目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.2.1 血清中 DD 定量法 5
2.6.4.2.2 放射性標識体の定量法 5
2.6.4.2.3 抗 DD 抗体測定法 5
2.6.4.3 吸収（血清中濃度） 6
2.6.4.3.1 ラットに E7272 を単回静脈内投与したときの血清中 DD 濃度 6
2.6.4.3.2 ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与したときの血清中 DD 濃度 7
2.6.4.3.3 抗 DT 抗体の影響 8
2.6.4.3.4 サルにおける血清中 DD 濃度 9
2.6.4.3.5 ラットに E7272 を反復静脈内投与したときの血清中 DD 濃度 11
2.6.4.3.6 サルに E7272 を反復静脈内投与したときの血清中 DD 濃度 11
2.6.4.3.7 本薬と E7272 投与後の DD の薬物動態比較（単回投与） 12
2.6.4.3.8 本薬と E7272 投与後の DD の薬物動態比較（反復投与） 13
2.6.4.4 分布 14
2.6.4.4.1 ラットに単回投与したときの放射能の組織分布 14
2.6.4.4.2 血漿タンパクとの結合 16
2.6.4.4.3 血球移行性 17
2.6.4.4.4 放射能の胎児移行性 17
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 17
2.6.4.6 排泄 19
2.6.4.6.1 放射能の排泄 19
2.6.4.6.2 乳汁中排泄 20
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 20
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 20
2.6.4.9 考察及び結論 20
2.6.4.10 図表 21
2.6.4.11 参考文献 21

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
C_0	extrapolated concentration at time 0	時間 0 に外挿した濃度値
CL	total clearance	全身クリアランス
DD	denileukin diftitox	デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
DT	diphtheria toxin	ジフテリア毒素
HPSEC	high performance size exclusion chromatography	高速サイズ排除クロマトグラフィー
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IL-2R	IL-2 receptor	IL-2 受容体
SD	Sprague Dawley	–（ラット系統名）
SS	Disulfide	ジスルフィド
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
V_d	distribution volume	分布容積
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験の概略

デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え，DD）製剤である E7272 及び ^{35}S 標識 DD（[^{35}S]DD）を用いて，静脈内投与時の DD のラット及びサルにおける体内動態を検討した。また，純度を向上させた DD を用いた DD 製剤である E7777（本薬）について E7272 との動態比較試験をラットを用いて実施した。DD の動態特性を理解するために数種の in vitro 試験を実施した。

DD の血清中濃度は，主に酵素免疫測定（ELISA）法で測定し，必要に応じてバイオアッセイ法による測定を行った。また，血清中の抗 DD 抗体の検出を ELISA 法で行った。[^{35}S]DD 投与時の試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターで測定した。

吸収（血清中濃度）

E7272 を用いたラット及びサルのトキシコキネティクス及び薬物動態試験で測定した静脈内投与後の血清中 DD 濃度の解析結果は，以下のように要約される。

- ✓ ラットでは 2～40 μg/kg/日，サルでは 2.5～25 μg/kg/日の用量範囲で血清中濃度は投与量に比例して増加した。
- ✓ 血清中濃度推移に性差はみられなかった。
- ✓ 反復投与による蓄積性はみられなかったが，抗 DD 抗体の産生によると思われる血清中濃度の低下が認められた。ただし，血清中の抗体価と血清中濃度の低下度合いの定量的な相関性は低かった。

あらかじめジフテリア毒素（DT）で免疫した雌ラットに[^{35}S]DD を投与し血漿中放射能濃度，ELISA 法及びバイオアッセイ法による血清中濃度を測定したところ，DT で免疫した動物群では血漿あるいは血清中濃度は免疫していない動物群より低値で推移し，抗体価の高い動物群の方がより低値となった。

本薬あるいは E7272 をラットに単回静脈内及び反復静脈内投与した際の血清中 DD 濃度を ELISA 法及びバイオアッセイ法で定量し，薬物動態パラメータを求めた。また，抗 DD 抗体を測定し免疫原性についても検討した。

本薬あるいは E7272 を雄性ラットに単回静脈内投与（40 μg/kg）したときの血清中 DD 濃度を ELISA 法で測定したところ，本薬と E7272 の投与で大きな差は認められなかったが，バイオアッセイ法では本薬は E7272 に比して高い血清中濃度を示した。なお，消失半減期は両法でほぼ同等であり，0.61～0.80 時間であった。

本薬あるいは E7272 を雌雄ラットに反復静脈内投与（40.53 μg/kg）したときの血清中 DD 濃度を ELISA 法で測定したところ，本薬投与と E7272 投与で曝露量に大きな差は認められず，雌雄間でも大きな差は認められなかった。本薬と E7272 のいずれにおいても投与 29 日目の血清中濃度は投与初日に比して低く，これは，抗 DD 抗体の産生により全身クリアランス（CL）が上昇したためと思われた。

分布

ラット及びヒトの血液に[^{35}S]DD を添加後，血漿を分離したところ，大部分の放射能は血漿中に回収されたことから，DD の血液細胞成分への分布はほとんどないことが示唆された。DD は高分子量（>400 kDa）の血漿因子と特異的に非共有結合することが示唆されたが，結合割合は個体間の変動が大きかった。

DD は高分子化合物でありタンパク分解酵素により異化された後，[^{35}S]DD から遊離した標識アミノ酸はタンパク生合成に再利用されてタンパク質に取り込まれると考えられる。したがって[^{35}S]DD 投与後期の組織中放射能量は[^{35}S]DD 及びその断片に加え再利用されて標識化された内在性タンパク質の総和となると考えられる。

[^{35}S]DD を用いた放射能の組織分布は，雌雄ラットで検討した。放射能は主に肝臓と腎臓に分布した。これらの臓器にはインターロイキン-2 受容体（IL-2R）が発現していないことから，非特異的な取り込みであると考えられた。肝臓の特異的な部位への集積は認められなかった。投与初期における肝臓中放射能濃度は DT により免疫されたラットの方が高く DD は抗 DD 抗体と結合することにより肝取り込みが促進されるものと思われた。雄ラットにおける放射能の組織分布は，雌ラットの分布と同様であり，生殖器への特異的分布は認められなかった。妊娠ラットにおける放射能の組織分布から，胎児への移行率は投与後 1 時間で投与放射能量のおよそ 1%であり，胎盤，羊膜嚢，羊水への移行はそれ以下であった。

代謝

DD はタンパク分解酵素により，DT 部分の 2 つの領域を連結しているアルギニンリッチループ部分のアミド結合が切断され，nicked DD となる。Nicked DD は，DD と同等以上の細胞傷害性をもつ活性代謝物である。ラット血液に E7272 を添加後，あるいはラットに E7272 を投与後，DD と nicked DD の総和並びに DD のみを 2 種の ELISA 法で定量したところ，DD から nicked DD が生成されることが確認された。

排泄

雌雄ラットあるいはあらかじめ DT で免疫した雌ラットに[^{35}S]DD を静脈内投与後 48 時間までの尿及び糞に排泄された放射能の総和は，投与量の 25%未満であった。排泄率が低い理由は，タンパク分解を受けて遊離した標識アミノ酸が新たなタンパク質合成に再利用されたためと考えられる。

薬物動態学的薬物相互作用

該当せず。

その他の薬物動態試験

該当せず。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 血清中 DD 定量法

（添付資料 4.2.1.1.12［試験番号 ■042〔参考〕］，添付資料 5.3.1.4.1［試験番号 ■054〔参考〕］，添付資料 5.3.1.4.2［試験番号 ■113〔参考〕］，添付資料 5.3.1.4.3［試験番号 ■021〔参考〕］）

ラット及びサル血清中の DD 濃度は，バイオアッセイ法あるいは ELISA 法を用いて測定した。

- ELISA 法 1：血清を 4 倍希釈後，塩酸グアニジン，β-メルカプトエタノール添加し加熱処理した（100°C，10 分）。抗 DT fragment B 抗体（D5A7）でコートしたウエルに加熱処理した試料を添加した後，洗浄し，ビオチン化した抗 IL-2 モノクローナル抗体（B-5B3）を加えた。その後，ストレプトアビジン-アルカリフォスファターゼ（ALP）あるいは horse radish peroxidase と基質を加えて酵素活性を測定した。DD 濃度は標準曲線から定量した。定量下限は，比色測定の場合はおよそ 40 ng/mL，化学発光基質を用いた場合はおよそ 0.2～0.4 ng/mL であった。特に断らない限り ELISA 測定は本法を濃度測定に使用した。本法では DD 及び nicked DD の両方がこの系で検出される。
- ELISA 法 2：ウエルを抗 DT fragment A 抗体（D5C7）でコート後 ELISA 法 1 と同様に処理して濃度測定を行った。定量下限は，比色測定でおよそ 40 ng/mL であった。本 ELISA 法では，nicked DD は前処理で fragment A をジスルフィド（SS）結合切断により脱離するため検出されず，DD のみ検出される。
- バイオアッセイ法：試料とヒト IL-2R 発現細胞 C91/PL を一晩培養後，[^{14}C]leucine を添加し，タンパク質合成により細胞に取り込まれる放射能を測定した。本法による定量下限はおよそ 20 U/mL（およそ 1 ng/mL）であった。

2.6.4.2.2 放射性標識体の定量法

（添付資料 5.3.2.1.1［試験番号 ■165〔参考〕］，添付資料 4.2.2.3.2［試験番号 ■025〔参考〕］，添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 ■026〔参考〕］）

DD 遺伝子を導入した大腸菌を[^{35}S]cysteine 及び[^{35}S]methionine とともに培養し，産生された[^{35}S]DD を精製して試験に用いた。各サンプルの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。必要により組織溶解剤，脱色剤を添加後にシンチレーターを加えて測定試料とした。

