ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.6.4 薬物動態試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 9
2.6.4.1 まとめ 9
2.6.4.2 分析法 12
2.6.4.2.1 被験物質 12
2.6.4.2.2 分析法 13
2.6.4.3 吸収 13
2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中放射能濃度 13
2.6.4.3.2 単回投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度 16
2.6.4.3.3 反復投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度 20
2.6.4.4 分布 23
2.6.4.4.1 組織中放射能濃度 23
2.6.4.4.2 *in vitro* 蛋白結合 26
2.6.4.4.3 *in vitro* 血球移行 27
2.6.4.4.4 中枢移行 27
2.6.4.4.5 胎盤通過・胎児移行 29
2.6.4.5 代謝 30
2.6.4.5.1 *in vivo* 代謝 32
2.6.4.5.2 *in vitro* 代謝 35
2.6.4.5.3 CYP 分子種推定 36
2.6.4.6 排泄 36
2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄 36
2.6.4.6.2 胆汁中排泄 38
2.6.4.6.3 乳汁移行 39
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 40
2.6.4.7.1 CYP を介した相互作用 40
2.6.4.7.2 薬物トランスポーターを介した相互作用 43
2.6.4.7.3 リスク評価 46
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 49
2.6.4.9 考察及び結論 49
2.6.4.10 図表 52

表

表 2.6.4-1 [^{14}C]ボルノレキサント水和物の比放射能と放射化学的純度 12
表 2.6.4-2 雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-3 雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-4 雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメータ 15
表 2.6.4-5 雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ 17
表 2.6.4-6 雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中 M1 及び M3 の薬物動態パラメータ 17
表 2.6.4-7 雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ 18
表 2.6.4-8 雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ 19
表 2.6.4-9 雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中 M1 及び M3 の薬物動態パラメータ 20
表 2.6.4-10 雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を 26 週間反復経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ 21
表 2.6.4-11 雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を 26 週間反復経口投与後の M1 及び M3 の薬物動態パラメータ 21
表 2.6.4-12 雌雄イヌにボルノレキサント水和物を 39 週間反復経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ 22
表 2.6.4-13 雌雄イヌにボルノレキサント水和物を 39 週間反復経口投与後の M1 及び M3 の薬物動態パラメータ 22
表 2.6.4-14 雄性 Long Evans ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織分布 24
表 2.6.4-15 雄性 Long Evans ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織分布 25
表 2.6.4-16 [carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの血漿蛋白結合率（*in vitro*） 26
表 2.6.4-17 [carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントのヒト血漿中蛋白質への結合率（*in vitro*） 26
表 2.6.4-18 M3 の血漿蛋白結合率（*in vitro*） 27
表 2.6.4-19 雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中未変化体、M1 並びに M3 の薬物動態パラメータ 28
表 2.6.4-20 雄性 Wistar ラットに M3 を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中 M3 の薬物動態パラメータ 29

表 2.6.4-21 妊娠 18 日目 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織分布 30
表 2.6.4-22 雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中代謝物の割合 32
表 2.6.4-23 雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の尿及び糞中代謝物の割合 33
表 2.6.4-24 胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の胆汁中代謝物の割合 34
表 2.6.4-25 雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中代謝物の割合 34
表 2.6.4-26 雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の尿及び糞中代謝物の割合 35
表 2.6.4-27 雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口又は単回静脈内投与後の尿、糞及び呼気中放射能排泄率 37
表 2.6.4-28 雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口又は単回静脈内投与後の尿、糞及び呼気中放射能排泄率 37
表 2.6.4-29 雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口又は単回静脈内投与後の尿及び糞中放射能排泄率 38
表 2.6.4-30 胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与又は単回静脈内投与後の胆汁、尿及び糞中放射能排泄率 39
表 2.6.4-31 胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与及び単回静脈内投与後の胆汁、尿及び糞中放射能排泄率 39
表 2.6.4-32 ヒト CYP に対するボルノレキサントの IC_{50} 値 41
表 2.6.4-33 ヒト CYP に対する M3 の IC_{50} 値 41
表 2.6.4-34 ボルノレキサントによるヒト CYP の誘導倍率 42
表 2.6.4-35 ボルノレキサントによる CYP3A4 の誘導パラメータ 42
表 2.6.4-36 M3 によるヒト CYP の誘導倍率 43
表 2.6.4-37 ヒト P-gp による[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの輸送 44
表 2.6.4-38 ヒト BCRP による[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの輸送 44
表 2.6.4-39 ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 による[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの輸送 45
表 2.6.4-40 ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送に対するボルノレキサント及び M3 の IC_{50} 値 46
表 2.6.4-41 リスク評価に用いたボルノレキサント及び M3 のパラメータ 47

図

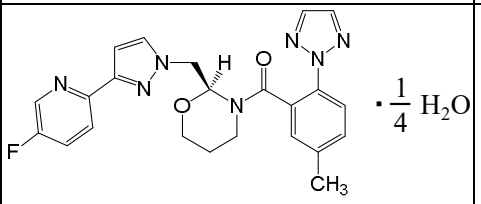
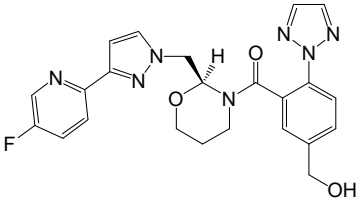
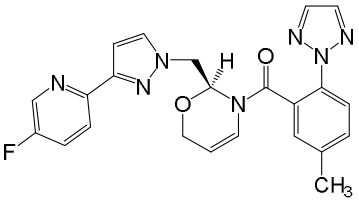
図 2.6.4-1 [^{14}C]ボルノレキサント水和物の構造式 12
図 2.6.4-2 雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移 14
図 2.6.4-3 雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移 15
図 2.6.4-4 雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移 16
図 2.6.4-5 雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移 18
図 2.6.4-6 雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移 19
図 2.6.4-7 雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中未変化体濃度推移 28
図 2.6.4-8 雄性 Wistar ラットに M3 を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中 M3 濃度推移 29
図 2.6.4-9 ボルノレキサントの推定代謝経路 31
図 2.6.4-10 授乳期 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿及び乳汁中放射能濃度推移 40

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-2h}	AUC from time 0 to 2 hours	投与後 2 時間までの AUC
AUC_{0-24h}	AUC from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
BA	bioavailability	生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BLQ	below limit of quantitation	定量下限未満
CD-1	Crl: CD1 (ICR)	－
CL_{total}	total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
E_{max}	maximum effect	最大効果
F_a	fraction absorbed	－
F_g	intestinal availability	－
$f_{u,p}$	unbound fraction in plasma	血漿中非結合型分率
HDL	high density lipoprotein	高密度リポ蛋白質
HEK293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
I_{gut}	intestinal luminal concentration of the interacting drug	消化管内の最高濃度
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
$I_{inlet,max}$	estimated maximum plasma concentration of the interacting drug at the inlet to the liver	－
$I_{max,u}$	maximum unbound plasma concentration of the interacting drug	－
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
k_{deg}	degradation rate constant of the enzyme	酵素の分解速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
K_I	inhibition concentration causing half-maximal inactivation	最大不活化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活化速度定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス定数
k_{obs}	apparent inactivation rate constant	見かけの不活性化速度定数
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDL	low density lipoprotein	低密度リポ蛋白質
LLC-PK1	porcine kidney cells	ブタ腎臓近位尿細管由来細胞
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug toxic compounds extrusion	－
0.5 w/v% MC	0.5 w/v% methylcellulose 400 solution	0.5 w/v%メチルセルロース 400 水溶液
MDCKII	Madin-Darby canine kidney type II cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NZW	New Zealand White	－
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
OX_1	orexin type 1	オレキシン 1 型
OX_2	orexin type 2	オレキシン 2 型
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
Q_h	hepatic blood flow rate	肝血流速度
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
R_B	blood to plasma concentration ratio	血液対血漿中濃度比
RI-HPLC	high performance liquid chromatography equipped with radiochemical flow detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague Dawley	ー
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

化学構造式一覧

略号	一般名	化学構造式	由来
－	ボルノレキサント水和物		原薬
M1 （水酸化体）	－		代謝物
M3 （脱水素体）	－		代謝物

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ボルノレキサント水和物の非臨床薬物動態試験は、薬理試験及び毒性試験で使用した動物種である SD ラット、Wistar ラット及びイヌで実施した。組織分布試験は有色動物である Long Evans ラットを使用した。SD ラット及びイヌにおける反復投与後の血漿中濃度推移は、毒性試験における TK 試験成績により評価した。ボルノレキサント水和物を経口投与時は 0.5w/v% MC に懸濁して、静脈内投与時は PEG400 溶液に溶解して投与した。また、ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系ミクロソーム及びトランスポーター発現細胞を用いて、ヒトにおける代謝及び薬物相互作用の可能性を検討した。なお、2.6.4 項では、補足がない場合には、ボルノレキサント（無水物）としての濃度及び投与量で表記した。

[^{14}C]ボルノレキサント水和物を使用したときの各種試料中の放射能は、LSC により測定した。また、これらの試料中の未変化体及び代謝物は RI-HPLC により定量した。非標識のボルノレキサント水和物を投与後の血漿及び組織中における未変化体、M1 及び M3 濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。代謝物の構造は LC-MS/MS 又は LC-精密質量分析により同定又は推定した。

(1) 吸収

雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（各 3 mg/kg）したときの吸収は速やかで、放射能の経口吸収率はそれぞれ 83.7 及び 78.6%であった。雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したときの吸収は速やかで、放射能の経口吸収率は 74.9%であった。

雌雄 SD ラット及び雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したときの血漿中未変化体濃度は、ラットでは投与後 1 時間以内に C_{max} に達し、その後は雄性ラットで 0.96 時間、雌性ラットで 0.75 時間の $t_{1/2}$ で消失し、イヌでは投与後 1.5 時間以内に C_{max} に達し、2.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。BA は雄性ラットで 7.6%、雌性ラットで 33.3%、イヌで 58.0%であった。

雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を 26 週間反復経口投与（雄：300、1000 及び 1500 mg/kg、雌：30、100 及び 300 mg/kg）及び雌雄イヌに 39 週間反復経口投与（60、300 及び 1000 mg/kg）したとき、いずれも血漿中未変化体及び代謝物（M1 及び M3）の曝露量は投与量の増加に伴い概ね増加した。300 mg/kg の投与量において雌性ラットの曝露量は雄性ラットに比べて高かったが、イヌでは曝露量の性差は認められなかった。ラット及びイヌいずれも反復投与による曝露量への大きな影響は認められなかった。

(2) 分布

雄性 Long Evans ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（各 3 mg/kg）したときの組織中放射能濃度は、大部分の組織にお

いて投与後 0.5 時間に C_{max} に達したのち速やかに減少した。投与後 24 時間では肝臓、腎臓、有色皮膚においてのみ放射能が検出され、それ以外の主要な組織において放射能は検出されなかった。また、投与後 336 時間では全ての組織において放射能は検出されなかった。

[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント（水和物として 0.05～20 μg/mL）の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、マウスで 91.6～92.9%、ラットで 89.4～92.6%、ウサギで 86.6～88.4%、イヌで 93.6～97.7%、ヒトで 89.4～96.3%であった。また、ヒト血漿中において[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントはヒト血清アルブミン、α_1-酸性糖蛋白、LDL、HDL のいずれの蛋白質にも結合し、α_1-酸性糖蛋白に最も高率に結合した。

ヒトにおける[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント（水和物として 0.05～20 μg/mL）の血液／血漿中濃度比は 0.568～0.845 であった。

雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したときの脳及び CSF 中未変化体濃度は、いずれも投与後 1 時間に C_{max} に達したのち、血漿中濃度と同様の推移で消失した。また、脳及び CSF 中の未変化体の $AUC_{0\text{-}2h}$ は、血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}2h}$ のそれぞれ 0.158 及び 0.0436 倍であった。

妊娠 SD ラット（妊娠 18 日目）に[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したときの胎児組織中放射能濃度は、母体血液の 0.222～1.89 倍であり、胎児への放射能の移行が確認された。

(3)　代謝

ラット、イヌ及びヒトの *in vitro* 試料及びラット及びイヌの *in vivo* 試料から 31 種類の代謝物が同定又は推定された。ボルノレキサントは、メチルフェニル部位のメチル基の酸化、オキサアジナン環の脱水素化、オキサアジナン環の酸化的開環及びそれに続くアミド部位 *N*-α 位における開裂又はオキサアジナン部位の脱アルキル化、ピラゾール環 *N*-α 位における酸化的開裂、及びグルクロン酸又はシステインの抱合などにより広範に代謝された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物をラット、イヌに単回経口投与後（各 3 mg/kg）、血漿中放射能の主要な成分は、ラットでは M10、イヌでは未変化体であった。また、ラット、イヌの尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。

健康成人に 7.5 mg の用量で[^{14}C]TS-142 を単回経口投与したマスバランス試験（206 試験、2.7.2.2.2.1(4)項）で得られた血漿、尿及び糞中の未変化体及び代謝物を分析した。血漿中では未変化体が最も多く、血漿中総放射能の 18.9%を占めた。次いで M3 及び M2 が多く、それぞれ血漿中総放射能の 8.6 及び 5.9%であった。総放射能に対して曝露量が 10%以上の代謝物は認められなかった。尿中放射能の主要な成分は M10 及び M12、糞中放射能の主要な成分は M5 であり、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。

ヒト CYP 発現系ミクロソームによる代謝試験及び CYP 分子種選択的阻害剤を用いたヒト肝ミクロソーム代謝に対する阻害試験の結果から、ヒトにおけるボルノレキサントの代謝には主に CYP3A4 が、その他 CYP2C8 及び CYP3A5 が関与すると推定された。

(4)　排泄

雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物（3 mg/kg）又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（3 mg/kg）を単回経口投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ尿中で投与放射能の 56.9 及び 35.1%、糞中で投与放射能の 41.8 及び 58.9%であった。雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（3 mg/kg）を単回経口投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ投与放射能の 51.1 及び 45.3%であった。

授乳期 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（3 mg/kg）を単回経口投与後 0.5 時間から 24 時間における乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.723～2.42 倍であり、乳汁への放射能の移行が確認された。

(5)　薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いて、ボルノレキサント及び M3 のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対する阻害作用を評価した。その結果、ボルノレキサントは CYP2C9 及び CYP3A に対して可逆的な阻害を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 49.5 及び 31.7 μmol/L であった。M3 は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して可逆的な阻害を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 58.6、53.3 及び 55.9 μmol/L であった。その他の CYP 分子種に対するボルノレキサント及び M3 の IC_{50} 値はいずれも 60.0 μmol/L より高い値であった。また、ボルノレキサントは CYP3A に対する時間依存的阻害作用を示した。M3 の CYP3A に対する時間依存的阻害作用は、ボルノレキサントよりも弱く、阻害パラメータは算出できなかった。

ヒト凍結肝細胞を用いて、ボルノレキサント及び M3 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用を評価した。その結果、ボルノレキサントは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して、M3 は CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を持つと考えられた。

ボルノレキサント及び M3 の CYP 阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性について「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日、薬生薬審発 0723 第 6 号）（以下、DDI ガイドライン）に従い、リスク評価を実施した。その結果、ボルノレキサント及び M3 の CYP 分子種に対する可逆的阻害作用の R 値はカットオフ基準より低値であったため、薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、ボルノレキサントの CYP3A に対する時間依存的阻害作用の R 値はカットオフ基準より高値であったが、PBPK モデルを用いた解析から、本剤（20 mg）は CYP3A の時間依存的阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.2.6(2)項）。

ボルノレキサント及び M3 の CYP 誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性について DDI ガイドラインに従い、リスク評価を実施した。その結果、CYP3A の誘導作用の R 値は M3 ではカットオフ基準よりも高値であり、CYP3A の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、ボルノレキサントはカットオフ基準より低値であったが、PBPK モデルを用いた解析から、本剤（20 mg）は CYP3A の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.2.6(2)項）。また、ボルノレキサント及び M3 の CYP3A 以外の分子種

（CYP1A2 又は CYP2B6）に対する誘導作用は、CYP3A に対する誘導作用よりも弱いことから、これら分子種の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ボルノレキサントは主に CYP3A4 によって代謝されると推定された。イトラコナゾール併用試験（205 試験）及び PBPK モデル解析の結果から、ボルノレキサントは強い CYP3A 阻害薬、中程度の CYP3A 阻害薬、弱い CYP3A 阻害薬及び強い CYP3A 誘導薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられた（2.7.2.2.2.6(1)項）。

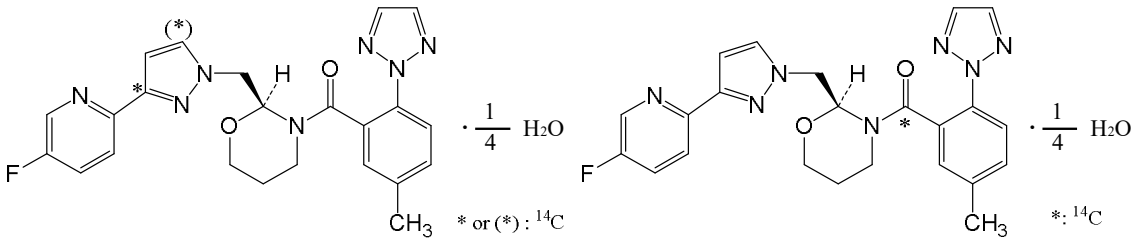
ヒト薬物トランスポーター発現細胞を用いて、ボルノレキサント及び M3 のトランスポーターに対する基質性及び阻害作用を評価した。その結果、ボルノレキサントは P-gp に対して弱い基質性を示したが、消化管吸収率が高いと推定されることから、ボルノレキサントの消化管吸収における P-gp の関与は少なく、ボルノレキサントが P-gp 阻害薬により薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。ボルノレキサントは BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。M3 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。また、ボルノレキサントは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった。M3 は BCRP に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値は 23.5 μmol/L であったが、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった。これらのことから、ボルノレキサント及び M3 は、最大臨床推奨用量（10 mg）においてこれらのトランスポーターの阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　被験物質

資料番号 4.2.2.1-1

試験で使用した[^{14}C]ボルノレキサント水和物の構造式を図 2.6.4-1 に、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-1 に示す。



[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物　　[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

図 2.6.4-1　[^{14}C]ボルノレキサント水和物の構造式

表 2.6.4-1　[^{14}C]ボルノレキサント水和物の比放射能と放射化学的純度

化合物	ロット番号	比放射能	放射化学的純度
[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物	[redacted]	4.29 MBq/mg	99.3%
[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物	[redacted]	4.87 MBq/mg	99.4%

2.6.4.2.2　分析法

2.6.4.2.2.1　標識化合物

ラットの血漿、尿、胆汁、糞及び乳汁中、イヌの血漿、尿及び糞中の放射能は LSC を用いて測定した。LSC の検出下限はバックグラウンド値の 2 倍とした。ラットの組織中放射能は QWBA により測定した（定量下限：21.5 ng eq. /g）。また、*in vitro* 及び *in vivo* 試料中の未変化体及び代謝物は LSC 又は RI-HPLC により測定した。

2.6.4.2.2.2　非標識化合物

資料番号 4.2.2.1-2、4.2.2.1-3

ラットの血漿、脳及び CSF 中並びにイヌの血漿中の未変化体、M1 及び M3 濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。未変化体、M1 及び M3 の定量下限は、ラット血漿で 0.1 ng/mL、ラット脳で 0.5 ng/g、ラット CSF で 0.2 ng/mL、イヌ血漿で 0.1 ng/mL であった。

in vitro 及び *in vivo* 試料中の代謝物の構造は LC-MS/MS 又は LC-精密質量分析により同定又は推定した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与後の血漿中放射能濃度

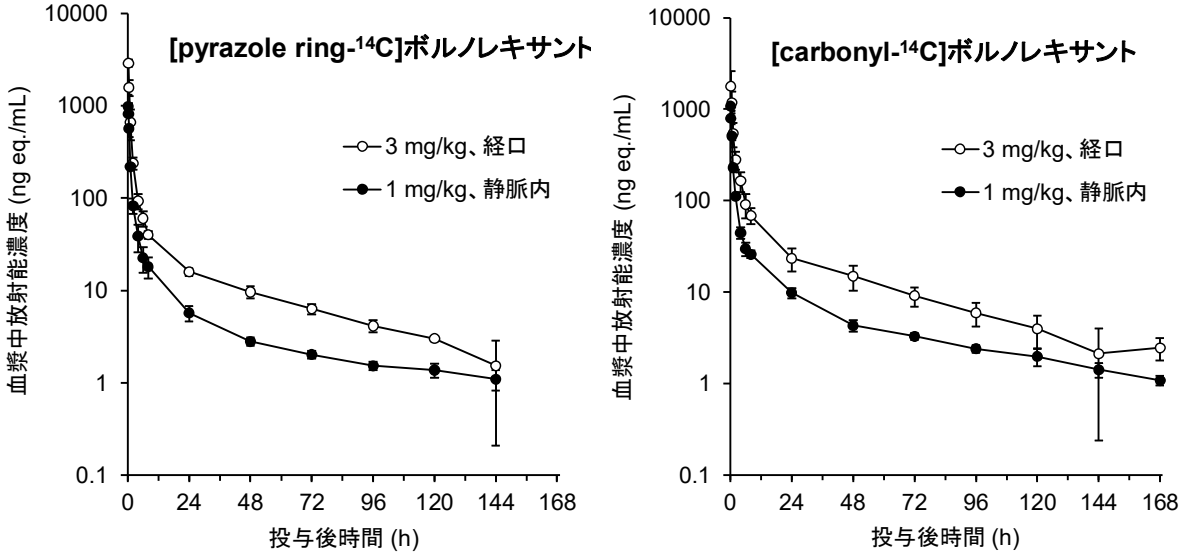
2.6.4.3.1.1　ラット

資料番号 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2

絶食下の雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物をそれぞれ単回経口投与（各 3 mg/kg）及び単回静脈内投与（各 1 mg/kg）したときの血漿中放射能濃度推移を検討した（図 2.6.4-2、表 2.6.4-2、表 2.6.4-3）。

[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度は 58 時間の $t_{1/2}$ で消失した。単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 0.25 時間に C_{max}（2900 ng eq./mL）に達したのち、44 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$を基に算出した放射能の経口吸収率は 83.7%であった。

[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度は 61 時間の $t_{1/2}$ で消失し、単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 0.25 時間に C_{max}（1780 ng eq./mL）に達したのち、67 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$を基に算出した放射能の経口吸収率は 78.6%であった。



平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-2　雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノ レキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノ レキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-2　雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノ レキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内	経口
投与量（mg/kg）	1	3
給餌の条件	絶食	絶食
t_{max}（h）	－	0.25 ± 0.00
C_{max}（ng eq./mL）	－	2900 ± 250
$t_{1/2}$（h）	58 ± 4	44 ± 8
$AUC_{0-\infty}$（h*ng eq./mL）	1550 ± 30	3890 ± 460
経口吸収率（%）	－	83.7

平均値±標準偏差（n=3）、－：計算せず

表 2.6.4-3　雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノ レキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内	経口
投与量（mg/kg）	1	3
給餌の条件	絶食	絶食
t_{max}（h）	－	0.25 ± 0.00
C_{max}（ng eq./mL）	－	1780 ± 820
$t_{1/2}$（h）	61 ± 5	67 ± 54
$AUC_{0-\infty}$（h*ng eq./mL）	1900 ± 110	4480 ± 1370
経口吸収率（%）	－	78.6

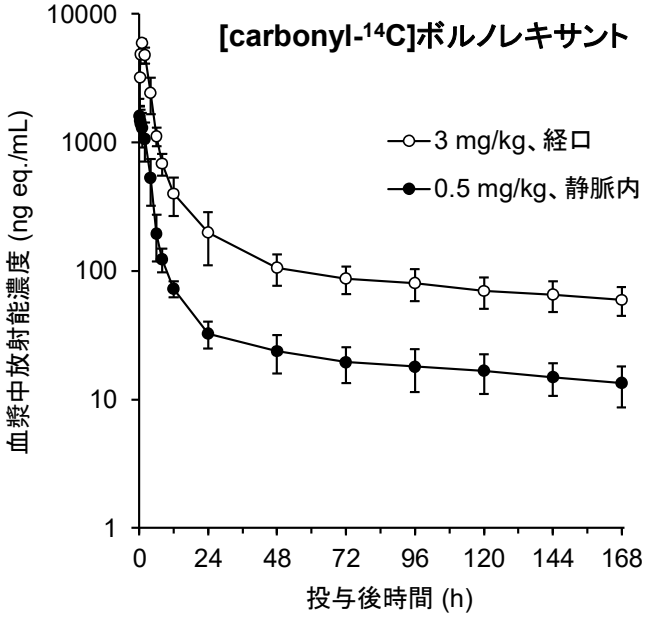
平均値±標準偏差（n=3）、－：計算せず

2.6.4.3.1.2　イヌ

資料番号 4.2.2.2-3

絶食下の雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）及び単回静脈内投与（0.5 mg/kg）したときの血漿中放射能濃度推移を検討した（図 2.6.4-3、表 2.6.4-4）。

単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度は 170 時間の $t_{1/2}$ で消失した。単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 1.0 時間に C_{max}（5950 ng eq./mL）に達したのち、170 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$を基に算出した放射能の経口吸収率は 74.9%であった。



平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-3　雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-4　雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内	経口
投与量（mg/kg）	0.5	3
給餌の条件	絶食	絶食
t_{max}（h）	—	1.0 ± 0.0
C_{max}（ng eq./mL）	—	5950 ± 370
$t_{1/2}$（h）	170 ± 50	170 ± 40
$AUC_{0-\infty}$（h*ng eq./mL）	12200 ± 4000	54800 ± 12400
経口吸収率（%）	—	74.9

平均値±標準偏差（n=3）、—：計算せず

2.6.4.3.2　単回投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度

2.6.4.3.2.1　ラット

(1)　SD ラット

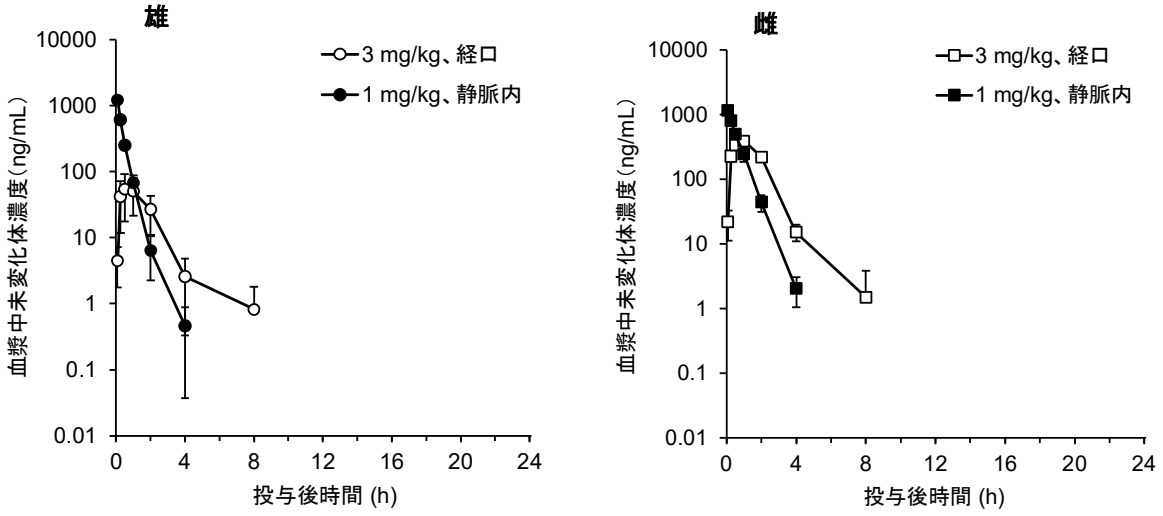
資料番号 4.2.2.2-4

絶食下の雄性及び雌性 SD ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）及び単回静脈内投与（1 mg/kg）したときの未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移を検討した（図 2.6.4-4、表 2.6.4-5、表 2.6.4-6）。

