# ドチヌラド

# ユリス錠0.5 mg

# ユリス錠1 mg

# ユリス錠2 mg

## 第2部（モジュール2）

## CTDの概要（サマリー）

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

株式会社富士薬品

目次

2.6.4.1　まとめ ..... 4
2.6.4.2　分析法 ..... 5
2.6.4.2.1　標識化合物 ..... 5
2.6.4.2.2　非標識化合物 ..... 5
2.6.4.3　吸収 ..... 7
2.6.4.3.1　ラット単回投与 ..... 7
2.6.4.3.1.1　放射能濃度 ..... 7
2.6.4.3.1.2　未変化体濃度 ..... 8
2.6.4.3.2　ラット反復投与 ..... 12
2.6.4.3.3　サル単回投与 ..... 12
2.6.4.3.3.1　放射能濃度 ..... 12
2.6.4.3.3.2　未変化体濃度 ..... 13
2.6.4.4　分布 ..... 14
2.6.4.4.1　血漿蛋白結合（in vitro） ..... 14
2.6.4.4.2　血球移行（in vitro） ..... 15
2.6.4.4.3　全身オートラジオグラフィー ..... 15
2.6.4.4.4　単回投与後の組織分布 ..... 21
2.6.4.4.5　妊娠動物の組織分布 ..... 24
2.6.4.5　代謝 ..... 26
2.6.4.5.1　代謝物の同定 ..... 26
2.6.4.5.2　in vitro 代謝比較試験 ..... 26
2.6.4.5.3　ラットにおける代謝 ..... 27
2.6.4.5.4　サルにおける代謝 ..... 29
2.6.4.5.5　推定代謝経路 ..... 31
2.6.4.6　排泄 ..... 32
2.6.4.6.1　ラットにおける排泄 ..... 32
2.6.4.6.2　サルにおける排泄 ..... 35
2.6.4.7　考察及び結論 ..... 36
2.6.4.8　図表 ..... 38
2.6.4.9　参考文献 ..... 38

略号及び用語の定義一覧

| 略号 | 省略していない名称又は定義 |
|---|---|
| AUC | 被験薬投与時からの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | 被験薬投与時から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BA | 生物学的利用率 |
| $C_0$ | （静脈内投与時における）時間0に補外した初期血漿中濃度 |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| $CL_{tot}$ | 全身クリアランス |
| CL/F | 見かけの全身クリアランス（経口クリアランス） |
| DCHB | 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid（3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸） |
| eq. | 当量 |
| Fa | 吸収率 |
| HPLC-UV | 紫外光検出高速液体クロマトグラフィー |
| HPLC-RAD | 連続放射能検出高速液体クロマトグラフィー |
| LC-MS/MS | 高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計 |
| LLOQ | 定量下限 |
| LE | Long-Evans（ラット） |
| LSC | 液体シンチレーションカウンター |
| SD | Sprague-Dawley（ラット） |
| $T_{1/2}$ | 消失半減期 |
| TK | トキシコキネティクス |
| $T_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間 |
| 未変化体 | ドチヌラド（JAN：日本名） |

## 2.6.4.1　まとめ

ラット（SD系，LE系）及びサル（カニクイザル）にドチヌラドを投与したときの吸収，分布，代謝及び排泄の特徴を明らかにするために，これらの動物種における一連のin vitro並びにin vivo試験を実施した．さらに，ヒトにおけるドチヌラドの血漿蛋白結合及び血球移行性について，動物との比較も行った．実施した試験の一覧を（2.6.5.1項参照）の薬物動態試験一覧表に示した．これらの試験で使用された動物種はいずれもドチヌラドの開発に際して実施された薬理又は毒性試験で使用されたものと同じであるが，上記動物種における薬物動態の検討を主眼においているため，一部試験においては投与経路及び投与量が薬理又は毒性試験で使用されたものとは異なっている．

ラット及びサルに単回経口投与時の吸収は良好であり，Faは約100%，BAも86%以上であった．ラットにおける血漿中未変化体濃度は，$C_{max}$及びAUCは投与量と線形性を示した．また，血漿中未変化体濃度推移に性差は認められなかったが，食餌により$C_{max}$及びAUCが低下した．0.3 mg/kgの用量で7日間反復投与時の血漿中未変化体濃度推移は単回投与時と同様の濃度推移を示し，薬物動態パラメータも殆ど差は見られず，蓄積性及び消失の亢進は認められなかった．

In vitroにおけるラット，サル及びヒトにおける血漿蛋白結合率は濃度に関係なくほぼ一定の値（99%以上）を示し，かつ結合率に大きな種差は認められなかった．また，ラット，サル及びヒトにおいて，血球へはほとんど移行しなかった（3%以下）．

ラットに$^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与時の組織中放射能濃度は，血漿中濃度に比べて1時間後では肝臓で，24時間後ではハーダー腺，肝臓，腎臓及び大腸で高かった．一方，その他の組織では低く，特に中枢神経系（大脳，小脳及び脊髄）及び眼球では低かった．なお，いずれの組織においても，放射能濃度は経時的に低下した．有色ラットを用いた検討では，ドチヌラド及びその代謝物はメラニンとの親和性は低いことが示された．

妊娠19日目のラットに$^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与し，胎児組織移行性を検討した．その結果，胎児中の放射能濃度は母体血漿中濃度の0.34倍以下で，胎児への放射能の移行性は低かった．一方，分娩後10日目の哺育中ラットに単回経口投与した結果，乳汁中放射能濃度は投与2後時間以降において血漿中濃度より高いものの，血漿と同様の消失半減期を示した．

ラット，サル及びヒトの肝細胞を用いて$^{14}$C-ドチヌラドの代謝物を評価した結果，反応1時間後の$^{14}$C-ドチヌラドの割合はラットで約80%，サル及びヒトで約90%に減少した．いずれの動物種においても，主代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体で，ラット，サル及びヒトで生成する代謝物に種差は認められなかった．

ラット及びサルに$^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与時の代謝を検討した．その結果，血漿中では未変化体の割合が高かった．その他に複数の代謝物が認められたが，単独で試料中放射能濃度が10%を超える代謝物はなかった．一方，尿並びに糞中では未変化体はわずかで，グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体など，未変化体が直接抱合化された代謝物の割合が高かった．その他に，DCHBの硫酸抱合体，DCHB，スルフィン酸体及び6位水酸化体など，酸化的な代謝物及びその二次代謝物が認められた．

雄性ラット及びサルに $^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与後 48 時間までに，約 95%が尿，糞及び呼気中に排泄された．また，ラット胆汁中排泄率は約 50%で，腸肝循環することが示された．

## 2.6.4.2　分析法

### 2.6.4.2.1　標識化合物

［添付資料 4.2.2.1-1］

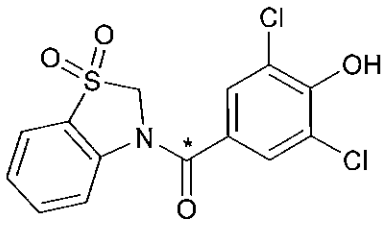
$^{14}$C-ドチヌラドは[redacted]で合成されたものを用いた（図 2.6.4.2-1）．放射化学純度は 96.5%以上であり，比放射能は 6.06 MBq/mg であった．

試料中放射能は，試料を可溶化又は燃焼して調製後，LSC を用いて測定した．計数効率の補正は外部標準線源法により行い，検出限界はバックグラウンドの 2 倍の値とした．また，全身オートラジオグラフィーは，バイオイメージングアナライザーを用いたラジオルミノグラフィーにより実施した．

試料中の代謝物は，LC-MS/MS 測定における保持時間及び質量スペクトルを合成標準品との比較により同定し，HPLC-RAD により定量した．

放射能の表記は，濃度の場合ドチヌラドに換算（ng eq./mL or g tissue）して表記し，率の場合は投与量に対する割合（% of Dose）又は試料中放射能に対する割合（%）とした．

図 2.6.4.2-1　$^{14}$C-ドチヌラドの構造式及び標識位置




*：標識位置

### 2.6.4.2.2　非標識化合物

試験に用いたドチヌラドの純度は99.3%以上であった．

薬物動態試験における血漿中未変化体濃度測定はラットではLC-MS/MSにより，サルではHPLC-UVにより測定した．TK試験における血漿中未変化体濃度測定はHPLC-UVを用いた．なお，各測定はバリデートされた定量法により実施し，分析法及び試験番号の概要を（表 2.6.4.2-1）に示した．

表 2.6.4.2-1　血漿中未変化体バリデーション

| 測定法 | 定量範囲 | 分析単位間の真度 (%) | 分析単位間の精度 (%) | 添付資料 |
|---|---|---|---|---|
| マウス | | | | |
| HPLC-UV (TK測定) | 0.1～300 μg/mL | LLOQ：0.6<br>その他：-1.2～2.0 | LLOQ：8.4<br>その他：1.8～3.1 | 4.2.2.1-4 |
| ラット | | | | |
| LC-MS/MS (薬物動態) | 1～300 ng/mL | LLOQ：-10.0<br>その他：-6.7～3.3 | LLOQ：11.1<br>その他：3.9～14.3 | 4.2.2.1-5 |
| HPLC-UV (TK測定) | 0.2～80 μg/mL | LLOQ：-1.5<br>その他：-3.4～7.5 | LLOQ：15.2<br>その他：4.0～4.8 | 4.2.2.1-6 |
| HPLC-UV (TK測定) | 0.1～100 μg/mL | LLOQ：-6.3<br>その他：-4.7～-1.4 | LLOQ：6.0<br>その他：0.6～5.5 | 4.2.2.1-7 |
| HPLC-UV (TK測定) | 0.1～300 μg/mL | LLOQ：0.6<br>その他：-1.9～2.4 | LLOQ：4.8<br>その他：2.0～3.1 | 4.2.2.1-4 |
| ウサギ | | | | |
| HPLC-UV (TK測定) | 0.1～100 μg/mL | LLOQ：-7.0<br>その他：-5.6～-1.6 | LLOQ：6.2<br>その他：3.1～4.7 | 4.2.2.1-8 |
| サル | | | | |
| HPLC-UV (薬物動態) | 0.03～30 μg/mL | LLOQ：-3.3<br>その他：-4.0～-1.8 | LLOQ：6.9<br>その他：2.1～6.3 | 4.2.2.1-9 |
| HPLC-UV (TK測定) | 0.1～100 μg/mL | LLOQ：-6.9<br>その他：-5.7～1.9 | LLOQ：4.7<br>その他：2.6～4.9 | 4.2.2.1-10 |

## 2.6.4.3　吸収

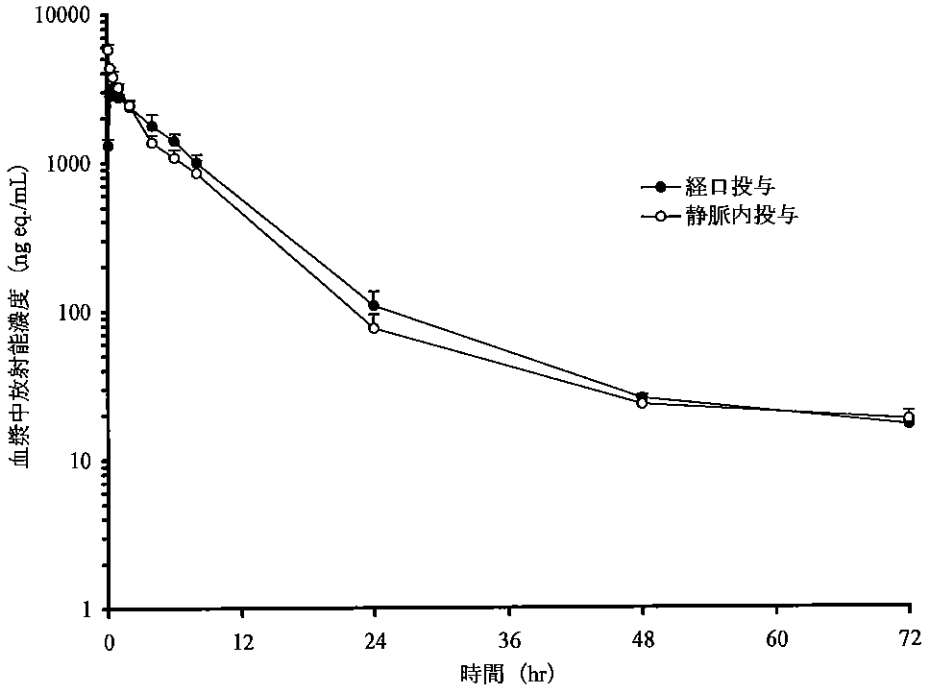
### 2.6.4.3.1　ラット単回投与

#### 2.6.4.3.1.1　放射能濃度

[添付資料 4.2.2.2-1]

雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回投与時の血漿中放射能濃度を測定した．静脈内投与時の，$C_0$ は 6664.3 ng eq./mL，$T_{1/2}$ は 12.35 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 24550.0 ng eq.·hr/mL，$CL_{tot}$ は 41.1 mL/hr/kg であった．経口投与時の $C_{max}$ は 3151.6 ng eq./mL，$T_{max}$ は 0.50 hr，$T_{1/2}$ は 11.36 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 26151.2 ng eq.·hr/mL，CL/F は 38.6 mL/hr/kg であった．静脈内投与時との AUC 比から算出した Fa は 106.5%であった（図 2.6.4.3-1，表 2.6.4.3-1）．

図 2.6.4.3-1　雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与時の血漿中放射能濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.3-1　雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与時の薬物動態パラメータ

| 投与経路 | $C_{max}$ or $C_0$ (ng eq./mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$* (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL) | CL/F or $CL_{tot}$ (mL/hr/kg) | Fa (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 3151.6 ± 247.8 | 0.50 ± 0.00 | 11.36 ± 0.67 | 26151.2 ± 3046.5 | 38.6 ± 4.8 | 106.5 |
| 静脈内 | 6664.3 ± 919.9 | — | 12.35 ± 0.65 | 24550.0 ± 2657.0 | 41.1 ± 4.5 | — |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
—：該当なし
*：算出時間8～72 hr

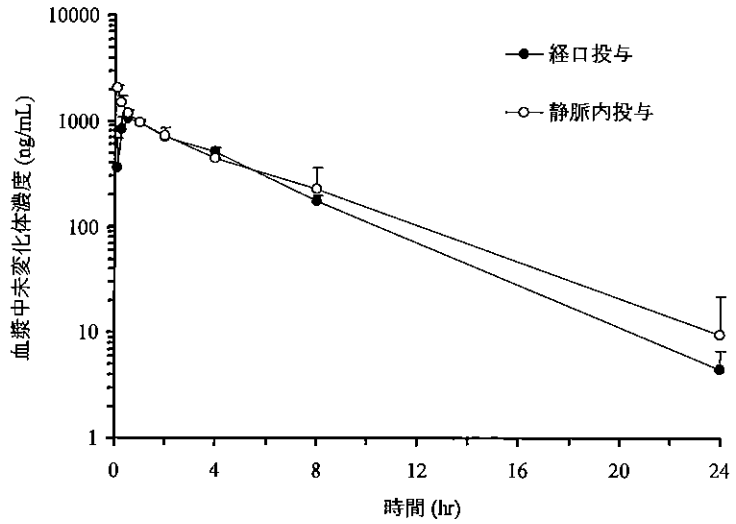
2.6.4.3.1.2　未変化体濃度

生物学的利用率

［添付資料 4.2.2.2-2］

雄性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で単回投与時の血漿中未変化体濃度を測定した．その結果，静脈内投与時の $T_{1/2}$ は 3.25 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 6619.5 ng·hr/mL，$CL_{tot}$ は 48.2 mL/hr/kg であった．経口投与時の $C_{max}$ は 1085.8 ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 5744.7 ng·hr/mL であった．静脈内投与時との AUC 比から算出した経口投与時の BA は 86.8%であった（図 2.6.4.3-2 及び表 2.6.4.3-2）．

図 2.6.4.3-2　雄性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で経口投与及び静脈内投与時の血漿中未変化体濃度




各値は平均値±標準偏差（n＝4）

表 2.6.4.3-2　雄性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で経口投与及び静脈内投与時の薬物動態パラメータ

| 投与経路 | $C_{max}$ or $C_0$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | CL/F or $CL_{tot}$ (mL/hr/kg) | BA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 1085.8 ± 100.4 | 0.56 ± 0.31 | 2.94 ± 0.31 | 5744.7 ± 188.8 | 52.3 ± 1.8 | 86.8 |
| 静脈内 | 2401.3 ± 65.6 | — | 3.25 ± 0.89 | 6619.5 ± 2041.8 | 48.2 ± 12.4 | — |

各値は平均値±標準偏差（n＝4）
－：該当なし

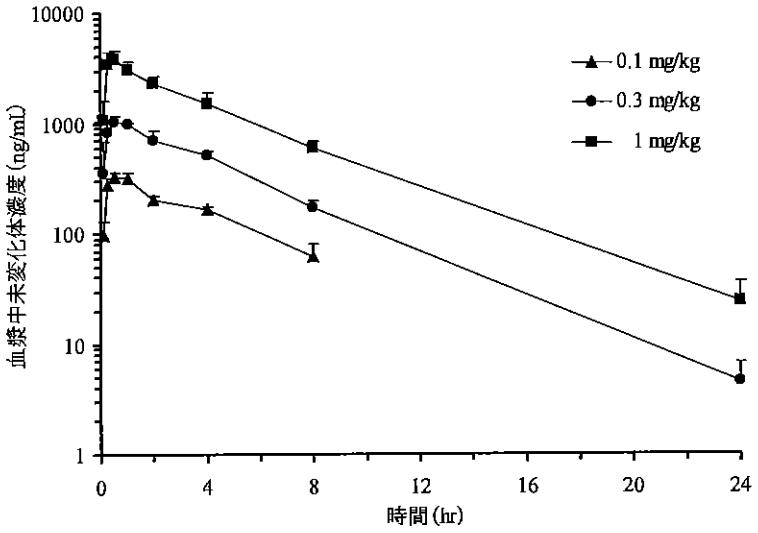
線形性

［添付資料 4.2.2.2-2］

雄性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.1，0.3 及び 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の血漿中未変化体濃度を測定した．その結果，$C_{max}$ はそれぞれ 339.5，1085.8 及び 3955.0 ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1709.8，5744.7 及び 18734.1 ng·hr/mL であり，パワーモデルを用いた解析では，

いずれも線形性が認められた．また，$T_{max}$及び$T_{1/2}$は，いずれも用量の増加による変化は認められなかった（図 2.6.4.3-3 及び表 2.6.4.3-3）．

図 2.6.4.3-3　雄性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.1，0.3 及び 1 mg/kg の用量で経口投与時の血漿中未変化体濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝4）
0.1 mg/kgの24時間値は4例中3例が定量下限未満

表 2.6.4.3-3　雄性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.1，0.3 及び 1 mg/kg の用量で経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | CL/F (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.1 | 339.5 ± 36.6 | 0.63 ± 0.25 | 3.05 ± 0.49 | 1709.8 ± 292.2 | 59.7 ± 9.4 |
| 0.3 | 1085.8 ± 100.4 | 0.56 ± 0.31 | 2.94 ± 0.31 | 5744.7 ± 188.8 | 52.3 ± 1.8 |
| 1 | 3955.0 ± 565.8 | 0.44 ± 0.13 | 3.32 ± 0.39 | 18734.1 ± 2533.3 | 54.2 ± 8.2 |

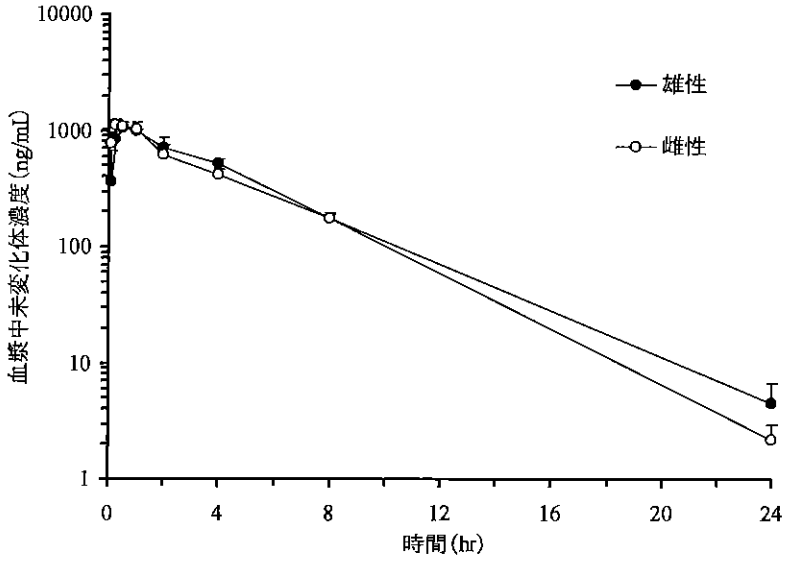
各値は平均値±標準偏差（n＝4）

### 性差

［添付資料 4.2.2.2-2］

雄性及び雌性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で単回経口投与時の血漿中未変化体濃度を測定した．その結果，雌性ラットは雄性ラットと同様の濃度推移を示し，薬物動態パラメータに有意な差はなかった（図 2.6.4.3-4 及び表 2.6.4.3-4）．

図 2.6.4.3-4　雄性及び雌性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で経口投与時の血漿中未変化体濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝4）

表 2.6.4.3-4　雄性及び雌性ラットに絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で経口投与時の薬物動態パラメータ

| 性 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | CL/F (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 雄性 | 1085.8 ± 100.4 | 0.56 ± 0.31 | 2.94 ± 0.31 | 5744.7 ± 188.8 | 52.3 ± 1.8 |
| 雌性 | 1114.8 ± 117.6 | 0.31 ± 0.13 | 2.64 ± 0.09 | 5430.2 ± 638.8 | 55.8 ± 6.1 |

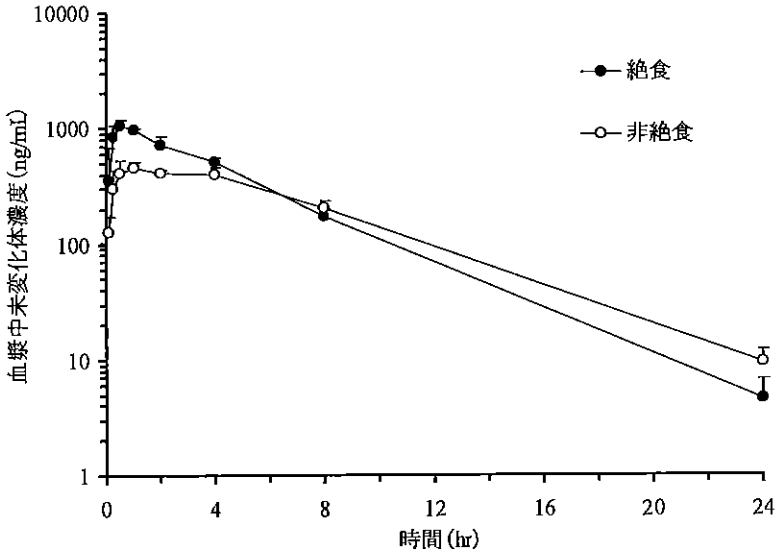
各値は平均値±標準偏差（n＝4）
各パラメータに有意差なし（$p < 0.05$：Studentのt検定）

