クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

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

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to 24 h（投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BLQ	below limit of quantification（定量下限未満）
C_B/C_P	血液／血漿濃度比
CL	total systemic clearance（全身クリアランス）
CL/F_{con}	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
C_0	concentration at zero time（投与直後の血漿中濃度）
F_a	fraction absorbed（吸収率）
F_{con}	体内変換率
F_{oral}	経口バイオアベイラビリティ
F1 and F2	イサブコナゾニウムの 2 種類のジアステレオマー
HPLC	high performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
LC-UV-MS	liquid chromatography with ultraviolet detector in combination with mass spectrometry（紫外可視検出器が付属した液体クロマトグラフィー質量分析法）
LC-MS	liquid chromatography with mass spectrometry（液体クロマトグラフィー質量分析法）
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）
$LC\text{-}MS^n$	liquid chromatography with multiple-stage mass spectrometry（液体クロマトグラフィー多段階質量分析法）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
LSC	liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
MRHD	maximum recommended human dose（ヒトでの最大推奨臨床用量）
NADPH	reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
ND	not detected or not detectable（検出せず）
NR	not represented (tissue not present in section) ｛確認不能（切片中に組織が確認できなかった）｝
NS	not sectioned（組織摘出せず）

略号	省略していない表現
QWBA	quantitative whole body autoradiography（定量的全身オートラジオグラフィー）
SD	Sprague-Dawley（ラットの系統名）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失相の半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady-state（定常状態における分布容積）
V_z/F_{con}	消失相におけるみかけの分布容積

目次

1. 薬物動態試験の概要 6
1.1 吸収 6
1.2 分布 7
1.3 代謝 8
1.4 排泄 10
2. 分析法 10
2.1 放射活性による測定 10
2.2 液体クロマトグラフィー質量分析装置による定量 12
3. 吸収 16
3.1 ラットにおける ^{14}C 標識イサブコナゾニウム硫酸塩の単回静脈内および単回経口投与試験 16
3.2 サルにおける ^{14}C 標識イサブコナゾニウム硫酸塩の単回静脈内および単回経口投与試験 .17
3.3 ラットにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の単回静脈内および経口投与試験 18
3.4 サルにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の単回静脈内および経口投与ならびにイサブコナゾール単回静脈内投与試験 20
3.5 ラットにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩反復静脈内投与および反復経口投与試験 22
3.6 サルにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩反復静脈内投与および反復経口投与試験.25
4. 分布 28
4.1 アルビノラットにおける (^{14}C/^{3}H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩単回静脈内投与試験 28
4.2 有色ラットにおける（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩単回経口投与試験 31
4.3 有色ラットにおける（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩単回静脈内投与試験 35
4.4 アルビノラットにおける（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩反復経口投与試験 39
4.5 血液脳関門透過性 46
4.6 胎盤移行性 46
4.7 血漿蛋白結合率 48
4.8 血球移行性 48
5. 代謝 49
5.1 血漿における *in vitro* 代謝 49
5.2 肝ミクロソームおよび肝細胞における *in vitro* 代謝 50
5.3 *In vivo* 代謝 50
5.3.1 ラット血漿 51
5.3.2 サル血漿 54
5.3.3 ラット尿 57
5.3.4 サル尿 59
5.3.5 ラット胆汁 60
5.3.6 サル胆汁 62
5.4 推定代謝経路 64
5.5 血漿中代謝物の種差比較 74
5.6 動物におけるヒト代謝物の全身曝露 75
5.7 ラットおよびサルにおける薬物代謝酵素誘導 78
6. 排泄 79
6.1 尿および糞中排泄 79
6.2 尿中および胆汁中排泄 82

6.3 腸肝循環.....83
6.4 乳汁移行.....84
7. 薬物動態学的薬物相互作用.....86
8. その他の薬物動態試験.....86
9. 考察および結論.....86
10. 参考文献.....88

1. 薬物動態試験の概要

イサブコナゾニウムの薬物動態特性を明らかにするために、一連の *in vivo* および *in vitro* 試験をラットおよびサルで実施した。これらの試験で用いた動物種は、非臨床薬理試験および毒性試験［2.6.2］および［2.6.6］と同じであった。*In vivo* 試験は、毒性試験ならびに臨床試験が静脈内投与および経口投与で実施されているため、両投与経路を用いた。イサブコナゾニウムの用量は、その塩形態として表す。

イサブコナゾニウムはプロドラッグであり、ラット、サルおよびヒトの血漿中で、エステラーゼによって活性部分であるイサブコナゾールおよび不活性分解生成物である BAL8728 に迅速かつ完全に加水分解される。イサブコナゾニウム、イサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度を、バリデートされた LC-MS/MS を用いて同時に分析した。

開発の初期段階で、ラットにおける薬物動態の初期評価のために ^{14}C と ^{3}H の二重放射性標識体である ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を合成した。^{14}C の標識位置は活性体側、^{3}H 標識位置は不活性分解生成物側とした。開発後期において、活性体定量用の（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩および不活性分解生成物定量用の（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩の 2 種類の ^{14}C 放射性標識イサブコナゾニウム硫酸塩を合成し、ヒトと同様にラットおよびサルにおける薬物動態の評価を行った。初期段階で使用した塩形態は、放射性標識および非標識イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩であった。その後、原薬を硫酸塩に変更することを決定した後、硫酸塩を使用した。

1.1 吸収

（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を雄性 SD ラット (5 mg/kg) および雄性カニクイザル (3 mg/kg) に単回静脈内および経口投与したとき、経口投与時の血漿中放射能の F_a はラットで 82.7%、サルで 100.6%と算出された。このときの血漿中放射能の $t_{1/2}$ は、いずれの投与経路においてもラットで 20.8～21.4 時間、サルで 46.9～48.0 時間であった。

（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を雄性 SD ラット (5 mg/kg) および雄性カニクイザル (3 mg/kg) に単回静脈内および経口投与したとき、経口投与時の血漿中放射能の F_a はラットで 83.0%、サルで 66.5%と算出された。このときの血漿中放射能の $t_{1/2}$ は、いずれの投与経路においてもラットで 2.77～9.63 時間、サルで 11.2～35.7 時間であった。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を雄性 SD ラット (5 mg/kg) および雌性カニクイザル (3 mg/kg) に単回静脈内投与したとき、イサブコナゾニウムの血漿中濃度はラットでは 0.12 時間、サルでは 0.133 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。イサブコナゾニウムの血漿 CL は、血漿エステラーゼによる肝外代謝が高いため、両動物種の肝血流量を大きく上回っていた。イサブコナゾールと BAL8728 は速やかに生成され、イサブコナゾールと BAL8728 へのイサブコナゾニウムの変換は迅速かつ完全に行われることが示唆された。イサブコナゾールはラットで 5.07 時間、サルで 9.84 時間の $t_{1/2}$ で消失した。BAL8728 はラットでは 0.46 時間、サルでは 0.395 時間の $t_{1/2}$ で比較的速やかに消失し、イサブコナゾールよりもはるかに低い血漿中曝露であった。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を雄性 SD ラット (10 mg/kg) および雌性カニクイザル (3 mg/kg) に単回経口投与したとき、イサブコナゾニウムは血漿中にはほとんど検出されなかった。したがって経口投与後、イサブコナゾニウムは腸管内の pH および温度における非酵素反応や、血漿と同様に小腸および肝臓における高い初回通過代謝により急速に変換される

ことが示唆された。イサブコナゾールの t_{max} はラットで 2.00 時間、サルで 3.33 時間であり、ラットで 3.47 時間、サルで 12.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した。イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の経口および静脈内投与後のイサブコナゾールの AUC_{inf} を比較することにより算出したイサブコナゾールの F_{oral} は、ラットで 61.9%、サルで 86.9%であり、良好な経口吸収が示唆された。血漿中の BAL8728 は、ラットでは投与 1 および 2 時間後に測定可能であったが、サルでは検出されなかった。BAL8728 の F_{oral} は低値 （ラットでは 34.1%）と推定されたが、これはおそらく小腸および肝臓の初回通過代謝によるものと考えられる。

雌性カニクイザルにイサブコナゾール 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの CL および V_{ss} は、それぞれ 4.64 mL/min/kg および 3.01 L/kg であった。イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩とイサブコナゾールの静脈内投与後のイサブコナゾールのそれぞれの AUC_{inf} を比較することにより、イサブコナゾニウムがイサブコナゾールに変換される割合 (F_{con}) は 84.2%と算出された。

雌雄 SD ラットおよび雌雄カニクイザルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を 10、30 および 60 mg/kg/日で 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間/日）したとき、両動物種ともにイサブコナゾニウムの血漿中濃度は持続投与中に低値を示し、投与終了後速やかに低下した。両動物種ともに、反復投与によるイサブコナゾニウムの血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は観察されなかった。イサブコナゾールは 2 時間の持続投与中に血漿中で急速に生成され、イサブコナゾールの AUC はほぼ用量に比例して増加した。10 および 30 mg/kg/日の 2 週間反復静脈内持続投与では、イサブコナゾールの大きな蓄積は認められなかった。ラットにおけるイサブコナゾールの AUC に関しては性差が観察された。雌は雄よりも高い AUC を示し、特に最低用量（10 mg/kg/日）で差が顕著であった。サルでは大きな性差は見られなかった。BAL8728 は 2 時間の持続投与中に血漿中で急速に生成し、反復投与による BAL8728 の血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は、両動物種ともに観察されなかった。

雌雄 SD ラットにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を 10、30 および 90 mg/kg/日で 4 週間反復経口投与したとき、血漿中にイサブコナゾニウムは検出されなかった。イサブコナゾールの AUC は雌でほぼ用量に比例して増加したが、雄では用量比以上に増加した。雌雄ともに 10 mg/kg/日で反復経口投与後にイサブコナゾールのわずかな蓄積が認められたが、30 および 90 mg/kg/日では蓄積性は認められなかった。ラットにおけるイサブコナゾールの AUC は性差があり、雌は雄よりも高い AUC を示した。BAL8728 の AUC は投与量の増加に伴い増加した。雌雄カニクイザルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を 10、30 および 90 mg/kg/日で 4 週間反復経口投与したとき、イサブコナゾールの AUC は投与量に比例して増加した。サルでは、反復投与によるイサブコナゾールの血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は観察されなかった。

1.2 分布

雄性 SD ラットに ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、^{14}C 放射能は、副腎皮質および肝臓で初回採取時点（投与後 0.5 時間）に最高濃度に到達し、そのときの放射能濃度はそれぞれ血漿の 15.2 倍および 13.5 倍であった。また、小腸、褐色脂肪、ハーダー腺、膵臓、眼窩内涙腺、腎皮質、副腎髄質、胃粘膜および甲状腺においても血漿中の 5 倍以上の ^{14}C 放射能が認められた。投与後 144 時間には、定量可能な放射能濃

度は副腎皮質、副腎髄質（副腎皮質では副腎髄質の約 5 倍）および肝臓でのみ認められ、それらの最高濃度の 3.3%以下であった。^{3}H 放射能は投与後 0.5 時間の血液、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、心筋、鼻粘膜および甲状腺において高濃度に検出された。投与後 72 時間には、わずかながらも褐色脂肪、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、筋肉および脾臓で放射能が検出されたが、いずれの組織においても ^{3}H 由来放射能の顕著な残留性は認められなかった。

雄性 Long Evans ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与、ならびに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回静脈内投与したときの放射能の組織内分布を検討した。眼ブドウ膜および有色皮膚中の（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は投与後 144 時間に定量下限未満に低下したことから、イサブコナゾール関連物質にメラニン親和性はないと考えられた。一方、（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は、投与後 672 時間に眼ブドウ膜に存在し、BAL8728 関連物質のメラニン親和性が示唆された。

雄性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の組織分布は、単回投与時に比べ、7、14 および 20 回反復投与時はいずれも概ね同様であったことから、組織への放射能蓄積は認められないことが示唆された。組織中の（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の最高濃度は、一貫して肝臓と副腎（皮質を含む）で認められた。21 日間反復経口投与後 168 時間までに、ほとんどの組織において （シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は消失した。

妊娠 14 日目の雌性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、胎児中放射能濃度は投与後 0.5 時間では母体の血漿中放射能濃度と同程度であり、投与後 48 時間までに最高濃度の 4%まで速やかに低下した。

妊娠 14 日目の雌性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、胎児中放射能濃度は投与後 0.5 時間に母体の血漿中放射能濃度の 0.31 倍となり、投与 48 時間後には検出限界以下に速やかに低下した。イサブコナゾニウム由来成分は胎盤関門を通過して胎児に移行することが示されたが、胎児に移行した放射能は 2 種類の ^{14}C 標識イサブコナゾニウム硫酸塩間で異なっていた。

イサブコナゾールの *in vitro* 血漿蛋白結合率は、試験した各動物種において 0.2～20 µg/mL の濃度範囲でほぼ一定であった。ICR マウスで 98.7～99.1%、Wistar ラットで 97.3～97.9%、SD ラットで 97.3～97.8%、Hartley モルモットで 96.4～97.2%、ヒマラヤウサギで 97.3～98.0%、カニクイザルで 99.0%、ヒト（白人）で 99.2～99.4%であった。

1.3 代謝

イサブコナゾニウムはラット、ウサギ、サルおよびヒト *in vitro* 血漿中では 2 分未満の $t_{1/2}$ で活性体であるイサブコナゾールに変換された。一方、イヌ血漿中での 5 分間での変換率は 20%未満だった。ラット、サルおよびヒト血漿中におけるイサブコナゾニウムからイサブコナゾールへの変換は、エステラーゼ阻害剤（1 mmol/L パラオキソン）の添加により完全に阻害されたことから、血漿中エステラーゼの関与が示唆された。イサブコナゾニウムは、プロドラッグ部分の不斉炭素に由来する 2 つのジアステレオマーの 1:1 混合物である。両ジアステレオマーはラット、サルおよびヒト血漿中で速やかにイサブコナゾールに変換され（それぞれ $t_{1/2} < 2$ min）、2 つのジアステレオマー間の変換率の差は 2 倍程度と小さかった。

NADPH 存在下でイサブコナゾールを肝ミクロソームとインキュベートした結果、ラットおよびサル肝ミクロソームでは代謝物はわずかであり、ヒト肝ミクロソームでは代謝物は検出されなかった。また、イサブコナゾールを凍結肝細胞とインキュベートした結果、ラット肝細胞では少なくとも 13 種の代謝物、サル肝細胞では 7 種の代謝物およびヒト肝細胞では 6 種の代謝物が観察された。代謝パターンはサルとヒト肝細胞で類似していた。また、ヒト肝細胞により形成された代謝物はいずれもラットおよびサル肝細胞においても検出され、毒性評価動物種が適切であったことが示された。

（シアノ-^{14}C）-または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩をラット、サルおよびヒトに静脈内または経口投与したときの血漿、尿、胆汁または糞試料を用いて代謝物を同定した。種々の分析法に基づいて、全部で 77 の代謝物の構造を推定した。

血漿中では、ヒトを含む試験を実施したすべての種において（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム由来の主成分はイサブコナゾールであった。ラットでは、後ろの時点では M7（デスチアゾールイサブコナゾールのカルボン酸体）が主成分であった。一方、ヒトを含む試験したすべての種において、（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム由来の主成分は M4（BAL8728 のカルバメート開裂産物）であった。また、BAL8728 はすべての種で副成分として検出された。イサブコナゾールおよび M4 はそれぞれ（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩および（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩投与後のヒト血漿中総薬物関連物質の 10%以上を占めたが、その曝露量は毒性試験に用いられた動物種のうち少なくとも 1 種で担保された。

尿中では、イサブコナゾール関連物質として、主にラットで M17｛2-（4-シアノフェニル）エタノールの *O*-グルクロン酸抱合体｝と M18｛水酸化（4-カルバモイルフェニル）酢酸｝の混合ピークおよび M15（4-シアノ安息香酸のグリシン抱合体）と M49｛水酸化 2-（4-シアノフェニル）エタノールのグルクロン酸抱合体｝の混合ピークが検出された。また、サルでは主に M17 と M62｛（4-カルバモイルフェニル）酢酸の *N*-硫酸抱合体｝および M63｛水酸化 2-（4 シアノフェニル）エタノールの *N*-アセチルシステイン抱合体｝の混合ピークが検出された。BAL8728 関連物質としては、ヒトを含む試験を実施したすべての種で M4 および M20（M4 のアシルグルクロン酸抱合体）が主に検出された。

胆汁中では、イサブコナゾール関連物質として、ラットで主にイサブコナゾールおよび M55（イサブコナゾール還元体のグルタチオン抱合体）が検出され、サルで主に M73（イサブコナゾールの脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体）、M74（水酸化イサブコナゾールのグルクロン酸抱合体）および M75（二水酸化イサブコナゾールのグルクロン酸抱合体）の混合ピークが検出された。一方、BAL8728 関連物質として、ラットで主に BAL8728 が検出され、サルで主に BAL8728 および M22（BAL8728 のシステイン抱合体）が検出された。

ラットおよびサルにおけるイサブコナゾニウムの主な代謝経路は、イサブコナゾニウムの切断、次いでイサブコナゾールおよび BAL8728 の生成であった。ラットおよびサルにおいて、イサブコナゾニウムのチアゾール環の開裂後、酸化およびその後のグルクロン酸抱合、アセチルシステイン抱合、シアノ基の加水分解およびカルバモイル体の酸化により代謝物が形成された。また、イサブコナゾールは、ラットでは酸化およびその後のグルクロン酸抱合またはグルタチオン抱合を受け、次いで加水分解を介したシステイニルグリシン抱合により代謝され、サルではグルクロン酸抱合あるいは酸化された後のグルクロン酸抱合、シアノ基の加水分解、カルバモイル体の酸化またはシステイニルグリシン抱合、次いで加水分解を介

してシステイン抱合により代謝された。BAL8728 のカルバメート基は、ラットおよびサルにおいて酸化またはグルクロン酸抱合により切断および代謝された。また、BAL8728 は、ラットではグルタチオン抱合、次いで加水分解を介したシステイン抱合、サルではシステイン抱合およびアセチルシステイン抱合により代謝された。

1.4 排泄

雄性 SD ラットに ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を単回静脈内投与 (5.57 mg/kg) および経口投与 (5.14 mg/kg) したとき、イサブコナゾール関連物質の ^{14}C 放射能は、投与後 96 時間までに 15.6～18.2%が尿中に、81.3%以上が糞中に排泄された。一方、BAL8728 関連物質の ^{3}H 放射能は、投与後 96 時間までに 83.9%以上が尿中に、6.7～10.9%が糞中に排泄された。雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内および単回経口投与したとき、（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は投与後 168 時間までに 37.7～42.9%が尿中に、55.0～58.2%が糞中に排泄された。また、（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は投与後 168 時間までに 86.5%以上が尿中に、9.6～10.0%が糞中に排泄された。

ラットにおけるイサブコナゾール関連物質の放射能の主な消失経路は糞中排泄であったが、サルでは、尿中および糞中にほぼ同程度の放射能が排泄された。一方、ラットおよびサルにおける BAL8728 関連物質の放射能の主な消失経路は、いずれの種でも尿中排泄であった。

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を静脈内投与したとき、イサブコナゾール関連物質の ^{14}C 放射能の胆汁中排泄率は 81.4%、BAL8728 関連物質の ^{3}H 放射能の胆汁中排泄率は 18.8%であった。また、胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与したとき、（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の胆汁排泄率は 55.7%、（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の胆汁排泄率は 17.7%であった。これらの結果から、イサブコナゾール関連物質の胆汁排泄がラットおよびサルの糞中排泄の主成分であることが示唆された。ラットにおいて、イサブコナゾールおよび BAL8728 関連物質のいずれも、放射能の腸肝循環が観察された。

分娩後 14 日目の授乳 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中の（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は母体血液中より数倍高かったのに対し、乳汁中の（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は母体血液中よりも低かった。また、（シアノ-^{14}C）および（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は哺育児組織および胃内乳汁塊中にも検出されたことから、イサブコナゾール由来成分が乳汁を介して哺育児の組織に吸収・分布した可能性が高いと考えられる。

2. 分析法

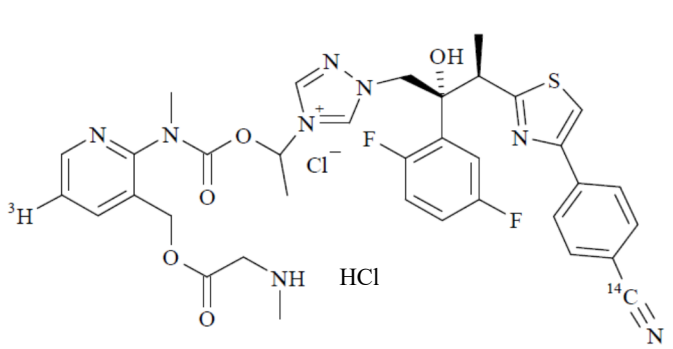
2.1 放射活性による測定

開発の初期段階では ^{14}C と ^{3}H で二重標識したイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩および ^{14}C で標識したイサブコナゾールを用いた。両化合物の標識位置を図 2.1-1 に示す。^{14}C 標識での

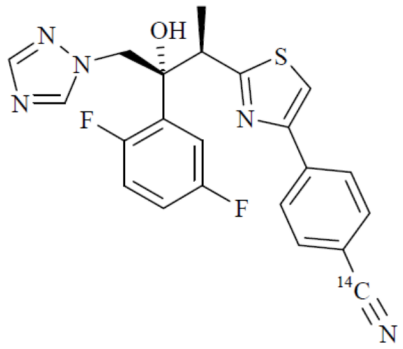
比放射能は 1.11～2.35 MBq/mg、^{3}H 標識での比放射能は 3.57～7.14 MBq/mg を有しており、また、^{14}C-イサブコナゾールは 4.29 MBq/mg の比放射能を有していた。(^{14}C/^{3}H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は 3 試験（試験番号 9766-ME-0012、9766-ME-0022、9766-ME-0025）で、^{14}C-イサブコナゾールは 1 試験（試験番号 9766-ME-0021）で用いた。

開発後期では、2 種類の ^{14}C 放射性標識イサブコナゾニウム硫酸塩を用いた［図 2.1-2］。ベンゾニトリル部分構造を ^{14}C 標識した（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩は 1.65～1.73 MBq/mg の比放射能を有しており、不活性部分のピリジン環のメチル基を ^{14}C 標識した（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩は 2.25 MBq/mg の比放射能を有していた。（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩は 5 試験（試験番号 9766-ME-1014、9766-ME-1017、9766-ME-1019、9766-ME-1020、9766-ME-1029）で、（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩は 5 試験（試験番号 9766-ME-1014、9766-ME-1017、9766-ME-1019、9766-ME-1029、9766-ME-1034）で用いた。

試料あるいはサンプルオキシダイザーに捕捉された $^{14}CO_2$ に液体シンチレータを添加し、LSC により試料中の放射能濃度を測定した。血液、血漿および組織中の (^{14}C/^{3}H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の放射能濃度は、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩換算量で表した。（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩および（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩の放射能濃度は、フリー体のイサブコナゾニウム換算量で表した。血漿、尿、胆汁および糞試料中の放射能は、放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。



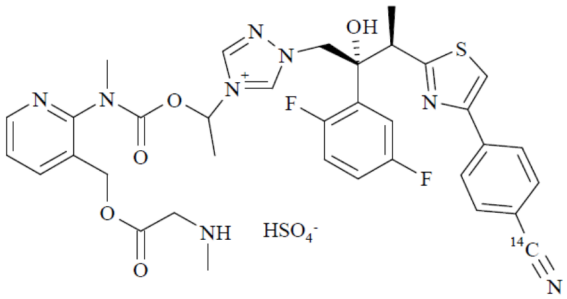
(14C/3H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩



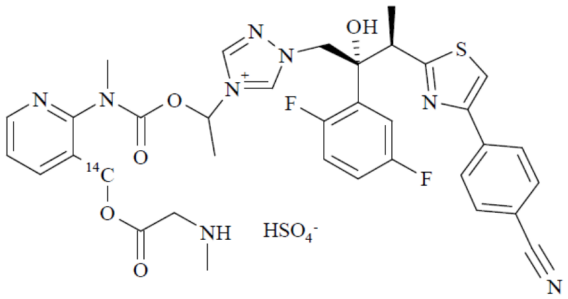
14C-イサブコナゾール

図 2.1-1 (14C/3H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩および 14C-イサブコナゾールの化学構造

試験番号: 9766-ME-0012、9766-ME-0021、9766-ME-0022、9766-ME-0025



（シアノ-14C) -イサブコナゾニウム硫酸塩



（ピリジニルメチル-14C) -イサブコナゾニウム硫酸塩

図 2.1-2 （シアノ-14C）-イサブコナゾニウム硫酸塩および
（ピリジニルメチル-14C）-イサブコナゾニウム硫酸塩の化学構造

試験番号: 9766-ME-1014、9766-ME-1017、9766-ME-1019、9766-ME-1020、9766-ME-1029、9766-ME-1034

2.2 液体クロマトグラフィー質量分析装置による定量

添付資料番号：［4.2.2.1-1］参、［4.2.2.1-2］参、［4.2.2.1-3］、［4.2.2.1-4］

定量分析法については、表 2.2-1 に要約した。それぞれの分析法は一貫した精度及び真度を有しており、すべての分析法は適切であることが保証された。イサブコナゾニウムはラット、サルおよびヒト血漿中で、エステラーゼによって加水分解されるプロドラックである。イサブコナゾニウムは血漿中で、活性体であるイサブコナゾールと BAL8728 に迅速かつ完全に加水分解される。そのため、血液試料採取直後、血液中にエステラーゼ阻害剤パラオキソンを添加し、これらの薬物動態およびトキシコキネティクスを評価した。ラットおよびサルにおけるイサブコナゾニウム、イサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度は LC-MS/MS を用いて同時に測定した。血漿 0.05 mL を用いる開発初期の測定系において、血漿中イサブコナゾニウム濃度および BAL8728 濃度の LLOQ は 0.05 μg/mL、血漿中イサブコナゾール濃

度の LLOQ は 0.005 μg/mL であった（表 2.2-1）。血漿 0.05 mL を用いる高感度化測定系では、血漿中イサブコナゾニウム濃度、BAL8728 濃度およびイサブコナゾール濃度のいずれも、LLOQ は 0.005 μg/mL であった。

表 2.2-1 定量分析法の概要

マトリックス	方法	エステラーゼ阻害剤	分析対象物質	定量範囲（μg/mL）	真度および精度	資料番号
ラット血漿	LC-MS/MS	1 mmol/L パラオキソン	イサブコナゾニウム	0.05～45.45	試験間: 真度: 109.8～113.3% 精度: 2.3～5.9% 試験内: 真度: 96.5～106.7% 精度: 2.3～5.2%	4.2.2.1-1 a)
			イサブコナゾール	0.005～20	試験間: 真度: 104.1～110.0% 精度: 3.6～4.6% 試験内: 真度: 104.6～109.5% 精度: 0.9～2.4%	
			BAL8728	0.05～20	試験間: 真度: 99.4～107.0% 精度: 1.2～4.7% 試験内: 真度: 87.9～109.0% 精度: 1.8～2.2%	
サル血漿	LC-MS/MS	1 mmol/L パラオキソン	イサブコナゾニウム	0.05～45.45	試験間: 真度: 104.0～107.8% 精度: 4.9～7.2% 試験内: 真度: 100.0～108.9% 精度: 4.2～6.7%	
			イサブコナゾール	0.005～20	試験間: 真度: 99.9～102.3% 精度: 3.0～7.6% 試験内: 真度: 104.7～106.1% 精度: 2.0～2.8%	
			BAL8728	0.05～20	試験間: 真度: 100.0～106.0% 精度: 6.5～7.0% 試験内: 真度: 102.0～108.9% 精度: 2.9～4.1%	

a) バリデーション未実施

表 2.2-1 定量分析法の概要 (2)

マトリックス	方法	エステラーゼ阻害剤 a)	分析対象物質	定量範囲 (μg/mL)	真度および精度	資料番号
ラット血漿	LC-MS/MS	NA	イサブコナゾール	0.005～10	試験間: 真度: 92.4～103.6% 精度: 1.9～6.9% 試験内: 真度: 100.0～105.4% 精度: 0.6～3.0%	4.2.2.1-2 b)
サル血漿	LC-MS/MS	NA	イサブコナゾール	0.005～10	試験間: 真度: 93.2～102.5% 精度: 1.5～7.0 % 試験内: 真度: 95.0～109.8% 精度: 2.6～5.3%	
マウス血漿	LC-MS/MS	1 mmol/L パラオキソン	イサブコナゾニウム	0.005～1.280	試験内: 真度: 99.8～104.8% 精度: 1.4～9.1%	4.2.2.1-3
			イサブコナゾール	0.005～1.280	試験内: 真度: 91.4～99.9% 精度: 2.1～11.6%	
			BAL8728	0.005～1.280	試験内: 真度: 92.0～95.7% 精度: 3.9～5.2%	
ラット血漿	LC-MS/MS	1 mmol/L パラオキソン	イサブコナゾニウム	0.005～1.280	試験内: 真度: 89.0～101.7% 精度: 3.3～15.4%	
			イサブコナゾール	0.005～1.280	試験内: 真度: 95.8～108.1% 精度: 5.1～11.9%	
			BAL8728	0.005～1.280	試験内: 真度: 91.4～106.1% 精度: 6.1～13.2%	
ウサギ血漿	LC-MS/MS	1 mmol/L パラオキソン	イサブコナゾニウム	0.005～1.280	試験内: 真度: 97.0～105.1% 精度: 2.2～3.3%	
			イサブコナゾール	0.005～1.280	試験内: 真度: 97.6～102.7% 精度: 2.2～4.3%	
			BAL8728	0.005～1.280	試験内: 真度: 95.7～106.2% 精度: 2.4～3.6%	

a) NA: 非添加
b) バリデーション未実施

表 2.2-1 定量分析法の概要 (3)

マトリックス	方法	エステラーゼ阻害剤	分析対象物質	定量範囲 (μg/mL)	真度および精度	資料番号
イヌ血漿	LC-MS/MS	1 mmol/L パラオキソン	イサブコナゾニウム	0.005～1.280	試験内: 真度: 93.7～96.0% 精度: 1.5～9.8%	4.2.2.1-3
			イサブコナゾール	0.005～1.280	試験内: 真度: 99.0～100.4% 精度: 2.5～10.4%	
			BAL8728	0.005～1.280	試験内: 真度: 96.4～99.5% 精度: 2.5～9.4%	
サル血漿	LC-MS/MS	1 mmol/L パラオキソン	イサブコナゾニウム	0.005～1.280	試験間: 真度: 93.0～100.2% 精度: 7.6～11.7% 試験内: 真度: 88.3～107.9% 精度: 2.7～12.7%	4.2.2.1-4
			イサブコナゾール	0.005～1.280	試験間: 真度: 90.4～99.7% 精度: 8.2～12.8% 試験内: 真度: 86.5～111.2% 精度: 2.1～14.6%	
			BAL8728	0.005～1.280	試験間: 真度: 97.3～105.8% 精度: 8.0～12.3% 試験内: 真度: 89.0～114.6% 精度: 3.1～15.5%	

3. 吸収

3.1 ラットにおける ^{14}C 標識イサブコナゾニウム硫酸塩の単回静脈内および単回経口投与試験

添付資料番号：［4.2.2.2-1］

雄性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能濃度は血液中では 26.0 時間、血漿中では 20.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した（表 3.1-1）。（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中および血漿中放射能濃度は投与後 5.3 時間で C_{max} に達し、その後、血液中では 29.5 時間、血漿中では 21.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。経口および静脈内投与時の放射能濃度の AUC_{inf} の比から求めた F_a は、血液中では 79.0%、血漿中では 82.7%と算出された。

一方、雄性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能濃度は血液中では 46.5 時間、血漿中では 9.63 時間の $t_{1/2}$ で消失した。（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中および血漿中放射能濃度は投与後 1.3 時間で C_{max} に達し、その後、血液中では 10.6 時間、血漿中では 2.77 時間の $t_{1/2}$ で消失した。経口および静脈内投与時の放射能濃度の AUC_{inf} の比から求めた F_a は、血液中では 68.4%、血漿中では 83.0%と算出された。

表 3.1-1 雄性ラットにおける（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩および（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回静脈内および経口投与後の放射能の薬物動態パラメータ

被験物質	（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩				（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩			
投与経路	静脈内		経口		静脈内		経口	
投与量 (mg/kg)	5		5		5		5	
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
定量物質	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
PK パラメータ a)-c)								
t_{max} (h)	NC	NC	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3	NC	NC	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6
C_0 (µg eq./mL)	3.56 ± 1.20	2.33 ± 0.34	NC	NC	4.39 ± 0.48	4.61 ± 0.44	NC	NC
C_{max} (µg eq./mL)	NC	NC	0.25 ± 0.03	0.38 ± 0.04	NC	NC	1.85 ± 0.32	2.77 ± 0.36
AUC_{inf} (µg eq.·h/mL)	14.3 ± 2.3	16.8 ± 3.0	11.3 ± 0.6	13.9 ± 0.2	14.5 ± 1.8	14.1 ± 1.9	9.92 ± 1.86	11.7 ± 3.1
$t_{1/2}$ (h)	26.0 ± 3.8	20.8 ± 2.9	29.5 ± 5.2	21.4 ± 1.8	46.5 ± 19.3	9.63 ± 0.49	10.6 ± 3.1	2.77 ± 1.45
Fa (%)	NC	NC	79.0	82.7	NC	NC	68.4	83.0

a) NC：算出せず
b) Fa を除いて、3 例の平均値±標準偏差
c) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）の等量として示す

試験番号: 9766-ME-1029

3.2 サルにおける ^{14}C 標識イサブコナゾニウム硫酸塩の単回静脈内および単回経口投与試験

添付資料番号：［4.2.2.2-2］

雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能濃度は血液中では 48.9 時間、血漿中では 46.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した（表 3.2-1）。（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中および血漿中放射能濃度は投与後 2.0 時間で C_{max} に達し、その後、血液中では 45.8 時間、血漿中では 48.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。経口および静脈内投与時の放射能濃度の AUC_{inf} の比から求めた F_a は、血液中では 94.8%、血漿中では 100.6%と算出された。

雄性カニクイザルに（ピリジニルメチル-^{14} C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能濃度は血液中では 19.9 時間、血漿中では 35.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。（ピリジニルメチル-^{14} C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中および血漿中放射能濃度は投与後 2.7 時間で C_{max} に達し、その後、血液中では 20.7 時間、血漿中では 11.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。経口および静脈内投与時の放射能濃度の AUC_{inf} の比から求めた F_a は、血液中では 71.5%、血漿中では 66.5%と算出された。

表 3.2-1 雄性サルにおける （シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩および（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回静脈内および経口投与後の放射能の薬物動態パラメータ

被験物質	（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩				（ピリジニルメチル-^{14} C）-イサブコナゾニウム硫酸塩			
投与経路	静脈内		経口		静脈内		経口	
投与量 (mg/kg)	3		3		3		3	
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
定量物質	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
PK パラメータ [a)~c)]								
t_{max} (h)	NC	NC	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	NC	NC	2.7 ± 2.9	2.7 ± 2.9
C_0 (µg eq./mL)	6.78 ± 6.44	11.28 ± 13.61	NC	NC	6.11 ± 0.73	8.55 ± 1.26	NC	NC
C_{max} (µg eq./mL)	NC	NC	1.24 ± 0.27	1.97 ± 0.34	NC	NC	2.93 ± 1.50	5.14 ± 2.59
AUC_{inf} (µg eq.·h/mL)	25.1 ± 0.1	33.4 ± 1.9	23.8 ± 3.2	33.6 ± 2.4	17.9 ± 1.1	28.1 ± 1.2	12.8 ± 2.6	18.7 ± 2.8
$t_{1/2}$ (h)	48.9 ± 12.4	46.9 ± 5.2	45.8 ± 13.0	48.0 ± 2.2	19.9 ± 1.4	35.7 ± 21.5	20.7 ± 10.0	11.2 ± 3.8
Fa (%)	NC	NC	94.8	100.6	NC	NC	71.5	66.5

a) NC：算出せず
b) Fa を除いて、3 例の平均値±標準偏差
c) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）の等量として示す

試験番号: 9766-ME-1017

3.3 ラットにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の単回静脈内および経口投与試験

添付資料番号：［4.2.2.2-3］参

雄性 SD ラットにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、イサブコナゾニウムの血漿中濃度は 0.12 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した（表 3.3-1）。イサブコナゾニウムのラットにおける CL は 5500 mL/min/kg であり、血漿エステラーゼによる肝外代謝が高いため、肝血流量を大きく上回っていた。V_{ss} は非常に大きい値が算出された (56.8 L/kg)。イサブコナゾールと BAL8728 は 0.083 時間の t_{max} で迅速に生成し（それぞれの C_{max} は 0.624 と 0.443 μg/mL）、イサブコナゾニウムからイサブコナゾールと BAL8728 への変換は迅速かつ完全に行われることが示唆された。イサブコナゾールは 5.07 時間の $t_{1/2}$ で緩やかに消失した。ラットへイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を静脈内投与したときの F_{con} は算出していないが、イサブコナゾールとして等量である 2.77 mg/kg を投与したとするとき、イサブコナゾールの血漿中 CL/F_{con} および V_z/F_{con} は、それぞれ 33.3 mL/min/kg および 14.6 L/kg と算出された。CL/F_{con} はラットの肝臓血流量の約 60%、V_z/F_{con} はラットの全身水分量の約 22 倍と、いずれも高い値を示した。BAL8728 は 0.46 時間の $t_{1/2}$ で比較的速やかに消失し、イサブコナゾールよりはるかに低い血漿中曝露を示した。

雄性 SD ラットにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中にイサブコナゾニウムは検出されなかったことから、イサブコナゾニウムは腸管内の pH および温度における非酵素反応や［2.7.1.1.1］血漿と同様に小腸および肝臓における高い初回通過代謝により速やかに変換されることが示唆された。イサブコナゾールの t_{max} は 2.00 時間で、3.47 時間の $t_{1/2}$ で消失した。イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の経口および静脈内投与後のイサブコナゾールの AUC_{inf} の比較によって算出した F_{oral} は 61.9%であり、良好な経口吸収性が示唆された。BAL8728 は投与後 1 および 2 時間で測定可能であり、イサブコナゾールよりもはるかに低い血漿中曝露を示した。イサブコナゾールと同様の方法で算出した BAL8728 の F_{oral} は低値 (34.1%) と推定され、小腸および肝臓の初回通過代謝によるものと考えられた。

表 3.3-1 雄性ラットにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩単回静脈内および経口投与後の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内			経口		
投与量 (mg/kg)	5			10		
イサブコナゾールとしての投与量 (mg/kg)	2.77			5.54		
BAL8728 としての投与量 (mg/kg)	1.04			2.08		
定量物質	イサブコナゾニウム	イサブコナゾール	BAL8728	イサブコナゾニウム	イサブコナゾール	BAL8728
PK パラメータ [a),b)]						
t_{max} (h)	NC	0.083	0.083	NC	2.00	1.00
C_0 (µg/mL)	0.0768	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (µg/mL)	NC	0.624	0.443	NC	0.307	0.089
AUC_{inf} (µg·h/mL)	0.0138	1.39	0.287	NC	1.72	0.196
$t_{1/2}$ (h)	0.12	5.07	0.46	NC	3.47	NC
F_{oral} (%)	NC	NC	NC	NC	61.9	34.1
CL (mL/min/kg)	5500	NC	NC	NC	NC	NC
CL/F_{con} (mL/min/kg)	NC	33.3	60.5	NC	53.6	177
V_{ss} (L/kg)	56.8	NC	NC	NC	NC	NC
V_z/F_{con} (L/kg)	NC	14.6	2.40	NC	16.1	NC

a) NC：算出せず
b) 3 例の平均濃度−時間曲線から算出した

試験番号: 9766-ME-0013

3.4 サルにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の単回静脈内および経口投与ならびにイサブコナゾール単回静脈内投与試験

添付資料番号：［4.2.2.2-4］参

雌性カニクイザルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、イサブコナゾニウムの血漿中濃度は 0.133 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した（表 3.4-1）。イサブコナゾニウムの CL は 202 mL/min/kg であり、血漿エステラーゼによる肝外代謝が大きいことから、サルの肝血流量をはるかに上回っていた。V_{ss} は 1.01 L/kg であった。イサブコナゾールと BAL8728 は 0.083 時間の t_{max} で迅速に生成し（それぞれの C_{max}: 1.03 および 0.388 µg/mL）、イサブコナゾニウムからイサブコナゾールと BAL8728 への変換は非常に迅速かつ完全に行われることが示唆された。イサブコナゾールは、9.84 時間の $t_{1/2}$ で緩やかに消失した。イサブコナゾニウムが血漿中で完全にイサブコナゾールに加水分解されたと仮定した場合、イサブコナゾールとして等量である 1.66 mg/kg を投与したとするとき、CL/F_{con} および V_z/F_{con} はそれぞれ 5.54 mL/min/kg および 4.74 L/kg と算出された。BAL8728 の血漿中濃度は 0.395 時間の $t_{1/2}$ で急速に消失し、イサブコナゾールよりもはるかに低い血漿中曝露を示した。