雄性及び雌性 SD ラットに単回静脈内投与後の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 0.37 及び 0.43 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。$AUC_{0-\infty}$、CL_{total} 及び Vd_{ss} は、雄性及び雌性でそれぞれ 467 及び 753 h*ng/mL、2150 及び 1370 mL/h/kg、726 及び 811 mL/kg であった。

雄性 SD ラットに単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.67 時間に C_{max}（55.4 ng/mL）に達したのち、0.96 時間の $t_{1/2}$ で消失した。$AUC_{0-\infty}$は 107 h*ng/mL、BA は 7.6%であった。このときの M1 及び M3 濃度は、それぞれ投与後 0.83 及び 1.0 時間に C_{max}（82.5 及び 30.9 ng/mL）に達したのち、1.1 及び 1.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。M1 及び M3 の $AUC_{0-\infty}$は、未変化体の $AUC_{0-\infty}$の 1.64 及び 0.805 倍であった。

雌性 SD ラットに単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後 1.0 時間に C_{max}（392 ng/mL）に達したのち、0.75 時間の $t_{1/2}$ で消失した。$AUC_{0-\infty}$は 752 h*ng/mL、BA は 33.3%であった。このときの M1 及び M3 濃度は、いずれも投与後 1.0 時間に C_{max}（493 及び 92.6 ng/mL）に達したのち、2.4 及び 0.80 時間の $t_{1/2}$ で消失した。M1 及び M3 の $AUC_{0-\infty}$は、未変化体の $AUC_{0-\infty}$の 2.26 及び 0.281 倍であった。



平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-4　雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4-5　雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内		経口	
投与量（mg/kg）	1		3	
給餌の条件	絶食		絶食	
性別	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	－	－	0.67 ± 0.29	1.0 ± 0.0
C_{max}（ng/mL）	－	－	55.4 ± 36.5	392 ± 32
$t_{1/2}$（h）	0.37 ± 0.07	0.43 ± 0.03	0.96 ± 0.43	0.75 ± 0.30
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	467 ± 34	753 ± 150	107 ± 66	752 ± 31
CL_{total}（mL/h/kg）	2150 ± 160	1370 ± 280	－	－
Vd_{ss}（mL/kg）	726 ± 96	811 ± 119	－	－
BA（%）	－	－	7.6	33.3

平均値±標準偏差（n=3）、－：計算せず

表 2.6.4-6　雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中 M1 及び M3 の薬物動態パラメータ

化合物	M1				M3			
投与経路	静脈内		経口		静脈内		経口	
ボルノレキサントの投与量（mg/kg）	1		3		1		3	
給餌の条件	絶食		絶食		絶食		絶食	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	0.25	0.83	0.83	1.0	0.25	0.83	1.0	1.0
C_{max}（ng/mL）	41.7	231	82.5	493	18.0	37.7	30.9	92.6
$t_{1/2}$（h）	1.1	1.8	1.1	2.4	0.58	0.75 a)	1.2 a)	0.80
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	36.4	559	176	1700	16.9	60.4 a)	86.1 a)	211

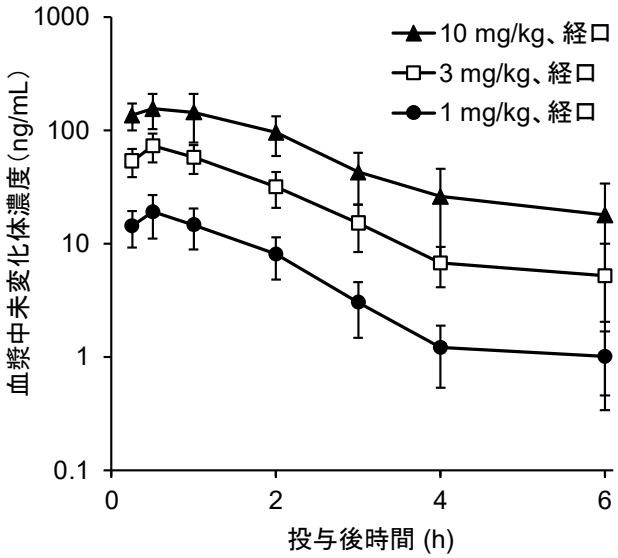
平均値（n=3）
a): 2 例の平均値

(2)　Wistar ラット

資料番号 4.2.2.2-5、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7

薬効評価動物である雄性 Wistar ラットに、非絶食下でボルノレキサント水和物を単回経口投与（1、3 及び 10 mg/kg）したときの未変化体の血漿中濃度を検討した（図 2.6.4-5、表 2.6.4-7）。

単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.42～0.67 時間に C_{max} に達し、投与量の低い方から順に C_{max} はそれぞれ 19.1、74.9 及び 166 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 37.6、161 及び 454 h*ng/mL であった。



平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-5　雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4-7　雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	経口		
投与量（mg/kg）	1	3	10
給餌の条件	非絶食	非絶食	非絶食
t_{max}（h）	0.500 ± 0.00	0.667 ± 0.289	0.417 ± 0.144
C_{max}（ng/mL）	19.1 ± 7.93	74.9 ± 17.7	166 ± 46.6
$t_{1/2}$（h）	1.23 ± 0.294	1.72 ± 0.627	1.62 ± 0.973
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	37.6 ± 13.9	161 ± 41.7	454 ± 156

平均値±標準偏差（n=3）

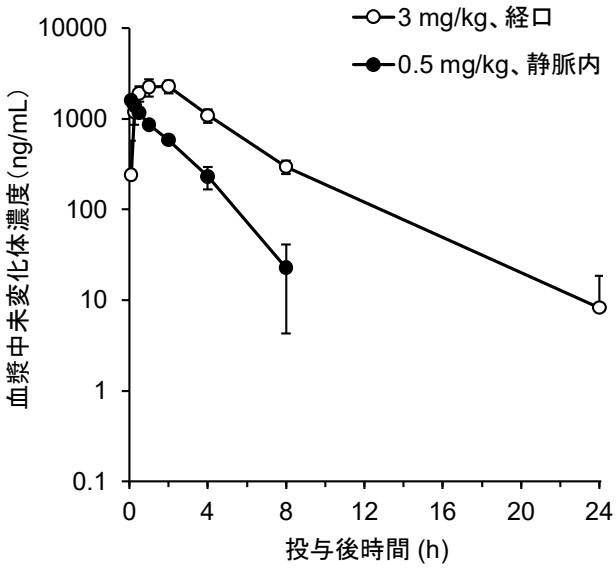
2.6.4.3.2.2　イヌ

資料番号 4.2.2.2-8

絶食下の雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）及び単回静脈内投与（0.5 mg/kg）したときの未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移を検討した（図 2.6.4-6、表 2.6.4-8、表 2.6.4-9）。

単回静脈内投与後の血漿中未変化体濃度は 1.3 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。$AUC_{0-\infty}$、CL_{total} 及び Vd_{ss} は、それぞれ 3100 h*ng/mL、163 mL/h/kg 及び 316 mL/kg であった。

単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後 1.3 時間に C_{max}（2360 ng/mL）に達したのち、2.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。$AUC_{0-\infty}$は 10700 h*ng/mL、BA は 58.0%であった。このときの M1 及び M3 濃度は、投与後 2.0 時間に C_{max}（491 及び 134 ng/mL）に達したのち、4.6 及び 5.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。M1 及び M3 の $AUC_{0-\infty}$は、未変化体の $AUC_{0-\infty}$の 0.327 及び 0.117 倍であった。



平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-6　雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4-8　雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内	経口
投与量（mg/kg）	0.5	3
給餌の条件	絶食	絶食
t_{max}（h）	－	1.3 ± 0.6
C_{max}（ng/mL）	－	2360 ± 460
$t_{1/2}$（h）	1.3 ± 0.4	2.7 ± 0.8
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	3100 ± 380	10700 ± 1800
CL_{total}（mL/h/kg）	163 ± 18	－
Vd_{ss}（mL/kg）	316 ± 31	－
BA（%）	－	58.0±9.9

平均値±標準偏差（n=3）、－：計算せず

表 2.6.4-9　雄性イヌにボルノレキサント水和物を単回静脈内及び単回経口投与後の血漿中 M1 及び M3 の薬物動態パラメータ

化合物	M1		M3	
投与経路	静脈内	経口	静脈内	経口
ボルノレキサントの投与量（mg/kg）	0.5	3	0.5	3
給餌の条件	絶食	絶食	絶食	絶食
t_{max}（h）	1.7	2.0	1.7	2.0
C_{max}（ng/mL）	170	491	48.2	134
$t_{1/2}$（h）	3.5	4.6	3.5	5.2
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	944	3500	321	1250

平均値（n=3）

2.6.4.3.3　反復投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度

2.6.4.3.3.1　ラット 26 週間（がん原性試験における TK）

資料番号 4.2.3.4.1-1

雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を 26 週間反復経口投与（雄性：300、1000 及び 1500 mg/kg、雌性：30、100 及び 300 mg/kg）し、血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度を測定した（表 2.6.4-10、表 2.6.4-11）。

未変化体、M1 及び M3 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は、雄性ラットへの投与 26 週の 300 から 1000 mg/kg 及び雌性ラットへの投与 26 週の 100 から 300 mg/kg において増加が認められなかったものの、その他は概ね投与量に伴う増加が認められた。雄性ラットでは 1000 mg/kg 以上、雌性ラットでは 300 mg/kg の投与量において、反復投与により未変化体の曝露量は減少する傾向が認められた。300 mg/kg の投与量において未変化体、M1 及び M3 の曝露量は、雄性に比べて、雌性で高値を示した。

表 2.6.4-10　雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を 26 週間反復経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	投与期間	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)
30	雌	1 日	2.7 ± 1.2	1740 ± 690	10800 ± 1900
		26 週	2.0 ± 0.0	1390 ± 440	8380 ± 2570
100	雌	1 日	3.3 ± 1.2	2890 ± 350	18900 ± 1300
		26 週	3.5 ± 4.0	2060 ± 740	18500 ± 12600
300	雌	1 日	4.0 ± 0.0	5440 ± 1270	40100 ± 8300
		26 週	6.7 ± 2.3	1860 ± 250	19000 ± 1800
	雄	1 日	3.3 ± 1.2	859 ± 86	7180 ± 1460
		26 週	6.7 ± 2.3	578 ± 292	7750 ± 3640
1000	雄	1 日	4.0 ± 0.0	1110 ± 750	10400 ± 8100
		26 週	5.3 ± 2.3	424 ± 358	4710 ± 3920
1500	雄	1 日	4.0 ± 0.0	2750 ± 1450	26500 ± 10100
		26 週	6.7 ± 2.3	1180 ± 450	14800 ± 5200

平均値±標準偏差（n=3）

表 2.6.4-11　雌雄 SD ラットにボルノレキサント水和物を 26 週間反復経口投与後の M1 及び M3 の薬物動態パラメータ

ボルノレキサントの投与量 (mg/kg)	性別	投与期間	M1			M3		
			t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)
30	雌	1 日	2.7	1290	8630	2.7	252	1960
		26 週	2.0	1270	8920	2.0	334	2780
100	雌	1 日	4.0	4000	30500	3.3	309	3050
		26 週	4.7	2860	29100	4.2	531	5710
300	雌	1 日	4.0	4580	36200	5.3	512	5390
		26 週	5.3	2270	24900	5.3	493	6100
	雄	1 日	3.3	698	5800	2.7	324	2980
		26 週	1.8	615	7240	4.2	185	2510
1000	雄	1 日	3.3	772	6970	3.3	389	3830
		26 週	5.3	397	4250	5.3	156	1800
1500	雄	1 日	4.0	1760	18500	4.0	841	10300
		26 週	3.3	948	11900	6.7	314	4470

平均値（n=3）

2.6.4.3.3.2　イヌ 39 週間

資料番号 4.2.3.2-7

雌雄イヌにボルノレキサント水和物を 39 週間反復経口投与（60、300 及び 1000 mg/kg）し、血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度を測定した（表 2.6.4-12、表 2.6.4-13）。

未変化体、M1 及び M3 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は、60 から 1000 mg/kg の間の範囲においてわずかに増加する傾向が認められた。雄性イヌの 1000 mg/kg の投与量では、反復投与により未変化体、M1 及び M3 の曝露量は約 2 倍に増加したが、それ以外の群においては反復投与に

よる明確な曝露量への影響は認められなかった。また、いずれの投与量においても、未変化体、M1 及び M3 の曝露量に明らかな性差は認められなかった。

表 2.6.4-12　雌雄イヌにボルノレキサント水和物を 39 週間反復経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	投与期間	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)
60	雄	1 日	1.5 ± 0.9	5550 ± 670	33200 ± 3600
		39 週	1.7 ± 0.6	8260 ± 1140	49000 ± 4200
	雌	1 日	2.0 ± 0.0	5580 ± 3230	45700 ± 34400
		39 週	1.3 ± 0.6	8140 ± 4500	60700 ± 42700
300	雄	1 日	1.3 ± 0.6	8000 ± 4570	36300 ± 24700
		39 週	1.3 ± 0.6	7930 ± 2600	43200 ± 15900
	雌	1 日	1.0 ± 0.9	7620 ± 1150	57200 ± 17000
		39 週	1.3 ± 0.6	10500 ± 3000	90100 ± 42800
1000	雄	1 日	5.8 ± 10.2	7700 ± 1840	65600 ± 23100
		39 週	1.8 ± 0.4	19100 ± 7700	158000 ± 83000
	雌	1 日	1.4 ± 0.5	10500 ± 2700	59200 ± 14700
		39 週	1.6 ± 0.5	11700 ± 2800	94800 ± 28500

平均値±標準偏差（60 及び 300 mg/kg：n=3、1000 mg/kg：n=5）

表 2.6.4-13　雌雄イヌにボルノレキサント水和物を 39 週間反復経口投与後の M1 及び M3 の薬物動態パラメータ

ボルノレキサントの投与量 (mg/kg)	性別	投与期間	M1			M3		
			t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)
60	雄	1 日	3.3	1650	15200	4.0	406	4660
		39 週	2.7	2500	29200	5.3	372	4740
	雌	1 日	3.3	1240	16700	4.0	311	4310
		39 週	4.0	2140	25800	5.3	439	5830
300	雄	1 日	2.7	2780	18800	3.3	308	2780
		39 週	2.0	3150	29000	2.0	366	4570
	雌	1 日	2.7	1430	18400	10	480	6640
		39 週	3.3	2160	28500	5.3	675	10500
1000	雄	1 日	7.2	2650	29100	8.0	582	9020
		39 週	2.8	5100	59300	4.8	1450	23300
	雌	1 日	2.8	4150	30600	3.2	483	5900
		39 週	3.6	3710	44100	4.8	691	10200

平均値（60 及び 300 mg/kg：n=3、1000 mg/kg：n=5）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織中放射能濃度

資料番号 4.2.2.3-1

絶食下の雄性 Long Evans ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（各 3 mg/kg）したときの組織中放射能濃度を QWBA により測定した（表 2.6.4-14、表 2.6.4-15）。

いずれの標識体を投与した場合においても、組織中放射能濃度は、最初の評価時点である投与後 0.5 時間に大部分の組織で最高濃度となり、投与された放射能は速やかに全身に分布した。投与後 0.5 時間において血液に比べて高い放射能濃度を示した組織は、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント投与群では膀胱、肝臓、腎臓、胃、小腸、肺及び副腎で、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント投与群では肝臓及び腎臓で、記載の順に高値を示した。いずれの組織においても組織中放射能濃度は経時的に減少し、投与後 24 時間における組織中放射能は、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント投与群では肝臓のみで、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント投与群では肝臓、有色皮膚及び腎臓で検出された。投与後 336 時間においては、全ての組織において放射能は検出されなかった。

表 2.6.4-14　雄性 Long Evans ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織分布

組織	組織中放射能濃度（ng eq./g）						
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血液	974	466	59.3	BLQ	ND	ND	ND
小脳	92.7	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	84.5	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
延髄	84.5	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	545	160	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	192	133	43.1	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	801	112	27.0	ND	ND	ND	ND
顎下腺	564	146	BLQ	ND	ND	ND	ND
甲状腺	646	337	ND	ND	ND	ND	ND
脊髄	73.6	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	373	75.5	23.3	ND	ND	ND	ND
心臓	793	185	35.1	BLQ	ND	ND	ND
肺	2040	388	51.2	ND	ND	ND	ND
肝臓	9250	1440	345	124	46.2	BLQ	ND
副腎	1350	276	27.0	BLQ	ND	ND	ND
腎臓	5940	669	72.8	BLQ	ND	ND	ND
脾臓	534	77.4	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
膵臓	721	210	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	436	82.9	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	209	44.2	BLQ	ND	ND	ND	ND
精巣上体	376	116	BLQ	ND	ND	ND	ND
精嚢	431	24.9	199	ND	ND	ND	ND
大動脈	973	307	ND	ND	ND	ND	ND
膀胱	12800	210	117	ND	ND	ND	ND
骨	77.9	41.7	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	467	135	ND	ND	ND	ND	ND
骨格筋	376	49.5	BLQ	ND	ND	ND	ND
白色皮膚	704	41.7	BLQ	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	776	138	BLQ	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	490	52.1	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	813	119	ND	ND	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	858	486	ND	ND	ND	ND	ND
胃	3810	195	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
小腸	3230	253	ND	ND	ND	ND	ND
盲腸	732	ND	694	ND	ND	ND	ND
大腸	578	152	51.8	ND	ND	ND	ND

投与量：3 mg/kg、BLQ：定量下限未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）

表 2.6.4-15　雄性 Long Evans ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織分布

組織	組織中放射能濃度（ng eq./g）						
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血液	1340	293	60.3	BLQ	ND	ND	ND
小脳	127	30.9	29.4	ND	ND	ND	ND
大脳	122	30.9	BLQ	ND	ND	ND	ND
延髄	116	46.4	BLQ	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	578	134	37.4	ND	ND	ND	ND
眼球	276	129	65.7	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	612	91.4	BLQ	ND	ND	ND	ND
顎下腺	595	77.4	26.7	ND	ND	ND	ND
甲状腺	973	201	82.7	ND	ND	ND	ND
脊髄	80.2	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
胸腺	364	56.5	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
心臓	684	96.8	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
肺	1190	137	52.0	BLQ	ND	ND	ND
肝臓	6890	1690	589	121	55.6	21.6	ND
副腎	1180	186	46.6	BLQ	ND	ND	ND
腎臓	3370	1070	181	28.3	BLQ	ND	ND
脾臓	419	96.8	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
膵臓	762	121	42.7	ND	ND	ND	ND
前立腺	542	87.7	BLQ	ND	ND	ND	ND
精巣	207	53.8	BLQ	ND	ND	ND	ND
精巣上体	620	102	38.3	ND	ND	ND	ND
精嚢	1540	227	BLQ	ND	ND	ND	ND
大動脈	578	116	ND	ND	ND	ND	ND
膀胱	1370	400	64.1	BLQ	ND	ND	ND
骨	323	29.6	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	341	21.5	ND	ND	ND	ND	ND
骨格筋	310	48.4	BLQ	ND	ND	ND	ND
白色皮膚	594	134	95.9	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	584	194	153	51.5	ND	ND	ND
白色脂肪	310	126	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	796	152	50.7	ND	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	789	1680	93.4	ND	ND	ND	ND
胃	1500	161	35.6	BLQ	ND	ND	ND
小腸	991	12300	ND	ND	ND	ND	ND
盲腸	1570	737	764	ND	ND	ND	ND
大腸	597	160	24.0	ND	ND	ND	ND

投与量：3 mg/kg、BLQ：定量下限未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）

2.6.4.4.2　*in vitro* 蛋白結合

資料番号 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3

CD-1 マウス、SD ラット、NZW ウサギ、イヌ及びヒト血漿に[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（水和物として 0.05、2 及び 20 μg/mL）又は M3（0.05、1 及び 10 μg/mL）を添加し、平衡透析法により血漿蛋白結合率を評価した（表 2.6.4-16、表 2.6.4-17、表 2.6.4-18）。

[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの *in vitro* 血漿蛋白結合率は、マウスで 91.6～92.9%、ラットで 89.4～92.6%、ウサギで 86.6～88.4%、イヌで 93.6～97.7%、ヒトで 89.4～96.3%であり、M3 の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、マウスで 96.0～97.1%、ラットで 96.2～97.1%、ウサギで 94.5～95.3%、イヌで 96.4～98.7%、ヒトで 94.7～97.3%であった。

また、ヒト血清アルブミン、α_1-酸性糖蛋白、LDL 及び HDL に[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（水和物として 0.05、2 及び 20 μg/mL）を添加し、平衡透析法によりヒト血漿中で[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントが結合する蛋白質を評価した。

[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントのヒト血清アルブミン、α_1-酸性糖蛋白、LDL 及び HDL に対する結合率は、それぞれ 56.8～62.6%、56.5～94.5%、42.6～50.0%及び 49.8～53.7%であり、いずれの蛋白質にも結合し、α_1-酸性糖蛋白に最も高率に結合した。

表 2.6.4-16　[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの血漿蛋白結合率（*in vitro*）

動物種	蛋白結合率（%）		
	0.05 μg/mL	**2 μg/mL**	**20 μg/mL**
マウス	92.9 ± 0.3	92.8 ± 0.3	91.6 ± 0.3
ラット	92.6 ± 0.4	91.2 ± 0.4	89.4 ± 0.3
ウサギ	88.4 ± 0.6	87.3 ± 0.1	86.6 ± 0.3
イヌ	97.7 ± 0.1	97.0 ± 0.1	93.6 ± 0.2
ヒト	96.3 ± 0.3	94.5 ± 0.4	89.4 ± 0.3

3 サンプルの測定の平均値±標準偏差、水和物としての評価濃度

表 2.6.4-17　[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントのヒト血漿中蛋白質への結合率（*in vitro*）

蛋白質の種類	蛋白結合率（%）		
	0.05 μg/mL	**2 μg/mL**	**20 μg/mL**
血清アルブミン	62.6 ± 0.9	59.6 ± 1.7	56.8 ± 2.6
α_1-酸性糖蛋白	94.5 ± 0.1	90.8 ± 1.4	56.5 ± 0.9
LDL	50.0 ± 1.3	44.7 ± 2.3	42.6 ± 1.7
HDL	53.7 ± 1.7	49.8 ± 1.4	50.8 ± 0.2

3 サンプルの測定の平均値±標準偏差、水和物としての評価濃度
血清アルブミン：40 mg/mL、α_1-酸性糖蛋白：1 mg/mL、LDL：3 mg/mL、HDL：3 mg/mL

表 2.6.4-18　M3 の血漿蛋白結合率（*in vitro*）

動物種	蛋白結合率（%）		
	0.05 µg/mL	**1 µg/mL**	**10 µg/mL**
マウス	97.1 ± 0.8	96.3 ± 0.2	96.0 ± 0.1
ラット	97.1 ± 0.1	97.1 ± 0.1	96.2 ± 0.2
ウサギ	95.3 ± 0.1	95.0 ± 0.4	94.5 ± 0.4
イヌ	98.7 ± 0.0	98.6 ± 0.1	96.4 ± 0.1
ヒト	97.3 ± 0.1	97.1 ± 0.2	94.7 ± 0.4

3 サンプルの測定の平均値±標準偏差

2.6.4.4.3　*in vitro* 血球移行

資料番号 4.2.2.3-2

ヒト血液に[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を 0.05、2 及び 20 µg/mL（水和物として）となるように添加したときの血球移行率はそれぞれ 8.3、11.5 及び 38.5%であり、血液／血漿中濃度比はそれぞれ 0.568、0.587 及び 0.845 であった。

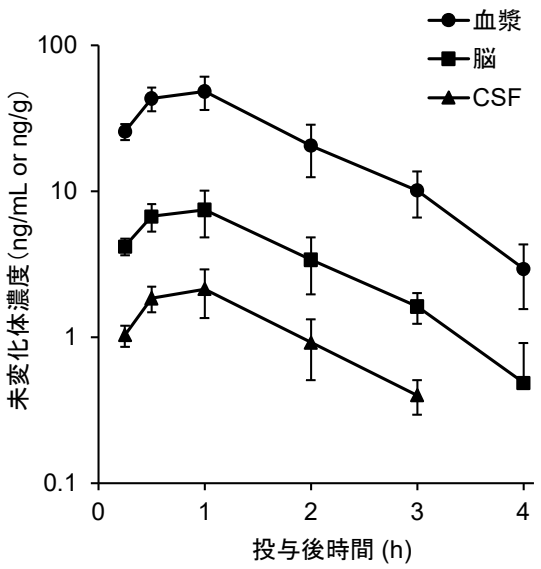
2.6.4.4.4　中枢移行

(1)　ボルノレキサント投与

資料番号 4.2.2.2-4

非絶食下の雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したときの未変化体及び代謝物の血漿、脳並びに CSF 中濃度推移を検討した（図 2.6.4-7、表 2.6.4-19）。

単回経口投与後の脳及び CSF 中未変化体濃度は、いずれも投与後 1 時間で C_{max}（7.44 ng/g 及び 2.14 ng/mL）に達したのち、血漿中未変化体と同様の推移で消失した。脳及び CSF 中未変化体の $AUC_{0\text{-}2h}$ は、血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}2h}$ に対してそれぞれ 0.158 及び 0.0436 倍であった。このときの脳及び CSF 中 M1 濃度は、いずれも投与後 1 時間で C_{max}（1.17 ng/g 及び 1.21 ng/mL）に達したのち、血漿中 M1 と同様の推移で消失した。脳及び CSF 中 M1 の $AUC_{0\text{-}2h}$ は、未変化体の $AUC_{0\text{-}2h}$ に対してそれぞれ 0.154 及び 0.604 倍であった。また、脳及び CSF 中 M3 濃度は、いずれも投与後 1 時間で C_{max}（5.57 ng/g 及び 0.755 ng/mL）に達したのち、血漿中 M3 と同様の推移で消失した。脳及び CSF 中 M3 の $AUC_{0\text{-}2h}$ は、未変化体の $AUC_{0\text{-}2h}$ に対してそれぞれ 0.762 及び 0.365 倍であった。



投与量：3 mg/kg、平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-7　雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中未変化体濃度推移

表 2.6.4-19　雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中未変化体、M1 並びに M3 の薬物動態パラメータ

化合物	未変化体			M1			M3		
給餌の条件	非絶食			非絶食			非絶食		
組織	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF
t_{max}（h）	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
C_{max}（ng/mL or ng/g）	48.4	7.44	2.14	68.4	1.17	1.21	25.3	5.57	0.755
$t_{1/2}$（h）	0.71	0.71	NC	0.89	NC	NC	0.83	0.74	NC
$AUC_{0\text{-}2h}$（h*ng/mL or h*ng/g）	67.2	10.6	2.93	100	1.63	1.77	35.6	8.08	1.07
$AUC_{0\text{-}2h}$ 比（対血漿）	—	0.158	0.0436	—	0.0163	0.0177	—	0.227	0.0301
$AUC_{0\text{-}2h}$ 比（対未変化体）	—	—	—	1.49	0.154	0.604	0.530	0.762	0.365

