デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4 薬物動態試験の概要文

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 5

2.6.4 薬物動態試験の概要文 7

2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.2 分析方法 14
2.6.4.3 吸収 15
2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態 15
2.6.4.3.2 反復投与後の薬物動態 26
2.6.4.4 分布 28
2.6.4.4.1 組織分布 28
2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行性 36
2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布 37
2.6.4.5 代謝 40
2.6.4.5.1 代謝物の同定と構造解析 40
2.6.4.5.2 *In Vivo* 代謝 42
2.6.4.5.3 *In Vitro* 代謝 46
2.6.4.5.4 推定代謝経路 [Report/Study Number: JTE052-AD-007/JE052PK013, JTE052-AD-016/JE052PK032] 51
2.6.4.5.5 酵素誘導と阻害 52
2.6.4.6 排泄 53
2.6.4.6.1 尿中及び糞中排泄 53
2.6.4.6.2 胆汁中排泄 55
2.6.4.6.3 腸肝循環 56
2.6.4.6.4 乳汁中排泄 56
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 57
2.6.4.7.1 トランスポーターに対する作用 57
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 59
2.6.4.9 考察及び結論 60
2.6.4.10 図表 63
2.6.4.11 参考文献 63

表目次

表 1 ラット及びミニブタにおける本剤経皮投与後のデルゴシチニブの BA 15
表 2 マウス, ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブ又は ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後のデルゴシチニブ及び放射能の BA 17
表 3 マウスにおけるデルゴシチニブ単回経口あるいは静脈内投与後の薬物動態パ

ラメータ 20
表 4 ラットにおけるデルゴシチニブ単回経皮, 経口又は静脈内投与後の薬物動態パラメータ 21
表 5 イヌ及びミニブタにおけるデルゴシチニブ単回経口又は静脈内投与後の薬物動態パラメータ 22
表 6 ラット正常皮膚における本剤単回経皮投与時の薬物動態パラメータの用量比例性 24
表 7 ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブの単回経口投与時の薬物動態パラメータの用量比例性 24
表 8 マウス, ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブ単回経口投与後のデルゴシチニブの薬物動態パラメータへの食餌の影響 25
表 9 ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブ軟膏単回経皮投与後の組織内放射能濃度 30
表 10 ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度 32
表 11 幼若ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度 34
表 12 ^{14}C-デルゴシチニブのマウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血漿蛋白への結合 36
表 13 ^{14}C-デルゴシチニブのラット，イヌ及びヒト血球への移行 37
表 14 妊娠 18 日目のラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度 38
表 15 デルゴシチニブ及びその代謝物 41
表 16 ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後の血漿中代謝物プロファイル 43
表 17 デルゴシチニブ（50 mg/日）反復経口投与後のヒト血漿サンプル中のデルゴシチニブ及びその代謝物の平均血漿中濃度 43
表 18 ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後の尿, 糞及び胆汁中代謝物プロファイル 45
表 19 デルゴシチニブ（50 mg/日）反復経口投与後のヒト尿中の代謝物プロファイル 45
表 20 マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒトミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの *in vitro* 代謝 47
表 21 マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト肝細胞における ^{14}C-デルゴシチニブの *in vitro* 代謝 48
表 22 ヒト CYP 発現系酵素における ^{14}C-デルゴシチニブの *in vitro* 代謝 49
表 23 ヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの代謝に対する特異的 CYP 阻害剤の影響 50

表 24　ヒト CYP 分子種に対するデルゴシチニブの *in vitro* 阻害評価 52
表 25　ヒト肝細胞におけるデルゴシチニブの *in vitro* CYP 誘導評価（mRNA） 53
表 26　ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブ軟膏単回経皮投与後の尿及び糞への累積排泄 55
表 27　ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口又は静脈内投与後の尿，糞及び胆汁への累積排泄率 56
表 28　授乳ラット（授乳 12 日目）における ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後の乳汁及び血漿中放射能濃度及び薬物動態パラメータ 57
表 29　Caco-2 細胞単層膜における ^{14}C-デルゴシチニブの経細胞輸送 58
表 30　デルゴシチニブのヒトトランスポーターに対する阻害作用 59

図目次

図 1　^{14}C-デルゴシチニブの構造及び標識位置 14
図 2　マウス, ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブ単回静脈内投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度 22
図 3　デルゴシチニブの推定代謝経路 51

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-デルゴシチニブ	^{14}C-labeled delgocitinib，^{14}C で標識したデルゴシチニブ
AUC	Area under the concentration-time curve，薬物血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from the time of dosing until the 24 hour time point，投与後 24 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	Area under the concentration-time curve from the time of dosing to infinity，投与後無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from the time of dosing until time of last quantifiable concentration，投与後最終値が観測された時点（t_{last}）までの AUC
BA	Bioavailability，バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白
C_{5min}	Drug concentration at 5 min，投与後 5 分での血漿中濃度
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cells，ヒト結腸腺癌由来細胞
CL_{tot}	Total body clearance of drug，全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration，最高濃度
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide，ジメチルスルホキシド
$E_2$17βG	Estradiol-17β glucuronide，エストラジオール 17β グルクロン酸抱合体
E3S	Estrone-3-sulfare，エストロン-3-硫酸
ee	Enantiomeric excess，鏡像体過剰率
eq.	Equivalent，当量
F	Female，雌性
h	Human，ヒト
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293，ヒト胎児腎細胞 293
HPLC	High-performance liquid chromatography，高速液体クロマトグラフィー
hr	Hour，時間
IC_{50}	50% inhibitory concentration，50%阻害濃度
IV	Intravenous administration，静脈内投与
LC/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry，液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー
LC/MS/MS	Liquid chromatography / tandem mass spectrometry, 液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LC/MSC	Liquid chromatography / microplate scintillation counter，液体クロマトグラフィー／マイクロプレートシンチレーションカウンター
M	Male，雄性
M1～M5	Metabolite of delgocitinib，デルゴシチニブの代謝物
MC	Methylcellulose，メチルセルロース
MDR1	Multidrug resistance protein 1，多剤耐性蛋白質 1
min	Minute(s)，分
mRNA	Messenger ribonucleic acid，伝令リボ核酸
MRT_{0-inf}	Mean residence time from the time of dosing to infinity，平均滞留時間
NA	Not applicable，適合せず

略号及び用語	定義
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	Not calculated，算出できず
ND	Not detected，検出限界未満
OAT1	Organic anion transporter 1，有機アニオントランスポーター1
OAT3	Organic anion transporter 3，有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1，有機アニオン輸送ポリペプチド1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3，有機アニオン輸送ポリペプチド1B3
OCT2	Organic cation transporter 2，有機カチオントランスポーター2
PAH	Para-aminohippuric acid，パラ-アミノ馬尿酸
P_{app}	Apparent permeability coefficient，見かけの透過係数
PO	Oral administration，経口投与
Radio-HPLC	High-performance liquid chromatography equipped with a radio-detector，ラジオ検出器付きの高速液体クロマトグラフィー
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S_2 細胞	Mouse second portion of proximal tubule cells, マウス近位尿細管 S_2 領域由来細胞
SD	Standard deviation，標準偏差
SD 系ラット	Sprague-Dawley 系ラット
$t_{1/2}$	Elimination half-life，消失半減期
t_{last}	Time of last quantifiable concentration，最終値が観測された時点
t_{max}	Time to reach peak or maximum concentration following drug administration，最高濃度到達時間
Vd_{ss}	Volume of distribution at steady-state，分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

マウス，ラット（幼若ラット含む），ウサギ，イヌ及びミニブタ（幼若ミニブタ含む）を用いてデルゴシチニブの吸収，分布，代謝及び排泄を検討した。

被験物質として非標識のデルゴシチニブ及び ^{14}C で標識したデルゴシチニブ（^{14}C-デルゴシチニブ）を用いた。

特に記載しない限り，マウスは雌性の Balb/c，ラットは雄性の SD 系，ウサギは雌性のニュージーランドホワイト系，イヌは雄性のビーグル，ミニブタは雄性のゲッチンゲン系を用い，投与時の食餌条件は，マウス，ラット，イヌ及びミニブタともに絶食とした。

経皮投与では，デルゴシチニブ軟膏（以下，本剤）又は ^{14}C-デルゴシチニブを含む軟膏を皮膚に塗布した。また，デルゴシチニブ及び ^{14}C-デルゴシチニブは経口投与時には 0.5% MC に，静脈内投与時にはマウスでは生理食塩水，ラット，イヌ及びミニブタでは 10% DMSO 生理食塩水にそれぞれ溶解又は懸濁し動物に投与した。*In vitro* 蛋白結合及び血球移行試験では ^{14}C-デルゴシチニブをアセトニトリル／水（9/1, v/v）に，*in vitro* 代謝試験ではアセトニトリルに溶解して試料に添加した。また，*in vitro* CYP 阻害試験ではデルゴシチニブを水／メタノール（1/1, v/v）に，*in vitro* CYP 誘導試験では DMSO に溶解し試験に用いた。*In vitro* トランスポーター試験ではデルゴシチニブあるいは ^{14}C-デルゴシチニブを DMSO に溶解した後，各緩衝液にて希釈し，DMSO の終濃度が 0.2%となるよう試料に添加した。

デルゴシチニブの血漿中濃度の定量には LC/MS 又は LC/MS/MS を用いた。生体試料中放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

デルゴシチニブの薬物動態試験成績の要約を以下に示す。

BA

動物	投与量／ 投与経路	デルゴシチニブ （デルゴシチニブ投与）	放射能 （^{14}C-デルゴシチニブ投与）
ラット （正常皮膚）	2.4 mg/animal Dermal	2.6%	--
ラット （損傷皮膚）	2.4 mg/animal Dermal	5.4%	--
ミニブタ	12 mg/kg Dermal	NC	--
マウス	3 mg/kg PO	70.7%	--
ラット	1 mg/kg PO	44.9%	59.1%
幼若ラット	1 mg/kg PO	--	89.1%
イヌ	1 mg/kg PO	76.2%	89.3%

損傷皮膚：テープストリッピング法による角質除去
製剤：本剤 3%（Dermal），媒体：0.5% MC（PO）
NC：算出できず
--：実施せず

薬物動態パラメータ

動物	投与量／投与経路	C_{5min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}	$t_{1/2}$[a] (hr)	$t_{1/2}$[b] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	CL_{tot} (mL/hr/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)
ラット（正常皮膚）	約 10 mg/kg Dermal	NA	4.58	6.0	NC	NC	156[c]	NA	NA	NC
ラット（損傷皮膚）	約 10 mg/kg Dermal	NA	34.17	1.7	NC	NC	313[c]	NA	NA	NC
マウス	3 mg/kg PO	NA	576	0.2	0.4	1.0	473	NA	NA	1.2
	1 mg/kg IV	505	NA	NA	0.2	0.9	223	4475	2242	0.5
ラット	1 mg/kg PO	NA	126	0.3	NA	2.5	270	NA	NA	2.6
	1 mg/kg IV	547	NA	NA	0.7	2.5	601	1840	2140	1.2
イヌ	1 mg/kg PO	NA	517	0.7	NA	2.8	1958	NA	NA	3.4
	1 mg/kg IV	935	NA	NA	NA	2.5	2571	400	1222	3.1
ミニブタ	0.3 mg/kg IV	209	NA	NA	0.6	1.8	189	1661	2233	1.4

損傷皮膚：テープストリッピング法による角質除去
製剤：本剤 3%（Dermal），媒体：0.5% MC（PO），生理食塩水（マウス IV），10% DMSO 生理食塩水（ラット・イヌ・ミニブタ IV）
a：マウス；t_{max}～1（PO），0.083～1 時間（IV），ラット；0.083～4 時間，ミニブタ；0.083～2 時間
b：マウス；1～t_{last}，ラット；4～t_{last}，イヌ；t_{max}～t_{last}（PO），0.083～24 時間（IV），ミニブタ；4～t_{last}
c：$AUC_{0\text{-}t}$（正常皮膚：0-168，損傷皮膚：0-96 to 168 時間）
NA：適合せず，NC：算出できず

試験項目	動物	投与量／投与経路	結果
用量比例性	ラット（正常皮膚）	約 1, 3, 10 mg/kg Dermal	投与量の増加とともに $AUC_{0\text{-}24}$ の上昇が認められたが，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の上昇は認められなかった。
	ラット	0.3, 1, 3 mg/kg PO	C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ ともに，0.3～3 mg/kg の範囲で用量に比例して上昇した。
	イヌ	0.1, 0.3, 1 mg/kg PO	C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ ともに，0.1～1 mg/kg の範囲で用量に比例して上昇した。
食餌の影響	マウス	3 mg/kg PO	摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。
	ラット	1 mg/kg PO	摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。
	イヌ	1 mg/kg PO	摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。
性差	ミニブタ	4, 12, 20 mg/kg Dermal／1 日 1 回 9 ヵ月	血漿中デルゴシチニブ濃度に性差は認められなかった。
	ラット	3, 10, 30 mg/kg PO／1 日 1 回 6 ヵ月	C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に性差はないものと推定された。
	イヌ	0.1, 0.6, 3 mg/kg PO／1 日 1 回 9 ヵ月	C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に性差は認められなかった。
反復投与による影響	ミニブタ	4, 12, 20 mg/kg Dermal／1 日 1 回 9 ヵ月	血漿中濃度は反復投与 28 日目までに定常状態に達すると考えられた。投与 28 日目以降では用量依存的にデルゴシチニブの血漿中濃度が上昇する傾向が認められた。
	ラット	3, 10, 30 mg/kg PO／1 日 1 回 6 ヵ月	C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に反復投与による影響はないものと推定された。
	イヌ	0.1, 0.6, 3 mg/kg PO／1 日 1 回 9 ヵ月	C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に反復投与による影響は認められなかった。

製剤：本剤 0.3%，1%，3%又は 5%（Dermal），媒体：0.5% MC（PO）

分布

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路		結果
放射能の組織内濃度	ラット（正常皮膚）	約 10 mg/kg Dermal	投与後 24 時間	投与部皮膚：6738.4 ng eq./g (1.54 % of Dose) 血漿：ND 盲腸（5.5 ng eq./g），大腸（1.6 ng eq./g），肝臓（1.5 ng eq./g），膵臓（1.0 ng eq./g）及び腎臓（0.6 ng eq./g）に放射能が認められた。各組織の放射能の分布率は，0.01%未満。
			投与後 168 時間	投与部皮膚：8354.6 ng eq./g (1.61 % of Dose) 血漿：ND
	ラット（損傷皮膚）	約 10 mg/kg Dermal	投与後 1 時間において，投与部皮膚，盲腸及び大腸を除く放射能の認められたすべての組織で，最高値を示した。	
			投与後 1 時間	投与部皮膚：4723.5 ng eq./g (1.14 % of Dose) 血漿：12.6 ng eq./mL 小脳，脳下垂体，甲状腺，骨髄及び白色脂肪以外のすべての組織で放射能が認められた。 投与部皮膚を除くと腎臓（125.6 ng eq./g），小腸（75.1 ng eq./g），肝臓（64.8 ng eq./g），皮膚（64.7 ng eq./g），副腎（54.3 ng eq./g）及び前立腺（37.8 ng eq./g）が血漿中濃度の 3 倍以上。
			投与後 24 時間	投与部皮膚：10,637.6 ng eq./g (2.13 % of Dose) 血漿：2.1 ng eq./mL 投与部皮膚を除くと盲腸（69.6 ng eq./g），大腸（49.7 ng eq./g），小腸（21.6 ng eq./g），肝臓（20.8 ng eq./g），腎臓（20.7 ng eq./g），動脈（14.3 ng eq./g），皮膚（9.9 ng eq./g）及び精嚢（8.3 ng eq./g）が血漿中濃度の 3 倍以上。
			投与後 96 時間	投与部皮膚：10,857.2 ng eq./g (2.43% of Dose) 血漿：ND 投与部皮膚を除くと盲腸（40.9 ng eq./g），大腸（12.8 ng eq./g），肝臓（2.6 ng eq./g）及び腎臓（1.6 ng eq./g）でのみ放射能が認められた。
			投与後 168 時間	投与部皮膚：11,316.5 ng eq./g (2.92% of Dose) 血漿：ND 投与部皮膚を除くと皮膚（14.3 ng eq./g），盲腸（6.3 ng eq./g），大腸（2.9 ng eq./g），肺（2.5 ng eq./g），肝臓（2.4 ng eq./g），腎臓（2.4 ng eq./g），膵臓（1.3 ng eq./g），精巣（0.9 ng eq./g）及び胃（0.6 ng eq./g）でのみ放射能が認められた。これらの組織の放射能の分布率は，0.02%以下。
	ラット	1 mg/kg PO	放射能は速やかに各組織に分布し，投与後 0.5 時間においてほぼすべての組織で最高値を示し，その後放射能濃度は経時的に低下した。投与後 168 時間において，放射能は動脈，肝臓及び皮膚などで認められたが，最高濃度の 5%以下であった。	
			投与後 0.5 時間	血漿：100.0 ng eq./mL 腎臓（1281.0 ng eq./g），肝臓（750.5 ng eq./g），動脈（447.0 ng eq./g）及び副腎（377.4 ng eq./g）が血漿中濃度の 3 倍以上（消化管を除く）。大脳（4.3 ng eq./g）及び小脳（6.7 ng eq./g）が血漿中濃度の 0.1 倍以下。
			投与後 8 時間	血漿：4.5 ng eq./mL 動脈（78.7 ng eq./g），肝臓（73.6 ng eq./g），腎臓（36.8 ng eq./g），精嚢（19.1 ng eq./g），甲状腺（18.4 ng eq./g）及び副腎（18.3 ng eq./g）が血漿中濃度の 3 倍以上（消化管を除く）。

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路	結果	
			投与後 24 時間	血漿：0.5 ng eq./mL 動脈（36.4 ng eq./g），肝臓（17.4 ng eq./g），皮膚（5.4 ng eq./g），腎臓（5.0 ng eq./g），副腎（4.1 ng eq./g），肺（2.3 ng eq./g），ハーダー腺（1.8 ng eq./g），脾臓（1.8 ng eq./g）及び精嚢（1.6 ng eq./g）が血漿中濃度の 3 倍以上（消化管を除く）。
			投与後 168 時間	血漿：ND 動脈（14.9 ng eq./g），肝臓（3.2 ng eq./g）及び皮膚（1.4 ng eq./g）。その他の組織は 1 ng eq./g or mL 以下若しくは検出限界未満。
	幼若ラット	1 mg/kg PO	放射能は速やかに各組織に分布し，投与後 0.5 時間においてほぼすべての組織で最高値を示し，その後放射能濃度は経時的に低下した。投与後 168 時間において，放射能は動脈，肝臓及び肺などで認められたが，最高濃度の 5%以下であった。	
			投与後 0.5 時間	血漿：171.2 ng eq./mL 腎臓（1229.7 ng eq./g）及び肝臓（886.3 ng eq./g）が血漿中濃度の 5 倍以上（消化管を除く）。大脳（7.5 ng eq./g）及び小脳（11.2 ng eq./g）が血漿中濃度の 0.1 倍以下。
			投与後 8 時間	血漿：3.7 ng eq./mL 動脈（59.6 ng eq./g），肝臓（51.6 ng eq./g），腎臓（24.6 ng eq./g），甲状腺（12.6 ng eq./g）及び肺（11.4 ng eq./g）が血漿中濃度の 3 倍以上（消化管を除く）。
			投与後 24 時間	血漿：ND 動脈（20.7 ng eq./g），肝臓（14.9 ng eq./g），腎臓（3.7 ng eq./g），肺（3.0 ng eq./g），皮膚（3.0 ng eq./g），副腎（2.0 ng eq./g），脾臓（1.7 ng eq./g），褐色脂肪（1.2 ng eq./g），リンパ節（1.2 ng eq./g）及び血液（1.1 ng eq/mL）。その他の組織（消化管を除く）は 1 ng eq./g 以下若しくは検出限界未満。
			投与後 168 時間	血漿：ND 動脈（16.7 ng eq./g），肝臓（1.8 ng eq./g）及び肺（1.3 ng eq./g）。その他の組織は 1 ng eq./g 以下若しくは検出限界未満。
	イヌ	1 mg/kg PO	投与後 168 時間	血漿：0.7 ng eq./mL すべての組織において血漿中濃度の同等以上の放射能を示した。有色皮膚（242.7 ng eq./g），眼球（110.3 ng eq./g），甲状腺（81.3 ng eq./g），動脈（34.6 ng eq./g），肝臓（32.4 ng eq./g）白色皮膚（25.7 ng eq./g），胆嚢（18.1 ng eq./g），脾臓（15.1 ng eq./g）及び顎下腺（14.1 ng eq./g）が血漿中濃度の 20 倍以上。
蛋白結合	マウス	終濃度 30～ 100,000 ng/mL	28.4～29.4%	
	ラット		23.5～27.1%	
	ウサギ		26.1～27.5%	
	イヌ		17.7～22.2%	
	ミニブタ		20.7～23.0%	
	ヒト		21.8～29.1%	
血球移行	ラット	終濃度 30～ 100,000 ng/mL	55.3～56.0%	
	イヌ		58.5～59.6%	
	ヒト		57.6～60.2%	

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路	結果	
胎児・胎盤移行性	妊娠 18 日目ラット	1 mg/kg PO	いずれの時点においても，胎児全身への放射能の分布率は 0.03%以下と非常に低かった。	
			投与後 0.5 時間	母動物血漿：191.4 ng eq./mL 胎児脾臓は母動物血漿中放射能濃度の 3.59 倍。胎児のその他の組織内放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 0.15～0.68 倍。
			投与後 8 時間	母動物血漿：13.1 ng eq./mL 胎児腎臓，胎児消化管及び胎児心臓はそれぞれ母動物血漿中放射能濃度の 1.01～1.18 倍。胎児のその他の組織内放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 0.36～0.90 倍あるいは ND。
			投与後 24 時間	母動物血漿：0.5 ng eq./mL 胎児肝臓，胎児肺，胎児消化管，胎児全身，胎児皮膚及び胎児血液は母動物血漿中放射能濃度の 1.20～2.40 倍。胎児のその他の組織内放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 0.80 倍あるいは ND。
			投与後 48 時間	母動物血漿：0.4 ng eq./mL 胎児肺，胎児肝臓，胎児消化管，胎児全身，胎児腎臓，胎児皮膚，胎児血液及び胎児脳はそれぞれ母動物血漿中放射能濃度の 1.00～2.00 倍。胎児のその他の組織内放射能濃度はいずれも ND。

損傷皮膚：テープストリッピング法による角質除去
製剤：^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%（Dermal），媒体：0.5% MC（PO）
マウス：雄性の ICR/CD-1 系を使用
ND：検出下限未満

代謝

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路	結果
代謝経路	ラット イヌ ヒト	NA	デルゴシチニブはアゼチジン環の側鎖部分が酸化を受け M1 へ，またピロロピリミジン環が酸化を受け M2 又は M3 へ，スピロ環が酸化を受け M4 へと代謝された。また，デルゴシチニブはグルクロン酸抱合され M5 へと代謝された。
血漿中代謝物	ラット	1 mg/kg PO	デルゴシチニブ：92.3%（投与後 0.5 時間） M3：7.7%（投与後 0.5 時間）
		10, 30 mg/kg PO／1 日 1 回 3 ヵ月	デルゴシチニブ，M1，M3，M4 及び M5 が確認された。
	幼若ラット	1 mg/kg PO	デルゴシチニブ：100.0%（投与後 0.5 時間）
	イヌ	1 mg/kg PO	デルゴシチニブ：80.9%（投与後 2 時間） M2：2.3%（投与後 2 時間） M3：16.8%（投与後 2 時間）
		0.3, 3 mg/kg PO／1 日 1 回 3 ヵ月	デルゴシチニブ，M1，M3 及び M4 が確認された。
	ヒト	50 mg/man PO／1 日 1 回 14 日	主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。
尿中代謝物	ラット	1 mg/kg PO	尿中に投与放射能の 45.2%排泄（0～24 時間） デルゴシチニブ：93.1%，M3：7.0%
	幼若ラット	1 mg/kg PO	尿中に投与放射能の 51.8%排泄（0～24 時間） デルゴシチニブ：84.6%，M3：4.7%
	イヌ	1 mg/kg PO	尿中に投与放射能の 59.6%排泄（0～24 時間） デルゴシチニブ：53.2%，M2：1.8%，M3：33.6%
	ヒト	50 mg/man PO／1 日 1 回 14 日	主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。
糞中代謝物	ラット	1 mg/kg PO	糞中に投与放射能の 55.8%排泄（0～24 時間） デルゴシチニブ：75.7%，M3：6.6%
	幼若ラット	1 mg/kg PO	糞中に投与放射能の 43.6%排泄（0～48 時間） デルゴシチニブ：57.9%，M3：12.9%
	イヌ	1 mg/kg PO	糞中に投与放射能の 35.9%排泄（0～48 時間） デルゴシチニブ：25.9%，M3：39.6%
胆汁中代謝物	胆管瘻ラット	1 mg/kg PO	胆汁中に投与放射能の 10.9%排泄（0～24 時間） デルゴシチニブ：68.3%，M3：5.7%
In vitro 代謝	ヒト	終濃度 5 μmol/L	皮膚ミクロソーム　デルゴシチニブは代謝されなかった。
	マウス ラット ウサギ イヌ ミニブタ ヒト	終濃度 5 μmol/L	肝ミクロソーム　デルゴシチニブの代謝速度：ミニブタ＞ウサギ≧マウス≧ラット≧ヒト＞イヌ 代謝物として M1，M2 及び M3 が生成した。
		終濃度 5 μmol/L	凍結肝細胞　デルゴシチニブはヒト肝細胞中では代謝されなかった。ラットにおいては M2 及び M3，マウス，ウサギ，イヌ及びミニブタにおいては M3 がわずかに生成した。
	ヒト	終濃度 5 μmol/L	CYP 発現系ミクロソーム　デルゴシチニブは，CYP1A1，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝された。
		終濃度 5 μmol/L	特異的阻害剤肝ミクロソーム　デルゴシチニブの代謝は，CYP3A4/5 阻害剤存在下で顕著に阻害された。

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路		結果
In vitro CYP 阻害	ヒト	終濃度 0.1～30 μmol/L	肝ミクロソーム	CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5 を阻害せず，IC_{50} 値は 30 μmol/L より大きかった。また，いずれの CYP 分子種についても時間依存的阻害は示さなかった。
In vitro CYP 誘導	ヒト	終濃度 0.3～30 μmol/L	非凍結肝細胞	CYP1A2，2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

マウス：雄性の ICR/CD-1 系を使用
媒体：0.5% MC（ラット・イヌ PO）

排泄

試験項目	動物	投与量／投与経路	結果
尿・糞中排泄	ラット（正常皮膚）	約 10 mg/kg Dermal	尿：0.82%，糞：0.44%（投与後 0～168 時間），放射能の大部分が投与部位から軟膏として回収された。
	ラット（損傷皮膚）	約 10 mg/kg Dermal	尿：4.19%，糞：1.90%（投与後 0～168 時間），放射能の大部分が投与部位から軟膏として回収された。
	ラット	1 mg/kg PO	尿：45.6%，糞：57.1%（投与後 0～168 時間）
		1 mg/kg IV	尿：65.4%，糞：30.9%（投与後 0～168 時間）
	幼若ラット	1 mg/kg PO	尿：52.3%，糞：44.8%（投与後 0～168 時間）
	イヌ	1 mg/kg PO	尿：61.9%，糞：36.7%（投与後 0～168 時間）
		1 mg/kg IV	尿：68.6%，糞：27.5%（投与後 0～168 時間）
胆汁中排泄	胆管瘻ラット	1 mg/kg PO	胆汁：10.9%，尿：49.0%，糞：37.6%（投与後 0～48 時間）
		1 mg/kg IV	胆汁：14.1%，尿：61.7%，糞：10.2%（投与後 0～48 時間）
乳汁中排泄	授乳ラット	1 mg/kg PO	乳汁中の放射能濃度は投与後 0.5～48 時間のいずれの時点でも血漿中放射能濃度よりも高かったが，血漿中放射能濃度に応じて乳汁中の放射能も低下した。 乳汁中の放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ は血漿の 2.59 倍だった。

損傷皮膚：テープストリッピング法による角質除去
製剤：^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%（Dermal），媒体：0.5% MC（PO），10% DMSO 生理食塩水（IV）

薬物動態学的相互作用：トランスポーターに関する *in vitro* 評価

試験項目	トランスポーター	添加濃度	細胞	結果
基質評価	MDR1 BCRP	終濃度 1, 10, 30 μmol/L	Caco-2 細胞	MDR1 の基質ではあるが，BCRP の基質ではないと考えられた。
	hOAT1 hOAT3 hOCT2	終濃度 1, 10, 30 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞	hOAT1 の基質ではなく，hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質であると考えられた。
阻害評価	MDR1 BCRP	終濃度 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μmol/L	Caco-2 細胞	MDR1 及び BCRP に対する IC_{50} 値は 30 μmol/L より大きかった。
	hOAT1 hOAT3	終濃度 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 S_2 細胞	hOAT1 及び hOAT3 に対する IC_{50} 値は各々 1.59 及び 6.38 μmol/L であった。
	hOCT2 OATP1B1 OATP1B3	終濃度 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞	hOCT2, OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} 値は 30 μmol/L より大きかった。

2.6.4.2 分析方法

(1) 被験物質 [Report/Study Number: NA/CUSC74372000MC, NA/CUSC75691000MC, NA/[redacted], NA/[redacted], NA/[redacted], NA/[redacted]]

（参考資料：CTD4.2.2.1-1，4.2.2.1-2，4.2.2.1-3，4.2.2.1-4，4.2.2.1-5，4.2.2.1-6）

被験物質として非標識のデルゴシチニブ及び ^{14}C-デルゴシチニブを用いた。^{14}C-デルゴシチニブの標識位置，合成時の比放射能及び放射化学的純度を図 1 に示した。