2.6.4.2.3 抗 DD 抗体測定法

（添付資料 5.3.1.4.2［試験番号 ■113〔参考〕］，添付資料 4.2.2.1.1［試験番号 HPV］，添付資料 5.3.1.4.5［試験番号 ■098〔参考〕］）

- ELISA 法：DD でコートしたウエルに系列希釈した試料を添加，洗浄後，ALP 標識抗免疫グロブリン（IgG）抗体あるいは protein A を加えた後 ALP 活性を測定した。
- 化学発光免疫測定法：試料をビオチン化 DD 及びルテニウムラベル化 DD と混

和後，ストレプトアビジンでコートしたウエルに添加，洗浄後化学発光を計測した。

- 中和活性測定法：2 倍希釈系列で作成した試料に DD（5×10^{-10} mol/L）を添加後，バイオアッセイ法で中和活性を測定した。C91/PL 細胞による[^{14}C]leucine の取り込みを 80%以上阻害する最大希釈倍率を求めた。1 中和活性（1 NU）は一当量の DD（2.3 μg）を中和する活性とした。測定範囲は 0.02～3.20 NU/mL であった。

2.6.4.3 吸収（血清中濃度）

2.6.4.3.1 ラットに E7272 を単回静脈内投与したときの血清中 DD 濃度

（添付資料 4.2.3.2.7［試験番号[redacted]059］）

雌雄 Sprague Dawley（SD）ラットに E7272 を単回静脈内投与（2, 10, 40 μg/kg）した際の血清中濃度を ELISA 法で測定したときの血清中 DD 濃度推移を図 2.6.4-1 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4-1 に示す。投与時から投与後無限大までの血清中濃度−時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-inf})}$）は投与量に比例して増加し，著しい性差は認められなかった。

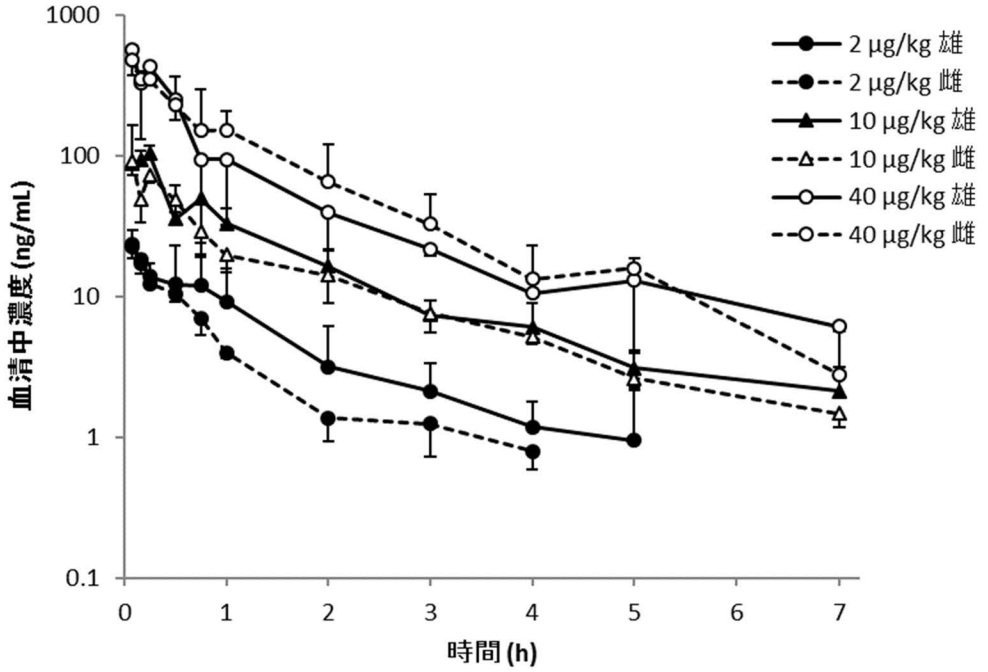


図 2.6.4-1 ラットに E7272 を単回静脈内投与したときの血清中 DD 濃度推移

図中のシンボルは 3 例の平均値，縦棒は標準偏差を示す。
DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）。
データ引用元：添付資料 4.2.3.2.7（試験番号[redacted]059）Appendix G の Table 2。

表 2.6.4-1　ラットに E7272 を単回静脈内投与（2, 10, 40 μg/kg）したときの血清中 DD 濃度の薬物動態パラメータ

投与量	性	C_0 (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h/kg)
2 μg/kg	雄	29.89	27.90	1.7	0.072
	雌	29.87	19.46	2.5	0.103
10 μg/kg	雄	103.2[a]	113.6[b]	2.1	0.088
	雌	104.3	95.83	1.7	0.104
40 μg/kg	雄	676.8	448.2	3.3	0.089
	雌	519.8	483.4	1.2	0.083

表中の値は 3 例の平均値から求めた。

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ =投与時から投与後無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積，C_0 =時間 0 に外挿した濃度値，CL =全身クリアランス，DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え），$t_{½}$ =最終消失半減期。

a：最高平均濃度（この群では投与後 0.25 時間に認められた），b：$AUC_{(0.08\text{-}inf)}$ =投与後 0.08 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積。

データ引用元：添付資料 4.2.3.2.7（試験番号[redacted]059）Appendix G の Table 2。

2.6.4.3.2 ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与したときの血清中 DD 濃度

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号[redacted]026〔参考〕］）

雌 SD ラットに[^{35}S]DD を静脈内投与（25 μg/kg）したときの血清中濃度を ELISA 法及びバイオアッセイ法で測定し，血漿中放射能量は液体シンチレーションカウンターで測定した。

15 分値に対する比を図 2.6.4-2 に示した。投与後 1 時間値は 15 分値に対して血漿中放射能量は 22%，血清中濃度については ELISA 法では 16%，バイオアッセイ法では 8.4%に減少し，4 時間ではそれぞれ 13%，2.4%，1%未満となった。

投与 24 時間では血漿中放射能量は 8.9%残存したが，ELISA 法では 0.2%，バイオアッセイ法では定量下限未満となった。このことから血漿に残存する放射能の大部分は薬理活性を持たない DD の分解産物であることが示唆された。

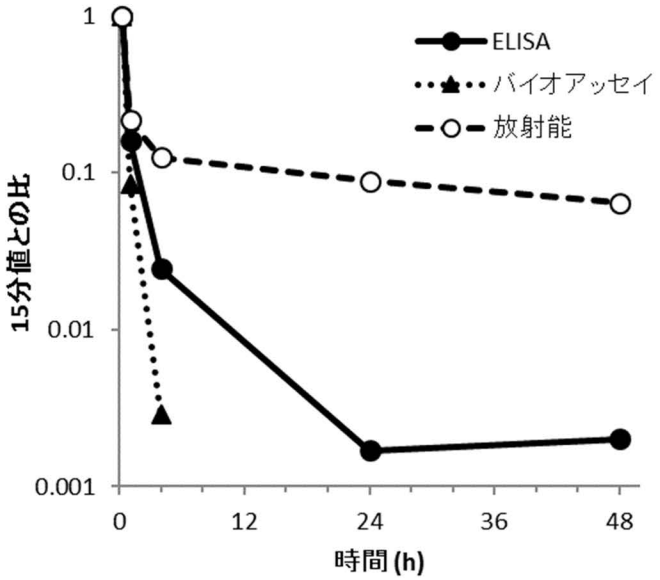


図 2.6.4-2 ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与したときの血漿あるいは血清中 DD 濃度の 15 分値に対する比の推移

各時間の比は 3 例の平均値から算出した。
DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定。
データ引用元：添付資料 4.2.2.3.1（試験番号[redacted]026）Table 3.3-1, Table 3.3-2, Table 3.4-1。

2.6.4.3.3 抗 DT 抗体の影響

（添付資料 4.2.2.2.1［試験番号[redacted]118［参考］］）

あらかじめ DT で免疫した雌 SD ラットに[^{35}S]DD を投与し血漿中放射能濃度，ELISA 法及びバイオアッセイ法による血清中濃度を測定した結果を図 2.6.4-3 に示した。

DT で免疫した動物群ではいずれの測定系においても血漿あるいは血清中濃度は免疫していない動物群より低値で推移し，抗体価の高い動物群の方がより低値となった。免疫していない群に対する低抗体価及び高抗体価の群の $AUC_{(0\text{-}inf)}$を比較すると，バイオアッセイの結果ではそれぞれ 42%，7%に低下，ELISA では 70%，22%，放射能濃度では 80%，50%となっていた。したがって，抗体との結合により生理活性は失われるが，血流中を循環している抗体との結合物は ELISA 法で検出されると考えられる。ELISA 法では試料を塩酸グアニジン処理するため抗体と DD の複合体は解離し ELISA 法で測定可能となったものと考えられる。また，ELISA 法による濃度測定の結果は放射能濃度とよく相関していることから投与初期においては血漿中に存在する放射能の大部分は未変化体及び IL-2 と DT のペプチド部分を保有するタンパク質であると考えられる。一方，臓器分布及び排泄の結果から，抗原抗体複合体は比較的速やかに肝臓に取り込まれ DD の全身クリアランス上昇に寄与し，ペプチドに分解された後に排泄あるいは新規タンパク質の合成に再利用されると考えられた。血漿に存在する抗体の量に対して投与量が多ければ抗体による DD 動態への影響は小さくなると考えられる。

