モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.6.4 薬物動態試験の概要文 6

2.6.4.1 まとめ 6

2.6.4.1.1 分析法 6

2.6.4.1.2 吸収 6

2.6.4.1.3 分布 7

2.6.4.1.4 代謝 7

2.6.4.1.5 排泄 8

2.6.4.2 分析法 9

2.6.4.2.1 標識化合物 9

2.6.4.2.2 液体クロマトグラフィータンデム質量分析による定量法 9

2.6.4.3 吸収 10

2.6.4.3.1 単回投与後の血漿（血液）中濃度 10

2.6.4.3.2 反復投与後の血液中濃度 15

2.6.4.4 分布 16

2.6.4.4.1 単回投与後の組織内放射能濃度 16

2.6.4.4.2 反復投与後の組織内放射能濃度 17

2.6.4.4.3 血球中への移行 19

2.6.4.4.4 たん白結合 19

2.6.4.4.5 胎盤通過性 19

2.6.4.5 代謝 20

2.6.4.5.1 血漿中代謝物 20

2.6.4.5.2 血漿，尿糞中代謝物 21

2.6.4.5.3 代謝物の血漿中濃度 22

2.6.4.5.4 ジファミラストの in vitro 代謝 22

2.6.4.6 排泄 23

2.6.4.6.1 尿糞排泄 23

2.6.4.6.2 乳汁排泄 25

2.6.4.6.3 胆汁排泄，腸肝循環 25

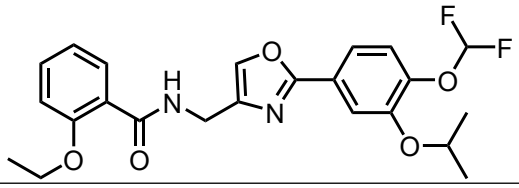
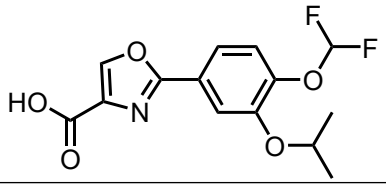
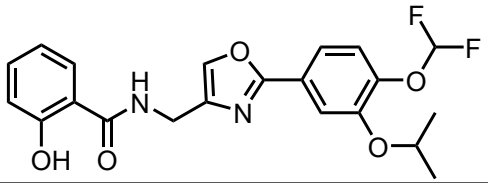
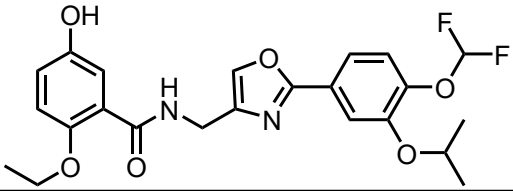
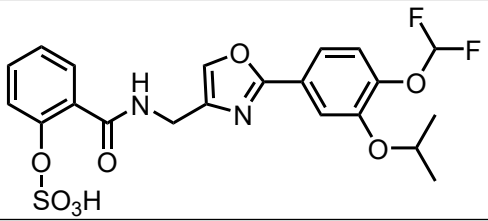
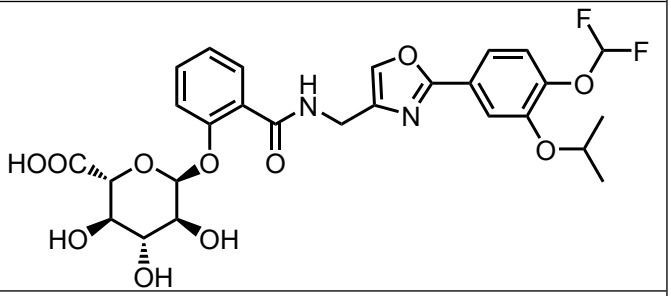
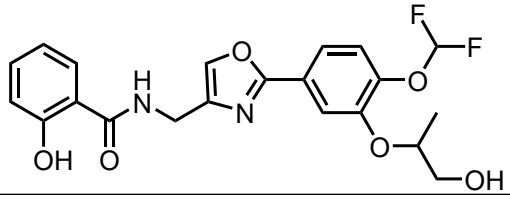
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 25

2.6.4.8 その他の薬物動態試験 25

2.6.4.9 考察及び結論 25
2.6.4.10 図表.....26

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	血漿（血液，組織）中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_t	投与後（投与開始後）0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC_∞	投与後（投与開始後）0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{24h}	投与開始後 0 時間から 24 時間までの AUC
BA	絶対的バイオアベイラビリティ
C_0	時間 0 に外挿した初期血漿中濃度
CL	血漿全身クリアランス
C_{max}	最高血漿（血液，組織）中濃度
CNS	中枢神経系
CYP	シトクロム P450
FSA	フローシンチレーションアナライザー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
K_m	ミカエリス定数
LC-ESI-MS/MS	液体クロマトグラフィーーエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析
LSC	液体シンチレーションカウンター
MRT_∞	平均滞留時間
NADH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
S9	肝 9000g 上清画分
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿（血液，組織）中濃度到達時間
V_{max}	最大代謝物生成速度
V_z	終末相分布容積

名称（由来）	構造式
ジファミラスト（JAN） Difamilast（INN） OPA-15406（OPC-271）	
MAP-15484 脱エテンザミド-カルボン酸体 （代謝物）	
MAP-15485 脱 *O*-エチル体 （代謝物）	
MAP-15497 水酸化体 （代謝物）	
MAP-15583 MAP-15485 硫酸抱合体 （代謝物）	
MAP-15585 MAP-15485 グルクロン酸抱合体 （代謝物）	
MAP-15606 MAP-15485 の水酸化体 （代謝物）	

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ジファミラストの薬物動態試験は，放射性標識体及び非標識体を用いて，薬効薬理及び安全性評価に使用された動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びミニブタ）において実施した。なお，メラニン結合性の検討は有色ラットで行い，その他は白色ラットを用いた。被験物質として，経皮投与及び経口投与では被験薬と同成分の軟膏，皮下投与ではコーン油溶液，静脈内投与ではジメチルスルホキシド溶液を調製して使用した。また，各動物及びヒト由来の生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施した。

2.6.4.1.1　分析法

放射性標識体を用いた試験における試料中の放射能は，直接又は組織溶解剤で処理して液体シンチレーションカウンター（LSC）又は定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で測定した。また，試料中のジファミラストと代謝物の分析は，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）/フローシンチレーションアナライザー（FSA）及び液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS）で実施した。

非標識体を用いた試験における血漿中のジファミラスト及び代謝物濃度は，液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析（LC-ESI-MS/MS）法により測定した。

2.6.4.1.2　吸収

雌雄ラットにジファミラスト軟膏（0.1%，0.3%，1%及び 3%）を 0.3，0.9，3 及び 9 mg/kg で単回経皮投与した。血漿中ジファミラスト濃度は 24 時間の塗布中に緩やかに増加し，投与開始後 24 時間のふき取りの後に減衰した。雄ラットにおけるジファミラストの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は 0.3～3 mg/kg で用量依存的に増加し，3～9 mg/kg ではほぼ同じであった。ジファミラストの C_{max} 及び投与開始後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）は，3 mg/kg で雌のほうが雄よりもそれぞれ 3.0 倍及び 2.5 倍高かった。雄ラットの損傷皮膚にジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与した。損傷皮膚の雄ラットにおけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_{∞}は，無傷皮膚の雄ラットのそれぞれ 2.0 倍及び 1.6 倍であった。単回経皮投与（3 mg/kg，無傷皮膚）における絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は雄で 20.9%，雌で 30.3%だった。

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与した。無傷皮膚の雄ラット，損傷皮膚の雄ラット及び無傷皮膚の雌ラットで，放射能の C_{max}，AUC に明確な差は認められなかった。血中からの放射能の消失は緩慢であり，投与後 168 時間でも放射能が検出された。

雌雄ラット及び雄イヌにジファミラストを単回皮下投与した（ラット：0.3，1，3 及び 10 mg/kg，イヌ :0.1，0.3，1 及び 3 mg/kg）。雄ラット及び雄イヌにおいて，C_{max} 及び投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC（AUC_t）は投与量の増加と共に増加した。

雄ミニブタにジファミラスト軟膏（0.3%，1%及び 3%）を 0.15，0.5 及び 1.5 mg/kg で単回経皮投与した。血漿中ジファミラスト濃度は塗布中に緩やかに増加し，投与開始後 24 時間のふき取りの後に減衰した。AUC は軟膏中のジファミラスト濃度の増加と共に増加した。0.5 mg/kg では，損

傷皮膚の雄ミニブタにおけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_{∞}は，無傷皮膚の雄ミニブタと同程度であった（それぞれ 1.0 倍及び 1.2 倍）。単回経皮投与（0.5 mg/kg）における BA は，無傷皮膚で 4.7%，損傷皮膚で 5.4%であった。

雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg/日で 1 日 1 回，21 日間反復経皮投与した。血液中放射能濃度は投与開始 13 日目に定常状態に達した。投与開始 21 日目における血液中放射能の C_{max} 及び投与開始後 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{24h}）は，それぞれ投与開始 1 日目の 3.8 倍及び 4.9 倍だった。

2.6.4.1.3　分布

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与したところ，投与部位の皮膚で最高放射能濃度が認められた。血漿中放射能濃度は，ほとんどの個体で投与部位の皮膚の 1%未満であった。投与部位の皮膚からの放射能の消失は緩慢であり，投与開始後 168 時間でも投与部位の皮膚中で放射能が検出された。投与部位の皮膚以外の組織で放射能濃度が高かったのは，肝臓，腎臓，副腎及び投与部位以外の皮膚であった。雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg/日で 1 日 1 回，21 日間反復経皮投与したところ，投与部位の皮膚で最高放射能濃度が認められ，投与部位の皮膚における C_{max} は単回投与後と同程度であった。21 日間反復投与後の肝臓，腎臓，白色脂肪組織，小腸，褐色脂肪組織，肺，副腎及び心臓における C_{max} は，単回投与後の 2 倍未満であった。大半の組織において，放射能の分布は単回投与後と同程度であった。

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したところ，褐色及び白色脂肪組織，小腸，肝臓及び副腎で高い放射能濃度が検出されたが，これらの組織内及び血漿中の放射能濃度は，投与後 168 時間にはそれぞれの最高値の 5%未満に減少した。中枢神経系（CNS），眼球及び骨の放射能濃度は，血漿中と比較して特に低かった。生殖器官（精巣，精嚢，卵巣及び子宮）の放射能濃度は，血漿中より低いか同程度であった。

雄有色ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したところ，眼球内放射能濃度は血漿中濃度より低く，白色ラットでみられた結果と同様であった。有色皮膚における薬物動態パラメータは，非有色皮膚と同様であった。したがって，ジファミラスト（及びその代謝物）のメラニンへの結合性は低いと考えられた。

雌雄ラット及び雄イヌでは，^{14}C-ジファミラスト皮下投与後の血球への放射能の移行率は低かった（ラット：1.3%～10.8%，イヌ：2.59%～5.48%）。マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血清における ^{14}C-ジファミラストの *in vitro* 蛋白結合率は, 30～3000 ng/mL の濃度範囲で 99%以上と高値であった。

妊娠ラットにおける放射能の組織内分布は，非妊娠ラットと同様であった。胎児内放射能濃度は，母動物の血中濃度の 1.45～3.16 倍であった。胎児の脳内放射能濃度は母動物の血中濃度より低かった。

2.6.4.1.4　代謝

ジファミラストを経皮又は皮下投与されたマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びミニブタの血漿中代謝物を検討した結果，MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497，MAP-15583（MAP-15485 硫酸抱合体）, MAP-15585（MAP-15485 グルクロン酸抱合体）及び MAP-15606 が同定され, MAP-15497

のグルクロン酸抱合体及び MAP-15606 のグルクロン酸抱合体も確認された。これ以外に検出された未同定代謝物の多くはジファミラスト代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。ヒト血漿中で検出された全ての代謝物が動物の血漿でも認められた。

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を経皮投与したところ, 投与部位の皮膚において放射能の 9 割以上が未変化体であった。^{14}C-ジファミラストを経皮又は皮下投与されたラットの血漿中では MAP-15484，MAP-15485，MAP-15583 及び MAP-15585 が確認され，皮下投与された雄イヌの血漿中からは MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 が検出された。ラット，イヌいずれも尿中に未変化体は検出されず，ラットでは MAP-15484，MAP-15485 及びそれらのグルクロン酸抱合体が，イヌでは MAP-15484 が主に検出された。ラット胆汁中では MAP-15585 が最も多かった。ラット糞中では MAP-15485，イヌ糞中では MAP-15485 及び MAP-15497 が多く，他に MAP-15484 及び複数の未同定代謝物も検出された。

^{14}C-ジファミラストの *in vitro* 代謝について，動物及びヒト肝 9000g 上清画分（S9）を用いて検討した。反応混合物中に，MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497 及び複数の未知代謝物が認められた。ヒトで検出された代謝物はすべて，非臨床試験で評価した動物種でも検出された事から，ヒト特異的な代謝物は無いと判断された。シトクロム P450（CYP）3A4 が MAP-15485 の生成に関与し，CYP1A2 が MAP-15497 の生成に関与していた。

2.6.4.1.5　排泄

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与したところ，尿，糞及び呼気中への放射能の排泄が認められた。尿，糞及び呼気中への排泄は投与開始後 168 時間までに，それぞれ無傷皮膚の雄では投与量の 3.64%，16.93%及び 0.28%，無傷皮膚の雌では 4.86%，24.96%及び 0.40%，損傷皮膚の雄では 4.12%，18.55%及び 0.36%であった。

雌雄ラット及び雄イヌに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき，投与後 168 時間以内の尿及び糞中への放射能排泄率は，それぞれ雄ラットで投与量の 11.42%及び 94.91%，雌ラットで 12.37%及び 87.10%，雄イヌで 1.47%及び 100.81%であり，投与された放射能のほとんどが体外に排泄された。ラットへの投与後 72 時間以内における放射能の胆汁中排泄率は，雄で投与量の 71.44%，雌で 64.59%であった。これらの結果から，放射能の主要排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であった。雄ラットでは，十二指腸内に投与した放射能の 48.98%が腸肝循環によって胆汁中に排泄された。

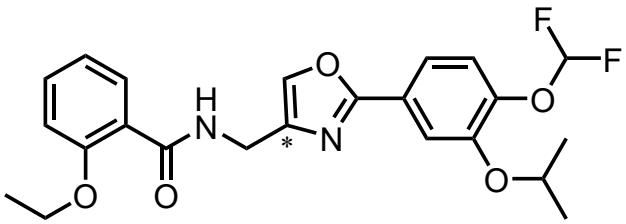
授乳ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき，乳汁中には血液中より高い放射能濃度が認められ，母獣体内のジファミラスト及びその由来成分の一部は乳汁へ移行すると考えられた。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　標識化合物

（概要表 2.6.5.2，報告書番号 025230，025077，023856，027900，025261，027362，023081，023473，025500，032178）

放射性標識体を用いた薬物動態試験では，^{14}C-ジファミラスト（オキサゾール環の 4 位を ^{14}C 標識化）を使用した。化学構造及び ^{14}C 標識位置を図 2.6.4.2.1-1 に示した。^{14}C-ジファミラストの放射化学的純度は 99.9%（HPLC 法），比放射能は 4.77 MBq/mg（2.16 GBq/mmo1）であった（資料番号 4.2.2.2-02，4.2.2.2-03，4.2.2.2-05，4.2.2.2-07，4.2.2.3-01，4.2.2.3-02，4.2.2.3-03，4.2.2.4-05，4.2.2.4-06，4.2.2.5-01 参照）。



* :^{14}C 標識部位

図 2.6.4.2.1-1　14C-ジファミラストの化学構造

2.6.4.2.2　液体クロマトグラフィーータンデム質量分析による定量法

（概要表 2.6.5.2，報告書番号 030276，022265，022866，022437，022969，030205，030959，030714，031542，031633）

ジファミラストとその代謝物 MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 の血漿中濃度は，LC-ESI-MS/MS 法により測定した。測定試料は血漿を固相抽出して調製した。マウス（資料番号 4.2.2.1-01 参照），ラット（資料番号 4.2.2.1-02 参照），ウサギ（資料番号 4.2.2.1-03 参照），イヌ（資料番号 4.2.2.1-04 参照）及びミニブタ（資料番号 4.2.2.1-05 参照）の各血漿における測定法はいずれもバリデーションを実施し，各評価項目の判定基準を満たした。また，ラット，イヌ及びミニブタについては，測定機器変更に伴う追加バリデーションを実施し，いずれも判定基準を満たした（資料番号 4.2.2.1-06 参照）。

バリデーションの一環として，毒性試験の残余試料を用いて incurred sample reanalysis（マウス：資料番号 4.2.2.1-07，ラット：資料番号 4.2.2.1-08，イヌ：資料番号 4.2.2.1-09，ミニブタ：資料番号 4.2.2.1-10）を実施したところ，どの動物種も判定基準以内であった。

マウス及びイヌにおけるジファミラスト，MAP-15485 及び MAP-15497 の定量下限は 0.1 ng/mL，MAP-15484 の定量下限は 0.2 ng/mL であった。ラット及びミニブタにおけるジファミラスト，MAP-15485 及び MAP-15497 の定量下限は 0.05 ng/mL，MAP-15484 の定量下限は 0.1 ng/mL であった。ウサギにおけるジファミラスト，MAP-15485 及び MAP-15497 の定量下限は 0.2 ng/mL，MAP-15484 の定量下限は 0.4 ng/mL であった。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与後の血漿（血液）中濃度

2.6.4.3.1.1　ラット

（概要表 2.6.5.3，報告書番号 025444，025230，025077）

毛刈りした雌雄ラットにジファミラスト軟膏 0.1%，0.3%，1%及び 3%を 0.3，0.9，3 及び 9 mg/kg（軟膏 0.3 g/kg）で単回経皮投与し，投与開始後 24 時間に塗布した軟膏をふき取った。血漿中ジファミラスト濃度は塗布中に緩やかに増加し，ふき取り後に減衰した。雄ラットにおけるジファミラストの C_{max} 及び AUC は 0.3 mg/kg から 3 mg/kg までの投与量の増加に伴って増加し，3 mg/kg 及び 9 mg/kg ではほぼ同じであった。3 mg/kg 投与時，雌におけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ雄の 3.0 倍及び 2.5 倍であった。テープストリッピング法で作製した雄ラットの損傷皮膚にジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与したとき，損傷皮膚の雄ラットにおけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_{∞}は，無傷皮膚の雄ラットのそれぞれ 2.0 倍及び 1.6 倍であった（図 2.6.4.3.1.1-1，表 2.6.4.3.1.1-1，資料番号 4.2.2.2-01 参照）。