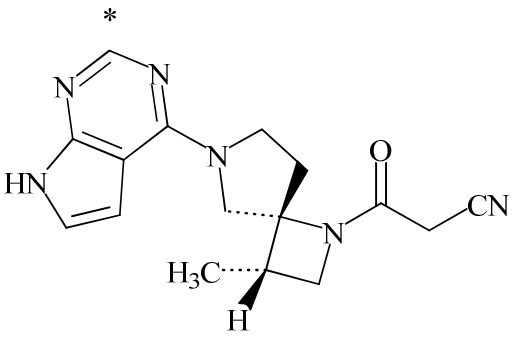


図 1 ^{14}C-デルゴシチニブの構造及び標識位置

*: ^{14}C-labeled position
Specific activity: 6.38 MBq/mg
Radiochemical purity: 99.56% (Radio-HPLC)
Optical Purity: 100% ee

(2) 放射能定量法

特に記載しない限り，放射能の測定は液体シンチレーションカウンターを用いた。

(3) 血漿中濃度測定法 [Report/Study Number: NA/B[redacted]1069，NA/B[redacted]1070，NA/052T-362, NA/052T-363, NA/B[redacted]0128, NA/B[redacted]1172, NA/PRD[redacted]-155, NA/052T-392, NA/42101 VBS]

（評価資料：CTD4.2.2.1-7，4.2.2.1-8，4.2.2.1-9，4.2.2.1-10，4.2.2.1-11，4.2.2.1-12，4.2.2.1-13，4.2.2.1-14，4.2.2.1-15）

マウス, ラット, イヌ, ウサギ及びミニブタ血漿サンプル中のデルゴシチニブの測定には LC/MS, 又は LC/MS/MS を用いた。

定量法バリデーション試験において，すべてのバリデーション項目は許容基準を満たした。

血漿サンプルはアセトニトリル（薬物動態試験）又はトリクロロ酢酸（トキシコキネティクス試験）による除蛋白法によって前処理した。薬物動態試験における定量範囲は，0.05～25 ng/mL（経皮投与）又は 0.5～250 ng/mL（経口投与）であった。また，トキシコキネティクス試験における定量範囲は，0.5～1000 ng/mL（マウス），0.5～250 ng/mL（ミニブタ），2～2000 ng/mL（ウサギ）又は 10～2000 ng/mL（ラット，イヌ）であった。血漿サンプル中においてデルゴシチニブは，凍結保存条件下で少なくとも 1 ヵ月まで安定であることを確認した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態

2.6.4.3.1.1 Bioavailability

経皮投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-018/B[redacted]0381]

（評価資料：CTD4.2.2.2-1）

本剤 3%を経皮投与（デルゴシチニブとして 2.4 mg/animal，約 10 mg/kg）した際のデルゴシチニブの投与後 168 時間までの $AUC_{0\text{-}t}$ 及びデルゴシチニブを静脈内投与（1 mg/kg）した際の $AUC_{0\text{-}inf}$ の比から算出したデルゴシチニブの BA は，正常皮膚で 2.6%，損傷皮膚で 5.4%であった（表 1）。なお，経皮投与は，ラット背部の正常皮膚又は角質を除去した損傷皮膚 10 cm^2 の範囲に，非密封下で 80 mg の軟膏を塗布することにより行い，塗布後 24 時間で塗布部位の軟膏は拭き取った。

(2) ミニブタ [Report/Study Number: JTE052-TX-029/[redacted]282]

（評価資料：CTD4.2.3.2-7）

本剤 3%を雌雄ミニブタ背部の皮膚にデルゴシチニブとして 12 mg/kg の用量で 1 日 1 回，1 ヵ月反復経皮投与した毒性試験において，投与 1 日目に投与後 4，8 及び 24 時間のデルゴシチニブの血漿中濃度を測定した。

投与 1 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度は，雌の 1 例を除いて，すべての測定時点において定量下限値（0.5 ng/mL）未満であり，本剤を経皮投与後の BA は算出できなかった（表 1）。

表 1　ラット及びミニブタにおける本剤経皮投与後のデルゴシチニブの BA

Species	Skin condition	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	BA (%)
Rat	Intact	156 ± 54[a]	2.6 ± 0.9
	Damaged	313 ± 170[a]	5.4 ± 2.8
Minipig	Intact	NC[b]	NC

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
Dose: 2.4 mg/animal (Rat, single application) and 12 mg/kg (Minipig, repeated application).
Feeding condition: Fasting (Rat) and non-fasting (Minipig).
Dermal application: Rat; Amount of ointment applied was 80 mg/rat, and application area was 10 cm^2 under non-occlusive condition and application period was 24 hours, Minipig; Amount of ointment applied was 400 mg/kg/day.
Formulation: Delgocitinib Ointment, 3%.
Damaged Skin: The stratum corneum was removed by tape stripping.
NC: Not calculated
a: $AUC_{0\text{-}t}$: Intact Skin; 0-168 hr, Damaged Skin; 0-96 to 168 hr.
b: $AUC_{0\text{-}t}$ was not calculated because plasma concentrations of delgocitinib at all sampling points, except for one female on Day 1 were below the lower limit of quantification (<0.5 ng/mL).

経口投与

(1) マウス [Report/Study Number: JTE052-AD-012/B[redacted]0129]

（評価資料：CTD4.2.2.2-3）

デルゴシチニブをマウスに経口（3 mg/kg）又は静脈内投与（1 mg/kg）した際のデルゴシチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$比から算出したデルゴシチニブの BA は 70.7%であった（表 2）。

(2) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-001/B[redacted]1257, JTE052-AD-002/B[redacted]1259]

（評価資料：CTD4.2.2.2-4，4.2.2.2-5）

デルゴシチニブをラットに経口（1 mg/kg）又は静脈内投与（1 mg/kg）した際のデルゴシチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$比から，デルゴシチニブの BA を算出した。また，^{14}C-デルゴシチニブを経口（1 mg/kg）又は静脈内投与（1 mg/kg）した際の放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$比から，放射能の BA を算出した。結果を表 2 に示した。

デルゴシチニブの BA は 44.9%，放射能の BA は 59.1%であった。

(3) 幼若ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-025/B[redacted]0168]

（評価資料：CTD4.2.2.2-6）

^{14}C-デルゴシチニブを 3 週齢の幼若ラットに経口（1 mg/kg）又は静脈内投与（1 mg/kg）した際の放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$比から算出した放射能の BA は 89.1%であった（表 2）。

(4) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-003/P[redacted]0263, JTE052-AD-004/B[redacted]1260]

（評価資料：CTD4.2.2.2-7，4.2.2.2-8）

デルゴシチニブをイヌに経口（1 mg/kg）又は静脈内投与（1 mg/kg）した際のデルゴシチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$比から，デルゴシチニブの BA を算出した。また，^{14}C-デルゴシチニブを経口（1 mg/kg）又は静脈内投与（1 mg/kg）した際の放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$比から，放射能の BA を算出した。結果を表 2 に示した。

デルゴシチニブの BA は 76.2%，放射能の BA は 89.3%であった。

表 2　マウス，ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブ又は ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後のデルゴシチニブ及び放射能の BA

Species	JTE-052 Administration		^{14}C-JTE-052 Administration	
	JTE-052		Radioactivity	
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	BA (%)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng eq.·hr/mL)	BA (%)
Mouse	473	70.7	--	
Rat	270 ± 27	44.9 ± 4.6	330 ± 49	59.1 ± 8.8
Rat (Juvenile)	--		391	89.1
Dog	1958 ± 296	76.2 ± 11.5	4038 ± 288	89.3 ± 6.4

JTE-052: Delgocitinib
Mouse: The pharmacokinetic parameters were calculated using the average plasma concentrations of three individuals (Blood was taken once from each animal).
Rat and dog: Each value represents the mean ± SD of three individuals.
Juvenile rat: The pharmacokinetic parameters were calculated using the pooled radioactivity concentrations at each time point of radioactivity concentrations of three individuals.
Dose: Mouse; 3 mg/kg, Rat; 1 mg/kg, Dog; 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5% MC.
Feeding condition: Fasting.
--: Not examined.

2.6.4.3.1.2 Pharmacokinetic Parameters

経皮投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-018/B[redacted]0381]

（評価資料：CTD4.2.2.2-1）

本剤 3%をラット背部正常及び損傷皮膚に経皮投与（デルゴシチニブとして 2.4 mg/animal，約 10 mg/kg）したときのデルゴシチニブの薬物動態パラメータを表 4 に示した。なお，経皮投与は，ラット背部の正常皮膚又は角質を除去した損傷皮膚 10 cm^2 の範囲に，非密封下で 80 mg の軟膏を塗布することにより行い，塗布後 24 時間で塗布部位の軟膏は拭き取った。

正常皮膚に投与後,デルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 6 時間で C_{max}（4.58 ng/mL）に達し，投与後 24 時間における濃度は，0.928 ng/mL と C_{max} の約 5 分の 1 にまで低下したが，その後 168 時間まで C_{max} の約 3 分の 1 から 20 分の 1 の濃度が検出された。AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 59 及び 156 ng·hr/mL であった。また，損傷皮膚に投与後，デルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 1.7 時間で C_{max}（34.17 ng/mL）に達し，投与後 24 時間における濃度は，2.28 ng/mL と 15 分の 1 まで低下し，その後 168 時間までに濃度は，C_{max} の約 20 分の 1 以下となり，いくつかの時点では検出されなかった（定量下限値：0.05 ng/mL）。AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 276 及び 313 ng·hr/mL であった。

損傷皮膚への投与では正常皮膚に対して C_{max}，AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 7.5，4.7 及び 2.0 倍となった。

経口及び静脈内投与

(1) マウス [Report/Study Number: JTE052-AD-012/B[redacted]0129]

（評価資料：CTD4.2.2.2-3）

デルゴシチニブを経口（3 mg/kg）又は静脈内投与（1 mg/kg）したときのデルゴシチニブのマウスの薬物動態パラメータを表 3 に示した。また，静脈内投与後の血漿中濃度推移を図 2 に示した。

経口投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 0.2 時間で C_{max}（576 ng/mL）に達し，その後 1 時間までは 0.4 時間，1 時間以降は 1.0 時間の $t_{1/2}$ で低下した。AUC_{0-inf} は 473 ng·hr/mL であった。

静脈内投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 5 分において 505 ng/mL であり，その後 1 時間までは 0.2 時間，1 時間以降は 0.9 時間の $t_{1/2}$ で低下した。AUC_{0-inf}，CL_{tot} 及び Vd_{ss} はそれぞれ 223 ng·hr/mL，4475 mL/hr/kg 及び 2242 mL/kg であった。

(2) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-002/B[redacted]1259]

（評価資料：CTD4.2.2.2-5）

デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口又は静脈内投与したときのデルゴシチニブのラットの薬物動態パラメータを表 4 に示した。また，静脈内投与後の血漿中濃度推移を図 2 に示した。

経口投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 0.3 時間で C_{max}（126 ng/mL）に達し，投与後 4 時間以降は 2.5 時間の $t_{1/2}$ で低下した。AUC_{0-inf} は 270 ng·hr/mL であった。

静脈内投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 5 分において 547 ng/mL であり，その後 4 時間までは 0.7 時間，4 時間以降は 2.5 時間の $t_{1/2}$ で低下した。$AUC_{0\text{-}inf}$，CL_{tot} 及び Vd_{ss} はそれぞれ 601 ng·hr/mL，1840 mL/hr/kg 及び 2140 mL/kg であった。

(3) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-004/B[redacted]1260]

（評価資料：CTD4.2.2.2-8）

デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口又は静脈内投与したときのデルゴシチニブのイヌの薬物動態パラメータを表 5 に示した。また，静脈内投与後の血漿中濃度推移を図 2 に示した。

経口投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 0.7 時間で C_{max}（517 ng/mL）に達し，その後 2.8 時間の $t_{1/2}$ で低下した。$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1958 ng·hr/mL であった。

静脈内投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 5 分において 935 ng/mL であり，その後 2.5 時間の $t_{1/2}$ で低下した。$AUC_{0\text{-}inf}$，CL_{tot} 及び Vd_{ss} はそれぞれ 2571 ng·hr/mL，400 mL/hr/kg 及び 1222 mL/kg であった。

(4) ミニブタ [Report/Study Number: JTE052-AD-019/B[redacted]0380]

（評価資料：CTD4.2.2.2-9）

デルゴシチニブを 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときのデルゴシチニブのミニブタの薬物動態パラメータを表 5 に示した。

静脈内投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与後 5 分において 209 ng/mL であり，その後 2 時間までは 0.6 時間，4 時間以降は 1.8 時間の $t_{1/2}$ で低下した。$AUC_{0\text{-}inf}$，CL_{tot} 及び Vd_{ss} はそれぞれ 189 ng·hr/mL，1661 mL/hr/kg 及び 2233 mL/kg であった。

表 3　マウスにおけるデルゴシチニブ単回経口あるいは静脈内投与後の薬物動態パラメータ

Dosing Route	PO	IV
C_{5min} (ng/mL)	NA	505
C_{max} (ng/mL)	576	NA
t_{max} (hr)	0.2	NA
$t_{1/2}$[a] (hr)	0.4	0.2
$t_{1/2}$[b] (hr)	1.0	0.9
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	473	223
CL_{tot} (mL/hr/kg)	NA	4475
Vd_{ss} (mL/kg)	NA	2242
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	1.2	0.5

The pharmacokinetic parameters were calculated using the average plasma concentrations of three individuals (Blood was taken once from each animal).
Dose: 3 mg/kg (PO), 1 mg/kg (IV).
Vehicle: PO; 0.5% MC, IV; Saline.
Feeding condition: Fasting.
NA: Not applicable
a: t_{max}-1 hr (PO), 0.083-1 hr (IV).
b: 1 hr-t_{last}.

表 4　ラットにおけるデルゴシチニブ単回経皮，経口又は静脈内投与後の薬物動態パラメータ

Dosing Route	Dermal (Intact Skin)	Dermal (Damaged Skin)	PO	IV
C_{5min} (ng/mL)	NA	NA	NA	547 ± 42
C_{max} (ng/mL)	4.58 ± 1.24 (1.0)	34.17 ± 18.93 (7.5)	126 ± 35	NA
t_{max} (hr)	6.0 ± 3.5	1.7 ± 0.6	0.3 ± 0.2	NA
$t_{1/2}$[a] (hr)	NC	NC	NA	0.7 ± 0.1
$t_{1/2}$[b] (hr)	NC	NC	2.5 ± 1.1	2.5 ± 0.7
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	59 ± 13 (1.0)	276 ± 198 (4.7)	263 ± 26	597 ± 229
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	156 ± 54[c] (1.0)	313 ± 170[c] (2.0)	270 ± 27	601 ± 230
CL_{tot} (mL/hr/kg)	NA	NA	NA	1840 ± 710
Vd_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	2140 ± 628
MRT_{0-inf} (hr)	NC	NC	2.6 ± 0. 4	1.2 ± 0.3

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The values in parentheses represent the ratio to the value in intact skin.
Dose: 2.4 mg/animal (Dermal), 1 mg/kg (PO and IV).
Dermal application: Amount of ointment applied was 80 mg/rat, and application area was 10 cm^2 under non-occlusive condition and application period was 24 hours.
Formulation: Delgocitinib Ointment, 3% (Dermal).
Vehicle: PO; 0.5% MC, IV; 10% DMSO saline.
Damaged skin: The stratum corneum was removed by tape stripping.
Feeding condition: Fasting.
NA: Not applicable, NC: Not calculated
a: 0.083-4 hr, b: 4 hr-t_{last}.
c: AUC_{0-t}: Intact skin; 0-168 hr, Damaged skin; 0-96 to 168 hr.

表 5　イヌ及びミニブタにおけるデルゴシチニブ単回経口又は静脈内投与後の薬物動態パラメータ

Species	Dog		Minipig
Dosing Route	**PO**	**IV**	**IV**
C_{5min} (ng/mL)	NA	935 ± 48	209 ± 21
C_{max} (ng/mL)	517 ± 49	NA	NA
t_{max} (hr)	0.7 ± 0.3	NA	NA
$t_{1/2}$[a] (hr)	NA	NA	0.6 ± 0.1
$t_{1/2}$[b] (hr)	2.8 ± 0.4	2.5 ± 0.2	1.8 ± 0.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1958 ± 296	2571 ± 548	189 ± 45
CL_{tot} (mL/hr/kg)	NA	400 ± 77	1661 ± 457
Vd_{ss} (mL/kg)	NA	1222 ± 39	2233 ± 146
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	3.4 ± 0.4	3.1 ± 0.6	1.4 ± 0.3

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
Dose: 1 mg/kg (Dog), 0.3 mg/kg (Minipig).
Vehicle: PO; 0.5% MC, IV; 10% DMSO saline.
Feeding condition: Fasting.
NA: Not applicable
$t_{1/2}$[a]: 0.083-2 hr.
$t_{1/2}$[b]: Dog; t_{max}-t_{last} (PO), 0.083-24 hr (IV), Minipig; 4 hr-t_{last}.

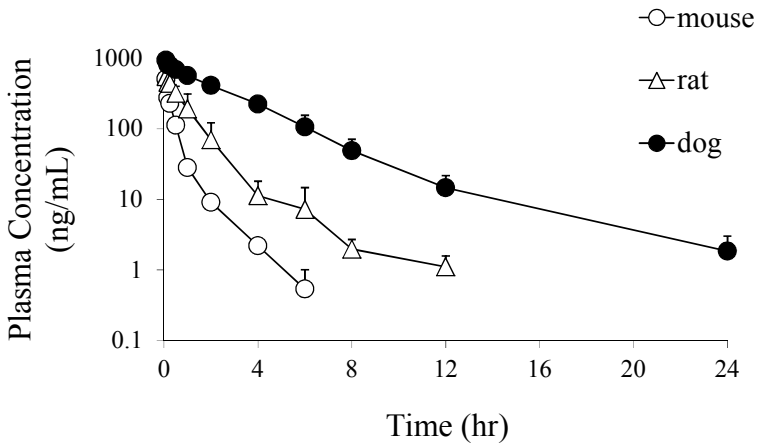


図 2　マウス，ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブ単回静脈内投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度

Each value represents mean + SD of three individuals.
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: Saline (Mouse), 10% DMSO Saline (Rat, dog).
Feeding condition: Fasting.

2.6.4.3.1.3 Dose Proportionality

経皮投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-018/B[redacted]0381]

（評価資料：CTD4.2.2.2-1）

本剤 0.3%, 1%及び 3%をラット背部正常皮膚に経皮投与(デルゴシチニブとしてそれぞれ 0.24, 0.8 及び 2.4 mg/animal，約 1，3 及び 10 mg/kg）した際のデルゴシチニブの血漿中濃度を測定し，用量比例性について検討した。結果を表 6 に示した。なお，経皮投与は，ラット背部の正常皮膚 10 cm^2 の範囲に，非密封下で 80 mg の軟膏を塗布することにより行い，塗布後 24 時間で塗布部位の軟膏は拭き取った。

本剤 0.3%，1%及び 3%の $AUC_{0\text{-}24}$ は，投与量の増加とともに上昇が認められたが，C_{max} の上昇は認められなかった。また $AUC_{0\text{-}t}$ は，0.3%及び 1%では投与量の増加に伴う上昇を示さなかったが，3%で最も大きかった。

経口投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-002/B[redacted]1259]

（評価資料：CTD4.2.2.2-5）

デルゴシチニブを 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量でラットに経口投与後，デルゴシチニブの血漿中濃度を測定し，C_{max} と $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性について検討した。結果を表 7 に示した。

デルゴシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.3～3 mg/kg の範囲で用量比に応じて上昇した。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-004/B[redacted]1260]

（評価資料：CTD4.2.2.2-8）

デルゴシチニブを 0.1，0.3 及び 1 mg/kg の用量でイヌに経口投与後，デルゴシチニブの血漿中濃度を測定し，C_{max} と $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性について検討した。結果を表 7 に示した。

デルゴシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.1～1 mg/kg の範囲で用量比に応じて上昇した。

表 6　ラット正常皮膚における本剤単回経皮投与時の薬物動態パラメータの用量比例性

Formulation	Dose (mg/animal)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)
JTE-052 Ointment, 0.3%	0.24 (1)	3.44 ± 1.33 (1.0)	17 ± 13 (1.0)	100 ± 62 (1.0)
JTE-052 Ointment, 1%	0.8 (3.3)	8.98 ± 12.75 (2.6)	25 ± 23 (1.5)	65 ± 50 (0.7)
JTE-052 Ointment, 3%	2.4 (10)	4.58 ± 1.24 (1.3)	59 ± 13 (3.4)	156 ± 54 (1.6)

JTE-052: Delgocitinib
Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The value in parentheses represents the ratio to the value at 0.24 mg/animal.
Dermal application: Amount of ointment applied was 80 mg/rat, and application area was 10 cm^2 under non-occlusive condition and application period was 24 hours.
Feeding condition: Fasting.
AUC_{0-t}: 0-168 hr.

表 7　ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブの単回経口投与時の薬物動態パラメータの用量比例性

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
Rat	0.3 (1.0)	40 ± 6 (1.0)	64 ± 12 (1.0)
	1 (3.3)	126 ± 35 (3.2)	270 ± 27 (4.2)
	3 (10.0)	448 ± 105 (11.2)	806 ± 106 (12.6)
Dog	0.1 (1.0)	47 ± 6 (1.0)	189 ± 22 (1.0)
	0.3 (3.0)	126 ± 12 (2.7)	416 ± 70 (2.2)
	1 (10.0)	517 ± 49 (11.0)	1958 ± 296 (10.4)

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The value in parentheses represents the ratio to the value at 0.3 mg/kg for rats and 0.1 mg/kg for dogs, respectively.
Vehicle: 0.5% MC.
Feeding condition: Fasting.

2.6.4.3.1.4 Effect of Food Intake

デルゴシチニブを絶食及び非絶食（又は食後）条件下で経口投与したときのマウス（3 mg/kg），ラット（1 mg/kg）及びイヌ（1 mg/kg）の薬物動態パラメータを算出して食餌の影響について検討した。結果を表 8 に示した。

(1) マウス [Report/Study Number: JTE052-AD-012/B[redacted]0129]

（評価資料：CTD4.2.2.2-3）

非絶食群では絶食群に対して C_{max} が 0.4 倍，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.9 倍となった。摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。

(2) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-002/B[redacted]1259]

（評価資料：CTD4.2.2.2-5）

非絶食群では絶食群に対して C_{max} が 0.5 倍，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.8 倍となった。摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。

(3) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-004/B[redacted]1260]

（評価資料：CTD4.2.2.2-8）

食後群では絶食群に対して C_{max} が 0.6 倍，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.8 倍となった。摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。

表 8　マウス，ラット及びイヌにおけるデルゴシチニブ単回経口投与後のデルゴシチニブの薬物動態パラメータへの食餌の影響

Species	Mouse		Rat		Dog	
Feeding Condition	Fasting	Non-fasting	Fasting	Non-fasting	Fasting	Fed
C_{max} (ng/mL)	576 (1.0)	248 (0.4)	126 ± 35 (1.0)	61 ± 6 (0.5)	517 ± 49 (1.0)	303 ± 25 (0.6)
t_{max} (hr)	0.2	0.2	0.3 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	1.0 ± 0.0
$t_{1/2}^{a}$ (hr)	0.4	0.7	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}^{b}$ (hr)	1.0	1.7	2.5 ± 1.1	3.3 ± 0.5	2.8 ± 0.4	3.2 ± 0.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	473 (1.0)	420 (0.9)	270 ± 27 (1.0)	226 ± 24 (0.8)	1958 ± 296 (1.0)	1513 ± 197 (0.8)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	1.2	1.9	2.6 ± 0.4	4.3 ± 0.6	3.4 ± 0.4	4.3 ± 0.4

Mouse: The pharmacokinetic parameters were calculated using the average plasma concentrations of three individuals (Blood was taken once from each animal).
Rat and dog: Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The values in parentheses represent the ratio to the parameters in fasting condition.
Dose: Mouse; 3 mg/kg, Rat and Dog; 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5% MC.
$t_{1/2}^{a}$: Mouse; t_{max}-1 hr.
$t_{1/2}^{b}$: Mouse; 1 hr-t_{last}, Rat; 4hr-t_{last}, Dog; t_{max}-t_{last}
NA: Not applicable

2.6.4.3.2 反復投与後の薬物動態

経皮投与

(1) ミニブタ [Report/Study Number: JTE052-TX-037/[redacted]057]

（評価資料：CTD4.2.3.2-8）

本剤 1%，3%及び 5%を雌雄ミニブタ背部皮膚にデルゴシチニブとして 4，12 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回，9 ヵ月反復経皮投与した毒性試験において，投与 1 日，13，28 及び 36 週目にデルゴシチニブの血漿中濃度を測定した。

投与 1 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度は，高用量群の数例を除き，いずれの用量でもすべての測定時点において定量下限値（0.5 ng/mL）未満であった。投与 13 週目以降は，多くの動物で血漿中にデルゴシチニブが検出され，その全身曝露はいずれの測定時点においても用量依存的に上昇する傾向を示した。デルゴシチニブの血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。全身曝露は，投与 13 週目で投与 1 日目に比べ上昇したが，投与 28 又は 36 週目との明らかな差は，雌雄のいずれの用量でも認められなかった。また，投与 13 週目の全身曝露は，ミニブタ 1 ヵ月間反復経皮投与毒性試験（本剤 0.3%，1%及び 3%）での同用量投与群の投与 28 日目と比較しても，明らかな差は認められなかった。以上のことから，ミニブタ反復経皮投与ではデルゴシチニブの全身曝露は投与 1 ヵ月までに定常状態に達すると考えられた。また，ミニブタ 9 ヵ月間反復経皮投与毒性試験では，同一用量の他の個体に比較して高いデルゴシチニブの血漿中濃度を示す個体が数例認められた。これらの個体では，デルゴシチニブの血漿中濃度の測定時点において，投与部皮膚に皮膚所見（斑点，結節及び色調の変化など）を伴っていた傾向がみられたことから，これがデルゴシチニブの血漿中濃度の上昇に関連したと考えられた。

(2) 幼若ミニブタ [Report/Study Number: JTE052-TX-032/[redacted]052]

（評価資料：CTD4.2.3.5.4-1）

雄性幼若ミニブタ（30 日齢）に，デルゴシチニブを 0.1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（Day 1）。また Day 3 に，同一個体（32 日齢）の背部皮膚に本剤 3%をデルゴシチニブとして 12 mg/kg の用量で単回経皮投与し，さらに，Day 6（35 日齢）以降，背部皮膚に本剤 5%をデルゴシチニブとして 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回，28 日間反復経皮投与（Day 6～Day 33）した。Day 1（単回静脈内投与日），Day 3（本剤 3%の単回経皮投与日），Day 6（本剤 5%の反復経皮投与 1 日目）及び Day 33（本剤 5%の反復経皮投与 28 日目）に経時的にデルゴシチニブの血漿中濃度を測定した。

単回静脈内投与時の $AUC_{0\text{-}t}$ は，134.2 ng·hr/mL であった。本剤 3%の単回経皮投与後及び本剤 5%の 28 日間反復投与後 24 時間までの血漿中デルゴシチニブ濃度は定量下限値（0.5 ng/mL）未満若しくはその付近であり，極めて低濃度であった。

経口投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-TX-031/[redacted]7688]

（評価資料：CTD4.2.3.2-3）

デルゴシチニブを雌雄ラットに 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，6 ヵ月反復経口投与した毒性試験において，投与後 1，91 及び 177 日目にデルゴシチニブの血漿中濃度を測定した。

雌雄ともに最高用量である 30 mg/kg まで用量依存的に上昇し，$AUC_{0\text{-}24}$ に明らかな性差は認められなかったが，30 mg/kg の用量において投与期間を通して C_{max} が雄に比べ雌において高い傾向が認められた。しかしながら，2 週間及び 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.1（1），2.6.6.3.1.1（2））において C_{max} に性差は認められていないため，デルゴシチニブの全身曝露に性差はないものと推定された。6 ヵ月間反復経口投与毒性試験では，雌雄いずれの用量においても全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）が投与 1 日目に比べ投与 91 及び 177 日目においてやや高値を示したが，投与 91 と 177 日目はほぼ同等であった。3 ヵ月間反復経口投与毒性試験までの結果を含めて考察すると，本試験の投与 1 日目に投与 91 及び 177 日目に比べ低い全身曝露を示した事象は，個体間差若しくは日間差によるものであり，デルゴシチニブをラットに経口投与した際の全身曝露には明らかな反復投与の影響はないものと推定された。

(2) 幼若ラット [Report/Study Number: JTE052-TX-036/[redacted]]

（評価資料：CTD4.2.3.5.4-1）

デルゴシチニブを雌雄幼若ラット（投与開始時 21 日齢）に 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，10 週間反復経口投与した毒性試験において，投与 1 日目，5 及び 10 週目に経時的にデルゴシチニブの血漿中濃度を測定した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，雌雄ともに最高用量である 30 mg/kg まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。

(3) イヌ [Report/Study Number: JTE052-TX-033/[redacted]0013]

（評価資料：CTD4.2.3.2-6）

デルゴシチニブを雌雄イヌに 0.1，0.6 及び 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回，9 ヵ月反復経口投与した毒性試験において，投与後 1 日目及び 39 週目にデルゴシチニブの血漿中濃度を測定した（3 mg/kg 群は途中解剖となったため 39 週目のデータなし）。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，雌雄ともに投与 1 日目は最高用量である 3 mg/kg まで，投与 39 週目は 0.6 mg/kg まで用量依存的に上昇した。雌雄ともに，最高用量を除くいずれの用量においてもデルゴシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与 1 日目と投与 39 週目で同等であり，性差及び反復投与による影響は認められなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