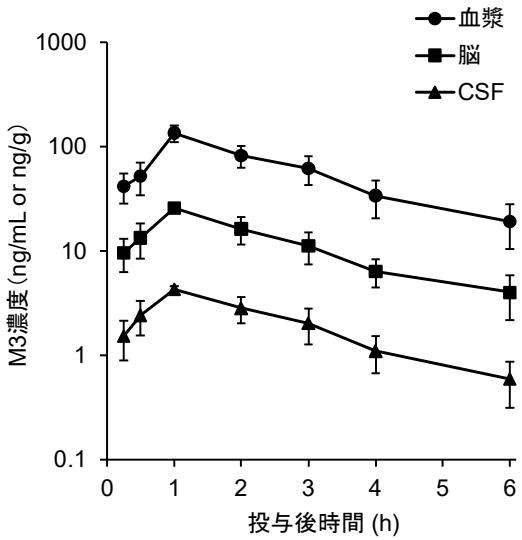
投与量：3 mg/kg、平均値（n=3）、NC：算出不能、－：計算せず

(2)　M3 投与

資料番号 4.2.2.3-4

非絶食下の雄性 Wistar ラットに M3 を単回経口投与（0.1、1 及び 10 mg/kg）したときの M3 の血漿、脳及び CSF 中濃度推移を検討した（図 2.6.4-8、表 2.6.4-20）。単回経口投与後の脳及び CSF 中 M3 濃度は、1 mg/kg 投与では投与後 0.5 時間で C_{max}（3.95 ng/g 及び 0.603 ng/mL）に、10 mg/kg 投与では投与後 1 時間で C_{max}（25.9 ng/g 及び 4.30 ng/mL）に達したのち、いずれも血漿中 M3 と同様の推移で消失した。脳及び CSF 中 M3 の $AUC_{0\text{-}2h}$ は、血漿中 M3 の $AUC_{0\text{-}2h}$ に対し

てそれぞれ 0.202～0.216 及び 0.0333～0.0344 倍であった。なお、0.1 mg/kg 投与後の脳及び CSF 中 M3 濃度は全ての時点において定量下限未満であった。



投与量：10 mg/kg、平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-8　雄性 Wistar ラットに M3 を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中 M3 濃度推移

表 2.6.4-20　雄性 Wistar ラットに M3 を単回経口投与後の血漿、脳及び CSF 中 M3 の薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg）	0.1			1			10		
給餌の条件	非絶食			非絶食			非絶食		
組織	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF
t_{max}（h）	1.0	NC	NC	0.50	0.50	0.50	1.0	1.0	1.0
C_{max} （ng/mL or ng/g）	2.03	NC	NC	18.0	3.95	0.603	136	25.9	4.30
$t_{1/2}$（h）	1.7	NC	NC	2.2	1.7	1.3	1.9	2.0	1.7
$AUC_{0\text{-}2h}$ （h*ng/mL or h*ng/g）	3.09	NC	NC	26.2	5.67	0.873	171	34.6	5.89
$AUC_{0\text{-}2h}$ 比（対血漿）	―	NC	NC	―	0.216	0.0333	―	0.202	0.0344

平均値（n=3）、NC：算出不能、―：計算せず

2.6.4.4.5　胎盤通過・胎児移行

資料番号 4.2.2.3-5

非絶食下の妊娠 18 日目の SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）し、母体及び胎児の組織中放射能濃度を QWBA により測定した（表 2.6.4-21）。

母体及び胎児組織の放射能濃度はほとんどの組織において最初の評価時点である投与後 0.5 時間に C_{max} に達した後、経時的に低下し、投与後 24 時間にはほとんどの組織において放射能は検出されないか定量下限未満であった。母体の肝臓、腎臓及び胎膜において投与後 24 時間に放射能が検出されたが、それらの放射能は投与後 0.5 時間の 1/30 以下まで低下していた。投与後 0.5 時間において母体血液に比べて高い放射能濃度を示した組織は、母体肝臓、胎膜、母体腎臓及び

胎児血液であり、記載の順で高値を示した。胎児の各組織の放射能濃度は母体血液の 0.222～1.89 倍であり、胎児への放射能の移行が確認された。

表 2.6.4-21　妊娠 18 日目 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織分布

組織		組織中放射能濃度（ng eq./g）			
		0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間
母体	血液	1700	668	179	BLQ
	脳	200	85.4	47.4	ND
	心臓	1340	616	132	BLQ
	肺	1670	681	179	BLQ
	肝臓	10600	5060	2080	129
	腎臓	3580	2200	646	38.6
	卵巣	1050	644	112	ND
	子宮	1050	541	182	ND
	胎盤	1150	696	139	BLQ
	羊水	58.1	209	22.4	ND
	胎膜	6390	3080	432	213
	乳腺	1410	848	112	BLQ
胎児	全身	1440	904	194	ND
	血液	1740	1010	305	ND
	脳	377	207	124	ND
	心臓	1060	497	82.0	ND
	肺	1110	766	134	ND
	肝臓	1170	779	169	ND
	腎臓	1650	1260	298	ND

投与量：3 mg/kg、BLQ：定量下限未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）

2.6.4.5　代謝

資料番号 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7

[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物又はボルノレキサント水和物を用いたラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞における *in vitro* 代謝試験、並びに M3 を用いたヒト凍結肝細胞における *in vitro* 代謝試験を実施し、代謝物の検索及び構造解析を行った。また、絶食下の雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（各 3 mg/kg）したときの血漿、尿、糞及び胆汁中、並びに絶食下の雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したときの血漿、尿及び糞中の代謝物の検索及び構造解析を行った。ボルノレキサントの推定代謝経路を図 2.6.4-9 に示す。

ボルノレキサントは、メチルフェニル部位のメチル基の酸化、オキサアジナン環の脱水素化、オキサアジナン環の酸化的開環及びそれに続くアミド部位 *N*-α 位における開裂又はオキサアジナン部位の脱アルキル化、ピラゾール環 *N*-α 位における酸化的開裂、及びグルクロン酸又はシステインの抱合などにより広範に代謝された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

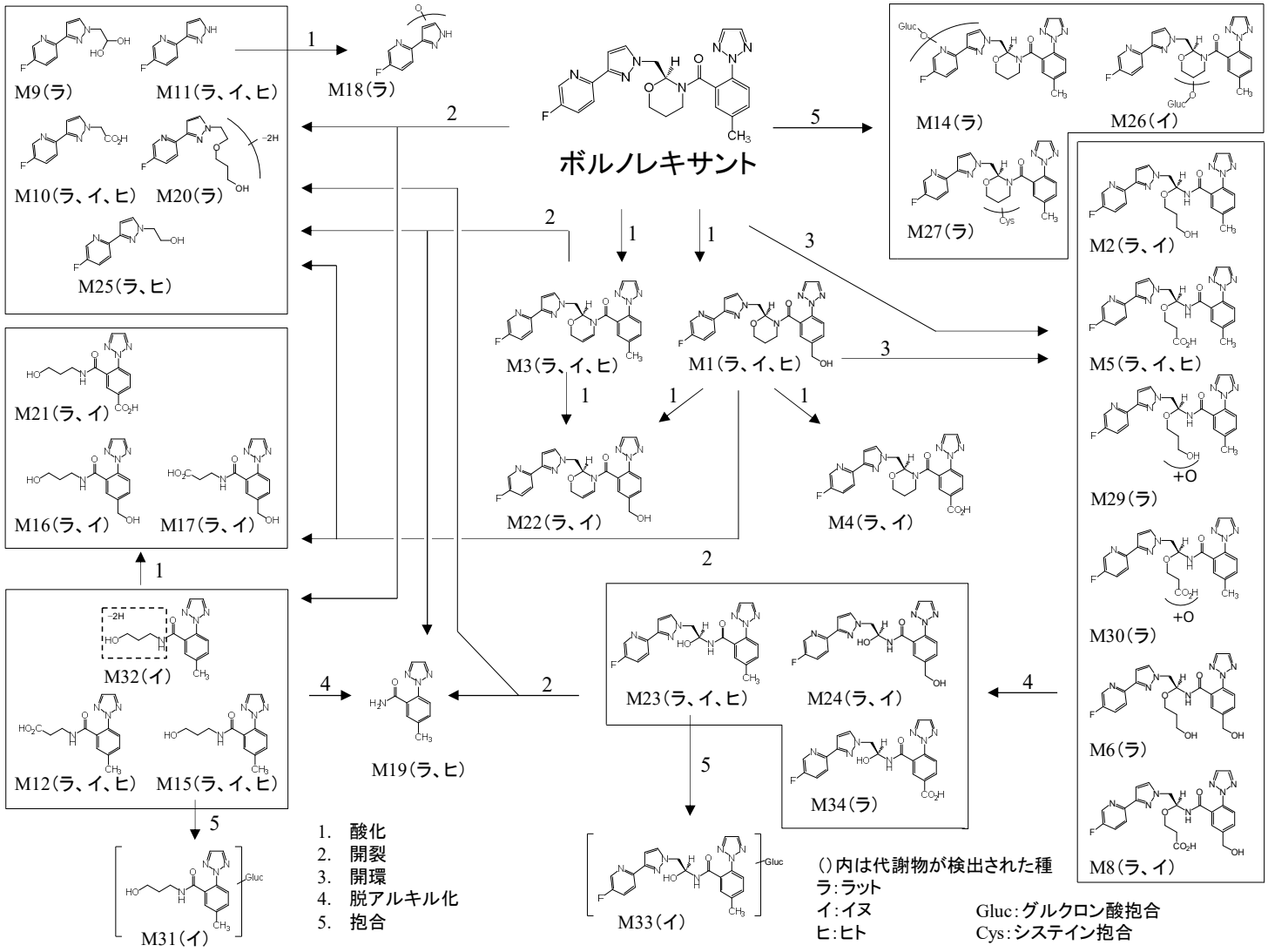


図 2.6.4-9　ボルノレキサントの推定代謝経路

2.6.4.5.1　*in vivo* 代謝

2.6.4.5.1.1　ラット

資料番号 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3

絶食下の雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（各 3 mg/kg）したときの血漿、尿及び糞を用い、代謝物の検索及び構造解析を行った。また、胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（各 3 mg/kg）したときの胆汁を用い、代謝物の検索及び構造解析を行った（表 2.6.4-22、表 2.6.4-23、表 2.6.4-24）。その結果、未変化体に加え、21 種の代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M6、M8、M9、M10、M11、M12、M15、M16、M17、M18、M19、M20、M21、M29、M30 及び M34）が同定又は構造推定された。

(1)　血漿中代謝物

ラット血漿中には M10 が最も多く存在し、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後 0.5 及び 4 時間でそれぞれ血漿中総放射能の 51.2 及び 66.2%を占めた。その他、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後 0.5 時間の血漿中には未変化体に加え 11 種の代謝物（M1、M2、M3、M9、M11、M12、M16、M17、M18、M19 及び M20）が認められた。M15 については LC-精密質量分析法により検出された。

表 2.6.4-22　雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中代謝物の割合

代謝物	血漿中総放射能に対する割合（%）			
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント		[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	
	0.5 時間	4 時間	0.5 時間	4 時間
未変化体	5.8	－	12.2	－
M1	5.5	－	16.2	－
M2	1.6	－	－	－
M3	3.6	－	6.1	－
M9	12.4	－	－	－
M10	51.2	66.2	－	－
M11	1.6	－	－	－
M12	－	－	26.2	－
M16	－	－	4.2	－
M17	－	－	6.5	－
M18	2.1	－	－	－
M19	－	－	7.7	－
M20	6.8	－	－	－
その他 a)	－	－	9.0	－

投与量：3 mg/kg、－：検出されず
a) 構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

(2)　尿及び糞中代謝物

ラット尿中にはM10が最も多く存在し、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後8時間までの排泄率は投与放射能の47.6%であった。その他、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後の尿中に3種の代謝物（M12、M17及びM18）が検出された（投与放射能の3.8～13.7%）。

[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後24時間までの糞中に8種の代謝物（M4、M5、M6、M8、M10、M12、M17及びM21）が認められ、各代謝物はそれぞれ投与放射能の2.9～11.7%であった。

なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。

表 2.6.4-23　雄性SDラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の尿及び糞中代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）			
	尿（0～8時間）		糞（0～24時間）	
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント
M4	－	－	4.9	4.0
M5	－	－	11.7	10.2
M6	－	－	5.8	5.2
M8	－	－	－	2.9
M10	47.6	－	9.1	－
M12	－	13.7	－	8.1
M17	－	5.0	－	7.7
M18	3.8	－	－	－
M21	－	－	－	3.5
その他 a)	1.2	11.9	2.6	6.2
Total excretion	52.6	30.6	39.4	54.9

投与量：3 mg/kg、－：検出されず
a) 構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

(3)　胆汁中代謝物

[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後8時間までの胆汁中に7種の代謝物（M4、M5、M6、M8、M9、M12及びM17）が認められ、各代謝物はそれぞれ投与放射能の3.5～10.6%であった。胆汁中に未変化体は検出されなかった。

表 2.6.4-24　胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の胆汁中代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）	
	胆汁（0～8 時間）	
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント
M4	5.0	7.0
M5	7.2	7.2
M6	6.4	4.3
M8	4.1	3.5
M9	7.2	－
M12	－	10.6
M17	－	6.9
その他 a)	10.9	18.2
Total excretion	40.6	57.7

投与量：3 mg/kg、－：検出されず
a) 構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

2.6.4.5.1.2　イヌ

資料番号 4.2.2.4-4

絶食下の雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したときの血漿、尿及び糞を用い、代謝物の検索及び構造解析を行った（表 2.6.4-25、表 2.6.4-26）。その結果、未変化体に加え、18 種の代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M8、M12、M15、M16、M17、M21、M22、M23、M24、M26、M31、M32 及び M33）が同定又は構造推定された。

(1)　血漿中代謝物

イヌ血漿中には未変化体が最も多く存在し、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後 1 及び 4 時間でそれぞれ血漿中総放射能の 55.1 及び 33.5%を占めた。その他 6 種の代謝物（M1、M3、M12、M15、M26 及び M32）が認められた。

表 2.6.4-25　雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿中代謝物の割合

代謝物	血漿中総放射能に対する割合（%）	
	1 時間	4 時間
未変化体	55.1	33.5
M1	15.0	29.7
M3	2.3	5.2
M12	4.9	－
M15, M32	13.4	10.2
M26	2.1	－
その他 a)	4.4	10.6

投与量：3 mg/kg、－：検出されず
a) 構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

(2)　尿及び糞中代謝物

イヌ尿中にはM12が最も多く存在し、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後24時間までの排泄率は投与放射能の27.4%であった。その他5種の代謝物（M8、M16、M17、M21及びM31）が検出された。

[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物投与後48時間までの糞中に13種の代謝物（M1、M2、M4、M5、M12、M15、M16、M17、M21、M22、M23、M24及びM33）が認められ、各代謝物は投与放射能の1.0～5.7%であった。尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。

表2.6.4-26　雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の尿及び糞中代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）	
	尿（0～24時間）	糞（0～48時間）
M1	－	2.6
M2, M22	－	1.0
M4	－	5.1
M5	－	3.5
M8	1.0	－
M12	27.4	3.2
M15	－	5.7
M16, M17	5.3	4.6
M21	7.7	2.6
M23	－	5.3
M24	－	1.2
M31	1.0	－
M33	－	1.6
その他 a)	5.1	4.8
Total excretion	47.5	43.4

投与量：3 mg/kg、－：検出されず
a) 構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

2.6.4.5.2　*in vitro* 代謝

資料番号 4.2.2.4-5、4.2.2.4-6

[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物又はボルノレキサント水和物をラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞と反応させて得られた試料を用い、代謝物の検索及び構造解析を行った。その結果、ヒト凍結肝細胞において未変化体に加え、10種の代謝物（M1、M3、M5、M10、M11、M12、M15、M19、M23及びM25）が同定又は構造推定された。これらの代謝物はいずれも酸化代謝物であり、M1、M2、M3、M10、M11、M12、M15及びM25は、ボルノレキサントをヒト肝ミクロソーム又はヒトCYP3A4発現系ミクロソーム中で反応させた場合でも検出された。なお、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

2.6.4.5.3 CYP 分子種推定

資料番号 4.2.2.4-6、4.2.2.4-7

ヒト CYP 発現系ミクロソーム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5）を用いて、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（3 μmol/L）又は M3（3 μmol/L）の代謝を評価した。また、ヒト肝ミクロソームを用いて[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（1 μmol/L）又は M3（1 μmol/L）の代謝に対する CYP 分子種選択的阻害剤（CYP1A2：フラフィリン、CYP2B6：チオテパ、CYP2C8：モンテルカスト、CYP2C9：スルファフェナゾール、CYP2C19：（+）-N-3-ベンジルニルバノール、CYP2D6：キニジン及び CYP3A4/5：ケトコナゾール）の影響を評価し、ボルノレキサント及び M3 の代謝に関与する CYP 分子種を推定した。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 発現系ミクロソームの代謝試験における、ボルノレキサントの残存率はそれぞれ 99.8、100.6、89.7、98.3、95.0、98.6、6.7 及び 58.9%であり、M3 の残存率はそれぞれ 105.2、109.1、62.3、87.5、83.5、84.5、NC（定量下限 50 nmol/L 未満のため）及び 27.0%であった。また、ヒト肝ミクロソームにおける、ボルノレキサント代謝に対する CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 選択的阻害剤による阻害率はそれぞれ 1.0、13.9、65.3、5.1、19.1、11.9 及び 96.4%であり、M3 代謝に対する阻害率はそれぞれ 3.6、13.6、68.4、5.7、40.9、6.4 及び 100.0%であった。なお、CYP2C8 阻害剤のモンテルカストは CYP3A に対しても阻害ポテンシャルを有し、発現系ミクロソームの代謝試験結果も踏まえると、ボルノレキサントの代謝に対する CYP2C8 の関与は少ないと推定された。

以上の結果から、ボルノレキサントの代謝には主に CYP3A4 が、その他 CYP3A5 及び CYP2C8 が関与すると推定された。また、M3 の代謝には主に CYP3A4 が、その他 CYP3A5、CYP2C8 及び CYP2C19 が関与すると推定された。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄

(1) ラット

資料番号 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2

絶食下の雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）又は単回静脈内投与（1 mg/kg）し、投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中への放射能の排泄について検討した。経口投与後の[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物の排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに投与放射能の 96.0%が回収された。投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中には、それぞれ投与放射能の 56.9、41.8 及び 0.3%が排泄された。静脈内投与においても排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに投与放射能の 91.2%が回収された。投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中には、それぞれ投与放射能の 57.4、39.6 及び 0.4%が排泄された。

絶食下の雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）又は単回静脈内投与（1 mg/kg）し、投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中への放射能の排泄について検討した。経口投与後の[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物の排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに投与放射能の 89.7%が回収された。投与後 168 時間までの尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 35.1 及び 58.9%が排泄され、呼気中には排泄されなかった。静脈内投与においても排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに投与放射能の 90.8%が回収された。投与後 168 時間までの尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 40.0 及び 58.0%が排泄され、呼気中には排泄されなかった。

表 2.6.4-27　雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口又は単回静脈内投与後の尿、糞及び呼気中放射能排泄率

投与経路	投与量 (mg/kg)	時間（h）	放射能排泄率（投与放射能に対する%）			総回収率 (%)
			尿	糞	呼気	
経口	3	0～24	56.3 ± 0.7	39.4 ± 1.0	0.2 ± 0.1	96.0 ± 0.4
		0～168	56.9 ± 0.7	41.8 ± 1.9	0.3 ± 0.1	99.0 ± 1.5
		ケージ洗浄液（168 h）				0.1 ± 0.1
		屍体（168 h）				0.1 ± 0.1
		総回収率（168 h）				99.1 ± 1.4
静脈内	1	0～24	56.9 ± 2.0	34.0 ± 1.0	0.4 ± 0.1	91.2 ± 1.4
		0～168	57.4 ± 2.1	39.6 ± 0.9	0.4 ± 0.1	97.4 ± 2.6
		ケージ洗浄液（168 h）				0.6 ± 0.9
		屍体（168 h）				0.1 ± 0.1
		総回収率（168 h）				98.1 ± 1.8

平均値±標準偏差（n=3）

表 2.6.4-28　雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口又は単回静脈内投与後の尿、糞及び呼気中放射能排泄率

投与経路	投与量 (mg/kg)	時間（h）	放射能排泄率（投与放射能に対する%）			総回収率 (%)
			尿	糞	呼気	
経口	3	0～24	34.7 ± 0.7	54.9 ± 4.6	0.0 ± 0.0	89.7 ± 4.5
		0～168	35.1 ± 0.6	58.9 ± 1.4	0.0 ± 0.0	94.1 ± 1.7
		ケージ洗浄液（168 h）				0.3 ± 0.2
		屍体（168 h）				0.1 ± 0.0
		総回収率（168 h）				94.5 ± 1.5
静脈内	1	0～24	39.5 ± 2.7	51.3 ± 4.7	0.0 ± 0.0	90.8 ± 3.9
		0～168	40.0 ± 2.7	58.0 ± 2.7	0.0 ± 0.0	98.0 ± 0.2
		ケージ洗浄液（168 h）				0.0 ± 0.1
		屍体（168 h）				0.2 ± 0.1
		総回収率（168 h）				98.2 ± 0.2

平均値±標準偏差（n=3）

(2)　イヌ

資料番号 4.2.2.2-3

絶食下の雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）又は単回静脈内投与（0.5 mg/kg）し、投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄について検討した。経口投与後の[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物の排泄は速やかであり、投与後 24 時間

までに投与放射能の 82.7%が回収された。投与後 168 時間までの尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 51.1 及び 45.3%が排泄された。静脈内投与においても排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに投与放射能の 87.2%が回収された。投与後 168 時間までの尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 44.5 及び 52.9%が排泄された。

表 2.6.4-29　雄性イヌに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口又は単回静脈内投与後の尿及び糞中放射能排泄率

投与経路	投与量（mg/kg）	時間（h）	放射能排泄率（投与放射能に対する%）		総回収率（%）
			尿	糞	
経口	3	0～24	47.5 ± 2.2	35.3 ± 10.6	82.7 ± 8.6
		0～168	51.1 ± 4.3	45.3 ± 3.0	96.4 ± 1.5
		ケージ洗浄液（168 h）			1.3 ± 0.6
		総回収率（168 h）			97.6 ± 0.9
静脈内	0.5	0～24	42.5 ± 4.9	44.7 ± 3.3	87.2 ± 1.7
		0～168	44.5 ± 4.7	52.9 ± 3.2	97.4 ± 1.6
		ケージ洗浄液（168 h）			0.5 ± 0.1
		総回収率（168 h）			97.9 ± 1.6

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.6.2　胆汁中排泄

資料番号 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2

胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）又は単回静脈内投与（1 mg/kg）し、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄について検討した。経口投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 42.1、50.5 及び 7.8%が排泄された。静脈内投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 44.8、50.2 及び 2.7%が排泄された。

胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）又は単回静脈内投与（1 mg/kg）し、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄について検討した。経口投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 59.8、31.0 及び 6.4%が排泄された。静脈内投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 68.4、27.3 及び 3.7%が排泄された。

表 2.6.4-30　胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与又は単回静脈内投与後の胆汁、尿及び糞中放射能排泄率

投与経路	投与量（mg/kg）	時間（h）	放射能排泄率（投与放射能に対する%）			総回収率（%）
			胆汁	尿	糞	
経口	3	0～24	42.0 ± 1.1	50.0 ± 0.4	7.4 ± 3.2	99.4 ± 2.3
		0～48	42.1 ± 1.1	50.5 ± 0.3	7.8 ± 3.2	100.3 ± 2.1
		ケージ洗浄液（48 h）				1.0 ± 0.7
		消化管内容物（48 h）				0.0 ± 0.1
		屍体（48 h）				0.3 ± 0.1
		総回収率（48 h）				101.7 ± 1.6
静脈内	1	0～24	44.6 ± 1.9	49.6 ± 3.4	2.2 ± 0.1	96.5 ± 1.7
		0～48	44.8 ± 2.0	50.2 ± 2.7	2.7 ± 0.4	97.8 ± 0.6
		ケージ洗浄液（48 h）				0.8 ± 0.5
		消化管内容物（48 h）				0.1 ± 0.1
		屍体（48 h）				0.4 ± 0.2
		総回収率（48 h）				99.1 ± 0.6

平均値±標準偏差（n=3）

表 2.6.4-31　胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与及び単回静脈内投与後の胆汁、尿及び糞中放射能排泄率

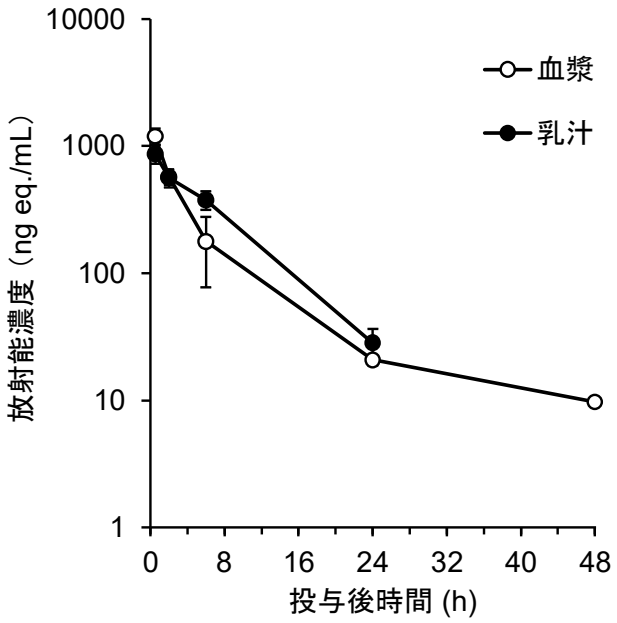
投与経路	投与量（mg/kg）	時間（h）	放射能排泄率（投与放射能に対する%）			総回収率（%）
			胆汁	尿	糞	
経口	3	0～24	59.6 ± 2.5	30.6 ± 4.3	5.4 ± 1.5	95.5 ± 2.0
		0～48	59.8 ± 2.5	31.0 ± 4.3	6.4 ± 1.4	97.2 ± 2.1
		ケージ洗浄液（48 h）				0.8 ± 0.7
		消化管内容物（48 h）				0.1 ± 0.0
		屍体（48 h）				0.3 ± 0.1
		総回収率（48 h）				98.4 ± 1.9
静脈内	1	0～24	68.1 ± 7.4	26.9 ± 6.0	3.3 ± 1.4	98.3 ± 0.1
		0～48	68.4 ± 7.4	27.3 ± 5.8	3.7 ± 1.4	99.3 ± 0.6
		ケージ洗浄液（48 h）				0.7 ± 0.7
		消化管内容物（48 h）				0.1 ± 0.1
		屍体（48 h）				0.4 ± 0.1
		総回収率（48 h）				100.4 ± 0.6

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.6.3　乳汁移行

資料番号 4.2.2.3-5

非絶食下の授乳期 SD ラット（分娩後 10 日目）に[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）し、投与後 48 時間までの乳汁中への放射能の移行について検討した。乳汁中放射能濃度は、投与後 0.5 時間に最高濃度を示した後、経時的に低下した。投与後 0.5～24 時間における乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.723～2.42 倍であり、乳汁への放射能の移行が確認された。



投与量：3 mg/kg、平均値±標準偏差（n=3）

図 2.6.4-10　授乳期 SD ラットに[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿及び乳汁中放射能濃度推移

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　CYP を介した相互作用

2.6.4.7.1.1　CYP 阻害

資料番号 4.2.2.6-1

ヒト肝ミクロソームを用いて、ボルノレキサント水和物及び M3（各 0.3～60 µmol/L）の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対する阻害作用を評価した。評価は、プレインキュベーション時間 0 分又は 30 分の条件下で、各 CYP 分子種に特異的な基質の代謝活性を指標に行った。

プレインキュベーション時間 0 分（可逆的阻害作用の評価）において、CYP2C9 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化）に対するボルノレキサントの IC_{50} 値はそれぞれ 49.5 及び 31.7 µmol/L、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化）に対する M3 の IC_{50} 値はそれぞれ 58.6、53.3 及び 55.9 µmol/L、その他の CYP 分子種に対するボルノレキサント及び M3 の IC_{50} 値はいずれも 60.0 µmol/L より高値であった。

プレインキュベーション時間 30 分におけるボルノレキサント及び M3 の CYP3A に対する阻害作用は、プレインキュベーション時間 0 分における阻害作用に比べ増強したことから、ボルノレキサント及び M3 は CYP3A に対して時間依存的阻害作用を持つと考えられた。ボルノレキサントの CYP3A に対する k_{inact} 及び K_I はそれぞれ 0.0222～0.0302 min^{-1} 及び 30.4～67.9 µmol/L であっ