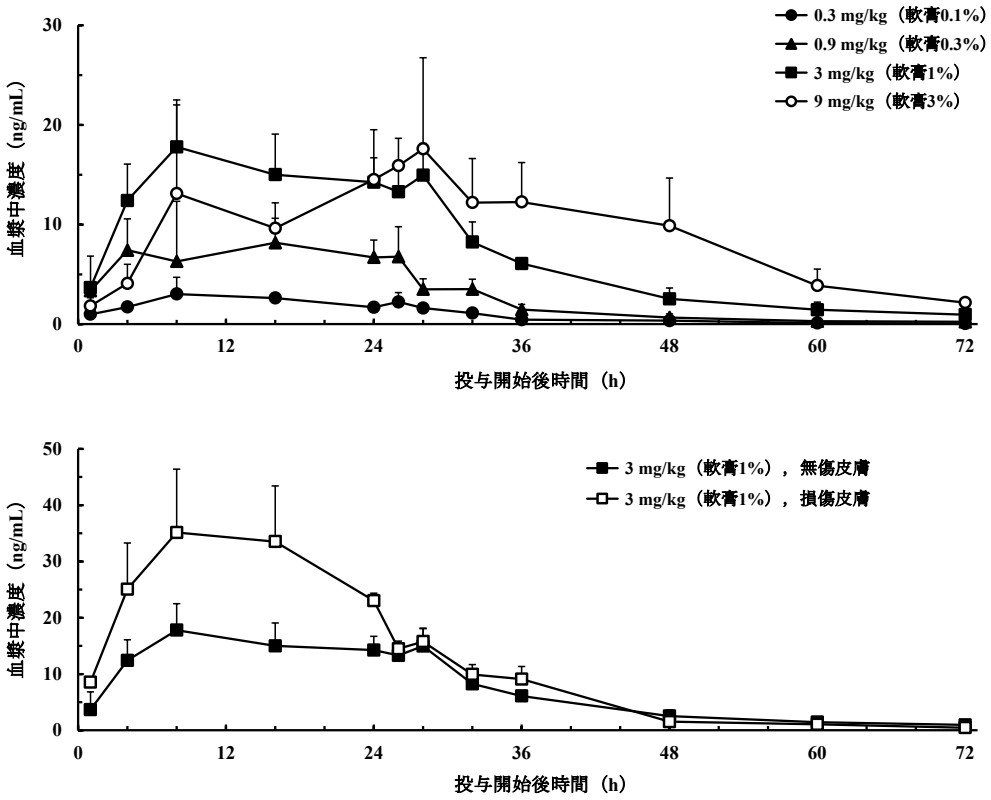


図 2.6.4.3.1.1-1　雄ラットにジファミラスト軟膏を単回経皮投与したときの血漿中ジファミラスト濃度

（上）投与量と血漿中濃度推移の比較，（下）皮膚状態の違いによる血漿中濃度推移の比較
2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。
各時点のバーは 3 匹の平均値＋ 標準偏差を示す。

＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 1 より作成＞

表 2.6.4.3.1.1-1　ラットにジファミラスト軟膏を単回経皮投与したときのジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

軟膏 (%)	投与量 (mg/kg)	性	皮膚	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)
0.1	0.3	雄	無傷	3.031	8	9.829	79.22	80.07
0.3	0.9	雄	無傷	8.170	16	9.602	232.3	234.6
1	3	雄	無傷	17.79	8	17.08	555.5	578.5
3	9	雄	無傷	17.59	28	10.96	655.8	688.1
1	3	雌	無傷	52.56	8	8.863	1407	1418
1	3	雄	損傷	35.12	8	8.553	921.5	926.3

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 1 より作成＞

雄ラットにジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経口投与したとき，ジファミラストは消化管から吸収され，C_{max} は 64.27 ng/mL，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 6 時間，消失半減期（$t_{1/2}$）は 5.136 時間，AUC_t は 444.5 ng·h/mL，AUC_∞は 446.0 ng·h/mL だった（資料番号 4.2.2.2-01 参照）。

雌雄ラットにジファミラストを 0.3 mg/kg で単回静脈内投与した。雌におけるジファミラストの AUC_∞は雄の 1.7 倍であった。ジファミラスト軟膏 1%の単回経皮投与（3 mg/kg，無傷皮膚）における BA は雄で 20.9%，雌で 30.3%だった（表 2.6.4.3.1.1-1，表 2.6.4.3.1.1-2，資料番号 4.2.2.2-01 参照）。

表 2.6.4.3.1.1-2　ラットにジファミラストを 0.3 mg/kg で単回静脈内投与した後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

性	C_0 (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	MRT_∞ (h)
雄	224.2	3.726	265.4	266.7	1125	6046	2.596
雌	172.0	6.687	465.0	466.7	642.9	6202	5.970

薬物動態パラメータは各時点の 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 3 より作成＞

雌雄ラットにジファミラストを 0.3，1，3 及び 10 mg/kg で単回皮下投与した。雄ラットにおけるジファミラストの C_{max} 及び AUC は 0.3 mg/kg から 10 mg/kg までの投与量の増加に伴って増加した。3 mg/kg 投与時，雌におけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_∞はそれぞれ雄の 1.3 倍及び 1.8 倍であった。ジファミラストの単回皮下投与（3 mg/kg）における BA は雄で 67.4%，雌で 67.5%であった（表 2.6.4.3.1.1-2，表 2.6.4.3.1.1-3，資料番号 4.2.2.2-01 参照）。

表 2.6.4.3.1.1-3　ラットにジファミラストを単回皮下投与した後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)
0.3	雄	9.226	8	12.55	169.0	184.3

投与量 (mg/kg)	性	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)
1	雄	25.62	6	10.18	594.0	631.0
3	雄	105.0	6	12.55	1789	1976
10	雄	244.9	6	15.03	4876	5709
3	雌	140.9	6	16.13	3140	3649

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 2 より作成＞

毛刈りした雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与し, 投与開始後 24 時間に塗布した軟膏をふき取った。無傷皮膚の雄ラット，損傷皮膚の雄ラット，無傷皮膚の雌ラットで，血液中放射能の C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞に明確な差は認められなかった。血中からの放射能の消失は緩慢であり，投与開始後 168 時間でも血中で放射能が検出された（表 2.6.4.3.1.1-4, 資料番号 4.2.2.2-02 参照）。

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与した。血液中放射能の薬物動態パラメータに性差は認められなかった（表 2.6.4.3.1.1-4，資料番号 4.2.2.2-03 参照）。

表 2.6.4.3.1.1-4　ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与及び ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したときの放射能の血中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	経皮投与			皮下投与	
	無傷皮膚		損傷皮膚	雄	雌
	雄	雌	雄		
C_{max}（ng eq./mL）	75.72 ± 24.75	78.32 ± 9.96	80.92 ± 21.65	280.6 ± 146.4	308.3 ± 86.4
t_{max}（h）	30 ± 0	25 ± 1	23 ± 6	8.0 ± 0.0	11 ± 2
$t_{1/2}$（h）	43.06 ± 9.41	52.83 ± 21.47	56.67 ± 4.92	43.62 ± 1.47	48.83 ± 2.24
AUC_t（ng eq.·h/mL）	4482 ± 1027	4468 ± 340	4395 ± 1410	12400 ± 4400	12490 ± 3180
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	4914 ± 1133	4919 ± 214	4891 ± 1523	13230 ± 4580	13250 ± 3330

平均値 ± 標準偏差（n = 3）
＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 3，資料番号 4.2.2.2-03：Table 4 より作成＞

2.6.4.3.1.2　イヌ

（概要表 2.6.5.3，報告書番号 023738，023856）

雄イヌにジファミラストを 0.1 mg/kg で単回静脈内投与，及び 0.1，0.3，1 及び 3 mg/kg で単回皮下投与した。皮下投与時のジファミラストの平均血漿中濃度推移のピークは 2 時点で認められ，初回ピークは投与後 1～8 時間，第 2 のピークは投与後 24 時間であった（図 2.6.4.3.1.2-1）。皮下投与時の C_{max} 及び AUC_t は投与量の増加に伴って増加した。ジファミラストの単回皮下投与（3 mg/kg）における BA は 23.3%であった（表 2.6.4.3.1.2-1，表 2.6.4.3.1.2-2，資料番号 4.2.2.2-04 参照）。

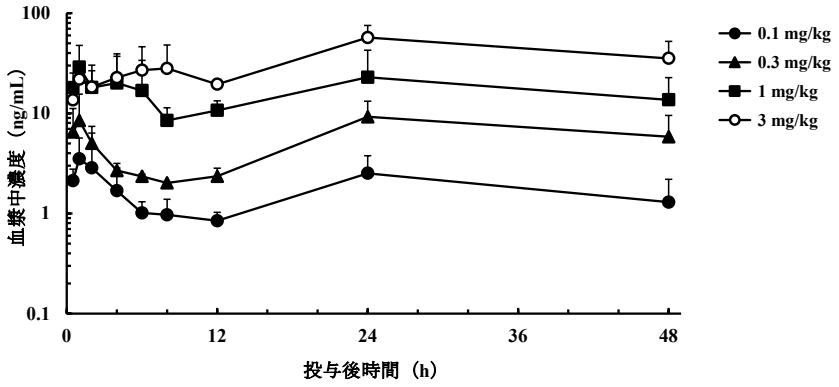


図 2.6.4.3.1.2-1　雄イヌにジファミラストを単回皮下投与した後の血漿中ジファミラスト濃度

各時点のバーは 3 匹の平均値＋ 標準偏差を示す。

＜資料番号 4.2.2.2-04：Table 1 より作成＞

表 2.6.4.3.1.2-1　雄イヌにジファミラストを 0.1 mg/kg で単回静脈内投与した後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

C_0 (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	MRT_∞ (h)
332.7 ± 210.3	11.05 ± 2.62	280.1 ± 106.5	297.3 ± 114.7	381.6 ± 177.8	5749 ± 1640	15.94 ± 5.29

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

＜資料番号 4.2.2.2-04，Table 1 より作成＞

表 2.6.4.3.1.2-2　雄イヌにジファミラストを単回皮下投与した後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)
0.1	4.810 ± 2.040	9.0 ± 13.0	18.54[a]	83.87 ± 23.56	68.77[a]
0.3	10.66 ± 5.17	9.0 ± 13.0	195.6[a]	287.9 ± 124.7	968.6[a]
1	33.95 ± 18.35	9.7 ± 12.5	52.51[a]	817.9 ± 467.2	1233[a]
3	61.25 ± 12.42	19 ± 9	48.41[a]	1840 ± 418	2971[a]

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]3 匹中 2 匹で計算できなかったため，残りの 1 匹の値を標準偏差なしで表示。

＜資料番号 4.2.2.2-04，Table 1 より作成＞

雄イヌに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与した。血液中及び血漿中の放射能の消失は緩慢であり，投与後 168 時間で血液中と血漿中で放射能が検出された（表 2.6.4.3.1.2-3，資料番号 4.2.2.2-05 参照）。

表 2.6.4.3.1.2-3　雄イヌに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与した後の放射能の血液中及び血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	血液	血漿
C_{max}（ng eq./mL）	89.90 ± 48.62	146.5 ± 75.5
t_{max}（h）	19 ± 9	19 ± 9
$t_{1/2}$（h）	52.44 ± 24.75	49.04 ± 24.14
AUC_t（ng eq.·h/mL）	5084 ± 1205	8355 ± 1918
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	5760 ± 979	9335 ± 1495

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

＜資料番号 4.2.2.2-05，Table 4 より作成＞

2.6.4.3.1.3　ミニブタ

（概要表 2.6.5.3，報告書番号 025584）

毛刈りした雄ミニブタにジファミラスト軟膏 0.3%，1%及び 3%を 0.15，0.5 及び 1.5 mg/kg で単回経皮投与し，投与開始後 24 時間に塗布した軟膏をふき取った。血漿中ジファミラスト濃度は塗布中に緩やかに増加し，ふき取り後に減衰した。AUC は軟膏中のジファミラスト濃度の増加に伴って増加した。テープストリッピング法で作製した雄ミニブタの損傷皮膚にジファミラスト軟膏 1%を 0.5 mg/kg で単回経皮投与したとき，雄ミニブタにおけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_∞は無傷皮膚の雄ミニブタのそれぞれ 1.0 倍及び 1.2 倍であり，顕著な増加を示さなかった（図 2.6.4.3.1.3-1，表 2.6.4.3.1.3-1，資料番号 4.2.2.2-06 参照）。

雄ミニブタにジファミラストを 0.05 mg/kg で単回静脈内投与した。ジファミラスト軟膏 1%の単回経皮投与（0.5 mg/kg）における BA は，無傷皮膚で 4.7%，損傷皮膚で 5.4%であった（表 2.6.4.3.1.3-1，表 2.6.4.3.1.3-2，資料番号 4.2.2.2-06 参照）。

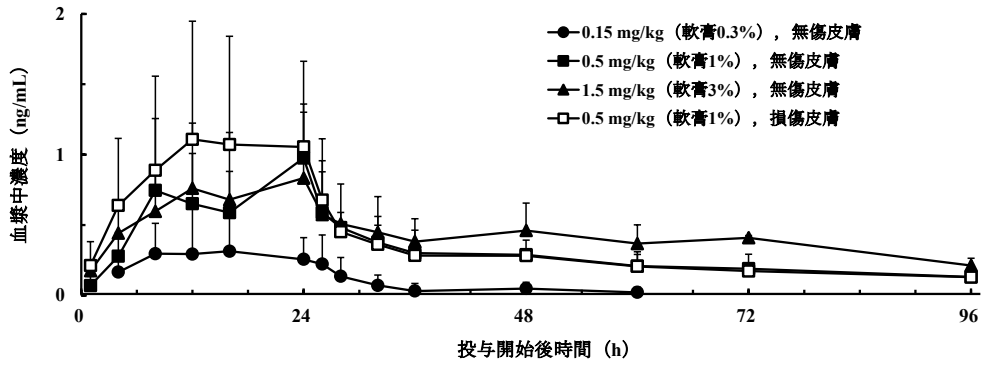


図 2.6.4.3.1.3-1　雄ミニブタにジファミラスト軟膏を単回経皮投与したときの血漿中ジファミラスト濃度

体表面積の 5%に相当する範囲に 0.05 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。
各時点のバーは 3 匹の平均値＋ 標準偏差を示す。

＜資料番号 4.2.2.2-06：Table 1 より作成＞

表 2.6.4.3.1.3-1　雄ミニブタにジファミラスト軟膏を単回経皮投与したときのジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

軟膏 (%)	用量 (mg/kg)	皮膚	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)
0.3	0.15	無傷	0.3619 ± 0.3031	12 ± 4	16.73 ± 7.23	8.065 ± 7.446	9.485 ± 6.756
1	0.5	無傷	1.165 ± 0.301	16 ± 8	41.21 ± 17.10	32.59 ± 10.82	39.12 ± 10.28
3	1.5	無傷	0.8783 ± 0.4941	28 ± 18	44.70 ± 12.49	42.98 ± 17.09	57.11 ± 18.83
1	0.5	損傷	1.191 ± 0.759	16 ± 7	39.77 ± 8.41	39.29 ± 19.14	45.83 ± 17.74

平均値 ± 標準偏差（n = 3）
＜資料番号 4.2.2.2-06，Table 9 より作成＞

表 2.6.4.3.1.3-2　雄ミニブタにジファミラストを 0.05 mg/kg で単回静脈内投与した後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

C_0 (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	MRT_∞ (h)
111.3 ± 25.9	36.94 ± 22.30	71.91 ± 6.85	84.10 ± 16.27	6112 ± 1297	298400 ± 143400	29.27 ± 13.26

平均値 ± 標準偏差（n = 3）
＜資料番号 4.2.2.2-06，Table 9 より作成＞

2.6.4.3.2　反復投与後の血液中濃度

（概要表 2.6.5.4，報告書番号 027900）

毛刈りした雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg/日で単回及び 1 日 1 回 21 日間反復経皮投与した。反復投与期間中は，投与開始後 24 時間に塗布した軟膏をふき取ってから新たに軟膏を塗布する操作を繰り返した。投与開始後 24 時間の血液中放射能濃度は，投与開始 13 日目に定常状態に達した。投与開始 21 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は，それぞれ投与開始 1 日目の 3.8 倍及び 4.9 倍であった（図 2.6.4.3.2-1，表 2.6.4.3.2-1，資料番号 4.2.2.2-07 参照）。

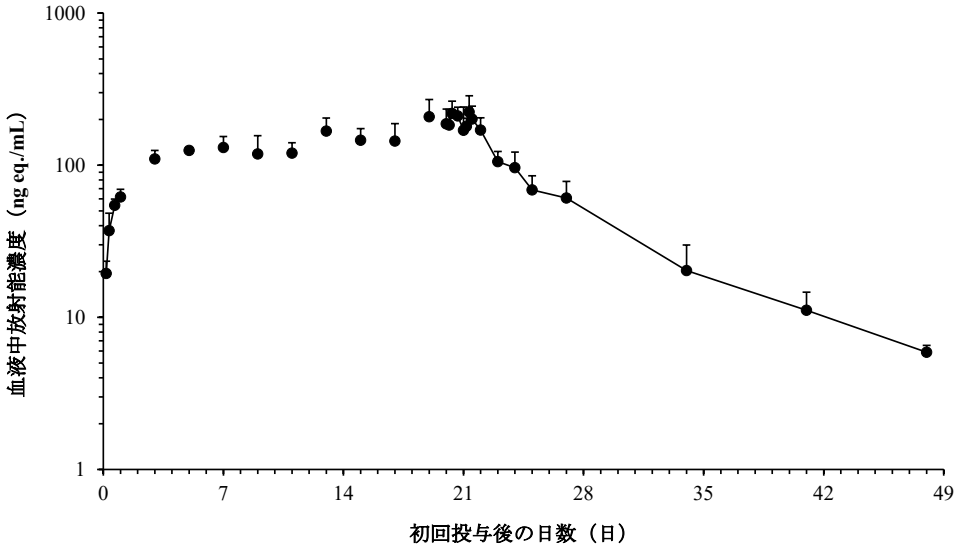


図 2.6.4.3.2-1　　雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg/日で 21 日間反復経皮投与したときの血液中放射能濃度

2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取ってから塗布する操作を 21 日間繰り返した。各時点のバーは 3 匹の平均値＋ 標準偏差を示す。
3 日目から 19 日目までは，投与開始後 24 時間の血液中放射能濃度をプロットしている。
＜資料番号 4.2.2.2-07：Table 4 より作成＞