### 食餌の影響

［添付資料 4.2.2.2-2］

雄性ラットに絶食下及び非絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で単回経口投与時の血漿中未変化体濃度を測定した．その結果，絶食時投与に対し，非絶食時投与では $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ 44.3 及び 79.7%に低下した（図 2.6.4.3-5 及び表 2.6.4.3-5）．

図 2.6.4.3-5　雄性ラットに絶食下及び非絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で経口投与時の血漿中未変化体濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝4）

表 2.6.4.3-5　雄性ラットに絶食下及び非絶食下でドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で経口投与時の薬物動態パラメータ

| 食餌 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | CL/F (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 絶食 | 1085.8 ± 100.4 | 0.56 ± 0.31 | 2.94 ± 0.31 | 5744.7 ± 188.8 | 52.3 ± 1.8 |
| 非絶食 | 480.9 ± 66.7* | 1.88 ± 1.55 | 3.67 ± 0.24* | 4577.1 ± 478.7* | 66.2 ± 7.5* |

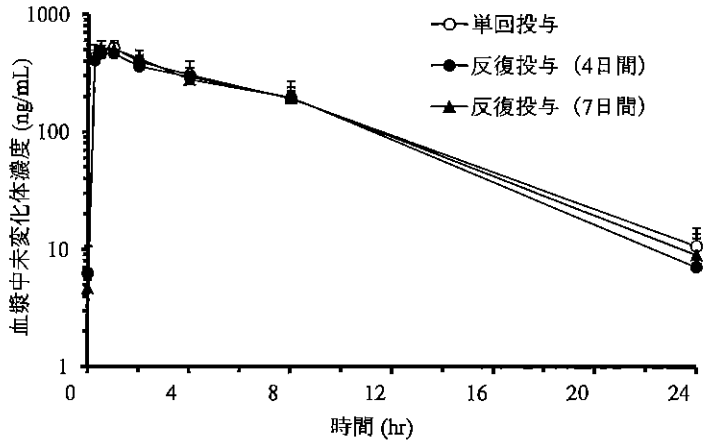
各値は平均値±標準偏差（n＝4）
*：$p < 0.05$　絶食群と比べ有意差あり（Studentのt検定）

### 2.6.4.3.2　ラット反復投与

［添付資料 4.2.2.2-3］

雄性ラットにドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で単回経口投与並びに 4 及び 7 日間反復経口投与時の血漿中未変化体濃度を測定した．その結果，反復投与時（4 及び 7 日間）の血漿中濃度推移は，単回投与時と同様の濃度推移を示し，薬物動態パラメータも殆ど差は認められなかった（図 2.6.4.3-6 及び表 2.6.4.3-6）．

図 2.6.4.3-6　雄性ラットにドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で単回及び反復経口投与時の血漿中未変化体濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝4）

表 2.6.4.3-6　雄性ラットにドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で単回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | CL/F (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 単回 | 518.6 ± 81.8 | 0.88 ± 0.25 | 4.03 ± 0.53 | 4266.0 ± 670.6 | 71.8 ± 12.5 |
| 4日間 | 482.8 ± 93.6 | 0.69 ± 0.38 | 3.52 ± 0.52 | 4115.4 ± 1186.6 | 77.0 ± 19.1 |
| 7日間 | 527.6 ± 79.0 | 0.75 ± 0.29 | 3.86 ± 0.30 | 4239.2 ± 540.1 | 71.6 ± 8.7 |

各値は平均値±標準偏差（n＝4）

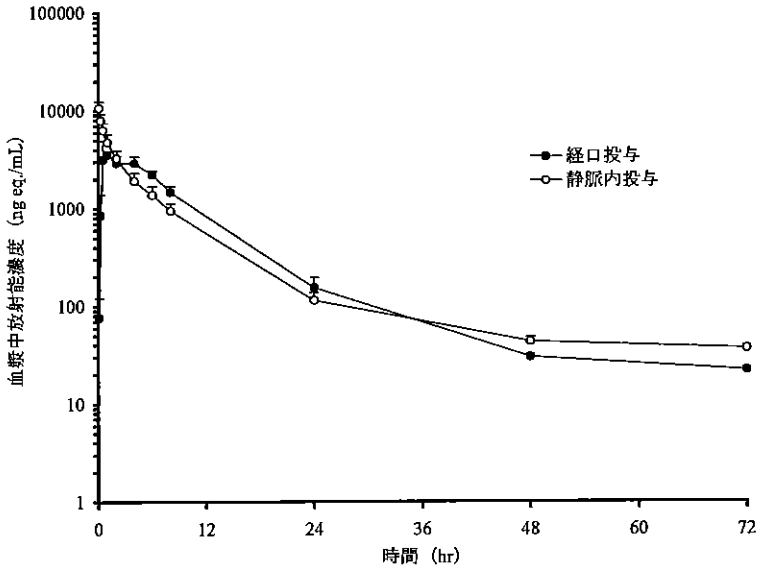
### 2.6.4.3.3　サル単回投与

### 2.6.4.3.3.1　放射能濃度

［添付資料 4.2.2.2-4］

雄性サルに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回投与時の血漿中放射能濃度を測定した．その結果，静脈内投与時の $C_0$ は 12524.6 ng eq./mL，$T_{1/2}$ は 10.72 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 33779.0 ng eq.·hr/mL，$CL_{tot}$ は 30.3 mL/hr/kg であった．経口投与時の $C_{max}$ は 3858.8 ng eq./mL，$T_{max}$ は 0.67 hr，$T_{1/2}$ は 8.96 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 36328.3 ng eq.·hr/mL，CL/F は 27.8 mL/hr/kg であった．静脈内投与時との AUC 比から算出した Fa は 107.5%であった（図 2.6.4.3-7，表 2.6.4.3-7）．

図 2.6.4.3-7　雄性サルに $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与及び静脈内投与時の血漿中放射能濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.3-7　雄性サルに $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回投与時の薬物動態パラメータ

| 投与経路 | $C_{max}$ or $C_0$ (ng eq./mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}^{*}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL) | CL/F or $CL_{tot}$ (mL/hr/kg) | Fa (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 3858.8 ± 549.4 | 0.67 ± 0.29 | 8.96 ± 0.24 | 36328.3 ± 3883.6 | 27.8 ± 3.2 | 107.5 |
| 静脈内 | 12524.6 ± 2058.7 | — | 10.72 ± 0.40 | 33779.0 ± 6003.9 | 30.3 ± 5.6 | — |

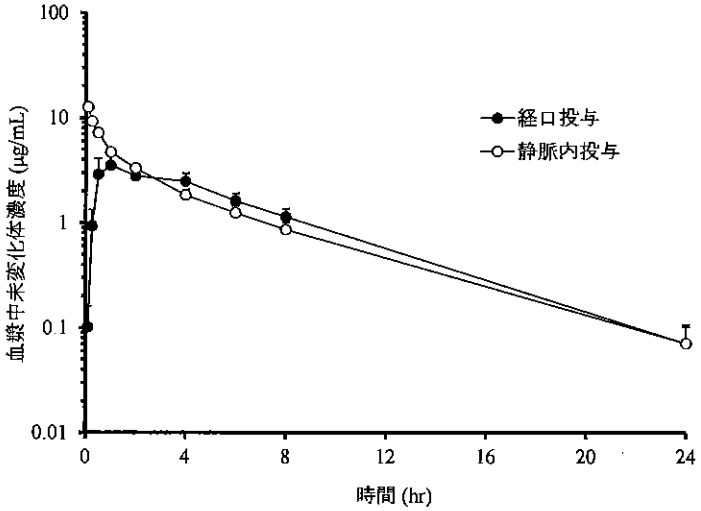
各値は平均値±標準偏差（n＝3）
—：該当なし
*：算出時間2～72 hr

2.6.4.3.3.2　未変化体濃度

［添付資料 4.2.2.2-5，4.2.2.2-6］

雄性サルに絶食下でドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回投与時の血漿中未変化体濃度を測定した．その結果，静脈内投与時の $C_0$ は 14.877 μg/mL，$T_{1/2}$ は 4.33 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 30.286 μg·hr/mL，$CL_{tot}$ は 33.3 mL/hr/kg であった．経口投与時の $C_{max}$ は 3.659 μg/mL，$T_{max}$ は 1.83 hr，$T_{1/2}$ は 3.91 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 27.539 μg·hr/mL，CL/F は 36.6 mL/hr/kg であった．静脈内投与時との AUC 比から算出した BA は 91.0%であった（図 2.6.4.3-8，表 2.6.4.3-8）．

図 2.6.4.3-8　雄性サルにドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与及び静脈内投与時の血漿中未変化体濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.3-8　雄性サルにドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回投与時の薬物動態パラメータ

| 投与経路 | $C_{max}$ or $C_0$ (μg/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL) | CL/F or $CL_{tot}$ (mL/hr/kg) | BA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 3.659 ± 0.925 | 1.83 ± 1.89 | 3.91 ± 0.52 | 27.539 ± 3.207 | 36.6 ± 4.5 | 91.0 |
| 静脈内 | 14.877 ± 1.176 | — | 4.33 ± 0.57 | 30.286 ± 3.379 | 33.3 ± 3.9 | — |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
—：該当なし

## 2.6.4.4　分布

### 2.6.4.4.1　血漿蛋白結合（in vitro）

［添付資料 5.3.2.1-1］

雄性のラット及びカニクイザル並びに成人男性より絶食下で採取した血漿を用いて，$^{14}$C-ドチヌラドの in vitro 血漿蛋白結合を限外ろ過法により評価した．その結果，0.1，1 及び 10 μg/mL の $^{14}$C-ドチヌラドにおける血漿蛋白結合率は，ラットでは 99.3～99.4%，サルでは 99.1～99.4%，ヒトでは 99.2～99.4%であった（表 2.6.4.4-1）．

表 2.6.4.4-1　ラット，サル及びヒトにおける $^{14}$C-ドチヌラドの血漿蛋白結合率

| 濃度 (μg/mL) | 血漿蛋白結合率（%） | | |
|---|---|---|---|
| | ラット | サル | ヒト |
| 0.1 | NC | NC | 99.2* |
| 1 | 99.4 ± 0.1 | 99.4 ± 0.1 | 99.4 ± 0.1 |
| 10 | 99.3 ± 0.1 | 99.1 ± 0.1 | 99.3 ± 0.1 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
NC：計算不能（ろ液中放射能が検出限界未満）
*：2例の平均値

### 2.6.4.4.2 血球移行（in vitro）

[添付資料 5.3.2.1-3]

雄性のラット及びカニクイザル並びに成人男性より絶食下で採取した血液を用いて，$^{14}$C-ドチヌラドの血球移行を in vitro で評価した．0.1，1 及び 10 μg/mL の $^{14}$C-ドチヌラドにおける血球移行率は，サルでは 0.2～2.9%，ラット及びヒトではいずれの濃度においても 0.0%であった（表 2.6.4.4-2）．

表 2.6.4.4-2 ラット，サル及びヒトにおける $^{14}$C-ドチヌラドの血球移行性

| 濃度 (μg/mL) | 血球移行率（%） | | |
|---|---|---|---|
| | ラット | サル | ヒト |
| 0.1 | 0.0 ± 0.0 | 2.9 ± 2.0 | 0.0 ± 0.0 |
| 1 | 0.0 ± 0.0 | 0.7 ± 0.8 | 0.0 ± 0.0 |
| 10 | 0.0 ± 0.0 | 0.2 ± 0.3 | 0.0 ± 0.0 |

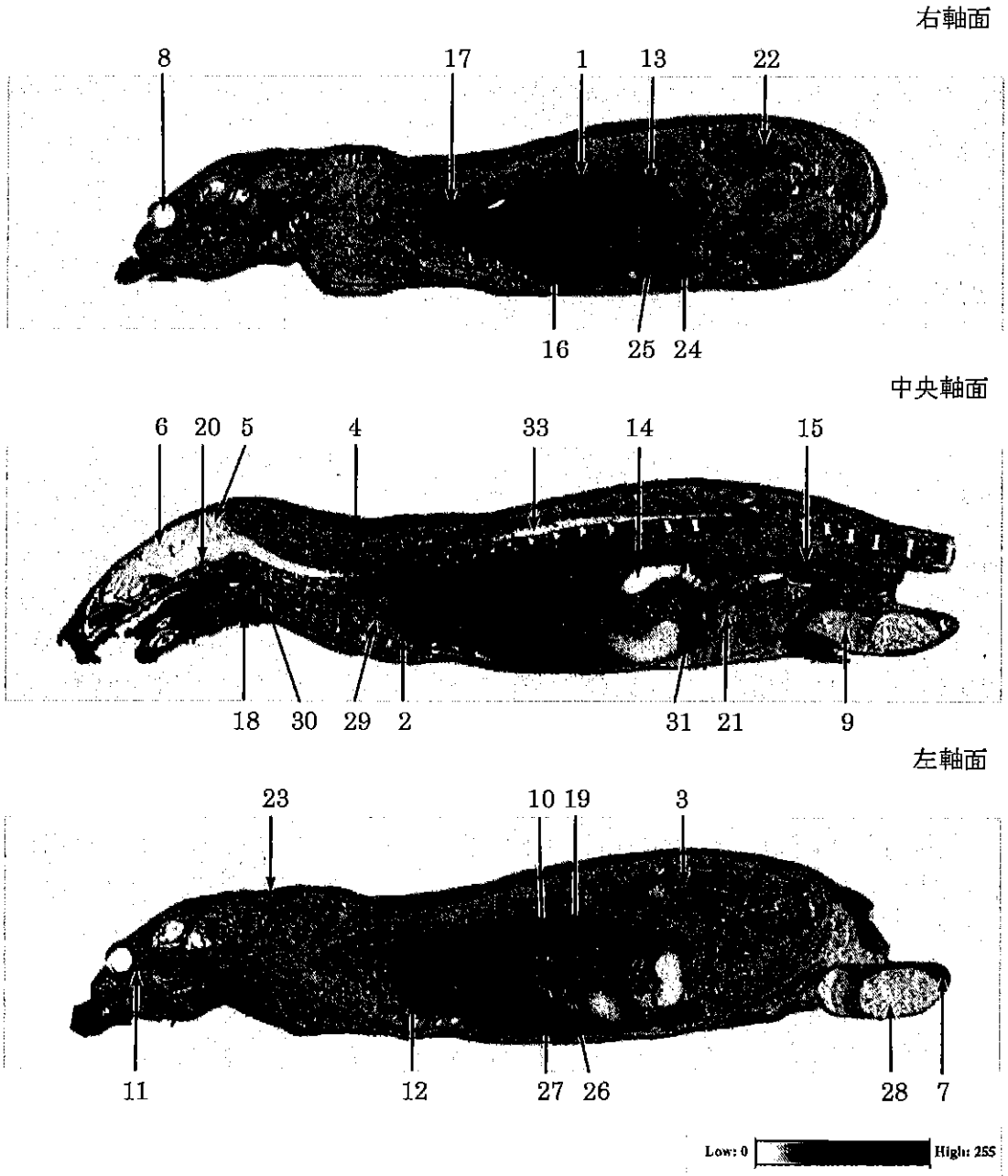
各値は平均値±標準偏差（n＝3）

### 2.6.4.4.3 全身オートラジオグラフィー

[添付資料 4.2.2.3-1]

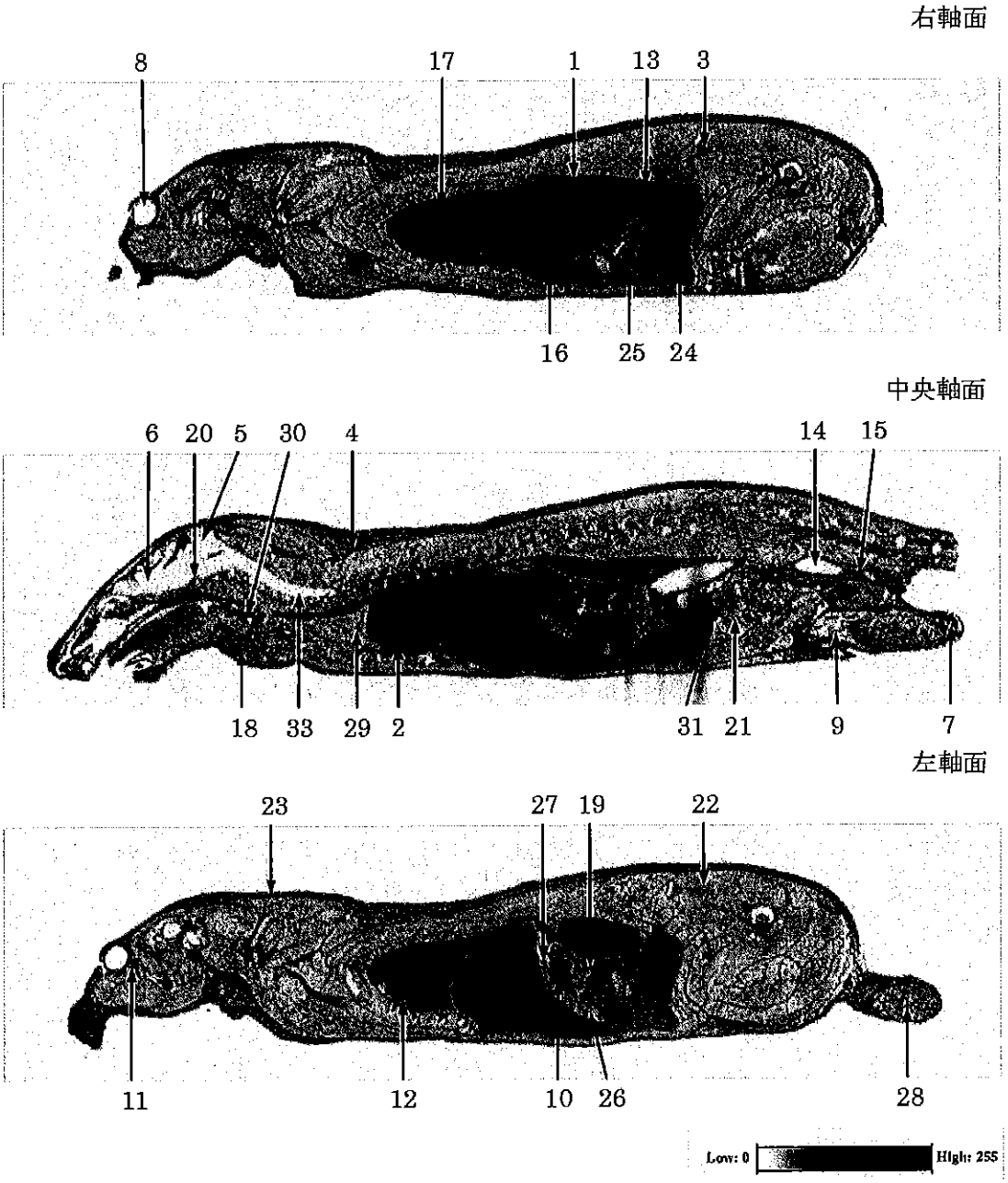
雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与後 30 分，2，8，24 及び 72 時間の全身オートラジオグラムを作製し，放射能の組織分布について検討した．投与後 30 分では小腸内容物に高い放射能が認められた．ついで胃内容物，肝臓及び腎臓に高い放射能が認められ，小腸及び肺の放射能は血液とほぼ同程度であった．その他の組織での放射能は血液より低く，特に中枢神経系（大脳，小脳及び脊髄）及び眼球で低かった．投与後 2 時間では小腸内容物に高い放射能が認められた．次いで肝臓，腎臓及び胃内容物に高い放射能が認められ，膀胱及び肺の放射能は血液とほぼ同程度であった．他の臓器では血液より低い放射能が認められた．投与後 8 時間では大腸内容物に高い放射能が認められた以外，投与後 2 時間と類似していたが，全体的に放射能は低下した．投与後 24 時間では投与後 8 時間よりも更に全体的に放射能は低下したものの，大腸内容物に高い放射能が認められた．投与後 72 時間では全体の放射能は更に低下し，ほとんどの組織がバックグラウンドレベルになったものの，皮膚，大腸内容物，大腸，腎臓，肝臓及び肺に低い放射能が認められた（図 2.6.4.4-1，図 2.6.4.4-2，図 2.6.4.4-3，図 2.6.4.4-4，図 2.6.4.4-5）．

図 2.6.4.4-1　雄性ラットに絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の投与後 30 分における全身オートラジオグラム



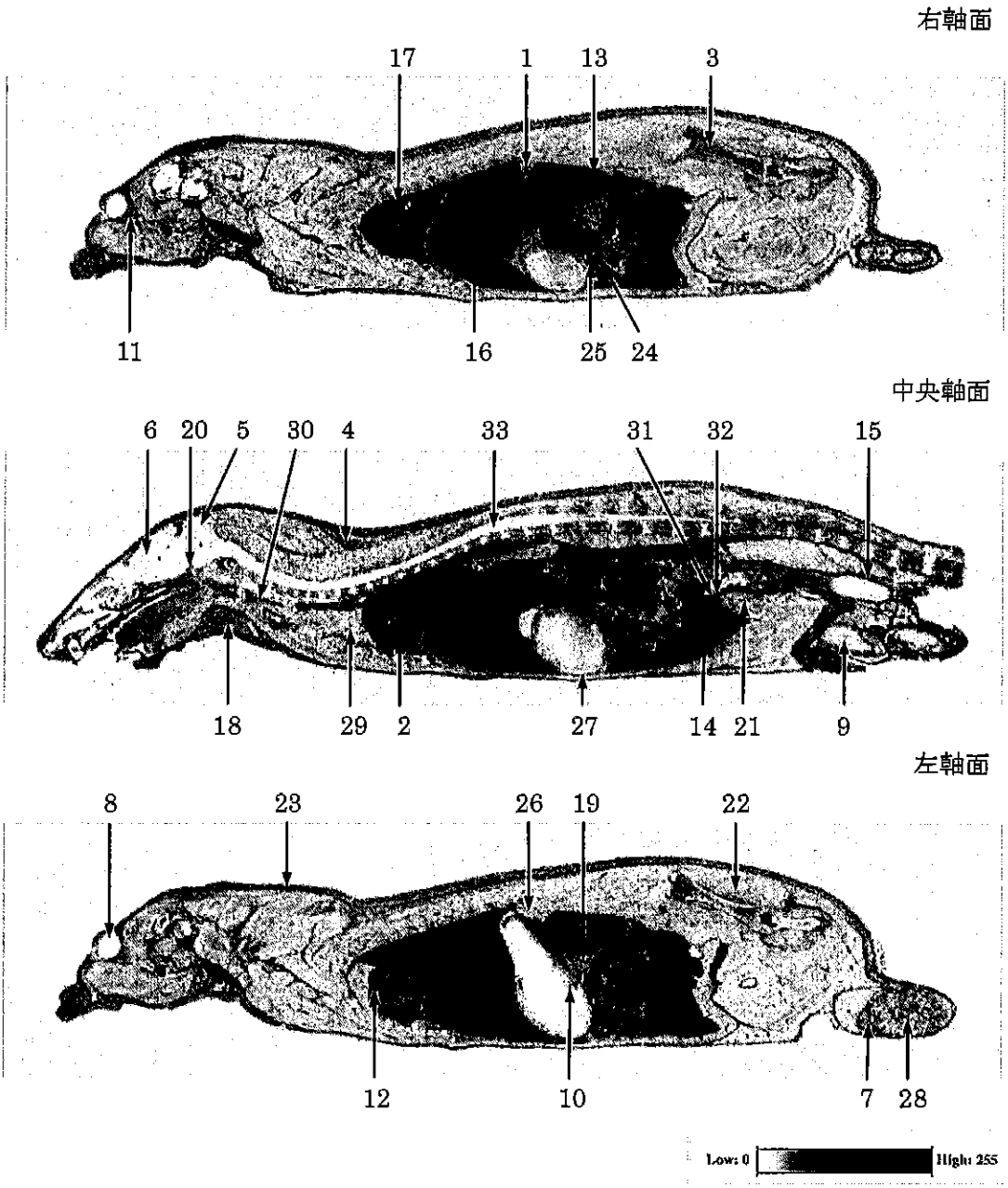

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 副腎 | 12. | 心臓 | 23. | 皮膚 |
| 2. | 血液 | 13. | 腎臓 | 24. | 小腸内容物 |
| 3. | 骨髄 | 14. | 大腸内容物 | 25. | 小腸 |
| 4. | 褐色脂肪 | 15. | 大腸 | 26. | 脾臓 |
| 5. | 小脳 | 16. | 肝臓 | 27. | 胃 |
| 6. | 大脳 | 17. | 肺 | 28. | 精巣 |
| 7. | 精巣上体 | 18. | 顎下腺 | 29. | 胸腺 |
| 8. | 眼球 | 19. | 膵臓 | 30. | 甲状腺 |
| 9. | 白色脂肪 | 20. | 下垂体 | 31. | 膀胱 |
| 10. | 胃内容物 | 21. | 前立腺 | 32. | 膀胱内尿 |
| 11. | ハーダー腺 | 22. | 骨格筋 | 33. | 脊髄 |