た。M3 の CYP3A に対する k_{inact} 及び K_I は阻害強度が弱く算出できなかった。CYP3A 以外の CYP 分子種に対してはボルノレキサント及び M3 に時間依存的阻害作用は認められなかった。

表 2.6.4-32　ヒト CYP に対するボルノレキサントの IC_{50} 値

CYP 分子種	指標とした代謝反応	IC_{50}（μmol/L）	
		プレインキュベーション時間	
		0 分	30 分
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化反応	＞60.0	＞60.0
CYP2B6	ブプロピオン水酸化反応	＞60.0	＞60.0
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱エチル化反応	＞60.0	＞60.0
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化反応	49.5	＞60.0
CYP2C19	（*S*）－メフェニトイン 4-水酸化反応	＞60.0	＞60.0
CYP2D6	（±）－ブフラロール水酸化反応	＞60.0	＞60.0
CYP3A	ミダゾラム 1'-水酸化反応	31.7	15.9
CYP3A	テストステロン 6β-水酸化反応	＞60.0	28.5

Triplicate の平均値から算出

表 2.6.4-33　ヒト CYP に対する M3 の IC_{50} 値

CYP 分子種	指標とした代謝反応	IC_{50}（μmol/L）	
		プレインキュベーション時間	
		0 分	30 分
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化反応	＞60.0	＞60.0
CYP2B6	ブプロピオン水酸化反応	＞60.0	＞60.0
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱エチル化反応	＞60.0	＞60.0
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化反応	58.6	＞60.0
CYP2C19	（*S*）－メフェニトイン 4-水酸化反応	53.3	＞60.0
CYP2D6	（±）－ブフラロール水酸化反応	＞60.0	＞60.0
CYP3A	ミダゾラム 1'-水酸化反応	55.9	39.3
CYP3A	テストステロン 6β-水酸化反応	＞60.0	47.2

Triplicate の平均値から算出

2.6.4.7.1.2　CYP 誘導

資料番号 4.2.2.6-2、4.2.2.6-3

ヒト初代培養凍結肝細胞（3 ロット）を用いて、ボルノレキサント水和物又は M3（各 0.3～100 μmol/L）を 3 日間曝露後の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を評価した。評価は各 CYP 分子種の mRNA 発現量への影響を指標に行った。

[redacted]0541 試験（資料番号 4.2.2.6-2）において、ボルノレキサントを曝露後の各 CYP 分子種の mRNA の誘導倍率は、それぞれ 0.801～2.73 倍（CYP1A2）、1.07～12.4 倍（CYP2B6）及び 1.26～26.0 倍（CYP3A4）であり、いずれの CYP 分子種の誘導倍率もボルノレキサント濃度の増加に伴い上昇する傾向が認められた。また、[redacted]0358 試験（資料番号 4.2.2.6-3）におけるボルノレキサントの CYP3A4 に対する E_{max} 及び EC_{50} 値はそれぞれ 33.4～214 倍及び 19.4～54.1 μmol/L であった。M3 を曝露後の各 CYP 分子種の mRNA の誘導倍率は、それぞれ 0.651～1.88 倍

（CYP1A2）、0.873～7.74 倍（CYP2B6）及び 0.938～21.4 倍（CYP3A4）であり、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導倍率は M3 濃度の増加に伴い上昇する傾向が認められた。

これらの結果から、ボルノレキサントは、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して、M3 は CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を持つと考えられた。誘導倍率が 2 倍を超えたボルノレキサント濃度は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対してそれぞれ 10、1 及び 0.3 µmol/L であり、M3 濃度は CYP2B6 及び CYP3A4 に対してそれぞれ 1 µmol/L であった。

表 2.6.4-34　ボルノレキサントによるヒト CYP の誘導倍率

肝細胞 ロット番号	添加化合物	濃度 （µmol/L）	溶媒対照に対する mRNA 誘導倍率		
			CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
HU1951	ボルノレキサント	0.3	1.09	1.68	6.51
		1	1.29	2.35	10.1
		3	1.34	2.51	12.9
		10	2.07	5.02	14.6
		30	2.54	7.08	26.0
		100	2.73	12.4	20.1
	陽性対照 a)	— a)	116	24.6	43.8
HU8219	ボルノレキサント	0.3	0.920	1.30	2.98
		1	0.975	1.48	3.89
		3	1.05	1.61	5.28
		10	1.54	2.76	11.0
		30	2.00	2.50	10.2
		100	2.17	4.19	9.20
	陽性対照 a)	— a)	105	9.88	31.4
HU8290	ボルノレキサント	0.3	1.22	1.07	1.26
		1	1.10	2.37	4.31
		3	1.22	3.53	7.26
		10	1.55	5.06	12.8
		30	1.56	6.73	15.7
		100	0.801	8.26	11.9
	陽性対照 a)	— a)	74.3	30.5	42.3

[redacted]0541 試験、3 サンプルの平均値から算出
a)　陽性対照：オメプラゾール（50 µmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 µmol/L、CYP2B6）、リファンピシン（10 µmol/L、CYP3A4）

表 2.6.4-35　ボルノレキサントによる CYP3A4 の誘導パラメータ

肝細胞 ロット番号	添加化合物	E_{max} （fold）	EC_{50} （µmol/L）
HU1951	ボルノレキサント	214	54.1
	リファンピシン	306	3.63
HU8219	ボルノレキサント	33.4	23.4
	リファンピシン	51.7	2.72
HU8290	ボルノレキサント	87.8	19.4
	リファンピシン	165	3.99

[redacted]0358 試験、3 サンプルの平均値から算出

表 2.6.4-36　M3 によるヒト CYP の誘導倍率

肝細胞 ロット番号	添加化合物	濃度 （μmol/L）	溶媒対照に対する mRNA 誘導倍率		
			CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
HU1951	M3	0.3	1.21	1.21	1.35
		1	0.967	1.66	2.84
		3	1.04	2.42	5.49
		10	1.39	4.94	11.8
		30	1.85	7.74	21.4
		100	1.79	7.37	8.81
	陽性対照 a)	— a)	116	24.6	43.8
HU8219	M3	0.3	1.00	0.873	0.938
		1	0.914	0.933	1.42
		3	1.08	1.18	2.40
		10	1.26	2.26	6.82
		30	1.81	3.71	13.0
		100	1.88	3.52	6.93
	陽性対照 a)	— a)	105	9.88	31.4
HU8290	M3	0.3	1.38	1.50	1.07
		1	1.27	2.18	2.46
		3	1.35	1.67	1.61
		10	1.39	5.47	7.90
		30	1.46	7.20	11.9
		100	0.651	6.55	9.23
	陽性対照 a)	— a)	74.3	30.5	42.3

[redacted]0541 試験、3 サンプルの平均値から算出
a)　陽性対照：オメプラゾール（50 μmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 μmol/L、CYP2B6）、リファンピシン（10 μmol/L、CYP3A4）

2.6.4.7.2　薬物トランスポーターを介した相互作用

2.6.4.7.2.1　薬物トランスポーターによる輸送

資料番号 4.2.2.6-4、4.2.2.6-5

ボルノレキサントの P-gp 及び BCRP における基質性について、それぞれヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞及びヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いて評価した。

P-gp 発現細胞及びコントロール細胞を用いて、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（1 μmol/L）の頂端膜側から基底膜側（A→B）及び基底膜側から頂端膜側（B→A）への放射能の透過を測定し、それぞれの方向の透過係数を算出した。その結果、P-gp 発現細胞における[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの透過係数比（Efflux ratio、B→A/A→B 比）は、コントロール細胞における透過係数比の 2.72 倍であった。その倍率は P-gp 阻害剤であるエラクリダールにより 1.11 倍に低下したことから、ボルノレキサントは P-gp の基質であると考えられた。

表 2.6.4-37　ヒト P-gp による[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの輸送

添加化合物	濃度（μmol/L）	阻害剤（濃度）	Efflux ratio [a)]		Net efflux ratio [b)]
			P-gp 発現細胞	コントロール細胞	
[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	1	添加せず	2.70	0.994	2.72
		エラクリダール（3 μmol/L）	0.913	0.820	1.11
[^{3}H]ジゴキシン [c)]	0.1	添加せず	43.6	1.86	23.4
		エラクリダール（3 μmol/L）	2.47	1.21	2.04

Triplicate の平均値から算出
a) Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
b) Net efflux ratio =（P-gp 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
c) 陽性対照（P-gp の典型基質）

P-gp と同様に、BCRP 発現細胞及びそのコントロール細胞における[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント（1 μmol/L）の透過係数比を求めた。その結果、BCRP 発現細胞における透過係数比はコントロール細胞における透過係数比と同程度（1.04 倍）であったことから、ボルノレキサントは BCRP の基質ではないと考えられた。

表 2.6.4-38　ヒト BCRP による[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの輸送

添加化合物	濃度（μmol/L）	Efflux ratio [a)]		Net efflux ratio [b)]
		BCRP 発現細胞	コントロール細胞	
[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	1	1.27	1.22	1.04
[^{3}H]プラゾシン [c)]	0.002	24.9	1.23	20.2

Triplicate の平均値から算出
a) Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
b) Net efflux ratio =（BCRP 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
c) 陽性対照（BCRP の典型基質）

ボルノレキサントの OATP1B1 及び OATP1B3 における基質性について、ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞を用いて評価した。

OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞における[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物（10 μmol/L）の取り込みは、いずれもコントロール細胞と同程度（1.02～1.35 倍及び 1.12～1.28 倍）であったことから、ボルノレキサントはこれらトランスポーターの基質ではないと考えられた。

表 2.6.4-39　ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 による[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサントの輸送

トランスポーター	添加化合物	濃度（μmol/L）	反応時間（min）	コントロール細胞に対する取り込み比率
OATP1B1	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	10	0.25	1.02
			0.5	1.35
			1	1.14
			2	1.10
	[^{3}H]E17G	0.03	0.5	26.7
OATP1B3	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	10	0.25	1.12
			0.5	1.23
			1	1.26
			2	1.28
	[^{3}H]CCK8	0.03	0.5	27.9

Triplicate の平均値から算出
E17G: エストラジオール 17β-D グルクロナイド（陽性対照）
CCK8: コレシストキニン オクタペプチド（陽性対照）

M3 の P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 における基質性について、それぞれヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞、ヒト BCRP 発現 LLC-PK1 細胞、ヒト OATP1B1 発現 HEK293 細胞及びヒト OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて評価した。

P-gp 及び BCRP 発現細胞における透過係数比はそれぞれコントロール細胞における透過係数比と同程度（1.31 及び 0.990 倍）であり、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞における取り込みは、いずれもコントロール細胞と同程度（0.879～1.32 倍及び 0.849～1.21 倍）であったことから、M3 はいずれのトランスポーターの基質でもないと考えられた。

2.6.4.7.2.2　薬物トランスポーターの阻害

資料番号 4.2.2.6-6、4.2.2.6-7

ボルノレキサント水和物及び M3（各 0.3～30 μmol/L）の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用について、それぞれヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞及びヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いて評価した。評価は、各トランスポーターの典型的な基質の透過係数比（Efflux ratio、B→A/A→B 比）に対する阻害率を指標に行った。また、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用は、それぞれトランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用いて評価した。ボルノレキサント水和物及び M3 の濃度は、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対しては各 0.03～3 μmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対しては各 0.01～1 μmol/L とし、評価は各トランスポーターの典型的な基質の取り込みに対する阻害率を指標に行った。

ボルノレキサントの各トランスポーターを介した輸送に対する IC_{50} 値は、それぞれ P-gp 及び BCRP で 30 μmol/L より高値、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K で 3 μmol/L より高値、OAT1、OAT3 及び OCT2 で 1 μmol/L より高値であった。

M3 の各トランスポーターを介した輸送に対する IC_{50} 値は、それぞれ P-gp で 30 μmol/L より高値、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K で 3 μmol/L より高値、OAT1、OAT3 及び

OCT2 で 1 μmol/L より高値であった。また、M3 の BCRP に対する IC_{50} 値は 23.5 μmol/L であった。

表 2.6.4-40 ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送に対するボルノレキサント及び M3 の IC_{50} 値

トランスポーター	プローブ基質（濃度）	IC_{50}（μmol/L）	
		ボルノレキサント	M3
P-gp	[^{3}H]ジゴキシン（0.1 μmol/L）	> 30	> 30
BCRP	[^{3}H]プラゾシン（0.002 μmol/L）	> 30	23.5
OATP1B1	[^{3}H]エストラジオール 17β-D グルクロナイド（0.03 μmol/L）	> 3	> 3
OATP1B3	[^{3}H]コレシストキニンオクタペプチド（0.03 μmol/L）	> 3	> 3
OAT1	[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸（1 μmol/L）	> 1	>1
OAT3	[^{3}H]エストロン-3-硫酸（0.05 μmol/L）	> 1	>1
OCT2	[^{14}C]メトホルミン（30 μmol/L）	> 1	>1
MATE1	[^{14}C]臭化テトラエチルアンモニウム（30 μmol/L）	> 3	> 3
MATE2-K	[^{14}C]臭化テトラエチルアンモニウム（30 μmol/L）	> 3	> 3

Triplicate の平均値から算出

2.6.4.7.3 リスク評価

資料番号 4.2.2.6-8

DDI ガイドラインに基づいて、ボルノレキサント及び M3 が薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性について評価した。評価に用いたボルノレキサント及び M3 のパラメータを表 2.6.4-41 に示した。ボルノレキサントの投与量は最大臨床推奨用量（10 mg）とし、C_{max} には最終製剤薬物動態試験（304 試験）における値を使用した。また、M3 の I_{gut} については、投与したボルノレキサントの全てが消化管内で M3 に変換されたと仮定して算出した。血漿中非結合型分率には、臨床血漿中濃度付近で最も高い値を使用した。*in vitro* CYP 阻害試験において典型基質の評価濃度は K_m 値と同程度であったため、K_i 値は $IC_{50}/2$ を用いた。*in vitro* トランスポーター阻害試験においては、典型基質の評価濃度が K_m 値よりも十分低かったため、IC_{50} 値を K_i 値として用いた。最大評価濃度において 50%以上の阻害作用が認められなかった場合は、最大評価濃度を IC_{50} 値として用いた。

表 2.6.4-41　リスク評価に用いたボルノレキサント及び M3 のパラメータ

化合物	分子量	投与量 (mg)	I_{gut} (μmol/L)	$C_{max,ss}$[a]		$f_{u,p}$[b]	$I_{max,u}$ (μmol/L)	$I_{inlet,max}$[c] (μmol/L)
				(ng/mL)	(μmol/L)			
ボルノレキサント	447.46	10	89.4	279	0.624	0.055	0.0343	2.98
M3	445.45	—	89.4 [d]	52.9	0.119	0.029	0.00345	2.63 [d]

a: Mean C_{max} at 10 mg in study 304.
b: Values evaluated at 2 μg/mL of vornorexant or 1 μg/mL of M3 were used.
c: As the worst-case estimate, $F_aF_g = 1$ and $k_a = 6$ (h^{-1}) were used.　$Q_h = 97$ L/h.　$R_B = 0.587$ (2 μg/mL).
d: In case of M3, $I_{inlet,max}$ was calculated assuming, as a worst-case estimate, that all 10 mg is converted to M3 in the gastrointestinal tract and that R_B was 0.55.

I_{gut} = maximum therapeutic dose 10 mg / 250 mL.
$I_{max,u} = C_{max,ss} \times f_{u,p}$.
$I_{inlet,max} = C_{max,ss} + (F_aF_g \times k_a \times Dose) / Q_h / R_B$.
−：Not applicable.

R is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of a perpetrator for basic models of enzyme and transporter inhibition or induction.

Reversible CYP inhibition:
$R = 1 + (I_{max,u} / K_i)$ for liver, $R = 1 + (I_{gut} / K_i)$ for gut.
K_i value was assumed to be $IC_{50}/2$.

Time-dependent CYP3A inhibition:
$R = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$.
$k_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u}) / (K_I + 50 \times I_{max,u})$, $k_{deg} = 0.0193\ h^{-1}$ for liver.
$k_{obs} = (k_{inact} \times 0.1 \times I_{gut}) / (K_I + 0.1 \times I_{gut})$, $k_{deg} = 0.03\ h^{-1}$ for gut.

CYP induction:
$R = 1 / [1 + (d \times E_{max} \times 10 \times I_{max,u}) / (EC_{50} + 10 \times I_{max,u})]$.
d is the scaling factor and assumed to be 1.

OATP1B1 and OATP1B3 inhibition:
$R = 1 + (f_{u,p} \times I_{inlet,max}) / IC_{50}$

OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K inhibition:
$R = 1 + (I_{max,u} / IC_{50})$

2.6.4.7.3.1　基質としての薬物相互作用のリスク評価

in vitro 試験において、ボルノレキサントは主に CYP3A4 によって代謝されることが推定されている。この結果から、ボルノレキサントの PK プロファイルは CYP3A の阻害薬及び誘導薬の影響を受ける可能性が考えられたため、強い CYP3A 阻害薬イトラコナゾールとの臨床薬物相互作用試験（205 試験）を実施した。その結果、ボルノレキサントはイトラコナゾールとの併用によって、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の増加が認められた（2.7.2.2.2.3(1)項）。また、CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬との併用による影響について PBPK モデルを用いて検討したところ、ボルノレキサントは強い CYP3A 阻害薬、中程度の CYP3A 阻害薬、弱い CYP3A 阻害薬及び強い CYP3A 誘導薬との併用によって薬物相互作用を受けると考えられた（2.7.2.2.2.6(1)項）。

また、ボルノレキサントは P-gp の弱い基質（Net efflux ratio: 2.72）であったが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 の基質ではないと考えられた。ヒトマスバランス試験（206 試験）の結

果、[^{14}C]TS-142 を経口投与後の放射能の尿中排泄率は 82.4%であることから、ボルノレキサントの消化管吸収は良好で 82.4%以上は吸収されると推定された。そのため、ボルノレキサントの消化管吸収における P-gp の関与は少なく、ボルノレキサントが P-gp 阻害薬により薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.3.2 CYP 阻害薬としての薬物相互作用のリスク評価

ボルノレキサント及び M3 の肝臓における CYP 分子種に対する可逆的阻害作用の R 値を算出したところ、いずれの CYP 分子種に対しても R 値は 1.00 と算出され、カットオフ基準（R=1.02）よりも低値であった。したがって、ボルノレキサント及び M3 は最大臨床推奨用量（10 mg）において、肝臓の CYP に対する可逆的阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ボルノレキサント及び M3 の消化管における CYP3A に対する可逆的阻害作用の R 値を算出したところ、ミダゾラム 1'-水酸化反応に対する R 値はそれぞれ 6.64 及び 4.20、テストステロン 6β-水酸化反応に対する R 値はそれぞれ 3.98 と算出され、いずれもカットオフ基準（R=11）より低値であった。したがって、ボルノレキサントは最大臨床推奨用量（10 mg）において、消化管の CYP3A に対する可逆的阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ボルノレキサントは CYP3A に対して時間依存的阻害作用を示すことから、ボルノレキサントの肝臓及び消化管における CYP3A に対する時間依存的阻害作用の R 値を算出したところ、R 値は 4.68（肝臓）及び 11.1（消化管）と算出され、いずれもカットオフ基準（R=1.25）よりも高値であった。したがって、ボルノレキサントが CYP3A を時間依存的に阻害することにより生じる薬物相互作用については PBPK モデルを用いて評価した。その結果、本剤（20 mg）は、CYP3A 基質薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.2.2.6(2)項）。なお、M3 の CYP3A に対する時間依存的阻害作用は、ボルノレキサントよりも弱く阻害パラメータは算出できなかった。そのため、M3 は CYP3A に対する時間依存的阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.3.3 CYP 誘導薬としての薬物相互作用のリスク評価

ボルノレキサントの CYP3A4 の誘導作用に対する R 値を算出したところ、R 値は 0.396 と算出され、カットオフ基準（R=0.8）より低値であった。したがって、ボルノレキサントは最大臨床推奨用量（10 mg）において、CYP3A の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられた。また、M3 の CYP3A4 の誘導作用に対する R 値は 0.889 と算出され、カットオフ基準（R=0.8）より高値であったため、M3 は最大臨床推奨用量（10 mg）において、CYP3A の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

上記の結果より、ボルノレキサントが CYP3A を誘導することにより生じる薬物相互作用については PBPK モデルを用いて評価した。その結果、本剤（20 mg）は、CYP3A 基質薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.2.2.6(2)項）。また、ボルノレキサント及び M3 の CYP3A

以外の分子種（CYP1A2 又は CYP2B6）に対する誘導作用は、CYP3A に対する誘導作用よりも弱いことから、これら分子種の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.3.4 トランスポーター阻害薬としての薬物相互作用のリスク評価

ボルノレキサントの消化管における P-gp 及び BCRP の阻害作用に対する I_{gut}/IC_{50} 値を算出したところ、I_{gut}/IC_{50} 値はいずれも 2.98 と算出され、カットオフ基準（I_{gut}/IC_{50}=10）より低値であった。また、M3 の消化管における P-gp 及び BCRP の阻害作用に対する I_{gut}/IC_{50} 値を算出したところ、I_{gut}/IC_{50} 値はそれぞれ 2.98 及び 3.80 であり、カットオフ基準（I_{gut}/IC_{50}=10）より低値であった。したがって、ボルノレキサント及び M3 は最大臨床推奨用量（10 mg）において、P-gp 及び BCRP の阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ボルノレキサント及び M3 の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用に対する R 値を算出したところ、ボルノレキサントの R 値はいずれも 1.05、M3 の R 値はいずれも 1.03 と算出され、カットオフ基準（R=1.1）より低値であった。したがって、ボルノレキサント及び M3 は最大臨床推奨用量（10 mg）において、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ボルノレキサント及び M3 の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用に対する R 値を算出したところ、ボルノレキサントの R 値は 1.03（OAT1、OAT3、OCT2）及び 1.01（MATE1、MATE2-K）、M3 の R 値はいずれも 1.00 と算出され、カットオフ基準（OAT1、OAT3、OCT2：R=1.1 及び MATE1、MATE2-K：R=1.02）より低値であった。したがって、ボルノレキサント及び M3 は最大臨床推奨用量（10 mg）において、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K の阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9 考察及び結論

[^{14}C]ボルノレキサント水和物又はボルノレキサント水和物をラット及びイヌに単回経口又は単回静脈内投与し、その吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。また、ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系ミクロソーム及び薬物トランスポーター発現細胞を用いて、ヒトにおけるボルノレキサント及び M3 の代謝及び薬物相互作用の可能性を検討した。

(1) 吸収

[^{14}C]ボルノレキサント水和物をラット及びイヌに経口投与後の吸収は速やかで、放射能の吸収率は 74.9～83.7%と良好であった。一方、BA は雄性ラット、雌性ラット及び雄性イヌにおいて、それぞれ 7.6、33.3 及び 58.0%であり、いずれの種においても初回通過効果を受けると考えられた。ラット及びイヌにおける反復投与時の TK の結果より、ボルノレキサントの曝露量は投

与量の増加に伴い概ね増加した。また、いずれの動物種においても反復投与による曝露量への大きな影響は認められなかった。ボルノレキサント水和物を単回又は反復投与後の曝露量は、ラットにおいては雄性に比べ雌性で高い傾向が認められたが、イヌにおいては雌雄で同程度であった。ラットにおいてボルノレキサントは未変化体としてはほとんど排泄されず、未変化体の Vd_{ss} に性差が認められていないことから、ラット血漿中におけるボルノレキサントの曝露量の性差は代謝活性の差に起因すると考えられた。

(2) 分布

雄性 Long Evans ラットに[^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織中放射能濃度は、大部分の組織において投与後 0.5 時間に最高濃度に達したのち速やかに減少し、投与後 24 時間では肝臓、腎臓、有色皮膚においてのみ放射能が検出され、それ以外の組織において放射能は検出されなかった。また、投与後 336 時間では全ての組織において放射能は検出されず、メラニン含有組織を含め、残留性を示す組織は認められなかった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおけるボルノレキサントの *in vitro* 血漿蛋白結合率は、86.6～97.7%といずれの動物種においても高かった。ボルノレキサントのヒト血漿蛋白結合率は、臨床血漿中濃度付近である 0.05 及び 2 μg/mL において濃度依存的な大きな変動は認められなかった。また、ヒト血漿中においてボルノレキサントは、ヒト血清アルブミン、α_1-酸性糖蛋白、LDL、HDL のいずれの蛋白質にも結合し、α_1-酸性糖蛋白に最も高率に結合した。また、0.05 及び 2 μg/mL においてボルノレキサントの血球移行率は低かった（11.5%以下）。雄性 Wistar ラットにボルノレキサント水和物を単回経口投与後の脳及び CSF 中未変化体濃度は、速やかに C_{max} に達したのち、血漿中濃度と同様の推移で消失した。

妊娠ラットに[^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与したとき、放射能の一部は胎盤を通過し胎児へ移行した。

(3) 代謝

ラット、イヌ及びヒトの *in vitro* 試料及びラット及びイヌの *in vivo* 試料から 31 種類の代謝物が同定又は推定された。ボルノレキサントは、メチルフェニル部位のメチル基の酸化、オキサアジナン環の脱水素化、オキサアジナン環の酸化的開環及びそれに続くアミド部位 *N*-α 位における開裂又はオキサアジナン部位の脱アルキル化、ピラゾール環 *N*-α 位における酸化的開裂、及びグルクロン酸又はシステイン抱合などにより広範に代謝された。なお、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

[^{14}C]ボルノレキサント水和物をラット及びイヌに単回経口投与したとき、血漿中放射能の主要な成分は、ラットでは M10、イヌでは未変化体であった。また、ラット、イヌの尿及び糞中に未変化体は検出されなかったことから、主消失経路は代謝によるものと考えられた。

ヒトマスバランス試験（206 試験）において、血漿中では未変化体が最も多く、血漿中総放射能の 18.9%を占めた。次いで、M3 及び M2 が多く、それぞれ血漿中総放射能の 8.6 及び 5.9%であった。総曝露量に対して曝露量が 10%以上の代謝物は認められなかった（2.7.2.2.2.1(4)項）。

また、投与後 168 時間までの尿及び糞中の累積放射能排泄率はそれぞれ 82.4 及び 21.8%であり、尿及び糞中に未変化体は検出されなかったことから、ヒトにおける主消失経路も動物同様、代謝によるものと考えられた。また、ヒトにおけるボルノレキサントの代謝には主に CYP3A4 が、その他 CYP2C8 及び CYP3A5 が関与すると推定された。

(4) 排泄

ラット及びイヌに[^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の放射能排泄率は、いずれの動物種においても尿及び糞中でいずれも約 50%と同程度であったため、[^{14}C]ボルノレキサントの排泄には尿及び糞両方の寄与が考えられた。

授乳ラットに[^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与したとき、放射能の一部は乳汁へ移行した。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) 本剤が他剤から受ける影響

in vitro 試験において、ボルノレキサントは主に CYP3A4 によって代謝されることが推定されたため、強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールとの臨床薬物相互作用試験（205 試験）を実施した。ボルノレキサントはイトラコナゾールとの併用によって、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の増加が認められた。CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬との併用による影響について PBPK モデルを用いて検討したところ、ボルノレキサントは強い CYP3A 阻害薬、中程度の CYP3A 阻害薬、弱い CYP3A 阻害薬及び強い CYP3A 誘導薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられた（2.7.2.2.2.6(1)項）。また、ボルノレキサントは P-gp の弱い基質であったが、消化管吸収率が高いと推定されることから、ボルノレキサントの消化管吸収における P-gp の関与は少なく、ボルノレキサントが P-gp 阻害薬により薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。

2) 本剤が他剤に与える影響

a）CYP

ボルノレキサントは *in vitro* 試験において、CYP2C9 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を、CYP3A に対して時間依存的阻害作用を、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を持つと考えられた。M3 は *in vitro* 試験において、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を、CYP3A に対して時間依存的阻害作用を、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を持つと考えられた。なお、M3 の CYP3A に対する時間依存的阻害作用は、ボルノレキサントよりも弱く、阻害パラメータは算出できなかった。