雌性カニクイザルにイサブコナゾール 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、イサブコナゾールの CL および V_{ss} はそれぞれ 4.64 mL/min/kg および 3.01 L/kg であった。CL は低い値を示し（サルの肝血流量の約 10%）、V_{ss} は大きい値を示した（サルの全身水分量の約 4.3 倍）。イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の静脈内投与後のイサブコナゾールの AUC_{inf} と、イサブコナゾールの静脈内投与後の AUC_{inf} を比較することにより、イサブコナゾニウムがイサブコナゾールに変換される割合 (F_{con}) は 84.2%と算出された。

雌性カニクイザルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、イサブコナゾニウムは血漿中にほとんど検出されず、イサブコナゾニウムは腸管内の pH および温度における非酵素反応や［2.7.1.1.1］血漿と同様に小腸および肝臓での高い初回通過代謝により速やかに変換されることが示唆された。BAL8728 の血漿中濃度はいずれの時点においても BLQ であり、代謝による速やかな消失が示唆された。イサブコナゾールは 3.33 時間に C_{max} に達し、12.8 時間の $t_{1/2}$ で緩やかに消失した。イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の経口および静脈内投与後のイサブコナゾールの AUC_{inf} の比較により算出した F_{oral} は 86.9%であり、良好な経口吸収性が示唆された。

雌性カニクイザルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を食餌とともに単回経口投与したとき、絶食下と比べてイサブコナゾールの AUC_{inf} はわずかに (19%) 減少し、同時に t_{max} の遅延（3.33 時間から 5.00 時間）と C_{max} の低下（51%減少）が認められた。

表 3.4-1 雌性サルにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩単回静脈内および経口投与後の薬物動態パラメータ

被験物質	イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩					イサブコナゾール
投与経路	静脈内			経口	経口	静脈内
投与量 (mg/kg)	3			3	3	1
イサブコナゾールとしての投与量 (mg/kg)	1.66			1.66	1.66	1
BAL8728 としての投与量 (mg/kg)	0.624			0.624	0.624	
定量物質	イサブコナゾニウム	イサブコナゾール	BAL8728	イサブコナゾール	イサブコナゾール	イサブコナゾール
PK パラメータ [a), b)]						
t_{max} (h)	NC	0.083 ± 0.000	0.083 ± 0.000	3.33 ± 1.15	5.00 ± 1.73	0.194 ± 0.096
C_0 (µg/mL)	3.06 ± 1.76	NC	NC	NC	NC	0.525 ± 0.077
C_{max} (µg/mL)	NC	1.03 ± 0.23	0.388 ± 0.044	0.360 ± 0.067	0.175 ± 0.079	0.972 ± 0.489
AUC_{inf} (µg·h/mL)	0.343 ± 0.228	5.08 ± 0.81	0.218 ± 0.06	4.39 ± 0.81	3.54 ± 1.54	3.66 ± 0.62
$t_{1/2}$ (h)	0.133 ± 0.073	9.84 ± 0.72	0.395 ± 0.015	12.8 ± 3.6	9.40 ± 2.35	11.7 ± 5.3
F_{con} (%)	NC	84.2 ± 11.3	NC	NC	NC	NC
F_{oral} (%)	NC	NC	NC	86.9 ± 12.8	67.9 ± 19.0	NC
CL (mL/min/kg)	202 ± 168	NC	NC	NC	NC	4.64 ± 0.74
CL/F_{con} (mL/min/kg) [c), d)]	NC	5.54 ± 0.87	50.5 ± 15.9	6.43 ± 1.13	8.71 ± 3.08	NC
V_{ss} (L/kg)	1.01 ± 0.55	NC	NC	NC	NC	3.01 ± 1.46
V_z/F_{con} (L/kg) [c), d)]	NC	4.74 ± 1.02	1.74 ± 0.62	7.28 ± 2.69	7.42 ± 3.74	NC

a) NC：算出せず
b) 3 例の平均値±標準偏差
c) イサブコナゾニウムを静脈注射した場合、体内でのイサブコナゾニウムからイサブコナゾールおよび BAL8728 への変換率を F_{con} とする
d) イサブコナゾニウムを経口投与した場合、体内でのイサブコナゾニウムからイサブコナゾールへの変換率に経口バイオアベイラビリティを乗じたものを F_{con} とする

試験番号: 9766-ME-0017

3.5 ラットにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩反復静脈内投与および反復経口投与試験

添付資料番号：［4.2.2.2-5］、［4.2.2.2-6］

雌雄 SD ラットを用いたイサブコナゾニウムの 2 週間毒性試験のトキシコキネティクス評価として、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 10、30 および 60 mg/kg/日を静脈内持続投与（2 時間/日）し、静脈内持続投与中および投与後の血漿中のイサブコナゾニウム、イサブコナゾールおよび BAL8728 濃度を測定した（表 3.5-1）。

イサブコナゾニウムの血漿中濃度は静脈内持続投与中に比較的低い値を示し、投与終了後に急激に低下した。イサブコナゾニウムの AUC は、雌雄とも投与量の増加に伴い増加した。反復投与による、イサブコナゾニウムの血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は観察されなかった。

イサブコナゾールは、2 時間の静脈内持続投与中に血漿中で速やかに生成した。イサブコナゾールの血漿中濃度は高い値を示し、投与終了後に緩やかに低下した。イサブコナゾールの AUC は、雌雄ともに投与 1 日目に用量比よりもわずかに高い比で増加し、14 日目にはほぼ用量比例的に増加した。10 および 30 mg/kg/日投与群ではイサブコナゾールの大きな蓄積は観察されなかったが、雌雄とも最高用量である 60 mg/kg/日の反復静脈内投与後にイサブコナゾールのわずかな減少（蓄積係数 0.6～0.7；最終投与日と 1 日目の AUC の比）が観察された。ラットではイサブコナゾールの AUC に関して性差が認められ、雌は雄よりも高い AUC を示し、特に最低用量の 10 mg/kg/日で顕著な差が認められた（雄に対する雌の AUC の比：1.2～2.9）。BAL8728 は 2 時間の静脈内持続投与中に血漿中で速やかに生成した。BAL8728 の血漿中濃度は比較的低い値を示し、投与終了後速やかに低下した。BAL8728 の AUC は、雌雄とも投与量の増加に伴い増加した。反復投与による、BAL8728 の血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は観察されなかった。

雌雄 SD ラットを用いたイサブコナゾニウムの 4 週間毒性試験のトキシコキネティクス評価として、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 10、30 および 90 mg/kg/日を反復経口投与したときのイサブコナゾニウム、イサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度を測定した（表 3.5-2）。イサブコナゾニウムは、経口投与後の血漿中には検出されなかった。イサブコナゾールは投与 2 および 4 時間に C_{max} に達し、緩やかに消失した。イサブコナゾールの AUC は高く、雌ラットではほぼ用量に比例して増加したが、雄ラットでは用量比以上に増加した。

雌雄ともに 10 mg/kg/日の反復経口投与でイサブコナゾールのわずかな蓄積が認められたが（蓄積係数 1.6～1.8）、30 および 90 mg/kg/日では蓄積性は認められなかった。ラットにおけるイサブコナゾールの AUC は性差があり、雌は雄よりもイサブコナゾールの AUC が高かった。BAL8728 は投与後 1 および 2 時間で C_{max} に達し、速やかに消失した。BAL8728 の AUC は比較的低く、投与量の増加に伴い増加した。反復投与による BAL8728 の血中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は観察されなかった。

表 3.5-1 雌雄ラットにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）後のトキシコキネティクスパラメータ

被験物質			イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩					
トキシコキネティクスパラメータ a), b)	投与量 (mg/kg/日)	性別	1日目			14日目		
			イサブコナゾニウム	イサブコナゾール	BAL8728	イサブコナゾニウム	イサブコナゾール	BAL8728
t_{max} (h)	10	雄	1.67	2.00	2.00	1.00	2.00	1.00
		雌	2.00	2.00	2.00	1.00	2.67	1.67
	30	雄	2.00	2.00	2.00	1.00	2.00	1.67
		雌	1.33	2.67	2.00	1.00	2.00	2.00
	60	雄	1.33	2.00	2.00	1.67	2.00	2.00
		雌	1.67	2.67	2.00	1.00	2.67	2.00
C_{max} (µg/mL)	10	雄	0.123	0.795	0.335	0.192	0.685	0.301
		雌	0.152	0.994	0.342	0.181	0.863	0.335
	30	雄	0.466	3.16	1.25	1.11	2.84	1.27
		雌	0.782	3.20	1.09	1.11	2.96	1.32
	60	雄	1.35	7.66	3.18	1.68	5.84	3.21
		雌	1.52	8.17	3.48	1.61	5.77	2.56
1日目のAUC_{inf} または 14日目のAUC_{last} (µg·h/mL)	10	雄	0.275 c)	3.07	0.728 d)	0.192 c)	4.18	0.423 d)
		雌	0.336 c)	8.87	0.752 d)	0.204 c)	8.90	0.753
	30	雄	1.09 c)	22.3	2.80	1.52 c)	24.6	3.10
		雌	1.33 c)	32.3	2.77	1.19 c)	28.6	3.17
	60	雄	2.88 c)	66.6	7.33	3.21 c)	43.2	7.25
		雌	3.55 c)	92.5	8.91	2.63 c)	51.6	5.96
$t_{1/2}$ (h)	10	雄	NC	2.08	NC	NC	3.33	NC
		雌	NC	3.33	NC	NC	3.91	0.776
	30	雄	NC	2.87	0.512	NC	2.97	0.78
		雌	NC	3.65	0.557	NC	2.77	0.64
	60	雄	NC	2.34	0.648	NC	3.04	0.604
		雌	NC	2.22	0.575	NC	2.46	0.627

a) NC：算出せず
b) 3 例の平均濃度–時間曲線から算出した
c) データポイント不足で AUC_{inf} を算出できなかったため AUC_{last} を示す
d) 投与 4 時間後の濃度を 0 とし AUC_{inf} を算出した

試験番号: 9766-ME-0015

表 3.5-2 雌雄ラットにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 4 週間反復経口投与後のトキシコキネティクスパラメータ

被験物質			イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩			
トキシコキネティクスパラメータ a), b)	投与量 (mg/kg/日)	性別	1日目		28日目	
			イサブコナゾール	BAL8728	イサブコナゾール	BAL8728
t_{max} (h)	10	雄	2.00	2.00	2.00	1.33
		雌	3.33	1.67	2.00	1.33
	30	雄	2.00	2.00	2.00	1.33
		雌	2.67	2.00	1.67	1.00
	90	雄	2.00	2.00	2.67	2.00
		雌	4.00	2.00	2.67	2.00
C_{max} (μg/mL)	10	雄	0.259	0.0910	0.274	0.153
		雌	0.422	0.0833	0.850	0.200
	30	雄	1.28	0.359	1.36	0.448
		雌	1.55	0.425	1.92	0.553
	90	雄	3.86	2.13	3.88	1.82
		雌	4.74	1.86	4.60	1.25
1日目のAUC_{inf} または 28日目のAUC_{last} (μg·h/mL)	10	雄	1.20	0.189 c)	1.75	0.202 c)
		雌	4.50	0.184 c)	7.41	0.263 c)
	30	雄	7.64	0.858 c)	10.4	1.13
		雌	15.9	1.01	18.7	1.09
	90	雄	36.8	5.27	35.4	5.48
		雌	62.3	5.15	47.8	3.90
$t_{1/2}$ (h)	10	雄	2.64	NC	3.74	NC
		雌	3.30	NC	6.60	NC
	30	雄	2.39	NC	4.93	0.866
		雌	3.11	0.709	6.38	1.56
	90	雄	2.22	1.59	3.52	1.30
		雌	2.40	1.49	3.44	2.22

a) NC：算出せず
b) 3 例の平均濃度–時間曲線から算出した
c) 投与 4 時間後の濃度を 0 とし AUC_{inf} を算出した

試験番号: 9766-ME-0009

3.6 サルにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩反復静脈内投与および反復経口投与試験

添付資料番号：［4.2.2.2-7］、［4.2.2.2-8］

雌雄カニクイザルを用いたイサブコナゾニウムの 2 週間毒性試験のトキシコキネティクス評価として、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 10、30 および 60 mg/kg/日を反復静脈内持続投与（2 時間/日）し、静脈内持続投与中および投与後のイサブコナゾニウム、イサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度を測定した（表 3.6-1）。

血漿中イサブコナゾニウム濃度は、2 時間の静脈内持続投与中は低く、投与終了後急速に低下した。イサブコナゾニウムの AUC は、雌雄とも投与量の増加に伴い増加した。反復投与によるイサブコナゾニウムの血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は観察されなかった。イサブコナゾールは、2 時間の静脈内持続投与中に血漿中で速やかに生成した。イサブコナゾールの血漿中濃度は高く、投与終了後に緩やかに低下した。イサブコナゾールの AUC は雌雄でほぼ用量に比例して増加した。雄の 60 mg/kg/日投与群を除いて、イサブコナゾールの大きな蓄積は観察されなかった。雄の 60 mg/kg/日投与群では、イサブコナゾールのわずかな蓄積（蓄積係数 2.5）がみられたが、これは投与後 24 時間時点での個体変動が大きく、見かけの消失が遅延したためと思われた。サルにおけるイサブコナゾールの AUC に大きな性差は認められなかった。

BAL8728 は 2 時間の静脈内持続投与中に血漿中で速やかに生成された。BAL8728 の血漿中濃度は比較的低い値を示し、投与終了後速やかに低下した。BAL8728 の AUC は、雌雄とも投与量の増加に伴い増加した。反復投与による BAL8728 の血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中濃度の大きな性差は観察されなかった。

雌雄カニクイザルを用いたイサブコナゾニウムの 4 週間毒性試験のトキシコキネティクス評価として、イサブコナゾール塩化物塩酸塩 10、30 および 90 mg/kg/日を反復経口投与したときの血漿中イサブコナゾール濃度を測定した（表 3.6-2）。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の経口投与後、ほとんどの動物でイサブコナゾールは投与後 2～7 時間で C_{max} に達し、徐々に消失した。イサブコナゾールの AUC は高く、用量に比例して増加した。反復投与によるイサブコナゾールの血漿中濃度の蓄積、減少ならびに血漿中の大きな性差は観察されなかった。

表 3.6-1 雌雄サルにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間/日）後の
トキシコキネティクスパラメータ

被験物質			イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩					
トキシコキネティクスパラメータ a), b)	投与量 (mg/kg/日)	性別	1日目			14日目		
			イサブコナゾニウム	イサブコナゾール	BAL8728	イサブコナゾニウム	イサブコナゾール	BAL8728
t_{max} (h)	10	雄	1.25 ± 0.50	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.25 ± 0.50
		雌	1.25 ± 0.50	2.50 ± 1.00	1.50 ± 0.58	1.50 ± 0.58	2.50 ± 1.00	1.75 ± 0.50
	30	雄	1.75 ± 0.50	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.50 ± 0.58	2.00 ± 0.00	1.75 ± 0.50
		雌	1.00 ± 0.00	2.50 ± 1.00	1.75 ± 0.50	1.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.75 ± 0.50
	60	雄	1.25 ± 0.50	3.00 ± 1.15	2.00 ± 0.00	1.50 ± 0.58	3.00 ± 1.15	1.75 ± 0.50
		雌	2.00 ± 0.00	2.50 ± 1.00	2.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	2.67 ± 1.15	1.67 ± 0.58
C_{max} (µg/mL)	10	雄	1.38 ± 0.79	2.96 ± 0.37	0.322 ± 0.071	1.34 ± 0.76	3.49 ± 0.26	0.489 ± 0.072
		雌	1.48 ± 0.62	3.25 ± 1.35	0.220 ± 0.081	0.648 ± 0.341	2.37 ± 1.59	0.245 ± 0.126
	30	雄	4.02 ± 0.33	8.88 ± 2.10	1.24 ± 0.22	5.11 ± 1.95	10.8 ± 1.3	1.75 ± 0.37
		雌	3.87 ± 1.21	8.07 ± 1.28	0.840 ± 0.104	4.31 ± 0.70	8.80 ± 1.17	1.09 ± 0.17
	60	雄	6.03 ± 1.46	13.3 ± 1.9	2.38 ± 0.71	6.44 ± 2.33	29.8 ± 17.7	3.55 ± 0.40
		雌	7.88 ± 4.41	17.1 ± 2.2	2.25 ± 0.58	8.32 ± 2.59	19.7 ± 5.2	2.53 ± 0.37
AUC_{last} (µg·h/mL)	10	雄	3.04 ± 1.98	31.0 ± 7.8	0.749 ± 0.178	2.52 ± 1.60	30.8 ± 6.6	1.12 ± 0.21
		雌	2.62 ± 1.05	34.1 ± 17.6	0.518 ± 0.207	1.49 ± 0.80	21.4 ± 12.4	0.545 ± 0.336
	30	雄	9.34 ± 1.26	100 ± 7	2.85 ± 0.59	12.0 ± 4.8	127 ± 10	4.28 ± 0.83
		雌	7.76 ± 3.14	85.0 ± 12.8	2.05 ± 0.34	10.1 ± 1.9	99.7 ± 24.1	2.52 ± 0.40
	60	雄	10.1 ± 2.5	190 ± 23	5.71 ± 1.95	15.2 ± 5.4	479 ± 341	9.06 ± 1.34
		雌	17.9 ± 10.4	230 ± 31	5.14 ± 1.18	16.1 ± 7.2	253 ± 64	6.18 ± 0.65

a) 平均値±標準偏差
b) 4 例の平均濃度−時間曲線から算出した

試験番号: 9766-ME-0007

表 3.6-2 雌雄サルにおけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 4 週間反復経口投与後の
トキシコキネティクスパラメータ

被験物質			イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩	
トキシコキネティクスパラメータ a), b)	投与量 (mg/kg/日)	性別	1日目	28日目
			イサブコナゾール	イサブコナゾール
t_{max} (h)	10	雄	3.50 ± 1.00	3.00 ± 1.15
		雌	3.50 ± 1.00	2.00 ± 0.00
	30	雄	5.50 ± 1.73	6.25 ± 1.50
		雌	4.75 ± 1.50	4.75 ± 1.50
	90	雄	7.00 ± 0.00	6.25 ± 1.50
		雌	10.0 ± 9.6	7.00
C_{max} (µg/mL)	10	雄	1.92 ± 0.75	1.69 ± 0.47
		雌	1.60 ± 0.47	1.91 ± 0.14
	30	雄	3.98 ± 1.05	5.32 ± 0.99
		雌	4.06 ± 1.35	4.68 ± 0.31
	90	雄	15.0 ± 7.0	18.2 ± 3.6
		雌	6.21 ± 3.59	12.2
AUC_{last} (µg·h/mL)	10	雄	18.1 ± 5.7	19.3 ± 4.3
		雌	18.7 ± 2.6	19.7 ± 2.5
	30	雄	55.5 ± 9.5	74.3 ± 12.6
		雌	55.6 ± 24.6	57.2 ± 7.6
	90	雄	241 ± 105	283 ± 72
		雌	103 ± 70	212

a) 平均値±標準偏差

b) 雌性サルの 90 mg/kg/日投与群の 28 日目（2 例）を除いて、4 例の平均濃度−時間曲線から算出した

試験番号：9766-ME-0014 試験

4. 分布

4.1 アルビノラットにおける ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩単回静脈内投与試験

添付資料番号：［4.2.2.3-1］参

雄性 SD ラットに ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの ^{14}C に対する QWBA および ^{3}H に対する定性的解析により、イサブコナゾニウムの組織内分布を評価した（表 4.1-1、表 4.1-2）。^{14}C 標識部位は、活性部分であるイサブコナゾールのベンゾニトリル構造｛（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩と同じ位置｝とし、^{3}H 標識部位は BAL8728 のピリジン環とした。ほぼすべての組織で初回採取時（投与後 0.5 時間）に ^{14}C 放射能の最高濃度を示したが、盲腸および大腸では例外的に投与後 8 時間で最高濃度を示した。投与後 0.5 時間における ^{14}C 放射能濃度は副腎皮質および肝臓で最も高く、それぞれ組織／血漿濃度比は 15.2 および 13.5 であった。そのほか組織／血漿濃度比が 5 以上であった組織は小腸、褐色脂肪、ハーダー腺、膵臓、眼窩内涙腺、腎皮質、副腎髄質、胃粘膜および甲状腺であった。眼水晶体を除いた組織の組織／血漿濃度比は 1.07（血液）～15.2（副腎皮質）であった。ほとんどの組織において、^{14}C 放射能の消失は速やかで、投与後 8 時間までに ^{14}C 放射能濃度は、投与後 0.5 時間と比較して、平均して約 5 分の 1 にまで低下した。ただし、血液、副腎皮質および脳下垂体は約 3 分の 1 まで、また、白色脂肪、精巣上体、副腎髄質および眼水晶体では、約 3 分の 2 程度までの低下であり、これらの組織においては ^{14}C 放射能の緩徐な消失が認められた。投与後 8 時間における組織中 ^{14}C 放射能は、副腎髄質、精巣上体、眼水晶体、盲腸、大腸および白色脂肪を除いて、血漿よりも急速に消失したため、投与後 0.5 時間と比較して組織／血漿濃度比は低下した。投与後 8 時間における白色脂肪の組織／血漿濃度比は、投与後 0.5 時間と比較してほとんど変化しなかった。投与後 24 時間までに、一部の組織（脳、脊髄、胸腺、筋肉および眼水晶体）の ^{14}C 放射能濃度は定量下限未満に低下した。投与後 144 時間には、定量可能な放射能濃度は副腎皮質、副腎髄質（副腎皮質では副腎髄質の約 5 倍）および肝臓でのみ認められ、それらの最大濃度の 3.3%以下であった。

^{3}H 放射能は、血液中、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、心筋、鼻粘膜および甲状腺で初回採取時（投与後 0.5 時間）に最高濃度レベルを示した。投与後 8 時間までに、^{3}H 放射能の組織中濃度は急速に低下したため、低濃度レベルで検出された腎髄質を除くすべての組織で ^{3}H 放射能は最低濃度レベルまたは定量下限未満であった。投与 72 時間後でも、^{3}H 放射能は褐色脂肪、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、筋肉および脾臓で依然として最低濃度レベルを示した。副腎皮質は、いずれの試料採取時点においても ^{3}H 放射能は検出不可であった。いずれの組織からも、^{3}H 放射能の顕著な残留性は認められなかった。

表 4.1-1 雄性アルビノラットに ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） a), b)				
	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h
副腎皮質	6.92	2.62	0.9	0.55	0.23
副腎髄質	2.46	1.3	0.16	0.14	0.05
動脈	1.18	0.32	0.09	0.03	BLQ
血液	0.49	0.18	0.07	BLQ	BLQ
骨髄	0.77	0.15	0.02	BLQ	BLQ
脳	0.85	0.07	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	2.89	0.5	0.07	0.04	BLQ
盲腸	0.98	2.89	0.07	0.03	BLQ
精巣上体	0.84	0.55	0.13	0.04	BLQ
眼窩外涙腺	1.93	0.36	0.05	BLQ	BLQ
眼水晶体	0.05	0.04	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	2.68	0.39	0.03	BLQ	BLQ
眼窩内涙腺	2.61	0.33	0.05	0.02	BLQ
腎皮質	2.48	0.62	0.12	0.04	BLQ
腎髄質	1.19	0.35	0.08	0.03	BLQ
大腸	1.39	4.45	0.07	BLQ	NS
肝臓	6.14	1.59	0.42	0.13	0.06
肺	1.04	0.31	0.07	BLQ	BLQ
下顎リンパ節	1.07	0.17	0.04	BLQ	BLQ
筋肉	0.91	0.16	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	1.28	0.24	0.05	BLQ	BLQ
鼻粘膜	0.87	0.27	0.02	BLQ	BLQ
膵臓	2.65	0.58	0.08	0.03	BLQ
松果体	1.34	0.24	0.06	BLQ	BLQ
脳下垂体	1.38	0.48	0.04	BLQ	BLQ
包皮腺	2.17	0.54	0.06	NS	BLQ
前立腺	0.8	0.15	0.05	BLQ	BLQ
直腸	1.64	0.36	NS	BLQ	BLQ
唾液腺	1.8	0.39	0.03	BLQ	BLQ
精嚢	0.74	0.07	NS	BLQ	BLQ
皮膚	1.21	0.2	0.04	BLQ	BLQ
小腸	4.56	1.16	0.09	0.03	BLQ
脊髄	0.95	0.09	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	1.02	0.22	0.07	0.02	BLQ
胃粘膜	2.39	0.39	0.06	BLQ	BLQ
精巣	0.71	0.21	0.06	0.03	BLQ
胸腺	0.76	0.11	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	2.35	0.41	0.07	0.03	BLQ
舌	1.55	0.21	0.04	BLQ	BLQ
歯髄	0.67	0.2	NS	BLQ	BLQ
眼ブドウ膜	0.89	0.16	0.04	BLQ	BLQ
白色脂肪	1.23	0.63	0.03	BLQ	BLQ
血液 (LSC)	0.465	0.171	0.0721	0.0126	0.0104
血漿 (LSC)	0.456	0.238	0.109	0.0155	0.0102

a) NS：組織を摘出できなかった

b) 放射能濃度はイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩等量として示す

試験番号： 9766-ME-0025

表 4.1-2 雄性アルビノラットに ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能の相対レベルならびに血中および血漿中放射能濃度

組織	^{3}H放射能の相対レベル[a)~d)]			
	0.5 h	8 h	24 h	72 h
副腎皮質	ND	ND	ND	ND
血液	+++	+	+	ND
骨髄	++	ND	ND	ND
脳	++	ND	+	ND
褐色脂肪	++	ND	ND	+
ハーダー腺	++	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	++	+	+	+
腎皮質	+++	+	+	+
腎髄質	+++	++	+	+
肝臓	+++	+	+	+
肺	+++	+	+	+
筋肉	++	+	+	+
心筋	+++	+	+	ND
鼻粘膜	+++	ND	ND	ND
唾液腺	++	ND	ND	ND
脾臓	++	+	+	+
精巣	++	ND	+	ND
胸腺	++	ND	ND	ND
甲状腺	+++	ND	ND	ND
舌	++	ND	ND	ND

組織	^{3}H放射能濃度 (μg eq./mL)				
	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h
血液 (LSC)	1.88	0.145	0.0870	0.0981	0.0491
血漿 (LSC)	2.22	0.179	0.127	0.144	0.0536

a) ND：検出せず
b) +++: 最高濃度レベル
c) ++: 低濃度レベル
d) +: 最低濃度レベル

試験番号： 9766-ME-0025

4.2 有色ラットにおける（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩単回経口投与試験

添付資料番号：［4.2.2.3-2］

雄性 Long Evans ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与し、QWBA によりイサブコナゾニウムの組織内分布を評価した（表 4.2-1）。（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は経口投与後速やかに吸収され、投与後 1 時間までにほとんどの組織に分布した。肝臓、副腎皮質、副腎および副腎髄質は評価期間を通して高濃度の放射能が検出された。放射能濃度はほとんどの組織において投与後 2 時間に最高濃度に到達し、投与後 24 時間までほとんどの組織で持続したが、投与後 144 時間までに副腎（皮質および髄質を含む）および肝臓を除いて定量下限未満まで低下した。また、眼ブドウ膜および有色皮膚の放射能も投与後 144 時間で定量下限未満に低下したことから、メラニンに対する親和性はないと考えられた。投与後 672 時間では、すべての組織、血液中、胆汁中および尿中の放射能濃度は定量下限未満であった。投与後 8 時間まで脳組織に放射能が存在したことから、イサブコナゾール関連物質は経口投与後に血液脳関門を通過することが示唆された。

表 4.2-1 雄性有色ラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） a)~c)								
	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
副腎皮質	5.76 d)	11.0 d)	7.14	7.91	2.46	1.03	0.348	0.169	BLQ
副腎	5.05 d)	10.6 d)	6.99	7.50	2.31	0.908	0.270	0.136	BLQ
副腎髄質	2.58 d)	4.44 d)	5.05	4.01	1.32	0.317	0.085	0.047	BLQ
大動脈	0.640	1.14	0.339	0.427	ND	ND	ND	ND	ND
動脈壁	0.645	0.923	0.348	0.465	ND	ND	ND	ND	ND
胆汁	147	66.6	21.6	19.0	ND	ND	ND	ND	ND
血液	0.463	0.603	0.252	0.247	0.092	BLQ	ND	ND	ND
骨	0.048	0.070	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.717	0.822	0.287	0.279	0.054	ND	ND	ND	ND
小脳	0.597	0.887	0.234	0.322	BLQ	ND	ND	ND	ND
大脳	0.533	0.808	0.216	0.272	BLQ	ND	ND	ND	ND
延髄	0.641	0.912	0.249	0.321	BLQ	ND	ND	ND	ND
嗅脳	0.485	0.591	0.189	0.234	BLQ	ND	ND	ND	ND
尿道球腺	0.846	1.54	0.543	0.534	0.094	ND	ND	ND	ND
盲腸	1.47	0.725	0.696	0.625	0.448	ND	ND	ND	ND
盲腸粘膜	1.33	1.01	1.01	0.916	0.512	ND	ND	ND	ND
横隔膜	0.879	1.25	0.385	0.501	0.079	ND	ND	ND	ND
精巣上体	0.556	1.42 d)	0.754	0.577	0.116	BLQ	ND	ND	ND
食道	0.721	0.974	0.346	0.382	0.081	BLQ	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	1.35	1.94	0.675	0.698	0.106	BLQ	ND	ND	ND
眼水晶体	BLQ	0.050	BLQ	0.077	0.060	ND	ND	ND	ND
眼ブドウ膜	1.02	1.59	1.04	1.15	0.374	0.097	ND	ND	ND
眼	0.180	0.312	0.200	0.191	0.084	BLQ	ND	ND	ND
褐色脂肪	1.27	3.76	1.35	1.26	0.142	BLQ	ND	ND	ND

表 4.2-1 雄性有色ラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度 (2)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL）[a)~c)]								
	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
脂肪（腸間膜）	0.784	2.34	2.68	3.24	0.287	BLQ	ND	ND	ND
脂肪（生殖）	0.557	1.84	2.11	2.79	0.747	BLQ	ND	ND	ND
白色脂肪	1.04	2.47	2.50	2.84	0.275	BLQ	ND	ND	ND
ハーダー腺	1.66	3.74	1.13	1.11	0.165	ND	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	1.27	1.91	0.675	0.675	0.129	ND	ND	ND	ND
腎皮質	2.04	2.77	1.14	1.12	0.176	BLQ	ND	ND	ND
腎髄質	2.40	3.29	1.21	0.998	0.159	BLQ	ND	ND	ND
腎臓	2.29	3.04	1.19	1.06	0.170	BLQ	ND	ND	ND
大腸	0.789	1.05	0.402	0.650	0.206	BLQ	ND	ND	ND
大腸粘膜	0.879	1.11	0.470	0.781	0.312	BLQ	ND	ND	ND
肝臓	24.7	15.7	6.21	5.31	1.45	0.392	0.138	BLQ	ND
肺	0.743	0.915	0.292	0.381	0.082	BLQ	ND	ND	ND
リンパ節	0.529	0.651	0.289	0.300	0.054	ND	ND	ND	ND
下顎リンパ節	0.577	0.730	0.263	0.317	0.048	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.530	0.812	0.255	0.278	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
心筋	1.03	1.47	0.489	0.589	0.080	BLQ	ND	ND	ND
鼻粘膜	0.589	1.38	0.467	0.436	0.124	0.042	ND	ND	ND
膵臓	1.49	1.60	0.676	0.769	0.080	BLQ	ND	ND	ND
松果体	NR	1.13	0.345	0.490	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	0.811	1.25	0.431	0.535	0.084	ND	ND	ND	ND
包皮腺	0.576 [d)]	1.47 [d)]	0.900 [d)]	1.28 [d)]	0.202 [d)]	0.073	ND	ND	ND
前立腺	0.975	1.71	0.608	0.572	0.069	BLQ	ND	ND	ND
直腸粘膜	0.581	1.04	0.207	0.513	0.221	BLQ	ND	ND	ND
唾液腺	1.12	1.52	0.485	0.531	0.070	ND	ND	ND	ND

表 4.2-1 雄性有色ラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度(3)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL）[a)~c)]								
	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
精嚢	0.157	0.341	0.194	0.163	0.059	ND	ND	ND	ND
非有色皮膚	0.378	0.872	0.325	0.321	0.080	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	0.520	0.910	0.511	0.461	0.121	ND	ND	ND	ND
小腸	1.50	1.72	1.07	0.970	0.259	ND	ND	ND	ND
小腸粘膜	2.52	2.18	1.78	1.45	0.553	ND	ND	ND	ND
脊髄	0.595	0.948	0.284	0.315	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.763	0.850	0.306	0.380	0.093	BLQ	ND	ND	ND
胃	1.21	1.77	0.540	0.513	0.093	0.077	ND	ND	ND
胃粘膜	2.22	2.43	0.891	0.614	0.104	0.103	ND	ND	ND
胃壁	0.946	1.01	0.356	0.362	0.086	BLQ	ND	ND	ND
精巣	0.507	1.03	0.520	0.512	0.146	0.070	ND	ND	ND
胸腺	0.543	0.827	0.259	0.287	0.072	ND	ND	ND	ND
甲状腺	0.858	1.09	0.389	0.447	0.104	ND	ND	ND	ND
舌	0.954	1.17	0.428	0.422	0.049	ND	ND	ND	ND
歯髄	0.592	0.628	0.261	0.216	0.048	ND	ND	ND	ND
膀胱	ND [e)]	1.63 [d)]	0.535	0.406	ND	ND	ND	ND	ND
尿	17.5	54.7	8.61	8.95	2.90	0.195	ND	ND	ND
血液 (LSC)	0.392	0.560	0.244	0.252	0.101	0.0266	0.0151	0.00996	0.00512
血漿 (LSC)	0.602	0.891	0.393	0.371	0.130	0.0250	0.00636	BLQ	BLQ

a) ND：検出せず（背景組織や周辺組織と試料が識別できなかった）
b) NR：確認不能（切片中に組織が確認できなかった）
c) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す
d) 組織は脂肪が浸潤していると考えられた
e) 尿のフレアの影響があり、検出できなかった

試験番号： 9766-ME-1014

4.3 有色ラットにおける（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩単回静脈内投与試験

添付資料番号：［4.2.2.3-2］

雄性 Long Evans ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与し、QWBA によりイサブコナゾニウムの組織内分布を評価した（表 4.3-1）。

静脈内投与後、（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は、歯周組織、腎髄質、腎臓、腎皮質および鼻粘膜で高濃度に検出され、投与 72 時間後に眼ブドウ膜、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、鼻粘膜、歯周組織および包皮腺を除くすべての組織で定量下限未満に低下した。投与後 672 時間では、眼ブドウ膜および鼻粘膜を除くすべての組織で定量下限未満であり、メラニンおよび鼻粘膜に対する親和性が示された。嗅脳を除く脳組織では投与後 0.5 時間でのみ放射能が検出された。嗅脳では、投与後 8 時間まで放射能が検出された。

表 4.3-1 雄性有色ラットに（ピリジニルメチル−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） a), b)						
	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
副腎皮質	1.73 c)	0.130	0.042	ND	ND	ND	ND
副腎	1.75 c)	0.133	0.041	ND	ND	ND	ND
副腎髄質	1.99	0.160	0.038	ND	ND	ND	ND
大動脈	1.87	ND	ND	ND	ND	ND	ND
動脈壁	2.83	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胆汁	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血液	2.49	0.081	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨	0.311	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	1.51	0.127	0.032	ND	ND	ND	ND
小脳	0.768	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	0.692	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
脈絡叢	ND	0.266	0.042	ND	ND	ND	ND
延髄	0.702	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
嗅脳	0.692	0.037	ND	ND	ND	ND	ND
尿道球腺	4.79	0.613	0.033	ND	ND	ND	ND
盲腸	1.55	0.569	ND	ND	ND	ND	ND
盲腸粘膜	1.67	1.01	ND	ND	ND	ND	ND
横隔膜	1.60	0.256	0.029	ND	ND	ND	ND
精巣上体	1.37	0.043	ND	ND	ND	ND	ND
食道	1.42	0.112	ND	ND	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	4.36	0.227	0.060	BLQ	ND	ND	ND
眼水晶体	0.657	0.058	BLQ	ND	ND	ND	ND
眼ブドウ膜	5.56	3.08	0.474	0.123	0.092	0.054	0.029
眼	1.40	0.362	0.090	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

表 4.3-1 雄性有色ラットに（ピリジニルメチル−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度(2)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） [a), b)]						
	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
褐色脂肪	0.950	0.067	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪（腸間膜）	0.404	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪（生殖）	0.491	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	0.396	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	1.17	0.098	0.027	ND	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	4.84	0.251	0.072	ND	ND	ND	ND
腎皮質	6.86	0.521	0.119	0.036	BLQ	ND	ND
腎髄質	12.3	0.658	0.287	0.116	0.044	ND	ND
腎臓	10.3	0.601	0.231	0.086	0.037	ND	ND
大腸	1.48	0.128	ND	ND	ND	ND	ND
大腸粘膜	1.80	0.125	ND	ND	ND	ND	ND
肺	2.01	0.142	0.037	ND	ND	ND	ND
肝臓	6.08	0.886	0.165	0.092	0.047	BLQ	ND
リンパ節	1.17	0.071	ND	ND	ND	ND	ND
下顎リンパ節	1.34	0.061	BLQ	ND	ND	ND	ND
筋肉	1.22	0.123	BLQ	ND	ND	ND	ND
心筋	2.04	0.143	BLQ	ND	ND	ND	ND
鼻粘膜	6.52	0.382	0.274	0.227	0.126	0.043	0.026
膵臓	1.91	0.334	0.073	ND	ND	ND	ND
歯周組織	43.4	7.56	1.1	0.222	0.098	ND	ND
松果体	1.42 [d)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	2.07	0.165	0.054	ND	ND	ND	ND
包皮腺	5.25 [c)]	5.65 [c)]	3.04 [c)]	3.16 [c)]	0.701 [c)]	ND	ND
前立腺	1.36	0.074	0.034	ND	ND	ND	ND

表 4.3-1 雄性有色ラットに（ピリジニルメチル−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度(3)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） a), b)						
	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
直腸粘膜	1.36	0.085	ND	ND	ND	ND	ND
唾液腺	3.81	0.169	0.066	ND	ND	ND	ND
精嚢	1.11	0.042	ND	ND	ND	ND	ND
非有色皮膚	1.20	0.046	ND	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	1.34	0.104	0.032	BLQ	ND	ND	ND
小腸	1.85	0.196	ND	ND	ND	ND	ND
小腸粘膜	2.26	0.298	ND	ND	ND	ND	ND
脊髄	0.671	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	1.40	0.112	0.032	ND	ND	ND	ND
胃	1.98	0.183	0.035	ND	ND	ND	ND
胃粘膜	2.78	0.268	0.042	ND	ND	ND	ND
胃壁	1.50	0.082	BLQ	ND	ND	ND	ND
精巣	1.09	0.036	BLQ	ND	ND	ND	ND
胸腺	1.04	0.049	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	1.72	0.104	0.049	ND	ND	ND	ND
舌	1.44	0.169	ND	ND	ND	ND	ND
歯髄	1.58	0.082	ND	ND	ND	ND	ND
膀胱	1.79	0.120	ND	ND	ND	ND	ND
尿	179	3.07	0.173	0.149	ND	ND	ND
血液 (LSC)	2.68	0.0916	0.0344	0.0208	0.0204	0.0105	0.00427
血漿 (LSC)	4.05	0.0747	0.0154	0.00466	BLQ	BLQ	BLQ

a) ND：検出せず（背景組織や周辺組織と試料が識別できなかった）
b) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す
c) 組織は脂肪が浸潤していると考えられた
d) 組織は血液のコンタミネーションがあると考えられた

試験番号： 9766-ME-1014

4.4 アルビノラットにおける（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩反復経口投与試験

添付資料番号：［4.2.2.3-3］

雄性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与後のイサブコナゾニウムの組織内分布を、QWBA によって評価した（表 4.4-1、表 4.4-2）。

21 日間反復投与後の（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の組織内分布は、単回投与後、7、14 および 20 回反復投与後と概ね類似していた。ほとんどの組織で 7 日目と 14 日目の投与後 1 時間ならびに投与後 24 時間の放射能濃度はいずれも同程度であったことから、初回投与後 7 日目および 14 日目までに定量可能な放射能を有するほとんどの組織で定常状態に達したことが示唆された。

ほとんどの組織の放射能は、21 日目の最終投与後 4 時間に最高濃度に到達した。その時点において、胆汁および尿に加え、肝臓、盲腸、盲腸粘膜、小腸粘膜、副腎、および副腎皮質で高濃度の放射能が検出された。試験期間中、骨は唯一放射能が検出されなかった。放射能濃度は、最終投与後 168 時間までにほとんどの組織で定量下限未満に低下した。最終投与後 672 時間において、放射能は副腎および副腎皮質のみで定量可能であり、他のすべての組織では完全に消失していた。総じて、雄性アルビノラットに対する（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩の反復投与では、いずれの組織にも放射能の蓄積は認められなかった。

血液および血漿中の放射能を LSC で定量したところ、最終投与後 4 時間に C_{max} に到達した後、血液中では 319 時間、血漿中では 48.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

表 4.4-1 雄性アルビノラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を反復経口投与したときの 1 および 24 時間後の組織中放射能濃度