2.6.4.4.1.1 Tissue Concentration of Radioactivity

経皮投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-017/B[redacted]0379]

（評価資料：CTD4.2.2.3-1）

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット背部正常皮膚又は損傷皮膚に経皮投与後（デルゴシチニブとして 2.4 mg/animal，約 10 mg/kg），1，24，96 及び 168 時間（1 及び 96 時間は損傷皮膚群のみ）における放射能の組織内濃度を測定した。結果を表 9 に示した。なお，経皮投与は，ラット背部の正常皮膚又は角質を除去した損傷皮膚 10 cm^2 の範囲に，非密封下で 80 mg の軟膏を塗布することにより行い，塗布後 24 時間で塗布部位の軟膏は拭き取った。

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚に経皮投与後 24 時間において，投与部皮膚における放射能濃度は，6738.4 ng eq./g であり，分布率は投与した放射能の 1.54%に相当した。その他の組織では，盲腸，大腸，肝臓，膵臓及び腎臓に放射能が認められたが，各組織の放射能の分布率は，0.01%未満と非常に低かった。投与後 168 時間においては，放射能は，投与部皮膚のみに認められその濃度は，8354.6 ng eq./g であり，分布率は投与した放射能の 1.61%に相当した。

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット損傷皮膚に経皮投与すると，投与部皮膚，盲腸及び大腸を除くすべての組織において放射能濃度は，投与後 1 時間に最高値を示した。

投与後 1 時間において，投与部皮膚における放射能濃度は，4723.5 ng eq./g であり，分布率は投与した放射能の 1.14%に相当した。また，小脳，脳下垂体，甲状腺，骨髄及び白色脂肪以外のすべての組織で放射能が認められた。血漿の 3 倍以上の放射能濃度を示した組織は，投与部皮膚を除くと腎臓，小腸，肝臓，皮膚，副腎及び前立腺であった。各組織の放射能濃度はそれぞれ 125.6，75.1，64.8，64.7，54.3 及び 37.8 ng eq./g であった。

投与後 24 時間において，投与部皮膚，盲腸及び大腸を除くすべての組織で，放射能濃度は低下した。投与部皮膚では，放射能濃度は 10,637.6 ng eq./g であり，分布率は投与した放射能の 2.13%に相当した。また，血漿（2.1 ng eq./mL）の 3 倍以上の放射能濃度を示した組織は，投与部皮膚に加えて盲腸，大腸，小腸，肝臓，腎臓，動脈，皮膚及び精嚢であった。

投与後 96 及び 168 時間においては，投与部皮膚における放射能濃度は，それぞれ 10,857.2 及び 11,316.5 ng eq./g と投与後 24 時間と差は認められず，分布率は投与した放射能のそれぞれ 2.43%及び 2.92%に相当した。血漿をはじめ，多くの組織で放射能は認められず，肺，肝臓，腎臓，膵臓，精巣，皮膚，胃，盲腸及び大腸でのみ放射能が認められた。投与部皮膚以外のいずれの組織においても放射能の分布率は，0.02%以下と非常に低かった。

経口投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-001/B[redacted]1257]

（評価資料：CTD4.2.2.2-4）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラットに経口投与後 0.5，8，24 及び 168 時間における放射能の組織内濃度を測定した。結果を表 10 に示した。

^{14}C-デルゴシチニブをラットに経口投与するとほぼすべての組織において放射能濃度は, 投与後 0.5 時間に最高値を示し，各組織の放射能濃度は経時的に低下した。

投与後 0.5 時間において血漿（100.0 ng eq./mL）の 3 倍以上の放射能濃度を示した組織は，消化管を除くと腎臓，肝臓，動脈及び副腎であった。各組織の放射能濃度はそれぞれ 1281.0，750.5，447.0 及び 377.4 ng eq./g であった。一方，大脳及び小脳における放射能濃度は，血漿中放射能濃度の 0.1 倍以下であり他の組織に比べ低かった。

投与後 168 時間において, 動脈, 肝臓及び皮膚の放射能濃度は, それぞれ 14.9, 3.2 及び 1.4 ng eq./g であり，その他の組織における放射能濃度は 1 ng eq./g or mL 以下又は検出限界未満であった。いずれの組織においても，放射能濃度はそれぞれの組織での最高濃度の 5%以下であった。

(2) 幼若ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-025/B[redacted]0168]

（評価資料：CTD4.2.2.2-6）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で 3 週齢の幼若ラットに経口投与後 0.5，8，24 及び 168 時間における放射能の組織内濃度を測定した。結果を表 11 に示した。

^{14}C-デルゴシチニブを幼若ラットに経口投与するとほぼすべての組織において放射能濃度は, 投与後 0.5 時間に最高値を示し，各組織の放射能濃度は経時的に低下した。

投与後 0.5 時間において血漿の 5 倍以上の放射能濃度を示した組織は，消化管を除くと腎臓及び肝臓であった。これら組織の放射能濃度は 1229.7 及び 886.3 ng eq./g であり，血漿中放射能濃度（171.2 ng eq./mL）のそれぞれ 7.2 及び 5.2 倍であった。一方，大脳及び小脳では，放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.1 倍以下であり他の組織に比べ低かった。

投与後 168 時間において, 動脈, 肝臓及び肺の放射能濃度は, それぞれ 16.7, 1.8 及び 1.3 ng eq./g を示し，その他の組織では，放射能濃度は 1 ng eq./g 以下又は検出限界未満であった。いずれの組織においても，放射能濃度はそれぞれの組織での最高濃度の 5%以下であった。

(3) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-003/P[redacted]0263]

（評価資料：CTD4.2.2.2-7）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でイヌに経口投与後 168 時間における放射能の組織内濃度を測定した。結果を表 10 に示した。

^{14}C-デルゴシチニブをイヌに経口投与すると，投与後 168 時間において, すべての組織で血漿と同等以上の放射能濃度を示した。なかでもメラニン含有組織である有色皮膚（242.7 ng eq./g）及び眼球（110.3 ng eq./g）の放射能濃度は血漿中放射能濃度（0.7 ng eq./mL）の 150 倍以上と高く，さらに，有色皮膚の放射能濃度は白色皮膚（25.7 ng eq./g）の約 10 倍高かったことから，メラニンへの親和性が示唆された。また，眼球及び有色皮膚以外にも甲状腺（81.3 ng eq./g），動脈

（34.6 ng eq./g），肝臓（32.4 ng eq./g），白色皮膚，胆嚢（18.1 ng eq./g），脾臓（15.1 ng eq./g）及び顎下腺（14.1 ng eq./g）において血漿中濃度の 20 倍以上の放射能濃度が認められた。

表 9　ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブ軟膏単回経皮投与後の組織内放射能濃度

Time	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)					
	Intact Skin		Dameged Skin			
	24 hr	168 hr	1 hr	24 hr	96 hr	168 hr
Plasma	ND (NC)	ND (NC)	12.6 ± 8.3 (1.00)	2.1 ± 2.2 (1.00)	ND (NC)	ND (NC)
Blood	ND (NC)	ND (NC)	13.4 ± 11.9 (1.06)	2.9 ± 2.9 (1.38)	ND (NC)	ND (NC)
Cerebrum	ND (NC)	ND (NC)	1.2 ± 0.4 (0.10)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Cerebellum	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Pituitary	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Eyeball	ND (NC)	ND (NC)	4.9 ± 4.7 (0.39)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Harderian gland	ND (NC)	ND (NC)	20.4 ± 12.9 (1.62)	4.4 ± 4.4 (2.10)	ND (NC)	ND (NC)
Submaxillary gland	ND (NC)	ND (NC)	24.3 ± 15.0 (1.93)	5.2 ± 5.2 (2.48)	ND (NC)	ND (NC)
Mesenteric lymph nodes	ND (NC)	ND (NC)	20.7 ± 20.2 (1.64)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Thyroid	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Trachea	ND (NC)	ND (NC)	24.3 ± 21.1 (1.93)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Thymus	ND (NC)	ND (NC)	17.6 ± 12.2 (1.40)	3.4 ± 3.4 (1.62)	ND (NC)	ND (NC)
Heart	ND (NC)	ND (NC)	23.5 ± 15.9 (1.87)	4.2 ± 3.4 (2.00)	ND (NC)	ND (NC)
Lung	ND (NC)	ND (NC)	27.7 ± 20.3 (2.20)	5.9 ± 4.6 (2.81)	ND (NC)	2.5 ± 1.7 (NC)
Liver	1.5 ± 0.6 (NC)	ND (NC)	64.8 ± 44.1 (5.14)	20.8 ± 16.4 (9.90)	2.6 ± 3.0 (NC)	2.4 ± 1.1 (NC)
Adrenal	ND (NC)	ND (NC)	54.3 ± 30.6 (4.31)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Kidney	0.6 ± 0.3 (NC)	ND (NC)	125.6 ± 100.7 (9.97)	20.7 ± 14.7 (9.86)	1.6 ± 1.0 (NC)	2.4 ± 0.9 (NC)
Spleen	ND (NC)	ND (NC)	23.5 ± 14.6 (1.87)	4.6 ± 4.7 (2.19)	ND (NC)	ND (NC)
Pancreas	1.0 ± 0.9 (NC)	ND (NC)	22.4 ± 16.3 (1.78)	4.5 ± 3.9 (2.14)	ND (NC)	1.3 ± 0.4 (NC)
Prostate	ND (NC)	ND (NC)	37.8 ± 32.3 (3.00)	5.0 ± 5.6 (2.38)	ND (NC)	ND (NC)
Testis	ND (NC)	ND (NC)	5.3 ± 3.3 (0.42)	2.6 ± 2.0 (1.24)	ND (NC)	0.9 ± 1.1 (NC)
Epididymis	ND (NC)	ND (NC)	12.1 ± 7.7 (0.96)	3.1 ± 3.2 (1.48)	ND (NC)	ND (NC)
Seminal vesicle	ND (NC)	ND (NC)	15.4 ± 8.4 (1.22)	8.3 ± 8.4 (3.95)	ND (NC)	ND (NC)

(continued on next page)

表 9　ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブ軟膏単回経皮投与後の組織内放射能濃度（続き）

Time	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)					
	Intact Skin		Dameged Skin			
	24 hr	168 hr	1 hr	24 hr	96 hr	168 hr
Artery	ND (NC)	ND (NC)	24.8 ± 25.5 (1.97)	14.3 ± 12.7 (6.81)	ND (NC)	ND (NC)
Skin	ND (NC)	ND (NC)	64.7 ± 55.0 (5.13)	9.9 ± 7.7 (4.71)	ND (NC)	14.3 ± 14.5 (NC)
Skin (applied site)	6738.4 ± 2386.1 (NC)	8354.6 ± 2722.3 (NC)	4723.5 ± 3340.8 (374.88)	10,637.6 ± 1679.2 (5065.52)	10,857.2 ± 5265.8 (NC)	11,316.5 ± 6866.3 (NC)
Skeletal muscle	ND (NC)	ND (NC)	14.9 ± 10.3 (1.18)	3.0 ± 3.0 (1.43)	ND (NC)	ND (NC)
Bone marrow	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
White adipose tissue	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Brown adipose tissue	ND (NC)	ND (NC)	24.5 ± 18.1 (1.94)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Stomach	ND (NC)	ND (NC)	33.0 ± 13.3 (2.62)	5.9 ± 4.1 (2.81)	ND (NC)	0.6 ± 0.5 (NC)
Small intestine	ND (NC)	ND (NC)	75.1 ± 44.8 (5.96)	21.6 ± 20.6 (10.29)	ND (NC)	ND (NC)
Cecum	5.5 ± 4.9 (NC)	ND (NC)	30.1 ± 12.9 (2.39)	69.6 ± 64.0 (33.14)	40.9 ± 67.4 (NC)	6.3 ± 6.1 (NC)
Large intestine	1.6 ± 0.9 (NC)	ND (NC)	25.6 ± 16.2 (2.03)	49.7 ± 46.9 (23.67)	12.8 ± 20.6 (NC)	2.9 ± 3.3 (NC)

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The values in parentheses represent the tissue/plasma ratio.
Dermal application: The amount of ointment applied was 80 mg/rat, and the application area was 10 cm^2 under non-occlusive condition and the application period was 24 hours.
Dose: 2.4 mg/animal.
Formulation: ^{14}C-Delgocitinib Ointment, 3%.
Feeding condition: Fasting.
Damaged Skin: The stratum corneum was removed.
ND: Not detected, NC: Not calculated

表 10　ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度

Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)				
	Rat				Dog
	0.5 hr	8 hr	24 hr	168 hr	168 hr
Plasma	100.0 ± 21.3 (1.00)	4.5 ± 1.1 (1.00)	0.5 ± 0.3 (1.00)	ND (NC)	0.7 ± 0.0 (1.00)
Blood	126.0 ± 24.0 (1.26)	5.9 ± 1.3 (1.31)	0.8 ± 0.3 (1.60)	0.1 ± 0.1 (NC)	1.1 ± 0.1 (1.57)
Cerebrum	4.3 ± 0.6 (0.04)	0.4 ± 0.1 (0.09)	0.1 ± 0.1 (0.20)	0.1 ± 0.0 (NC)	1.3 ± 0.9 (1.86)
Cerebellum	6.7 ± 0.5 (0.07)	0.6 ± 0.2 (0.13)	ND (NC)	ND (NC)	0.9 ± 0.4 (1.29)
Pituitary	175.5 ± 49.0 (1.76)	10.1 ± 1.8 (2.24)	ND (NC)	ND (NC)	8.5 ± 8.0 (12.14)
Eyeball	38.7 ± 8.1 (0.39)	3.1 ± 0.5 (0.69)	0.9 ± 0.1 (1.80)	ND (NC)	110.3 ± 42.9 (157.57)
Harderian gland	159.9 ± 19.6 (1.60)	7.7 ± 1.7 (1.71)	1.8 ± 0.7 (3.60)	ND (NC)	NA
Submaxillary gland	192.3 ± 16.0 (1.92)	8.9 ± 2.2 (1.98)	1.0 ± 0.4 (2.00)	0.1 ± 0.1 (NC)	14.1 ± 4.6 (20.14)
Mesenteric lymph nodes	196.4 ± 20.4 (1.96)	9.7 ± 2.3 (2.16)	0.8 ± 0.9 (1.60)	ND (NC)	3.4 ± 0.5 (4.86)
Thyroid	180.2 ± 43.7 (1.80)	18.4 ± 3.3 (4.09)	ND (NC)	ND (NC)	81.3 ± 16.9 (116.14)
Thymus	159.3 ± 10.7 (1.59)	6.1 ± 1.5 (1.36)	1.0 ± 0.4 (2.00)	ND (NC)	3.6 ± 0.9 (5.14)
Heart	160.5 ± 28.3 (1.61)	6.9 ± 1.6 (1.53)	0.9 ± 0.7 (1.80)	0.2 ± 0.0 (NC)	2.7 ± 0.7 (3.86)
Lung	181.0 ± 20.8 (1.81)	9.9 ± 2.3 (2.20)	2.3 ± 0.6 (4.60)	0.7 ± 0.1 (NC)	9.9 ± 1.6 (14.14)
Liver	750.5 ± 109.2 (7.51)	73.6 ± 6.2 (16.36)	17.4 ± 3.6 (34.80)	3.2 ± 1.3 (NC)	32.4 ± 3.4 (46.29)
Adrenal	377.4 ± 65.7 (3.77)	18.3 ± 6.1 (4.07)	4.1 ± 1.2 (8.20)	ND (NC)	4.7 ± 1.1 (6.71)
Kidney	1281.0 ± 320.0 (12.81)	36.8 ± 8.0 (8.18)	5.0 ± 2.7 (10.00)	0.8 ± 0.2 (NC)	9.8 ± 1.7 (14.00)
Spleen	175.0 ± 21.8 (1.75)	8.6 ± 1.8 (1.91)	1.8 ± 0.5 (3.60)	0.5 ± 0.1 (NC)	15.1 ± 3.4 (21.57)
Pancreas	174.7 ± 5.2 (1.75)	11.5 ± 4.5 (2.56)	0.9 ± 0.4 (1.80)	0.2 ± 0.0 (NC)	2.4 ± 0.5 (3.43)
Prostate	126.7 ± 9.2 (1.27)	9.6 ± 1.1 (2.13)	1.0 ± 0.3 (2.00)	ND (NC)	5.0 ± 1.3 (7.14)
Testis	47.8 ± 10.1 (0.48)	7.4 ± 2.1 (1.64)	1.2 ± 0.3 (2.40)	0.2 ± 0.0 (NC)	5.7 ± 1.3 (8.14)
Epididymis	109.5 ± 15.1 (1.10)	6.4 ± 1.6 (1.42)	1.0 ± 0.3 (2.00)	0.2 ± 0.1 (NC)	4.3 ± 0.8 (6.14)
Seminal vesicle	142.9 ± 11.2 (1.43)	19.1 ± 3.9 (4.24)	1.6 ± 0.6 (3.20)	0.3 ± 0.1 (NC)	NA

(continued on next page)

表 10　ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度（続き）

Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)				
	Rat				Dog
	0.5 hr	8 hr	24 hr	168 hr	168 hr
Artery	447.0 ± 23.2 (4.47)	78.7 ± 7.7 (17.49)	36.4 ± 3.2 (72.80)	14.9 ± 3.3 (NC)	34.6 ± 4.4 (49.43)
Skin (pigmented)	NA	NA	NA	NA	242.7 ± 37.0 (346.71)
Skin (non-pigmented)	151.0 ± 15.1 (1.51)	11.9 ± 1.9 (2.64)	5.4 ± 3.4 (10.80)	1.4 ± 0.2 (NC)	25.7 ± 7.9 (36.71)
Skeletal muscle	144.8 ± 24.4 (1.45)	6.6 ± 1.2 (1.47)	1.0 ± 0.5 (2.00)	ND (NC)	5.4 ± 2.2 (7.71)
Bone marrow	200.8 ± 50.2 (2.01)	10.9 ± 1.7 (2.42)	ND (NC)	ND (NC)	3.6 ± 1.5 (5.14)
White adipose tissue	24.5 ± 2.3 (0.25)	2.4 ± 1.2 (0.53)	0.6 ± 0.5 (1.20)	ND (NC)	1.2 ± 0.7 (1.71)
Brown adipose tissue	144.4 ± 10.4 (1.44)	8.2 ± 0.3 (1.82)	1.3 ± 0.2 (2.60)	ND (NC)	1.2 ± 0.1 (1.71)
Gallbladder	NA	NA	NA	NA	18.1 ± 3.0 (25.86)
Stomach	1143.8 ± 825.1 (11.44)	14.9 ± 2.2 (3.31)	2.6 ± 0.9 (5.20)	0.4 ± 0.1 (NC)	4.5 ± 0.3 (6.43)
Small intestine	3954.5 ± 1613.7 (39.55)	80.2 ± 22.0 (17.82)	16.5 ± 24.2 (33.00)	ND (NC)	4.2 ± 2.7 (6.00)
Cecum	156.2 ± 33.3 (1.56)	855.2 ± 51.1 (190.04)	14.4 ± 4.0 (28.80)	0.2 ± 0.1 (NC)	3.3 ± 0.3 (4.71)
Large intestine	197.7 ± 34.2 (1.98)	994.0 ± 438.0 (220.89)	9.2 ± 4.2 (18.40)	0.3 ± 0.1 (NC)	3.2 ± 0.5 (4.57)

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The values in parentheses represent the tissue/plasma ratio.
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5 % MC.
Feeding condition: Fasting.
ND: Not detected, NA: Not applicable, NC: Not calculated

表 11　幼若ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度

Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
	Juvenile Rat			
	0.5 hr	8 hr	24 hr	168 hr
Plasma	171.2 ± 30.9 (1.00)	3.7 ± 0.2 (1.00)	ND (NC)	ND (NC)
Blood	204.8 ± 42.4 (1.20)	4.5 ± 0.5 (1.22)	1.1 ± 0.4 (NC)	ND (NC)
Cerebrum	7.5 ± 0.9 (0.04)	0.4 ± 0.0 (0.11)	0.1 ± 0.0 (NC)	0.1 ± 0.0 (NC)
Cerebellum	11.2 ± 1.6 (0.07)	0.3 ± 0.2 (0.08)	ND (NC)	ND (NC)
Pituitary	261.9 ± 41.6 (1.53)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Eyeball	51.2 ± 5.7 (0.30)	4.0 ± 0.3 (1.08)	0.9 ± 0.2 (NC)	ND (NC)
Harderian gland	214.4 ± 34.8 (1.25)	5.6 ± 0.7 (1.51)	1.0 ± 0.5 (NC)	ND (NC)
Submaxillary gland	227.1 ± 37.4 (1.33)	5.7 ± 1.0 (1.54)	0.9 ± 0.2 (NC)	ND (NC)
Mesenteric lymph nodes	343.9 ± 122.4 (2.01)	8.3 ± 2.0 (2.24)	1.2 ± 0.1 (NC)	ND (NC)
Thyroid	248.8 ± 37.5 (1.45)	12.6 ± 11.5 (3.41)	ND (NC)	ND (NC)
Thymus	205.0 ± 25.3 (1.20)	3.8 ± 0.9 (1.03)	0.6 ± 0.1 (NC)	0.1 ± 0.0 (NC)
Heart	187.2 ± 28.0 (1.09)	5.4 ± 0.7 (1.46)	0.9 ± 0.3 (NC)	0.2 ± 0.0 (NC)
Lung	226.5 ± 54.8 (1.32)	11.4 ± 0.6 (3.08)	3.0 ± 0.4 (NC)	1.3 ± 0.2 (NC)
Liver	886.3 ± 117.1 (5.18)	51.6 ± 1.3 (13.95)	14.9 ± 2.3 (NC)	1.8 ± 0.3 (NC)
Adrenal	380.9 ± 25.3 (2.22)	8.4 ± 1.2 (2.27)	2.0 ± 1.8 (NC)	ND (NC)
Kidney	1229.7 ± 328.2 (7.18)	24.6 ± 3.8 (6.65)	3.7 ± 0.2 (NC)	0.6 ± 0.2 (NC)
Spleen	192.7 ± 23.6 (1.13)	7.3 ± 1.0 (1.97)	1.7 ± 0.1 (NC)	0.4 ± 0.1 (NC)
Pancreas	214.6 ± 42.5 (1.25)	10.6 ± 4.0 (2.86)	0.8 ± 0.1 (NC)	0.2 ± 0.0 (NC)
Prostate	270.7 ± 26.9 (1.58)	6.0 ± 2.1 (1.62)	ND (NC)	ND (NC)
Testis	112.9 ± 10.2 (0.66)	4.7 ± 0.4 (1.27)	0.8 ± 0.1 (NC)	0.2 ± 0.1 (NC)
Epididymis	199.4 ± 19.9 (1.16)	4.2 ± 0.9 (1.14)	1.0 ± 0.2 (NC)	ND (NC)
Seminal vesicle	301.6 ± 76.2 (1.76)	8.4 ± 5.0 (2.27)	ND (NC)	ND (NC)

(continued on next page)

表 11　幼若ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度（続き）

Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
	Rat			
	0.5 hr	8 hr	24 hr	168 hr
Artery	386.9 ± 93.1 (2.26)	59.6 ± 18.6 (16.11)	20.7 ± 3.2 (NC)	16.7 ± 1.9 (NC)
Skin	189.3 ± 49.4 (1.11)	6.8 ± 0.2 (1.84)	3.0 ± 0.4 (NC)	0.4 ± 0.1 (NC)
Skeletal muscle	198.2 ± 35.2 (1.16)	4.4 ± 0.8 (1.19)	0.9 ± 0.1 (NC)	0.1 ± 0.1 (NC)
Bone marrow	213.9 ± 57.9 (1.25)	5.6 ± 0.8 (1.51)	ND (NC)	ND (NC)
White adipose tissue	94.9 ± 18.2 (0.55)	2.3 ± 0.7 (0.62)	0.6 ± 0.1 (NC)	ND (NC)
Brown adipose tissue	184.3 ± 30.2 (1.08)	4.5 ± 0.8 (1.22)	1.2 ± 0.2 (NC)	0.3 ± 0.3 (NC)
Stomach	1993.0 ± 1042.2 (11.64)	11.9 ± 4.9 (3.22)	4.5 ± 4.7 (NC)	0.5 ± 0.1 (NC)
Small intestine	2099.1 ± 537.3 (12.26)	42.8 ± 2.9 (11.57)	6.6 ± 4.7 (NC)	0.3 ± 0.3 (NC)
Cecum	723.5 ± 127.8 (4.23)	977.6 ± 190.8 (264.22)	22.3 ± 13.7 (NC)	0.3 ± 0.1 (NC)
Large intestine	508.1 ± 126.8 (2.97)	721.4 ± 104.8 (194.97)	14.9 ± 5.2 (NC)	0.3 ± 0.0 (NC)

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The values in parentheses represent the tissue/plasma ratio.
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5 % MC.
Feeding condition: Fasting.
ND: Not detected, NC: Not calculated

2.6.4.4.1.2 Whole-Body Autoradiograms

経皮投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-017/B[redacted]0379]

（評価資料：CTD4.2.2.3-1）

^{14}C-デルゴシチニブ経皮投与後の組織分布及びその経時的変化を検討するために，^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット背部正常及び損傷皮膚に経皮投与し（デルゴシチニブとして 2.4 mg/animal, 約 10 mg/kg），投与後 24 及び 168 時間に全身オートラジオグラフィーを実施した。なお，経皮投与は，ラット背部の正常皮膚又は角質を除去した損傷皮膚 10 cm^2 の範囲に，非密封下で 80 mg の軟膏を塗布することにより行い，塗布後 24 時間で塗布部位の軟膏は拭き取った。

正常皮膚に投与後 24 時間において，投与部皮膚に高い放射能が認められた。また，消化管内容物に放射能がわずかに認められた。投与後 168 時間においては，投与部皮膚にのみ高い放射能が認められた。

損傷皮膚に投与後 24 時間において，投与部皮膚に高い放射能が認められた。また，消化管内容物に放射能がわずかに認められた。投与後 168 時間においても，投与部皮膚に高い放射能が認められた。また，消化管内容物に放射能がわずかに認められた。

経口投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-001/B[redacted]1257]

（評価資料：CTD4.2.2.2-4）

^{14}C-デルゴシチニブ投与後の組織分布及びその経時的変化を検討するために，^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラットに経口投与し，投与後 0.5，8，24 及び 168 時間に全身オートラジオグラフィーを実施した。

投与後 0.5 時間で放射能は全身に分布し，特に胃内容物及び小腸内容物に高い放射能が認められ，次いで膀胱内尿，腎臓，肝臓，副腎，動脈及び盲腸内容物に高い放射能が認められた。一方，眼球，大脳，小脳及び骨の放射能は血液より低かった。投与後 8 時間では，全臓器において放射能の低下が認められた。その中で大腸内容物，次いで，盲腸内容物，小腸内容物，膀胱内尿及び肝臓において血液よりも明らかに高い放射能が検出された。投与後 24 時間では，全身の放射能は更に低下したが，大腸内容物，盲腸内容物，膀胱内尿，肝臓及び皮膚において放射能が認められた。投与後 168 時間において，皮膚に放射能がわずかに検出された。

2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行性

(1) *In Vitro* 蛋白結合 [Report/Study Number: JTE052-AD-005/B[redacted]1262, JTE052-AD-023/B[redacted]0157]

（評価資料：CTD4.2.2.3-5，4.2.2.3-6）

^{14}C-デルゴシチニブを *in vitro* で雄性マウス（ICR/CD-1），ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒトの血漿に添加（終濃度：30～100,000 ng/mL）し，限外濾過の後，濾液の放射能を測定して血漿蛋白結合率を算出した。結果を表 12 に示した。

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血漿蛋白への結合率は，それぞれ 28.4%～29.4%，23.5%～27.1%，26.1%～27.5%，17.7%～22.2%，20.7%～23.0%及び 21.8%～29.1%と低く，種差は認められなかった。

表 12 ^{14}C-デルゴシチニブのマウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血漿蛋白への結合

Concentration (ng/mL)	Protein Binding (%)					
	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Minipig	Human
30	28.4 ± 0.8	26.5 ± 2.0	26.4 ± 0.4	22.2 ± 1.5	22.6 ± 0.3	29.1 ± 1.3
300	28.8 ± 0.1	27.1 ± 1.6	26.9 ± 0.4	21.8 ± 0.4	23.0 ± 0.8	28.0 ± 0.4
3000	29.4 ± 0.1	26.7 ± 1.4	27.5 ± 0.1	19.9 ± 0.5	22.7 ± 0.2	26.7 ± 1.9
100,000	28.8 ± 0.1	23.5 ± 0.6	26.1 ± 0.4	17.7 ± 0.2	20.7 ± 0.0	21.8 ± 0.1

Each value represents the mean ± SD of triplicate experiments using pooled plasma.
Mouse: pooled from 50 individuals, rat: pooled from six individuals, rabbit: pooled from three individuals.
Dog: pooled from three individuals, minipig: pooled from three individuals, human: pooled from three individuals.

