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
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。
CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, LSC = liquid scintillation counting.
a：片腎の結果。
b：約70%の肝臓の結果。
c：n=1。
追加情報：なし。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（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	雌雄／各 3
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%）**					
	採取時間	**0.25 時間**	**1 時間**	**4 時間**	**24 時間**	**48 時間**
血漿	無処置雌ラット	62.1±12.3	13.4±2.6	7.8±0.6	5.5±0.9	4.0±0.6
	DT 免疫雌ラット	49.5±60.7	8.9±1.8	11.2±2.7	6.0±0.8	4.1±0.3
	無処置雄ラット	20.2±18.5	20.4±4.8	8.2±0.6	3.9±0.3	4.8±2.6
肝臓 [a]	無処置雌ラット	13.4±2.4	10.9±0.8	9.5±1.6	7.6±1.3	5.1±1.7
	DT 免疫雌ラット	19.9±11.3	14.2±2.1	12.3±2.2	7.0±2.0	6.5±0.7
	無処置雄ラット	7.6±5.1	13.6±0.5	11.9±2.4	9.2±0.6	8.8±1.3
腎臓 [b]	無処置雌ラット	3.7±0.7	2.2±0.2	1.5±0.2	1.5±0.4	1.1±0.3
	DT 免疫雌ラット	2.5±1.8	1.3±0.3	1.5±0.1	1.5±0.4	1.2±0.5
	無処置雄ラット	1.8±1.2	2.9±0.6	1.7±0.1	1.2±0.1	2.5±2.1

値は3例の平均値±標準偏差を示す。
CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, DT = diphtheria toxin, LSC = liquid scintillation counting.
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。
追加情報：なし。

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

ラット及びヒト血清あるいは血漿中結合タンパクの分析

被験物質：[^{35}S]DD
試験番号：[redacted]009
CTD 記載箇所：5.3.2.1.2

試験システム	in vitro
試験系	雌 SD ラット及びヒト血清あるいは血漿
方法	ラット及びヒト血漿あるいは血清に[^{35}S]DD を添加後，HPSEC で分析した
定量法	HPSEC
比放射能	[redacted] あるいは [redacted] MBq/mg ([redacted] あるいは [redacted] μCi/mg)
定量対象物質	放射能
濃度	2 μg/mL
結果	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。

DD = denileukin diftitox, HPSEC = high performance size exclusion chromatography.
追加情報：なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠ラット

被験物質：[^{35}S]DD
試験番号：[redacted]025
CTD 記載箇所：4.2.2.3.2

動物種／系統	ラット／Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雌／3（妊娠 19 日）
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／定量法	放射能／LSC，DD／ELISA，バイオアッセイ

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
定量法	**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 = 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。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

ラット及びヒト血液における血球移行性

被験物質：[^{35}S]DD
試験番号：[redacted]165
CTD 記載箇所：5.3.2.1.1

試験システム	in vitro					
試験系	雌 SD ラット及びヒト血液					
方法	抗 DD 抗体陰性あるいは陽性のラット及びヒト血液（各 2 例，4 あるいは 5 mL）に EDTA を添加した後，[^{35}S]DD を加え放射能濃度測定用に一部（50 µL）採取した。残りの血液は遠心して血漿を得た。えられた血漿総量を測定後，一部（50 µL）採取して放射能濃度を測定した。別途抗 DD 抗体陰性あるいは陽性のラット及びヒト血液（各 2 例，4 あるいは 5 mL）に[^{35}S]DD 添加し放射能濃度測定用に一部（50 µL）採取後 30 分放置して血清を得た。得られた血清総量を測定後，一部（50 µL）採取して放射能濃度を測定した。				
定量法	LSC					
定量対象物質	放射能					
比放射能	[redacted] MBq/mg ([redacted] µCi/mg)					
濃度	0.4 あるいは 0.5 µg/mL					
血漿あるいは血清に回収された放射能の%						
ラット	血漿	抗 DD 抗体陰性	91%, 99%	血清	抗 DD 抗体陰性	44%, 78%
		抗 DD 抗体陽性	112%, 124%		抗 DD 抗体陽性	78%, 86%
ヒト	血漿	抗 DD 抗体陰性	71%, 108%	血清	抗 DD 抗体陰性	73%, 75%
		抗 DD 抗体陽性	99%, 99%		抗 DD 抗体陽性	71%, 71%

DD = denileukin diftitox, LSC = liquid scintillation counting.

追加情報：ラット及びヒト血液に[^{35}S]DD を添加した際に抗 DD 抗体の有無にかかわらず放射能の大部分は血漿に回収されたことから DD の血球移行性は低いことが示された。血清での回収率は血漿より低かったが，DD が凝血塊に巻き込まれたためと思われた。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

ラット

被験物質：DD
試験番号：[redacted]042
CTD 記載箇所：4.2.1.1.12

系統	Sprague Dawley		
性別（雄／雌）／動物数	雌／5		
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		
試料	血漿		
定量法	ELISA 法 1（DD 及び nicked DD 両方を検出する測定法） ELISA 法 2（DD のみを検出する測定法）		
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。
CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, NA = not applicable.
追加情報：E7272 投与。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro

ラット

被験物質：[^{35}S]DD, DD
試験番号：[redacted]042
CTD 記載箇所：4.2.1.1.12

試験システム	in vitro
試験系	雌 SD ラット血液
方法	ラット血液に EDTA を添加後[^{35}S]DD あるいは E7272 を加え遠心して血漿を得た。別途，ラット血液に[^{35}S]DD を添加後 30 分放置して血清を得た。得られた血漿及び血清試料中 DD 及び nicked DD を ELISA で測定した。
定量法	ELISA 法 1（DD 及び nicked DD 両方を検出する測定法） ELISA 法 2（DD のみを検出する測定法）
定量対象物質	DD，nicked DD
濃度	[^{35}S]DD 1.5 µg/mL, DD 50, 500, 5000 ng/mL
試料	**DD/(DD+Nicked DD) (%)**
[^{35}S]DD 添加時の EDTA 含有血漿	76%, 88%, 50%
[^{35}S]DD 添加時の血清	28%, 32%, 20%
DD 添加時の EDTA 含有血漿	85%, 160% at 50 ng/mL, 92%, 95%, 103%, 98% at 500 ng/mL, 90%, 93%, 112%, 114% at 5000 ng/mL

CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.
追加情報：ラット血液中において DD 内のアミド結合が切れて nicked DD が生成すること，並びにこの反応は EDTA で抑制可能であることが示された。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当せず。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当せず。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

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

動物種／系統		ラット／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)		25			
比放射能		[redacted] MBq/mg ([redacted] μCi/mg)			
定量対象物質		放射能			
定量法		LSC			
排泄物	**性及び動物処置**	**尿糞中排泄率（投与放射能量に対する%）**			
		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 3 例の平均値±標準偏差を示す。
CTD = common technical document, DD = denileukin diftitox, DT = diphtheria toxin, LSC = liquid scintillation counting.
DT 免疫=あらかじめ DT で免疫処理。
a：レポート値間違いのため個別値より再計算した値。
追加情報：なし。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

胆汁中排泄試験は実施されていない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

In vivo の非臨床薬物相互作用試験は実施されていない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当せず。