ボルノレキサント及び M3 の CYP 阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性について DDI ガイドラインに従い、リスク評価を実施した。ボルノレキサント及び M3 の CYP 分子種に対する可逆的阻害作用の R 値はカットオフ基準より低値であったため、薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、ボルノレキサントの CYP3A に対する時間依存的阻害作用の R 値はカットオフ基準より高値であったが、PBPK モデルを用いた解析から、本剤（20 mg）は、

CYP3A の時間依存的阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.2.6(2)項）。

ボルノレキサント及び M3 の CYP 誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性について DDI ガイドラインに従い、リスク評価を実施した。その結果、CYP3A の誘導作用の R 値は M3 ではカットオフ基準より高値であり、CYP3A の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、ボルノレキサントではカットオフ基準より低値であったが、PBPK モデルを用いた解析から、本剤（20 mg）は、CYP3A の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.2.6(2)項）。また、ボルノレキサント及び M3 の CYP3A 以外の分子種（CYP1A2 又は CYP2B6）に対する誘導作用は、CYP3A に対する誘導作用よりも弱いことから、これら分子種の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

b）トランスポーター

ボルノレキサントは *in vitro* 試験において、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった。M3 は BCRP に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値は 23.5 μmol/L であったが、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった。これらのことから最大臨床推奨用量（10 mg）において、これらのトランスポーターの阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

(6) 結論

[^{14}C]ボルノレキサントをラット又はイヌに経口投与後の吸収は速やかで、放射能の吸収率は良好であった。吸収された放射能は主に肝臓及び腎臓などの主要臓器に分布した後、速やかに尿及び糞中に排泄され、体内への残留は認められなかった。ボルノレキサントは、ラット、イヌ及びヒトにおいて、多くの酸化代謝物に代謝されたが、ヒト特異的な代謝物はなかった。ヒトにおけるボルノレキサントの代謝には主にCYP3A4が関与すると推定された。イトラコナゾール併用試験（205試験）やPBPKモデル解析の結果から、ボルノレキサントは強いCYP3A阻害薬、中程度のCYP3A阻害薬、弱いCYP3A阻害薬及び強いCYP3A誘導薬との併用によって薬物相互作用を受けると考えられた（2.7.2.2.2.6(1)項）。また、ボルノレキサント及びM3にCYP3Aをはじめとする複数のCYP分子種の阻害作用や誘導作用が認められたが、最大臨床推奨用量（10 mg）において、ボルノレキサント及びM3がCYP阻害や誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。ボルノレキサント及びM3は、最大臨床推奨用量（10 mg）においてトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-K）の阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.6.5 薬物動態試験概要表

大正製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 11
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 16
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 22
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合 26
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳期動物における試験 29
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 32
2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝 35
2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝 39
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 46
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 47
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 48
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 50
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 51
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 76

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-2h}	AUC from time 0 to 2 hours	投与後 2 時間までの AUC
AUC_{0-24h}	AUC from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
BA	bioavailability	生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BLQ	below limit of quantitation	定量下限未満
CL_{total}	total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	coefficient of varidation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
E_{max}	maximum effect	最大効果
HEK293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_I	inhibition concentration causing half-maximal inactivation	最大不活化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活化速度定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLC-PK1	porcine kidney cells	ブタ腎臓近位尿細管由来細胞
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug toxic compounds extrusion	ー
0.5 w/v% MC	0.5 w/v% methylcellulose 400 solution	0.5 w/v%メチルセルロース 400 水溶液
MDCKII	Madin-Darby canine kidney type II cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic	薬物動態
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RI-HPLC	high performance liquid chromatography equipped with radiochemical flow detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague Dawley	ー
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：ボルノレキサント水和物、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験の種類	試験系	投与方法 又は *in vitro*	実施施設	試験番号	資料番号
吸収					
単回投与後の吸収（標識体）	ラット（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]8332 [redacted]8333	4.2.2.2-1 4.2.2.2-2
	イヌ（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]8513	4.2.2.2-3
単回投与後の吸収（非標識体）	ラット（雄、雌）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]8622	4.2.2.2-4
	ラット（雄）	経口	[redacted]	8467	4.2.2.2-5
			大正製薬	K01351 K01439	4.2.2.2-6 4.2.2.2-7
	イヌ（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]8623	4.2.2.2-8
反復投与後の吸収 （トキシコキネティクス）	ラット（雄、雌）	経口	[redacted]	[redacted]8815	4.2.3.4.1-1
	イヌ（雄、雌）	経口	[redacted]	[redacted]8751	4.2.3.2-7
分布					
単回投与後の組織中放射能濃度	有色ラット（雄）	経口	[redacted]	[redacted]8369	4.2.2.3-1
蛋白結合	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト血漿、ヒト血漿中結合蛋白種	*in vitro*	[redacted]	[redacted]7656	4.2.2.3-2
	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト	*in vitro*	[redacted]	[redacted]7655	4.2.2.3-3
血球移行	ヒト血液	*in vitro*	[redacted]	[redacted]7656	4.2.2.3-2
中枢移行	ラット（雄）	経口	[redacted]	[redacted]8622	4.2.2.2-4
	ラット（雄）	経口	[redacted]	[redacted]8952	4.2.2.3-4
胎盤通過・胎児移行	妊娠ラット	経口	[redacted]	[redacted]8599	4.2.2.3-5

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法 又は *in vitro*	実施施設	試験番号	資料番号
代謝					
in vivo 代謝	ラット（雄）	経口	大正製薬	K01739 K01910 K01959	4.2.2.4-1 4.2.2.4-2 4.2.2.4-3
	イヌ（雄）	経口	[redacted]	[redacted]8631[redacted]	4.2.2.4-4
in vitro 代謝	ラット、イヌ、ヒト凍結肝細胞	*in vitro*	大正製薬	K01849	4.2.2.4-5
CYP 分子種推定	ヒト CYP 発現系ミクロソーム、ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]8635[redacted] [redacted]8636[redacted]	4.2.2.4-6 4.2.2.4-7
排泄					
単回投与後の尿糞中排泄	ラット（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]8332[redacted] [redacted]8333[redacted]	4.2.2.2-1 4.2.2.2-2
	イヌ（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]8513[redacted]	4.2.2.2-3
単回投与後の胆汁中排泄	ラット（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]8332[redacted] [redacted]8333[redacted]	4.2.2.2-1 4.2.2.2-2
乳汁移行	授乳期ラット	経口	[redacted]	[redacted]8599[redacted]	4.2.2.3-5

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法 又は *in vitro*	実施施設	試験番号	資料番号
薬物動態学的薬物相互作用					
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]8370[redacted]	4.2.2.6-1
CYP 誘導	ヒト初代培養凍結肝細胞	*in vitro*	[redacted] a)	[redacted]0541	4.2.2.6-2
	ヒト初代培養凍結肝細胞	*in vitro*	[redacted] a)	[redacted]0358	4.2.2.6-3
P-gp、BCRP、OATP 基質性	ヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞 ヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞 ヒト OATP1B1 発現 HEK293 細胞 ヒト OATP1B3 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	大正製薬	K01766	4.2.2.6-4
	ヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞 ヒト BCRP 発現 LLC-PK1 細胞 ヒト OATP1B1 発現 HEK293 細胞 ヒト OATP1B3 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]1831[redacted]	4.2.2.6-5
P-gp、BCRP、OATP、OCT、MATE 阻害	ヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞 ヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞 ヒト OATP1B1 発現 HEK293 細胞 ヒト OATP1B3 発現 HEK293 細胞 ヒト OCT2 発現 HEK293 細胞 ヒト MATE1 発現 HEK293 細胞 ヒト MATE2-K 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	大正製薬	K01765	4.2.2.6-6
OAT 阻害	ヒト OAT1 発現 HEK293 細胞 ヒト OAT3 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]1732[redacted]	4.2.2.6-7
In vitro 試験結果を用いた薬物相互作用のリスク評価	－	－	大正製薬	K01950	4.2.2.6-8

a）[redacted]

2.6.5.2　分析法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1　標識化合物

標識化合物	ロット番号	比放射能 (MBq/mg)	放射化学的純度 (%)	試験番号	資料番号
[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物	[redacted]	4.29	99.3	K01705	4.2.2.1-1
[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物	[redacted]	4.87	99.4	K01705	4.2.2.1-1

2.6.5.2.2　バリデーション試験

被験物質：ボルノレキサント水和物、M1 又は M3

生体試料	測定方法	測定対象	定量範囲（ng/mL）	真度（%）	精度（%）	測定実施施設	試験番号	資料番号
ラット血漿	LC-MS/MS	ボルノレキサント	0.1～100	日内：-2.0～+3.4 日間：+0.7～+4.0	日内：≤6.8 日間：≤4.8	[redacted]	[redacted]1143	4.2.2.1-2
		ボルノレキサント	1～1000	日内：-1.0～+2.0 日間：+0.7～+4.0	日内：≤5.0 日間：≤4.0			
		M1	0.1～100	日内：0.0～+11.0 日間：+0.7～+4.0	日内：≤3.9 日間：≤7.7			
		M1	1～1000	日内：-3.1～+2.0 日間：+1.0～+3.0	日内：≤5.6 日間：≤5.9			
		M3	0.1～100	日内：-3.7～+4.0 日間：-2.6～+3.0	日内：≤4.8 日間：≤7.5			
		M3	1～1000	日内：-2.1～+7.0 日間：-1.5～+4.0	日内：≤8.4 日間：≤6.7			
イヌ血漿	LC-MS/MS	ボルノレキサント	0.1～100	日内：-3.5～+1.0 日間：-2.1～+1.0	日内：≤6.4 日間：≤6.9	[redacted]	[redacted]0848	4.2.2.1-3
		ボルノレキサント	1～1000	日内：-4.5～+8.0 日間：-4.0～-1.0	日内：≤8.3 日間：≤10.4			
		M1	0.1～100	日内：-3.1～+1.0 日間：-2.7～+2.0	日内：≤10.9 日間：≤6.9			
		M1	1～1000	日内：-3.3～+2.0 日間：-0.1～+0.8	日内：≤6.5 日間：≤6.0			
		M3	0.1～100	日内：-2.7～+2.0 日間：-2.7～+3.0	日内：≤8.2 日間：≤7.2			
		M3	1～1000	日内：-3.0～-2.1 日間：-2.7～-1.0	日内：≤7.2 日間：≤7.9			
ラット脳	LC-MS/MS	ボルノレキサント	0.5～50	日内：-1.5～+10.4 日間：-1.5～+5.6	日内：≤3.3 日間：≤6.3	[redacted]	[redacted]1143	4.2.2.1-2
		M1	0.5～50	日内：+1.8～+5.5 日間：+0.5～+3.5	日内：≤4.9 日間：≤5.4			
		M3	0.5～50	日内：-3.0～+2.0 日間：-2.2～+2.6	日内：≤5.0 日間：≤5.3			

2.6.5.2.2　バリデーション試験（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物、M1 又は M3

生体試料	測定方法	測定対象	定量範囲（ng/mL）	真度（%）	精度（%）	測定実施施設	試験番号	資料番号
ラット CSF（人工 CSF）	LC-MS/MS	ボルノレキサント	0.2～20	日内：-3.0～+1.3 日間：-5.5～+0.3	日内：≤6.2 日間：≤5.3	[redacted]	[redacted]1143	4.2.2.1-2
		M1	0.2～20	日内：-7.5～+0.5 日間：-1.9～+0.5	日内：≤8.1 日間：≤8.0			
		M3	0.2～20	日内：+1.9～+4.0 日間：-1.2～+4.5	日内：≤3.8 日間：≤4.3			

2.6.5.2.3　非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス測定に使用した分析法

被験物質：ボルノレキサント水和物、M1 又は M3

生体試料	測定方法	測定対象	定量範囲（ng/mL）	真度（%）	精度（%）	測定実施施設	試験番号	資料番号
ラット血漿	LC-MS/MS	ボルノレキサント	1～1000	日内：-1.0～+2.0 日間：+0.7～+4.0	日内：≤5.0 日間：≤4.0	[redacted]	[redacted]1143	4.2.2.1-2
		M1	1～1000	日内：-3.1～+2.0 日間：+1.0～+3.0	日内：≤5.6 日間：≤5.9			
		M3	1～1000	日内：-2.1～+7.0 日間：-1.5～+4.0	日内：≤8.4 日間：≤6.7			
イヌ血漿	LC-MS/MS	ボルノレキサント	1～1000	日内：-4.5～+8.0 日間：-4.0～-1.0	日内：≤8.3 日間：≤10.4	[redacted]	[redacted]0848	4.2.2.1-3
		M1	1～1000	日内：-3.3～+2.0 日間：-0.1～+0.8	日内：≤6.5 日間：≤6.0			
		M3	1～1000	日内：-3.0～-2.1 日間：-2.7～-1.0	日内：≤7.2 日間：≤7.9			

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1　血漿中放射能濃度

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

動物種／系統	ラット／SD				イヌ／ビーグル	
性別／動物数	雄／3				雄／3	
摂餌条件	絶食				絶食	
被験物質	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物 [carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物				[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物	
投与経路	経口、静脈内				経口、静脈内	
投与量（mg/kg）	3 mg/kg（経口）、1 mg/kg（静脈内）				3 mg/kg（経口）、0.5 mg/kg（静脈内）	
溶媒	0.5w/v%MC（経口） PEG 400（静脈内）				0.5w/v%MC（経口） PEG 400（静脈内）	
試料	血漿				血漿	
放射性核種	^{14}C				^{14}C	
比放射能	2.47 MBq/mg（経口） 4.3 MBq/mg（静脈内、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物） 4.9 MBq/mg（静脈内、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物）				1.23 MBq/mg（経口） 3.7 MBq/mg（静脈内）	
定量対象	総放射能				総放射能	
定量法	LSC				LSC	
PK パラメータ	[pyrazole ring-^{14}C] ボルノレキサント水和物		[carbonyl-^{14}C] ボルノレキサント水和物		[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物	
	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内
t_{max}（h）	0.25 ± 0.00	－	0.25 ± 0.00	－	1.0 ± 0.0	－
C_{max}（ng eq./mL）	2900 ± 250	－	1780 ± 820	－	5950 ± 370	－
$t_{1/2}$（h）	44 ± 8	58 ± 4	67 ± 54	61 ± 5	170 ± 40	170 ± 50
$AUC_{0-\infty}$（h*ng eq./mL）	3890 ± 460	1550 ± 30	4480 ± 1370	1900 ± 110	54800 ± 12400	12200 ± 4000
吸収率（%）	83.7	－	78.6	－	74.9	－
試験番号	[redacted]8332[redacted]		[redacted]8333[redacted]		[redacted]8513[redacted]	
資料番号	4.2.2.2-1		4.2.2.2-2		4.2.2.2-3	

投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値、平均値±標準偏差、－：計算せず

2.6.5.3.2　血漿中未変化体及び代謝物濃度

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統	ラット／SD			
性別／動物数	雌雄／各 3			
摂餌条件	絶食			
被験物質	ボルノレキサント水和物			
投与経路	経口、静脈内			
投与量（mg/kg）	3 mg/kg（経口）、1 mg/kg（静脈内）			
溶媒	0.5w/v%MC（経口） PEG 400（静脈内）			
試料	血漿			
定量対象	ボルノレキサント			
定量法	LC-MS/MS			
ボルノレキサント PK パラメータ	経口		静脈内	
	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	0.67 ± 0.29	1.0 ± 0.0	－	－
C_{max}（ng/mL）	55.4 ± 36.5	392 ± 32	－	－
$t_{1/2}$（h）	0.96 ± 0.43	0.75 ± 0.30	0.37 ± 0.07	0.43 ± 0.03
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	107 ± 66	752 ± 31	467 ± 34	753 ± 150
CL_{total}（mL/h/kg）	－	－	2150 ± 160	1370 ± 280
Vd_{ss}（mL/kg）	－	－	726 ± 96	811 ± 119
BA（%）	7.6	33.3	－	－
試験番号	[redacted]8622[redacted]			
資料番号	4.2.2.2-4			

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差
－：計算せず

2.6.5.3.2　血漿中未変化体及び代謝物濃度（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統	ラット／SD			
性別／動物数	雌雄／各 3			
摂餌条件	絶食			
被験物質	ボルノレキサント水和物			
投与経路	経口、静脈内			
投与量（mg/kg）	3 mg/kg（経口）、1 mg/kg（静脈内）			
溶媒	0.5w/v%MC（経口） PEG 400（静脈内）			
試料	血漿			
定量対象	M1、M3			
定量法	LC-MS/MS			
M1	経口		静脈内	
PK パラメータ	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	0.83 ± 0.29	1.0 ± 0.0	0.25 ± 0.00	0.83 ± 0.29
C_{max}（ng/mL）	82.5 ± 46.5	493 ± 23	41.7 ± 8.3	231 ± 33
$t_{1/2}$（h）	1.1 ± 0.2	2.4 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.8 ± 0.7
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	176 ± 100	1700 ± 90	36.4 ± 9.1	559 ± 155
M3	経口		静脈内	
PK パラメータ	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	0.25 ± 0.00	0.83 ± 0.29
C_{max}（ng/mL）	30.9 ± 14.9	92.6 ± 30.0	18.0 ± 1.1	37.7 ± 16.7
$t_{1/2}$（h）	1.2 [a)] ± NC	0.80 ± 0.13	0.58 ± 0.15	0.75 [a)] ± NC
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	86.1 [a)] ± NC	211 ± 63	16.9 ± 1.6	60.4 [a)] ± NC
試験番号	[redacted]8622[redacted]			
資料番号	4.2.2.2-4			

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差
NC: 算出不能
a): 2 例の平均値

2.6.5.3.2　血漿中未変化体及び代謝物濃度（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統	ラット／Wistar		
性別／動物数	雄／3		
摂餌条件	非絶食		
被験物質	ボルノレキサント水和物		
投与経路	経口		
投与量（mg/kg）	1、3、10 mg/kg		
溶媒	0.5w/v%MC		
試料	血漿		
定量対象	ボルノレキサント		
定量法	LC-MS/MS		
PK パラメータ	投与量		
	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
t_{max}（h）	0.500 ± 0.00	0.667 ± 0.289	0.417 ± 0.144
C_{max}（ng/mL）	19.1 ± 7.93	74.9 ± 17.7	166 ± 46.6
$t_{1/2}$（h）	1.23 ± 0.294	1.72 ± 0.627	1.62 ± 0.973
$AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	37.6 ± 13.9	161 ± 41.7	454 ± 156
試験番号	8467、K01351、K01439		
資料番号	4.2.2.2-5、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7		

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差

2.6.5.3.2　血漿中未変化体及び代謝物濃度（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統	イヌ／ビーグル	
性別／動物数	雄／3	
摂餌条件	絶食	
被験物質	ボルノレキサント水和物	
投与経路	経口、静脈内	
投与量（mg/kg）	3 mg/kg（経口）、0.5 mg/kg（静脈内）	
溶媒	0.5w/v%MC（経口）、PEG 400（静脈内）	
試料	血漿	
定量対象	ボルノレキサント、M1、M3	
定量法	LC-MS/MS	
ボルノレキサント　PKパラメータ	経口	静脈内
t_{max}（h） C_{max}（ng/mL） $t_{1/2}$（h） $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL） CL_{total}（mL/h/kg） Vd_{ss}（mL/kg） BA（%）	1.3 ± 0.6 2360 ± 460 2.7 ± 0.8 10700 ± 1800 － － 58.0 ± 9.9	－ － 1.3 ± 0.4 3100 ± 380 163 ± 18 316 ± 31 －
M1　PKパラメータ	経口	静脈内
t_{max}（h） C_{max}（ng/mL） $t_{1/2}$（h） $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	2.0 ± 0.0 491 ± 77 4.6 ± 0.6 3500 ± 340	1.7 ± 0.6 170 ± 34 3.5 ± 0.7 944 ± 129
M3　PKパラメータ	経口	静脈内
t_{max}（h） C_{max}（ng/mL） $t_{1/2}$（h） $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL）	2.0 ± 0.0 134 ± 33 5.2 ± 2.5 1250 ± 370	1.7 ± 0.6 48.2 ± 12.8 3.5 ± 1.2 321 ± 51
試験番号	[redacted]8623[redacted]	
資料番号	4.2.2.2-8	

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差、－：計算せず

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1　ラット 26 週間反復経口投与時のトキシコキネティクス

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統		ラット／SD					
性別／動物数		雌雄／各 3					
摂餌条件		非絶食					
被験物質		ボルノレキサント水和物					
投与経路		経口					
投与量（mg/kg）		雄：300、1000、1500 mg/kg、雌：30、100、300 mg/kg					
溶媒		0.5w/v%MC					
試料		血漿					
定量対象		ボルノレキサント					
定量法		LC-MS/MS					
反復投与期間		26 週間					
PK パラメータ	時期	雄			雌		
		300 mg/kg	1000 mg/kg	1500 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
t_{max}（h）	1 日	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	2.7 ± 1.2	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0
	26 週	6.7 ± 2.3	5.3 ± 2.3	6.7 ± 2.3	2.0 ± 0.0	3.5 ± 4.0	6.7 ± 2.3
C_{max}（ng/mL）	1 日	859 ± 86	1110 ± 750	2750 ± 1450	1740 ± 690	2890 ± 350	5440 ± 1270
	26 週	578 ± 292	424 ± 358	1180 ± 450	1390 ± 440	2060 ± 740	1860 ± 250
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)	1 日	7180 ± 1460	10400 ± 8100	26500 ± 10100	10800 ± 1900	18900 ± 1300	40100 ± 8300
	26 週	7750 ± 3640	4710 ± 3920	14800 ± 5200	8380 ± 2570	18500 ± 12600	19000 ± 1800
試験番号		[redacted]8815					
資料番号		4.2.3.4.1-1					

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差

2.6.5.4.1　ラット 26 週間反復経口投与時のトキシコキネティクス（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統		ラット／SD					
性別／動物数		雌雄／各 3					
摂餌条件		非絶食					
被験物質		ボルノレキサント水和物					
投与経路		経口					
投与量（mg/kg）		雄：300、1000、1500 mg/kg、雌：30、100、300 mg/kg					
溶媒		0.5w/v%MC					
試料		血漿					
定量対象		M1					
定量法		LC-MS/MS					
反復投与期間		26 週間					
PK パラメータ	時期	雄			雌		
		300 mg/kg	1000 mg/kg	1500 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
t_{max}（h）	1 日	3.3 ± 1.2	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	2.7 ± 1.2	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0
	26 週	1.8 ± 1.9	5.3 ± 2.3	3.3 ± 1.2	2.0 ± 0.0	4.7 ± 3.1	5.3 ± 2.3
C_{max}（ng/mL）	1 日	698 ± 83	772 ± 362	1760 ± 830	1290 ± 260	4000 ± 1050	4580 ± 830
	26 週	615 ± 136	397 ± 268	948 ± 323	1270 ± 230	2860 ± 900	2270 ± 720
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	1 日	5800 ± 1220	6970 ± 4450	18500 ± 6800	8630 ± 690	30500 ± 11700	36200 ± 9300
	26 週	7240 ± 2480	4250 ± 2610	11900 ± 3800	8920 ± 940	29100 ± 12100	24900 ± 5400
試験番号		[redacted]8815					
資料番号		4.2.3.4.1-1					

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差

2.6.5.4.1　ラット 26 週間反復経口投与時のトキシコキネティクス（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統		ラット／SD					
性別／動物数		雌雄／各 3					
摂餌条件		非絶食					
被験物質		ボルノレキサント水和物					
投与経路		経口					
投与量（mg/kg）		雄：300、1000、1500 mg/kg、雌：30、100、300 mg/kg					
溶媒		0.5w/v%MC					
試料		血漿					
定量対象		M3					
定量法		LC-MS/MS					
反復投与期間		26 週間					
PK パラメータ	時期	雄			雌		
		300 mg/kg	1000 mg/kg	1500 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
t_{max}（h）	1 日	2.7 ± 1.2	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	2.7 ± 1.2	3.3 ± 1.2	5.3 ± 2.3
	26 週	4.2 ± 3.8	5.3 ± 2.3	6.7 ± 2.3	2.0 ± 0.0	4.2 ± 3.8	5.3 ± 2.3
C_{max}（ng/mL）	1 日	324 ± 58	389 ± 283	841 ± 342	252 ± 118	309 ± 78	512 ± 104
	26 週	185 ± 52	156 ± 100	314 ± 93	334 ± 41	531 ± 321	493 ± 114
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	1 日	2980 ± 850	3830 ± 3140	10300 ± 3500	1960 ± 800	3050 ± 830	5390 ± 2230
	26 週	2510 ± 730	1800 ± 1080	4470 ± 1190	2780 ± 1080	5710 ± 4360	6100 ± 1400
試験番号		[redacted]8815					
資料番号		4.2.3.4.1-1					

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差

2.6.5.4.2　イヌ 39 週間反復経口投与時のトキシコキネティクス

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統		イヌ／ビーグル					
性別／動物数		雌雄／60 及び 300 mg/kg は各 3、1000 mg/kg は各 5					
摂餌条件		非絶食					
被験物質		ボルノレキサント水和物					
投与経路		経口					
投与量（mg/kg）		60、300、1000 mg/kg					
溶媒		0.5w/v%MC					
試料		血漿					
定量対象		ボルノレキサント					
定量法		LC-MS/MS					
反復投与期間		39 週間					
PK パラメータ	時期	60 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	1 日	1.5 ± 0.9	2.0 ± 0.0	1.3 ± 0.6	1.0 ± 0.9	5.8 ± 10.2	1.4 ± 0.5
	39 週	1.7 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.8 ± 0.4	1.6 ± 0.5
C_{max}（ng/mL）	1 日	5550 ± 670	5580 ± 3230	8000 ± 4570	7620 ± 1150	7700 ± 1840	10500 ± 2700
	39 週	8260 ± 1140	8140 ± 4500	7930 ± 2600	10500 ± 3000	19100 ± 7700	11700 ± 2800
$AUC_{0\text{-}24h}$ （h*ng/mL）	1 日	33200 ± 3600	45700 ± 34400	36300 ± 24700	57200 ± 17000	65600 ± 23100	59200 ± 14700
	39 週	49000 ± 4200	60700 ± 42700	43200 ± 15900	90100 ± 42800	158000 ± 83000	94800 ± 28500
試験番号		[redacted]8751					
資料番号		4.2.3.2-7					

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差

2.6.5.4.2　イヌ 39 週間反復経口投与時のトキシコキネティクス（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統		イヌ／ビーグル					
性別／動物数		雌雄／60 及び 300 mg/kg は各 3、1000 mg/kg は各 5					
摂餌条件		非絶食					
被験物質		ボルノレキサント水和物					
投与経路		経口					
投与量（mg/kg）		60、300、1000 mg/kg					
溶媒		0.5w/v%MC					
試料		血漿					
定量対象		M1					
定量法		LC-MS/MS					
反復投与期間		39 週間					
PK パラメータ	時期	60 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	1 日	3.3 ± 1.2	3.3 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	7.2 ± 9.4	2.8 ± 1.1
	39 週	2.7 ± 1.2	4.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	3.3 ± 1.2	2.8 ± 1.1	3.6 ± 0.9
C_{max}（ng/mL）	1 日	1650 ± 170	1240 ± 410	2780 ± 1450	1430 ± 130	2650 ± 1760	4150 ± 2650
	39 週	2500 ± 730	2140 ± 1040	3150 ± 1820	2160 ± 670	5100 ± 2010	3710 ± 1100
$AUC_{0\text{-}24h}$ （h*ng/mL）	1 日	15200 ± 1500	16700 ± 10800	18800 ±14200	18400 ± 1700	29100 ± 23000	30600 ± 12900
	39 週	29200 ± 9300	25800 ± 14500	29000 ± 18600	28500 ± 9200	59300 ± 26200	44100 ± 14200
試験番号		[redacted]8751					
資料番号		4.2.3.2-7					

