

デルティバ錠 50 mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

大塚製薬株式会社

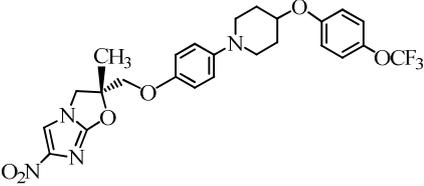
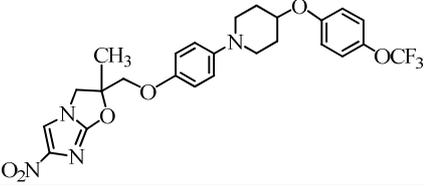
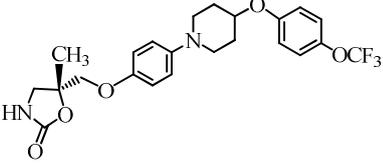
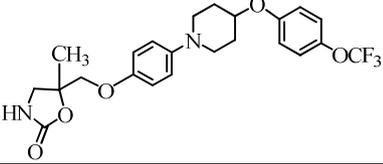
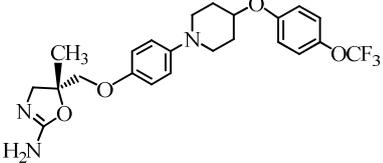
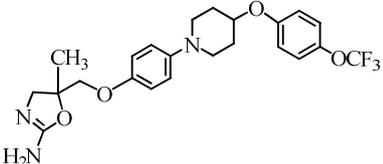
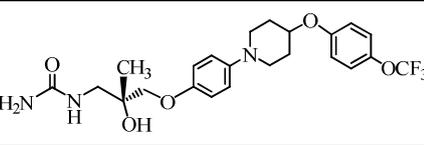
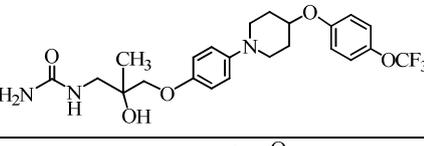
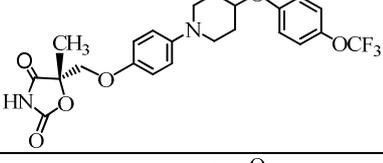
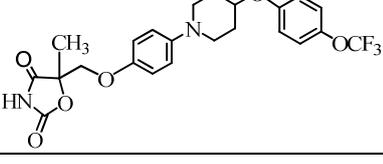
## 目次

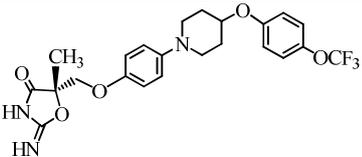
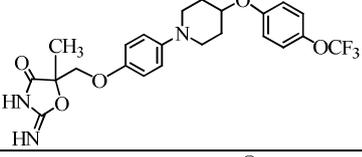
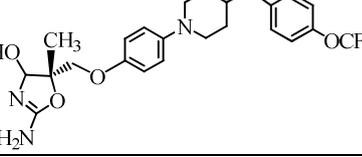
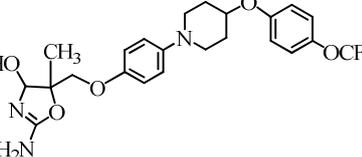
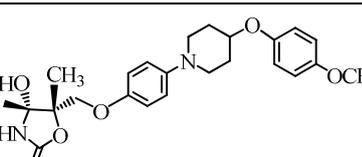
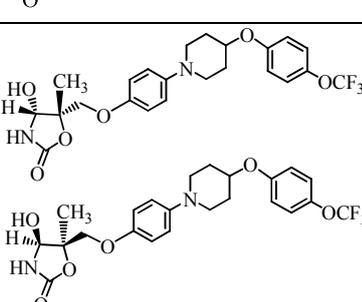
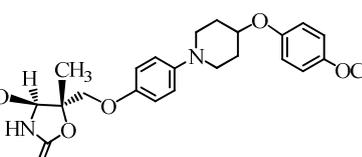
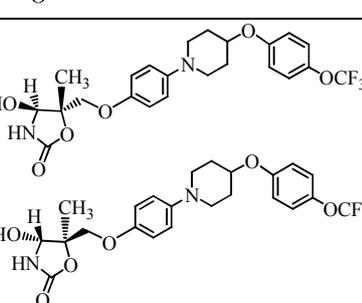
目次	2
略号一覧	4
2.6.4 薬物動態試験の概要文	7
2.6.4.1 まとめ	7
2.6.4.1.1 分析法	7
2.6.4.1.2 吸収	7
2.6.4.1.3 分布	8
2.6.4.1.4 代謝	8
2.6.4.1.5 排泄	9
2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用	9
2.6.4.1.7 その他の薬物動態試験	9
2.6.4.2 分析法	11
2.6.4.2.1 <sup>14</sup> C-標識化合物	11
2.6.4.2.2 定量分析法	11
2.6.4.3 吸収	16
2.6.4.3.1 単回経口投与	16
2.6.4.3.2 単回静脈内投与	20
2.6.4.3.3 反復経口投与	21
2.6.4.4 分布	23
2.6.4.4.1 組織内分布	23
2.6.4.4.2 血球移行	27
2.6.4.4.3 蛋白結合	27
2.6.4.4.4 胎盤通過性	28
2.6.4.5 代謝	30
2.6.4.5.1 <i>In vitro</i>	31
2.6.4.5.2 <i>In vivo</i>	33
2.6.4.6 排泄	36
2.6.4.6.1 尿糞中排泄	36
2.6.4.6.2 胆汁排泄及び腸肝循環	36
2.6.4.6.3 乳汁排泄	36
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用	37
2.6.4.7.1 イヌ肝ミクロソームでの <i>in vitro</i> 代謝	37

2.6.4.7.2	マウスにおける薬物相互作用 .....	37
2.6.4.7.3	イヌにおける薬物相互作用 .....	39
2.6.4.8	<b>その他の薬物動態試験 .....</b>	<b>40</b>
2.6.4.8.1	トランスポーターの基質性 .....	40
2.6.4.8.2	トランスポーターの阻害作用 .....	40
2.6.4.9	<b>考察及び結論 .....</b>	<b>42</b>
2.6.4.10	<b>図表 .....</b>	<b>44</b>
2.6.4.11	<b>参考文献 .....</b>	<b>44</b>

## 略号一覧

略号	省略していない表現
AMK	アミカシン
AUC <sub>t</sub>	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿（組織）中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿（組織）中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>∞</sub>	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿（組織）中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BSEP	Bile salt export pump
CL	全身クリアランス
CL <sub>int</sub>	固有クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿（組織）中濃度
CS	サイクロセリン
CYP	チトクローム P450
EB	エタンブトール
ETA	エチオナミド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
INH	イソニアジド
K <sub>p</sub>	血漿中濃度に対する組織内濃度の比
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LSC	液体シンチレーションカウンター
MDR1	Multidrug resistance 1
MXF	モキシフロキサシン
NADH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PAS	パラアミノサリチル酸塩
PZA	ピラジナミド
RFP	リファンピシン
S9	9000 × g 上清
t <sub>1/2</sub>	血漿（組織）中消失半減期
TK	トキシコキネティクス
t <sub>max</sub>	最高血漿（組織）中濃度到達時間
V <sub>z</sub>	最終相の分布容積

略号 (名称)	構造式	由来
OPC-67683 OPC-242 (デラマニド)		原薬
OPC-67833		デラマニドの ラセミ体
DM-6704 (R)-DM-6701		代謝物 (光学活性体)
DM-6701		代謝物 (ラセミ体)
DM-6705 (R)-DM-6702		代謝物 (光学活性体)
DM-6702		代謝物 (ラセミ体)
DM-6706 (R)-DM-6703		代謝物 (光学活性体)
DM-6703		代謝物 (ラセミ体)
(S)-DM-6717		代謝物 (光学活性体)
DM-6717		代謝物 (ラセミ体)

略号 (名称)	構造式	由来
(S)-DM-6718		代謝物 (光学活性体)
DM-6718		代謝物 (ラセミ体)
(4 <i>RS</i> ,5 <i>S</i> )-DM-6720		代謝物 (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体の混合物)
DM-6720		代謝物 (ラセミ体) (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体, 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> 体, 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> 体の混合物)
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-DM-6721		代謝物 (光学活性体) (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体)
DM-6721		代謝物 (ラセミ体) (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> 体の混合物)
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-DM-6722		代謝物 (光学活性体) (4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体)
DM-6722		代謝物 (ラセミ体) (4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体の混合物)

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

デラマニドの非臨床薬物動態試験は、非標識デラマニド（旧製法<sup>\*</sup>）及び新製法<sup>\*</sup>）及び<sup>14</sup>C-デラマニドを用いて、薬効薬理及び安全性評価に用いられる動物種（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）において実施した。経口投与試験では、5%アラビアゴム水溶液による懸濁又はゼラチンカプセルに充填し、静脈内投与試験では、ジメチルスルホキシドに溶解した被験物質を使用した。また、各種動物及びヒト生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施した。

#### 2.6.4.1.1 分析法

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿、マウス肺ホモジネート及びラット肝 9000 × g 上清 (S9) を含む細胞培養液中のデラマニド及び代謝物濃度の測定は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法にて実施した。デラマニド及び代謝物濃度の正確で精度の高い定量性を保証するためバリデーションを実施し、薬物動態の評価に十分な定量下限の分析法を確立した。マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中デラマニド及び代謝物の *R/S* エナンチオマー比を測定するため、光学分割カラムを用いた LC/MS/MS 法を確立した。また、デラマニド及び代謝物の標準溶液中での安定性、血漿、肺ホモジネート及び肝 S9 を含む細胞培養液中での保存安定性（室温、氷水中、氷中、-15℃以下、-60℃以下又は-70℃以下）、凍結融解安定性及び分析試料中での安定性（10℃、6℃又は4℃）も検討した。

一方、標識化合物を用いた試験における各試料中放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。また各試料中代謝物の分析は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) / フローシンチレーション法で実施した。

#### 2.6.4.1.2 吸収

旧製法<sup>\*</sup> を雄マウス (0.3~30 mg/kg)、雄ラット (3~1000 mg/kg) 及び雄イヌ (3~1000 mg/kg) に単回経口投与したとき、血漿中デラマニドの投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_t$ ) は、投与量の増加に伴って増加した。単回静脈内投与 (3 mg/kg) 後の血漿中デラマニドの消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は雄マウス、雄ラット、雌ラット及び雄イヌでそれぞれ 6.3, 9.2, 8.8 及び 17.6 時間であった。また、分布容積 ( $V_z$ ) はそれぞれ 2025.8, 1841.4, 2055.5 及び 5387.9 mL/kg であった。

新製法<sup>\*</sup> (10 mg/kg) を単回経口投与した後の血漿中デラマニドの  $AUC_t$  は旧製法<sup>\*</sup> に比べて、ラットでは 1.42 倍、イヌでは 2.01~3.91 倍高く、絶対的生物学利用率はそれぞれ 27.6% 及び 43.6% であった。ラットではデラマニドの  $AUC_t$  に食餌の影響は認められなかったが、イヌでは食餌によりデラマニドの  $AUC_t$  は 3.14 倍に増加した。

新製法<sup>\*</sup> を用いたトキシコキネティクス (TK) 試験において、経口投与後の血漿中デラマニド濃度はいずれの動物種においても投与量の増加に伴って増加した。

<sup>14</sup>C-デラマニドを単回経口投与後、血液中放射能の  $t_{1/2}$  は雄ラット (3 mg/kg) では 82.3 時間、雄イヌ (10 mg/kg) では 148.1 時間であり、血液中放射能の消失は緩慢であった。3 mg/kg/日の投与量で雄ラットに 21 日間反復経口投与した場合、血液中放射能濃度は投与期間中徐々に上昇し、

最終投与 8 及び 24 時間後には、単回投与後に比べてそれぞれ 1.74 及び 2.68 倍となった。最終投与後の血液中放射能の消失は単回投与よりも緩慢であった。

#### 2.6.4.1.3 分布

デラマニドを雄マウス (0.3~30 mg/kg) に単回経口投与した場合、肺内デラマニドの  $AUC_t$  は投与量依存的に増加し、血漿中濃度に対する肺内濃度の比 ( $K_p$ ) は 2 より大きかった。

$^{14}C$ -デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに単回経口投与後、ほとんどの組織は投与 8 時間後に  $C_{max}$  を示し、血漿よりも高かった。放射能が高い組織は、肝臓、副腎、ハーダー腺、褐色脂肪、脾臓、腎臓及び脂肪であり、肺及び中枢神経系にも比較的高い放射能が認められた。放射能は経時的に減少し、投与 168 時間後でも全ての組織で放射能が認められた。分布様式に明らかな性差は認められなかった。21 日間反復投与した場合、組織内放射能は多くの組織で単回投与後よりも高く、組織からの放射能の消失は緩慢であった。有色ラットにおいて、メラニン含有組織 (眼球) への放射能の分布は、白色動物よりも高く、その消失は緩慢であった。妊娠 17 日のラットに単回経口投与後、胎児の放射能は投与 8 時間後に最高となり、投与 24 時間後には母体血漿と同等以上を示した。

$^{14}C$ -デラマニドの *in vitro* 蛋白結合率は、500 及び 5000 ng/mL の濃度でマウス、ラット、ウサギ及びイヌ血清に対して 99.34%以上と高かった。ヒト血清の場合も 99.54%以上を示し、 $^{14}C$ -デラマニドは主にアルブミン及びリポ蛋白に結合した。代謝物(R)-DM-6701、(R)-DM-6702 及び (R)-DM-6703 (500 及び 5000 ng/mL) の *in vitro* 蛋白結合率もいずれも 97.42%以上と高かった。

#### 2.6.4.1.4 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおけるデラマニドの代謝について、*in vitro* 又は *in vivo* で検討した結果、8 種類の代謝物 (DM-6701, DM-6702, DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722) が同定された。デラマニドは立体配置が R の光学活性体であるが、光学異性化は認められなかった。デラマニドは主にアルブミンで(R)-DM-6702 に代謝され、チトクローム P450 (CYP) 3A4 でもわずかに代謝された。(R)-DM-6702 は更に加水分解されて (R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 へ、また酸化されて DM-6720 へ代謝されると推定された。生成した代謝物は更に CYP による酸化代謝を受けた。デラマニドの各種動物及びヒトにおける推定代謝経路を図 2.6.4-8 に示す。

デラマニドを雌雄マウス (3~300 mg/kg, 1 日 1 回 13 週間), 雌雄ラット (3~300 mg/kg, 1 日 1 回 26 週間), 雌雄ウサギ (5~30 mg/kg, 1 日 1 回 14 日間) 及び雌雄イヌ (1~100 mg/kg, 1 日 1 回 39 週間) に反復経口投与し、血漿中のデラマニド及び代謝物濃度を測定した。マウス、ラット及びイヌの血漿中にはデラマニドが最も多く認められ、代謝物は少なかった。ウサギの血漿中には DM-6717 が最も多く認められた。

デラマニド (0.3~30 mg/kg) を雄マウスに単回経口投与したとき、肺には(R)-DM-6702 のみが認められた。(R)-DM-6702 の肺内濃度はデラマニドよりも高かった。 $^{14}C$ -デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに反復経口投与後、肺、大脳、肝臓、腎臓、心臓及び精巣中にはデラマニドが主に認められ、代謝物として(R)-DM-6702 が肺、大脳、肝臓、腎臓及び精巣内に認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、デラマニド及び代謝物の各 CYP 分子種に対する阻害作用を検討

した結果、デラマニドは検討した全ての CYP 分子種活性に阻害作用を示さず[50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) > 100 µmol/L] , 更に, 代謝依存的の不活性化も認められなかった。代謝物については阻害作用が認められ, (4*RS*,5*S*)-DM-6720 の CYP3A4 に対する阻害活性が最も強く, IC<sub>50</sub> 値は 10.9 µmol/L であった。ヒト肝細胞において, デラマニドは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導作用を示さなかった。

#### 2.6.4.1.5 排泄

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を単回経口投与したとき, 雌雄ラットにおける放射能の累積排泄率は, 糞中に 91.57~92.24%, 尿中に 6.29~6.45%であった。10 mg/kg での雄イヌにおける放射能の累積排泄率は, 糞中に 89.8%, 尿中に 3.0%であった。雌雄ラットでの胆汁中累積排泄率は 34.13~36.88%であり, 雄ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能のうち約 10%が腸肝循環した。ラットの放射能排泄率に性差は認められず, 主要排泄経路は胆汁を介した糞中と考えられた。何れの動物においても糞中にはデラマニドが主に認められた。尿及び胆汁 (ラットのみ) にはデラマニドの排泄は認められなかった。また, <sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに 21 日間反復経口投与したとき, 放射能の累積排泄率は糞中に 90.1%, 尿中に 4.9%であった。

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を分娩後 10 日のラットに単回経口投与したとき, 血液中に対する乳汁中放射能の最高濃度 (C<sub>max</sub>) 及び投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>∞</sub>) の比は, それぞれ 4.2 及び 2.1 を示し, 乳汁移行性が認められた。

#### 2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

抗結核薬リファンピシン (RFP, 120 mg/body) , イソニアジド (INH, 50 mg/body) , ピラジナミド (PZA, 300 mg/body) 及びエタンブトール (EB, 200 mg/body) と共にデラマニド (50 mg/body) を雌雄イヌに 8 日間反復経口投与した場合, 抗結核薬と併用することにより, デラマニド, (R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 濃度は低下し, 抗結核薬とデラマニドの薬物相互作用が認められた。

RFP (150 mg/body) とデラマニド (50 mg/body) , 又は INH (50 mg/body) , PZA (300 mg/body) 及び EB (200 mg/body) と共にデラマニド (50 mg/body) を雌雄イヌに 8 日間反復経口投与した場合, RFP 併用群でデラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 濃度は減少したが, 他の抗結核薬併用投与群では影響はほとんど認められなかった。また, リファンピシン誘導したイヌ肝ミクロソームと <sup>14</sup>C-デラマニドを反応させた結果, 肝固有クリアランス (CL<sub>int</sub>) は, コントロール群と比較して約 2 倍大きく, RFP により誘導された CYP によりデラマニドの代謝が亢進することが示された。以上より, 抗結核薬との併用投与による血漿中デラマニド濃度が低下する原因として RFP による薬物代謝酵素の誘導が考えられた。

#### 2.6.4.1.7 その他の薬物動態試験

ヒト薬物トランスポーター (MDR1, BCRP, OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3) 発現細胞を用いた試験において, デラマニドはこれらの基質ではなかった。(R)-DM-6702 は MDR1 の基質であることが認められた。

MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 及び BSEP 発現細胞又は発現ベシクルを用いたヒト薬物トランスポーター基質輸送能の阻害試験において, デラマニドは

阻害作用を示さなかった。(R)-DM-6702 及び(4*RS*,5*S*)-DM-6720 は MDR1 及び BCRP の基質輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値 : 4.65~7.80 μmol/L)。

## 2.6.4.2 分析法

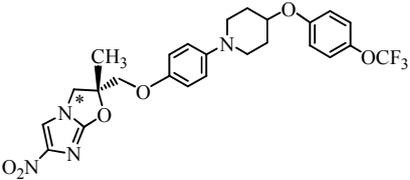
### 2.6.4.2.1 <sup>14</sup>C-標識化合物

(概要表 2.6.5.2, 報告書番号 015643 (参考資料), 019003 (参考資料))

標識化合物を用いた薬物動態試験では,<sup>14</sup>C-デラマニド(ジヒドロイミダゾキサゾール環の3位を<sup>14</sup>Cで標識)を用いた。<sup>14</sup>C-デラマニドの比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-1 に示した報告書番号 015643, 019003。

<sup>14</sup>C-デラマニドを用いた試験における血漿, 尿及び胆汁中放射能は, LSC で測定した。血液, 糞及び組織内放射能は燃焼法又は溶解法により測定試料を調製し, LSC で測定した。検出限界はバックグラウンド値の2倍又はバックグラウンド値とした。また各試料中代謝物の分析は, HPLC/フローシンチレーション法で実施した。

表 2.6.4-1 <sup>14</sup>C-デラマニドの化学構造, 比放射能及び放射化学的純度

<sup>14</sup> C-デラマニドの化学構造 (* : <sup>14</sup> C-標識位置)	コード番号	比放射能	放射化学的純度
	■	2.22 GBq/mmoL	99.2% (HPLC 法)
	■	2.04 GBq/mmoL	99.2% (HPLC 法)

<資料番号 4.2.2.1-01~02 より作成>

### 2.6.4.2.2 定量分析法

(概要表 2.6.5.2)

#### 2.6.4.2.2.1 デラマニド及び関連化合物の定量分析法

マウス, ラット, ウサギ及びイヌ血漿, マウス肺ホモジネート及びラット肝 S9 を含む細胞培養液中デラマニド及び代謝物濃度の測定は, LC/MS/MS を用いて実施した。また, マウス, ラット, ウサギ及びイヌ血漿中デラマニド及び代謝物の R/S エナンチオマー比を測定するため, 光学分割カラムを用いた LC/MS/MS 法を開発した。測定試料の調製は, 除蛋白抽出, 液液抽出又は固相抽出で行った。

イヌ血漿中デラマニド濃度定量法<sup>報告書番号 015939</sup>は, 非絶食下の血漿においてデラマニドの定量値の精度及び真度が大きく変動し, 定量性に問題があることが確認された<sup>報告書番号 016043</sup>ため, 新たな定量法<sup>報告書番号 015974</sup>を開発した。

ウサギ血漿中デラマニドの代謝物(R)-DM-6702 濃度測定において, (R)-DM-6702 の溶出時間に妨害ピークが認められた<sup>報告書番号 018304 (資料番号 4.2.3.7.3-08)</sup>ため, マウス, ラット, ウサギ及びイヌ血漿

中(R)-DM-6702 定量に対するデラマニド及び(R)-DM-6701 の影響について検討した<sup>報告書番号 018556, 018711</sup>。その結果、イヌ定量法においてはデラマニドが(R)-DM-6702 の定量性に影響した<sup>報告書番号 018711</sup> ので、新たに定量法開発を行い、バリデーションを実施した<sup>報告書番号 018706</sup>。

各種動物試料中における分析方法及びそれらの方法におけるデラマニドと代謝物の定量下限及び定量上限を表 2.6.4-2 及び概要表 2.6.5.2 に示した。これらの分析法は、薬物動態を評価するのに十分な定量下限であった。デラマニド及び代謝物濃度の正確で精度の高い定量性を保証するためバリデーションを実施し、各評価項目は判定基準を満たした。

#### 2.6.4.2.2 各種試料中における安定性及びその他の分析法

デラマニド及び代謝物の標準溶液中での安定性、血漿、肺ホモジネート及び肝 S9 を含む細胞培養液中での保存安定性（室温、氷水中、氷中、 $-15^{\circ}\text{C}$ 以下、 $-60^{\circ}\text{C}$ 以下又は $-70^{\circ}\text{C}$ 以下）、凍結融解安定性及び分析試料中での安定性（ $10^{\circ}\text{C}$ 、 $6^{\circ}\text{C}$ 又は $4^{\circ}\text{C}$ ）が確認された。

マウス、ラット及びイヌ血漿中 添加物\* 濃度<sup>報告書番号 018862, 018273, 027685, 018425</sup>、マウス肝臓ホモジネート中フィロキノン及びメナキノン-4 濃度<sup>報告書番号 024495</sup> 及びイヌ血漿中抗結核薬（RFP, PZA, EB 及び INH）濃度の測定<sup>報告書番号 022126</sup> は、LC/MS/MS 法を用いて実施した。測定範囲は、 添加物\* （1～100  $\mu\text{g/mL}$ ）、フィロキノン（0.05～25  $\text{ng/mL}$ ）、メナキノン-4（0.1～50  $\text{ng/mL}$ ）、RFP（0.05～5  $\mu\text{g/mL}$ ）、PZA（0.05～5  $\mu\text{g/mL}$ ）、EB（0.05～5  $\mu\text{g/mL}$ ）及び INH（0.05～5  $\mu\text{g/mL}$ ）であった。

以上より、これらの分析法は、薬物動態を評価するのに十分な定量下限であった。バリデーションの各評価項目は判定基準を満たし、精度の高い定量法であることが保証された。

表 2.6.4-2 デラマニド及び代謝物濃度測定に用いられた方法の要約

動物種	試料	方法	測定物	定量下限 (ng/mL)	定量上限 (ng/mL)	資料番号 (報告書番号)
マウス	血漿	LC/MS/MS	デラマニド	6	1000	4.2.2.1-05 (015939)
			DM-6701	6	1000	
			DM-6702	6	1000	
			DM-6703	6	1000	
		LC/MS/MS	デラマニド	6	2000	4.2.2.1-06 (018519)
			(R)-DM-6701	6	600	
			(R)-DM-6702	6	600	
			(R)-DM-6703	6	600	
			DM-6717	6	600	
			DM-6718	6	600	
			DM-6720	6	600	
			DM-6721	6	600	
	LC/MS/MS	デラマニド	2)	-	4.2.2.1-07 (016603)	
		デラマニドのS体 <sup>1)</sup>	2)	-		
		(R)-DM-6701	2)	-		
		(S)-DM-6701 <sup>1)</sup>	2)	-		
		(R)-DM-6702	2)	-		
		(S)-DM-6702 <sup>1)</sup>	2)	-		
	肺 ホモジ ネート	LC/MS/MS	デラマニド	10	1000	4.2.2.1-08 (016034) (参考資料)
			DM-6701	10	1000	
DM-6702			10	1000		
DM-6703			10	1000		
ラット	血漿	LC/MS/MS	デラマニド	3	500	4.2.2.1-05 (015939) 4.2.2.1-13 (015922)
			DM-6701	3	500	
			DM-6702	3	500	
			DM-6703	3	500	
		LC/MS/MS	デラマニド	3	1000	4.2.2.1-14 (018106) 4.2.2.1-15 (022790) 4.2.2.1-30 (027793)
			(R)-DM-6701	3	300	
			(R)-DM-6702	3	300	
			(R)-DM-6703	3	300	
	DM-6717		3	300		
	DM-6718		3	300		
	DM-6720	3	300			
	DM-6721	3	300			
	DM-6722	3	300			

(続く)

表 2.6.4-2

## デラマニド及び代謝物濃度測定に用いられた方法の要約 (続き)

動物種	試料	方法	測定物	定量下限 (ng/mL)	定量上限 (ng/mL)	資料番号 (報告書番号)	
ラット	血漿	LC/MS/MS	デラマニド	3) <sup>3)</sup>	-	4.2.2.1-16 (017595)	
			デラマニドの <i>S</i> 体 <sup>1)</sup>	3) <sup>3)</sup>	-		
			( <i>R</i> )-DM-6701	3) <sup>3)</sup>	-		
			( <i>S</i> )-DM-6701 <sup>1)</sup>	3) <sup>3)</sup>	-		
			( <i>R</i> )-DM-6702	3) <sup>3)</sup>	-		
			( <i>S</i> )-DM-6702 <sup>1)</sup>	3) <sup>3)</sup>	-		
			( <i>R</i> )-DM-6703	3) <sup>3)</sup>	-		
			( <i>S</i> )-DM-6703 <sup>1)</sup>	3) <sup>3)</sup>	-		
	肝 S9 を含む 細胞培 養液	LC/MS/MS	デラマニド	10	1000	4.2.2.1-17 (016485) (参考資料)	
			DM-6701	10	1000		
			DM-6702	10	1000		
			DM-6703	10	1000		
	ウサギ	血漿	LC/MS/MS	デラマニド	3	1000	4.2.2.1-19 (016033)
				DM-6701	3	1000	
DM-6702				3	1000		
DM-6703				3	1000		
		LC/MS/MS	( <i>R</i> )-DM-6701	3	1000	4.2.2.1-20 (018099)	
			( <i>R</i> )-DM-6702	3	1000		
			( <i>R</i> )-DM-6703	3	1000		
		LC/MS/MS	デラマニド	3	1000	4.2.2.1-21 (018402)	
			( <i>R</i> )-DM-6701	3	1000		
			( <i>R</i> )-DM-6702	3	1000	4.2.2.1-22 (018797)	
			( <i>R</i> )-DM-6703	3	1000		
			DM-6717	3	1000		
			DM-6718	3	1000		
			DM-6720	3	1000		
			DM-6721	3	1000		
			DM-6722	3	1000		
				LC/MS/MS	デラマニド		2) <sup>2)</sup>
デラマニドの <i>S</i> 体 <sup>1)</sup>		2) <sup>2)</sup>			-		
( <i>R</i> )-DM-6701		2) <sup>2)</sup>			-		
( <i>S</i> )-DM-6701 <sup>1)</sup>		2) <sup>2)</sup>			-		
( <i>R</i> )-DM-6702		2) <sup>2)</sup>			-		
( <i>S</i> )-DM-6702 <sup>1)</sup>	2) <sup>2)</sup>	-					
( <i>R</i> )-DM-6703	2) <sup>2)</sup>	-					
( <i>S</i> )-DM-6703 <sup>1)</sup>	2) <sup>2)</sup>	-					

(続く)

表 2.6.4-2

デラマニド及び代謝物濃度測定に用いられた方法の要約 (続き)

動物種	試料	方法	測定物	定量下限 (ng/mL)	定量上限 (ng/mL)	資料番号 (報告書番号)
イヌ	血漿	LC/MS/MS	デラマニド <sup>4)</sup>	3	500	4.2.2.1-05 (015939)
			DM-6701	3	500	
			DM-6702 <sup>5)</sup>	3	500	
			DM-6703	3	500	
		LC/MS/MS	デラマニド	3	1000	4.2.2.1-24 (015974)
		LC/MS/MS	デラマニド	3	1000	4.2.2.1-25 (018706) 4.2.2.1-26 (019234)
			(R)-DM-6701	3	1000	
			(R)-DM-6702	3	1000	
			(R)-DM-6703	3	1000	
			DM-6717	3	1000	
			DM-6718	3	1000	
			DM-6720	3	1000	
			DM-6721	3	1000	
			DM-6722	3	1000	
		LC/MS/MS	デラマニド	6	500	4.2.2.1-27 (022126)
			(R)-DM-6701	6	500	
			(R)-DM-6702	6	500	
			(R)-DM-6703	6	500	
		LC/MS/MS	デラマニド	2)	-	4.2.2.1-28 (016603)
			デラマニドのS体 <sup>1)</sup>	2)	-	
			(R)-DM-6701	2)	-	
			(S)-DM-6701 <sup>1)</sup>	2)	-	
			(R)-DM-6702	2)	-	
(S)-DM-6702 <sup>1)</sup>	2)		-			
(R)-DM-6703	2)		-			
(S)-DM-6703 <sup>1)</sup>	2)		-			

1) : 各化合物のラセミ体 (OPC-67833, DM-6701, DM-6702 又は DM-6703) を分析した時のクロマトグラムより, R 体 (デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 又は (R)-DM-6703) でないピークをそれぞれの S 体とみなした。

2) : いずれの化合物も検出下限は 1 ng/mL 未満と考えられた。

3) : (R)-DM-6702, (R)-DM-6703 及び (S)-DM-6703 の検出下限はそれぞれ 1 ng/mL, 2 ng/mL 及び 1 ng/mL であり, それ以外の化合物は 1 ng/mL 未満と考えられた。

4) : デラマニドの定量性に問題があったため, 本定量分析法での血漿中デラマニド濃度評価は実施していない。

5) : DM-6702 の定量性に問題があったため, 本定量分析法での血漿中 DM-6702 濃度評価は実施していない。

- : 該当せず。

### 2.6.4.3 吸収

デラマニド（旧製法品\* 及び 新製法品\* ）及び<sup>14</sup>C-デラマニドをマウス（ICR），ラット（Sprague-Dawley），ウサギ（ニュージーランドホワイト）及びイヌ（ビーグル）に投与し，デラマニド及び放射能の血中動態について検討した。

#### 2.6.4.3.1 単回経口投与

##### 2.6.4.3.1.1 マウスにおける単回経口投与

（概要表 2.6.5.3，報告書番号 015987（参考資料））

旧製法品\* （0.3，1，3，10 及び 30 mg/kg）を雄マウスに単回経口投与し，デラマニドの血漿中動態について検討した（図 2.6.4-1，表 2.6.4-3）。経口投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  は投与量の増加に伴って増加し，最高血漿中濃度到達時間（ $t_{max}$ ）は 2.0～4.0 時間， $t_{1/2}$  は 4.5～6.8 時間であった。3 mg/kg 投与での  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  はそれぞれ 430.6 ng/mL 及び 5673.3 ng·h/mL であった。

##### 2.6.4.3.1.2 ラットにおける単回経口投与

（概要表 2.6.5.3，報告書番号 015985，015986（参考資料），016020）

旧製法品\* （3，10，30，100 及び 1000 mg/kg）を雄ラットに単回経口投与し，デラマニドの血漿中動態について検討し（図 2.6.4-1，表 2.6.4-3），併せて食餌の影響及び性差を検討した（報告書番号 015985，015986）。 $C_{max}$  及び  $AUC_t$  は投与量の増加に伴って増加し， $t_{max}$  は 4.0～12.0 時間， $t_{1/2}$  は 6.4～8.2 時間であった。3 mg/kg 投与での  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  はそれぞれ 493.5 ng/mL 及び 7475.1 ng·h/mL であった。10 mg/kg 投与後の  $AUC_t$  に食餌の影響及び性差は認められなかった。

新製法品\* （10 mg/kg）を雄ラットに単回経口投与し，デラマニドの血漿中動態について検討した（報告書番号 015985（表 2.6.4-4））。その  $AUC_t$  は，旧製法品\* よりも非絶食下及び絶食下ともに 1.42 倍高く，食餌の影響は認められなかった。非絶食下での絶対的生物学的利用率は 27.6% であった。

<sup>14</sup>C-デラマニド（3 mg/kg）を雌雄ラットに単回経口投与し，放射能の血液中動態について検討した（報告書番号 016020（図 2.6.4-2，表 2.6.4-5））。その結果，薬物動態パラメータに性差は認められなかった。 $t_{max}$  は 5.0～8.0 時間， $t_{1/2}$  は 49.5～82.3 時間であり，血液からの放射能の消失は緩慢であった。

##### 2.6.4.3.1.3 ウサギにおける単回経口投与

（概要表 2.6.5.3，報告書番号 018437）

<sup>14</sup>C-デラマニド（3 mg/kg）を雌ウサギに単回経口投与し，放射能の血漿中動態について検討した（表 2.6.4-5）。 $t_{max}$  は 48 時間， $t_{1/2}$  は 142 時間であり，血漿からの放射能の消失は緩慢であった。

### 2.6.4.3.1.4 イヌにおける単回経口投与

(概要表 2.6.5.3, 報告書番号 015988, 015989 (参考資料), 015990)

旧製法品\* (3, 10, 30, 100 及び 1000 mg/kg) を雄イヌに単回経口投与し、デラマニドの血漿中動態について検討し (図 2.6.4-1, 表 2.6.4-3), 併せて食餌の影響を検討した<sup>報告書番号 015988, 015989</sup>。AUC<sub>t</sub>は投与量の増加に伴って増加し, t<sub>max</sub>は9.5~18.0時間, t<sub>1/2</sub>は14.3~20.7時間であった。3 mg/kg 投与でのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>t</sub>はそれぞれ324.8 ng/mL及び8313.0 ng·h/mLであった。10 mg/kg 非絶食下のAUC<sub>t</sub>は, 絶食下よりも6.11倍高く, 食餌の影響が認められた。

新製法品\* (10 mg/kg) を雄イヌに単回経口投与し, デラマニドの血漿中動態について検討した<sup>報告書番号 015988</sup> (表 2.6.4-4)。そのAUC<sub>t</sub>は, 旧製法品\* よりも非絶食下で2.01倍, 絶食下で3.91倍高かった。非絶食下でのAUC<sub>t</sub>は絶食下の3.14倍であり, 食餌の影響が認められた。非絶食下での絶対的生物学利用率は43.6%であった。

<sup>14</sup>C-デラマニド (10 mg/kg) を雄イヌに単回経口投与後の放射能の血中動態について検討した<sup>報告書番号 015990</sup> (図 2.6.4-2, 表 2.6.4-5)。血液及び血漿中放射能のt<sub>max</sub>はともに18.7時間, t<sub>1/2</sub>は148.1~158.7時間であり, 血液及び血漿中からの放射能の消失は緩慢であった。

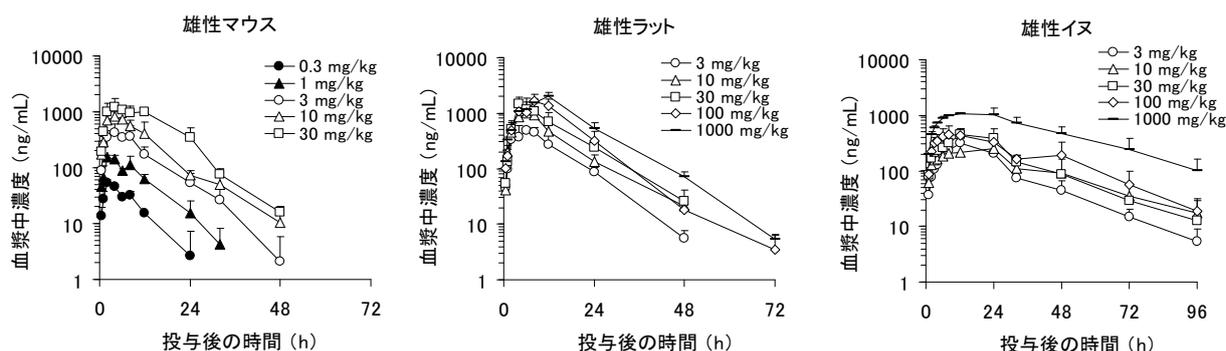


図 2.6.4-1 旧製法品\* をマウス, ラット及びイヌに単回経口投与後の血漿中デラマニド濃度推移

平均値+標準偏差, マウス及びラット (n=3), イヌ (n=4)

<資料番号 4.2.2.2-01 : Table 1-1, 4.2.2.2-03 : Table 1-1, 4.2.2.2-04 : Table 1, 4.2.2.2-08 : Table 1-1~1-4, 4.2.2.2-09 : Table 1 より作成>

表 2.6.4-3 旧製法品\* をマウス、ラット及びイヌに単回経口投与後の血漿中デラマニドの薬物動態パラメータ

動物	食餌条件	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
雄マウス	非絶食	0.3	54.4	2.0	497.9	4.5
		1	155.3	2.0	1783.1	5.2
		3	430.6	4.0	5673.3	5.9
		10	820.2	4.0	10852.4	6.8
		30	1198.6	4.0	21975.7	5.8
雄ラット	非絶食	3	493.5	6.0	7475.1	6.4
		10	982.6	6.0	13698.6	8.2
		30	1468.7	4.0	19671.9	7.5
		100	1619.3	8.0	27163.0	6.9
		1000	1974.7	12.0	37266.1	7.2
	絶食	10	894.6	8.0	13997.6	7.0
雌ラット	非絶食	10	1060.0	6.0	12659.4	6.8
雄イヌ	非絶食	3	324.8 ± 151.6	9.5 ± 3.0	8313.0 ± 3256.7	17.0 ± 3.6
		10	296.9 ± 85.2 [3.98]	16.0 ± 9.8	10047.7 ± 4675.3 [6.11]	20.6 ± 6.5
		30	505.6 ± 148.3	14.0 ± 6.9	14059.4 ± 3241.1	17.3 ± 2.8
		100	493.0 ± 139.5	17.5 ± 20.4	17517.2 ± 3955.3	14.3 ± 0.8
		1000	1184.6 ± 163.1	18.0 ± 6.9	51016.4 ± 10628.7	20.7 ± 4.7
	絶食	10	74.6 ± 28.4 [1.00]	14.8 ± 10.9	1644.7 ± 891.0 [1.00]	14.5 ± 2.7

マウス及びラット：各値は3例の平均値から算出，イヌ：各値は4例の平均値 ± 標準偏差。

[ ] 内の数字は絶食下に対する非絶食下の割合を表す。

<資料番号 4.2.2.2-01：Table 5-1， 4.2.2.2-03：Table 5-1， 4.2.2.2-04：Table 2， 4.2.2.2-08：Table 2-1～2-4， 4.2.2.2-09：Table 2 より作成>

表 2.6.4-4 新製法品\* をラット及びイヌに単回経口投与後の血漿中デラマニドの薬物動態パラメータ

動物	食餌条件	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
雄ラット	非絶食	10	2173.1	8.0	19518.9 [0.99]	9.0
	絶食	10	1139.1	4.0	19815.3 [1.00]	5.7
雄イヌ	非絶食	10	898.8 ± 344.3	9.5 ± 3.0	20200.2 ± 5779.2 [3.14]	15.5 ± 5.0
	絶食	10	337.3 ± 313.1	11.0 ± 14.1	6432.6 ± 5107.4 [1.00]	12.0 ± 2.6

ラット：各値は3例の平均値から算出，イヌ：各値は4例の平均値 ± 標準偏差。

[ ] 内の数字は絶食下に対する非絶食下の割合を表す。

<資料番号 4.2.2.2-03：Table 5-3， 4.2.2.2-08：Table 2-6～2-7 より作成>

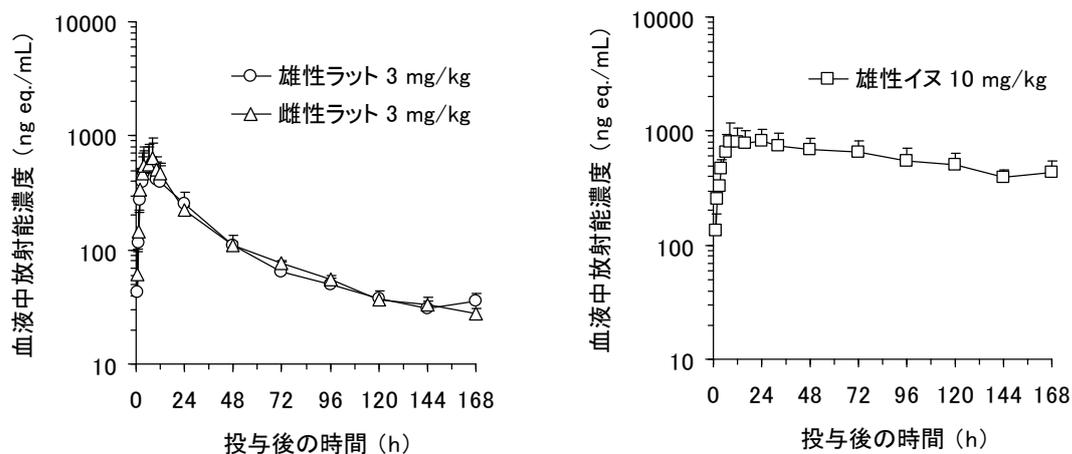


図 2.6.4-2  $^{14}\text{C}$ -デラマニドをラット及びイヌに単回経口投与後の血液中放射能濃度推移

平均値+標準偏差, n=3

<資料番号 4.2.2.2-06 : Table 1, 4.2.2.2-13 : Table 1 より作成>

表 2.6.4-5  $^{14}\text{C}$ -デラマニドをラット, ウサギ及びイヌに単回経口投与後の血液又は血漿中放射能の薬物動態パラメータ

動物	食餌条件	投与量 (mg/kg)	試料	$C_{\max}$ (ng eq./mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_t$ (ng eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
雄ラット	非絶食	3	血液	582 ± 285	8.0 ± 0.0	19400 ± 5100	82.3 ± 17.1
	絶食	3	血液	735 ± 96	6.3 ± 3.5	19600 ± 1400	49.5 ± 1.9
雌ラット	非絶食	3	血液	643 ± 307	8.0 ± 0.0	20300 ± 2700	57.2 ± 3.7
	絶食	3	血液	815 ± 283	5.0 ± 1.7	19700 ± 4000	59.8 ± 7.3
雌ウサギ	非絶食	3	血漿	692 ± 116	48 ± 0	91697 ± 11035	142 ± 35
雄イヌ	非絶食	10	血液	891.5 ± 308.2	18.7 ± 9.2	97515.6 ± 24756.6	148.1 ± 27.2
	非絶食	10	血漿	1162.2 ± 429.7	18.7 ± 9.2	116168.9 ± 29888.1	158.7 ± 6.7