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） [a), b)]							
	1日目		7日目		14日目		21日目	
	1 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h
副腎皮質	10.1 [c)]	6.54 [c)]	20.9 [c)]	14.3 [c)]	23.1 [c)]	16.9 [c)]	22.8 [c)]	12.7 [c)]
副腎	9.51 [c)]	5.83 [c)]	19.3 [c)]	12.4 [c)]	21.2 [c)]	14.0 [c)]	20.7 [c)]	11.4 [c)]
副腎髄質	8.04 [c)]	3.47 [c)]	11.7 [c)]	6.37 [c)]	19.2 [c)]	5.12 [c)]	8.12 [c)]	7.21 [c)]
大動脈	2.00	ND	2.75	1.51	4.53	2.35	4.22	ND
動脈壁	ND	ND	1.88	ND	3.43	ND	ND	ND
胆汁	101	27.3	472	27.7	157	ND	186	25.3
血液	0.783	ND	1.70	1.34	3.04	1.41	2.60	1.01
骨	BLQ	ND	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	2.35	ND	1.90	0.979	4.03	BLQ	3.24	BLQ
小脳	1.55	ND	1.81	BLQ	2.74	BLQ	2.59	BLQ
大脳	1.51	ND	1.86	BLQ	2.72	BLQ	2.66	BLQ
延髄	1.60	ND	1.79	BLQ	2.93	BLQ	2.79	BLQ
嗅脳	1.46	ND	1.44	BLQ	2.46	BLQ	2.34	BLQ
尿道球腺	2.21	ND	3.08	0.933	4.60	1.27	4.27	0.788
盲腸	BLQ	7.13	6.41	6.57	13.5	13.6	9.97	ND
盲腸粘膜	4.12	7.42	16.6	11.4	18.2	10.9	16.6	ND
横隔膜	2.86	BLQ	3.52	0.920	5.01	1.27	3.84	0.753
精巣上体	1.00 [c)]	ND	1.57	0.819 [c)]	2.26 [c)]	0.925 [c)]	2.22	BLQ [c)]
食道	3.00	0.896	2.10	1.19	2.89	BLQ	2.52	BLQ
眼窩外涙腺	3.62	0.881	3.94	1.37	6.64	1.21	5.60	1.20
眼水晶体	BLQ	ND	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.794	BLQ
眼ブドウ膜	1.21	ND	1.39	1.06	2.16	0.948	2.22	1.17

表 4.4-1 雄性アルビノラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を反復経口投与したときの 1 および 24 時間後の組織中放射能濃度 (2)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL）[a), b)]							
	1日目		7日目		14日目		21日目	
	1 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h
眼	BLQ	ND	BLQ	BLQ	0.787	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	5.34	0.939	7.00	1.69	9.92	2.20	9.33	1.50
脂肪（腸間膜）	0.802	1.80	2.96	2.21	1.17	2.67	3.43	2.33
脂肪（生殖）	BLQ	2.27	3.76	3.66	2.03	3.73	3.62	2.99
白色脂肪	1.74	1.59	2.53	2.20	2.39	1.42	2.75	1.04
ハーダー腺	3.63	1.03	4.55	1.73	6.58	1.38	6.58	1.06
眼窩内涙腺	3.34	ND	3.38	1.39	6.77	1.33	5.89	1.32
腎皮質	4.67	ND	6.60	2.42	9.24	2.73	8.76	2.33
腎髄質	4.64	ND	6.10	2.43	9.31	2.33	8.49	1.97
腎臓	4.65	1.42	6.46	2.43	9.29	2.58	8.59	2.16
大腸	BLQ	1.91	3.49	1.90	4.00	1.46	3.65	1.92
大腸粘膜	2.55	1.92	3.21	4.06	5.32	2.31	4.37	5.15
肝臓	35.8	7.53	40.1	15.6	58.8	18.4	54.4	14.2
肺	2.03	0.757	3.13	1.41	3.14	1.16	3.38	0.814
リンパ節	1.22	ND	2.06	0.987	2.80	1.12	2.44	ND
下顎リンパ節	1.35	ND	1.82	ND	2.96	ND	2.87	ND
筋肉	1.32	BLQ	1.59	BLQ	1.84	BLQ	1.27	BLQ
心筋	3.10	0.964	3.99	1.49	5.60	1.83	5.77	1.47
鼻粘膜	1.36	0.895	1.98	1.19	3.17	1.76	3.04	0.931
膵臓	3.99	0.749	4.20	1.05	6.34	1.17	5.91	BLQ
松果体	1.84	ND	4.13	ND	4.47	ND	5.49	ND
下垂体	2.50	ND	ND	ND	4.85	ND	2.88	ND
包皮腺	ND	ND	4.00 [c)]	3.12 [c)]	4.52 [c)]	2.20 [c)]	4.85 [c)]	4.65 [c)]
前立腺	2.78	BLQ	3.24	1.10	3.23	1.17	4.33	0.839
直腸粘膜	0.989	0.821	1.75	0.778	1.55	1.30	4.54	BLQ

表 4.4-1 雄性アルビノラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を反復経口投与したときの 1 および 24 時間後の組織中放射能濃度 (3)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL）[a), b)]							
	1日目		7日目		14日目		21日目	
	1 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h
唾液腺	2.91	BLQ	3.56	0.868	5.03	0.941	4.52	BLQ
精嚢	BLQ	BLQ	1.97	0.783	1.63	0.938	1.92 [c)]	BLQ
非有色皮膚	1.06	BLQ	1.87	0.988	2.16	1.01	2.25	BLQ
小腸	1.74	3.65	9.95	3.07	10.0	2.57	12.1	2.38
小腸粘膜	3.15	7.81	16.7	7.26	21.9	9.43	32.5	13.6
脊髄	1.41	ND	1.80	ND	2.92	BLQ	2.68	ND
脾臓	2.12	ND	2.47	1.00	4.02	1.11	3.50	1.09
胃	4.31	BLQ	4.74	1.56	5.93	1.11	3.61	1.14
胃粘膜	5.48	ND	6.27	ND	9.00	ND	7.38	ND
胃壁	1.57	ND	3.19	ND	2.43	ND	2.27	ND
精巣	1.01	BLQ	1.50	0.882	2.26	1.00	2.21	0.752
胸腺	1.42	BLQ	1.53	BLQ	2.26	BLQ	2.43	BLQ
甲状腺	2.15	ND	4.88	2.08	5.23	2.52	5.74	3.23
舌	2.43	BLQ	3.22	0.927	4.27	0.970	4.04	0.809
歯髄	1.23	ND	1.67	1.07	3.07	0.884	2.79	ND
膀胱	5.39	3.77	4.79	1.71	2.67	12.8	3.60	ND
尿	8.85	9.75	16.6	16.4	58.0	20.4	21.5	24.0
血液 (LSC)	1.08	1.03	2.16	1.41	3.36	1.75	2.76	1.31
血漿 (LSC)	1.59	1.57	2.73	1.53	4.57	1.60	3.47	1.05

a) ND：検出せず（背景組織や周辺組織と試料が識別できなかった）
b) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す
c) 脂肪が組織に浸潤していると考えられた

試験番号： 9766-ME-1020

表 4.4-2 雄性アルビノラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの投与後 21 日目の組織中放射能濃度

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL）[a), b)]								
	投与前	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	168 h	336 h	672 h
副腎皮質	17.2 [c)]	22.8 [c)]	33.6 [c)]	26.4 [c)]	12.7 [c)]	10.4	4.45 [c)]	2.43 [c)]	1.29
副腎	14.3 [c)]	20.7 [c)]	29.2 [c)]	22.4 [c)]	11.4 [c)]	7.78	3.81 [c)]	2.14 [c)]	1.13
副腎髄質	6.86 [c)]	8.12 [c)]	13.3 [c)]	10.5 [c)]	7.21 [c)]	3.41	1.94 [c)]	1.02 [c)]	BLQ
大動脈	1.20	4.22	6.37	3.44	ND	ND	ND	ND	ND
動脈壁	ND	ND	6.91	3.12	ND	ND	ND	ND	ND
胆汁	37.6	186	231	194	25.3	ND	ND	ND	ND
血液	1.21	2.60	3.73	2.18	1.01	BLQ	BLQ	BLQ	ND
骨	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.975	3.24	7.10	2.34	BLQ	ND	ND	ND	ND
小脳	BLQ	2.59	5.15	1.70	BLQ	ND	ND	ND	ND
大脳	BLQ	2.66	5.45	1.68	BLQ	ND	ND	ND	ND
延髄	0.813	2.79	5.45	1.88	BLQ	ND	ND	ND	ND
嗅脳	BLQ	2.34	4.52	1.69	BLQ	ND	ND	ND	ND
尿道球腺	1.24	4.27	6.78	3.36	0.788	ND	ND	ND	ND
盲腸	8.39	9.97	24.0	21.2	ND	1.08	BLQ	ND	ND
盲腸粘膜	20.1	16.6	43.7	40.5	ND	ND	ND	ND	ND
横隔膜	1.13	3.84	7.51	3.09	0.753	0.764	BLQ	ND	ND
精巣上体	0.998 [c)]	2.22	5.93 [c)]	3.09 [c)]	BLQ [c)]	BLQ	BLQ	ND	ND
食道	0.928	2.52	4.29	2.59	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	1.26	5.60	11.2	5.04	1.20	BLQ	BLQ	BLQ	ND
眼水晶体	BLQ	0.794	1.35	0.830	BLQ	ND	ND	ND	ND
眼ブドウ膜	BLQ	2.22	4.58	2.20	1.17	ND	ND	ND	ND
眼	BLQ	BLQ	1.28	0.775	BLQ	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	2.30	9.33	17.7	8.62	1.50	1.19	1.11	BLQ	ND
脂肪（腸間膜）	1.46	3.43	18.7	7.62	2.33	0.781	BLQ	ND	ND

表 4.4-2 雄性アルビノラットに（シアノ-$^{14C)}$-イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの投与後 21 日目の組織中放射能濃度 (2)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） [a), b)]								
	投与前	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	168 h	336 h	672 h
脂肪（生殖）	3.59	3.62	10.9	8.01	2.99	BLQ	BLQ	BLQ	ND
白色脂肪	1.46	2.75	12.1	7.97	1.04	0.830	BLQ	ND	ND
ハーダー腺	1.50	6.58	18.9	7.23	1.06	ND	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	1.39	5.89	11.0	5.36	1.32	ND	ND	ND	ND
腎皮質	2.64	8.76	16.1	7.53	2.33	1.64	1.05	0.969	BLQ
腎髄質	2.69	8.49	12.3	7.02	1.97	1.29	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓	2.64	8.59	13.7	7.33	2.16	1.52	0.871	0.885	BLQ
大腸	6.87	3.65	6.41	4.44	1.92	BLQ	BLQ	ND	ND
大腸粘膜	ND [d)]	4.37	9.18	4.99	5.15	ND	ND	ND	ND
肝臓	14.6	54.4	64.4	41.4	14.2	7.80	2.95	1.09	BLQ
肺	0.957	3.38	6.34	3.70	0.814	BLQ	BLQ	ND	ND
リンパ節	BLQ	2.44	5.54	2.70	ND	ND	ND	ND	ND
下顎リンパ節	BLQ	2.87	5.33	2.73	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	BLQ	1.27	4.38	1.71	BLQ	BLQ	ND	BLQ	ND
心筋	1.92	5.77	10.7	4.41	1.47	1.36	0.901	0.777	ND
鼻粘膜	1.87	3.04	6.38	4.03	0.931	0.834	ND	ND	ND
膵臓	1.05	5.91	10.5	4.10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
松果体	ND	5.49	9.42	3.94	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	ND	2.88	7.46	2.97	ND	ND	ND	ND	ND
包皮腺	2.29 [c)]	4.85 [c)]	10.8 [c)]	6.68 [c)]	4.65 [c)]	2.02	1.42	ND	ND
前立腺	0.998	4.33	13.9	3.66	0.839	BLQ	BLQ	ND	ND
直腸粘膜	0.886	4.54	4.57	4.63	BLQ	ND	ND	ND	ND
唾液腺	1.40	4.52	9.15	3.36	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
精嚢	BLQ	1.92 [c)]	2.89	1.64	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
非有色皮膚	1.01	2.25	3.85	2.68	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
小腸	4.59	12.1	18.9	11.3	2.38	ND	ND	ND	ND
小腸粘膜	7.89	32.5	39.6	26.9	13.6	ND	ND	ND	ND
脊髄	BLQ	2.68	5.84	1.76	ND	ND	ND	ND	ND

表 4.4-2 雄性アルビノラットに（シアノ−$^{14C)}$ −イサブコナゾニウム硫酸塩 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの投与後 21 日目の組織中放射能濃度 (3)

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./g または μg eq./mL） a), b)								
	投与前	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	168 h	336 h	672 h
脾臓	1.40	3.50	6.76	3.17	1.09	0.830	BLQ	BLQ	BLQ
胃	1.58	3.61	7.41	3.93	1.14	ND	ND	BLQ	ND
胃粘膜	ND	7.38	14.0	4.65	ND	ND	ND	ND	ND
胃壁	ND	2.27	3.88	2.13	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	0.925	2.21	5.03	2.15	0.752	BLQ	BLQ	BLQ	ND
胸腺	BLQ	2.43	4.64	1.90	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
甲状腺	2.09	5.74	10.6	4.05	3.23	2.20	2.78	1.56	ND
舌	1.15	4.04	8.00	3.10	0.809	ND	ND	ND	ND
歯髄	1.23	2.79	4.30	3.48	ND	ND	ND	ND	ND
膀胱	1.09	3.60	ND e)	19.0	ND	ND	ND	ND	ND
尿	9.28	21.5	148	67.9	24.0	1.58	BLQ	ND	ND
血液 (LSC)	1.73	2.76	3.79	2.60	1.31	0.983	0.697	0.556	0.253
血漿 (LSC)	1.57	3.47	4.74	2.94	1.05	0.445	0.129	BLQ	BLQ

a) ND：検出せず（背景組織や周辺組織と試料が識別できなかった）
b) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す
c) 組織は脂肪が浸潤していると考えられた
d) 消化管内容物のフレアの影響があり、検出できなかった
e) 尿のフレアの影響があり、検出できなかった

試験番号: 9766-ME-1020

4.5 血液脳関門透過性

添付資料番号：［4.2.2.3-4］参

雄性 SD ラットにイサブコナゾニウム硫酸塩を、イサブコナゾールとして 25 mg/kg で経口投与したとき、LC-MS/MS により脳および血漿中にイサブコナゾールおよび BAL8728 が検出された［2.6.5.4.5］。脳内におけるイサブコナゾールの C_{max} および AUC_{inf} は、それぞれ血漿中より 1.9 倍および 1.8 倍高く、脳内イサブコナゾール濃度は、血漿中濃度と並行して低下した。対照的に、脳内における BAL8728 の C_{max} および AUC_{inf} は血漿中とほぼ等しかった。これらの結果から、イサブコナゾールと BAL8728 は脳内へ透過することが示唆された。

4.6 胎盤移行性

添付資料番号：［4.2.2.3-5］

妊娠 14 日目の雌性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、乳腺を除くすべての組織で初回採取時（投与後 0.5 時間）に放射能が最高濃度に到達した（表 4.6-1）。投与後 0.5 時間の放射能濃度は、肝臓で血漿中の 21.9 倍と最も高く、次いで膵臓、乳腺、腎臓、卵巣および心臓で血漿中の 9.2～5.3 倍であった。胎児中放射能濃度は投与後 0.5 時間で母体血漿中と同程度であり、投与後 48 時間までに最高濃度の 4%に低下した。胎児あたりの放射能の分布率は、投与後 0.5 時間では投与量の 0.01%、投与後 8、24 および 48 時間では投与量の 0.00%であった。

妊娠 19 日目の雌性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより評価した。胎児および胎児組織中放射能濃度は母体血液中と同程度であり、経時的に低下した。投与 48 時間後では胎児組織には放射能は残存していなかった。

妊娠 14 日目の雌性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、すべての組織において初回採取時（投与後 0.5 時間後）に放射能が最高濃度に到達した（表 4.6-2）。投与後 0.5 時間の放射能濃度は、腎臓および肝臓でそれぞれ血漿中の 3.1 倍および 1.5 倍と最も高く、膵臓中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同程度であった。胎児中放射能濃度は投与後 0.5 時間で母体血漿中の 0.31 倍であり、投与 48 時間後には検出限界以下に速やかに低下した。胎児あたりの放射能の分布率は、投与後 0.5 時間では投与放射能の 0.02%、投与後 8 および 24 時間では投与放射能の 0.00%であり、投与後 48 時間では胎児中放射能濃度は検出限界以下であった。

妊娠 19 日目の雌性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーを評価した。胎児および胎児組織中の放射能は、母体血液中の放射能より低かった。投与 48 時間後では胎児組織には放射能は残存していなかった。

表 4.6-1 妊娠 14 日目の雌ラットに（シアノ−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./mLまたはμg eq./g） a)~c)			
	0.5 h	8 h	24 h	48 h
血液	0.89 ± 0.10	0.34 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.05 ± 0.02
血漿	0.82 ± 0.11	0.42 ± 0.04	0.15 ± 0.02	0.05 ± 0.01
脳	2.02 ± 0.19	0.76 ± 0.06	0.17 ± 0.03	0.03 ± 0.01
心臓	4.35 ± 0.18	1.66 ± 0.22	0.37 ± 0.05	0.06 ± 0.02
肺	3.84 ± 0.32	1.54 ± 0.22	0.41 ± 0.01	0.11 ± 0.02
肝臓	17.93 ± 0.81	5.51 ± 0.60	1.98 ± 0.21	0.62 ± 0.09
腎臓	5.70 ± 0.68	2.34 ± 0.21	0.67 ± 0.06	0.16 ± 0.03
脾臓	2.74 ± 0.15	1.00 ± 0.12	0.28 ± 0.02	0.09 ± 0.00
膵臓	7.51 ± 0.24	2.79 ± 0.19	0.71 ± 0.14	0.13 ± 0.02
乳腺	7.21 ± 0.99	7.43 ± 1.35	1.44 ± 0.22	0.23 ± 0.13
卵巣	5.58 ± 0.41	2.64 ± 0.24	0.81 ± 0.17	0.15 ± 0.02
子宮	1.50 ± 0.03	0.72 ± 0.04	0.20 ± 0.05	0.05 ± 0.01
羊水	0.08 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.01	ND
胎盤	2.46 ± 0.10	0.89 ± 0.11	0.24 ± 0.02	0.06 ± 0.02
胎児	0.77 ± 0.10	0.34 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.03 ± 0.01

a) ND：検出せず（検出限界未満） b) 3 例の平均値±標準偏差 c) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す 試験番号： 9766-ME-1019

表 4.6-2 妊娠 14 日目の雌ラットに（ピリジニルメチル−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./mLまたはμg eq./g） a)~c)			
	0.5 h	8 h	24 h	48 h
血液	4.36 ± 0.22	0.19 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01
血漿	5.84 ± 0.49	0.17 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00
脳	1.91 ± 0.16	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	ND
心臓	3.62 ± 0.23	0.31 ± 0.02	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.01
肺	4.48 ± 0.79	0.67 ± 0.06	0.18 ± 0.02	0.09 ± 0.02
肝臓	8.55 ± 0.79	1.01 ± 0.11	0.30 ± 0.03	0.16 ± 0.02
腎臓	18.21 ± 4.59	1.51 ± 0.08	0.33 ± 0.05	0.16 ± 0.01
脾臓	2.99 ± 0.25	0.25 ± 0.05	0.07 ± 0.02	0.03 ± 0.01
膵臓	5.10 ± 0.03	0.89 ± 0.19	0.14 ± 0.02	0.04 ± 0.01
乳腺	2.42 ± 0.09	0.12 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00
卵巣	3.32 ± 0.08	0.13 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.01
子宮	2.77 ± 0.04	0.13 ± 0.01	0.05 ± 0.04	0.02 ± 0.02
羊水	1.68 ± 0.06	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.01	ND
胎盤	2.75 ± 0.03	0.18 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.00
胎児	1.82 ± 0.19	0.05 ± 0.01	0.01± 0.00	ND

a) ND：検出せず（検出限界未満） b) 3 例の平均値±標準偏差 c) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す 試験番号： 9766-ME-1019

4.7 血漿蛋白結合率

添付資料番号：［4.2.2.3-6］

平衡透析法により動物およびヒト血漿中におけるイサブコナゾールの *in vitro* 蛋白結合率を評価した［2.6.5.4.3］。

イサブコナゾールの血漿蛋白結合率は、検討した各動物種において 0.2～20 μg/mL の濃度範囲でほぼ一定であり、ICR マウスで 98.7～99.1%、Wistar ラットで 97.3～97.9%、SD ラットで 97.3～97.8%、Hartley モルモットで 96.4～97.2%、ヒマラヤウサギで 97.3～98.0%、カニクイザルで 99.0%およびヒト（白人）で 99.2～99.4%であった。イサブコナゾールの血漿蛋白結合率は評価したすべての種で非常に高く、フリー体分率はヒトで最も低かった。

ヒトに対する *ex vivo* 血漿蛋白結合率は 99.3～99.9%であった［2.7.2.3.3］。ヒト血漿中の主な結合蛋白はアルブミンと推定された。

4.8 血球移行性

添付資料番号：［4.2.2.2-1］、［4.2.2.2-2］

雄性 SD ラットに （シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内および経口投与したときの放射能の平均 C_B/C_P は、それぞれ 0.72～1.37（投与後 0.1～72 時間）および 0.63～1.07（投与後 0.25～72 時間）であった。一方、（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内および経口投与したときの平均 C_B/C_P は、それぞれ 0.65～1.89（投与後 0.1～24 時間）および 0.61～1.83（投与後 0.1～24 時間）であった［2.6.5.4.6］。

雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内および経口投与したときの平均 C_B/C_P は、それぞれ 0.64～0.84（投与後 0.1～96 時間）および 0.63～0.81（投与後 0.5～96 時間）であった。一方、（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内および経口投与したときの平均 C_B/C_P は、それぞれ 0.54～1.33（投与後 0.1～96 時間）および 0.53～1.25（投与後 0.1～48 時間）であった［2.6.5.4.6］。

いずれの投与経路においても、平均 C_B/C_P は 2 つの標識体でわずかに異なっていたが、これらの時点において薬物関連物質の一部が血球中に透過していることが示された。

5. 代謝

5.1 血漿における *in vitro* 代謝

添付資料番号：［4.2.2.4-1］参、［4.2.2.4-2］参、［4.2.2.4-3］参

ラット、サルおよびヒト血漿（図 5.1-1）ならびにイヌおよびウサギ血漿を用いて、中間体を介したイサブコナゾニウムからイサブコナゾールへの *in vitro* 代謝を評価した。また、ラット、サルおよびヒト血漿を用いて、中間体を介したイサブコナゾニウムの 2 つのジアステレオマーのイサブコナゾールへの *in vitro* 変換を評価した。

イサブコナゾニウムはラット、ウサギ、サル、およびヒト血漿において $t_{1/2}$ 2 分未満でイサブコナゾールに変換された。一方、イヌ血漿中での変換はそれらの種より少なく、変換率は 5 分間で 20%未満であった。ラット、サル、およびヒト血漿中におけるイサブコナゾニウムからイサブコナゾールへの変換は、エステラーゼ阻害剤（1 mmol/L パラオキソン）の添加により完全に阻害されたことから、この変換に血漿エステラーゼが関与していることが示唆された。

イサブコナゾニウムは、プロドラッグ部分の不斉炭素（トリアゾール環 4 位に隣接した炭素）に由来する 2 つのジアステレオマー（F1 および F2）の 1:1 混合物である。ラット、サルおよびヒト血漿中において両ジアステレオマーはいずれも速やかにイサブコナゾールに変換され（$t_{1/2}$ <2 min）2 つのジアステレオマー間の変換率の差は約 2 倍程度と小さかった。

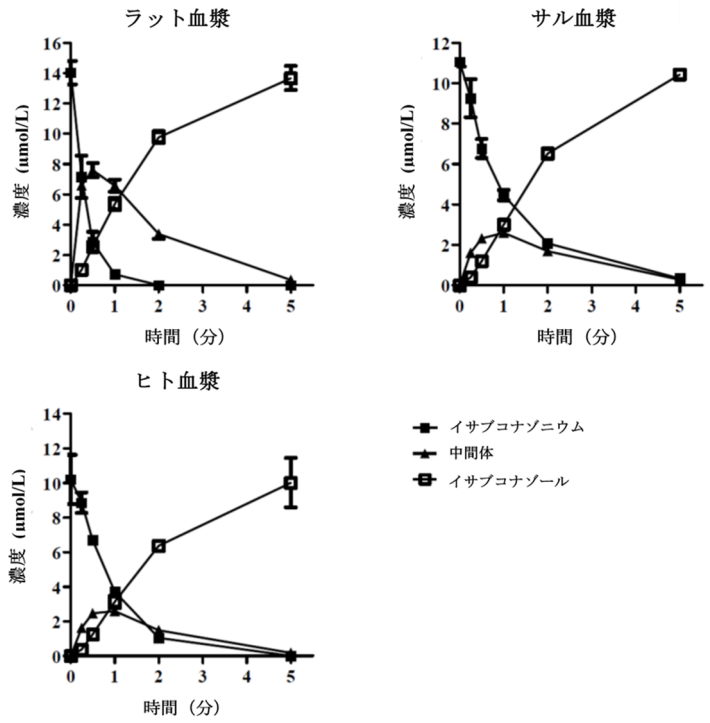


図 5.1-1 ラット、サルおよびヒト血漿中におけるイサブコナゾニウムの *in vitro* 変換

イサブコナゾニウム濃度: 10 μmol/L、3 回の試験の平均値±標準偏差
試験番号: 9766-ME-0004

5.2 肝ミクロソームおよび肝細胞における *in vitro* 代謝

添付資料番号：［4.2.2.4-4］参、［4.2.2.4-5］参、［4.2.2.4-6］参

ラット、サルおよびヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞を用いて *in vitro* 代謝パターンを評価し、またマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームおよびラット肝細胞を用いて代謝物の構造解析を行った［2.6.5.5.1］。

イサブコナゾールを NADPH 存在下で肝ミクロソームと共に 1 時間（ラットおよびサル）または 2 時間（ヒト）インキュベートしたとき、ラットおよびサルの HPLC クロマトグラムでは 3 種以上の代謝物が認められたが、ヒトでは代謝物は認められなかった。一方、イサブコナゾールを凍結肝細胞と 8 時間（ラット）または 24 時間（サルおよびヒト）インキュベートしたとき、ラットの HPLC クロマトグラムでは少なくとも 13 種の代謝物、サルでは 7 種の代謝物、ヒトでは 6 種の代謝物が認められた。代謝パターンはサルとヒト肝細胞で類似していた。また、ヒト肝細胞により形成された代謝物はラットおよびサル肝細胞のいずれにおいても検出されたことから、毒性試験に用いた動物種は適当であると判断された。

イサブコナゾニウムをマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームとインキュベートした後、キャピラリーLC-UV-MS および LC-MS/MS により、イサブコナゾールおよびいくつかの少量の代謝物が観察された。ラット、ウサギおよびイヌの肝ミクロソームにおいて、いずれも一酸化されたイサブコナゾールの分子量を示す 2 つの異性体が少量生成した。これらの酸化代謝物は、質量分析において異なる化合物として異なるイオン強度で検出された。ウサギ肝ミクロソームでは酸化代謝物の量が多く、さらに二酸化イサブコナゾールが認められた。ヒトおよびサル肝ミクロソームでは、代謝物はほとんど認められなかった。イサブコナゾール以外の代謝物は、試験したすべての動物種でわずかであった。

イサブコナゾニウムをラット肝細胞とインキュベートした後、一酸化イサブコナゾールのグルタチオン、システインおよび *N*-アセチルシステインの各抱合体がキャピラリーLC-UV-MS および LC-MS/MS により検出された。これらの抱合体は脱フッ素反応と合わせて形成されたものである。

5.3 *In vivo* 代謝

添付資料番号：［4.2.2.4-7］、［4.2.2.4-8］

ラットおよびカニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内および経口投与した後に採取した血漿および尿試料、ならびに胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットおよびカニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与した後に採取した胆汁試料を用いて、イサブコナゾニウムの生体内での代謝を評価した［2.6.5.5.2］。

また、血漿、尿および胆汁試料中の代謝物の構造を LC-MS または LC-MS^n により推定した。

5.3.1 ラット血漿

添付資料番号：［4.2.2.4-7］

雄性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 0.1、0.25、0.5、1 および 2 時間の血漿中の主な放射能成分はイサブコナゾールであり、血漿中総放射能の 43.9～94.6%を占めた（表 5.3-1）。投与後 4、8 および 24 時間では、M7（脱トリアゾールイサブコナゾールのカルボン酸体）が検出され、血漿中総放射能の 35.5～54.9%を占めた。（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を経口投与したとき、投与後 0.5 および 1 時間の血漿中の主な放射能成分はイサブコナゾールであり、放射能の 68.5%および 70.3%を占めた。投与後 2、4、6、8、24 および 48 時間では、血漿中に M7 が検出され、血漿中総放射能の 35.4～73.1%を占めた。

雄性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 0.1 時間の血漿中の主な放射能成分は BAL8728 であり、血漿中総放射能の 57.9%を占めた（表 5.3-2）。投与後 0.25、0.5、1、2、4、6 および 8 時間では、血漿中に M4（BAL8728 の酸化カルバメート開裂代謝物）が検出され、血漿中総放射能の 27.2～74.2%を占めた。

雄性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を経口投与したとき、投与後 0.1、0.25、0.5、1、2、4、6 および 8 時間の血漿中の主な放射能成分は M4 であり、血漿中総放射能の 23.4～82.9%を占めた。M4 に次いで高い放射能成分を示した BAL8728 は、投与後 0.1、0.25、0.5、1、2、4 および 6 時間において、血漿中総放射能の 4.9～24.8%を占めた。投与後 8 時間には、血漿中に rPP3（未同定代謝物）が検出され、放射能の 28.9%を占めた。

表 5.3-1 雄性ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの血漿中代謝物の組成

代謝物 ID	静脈内：血漿中放射能 (%) [a), b)]								
	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	プール$_{0\text{-}24\ h}$
rCP1 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.6	8.5	3.0
rCP2 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.3	ND	ND
rCP3 [c)]	ND	ND	ND	ND	2.4	ND	3.2	ND	ND
rCP4 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.5	ND	ND
M46	ND	ND	2.3	3.3	7.7	ND	ND	ND	1.9
rCP8 [c)]	3.4	4.0	2.0	2.7	ND	ND	ND	ND	ND
rCP9 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.2	1.7	2.3
rCP10 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.7	ND
rCP12 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.6	1.9
イサブコナゾール	94.6	90.8	84.0	75.7	43.9	28.1	17.7	ND	23.9
M7	ND	ND	4.6	15.3	41.1	49.8	35.5	54.9	31.6
その他 [d)]	2.0	4.2	6.0	3.0	1.7	13.6	9.3	2.2	16.3

代謝物 ID	経口：血漿中放射能 (%) [a), b)]								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h	プール$_{0\text{-}48\ h}$
rCP1 [c)]	ND	ND	ND	ND	4.3	ND	7.6	18.2	3.9
rCP3 [c)]	2.9	ND	ND	ND	ND	3.6	ND	ND	ND
rCP4 [c)]	3.2	2.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
rCP5 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.7	ND	ND
M46	2.8	3.2	2.6	ND	ND	ND	ND	ND	2.1
rCP7 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.4	ND
rCP8 [c)]	4.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
rCP9 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.7	2.4
rCP10 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.1
rCP11 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.9
rCP12 [c)]	2.5	ND	ND	ND	ND	ND	8.0	11.7	4.4
イサブコナゾール	68.5	70.3	35.4	39.2	18.3	14.7	ND	ND	9.0
M7	6.8	13.6	40.9	44.7	66.0	73.1	57.8	35.4	43.5
rCP15 [c)]	1.9	ND	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
その他 [d)]	3.1	0.0	4.8	5.2	0.0	0.0	6.2	0.0	24.8

a) ND：検出できず
b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
c) 未同定の代謝物
d) その他：不明瞭なピークはその他とした
試験番号：9766-ME-1030

表 5.3-2 雄性ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの血漿中代謝物の組成

代謝物 ID	静脈内：血漿中放射能 (%) a), b)								
	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	プール$_{0\text{-}8\ h}$
M47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.1	ND	5.1
rPP2 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.3	4.6	ND
rPP3 c)	ND	2.9	ND	4.5	2.5	ND	16.3	15.3	ND
rPP4 c)	2.0	2.1	2.4	ND	2.5	2.9	ND	ND	ND
rPP7 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.5
M4	30.2	56.4	61.8	74.2	67.5	73.0	33.8	27.2	53.8
rPP9 c)	ND	ND	ND	ND	ND	1.7	ND	ND	ND
BAL8728 (M5)	57.9	33.6	25.0	11.3	9.9	4.3	8.7	8.8	20.4
その他 d)	3.1	2.5	4.4	5.3	8.6	0.0	0.0	0.0	7.4
代謝物 ID	経口：血漿中放射能 (%) a), b)								
	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	プール$_{0\text{-}8\ h}$
M47	2.1	ND	ND	2.0	2.7	ND	6.2	ND	ND
rPP2 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.2	ND
rPP3 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.4	28.9	3.0
rPP4 c)	12.9	5.0	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	2.3
rPP5 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.7	ND	ND
rPP6 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.0	ND	ND
M4	55.6	71.4	62.6	66.8	75.2	82.9	44.8	23.4	69.3
rPP10 c)	2.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
rPP11 c)	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BAL8728 (M5)	16.2	20.7	24.8	19.5	12.5	4.9	5.2	ND	15.5
その他 d)	4.7	0.0	3.6	4.1	6.1	1.6	2.6	0.0	1.3

a) ND：検出できず
b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
c) 未同定の代謝物
d) その他：不明瞭なピークはその他とした
試験番号：9766-ME-1030

5.3.2 サル血漿

添付資料番号：［4.2.2.4-8］

雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 0.1、0.25、0.5、1、2、4、6、8 および 24 時間の血漿中の主な放射能成分はイサブコナゾールであり、血漿中総放射能の 46.0～97.0%を占めた（表 5.3-3）。投与後 1、2、4、6、8 および 24 時間の血漿中に M61（イサブコナゾールの *O*-グルクロン酸抱合体）が検出され、投与後 2、4、6、8 および 24 時間の血漿中に M1（水酸化イサブコナゾールカルバモイル体）が検出された。投与後 48 時間では、血漿中の主な放射能成分は mCP1（未同定代謝物）であった。（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を経口投与したとき、投与後 0.5、1、2、4、6、8 および 24 時間の血漿中の主な放射能成分はイサブコナゾールであり、血漿中総放射能の 45.7～100.0%を占めた。投与後 2、4、6、8 および 24 時間の血漿中には M61 が検出され、投与後 1、2、4、6 および 8 時間の血漿中には M1 が検出された。投与後 48 時間では、血漿中の主な放射能成分は mCP1 であった。

雄性カニクイザルに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 0.1、0.25、0.5、1、2、4、6 および 8 時間の血漿中の主な放射能成分は M4 であり、血漿中総放射能の 56.3～94.1%を占めた（表 5.3-4）。BAL8728 は投与後 0.1、0.25、0.5、1 および 2 時間で血漿中に検出され、放射能の 2.1～25.0%を占めた。投与後 24 時間には、血漿中の主な放射能成分は mPP2（未同定代謝物）であった。（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を経口投与したとき、投与後 0.5、1、2、4、6、8 および 24 時間の血漿中の主な放射能成分は M4 であり、血漿中総放射能の 59.5～98.1%を占めた。投与後 6、8、24 時間の血漿中には mPP2 が検出されたが、BAL8728 は検出されなかった。

表 5.3-3 雄性サルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの血漿中代謝物の組成

代謝物 ID	静脈内：血漿中放射能 (%) [a), b)]										
	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h	プール$_{0\text{-}8\ h}$
mCP1 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.1	37.9	ND
mCP2 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.6	17.6	ND
mCP4 [c)]	ND	ND	ND	ND	2.5	2.5	ND	2.9	ND	ND	ND
mCP5 [c)]	ND	ND	ND	ND	1.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M61	ND	ND	ND	2.4	5.8	14.1	11.0	8.8	20.0	ND	7.2
M1	ND	ND	ND	ND	2.2	4.5	11.9	11.3	7.7	ND	5.6
イサブコナゾール	97.0	91.1	90.1	92.5	74.8	59.0	64.8	65.6	46.0	20.2	72.1
mCP10 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.3	ND	ND
その他 [d)]	0.3	0.5	4.2	5.1	1.7	6.1	4.7	0.0	0.0	0.0	2.4

代謝物 ID	経口：血漿中放射能 (%) [a), b)]								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h	プール$_{0\text{-}8\ h}$
mCP1 [c)]	ND	ND	ND	ND	3.8	ND	6.5	79.3	ND
mCP2 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6.5	ND	ND
mCP3 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	3.1	ND	ND	ND
mCP4 [c)]	ND	3.3	ND	2.6	ND	ND	ND	ND	3.4
mCP5 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.7
M61	ND	ND	4.5	14.7	7.0	7.1	13.1	ND	9.2
M1	ND	4.1	3.3	7.0	7.3	9.5	ND	ND	7.1
mCP8 [c)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.7	ND	ND
イサブコナゾール	100.0	84.2	88.3	64.4	67.9	65.4	45.7	ND	68.4
その他 [d)]	0.0	5.4	3.9	6.2	2.3	0.0	0.0	0.0	4.6

a) ND：検出できず
b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
c) 未同定の代謝物
d) その他：不明瞭なピークはその他とした

試験番号: 9766-ME-1018

表 5.3-4 雄性サルに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの血漿中代謝物の組成

代謝物 ID	静脈内：血漿中放射能 (%) a), b)									
	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	プール$_{0\text{-}24\ h}$
mPP2 c)	ND	ND	ND	ND	ND	6.4	16.5	30.8	91.4	4.5
mPP3 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.8	ND	ND	ND
M4	72.8	83.3	86.1	91.2	94.1	84.9	72.2	56.3	ND	82.7
BAL8728 (M5)	25.0	7.8	12.6	6.2	2.1	ND	ND	ND	ND	4.3
その他 d)	0.1	3.4	1.3	2.6	3.8	0.8	0.0	0.0	0.0	5.9

代謝物 ID	経口：血漿中放射能 (%) a), b)							
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	プール$_{0\text{-}24\ h}$
mPP1 c)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	10.7	ND
mPP2 c)	ND	ND	ND	ND	5.3	16.8	25.9	6.0
M4	95.2	98.1	95.4	92.4	85.8	74.7	59.5	89.6
BAL8728 (M5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
その他 d)	2.4	1.9	1.4	5.0	2.7	1.5	0.0	2.3

a) ND：検出できず
b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
c) 未同定の代謝物
d) その他：不明瞭なピークはその他とした

試験番号: 9766-ME-1018

5.3.3 ラット尿

添付資料番号：［4.2.2.4-7］

雄性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内および経口投与したとき、主に尿中に M17｛2-（4-シアノフェニル）エタノールの *O*-グルクロン酸抱合体｝と M18｛水酸化（4－カルバモイルフェニル）酢酸｝混合ピークが検出され、投与後 48 時間までの累積排泄量は投与量の 5.5～5.7%であった（表 5.3-5）。M15（4-シアノ安息香酸のグリシン抱合体）と M49｛水酸化 2-（4-シアノフェニル）エタノールのグルクロン酸抱合体｝の混合ピークも主に検出され、その累積排泄は投与量の 2.8～4.2%であった。

雄性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内および経口投与したとき、主に尿中に M4 が検出され、投与後 48 時間までの累積排泄は投与量の 53.8～59.3%であった（表 5.3-6）。尿中には M20（M4 のアシルグルクロン酸抱合体）、および M47（M20 のグルクロン酸移動異性体）と M50（二酸化 M4）との混合ピークも検出され、その累積排泄量はそれぞれ投与量の 10.1～11.7%および 7.9～8.1%であった。

表 5.3-5 雄性ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの代謝物の尿中排泄

代謝物 ID	0～48 時間における累積排泄率 a), b) (% of Dose)	
	静脈内	経口
rCU1 c)	0.3	0.1
rCU2 c)	1.7	1.2
rCU3 c)	0.3	ND
M12, M13, M48 の混合物	1.6	1.2
M15, M49 の混合物	4.2	2.8
rCU6 c)	0.2	0.2
M17, M18 の混合物	5.7	5.5
rCU8 c)	0.7	1.2
rCU9 c)	1.5	ND
rCU10 c)	0.2	0.2
rCU11 c)	0.4	0.4
rCU12 c)	0.2	0.2
M46	1.4	1.4
総放射能	19.9	16.3

a) ND：検出できず
b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
c) 未同定の代謝物

試験番号: 9766-ME-1030

表 5.3-6 雄性ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの代謝物の尿中排泄

代謝物 ID	0～48 時間における累積排泄率 a), b) (% of Dose)	
	静脈内	経口
rPU1 c)	0.0 d)	0.0 d)
rPU2 c)	ND	0.0 d)
rPU3 c)	0.3	0.1
rPU4 c)	0.6	ND
rPU5 c)	0.4	ND
M47, M50の混合物	7.9	8.1
M20	11.7	10.1
M4	53.8	59.3
rPU9 c)	ND	0.1
rPU10 c)	0.2	0.4
rPU11 c)	0.0 d)	ND
rPU12 c)	ND	0.0 d)
rPU13 c)	2.0	ND
rPU14 c)	0.0 d)	ND
rPU15 c)	1.9	3.7
BAL8728 (M5)	0.0 d)	ND
総放射能	88.8	90.9

a) ND：検出できず
b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
c) 未同定の代謝物
d) 投与量の 0.05%未満

