は 37°C、5%の CO<sub>2</sub> 下での振動(600 rpm)と設定した。0、15、30、60、120 及び 240 分の時点で、インキュベーション試料 20 μL を内部標準 (IS) を含むアセトニトリル 80 μL で急冷した。急冷したプレートは、ホイルでシールした後、4000 rpm で 10 分間遠心分離し、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) により基質に関する分析を行った。</p>			

プールされた凍結保存ヒト肝細胞における対照のミダゾラムと BCX7353 の内因性クリアランス (Cl<sub>int</sub>) と f<sub>m,CYP</sub>

化合物	動物種	1-ABT 処理	K <sub>dep</sub> <sup>a</sup>	R <sup>2</sup> <sup>a</sup>	Cl <sub>int</sub> (mL/分/kg) <sup>b</sup>	f <sub>m,CYP</sub> <sup>c</sup>
BCX7353 (0.3 μM)	ヒト	1-ABT なし	0.00800	0.939	24.7 <sup>d</sup>	0.275
		1-ABT あり	0.00580	0.898	17.9 <sup>d</sup>	
BCX7353 (0.3 μM)	ヒト 生存能力なし	1-ABT なし	0.0015	0.873	ND	ND
		1-ABT あり	0.0011	0.981	ND	
ミダゾラム (0.3 μM)	ヒト	1-ABT なし	0.0326	0.997	100.5 <sup>e</sup>	0.914
		1-ABT あり	0.00280	0.919	8.6	

<sup>a</sup> Excel 2016 で直線回帰を用いて算出

<sup>b</sup> 式 1 を用いて算出：Cl<sub>int</sub> (mL/分/kg) = K<sub>dep</sub> (分<sup>-1</sup>) × (0.200 mL/0.2 × 10<sup>6</sup> 肝細胞) × (120 × 10<sup>6</sup> 肝細胞/グラム肝臓) × (25.7 グラム肝臓/kg 体重)

2.6.5 薬物動態試験の概要表  
 オラデオカプセル 150 mg

<sup>c</sup>式 2 を用いて計算： $f_{m,CYP} = (Cl_{int, 阻害物質なし} - Cl_{int, 阻害物質}) / Cl_{int, 阻害物質なし}$

<sup>d</sup>非線形性のため 240 分時点は分析から除外

<sup>e</sup>定量限界未満のため 120 及び 240 分時点は分析から除外

生存能力なし = 酵素不活化

ND = 未算出

プールされた凍結保存ヒト肝細胞における M3 [REDACTED]、M5 [REDACTED]、M7 [REDACTED] 及び M8 [REDACTED] の生成率と  $f_{m,CYP}$

化合物	動物種	1-ABT 処理	生成率 (分 <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	R <sup>2</sup> <sup>a</sup>	$f_{m,CYP}$ <sup>b</sup>
M3 [REDACTED]	ヒト	1-ABT なし	0.0003	0.933	1.00
		1-ABT あり	ND	0.919	
M5 [REDACTED]	ヒト	1-ABT なし	ND	ND	ND
		1-ABT あり	ND	ND	
M7 [REDACTED]	ヒト	1-ABT なし	0.0004	0.954	0.950
		1-ABT あり	0.00002	0.992	
M8 [REDACTED]	ヒト	1-ABT なし	ND	ND	ND
		1-ABT あり	ND	ND	

ND：未算出

<sup>a</sup>Excel 2016 で直線回帰を用いて算出

<sup>b</sup>式 3 を用いて計算： $f_{m,CYP} = (生成率_{阻害物質なし} - 生成率_{阻害物質}) / 生成率_{阻害物質なし}$

10.6 ■0918 : BCX7353 を代謝するヒトチトクロム P450 酵素の同定と肝 CYP 介在性クリアランスの寄与の予測

報告書タイトル BCX7353 を代謝するヒトチトクロム P450 酵素の同定と肝 CYP 介在性クリアランスの寄与の予測	試験の種類 代謝物の同定	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■0918
<p>方法： 遺伝子組換えヒトチトクロム P450 (rCYP) を用いて基質枯渇法により BCX7353 を代謝する CYP を特定し、これらの CYP の肝 CYP 介在性クリアランスに対する相対的寄与を予測した。50 nM 及び 150 nM の濃度で、最初のオーダー（非飽和）プロセスを示すことが予測されたため、ヒト肝ミクロソーム (HLM) 及び 10 個の rCYP パネル：rCYP1A2、rCYP2B6、rCYP2C8、rCYP2C9、rCYP2C19、rCYP2D6、rCYP2E1、rCYP2J2、rCYP3A4、及び rCYP3A5 と共に 0.25 mg/mL タンパク質濃度で BCX7353 を 0~120 分間インキュベートした。陽性対照のカルベジロール (30 nM) とこれらのマトリックスと同様に 0.25 mg/mL のタンパク質濃度でインキュベートした。陽性対照が事前に規定した基準を全て満たしたことから定量の性能は許容可能であった。インキュベーション緩衝液はリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) 100 mM で、補因子は NADPH 1 mM であった。37°C でインキュベートした。</p>			