各値は3例の平均値 ± 標準偏差。

<資料番号 4.2.2.2-06 : Table3, 4.2.2.2-07 : Table2, 4.2.2.2-13 : Table2 より作成>

## 2.6.4.3.2 単回静脈内投与

### 2.6.4.3.2.1 マウス, ラット及びイヌにおける単回静脈内投与

(概要表 2.6.5.3, 報告書番号 015987 (参考資料), 015985, 016020, 015988)

旧製法品\* (3 mg/kg) を雄マウス<sup>報告書番号 015987</sup>, 雌雄ラット<sup>報告書番号 015985</sup> 及び雄イヌ<sup>報告書番号 015988</sup> に単回静脈内投与し, デラマニドの血漿中動態について検討した (表 2.6.4-6)。マウス, 雄ラット, 雌ラット及びイヌの血漿中デラマニドの  $t_{1/2}$  は 6.3, 9.2, 8.8 及び 17.6 時間, 全身クリアランス (CL) はそれぞれ 222.4, 139.1, 161.9 及び 215.1 mL/h/kg であった。また, それぞれの  $V_z$  は 2025.8, 1841.4, 2055.5 及び 5387.9 mL/kg であった。ラットの CL 及び  $V_z$  に性差は認められなかった。

表 2.6.4-6 旧製法品\* をマウス, ラット及びイヌに単回静脈投与したときの血漿中デラマニドの薬物動態パラメータ

動物	食餌条件	投与量 (mg/kg)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> (mL/kg)
雄マウス	非絶食	3	13387.9	6.3	222.4	2025.8
雄ラット	非絶食	3	21551.4	9.2	139.1	1841.4
雌ラット	非絶食	3	18522.1	8.8	161.9	2055.5
雄イヌ	非絶食	3	13821.9 ± 1746.4	17.6 ± 2.3	215.1 ± 29.4	5387.9 ± 348.9

マウス及びラット: 各値は 3 例の平均値から算出, イヌ: 各値は 4 例の平均値 ± 標準偏差。

<資料番号 4.2.2.2-01: Table 5-2, 4.2.2.2-03: Table 5-2, 4.2.2.2-08: Table 2-8 より作成>

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を雌雄ラットに単回静脈内投与し, 放射能の血液中動態について検討した<sup>報告書番号 016020</sup> (表 2.6.4-7)。薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

表 2.6.4-7 <sup>14</sup>C-デラマニドをラットに単回静脈投与後の血液中放射能の薬物動態パラメータ

動物	食餌条件	投与量 (mg/kg)	AUC <sub>t</sub> (ng eq·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> (mL/kg)
雄ラット	非絶食	3	43500 ± 1900	67.3 ± 9.4	62.3 ± 1.8	6060 ± 930
雌ラット	非絶食	3	39000 ± 1800	86.6 ± 21.8	65.7 ± 7.1	8070 ± 1350

各値は 3 例の平均値 ± 標準偏差。

<資料番号 4.2.2.2-06: Table4 より作成>

### 2.6.4.3.3 反復経口投与

#### 2.6.4.3.3.1 マウス, ラット, ウサギ及びイヌにおける TK 試験

(概要表 2.6.7.3, 報告書番号 019173, 018760, 018762, 016417, 019347)

新製法品\* を雌雄マウス (3, 30 及び 300 mg/kg/日, 1 日 1 回 13 週間) 報告書番号 019173, 雌雄ラット (3, 30 及び 300 mg/kg, 1 日 1 回 26 週間) 報告書番号 018760, 雌雄ウサギ (5, 10 及び 30 mg/kg/日, 1 日 1 回 14 日間) 報告書番号 018762, 016417, 及び雌雄イヌ (1, 3 及び 30 mg/kg/日, 1 日 1 回 39 週間) 報告書番号 019347 に反復経口投与し, 血漿中デラマニド濃度を測定した。いずれの動物種においてもデラマニドの全身暴露量は投与量の増加に伴って増加した (表 2.6.4-8)。

表 2.6.4-8 新製法品\* をマウス, ラット, ウサギ及びイヌに反復経口投与後のデラマニドの TK パラメータ

動物種	投与日数	投与量 (mg/kg/日)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
マウス	1 日	3	559.6	693.6	6511.8	8955.5
		30	2314.1	3675.7	35840.3	38700.5
		300	4710.6	4764.1	72054.2	76057.5
	13 週	3	1004.7	782.0	13268.0	10071.6
		30	2920.9	2780.5	36509.4	45126.5
		300	5603.1	4144.8	82002.5	70916.9
ラット	1 日	3	835.8	650.2	8860.1	9994.7
		30	2695.3	2377.7	36639.7	24998.1
		300	2977.3	3840.5	42086.3	58009.0
	26 週	3	1076.3	2202.6	17691.4	29736.9
		30	1799.2	4669.5	34237.9	80352.6
		300	2727.8	6835.3	54163.9	132737.5
ウサギ	1 日	5	246 ± 53	225 ± 34	2775 ± 513	2699 ± 294
		10	NE	401 ± 63	NE	4889 ± 733
		30	637 ± 175	553 ± 71	9707 ± 2535	9229 ± 1227
	14 日	5	408 ± 69	281 ± 34	4565 ± 1143	3759 ± 518
		10	NE	446 ± 79	NE	6238 ± 490
		30	1048 ± 544	1018 ± 578	19459 ± 12000	19737 ± 12609
イヌ	1 日	1	97.5 ± 43.9	60.9 ± 16.5	—	—
		3	237.9 ± 155.0	83.4 ± 50.0	—	—
		30	383.1 ± 414.2	340.5 ± 270.8	—	—
	39 週	1	269.3 ± 71.6	274.9 ± 126.4	3878.2 ± 849.6	4355.4 ± 1647.3
		3	586.1 ± 70.2	453.4 ± 260.4	10456.6 ± 1212.7	7284.4 ± 4546.6
		30	1400.7 ± 326.9	2130.5 ± 859.7	21769.2 ± 6884.2	36333.6 ± 10519.3

マウス及びラットは 3 例の平均値から算出, 雄ウサギは 3 例 (5 mg/kg) 又は 7-8 例 (30 mg/kg), 雌ウサギは 5 例, イヌは 4 例の平均値 ± 標準偏差, NE: 試験せず, —: 測定時点が少ないため評価せず。イヌ投与 1 日目の C<sub>max</sub> は投与後 2 又は 6 時間での値を示す。 <資料番号 4.2.3.2-14 の Table 1-19~1-22, 4.2.3.2-02 の Table 10-21~10-24, 4.2.3.7.3-09 の Appendix 6, 4.2.3.7.3-06 の Appendix 8, 4.2.3.2-04 の Text Table 1, Appendix 19-1, 19-3, Table 19-7, 19-8 より作成>

### 2.6.4.3.3.2 雄ラットにおける反復経口投与試験

(概要表 2.6.5.4, 報告書番号 019497)

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg/日) を雄ラットに1日1回21日反復経口投与し、放射能の血液中動態を検討した<sup>報告書番号 019497</sup> (図 2.6.4-3, 図 2.6.4-4)。血液中放射能は徐々に増加し、最終投与8及び24時間後の血液中放射能濃度は単回投与後のそれぞれ1.74及び2.68倍に達した。最終投与後、血液中放射能の消失は緩慢であった(表 2.6.4-9)。

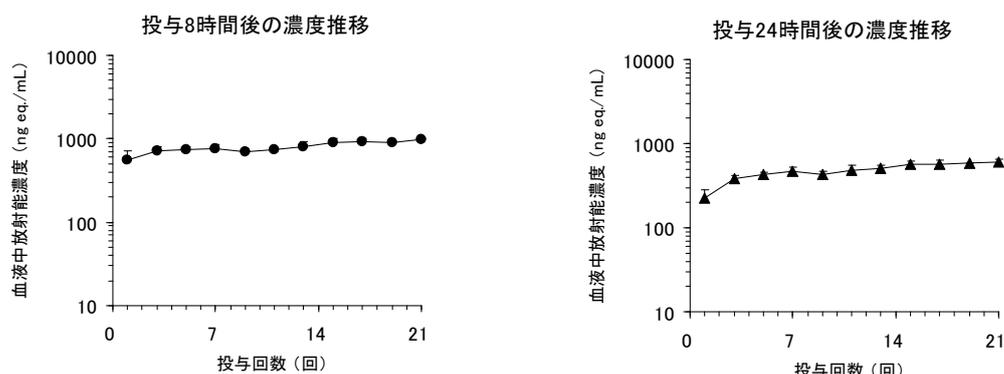


図 2.6.4-3 <sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg/日) をラットに21日間反復経口投与したときの血液中濃度推移

平均値+標準偏差, n=3  
投与8及び24時間後の濃度推移

<資料番号 4.2.2.2-14 : Table 5-2, 5-3 より作成>

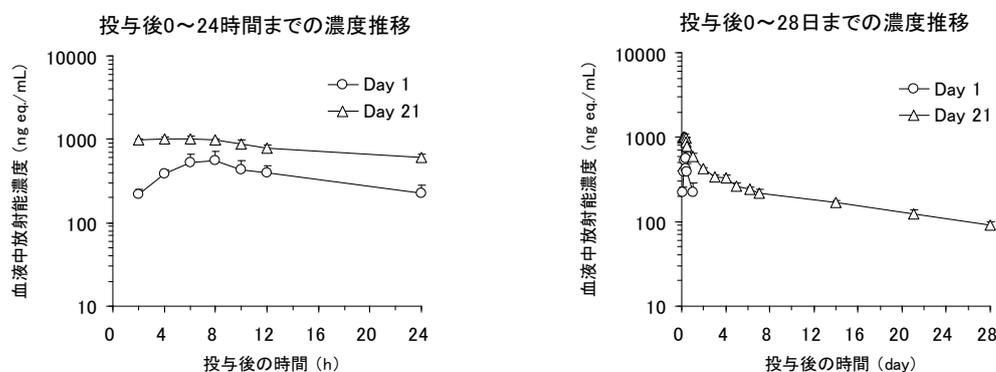


図 2.6.4-4 <sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg/日) をラットに21日間反復経口投与したときの投与1及び21日目の血液中濃度推移

平均値+標準偏差, n=3

<資料番号 4.2.2.2-14 : Table 5-1 より作成>

表 2.6.4-9 <sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg/日) をラットに21日間反復経口投与後の血液中放射能の薬物動態パラメータ

動物	食餌条件	投与量 (mg/kg/日)	C <sub>max</sub> (ng eq./mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng eq·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
雄ラット	非絶食	3	1036.5 ± 65.6	5.3 ± 1.2	143000 ± 9000	370 ± 26

各値は3例の平均値 ± 標準偏差。

<資料番号 4.2.2.2-14 : Table 5-1 より作成>

## 2.6.4.4 分布

### 2.6.4.4.1 組織内分布

#### 2.6.4.4.1.1 マウスにおける単回経口投与後の肺内デラマニド濃度

(概要表 2.6.5.5, 報告書番号 015987 (参考資料))

旧製法品\* (0.3, 1, 3, 10 及び 30 mg/kg) を雄マウスに単回経口投与し, 肺内デラマニド濃度を測定した。肺内の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  は, 投与量依存的に増加した (表 2.6.4-10)。 $t_{max}$  は 4.0~6.0 時間 (30 mg/kg は 24.0 時間) であった。 $K_p$  値は 2 より大きかった。

表 2.6.4-10 旧製法品\* を雄マウスに単回経口後の肺内デラマニドの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	$C_{max}$ (ng/g tissue)	$t_{max}$ (h)	$AUC_t$ (ng·h/ g tissue)	$t_{1/2}$ (h)
経口	0.3	194.2	4.0	1247.4	15.8
	1	497.8	4.0	3410.2	4.4
	3	1287.4	4.0	13767.9	6.9
	10	3034.9	6.0	36461.9	5.9
	30	8027.7	24.0	155352.3	NC

各値は 3 例の平均値から算出, NC: 算出不能。  
投与は非絶食下にて行った。

<資料番号 4.2.2.2-01: Table10-1 より作成>

#### 2.6.4.4.1.2 ラットにおける単回経口投与後の組織内放射能濃度

(概要表 2.6.5.5, 報告書番号 016335)

$^{14}C$ -デラマニド (3 mg/kg) を雌雄ラットに単回経口投与し, 組織内放射能を測定した。雄ラットにおいて, ほとんどの組織の放射能は投与 8 時間後に  $C_{max}$  に達し, 血漿中より高かった。最も高い放射能が認められた組織は肝臓であり, 次いで副腎, ハーダー腺, 褐色脂肪, 膵臓, 腎臓及び脂肪であった。肺には比較的高い放射能が認められ, 脳内にも血漿中よりも高い分布が認められた。放射能は徐々に減少し, 投与 168 時間後においても認められた。デラマニド由来放射能の組織内分布に明らかな性差は認められなかった。

#### 2.6.4.4.1.3 有色ラットにおける単回経口投与後の組織内放射能濃度

(概要表 2.6.5.5, 報告書番号 019076)

$^{14}C$ -デラマニド (3 mg/kg) を雄 Long-Evans ラットに単回経口投与し, 組織内放射能を測定した。メラニン含有組織である眼球中の放射能は, 投与 24 時間後に  $C_{max}$  (915.1 ng eq/g tissue) を示し, 白色雄ラットの  $C_{max}$  (264.0 ng eq/ g tissue) 報告書番号 016335 に比べ高かった。眼球中放射能の  $t_{1/2}$  は 1073 時間であり, 消失は緩慢であった。これらの結果から, デラマニド又は代謝物はメラニンに結合すると推察された。

#### 2.6.4.4.1.4 雌雄ラットにおける全身オートラジオグラフィ

(概要表 2.6.5.5, 報告書番号 016543)

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を雌雄ラットに単回経口投与し, 投与 2, 8, 72 及び 168 時間後における全身オートラジオグラムを作製した (図 2.6.4-5 及び図 2.6.4-6)。ほとんどの組織の放射能は, 投与 8 時間後に C<sub>max</sub> に達し, その後減少した。最も高い放射能が認められた組織は肝臓であり, 次いで副腎, 腎臓, 膵臓, ハーダー腺, 褐色脂肪であった。ほとんどの組織における放射能は血液中より高く, 全身への高い分布が認められた。組織からの放射能消失は緩慢で, 投与後 168 時間まで放射能が認められた。デラマニド由来放射能の組織内分布に明らかな性差は認められなかった。

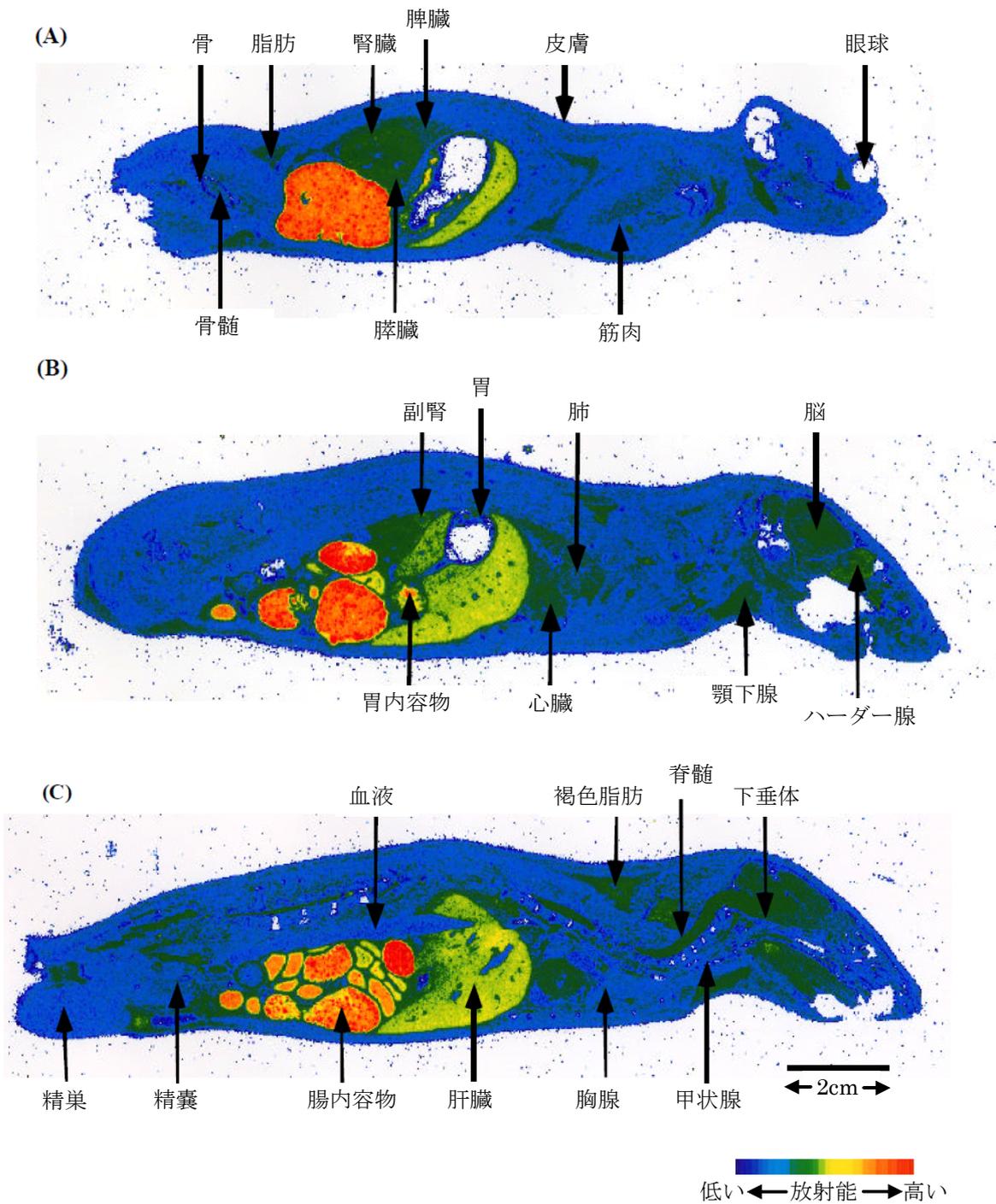


図 2.6.4-5  $^{14}\text{C}$ -デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに非絶食下にて単回経口投与 8 時間後における全身オートラジオグラム

<資料番号 4.2.2.3-03 : Figure 2 を改変>

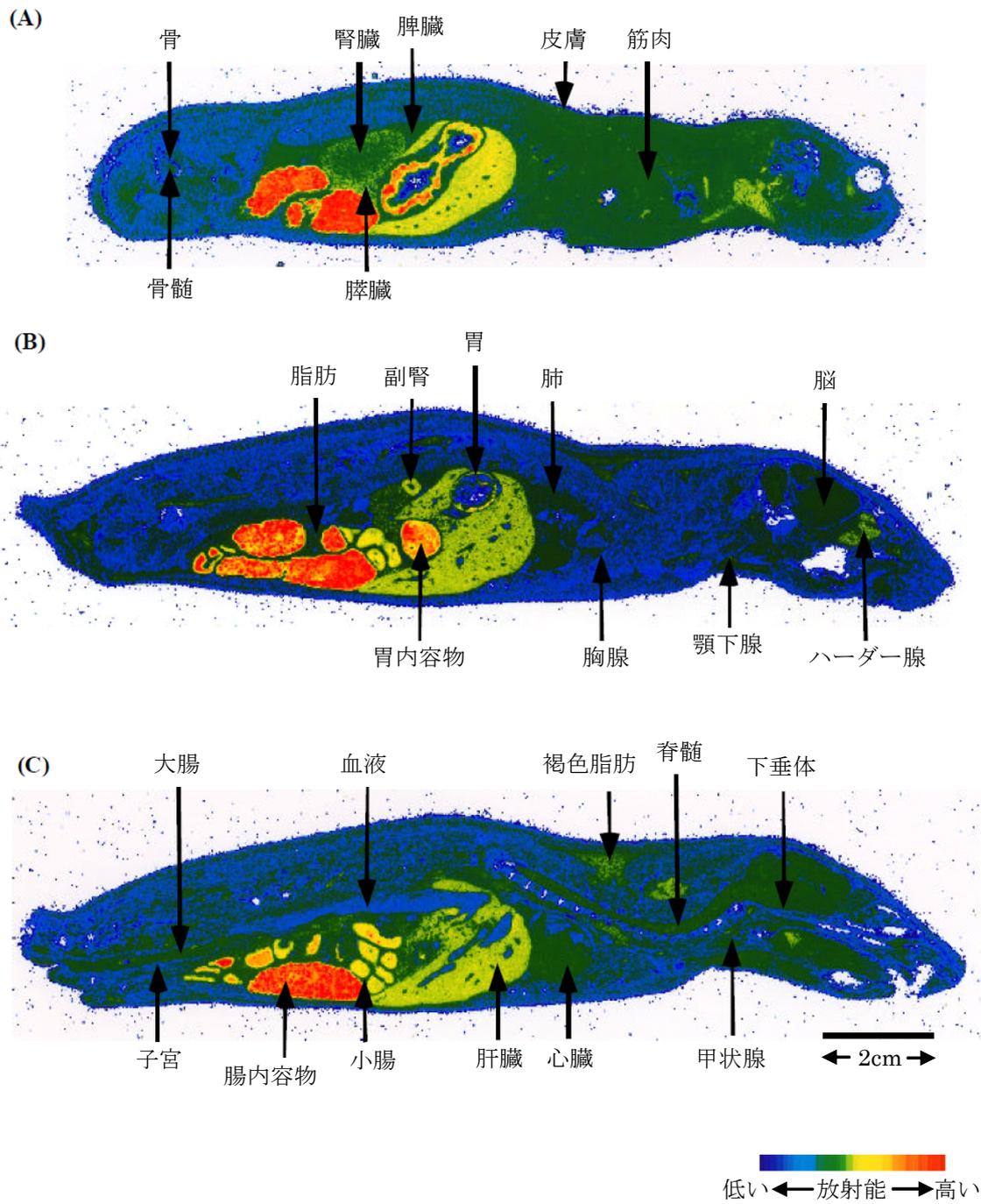


図 2.6.4-6

$^{14}\text{C}$ -デラマニド (3 mg/kg) を雌ラットに非絶食下にて単回経口投与 8 時間後における全身オートラジオグラム

<資料番号 4.2.2.3-03 : Figure 6 を改変>

#### 2.6.4.4.1.5 雄ラットにおける反復経口投与後の組織内放射能濃度

(概要表 2.6.5.5, 報告書番号 019497)

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg/日) を雄ラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、組織内放射能を測定した。最終投与後の組織内放射能は、投与 8 時間後に C<sub>max</sub> に達し、単回投与後に比べ多くの組織において上昇した。その投与 8 時間後の比は、精巣で 5.19, 延髄で 4.72, 副腎で 4.20, 腎臓, 大脳, 小脳, 心臓及び脾臓で 3.04~3.69, 肺で 1.91, その他の組織では 0.87~2.77 であった。反復経口投与後の組織からの放射能の消失は緩慢であった。

#### 2.6.4.4.1.6 雄ラットにおける反復経口投与後の組織内放射能の存在様式

(概要表 2.6.5.5, 報告書番号 020130)

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg/日) を雄ラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、組織ホモジネートを有機溶媒, 酸及びアルカリ処理し、組織内放射能の存在様式 (共有結合) を評価した。大脳では 13.76~48.96 pmol eq/mg protein, 心臓では 8.84~18.38 pmol eq/mg protein, 肺では 5.56~13.75 pmol eq/mg protein, 肝臓では 1.91~46.64 pmol eq/mg protein, 腎臓では 3.16~29.40 pmol eq/mg protein, 及び精巣では 9.06~9.77 pmol eq/mg protein であり、デラマニド由来の放射能は強く組織と結合しているものと考えられた。各組織における共有結合量は、時間経過とともに減少した。血漿において共有結合は認められなかった。

#### 2.6.4.4.2 血球移行

(概要表 2.6.5.5, 報告書番号 016335, 015990, 019497)

<sup>14</sup>C-デラマニドを雌雄ラット (3 mg/kg) 報告書番号 016335 及び雄イヌ (10 mg/kg) 報告書番号 015990 に単回経口投与し、放射能の血球への分布について検討した。雄ラットの血球移行率は、投与後 2~24 時間において 4~22%であったが、72~168 時間では 49~76%と時間とともに増加した。雌ラットでは投与後 2~24 時間において 9~12%, 72~168 時間では 32~60%であり、雄ラットと同様に時間経過とともに増加した。雄イヌの血球移行率は、投与後 4~72 時間において 23.8~35.2%であった。

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg/日) を雄ラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、放射能の血球への分布について検討した 報告書番号 019497。血球移行率は、最終投与 2 時間後において 36.7%であったが、投与 336 時間後には 94.2%となり時間経過とともに増加した。

#### 2.6.4.4.3 蛋白結合

##### 2.6.4.4.3.1 デラマニドの *in vitro* 血清蛋白結合率

(概要表 2.6.5.6, 報告書番号 027128, 016544)

マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト血清への <sup>14</sup>C-デラマニドの結合を平衡透析法によって検討した 報告書番号 027128。<sup>14</sup>C-デラマニド (500 及び 5000 ng/mL) の血清蛋白結合率は、マウス (99.53% 及び 99.58%), ラット (99.59% 及び 99.58%), ウサギ (99.46% 及び 99.50%), イヌ (99.45% 及び 99.34%) 及びヒト (99.54% 及び 99.57%) であり、いずれも 99.34% 以上と高い結合率を示した。平衡透析 (20°C) 中において、デラマニドはヒト血清で 86% 以上と安定であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血清アルブミンへの<sup>14</sup>C-デラマニドの結合を平衡透析法によって検討した<sup>報告書番号 016544</sup>。各種動物及びヒトのアルブミンに対するデラマニド(50~5000 ng/mL)の結合率は、いずれも97.4%以上と高い結合率を示した。平衡透析(20~22°C)中において、デラマニドは安定であった。

ヒトの各種血清蛋白への<sup>14</sup>C-デラマニドの結合を平衡透析法によって検討した<sup>報告書番号 016544</sup>。ヒトのアルブミン及び各種リポ蛋白に対する蛋白結合率は、97.3%以上と高く、ヒト $\alpha_1$ -酸性糖蛋白及び $\gamma$ -グロブリンに対する結合率は、アルブミン及びリポ蛋白に対する結合より低かった。

#### 2.6.4.4.3.2 代謝物の *in vitro* 血清蛋白結合率

(概要表 2.6.5.6, 報告書番号 019657, 017107)

ラット<sup>報告書番号 019657</sup>、ウサギ、イヌ及びヒト<sup>報告書番号 017107</sup> 血清への代謝物(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 の結合を平衡透析法によって検討した。(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 (500 及び 5000 ng/mL) の血清蛋白結合率は、各種動物及びヒトにおいて、いずれも97.42%以上と高かった。

#### 2.6.4.4.4 胎盤通過性

##### 2.6.4.4.4.1 妊娠ラットにおける単回経口投与後の組織内放射能濃度

(概要表 2.6.5.7, 報告書番号 024733)

<sup>14</sup>C-デラマニド(3 mg/kg)を妊娠17日の雌ラットに単回経口投与し、組織内放射能を測定した。母獣の組織内放射能は、胃及び小腸では投与2時間後、副腎及び大腿骨では24時間、羊水では72時間にC<sub>max</sub>を示したが、ほとんどの組織で投与8時間後にC<sub>max</sub>を示した。血液、眼球、大腿骨、羊水及び脳脊髄液を除き、投与8時間後の組織内放射能濃度は血漿より高く、広範な分布が認められた。胎児の組織内放射能は投与8時間後にC<sub>max</sub>を示し、胎児肝臓が最も高い濃度を示した。また、投与後24時間以降の胎児組織内放射能は、母獣血漿中と同等以上であり、デラマニド由来の放射能の胎児への移行が認められた。母獣(血漿、脳脊髄液、脂肪、褐色脂肪、小腸及び羊水を除く)及び胎児組織中の放射能は、投与72時間後にはC<sub>max</sub>の13~59%となり、時間経過と共に徐々に減少した。

##### 2.6.4.4.4.2 妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィ

(概要表 2.6.5.7, 報告書番号 016543)

<sup>14</sup>C-デラマニド(3 mg/kg)を妊娠16日の雌ラットに単回経口投与し、2, 8 及び24時間における全身オートラジオグラムを作成した(図 2.6.4-7)。ほとんどの組織が投与8時間後に最も高い放射能を示し、放射能の分布様式は非妊娠の雌ラットの場合と同様であった。卵巣、乳腺、胎膜、胎盤及び子宮にも比較的高い放射能が認められた。胎児における放射能は、母体血液と同程度であった。

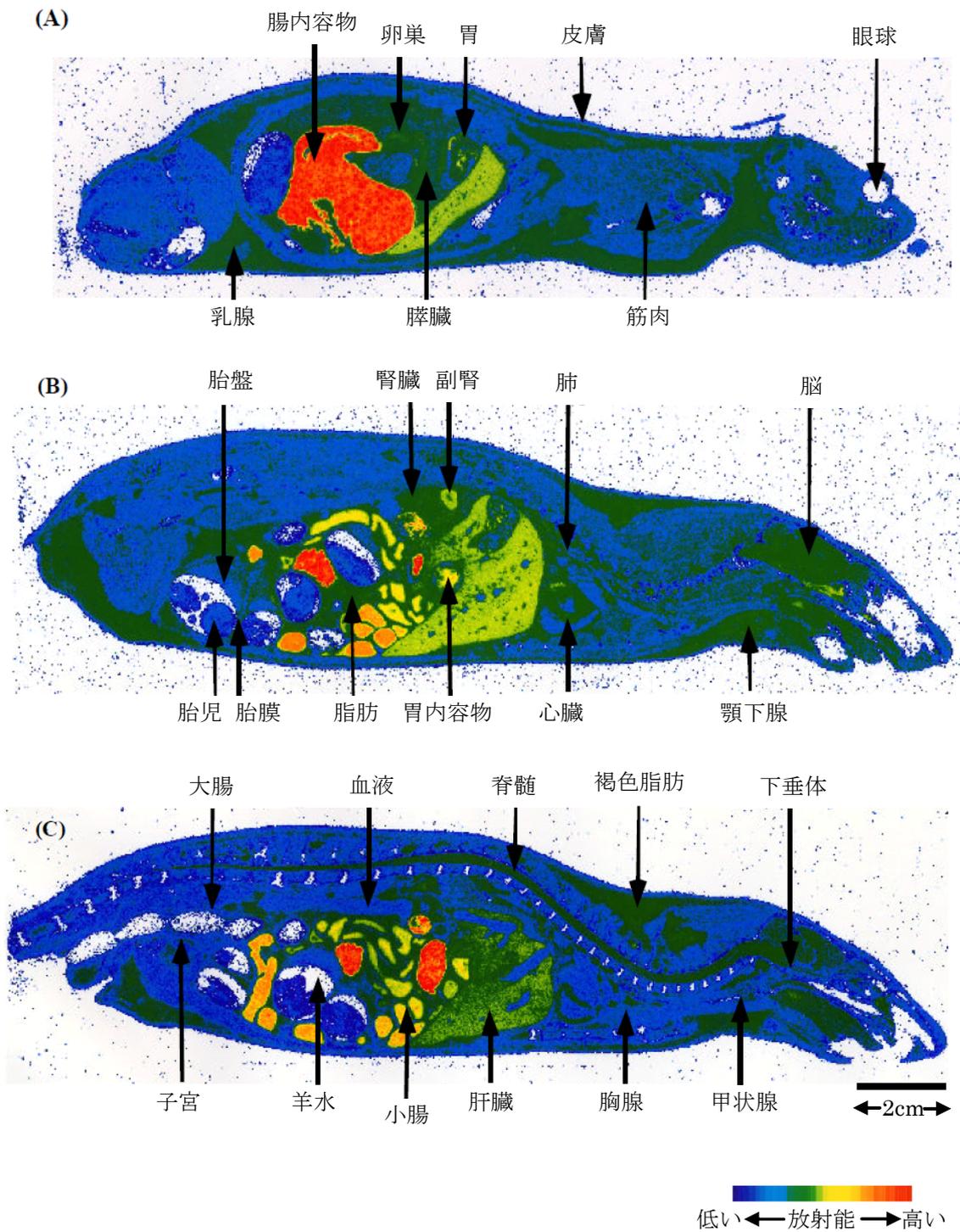


図 2.6.4-7  $^{14}\text{C}$ -デラマニド (3 mg/kg) を妊娠 16 日の雌ラットに非絶食下に  
て単回経口投与 8 時間後における全身オートラジオグラム  
<資料番号 4.2.2.3-03 : Figure 10 を改変>



## 2.6.4.5.1 *In vitro*

### 2.6.4.5.1.1 デラマニドの *in vitro* 代謝

#### (1) 肝ミクロソーム及び S9 での *in vitro* 代謝

(概要表 2.6.5.10, 報告書番号 015699, 016431, 024305)

マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒト肝ミクロソーム及び S9 を用いて, デラマニド<sup>報告書番号 015699</sup>又は <sup>14</sup>C-デラマニド<sup>報告書番号 016431</sup>を NADH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) 及び NADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸) の補酵素存在下で反応させ, 生成する代謝物を検索した。その結果, マウス, ラット, イヌ及びサル肝ミクロソームにおいて DM-6702 の生成が認められた。

<sup>14</sup>C-デラマニド (1 µmol/L) をラット及びヒト肝ミクロソームと反応させ, 生成物の共有結合について検討した<sup>報告書番号 024305</sup>。共有結合は, 反応液を様々の条件下で処理し, 沈殿蛋白に結合した放射エネルギーとして評価した。ラット及びヒト肝ミクロソームでの 120 分間反応後の共有結合は, それぞれ 32.5 及び 197.2 pmol eq/mg protein, 補酵素非存在下で 14.0 及び 38.0 pmol eq/mg protein であった。

#### (2) CYP 分子種の同定

(概要表 2.6.5.10, 報告書番号 023842, 024240)

<sup>14</sup>C-デラマニドをヒト CYP 発現系酵素及びヒト肝ミクロソームと NADH/NADPH 存在下, *in vitro* で反応させた。代謝に関与する分子種をデラマニドの基質の減少から検討した結果, CYP3A4 及び CYP1A1 の関与が示唆された。ヒト肝臓試料中には CYP1A1 はほとんど認められないことから, デラマニドの代謝には主に CYP3A4 が関与するものと考えられた。なお, 代謝物として(R)-DM-6702 の生成が認められたが, この代謝物は補酵素の非存在下でも認められた。

#### (3) 血漿での *in vitro* 代謝

(概要表 2.6.5.10, 報告書番号 015348, 016510, 019052, 022213)

マウス及びラット血漿とデラマニドを反応させた結果, デラマニドは代謝を受けた<sup>報告書番号 015348</sup>。また, マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒト血漿と <sup>14</sup>C-デラマニドを反応させた結果, デラマニドは代謝を受け, 5 µg/mL 濃度における血漿中半減期はそれぞれ 1.9, 3.5, 0.87, 0.84, 0.76 及び 0.64 時間であった<sup>報告書番号 016510</sup>。代謝物として DM-6702 が主に認められ, その他, DM-6701 及び DM-6703 もわずかに認められた。また, 各種動物血清アルブミン又は各種ヒト血清蛋白(アルブミン, α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白及びγ-グロブリン)と <sup>14</sup>C-デラマニドを反応させた結果, アルブミンがデラマニドから(R)-DM-6702 への代謝に関与していた<sup>報告書番号 019052, 022213</sup>。

#### 2.6.4.5.1.2 代謝物の *in vitro* 代謝

##### (1) 肝ミクロソーム及び S9 での *in vitro* 代謝

(概要表 2.6.5.10, 報告書番号 017485, 017947, 024604)

マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト肝ミクロソーム及び S9 と(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703<sup>報告書番号 017485</sup>を NADH/NADPH の補酵素存在下で反応させ, 生成する代謝物について検討した。ウサギ及びイヌにおいて(R)-DM-6701 から DM-6722 の生成が認められた。マウス, ラット, ウサギ及びイヌにおいて(R)-DM-6702 から DM-6720<sup>報告書番号 017947</sup>の生成が認められた。(R)-DM-6703 の代謝反応においていずれもほとんど代謝物は認められず, ヒトでは HPLC/Ultraviolet (UV) 検出においてほとんど代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて(R)-DM-6701, (R)-DM-6702, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722 を NADH/NADPH の補酵素存在下で反応させ, 生成する代謝物について LC/MS/MS にて検討した<sup>報告書番号 024604</sup>。(R)-DM-6701 から DM-6722 へ, (R)-DM-6702 から DM-6720 へ, DM-6720 から DM-6718 へ及び DM-6721 から DM-6717 への生成が認められた。(R)-DM-6701 から DM-6721 及び DM-6722 から DM-6717 への代謝は認められなかった。

##### (2) CYP 分子種の同定

(概要表 2.6.5.10, 報告書番号 024604)

ヒト CYP 発現系酵素及びヒト肝ミクロソームを用いて代謝物の代謝に関与する CYP 分子種について検討した。(R)-DM-6701 から DM-6722 への反応には CYP3A4 及び CYP1A1 が, (R)-DM-6702 から DM-6720 への反応には CYP3A4, CYP1A1, CYP2D6 及び CYP2E1 が, DM-6720 から DM-6718 への反応には CYP3A4 及び CYP1A1 が, 及び DM-6721 から DM-6717 への反応には CYP3A4 及び CYP1A1 が関与した。

##### (3) 血漿での *in vitro* 代謝

(概要表 2.6.5.10, 報告書番号 017485)

マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト血漿と(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 の代謝反応を実施した結果, 代謝物は認められなかった。

#### 2.6.4.5.1.3 CYP 阻害

(概要表 2.6.5.12, 報告書番号 015757, 024962, 022604, 028320)

ヒト肝ミクロソームを用いて, デラマニド及び代謝物の各種 CYP 分子種に対する阻害作用を検討した<sup>報告書番号 015757, 022604, 028320</sup> (表 2.6.4-11)。デラマニドは検討した全ての CYP 分子種活性に対して阻害作用を示さず, 更に, 代謝依存的な不活性化も認められなかった<sup>報告書番号 024962</sup>。代謝物については阻害作用が認められた。(R)-DM-6701 は CYP2B6, CYP2C8/9 及び CYP2C19 の活性 (IC<sub>50</sub> 値 : 25.2~89.4 µmol/L) を, (R)-DM-6702 は CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 の活性 (IC<sub>50</sub> 値 : 18.3~87.5 µmol/L) を, (R)-DM-6703 は CYP2B6, CYP2C8/9 及び CYP2C19 の活性 (IC<sub>50</sub> 値 : 32.8~90.6 µmol/L) を, (4*R,S*,5*S*)-DM-6720 は CYP2A6, CYP2B6

及び CYP3A4 の活性 (IC<sub>50</sub> 値 : 10.9~42.3 μmol/L) を阻害した。

表 2.6.4-11 デラマニドと代謝物の CYP 阻害作用

CYP	IC <sub>50</sub> (μmol/L)					
	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	(S)-DM-6718	(4R,5S)-DM-6720
CYP1A2	> 100	> 100	41.0	> 100	> 100	> 100
CYP2A6	> 100	> 100	87.5	> 100	> 100	42.3
CYP2B6	> 100	25.2	24.3	32.8	> 100	32.7
CYP2C8/9	> 100	42.9	30.7	90.6	> 100	> 100
CYP2C19	> 100	89.4	18.3	54.0	> 100	> 100
CYP2D6	> 100	> 100	28.9	> 100	> 100	> 100
CYP2E1	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
CYP3A4 <sup>a</sup>	> 100	> 100	35.8	> 100	> 100	10.9
CYP3A4 <sup>b</sup>	> 100	> 100	53.6	> 100	> 100	> 100

デラマニドは 3 例, 代謝物は 2 例の平均値から算出。a: テストステロン 6β-水酸化, b: ニフェジピンの酸化。

<資料番号 4.2.2.4-27 : Table 1, 資料番号 4.2.2.4-29 : Table 4, 4.2.2.4-30 : Table 1 より作成>

#### 2.6.4.5.1.4 CYP 誘導

(概要表 2.6.5.12, 報告書番号 022782 及び 029077 (参考資料) )

ヒト肝細胞を用い, デラマニド (0.1, 1 及び 10 μmol/L) のヒト CYP に対する誘導作用について検討した。デラマニドは, CYP1A2, CYP2C9 及び CYP3A4/5 の酵素活性及び CYP1A2, CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 量に影響を与えず, CYP1A2, CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導能はないものと考えられた<sup>報告書番号 022782</sup>。また, デラマニドは CYP2B6 の mRNA 発現量に影響を与えず, CYP2B6 に対する誘導能はないものと考えられた<sup>報告書番号 029077</sup>。

#### 2.6.4.5.2 In vivo

##### 2.6.4.5.2.1 血漿中代謝物の検索及び立体配置

(概要表 2.6.5.9, 報告書番号 017735, 017830, 017020, 016886, 017823, 017838, 016887, 016545, 018098, 018687, 019173, 018760, 018762, 016417, 019347)

新製法品\* を雄マウス (100 mg/kg)<sup>報告書番号 017735, 017823, 018098</sup> 及び雄ラット (100 mg/kg)<sup>報告書番号 018098, 017830, 017838</sup>, 妊娠ウサギ (10 mg/kg)<sup>報告書番号 018098, 017020, 016887</sup> 及び雌雄イヌ (10 及び 100 mg/kg)<sup>報告書番号 018098, 016886, 016545</sup> に反復経口投与後の血漿中の代謝物を検索し, その立体配置を検討した。マウス, ラット, ウサギ及びイヌの血漿中には DM-6701, DM-6702, DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722 が認められた。血漿中デラマニド及び代謝物の R/S エナンチオマー比を測定するため, 光学分割カラムを用いて検討した結果, デラマニドは生体内で S 体への変換は認められなかった。代謝物をラセミ体として測定した DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 は, いずれも R 体であることが認められた。雌ウサギ (100 mg/kg) の血漿<sup>報告書番号 018687</sup> において, DM-6717 はデラマニドと同じ立体配置であることが確認された。

新製法品\* を雌雄マウス (3~300 mg/kg, 1 日 1 回 13 週間)<sup>報告書番号 019173</sup>, 雌雄ラット

(3~300 mg/kg, 1日1回26週間) 報告書番号 018760, 雌雄ウサギ (5~30 mg/kg, 1日1回14日間) 報告書番号 018762, 016417, 及び雌雄イヌ (1~100 mg/kg, 1日1回39週間) 報告書番号 019347 に反復経口投与し, 血漿中デラマニド及び代謝物濃度を測定した。30 mg/kg の用量における血漿中デラマニド及び代謝物の TK パラメータを表 2.6.4-12 に示した。マウス, ラット及びイヌの血漿中にはデラマニドが最も多く認められ, 代謝物は少なかった。ウサギの血漿中には DM-6717 が最も多く認められた。