図 2.6.4.4-2　雄性ラットに絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の投与後 2 時間における全身オートラジオグラム



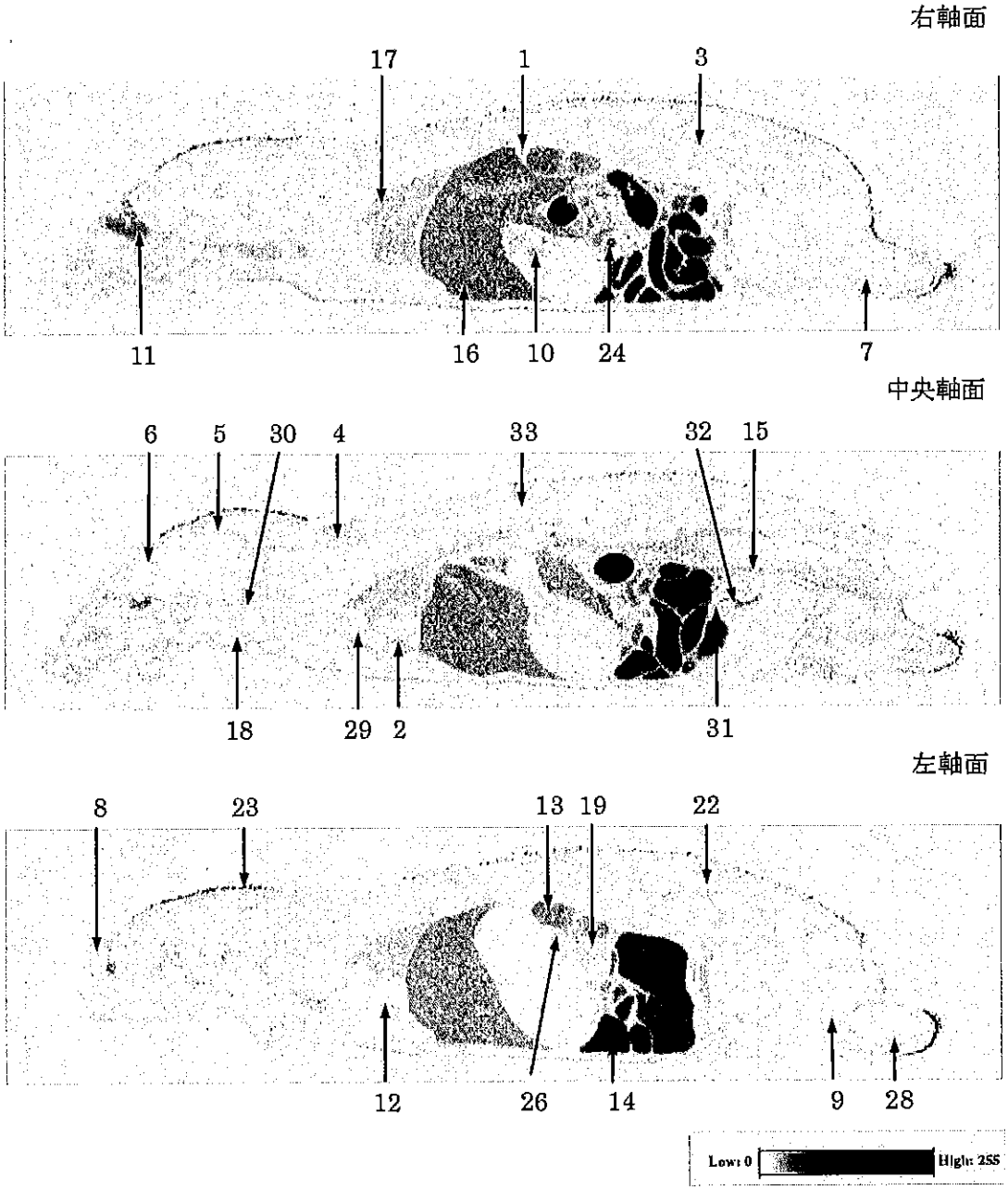

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 副腎 | 12. | 心臓 | 23. | 皮膚 |
| 2. | 血液 | 13. | 腎臓 | 24. | 小腸内容物 |
| 3. | 骨髄 | 14. | 大腸内容物 | 25. | 小腸 |
| 4. | 褐色脂肪 | 15. | 大腸 | 26. | 脾臓 |
| 5. | 小脳 | 16. | 肝臓 | 27. | 胃 |
| 6. | 大脳 | 17. | 肺 | 28. | 精巣 |
| 7. | 精巣上体 | 18. | 顎下腺 | 29. | 胸腺 |
| 8. | 眼球 | 19. | 膵臓 | 30. | 甲状腺 |
| 9. | 白色脂肪 | 20. | 下垂体 | 31. | 膀胱 |
| 10. | 胃内容物 | 21. | 前立腺 | 32. | 膀胱内尿 |
| 11. | ハーダー腺 | 22. | 骨格筋 | 33. | 脊髄 |

図 2.6.4.4-3　雄性ラットに絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の投与後 8 時間における全身オートラジオグラム



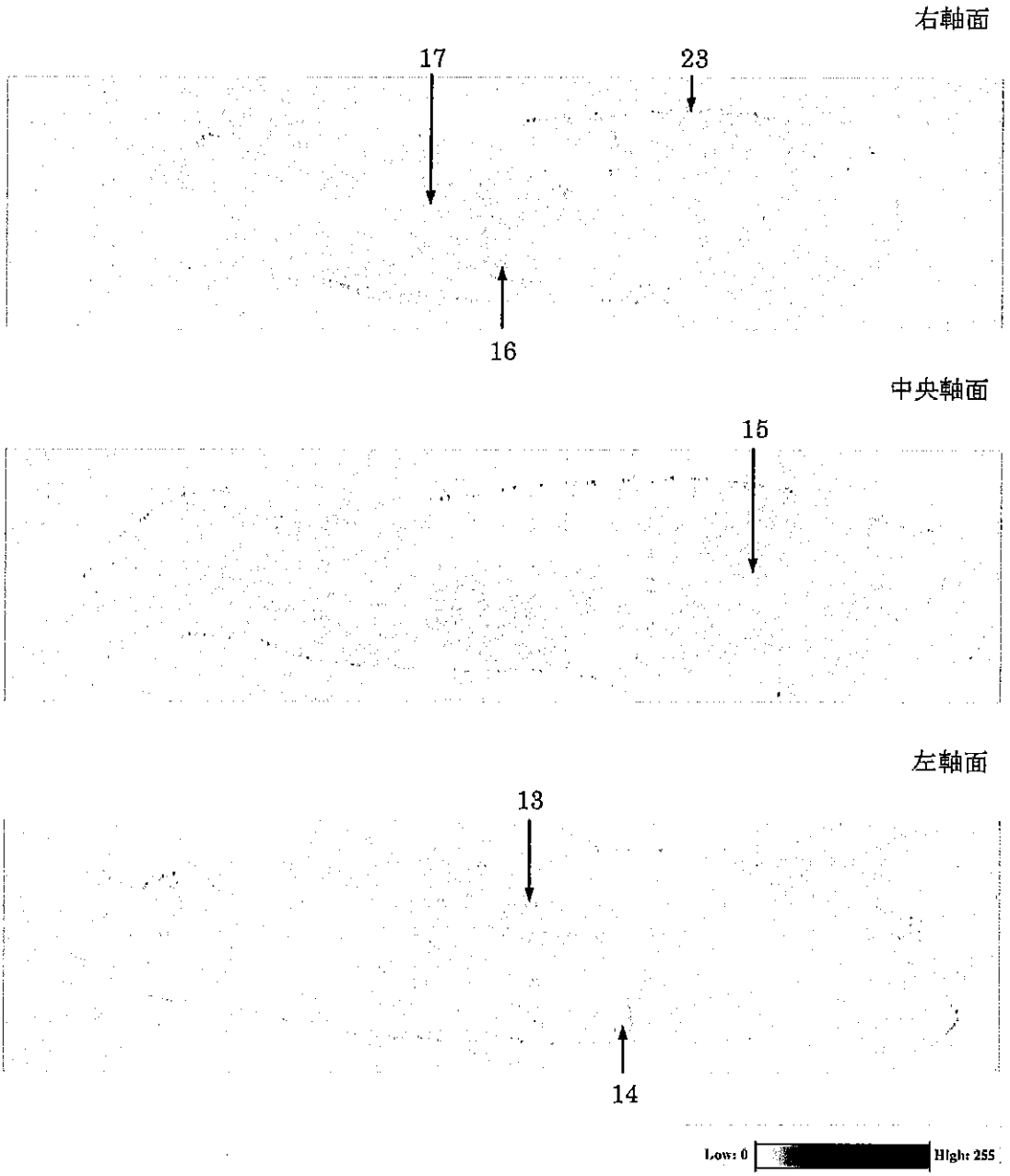

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 副腎 | 12. | 心臓 | 23. | 皮膚 |
| 2. | 血液 | 13. | 腎臓 | 24. | 小腸内容物 |
| 3. | 骨髄 | 14. | 大腸内容物 | 25. | 小腸 |
| 4. | 褐色脂肪 | 15. | 大腸 | 26. | 脾臓 |
| 5. | 小脳 | 16. | 肝臓 | 27. | 胃 |
| 6. | 大脳 | 17. | 肺 | 28. | 精巣 |
| 7. | 精巣上体 | 18. | 顎下腺 | 29. | 胸腺 |
| 8. | 眼球 | 19. | 膵臓 | 30. | 甲状腺 |
| 9. | 白色脂肪 | 20. | 下垂体 | 31. | 膀胱 |
| 10. | 胃内容物 | 21. | 前立腺 | 32. | 膀胱内尿 |
| 11. | ハーダー腺 | 22. | 骨格筋 | 33. | 脊髄 |

図 2.6.4.4-4　雄性ラットに絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の投与後 24 時間における全身オートラジオグラム




1. 副腎
2. 血液
3. 骨髄
4. 褐色脂肪
5. 小脳
6. 大脳
7. 精巣上体
8. 眼球
9. 白色脂肪
10. 胃内容物
11. ハーダー腺
12. 心臓
13. 腎臓
14. 大腸内容物
15. 大腸
16. 肝臓
17. 肺
18. 顎下腺
19. 膵臓
20. 下垂体
21. 前立腺
22. 骨格筋
23. 皮膚
24. 小腸内容物
25. 小腸
26. 脾臓
27. 胃
28. 精巣
29. 胸腺
30. 甲状腺
31. 膀胱
32. 膀胱内尿
33. 脊髄

図 2.6.4.4-5　雄性ラットに絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の投与後 72 時間における全身オートラジオグラム




| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 副腎 | 12. | 心臓 | 23. | 皮膚 |
| 2. | 血液 | 13. | 腎臓 | 24. | 小腸内容物 |
| 3. | 骨髄 | 14. | 大腸内容物 | 25. | 小腸 |
| 4. | 褐色脂肪 | 15. | 大腸 | 26. | 脾臓 |
| 5. | 小脳 | 16. | 肝臓 | 27. | 胃 |
| 6. | 大脳 | 17. | 肺 | 28. | 精巣 |
| 7. | 精巣上体 | 18. | 顎下腺 | 29. | 胸腺 |
| 8. | 眼球 | 19. | 膵臓 | 30. | 甲状腺 |
| 9. | 白色脂肪 | 20. | 下垂体 | 31. | 膀胱 |
| 10. | 胃内容物 | 21. | 前立腺 | 32. | 膀胱内尿 |
| 11. | ハーダー腺 | 22. | 骨格筋 | 33. | 脊髄 |

### 2.6.4.4.4　単回投与後の組織分布

雄性ラット

[添付資料 4.2.2.3-1]

雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与後 1，8，24，72 及び 168 時間の放射能の組織分布について検討した．各組織の放射能濃度は前立腺及び大腸が投与後 8 時間に，他の組織は投与後 1 時間に最高濃度を示した（表 2.6.4.4-3）．

投与後 1 時間では肝臓に高く，血漿中放射能濃度（3210.9 ng eq./mL）の 2.25 倍を示した．一方，大脳，小脳，眼球，胸腺及び大腿骨では血漿中放射能濃度の 0.01～0.05 倍と低く，その他の組織での放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.06～0.79 倍を示した．

投与後 24 時間ではハーダー腺，肝臓，腎臓及び大腸に高く，血漿中放射能濃度（100.4 ng eq./mL）の 1.20～2.69 倍を示した．一方，大脳及び小脳では血漿中放射能濃度の 0.02 倍及び 0.03 倍と低く，その他の組織での放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.06～0.61 倍を示した．

投与後 168 時間では白色脂肪，肝臓，腎臓及び褐色脂肪に高く，血漿中放射能濃度（5.0 ng eq./mL）の 1.06～1.30 倍を示した．一方，大脳では血漿中放射能濃度の 0.08 倍と低く，下垂体及び甲状腺は検出限界未満であった．その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.12～0.76 倍を示した．

組織内放射能分布率は，血漿及び多くの組織で最高濃度を示した投与後 1 時間では，肝臓に投与量の 22.24%，血液，皮膚，骨格筋及び腎臓では投与量の 2.24～11.46%，他の組織ではいずれも投与量の 0.94%以下であった．その後，ほとんどの組織で分布率は経時的に低下し，投与後 168 時間における組織内放射能分布率はいずれの組織でも投与量の 0.12%以下であった．

表 2.6.4.4-3　雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の組織内放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度（ng eq./g or mL） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1時間 | 8時間 | 24時間 | 72時間 | 168時間 |
| 血漿 | 3210.9±391.5 | 857.3±37.0 | 100.4±12.8 | 13.5±1.3 | 5.0±1.2 |
| 血液 | 1836.0±192.1 | 502.3±26.0 | 60.8±8.5 | 8.7±1.2 | 3.5±0.5 |
| 大脳 | 32.0±6.7 | 11.1±1.6 | 1.9±0.4 | 0.7±0.1 | 0.4±0.4 |
| 小脳 | 56.2±12.3 | 17.7±1.4 | 2.7±0.6 | 0.9±0.3 | 0.6±0.1 |
| 下垂体 | 364.5±183.0 | 110.0±16.4 | 20.4±1.2 | ND | ND |
| 眼球 | 95.9±15.2 | 38.2±5.7 | 5.9±1.6 | 1.3±0.2 | 0.7±0.1 |
| ハーダー腺 | 301.4±33.9 | 250.0±22.2 | 269.7±78.8 | 14.3±5.6 | 2.4±0.4 |
| 甲状腺 | 303.5±75.5 | 102.3±13.2 | 18.1±9.8 | 5.0±1.3 | ND |
| 顎下線 | 357.7±19.6 | 95.2±13.6 | 17.1±3.2 | 4.3±1.0 | 1.8±0.2 |
| 胸腺 | 167.0±22.2 | 50.3±4.1 | 9.2±1.6 | 3.3±0.9 | 1.5±0.2 |
| 心臓 | 440.1±26.5 | 140.5±17.3 | 16.5±1.8 | 3.0±0.3 | 1.4±0.2 |
| 肺 | 612.9±115.5 | 171.3±23.9 | 24.7±3.5 | 5.3±0.5 | 2.2±0.1 |
| 肝臓 | 7213.9±409.4 | 1802.9±278.4 | 146.9±17.7 | 17.5±2.2 | 6.1±0.3 |
| 腎臓 | 2523.9±474.3 | 856.8±134.0 | 130.7±18.1 | 17.8±2.1 | 6.1±0.5 |
| 副腎 | 408.7±38.1 | 132.1±17.4 | 20.3±2.6 | 6.8±1.0 | 3.2±1.0 |
| 脾臓 | 241.1±33.9 | 67.0±6.1 | 12.1±1.4 | 3.6±0.8 | 1.3±0.3 |
| 膵臓 | 265.9±12.6 | 95.5±2.8 | 15.9±1.9 | 3.9±0.4 | 2.1±0.4 |
| 白色脂肪 | 178.3±43.8 | 55.3±8.1 | 10.2±2.3 | 10.1±2.9 | 6.5±1.4 |
| 褐色脂肪 | 316.2±53.7 | 111.9±22.0 | 32.1±10.7 | 17.1±5.7 | 5.3±0.4 |
| 骨格筋 | 187.8±14.2 | 54.2±8.5 | 8.0±1.6 | 2.1±0.2 | 1.1±0.1 |
| 皮膚 | 490.9±48.6 | 173.5±11.7 | 35.0±15.1 | 16.4±6.6 | 3.8±1.1 |
| 骨髄 | 347.7±67.6 | 118.4±8.0 | 18.2±3.3 | 4.0±0.8 | 1.3±0.1 |
| 大腿骨 | 146.6±38.9 | 47.0±7.1 | 11.2±1.0 | 5.0±0.9 | 2.6±0.4 |
| 大動脈 | 380.6±129.7 | 100.0±12.0 | 13.9±2.7 | 3.7±0.4 | 2.7±0.5 |
| 腸間膜リンパ節 | 377.5±65.2 | 130.6±14.5 | 21.6±4.6 | 5.5±0.1 | 2.5±0.8 |
| 精巣 | 263.9±17.6 | 122.7±18.7 | 14.8±4.8 | 2.9±0.4 | 1.3±0.1 |
| 精巣上体 | 354.8±81.3 | 182.8±10.5 | 22.5±5.6 | 5.2±0.3 | 2.4±0.6 |
| 前立腺 | 290.7±36.6 | 565.2±319.5 | 17.2±8.6 | 2.9±0.1 | 1.2±0.2 |
| 胃 | 1871.5±1040.8 | 117.9±7.7 | 18.7±2.0 | 4.5±0.9 | 2.1±0.3 |
| 小腸 | 538.0±189.3 | 205.8±44.3 | 25.8±2.7 | 3.3±0.6 | 1.6±0.4 |
| 大腸 | 330.8±121.4 | 1529.0±408.7 | 120.9±75.4 | 4.6±0.3 | 1.9±0.5 |
| 膀胱 | 1520.7±887.0 | 1343.8±1040.7 | 48.5±29.6 | 6.2±0.2 | 2.7±0.6 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
ND: 検出限界未満

雌性ラット

［添付資料 4.2.2.3-1］

雌性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与後 1，8 及び 24 時間の放射能の組織分布について検討した．各組織の放射能濃度はハーダー腺及び大腸が投与後 8 時間に，他の組織は投与後 1 時間に最高濃度を示した（表 2.6.4.4-4）．

投与後 1 時間では肝臓に高く，血漿中放射能濃度（2909.5 ng eq./mL）の 2.47 倍を示した．一方，大脳，小脳，眼球，胸腺及び大腿骨では血漿中放射能濃度の 0.01～0.05 倍と低く，その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.06～1.00 倍を示した．

投与後 8 時間では肝臓及び腎臓に高く，血漿中放射能濃度（832.3 ng eq./mL）の 2.42 倍及び 1.04 倍を示した．一方，大脳，小脳，眼球及び胸腺では血漿中放射能濃度の 0.01～0.05 倍と低く，その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.06～0.97 倍を示した．

投与後 24 時間ではハーダー腺，肝臓及び腎臓に高く，血漿中放射能濃度（56.3 ng eq./mL）の 1.72～2.79 倍を示した．一方，大脳，小脳及び眼球では血漿中放射能濃度の 0.02～0.05 倍と低く，下垂体は検出限界未満であった．その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.08～0.70 倍を示した．