試験番号: 9766-ME-1030

5.3.4 サル尿

添付資料番号：［4.2.2.4-8］

雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を静脈内および経口投与したとき、主に尿中に M17、M62｛（4-カルバモイルフェニル）酢酸の *N*-硫酸抱合体｝および M63｛水酸化 2-（4-シアノフェニル）エタノールの *N*-アセチルシステイン抱合体｝の混合ピークが検出され、投与後 72 時間までの累積排泄量は投与量の 13.0～13.6%であった（表 5.3-7）。血漿中で検出された M61 は尿中にも検出され、その累積排泄量は投与量の 4.2～4.4%であった。

雄性カニクイザルに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を静脈内および経口投与したとき、主に尿中に M4 および M20 が検出され、投与後 72 時間までの累積排泄量はそれぞれ投与量の 37.9～51.9%および 16.3～24.6%であった（表 5.3-8）。尿中には M26（BAL8728 の *N*-アセチルシステイン抱合体）および M47 と M50 の混合ピークも検出され、その累積排泄量はそれぞれ投与量の 4.0～6.6%および 3.6～4.1%であった。

表 5.3-7 雄性サルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの代謝物の尿中排泄

代謝物 ID	0～72 時間における累積排泄率 a), b)	
	静脈内	経口
mCU1 c)	0.4	0.7
mCU2 c)	0.1	0.0 d)
mCU3 c)	ND	0.1
mCU4 c)	0.3	ND
mCU5 c)	0.4	ND
mCU6 c)	ND	0.5
M13, M48の混合物	1.9	2.0
mCU8 c)	1.8	1.3
mCU9 c)	0.3	ND
M9, M15の混合物	1.2	1.5
mCU11 c)	ND	0.0 d)
mCU12 c)	0.4	0.2
M17, M62, M63の混合物	13.6	13.0
mCU14 c)	0.3	0.4
mCU15 c)	0.2	0.1
mCU16 c)	0.3	0.3
mCU17 c)	0.9	0.9
M64, M65の混合物	2.2	2.8
M61	4.4	4.2
M59	1.8	1.6
イサブコナゾール	0.2	ND
総放射能	39.6	35.6

a) ND：検出できず　b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た　c) 未同定の代謝物
d) 投与量の 0.05%未満　試験番号: 9766-ME-1018

表 5.3-8 雄性サルに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内または経口投与したときの代謝物の尿中排泄

代謝物 ID	0～72 時間における累積排泄率 a), b) (% of Dose)	
	静脈内	経口
mPU1 c)	1.6	1.2
mPU2 c)	0.4	0.0 d)
mPU3 c)	0.1	0.1
mPU4 c)	0.0 d)	ND
M47, M50の混合物	3.6	4.1
mPU6 c)	0.4	0.1
mPU7 c)	ND	0.0 d)
mPU8 c)	0.0 d)	ND
mPU9 c)	0.5	0.1
M20	24.6	16.3
mPU11 c)	0.1	0.0 d)
mPU12 c)	0.0 d)	ND
mPU13 c)	ND	0.1
M4	37.9	51.9
mPU15 c)	ND	0.0 d)
mPU16 c)	1.4	ND
mPU17 c)	0.1	0.1
mPU18 c)	ND	0.1
M26	6.6	4.0
総放射能	87.1	86.0

a) ND：検出できず　b) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た　c) 未同定の代謝物
d) 投与量の 0.05%未満　試験番号: 9766-ME-1018

5.3.5 ラット胆汁

添付資料番号：［4.2.2.4-7］

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、胆汁中の主な放射能成分はイサブコナゾールであり、投与後 24 時間までのイサブコナゾールの累積排泄量は投与量の 26.6%であった（表 5.3-9）。次いで M55（イサブコナゾール還元体のグルタチオン抱合体）が検出され、その累積排泄量は投与量の 17.3%であった。イサブコナゾニウムの胆汁への累積排泄率は投与量の 1.4%であった。

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与したとき、胆汁中の主な放射能成分は BAL8728 であり、投与後 48 時間までの累積排泄量は投与量の 19.8%であった（表 5.3-10）。イサブコナゾニウムの胆汁への累積排泄率は投与量の 2.9%であった。

表 5.3-9 雄性ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの代謝物の胆汁中排泄

代謝物 ID	0～24時間における累積排泄率 a)
	静脈内
M17	1.9
イサブコナゾニウム	1.4
M51	2.0
M52	2.8
M53	2.9
rCB6 b)	0.5
rCB7 b)	0.3
M54	3.3
rCB9 b)	0.6
M55	17.3
rCB11 b)	0.3
M59	1.9
rCB13 b)	0.6
rCB14 b)	0.3
M56	2.0
rCB16 b)	0.5
rCB17 b)	0.3
イサブコナゾール	26.6
総放射能	87.1

a) 4 例のプール検体を用いて測定値を得た b) 未同定の代謝物 試験番号: 9766-ME-1030

表 5.3-10 雄性ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの代謝物の胆汁中排泄

代謝物 ID	0～48時間における累積排泄率 a)
	静脈内
rPB1 b)	0.0 c)
rPB2 b)	0.2
M20	1.0
M4	0.0 c)
rPB5 b)	0.0 c)
rPB6 b)	0.0 c)
M57	0.7
rPB8 b)	0.0 c)
M22	1.7
M23	0.8
M58	0.9
BAL8728 (M5)	19.8
rPB13 b)	0.0 c)
イサブコナゾニウム	2.9
M60	0.7
総放射能	35.0

a) 4 例のプール検体を用いて測定値を得た b) 未同定の代謝物 c) 投与量の 0.05%未満
試験番号: 9766-ME-1030

5.3.6 サル胆汁

添付資料番号：［4.2.2.4-8］

胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を静脈内投与後、M73（イサブコナゾールの脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体）、M74（水酸化イサブコナゾールのグルクロン酸抱合体）および M75（二水酸化イサブコナゾールのグルクロン酸抱合体）の混合ピークが主に胆汁中に検出され、投与後 72 時間までの累積排泄量は投与量の 21.6%であった（表 5.3-11）。胆汁中にイサブコナゾールがわずかに検出された。

胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザルに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を静脈内投与したとき、胆汁中の主な放射能成分は M22（BAL8728 のシステイン抱合体）であり、投与後 72 時間までの累積排泄量は投与量の 8.5%であった（表 5.3-12）。血漿中で検出された BAL8728 は胆汁中にも検出され、その累積排泄量は投与量の 3.1%であった。

表 5.3-11 雄性サルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの代謝物の胆汁中排泄

代謝物 ID	0～72時間における累積排泄率 a) (% of Dose)
	静脈内
mCB1 b)	0.2
M66	0.7
M67	2.0
M68	2.0
M69, M70の混合物	1.9
mCB6 b)	0.3
M71	6.5
mCB8 b)	0.6
mCB9 b)	0.1
M72	0.9
mCB11 b)	0.1
mCB12 b)	0.9
M59	3.8
M73, M74, M75の混合物	21.6
mCB15 b)	0.0 c)
mCB16 b)	0.0 c)
イサブコナゾール	0.7
総放射能	55.7

a) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
b) 未同定の代謝物
c) 投与量の 0.05%未満

試験番号: 9766-ME-1018

表 5.3-12 雄性サルに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの代謝物の胆汁中排泄

代謝物 ID	0～72時間における累積排泄率 a) (% of Dose)
	静脈内
mPB1 b)	0.0 c)
mPB2 b)	0.0 c)
M76	0.5
M77	1.1
mPB5 b)	0.0 c)
mPB6 b)	0.0 c)
mPB7 b)	0.0 c)
mPB8 b)	0.0 c)
M22	8.5
M23	1.8
mPB11 b)	0.0 c)
BAL8728 (M5)	3.1
mPB13 b)	0.0 c)
mPB14 b)	0.0 c)
mPB15 b)	0.0 c)
総放射能	17.7

a) 3 例のプール検体を用いて測定値を得た
b) 未同定の代謝物
c) 投与量の 0.05%未満

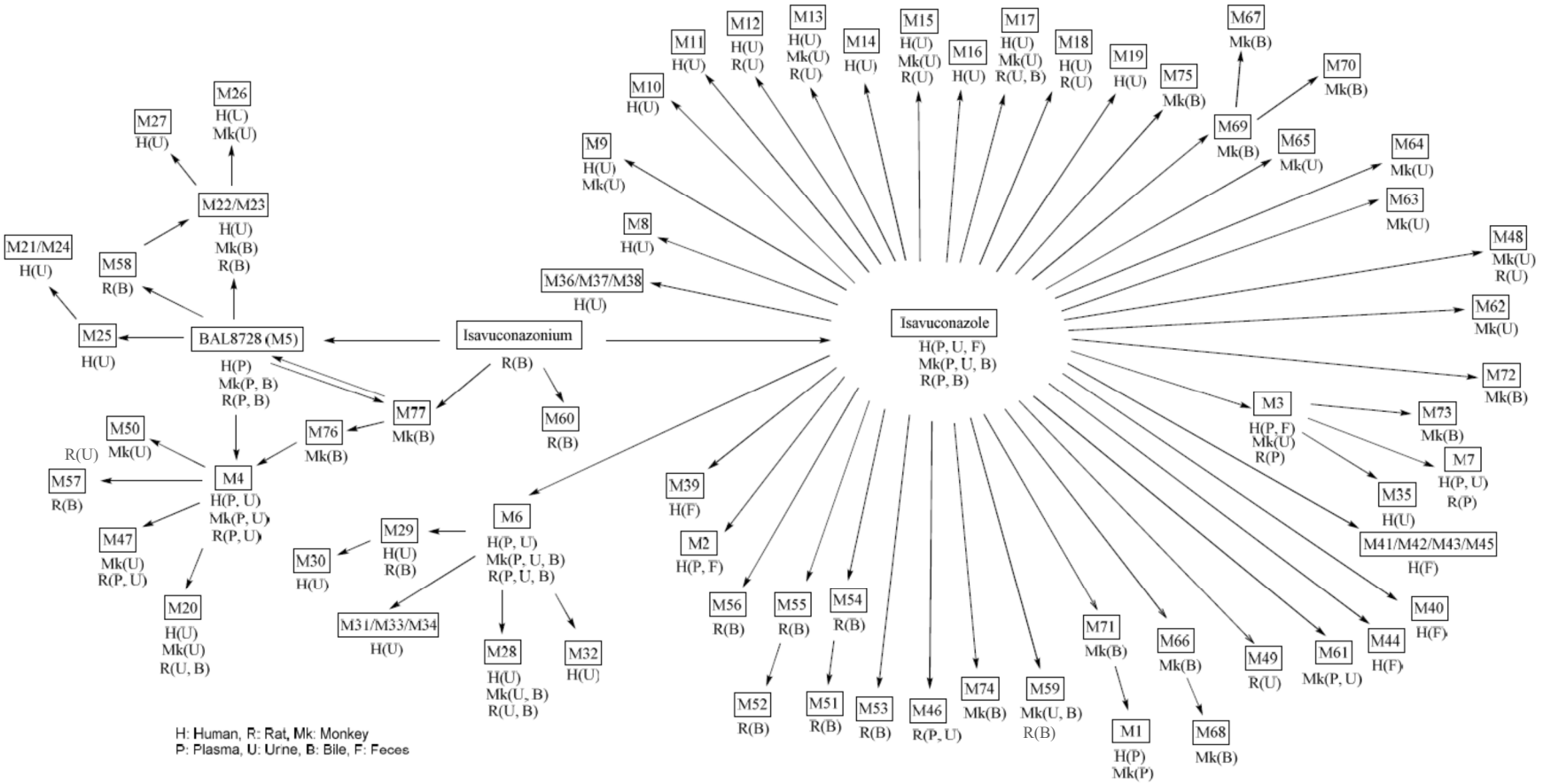
試験番号: 9766-ME-1018

5.4 推定代謝経路

添付資料番号：［4.2.2.4-7］、［4.2.2.4-8］、［4.2.2.4-9］、［4.2.2.4-10］、［4.2.2.4-12］

ラットおよびサルにおけるイサブコナゾニウムの主な代謝経路は、イサブコナゾニウムの切断、次いでイサブコナゾールおよびBAL8728 (M5) の生成であった（図 5.4-1、表 5.4-1）。ラットおよびサルにおいて、イサブコナゾールのチアゾール環の開裂後、酸化およびその後のグルクロン酸抱合、アセチルシステイン抱合、シアノ基の加水分解およびカルバモイル体の酸化により代謝物が生成した。また、イサブコナゾールは、ラットでは酸化およびその後のグルクロン酸抱合またはグルタチオン抱合を受け、次いで加水分解を介したシステイニルグリシン抱合により代謝され、サルではグルクロン酸抱合あるいは酸化された後のグルクロン酸抱合、シアノ基の加水分解、カルバモイル体の酸化またはシステイニルグリシン抱合、次いで加水分解を介したシステイン抱合により代謝された。BAL8728 のカルバメート基は、ラットおよびサルにおいて酸化またはグルクロン酸抱合により切断および代謝された。また、BAL8728 は、ラットではグルタチオン抱合、次いで加水分解を介したシステイン抱合、サルではシステイン抱合およびアセチルシステイン抱合により代謝された。

図 5.4-1 イサブコナゾニウムの推定代謝経路



試験番号: 9766-ME-1007、9766-ME-1018、9766-ME-1021、9766-ME-1027、9766-ME-1030

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造

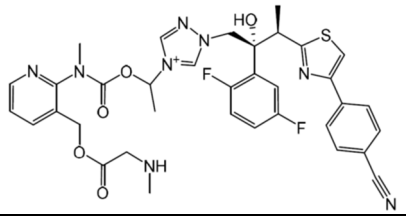
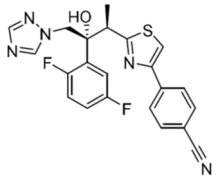
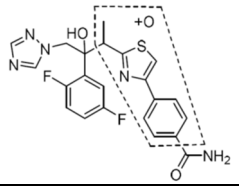
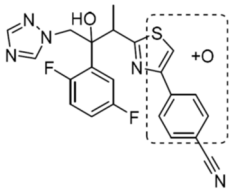
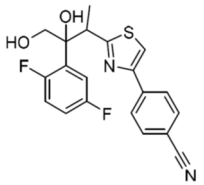
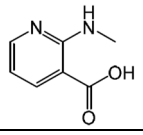
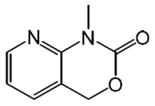
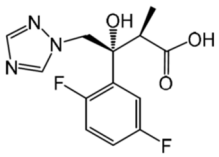
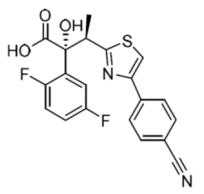
代謝物 ID [a)]		構造
イサブコナゾニウム	BAL8557/ASP9766 (rCB2, rPB14)	
イサブコナゾール	BAL4815 (rCP13a, rCB18, mCP9, mCU21a, mCB17, hCP2b, hCF19b)	
M1	(mCP7, hCP1)	
M2	(hCP2a, hCF19a)	
M3	(rCP13b, mCU21b, hCP2c, hCF19c)	
M4	BAL1040 (rPP8, rPU8, mPP4, mPU14, hPP3, hPU5, H7)	
BAL8728 (M5)	(rPP12, rPB12, mPP5, mPB12, hPP4)	
M6	BAL10069 (H1)	
M7	BAL114040 (rCP14, H6)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (2)

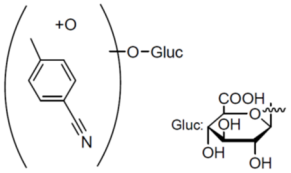
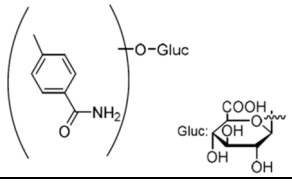
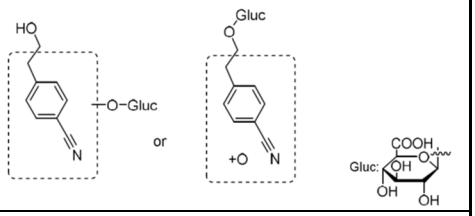
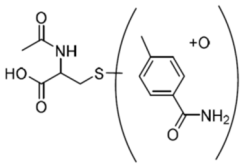
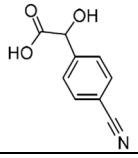
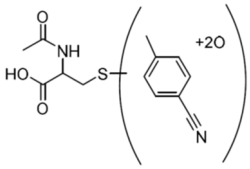
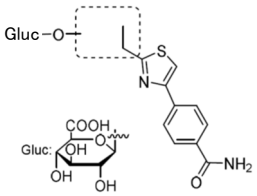
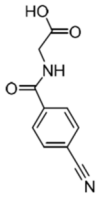
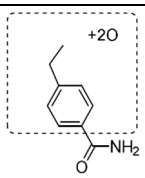
代謝物 ID [a)]		構造
M8	(hCU2a)	
M9	(mCU10b, hCU2b)	
M10	(hCU2c)	
M11	(hCU3a)	
M12	AS3287428 (rCU4a, hCU3b)	
M13	(rCU4c, mCU7b, hCU3c)	
M14	(hCU3d)	
M15	AS3285601 (rCU5a, mCU10a, hCU4a)	
M16	(hCU4b)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (3)

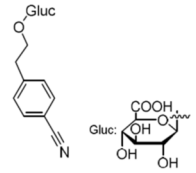
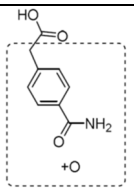
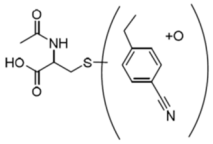
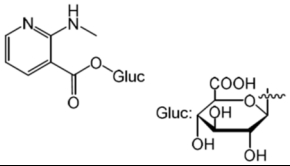
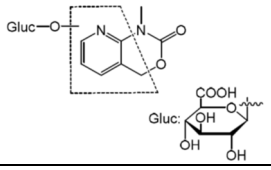
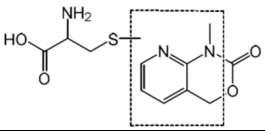
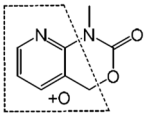
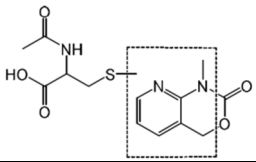
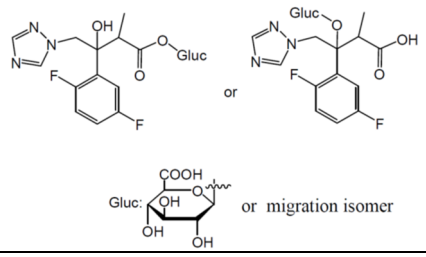
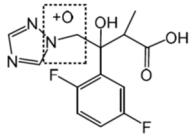
代謝物 ID [a)]		構造
M17	(rCU7a, rCB1, mCU13b, hCU6)	
M18	(rCU7b, hCU7a)	
M19	(hCU7b)	
M20	AS3285603 (rPU7, rPB3, mPU10, hPU3)	
M21/M24	(hPU9/hPU11b)	
M22/M23	(rPB9, mPB9, hPU10/ rPB10, mPB10, hPU11a)	
M25	(hPU11c)	
M26/M27	(mPU19, hPU12/hPU13)	
M28	(rPUa, rPUb, rPBa, rPBb, rPBc, rPBe, mPUa, mPUb, mPUc, mPUd, mPBa, mPBb, mPBc, hPUa, hPUf, hPUh, hPUj)	
M29	(rPBd, hPUi)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (4)

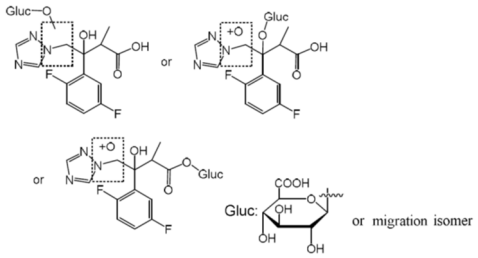
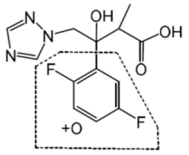
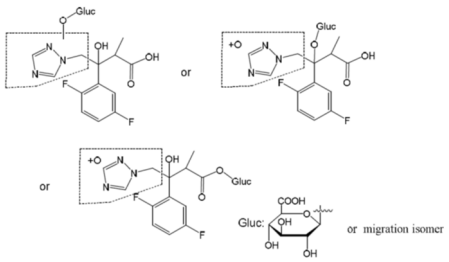
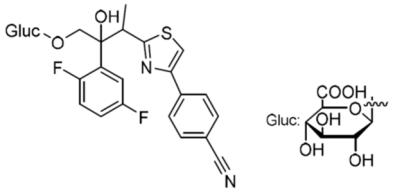
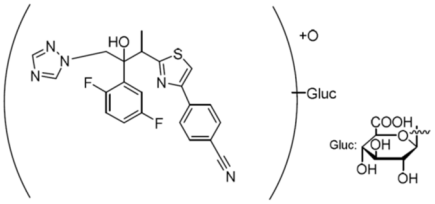
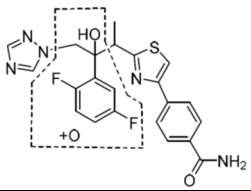
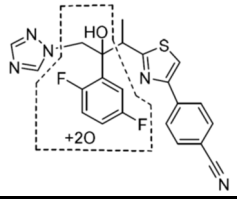
代謝物 ID [a)]		構造
M30	(hPUd)	
M31/M32/M33	(hPUc/hPUe/hPUg)	
M32	(hPUb)	
M35	(H5)	
M36/M37/M38	(H2/H3/H4)	
M39	(hCF3)	
M40	(hCF7)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (5)

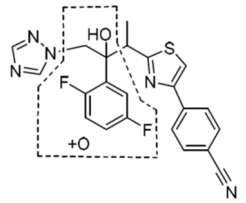
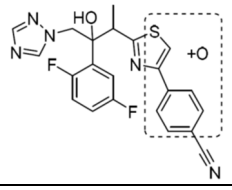
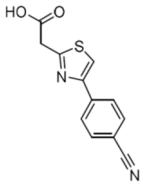
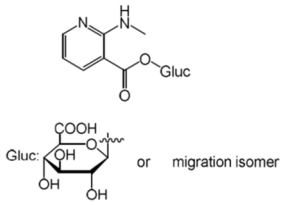
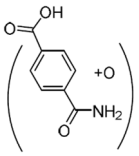
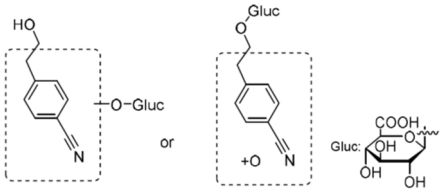
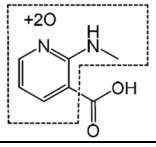
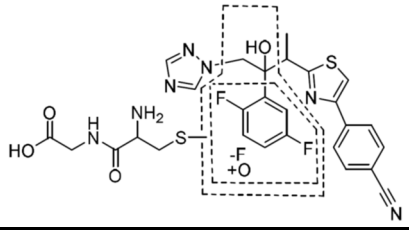
代謝物 ID [a)]		構造
M41/M42/M43/M45	(hCF9/hCF12/hCF13/ hCF16)	
M44	(hCF14)	
M46	(rCP6, rCU13)	
M47	(rPP1, rPU6b, mPU5b)	
M48	(rCU4b, mCU7a)	
M49	(rCU5b)	
M50	(rPU6a, mPU5a)	
M51	(rCB3)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (6)

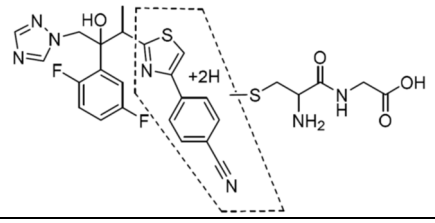
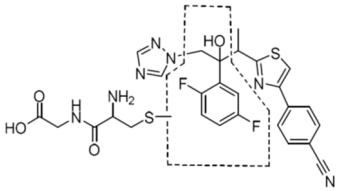
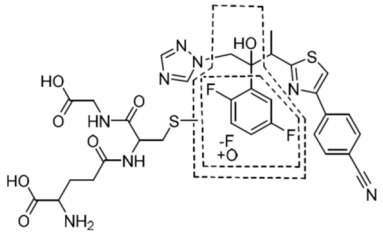
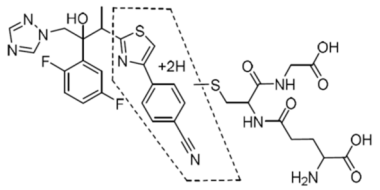
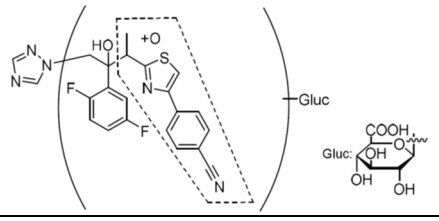
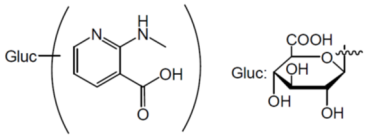
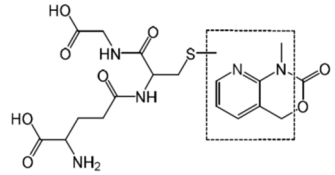
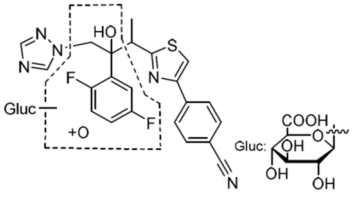
代謝物 ID [a)]		構造
M52	(rCB4)	
M53	(rCB5)	
M54	(rCB8)	
M55	(rCB10)	
M56	(rCB15)	
M57	(rPB7)	
M58	(rPB11)	
M59	(rCB12, mCU20, mCB13)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (7)

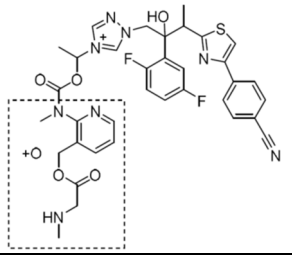
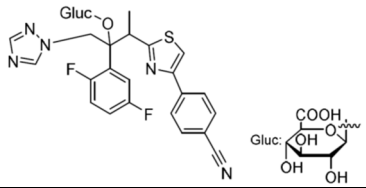
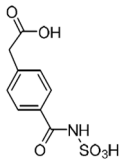
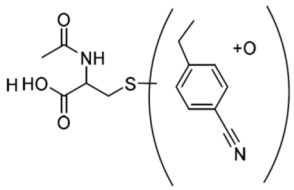
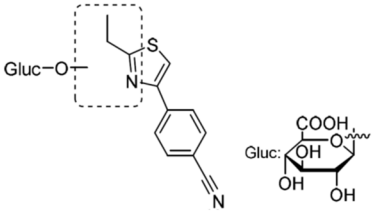
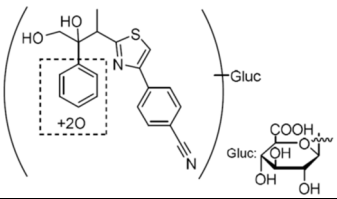
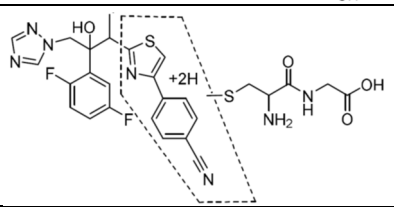
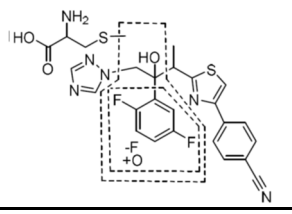
代謝物 ID [a)]		構造
M60	(rPB15)	
M61	(mCP6, mCU19)	
M62	(mCU13a)	
M63	(mCU13c)	
M64	(mCU18a)	
M65	(mCU18b)	
M66	(mCB2)	
M67	(mCB3)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (8)

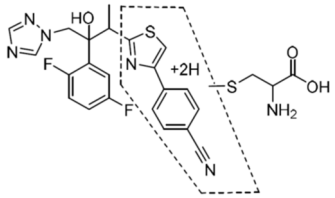
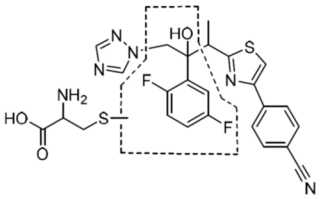
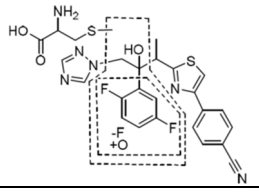
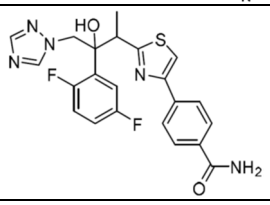
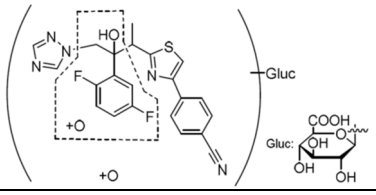
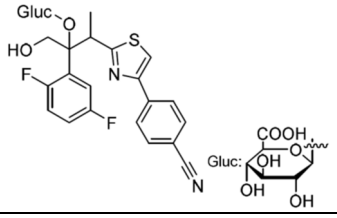
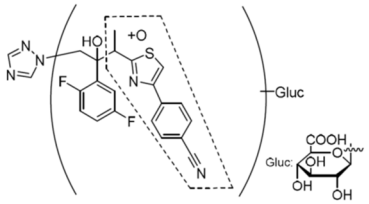
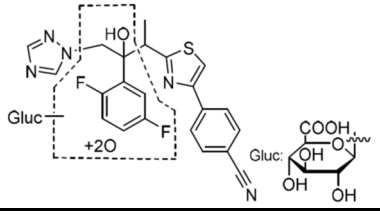
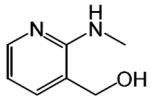
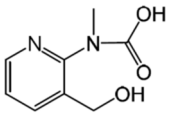
代謝物 ID[a)]		構造
M68	(mCB4)	
M69	(mCB5a)	
M70	(mCB5b)	
M71	(mCB7)	
M72	(mCB10)	
M73	(mCB14a)	
M74	(mCB14b)	
M75	(mCB14c)	

表 5.4-1 同定または推定代謝物の化学構造 (9)

代謝物 ID [a)]		構造
M76	(mPB3)	
M77	(mPB4)	

a) 括弧内の代謝物番号は試験報告書内で使用したもの

試験番号: 9766-ME-1007、9766-ME-1018、9766-ME-1021、9766-ME-1027、9766-ME-1030

5.5 血漿中代謝物の種差比較

添付資料番号：［4.2.2.4-4］参、［4.2.2.4-7］、［4.2.2.4-8］、［4.2.2.4-9］
［4.2.2.4-10］、［5.3.2.2-9］

ヒトに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与したとき、M1 およびイサブコナゾールの 2 つの代謝物が血漿中に検出された、また微量の M2（水酸化イサブコナゾール）および M3（イサブコナゾールの酸化的 *N*-脱アルキル体）も検出された［2.7.2.2.1.4］。ヒトに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回静脈内投与したとき、主に血漿中に M4 および BAL8728 の 2 つの代謝物が検出された［2.7.2.2.1.4］。また、ヒトにイサブコナゾニウム硫酸塩を反復経口投与したときのミダゾラム薬物相互作用試験（試験番号 9766-CL-0023）で採取された血漿中には、少量の M6（イサブコナゾールのチアゾール環開裂代謝物）および M7 が認められた［2.7.2.2.1.4］。

ヒト血漿中におけるイサブコナゾールを含む代謝物のうち、M2 を除くすべての代謝物がラットおよびサルで認められた（表 5.5-1）。なお、LC-MS 測定による M2 のイオン強度はイサブコナゾールの約 1/10000 に相当することから、イサブコナゾールと比較して M2 は無視できると考えられた。

表 5.5-1 実験動物およびヒトの血漿中で確認されたイサブコナゾニウムの代謝物

試料	ラット	サル	ヒト
血漿	イサブコナゾール a) M3 a) M4 a) BAL8728 (M5) a) M6 a) M7 a) M46 M47	イサブコナゾール a) M1 a) M4 a) BAL8728 (M5) a) M6 a) M61	イサブコナゾール a) M1 a) M2 a) M3 a) M4 a) BAL8728 (M5) a) M6 a) M7 a)

a) ヒトで確認された代謝物
試験番号: 9766-ME-1007、9766-ME-1018、9766-ME-1021、9766-ME-1027、9766-ME-1030

5.6 動物におけるヒト代謝物の全身曝露

添付資料番号：［4.2.2.4-7］、［4.2.2.4-8］、［4.2.2.4-10］、［4.2.2.4-11］
［4.2.2.4-12］、［4.2.3.2-7］、［4.2.3.2-11］、［5.3.4.1-2］

ラット、サルおよびヒトに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与または静脈内投与したときの血漿中代謝物濃度を放射能検出器付き HPLC またはオフライン LSC により測定した（表 5.6-1）。イサブコナゾールと M4 はそれぞれ（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩由来の総放射能の 10%以上を占めた［2.7.2.2.1.4］。

ラットおよびサルにおけるイサブコナゾニウムの毒性試験において、LC-MS/MS によりイサブコナゾールの血漿中濃度を測定したところ、サルにおけるイサブコナゾニウム 40 mg/kg/日を 38/39 週間投与したときのイサブコナゾールの曝露量は、イサブコナゾールの MRHD (200 mg) に相当するイサブコナゾニウム硫酸塩 372.6 mg 投与時のヒトの全身曝露量に相当した（表 5.6-1）。

ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 60 mg/kg を静脈内持続投与したときの M4 の曝露量は、MRHD で投与後のヒトの全身曝露量を上回った（表 5.6-2）。

表 5.6-1 動物およびヒトに単回静脈内、単回経口または反復経口投与したときのイサブコナゾール関連物質由来代謝物の全身曝露の比較

被験物質	（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩					イサブコナゾニウム硫酸塩				
種	ラット		サル		ヒト	ラット		サル		ヒト
投与経路	静脈内	経口	静脈内	経口	経口	経口		経口		経口
投与量	5 mg/kg	5 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	372.6 mg	90 mg/kg/日	90 mg/kg/日	40 mg/kg/日	40 mg/kg/日	372.6 mg/日
	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	投与26週	投与26週	投与38/39週	投与38/39週	13日目
性別	雄	雄	雄	雄	男性	雄	雌	雄	雌	男性
パラメータ [a), b)]	AUC_{last}（μg eq.·h/mLまたはμg eq.·h/g）					$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)				
代謝物 ID										
総放射能	6.33	8.25	14.8	14.4	96.0					
イサブコナゾール	1.53	0.880	8.83	7.13	84.3	37.1	59.4	87.8	98.1	121.4
M1	NC	NC	0.770	0.330	0.558					
M7	2.42	4.83	NC	NC	NC					
M61	NC	NC	1.15	0.950	NC					

a) NC：算出せず

b) 放射能濃度はイサブコナゾール等量として示す

試験番号: 9766-ME-1018、9766-ME-1021、9766-ME-1030、9766-TX-0016、9766-TX-0019、9766-CL-1017

表 5.6-2 動物およびヒトに単回静脈内または経口投与したときの BAL8728 関連物質由来代謝物の全身曝露の比較

被験物質	（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩						
種	ラット				サル		ヒト
投与経路	静脈内	経口	静脈内持続		静脈内	経口	静脈内
投与量	5 mg/kg	5 mg/kg	60 mg/kg		3 mg/kg	3 mg/kg	372.6 mg
	1日目	1日目	1日目		1日目	1日目	1日目
性別	雄	雄	雄	雌	雄	雄	男性
パラメータ a), b)	AUC_{last}（µg eq.·h/mLまたはµg eq.·h/g）						
代謝物 ID							
総放射能	2.26	2.07	36.5	29.0	5.90	4.13	13.7
M4	1.40	1.45	18.7	16.1	4.48	3.69	11.4
BAL8728 (M5)	0.376	0.293	11.3	7.44	0.280	NC	1.05

a) NC：算出せず

b) 放射能濃度はイサブコナゾール等量として示す

試験番号: 9766-ME-1018、9766-ME-1027、9766-ME-1030、9766-ME-1034

5.7 ラットおよびサルにおける薬物代謝酵素誘導

添付資料番号：［4.2.2.4-13］参、［4.2.2.4-14］参

雌雄 SD ラットおよび雌雄カニクイザルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 0、10、30 および 60 mg/kg/日を 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）した後に調製した肝ミクロソームを用いて、薬物代謝酵素の誘導を評価した［2.6.5.5.4］。

雌性ラットでは、30 および 60 mg/kg/日でテストステロン 2β-および 6β-水酸化酵素活性（CYP3A マーカー）の誘導が認められた（2β-水酸化酵素活性；それぞれ対照の 250%および 383%、6β-水酸化酵素活性；それぞれ対照の 186%および 250%）。また 60 mg/kg/日でもテストステロン 16β-水酸化酵素活性（CYP2B マーカー）のわずかな誘導が認められた（対照の 175%）。雄性ラットではテストステロン水酸化酵素活性の誘導は認められず、ラットでは CYP 誘導の性差が示唆された。雌雄ラットにおいて、総 P450 濃度および *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化酵素活性の誘導は認められなかった。

サルでは、10、30 および 60 mg/kg/日の雄性サルおよび 30 および 60 mg/kg/日の雌性サルで、総 CYP 濃度、*p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル活性およびテストステロン 16β-水酸化酵素活性（CYP2B マーカー）の誘導が認められた。

これらのパラメータにおける増加率は、ラットでは雄および雌で約 200%～300%であり、サルでは顕著な性差はないことが示唆された。これらの変化は、4 週間の回復期間後にはほぼ対照群のレベルまで回復した。雌雄サルではテストステロン 2α -、2β -、6β -、7α -水酸化酵素活性の誘導は認められなかった。

6. 排泄

6.1 尿および糞中排泄

添付資料番号：［4.2.2.2-2］、［4.2.2.5-1］参

雄性 SD ラットに（$^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾール塩酸塩 5.57 mg/kg を単回静脈内および 5.14 mg/kg を単回経口投与したとき、イサブコナゾール関連物質の ^{14}C 放射能は、主に糞中に排泄され BAL8728 関連物質の ^{3}H 放射能は主に尿中に排泄された（表 6.1-1、表 6.1-2）。投与後 96 時間までの ^{14}C 放射能の累積排泄率は、静脈内投与および経口投与ともに、尿中では 15.6～18.2%、糞中では 81.3%以上であった。一方、投与後 96 時間までの ^{3}H 放射能の累積排泄率は、静脈内投与および経口投与のいずれにおいても、尿中では 83.9%以上、糞中では 6.7～10.9%であった。総回収率は、^{14}C 放射能が 96.9%以上、^{3}H 放射能が 94.7%以上であった。

雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内および経口投与したとき、イサブコナゾール関連物質の（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は糞および尿に排泄された。また BAL8728 関連物質の（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は主に尿を介して排泄された（表 6.1-3、表 6.1-4）。投与後 168 時間の（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率は、静脈内投与および経口投与ともに尿中で投与量の 37.7～42.9%、糞中で 55.0～58.2%であった。一方、投与後 168 時間の（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄は、静脈内投与および経口投与のいずれにおいても、尿中では 86.5%以上、糞中では 9.6～10.0%であった。総回収率は（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能が 95.9%以上、（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能が 96.0%以上であった。

イサブコナゾールの活性体に関連する放射能の総排泄率に対する尿中排泄率には種差が認められた（ラット＜サル）。ラットでは糞中排泄が主排泄経路であったが、サルでは糞中および尿中にほぼ同量の放射能が排泄された。

ヒトでは、（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与したとき、尿中排泄率は投与量の 45.4%で、糞中排泄率は 46.1%であった［2.7.2.2.2.6］。一方、BAL8728 関連放射能の総排泄率に対する尿中排泄率の寄与については、ラットおよびサルと同等の結果が得られた。ヒトでは、（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回静脈内投与したとき、尿中排泄率が投与放射能の 96.0%を占め、糞中排泄率は 2.4%であった［2.7.2.2.2.7］。

表 6.1-1 雄性ラットに(^{14}C/^{3}H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 5.57 mg/kg を
単回静脈内投与したときの放射能の尿中および糞中排泄

採取時間 (h)	^{14}C放射能の累積排泄率 a), b) (% of Dose)		^{3}H放射能の累積排泄率 a), b) (% of Dose)	
	尿	糞	尿	糞
0～7	7.93 ± 2.03	−	68.14 ± 7.03	−
0～24	16.29 ± 1.22	69.31 ± 4.48	85.09 ± 2.57	5.96 ± 0.86
0～48	17.66 ± 1.12	80.50 ± 1.93	86.48 ± 2.36	6.51 ± 0.93
0～72	17.98 ± 1.09	80.95 ± 1.91	87.10 ± 2.32	6.59 ± 0.97
0～96	18.16 ± 1.08	81.32 ± 1.69	87.54 ± 2.29	6.70 ± 0.94
ケージ洗浄液 (% of Dose)	0.16 ± 0.06		0.55 ± 0.23	
総回収率 (% of Dose)	99.65 ± 1.48		94.79 ± 1.77	

a) −：採取せず
b) 5 例の平均値±標準偏差

試験番号: 9766-ME-0012

表 6.1-2 雄性ラットに(^{14}C/^{3}H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 5.14 mg/kg を
単回経口投与したときの放射能の尿中および糞中排泄