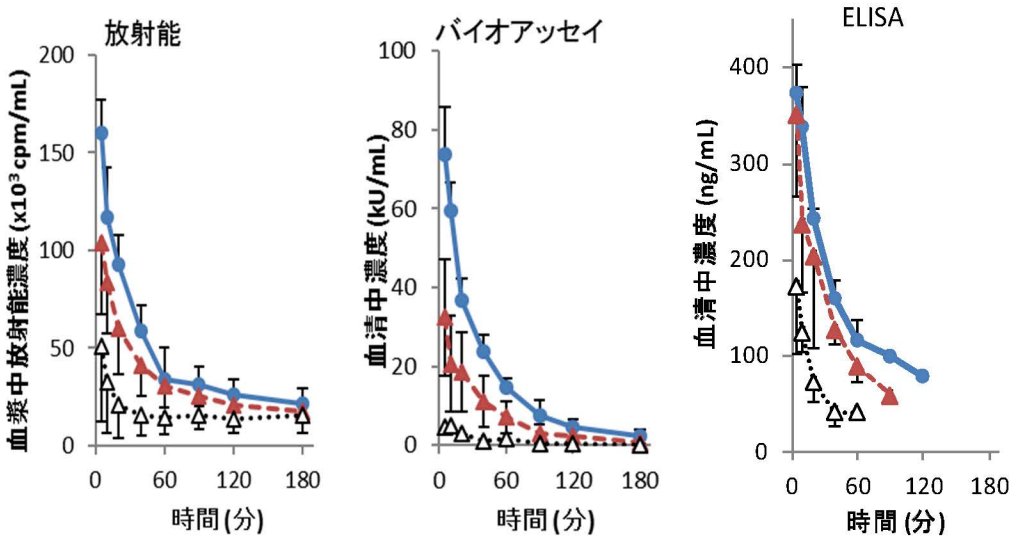


図 2.6.4-3 DT で免疫したラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与（25 μg/kg）したときの血漿中あるいは血清中 DD 濃度推移

●=無処置ラット，▲=低抗体価ラット，△=高抗体価ラット
DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え），DT =ジフテリア毒素，
ELISA =酵素免疫測定。
図中のシンボルは 3 例の平均値であり，縦棒線は標準偏差を示す。
データ引用元：添付資料 4.2.2.2.1（試験番号[redacted]118）Table 3.1-1。

2.6.4.3.4 サルにおける血清中 DD 濃度

（添付資料 4.2.3.2.12 ［試験番号[redacted]117 ｛参考｝］）

雌雄カニクイザルに E7272 を単回静脈内投与（2.5, 10, 25 μg/kg）した後の血清中 DD をバイオアッセイ法及び ELISA 法で測定したときの濃度推移を図 2.6.4-4 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4-2 に示す。2.5, 10, 25 μg/kg の投与量の範囲内で血清中濃度は投与量に比例して増加した。また，25 μg/kg において薬物動態パラメータの有意な性差はみられなかった。サルにおいてはバイオアッセイ法及び ELISA 法による 120 分までの濃度はほぼ並行に推移していた。

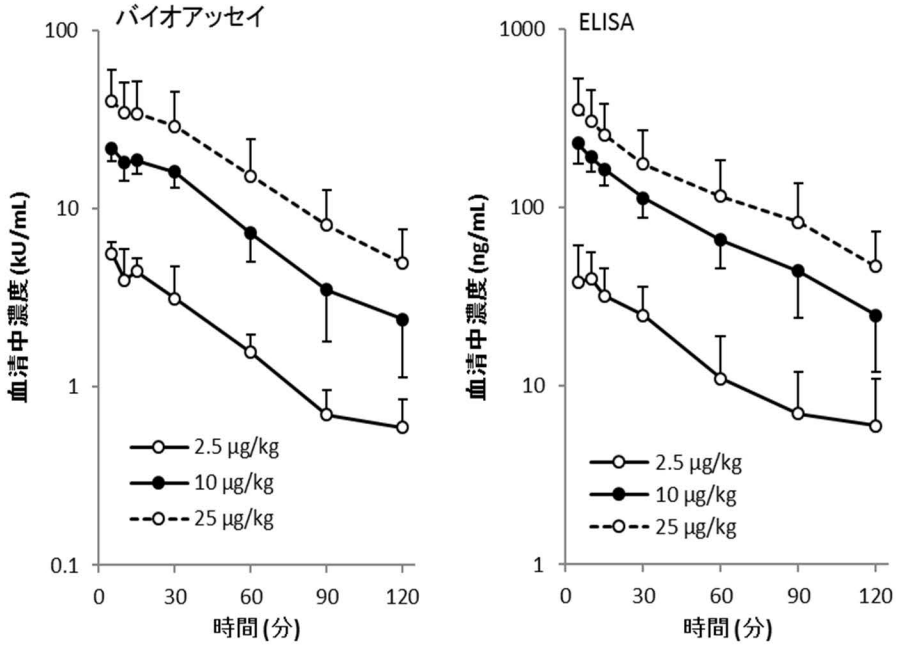


図 2.6.4-4　カニクイザルに E7272 を単回静脈内投与（2.5, 10, 25 μg/kg）したときの血清中 DD 濃度推移

各点は平均値±標準偏差（n=6～16）を示す。
DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定。
データ引用元：添付資料 4.2.3.2.12（試験番号[redacted]117）Table 3.2.-1, Table 3.2-2。

表 2.6.4-2　カニクイザルに E7272 を単回静脈内投与（2.5, 10, 25 μg/kg）したときの血清中 DD 濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (μg/kg)	例数	C_0	V_d	$t_{½}$	$AUC_{(0\text{-}inf)}$	CL
ELISA		(ng/mL)	(mL/kg)	(min)	(ng•min/mL)	(mL/min/kg)
2.5	5	48±18	59±24	32±9	2264±1101	1.79±1.89
10	6	258±63	40±9	26±16	10,677±3362	1.01±0.26
25	13	426±126	68±37	40±13	22,060±6235	1.24±0.46
25 雄	6	381±163	NC	NC	20,812±6419	NC
25 雌	7	464±74	NC	NC	23,130±6366	NC
バイオアッセイ		(kU/mL)	(mL/kg)	(min)	(kU•min/mL)	(mL/min/kg)
2.5	5	6.62±1.32	11±2	32±13	263±72	0.30±0.11
10	6	23.9±3.28	12±2	37±7	1168±298	0.26±0.05
25	14	44.4±22.5	26±35	42±16	2622±884	0.38±0.40

表中の値は平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ =投与時から投与後無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積，C_0 =時間 0 に外挿した濃度値，CL =全身クリアランス，DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定，NC =算出せず，$t_{½}$ =最終消失半減期，V_d =分布容積。
データ引用元：添付資料 4.2.3.2.12（試験番号[redacted]117）　Table 3.2-3, Table 3.2-4, Table 3.2-5。

2.6.4.3.5 ラットに E7272 を反復静脈内投与したときの血清中 DD 濃度

（添付資料 4.2.3.2.7 ［試験番号 ■059］）

雌雄 SD ラットに E7272 を反復静脈内投与（2, 10, 40 μg/kg）したときの ELISA 法で測定した血清中 DD 濃度の AUC を図 2.6.4-5 に示した。なお，投与は 1 日 1 回 5 日間反復投与後，9 日間休薬というサイクルを 2 サイクル行い，29 日目に最終投与を行った。投与初日の AUC は雌雄ラットで違いはなく，いずれの性でも投与量に比例して増加した。最終投与後の AUC はいずれの投与量でも初日と比べて減少したが 2 μg/kg と比べて 10，40 μg/kg の減少の方が著しかった。

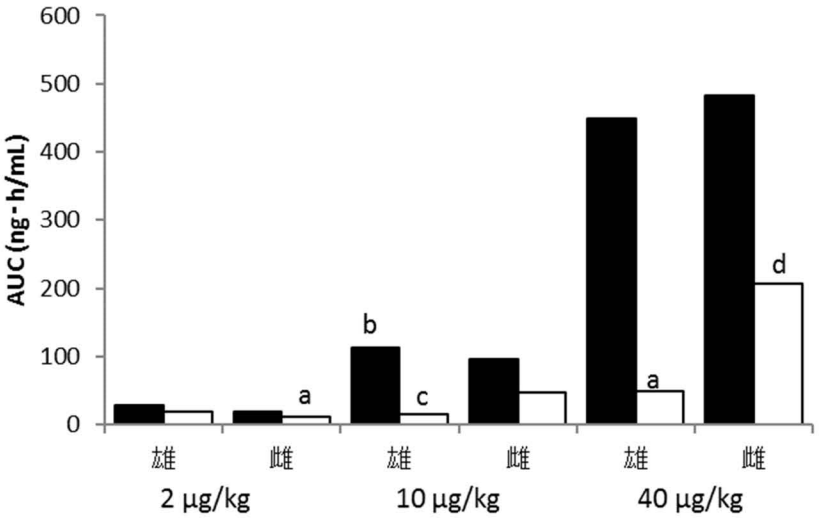


図 2.6.4-5 ラットに E7272 を反復投与したときの血清中 DD 濃度の AUC

■は初回投与後 0 時間から無限時間まで外挿した AUC，□は最終投与後 0 時間から 24 時間までの AUC の平均値（n=3）を示す。
AUC =血清中濃度-時間曲線下面積。
a：最終投与後 0.08 時間から 24 時間までの AUC，b：投与後 0.08 時間から無限時間まで外挿した AUC，c：最終投与後 0.08 時間から最終定量可能時間までの AUC，d：最終投与後 0 時間から最終定量可能時間までの AUC を示す。
データ引用元：添付資料 4.2.3.2.7（試験番号 ■059）Appendix G の Table 2, Table 3。

2.6.4.3.6 サルに E7272 を反復静脈内投与したときの血清中 DD 濃度

（添付資料 4.2.3.2.12 ［試験番号 ■117 {参考}］）

雌雄カニクイザルに E7272 を 29 日間 1 日 1 回反復静脈内投与（2.5, 10, 25 μg/kg）したときの ELISA 法で測定した血清中 DD 濃度の AUC を図 2.6.4-6 に示した。投与 15 日まで AUC の変動は認められないが，29 日目では明らかに減少した。AUC の減少は抗 DD 抗体の生成が要因と思われるが，必ずしも DD に対する抗体価の高い個体の血清中濃度が低いわけではなく生成する抗 DD 抗体の性質により DD の血中動態に対する影響は異なっていると思われた。