表 2.6.4-12 新製法品\* をマウス, ラット, ウサギ及びイヌに反復経口投与したときの血漿中デラマニド及び代謝物の TK パラメータ

投与量 (mg/kg)	定量物質	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	
		雄 / 雌	雄 / 雌	雄 / 雌	雄 / 雌
マウス (30 mg/kg, 13 週間反復投与)	デラマニド	2920.9 / 2780.5		36509.4 / 45126.5	
	(R)-DM-6701	10.3 / 9.8		111.5 / 112.4	
	(R)-DM-6702	135.6 / 109.9		2512.8 / 2417.9	
	(R)-DM-6703	46.8 / 38.9		957.1 / 816.5	
	DM-6717	4.6 / 11.4		54.4 / 197.1	
	DM-6718	2.0 / < 6		4.0 / NC	
	DM-6720	25.7 / 19.5		496.4 / 365.8	
	DM-6721	2.5 / 9.6		30.8 / 106.8	
ラット (30 mg/kg, 26 週間反復投与)	デラマニド	1799.2 / 4669.5		34237.9 / 80352.6	
	(R)-DM-6701	13.0 / 15.2		256.7 / 287.0	
	(R)-DM-6702	40.7 / 75.6		792.7 / 1300.4	
	(R)-DM-6703	33.6 / 50.6		645.2 / 1154.2	
	DM-6717	32.5 / 11.7		682.6 / 253.8	
	DM-6718	< 3 / 1.0		NC / 9.0	
	DM-6720	4.1 / 9.1		76.8 / 190.0	
	DM-6721	18.7 / 16.6		329.2 / 348.1	
ウサギ (30 mg/kg, 14 日間反復投与)	デラマニド	1048 ± 544 / 1018 ± 578		19459 ± 12000 / 19737 ± 12609	
	(R)-DM-6701	619 ± 331 / 466 ± 234		13640 ± 7451 / 10563 ± 5085	
	(R)-DM-6702	33.8 ± 16.0 / 23 ± 7		662 ± 371 / 461 ± 193	
	(R)-DM-6703	461 ± 447 / 314 ± 319		9987 ± 9590 / 6917 ± 6704	
	DM-6717	- / 4032 ± 2448		- / 90498 ± 48679	
	DM-6718	- / 151 ± 140		- / 3420 ± 3069	
	DM-6720	- / NA		- / NA	
	DM-6721	- / 15 ± 13		- / 338 ± 291	
イヌ (30 mg/kg, 39 週間反復投与)	デラマニド	1400.7 ± 326.9 / 2130.5 ± 859.7		21769.2 ± 6884.2 / 36333.6 ± 10519.3	
	(R)-DM-6701	134.3 ± 73.5 / 292.3 ± 131.8		2725.7 ± 1528.7 / 5753.9 ± 2110.8	
	(R)-DM-6702	523.6 ± 215.4 / 808.8 ± 194.7		11028.6 ± 4657.3 / 17609.4 ± 4072.1	
	(R)-DM-6703	126.8 ± 48.0 / 248.5 ± 125.7		2703.4 ± 1064.2 / 5064.2 ± 2096.3	
	DM-6717	423.5 ± 200.9 / 393.7 ± 150.1		8721.7 ± 4477.8 / 8522.6 ± 3194.6	
	DM-6718	536.6 ± 198.9 / 526.0 ± 210.5		11379.6 ± 4433.8 / 10784.5 ± 2919.2	
	DM-6720	379.9 ± 153.8 / 464.0 ± 100.2		8050.1 ± 3432.5 / 9431.0 ± 1676.0	
	DM-6721	54.0 ± 30.1 / 91.5 ± 44.1		1106.0 ± 598.2 / 1920.7 ± 815.3	

投与量 (mg/kg)	定量物質	C <sub>max</sub> (ng/mL) 雄 / 雌	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) 雄 / 雌
	DM-6722	53.2 ± 22.8 / 115.6 ± 42.7	1151.0 ± 530.1 / 2370.4 ± 636.2

マウス及びラットは3例の平均値から算出, 雄ウサギは7例, 雌ウサギは5例, イヌは4例の平均値 ± 標準偏差。

–: 測定せず。NC: 算出せず。NA: 妨害ピークのため評価できず。

<資料番号 4.2.3.2-14 の Table 1-21~1-54, 4.2.3.2-02 の Table 10-23~10-56, 4.2.3.7.3-09 の Appendix 6, 4.2.3.7.3-06 の Appendix 8, 4.2.3.2-04 の Text Table 1, Table 19-7~19-72 より作成>

#### 2.6.4.5.2.2 組織内代謝物

(概要表 2.6.5.9, 報告書番号 015987 (参考資料), 020130)

##### (1) マウス

旧製法品\* (0.3~30 mg/kg) を雄マウスに単回経口投与し, 肺内デラマニド, DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 濃度を測定<sup>報告書番号 015987</sup>した。肺内ではデラマニド及び DM-6702 が定量され, DM-6702 の肺内濃度はデラマニドよりも高かった。

##### (2) ラット

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに反復経口投与し, 肺, 大脳, 肝臓, 腎臓, 心臓及び精巣中放射能を分析した<sup>報告書番号 020130</sup>。全ての組織においてデラマニドが主に認められ, 反復投与で(R)-DM-6702 が肺, 大脳, 肝臓, 腎臓及び精巣内に認められた。

#### 2.6.4.5.2.3 尿, 糞及び胆汁中代謝物

(概要表 2.6.5.9, 報告書番号 016646, 016378)

<sup>14</sup>C-デラマニドを雌雄ラット (3 mg/kg)<sup>報告書番号 016646</sup> 及び雄イヌ (10 mg/kg)<sup>報告書番号 016378</sup> に単回経口投与し, 尿, 糞及び胆汁中 (ラットのみ) 放射能を分析した。ラットの尿中には DM-6702 が認められた。糞中には主にデラマニドが認められ, その他, DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 が認められた。胆汁中には DM-6702 及び DM-6703 が認められた。イヌの尿中にはデラマニド及び既知代謝物は認められなかった。糞中には主にデラマニドが認められ, その他, DM-6701 及び DM-6702 が認められた。

## 2.6.4.6 排泄

### 2.6.4.6.1 尿糞中排泄

(概要表 2.6.5.13, 報告書番号 016335, 015990, 019497)

<sup>14</sup>C-デラマニドを雌雄ラット (3 mg/kg) 報告書番号 016335 及び雄イヌ (10 mg/kg) 報告書番号 015990 に単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄について検討した (表 2.6.4-13)。

いずれの動物においても糞中への排泄が最も多かった。ラットでは投与量の 91.57~92.24%が糞中に、6.29~6.45%が尿中に排泄された。イヌでは投与量の 89.8%が糞中に、3.0%が尿中に排泄された。

表 2.6.4-13 <sup>14</sup>C-デラマニドを雌雄ラット及び雄イヌに単回経口投与後 168 時間までの放射能の尿糞中累積排泄率

動物種	投与量 (mg/kg)	累積排泄率 (投与量に対する%)		
		尿	糞	合計
雄ラット	3	6.29	91.57	97.86
雌ラット	3	6.45	92.24	98.69
雄イヌ	10	3.0	89.8	93.6*

各値は 3 例の平均値, \* ; 尿+糞+ケージ洗浄液を示す。投与は非絶食下にて行った。

<資料番号 4.2.2.3-01 : Table 4-1~4-2, 4.2.2.2-08 : Table 4 より作成>

また, <sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、放射能の尿糞中排泄について検討した 報告書番号 019497。最終投与後 336 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 4.9%及び 90.1%であった。

### 2.6.4.6.2 胆汁排泄及び腸肝循環

(概要表 2.6.5.14, 報告書番号 016787)

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を雌雄ラットに単回経口投与し、放射能の胆汁中排泄について検討した。投与量の 34.13~36.88%が胆汁中に排泄され、尿中排泄率との合計から求めたラットにおけるデラマニドの吸収率は 40.62~44.51%であった。また、採取した胆汁を別の雄ラットの十二指腸内に投与して放射能の腸肝循環について検討した結果、投与した放射能の約 10%が腸肝循環した。

### 2.6.4.6.3 乳汁排泄

(概要表 2.6.5.14, 報告書番号 024733)

<sup>14</sup>C-デラマニド (3 mg/kg) を分娩後 10 日のラットに単回経口投与し、放射能の乳汁排泄について検討した結果、乳汁中に放射能の排泄が認められた。血液中放射能に対する乳汁中放射能の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の比はそれぞれ 4.2 及び 2.1 であった。

## 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

### 2.6.4.7.1 イヌ肝ミクロソームでの *in vitro* 代謝

(概要表 2.6.5.15, 報告書番号 024113)

<sup>14</sup>C-デラマニド (1 μmol/L) を NADH/NADPH の補酵素存在下, RFP 150 mg/body を 7 日間反復経口投与後のイヌ肝ミクロソームと反応させ, デラマニドの *in vitro* 代謝を評価した。肝固有クリアランス (CL<sub>int</sub>) はコントロール群と比べて RFP 投与群では 2.1 倍となり, RFP 投与後の肝においてデラマニドの代謝が亢進していた。

### 2.6.4.7.2 マウスにおける薬物相互作用

(概要表 2.6.5.15, 報告書番号 026424)

抗結核薬と共にデラマニドを雌マウス (Slc-BALB/c Cr) に単回投与した際の薬物相互作用を検討した (表 2.6.4-14) <sup>報告書番号 026424</sup>。デラマニド (2.5 mg/kg), アミカシン (AMK) (150 mg/kg), エチオナミド (ETA) (50 mg/kg), パラアミノサリチル酸塩 (PAS) (1000 mg/kg), サイクロセリン (CS) (60 mg/kg) 及び RFP (10 mg/kg) の単剤, 又はデラマニド+ AMK, ETA, PAS, CS 又は RFP のいずれか, デラマニド+ CS + PAS, 及びデラマニド+ AMK + ETA + モキシフロキサシン (MXF) + PZA を併用投与した。また, AMK + ETA + MXF (100 mg/kg) + PZA (150 mg/kg) 及び CS + PAS を含む併用投与も検討した。各投与群の血漿中薬物濃度を測定し, 薬物動態パラメータを算出した。デラマニド+ CS + PAS と CS + PAS の併用以外は, 単剤時と併用時の薬物動態パラメータにほとんど違いが認められなかった。デラマニド+ CS + PAS の併用投与では, 単剤投与に比較してより低い C<sub>max</sub> と AUC がデラマニドと CS に認められた。

表 2.6.4-14 デラマニド及び抗結核薬をマウスに単回投与後の薬物動態パラメータ

併用療法	投与化合物	測定化合物	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>∞</sub> (µg·h/mL)	報告書番号	
デラマニド +AMK	デラマニド +AMK	デラマニド	0.160	2.26	2.60	026424 表 4.1-2, 4.2-2, 4.3-2, 4.4-2, 4.5-2, 4.6-3, 4.7-2 より作成	
		AMK	317	188	189		
	デラマニド	デラマニド	0.206	3.03	3.24		
	AMK	AMK	381	235	235		
デラマニド +ETA	デラマニド +ETA	デラマニド	0.227	3.38	3.59		
		ETA	4.63	2.54	2.64		
	デラマニド	デラマニド	0.206	3.03	3.24		
	ETA	ETA	6.39	3.82	3.93		
デラマニド +PAS	デラマニド +PAS	デラマニド	0.206	2.62	2.76		
		PAS	457	889	925		
	デラマニド	デラマニド	0.206	3.03	3.24		
	PAS	PAS	531	878	880		
デラマニド +CS	デラマニド +CS	デラマニド	0.269	3.35	3.54		
		CS	58.5	50.9	51.4		
	デラマニド	デラマニド	0.206	3.03	3.24		
	CS	CS	54.0	57.5	58.6		
デラマニド +RFP	デラマニド +RFP	デラマニド	0.197	2.59	3.04		
		RFP	6.98	70.8	229		
	デラマニド	デラマニド	0.206	3.03	3.24		
	RFP	RFP	7.14	68.1	132		
デラマニド + MFX+ETA+P ZA+AMK	デラマニド + MFX+ETA+ PZA+AMK	デラマニド	0.251	3.17	3.39		
		MFX	4.89	10.4	12.8		
		PZA	76.5	142	143		
		ETA	9.17	2.44	2.55		
		AMK	313	139	139		
	MFX+ETA+ PZA+AMK	MFX	6.43	9.31	9.77		
		PZA	50.6	112	120		
		ETA	8.72	1.82	1.86		
		AMK	248	123	123		
デラマニド	デラマニド	0.234	2.44	2.49			
デラマニド +CS+PAS	デラマニド +CS+PAS	デラマニド	0.195	1.69	1.75		
		CS	26.0	46.6	47.8		
		PAS	533	699	699		
	PAS+CS	CS	35.5	46.1	51.8		
		PAS	793	1210	1220		
	デラマニド	デラマニド	0.234	2.44	2.49		
	PAS	PAS	531	878	880		
CS	CS	54.0	57.5	58.6			

各値は3例の平均値から算出。

デラマニド (2.5 mg/kg), AMK (150 mg/kg), ETA (50 mg/kg), PAS (1000 mg/kg), CS (60 mg/kg), RFP (10 mg/kg), MFX (100 mg/kg), PZA (150 mg/kg)。AMKは皮下投与, その他は経口投与した。

### 2.6.4.7.3 イヌにおける薬物相互作用

(概要表 2.6.5.15, 報告書番号 022648, 023127)

抗結核薬 RFP (120 mg/body), INH (50 mg/body), PZA (300 mg/body) 及び EB (200 mg/body) の4剤と共にデラマニド (50 mg/body) を雌雄イヌに8日間反復経口投与し, デラマニド及び代謝物の血漿中動態に及ぼす抗結核薬の影響について検討した (表 2.6.4-15) 報告書番号 022648。最終投与後, 抗結核薬併用群のデラマニド濃度は, デラマニド単剤 (コントロール) 群に比べて,  $C_{max}$  で 63.5%,  $AUC_t$  で 70.2%まで減少した。また, (R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 濃度も減少したが, (R)-DM-6702 濃度は変わらなかった。これらのことから, 抗結核薬と併用することにより, 血漿中デラマニド, (R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 濃度は低下し, 抗結核薬とデラマニドの薬物相互作用が認められた。

表 2.6.4-15 デラマニド及び抗結核薬 (RFP, INH, PZA 及び EB) を反復経口投与後のデラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与日数	定量物質	群構成及び投与量*	$C_{max}$ (ng/mL) [比率 (%) ]	$AUC_t$ (ng·h/mL) [比率 (%) ]
1 日	デラマニド	コントロール	540.0 ± 194.3 [100.0]	7095 ± 2850 [100]
		抗結核薬併用	461.9 ± 96.9 [85.5]	5241 ± 1236 [73.9]
8 日	デラマニド	コントロール	1315.8 ± 338.8 [100.0]	19900 ± 5996 [100]
		抗結核薬併用	835.8 ± 340.3 [63.5]	13970 ± 5607 [70.2]
	(R)-DM-6701	コントロール	61.4 ± 36.4 [100.0]	1199 ± 816 [100]
		抗結核薬併用	34.2 ± 39.8 [55.7]	654.1 ± 854.5 [54.6]
	(R)-DM-6702	コントロール	142.6 ± 36.5 [100.0]	2942 ± 747 [100]
		抗結核薬併用	125.5 ± 45.1 [88.0]	2661 ± 896 [90.4]
	(R)-DM-6703	コントロール	50.4 ± 26.4 [100.0]	973.7 ± 613.0 [100]
		抗結核薬併用	21.6 ± 30.2 [42.9]	463.1 ± 645.3 [47.6]

各値は8例の平均値 ± 標準偏差。

\*: コントロール群はデラマニドを, 併用群はデラマニド, RFP, INH, PZA 及び EB を投与した。

デラマニド (50 mg/body), RFP (120 mg/body), INH (50 mg/body), PZA (300 mg/body), EB (200 mg/body)。

<資料番号 4.2.2.6-03: Table 3-1~3-5, Table 4-1~4-5, Appendix 4-1~4-5 より作成>

RFP (150 mg/body) とデラマニド (50 mg/body), 又は INH (50 mg/body), PZA (300 mg/body) 及び EB (200 mg/body) と共にデラマニド (50 mg/body) を雌雄イヌに8日間反復経口投与し, デラマニド及び代謝物の血漿中動態に及ぼす抗結核薬の影響について検討した 報告書番号 023127。最終投与後, RFP 併用群の血漿中のデラマニド濃度は, デラマニド単剤 (コントロール) 群と比較して,  $C_{max}$  で 50.3%,  $AUC_t$  で 52.3%となり, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 濃度も減少した (表 2.6.4-16)。一方, 他の抗結核薬併用投与群では影響はほとんど認められず, 抗結核薬との併用投与による血漿中デラマニド濃度が低下する原因として RFP の関与が考えられた。

表 2.6.4-16 デラマニド及び抗結核薬（RFP）を反復経口投与後のデラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与日数	定量物質	群構成及び投与量*	C <sub>max</sub> (ng/mL) [比率 (%) ]	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) [比率 (%) ]
1 日	デラマニド	コントロール	611.3 ± 242.1 [100.0]	8724 ± 3695 [100]
		RFP 併用	575.6 ± 259.6 [94.2]	6803 ± 2879 [78.0]
8 日	デラマニド	コントロール	1451.8 ± 409.0 [100.0]	22370 ± 7510 [100]
		RFP 併用	729.7 ± 251.0 [50.3]	11710 ± 4552 [52.3]
	(R)-DM-6701	コントロール	64.6 ± 31.2 [100.0]	1136 ± 904 [100]
		RFP 併用	13.5 ± 23.4 [20.9]	280.2 ± 485.3 [24.7]
	(R)-DM-6702	コントロール	155.8 ± 33.9 [100.0]	3034 ± 548 [100]
		RFP 併用	87.8 ± 33.2 [56.4]	1863 ± 647 [61.4]
	(R)-DM-6703	コントロール	56.6 ± 20.6 [100.0]	972.5 ± 686.6 [100]
		RFP 併用	12.2 ± 21.1 [21.6]	235.9 ± 408.6 [24.3]

各値は3例の平均値 ± 標準偏差。

\*：コントロール群はデラマニドを，併用群はデラマニド及び RFP を投与した。

デラマニド（50 mg/body），RFP（150 mg/body）。

<資料番号 4.2.2.6-03：Appendix 4-1～4-5，4.2.2.6-04：Table 2-1～2-5 より作成，  
C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>t</sub> の比率 (%) は平均値より算出した。>

## 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

### 2.6.4.8.1 トランスポーターの基質性

（概要表 2.6.5.16，報告書番号 020579，029163（参考資料））

ヒト薬物トランスポーター（MDR1，BCRP，OCT1，OATP1B1 及び OATP1B3）発現細胞を用いて，<sup>14</sup>C-デラマニド（5 μmol/L）及び(R)-DM-6702（3 μmol/L）の輸送又は取り込みについて検討した。MDR1 における <sup>14</sup>C-デラマニドのネットフラックス比は 1.1 であり，デラマニドは MDR1 の基質ではなかった<sup>報告書番号 020579</sup>。MDR1 における(R)-DM-6702 輸送のネットフラックス比は 3.3 であり，MDR1 阻害剤キニジンの存在下で 0.9 に低下したことから，(R)-DM-6702 は MDR1 の基質であると考えられた<sup>報告書番号 029163</sup>。他のトランスポーターの輸送又は取り込み比に変化はなかったことから，<sup>14</sup>C-デラマニド及び(R)-DM-6702 は BCRP，OCT1，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた<sup>報告書番号 029163</sup>。

### 2.6.4.8.2 トランスポーターの阻害作用

（概要表 2.6.5.16，報告書番号 020579，028733）

MDR1，BCRP，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3 及び BSEP の発現細胞又はベシクルを用いて，ヒト薬物トランスポーター基質輸送能に対するデラマニド，(R)-DM-6701，(R)-DM-6702，(S)-DM-6718 及び(4R,S,5S)-DM-6720 の阻害作用を検討した（表 2.6.4-17）。デラマニドはいずれのトランスポーター基質輸送に対して阻害作用は示さなかった。(R)-DM-6702 及び

(4*RS*,5*S*)-DM-6720 は MDR1 及び BCRP の基質輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値 : 4.65~7.80 μmol/L) 。

表 2.6.4-17 デラマニドと代謝物のトランスポーター阻害作用

トランス ポーター	IC <sub>50</sub> (μmol/L)				
	デラマニド	( <i>R</i> )-DM-6701	( <i>R</i> )-DM-6702	( <i>S</i> )-DM-6718	(4 <i>RS</i> ,5 <i>S</i> )-DM-6720
MDR1	> 5	> 3	4.65	> 3	7.80
BCRP	> 5	> 3	5.71	> 3	6.02
OAT1	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OAT3	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OCT1	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OCT2	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OATP1B1	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OATP1B3	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
BSEP	> 5	> 3	> 10	> 5	> 10

各値は 3 例の平均値から算出。

<資料番号 4.2.2.7-01 : Table 10, 資料番号 4.2.2.7-02 : Table 51 より作成>

#### 2.6.4.9 考察及び結論

デラマニドをマウス、ラット、ウサギ及びイヌに経口投与（臨床適用経路）又は静脈内投与し、非臨床薬物動態試験を実施した。また、ヒト生体試料を用いて *in vitro* 薬物動態試験を実施し、動物における成績と比較した。

デラマニドの 旧製法<sup>\*</sup> をマウス、ラット及びイヌに経口投与したとき、投与量の増加に伴って血漿中デラマニド濃度の増加が認められた。ラット及びイヌにおいて 新製法<sup>\*</sup> での血漿中濃度は 旧製法<sup>\*</sup> より高く 新製法<sup>\*</sup> の絶対的生物学的利用率は、ラット 27.6%及びイヌ 43.6%であった。ラットでの吸収率は、胆汁及び尿中放射能排泄率の合計から 40.6%以上と推定された。ラットでは血漿中デラマニド濃度に食餌の影響及び性差は認められなかったが、イヌでは食餌の摂取により血漿中デラマニド濃度は増加した。<sup>14</sup>C-デラマニドをラット、ウサギ及びイヌに経口投与したとき、血液及び血漿からの放射能の消失は緩慢であった。

マウス、ラット及びイヌにおける静脈内投与後のデラマニドの分布容積は、1841～5388 mL/kg であり、体水分量よりも大きくデラマニドは体内に広く分布すると考えられた。デラマニドをマウスに経口投与後の肺の  $K_p$  は、全ての時点において 2 より大きく、デラマニドの肺への分布が認められた。<sup>14</sup>C-デラマニドをラットに経口投与後の組織内放射能は、ほとんどの組織において血漿中より高く、放射能の広範な分布が認められた。最も高い放射能が認められた組織は肝臓、次いで副腎、ハーパー腺、褐色脂肪、脾臓、腎臓及び脂肪であり、肺及び中枢神経系にも比較的高い放射能が認められた。各組織の放射能は徐々に減少し、投与後 168 時間でも全ての組織に放射能が検出された。また、反復経口投与後の組織からの放射能の消失は単回投与後に比べ緩慢であり、検討した組織（大脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び精巣）において共有結合が認められた。一方、ラットでの 26 週間反復経口投与毒性試験で上記組織の病理組織学的検査を実施しており、本剤の影響は認められず、共有結合に起因する毒性発現のリスクは低いものと推察された。有色ラットにおいてメラニン含有組織である眼球への放射能の分布は白色動物よりも高く及びその消失は緩慢であり、デラマニド又は代謝物はメラニンに結合すると推察された。一方、イヌでの 39 週間反復経口投与毒性試験の眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査では、本剤の影響は認められず、*in vitro* 光毒性試験の結果は陰性であったことからメラニン結合に起因する毒性発現のリスクは低いものと推察された。妊娠ラットにおいてデラマニド由来の放射能は胎児組織内に分布し、胎盤通過性が認められたことから、デラマニドが妊娠中の女性に投与された場合、胎児も暴露される可能性が示唆された。放射能の血球移行率は、ラットでは時間経過とともに増加し（4～76%）、雄イヌでは 23.8～35.2%であった。<sup>14</sup>C-デラマニドをラットに 21 日間反復投与後の組織内放射能濃度は、単回投与後に比べ多くの組織で上昇し、組織からの放射能消失は遅延した。<sup>14</sup>C-デラマニドの各種動物での血清蛋白結合は、99.34%以上でありいずれも高い結合を示した。ヒト血清蛋白結合も 99.54%以上と動物と同様に高く、主な結合蛋白はアルブミン及びリポ蛋白であった。

デラマニドは主にアルブミンで(R)-DM-6702 に代謝され、わずかに CYP3A4 でも代謝された。(R)-DM-6702 は更に加水分解されて(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 へ、また酸化されて DM-6720 へ代謝されると推定された。生成した代謝物は更に CYP による酸化代謝を受けると考えられた。また、デラマニドの光学異性化は認められなかった。デラマニドをマウス及びラットに経口投与したとき、血漿中にはデラマニドが最も多く認められ、代謝物は少なかった。一方、ウサギでは

DM-6717 が血漿中に最も多く認められた。

ラットにおける主な排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。イヌにおいても同様に、デラマニド由来の放射能は主に糞中に排泄された。尿及び胆汁中に未変化体はほとんど排泄されず、デラマニドは代謝クリアランス型の薬物であつた。また、ラットの乳汁中にデラマニド由来の放射能が認められ、デラマニドが授乳中の女性に投与された場合、乳汁を通じて乳児が暴露される可能性が示唆された。

デラマニドは各 CYP 分子種活性に対して阻害作用を示さず ( $IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ )、代謝依存的な不活性化作用も示さなかつた。一方、代謝物については阻害作用が認められた。(R)-DM-6701 は CYP2B6, CYP2C8/9 及び CYP2C19 の活性 ( $IC_{50}$  値: 25.2~89.4  $\mu\text{mol/L}$ ) を、(R)-DM-6702 は CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 の活性 ( $IC_{50}$  値: 18.3~87.5  $\mu\text{mol/L}$ ) を、(R)-DM-6703 は CYP2B6, CYP2C8/9 及び CYP2C19 の活性 ( $IC_{50}$  値: 32.8~90.6  $\mu\text{mol/L}$ ) を、(4R*S*,5*S*)-DM-6720 は CYP2A6, CYP2B6 及び CYP3A4 の活性 ( $IC_{50}$  値: 10.9~42.3  $\mu\text{mol/L}$ ) を阻害した。結核患者におけるこれら 4 種の代謝物の定常状態の  $C_{\text{max}}$  (I) 及び  $K_i = 0.5 \times IC_{50}$  から、 $I/K_i$  を計算した結果、 $I/K_i$  は 0.1 以下と小さいことから、CYP で代謝される薬剤が併用された場合にもデラマニドに起因する薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。更にデラマニドには CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導作用は認められなかつた。

ヒト薬物トランスポーター (MDR1, BCRP, OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3) 発現細胞を用いた試験において、デラマニドはこれらの基質ではなかつた。(R)-DM-6702 は MDR1 の基質であることが認められた。また、デラマニドは各種ヒト薬物トランスポーター (MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 及び BSEP) の基質輸送において阻害作用を示さなかつた。(R)-DM-6702 及び(4R*S*,5*S*)-DM-6720 は MDR1 及び BCRP の基質輸送能に対して、(R)-DM-6702 ( $IC_{50}$  値: 4.65~5.71  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び(4R*S*,5*S*)-DM-6720 ( $IC_{50}$  値: 6.02~7.80  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を示した。これら代謝物の  $I/IC_{50}$  は 0.1 以下であることから、MDR1 及び BCRP の基質となる薬物が併用された場合にもデラマニドに起因する薬物輸送トランスポーターを介する薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

イヌにおいてデラマニドと抗結核薬 (RFP, INH, PZA 及び EB) との併用反復経口投与によりデラマニドの血漿中濃度が低下した。デラマニドと RFP との併用によってデラマニドの血漿中濃度が低下し、INH, PZA 及び EB との併用では変化がなかつたことから、臨床試験においてデラマニドと抗結核薬との併用によりデラマニドの血漿中濃度が低下する原因の 1 つとして RFP の関与が考えられた。RFP は CYP を誘導することが報告されており<sup>1</sup>、また、RFP 誘導したイヌ肝ミクロソームにおいてコントロール群よりもデラマニドの代謝が亢進することから、RFP との併用投与による血漿中デラマニド濃度が低下する原因として RFP による薬物代謝酵素の誘導が考えられた。

結論として、非臨床におけるデラマニドの薬物動態に関する試験結果は、臨床試験の結果をサポートするには十分なものであつた。また、各種動物試験における薬物動態試験の結果は、薬理試験及び毒性試験に用いた動物種が適切であつたことを示唆していた。

#### 2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

#### 2.6.4.11 参考文献

- <sup>1</sup> Graham RA, Downey A, Mudra D, Krueger L, Carroll K, Chengelis C, Madan A, Parkinson A. In vivo and in vitro induction of cytochrome P450 enzymes in beagle dogs. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002 Nov; 30(11):1206-13. (資料番号 4.3-24)

デルティバ錠 50 mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.6.5 薬物動態試験概要表

大塚製薬株式会社

## 目次

目次	2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表	3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験	15
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与	46
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与	58
2.6.5.5 薬物動態試験：分布	59
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合	69
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験	71
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験	74
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo	75
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro	87
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路	106
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害	107
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄：尿糞中	108
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中	112
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用	113
2.6.5.16 薬物動態試験：その他	124

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1 薬物動態試験

一覧表 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド，デラマニド (JAN)

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所 (資料番号)
<b>(1)分析方法及びバリデーション</b>						
<sup>14</sup> C-標識化合物 ( <sup>14</sup> C-デラマニド) の合成	—	—	—	■	015643	4.2.2.1-01 (参考資料)
<sup>14</sup> C-標識化合物 ( <sup>14</sup> C-デラマニド) の合成	—	—	—	■	019003	4.2.2.1-02 (参考資料)
デラマニドの定量法バリデーション	—	アラビアゴ ム懸濁液	HPLC/UV	大塚製薬(株)	015673	4.2.2.1-03 (参考資料)
デラマニドの均一性及び安定性	—	アラビアゴ ム懸濁液	HPLC/UV	大塚製薬(株)	015729	4.2.2.1-04 (参考資料)
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の 定量法バリデーション	マウス ラット イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	015939	4.2.2.1-05
デラマニド及び代謝物 (8種類) の定量法バリデーション	マウス	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	018519	4.2.2.1-06
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の エナンチオマーの測定法開発	マウス ウサギ イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	016603	4.2.2.1-07
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の 定量法バリデーション	マウス	肺ホモジネ ート	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	016034	4.2.2.1-08 (参考資料)

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
デラマニドの定量法開発	マウス ラット ウサギ イヌ サル	血漿 血液 (ラットの のみ)	HPLC/UV	大塚製薬(株)	015440	4.2.2.1-09 (参考資料)
(R)-DM-6702 の定量に及ぼす妨害ピークの検討	マウス ラット ウサギ イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	018711	4.2.2.1-10
添加物I* の定量法バリデーション	マウス	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	018862	4.2.2.1-11 (参考資料)
フィロキノン及びメナキノン-4 の定量法バリデーション	マウス	肝 ホモジネ ート	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	024495	4.2.2.1-12 (参考資料)
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の 定量法の堅牢性	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	015922	4.2.2.1-13
デラマニド及び代謝物 (8 種類) の定量法バリデーション (1)	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	018106	4.2.2.1-14
デラマニド及び代謝物 (8 種類) の定量法バリデーション (2)	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	022790	4.2.2.1-15
デラマニド及び代謝物 (8 種類) の定量法部分バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	027793	4.2.2.1-30
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の エナンチオマーの測定法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	017595	4.2.2.1-16
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の 定量法バリデーション	ラット	肝 S9 を含む 細胞培養液	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	016485	4.2.2.1-17 (参考資料)
添加物I* の定量法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	018273	4.2.2.1-18 (参考資料)

(続く)

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

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
添加物 <sup>*</sup> の定量法部分バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	027685	4.2.2.1-31 (参考資料)
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の定量バリデーション	ウサギ	血漿	LC/MS/MS	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	016033	4.2.2.1-19
デラマニド代謝物(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 の定量法の部分バリデーション	ウサギ	血漿	LC/MS/MS	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	018099	4.2.2.1-20
デラマニド及び代謝物 (8 種類) の定量法バリデーション	ウサギ	血漿	LC/MS/MS	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	018402	4.2.2.1-21
デラマニド及び代謝物 (8 種類) の長期安定性試験	ウサギ	血漿	LC/MS/MS	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	018797	4.2.2.1-22
(R)-DM-6702 の定量に及ぼすデラマニド及び(R)-DM-6701 の影響	ウサギ	血漿	LC/MS/MS	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	018556	4.2.2.1-23
デラマニドの定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	015974	4.2.2.1-24
デラマニド及び代謝物 (8 種類) の定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	018706	4.2.2.1-25
デラマニド及び代謝物 (8 種類) の長期安定性試験	イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	019234	4.2.2.1-26
デラマニド, 代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び (R)-DM-6703 及び抗結核薬の定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	022126	4.2.2.1-27
デラマニド及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の定量に及ぼす摂餌の影響	イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	016043	4.2.2.1-28
添加物 <sup>*</sup> の定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬(株)	018425	4.2.2.1-29 (参考資料)

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (4)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<b>(2)吸収：単回投与</b>					
デラマニドの血漿中濃度	マウス (M)	単回経口 単回静脈内	大塚製薬㈱	015987	4.2.2.2-01 (参考資料)
デラマニドの血漿中濃度	マウス (M)	単回経口	大塚製薬㈱	019251	4.2.2.2-02 (参考資料)
デラマニドの血漿中濃度	ラット (M, F)	単回経口 単回静脈内	大塚製薬㈱	015985	4.2.2.2-03
デラマニドの血漿中濃度	ラット (M)	単回経口	大塚製薬㈱	015986	4.2.2.2-04 (参考資料)
デラマニドの血漿中濃度	ラット (M)	単回経口	大塚製薬㈱	019250	4.2.2.2-05 (参考資料)
血液中放射能濃度	ラット (M, F)	単回経口 単回静脈内	大塚製薬㈱	016020	4.2.2.2-06
血漿中放射能分析	ウサギ (F)	単回経口	大塚製薬㈱	018437	4.2.2.2-07
デラマニドの血漿中濃度	イヌ (M)	単回経口 単回静脈内	大塚製薬㈱	015988	4.2.2.2-08

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (5)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
デラマニドの血漿中濃度	イヌ (M)	単回経口	大塚製薬㈱	015989	4.2.2.2-09 (参考資料)
デラマニドの血漿中濃度	イヌ (M)	単回経口	大塚製薬㈱	018778	4.2.2.2-10 (参考資料)
デラマニドの血漿中濃度	イヌ (M)	単回経口	大塚製薬㈱	019249	4.2.2.2-11 (参考資料)
デラマニドの血漿中濃度	イヌ (M)	単回経口	大塚製薬㈱	017692	4.2.2.2-12
放射能の吸収及び排泄	イヌ (M)	単回経口	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	015990	4.2.2.2-13
<b>(3)吸収：反復投与</b>					
放射能の吸収，分布及び排泄	ラット (M)	反復経口	■■■■■■■■■■ ■	019497	4.2.2.2-14

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (6)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<b>(4)分布</b>					
デラマニドの血漿及び肺内濃度	マウス (M)	単回経口 単回静脈内	大塚製薬㈱	015987	4.2.2.2-01 (参考資料)
放射能の分布及び排泄	ラット (M, F)	単回経口	大塚製薬㈱	016335	4.2.2.3-01
放射能の組織内分布	ラット (M)	単回経口	大塚製薬㈱	019076	4.2.2.3-02
全身オートラジオグラフィー試験	ラット (M, F(妊娠及び非妊娠))	単回経口	大塚製薬㈱	016543	4.2.2.3-03
放射能の吸収, 分布及び排泄	ラット (M)	反復経口	■■■■■ ■	019497	4.2.2.2-14
放射能の吸収, 分布及び排泄	ラット (M)	反復経口	大塚製薬㈱	020130	4.2.2.4-12
放射能の分布及び排泄－血球移行	ラット (M, F)	単回経口	大塚製薬㈱	016335	4.2.2.3-01
放射能の吸収, 分布及び排泄－血球移行	ラット (M)	反復経口	■■■■■ ■	019497	4.2.2.2-14
放射能の吸収及び排泄－血球移行	イヌ (M)	単回経口	■■■■■ ■■■■■	015990	4.2.2.2-13
<b>(5)蛋白結合</b>					
デラマニドの血清蛋白結合の測定	マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト血清	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	027128	4.2.2.3-04
デラマニドの血清アルブミン及び他の血清蛋白への結合	マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト血清 アルブミン ヒト α1-酸性糖蛋白, γ-グロブリン及びリポ蛋白	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016544	4.2.2.3-05

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (7)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
限外ろ過法によるデラマニドの蛋白結合の検討	ヒト血清	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016162	4.2.2.3-06 (参考資料)
デラマニドのヒト血清アルブミンの結合サイト	ヒト血清アルブミン	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	027667	4.2.2.3-07
デラマニド代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び (R)-DM-6703 の血清蛋白結合の測定	マウス及びラット血清	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	019657	4.2.2.3-08
デラマニド代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び (R)-DM-6703 の血清蛋白結合の測定	ウサギ, イヌ及びヒト血清	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	017107	4.2.2.3-09
<b>(6)妊娠動物における試験</b>					
胎盤通過性	ラット (F(妊娠))	単回経口	██████████ ██████	024733	4.2.2.3-10
全身オートラジオグラフィ試験	ラット (M, F(妊娠及び非妊娠))	単回経口	大塚製薬㈱	016543	4.2.2.3-03
<b>(7)その他の分布試験</b>					
該当する報告書なし					
<b>(8)代謝 : <i>In Vivo</i></b>					
血漿中放射能の分析	マウス (M)	単回経口	大塚製薬㈱	018332	4.2.2.4-01
血漿中代謝物の検索同定	マウス (M)	反復経口	大塚製薬㈱	017735	4.2.2.4-02
血漿及び尿中代謝物の検索同定	ラット (M)	反復経口	大塚製薬㈱	017830	4.2.2.4-03
血漿中代謝物の検索同定	ウサギ (妊娠 F)	反復経口	大塚製薬㈱	017020	4.2.2.4-04
血漿中代謝物の検索同定	イヌ (M, F)	反復経口	大塚製薬㈱	016886	4.2.2.4-05

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (8)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
血漿中デラマニドの生体内異性化及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の立体配置 (エナンチオマー比)	マウス (M)	反復経口	大塚製薬㈱	017823	4.2.2.4-06
血漿中デラマニドの生体内異性化及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の立体配置 (エナンチオマー比)	ラット (M)	反復経口	大塚製薬㈱	017838	4.2.2.4-07
血漿中デラマニドの生体内異性化及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の立体配置 (エナンチオマー比)	ウサギ (妊娠 F)	反復経口	大塚製薬㈱	016887	4.2.2.4-08
血漿中デラマニドの生体内異性化及び代謝物 DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の立体配置 (エナンチオマー比)	イヌ (M, F)	反復経口	大塚製薬㈱	016545	4.2.2.4-09
血漿中代謝物の同定	マウス (M) ラット (M) ウサギ (妊娠 F) イヌ (M)	反復経口 反復経口 反復経口 反復経口	大塚製薬㈱	018098	4.2.2.4-10
血漿, 肺, 尿, 糞及び胆汁中放射能の分析	ラット (M, F)	単回経口	大塚製薬㈱	016646	4.2.2.4-11
血漿, 組織, 尿及び糞中放射能の分析並びに血漿及び組織中の共有結合	ラット (M)	反復経口	大塚製薬㈱	020130	4.2.2.4-12
血漿中放射能の分析	ウサギ (F)	単回経口	大塚製薬㈱	018437	4.2.2.2-07
血漿中デラマニド代謝物 DM-6717 の立体配置 (エナンチオマー比)	ウサギ (F)	反復経口	大塚製薬㈱	018687	4.2.2.4-13
血漿, 尿及び糞中放射能の分析	イヌ (M)	単回経口	大塚製薬㈱	016378	4.2.2.4-14

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (9)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<b>(9)代謝：In Vitro</b>					
デラマニドの代謝プロファイル比較	マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒト肝 S9 並びに肝マイクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	015699	4.2.2.4-15
<sup>14</sup> C-デラマニドの代謝プロファイル比較	マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒト肝 S9 並びに肝マイクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	016431	4.2.2.4-16
<sup>14</sup> C-デラマニドの共有結合	ラット及びヒト(マイクロソーム)、ヒト(肝細胞)	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	024305	4.2.2.4-17
<sup>14</sup> C-デラマニドの代謝に関与する CYP 分子種の同定	遺伝子組み換えヒト CYP 発現マイクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	023842	4.2.2.4-18
<sup>14</sup> C-デラマニドの代謝に関与する CYP 分子種の同定	ヒト肝マイクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	024240	4.2.2.4-19
デラマニドの安定性及び代謝物の検索	マウス及びラット血漿	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	015348	4.2.2.4-20 (参考資料)
<sup>14</sup> C-デラマニドの代謝プロファイル比較	マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒト血漿	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	016510	4.2.2.4-21

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (10)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
デラマニドから代謝物(R)-DM-6702 への代謝機構	マウス, ラット及びヒト血漿	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	022213	4.2.2.4-22
デラマニドから代謝物(R)-DM-6702 への代謝機構	ウサギ及びイヌの血液並びに血漿	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	019052	4.2.2.4-23
代謝物(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 の代謝	マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒトの肝ミクロソーム, S9 及び血漿	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	017485	4.2.2.4-24
代謝物(R)-DM-6702 代謝により生成された代謝物の単離同定	ウサギ肝 S9	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	017947	4.2.2.4-25
代謝物(R)-DM-6701, (R)-DM-6702, DM-6720 及び DM-6721 の代謝に関与する CYP 分子種の同定	ヒト肝ミクロソーム, ヒト CYP 発現ミクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	024604	4.2.2.4-26
デラマニドの CYP 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	015757	4.2.2.4-27
デラマニドの CYP 酵素代謝依存的な不活性化による阻害	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	024962	4.2.2.4-28
代謝物(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 の CYP 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	022604	4.2.2.4-29
代謝物(S)-DM-6718 及び(4R <i>S</i> , 5 <i>S</i> )-DM-6720 の CYP 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	028320	4.2.2.4-30

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (11)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
デラマニドの CYP1A2, CYP2C9 及び CYP3A4 酵素誘導	ヒト新鮮肝細胞	<i>In vitro</i>	■■■■ ■■■■ ■■■■	022782	4.2.2.4-31
デラマニドの CYP2B6 酵素誘導	ヒト凍結肝細胞	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	029077	4.2.2.4-32 (参考資料)
<b>(10)推定代謝経路</b>					
マウス, ラット, ウサギ及びイヌにおける血漿中代謝物検索 (報告書番号 017735, 017830, 017020, 016886, 018098) 並びに生体内異性化の検討 (報告書番号 017823, 017838, 016887, 016545, 018687) (代謝: <i>In Vivo</i> を参照), <i>In Vitro</i> 代謝研究 (報告書番号 016510, 022213, 019052, 017485, 017947, 023842, 024240, 024604) (代謝: <i>In Vitro</i> を参照) 及びその他 <i>In Vivo</i> 代謝研究 (報告書番号 021861, 018304, 018305, 019131, 242-■■■■-101, 242-■■■■-204)					
<b>(11)薬物代謝酵素</b>					
代謝: <i>In Vitro</i> (9) 項を参照					
<b>(12)排泄</b>					
放射能の分布及び排泄	ラット (M, F)	単回経口	大塚製薬㈱	016335	4.2.2.3-01
放射能の吸収及び排泄	イヌ (M)	単回経口	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	015990	4.2.2.2-13
放射能の吸収, 分布及び排泄	ラット (M)	反復経口	■■■■■■■■■■ ■■	019497	4.2.2.2-14
放射能の乳汁中排泄	ラット (F(授乳動物))	単回経口	■■■■■■■■■■ ■■■■	024733	4.2.2.3-10
<b>(13)排泄: 胆汁中</b>					
放射能の胆汁排泄及び腸肝循環	ラット (M, F)	単回経口 十二指腸内	大塚製薬㈱	016787	4.2.2.5-01

(続く)

## 2.6.5.1 薬物動態試験

## 一覧表 (12)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド (JAN)

(続き)