採取時間 (h)	^{14}C放射能の累積排泄率 a), b) (% of Dose)		^{3}H放射能の累積排泄率 a), b) (% of Dose)	
	尿	糞	尿	糞
0～7	6.76 ± 0.95	−	59.86 ± 5.56	−
0～24	13.91 ± 1.47	71.96 ± 6.72	82.13 ± 2.80	10.18 ± 1.51
0～48	15.18 ± 1.58	80.56 ± 3.08	83.19 ± 2.84	10.84 ± 1.52
0～72	15.43 ± 1.67	81.17 ± 2.94	83.60 ± 2.78	10.89 ± 1.55
0～96	15.55 ± 1.68	81.31 ± 2.92	83.91 ± 2.80	10.91 ± 1.56
ケージ洗浄液 (% of Dose)	0.11 ± 0.02		0.35 ± 0.19	
総回収率 (% of Dose)	96.97 ± 1.72		95.17 ± 2.32	

a) −：採取せず
b) 4 例の平均値±標準偏差

試験番号: 9766-ME-0012

表 6.1-3 雄性サルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または
（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を
単回静脈内投与したときの放射能の尿中および糞中排泄

採取時間 (h)	（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 [a), b)] (% of Dose)		（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 [a), b)] (% of Dose)	
	尿	糞	尿	糞
0～6	10.8 ± 2.1	−	66.9 ± 6.2	−
0～12	17.7 ± 2.9	−	69.5 ± 6.3	−
0～24	27.7 ± 2.8	13.6 ± 10.2	82.3 ± 4.2	6.0 ± 1.0
0～48	35.9 ± 1.5	29.2 ± 22.2	86.2 ± 3.1	8.8 ± 2.7
0～72	39.6 ± 1.1	40.3 ± 18.0	87.1 ± 2.9	9.4 ± 2.9
0～96	41.4 ± 2.4	48.5 ± 11.1	87.4 ± 2.9	9.6 ± 3.0
0～120	42.1 ± 3.2	51.7 ± 8.5	87.7 ± 2.8	9.8 ± 3.1
0～144	42.5 ± 3.4	53.6 ± 6.6	87.8 ± 2.8	10.0 ± 3.1
0～168	42.9 ± 3.8	55.0 ± 5.4	88.0 ± 2.8	10.0 ± 3.1
ケージ洗浄液 (% of Dose)	0.3 ± 0.2		0.4 ± 0.2	
総回収率 (% of Dose)	97.8 ± 1.6		98.0 ± 0.8	

a) −：採取せず
b) 3 例の平均値±標準偏差

試験番号: 9766-ME-1017

表 6.1-4 雄性サルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の尿中および糞中排泄

採取時間 (h)	（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 a), b) (% of Dose)		（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 a), b) (% of Dose)	
	尿	糞	尿	糞
0～6	10.0 ± 3.4	−	58.3 ± 28.2	−
0～12	12.9 ± 4.0	−	64.2 ± 23.4	−
0～24	25.2 ± 3.8	17.6 ± 10.1	82.3 ± 5.1	5.1 ± 1.6
0～48	33.2 ± 2.4	39.0 ± 11.0	85.4 ± 3.3	8.4 ± 1.6
0～72	35.6 ± 1.4	48.7 ± 6.5	86.0 ± 3.2	8.9 ± 1.8
0～96	36.7 ± 0.8	53.8 ± 3.9	86.2 ± 3.1	9.2 ± 1.8
0～120	37.2 ± 0.5	56.4 ± 1.7	86.3 ± 3.2	9.4 ± 1.9
0～144	37.5 ± 0.4	57.5 ± 0.7	86.5 ± 3.1	9.5 ± 1.8
0～168	37.7 ± 0.3	58.2 ± 0.6	86.5 ± 3.2	9.6 ± 1.9
ケージ洗浄液 (% of Dose)	0.8 ± 0.3		1.6 ± 0.8	
総回収率 (% of Dose)	95.9 ± 0.3		96.0 ± 3.2	

a) −：採取せず
b) 3 例の平均値±標準偏差

試験番号: 9766-ME-1017

6.2 尿中および胆汁中排泄

添付資料番号：［4.2.2.2-2］、［4.2.2.5-2］参

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに (^{14}C/^{3}H)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 48 時間までの放射能の累積排泄率は、^{14}C 放射能では尿中に 7.8%、胆汁中に 81.4%であった。また ^{3}H 放射能の尿中および胆汁中排泄率はそれぞれ 63.6%および 18.8%であった（表 6.2-1）。胆汁中に排泄された ^{14}C 放射能の割合から、ラットにおいて胆汁中に排泄された ^{14}C 放射能が糞中排泄の大部分を示すことが示唆された。

胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 72 時間までの放射能の累積排泄率は、（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は尿中に 40.9%、胆汁中に 55.7%であった。一方（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率は尿中に 80.5%、胆汁中に 17.7%であった（表 6.2-2）。胆汁中に排泄された（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の割合から、サルにおいて胆汁中に排泄された放射能が糞中排泄の大部分を占めることが示唆された。

表 6.2-1 雄性ラットに($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿中および胆汁中排泄

採取時間 (h)	^{14}C放射能の累積排泄率 a) (% of Dose)		^{3}H放射能の累積排泄率 a) (% of Dose)	
	尿	胆汁	尿	胆汁
0～7	4.57 ± 0.94	69.62 ± 2.03	52.83 ± 1.53	17.87 ± 5.00
0～24	7.48 ± 0.61	80.14 ± 0.44	62.31 ± 4.86	18.28 ± 4.91
0～48	7.75 ± 0.67	81.43 ± 0.64	63.64 ± 5.49	18.75 ± 4.92

a) 3 例の平均値±標準偏差

試験番号: 9766-ME-0022

表 6.2-2 雄性サルに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿中および胆汁中排泄

採取時間 (h)	（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 a) (% of Dose)		（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 a) (% of Dose)	
	尿	胆汁	尿	胆汁
0～6	11.2 ± 2.9	16.7 ± 4.0	73.3 ± 1.9	16.7 ± 5.2
0～24	34.5 ± 6.4	45.0 ± 8.4	78.9 ± 5.6	17.5 ± 5.0
0～48	39.8 ± 5.1	53.8 ± 7.1	80.1 ± 5.9	17.7 ± 5.0
0～72	40.9 ± 5.2	55.7 ± 6.4	80.5 ± 5.7	17.7 ± 4.9

a) 3 例の平均値±標準偏差

試験番号: 9766-ME-1017

6.3 腸肝循環

添付資料番号：［4.2.2.2-1］

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾール硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与し、投与後 6 時間まで採取した胆汁試料を、別の胆管カニュレーションを施したラットに十二指腸内投与した（表 6.3-1）。投与後 48 時間までの放射能の累積排泄率は、（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能として尿中および胆汁中へそれぞれ 9.9%および 56.2%であった。また、（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は尿中および胆汁中へそれぞれ 70.2%および 12.9%が排泄された。このことから、ラットにおいて投与した（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の少なくとも 66.1%、（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の 83.1%が再吸収され、腸肝循環を受けることが示された。

表 6.3-1 雄性ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与後、採取した胆汁を、別の雄性ラットに十二指腸内単回投与したときの放射能の尿中および胆汁中排泄

採取時間 (h)	（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 a) (% of Dose)		（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能の累積排泄率 a) (% of Dose)	
	尿	胆汁	尿	胆汁
0～6	3.7 ± 0.8	32.2 ± 1.8	55.4 ± 9.8	10.1 ± 1.2
0～24	9.4 ± 0.5	54.9 ± 4.3	68.0 ± 9.5	12.9 ± 1.9
0～48	9.9 ± 0.5	56.2 ± 4.7	70.2 ± 7.2	12.9 ± 1.9

a) 4 例の平均値±標準偏差

試験番号: 9766-ME-1029 試験

6.4 乳汁移行

添付資料番号：［4.2.2.3-5］

分娩後 14 日目の授乳 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与した（表 6.4-1、表 6.4-2）。

（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与 0.5 および 8 時間後の母動物血液中放射能濃度のそれぞれ 8.6 および 6.9 倍であった。その後、乳汁中の（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能は投与後 48 時間には最高濃度の 4%にまで低下した。投与後 0.5、8、24 および 48 時間のいずれの測定時点においても、哺育児の脳、心臓、肺、肝臓、腎臓および胃内乳汁塊中に（シアノ-^{14}C）標識体由来放射能が検出されたことから、乳汁を介してイサブコナゾール由来の成分が吸収され、哺育児の組織に分布することが示された。

（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与 0.5 および 8 時間後の母体血液中放射能濃度のそれぞれ 0.56 および 0.76 倍であった。その後、乳汁中の（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体由来放射能は投与後 48 時間に検出限界未満となった。

いずれの時点においても哺育児について（ピリジニルメチル-^{14}C）標識体放射能は胃内乳汁塊中に検出されたが、投与後 8 および 24 時間の腎臓を除き、他の組織では検出限界未満であった。

表 6.4-1 授乳ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を
単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度（分娩後 14 日目）

組織	^{14}C組織中放射能濃度（μg eq./mL または μg eq./g） a)~c)			
	0.5 h	8 h	24 h	48 h
母体				
血漿	0.86 ± 0.09	0.53 ± 0.16	0.35 ± 0.20	0.13 ± 0.08
血液	0.81 ± 0.09	0.35 ± 0.09	0.22 ± 0.11	0.09 ± 0.04
乳汁	7.00 ± 0.67	2.40 ± 0.25	0.43 ± 0.13	0.25 ± 0.16
哺育児				
血液	ND	0.05 ± 0.02	0.15 ± 0.06	0.19 ± 0.11
血漿	ND	0.06 ± 0.03	0.17 ± 0.11	0.25 ± 0.14
脳	0.01 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
心臓	0.02 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.04 ± 0.02
肺	0.03 ± 0.05	0.05 ± 0.03	0.06 ± 0.03	0.06 ± 0.03
肝臓	0.11 ± 0.14	0.31 ± 0.13	0.37 ± 0.17	0.34 ± 0.12
腎臓	0.02 ± 0.02	0.11 ± 0.04	0.16 ± 0.08	0.16 ± 0.09
胃内乳汁塊	3.29 ± 2.97	5.20 ± 0.69	0.93 ± 0.20	0.33 ± 0.12

a) ND：検出せず（検出限界未満）
b) 3 例の平均値±標準偏差
c) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す

試験番号: 9766-ME-1019

表 6.4-2 授乳ラットに（ピリジニルメチル−^{14}C）−イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度（分娩後 14 日目）

組織	^{14}C−組織中放射能濃度（μg eq./mLまたはμg eq./g） a)~c)			
	0.5 h	8 h	24 h	48 h
母体				
血漿	5.18 ± 0.24	0.17 ± 0.02	0.02 ± 0.00	ND
血液	3.60 ± 0.25	0.17 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.00
乳汁	2.03 ± 0.16	0.13 ± 0.02	0.02 ± 0.00	ND
哺育児				
血液	ND	ND	ND	ND
血漿	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND
心臓	ND	ND	ND	ND
肺	ND	ND	ND	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01	ND
胃内乳汁塊	0.34 ± 0.57	0.15 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.02

a) ND：検出せず（検出限界未満）
b) 3 例の平均値±標準偏差
c) 放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す
試験番号: 9766-ME-1019

7. 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用は［2.7.2.2.1］ に記載した。

8. その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

9. 考察および結論

ラットおよびサルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を静脈内投与後、速やかにイサブコナゾールおよび BAL8728 に変換された。イサブコナゾールは、ラットで 5.07 時間およびサルで 9.84 時間の $t_{1/2}$ で緩徐に消失した。イサブコナゾニウムからイサブコナゾールへの体内変換率は、カニクイザルでは 84.2%に到達した。サルにイサブコナゾールを静脈内投与したとき、低クリアランスおよび高分布容積が認められた。

ラットおよびサルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を経口投与したとき、イサブコナゾニウムは血漿中にはほとんど検出されなかったことから、イサブコナゾニウムは腸管内の pH および温度における非酵素反応や、血漿と同様に小腸および肝臓での高い初回通過代謝により急速に変換されることが示唆された。イサブコナゾールは投与後 2〜3 時間で C_{max} に到達した。イサブコナゾールの経口バイオアベイラビリティはラットで 61.9%、サルで 86.9%であり、良好な経口吸収性が示唆された。対照的に、BAL8728 はラットでは限られた時点でのみ血漿中に検出され、サルでは検出されなかった。

サルにおいて、イサブコナゾニウムを食餌とともに経口投与すると、絶食下と比べてイサブコナゾールの AUC は 19%、C_{max} は 51%低下し、t_{max} は 3.33～5.00 時間遅延した。

ラットおよびサルを用いた反復静脈内投与および経口投与トキシコキネティクス試験により、イサブコナゾールの AUC は投与量の増加に伴いほぼ線形的に増加することが示された。ラットおよびサルでは、蓄積性は認められなかった。イサブコナゾールの AUC の性差はラット（雌＞雄）で認められたが、サルでは認められなかった。

アルビノラットに ($^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を静脈内投与したとき、イサブコナゾール関連放射能は全臓器に広く分布し、血漿中よりも概ね高値を示した。組織特異的な分布は認められなかった。

有色ラットに（シアノ-^{14}C-）-イサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、イサブコナゾール関連放射能によるメラニン親和性は認められなかった。しかし、有色ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与したとき、BAL8728 関連放射能でメラニン親和性が認められた。

アルビノラットに（シアノ-^{14}C-）-イサブコナゾニウム硫酸塩を反復経口投与したとき、組織への放射能の蓄積は認められなかった。一貫して肝臓および副腎（皮質および髄質を含む）で高放射能濃度が観察された。

妊娠ラットおよび授乳ラットに（シアノ-^{14}C-）-イサブコナゾニウム硫酸塩または（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与したとき、イサブコナゾールおよび BAL8728 由来物質は胎盤関門を通過し、乳汁中にも排泄された。

イサブコナゾールの *in vitro* 血漿蛋白結合率は 0.2～20 µg/mL の濃度範囲でほぼ一定であり、マウスで 98.7～99.1%、ラットで 97.3～97.9%、モルモットで 96.4～97.2%、ウサギで 97.3～98.0%、サルで 99.0%およびヒトで 99.2～99.4%であった。フリー体分率はヒトで最も低かった。

イサブコナゾニウムはラット、ウサギ、サルおよびヒト血漿中で、$t_{1/2}$ 2 分未満でイサブコナゾールに変換されたが、イヌ血漿中での変換率は低かった。この変換はエステラーゼ阻害剤（1 mmol/L パラオキソン）の添加により完全に阻害された。

イサブコナゾニウムは、2 つのジアステレオマーからなる 1:1 混合物である。両ジアステレオマーはいずれもラット、サルおよびヒト血漿中で、2 分未満の $t_{1/2}$ で速やかにイサブコナゾールに変換されるが、2 つのジアステレオマー間の変換率の差は 2 倍以内と小さかった。

肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験において、イサブコナゾールは一酸化体にわずかに代謝され、その後抱合反応を受けた。*In vitro* 代謝パターンはサルとヒトで類似していた。ヒト肝細胞により形成された代謝物はいずれもラットおよびサル肝細胞においても検出され、ヒト特異的代謝物が存在しないことから、毒性評価動物種が適切であると判断された。

ラット、サルおよびヒトの *in vivo* 代謝試験において、ヒトを含む全試験動物種の血漿中の（シアノ-^{14}C-）-イサブコナゾニウム由来の主成分はイサブコナゾールであった。ラットでは、後ろの時点で M7 が主成分であった。一方、ヒトを含む全動物種の血漿中の（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム由来の主成分は M4 であった。BAL8728 は、試験したすべての種で副成分として検出された。（シアノ-^{14}C-）-イサブコナゾニウムおよび（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウムのヒト血漿中総薬物関連物質のそれぞれ 10%以上であっ

たイサブコナゾールおよびM4の曝露量は、毒性試験に用いられた動物種の一つで担保された。

毒性試験の高用量では、雌ラットでCYP3AおよびCYP2Bの誘導、雌雄サルでCYP2Bの誘導が認められた。

ラットに（$^{14}C/^{3}H$)-イサブコナゾニウム、あるいはサルに（シアノ-^{14}C-）-イサブコナゾニウム硫酸塩および（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内および経口投与したときのマスバランス試験において、ラットではイサブコナゾール関連放射能は主に糞中に排泄されたが、サルでは尿中および糞中にほぼ同程度排泄された。一方、ラットおよびサルにおけるBAL8728関連放射能の主な消失経路は、いずれも尿中への排泄であった。

ラットでは、イサブコナゾールおよびBAL8728関連物質のいずれについても、放射能の腸肝循環が認められた。

10. 参考文献

［Davies 1993］Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993; 10:1093–5.

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

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

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ARG	autoradiography（オートラジオグラフィー）
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to 24 h（投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BAL4815	isavuconazole, active moiety（イサブコナゾール、活性本体）
BAL8557	isavuconazonium chloride or sulfate, prodrug（イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩またはイサブコナゾニウム硫酸塩、プロドラッグ）
BAL8728	不活性分解生成物
Basilea	Basilea Pharmaceutica International Ltd.（Basilea 社）
BLQ	below limit of quantification（定量下限未満）
CL	total systemic clearance（全身クリアランス）
CL/F_{con}	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
C_0	concentration at zero time（投与直後の血漿中濃度）
[redacted]	[redacted]
eq.	equivalent（等量）
F	female（雌性）
F_a	fraction absorbed（吸収率）
F_{con}	体内変換率
F_{oral}	経口バイオアベイラビリティ
F1 and F2	イサブコナゾニウムの 2 種類のジアステレオマー
HPCD	2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin（2-ヒドロキシプロピル-β -シクロデキストリン）
HPLC	high performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
IV	intravenous（静脈内）
LC-UV-MS	liquid chromatography with ultraviolet detector in combination with mass spectrometry（紫外可視検出器が付属した液体クロマトグラフィー質量分析法）
LC-MS	liquid chromatography with mass spectrometry（液体クロマトグラフィー質量分析法）
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）
$LC\text{-}MS^n$	liquid chromatography with multiple-stage mass spectrometry（液体クロマトグラフィー多段階質量分析法）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）

略号一覧（続き）

略号	省略していない表現
LSC	liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
M	male（雄性）
Nippon Roche	Nippon Roche Research Center（日本ロシュ株式会社 研究所）
PEG	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PO	per oral（経口）
Roche	F. Hoffmann-La Roche Ltd（ロシュ社）
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
t_{max}	time of the observed maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life of plasma concentration-time profile（消失相の半減期）
V_{ss}	volume of distribution at steady-state（定常状態における分布容積）
V_z/F_{con}	消失相におけるみかけの分布容積

目次

1. 薬物動態試験：一覧表.....5
2. 分析法.....8
3. 吸収.....11
3.1 単回投与後の吸収.....11
3.2 反復投与後の吸収.....16
4. 分布.....23
4.1 単回投与後の分布.....23
4.2 反復投与後の分布.....33
4.3 血漿蛋白結合.....39
4.4 胎盤通過.....40
4.5 血液脳関門透過性.....42
4.6 *In vivo* 血液-血漿分配率.....43
5. 代謝.....44
5.1 *In vitro* 代謝.....44
5.2 *In vivo* 代謝.....51
5.3 推定代謝経路.....71
5.3.1 推定代謝経路と代謝物.....71
5.3.2 推定代謝物.....72
5.4 *In vivo* 薬物代謝酵素誘導.....79
6. 排泄.....81
6.1 尿および糞中排泄.....81
6.2 胆汁排泄.....84
6.3 腸肝循環.....86
6.4 乳汁排泄.....87

1. 薬物動態試験：一覧表

Type of Study	Test System	Method	Testing Facility	Study Number
Measurement Method				
Determination of plasma concentrations	Rat and monkey	LC-MS/MS	Nippon Roche	9766-ME-0023 [4.2.2.1-1]
Determination of plasma concentrations	Rat and monkey	LC-MS/MS	Nippon Roche	9766-ME-0024 [4.2.2.1-2]
Determination of plasma concentrations	Mouse, rat, rabbit, and dog	LC-MS/MS	[redacted]	9766-ME-0030 [4.2.2.1-3]
Determination of plasma concentrations	Monkey	LC-MS/MS	[redacted]	9766-ME-0039 [4.2.2.1-4]
Absorption after Single Dose				
Single dose; Blood and plasma radioactivity levels	SD Rat	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1029 [4.2.2.2-1]
Single dose; Blood and plasma radioactivity levels	Cynomolgus monkey	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1017 [4.2.2.2-2]
Single dose; Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728 plasma levels	SD Rat	IV bolus and oral gavage	Nippon Roche	9766-ME-0013 [4.2.2.2-3]
Single dose and effect of food intake; Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728 plasma levels	Cynomolgus monkey	IV bolus and oral gavage	Nippon Roche	9766-ME-0017 [4.2.2.2-4]
Absorption after Repeated Dose				
Repeated doses; Blood and plasma radioactivity levels	SD Rat	Oral gavage	[redacted]	9766-ME-1020 [4.2.2.3-3]
Repeated doses; Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728 plasma levels	SD rat	IV infusion	Nippon Roche	9766-ME-0015 [4.2.2.2-5]
Repeated doses; Isavuconazole and BAL8728 plasma levels	SD rat	Oral gavage	Nippon Roche	9766-ME-0009 [4.2.2.2-6]
Repeated doses; Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728 plasma levels	Cynomolgus monkey	IV infusion	Nippon Roche	9766-ME-0007 [4.2.2.2-7]
Repeated doses; Isavuconazole plasma level	Cynomolgus monkey	Oral gavage	[redacted]	9766-ME-0014 [4.2.2.2-8]
Distribution				
Single dose; Radioactivity level in tissues (ARG and LSC)	SD rat	IV bolus	Roche	99766-ME-0025 [4.2.2.3-1]

Table continued next page

1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method	Testing Facility	Study Number
Single dose; Radioactivity level in tissues (ARG and LSC)	Long Evans rat	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1014 ［4.2.2.3-2］
Repeated doses; Radioactivity level in tissues (ARG and LSC)	SD rat	Oral gavage	[redacted]	9766-ME-1020 ［4.2.2.3-3］
Plasma protein binding	ICR mouse, SD rat, Wistar rat, Hartley guinea pig, Himalayan rabbit, cynomolgus monkey, and human	*In vitro*	[redacted]	9766-ME-1011 ［4.2.2.3-6］
Placental transfer	SD rat	IV bolus	[redacted]	9766-ME-1019 ［4.2.2.3-5］
Plasma and brain concentrations of isavuconazole	Wistar Rat	Oral gavage	Basilea	9766-ME-0049 ［4.2.2.3-4］
Blood/plasma ratios of radioactivity	SD rat and cynomolgus monkey	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1029 ［4.2.2.2-1］, 9766-ME-1017 ［4.2.2.2-2］
Metabolism *In vitro*				
In vitro metabolism (plasma)	SD rat, cynomolgus monkey, and human	*In vitro*	Nippon Roche	9766-ME-0004 ［4.2.2.4-1］
In vitro metabolism (plasma)	SD rat, cynomolgus monkey, and human	*In vitro*	Nippon Roche	9766-ME-0005 ［4.2.2.4-2］
In vitro metabolism (plasma)	Rabbit and dog	*In vitro*	Basilea	9766-ME-0037 ［4.2.2.4-3］
In vitro metabolism (liver microsomes and hepatocytes)	SD rat, cynomolgus monkey, and human	*In vitro*	Nippon Roche	9766-ME-0021 ［4.2.2.4-4］
In vitro metabolism (liver microsomes)	Mouse, rat, rabbit, dog, cynomolgus monkey, and human	*In vitro*	Basilea	9766-ME-0035 ［4.2.2.4-5］
In vitro metabolism (liver microsomes and hepatocytes)	Rat	*In vitro*	Basilea	9766-ME-0032 ［4.2.2.4-6］
Table continued next page				

1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method	Testing Facility	Study Number
Metabolism *In vivo*				
In vivo metabolism (plasma, urine, and bile)	SD rat	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1030 ［4.2.2.4-7］
In vivo metabolism (plasma, urine, and bile)	Cynomolgus monkey	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1018 ［4.2.2.4-8］
In vivo metabolism (plasma)	SD rat	IV infusion	[redacted]	9766-ME-1034 ［4.2.2.4-11］
In vivo metabolism (plasma)	Human	Oral gavage	[redacted]	9766-ME-1021 ［4.2.2.4-12］
In vivo metabolism (plasma)	Human	IV infusion	[redacted]	9766-ME-1027 ［4.2.2.4-10］
In vivo induction of drug-metabolizing enzymes	SD rat	IV infusion	Nippon Roche	9766-ME-0011 ［4.2.2.4-14］
In vivo induction of drug-metabolizing enzymes	Cynomolgus monkey	IV infusion	Nippon Roche	9766-ME-0010 ［4.2.2.4-13］
Excretion				
Excretion of radioactivity into urine and feces	Wistar rat	IV bolus and oral gavage	Roche	9766-ME-0012 ［4.2.2.5-1］
Excretion of radioactivity into urine and feces	Cynomolgus monkey	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1017 ［4.2.2.2-2］
Excretion of radioactivity into urine and bile	Wistar rat	IV bolus	Nippon Roche	9766-ME-0022 ［4.2.2.5-2］
Excretion of radioactivity into urine and bile	Cynomolgus monkey	IV bolus and oral gavage	[redacted]	9766-ME-1017 ［4.2.2.2-2］
Entero-hepatic circulation	SD rat	Intraduodenal injection	[redacted]	9766-ME-1029 ［4.2.2.2-1］
Excretion into milk	SD rat	IV bolus	[redacted]	9766-ME-1019 ［4.2.2.3-5］

2. 分析法

Study No.	9766-ME-0023						9766-ME-0024	
Species	Rat			Monkey			Rat	Monkey
Sample	Plasma			Plasma			Plasma	Plasma
Esterase inhibitor	1 mmol/L paraoxon			1 mmol/L paraoxon			NA	NA
Substance analyzed	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazole	Isavuconazole
Analytical instrument	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Volume of matrix (mL)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Calibration range (μg/mL)	0.05 to 45.45	0.005 to 20	0.05 to 20	0.05 to 45.45	0.005 to 20	0.05 to 20	0.005 to 10	0.005 to 10
LLOQ (μg/mL)	0.05	0.005	0.05	0.05	0.005	0.05	0.005	0.005
Recovery (%)	111.1 to 114.5	93.8 to 95.8	66.9 to 74.3	110.8 to 120.8	90.5 to 93.8	64.5 to 70.6	97.7 to 102.3	77.0 to 81.9
Intra-assay accuracy (%) (inter-assay accuracy)	-3.5 to 6.7 (9.8 to 13.3)	4.6 to 9.5 (4.1 to 10.0)	-12.1 to 9.0 (-0.6 to 7.0)	0.0 to 8.9 (4.0 to 7.8)	4.7 to 6.1 (-0.1 to 2.3)	2.0 to 8.9 (0.0 to 6.0)	0.0 to 5.4 (-7.6 to 3.6)	-5.0 to 9.8 (-6.8 to 2.5)
Intra-assay precision (%) (inter-assay precision)	2.3 to 5.2 (2.3 to 5.9)	0.9 to 2.4 (3.6 to 4.6)	1.8 to 2.2 (1.2 to 4.7)	4.2 to 6.7 (4.9 to 7.2)	2.0 to 2.8 (3.0 to 7.6)	2.9 to 4.1 (6.5 to 7.0)	0.6 to 3.0 (1.9 to 6.9)	2.6 to 5.3 (1.5 to 7.0)
Stability (temperature during storage)	1 month (-80°C)	–	1 month (-80°C)	1 month (-80°C)	–	1 month (-80°C)	3 months (-20°C)	3 months (-20°C)

–: Not investigated
NA: Not added

2. 分析法（続き）

Study No.	9766-ME-0030								
Species	Mouse			Rat			Rabbit		
Sample	Plasma			Plasma			Plasma		
Esterase inhibitor	1 mmol/L paraoxon			1 mmol/L paraoxon			1 mmol/L paraoxon		
Substance analyzed	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
Analytical instrument	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Volume of matrix (mL)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Calibration range (μg/mL)	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80
LLOQ (μg/mL)	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
Recovery (%)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Intra-assay accuracy (%)	-0.2 to 4.8	-8.6 to -0.1	-8.0 to -4.3	-11.0 to 1.7	-4.2 to 8.1	-8.6 to 6.1	-3.0 to 5.1	-2.4 to 2.7	-4.3 to 6.2
Intra-assay precision (%)	1.4 to 9.1	2.1 to 11.6	3.9 to 5.2	3.3 to 15.4	5.1 to 11.9	6.1 to 13.2	2.2 to 3.3	2.2 to 4.3	2.4 to 3.6
Stability (temperature during storage)	3 months (-80°C)	3 months (-80°C)	3 months (-80°C)	8 months (-80°C)	8 months (-80°C)	8 months (-80°C)	3 months (-80°C)	3 months (-80°C)	3 months[a)] (-80° C)

Table continues on next page

–: Not investigated

a) The stability was confirmed in 9766-ME-0051 study

2. 分析法（続き）

Study No.	9766-ME-0030			9766-ME-0039		
Species	Dog			Monkey		
Sample	Plasma			Plasma		
Esterase inhibitor	1 mmol/L paraoxon			1 mmol/L paraoxon		
Substance analyzed	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
Analytical instrument	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Volume of matrix (mL)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Calibration range (μg/mL)	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 12.80	0.005 to 1.280	0.005 to 1.280	0.005 to 1.280
LLOQ (μg/mL)	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
Recovery (%)	–	–	–	89.6 to 104.6	85.4 to 104.6	79.9 to 96.4
Intra-assay accuracy (%) (inter-assay accuracy)	-6.3 to -4.0	-1.0 to 0.4	-3.6 to -0.5	-11.7 to 7.9 (-7.0 to 0.2)	-13.5 to 11.2 (-9.6 to -0.3)	-11.0 to 14.6 (-2.7 to 5.8)
Intra-assay precision (%) (inter-assay precision)	1.5 to 9.8	2.5 to 10.4	2.5 to 9.4	2.7 to 12.7 (7.6 to 11.7)	2.1 to 14.6 (8.2 to 12.8)	3.1 to 15.5 (8.0 to 12.3)
Stability (temperature during storage)	8 months (-80°C)	8 months (-80°C)	8 months (-80°C)	3 months (-80°C)	3 months (-80°C)	3 months (-80°C)

–: Not investigated

3. 吸収

3.1 単回投与後の吸収

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1029							
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley							
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point							
Feeding condition	Fasted							
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate				(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)		Water (pH 4)		Saline (pH 4)		Water (pH 4)	
Method of administration	IV bolus		Oral gavage		IV bolus		Oral gavage	
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5		5		5		5	
Sample	Blood	Plasma	Blood	Plasma	Blood	Plasma	Blood	Plasma
Assay	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC
Analyte	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)
Pharmacokinetic parameters								
t_{max} (h)	NC	NC	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3	NC	NC	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6
C_0 (μg eq./mL)	3.56 ± 1.20	2.33 ± 0.34	NC	NC	4.39 ± 0.48	4.61 ± 0.44	NC	NC
C_{max} (μg eq./mL)	NC	NC	0.25 ± 0.03	0.38 ± 0.04	NC	NC	1.85 ± 0.32	2.77 ± 0.36
AUC_{last} (μg eq.·h/mL)	12.4 ± 2.1	15.4 ± 2.8	9.11 ± 0.17	12.4 ± 0.3	12.5 ± 1.0	13.7 ± 1.9	9.42 ± 1.92	11.5 ± 3.1
AUC_{inf} (μg eq.·h/mL)	14.3 ± 2.3	16.8 ± 3	11.3 ± 0.6	13.9 ± 0.2	14.5 ± 1.8	14.1 ± 1.9	9.92 ± 1.86	11.7 ± 3.1
$t_{1/2}$ (h)	26.0 ± 3.8	20.8 ± 2.9	29.5 ± 5.2	21.4 ± 1.8	46.5 ± 19.3	9.63 ± 0.49	10.6 ± 3.1	2.77 ± 1.45
F_a [a)] (%)	NC	NC	79.0	82.7	NC	NC	68.4	83.0

NC: Not calculated

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation, except for F_a (%).

a) F_a (%) in blood or plasma = (AUC_{inf} of ^{14}C in blood or plasma) po / (AUC_{inf} of ^{14}C in blood or plasma) iv × 100.

3.1 単回投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1017							
Species/Strain	Cynomolgus monkey							
Gender (M/F)/Number of animals	M/3							
Feeding condition	Fasted							
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate				(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)		Water (pH 4)		Saline (pH 4)		Water (pH 4)	
Method of administration	IV bolus		Oral gavage		IV bolus		Oral gavage	
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3		3		3		3	
Sample	Blood	Plasma	Blood	Plasma	Blood	Plasma	Blood	Plasma
Assay	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC
Analyte	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)
Pharmacokinetic parameters								
t_{max} (h)	NC	NC	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	NC	NC	2.7 ± 2.9	2.7 ± 2.9
C_0 (µg eq./mL)	6.78 ± 6.44	11.28 ± 13.61	NC	NC	6.11 ± 0.73	8.55 ± 1.26	NC	NC
C_{max} (µg eq./mL)	NC	NC	1.24 ± 0.27	1.97 ± 0.34	NC	NC	2.93 ± 1.50	5.14 ± 2.59
AUC_{last} (µg eq.·h/mL)	20.6 ± 1.6	28.2 ± 2.2	19.4 ± 1.9	27.8 ± 2.0	17.4 ± 1.1	27.3 ± 1.7	12.5 ± 2.5	18.4 ± 2.7
AUC_{inf} (µg eq.·h/mL)	25.1 ± 0.1	33.4 ± 1.9	23.8 ± 3.2	33.6 ± 2.4	17.9 ± 1.1	28.1 ± 1.2	12.8 ± 2.6	18.7 ± 2.8
$t_{1/2}$ (h)	48.9 ± 12.4	46.9 ± 5.2	45.8 ± 13.0	48.0 ± 2.2	19.9 ± 1.4	35.7 ± 21.5	20.7 ± 10.0	11.2 ± 3.8
F_a [a)] (%)	NC	NC	94.8	100.6	NC	NC	71.5	66.5

NC: Not calculated
Pharmacokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation, except for F_a (%).
a) F_a (%) in blood or plasma = (AUC_{inf} of ^{14}C in blood or plasma) po / (AUC_{inf} of ^{14}C in blood or plasma) iv × 100.

3.1 単回投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0013					
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley					
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point					
Feeding condition	Not fasted					
Administered drug	Isavuconazonium chloride					
Vehicle/Formulation	Saline (pH 3.5)			Water (pH 3.5)		
Method of administration	IV bolus			Oral gavage		
Dose (mg/kg) -chloride salt-	5			10		
Sample	Plasma			Plasma		
Assay	LC-MS/MS			LC-MS/MS		
Analyte	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
Pharmacokinetic parameters						
t_{max} (h)	NC	0.083	0.083	NC	2.00	1.00
C_0 (μg/mL)	0.0768	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (μg/mL)	NC	0.624	0.443	NC	0.307	0.089
AUC_{last} (μg·h/mL)	0.00845	1.25	0.218	NC	1.54	0.110
AUC_{inf} (μg·h/mL)	0.0138	1.39	0.287	NC	1.72	0.196
$t_{1/2}$ (h)	0.12	5.07	0.46	NC	3.47	NC
CL (mL/min/kg)	5500	NC	NC	NC	NC	NC
CL/F_{con} (mL/min/kg)	NC	33.3	60.5	NC	53.6	177
V_{ss} (L/kg)	56.8	NC	NC	NC	NC	NC
V_z/F_{con} (L/kg)	NC	14.6	2.4	NC	16.1	NC
F_{oral} [a)] (%)	NC	NC	NC	NC	61.9	34.1

NC: Not calculated

a) F_{oral} (%) = [(AUC_{inf} of isavuconazole or BAL8728) $_{BAL8557\ po}$ / (AUC_{inf} of isavuconazole or BAL8728) $_{BAL8557\ iv}$] / (Dose of BAL8557 $_{po}$ / Dose of BAL8557 $_{iv}$) × 100.

3.1 単回投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug) and Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Study No.	9766-ME-0017			
Species/Strain	Cynomolgus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals	F/3			
Feeding condition	Not fasted			Not fasted
Administered drug	Isavuconazonium chloride			Isavuconazole
Vehicle/Formulation	Saline (pH 3.5)			10% PEG300, 20% HPCD, and 0.002N HCl (pH 4.0)
Method of administration	IV bolus			IV bolus
Dose (mg/kg) -chloride salt-	3			–
Dose (mg/kg) -equivalent of isavuconazole-	1.66			1
Sample	Plasma			Plasma
Assay	LC-MS/MS			LC-MS/MS
Analyte	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazole
Pharmacokinetic parameters				
t_{max} (h)	NC	0.083 ± 0.000	0.083 ± 0.000	0.194 ± 0.096
C_0 (μg/mL)	3.06 ± 1.76	NC	NC	0.525 ± 0.077
C_{max} (μg/mL)	NC	1.03 ± 0.23	0.388 ± 0.044	0.972 ± 0.489
AUC_{last} (μg·h/mL)	0.328 ± 0.221	4.94 ± 0.81	0.169 ± 0.067	3.53 ± 0.73
AUC_{inf} (μg·h/mL)	0.343 ± 0.228	5.08 ± 0.81	0.218 ± 0.06	3.66 ± 0.62
$t_{1/2}$ (h)	0.133 ± 0.073	9.84 ± 0.72	0.395 ± 0.015	11.7 ± 5.3
CL (mL/min/kg)	202 ± 168	NC	NC	4.64 ± 0.74
CL/F_{con} (mL/min/kg)	NC	5.54 ± 0.87	50.5 ± 15.9	NC
V_{ss} (L/kg)	1.01 ± 0.55	NC	NC	3.01 ± 1.46
V_z/F_{con} (L/kg)	NC	4.74 ± 1.02	1.74 ± 0.62	NC
F_{con} [a)] (%)	NC	84.2 ± 11.3	NC	NC

NC: Not calculated
Data are expressed as mean ± standard deviation.
a) F_{con} (%) = [$(AUC_{inf}$ of isavuconazole$)_{BAL8557\ iv}$ / $(AUC_{inf}$ of isavuconazole$)_{isavuconazole\ iv}$] / [(Equivalent dose of isavuconazole)$_{BAL8557\ iv}$ / (Dose of isavuconazole)$_{isavuconazole\ iv}$] × 100.

3.1 単回投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0017					
Species/Strain	Cynomolgus monkey					
Gender (M/F)/Number of animals	F/3					
Feeding condition	Fasted			Fed		
Administered drug	Isavuconazonium chloride			Isavuconazonium chloride		
Vehicle/Formulation	Water (pH 3.5)			Water (pH 3.5)		
Method of administration	Oral gavage			Oral gavage		
Dose (mg/kg) -chloride salt-	3			3		
Dose (mg/kg) -equivalent of isavuconazole-	1.66			1.66		
Sample	Plasma			Plasma		
Assay	LC-MS/MS			LC-MS/MS		
Analyte	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
Pharmacokinetic parameters						
t_{max} (h)	NM	3.33 ± 1.15	NM	NM	5.00 ± 1.73	NM
C_{max} (μg/mL)	NM	0.360 ± 0.067	NM	NM	0.175 ± 0.079	NM
AUC_{last} (μg·h/mL)	NM	4.25 ± 0.91	NM	NM	3.40 ± 1.57	NM
AUC_{inf} (μg·h/mL)	NM	4.39 ± 0.81	NM	NM	3.54 ± 1.54	NM
$t_{1/2}$ (h)	NM	12.8 ± 3.6	NM	NM	9.40 ± 2.35	NM
CL/F_{con} (mL/min/kg)	NM	6.43 ± 1.13	NM	NM	8.71 ± 3.08	NM
V_z/F_{con} (L/kg)	NM	7.28 ± 2.69	NM	NM	7.42 ± 3.74	NM
F_{oral} [a)] (%)	NM	86.9 ± 12.8	NM	NM	67.9 ± 19.0	NM

NM: Not measurable

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation.

a) F_{oral} (%) = [(AUC_{inf} of isavuconazole) $_{BAL8557\ po}$ / (AUC_{inf} of isavuconazole) $_{BAL8557\ iv}$] / (Dose of BAL8557 $_{po}$ / Dose of BAL8557 $_{iv}$) × 100.