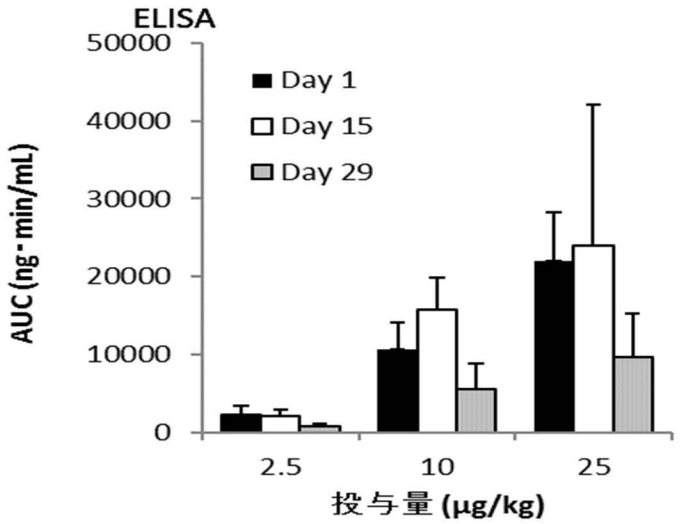


図 2.6.4-6 サルに E7272 を反復投与したときの血清中 DD 濃度の AUC

図は投与後 0 時間から無限時間まで外挿した AUC の平均値（n=2~13），縦棒線は標準偏差を示す。
AUC =血清中濃度-時間曲線下面積，DD =デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定。
データ引用元：添付資料 4.2.3.2.12（試験番号[redacted]117）Table 3.2-4。

2.6.4.3.7 本薬と E7272 投与後の DD の薬物動態比較（単回投与）

（添付資料 4.2.2.2.2 ［試験番号 DMPKAP20[redacted]-052］）

SD 系雄ラットに本薬あるいは E7272 を単回静脈内投与（40 μg/kg）後 ELISA 法及びバイオアッセイ法で測定した血清中 DD 濃度から得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4-3 に示した。

表 2.6.4-3 ラットに本薬あるいは E7272 を単回静脈内投与（40 μg/kg）したときの血清中 DD 濃度の薬物動態パラメータ

投与製剤	例数	C_0 (ng/mL)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{½}$ (h)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	CL (mL/h/kg)
ELISA						
E7272	9	1041±515	60±14	0.80±0.20	654±108	63.0±12.7
本薬	9	977±172	49±6	0.61±0.10	627±76	64.6±7.69
バイオアッセイ						
E7272	5	474±158[a]	122±25	0.65±0.32	283±118	168±82
本薬	5	929±404[a]	75±26	0.70±0.39	467±234	101±42

表中の値は平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ =投与時から投与後無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積，C_0 =時間 0 に外挿した濃度値，CL =全身クリアランス，DD =デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定，$t_{½}$ =最終消失半減期，V_{ss} =定常状態における分布容積。
a：n=8。
データ引用元：添付資料 4.2.2.2.2（試験番号 DMPKAP20[redacted]-052） Summary Table。

ELISA 法による血清中濃度値から得られた動態パラメータは E7272 投与と本薬投与で違いはみられなかったが，バイオアッセイ法で得られた薬物動態パラメータでは，C_0，$AUC_{(0\text{-}inf)}$とも本薬投与後の方が高い値となった。

2.6.4.3.8 本薬と E7272 投与後の DD の薬物動態比較（反復投与）

（添付資料 4.2.2.2.3 [試験番号 DMPKAP20[redacted]-063]）

雌雄 SD ラットに本薬あるいは E7272 を反復静脈内投与（40.53 μg/kg/日）後 ELISA 法及びバイオアッセイ法で測定した血清中 DD 濃度から得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4-4 に示した。なお，投与は 1 日 1 回 5 日間反復投与後，9 日間休薬というサイクルを 2 サイクル行い，29 日目に最終投与を行った。

E7272 及び本薬投与後に ELISA 法で測定した血清中濃度から算出した薬物動態パラメータは，雄ラットの時間 0 における外挿濃度値（C_0 値）に関して本薬投与の方が高い値を示したことを除くと，E7272 と本薬投与後の薬物動態パラメータに明確な違いは認められなかった。バイオアッセイの結果では，C_0 値，$AUC_{(0\text{-}inf)}$とも本薬投与の方が高値を示した。また，E7272 及び本薬投与開始 28 日目で抗 DD 抗体陽性の個体が認められており，E7272 及び本薬投与後 Day 29 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$が Day1 よりも低値であるのは抗 DD 抗体の産生に起因すると思われた。

表 2.6.4-4 ラットに本薬あるいは E7272 を反復静脈内投与（40.53 μg/kg/day）したときの血清中 DD 濃度の薬物動態パラメータ

投与製剤	性	投与日	C_0 (ng/mL)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{½}$ (h)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	CL (mL/h/kg)
ELISA							
E7272	雄	Day 1[a]	771±183	68±13	0.85±0.21	760±138	55±10
		Day 5[b]	568±91	90±26	0.99±0.34	662±165	66±22
		Day 29[c]	1130±211	49±4.1	0.54±0.08	640±141	66±15
	雌	Day 1[a]	1156±629	54±22	0.63±0.11	761±282	60±21
		Day 5[b]	981±290	53±6.5	0.77±0.19	850±204	50±11
		Day 29[c]	1151±436	49±14	0.45±0.21	501±132	85±20
本薬	雄	Day 1[a]	1165±207	42±4.7	0.60±0.07	852±142	49±7.3
		Day 5[a]	1189±386	45±9.8	0.61±0.15	806±238	54±17
		Day 29[d]	2079	31	0.41	731	56
	雌	Day 1[a]	1248±299	48±9.1	0.58±0.10	716±67	57±5.8
		Day 5[b]	946±408	59±18	0.61±0.09	645±208	70±29
		Day 29[e]	1421±480	33±7.2	0.38±0.18	648±261	69±19

表 2.6.4-4　ラットに本薬あるいは E7272 を反復静脈内投与（40.53 μg/kg/day）したときの血清中 DD 濃度の薬物動態パラメータ

投与製剤	性	投与日	C_0 (ng/mL)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{½}$ (h)	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•h/mL)	CL (mL/h/kg)
バイオアッセイ							
E7272	雄	Day 1[a]	587±228	91±21	0.39±0.09	253±60	169±42
		Day 5[e]	477±222	119±23	0.88±0.38	375±98	113±23
		Day 29[e]	678±254	81±29	0.35±0.15	233±34	177±30
	雌	Day 1[a]	875±394	63±16	0.31±0.04	297±107	152±52
		Day 5[e]	774±311	89±24	0.55±0.13	359±114	123±40
		Day 29[d]	354	147	0.48	200	206
本薬	雄	Day 1[a]	1463±671	37±10	0.46±0.12	687±137	61±14
		Day 5[a]	1568±1430	53±16	0.59±0.20	632±206	70±21
		Day 29[f]	1527±490	26±6.8	0.29±0.05	665±137	63±14
	雌	Day 1[a]	1357±531	46±26	0.38±0.06	516±160	87±34
		Day 5[a]	1079±358	46±11	0.48±0.09	622±181	71±22
		Day 29[e]	810±437	199±341	0.42±0.26	315±164	223±247

表中の値は平均値±標準偏差を示す。ただし，2 例の場合には平均値のみを記載した。
$AUC_{(0\text{-inf})}$ =投与時から投与後無限大までの血清中濃度−時間曲線下面積，C_0 =時間 0 に外挿した濃度値，CL =全身クリアランス，DD =デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定，$t_{½}$ =最終消失半減期，V_{ss} =定常状態における分布容積。
a：n=7，b：n=6 ただし C_0 のみ n=7，c：n=5，d：n=2，e：n=6，f：n=3。
データ引用元：添付資料 4.2.2.2.3（試験番号 DMPKAP20[redacted]-063） Table 1～Table 12。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットに単回投与したときの放射能の組織分布

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号[redacted]026｛参考｝］）

雌 SD ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与（25 μg/kg）したときの放射能の組織分布を表 2.6.4-5 に示す。

投与 15 分では投与放射能量の 62%が血漿中に存在しており，肝臓，腎臓にはそれぞれ 13.4%，3.7%の放射能が分布していた。肝腎に次いで肺，脾臓にそれぞれ 2.2%の分布が認められた。子宮，卵巣への分布は 1%未満であった。肝臓，腎臓につき臓器内の放射能の分布を組織切片オートラジオグラフィーで検討したところ肝臓に関しては特異的な部位への放射能の局在は認められなかった。腎臓では近位尿細管に比較的高濃度の放射能が認められたが，経時的変化をみたところ当該部位に残留することはなかった。ラット及びヒトの肝臓・腎臓に IL-2R は発現していない（添付資料 4.2.3.7.7.2［試験番号[redacted]130］，添付資料 4.2.3.7.7.3［試験番号[redacted]131］）ことから肝臓，腎臓への DD の分布は IL-2R を介さない非特異的な分布によると考えられた。

盲腸，空腸，膵臓では投与後 1 時間の値が最高濃度となっていた。これら組織に存在する IL-2R をもつリンパ系細胞に DD が分布した可能性があるが，盲腸，空腸については排泄された代謝物も放射能濃度の上昇に寄与していると考えられる。

表 2.6.4-5 雌ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与（25 μg/kg）したときの放射能の組織分布