表 2.6.4.4-4　雌性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の組織内放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度（ng eq./g or mL） | | |
|---|---|---|---|
| | 1 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
| 血漿 | 2909.5±85.6 | 832.3±155.4 | 56.3±16.1 |
| 血液 | 1682.7±69.8 | 491.2±96.5 | 34.3±9.6 |
| 大脳 | 29.9±3.4 | 10.7±2.4 | 1.4±0.4 |
| 小脳 | 37.7±7.7 | 14.3±4.5 | 1.6±0.3 |
| 下垂体 | 489.7±129.4 | 119.9±29.5 | ND |
| 眼球 | 71.6±15.6 | 30.4±5.4 | 3.0±0.6 |
| ハーダー腺 | 322.5±18.0 | 323.1±104.2 | 156.8±30.7 |
| 甲状腺 | 330.1±43.0 | 84.4±22.0 | 10.9±4.7 |
| 顎下線 | 366.9±30.3 | 98.8±23.3 | 9.7±3.5 |
| 胸腺 | 138.2±13.3 | 45.5±8.2 | 5.7±1.8 |
| 心臓 | 368.7±19.8 | 128.8±20.0 | 9.2±3.6 |
| 肺 | 513.1±27.1 | 198.5±18.5 | 16.0±4.4 |
| 肝臓 | 7198.2±340.5 | 2010.8±332.7 | 108.3±30.1 |
| 腎臓 | 2795.4±451.4 | 867.4±92.6 | 96.8±32.8 |
| 副腎 | 429.3±43.6 | 121.2±11.6 | 15.4±3.6 |
| 脾臓 | 214.3±6.9 | 68.0±10.3 | 7.2±1.0 |
| 膵臓 | 283.1±30.4 | 84.0±17.6 | 9.8±2.8 |
| 白色脂肪 | 222.1±47.1 | 58.7±5.5 | 11.3±3.0 |
| 褐色脂肪 | 421.6±16.9 | 114.0±22.1 | 20.1±2.8 |
| 骨格筋 | 175.6±25.8 | 50.3±7.3 | 4.4±1.1 |
| 皮膚 | 431.8±87.8 | 147.7±41.2 | 16.5±1.8 |
| 骨髄 | 371.2±25.8 | 114.6±17.1 | 11.7±2.4 |
| 大腿骨 | 137.6±17.9 | 50.3±3.4 | 8.5±1.3 |
| 大動脈 | 305.4±35.6 | 102.2±13.7 | 8.7±3.2 |
| 腸間膜リンパ節 | 383.0±49.2 | 125.2±19.6 | 13.0±2.7 |
| 卵巣 | 708.8±60.1 | 206.7±14.0 | 17.4±2.1 |
| 子宮 | 659.8±86.5 | 174.5±38.0 | 18.0±5.5 |
| 胃 | 2903.8±1719.1 | 146.3±82.2 | 10.4±1.1 |
| 小腸 | 718.6±54.4 | 197.3±42.6 | 16.0±0.4 |
| 大腸 | 346.1±35.8 | 808.7±376.1 | 39.6±15.6 |
| 膀胱 | 917.4±345.2 | 300.3±114.8 | 18.2±6.1 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
ND: 検出限界未満

有色ラット

［添付資料 4.2.2.3-2］

雄性ラット（LE 系）に絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与後 1，8，24，72，168 及び 336 時間の放射能の組織分布について検討した．いずれの組織も投与後 1 時間に最高濃度を示した（表 2.6.4.4-5）．

白色皮膚及び有色皮膚は，血漿中放射能濃度の 0.14～1.51 及び 0.17～0.82 倍であった．また，168 時間までの眼球は血漿中放射能濃度の 0.03～0.08 倍であった．

表 2.6.4.4-5　有色雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の組織内放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度（ng eq./g or mL） | | |
|---|---|---|---|
| | 1時間 | 8時間 | 24時間 |
| 血漿 | 2923.78 ± 196.28 | 847.05 ± 19.60 | 72.55 ± 14.06 |
| 血液 | 1673.33 ± 41.91 | 490.35 ± 7.65 | 41.99 ± 8.74 |
| 眼球 | 101.31 ± 16.16 | 32.93 ± 5.71 | 3.68 ± 0.83 |
| 脳（大脳・小脳） | 32.82 ± 1.45 | 10.67 ± 1.12 | 1.22 ± 0.33 |
| 心臓 | 435.21 ± 22.93 | 127.42 ± 1.36 | 10.65 ± 3.12 |
| 肺 | 549.21 ± 59.92 | 180.68 ± 13.72 | 16.25 ± 4.22 |
| 肝臓 | 6537.34 ± 620.68 | 1903.04 ± 118.81 | 98.13 ± 28.96 |
| 腎臓 | 2185.43 ± 193.80 | 790.00 ± 64.38 | 89.13 ± 25.81 |
| 皮膚（白色） | 398.04 ± 97.58 | 168.63 ± 23.40 | 46.92 ± 5.09 |
| 皮膚（有色） | 510.88 ± 83.72 | 168.18 ± 42.18 | 17.13 ± 5.14 |

| 組織 | 放射能濃度（ng eq./g or mL） | | |
|---|---|---|---|
| | 72時間 | 168時間 | 336時間 |
| 血漿 | 16.01 ± 2.17 | 5.67 ± 0.17 | 1.26 ± 0.02 |
| 血液 | 9.65 ± 1.59 | 3.34 ± 0.37 | 1.07 ± 0.07 |
| 眼球 | 1.02 ± 0.31 | 0.43 ± 0.03 | 0.27 ± 0.24 |
| 脳（大脳・小脳） | ND | ND | ND |
| 心臓 | 2.56 ± 0.28 | 1.13 ± 0.28 | ND |
| 肺 | 4.35 ± 0.95 | 1.57 ± 0.39 | ND |
| 肝臓 | 12.70 ± 0.78 | 4.65 ± 0.14 | 1.55 ± 0.17 |
| 腎臓 | 14.56 ± 2.21 | 6.08 ± 0.18 | 1.88 ± 0.29 |
| 皮膚（白色） | 13.50 ± 2.24 | 2.49 ± 0.37 | 1.90 ± 0.80 |
| 皮膚（有色） | 6.54 ± 0.44 | 2.42 ± 0.29 | 1.03 ± 0.14 |

各値は3例の平均値 ± 標準偏差
ND: 検出限界未満

2.6.4.4.5　妊娠動物の組織分布

胎盤通過性

［添付資料 4.2.2.3-3］

妊娠 19 日目のラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与後 1，8 及び 24 時間後の胎盤通過性を評価した．羊水，胎児（全身）及び胎児消化管（内容物を含む）の放射能濃度は投与後 8 時間に，他の組織は投与後 1 時間に最高濃度を示した（表 2.6.4.4-6）．

胎児（全身）は，投与後 8 時間に最も高い放射能濃度を示し，以後低下した．投与後 8 時間での胎児（全身）は，母体血漿中放射能濃度（1162.7 ng eq./mL）の 0.28 倍，投与後 24 時間で母体血漿中放射能濃度（95.8 ng eq./mL）の 0.34 倍であった．

胎児組織（血液，脳，心臓，肺，肝臓，腎臓及び消化管）は，胎児消化管を除き投与後 1 時間に，胎児消化管は投与後 8 時間に最高濃度を示し，以後低下した．

投与後 1 時間における胎児組織の放射能濃度は，いずれも母体血漿中放射能濃度（3233.1 ng eq./mL）の 0.03～0.17 倍であった．以後経時的に低下し，投与後 8 時間で 0.06～0.33 倍，投与後 24 時間では最高濃度の 0.30 倍以下に低下した．

母体における各組織中の放射能濃度は，投与後 1 時間で血漿中放射能濃度より低く，血漿中放射能濃度に対し，血液，子宮，卵巣，乳腺及び胎盤で 0.10～0.63 倍，羊水で 0.01 倍であった．投与後 8 時間でも各組織中の放射能濃度は血漿中放射能濃度より低く，血漿中放射能濃度に対し，血液，子宮，卵巣，乳腺，胎盤及び羊水で 0.13～0.63 倍であった．投与後 24 時間では，羊水中放射能濃度が血漿中放射能濃度の 1.30 倍であったが，他の組織では血漿中放射能濃度の 0.30～0.64 倍と低かった．また，この時の羊水中放射能濃度は，最高濃度の 0.73 倍，その他組織の放射能濃度はそれぞれ最高濃度の 0.09 倍以下であった．

**表 2.6.4.4-6　妊娠 19 日目のラットに $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の組織内放射能濃度**

| 組織 | 放射能濃度（ng eq./g or mL） | | |
|---|---|---|---|
| | 1 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
| 血漿 | 3233.1±234.0 | 1162.7±253.3 | 95.8±55.1 |
| 血液 | 2041.7±189.5 | 736.3±198.0 | 61.5±35.5 |
| 子宮 | 688.7±83.9 | 372.3±80.8 | 39.3±13.8 |
| 卵巣 | 659.4±33.5 | 291.7±62.9 | 34.1±18.9 |
| 乳腺 | 319.2±27.0 | 152.8±48.5 | 28.9±11.7 |
| 胎盤 | 654.3±101.2 | 576.9±222.3 | 43.0±17.3 |
| 羊水 | 20.3±2.0 | 171.3±44.7 | 124.8±33.8 |
| 胎児（全身） | 303.4±65.9 | 328.4±100.7 | 32.8±12.6 |
| 胎児血液 | 557.7±126.2 | 386.8±72.2 | 51.5±22.9 |
| 胎児脳 | 82.3±19.6 | 70.3±13.9 | 9.8±4.2 |
| 胎児心臓 | 163.4±21.8 | 137.4±26.5 | 18.1±7.6 |
| 胎児肺 | 183.0±36.5 | 142.5±32.4 | 19.2±8.3 |
| 胎児肝臓 | 326.9±47.1 | 272.1±46.6 | 46.5±19.4 |
| 胎児腎臓 | 274.0±37.3 | 198.4±43.0 | 33.3±12.8 |
| 胎児消化管（内容物を含む） | 220.7±21.7 | 354.0±108.0 | 107.1±25.2 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）

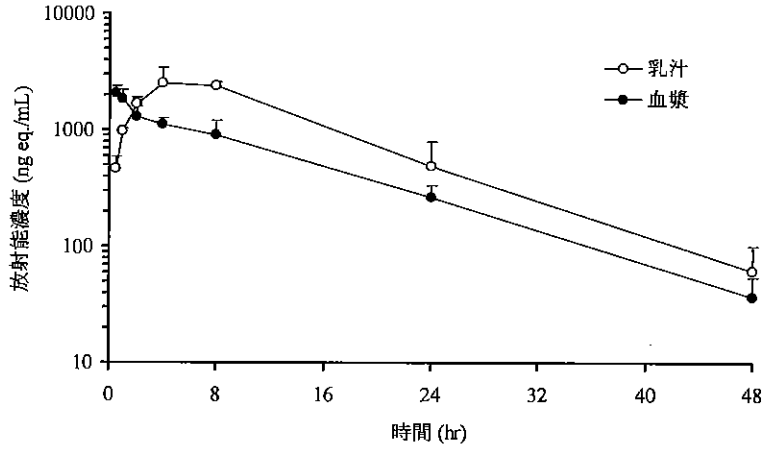
乳汁移行

［添付資料 4.2.2.3-4］

分娩後 10 日目の哺育中ラットに $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与した際，乳汁中放射能濃度の $C_{max}$ 及び $T_{max}$ はそれぞれ 2807.9 ng eq./mL 及び 5.33 hr であった．$T_{1/2}$ は 7.53 hr であり，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 46005.2 ng eq.·hr/mL であった．同時に測定した血漿中放射能濃度

の $C_{max}$ 及び $T_{max}$ はそれぞれ 2044.1 ng eq./mL 及び 0.50 hr であった．$T_{1/2}$ は 8.79 hr であり，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 22993.5 ng eq.·hr/mL であった（図 2.6.4.4-6，表 2.6.4.4-7）．

図 2.6.4.4-6　非絶食の分娩後 10 日のラットに $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の乳汁中及び血漿中放射能濃度




各値は平均値+標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.4-7　非絶食の分娩後 10 日のラットに $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の乳汁中及び血漿中放射能濃度のパラメータ

| | $C_{max}$ (ng eq./mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}^{*}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.· hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 乳汁 | 2807.9±609.7 | 5.33 ± 2.31 | 7.53±1.32 | 46005.2±9354.5 |
| 血漿 | 2044.1±362.9 | 0.50 ± 0.00 | 8.79±2.07 | 22993.5±5145.1 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
*：算出時間8～48 hr

## 2.6.4.5　代謝

### 2.6.4.5.1　代謝物の同定

グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体，スルフィン酸体，6 位水酸化体，DCHB 及び DCHB のメトキシ体は化学合成された標準物質と HPLC での保持時間及び LC-MS/MS のフラグメントから構造を同定した．その他の代謝物の一部は，LC-MS/MS のフラグメントから構造を推定した．

### 2.6.4.5.2　in vitro 代謝比較試験

［添付資料 5.3.2.2-1］

ラット，サル及びヒトの肝細胞を用いて $^{14}$C-ドチヌラドの代謝物を評価した．

各動物種の肝細胞懸濁液（約 $1\times10^{6}$ cells/mL）に $^{14}$C-ドチヌラド（終濃度：10 μmol/L）を添加して，1 時間反応させたときの $^{14}$C-ドチヌラドの割合はラットで 83.2%，サルで 90.8%，ヒトで 91.9%に減少した．いずれの動物種においても，主代謝物はグルクロン酸抱合体

（ラット：7.3%，サル：3.8%，ヒト：3.5%）及び硫酸抱合体（ラット：3.8%，サル：3.6%，ヒト：1.8%）であった（表 2.6.4.5-1）．

表 2.6.4.5-1 $^{14}$C-ドチヌラドをラット，サル及びヒト肝細胞と反応させたときのドチヌラド及び代謝物の割合

| 成分名 | 試料中放射能の割合（%） | | |
|---|---|---|---|
| | ラット | サル | ヒト |
| ドチヌラド | 83.2 | 90.8 | 91.9 |
| DCHB の硫酸抱合体 1) | 1.4 | 0.1 | ND |
| DCHB | 0.7 | 0.1 | 0.3 |
| グルクロン酸抱合体 | 7.3 | 3.8 | 3.5 |
| スルフィン酸体 | 0.7 | 0.1 | 0.3 |
| 硫酸抱合体 | 3.8 | 3.6 | 1.8 |
| DCHB のメトキシ体 | ND | ND | 0.1 |
| 6 位水酸化体 | 0.2 | 0.1 | 0.5 |
| その他 2) | 1.7 | 0.6 | 0.6 |

ND: 検出限界未満
値は 2 例の平均値
DCHB : 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid
1) 推定代謝物
2) 未推定の代謝物の合計．単独成分では 0.9%以下．

### 2.6.4.5.3 ラットにおける代謝

［添付資料 4.2.2.4-1］

雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の血漿，尿，糞，胆汁，肝臓及び腎臓中の代謝物について評価した．

血漿中では，投与後 1，8 及び 24 時間ではいずれも未変化体の割合が最も高く，血漿中放射能に対し，それぞれ 81.9，71.5 及び 49.5%であった．そのほか，DCHB のメトキシ体（2.8～7.4%），6 位水酸化体（2.2%以下），硫酸抱合体（1.6%以下）及び DCHB の硫酸抱合体（1.1%以下）が認められた（表 2.6.4.5-2）．

尿中では，投与後 0～48 時間で未変化体はわずかで（排泄率：1.5%），DCHB の硫酸抱合体（15.0%），DCHB（8.3%），硫酸抱合体（8.0%）及びグルクロン酸抱合体（5.6%）の割合が高く，その他にスルフィン酸体（3.0%）及び DCHB のメトキシ体（1.4%）が認められた．糞中では，投与後 0～48 時間で未変化体（排泄率：7.2%）及び 6 位水酸化体（4.5%）の割合が高く，その他に DCHB（0.6%）及びスルフィン酸体（0.2%）が認められた．なお，尿及び糞中には複数の未推定の代謝物が検出されたが，それらの排泄率は 6.8%以下であった（表 2.6.4.5-3）．

胆管カニュレーション施術した雄性ラットに，絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg 単回経口投与時の胆汁中の代謝物について評価した．胆汁中では，投与後 0～48 時間の胆汁中放射能は，未変化体はわずかであり（胆汁中放射能に占める割合：0.9%），グルクロン酸抱合体（63.2%）及び硫酸抱合体（10.0%）の割合が高く，DCHB の硫酸抱合体（1.4%）が認められた（表 2.6.4.5-4）．

表 2.6.4.5-2 雄性ラットに $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与時の血漿，肝臓及び腎臓中未変化体及び代謝物

| 成分名 | 試料中放射能の割合（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 血漿 | | | 肝臓 | | | 腎臓 | | |
| | 1 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 1 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 1 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
| ドチヌラド | 81.9 | 71.5 | 49.5 | 83.0 | 84.8 | 48.2 | 50.3 | 42.5 | 27.4 |
| DCHB の硫酸抱合体 [1)] | 1.1 | ND | ND | ND | ND | ND | 3.5 | 2.3 | ND |
| DCHB | ND | ND | ND | 10.6 | 3.3 | 2.9 | 23.2 | 24.2 | 20.3 |
| グルクロン酸抱合体 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2.6 | 4.1 | 2.8 |
| スルフィン酸体 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 硫酸抱合体 | 1.6 | 0.8 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| DCHB のメトキシ体 | 2.8 | 7.4 | 6.9 | ND | 2.0 | 2.1 | 4.1 | 4.4 | 5.5 |
| 6 位水酸化体 | 1.5 | 2.2 | ND | ND | ND | ND | 0.9 | 1.1 | ND |
| その他 [2)] | 8.2 | 11.0 | 14.6 | 3.9 | 5.5 | 21.6 | 9.6 | 12.4 | 16.8 |
| 放射能回収率（%） | 97.1 | 92.9 | 71.0 | 97.5 | 95.6 | 74.8 | 94.2 | 91.0 | 72.8 |

ND：検出限界未満
3 例をプールして測定した値
DCHB : 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid
1) 推定代謝物
2) 未推定の代謝物の合計．単成分では血漿中で 3.3%，肝臓中で 1.3%，腎臓中で 1.8%以下．

表 2.6.4.5-3 雄性ラットに $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与時の尿並びに糞中未変化体及び代謝物

| 成分名 | 排泄率（%） | |
|---|---|---|
| | 尿 | 糞 |
| | 0-48 時間 | 0-48 時間 |
| ドチヌラド | 1.5 | 7.2 |
| DCHB の硫酸抱合体 [1)] | 15.0 | ND |
| DCHB | 8.3 | 0.6 |
| グルクロン酸抱合体 | 5.6 | ND |
| スルフィン酸体 | 3.0 | 0.2 |
| 硫酸抱合体 | 8.0 | ND |
| DCHB のメトキシ体 | 1.4 | ND |
| 6 位水酸化体 | 0.5 | 4.5 |
| その他 [2)] | 25.0 | 10.0 |
| 総排泄率（%） | 68.3 | 22.5 |

ND：検出限界未満
3 例をプールして測定した値
DCHB : 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid
1) 推定代謝物
2) 未推定の代謝物の合計．単独成分では6.8%以下．

表 2.6.4.5-4　雄性ラットに $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与時の胆汁中未変化体及び代謝物

| 成分名 | 試料中放射能の割合 (%) |
|---|---|
| | 0-48 時間 |
| ドチヌラド | 0.9 |
| DCHB の硫酸抱合体 1) | 1.4 |
| DCHB | ND |
| グルクロン酸抱合体 | 63.2 |
| スルフィン酸体 | ND |
| 硫酸抱合体 | 10.0 |
| DCHB のメトキシ体 | ND |
| 6 位水酸化体 | ND |
| その他 2) | 21.6 |
| 放射能回収率 (%) | 97.1 |

ND：検出限界未満
3 例をプールして測定した値
DCHB：3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid
1) 推定代謝物
2) 未推定の代謝物の合計．単独成分では 5.0%以下．

### 2.6.4.5.4　サルにおける代謝

[添付資料 4.2.2.4-2]

雄性サルに絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与時の血漿，尿及び糞中の代謝物について評価した．血漿中では，投与後 1，6 及び 24 時間ではいずれも未変化体の割合が最も高く，血漿中放射能に対し，それぞれ 92.0，86.3 及び 67.3%であった．そのほか，DCHB のメトキシ体（0.3～1.8%），硫酸抱合体（1.5%以下），6 位水酸化体（0.7%以下）及びグルクロン酸抱合体（0.4%以下）が認められた．

尿中では，投与後 0～48 時間の総排泄率は 82.3%で，その中で未変化体の排泄率はわずかであり（4.1%），グルクロン酸抱合体（30.5%），硫酸抱合体（22.0%），DCHB の硫酸抱合体（9.7%）の割合が高かったほか，DCHB（2.6%），スルフィン酸体（1.4%）及び 6 位水酸化体（1.2%）が認められた．糞中では，投与後 0～48 時間の総排泄率は 5.8%と少なく，未変化体（1.9%），DCHB（0.7%），6 位水酸化体（0.6%）のほか，スルフィン酸体（0.1%）が認められた（表 2.6.4.5-5）．

表 2.6.4.5-5　雄性サルに $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与時の血漿，尿及び糞中未変化体及び代謝物

| 成分名 | 試料中放射能の割合（%） | | | 排泄率（%） | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 血漿 | | | 尿 | 糞 |
| | 1 時間 | 6 時間 | 24 時間 | 0-48 時間 | 0-48 時間 |
| ドチヌラド | 92.0 | 86.3 | 67.3 | 4.1 | 1.9 |
| DCHB の硫酸抱合体 1) | ND | ND | ND | 9.7 | ND |
| DCHB | ND | ND | ND | 2.6 | 0.7 |
| グルクロン酸抱合体 | ND | 0.4 | ND | 30.5 | ND |
| スルフィン酸体 | ND | ND | ND | 1.4 | 0.1 |
| 硫酸抱合体 | 1.5 | 1.0 | ND | 22.0 | ND |
| DCHB のメトキシ体 | 0.3 | 1.8 | 1.4 | ND | ND |
| 6 位水酸化体 | 0.4 | 0.7 | ND | 1.2 | 0.6 |
| その他 2) | 3.1 | 3.2 | 10.9 | 10.8 | 2.5 |
| 放射能回収率（%） | 97.3 | 93.4 | 79.6 | 99.0 | 78.8 |
| 総排泄率（%） | — | — | — | 82.3 | 5.8 |

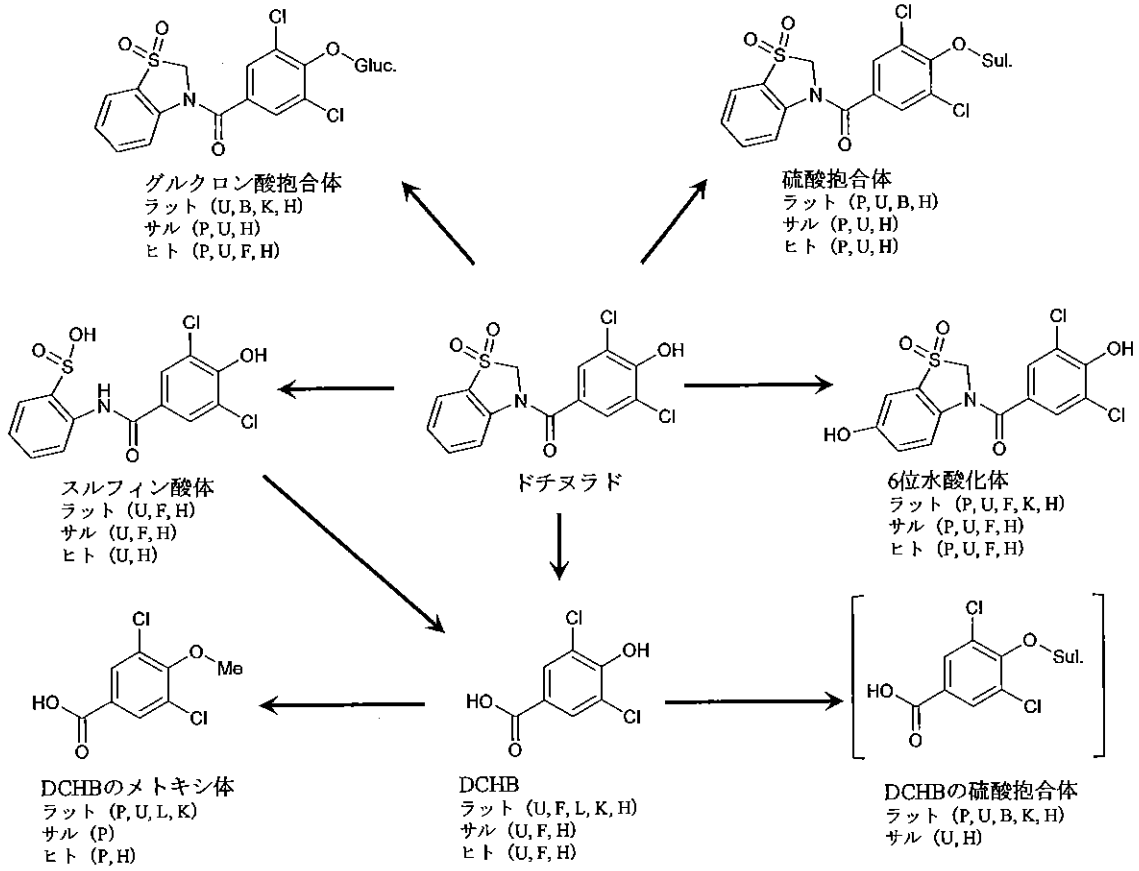
ND：検出限界未満
—：該当なし
3 例をプールして測定した値
DCHB : 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid
1) 推定代謝物
2) 未推定の代謝物の合計．単成分では試料中放射能の割合で 1.4%以下．尿糞中排泄率で 4.1%以下．

### 2.6.4.5.5　推定代謝経路

［添付資料 4.2.2.4-1，4.2.2.4-2，5.3.2.2-1，5.3.2.3-1，5.3.2.3-2，5.3.3.1-1］

ラット，サル及びヒトの代謝物及び推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す.