3.2 反復投与後の吸収

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1020			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals	M/1 per time point			
Feeding condition	Not fasted			
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Water (pH 4.0)			
Method of administration	Oral gavage			
Dose (mg/kg/day) -sulfate salt-	30			
Sample	Blood		Plasma	
Assay	LSC	LSC	LSC	LSC
Analyte	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)
Timing of sample collection (day)	1	21	1	21
Pharmacokinetic parameters				
t_{max} (h)	4.00	4.00	4.00	4.00
C_{max} (μg eq./g)	1.91	3.79	2.82	4.74
AUC_{last} (μg eq.·h/g)	32.7	433	48.9	126
AUC_{inf} (μg eq.·h/g)	67.6	550	105	135
$t_{1/2}$ (h)	23.5	319	24.8	48.2

3.2 反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-0015					
Species/Strain		Rat/Sprague Dawley					
Gender (M/F)/Number of animals		M/3 per time point					
Feeding condition		Not fasted					
Administered drug		Isavuconazonium chloride					
Vehicle/Formulation		Saline (pH 3.5)					
Method of administration		IV infusion (2 h/day)					
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-		10, 30, 60					
Sample		Plasma					
Assay		LC-MS/MS					
Analyte		Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728					
Results							
Toxicokinetic parameter	Dose (mg/kg/day)	Day 1			Day 14		
		Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
t_{max} (h)	10	1.67	2.00	2.00	1.00	2.00	1.00
	30	2.00	2.00	2.00	1.00	2.00	1.67
	60	1.33	2.00	2.00	1.67	2.00	2.00
C_{max} (µg/mL)	10	0.123	0.795	0.335	0.192	0.685	0.301
	30	0.466	3.16	1.25	1.11	2.84	1.27
	60	1.35	7.66	3.18	1.68	5.84	3.21
AUC_{last} (µg·h/mL)	10	0.275	2.74	0.394	0.192	4.18	0.423
	30	1.09	22.2	2.74	1.52	24.6	3.10
	60	2.88	66.5	6.97	3.21	43.2	7.25
AUC_{inf} (µg·h/mL)	10	NC	3.07	0.728	NC	4.34	0.667
	30	NC	22.3	2.80	NC	24.8	3.43
	60	NC	66.6	7.33	NC	43.4	7.56
$t_{1/2}$ (h)	10	NC	2.08	NC	NC	3.33	NC
	30	NC	2.87	0.512	NC	2.97	0.78
	60	NC	2.34	0.648	NC	3.04	0.604

NC: Not calculated

Toxicokinetic parameters are expressed as mean.

3.2 反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-0015					
Species/Strain		Rat/Sprague Dawley					
Gender (M/F)/Number of animals		F/3 per time point					
Feeding condition		Not fasted					
Administered drug		Isavuconazonium chloride					
Vehicle/Formulation		Saline (pH 3.5)					
Method of administration		IV infusion (2 h/day)					
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-		10, 30, 60					
Sample		Plasma					
Assay		LC-MS/MS					
Analyte		Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728					
Results							
Toxicokinetic Parameter	Dose (mg/kg/day)	Day 1			Day 14		
		Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
t_{max} (h)	10	2.00	2.00	2.00	1.00	2.67	1.67
	30	1.33	2.67	2.00	1.00	2.00	2.00
	60	1.67	2.67	2.00	1.00	2.67	2.00
C_{max} (µg/mL)	10	0.152	0.994	0.342	0.181	0.863	0.335
	30	0.782	3.20	1.09	1.11	2.96	1.32
	60	1.52	8.17	3.48	1.61	5.77	2.56
AUC_{last} (µg·h/mL)	10	0.336	8.80	0.506	0.204	8.90	0.753
	30	1.33	31.6	2.50	1.19	28.6	3.17
	60	3.55	92.5	8.76	2.63	51.6	5.96
AUC_{inf} (µg·h/mL)	10	NC	8.87	0.752	NC	9.06	0.884
	30	NC	32.3	2.77	NC	28.6	3.32
	60	NC	92.5	8.91	NC	51.7	6.23
$t_{1/2}$ (h)	10	NC	3.33	NC	NC	3.91	0.776
	30	NC	3.65	0.557	NC	2.77	0.64
	60	NC	2.22	0.575	NC	2.46	0.627

NC: Not calculated

Toxicokinetic parameters are expressed as mean.

3.2 反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0009
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Gender (M/F)/Number of animals	M and F/3 per time point
Feeding condition	Not fasted
Administered drug	Isavuconazonium chloride
Vehicle/Formulation	Water (pH 3.5)
Method of administration	Oral gavage
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-	10, 30, 90
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
Analyte	Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728

Results

Toxicokinetic Parameter	Dose (mg/kg/day)	Male				Female			
		Day 1		Day 28		Day 1		Day 28	
		Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazole	BAL8728
t_{max} (h)	10	2.00	2.00	2.00	1.33	3.33	1.67	2.00	1.33
	30	2.00	2.00	2.00	1.33	2.67	2.00	1.67	1.00
	90	2.00	2.00	2.67	2.00	4.00	2.00	2.67	2.00
C_{max} (µg/mL)	10	0.259	0.0910	0.274	0.153	0.422	0.0833	0.850	0.200
	30	1.28	0.359	1.36	0.448	1.55	0.425	1.92	0.553
	90	3.86	2.13	3.88	1.82	4.74	1.86	4.60	1.25
AUC_{last} (µg·h/mL)	10	0.933	0.098	1.75	0.202	4.46	0.104	7.41	0.263
	30	6.86	0.528	10.4	1.13	15.8	0.953	18.7	1.09
	90	36.8	4.81	35.4	5.48	62.2	4.93	47.8	3.90
AUC_{inf} (µg·h/mL)	10	1.20	0.189	1.87	0.326	4.50	0.184	8.02	0.391
	30	7.64	0.858	10.7	1.21	15.9	1.01	20.1	1.25
	90	36.8	5.27	35.7	5.68	62.3	5.15	48.2	4.22
$t_{1/2}$ (h)	10	2.64	NC	3.74	NC	3.30	NC	6.60	NC
	30	2.39	NC	4.93	0.866	3.11	0.709	6.38	1.56
	90	2.22	1.59	3.52	1.30	2.40	1.49	3.44	2.22

NC: Not calculated, Toxicokinetic parameters are expressed as mean.

3.2 反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-0007					
Species/Strain		Cynomolgus monkey					
Gender (M/F)/Number of animals		M/4 per dose					
Feeding condition		Not fasted					
Administered drug		Isavuconazonium chloride					
Vehicle/Formulation		Saline (pH 3.5)					
Method of administration		IV infusion (2 h/day)					
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-		10, 30, 60					
Sample		Plasma					
Assay		LC-MS/MS					
Analyte		Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728					
Results							
Toxicokinetic Parameter	Dose (mg/kg/day)	Day 1			Day 14		
		Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
t_{max} (h)	10	1.25 ± 0.50	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.25 ± 0.50
	30	1.75 ± 0.50	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.50 ± 0.58	2.00 ± 0.00	1.75 ± 0.50
	60	1.25 ± 0.50	3.00 ± 1.15	2.00 ± 0.00	1.50 ± 0.58	3.00 ± 1.15	1.75 ± 0.50
C_{max} (µg/mL)	10	1.38 ± 0.79	2.96 ± 0.37	0.322 ± 0.071	1.34 ± 0.76	3.49 ± 0.26	0.489 ± 0.072
	30	4.02 ± 0.33	8.88 ± 2.10	1.24 ± 0.22	5.11 ± 1.95	10.8 ± 1.3	1.75 ± 0.37
	60	6.03 ± 1.46	13.3 ± 1.9	2.38 ± 0.71	6.44 ± 2.33	29.8 ± 17.7	3.55 ± 0.40
AUC_{last} (µg·h/mL)	10	3.04 ± 1.98	31.0 ± 7.8	0.749 ± 0.178	2.52 ± 1.60	30.8 ± 6.6	1.12 ± 0.21
	30	9.34 ± 1.26	100 ± 7	2.85 ± 0.59	12.0 ± 4.8	127 ± 10	4.28 ± 0.83
	60	10.1 ± 2.5	190 ± 23	5.71 ± 1.95	15.2 ± 5.4	479 ± 341	9.06 ± 1.34

Toxicokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation.

3.2 反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-0007					
Species/Strain		Cynomolgus monkey					
Gender (M/F)/Number of animals		F/4 per dose					
Feeding condition		Not fasted					
Administered drug		Isavuconazonium chloride					
Vehicle/Formulation		Saline (pH 3.5)					
Method of administration		IV infusion (2 h/day)					
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-		10, 30, 60					
Sample		Plasma					
Assay		LC-MS/MS					
Analyte		Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728					
Results							
Toxicokinetic Parameter	Dose (mg/kg/day)	Day 1			Day 14		
		Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728	Isavuconazonium	Isavuconazole	BAL8728
t_{max} (h)	10	1.25 ± 0.50	2.50 ± 1.00	1.50 ± 0.58	1.50 ± 0.58	2.50 ± 1.00	1.75 ± 0.50
	30	1.00 ± 0.00	2.50 ± 1.00	1.75 ± 0.50	1.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.75 ± 0.50
	60	2.00 ± 0.00	2.50 ± 1.00	2.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	2.67 ± 1.15	1.67 ± 0.58
C_{max} (µg/mL)	10	1.48 ± 0.62	3.25 ± 1.35	0.220 ± 0.081	0.648 ± 0.341	2.37 ± 1.59	0.245 ± 0.126
	30	3.87 ± 1.21	8.07 ± 1.28	0.840 ± 0.104	4.31 ± 0.70	8.80 ± 1.17	1.09 ± 0.17
	60	7.88 ± 4.41	17.1 ± 2.2	2.25 ± 0.58	8.32 ± 2.59	19.7 ± 5.2	2.53 ± 0.37
AUC_{last} (µg·h/mL)	10	2.62 ± 1.05	34.1 ± 17.6	0.518 ± 0.207	1.49 ± 0.80	21.4 ± 12.4	0.545 ± 0.336
	30	7.76 ± 3.14	85.0 ± 12.8	2.05 ± 0.34	10.1 ± 1.9	99.7 ± 24.1	2.52 ± 0.40
	60	17.9 ± 10.4	230 ± 31	5.14 ± 1.18	16.1 ± 7.2	253 ± 64	6.18 ± 0.65

Toxicokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation.

3.2 反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-0014			
Species/Strain		Cynomolgus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals		M and F/2-4 per dose			
Feeding condition		Not fasted			
Administered drug		Isavuconazonium chloride			
Vehicle/Formulation		Water for injection			
Method of administration		Oral gavage			
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-		10, 30, 90			
Sample		Plasma			
Assay		LC-MS/MS			
Analyte		Isavuconazole			
Results					
Toxicokinetic parameter	Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
		Isavuconazole	Isavuconazole	Isavuconazole	Isavuconazole
t_{max} (h)	10	3.50 ± 1.00	3.00 ± 1.15	3.50 ± 1.00	2.00 ± 0.00
	30	5.50 ± 1.73	6.25 ± 1.50	4.75 ± 1.50	4.75 ± 1.50
	90	7.00 ± 0.00	6.25 ± 1.50	10.0 ± 9.6	7.00
C_{max} (µg/mL)	10	1.92 ± 0.75	1.69 ± 0.47	1.60 ± 0.47	1.91 ± 0.14
	30	3.98 ± 1.05	5.32 ± 0.99	4.06 ± 1.35	4.68 ± 0.31
	90	15.0 ± 7.0	18.2 ± 3.6	6.21 ± 3.59	12.2
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	10	18.1 ± 5.7	19.3 ± 4.3	18.7 ± 2.6	19.7 ± 2.5
	30	55.5 ± 9.5	74.3 ± 12.6	55.6 ± 24.6	57.2 ± 7.6
	90	241 ± 105	283 ± 72	103 ± 70	212

Toxicokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation, except for female group at 90 mg/kg on day28 (only mean).

4. 分布

4.1 単回投与後の分布

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0025				
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley				
Gender (M/F)/Number of animals	M/1 per time point				
Feeding condition	Not fasted				
Administered drug	(^{14}C/^{3}H) Isavuconazonium chloride				
Vehicle/Formulation	Aqueous solution of NaCl (2.25 mg/mL) and glucose (37.5 mg/mL)				
Method of administration	IV bolus				
Dose (mg/kg) -chloride salt-	3				
Specific radioactivity	2.36 MBq/mg (63.84 µCi/mg) for ^{14}C, and 7.43 MBq/mg (200.8 µCi/mg) for ^{3}H				
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC (blood and plasma) and quantitative whole body autoradiography (other tissues)				
Sampling time	Autoradiography: 1 animal per time point at 0.5, 8, 24, 72, and 144 h Blood: 0.5, 8, 24, 72, and 144 h				
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium chloride) in tissue (g) by sampling time				
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h
Adrenal cortex	6.92	2.62	0.90	0.55	0.23
Adrenal medulla	2.46	1.30	0.16	0.14	0.05
Aorta	1.18	0.32	0.09	0.03	BLQ
Blood	0.49	0.18	0.07	BLQ	BLQ
Bone marrow	0.77	0.15	0.02	BLQ	BLQ
Brain	0.85	0.07	BLQ	BLQ	BLQ
Brown fat	2.89	0.50	0.07	0.04	BLQ
Caecum mucosa	0.98	2.89	0.07	0.03	BLQ
Epididymis	0.84	0.55	0.13	0.04	BLQ
Exorbital lachrymal gland	1.93	0.36	0.05	BLQ	BLQ
Harderian gland	2.68	0.39	0.03	BLQ	BLQ
Intra-orbital lachrymal gland	2.61	0.33	0.05	0.02	BLQ
Kidney cortex	2.48	0.62	0.12	0.04	BLQ
Kidney medulla	1.19	0.35	0.08	0.03	BLQ
Large intestine mucosa	1.39	4.45	0.07	BLQ	NS

Table continued on next page

4.1 単回投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium chloride) in tissue (g) by sampling time				
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h
Lens	0.05	0.04	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	6.14	1.59	0.42	0.13	0.06
Lung	1.04	0.31	0.07	BLQ	BLQ
Mandibular lymph nodes	1.07	0.17	0.04	BLQ	BLQ
Muscle	0.91	0.16	BLQ	BLQ	BLQ
Myocardium	1.28	0.24	0.05	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	0.87	0.27	0.02	BLQ	BLQ
Pancreas	2.65	0.58	0.08	0.03	BLQ
Pineal body	1.34	0.24	0.06	BLQ	BLQ
Pituitary	1.38	0.48	0.04	BLQ	BLQ
Preputial gland	2.17	0.54	0.06	NS	BLQ
Prostate	0.80	0.15	0.05	BLQ	BLQ
Rectum mucosa	1.64	0.36	NS	BLQ	BLQ
Salivary gland	1.80	0.39	0.03	BLQ	BLQ
Seminal vesicle	0.74	0.07	NS	BLQ	BLQ
Skin	1.21	0.20	0.04	BLQ	BLQ
Small intestine mucosa	4.56	1.16	0.09	0.03	BLQ
Spinal cord	0.95	0.09	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	1.02	0.22	0.07	0.02	BLQ
Stomach mucosa	2.39	0.39	0.06	BLQ	BLQ
Testis	0.71	0.21	0.06	0.03	BLQ
Thymus	0.76	0.11	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	2.35	0.41	0.07	0.03	BLQ
Tongue	1.55	0.21	0.04	BLQ	BLQ
Tooth pulp	0.67	0.20	NS	BLQ	BLQ
Uveal tract	0.89	0.16	0.04	BLQ	BLQ
White fat	1.23	0.63	0.03	BLQ	BLQ
Blood (LSC)	0.465	0.171	0.0721	0.0126	0.0104
Plasma (LSC)	0.456	0.238	0.109	0.0155	0.0102

Table continued on next page

NS: Tissue not sectioned

4.1 単回投与後の分布（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0025			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals	M/1 per time point			
Feeding condition	Not fasted			
Administered drug	(^{14}C/^{3}H) Isavuconazonium chloride			
Vehicle/Formulation	Aqueous solution of NaCl (2.25 mg/mL) and glucose (37.5 mg/mL)			
Method of administration	IV bolus			
Dose (mg/kg) -chloride salt-	3			
Specific radioactivity	2.36 MBq/mg (63.84 µCi/mg) for ^{14}C, and 7.43 MBq/mg (200.8 µCi/mg) for ^{3}H			
Substance measured, quantitation method	^{3}H (total radioactivity), LSC (blood and plasma) and quantitative whole body autoradiography (other tissues)			
Sampling time	Autoradiography: 1 animal per time point at 0.5, 8, 24, 72, and 144 h; Blood: 0.5, 8, 24, 72, and 144 h			
Results	Relative levels of ^{3}H-radioactivity in tissue by sampling time			
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	72 h
Adrenal cortex	ND	ND	ND	ND
Blood	+++	+	+	ND
Bone marrow	++	ND	ND	ND
Brain	++	ND	+	ND
Brown fat	++	ND	ND	+
Harderian gland	++	ND	ND	ND
Intra-orbital lachrymal gland	++	+	+	+
Kidney cortex	+++	+	+	+
Kidney pyramid	+++	++	+	+
Liver	+++	+	+	+
Lung	+++	+	+	+
Muscle	++	+	+	+
Myocardium	+++	+	+	ND
Nasal mucosa	+++	ND	ND	ND
Salivary gland	++	ND	ND	ND
Spleen	++	+	+	+
Testis	++	ND	+	ND
Thymus	++	ND	ND	ND
Thyroid	+++	ND	ND	ND
Tongue	++	ND	ND	ND

Table continued on next page

4.1 単回投与後の分布（続き）

Results	^{3}H-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium chloride) in tissue (g) by sampling time				
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h
Blood (LSC)	1.88	0.145	0.0870	0.0981	0.0491
Plasma (LSC)	2.22	0.179	0.127	0.144	0.0536

ND: Not detected in the tissue
The assessment of the relative levels of radioactivity was made by simplifying the quantitative, kBq/g data provided by Biospace Mesures into a simple qualitative scoring code.
+++: Highest concentrations
++: Lower concentrations
+: Lowest concentrations

4.1 単回投与後の分布（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1014								
Species/Strain	Rat/Long Evans								
Gender (M/F)/Number of animals	M/1 per time point								
Feeding condition	Fasted								
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate								
Vehicle/Formulation	Water (reverse osmosis)								
Method of administration	Oral gavage								
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5								
Specific radioactivity	1.73 MBq/mg								
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC (blood and plasma) and quantitative whole body autoradiography (other tissues)								
Timing of measurement	1, 2, 4, 8, 24, 72, 144, 336, and 672 h								
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time								
Tissue	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
Adrenal cortex	5.76 a)	11.0 a)	7.14	7.91	2.46	1.03	0.348	0.169	BLQ a)
Adrenal gland	5.05 a)	10.6 a)	6.99	7.50	2.31	0.908	0.270	0.136	BLQ a)
Adrenal medulla	2.58 a)	4.44 a)	5.05	4.01	1.32	0.317	0.085	0.047	BLQ a)
Aorta	0.640	1.14	0.339	0.427	ND	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	0.645	0.923	0.348	0.465	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	147	66.6	21.6	19.0	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	0.463	0.603	0.252	0.247	0.092	BLQ	ND	ND	ND
Bone	0.048	0.070	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	0.717	0.822	0.287	0.279	0.054	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	0.597	0.887	0.234	0.322	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	0.533	0.808	0.216	0.272	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	0.641	0.912	0.249	0.321	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	0.485	0.591	0.189	0.234	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	0.846	1.54	0.543	0.534	0.094	ND	ND	ND	ND
Cecum	1.47	0.725	0.696	0.625	0.448	ND	ND	ND	ND
Cecum mucosa	1.33	1.01	1.01	0.916	0.512	ND	ND	ND	ND
Diaphragm	0.879	1.25	0.385	0.501	0.079	ND	ND	ND	ND
Epididymis	0.556	1.42 a)	0.754	0.577	0.116	BLQ	ND	ND	ND
Esophagus	0.721	0.974	0.346	0.382	0.081	BLQ	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	1.35	1.94	0.675	0.698	0.106	BLQ	ND	ND	ND

Table continued on next page

4.1 単回投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time								
Tissue	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
Eye lens	BLQ	0.050	BLQ	0.077	0.060	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	1.02	1.59	1.04	1.15	0.374	0.097	ND	ND	ND
Eye	0.180	0.312	0.200	0.191	0.084	BLQ	ND	ND	ND
Fat (brown)	1.27	3.76	1.35	1.26	0.142	BLQ	ND	ND	ND
Fat (mesenteric)	0.784	2.34	2.68	3.24	0.287	BLQ	ND	ND	ND
Fat (reproductive)	0.557	1.84	2.11	2.79	0.747	BLQ	ND	ND	ND
Fat (white)	1.04	2.47	2.50	2.84	0.275	BLQ	ND	ND	ND
Harderian gland	1.66	3.74	1.13	1.11	0.165	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal	1.27	1.91	0.675	0.675	0.129	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	2.04	2.77	1.14	1.12	0.176	BLQ	ND	ND	ND
Kidney medulla	2.40	3.29	1.21	0.998	0.159	BLQ	ND	ND	ND
Kidney	2.29	3.04	1.19	1.06	0.170	BLQ	ND	ND	ND
Large intestine	0.789	1.05	0.402	0.650	0.206	BLQ	ND	ND	ND
Large intestine mucosa	0.879	1.11	0.470	0.781	0.312	BLQ	ND	ND	ND
Liver	24.7	15.7	6.21	5.31	1.45	0.392	0.138	BLQ	ND
Lung	0.743	0.915	0.292	0.381	0.082	BLQ	ND	ND	ND
Lymph node	0.529	0.651	0.289	0.300	0.054	ND	ND	ND	ND
Lymph node mandibular	0.577	0.730	0.263	0.317	0.048	ND	ND	ND	ND
Muscle	0.530	0.812	0.255	0.278	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Myocardium	1.03	1.47	0.489	0.589	0.080	BLQ	ND	ND	ND
Nasal mucosa	0.589	1.38	0.467	0.436	0.124	0.042	ND	ND	ND
Pancreas	1.49	1.60	0.676	0.769	0.080	BLQ	ND	ND	ND
Pineal body	NR	1.13	0.345	0.490	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	0.811	1.25	0.431	0.535	0.084	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	0.576 [a)]	1.47 [a)]	0.900 [a)]	1.28 [a)]	0.202 [a)]	0.073	ND	ND	ND
Prostate	0.975	1.71	0.608	0.572	0.069	BLQ	ND	ND	ND
Rectum mucosa	0.581	1.04	0.207	0.513	0.221	BLQ	ND	ND	ND
Salivary gland	1.12	1.52	0.485	0.531	0.070	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicle	0.157	0.341	0.194	0.163	0.059	BLQ	ND	ND	ND
Skin (non-pigmented)	0.378	0.872	0.325	0.321	0.080	BLQ	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	0.520	0.910	0.511	0.461	0.121	0.052	ND	ND	ND
Small intestine	1.50	1.72	1.07	0.970	0.259	ND	ND	ND	ND
Small intestine mucosa	2.52	2.18	1.78	1.45	0.553	ND	ND	ND	ND

Table continued on next page

4.1 単回投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time								
Tissue	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
Spinal cord	0.595	0.948	0.284	0.315	BLQ	ND	ND	ND	ND
Spleen	0.763	0.850	0.306	0.380	0.093	BLQ	ND	ND	ND
Stomach	1.21	1.77	0.540	0.513	0.093	0.077	ND	ND	ND
Stomach mucosa	2.22	2.43	0.891	0.614	0.104	0.103	ND	ND	ND
Stomach wall	0.946	1.01	0.356	0.362	0.086	BLQ	ND	ND	ND
Testis	0.507	1.03	0.520	0.512	0.146	0.070	ND	ND	ND
Thymus	0.543	0.827	0.259	0.287	0.072	ND	ND	ND	ND
Thyroid	0.858	1.09	0.389	0.447	0.104	ND	ND	ND	ND
Tongue	0.954	1.17	0.428	0.422	0.049	ND	ND	ND	ND
Tooth pulp	0.592	0.628	0.261	0.216	0.048	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	ND [b)]	1.63 [a)]	0.535	0.406	ND	ND	ND	ND	ND
Urine	17.5	54.7	8.61	8.95	2.90	0.195	ND	ND	ND
Blood (LSC)	0.392	0.560	0.244	0.252	0.101	0.0266	0.0151	0.00996	0.00512
Plasma (LSC)	0.602	0.891	0.393	0.371	0.130	0.0250	0.00636	BLQ	BLQ

ND: Not detectable (sample shape was not discernible from the background or surrounding tissue)
NR: Not represented (tissue not present in section)

a) Tissue appeared to be fat soaked.
b) Unable to sample due to the flare from the urine.

4.1 単回投与後の分布（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1014						
Species/Strain	Rat/Long Evans						
Gender (M/F)/Number of animals	M/1 per time point						
Feeding condition	Fasted						
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate						
Vehicle/Formulation	2.25 mg/mL NaCl and 37.5 mg/mL glucose in sterile water						
Method of administration	IV bolus						
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3						
Specific radioactivity	2.25 MBq/mg						
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC (blood and plasma) and quantitative whole body autoradiography (other tissues)						
Timing of measurement	0.5, 8, 24, 72, 144, 336, and 672 h						
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time						
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
Adrenal cortex	1.73 [a)]	0.130	0.042	ND	ND	ND	ND
Adrenal gland	1.75 [a)]	0.133	0.041	ND	ND	ND	ND
Adrenal medulla	1.99	0.160	0.038	ND	ND	ND	ND
Aorta	1.87	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	2.83	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	2.49	0.081	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone	0.311	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	1.51	0.127	0.032	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	0.768	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	0.692	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain choroid plexus	ND	0.266	0.042	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	0.702	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	0.692	0.037	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	4.79	0.613	0.033	ND	ND	ND	ND
Cecum	1.55	0.569	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum mucosa	1.67	1.01	ND	ND	ND	ND	ND
Diaphragm	1.60	0.256	0.029	ND	ND	ND	ND

Table continued on next page

4.1 単回投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time						
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
Epididymis	1.37	0.043	ND	ND	ND	ND	ND
Esophagus	1.42	0.112	ND	ND	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	4.36	0.227	0.060	BLQ	ND	ND	ND
Eye lens	0.657	0.058	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	5.56	3.08	0.474	0.123	0.092	0.054	0.029
Eye	1.40	0.362	0.090	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fat (brown)	0.950	0.067	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (mesenteric)	0.404	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (reproductive)	0.491	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (white)	0.396	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	1.17	0.098	0.027	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	4.84	0.251	0.072	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	6.86	0.521	0.119	0.036	BLQ	ND	ND
Kidney medulla	12.3	0.658	0.287	0.116	0.044	ND	ND
Kidney	10.3	0.601	0.231	0.086	0.037	ND	ND
Large intestine	1.48	0.128	ND	ND	ND	ND	ND
Large intestine mucosa	1.80	0.125	ND	ND	ND	ND	ND
Lung	2.01	0.142	0.037	ND	ND	ND	ND
Liver	6.08	0.886	0.165	0.092	0.047	BLQ	ND
Lymph node	1.17	0.071	ND	ND	ND	ND	ND
Lymph node mandibular	1.34	0.061	BLQ	ND	ND	ND	ND
Muscle	1.22	0.123	BLQ	ND	ND	ND	ND
Myocardium	2.04	0.143	BLQ	ND	ND	ND	ND
Nasal mucosa	6.52	0.382	0.274	0.227	0.126	0.043	0.026
Pancreas	1.91	0.334	0.073	ND	ND	ND	ND
Parodontium	43.4	7.56	1.10	0.222	0.098	ND	ND
Pineal body	1.42 [b)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	2.07	0.165	0.054	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	5.25 [a)]	5.65 [a)]	3.04 [a)]	3.16 [a)]	0.701 [a)]	ND	ND
Prostate	1.36	0.074	0.034	ND	ND	ND	ND

Table continued on next page

4.1 単回投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time						
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	72 h	144 h	336 h	672 h
Rectum mucosa	1.36	0.085	ND	ND	ND	ND	ND
Salivary gland	3.81	0.169	0.066	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicle	1.11	0.042	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (non-pigmented)	1.20	0.046	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	1.34	0.104	0.032	BLQ	ND	ND	ND
Small intestine	1.85	0.196	ND	ND	ND	ND	ND
Small intestine mucosa	2.26	0.298	ND	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	0.671	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	1.40	0.112	0.032	ND	ND	ND	ND
Stomach	1.98	0.183	0.035	ND	ND	ND	ND
Stomach mucosa	2.78	0.268	0.042	ND	ND	ND	ND
Stomach wall	1.50	0.082	BLQ	ND	ND	ND	ND
Testis	1.09	0.036	BLQ	ND	ND	ND	ND
Thymus	1.04	0.049	ND	ND	ND	ND	ND
Thyroid	1.72	0.104	0.049	ND	ND	ND	ND
Tongue	1.44	0.169	ND	ND	ND	ND	ND
Tooth pulp	1.58	0.082	ND	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	1.79	0.120	ND	ND	ND	ND	ND
Urine	179	3.07	0.173	0.149	ND	ND	ND
Blood (LSC)	2.68	0.0916	0.0344	0.0208	0.0204	0.0105	0.00427
Plasma (LSC)	4.05	0.0747	0.0154	0.00466	BLQ	BLQ	BLQ

ND: Not detectable (sample shape was not discernible from the background or surrounding tissue)
a) Tissue appeared to be fat soaked.
b) Tissue appeared to be contaminated with blood.

4.2 反復投与後の分布

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1020							
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley							
Gender (M/F)/Number of animals	M/1 per time point							
Feeding condition	Not fasted							
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate							
Vehicle/Formulation	Reverse osmosis water (pH 4.0)							
Method of administration	Oral gavage							
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	30							
Specific radioactivity	1.73 MBq/mg							
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC (blood and plasma) and quantitative whole body autoradiography (other tissues)							
Timing of measurement	1, 4, 8, and 24 h on Day 1; 1 and 24 h on Day 7 and Day 14; predose, 1, 4, 8, 24, 72, 168, 336, and 672 h on Day 21							
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time							
	Day 1				Day 7		Day 14	
Tissue	1 h	4 h	8 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h
Adrenal cortex	10.1 a)	24.1 a)	19.0 a)	6.54 a)	20.9 a)	14.3 a)	23. 1 a)	16.9 a)
Adrenal gland	9.51 a)	22.7 a)	17.1 a)	5.83 a)	19.3 a)	12.4 a)	21.2 a)	14.0 a)
Adrenal medulla	8.04 a)	17.9 a)	10.8 a)	3.47 a)	11.7 a)	6.37 a)	19.2 a)	5.12 a)
Aorta	2.00	4.67	3.76	ND	2.75	1.51	4.53	2.35
Arterial wall	ND	5.53	ND	ND	1.88	ND	3.43	ND
Bile	101	198	109	27.3	472	27.7	157	ND
Blood	0.783	1.99	1.81	ND	1.70	1.34	3.04	1.41
Bone	BLQ	BLQ	BLQ	ND	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	2.35	4.23	3.41	ND	1.90	0.979	4.03	BLQ
Brain cerebellum	1.55	3.28	2.11	ND	1.81	BLQ	2.74	BLQ
Brain cerebrum	1.51	3.36	2.02	ND	1.86	BLQ	2.72	BLQ
Brain medulla	1.60	3.52	2.22	ND	1.79	BLQ	2.93	BLQ
Brain olfactory lobe	1.46	2.93	1.70	ND	1.44	BLQ	2.46	BLQ
Bulbo-urethral gland	2.21	6.14	4.67	ND	3.08	0.933	4.60	1.27
Cecum	BLQ	12.9	9.22	7.13	6.41	6.57	13.5	13.6
Cecum mucosa	4.12	15.8	13.7	7.42	16.6	11.4	18.2	10.9
Diaphragm	2.86	5.22	3.97	BLQ	3.52	0.920	5.01	1.27

Table continued on next page

4.2 反復投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time							
	Day 1				Day 7		Day 14	
Tissue	1 h	4 h	8 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h
Epididymis	1.00 a)	4.88	3.07	ND	1.57	0.819 a)	2.26 a)	0.925 a)
Esophagus	3.00	4.44	2.51	0.896	2.10	1.19	2.89	BLQ
Exorbital lacrimal gland	3.62	9.17	7.04	0.881	3.94	1.37	6.64	1.21
Eye lens	BLQ	BLQ	BLQ	ND	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye uveal tract	1.21	2.40	1.31	ND	1.39	1.06	2.16	0.948
Eye	BLQ	BLQ	BLQ	ND	BLQ	BLQ	0.787	BLQ
Fat (brown)	5.34	8.80	8.56	0.939	7.00	1.69	9.92	2.20
Fat (mesenteric)	0.802	23.4	21.0	1.80	2.96	2.21	1.17	2.67
Fat (reproductive)	BLQ	16.0	15.5	2.27	3.76	3.66	2.03	3.73
Fat (white)	1.74	26.7	16.8	1.59	2.53	2.20	2.39	1.42
Harderian gland	3.63	12.6	9.14	1.03	4.55	1.73	6.58	1.38
Intra-orbital lacrimal gland	3.34	7.94	6.51	ND	3.38	1.39	6.77	1.33
Kidney cortex	4.67	10.4	6.96	ND	6.60	2.42	9.24	2.73
Kidney medulla	4.64	9.76	6.43	ND	6.10	2.43	9.31	2.33
Kidney	4.65	10.2	6.80	1.42	6.46	2.43	9.29	2.58
Large intestine	BLQ	3.25	4.05	1.91	3.49	1.90	4.00	1.46
Large intestine mucosa	2.55	4.80	2.88	1.92	3.21	4.06	5.32	2.31
Liver	35.8	38.3	31.5	7.53	40.1	15.6	58.8	18.4
Lung	2.03	4.61	3.49	0.757	3.13	1.41	3.14	1.16
Lymph node	1.22	3.57	3.02	ND	2.06	0.987	2.80	1.12
Lymph node mandibular	1.35	3.61	2.78	ND	1.82	ND	2.96	ND
Muscle	1.32	3.64	2.43	BLQ	1.59	BLQ	1.84	BLQ
Myocardium	3.10	6.79	4.32	0.964	3.99	1.49	5.60	1.83
Nasal mucosa	1.36	6.08	3.64	0.895	1.98	1.19	3.17	1.76
Pancreas	3.99	8.09	5.77	0.749	4.20	1.05	6.34	1.17
Pineal body	1.84	5.31	3.93	ND	4.13	ND	4.47	ND
Pituitary gland	2.50	4.61	2.80	ND	ND	ND	4.85	ND
Preputial gland	ND	8.32 a)	12.0 a)	ND	4.00 a)	3.12 a)	4.52 a)	2.20 a)
Prostate	2.78	13.0	5.39	BLQ	3.24	1.10	3.23	1.17
Rectum mucosa	0.989	2.61	2.00	0.821	1.75	0.778	1.55	1.30

Table continued on next page

4.2 反復投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time							
	Day 1				Day 7		Day 14	
Tissue	1 h	4 h	8 h	24 h	1 h	24 h	1 h	24 h
Salivary gland	2.91	5.91	4.29	BLQ	3.56	0.868	5.03	0.941
Seminal vesicle	BLQ	3.32	1.62	BLQ	1.97	0.783	1.63	0.938
Skin (non-pigmented)	1.06	3.64	3.33	BLQ	1.87	0.988	2.16	1.01
Small intestine	1.74	4.50	12.9	3.65	9.95	3.07	10.0	2.57
Small intestine mucosa	3.15	14.6	21.7	7.81	16.7	7.26	21.9	9.43
Spinal cord	1.41	3.74	2.16	ND	1.80	ND	2.92	BLQ
Spleen	2.12	3.68	3.28	ND	2.47	1.00	4.02	1.11
Stomach	4.31	5.10	4.41	BLQ	4.74	1.56	5.93	1.11
Stomach mucosa	5.48	7.97	6.16	ND	6.27	ND	9.00	ND
Stomach wall	1.57	2.61	1.98	ND	3.19	ND	2.43	ND
Testis	1.01	3.21	2.28	BLQ	1.50	0.882	2.26	1.00
Thymus	1.42	2.86	2.03	BLQ	1.53	BLQ	2.26	BLQ
Thyroid	2.15	5.39	3.76	ND	4.88	2.08	5.23	2.52
Tongue	2.43	5.70	3.59	BLQ	3.22	0.927	4.27	0.970
Tooth pulp	1.23	2.50	1.71	ND	1.67	1.07	3.07	0.884
Urinary bladder	5.39	9.97	3.69	3.77	4.79	1.71	2.67	12.8
Urine	8.85	119	102	9.75	16.6	16.4	58.0	20.4
Blood (LSC)	1.08	1.91	1.56	1.03	2.16	1.41	3.36	1.75
Plasma (LSC)	1.59	2.82	2.33	1.57	2.73	1.53	4.57	1.60

4.2 反復投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time								
	Day 21								
Tissue	predose	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h [b)]	168 h	336 h	672 h
Adrenal cortex	17.2 [a)]	22.8 [a)]	33.6 [a)]	26.4 [a)]	12.7 [a)]	10.4	4.45 [a)]	2.43 [a)]	1.29
Adrenal gland	14.3 [a)]	20.7 [a)]	29.2 [a)]	22.4 [a)]	11.4 [a)]	7.78	3.81 [a)]	2.14 [a)]	1.13
Adrenal medulla	6.86 [a)]	8.12 [a)]	13.3 [a)]	10.5 [a)]	7.21 [a)]	3.41	1.94 [a)]	1.02 [a)]	BLQ
Aorta	1.20	4.22	6.37	3.44	ND	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	ND	ND	6.91	3.12	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	37.6	186	231	194	25.3	ND	ND	ND	ND
Blood	1.21	2.60	3.73	2.18	1.01	BLQ	BLQ	BLQ	ND
Bone	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	0.975	3.24	7.10	2.34	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	BLQ	2.59	5.15	1.70	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	2.66	5.45	1.68	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	0.813	2.79	5.45	1.88	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	BLQ	2.34	4.52	1.69	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	1.24	4.27	6.78	3.36	0.788	ND	ND	ND	ND
Cecum	8.39	9.97	24.0	21.2	ND	1.08	BLQ	ND	ND
Cecum mucosa	20.1	16.6	43.7	40.5	ND	ND	ND	ND	ND
Diaphragm	1.13	3.84	7.51	3.09	0.753	0.764	BLQ	ND	ND
Epididymis	0.998 [a)]	2.22	5.93 [a)]	3.09 [a)]	BLQ [a)]	BLQ	BLQ	ND	ND
Esophagus	0.928	2.52	4.29	2.59	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	1.26	5.60	11.2	5.04	1.20	BLQ	BLQ	BLQ	ND
Eye lens	BLQ	0.794	1.35	0.830	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	BLQ	2.22	4.58	2.20	1.17	ND	ND	ND	ND
Eye	BLQ	BLQ	1.28	0.775	BLQ	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	2.30	9.33	17.7	8.62	1.50	1.19	1.11	BLQ	ND
Fat (mesenteric)	1.46	3.43	18.7	7.62	2.33	0.781	BLQ	ND	ND
Fat (reproductive)	3.59	3.62	10.9	8.01	2.99	BLQ	BLQ	BLQ	ND
Fat (white)	1.46	2.75	12.1	7.97	1.04	0.830	BLQ	ND	ND
Harderian gland	1.50	6.58	18.9	7.23	1.06	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	1.39	5.89	11.0	5.36	1.32	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	2.64	8.76	16.1	7.53	2.33	1.64	1.05	0.969	BLQ

Table continued on next page

4.2 反復投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time								
	Day 21								
Tissue	predose	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h [b)]	168 h	336 h	672 h
Kidney medulla	2.69	8.49	12.3	7.02	1.97	1.29	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney	2.64	8.59	13.7	7.33	2.16	1.52	0.871	0.885	BLQ
Large intestine	6.87	3.65	6.41	4.44	1.92	BLQ	BLQ	ND	ND
Large intestine mucosa	ND [c)]	4.37	9.18	4.99	5.15	ND	ND	ND	ND
Liver	14.6	54.4	64.4	41.4	14.2	7.80	2.95	1.09	BLQ
Lung	0.957	3.38	6.34	3.70	0.814	BLQ	BLQ	ND	ND
Lymph node	BLQ	2.44	5.54	2.70	ND	ND	ND	ND	ND
Lymph node mandibular	BLQ	2.87	5.33	2.73	ND	ND	ND	ND	ND
Muscle	BLQ	1.27	4.38	1.71	BLQ	BLQ	ND	BLQ	ND
Myocardium	1.92	5.77	10.7	4.41	1.47	1.36	0.901	0.777	ND
Nasal mucosa	1.87	3.04	6.38	4.03	0.931	0.834	ND	ND	ND
Pancreas	1.05	5.91	10.5	4.10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
Pineal body	ND	5.49	9.42	3.94	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	ND	2.88	7.46	2.97	ND	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	2.29 [a)]	4.85 [a)]	10.8 [a)]	6.68 [a)]	4.65 [a)]	2.02	1.42	ND	ND
Prostate	0.998	4.33	13.9	3.66	0.839	BLQ	BLQ	ND	ND
Rectum mucosa	0.886	4.54	4.57	4.63	BLQ	ND	ND	ND	ND
Salivary gland	1.40	4.52	9.15	3.36	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
Seminal vesicle	BLQ	1.92 [a)]	2.89	1.64	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
Skin (non-pigmented)	1.01	2.25	3.85	2.68	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
Small intestine	4.59	12.1	18.9	11.3	2.38	ND	ND	ND	ND
Small intestine mucosa	7.89	32.5	39.6	26.9	13.6	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	BLQ	2.68	5.84	1.76	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	1.40	3.50	6.76	3.17	1.09	0.830	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach	1.58	3.61	7.41	3.93	1.14	ND	ND	BLQ	ND
Stomach mucosa	ND	7.38	14.0	4.65	ND	ND	ND	ND	ND
Stomach wall	ND	2.27	3.88	2.13	ND	ND	ND	ND	ND
Testis	0.925	2.21	5.03	2.15	0.752	BLQ	BLQ	BLQ	ND
Thymus	BLQ	2.43	4.64	1.90	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
Thyroid	2.09	5.74	10.6	4.05	3.23	2.20	2.78	1.56	ND

Table continued on next page

4.2 反復投与後の分布（続き）

Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time								
	Day 21								
Tissue	predose	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h [b)]	168 h	336 h	672 h
Tongue	1.15	4.04	8.00	3.10	0.809	ND	ND	ND	ND
Tooth pulp	1.23	2.79	4.30	3.48	ND	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	1.09	3.60	ND [d)]	19.0	ND	ND	ND	ND	ND
Urine	9.28	21.5	148	67.9	24.0	1.58	BLQ	ND	ND
Blood (LSC)	1.73	2.76	3.79	2.60	1.31	0.983	0.697	0.556	0.253
Plasma (LSC)	1.57	3.47	4.74	2.94	1.05	0.445	0.129	BLQ	BLQ

ND: Not detectable (sample shape was not discernible from the background or surrounding tissue)
a) Tissue appeared to be fat soaked.
b) The actual collection time point was 73.4 hours post-dose, as the sample was collected approximately 88 min after the scheduled collection time.
c) Not detectable due to flare from gastrointestinal contents.
d) Not detectable due to flare from urine.