表 2.6.4.3.2-1　　雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg/日で単回及び 1 日 1 回 21 日間反復経皮投与したときの放射能の血液中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 日目	21 日目
C_{max}（ng eq./mL）	61.84 ± 7.60	233.6 ± 55.1
t_{max}（h）	24 ± 0	19 ± 12
$t_{1/2,z}$（h）	NT	138.9 ± 10.9
AUC_{24h}（ng eq.·h/mL）	984.6 ± 155.8	4787 ± 1006
AUC_t（ng eq.·h/mL）	NT	31090 ± 7800
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	NT	32090 ± 8130

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NT：算出不能
＜資料番号 4.2.2.2-07，Table 4 より作成＞

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　単回投与後の組織内放射能濃度

2.6.4.4.1.1　ラット

（概要表 2.6.5.5，報告書番号 025230，025077，025261）

毛刈りした雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与し，組織内放射能濃度を LSC で測定した。

雄ラットでは，組織内放射能濃度は投与開始後 24 時間に最高濃度となり，その後，時間と共に低下した。雌ラットでは，投与部位の皮膚を除き，組織内放射能濃度は投与開始後 8 時間に最高

濃度となった。投与部位の皮膚の放射能濃度は投与開始後 24 時間に最高濃度となった。これらの放射能濃度は時間と共に低下した。雌雄ラットの最高濃度が投与部位の皮膚で認められた。他の組織の放射能濃度は投与部位の皮膚よりもかなり低かったが，ほぼすべての測定時点で，雌雄ラットの肝臓，腎臓，副腎及び投与部位以外の皮膚でも高い放射能濃度が認められた。塗布部位の皮膚を除く各組織における最高放射能濃度は，雄よりも雌で高かった。雌雄ラットの CNS（大脳及び小脳）と眼球の放射能濃度は，すべての測定時点で血漿中濃度よりも低かった。血漿中放射能濃度は，ほとんどの個体で投与部位の皮膚の濃度の 1%未満であった。投与部位の皮膚からの放射能の消失は緩慢であり，投与開始後 168 時間でも投与部位の皮膚中で放射能が検出された（資料番号 4.2.2.2-02 参照）。

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与し，組織内放射能濃度を測定した。LSC（資料番号 4.2.2.2-03 参照）及び QWBA（資料番号 4.2.2.3-01 参照）で測定したが，同様の組織プロファイルであった。

皮下投与後，放射能は全身に分布した。ほぼすべての組織の放射能濃度は投与後 4 時間又は 8 時間に最高濃度となり，その後，時間と共に低下した。雄ラットでは，ほぼすべての測定時点で，褐色及び白色脂肪組織，小腸，肝臓及び副腎で高い放射能濃度が検出された。雌ラットでは，白色及び褐色脂肪組織，肝臓，小腸，副腎，ハーダー腺，皮膚，大腸及び腎臓で高い放射能濃度がほぼすべての測定時点で検出された。投与後 168 時間で，これらの組織と血漿中の放射能濃度は，各組織の最高濃度の 5%未満に低下した。すべての測定時点で，CNS（脳脊髄液，大脳，小脳，延髄），眼球及び骨の放射能濃度は血漿中濃度と比較して特に低く，生殖器官（精巣，精嚢，卵巣，子宮）の放射能濃度は血漿中濃度よりも低いか同程度であった（資料番号 4.2.2.2-03 参照）。

2.6.4.4.1.2　有色ラット

（概要表 2.6.5.5，報告書番号 027362）

雄 Long-Evans 有色ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与した。放射能の眼球内濃度は血漿中濃度よりも低く，白色ラットの結果と比較して明確な差はなかった。眼球の $t_{1/2}$ も白色ラットと同程度であった。有色皮膚と非有色皮膚で C_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった（資料番号 4.2.2.3-02 参照）。したがって，ジファミラスト（及びその代謝物）のメラニンへの結合性は低いと考えられた。

2.6.4.4.2　反復投与後の組織内放射能濃度

（概要表 2.6.5.5，報告書番号 027900）

毛刈りした雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg/日で単回及び 1 日 1 回 21 日間反復経皮投与して，組織内放射能濃度を QWBA で測定した。眼球，大脳及び小脳で放射能は検出されなかった。投与開始 21 日目の大脳，小脳及び眼球を除くすべての組織で放射能濃度は投与後 4.0～24 時間で C_{max} となり，その後，時間と共に減衰した。最高放射能濃度は投与部位の皮膚で認められ，その C_{max} は単回投与後の約 85%であった。21 日間反復投与後の肝臓，腎臓，白色脂肪細胞，小腸，褐色脂肪細胞，肺，副腎及び心臓の C_{max} は，単回投与後の 1.41～1.97 倍であった。ほとんどの組織において，反復投与後の放射能分布（図 2.6.4.4.2-1）は単回投与後と同様であった（資料番号 4.2.2.2-07 参照）。

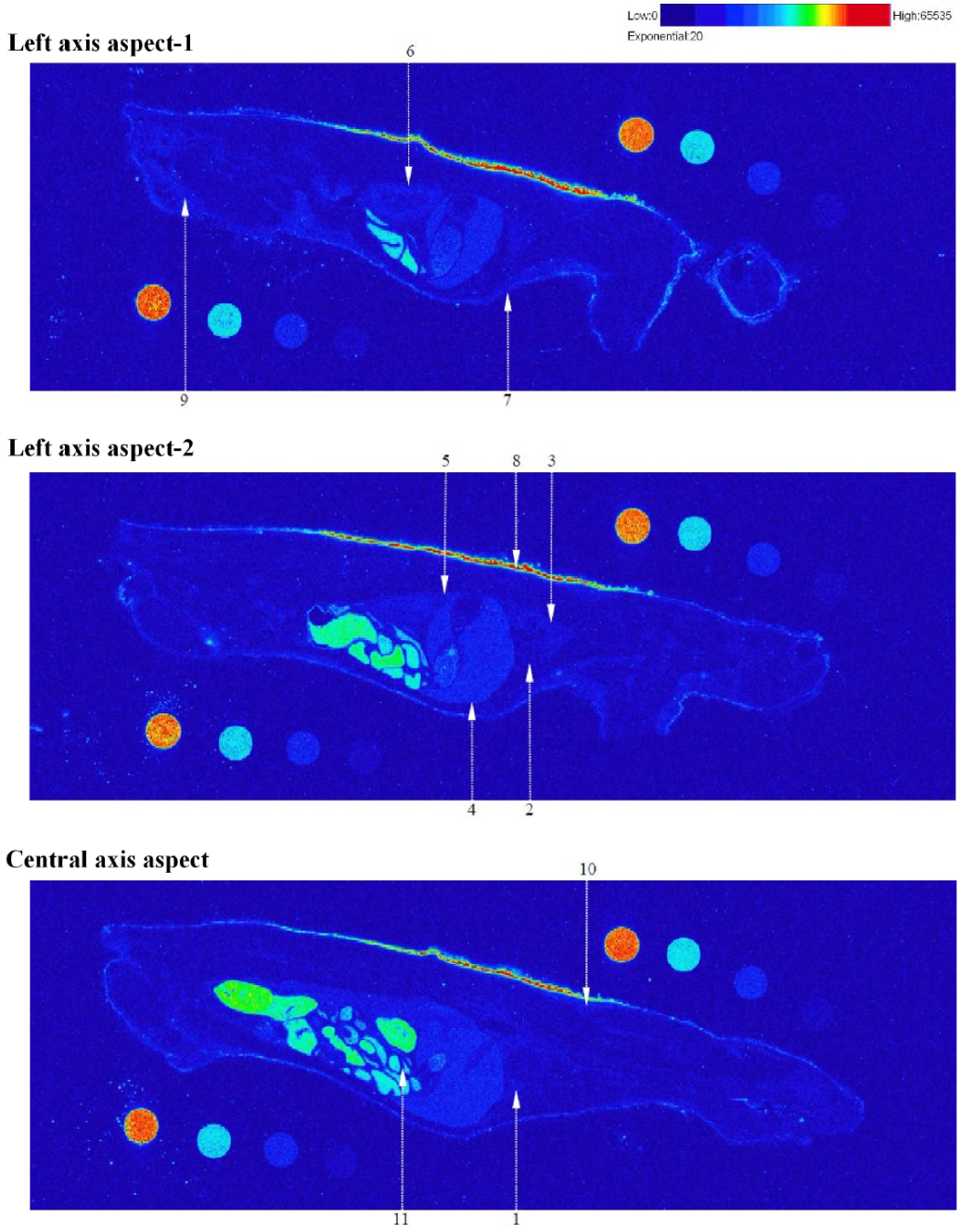


図 2.6.4.4.2-1　　雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg/日で 1 日 1 回 21 日間反復経皮投与したときのラジオルミノグラム（投与 21 日目の投与開始後 24 時間）

2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の割合で塗布，投与開始後 24 時間にふき取ってから塗布する操作を 21 日間繰り返した。

組織　　1：血液，2：心臓，3：肺，4：肝臓，5：副腎，6：腎臓，7：皮膚，8：投与部位皮膚，9：白色脂肪組織，10：褐色脂肪組織，11：小腸

＜資料番号 4.2.2.2-07：Figure 16 より抜粋＞

2.6.4.4.3　　血球中への移行

（概要表 2.6.5.5，報告書番号 023856，025077）

雌雄ラット（資料番号 4.2.2.2-03 参照）及び雄イヌ（資料番号 4.2.2.2-05 参照）に ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したときの投与後 1～24 時間の血球への放射能の移行率は，雄ラットで 4.1%～10.8%，雌ラットで 1.3%～6.1%，雄イヌで 2.59%～5.48%であり，いずれも低値であった。

2.6.4.4.4　　たん白結合

2.6.4.4.4.1　in vitro 血清

（概要表 2.6.5.6，報告書番号 023081）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト（いずれも雄）の血清たん白に対する ^{14}C-ジファミラスト（30，300 及び 3000 ng/mL）の *in vitro* たん白結合について，超遠心分離法により検討した。たん白結合率はマウスで 99.9%，ラットで 99.7%～99.8%，ウサギで 99.3%～99.4%，イヌで 99.9%，ミニブタで 99.6%～99.7%，ヒトで 99.7%であり，いずれも高い結合率を示した（資料番号 4.2.2.3-03 参照）。

2.6.4.4.4.2　in vivo 血漿

（概要表 2.6.5.6，報告書番号 023856，025077）

雌雄ラット（資料番号 4.2.2.2-03 参照）及び雄イヌ（資料番号 4.2.2.2-05 参照）^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与し，投与後 1～24 時間の *in vivo* 血漿たん白結合について超遠心分離法により検討した。たん白結合率は，雄ラットで 97.8%～99.1%，雌ラットで 97.9%～99.2%，雄イヌで 88.16%～97.80%であった。

2.6.4.4.5　　胎盤通過性

（概要表 2.6.5.7，報告書番号 025261）

妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与して，組織内放射能濃度を QWBA で測定した。妊娠 18 日目の雌ラットにおける組織内放射能の分布は，非妊娠ラットと同様であった。胎児の放射能濃度は投与後 24 時間に C_{max}（397.7 ng eq./g）となり，その値は母動物血中濃度の C_{max}（173.6 ng eq./g）の 2.29 倍であった。胎児の組織内放射能濃度は投与後 8 時間又は 24 時間に C_{max} となり，その後，時間と共に減衰した。胎児の放射能濃度は母動物血中濃度の 1.45～3.16 倍であった。胎児組織（血液，脳，心臓，肺，肝臓及び腎臓）のうち，脳の放射能濃度は，すべての測定時点で母動物血中濃度よりも低かった（資料番号 4.2.2.3-01 参照）。

2.6.4.5　代謝

ジファミラストの推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示した。ジファミラストの主要な代謝反応は，MAP-15484 を生成する加水分解反応（脱エテンザミド反応及び脱離体の酸化），MAP-15485 を生成する脱 *O*-エチル化反応及び MAP-15497 を生成する水酸化反応であった。MAP-15485 はさらに水酸化されて MAP-15606 となり，これらの代謝物は抱合化反応を受けた。

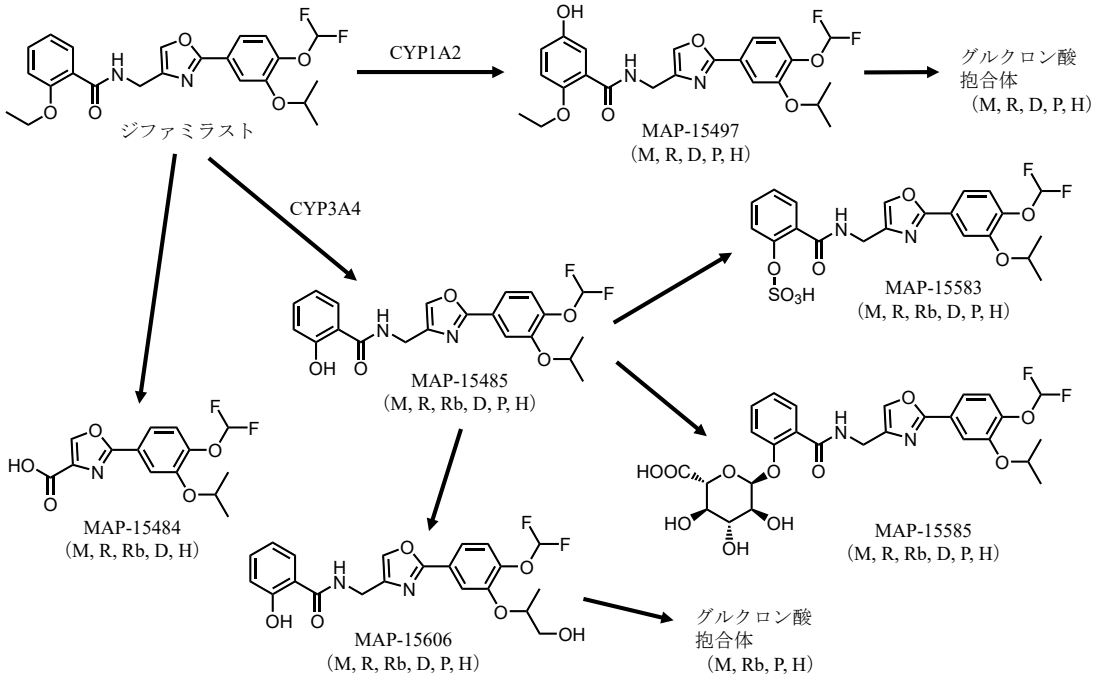


図 2.6.4.5-1　　ジファミラストの推定代謝経路

M：マウス，R：ラット，Rb：ウサギ，D：イヌ，P：ミニブタ，H：ヒト

＜概要表 2.6.5.11 より引用＞

2.6.4.5.1　血漿中代謝物

（概要表 2.6.5.9，報告書番号 032439，026025）

ジファミラストを投与されたマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びミニブタ血漿中の代謝物を検討した。いずれの動物でも同じような代謝物が検出され，MAP-15484（脱エテンザミド-カルボン酸体），MAP-15485（脱 *O*-エチル体），MAP-15497（水酸化体），MAP-15583（MAP-15485 硫酸抱合体），MAP-15585（MAP-15485 グルクロン酸抱合体）及び MAP-15606（MAP-15485 の水酸化体）が同定された。また，MAP-15497 のグルクロン酸抱合体及び MAP-15606 のグルクロン酸抱合体も確認された（資料番号 4.2.2.4-01 参照）。

雌ウサギの血漿中では MAP-15484 及び MAP-15485 が同定され，MAP-15583 及び MAP-15585 の存在も確認された（資料番号 4.2.2.4-02 参照）。

上記以外に検出された未同定代謝物の多くはジファミラスト代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。ヒト血漿中で検出された全ての代謝物が動物の血漿でも認められた。

2.6.4.5.2　血漿，尿糞中代謝物

2.6.4.5.2.1　ラット

（概要表 2.6.5.9，報告書番号 025707，027820）

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回経皮及び皮下投与し，ジファミラストの代謝物について HPLC/FSA（資料番号 4.2.2.4-03 参照）及び LC/MS（資料番号 4.2.2.4-04 参照）により検討した。

経皮投与後 24 時間に軟膏を除去した後，投与部位の皮膚を採取した。投与部位の皮膚ではジファミラストが最も多く，皮膚内の放射能の割合は雄ラットで 93.05%，雌ラットで 90.76%であった。また，投与部位の皮膚で MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 がわずかに検出された（資料番号 4.2.2.4-03 参照）。

血漿中ではジファミラストの他に MAP-15484 及び MAP-15485 が同定され，MAP-15583 及び MAP-15585 の存在も確認された。ジファミラスト，MAP-15484，MAP-15485，MAP-15583 及び MAP-15585 の AUC_t は，それぞれ血漿中総放射能の AUC_t の 10.2%～22.8%，9.0%～13.5%，9.0%～15.0%，10.1%～35.1%及び 9.7%～14.1%であった（資料番号 4.2.2.4-03，4.2.2.4-04 参照）。

尿中では MAP-15484 が最も多く検出された。ジファミラストは検出されず，MAP-15485 が少量検出された。尿中で検出された未同定代謝物のいくつかは，MAP-15484 及び MAP-15485 のグルクロン酸抱合体と推定された。胆汁ではジファミラスト，MAP-15485 及び MAP-15497 が検出され，胆汁中の主な代謝物は MAP-15585 と推定された。糞中ではジファミラスト，MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497 及びいくつかの未同定代謝物が検出され，これらの代謝物の中では MAP-15485 が最も多かった（資料番号 4.2.2.4-03，4.2.2.4-04 参照）。

2.6.4.5.2.2　イヌ

（概要表 2.6.5.9，報告書番号 023856，027820）

雄イヌに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与し，ジファミラストの代謝物について HPLC/FSA（資料番号 4.2.2.2-05 参照）及び LC/MS（資料番号 4.2.2.4-04 参照）により検討した。

血漿中ではジファミラスト，MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 が検出され，各測定時点で未変化体の割合が高かった。未変化体，MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 の合計が総放射能に占める割合は 62.46%～84.38%であった。総放射能の 5%より高い未同定代謝物は検出されなかった（資料番号 4.2.2.2-05 参照）。

尿中では MAP-15484 及び 2 つの未同定代謝物が多く検出された。ジファミラストは検出されなかったが，MAP-15485 及び MAP-15497 が少量検出された。糞中ではジファミラスト，MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497 及びいくつかの未同定代謝物が検出され，これらの代謝物の中では MAP-15485 及び MAP-15497 が多かった（資料番号 4.2.2.2-05，4.2.2.4-04 参照）。