組織/器官	組織中放射能量（投与放射能に対する%）				
	0.25 時間	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間
副腎	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
骨髄	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
脳	0.5±0.1	0.7±0.1	0.7±0.2	0.9±0.4	0.9±0.1
盲腸	1.0±0.2	1.1±0.5	1.1±0.2	1.0±0.3	1.0±0.5
結腸	0.6±0.1	0.7±0.1	0.7±0.4	1.0±0.1	0.7±0.2
十二指腸	0.7±0.1	1.3±0.6	1.8±0.6	1.0±0.2	0.9±0.2
食道	0.5±0.1	0.3±0.1	0.4±0.0	0.4±0.1	0.4±0.1
眼	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
心臓	0.8±0.2	0.6±0.1	0.7±0.1	0.8±0.2	0.8±0.1
回腸	0.8±0.1	1.5±0.6	1.7±0.8	1.1±0.3	1.2±0.5
空腸	0.8±0.4	1.8±0.5	1.6±0.6	1.0±0.1	1.3±0.2
腎臓[a]	3.7±0.7	2.2±0.2	1.5±0.2	1.5±0.4	1.1±0.3
肝臓[b]	13.4±2.4	10.9±0.8	9.5±1.6	7.6±1.3	5.1±1.7
肺	2.2±0.6	1.5±0.4	1.0±0.1	1.3±0.5	0.9±0.2
リンパ節	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.1
筋肉	0.5±0.1	0.4±0.1	0.6±0.1	0.4±0.1	0.5±0.1
神経	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
卵巣	0.7±0.1	0.6±0.1	0.5±0.1	0.5±0.0	0.4±0.1
膵臓	0.9±0.3	4.3±1.1	3.6±1.5	1.6±0.2	0.9±0.3
下垂体	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
血漿	62.1±12.3	13.4±2.6	7.8±0.6	5.5±0.9	4.0±0.6
唾液腺	0.7±0.4	0.9±0.3	1.0±0.4	0.9±0.1	1.0±0.4
皮膚	0.5±0.1	0.4±0.1	0.5±0.2	0.6±0.2	0.4±0.1
脊髄	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
脾臓	2.2±0.6	1.4±0.2	1.2±0.2	1.0±0.0	1.0±0.2
胃	0.9±0.3	1.6±0.1	1.9±0.4	1.3±0.1	1.4±0.2
胸腺	0.5±0.1	0.5±0.2	0.5±0.2	0.7±0.1	0.4±0.1
甲状腺	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
膀胱	0.3±0.1	0.4±0.1	0.6±0.1	0.4±0.1	0.5±0.2
子宮	0.5±0.3	0.7±0.2	0.9±0.3	0.9±0.2	0.9±0.3
全血	39.1[c]	6.3±3.1	5.9[c]	5.1±1.2	4.1±0.2

値は3例の平均値±標準偏差を示す。
DD＝デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）。
a：片腎の結果。
b：約70%の肝臓の結果。
c：n=1。
データ引用元：添付資料4.2.2.3.1（試験番号[redacted]026）Appendix D。

あらかじめ DT で免疫した雌 SD ラット及び無処置雌雄 SD ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与（25 μg/kg）したときの放射能の組織分布を表 2.6.4-6 に示した。DT で免

疫した雌ラットにおける放射能の分布傾向は無処置雌ラットと同様であったが，肝臓への分布率が高かったため他の組織における分布率は無処置雌ラットより低い値を示した。雄ラットにおける放射能の組織分布は，雌ラットと同様であり，生殖腺（精巣，精巣上体，前立腺）への分布は投与量の 1%未満であった。

表 2.6.4-6　ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与（25 μg/kg）したときの血漿，肝，腎への放射能の分布

組織	採取時間 (h)	組織中放射能量（投与放射能に対する%）		
		無処置雌ラット	DT 免疫雌ラット	無処置雄ラット
血漿	0.25	62.1±12.3	49.5±60.7	20.2±18.5
	1	13.4±2.6	8.9±1.8	20.4±4.8
	4	7.8±0.6	11.2±2.7	8.2±0.6
	24	5.5±0.9	6.0±0.8	3.9±0.3
	48	4.0±0.6	4.1±0.3	4.8±2.6
肝臓 [a]	0.25	13.4±2.4	19.9±11.3	7.6±5.1
	1	10.9±0.8	14.2±2.1	13.6±0.5
	4	9.5±1.6	12.3±2.2	11.9±2.4
	24	7.6±1.3	7.0±2.0	9.2±0.6
	48	5.1±1.7	6.5±0.7	8.8±1.3
腎臓 [b]	0.25	3.7±0.7	2.5±1.8	1.8±1.2
	1	2.2±0.2	1.3±0.3	2.9±0.6
	4	1.5±0.2	1.5±0.1	1.7±0.1
	24	1.5±0.4	1.5±0.4	1.2±0.1
	48	1.1±0.3	1.2±0.5	2.5±2.1

値は3例の平均値±標準偏差を示す。
DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え），DT =ジフテリア毒素。
a：無処置雌ラット及びDT免疫雌ラットでは約70%の肝臓の結果。
b：無処置雌ラット及びDT免疫雌ラットでは片腎の結果。
データ引用元：添付資料4.2.2.3.1（試験番号[redacted]026）Table 3.4-1，Table 3.5-1，Table 3.6-1。

2.6.4.4.2 血漿タンパクとの結合

（添付資料 5.3.2.1.2［試験番号[redacted]009〔参考〕］）

雌 SD ラット及びヒト血漿あるいは血清に[^{35}S]DD を添加後，高速サイズ排除クロマトグラフィー（HPSEC）で分析した。抗 DD 抗体陰性のラット及びヒト血漿（各 2 例）に[^{35}S]DD を 2 μg/mL となるように添加した試料の HPSEC では DD モノマーに相当する分子量（分子量およそ 60 kDa）画分に 60%～70%，高分子量（分子量>350 kDa）画分に 30%～40%の放射能が回収された。抗 DD 抗体陽性のラット及びヒト血漿（各 2 例）では高分子量画分に 97%以上の放射能が回収された。血清を用いた結果も同様であった。別実験にて[^{35}S]DD を 2 μg/mL となるように添加したラット血清（2 例）試料の HPSEC では個体間差が大きく高分子量（分子量>400 kDa）画分に 30%及び 2%の放射能が回収された。高分子量画分に溶出した放射能は過剰量の非標識 DD 添加により消失した。以上のことから血液には，抗 DD 抗体とは別の DD に可逆的かつ特異的に結合する内因性物質が存在することが示唆された。

2.6.4.4.3 血球移行性

（添付資料 5.3.2.1.1 [試験番号[redacted]165〔参考〕]）

雌 SD ラット及びヒトの血液に[^{35}S]DD を添加後，血漿を分離したところ大部分の放射能は血漿中に回収されたことから，DD の血液細胞成分への分布はほとんどないことが示唆された。

2.6.4.4.4 放射能の胎児移行性

（添付資料 4.2.2.3.2 [試験番号[redacted]025]）

妊娠 19 日の SD ラットに[^{35}S]DD を静脈内投与（25 μg/kg）したときの組織中放射能濃度を表 2.6.4-7 に示す。

投与 1 時間後の肝及び腎には投与放射能量の約 21%及び 3%が分布しており，投与後 24 時間ではおよそ 10%及び 1.2%であった。

投与 1 時間，24 時間の胎児中にはいずれも投与放射能量の約 1%が分布していたが，投与 1 時間における胎児中放射能濃度は血漿中濃度に対して低く，DD の胎盤通過性は低いと思われた。投与 24 時間の胎児中放射能濃度は血漿中濃度と同等となったが，バイオアッセイの結果，投与 24 時間における母動物の血清に薬理活性は認められないことから，胎児中放射能は標識体の分解産物に由来するものと思われた。

表 2.6.4-7 妊娠 19 日のラットに[^{35}S]DD を静脈内投与（25 μg/kg）したときの組織中放射能分布及び血清中 DD 濃度

組織・器官	投与放射能量に対する%		放射能の組織/血漿濃度比	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
肝臓	20.6±0.49	9.5±1.37	1.0±0.02	1.7±0.33
腎臓	3.1±0.14	1.2±0.30	1.0±0.01	1.3±0.16
血液	22.0±8.69	5.1±1.75	0.7±0.27	0.5±0.14
血漿	17.7±0.06	5.2±0.72	1.0	1.0
胎児	0.7±0.26	1.2±0.20	0.3±0.21	1.1±0.15
胎盤	0.2±0.04	0.1±0.05	0.2±0.05	0.6±0.44
羊膜嚢	0.0±0.02	0.1±0.04	0.2±0.04	0.8±0.20
羊水	0.0±0.02	0.0±0.00	0.0±0.03	0.2±0.35
測定法	**血清中 DD 濃度**		NA	
ELISA (ng/mL)	61.1±5.57	0.903±0.368		
バイオアッセイ (U/mL)	4153±324	BLQ (<20)		

表中の値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。
BLQ =定量下限未満，DD =デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定，NA =該当せず。
データ引用元：添付資料 4.2.2.3.2（試験番号[redacted]025）Table 3.1-1，Table 3.1-2，Table 3.2-1，Table 3.2-2。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

（添付資料 4.2.1.1.12 [試験番号[redacted]042〔参考〕]）

DD は DT と IL-2 をリンカーでフュージョンさせたタンパク質であり，タンパク質

分解酵素によりペプチド結合が切断されると考えられる。また，分子内に SS 結合を有するため還元により SS 結合が切断される。DT を構成する fragment A と fragment B はタンパク一本鎖で繋がっているがそれぞれの fragment 内のシステイン同士が SS 結合している。DT は酸性環境下で当該 SS 結合が還元される。還元後 fragment A と fragment B を繋ぐアミド結合部分がペプチダーゼで切断されると fragment A は DD から遊離する。一方，SS 結合が切断されていない場合にはペプチダーゼ処理して fragment A と fragment B を繋ぐアミド結合部分を切断しても fragment A は SS 結合により DD 分子に保持される。生体内では中性条件下 SS 結合の還元がおこらず，ペプチダーゼにより fragment A と fragment B を繋ぐアミド結合部分が切断され DD 分子に切れ目の入った分子（nicked DD）が生成される。なお，nicked DD は in vitro において DD より強い生理活性を示す（添付資料 4.2.1.1.4 [試験番号 ■084]）。