4.3 血漿蛋白結合

Test Article: Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Study No.	9766-ME-1011	
Test system	*In vitro*	
Substance added	Isavuconazole	
Sample, collection method	Plasma, equilibrium dialysis	
Substance measured, quantitation method	Isavuconazole, LC-MS/MS	
Species/Strain	Prepared concentration (μg/mL)	Plasma protein binding (%)
Mouse /ICR	0.2	99.1 ± 0.0
	2	99.0 ± 0.1
	20	98.7 ± 0.0
Rat/Wistar	0.2	97.7 ± 0.2
	2	97.9 ± 0.1
	20	97.3 ± 0.2
Rat/Sprague Dawley	0.2	97.8 ± 0.1
	2	97.8 ± 0.2
	20	97.3 ± 0.2
Guinea pig/Hartley	0.2	97.2 ± 0.4
	2	97.2 ± 0.5
	20	96.4 ± 0.6
Rabbit/Himalayan	0.2	98.0 ± 0.2
	2	97.5 ± 0.2
	20	97.3 ± 0.2
Cynomolgus monkey	0.2	99.0 ± 0.1
	2	99.0 ± 0.1
	20	99.0 ± 0.1
Human	0.2	99.2 ± 0.1
	2	99.4 ± 0.1
	20	99.3 ± 0.1

Mouse and rat samples were prepared from pooled plasma from three animals, and others were prepared from three individuals.
Protein binding ratio (%) is expressed as the mean ± standard deviation of results from three experiments.

4.4 胎盤通過

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1019			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals	Day 14 of pregnancy, F/3 per time point			
Feeding condition	Fasted			
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)			
Method of administration	IV bolus			
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5			
Specific radioactivity	1.65 MBq/mg			
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC			
Timing of measurement	0.5, 8, 24, and 48 h after a single dose			
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time			
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	48 h
Plasma	0.82 ± 0.11	0.42 ± 0.04	0.15 ± 0.02	0.05 ± 0.01
Blood	0.89 ± 0.10	0.34 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.05 ± 0.02
Whole brain	2.02 ± 0.19	0.76 ± 0.06	0.17 ± 0.03	0.03 ± 0.01
Heart	4.35 ± 0.18	1.66 ± 0.22	0.37 ± 0.05	0.06 ± 0.02
Lung	3.84 ± 0.32	1.54 ± 0.22	0.41 ± 0.01	0.11 ± 0.02
Liver	17.93 ± 0.81	5.51 ± 0.60	1.98 ± 0.21	0.62 ± 0.09
Kidney	5.70 ± 0.68	2.34 ± 0.21	0.67 ± 0.06	0.16 ± 0.03
Spleen	2.74 ± 0.15	1.00 ± 0.12	0.28 ± 0.02	0.09 ± 0.00
Pancreas	7.51 ± 0.24	2.79 ± 0.19	0.71 ± 0.14	0.13 ± 0.02
Mammary gland	7.21 ± 0.99	7.43 ± 1.35	1.44 ± 0.22	0.23 ± 0.13
Ovary	5.58 ± 0.41	2.64 ± 0.24	0.81 ± 0.17	0.15 ± 0.02
Uterus	1.50 ± 0.03	0.72 ± 0.04	0.20 ± 0.05	0.05 ± 0.01
Amniotic fluid	0.08 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.01	ND
Placenta	2.46 ± 0.10	0.89 ± 0.11	0.24 ± 0.02	0.06 ± 0.02
Fetus	0.77 ± 0.10	0.34 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.03 ± 0.01
	Radioactivity contents (% of dose/fetus)			
Fetus	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

ND: Not detected;
Data are expressed as mean ± standard deviation.

4.4 胎盤通過（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1019			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals	Day 14 of pregnancy, F/3 per time point			
Feeding condition	Fasted			
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)			
Method of administration	IV bolus			
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5			
Specific radioactivity	2.25 MBq/mg			
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC			
Timing of measurement	0.5, 8, 24, and 48 h after a single dose			
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (µg eq. of isavuconazonium) in tissue (g) by sampling time			
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	48 h
Plasma	5.84 ± 0.49	0.17 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00
Blood	4.36 ± 0.22	0.19 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01
Whole brain	1.91 ± 0.16	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	ND
Heart	3.62 ± 0.23	0.31 ± 0.02	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Lung	4.48 ± 0.79	0.67 ± 0.06	0.18 ± 0.02	0.09 ± 0.02
Liver	8.55 ± 0.79	1.01 ± 0.11	0.30 ± 0.03	0.16 ± 0.02
Kidney	18.21 ± 4.59	1.51 ± 0.08	0.33 ± 0.05	0.16 ± 0.01
Spleen	2.99 ± 0.25	0.25 ± 0.05	0.07 ± 0.02	0.03 ± 0.01
Pancreas	5.10 ± 0.03	0.89 ± 0.19	0.14 ± 0.02	0.04 ± 0.01
Mammary gland	2.42 ± 0.09	0.12 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00
Ovary	3.32 ± 0.08	0.13 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.01
Uterus	2.77 ± 0.04	0.13 ± 0.01	0.05 ± 0.04	0.02 ± 0.02
Amniotic fluid	1.68 ± 0.06	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.01	ND
Placenta	2.75 ± 0.03	0.18 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.00
Fetus	1.82 ± 0.19	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00	ND
	Radioactivity contents (% of dose/fetus)			
Fetus	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ND

ND: Not detected;
Data are expressed as mean ± standard deviation.

4.5 血液脳関門透過性

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0049			
Species/Strain	Rat/Wistar			
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point			
Feeding condition	Not fasted			
Administered drug	Isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline			
Method of administration	Oral gavage			
Dose (mg/kg) -equivalent of isavuconazole-	25			
Assay	LC-MS/MS [a)]			
Analyte	Isavuconazole		BAL8728	
Sample	Plasma	Brain	Plasma	Brain
Pharmacokinetic parameters				
t_{max} (h)	3	3	2	2
C_{max} (µg/mL)	3.666	6.947	2.075	2.080
AUC_{last} (µg·h/mL)	30.275	53.678	8.206	7.901
AUC_{inf} (µg·h/mL)	30.678	54.309	8.607	8.161
$t_{1/2}$ (h)	3.8	3.7	1.5	1.4

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean.
a) This method was not validated, but qualified.

4.6 *In vivo* 血液-血漿分配率

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1029				9766-ME-1017			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley				Cynomolgus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals	M/2-3 per administration				M/3 per administration			
Feeding condition	Fasted				Fasted			
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate		(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate		(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate		(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)	Water (pH 4)	Saline (pH 4)	Water (pH 4)	Saline (pH 4)	Water (pH 4)	Saline (pH 4)	Water (pH 4)
Method of administration	IV bolus	Oral gavage	IV bolus	Oral gavage	IV bolus	Oral gavage	IV bolus	Oral gavage
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5	5	5	5	3	3	3	3
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC				^{14}C (total radioactivity), LSC			
Timing of measurement	0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, and 72 h				0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 h			
Results								
Time points	Blood/Plasma Ratios of Radioactivity Concentrations							
0.1 h	1.37	NC	0.92	0.61	0.75	NC	0.70	0.59
0.25 h	1.21	0.63	0.83	0.66	0.72	NC	0.61	0.53
0.5 h	1.03	0.73	0.69	0.70	0.67	0.64	0.59	0.55
1 h	0.81	0.67	0.65	0.67	0.67	0.64	0.54	0.56
2 h	0.72	0.64	0.66	0.64	0.64	0.63	0.55	0.56
4 h	0.74	0.65	0.90	0.67	0.68	0.65	0.62	0.61
6 h	0.76	0.69	1.31	0.80	0.67	0.69	0.67	0.65
8 h	0.73	0.66	1.33	1.03	0.69	0.67	0.75	0.80
12 h	–	–	–	–	0.71	0.66	0.87	0.86
24 h	0.77	0.72	1.89	1.83	0.76	0.70	1.03	1.00
36 h	–	–	–	–	0.78	0.74	1.03	1.25
48 h	0.88	0.85	NC	NC	0.82	0.77	0.89	1.00
72 h	1.08	1.07	NC	NC	0.84	0.79	1.00	NC
96 h	–	–	–	–	0.83	0.81	1.33	NC

–: Not investigated, NC: Not calculated, Data are expressed as mean.
Blood/plasma ratios were not reported in the study reports [9766-ME-1029 in rats, and 9766-ME-1017 in monkeys], but were calculated based on the reported radioactivity concentrations in the blood and plasma.

5. 代謝

5.1 *In vitro* 代謝

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0004							
Test system	*In vitro*							
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley, cynomolgus monkey, and human							
Sample	Plasma							
Substrate added	Isavuconazonium chloride							
Substrate concentration	10 µmol/L							
Quantitation method	HPLC-fluorescence detection (isavuconazonium, intermediate, and isavuconazole), LC-MS/MS (BAL8728)							
Reaction time	0, 0.25, 0.5, 1, 2, and 5 min (system not containing paraoxon); 0, 0.5, 1, 2, and 5 min (system containing paraoxon)							
Species	Paraoxon	Analyte	Concentrations (µmol/L)					
			0 min	0.25 min	0.5 min	1 min	2 min	5 min
Rat	NA	Isavuconazonium	14.03	7.17	2.87	0.73	0.00	0.00
		Intermediate	0.00	6.59	7.60	6.58	3.39	0.35
		Isavuconazole	0.00	1.03	2.56	5.38	9.78	13.68
	Added (1 mmol/L)	Isavuconazonium	10.00	–	10.09	9.75	9.46	9.16
		Intermediate	0.00	–	0.03	0.09	0.11	0.13
		Isavuconazole	0.00	–	0.13	0.04	0.13	0.53
Monkey	NA	Isavuconazonium	11.06	9.25	6.77	4.47	2.09	0.34
		Intermediate	0.00	1.61	2.33	2.60	1.70	0.28
		Isavuconazole	0.00	0.41	1.21	3.01	6.53	10.43
	Added (1 mmol/L)	Isavuconazonium	10.00	–	9.93	9.76	9.58	9.20
		Intermediate	0.00	–	0.12	0.13	0.15	0.18
		Isavuconazole	0.00	–	0.05	0.15	0.03	0.54
Human	NA	Isavuconazonium	10.20	8.87	6.72	3.71	1.04	0.01
		Intermediate	0.00	1.63	2.48	2.59	1.48	0.18
		Isavuconazole	0.00	0.38	1.25	3.14	6.38	10.01
	Added (1 mmol/L)	Isavuconazonium	10.00	–	9.73	9.64	9.61	9.36
		Intermediate	0.00	–	0.02	0.08	0.08	0.10
		Isavuconazole	0.00	–	0.10	0.01	0.22	0.53
	NA	Isavuconazonium	10.12	9.50	7.05	3.78	1.12	0.00
		Isavuconazole	0.00	0.47	1.34	3.26	7.08	9.85
		BAL8728	0.00	0.35	1.15	3.29	7.40	10.24

Table continued on next page

5.1 *In vitro* 代謝（続き）

Kinetic parameters (conversion of isavuconazonium)

Species	Paraoxon	k_1 (min^{-1}) (isavuconazonium → intermediate)	k_2 (min^{-1}) (intermediate → isavuconazole)	$t_{1/2}$ (min)		$T_{50\%}$ (min)
				Isavuconazonium	Intermediate	
Rat	NA	2.850	0.864	0.25	0.80	1.41
Monkey	NA	0.816	1.480	0.85	0.47	1.75
Human	NA	0.919	1.509	0.75	0.46	1.60

Kinetic parameters (inhibitory effect of paraoxon on conversion of isavuconazonium)

Species	Paraoxon	$t_{1/2}$ (min) of isavuconazonium	Inhibition (%)
Rat	NA	0.25	99.30
	1 mmol/L	36.00	
Monkey	NA	0.85	98.00
	1 mmol/L	45.01	
Human	NA	0.75	98.97
	1 mmol/L	73.73	

–: Not investigated
NA: Not added
k_1: Conversion rate constant from isavuconazonium to intermediate
k_2: Conversion rate constant from intermediate to isavuconazole.
$T_{50\%}$: Time when the concentration of isavuconazole reached 50% of the initial concentration of isavuconazonium.
Data are expressed as mean of triplicate assay.

5.1 *In vitro* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0005								
Test system	*In vitro*								
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley, cynomolgus monkey, and human								
Sample	Plasma [a)]								
Substrate added	Isavuconazonium chloride and its diastereomers (F1 and F2)								
Substrate concentration	10 μmol/L								
Quantitation method	HPLC-fluorescence detection (isavuconazonium, intermediate, and isavuconazole)								
Reaction time	0, 0.25, 0.5, 1, 2, and 5 min								
Kinetic parameters (conversion of diastereomers and mixture)									
Species	Substrate	k_1 (min^{-1}) (isavuconazonium → intermediate)	k_2 (min^{-1}) (intermediate → isavuconazole)	$t_{1/2}$ (min)				$T_{50\%}$ (min)	
				Isavuconazonium	F1/F2 ratio	Intermediate	F1/F2 ratio	Isavuconazole	F1/F2 ratio
Rat	F1	3.583	0.989	0.19	0.76	0.70	1.34	1.26	1.26
	F2	2.709	1.331	0.26		0.52		1.00	
	Mixture	2.898	1.208	0.24	NC	0.57	NC	0.99	NC
Monkey	F1	0.373	3.360	1.86	2.34	0.22	1.07	2.56	2.05
	F2	0.861	3.305	0.80		0.20		1.25	
	Mixture	0.491	3.843	1.39	NC	0.18	NC	1.76	NC
Human	F1	1.257	3.327	0.57	1.29	0.27	2.44	1.31	2.01
	F2	1.589	6.465	0.44		0.11		0.65	
	Mixture	1.512	2.534	0.46	NC	0.27	NC	1.10	NC
Additional Information: Isavuconazonium is a 1:1 racemic mixture of two diastereomers (F1 and F2). Both diastereomers were rapidly converted to isavuconazole in plasma from rats, cynomolgus monkeys and humans, with small (about 2-fold) differences in the conversion rates between monkeys and humans.									

NC: Not calculated, k_1: Conversion rate constant from isavuconazonium to intermediate, k_2: Conversion rate constant from intermediate to isavuconazole.
$T_{50\%}$: Time when the concentration of isavuconazole reached 50% of the initial concentration of isavuconazonium.
Data are expressed as mean of triplicate assay.

a) Esterase inhibitor was not added.

5.1 *In vitro* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.			9766-ME-0037													
Test system			*In vitro*													
Species			Rabbit, and dog													
Sample			Plasma [a)]													
Substrate added			Isavuconazonium chloride													
Substrate concentration			0.5, and 5 μg/mL eq. of isavuconazole													
Substance measured, quantitation method			Isavuconazonium, isavuconazole, and BAL8728, LC-MS/MS													
Reaction time			0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 240, and 300 sec													
Species	Eq. of isavuconazole (μg/mL)	Analyte	Concentrations (μg/mL)													
			0 sec	15 sec	30 sec	45 sec	60 sec	75 sec	90 sec	105 sec	120 sec	135 sec	150 sec	165 sec	180 sec	240 sec	300 sec
Rabbit	0.5	Isavuconazonium	0.965	0.918	0.770	0.616	0.518	0.428	0.355	0.297	0.242	0.208	0.181	0.148	0.133	0.069	0.040
		Isavuconazole	BLQ	0.071	0.202	0.272	0.332	0.360	0.414	0.439	0.447	0.471	0.469	0.503	0.505	0.545	0.559
		BAL8728	BLQ	0.021	0.063	0.084	0.093	0.125	0.123	0.153	0.149	0.156	0.122	0.149	0.153	0.193	0.170
	5	Isavuconazonium	10.007	8.663	7.660	6.380	5.513	4.347	3.787	3.360	2.853	2.410	2.110	1.800	1.653	0.997	0.622
		Isavuconazole	0.125	0.570	2.173	2.693	3.277	3.760	3.963	4.190	4.507	4.643	4.870	4.910	4.957	5.357	5.580
		BAL8728	BLQ	0.156	0.740	0.951	1.117	1.530	1.500	1.470	1.700	1.880	1.800	1.917	2.023	2.017	2.147
Dog	0.5 [b)]	Isavuconazonium	1.057	0.913	0.990	0.976	0.966	1.011	0.909	0.925	0.892	0.927	0.862	0.903	0.819	0.915	0.875
		Isavuconazole	BLQ	BLQ	0.025	0.022	0.026	0.036	0.045	0.035	0.045	0.045	0.051	0.058	0.050	0.081	0.089
	5 [b)]	Isavuconazonium	9.310	8.903	8.920	9.093	9.035	9.053	8.930	8.953	8.793	8.533	8.727	8.463	8.130	8.710	8.480
		Isavuconazole	0.044	0.118	0.211	0.269	0.249	0.322	0.350	0.384	0.433	0.465	0.467	0.517	0.574	0.697	0.868

Data are expressed as mean.

a) Esterase inhibitor was not added.

b) Only one data from two experiments tested is shown in the table. The comparable result was also obtained from the other experiment.

5.1 *In vitro* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Study No.	9766-ME-0021												
Test system	*In vitro*												
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley, cynomolgus monkey, and human												
Sample	Liver microsomes, hepatocytes												
Substrate added	(^{14}C) Isavuconazole												
Substrate concentration	5 μmol/L												
Reaction time	Hepatocytes: 8 h (rat), and 24 h (cynomolgus monkey and human) Liver microsomes: 1 h (rat and cynomolgus monkey), and 2 h (human)												
Species	Metabolic profiles in liver microsomes												
	Ms1		Ms2		Ms3		Ms4		Ms5				
Rat	+		–		+		+		–				
Monkey	–		+		+		+		+				
Human	–		–		–		–		–				
	Metabolic profiles in hepatocytes												
	He1	He2	He3	He4	He5	He6	He7	He8	He9	He10	He11	He12	He13
Rat	+	+	++	+++	+	++	+	++	++	++	++	+	+
Monkey	–	+	–	+	+	–	–	+	+	+	–	+	–
Human	–	+	–	+	+	–	–	+	–	+	–	+	–

–: Not detected
+++: (^{14}C) Isavuconazole was dominantly metabolized to He4 in rat hepatocytes.
++: The metabolite peak was detected as major metabolite.
+: The metabolite peak was detected as minor metabolite.

5.1 *In vitro* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug) and Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Study No.	9766-ME-0035	
Test system	*In vitro*	
Species/Strain	Mouse, rat, rabbit, dog, cynomolgus monkey, and human	
Sample	Liver microsomes	
Substrate added	Isavuconazonium chloride and isavuconazole	
Substrate concentration	10 μg/mL	
Quantitation method	Capillary LC-UV-MS, and capillary LC-MS/MS	
Reaction time	1 h	
Species	Metabolic profiles	
	Mono-oxidized isavuconazole	Diol-isavuconazole
Mouse	–	–
Rat	+	–
Rabbit	+	+
Dog	+	–
Monkey	–	–
Human	–	–

–: Not detected
+: The metabolite peak was detected.

5.1 *In vitro* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug) and Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Study No.	9766-ME-0032			
Test system	*In vitro*			
Species	Rat			
Sample	Liver microsomes, and hepatocytes			
Substrate added	Isavuconazonium chloride and isavuconazole			
Substrate concentration	10 μg/mL			
Quantitation method	Capillary LC-UV-MS, and capillary LC-MS/MS			
Reaction time	Liver microsomes: 1 h, Hepatocytes: 24 h			
Sample	Metabolic profiles			
	Epoxide of isavuconazole	Glutathione-conjugate	Cysteine-conjugate	N-Acetylcysteine-conjugate
Liver microsomes	+	–	–	–
Hepatocytes	+	+	+	+

–: Not detected
+: The metabolite peak was detected.

5.2 *In vivo* 代謝

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030								
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley								
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point								
Feeding condition	Fasted								
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate								
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)								
Method of administration	IV bolus								
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5								
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1029]								
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n								
Analyte	^{14}C (total radioactivity)								
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)								
Metabolite ID	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	Pool $_{0\text{-}24\ h}$
Peak rCP1 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.6	8.5	3.0
Peak rCP2 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.3	ND	ND
Peak rCP3 a)	ND	ND	ND	ND	2.4	ND	3.2	ND	ND
Peak rCP4 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.5	ND	ND
M46	ND	ND	2.3	3.3	7.7	ND	ND	ND	1.9
Peak rCP8 a)	3.4	4.0	2.0	2.7	ND	ND	ND	ND	ND
Peak rCP9 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.2	1.7	2.3
Peak rCP10 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.7	ND
Peak rCP12 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.6	1.9
Isavuconazole	94.6	90.8	84.0	75.7	43.9	28.1	17.7	ND	23.9
M7	ND	ND	4.6	15.3	41.1	49.8	35.5	54.9	31.6
Others	2.0	4.2	6.0	3.0	1.7	13.6	9.3	2.2	16.3

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030								
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley								
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point								
Feeding condition	Fasted								
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate								
Vehicle/Formulation	Water (pH 4)								
Method of administration	Oral gavage								
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5								
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1029]								
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n								
Analyte	^{14}C (total radioactivity)								
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)								
Metabolite ID	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h	Pool $_{0\text{-}48\ h}$
Peak rCP1 a)	ND	ND	ND	ND	4.3	ND	7.6	18.2	3.9
Peak rCP3 a)	2.9	ND	ND	ND	ND	3.6	ND	ND	ND
Peak rCP4 a)	3.2	2.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Peak rCP5 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.7	ND	ND
M46	2.8	3.2	2.6	ND	ND	ND	ND	ND	2.1
Peak rCP7 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.4	ND
Peak rCP8 a)	4.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Peak rCP9 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.7	2.4
Peak rCP10 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.1
Peak rCP11 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.9
Peak rCP12 a)	2.5	ND	ND	ND	ND	ND	8.0	11.7	4.4
Isavuconazole	68.5	70.3	35.4	39.2	18.3	14.7	ND	ND	9.0
M7	6.8	13.6	40.9	44.7	66.0	73.1	57.8	35.4	43.5
Peak rCP15 a)	1.9	ND	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Others	3.1	0.0	4.8	5.2	0.0	0.0	6.2	0.0	24.8

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.
a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030								
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley								
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point								
Feeding condition	Fasted								
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate								
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)								
Method of administration	IV bolus								
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5								
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1029]								
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n								
Analyte	^{14}C (total radioactivity)								
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)								
Metabolite ID	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	Pool $_{0\text{-}8\ h}$
M47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.1	ND	5.1
Peak rPP2 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.3	4.6	ND
Peak rPP3 a)	ND	2.9	ND	4.5	2.5	ND	16.3	15.3	ND
Peak rPP4 a)	2.0	2.1	2.4	ND	2.5	2.9	ND	ND	ND
Peak rPP7 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.5
M4	30.2	56.4	61.8	74.2	67.5	73.0	33.8	27.2	53.8
Peak rPP9 a)	ND	ND	ND	ND	ND	1.7	ND	ND	ND
BAL8728 (M5)	57.9	33.6	25.0	11.3	9.9	4.3	8.7	8.8	20.4
Others	3.1	2.5	4.4	5.3	8.6	0.0	0.0	0.0	7.4

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030								
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley								
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point								
Feeding condition	Fasted								
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate								
Vehicle/Formulation	Water (pH 4)								
Method of administration	Oral gavage								
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5								
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1029]								
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n								
Analyte	^{14}C (total radioactivity)								
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)								
Metabolite ID	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	Pool $_{0\text{-}8\ h}$
M47	2.1	ND	ND	2.0	2.7	ND	6.2	ND	ND
Peak rPP2 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.2	ND
Peak rPP3 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.4	28.9	3.0
Peak rPP4 [a)]	12.9	5.0	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	2.3
Peak rPP5 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.7	ND	ND
Peak rPP6 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.0	ND	ND
M4	55.6	71.4	62.6	66.8	75.2	82.9	44.8	23.4	69.3
Peak rPP10 [a)]	2.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Peak rPP11 [a)]	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BAL8728 (M5)	16.2	20.7	24.8	19.5	12.5	4.9	5.2	ND	15.5
Others	4.7	0.0	3.6	4.1	6.1	1.6	2.6	0.0	1.3

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018										
Species/Strain	Cynomolgus monkey										
Gender (M/F)/Number of animals	M/3										
Feeding condition	Fasted										
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate										
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)										
Method of administration	IV bolus										
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3										
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1017]										
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n										
Analyte	^{14}C (total radioactivity)										
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)										
Metabolite ID	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h	Pool $_{0\text{-}8\ h}$
Peak mCP1 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.1	37.9	ND
Peak mCP2 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.6	17.6	ND
Peak mCP4 a)	ND	ND	ND	ND	2.5	2.5	ND	2.9	ND	ND	ND
Peak mCP5 a)	ND	ND	ND	ND	1.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M61	ND	ND	ND	2.4	5.8	14.1	11.0	8.8	20.0	ND	7.2
M1	ND	ND	ND	ND	2.2	4.5	11.9	11.3	7.7	ND	5.6
Isavuconazole	97.0	91.1	90.1	92.5	74.8	59.0	64.8	65.6	46.0	20.2	72.1
Peak mCP10 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.3	ND	ND
Others	0.3	0.5	4.2	5.1	1.7	6.1	4.7	0.0	0.0	0.0	2.4

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018								
Species/Strain	Cynomolgus monkey								
Gender (M/F)/Number of animals	M/3								
Feeding condition	Fasted								
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate								
Vehicle/Formulation	Water (pH 4)								
Method of administration	Oral gavage								
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3								
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1017]								
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n								
Analyte	^{14}C (total radioactivity)								
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)								
Metabolite ID	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h	Pool $_{0\text{-}8\ h}$
Peak mCP1 [a)]	ND	ND	ND	ND	3.8	ND	6.5	79.3	ND
Peak mCP2 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6.5	ND	ND
Peak mCP3 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	3.1	ND	ND	ND
Peak mCP4 [a)]	ND	3.3	ND	2.6	ND	ND	ND	ND	3.4
Peak mCP5 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.7
M61	ND	ND	4.5	14.7	7.0	7.1	13.1	ND	9.2
M1	ND	4.1	3.3	7.0	7.3	9.5	ND	ND	7.1
Peak mCP8 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.7	ND	ND
Isavuconazole	100.0	84.2	88.3	64.4	67.9	65.4	45.7	ND	68.4
Others	0.0	5.4	3.9	6.2	2.3	0.0	0.0	0.0	4.6

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018									
Species/Strain	Cynomolgus monkey									
Gender (M/F)/Number of animals	M/3									
Feeding condition	Fasted									
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate									
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)									
Method of administration	IV bolus									
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3									
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1017]									
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n									
Analyte	^{14}C (total radioactivity)									
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)									
Metabolite ID	0.1 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	Pool $_{0\text{-}24\ h}$
Peak mPP2 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	6.4	16.5	30.8	91.4	4.5
Peak mPP3 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.8	ND	ND	ND
M4	72.8	83.3	86.1	91.2	94.1	84.9	72.2	56.3	ND	82.7
BAL8728 (M5)	25.0	7.8	12.6	6.2	2.1	ND	ND	ND	ND	4.3
Others	0.1	3.4	1.3	2.6	3.8	0.8	0.0	0.0	0.0	5.9

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018							
Species/Strain	Cynomolgus monkey							
Gender (M/F)/Number of animals	M/3							
Feeding condition	Fasted							
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate							
Vehicle/Formulation	Water (pH 4)							
Method of administration	Oral gavage							
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3							
Sample	Plasma [sample collected from Study 9766-ME-1017]							
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n							
Analyte	^{14}C (total radioactivity)							
Results	Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)							
Metabolite ID	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	Pool $_{0\text{-}24\ h}$
Peak mPP1 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	10.7	ND
Peak mPP2 [a)]	ND	ND	ND	ND	5.3	16.8	25.9	6.0
M4	95.2	98.1	95.4	92.4	85.8	74.7	59.5	89.6
BAL8728 (M5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Others	2.4	1.9	1.4	5.0	2.7	1.5	0.0	2.3

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030							
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley							
Gender (M/F)/Number of animals	M/3							
Feeding condition	Fasted							
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate							
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)				Water (pH 4)			
Method of administration	IV bolus				Oral gavage			
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5				5			
Sample	Urine [sample collected from Study 9766-ME-1029]				Urine [sample collected from Study 9766-ME-1029]			
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n				LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n			
Analyte	^{14}C (total radioactivity)				^{14}C (total radioactivity)			
Results	Excretion (% of dose)				Excretion (% of dose)			
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	Cumulative excretion	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	Cumulative excretion
Peak rCU1 [a)]	ND	ND	0.3	0.3	ND	ND	0.1	0.1
Peak rCU2 [a)]	0.1	1.5	0.1	1.7	ND	1.1	0.1	1.2
Peak rCU3 [a)]	ND	0.3	ND	0.3	ND	ND	ND	ND
Mix of M12, M13, M48	1.2	0.4	ND	1.6	0.8	0.3	0.1	1.2
Mix of M15, M49	1.8	2.3	0.1	4.2	1.3	1.3	0.2	2.8
Peak rCU6 [a)]	ND	ND	0.2	0.2	ND	ND	0.2	0.2
Mix of M17, M18	1.2	3.8	0.7	5.7	0.9	3.8	0.8	5.5
Peak rCU8 [a)]	ND	0.7	ND	0.7	0.2	1.0	ND	1.2
Peak rCU9 [a)]	ND	1.5	ND	1.5	ND	ND	ND	ND
Peak rCU10 [a)]	0.2	ND	ND	0.2	0.2	ND	ND	0.2
Peak rCU11 [a)]	ND	0.4	ND	0.4	ND	0.4	ND	0.4
Peak rCU12 [a)]	0.2	ND	ND	0.2	0.2	ND	ND	0.2
M46	0.6	0.8	ND	1.4	0.7	0.7	ND	1.4
Total Radioactivity	5.8	12.5	1.6	19.9	4.4	10.4	1.4	16.3

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030							
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley							
Gender (M/F)/Number ofanimals	M/3							
Feeding condition	Fasted							
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate							
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)				Water (pH 4)			
Method of administration	IV bolus				Oral gavage			
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5				5			
Sample	Urine [sample collected from Study 9766-ME-1029]				Urine [sample collected from Study 9766-ME-1029]			
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n				LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n			
Analyte	^{14}C (total radioactivity)				^{14}C (total radioactivity)			
Results	Excretion (% of dose)				Excretion (% of dose)			
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	Cumulative excretion	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	Cumulative excretion
Peak rPU1 a)	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)
Peak rPU2 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)
Peak rPU3 a)	ND	0.2	0.1	0.3	ND	ND	0.1	0.1
Peak rPU4 a)	ND	0.6	ND	0.6	ND	ND	ND	ND
Peak rPU5 a)	ND	0.4	0.0 b)	0.4	ND	ND	ND	ND
Mix of M47, M50	7.4	0.5	ND	7.9	5.3	2.8	0.0 b)	8.1
M20	11.0	0.7	0.0 b)	11.7	7.7	2.4	0.0 b)	10.1
M4	48.8	4.7	0.3	53.8	48.6	10.6	0.1	59.3
Peak rPU9 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	0.1
Peak rPU10 a)	ND	0.2	0.0 b)	0.2	ND	0.4	ND	0.4
Peak rPU11 a)	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)	ND	ND	ND	ND
Peak rPU12 a)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)
Peak rPU13 a)	1.8	0.2	0.0 b)	2.0	ND	ND	ND	ND
Peak rPU14 a)	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)	ND	ND	ND	ND
Peak rPU15 a)	1.9	ND	ND	1.9	2.8	0.9	ND	3.7
BAL8728 (M5)	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)	ND	ND	ND	ND
Total radioactivity	79.7	8.5	0.6	88.8	70.4	20.1	0.4	90.9

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite
b) < 0.05% of dose

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018									
Species/Strain	Cynomolgus monkey									
Gender (M/F)/Number ofanimals	M/3									
Feeding condition	Fasted									
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate									
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)					Water (pH 4)				
Method of administration	IV bolus					Oral gavage				
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3					3				
Sample	Urine [sample collected from Study 9766-ME-1017]					Urine [sample collected from Study 9766-ME-1017]				
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n					LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n				
Analyte	^{14}C (total radioactivity)					^{14}C (total radioactivity)				
Results	Excretion (% of dose)					Excretion (% of dose)				
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion
Peak mCU1 [a)]	ND	0.4	ND	ND	0.4	ND	0.4	0.2	0.1	0.7
Peak mCU2 [a)]	ND	ND	ND	0.1	0.1	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Peak mCU3 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	0.1
Peak mCU4 [a)]	ND	ND	ND	0.3	0.3	ND	ND	ND	ND	ND
Peak mCU5 [a)]	ND	ND	0.4	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	ND
Peak mCU6 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	0.0 [b)]	0.5
Mix of M13, M48	0.3	1.0	0.5	0.1	1.9	0.4	1.0	0.6	ND	2.0
Peak mCU8 [a)]	0.4	1.2	ND	0.2	1.8	0.3	0.9	ND	0.1	1.3
Peak mCU9 [a)]	ND	ND	0.3	ND	0.3	ND	ND	ND	ND	ND
Mix of M9, M15	0.3	0.8	ND	0.1	1.2	0.3	0.7	0.4	0.1	1.5
Peak mCU11 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Peak mCU12 [a)]	ND	ND	0.4	ND	0.4	0.2	ND	ND	ND	0.2
Mix of M17, M62, M63	4.6	5.8	2.4	0.8	13.6	4.4	5.3	2.7	0.6	13.0
Peak mCU14 [a)]	ND	0.3	ND	ND	0.3	ND	0.4	ND	ND	0.4
Peak mCU15 [a)]	ND	ND	0.2	ND	0.2	ND	ND	ND	0.1	0.1
Peak mCU16 [a)]	ND	ND	0.2	0.1	0.3	ND	0.3	ND	ND	0.3
Peak mCU17 [a)]	ND	0.4	0.4	0.1	0.9	ND	0.5	0.3	0.1	0.9
Mix of M64, M65	0.3	0.7	0.7	0.5	2.2	0.6	1.1	0.8	0.3	2.8

Table continued on next page

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Results	Excretion (% of dose)					Excretion (% of dose)				
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion
M61	1.1	2.3	0.7	0.3	4.4	0.9	2.1	1.0	0.2	4.2
M59	0.4	0.6	0.5	0.3	1.8	0.5	0.5	0.5	0.1	1.6
Isavuconazole	0.2	ND	ND	ND	0.2	ND	ND	ND	ND	ND
Total radioactivity	10.8	16.8	8.2	3.7	39.6	10.0	15.1	8.1	2.3	35.6

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite
b) < 0.05% of dose

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018									
Species/Strain	Cynomolgus monkey									
Gender (M/F)/Number ofanimals	M/3									
Feeding condition	Fasted									
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate									
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)					Water (pH 4)				
Method of administration	IV bolus					Oral gavage				
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3					3				
Sample	Urine [sample collected from Study 9766-ME-1017]					Urine [sample collected from Study 9766-ME-1017]				
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n					LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n				
Analyte	^{14}C (total radioactivity)					^{14}C (total radioactivity)				
Results	Excretion (% of dose)					Excretion (% of dose)				
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion
Peak mPU1 [a)]	ND	0.9	0.7	ND	1.6	ND	0.8	0.4	0.0 [b)]	1.2
Peak mPU2 [a)]	ND	0.4	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Peak mPU3 [a)]	ND	ND	0.1	ND	0.1	ND	ND	0.1	ND	0.1
Peak mPU4 [a)]	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]	ND	ND	ND	ND	ND
Mix of M47, M50	ND	2.5	1.0	0.1	3.6	ND	3.2	0.8	0.1	4.1
Peak mPU6 [a)]	ND	0.4	ND	ND	0.4	ND	ND	0.1	0.0 [b)]	0.1
Peak mPU7 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Peak mPU8 [a)]	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]	ND	ND	ND	ND	ND
Peak mPU9 [a)]	ND	0.3	0.1	0.1	0.5	ND	ND	0.1	0.0 [b)]	0.1
M20	22.1	2.3	0.2	0.0 [b)]	24.6	12.8	3.3	0.2	0.0 [b)]	16.3
Peak mPU11 [a)]	ND	ND	0.1	ND	0.1	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Peak mPU12 [a)]	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]	ND	ND	ND	ND	ND
Peak mPU13 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	0.1
M4	30.7	5.7	1.0	0.5	37.9	37.7	13.1	1.0	0.1	51.9
Peak mPU15 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Peak mPU16 [a)]	1.4	ND	ND	ND	1.4	ND	ND	ND	ND	ND
Peak mPU17 [a)]	ND	ND	0.1	ND	0.1	ND	ND	0.1	ND	0.1
Peak mPU18 [a)]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	ND	0.1

Table continued on next page

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Results	Excretion (% of dose)					Excretion (% of dose)				
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion
M26	5.8	0.7	0.1	0.0 [b)]	6.6	3.1	0.9	ND	ND	4.0
Total radioactivity	66.9	15.3	3.9	0.9	87.1	58.3	24.1	3.1	0.5	86.0

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.

a) Unidentified metabolite
b) < 0.05% of dose

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030		
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley		
Gender (M/F)/Number of animals	M/4		
Feeding condition	Fasted		
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate		
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)		
Method of administration	IV bolus		
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5		
Sample	Bile [sample collected from Study 9766-ME-1029]		
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n		
Analyte	^{14}C (total radioactivity)		
Results	Excretion (% of dose)		
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	Cumulative excretion
M17	1.9	ND	1.9
Isavuconazonium	1.4	ND	1.4
M51	1.7	0.3	2.0
M52	2.8	ND	2.8
M53	1.4	1.5	2.9
Peak rCB6 a)	ND	0.5	0.5
Peak rCB7 a)	ND	0.3	0.3
M54	3.3	ND	3.3
Peak rCB9 a)	ND	0.6	0.6
M55	15.5	1.8	17.3
Peak rCB11 a)	ND	0.3	0.3
M59	1.4	0.5	1.9
Peak rCB13 a)	ND	0.6	0.6
Peak rCB14 a)	ND	0.3	0.3
M56	1.6	0.4	2.0
Peak rCB16 a)	ND	0.5	0.5
Peak rCB17 a)	ND	0.3	0.3
Isavuconazole	25.4	1.2	26.6
Total radioactivity	73.1	13.9	87.1

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 4 animals.

a) Unidentified metabolite

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals	M/4			
Feeding condition	Fasted			
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)			
Method of administration	IV bolus			
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5			
Sample	Bile [sample collected from Study 9766-ME-1029]			
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n			
Analyte	^{14}C (total radioactivity)			
Results	Excretion (% of dose)			
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	Cumulative excretion
Peak rPB1 [a]	ND	0.0 [b]	0.0 [b]	0.0 [b]
Peak rPB2 [a]	ND	0.1	0.1	0.2
M20	1.0	ND	ND	1.0
M4	ND	0.0 [b]	ND	0.0 [b]
Peak rPB5 [a]	ND	0.0 [b]	ND	0.0 [b]
Peak rPB6 [a]	ND	0.0 [b]	ND	0.0 [b]
M57	0.7	0.0 [b]	ND	0.7
Peak rPB8 [a]	ND	0.0 [b]	0.0 [b]	0.0 [b]
M22	1.7	0.0 [b]	ND	1.7
M23	0.7	0.1	0.0 [b]	0.8
M58	0.9	0.0 [b]	ND	0.9
BAL8728 (M5)	19.7	0.1	ND	19.8
Peak rPB13 [a]	ND	ND	0.0 [b]	0.0 [b]
Isavuconazonium	2.9	0.0 [b]	0.0 [b]	2.9
M60	0.7	ND	ND	0.7
Total radioactivity	34.3	0.6	0.2	35.0

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 4 animals.

a) Unidentified metabolite
b) < 0.05% of dose

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018				
Species/Strain	Cynomolgus monkey				
Gender (M/F)/Number of animals	M/3				
Feeding condition	Fasted				
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate				
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)				
Method of administration	IV bolus				
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3				
Sample	Bile [sample collected from Study 9766-ME-1017]				
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n				
Analyte	^{14}C (total radioactivity)				
Results	Excretion (% of dose)				
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion
Peak mCB1 [a)]	ND	ND	0.2	0.0 [b)]	0.2
M66	0.7	ND	ND	ND	0.7
M67	0.6	1.0	0.3	0.1	2.0
M68	1.0	0.8	0.2	0.0 [b)]	2.0
Mix of M69, M70	0.6	1.0	0.3	ND	1.9
Peak mCB6 [a)]	0.3	ND	ND	ND	0.3
M71	1.0	4.3	1.0	0.2	6.5
Peak mCB8 [a)]	ND	ND	0.5	0.1	0.6
Peak mCB9 [a)]	ND	ND	ND	0.1	0.1
M72	0.8	ND	ND	0.1	0.9
Peak mCB11 [a)]	ND	ND	ND	0.1	0.1
Peak mCB12 [a)]	ND	0.7	0.2	ND	0.9
M59	1.2	2.0	0.6	ND	3.8
Mix of M73, M74, M75	6.8	11.4	3.0	0.4	21.6
Peak mCB15 [a)]	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Peak mCB16 [a)]	ND	ND	ND	0.0 [b)]	0.0 [b)]
Isavuconazole	0.5	ND	0.2	0.0 [b)]	0.7
Total radioactivity	16.7	28.3	8.7	1.9	55.7

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.
a) Unidentified metabolite
b) < 0.05% of dose

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1018				
Species/Strain	Cynomolgus monkey				
Gender (M/F)/Number of animals	M/3				
Feeding condition	Fasted				
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate				
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)				
Method of administration	IV bolus				
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3				
Sample	Bile [sample collected from Study 9766-ME-1017]				
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n				
Analyte	^{14}C (total radioactivity)				
Results	Excretion (% of dose)				
Metabolite ID	0 to 6 h	6 to 24 h	24 to 48 h	48 to 72 h	Cumulative excretion
Peak mPB1 a)	ND	0.0 b)	0.0 b)	ND	0.0 b)
Peak mPB2 a)	ND	0.0 b)	0.0 b)	ND	0.0 b)
M76	0.5	ND	ND	ND	0.5
M77	0.9	0.2	0.0 b)	ND	1.1
Peak mPB5 a)	ND	ND	0.0 b)	ND	0.0 b)
Peak mPB6 a)	ND	ND	0.0 b)	ND	0.0 b)
Peak mPB7 a)	ND	0.0 b)	ND	ND	0.0 b)
Peak mPB8 a)	ND	ND	0.0 b)	ND	0.0 b)
M22	8.3	0.2	0.0 b)	0.0 b)	8.5
M23	1.7	0.1	0.0 b)	ND	1.8
Peak mPB11 a)	ND	ND	0.0 b)	ND	0.0 b)
BAL8728 (M5)	3.0	0.1	0.0 b)	0.0 b)	3.1
Peak mPB13 a)	ND	ND	0.0 b)	ND	0.0 b)
Peak mPB14 a)	ND	ND	ND	0.0 b)	0.0 b)
Peak mPB15 a)	ND	ND	0.0 b)	ND	0.0 b)
Total radioactivity	16.7	0.9	0.1	0.0 b)	17.7

ND: Not detected
Values were obtained using pooled samples of 3 animals.
a) Unidentified metabolite
b) < 0.05% of dose

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030		9766-ME-1018		9766-ME-1021
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley	Rat/Sprague Dawley	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Humans
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point	M/3 per time point	M/3	M/3	M/7
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)	Water (pH 4)	Saline (pH 4)	Water (pH 4)	Citric acid solution
Method of administration	IV bolus	Oral gavage	IV bolus	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg or mg) -sulfate salt-	5 mg/kg	5 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	372.6 mg
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n
Analyte	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)
Results					
Metabolite ID	AUC_{last} (μg eq. of isavuconazole·h/mL or g)				
Total radioactivity	6.33	8.25	14.8	14.4	96.0
Isavuconazole	1.53	0.880	8.83	7.13	84.3
M1	NC	NC	0.770	0.330	0.558
M7	2.42	4.83	NC	NC	NC
M61	NC	NC	1.15	0.950	NC

NC: Not calculated
Values were obtained using pooled samples of 3 animals and 7 subjects.