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<b>(14)薬物相互作用</b>					
リファンピシン誘導肝ミクロソームを用いたデラマニドの <i>In Vitro</i> 代謝	イヌ肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	024113	4.2.2.6-01
抗結核薬と併用投与した時の薬物相互作用	マウス (F)	単回経口	大塚製薬㈱	026424	4.2.2.6-07
シクロスポリン A 及びベラパミルと併用投与した時のデラマニド血漿中濃度における薬物相互作用	ラット (M)	単回経口	大塚製薬㈱	020529	4.2.2.6-02 (参考資料)
リファンピシン, イソニアジド, ピラジナミド及びエタンブトールと併用投与した時のデラマニド血漿中濃度における薬物相互作用 (強制給餌)	イヌ (M, F)	反復経口	大塚製薬㈱	022648	4.2.2.6-03
リファンピシンと併用投与した時のデラマニド血漿中濃度における薬物相互作用 (強制給餌)	イヌ (M, F)	反復経口	大塚製薬㈱	023127	4.2.2.6-04
リファンピシン, イソニアジド, ピラジナミド及びエタンブトールを併用投与した時のデラマニド血漿中濃度における薬物相互作用	イヌ (F)	反復経口	大塚製薬㈱	022276	4.2.2.6-05 (参考資料)
リファンピシン, イソニアジド, ピラジナミド及びエタンブトールと併用投与した時のデラマニド血漿中濃度における薬物相互作用	イヌ (M, F)	反復経口	大塚製薬㈱	022118	4.2.2.6-06 (参考資料)
<b>(15)その他</b>					
トランスポーターの基質性 (MDR1, BCRP, OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞による <sup>14</sup> C-デラマニド及び代謝物 (R)-DM-6702 の輸送又は取り込み)	各種細胞	<i>In vitro</i>	■■■■■■■■ ■■又は■■■■■■ ■■■■■■■■	020579 029163	4.2.2.7-01 4.2.2.7-03 (参考資料)
トランスポーターの阻害作用 (MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 及び BSEP の基質輸送に対するデラマニド及び代謝物の阻害作用)	各種細胞又はベシクル	<i>In vitro</i>	■■■■■■■■ ■■又は■■■■■■ ■■■■■■■■	020579 028733	4.2.2.7-01 4.2.2.7-02

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

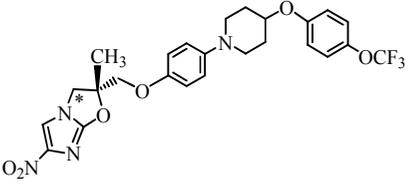
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2

分析方法及びバリデーション試験 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド (JAN)

<sup>14</sup>C-標識化合物 (<sup>14</sup>C-デラマニド) の合成

<sup>14</sup> C-デラマニドの化学構造 (* : <sup>14</sup> C-標識位置)	コード番号	比放射能	放射化学的純度	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
		2.22 GBq/mmoL	99.2% (HPLC 法)	015643	4.2.2.1-01 (参考資料)
		2.04 GBq/mmoL	99.2% (HPLC 法)	019003	4.2.2.1-02 (参考資料)

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

試料	アラビアゴム懸濁液 <sup>a</sup>
定量 (対象) 物質	デラマニド
定量法	HPLC/UV
バリデーションパラメータ	
検量線	0.01 mg/mL の標準溶液 (アセトニトリルで調製) による 1 点検量線 (ピーク面積を使用)
直線性の確認	0.002~0.02 mg/mL
特異性	5%(w/v)アラビアゴム水溶液をアセトニトリルで 3 倍希釈した試料において、妨害ピークは検出されなかった。
日内精度 (%) <sup>b</sup>	0.5~3.2
日間精度 (%) <sup>b</sup>	1.5~2.8
日内真度 (%) <sup>b</sup>	98.9~103.1
日間真度 (%) <sup>b</sup>	97.5~100.9
安定性	室温遮光下 8 時間後において、アセトニトリル標準溶液 (0.01 mg/mL) の含量は 101.1%, HPLC 試料 (0.01 mg/mL) の含量は 100.6% であり安定であった。
均一性及び安定性 <sup>c</sup>	室温遮光下 8 時間後において、デラマニド (0.03 及び 100 mg/mL) 懸濁液の濃度は、初期値に対してそれぞれ 101.9%及び 101.5% であった。 10°C 遮光下 24 時間後において、デラマニド (0.03 及び 100 mg/mL) 懸濁液の濃度は、初期値に対してそれぞれ 99.2%及び 96.2% であった。 両保存期間中、いずれも精度が 2.8%以内であり、均一性及び安定性が確認された。
報告書番号	015673
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-03 (参考資料)

<sup>a</sup> 5% (w/v)アラビアゴム水溶液で調製したデラマニド (0.03~400 mg/mL) 懸濁液の測定法を検討した。HPLC 試料は、アセトニトリルで希釈することにより調製した。

<sup>b</sup> 5% (w/v)アラビアゴム水溶液をアセトニトリルで 3 倍及び 40000 倍希釈した溶液で HPLC 試料 (0.005, 0.01 及び 0.015 mg/mL) を調製した。

<sup>c</sup> 報告書番号 015729 [CTD の記載箇所 (資料番号 4.2.2.1-04) (参考資料)] により評価した。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス			
試料	血漿 <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
バリデーションパラメータ				
検量線範囲	6~1000 ng/mL			
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X : 重み)			
特異性	方法 1 及び 2 : 妨害ピークは検出されなかった。			
日内精度 (%) <sup>b</sup>	方法 1 : 1.8~7.0 方法 2 : 1.7~4.6	方法 1 : 1.0~7.3 方法 2 : 2.0~5.4	方法 1 : 2.8~6.3 方法 2 : 0.4~3.0	方法 1 : 2.4~8.0 方法 2 : 1.5~7.7
日間精度 (%) <sup>b</sup>	方法 1 : 3.0~8.2	方法 1 : 4.1~7.4	方法 1 : 4.6~6.6	方法 1 : 5.7~8.0
日内真度 (%) <sup>b</sup>	方法 1 : 95.1~112.0 方法 2 : 92.8~103.8	方法 1 : 96.9~112.3 方法 2 : 97.8~104.5	方法 1 : 99.4~113.1 方法 2 : 98.8~103.4	方法 1 : 97.5~113.7 方法 2 : 93.8~101.3
日間真度 (%) <sup>b</sup>	方法 1 : 101.4~108.1	方法 1 : 104.6~109.4	方法 1 : 102.8~106.5	方法 1 : 102.4~107.9
回収率 (%) <sup>c</sup>	90.8~102.0	94.3~103.1	103.8~108.5	93.3~100.0
前処理後安定性	4℃で 24 時間安定であった。			
凍結融解安定性	3 回の凍結融解で安定であった。			
短期安定性	室温下で 1 時間, 氷水中で 2 時間安定であった。			
長期安定性	-20℃で 2 ヶ月間安定であった。			
標準溶液中安定性	ストック溶液は 10℃以下遮光下で 12 週間安定, ワーキング溶液は 10℃以下遮光下で 4 週間, 室温遮光下で 24 時間安定であった。			
報告書番号	015939			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-05			

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。

<sup>b</sup> 方法 1 及び方法 2 は, 高速液体クロマトグラフィーのグラジエント条件が異なる方法である。

<sup>c</sup> OPC-51803 (内標準物質) の回収率は 101.4%であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (4)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス									
試料	血漿 <sup>a</sup>									
定量 (対象) 物質	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	DM-6717	DM-6718	DM-6720	DM-6721	DM-6722	
定量法	LC/MS/MS									
バリデーションパラメータ										
検量線範囲	6~2000 ng/mL	6~600 ng/mL								
回帰モデル	二次回帰 ( $\log(Y) = a(\log(X))^2 + b(\log(X)) + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比)									
特異性	妨害ピークは検出されなかった。化合物単独添加血漿サンプル中にいくつかの妨害ピークが認められたが、それらは標準物質に含まれる不純物由来であると考えられた。以上、定量には影響しないと判断した。									
日内精度 (%)	0.9~3.2	0.7~3.9	1.3~5.7	1.3~5.2	0.7~5.0	0.6~2.8	2.3~5.4	1.6~3.5	1.6~3.7	
日間精度 (%)	3.0~3.5	2.8~4.1	3.7~8.7	2.4~5.2	2.4~5.0	2.0~2.6	3.6~9.6	2.8~3.2	2.5~4.1	
日内真度 (%)	96.1~104.2	98.1~104.6	92.4~114.6	94.8~103.0	97.0~107.6	98.6~102.4	90.9~109.2	96.7~102.3	96.6~105.5	
日間真度 (%)	100.2~102.8	101.4~101.7	99.8~105.0	99.9~102.1	99.6~103.3	100.5~101.2	97.4~99.8	100.0~100.1	99.2~101.9	
回収率 (%) <sup>b</sup>	88.7~92.6	84.4~94.1	83.1~86.3	94.8~96.6	90.0~93.6	93.0~95.9	81.7~87.5	90.7~95.7	92.4~95.2	
前処理後安定性	6°Cで48時間安定であった。									
凍結融解安定性	3回の凍結融解で安定であった。									
短期安定性	氷水中で2時間安定であった。									
長期安定性	-15°C以下で9週間安定であった。									
標準溶液中安定性	NE									
報告書番号	018519									
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-06									

NE：試験せず。

<sup>a</sup> OPC-14714 (内標準物質), リン酸緩衝液 (pH 7) 及び t-ブチルメチルエーテルを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。<sup>b</sup> OPC-14714 (内標準物質) の回収率は 99.6% であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (5)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス							
試料	血漿 <sup>a</sup>							
定量 (対象) 物質	デラマニド	(S)-OPC-67833 <sup>b,c</sup>	(R)-DM-6701	(S)-DM-6701 <sup>c</sup>	(R)-DM-6702	(S)-DM-6702 <sup>c</sup>	(R)-DM-6703	(S)-DM-6703 <sup>c</sup>
測定法	LC/MS/MS							
バリデーションパラメータ								
検量線範囲 <sup>d</sup>	NE							
回帰モデル	NE							
特異性	妨害ピークは検出されなかった。 <sup>e</sup>							
日内精度 (%) 2 ng/mL ラセミ体	4.2	3.0	4.1	6.6	3.5	3.8	7.5	5.8
日内真度 (%) <sup>f</sup> 2 ng/mL ラセミ体	103.7	96.3	101.4	98.6	98.9	101.1	97.3	102.7
個別の真度 (%) <sup>f</sup> 50~2000 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL エナンチオマー	100.9~101.8 99.8~100.0	98.2~99.1 NE	92.9~98.5 98.6~99.4	101.5~107.1 NE	97.8~105.3 99.4~99.9	94.7~102.2 NE	100.8~107.9 99.3~100.0	92.1~99.2 NE
標準溶液中安定性	ワーキング溶液は 4℃ 遮光下で 24 日間安定であった。							
報告書番号	016603							
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-07							

NE : 試験せず。<sup>a</sup>アセトニトリルを血漿に加え蛋白を沈殿させ、その上清にリン酸緩衝液 (pH 7) 及び t-ブチルメチルエーテルを加えて、液-液抽出を行った。<sup>b</sup>OPC-67833 はデラマニド (R 体) のラセミ体であり、デラマニドの S 体は (S)-OPC-67833 として示した。<sup>c</sup>各ラセミ体を分析した時のクロマトグラムより、R 体でないピークをそれぞれの S 体とみなした。<sup>d</sup>実サンプルの測定は、検量線は作成せずに R 体及び S 体の割合 (%) のみを求めた。品質管理サンプル (50, 500, 2000 ng/mL) を実サンプルの前後に入れ、その真度を評価することで測定を保証した。<sup>e</sup>いずれの化合物の検出下限も 1 ng/mL 未満と考えられた。<sup>f</sup>この測定法における真度は理論的なエナンチオマー比率に対する割合で示した。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (6)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス			
試料	肺ホモジネート <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
検量線範囲	10~1000 ng/mL			
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X : 重み)			
特異性	妨害ピークは検出されなかった。化合物単独添加血漿サンプル中にいくつかの妨害ピークが認められたが、それらは標準物質に含まれる不純物由来であると考えられた。以上、定量には影響しないと判断した。			
日内精度 (%)	1.1~5.1	1.8~5.4	0.7~9.7	1.9~7.4
日間精度 (%)	3.6~5.6	3.4~5.1	3.7~9.2	3.9~6.3
日内真度 (%)	94.7~111.7	95.3~108.3	95.9~112.1	95.1~109.0
日間真度 (%)	97.5~105.1	97.4~103.7	97.2~103.4	98.0~106.4
回収率 (%) <sup>b</sup>	93.5~100.0	93.3~101.8	88.8~115.5	72.3~78.0
前処理後安定性	4℃で 24 時間安定であった。			
凍結融解安定性	2 回の凍結融解で安定であった。			
短期安定性	室温下で 1 時間, 氷浴中で 4 時間安定であった。			
長期安定性	-20℃で 4 週間安定であった。		-20℃で 6 週間安定であった。	
標準溶液中安定性	NE			
報告書番号	016034			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-08 (参考資料)			

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質) 及びアセトニトリルを肺ホモジネートに加え蛋白を沈殿させ、その上清にリン酸緩衝液 (pH 7) 及び t-ブチルメチルエーテルを加え、液-液抽出を行った。<sup>b</sup> OPC-51803 (内標準物質) の回収率は 99.3% であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (7)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル
試料	血漿 <sup>a</sup>	血漿 <sup>a</sup>	血漿 <sup>a</sup>	血漿 <sup>a</sup>	血漿 <sup>a</sup>
定量 (対象) 物質	デラマニド	デラマニド	デラマニド	デラマニド	デラマニド
定量法	HPLC/UV	HPLC/UV	HPLC/UV	HPLC/UV	HPLC/UV
バリデーションパラメータ					
検量線範囲	0.03~10 µg/mL	0.03~10 µg/mL	0.03~10 µg/mL	0.03~10 µg/mL	0.03~10 µg/mL
回帰モデル	一次回帰 (Y = aX + b; X : 濃度, Y : ピーク高さ比, 1/X <sup>2</sup> : 重み)				
特異性	妨害ピークは検出されなかった。				
日内精度 (%) <sup>b</sup>	2.0	3.7	0.0	9.4	1.9
日内真度 (%) <sup>b</sup>	94.4	104.4	110.0	88.9	98.9
回収率	<sup>c</sup>				
前処理後安定性	4°Cで48時間安定であった。				
凍結融解安定性	3回の凍結融解で安定であった。				
短期安定性	室温下で2時間、氷冷下で2時間安定であった。	血漿中：室温及び氷冷下で2時間安定であった。 血液中 <sup>d</sup> ：室温、氷冷下及び37°Cで2時間安定であった。	室温下で0.5時間、氷冷下で2時間安定であった。	室温下で0.5時間、氷冷下で2時間安定であった。	室温下で1時間、氷冷下で2時間安定であった。
長期安定性	NE				
標準溶液安定性	NE				
報告書番号	015440				
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-09 (参考資料)				

NE：試験せず。

<sup>a</sup> Ethyl 4-dimethylaminobenzoate (内標準物質) 及びアセトニトリルを血漿に添加し、蛋白を沈殿させた。<sup>b</sup> 定量下限のみ実施。<sup>c</sup> マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿におけるデラマニドの回収率の平均は、0.1及び10 µg/mLでそれぞれ98.94%及び98.60%であった。<sup>d</sup> 室温、氷冷下及び37°Cで2時間インキュベート後、遠心分離を行い、血漿中濃度を測定することにより血液中での安定性を評価した。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (8)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス	ラット	イヌ	ウサギ
試料	血漿 <sup>a</sup>	血漿 <sup>a</sup>	血漿 <sup>a</sup>	血漿 <sup>a</sup>
定量 (対象) 物質	(R)-DM-6702	(R)-DM-6702	(R)-DM-6702	(R)-DM-6702
定量法又は分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ				
検量線範囲	6~1000 ng/mL	3~500 ng/mL		NE
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X : 重み)			NE
特異性	全動物でデラマニドの単独添加血漿サンプルにおいて(R)-DM-6702 の溶出時間に妨害ピークが認められた。ラットを除く全動物で(R)-DM-6701 の単独添加血漿サンプルにおいて(R)-DM-6702 の溶出時間に妨害ピークが認められた。			
	デラマニドの単独添加血漿：妨害ピークが(R)-DM-6702 の検出に与える影響は添加濃度の1.6%以下であった。 (R)-DM-6701 単独添加血漿：妨害ピークが(R)-DM-6702 の検出に与える影響は添加濃度の0.2%以下であった。 デラマニド及び(R)-DM-6701 が(R)-DM-6702 の定量性に与える影響はわずかであった。	デラマニド単独添加血漿：妨害ピークが(R)-DM-6702 の検出に与える影響は添加濃度の0.3%以下であった。 (R)-DM-6701 単独添加血漿：妨害ピークは定量下限 (3 ng/mL) 未満であった。 デラマニド及び(R)-DM-6701 が(R)-DM-6702 の定量性に与える影響はわずかであった。	デラマニド単独添加血漿：妨害ピークが(R)-DM-6702 の検出に与える影響は添加濃度の14.7%~19.3%であった。 (R)-DM-6701 単独添加血漿：妨害ピークが(R)-DM-6702 の検出に与える影響は添加濃度の0.1%以下であった。 (R)-DM-6701 が(R)-DM-6702 の定量性に与える影響はわずかであったが、デラマニドは(R)-DM-6702 の定量性にかんがりの影響を与えた。	デラマニド添加血漿サンプル中の妨害ピークは(R)-DM-6702 であった。前処理中のデラマニド及び(R)-DM-6701 の分解はジエチルエーテル抽出により生じ、抽出溶媒乾固時の熱処理 (40°C) によりその程度は増加した。
日内精度 (%)	NE	NE	4.8 <sup>b</sup>	NE
日内真度 (%)	NE	NE	108.6 <sup>b</sup>	NE
報告書番号	018711			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-10			

NE：試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に加え、液-液抽出を行った。<sup>b</sup> 600 ng/mL のみ実施。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (9)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス
試料	血漿 a
定量 (対象) 物質	添加物I*
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
検量線範囲 <sup>b</sup>	1~100 µg/mL
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, $1/X^2$ : 重み)
特異性	██████████ (内標準物質) に関して妨害ピークは検出されなかった。添加物I* に関しては内因性添加物I* が認められた。その 6 個体の平均血漿中濃度は 5.492 µg/mL であった。
日内精度 (%)	0.9~3.3
日間精度 (%)	4.1~6.2
日内真度 (%)	90.1~113.1
日間真度 (%)	96.5~108.5
回収率 (%)	添加物I* : 92.2, ██████████ (内標準物質) : 88.0
前処理後安定性	4°C で 24 時間安定であった。
凍結融解安定性	5 回の凍結融解で安定であった。
短期安定性	室温で 8 時間安定であった。
長期安定性	-15°C 以下で 4 週間安定であった。
標準溶液中安定性	NE
希釈の影響	精製水による希釈サンプル中の残存率は 89.1% (2 倍希釈) 及び 85.4% (5 倍希釈) であった。
報告書番号	018862
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-11 (参考資料)

NE : 試験せず。

a ██████████ (内標準物質), 精製水, アセトニトリル及びヘキサンを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。

b 検量線は精製水を用いて作成した。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (10)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	マウス	
試料	肝ホモジネート <sup>a</sup>	
定量 (対象) 物質	フィロキノン	メナキノン-4
定量法	LC/MS/MS	
バリデーションパラメータ		
検量線範囲 <sup>b</sup>	0.05~25 ng/mL	0.1~50 ng/mL
回帰モデル	一次回帰 (Y = aX + b; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X <sup>2</sup> : 重み)	
特異性	精製水及び肝ホモジネートサンプルにおいて, <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -フィロキノン (内標準物質), <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -メナキノン-4 (内標準物質)に関する妨害ピークはなかった。肝ホモジネートサンプルにおいて, 内因性フィロキノン及び内因性メナキノン-4 が認められ, その 6 個体の平均血漿中濃度はそれぞれ 0.21188 ng/mL 及び 2.0626 ng/mL であった。	
日内精度 (%)	精製水 : 2.0~6.5, 肝ホモジネート : 1.7~4.1	精製水 : 2.7~11.1, 肝ホモジネート : 1.3~7.2
特異性	精製水及び肝ホモジネートサンプルにおいて, 妨害ピークはなかった。	
日内精度 (%)	精製水 : 2.0~6.5, 肝ホモジネート : 1.7~3.8	精製水 : 2.7~11.1, 肝ホモジネート : 1.3~7.2
日間精度 (%)	精製水 : 3.5~5.4, 肝ホモジネート : 3.5~6.2	精製水 : 5.1~8.1, 肝ホモジネート : 3.2~6.9
日内真度 (%)	精製水 : 93.3~101.6, 肝ホモジネート : 87.3~99.3	精製水 : 94.4~105.9, 肝ホモジネート : 96.3~104.5
日間真度 (%)	精製水 : 96.4~98.4, 肝ホモジネート : 93.2~96.6	精製水 : 97.6~100.1, 肝ホモジネート : 98.4~102.2
回収率 (%)	精製水 : 71.9~88.1, <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -フィロキノン (内標準物質) : 73.8 肝ホモジネート : 63.0~83.5, <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -フィロキノン : 73.1	精製水 : 60.5~72.3, <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -メナキノン-4 (内標準物質) : 63.6 肝ホモジネート : 69.8~92.8, <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -メナキノン-4 : 71.2
前処理後安定性	精製水処理サンプル : 10°C で 48 時間安定であった。肝ホモジネート処理サンプル : 10°C で 48 時間安定であった。	
凍結融解安定性	肝ホモジネート : 5 回の凍結融解で安定であった。	

(続く)

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (10)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

動物種	マウス
短期安定性	肝ホモジネート：室温下で8時間安定であった。
長期安定性	肝ホモジネート：-15°C以下で56日間安定であった。
標準溶液中安定性	フィロキノン, メナキノン-4, <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -フィロキノン (内標準物質), <sup>18</sup> O <sub>2</sub> -メナキノン-4 (内標準物質)：ストック溶液は10°C以下遮光下で56日間安定, ワーキング溶液は10°C以下遮光下でフィロキノンは21日間及びその他の化合物は28日間安定であった。
報告書番号	024495
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-12 (参考資料)

<sup>a</sup> <sup>18</sup>O<sub>2</sub>-フィロキノン及び<sup>18</sup>O<sub>2</sub>-メナキノン-4 (内標準物質), エタノール, 精製水及びヘキサンを肝ホモジネートに加えて, 液-液抽出を行い, その抽出物を再びヘキサンで液-液抽出し, 更にその抽出物を固相抽出した。

<sup>b</sup> 精製水で検量線を作成した。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (11)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ラット			
試料	血漿 <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
バリデーションパラメータ				
検量線範囲	3~500 ng/mL			
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; 及び $X = aY^2 + bY + c$ : X: 濃度, Y: ピーク面積比, 1/X: 重み)			
特異性	方法 1 及び 2: 妨害ピークは検出されなかった。			
日内精度 (%) <sup>b</sup>	1) 方法 1: 2.1~8.2 2) 方法 1: 3.0~6.9 方法 2: 1.2~2.7	1) 方法 1: 1.8~7.0 2) 方法 1: 1.1~6.9 方法 2: 1.3~3.8	1) 方法 1: 1.6~6.8 2) 方法 1: 2.2~8.5 方法 2: 2.5~6.6	1) 方法 1: 2.0~6.6 2) 方法 1: 1.5~7.6 方法 2: 1.8~2.8
日間精度 (%) <sup>b</sup>	1) 方法 1: 4.3~7.4 2) 方法 1: 4.0~8.3	1) 方法 1: 2.8~6.0 2) 方法 1: 3.7~7.0	1) 方法 1: 3.1~6.5 2) 方法 1: 6.1~7.3	1) 方法 1: 3.1~4.8 2) 方法 1: 3.4~6.7
日内真度 (%) <sup>b</sup>	1) 方法 1: 90.9~104.4 2) 方法 1: 91.7~108.5 方法 2: 89.5~94.8	1) 方法 1: 96.7~105.5 2) 方法 1: 97.3~109.3 方法 2: 90.0~93.5	1) 方法 1: 93.6~103.3 2) 方法 1: 92.8~107.7 方法 2: 85.4~94.8	1) 方法 1: 92.6~102.8 2) 方法 1: 92.5~104.8 方法 2: 89.4~95.1
日間真度 (%) <sup>b</sup>	1) 方法 1: 97.3~102.1 2) 方法 1: 99.1~104.7	1) 方法 1: 99.8~100.5 2) 方法 1: 102.1~103.9	1) 方法 1: 97.6~100.1 2) 方法 1: 99.5~103.1	1) 方法 1: 94.3~100.4 2) 方法 1: 97.1~102.3
回収率 (%) <sup>c</sup>	83.6~89.3	87.8~94.2	88.6~103.1	83.9~90.6
前処理後安定性	4°Cで 24 時間安定であった。			

(続く)

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (11)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

動物種	ラット
凍結融解安定性	3回の凍結融解で安定であった。
短期安定性	室温下で1時間、氷水中で2時間安定であった。
長期安定性	-20°Cで4ヵ月間安定であった。
標準溶液中安定性	ストック溶液は10°C以下遮光下で12週間安定、ワーキング溶液は10°C以下遮光下で4週間、室温遮光下で24時間安定であった。
報告書番号	015939
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-05

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。

<sup>b</sup> 方法1及び方法2は, 高速液体クロマトグラフィーのグラジエント条件が異なる方法である。

1):  $X = aY^2 + bY + c$  の二次回帰で算出した。

2):  $Y = aX^2 + bX + c$  の二次回帰で算出した。

<sup>c</sup> OPC-51803 (内標準物質) の回収率は107.1%であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (12)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ラット			
試料	血漿 <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
バリデーションパラメータ				
検量線範囲	3~500 ng/mL			
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X : 重み)			
特異性	妨害ピークは検出されなかった。			
日内精度 (%) <sup>b</sup>	絶食下血漿 : 0.6~3.4 非絶食下血漿 : 1.0~2.7	絶食下血漿 : 0.4~3.7 非絶食下血漿 : 1.5~1.7	絶食下血漿 : 1.9~5.3 非絶食下血漿 : 2.1~4.1	絶食下血漿 : 0.7~2.4 非絶食下血漿 : 1.5~3.5
日間精度 (%)	—	—	—	—
日内真度 (%) <sup>b</sup>	絶食下血漿 : 102.5~112.7 非絶食下血漿 : 98.2~100.5	絶食下血漿 : 100.7~108.6 非絶食下血漿 : 99.8~101.9	絶食下血漿 : 95.7~102.3 非絶食下血漿 : 95.4~98.9	絶食下血漿 : 95.5~106.1 非絶食下血漿 : 97.8~102.0
日間真度 (%)	NE	NE	NE	NE
回収率 (%)	NE	NE	NE	NE
前処理後安定性	NE			
凍結融解安定性	NE			
短期安定性	NE			
長期安定性	NE			
標準溶液中安定性	NE			
報告書番号	015922			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-13			

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。<sup>b</sup> LC-MS/MS 装置及び分析者を変更して定量法の堅牢性を確認した。また非絶食及び絶食ラットの血漿より得られた測定値に差はみられなかった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (13)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ラット								
試料	血漿 <sup>a</sup>								
定量 (対象) 物質	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	DM-6717	DM-6718	DM-6720	DM-6721	DM-6722
定量法	LC/MS/MS								
バリデーションパラメータ									
検量線範囲	3~1000 ng/mL	3~300 ng/mL							
回帰モデル	二次回帰 ( $\log(Y) = a(\log(X))^2 + b(\log(X)) + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比)								
特異性	妨害ピークは検出されなかった。								
日内精度 (%)	0.5~7.1	1.3~5.7	1.2~9.2	1.8~6.7	1.0~6.6	0.8~8.1	2.6~7.2	1.2~6.7	1.1~6.5
日間精度 (%)	4.1~5.9	3.0~6.5	5.1~7.5	3.7~5.9	4.3~7.7	3.7~6.3	4.6~6.6	4.0~5.1	4.0~4.9
日内真度 (%)	98.1~108.3	93.9~105.6	96.6~102.6	95.7~102.7	91.5~103.3	95.2~106.4	86.4~101.7	93.9~102.8	94.0~102.5
日間真度 (%)	100.0~104.3	100.9~101.8	99.1~100.6	98.2~101.1	98.2~101.3	98.5~101.1	91.2~96.7	97.5~100.8	96.9~100.9
回収率 (%) <sup>b</sup>	81.2~86.8	93.7~96.2	88.9~99.3	92.7~95.2	88.9~94.8	93.9~96.2	83.5~93.9	93.4~100.1	94.1~96.7
前処理後安定性	6°Cで48時間安定であった。								
凍結融解安定性	3回の凍結融解で安定であった。								
短期安定性	氷水中で2時間安定であった。								
長期安定性	-15°C以下で12週間安定であった。								
標準溶液中安定性	ストック溶液 (DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722) は10°C以下遮光下で12週間安定, ワーキング溶液は10°C以下遮光下で5週間安定であった。								
報告書番号	018106								
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-14								

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-14714 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及び t-ブチルメチルエーテルを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。<sup>b</sup> OPC-14714 (内標準物質) の回収率は85.6%であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (14)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ラット									
試料	血漿 <sup>a</sup>									
定量 (対象) 物質	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	DM-6717	DM-6718	DM-6720	DM-6721	DM-6722	
定量法	LC/MS/MS									
バリデーションパラメータ										
検量線範囲	3~1000 ng/mL	3~300 ng/mL								
回帰モデル	一次回帰 (Y = aX + b; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X <sup>2</sup> : 重み)									
特異性	妨害ピークは検出されなかった。化合物単独添加血漿サンプル中にいくつかの妨害ピークが認められたが、それらは標準物質に含まれる不純物由来であると考えられた。以上、定量には影響しないと判断した。									
日内精度 (%)	1.4~5.5	1.1~4.2	1.5~3.7	1.5~4.5	2.2~9.0	0.9~3.1	1.5~3.3	1.0~4.5	0.5~3.2	
日間精度 (%)	3.2~4.4	1.7~4.1	2.5~3.0	2.0~4.5	3.0~6.0	1.7~3.3	2.1~3.4	2.0~4.4	1.5~3.6	
日内真度 (%)	96.0~101.6	98.4~105.4	97.0~102.2	97.5~106.9	96.3~103.7	96.4~101.4	98.4~103.6	96.6~106.5	98.5~106.2	
日間真度 (%)	98.4~99.6	98.9~101.0	98.1~101.2	98.4~102.5	97.7~101.9	99.0~99.4	99.4~100.8	98.0~102.5	99.3~102.6	
回収率 (%) <sup>b</sup>	54.5~64.6	62.2~68.1	67.6~71.5	65.9~72.1	55.4~61.5	64.5~71.5	62.3~66.7	64.0~70.0	63.1~70.5	
前処理後安定性	10℃で 48 時間安定であった。									
凍結融解安定性	NE									
短期安定性	NE									
長期安定性	NE									
標準溶液中安定性	デラマニドのワーキング溶液は 10℃以下で 4 週間安定, 代謝物 (8 種類) のワーキング溶液は 10℃以下で 2 週間安定であった。									
報告書番号	022790									
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-15									

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-14714 (内標準物質) 及びメタノールを血漿に添加し, 蛋白を沈殿させ, その上清に精製水/ギ酸を加え, 固相抽出を行った。<sup>b</sup> OPC-14714 (内標準物質) の回収率は 71.6%であった。

デラマニド及び代謝物 (8 種類) の定量法部分バリデーションが実施され, 日内再現性 (精度及び真度) は判定基準内であった (報告書番号 027793, 資料番号 4.2.2.1-30)。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (15)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ラット							
試料	血漿 <sup>a</sup>							
定量 (対象) 物質	デラマニド	(S)-OPC-67833 <sup>b,c</sup>	(R)-DM-6701	(S)-DM-6701 <sup>c</sup>	(R)-DM-6702	(S)-DM-6702 <sup>c</sup>	(R)-DM-6703	(S)-DM-6703 <sup>c</sup>
測定法	LC/MS/MS							
バリデーションパラメータ								
検量線範囲 <sup>d</sup>	NE							
回帰モデル	NE							
特異性	6個のブランク血漿サンプルのうち1個で(R)-DM-6702と部分的重なっている妨害ピークが検出された。検出された妨害ピークの面積は2 ng/mLの(R)-DM-6702のピーク面積の9.8%であった。 <sup>e</sup>							
日内精度 (%) 2 ng/mL ラセミ体 :	6.7	5.1	8.4	9.8	5.3	4.6	9.2	5.9
日内真度 (%) <sup>f</sup> 2 ng/mL ラセミ体	101.9	98.1	103.0	97.0	99.8	100.2	98.1	101.9
個別の真度 (%) <sup>f</sup> 50~2000 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL エナンチオマー	99.4~103.0 100.0	97.0~100.6 NE	101.8~104.0 99.5~99.6	96.0~98.2 NE	99.8~105.0 100.0	95.0~100.2 NE	97.2~101.8 100.0	98.2~102.8 NE
標準溶液中安定性	NE							
報告書番号	017595							
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-16							

NE : 試験せず。<sup>a</sup> アセトニトリルを血漿に加え蛋白を沈殿させ、その上清にリン酸緩衝液 (pH 7) 及び t-ブチルメチルエーテルを加えて、液-液抽出を行った。<sup>b</sup> OPC-67833 はデラマニド (R 体) のラセミ体であり、デラマニドの S 体は (S)-OPC-67833 として示した。<sup>c</sup> 各ラセミ体を分析した時のクロマトグラムより、R 体でないピークをそれぞれの S 体とみなした。<sup>d</sup> 実サンプルの測定は、検量線は作成せずに R 体及び S 体の割合 (%) のみを求めた。品質管理サンプル (50, 500, 2000 ng/mL) を実サンプルの前後に入れ、その真度を評価することで測定を保証した。<sup>e</sup> (R)-DM-6702, (R)-DM-6703 及び (S)-DM-6703 の検出下限はそれぞれ 1 ng/mL, 2 ng/mL 及び 1 ng/mL であり、それ以外の化合物は 1 ng/mL 未満と考えられた。<sup>f</sup> この測定法における真度は理論的なエナンチオマー比率に対する割合で示した。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (16)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ラット			
試料	肝 S9 を含む細胞培養液 <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
検量線範囲	10~1000 ng/mL			
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, $1/X$ : 重み)			
特異性	妨害ピークは検出されなかった。化合物単独添加サンプル中にいくつかの妨害ピークが認められたが、それらは定量には影響しないと判断した。以上、定量には影響しないと判断した。			
日内精度 (%)	1.2~5.2	1.7~7.4	1.3~10.1	1.5~8.8
日間精度 (%)	2.4~3.5	3.3~5.7	4.8~9.7	5.6~6.3
日内真度 (%)	96.6~101.8	93.5~102.0	90.1~107.2	94.6~104.4
日間真度 (%)	98.4~99.0	95.0~99.5	94.4~101.8	96.1~101.9
回収率 (%) <sup>b</sup>	78.9~81.0	76.8~81.6	56.8~68.6	77.4~80.1
前処理後安定性	4°Cで 24 時間安定であった。			
凍結融解安定性	NE			
短期安定性	室温で 1 時間, 氷中で 4 時間安定であった。			
長期安定性	-20°Cで 30 日間安定であった。			
標準溶液中安定性	NE			
報告書番号	016485			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-17 (参考資料)			

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質) 及びメタノールを肝 S9 を含む細胞培養液に添加し, 蛋白を沈殿させ, その上清にリン酸緩衝液 (pH 7) 及び t-ブチルメチルエーテルを加え, 液-液抽出を行った。

<sup>b</sup> OPC-51803 (内標準物質) の回収率は 85.2%であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (17)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ラット
試料	血漿 ( [redacted] (内標準物質) , 精製水, アセトニトリル及びヘキサンを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。)
定量 (対象) 物質	添加物I*
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
検量線範囲	1~100 µg/mL (検量線は精製水を用いて作成した。)
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, $1/X^2$ : 重み)
特異性	精製水抽出物 : 妨害ピークは検出されなかった。 血漿抽出物 : [redacted] (内標準物質) に関して妨害ピークは検出されず, 添加物I* に関しては内因性添加物I* が認められた。その6個体の平均血漿中濃度は $10.928 \pm 2.059$ µg/mL であった。
日内精度 (%)	精製水: 1.8~3.8, 血漿: 1.1~3.2
日間精度 (%)	血漿: 1.5~2.7
日内真度 (%)	精製水: 100.8~109.3, 血漿: 101.8~111.5
日間真度 (%)	血漿: 102.7~109.7
回収率 (%)	精製水 : 添加物I* : 88.8~93.0, [redacted] (内標準物質): 95.0 血漿 : 添加物I* : 97.7, [redacted] (内標準物質): 92.5
前処理後安定性	精製水処理サンプル : 4°Cで24時間安定であった。 血漿処理サンプル : 4°Cで24時間安定であった。
凍結融解安定性	血漿 : 3回の凍結融解で安定であった。
短期安定性	血漿 : 室温で8時間安定であった。
長期安定性	血漿 : -15°C以下で4週間安定であった。
標準溶液中安定性	添加物I* 及び [redacted] (内標準物質) : ストック溶液中において, 10°C以下遮光下で4週間安定であった。 ワーキング溶液中において, 10°C以下遮光下で1週間安定であった。
希釈の影響	精製水による希釈サンプル中の残存率は 101.3% (2倍希釈) , 96.2% (5倍希釈) 及び 87.1% (10倍希釈) であった。
報告書番号	018273
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-18 (参考資料)

添加物I\* の定量法部分バリデーションが実施され, 特異性, 日内及び日間再現性 (精度及び真度) , 及び前処理後安定性 (10°C, 24時間) は, いずれも判定基準内であった (報告書番号 027685 (参考資料) , 資料番号 4.2.2.1-31) 。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (18)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ウサギ			
試料	血漿 <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
検量線範囲	3~1000 ng/mL			
回帰モデル	一次回帰 ( $Y = aX + b$ ; X: 濃度, Y: ピーク面積比, $1/Y^2$ : 重み)			
特異性	妨害ピークは検出されなかった。			
日内精度 (%)	絶食下血漿: 2.5~5.8 非絶食下血漿: 2.8~7.5	絶食下血漿: 2.9~5.3 非絶食下血漿: 1.6~7.6	絶食下血漿: 1.8~6.3 非絶食下血漿: 2.0~5.1	絶食下血漿: 2.5~5.4 非絶食下血漿: 1.0~6.0
日間精度 (%)	非絶食下血漿: 4.2~6.9	非絶食下血漿: 3.2~5.7	非絶食下血漿: 3.8~5.0	非絶食下血漿: 3.9~7.1
日内真度 (%) <sup>b</sup>	絶食下血漿: 99.6~104.0 非絶食下血漿: 91.7~103.5	絶食下血漿: 90.1~95.9 非絶食下血漿: 92.2~103.6	絶食下血漿: 90.0~101.3 非絶食下血漿: 92.2~106.8	絶食下血漿: 97.4~99.5 非絶食下血漿: 91.6~107.0
日間真度 (%) <sup>b</sup>	非絶食下血漿: 97.4~97.7	非絶食下血漿: 97.4~101.3	非絶食下血漿: 94.6~104.0	非絶食下血漿: 98.1~102.8
回収率 (%) <sup>c</sup>	デラマニド: 91.5~95.8	DM-6701: 101.3~102.5	DM-6702: 105.6~110.2	DM-6703: 99.9~103.6
前処理後安定性	4°Cで48時間安定であった。			
凍結融解安定性	3回の凍結融解で安定であった。			
短期安定性	室温で1時間, 氷水中で2時間安定であった。			
長期安定性	NE			
標準溶液中安定性	NE			
報告書番号	016033			
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-19			

NE: 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に加え, 液-液抽出を行った。<sup>b</sup> 他の報告書のデータと一貫性を図るために, 報告書 (No.016033 及び 018099) の値に100を加算した。 <sup>c</sup> OPC-51803 (内標準物質) の回収率は101.0%であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (19)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ウサギ		
試料	血漿 <sup>a</sup>		
定量 (対象) 物質	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
定量法	LC/MS/MS		
検量線範囲	3~1000 ng/mL		
回帰モデル	一次回帰 ( $Y = aX + b$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, $1/Y^2$ : 重み)		
特異性	妨害ピークは検出されなかった。		
日内精度 (%)	2.2~4.8	3.0~5.9	2.5~6.2
日間精度 (%)	NE	NE	NE
日内真度 (%) <sup>b</sup>	93.4~103.8	96.0~103.8	95.7~108.1
日間真度 (%)	NE	NE	NE
回収率 (%)	NE	NE	NE
前処理後安定性	NE		
凍結融解安定性	NE		
短期安定性	NE		
長期安定性	NE		
標準溶液中安定性	NE		
報告書番号	018099		
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-20		

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に加え, 液-液抽出を行った。<sup>b</sup> 他の報告書のデータと一貫性を図るために, 報告書の値に 100 を加算した。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (20)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ウサギ								
試料	血漿 <sup>a</sup>								
定量 (対象) 物質	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	DM-6717	DM-6718	DM-6720	DM-6721	DM-6722
定量法	LC/MS/MS								
バリデーションパラメータ									
検量線範囲	3~1000 ng/mL								
回帰モデル	一次回帰 (Y = aX + b; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/Y <sup>2</sup> : 重み)								
特異性	妨害ピークは検出されなかった。化合物単独添加血漿サンプル中に妨害ピークは検出されなかった。以上、定量には影響しないと判断した。								
日内精度 (%)	1.5~6.5	0.9~9.4	1.1~6.4	1.2~5.9	1.4~6.9	1.2~4.6	1.4~8.3	1.5~7.3	0.8~6.8
日間精度 (%)	1.9~4.4	2.2~6.5	2.7~5.7	2.4~5.2	2.3~6.1	1.9~4.8	5.8~7.4	2.2~7.2	2.2~4.7
日内真度 (%) <sup>b</sup>	90.2~94.2	91.0~98.2	91.9~97.0	90.9~95.7	90.7~103.5	90.9~96.5	89.9~110.0	90.2~106.8	90.7~96.9
日間真度 (%)	90.9~93.4	92.1~96.9	92.9~94.7	92.1~94.5	91.5~100.0	91.6~94.1	96.9~102.8	91.4~99.4	91.7~95.5
回収率 (%) <sup>c</sup>	99.4~109.2	95.9~104.7	92.4~100.9	95.9~103.1	100.4~105.0	95.1~105.0	89.0~100.6	96.5~103.8	96.1~105.3
前処理後安定性	4°Cで48時間安定であった。								
凍結融解安定性	5回の凍結融解で安定であった。								
短期安定性	室温で1時間、氷水中で2時間安定であった。								
長期安定性	-70°C以下で21日間安定であった。他試験 <sup>d</sup> において、-70°C以下で138日間安定であった。								
標準溶液中安定性	NE								
報告書番号	018402								
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-21								

NE：試験せず。

<sup>a</sup> OPC-14714 (内標準物質) 及びメタノールを血漿に添加し、蛋白を沈殿させた。<sup>b</sup> 他の報告書のデータと一貫性を図るために、報告書の値に100を加算した。<sup>c</sup> OPC-14714 (内標準物質) の回収率は111.8%であった。<sup>d</sup> 報告書番号018797 (CTDの記載箇所 (資料番号4.2.2.1-22))。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (21)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ウサギ							
試料	血漿 <sup>a</sup>							
定量 (対象) 物質	デラマニド	(S)-OPC-67833 <sup>b,c</sup>	(R)-DM-6701	(S)-DM-6701 <sup>c</sup>	(R)-DM-6702	(S)-DM-6702 <sup>c</sup>	(R)-DM-6703	(S)-DM-6703 <sup>c</sup>
測定法	LC/MS/MS							
バリデーションパラメータ								
検量線範囲 <sup>d</sup>	NE							
回帰モデル	NE							
特異性	妨害ピークは検出されなかった。 <sup>e</sup>							
日内精度 (%) 2 ng/mL ラセミ体	4.4	4.2	4.9	8.3	4.4	4.3	6.7	5.5
日内真度 (%) <sup>f</sup> 2 ng/mL ラセミ体	101.6	98.4	96.5	103.5	97.0	103.0	97.6	102.4
個別の真度 (%) <sup>f</sup> 50~2000 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL エナンチオマー	100.0~100.4 99.9~100.0	99.6~100.0 NE	96.3~103.1 99.0~99.7	96.9~103.7 NE	101.9~103.3 99.8~100.0	96.7~98.1 NE	98.4~105.1 99.9~100.0	94.9~101.6 NE
標準溶液中安定性	ワーキング溶液は、4℃遮光下で 24 日間安定であった。							
報告書番号	016603							
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-07							