2.6.4.5.3　代謝物の血漿中濃度

2.6.4.5.3.1　ラット

（概要表 2.6.5.9，報告書番号 025444）

雌雄ラットにジファミラストを単回経皮（0.3，0.9，3 及び 9 mg/kg）及び皮下投与（0.3，1，3 及び 10 mg/kg）したとき,ラットの血漿中では MAP-15485 が最も多く，次いで MAP-15484 及び MAP-15497 であった。経皮投与では，ジファミラストに対する MAP-15485，MAP-15484，及び MAP-15497 の AUC_t のモル比は，それぞれ 62.6%～86.1%，42.0%～83.3%，及び 0.6%以下であった。皮下投与では，ジファミラストに対する MAP-15485，MAP-15484，及び MAP-15497 の AUC_t のモル比は，それぞれ 67.0%～93.8%，27.0%～43.9%，及び 0.0%～0.7%であり，投与量間で顕著な違いは認められなかった（資料番号 4.2.2.2-01 参照）。

2.6.4.5.3.2　イヌ

（概要表 2.6.5.9，報告書番号 023738）

雄イヌにジファミラストを 0.1，0.3，1 及び 3 mg/kg で単回皮下投与したとき，イヌの血漿中では MAP-15497 が最も多く，次いで MAP-15485 及び MAP-15484 であった。ジファミラストに対する MAP-15497，MAP-15485 及び MAP-15484 の AUC_t のモル比は，それぞれ 34.9%～46.0%，15.9%～17.0%及び 7.2%～15.8%であり，投与量に関わらずほぼ一定であった（資料番号 4.2.2.2-04 参照）。

2.6.4.5.3.3　ミニブタ

（概要表 2.6.5.9，報告書番号 025584）

雄ミニブタにジファミラスト軟膏 1%を 0.5 mg/kg で単回経皮投与したとき，ジファミラストに対する MAP-15485 の AUC_t のモル比は 1.4%～3.3%であった。この用量では，MAP-15484 及び MAP-15497 の血漿中濃度は定量下限未満（MAP-15484：< 0.1 ng/mL，MAP-15497：< 0.05 ng/mL）であった（資料番号 4.2.2.2-06 参照）。

2.6.4.5.4　ジファミラストの in vitro 代謝

2.6.4.5.4.1　肝 S9 による in vitro 代謝

（概要表 2.6.5.10，報告書番号 023473）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト肝 S9 画分と ^{14}C-ジファミラストを還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NADH）存在下で 120 分間インキュベートしたとき，^{14}C-ジファミラストの残存率の順位は，ヒト＝ ラット＞ イヌ＞ マウス＞ ウサギ＝ ミニブタであり，ラット及びヒト肝 S9 で最も代謝的に安定であった。ヒト及び各動物種の肝 S9 試料のラジオクロマトグラムでは，MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497 を含む 25 種類の代謝物のピークが検出された。マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びミニブタの肝 S9 では MAP-15485 が最も多く，MAP-15484 及び MAP-15497 も検出された。ヒトでの主な代謝物は MAP-15485 及び MAP-15497 であり，MAP-15484 といくつかの未知代謝物のピークも検出されたが，ヒトで検出された代謝物はすべて，評価した

他の動物種でも検出された（資料番号 4.2.2.4-05 参照）。

2.6.4.5.4.2　ヒト CYP 発現酵素による in vitro 代謝

（概要表 2.6.5.10，報告書番号 025500）

^{14}C-ジファミラストの *in vitro* 代謝について，ヒト CYP 発現酵素を用いて検討した。CYP1A2 発現ミクロソームと ^{14}C-ジファミラストを NADPH 生成系存在下でインキュベートすると，代謝物として主に MAP-15497 が生成した。CYP3A4 発現ミクロソームと ^{14}C-ジファミラストをインキュベートすると，MAP-15485 が主に生成され，次いで 4 種類の未知代謝物，MAP-15497 の順となった。これらの結果，ジファミラストの代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4 が関与していることが示された（資料番号 4.2.2.4-06 参照）。

2.6.4.5.4.3　肝ミクロソームによる in vitro 代謝

（概要表 2.6.5.10，報告書番号 025500）

^{14}C-ジファミラストを NADPH 生成系存在下でヒト肝ミクロソームと 20 分間インキュベートすると，代謝物生成率の大きさは MAP-15485 > MAP-15497 > 4 種類の未知代謝物の順となった。個体別（n = 16）のヒト肝ミクロソームとインキュベートしたところ，MAP-15485 と未知代謝物の生成は CYP3A4/5 活性と有意に相関し，MAP-15497 の生成は CYP1A2 活性と有意に相関した。MAP-15485 と未知代謝物の生成はケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）により阻害され，MAP-15497 の生成はフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）により阻害された。さらに，MAP-15485 の生成は CYP3A4 特異的抗体により阻害され，MAP-15497 の生成は CYP1A2 特異的抗体により阻害された。これらの結果から，CYP3A4 が MAP-15485 と未知代謝物の生成に関与し，CYP1A2 が MAP-15497 の生成に関与していると推察された（資料番号 4.2.2.4-06 参照）。

ヒト肝ミクロソームにおける MAP-15485 生成のミカエリス定数（K_m）は 12.91 μmol/L，最大代謝物生成速度（V_{max}）は 681.9 pmol/mg protein/min であった。MAP-15497 生成の K_m 及び V_{max} は，それぞれ 0.8247 μmol/L 及び 38.62 pmol/mg protein/min（高親和性コンポーネント）と 61.88 μmol/L 及び 100.2 pmol/mg protein/min（低親和性コンポーネント）であった（資料番号 4.2.2.4-06 参照）。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿糞排泄

2.6.4.6.1.1　ラット

（概要表 2.6.5.13，報告書番号 025230，025077）

毛刈りした雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与し，尿，糞及び呼気中への放射能の排泄を測定した。投与開始後 168 時間までに尿，糞及び呼気中へ排泄された放射能の割合は，それぞれ無傷皮膚の雄で投与量の 3.64%，16.93%及び 0.28%，無傷皮膚の雌で 4.86%，24.96%及び 0.40%，損傷皮膚の雄で 4.12%，18.55%及び 0.36%であった。経皮吸収された放射能は，主に糞中に排泄された。無傷皮膚の雄，無傷皮膚の雌及び損傷皮膚の雄では，投与開始後 24 時間に塗布部位を拭いた脱脂綿からそれぞれ投与された放射能の 67.47%，63.33%及び 63.70%が回収されたが，拭き取り後の投与部位の皮膚にはそれぞれ投与された放射能の 5.41%，

3.45%及び 2.02%が残留していた（表 2.6.4.6.1.1-1，資料番号 4.2.2.2-02 参照）。

表 2.6.4.6.1.1-1　ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を 3 mg/kg で単回経皮投与したときの投与開始後 168 時間までの尿，糞，呼気，投与部位の皮膚及び死体中の累積放射能排泄量

累積放射能排泄量（投与量に占める%［吸収量に占める%］[a]）			
	無傷皮膚		損傷皮膚
	雄	雌	雄
尿	3.64 ± 0.46 [13.93 ± 4.06]	4.86 ± 1.31 [14.11 ± 1.70]	4.12 ± 0.67 [15.73 ± 2.52]
糞	16.93 ± 3.37 [62.70 ± 4.49]	24.96 ± 6.41 [72.25 ± 6.26]	18.55 ± 0.88 [70.78 ± 1.23]
呼気	0.28 ± 0.08 [1.01 ± 0.12]	0.40 ± 0.08 [1.17 ±0.07]	0.36 ± 0.03 [1.36 ± 0.10]
ケージ洗液	0.24 ± 0.10 [0.87 ± 0.26]	0.57 ± 0.28 [1.65 ± 0.65]	0.62 ± 0.37 [2.40 ± 1.47]
ケージ洗液（ヘキサン及びメタノール）	0.03 ± 0.01 [0.10 ± 0.03]	0.06 ± 0.04 [0.19 ± 0.17]	0.11 ± 0.04 [0.41 ± 0.13]
拭き取り	67.47 ± 5.37	63.33 ± 7.82	63.70 ± 6.76
ジャケット	0.60 ± 0.80	1.17 ± 0.74	3.65 ± 5.68
投与部位の皮膚	5.41 ± 2.89 [19.31± 7.96]	3.45 ± 1.07 [10.63 ± 4.88]	2.02 ± 0.89 [7.71 ± 3.40]
死体	0.57 ± 0.15 [2.09 ± 0.19]	NS	0.42 ± 0.02 [1.61 ± 0.05]
計	95.16 ± 0.85	98.80 ± 1.52	93.55 ± 0.41

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NS：試料なし
ジャケット：投与開始後 168 時間にジャケット及びステンレス金網の抽出物から回収された量
拭き取り：投与開始後 24 時間に投与部位の皮膚を拭いて除去された量。
[a] 吸収量は，塗布された放射能量から投与部位の皮膚の拭き取りに使用した脱脂綿とジャケット及びステンレス金網から回収された量を減じた量を 100%とした。
＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 5，Table 7，Table 9 より作成＞

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与し，尿，糞及び呼気中への放射能の排泄を測定した。投与後 168 時間までに尿，糞及び呼気中へ排泄された放射能の割合は，それぞれ雄で 11.42%，94.91%及び 1.10%，雌で 12.37%，87.10%及び 1.21%であり，投与された放射能のほとんどが体外に排出された。放射能は主に糞中に排泄された。尿中及び糞中への放射能の排泄に性差は認められなかった（資料番号 4.2.2.2-03 参照）。

2.6.4.6.1.2　イヌ

（概要表 2.6.5.13，報告書番号 023856）

雄イヌに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与し，尿及び糞中への放射能の排泄を測定した。投与後 168 時間までに投与された放射能のほとんどが体外に排出され，1.47%が尿中に，100.81%が糞中に排泄された。放射能はイヌでも主に糞中に排泄された（資料番号 4.2.2.2-05 参

照）。

2.6.4.6.2　乳汁排泄

（概要表 2.6.5.13，報告書番号 032178）

授乳ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与し，乳汁中への放射能の排泄を測定した。皮下投与 72 時間後までのすべての時点で，放射能の乳汁中濃度は血中濃度よりも高く，血中 C_{max} 及び AUC_{∞}に対する乳汁中 C_{max} 及び AUC_{∞}の比はそれぞれ 13.7 及び 5.4 であった。^{14}C-ジファミラスト由来の放射能が乳汁中に多く排泄された（資料番号 4.2.2.5-01 参照）。

2.6.4.6.3　胆汁排泄，腸肝循環

（概要表 2.6.5.14，報告書番号 025077）

胆管カニューレ挿入ラットに ^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与し，胆汁，尿及び糞中への放射能の排泄を測定した。投与 72 時間以内の放射能の胆汁中排泄量は，雄で投与量の 71.44%，雌で 64.59%を占めた。一方，雄では尿中に 6.44%，糞中に 6.50%が排泄され，雌では尿中に 3.43%，糞中に 8.36%が排泄された（資料番号 4.2.2.2-03 参照）。これらの結果から，ラットにおける放射能の主要排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが示唆された。

^{14}C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与した雄ラットから採取した胆汁を，別の胆管カニューレ挿入雄ラットの十二指腸に 4 mL/kg で注入した。投与 72 時間後までに，雄ラットの十二指腸に投与された放射能の 48.98%が，腸肝循環によって胆汁中に排泄された。一方，放射能の 4.40%が尿中に，45.52%が糞中に排泄された（資料番号 4.2.2.2-03 参照）。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

以上，該当資料なし。

2.6.4.9　考察及び結論

雌雄ラットにジファミラスト軟膏 1%を経皮投与したところ，ジファミラストの血漿中濃度は雄よりも雌で高かった。損傷皮膚の雄ラットにおけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_{∞}は無傷皮膚の雄ラットのそれぞれ 2.0 倍及び 1.6 倍とやや高かった。一方，ジファミラスト軟膏 1%を損傷皮膚の雄ミニブタに経皮投与したときの全身曝露量は，無傷皮膚の雄ミニブタと同程度であった。^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を雄ラットに 1 日 1 回反復経皮投与したときの投与開始後 24 時間の血中放射能濃度は，投与開始 13 日目に定常状態に達した。

雌雄ラットに ^{14}C-ジファミラスト軟膏 1%を経皮投与したところ，投与部位の皮膚内に放射能が長時間残留した。皮下投与では，放射能は全身に分布し，褐色及び白色脂肪組織，副腎，肝臓及び小腸で高い放射能濃度が検出された。CNS の放射能濃度は，血漿中濃度と比較して低かった。ほとんどの組織で，反復経皮投与後の放射能の組織内分布は単回投与後とほぼ同じであった。^{14}C-ジファミラストのたん白結合率は 99%以上と高値であった。ジファミラスト（及びその代謝物）のメラニンへの結合性は低いと考えられた。

妊娠動物においてジファミラスト由来の放射能が胎児組織に認められ，本薬が妊娠中の女性に

投与された場合，胎児への曝露の可能性が示唆された。また，乳汁中にも本薬由来の放射能が認められ，授乳中の女性が本薬を投薬された場合，乳汁を介した乳児への曝露の可能性も示唆された。乳児への移行性については添付文書中の授乳婦への投与に記載した。

ジファミラストの経皮及び皮下投与後に採取した動物の血漿試料で，MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 の各代謝物が同定され，これらの代謝物は，ヒト肝 S9 画分と共にインキュベートされた反応混合物中でも検出された。動物の血漿中では MAP-15583，MAP-15585 及び MAP-15606 も同定された。未同定代謝物の多くはジファミラスト代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。ヒト血漿中で検出された全ての代謝物が動物の血漿でも認められた事から，ヒト特異的代謝物はないと判断された。CYP1A2 及び CYP3A4 がジファミラストの代謝に関与していた。

ジファミラストに由来した放射能の主要な排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であることが示された。ジファミラストはラットで広範に代謝されて MAP-15485 及びその抱合体となり，代謝物として主に胆汁中及び糞中に排泄された。イヌでは，ジファミラストは代謝されて MAP-15485 及び MAP-15497 となり，代謝物として主に糞中に排泄された。

以上，非臨床におけるジファミラストの薬物動態に関して，本承認申請をサポートする試験成績が得られた。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5 薬物動態試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 13
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 21
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 22
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 35
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 37
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 40
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo 41
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro 52
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 55
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 56
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 57
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 62
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 64
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 64

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1.1　薬物動態試験　一覧表（1）　被験物質：ジファミラスト

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載場所（資料番号）
＜吸収：単回投与＞						
血漿中未変化体濃度	ラット	経皮，経口，静脈内，皮下	LC-ESI-MS/MS	[redacted]	025444	4.2.2.2-01
血液中放射能濃度	ラット	経皮	LSC	[redacted]	025230	4.2.2.2-02
		皮下	LSC	[redacted]	025077	4.2.2.2-03
血漿中未変化体濃度	イヌ	静脈内，皮下	LC-ESI-MS/MS	[redacted]	023738	4.2.2.2-04
血液及び血漿中放射能濃度	イヌ	皮下	LSC	[redacted]	023856	4.2.2.2-05
血漿中未変化体濃度	ミニブタ	経皮，静脈内	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬（株），[redacted]	025584	4.2.2.2-06
＜吸収：反復投与＞						
血液中放射能濃度	ラット	経皮	LSC	[redacted]	027900	4.2.2.2-07
＜分布＞						
組織内放射能濃度	ラット	単回経皮	LSC	[redacted]	025230	4.2.2.2-02
		単回皮下	LSC	[redacted]	025077	4.2.2.2-03
組織内放射能濃度	ラット	単回皮下	QWBA	[redacted]	025261	4.2.2.3-01
組織内放射能濃度	有色ラット	単回皮下	LSC	[redacted]	027362	4.2.2.3-02
組織内放射能濃度	ラット	反復経皮	QWBA	[redacted]	027900	4.2.2.2-07
血球移行	ラット	単回皮下	LSC	[redacted]	025077	4.2.2.2-03
	イヌ	単回皮下	LSC	[redacted]	023856	4.2.2.2-05

2.6.5.1.2　　薬物動態試験　　一覧表（2）　　被験物質：ジファミラスト

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載場所（資料番号）
＜たん白結合＞						
血清たん白結合（*in vitro*）	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ，ヒト	*in vitro*	LSC	[redacted]	023081	4.2.2.3-03
血漿たん白結合（*in vivo*）	ラット	単回皮下	LSC	[redacted]	025077	4.2.2.2-03
	イヌ	単回皮下	LSC	[redacted]	023856	4.2.2.2-05
＜妊娠又は授乳動物における試験＞						
全身オートラジオグラフィー	妊娠ラット	単回皮下	ARG，QWBA	[redacted]	025261	4.2.2.3-01
＜代謝：*In vivo*＞						
血漿中代謝物	マウス，ラット，イヌ，ミニブタ	反復経皮（マウス，ミニブタ），反復皮下（ラット，イヌ）	LC/MS	大塚製薬（株）	032439	4.2.2.4-01
血漿中代謝物	ラット，イヌ，ウサギ	単回皮下（ラット，イヌ），反復経皮（ウサギ）	LC/MS	大塚製薬（株）	026025	4.2.2.4-02
血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物	ラット	単回経皮，皮下	HPLC/FSA	[redacted]	025707	4.2.2.4-03
	イヌ	単回皮下	HPLC/FSA	[redacted]	023856	4.2.2.2-05
	ラット，イヌ	単回経皮，皮下	LC/MS	大塚製薬（株）	027820	4.2.2.4-04
血漿中代謝物濃度	ラット	経皮，経口，静脈内，皮下	LC-ESI-MS/MS	[redacted]	025444	4.2.2.2-01
	イヌ	静脈内，皮下	LC-ESI-MS/MS	[redacted]	023738	4.2.2.2-04
	ミニブタ	経皮，静脈内	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬（株），[redacted]	025584	4.2.2.2-06

2.6.5.1.3　　薬物動態試験　　一覧表（3）　　被験物質：ジファミラスト

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載場所（資料番号）
＜代謝：*In vitro*＞						
肝 S9 代謝	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ，ヒト	*in vitro*	HPLC/FSA	[redacted]	023473	4.2.2.4-05
ヒト CYP 代謝	ヒト肝ミクロソーム，ヒト CYP 発現酵素	*in vitro*	HPLC/FSA	[redacted]	025500	4.2.2.4-06
＜排泄＞						
尿糞中放射能排泄	ラット	単回経皮	LSC	[redacted]	025230	4.2.2.2-02
		単回皮下	LSC	[redacted]	025077	4.2.2.2-03
	イヌ	単回皮下	LSC	[redacted]	023856	4.2.2.2-05
乳汁中放射能排泄	ラット	単回皮下	LSC	大塚製薬（株）	032178	4.2.2.5-01
胆汁中放射能排泄及び腸肝循環	ラット	単回皮下	LSC	[redacted]	025077	4.2.2.2-03