HLM、CYP3A4 による BCX7353 CL<sub>int</sub> の予測及び f<sub>m, CYP</sub> の測定

rCYP	-k (分 <sup>-1</sup> )	タンパク質濃度 (mg*mL <sup>-1</sup> ) を含む	CL <sub>int</sub> (μL*分 <sup>-1</sup> *mg <sup>-1</sup> )	rCYP P450 含量 (pmol*mg <sup>-1</sup> )	CL <sub>int</sub> (μL*分 <sup>-1</sup> *pmol CYP <sup>-1</sup> )	RAF <sup>a</sup> (pmol CYP*mg <sup>-1</sup> )	Scaled CL <sub>int, HLM</sub> (μL*分 <sup>-1</sup> *mg <sup>-1</sup> )	f <sub>m, CYP</sub> <sup>b</sup>
HLM	0.0165	0.25	66.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
rCYP3A4	0.137	0.25	546	133	4.11	28.8	118	1.00

CYP=チトクロム P450、HLM=ヒト肝ミクロソーム、N/A=該当せず

<sup>a</sup> RAF = rCYP と HLM のマトリックスとの間のプローブ CYP 基質 CL<sub>int</sub> の違いを説明する相対的活動因子

<sup>b</sup> f<sub>m, CYP</sub> = 示されている CYP により代謝される分画



報告書タイトル 選択したラット及びサルの血漿、尿及び糞試料における BCX7353 の代謝物の同定		試験の種類 代謝物の同定			被験物質 BCX7353	試験番号 ■5711	
代謝物の名称	推定される識別情報	ラット			サル		
M6	■ BCX7353		X	X		X	X
BCX7353	BCX7353	X	X	X	X	X	X
M7	BCX7353-■	X	X	X	X	X	X
M8	■ BCX7353	X	X	X	X	X	X
M9	■-BCX7353	X	X	X	X	X	X
M10	BCX7353 ■	X	X	X	X	X	X

X = 代謝物がマトリックスに認められる

<sup>a</sup> 別途指定されていない限り、雌雄ともに代謝物が認められた。

<sup>b</sup> 代謝物は雌のみで認められた。

## 12 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害

### 12.1 P1R2\_BCX7353\_Study 1：BCX7353 のチトクロム P450 阻害の可能性

報告書タイトル BCX7353 の CYP IC <sub>50</sub>	試験の種類 代謝	被験物質 BCX7353	報告書番号 P1R2_BCX7353_Study 1
<p><b>試験系：</b>プールされたヒト肝ミクロソーム (HLM、200 ドナー)  <b>方法：</b>試験化合物 (0~100 μM) は、各 CYP 酵素の個々のプローブ基質の存在下で、プールされたヒト肝ミクロソーム分画 (0.25 mg タンパク質/mL)、MgCl<sub>2</sub> (5 mM)、NADPH (1 mM) と共にインキュベートした (試験化合物濃度は相当する K<sub>m</sub> 値とほぼ同じ)。CYP プローブ代謝物の生成は LC-MS/MS により測定された。</p>			

酵素	プローブ基質	陽性対照阻害物質	算出 IC <sub>50</sub> 値 (μM)	
			BCX7353	陽性対照阻害物質
CYP1A2	フェナセチン (63 μM)	α-ナフトフラボン (0~1 μM)	27	0.0024
CYP2A6	クマリン (1 μM)	トラニルシプロミン (0~30 μM)	14	0.26
CYP2B6	ブプロピオン (75 μM)	Thio-TEPA (0~30 μM)	13	16
CYP2C8	アモジアキン (2 μM)	モンテルカスト (0~3 μM)	18	0.36
CYP2C9	ジクロフェナク (10 μM)	スルファペナゾール (0~10 μM)	0.24	0.84
CYP2C19	S-メフェニトイン (40 μM)	(+)-N-3-ベンジルニルバノール (0~30 μM)	0.36	0.34
CYP2D6	ブフラロール (7 μM)	キニジン (0~10 μM)	2.3	0.039
CYP2E1	クロルゾキサゾン (27 μM)	4-メチルピラゾール (0~30 μM)	> 100	9.4
CYP3A	テストステロン (55 μM)	ケトコナゾール (0~3 μM)	2.5	0.035
CYP3A	ミダゾラム (2.5 μM)	ケトコナゾール (0~3 μM)	2.2	0.023

CYP = チトクロム P450、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NADPH = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、Thio-TEPA = N,N'-トリエチレンチオホスホルアミド 値は 2 回の測定値の平均を示す。

12.2 █████ P1R2\_BCX7353\_Study 2 : BCX7353 によるチトクロム P450 の時間依存的阻害

報告書タイトル BCX7353 の CYP 時間依存的阻害	試験の種類 薬物相互作用	被験物質 BCX7353	報告書番号 ██████ P1R2_BCX7353_Study 2
試験系：プールされたヒト肝ミクロソーム (HLM、200 ドナー) 方法：IC <sub>50</sub> シフトアプローチを用いて、BCX7353 による HLM における CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A の時間依存的阻害 (TDI) の可能性を評価した。NADPH の存在下及び非存在下において、BCX7353 (0~100 μM) をプールされた HLM (0.25 mg タンパク質/mL) と 30 分間事前インキュベーションを行い、次に CYP 特異的プローブ基質を用いて LC-MS/MS で CYP 酵素活性の定量を行った。			