NE: 試験せず。<sup>a</sup>アセトニトリルを血漿に加え蛋白を沈殿させ、その上清にリン酸緩衝液及 (pH 7) ビt-ブチルメチルエーテルを加えて、液-液抽出を行った。  
<sup>b</sup> OPC-67833 はデラマニド (R 体) のラセミ体であり、デラマニドの S 体は(S)-OPC-67833 として示した。<sup>c</sup>各ラセミ体を分析した時のクロマトグラムより、R 体でないピークをそれぞれの S 体とみなした。<sup>d</sup>実サンプルの測定は、検量線は作成せずに R 体及び S 体の割合 (%) のみを求めた。品質管理サンプル (50, 500, 2000 ng/mL) を実サンプルの前後に入れ、その真度を評価することで測定を保証した。<sup>e</sup>いずれの化合物の検出下限も 1 ng/mL 未満と考えられた。<sup>f</sup>この測定法における真度は理論的なエナンチオマー比率に対する割合で示した。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (22)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	ウサギ
試料	血漿 <sup>a</sup>
定量 (対象) 物質	(R)-DM-6702
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
検量線範囲	3~1000 ng/mL
回帰モデル	一次回帰 ( $Y = aX + b$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, $1/Y^2$ : 重み)
特異性	デラマニド及び(R)-DM-6701の単独添加血漿サンプルにおいて(R)-DM-6702の溶出時間に妨害ピークが認められた。デラマニド及び(R)-DM-6701の単独添加血漿サンプル(それぞれ1000及び500 ng/mL)を前処理すると、デラマニド単独添加血漿サンプル中の妨害物質濃度の平均値は(R)-DM-6702として6.25 ng/mL、(R)-DM-6701単独添加血漿サンプル中では定量下限未満であった。デラマニド及び(R)-DM-6701が(R)-DM-6702の定量性に与える影響はわずかであった。
日内精度 (%)	NE
日間精度 (%)	NE
日内真度 (%)	NE
日間真度 (%)	NE
回収率	NE
前処理後安定性	NE
凍結融解安定性	NE
短期安定性	NE
長期安定性	NE
標準溶液中安定性	NE
報告書番号	018556
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-23

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に加え、液-液抽出を行った。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (23)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	イヌ			
試料	血漿 <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
バリデーションパラメータ				
検量線範囲	3~500 ng/mL			
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ 及び $X = aY^2 + bY + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X : 重み)			
特異性	方法 1 及び 2 : 妨害ピークは検出されなかった。			
日内精度 (%) <sup>b</sup>	1) : 0.7~4.0, 2) : 1.0~4.0	1) : 0.8~5.8, 2) : 0.6~4.5	1) : 2.0~5.3, 2) : 1.5~6.6	1) : 0.5~6.2, 2) : 0.5~5.1
日間精度 (%) <sup>b</sup>	1) : 1.6~6.1, 2) : 2.7~4.4	1) : 1.8~5.3, 2) : 2.5~5.0	1) : 3.1~5.4, 2) : 3.9~7.5	1) : 2.0~4.8, 2) : 2.7~5.9
日内真度 (%) <sup>b</sup>	1) : 87.3~101.4, 2) : 87.0~101.1	1) : 93.5~101.3, 2) : 91.8~101.6	1) : 94.3~107.4, 2) : 87.9~101.8	1) : 88.1~103.5, 2) : 87.7~102.7
日間真度 (%) <sup>b</sup>	1) : 94.8~100.0, 2) : 90.2~96.0	1) : 97.2~97.6, 2) : 92.3~96.4	1) : 96.0~103.0, 2) : 92.5~101.5	1) : 93.7~101.0, 2) : 88.8~100.3
回収率 (%) <sup>c</sup>	74.4~86.7	91.3~95.0	103.1~104.9	87.8~91.0
前処理後安定性	4°Cで, 24 時間安定であった。			
凍結融解安定性	3 回の凍結融解で安定であった。			
短期安定性	室温下でデラマニド及び DM-6702 は 0.5 時間, DM-6701 及び DM-6703 は 1 時間安定であった。氷水中で 2 時間安定であった。			
長期安定性	-20°Cで 1 ヶ月間安定, -60°C以下で 3 ヶ月間安定であった。			
標準溶液中安定性	ストック溶液は 10°C以下遮光下で 12 週間安定, ワーキング溶液は 10°C以下遮光下で 4 週間, 室温遮光下で 24 時間安定であった。			
報告書番号	015939			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-05			

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に加え, 液-液抽出を行った。

<sup>b</sup> 方法 1 及び方法 2 は, 高速液体クロマトグラフィーのグラジエント条件が異なる方法である。

1):  $X = aY^2 + bY + c$  の二次回帰で算出した。2):  $Y = aX^2 + bX + c$  の二次回帰で算出した。

<sup>c</sup> OPC-51803 (内標準物質) の回収率は 104.4%であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (24)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	イヌ
試料	血漿 <sup>a</sup>
定量 (対象) 物質	デラマニド
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
検量線範囲	3~1000 ng/mL
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, $1/X$ : 重み)
特異性	妨害ピークは検出されなかった。
日内精度 (%)	4.1~8.3
日間精度 (%)	5.9~6.6
日内真度 (%)	100.0~108.1
日間真度 (%)	101.4~105.6
回収率 (%)	90.8~98.5, OPC-51803 (内標準物質) : 79.0
前処理後安定性	4°Cで24時間安定であった。
凍結融解安定性	NE
短期安定性	NE
長期安定性	NE
標準溶液中安定性	ワーキング溶液中において、10°C以下遮光下で4週間、室温遮光下で24時間安定であった。
報告書番号	015974
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-24

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> OPC-51803 (内標準物質) 及びアセトニトリルを血漿に添加し、蛋白を沈殿させ、その上清にリン酸緩衝液 (pH 7) 及びt-ブチルメチルエーテルを加え、液-液抽出した。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (25)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	イヌ									
試料	血漿 <sup>a</sup>									
定量 (対象) 物質	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	DM-6717	DM-6718	DM-6720	DM-6721	DM-6722	
定量法	LC/MS/MS									
バリデーションパラメータ										
検量線範囲	3~1000 ng/mL									
回帰モデル	二次回帰 ( $Y = aX^2 + bX + c$ ; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X : 重み)									
特異性	妨害ピークは検出されなかった。DM-6718 及び DM-6722 の単独添加血漿サンプルにおいて、それぞれ(R)-DM-6703 及び DM-6721 の溶出時間に妨害ピークが検出された。その比 [化合物単独添加血漿サンプル(1000 ng/mL)における妨害ピーク面積 / 定量下限(3 ng/mL)における面積] は 44.4% (DM-6718 由来(R)-DM-6703) 及び 29.7% (DM-6722 由来 DM-6721) であった。									
日内精度 (%)	1.0~4.9	1.3~4.0	0.8~3.4	0.9~7.4	2.1~11.9	0.9~5.2	0.3~5.1	1.1~7.7	1.2~7.6	
日間精度 (%)	2.5~3.9	1.8~3.8	2.3~3.1	2.2~7.2	3.0~9.9	3.0~4.9	1.4~4.6	2.8~5.2	3.3~6.4	
日内真度 (%)	94.4~102.1	92.9~101.6	94.4~100.2	92.2~103.0	93.4~104.2	91.2~100.2	96.1~104.4	94.4~101.4	93.9~102.9	
日間真度 (%)	96.4~98.7	94.5~98.4	96.1~98.2	96.8~99.6	95.9~99.2	95.1~98.4	98.5~100.7	96.8~98.7	96.7~98.3	
回収率 (%) <sup>b</sup>	89.0~94.5	86.0~94.4	86.2~88.2	88.3~97.0	86.0~90.2	89.0~96.4	80.2~82.8	88.0~89.3	87.7~89.6	
前処理後安定性	4°Cで 24 時間安定であった。									
凍結融解安定性	5 回の凍結融解で安定であった。									
短期安定性	2°C~5°Cで 4 時間安定であった									
長期安定性	-70°C~-80°Cで 4 週間安定であった。他試験において、デラマニドは-65°C~-80°Cで 5.5 ヶ月間安定であった。 <sup>c</sup> 8 種の代謝物は、-65°C~-80°Cで 7 ヶ月間安定であった。 <sup>c</sup>									
標準溶液中安定性	ワーキング溶液中において、1~6°C遮光下で 2 週間安定であった。									
報告書番号	018706									
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-25									

<sup>a</sup> OPC-14714 (内標準物質) 及びメタノールを血漿に添加し、蛋白を沈殿させた。<sup>b</sup> OPC-14714 (内標準物質) の回収率は 85.7%であった。<sup>c</sup> 報告書番号 019234 (CTD の記載箇所 (資料番号 4.2.2.1-26)) 。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (26)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	イヌ							
試料	血漿 <sup>a</sup>							
定量 (対象) 物質	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	リファンピシン	ピラジナミド	エタンブトール	イソニアジド
定量法	LC/MS/MS							
バリデーションパラメータ								
検量線範囲	6~500 ng/mL				0.05~5 µg/mL			
回帰モデル	一次回帰 (Y = aX + b; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X <sup>2</sup> : 重み) <sup>b</sup>							
特異性	妨害ピークは検出されなかった。							
日内精度 (%)	0.7~4.5	1.3~5.3	1.0~3.8	1.3~6.2	1.8~8.0	1.5~6.4	0.6~5.5	1.5~6.9
日間精度 (%)	2.6~4.1	2.7~4.7	2.7~4.4	4.0~4.7	2.5~6.2	3.1~5.2	2.1~3.4	3.6~6.5
日内真度 (%)	96.1~103.9	96.1~104.4	94.9~109.7	95.2~107.0	92.1~99.4	93.2~101.7	92.3~101.8	87.9~100.3
日間真度 (%)	98.8~100.5	98.6~100.7	95.2~104.0	96.2~101.9	94.1~98.1	93.8~97.9	93.7~101.5	91.9~99.4
回収率 (%) <sup>c</sup>	92.0~102.5	93.7~101.6	88.7~101.1	93.8~102.0	92.5~103.6	95.4~102.3	89.4~101.6	97.4~108.8
前処理後安定性	10℃で24時間安定であった。							
凍結融解安定性	NE							
短期安定性	NE							
長期安定性	NE							
標準溶液中安定性	抗結核薬及びエチオナミド (内標準物質) : ワーキング溶液中において, 10℃以下遮光下で35日間安定であった。							
報告書番号	022126							
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-27							

NE : 試験せず。

<sup>a</sup> エチオナミド (内標準物質) , メタノールを血漿に添加し, 蛋白を沈殿させた。<sup>b</sup> リファンピシン及びイソニアジドは, 二次回帰 (Y = aX<sup>2</sup> + bX + c; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X<sup>2</sup> : 重み)で回帰した。<sup>c</sup> エチオナミド (内標準物質) の回収率は106.1%であった。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (27)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	イヌ							
試料	血漿 <sup>a</sup>							
定量 (対象) 物質	デラマニド	(S)-OPC-67833 <sup>b,c</sup>	(R)-DM-6701	(S)-DM-6701 <sup>c</sup>	(R)-DM-6702	(S)-DM-6702 <sup>c</sup>	(R)-DM-6703	(S)-DM-6703 <sup>c</sup>
測定法	LC/MS/MS							
バリデーションパラメータ								
検量線範囲 <sup>d</sup>	NE							
回帰モデル	NE							
特異性	妨害ピークは検出されなかった。 <sup>e</sup>							
日内精度 (%) 2 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL エナンチオマー	2.4 1.0~4.0 1.8~3.7	3.1 1.5~5.5 NE	4.2 1.6~4.1 1.3~2.9	4.3 0.8~6.0 NE	5.1 2.0~4.5 2.3~3.3	5.4 1.7~4.4 NE	5.3 1.2~5.3 1.4~3.0	2.9 1.5~5.6 NE
日内真度 (%) <sup>f</sup> 2 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL エナンチオマー	103.5 100.9~101.8 100.0~100.0	96.5 98.2~99.1 NE	99.3 95.5~96.4 98.7~99.5	100.7 103.6~104.5 NE	98.3 100.0~101.8 99.9~100.0	101.7 98.2~100.0 NE	100.6 99.1~106.6 99.9~100.0	99.4 93.4~100.9 NE
個別の真度 (%) <sup>f</sup> 50~2000 ng/mL ラセミ体 50~2000 ng/mL エナンチオマー	99.1~102.9 100.0	97.1~100.9 NE	95.1~99.6 98.8~99.5	100.4~104.9 NE	99.9~104.0 99.6~99.9	96.0~100.1 NE	99.3~103.2 99.9~100.0	96.8~100.7 NE
標準溶液中安定性	ワーキング溶液は 4°C 遮光下で 24 日間安定であった。							
報告書番号	016603							
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-07							

NE : 試験せず。<sup>a</sup> アセトニトリルを血漿に加え蛋白を沈殿させ、その上清にリン酸緩衝液 (pH 7) 及び t-ブチルメチルエーテルを加えて、液-液抽出を行った。<sup>b</sup> OPC-67833 はデラマニド (R 体) のラセミ体であり、デラマニドの S 体は (S)-OPC-67833 として示した。<sup>c</sup> 各ラセミ体を分析した時のクロマトグラムより、R 体でないピークをそれぞれの S 体とみなした。<sup>d</sup> 実サンプルの測定は、検量線は作成せずに R 体及び S 体の割合 (%) のみを求めた。品質管理サンプル (50, 500, 2000 ng/mL) を実サンプルの前後に入れ、その真度を評価することで測定を保証した。<sup>e</sup> いずれの化合物の検出下限も 1 ng/mL 未満と考えられた。<sup>f</sup> この測定法における真度は理論的なエナンチオマー比率に対する割合で示した。

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (28)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	イヌ			
試料	血漿 <sup>a</sup>			
定量 (対象) 物質	デラマニド	DM-6701	DM-6702	DM-6703
定量法	LC/MS/MS			
バリデーションパラメータ				
検量線範囲	3~500 ng/mL			
回帰モデル	二次回帰 (Y = aX <sup>2</sup> + bX + c; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X : 重み)			
日内精度 (%) <sup>a</sup>	前処理法 1 絶食下血漿 : 5.1~7.4 非絶食下血漿 : 118.2 <sup>b</sup> 前処理法 2 絶食下血漿 : 4.6~6.9 非絶食下血漿 : 3.4~8.4	前処理法 1 絶食下血漿 : 2.4~4.8 非絶食下血漿 : 2.6~8.9 前処理法 2 絶食下血漿 : 3.3~12.6 非絶食下血漿 : 2.7~4.1	前処理法 1 絶食下血漿 : 3.9~5.2 非絶食下血漿 : 2.3~8.2 前処理法 2 絶食下血漿 : 10.1~38.6 非絶食下血漿 : 7.3~33.6	前処理法 1 絶食下血漿 : 5.9~6.9 非絶食下血漿 : 3.0~5.9 前処理法 2 絶食下血漿 : 3.9~21.3 非絶食下血漿 : 5.3~17.3
日内真度 (%) <sup>a</sup>	前処理法 1 絶食下血漿 : 93.3~101.6 非絶食下血漿 : 0.1 <sup>b</sup> 前処理法 2 絶食下血漿 : 97.2~117.1 非絶食下血漿 : 99.0~113.1	前処理法 1 絶食下血漿 : 85.3~97.1 非絶食下血漿 : 100.9~104.6 前処理法 2 絶食下血漿 : 98.3~100.5 非絶食下血漿 : 94.9~99.1	前処理法 1 絶食下血漿 : 101.9~111.7 非絶食下血漿 : 110.1~116.7 前処理法 2 絶食下血漿 : 73.7~104.9 非絶食下血漿 : 69.0~92.5	前処理法 1 絶食下血漿 : 82.6~96.7 非絶食下血漿 : 89.9~109.5 前処理法 2 絶食下血漿 : 101.0~109.6 非絶食下血漿 : 99.3~102.7
報告書番号	016043			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-28			

<sup>a</sup> 以下の 2 つの異なる前処理法で、絶食及び非絶食下血漿の添加サンプルを用いて行った。

前処理法 1 : OPC-51803 (内標準物質), 炭酸緩衝液 (pH 10) 及びジエチルエーテルを血漿に加え、液-液抽出を行った。定量値の精度及び真度は代謝物の場合は食餌の有無に影響されなかったが、デラマニドの場合は非絶食下血漿サンプルにおいて大きく変動した。ジエチルエーテルによる液-液抽出は代謝物の測定に良好であった。

前処理法 2 : OPC-51803 (内標準物質) 及びアセトニトリルを血漿に添加し、蛋白を沈殿させ、その上清にリン酸緩衝液 (pH 7) 及び t-ブチルメチルエーテルを加え、液-液抽出した。定量値の精度及び真度はデラマニド、DM-6701 及び DM-6703 の場合は食餌の有無に影響されなかったが、DM-6702 の場合は非絶食下血漿サンプルにおいて大きく変動した。t-ブチルメチルエーテルによる液-液抽出はデラマニドの測定に良好であった。

<sup>b</sup> 算出可能であった添加濃度 80 ng/mL の結果を示した。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2

## 分析方法及びバリデーション試験 (29)

被験物質：デラマニド (JAN)

動物種	イヌ
試料	血漿 <sup>a</sup>
定量 (対象) 物質	添加物I*
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
検量線範囲 <sup>b</sup>	1~100 µg/mL
回帰モデル	二次回帰 (Y = aX <sup>2</sup> + bX + c; X : 濃度, Y : ピーク面積比, 1/X <sup>2</sup> : 重み)
特異性	精製水抽出物：妨害ピークは検出されなかった。血漿抽出物：[redacted] (内標準物質) に関しては妨害ピークは検出されず、添加物I* に関しては内因性添加物I* が認められた。その6個体の平均血漿中濃度は 19.69 ± 3.23 µg/mL であった。
日内精度 (%)	精製水：2.3~4.2, 血漿：1.3~7.1
日間精度 (%)	血漿：3.8~6.8
日内真度 (%)	精製水：86.6~108.4, 血漿：97.3~112.3
日間真度 (%)	血漿：99.3~105.7
回収率 (%)	精製水：添加物I* : 92.5~97.2, [redacted] (内標準物質): 94.4 血漿：添加物I* : 96.9%, [redacted] (内標準物質): 89.8%
前処理後安定性	精製水処理サンプル：4℃で24時間安定であった。血漿処理サンプル：4℃で24時間安定であった。
凍結融解安定性	血漿：5回の凍結融解で安定であった。
短期安定性	血漿：室温で8時間安定であった
長期安定性	血漿：-15℃以下で13週間安定であった。
標準溶液中安定性	NE
希釈の影響	精製水による希釈サンプル中の残存率は97.0% (2倍希釈), 94.4% (5倍希釈) 及び91.6% (10倍希釈) であった。
報告書番号	018425
CTDの記載箇所 (資料番号)	4.2.2.1-29 (参考資料)

NE：試験せず。<sup>a</sup> [redacted] (内標準物質), 精製水, アセトニトリル及びヘキサンを血漿に添加し, 液-液抽出を行った。

<sup>b</sup> 検量線は精製水を用いて作成した。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

2.6.5.3 薬物動態試験

吸収：単回投与（1）

被験物質：デラマニド（JAN）

報告書番号：015987，CTDにおける記載箇所：資料番号4.2.2.2-01（参考資料）

種/系統	マウス/ICR					
性(M,F)/数	M / 3/時点					
飼育条件	非絶食					
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ 旧製法品* 懸濁液			ジメチルスルホキシド/ 旧製法品* 溶液		
投与方法	経口					静脈内
投与量(mg/kg)	0.3, 1, 3, 10, 30					3
試料	血漿					
定量（対象）物質	デラマニド					
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ <sup>a</sup>						
投与量(mg/kg)	0.3	1	3	10	30	3
t <sub>max</sub> (h)	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	NT
C <sub>max</sub> (ng/mL)	54.4	155.3	430.6	820.2	1198.6	1198.9 (C <sub>5min</sub> )
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	497.9 (t = 0~24)	1783.1 (t = 0~32)	5673.3 (t = 0~48)	10852.4 (t = 0~48)	21975.7 (t = 0~48)	13387.9 (t = 0~48)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	515.2	1818.2	5697.1	10944.9	22100.0	13490.5
t <sub>1/2</sub> (h)	4.5 (8~24) <sup>b</sup>	5.2 (8~32) <sup>b</sup>	5.9 (4~48) <sup>b</sup>	6.8 (4~48) <sup>b</sup>	5.8 (12~48) <sup>b</sup>	6.3 (24~48) <sup>b</sup>
V <sub>z</sub> /F 又は V <sub>z</sub> (mL/kg)	3803.4	4146.1	4477.0	8991.6	11386.0	2025.8
CL/F 又は CL (mL/h/kg)	582.3	550.0	526.6	913.7	1357.5	222.4
MRT <sub>∞</sub> (h)	7.9	9.4	10.5	10.7	12.3	10.5
追加情報	マウス血漿中デラマニド濃度は投与量の増加に伴って増加した。					

各値は3例の平均値から算出，C<sub>5min</sub>：投与5分後の濃度，NT：決定不能。

<sup>a</sup> 定量下限未満を0として計算，マウス血漿中のデラマニドの定量下限は6.0 ng/mLであった。

<sup>b</sup> 算出に用いた投与後の時間範囲。

## 2.6.5.3 薬物動態試験

## 吸収：単回投与（2）

被験物質：デラマニド（JAN）

種/系統	マウス/ICR	ラット/SD			
性(M,F)/数	M / 3/時点				
飼育条件	非絶食				
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ 旧製法品* 懸濁液				
投与方法	経口				
投与量(mg/kg)	3	3, 10, 30, 100			
試料	血漿				
定量（対象）物質	デラマニド				
定量法	LC/MS/MS				
PK パラメータ <sup>a</sup>					
投与量(mg/kg)	3	3	10	30	100
t <sub>max</sub> (h)	2.00	6.0	6.0	4.0	8.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	478.7	493.5	982.6	1468.7	1619.3
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	5536 (t = 0~24)	7475.1 (t = 0~48)	13698.6 (t = 0~48)	19671.9 (t = 0~48)	27163.0 (t = 0~72)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	6151	7528.9	13934.4	19950.3	27189.0
t <sub>1/2</sub> (h)	7.214 (2~24) <sup>b</sup>	6.4 (8~48) <sup>b</sup>	8.2 (12~48) <sup>b</sup>	7.5 (8~48) <sup>b</sup>	6.9 (8~72) <sup>b</sup>
V <sub>d</sub> /F (mL/kg)	5076	3673.0	8444.4	16233.3	36559.2
CL/F (mL/h/kg)	487.7	398.5	717.6	1503.7	3678.0
MRT <sub>∞</sub> (h)	10.80	12.1	12.3	12.9	13.1
追加情報	なし	ラット血漿中デラマニド濃度は投与量の増加に伴って増加した。			
報告書番号	019251	015985			
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.2-02 (参考資料)	4.2.2.2-03			

各値は3例の平均値から算出。

<sup>a</sup> 定量下限未満を0として計算，血漿中のデラマニドの定量下限は6.0 ng/mL（マウス）及び3.0 ng/mL（ラット）であった。

<sup>b</sup> 算出に用いた投与後の時間範囲。

## 2.6.5.3 薬物動態試験

## 吸収：単回投与（3）

被験物質：デラマニド（JAN）

報告書番号：015985，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

種/系統	ラット/SD			
性(M,F)/数	M / 3/時点			F / 3/時点
飼育条件	絶食	非絶食	絶食	非絶食
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ 旧製法品* 懸濁液	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/■% 新製法品* 懸濁液		5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ 旧製法品* 懸濁液
投与方法	経口			
投与量(mg/kg)	10			
試料	血漿			
定量（対象）物質	デラマニド			
定量法	LC/MS/MS			
PK パラメータ <sup>a</sup>				
t <sub>max</sub> (h)	8.0	8.0	4.0	6.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	894.6	2173.1	1139.1	1060.0
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	13997.6 (t = 0~72)	19518.9 (t = 0~48)	19815.3 (t = 0~48)	12659.4 (t = 0~72)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	14014.2	19854.6	19921.3	12668.6
t <sub>1/2</sub> (h)	7.0 (8~72) <sup>b</sup>	9.0 (12~48) <sup>b</sup>	5.7 (12~48) <sup>b</sup>	6.8 (24~72) <sup>b</sup>
V <sub>d</sub> /F (mL/kg)	7224.0	6517.0	4154.5	7798.9
CL/F (mL/h/kg)	713.6	503.7	502.0	789.4
MRT <sub>∞</sub> (h)	15.0	11.3	12.3	12.2
追加情報	絶食及び非絶食ラットともに、■% 新製法品* 投与後の AUC は、旧製法品* 投与後と比べ高かった。経口投与後のデラマニドの血漿中濃度（AUC）は食餌の摂取による影響を受けなかった。経口投与後の PK パラメータに性差はみられなかった。			

各値は 3 例の平均値から算出。

<sup>a</sup> 定量下限未満を 0 として計算，ラット血漿中のデラマニドの定量下限は 3.0 ng/mL であった。<sup>b</sup> 算出に用いた投与後の時間範囲。

（続く）

## 2.6.5.3 薬物動態試験

吸収：単回投与（3）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

報告書番号：015985，CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

種/系統	ラット/SD	
性(M,F)/数	M / 3/時点	F / 3/時点
飼育条件	非絶食	
溶媒/投与形態	ジメチルスルホキシド/ 旧製法品* 溶液	
投与方法	静脈内	
投与量(mg/kg)	3	
試料	血漿	
定量（対象）物質	デラマニド	
定量法	LC/MS/MS	
PK パラメータ <sup>a</sup>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	13923.4 (C <sub>0</sub> ), 5246.8 (C <sub>5min</sub> )	2189.9 (C <sub>0</sub> ), 1623.3 (C <sub>5min</sub> )
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	21551.4 (t = 0~96)	18522.1 (t = 0~96)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	21565.9	18531.2
t <sub>1/2</sub> (h)	9.2 (4~96) <sup>b</sup>	8.8 (1~96) <sup>b</sup>
V <sub>z</sub> (mL/kg)	1841.4	2055.5
CL (mL/h/kg)	139.1	161.9
MRT <sub>∞</sub> (h)	12.5	10.8

各値は3例の平均値から算出，C<sub>0</sub>：初期濃度，C<sub>5min</sub>：投与5分後の濃度。

<sup>a</sup> 定量下限未満を0として計算，ラット血漿中のデラマニドの定量下限は3.0 ng/mLであった。

<sup>b</sup> 算出に用いた投与後の時間範囲。

## 2.6.5.3 薬物動態試験

## 吸収：単回投与（4）

被験物質：デラマニド（JAN）

種/系統	ラット/SD	
性(M,F)/数	M / 3/時点	
飼育条件	非絶食	
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ 旧製法品* 懸濁液	
投与方法	経口	
投与量(mg/kg)	1000	3
試料	血漿	
定量（対象）物質	デラマニド	
定量法	LC/MS/MS	
PK パラメータ <sup>a</sup>		
t <sub>max</sub> (h)	12.0	4.00
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1974.7	600.5
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	37266.1 (t = 0~72)	7942 (t = 0~48)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	37326.1	7970
t <sub>1/2</sub> (h)	7.2 (12~72) <sup>b</sup>	5.087 (24~48) <sup>b</sup>
V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	277088.6	2763
CL/F (mL/h/kg)	26790.9	376.4
MRT <sub>∞</sub> (h)	15.3	11.21
報告書番号	015986	019250
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.2-04 (参考資料)	4.2.2.2-05 (参考資料)

各値は3例の平均値から算出。

<sup>a</sup> 定量下限未満を0として計算，ラット血漿中のデラマニドの定量下限は3.0 ng/mLであった。

<sup>b</sup> 算出に用いた投与後の時間範囲。

## 2.6.5.3 薬物動態試験

## 吸収：単回投与（5）

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016020, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-06

種/系統	ラット/SD					
性(M,F)/数	M / 3/時点			F / 3/時点		
飼育条件	非絶食	絶食	非絶食	非絶食	絶食	非絶食
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> 懸濁液		ジメチルスルホキシド/ <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>b</sup> 溶液	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> 懸濁液		ジメチルスルホキシド/ <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>b</sup> 溶液
投与方法	経口		静脈内	経口		静脈内
投与量(mg/kg)	3					
試料	血液					
定量（対象）物質	放射能					
定量法	LSC					
PK パラメータ <sup>c</sup>						
t <sub>max</sub> (h)	8.0	6.3	NT	8.0	5.0	NT
C <sub>max</sub> (ng eq/mL)	582	735	2210 (C <sub>0</sub> ), 2055 (C <sub>5min</sub> )	643	815	1568 (C <sub>0</sub> ), 1493 (C <sub>5min</sub> )
AUC <sub>t</sub> (ng eq·h/mL)	19400 (t = 0~168)	19600 (t = 0~168)	43500 (t = 0~168)	20300 (t = 0~168)	19700 (t = 0~168)	39000 (t = 0~168)
AUC <sub>∞</sub> (ng eq·h/mL)	22800	20900	48200	22300	21300	46000
t <sub>1/2</sub> (h)	82.3 (算出範囲 <sup>d</sup> )	49.5 (算出範囲 <sup>e</sup> )	67.3 (算出範囲 <sup>f</sup> )	57.2 (算出範囲 <sup>g</sup> )	59.8 (算出範囲 <sup>h</sup> )	86.6 (算出範囲 <sup>i</sup> )
V <sub>Z</sub> /F 又は V <sub>Z</sub> (mL/kg)	16200	10300	6060	11200	12600	8070
CL/F 又は CL (mL/h/kg)	136	144	62.3	136	144	65.7
MRT <sub>∞</sub> (h)	80.6	48.6	58.2	60.5	52.6	77.0
追加情報	PK パラメータにおいて、食餌の影響あるいは性差は認められなかった。					

各値は3例の平均値、C<sub>0</sub>：初期濃度、C<sub>5min</sub>：投与5分後の濃度、NT：決定不能、各試料中の放射能の検出限界はバックグラウンドの2倍とした。<sup>a</sup><sup>14</sup>C-デラマニドの投与液の比放射能：1.42 MBq/mg、<sup>b</sup><sup>14</sup>C-デラマニドの投与液の比放射能：1.56 MBq/mg、<sup>c</sup> 検出限界未満を0として計算した。算出に用いた投与後の時間範囲：<sup>d</sup> 2匹は48~168、残り1匹は72~168、<sup>e</sup> 2匹は24~168、残り1匹は48~168、<sup>f</sup> 2匹は48~168、残り1匹は72~168、<sup>g</sup> 1匹は24~168、残り2匹は48~168、<sup>h</sup> 3匹は48-168、<sup>i</sup> 1匹は48~168、残り2匹は72~168。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.3 吸収 単回投与

## 2.6.5.3 薬物動態試験

## 吸収：単回投与（6）

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：018437, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-07

種/系統	ウサギ/NZW
性(M,F)/数	F / 3/時点
飼育条件	非絶食
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> 懸濁液
投与方法	経口
投与量(mg/kg)	3
試料	血漿
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC
PK パラメータ <sup>b</sup>	
t <sub>max</sub> (h)	48
C <sub>max</sub> (ng eq/mL)	692
AUC <sub>t</sub> (ng eq·h/mL)	91697 (t = 0~168)
AUC <sub>∞</sub> (ng eq·h/mL)	174518
t <sub>1/2</sub> (h)	142 (72~168) <sup>c</sup>
V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	3529
CL/F (mL/h/kg)	17.9
MRT <sub>∞</sub> (h)	217
追加情報 <sup>d</sup>	投与 24, 48, 72, 120 及び 168 時間後において、血漿中にデラマニドは検出されなかった。代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722 及び未知代謝物はいずれも血漿中に検出されなかった。

各値は 3 例の平均値。

<sup>a</sup> <sup>14</sup>C-デラマニドの投与液の比放射能：2.35 MBq/mg。<sup>b</sup> 定量下限未満を 0 として計算。<sup>c</sup> 算出に用いた投与後の時間範囲。<sup>d</sup> フローシンチレーション検出器付 HPLC による代謝物の HPLC 分析における放射能の検出限界は 300 DPM であった。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.3 吸収 単回投与

## 2.6.5.3 薬物動態試験

吸収：単回投与（7）

被験物質：デラマニド（JAN）

報告書番号：015988，CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.2-08

種/系統	イヌ/Beagle			
性(M,F)/数	M / 4			
飼育条件	非絶食			
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル， 旧製法品*			
投与方法	経口			
投与量(mg/kg)	3	10	30	100
試料	血漿			
定量（対象）物質	デラマニド			
定量法	LC/MS/MS			
PK パラメータ <sup>a</sup>				
t <sub>max</sub> (h)	9.5	16.0	14.0	17.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	324.8	296.9	505.6	493.0
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	8313.0 (t = 0~96) <sup>b</sup>	10047.7 (t = 0~96) <sup>b</sup>	14059.4 (t = 0~96)	17517.2 (t = 0~96)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	8487.7	10589.5	14381.1	17899.7
t <sub>1/2</sub> (h)	17.0 (算出範囲 <sup>c</sup> )	20.6 (算出範囲 <sup>d</sup> )	17.3 (算出範囲 <sup>e</sup> )	14.3 (算出範囲 <sup>f</sup> )
V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	9621.3	34491.4	55434.6	119999.6
CL/F (mL/h/kg)	385.5	1275.2	2168.0	5792.0
MRT <sub>∞</sub> (h)	24.7	32.1	27.9	30.1

各値は4例の平均値。

<sup>a</sup> 定量下限未満を0として計算，イヌ血漿中のデラマニドの定量下限は3.0 ng/mLであった。<sup>b</sup> 1匹は0~72，残り3匹は0~96。算出に用いた投与後の時間範囲：<sup>c</sup> 1匹は32~72，2匹は32~96，残り1匹は48~96，<sup>d</sup> 1匹は32~72，残り3匹は48~96，<sup>e</sup> 3匹は32~96，残りの1匹は48~96，<sup>f</sup> 48~96。  
(続く)

## 2.6.5.3 薬物動態試験

吸収：単回投与（7）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

報告書番号：015988，CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.2-08

種/系統	イヌ/Beagle			
性(M,F)/数	M / 4			
飼育条件	絶食	非絶食	絶食	非絶食
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル， 旧製法品*	ゼラチンカプセル，■% 新製法品*	ゼラチンカプセル，■% 新製法品*	ジメチルスルホキシド/ 旧製法品*
投与方法	経口	経口	経口	静脈内
投与量(mg/kg)	10	10	10	3
試料	血漿			
定量（対象）物質	デラマニド			
定量法	LC/MS/MS			
PK パラメータ <sup>a</sup>				
t <sub>max</sub> (h)	14.8	9.5	11.0	NT
C <sub>max</sub> (ng/mL)	74.6	898.8	337.3	1320.6 (C <sub>0</sub> ), 1005.1 (C <sub>5min</sub> )
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	1644.7 (t = 0~96) <sup>b</sup>	20200.2 (t = 0~96) <sup>c</sup>	6432.6 (t = 0~96) <sup>d</sup>	13821.9 (t = 0~96)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	1723.7	20555.2	6528.0	14139.9
t <sub>1/2</sub> (h)	14.5 (算出範囲 <sup>e</sup> )	15.5 (算出範囲 <sup>f</sup> )	12.0 (算出範囲 <sup>g</sup> )	17.6 (算出範囲 <sup>h</sup> )
V <sub>z</sub> /F 又は V <sub>z</sub> (mL/kg)	144284.2	12248.6	52482.5	5387.9
CL/F 又は CL (mL/h/kg)	7366.0	516.0	3033.4	215.1
MRT <sub>∞</sub> (h)	29.1	24.4	20.9	24.5

各値は4例の平均値，C<sub>0</sub>：初期濃度，C<sub>5min</sub>：投与後5分の濃度。

<sup>a</sup> 定量下限未満を0として計算，イヌ血漿中のデラマニドの定量下限は3.0 ng/mLであった。

<sup>b</sup> 2匹は0~48，残りの2匹は0~96，<sup>c</sup> 1匹は0~72，3匹は0~96，<sup>d</sup> 1匹は0~48，2匹は0~72，残りの1匹は0~96。

算出に用いた投与後の時間範囲：<sup>e</sup> 3~48，24~48，32~96，48~96の4匹，<sup>f</sup> 1匹は12~72，2匹は32~96，残りの1匹は48~96，<sup>g</sup> 3~48，3~72，24~72，48~96の4匹，

<sup>h</sup> 1~96，12~96，32~96，48~96の4匹。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.3 吸収 単回投与

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.6.5.3 薬物動態試験

## 吸収：単回投与（8）

被験物質：デラマニド（JAN）

種/系統	イヌ/Beagle			
性(M,F)/数	M / 4			
飼育条件	非絶食			
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル, 旧製法品*			
投与方法	経口			
投与量(mg/kg)	1000	3	10	10
試料	血漿			
定量（対象）物質	デラマニド			
定量法	LC/MS/MS			
PK パラメータ <sup>a</sup>				
t <sub>max</sub> (h)	18.0	9.8	12.0	8.00
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1184.6	133.7	332.9	357.8
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	51016.4 (t = 0~96)	2779 (t = 0~72) <sup>b</sup>	9928 (t = 0~96) <sup>c</sup>	10630 (t = 0~96)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	54478.1	2877	10130	10930
t <sub>1/2</sub> (h)	20.7 (算出範囲 <sup>d</sup> )	13.71 (算出範囲 <sup>e</sup> )	12.95 (算出範囲 <sup>f</sup> )	18.42 (算出範囲 <sup>g</sup> )
V <sub>Z</sub> /F (mL/kg)	554581.1	24830	25310	25730
CL/F (mL/h/kg)	19281.1	1304	1418	963.3
MRT <sub>∞</sub> (h)	37.5	20.46	28.53	27.56
報告書番号	015989	018778		019249
CTD の記載箇所 （資料番号）	4.2.2.2-09 （参考資料）	4.2.2.2-10 （参考資料）		4.2.2.2-11 （参考資料）

各値は4例の平均値。<sup>a</sup> 定量下限未満を0として計算、イヌ血漿中のデラマニドの定量下限は3.0 ng/mLであった。<sup>b</sup> 1匹は0~48, 残り3匹は0~72, <sup>c</sup> 1匹は0~72, 残り3匹は0~96。算出に用いた投与後の時間範囲：<sup>d</sup> 24~96, 32~96の2匹, 残りの2匹は48~96, <sup>e</sup> 3~48, 12~72, 24~72, 32~72の4匹, <sup>f</sup> 1匹は12~72, 残り3匹は48~96, <sup>g</sup> 2匹は32~96, 残りの2匹は48~96。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.3 吸収 単回投与

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.6.5.3 薬物動態試験

## 吸収：単回投与（9）

被験物質：デラマニド（JAN）

報告書番号：017692，CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.2-12

種/系統	イヌ/Beagle		
性(M,F)/数	M / 5 <sup>a</sup>		
飼育条件	絶食	非絶食	絶食
溶媒/投与形態	錠剤, 旧製法品*	錠剤, 新製法品*	
投与方法	経口		
投与量	100 mg / 個体		
試料	血漿		
定量（対象）物質	デラマニド		
定量法	LC/MS/MS		
PK パラメータ <sup>b</sup>			
t <sub>max</sub> (h)	12.6	3.8	9.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	90.8	643.2	285.0
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	2176.4 (t = 0~96) <sup>c</sup>	15008.3 (t = 0~96)	6989.1 (t = 0~96) <sup>d</sup>
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	2268.3	15205.1	7136.5
t <sub>1/2</sub> (h)	12.1 (算出範囲 <sup>e</sup> )	16.8 (算出範囲 <sup>f</sup> )	14.2 (算出範囲 <sup>g</sup> )
V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	1499.7	183.2	472.8
CL/F (mL/h/kg)	93.51	7.09	20.89
MRT <sub>∞</sub> (h)	24.8	21.9	28.2

各値は5例の平均値。<sup>a</sup> 投与6匹実施(1匹は投与後1時間の嘔吐により除外)<sup>b</sup> 定量下限未満を0として計算，イヌ血漿中のデラマニドの定量下限は3.0 ng/mLであった。

<sup>c</sup> 2匹は0~32，1匹は0~48，残りの2匹は0~96，<sup>d</sup> 2匹は0~72，残りの3匹は0~96。

算出に用いた投与後の時間範囲：<sup>e</sup> 4~32，12~32，24~48の3匹，残りの2匹は32~96，<sup>f</sup> 32~96，<sup>g</sup> 24~72，24~96，32~72，32~96，48~96の5匹。

## 2.6.5.3 薬物動態試験

吸収：単回投与（10）

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：015990, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-13

種/系統	イヌ/Beagle	
性(M,F)/数	M / 3	
飼育条件	非絶食	
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> 懸濁液	
投与方法	経口	
投与量(mg/kg)	10	
試料	血漿	血液
定量（対象）物質	放射能	
定量法	LSC	
PK パラメータ <sup>b</sup>		
t <sub>max</sub> (h)	18.7	18.7
C <sub>max</sub> (ng eq/mL)	1162.2	891.5
AUC <sub>t</sub> (ng eq·h/mL)	116168.9 (t = 0~168)	97515.6 (t = 0~168)
AUC <sub>∞</sub> (ng eq·h/mL)	220240.2	180290.6
t <sub>1/2</sub> (h)	158.7 (算出範囲 <sup>c</sup> )	148.1 (算出範囲 <sup>d</sup> )
V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	10947.2	12323.4
CL/F (mL/h/kg)	47.6	56.9

各値は 3 例の平均値。

<sup>a</sup> <sup>14</sup>C-デラマニドの投与液の比放射能：0.410 MBq/mg。<sup>b</sup> 検出限界未満を 0 として計算，各試料中の放射能の検出限界はバックグラウンドの 2 倍とした。算出に用いた投与後の時間範囲：<sup>c</sup> 96~168，<sup>d</sup> 1 匹は 12~168，他の 2 匹は 24~168。

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

2.6.5.4 薬物動態試験

吸収：反復投与 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：019497, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-14

種/系統	ラット/SD			
性(M,F)/数	M / 3/時点		M / 3/時点	
飼育条件	非絶食			
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> 懸濁液			
投与方法	単回経口 1 日	経口 21 日	経口 21 日	経口 21 日
投与量(mg/kg/日)	3			
試料	血液 <sup>b</sup>	血液 <sup>c</sup>	血漿 <sup>d</sup>	血液 <sup>d</sup>
定量(対象)物質	放射能			
定量法	LSC			
PK パラメータ <sup>e</sup>				
t <sub>max</sub> (h)	7.3	5.3	8	8
C <sub>max</sub> (ng eq/mL)	607.7	1036.5	932.5	857.8
AUC <sub>t</sub> (ng eq·h/mL)	8360 (t = 0~24)	143000 (t = 0~672)	45000 (t = 0~336)	142000 (t = 0~672)
AUC <sub>∞</sub> (ng eq·h/mL)	13200	192000	47500	186000
t <sub>1/2</sub> (h)	15 (算出範囲 <sup>f</sup> )	370 (算出範囲 <sup>g</sup> )	100 (算出範囲 <sup>h</sup> )	347 (算出範囲 <sup>i</sup> )
追加情報	最終投与後 672 時間のデラマニドの血漿中濃度は定量限界 (15.1 ng eq/mL) 未満であった。			

各値は 3 例の平均値, <sup>a</sup><sup>14</sup>C-デラマニド投与液の比放射能:0.328MBq/mg, <sup>b</sup> PK パラメータは初回投与後 7 時点で尾静脈から採血した血液試料より得た個々の値より計算, <sup>c</sup> PK パラメータは最終投与後 16 時点で尾静脈から採血した血液試料より得た個々の値より計算, <sup>d</sup> PK パラメータは最終投与後 7 時点で腹大動脈より採取した血液又は血漿より得た平均値より計算。

<sup>e</sup> 検出限界未満を 0 として計算し, 各試料中の放射能の検出限界はバックグラウンドの 2 倍とした。

算出に用いた投与後の時間範囲: <sup>f</sup> 10~24, <sup>g</sup> 120~672, 144~672, 336~672 の 3 匹, <sup>h</sup> 72~336, <sup>i</sup> 72~672