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1　分析方法及びバリデーション試験（1）　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：030276，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-01

動物種	マウス			
試料	血漿			
試料量	0.05 mL			
前処理方法	固相抽出法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
定量範囲	0.1～20 ng/mL	0.2～40 ng/mL	0.1～20 ng/mL	0.1～20 ng/mL
回帰モデル	直線回帰（$Y = aX + b$，X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$）			
選択性	定量への影響なし			
キャリーオーバー	定量への影響なし			
真度（分析単位内）	97.4%～101.1%	81.1%～107.6%	88.8%～103.5%	89.5%～103.4%
（分析単位間）	98.6%～100.3%	92.7%～101.8%	94.8%～100.9%	99.2%～100.0%
精度（分析単位内）	≤ 2.9%	≤ 13.1%	≤ 8.9%	≤ 5.0%
（分析単位間）	≤ 2.6%	≤ 15.1%	≤ 9.2%	≤ 8.5%
希釈の妥当性	1000 倍まで希釈可能			
マトリクス効果	定量への影響なし			
分析中安定性	48 時間（10°C）			
短期保存安定性	4 時間（10°C 以下）			
凍結融解安定性	5 回（−15°C 以下）			
長期保存安定性	92 日間（−15°C 及び−60°C 以下）			

2.6.5.2.2　　分析方法及びバリデーション試験（2）　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：022265，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-02

動物種	ラット			
試料	血漿			
試料量	0.1 mL			
前処理方法	固相抽出法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
定量範囲	0.05～10 ng/mL	0.1～20 ng/mL	0.05～10 ng/mL	0.05～10 ng/mL
回帰モデル	直線回帰（Y = aX + b，X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$）			
選択性	定量への影響なし			
真度（分析単位内）[a]	−6.1%～10.5%	−6.8%～12.9%	−8.4%～10.6%	−7.2%～7.2%
（分析単位間）[a]	−3.2%～3.2%	−4.3%～5.3%	−4.5%～5.1%	−3.0%～4.2%
精度（分析単位内）	≤ 4.0%	≤ 10.2%	≤ 8.7%	≤ 4.5%
（分析単位間）	≤ 4.2%	≤ 7.0%	≤ 4.9%	≤ 4.9%
分析中安定性	48 時間（10°C）			
短期保存安定性	24 時間（室温）			
凍結融解安定性	4 回			
長期保存安定性	65 日間（−40～−15°C）			

[a] 理論値に対する測定値（平均値）の相対誤差で表示。

2.6.5.2.3　　分析方法及びバリデーション試験（3）　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：022866，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-03

動物種	ウサギ			
試料	血漿			
試料量	0.05 mL			
前処理方法	固相抽出法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
定量範囲	0.2～20 ng/mL	0.4～40 ng/mL	0.2～20 ng/mL	0.2～20 ng/mL
回帰モデル	直線回帰（Y = aX + b，X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$）			
選択性	定量への影響なし			
真度（分析単位内）[a]	−8.4%～8.1%	−6.9%～2.8%	−2.7%～14.3%	−13.5%～9.8%
（分析単位間）[a]	−3.3%～−0.6%	−4.3%～0.7%	0.8%～9.4%	−2.9%～5.7%
精度（分析単位内）	≤ 3.7%	≤ 5.7%	≤ 12.8%	≤ 4.4%
（分析単位間）	≤ 5.2%	≤ 4.9%	≤ 6.7%	≤ 8.4%
分析中安定性	48 時間（10°C）			
短期保存安定性	24 時間（室温）			
凍結融解安定性	4 回			
長期保存安定性	63 日間（−40～−15°C）			

[a] 理論値に対する測定値（平均値）の相対誤差で表示。

2.6.5.2.4　　分析方法及びバリデーション試験（4）　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：022437，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-04

動物種	イヌ			
試料	血漿			
試料量	0.05 mL			
前処理方法	固相抽出法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
定量範囲	0.1～20 ng/mL	0.2～40 ng/mL	0.1～20 ng/mL	0.1～20 ng/mL
回帰モデル	直線回帰（Y = aX + b，X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$）			
選択性	定量への影響なし			
真度（分析単位内）[a]	−4.5%～5.6%	−3.0%～11.2%	−4.2%～5.4%	−2.6%～12.5%
（分析単位間）[a]	−0.8%～−0.1%	2.5%～6.6%	−1.6%～2.1%	−0.7%～0.5%
精度（分析単位内）	≤ 5.9%	≤ 11.0%	≤ 5.1%	≤ 9.3%
（分析単位間）	≤ 5.9%	≤ 8.7%	≤ 5.2%	≤ 4.0%
分析中安定性	48 時間（10°C）			
短期保存安定性	24 時間（室温）			
凍結融解安定性	4 回			
長期保存安定性	64 日間（−40～−15°C）			

[a] 理論値に対する測定値（平均値）の相対誤差で表示。

2.6.5.2.5　　分析方法及びバリデーション試験（5）　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：022969，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-05

動物種	ミニブタ			
試料	血漿			
試料量	0.1 mL			
前処理方法	固相抽出法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
定量範囲	0.05～10 ng/mL	0.1～20 ng/mL	0.05～10 ng/mL	0.05～10 ng/mL
回帰モデル	直線回帰（Y = aX + b，X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$）			
選択性	定量への影響なし			
真度（分析単位内）[a]	−5.8%～6.0%	−15.9%～5.1%	−14.3%～10.6%	−15.4%～6.5%
（分析単位間）[a]	1.1%～2.7%	−8.1%～0.1%	−2.4%～−1.8%	−4.1%～−2.7%
精度（分析単位内）	≤ 3.9%	≤ 9.3%	≤ 6.6%	≤ 7.4%
（分析単位間）	≤ 4.8%	≤ 8.0%	≤ 11.5%	≤ 8.3%
分析中安定性	48 時間（10°C）			
短期保存安定性	24 時間（室温）			
凍結融解安定性	4 回			
長期保存安定性	70 日間（−40～−15°C）			

[a] 理論値に対する測定値（平均値）の相対誤差で表示。

2.6.5.2.6　　分析方法及びバリデーション試験（6）　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：030205，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-06

動物種	ラット，イヌ，ミニブタ			
試料	血漿			
試料量	0.1 mL（ラット，ミニブタ），0.05 mL（イヌ）			
前処理方法	固相抽出法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
定量範囲	0.05～10 ng/mL（ラット，ミニブタ），0.1～20 ng/mL（イヌ）	0.1～20 ng/mL（ラット，ミニブタ），0.2～40 ng/mL（イヌ）	0.05～10 ng/mL（ラット，ミニブタ），0.1～20 ng/mL（イヌ）	0.05～10 ng/mL（ラット，ミニブタ），0.1～20 ng/mL（イヌ）
回帰モデル（重み）	直線回帰（Y = aX + b，X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$）			
選択性	定量への影響なし			
キャリーオーバー	定量への影響なし			
真度（分析単位内）	98.4%～101.1%（ラット） 95.9%～101.8%（イヌ） 97.6%～105.5%（ミニブタ）	94.4%～111.8%（ラット） 91.1%～113.4%（イヌ） 95.2%～112.3%（ミニブタ）	92.6%～112.9%（ラット） 96.4%～102.9%（イヌ） 99.7%～109.4%（ミニブタ）	96.9%～103.6%（ラット） 82.8%～104.1%（イヌ） 95.4%～111.0%（ミニブタ）
（分析単位間）	99.6%～100.6%（ラット） 98.2%～101.1%（イヌ） 100.7%～103.5%（ミニブタ）	99.5%～109.1%（ラット） 101.2%～103.1%（イヌ） 102.0%～106.0%（ミニブタ）	99.8%～104.9%（ラット） 99.3%～101.3%（イヌ） 100.9%～104.5%（ミニブタ）	100.0%～101.4%（ラット） 94.6%～101.6%（イヌ） 99.6%～103.3%（ミニブタ）
精度（分析単位内）	≤3.5%（ラット），≤2.5%（イヌ），≤5.0%（ミニブタ）	≤13.9%（ラット），≤11.7%（イヌ），≤16.7%（ミニブタ）	≤6.4%（ラット），≤5.1%（イヌ），≤6.8%（ミニブタ）	≤9.5%（ラット），≤5.9%（イヌ），≤9.2%（ミニブタ）
（分析単位間）	≤2.8%（ラット），≤2.3%（イヌ），≤4.0%（ミニブタ）	≤9.9%（ラット），≤12.3%（イヌ），≤12.5%（ミニブタ）	≤9.7%（ラット），≤4.4%（イヌ），≤5.5%（ミニブタ）	≤6.4%（ラット），≤9.7%（イヌ），≤8.2%（ミニブタ）
希釈の妥当性	1000 倍まで希釈可能			
マトリクス効果	定量への影響なし			
分析中安定性	48 時間（10°C）			

2.6.5.2.7　　分析方法及びバリデーション試験（7）　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：030959，030714，031542，031633，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-07，4.2.2.1-08，4.2.2.1-09，4.2.2.1-10

動物種	マウス	ラット	イヌ	ミニブタ
試料 [a]	血漿	血漿	血漿	血漿
試料入手元の試験	13 週間反復経皮投与がん原性予備試験 報告書番号 030953 資料番号 4.2.3.2-13	4 週間反復皮下投与 TK 試験 報告書番号 030740 資料番号 4.2.3.5.3-03	39 週間反復皮下投与毒性試験 報告書番号 031545 資料番号 4.2.3.2-08	39 週間反復経皮投与毒性試験 報告書番号 031648 資料番号 4.2.3.2-11
試料数 [b]	27	18	46	25
定量法	LC-ESI-MS/MS	LC-ESI-MS/MS	LC-ESI-MS/MS	LC-ESI-MS/MS
ISR 評価結果 [c]				
ジファミラスト	合格	合格	合格	合格
MAP-15484	合格	合格	合格	評価せず [d]
MAP-15485	合格	合格	合格	合格
MAP-15497	合格	合格	合格	評価せず [d]
報告書番号	030959	030714	031542	031633
資料番号	4.2.2.1-07	4.2.2.1-08	4.2.2.1-09	4.2.2.1-10

ISR：Incurred sample reanalysis，TK：トキシコキネティックス

[a] 試料入手元の試験で発生した TK 試料を測定後，残余を試験から除外して ISR 試験に使用した。

[b] 一部の試料で代謝物の TK 測定値が定量下限の 3 倍未満であったため，それらの試料は代謝物の ISR 評価対象から除外した。

[c] ISR 評価対象試料数の 2/3 以上で，初回測定値（TK 測定値）に対する ISR 測定値の乖離（%）が 20%以内であった場合に合格とした。

[d] すべての TK 測定値が定量下限の 3 倍未満であったため，評価しなかった。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　薬物動態試験：吸収：単回投与　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：025444，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-01

動物種／系統	ラット／SD					
性／数	雄／12[a]	雄／12[a]	雄／12[a]	雄／12[a]	雌／12[a]	雄／12[a]
皮膚状態[b]	無傷	無傷	無傷	無傷	無傷	損傷
溶媒／投与形態	軟膏 0.1%	軟膏 0.3%	軟膏 1%	軟膏 3%	軟膏 1%	軟膏 1%
投与方法[c]	経皮	経皮	経皮	経皮	経皮	経皮
投与量（mg/kg）	0.3	0.9	3	9	3	3
試料	血漿					
定量法	LC-ESI-MS/MS					
定量対象	ジファミラスト					
薬物動態パラメータ						
C_{max}（ng/mL）	3.031	8.170	17.79	17.59	52.56	35.12
t_{max}（h）	8	16	8	28	8	8
$t_{1/2}$（h）[d]	9.829 (16-72 h)	9.602 (16-72 h)	17.08 (48-72 h)	10.96 (48-72 h)	8.863 (24-72 h)	8.553 (16-72 h)
AUC_t（ng·h/mL）	79.22 (t: 72 h)	232.3 (t: 72h)	555.5 (t: 72 h)	655.8 (t: 72 h)	1407 (t: 72 h)	921.5 (t: 72 h)
AUC_∞（ng·h/mL）	80.07	234.6	578.5	688.1	1418	926.3
CL/F（mL/h/kg）	3747	3837	5186	13080	2116	3239
V_z/F（mL/kg）	53130	53140	127800	206800	27060	39960
BA（%）[e]	29.8	29.2	20.9	8.2	30.3	34.7

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，時間は投与開始からの時間を表示

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより採血した。

[b] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。損傷皮膚は粘着テープでテープストリッピングを 10 回実施して角質層を除去した。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。

[d] (　) 内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

[e] BA (%) = [AUC_t (経皮) / Dose (経皮)] / [AUC_t (静脈内) / Dose (静脈内)] × 100，Dose は投与量（mg/kg）

（続き）　　報告書番号：025444，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-01

動物種／系統	ラット／SD		
性／数	雄／12[a]	雄／15[a]	雌／15[a]
給餌	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒／投与形態	軟膏 1%	DMSO／溶液	DMSO／溶液
投与方法[b]	経口	静脈内	静脈内
投与量（mg/kg）	3	0.3	0.3
試料	血漿		
定量法	LC-ESI-MS/MS		
定量対象	ジファミラスト		
薬物動態パラメータ[c]			
C_{max} 又は C_0（ng/mL）	64.27	224.2	172.0
t_{max}（h）	6	NA	NA
$t_{1/2}$（h）[d]	5.136 (12-36 h)	3.726 (4-24 h)	6.687 (8-48 h)
AUC_t（ng·h/mL）	444.5 (t: 36 h)	265.4 (t: 24h)	465.0 (t: 48 h)
AUC_∞（ng·h/mL）	446.0	266.7	466.7
CL/F 又は CL（mL/h/kg）	6727	1125	642.9
V_z/F 又は V_z（mL/kg）	49840	6046	6202
MRT_∞（h）	6.402	2.596	5.970
BA（%）[e]	16.7	NA	NA

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，NA：該当なし

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより採血した。

[b] 軟膏 1%を経口ゾンデで強制経口投与。静脈内投与は 0.5 mL/kg の容量で投与。

[c] 経口投与では C_{max}，CL/F 及び V_z/F，静脈内投与では C_0，CL 及び V_z を採用。

[d]（ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

[e] BA (%) = [AUC_t (経口) / Dose (経口)] / [AUC_t (静脈内) / Dose (静脈内)] × 100，Dose は投与量（mg/kg）

（続き）　　報告書番号：025444，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-01

動物種／系統	ラット／SD				
性／数	雄／12[a]	雄／12[a]	雄／12[a]	雄／12[a]	雌／12[a]
溶媒／投与形態	コーン油／溶液	コーン油／溶液	コーン油／溶液	コーン油／溶液	コーン油／溶液
投与方法[b]	皮下	皮下	皮下	皮下	皮下
投与量（mg/kg）	0.3	1	3	10	3
試料	血漿				
定量法	LC-ESI-MS/MS				
定量対象	ジファミラスト				
薬物動態パラメータ					
C_{max}（ng/mL）	9.226	25.62	105.0	244.9	140.9
t_{max}（h）	8	6	6	6	6
$t_{1/2}$（h）[c]	12.55 (24-48 h)	10.18 (24-48 h)	12.55 (24-48 h)	15.03 (24-48 h)	16.13 (6-48 h)
AUC_t（ng·h/mL）	169.0 (t: 48 h)	594.0 (t: 48 h)	1789 (t: 48 h)	4876 (t: 48 h)	3140 (t: 48 h)
AUC_∞（ng·h/mL）	184.3	631.0	1976	5709	3649
CL/F（mL/h/kg）	1628	1585	1518	1752	822.2
V_z/F（mL/kg）	29470	23270	27500	37970	19130
MRT_∞（h）	19.82	19.11	21.24	26.21	25.28
BA（%）[d]	63.7	67.1	67.4	55.1	67.5

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより採血した。

[b] 0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[c] (　) 内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

[d] BA (%) = [AUC_t (皮下) / Dose (皮下)] / [AUC_t (静脈内) / Dose (静脈内)] × 100，Dose は投与量（mg/kg）

2.6.5.3.4　　薬物動態試験：吸収：単回投与　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025230，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-02

動物種／系統	ラット／SD		
性／数	雄／3	雄／3	雌／3
皮膚状態 [a]	無傷	損傷	無傷
溶媒／投与形態 [b]	軟膏 1%	軟膏 1%	軟膏 1%
投与方法 [c]	経皮	経皮	経皮
投与量（mg/kg）	3	3	3
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 97.2%）		
試料	血液		
定量法	LSC		
定量対象	放射能		
薬物動態パラメータ			
C_{max}（ng eq./mL）	75.72 ± 24.75	80.92 ± 21.65	78.32 ± 9.96
t_{max}（h）	30 ± 0	23 ± 6	25 ± 1
$t_{1/2}$（h） [d]	43.06 ± 9.41 (30-168 h)	56.67 ± 4.92 (72-168 h)	52.83 ± 21.47 (X-168 h)[e]
AUC_t（ng eq.·h/mL）	4482 ± 1027 (t: 168 h)	4395 ± 1410 (t: 168 h)	4468 ± 340 (t: 168 h)
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	4914 ± 1133	4891 ± 1523	4919 ± 214
CL/F（mL/h/kg）	635.4± 162.8	650.5± 180.2	610.7 ± 26.4
V_z/F（mL/kg）	38890 ± 9160	53710 ± 18350	46970 ± 20920

平均値 ± 標準偏差（n = 3），時間は投与開始からの時間を表示

[a] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。損傷皮膚は粘着テープでテープストリッピングを 10 回実施して角質層を除去した。

[b] ^{14}C-ジファミラストを使用して，被験薬と同成分の軟膏を作製。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。