酵素	プローブ基質	BCX7353 IC <sub>50</sub> 値 (μM)		IC <sub>50</sub> シフト <sup>a</sup>	TDI <sup>b</sup>
		-NADPH	+NADPH		
CYP2C9	ジクロフェナク (10 μM)	0.31	0.26	1.2	可能性が低い
CYP2C19	S-メフェニトイン (40 μM)	0.61	0.62	0.94	可能性が低い
CYP3A	テストステロン (55 μM)	5.6	0.47	12	可能性が高い
CYP3A	ミダゾラム (2.5 μM)	3.0	0.58	5.2	可能性が高い

CYP = チトクロム P450、HLM = ヒト肝ミクロソーム、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NADPH = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、TDI = 時間依存的阻害

陽性対照阻害物質：チエニル酸 (0~30 μM)、チクロピジン (0~30 μM)、トロレアンドマイシン (0~100 μM)

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> シフト = IC<sub>50</sub> (-NADPH) / IC<sub>50</sub> (+NADPH)

<sup>b</sup> IC<sub>50</sub> シフト < 1.5、TDI の可能性が低い；IC<sub>50</sub> 変化 ≥ 1.5、TDI の可能性が高い

12.3 ■■■OCP1：ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素の時間依存的阻害

報告書タイトル ヒト肝ミクロソームにおける BCX7353 によるチトクロム P450 酵素の時間依存的阻害の可能性の評価	試験の種類 薬物相互作用	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■■■OCP1
<p><b>試験系：</b>プールされたヒト肝ミクロソーム (HLM、200 ドナー、ロット 1210223/1210347)</p> <p><b>方法：</b>IC<sub>50</sub> シフトアプローチを用いて、BCX7353 による HLM における CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP2E1 の時間依存的阻害 (TDI) の可能性を評価した。NADPH の存在下及び非存在下において、BCX7353 (0~100 μM) をプールされた HLM (0.25 mg タンパク質/mL) と 30 分間事前インキュベートし、次に CYP 特異的プローブ基質を用いて LC-MS/MS で CYP 酵素活性の定量を行った。</p>			

酵素	プローブ基質	BCX7353 IC <sub>50</sub> 値 (nM)		IC <sub>50</sub> シフト <sup>a</sup>	TDI <sup>b</sup>
		-NADPH	+NADPH		
CYP1A2	フェナセチン (63 μM)	38.2	45.8	0.83	可能性が低い
CYP2A6	クマリン (1.0 μM)	11.9	12.8	0.93	可能性が低い
CYP2B6	ブプロピオン (75 μM)	24.2	19.2	1.3	可能性が低い
CYP2C8	アモジアキン (2.0 μM)	20.9	20.1	1.0	可能性が低い
CYP2D6	ブフラロール (7.0 μM)	8.43	5.86	1.4	可能性が低い
CYP2E1	クロルゾキサゾン (27 μM)	>100	>100	ND	可能性が低い

CYP = チトクロム P450、HLM = ヒト肝ミクロソーム、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、NADPH = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、ND = 測定せず、TDI = 時間依存的阻害、TEPA = トリエチレンチオホスホルアミド

陽性対照阻害物質：フラフィリン、8-メトキシプソラレン、Thio-TEPA、ゲムフィプロジル、パロキセチン、ジェチルジチオカルバミン酸

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> シフト = IC<sub>50</sub> (-NADPH) / IC<sub>50</sub> (+NADPH)

<sup>b</sup> IC<sub>50</sub> シフト < 1.5、TDI の可能性が低い；IC<sub>50</sub> 変化 ≥ 1.5、TDI の可能性が高い

12.4 ■ 153126 : 培養ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 発現誘導剤としての BCX7353 の *in vitro* 評価

報告書タイトル 培養ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 発現誘導剤としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価	試験の種類 薬物相互作用	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■ 153126
方法 : サンドイッチ構造体の中に凍結させたヒト肝細胞を 3 日間インキュベートしたところ、被験物質、陰性対照及び既知の CYP 誘導物質の濃度を増加させた。CYP450 の活性及び mRNA の濃度を分析した。			

CYP1A2

投与群	活性						mRNA					
	HC10-10		HC10-8		HC7-8		HC10-10		HC10-8		HC7-8	
	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照
0.1%DMSO	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0
0.886 μM BCX7353	1.84	4.27	1.70	3.45	2.57	5.80	1.74	1.21	1.49	1.16	1.34	1.02
2.66 μM BCX7353	2.62	8.22	2.15	5.64	2.60	5.90	2.63	2.66	2.24	2.97	1.27	0.819
8.86 μM BCX7353	NR	NR	NR	NR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
26.6 μM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
88.6 μM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
266 μM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
25 μM フルマゼニル	0.957	-0.221	0.978	-0.109	1.19	0.701	0.898	-0.166	0.817	-0.438	1.26	0.777
50 μM オメプラゾール	20.7	100	21.3	100	28.1	100	62.3	100	42.8	100	34.2	100

報告書タイトル 培養ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 発現誘導剤としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価	試験の種類 薬物相互作用	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■ 153126
---	-----------------	-----------------	-------------------