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差

2.6.5.4.2　イヌ 39 週間反復経口投与時のトキシコキネティクス（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種／系統		イヌ／ビーグル					
性別／動物数		雌雄／60 及び 300 mg/kg は各 3、1000 mg/kg は各 5					
摂餌条件		非絶食					
被験物質		ボルノレキサント水和物					
投与経路		経口					
投与量（mg/kg）		60、300、1000 mg/kg					
溶媒		0.5w/v%MC					
試料		血漿					
定量対象		M3					
定量法		LC-MS/MS					
反復投与期間		39 週間					
PK パラメータ	時期	60 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max}（h）	1 日	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	3.3 ± 1.2	10 ± 12	8.0 ± 8.9	3.2 ± 1.1
	39 週	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3	2.0 ± 2.0	5.3 ± 2.3	4.8 ± 3.3	4.8 ± 1.8
C_{max}（ng/mL）	1 日	406 ± 59	311 ± 104	308 ± 61	480 ± 215	582 ± 154	483 ± 142
	39 週	372 ± 75	439 ± 260	366 ± 142	675 ± 361	1450 ± 1110	691 ± 386
$AUC_{0\text{-}24h}$ （h*ng/mL）	1 日	4660 ± 680	4310 ± 2460	2780 ± 1480	6640 ± 3330	9020 ± 4030	5900 ± 1550
	39 週	4740 ± 550	5830 ± 3850	4570 ± 1550	10500 ± 6200	23300 ± 18400	10200 ± 5300
試験番号		[redacted]8751					
資料番号		4.2.3.2-7					

投与量はボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　雄性ラットに単回投与後の組織分布

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8369[redacted]						
資料番号	4.2.2.3-1						
動物種／系統	ラット／Long Evans						
性別／動物数	雄／1（各時間）						
摂餌条件	絶食						
投与経路	経口						
投与量	3 mg/kg						
溶媒	0.5w/v%MC						
放射性核種	^{14}C						
比放射能	1.23 MBq/mg						
定量対象／定量法	総放射能／QWBA						
組織	組織中放射能濃度（ng eq./g）						
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血液	974　(1.00)	466　(1.00)	59.3　(1.00)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
小脳	92.7　(0.0952)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
大脳	84.5　(0.0868)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
延髄	84.5　(0.0868)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
脳下垂体	545　(0.560)	160　(0.343)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
眼球	192　(0.197)	133　(0.285)	43.1　(0.727)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
ハーダー腺	801　(0.822)	112　(0.240)	27.0　(0.455)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
顎下腺	564　(0.579)	146　(0.313)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
甲状腺	646　(0.663)	337　(0.723)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
脊髄	73.6　(0.0756)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
胸腺	373　(0.383)	75.5　(0.162)	23.3　(0.393)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
心臓	793　(0.814)	185　(0.397)	35.1　(0.592)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
肺	2040　(2.09)	388　(0.833)	51.2　(0.863)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)
肝臓	9250　(9.50)	1440　(3.09)	345　(5.82)	124　(NC)	46.2　(NC)	BLQ　(NC)	ND　(NC)
副腎	1350　(1.39)	276　(0.592)	27.0　(0.455)	BLQ　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)	ND　(NC)

投与量及び組織中放射能濃度は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
（ ）内は組織／血液中濃度比
BLQ：定量限界未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）、NC：算出不能

2.6.5.5.1　雄性ラットに単回投与後の組織分布（続き）

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g）						
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
腎臓	5940 (6.10)	669 (1.44)	72.8 (1.23)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
脾臓	534 (0.548)	77.4 (0.166)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
膵臓	721 (0.740)	210 (0.451)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
前立腺	436 (0.448)	82.9 (0.178)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
精巣	209 (0.215)	44.2 (0.0948)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
精巣上体	376 (0.386)	116 (0.249)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
精嚢	431 (0.443)	24.9 (0.0534)	199 (3.36)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
大動脈	973 (0.999)	307 (0.659)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
膀胱	12800 (13.1)	210 (0.451)	117 (1.97)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
骨	77.9 (0.0800)	41.7 (0.0895)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
骨髄	467 (0.479)	135 (0.290)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
骨格筋	376 (0.386)	49.5 (0.106)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
白色皮膚	704 (0.723)	41.7 (0.0895)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
有色皮膚	776 (0.797)	138 (0.296)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
白色脂肪	490 (0.503)	52.1 (0.112)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
褐色脂肪	813 (0.835)	119 (0.255)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
腸間膜リンパ節	858 (0.881)	486 (1.04)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
胃	3810 (3.91)	195 (0.418)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
小腸	3230 (3.32)	253 (0.543)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
盲腸	732 (0.752)	ND (NC)	694 (11.7)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
大腸	578 (0.593)	152 (0.326)	51.8 (0.874)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)

投与量及び組織中放射能濃度は[^{14}C]ボルノレキサント換算値

（ ）内は組織／血液中濃度比

BLQ：定量限界未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）、NC：算出不能

2.6.5.5.1　雄性ラットに単回投与後の組織分布（続き）

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8369[redacted]						
資料番号	4.2.2.3-1						
動物種／系統	ラット／Long Evans						
性別／動物数	雄／1（各時間）						
摂餌条件	絶食						
投与経路	経口						
投与量	3 mg/kg						
溶媒	0.5w/v%MC						
放射性核種	^{14}C						
比放射能	1.23 MBq/mg						
定量対象／定量法	総放射能／QWBA						
組織	組織中放射能濃度（ng eq./g）						
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血液	1340 (1.00)	293 (1.00)	60.3 (1.00)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
小脳	127 (0.0948)	30.9 (0.105)	29.4 (0.488)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
大脳	122 (0.0910)	30.9 (0.105)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
延髄	116 (0.0866)	46.4 (0.158)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
脳下垂体	578 (0.431)	134 (0.457)	37.4 (0.620)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
眼球	276 (0.206)	129 (0.440)	65.7 (1.09)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
ハーダー腺	612 (0.457)	91.4 (0.312)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
顎下腺	595 (0.444)	77.4 (0.264)	26.7 (0.443)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
甲状腺	973 (0.726)	201 (0.686)	82.7 (1.37)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
脊髄	80.2 (0.0599)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
胸腺	364 (0.272)	56.5 (0.193)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
心臓	684 (0.510)	96.8 (0.330)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
肺	1190 (0.888)	137 (0.468)	52.0 (0.862)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
肝臓	6890 (5.14)	1690 (5.77)	589 (9.77)	121 (NC)	55.6 (NC)	21.6 (NC)	ND (NC)
副腎	1180 (0.881)	186 (0.635)	46.6 (0.773)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)

投与量及び組織中放射能濃度は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
（ ）内は組織／血液中濃度比
BLQ：定量限界未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）、NC：算出不能

2.6.5.5.1　雄性ラットに単回投与後の組織分布（続き）

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g）						
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
腎臓	3370 (2.51)	1070 (3.65)	181 (3.00)	28.3 (NC)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)
脾臓	419 (0.313)	96.8 (0.330)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
膵臓	762 (0.569)	121 (0.413)	42.7 (0.708)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
前立腺	542 (0.404)	87.7 (0.299)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
精巣	207 (0.154)	53.8 (0.184)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
精巣上体	620 (0.463)	102 (0.348)	38.3 (0.635)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
精嚢	1540 (1.15)	227 (0.775)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
大動脈	578 (0.431)	116 (0.396)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
膀胱	1370 (1.02)	400 (1.37)	64.1 (1.06)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
骨	323 (0.241)	29.6 (0.101)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
骨髄	341 (0.254)	21.5 (0.0734)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
骨格筋	310 (0.231)	48.4 (0.165)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
白色皮膚	594 (0.443)	134 (0.457)	95.9 (1.59)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
有色皮膚	584 (0.436)	194 (0.662)	153 (2.54)	51.5 (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
白色脂肪	310 (0.231)	126 (0.430)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
褐色脂肪	796 (0.594)	152 (0.519)	50.7 (0.841)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
腸間膜リンパ節	789 (0.589)	1680 (5.73)	93.4 (1.55)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
胃	1500 (1.12)	161 (0.549)	35.6 (0.590)	BLQ (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
小腸	991 (0.740)	12300 (42.0)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
盲腸	1570 (1.17)	737 (2.52)	764 (12.7)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
大腸	597 (0.446)	160 (0.546)	24.0 (0.398)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)

投与量及び組織中放射能濃度は[^{14}C]ボルノレキサント換算値

（ ）内は組織／血液中濃度比

BLQ：定量限界未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）、NC：算出不能

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿蛋白結合

2.6.5.6.1　*in vitro* 血漿蛋白結合率

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]7656[redacted]		
資料番号	4.2.2.3-2		
試験系	*in vitro*、血漿		
試験方法	平衡透析法		
放射性核種	^{14}C		
定量対象	総放射能		
定量法	LSC		
動物種	結合率（%）		
	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物濃度		
	0.05 µg/mL	2 µg/mL	20 µg/mL
マウス	92.9 ± 0.3	92.8 ± 0.3	91.6 ± 0.3
ラット	92.6 ± 0.4	91.2 ± 0.4	89.4 ± 0.3
ウサギ	88.4 ± 0.6	87.3 ± 0.1	86.6 ± 0.3
イヌ	97.7 ± 0.1	97.0 ± 0.1	93.6 ± 0.2
ヒト	96.3 ± 0.3	94.5 ± 0.4	89.4 ± 0.3

3 サンプルの測定の平均値±標準偏差

2.6.5.6.1 *in vitro* 血漿蛋白結合率（続き）

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]7656[redacted]		
資料番号	4.2.2.3-2		
試験系	*in vitro*、ヒト血漿蛋白質		
試験方法	平衡透析法		
放射性核種	^{14}C		
定量対象	総放射能		
定量法	LSC		
蛋白質の種類	結合率（%）		
	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物濃度		
	0.05 µg/mL	2 µg/mL	20 µg/mL
血清アルブミン [a)]	62.6 ± 0.9	59.6 ± 1.7	56.8 ± 2.6
α_1-酸性糖蛋白 [b)]	94.5 ± 0.1	90.8 ± 1.4	56.5 ± 0.9
低密度リポ蛋白質 [c)]	50.0 ± 1.3	44.7 ± 2.3	42.6 ± 1.7
高密度リポ蛋白質 [c)]	53.7 ± 1.7	49.8 ± 1.4	50.8 ± 0.2

3 サンプルの測定の平均値±標準偏差
a) 40 mg/mL
b) 1 mg/mL
c) 3 mg/mL

2.6.5.6.1 *in vitro* 血漿蛋白結合率（続き）

被験物質：M3

試験番号	[redacted]7655[redacted]		
資料番号	4.2.2.3-3		
試験系	*in vitro*、血漿		
試験方法	平衡透析法		
定量対象	M3		
定量法	LC-MS/MS		
動物種	結合率（%）		
	M3 濃度		
	0.05 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL
マウス	97.1 ± 0.8	96.3 ± 0.2	96.0 ± 0.1
ラット	97.1 ± 0.1	97.1 ± 0.1	96.2 ± 0.2
ウサギ	95.3 ± 0.1	95.0 ± 0.4	94.5 ± 0.4
イヌ	98.7 ± 0.0	98.6 ± 0.1	96.4 ± 0.1
ヒト	97.3 ± 0.1	97.1 ± 0.2	94.7 ± 0.4

3 サンプルの測定の平均値±標準偏差

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳期動物における試験

2.6.5.7.1　胎盤通過・胎児移行

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号		[redacted]8599[redacted]			
資料番号		4.2.2.3-5			
動物種／系統		ラット／SD			
妊娠期間／動物数		妊娠 18 日目／1（各時点）			
摂餌条件		非絶食			
投与経路／投与回数		経口／単回			
投与量		3 mg/kg			
溶媒		0.5w/v%MC			
放射性核種		^{14}C			
比放射能		1.23 MBq/mg			
定量対象		総放射能			
定量法		QWBA			
時間		0.5、2、6、24 時間			
組織／臓器		放射能濃度（ng eq./g）			
		0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間
母体	血液	1700　(1.00)	668　(1.00)	179　(1.00)	BLQ　(1.00)
	脳	200　(0.118)	85.4　(0.128)	47.4　(0.265)	ND　(NC)
	心臓	1340　(0.788)	616　(0.922)	132　(0.737)	BLQ　(NC)
	肺	1670　(0.982)	681　(1.02)	179　(1.00)	BLQ　(NC)
	肝臓	10600　(6.24)	5060　(7.57)	2080　(11.6)	129　(NC)
	腎臓	3580　(2.11)	2200　(3.29)	646　(3.61)	38.6　(NC)
	卵巣	1050　(0.618)	644　(0.964)	112　(0.626)	ND　(NC)
	子宮	1050　(0.618)	541　(0.810)	182　(1.02)	ND　(NC)
	胎盤	1150　(0.676)	696　(1.04)	139　(0.777)	BLQ　(NC)
	羊水	58.1　(0.0342)	209　(0.313)	22.4　(0.125)	ND　(NC)
	胎膜	6390　(3.76)	3080　(4.61)	432　(2.41)	213　(NC)
	乳腺	1410　(0.829)	848　(1.27)	112　(0.626)	BLQ　(NC)

投与量及び組織中放射能濃度は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
BLQ: 定量限界未満、ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）、NC：算出不能
( )：母体血液に対する組織中放射能濃度の比

2.6.5.7.1　胎盤通過・胎児移行（続き）

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号		[redacted]8599[redacted]			
資料番号		4.2.2.3-5			
動物種／系統		ラット／SD			
妊娠期間／動物数		妊娠 18 日目／1（各時点）			
摂餌条件		非絶食			
投与経路／投与回数		経口／単回			
投与量		3 mg/kg			
溶媒		0.5w/v%MC			
放射性核種		^{14}C			
比放射能		1.23 MBq/mg			
定量対象		総放射能			
定量法		QWBA			
時間		0.5、2、6、24 時間			
組織／臓器		放射能濃度（ng eq./g）			
		0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間
胎児	全身	1440　(0.847)	904　(1.35)	194　(1.08)	ND　(NC)
	血液	1740　(1.02)	1010　(1.51)	305　(1.70)	ND　(NC)
	脳	377　(0.222)	207　(0.310)	124　(0.693)	ND　(NC)
	心臓	1060　(0.624)	497　(0.744)	82.0　(0.458)	ND　(NC)
	肺	1110　(0.653)	766　(1.15)	134　(0.749)	ND　(NC)
	肝臓	1170　(0.688)	779　(1.17)	169　(0.944)	ND　(NC)
	腎臓	1650　(0.971)	1260　(1.89)	298　(1.66)	ND　(NC)

投与量及び組織中放射能濃度は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
ND：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグランド又は周辺組織と識別不能）、NC：算出不能
( )：母体血液に対する組織中放射能濃度の比

2.6.5.7.2　乳汁移行

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8599[redacted]		
資料番号	4.2.2.3-5		
動物種／系統	ラット／SD		
授乳期間／動物数	分娩後 10 日目／3		
摂餌条件	非絶食		
投与経路／投与回数	経口／単回		
投与量	3 mg/kg		
溶媒	0.5w/v%MC		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	1.23 MBq/mg		
定量対象	総放射能		
定量法	LSC		
時間	血漿中放射能濃度 (ng eq./mL)	乳汁中放射能濃度 (ng eq./mL)	乳汁/血漿中放射能濃度比
0.5 時間	1200 ± 170	870 ± 143	0.723 ± 0.036
2 時間	577 ± 80	564 ± 90	0.979 ± 0.135
6 時間	178 ± 100	377 ± 63	2.42 ± 0.81
24 時間	20.8 ± 1.9	28.4 ± 8.1	1.36 ± 0.33
48 時間	9.73 ± 0.43	ND	NC

投与量、血漿及び乳汁中放射能濃度は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
平均値±標準偏差
ND：検出限界未満、NC：算出不能

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1　*in vitro* 血球移行性

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]7656[redacted]	
資料番号	4.2.2.3-2	
試験系	*in vitro*、ヒト血液	
放射性核種	^{14}C	
定量対象	総放射能	
定量法	LSC	
種	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物濃度	血球移行率（%）
ヒト	0.05 µg/mL	8.3 ± 2.1
	2 µg/mL	11.5 ± 0.5
	20 µg/mL	38.5 ± 0.7

3 サンプルの測定の平均値±標準偏差

2.6.5.8.2　ラット中枢移行性

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8622[redacted]								
資料番号	4.2.2.2-4								
動物種／系統	ラット／Wistar								
性別／動物数	雄／3								
摂餌条件	非絶食								
被験物質	ボルノレキサント水和物								
投与経路／投与回数	経口/単回								
投与量（mg/kg）	3 mg/kg								
溶媒	0.5w/v%MC								
試料	血漿、脳、CSF								
定量対象	ボルノレキサント、M1、M3								
定量法	LC-MS/MS								
PK パラメータ	ボルノレキサント			M1			M3		
	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF
t_{max}（h）	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
C_{max}（ng/mL or ng/g）	48.4	7.44	2.14	68.4	1.17	1.21	25.3	5.57	0.755
$t_{1/2}$（h）	0.71	0.71	NC	0.89	NC	NC	0.83	0.74	NC
$AUC_{0\text{-}2h}$（h*ng/mL or h*ng/g）	67.2	10.6	2.93	100	1.63	1.77	35.6	8.08	1.07
$AUC_{0\text{-}2h}$比（対血漿）	−	0.158	0.0436	−	0.0163	0.0177	−	0.227	0.0301
$AUC_{0\text{-}2h}$比（対ボルノレキサント）	−	−	−	1.49	0.154	0.604	0.530	0.762	0.365

投与量はボルノレキサント換算値
3 例の平均値を表示
－：計算せず、NC: 算出不能

2.6.5.8.2　ラット中枢移行性（続き）

被験物質：M3

試験番号	[redacted]8952[redacted]								
資料番号	4.2.2.3-4								
動物種／系統	ラット／Wistar								
性別／動物数	雄／3								
摂餌条件	非絶食								
被験物質	M3								
投与経路／投与回数	経口/単回								
投与量（mg/kg）	0.1、1、10 mg/kg								
溶媒	0.5w/v%MC								
試料	血漿、脳、CSF								
定量対象	M3								
定量法	LC-MS/MS								
PK パラメータ	0.1 mg/kg			1 mg/kg			10 mg/kg		
	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF	血漿	脳	CSF
t_{max}（h）	1.0	NC	NC	0.50	0.50	0.50	1.0	1.0	1.0
C_{max}（ng/mL or ng/g）	2.03	NC	NC	18.0	3.95	0.603	136	25.9	4.30
$t_{1/2}$（h）	1.7	NC	NC	2.2	1.7	1.3	1.9	2.0	1.7
$AUC_{0\text{-}2h}$（h*ng/mL or h*ng/g）	3.09	NC	NC	26.2	5.67	0.873	171	34.6	5.89
$AUC_{0\text{-}2h}$比（対血漿）	−	NC	NC	−	0.216	0.0333	−	0.202	0.0344

3 例の平均値を表示
－：計算せず、NC: 算出不能

2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* における代謝

2.6.5.9.1　ラットにおける代謝（血漿中代謝物）

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	K01739、K01959			
資料番号	4.2.2.4-1、4.2.2.4-3			
動物種／系統	ラット／SD			
性別／動物数	雄／3			
摂餌条件	絶食			
投与経路／投与回数	経口／単回			
投与量	3 mg/kg			
溶媒	0.5w/v%MC			
放射性核種／比放射能	^{14}C ／2.47 MBq/mg			
定量法	RI-HPLC			
血漿中代謝物（血漿中総放射能に対する割合、%）				
定量対象	血漿			
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント		[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	
	0.5 時間	4 時間	0.5 時間	4 時間
未変化体	5.8	－	12.2	－
M1	5.5	－	16.2	－
M2	1.6	－	－	－
M3	3.6	－	6.1	－
M9	12.4	－	－	－
M10	51.2	66.2	－	－
M11	1.6	－	－	－
M12	－	－	26.2	－
M16	－	－	4.2	－
M17	－	－	6.5	－
M18	2.1	－	－	－
M19	－	－	7.7	－
M20	6.8	－	－	－
その他 a)	－	－	9.0	－

3 例のプール試料の定量値を表示、－：検出されず、投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
a）構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

2.6.5.9.2　ラットにおける代謝（尿、糞及び胆汁中代謝物）

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	K01739、K01959					
資料番号	4.2.2.4-1、4.2.2.4-3					
動物種／系統	ラット／SD（胆汁は胆管カニュレーションを施したラットから採取）					
性別／動物数	雄／3					
摂餌条件	絶食					
投与経路／投与回数	経口／単回					
投与量	3 mg/kg					
溶媒	0.5w/v%MC					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	2.47 MBq/mg					
定量法	RI-HPLC					
尿、糞及び胆汁中代謝物（投与放射能に対する割合、%）						
定量対象	尿		糞		胆汁	
	0～8 時間		0～24 時間		0～8 時間	
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント
M4	－	－	4.9	4.0	5.0	7.0
M5	－	－	11.7	10.2	7.2	7.2
M6	－	－	5.8	5.2	6.4	4.3
M8	－	－	－	2.9	4.1	3.5
M9	－	－	－	－	7.2	－
M10	47.6	－	9.1	－	－	－
M12	－	13.7	－	8.1	－	10.6
M17	－	5.0	－	7.7	－	6.9
M18	3.8	－	－	－	－	－
M21	－	－	－	3.5	－	－
その他 a)	1.2	11.9	2.6	6.2	10.9	18.2
Total excretion	52.6	30.6	39.4	54.9	40.6	57.7

3 例のプール試料の定量値を表示、－：検出されず、投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
a）構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

2.6.5.9.3　イヌにおける代謝（血漿中代謝物）

被験物質： [carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8631[redacted]	
資料番号	4.2.2.4-4	
動物種／系統	イヌ／ビーグル	
性別／動物数	雄／3	
摂餌条件	絶食	
投与経路／投与回数	経口/単回	
投与量	3 mg/kg	
溶媒	0.5w/v%MC	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	1.23 MBq/mg	
定量法	RI-HPLC	
血漿中代謝物（血漿中総放射能に対する割合、%）		
定量対象	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	
	血漿	
	1 時間	4 時間
未変化体	55.1	33.5
M1	15.0	29.7
M3	2.3	5.2
M12	4.9	―
M15, M32	13.4	10.2
M26	2.1	―
その他 a)	4.4	10.6

3 例のプール試料の定量値を表示、－：検出されず、投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
a)　構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

2.6.5.9.4　イヌにおける代謝（尿及び糞中代謝物）

被験物質： [carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8631[redacted]	
資料番号	4.2.2.4-4	
動物種／系統	イヌ／ビーグル	
性別／動物数	雄／3	
摂餌条件	絶食	
投与経路／投与回数	経口/単回	
投与量	3 mg/kg	
溶媒	0.5w/v%MC	
放射性核種／比放射能	^{14}C ／1.23 MBq/mg	
定量法	RI-HPLC	
尿及び糞中代謝物（投与放射能に対する割合、%）		
定量対象	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	
	尿	糞
	0～24 時間	0～48 時間
未変化体	－	－
M1	－	2.6
M2, M22	－	1.0
M4	－	5.1
M5	－	3.5
M8	1.0	－
M12	27.4	3.2
M15	－	5.7
M16, M17	5.3	4.6
M21	7.7	2.6
M23	－	5.3
M24	－	1.2
M31	1.0	－
M33	－	1.6
その他 a)	5.1	4.8
Total excretion	47.5	43.4

3 例のプール試料の定量値を表示、－：検出されず、投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値
a)　構造不明な代謝物、構造推定しなかった微小なピークの合算値

2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro* における代謝

2.6.5.10.1　検出された代謝物

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物又はボルノレキサント水和物

試験番号	K01849、[redacted]8635[redacted]			
資料番号	4.2.2.4-5、4.2.2.4-6			
試験系	ラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞（細胞濃度：500,000 cells/mL、反応時間：4 時間、基質濃度：25 μmol/L） ヒト肝ミクロソーム（蛋白濃度：0.2 mg/mL、反応時間：15 分間、基質濃度：1 μmol/L、NADPH 生成系存在下条件）			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	1939 MBq/mmol（[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント、2201 MBq/mmol（[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント）			
測定法	RI-HPLC、LC-MS/MS、LC-精密質量分析			
代謝物	ラット肝細胞	イヌ肝細胞	ヒト肝細胞	ヒト肝ミクロソーム
M1	X	X	X	Trace
M2	X	－	－	Trace
M3	X	X	X	Trace
M4	X	－	－	N/A
M5	X	X	X	N/A
M6	X	－	－	N/A
M9	X	－	－	N/A
M10	X	X	X	Trace
M11	X	X	X	Trace
M12	X	X	X	Trace
M14	X	－	－	N/A
M15	X	X	X	Trace
M19	X	－	X	N/A
M22	X	－	－	N/A
M23	X	X	X	N/A
M24	X	－	－	N/A
M25	X	－	X	Trace
M26	－	X	－	N/A
M27	X	－	－	N/A

X：RI-HPLC により検出、－：検出されず、Trace：LC-MS/MS でのみ検出、N/A：検討せず

2.6.5.10.2　ラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞における代謝：ボルノレキサント

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物又はボルノレキサント水和物

試験番号	K01849					
資料番号	4.2.2.4-5					
試験系（細胞濃度）	凍結肝細胞（500,000 cells/mL）					
反応時間／基質濃度	4 時間／25 µmol/L					
放射性核種／比放射能	^{14}C ／1939 MBq/mmol（[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント、2201 MBq/mmol（[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント）					
定量法	RI-HPLC					
定量対象	反応後のサンプル中における未変化体及び代謝物の割合（%）					
	ラット		イヌ		ヒト	
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント
未変化体	63.3	66.2	92.8	92.6	87.7	87.4
M1	8.2	8.0	1.3	1.3	0.9	1.1
M2	0.7	0.5	－	－	－	－
M3	3.7	4.2	1.0	1.1	2.0	2.1
M4	0.4	0.3	－	－	－	－
M5	3.3	3.2	0.4	0.5	2.6	2.2
M6	－	0.2	－	－	－	－
M9	0.5	－	－	－	－	－
M10	17.0	－	3.9	－	5.6	－
M11	0.2	－	0.2	－	0.5	－
M12	－	11.8	－	3.9	－	6.2
M14	0.6	0.4	－	－	－	－
M15	－	1.0	－	0.5	－	0.5
M19	－	0.7	－	－	－	0.1
M22	0.3	0.4	－	－	－	－
M23	0.7	0.7	0.2	0.2	0.2	0.2
M24	0.3	0.4	－	－	－	－
M25	0.5	－	－	－	0.6	－
M26	－	－	0.2	－	－	－
M27	0.3	－	－	－	－	－
その他 [a)]	－	2.0	－	－	－	0.3
合計	100.0	100.0	100.0	100.1	100.1	100.1

3 例のプール試料の定量値を表示、－：検出されず、a）構造不明の代謝物の合算値

2.6.5.10.3　ヒト凍結肝細胞における代謝：M3

被験物質：M3

試験番号	K01849
資料番号	4.2.2.4-5
試験系	凍結肝細胞
細胞濃度	500,000 cells/mL
反応時間	4 時間
基質濃度	10 µmol/L
測定法	LC-精密質量分析
代謝物	ヒト
M10	X
M19	X
M22	X
M23	X
M25	X
M28	X
M29	X
M30	X

検出された代謝物は X で表示

2.6.5.10.4　CYP 分子種の推定：ボルノレキサント

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8635[redacted]	
資料番号	4.2.2.4-6	
試験系	ヒト CYP 発現系ミクロソーム	
CYP 濃度	100 pmol/mL	
反応時間	60 分間	
基質濃度	3 μmol/L	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	1939 MBq/mmol（[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント、2201 MBq/mmol（[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント）	
定量法	RI-HPLC	
CYP 分子種	基質の残存率（% of Control）	
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント
CYP1A2	100.0	99.8
CYP2B6	100.6	100.6
CYP2C8	89.7	89.7
CYP2C9	98.2	98.3
CYP2C19	96.2	95.0
CYP2D6	97.8	98.6
CYP3A4	3.4	6.7
CYP3A5	59.6	58.9
Control EasyCYP Bactosomes (Control)	100.0	100.0