図 2.6.4.5-1　ドチヌラドの推定代謝経路




図中のアルファベットはP（血漿），U（尿），F（糞），B（胆汁），L（肝臓），K（腎臓），H（肝細胞）を示す

[　]は推定代謝物を示す

DCHB : 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid

## 2.6.4.6　排泄

### 2.6.4.6.1　ラットにおける排泄

［添付資料 4.2.2.5-1］

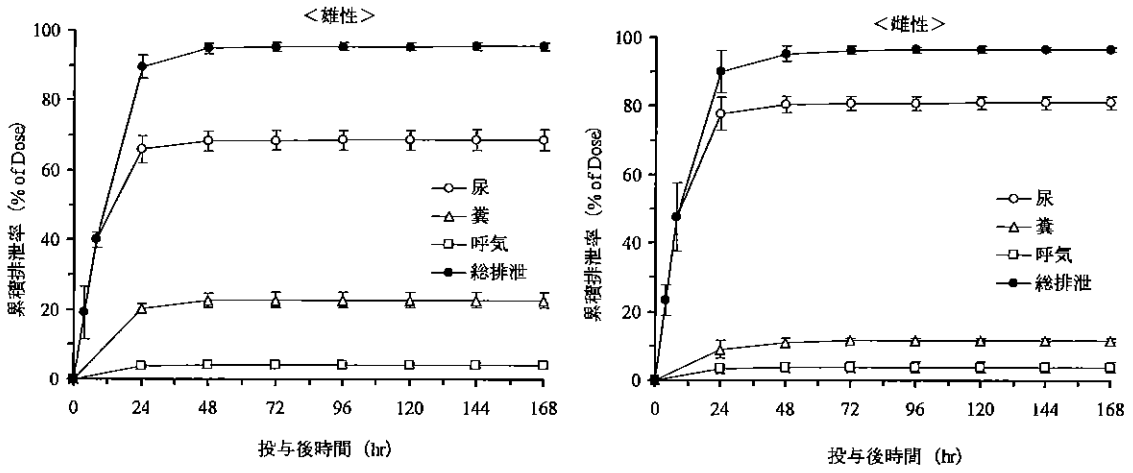
尿，糞及び呼気中排泄

ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与後 168 時間までの尿，糞及び呼気中への放射能の排泄を検討した（図 2.6.4.6-1 及び表 2.6.4.6-1）．

雄性ラットにおける投与量に対する累積排泄率は，尿中では投与後 24 時間で 65.9%，72 時間で 68.5%，168 時間で 68.7%であった．糞中では投与後 24 時間で 20.1%，72 時間で 22.6%，168 時間で 22.7%であった．なお，投与後 168 時間までの呼気中には 4.2%の放射能が排泄され，尿，糞及び呼気中放射能の総排泄率は投与量の 95.5%であり，この時点のカーカスには投与量の 0.4%の放射能が検出された．

雌性ラットにおける投与量に対する累積排泄率は，尿中では投与後 24 時間までに 77.8%，72 時間までに 80.8%，168 時間までに 81.0%の放射能が排泄された．糞中には投与後 24 時間までに投与量の 9.0%，72 時間までに 11.5%，168 時間までに 11.7%の放射能が排泄された．投与後 168 時間までの呼気中には 3.9%の放射能が排泄され，尿，糞及び呼気中放射能の総排泄率は投与量の 96.6%であり，この時点のカーカスには投与量の 0.2%の放射能が検出された．

図 2.6.4.6-1　絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で雄性及び雌性ラットに単回経口投与時の尿，糞及び呼気中累積排泄率




各値は平均値+標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.6-1　絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で雄性及び雌性ラットに単回経口投与時の尿，糞及び呼気中累積排泄率

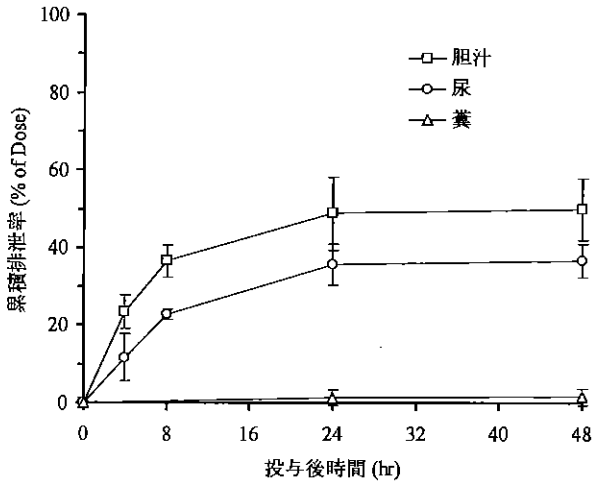
| 性 | 時間 (hr) | 累積排泄率 (% of Dose) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 尿 | 糞 | 呼気 | 総排泄 |
| 雄性 | 0～4 | 19.1 ± 7.5 | — | — | 19.1 ± 7.5 |
| | 0～8 | 39.9 ± 2.2 | — | — | 39.9 ± 2.2 |
| | 0～24 | 65.9 ± 3.8 | 20.1 ± 1.4 | 3.7 ± 0.4 | 89.6 ± 3.4 |
| | 0～48 | 68.3 ± 2.9 | 22.5 ± 2.1 | 4.0 ± 0.6 | 94.8 ± 1.4 |
| | 0～72 | 68.5 ± 2.9 | 22.6 ± 2.2 | 4.1 ± 0.6 | 95.3 ± 1.2 |
| | 0～96 | 68.6 ± 2.9 | 22.7 ± 2.1 | 4.1 ± 0.6 | 95.4 ± 1.1 |
| | 0～120 | 68.6 ± 2.9 | 22.7 ± 2.1 | 4.1 ± 0.6 | 95.4 ± 1.1 |
| | 0～144 | 68.7 ± 2.9 | 22.7 ± 2.1 | 4.1 ± 0.6 | 95.5 ± 1.2 |
| | 0～168 | 68.7 ± 2.9 | 22.7 ± 2.1 | 4.2 ± 0.6 | 95.5 ± 1.1 |
| | カーカス | | | | 0.4 ± 0.1 |
| 雌性 | 0～4 | 23.2 ± 4.5 | — | — | 23.2 ± 4.5 |
| | 0～8 | 47.6 ± 9.8 | — | — | 47.6 ± 9.8 |
| | 0～24 | 77.8 ± 4.8 | 9.0 ± 2.6 | 3.3 ± 1.1 | 90.1 ± 6.2 |
| | 0～48 | 80.5 ± 2.3 | 11.0 ± 1.5 | 3.8 ± 1.4 | 95.3 ± 2.3 |
| | 0～72 | 80.8 ± 2.1 | 11.5 ± 0.7 | 3.9 ± 1.5 | 96.3 ± 1.2 |
| | 0～96 | 80.9 ± 2.1 | 11.7 ± 0.5 | 3.9 ± 1.5 | 96.5 ± 0.9 |
| | 0～120 | 81.0 ± 2.0 | 11.7 ± 0.5 | 3.9 ± 1.5 | 96.6 ± 0.9 |
| | 0～144 | 81.0 ± 2.0 | 11.7 ± 0.5 | 3.9 ± 1.6 | 96.6 ± 0.8 |
| | 0～168 | 81.0 ± 2.0 | 11.7 ± 0.5 | 3.9 ± 1.6 | 96.6 ± 0.8 |
| | カーカス | | | | 0.2 ± 0.1 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
－：該当なし

胆汁中排泄

胆管カニュレーション処置した雄性ラットに絶食下で $^{14}C$-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与後，48 時間までの胆汁中への放射能の排泄を検討した．その結果，胆汁中には投与後 4 時間までに投与量の 23.3%，24 時間までに 48.7%，48 時間までに 49.8%の放射能が排泄された．また，同時に採取した尿及び糞中には投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 36.7 及び 1.5%の放射能が排泄された．また，この時点の消化管内容物中には投与量の 6.4%の放射能が検出された（図 2.6.4.6-2 及び表 2.6.4.6-2）．

図 2.6.4.6-2 雄性ラットに $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与時の胆汁，尿及び糞中への累積排泄率




各値は平均値±標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.6-2 雄性ラットに $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で経口投与時の胆汁，尿及び糞中への累積排泄率

| 時間（hr） | 累積排泄率（% of Dose） | | |
|---|---|---|---|
| | 胆汁 | 尿 | 糞 |
| 0～4 | 23.3 ± 4.3 | 11.6 ± 6.1 | — |
| 0～8 | 36.5 ± 4.2 | 22.9 ± 1.3 | — |
| 0～24 | 48.7 ± 9.5 | 35.6 ± 5.4 | 1.4 ± 2.0 |
| 0～48 | 49.8 ± 8.0 | 36.7 ± 4.2 | 1.5 ± 2.0 |
| 消化管内容物（48hr） | | | 6.4 ± 10.9 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
－：該当なし

**腸肝循環**

胆管カニュレーション処置した雄性ラットに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口投与後 8 時間までに採取した胆汁の一部（ドチヌラド換算で 10.540 μg eq./mL/body）を，別の胆管カニュレーション処置した雄性ラットの十二指腸内に注入したときの放射能の排泄を検討した．その結果，胆汁中及び尿中には注入後 48 時間までにそれぞれ注入量の 42.9 及び 39.3%の放射能が排泄され，同時に採取した糞中には 10.9%の放射能が排泄された．また，この時点での消化管内容物中には注入量の 0.3%の放射能が検出された（表 2.6.4.6-3）．

表 2.6.4.6-3　胆管カニュレーション施術した雄性ラットに $^{14}$C-ドチヌラドを投与後採取した胆汁を十二指腸内投与時の尿，糞及び胆汁中放射能累積排泄率

| 時間（hr） | 累積排泄率（% of Dose） | | |
|---|---|---|---|
| | 胆汁 | 尿 | 糞 |
| 0～4 | 9.4 ± 1.3 | 2.6 ± 2.3 | — |
| 0～8 | 30.8 ± 2.8 | 18.4 ± 6.8 | — |
| 0～24 | 42.7 ± 2.7 | 38.7 ± 2.9 | 9.9 ± 0.6 |
| 0～48 | 42.9 ± 2.8 | 39.3 ± 2.9 | 10.9 ± 0.6 |
| 消化管内容物（48hr） | | | 0.3 ± 0.3 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
－：該当なし

2.6.4.6.2　サルにおける排泄

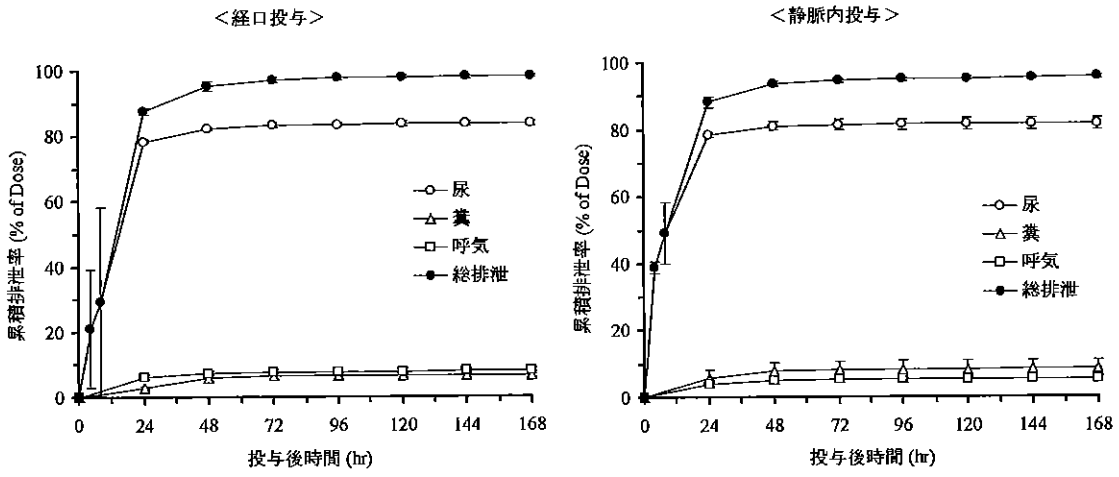
［添付資料 4.2.2.2-4］

雄性サルに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で投与後 168 時間までの尿，糞及び呼気中への放射能の排泄を検討した．

経口投与時における投与量に対する累積排泄率は，尿中では投与後 24 時間で 78.4%，72 時間で 83.3%，168 時間で 83.7%であった．糞中では投与後 24 時間で 3.0%，72 時間で 6.4%，168 時間で 6.7%であった．なお，投与後 168 時間までの呼気中には 7.8%の放射能が排泄され，尿，糞及び呼気中放射能の総排泄率は投与量の 98.2%であった．

静脈内投与時における投与量に対する累積排泄率は，尿中では投与後 24 時間で 78.6%，72 時間で 81.4%，168 時間で 81.7%であった．糞中では投与後 24 時間で投与量の 5.5%，72 時間で 8.1%，168 時間で 8.5%であった．なお，投与後 168 時間までの呼気中には 5.4%の放射能が排泄され，尿，糞及び呼気中放射能総排泄率は投与量の 95.6%であった（図 2.6.4.6-3 及び表 2.6.4.6-4）．

図 2.6.4.6-3　雄性サルに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与時の尿，糞及び呼気中累積排泄率




各値は平均値±標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.6-4　雄性サルに絶食下で $^{14}$C-ドチヌラドを 1 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与時の尿，糞及び呼気中累積排泄率

| 投与経路 | 時間（hr） | 累積排泄率（% of Dose） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 尿 | 糞 | 呼気 | 総排泄 |
| 経口 | 0～4 | 21.0 ± 18.2 | — | — | 21.0 ± 18.2 |
| | 0～8 | 29.4 ± 28.9 | — | — | 29.4 ± 28.9 |
| | 0～24 | 78.4 ± 0.6 | 3.0 ± 0.4 | 6.2 ± 0.6 | 87.6 ± 1.1 |
| | 0～48 | 82.3 ± 0.3 | 5.8 ± 1.0 | 7.2 ± 0.8 | 95.3 ± 1.4 |
| | 0～72 | 83.3 ± 0.7 | 6.4 ± 0.8 | 7.6 ± 0.9 | 97.2 ± 0.7 |
| | 0～96 | 83.5 ± 0.7 | 6.5 ± 0.8 | 7.7 ± 0.9 | 97.7 ± 0.6 |
| | 0～120 | 83.6 ± 0.8 | 6.6 ± 0.9 | 7.7 ± 0.9 | 97.9 ± 0.6 |
| | 0～144 | 83.6 ± 0.8 | 6.7 ± 0.8 | 7.8 ± 0.9 | 98.1 ± 0.6 |
| | 0～168 | 83.7 ± 0.8 | 6.7 ± 0.8 | 7.8 ± 0.9 | 98.2 ± 0.5 |
| | ケージ洗浄液 | | | | 0.1 ± 0.0 |
| 静脈内 | 0～4 | 38.9 ± 1.9 | — | — | 38.9 ± 1.9 |
| | 0～8 | 49.1 ± 9.1 | — | — | 49.1 ± 9.1 |
| | 0～24 | 78.6 ± 0.7 | 5.5 ± 2.6 | 4.0 ± 0.9 | 88.2 ± 1.6 |
| | 0～48 | 81.0 ± 1.3 | 7.7 ± 2.5 | 4.9 ± 0.9 | 93.6 ± 0.8 |
| | 0～72 | 81.4 ± 1.5 | 8.1 ± 2.5 | 5.2 ± 0.8 | 94.6 ± 0.6 |
| | 0～96 | 81.5 ± 1.6 | 8.2 ± 2.6 | 5.3 ± 0.9 | 95.0 ± 0.5 |
| | 0～120 | 81.6 ± 1.7 | 8.3 ± 2.5 | 5.3 ± 0.9 | 95.2 ± 0.5 |
| | 0～144 | 81.7 ± 1.7 | 8.4 ± 2.5 | 5.4 ± 0.9 | 95.4 ± 0.4 |
| | 0～168 | 81.7 ± 1.7 | 8.5 ± 2.5 | 5.4 ± 0.9 | 95.6 ± 0.4 |
| | ケージ洗浄液 | | | | 0.1 ± 0.1 |

各値は平均値±標準偏差（n＝3）
－：該当なし

## 2.6.4.7　考察及び結論

ドチヌラドの吸収，分布，代謝及び排泄を評価するために，in vitro 並びに in vivo 試験を実施した．

### 吸収

ラット及びサルに $^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与時の血漿中放射能濃度は，投与後 0.5～1 時間で $T_{max}$ を示しており，消化管より速やかに吸収されると考えられた．また，同試験における Fa はそれぞれ 106.5 及び 107.5%であった．また，ドチヌラドをラット及びサルに単回経口投与時の BA は，86.8 及び 91.0%であり，初回通過効果は小さいことが示唆された．

雌雄のラットにドチヌラドを経口投与時の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータに性差は認められなかった．さらに，ラットにおいて 0.1～1 mg/kg の用量で線形性を示した．

非絶食のラットにドチヌラドを単回経口投与時の血漿中未変化体濃度は，絶食時と比較して $C_{max}$ 及び AUC は低下し，食餌の影響が示唆された．

ラットにドチヌラドを 0.3 mg/kg の用量で 7 日間反復投与時の血漿中未変化体濃度推移は単回投与時と同様の濃度推移を示し，薬物動態パラメータも殆ど差は見られず，蓄積性及び消失の亢進は認められなかった．

以上のことから，ドチヌラドは動物種に関わらず経口投与後に消化管から速やかにかつ，ほぼ完全に吸収されることが示された．

分布

In vitroにおけるラット，サル及びヒトにおける血漿蛋白結合率は濃度に関係なくほぼ一定の値（99%以上）を示し，結合率に大きな種差は認められなかった．また，ラット，サル及びヒトにおいて，血球へはほとんど移行しなかった（3%以下）．

ラットに$^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与時の組織中放射能濃度は，血漿中濃度に比べて1時間後では肝臓で，24時間後ではハーダー腺，肝臓，腎臓及び大腸で高かった．一方，その他の組織では低く，特に中枢神経系（大脳，小脳及び脊髄）及び眼球では低かった．なお，いずれの組織においても，放射能濃度は経時的に低下した．有色ラットを用いた検討では，白色皮膚及び有色皮膚は，血漿中放射能濃度の0.14～1.51及び0.17～0.82倍であった．また，有色ラット及びアルビノラット（SD）の168時間までの眼球は，血漿中放射能濃度の0.03～0.08倍及び0.03～0.14倍で差は認められず，ドチヌラド及びその代謝物はメラニンとの親和性は低いことが示された．

ラット及びサルに$^{14}$C-ドチヌラドを単回静脈内投与時の$C_0$から算出した分布容積（$V_0$；投与量／$C_0$時の濃度）はそれぞれ150.0及び79.8 mL/kgであり，ほぼ細胞外液量に相当する程度に小さかった．

妊娠19日目のラットに$^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与し，胎児組織移行性を検討した．その結果，胎児への放射能の移行は認められたものの、胎児組織の放射能濃度はいずれも母体血漿中濃度の0.34倍以下で，胎児への放射能の移行性は低かった．一方，分娩後10日目の哺育中ラットに$^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与した結果，乳汁中放射能濃度は投与後2時間以降において血漿中放射能濃度より高いものの，血漿と同様の消失半減期を示した．

代謝

ラット，サル及びヒトの肝細胞を用いて$^{14}$C-ドチヌラドの代謝物を評価した．その結果，いずれの動物種においても，主代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった．なお，DCHBのメトキシ体は，ヒト肝細胞でのみ生成が認められたものの，in vivoによる検討ではラット及びサルのいずれでも検出されたことから，ラット，サル及びヒトで生成する代謝物に種差は認められなかった．

ラット及びサルに$^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与時の代謝を検討した．その結果，血漿中では未変化体の割合が高かった，その他に複数の代謝物が認められたが，単独で試料中放射能が10%を超える代謝物はなかった．一方，尿及び糞中では未変化体はわずかであり，グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体など，未変化体が直接抱合化された代謝物の割合が高かった．その他に，DCHBの硫酸抱合体，DCHB，スルフィン酸体及び6位水酸化体など，酸化的な代謝物及びその二次代謝物が認められた．臨床では，ヒトマスバランス試験（2.7.6.5項参照）においてラット及びサルと同様の代謝物が検出されており，ヒト特異的な代謝物は存在しないことが示唆された．なお，代謝物成分に質的な種差はみとめられないものの，それらの割合はヒトはラットよりもサルに近いことが示唆された．

以上のことから，ドチヌラドはいずれの種においても主に代謝を受けて消失することが示唆された．

排泄

雄性ラット及びサルに $^{14}$C-ドチヌラドを単回経口投与後 48 時間までに，約 95%が尿，糞及び呼気中に排泄され，残留性が低いことが示唆された．なお，いずれの種においても主排泄経路は尿であった．また，ラットにおいて腸肝循環が認められ，胆汁中に排泄された抱合体が加水分解され再吸収されることが示唆された．

ラットでは，尿糞中排泄の割合に性差が認められたが，この原因は明らかではない．

フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用（2.6.2.2.4 項参照）において，同種同効薬のベンズブロマロンとの薬効比較を行った．この際測定した，30 mg/kg の用量における血漿中未変化体濃度（$AUC_{0\text{-}24}$）は，ベンズブロマロンが 95.24 μg·h/mL であったのに対し，ドチヌラドでは 780.07 μg·h/mL と約 8 倍高い値を示した．ベンズブロマロンとの薬物動態的な比較は実施していないため，その原因は明らかではないものの，ドチヌラドはほぼ完全に消化管吸収されること，初回通過効果が低いこと，分布容積が小さいこと，等の理由により，高い血漿中濃度を示したと推察された．