**CYP2B6**

投与群	活性						mRNA					
	HC10-10		HC10-8		HC7-8		HC10-10		HC10-8		HC7-8	
	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照
0.1%DMSO	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0
0.886 μM BCX7353	2.07	13.9	1.70	16.1	1.89	7.07	1.51	5.98	1.94	10.3	1.49	4.68
2.66 μM BCX7353	2.92	25.0	1.76	17.5	1.61	4.82	2.93	22.8	2.57	17.2	1.77	7.38
8.86 μM BCX7353	NR	NR	NR	NR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
26.6 μM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
88.6 μM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
266 μM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
25 μM フルマゼニル	0.967	-0.427	0.950	-1.14	1.15	1.16	0.974	-0.307	0.935	-0.711	1.12	1.11
750 μM フェノバル ビタール	8.67	100	5.36	100	13.6	100	9.46	100	10.1	100	11.4	100

報告書タイトル 培養ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 発現誘導剤としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価	試験の種類 薬物相互作用	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■ 153126
---	-----------------	-----------------	-------------------

**CYP3A4/5 活性及び CYP3A4 mRNA**

投与群	活性						mRNA					
	HC10-10		HC10-8		HC7-8		HC10-10		HC10-8		HC7-8	
	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照	倍率変化	%陽性 対照
0.1%DMSO	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0	1.00	0
0.886 µM BCX7353	1.05	0.242	1.14	0.678	1.59	5.46	12.7	6.12	5.86	3.79	3.83	5.57
2.66 µM BCX7353	1.09	0.420	0.852	-0.720	1.37	3.40	40.6	20.8	14.4	10.5	6.04	9.93
8.86 µM BCX7353	NR	NR	NR	NR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
26.6 µM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
88.6 µM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
266 µM BCX7353	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
25 µM フルマゼニル	1.01	0.0527	1.01	0.0456	1.07	0.676	1.01	0.00315	0.875	-0.0974	1.23	0.444
20 µm リファンピン	23.5	100	21.5	100	11.8	100	192	100	129	100	51.7	100

CYP=チトクロム P450、DMSO=ジメチルスルホキシド、ND=被験物質 BCX7353 による細胞毒性のために測定せず、NR=報告なし、結果は細胞毒性の影響あり

### 13 薬物動態：排泄

#### 13.1 ■-0611：ラットに [<sup>14</sup>C]BCX7353 単回投与後の排泄

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランスと QWBA	試験の種類 排泄	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0611
動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley		
動物の性別／動物数	M／3 例		
摂餌状態	絶食		
溶媒／投与形態	注射用水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (MBq/mg/kg)	11.1 MBq/30 mg/kg		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	LSC		

尿、糞及び呼気への排泄：

時点 (h)	放射能の累積排泄率 (投与線量の%)			
	尿	糞	呼気	合計
0-24	30.3 ± 0.8	27.6 ± 2.5	0.3 ± 0.1	58.1 ± 2.7
0-48	36.9 ± 2.1	40.4 ± 1.4	0.4 ± 0.1	77.7 ± 2.2
0-72	39.0 ± 2.5	43.4 ± 2.3	0.4 ± 0.1	82.8 ± 2.0
0-96	40.0 ± 2.5	44.1 ± 2.1	0.5 ± 0.1	84.6 ± 2.2
0-120	40.5 ± 2.5	44.5 ± 2.1	0.5 ± 0.1	85.4 ± 2.3
0-144	40.9 ± 2.6	44.6 ± 2.1	0.5 ± 0.1	85.9 ± 2.3
0-168	41.1 ± 2.6	44.7 ± 2.1	0.5 ± 0.1	86.2 ± 2.4
168 時間 (屍体)				10.1 ± 2.3
回収合計				96.3 ± 0.3

LSC = 液体シンチレーションカウンティング、M = 雄

<sup>a</sup> データは動物 3 例の平均値±SD として表す。

13.2 ■■■1969 : ラットにおける [<sup>14</sup>C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄

報告書タイトル ラットにおける [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、 吸収、分布、代謝及び排泄	試験の種類 排泄	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■1969
動物種/系統	ラット/Wistar-Han		
動物の性別/動物数	M/3例		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	逆浸透水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30		
比放射能 (MBq/mg の投与液)	0.34077		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	LSC		

尿、糞及びケージ洗浄液への排泄 :

時点 (h)	放射能の累積排泄率 (投与線量の%)			
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
0-24	1.46 ± 0.175	52.0 ± 4.91	0.0384 ± 0.00473	
0-48	2.08 ± 0.287	79.8 ± 2.90	0.0542 ± 0.00440	
0-72	2.27 ± 0.331	87.9 ± 2.10	0.0615 ± 0.00393	
0-96	2.36 ± 0.333	91.1 ± 2.30	0.0663 ± 0.00329	
0-120	2.41 ± 0.341	92.6 ± 2.39	0.0718 ± 0.00413	
0-144	2.44 ± 0.346	93.5 ± 2.52	0.0749 ± 0.00452	
0-168	2.47 ± 0.348	94.0 ± 2.52		
168時間 (屍体)				3.17 ± 0.169
回収合計				99.8 ± 2.23

LSC = 液体シンチレーションカウンティング、M = 雄

<sup>a</sup> データは動物 3 例の平均値 ± SD として表す。

13.3 ■-0612 : サルに [<sup>14</sup>C]BCX7353 単回投与後の排泄

報告書タイトル サルにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランス	試験の種類 排泄	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0612
動物種/系統	サル/カニクイザル		
動物の性別/動物数	M/3例		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	注射用水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (MBq/mg/kg)	8.14 MBq/30 mg/kg		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	LSC		