(2) *In Vitro* 血球移行 [Report/Study Number: JTE052-AD-006/B[redacted]1261]

（評価資料：CTD4.2.2.3-7）

^{14}C-デルゴシチニブを *in vitro* でラット, イヌ及びヒトの血液に添加（終濃度:30～100,000 ng/mL）し，37°C で 15 分間インキュベーションした後，血液及び血漿中の放射能を測定した。血液／血漿中濃度比及び血球移行率を算出した。結果を表 13 に示した。

ラット, イヌ及びヒトの血球移行率はそれぞれ 55.3%～56.0%, 58.5%～59.6%及び 57.6%～60.2%であった。また，ラット，イヌ及びヒトの血液／血漿中濃度比はそれぞれ 1.37～1.40，1.27～1.31 及び 1.40～1.49 であった。血球移行率に種差は認められず，30～100,000 ng/mL の濃度範囲でほぼ一定だった。

表 13 ^{14}C-デルゴシチニブのラット，イヌ及びヒト血球への移行

Concentration	Distribution (%)			Blood/Plasma Concentration Ratio		
(ng/mL)	Rat	Dog	Human	Rat	Dog	Human
30	55.3 ± 1.5	58.5 ± 3.4	59.5 ± 0.8	1.37 ± 0.05	1.28 ± 0.12	1.47 ± 0.02
300	56.0 ± 1.5	58.8 ± 3.7	58.1 ± 1.7	1.40 ± 0.03	1.27 ± 0.05	1.42 ± 0.05
3000	55.8 ± 0.8	58.6 ± 3.5	57.6 ± 0.8	1.40 ± 0.01	1.27 ± 0.04	1.40 ± 0.02
100,000	55.9 ± 1.4	59.6 ± 2.6	60.2 ± 0.4	1.40 ± 0.02	1.31 ± 0.02	1.49 ± 0.02

Each value represents the mean ± SD of three individuals.

2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布

(1) 妊娠ラットにおける組織内濃度 [Report/Study Number: JTE052-AD-022/B[redacted]0158]

（評価資料：CTD4.2.2.3-8）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で妊娠 18 日目のラットに経口投与後 0.5，8，24 及び 48 時間における母動物組織内及び胎盤・胎児内放射能濃度を測定した。結果を表 14 に示した。

^{14}C-デルゴシチニブを妊娠ラットに経口投与すると, 胎児より採取したすべての組織において放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高値を示し，その後は経時的に低下した。

投与後 0.5 時間において母動物における血漿中放射能濃度は 191.4 ng eq./mL であった。母動物の血漿中放射能濃度より高値を示した胎児の組織は脾臓のみであり，その値は，母動物における血漿中放射能濃度の 3.59 倍であった。しかし，その他の胎児組織における放射能濃度は母動物における血漿中放射能濃度の 0.68 倍以下であり，胎児全身への放射能の分布率は 0.03%以下であった。

投与後 48 時間において母動物における血漿中放射能濃度は 0.4 ng eq./mL であった。胎児における肺，肝臓，消化管，全身，腎臓，皮膚，血液及び脳の放射能濃度は母動物における血漿中放射能濃度の 1.00～2.00 倍であった。しかし，その他の組織では，放射能濃度は検出限界未満であった。いずれの組織においても放射能濃度は最高濃度の 1%程度に低下した。

表 14　妊娠 18 日目のラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度

	Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
		0.5 hr	8 hr	24 hr	48 hr
Dam	Plasma	191.4 ± 18.1 (1.00)	13.1 ± 3.0 (1.00)	0.5 ± 0.1 (1.00)	0.4 ± 0.2 (1.00)
	Blood	249.9 ± 18.3 (1.31)	16.6 ± 3.3 (1.27)	0.6 ± 0.1 (1.20)	0.6 ± 0.3 (1.50)
	Cerebrum	8.9 ± 1.1 (0.05)	1.2 ± 0.2 (0.09)	0.2 ± 0.1 (0.40)	0.1 ± 0.1 (0.25)
	Cerebellum	10.4 ± 1.2 (0.05)	1.2 ± 0.3 (0.09)	ND (NC)	ND (NC)
	Pituitary	366.8 ± 46.7 (1.92)	26.8 ± 5.3 (2.05)	ND (NC)	ND (NC)
	Eyeball	55.8 ± 7.1 (0.29)	8.5 ± 0.7 (0.65)	1.2 ± 0.1 (2.40)	0.8 ± 0.1 (2.00)
	Harderian gland	294.5 ± 41.8 (1.54)	25.8 ± 5.0 (1.97)	2.2 ± 0.3 (4.40)	1.5 ± 0.3 (3.75)
	Submaxillary gland	446.4 ± 36.8 (2.33)	34.3 ± 6.3 (2.62)	1.2 ± 0.3 (2.40)	1.1 ± 0.5 (2.75)
	Mesenteric lymph node	331.2 ± 19.6 (1.73)	36.9 ± 13.6 (2.82)	1.5 ± 0.3 (3.00)	1.3 ± 0.1 (3.25)
	Thyroid	328.5 ± 53.9 (1.72)	31.3 ± 5.3 (2.39)	7.8 ± 0.7 (15.60)	5.5 ± 1.2 (13.75)
	Thymus	289.6 ± 47.4 (1.51)	23.5 ± 4.1 (1.79)	1.2 ± 0.2 (2.40)	1.3 ± 0.4 (3.25)
	Heart	329.8 ± 26.7 (1.72)	26.2 ± 5.6 (2.00)	1.0 ± 0.2 (2.00)	0.9 ± 0.3 (2.25)
	Lung	337.8 ± 26.8 (1.76)	30.0 ± 5.8 (2.29)	2.5 ± 0.3 (5.00)	2.0 ± 0.4 (5.00)
	Liver	1042.4 ± 94.4 (5.45)	89.5 ± 14.2 (6.83)	9.9 ± 1.4 (19.80)	6.2 ± 1.5 (15.50)
	Adrenal	746.3 ± 139.5 (3.90)	58.6 ± 11.9 (4.47)	7.0 ± 2.5 (14.00)	7.0 ± 1.4 (17.50)
	Kidney	1838.2 ± 348.1 (9.60)	79.0 ± 11.8 (6.03)	3.2 ± 0.5 (6.40)	3.0 ± 1.6 (7.50)
	Spleen	367.8 ± 40.0 (1.92)	29.3 ± 5.2 (2.24)	2.6 ± 0.1 (5.20)	2.4 ± 0.4 (6.00)
	Pancreas	356.0 ± 50.4 (1.86)	44.4 ± 18.1 (3.39)	0.9 ± 0.3 (1.80)	0.9 ± 0.4 (2.25)
	Artery	452.9 ± 117.9 (2.37)	47.7± 6.0 (3.64)	8.5 ± 0.9 (17.00)	9.3 ± 1.2 (23.25)
	Skin	201.9 ± 15.0 (1.05)	28.5 ± 7.4 (2.18)	5.1 ± 3.1 (10.20)	8.0 ± 2.3 (20.00)
	Skeletal muscle	194.2 ± 23.4 (1.01)	20.1 ± 2.9 (1.53)	0.6 ± 0.1 (1.20)	0.7 ± 0.3 (1.75)
	Bone marrow	344.7 ± 45.0 (1.80)	25.6 ± 2.6 (1.95)	ND (NC)	1.7 ± 1.5 (4.25)
	White adipose tissue	30.3 ± 7.2 (0.16)	2.3 ± 0.4 (0.18)	ND (NC)	ND (NC)
	Brown adipose tissue	157.2 ± 21.5 (0.82)	12.4 ± 2.6 (0.95)	0.7 ± 0.6 (1.40)	0.7 ± 0.6 (1.75)

(continued on next page)

表 14　妊娠 18 日目のラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口投与後の組織内放射能濃度（続き）

Tissue		Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./mL or g)			
		0.5 hr	8 hr	24 hr	48 hr
Dam	Stomach	1749.1 ± 404.0 (9.14)	30.6 ± 10.9 (2.34)	3.3 ± 0.1 (6.60)	2.3 ± 0.3 (5.75)
	Small intestine	5441.1 ± 3909.1 (28.43)	214.3 ± 81.4 (16.36)	4.6 ± 1.0 (9.20)	8.6 ± 6.5 (21.50)
	Cecum	485.1 ± 121.5 (2.53)	2882.7 ± 1579.1 (220.05)	36.9 ± 20.7 (73.80)	12.9 ± 9.7 (32.25)
	Large intestine	359.6 ± 98.7 (1.88)	1947.6 ± 275.3 (148.67)	25.8 ± 15.4 (51.60)	8.7 ± 5.5 (21.75)
	Mammary gland	196.2 ± 44.2 (1.03)	17.6 ± 3.3 (1.34)	1.8 ± 0.4 (3.60)	1.5 ± 0.6 (3.75)
	Ovary	218.8 ± 23.8 (1.14)	15.4 ± 3.2 (1.18)	1.5 ± 0.1 (3.00)	1.2 ± 0.2 (3.00)
	Uterus	191.5 ± 44.6 (1.00)	26.1 ± 4.1 (1.99)	1.2 ± 0.1 (2.40)	1.1 ± 0.4 (2.75)
	Placenta	232.6 ± 100.6 (1.22)	22.7 ± 3.2 (1.73)	1.4 ± 0.2 (2.80)	1.2 ± 0.3 (3.00)
	Amniotic fluid	8.3 ± 1.6 (0.04)	15.5 ± 2.4 (1.18)	1.1 ± 0.3 (2.20)	0.4 ± 0.3 (1.00)
	Amnion	134.8 ± 7.8 (0.70)	28.5 ± 6.8 (2.18)	2.9 ± 0.3 (5.80)	2.5 ± 0.3 (6.25)
Fetus	Whole-body	65.7 ± 5.0 (0.34)	8.6 ± 1.3 (0.66)	0.7 ± 0.1 (1.40)	0.6 ± 0.2 (1.50)
	Blood	60.1 ± 7.6 (0.31)	7.0 ± 1.2 (0.53)	0.6 ± 0.1 (1.20)	0.5 ± 0.1 (1.25)
	Brain	28.4 ± 1.3 (0.15)	4.7 ± 0.7 (0.36)	0.4 ± 0.1 (0.80)	0.4 ± 0.1 (1.00)
	Heart	98.4 ± 4.7 (0.51)	13.2 ± 5.6 (1.01)	ND (NC)	ND (NC)
	Lung	93.6 ± 2.9 (0.49)	11.8 ± 2.8 (0.90)	1.0 ± 0.1 (2.00)	0.8 ± 0.2 (2.00)
	Kidney	109.3 ± 10.9 (0.57)	15.5 ± 5.3 (1.18)	ND (NC)	0.6 ± 0.6 (1.50)
	Liver	110.4 ± 10.4 (0.58)	11.1 ± 3.6 (0.85)	1.2 ± 0.1 (2.40)	0.8 ± 0.2 (2.00)
	Spleen	686.2 ± 335.5 (3.59)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
	Thymus	130.8 ± 27.3 (0.68)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
	Skin	58.0 ± 9.1 (0.30)	10.2 ± 2.2 (0.78)	0.7 ± 0.1 (1.40)	0.6 ± 0.4 (1.50)
	Gastrointestinal tract	95.4 ± 6.1 (0.50)	14.0 ± 3.7 (1.07)	1.0 ± 0.2 (2.00)	0.8 ± 0.3 (2.00)

Each value represents the mean ± SD of three individuals.
The values in parentheses represent the tissue/plasma ratio.
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5 % MC.
Feeding condition: Fasting.
ND: Not detected, NC: Not calculated

2.6.4.5 代謝

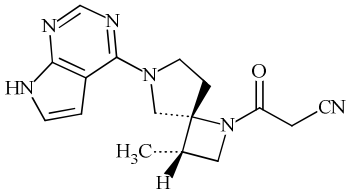
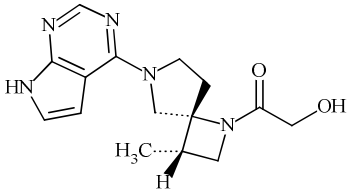
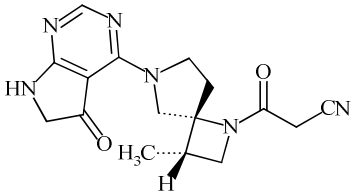
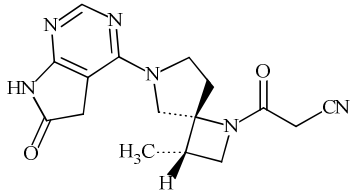
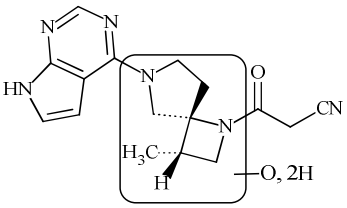
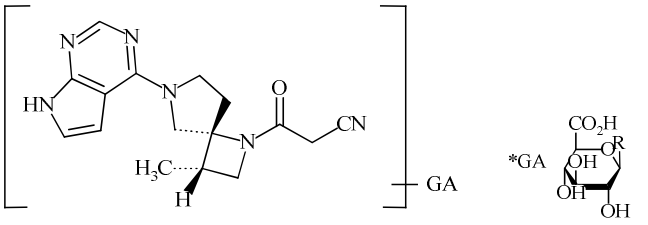
2.6.4.5.1 代謝物の同定と構造解析

(1) 代謝物の同定 [Report/Study Number: JTE052-AD-007/JE052PK013, JTE052-AD-016/JE052PK032]

（評価資料：CTD4.2.2.4-1，4.2.2.4-3）

^{14}C-デルゴシチニブの *in vitro* 代謝試験の試料及びデルゴシチニブを経口投与したラット血漿，イヌ血漿及びヒト血漿を代謝物の同定に使用した。代謝物の構造推定は，LC/MS/MS を用いて行った。代謝物のコード番号と推定構造式を表 15 に示した。

表 15　デルゴシチニブ及びその代謝物

Metabolite Code Name	Compound Code No.	Chemical Structure
Parent Drug	JTE-052	
M1	JTP-120825	
M2	JTP-120826	
M3	JTP-120827	
M4	--	
M5	--	

JTE-052: Delgocitinib
Chemical structures of M4 and M5 have not been confirmed.
--: Not applicable

2.6.4.5.2 *In Vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1 Metabolite Profiling of Plasma

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラット（3 週齢の幼若ラット含む）及びイヌに経口投与後，ラットは 0.5 時間で，イヌは 2 時間で血漿を採取した。得られた血漿にメタノールを加えて除蛋白し，上清画分のデルゴシチニブ及び代謝物について HPLC を用いて分離し，マイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した（LC/MSC 法）。結果は表 16 に示した。

また，デルゴシチニブの経口剤を用いた国内第 I 相臨床試験［NBX1-1］（以下，NBX1-1 試験）において，1 日 1 回，50 mg の用量でヒトに 14 日間反復経口投与後得られた血漿を 0～24 時間の平均薬物濃度が得られるようにハミルトン法に従ってプールした試料を作製し，LC/MS を用いて分析を行った。デルゴシチニブ及び代謝物濃度は, デルゴシチニブの検量線に基づいて算出した。結果を表 17 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-008/JE052PK012, JTE052-AD-016/JE052PK032]

（評価資料：CTD4.2.2.4-2，4.2.2.4-3）

血漿試料中放射能の主な成分はデルゴシチニブであり，その割合は，投与後 0.5 時間において 92.3%であった。代謝物として M3 が検出され，その割合は血漿中放射能の 7.7%であった。また，ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験における Day 89 の血漿中にはデルゴシチニブに加えて，M1，M3，M4 及び M5 が認められた。

(2) 幼若ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-026/JE052PK043]

（評価資料：CTD4.2.2.4-4）

投与後 0.5 時間の血漿試料中にはデルゴシチニブのみが認められ, 代謝物は認められなかった。

(3) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-008/JE052PK012, JTE052-AD-016/JE052PK032]

（評価資料：CTD4.2.2.4-2，4.2.2.4-3）

血漿試料中放射能の主な成分はデルゴシチニブであり，その割合は，投与後 2 時間において 80.9%であった。代謝物として M2 及び M3 が検出され, その割合は, それぞれ血漿中放射能の 2.3%及び 16.8%であった。また，イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験における Day 91 の血漿中には，デルゴシチニブに加えて M1，M3 及び M4 が認められた。

(4) ヒト [Report/Study Number: JTE052-AD-016/JE052PK032]

（評価資料：CTD4.2.2.4-3）

血漿中の主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。14 日間反復経口投与後 0～24 時間のデルゴシチニブの平均血漿中濃度に対する M1，M3，M4 及び M5 の平均血漿中濃度の割合はいずれも 2%未満であった。

表 16　ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後の血漿中代謝物プロファイル

Species	Time (hr)	Plasma Concentration (ng eq./mL)				
		Total Radioactivity	JTE-052	M1	M2	M3
Rat	0.5	100 (100.0)	92 (92.3)	ND	ND	8 (7.7)
Juvenile Rat	0.5	171.2 (100.0)	171.2 (100.0)	ND	ND	ND
Dog	2	625 (100.0)	506 (80.9)	ND	14 (2.3)	105 (16.8)

JTE-052: Delgocitinib
Values in parentheses represent the ratio to the radioactivity in the sample.
Total radioactivity: Mean of three individuals.
JTE-052 and metabolites: Values obtained from pooled samples of three individuals.
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5% MC.
Feeding condition: Fasting.
ND: Not detected

表 17　デルゴシチニブ（50 mg/日）反復経口投与後のヒト血漿サンプル中のデルゴシチニブ及びその代謝物の平均血漿中濃度

Pooled Period	Average Plasma Concentration (ng/mL)				
	JTE-052	M1	M3	M4	M5
0-24 hr	88.379 (100.0)	0.722 (0.8)	0.356 (0.4)	0.635 (0.7)	1.534 (1.7)

JTE-052: Delgocitinib
Concentrations of the metabolites (M1, M2, M3, M4 and M5) were calculated using the calibration curve of JTE-052.
Plasma pooled samples of six individuals at each sampling points were mixed to have average concentrations of parent drug and the metabolites during the pooled period.
Values in parentheses represent the ratio of concentration of the metabolites to that of JTE-052.

2.6.4.5.2.2 Metabolite Profiling of Urine, Feces and Bile

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラット（3 週齢の幼若ラット含む）及びイヌに経口投与後，尿及び糞を採取した。また，胆管瘻を作製したラットに ^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与し，胆汁を採取した。得られた尿，糞及び胆汁（ラットのみ）中のデルゴシチニブ及び代謝物を LC/MSC 法により測定した。糞についてはメタノールを加えて除蛋白後の上清画分を，尿及び胆汁については遠心分離後の上清画分を測定した。結果は表 18 に示した。

また，デルゴシチニブを 1 日 1 回，50 mg の用量でヒトに 14 日間反復経口投与した試験（NBX1-1 試験）での 14 日目の尿を投与後 0～24 時間採取し，LC/MS を用いて分析を行った。デルゴシチニブ及び代謝物濃度は，デルゴシチニブの検量線に基づいて算出した。結果は表 19 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-008/JE052PK012]

（評価資料：CTD4.2.2.4-2）

投与後 24 時間までに，投与放射能の 45.2%が尿中に排泄された。尿中の主成分はデルゴシチニブであり，試料中放射能に占める割合は 93.1%であった。代謝物として M3 が認められ，試料中放射能の 7.0%であった。

投与後 24 時間までに，投与放射能の 55.8%が糞中に排泄された。糞中の主成分はデルゴシチニブであり，試料中放射能に占める割合は 75.7%であった。代謝物として，M3 が認められ，試料中放射能の 6.6%であった。

胆管瘻ラットでは投与後 24 時間までに，投与放射能の 10.9%が胆汁中に排泄された。胆汁中の主成分はデルゴシチニブであり，試料中放射能に占める割合は 68.3%であった。代謝物として M3 が認められ，試料中放射能の 5.7%であった。

(2) 幼若ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-026/JE052PK043]

（評価資料：CTD4.2.2.4-4）

投与後 24 時間までに，投与放射能の 51.8%が尿中に排泄された。尿中の主成分はデルゴシチニブであり，試料中放射能に占める割合は 84.6%であった。代謝物として M3 が認められ，試料中放射能の 4.7%であった。

投与後 48 時間までに，投与放射能の 43.6%が糞中に排泄された。糞中の主成分はデルゴシチニブであり，試料中放射能に占める割合は 57.9%であった。代謝物として M3 が認められ，試料中放射能の 12.9%であった。

(3) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-008/JE052PK012]

（評価資料：CTD4.2.2.4-2）

投与後 24 時間までに，投与放射能の 59.6%が尿中に排泄された。尿中の主成分はデルゴシチニブであり, 試料中放射能に占める割合は 53.2%であった。代謝物として, M2 及び M3 が認められ，それぞれ試料中放射能の 1.8%及び 33.6%であった。

投与後 48 時間までに，投与放射能の 35.9%が糞中に排泄された。主にデルゴシチニブ及び M3 が認められ，試料中放射能に占める割合はそれぞれ 25.9%及び 39.6%であった。

(4) ヒト [Report/Study Number: JTE052-AD-027/JE052PK036]

（評価資料：CTD4.2.2.4-5）

14 日間反復経口投与後 24 時間までの尿中の主成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。デルゴシチニブ，M1，M3，M4 及び M5 の尿中排泄率は投与量のそれぞれ 69.1%，1.2%，1.2%，1.5%及び 1.0%であった。

表 18　ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後の尿, 糞及び胆汁中代謝物プロファイル

Species	Sample	Time (hr)	Excretion (% of dose)					
			Total Radioactivity	JTE-052	M1	M2	M3	Others[a]
Rat	Urine	0-24	45.2 (100.0)	42.1 (93.1)	ND	ND	3.2 (7.0)	ND
	Feces	0-24	55.8 (100.0)	42.2 (75.7)	ND	ND	3.7 (6.6)	9.9 (17.7)
	Bile	0-24	10.9 (100.0)	7.4 (68.3)	ND	ND	0.6 (5.7)	2.8 (26.0)
Juvenile Rat	Urine	0-24	51.8 (100.0)	43.8 (84.6)	ND	ND	2.4 (4.7)	5.5 (10.7)
	Feces	0-48	43.6 (100.0)	25.2 (57.9)	ND	ND	5.6 (12.9)	12.7 (29.2)
Dog	Urine	0-24	59.6 (100.0)	31.7 (53.2)	ND	1.1 (1.8)	20.0 (33.6)	6.8 (11.4)
	Feces	0-48	35.9 (100.0)	9.3 (25.9)	ND	ND	14.2 (39.6)	12.4 (34.5)

JTE-052: Delgocitinib
Values in parentheses represent the ratio to the radioactivity in the sample.
Total radioactivity: Mean of three individuals.
JTE-052 and metabolites: Values obtained from pooled samples of three individuals.
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5% MC.
Feeding condition: Fasting.
ND: Not detected
a: Including unextracted radioactivity.

表 19　デルゴシチニブ（50 mg/日）反復経口投与後のヒト尿中の代謝物プロファイル

Sample	Excretion (% of dose)					
	JTE-052	M1	M2	M3	M4	M5
Pooled urine sample	69.1[a] (100.0)	1.2 (1.7)	ND	1.2 (1.7)	1.5 (2.1)	1.0 (1.4)

JTE-052: Delgocitinib
Values in parentheses represent ratio of concentration of the metabolites to that of JTE-052.
ND: Not detected
a: Urinary excretion of JTE-052 on Day 14 (Protocol No.: NBX 1-1).

2.6.4.5.3 *In Vitro* 代謝

2.6.4.5.3.1 *In Vitro* Metabolism

(1) 皮膚ミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの代謝（NADPH 存在下） [Report/Study Number: JTE052-AD-020/B[redacted]0479]

（評価資料：CTD4.2.2.4-6）

^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度：5 μmol/L）を，ヒト（女性：8 例）のプール皮膚ミクロソームと NADPH 存在下，37°C で 1 時間インキュベーションした。反応停止後，試料中のデルゴシチニブ及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，デルゴシチニブの代謝速度及び代謝物の生成速度を算出した。結果は表 20 に示した。

デルゴシチニブはヒト皮膚ミクロソーム中で代謝されなかった。

(2) 肝ミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの代謝（NADPH 存在下） [Report/Study Number: JTE052-AD-009/B[redacted]1263, JTE052-AD-024/B[redacted]0327]

（評価資料：CTD4.2.2.4-7，4.2.2.4-8）

^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度：5 μmol/L）を，雄性マウス（ICR/CD-1：1220 例），ラット（400 例），ウサギ（3 例），イヌ（8 例），ミニブタ（2 例）又は男女ヒト（男性：31 例，女性：19 例）のプール肝ミクロソームと NADPH 存在下，37°C で 1 時間インキュベーションした。反応停止後，試料中のデルゴシチニブ及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，デルゴシチニブの代謝速度及び代謝物の生成速度を算出した。結果は表 20 に示した。

デルゴシチニブの代謝速度は，ミニブタで最も速く，次いでウサギ，マウス，ラット，ヒト及びイヌの順であった。代謝物として，マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びヒトにおいて M1，M2 及び M3 が，イヌにおいて M2 及び M3 が生成した。

表 20　マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒトミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの *in vitro* 代謝

Species	Tissue	Metabolic Activity (pmol/min/mg protein)			
		Metabolic Degradation Rate	Formation Rate of Metabolites		
		JTE-052	M1	M2	M3
Mouse	Liver	5.5 (86.8)	1.1 (2.6)	3.0 (7.2)	1.5 (3.5)
Rat	Liver	4.2 (90.0)	0.9 (2.2)	1.2 (3.0)	2.0 (4.9)
Rabbit	Liver	6.3 (85.1)	1.3 (3.1)	2.9 (7.0)	2.1 (5.0)
Dog	Liver	1.8 (95.7)	ND	0.6 (1.4)	1.2 (2.9)
Minipig[a]	Liver	18.0 (57.0)	4.7 (11.2)	3.5 (8.3)	6.5 (15.7)
Human	Skin	0.0 (100)	ND	ND	ND
	Liver	3.7 (91.3)	0.6 (1.4)	2.0 (4.9)	1.1 (2.5)

JTE-052: Delgocitinib
Data represent the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent the percentages of radioactivity to the total peak area.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 μmol/L.
Incubation time: 1 hr.
Microsomal concentration: 2 mg protein/mL.
ND: Not detected
a: In minipig liver microsomes, two unknown peaks were also detected (the percentage of radioactivity to the total peak area: 7.9% in total).

(3) 肝細胞における ^{14}C-デルゴシチニブの代謝 [Report/Study Number: JTE052-AD-010/B[redacted]1264, JTE052-AD-024/B[redacted]0327]

（評価資料：CTD4.2.2.4-9，4.2.2.4-8）

^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度：5 μmol/L）を，雄性マウス（ICR/CD-1：19 例），ラット（14 例），ウサギ（3 例），イヌ（5 例），ミニブタ（3 例）又は男女ヒト（男性：10 例，女性：10 例）のプール凍結肝細胞と，37℃ で 1 及び 4 時間インキュベーションした。反応停止後，試料中のデルゴシチニブ及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，デルゴシチニブの代謝速度及び代謝物の生成速度を算出した。4 時間の結果を表 21 に示した。

デルゴシチニブはヒトにおいて代謝されなかった。ラットにおいては代謝物として，M2 及び M3 が，マウス，ウサギ，イヌ及びミニブタにおいては M3 がわずかに生成した。

表 21 マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト肝細胞における ^{14}C-デルゴシチニブの *in vitro* 代謝

Species	Metabolic Activity (pmol/min/10^6 cells)			
	Metabolic Degradation Rate	Formation Rate of Metabolites		
	JTE-052	M1	M2	M3
Mouse	0.6 (97.3)	ND	ND	0.6 (2.8)
Rat	1.0 (95.5)	ND	0.3 (1.3)	0.7 (3.2)
Rabbit	0.5 (97.7)	ND	ND	0.5 (2.4)
Dog	0.8 (96.3)	ND	ND	0.8 (3.7)
Minipig[a]	2.8 (86.5)	ND	ND	2.4 (11.5)
Human	0.0 (100.0)	ND	ND	ND

JTE-052: Delgocitinib
Data represent the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent the percentages of radioactivity to the total peak area.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 μmol/L.
Incubation time: 4 hr.
Cell density: 1.0×10^6 cells/mL.
ND: Not detected
a: In minipig hepatocytes, an unknown peak was also detected (the percentage of radioactivity to the total peak area: 2.0%).

2.6.4.5.3.2 Identification of CYP Isoforms

(1) ヒト CYP 発現系酵素における ^{14}C-デルゴシチニブの代謝 [Report/Study Number: JTE052-AD-011/B[redacted]1265, JTE052-AD-020/B[redacted]0479]

（評価資料：CTD4.2.2.4-10，4.2.2.4-6）

^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度：5 μmol/L）を，ヒト CYP 発現系酵素（CYP1A1，1A2，1B1，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4 及び 3A5）と NADPH 存在下，37°C で 1 時間インキュベーションした。反応停止後，試料中のデルゴシチニブ及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，デルゴシチニブの代謝速度及び代謝物生成速度を算出した。結果は表 22 に示した。

デルゴシチニブは CYP1A1，2C19，2D6 及び 3A4 によって代謝され，CYP1A1，2C19 及び 2D6 により M3 が，CYP3A4 により M1，M2 及び M3 が生成した。一方，そのほかの CYP 発現系酵素では代謝されなかった。

表 22 ヒト CYP 発現系酵素における ^{14}C-デルゴシチニブの *in vitro* 代謝

CYP Isoform	Metabolic Activity (pmol/min/nmol CYP)			
	Metabolic Degradation Rate	Formation Rate of Metabolites		
	JTE-052	M1	M2	M3
1A1	30.9 (98.2)	ND	ND	30.9 (1.9)
2C19	119.2 (92.9)	ND	ND	119.2 (7.2)
2D6	25.9 (98.5)	ND	ND	25.9 (1.6)
3A4	163.4 (90.2)	25.9 (1.6)	97.5 (5.9)	40.8 (2.5)

JTE-052: Delgocitinib
Each value represents the mean of duplicate incubations.
The values in parentheses represent the percentages of radioactivity to the total peak area.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 μmol/L.
Incubation time: 1 hr.
CYP concentration: 50 pmol CYP/mL.
ND: Not detected
^{14}C-JTE-052 was not metabolized by CYP1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2E1 or 3A5.