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.4 吸収 反復投与

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

2.6.5.5 薬物動態試験

分布：単回投与（1）マウス

被験物質：デラマニド（JAN）

報告書番号：015987，CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.2-01（参考資料）

種/系統	マウス/ICR											
性(M,F)/数	M / 3/時点											
飼育条件	非絶食											
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/			旧製法品*		懸濁液		ジメチルスルホキシド/			旧製法品* 溶液	
投与方法	経口							静脈内				
投与量(mg/kg)	0.3, 1, 3, 10 及び 30							3				
サンプリング時点	投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 32 及び 48 時間							投与後 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 32 及び 48 時間				
定量（対象）物質	デラマニド											
定量法	LC/MS/MS											
経口投与後のデラマニドの $K_p$ (肺/血漿) (mL/g tissue) <sup>a</sup>												
投与量(mg/kg)/時間 (h)	0.5	1	2	4	6	8	12	24	32	48		
0.3	NC	4.9 <sup>b</sup>	3.7	4.2	5.4	5.2	NC	NC	NC	NC		
1	2.8	2.2 <sup>b</sup>	2.4	3.7	3.2	2.4	2.9 <sup>b</sup>	NC	NC	NC		
3	2.1	2.1	2.2	3.3	2.1	3.2	2.6	3.3	NC	NC		
10	3.0	3.5	3.0	2.8	4.1	3.6	3.3	3.6	3.4	NC		
30	8.9	4.6	5.1	4.5	3.7	3.8	4.5	20.4	3.8	NC		
静脈内投与後のデラマニドの $K_p$ (肺/血漿) (mL/g tissue) <sup>a</sup>												
投与量(mg/kg)/時間 (h)	0.08	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12	24	32	48
3	28.1	18.7	12.9	24.5	9.7	10.0	8.5	9.5	5.4	8.2	4.4	20.2 <sup>c</sup>

$K_p$ ：血漿中濃度に対する肺内濃度の比。<sup>a</sup> 各値は他に断らない限り 3 例の平均値で計算した。<sup>b</sup> 2 例の平均値から算出した。<sup>c</sup> 1 匹の値。  
 NC：算出不能（すべてのマウスの血漿又は肺内濃度が定量下限未満）。

## 2.6.5.5 薬物動態試験

## 分布：単回投与（2）ラット

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016335, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-01

種/系統	ラット/SD										
性(M,F)/数	M / 3/時点					F / 3/時点					
飼育条件	非絶食										
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液										
投与方法	経口										
投与量(mg/kg)	3										
核種	<sup>14</sup> C										
比放射能	1.55 MBq/mg					1.57 MBq/mg					
サンプリング時点	投与後 2, 8, 24, 72 及び 168 時間										
定量(対象)物質	放射能										
定量法	LSC										
放射能濃度 (ng-eq/mL or g tissue)											
雄組織/時間 (h)	2	8	24	72	168	雌組織/時間 (h)	2	8	24	72	168
血漿	430.7	552.9	244.9	43.3	7.1	血漿	463.6	416.3	273.3	96.9	34.2
血液	283.3	403.0	196.1	52.5	18.5	血液	319.6	294.0	185.2	83.8	47.4
大脳	482.6	1225.6	588.5	216.4	185.2	大脳	565.7	1052.1	575.2	354.4	187.1
小脳	505.2	1276.9	777.3	314.9	219.7	小脳	606.9	824.7	1069.6	533.7	403.4
延髄	568.7	1669.9	1175.3	544.0	348.7	延髄	642.6	1128.0	1385.4	944.1	702.8
下垂体	1594.8	1892.4	1504.6	497.6	194.4	下垂体	1001.8	1250.9	1464.7	441.3	235.9
眼球	144.2	264.0	132.1	60.1	29.9	眼球	131.8	164.9	189.2	74.7	51.9
ハーダー腺	1086.2	2910.1	1794.4	572.1	175.8	ハーダー腺	1213.9	1952.3	2499.6	981.1	179.7
顎下腺	959.2	1551.1	665.1	179.2	71.8	顎下腺	1012.0	1115.4	1051.4	364.0	203.4
甲状腺	807.0	1487.5	634.3	292.4	126.9	甲状腺	852.3	1190.3	776.8	303.9	214.1
気管	1002.9	849.4	448.2	256.7	86.7	気管	454.3	864.3	504.0	310.6	210.9
胸腺	361.3	804.1	527.5	154.3	45.7	胸腺	399.7	562.2	821.2	297.1	120.7
心臓	815.1	1365.2	518.1	211.8	119.2	心臓	832.9	891.8	802.1	408.3	302.7

各値は3例の平均値。

(続く)

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.5 分布

## 2.6.5.5 薬物動態試験

分布：単回投与（2）ラット

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

(続き)

報告書番号：016335, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.3-01

放射能濃度 (ng-eq/mL or g tissue)											
雄組織/時間 (h)	2	8	24	72	168	雌組織/時間 (h)	2	8	24	72	168
肺	816.5	1563.2	833.3	183.3	88.2	肺	845.7	2184.9	2113.3	251.9	140.4
肝臓	2751.2	5193.7	2747.3	1056.5	354.5	肝臓	3239.2	3035.0	2799.5	1124.5	742.7
脾臓	1231.0	2087.6	1113.0	213.8	92.2	脾臓	1415.7	1457.8	1228.2	419.3	240.1
胃	469.1	1072.6	652.6	196.7	91.4	胃	536.3	760.7	1102.8	363.1	260.3
小腸	2165.2	1081.5	372.4	135.9	82.3	小腸	1565.0	920.8	522.3	209.8	110.3
大腸	2545.4	1451.2	428.5	93.3	45.2	大腸	3520.7	846.2	652.8	143.4	87.2
副腎	448.0	1238.1	399.2	99.8	60.1	副腎	509.1	802.7	520.2	142.3	96.7
腎臓	1369.3	3232.9	2550.9	1199.2	555.5	腎臓	1539.5	2365.6	4234.6	2029.2	1464.8
精囊	1145.6	2033.9	1258.3	531.8	301.0	精囊	1322.5	1419.8	1713.9	790.2	612.1
精巣	354.1	711.8	463.6	140.3	57.8	卵巣	649.2	811.9	1006.6	418.6	248.0
褐色脂肪	224.0	615.0	428.6	266.9	215.2	子宮	438.9	574.0	761.1	307.4	237.0
脂肪	1608.6	2395.2	702.1	199.5	119.2	褐色脂肪	438.9	574.0	761.1	307.4	237.0
筋肉	845.9	1999.1	397.6	36.4	20.3	脂肪	1100.6	1726.7	1001.2	167.0	62.8
皮膚	425.4	860.2	340.6	132.4	82.4	筋肉	567.8	496.1	536.7	272.2	145.9
大腿骨	486.9	973.8	404.9	125.7	68.9	皮膚	456.1	476.9	476.6	207.1	110.4
骨髄	188.9	457.3	124.0	38.6	40.5	大腿骨	75.7	123.6	221.2	47.1	22.5
リンパ節	526.2	983.3	647.9	135.0	60.2	骨髄	435.9	460.9	826.8	228.3	99.0
	644.2	1390.3	655.6	122.7	111.9	リンパ節	967.2	926.3	1157.6	278.5	157.8

各値は3例の平均値。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.5 分布

## 2.6.5.5 薬物動態試験

分布：単回投与（3）有色ラット

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：019076, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-02

種/系統	ラット/Long-Evans					
性(M,F)/数	M / 3/時点					
飼育条件	非絶食					
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液					
投与方法	経口					
投与量(mg/kg)	3					
核種	<sup>14</sup> C					
比放射能	1.32 MBq/mg					
サンプリング時点	投与後 2, 8, 24, 72, 168 及び 504 時間					
定量（対象）物質	放射能					
定量法	LSC					
放射能濃度 (ng-eq/mL or g tissue)						
組織/時間 (h)	2	8	24	72	168	504
血液	374.0	518.3	257.5	59.86	27.49	14.06
血漿	610.7	847.3	370.5	55.10	11.83	0.000
肝臓	4278	6059	3652	1046	515.6	84.76
腎臓	1724	2076	1460	548.9	407.2	179.2
筋肉	566.3	812.8	506.6	164.9	106.0	47.33
眼球	402.4	866.2	915.1	485.9	407.9	354.8
皮膚（有色）	555.4	893.3	532.1	199.1	43.89	24.66
皮膚（白色）	409.5	668.1	492.6	112.0	43.89	20.37

各値は3例の平均値。

## 2.6.5.5 薬物動態試験

## 単回経口投与後のオートラジオグラム (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016543, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-03

種/系統	ラット/SD
性 (M,F)/数	M / 1/時点, F (非妊娠) / 1/時点
飼育条件	非絶食
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	3
核種	<sup>14</sup> C
比放射能	3.45 MBq/mg
サンプリング時点	投与後 2, 8, 72 及び 168 時間
定量 (対象) 物質	放射能
定量法	バイオイメージングアナライザーを用いたオートラジオグラフィ
結果 <sup>a</sup>	投与後 2 及び 8 時間において、雌雄で放射能の分布に大きな差は認められなかった。投与後 8 時間において、ほとんどの組織で放射能は最大を示し、肝臓及び副腎に最も高い放射能が認められ、次いで腎臓>膵臓>ハーダー腺>褐色脂肪の順であった。これらの組織の放射能はゆるやかに減少し、投与後 168 時間においてもまだ、ほとんどの組織内に放射能が認められ、副腎、延髄、脊髄、大脳、腎臓、肝臓で高かった。ほとんどの組織において、放射能は血液中よりも高かった。

<sup>a</sup> 放射能の定量は未実施。

## 2.6.5.5 薬物動態試験

分布：反復投与（1）

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：019497, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-14

種/系統	ラット/SD													
性(M,F)/数	M / 3/時点													
飼育条件	非絶食													
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液													
投与方法	経口													
投与量(mg/kg/日)	3													
投与期間(日)	21													
核種	<sup>14</sup> C													
比放射能	0.328 MBq/mg													
サンプリング時点	第1日投与後2, 8及び24時間, 第7及び第14日投与後8及び24時間, 第21日投与後2, 8, 24, 72, 168, 336及び672時間													
定量(対象)物質	放射能													
定量法	LSC													
放射能濃度 (ng-eq/mL or g tissue)														
組織/時間 (h)	第1日			第7日		第14日		第21日						
	2	8	24	8	24	8	24	2	8	24	72	168	336	672
血漿	389.1	650.6	233.1	993.2	489.5	1200.6	413.3	917.0	932.5	464.4	115.0	45.7	17.7	< 15.1
血液	248.8	443.5	174.5	769.1	451.7	1030.6	479.3	824.8	857.8	587.6	324.7	201.6	179.9	87.8
大脳	475.7	1468.0	715.5	3684.2	3086.8	5397.5	3473.6	4963.5	5266.9	4792.2	3296.1	2399.5	2015.0	1272.5
小脳	576.7	1539.6	644.8	3585.6	2745.2	4956.7	3164.2	4701.7	5196.2	4443.4	3418.8	2316.5	2075.5	1335.2
延髄	618.1	2046.3	1132.7	5787.2	4806.3	8584.4	5869.2	9190.4	9662.7	8061.3	6205.4	4667.3	4296.5	2795.9
下垂体	917.8	2319.9	709.2	3616.5	2391.6	5751.0	3346.5	4895.5	5448.7	4735.8	1781.1	1163.8	918.1	427.6
眼球	118.6	281.8	109.7	578.9	358.4	737.7	421.6	559.9	697.4	502.2	300.9	242.8	193.5	124.5
ハーダー腺	1049.4	3255.1	1535.5	6997.4	5179.3	9080.0	4742.5	6683.9	7568.1	5773.2	2224.4	1083.4	615.7	197.4
顎下腺	912.2	1829.2	573.6	3268.5	1808.2	4292.1	1895.5	3207.2	3663.5	2462.2	1234.3	752.6	607.7	340.5
甲状腺	914.2	1835.6	513.2	2508.2	1825.4	3461.8	1999.5	3355.9	3391.2	2440.8	1961.0	1767.7	1108.6	890.4

各値は3例の平均値。

(続く)

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.5 分布

## 2.6.5.5 薬物動態試験

分布：反復投与（1）

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

（続き）

報告書番号：019497, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-14

組織/時間 (h)	放射能濃度 (ng-eq/mL or g tissue)													
	第 1 日			第 7 日		第 14 日		第 21 日						
	2	8	24	8	24	8	24	2	8	24	72	168	336	672
気管	433.3	1007.1	477.5	1947.2	1613.2	2992.1	2028.7	2356.1	2794.5	2609.1	1413.7	1241.8	1401.2	1096.6
胸腺	367.7	878.7	481.5	1808.8	1242.5	2195.4	1204.1	1725.5	2065.8	1472.8	589.2	377.5	314.3	201.3
心臓	928.3	1408.1	505.7	3444.4	1932.0	4388.0	2346.4	3714.6	4417.1	3188.1	2064.3	1550.6	1182.0	583.9
肺	988.9	2122.9	762.3	4072.8	2063.2	4506.4	2044.8	3371.4	4054.2	2612.8	1219.5	872.3	707.9	450.4
肝臓	3065.8	6015.6	2387.9	14368.6	8077.5	15704.8	8730.0	12022.0	15192.4	8964.4	4341.5	2423.8	1181.0	265.1
膵臓	1254.7	2351.5	650.9	3888.6	2091.1	4828.8	1922.2	3754.8	4246.5	2658.0	1311.3	882.0	639.4	297.2
脾臓	561.4	1252.5	526.4	2841.3	1849.5	3731.3	2220.6	3203.3	3813.4	3040.1	1966.8	1290.5	1332.4	827.4
胃	1798.4	1105.6	388.0	1961.9	1165.0	2708.3	1345.2	2589.9	2728.7	1713.2	1229.2	816.9	726.6	509.3
小腸	2442.0	1959.9	550.8	3351.8	1357.5	3251.1	1400.9	3423.7	3155.5	1735.3	945.3	558.0	533.9	285.9
大腸	493.0	1412.4	492.1	2545.0	1340.4	3042.5	1410.3	2046.6	2987.3	1611.7	976.8	651.2	547.6	368.9
副腎	1484.5	3752.2	2165.0	10829.1	8498.5	14797.8	9984.0	13910.4	15756.2	11978.2	7513.2	5560.0	4461.6	2596.8
腎臓	1152.9	2358.9	1074.9	6007.8	4298.9	8395.8	5053.7	7615.2	8703.3	6516.5	4332.2	3092.6	2302.1	1212.7
精囊	462.6	1144.3	421.5	1858.5	1174.9	2217.5	1323.8	1274.4	1649.5	1758.4	755.3	677.3	509.9	334.3
精巣	219.1	687.6	393.2	2424.9	2050.4	3552.8	2352.8	3064.9	3568.9	2832.5	2200.1	1611.7	1437.5	799.6
褐色脂肪	1922.4	2847.3	740.4	4937.1	2158.9	6255.4	2414.0	4440.7	5333.2	2588.2	1678.5	1002.4	1120.1	580.9
脂肪	979.7	3005.5	359.8	3012.6	738.1	3349.8	554.9	1040.1	2617.5	705.4	161.1	84.1	78.0	40.5
骨格筋	451.1	1016.0	301.1	1531.1	1113.2	2417.4	1328.4	2082.3	2181.0	1709.1	1123.3	891.7	640.2	378.6
皮膚	480.9	1182.5	372.2	1904.0	1081.6	2540.0	1146.2	1531.4	2173.5	1384.4	748.4	492.2	331.6	255.9
大腿骨	174.7	301.8	133.5	563.4	345.5	631.2	304.8	529.5	495.7	411.7	265.9	199.6	169.7	120.1
骨髄	497.2	1069.7	483.6	1870.7	1227.7	2161.5	1118.0	1724.8	1882.4	1333.5	627.2	348.6	325.6	142.8
腸間膜リンパ節	536.7	1268.3	524.1	2490.3	1451.5	3066.5	1463.7	2541.0	2573.6	1908.5	871.1	678.0	586.2	308.8
追加情報 報告書番号：020130 CTD の記載箇所（資料番号）：4.2.2.4-12			大脳では 13.76~48.96 pmol eq/mg protein, 心臓では 8.84~18.38 pmol eq/mg protein, 肺では 5.56~13.75 pmol eq/mg protein, 肝臓では 1.91~46.64 pmol eq/mg protein, 腎臓では 3.16~29.40 pmol eq/mg protein, 及び精巣では 9.06~9.77 pmol eq/mg protein であり, 組織において共有結合した。血漿に共有結合しなかった。											

各値は 3 例の平均値。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.5 分布

## 2.6.5.5 薬物動態試験

## 血球移行 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016335, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-01

種/系統	ラット/SD					
性 (M,F) /数	M / 3/時点, F / 3/時点					
飼育条件	非絶食					
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液					
投与方法	単回経口					
投与量 (mg/kg)	3					
核種	<sup>14</sup> C					
比放射能	M: 1.55 MBq/mg, F: 1.57 MBq/mg					
サンプリング時点	投与後 2, 8, 24, 72 及び 168 時間					
定量 (対象) 物質	放射能					
定量法	LSC					
放射能濃度 (ng-cq/mL)						
性 (M,F)	組織/時間 (h)	2	8	24	72	168
M	血漿	430.7	552.9	244.9	43.3	7.1
	血液	283.3	403.0	196.1	52.5	18.5
	血球移行率	4%	13%	22%	49%	76%
F	血漿	463.6	416.3	273.3	96.9	34.2
	血液	319.6	294.0	185.2	83.8	47.4
	血球移行率	10%	12%	9%	32%	60%

各値は3例の平均値。

## 2.6.5.5 薬物動態試験

## 血球移行 (2)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：019497, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-14

種/系統	ラット/SD													
性(M,F)/数	M / 3/時点													
飼育条件	非絶食													
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液													
投与方法	反復経口													
投与量(mg/kg/日)	3													
投与期間 (日)	21													
核種	<sup>14</sup> C													
比放射能	0.328 MBq/mg													
サンプリング時点	第1日投与後 2, 8 及び 24 時間, 第7及び第14日投与後 8 及び 24 時間, 第21日投与後 2, 8, 24, 72, 168, 336 及び 672 時間													
定量(対象)物質	放射能													
定量法	LSC													
放射能濃度 (ng·eq/mL)														
組織/時間 (h)	第1日			第7日		第14日		第21日						
	2	8	24	8	24	8	24	2	8	24	72	168	336	672
血漿	389.1	650.6	233.1	993.2	489.5	1200.6	413.3	917.0	932.5	464.4	115.0	45.7	17.7	< 15.1
血液	248.8	443.5	174.5	769.1	451.7	1030.6	479.3	824.8	857.8	587.6	324.7	201.6	179.9	87.8
血球移行率	3.6%	3.3%	16.0%	23.1%	33.4%	30.9%	48.6%	36.7%	38.8%	55.1%	80.1%	86.6%	94.2%	NC

各値は3例の平均値, NC: 算出不能。

## 2.6.5.5 薬物動態試験

## 血球移行 (3)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：015990, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-13

種/系統	イヌ/Beagle															
性 (M,F) /数	M / 3															
飼育条件	非絶食															
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液															
投与方法	単回経口															
投与量 (mg/kg)	10															
核種	<sup>14</sup> C															
比放射能	0.410 MBq/mg															
サンプリング時点	投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144 及び 168 時間															
定量 (対象) 物質	放射能															
定量法	LSC															
放射能濃度 (ng·eq/mL)																
組織/時間 (h)	1	2	3	4	6	8	12	16	24	32	48	72	96	120	144	168
血漿	158.8	331.1	421.7	545.0	890.6	1025.6	1001.8	940.7	1028.8	872.8	846.8	755.7	626.9	562.0	505.7	457.1
血液	133.2	252.7	325.6	463.7	654.8	806.1	800.2	779.9	818.0	744.3	685.3	647.7	542.7	501.0	396.2	434.8
血球移行率	NA	NA	NA	35.2%	NA	26.2%	23.8%	NA	27.5%	32.8%	26.6%	32.0%	NA	NA	NA	NA

各値は3例の平均値, NA: 実施せず (ヘマトクリット値未測定)。

2.6.5.6 薬物動態試験： 蛋白結合

2.6.5.6

薬物動態試験

蛋白結合 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド, デラマニド代謝物

試験系及び測定法		In vitro 及び平衡透析 <sup>a</sup>							
試料		血清蛋白							
定量法		LSC <sup>b</sup> , LC/MS/MS							
種	濃度 (ng/mL)	結合率 (%)	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)	種	濃度 (ng/mL)	結合率 (%)	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<sup>14</sup> C-デラマニド					(R)-DM-6701				
マウス	500	99.53	027128	4.2.2.3-04	マウス	500	NC	019657	4.2.2.3-08
	5000	99.58				5000	99.57		
ラット	500	99.59			500	NC			
	5000	99.58			5000	99.66			
ウサギ	500	99.46			500	NC	017107	4.2.2.3-09	
	5000	99.50			5000	99.25			
イヌ	500	99.45			500	NC			
	5000	99.34			5000	99.79			
ヒト	500	99.54			500	NC			
	5000	99.57			5000	99.60			
(R)-DM-6702					(R)-DM-6703				
マウス	500	NC	019657	4.2.2.3-08	マウス	500	98.69	019657	4.2.2.3-08
	5000	99.70				5000	98.78		
ラット	500	NC			500	NC			
	5000	99.40			5000	98.90			
ウサギ	500	NC	017107	4.2.2.3-09	ウサギ	500	97.42	017107	4.2.2.3-09
	5000	98.38				5000	98.30		
イヌ	500	NC			500	NC			
	5000	99.62			5000	99.30			
ヒト	500	NC			500	NC			
	5000	99.70			5000	99.21			

各値は3例の平均値, NC: 算出不能 [平衡透析後のろ液の定量下限(6 ng/mL)未満]。<sup>a</sup> 限外ろ過法による<sup>14</sup>C-デラマニドの蛋白結合を検討した結果, 放射能回収率がすべて20%未満であったことから, <sup>14</sup>C-デラマニドが限外ろ過器に吸着することが示唆された (報告書番号: 016162, CTD における記載箇所: 資料番号 4.2.2.3-06 (参考資料))。したがって, <sup>14</sup>C-デラマニドの蛋白結合の測定には平衡透析法を用いた。<sup>b</sup> <sup>14</sup>C-デラマニド。

2.6.5 薬物動態試験概要表: 2.6.5.6 蛋白結合

## 2.6.5.6

## 薬物動態試験

## 蛋白結合 (2)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

試験系	<i>In vitro</i>				
測定法	平衡透析				
試料	血清アルブミン及びヒト血清蛋白		ヒト血清アルブミン蛋白		
定量法	LSC				
種	デラマニド濃度 (ng/mL)	結合率 (%)	種	デラマニド濃度 (μmol/L)	結合率 (%)
血清アルブミン：40 mg/mL			血清アルブミン：1 mg/mL (15 μmol/L)		
マウス	50 ~ 5000	98.1 ~ 98.7	ヒト	3	98.9
ラット	50 ~ 5000	98.5 ~ 98.9		10	99.4
ウサギ	50 ~ 5000	98.1 ~ 98.6		30	99.5
イヌ	50 ~ 5000	97.6 ~ 98.3	血清アルブミン：1 mg/mL (15 μmol/L) <sup>a</sup>		
ヒト	50 ~ 5000	97.5 ~ 98.7	コントロール	3	98.7
ヒト血清蛋白			ワルファリン (15 μmol/L)		98.6
アルブミン：40 mg/mL	50 ~ 5000	97.4 ~ 98.5	ワルファリン (75 μmol/L)		98.5
α-酸性糖蛋白：1 mg/mL	50 ~ 5000	68.7 ~ 87.9	ワルファリン (150 μmol/L)		98.5
γ-グロブリン：12 mg/mL	50 ~ 5000	77.6 ~ 97.1	ジアゼパム (15 μmol/L)		98.6
超低密度リポ蛋白：1 mg/mL	500	97.3	ジアゼパム (75 μmol/L)		98.6
低密度リポ蛋白：4 mg/mL	500	97.6	ジアゼパム (150 μmol/L)		98.7
高密度リポ蛋白：3 mg/mL	500	97.8	ジキトキシシン (15 μmol/L)		98.2
			ジキトキシシン (75 μmol/L)		97.8
			ジキトキシシン (150 μmol/L)		98.0
報告書番号	016544		027667		
CTD の記載箇所 (資料番号)	4.2.2.3-05		4.2.2.3-07		

各値は3例の平均値。<sup>a</sup>：各値は4例の平均値。

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

胎盤通過性 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：024733, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-10

種/系統	ラット/SD										
妊娠日/数	17/ 3/時点										
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液										
投与方法	単回経口										
投与量 (mg/kg)	3										
核種	<sup>14</sup> C										
比放射能	2.00 MBq/mg										
サンプリング時点	投与後 2, 8, 24, 48 及び 72 時間										
定量 (対象) 物質	放射能										
定量法	LSC										
放射能濃度 (ng-eq/mL or g tissue)											
組織/時間 (h)	2	8	24	48	72	組織/時間 (h)	2	8	24	48	72
血漿	481.3	662.7	288.0	99.3	42.8	胸腺	471.1	878.6	739.3	437.9	298.2
血液	302.0	434.8	211.0	93.1	57.1	心臓	910.4	1378.0	840.1	507.6	424.5
大脳	541.2	1242.1	1052.2	575.0	538.4	肺	869.0	1634.8	1394.3	639.4	413.0
小脳	523.4	1145.4	893.5	585.5	479.3	肝臓	3293.7	4676.6	2500.4	1433.6	1167.6
延髄	602.8	1565.6	1450.6	973.0	868.2	膵臓	1439.3	2286.4	1332.7	579.7	400.1
下垂体	827.6	1243.4	1191.1	616.1	495.5	脾臓	446.6	1052.5	1000.2	544.3	474.4
脳脊髄液	ND	6.8	ND	ND	ND	胃	1417.9	997.9	563.4	459.7	225.8
眼球	105.8	204.2	144.0	81.8	64.4	小腸	2922.2	1608.3	911.6	430.7	235.1
ハーダー腺	1186.1	3075.3	2413.0	1512.1	1083.2	大腸	882.9	1309.8	896.6	393.2	224.0
顎下腺	986.7	1701.4	1137.5	613.7	379.4	副腎	1436.1	3392.6	4079.8	2602.6	2394.5
甲状腺	761.2	1132.2	595.2	466.9	306.0	腎臓	1113.1	1868.3	1497.6	978.6	914.5
気管	410.6	677.9	411.0	317.5	186.9	卵巣	1465.4	2290.6	1161.5	581.8	387.2

各値は 3 例の平均値, 検出限界未満の値を 0 として計算, ND: 検出限界 (Background 値の 2 倍) 未満。

(続く)

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験

## 2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

## 胎盤通過性 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

(続き)

報告書番号：024733, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-10

放射能濃度 (ng-eq/mL or g tissue)											
組織/時間 (h)	2	8	24	48	72	組織/時間 (h)	2	8	24	48	72
子宮	383.7	743.3	436.0	244.4	170.5	羊水	5.8	19.5	18.7	21.1	32.1
褐色脂肪	1772.2	2816.0	1195.5	375.0	254.3	胎児全身	166.3	383.0	276.6	132.8	83.1
脂肪	377.3	1740.7	863.0	207.7	60.2	胎児血液	63.1	150.0	127.3	78.8	46.4
骨格筋	441.7	829.5	515.1	294.1	224.2	胎児脳	229.3	537.9	416.3	236.8	155.4
皮膚	387.4	1149.7	567.9	221.3	156.7	胎児心臓	261.8	453.0	282.4	123.5	75.0
大腿骨	80.0	178.3	186.8	81.4	43.7	胎児肺	212.4	402.6	264.2	129.5	89.6
骨髄	491.3	960.9	796.0	419.0	247.6	胎児肝臓	337.5	725.9	496.6	304.6	227.4
腸間膜リンパ節	686.3	1178.9	960.4	489.8	315.5	胎児腎臓	186.4	443.7	271.9	163.9	158.1
胎盤	396.6	803.2	706.5	415.4	270.7						

各値は3例の平均値。

## 2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

## オートラジオグラム（1）

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016543, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-03

種/系統	ラット/SD
妊娠日/数	16/ 1/時点
飼育条件	非絶食
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液
投与方法	単回経口
投与量 (mg/kg)	3
核種	<sup>14</sup> C
比放射能	3.45 MBq/mg
サンプリング時点	投与後 2, 8 及び 24 時間
定量（対象）物質	放射能
定量法	バイオイメージングアナライザーを用いたオートラジオグラフィ
結果 <sup>a</sup>	ほとんどの組織において、投与 8 時間後に放射能は最大となった。非妊娠ラットと同様の放射能分布を示し、妊娠による <sup>14</sup> C-デラマニドの組織内分布への影響はないと考えられた。卵巣、乳腺、胎膜、胎盤及び子宮中放射能は血液中よりも高かったが、胎児中放射能は母体血液と同様であった。

<sup>a</sup> 放射能の定量は未実施。

#### 2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

(該当なし)

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：018332, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-01

性(M,F)/数	マウス	M / 5/時点 <sup>a</sup>		
飼育条件	非絶食			
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/デラマニド懸濁液			
投与方法	経口			
投与量(mg/kg)	3			
核種	<sup>14</sup> C			
比放射能	2.35 MBq/mg			
試料	血漿			
分析法	フローシンチレーション検出器付 HPLC			
種/系統	試料	時点 (h)	放射能濃度 (ng eq/mL)	デラマニドの比率 (%) <sup>b</sup>
マウス/ ICR	血漿	2	413	82.3
	血漿	4	559	63.9
	血漿	8	745	76.2
	血漿	24	196	31.0
追加情報	デラマニド代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722 又は主要な未知代謝物いずれも血漿中に検出されなかった。			

<sup>a</sup> 動物 5 匹の血漿サンプルを混合し、時点あたり 1 サンプルを分析した。<sup>b</sup> クロマトグラムにおける全放射能ピークの面積に対するデラマニドのピーク面積の比率、300 DPM 未満の放射能のピーク面積は 0 として計算。

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

性(M,F)/数	マウス	M / 6/時点 <sup>a</sup>	ラット	M/3/時点 <sup>b</sup>	ウサギ	F / 3 <sup>b</sup>	イヌ	M / 3, F / 3 <sup>b</sup>
飼育条件	非絶食							
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液あるいはゼラチンカプセル (イヌ) / % 新製法品*							
投与方法	経口 14 日間		経口 14 日間		経口 13 日間		経口 13 週間	
投与量(mg/kg/日)	100		100		10		100	
分析法	UV 検出器付 HPLC, LC/MS/MS							
種/系統	試料	時点 (h)	検出の有無				報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
			未変化体	DM-6701	DM-6702	DM-6703		
マウス/ICR	血漿	8	+	+	+	+	017735	4.2.2.4-02
		24	+	+	+	+		
ラット/SD	血漿	8	+	+	+	+	017830	4.2.2.4-03
		24	+	+	+	+		
ウサギ/NZW (妊娠)	血漿	24	+	+	+	+	017020	4.2.2.4-04
イヌ/Beagle	血漿	24	+	+	+	+	016886	4.2.2.4-05
追加情報	<p>マウス及びラットにデラマニドを反復経口投与し、最終投与後 8 及び 24 時間の血漿中代謝物を UV 検出器付 HPLC で検索した結果、ほとんど代謝物は検出されなかった。一方 LC/MS/MS ではマウス血漿中に 7 つ、ラット血漿中に 5 つの未知ピークが検出された。検出されたすべての代謝物のイオンピーク強度はデラマニドよりかなり低かった。</p> <p>ウサギ及びイヌにデラマニドを反復経口投与し、最終投与後 24 時間の血漿中代謝物を UV 検出器付 HPLC で検索した結果、DM-6701、DM-6702 及び DM-6703 を含むいくつかのピークが認められ、LC/MS/MS ではそれぞれ 8 及び 10 個のピークが検出された。検出されたすべての代謝物のイオンピーク強度はデラマニドより低かったが、ウサギ血漿中の未知代謝物ピーク 10 の吸光度 (UV 検出) はデラマニドより高かった。</p>							

+ : 検出された。 <sup>a</sup> 動物 6 匹の血漿サンプルを混合し、時点あたり 1 サンプルを分析した。 <sup>b</sup> 動物 3 匹の血漿サンプルを混合し、時点あたり 1 サンプルを分析した。

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

性(M,F)/数	マウス	M / 6/時点 <sup>a</sup>	ラット	M / 3/時点	ウサギ	F / 3	イヌ	M / 3, F / 3
飼育条件	非絶食							
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液あるいはゼラチンカプセル (イヌ) / % 新製法品*							
投与方法	経口 14 日間		経口 14 日間		経口 13 日間		経口 13 週間	
投与量(mg/kg/日)	100		100		10		10 又は 100	
分析法	キラルカラムを用いた LC/MS/MS							
種/系統	試料	時点 (h)	濃度 (ng/mL) /光学異性				報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
			未変化体	DM-6701	DM-6702	DM-6703		
マウス/ICR	血漿	8	4471.3 / 100%R	12.9 / 100%R	149.6 / 100%R	55.8 / 100%R	017823	4.2.2.4-06
		24	1171.9 / 100%R	14.3 / 100%R	143.3 / 100%R	64.1 / 100%R		
ラット/SD	血漿	8	2637.7 / 100%R	9.1 / 100%R	41.7 / 100%R	27.0 / 100%R	017838	4.2.2.4-07
		24	931.8 / 100%R	4.8 / 100%R	32.3 / 100%R	28.7 / 100%R		
ウサギ/NZW (妊娠)	血漿	24	142 / 100%R	126 / 100%R	11.3 / 100%R	64.0 / 100%R	016887	4.2.2.4-08
イヌ/ Beagle (M)	血漿	24 10 mg/kg	531.9 / 100%R	115.9 / 100%R	NR <sup>b</sup> / 99.9%R	112.1 / 100%R	016545	4.2.2.4-09
	血漿	24 100 mg/kg	1304.5 / 100%R	274.7 / 100%R	NR <sup>b</sup> / 99.9%R	254.4 / 100%R		
イヌ/ Beagle (F)	血漿	24 10 mg/kg	457.9 / 100%R	56.4 / 100%R	NR <sup>b</sup> / 99.8%R	66.2 / 100%R		
	血漿	24 100 mg/kg	1244.1 / 100%R	285.5 / 100%R	NR <sup>b</sup> / 99.9%R	267.3 / 100%R		

NR：報告なし，<sup>a</sup>動物 2 匹の血漿サンプルを混合し，時点あたり 3 サンプルを分析した，<sup>b</sup>DM-6702 はイヌ血漿サンプル前処理中に，デラマニドの分解によって生じることから，代謝物 DM-6702 濃度は報告されなかった。

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (4)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：018098, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-10

性(M,F)/数	マウス	M/6/時点 <sup>a</sup>	ラット	M/3/時点 <sup>b</sup>	ウサギ	F/3 <sup>b</sup>	イヌ	M/3 <sup>b</sup>
飼育条件	非絶食							
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液あるいはゼラチンカプセル (イヌ) / % 新製法品*							
投与方法	経口 14 日間		経口 14 日間		経口 13 日間		経口 13 週間	
投与量(mg/kg/日)	100		100		10		100	
分析法	LC/MS/MS							
種/系統	試料	時点 (h)	検出の有無					
			DM-6717	DM-6718	DM-6720	DM-6721	DM-6722	
マウス/ICR	血漿	8	+	+	+	+	+	
ラット/SD	血漿	8	+	+	+	+	+	
ウサギ/NZW (妊娠)	血漿	24	+	+	+	+	+	
イヌ/Beagle	血漿	24	+	+	+	+	+	

+ : 検出された, <sup>a</sup> 動物 6 匹の血漿サンプルを混合し, 時点あたり 1 サンプルを分析した。 <sup>b</sup> 動物 3 匹の血漿サンプルを混合し, 時点あたり 1 サンプルを分析した。

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (5)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016646, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.4-11

性(M,F)/数	ラット	M/3, F/3/時点						
飼育条件	非絶食							
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/デラマニド懸濁液							
投与方法	経口							
投与量(mg/kg)	3							
核種	<sup>14</sup> C							
比放射能	1.55 MBq/mg (雄ラット), 1.57 MBq/mg (雌ラット)							
分析法	フローシンチレーション検出器付 HPLC							
種/系統	試料	時点 (h)	総放射能に対する比率 (%)				デラマニド濃度 (ng eq/mL 又は ng eq/g)	
			合計放射能	未変化体	DM-6701	DM-6702		DM-6703
ラット/ SD (M)	血漿	2	85.9	85.9	—	—	—	430.7
		8	73.7	73.7	—	—	—	552.9
		24	31.1	31.1	—	—	—	244.9
	肺	2	81.5	81.5	—	—	—	816.5
		8	107.6	66.0	—	41.6	—	1563.2
		24	67.0	—	—	67.0	—	833.3
ラット/ SD (F)	血漿	2	86.9	86.9	—	—	—	463.6
		8	77.1	77.1	—	—	—	416.3
		24	39.1	39.1	—	—	—	273.3
	肺	2	96.9	96.9	—	—	—	845.7
		8	98.2	72.3	—	25.9	—	2184.9
		24	104.7	51.6	—	53.2	—	2113.3

各値は3例の平均値, —: 測定できず。

(続く)

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (5)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016646, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.4-11

(続き)

種/系統	試料	時点 (h)	総排泄量 (% of dose)	化合物排泄率：% (総放射能に占める割合：%)								
				未変化体	DM-6701	DM-6702	DM-6703	RM-1 <sup>a</sup>	RM-2 <sup>a</sup>	RM-3 <sup>a</sup>	RM-4 <sup>a</sup>	RM-5 <sup>a</sup>
ラット/ SD (M)	尿	0~24	4.33 (100)	—	—	0.29 (6.9)	—	0.41 (9.3)	0.21 (4.8)	0.04 (0.9)	0.92 (21.2)	0.09 (2.0)
	尿	24~48	1.14 (100)	—	—	0.05 (4.5)	—	0.11 (9.7)	0.10 (8.6)	0.02 (2.2)	0.16 (14.3)	0.10 (8.8)
	胆汁	0~72	34.13 (100)	—	—	0.35 (1.0)	0.33 (1.0)	1.47 (4.3)	—	—	—	—
	糞	0~24	59.36 (100)	28.21 (48.3)	1.06 (1.8)	4.95 (7.9)	—	1.82 (3.1)	—	—	—	—
	糞	24~48	24.48 (100)	5.31 (17.0)	0.20 (0.5)	2.98 (13.0)	0.22 (0.6)	1.66 (7.2)	—	—	—	—
	糞	48~72	4.76 (100)	0.19 (2.8)	—	0.66 (13.3)	0.09 (1.3)	0.25 (5.4)	—	—	—	—
ラット/ SD (F)	尿	0~24	4.38 (100)	—	—	0.25 (5.7)	—	0.31 (7.2)	0.28 (6.3)	0.11 (2.5)	1.30 (29.7)	—
	尿	24~48	1.27 (100)	—	—	—	—	0.14 (10.9)	0.16 (12.6)	0.09 (7.4)	0.12 (9.3)	0.03 (2.7)
	胆汁	0~72	36.88 (100)	—	—	0.54 (1.3)	—	1.66 (4.5)	—	—	—	—
	糞	0~24	58.24 (100)	32.06 (52.4)	0.85 (1.7)	3.11 (5.6)	—	1.97 (3.5)	—	—	—	—
	糞	24~48	25.72 (100)	4.31 (13.0)	0.37 (0.9)	3.57 (15.5)	0.33 (0.8)	2.10 (8.7)	—	—	—	—
	糞	48~72	5.32 (100)	0.07 (1.4)	—	0.80 (15.4)	0.15 (2.7)	0.32 (6.0)	—	—	—	—

各値は3例の平均値，—：測定できず。

<sup>a</sup> RM-1 は尿，胆汁及び糞中に，RM-2, RM-3, RM-4, RM-5, RM-6, RM-7,8,9 は尿中に，RM-10, RM-11, RM-12 は糞中に，RM-14, RM-15, RM-16 及び RM-17 は胆汁中に，それぞれ確認されたデラマニドの未知代謝物。

(続く)

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (5)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016646, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.4-11

(続き)

種/系統	試料	時点 (h)	総排泄量 (% of dose)	化合物排泄率：% (総放射能に占める割合：%)								
				RM-6 <sup>a</sup>	RM-7, 8, 9 <sup>a</sup>	RM-10 <sup>a</sup>	RM-11 <sup>a</sup>	RM-12 <sup>a</sup>	RM-14 <sup>a</sup>	RM-15 <sup>a</sup>	RM-16 <sup>a</sup>	RM-17 <sup>a</sup>
ラット/ SD (M)	尿	0~24	4.33 (100)	0.04 (1.0)	0.15 (3.6)	—	—	—	—	—	—	—
	尿	24~48	1.14 (100)	—	0.09 (7.8)	—	—	—	—	—	—	—
	胆汁	0~72	34.13 (100)	—	—	—	—	—	0.42 (1.3)	1.32 (3.9)	—	3.45 (10.1)
	糞	0~24	59.36 (100)	—	—	0.98 (1.7)	1.11 (1.9)	0.26 (0.4)	—	—	—	—
	糞	24~48	24.48 (100)	—	—	0.62 (2.6)	0.38 (1.3)	2.02 (9.8)	—	—	—	—
	糞	48~72	4.76 (100)	—	—	0.16 (3.3)	0.12 (2.4)	0.81 (17.0)	—	—	—	—
ラット/ SD (F)	尿	0~24	4.38 (100)	0.11 (2.6)	0.48 (11.0)	—	—	—	—	—	—	—
	尿	24~48	1.27 (100)	—	0.15 (11.8)	—	—	—	—	—	—	—
	胆汁	0~72	36.88 (100)	—	—	—	—	—	1.08 (2.7)	2.21 (5.9)	0.38 (1.0)	2.61 (7.1)
	糞	0~24	58.24 (100)	—	—	0.58 (1.0)	0.44 (0.7)	—	—	—	—	—
	糞	24~48	25.72 (100)	—	—	0.61 (2.2)	0.43 (1.4)	0.73 (4.6)	—	—	—	—
	糞	48~72	5.32 (100)	—	—	—	—	0.25 (4.3)	—	—	—	—

各値は3例の平均値，—：測定できず。

<sup>a</sup> RM-1は尿，胆汁及び糞中に，RM-2，RM-3，RM-4，RM-5，RM-6，RM-7,8,9は尿中に，RM-10，RM-11，RM-12は糞中に，RM-14，RM-15，RM-16及びRM-17は胆汁中に，それぞれ確認されたデラマニドの未知代謝物。

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (6)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：020130, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.4-12

性(M,F)/数	ラット	M / 3/時点				
飼育条件	非絶食					
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ <sup>14</sup> C-デラマニド懸濁液					
投与方法	反復経口 (21 日間)					
投与量(mg/kg/日)	3					
核種	<sup>14</sup> C					
比放射能	0.328 MBq/mg					
分析法	マイクロプレートシンチレーションカウンター付 HPLC (血漿及び組織), フローシンチレーション検出器付 HPLC (尿及び糞)					
試料	時点 (最終投与)	総放射能に対する比率 (%)				
		合計放射能	未変化体	(R)-DM-6702	UK-1 <sup>a</sup>	UK-2 <sup>a</sup>
血漿	8 時間	69.5	69.5	—	—	—
大脳	8 時間	61.2	18.7	19.7	—	22.8
心臓	8 時間	54.7	54.7	—	—	—
肺	8 時間	61.5	28.2	33.3	—	—
肝臓	8 時間	49.6	26.4	7.4	5.8	10.0
腎臓	8 時間	40.1	13.8	11.3	15.0	—
精巣	8 時間	84.7	12.2	36.7	26.6	9.2
試料	時点 (最終投与)	化合物排泄率：% (総放射能に占める割合：%)				
		合計放射能	未変化体	(R)-DM-6702	UK-1 <sup>a</sup>	UK-2 <sup>a</sup>
尿	0～24 時間	0	—	—	—	—
糞	0～24 時間	86.7 (78.9)	63.3 (73.0)	—	5.1 (5.9)	—
追加情報	デラマニド代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6721 及び DM-6722 は血漿, 組織 (大脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓及び精巣), 尿及び糞中に検出されなかった。DM-6720 は血漿, 組織 (大脳, 心臓, 肺, 肝臓及び精巣), 尿及び糞中に検出されなかった。(R)-DM-6702 及び主要な未知代謝物いずれも血漿, 心臓及び尿中に検出されなかった。					