時点 (h)	放射能の累積排泄率 (投与線量の%)			
	尿	糞	呼気	合計
0-24	13.5 ± 3.2	15.1 ± 8.3	0.0 ± 0.1	28.7 ± 11.0
0-48	19.9 ± 2.3	49.2 ± 5.9	0.1 ± 0.0	69.2 ± 5.6
0-72	22.0 ± 2.3	55.5 ± 4.4	0.1 ± 0.1	77.6 ± 3.4
0-96	22.9 ± 2.5	57.7 ± 4.0	0.2 ± 0.1	80.7 ± 3.3
0-120	23.4 ± 2.5	58.6 ± 3.9	0.2 ± 0.1	82.3 ± 3.1
0-144	23.8 ± 2.6	59.3 ± 3.9	0.2 ± 0.1	83.3 ± 3.0
0-168	24.1 ± 2.6	59.6 ± 3.9	0.2 ± 0.1	84.0 ± 2.9

LSC = 液体シンチレーションカウンティング、M = 雄

13.4 ■■■4069 : サルに [<sup>14</sup>C]BCX7353 経口投与後の吸収、代謝及び排泄

報告書タイトル サルに [ <sup>14</sup> C]BCX7353 経口投与後の吸収、代謝及び排泄	試験の種類 排泄	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■4069
動物種/系統	サル/カニクイザル		
動物の性別/動物数	M/3例		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	逆浸透水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (MBq/mg の投与液)	0.12802		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	LSC		

尿、糞及びケージ洗浄液への排泄 :

時点 (h)	放射能の累積排泄率 (投与線量の%)			
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
0-24	1.90 ± 0.325	7.32 ± 7.82	0.465 ± 0.188	
0-48	2.97 ± 0.360	34.9 ± 24.8	0.639 ± 0.241	
0-72	3.50 ± 0.478	68.8 ± 4.59	0.792 ± 0.301	
0-96	3.75 ± 0.501	77.6 ± 4.66	0.867 ± 0.339	
0-120	3.90 ± 0.498	80.3 ± 4.29	0.967 ± 0.385	
に 0-144	3.99 ± 0.492	82.4 ± 3.84	1.05 ± 0.414	
0-168	4.05 ± 0.492	83.3 ± 3.63	1.12 ± 0.470	
時点 (h)	放射能の累積排泄率 (投与線量の%)			
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
0-192	4.09 ± 0.487	83.8 ± 3.57	1.14 ± 0.487	
0-216	4.12 ± 0.490	84.1 ± 3.59	1.18 ± 0.505	
0-240	4.15 ± 0.486	84.5 ± 3.51	1.20 ± 0.519	
0-264	4.17 ± 0.481	84.7 ± 3.45	1.22 ± 0.535	
0-288	4.19 ± 0.478	84.9 ± 3.42	1.24 ± 0.542	
0-312	4.21 ± 0.472	85.1 ± 3.46	1.25 ± 0.546	
0-336	4.23 ± 0.468	85.3 ± 3.43		
回収合計				91.2±3.10

2.6.5 薬物動態試験の概要表  
オラデオカプセル 150 mg

LSC = 液体シンチレーションカウンティング、M = 雄

<sup>a</sup> データは動物 3 例の平均値±SD として表す。

14 薬物動態：胆汁中排泄

14.1 ■-0611：ラットに [<sup>14</sup>C]BCX7353 単回投与後の排泄

報告書タイトル ラットにおける BCX7353 の放射性標識体を用いたマスバランスと QWBA	試験の種類 排泄	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■-0611
動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley (胆管カニューレ装着)		
動物の性別／動物数	M／3例		
摂餌状態	絶食		
溶媒／投与形態	注射用水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30 mg/kg		
比放射能 (MBq/mg/kg)	11.1 MBq/30 mg/kg		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	LSC		

胆汁中排泄：

時間間隔 (時間)	胆汁での回収率 (投与量の%) <sup>a</sup>
0-0.5	0.0 ± 0.1
0-1	0.2 ± 0.3
0-4	3.1 ± 1.9
0-8	7.4 ± 2.7
0-12	9.7 ± 3.0
0-24	14.3 ± 3.7
時間間隔 (時間)	胆汁における回復 (投与量の%) <sup>a</sup>
0-48	18.2 ± 4.6
0-72	19.8 ± 5.0
0-96	20.5 ± 5.1
0-120	21.1 ± 5.0

LSC = 液体シンチレーションカウンティング、M = 雄

<sup>a</sup> データは動物 3 例の平均値±SD として表す。

14.2 ■■■1969 : ラットに [<sup>14</sup>C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄

報告書タイトル ラットに [ <sup>14</sup> C]BCX7353 単回経口投与後の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄	試験の種類 排泄	被験物質 [ <sup>14</sup> C]BCX7353	報告書番号 ■■■1969
動物種/系統	Wistar Han (胆管カニューレ装着)		
動物の性別/動物数	M/3 例		
摂餌状態	絶食		
溶媒/投与形態	逆浸透水		
投与方法	強制経口投与		
投与量 (mg/kg)	30		
比放射能 (MBq/mg の投与液)	0.34077		
放射性核種	<sup>14</sup> C		
定量法	LSC		

胆汁中排泄 :

時間間隔 (時間)	胆汁での回収率 (投与量の%) <sup>a</sup>
0-4	2.04 ± 1.49
0-8	5.21 ± 3.38
0-24	14.1 ± 9.81
0-48	18.7 ± 9.08
0-72	21.0 ± 8.57
0-96	22.6 ± 8.74