Duplicate の平均値を表示

2.6.5.10.4　CYP 分子種の推定：ボルノレキサント（続き）

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8635[redacted]				
資料番号	4.2.2.4-6				
試験系	ヒト肝ミクロソーム（50 人のドナーのプール）				
ミクロソーム蛋白濃度	0.2 mg/mL				
反応時間	15 分間				
基質濃度	1 μmol/L				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	1939 MBq/mmol（[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント、2201 MBq/mmol（[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント）				
定量法	RI-HPLC				
阻害剤など（阻害剤濃度）	CYP 分子種	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント		[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	
		代謝活性 (pmol/min/mg protein)	代謝阻害率 (%)	代謝活性 (pmol/min/mg protein)	代謝阻害率 (%)
なし	－	90.0	0.0	103	0.0
Furafylline（5 μmol/L）	CYP1A2	92.7	0.0	102	1.0
Thio-TEPA（10 μmol/L）	CYP2B6	78.3	13.0	88.7	13.9
Montelukast（5 μmol/L）	CYP2C8	33.3	63.0	35.7	65.3
Sulfaphenazole（5 μmol/L）	CYP2C9	84.7	5.9	97.7	5.1
(+)-N-3-Benzylnirvanol（5 μmol/L）	CYP2C19	80.7	10.3	83.3	19.1
Quinidine（5 μmol/L）	CYP2D6	88.0	2.2	90.7	11.9
Ketoconazole（1 μmol/L）	CYP3A4/5	0.00	100.0	3.67	96.4
NADPH 生成系非添加	All CYPs	0.00	100.0	0.00	100.0

Duplicate の平均値を表示

2.6.5.10.5　CYP 分子種の推定：M3

被験物質：M3

試験番号	[redacted]8636[redacted]
資料番号	4.2.2.4-7
試験系	ヒト CYP 発現系ミクロソーム
CYP 濃度	100 pmol/mL
反応時間	60 分間
基質濃度	3 μmol/L
定量対象	M3
定量法	LC-MS/MS
CYP 分子種	基質の残存率（% of Control）
CYP1A2	105.2
CYP2B6	109.1
CYP2C8	62.3
CYP2C9	87.5
CYP2C19	83.5
CYP2D6	84.5
CYP3A4	NC
CYP3A5	27.0
Control EasyCYP Bactosomes (Control)	99.5

Duplicate の平均値を表示
NC：残存基質が定量限界（50 nmol/L）未満のため算出不能

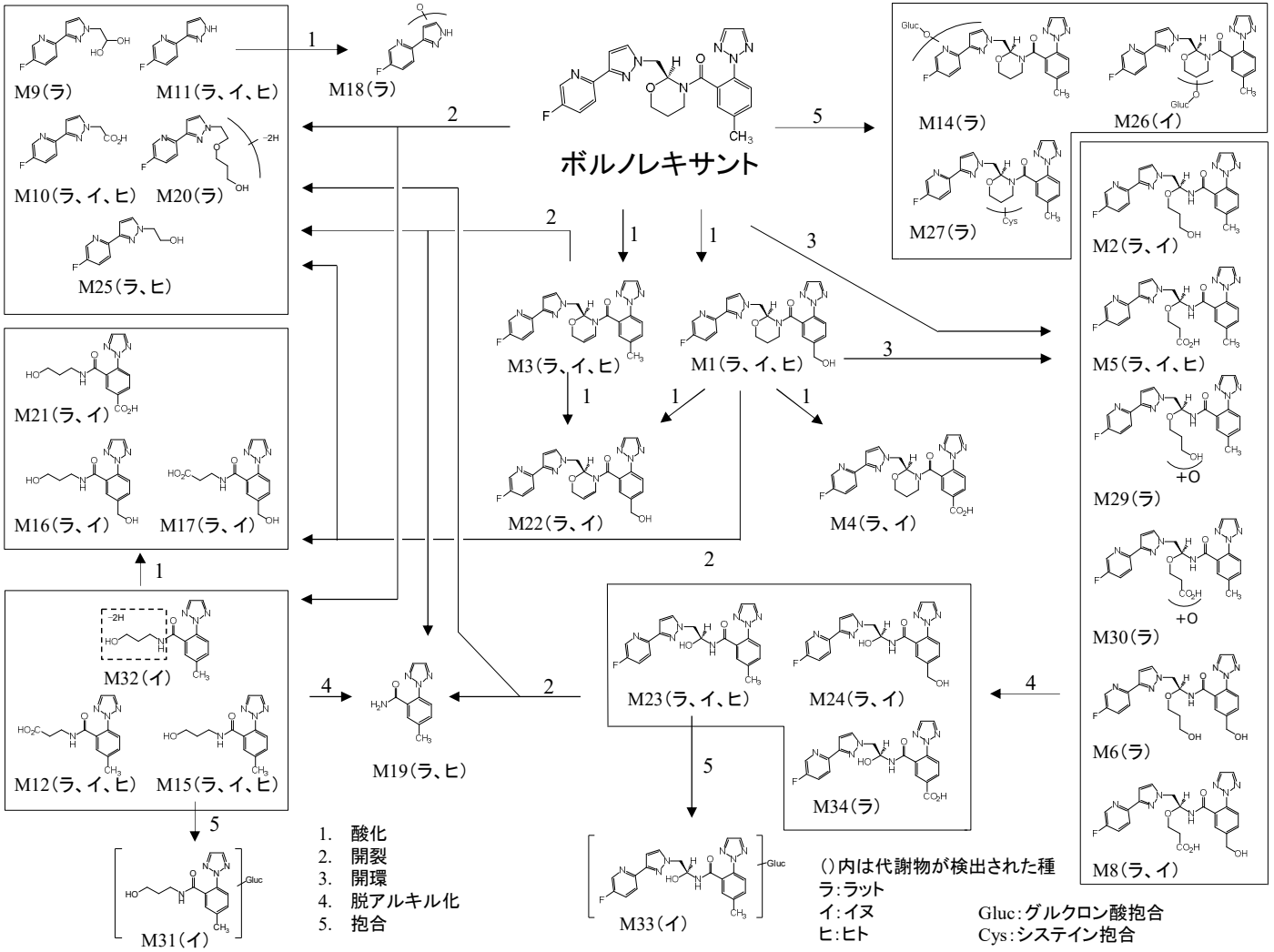
2.6.5.10.5　CYP 分子種の推定：M3（続き）

被験物質：M3

試験番号	[redacted]8636[redacted]		
資料番号	4.2.2.4-7		
試験系	ヒト肝ミクロソーム（50 人のドナーのプール）		
ミクロソーム蛋白濃度	0.2 mg/mL		
反応時間	15 分間		
基質濃度	1 μmol/L		
定量対象	M3		
定量法	LC-MS/MS		
阻害剤など （阻害剤濃度）	阻害分子種	代謝活性 (pmol/min/mg protein)	代謝阻害率 （%）
なし	－	140	NA
Furafylline （5 μmol/L）	CYP1A2	135	3.6
Thio-TEPA （10 μmol/L）	CYP2B6	121	13.6
Montelukast （5 μmol/L）	CYP2C8	44.2	68.4
Sulfaphenazole （5 μmol/L）	CYP2C9	132	5.7
(+)-N-3-Benzylnirvanol （5 μmol/L）	CYP2C19	82.7	40.9
Quinidine （5 μmol/L）	CYP2D6	131	6.4
Ketoconazole （1 μmol/L）	CYP3A4/5	-16.7	100.0
NADPH 生成系非添加	All CYPs	-13.0	NA

Duplicate の平均値を表示
NA：該当なし

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路



被験物質：[^{14}C]ボルノレキサント水和物又はボルノレキサント水和物
資料番号：4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6
試験番号：K01739、K01910、K01959、[redacted]8631[redacted]、K01849、[redacted]8635[redacted]

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用に記載した。

2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.13.1　ラットにおける排泄

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8332[redacted]、[redacted]8333[redacted]															
資料番号	4.2.2.2-1、4.2.2.2-2															
動物種／系統	ラット／SD															
性別／動物数	雄／3															
摂餌条件	絶食															
投与経路／回数	経口、静脈内／単回															
投与量	3 mg/kg（経口）、1 mg/kg（静脈内）															
溶媒	0.5w/v%MC（経口）、PEG 400（静脈内）															
試料	尿、糞、呼気、ケージ洗浄液（168 時間）、屍体															
放射性核種	^{14}C															
比放射能	2.47 MBq/mg（経口、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物及び[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物） 4.3 MBq/mg（静脈内、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物） 4.9 MBq/mg（静脈内、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物）															
定量対象	総放射能															
定量法	LSC															
時間	累積排泄率（投与放射能に対する%）															
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物								[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物							
	経口				静脈内				経口				静脈内			
	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計
0～24 時間	56.3 ± 0.7	39.4 ± 1.0	0.2 ± 0.1	96.0 ± 0.4	56.9 ± 2.0	34.0 ± 1.0	0.4 ± 0.1	91.2 ± 1.4	34.7 ± 0.7	54.9 ± 4.6	0.0 ± 0.0	89.7 ± 4.5	39.5 ± 2.7	51.3 ± 4.7	0.0 ± 0.0	90.8 ± 3.9
0～168 時間	56.9 ± 0.7	41.8 ± 1.9	0.3 ± 0.1	99.0 ± 1.5	57.4 ± 2.1	39.6 ± 0.9	0.4 ± 0.1	97.4 ± 2.6	35.1 ± 0.6	58.9 ± 1.4	0.0 ± 0.0	94.1 ± 1.7	40.0 ± 2.7	58.0 ± 2.7	0.0 ± 0.0	98.0 ± 0.2
ケージ洗浄液（168 時間）	0.1 ± 0.1				0.6 ± 0.9				0.3 ± 0.2				0.0 ± 0.1			
屍体（168 時間）	0.1 ± 0.1				0.1 ± 0.1				0.1 ± 0.0				0.2 ± 0.1			
総回収率（168 時間）	99.1 ± 1.4				98.1 ± 1.8				94.5 ± 1.5				98.2 ± 0.2			

平均値±標準偏差
投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値

2.6.5.13.2　イヌにおける排泄

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8513[redacted]					
資料番号	4.2.2.2-3					
動物種／系統	イヌ／ビーグル					
性別／動物数	雄／3					
摂餌条件	絶食					
投与経路／回数	経口、静脈内／単回					
投与量	3 mg/kg（経口）、0.5 mg/kg（静脈内）					
溶媒	0.5w/v%MC（経口）、PEG 400（静脈内）					
試料	尿、糞					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.23 MBq/mg（経口） 3.7 MBq/mg（静脈内）					
定量対象	総放射能					
定量法	LSC					
時間	累積排泄率（投与放射能に対する%）					
	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物					
	経口			静脈内		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～24 時間	47.5 ± 2.2	35.3 ± 10.6	82.7 ± 8.6	42.5 ± 4.9	44.7 ± 3.3	87.2 ± 1.7
0～168 時間	51.1 ± 4.3	45.3 ± 3.0	96.4 ± 1.5	44.5 ± 4.7	52.9 ± 3.2	97.4 ± 1.6
ケージ洗浄液（168 時間）	1.3 ± 0.6			0.5 ± 0.1		
総回収率（168 時間）	97.6 ± 0.9			97.9 ± 1.6		

平均値±標準偏差
投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8332[redacted]、[redacted]8333[redacted]															
資料番号	4.2.2.2-1、4.2.2.2-2															
動物種／系統	ラット（胆管カニューレ）／SD															
性別／動物数	雄／3															
摂餌条件	絶食															
投与経路／回数	経口、静脈内／単回															
投与量	3 mg/kg（経口）、1 mg/kg（静脈内）															
溶媒	0.5w/v%MC（経口）、PEG 400（静脈内）															
試料	胆汁、尿、糞、ケージ洗浄液（48 時間）、消化管内容物（48 時間）、屍体（48 時間）															
放射性核種	^{14}C															
比放射能	2.47 MBq/mg（経口、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物及び[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物） 4.3 MBq/mg（静脈内、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物） 4.9 MBq/mg（静脈内、[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物）															
定量対象	総放射能															
定量法	LSC															
時間	累積排泄率（投与放射能に対する%）															
	[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物								[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物							
	経口				静脈内				経口				静脈内			
	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0～8 時間	40.6 ± 1.5	46.9 ± 2.8	—	87.5 ± 2.5	43.5 ± 1.0	44.1 ± 8.8	—	87.6 ± 8.0	57.7 ± 1.9	27.4 ± 7.1	—	85.1 ± 5.5	67.2 ± 7.2	24.6 ± 7.4	—	91.8 ± 1.9
0～24 時間	42.0 ± 1.1	50.0 ± 0.4	7.4 ± 3.2	99.4 ± 2.3	44.6 ± 1.9	49.6 ± 3.4	2.2 ± 0.1	96.5 ± 1.7	59.6 ± 2.5	30.6 ± 4.3	5.4 ± 1.5	95.5 ± 2.0	68.1 ± 7.4	26.9 ± 6.0	3.3 ± 1.4	98.3 ± 0.1
0～48 時間	42.1 ± 1.1	50.5 ± 0.3	7.8 ± 3.2	100.3 ± 2.1	44.8 ± 2.0	50.2 ± 2.7	2.7 ± 0.4	97.8 ± 0.6	59.8 ± 2.5	31.0 ± 4.3	6.4 ± 1.4	97.2 ± 2.1	68.4 ± 7.4	27.3 ± 5.8	3.7 ± 1.4	99.3 ± 0.6
ケージ洗浄液	1.0 ± 0.7				0.8 ± 0.5				0.8 ± 0.7				0.7 ± 0.7			
消化管内容物	0.0 ± 0.1				0.1 ± 0.1				0.1 ± 0.0				0.1 ± 0.1			
屍体	0.3 ± 0.1				0.4 ± 0.2				0.3 ± 0.1				0.4 ± 0.1			
総回収率（48 時間）	101.7 ± 1.6				99.1 ± 0.6				98.4 ± 1.9				100.4 ± 0.6			

平均値±標準偏差、－：計算せず
投与量は[^{14}C]ボルノレキサント換算値

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1　CYP の阻害評価

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]8370[redacted]										
資料番号	4.2.2.6-1										
試験の種類	*in vitro* 阻害試験										
試験系	ヒト肝ミクロソーム（50 人のドナーのプール）										
被験物質濃度	0、0.3、1、3、10、30、60 µmol/L										
定量法	LC-MS/MS										
CYP 分子種	指標活性	プレインキュベーション（分間）	被験物質における活性残存率（%） ボルノレキサント濃度（µmol/L）							IC_{50}（µmol/L）	陽性対照における活性残存率（%）	
			0	0.3	1	3	10	30	60		RI [a)]	TDI [b)]
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	0	100.0	102.6	96.2	98.3	101.5	100.6	98.8	> 60.0	14.3	91.8
		30	100.0	101.3	96.1	100.0	100.9	102.2	104.8	> 60.0	–	50.7
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	0	100.0	99.3	100.0	98.6	100.0	94.2	87.0	> 60.0	14.8	65.6
		30	100.0	99.6	96.0	94.7	93.5	86.2	77.9	> 60.0	–	38.2
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱エチル化	0	100.0	103.9	95.0	95.0	93.2	82.2	72.5	> 60.0	32.9	78.3
		30	100.0	93.6	86.8	86.8	89.4	82.3	74.4	> 60.0	–	58.3
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	0	100.0	103.3	92.2	90.0	82.8	61.1	45.4	49.5	36.4	70.7
		30	100.0	104.3	96.4	91.3	89.9	68.6	50.1	> 60.0	–	42.1
CYP2C19	（*S*）-メフェニトイン 4-水酸化	0	100.0	102.8	95.8	98.1	93.0	84.2	75.8	> 60.0	18.4	67.8
		30	100.0	101.4	96.2	96.6	94.7	88.9	75.0	> 60.0	–	44.0
CYP2D6	（±）-ブフラロール水酸化	0	100.0	103.8	100.9	104.9	102.0	98.9	96.9	> 60.0	31.7	94.2
		30	100.0	103.4	100.9	100.9	104.9	105.9	109.6	> 60.0	–	40.2
CYP3A	テストステロン 6β-水酸化	0	100.0	99.5	92.6	95.4	89.8	74.1	63.4	> 60.0	38.3	111.6
		30	100.0	100.0	92.4	85.3	70.1	45.7	36.8	28.5	–	56.5
CYP3A	ミダゾラム 1'-水酸化	0	100.0	96.5	89.1	89.4	74.0	49.7	33.7	31.7	35.5	68.1
		30	100.0	97.6	90.2	85.8	60.0	33.9	21.4	15.9	–	40.0

活性残存率は triplicate の平均値、－：非該当

a) Reversible inhibition (RI): CYP1A2, α-Naphthoflavone (0.5 µmol/L); CYP2B6, Sertraline (50 µmol/L); CYP2C8, Quercetin (5 µmol/L,); CYP2C9, Sulfaphenazole (1 µmol/L); CYP2C19, *S*-(+)-*N*-3-Benzylnirvanol (1 µmol/L); CYP2D6, Quinidine (0.5 µmol/L); CYP3A (Testosterone and Midazolam), Ketoconazole (0.05 µmol/L)

b) Time dependent inhibition (TDI): CYP1A2, Furafylline (0.25 µmol/L); CYP2B6, Sertraline (5 µmol/L); CYP2C8, Amiodarone (10 µmol/L,); CYP2C9, Suprofen (30 µmol/L); CYP2C19, Ticlopidine (0.3 µmol/L); CYP2D6, Paroxetine (0.12 µmol/L); CYP3A (Testosterone), Troleandomycin (5 µmol/L); CYP3A (Midazolam), Troleandomycin (1.5 µmol/L)

2.6.5.15.1　CYP の阻害評価（続き）

被験物質：M3

試験番号	[redacted]8370[redacted]										
資料番号	4.2.2.6-1										
試験の種類	*in vitro* 阻害試験										
試験系	ヒト肝ミクロソーム（50 人のドナーのプール）										
被験物質濃度	0、0.3、1、3、10、30、60 µmol/L										
定量法	LC-MS/MS										
CYP 分子種	指標活性	プレインキュベーション（分間）	被験物質における活性残存率（%） M3 濃度（µmol/L）							IC_{50}（µmol/L）	陽性対照における活性残存率（%）	
			0	0.3	1	3	10	30	60		RI [a)]	TDI [b)]
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	0	100.0	102.4	96.7	97.6	96.7	94.6	89.2	> 60.0	14.3	91.8
		30	100.0	96.7	93.4	92.2	92.2	93.4	87.3	> 60.0	–	50.7
CYP2B6	ブプロピオン 水酸化	0	100.0	106.8	104.8	103.4	101.4	93.9	82.3	> 60.0	14.8	65.6
		30	100.0	103.6	100.0	99.1	95.5	84.1	69.5	> 60.0	–	38.2
CYP2C8	アモジアキン N-脱エチル化	0	100.0	101.9	95.5	93.8	92.6	78.3	63.6	> 60.0	32.9	78.3
		30	100.0	100.3	97.3	96.2	97.8	87.4	71.0	> 60.0	–	58.3
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	0	100.0	103.2	95.6	95.6	87.3	66.5	49.2	58.6	36.4	70.7
		30	100.0	103.1	100.0	96.2	91.5	72.1	52.8	> 60.0	–	42.1
CYP2C19	（*S*）-メフェニトイン 4-水酸化	0	100.0	99.5	87.7	84.4	78.8	62.3	45.3	53.3	18.4	67.8
		30	100.0	99.5	94.7	94.2	89.4	75.7	55.0	> 60.0	–	44.0
CYP2D6	（±）-ブフラロール水酸化	0	100.0	103.1	99.2	100.7	98.1	87.2	83.4	> 60.0	31.7	94.2
		30	100.0	99.3	96.7	93.9	96.7	94.6	90.7	> 60.0	–	40.2
CYP3A	テストステロン 6β-水酸化	0	100.0	103.5	97.0	102.5	94.5	77.9	63.8	> 60.0	38.3	111.6
		30	100.0	102.8	99.4	100.0	88.2	63.5	42.7	47.2	–	56.5
CYP3A	ミダゾラム 1'-水酸化	0	100.0	104.0	97.2	96.3	85.8	65.9	48.9	55.9	35.5	68.1
		30	100.0	103.9	99.0	93.4	84.3	60.3	34.7	39.3	–	40.0

活性残存率は triplicate の平均値、－：非該当

a) Reversible inhibition (RI): CYP1A2, α-Naphthoflavone (0.5 µmol/L); CYP2B6, Sertraline (50 µmol/L); CYP2C8, Quercetin (5 µmol/L,); CYP2C9, Sulfaphenazole (1 µmol/L); CYP2C19, *S*-(+)-*N*-3-Benzylnirvanol (1 µmol/L); CYP2D6, Quinidine (0.5 µmol/L); CYP3A (Testosterone and Midazolam), Ketoconazole (0.05 µmol/L)

b) Time dependent inhibition (TDI): CYP1A2, Furafylline (0.25 µmol/L); CYP2B6, Sertraline (5 µmol/L); CYP2C8, Amiodarone (10 µmol/L,); CYP2C9, Suprofen (30 µmol/L); CYP2C19, Ticlopidine (0.3 µmol/L); CYP2D6, Paroxetine (0.12 µmol/L); CYP3A (Testosterone), Troleandomycin (5 µmol/L); CYP3A (Midazolam), Troleandomycin (1.5 µmol/L)

2.6.5.15.1　CYP の阻害評価（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号		[redacted]8370[redacted]	
資料番号		4.2.2.6-1	
試験の種類		*in vitro* 阻害試験：CYP3A 時間依存的阻害パラメータの評価	
試験系		ヒト肝ミクロソーム（50 人のドナーのプール）	
被験物質濃度		0、12.5、25、50、100、125 µmol/L	
陽性対照濃度		トロレアンドマイシン：0、0.3、1、3 µmol/L	
プレインキュベーション時間		0、5、10、20、30 分間	
定量法		LC-MS/MS	
指標活性		テストステロン 6β-水酸化	ミダゾラム 1'-水酸化
被験物質	濃度	k_{obs} (min^{-1})	k_{obs} (min^{-1})
ボルノレキサント	0 µmol/L	0.00	0.00
	12.5 µmol/L	0.00442	0.00534
	25 µmol/L	0.00746	0.0103
	50 µmol/L	0.0136	0.0149
	100 µmol/L	0.0184	0.0173
	125 µmol/L	0.0190	0.0171
トロレアンドマイシン（陽性対照）	0 µmol/L	0.00	0.00
	0.3 µmol/L	0.0138	0.0144
	1 µmol/L	0.0254	0.0225
	3 µmol/L	0.0327	0.0272

活性消失速度定数 k_{obs} は duplicate の平均値

2.6.5.15.1　CYP の阻害評価（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号		[redacted]8370[redacted]	
資料番号		4.2.2.6-1	
試験の種類		*in vitro* 阻害試験：CYP3A 時間依存的阻害パラメータの評価	
試験系		ヒト肝ミクロソーム（50 人のドナーのプール）	
被験物質濃度		0、12.5、25、50、100、125 µmol/L	
陽性対照濃度		トロレアンドマイシン：0、0.3、1、3 µmol/L	
プレインキュベーション時間		0、5、10、20、30 分間	
定量法		LC-MS/MS	
被験物質	阻害パラメータ	テストステロン 6β-水酸化	ミダゾラム 1'-水酸化
ボルノレキサント	k_{inact} (min^{-1})	0.0302	0.0222
	K_I (µmol/L)	67.9	30.4
トロレアンドマイシン（陽性対照）	k_{inact} (min^{-1})	0.0386	0.0301
	K_I (µmol/L)	0.531	0.331

k_{inact}：最大不活化速度定数
K_I：最大不活化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号		[redacted]0541					
資料番号		4.2.2.6-2					
試験の種類		*in vitro* 誘導試験					
試験系		ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）					
被験物質濃度		0.3、1、3、10、30、100 µmol/L					
誘導期間		3 日間					
定量法／定量対象		RT-qPCR／mRNA					
Lot No. HU1951							
CYP 分子種		CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
被験物質	濃度	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%） b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%） b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%） b)
溶媒対照（DMSO）	－	1.00	－	1.00	－	1.00	－
ボルノレキサント	0.3 µmol/L	1.09	0.1	1.68	2.9	6.51	12.9
	1 µmol/L	1.29	0.3	2.35	5.7	10.1	21.2
	3 µmol/L	1.34	0.3	2.51	6.4	12.9	27.8
	10 µmol/L	2.07	0.9	5.02	17.1	14.6	31.7
	30 µmol/L	2.54	1.3	7.08	25.8	26.0	58.3
	100 µmol/L	2.73	1.5	12.4	48.3	20.1	44.7
陽性対照 c)		116	100.0	24.6	100.0	43.8	100.0

a) 誘導倍率 = A／B 又は C／B
b) 陽性対照に対する割合 =（A – B）／（C – B）× 100
　A：被験物質添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　B：溶媒対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　C：陽性対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
c) CYP1A2 陽性対照：オメプラゾール（50 µmol/L）、CYP2B6 陽性対照：フェノバルビタール（1000 µmol/L）、CYP3A4 陽性対照：リファンピシン（10 µmol/L）
－：非該当

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]0541					
資料番号	4.2.2.6-2					
試験の種類	*in vitro* 誘導試験					
試験系	ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）					
被験物質濃度	0.3、1、3、10、30、100 µmol/L					
誘導期間	3 日間					
定量法／定量対象	RT-qPCR／mRNA					
Lot No. HU8219						
CYP 分子種		CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
被験物質	濃度	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)
溶媒対照（DMSO）	－	1.00	－	1.00	－	1.00	－
ボルノレキサント	0.3 µmol/L	0.920	-0.1	1.30	3.4	2.98	6.5
	1 µmol/L	0.975	0.0	1.48	5.5	3.89	9.5
	3 µmol/L	1.05	0.0	1.61	6.8	5.28	14.1
	10 µmol/L	1.54	0.5	2.76	19.9	11.0	32.8
	30 µmol/L	2.00	1.0	2.50	16.9	10.2	30.3
	100 µmol/L	2.17	1.1	4.19	36.0	9.20	27.0
陽性対照 c)		105	100.0	9.88	100.0	31.4	100.0

a) 誘導倍率 = A／B 又は C／B
b) 陽性対照に対する割合 =（A – B）／（C – B）× 100
　A：被験物質添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　B：溶媒対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　C：陽性対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
c) CYP1A2 陽性対照：オメプラゾール（50 µmol/L）、CYP2B6 陽性対照：フェノバルビタール（1000 µmol/L）、CYP3A4 陽性対照：リファンピシン（10 µmol/L）
－：非該当

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号	[redacted]0541						
資料番号	4.2.2.6-2						
試験の種類	*in vitro* 誘導試験						
試験系	ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）						
被験物質濃度	0.3、1、3、10、30、100 µmol/L						
誘導期間	3 日間						
定量法／定量対象	RT-qPCR／mRNA						
Lot No. HU8290							
CYP 分子種		CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
被験物質	濃度	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)
溶媒対照（DMSO）	－	1.00	－	1.00	－	1.00	－
ボルノレキサント	0.3 µmol/L	1.22	0.3	1.07	0.2	1.26	0.6
	1 µmol/L	1.10	0.1	2.37	4.7	4.31	8.0
	3 µmol/L	1.22	0.3	3.53	8.6	7.26	15.1
	10 µmol/L	1.55	0.8	5.06	13.8	12.8	28.5
	30 µmol/L	1.56	0.8	6.73	19.4	15.7	35.6
	100 µmol/L	0.801	-0.3	8.26	24.6	11.9	26.3
陽性対照 c)		74.3	100.0	30.5	100.0	42.3	100.0

a) 誘導倍率 = A／B 又は C／B
b) 陽性対照に対する割合 =（A – B）／（C – B）× 100
　A：被験物質添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　B：溶媒対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　C：陽性対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
c) CYP1A2 陽性対照：オメプラゾール（50 µmol/L）、CYP2B6 陽性対照：フェノバルビタール（1000 µmol/L）、CYP3A4 陽性対照：リファンピシン（10 µmol/L）
－：非該当