(2) 肝ミクロソームにおける CYP 阻害剤の影響 [Report/Study Number: JTE052-AD-011/B[redacted]1265]

（評価資料：CTD4.2.2.4-10）

CYP 特異的阻害剤存在下，^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度：5 µmol/L）を男女ヒト（男性：31 例，女性：19 例）のプール肝ミクロソームと 37°C で 1 時間インキュベーションした。反応停止後，試料中のデルゴシチニブ及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，デルゴシチニブの代謝に対する阻害率を算出した。結果は表 23 に示した。

ヒト肝ミクロソーム中におけるデルゴシチニブの代謝は，CYP3A4/5 の阻害剤であるケトコナゾールによって顕著に阻害された。一方，スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤），(*S*)-(+)-*N*-3-ベンジルニルバノール（CYP2C19 阻害剤）及びキニジン（CYP2D6 阻害剤）による阻害効果は小さかった。以上の結果とヒト CYP 発現系酵素の結果から，デルゴシチニブのヒト肝ミクロソームにおける酸化的代謝には主に CYP3A4 が寄与すると考えられた。

表 23 ヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの代謝に対する特異的 CYP 阻害剤の影響

Inhibitor (CYP Isoform)	Inhibitor Concentration (µmol/L)	Percent Inhibition of Metabolism of JTE-052
Sulfaphenazole (CYP2C9)	1	15.5
	10	10.7
(*S*)-(+)-*N*-3-Benzylnirvanol (CYP2C19)	1	10.7
	10	7.2
Quinidine (CYP2D6)	0.1	20.3
	1	8.4
Ketoconazole (CYP3A4/5)	0.1	38.1
	1	100.0

JTE-052: Delgocitinib
Data represent the mean of duplicate incubations.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 µmol/L.
Incubation time: 1 hr.
Microsomal concentration: 2 mg protein/mL.

2.6.4.5.4 推 定 代 謝 経 路 [Report/Study Number: JTE052-AD-007/JE052PK013, JTE052-AD-016/JE052PK032]

（評価資料：CTD4.2.2.4-1，4.2.2.4-3）

図 3 に，デルゴシチニブの推定代謝経路を示した。

デルゴシチニブはアゼチジン環の側鎖部分が酸化を受け M1 へ，ピロロピリミジン環が酸化を受け M2 又は M3 へ，スピロ環が酸化を受け M4 へと代謝された。また，デルゴシチニブはグルクロン酸抱合され M5 へと代謝された。

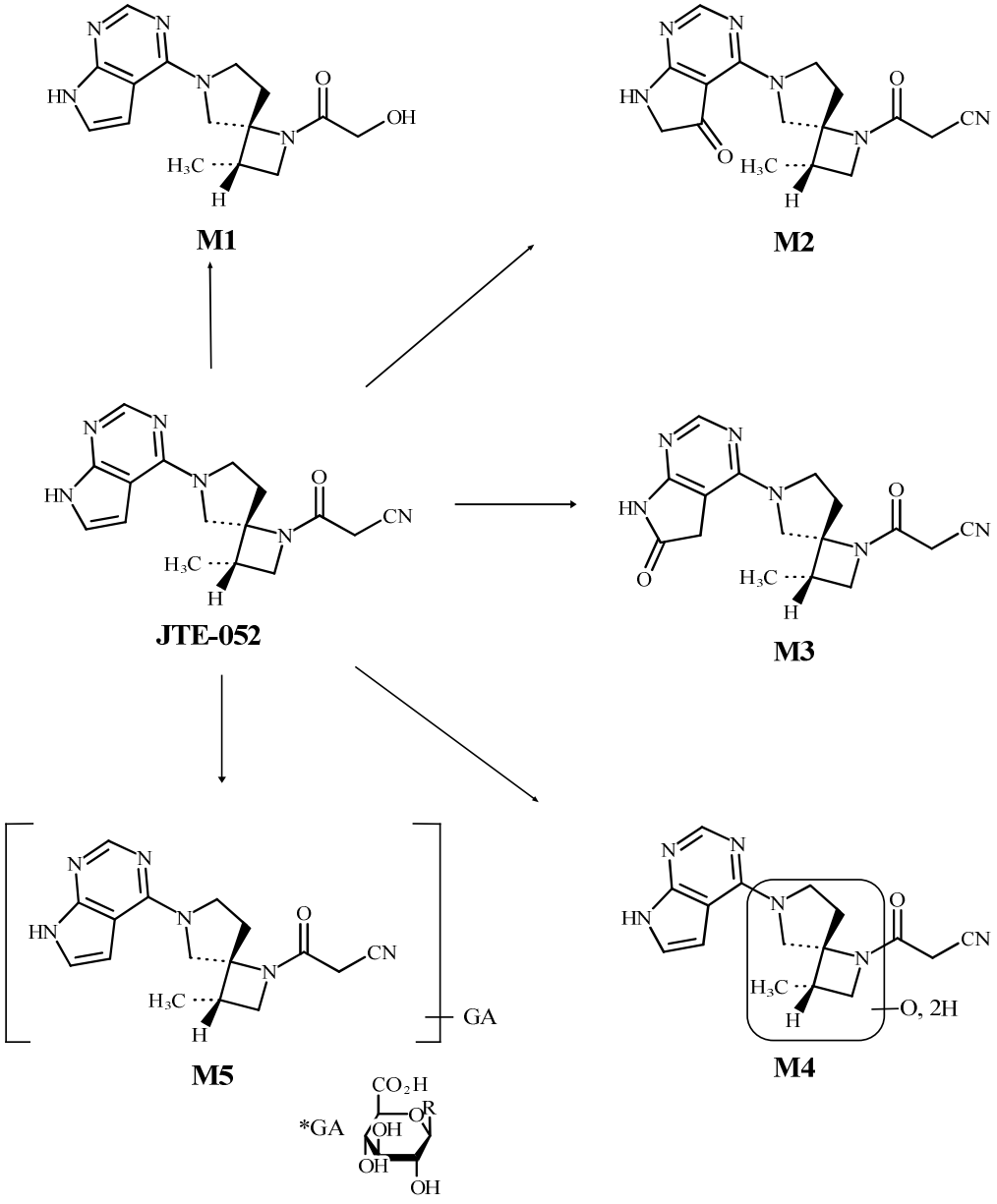


図 3 デルゴシチニブの推定代謝経路

JTE-052: Delgocitinib

2.6.4.5.5 酵素誘導と阻害

(1) CYP 分子種に対する阻害試験 [Report/Study Number: JTE052-AD-013/JE052PK021]

（評価資料：CTD4.2.2.4-11）

男女ヒト（男性：31 例，女性：19 例）のプール肝ミクロソームにデルゴシチニブ（終濃度：0，0.1，0.3，1，3，10 及び 30 μmol/L）及び各 CYP 分子種（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5）のモデル基質を添加し，NADPH 存在下 37℃ で 10 分間（CYP1A2，2C19 及び 2D6 は 20 分間）インキュベーションした。インキュベーション終了後，LC/MS/MS にて各モデル基質の代謝物濃度を測定し，活性残存率を算出することにより，各 CYP の酵素活性に対するデルゴシチニブの阻害作用を評価した。また，NADPH 存在下，デルゴシチニブと肝ミクロソームを 37℃ で 30 分間プレインキュベーションした後に各モデル基質を添加することにより，デルゴシチニブの時間依存的阻害作用を評価した。結果を表 24 に示した。

デルゴシチニブは評価したすべての分子種（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5）の酵素活性を阻害せず，IC_{50} 値は 30 μmol/L より大きかった。また，いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。

表 24　ヒト CYP 分子種に対するデルゴシチニブの *in vitro* 阻害評価

CYP Isoform	CYP Reaction	IC_{50} (μmol/L) Pre-incubation Time	
		0 min	30 min
1A2	Phenacetin *O*-deethylation	>30 (88.8%)	>30 (94.0%)
2A6	Coumarin 7-hydroxylation	>30 (96.5%)	>30 (93.2%)
2B6	Bupropion hydroxylation	>30 (92.9%)	>30 (99.2%)
2C8	Amodiaquine *N*-deethylation	>30 (97.7%)	>30 (103.9%)
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>30 (95.0%)	>30 (95.1%)
2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>30 (93.8%)	>30 (94.9%)
2D6	(±)-Bufuralol 1'-hydroxylation	>30 (90.9%)	>30 (92.5%)
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>30 (85.5%)	>30 (77.3%)
	Midazolam 1'-hydroxylation	>30 (89.4%)	>30 (81.6%)

Each value in parentheses represents the remaining activity at 30 μmol/L of Delgocitinb; the mean of duplicate incubations.
Incubation time: 10 min (CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6: 20 min).
Concentrations of CYP model substrates: phenacetin (50 μmol/L), coumarin (2 μmol/L), bupropion (50 μmol/L), amodiaquine (2 μmol/L), diclofenac (5 μmol/L), *S*-(+)-mephenytoin (40 μmol/L), (±)-bufuralol (5 μmol/L), testosterone (40 μmol/L), midazolam (5 μmol/L).
Microsomal concentration: 0.13 mg protein/mL.

(2) ヒト肝細胞における CYP 誘導 [Report/Study Number: JTE052-AD-014/[redacted]3147]

（評価資料：CTD4.2.2.4-12）

デルゴシチニブの CYP1A2，2B6 及び 3A4 に対する誘導能を評価するため，デルゴシチニブ（終濃度：0，0.3，1，3，10 及び 30 μmol/L）又は各 CYP 分子種に対する陽性対照をヒト非凍結肝細胞（3 例）に添加し，37℃ で 3 日間培養した。培養後に肝細胞から total RNA を抽出し，リアルタイム RT-PCR 法により各 CYP 分子種の mRNA 量を測定した。各 CYP 分子種の mRNA 量を溶媒対照（0.1% DMSO）群と比較し，デルゴシチニブの CYP 誘導能を評価した。結果を表 25 に示し

た。

デルゴシチニブは，CYP1A2，2B6 及び 3A4 の mRNA 量にほとんど影響を及ぼさず，CYP1A2，2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

表 25　ヒト肝細胞におけるデルゴシチニブの *in vitro* CYP 誘導評価（mRNA）

Compound	Concentration	Induction Ratio		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
DMSO	0.1% (v/v)	1.00 (0 ± 0)	1.00 (0 ± 0)	1.00 (0 ± 0)
JTE-052	0.3 µmol/L	0.973 ± 0.125 (0 ± 0)	1.14 ± 0.04 (1 ± 1)	1.06 ± 0.08 (0 ± 0)
	1 µmol/L	0.915 ± 0.189 (0 ± 0)	1.04 ± 0.07 (1 ± 2)	0.861 ± 0.075 (–1 ± 0)
	3 µmol/L	1.06 ± 0.20 (0 ± 0)	1.08 ± 0.12 (2 ± 3)	1.02 ± 0.01 (0 ± 0)
	10 µmol/L	1.46 ± 0.09 (0 ± 0)	1.16 ± 0.18 (2 ± 3)	1.32 ± 0.27 (2 ± 1)
	30 µmol/L	1.82 ± 0.64 (1 ± 0)	1.31 ± 0.23 (5 ± 7)	2.14 ± 0.36 (9 ± 2)
Positive Control	--	115 ± 53 (100 ± 0)	18.2 ± 15.3 (100 ± 0)	14.2 ± 5.3 (100 ± 0)

JTE-052: Delgocitinib
Each value represents the mean or the mean ± SD of three human hepatocytes (fresh).
Induction ratio was calculated as the ratio of mRNA expression level to vehicle control (0.1% DMSO).
Values in parentheses represent the percentage ± SD increase of relative to the positive control.
Positive controls: omeprazole (50 µmol/L, CYP1A2), phenobarbital (750 µmol/L, CYP2B6), rifampin (10 µmol/L, CYP3A4).
Incubation time: 3 days.
--: Not applicable

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿中及び糞中排泄

経皮投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-017/B[redacted]0379]

（評価資料：CTD4.2.2.3-1）

経皮投与は，ラット背部の正常皮膚又は角質を除去した損傷皮膚 10 cm^2 の範囲に，非密封下で 80 mg の軟膏を塗布することにより行い，塗布後 24 時間で塗布部位の軟膏は拭き取った。

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット背部正常及び損傷皮膚に経皮投与（デルゴシチニブとして 2.4 mg/animal, 約 10 mg/kg）した。投与後 168 時間まで 24 時間ごとに尿及び糞中放射能を測定し，放射能の尿及び糞中排泄量を算出した。結果は表 26 に示した。

正常皮膚に投与後 168 時間までに，投与放射能の 0.82%及び 0.44%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。放射能の大部分が投与部位から軟膏として回収された。投与部皮膚には投与放射能の 2.40%が残存していた。ケージ洗浄液を含めた尿及び糞中への総排泄率から経皮吸収率は 1.43%と見積もられた。損傷皮膚に投与後 168 時間までに，投与放射能の 4.19%及び 1.90%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。投与部皮膚には投与放射能 2.98%が残存していた。ケージ洗浄液を含めた

尿及び糞中への総排泄率から経皮吸収率は 6.31%と見積もられ，正常皮膚からの吸収率の 4.4 倍であった。

経口投与及び静脈内投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-001/B[redacted]1257]

（評価資料：CTD4.2.2.2-4）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラットに経口又は静脈内投与し，投与後 48 時間まで呼気中放射能を，投与後 168 時間まで 24 時間ごとに尿及び糞中放射能を測定し，放射能の呼気中，尿及び糞中排泄率を算出した。結果は表 27 に示した。

経口投与後 24 時間までに放射能の排泄がほぼ終了した。投与後 168 時間までに，投与放射能の 45.6%及び 57.1%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。また，呼気中への排泄率は 0.1%であった。

静脈内投与後 24 時間までに放射能の排泄がほぼ終了した。投与後 168 時間までに，投与放射能の 65.4%及び 30.9%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。また，呼気中への排泄率は 0.1%未満であった。

(2) 幼若ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-025/B[redacted]0168]

（評価資料：CTD4.2.2.2-6）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で 3 週齢の幼若ラットに経口投与し，投与後 168 時間まで尿及び糞中放射能を測定し，放射能の尿及び糞中排泄率を算出した。結果は表 27 に示した。

経口投与後 24 時間までに放射能の排泄がほぼ終了した。投与後 168 時間までに，投与放射能の 52.3%及び 44.8%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

(3) イヌ [Report/Study Number: JTE052-AD-003/P[redacted]0263]

（評価資料：CTD4.2.2.2-7）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でイヌに経口又は静脈内投与し，投与後 168 時間まで 24 時間ごとに尿及び糞中放射能を測定し，放射能の尿及び糞中排泄率を算出した。結果は表 27 に示した。

経口投与後 48 時間までに放射能の排泄がほぼ終了した。投与後 168 時間までに，投与放射能の 61.9%及び 36.7%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

静脈内投与後 48 時間までに放射能の排泄がほぼ終了した。投与後 168 時間までに，投与放射能の 68.6%及び 27.5%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

経口投与及び静脈内投与

(1) ラット [Report/Study Number: JTE052-AD-001/B[redacted]1257]

（評価資料：CTD4.2.2.2-4）

胆管瘻を作製したラットに，^{14}C-デルゴシチニブを経口又は静脈内（1 mg/kg）投与し，投与後 0～8，8～24 及び 24～48 時間の胆汁，投与後 0～24 及び 24～48 時間の尿及び糞を採取し，試料中の放射能を測定して胆汁，尿及び糞中排泄率を算出した。結果は表 27 に示した。

経口投与後 48 時間までに, 投与放射能の 10.9%及び 49.0%がそれぞれ胆汁及び尿中に排泄され, 糞中への排泄率は 37.6%であった。

静脈内投与後 48 時間までに，投与放射能の 14.1%及び 61.7%がそれぞれ胆汁及び尿中に排泄された。糞中にも 10.2%の放射能が排泄されたため，投与された放射能の一部は消化管分泌を介して糞中に排泄されると考えられた。

表 26 ラットにおける ^{14}C-デルゴシチニブ軟膏単回経皮投与後の尿及び糞への累積排泄

	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)					
	Intact Skin			Damaged Skin		
	Urine	Feces	Total[a]	Urine	Feces	Total[a]
168 hours after application	0.82 ± 0.40	0.44 ± 0.27	1.43 ± 0.72	4.19 ± 1.24	1.90 ± 0.49	6.31 ± 1.73
Ointment[b]	--	--	96.84 ± 2.94	--	--	93.24 ± 11.58
Skin (application site)[c]	--	--	2.40 ± 0.42	--	--	2.98 ± 0.77
Carcass[d]	--	--	0.15 ± 0.11	--	--	ND
Total[e]	--	--	100.98 ± 3.58	--	--	102.66 ± 9.32

Each value represents the mean ± SD (n = 3).
The amount of ointment applied was 80 mg/rat, and the application area was 10 cm^2 under non-occlusive condition and the application period was 24 hours.
Dose: 2.4 mg/animal.
Formulation: ^{14}C-Delgocitinib Ointment, 3%.
Feeding condition: Fasting.
Damaged Skin: The stratum corneum was removed.
--: Not applicable, ND: Not detected
a: Include the radioactivity of the cage washings.
b: The radioactivity of the ointment removed from the application site at 24 hours after application.
c: The radioactivity in the applied skin at 168 hours after application.
d: The radioactivity in the rest of animal body after removing radioactivity at the application site at 168 hours after application.
e: Include the radioactivity of the washings of jacket and stainless mesh.
The washings of jacket and stainless mesh: Intact Skin; 0.15%, Damaged Skin; 0.10%.

表 27　ラット及びイヌにおける ^{14}C-デルゴシチニブの単回経口又は静脈内投与後の尿, 糞及び胆汁への累積排泄率

Species	Time (hr)	Bile Collection	Administration Route	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)			
				Urine	Feces	Bile	Total[a]
Rat	168	–	PO	45.6 ± 0.3	57.1 ± 0.2	NA	103.3 ± 0.2
			IV	65.4 ± 3.3	30.9 ± 0.4	NA	98.6 ± 1.6
	48	+	PO	49.0 ± 7.1	37.6 ± 2.7	10.9 ± 7.0	102.0 ± 0.4
			IV	61.7 ± 10.2	10.2 ± 2.2	14.1 ± 1.8	93.2 ± 3.4
Juvenile Rat	168	–	PO	52.3 ± 0.5	44.8 ± 2.7	NA	99.0 ± 1.6
Dog	168	–	PO	61.9 ± 1.9	36.7 ± 2.1	NA	100.5 ± 0.4
			IV	68.6 ± 4.9	27.5 ± 3.2	NA	98.6 ± 2.1

Each value represents the mean ± SD (rat; n = 3, dog; n = 3).
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: PO; 0.5% MC, IV; 10% DMSO Saline.
Feeding condition: Fasting.
NA: Not applicable
a: Include the radioactivity of the cage washings, (Bile collection: –, rat, +, rat, –, juvenile rat and dog), expired air (Bile collection: –, rat), gastrointestinal contents (Bile collection: +, rat) and residual percentage in the body (Bile collection: +, rat).
Cage washings: Rat (Bile collection: –); 0.5% (PO), 2.3% (IV), Rat (Bile collection: +); 4.3% (PO), 6.8% (IV), Juvenile rat (Bile collection: –); 1.8% (PO), Dog; 1.8% (PO), 2.5% (IV).
Expired air (Bile collection: –, rat): PO; 0.1%, IV; <0.1%.
Gastrointestinal contents (Bile collection: +, rat): PO; <0.1%, IV; 0.1%.
Residual percentage in the body (Bile collection: +, rat): PO; 0.2%, IV; 0.4%.

2.6.4.6.3 腸肝循環

実施せず。

2.6.4.6.4 乳汁中排泄

(1) 乳汁中排泄試験 [Report/Study Number: JTE052-AD-021/B[redacted]0159]

（評価資料：CTD4.2.2.5-5）

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で授乳 12 日目のラットに非絶食条件で経口投与したときの血漿及び乳汁中放射能の薬物動態パラメータを表 28 に示した。^{14}C-デルゴシチニブを経口投与した授乳ラットにおける放射能の乳汁中濃度は，いずれの時点においても血漿より高値を示した。また，乳汁中放射能の $AUC_{0\text{-inf}}$ は血漿の 2.59 倍であった。^{14}C-デルゴシチニブ由来の放射能は乳汁中に移行したが，その後，血漿中放射能とほぼ同様の推移で低下した。

表 28　授乳ラット（授乳 12 日目）における ^{14}C-デルゴシチニブ単回経口投与後の乳汁及び血漿中放射能濃度及び薬物動態パラメータ

Time	Radioactivity Concentration (ng eq./mL)		M/P Ratio*
	Plasma	Milk	
0.5 hr	219.5 ± 10.0	368.6 ± 19.7	1.68
2 hr	53.6 ± 10.8	140.7 ± 38.4	2.63
4 hr	30.7 ± 4.6	83.9 ± 18.5	2.73
8 hr	13.9 ± 3.3	49.0 ± 5.8	3.53
24 hr	0.5 ± 0.0	3.4 ± 3.5	6.80
48 hr	0.2 ± 0.2	0.9 ± 1.0	4.50
C_{max} (ng eq./mL)	219.5 ± 10.0	368.6 ± 19.7	--
t_{max} (hr)	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	--
$t_{1/2}$ (hr)[a]	6.6 ± 2.9	6.3 ± 2.9	--
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng eq.·hr/mL)	555 ± 16	1431 ± 169	2.58
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL)	558 ± 15	1443 ± 172	2.59

Data are expressed as the mean ± SD of three animals.
Dose: 1 mg/kg.
Vehicle: 0.5% MC.
Feeding condition: Non-fasting.
--: Not applicable, ND: Not detected
a: The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations at the last three time points except for the points showing ND.
*: Ratio of milk to plasma.

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 トランスポーターに対する作用

(1) MDR1 及び BCRP による輸送 [Report/Study Number: JTE052-AD-015/GE-1006-G]

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

デルゴシチニブがヒトの MDR1 及びヒトの BCRP の基質であるかどうかを検討するため，Caco-2 細胞単層膜を用いて ^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度 1，10 及び 30 µmol/L）の膜透過（37°C，4 時間）を評価した。P_{app} 及び排出比（頂端膜側から基底膜側への P_{app} に対する基底膜側から頂端膜側への P_{app} の比）を算出した。また，MDR1 の阻害剤である verapamil（終濃度 30 µmol/L）及び BCRP の阻害剤である Ko143（終濃度 1 µmol/L）が ^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度 1 µmol/L）の P_{app} 及び排出比に与える影響についても検討した。結果は表 29 に示した。

Caco-2 細胞単層膜における ^{14}C-デルゴシチニブの排出比は，いずれの濃度においても 6 以上であった。また，^{14}C-デルゴシチニブの排出比は，verapamil の存在下で 1.5 まで低下したものの，Ko143 の影響は受けなかった。以上の結果より，デルゴシチニブは MDR1 の基質ではあるが，BCRP の基質ではないと考えられた。

表 29　Caco-2 細胞単層膜における ^{14}C-デルゴシチニブの経細胞輸送

Compound	Compound Concentration (μmol/L)	Inhibitor	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux Ratio[a]
			Apical to Basal	Basal to Apical	
^{14}C-JTE-052	1	--	2.45 ± 0.07	15.5 ± 0.3	6.3
	10	--	2.46 ± 0.06	16.0 ± 0.3	6.5
	30	--	2.47 ± 0.10	14.7 ± 0.2	6.0
	1	Verapamil	4.69 ± 0.37	6.95 ± 0.30	1.5
	1	Ko143	2.19 ± 0.09	16.1 ± 0.5	7.4
^{3}H-Digoxin	1	--	0.861 ± 0.008	13.3 ± 0.3	15.4
^{3}H-E3S	0.1	--	0.899 ± 0.043	32.5 ± 1.2	36.2
^{14}C-Mannitol	10	--	0.403 ± 0.031	0.383 ± 0.039	1.0

JTE-052: Delgocitinib
Each P_{app} value represents the mean ± SD of three samples.
Incubation: 37°C, 4 hr, pH 7.4.
Digoxin: MDR1 substrate.
E3S: BCRP substrate.
Mannitol: Paracellularly transported compound.
Verapamil: MDR1 inhibitor, Concentration of verapamil: 30 μmol/L.
Ko143: BCRP inhibitor, Concentration of Ko143: 1 μmol/L.
--: Not applicable
a: Ratio of the means of the 'basal to apical' to 'apical to basal' P_{app} values.

(2) 腎取込みトランスポーターによる輸送 [Report/Study Number: JTE052-AD-015/GE-1006-G]

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

デルゴシチニブが hOAT1 及び hOAT3 並びに hOCT2 の基質であるかどうかを検討するため，それらのトランスポーターの発現ベクター又はコントロールベクターを導入した HEK293 細胞における ^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度 1，10 及び 30 μmol/L）の取り込み（37°C，1，2 及び 5 分間）を評価した。また，OAT1 及び OAT3 の阻害剤である probenecid（終濃度 100 μmol/L）並びに OCT2 の阻害剤である quinidine（終濃度 300 μmol/L）が ^{14}C-デルゴシチニブ（終濃度 1 μmol/L）の取り込みに与える影響についても検討した。

hOAT1 発現細胞への時間依存的な取り込みは認められなかったが，hOAT3 及び hOCT2 発現細胞への ^{14}C-デルゴシチニブの時間依存的な取込みはわずかに認められ，それぞれの阻害剤の存在下でその取り込みは阻害された。これらの結果より，デルゴシチニブは，hOAT1 の基質ではないが，hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質であることが示唆された。

(3) MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, hOAT1, hOAT3 及び hOCT2 に対する阻害 [Report/Study Number: JTE052-AD-015/GE-1006-G]

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

ヒトの MDR1 及び BCRP に対するデルゴシチニブの阻害作用について検討するため，Caco-2 細胞単層膜を用いて，MDR1 及び BCRP の各モデル基質である digoxin 及び E3S の輸送（37°C，2 時間）をデルゴシチニブ（終濃度 0.1，0.3，1，3，10 及び 30 μmol/L）存在下で評価した。digoxin 及び E3S の P_{app}，排出比，排出比のコントロール（デルゴシチニブ非添加群）に対する割合及び IC_{50} 値を算出した。

ヒトの OATP1B1 及び OATP1B3 に対するデルゴシチニブの阻害作用について検討するため，そ

れらのトランスポーターの発現ベクター又はコントロールベクターを導入した HEK293 細胞を用いて，両トランスポーターのモデル基質である $E_2$17βG の取込み（37°C，2 分間）をデルゴシチニブ（終濃度 0.1，0.3，1，3，10 及び 30 µmol/L）存在下で評価した。モデル基質の取込みクリアランス，取込みクリアランスのコントロール（デルゴシチニブ非添加群）に対する割合及び IC_{50} 値を算出した。

hOAT1 及び hOAT3 並びに hOCT2 に対するデルゴシチニブの阻害作用について検討するため，それらのトランスポーターの発現ベクター又はコントロールベクターを導入した S_2 細胞及び HEK293 細胞を用いて，各々のトランスポーターのモデル基質である PAH，E3S 及び metformin の取込み（37°C，2 分間）をデルゴシチニブ（終濃度 0.1，0.3，1，3，10 及び 30 µmol/L）存在下で評価した。モデル基質の取込みクリアランスのコントロール（デルゴシチニブ非添加群）に対する割合を用いて IC_{50} 値を算出した。

結果は，表 30 に示した。

デルゴシチニブは，MDR1 を介した digoxin の輸送，BCRP を介した E3S の輸送，OATP1B1 及び OATP1B3 を介した $E_2$17βG の取り込み並びに hOCT2 を介した metformin の取り込みに対して阻害を示さず，IC_{50} 値は 30 µmol/L より大きかった。一方で，hOAT1 を介した PAH 及び hOAT3 を介した E3S の取り込みを阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 1.59 及び 6.38 µmol/L であった。

表 30　デルゴシチニブのヒトトランスポーターに対する阻害作用

Transporter	Cell	Substrate (Concentration)	IC_{50} (µmol/L)	
			JTE-052	Positive Control
MDR1	Caco-2	Digoxin (1 µmol/L)	>30 (87.5)[a]	0.464
BCRP	Caco-2	E3S (0.1 µmol/L)	>30 (88.6)[a]	0.146
OATP1B1	HEK293[b]	$E_2$17βG (0.05 µmol/L)	>30 (89.8)[a]	1.30
OATP1B3	HEK293[b]	$E_2$17βG (0.05 µmol/L)	>30 (91.5)[a]	0.792
hOAT1	S_2[b]	PAH (1 µmol/L)	1.59	3.89
hOAT3	S_2[b]	E3S (0.05 µmol/L)	6.38	5.73
hOCT2	HEK293[b]	Metformin (10 µmol/L)	>30 (88.4)[a]	14.6

JTE-052: Delgocitinib
Each value represents the mean of three samples.
Positive control: Verapamil (MDR1), Ko143 (BCRP), probenecid (hOAT1, hOAT3), quinidine (hOCT2), rifampicin (OATP1B1, OATP1B3).
a: Values in parentheses represent the percentage of control at 30 µmol/L of JTE-052.
b: HEK293 and S_2 cell transfected with the vector of each transporter or control vector were used.