[d] (　) 内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

[e] 各動物で算出範囲が異なる（72-168 h，24-168 h，26-168 h）。

2.6.5.3.5　　薬物動態試験：吸収：単回投与　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

動物種／系統	ラット／SD	
性／数	雄／3	雌／3
溶媒／投与形態	コーン油／溶液	コーン油／溶液
投与方法 [a]	皮下	皮下
投与量（mg/kg）	3	3
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）	
試料	血液	
定量法	LSC	
定量対象	放射能	
薬物動態パラメータ		
C_{max}（ng eq./mL）	280.6 ± 146.4	308.3 ± 86.4
t_{max}（h）	8.0 ± 0.0	11 ± 2
$t_{1/2}$（h） [b]	43.62 ± 1.47 (24-168 h, 8-168 h, 12-168 h)	48.83 ± 2.24 (48-168 h)
AUC_t（ng eq.·h/mL）	12400 ± 4400 (t: 168 h)	12490 ± 3180 (t: 168 h)
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	13230 ± 4580	13250 ± 3330
CL/F（mL/h/kg）	251.8 ± 108.8	237.9 ± 68.6
V_z/F（mL/kg）	15990 ± 7490	16740 ± 4810
MRT_∞（h）	54.96 ± 8.55	48.55 ± 2.93

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[b]（　）内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.3.6　　薬物動態試験：吸収：単回投与　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：023738，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-04

動物種／系統	ビーグル犬				
性／数	雄／3	雄／3	雄／3	雄／3	雄／3
溶媒／投与形態	DMSO／溶液	コーン油／溶液	コーン油／溶液	コーン油／溶液	コーン油／溶液
投与方法 [a]	静脈内	皮下	皮下	皮下	皮下
投与量（mg/kg）	0.1	0.1	0.3	1	3
試料	血漿				
定量法	LC-ESI-MS/MS				
定量対象	ジファミラスト				
薬物動態パラメータ [b]					
C_0 又は C_{max}（ng/mL）	332.7 ± 210.3	4.810 ± 2.040	10.66 ± 5.17	33.95 ± 18.35	61.25 ± 12.42
t_{max}（h）	NA	9.0 ± 13.0	9.0 ± 13.0	9.7 ± 12.5	19 ± 9
$t_{1/2}$（h） [c]	11.05 ± 2.62 (0.083-48 h)	18.54[d] (6-48 h)	195.6[d] (2-48 h)	52.51[d] (12-48 h)	48.41[d] (8-48 h)
AUC_t（ng·h/mL）	280.1 ± 106.5 (t: 48 h)	83.87 ± 23.56 (t: 48 h)	287.9 ± 124.7 (t: 48 h)	817.9 ± 467.2 (t: 48 h)	1840 ± 418 (t: 48 h)
AUC_∞（ng·h/mL）	297.3 ± 114.7	68.77[d]	968.6[d]	1233[d]	2971[d]
CL 又は CL/F（mL/h/kg）	381.6 ± 177.8	1454[d]	309.7[d]	810.8[d]	1010[d]
V_z 又は V_z/F（mL/kg）	5749 ± 1640	38900[d]	87410[d]	61420[d]	70530[d]
MRT_∞（h）	15.94 ± 5.29	21.29[d]	272.2[d]	68.74[d]	69.15[d]
BA（%） [e]	NA	31.0 ± 4.6	34.3 ± 4.9	29.9 ± 12.4	23.3 ± 5.9

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NA：該当なし

[a] 0.1 mL/kg の容量で投与。

[b] 静脈内投与では C_0，CL 及び V_z，皮下投与では C_{max}，CL/F 及び V_z/F を採用。

[c] (　) 内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

[d] 3 匹中 2 匹で計算できなかったため，残りの 1 匹の値を標準偏差なしで表示。

[e] BA (%) = [AUC_t (皮下) / Dose (皮下)] / [AUC_t (静脈内) / Dose (静脈内)] × 100，個体別に算出して平均値 ± 標準偏差を表示，Dose は投与量（mg/kg）

2.6.5.3.7　　薬物動態試験：吸収：単回投与　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：023856，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-05

動物種／系統	ビーグル犬	
性／数	雄／3	
溶媒／投与形態	コーン油／溶液	
投与方法 [a]	皮下	
投与量（mg/kg）	3	
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 99.20%）	
試料	血液	血漿
定量法	LSC	
定量対象	放射能	
薬物動態パラメータ		
C_{max}（ng eq./mL）	89.90 ± 48.62	146.5 ± 75.5
t_{max}（h）	19 ± 9	19 ± 9
$t_{1/2}$（h） [b]	52.44 ± 24.75 (24-168 h, 48-168 h, 48-168 h)	49.09 ± 24.14 (24-168 h, 48-168 h, 48-168 h)
AUC_t（ng eq.·h/mL）	5084 ± 1205 (168 h)	8355 ± 1918 (168 h)
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	5760 ± 979	9335 ± 1495
CL/F（mL/h/kg）	530.5 ± 85.2	326.6 ± 49.2
V_z/F（mL/kg）	39950 ± 20160	23130 ± 12290
MRT_∞（h）	78.53 ± 38.95	75.42 ± 37.48

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]0.1 mL/kg の容量で皮下投与。

[b]（　）内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.3.8　　薬物動態試験：吸収：単回投与　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：025584，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-06

動物種／系統	ミニブタ／NIBS				
性／数	雄／3	雄／3	雄／3	雄／3	雄／3
皮膚状態 [a]	無傷	無傷	無傷	損傷	無傷
溶媒／投与形態	軟膏 0.3%	軟膏 1%	軟膏 3%	軟膏 1%	DMSO／溶液
投与方法 [b]	経皮	経皮	経皮	経皮	静脈内
投与量（mg/kg）	0.15	0.5	1.5	0.5	0.05
試料	血漿				
定量法	LC-ESI-MS/MS				
定量対象	ジファミラスト				
薬物動態パラメータ [c]					
C_{max} 又は C_0（ng/mL）	0.3619 ± 0.3031	1.165 ± 0.301	0.8783 ± 0.4941	1.191 ± 0.759	111.3 ± 25.9
t_{max}（h）	12 ± 4	16 ± 8	28 ± 18	16 ± 7	NA
$t_{1/2}$（h） [d]	16.73 ± 7.23 (16-60 h, 12-26 h, 24-48 h)	41.21 ± 17.10 (12-96 h, 16-96 h, 48-96 h)	44.70 ± 12.49 (48-96 h, 12-96 h, 48-96 h)	39.77 ± 8.41 (28-96 h, 32-96 h, 24-96 h)	36.94 ± 22.30 (4-72 h, 8-72 h, 0.083-72 h)
AUC_t（ng·h/mL）	8.065 ± 7.446 (t: 26 h, 48 h, 60 h)[e]	32.59 ± 10.82 (t: 96 h)	42.98 ± 17.09 (t: 96 h)	39.29 ± 19.14 (t: 96 h)	71.91 ± 6.85 (t: 72 h)
AUC_∞（ng·h/mL）	9.485 ± 6.756	39.12 ± 10.28	57.11 ± 18.83	45.83 ± 17.74	84.10 ± 16.27
CL/F 又は CL（mL/h/kg）	21210 ± 11770	13390 ± 3520	28290 ± 9371	11880 ± 3759	6112 ± 1297
V_z/F 又は V_z（mL/kg）	579900 ± 520700	846700 ± 567200	1811000 ± 663500	710000 ± 330700	298400 ± 143400
MRT_∞（h）	NA	NA	NA	NA	29.27 ± 13.26
BA（%） [f]	3.8	4.7	2.3	5.4	NA

平均値 ± 標準偏差（n = 3），時間は投与開始からの時間を表示，NA：該当なし

[a] 投与前日に背部を毛刈り，電気シェーバーで剃毛した。損傷皮膚は粘着テープでテープストリッピングを 5 回実施して角質層を除去した。

[b] 体表面積の 5%に相当する範囲に 0.05 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。静脈内投与は 0.1 mL/kg の容量で投与。

[c] 経皮投与では C_{max}，CL/F 及び V_z/F，静脈内投与では C_0，CL 及び V_z を採用。

[d]（ ）内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

[e] 各動物で最終測定可能時点が異なる。

[f] BA (%) = [AUC_∞ (経皮) / Dose (経皮)] / [AUC_∞ (静脈内) / Dose (静脈内)] × 100，平均値より算出，Dose は投与量（mg/kg）

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1　薬物動態試験：吸収：反復投与　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：027900，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-07

動物種／系統	ラット／SD	
性／数	雄／3	
皮膚状態 [a]	無傷	
溶媒／投与形態 [b]	軟膏 1%	
投与方法 [c]	経皮	
投与量（mg/kg）	3	
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 97.3%）	
試料	血液	
定量法	LSC	
定量対象	放射能	
薬物動態パラメータ	Day 1	Day 21
C_{max}（ng eq./mL）	61.84 ± 7.60	233.6 ± 55.1
t_{max}（h）	24 ± 0	19 ± 12
$t_{1/2}$（h） [d]	NT	138.9 ± 10.9 (72-672 h, 336-672 h, 24-672 h)
AUC_{24h}（ng eq.·h/mL）	984.6 ± 155.8	4787 ± 1006
AUC_t（ng eq.·h/mL）	NT	31090 ± 7800 (672 h)
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	NT	32090 ± 8130
CL/F（mL/h/kg）	NT	97.67 ± 24.97
V_z/F（mL/kg）	NT	19310 ± 3490

平均値 ± 標準偏差（n = 3），時間は投与開始からの時間を表示，NT：算出不能

[a] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。反復投与期間中も週 1 回程度の頻度で毛刈りした。

[b] ^{14}C-ジファミラストを使用して，被験薬と同成分の軟膏を作製。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取ってから塗布する操作を 21 日間繰り返した。

[d] (　) 内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　薬物動態試験：分布（1）　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025230，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-02

動物種／系統	ラット／SD						
性／数	雌雄／各 21（各時点 3）						
皮膚状態 [a]	無傷						
溶媒／投与形態 [b]	軟膏 1%						
投与方法 [c]	単回経皮						
投与量（mg/kg）	3						
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 97.2%）						
定量法	LSC						
定量対象	放射能						
組織内濃度（雄）（ng eq./mL or g tissue）							
組織／時間（h）	4	8	24	48	72	96	168
血液	14.86 ± 2.08	48.87 ± 24.65	80.36 ± 52.32	27.92 ± 4.98	26.74 ± 8.90	10.93 ± 3.02	9.239 ± 2.995
血漿	23.22 ± 4.72	78.24 ± 44.13	123.5 ± 84.6	43.15 ± 6.77	43.95 ± 17.67	14.84 ± 6.46	10.18 ± 4.41
大脳	7.219 ± 1.149	21.24 ± 5.78	23.43 ± 5.83	9.907 ± 5.757	4.430 ± 0.675	ND	ND
小脳	7.691 ± 1.714	19.83 ± 5.95	21.11 ± 5.92	5.871 ± 1.682	3.530 ± 0.538	2.266 ± 0.606	2.664 ± 0.313
眼球	2.993 ± 0.702	10.41 ± 7.36	11.27 ± 4.26	4.840 ± 0.433	2.965 ± 0.818	0.8027 ± 1.3903[e]	3.281 ± 0.575
心臓	17.59 ± 3.94	44.96 ± 16.38	57.53 ± 21.01	15.30 ± 3.41	12.72 ± 3.30	4.986 ± 0.695	5.107 ± 0.838
肺	20.54 ± 3.87	57.33 ± 24.62	73.58 ± 33.74	25.16 ± 5.59	19.08 ± 5.35	10.14 ± 0.74	7.515 ± 2.738
肝臓	104.2 ± 27.8	298.9 ± 124.6	396.1 ± 181.0	133.8 ± 10.0	90.56 ± 18.11	44.39 ± 7.27	28.53 ± 10.59
副腎	85.84 ± 12.62	210.6 ± 65.3	241.3 ± 67.0	64.18 ± 27.97	33.46 ± 8.68	20.70 ± 4.17	14.47 ± 4.94
腎臓	50.21 ± 8.77	125.8 ± 48.4	161.0 ± 60.7	56.28 ± 5.36	41.12 ± 11.91	20.41 ± 1.99	14.53 ± 4.52
皮膚	35.03 ± 8.30	103.8 ± 42.8	160.9 ± 36.6	45.99 ± 12.53	28.58 ± 10.51	12.59 ± 1.02	10.64 ± 2.91
投与部位皮膚 [d]	15750 ± 5760	17630 ± 9710	39920 ± 17500	12010 ± 11470	18220 ± 6900	10880 ± 5270	5836 ± 2930

（続く）

組織内濃度（雌）（ng eq./mL or g tissue）							
組織／時間（h）	4	8	24	48	72	96	168
血液	64.08 ± 19.85	94.91 ± 73.60	67.86 ± 13.52	34.81 ± 3.46	14.82 ± 3.53	12.34 ± 2.10	5.443 ± 0.370
血漿	96.34 ± 32.82	146.1 ± 106.0	94.39 ± 22.37	47.29 ± 6.40	19.07 ± 5.45	14.93 ± 3.62	4.907 ± 0.983
大脳	47.37 ± 6.75	60.17 ± 42.76	35.69 ± 4.65	9.367 ± 1.771	3.816 ± 0.701	1.312 ± 2.272[e]	ND
小脳	47.08 ± 6.72	57.71 ± 42.22	33.85 ± 2.17	8.702 ± 1.764	3.586 ± 1.110	3.681 ± 1.390	0.6593 ± 1.1420[e]
眼球	13.80 ± 2.24	19.35 ± 14.50	13.90 ± 1.77	6.159 ± 1.353	3.949 ± 0.254	2.935 ± 1.298	ND
心臓	94.68 ± 19.73	129.9 ± 94.4	72.73 ± 8.56	19.89 ± 1.14	8.802 ± 1.684	6.910 ± 2.054	1.282 ± 2.221[e]
肺	100.3 ± 22.9	127.7 ± 82.9	78.57 ± 13.68	27.46 ± 0.34	13.86 ± 2.45	9.742 ± 2.810	4.534 ± 0.320
肝臓	461.6 ± 95.5	688.2 ± 446.8	412.9 ± 85.5	161.1 ± 22.8	80.54 ± 24.97	55.85 ± 19.71	20.49 ± 4.94
副腎	491.3 ± 168.5	705.5 ± 557.3	341.8 ± 36.1	90.84 ± 12.96	39.95 ± 9.16	34.66 ± 12.28	10.66 ± 0.35
腎臓	191.4 ± 50.5	242.5 ± 162.4	185.1 ± 29.2	88.25 ± 15.73	38.58 ± 7.90	28.29 ± 9.49	15.56 ± 4.03
皮膚	213.0 ± 42.8	318.0 ± 259.3	196.0 ± 55.4	49.60 ± 10.91	20.21 ± 3.23	19.66 ± 7.59	6.549 ± 1.306
投与部位皮膚[d]	14740 ± 4270	13470 ± 3170	18400 ± 9530	8042 ± 1861	7676 ± 4160	8935 ± 5862	4852 ± 3664

平均値 ± 標準偏差（n = 3），時間は投与開始からの時間を表示，ND：未検出

[a] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。損傷皮膚は粘着テープでテープストリッピングを 10 回実施して角質層を除去した。

[b] ^{14}C-ジファミラストを使用して，被験薬と同成分の軟膏を作製。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。

[d] ふき取り後に測定。

[e] 3 例中 2 例が ND だったため，ND を 0 として平均値を算出。

2.6.5.5.3　　薬物動態試験：分布（3）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

動物種／系統		ラット／SD					
性／数		雄／21（各時点 3）					
溶媒／投与形態		コーン油／溶液					
投与方法 [a]		単回皮下					
投与量（mg/kg）		3					
比放射能（放射化学的純度）		4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）					
定量法		LSC					
定量対象		放射能					
組織内濃度（ng eq./mL or g tissue）							
組織／投与後時間（h）	1	4	8	24	48	72	168
血液	67.87 ± 12.96	169.5 ± 92.1	209.3 ± 64.4	176.7 ± 38.2	86.20 ± 12.27	53.87 ± 17.35	12.22 ± 4.89
血漿	96.67 ± 17.06	247.1 ± 139.7	326.6 ± 106.3	271.0 ± 62.8	133.7 ± 21.3	81.61 ± 25.48	9.726 ± 5.043
大脳	49.91 ± 6.76	92.57 ± 22.75	70.20 ± 24.63	53.71 ± 14.09	15.80 ± 6.99	6.746 ± 5.894[b]	ND
小脳	47.45 ± 6.47	89.43 ± 23.41	64.83 ± 23.74	50.13 ± 14.79	14.18 ± 5.96	7.361 ± 3.217	2.441 ± 1.018
延髄	48.62 ± 5.22	89.54 ± 28.37	67.96 ± 26.05	50.29 ± 15.00	13.57 ± 6.15	7.032 ± 3.255	2.773 ± 0.957
下垂体	96.40 ± 3.82	154.3 ± 92.4	135.8 ± 31.0	86.68 ± 32.17	25.90 ± 22.44[b]	18.42 ± 31.90[b]	ND
眼球	14.93 ± 0.70	31.06 ± 9.99	31.65 ± 8.82	24.80 ± 5.24	10.83 ± 2.00	8.142 ± 1.985	3.295 ± 1.445
ハーダー腺	208.9 ± 15.6	596.6 ± 181.8	488.1 ± 149.7	382.5 ± 99.4	129.7 ± 46.7	65.04 ± 20.16	11.38 ± 4.27
顎下腺	101.9 ± 12.1	191.5 ± 53.2	148.8 ± 50.8	119.1 ± 22.6	43.29 ± 9.83	26.81 ± 6.10	8.298 ± 3.141
腸間膜リンパ節	82.61 ± 11.06	299.5 ± 130.0	303.4 ± 105.9	217.5 ± 79.1	67.69 ± 13.99	39.45 ± 20.61	10.40 ± 3.79
甲状腺	134.8 ± 7.0	283.7 ± 68.2	226.5 ± 60.3	177.2 ± 31.0	60.62 ± 11.17	31.73 ± 27.51[b]	ND
気管	75.57 ± 5.97	156.4 ± 89.3	143.5 ± 35.8	117.3 ± 23.2	44.15 ± 17.91	29.07 ± 5.48	10.17 ± 4.06
胸腺	52.64 ± 10.04	98.23 ± 25.60	82.29 ± 27.43	75.95 ± 5.96	32.52 ± 9.54	21.08 ± 5.25	7.396 ± 3.290
心臓	108.1 ± 16.3	182.4 ± 40.7	155.1 ± 58.9	118.8 ± 17.6	40.66 ± 8.06	25.12 ± 7.23	8.356 ± 2.694
肺	110.0 ± 12.4	208.3 ± 76.3	197.5 ± 62.7	153.7 ± 25.7	57.45 ± 7.60	39.08 ± 9.63	10.39 ± 3.37