LSC = 液体シンチレーションカウンティング、M = 雄

<sup>a</sup> データは動物 3 例の平均値±SD として表す。

## 15 薬物動態：薬物相互作用

### 15.1 ■158009：ヒトトランスポーターの阻害薬及び基質としての BCX7353 の評価

報告書タイトル ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K トランスポーターの阻害薬及び基質としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価	試験の種類 薬物の輸送	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■158009
---	----------------	-----------------	------------------

方法：阻害：Caco-2 又は MDCKII-BCRP 細胞全体にわたるプローブ基質の双方向輸送を、BCX7353 の存在下で測定した。BCX7353 存在下で、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、及び OCT2 が発現している HEK293 細胞におけるプローブ基質の蓄積を評価した。  
 基質：阻害物質の存在下で、MDCKII-MDR1 及び MDCKII-BCRP 細胞全体にわたる BCX7353 の双方向輸送。また阻害物質の存在下で、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、又は OCT2 が発現している HEK293 細胞における BCX7353 の蓄積を LC-MS/MS により検出した。

#### 阻害

トランスポーター	試験系	プローブ基質	ER <sup>a</sup>	BCX7353 50 µM での ER	BCX7353 50 µM での阻害 <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (µM)
P-gp	Caco-2	10 µM ジゴキシン	58.8	3.55	96%	0.492
BCRP	MDCKII-BCRP	1 µM プラゾシン	6.52	2.31	76%	12.0

トランスポーター	試験系	プローブ基質	取り込み率 (pmol/mg/分)	BCX7353 10 µM での取り込み率 (pmol/mg/分)	BCX7353 10 µM での阻害	IC <sub>50</sub> (µM)
OATP1B1	HEK293	50 nM [ <sup>3</sup> H]-エストラジオール-17β-グルクロニド	2.10	1.41	33%	> 8.9
OATP1B3		1 µM [ <sup>3</sup> H]- <i>p</i> -アミノ馬尿酸	0.348	0.305	12%	> 8.9
OAT1		50 nM [ <sup>3</sup> H]-エストロン-3-硫酸塩	14.4	9.42	35%	> 8.9
OAT3		10 µM [ <sup>14</sup> C]-メトホルミン	0.320	0.269	16%	> 8.9
OCT2		98.3	78.3	20%	> 8.9	
MATE1 <sup>c</sup>		31.7	7.87	76%	3.53	
MATE2-K <sup>c</sup>		12.3	4.36	67%	4.60	

<b>報告書タイトル</b> ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K トランスポーターの阻害薬及び基質としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価	<b>試験の種類</b> 薬物の輸送	<b>被験物質</b> BCX7353	<b>報告書番号</b> ■ 158009
--	-----------------------	------------------------	--------------------------

BCRP = 乳癌耐性タンパク質、ER = 排出比、LC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、MATE = マルチドラッグ・トキシン排出タンパク質、MDCKII = Madin-Darby イヌ腎細胞株、P<sub>app</sub> = 見掛けの透磁率、P-gp = P-糖タンパク質、OAT = 有機アニオントランスポーター、OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT = 有機カチオントランスポーター  
値は2回の測定値の平均を示す。

- <sup>a</sup> Caco-2 細胞に関する Net Flux (P<sub>app</sub> BA - P<sub>app</sub> AB)、MDCKII-BCRP 細胞に関する補正 ER (トランスフェクトされた ER/コントロール細胞の ER)  
<sup>b</sup> 阻害の割合は以下の式から算出した：P-gp：(阻害物質を使用した場合の排出比) / (阻害物質を使用しない場合の排出比) × 100%、BCRP：(阻害物質を使用した場合の排出比 - 1) / (阻害物質を使用しない場合の排出比 - 1) × 100%  
<sup>c</sup> 消失容量 (μL/mg タンパク質) = 取込量 (dpm/well) / タンパク質の量 (mg タンパク質/well) × 初期濃度 (μM)

**基質**

トランスポーター	BCX7353 (μM)	P <sub>app</sub> (10 <sup>-6</sup> cm/秒)		ER	ER <sup>a</sup>	回収 (%)		BCX7353 と阻害物質との併用 (μM)	P <sub>app</sub> (10 <sup>-6</sup> cm/秒)		ER	回収 (%)	
		AB	BA			AB	BA		AB	BA		AB	BA
MDCKII-MDR1 (P-gp)	0.089	16.6 ± 0.0	33.0 ± 1.6	1.99	NA	44.1	61.8	0.089 + Val <sup>b</sup>	6.43 (n=2)	1.75 ± 0.51	0.272	31.2	69.8
	0.89	0.278 ± 0.112	36.7 ± 3.1	132		44.7	62.3	0.89 + Val	0.808 ± 0.73	1.51 ± 0.49	1.87	26.6	65.7
	0.89 <sup>d</sup>	2.49 ± 0.47	20.7 ± 1.6	8.30	17.9	33.6	76.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	8.9	0.252 ± 0.009	44.1 ± 3.4	175	NA	57.5	64.3	8.9 + Val	1.53 ± 0.10	5.84 ± 0.07	3.81	27.0	78.9
MDCKII-BCRP	0.089	19.7 ± 0.0	8.82 ± 1.47	0.449	NA	108	103	0.089 + Ko143 <sup>c</sup>	NA	5.14 ± 1.49	NA	80.9	102
	0.89	1.27 ± 0.36	8.02 ± 1.77	6.30		104	97.3	0.89 + Ko143	3.24 ± 0.89	5.37 ± 1.33	1.66	70.4	92.7
	0.89 <sup>d</sup>	2.19 ± 0.14	11.6 ± 0.9	5.32	1.18	45.5	76.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	8.9	3.80 ± 0.16	23.5 ± 2.4	6.19	NA	99.3	99.5	8.9 + Ko143	8.61 ± 0.88	9.57 ± 0.19	1.11	79.8	92.6