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価（続き）

被験物質：M3

試験番号		[redacted]0541					
資料番号		4.2.2.6-2					
試験の種類		*in vitro* 誘導試験					
試験系		ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）					
被験物質濃度		0.3、1、3、10、30、100 µmol/L					
誘導期間		3 日間					
定量法／定量対象		RT-qPCR／mRNA					
Lot No. HU1951							
CYP 分子種		CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
被験物質	濃度	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)
溶媒対照（DMSO）	－	1.00	－	1.00	－	1.00	－
M3	0.3 µmol/L	1.21	0.2	1.21	0.9	1.35	0.8
	1 µmol/L	0.967	0.0	1.66	2.8	2.84	4.3
	3 µmol/L	1.04	0.0	2.42	6.0	5.49	10.5
	10 µmol/L	1.39	0.3	4.94	16.7	11.8	25.2
	30 µmol/L	1.85	0.7	7.74	28.6	21.4	47.7
	100 µmol/L	1.79	0.7	7.37	27.0	8.81	18.2
陽性対照 c)		116	100.0	24.6	100.0	43.8	100.0

a) 誘導倍率 = A／B 又は C／B
b) 陽性対照に対する割合 =（A – B）／（C – B）× 100
　A：被験物質添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　B：溶媒対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　C：陽性対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
c) CYP1A2 陽性対照：オメプラゾール（50 µmol/L）、CYP2B6 陽性対照：フェノバルビタール（1000 µmol/L）、CYP3A4 陽性対照：リファンピシン（10 µmol/L）
－：非該当

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価（続き）

被験物質：M3

試験番号		[redacted]0541					
資料番号		4.2.2.6-2					
試験の種類		*in vitro* 誘導試験					
試験系		ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）					
被験物質濃度		0.3、1、3、10、30、100 µmol/L					
誘導期間		3 日間					
定量法／定量対象		RT-qPCR／mRNA					
Lot No. HU8219							
CYP 分子種		CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
被験物質	濃度	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)
溶媒対照（DMSO）	－	1.00	－	1.00	－	1.00	－
M3	0.3 µmol/L	1.00	0.0	0.873	-1.4	0.938	-0.2
	1 µmol/L	0.914	-0.1	0.933	-0.8	1.42	1.4
	3 µmol/L	1.08	0.1	1.18	2.0	2.40	4.6
	10 µmol/L	1.26	0.2	2.26	14.2	6.82	19.1
	30 µmol/L	1.81	0.8	3.71	30.5	13.0	39.3
	100 µmol/L	1.88	0.8	3.52	28.3	6.93	19.5
陽性対照 c)		105	100.0	9.88	100.0	31.4	100.0

a) 誘導倍率 = A／B 又は C／B
b) 陽性対照に対する割合 =（A – B）／（C – B）× 100
　A：被験物質添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　B：溶媒対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　C：陽性対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
c) CYP1A2 陽性対照：オメプラゾール（50 µmol/L）、CYP2B6 陽性対照：フェノバルビタール（1000 µmol/L）、CYP3A4 陽性対照：リファンピシン（10 µmol/L）
－：非該当

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価（続き）

被験物質：M3

試験番号		[redacted]0541					
資料番号		4.2.2.6-2					
試験の種類		*in vitro* 誘導試験					
試験系		ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）					
被験物質濃度		0.3、1、3、10、30、100 µmol/L					
誘導期間		3 日間					
定量法／定量対象		RT-qPCR／mRNA					
Lot No. HU8290							
CYP 分子種		CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
被験物質	濃度	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)	誘導倍率 a)	陽性対象に対する割合（%）b)
溶媒対照（DMSO）	－	1.00	－	1.00	－	1.00	－
M3	0.3 µmol/L	1.38	0.5	1.50	1.7	1.07	0.2
	1 µmol/L	1.27	0.4	2.18	4.0	2.46	3.5
	3 µmol/L	1.35	0.5	1.67	2.3	1.61	1.5
	10 µmol/L	1.39	0.5	5.47	15.1	7.90	16.7
	30 µmol/L	1.46	0.6	7.20	21.0	11.9	26.4
	100 µmol/L	0.651	-0.5	6.55	18.8	9.23	19.9
陽性対照 c)		74.3	100.0	30.5	100.0	42.3	100.0

a) 誘導倍率 = A／B 又は C／B
b) 陽性対照に対する割合 =（A – B）／（C – B）× 100
　A：被験物質添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　B：溶媒対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
　C：陽性対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
c) CYP1A2 陽性対照：オメプラゾール（50 µmol/L）、CYP2B6 陽性対照：フェノバルビタール（1000 µmol/L）、CYP3A4 陽性対照：リファンピシン（10 µmol/L）
－：非該当

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物、リファンピシン

試験番号		[redacted]0358		
資料番号		4.2.2.6-3		
試験の種類		*in vitro* 誘導試験：CYP3A4 誘導パラメータの評価		
試験系		ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）		
被験物質濃度		ボルノレキサント：0.3、1、3、10、30、100 µmol/L リファンピシン：0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 µmol/L		
誘導期間		3 日間		
定量法／定量対象		RT-qPCR／mRNA		
CYP 分子種		CYP3A4		
肝細胞 Lot No.		HU1951	HU8219	HU8290
被験物質	化合物濃度	誘導倍率 a)	誘導倍率 a)	誘導倍率 a)
溶媒対照（DMSO）	－	1.00	1.00	1.00
ボルノレキサント	0.3 µmol/L	1.59	1.56	1.48
	1 µmol/L	3.03	1.97	2.54
	3 µmol/L	8.72	4.23	7.53
	10 µmol/L	32.0	10.6	28.2
	30 µmol/L	80.3	20.6	62.0
	100 µmol/L	139	27.7	71.1
陽性対照 （リファンピシン）	0.01 µmol/L	1.57	1.47	1.25
	0.03 µmol/L	2.24	1.90	1.86
	0.1 µmol/L	4.47	3.25	2.41
	0.3 µmol/L	17.0	6.62	6.47
	1 µmol/L	35.5	14.0	27.8
	3 µmol/L	152	26.4	72.9
	10 µmol/L	249	46.0	127
	30 µmol/L	257	45.8	141

a) 誘導倍率 = A／B 又は C／B
A：被験物質添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
B：溶媒対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
C：陽性対照添加群の補正 mRNA 量（3 サンプルの平均値）
－：非該当

2.6.5.15.2　CYP の誘導評価（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物、リファンピシン

試験番号		[redacted]0358		
資料番号		4.2.2.6-3		
試験の種類		*in vitro* 誘導試験：CYP3A4 誘導パラメータの評価		
試験系		ヒト初代培養凍結肝細胞（3 人のドナーの個体別細胞：Lot No. HU1951、HU8219、HU8290）		
被験物質濃度		ボルノレキサント：0.3、1、3、10、30、100 µmol/L リファンピシン：0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 µmol/L		
誘導期間		3 日間		
定量法／定量対象		RT-qPCR／mRNA		
被験物質	誘導パラメータ	HU1951	HU8219	HU8290
ボルノレキサント	E_{max}（Value、CV）	214、5.3%	33.4、3.6%	87.8、10.6%
	EC_{50}（Value、CV）	54.1 µmol/L、11.3%	23.4 µmol/L、10.0%	19.4 µmol/L、31.1%
陽性対照 （リファンピシン）	E_{max}（Value、CV）	306、8.1%	51.7、5.1%	165、4.7%
	EC_{50}（Value、CV）	3.63 µmol/L、27.0%	2.72 µmol/L、18.0%	3.99 µmol/L、15.2%

2.6.5.15.3　P-gp による輸送評価

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	K01766
資料番号	4.2.2.6-4
試験の種類	経細胞輸送試験
試験系	ヒト P-gp 発現細胞：ヒト P-gp 安定発現 LLC-PK1 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した LLC-PK1 細胞
被験物質濃度	1 μmol/L
インキュベーション	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント：0.5、1、1.5、2 時間、[^{3}H]ジゴキシン：1 時間、37°C
定量法	LSC

被験物質	濃度（μmol/L）	阻害剤（濃度）	コントロール細胞			ヒト P-gp 発現細胞			Net efflux ratio [c]
			透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	
			頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側		
[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	1	非添加	48.4	48.1	0.994	24.5	66.2	2.70	2.72
		エラクリダール（3 μmol/L）[d]	47.3	38.8	0.820	43.7	39.9	0.913	1.11
陽性対照 [^{3}H]ジゴキシン [e]	0.1	非添加	2.97	5.52	1.86	0.424	18.5	43.6	23.4
		エラクリダール（3 μmol/L）[d]	3.03	3.67	1.21	3.65	9.01	2.47	2.04

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（P-gp 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）P-gp の阻害剤
e）P-gp の典型基質

2.6.5.15.3　P-gp による輸送評価（続き）

被験物質：M3

試験番号	[redacted]1831[redacted]								
資料番号	4.2.2.6-5								
試験の種類	経細胞輸送試験								
試験系	ヒト P-gp 発現細胞：ヒト P-gp 遺伝子を導入した LLC-PK1 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した LLC-PK1 細胞								
被験物質濃度	1 μmol/L								
インキュベーション	M3：0.5、1、1.5、2 時間、[^{3}H]ジゴキシン：1 時間、37°C								
定量法	LC-MS/MS 又は LSC								
被験物質	濃度（μmol/L）	阻害剤（濃度）	コントロール細胞			ヒト P-gp 発現細胞			Net efflux ratio [c]
			透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	
			頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側		
M3	1	非添加	37.8	41.1	1.09	33.6	48.1	1.43	1.31
		ベラパミル（30 μmol/L）[d]	34.8	40.1	1.15	35.6	42.9	1.21	1.05
陽性対照 [^{3}H]ジゴキシン [e]	0.1	非添加	3.66	6.18	1.69	0.918	13.1	14.3	8.46
		ベラパミル（30 μmol/L）[d]	3.55	3.82	1.08	5.28	6.67	1.26	1.17

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（P-gp 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）P-gp の阻害剤
e）P-gp の典型基質

2.6.5.15.4　P-gp の阻害評価

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号	K01765								
資料番号	4.2.2.6-6								
試験の種類	経細胞輸送試験								
試験系	ヒト P-gp 発現細胞：ヒト P-gp 安定発現 LLC-PK1 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した LLC-PK1 細胞								
被験物質濃度	0.3、1、3、10、30 μmol/L								
インキュベーション	1 時間、37°C								
P-gp プローブ基質（濃度）	[^{3}H]ジゴキシン（0.1 μmol/L）								
定量法	LSC								
被験物質	濃度（μmol/L）	コントロール細胞			ヒト P-gp 発現細胞			Net efflux ratio [c)]	被験物質非存在下に対する割合（%）
		透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a)]		Efflux ratio [b)]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a)]		Efflux ratio [b)]		
		頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側			
ボルノレキサント	0	3.23	5.12	1.59	0.730	21.1	28.9	18.2	100.0
	0.3	2.98	4.73	1.59	0.998	20.6	20.6	13.0	71.4
	1	3.38	4.99	1.48	1.02	20.2	19.8	13.4	73.6
	3	3.47	6.77	1.95	0.905	21.7	24.0	12.3	67.6
	10	3.41	4.36	1.28	1.21	21.0	17.4	13.6	74.7
	30	3.62	4.09	1.13	1.44	19.9	13.8	12.2	67.0
	IC_{50}：> 30 (μmol/L)								
陽性対照 エラクリダール [d)]	3	3.40	3.56	1.05	5.15	5.65	1.10	1.05	5.8

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（P-gp 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）P-gp の阻害剤

2.6.5.15.4　P-gp の阻害評価（続き）

被験物質：M3

試験番号	K01765								
資料番号	4.2.2.6-6								
試験の種類	経細胞輸送試験								
試験系	ヒト P-gp 発現細胞：ヒト P-gp 安定発現 LLC-PK1 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した LLC-PK1 細胞								
被験物質濃度	0.3、1、3、10、30 µmol/L								
インキュベーション	1 時間、37°C								
P-gp プローブ基質（濃度）	[^{3}H]ジゴキシン（0.1 µmol/L）								
定量法	LSC								
被験物質	濃度（µmol/L）	コントロール細胞			ヒト P-gp 発現細胞			Net efflux ratio [c]	被験物質非存在下に対する割合（%）
		透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]		
		頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側			
M3	0	3.08	4.71	1.53	0.705	20.4	28.9	18.9	100.0
	0.3	2.83	4.87	1.72	0.760	21.4	28.2	16.4	86.8
	1	3.26	4.45	1.37	0.637	20.0	31.4	22.9	121.2
	3	2.99	3.99	1.33	0.714	20.7	29.0	21.8	115.3
	10	3.32	3.50	1.05	1.06	19.2	18.1	17.2	91.0
	30	3.39	3.23	0.953	1.48	17.1	11.6	12.2	64.6
	IC_{50}：> 30 (µmol/L)								
陽性対照 エラクリダール [d]	3	3.53	2.84	0.805	4.33	5.12	1.18	1.47	7.8

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（P-gp 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）P-gp の阻害剤

2.6.5.15.5　BCRP による輸送評価

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	K01766
資料番号	4.2.2.6-4
試験の種類	経細胞輸送試験
試験系	ヒト BCRP 発現細胞：ヒト BCRP 安定発現 MDCKII 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した MDCKII 細胞
被験物質濃度	1 µmol/L
インキュベーション	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント：0.5、1、1.5、2 時間、[^{3}H]プラゾシン：1 時間、37°C
定量法	LSC

被験物質	濃度（µmol/L）	コントロール細胞			ヒト BCRP 発現細胞			Net efflux ratio [c)]
		透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a)]		Efflux ratio [b)]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a)]		Efflux ratio [b)]	
		頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側		
[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	1	29.9	36.4	1.22	30.1	38.2	1.27	1.04
陽性対照 [^{3}H]プラゾシン [d)]	0.002	33.6	41.3	1.23	2.47	61.4	24.9	20.2

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（BCRP 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）BCRP の典型基質

2.6.5.15.5　BCRP による輸送評価（続き）

被験物質：M3

試験番号	[redacted]1831[redacted]								
資料番号	4.2.2.6-5								
試験の種類	経細胞輸送試験								
試験系	ヒト BCRP 発現細胞：ヒト BCRP 遺伝子を導入した LLC-PK1 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した LLC-PK1 細胞								
被験物質濃度	1 μmol/L								
インキュベーション	M3：0.5、1、1.5、2 時間、[^{3}H]プラゾシン：1 時間、37°C								
定量法	LC-MS/MS 又は LSC								
被験物質	濃度（μmol/L）	阻害剤（濃度）	コントロール細胞			ヒト BCRP 発現細胞			Net efflux ratio [c]
			透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	
			頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側		
M3	1	非添加	69.1	64.6	0.935	65.0	60.2	0.926	0.990
		Ko143（1 μmol/L）[d]	62.3	65.2	1.05	61.6	59.2	0.961	0.915
陽性対照 [^{3}H]プラゾシン [e]	0.02	非添加	44.1	52.7	1.20	8.76	121	13.8	11.5
		Ko143（1 μmol/L）[d]	41.7	42.5	1.02	47.1	50.6	1.07	1.05

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（BCRP 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）BCRP の阻害剤
e）BCRP の典型基質

2.6.5.15.6　BCRP の阻害評価

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験番号	K01765								
資料番号	4.2.2.6-6								
試験の種類	経細胞輸送試験								
試験系	ヒト BCRP 発現細胞：ヒト BCRP 安定発現 MDCKII 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した MDCKII 細胞								
被験物質濃度	0.3、1、3、10、30 μmol/L								
インキュベーション	1 時間、37°C								
BCRP プローブ基質（濃度）	[^{3}H]プラゾシン（0.002 μmol/L）								
定量法	LSC								
被験物質	濃度（μmol/L）	コントロール細胞			ヒト BCRP 発現細胞			Net efflux ratio [c]	被験物質非存在下に対する割合（%）
		透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]		
		頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側			
ボルノレキサント	0	40.2	38.9	0.968	3.05	77.1	25.3	26.1	100.0
	0.3	35.8	38.5	1.08	3.07	72.8	23.7	21.9	83.9
	1	37.2	38.0	1.02	2.88	69.9	24.3	23.8	91.2
	3	39.6	41.4	1.05	3.51	77.3	22.0	21.0	80.5
	10	39.0	40.1	1.03	3.33	73.0	21.9	21.3	81.6
	30	38.6	37.0	0.959	3.84	73.5	19.1	19.9	76.2
	IC_{50}：> 30 (μmol/L)								
陽性対照 Ko143[d]	1	37.6	40.1	1.07	34.6	38.9	1.12	1.05	4.0

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（BCRP 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）BCRP の阻害剤

2.6.5.15.6　BCRP の阻害評価（続き）

被験物質：M3

試験番号	K01765								
資料番号	4.2.2.6-6								
試験の種類	経細胞輸送試験								
試験系	ヒト BCRP 発現細胞：ヒト BCRP 安定発現 MDCKII 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した MDCKII 細胞								
被験物質濃度	0.3、1、3、10、30 μmol/L								
インキュベーション	1 時間、37°C								
BCRP プローブ基質（濃度）	[^{3}H]プラゾシン（0.002 μmol/L）								
定量法	LSC								
被験物質	濃度（μmol/L）	コントロール細胞			ヒト BCRP 発現細胞			Net efflux ratio [c]	被験物質非存在下に対する割合（%）
		透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a]		Efflux ratio [b]		
		頂端側から基底側	基底側から頂端側		頂端側から基底側	基底側から頂端側			
M3	0	38.5	47.7	1.24	3.42	92.6	27.1	21.9	100.0
	0.3	39.7	42.8	1.08	3.71	84.5	22.8	21.1	96.3
	1	37.4	40.7	1.09	3.40	80.3	23.6	21.7	99.1
	3	37.4	42.5	1.14	4.03	85.8	21.3	18.7	85.4
	10	37.0	40.7	1.10	4.67	81.1	17.4	15.8	72.1
	30	40.3	37.7	0.935	8.90	72.3	8.12	8.68	39.6
	IC_{50}：23.5 (μmol/L)								
陽性対照 Ko143[d]	1	36.3	41.0	1.13	35.6	45.4	1.28	1.13	5.2

a）Triplicate の平均値
b）Efflux ratio =（基底側から頂端側への透過係数）／（頂端側から基底側への透過係数）
c）Net efflux ratio =（BCRP 発現細胞の Efflux ratio）／（コントロール細胞の Efflux ratio）
d）BCRP の阻害剤

2.6.5.15.7　OATP1B1、OATP1B3 による輸送評価

被験物質：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物

試験番号	K01766
資料番号	4.2.2.6-4
試験の種類	細胞取り込み試験
試験系	ヒト OATP1B1 発現細胞：ヒト OATP1B1 安定発現 HEK293 細胞 ヒト OATP1B3 発現細胞：ヒト OATP1B3 安定発現 HEK293 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した HEK293 細胞
被験物質濃度	10 μmol/L
インキュベーション	[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント：0.25、0.5、1、2 分間、陽性対照：0.5 分間、37°C
定量法	LSC

被験物質	濃度（μmol/L）	インキュベーション（分間）	ヒト OATP1B1			ヒト OATP1B3		
			コントロール細胞	発現細胞		コントロール細胞	発現細胞	
			取り込み量（pmol/mg protein）[a]	取り込み量（pmol/mg protein）[a]	Uptake ratio [b]	取り込み量（pmol/mg protein）[a]	取り込み量（pmol/mg protein）[a]	Uptake ratio [b]
[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント	10	0.25	138	141	1.02	138	155	1.12
		0.5	142	192	1.35	142	174	1.23
		1	154	176	1.14	154	194	1.26
		2	155	171	1.10	155	199	1.28
陽性対照 [c]	0.03	0.5	0.0257	0.687	26.7	0.0241	0.673	27.9

a）Triplicate の平均値
b）Uptake ratio =（ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞における取り込み量）／（コントロール細胞における取り込み量）
c）OATP1B1 基質の陽性対照：[^{3}H] エストラジオール 17β-D グルクロナイド、OATP1B3 基質の陽性対照：[^{3}H] コレシストキニン オクタペプチド

2.6.5.15.7　OATP1B1、OATP1B3 による輸送評価（続き）

被験物質：M3

試験番号	[redacted]1831[redacted]							
資料番号	4.2.2.6-5							
試験の種類	細胞取り込み試験							
試験系	ヒト OATP1B1 発現細胞：ヒト OATP1B1 遺伝子を導入した HEK293 細胞 ヒト OATP1B3 発現細胞：ヒト OATP1B3 遺伝子を導入した HEK293 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した HEK293 細胞							
被験物質濃度	10 µmol/L							
インキュベーション	M3：0.5、1、1.5、2 分間、陽性対照：0.5 分間、37°C							
定量法	LC-MS/MS 又は LSC							
被験物質	濃度（µmol/L）	阻害剤（濃度）	インキュベーション（分間）	コントロール細胞	ヒト OATP1B1 発現細胞		ヒト OATP1B3 発現細胞	
				取り込み量（pmol/mg protein）[a]	取り込み量（pmol/mg protein）[a]	Uptake ratio[b]	取り込み量（pmol/mg protein）[a]	Uptake ratio[b]
M3	10	非添加	0.5	44.7	48.2	1.08	53.9	1.21
			1.0	56.3	49.5	0.879	61.6	1.09
			1.5	73.6	96.8	1.32	62.5	0.849
			2.0	101	95.3	0.944	91.5	0.906
		リファンピシン（10 µmol/L）	0.5	40.7	40.4	0.993	49.5	1.22
			1.0	49.1	45.5	0.927	45.8	0.933
			1.5	66.8	71.7	1.07	61.8	0.925
			2.0	84.3	89.0	1.06	77.8	0.923
陽性対照 [^{3}H]エストラジオール 17β-D グルクロナイド	0.03	非添加	0.5	0.0143	0.553	38.7	0.143	10.0
		リファンピシン（10 µmol/L）	0.5	0.0189	0.0349	1.85	0.0180	0.952

a）Triplicate の平均値
b）Uptake ratio =（ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞における取り込み量）／（コントロール細胞における取り込み量）

2.6.5.15.8　OATP1B1、OATP1B3 の阻害評価

被験物質：ボルノレキサント水和物、M3

試験番号	K01765		
資料番号	4.2.2.6-6		
試験の種類	細胞取り込み試験		
試験系	ヒト OATP1B1 発現細胞：ヒト OATP1B1 安定発現 HEK293 細胞 ヒト OATP1B3 発現細胞：ヒト OATP1B3 安定発現 HEK293 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した HEK293 細胞		
被験物質濃度	0.03、0.1、0.3、1、3 μmol/L		
プレインキュベーション	30 分間、37°C、被験物質又は阻害剤陽性対照存在下でのプレインキュベーション		
インキュベーション	0.5 分間、37°C		
プローブ基質（濃度）	ヒト OATP1B1：[^{3}H] エストラジオール 17β-D グルクロナイド（0.03 μmol/L） ヒト OATP1B3：[^{3}H] コレシストキニン オクタペプチド（0.03 μmol/L）		
定量法	LSC		
被験物質	濃度（μmol/L）	残存活性（% of control）[a)]	
		ヒト OATP1B1	ヒト OATP1B3
ボルノレキサント	0	100.0	100.0
	0.03	104.2	104.3
	0.1	90.0	102.9
	0.3	97.5	96.7
	1	98.4	104.3
	3	89.3	107.7
	―	IC_{50}：> 3（μmol/L）	IC_{50}：> 3（μmol/L）
M3	0	100.0	100.0
	0.03	116.9	116.2
	0.1	92.6	108.0
	0.3	90.2	105.3
	1	84.9	109.9
	3	78.8	102.8
	―	IC_{50}：> 3（μmol/L）	IC_{50}：> 3（μmol/L）
陽性対照 リファンピシン	100	残存活性（% of control）[a)]	
		0.4	0.0

a）Triplicate の平均値
―：非該当

2.6.5.15.9　OAT1、OAT3、OCT2 の阻害評価

被験物質：ボルノレキサント水和物、M3

試験番号	K01765、[redacted]1732[redacted]、			
資料番号	4.2.2.6-6、4.2.2.6-7			
試験の種類	細胞取り込み試験			
試験系	ヒト OAT1 発現細胞：ヒト OAT1 遺伝子を導入した HEK293 細胞 ヒト OAT3 発現細胞：ヒト OAT3 遺伝子を導入した HEK293 細胞 ヒト OCT2 発現細胞：ヒト OCT2 安定発現 HEK293 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した HEK293 細胞			
被験物質濃度	0.01、0.03、0.1、0.3、1 μmol/L			
インキュベーション	0.5 分間（OAT1、OCT2）、2 分間（OAT3）、37°C			
プローブ基質（濃度）	ヒト OAT1：[^{3}H] *p*-アミノ馬尿酸（1 μmol/L）、ヒト OAT3：[^{3}H]エストロン-3-硫酸（0.05 μmol/L）、 ヒト OCT2：[^{14}C]メトホルミン（30 μmol/L）			
定量法	LSC			
被験物質	濃度（μmol/L）	残存活性（% of control）[a]		
		ヒト OAT1	ヒト OAT3	ヒト OCT2
ボルノレキサント	0	100.0	100.0	100.0
	0.01	89.9	102.3	95.2
	0.03	103.3	94.9	94.3
	0.1	102.2	105.3	106.3
	0.3	104.8	90.7	99.9
	1	103.3	101.7	108.1
	—	IC_{50}：＞ 1（μmol/L）	IC_{50}：＞ 1（μmol/L）	IC_{50}：＞1（μmol/L）
M3	0	100.0	100.0	100.0
	0.01	107.4	106.0	89.2
	0.03	96.3	108.1	84.7
	0.1	103.6	105.0	88.1
	0.3	106.7	103.3	98.1
	1	104.2	96.9	86.9
	—	IC_{50}：＞1（μmol/L）	IC_{50}：＞ 1（μmol/L）	IC_{50}：＞ 1（μmol/L）
陽性対照 [b]	—	残存活性（% of control）[a]		
		10.3	4.3	3.2

a）Triplicate の平均値
b）ヒト OAT1 及びヒト OAT3 の陽性対照：プロベネシド（100 μmol/L）、ヒト OCT2 の陽性対照：キニジン（1000 μmol/L）
－：非該当

2.6.5.15.10 MATE1、MATE2-K の阻害評価

被験物質：ボルノレキサント水和物、M3

試験番号	K01765		
資料番号	4.2.2.6-6		
試験の種類	細胞取り込み試験		
試験系	ヒト MATE1 発現細胞：ヒト MATE1 一過性発現 HEK293 細胞 ヒト MATE2-K 発現細胞：ヒト MATE2-K 安定発現 HEK293 細胞 コントロール細胞：空ベクターを導入した HEK293 細胞		
被験物質濃度	0.03、0.1、0.3、1、3 μmol/L		
インキュベーション	1 分間、37°C		
プローブ基質（濃度）	[^{14}C]臭化テトラエチルアンモニウム（30 μmol/L）		
定量法	LSC		
被験物質	濃度（μmol/L）	残存活性（% of control）[a]	
		ヒト MATE1	ヒト MATE2-K
ボルノレキサント	0	100.0	100.0
	0.03	94.9	102.8
	0.1	95.2	101.0
	0.3	101.8	95.0
	1	86.6	98.6
	3	87.1	98.1
	—	IC_{50}：> 3（μmol/L）	IC_{50}：> 3（μmol/L）
M3	0	100.0	100.0
	0.03	104.6	105.0
	0.1	111.4	104.0
	0.3	111.6	104.4
	1	104.3	104.6
	3	96.9	99.0
	—	IC_{50}：> 3（μmol/L）	IC_{50}：> 3（μmol/L）
陽性対照 ピリメタミン	10	残存活性（% of control）[a]	
		4.2	2.8

a）Triplicate の平均値
－：非該当

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当なし