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

実施せず。

2.6.4.9 考察及び結論

本剤 3%をラット背部正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際の BA は，それぞれ 2.6%及び 5.4%であった。また，^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際の尿及び糞への総排泄率より算出された経皮吸収率は，それぞれ 1.43%と 6.31%であった。以上のことから角質を除去することにより皮膚からの吸収量が増加することが示唆された。本剤 3%を雌雄ミニブタ背部皮膚に 12 mg/kg の用量で 1 日 1 回，1 ヵ月間反復経皮投与した毒性試験において，投与 1 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度は，雌の 1 例を除き，すべての測定時点において定量下限値（0.5 ng/mL）未満であり，経皮投与した際の BA は算出できず，吸収量は極めて少ないことが示唆された。

デルゴシチニブを経口投与したマウス（3 mg/kg），ラット（1 mg/kg）及びイヌ（1 mg/kg）において，デルゴシチニブの BA がそれぞれ 70.7%，44.9%及び 76.2%であり，血漿中濃度が投与後 0.2，0.3 及び 0.7 時間に C_{max} に達したことから，デルゴシチニブは，経口吸収性が良好であり，速やかに吸収されると考えられた。また，デルゴシチニブを静脈内投与したマウス（1 mg/kg），ラット（1 mg/kg），イヌ（1 mg/kg）及びミニブタ（0.3 mg/kg）において，デルゴシチニブの血漿中濃度は，1～2 時間程度の $t_{1/2}$ で速やかに低下した。

本剤 0.3%，1%及び 3%をラット正常皮膚に約 1，3 及び 10 mg/kg の用量でそれぞれ経皮投与すると，投与量の増加とともに $AUC_{0\text{-}24}$ の上昇が認められたが，C_{max} の上昇は認められなかった。

デルゴシチニブを 0.3～3 mg/kg の範囲でラットに，0.1～1 mg/kg の範囲でイヌに経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比に応じて上昇した。マウス，ラット及びイヌにおいて，摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。

本剤 1%，3%及び 5%を雌雄ミニブタに 4，12 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回，9 ヵ月間それぞれ反復経皮投与した結果，投与 1 日目と比較して，全身曝露は反復投与により上昇する傾向を示した。いずれの用量でも投与 13，28 及び 36 週の血漿中デルゴシチニブ濃度に明らかな差は認められず，ミニブタ 1 ヵ月間反復経皮投与毒性試験（本剤 0.3%，1%及び 3%）における投与 28 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度とも明らかな差はなかったことから，投与 28 日目までに定常状態に達すると考えられた。投与 28 日目以降では用量依存的に血漿中のデルゴシチニブ濃度が上昇する傾向を示した。デルゴシチニブの血漿中濃度に性差は認められなかった。

雄性幼若ミニブタに本剤 5%を 28 日間反復経皮投与してもデルゴシチニブの血漿中濃度は定量下限値（0.5 ng/mL）未満若しくはその付近であり，極めて低濃度であった。

デルゴシチニブを雌雄ラットに 1 日 1 回，6 ヵ月間反復経口投与（3，10 及び 30 mg/kg）及び雌雄イヌに 1 日 1 回，9 ヵ月間反復経口投与（0.1，0.6 及び 3 mg/kg）した結果，いずれの動物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ にも，反復投与による影響は認められなかった。また，ラット，イヌともに C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に性差は認められなかった。

デルゴシチニブを雌雄幼若ラットに 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，10 週間反復経口投与した結果，デルゴシチニブの全身曝露は，雌雄ともに 30 mg/kg まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与後 24 時間において，投与した放射能の 1.54%が投与部皮膚に認められた。盲腸，大腸，肝臓，膵臓及び腎臓にも

放射能は検出されたが，各組織の放射能の分布率は，0.01%未満と非常に低かった。投与後 168 時間において，放射能は投与部皮膚にのみ認められ，投与した放射能の 1.61%に相当した。^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与後 1 時間において，投与した放射能の 1.14%が投与部皮膚に認められた。小脳，脳下垂体，甲状腺，骨髄及び白色脂肪以外のすべての組織で放射能が認められ，腎臓，小腸，肝臓，皮膚，副腎及び前立腺で血漿中放射能濃度（12.6 ng eq./mL）の 3.0～10.0 倍の放射能が認められた。投与後 24 時間において，投与部皮膚，盲腸及び大腸を除くすべての組織で放射能濃度は低下した。投与後 96 及び 168 時間においては, 投与した放射能のそれぞれ 2.43%及び 2.92%が投与部皮膚に認められたが, 血漿をはじめ, 多くの組織で放射能は認められず，肺，肝臓，腎臓，膵臓，精巣，皮膚，胃，盲腸及び大腸でのみ放射能が認められた。投与部皮膚以外のいずれの組織においても放射能の分布率は，0.02%以下と非常に低かった。^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚又は損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際の全身オートラジオグラフィーでも，同様の結果が得られ，高い放射能は投与部皮膚にのみ認められた。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラットに経口投与すると，放射能は速やかに各組織に分布し，投与後 0.5 時間においてほぼすべての組織で放射能濃度が最高値を示した。なかでも腎臓，肝臓，動脈及び副腎の放射能濃度は高く，血漿中放射能濃度の 3.8～12.8 倍であった。その後，各組織の放射能濃度は経時的に低下した。投与後 168 時間において，動脈，肝臓及び皮膚などで放射能が検出されたが，いずれの組織においても最高濃度の 5%以下であった。なお，高濃度の放射能が検出された組織は，損傷皮膚ラットに経皮投与した際に放射能濃度が認められた組織と同様であった。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラットに経口投与した際の全身オートラジオグラフィーでも，同様の結果が得られた。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で幼若ラットに経口投与すると，放射能は速やかに各組織に分布し，投与後 0.5 時間においてほぼすべての組織で放射能濃度が最高値を示した。幼若ラットの血漿中放射能濃度の推移や，組織内放射能濃度は成熟ラットとほぼ同様であった。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でイヌに経口投与すると，投与後 168 時間においてすべての組織で血漿と同等以上の放射能濃度を示した。特にメラニン含有組織である眼球及び有色皮膚の放射能濃度は高く，メラニンへの親和性が示唆された。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で妊娠 18 日目のラットに経口投与すると，放射能が胎盤を通過し胎児全身にも分布したが，投与後 0.5 時間から 48 時間までの各時点における放射能の分布率は 0.03%以下であった。

デルゴシチニブのマウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血漿蛋白結合率は，いずれも 29.4%以下と低かった。また，ラット，イヌ及びヒトにおける血球移行率は 55.3%～60.2%であった。

デルゴシチニブはアゼチジン環の側鎖部分が酸化を受け M1 へ，ピロロピリミジン環が酸化を受け M2 又は M3 へ，スピロ環が酸化を受け M4 へと代謝された。また，デルゴシチニブはグルクロン酸抱合され M5 へと代謝された。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与した成熟及び幼若ラットの血漿，尿，糞及び胆汁中並びにイヌの血漿及び尿中ではデルゴシチニブが主成分で，成熟ラットでは投与した放射能

の 42.1%が, 幼若ラットでは 43.8%が, イヌでは 31.7%がデルゴシチニブとして尿中に排泄された。また，代謝物として成熟及び幼若ラットでは M3，イヌでは M2 及び M3 が認められた。なお，幼若ラット血漿中に代謝物は認められなかった。イヌ糞中では主に，デルゴシチニブと M3 が認められた。また，ラット及びイヌにおける 3 ヵ月間反復経口投与した際の血漿中には，それぞれデルゴシチニブと M1，M3，M4 及び M5 並びにデルゴシチニブと M1，M3 及び M4 が認められた。NBX1-1 試験においてデルゴシチニブを 1 日 1 回，50 mg の用量でヒトに 14 日間反復経口投与後 24 時間までの血漿サンプルをハミルトン法に従ってプールした際の血漿中の主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。14 日間反復経口投与後 24 時間までのデルゴシチニブの平均血漿中濃度に対する M1，M3，M4 及び M5 の平均血漿中濃度の割合は 2%未満であった。14 日間反復経口投与後 24 時間までの尿中の主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。代謝物の尿中排泄率は 1 日投与量の 2%未満であった。

デルゴシチニブは，ヒト皮膚ミクロソームでは代謝されなかった。デルゴシチニブの肝ミクロソームにおける代謝速度は，ミニブタで最も速く，次いでウサギ，マウス，ラット，ヒト及びイヌの順であった。代謝物として，マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びヒトにおいて M1，M2 及び M3 が，イヌにおいて M2 及び M3 が生成した。ヒト肝細胞では，デルゴシチニブは代謝されなかった。ラット肝細胞では M2 及び M3 が，マウス，ウサギ，イヌ及びミニブタ肝細胞では M3 がわずかに生成した。ヒト CYP 発現系酵素中では, CYP1A1, 2C19 及び 2D6 により M3 が, CYP3A4 により M1，M2 及び M3 が生成した。ヒト CYP 分子種同定の試験結果から，デルゴシチニブのヒト肝ミクロソームにおける酸化的代謝は，主に CYP3A4 によるものと考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 阻害試験において, デルゴシチニブは CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19，2D6 及び 3A4/5 の酵素活性を阻害せず，IC_{50} 値は 30 μmol/L より大きかった。また，いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害を示さなかった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* CYP 誘導試験において，デルゴシチニブは CYP1A2，2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与後 168 時間までに投与放射能の 0.82%及び 0.44%（正常皮膚），4.19%及び 1.90%（損傷皮膚）がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。放射能の大部分が投与部位から軟膏として回収された。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与したラットにおいて，投与後 24 時間で放射能の排泄がほぼ終了し, 投与後 168 時間までに投与放射能の 45.6%及び 57.1%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与した幼若ラットにおいても，投与後 24 時間で放射能の排泄がほぼ終了し, 投与後 168 時間までに投与放射能の 52.3%及び 44.8%がそれぞれ尿及び糞中に排泄され，成熟ラットとほぼ同様であった。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で静脈内投与したラット（投与後 168 時間まで）及び胆管瘻ラット（投与後 48 時間まで）において，それぞれ投与放射能の 65.4%及び 61.7%が尿中に排泄された。さらに，胆管瘻ラットでは，投与放射能の 14.1%及び 10.2%がそれぞれ胆汁及び糞中に排泄された。いずれの投与経路においても，吸収された放射能は，主に尿を介して排泄されると考えられた。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与したイヌにおいて，投与後 48 時間で放射能の排泄がほぼ終了し，投与後 168 時間までに投与放射能の 61.9%及び 36.7%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。^{14}C-デルゴシチニブを

1 mg/kg の用量で静脈内投与したイヌにおいて，投与後 48 時間で放射能の排泄がほぼ終了し，投与後 168 時間までに投与放射能の 68.6%が尿中に排泄された。ラット及びイヌにおいて吸収された ^{14}C-デルゴシチニブは主に尿中に排泄され，胆汁排泄及び消化管分泌により糞中にも排泄されると考えられた。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で授乳期（12 日目）のラットに経口投与すると，放射能の乳汁への移行が認められた。乳汁中放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ は血漿中の 2.59 倍であり，その濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同様の推移で低下した。

NBX1-1 試験においてデルゴシチニブを 1 日 1 回，50 mg の用量でヒトに 14 日間反復経口投与した際，最終投与日の投与量の 69.1%が投与後 24 時間に尿中に排泄された。ヒトにおいても吸収されたデルゴシチニブは，主に尿を介して排泄されると考えられた。

In vitro トランスポーター試験において，デルゴシチニブは MDR1 の基質並びに hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質ではあるが，BCRP 及び hOAT1 の基質ではないと考えられた。デルゴシチニブは，MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び hOCT2 に対して阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 30 µmol/L より大きかった。一方で，hOAT1 及び hOAT3 に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 1.59 及び 6.38 µmol/L であった。

臨床推奨用量である本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの血漿中濃度は全治験を通じて低かったことから，臨床上重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

文章中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当なし。

デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5 薬物動態試験の概要表

日本たばこ産業株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetic Tabulated Summary 3
2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview 3
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation 7
2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose 8
2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Dose 14
2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution 14
2.6.5.5.1 Tissue Concentration 14
2.6.5.5.2 Whole Body Autoradiograms 20
2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding 22
2.6.5.7 Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals 23
2.6.5.7.1 Feto-Placental Transfer 23
2.6.5.7.2 Excretion into Milk 25
2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies 26
2.6.5.8.1 Distribution to Blood Cells 26
2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo* 27
2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro* 29
2.6.5.11 Pharmacokinetics: Postulated Metabolic Pathways 34
2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes 35
2.6.5.12.1 A 35
2.6.5.12.2 B 36
2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion 37
2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile 41
2.6.5.14.1 Pharmacokinetics: Excretion into Bile 41
2.6.5.14.2 Enterohepatic Circulation 41
2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions 42
2.6.5.15.1 A 42
2.6.5.15.2 B 46
2.6.5.16 Pharmacokinetics: Others 52

2.6.5 Pharmacokinetic Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview

Test Article: JTE-052

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Absorption					
Plasma Concentration of JTE-052 Bioavailability (PK Parameters) Dose Proportionality Food Effect	Rat (M), SD Intact Skin, Damaged Skin	Dermal	[redacted]	JTE052-AD-018/ B[redacted]0381	4.2.2.2-1
	Mouse (F), Balb/c	PO IV	[redacted]	JTE052-AD-012/ B[redacted]0129	4.2.2.2-3
	Rat (M), SD	PO IV	[redacted]	JTE052-AD-002/ B[redacted]1259	4.2.2.2-5
	Dog (M), Beagle	PO IV	[redacted]	JTE052-AD-004/ B[redacted]1260	4.2.2.2-8
	Minipig (M), Göttingen	IV	[redacted]	JTE052-AD-019/ B[redacted]0380	4.2.2.2-9
Plasma Concentration of Radioactivity Bioavailability (PK Parameters)	Rat (M), SD	PO IV	[redacted]	JTE052-AD-001/ B[redacted]1257	4.2.2.2-4
	Juvenile Rat (M), SD	PO IV	[redacted]	JTE052-AD-025/ B[redacted]0168	4.2.2.2-6
	Dog (M), Beagle	PO IV	[redacted]	JTE052-AD-003/ P[redacted]0263	4.2.2.2-7

Test Article: JTE-052

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Distribution					
Tissue Concentration	Rat (M), SD Intact Skin, Damaged Skin	Dermal	[redacted]	JTE052-AD-017/ B[redacted]0379	4.2.2.3-1
	Rat (M), SD	PO IV		JTE052-AD-001/ B[redacted]1257	4.2.2.2-4
	Juvenile Rat (M), SD	PO		JTE052-AD-025/ B[redacted]0168	4.2.2.2-6
	Dog (M), Beagle	PO IV		JTE052-AD-003/ P[redacted]0263	4.2.2.2-7
Whole-Body Autoradiograms	Rat (M), SD Intact Skin, Damaged Skin	Dermal		JTE052-AD-017/ B[redacted]0379	4.2.2.3-1
	Rat (M), SD	PO		JTE052-AD-001/ B[redacted]1257	4.2.2.2-4
Protein Binding	Rat, Dog, Human: Plasma	*In vitro*		JTE052-AD-005/ B[redacted]1262	4.2.2.3-5
	Mouse, Rabbit, Minipig: Plasma	*In vitro*		JTE052-AD-023/ B[redacted]0157	4.2.2.3-6
Distribution to Blood Cells	Rat, Dog, Human: Blood	*In vitro*		JTE052-AD-006/ B[redacted]1261	4.2.2.3-7
Feto-Placental Transfer	Rat (F: Gestation Day 18), SD	PO		JTE052-AD-022/ B[redacted]0158	4.2.2.3-8
Metabolism					
Identification and Characterization of Metabolites	Rat Liver Microsomes	*In vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTE052-AD-007/ JE052PK013	4.2.2.4-1
	Rat, Dog, Human: Plasma	PO	Japan Tobacco Inc.	JTE052-AD-016/ JE052PK032	4.2.2.4-3

Test Article: JTE-052

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Metabolic Profiling in Biological Samples	Rat, Dog	PO	Japan Tobacco Inc.	JTE052-AD-008/ JE052PK012 JTE052-AD-016/ JE052PK032	4.2.2.4-2 4.2.2.4-3
	Juvenile Rat (M), SD	PO	Japan Tobacco Inc.	JTE052-AD-026/ JE052PK043	4.2.2.4-4
	Human	PO	Japan Tobacco Inc.	JTE052-AD-016/ JE052PK032 JTE052-AD-027/ JE052PK036	4.2.2.4-3 4.2.2.4-5
In Vitro Metabolism in Tissue Microsomes	Human: Skin Microsomes	*In vitro*	[redacted]	JTE052-AD-020/ B[redacted]0479	4.2.2.4-6
	Rat, Dog, Human: Liver Microsomes	*In vitro*		JTE052-AD-009/ B[redacted]1263	4.2.2.4-7
	Mouse, Rabbit, Minipig: Liver Microsomes	*In vitro*		JTE052-AD-024/ B[redacted]0327	4.2.2.4-8
In Vitro Metabolism in Cryopreserved Hepatocytes	Rat, Dog, Human: Cryopreserved Hepatocytes	*In vitro*		JTE052-AD-010/ B[redacted]1264	4.2.2.4-9
	Mouse, Rabbit, Minipig: Cryopreserved Hepatocytes	*In vitro*		JTE052-AD-024/ B[redacted]0327	4.2.2.4-8
In Vitro Metabolism in Recombinant Human CYP Enzymes	Recombinant Human CYP Enzymes	*In vitro*		JTE052-AD-011/ B[redacted]1265 JTE052-AD-020/ B[redacted]0479	4.2.2.4-10 4.2.2.4-6
In Vitro Metabolism in Liver Microsomes (Effect of CYP Inhibitor)	Human: Liver Microsomes	*In vitro*		JTE052-AD-011/ B[redacted]1265	4.2.2.4-10
In Vitro CYP Inhibition in Human Liver Microsomes	Human: Liver Microsomes	*In vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTE052-AD-013/ JE052PK021	4.2.2.4-11
In Vitro CYP Induction in Human Hepatocytes	Human: Fresh Hepatocytes	*In vitro*	[redacted]	JTE052-AD-014/ [redacted]3147	4.2.2.4-12

Test Article: JTE-052

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Excretion					
Excretion into Urine, Feces	Rat (M), SD, Intact Skin, Damaged Skin	Dermal	[redacted]	JTE052-AD-017/ B[redacted]0379	4.2.2.3-1
	Rat (M), SD	PO IV		JTE052-AD-001/ B[redacted]1257	4.2.2.2-4
	Juvenile Rat (M), SD	PO		JTE052-AD-025/ B[redacted]0168	4.2.2.2-6
	Dog (M), Beagle	PO IV		JTE052-AD-003/ P[redacted]0263	4.2.2.2-7
Excretion into Bile	Rat (M: Bile Duct Cannulated), SD	PO IV		JTE052-AD-001/ B[redacted]1257	4.2.2.2-4
Enterohepatic Circulation	NA	NA	NA	NA	
Excretion into Milk	Rat (F: Day 12 After Delivery), SD	PO	[redacted]	JTE052-AD-021/ B[redacted]0159	4.2.2.5-5
Drug-Drug Interactions					
Potential to be a Substrate for Human MDR1 and BCRP	Caco-2 Cells	*In vitro*	[redacted]	JTE052-AD-015/ GE-1006-G	4.2.2.6-1
Potential to be a Substrate for Human OAT1, OAT3 and OCT2	hOAT1-expressing HEK293 Cells hOAT3-expressing HEK293 Cells hOCT2-expressing HEK293 Cells				
Inhibition of Human MDR1	Caco-2 Cells				
Inhibition of Human BCRP	Caco-2 Cells				
Inhibition of Human OAT1	hOAT1-expressing S_2 Cells				
Inhibition of Human OAT3	hOAT3-expressing S_2 Cells				
Inhibition of Human OCT2	hOCT2-expressing HEK293 Cells				

Test Article: JTE-052

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Inhibition of Human OATP1B1	OATP1B1-expressing HEK293 Cells	*In vitro*	[redacted]	JTE052-AD-015/ GE-1006-G	4.2.2.6-1
Inhibition of Human OATP1B3	OATP1B3-expressing HEK293 Cells				

Abbreviations: F: Female, M: Male; NA: Not applicable

2.6.5.2 Analytical Methods and Validation

Test Article: JTE-052

Biological Sample		Analyte	Pre-treatment	Method of Analysis	Range of Quantification	Study Number
Species	Sample			Detection	(ng/ml)	
Rat	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Acetonitrile	LC/MS/MS	0.5 – 250	B[redacted]1069
Dog	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Acetonitrile	LC/MS/MS	0.5 – 250	B[redacted]1070
Rat	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Trichloroacetic Acid	LC/MS	10 – 2000	052T-362
Dog	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Trichloroacetic Acid	LC/MS	10 – 2000	052T-363
Mouse	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Acetonitrile	LC/MS/MS	0.5 – 250	B[redacted]0128
Minipig	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Acetonitrile	LC/MS/MS	0.5 – 250	B[redacted]1172
Rat	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Acetonitrile	LC/MS/MS	0.05 – 25	PRD[redacted]-155
Rabbit	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Trichloroacetic Acid	LC/MS/MS	2 – 2000	052T-392
Mouse	Plasma	JTE-052	Deproteinization with Trichloroacetic Acid	LC/MS/MS	10 – 2000	42101 VBS

2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-012/B[redacted]0129			
Location in CTD: 4.2.2.2-3			
Species / Strain, Breed:	Mouse / Balb/c		
Gender / No. of Animals:	F / 3		
Feeding Condition:	Fasting	Non-fasting	Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% MC		Saline
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	PO (10)		IV (5)
Dose (mg/kg):	3		1
Analyte:	JTE-052		
Assay:	LC/MS/MS		
PK Parameters:			
t_{max} (hr)	0.2	0.2	NA
C_{max} (ng/mL)	576	248	NA
C_{5min} (ng/mL)	NA	NA	505
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	473	420	223
$AUC_{0\text{-}24}$(ng·hr/mL)	471	403	223
$t_{1/2}$ (hr)	0.4	0.7	0.2
(time for calculation - hr)	t_{max} to 1	t_{max} to 1	0.083 to 1
$t_{1/2}$ (hr)	1.0	1.7	0.9
(time for calculation - hr)	1 to t_{last}	1 to t_{last}	1 to t_{last}
Vd_{ss} (mL/kg)	NA	NA	2242
CL_{tot} (L/hr/kg)	NA	NA	4475
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	1.2	1.9	0.5
BA (%)	70.7	62.8	NA

Abbreviations: t_{last}: Last quantifiable time point, NA: Not applicable
Additional Information: The pharmacokinetic parameters were calculated using the average plasma concentrations of three individuals (Blood was taken once from each animal).

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-018/B[redacted]0381, JTE052-AD-002/B[redacted]1259									
Location in CTD: 4.2.2.2-1 , 4.2.2.2-5									
Species / Strain, Breed:	Rat / SD								
Gender / No. of Animals:	M / 3								
Feeding Condition:	Fasting							Non-fasting	Fasting
Vehicle/Formulation:	JTE-052 Ointment, 0.3%	JTE-052 Ointment, 1%	JTE-052 Ointment, 3%	JTE-052 Ointment, 3%	0.5% MC				10% DMSO Saline
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	Dermal Application, Non-occlusive dressing, 24 hr 80 mg JTE-052 Ointment / 10 cm^2 / animal				PO (5 mL/kg)				IV (1 mL/kg)
Dose	0.24 mg/ animal	0.8 mg/ animal	2.4 mg/ animal	2.4 mg/ animal	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
Skin Condition	Intact			Damaged					
Analyte:	JTE-052								
Assay:	LC/MS/MS								
PK Parameters:									
t_{max} (hr)	96.7	1.3	6.0	1.7	0.2	0.3	0.3	0.7	NA
C_{max} (ng/mL)	3.44	8.98	4.58	34.17	40	126	448	61	NA
C_{5min} (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	547
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	99.52[a]	64.52[a]	155.74[a]	313.15[a]	64	270	806	226	601
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	17.38	25.17	59.36	276.14	59	263	795	211	597
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC	NA	NA	NA	NA	0.7
(time for calculation - hr)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.083 to 4
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC	3.0	2.5	2.8	3.3	2.5
(time for calculation - hr)	NA	NA	NA	NA	4 to t_{last}				4 to t_{last}
Vd_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2140
CL_{tot} (L/hr/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1840
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	NC	NC	NC	NC	3.1	2.6	2.4	4.3	1.2
BA (%)	16.6	3.2	2.6	5.4	35.5	44.9	44.7	37.7	NA

Abbreviations: t_{last}: Last quantifiable time point, NA: Not applicable, NC: Not calculated
Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.
[a] $AUC_{0\text{-}t}$: Intact Skin; 0-168 hr, Damaged Skin; 0-96 to 168 hr

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-004/B[redacted]1260 (Dog), JTE052-AD-019/B[redacted]0380 (Minipig)						
Location in CTD: 4.2.2.2-8 , 4.2.2.2-9						
Species / Strain, Breed:	Dog / Beagle					Minipig / Göttingen
Gender / No. of Animals:	M / 3					
Feeding Condition:	Fasting			Fed	Fasting	Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% MC				10% DMSO Saline	
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	PO (5)	PO (5)	PO (5)	PO (5)	IV (0.2)	IV (0.1)
Dose (mg/kg):	0.1	0.3	1	1	1	0.3
PK Parameters						
t_{max} (hr)	1.0	1.0	0.7	1.0	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	47	126	517	303	NA	NA
C_{5min} (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	935	209
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	189	416	1958	1513	2571	189
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	182	412	1950	1502	2556	186
$t_{1/2}$ (hr)	2.3	1.7	2.8	3.2	2.5	0.6
(time for calculation - hr)	t_{max} to t_{last}				0.083 to 24	0.083 to 2
$t_{1/2}$ (hr)	NA	NA	NA	NA	NC	1.8
(time for calculation - hr)	NA	NA	NA	NA	24 to t_{last}	4 to t_{last}
Vd_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	1222	2233
CL_{tot} (L/hr/kg)	NA	NA	NA	NA	400	1661
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	3.6	2.7	3.4	4.3	3.1	1.4
BA (%)	73.4	53.9	76.2	58.9	NA	NA

Abbreviations: t_{last}: Last quantifiable time point, NA: Not applicable, NC: Not calculated
Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-017/B[redacted]0379	
Location in CTD: 4.2.2.3-1	
Species / Strain, Breed:	Rat / SD
Gender / No. of Animals:	M / 3
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	^{14}C-JTE-052 Ointment, 3%
Method of Administration: (Dosing Volume)	Dermal application, Non-occlusive dressing, 24 hr 80 mg Ointment / 10 cm^2 / animal
Dose	2.4 mg/animal
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	0.681 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Skin Condition	**Intact**	**Damaged**
Time (hr)	**Plasma Concentration (ng eq./mL)**	
0.5	ND	ND
1	3.12 ± 2.79	9.95 ± 10.94
4	ND	2.99 ± 2.88
8	ND	ND
24	ND	ND

Abbreviations: ND: Not detected
Additional Information: Each value represents the mean ± SD of three individuals. Radioactivity concentration was not detected after 24 hr.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-001/B[redacted]1257 (Rat), JTE052-AD-003/P[redacted]0263 (Dog)				
Location in CTD: 4.2.2.2-4 , 4.2.2.2-7				
Species / Strain, Breed:	Rat / SD		Dog /Beagle	
Gender / No. of Animals:	M / 3		M / 3	
Feeding Condition:	Fasting			
Vehicle/Formulation:	10% DMSO Saline	0.5% MC	10% DMSO Saline	0.5% MC
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	IV (1)	PO (5)	IV (0.2)	PO (5)
Dose (mg/kg):	1	1	1	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]			
Specific Activity:	6.38 MBq/mg		3.19 MBq/ mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter			
PK Parameters:				
t_{max} (hr)	NA	0.4	NA	1.7
C_{max} (ng eq./mL)	NA	136	NA	631
C_{5min} (ng eq./mL)	562	NA	1081	NA
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL)	559	330	4523	4038
$t_{1/2}$ (hr)	0.7	NA	3.2	3.5
(time for calculation - hr)	0.083 to 4	NA	0.083 to 24	t_{max} to 24
$t_{1/2}$ (hr)	3.1	2.7	68.7	62.5
(time for calculation - hr)	4 to 12	4 to 12	32 to t_{last}	32 to t_{last}
$t_{1/2}$ (hr)	21.8	7.7	NA	NA
(time for calculation - hr)	12 to t_{last}	12 to t_{last}	NA	NA
Vd_{ss} (mL/kg)	9520	NA	2999	NA
CL_{tot} (mL/hr/kg)	1816	NA	222	NA
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	5.6	3.6	13.4	12.6
BA (%)	NA	59.1	NA	89.3

Abbreviations: t_{last}: Last quantifiable time point, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-025/B[redacted]0168 (3 Weeks Old Juvenile Rat)		
Location in CTD: 4.2.2.2-6		
Species / Strain, Breed:	Rat (Juvenile) / SD	
Gender / No. of Animals:	M / 3	
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle/Formulation:	10% DMSO Saline	0.5% MC
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	IV (1)	PO (5)
Dose (mg/kg):	1	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]	
Specific Activity:	6.87 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	
PK Parameters:		
t_{max} (hr)	NA	0.17
C_{max} (ng eq./mL)	NA	243
C_{5min} (ng eq./mL)	582	NA
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL)	439	391
$t_{1/2}$ (hr)	0.7	NA
(time for calculation - hr)	0.083 to 4	NA
$t_{1/2}$ (hr)	2.9	2.4
(time for calculation - hr)	4 to 12	4 to 12
Vd_{ss} (mL/kg)	3399	NA
CL_{tot} (mL/hr/kg)	2280	NA
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	1.5	2.2
BA (%)	NA	89.1

Abbreviations: t_{last}: Last quantifiable time point, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.