雌 SD ラット血液に EDTA を添加後[^{35}S]DD あるいは非標識 DD を添加して調製した血漿試料とラット血液に[^{35}S]DD を添加後 30 分放置して得た血清試料中の DD 濃度を ELISA 法 1 と ELISA 法 2 で測定したところ，血清試料中では 70%以上が nicked DD に変換されていること，EDTA を添加後の血漿試料では大部分が DD として残存していることが示された。したがって，生体内に DD を投与後，DD は循環血中で nicked DD に変換されることが示唆された。Fragment B を認識する ELISA 法 1 では DD と nicked DD の両方を検出するが，ELISA 法 2 では fragment A を認識するので DD のみを検出する。

雌 SD ラットに E7272 を静脈内投与（25 μg/kg）後，EDTA 添加血漿中濃度を両 ELISA 法で測定した結果を表 2.6.4-8 に示した。投与 5 分で，DD：nicked DD の比は 84:16 でインタクトの DD が主であったが，その比は経時的に減少し，投与後 30 分では 39:61 となった。

表 2.6.4-8 ラットに E7272 を静脈内投与（25 μg/kg）後の血漿中 DD 及び nicked DD の濃度推移

時間 (min)	DD+Nicked DD (ng/mL)	DD (ng/mL)	インタクトの DD が占める割合 (%)
5	471±108	396±99	84±15
10	386±94	279±68	72±10
15	325±77	191±92	60±13
30	224±59	92±22	39±11
45	182±41	<56	NA (<31)
60	139±28	<56	NA
90	91±31	<56	NA
120	80±22	<56	NA

表中の値は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
DD+ nicked DD：ELISA 法 1 による測定値。
DD：ELISA 法 2 による測定値。
DD =デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定，NA =該当せず。
データ引用元：添付資料 4.2.1.1.12（試験番号■042）Table 3.1-4。

また，in vitro で DD をペプチダーゼ処理し nicked DD を調製後，雌 SD ラットに静脈内投与（25 μg/kg）し，E7272 投与群と血清中濃度推移を比較した。試料は血清であり測定は ELISA 法 1 を使用した。図 2.6.4-7 に示したように，E7272 投与と比べて nicked DD 投与の方が血清中 ELISA 測定値は低く推移していた。IL-2R に対する親和性は DD と nicked DD で同様と思われるので，IL-2R に依存しない肝取り込みが DD よりも nicked DD の方が大きいことによると思われた。

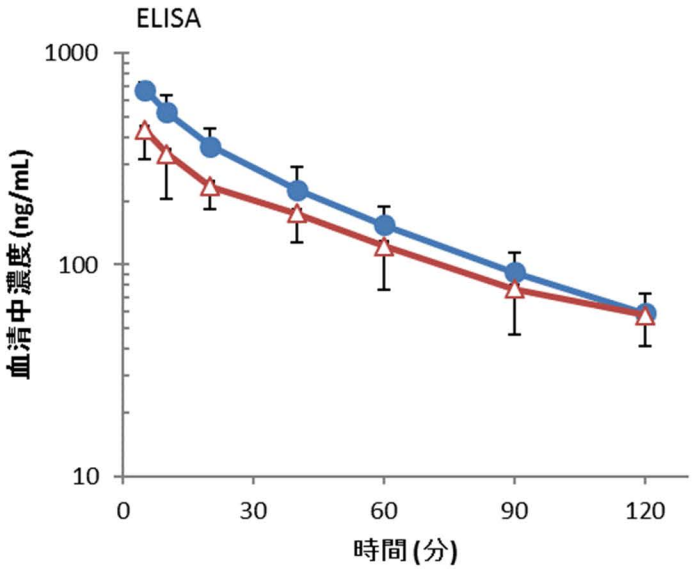


図 2.6.4-7 ラットに nicked DD あるいは E7272 を 25 μg/kg 静脈内投与したときの nicked DD あるいは DD 血清中濃度

●：DD，△：nicked DD（各点は 5 例の平均値±標準偏差を示す）
DD =デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え），ELISA =酵素免疫測定。
データ引用元：添付資料 4.2.1.1.12（試験番号[redacted]042）Table 3.2-6。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 放射能の排泄

（添付資料 4.2.2.3.1 [試験番号[redacted]026 {参考}]）

雌雄 SD ラット及びあらかじめ DT で免疫した雌 SD ラットに[^{35}S]DD を単回静脈内投与（25 μg/kg）したときの放射能の尿，糞中排泄率を表 2.6.4-9 に示す。

DT で免疫した雌ラットでは無処置雌ラットに比べて若干尿中排泄率が高かった。無処置雄ラットでは雌ラットと比して尿中排泄が低く，糞中排泄が高かった。尿糞中排泄率を合算すると雄ラットの方が若干高い排泄率となっていた。投与後 48 時間までの放射能の排泄率は，無処置雌ラットは 19.5%，DT で免疫した雌ラットでは 23.9%，無処置雄ラットでは 24.8%であった。

表 2.6.4-9　ラットに[^{35}S]DD を静脈内投与したときの放射能の尿糞への排泄

試料	性別・処置	尿糞中排泄率（投与放射能に対する%）			
		0-6 時間	6-24 時間	24-48 時間	0-48 時間
尿	雌無処置	2.9±1.8	6.8±0.7	2.1±0.1	11.7±2.1
	雌 DT 免疫	4.0±1.7	8.7±1.3	2.8±0.5	15.6±0.7
	雄無処置	0.7±0.8[a]	4.0±0.9	2.1±0.6	6.8±0.6[a]
糞	雌無処置	0.0±0.0	3.9±0.9	3.9±1.4	7.8±1.2
	雌 DT 免疫	0.0±0.0	3.2±1.9	5.2±1.4	8.4±1.9
	雄無処置	0.3±0.3	9.5±1.4	8.2±1.5	18.0±1.2
尿+糞	雌無処置	2.9±1.8	10.7±1.6	6.0±1.5	19.5±2.9
	雌 DT 免疫	4.0±1.7	11.9±3.1[a]	8.0±1.3[a]	23.9±1.4[a]
	雄無処置	0.9±0.9	13.5±2.2	10.4±2.0	24.8±1.5

表中の値は平均値±標準偏差（n=3）を示す。
DD =デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え），DT =ジフテリア毒素。
a：試験番号[redacted]026 の報告書 Table 3.5-3, Table 3.6-3 の値は間違いのため Appendix H, Appendix I の個別値より再計算した値を示す。
データ引用元：添付資料 4.2.2.3.1（試験番号[redacted]026）Table 3.4-3, Table 3.5-3, Table 3.6-3, Appendix H, Appendix I。

2.6.4.6.2 乳汁中排泄

該当せず。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関する非臨床試験は実施しなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当せず。

2.6.4.9 考察及び結論

薬物動態試験の概要文では，DD の薬物代謝及び薬物動態に関する in vitro 及び in vivo 試験データ，並びに医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した毒性試験から得られたトキシコキネティクスデータについて記述した。これらの情報は，動物モデルにおける DD の薬物動態プロファイルの特性評価，代謝の種差に関する評価に適切かつ十分であると考えられる。

E7272 をラット及びサルに静脈内投与した際，ラットでは 2～40 μg/kg/日，サルでは 2.5～25 μg/kg/日の用量範囲で血清中 DD 濃度は投与量に比例して増加した。血清中 DD 濃度推移に性差は認められなかった。反復投与による蓄積性はみられなかったが，抗 DD 抗体の産生によると思われる血清中 DD 濃度の低下が認められた。

DD は高分子化合物でありタンパク分解酵素により異化された後，構成アミノ酸はタンパク生合成に再利用されてタンパク質に取り込まれると考えられる。

[^{35}S]DD を静脈内投与後の放射能の組織分布を雌雄ラットで検討したところ，放射能は主に肝臓と腎臓に分布した。これらの臓器には IL-2R は発現していないことから，

非特異的な取り込みであると考えられた。雄ラットにおける放射能の組織分布は，雌ラットの分布と同様であり，生殖器への特異的分布は認められなかった。妊娠ラットにおける放射能の組織分布から，胎児への移行率は投与後 1 時間で投与放射能量のおよそ 1%であり，胎盤，羊膜嚢，羊水への移行はそれ以下であった。

[^{35}S]DD を静脈内投与後の放射能の排泄を雌雄ラットで検討したところ，48 時間後までに尿及び糞に排泄された放射能は投与量の 25%未満であった。排泄率が低い理由は，タンパク分解を受けて遊離した標識アミノ酸が新たなタンパク質合成に再利用されたためと考えられる。

2.6.4.10 図表

本文中の図表は，本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当せず。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 5
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 10
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 14
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 17
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 18
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 19
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo 20
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro 21
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 21
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 21
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 22
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 23
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 23
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 23