非臨床薬物動態の結果より，ドチヌラドの血漿中未変化体濃度は投与量に対し線形性を有し，ベンズブロマロンと比べ高いことが示唆された．

## 2.6.4.8　図表

図表は本文中に記載した．

## 2.6.4.9　参考文献

なし．

# ドチヌラド

# ユリス錠0.5 mg

# ユリス錠1 mg

# ユリス錠2 mg

## 第2部（モジュール2）

## CTDの概要（サマリー）

## 2.6.5 薬物動態試験の概要表

株式会社富士薬品

目次

2.6.5.1　薬物動態試験一覧表 ..... 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 ..... 7
2.6.5.2.1　$^{14}C$ 標識体；合成及び純度検定 ..... 7
2.6.5.2.2　標準溶液及び内標準溶液の安定性 ..... 7
2.6.5.2.3　未変化体 ..... 8
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与後の血漿中動態 ..... 10
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与後の血漿中動態 ..... 13
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 ..... 14
2.6.5.5.1　血漿蛋白結合 ..... 14
2.6.5.5.2　血球移行性 ..... 15
2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布 ..... 16
2.6.5.6　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ..... 26
2.6.5.6.1　妊娠動物の組織分布 ..... 26
2.6.5.6.2　乳汁中への移行 ..... 28
2.6.5.7　薬物動態試験：代謝：In vitro ..... 29
2.6.5.8　薬物動態試験：代謝：In vivo ..... 30
2.6.5.8.1　血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物濃度 ..... 30
2.6.5.8.2　肝臓及び腎臓中代謝物濃度 ..... 34
2.6.5.9　薬物動態試験：推定代謝経路 ..... 35
2.6.5.10　薬物動態試験：排泄 ..... 36
2.6.5.10.1　尿，糞及び呼気中排泄 ..... 36
2.6.5.10.2　胆汁中排泄及び腸肝循環 ..... 37

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号 | 省略していない名称又は定義 |
|---|---|
| $AUC_{0-t}$ | 被験薬投与時からt時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-inf}$ | 被験薬投与時から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BA | 生物学的利用率 |
| $C_0$ | （静脈内投与時における）時間0に補外した初期血漿中濃度 |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| $CL_{tot}$ | 全身クリアランス |
| CL/F | 見かけの全身クリアランス（経口クリアランス） |
| DCHB | 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid（3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸） |
| DMSO | ジメチルスルフォキシド |
| DPBS | ダルベッコリン酸バッファー |
| eq. | 当量 |
| Fa | 吸収率 |
| HPLC-UV | 紫外光検出高速液体クロマトグラフィー |
| HPLC-RAD | 連続放射能検出高速液体クロマトグラフィー |
| LC-MS | 高速液体クロマトグラフィー／質量分析計 |
| LC-MS/MS | 高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計 |
| LE | Long-Evans（ラット） |
| LLOQ | 定量下限 |
| LSC | 液体シンチレーションカウンター |
| MC | メチルセルロース |
| MeOH | メタノール |
| SD | Sprague-Dawley（ラット） |
| $T_{1/2}$ | 消失半減期 |
| $T_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間 |
| 未変化体（F12981） | ドチヌラド（JAN：日本名） |

## 2.6.5.1　薬物動態試験一覧表

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | CTD記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 分析法及びバリデーション | | | | | | |
| $^{14}$C標識体；合成 | | | — | [redacted] | [redacted]873 | 4.2.2.1-1 |
| $^{14}$C標識体；純度検定 | | | — | [redacted] | [redacted]5885[redacted], [redacted]7689[redacted] | 4.2.2.1-2, 4.2.2.3-2 |
| F12981溶液及びF12994溶液の安定性試験 | | ドチヌラド | — | 富士薬品 | FB0007 | 4.2.2.1-3 |
| 未変化体；HPLC-UV | マウス及びラット血漿 | ドチヌラド | — | [redacted] | [redacted]134 ([redacted]070) | 4.2.2.1-4 |
| 未変化体；LC-MS/MS | ラット血漿 | ドチヌラド | — | 富士薬品 | FB0008 | 4.2.2.1-5 |
| 未変化体；HPLC-UV | ラット血漿 | ドチヌラド | — | [redacted] | [redacted]247 | 4.2.2.1-6 |
| 未変化体；HPLC-UV | ラット血漿 | ドチヌラド | — | [redacted] | [redacted]032 | 4.2.2.1-7 |
| 未変化体；HPLC-UV | ウサギ血漿 | ドチヌラド | — | [redacted] | [redacted]033 | 4.2.2.1-8 |
| 未変化体；HPLC-UV | サル血漿 | ドチヌラド | — | 富士薬品 | FB0025 | 4.2.2.1-9 |
| 未変化体；HPLC-UV | サル血漿 | ドチヌラド | — | [redacted] | [redacted]024 | 4.2.2.1-10 |

## 2.6.5.1　薬物動態試験一覧表

(その 2)　　被験物質名：ドチヌラド

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | CTD記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 吸収：単回投与後の血漿中動態 | | | | | | |
| ラット血漿中動態；放射能濃度 | ラット／SD | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口，静脈内 | [redacted] | [redacted]5887 | 4.2.2.2-1 |
| ラット血漿中動態；未変化体濃度 | ラット／SD | ドチヌラド | 経口，静脈内 | 富士薬品 | FB0042 | 4.2.2.2-2 |
| サル血漿中動態；放射能濃度 | サル／カニクイ | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口，静脈内 | [redacted] | [redacted]5894 | 4.2.2.2-4 |
| サル血漿中動態；未変化体濃度 | サル／カニクイ | ドチヌラド | 経口，静脈内 | 富士薬品，[redacted] | FB0033，[redacted]5897[redacted] | 4.2.2.2-5，4.2.2.2-6 |
| 吸収：反復投与後の血漿中動態 | | | | | | |
| ラット血漿中動態；未変化体濃度 | ラット／SD | ドチヌラド | 経口 | 富士薬品 | FB0060 | 4.2.2.2-3 |
| 組織分布 | | | | | | |
| 血漿蛋白結合 | ラット／SD<br>サル／カニクイ<br>ヒト | $^{14}$C-ドチヌラド | In vitro | [redacted] | [redacted]5893 | 5.3.2.1-1 |
| 血球移行性 | ラット／SD<br>サル／カニクイ<br>ヒト | $^{14}$C-ドチヌラド | In vitro | [redacted] | [redacted]5892 | 5.3.2.1-3 |
| 単回投与後の組織分布；アルビノラット | ラット／SD | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口 | [redacted] | [redacted]5889 | 4.2.2.3-1 |
| 単回投与後の組織分布；有色ラット | ラット／LE | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口 | [redacted] | [redacted]7689 | 4.2.2.3-2 |
| 妊娠動物の組織分布 | ラット／SD | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口 | [redacted] | [redacted]5890 | 4.2.2.3-3 |
| 乳汁中への移行 | ラット／SD | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口 | [redacted] | [redacted]5891 | 4.2.2.3-4 |

## 2.6.5.1　薬物動態試験一覧表

（その 3）　　被験物質名：ドチヌラド

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | CTD記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝 | | | | | | |
| 肝細胞を用いた代謝試験 | ラット／SD<br>サル／カニクイ<br>ヒト | $^{14}$C-ドチヌラド | In vitro | [redacted] | [redacted]6898 | 5.3.2.2-1 |
| ラット血漿，尿，糞，胆汁，肝臓及び腎臓中代謝物濃度 | ラット／SD | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口 | [redacted] | [redacted]6895 | 4.2.2.4-1 |
| サル血漿，尿及び糞中代謝物濃度 | サル／カニクイ | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口 | [redacted] | [redacted]6896 | 4.2.2.4-2 |
| 排泄 | | | | | | |
| ラットにおける尿，糞及び呼気中排泄 | ラット／SD | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口 | [redacted] | [redacted]6888 | 4.2.2.5-1 |
| 胆汁中排泄及び腸管循環 | ラット／SD | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口，十二指腸 | [redacted] | [redacted]6888 | 4.2.2.5-1 |
| サルにおける尿，糞及び呼気中排泄 | サル／カニクイ | $^{14}$C-ドチヌラド | 経口，静脈内 | [redacted] | [redacted]6894 | 4.2.2.2-4 |

－：該当なし

[redacted]　富士薬品：（株）富士薬品.

## 2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

### 2.6.5.2.1　$^{14}C$ 標識体；合成及び純度検定

被験物質名：ドチヌラド

| 分析対象 | 試験目的 | 製品番号又はロット名 | 保存条件 | 比放射能 | 放射化学的純度 | 試験番号 | CTD記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $^{14}C$-ドチヌラド | 合成 | [redacted]3873 | — | 6.06 MBq/mg | 98.7% | [redacted]3873 | 4.2.2.1-1 |
| $^{14}C$-ドチヌラド | 純度検定 | [redacted]3873 | 遮光・窒素ガス置換下，-80°C前後 | — | 99.0～99.4% | [redacted] | 4.2.2.1-2 |
| $^{14}C$-ドチヌラド | 純度検定 | [redacted]3873 | 遮光・窒素ガス置換下，-80°C前後 | — | 96.5，97.1% | [redacted] | 4.2.2.3-2 |

—：該当なし

### 2.6.5.2.2　標準溶液及び内標準溶液の安定性

被験物質名：ドチヌラド

| 物質 | 室温保存 | 冷蔵保存（4°C） | 試験番号 | CTD記載箇所 |
|---|---|---|---|---|
| 標準物質 | 0.1 ng/mL～1000 μg/mL MeOH溶液，24時間 | 0.1 ng/mL～1000 μg/mL MeOH溶液，2か月（63日間） | FB0007 | 4.2.2.1-3 |
| | — | 4～1000 μg/mL MeOH溶液，4週間 | [redacted]247 | 4.2.2.1-6 |
| | 0.1～1000 μg/mL MeOH溶液，24時間 | 0.1～1000 μg/mL MeOH溶液，59日間 | [redacted]134 [redacted]070) | 4.2.2.1-4 |
| | 1000 μg/mL MeOH溶液，24時間 | 1000 μg/mL MeOH溶液，36日間 | [redacted]024 | 4.2.2.1-10 |
| 内標準物質 | 3 ng/mL～1000 μg/mL MeOH溶液，24時間 | 3 ng/mL～1000 μg/mL MeOH溶液，2か月（63日間） | FB0007 | 4.2.2.1-3 |
| | — | 2.5～100 μg/mL MeOH溶液，4週間 | [redacted]247 | 4.2.2.1-6 |
| | 10～1000 μg/mL MeOH溶液，24時間 | 10～1000 μg/mL MeOH溶液，59日間 | [redacted]134 [redacted]070) | 4.2.2.1-4 |
| | 5～1000 μg/mL MeOH溶液，24時間 | 5～1000 μg/mL MeOH溶液，36日間 | [redacted]024 | 4.2.2.1-10 |

—：該当なし

## 2.6.5.2.3　未変化体

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種（試料） | 分析機器 | 定量範囲 | 分析単位内 | 分析単位間 | 希釈倍率 | 安定性 | 試験番号 | CTD記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| マウス（血漿） | HPLC-UV | 0.1～300 μg/mL（重み：1/X） | LLOQ<br>真度：-9.9%<br>精度：3.7%<br>その他<br>真度：-2.7～4.3%<br>精度：1.1～3.6% | LLOQ<br>真度：0.6%<br>精度：8.4%<br>その他<br>真度：-1.2～2.0%<br>精度：1.8～3.1% | 10倍 | 室温：6時間<br>凍結保存[a]：52日間<br>凍結融解：4回<br>注入試料[b]：48時間 | [redacted]134<br>[redacted]070) | 4.2.2.1-4 |
| ラット（血漿） | LC-MS/MS | 1～300 ng/mL（重み：1/X） | LLOQ<br>真度：-10.0%<br>精度：11.1%<br>その他<br>真度：-3.3～-1.3%<br>精度：3.0～13.8% | LLOQ<br>真度：-10.0%<br>精度：11.1%<br>その他<br>真度：-6.7～3.3%<br>精度：3.9～14.3% | 50倍 | 室温：6時間<br>氷水中：6時間<br>凍結保存[c]：1か月（42日間）<br>凍結融解：6回<br>注入試料[d]：7日間 | FB0008 | 4.2.2.1-5 |
| | HPLC-UV | 0.2～80 μg/mL（重み：$1/X^2$） | LLOQ<br>真度：-11.0～7.5%<br>精度：9.6～17.1%<br>その他<br>真度：-8.1～9.8%<br>精度：1.3～5.9% | LLOQ<br>真度：-1.5%<br>精度：15.2%<br>その他<br>真度：-3.4～7.5%<br>精度：4.0～4.8% | 20倍，100倍 | 室温：24時間<br>凍結保存[e]：4週間<br>凍結融解：3回<br>注入試料[d]：27時間33分 | [redacted]247 | 4.2.2.1-6 |
| | HPLC-UV | 0.1～100 μg/mL（重み：$1/X^2$） | LLOQ<br>真度：-7.0%<br>精度：3.8%<br>その他<br>真度：-5.2～-1.1%<br>精度：0.4～5.5% | LLOQ<br>真度：-6.3%<br>精度：6.0%<br>その他<br>真度：-4.7～-1.4%<br>精度：0.6～5.5% | 10倍，100倍 | 室温：27時間<br>凍結保存[e]：6か月（188日間）<br>凍結融解：3回<br>注入試料[d]：170時間 | [redacted]032 | 4.2.2.1-7 |

2.6.5.2.3　未変化体

（その2）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種（試料） | 分析機器 | 定量範囲 | 分析単位内 | 分析単位間 | 希釈倍率 | 安定性 | 試験番号 | CTD記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット（血漿） | HPLC-UV | 0.1～300 μg/mL（重み：1/X） | LLOQ<br>真度：-3.8%<br>精度：4.4%<br>その他<br>真度：-3.4～1.5%<br>精度：0.9～2.2% | LLOQ<br>真度：0.6%<br>精度：4.8%<br>その他<br>真度：-1.9～2.4%<br>精度：2.0～3.1% | 10倍 | 室温：6時間<br>凍結保存[c]：52日間<br>凍結融解：4回<br>注入試料[d]：48時間 | [redacted]134<br>[redacted]070) | 4.2.2.1-4 |
| ウサギ（血漿） | HPLC-UV | 0.1～100 μg/mL（重み：$1/X^2$） | LLOQ<br>真度：-10.7%<br>精度：3.5%<br>その他<br>真度：-10.2～-4.5%<br>精度：0.9～1.8% | LLOQ<br>真度：-7.0%<br>精度：6.2%<br>その他<br>真度：-5.6～-1.6%<br>精度：3.1～4.7% | 10倍，100倍 | 冷蔵[d]：24時間<br>凍結保存[e]：6か月（187日間）<br>凍結融解：3回<br>注入試料[d]：168時間 | [redacted]033 | 4.2.2.1-8 |
| サル（血漿） | HPLC-UV | 0.03～30 μg/mL（重み：1/X） | LLOQ<br>真度：0.0%<br>精度：6.7%<br>その他<br>真度：-7.0～-0.4%<br>精度：2.5～4.3% | LLOQ<br>真度：-3.3%<br>精度：6.9%<br>その他<br>真度：-4.0～-1.8%<br>精度：2.1～6.3% | — | 室温：6時間<br>氷水中：6時間<br>凍結保存[c]：1か月（34日間）<br>凍結融解：6回<br>注入試料[d]：7日間 | FB0025 | 4.2.2.1-9 |
| | HPLC-UV | 0.1～100 μg/mL（重み：$1/X^2$） | LLOQ<br>真度：-9.1%<br>精度：3.0%<br>その他<br>真度：-6.8～4.8%<br>精度：0.4～4.6% | LLOQ<br>真度：-6.9%<br>精度：4.7%<br>その他<br>真度：-5.7～1.9%<br>精度：2.6～4.9% | 10倍，100倍 | 室温：24時間<br>凍結保存[e]：6か月（198日間）<br>凍結融解：3回<br>注入試料[d]：173時間 | [redacted]024 | 4.2.2.1-10 |

－：該当なし
a：許容温度：–90～–60°C，b：設定温度 6°C，c：設定温度 -30°C，d：設定温度 4°C，e：設定温度 -80°C

## 2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与後の血漿中動態

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | ラット（SD） |
|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | 3匹・雄 |
| 給餌 | 絶食 | 絶食 |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | $^{14}$C-ドチヌラド |
| 媒体 | 0.5% MC | 20(v/v)% DMSO-DPBS |
| 投与方法 | 経口 | 静脈内 |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | 1 mg/0.5 mL/kg |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | 6.06 MBq/kg |
| 試料 | 血漿 | 血漿 |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | 総放射能，$^{14}$C |
| 定量法 | LSC | LSC |
| 薬物動態パラメータ | | |
| $T_{max}$ | 0.50 hr | － |
| $C_{max}$ or $C_0$ | 3151.6 ng eq./mL | 6664.3 ng eq./mL |
| $AUC_{0-t}$（算出時間） | 25875.1 ng eq.·hr/mL（0～72hr） | 24226.8 ng eq.·hr/mL（0～72hr） |
| $AUC_{0-inf}$ | 26151.2 ng eq.·hr/mL | 24550.0 ng eq.·hr/mL |
| $T_{1/2}$（算出時間） | 11.36 hr（8～72 hr） | 12.35 hr（8～72 hr） |
| CL/F or $CL_{tot}$ | 38.6 mL/hr/kg | 41.1 mL/hr/kg |
| Fa | 106.5% | － |
| 試験番号 | [redacted]5887[redacted] | [redacted]5887[redacted] |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.2-1 | 4.2.2.2-1 |

－：該当なし

## 2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与後の血漿中動態

（その 2）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | ラット（SD） | ラット（SD） | ラット（SD） | ラット（SD） | ラット（SD） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 4匹・雄 | 4匹・雄 | 4匹・雄 | 4匹・雄 | 4匹・雄 | 4匹・雌 |
| 給餌 | 絶食 | 絶食 | 絶食 | 絶食 | 非絶食 | 絶食 |
| 投与薬物 | ドチヌラド | ドチヌラド | ドチヌラド | ドチヌラド | ドチヌラド | ドチヌラド |
| 媒体 | 20(v/v)% DMSO-DPBS | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| 投与方法 | 静脈内 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 |
| 投与量 | 0.3 mg/1 mL/kg | 0.1 mg/5 mL/kg | 0.3 mg/5 mL/kg | 1 mg/5 mL/kg | 0.3 mg/5 mL/kg | 0.3 mg/5 mL/kg |
| 試料 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 血漿 |
| 測定対象物質 | 未変化体 | 未変化体 | 未変化体 | 未変化体 | 未変化体 | 未変化体 |
| 定量法 | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| 薬物動態パラメータ | | | | | | |
| $T_{max}$ | － | 0.63 hr | 0.56 hr | 0.44 hr | 1.88 hr | 0.31 hr |
| $C_{max}$ or $C_0$ | 2401.3 ng/mL | 339.5 ng/mL | 1085.8 ng/mL | 3955.0 ng/mL | 480.9 ng/mL | 1114.8 ng/mL |
| $AUC_{0-t}$ | 6563.3 ng·hr/mL | 1527.4 ng·hr/mL | 5724.8 ng·hr/mL | 18614.8 ng·hr/mL | 4526.4 ng·hr/mL | 5421.8 ng·hr/mL |
| $AUC_{0-inf}$ | 6619.5 ng·hr/mL | 1709.8 ng·hr/mL | 5744.7 ng·hr/mL | 18734.1 ng·hr/mL | 4577.1 ng·hr/mL | 5430.2 ng·hr/mL |
| $T_{1/2}$ | 3.25 hr | 3.05 hr | 2.94 hr | 3.32 hr | 3.67 hr | 2.64 hr |
| CL/F or $CL_{tot}$ | 48.2 mL/hr/kg | 59.7 mL/hr/kg | 52.3 mL/hr/kg | 54.2 mL/hr/kg | 66.2 mL/hr/kg | 55.8 mL/hr/kg |
| BA | － | － | 86.8% | － | － | － |
| 試験番号 | FB0042 | FB0042 | FB0042 | FB0042 | FB0042 | FB0042 |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.2-2 | 4.2.2.2-2 | 4.2.2.2-2 | 4.2.2.2-2 | 4.2.2.2-2 | 4.2.2.2-2 |

－：該当なし

## 2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与後の血漿中動態

（その3）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | サル（カニクイ） | サル（カニクイ） | サル（カニクイ） | サル（カニクイ） |
|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | 3匹・雄 | 3匹・雄 | 3匹・雄 |
| 給餌 | 絶食 | 絶食 | 絶食 | 絶食 |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | $^{14}$C-ドチヌラド | ドチヌラド | ドチヌラド |
| 媒体 | 0.5% MC | 20(v/v)% DMSO-DPBS | 0.5% MC | 20(v/v)% DMSO-DPBS |
| 投与方法 | 経口 | 静脈内 | 経口 | 静脈内 |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | 1 mg/0.5 mL/kg | 1 mg/5 mL/kg | 1 mg/0.5 mL/kg |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | 6.06 MBq/kg | * | * |
| 試料 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 血漿 |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | 総放射能，$^{14}$C | 未変化体 | 未変化体 |
| 定量法 | LSC | LSC | HPLC-UV | HPLC-UV |
| 薬物動態パラメータ | | | | |
| $T_{max}$ | 0.67 hr | — | 1.83 hr | — |
| $C_{max}$ or $C_0$ | 3858.8 ng eq./mL | 12524.6 ng eq./mL | 3.659 μg/mL | 14.877 μg/mL |
| $AUC_{0-t}$（算出時間） | 36045.3 ng eq.·hr/mL（0～72 hr） | 33216.7 ng eq.·hr/mL（0～72 hr） | 27.121 μg·hr/mL | 29.829 μg·hr/mL |
| $AUC_{0-inf}$ | 36328.3 ng eq.·hr/mL | 33779.0 ng eq.·hr/mL | 27.539 μg·hr/mL | 30.286 μg·hr/mL |
| $T_{1/2}$（算出時間） | 8.96 hr（2～72 hr） | 10.72 hr（2～72 hr） | 3.91 hr（4 or 6～24 hr） | 4.33 hr（6～24 hr） |
| CL/F or $CL_{tot}$ | 27.8 mL/hr/kg | 30.3 mL/hr/kg | 36.6 mL/hr/kg | 33.3 mL/hr/kg |
| Fa or BA | 107.5% | — | 91.0% | — |
| 試験番号 | [redacted]5894[redacted] | [redacted]5894[redacted] | FB0033，[redacted]5897[redacted] | FB0033，[redacted]5897[redacted] |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.2-4 | 4.2.2.2-4 | 4.2.2.2-5，4.2.2.2-6 | 4.2.2.2-5，4.2.2.2-6 |