動物 3 匹の血漿サンプルを混合し, 時点あたり 1 サンプルを分析した, — : 測定できず。<sup>a</sup> UK-1 は肝臓, 腎臓, 精巣及び糞中に, UK-2 は大脳, 肝臓, 腎臓 (24～48 時間で検出) 及び精巣に, それぞれ確認されたデラマニドの未知代謝物である。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.9 代謝 In Vivo

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝 : *In Vivo* (7)被験物質 : <sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号 : 018437, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.2-07

性(M,F)/数	ウサギ (妊娠)	F / 3/時点		
飼育条件	非絶食			
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/デラマニド懸濁液			
投与方法	経口			
投与量(mg/kg)	3			
核種	<sup>14</sup> C			
比放射能	2.35 MBq/mg			
試料	血漿			
分析法	フローシンチレーション検出器付 HPLC			
種/系統	試料	時点 (h)	放射能濃度 (ng eq/mL)	デラマニドの比率(%) <sup>a</sup>
ウサギ/ NZW	血漿	2	220	52.5
	血漿	4	385	43.1
	血漿	8	435	25.3
	血漿	24	633	—
	血漿	48	692	—
	血漿	72	639	—
	血漿	120	500	—
	血漿	168	395	—
追加情報	デラマニド代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722 又は主要な未知代謝物いずれも血漿中に検出されなかった。			

各値は 3 例の平均値, — : 測定できず。<sup>a</sup>クロマトグラムにおける全放射能ピーク面積に対するデラマニドピーク面積の比率, 300 DPM 未満の放射能のピーク面積は 0 として計算。

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (8)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：018687, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-13

性(M,F)/数	ウサギ	F / 3/時点		
飼育条件	非絶食			
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/ 新製法品* 懸濁液			
投与方法	反復経口 (4日間)			
投与量(mg/kg/日)	100			
試料	血漿			
分析法	キラルカラムを用いた HPLC-UV 検出法			
			光学異性検出	
種/系統	試料	時点 (h)	(S)-DM-6717	(R)-DM-6717
ウサギ/ NZW	血漿	24	+	-
追加情報	デラマニド代謝物 DM-6717 (ラセミ体) のエナンチオマー比を雌ウサギで検討した。最終経口投与後 24 時間の血漿中には S 体[(S)-DM-6717]のみが存在した。DM-6717 の絶対配置は未変化体と同じ立体配座であった。			

+: 検出された。 -: 検出できず。

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (9)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016378, CTDにおける記載箇所：資料番号4.2.2.4-14

性(M,F)/数	イヌ	M/3/時点							
飼育条件	非絶食								
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/デラマニド懸濁液								
投与方法	経口								
投与量(mg/kg)	10								
核種	<sup>14</sup> C								
比放射能	0.41 MBq/mg								
分析法	フローシンチレーション検出器付 HPLC								
種/系統	試料	時点 (h)	総放射能に対する比率 (%)						放射能濃度 (ng eq/mL)
			合計放射能	未変化体	DM-6701	DM-6702	DM-6703	UK-1 <sup>a</sup>	
イヌ/ Beagle	血漿	4	64.6	64.6	—	—	—	—	545.0
	血漿	12	49.3	49.3	—	—	—	—	1001.8
	血漿	24	32.7	28.6	—	—	—	4.1	1028.8
	血漿	48	—	—	—	—	—	—	846.8
	血漿	72	—	—	—	—	—	—	755.7
	血漿	96	—	—	—	—	—	—	626.9
	血漿	120	—	—	—	—	—	—	562.0
	血漿	144	—	—	—	—	—	—	505.7
	血漿	168	—	—	—	—	—	—	457.1

各値は3例の平均値、但し96、120、144及び168時間の血漿試料は分析前に時点あたり3匹の動物のサンプルを混合して測定した。

—：測定できなかった。

<sup>a</sup> UK-1は血漿中に、UK-2、UK-3、UK-4、UK-5、UK-7は尿中に、UK-6は尿及び糞中に、UK-8、UK-9及びUK-10は糞中に、それぞれ確認されたデラマニドの未知代謝物である。

(続く)

## 2.6.5.9 薬物動態試験

代謝：In Vivo (9)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016378, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.4-14

(続き)

種/系統	試料	時点 (h)	総排泄率 (% of dose)	化合物排泄率：% (総放射能に占める割合：%)						
				未変化体	DM-6701	DM-6702	DM-6703	UK-2 <sup>a</sup>	UK-3 <sup>a</sup>	UK-4 <sup>a</sup>
イヌ/ Beagle	尿	0~24	1.3 (100)	—	—	—	—	0.13 (11.2)	0.12 (7.3)	0.06 (6.3)
	尿	24~48	0.6	—	—	—	—	0.04 (4.7)	—	—
	尿	48~72	0.3	—	—	—	—	—	—	—
	尿	72~96	0.3	—	—	—	—	—	—	—
	糞	0~24	72.1	60.35 (83.7)	0.44 (0.6)	2.30 (3.2)	—	—	—	—
	糞	24~48	9.2	2.66 (26.0)	0.09 (0.9)	0.31 (3.8)	—	—	—	—
	糞	48~72	3.3	—	—	0.32 (9.6)	—	—	—	—
	糞	72~96	2.4	—	—	0.30 (12.5)	—	—	—	—

種/系統	試料	時点 (h)	総排泄 (% of dose)	化合物排泄率：% (総放射能に占める割合：%)					
				UK-5 <sup>a</sup>	UK-6 <sup>a</sup>	UK-7 <sup>a</sup>	UK-8 <sup>a</sup>	UK-9 <sup>a</sup>	UK-10 <sup>a</sup>
イヌ/ Beagle	尿	0~24	1.3	0.03 (2.1)	—	—	—	—	—
	尿	24~48	0.6	—	0.03 (3.6)	0.05 (9.6)	—	—	—
	尿	48~72	0.3	—	0.06 (17.8)	0.03 (7.6)	—	—	—
	尿	72~96	0.3	—	0.05 (17.4)	0.03 (9.9)	—	—	—
	糞	0~24	72.1	—	—	—	—	—	—
	糞	24~48	9.2	—	0.67 (7.6)	—	0.11 (1.3)	0.21 (2.5)	0.11 (1.3)
	糞	48~72	3.3	—	0.23 (7.0)	—	0.31 (9.5)	0.27 (8.0)	—
	糞	72~96	2.4	—	0.06 (2.3)	—	0.18 (6.6)	0.04 (1.5)	—

各値は3例の平均値，—：測定できなかった。

<sup>a</sup>UK-1は血漿中に，UK-2，UK-3，UK-4，UK-5，UK-7は尿中に，UK-6は尿及び糞中に，UK-8，UK-9及びUK-10は糞中に，それぞれ確認されたデラマニドの未知代謝物である。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro

2.6.5.10 薬物動態試験

代謝：In Vitro (1)

被験物質：デラマニド(JAN)

報告書番号：015699, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.4-15

試験系	(肝ミクロソーム及び S9 フラクションにおけるデラマニドの代謝プロファイル比較) マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒトの各プール肝ミクロソーム又は S9 フラクション (終濃度: 共に 1 mg/mL) を用いて, デラマニド (100 µmol/L) を補酵素 (NADPH 及び NADH) の存在下, 37°C で 10, 20, 30, 60 及び 120 分間インキュベーションし, 反応抽出液を UV 検出器付 HPLC 及び LC/MS/MS で分析した。					
肝ミクロソーム又は S9 フラクション	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル	ヒト
化合物						
ピーク 1 <sup>a</sup>	+	+	+	+	+	+
ピーク 2-1 <sup>b</sup>	+	-	-	-	-	-
ピーク 3 <sup>b</sup>	-	-	+	-	+	-
ピーク 4 <sup>b</sup>	-	-	+	-	+	-
ピーク 6 <sup>b</sup>	-	-	-	-	+	-
追加情報	デラマニドはマウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒトの肝ミクロソーム並びに S9 フラクションの反応液中で安定であった。Peak 1 は未知代謝物で 120 分間のインキュベーションにより, 6 動物種すべての反応液中で検出された。					

+ : 検出された, - : 検出できなかった, <sup>a</sup> ピーク 1 のマススペクトルより, デラマニド代謝物と推定 (m/z 466 : プロトン付加分子イオンピーク [M+H]<sup>+</sup>, m/z 352 : 化合物由来の特徴的な高強度プロダクトイオン), <sup>b</sup> ピーク 2 は 2-1 及び 2-2 の 2 つの成分よりなり, ピーク 2-1, 3, 4 及び 6 はデラマニド代謝物といえるが, ピーク 2-2, 5, 7 及び 8 は蛋白を含まないブランクに検出されたことから代謝物ではないと推定された。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

## 代謝：In Vitro (2)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016431, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-16

試験系	(肝ミクロソーム及び S9 フラクションにおけるデラマニドの代謝プロファイル比較) マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒトの各プール肝ミクロソーム (終濃度: 1 mg/mL) 又は S9 フラクション (終濃度: 2 mg/mL) を用いて, <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> (5 µg/mL, 約 9.3 µmol/L) を補酵素 (NADPH 及び NADH) の存在下, 37°C で 60 分間インキュベーションし, 反応抽出液をフローシンチレーション検出器付 HPLC で分析した。			
	S9		ミクロソーム	
サンプル	<sup>14</sup> C-デラマニドの比率 <sup>b</sup> (%)	DM-6702 の比率 <sup>b</sup> (%)	<sup>14</sup> C-デラマニドの比率 <sup>b</sup> (%)	DM-6702 の比率 <sup>b</sup> (%)
マウス肝試料 blanks (熱処理蛋白)	93.9	NC	92.7	2.1
マウス肝試料	95.0	NC	91.8	1.3
ラット肝試料 blanks (熱処理蛋白)	96.5	NC	92.0	NC
ラット肝試料	93.2	NC	89.6	1.0
ウサギ肝試料 blanks (熱処理蛋白)	97.9	NC	91.1	NC
ウサギ肝試料	93.7	NC	91.5	NC
イヌ肝試料 blanks (熱処理蛋白)	94.1	NC	93.9	NC
イヌ肝試料	93.7	NC	91.1	1.7
サル肝試料 blanks (熱処理蛋白)	94.5	NC	88.7	NC
サル肝試料	94.4	NC	88.7	1.3
ヒト肝試料 blanks (熱処理蛋白)	92.5	NC	93.3	NC
ヒト肝試料	90.7	NC	90.1	NC

blanks 試料は 1 例の値, それ以外は 2 例の平均値 (検出限界未満は 0 として計算), NC: 算出不能,

<sup>a</sup> 比放射能: 4.14 MBq/mg, <sup>b</sup> クロマトグラムにおける全放射能ピーク面積に対する各ピーク面積の比率。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝：In Vitro (3)

被験物質：デラマニド(JAN)

報告書番号：015348, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-20 (参考資料)

試験系	(マウス及びラット血漿中でのデラマニドの安定性並びに代謝物の検討) マウス及びラットの新鮮血漿, 凍結保存 (-20℃) 血漿, 熱処理 (100℃, 3分) 血漿及びろ過 (分子量 3000 膜フィルターを用いた蛋白の限外ろ過) 血漿の各 3 サンプルを用い, デラマニド (0.5 及び 5 µg/mL) を 37℃ で 0, 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 時間インキュベーションした (安定性試験)。更にマウス及びラット血漿を用い, デラマニド (50 µg/mL) を 37℃ で 0, 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 時間インキュベーションした (代謝物検討試験)。各反応抽出液を UV 検出器付 HPLC 及び LC/MS/MS で分析した。					
血漿における t <sub>1/2</sub> (h)(算出時間 h)						
動物種 (性)/系統	デラマニド濃度 (µg/mL)	新鮮サンプル	凍結保存サンプル	対照(熱未処理) サンプル <sup>a</sup>	熱処理サンプル <sup>a</sup>	ろ過サンプル
マウス(M) /ICR	0.5	2.57 (0~8)	1.30 (0~4)	NA	NA	NA
	5	1.71 (0~8)	1.21 (0~8)	3.26 (0~8)	1.73 (0~8)	9.48 (0~2)
ラット(M) /SD	0.5	3.68 (0~8)	2.90 (0~8)	NA	NA	NA
	5	1.66 (0~4)	2.37 (0~8)	4.13 (0~24)	2.24 (0~8)	5.70 (0~4)
追加情報	37℃のマウス及びラット血漿において, デラマニドは不安定であることが示唆された。新鮮及び凍結血漿サンプル間で, デラマニドの半減期に差はなかった。熱処理及びろ過サンプルにおいてもデラマニドは不安定であった。デラマニドは 50 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中では安定であった。反応液中に 3 種の未知代謝物が LC/MS/MS で検出され, これらの代謝物はデラマニドの imidazooxazole 基が代謝されることにより生成されたと考えられた。					

各値は 3 例の平均値, NA: 実施せず, <sup>a</sup> 熱処理及び/又はインキュベーション前に新鮮血漿を 100 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4) で 2 倍希釈した。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (4)被験物質 : <sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号 : 016510, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-21

(血漿における <sup>14</sup> C-デラマニドの代謝) マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒトの血漿を用いて, <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> (5 µg/mL) を 37°C で 0, 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 <sup>b</sup> 時間インキュベーションし, <sup>14</sup> C-デラマニドの代謝をフローシンチレーション検出器付 HPLC で分析した。									
動物種/系統	サンプル	デラマニド残存量 (%) (デラマニド初期濃度に対する DM-6701, DM-6702 及び DM-6703 の生成比率 (%))							デラマニドの t <sub>1/2</sub> (h) (算出時間)
		時間 (h)							
		0	0.5	1	2	4	8	24	
マウス/ICR	血漿	100.0 (0.0/0.0/0.0)	94.8 (0.0/4.6/0.0)	89.8 (0.0/9.9/0.0)	63.8 (0.0/22.3/0.0)	24.3 (2.6/45.0/1.6)	0.0 (2.6/63.0/3.1)	0.0 (0.0/59.0/0.0)	1.895 (0~4)
ラット/SD	血漿	100.0 (0.0/0.0/0.0)	97.6 (0.0/0.0/0.0)	96.6 (0.0/2.1/0.0)	90.2 (0.0/9.3/0.0)	64.6 (0.0/26.7/0.0)	21.3 (0.0/56.2/1.7)	0.0 (0.0/75.0/5.3)	3.537 (0~8)
ウサギ/NZW	血漿	100.0 (0.0/0.0/0.0)	85.9 (0.0/16.6/0.0)	60.9 (0.0/27.1/0.0)	29.6 (0.0/50.0/0.0)	4.6 (1.8/69.7/3.0)	0.0 (0.0/78.7/7.3)	0.0 (4.2/73.1/5.2)	0.872 (0~4)
イヌ/Beagle	血漿	100.0 (0.0/0.0/0.0)	69.0 (0.0/17.8/0.0)	52.1 (0.0/33.8/0.0)	19.1 (4.9/56.9/0.0)	2.1 (2.9/68.9/0.0)	0.0 (7.2/68.3/0.0)	0.0 (0.0/51.9/3.1)	0.839 (0~2)
サル /cynomolgus	血漿	100.0 (0.0/0.0/0.0)	72.0 (0.0/16.3/0.0)	47.9 (0.0/32.7/0.0)	16.5 (0.0/55.4/0.0)	0.0 (4.6/64.4/1.7)	0.0 (7.4/62.3/2.0)	0.0 (3.4/47.7/4.8)	0.758 (0~2)
ヒト	血漿	100.0 (0.0/0.0/0.0)	61.2 (0.0/21.7/0.0)	34.5 (1.4/39.5/0.0)	11.6 (0.0/50.1/0.0)	1.4 (3.1/54.6/0.0)	0.0 (4.1/55.6/1.3)	0.0 (0.0/38.1/1.5)	0.637 (0~2)
追加情報	<sup>14</sup> C-デラマニドは 37°C で血漿により分解した。 <sup>14</sup> C-デラマニドの半減期に種差が認められた(ラット>マウス>ウサギ>イヌ>サル>ヒト)。すべての動物種において, DM-6702 が主生成物であり, 基質の減少に応じて DM-6702 が増加した。DM-6701 及び DM-6703 は DM-6702 と比較してかなり低い濃度で, かつより遅いインキュベーション時間に検出された。血漿サンプル中に 13 個のマイナーな未知代謝物が検出され, DM-6702 よりかなり低い濃度であった。								

各値は 2 例の平均値 (検出限界未満は 0 として計算), <sup>a</sup> 比放射能 : 4.14 MBq/mg, <sup>b</sup> 放射能が検出限界未満 (300 DPM) によりデラマニドの 24 時間後のデータなし。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (5)被験物質 : <sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号 : 022213, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-22

動物種/系統	サンプル	インキュベーション条件	t <sub>1/2</sub> (h) (算出時間, h)
試験系	(マウス, ラット及びヒトの血漿におけるデラマニドの代謝物 (R)-DM-6702 への代謝機構) マウス, ラット及びヒトの血漿を用いて, <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> (5 µg/mL, 約 9.3 µmol/L) を 0, 0.5, 1, 2, 4 及び 8 時間インキュベーションし, <sup>14</sup> C-デラマニドの代謝をフローシチレーション検出器付 HPLC で分析した。		
マウス/ICR	血漿	37°C	2.404 (0~2)
マウス/ICR	血漿	25°C	6.718 (0~4)
マウス/ICR	血漿	氷浴下	NC <sup>b</sup>
ラット/SD	血漿	37°C	2.486 (0~4)
ラット/SD	血漿	25°C	18.323 (0~4)
ラット/SD	血漿	氷浴下	NC <sup>b</sup>
ラット/SD	血清アルブミン	20 mg/mL, 37°C	11.040 (0~4)
ラット/SD	血漿 <sup>c</sup>	コントロール, 37°C	12.221 (0~4)
ヒト(M)	血漿	37°C	0.521 (0~2)
ヒト(M)	血漿	25°C	1.051 (0~4)
ヒト(M)	血漿	氷浴下	NC <sup>b</sup>
ヒト(M)	血清アルブミン	40 mg/mL, 37°C	2.083 (0~2)
ヒト(M)	γ-グロブリン	12 mg/mL, 37°C	NC <sup>b</sup>
ヒト(M)	α1-酸性糖蛋白	1 mg/mL, 37°C	NC <sup>b</sup>
ヒト(M)	血清アルブミン	20 mg/mL, 37°C	1.341 (0~2)
ヒト(M)	血漿 <sup>c</sup>	コントロール, 37°C	1.353 (0~2)
追加情報	(R)-DM-6702 の生成をモニターした結果, マウス, ラット及びヒト血漿において温度依存性が確認された。ヒト血清アルブミンはデラマニドから (R)-DM-6702 への代謝に関与する物質の一つであることがわかった。ヒト血漿又はヒト血清アルブミンとの反応において, デラマニドから (R)-DM-6702 の生成の飽和が認められた。ヒト血漿及びヒト血清アルブミンによる (R)-DM-6702 の生成は Michaelis-Menten 速度論に従い, K <sub>m</sub> , V <sub>max</sub> 及び固有クリアランス (V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub> ) はそれぞれ血漿 67.8 µmol/L, 7.55 pmol/min/mg 血漿蛋白及び 0.111 µL/min/mg 血漿蛋白, 並びにそれぞれ血清アルブミン 51.5 µmol/L, 11.7 pmol/min/mg 血清アルブミン蛋白及び 0.227 µL/min/mg 血清アルブミン蛋白であった。デラマニドはインキュベーション反応液の pH が高くなると不安定になった。		

各値は 2 例の平均値, NC : 算出不能, <sup>a</sup> 比放射能 : 3.76 MBq/mg, <sup>b</sup> これらの条件下では t<sub>1/2</sub> を算出できるほど十分な代謝が生じなかった, <sup>c</sup> 100 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4) で 2 倍に希釈した血漿。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.10 代謝 *In Vitro*

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (6)被験物質 : <sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号 : 019052, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-23

試験系	(ウサギ及びイヌの血漿におけるデラマニド代謝物 (R)-DM-6702 への代謝機構) ウサギ及びイヌの血漿又は血液を用いて, <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> (5 µg/mL, 約 9.3 µmol/L) をそれぞれ 0, 0.5, 1, 2 及び 4 時間又は 0, 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 時間インキュベーションし, <sup>14</sup> C-デラマニドの代謝をフローシンチレーション検出器付 HPLC で分析した。		
動物種/系統	サンプル	インキュベーション条件	t <sub>1/2</sub> (h) (算出時間, h)
ウサギ/NZW	血漿	37°C	0.598 (0.5~2)
ウサギ/NZW	血液	37°C	2.186 (1~4)
ウサギ/NZW	血漿又は血液	25°C	NC
ウサギ/NZW	血漿又は血液	氷浴	NC
ウサギ/NZW	血清アルブミン	20 mg/mL, 37°C	3.485 (0~2)
ウサギ/NZW	血漿 <sup>c</sup>	37°C	8.346 (0~4)
イヌ/Beagle	血漿	37°C	0.641 (算出時間, h) <sup>c</sup>
イヌ/Beagle	血液	37°C	4.040 (算出時間, h) <sup>d</sup>
イヌ/Beagle	血漿又は血液	25°C	NC
イヌ/Beagle	血漿又は血液	氷浴	NC
イヌ/Beagle	血清アルブミン	20 mg/mL, 37°C	3.793 (0~2)
イヌ/Beagle	血漿 <sup>b</sup>	コントロール, 37°C	2.426(0~4)
追加情報	ウサギ及びイヌの血漿並びに血液において, (R)-DM-6702 生成の温度依存性が確認された。デラマニドは血漿よりも血液中においてより安定であった。血清アルブミンはデラマニドから (R)-DM-6702 への代謝に関与する物質の一つであることがわかった。		

各値は 2 例の平均値, NC : 算出不能, <sup>a</sup> 比放射能 : 4.14 MBq/mg, <sup>b</sup> 100 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4) で 2 倍に希釈した血漿。算出に用いた時間範囲 : <sup>c</sup> 0.5~4 (n = 1), 0.5~2 (n = 1), <sup>d</sup> 0~4 (n = 1), 0.5~4 (n = 1)。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (7)

被験物質 : デラマニド(JAN)

報告書番号 : 017485, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-24

試験系	(肝ミクロソーム, S9 フラクシオン及び血漿におけるデラマニド代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 の代謝プロファイル比較) マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒトの各プール肝ミクロソーム (終濃度: 2 mg/mL), 肝 S9 フラクシオン (終濃度: 4 mg/mL) 及び血漿を用いて, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 又は(R)-DM-6703 (各 50 µg/mL) を 37°C で 1 及び/又は 4 時間インキュベーションした (n=2)。ミクロソーム及び S9 フラクシオン反応液を補酵素 (NADPH 及び NADH) 存在下でインキュベーションした。反応液を UV 検出器付 HPLC で分析した。ウサギ及びイヌ肝 S9 フラクシオンサンプルと(R)-DM-6701 の反応液並びにマウス, ラット, ウサギ及びイヌの肝 S9 フラクシオンサンプルと(R)-DM-6702 の反応については再度実施し, LC/MS/MS で分析した。				
動物種/系統	マウス/ICR	ラット/SD	ウサギ/NZW	イヌ/Beagle	ヒト
(R)-DM-6701 の肝ミクロソーム及び S9 フラクシオンとの反応 未知代謝物 1 <sup>a</sup>	—	—	+	+	—
(R)-DM-6702 の肝ミクロソームとの反応 未知代謝物 2 <sup>b</sup> 未知代謝物 3 <sup>b</sup>	+	—	+	—	—
	—	—	+	—	—
(R)-DM-6702 の S9 フラクシオンとの反応 未知代謝物 2 <sup>b</sup> 未知代謝物 3 <sup>b</sup>	+	+	+	+	—
	—	—	+	—	—
(R)-DM-6703 の肝ミクロソーム及び S9 フラクシオンとの反応	肝ミクロソーム又は S9 フラクシオン中に代謝物は認められなかった。				
(R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703 と血漿との反応	血漿サンプル反応混合液中に代謝物は認められなかった				
追加情報	ウサギの肝ミクロソーム及び S9 フラクシオンでは多量の未知代謝物 2 及び 3 が生成された。				

+ : 検出された, — : 検出できなかった, <sup>a</sup> LC/MS/MS より, 未知代謝物 1 は (R)-DM-6701 の分子量より 16 多く, 4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidine-1-yl]phenoxy 基を含むことから, (R)-DM-6701 の 1 つの基 (phenoxy 基でない) が酸化されて未知代謝物 1 になることが示された。

<sup>b</sup> LC/MS/MS 測定の結果, 未知代謝物 2 及び 3 はそれぞれ (R)-DM-6702 の分子量より 16 及び 17 多く, 4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidine-1-yl]phenoxy 基を含むことから, (R)-DM-6702 の 1 つの基 (phenoxy 基でない) が酸化されて未知代謝物 2 になることが示された。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (8)

被験物質 : デラマニド(JAN)

報告書番号 : 017947, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-25

試験系	(ウサギ肝 S9 フラクシオンにおけるデラマニド代謝物 (R)-DM-6702 の代謝生成物の単離同定) プールしたウサギ (NZW) 肝 S9 を用いて, (R)-DM-6702 (500 µg/mL) を補酵素 (NADPH 及び NADH) 存在下, 37°C で 7 時間インキュベーションした。代謝物は UV 検出器付 HPLC を用いて単離し, <sup>1</sup> H-NMR 及び EI-MS を用いて代謝物の化学構造を検討した。未知代謝物 1 も UV 検出器付 HPLC 及び LC/MS/MS で分析した。
化合物	(R)-DM-6702 とウサギ肝 S9 フラクシオンとの反応
未知代謝物 1	未知代謝物 1 の分子量は (R)-DM-6702 よりも 16 マス多く, 4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidine-1-yl]phenoxy 基を含んでいた。それは (R)-DM-6702 の oxazole 環の 4 位が酸化された水酸化体であると推定された。 <sup>1</sup> H-NMR 及び EI-MS スペクトルに基づき DM-6720 の標準物質を合成した。未知代謝物 1 は DM-6720 であると同定された。
未知代謝物 2	未知代謝物 2 の分子量は (R)-DM-6702 よりも 17 マス多く, 4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidine-1-yl]phenoxy 基を含んでいた。それは (R)-DM-6702 の oxazole の 3 位が酸化され, 続いて oxazole 環が加水分解されると次に 2 位が酸化されると考えられた。

<sup>1</sup>H-NMR : <sup>1</sup>H-核磁気共鳴による測定, EI-MS : 電子衝撃質量分析による測定。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝：In Vitro (9)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：024305, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-17

試験系	反応時間 (分)				
	0	30	60	120	240
	共有結合 <sup>b</sup> (pmol eq/mg protein) ( <sup>14</sup> C-デラマニド初期濃度に対する比率 (%))				
ラット肝ミクロソーム (NADPH 及び NADH 存在下) <sup>c</sup>	— (100.0)	— (91.0)	— (77.8)	32.5 (66.6)	—
ラット肝ミクロソーム (NADPH 及び NADH 非存在下) <sup>c</sup>	—	—	—	14.0 (NC)	—
ヒト肝ミクロソーム (NADPH 及び NADH 存在下) <sup>d</sup>	8.5 (100.0)	126.6 (78.6)	184.4 (65.9)	197.2 (54.5)	
ヒト肝ミクロソーム (NADPH 及び NADH 非存在下) <sup>e</sup>	7.2 (100.0)	28.0 (98.9)	35.2 (93.7)	38.0 (81.4)	
ヒト肝細胞 <sup>d</sup>	26.2 (100.0)	—	51.0 (78.9)	82.8 (66.4)	135.0 (55.4)
追加情報	ラット肝ミクロソームで代謝反応後の共有結合は、ヒト肝ミクロソームと比較して相対的に低かった。 ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞で代謝反応後の共有結合は時間とともに増加した。				

—：測定できなかった, NC：算出不能, <sup>a</sup>比放射能：3.76 MBq/mg, <sup>b</sup>共有結合に関してサンプルを dithiothreitol, 活性炭, 有機溶媒, 酸及び塩基試薬によって洗浄した後の沈渣中放射能, <sup>c</sup>各値は2例の平均値, <sup>d</sup>各値は6例(3ロット×2)の平均値, <sup>e</sup>各値は3例(3ロット×1)の平均値。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.10 代謝 In Vitro

## 2.6.5.10 薬物動態試験

## 代謝：In Vitro (10)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：023842, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-18

試験系	(昆虫細胞発現チトクローム P450 における <sup>14</sup> C-デラマニドの代謝) ヒト CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 又は陰性対照ミクロソームを用いて, デラマニドを NADPH 及び NADH 存在下インキュベーションを行い, 反応開始時 0 分における <sup>14</sup> C-デラマニド <sup>a</sup> 濃度に対する残存比率を検討した。更に, ヒト CYP1A1 又は CYP3A4 発現ミクロソームを用いて, デラマニドを補酵素 (NADPH 及び NADH) 存在下及び非存在下で 60 分間反応させた後, 反応液中のデラマニド代謝物 (R)-DM-6702 に相当するピーク面積の全ピーク面積に対する比率を検討した。反応液はフローシンチレーション検出器付 HPLC で測定した。						
CYP	CYP1A1	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19
20 分間反応させた時の <sup>14</sup> C-デラマニドの初期濃度 <sup>b</sup> に対する%	53.0	89.4	79.4	81.7	79.1	82.7	83.7
CYP	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5	陰性対照 1 <sup>c</sup>	陰性対照 2 <sup>d</sup>	
20 分間反応させた時の <sup>14</sup> C-デラマニドの初期濃度 <sup>b</sup> に対する%	85.3	90.6	64.1	94.1	91.9	80.8	
追加情報	CYP1A1 及び CYP3A4 は NADPH 及び NADH 存在下, <sup>14</sup> C-デラマニドに対する代謝活性を示したが, 他の CYP は代謝活性を示さなかった。						
時間(min)	60			60			
<sup>14</sup> C-デラマニドの初期濃度	10 µmol/L			10 µmol/L			
CYP	CYP1A1			CYP3A4			
NADPH 及び NADH の有無	+		-		+		-
	全ピークの面積に対する比率%						
(R)-DM-6702	3.60		3.71		3.33		2.77
追加情報	(R)-DM-6702 が反応液中に検出されたが, その生成は NADPH 及び NADH の有無に依存しなかった。						

各値は 2 例の平均値, + : 補酵素存在下, - : 補酵素非存在下, <sup>a</sup> 比放射能 : 3.76 MBq/mg, <sup>b</sup> 反応液中の <sup>14</sup>C-デラマニドの最終濃度 : 1 µmol/L, <sup>c</sup> CYP 発現ミクロソームの代わりに, 対照ミクロソーム及び P450 reductase+チトクローム b5 ミクロソームを反応液に添加, <sup>d</sup> NADPH 及び NADH の代わりに水を反応液に加えた。

2.6.5 薬物動態試験概要表 : 2.6.5.10 代謝 In Vitro

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (11)被験物質 : <sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号 : 024240, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-19

CYP 分子種	化学的阻害剤	デラマニド	
		濃度(μmol/L)	阻害率(%) <sup>b</sup>
非特異的 CYP	1-Aminobenzotriazole	500	56.0
CYP1A1/2	Furafylline	10	-47.4
CYP2B6	Ticlopidine	10	-41.9
CYP2C9	Sulfaphenazole	10	-14.8
CYP2C19	Benzylrivanol	10	-21.5
CYP2D6	Quinidine	10	48.7 <sup>c</sup>
CYP3A4	Ketoconazole	10	52.5
CYP 分子種	抗 CYP 抗体	デラマニド	
		抗体添加量 (μL/ 1.5 mg protein)	阻害率(%) <sup>b</sup>
CYP1A1/2	Anti-CYP1A1/2	40	-29.5
CYP2B6	MAB-2B6	40	-0.1
CYP2C9	Anti- CYP2C9	40	-40.7
CYP2C19	Anti- CYP2C19	40	20.4
CYP2D6	Anti- CYP2D6	40	14.8
CYP3A4	Anti- CYP3A4	40	31.5

各値は 2 例の平均値, <sup>a</sup> 比放射能 : 3.76 MBq/mg, <sup>b</sup> 阻害剤又は抗体非存在下の固有クリアランスと比較して算出, <sup>c</sup> n = 1。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (12)

被験物質 : デラマニド(JAN)

報告書番号 : 024604, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-26

試験系	(ヒト肝ミクロソーム及び昆虫細胞発現ヒトチトクローム P450 を用いたデラマニドの代謝に関与するヒトチトクローム P450 分子種の同定) ヒト肝ミクロソーム (終濃度 : 1 mg/mL) を用いて, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, DM-6720 又は DM-6721 (各終濃度 : 10 µmol/L) をチトクローム P450 分子種の既知の化学的阻害剤又は抗 CYP 抗体と 37°C でそれぞれ 20, 40, 180 分間又は 40 分間インキュベーションした。反応液中の DM-6722, DM-6720, DM-6718 又は DM-6717 の生成を LC/MS/MS を用いモニターした。ヒト肝ミクロソーム中で, (R)-DM-6701 から DM-6721 及び DM-6722 から DM-6717 への代謝は認められなかったため, これらについては実施しなかった。昆虫細胞で発現させたヒトチトクローム P450(CYP)に関しては追加情報に総括した。			
(R)-DM-6701 の DM-6722 への代謝				
CYP 分子種	化学的阻害剤	対照 <sup>a</sup> に対する%	抗体	対照 <sup>a</sup> に対する%
非特異的 CYP	1-Aminobenzotriazole (500 µmol/L)	24.7	Anti-rat NADPH P450 Reductase (50 µL/mg)	87.8
CYP1A1/2	Furafylline (10 µmol/L)	94.5	Anti-CYP1A1/2 (200 µL/mg)	102.5
CYP2B6	Ticlopidine (10 µmol/L)	88.1	MAB-2B6 (200 µL/mg)	91.1
CYP2C9	Sulfaphenazole (10 µmol/L)	101.2	Anti-CYP2C9 (200 µL/mg)	109.3
CYP2C19	Benzylnirvanol (10 µmol/L)	91.0	Anti-CYP2C19 (200 µL/mg)	87.8
CYP2D6	Quinidine (10 µmol/L)	104.8	Anti-CYP2D6 (200 µL/mg)	108.7
CYP3A4	Ketoconazole (10 µmol/L)	8.3	Anti-CYP3A4 (200 µL/mg)	88.5
(R)-DM-6702 の DM-6720 への代謝				
CYP 分子種	化学的阻害剤	対照 <sup>a</sup> に対する%	抗体	対照 <sup>a</sup> に対する%
非特異的 CYP	1-Aminobenzotriazole (500 µmol/L)	53.6	Anti-rat NADPH P450 Reductase (50 µL/mg)	62.9
CYP1A1/2	Furafylline (10 µmol/L)	98.8	Anti-CYP1A1/2 (200 µL/mg)	94.0
CYP2B6	Ticlopidine (10 µmol/L)	104.1	MAB-2B6 (200 µL/mg)	111.5
CYP2C9	Sulfaphenazole (10 µmol/L)	98.7	Anti-CYP2C9 (200 µL/mg)	107.1
CYP2C19	Benzylnirvanol (10 µmol/L)	86.8	Anti-CYP2C19 (200 µL/mg)	131.3
CYP2D6	Quinidine (10 µmol/L)	99.3	Anti-CYP2D6 (200 µL/mg)	96.6
CYP3A4	Ketoconazole (10 µmol/L)	10.9	Anti-CYP3A4 (200 µL/mg)	88.0

各値は 2 例の平均値, <sup>a</sup> 各化学的阻害剤の陰性対照として溶媒を添加, 各抗体の陰性対照として対照血清又はトリス緩衝液を添加した。

(続く)

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (12)

被験物質 : デラマニド(JAN)

報告書番号 : 024604, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-26

(続き)

DM-6720 の DM-6718 への代謝				
CYP 分子種	化学的阻害剤	対照 <sup>a</sup> に対する%	抗体	対照 <sup>a</sup> に対する%
非特異的 CYP	1-Aminobenzotriazole (500 µmol/L)	33.0	Anti-rat NADPH P450 Reductase (50 µL/mg)	38.1
CYP1A1/2	Furafylline (10 µmol/L)	99.5	Anti-CYP1A1/2 (200 µL/mg)	104.3
CYP2B6	Ticlopidine (10 µmol/L)	94.8	MAB-2B6 (200 µL/mg)	118.6
CYP2C9	Sulfaphenazole (10 µmol/L)	96.9	Anti-CYP2C9 (200 µL/mg)	62.5
CYP2C19	Benzylnirvanol (10 µmol/L)	107.1	Anti-CYP2C19 (200 µL/mg)	85.2
CYP2D6	Quinidine (10 µmol/L)	98.3	Anti-CYP2D6 (200 µL/mg)	90.8
CYP3A4	Ketoconazole (10 µmol/L)	39.3	Anti-CYP3A4 (200 µL/mg)	91.7
DM-6721 の DM-6717 への代謝				
CYP 分子種	化学的阻害剤	対照 <sup>a</sup> に対する%	抗体	対照 <sup>a</sup> に対する%
非特異的 CYP	1-Aminobenzotriazole (500 µmol/L)	-	Anti-rat NADPH P450 Reductase (50 µL/mg)	-
CYP1A1/2	Furafylline (10 µmol/L)	101.3	Anti-CYP1A1/2 (200 µL/mg)	120.5
CYP2B6	Ticlopidine (10 µmol/L)	118.9	MAB-2B6 (200 µL/mg)	83.5
CYP2C9	Sulfaphenazole (10 µmol/L)	92.0	Anti-CYP2C9 (200 µL/mg)	132.0
CYP2C19	Benzylnirvanol (10 µmol/L)	140.2	Anti-CYP2C19 (200 µL/mg)	106.8
CYP2D6	Quinidine (10 µmol/L)	102.8	Anti-CYP2D6 (200 µL/mg)	104.5
CYP3A4	Ketoconazole (10 µmol/L)	0.0	Anti-CYP3A4 (200 µL/mg)	44.6
追加情報	Ketoconazole は (R)-DM-6701 から DM-6722, (R)-DM-6702 から DM-6720, DM-6720 から DM-6718 及び DM-6721 から DM-6717 の各生成を用量依存的に阻害した。したがって、ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP3A4 が それら各代謝に関与していると考えられた。ヒト CYP 発現バキュロウイルス感染昆虫細胞 (Supersomes <sup>TM</sup> ) より調製したミクロソームを用いて代謝を検討した結果、CYP1A1 との反応液中で (R)-DM-6701 から DM-6722 の生成及び DM-6720 から DM-6718 の生成量が最も多く、次いで CYP3A4 との反応液中で高かった。(R)-DM-6702 から DM-6720 は主に CYP1A1 により生成され、次いで CYP3A4, CYP2D6 及び CYP2E1 によって生成された。DM-6721 から DM-6717 の生成量は CYP3A4 との反応液中で最も多く、次いで CYP1A1 との反応液中で多かった。これら代謝物は各 CYP 発現ミクロソームとの反応液中で時間依存的に生成した。			

各値は 2 例の平均値, <sup>a</sup> 各化学的阻害剤の陰性対照として溶媒を添加, 各抗体の陰性対照として対照血清又はトリス緩衝液を添加した。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (13)

被験物質 : デラマニド(JAN)

報告書番号 : 015757, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-27

試験系	ヒト肝ミクロソームにおけるデラマニドのチトクローム P450 酵素活性阻害作用 ヒト肝ミクロソームを用いて, デラマニド (1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{mol/L}$ ) による各種 CYP 活性の阻害作用を検討。 UV 検出器付 HPLC あるいは蛍光検出器付 HPLC で測定した。	
	CYP 分子種	デラマニド 100 $\mu\text{mol/L}$ における残存活性 (対照に対する%)
	CYP1A1/2 (7-ethoxyresorufin <i>O</i> -deethylation 活性)	98.6
	CYP2A6 (coumarin 7-hydroxylation 活性)	100.8
	CYP2B6 (7-benzyloxyresorufin <i>O</i> -debenzylation 活性)	122.3
	CYP2C8/9 (tolbutamide 4-methylhydroxylation 活性)	108.5
	CYP2C19 ( <i>S</i> -mephenytoin 4'-hydroxylation 活性)	107.6
	CYP2D6 (( $\pm$ )-bufuralol 1'-hydroxylation 活性)	97.8
	CYP2E1 (chlorzoxazone 6-hydroxylation 活性)	112.5
	CYP3A4 (testosterone 6 $\beta$ -hydroxylation 活性)	115.6
	CYP3A4 (nifedipine oxidation 活性)	100.3

各値は3例の平均値。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝：In Vitro (14)

被験物質：デラマニド(JAN)

報告書番号：024962, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-28

試験系	(ヒト肝ミクロソームにおけるデラマニドのチトクローム P450 酵素阻害) ヒトの肝ミクロソームにおけるチトクローム P450 分子種の特異的反応を用いて、デラマニドの阻害能及び代謝依存的阻害について検討した。初めに肝ミクロソームを用いて、デラマニド (100 $\mu\text{mol/L}$ ) 又は溶媒 (対照) を NADPH の存在又は非存在下, 37°C で 30 分間インキュベーションした。次に、最初の反応液の一部を補酵素 (NADPH 及び NADH) 及び各 CYP 基質存在下, 37°C でインキュベーションした。同様に各 CYP 分子種に特異性を示す陽性対照についても反応を行った。これら酵素反応を LC/MS/MS を用いモニターした。		
CYP 分子種	酵素反応	残存活性差 (%) <sup>a</sup>	代謝依存的阻害 <sup>b</sup> の可能性
CYP1A2	Phenacetin <i>O</i> -deethylation	13.8	ほとんど可能性なし
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	4.5	ほとんど可能性なし
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	1.8	ほとんど可能性なし
CYP2C8	Paclitaxel 6 $\alpha$ -hydroxylation	3.4	ほとんど可能性なし
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	8.2	ほとんど可能性なし
CYP2C19	<i>S</i> -Mephenytoin 4'-hydroxylation	13.1	ほとんど可能性なし
CYP2D6	( $\pm$ )-Bufuralol 1'-hydroxylation	0.8	ほとんど可能性なし
CYP3A4	Midazolam 1'-hydroxylation	11.0	ほとんど可能性なし
CYP3A4	Testosterone 6 $\beta$ -hydroxylation	4.2	ほとんど可能性なし
追加情報	デラマニドは試験した CYP 分子種への代謝依存的阻害能はほとんどないことがわかった。		

各値は 2 例の平均値, <sup>a</sup> サンプルの残存活性は対照と比較した, 「残存活性差(%)」は最初のインキュベーションで NADPH 存在及び非存在下の残存活性の差を表す, <sup>b</sup> 「ほとんど可能性なし」は「残存活性差」が 20%以下であることを示す。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝：In Vitro (15)

被験物質：デラマニド(JAN)

報告書番号：022604, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-29

試験系	ヒト肝ミクロソームにおけるデラマニド代謝物 (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 のチトクローム P450 酵素活性阻害作用 ヒト肝ミクロソームを用いて, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702 又は(R)-DM-6703 (各 1, 3, 10, 30, 100 µmol/L) による各種 CYP 活性の阻害作用を検討。 蛍光検出器付 HPLC あるいは LC/MS/MS で測定した。			
		阻害活性 (IC <sub>50</sub> : µmol/L)		
CYP 分子種	酵素反応	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin O-deethylation	> 100	41.0	> 100
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	> 100	87.5	> 100
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	25.2	24.3	32.8
CYP2C8/9	Tolbutamide 4-methylhydroxylation	42.9	30.7	90.6
CYP2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation	89.4	18.3	54.0
CYP2D6	(±)-Bufuralol 1'-hydroxylation	> 100	28.9	> 100
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	> 100	> 100	> 100
CYP3A4	Nifedipine oxidation	> 100	53.6	> 100
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylation	> 100	35.8	> 100