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分析方法及びバリデーション試験						
バイオアッセイ法	ラット，ヒト	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]054	5.3.1.4.1
血清中 DD・抗 DD 抗体測定法	ラット，ヒト	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]113	5.3.1.4.2
血清中 DD 測定法（fragment B, ELISA 化学発光法）	ラット，サル，ヒト	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]021	5.3.1.4.3
-20°C 血清・血漿中 DD 安定性	ラット，ヒト	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]014	5.3.1.4.4
DD 中和抗体測定法	ラット，サル，ヒト	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]098	5.3.1.4.5
血清中 DD 測定法（fragment A, ELISA 比色法）	ラット	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]042	4.2.1.1.12
血清中抗 DD 抗体測定法（化学発光免疫法）	ラット	in vitro	適用	[redacted]	HPV	4.2.2.1.1
吸収（血清中濃度）						
単回及び反復投与後の TK	ラット	静脈内	適用	[redacted]	[redacted]059	4.2.3.2.7
[^{35}S]DD 投与後の PK	ラット	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]026	4.2.2.3.1
DD の PK に対する抗 DT 抗体の影響	ラット	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]118	4.2.2.2.1
単回及び反復投与後の TK	サル	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]117	4.2.3.2.12
単回投与後の DD の薬物動態 (E7272 と E7777 の比較)	ラット	静脈内	非適用	Eisai Inc.	DMPKAP20[redacted]-052	4.2.2.2.2
反復投与後の DD の薬物動態 (E7272 と E7777 の比較)	ラット	静脈内	適用	Eisai Inc.	DMPKAP20[redacted]-063	4.2.2.2.3
臓器分布						
[^{35}S]DD 投与後の組織分布	ラット	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]026	4.2.2.3.1
血漿タンパク結合						
血漿・血清中 DD 結合タンパクの分析	ラット，ヒト	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]009	5.3.2.1.2

被験物質：デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
胎盤通過及び乳汁中排泄						
放射能の胎盤通過	ラット	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]025	4.2.2.3.2
その他の分布試験						
血球移行	ラット，ヒト	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]165	5.3.2.1.1
In vivo 代謝						
血漿中代謝物	ラット	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]042	4.2.1.1.12
In vitro 代謝						
血漿・血清中代謝物	ラット	in vitro	非適用	[redacted]	[redacted]042	4.2.1.1.12
薬物代謝酵素の誘導／阻害						
該当せず						
排泄						
単回投与後の放射能の排泄	ラット	静脈内	非適用	[redacted]	[redacted]026	4.2.2.3.1
薬物動態学的薬物相互作用						
該当せず						
その他の薬物動態試験						
該当せず						

CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, DT = diphtheria toxin, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, PK = pharmacokinetics, GLP = good laboratory practice, TK = toxicokinetics.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：DD

試験番号		[redacted]054	[redacted]113	[redacted]021	[redacted]042	[redacted]113	HPV	[redacted]098
CTD 記載箇所		5.3.1.4.1	5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	4.2.1.1.12	5.3.1.4.2	4.2.2.1.1	5.3.1.4.5
動物種		ラット，ヒト	ラット，ヒト	ラット，サル，ヒト	ラット	ラット	ラット	ラット，サル，ヒト
定量対象物質		DD	DD	DD, nicked DD	DD	抗 DD 抗体	抗 DD 抗体	中和抗体
試料		血清	血清あるいは血漿	血清	血清	血清	血清	血清
検出-定量法		バイオアッセイ	ELISA 比色法	ELISA (fragment B) 化学発光法	ELISA (fragment A) 比色法	ELISA 比色法	化学発光免疫法	バイオアッセイ
定量範囲		0.2～400 kU/mL（ラット） 2.5～65 kU/mL（ヒト）	定量下限 =約 40 ng/mL	0.2~25.6 ng/mL	定量下限 =約 40 ng/mL	吸光度 0.1 以上 (titer 1:5～15625)	検出下限 =約 1 ng/mL	0.02～3.20 NU/mL
検量線の相関係数 (*r*)		0.998（ラット）， 0.979（ヒト）	NA	平均 0.999	NA	NA	NA	NA
測定内	真度 (%)	148%~211%（ラット）， 58%～144%（ヒト）	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	精度 (%)	平均 12%（ラット）， 平均 5%（ヒト）	NA	NA	NA	NA	14.8%	6% [a] (intra plate) 2% [a] (inter plate)
測定間	真度 (%)	NA	NA	-9%~23%（ラット）， -11%~13%（ヒト）	NA	NA	NA	NA
	精度 (%)	平均 14% （ラット，ヒト）	NA	6%～21%（ラット）， 4%~12%（ヒト）	NA	NA	26.1%	10% [a]
安定性	–20°C 保存	NA	1 年以上 [b]	NA	NA	NA	NA	NA
	凍結／融解サイクル	NA	NA	NA	NA	NA	5 サイクル	3 サイクル

CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, NA = not applicable,
NU= neutralizing activity unit (1 NU = 2.3 µg の DD を中和する抗体量）.
a：3 回以上の測定で異なる抗体価となった検体の割合（%）。
b：添付資料 5.3.1.4.4 を引用。
追加情報：なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

ラット

被験物質：DD
試験番号：[redacted]059
CTD 記載箇所：4.2.3.2.7

系統		Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数		雌雄各 3 匹
給餌条件		摂食
溶媒／投与形態		生理食塩液
投与方法		静脈内
投与量 (µg/kg)		2, 10, 40
試料		血清
定量対象物質		DD
定量法		ELISA

投与量（µg/kg）	**性**	**薬物動態パラメータ**			
		C_0 (ng/mL)	**$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)**	**$t_{½}$ (h)**	**CL (L/h/kg)**
2	雄	29.89	27.90	1.7	0.072
	雌	29.87	19.46	2.5	0.103
10	雄	103.2[a]	113.6[b]	2.1	0.088
	雌	104.3	95.83	1.7	0.104
40	雄	676.8	448.2	3.3	0.089
	雌	519.8	483.4	1.2	0.083

表中の値は 3 例の平均値から求めた。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, C_0 = extrapolated concentration at time 0, CL = total clearance, CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life.
a: maximum mean concentration observed at 0.25 hours.
b: $AUC_{(0.08\text{-}inf)}$.
データ引用元：添付資料 4.2.3.2.7 の Appendix G の Table 2。
追加情報：E7272 投与。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ラット

被験物質：[^{35}S]DD
試験番号：[redacted]026
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

系統	Sprague Dawley					
性別（雄／雌）／動物数	雌 (naïve)／3 匹					
給餌条件	摂食					
溶媒／投与形態	生理食塩液					
投与方法	静脈内					
投与量 (μg/kg)	25					
比放射能	[redacted] MBq/mg ([redacted] μCi/mg)					
試料	**血清**		**血清**		**血漿**	
測定対象物質	**DD**		**DD**		**放射能**	
測定法	**ELISA**		**バイオアッセイ**		**LSC**	
投与後の時間 (hour)	濃度 (ng/mL)	0.25 時間値に対する比	濃度 (kU/mL)	0.25 時間値に対する比	投与量に対する%	0.25 時間値に対する比
0.25	310	1.0000	37.0	1.0000	62.1	1.0000
1	49.5	0.1597	3.12	0.0843	13.4	0.2158
4	7.57	0.0244	0.106	0.0029	7.8	0.1256
24	0.525	0.0017	BLQ	NA	5.5	0.0886
48	0.623	0.0020	BLQ	NA	4.0	0.0644

表中の値は 3 例の平均値から求めた。
BLQ = below the limit of quantification, CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, LSC= liquid scintillation counting, NA = not applicable.
追加情報：なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ラット

被験物質：[^{35}S]DD
試験番号：[redacted]118
CTD 記載箇所：4.2.2.2.1

系統	Sprague Dawley					
性別（雄／雌）／動物数	雌／5 匹					
給餌条件	摂食					
溶媒／投与形態	生理食塩液					
投与方法	静脈内					
投与量 (μg/kg)	25					
比放射能	[redacted] MBq/mg ([redacted] μCi/mg)					
試料	**血清**		**血清**		**血漿**	
測定対象物質	**DD**		**DD**		**放射能**	
測定法	**ELISA**		**バイオアッセイ**		**LSC**	
処理	C_0 (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•min/mL)	C_0 (kU/mL)	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (kU•min/mL)	C_0 (CPM×10^{-3}/mL)	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (CPM×10^{-3}•min/mL)
無処置ラット	402±31 [a]	18,859±3518 [a]	83±14	2581±365	164±26	8301±1987
抗 DT 抗体低抗体価ラット	386±82 [a]	13,218±1428 [a]	38±16	1077±663	120±36	6629±1817
抗 DT 抗体高抗体価ラット	257±54 [b]	4236±1801 [b]	6±1 [b]	170±98 [b]	265±271 [b]	4136±370 [b]

表中の値は 5 例の平均値±標準偏差を示す。ただし，a: n=4, b: n=2。
$AUC_{(0\text{-inf})}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, C_0 = extrapolated concentration at time 0, CPM = count per minute, CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, DT = diphtheria toxin, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, LSC = liquid scintillation counting.

追加情報：無処置あるいはあらかじめ DT で免疫したラットを用いた。なお，$AUC_{(0\text{-inf})}$ の単位は原報告書で記載ミスのため修正したものを記載した。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ラット

被験物質：DD
試験番号：DMPKAP20[redacted]-052
CTD 記載箇所：4.2.2.2.2

系統			Sprague Dawley				
性別（雄／雌）			雄				
給餌条件			摂食				
溶媒／投与形態			生理食塩液				
投与方法			静脈内				
投与量 (μg/kg)			40				
試料			血清				
測定対象物質			DD				
測定法	**投与製剤**	**例数**	**薬物動態パラメータ**				
			C_0 (ng/mL)	**V_{ss} (mL/kg)**	**$t_{½}$ (h)**	**$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)**	**CL (mL/h/kg)**
ELISA	E7272	9	1041±515	60±14	0.80±0.20	654±108	63.0±12.7
	本薬	9	977±172	49±6	0.61±0.10	627±76	64.6±7.69
バイオアッセイ	E7272	5	474±158[a]	122±25	0.65±0.32	283±118	168±82
	本薬	5	929±404[a]	75±26	0.70±0.39	467±234	101±42

表中の値は平均値±標準偏差を示す。

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, C_0 = extrapolated concentration at time 0, CL = total clearance, CTD = common technical document, DD = denileukin difititox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a: n=8.