＊　：非放射性薬物投与
－：該当なし

## 2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与後の血漿中動態

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種，系統 | ラット（SD） | | |
| 動物数・性別（雄/雌） | 4匹・雄 | | |
| 給餌 | 非絶食 | | |
| 投与薬物 | ドチヌラド | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | |
| 投与方法 | 経口 | | |
| 投与量 | 0.3 mg/5 mL/kg/day | | |
| 試料 | 血漿 | | |
| 試料採取日 | 1日目 | 4日目 | 7日目 |
| 測定対象物質 | 未変化体 | 未変化体 | 未変化体 |
| 定量法 | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| 薬物動態パラメータ | | | |
| $T_{max}$ | 0.88 hr | 0.69 hr | 0.75 hr |
| $C_{max}$ | 518.6 ng/mL | 482.8 ng/mL | 527.6 ng/mL |
| $AUC_{0-t}$ | 4201.8 ng·hr/mL | 4077.0 ng·hr/mL | 4187.9 ng eq.·hr/mL |
| $AUC_{0-inf}$ | 4266.0 ng·hr/mL | 4115.4 ng·hr/mL | 4239.2 ng eq.·hr/mL |
| $T_{1/2}$ | 4.03 hr | 3.52 hr | 3.86 hr |
| CL/F | 71.8 mL/hr/kg | 77.0 mL/hr/kg | 71.6 mL/hr/kg |
| 試験番号 | FB0060 | FB0060 | FB0060 |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.2-3 | 4.2.2.2-3 | 4.2.2.2-3 |

## 2.6.5.5　薬物動態試験：分布

### 2.6.5.5.1　血漿蛋白結合

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 試験系 | In vitro | | |
|---|---|---|---|
| 添加薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | |
| 比放射能 | 6.06 MBq/mg | | |
| 試料 | ラット，サル，ヒトの個別血漿3例（絶食下採取） | | |
| 試験法 | 限外ろ過法（Centrifree，Millipore） | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | |
| 定量法 | LSC | | |
| | 蛋白結合率（%） | | |
| 試験濃度 | ラット血漿 | サル血漿 | ヒト血漿 |
| 0.1 μg/mL | NC | NC | 99.2* |
| 1 μg/mL | 99.4 | 99.4 | 99.4 |
| 10 μg/mL | 99.3 | 99.1 | 99.3 |
| 試験番号 | [redacted] | | |
| CTD記載箇所 | 5.3.2.1-1 | | |

NC：計算不能（ろ液中放射能が検出限界未満）
*：2例の平均値

## 2.6.5.5.2　血球移行性

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 試験系 | In vitro | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 添加薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | |
| 比放射能 | 6.06 MBq/mg | | | | | |
| 試料 | ラット，サル，ヒトの個別血液3例（絶食下採取） | | | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | | |
| 定量法 | LSC | | | | | |
| | ラット血液 | | サル血液 | | ヒト血液 | |
| 試験濃度 | ヘマトクリット値 | 血球移行率 | ヘマトクリット値 | 血球移行率 | ヘマトクリット値 | 血球移行率 |
| 0.1 μg/mL | 41% | 0.0% | 43% | 2.9% | 50% | 0.0% |
| 1 μg/mL | 41% | 0.0% | 43% | 0.7% | 50% | 0.0% |
| 10 μg/mL | 41% | 0.0% | 43% | 0.2% | 50% | 0.0% |
| 試験番号 | [redacted]5892[redacted] | | | | | |
| CTD記載箇所 | 5.3.2.1-3 | | | | | |

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | 絶食 | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | 0.5% MC | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | 経口 | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | 1 mg/5 mL/kg | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | 6.06 MBq/kg | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | | 総放射能，$^{14}$C | | |
| 定量法 | LSC | | | | | LSC | | |
| 計測時間 | 1，8，24，72，168時間 | | | | | 1，8，24時間 | | |
| | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | | | | | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 血漿 | 3210.9 | 857.3 | 100.4 | 13.5 | 5.0 | 2909.5 | 832.3 | 56.3 |
| 血液 | 1836.0 | 502.3 | 60.8 | 8.7 | 3.5 | 1682.7 | 491.2 | 34.3 |
| 大脳 | 32.0 | 11.1 | 1.9 | 0.7 | 0.4 | 29.9 | 10.7 | 1.4 |
| 小脳 | 56.2 | 17.7 | 2.7 | 0.9 | 0.6 | 37.7 | 14.3 | 1.6 |
| 下垂体 | 364.5 | 110.0 | 20.4 | ND | ND | 489.7 | 119.9 | ND |
| 眼球 | 95.9 | 38.2 | 5.9 | 1.3 | 0.7 | 71.6 | 30.4 | 3.0 |
| ハーダー腺 | 301.4 | 250.0 | 269.7 | 14.3 | 2.4 | 322.5 | 323.1 | 156.8 |
| 甲状腺 | 303.5 | 102.3 | 18.1 | 5.0 | ND | 330.1 | 84.4 | 10.9 |
| 顎下腺 | 357.7 | 95.2 | 17.1 | 4.3 | 1.8 | 366.9 | 98.8 | 9.7 |
| 胸腺 | 167.0 | 50.3 | 9.2 | 3.3 | 1.5 | 138.2 | 45.5 | 5.7 |
| 心臓 | 440.1 | 140.5 | 16.5 | 3.0 | 1.4 | 368.7 | 128.8 | 9.2 |

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 2）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | | | | | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 肺 | 612.9 | 171.3 | 24.7 | 5.3 | 2.2 | 513.1 | 198.5 | 16.0 |
| 肝臓 | 7213.9 | 1802.9 | 146.9 | 17.5 | 6.1 | 7198.2 | 2010.8 | 108.3 |
| 腎臓 | 2523.9 | 856.8 | 130.7 | 17.8 | 6.1 | 2795.4 | 867.4 | 96.8 |
| 副腎 | 408.7 | 132.1 | 20.3 | 6.8 | 3.2 | 429.3 | 121.2 | 15.4 |
| 脾臓 | 241.1 | 67.0 | 12.1 | 3.6 | 1.3 | 214.3 | 68.0 | 7.2 |
| 膵臓 | 265.9 | 95.5 | 15.9 | 3.9 | 2.1 | 283.1 | 84.0 | 9.8 |
| 白色脂肪 | 178.3 | 55.3 | 10.2 | 10.1 | 6.5 | 222.1 | 58.7 | 11.3 |
| 褐色脂肪 | 316.2 | 111.9 | 32.1 | 17.1 | 5.3 | 421.6 | 114.0 | 20.1 |
| 骨格筋 | 187.8 | 54.2 | 8.0 | 2.1 | 1.1 | 175.6 | 50.3 | 4.4 |
| 皮膚 | 490.9 | 173.5 | 35.0 | 16.4 | 3.8 | 431.8 | 147.7 | 16.5 |
| 骨髄 | 347.7 | 118.4 | 18.2 | 4.0 | 1.3 | 371.2 | 114.6 | 11.7 |
| 大腿骨 | 146.6 | 47.0 | 11.2 | 5.0 | 2.6 | 137.6 | 50.3 | 8.5 |
| 大動脈 | 380.6 | 100.0 | 13.9 | 3.7 | 2.7 | 305.4 | 102.2 | 8.7 |
| 腸間膜リンパ節 | 377.5 | 130.6 | 21.6 | 5.5 | 2.5 | 383.0 | 125.2 | 13.0 |
| 胃 | 1871.5 | 117.9 | 18.7 | 4.5 | 2.1 | 2903.8 | 146.3 | 10.4 |
| 小腸 | 538.0 | 205.8 | 25.8 | 3.3 | 1.6 | 718.6 | 197.3 | 16.0 |
| 大腸 | 330.8 | 1529.0 | 120.9 | 4.6 | 1.9 | 346.1 | 808.7 | 39.6 |
| 膀胱 | 1520.7 | 1343.8 | 48.5 | 6.2 | 2.7 | 917.4 | 300.3 | 18.2 |

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 3）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | | | | | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 精巣 | 263.9 | 122.7 | 14.8 | 2.9 | 1.3 | — | — | — |
| 精巣上体 | 354.8 | 182.8 | 22.5 | 5.2 | 2.4 | — | — | — |
| 前立腺 | 290.7 | 565.2 | 17.2 | 2.9 | 1.2 | — | — | — |
| 卵巣 | — | — | — | — | — | 708.8 | 206.7 | 17.4 |
| 子宮 | — | — | — | — | — | 659.8 | 174.5 | 18.0 |
| 試験番号 | [redacted]5889[redacted] | | | | | [redacted]5889[redacted] | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.3-1 | | | | | 4.2.2.3-1 | | |

ND：検出限界未満
－：該当なし

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その4）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | 絶食 | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | 0.5% MC | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | 経口 | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | 1 mg/5 mL/kg | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | 6.06 MBq/kg | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | | 総放射能，$^{14}$C | | |
| 定量法 | LSC | | | | | LSC | | |
| 計測時間 | 1，8，24，72，168時間 | | | | | 1，8，24時間 | | |
| | 組織内放射能濃度比（血漿を1.00） | | | | | 組織内放射能濃度比（血漿を1.00） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 血漿 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| 血液 | 0.57 | 0.59 | 0.61 | 0.64 | 0.70 | 0.58 | 0.59 | 0.61 |
| 大脳 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.05 | 0.08 | 0.01 | 0.01 | 0.02 |
| 小脳 | 0.02 | 0.02 | 0.03 | 0.07 | 0.12 | 0.01 | 0.02 | 0.03 |
| 下垂体 | 0.11 | 0.13 | 0.20 | NC | NC | 0.17 | 0.14 | NC |
| 眼球 | 0.03 | 0.04 | 0.06 | 0.10 | 0.14 | 0.02 | 0.04 | 0.05 |
| ハーダー腺 | 0.09 | 0.29 | 2.69 | 1.06 | 0.48 | 0.11 | 0.39 | 2.79 |
| 甲状腺 | 0.09 | 0.12 | 0.18 | 0.37 | NC | 0.11 | 0.10 | 0.19 |
| 顎下腺 | 0.11 | 0.11 | 0.17 | 0.32 | 0.36 | 0.13 | 0.12 | 0.17 |
| 胸腺 | 0.05 | 0.06 | 0.09 | 0.24 | 0.30 | 0.05 | 0.05 | 0.10 |
| 心臓 | 0.14 | 0.16 | 0.16 | 0.22 | 0.28 | 0.13 | 0.15 | 0.16 |

### 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 5）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| | 組織内放射能濃度比（血漿を1.00） | | | | | 組織内放射能濃度比（血漿を1.00） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 肺 | 0.19 | 0.20 | 0.25 | 0.39 | 0.44 | 0.18 | 0.24 | 0.28 |
| 肝臓 | 2.25 | 2.10 | 1.46 | 1.30 | 1.22 | 2.47 | 2.42 | 1.92 |
| 腎臓 | 0.79 | 1.00 | 1.30 | 1.32 | 1.22 | 0.96 | 1.04 | 1.72 |
| 副腎 | 0.13 | 0.15 | 0.20 | 0.50 | 0.64 | 0.15 | 0.15 | 0.27 |
| 脾臓 | 0.08 | 0.08 | 0.12 | 0.27 | 0.26 | 0.07 | 0.08 | 0.13 |
| 膵臓 | 0.08 | 0.11 | 0.16 | 0.29 | 0.42 | 0.10 | 0.10 | 0.17 |
| 白色脂肪 | 0.06 | 0.06 | 0.10 | 0.75 | 1.30 | 0.08 | 0.07 | 0.20 |
| 褐色脂肪 | 0.10 | 0.13 | 0.32 | 1.27 | 1.06 | 0.14 | 0.14 | 0.36 |
| 骨格筋 | 0.06 | 0.06 | 0.08 | 0.16 | 0.22 | 0.06 | 0.06 | 0.08 |
| 皮膚 | 0.15 | 0.20 | 0.35 | 1.21 | 0.76 | 0.15 | 0.18 | 0.29 |
| 骨髄 | 0.11 | 0.14 | 0.18 | 0.30 | 0.26 | 0.13 | 0.14 | 0.21 |
| 大腿骨 | 0.05 | 0.05 | 0.11 | 0.37 | 0.52 | 0.05 | 0.06 | 0.15 |
| 大動脈 | 0.12 | 0.12 | 0.14 | 0.27 | 0.54 | 0.10 | 0.12 | 0.15 |
| 腸間膜リンパ節 | 0.12 | 0.15 | 0.22 | 0.41 | 0.50 | 0.13 | 0.15 | 0.23 |
| 胃 | 0.58 | 0.14 | 0.19 | 0.33 | 0.42 | 1.00 | 0.18 | 0.18 |
| 小腸 | 0.17 | 0.24 | 0.26 | 0.24 | 0.32 | 0.25 | 0.24 | 0.28 |
| 大腸 | 0.10 | 1.78 | 1.20 | 0.34 | 0.38 | 0.12 | 0.97 | 0.70 |
| 膀胱 | 0.47 | 1.57 | 0.48 | 0.46 | 0.54 | 0.32 | 0.36 | 0.32 |

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 6）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| | 組織内放射能濃度比（血漿を1.00） | | | | | 組織内放射能濃度比（血漿を1.00） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 精巣 | 0.08 | 0.14 | 0.15 | 0.21 | 0.26 | — | — | — |
| 精巣上体 | 0.11 | 0.21 | 0.22 | 0.39 | 0.48 | — | — | — |
| 前立腺 | 0.09 | 0.66 | 0.17 | 0.21 | 0.24 | — | — | — |
| 卵巣 | — | — | — | — | — | 0.24 | 0.25 | 0.31 |
| 子宮 | — | — | — | — | — | 0.23 | 0.21 | 0.32 |
| 試験番号 | [redacted]5889[redacted] | | | | | [redacted]5889[redacted] | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.3-1 | | | | | 4.2.2.3-1 | | |

NC：計算不能
—：該当なし

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 7）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | 絶食 | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | 0.5% MC | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | 経口 | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | 1 mg/5 mL/kg | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | 6.06 MBq/kg | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | | 総放射能，$^{14}$C | | |
| 定量法 | LSC | | | | | LSC | | |
| 計測時間 | 1，8，24，72，168時間 | | | | | 1，8，24時間 | | |
| | 分布率（% of dose） | | | | | 分布率（% of dose） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 血液 | 11.46 | 3.13 | 0.43 | 0.07 | 0.03 | 10.62 | 3.10 | 0.24 |
| 大脳 | 0.02 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.02 | 0.01 | 0.00 |
| 小脳 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.00 |
| 下垂体 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 眼球 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.00 |
| ハーダー腺 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 0.04 | 0.04 | 0.02 |
| 甲状腺 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 顎下腺 | 0.07 | 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.07 | 0.02 | 0.00 |
| 胸腺 | 0.03 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.04 | 0.01 | 0.00 |
| 心臓 | 0.15 | 0.05 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.15 | 0.05 | 0.00 |
| 肺 | 0.27 | 0.07 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.25 | 0.10 | 0.01 |
| 肝臓 | 22.24 | 6.66 | 0.77 | 0.10 | 0.03 | 24.82 | 7.72 | 0.58 |
| 腎臓 | 2.24 | 0.75 | 0.12 | 0.02 | 0.01 | 2.81 | 0.88 | 0.08 |
| 副腎 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.00 |
| 脾臓 | 0.07 | 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.05 | 0.01 | 0.00 |

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 8）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | 3匹・雌 | | |
| | 分布率（% of dose） | | | | | 分布率（% of dose） | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| 膵臓 | 0.07 | 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.09 | 0.03 | 0.00 |
| 白色脂肪 | 0.87 | 0.27 | 0.06 | 0.06 | 0.04 | 1.10 | 0.29 | 0.06 |
| 骨格筋 | 7.33 | 2.11 | 0.35 | 0.11 | 0.06 | 6.92 | 1.99 | 0.19 |
| 皮膚 | 10.54 | 3.72 | 0.85 | 0.45 | 0.12 | 9.36 | 3.20 | 0.39 |
| 胃 | 0.94 | 0.05 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 1.79 | 0.07 | 0.01 |
| 小腸 | 0.57 | 0.26 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 1.20 | 0.36 | 0.03 |
| 大腸 | 0.19 | 0.97 | 0.09 | 0.00 | 0.00 | 0.28 | 0.62 | 0.03 |
| 膀胱 | 0.05 | 0.04 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.03 | 0.01 | 0.00 |
| 精巣 | 0.26 | 0.12 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | — | — | — |
| 精巣上体 | 0.05 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | — | — | — |
| 前立腺 | 0.02 | 0.05 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | — | — | — |
| 卵巣 | — | — | — | — | — | 0.02 | 0.01 | 0.00 |
| 子宮 | — | — | — | — | — | 0.13 | 0.03 | 0.00 |
| 試験番号 | [redacted]5889[redacted] | | | | | [redacted]5889[redacted] | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.3-1 | | | | | 4.2.2.3-1 | | |

－：該当なし

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 9）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（LE） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | | | | |
| 定量法 | LSC | | | | | | | |
| 計測時間 | 1，8，24，72，168，336時間 | | | | | | | |
| | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | | | | | | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 336 hr | $T_{1/2}$（hr） | （算出時間） |
| 血漿 | 2923.78 | 847.05 | 72.55 | 16.01 | 5.67 | 1.26 | 42.5 | （8～336hr） |
| 血液 | 1673.33 | 490.35 | 41.99 | 9.65 | 3.34 | 1.07 | 45.6 | （8～336hr） |
| 眼球 | 101.31 | 32.93 | 3.68 | 1.02 | 0.43 | 0.27 | 59.9 | （8～336hr） |
| 脳（大脳・小脳） | 32.82 | 10.67 | 1.22 | ND | ND | ND | NC | |
| 心臓 | 435.21 | 127.42 | 10.65 | 2.56 | 1.13 | ND | 28.4 | （8～168hr） |
| 肺 | 549.21 | 180.68 | 16.25 | 4.35 | 1.57 | ND | 28.1 | （8～168hr） |
| 肝臓 | 6537.34 | 1903.04 | 98.13 | 12.70 | 4.65 | 1.55 | 40.0 | （8～336hr） |
| 腎臓 | 2185.43 | 790.00 | 89.13 | 14.56 | 6.08 | 1.88 | 45.6 | （8～336hr） |
| 皮膚（白色） | 398.04 | 168.63 | 46.92 | 13.50 | 2.49 | 1.90 | 55.8 | （8～336hr） |
| 皮膚（有色） | 510.88 | 168.18 | 17.13 | 6.54 | 2.42 | 1.03 | 55.9 | （8～336hr） |
| 試験番号 | [redacted]7689[redacted] | | | | | | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.3-2 | | | | | | | |

ND：検出限界未満
NC：計算不能

## 2.6.5.5.3　単回投与後の組織分布

（その 10）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（LE） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | | |
| 定量法 | LSC | | | | | |
| 計測時間 | 1，8，24，72，168，336時間 | | | | | |
| | 組織内放射能濃度比（血漿を1.00） | | | | | |
| 組織/器官 | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr | 336 hr |
| 血漿 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| 血液 | 0.57 | 0.58 | 0.58 | 0.60 | 0.59 | 0.85 |
| 眼球 | 0.03 | 0.04 | 0.05 | 0.06 | 0.08 | 0.21 |
| 脳（大脳・小脳） | 0.01 | 0.01 | 0.02 | NC | NC | NC |
| 心臓 | 0.15 | 0.15 | 0.15 | 0.16 | 0.20 | NC |
| 肺 | 0.19 | 0.21 | 0.22 | 0.27 | 0.28 | NC |
| 肝臓 | 2.24 | 2.25 | 1.35 | 0.79 | 0.82 | 1.23 |
| 腎臓 | 0.75 | 0.93 | 1.23 | 0.91 | 1.07 | 1.49 |
| 皮膚（白色） | 0.14 | 0.20 | 0.65 | 0.84 | 0.44 | 1.51 |
| 皮膚（有色） | 0.17 | 0.20 | 0.24 | 0.41 | 0.43 | 0.82 |
| 試験番号 | [redacted]7689[redacted] | | | | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.3-2 | | | | | |

NC：計算不能

## 2.6.5.6　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

### 2.6.5.6.1　妊娠動物の組織分布

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 妊娠日数，動物数 | 妊娠19日目，3匹 | | | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | | |
| 定量法 | LSC | | | | | |
| 計測時間 | 1，8，24時間 | | | | | |
| 組織 | 1 hr | | 8 hr | | 24 hr | |
| 母体 | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | 濃度比（母体血漿を1.00） | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | 濃度比（母体血漿を1.00） | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | 濃度比（母体血漿を1.00） |
| 血漿 | 3233.1 | 1.00 | 1162.7 | 1.00 | 95.8 | 1.00 |
| 血液 | 2041.7 | 0.63 | 736.3 | 0.63 | 61.5 | 0.64 |
| 子宮 | 688.7 | 0.21 | 372.3 | 0.32 | 39.3 | 0.41 |
| 卵巣 | 659.4 | 0.20 | 291.7 | 0.25 | 34.1 | 0.36 |
| 乳腺 | 319.2 | 0.10 | 152.8 | 0.13 | 28.9 | 0.30 |
| 胎盤 | 654.3 | 0.20 | 576.9 | 0.50 | 43.0 | 0.45 |
| 羊水 | 20.3 | 0.01 | 171.3 | 0.15 | 124.8 | 1.30 |
| 胎児 | 303.4 | 0.09 | 328.4 | 0.28 | 32.8 | 0.34 |

## 2.6.5.6.1　妊娠動物の組織分布

（その2）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 妊娠日数，動物数 | 妊娠19日目，3匹 | | | | | |
| 組織 | 1 hr | | 8 hr | | 24 hr | |
| 胎児 | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | 濃度比（母体血漿を1.00） | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | 濃度比（母体血漿を1.00） | 組織内放射能濃度（ng eq./g or mL） | 濃度比（母体血漿を1.00） |
| 血液 | 557.7 | 0.17 | 386.8 | 0.33 | 51.5 | 0.54 |
| 脳 | 82.3 | 0.03 | 70.3 | 0.06 | 9.8 | 0.10 |
| 心臓 | 163.4 | 0.05 | 137.4 | 0.12 | 18.1 | 0.19 |
| 肺 | 183.0 | 0.06 | 142.5 | 0.12 | 19.2 | 0.20 |
| 肝臓 | 326.9 | 0.10 | 272.1 | 0.23 | 46.5 | 0.49 |
| 腎臓 | 274.0 | 0.08 | 198.4 | 0.17 | 33.3 | 0.35 |
| 消化管（内容物を含む） | 220.7 | 0.07 | 354.0 | 0.30 | 107.1 | 1.12 |
| 試験番号 | [redacted]5890[redacted] | | | | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.3-3 | | | | | |