各値は 2 例の平均値から算出, IC<sub>50</sub> : 50%阻害を示す濃度。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝 : *In Vitro* (16)

被験物質 : デラマニド(JAN)

報告書番号 : 028320, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.4-30

試験系	ヒト肝ミクロソームにおけるデラマニド代謝物(S)-DM-6718 及び(4 <i>RS</i> , 5 <i>S</i> )-DM-6720 のチトクローム P450 酵素活性阻害作用 ヒト肝ミクロソームを用いて, (S)-DM-6718 及び(4 <i>RS</i> , 5 <i>S</i> )-DM-6720 (各 1, 3, 10, 30, 100 μmol/L) による各種 CYP 活性の阻害作用を検討。 HPLC-蛍光検出器あるいは LC/MS/MS で測定した。		
	CYP 分子種	酵素反応	阻害活性 (IC <sub>50</sub> : μmol/L)
			(S)-DM-6718                      (4 <i>RS</i> , 5 <i>S</i> )-DM-6720
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin <i>O</i> -deethylation	> 100	> 100
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	> 100	42.3
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 100	32.7
CYP2C8/9	Tolbutamide 4-methylhydroxylation	> 100	> 100
CYP2C19	<i>S</i> -Mephenytoin 4'-hydroxylation	> 100	> 100
CYP2D6	(±)-Bufuralol 1'-hydroxylation	> 100	> 100
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	> 100	> 100
CYP3A4	Nifedipine oxidation	> 100	> 100
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylation	> 100	10.9

各値は 2 例の平均値から算出, IC<sub>50</sub> : 50%阻害を示す濃度。

## 2.6.5.10 薬物動態試験

## 代謝：In Vitro (17)

被験物質：デラマニド(JAN)

報告書番号：022782, CTDにおける記載箇所：資料番号4.2.2.4-31

試験系	(ヒト新鮮肝細胞におけるデラマニドのチトクローム P450 誘導評価) ヒト培養肝細胞 (3 バッチ) を用いて, CYP1A2, CYP2C9 及び CYP3A4/5 酵素活性 <sup>a</sup> 並びに mRNA 発現に対するデラマニドの作用を測定した。DMSO (陰性対照), デラマニド (0.1, 1 及び 10 µmol/L) の 3 濃度, あるいは既知 CYP 誘導剤 (オメプラゾール: 100 µmol/L; リファンピシリン: 10 µmol/L) を 1 日 1 回 3 日間培養処置した。					
	CYP 分子種活性の増加倍数 (処置/溶媒対照)			CYP 分子種活性% (処置/陽性対照) <sup>b</sup>		
被験物質	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4/5	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4/5
陰性対照 (0.1% DMSO)	1.00	1.00	1.00	0	0	0
デラマニド (0.1 µmol/L)	1.01	1.04	1.17	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>
デラマニド (1 µmol/L)	1.01	1.08	0.945	NC <sup>c</sup>	5.64	NC <sup>c</sup>
デラマニド (10 µmol/L)	1.05	1.05	0.672	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>
オメプラゾール (陽性対照, 100 µmol/L)	15.0	1.69	2.16	100	—	—
リファンピシリン (陽性対照, 10 µmol/L)	1.66	2.42 <sup>d</sup>	5.86	—	100	100
mRNA 濃度の増加倍数 (処置/溶媒対照)			mRNA 濃度% (処置/陽性対照) <sup>e</sup>			
被験物質	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4
陰性対照 (0.1% DMSO)	1.00	1.00	1.00	0	0	0
デラマニド (0.1 µmol/L)	0.908	0.911	1.09	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>
デラマニド (1 µmol/L)	1.07	0.892	0.953	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>
デラマニド (10 µmol/L)	1.22	1.04	1.49	NC <sup>c</sup>	NC <sup>c</sup>	5.84
オメプラゾール (陽性対照, 100 µmol/L)	277	1.74	2.78	100	—	—
リファンピシリン (陽性対照, 10 µmol/L)	1.85	3.28	9.84 <sup>d</sup>	—	100	100
追加情報	デラマニド (0.1, 1 及び 10 µmol/L) は CYP1A2 及び CYP2C9 の酵素活性並びに mRNA 濃度に影響しなかった (25%未満の変化)。デラマニド (0.1 及び 1 µmol/L) は CYP3A4/5 酵素活性並びに CYP3A4 mRNA 濃度に影響しなかった (20%未満の変化)。デラマニド (10 µmol/L) は CYP3A4/5 活性はわずかに減少 (溶媒対照の 33%), CYP3A4 mRNA 濃度はわずかに増加した (溶媒対照の 49%及び陽性対照の 6%)。以上のことから, CYP1A2, CYP2C9 及び CYP3A4/5 の酵素誘導はないと考えられた。					

各値は 3 例の平均値, NC: 算出不能, —: 評価しなかった, <sup>a</sup> CYP1A2 分子種では phenacetin O-dealkylation 活性, CYP2C9 分子種では diclofenac 4'-hydroxylation 活性, CYP3A4/5 分子種では testosterone 6β-hydroxylation 活性を CYP 分子種活性として測定, <sup>b</sup> 陽性対照: オメプラゾール (CYP1A2 用), リファンピシリン (CYP2C9 及び CYP3A4/5 用), 陽性対照% = (被験物質群の活性 - 溶媒群の活性) / (陽性対照群の活性 - 溶媒群の活性) × 100, <sup>c</sup> 個々の値は平均値算出に除外される負の数が含まれた, <sup>d</sup> 統計解析に含まれるすべての処置群の一元配置分散分析 (p < 0.05) により, 溶媒対照 (DMSO) と有意差がある, <sup>e</sup> 陽性対照: オメプラゾール (CYP1A2 用), リファンピシリン (CYP2C9 及び CYP3A4/5 用), 陽性対照% = (処置サンプルの倍数変化 - 1) / (陽性対照群の倍数変化 - 1) × 100。

2.6.5 薬物動態試験概要表: 2.6.5.10 代謝 In Vitro

## 2.6.5.10 薬物動態試験

代謝：In Vitro (18)

被験物質：デラマニド(JAN)

報告書番号：029077, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-32 (参考資料)

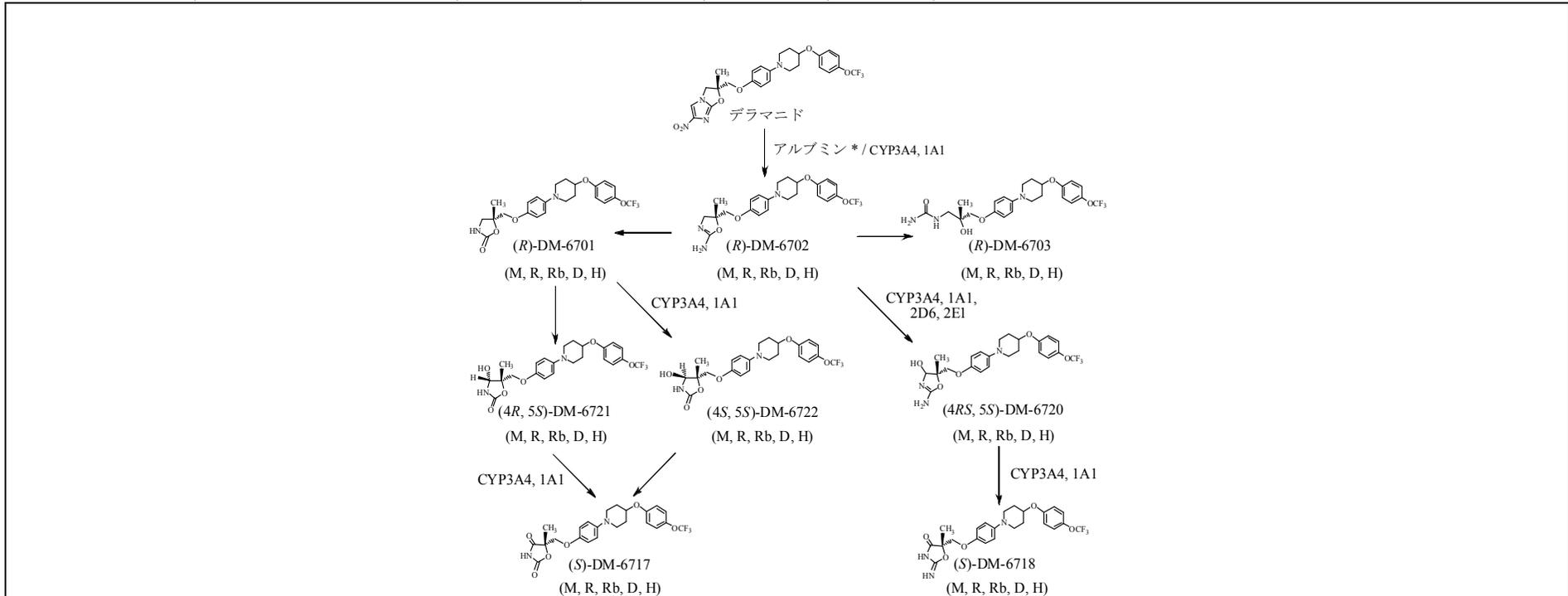
試験系	(ヒト凍結肝細胞におけるデラマニドのチトクローム P450 誘導評価) ヒト凍結肝細胞 (3 バッチ) を用いて, CYP2B6 mRNA 発現に対するデラマニドの作用を測定した。DMSO (陰性対照), デラマニド (0.1, 1 及び 10 µmol/L) の 3 濃度, あるいは既知 CYP 誘導剤 (フェノバルビタール : 750 µmol/L) を 1 日 1 回 2 日間培養処置した。	
被験物質	mRNA 濃度の増加倍数 (処置/溶媒対照)	mRNA 濃度% (処置/陽性対照) <sup>a</sup>
陰性対照 (0.1% DMSO)	1.00	—
デラマニド (0.1 µmol/L)	1.12	1.4
デラマニド (1 µmol/L)	1.24	2.9
デラマニド (10 µmol/L)	1.48	5.5
フェノバルビタール (陽性対照, 750 µmol/L)	10.4	100
追加情報	デラマニド (0.1, 1 及び 10 µmol/L) は CYP2B6 の mRNA 濃度に影響しなかった。以上のことから, CYP2B6 の酵素誘導はないと考えられた。	

各値は 3 例の平均値, — : 評価しなかった, <sup>a</sup> 陽性対照 : フェノバルビタール, 陽性対照% = (処置サンプルの倍数変化 - 1) / (陽性対照群の倍数変化 - 1) × 100。

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド及びデラマニド（JAN）

報告書番号：017735, 017830, 017020, 016886, 018098, 017823, 017838, 016887, 016545, 018687, 016510, 022213, 019052, 017485, 017947, 023842, 024240, 024604, 021861, 018304, 018305, 019131, 242-■■■-101, 242-■■■-204, CTD の記載箇所：資料番号 4.2.2.4-02, 4.2.2.4-03, 4.2.2.4-04, 4.2.2.4-05, 4.2.2.4-10, 4.2.2.4-06, 4.2.2.4-07, 4.2.2.4-08, 4.2.2.4-09, 4.2.2.4-13, 4.2.2.4-21, 4.2.2.4-22, 4.2.2.4-23, 4.2.2.4-24, 4.2.2.4-25, 4.2.2.4-18, 4.2.2.4-19, 4.2.2.4-26, 4.2.3.3.2-15（参考資料）, 4.2.3.7.3-08, 4.2.3.7.3-09, 4.2.3.7.3-12, 5.3.3.1-02, 5.3.5.1-01



M：マウス，R：ラット，Rb：ウサギ，D：イヌ，H：ヒト，(R)-DM-6701=DM-6704，(R)-DM-6702=DM-6705，(R)-DM-6703=DM-6706，

\*デラマニドは主としてアルブミンにより(R)-DM-6702へ代謝され，CYPによりわずかに代謝される。CYPによる代謝はCYP1A1よりCYP3A4の寄与が大きいと考えられる。CYP3A4及びCYP1A1の反応液中にはNADH及びNADPH依存により生成される代謝物は検出されなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.11 推定代謝経路

#### 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

(概要表 [2.6.5.10](#) 参照)

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄：尿糞中

2.6.5.13 薬物動態試験

排泄：尿糞中（1）（単回投与後の累積排泄） 被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016335，CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.3-01

種/系統	ラット/SD			ラット/SD		
性(M,F)/数	M/3			F/3		
飼育条件	非絶食			非絶食		
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液			5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液		
投与方法	単回経口			単回経口		
投与量(mg/kg)	3			3		
核種	<sup>14</sup> C			<sup>14</sup> C		
比放射能	1.55 MBq/mg			1.57 MBq/mg		
定量（対象）物質	放射能			放射能		
定量法	LSC			LSC		
	排泄経路（投与量に対する%）					
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時点 (h) 0 ~ 24	4.33	59.36	63.69	4.38	58.24	62.61
24 ~ 48	1.14	24.48	25.62	1.27	25.72	26.99
48 ~ 72	0.40	4.76	5.17	0.39	5.32	5.71
72 ~ 96	0.16	1.05	1.20	0.16	1.46	1.62
96 ~ 120	0.11	0.90	1.01	0.11	0.71	0.81
120 ~ 144	0.08	0.67	0.75	0.08	0.46	0.54
144 ~ 168	0.07	0.35	0.42	0.07	0.34	0.41
0 ~ 168	6.29	91.57	97.86	6.45	92.24	98.69

各値は3例の平均値。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.13 排泄 尿糞中

## 2.6.5.13 薬物動態試験

排泄：尿糞中 (2) (単回投与後の累積排泄)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：015990, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-13

種/系統	イヌ/beagle			
性(M,F)/数	M/3			
飼育条件	非絶食			
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液			
投与方法	単回経口			
投与量 (mg/kg)	10			
核種	<sup>14</sup> C			
比放射能	0.41 MBq/mg			
定量 (対象) 物質	放射能			
定量法	LSC			
	排泄経路 (投与量に対する%)			
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
時点 (h) 0 ~ 24	1.3	72.1	0.3	73.7
0 ~ 48	1.9	81.4	0.5	83.7
0 ~ 72	2.2	84.7	0.6	87.5
0 ~ 96	2.5	87.1	0.7	90.3
0 ~ 120	2.7	88.2	0.7	91.6
0 ~ 144	2.9	89.2	0.8	92.8
0 ~ 168	3.0	89.8	0.8	93.6

各値は3例の平均値。

## 2.6.5.13 薬物動態試験

排泄：尿糞中 (3) (反復投与後の累積排泄)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：019497, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-14

種/系統	ラット/SD											
性(M,F)/数	M/3											
飼育条件	非絶食											
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液											
投与方法	反復経口 (21 日間)											
投与量(mg/kg/日)	3											
核種	<sup>14</sup> C											
比放射能	0.328 MBq/mg											
定量 (対象) 物質	放射能											
定量法	LSC											
	排泄経路 (総投与量に対する%)			排泄経路 (総投与量に対する%)			排泄経路 (総投与量に対する%)					
時点 (日) 投与 1~20 日	尿	糞	合計	時点 (日) 投与 1~20 日	尿	糞	合計	時点 (h) 投与 21 日	尿	糞	合計	
0 ~ 1	3.4	69.1	72.5	0 ~ 11	4.5	85.7	90.2	0 ~ 24	4.5	86.7	91.2	
0 ~ 2	3.8	76.5	80.4	0 ~ 12	4.6	86.3	90.9	0 ~ 48	4.6	88.3	92.9	
0 ~ 3	4.2	79.0	83.2	0 ~ 13	4.6	86.8	91.4	0 ~ 72	4.7	88.8	93.5	
0 ~ 4	4.3	82.0	86.4	0 ~ 14	4.6	86.6	91.1	0 ~ 96	4.7	89.1	93.8	
0 ~ 5	4.4	83.3	87.7	0 ~ 15	4.6	87.0	91.5	0 ~ 120	4.8	89.3	94.1	
0 ~ 6	4.4	85.7	90.1	0 ~ 16	4.5	87.1	91.7	0 ~ 144	4.8	89.5	94.3	
0 ~ 7	4.5	86.6	91.1	0 ~ 17	4.5	87.6	92.2	0 ~ 168	4.8	89.6	94.4	
0 ~ 8	4.5	86.9	91.4	0 ~ 18	4.5	85.8	90.3	0 ~ 216	4.8	89.8	94.6	
0 ~ 9	4.5	86.7	91.2	0 ~ 19	4.5	86.5	91.0	0 ~ 264	4.9	89.9	94.8	
0 ~ 10	4.6	86.0	90.5	0 ~ 20	4.5	86.6	91.1	0 ~ 336	4.9	90.1	95.0	

各値は 3 例の平均値。

2.6.5 薬物動態試験概要表：2.6.5.13 排泄 尿糞中

## 2.6.5.13 薬物動態試験

排泄：乳汁中

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：024733，CTDにおける記載箇所：資料番号4.2.2.3-10

種/系統	ラット/SD						
分娩後の日数/動物数	10/3						
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム漿溶液/懸濁液						
投与方法	単回経口						
投与量(mg/kg)	3						
核種	<sup>14</sup> C						
比放射能	2.00 MBq/mg						
サンプリング時点	投与後 1, 2, 4, 8, 24, 48 及び 72 時間						
定量(対象)物質	放射能						
定量法	LSC						
放射能濃度 (ng·eq/mL)							
組織/時間 (h)	1	2	4	8	24	48	72
血液	229.5	310.0	379.9	382.1	237.9	98.4	61.3
乳汁	647.8	1110.0	1729.5	1337.0	392.9	120.4	38.0

各値は3例の平均値。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14 薬物動態試験

排泄：胆汁中

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：016787, CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.5-01

種/系統	ラット/SD								
性(M,F)/数	M/3			F/3			M/3		
飼育条件	非絶食						非絶食		
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液						胆汁 <sup>a</sup>		
投与方法	単回経口						十二指腸内投与		
投与量	3 mg/kg						1 mL/body		
核種	<sup>14</sup> C								
比放射能	2.08 MBq/mg								
定量(対象)物質	放射能								
定量法	LSC								
	排泄経路(投与量に対する%)								
	雄			雌			雄(腸肝循環)		
	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計
時点(h) 0～4	0.36	NA	NC	0.49	NA	NC	2.43	NA	NC
0～8	1.73	NA	NC	2.50	NA	NC	4.15	NA	NC
0～24	21.98	4.37	26.35	23.15	4.27	27.42	7.47	1.69	9.16
0～32	26.89	NA	NC	28.01	NA	NC	7.95	NA	NC
0～48	31.81	6.02	37.83	33.63	6.97	40.60	8.39	1.90	10.29
0～56	32.95	NA	NC	35.15	NA	NC	8.46	NA	NC
0～72	34.13	6.49	40.62	36.88	7.63	44.51	8.54	1.94	10.48

各値は3例の平均値, NA:実施せず, NC:算出不能。

<sup>a</sup> 同試験で<sup>14</sup>C-デラマニドを3 mg/kgで経口投与後8～24時間に得られた胆汁。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15 薬物動態試験

薬物相互作用：In Vitro (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：024113，CTDにおける記載箇所：資料番号 4.2.2.6-01

試験系	イヌ (Beagle)にプラセボ (OPC-67683 0 mg) 又はリファンピシン (150 mg) を1日1回7日間反復投与し肝ミクロソームを調製した。 <sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L) <sup>a</sup> を補酵素である NADH/NADPH の存在下，イヌ肝ミクロソーム(1.5 mg/mL)と 37°Cで反応させ，デラマニドの <i>in vitro</i> 代謝についてフローシンチレーション検出器付 HPLC を用いて測定した。				
<sup>14</sup> C-デラマニド初期濃度の割合 (%)					固有クリアランス (μL/min/mg protein) <sup>b</sup>
反応時間(min)	0	15	30	60	
プラセボ (コントロール)	100.0	95.1	91.9	84.0	1.917
リファンピシン	100.0	86.3	81.2	68.2	4.109
追加情報	リファンピシン群の肝固有クリアランスはコントロール群と比べて2.1倍となった。肝ミクロソームの平均蛋白量はコントロール群において4.2 mg/mL 及びリファンピシン群において5.7 mg/mLであった。リファンピシン群のミクロソームの平均CYP量 (0.989 nmol/mg protein) は コントロール群 (0.482 nmol/mg protein) と比較して高かった。また肝左側葉及び尾状葉の肝ミクロソーム間では同程度であった。				

各値は3例の平均値 (雄1例，雌2例)，<sup>a</sup> 比放射能=3.76 MBq/mg，<sup>b</sup> 肝左側葉及び尾状葉の肝ミクロソームフラクションでの値から算出。

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (1)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：026424, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-07

種/系統	マウス/Slc-BALB/c Cr
性(M,F)/数	F / 3/時点
飼育条件	非絶食
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液, 生理食塩液 (AMK のみ)
投与方法	単回経口, 単回皮下 (AMK のみ)
投与量	単剤あるいは併用 デラマニド (2.5 mg/kg) , AMK (150 mg/kg) , ETA (50 mg/kg) , PAS (1000 mg/kg) , CS (60 mg/kg) , RFP (10 mg/kg) , MFX (100 mg/kg) 及び PZA (150 mg/kg)
試料	血漿
定量 (対象) 物質	デラマニド及び抗結核薬 (AMK, ETA, PAS, CS, RFP, MFX 及び PZA)
定量法	LC/MS/MS
結果	<p>デラマニド, AMK, ETA, PAS, CS 及び RFP の単剤, 又はデラマニド+ AMK, ETA, PAS , CS 又は RFP のいずれか, デラマニド+ CS + PAS, 及びデラマニド + AMK + ETA + MFX + PZA を併用投与した。また, AMK + ETA + MFX + PZA 及び CS + PAS を含む併用投与も検討した。各投与群の血漿中薬物濃度を測定し, 薬物動態パラメータを算出した。デラマニド+ CS + PAS と CS + PAS の併用以外は, 単剤時と併用時の薬物動態パラメータにほとんど違いが認められなかった。デラマニド+ CS + PAS の併用投与では, 単剤投与に比較してより低い <math>C_{max}</math> と AUC がデラマニドと CS に認められた。</p>

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：020529, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-02 (参考資料)

種/系統	ラット/SD	ラット/SD	ラット/SD
性(M,F)/数	M /4/時点	M /4/時点	M /4/時点
飼育条件	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液	5% (w/v)アラビアゴム水溶液/懸濁液
投与方法	単回経口	単回経口	単回経口
投与量	併用 (デラマニド : 3 mg/kg, シクロスポリン A : 40 mg/kg)	併用 (デラマニド : 3 mg/kg, ベラパミル HCl : 5 mg/kg)	コントロール (デラマニド : 3 mg/kg)
試料	血漿	血漿	血漿
定量 (対象) 物質	デラマニド	デラマニド	デラマニド
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ			
t <sub>max</sub> (h)	4	4	4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	643.4	734.6	676.8
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	11520 (t = 0~32)	9721 (t = 0~32)	7225 (t = 0~32)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	13030	10050	7497
t <sub>1/2</sub> (h)	9.754 (z = 8~32)	6.270 (z = 8~32)	6.437 (z = 4~32)
V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	3240	2699	3716
CL/F (mL/h/kg)	230.3	298.4	400.2
MRT <sub>∞</sub> (h)	14.86	9.557	10.07

各値は3例の平均値。

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：022648, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-03

種/系統	イヌ/Beagle				
性(M,F)/数	M / 4, F / 4				
飼育条件	強制給餌 <sup>a</sup>				
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル				
投与方法	単回経口	8日間反復経口			
投与量	併用(リファター® <sup>b</sup> , エタンブトール : 200 mg, デラマニド : 50 mg) <sup>c</sup>				
試料	血漿				
定量(対象)物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703				
定量法	LC/MS/MS				
PKパラメータ <sup>d</sup>					
	デラマニド <sup>e</sup>	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	5.25	8.50	21.00 (n = 4)	11.13	16.00 (n = 3)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	461.9	835.8	34.2	125.5	21.6
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t = 0~24)	5241	13970	654.1	2661	463.1

各値は8例の平均値, <sup>a</sup>デラマニドの投与1~8日の各投与前30分に餌を水懸濁し胃内強制投与, <sup>b</sup>リファター®1錠:リファンピシン(120mg), イソニアジド(50mg)及びピラジナミド(300mg)の合剤, <sup>c</sup>デラマニド1錠(50mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にリファター®1錠とエタンブトール2錠(100mg×2)を含むゼラチンカプセルを投与, <sup>d</sup>定量下限(6ng/mL)未満を0として計算した。<sup>e</sup>(R)-DM-6701, (R)-DM-6702及び(R)-DM-6703の血漿中濃度は定量下限(6ng/mL)未満であった。

(続く)

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：022648, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-03

(続き)

種/系統	イヌ/Beagle				
性(M,F)/数	M / 4, F / 4				
飼育条件	強制給餌 <sup>a</sup>				
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル				
投与方法	単回経口	8日間反復経口			
投与量	コントロール (デラマニド : 50 mg) <sup>b</sup>				
試料	血漿				
定量(対象)物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703				
定量法	LC/MS/MS				
PKパラメータ <sup>c</sup>					
	デラマニド <sup>d</sup>	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	4.75	7.00	6.86 (n = 7)	7.38	14.00 (n = 7)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	540.0	1315.8	61.4	142.6	50.4
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t = 0~24)	7095	19900	1199	2942	973.7

各値は8例の平均値,<sup>a</sup>デラマニドの投与1~8日の各投与前30分に餌を水懸濁し胃内強制投与,<sup>b</sup>デラマニド1錠(50 mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にプラセボ錠(OPC-67683 0 mg錠×2錠)を含むゼラチンカプセルを投与,<sup>c</sup>定量下限(6 ng/mL)未満を0として計算した。<sup>d</sup>(R)-DM-6701, (R)-DM-6702及び(R)-DM-6703の血漿中濃度は定量下限(6 ng/mL)未満であった。

## 2.6.5.15 薬物動態試験

薬物相互作用 : *In Vivo* (4)

被験物質 : デラマニド (JAN)

報告書番号 : 023127, CTD における記載箇所 : 資料番号 4.2.2.6-04

種/系統	イヌ/Beagle									
性(M,F)/数	M / 1, F / 2									
飼育条件	強制給餌 <sup>a</sup>									
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル									
投与方法	単回経口		8日間反復経口			単回経口		8日間反復経口		
投与量	併用 (リファンピシン : 150 mg, デラマニド : 50 mg) <sup>b</sup>					コントロール (デラマニド : 50 mg) <sup>c</sup>				
試料	血漿									
定量(対象)物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703									
定量法	LC/MS/MS									
PKパラメータ <sup>d</sup>										
	デラマニド	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	デラマニド	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	4.67	8.00	24.00 (n = 1)	9.33	8.00 (n = 1)	5.33	8.00	6.00	9.00	10.00
C <sub>max</sub> (ng/mL)	575.6	729.7	13.5	87.8	12.2	611.3	1451.8	64.6	155.8	56.6
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t = 0~24)	6803	11710	280.2	1863	235.9	8724	22370	1136	3034	972.5

各値は3例の平均値,<sup>a</sup> デラマニドの投与1~8日の投与前30分に餌を水懸濁し胃内強制投与,<sup>b</sup> デラマニド1錠(50 mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にリファンピシン1錠(150 mg)を含むゼラチンカプセルを投与,<sup>c</sup> デラマニド1錠(50 mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にプラセボ錠(OPC-67683 0 mg錠 × 2錠)を含むゼラチンカプセルを投与,<sup>d</sup> 定量下限(6 ng/mL)未満を0として計算した。

(続く)

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (4)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：023127, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-04

(続き)

種/系統	イヌ/Beagle					イヌ/Beagle				
性(M,F)/数	M / 1, F / 2					M / 1, F / 2				
飼育条件	強制給餌 <sup>a</sup>					強制給餌 <sup>a</sup>				
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル					ゼラチンカプセル				
投与方法	単回経口	8日間反復経口				単回経口	8日間反復経口			
投与量	併用 (イソニアジド : 50 mg, ピラジナミド : 300 mg, エタンブトール : 200 mg, デラマニド : 50 mg) <sup>b</sup>					コントロール (デラマニド : 50 mg) <sup>c</sup>				
試料	血漿					血漿				
定量 (対象) 物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703					デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703				
定量法	LC/MS/MS					LC/MS/MS				
PK パラメータ <sup>d</sup>										
	デラマニド	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	デラマニド	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	4.33	8.00	24.00	1.00	18.00 (n = 2)	4.67	6.67	7.5 (n = 2)	5.67	16.00 (n = 2)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	328.2	848.8	42.1	125.9	26.1	475.1	1123.0	32.5	122.8	28.4
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t = 0~24)	4147	14420	665.4	2639	341.3	5924	16570	687.1	2723	601.3

各値は3例の平均値,<sup>a</sup> デラマニドの投与1~8日の投与前30分に餌を水懸濁し胃内強制投与,<sup>b</sup> デラマニド1錠(50 mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にイソニアジド1錠(50 mg), ピラジナミド末(300 mg)及びエタンブトール2錠(100 mg × 2)を含むゼラチンカプセルを投与,<sup>c</sup> デラマニド1錠(50 mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にプラセボ錠(OPC-67683 0 mg錠 × 2錠)を含むゼラチンカプセルを投与,<sup>d</sup> 定量下限(6 ng/mL)未満を0として計算した。

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (5)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：022276, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-05 (参考資料)

種/系統	イヌ/Beagle									
性(M,F)/数	F/3									
飼育条件	非絶食 <sup>a</sup>									
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル									
投与方法	リファター® <sup>b</sup> 及び エタンブトールを 2 日間反復経 口, 及びデラマニドを単回経口			リファター® <sup>b</sup> 及び エタンブトールを 9 日間反復経口, 及びデ ラマニドを 8 日間反復経口			リファター® <sup>b</sup> 及び エタンブトールを 9 日間反復経口, 及びデラマニ ドを 10 日間反復経口			
投与量	併用 (リファター® <sup>b</sup> , エタンブトール : 200 mg, デラマニド : 50 mg) <sup>c</sup>									
試料	血漿			血漿			血漿			
定量 (対象) 物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703									
定量法	LC/MS/MS									
PK パラメータ <sup>d</sup>										
	デラマニド <sup>e</sup>	(R)-DM-6702	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	5.33	24.00	14.67	8.67	1.67	1.00	5.00	16.67	5.33	9.67
C <sub>max</sub> (ng/mL)	736.2	15.4	848.9	23.8	103.9	24.6	933.9	29.1	120.1	29.8
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t = 0~24)	9503	257.9	16000	471.0	2253	480.3	16420	561.0	2597	596.5

各値は 3 例の平均値, <sup>a</sup> デラマニドの投与 1~10 日に投与前 30 分に給餌, 残餌はその 1 時間後回収, <sup>b</sup> リファター® 1 錠: リファンピシン (120 mg), イソニアジド (50 mg) 及びピラジナミド (300 mg) の合剤, <sup>c</sup> デラマニド 1 錠 (50 mg) を含むゼラチンカプセルの投与前 16 時間にリファター® 1 錠とエタンブトール 2 錠 (100 mg × 2) を含むゼラチンカプセルを投与, <sup>d</sup> 定量下限 (6 ng/mL) 未満を 0 として計算, <sup>e</sup> (R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 の血漿中濃度は定量下限 (6 ng/mL) 未満であった。

(続く)

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (5)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：022276, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-05 (参考資料)

(続き)

種/系統	イヌ/Beagle						
性(M,F)/数	F/3						
飼育条件	非絶食 <sup>a</sup>						
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル						
投与方法	コントロール (デラマニドを単回経口)			コントロール (デラマニドを8日間反復経口)			
投与量	コントロール(デラマニド : 50 mg) <sup>b</sup>						
試料	血漿						
定量(対象)物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703						
定量法	LC/MS/MS						
PKパラメータ <sup>c</sup>							
	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	6.67	24.00 (n=2)	24.00	8.00	16.00	8.00	24.00
C <sub>max</sub> (ng/mL)	627.2	7.8	16.4	915.6	34.7	124.7	31.5
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t=0~24)	8563	47.0	253.7	15530	742.0	2719	668.7

報告書番号 022118 を引用した。各値は3例の平均値、<sup>a</sup> デラマニドの投与前30分に給餌、残餌はその1時間後回収、<sup>b</sup> デラマニド1錠(50 mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にプラセボ錠(OPC-67683 0 mg 錠 × 2 錠)を含むゼラチンカプセルを投与、<sup>c</sup> 定量下限(6 ng/mL)未満を0として計算した。

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (6)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：022118, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-06 (参考資料)

種/系統	イヌ/Beagle											
性(M,F)/数	M / 3, F / 3											
飼育条件	非絶食 <sup>a</sup>											
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル											
投与方法	単回経口				8日間反復経口				15日間反復経口			
投与量	併用 (リファター® <sup>b</sup> , エタンブトール : 200 mg, デラマニド : 50 mg) <sup>c</sup>											
試料	血漿											
定量(対象)物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703											
定量法	LC/MS/MS											
PKパラメータ(雄/雌) <sup>d</sup>												
	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	6.67 / 9.33	24.00 / NC	13.33 (n=2) / 24.00	24.00 (n=1) / NC	12.00 / 9.33	16.00 / 10.00	6.67 / 17.33	17.33 / 18.00	3.33 / 12.00	16.00 / 18.67	4.00 / 8.00	17.00 / 9.33
C <sub>max</sub> (ng/mL)	714.2 / 537.2	10.8 / NC	23.1 / 12.9	2.1 / NC	689.4 / 494.6	38.9 / 15.3	120.7 / 108.8	29.9 / 16.8	689.3 / 513.5	47.1 / 21.6	188.3 / 141.0	48.5 / 22.9
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t=0~24)	9549 / 8067	65.00 / NC	405.6 / 214.3	12.40 / NC	11140 / 8395	781.3 / 332.3	2529 / 1844	651.6 / 349.9	12150 / 8573	962.5 / 474.9	3954 / 2899	999.3 / 500.1

各値は3例の平均値, NC: 算出不能, <sup>a</sup> デラマニドの投与前30分に給餌, 残餌はその1時間後回収, <sup>b</sup> リファター®1錠: リファンピシン (120 mg), イソニアジド (50 mg) 及びピラジナミド (300 mg) の合剤, <sup>c</sup> デラマニド1錠 (50 mg) を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にリファター®1錠とエタンブトール2錠 (100 mg × 2) を含むゼラチンカプセルを投与, <sup>d</sup> 定量下限 (6 ng/mL) 未満を0として計算した。

(続く)

## 2.6.5.15 薬物動態試験

## 薬物相互作用：In Vivo (6)

被験物質：デラマニド (JAN)

報告書番号：022118, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.6-06 (参考資料)

(続き)

種/系統	イヌ/Beagle											
性(M,F)/数	M/3, F/3											
飼育条件	非絶食 <sup>a</sup>											
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセル											
投与方法	単回経口				8日間反復経口				15日間反復経口			
投与量	コントロール (デラマニド : 50 mg <sup>b</sup> )											
試料	血漿											
定量(対象)物質	デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703											
定量法	LC/MS/MS											
PK パラメータ (雄 / 雌) <sup>c</sup>												
	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703	デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(R)-DM-6703
t <sub>max</sub> (h)	7.00 / 6.67	24.00 (n=2) / 24.00 (n=2)	24.00 (n=2) / 24.00	NC / NC	6.67 / 8.00	20.00 / 16.00	7.33 / 8.00	20.00 / 24.00	5.33 / 4.67	18.67 / 8.00	7.33 / 5.33	3.33 / 2.67
C <sub>max</sub> (ng/mL)	551.9 / 627.2	6.7 / 7.8	10.5 / 16.4	NC / NC	771.0 / 915.6	46.2 / 34.7	108.8 / 124.7	34.0 / 31.5	694.6 / 949.0	52.1 / 44.8	176.2 / 226.2	43.6 / 48.3
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL) (t = 0~24)	8404 / 8563	57.47 / 47.00	140.6 / 253.7	NC / NC	13760 / 15530	1014 / 742.0	2418 / 2719	719.5 / 668.7	12300 / 14740	1017 / 895.3	3778 / 4262	953.0 / 999.5

各値は3例の平均値, NC: 算出不能, <sup>a</sup> デラマニドの投与前30分に給餌, 残餌はその1時間後回収, <sup>b</sup> デラマニド1錠(50mg)を含むゼラチンカプセルの投与前1.5時間にプラセボ錠(OPC-67683 0mg錠×2錠)を含むゼラチンカプセルを投与, <sup>c</sup> 定量下限(6ng/mL)未満を0として計算した。

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

トランスポーターの基質性 (1)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：020579 及び 029163, CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.7-01 及び 4.2.2.7-03 (参考資料)

試験系		発現細胞を用いた <sup>14</sup> C-デラマニド及び(R)-DM-6702 の輸送						
		対照細胞 <sup>a</sup>			トランスポーター発現細胞 <sup>a</sup>			ネット フラックス 比
		透過クリアランス(μL/well/h)		透過クリア ランス比	透過クリアランス(μL/well/h)		透過クリア ランス比	
トランス ポーター	被験物質 (濃度)	頂端膜側から 基底膜側 <sup>b</sup>	基底膜側から 頂端膜側		頂端膜側から 基底膜側 <sup>b</sup>	基底膜側から 頂端膜側		
MDR1 <sup>1)</sup>	<sup>14</sup> C-デラマニド (5 μmol/L)	0.160	0.167 <sup>c</sup>	1.0	0.233	0.251 <sup>c</sup>	1.1	1.1
MDR1 <sup>2)</sup>	(R)-DM-6702 (3 μmol/L)	0.0965	0.284 <sup>b</sup>	2.9	0.235	2.25 <sup>b</sup>	9.6	3.3
MDR1 <sup>2)</sup>	(R)-DM-6702 (3 μmol/L) 及び 阻害剤 (キニジン, 30 μmol/L)	0.652	1.08 <sup>b</sup>	1.7	0.866	1.35 <sup>b</sup>	1.6	0.9
BCRP <sup>2)</sup>	<sup>14</sup> C-デラマニド (5 μmol/L)	0.568	0.616 <sup>b</sup>	1.1	0.536	0.647 <sup>b</sup>	1.2	1.1
BCRP <sup>2)</sup>	(R)-DM-6702 (3 μmol/L)	2.07	3.41 <sup>b</sup>	1.6	2.51	2.72 <sup>b</sup>	1.1	0.7
追加情報	デラマニドにおいて MDR1 発現細胞におけるネットフラックス比が 1.1 であったことから、デラマニドは MDR1 の基質ではないと考えられた。また(R)-DM-6702 において MDR1 発現細胞におけるネットフラックス比が 3.3 で、その値は阻害剤添加により 0.9 になったことから、(R)-DM-6702 は MDR1 の基質であると考えられた。							

<sup>a</sup> 対照及びトランスポーター発現細胞；ブタ腎上皮性 LLC-PK1 細胞, <sup>b</sup> 各値は 3 例の平均値, <sup>c</sup> 各値は 9 例の平均値。

1): 報告書番号 020579 で実施。2): 報告書番号 029163 で実施。

経細胞輸送活性は<sup>14</sup>C-デラマニド (5 μmol/L) を 37°C で 1, 2 及び 4 時間 (MDR1), 2, 3 及び 4 時間 (BCRP) 又は (R)-DM-6702 (3 μmol/L) を 2, 3 及び 4 時間 (MDR1 及び BCRP) インキュベーションしたのち測定した。<sup>14</sup>C-デラマニドは LSC を用い, (R)-DM-6702 は LC/MS/MS を用いて測定した。

## 2.6.5.16 薬物動態試験： その他

## トランスポーターの基質性 (2)

被験物質：<sup>14</sup>C-デラマニド

報告書番号：029163，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.7-03（参考資料）

試験系		発現細胞を用いた <sup>14</sup> C-デラマニド及び(R)-DM-6702 の取り込み			
トランスポーター	被験物質 (濃度)	反応時間 (分)	代謝量(μL/mg protein)		取り込み比
			対照細胞	トランスポーター発現細胞	
OATP1B1	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	1	10.7	11.8	1.1
OATP1B1	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	2	12.0	16.8	1.4
OATP1B1	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	5	25.1	34.8	1.4
OATP1B1	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	1	108	207	1.9
OATP1B1	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	2	128	300	2.3
OATP1B1	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	5	474	614	1.3
OATP1B3	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	1	10.7	8.59	0.8
OATP1B3	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	2	12.0	14.5	1.2
OATP1B3	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	5	25.1	24.9	1.0
OATP1B3	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	1	108	140	1.3
OATP1B3	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	2	128	195	1.5
OATP1B3	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	5	474	204	0.4
OCT1	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	2	21.9	22.8	1.0
OCT1	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	5	38.6	40.4	1.0
OCT1	<sup>14</sup> C-デラマニド (1 μmol/L)	10	70.9	66.1	0.9
OCT1	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	2	213	272	1.3
OCT1	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	5	378	428	1.1
OCT1	(R)-DM-6702 (1 μmol/L)	10	474	547	1.2
追加情報	デラマニド及び(R)-DM-6702 の各トランスポーター発現細胞への取り込み比は同程度であったことから、デラマニド及び(R)-DM-6702 は OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないと考えられた。				

対照及びトランスポーター発現細胞；HEK293 細胞，各値は 3 例の平均値

## 2.6.5.16 薬物動態試験： その他

## トランスポーターの阻害作用

被験物質： デラマニド及び代謝物

報告書番号： 028733, CTD における記載箇所： 資料番号 4.2.2.7-02

試験系	発現細胞又はベシクルを用いたヒト薬物トランスポーター基質輸送に対するデラマニド及び代謝物の阻害作用	IC <sub>50</sub> (μmol/L)				
		デラマニド	(R)-DM-6701	(R)-DM-6702	(S)-DM-6718	(4RS, 5S)-DM-6720
トランスポーター	基質 (濃度)					
MDR1	<sup>3</sup> H-ジゴキシシン (1 μmol/L) <sup>a</sup>	> 5 <sup>1)</sup>	> 3	4.65	> 3	7.80
BCRP	<sup>3</sup> H-プラゾシン (0.01 μmol/L) <sup>b</sup>	> 5	> 3	5.71	> 3	6.02
OAT1	<sup>3</sup> H-パラアミノ馬尿酸 (1 μmol/L) <sup>c</sup>	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OAT3	<sup>3</sup> H-エストロン 3-硫酸 (0.05 μmol/L) <sup>c</sup>	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OCT1	<sup>14</sup> C-メトホルミン (10 μmol/L) <sup>d</sup>	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OCT2	<sup>14</sup> C-メトホルミン (10 μmol/L) <sup>e</sup>	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OATP1B1	<sup>3</sup> H-エストラジオール -17β-D-グルクロニド (0.05 μmol/L) <sup>f</sup>	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
OATP1B3	<sup>3</sup> H-エストラジオール -17β-D-グルクロニド (0.05 μmol/L) <sup>f</sup>	> 5	> 3	> 10	> 3	> 10
BSEP	<sup>3</sup> H-タウロコール酸 (2 μmol/L) <sup>g</sup>	> 5	> 3	> 10	> 5	> 10

各値は3例の平均値, <sup>1)</sup> 報告書番号 020579, 資料番号 4.2.2.7-01。 <sup>a</sup> 陰性対照物質として <sup>14</sup>C-マンニトール (1あるいは10 μmol/L), 基質の阻害剤としてベラパミル (30 μmol/L) を使用した, <sup>b</sup> 陰性対照物質として <sup>14</sup>C-マンニトール (10 μmol/L), 基質の阻害剤として Ko143 (1 μmol/L) を使用した, <sup>c</sup> 基質の阻害剤としてプロベネシド (100 μmol/L) を使用した, <sup>d</sup> 基質の阻害剤としてキニジン (100 μmol/L) を使用した, <sup>e</sup> 基質の阻害剤としてキニジン (300 μmol/L) を使用した, <sup>f</sup> 基質の阻害剤としてリファンピシン (10 μmol/L) を使用した, <sup>g</sup> 基質の阻害剤としてシクロスポリン (10 μmol/L) を使用した。

2.6.5 薬物動態試験概要表： 2.6.5.16 その他