追加情報：なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

サル

被験物質：DD
試験番号：[redacted]117
CTD 記載箇所：4.2.3.2.12

系統	カニクイ
給餌条件	摂食
溶媒／投与形態	生理食塩液
投与方法	静脈内
試料	血清
定量対象物質	DD

定量法	投与量 (μg/kg)	性	例数	薬物動態パラメータ				
				C_0	V_d	$t_{½}$	$AUC_{(0\text{-}inf)}$	CL
ELISA	（単位）			(ng/mL)	(mL/kg)	(min)	(ng•min/mL)	(mL/min/kg)
	2.5	雌雄	5	48±18	59±24	32±9	2264±1101	1.79±1.89
	10	雌雄	6	258±63	40±9	26±16	10,677±3362	1.01±0.26
	25	雌雄	13	426±126	68±37	40±13	22,060±6235	1.24±0.46
	25	雄	6	381±163	NC	NC	20,812±6419	NC
	25	雌	7	464±74	NC	NC	23,130±6366	NC
バイオアッセイ	（単位）			(kU/mL)	(mL/kg)	(min)	(kU•min/mL)	(mL/min/kg)
	2.5	雌雄	5	6.62±1.32	11±2	32±13	263±72	0.30±0.11
	10	雌雄	6	23.9±3.28	12±2	37±7	1168±298	0.26±0.05
	25	雌雄	14	44.4±22.5	26±35	42±16	2622±884	0.38±0.40

各値は平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, C_0 = extrapolated concentration at time 0, CL = total clearance, CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, NC = not calculated, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, V_d = distribution volume.
追加情報：E7272 投与。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

ラット

被験物質：DD
試験番号：[redacted]059
CTD 記載箇所：4.2.3.2.7

系統	Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各 3 匹
給餌条件	摂食
溶媒／投与形態	生理食塩液
投与方法	1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与後，9 日間休薬というサイクルを 2 サイクル行い，29 日目に最終投与
試料	血清
測定対象物質	DD
測定法	ELISA

投与量 (µg/kg)	**初回投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)**		**最終投与後の $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)**	
	雄	**雌**	**雄**	**雌**
2	27.90	19.46	19.22	12.28[a]
10	113.6[b]	95.83	15.10[c]	47.11
40	448.2	483.4	49.14[a]	207.5[d]

各 AUC は 3 例の平均血清濃度から算出した。
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.
a: AUC from 0.08 hours to 24 hours.
b: AUC from 0.08 hours extrapolated to infinite time.
c: AUC from 0.08 hours to the last quantifiable time.
d: AUC from zero time to the last quantifiable time.
追加情報：E7272 投与。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット

被験物質：DD
試験番号：DMPKAP20[redacted]-063
CTD 記載箇所：4.2.2.2.3

系統	Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各測定法につき各 7 匹
給餌条件	摂食
溶媒／投与形態	生理食塩液
投与方法	1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与後，9 日間休薬というサイクルを 2 サイクル行い，29 日目に最終投与
投与量 (μg/kg)	40.53
試料	血清
測定対象物質	DD

測定法	投与製剤	性	投与日	薬物動態パラメータ				
				C_0 (ng/mL)	**V_{ss} (mL/kg)**	**$t_{½}$ (h)**	**$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)**	**CL (mL/h/kg)**
ELISA	E7272	雄	Day 1[a]	771±183	68±13	0.85±0.21	760±138	55±10
			Day 5[b]	568±91	90±26	0.99±0.34	662±165	66±22
			Day 29[c]	1130±211	49±4.1	0.54±0.08	640±141	66±15
		雌	Day 1[a]	1156±629	54±22	0.63±0.11	761±282	60±21
			Day 5[b]	981±290	53±6.5	0.77±0.19	850±204	50±11
			Day 29[c]	1151±436	49±14	0.45±0.21	501±132	85±20
	本薬	雄	Day 1[a]	1165±207	42±4.7	0.60±0.07	852±142	49±7.3
			Day 5[a]	1189±386	45±9.8	0.61±0.15	806±238	54±17
			Day 29[d]	2079	31	0.41	731	56
		雌	Day 1[a]	1248±299	48±9.1	0.58±0.10	716±67	57±5.8
			Day 5[b]	946±408	59±18	0.61±0.09	645±208	70±29
			Day 29[c]	1421±480	33±7.2	0.38±0.18	648±261	69±19

測定法	投与製剤	性	投与日	薬物動態パラメータ				
				C_0 (ng/mL)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{½}$ (h)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	CL (mL/h/kg)
バイオアッセイ	E7272	雄	Day 1[a]	587±228	91±21	0.39±0.09	253±60	169±42
			Day 5[c]	477±222	119±23	0.88±0.38	375±98	113±23
			Day 29[c]	678±254	81±29	0.35±0.15	233±34	177±30
		雌	Day 1[a]	875±394	63±16	0.31±0.04	297±107	152±52
			Day 5[c]	774±311	89±24	0.55±0.13	359±114	123±40
			Day 29[d]	354	147	0.48	200	206
	本薬	雄	Day 1[a]	1463±671	37±10	0.46±0.12	687±137	61±14
			Day 5[a]	1568±1430	53±16	0.59±0.20	632±206	70±21
			Day 29[f]	1527±490	26±6.8	0.29±0.05	665±137	63±14
		雌	Day 1[a]	1357±531	46±26	0.38±0.06	516±160	87±34
			Day 5[a]	1079±358	46±11	0.48±0.09	622±181	71±22
			Day 29[c]	810±437	199±341	0.42±0.26	315±164	223±247

表中の値は平均値±標準偏差を示す。ただし，2 例の場合には平均値のみを記載した。

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, C_0 = extrapolated concentration at time 0, CL = total clearance, CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a: n=7, b: n=6 except for C_0 where n=7, c: n=5, d: n=2, e: n=6, f: n=3

追加情報：E7272 及び本薬投与後に ELISA 法で測定した血清中濃度から算出した薬物動態パラメータは，雄ラットの C_0 値に関して本薬投与の方が高い値を示したことを除くと，E7272 と本薬投与後の薬物動態パラメータに明確な違いは認められなかった。バイオアッセイの結果では，C_0 値，$AUC_{(0\text{-}inf)}$とも本薬投与の方が高値を示した。初回投与日（Day 1），Day 14 及び Day 28 に採血し血清中の抗 DD 抗体を化学発光免疫法で測定したところ，抗 DD 抗体陽性の個体では Day 29 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$が Day 1 より低値となっていた。したがって E7272 及び本薬を反復投与後に $AUC_{(0\text{-}inf)}$が低下するのは，抗 DD 抗体の産生に起因すると思われた。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル

被験物質：DD
試験番号：[redacted]117
CTD 記載箇所：4.2.3.2.12

系統	カニクイ					
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／2~13					
給餌条件	摂食					
溶媒／投与形態	生理食塩液					
投与方法	静脈内					
投与量 (μg/kg/日)	2.5, 10, 25					
投与レジメン	1 日 1 回最長 29 日間					
試料	血清					
定量対象物質	DD					
定量法	ELISA					
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•min/mL)						
投与量 (μg/kg/日)	**Day1**	**例数**	**Day15**	**例数**	**Day29**	**例数**
2.5	2264±1101	5	1982±981	6	684±391	5
10	10,677±3362	6	15,723±4067	5	5502±3301	4
25	22,060±6235	13	24,045±18,044	9	9563±5634	2

各値は平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.
追加情報：E7272 投与。$AUC_{(0\text{-}inf)}$に雌雄差は認められなかったため雌雄の値をまとめて示した。反復投与により抗 DD 抗体の生成によると思われる $AUC_{(0\text{-}inf)}$の低下がみられた。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

ラット

被験物質：[^{35}S]DD
試験番号：[redacted]026
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

系統	Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雌／3／時点
給餌条件	摂食
溶媒／投与形態	生理食塩液
投与方法	静脈内
投与量 (μg/kg)	25
比放射能	[redacted] MBq/mg ([redacted] μCi/mg)
定量対象物質	放射能
定量法	LSC

組織/器官	**組織中放射能量（投与放射能に対する%）**				
	0.25 時間	**1 時間**	**4 時間**	**24 時間**	**48 時間**
副腎	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
骨髄	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
脳	0.5±0.1	0.7±0.1	0.7±0.2	0.9±0.4	0.9±0.1
盲腸	1.0±0.2	1.1±0.5	1.1±0.2	1.0±0.3	1.0±0.5
結腸	0.6±0.1	0.7±0.1	0.7±0.4	1.0±0.1	0.7±0.2
十二指腸	0.7±0.1	1.3±0.6	1.8±0.6	1.0±0.2	0.9±0.2
食道	0.5±0.1	0.3±0.1	0.4±0.0	0.4±0.1	0.4±0.1
眼	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
心臓	0.8±0.2	0.6±0.1	0.7±0.1	0.8±0.2	0.8±0.1
回腸	0.8±0.1	1.5±0.6	1.7±0.8	1.1±0.3	1.2±0.5
空腸	0.8±0.4	1.8±0.5	1.6±0.6	1.0±0.1	1.3±0.2
腎臓 [a]	3.7±0.7	2.2±0.2	1.5±0.2	1.5±0.4	1.1±0.3
肝臓 [b]	13.4±2.4	10.9±0.8	9.5±1.6	7.6±1.3	5.1±1.7
肺	2.2±0.6	1.5±0.4	1.0±0.1	1.3±0.5	0.9±0.2
リンパ節	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.1
筋肉	0.5±0.1	0.4±0.1	0.6±0.1	0.4±0.1	0.5±0.1