（続く）

組織内濃度（ng eq./mL or g tissue）							
組織／投与後時間（h）	1	4	8	24	48	72	168
肝臓	505.1 ± 84.3	1030 ± 220	1046 ± 390	739.4 ± 133.8	299.9 ± 63.3	160.4 ± 38.1	42.65 ± 15.16
副腎	532.3 ± 12.2	971.5 ± 106.6	624.8 ± 199.6	484.4 ± 95.8	135.1 ± 68.7	74.46 ± 29.62	17.10 ± 3.87
腎臓	264.9 ± 35.4	475.0 ± 121.2	465.3 ± 146.0	381.6 ± 60.6	153.8 ± 41.8	93.46 ± 4.88	27.29 ± 5.87
脾臓	60.90 ± 7.06	111.2 ± 27.5	93.53 ± 26.79	81.89 ± 6.52	34.52 ± 5.32	22.97 ± 6.05	9.099 ± 3.363
膵臓	121.3 ± 9.3	293.6 ± 63.8	208.8 ± 77.1	174.4 ± 26.4	69.12 ± 33.31	33.96 ± 10.49	9.916 ± 1.892
精巣	41.95 ± 3.17	160.4 ± 59.4	127.8 ± 38.4	92.57 ± 15.85	32.03 ± 6.11	20.05 ± 5.03	4.925 ± 0.888
精嚢	42.97 ± 8.41	83.44 ± 23.84	106.1 ± 48.5	73.52 ± 14.46	30.55 ± 3.58	27.70 ± 11.03	10.78 ± 5.40
動脈	50.99 ± 14.32	95.68 ± 64.06	88.39 ± 40.78	69.38 ± 20.70	34.68 ± 14.82	21.19 ± 1.42	5.400 ± 9.353[b]
静脈	249.1 ± 108.8	223.6 ± 66.7	340.2 ± 212.5	242.4 ± 138.5	18.26 ± 31.63[b]	36.26 ± 31.49[b]	ND
皮膚	173.6 ± 69.2	456.0 ± 21.7	452.4 ± 132.7	331.9 ± 60.4	118.6 ± 38.7	87.88 ± 39.86	20.33 ± 8.05
骨格筋	48.54 ± 4.90	94.55 ± 28.74	87.18 ± 33.69	67.91 ± 13.10	23.81 ± 5.39	18.46 ± 4.39	7.033 ± 2.754
骨	8.689 ± 2.711	20.71 ± 15.17	19.01 ± 4.51	19.63 ± 4.68	8.175 ± 1.452	10.48 ± 2.23	6.820 ± 3.390
骨髄	59.77 ± 8.87	133.0 ± 26.3	108.7 ± 44.7	96.74 ± 14.03	46.27 ± 6.03	24.96 ± 23.68[b]	3.113 ± 5.392[b]
白色脂肪細胞	165.5 ± 37.1	1100 ± 457	1218 ± 384	1372 ± 200	493.0 ± 290.7	154.1 ± 81.4	29.85 ± 6.57
褐色脂肪細胞	587.0 ± 113.2	1503 ± 395	1099 ± 207	860.3 ± 190.2	216.7 ± 112.1	107.3 ± 46.0	21.84 ± 5.61
胃	318.9 ± 85.3	345.1 ± 113.3	251.8 ± 89.7	184.1 ± 31.8	47.63 ± 16.40	30.50 ± 6.12	10.64 ± 4.00
小腸	358.1 ± 93.2	983.4 ± 144.5	1215 ± 473	763.8 ± 143.9	175.9 ± 58.4	89.73 ± 37.91	8.731 ± 1.240
大腸	71.90 ± 14.49	213.0 ± 109.0	482.9 ± 215.2	436.0 ± 121.5	146.2 ± 45.2	88.48 ± 41.45	9.808 ± 1.763
脳脊髄液	ND	1.574 ± 2.727[b]	ND	ND	ND	ND	ND

平均値 ± 標準偏差（n = 3），ND：未検出

[a]0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[b]3 例中 1 例又は 2 例が ND だったため，ND を 0 として平均値を算出。

2.6.5.5.5　　薬物動態試験：分布（5）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

動物種／系統		ラット／SD					
性／数		雌／21（各時点 3）					
溶媒／投与形態		コーン油／溶液					
投与方法 [a]		単回皮下					
投与量（mg/kg）		3					
比放射能（放射化学的純度）		4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）					
定量法		LSC					
定量対象		放射能					
組織内濃度（ng eq./mL or g tissue）							
組織／投与後時間（h）	1	4	8	24	48	72	168
血液	67.07 ± 20.30	156.1 ± 34.2	213.8 ± 54.5	108.9 ± 18.8	64.70 ± 18.88	42.67 ± 24.27	8.692 ± 1.570
血漿	103.1 ± 33.3	243.8 ± 42.7	351.4 ± 95.1	168.2 ± 35.3	95.73 ± 33.44	30.77 ± 16.71	8.199 ± 1.439
大脳	44.81 ± 16.09	95.41 ± 18.94	129.5 ± 28.9	53.07 ± 9.16	28.98 ± 15.09	9.202 ± 4.584	1.169 ± 2.025[b]
小脳	45.25 ± 16.73	93.63 ± 19.02	126.6 ± 29.7	51.88 ± 12.18	26.36 ± 14.96	8.531 ± 3.623	2.471 ± 1.009
延髄	45.75 ± 18.64	92.77 ± 17.83	127.4 ± 29.8	50.41 ± 10.25	24.99 ± 13.20	8.849 ± 2.771	2.122 ± 1.986[b]
下垂体	84.32 ± 23.13	183.8 ± 11.7	215.5 ± 55.1	96.22 ± 19.31	48.84 ± 16.32	ND	ND
眼球	17.94 ± 2.56	38.82 ± 16.32	49.35 ± 14.25	23.76 ± 4.24	14.93 ± 3.55	7.568 ± 2.813	3.094 ± 0.462
ハーダー腺	229.5 ± 78.5	606.3 ± 126.7	964.1 ± 225.3	376.6 ± 47.1	205.4 ± 94.6	74.18 ± 25.68	12.74 ± 3.05
顎下腺	102.6 ± 35.1	208.0 ± 42.6	277.8 ± 66.1	117.1 ± 19.5	61.24 ± 27.47	25.85 ± 12.44	6.528 ± 1.839
腸間膜リンパ節	111.9 ± 53.0	227.0 ± 44.5	491.0 ± 320.9	275.4 ± 67.6	87.40 ± 42.04	38.23 ± 14.09	8.241 ± 1.096
甲状腺	146.3 ± 62.9	419.8 ± 171.7	325.4 ± 121.7	209.7 ± 85.7	98.57 ± 33.61	46.04 ± 19.33	ND
気管	107.1 ± 38.4	165.2 ± 54.9	272.1 ± 50.8	144.8 ± 47.1	63.99 ± 32.99	23.77 ± 13.36	4.300 ± 4.098[b]
胸腺	51.53 ± 17.21	115.1 ± 26.5	155.2 ± 31.4	63.86 ± 13.79	40.22 ± 18.84	20.74 ± 10.68	6.447 ± 2.551
心臓	94.72 ± 25.94	207.6 ± 36.0	275.7 ± 68.1	112.5 ± 29.3	56.20 ± 25.57	22.55 ± 10.39	5.725 ± 2.237
肺	104.6 ± 35.5	224.3 ± 44.7	291.0 ± 63.5	126.4 ± 32.2	73.76 ± 27.33	30.88 ± 15.33	9.668 ± 4.199

（続く）

組織内濃度（ng eq./mL or g tissue）							
組織／投与後時間（h）	1	4	8	24	48	72	168
肝臓	538.4 ± 210.0	1029 ± 119	1643 ± 465	770.5 ± 164.4	391.5 ± 142.6	158.2 ± 80.0	29.29 ± 3.07
副腎	451.2 ± 135.1	1068 ± 302	1224 ± 327	483.6 ± 125.9	246.3 ± 139.4	93.39 ± 43.30	18.39 ± 3.51
腎臓	215.1 ± 55.7	399.0 ± 61.9	603.2 ± 130.6	323.3 ± 62.2	199.6 ± 88.3	109.4 ± 78.1	25.09 ± 4.34
脾臓	56.91 ± 16.68	123.9 ± 23.1	168.8 ± 33.5	72.70 ± 15.20	43.66 ± 18.40	21.18 ± 9.40	7.416 ± 2.462
膵臓	131.3 ± 34.5	303.7 ± 35.0	361.8 ± 75.2	179.5 ± 40.2	93.97 ± 47.45	36.84 ± 13.57	7.242 ± 1.425
動脈	60.12 ± 24.95	107.8 ± 34.3	127.8 ± 25.1	90.89 ± 37.25	58.89 ± 32.84	19.39 ± 8.67	3.390 ± 5.872[b]
静脈	124.6 ± 66.1	427.8 ± 375.8	449.1 ± 103.0	207.9 ± 101.7	105.1 ± 26.9	17.07 ± 29.57[b]	ND
皮膚	178.9 ± 107.3	512.5 ± 119.7	860.9 ± 152.3	464.3 ± 83.7	214.1 ± 149.8	73.92 ± 35.78	12.84 ± 2.98
骨格筋	52.38 ± 16.56	109.4 ± 18.2	151.8 ± 42.0	63.22 ± 22.32	35.44 ± 21.31	14.06 ± 5.91	5.320 ± 1.884
骨	11.11 ± 1.98	22.80 ± 9.43	21.50 ± 8.99	15.31 ± 2.72	10.24 ± 2.02	7.135 ± 2.701	5.253 ± 5.444[b]
骨髄	69.12 ± 14.89	151.9 ± 36.8	170.9 ± 49.9	89.38 ± 21.52	58.95 ± 19.10	30.93 ± 16.00	ND
白色脂肪細胞	192.4 ± 78.9	1045 ± 213	2455 ± 493	2271 ± 596	1093 ± 681	304.5 ± 129.6	19.53 ± 2.83
褐色脂肪細胞	722.0 ± 245.2	1736 ± 423	1870 ± 305	1028 ± 352	376.0 ± 190.1	149.3 ± 70.0	14.24 ± 2.90
胃	1780 ± 2227	609.5 ± 129.2	1476 ± 1404	202.1 ± 47.5	68.03 ± 25.97	38.39 ± 13.97	7.654 ± 1.850
小腸	474.1 ± 238.8	657.0 ± 141.1	1411 ± 508	567.5 ± 143.0	321.9 ± 179.7	84.70 ± 48.98	6.702 ± 1.375
大腸	88.84 ± 34.16	248.3 ± 122.4	764.8 ± 342.6	539.9 ± 22.4	249.6 ± 176.4	93.33 ± 41.47	8.638 ± 1.728
卵巣	121.9 ± 33.0	294.8 ± 59.5	454.4 ± 82.7	199.4 ± 46.6	90.07 ± 36.36	39.15 ± 17.47	9.256 ± 1.822
子宮	51.62 ± 14.79	163.2 ± 17.6	251.3 ± 69.3	126.6 ± 43.4	77.49 ± 39.90	33.42 ± 17.32	8.301 ± 2.721
脳脊髄液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

平均値 ± 標準偏差（n = 3），ND：未検出

[a]0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[b]3 例中 1 例又は 2 例が ND だったため，ND を 0 として平均値を算出。

2.6.5.5.7　　薬物動態試験：分布（7）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025261，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-01

動物種／系統	ラット／SD	ラット／SD
性／数	雄／1	雌／1
溶媒／投与形態	コーン油／溶液	コーン油／溶液
投与方法 [a]	単回皮下	単回皮下
投与量（mg/kg）	3	3
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（99.2%）	
定量法	QWBA	
定量対象	放射能	
組織内濃度（ng eq./g tissue）[b]		
組織／投与後時間（h）	4	4
血液	196.2	153.2
大脳	67.90	108.1
小脳	61.92	95.22
延髄	60.38	110.2
下垂体	172.3	165.1
眼球	BLQ	BLQ
ハーダー腺	415.5	650.4
顎下腺	173.0	200.6
甲状腺	235.8	216.9
胸腺	69.24	89.07
心臓	171.1	214.5
肺	201.3	212.8
肝臓	723.9	683.1
副腎	1033	1329
腎臓	358.9	333.5

（続く）

組織内濃度（ng eq./g tissue）[b]		
組織／投与後時間（h）	4	4
脾臓	100.6	138.7
膵臓	252.3	246.4
精巣	121.6	NA
精嚢	BLQ	NA
皮膚	326.2	337.3
骨格筋	98.17	143.8
骨	BLQ	BLQ
骨髄	88.99	150.3
白色脂肪細胞	730.7	1124
褐色脂肪細胞	555.2	704.2
胃	161.4	243.3
小腸	255.0	356.4
大腸	74.52	136.9
卵巣	NA	239.1
子宮	NA	144.0

BLQ：定量下限未満（< 36.13 ng eq./g tissue），NA：該当なし

[a]0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[b] 個体あたり 3 枚又は 4 枚の全身凍結切片よりラジオルミノグラムを作成，同一切片上に調製された検量線試料（規定量の ^{14}C-グルコースを添加）を用いて切片ごとに組織内濃度を算出し，各切片の平均値を表示。目視により切片中の組織内濃度を評価不能とした場合は平均値の算出から外した。

報告書番号：027362，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-02

動物種／系統	ラット／Long-Evans						
性／数	雄／21（各時点 3）						
溶媒／投与形態	コーン油／溶液						
投与方法 [a]	単回皮下						
投与量（mg/kg）	3						
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（98.0%）						
定量法	LSC						
定量対象	放射能						
組織内濃度（ng eq./mL or g tissue）							
組織／投与後時間（h）	1	4	8	24	48	72	168
血液	77.44 ± 11.12	171.6 ± 59.4	256.5 ± 129.5	200.1 ± 61.5	115.2 ± 6.1	102.9 ± 15.0	19.19 ± 8.14
血漿	121.1 ± 15.5	264.3 ± 93.2	419.5 ± 237.9	300.1 ± 90.5	169.3 ± 5.7	166.5 ± 17.6	21.50 ± 10.11
眼球	21.97 ± 4.64	39.42 ± 11.64	60.45 ± 21.19	50.17 ± 9.41	23.82 ± 5.44	24.09 ± 4.02	8.478 ± 2.517
肺	85.73 ± 19.97	170.6 ± 57.3	224.7 ± 101.8	145.6 ± 34.4	70.56 ± 6.03	61.04 ± 8.22	13.82 ± 4.59
肝臓	476.9 ± 62.1	975.0 ± 272.9	1313 ± 639	757.2 ± 142.0	397.6 ± 54.0	314.8 ± 64.8	56.08 ± 24.05
副腎	427.4 ± 85.3	780.5 ± 246.4	811.7 ± 264.0	458.8 ± 57.0	153.7 ± 27.7	81.12 ± 20.00	19.85 ± 7.69
腎臓	223.7 ± 16.4	382.4 ± 88.7	474.4 ± 200.4	291.2 ± 64.1	157.9 ± 13.1	120.9 ± 23.4	32.13 ± 14.13
皮膚（白色）	130.4 ± 40.3	444.4 ± 154.7	625.3 ± 168.2	346.0 ± 66.2	132.8 ± 33.1	90.06 ± 19.04	21.74 ± 7.92
皮膚（有色）	124.5 ± 28.5	353.9 ± 101.7	474.6 ± 186.6	268.0 ± 63.5	125.8 ± 9.7	93.40 ± 21.57	24.25 ± 7.04
骨格筋	37.88 ± 7.86	79.78 ± 38.14	83.50 ± 33.70	58.30 ± 14.08	27.68 ± 3.44	20.31 ± 4.98	3.743 ± 6.484[b]
白色脂肪細胞	149.5 ± 61.8	566.5 ± 116.9	1262 ± 578	1178 ± 285	370.3 ± 93.2	177.3 ± 92.0	24.06 ± 11.42
褐色脂肪細胞	733.7 ± 112.0	1369 ± 476	1593 ± 541	899.7 ± 202.6	237.3 ± 25.9	114.7 ± 52.4	20.02 ± 10.09
小腸	286.9 ± 20.0	940.0 ± 449.4	972.9 ± 233.0	583.2 ± 251.0	184.6 ± 17.9	216.3 ± 81.4	8.841 ± 8.756[b]

（続く）

薬物動態パラメータ								
組織／薬物動態パラメータ	C_{max} (ng eq./mL or g)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$[c] (h)	AUC_t[d] (ng eq.·h/mL or g)	AUC_∞ (ng eq.·h/mL or g)	CL/F (mL/h/kg)	V_z/F (mL/kg)	MRT_∞ (h)
血液	256.5	8.0	44.24	17180	18440	162.7	10380	62.00
血漿	419.5	8.0	37.72	26450	27680	108.4	5899	55.72
眼球	60.45	8.0	74.88	4214	5154	NA	NA	NA
肺	224.7	8.0	49.07	11950	12950	NA	NA	NA
肝臓	1313	8.0	41.28	63760	67170	NA	NA	NA
副腎	811.7	8.0	42.33	30390	31570	NA	NA	NA
腎臓	474.4	8.0	51.65	24940	27350	NA	NA	NA
皮膚（白色）	625.3	8.0	46.20	24620	26070	NA	NA	NA
皮膚（有色）	474.6	8.0	50.18	21380	23140	NA	NA	NA
骨格筋	83.50	8.0	40.91	4419	4642	NA	NA	NA
白色脂肪細胞	1262	8.0	31.20	59140	60200	NA	NA	NA
褐色脂肪細胞	1593	8.0	34.81	53720	54700	NA	NA	NA
小腸	972.9	8.0	25.11	43090	43440	NA	NA	NA

組織内濃度は平均値 ± 標準偏差（n = 3），薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，NA：該当なし

[a]0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[b]3 例中 1 例又は 2 例が未検出（ND）だったため，ND を 0 として平均値を算出。

[c] 半減期算出時間範囲はいずれも投与後 48 時間から 168 時間。

[d]t はいずれも 168 時間。

2.6.5.5.11　　薬物動態試験：分布（11）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：027900，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-07