- A = 先端部の、B = 基底部の、ER = 排出比、NA = 該当せず  
<sup>a</sup> MDCKII-BCRP 細胞に関する補正 ER (トランスフェクトされた ER/コントロール細胞の ER)  
<sup>b</sup> Val = バルスボダール (10 μM)、陽性対照阻害物質 (MDR1)  
<sup>c</sup> Ko143 = 1 μM、陽性対照阻害物質 (BCRP)  
<sup>d</sup> 0.89 μM を対照 MDCKII 細胞についても試験した

トランスポーター	BCX7353 (μM)	取込比 <sup>a</sup> (-阻害薬)			取込比 (+阻害薬)		
		1分	3分	10分	1分	3分	10分
OATP1B1	0.089	0.796	0.897	0.822	0.846	1.09	0.854
	0.89	0.968	1.19	1.10	0.992	1.15	0.964
	8.9	1.14	1.28	1.13	0.906	0.957	1.01
OATP1B3	0.089	0.524	0.579	0.631	0.515	0.704	0.682
	0.89	0.596	0.652	0.849	0.568	0.665	0.791
	8.9	0.552	0.652	0.868	0.566	0.607	0.834

報告書タイトル ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K トランスポーターの阻害薬及び基質としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価					試験の種類 薬物の輸送	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■ 158009
OAT1	0.089	1.14	1.98	1.09	1.11	1.49	0.990
	0.89	1.02	1.30	1.11	1.16	1.26	1.07
	8.9	0.849	1.21	0.863	0.843	0.926	0.647
OAT3	0.089	1.26	1.93	0.994	1.33	1.50	0.925
	0.89	1.13	1.23	1.05	1.27	1.19	0.954
	8.9	0.947	1.23	0.870	0.973	0.893	0.646
OCT2	0.089	0.620	0.900	1.22	0.624	0.823	1.09
	0.89	0.570	0.882	1.06	0.615	0.850	1.08
	8.9	0.456	0.763	0.818	0.494	0.697	0.908
MATE1	0.089	0.9	0.9	0.9	1.0	0.9	1.0
	0.89	1.0	0.9	0.8	0.8	0.9	0.9
	8.9	0.9	0.9	1.1	0.9	0.8	1.0
MATE2-K	0.089	1.1	1.0	1.2	1.1	1.0	1.0
	0.89	1.0	1.0	0.9	1.2	0.9	1.1
	8.9	1.1	0.9	0.9	1.0	0.9	1.0

<sup>a</sup> 取込比 = トランスフェクトされた細胞での蓄積/コントロール細胞での蓄積

15.2 ■ 178006 : ヒト BSEP トランスポーターの阻害薬としての BCX7353 の *in vitro* 評価

報告書タイトル ヒト BSEP トランスポーターの阻害薬としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価	試験の種類 薬物の輸送	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■ 178006
<p>方法：インキュベーション培地及び BCX7353 で希釈した膜小胞体、及び陽性対照阻害薬又は 0.5 µL の DMSO に加えた溶媒対照（最終反応容量：1% v/v）を 37±1°C で 15 分間事前インキュベートした。事前インキュベーション後、放射標識されたプローブ基質及び MgATP（4 mM）又は MgAMP（4 mM）を含むインキュベーション培地 6 µL を加えることで反応が開始され、さらに 5 分間（最終インキュベーション量：50 µL）インキュベートした。氷冷洗浄混合液（200 µL）の添加により反応を中止した。中止した反応試料をフィルタープレートに移し濾過した。氷冷洗浄混合液 200 µL で試料を 5 回洗浄した。濾過プレート乾燥させた後、一定量のシンチレーション液をプレートに添加し、液体シンチレーションカウンターで計数することにより、濾過された小胞中に捕捉された基質の量を測定した。また、溶媒対照（DMSO）及び対照阻害薬の存在下でプローブ基質の蓄積を測定した。</p>			

プローブ基質	被験物質又は阻害薬	濃度 (µM)	取込み (pmol/mg タンパク質)			対照の割合	+ATP/+AMP 比	IC <sub>50</sub> (µM)
			+ATP	+AMP	ATP 依存性			
[ <sup>3</sup> H]-タウロコール (0.4 µM)	溶媒対照	0	25.1	1.15	23.9	100	21.9	> 10
	BCX7353	0.01	24.1	1.41	22.7	94.9	17.1	
		0.03	28.8	1.49	27.3	114	19.4	
		0.1	28.0	1.30	26.7	112	21.5	
		0.3	25.8	1.21	24.5	103	21.3	
		1	25.4	1.36	24.0	100	18.6	
		3	24.9	1.66	23.2	97.0	15.0	
	10	27.0	0.842	26.2	110	32.1		
	シクロスポリン	20	2.82	1.25	1.57	6.6	2.26	NA
グリブリド	100	1.96	1.48	0.473	2.0	1.32		