## 2.6.5.6.2　乳汁中への移行

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| | | |
|---|---|---|
| 動物種，系統 | ラット（SD） | |
| 分娩後日数，動物数 | 10日，3匹 | |
| 給餌 | 非絶食 | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | |
| 媒体 | 0.5% MC | |
| 投与方法 | 経口 | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | |
| 定量法 | LSC | |
| 計測時間 | 0.5，1，2，4，8，24，48時間 | |
| 放射能濃度（ng eq./mL） | 乳汁 | 血漿 |
| 0.5 hr | 459.3 | 2044.1 |
| 1 hr | 968.0 | 1852.2 |
| 2 hr | 1659.7 | 1307.3 |
| 4 hr | 2533.1 | 1100.1 |
| 8 hr | 2368.3 | 904.3 |
| 24 hr | 490.7 | 267.0 |
| 48 hr | 61.9 | 36.7 |
| 薬物動態パラメータ | | |
| $T_{max}$ | 5.33 hr | 0.50 hr |
| $C_{max}$ | 2807.9 ng eq./mL | 2044.1 ng eq./mL |
| $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ | 45284.2 ng eq.·hr/mL | 22496.4 ng eq.·hr/mL |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | 46005.2 ng eq.·hr/mL | 22993.5 ng eq.·hr/mL |
| $T_{1/2}$（8～48 hr） | 7.53 hr | 8.79 hr |
| 試験番号 | [redacted]589[redacted] | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.3-4 | |

## 2.6.5.7　薬物動態試験：代謝：In vitro

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 試験の種類 | In vitro比較代謝試験 | | |
|---|---|---|---|
| 添加薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | |
| 比放射能 | 6.06 MBq/mg | | |
| 試料 | ラット，サル，ヒト肝細胞 | | |
| 測定対象物質 | 総放射能（$^{14}$C）及び各成分 | | |
| 肝細胞濃度 | 約1×10$^{6}$ cells/mL | | |
| 定量法 | HPLC-RAD及びLC-MS (MS$^{n}$) | | |
| 成分名［溶出時間（分）］ | 試料中放射能の割合（%） | | |
| | ラット | サル | ヒト |
| ドチヌラド（61.2，61.3） | 83.2 | 90.8 | 91.9 |
| RH1，MH1（16.5~16.8） | 0.9 | 0.1 | ND |
| DCHBの硫酸抱合体[1]（17.5~17.7） | 1.4 | 0.1 | ND |
| RH3（24.3） | 0.1 | ND | ND |
| DCHB（32.5~32.7） | 0.7 | 0.1 | 0.3 |
| MH4，HH2（33.8，33.9） | ND | 0.1 | 0.1 |
| RH5，MH5，HH3（34.8~35.0） | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| グルクロン酸抱合体（38.3，38.4） | 7.3 | 3.8 | 3.5 |
| RH7，MH7，HH5（40.4~40.8） | 0.1 | 0.1 | 0.2 |
| RH8，MH8，HH6（42.6，43.2） | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| スルフィン酸体[1]（44.5，44.6） | 0.7 | 0.1 | 0.3 |
| RH10（47.9，48.0） | 0.1 | ND | ND |
| RH11，MH10（49.3，49.4） | 0.2 | 0.1 | ND |
| 硫酸抱合体（51.0，51.1） | 3.8 | 3.6 | 1.8 |
| DCHBのメトキシ体（52.9，53.0） | ND | ND | 0.1 |
| 6位水酸化体（55.3，55.4） | 0.2 | 0.1 | 0.5 |
| 試験番号 | [redacted]5898[redacted] | | |
| CTD記載箇所 | 5.3.2.2-1 | | |

RH：ラット肝細胞未知代謝物，MH：サル肝細胞未知代謝物，HH：ヒト肝細胞未知代謝物
ND：検出限界未満，1）推定代謝物，

## 2.6.5.8　薬物動態試験：代謝：In vivo

### 2.6.5.8.1　血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物濃度

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | サル（カニクイ） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | | 3匹・雄 | | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | | 絶食 | | | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | | 0.5% MC | | | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | | 経口 | | | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | | 1 mg/5 mL/kg | | | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | | 6.06 MBq/kg | | | | |
| 試料 | 血漿，尿，糞及び胆汁 | | | | | | 血漿，尿及び糞 | | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能（$^{14}$C）及び各成分 | | | | | | 総放射能（$^{14}$C）及び各成分 | | | | |
| 定量法 | HPLC-RAD及びLC-MS ($MS^n$) | | | | | | HPLC-RAD及びLC-MS ($MS^n$) | | | | |
| | 血漿中濃度（ng eq./mL） | | | 尿中排泄率（%） | 糞中排泄率（%） | 胆汁中排泄率（%） | 血漿中濃度（ng eq./mL） | | | 尿中排泄率（%） | 糞中排泄率（%） |
| | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 1 hr | 6 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr |
| ドチヌラド | 2629.7 | 613.0 | 49.7 | 1.5 | 7.2 | 0.4 | 3268.4 | 1927.3 | 104.2 | 4.1 | 1.9 |
| DCHBの硫酸抱合体[1)] | 35.3 | ND | ND | 15.0 | — | 0.7 | ND | ND | ND | 9.7 | — |
| DCHB | ND | ND | ND | 8.3 | 0.6 | — | ND | ND | ND | 2.6 | 0.7 |
| グルクロン酸抱合体 | ND | ND | ND | 5.6 | — | 31.5 | ND | 8.9 | ND | 30.5 | — |
| スルフィン酸体[1)] | ND | ND | ND | 3.0 | 0.2 | ND | ND | ND | ND | 1.4 | 0.1 |
| 硫酸抱合体 | 51.4 | 6.9 | ND | 8.0 | — | 5.0 | 53.3 | 22.3 | ND | 22.0 | — |
| DCHBのメトキシ体 | 89.9 | 63.4 | 6.9 | 1.4 | — | — | 10.7 | 40.2 | 2.2 | — | — |
| 6位水酸化体 | 48.2 | 18.9 | ND | 0.5 | 4.5 | — | 14.2 | 15.6 | ND | 1.2 | 0.6 |
| RP2 or RU5 or RB4 | 32.1 | 7.7 | ND | 6.8 | — | 0.8 | — | — | — | — | — |
| RP3 | 70.6 | 28.3 | 1.5 | — | — | — | — | — | — | — | — |

## 2.6.5.8.1　血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物濃度

(その2)　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | サル（カニクイ） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | | 3匹・雄 | | | | |
| | 血漿中濃度 (ng eq./mL) | | | 尿中排泄率 (%) | 糞中排泄率 (%) | 胆汁中排泄率 (%) | 血漿中濃度 (ng eq./mL) | | | 尿中排泄率 (%) | 糞中排泄率 (%) |
| | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 1 hr | 6 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr |
| RP4 or RU13 | 28.9 | ND | ND | 1.6 | — | — | — | — | — | — | — |
| RP5 or RF3 or MF3 | ND | 10.3 | 0.6 | — | 2.3 | — | — | — | — | — | 0.4 |
| Total or Excretion | 3210.9 | 857.3 | 100.4 | 68.3 | 22.5 | 49.8 | 3552.6 | 2233.3 | 154.8 | 82.3 | 5.8 |
| 試験番号 | [redacted]5895[redacted] | | | | | | [redacted]5896[redacted] | | | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.4-1 | | | | | | 4.2.2.4-2 | | | | |

RP：ラット血漿中未知代謝物，RU：ラット尿中未知代謝物，RF：ラット糞中未知代謝物，RB：ラット胆汁中未知代謝物，MF：サル糞中未知代謝物
ND：検出限界未満
—：該当なし
1) 推定代謝物

## 2.6.5.8.1　血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物濃度

（その 3）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | サル（カニクイ） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | | 3匹・雄 | | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | | 絶食 | | | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | | 0.5% MC | | | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | | 経口 | | | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | | 1 mg/5 mL/kg | | | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | | 6.06 MBq/kg | | | | |
| 試料 | 血漿，尿，糞及び胆汁 | | | | | | 血漿，尿及び糞 | | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能（$^{14}$C）及び各成分 | | | | | | 総放射能（$^{14}$C）及び各成分 | | | | |
| 定量法 | HPLC-RAD及びLC-MS ($MS^n$) | | | | | | HPLC-RAD及びLC-MS ($MS^n$) | | | | |
| | 血漿中放射能濃度比（%） | | | 尿中放射能濃度比（%） | 糞中放射能濃度比（%） | 胆汁中放射能濃度比（%） | 血漿中放射能濃度比（%） | | | 尿中放射能濃度比（%） | 糞中放射能濃度比（%） |
| | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 1 hr | 6 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr |
| ドチヌラド | 81.9 | 71.5 | 49.5 | 2.2 | 32.1 | 0.9 | 92.0 | 86.3 | 67.3 | 5.0 | 33.3 |
| DCHBの硫酸抱合体[1)] | 1.1 | ND | ND | 21.9 | — | 1.4 | ND | ND | ND | 11.8 | — |
| DCHB | ND | ND | ND | 12.2 | 2.5 | — | ND | ND | ND | 3.1 | 11.7 |
| グルクロン酸抱合体 | ND | ND | ND | 8.2 | — | 63.2 | ND | 0.4 | ND | 37.0 | — |
| スルフィン酸体[1)] | ND | ND | ND | 4.4 | 0.8 | ND | ND | ND | ND | 1.7 | 1.9 |
| 硫酸抱合体 | 1.6 | 0.8 | ND | 11.7 | — | 10.0 | 1.5 | 1.0 | ND | 26.7 | — |
| DCHBのメトキシ体 | 2.8 | 7.4 | 6.9 | 2.1 | — | — | 0.3 | 1.8 | 1.4 | — | — |
| 6位水酸化体 | 1.5 | 2.2 | ND | 0.7 | 20.0 | — | 0.4 | 0.7 | ND | 1.5 | 11.0 |
| RP2 or RU5 or RB4 | 1.0 | 0.9 | ND | 10.0 | — | 1.7 | — | — | — | — | — |
| RP3 | 2.2 | 3.3 | 1.5 | — | — | — | — | — | — | — | — |

## 2.6.5.8.1　血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物濃度

（その4）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | サル（カニクイ） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | | 3匹・雄 | | | | |
| | 血漿中放射能濃度比（%） | | | 尿中放射能濃度比（%） | 糞中放射能濃度比（%） | 胆汁中放射能濃度比（%） | 血漿中放射能濃度比（%） | | | 尿中放射能濃度比（%） | 糞中放射能濃度比（%） |
| | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 0～48 hr | 1 hr | 6 hr | 24 hr | 0～48 hr | 0～48 hr |
| RP4 or RU13 | 0.9 | ND | ND | 2.3 | — | — | — | — | — | — | — |
| RP5 or RF3 or MF3 | ND | 1.2 | 0.6 | — | 10.4 | — | — | — | — | — | 7.2 |
| Recovery（%） | 97.1 | 92.9 | 71.0 | 99.8 | 79.9 | 97.1 | 97.3 | 93.4 | 79.6 | 99.0 | 78.8 |
| 試験番号 | [redacted]6895[redacted] | | | | | | [redacted]6896[redacted] | | | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.4-1 | | | | | | 4.2.2.4-2 | | | | |

RP：ラット血漿中未知代謝物，RU：ラット尿中未知代謝物，RF：ラット糞中未知代謝物，RB：ラット胆汁中未知代謝物，MF：サル糞中未知代謝物
ND：検出限界未満
－：該当なし
1）推定代謝物

## 2.6.5.8.2　肝臓及び腎臓中代謝物濃度

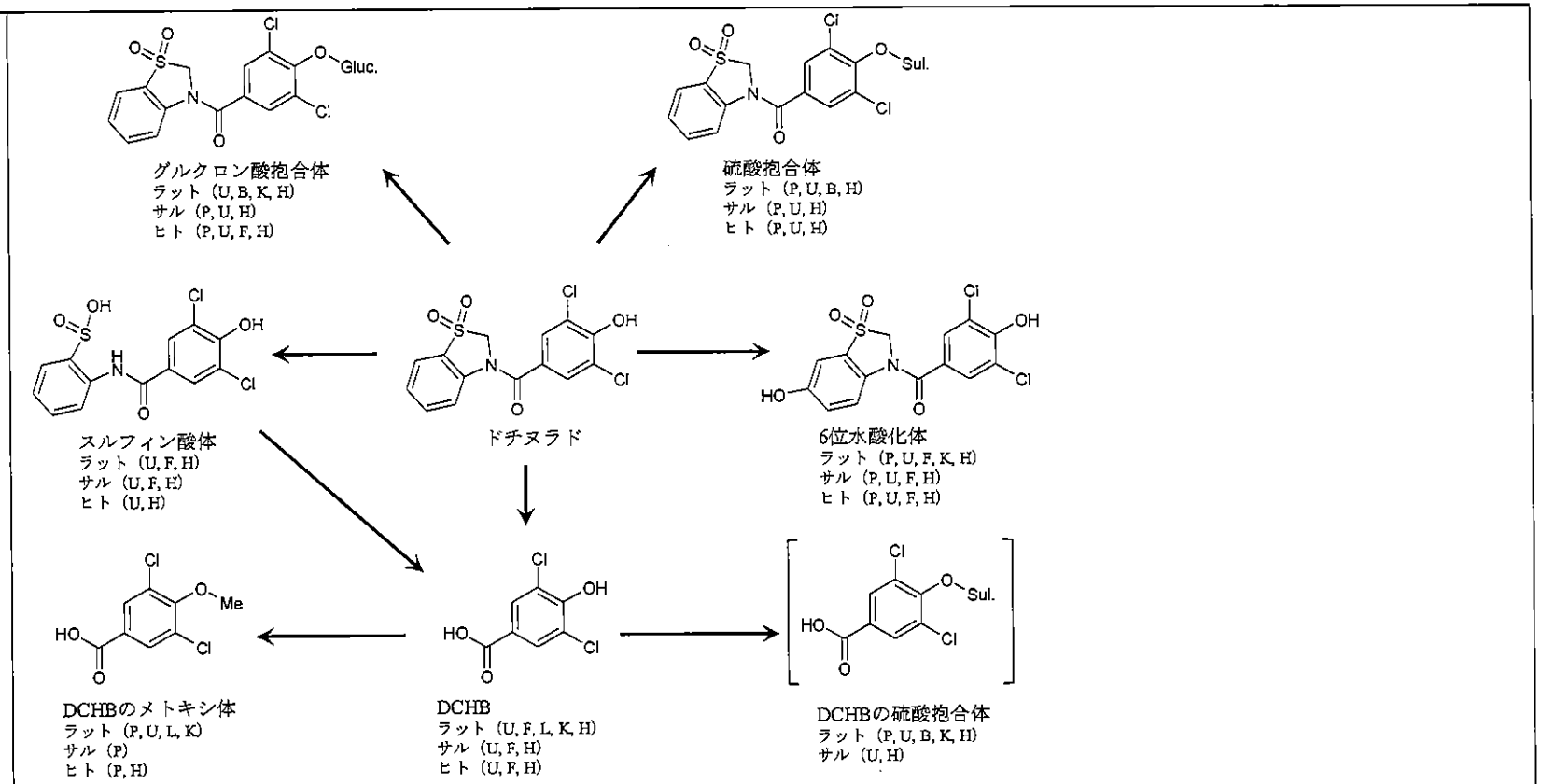
（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能（$^{14}$C）及び各成分 | | | | | |
| 試料 | 肝臓，腎臓（各々3例を混合） | | | | | |
| 定量法 | HPLC-RAD及びLC-MS ($MS^n$) | | | | | |
| 計測時間 | 1，8，24時間 | | | | | |
| | 肝臓中濃度（ng eq./g） | | | 腎臓中濃度（ng eq./g） | | |
| | 1 hr | 8 hr | 24 hr | 1 hr | 8 hr | 24 hr |
| ドチヌラド | 5987.5 | 1528.9 | 70.8 | 1269.5 | 364.1 | 35.8 |
| DCHBの硫酸抱合体[1)] | — | — | — | 88.3 | 19.7 | ND |
| DCHB | 764.7 | 59.5 | 4.3 | 585.5 | 207.3 | 26.5 |
| グルクロン酸抱合体 | — | — | — | 65.6 | 35.1 | 3.7 |
| DCHBのメトキシ体 | ND | 36.1 | 3.1 | 103.5 | 37.7 | 7.2 |
| 6位水酸化体 | ND | ND | ND | 22.7 | 9.4 | ND |
| RL2 | ND | ND | 1.9 | — | — | — |
| RK4 | — | — | — | 25.2 | 10.3 | ND |
| RK5 | — | — | — | 40.4 | 12.9 | 2.4 |
| Total conc. | 7213.9 | 1802.9 | 146.9 | 2523.9 | 856.8 | 130.7 |
| 試験番号 | [redacted]5895[redacted] | | | | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.4-1 | | | | | |

RL：ラット肝臓中未知代謝物，RK：ラット腎臓中未知代謝物
ND：検出限界度未満
－：該当なし，1）推定代謝物

## 2.6.5.9　薬物動態試験：推定代謝経路

(その 1)　　被験物質名：ドチヌラド




| | |
|---|---|
| 試験番号 | [redacted]5895[redacted] [redacted]5896[redacted] [redacted]5898[redacted] [redacted]7754[redacted] [redacted]7755[redacted] FYU-981-001 |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 5.3.2.2-1, 5.3.2.3-1, 5.3.2.3-2, 5.3.3.1-1 |

図中のアルファベットはP（血漿），U（尿），F（糞），B（胆汁），L（肝臓），K（腎臓），H（肝細胞）を示す
[ ]は推定代謝物を示す

## 2.6.5.10　薬物動態試験：排泄

### 2.6.5.10.1　尿，糞及び呼気中排泄

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | | | | サル（カニクイ） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | | 3匹・雌 | | | | 3匹・雄 | | | | 3匹・雄 | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | 絶食 | | | | 絶食 | | | | 絶食 | | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | | | $^{14}$C-ドチヌラド | | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | | 0.5% MC | | | | 0.5% MC | | | | 20(v/v)% DMSO-DPBS | | | |
| 投与方法 | 経口 | | | | 経口 | | | | 経口 | | | | 静脈内 | | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | | 1 mg/5 mL/kg | | | | 1 mg/5 mL/kg | | | | 1 mg/0.5 mL/kg | | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | | 6.06 MBq/kg | | | | 6.06 MBq/kg | | | | 6.06 MBq/kg | | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | | 総放射能，$^{14}$C | | | | 総放射能，$^{14}$C | | | | 総放射能，$^{14}$C | | | |
| 定量法 | LSC | | | | LSC | | | | LSC | | | | LSC | | | |
| | 累積排泄率（% of dose） | | | | 累積排泄率（% of dose） | | | | 累積排泄率（% of dose） | | | | 累積排泄率（% of dose） | | | |
| 排泄経路 | 尿 | 糞 | 呼気 | 合計 | 尿 | 糞 | 呼気 | 合計 | 尿 | 糞 | 呼気 | 合計 | 尿 | 糞 | 呼気 | 合計 |
| 時間 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0～4 hr | 19.1 | — | — | 19.1 | 23.2 | — | — | 23.2 | 21.0 | — | — | 21.0 | 38.9 | — | — | 38.9 |
| 0～8 hr | 39.9 | — | — | 39.9 | 47.6 | — | — | 47.6 | 29.4 | — | — | 29.4 | 49.1 | — | — | 49.1 |
| 0～24 hr | 65.9 | 20.1 | 3.7 | 89.6 | 77.8 | 9.0 | 3.3 | 90.1 | 78.4 | 3.0 | 6.2 | 87.6 | 78.6 | 5.5 | 4.0 | 88.2 |
| 0～48 hr | 68.3 | 22.5 | 4.0 | 94.8 | 80.5 | 11.0 | 3.8 | 95.3 | 82.3 | 5.8 | 7.2 | 95.3 | 81.0 | 7.7 | 4.9 | 93.6 |
| 0～72 hr | 68.5 | 22.6 | 4.1 | 95.3 | 80.8 | 11.5 | 3.9 | 96.3 | 83.3 | 6.4 | 7.6 | 97.2 | 81.4 | 8.1 | 5.2 | 94.6 |
| 0～96 hr | 68.6 | 22.7 | 4.1 | 95.4 | 80.9 | 11.7 | 3.9 | 96.5 | 83.5 | 6.5 | 7.7 | 97.7 | 81.5 | 8.2 | 5.3 | 95.0 |
| 0～120 hr | 68.6 | 22.7 | 4.1 | 95.4 | 81.0 | 11.7 | 3.9 | 96.6 | 83.6 | 6.6 | 7.7 | 97.9 | 81.6 | 8.3 | 5.3 | 95.2 |
| 0～144 hr | 68.7 | 22.7 | 4.1 | 95.5 | 81.0 | 11.7 | 3.9 | 96.6 | 83.6 | 6.7 | 7.8 | 98.1 | 81.7 | 8.4 | 5.4 | 95.4 |
| 0～168 hr | 68.7 | 22.7 | 4.2 | 95.5 | 81.0 | 11.7 | 3.9 | 96.6 | 83.7 | 6.7 | 7.8 | 98.2 | 81.7 | 8.5 | 5.4 | 95.6 |
| カーカス（168hr） | 0.4 | | | | 0.2 | | | | — | | | | — | | | |
| ケージ洗浄液 | — | | | | — | | | | 0.1 | | | | 0.1 | | | |
| 試験番号 | [redacted]5888[redacted] | | | | | | | | [redacted]5894[redacted] | | | | | | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.5-1 | | | | | | | | 4.2.2.2-4 | | | | | | | |

－：該当なし

## 2.6.5.10.2　胆汁中排泄及び腸肝循環

（その 1）　　被験物質名：ドチヌラド

| 動物種，系統 | ラット（SD） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数・性別（雄/雌） | 3匹・雄 | | | 3匹・雄 | | |
| 給餌 | 絶食 | | | 絶食 | | |
| 投与薬物 | $^{14}$C-ドチヌラド | | | $^{14}$C-ドチヌラドの1 mg/kg投与胆汁（0～8 hr，10.540 μg eq./mL） | | |
| 媒体 | 0.5% MC | | | 胆汁 | | |
| 投与方法 | 経口 | | | 十二指腸内 | | |
| 投与量 | 1 mg/5 mL/kg | | | 1 mL/body | | |
| 投与放射能量 | 6.06 MBq/kg | | | — | | |
| 測定対象物質 | 総放射能，$^{14}$C | | | 総放射能，$^{14}$C | | |
| 定量法 | LSC | | | LSC | | |
| | 累積排泄率（% of dose） | | | 累積排泄率（% of dose） | | |
| 排泄経路 | 胆汁 | 尿 | 糞 | 胆汁 | 尿 | 糞 |
| 時間 | | | | | | |
| 0～4 hr | 23.3 | 11.6 | — | 9.4 | 2.6 | — |
| 0～8 hr | 36.5 | 22.9 | — | 30.8 | 18.4 | — |
| 0～24h | 48.7 | 35.6 | 1.4 | 42.7 | 38.7 | 9.9 |
| 0～48h | 49.8 | 36.7 | 1.5 | 42.9 | 39.3 | 10.9 |
| 消化管内容物 | 6.4 | | | 0.3 | | |
| 試験番号 | [redacted]6888[redacted] | | | [redacted]6888[redacted] | | |
| CTD記載箇所 | 4.2.2.5-1 | | | 4.2.2.5-1 | | |

－：該当なし