2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Dose

Refer to Section 2.6.7.7 Repeated-Dose Toxicity

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution

2.6.5.5.1 Tissue Concentration

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-017/B[redacted]0379	
Location in CTD: 4.2.2.3-1	
Species / Strain, Breed:	Rat / SD
Gender / No. of Animals:	M / 3
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	^{14}C-JTE-052 Ointment, 3%
Method of Administration:	Dermal application, Single, Non-occlusive dressing, 24 hr, 80 mg Ointment / 10 cm^2 / animal
Dose	2.4 mg/animal
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	0.681 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Skin Condition	**Intact Skin**		**Damaged Skin**			
Time (hr)	**24**	**168**	**1**	**24**	**96**	**168**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq. of JTE-052/g or mL)**					
Plasma	ND	ND	12.6	2.1	ND	ND
Blood	ND	ND	13.4	2.9	ND	ND
Cerebrum	ND	ND	1.2	ND	ND	ND
Cerebellum	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eyeball	ND	ND	4.9	ND	ND	ND
Harderian gland	ND	ND	20.4	4.4	ND	ND
Submaxillary gland	ND	ND	24.3	5.2	ND	ND
Mesenteric lymph node	ND	ND	20.7	ND	ND	ND
Thyroid	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Trachea	ND	ND	24.3	ND	ND	ND
Thymus	ND	ND	17.6	3.4	ND	ND

Skin Condition	**Intact Skin**		**Damaged Skin**			
Time (hr)	**24**	**168**	**1**	**24**	**96**	**168**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq. of JTE-052/g or mL)**					
Plasma	ND	ND	12.6	2.1	ND	ND
Heart	ND	ND	23.5	4.2	ND	ND
Lung	ND	ND	27.7	5.9	ND	2.5
Liver	1.5	ND	64.8	20.8	2.6	2.4
Adrenal	ND	ND	54.3	ND	ND	ND
Kidney	0.6	ND	125.6	20.7	1.6	2.4
Spleen	ND	ND	23.5	4.6	ND	ND
Pancreas	1.0	ND	22.4	4.5	ND	1.3
Prostate	ND	ND	37.8	5.0	ND	ND
Testis	ND	ND	5.3	2.6	ND	0.9
Epididymis	ND	ND	12.1	3.1	ND	ND
Seminal vesicle	ND	ND	15.4	8.3	ND	ND
Artery	ND	ND	24.8	14.3	ND	ND
Skin	ND	ND	64.7	9.9	ND	14.3
Skin (Applied site)	6738.4	8354.6	4723.5	10637.6	10857.2	11316.5
Skeletal muscle	ND	ND	14.9	3.0	ND	ND
Bone marrow	ND	ND	ND	ND	ND	ND
White adipose tissue	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brown adipose tissue	ND	ND	24.5	ND	ND	ND
Stomach	ND	ND	33.0	5.9	ND	0.6
Small intestine	ND	ND	75.1	21.6	ND	ND
Cecum	5.5	ND	30.1	69.6	40.9	6.3
Large intestine	1.6	ND	25.6	49.7	12.8	2.9

Abbreviations: ND: Not detected, NA: Not applicable

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-001/ B[redacted]1257 (Rat), JTE052-AD-003/ P[redacted]0263 (Dog)				
Location in CTD: 4.2.2.2-4 , 4.2.2.2-7				
Species / Strain, Breed:	Rat / SD		Dog / Beagle	
Gender / No. of Animals:	M / 3			
Feeding Condition:	Fasting			
Vehicle/Formulation:	0.5% MC	10% DMSO Saline	0.5% MC	10% DMSO Saline
Method of Administration:	PO, Single	IV, Single	PO, Single	IV, Single
Dose (mg/kg):	1	1	1	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]			
Specific Activity:	6.38 MBq/mg		3.19 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter			

Species / Strain, Breed:	**Rat / SD**					**Dog / Beagle**	
Time (hr):	**0.5**	**8**	**24**	**168**	**168**	**168**	**168**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)**						
Plasma	100.0	4.5	0.5	ND	ND	0.7	0.9
Blood	126.0	5.9	0.8	0.1	0.2	1.1	1.3
Cerebrum	4.3	0.4	0.1	0.1	ND	1.3	0.7
Cerebellum	6.7	0.6	ND	ND	ND	0.9	0.7
Pituitary	175.5	10.1	ND	ND	ND	8.5	5.0
Eyeball	38.7	3.1	0.9	ND	ND	110.3	186.5
Harderian gland	159.9	7.7	1.8	ND	0.3	NA	NA
Submaxillary gland	192.3	8.9	1.0	0.1	0.2	14.1	4.2
Mesenteric lymph node	196.4	9.7	0.8	ND	ND	3.4	4.1
Thyroid	180.2	18.4	ND	ND	ND	81.3	72.1
Thymus	159.3	6.1	1.0	ND	ND	3.6	5.0
Heart	160.5	6.9	0.9	0.2	0.3	2.7	2.9
Lung	181.0	9.9	2.3	0.7	1.1	9.9	10.6
Liver	750.5	73.6	17.4	3.2	3.5	32.4	31.7
Adrenal	377.4	18.3	4.1	ND	ND	4.7	5.0
Kidney	1281.0	36.8	5.0	0.8	0.8	9.8	11.1
Spleen	175.0	8.6	1.8	0.5	0.6	15.1	15.0
Pancreas	174.7	11.5	0.9	0.2	0.3	2.4	2.2

Species / Strain, Breed:	**Rat / SD**					**Dog / Beagle**	
Time (hr):	**0.5**	**8**	**24**	**168**	**168**	**168**	**168**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)**						
Plasma	100.0	4.5	0.5	ND	ND	0.7	0.9
Prostate	126.7	9.6	1.0	ND	ND	5.0	6.1
Testis	47.8	7.4	1.2	0.2	0.5	5.7	6.1
Epididymis	109.5	6.4	1.0	0.2	0.5	4.3	4.1
Seminal vesicle	142.9	19.1	1.6	0.3	0.4	NA	NA
Artery	447.0	78.7	36.4	14.9	18.5	34.6	33.6
Skin (pigmented)	NA	NA	NA	NA	NA	242.7	181.5
Skin (non-pigmented)	151.0	11.9	5.4	1.4	4.3	25.7	41.1
Skeletal muscle	144.8	6.6	1.0	ND	0.6	5.4	5.2
Bone marrow	200.8	10.9	ND	ND	ND	3.6	5.1
White adipose tissue	24.5	2.4	0.6	ND	1.3	1.2	1.6
Brown adipose tissue	144.4	8.2	1.3	ND	2.0	1.2	1.4
Gallbladder	NA	NA	NA	NA	NA	18.1	20.9
Stomach	1143.8	14.9	2.6	0.4	0.4	4.5	4.3
Small intestine	3954.5	80.2	16.5	ND	ND	4.2	2.7
Cecum	156.2	855.2	14.4	0.2	0.3	3.3	4.2
Large intestine	197.7	994.0	9.2	0.3	0.3	3.2	3.9

Abbreviations: ND: Not detected, NA: Not applicable

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-025/ B[redacted]0168 (3 Weeks Old Juvenile Rat)	
Location in CTD: 4.2.2.2-6	
Species / Strain, Breed:	Rat (Juvenile) / SD
Gender / No. of Animals:	M / 3
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% MC
Method of Administration:	PO, Single
Dose (mg/kg):	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	6.87 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Species / Strain, Breed:	**Rat (Juvenile) / SD**			
Time (hr):	**0.5**	**8**	**24**	**168**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)**			
Plasma	171.2	3.7	ND	ND
Blood	204.8	4.5	1.1	ND
Cerebrum	7.5	0.4	0.1	0.1
Cerebellum	11.2	0.3	ND	ND
Pituitary	261.9	ND	ND	ND
Eyeball	51.2	4.0	0.9	ND
Harderian gland	214.4	5.6	1.0	ND
Submaxillary gland	227.1	5.7	0.9	ND
Mesenteric lymph nodes	343.9	8.3	1.2	ND
Thyroid	248.8	12.6	ND	ND
Thymus	205.0	3.8	0.6	0.1
Heart	187.2	5.4	0.9	0.2
Lung	226.5	11.4	3.0	1.3
Liver	886.3	51.6	14.9	1.8
Adrenal	380.9	8.4	2.0	ND
Kidney	1229.7	24.6	3.7	0.6
Spleen	192.7	7.3	1.7	0.4
Pancreas	214.6	10.6	0.8	0.2
Prostate	270.7	6.0	ND	ND

Species / Strain, Breed:	**Rat (Juvenile) / SD**			
Time (hr):	**0.5**	**8**	**24**	**168**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)**			
Plasma	171.2	3.7	ND	ND
Testis	112.9	4.7	0.8	0.2
Epididymis	199.4	4.2	1.0	ND
Seminal vesicle	301.6	8.4	ND	ND
Artery	386.9	59.6	20.7	16.7
Skin	189.3	6.8	3.0	0.4
Skeletal muscle	198.2	4.4	0.9	0.1
Bone marrow	213.9	5.6	ND	ND
White adipose tissue	94.9	2.3	0.6	ND
Brown adipose tissue	184.3	4.5	1.2	0.3
Stomach	1993.0	11.9	4.5	0.5
Small intestine	2099.1	42.8	6.6	0.3
Cecum	723.5	977.6	22.3	0.3
Large intestine	508.1	721.4	14.9	0.3

Abbreviations: ND: Not detected

2.6.5.5.2 Whole Body Autoradiograms

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-017/B[redacted]0379	
Location in CTD: 4.2.2.3-1	
Species Strain:	Rat / SD
Gender / No. of Animals:	M / 1
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	^{14}C-JTE-052 Ointment, 3%
Method of Administration:	Dermal application, Single, Non-occlusive dressing, 24 hr, 80 mg Ointment / 10 cm^2 / animal
Dose:	2.4 mg/animal
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	0.681 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Whole-Body Autoradiography

Species	Skin Condition	Time (hr)	Results
Rat	Intact Skin	24	High radioactivity was only detected in the applied skin. Radioactivity was slightly detectable in the contents of gastrointestinal tract on the radioluminograms.
		168	High radioactivity was only detected in the applied skin.
	Damaged Skin	24	High radioactivity was only detected in the applied skin. Radioactivity was slightly detectable in the contents of gastrointestinal tract on the radioluminograms.
		168	High radioactivity was only detected in the applied skin. Radioactivity was slightly detectable in the contents of gastrointestinal tract on the radioluminograms.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-001/B[redacted]1257	
Location in CTD: 4.2.2.2-4	
Species Strain:	Rat / SD
Gender / No. of Animals:	M / 1
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% MC
Method of Administration:	PO, Single
Dose (mg/kg):	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	6.38 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Whole-Body Autoradiography

Species	Gender / No. of Animals	Time (hr)	Results
Rat	M / 1	0.5	The radioactivity was distributed throughout the body. The highest radioactivity levels were detected in the contents of stomach and contents of small intestine, followed by the urine in bladder, kidney, liver, adrenal, artery, and contents of cecum, which showed notably higher levels than that in the blood. The levels of radioactivity in the eyeball, cerebrum, cerebellum, and bone were lower than that in the blood.
		8	The systemic levels of radioactivity were lower than those at 0.5 hr post-dose. The levels of radioactivity in most of the tissues were similar to or higher than that in the blood. The highest radioactivity levels were detected in the contents of large intestine, followed by the contents of cecum, contents of small intestine, urine in bladder, and liver, which showed notably higher levels than that in the blood.
		24	The systemic levels of radioactivity were lower than those at 8 hr post-dose. The outlines of the radioluminograms were unclear. Radioactivity was detected in the contents of large intestine, contents of cecum, urine in bladder, liver, and skin.
		168	Radioactivity was slightly detectable in the skin on the radioluminograms.

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-005/B[redacted]1262, JTE052-AD-023/B[redacted]0157	
Location in CTD: 4.2.2.3-5 , 4.2.2.3-6	
Target Entry, Test System, and Method:	Plasma, Ultrafiltration, 10 minutes at 37°C incubation
Study System:	*In vitro*
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter
Sample	Plasma
Gender (M/F)	M

	Protein Binding Ratio (%)					
Species	**Mouse**	**Rat**	**Rabbit**	**Dog**	**Minipig**	**Human**
Concentration (ng/mL)						
30	28.4	26.5	26.4	22.2	22.6	29.1
300	28.8	27.1	26.9	21.8	23.0	28.0
3000	29.4	26.7	27.5	19.9	22.7	26.7
100,000	28.8	23.5	26.1	17.7	20.7	21.8

Additional Information: Each value represents the mean of triplicate mesurements using pooled plasma (n = 3 (rabbit, dog, minipig, human), 6 (rat) or 50 (mouse)).

2.6.5.7 Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals

2.6.5.7.1 Feto-Placental Transfer

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-022/B[redacted]0158	
Location in CTD: 4.2.2.3-8	
Species / Strain, Breed:	Rat / SD
Gestation Day / No. of Animals:	Day 18 / 3
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% MC
Method of Administration:	PO, Single
Dose (mg/kg):	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No.: [redacted]
Specific Activity:	6.31 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Gestation Day	**Day 18**			
Time (hr)	**0.5**	**8**	**24**	**48**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)**			
Plasma	191.4	13.1	0.5	0.4
Blood	249.9	16.6	0.6	0.6
Cerebrum	8.9	1.2	0.2	0.1
Cerebellum	10.4	1.2	ND	ND
Pituitary	366.8	26.8	ND	ND
Eyeball	55.8	8.5	1.2	0.8
Harderian gland	294.5	25.8	2.2	1.5
Submaxillary gland	446.4	34.3	1.2	1.1
Mesenteric lymph node	331.2	36.9	1.5	1.3
Thyroid	328.5	31.3	7.8	5.5
Thymus	289.6	23.5	1.2	1.3
Heart	329.8	26.2	1.0	0.9
Lung	337.8	30.0	2.5	2.0
Liver	1042.4	89.5	9.9	6.2
Adrenal	746.3	58.6	7.0	7.0
Kidney	1838.2	79.0	3.2	3.0

Gestation Day	Day 18			
Time (hr)	0.5	8	24	48
Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
Plasma	191.4	13.1	0.5	0.4
Spleen	367.8	29.3	2.6	2.4
Pancreas	356.0	44.4	0.9	0.9
Artery	452.9	47.7	8.5	9.3
Skin	201.9	28.5	5.1	8.0
Skeletal muscle	194.2	20.1	0.6	0.7
Bone marrow	344.7	25.6	ND	1.7
White adipose tissue	30.3	2.3	ND	ND
Brown adipose tissue	157.2	12.4	0.7	0.7
Stomach	1749.1	30.6	3.3	2.3
Small intestine	5441.1	214.3	4.6	8.6
Cecum	485.1	2882.7	36.9	12.9
Large intestine	359.6	1947.6	25.8	8.7
Mammary gland	196.2	17.6	1.8	1.5
Ovary	218.8	15.4	1.5	1.2
Uterus	191.5	26.1	1.2	1.1
Placenta	232.6	22.7	1.4	1.2
Amniotic fluid	8.3	15.5	1.1	0.4
Amnion	134.8	28.5	2.9	2.5
Fetuses	65.7	8.6	0.7	0.6
Fetal blood	60.1	7.0	0.6	0.5
Fetal brain	28.4	4.7	0.4	0.4
Fetal heart	98.4	13.2	ND	ND
Fetal lung	93.6	11.8	1.0	0.8
Fetal kidney	109.3	15.5	ND	0.6
Fetal liver	110.4	11.1	1.2	0.8
Fetal spleen	686.2	ND	ND	ND
Fetal thymus	130.8	ND	ND	ND
Fetal skin	58.0	10.2	0.7	0.6
Fetal gastrointestinal tract	95.4	14.0	1.0	0.8

ND: Not detected
Additional Information: The study was conducted using ^{14}C-JTE-052 and the dose level is expressed as JTE-052 equivalent.
Each value represents the mean of individual values (n = 3).

2.6.5.7.2 Excretion into Milk

Test Article: JTT-052

Report/Study No. JTE052-AD-021/B[redacted]0159	
Location in CTD: 4.2.2.5-5	
Species / Strain, Breed:	Rat / SD
Lactating Day / No. of Animals:	Day 12 / 3
Feeding Condition:	Non-Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% MC
Method of Administration:	PO, Single
Dose (mg/kg):	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No.: [redacted]
Specific Activity:	6.31 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Time (hr)	Concentration of Radioactivity (ng eq./mL)		Milk to Plasma Concentration Ratio
	Plasma	Milk	
0.5 hr	219.5	368.6	1.68
2 hr	53.6	140.7	2.63
4 hr	30.7	83.9	2.73
8 hr	13.9	49.0	3.53
24 hr	0.5	3.4	6.80
48 hr	0.2	0.9	4.50
PK parameters			
t_{max} (hr)	0.5	0.5	--
C_{max} (ng eq./mL)	219.5	368.6	--
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL)	558	1443	2.59
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng eq.·hr/mL)	555	1431	2.58
$t_{1/2}$ (hr)	6.6	6.3	--
(time for calculation - hr)	8 to 48	8 to 48	

Additional Information: The study was conducted using ^{14}C-JTE-052 and the concentrations are expressed as JTE-052 equivalent.
Each concentration value represents the mean of individual values (n = 3).
The ratio of the milk concentration of radioactivity to the plasma concentration of radioactivity and $t_{1/2}$ in milk and plasma were calculated from the mean concentrations.

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies

2.6.5.8.1 Distribution to Blood Cells

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-006/B[redacted]1261	
Location in CTD: 4.2.2.3-7	
Target Entry, Test System, and Method:	Blood, 15 minutes at 37°C incubation
Study System:	*In vitro*
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter
Sample	Blood
Gender (M/F) / No. of Animals:	M / 3

	Distribution (%) / Blood/Plasma Concentration Ratio		
Species	**Rat**	**Dog**	**Human**
Concentration (ng/mL)			
30	55.3 / 1.37	58.5 / 1.28	59.5 / 1.47
300	56.0 / 1.40	58.8 / 1.27	58.1 / 1.42
3000	55.8 / 1.40	58.6 / 1.27	57.6 / 1.40
100,000	55.9 / 1.40	59.6 / 1.31	60.2 / 1.49

Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo*

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-008/JE052PK012, JTE052-AD-026/JE052PK043	
Location in CTD: 4.2.2.4-2 , 4.2.2.4-4	
Species / Strain, Breed:	Rat / SD, Dog / Beagle
Gender / No. of Animals:	M / 3
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% MC
Method of Administration:	PO, Single
Dose (mg/kg):	1
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Rat/Dog: Lot No: [redacted], Juvenile Rat: Lot No: [redacted]
Specific Activity:	Rat: 6.38 MBq/mg, Dog: 3.19 MBq/mg, Juvenile Rat: 6.87 MBq/mg
Analyte:	Radioactivity
Assay:	Off-line Liquid chromatography/ Microplate Scintillation Counter

Species	**Sample**	**Time (hr)**	**Radio-activity**	**Ratio to Radioactivity in Sample (%)**				
				JTE-052	**M1**	**M2**	**M3**	**Others[a]**
Rat	Plasma	0.5	100	92.3	ND	ND	7.7	ND
	Urine	0-24	45.2	93.1	ND	ND	7.0	ND
	Feces	0-24	55.8	75.7	ND	ND	6.6	17.7
	Bile	0-24	10.9	68.3	ND	ND	5.7	26.0
Rat (Juvenile)	Plasma	0.5	171	100.0	ND	ND	ND	ND
	Urine	0-24	51.8	84.6	ND	ND	4.7	10.7
	Feces	0-48	43.6	57.9	ND	ND	12.9	29.2
Dog	Plasma	2	625	80.9	ND	2.3	16.8	ND
		4	449	66.6	ND	3.7	25.2	4.5
	Urine	0-24	59.6	53.2	ND	1.8	33.6	11.4
	Feces	0-48	35.9	25.9	ND	ND	39.6	34.5

Abbreviations: ND: Not detected
Additional Information: Radioactivity: Each value represents the mean of individual values (rat; n = 3, dog; n = 3, juvenile rat; n = 3).
Ratio to radioactivity in sample: Value obtained from pooled samples of the individuals (rat; n = 3, dog; n = 3, juvenile rat; n = 3).
Radioactivity unit: ng eq./mL (Plasma), % of dose (Urine, Feces, Bile).
The studies were conducted using ^{14}C-JTE-052.
[a] Including unextracted radioactivity.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-016/JE052PK032, JTE052-AD-027/JE052PK036	
Location in CTD: 4.2.2.4-3 , 4.2.2.4-5	
Species / Strain, Breed:	Human, Japanese
Gender / No. of Animals:	M / 6
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle / Formulation:	--
Method of Administration:	PO, Repeated, Day14
Dose (mg/man/day):	50
Analyte / Assay:	JTE-052, Metabolites / LC/MS

Sample	Pooled Period	JTE-052	M1	M3	M4	M5
Plasma	0-24 hr	**Average Plasma Concentration (ng/mL)**				
		88.379 (100.0)	0.722 (0.8)	0.356 (0.4)	0.635 (0.7)	1.534 (1.7)
Urine		**Excretion (% of dose)**				
		69.1 (100.0)	1.2 (1.7)	1.2 (1.7)	1.5 (2.1)	1.0 (1.4)

Abbreviations: --: Not applicable
Additional Information:
Plasma and urine concentrations were calculated using the calibration curve of JTE-052.
Plasma pooled samples of six individuals at each sampling point were mixed to have average concentrations of parent drug and the metabolites during the pooled period.
Pooled urine sample was prepared by mixing the individual urine samples collected from each subject (n = 6) (Day 14: 0 to 6, 6 to 12, 12 to 24 hr).
Values in parentheses represent the ratio of concentration of the metabolites to that of JTE-052.

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro*

Test Article: JTE-052

Report/Study No.: JTE052-AD-009/B[redacted]1263, JTE052-AD-024/B[redacted]0327 (Liver); JTE052-AD-020/B[redacted]0479 (Skin)	
Location in CTD: 4.2.2.4-7 , 4.2.2.4-8 , 4.2.2.4-6	
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Microsomes
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted] and [redacted]
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio HPLC

Species	Gender	Tissue	Metabolic Activity (pmol/min/mg protein)			
			Metabolic Degradation Rate	Formation Rate of Metabolites		
			JTE-052	M1	M2	M3
Mouse	Male	Liver	5.5 (86.8)	1.1 (2.6)	3.0 (7.2)	1.5 (3.5)
Rat	Male	Liver	4.2 (90.0)	0.9 (2.2)	1.2 (3.0)	2.0 (4.9)
Rabbit	Female	Liver	6.3 (85.1)	1.3 (3.1)	2.9 (7.0)	2.1 (5.0)
Dog	Male	Liver	1.8 (95.7)	ND	0.6 (1.4)	1.2 (2.9)
Minipig[a]	Male	Liver	18.0 (57.0)	4.7 (11.2)	3.5 (8.3)	6.5 (15.7)
Human	Female	Skin	0.0 (100)	ND	ND	ND
	Male & Female	Liver	3.7 (91.3)	0.6 (1.4)	2.0 (4.9)	1.1 (2.5)

Abbreviations: ND: Not detected
Additional Information: Values represent the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 µmol/L.
Incubation time: 1 hr, Microsomal concentration: 2 mg protein/mL.
[a] In minipig liver microsomes, two unknown peaks were also detected (the percentage of radioactivity to the total peak area: 7.9% in total).

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-010/B[redacted]1264, JTE052-AD-024/B[redacted]0327	
Location in CTD: 4.2.2.4-9 , 4.2.2.4-8	
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Cryopreserved Hepatocytes
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio HPLC

Species	**Gender**	**Incubation Time (hr)**	**Metabolic Activity (pmol/min/10^6 cells)**			
			Metabolic Degradation Rate	**Formation Rate of Metabolites**		
			JTE-052	**M1**	**M2**	**M3**
Mouse	Male	1	1.3	ND	ND	1.3
			(98.5)			(1.5)
		4	0.6	ND	ND	0.6
			(97.3)			(2.8)
Rat	Male	1	1.0 (98.8)	ND	ND	1.0 (1.2)
		4	1.0 (95.5)	ND	0.3 (1.3)	0.7 (3.2)
Rabbit	Female	1	0.0	ND	ND	ND
			(100.0)			
		4	0.5	ND	ND	0.5
			(97.7)			(2.4)
Dog	Male	1	0.0 (100.0)	ND	ND	ND
		4	0.8 (96.3)	ND	ND	0.8 (3.7)
Minipig	Male	1	3.6	ND	ND	3.6
			(95.8)			(4.3)
		4[a]	2.8	ND	ND	2.4
			(86.5)			(11.5)

Species	Gender	Incubation Time (hr)	Metabolic Activity (pmol/min/10^6 cells)			
			Metabolic Degradation Rate	Formation Rate of Metabolites		
			JTE-052	M1	M2	M3
Human	Male & Female	1	0.0 (100.0)	ND	ND	ND
		4	0.0 (100.0)	ND	ND	ND

Abbreviations: ND: Not detected
Additional Information: Values represent the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 µmol/L.
Incubation time: 1 or 4 hr, Cell density: 1×10^6 cells/mL.
[a] In minipig hepatocytes, an unknown peak was also detected after 4 hr incubation (the percentage of radioactivity to the total peak area: 2.0%).

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-011/B[redacted]1265, JTE052-AD-020/B[redacted]0479	
Location in CTD: 4.2.2.4-10 , 4.2.2.4-6	
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Recombinant Human CYP-Expressing Enzymes
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted] and [redacted]
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio HPLC

CYP Isoform	Metabolic Activity (pmol/min/nmol P450)			
	Metabolic Degradation Rate	Formation Rate of Metabolites		
	JTE-052	M1	M2	M3
CYP1A1	30.9 (98.2)	ND	ND	30.9 (1.9)
CYP2C19	119.2 (92.9)	ND	ND	119.2 (7.2)
CYP2D6	25.9 (98.5)	ND	ND	25.9 (1.6)
CYP3A4	163.4 (90.2)	25.9 (1.6)	97.5 (5.9)	40.8 (2.5)

Abbreviations: ND: Not detected
Additional Information: Values represent the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 µmol/L.
Incubation time: 1 hr, CYP concentration: 50 pmol CYP/mL.
^{14}C-JTE-052 was not metabolized by CYP1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2E1 or 3A5.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-011/B[redacted]1265	
Location in CTD: 4.2.2.4-10	
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Human Liver Microsomes (Effect of CYP inhibitors)
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio HPLC

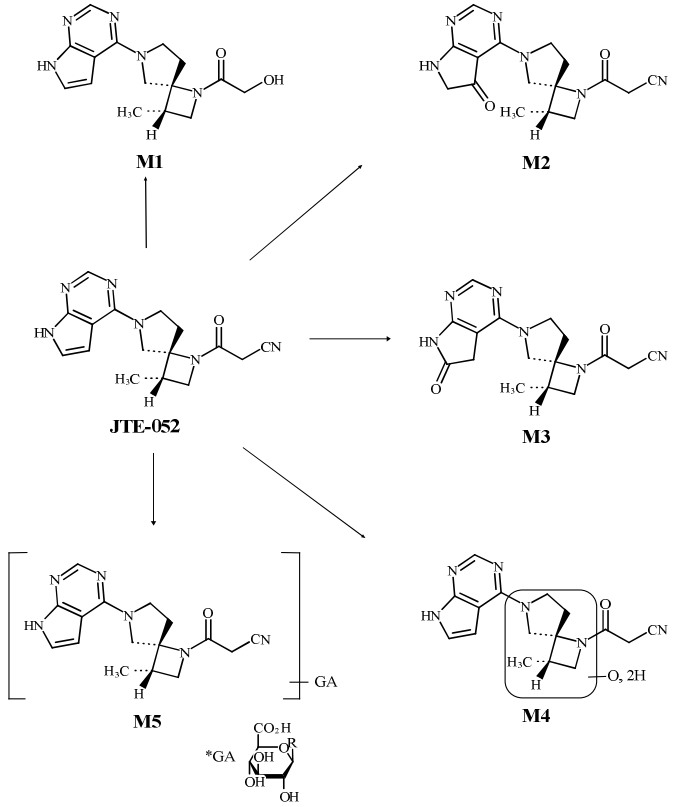
Inhibitor (CYP)	**Inhibitor Concentration (µmol/L)**	**Percent Inhibition of Metabolism (%)**	**Percent Inhibition of Metabolite Formation (%)**		
		JTE-052	**M1**	**M2**	**M3**
Sulfaphenazole (CYP2C9)	1	15.5	53.6	9.4	--
	10	10.7	28.6	--	38.5
(*S*)-(+)-*N*-3-Benzylnirvanol (CYP2C19)	1	10.7	42.9	3.2	11.6
	10	7.2	21.5	9.4	11.6
Quinidine (CYP2D6)	0.1	20.3	42.9	18.8	11.6
	1	8.4	64.3	9.4	--
Ketoconazole (CYP3A4/5)	0.1	38.1	100.0	9.4	19.3
	1	100.0	100.0	100.0	100.0

Abbreviations: --: No inhibition (≤0% of percent inhibition)
Additional Information: Values represent the mean of duplicate incubations.
Initial concentration of ^{14}C-JTE-052: 5 µmol/L.
Incubation time: 1 hr.
Microsomal concentration: 2 mg protein/mL.

2.6.5.11 Pharmacokinetics: Postulated Metabolic Pathways

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-007/JE052PK013, JTE052-AD-016/JE052PK032	
Location in CTD: 4.2.2.4-1 , 4.2.2.4-3	
Study System:	Identification and Characterization of Metabolites of JTE-052



Additional Information: Rat liver microsome samples: Test article; ^{14}C-JTE-052, Initial concentration of ^{14}C- JTE-052; 5 µmol/L, Incubation time; 1 hr, Microsomal concentration; 2 mg protein/mL.
Plasma samples: Test article; JTE-052, Formulation; 0.5% MC (rat), tablet (human), Method of administration; PO, Dose; 10 and 30 mg/kg (rat, Day 89), 50 mg/man/day (human, Day14); Species; Rat, human, No. of animals / Gender; Pool (rat: n = 5, human: n = 6) / Male, Feeding condition; Non-fasting (rat), fed (human), Assay; LC/MS/MS.