5.2 *In vivo* 代謝（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1030		9766-ME-1034		9766-ME-1018		9766-ME-1027
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley	Rat/Sprague Dawley	Rat/Sprague Dawley	Rat/Sprague Dawley	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Humans
Gender (M/F)/Number of animals	M/3 per time point	M/3 per time point	M/3 per time point	F/3 per time point	M/3	M/3	M/6
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)	Water (pH 4)	Saline (pH 4)	Saline (pH 4)	Saline (pH 4)	Water (pH 4)	Water
Method of administration	IV bolus	Oral gavage	IV infusion	IV infusion	IV bolus	Oral gavage	IV infusion
Dose (mg/kg or mg) -sulfate salt-	5 mg/kg	5 mg/kg	60 mg/kg	60 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	372.6 mg
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Assay	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n	LSC, radioactive detection-HPLC, and LC-MS^n
Analyte	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)	^{14}C (total radioactivity)
Results							
Metabolite ID	AUC_{last} (μg eq. of BAL8728·h/mL or g)						
Total radioactivity	2.26	2.07	36.5	29.0	5.90	4.13	13.7
M4	1.40	1.45	18.7	16.1	4.48	3.69	11.4
BAL8728 (M5)	0.376	0.293	11.3	7.44	0.280	NC	1.05

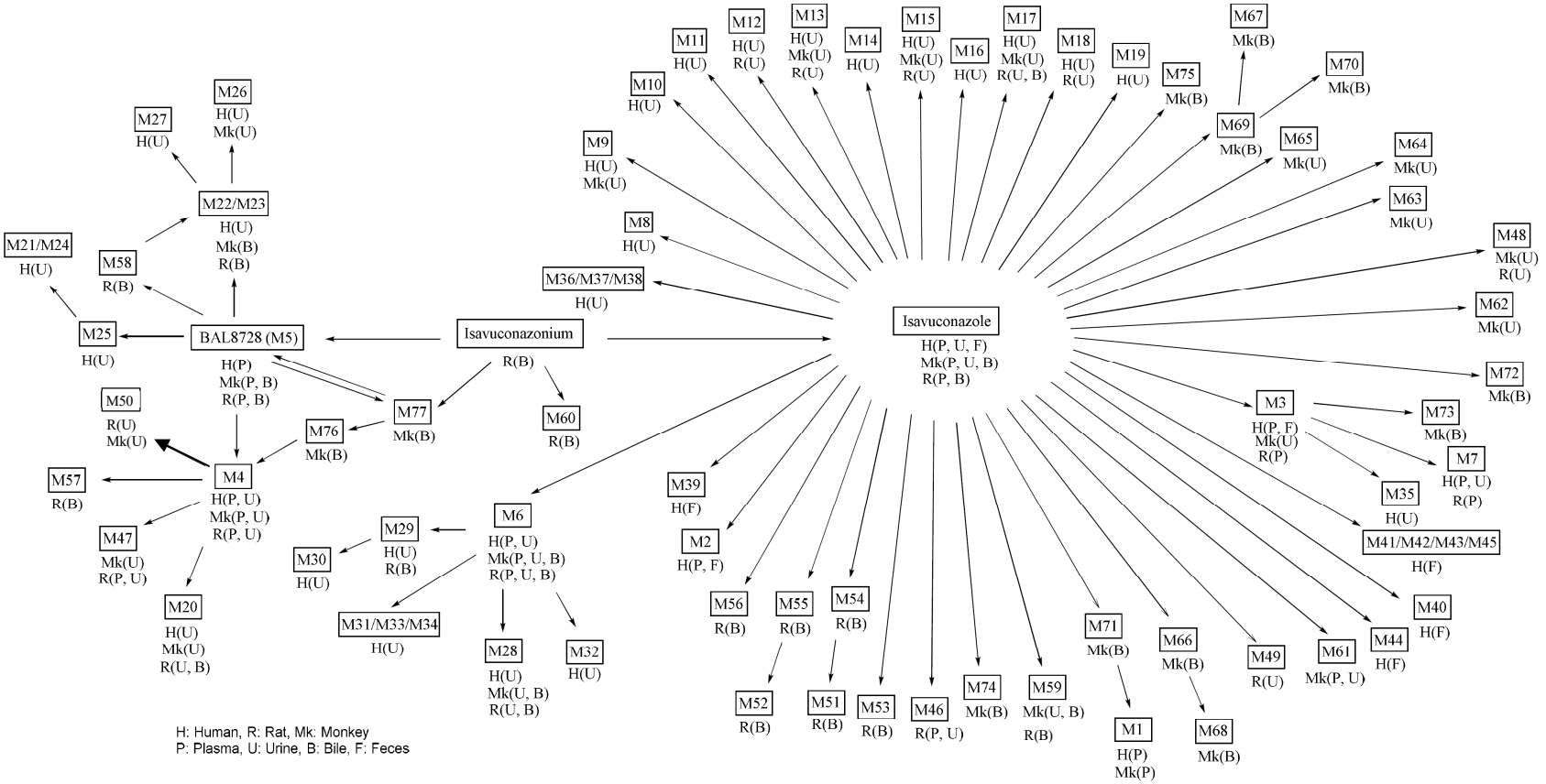
NC: Not calculated

Values were obtained using pooled samples of 3 animals and 6 subjects.

5.3 推定代謝経路

5.3.1 推定代謝経路と代謝物

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)



5.3.2 推定代謝物

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

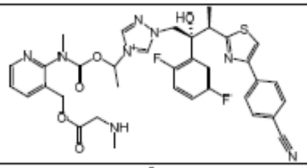
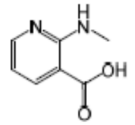
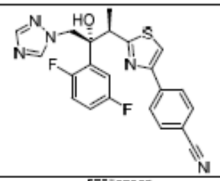
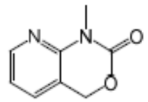
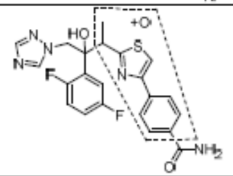
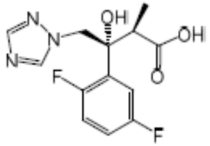
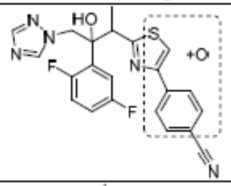
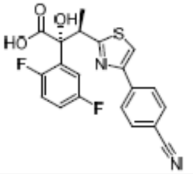
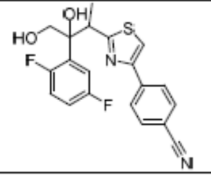
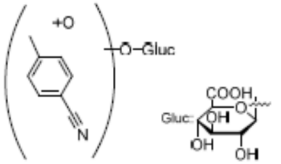
Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
Isavuconazonium	BAL8557/ASP9766 (rCB2, rPB14)		**M4**	BAL1040 (rPP8, rPU8, mPP4, mPU14, hPP3, hPU5, H7)	
Isavuconazole	BAL4815 (rCP13a, rCB18, mCP9, mCU21a, mCB17, hCP2b, hCF19b)		**BAL8728 (M5)**	(rPP12, rPB12, mPP5, mPB12, hPP4)	
M1	(mCP7, hCP1)		**M6**	BAL10069 (H1)	
M2	(hCP2a, hCF19a)		**M7**	BAL114040 (rCP14, H6)	
M3	(rCP13b, mCU21b, hCP2c, hCF19c)		**M8**	(hCU2a)	

Table continued on next page

5.3.2 推定代謝物（続き）

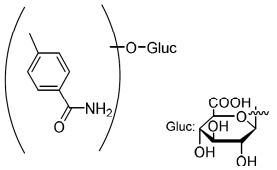
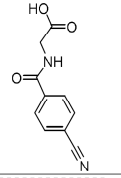
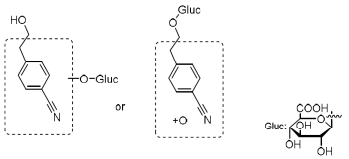
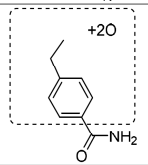
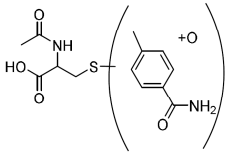
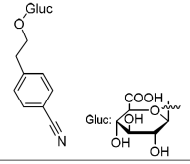
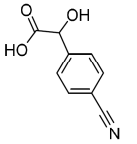
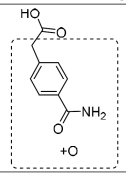
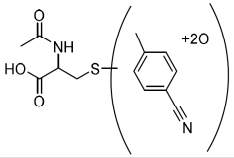
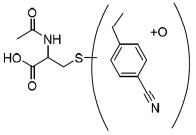
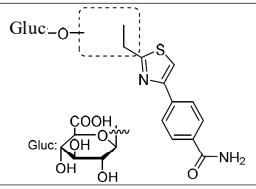
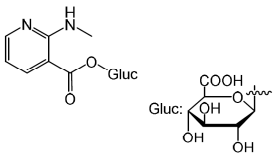
Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
M9	(mCU10b, hCU2b)		**M15**	AS3285601 (rCU5a, mCU10a, hCU4a)	
M10	(hCU2c)		**M16**	(hCU4b)	
M11	(hCU3a)		**M17**	(rCU7a, rCB1, mCU13b, hCU6)	
M12	AS3287428 (rCU4a, hCU3b)		**M18**	(rCU7b, hCU7a)	
M13	(rCU4c, mCU7b, hCU3c)		**M19**	(hCU7b)	
M14	(hCU3d)		**M20**	AS3285603 (rPU7, rPB3, mPU10, hPU3)	

Table continued on next page

5.3.2 推定代謝物（続き）

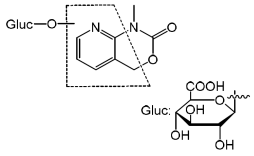
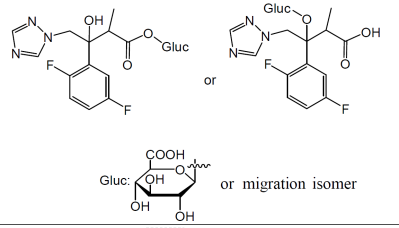
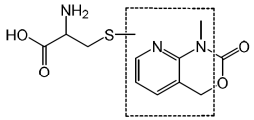
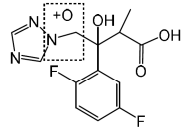
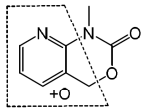
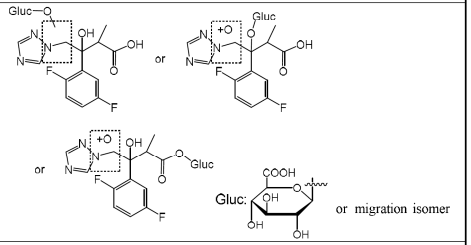
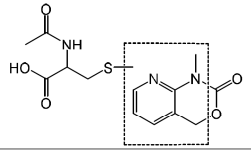
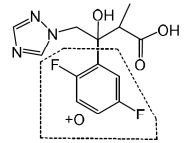
Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
M21/M24	(hPU9/hPU11b)		**M28**	(rPUa, rPUb, rPBa, rPBb, rPBc, rPBe, mPUa, mPUb, mPUc, mPUd, mPBa, mPBb, mPBc, hPUa, hPUf, hPUh, hPUj)	
M22/M23	(rPB9, mPB9, hPU10/ rPB10, mPB10, hPU11a)		**M29**	(rPBd, hPUi)	
M25	(hPU11c)		**M30**	(hPUd)	
M26/M27	(mPU19, hPU12/hPU13)		**M31/M33/M34**	(hPUc/hPUe/hPUg)	

Table continued on next page

5.3.2 推定代謝物（続き）

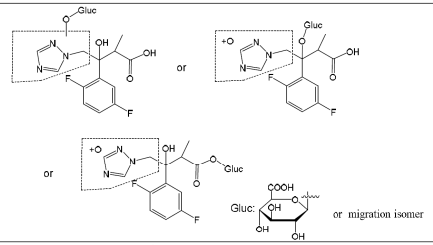
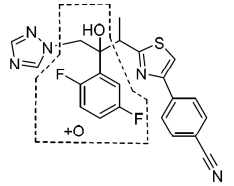
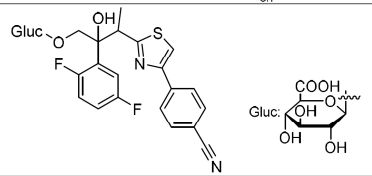
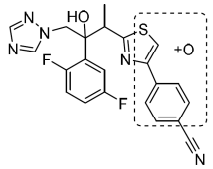
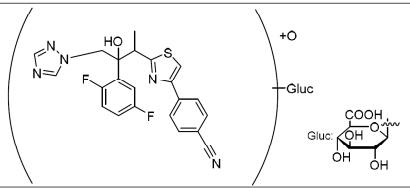
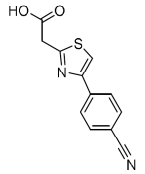
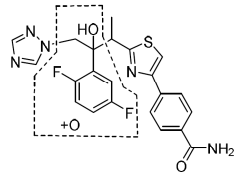
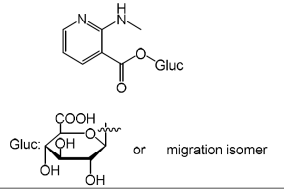
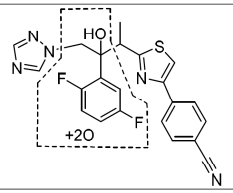
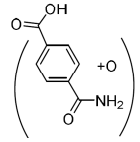
Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
M32	(hPUb)		**M41/M42/M43/M45**	(hCF9/hCF12/ hCF13/hCF16)	
M35	(H5)		**M44**	(hCF14)	
M36/M37/M38	(H2/H3/H4)		**M46**	(rCP6, rCU13)	
M39	(hCF3)		**M47**	(rPP1, rPU6b, mPU5b)	
M40	(hCF7)		**M48**	(rCU4b, mCU7a)	

Table continued on next page

5.3.2 推定代謝物（続き）

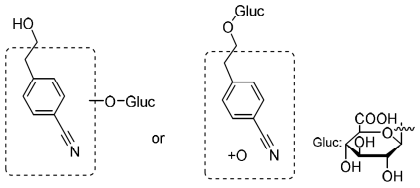
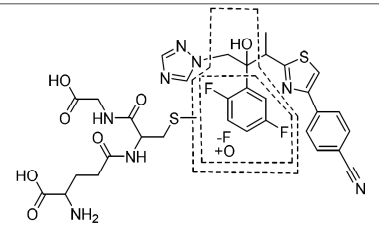
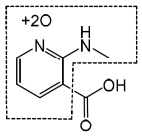
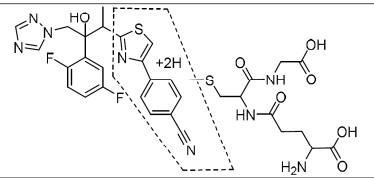
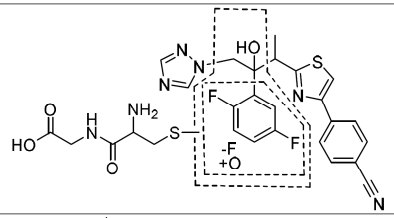
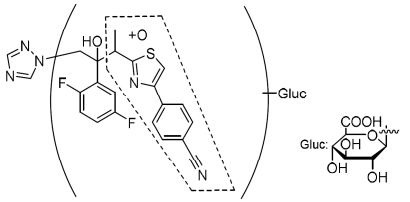
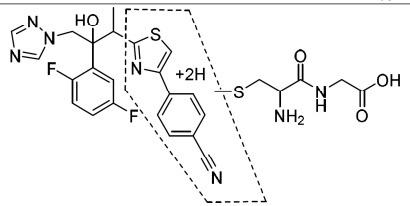
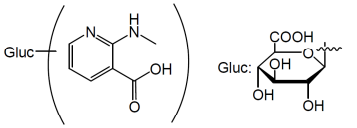
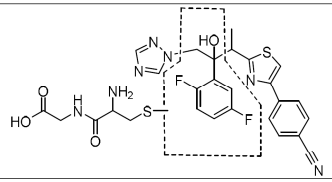
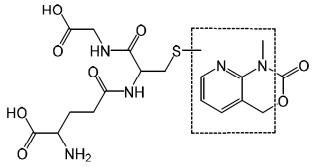
Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
M49	(rCU5b)		**M54**	(rCB8)	
M50	(rPU6a, mPU5a)		**M55**	(rCB10)	
M51	(rCB3)		**M56**	(rCB15)	
M52	(rCB4)		**M57**	(rPB7)	
M53	(rCB5)		**M58**	(rPB11)	

Table continued on next page

5.3.2 推定代謝物（続き）

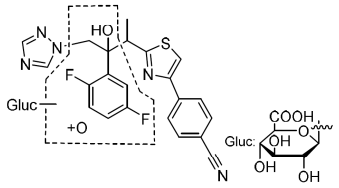
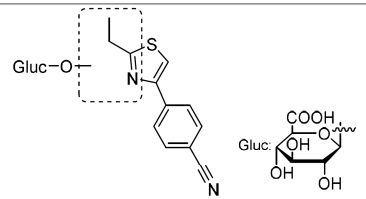
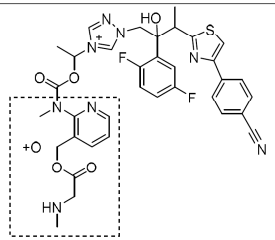
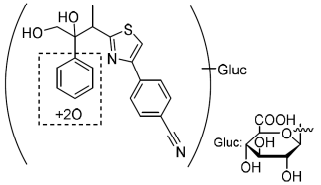
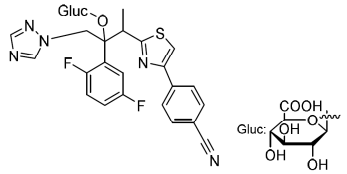
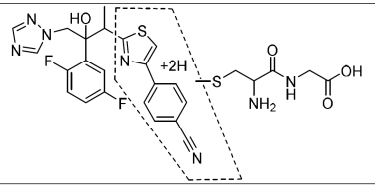
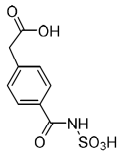
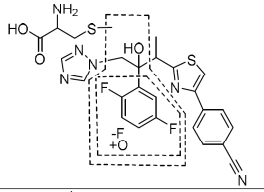
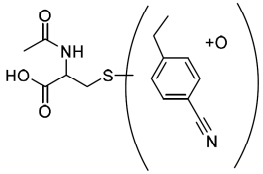
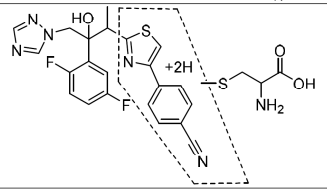
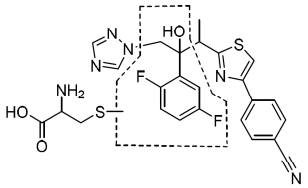
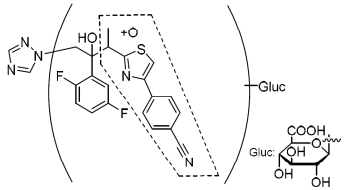
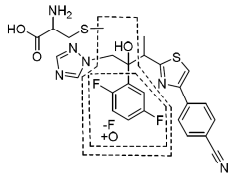
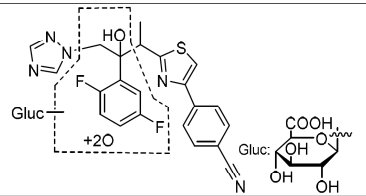
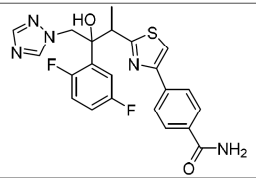
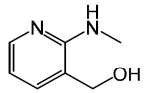
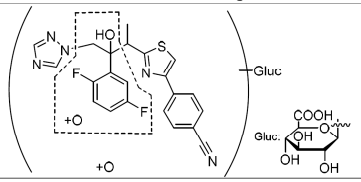
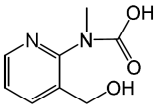
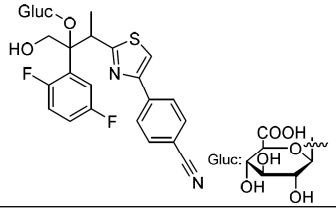
Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
M59	(rCB12, mCU20, mCB13)		**M64**	(mCU18a)	
M60	(rPB15)		**M65**	(mCU18b)	
M61	(mCP6, mCU19)		**M66**	(mCB2)	
M62	(mCU13a)		**M67**	(mCB3)	
M63	(mCU13c)		**M68**	(mCB4)	

Table continued on next page

5.3.2 推定代謝物（続き）

Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
M69	(mCB5a)		**M74**	(mCB14b)	
M70	(mCB5b)		**M75**	(mCB14c)	
M71	(mCB7)		**M76**	(mPB3)	
M72	(mCB10)		**M77**	(mPB4)	
M73	(mCB14a)				

5.4 *In vivo* 薬物代謝酵素誘導

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0011							
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley							
Gender (M/F)/Number of animals	M and F/6 per dose							
Feeding method	Not fasted							
Sample	Liver microsomes							
Administered drug	Isavuconazonium chloride							
Dosage form, vehicle	Saline (pH 3.5)							
Administration method	IV infusion (2 h/day)							
Dosing period	2 weeks							
Sex	Male				Female			
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-	0	10	30	60	0	10	30	60
Relative liver weight (g/kg body weight)	36.5	39.7	38.6	40.7*	39.6	42.4	45.0	46.9**
Cytochrome P450 concentration (nmol/mg protein)	0.44	0.44	0.37	0.48	0.39	0.29	0.41	0.44
p-Nitroanisole *O*-demethylation (nmol/min/mg protein)	0.65	0.65	0.38	0.60	0.47	0.34	0.41	0.51
Testosterone 2α hydroxylation (nmol/min/mg protein)	1.42	1.57	0.40*	1.29	ND	ND	ND	ND
Testosterone 2β hydroxylation (nmol/min/mg protein)	0.19	0.16	0.16	0.22	0.06	0.06	0.15**	0.23**
Testosterone 6β hydroxylation (nmol/min/mg protein	1.83	1.41	1.37	2.04	0.22	0.21	0.41*	0.55**
Testosterone 7α hydroxylation (nmol/min/mg protein)	0.31	0.27	0.33	0.32	0.64	0.46	0.67	0.59
Testosterone 16β hydroxylation (nmol/min/mg protein)	0.12	0.10	0.06	0.12	0.08	0.07	0.09	0.14*

ND: Not detected
Data are expressed as mean.
*: $p<0.05$ by one-way ANOVA with Dunnett's multiple comparison test.
**: $p<0.01$ by one-way ANOVA with Dunnett's multiple comparison test.

5.4 *In vivo* 薬物代謝酵素誘導（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0010							
Species/Strain	Cynomolgus monkey							
Gender (M/F)/Number of animals	M and F/3 per dose							
Feeding condition	Not fasted							
Sample	Liver microsomes							
Administered drug	Isavuconazonium chloride							
Vehicle/Formulation	Saline (pH 3.5)							
Method of administration	IV infusion (2 h/day)							
Dosing period	2 weeks							
Sex	Male				Female			
Dose (mg/kg/day) -chloride salt-	0	10	30	60	0	10	30	60
Relative liver weight (g/kg body weight)	22.0	24.3	27.6	36.5*	21.2	27.9	27.6	32.8*
Cytochrome P450 concentration (nmol/mg protein)	0.80	1.42	1.57*	2.23**	1.00	1.00	1.78	1.78
p-Nitroanisole *O*-demethylation (nmol/min/mg protein)	4.29	6.99	12.05**	12.71**	5.32	5.51	10.75	10.84
Testosterone 2α hydroxylation (nmol/min/mg protein)	0.042	0.048	0.045	0.037	0.048	0.055	0.051	0.059
Testosterone 2β hydroxylation (nmol/min/mg protein)	0.54	0.68	0.53	0.52	0.65	0.68	0.67	0.75
Testosterone 6β hydroxylation (nmol/min/mg protein)	3.76	4.43	3.03	2.85	4.62	4.62	4.15	5.01
Testosterone 7α hydroxylation (nmol/min/mg protein)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Testosterone 16β hydroxylation (nmol/min/mg protein)	0.69	1.59	1.79*	1.92*	0.66	0.95	2.14*	1.95*

ND: Not detected
Data are expressed as mean.
Observed changes were almost recovered to control levels after the 4-week recovery period.
*: $p<0.05$ by one-way ANOVA with Dunnett's multiple comparison test.
**: $p<0.01$ by one-way ANOVA with Dunnett's multiple comparison test.

6. 排泄

6.1 尿および糞中排泄

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-0012							
Species/Strain	Rat/Wistar							
Gender (M/F)/Number of animals	M/4-5							
Feeding condition	Not specified							
Administered drug	(^{14}C/^{3}H) Isavuconazonium chloride							
Vehicle/Formulation	KN solution (2.25g NaCl and 37.5g glucose dissolved in 1L water)				Water			
Method of administration	IV bolus				Oral gavage			
Dose (mg/kg) -chloride salt--	5.57				5.14			
Specific radioactivity	1.11 MBq/mg (30 µCi/mg) for ^{14}C and 3.57 MBq/mg (96.5 µCi /mg) for ^{3}H				1.11 MBq/mg (30 µCi/mg) for ^{14}C and 3.57 MBq/mg (96.5 µCi/mg) for ^{3}H			
Substance measured, quantitation method	^{14}C and ^{3}H (total radioactivity), LSC				^{14}C and ^{3}H (total radioactivity), LSC			
Results	Excretion of ^{14}C (% of dose)		Excretion of ^{3}H (% of dose)		Excretion of ^{14}C (% of dose)		Excretion of ^{3}H (% of dose)	
Excretion route	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
Time 0 to 7 h	7.93 ± 2.03	69.31 ± 4.48 (0 to 24 h)	68.14 ± 7.03	5.96 ± 0.86 (0 to 24 h)	6.76 ± 0.95	71.96 ± 6.72 (0 to 24 h)	59.86 ± 5.56	10.18 ± 1.51 (0 to 24 h)
0 to 24 h	16.29 ± 1.22		85.09 ± 2.57		13.91 ± 1.47		82.13 ± 2.80	
0 to 48 h	17.66 ± 1.12	80.50 ± 1.93	86.48 ± 2.36	6.51 ± 0.93	15.18 ± 1.58	80.56 ± 3.08	83.19 ± 2.84	10.84 ± 1.52
0 to 72 h	17.98 ± 1.09	80.95 ± 1.91	87.10 ± 2.32	6.59 ± 0.97	15.43 ± 1.67	81.17 ± 2.94	83.60 ± 2.78	10.89 ± 1.55
0 to 96 h	18.16 ± 1.08	81.32 ± 1.69	87.54 ± 2.29	6.70 ± 0.94	15.55 ± 1.68	81.31 ± 2.92	83.91 ± 2.80	10.91 ± 1.56
Cage wash (% of dose)	0.16 ± 0.06		0.55 ± 0.23		0.11 ± 0.02		0.35 ± 0.19	
Total recovery (% of dose)	99.65 ± 1.48		94.79 ± 1.77		96.97 ± 1.72		95.17 ± 2.32	

Data are expressed as mean ± standard deviation.

6.1 尿および糞中排泄（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1017					
Species/Strain	Cynomolgus monkey					
Gender (M/F)/Number of animals	M/3					
Feeding condition	Fasted					
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate					
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)			Water (pH 4)		
Method of administration	IV bolus			Oral gavage		
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	3			3		
Assay	LSC			LSC		
Analyte	^{14}C (total radioactivity)			^{14}C (total radioactivity)		
Results	Excretion (% of dose)			Excretion (% of dose)		
Excretion route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time 0 to 6 h	10.8 ± 2.1	–	–	10.0 ± 3.4	–	–
0 to 12 h	17.7 ± 2.9	–	–	12.9 ± 4.0	–	–
0 to 24 h	27.7 ± 2.8	13.6 ± 10.2	41.2 ± 12.7	25.2 ± 3.8	17.6 ± 10.1	42.8 ± 13.7
0 to 48 h	35.9 ± 1.5	29.2 ± 22.2	65.1 ± 23.1	33.2 ± 2.4	39.0 ± 11.0	72.3 ± 13.3
0 to 72 h	39.6 ± 1.1	40.3 ± 18.0	79.8 ± 17.1	35.6 ± 1.4	48.7 ± 6.5	84.2 ± 7.8
0 to 96 h	41.4 ± 2.4	48.5 ± 11.1	89.9 ± 8.8	36.7 ± 0.8	53.8 ± 3.9	90.5 ± 4.5
0 to 120 h	42.1 ± 3.2	51.7 ± 8.5	94.0 ± 5.5	37.2 ± 0.5	56.4 ± 1.7	93.6 ± 2.0
0 to 144 h	42.5 ± 3.4	53.6 ± 6.6	96.1 ± 3.3	37.5 ± 0.4	57.5 ± 0.7	95.1 ± 0.7
0 to 168 h	42.9 ± 3.8	55.0 ± 5.4	97.8 ± 1.6	37.7 ± 0.3	58.2 ± 0.6	95.9 ± 0.3
Cage wash (% of dose)	–	–	0.3 ± 0.2	–	–	0.8 ± 0.3

–: Not determined
Data are expressed as mean ± standard deviation.

6.1 尿および糞中排泄（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-1017					
Species/Strain		Cynomolgus monkey					
Gender (M/F)/Number of animals		M/3					
Feeding condition		Fasted					
Administered drug		(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate					
Vehicle/Formulation		Saline (pH 4)			Water (pH 4)		
Method of administration		IV bolus			Oral gavage		
Dose (mg/kg) -sulfate salt-		3			3		
Assay		LSC			LSC		
Analyte		^{14}C (total radioactivity)			^{14}C (total radioactivity)		
Results		Excretion (% of dose)			Excretion (% of dose)		
Excretion route		Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time	0 to 6 h	66.9 ± 6.2	–	–	58.3 ± 28.2	–	–
	0 to 12 h	69.5 ± 6.3	–	–	64.2 ± 23.4	–	–
	0 to 24 h	82.3 ± 4.2	6.0 ± 1.0	88.3 ± 3.2	82.3 ± 5.1	5.1 ± 1.6	87.4 ± 3.5
	0 to 48 h	86.2 ± 3.1	8.8 ± 2.7	95.0 ± 1.3	85.4 ± 3.3	8.4 ± 1.6	93.8 ± 3.7
	0 to 72 h	87.1 ± 2.9	9.4 ± 2.9	96.5 ± 1.0	86.0 ± 3.2	8.9 ± 1.8	94.9 ± 3.5
	0 to 96 h	87.4 ± 2.9	9.6 ± 3.0	97.1 ± 0.8	86.2 ± 3.1	9.2 ± 1.8	95.4 ± 3.4
	0 to 120 h	87.7 ± 2.8	9.8 ± 3.1	97.5 ± 0.8	86.3 ± 3.2	9.4 ± 1.9	95.7 ± 3.3
	0 to 144 h	87.8 ± 2.8	10.0 ± 3.1	97.8 ± 0.8	86.5 ± 3.1	9.5 ± 1.8	95.9 ± 3.3
	0 to 168 h	88.0 ± 2.8	10.0 ± 3.1	98.0 ± 0.8	86.5 ± 3.2	9.6 ± 1.9	96.0 ± 3.2
Cage wash (% of dose)		–	–	0.4 ± 0.2	–	–	1.6 ± 0.8

–: Not determined
Data are expressed as mean ± standard deviation.

6.2 胆汁排泄

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-0022					
Species/Strain		Rat/Sprague Dawley					
Gender (M/F)/Number of animals		M/3					
Feeding condition		Not fasted					
Administered drug		(^{14}C/^{3}H) Isavuconazonium chloride					
Vehicle/Formulation		Saline (pH 3.5)					
Method of administration		IV bolus					
Dose (mg/kg) -chloride salt-		2.5					
Specific radioactivity		2.35 MBq/mg (63.4 mcCi/mg) for ^{14}C, and 6.25 MBq/mg (169 mcCi/mg) for ^{3}H					
Substance measured, quantitation method		^{14}C and ^{3}H (total radioactivity), LSC					
Results		Excretion of ^{14}C (% of dose)			Excretion of ^{3}H (% of dose)		
Excretion route		Urine	Bile	Total	Urine	Bile	Total
Time	0 to 7 h	4.57 ± 0.94	69.62 ± 2.03	74.20 ± 2.68	52.83 ± 1.53	17.87 ± 5.00	70.70 ± 6.23
	0 to 24 h	7.48 ± 0.61	80.14 ± 0.44	87.62 ± 0.83	62.31 ± 4.86	18.28 ± 4.91	80.58 ± 0.39
	0 to 48 h	7.75 ± 0.67	81.43 ± 0.64	89.18 ± 1.12	63.64 ± 5.49	18.75 ± 4.92	82.39 ± 0.58

Data are expressed as mean ± standard deviation.

6.2 胆汁排泄（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study Number		9766-ME-1017			
Species/Strain		Cynomolgus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals		M/3			
Feeding condition		Fasted			
Administered drug		(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate		(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	
Vehicle/Formulation		Saline (pH 4)		Saline (pH 4)	
Method of administration		IV bolus		IV bolus	
Dose (mg/kg) -sulfate salt-		3		3	
Assay		LSC		LSC	
Analyte		^{14}C (total radioactivity)		^{14}C (total radioactivity)	
Results		Excretion (% of dose)		Excretion (% of dose)	
Excretion route		Urine	Bile	Urine	Bile
Time	0 to 6 h	11.2 ± 2.9	16.7 ± 4.0	73.3 ± 1.9	16.7 ± 5.2
	0 to 24 h	34.5 ± 6.4	45.0 ± 8.4	78.9 ± 5.6	17.5 ± 5.0
	0 to 48 h	39.8 ± 5.1	53.8 ± 7.1	80.1 ± 5.9	17.7 ± 5.0
	0 to 72 h	40.9 ± 5.2	55.7 ± 6.4	80.5 ± 5.7	17.7 ± 4.9

Data are expressed as mean ± standard deviation.

6.3 腸肝循環

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.		9766-ME-1029			
Species/Strain		Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals		M/4			
Feeding condition		Fasted			
Administered drug		(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate		(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate	
Method of administration		Intraduodenal injection		Intraduodenal injection	
Bile dose (mL/body)		0.5		1	
Assay		LSC		LSC	
Analyte		^{14}C (total radioactivity)		^{14}C (total radioactivity)	
Results		Excretion (% of dose)		Excretion (% of dose)	
Excretion route		Urine	Bile	Urine	Bile
Time	0 to 6 h	3.7 ± 0.8	32.2 ± 1.8	55.4 ± 9.8	10.1 ± 1.2
	0 to 24 h	9.4 ± 0.5	54.9 ± 4.3	68.0 ± 9.5	12.9 ± 1.9
	0 to 48 h	9.9 ± 0.5	56.2 ± 4.7	70.2 ± 7.2	12.9 ± 1.9

Data are expressed as mean ± standard deviation.
Bile samples were obtained from fasted male rats (0-6 h) after a single intravenous administration of (Cyano-^{14}C) or (Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate (dose: 5 mg/kg as isavuconazonium sulfate).

6.4 乳汁排泄

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1019			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals	Day 14 after parturition, F/3 per time point			
Feeding condition	Not fasted			
Administered drug	(Cyano-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)			
Method of administration	IV bolus			
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5			
Specific radioactivity	1.65 MBq/mg			
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC			
Timing of measurement	0.5, 8, 24, and 48 h after a single dose			
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g or mL) by sampling time			
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	48 h
Plasma	0.86 ± 0.09	0.53 ± 0.16	0.35 ± 0.20	0.13 ± 0.08
Blood	0.81 ± 0.09	0.35 ± 0.09	0.22 ± 0.11	0.09 ± 0.04
Milk	7.00 ± 0.67	2.40 ± 0.25	0.43 ± 0.13	0.25 ± 0.16
Infant blood	ND	0.05 ± 0.02	0.15 ± 0.06	0.19 ± 0.11
Infant plasma	ND	0.06 ± 0.03	0.17 ± 0.11	0.25 ± 0.14
Infant brain	0.01 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
Infant heart	0.02 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.04 ± 0.02
Infant lung	0.03 ± 0.05	0.05 ± 0.03	0.06 ± 0.03	0.06 ± 0.03
Infant liver	0.11 ± 0.14	0.31 ± 0.13	0.37 ± 0.17	0.34 ± 0.12
Infant kidney	0.02 ± 0.02	0.11 ± 0.04	0.16 ± 0.08	0.16 ± 0.09
Intragastric milk lump	3.29 ± 2.97	5.20 ± 0.69	0.93 ± 0.20	0.33 ± 0.12

ND: Not detected
Data are expressed as mean ± standard deviation.

6.4 乳汁排泄（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Study No.	9766-ME-1019			
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals	Day 14 after parturition, F/3 per time point			
Feeding condition	Not fasted			
Administered drug	(Pyridinylmethyl-^{14}C) isavuconazonium sulfate			
Vehicle/Formulation	Saline (pH 4)			
Method of administration	IV bolus			
Dose (mg/kg) -sulfate salt-	5			
Specific radioactivity	2.25 MBq/mg			
Substance measured, quantitation method	^{14}C (total radioactivity), LSC			
Timing of measurement	0.5, 8, 24, and 48 h after a single dose			
Results	^{14}C-Radioactivity concentrations (μg eq. of isavuconazonium) in tissue (g or mL) by sampling time			
Tissue	0.5 h	8 h	24 h	48 h
Plasma	5.18 ± 0.24	0.17 ± 0.02	0.02 ± 0.00	ND
Blood	3.60 ± 0.25	0.17 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.00
Milk	2.03 ± 0.16	0.13 ± 0.02	0.02 ± 0.00	ND
Infant blood	ND	ND	ND	ND
Infant plasma	ND	ND	ND	ND
Infant brain	ND	ND	ND	ND
Infant heart	ND	ND	ND	ND
Infant lung	ND	ND	ND	ND
Infant liver	ND	ND	ND	ND
Infant kidney	ND	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01	ND
Intragastric milk lump	0.34 ± 0.57	0.15 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.02

ND: Not detected
Data are expressed as mean ± standard deviation.