DMSO = ジメチルスルホキシド、NA = 該当せず

値は 3 桁の有効数字に四捨五入した 2 回の測定値である。

割合 (%) が 100%未満の場合は小数点第 2 位で四捨五入し、100%以上の場合は小数点第 1 位で四捨五入して整数にする。

15.3 ■ 178099 : ヒト ABC 及び SLC トランスポーターの阻害薬としての BCX7353 の *in vitro* 評価

報告書タイトル ヒト ABC 及び SLC トランスポーターの阻害薬としての BCX7353 の <i>in vitro</i> 評価	試験の種類 薬物の輸送	被験物質 BCX7353	報告書番号 ■ 178099
<p><b>方法：</b>MRP2 阻害薬：MRP2 の阻害薬として BCX7353 を評価するために、BCX7353 存在下で、MRP2 発現小胞におけるプローブ基質の蓄積を測定した。0.5 μL の DMSO 中の BCX7353、陽性対照阻害薬、又は溶媒対照を、膜小胞体を含むインキュベーション培地（最終反応容量：1% v/v）に添加し、37±2°C で 15 分間事前インキュベートした。その後、インキュベーション培地及び MgATP（4 mM）又は MgAMP（4 mM）で希釈した放射標識されたプローブ基質を添加することで反応が開始され、さらに 5 分間インキュベートした。氷冷洗浄混合液によって反応を中止し、その後、濾過及び洗浄し、乾燥させた。シンチレーション液を添加し、液体シンチレーションカウンターで計数することにより、濾過された小胞中に捕捉された基質の量を測定した。また、溶媒対照（DMSO）及びインキュベートされた対照阻害薬について、プローブ基質の蓄積を測定した。</p> <p>OATP、OAT 及び OCT 阻害：細胞をプローブ基質と BCX7353 でインキュベートし、細胞内に蓄積したプローブ基質の量を測定することにより、阻害を測定した。実験の 1～3 日前に細胞を播種した。OATP1B1、OATP1B3、及びコントロール細胞は、実験前に酪酸でインキュベートし、トランスポーターの抑制を阻害した。事前インキュベーション後、細胞を BCX7353、陽性対照阻害薬、又は溶媒対照とプローブ基質でインキュベートした。プローブ基質及び陽性対照阻害薬は、インキュベーション濃度より 1000 倍高い濃度で DMSO 中で調製し、インキュベーション培地（0.1% v/v DMSO）に添加した。その後、細胞を 0.2% w/v ウシ血清アルブミン（BSA）を含む氷冷 PBS で 1 回洗浄し、細胞を剥離、懸濁する前に氷冷 PBS で 2 回洗浄した。200 μL の懸濁液をシンチレーション液で希釈し、MicroBeta2 シンチレーションカウンターで分析した。各インキュベーションにおけるタンパク質の量は、BCA 分析により求めた。</p>			

阻害

トランスポーター	試験系	プローブ基質	被験物質濃度	IC <sub>50</sub> (μM)
MRP2	小胞	[ <sup>3</sup> H]-エストラジオール-17β-グルクロニド (50 μM)	0.1～100 μM	> 100
OATP1B1	HEK293 細胞	[ <sup>3</sup> H]-エストラジオール-17β-グルクロニド (50 μM)	0.1～100 μM	13.2 <sup>a</sup>
OATP1B3		[ <sup>3</sup> H]-エストラジオール-17β-グルクロニド (50 μM)	0.1～100 μM	> 30 <sup>a</sup>
OAT1		[ <sup>3</sup> H]-p-アミノ海馬酸 (1 μM)	0.1～100 μM	> 30 <sup>a</sup>
OAT3		[ <sup>3</sup> H]-エストロン-3-硫酸塩 (50 nM)	0.1～100 μM	> 30 <sup>a</sup>
OCT2		[ <sup>14</sup> C]-メトホルミン (10 μM)	0.1～100 μM	13.3 <sup>a</sup>
OATP1A2	卵母細胞	[ <sup>3</sup> H]-エストロン-3-硫酸塩 (50 nM)	0.1～100 μM	11.3
OATP2B1	HEK293 細胞	[ <sup>3</sup> H]-エストロン-3-硫酸塩 (50 nM)	0.1～100 μM	> 30 <sup>a</sup>

ABC=ATP 結合カセット（トランスポーター）、BCA=ビスシコニン酸、BSA=ウシ血清アルブミン、DMSO=ジメチルスルホキシド、HBSS=ハンクス液、HEK=ヒト胎児腎細胞、IC<sub>50</sub>=指定されたトランスポーターの 50%が阻害される濃度、MgAMP=マグネシウムアデノシン三リン酸塩、MgATP=マグネシウムアデノシン三リン酸塩、PBS=リン酸緩衝食塩水、OAT=有機アニオントランスポーター、OATP=有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT=有機カチオントランスポーター

<sup>a</sup> 100 μM 濃度は、細胞/タンパク質の損失のため IC<sub>50</sub> の計算に含まなかった。

## 16 薬物動態：その他の試験

全ての関連する PK 試験は、前のセクションにまとめられている。