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

2.6.5.12.1 A

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-013/JE052PK021	
Location in CTD: 4.2.2.4-11	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on CYP Isoform Specific Activities (IC_{50} Determination)
Analyte / Assay:	CYP Model Substrate Metabolites / LC/MS/MS

CYP Isoform	**CYP Reaction**	**IC_{50} (µmol/L)**	
		Pre-incubation Time	
		0 min	**30 min**
1A2	Phenacetin *O*-deethylation	>30 (88.8%)	>30 (94.0%)
2A6	Coumarin 7-hydroxylation	>30 (96.5%)	>30 (93.2%)
2B6	Bupropion hydroxylation	>30 (92.9%)	>30 (99.2%)
2C8	Amodiaquine *N*- deethylation	>30 (97.7%)	>30 (103.9%)
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>30 (95.0%)	>30 (95.1%)
2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>30 (93.8%)	>30 (94.9%)
2D6	(±)-Bufuralol 1'-hydroxylation	>30 (90.9%)	>30 (92.5%)
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>30 (85.5%)	>30 (77.3%)
	Midazolam 1'-hydroxylation	>30 (89.4%)	>30 (81.6%)

Additional Information: Initial concentrations of JTE-052: 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µmol/L.
Values in parentheses represent the remaining activity at 30 µmol/L of JTE-052; the mean of duplicate incubations.
Concentrations of CYP model substrates: phenacetin (50 µmol/L), coumarin (2 µmol/L), bupropion (50 µmol/L), amodiaquine (2 µmol/L), diclofenac (5 µmol/L), *S*-(+)-mephenytoin (40 µmol/L), (±)-bufuralol (5 µmol/L), testosterone (40 µmol/L), midazolam (5 µmol/L).
Incubation time: 10 min (CYP1A2, 2C19 and 2D6: 20 min).
Microsomal concentration: 0.13 mg protein/mL.

2.6.5.12.2 B

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-014/[redacted]3147	
Location in CTD: 4.2.2.4-12	
Study System:	Enzyme Induction Study of JTE-052 in Human Hepatocytes (Induction Ratio: mRNA Level)
Analyte / Assay:	mRNA / RT-PCR

Compound	**Concentration**	**Induction Ratio (mRNA Level)**		
		CYP1A2	**CYP2B6**	**CYP3A4**
DMSO	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.00 (0 ± 0)	1.00 ± 0.00 (0 ± 0)	1.00 ± 0.00 (0 ± 0)
JTE-052	0.3 µmol/L	0.973 ± 0.125 (0 ± 0)	1.14 ± 0.04 (1 ± 1)	1.06 ± 0.08 (0 ± 0)
	1 µmol/L	0.915 ± 0.189 (0 ± 0)	1.04 ± 0.07 (1 ± 2)	0.861 ± 0.075 (–1 ± 0)
	3 µmol/L	1.06 ± 0.20 (0 ± 0)	1.08 ± 0.12 (2 ± 3)	1.02 ± 0.01 (0 ± 0)
	10 µmol/L	1.46 ± 0.09 (0 ± 0)	1.16 ± 0.18 (2 ± 3)	1.32 ± 0.27 (2 ± 1)
	30 µmol/L	1.82 ± 0.64 (1 ± 0)	1.31 ± 0.23 (5 ± 7)	2.14 ± 0.36 (9 ± 2)
Positive control	--	115 ± 53 (100 ± 0)	18.2 ± 15.3 (100 ± 0)	14.2 ± 5.3 (100 ± 0)

Abbreviations: --: Not applicable
Additional Information: Each value represents the mean ± SD of three lots of human hepatocytes (fresh).
Induction ratio was calculated as the ratio of mRNA expression level to vehicle control (0.1% DMSO).
Values in parentheses represent the percentage ± SD increase of relative to the positive control.
Positive controls: omeprazole (50 µmol/L, CYP1A2), phenobarbital (750 µmol/L, CYP2B6), rifampin (10 µmol/L, CYP3A4).
Incubation time: 3 days.

2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-017/B[redacted]0379						
Location in CTD: 4.2.2.3-1						
Species / Breed:	Rat / SD					
Gender / No. of Animals:	M / 3					
Feeding Condition:	Fasting					
Vehicle/Formulation:	^{14}C-JTE-052 Ointment, 3%					
Method of Administration:	Dermal application, Single, Non-occlusive dressing, 24 hr, 80 mg Ointment / 10 cm^2 / animal					
Dose	2.4 mg/animal					
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]					
Specific Activity:	0.681MBq/mg					
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter					
Time (hr)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)**					
	Intact Skin			**Damaged Skin**		
	Urine	**Feces**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**
24	0.78	0.35	1.16	4.01	1.62	5.79
48	0.80	0.39	1.23	4.14	1.83	6.13
72	0.80	0.39	1.25	4.16	1.86	6.18
96	0.81	0.40	1.25	4.16	1.87	6.19
120	0.81	0.40	1.26	4.17	1.87	6.24
144	0.81	0.40	1.30	4.18	1.88	6.26
168	0.82	0.44	1.43	4.19	1.90	6.31
Ointment (24 hr)[b]	96.84			93.24		
Application site (168 hr)[c]	2.40			2.98		
Carcass (168 hr)[d]	0.15			ND		
Total[e]	100.98			102.66		

Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.
Damaged Skin: The stratum corneum was removed.
[a] Include the radioactivity of the cage washings.
[b] The radioactivity of the ointment removed from the application site at 24 hours after application.
[c] The radioactivity in the applied skin at 168 hours after application.
[d] The radioactivity in the rest of animal body after removing radioactivity at the application site.
[e] Include the radioactivity of the washings of jackets and stainless mesh.
The washings of jacket and stainless mesh: Intact Skin; 0.15%, Damaged Skin; 0.10%.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-001/B[redacted]1257								
Location in CTD: 4.2.2.2-4								
Species / Strain:	Rat / SD							
Gender / No. of Animals:	M / 3							
Feeding Condition:	Fasting							
Vehicle/Formulation:	0.5% MC				10% DMSO Saline			
Method of Administration:	PO, Single				IV, Single			
Dose (mg/kg):	1 mg/kg				1 mg/kg			
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]							
Specific Activity:	6.38 MBq/mg							
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter							
Time (hr)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)**							
	Urine	**Feces**	**Expired Air**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Expired Air**	**Total[a]**
24	45.2	55.8	0.1	101.5	65.1	29.8	<0.1	97.1
48	45.5	56.9	0.1	102.9	65.3	30.6	<0.1	98.2
72	45.5	57.0	NT	103.1	65.3	30.7	NT	98.3
96	45.5	57.0	NT	103.1	65.4	30.8	NT	98.5
120	45.6	57.1	NT	103.2	65.4	30.9	NT	98.5
144	45.6	57.1	NT	103.2	65.4	30.9	NT	98.5
168	45.6	57.1	NT	103.3	65.4	30.9	NT	98.6

Abbreviations: ND: Not detected, NT: Not tested
Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.
[a] The total recovered percentage included the radioactivity of the cage washing.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-025/B[redacted]0168			
Location in CTD: 4.2.2.2-6			
Species / Strain:	Rat (Juvenile) / SD		
Gender / No. of Animals:	M / 3		
Feeding Condition:	Fasting		
Vehicle/Formulation:	0.5% MC		
Method of Administration:	PO, Single		
Dose (mg/kg):	1 mg/kg		
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]		
Specific Activity:	6.87 MBq/mg		
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter		
Time (hr)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)**		
	Urine	**Feces**	**Total[a]**
24	51.8	40.0	93.3
48	52.1	43.6	97.4
72	52.2	44.7	98.7
96	52.2	44.8	98.8
120	52.2	44.8	98.8
144	52.3	44.8	98.9
168	52.3	44.8	99.0

Additional Information: Each value represents mean of three individuals.

[a] The total recovered percentage included the radioactivity of the cage washing.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-003/P[redacted]0263						
Location in CTD: 4.2.2.2-7						
Species / Breed:	Dog /Beagle					
Gender / No. of Animals:	M / 3					
Feeding Condition:	Fasting					
Vehicle/Formulation:	0.5% MC			10% DMSO Saline		
Method of Administration:	PO, Single			IV, Single		
Dose (mg/kg):	1 mg/kg			1 mg/kg		
Radionuclide:	^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]					
Specific Activity:	6.38 MBq/mg					
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter					
Time (hr)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)**					
	Urine	**Feces**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**
24	59.6	30.0	91.0	65.8	22.3	90.1
48	61.4	35.9	98.9	68.0	26.3	96.6
72	61.7	36.4	99.9	68.3	27.2	97.8
96	61.8	36.6	100.2	68.4	27.4	98.2
120	61.9	36.6	100.3	68.5	27.5	98.4
144	61.9	36.7	100.4	68.5	27.5	98.6
168	61.9	36.7	100.5	68.6	27.5	98.6

Additional Information: Each value represents mean of three individuals.

[a] The total recovered percentage included the radioactivity of the cage washing.

2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile

2.6.5.14.1 Pharmacokinetics: Excretion into Bile

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-001/B[redacted]1257					
Location in CTD: 4.2.2.2-4					
Species / Strain:		Rat / SD (Bile Duct Cannulated)			
Gender / No. of Animals:		M / 3			
Feeding Condition:		Fasting			
Vehicle/Formulation:		0.5% MC (PO), 10% DMSO Saline (IV)			
Method of Administration:		PO / IV, Single			
Dose (mg/kg):		1 mg/kg			
Radionuclide:		^{14}C-JTE-052, Lot No: [redacted]			
Specific Activity:		6.38 MBq/mg			
Analyte / Assay:		Radioactivity / Liquid Scintillation Counter			
Administration Route	**Time (hr)**	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)**			
		Bile	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**
PO	8	9.6	NT	NT	NA
	24	10.9	48.7	36.5	100.2
	48	10.9	49.0	37.6	102.0[b]
IV	8	13.3	NT	NT	NA
	24	14.0	60.7	7.5	88.6
	48	14.1	61.7	10.2	93.2[b]

Abbreviations: NT: Not tested, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
[a] The total recovered percentage included the radioactivity of the cage washing.
[b] The total recovered percentage at 48 hours included the radioactivity of the gastrointestinal contents and the residual percentage in the body.
PO: Gastrointestinal contents; <0.1%, Residual percentage in the body; 0.2%.
IV: Gastrointestinal contents; 0.1%, Residual percentage in the body; 0.4%.

2.6.5.14.2 Enterohepatic Circulation

No studies have been conducted at present.

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

2.6.5.15.1 A

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Transcellular Transport of JTE-052 across Caco-2 Cell Monolayers (Effect of MDR1 and BCRP Inhibitor)
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Compound	**Compound Concentration (μmol/L)**	**Inhibitor**	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)**		**Efflux Ratio[a]**
			Apical to Basal	**Basal to Apical**	
^{14}C-JTE-052	1	--	2.45 ± 0.07	15.5 ± 0.3	6.3
	10	--	2.46 ± 0.06	16.0 ± 0.3	6.5
	30	--	2.47 ± 0.10	14.7 ± 0.2	6.0
	1	Verapamil	4.69 ± 0.37	6.95 ± 0.30	1.5
	1	Ko143	2.19 ± 0.09	16.1 ± 0.5	7.4
^{3}H-Digoxin	1	--	0.861 ± 0.008	13.3 ± 0.3	15.4
^{3}H-E3S	0.1	--	0.899 ± 0.043	32.5 ± 1.2	36.2
^{14}C-Mannitol	10	--	0.403 ± 0.031	0.383 ± 0.039	1.0

Abbreviations: --: Not applicable
Additional Information: P_{app} values are represented as the mean ± SD of three samples.
[a] Ratio of the means of the 'basal to apical' to 'apical to basal' P_{app} values.
The study was conducted using ^{14}C-JTE-052.
Cells: Caco-2 cells.
Incubation: 37°C, 4 hr, pH7.4.
Concentration of verapamil: 30 μmol/L.
Concentration of Ko143: 1 μmol/L.
Digoxin: MDR1 substrate, E3S: BCRP substrate, Mannitol: Paracellularly transported compound, Verapamil: MDR1 inhibitor, Ko143: BCRP inhibitor.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Time Dependent Uptake of JTE-052 into Control Cells and Human OAT1-expressing HEK293 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Compound	**Compound Concentration**	**Inhibitor**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Volume (µL/mg protein)**		**Uptake Clearance (µL/mg protein/min)**
				Control	**hOAT1**	
^{14}C-JTE-052	1 µmol/L	--	1	8.74 ± 0.37	9.26 ± 0.19	0.520
			2	13.0 ± 1.1	10.7 ± 0.4	0.000
			5	15.7 ± 0.6	12.3 ± 1.1	0.000
	10 µmol/L	--	1	8.12 ± 0.51	9.10 ± 0.26	0.980
			2	11.5 ± 0.3	10.1 ± 0.3	0.000
			5	13.9 ± 0.3	12.1 ± 0.2	0.000
	30 µmol/L	--	1	8.49 ± 0.47	9.26 ± 0.28	0.770
			2	11.7 ± 0.7	12.6 ± 0.3	0.450
			5	14.0 ± 0.6	14.7 ± 0.7	0.140
	1 µmol/L	Probenecid	1	11.3 ± 0.6	9.23 ± 0.69	0.000
			2	12.2 ± 1.1	13.6 ± 0.8	0.700
			5	15.1 ± 1.0	16.7 ± 1.5	0.320
^{3}H-PAH	1 µmol/L	--	0.5	0.188 ± 0.062	20.0 ± 0.8	39.6

Abbreviations: --: Not applicable
Additional Information: Cleared volume values are represented as the mean ± SD of three samples.
The study was conducted using ^{14}C-JTE-052.
Cells: HEK293 cells transfected with a vector containing human OAT1 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C.
Concentration of probenecid: 100 µmol/L.
PAH: hOAT1 substrate, Probenecid: hOAT1inhibitor.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Time-dependent Uptake of JTE-052 into Control Cells and Human OAT3-expressing HEK293 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Compound	**Compound Concentration**	**Inhibitor**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Volume (µL/mg protein)**		**Uptake Clearance (µL/mg protein/min)**
				Control	**hOAT3**	
^{14}C-JTE-052	1 µmol/L	--	1	8.74 ± 0.37	16.1 ± 2.4	7.36
			2	13.0 ± 1.1	22.8 ± 2.0	4.90
			5	15.7 ± 0.6	28.7 ± 0.6	2.60
	10 µmol/L	--	1	8.12 ± 0.51	13.3 ± 1.3	5.18
			2	11.5 ± 0.3	22.8 ± 0.5	5.65
			5	13.9 ± 0.3	26.0 ± 0.8	2.42
	30 µmol/L	--	1	8.49 ± 0.47	14.2 ± 1.4	5.71
			2	11.7 ± 0.7	20.6 ± 0.8	4.45
			5	14.0 ± 0.6	22.2 ± 0.2	1.64
	1 µmol/L	Probenecid	1	11.3 ± 0.6	9.37 ± 1.44	0.000
			2	12.2 ± 1.1	12.4 ± 2.0	0.100
			5	15.1 ± 1.0	16.3 ± 0.4	0.240
^{3}H- E3S	0.05 µmol/L	--	2	1.38 ± 0.15	53.3 ± 5.9	26.0

Abbreviations: --: Not applicable
Additional Information: Cleared volume values are represented as the mean ± SD of three samples.
The study was conducted using ^{14}C-JTE-052.
Cells: HEK293 cells transfected with a vector containing human OAT3 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C.
Concentration of probenecid: 100 µmol/L.
E3S: hOAT3 substrate, Probenecid: hOAT3 inhibitor.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Time-dependent Uptake of JTE-052 Into Control Cells and Human OCT2-expressing HEK293 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Compound	**Compound Concentration**	**Inhibitor**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Volume (µL/mg protein)**		**Uptake Clearance (µL/mg protein/min)**
				Control	**hOCT2**	
^{14}C-JTE-052	1 µmol/L	--	1	9.51 ± 0.37	11.7 ± 0.2	2.19
			2	9.98 ± 2.14	15.4 ± 1.1	2.71
			5	12.3 ± 2.1	16.4 ± 0.4	0.820
	10 µmol/L	--	1	9.13 ± 0.21	11.0 ± 0.3	1.87
			2	11.7 ± 0.5	14.8 ± 0.9	1.55
			5	13.1 ± 0.6	16.2 ± 0.3	0.620
	30 µmol/L	--	1	9.50 ± 0.35	10.4 ± 0.3	0.900
			2	11.3 ± 0.5	13.5 ± 0.6	1.10
			5	13.8 ± 0.6	16.2 ± 0.9	0.480
	1 µmol/L	Quinidine	1	8.73 ± 0.25	9.12 ± 0.27	0.390
			2	13.9 ± 0.9	14.8 ± 1.0	0.450
			5	18.8 ± 0.5	17.4 ± 1.3	0.000
^{14}C-Metformin	10 µmol/L	--	2	0.828 ± 0.045	100 ± 3	49.6

Abbreviations: --: Not applicable
Additional Information: Cleared volume values are represented as the mean ± SD of three samples.
The study was conducted using ^{14}C-JTE-052.
Cells: HEK293 cells transfected with a vector containing human OCT2 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C.
Concentration of quinidine: 300 µmol/L.
Metformin: hOCT2 substrate, Quinidine: hOCT2 inhibitor.

2.6.5.15.2 B

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on Transcellular Transport of MDR1 Substrate across Caco-2 cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (µmol/L)**	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)**		**Efflux Ratio[a]**	**% of Control[b]**	**IC_{50} (µmol/L)**
			Apical to Basal	**Basal to Apical**			
^{3}H-Digoxin	JTE-052	0	0.634 ± 0.155	13.8 ± 1.3	21.8	100.0	--
		0.1	0.609 ± 0.058	13.1 ± 0.2	21.5	98.6	>30
		0.3	0.646 ± 0.055	14.7 ± 0.9	22.8	104.8	
		1	0.618 ± 0.076	13.9 ± 0.4	22.5	103.4	
		3	0.699 ± 0.046	15.0 ± 0.4	21.5	98.6	
		10	0.656 ± 0.052	13.8 ± 0.5	21.0	96.2	
		30	0.686 ± 0.014	13.2 ± 0.6	19.2	87.5	
	Verapamil	0.1	0.797 ± 0.047	13.4 ± 1.1	16.8	76.0	0.464
		0.3	0.904 ± 0.043	12.7 ± 0.6	14.0	62.5	
		1	1.40 ± 0.05	10.5 ± 0.4	7.5	31.3	
		3	2.00 ± 0.13	8.86 ± 0.34	4.4	16.3	
		10	2.78 ± 0.08	6.53 ± 0.46	2.3	6.3	
		30	3.58 ± 0.22	5.06 ± 0.25	1.4	1.9	
^{14}C-Mannitol	--	--	0.453 ± 0.039	0.482 ± 0.015	1.1	--	--

Abbreviations: --: Not applicable
Additional Information: P_{app} values are represented as the mean ± SD of three samples.
[a] Ratio of the means of the 'basal to apical' to 'apical to basal' P_{app} values.
[b] % of control was calculated based on the efflux ratio.
The study was conducted using JTE-052.
Cells: Caco-2 cells.
Incubation: 37°C, 2 hr, pH7.4.
Concentration of digoxin: 1 µmol/L.
Concentration of mannitol: 10 µmol/L.
Digoxin: MDR1 substrate, Verapamil: MDR1 inhibitor, Mannitol: Paracellularly transported compound.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on Transcellular Transport of BCRP Substrate across Caco-2 cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (μmol/L)**	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)**		**Efflux Ratio[a]**	**% of Control[b]**	**IC_{50} (μmol/L)**
			Apical to Basal	**Basal to Apical**			
^{3}H-E3S	JTE-052	0	1.02 ± 0.09	34.1 ± 1.7	33.4	100.0	--
		0.1	0.906 ± 0.019	33.4 ± 2.7	36.9	110.8	>30
		0.3	1.02 ± 0.03	34.2 ± 2.8	33.5	100.3	
		1	0.922 ± 0.071	34.0 ± 2.8	36.9	110.8	
		3	0.848 ± 0.062	32.5 ± 1.1	38.3	115.1	
		10	0.893 ± 0.044	31.7 ± 0.9	35.5	106.5	
		30	0.984 ± 0.037	29.2 ± 2.5	29.7	88.6	
	Ko143	0.001	0.944 ± 0.066	35.2 ± 1.8	37.3	112.0	0.146
		0.003	1.00 ± 0.04	33.8 ± 1.7	33.8	101.2	
		0.01	1.05 ± 0.08	34.7 ± 0.8	33.0	98.8	
		0.03	1.14 ± 0.20	32.5 ± 2.2	28.5	84.9	
		0.1	1.42 ± 0.16	33.2 ± 0.4	23.4	69.1	
		0.3	2.83 ± 0.19	22.3 ± 2.9	7.9	21.3	
^{14}C-Mannitol	--	--	0.453 ± 0.039	0.482 ± 0.015	1.1	--	--

Abbreviations: --: Not applicable

Additional Information: P_{app} values are represented as the mean ± SD of three samples.

[a] Ratio of the means of the 'basal to apical' to 'apical to basal' P_{app} values.

[b] % of control was calculated based on the efflux ratio.

Cells: Caco-2 cells.

Incubation: 37°C, 2 hr, pH7.4.

Concentration of E3S: 0.1 μmol/L.

Concentration of mannitol: 10 μmol/L.

E3S: BCRP substrate, Ko143: BCRP inhibitor, Mannitol: Paracellularly transported compound.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on Transport of hOAT1 Substrate into Human OAT1-expressing S_2 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Substrate	Compound	Compound Concentration (µmol/L)	Uptake Clearance (µL/min/mg protein)		Remaining Activity (% of Control)	IC_{50} (µmol/L)
			Control	hOAT1		
^{3}H-PAH	JTE-052	0	0.309 ± 0.110	25.7 ± 0.8	100.0	1.59
		0.1	0.318 ± 0.121	33.9 ± 0.6	132.3	
		0.3	0.268 ± 0.023	29.2 ± 0.2	113.9	
		1	0.298 ± 0.022	21.3 ± 2.2	82.7	
		3	0.329 ± 0.074	13.8 ± 1.1	53.1	
		10	0.265 ± 0.037	10.9 ± 0.6	41.9	
		30	0.326 ± 0.041	10.2 ± 0.1	38.9	
	Probenecid	0	0.284 ± 0.014	31.1 ± 0.3	100.0	3.89
		0.3	0.247 ± 0.018	31.0 ± 0.5	99.8	
		1	0.282 ± 0.035	24.1 ± 1.2	77.3	
		3	0.281 ± 0.066	19.1 ± 3.7	61.1	
		10	0.270 ± 0.041	8.05 ± 0.82	25.2	
		30	0.229 ± 0.065	5.47 ± 0.96	17.0	
		300	0.264 ± 0.025	0.857 ± 0.085	1.9	

Additional Information: Uptake clearance values are represented as the mean ± SD of three samples.
Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: S_2 cells transfected with a vector containing human OAT1 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C, 2 min.
PAH: hOAT1 substrate, Concentration of PAH: 1 µmol/L.
Probenecid: hOAT1 inhibitor.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on Transport of hOAT3 Substrate into Human OAT3-expressing S_2 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (μmol/L)**	**Uptake Clearance (μL/min/mg protein)**		**Remaining Activity (% of Control)**	**IC_{50} (μmol/L)**
			Control	**hOAT3**		
^{3}H-E3S	JTE-052	0	1.07 ± 0.17	26.2 ± 2.6	100.0	6.38
		0.1	0.968 ± 0.201	29.5 ± 1.2	113.5	
		0.3	0.963 ± 0.099	30.1 ± 0.1	115.9	
		1	0.912 ± 0.201	33.8 ± 1.0	130.9	
		3	1.03 ± 0.12	25.4 ± 1.1	97.0	
		10	1.25 ± 0.20	10.1 ± 1.5	35.2	
		30	1.20 ± 0.09	7.80 ± 0.26	26.3	
	Probenecid	0	1.04 ± 0.09	20.9 ± 1.0	100.0	5.73
		0.03	0.942 ± 0.051	27.0 ± 1.0	131.2	
		0.1	1.12 ± 0.13	24.8 ± 1.2	119.2	
		1	0.917 ± 0.045	21.2 ± 0.7	102.1	
		3	0.943 ± 0.124	15.2 ± 0.5	71.8	
		10	1.04 ± 0.09	8.65 ± 0.28	38.3	
		100	1.19 ± 0.10	3.13 ± 0.16	9.8	

Additional Information: Uptake clearance values are represented as the mean ± SD of three samples.
Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: S_2 cells transfected with a vector containing human OAT3 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C, 2 min.
E3S: hOAT3 substrate, Concentration of E3S: 0.05 μmol/L.
Probenecid: hOAT3 inhibitor.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on Transport of hOCT2 Substrate into Human OCT2-expressing HEK293 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (µmol/L)**	**Uptake Clearance (µL/min/mg protein)**		**Remaining Activity (% of Control)**	**IC_{50} (µmol/L)**
			Control	**hOCT2**		
^{14}C-Metformin	JTE-052	0	0.406 ± 0.019	50.7 ± 3.0	100.0	>30
		0.1	0.491 ± 0.086	53.3 ± 3.3	105.0	
		0.3	0.494 ± 0.099	51.3 ± 0.3	101.0	
		1	0.376 ± 0.041	50.7 ± 0.3	100.1	
		3	0.335 ± 0.052	48.3 ± 1.3	95.4	
		10	0.255 ± 0.029	48.5 ± 0.7	95.9	
		30	0.253 ± 0.089	44.7 ± 0.7	88.4	
	Quinidine	0	0.399 ± 0.029	51.2 ± 2.8	100.0	14.6
		1	0.347 ± 0.037	44.8 ± 2.4	87.5	
		3	0.325 ± 0.042	46.1 ± 0.8	90.1	
		10	0.263 ± 0.055	30.8 ± 1.6	60.1	
		30	0.194 ± 0.033	14.2 ± 0.6	27.6	
		100	0.190 ± 0.001	3.40 ± 0.12	6.3	
		300	0.195 ± 0.034	0.755 ± 0.028	1.1	

Additional Information: Uptake clearance values are represented as the mean ± SD of three samples.
Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: HEK293 cells transfected with a vector containing human OCT2 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C, 2 min.
Metformin: hOCT2 substrate, Concentration of metformin: 10 µmol/L.
Quinidine: hOCT2 inhibitor.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on Transport of OATP1B1 Substrate into OATP1B1-expressing HEK293 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (μmol/L)**	**Uptake Clearance (μL/min/mg protein)**		**Remaining Activity (% of Control)**	**IC_{50} (μmol/L)**
			Control	**OATP1B1**		
^{3}H-$E_2$17βG	JTE-052	0	0.142 ± 0.026	47.5 ± 4.8	100.0	>30
		0.1	0.185 ± 0.030	51.8 ± 0.6	109.0	
		0.3	0.142 ± 0.040	53.5 ± 2.6	112.7	
		1	0.200 ± 0.044	53.5 ± 1.0	112.5	
		3	0.206 ± 0.020	51.8 ± 1.9	108.9	
		10	0.187 ± 0.052	50.6 ± 3.7	106.5	
		30	0.170 ± 0.050	42.7 ± 1.7	89.8	
	Rifampicin	0	0.151 ± 0.024	41.0 ± 2.3	100.0	1.30
		0.03	0.200 ± 0.056	44.0 ± 2.0	107.2	
		0.1	0.179 ± 0.047	43.2 ± 1.7	105.3	
		0.3	0.194 ± 0.046	40.9 ± 0.9	99.6	
		1	0.154 ± 0.029	25.4 ± 0.6	61.8	
		3	0.222 ± 0.021	10.9 ± 1.2	26.1	
		10	0.184 ± 0.061	2.99 ± 0.23	6.9	

Additional Information: Uptake clearance values are represented as the mean ± SD of three samples.
Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: HEK293 cells transfected with a vector containing human OATP1B1 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C, 2 min.
$E_2$17βG: OATP1B1 substrate, Concentration of $E_2$17βG: 0.05 μmol/L.
Rifampicin: OATP1B1 inhibitor.

Test Article: JTE-052

Report/Study No. JTE052-AD-015/GE-1006-G	
Location in CTD: 4.2.2.6-1	
Study System:	Inhibition Study of JTE-052 on Transport of OATP1B3 Substrate into OATP1B3-expressing HEK293 Cells
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (μmol/L)**	**Uptake clearance (μL/min/mg protein)**		**Remaining Activity (% of Control)**	**IC_{50} (μmol/L)**
			Control	**OATP1B3**		
^{3}H-$E_2$17βG	JTE-052	0	0.142 ± 0.026	7.90 ± 0.74	100.0	>30
		0.1	0.185 ± 0.030	8.62 ± 0.18	108.7	
		0.3	0.142 ± 0.040	8.00 ± 0.35	101.3	
		1	0.200 ± 0.044	8.75 ± 0.15	110.2	
		3	0.206 ± 0.020	7.93 ± 0.36	99.6	
		10	0.187 ± 0.052	8.60 ± 0.13	108.4	
		30	0.170 ± 0.050	7.27 ± 0.35	91.5	
	Rifampicin	0	0.151 ± 0.024	7.03 ± 0.20	100.0	0.792
		0.03	0.200 ± 0.056	6.93 ± 0.19	97.8	
		0.1	0.179 ± 0.047	6.88 ± 0.37	97.4	
		0.3	0.194 ± 0.046	6.77 ± 0.08	95.6	
		1	0.154 ± 0.029	2.81 ± 0.11	38.6	
		3	0.222 ± 0.021	1.02 ± 0.09	11.6	
		10	0.184 ± 0.061	0.610 ± 0.125	6.2	

Additional Information: Uptake clearance values are represented as the mean ± SD of three samples.
Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: HEK293 cells transfected with a vector containing human OATP1B3 cDNA or with the vector only.
Incubation: 37°C, 2 min.
$E_2$17βG: OATP1B3 substrate, Concentration of $E_2$17βG: 0.05 μmol/L.
Rifampicin: OATP1B3 inhibitor.

2.6.5.16 Pharmacokinetics: Others

No studies have been conducted at present.