動物種／系統	ラット／SD					
性／数	雄／17（各時点 1）					
皮膚状態 [a]	無傷					
溶媒／投与形態 [b]	軟膏 1%					
投与方法 [c]	単回及び反復経皮					
投与量（mg/kg）	3					
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 97.3%）					
試料採取時点	単回投与：投与開始後 4，8，24，48，72，168 時間，反復投与：投与 7 日目，14 日目の投与開始後 24 時間，投与 21 日目（最終）の投与開始後 4，8，24，48，72，96，168，336，672 時間					
定量法	QWBA					
定量対象	放射能					
薬物動態パラメータ（単回投与）[d]						
組織 [e]／薬物動態パラメータ	C_{max}（ng eq./g）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$ [f]（h）	AUC_{24h}（ng eq.·h/g）	AUC_t（ng eq.·h/g）	AUC_∞（ng eq.·h/g）
血液	92.84	24	NT	1084	2850 (t: 48 h)	NT
心臓	45.19	24	NT	361.5	1364 (t: 72 h)	NT
肺	93.67	24	NT	1080	4060 (t: 72 h)	NT
肝臓	227.3	24	47.72 (48-168 h)	3360	14170 (t: 168 h)	15510
副腎	98.40	24	NT	1406	3319 (t: 48 h)	NT
腎臓	102.6	24	NT	1496	4746 (t: 72 h)	NT
皮膚	49.22	24	NT	610.4	2222 (t: 72 h)	NT
投与部位皮膚 [g]	33390	24	32.76 (48-168 h)	551000	3065000 (t: 168 h)	3185000
白色脂肪細胞	188.6	24	NT	2980	8312 (t: 72 h)	NT
褐色脂肪細胞	124.7	24	NT	2145	5689 (t: 72 h)	NT
小腸	210.1	24	65.53 (48-168 h)	3247	9817 (t: 168 h)	11170

（続く）

薬物動態パラメータ（21 日間反復投与）[d]						
組織[e]／薬物動態パラメータ	C_{max} (ng eq./g)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$[f] (h)	AUC_{24h} (ng eq.·h/g)	AUC_t (ng eq.·h/g)	AUC_∞ (ng eq.·h/g)
血液	183.9	24	61.58 (48-96 h)	3359	12110 (t: 96 h)	18750
心臓	81.71	4.0	19.66 (48-96 h)	1575	4737 (t: 96 h)	5065
肺	158.9	24	29.14 (48-96 h)	2970	10070 (t: 96 h)	11750
肝臓	353.5	24	57.65 (48-168 h)	7122	28270 (t: 168 h)	32620
副腎	184.1	4.0	75.43 (24-72 h)	3469	9942 (t: 72 h)	21260
腎臓	202.5	24	114.4 (48-168 h)	3801	17050 (t: 168 h)	26100
皮膚	676.7	8.0	50.14 (24-96 h)	11730	26150 (t: 96 h)	34440
投与部位皮膚[g]	28340	24	91.11 (72-672 h) 57.72 (48-168 h)	503300	1960000 (t: 672 h)	1966000
白色脂肪細胞	362.2	8.0	31.36 (24-96 h)	6941	16490 (t: 96 h)	18890
褐色脂肪細胞	175.9	24	38.85 (48-96 h)	3652	11310 (t: 96 h)	14240
小腸	387.2	4.0	42.62 (72-168 h)	4833	14470 (t: 168 h)	15380

薬物動態パラメータは各時点の組織内濃度推移より算出，時間は初回投与又は投与 21 日目の投与開始からの時間を表示，NT：算出不能

[a] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。反復投与期間中も週 1 回程度の頻度で毛刈りした。

[b] ^{14}C-ジファミラストを使用して，被験薬と同成分の軟膏を作製。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。反復する場合は，ふき取った後に新たに塗布する操作を 21 日間繰り返した。

[d] 個体あたり 3 枚の全身凍結切片よりラジオルミノグラムを作成，同一切片上に調製された検量線試料（規定量の ^{14}C-グルコースを添加）を用いて切片ごとに組織内濃度を算出。各時点の各切片の組織内濃度の平均値より PK パラメータを算出。目視により切片中の組織内濃度を評価不能とした場合は平均値の算出から除外した。

[e] 大脳，小脳，眼球はいずれの採取時点でも未検出だったため，薬物動態パラメータを算出しなかった。

[f] (　) 内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

[g] ふき取り後に測定。

2.6.5.5.13　　薬物動態試験：分布（血球移行）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，023856，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03，4.2.2.2-05

動物種／系統		ラット／SD			ビーグル犬		
性／数		雌雄／各 12（各時点 3）			雄／3		
溶媒／投与形態		コーン油／溶液			コーン油／溶液		
投与方法 [a]		単回皮下			単回皮下		
投与量（mg/kg）		3			3		
比放射能（放射化学的純度）		4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）			4.77 MBq/mg（≥ 99.20%）		
定量法		LSC					
定量対象		放射能					
性	投与後時間（h）	血漿中濃度（ng eq./mL）	血液中濃度（ng eq./mL）	血球分配率（%）	血漿中濃度（ng eq./mL）	血液中濃度（ng eq./mL）	血球分配率（%）
雄	1	96.67 ± 17.06	67.87 ± 12.96	10.8 ± 2.1	27.78 ± 22.52	17.09 ± 13.57	5.48 ± 9.49
	4	247.1 ± 139.7	169.5 ± 92.1	10.1 ± 4.2	48.09 ± 23.86	28.93 ± 16.28	2.59 ± 4.49
	8	326.6 ± 106.3	209.3 ± 64.4	4.1 ± 2.2	61.43 ± 27.49	37.64 ± 18.57	3.50 ± 5.79
	24	271.0 ± 62.8	176.7 ± 38.2	7.4 ± 2.6	NA	NA	NA
雌	1	103.1 ± 33.3	67.07 ± 20.30	6.1 ± 3.8	NA	NA	NA
	4	243.8 ± 42.7	156.1 ± 34.2	3.8 ± 3.8	NA	NA	NA
	8	351.4 ± 95.1	213.8 ± 54.5	1.3 ± 2.1	NA	NA	NA
	24	168.2 ± 35.3	108.9 ± 18.8	3.2 ± 3.7	NA	NA	NA
報告書番号		025077			023856		
資料番号		4.2.2.2-03			4.2.2.2-05		

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NA：該当なし

[a] ラットは 0.5 mL/kg，イヌは 0.1 mL/kg の容量で皮下投与。

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6.1　薬物動態試験：たん白結合（in vitro）　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：023081，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-03

試験系	in vitro					
試験法	超遠心法（4°C，18 時間）					
試料／性	血清（被験物質を添加して，37°C，5 分間インキュベーション）／雄					
被験物質	^{14}C-ジファミラスト					
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 99.3%）					
定量法	LSC					
定量対象	放射能					
たん白結合率（%）						
設定濃度濃度（ng/mL）／動物種	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ミニブタ	ヒト
30	NC	NC	99.3 ± 0.1	NC	99.6 ± 0.1	99.7[a]
300	99.9 ± 0.0	99.7 ± 0.1	99.4 ± 0.1	99.9 ± 0.0	99.6 ± 0.1	99.7 ± 0.0
3000	99.9 ± 0.0	99.8 ± 0.0	99.4 ± 0.0	99.9 ± 0.0	99.7 ± 0.0	99.7 ± 0.0

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NC：遠心上清の放射能濃度が 3 例中 2 例又は 3 例で定量下限未満だったため，算出せず

[a]2 例の平均値を表示（残り 1 例は定量下限未満だったため，除外して算出）。

2.6.5.6.2　　薬物動態試験：たん白結合（in vivo）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，023856，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03，4.2.2.2-05

動物種／系統		ラット／SD	ビーグル犬
性／数		雌雄／各 12（各時点 3）	雄／3
溶媒／投与形態		コーン油／溶液	コーン油／溶液
投与方法 [a]		単回皮下	単回皮下
投与量（mg/kg）		3	3
比放射能（放射化学的純度）		4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）	4.77 MBq/mg（≥ 99.20%）
試料		血漿	
定量法		LSC	
定量対象		放射能	
性	投与後時間（h）	たん白結合率（%）	たん白結合率（%）
雄	1	97.8[b]	88.16 ± 9.11
	4	99.0 ± 0.3	95.96 ± 1.31
	8	99.1 ± 0.2	97.80[b]
	24	98.9 ± 0.5	NA
雌	1	98.3[b]	NA
	4	99.2 ± 0.2	NA
	8	99.1 ± 0.2	NA
	24	97.9 ± 0.3	NA
報告書番号		025077	023856
資料番号		4.2.2.2-03	4.2.2.2-05

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NA：該当なし

[a] ラットは 0.5 mL/kg，イヌは 0.1 mL/kg の容量で皮下投与。

[b] 2 例の平均値を表示（残り 1 例は遊離型画分である上清の放射能濃度が定量下限未満だったため，除外して算出）。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1　薬物動態試験：胎盤移行性（1）　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025261，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.3-01

動物種／系統	ラット／SD（妊娠 18 日目）			
性／数	雌／4（各時点 1）			
溶媒／投与形態	コーン油／溶液			
投与方法 [a]	単回皮下			
投与量（mg/kg）	3			
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（99.2%）			
定量法	QWBA			
定量対象	放射能			
組織内濃度（ng eq./g tissue）[b]				
組織／投与後時間（h）	4	8	24	48
血液	122.3	143.2	173.6	48.19
大脳	63.99	76.72	87.52	NC
小脳	47.16	64.85	82.01	NC
延髄	38.56	74.45	75.67	NC
下垂体	121.3	134.4	155.5	NC
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	416.6	682.7	567.8	181.7
顎下腺	149.8	191.2	148.6	54.68
甲状腺	142.5	485.8	247.3	144.2
胸腺	74.96	87.97	89.32	BLQ
心臓	157.9	208.4	177.0	47.80

（続く）

組織内濃度（ng eq./g tissue）[b]				
組織／投与後時間（h）	4	8	24	48
肺	175.2	197.2	180.8	63.99
肝臓	553.8	651.5	754.7	238.1
副腎	734.8	736.5	764.4	651.4
腎臓	361.1	413.4	442.5	176.3
脾臓	83.23	273.0	189.7	91.55
膵臓	220.9	231.9	234.8	72.19
皮膚	296.5	327.2	370.4	166.8
骨格筋	85.50	117.4	105.2	NC
骨	BLQ	BLQ	BLQ	NC
骨髄	71.43	102.5	99.29	NC
白色脂肪細胞	544.2	1026	1777	1053
褐色脂肪細胞	1100	1154	1190	344.2
胃	135.5	301.0	229.1	82.78
小腸	250.5	332.1	311.4	180.8
大腸	84.87	248.7	139.9	211.8
卵巣	212.4	230.0	419.5	95.27
子宮	102.0	128.3	235.1	82.43
乳腺	526.0	1003	1144	396.0
羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎盤	127.4	177.3	225.2	88.49

（続く）

組織内濃度（ng eq./mL or g tissue）[b]				
組織／投与後時間（h）	4	8	24	48
胎児	177.2	213.0	397.7	152.1
胎児血液	212.3	267.9	373.7	199.5
胎児脳	53.20	87.94	81.41	BLQ
胎児心臓	75.22	119.1	136.7	60.44
胎児肺	116.1	220.8	258.5	130.0
胎児肝臓	132.7	227.8	323.4	160.1
胎児腎臓	150.8	203.9	466.8	140.2

BLQ：定量下限未満（< 36.13 ng eq./g tissue），NC：目視により全ての切片中の組織内濃度が評価不能だったため，算出せず

[a]0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[b] 個体あたり 4 枚又は 5 枚の全身凍結切片よりラジオルミノグラムを作成，同一切片上に調製された検量線試料（規定量の ^{14}C-グルコースを添加）を用いて切片ごとに組織内濃度を算出し，各切片の平均値を表示。目視により切片中の組織内濃度を評価不能とした場合は平均値の算出から除外した。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo

2.6.5.9.1　薬物動態試験：血漿中代謝物　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：032439，026025，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-01，4.2.2.4-02

動物種	マウス	ラット	ウサギ	ビーグル犬	ミニブタ
試料	血漿				
試料入手元の試験	13 週間反復経皮投与がん原性予備試験 報告書番号 030953 資料番号 4.2.3.2-13	4 週間反復皮下投与 TK 試験 報告書番号 030740 資料番号 4.2.3.5.3-03	4 週間反復経皮投与毒性試験 報告書番号 025700 資料番号 4.2.3.2-05	39 週間反復皮下投与毒性試験 報告書番号 031545 資料番号 4.2.3.2-08	39 週間反復経皮投与毒性試験 報告書番号 031648 資料番号 4.2.3.2-11
分析法	LC/MS				
血漿中で検出された化合物 [a]					
ジファミラスト	P	P	P	P	P
MAP-15484	P	P	P	P	A
MAP-15485	P	P	P	P	P
MAP-15497	P	P	A	P	P
MAP-15583	P	P	P[b]	P	P
MAP-15585	P	P	P[b]	P	P
MAP-15606	P	P	P[b]	P	P
MAP-15497 グルクロン酸抱合体	P	P	A	P	P
MAP-15606 グルクロン酸抱合体	P	A	P[b]	A	P
その他	上記以外に検出された未同定代謝物の多くはジファミラスト代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。ヒト血漿中で検出された全ての代謝物が動物の血漿でも認められた事から，ヒト特異的代謝物はないと判断された。				
報告書番号	032439	032439	026025	032439	032439
資料番号	4.2.2.4-01	4.2.2.4-01	4.2.2.4-02	4.2.2.4-01	4.2.2.4-01

TK：トキシコキネティックス

[a]P：当該化合物が検出された，A：当該化合物が検出されなかった。

[b]4.2.2.4-01 試験で測定された標品のスペクトルデータより同一であると判断。

2.6.5.9.2　　薬物動態試験：血漿，糞尿，胆汁，投与部位皮膚中代謝物　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025707，027820，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-03，4.2.2.4-04

動物種／系統	ラット／SD		ラット／SD	
性／数	雌雄／各時点 3		雌雄／各時点 3	
溶媒／投与形態 [a]	軟膏 1%		コーン油／溶液	
投与方法 [b]	単回経皮（無傷皮膚）		単回皮下	
投与量（mg/kg）	3		3	
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 97.2%）		4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）	
分析法	HPLC/FSA，LC/MS			
血漿中存在比（%）（AUC_t / AUC_{total}）				
性別	雄	雌	雄	雌
ジファミラスト（未変化体）	10.2	22.8	10.8	21.0
MAP-15484	9.0	10.4	11.8	13.5
MAP-15485	9.7	14.0	9.0	15.0
MAP-15497	NC	NC	NC	NC
MAP-15583[c]	32.9	12.4	35.1	10.1
MAP-15585[c]	9.7	10.5	14.1	12.9
未変化体，代謝物の合計 [d]	71.5	70.1	80.8	72.5
投与開始後 24 時間における投与部位皮膚 [e] の総放射能に対する割合（%）				
ジファミラスト（未変化体）	93.05 ± 1.80	90.76 ± 1.43	NA	NA
MAP-15484	0.28 ± 0.11	0.63 ± 0.62	NA	NA
MAP-15485	0.98 ± 0.11	0.94 ± 0.37	NA	NA
MAP-15497	0.84 ± 0.41	0.80 ± 0.71	NA	NA
未変化体，既知代謝物の合計	95.16 ± 1.39	93.13 ± 1.04	NA	NA

排泄率（%）

投与経路／性	試料	採取時間（h）	ジファミラスト（未変化体）	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	未変化体，既知代謝物の合計	未同定代謝物を含めた合計
経皮／雄	尿	0～48	NC	0.66 ± 0.04	NC	NC	0.66 ± 0.04	2.67 ± 0.37
	糞	0～48	0.02 ± 0.03	0.49 ± 0.20	3.78 ± 1.10	0.72 ± 0.20	5.01 ± 1.40	11.58 ± 2.63
経皮／雌	尿	0～48	NC	0.76 ± 0.39	0.08 ± 0.06	NC	0.84 ± 0.43	3.70 ± 1.33
	糞	0～48	0.02 ± 0.03	0.56 ± 0.26	7.69 ± 3.60	1.11 ± 0.45	9.39 ± 4.32	18.97 ± 8.36
皮下／雄	尿	0～48	NC	2.85 ± 0.24	0.01 ± 0.01	NC	2.86 ± 0.25	9.48 ± 0.22
	糞	0～48	0.24 ± 0.07	3.19 ± 0.19	28.65 ± 5.41	2.06 ± 0.16	34.14 ± 5.18	75.89 ± 6.35
	胆汁	0～24	0.00 ± 0.01	NC	0.20 ± 0.10	0.09 ± 0.04	0.30 ± 0.13	38.64 ± 8.41
皮下／雌	尿	0～48	NC	2.41 ± 0.39	0.02 ± 0.02	NC	2.43 ± 0.40	10.37 ± 1.32
	糞	0～48	0.49 ± 0.07	1.43 ± 0.26	30.66 ± 6.44	2.82 ± 0.60	35.40 ± 6.88	67.30 ± 12.15
	胆汁	0～24	0.01 ± 0.01	NC	0.18 ± 0.04	0.09 ± 0.03	0.28 ± 0.07	37.90 ± 9.42

主な未同定代謝物　尿：代謝物のグルクロン酸抱合体，硫酸抱合体，糞：未変化体の酸化的代謝物及び MAP-15485 の酸化的代謝物，胆汁：MAP-15485 のグルクロン酸抱合体

平均値 ± 標準偏差（n = 3），血漿中存在比は各時点の血漿中濃度（ng eq./mL）の平均値より算出された AUC を使用

NA：該当なし，NC：試料中の放射能が未検出だったため，算出せず

[a] ^{14}C-ジファミラストを使用して，被験薬と同成分の軟膏を作製。

[b] 経皮投与：投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。2.5 × 4 cm の範囲に 0.3g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。
皮下投与：0.5 mL/kg の容量で投与。

[c] 4.2.2.4-04 試験のスペクトルデータより構造推定，4.2.2.4-01 試験で測定された標品のスペクトルデータより同一であると判断。

[d] 既知代謝物である MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497 の他に，MAP-15485 グルクロン酸抱合体及び MAP-15485 硫酸抱合体も含めて合計を算出

[e] ふき取り後に測定。

2.6.5.9.4　　薬物動態試験：血漿及び糞尿中代謝物　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：023856，027820，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-05，4.2.2.4-04

動物種／系統		ビーグル犬					
性／数		雄／3					
溶媒／投与形態		コーン油／溶液					
投与方法 [a]		皮下					
投与量（mg/kg）		3					
比放射能（放射化学的純度）		4.77 MBq/mg（≥ 99.20%）					
分析法		FSA，LC/MS					
総放射能に対する割合（%）							
試料	採取時間（h）	ジファミラスト（未変化体）	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	未変化体，既知代謝物の合計	
血漿	1	45.00 ± 10.18	2.72 ± 0.43	6.69 ± 5.87	8.05 ± 7.96	62.46 ± 19.61	
	4	51.11 ± 5.55	6.03 ± 8.61	6.86 ± 5.17	13.08 ± 2.45	77.08 ± 4.72	
	8	48.13 ± 5.80	7.64 ± 7.38	11.86 ± 6.92	16.75 ± 1.59	84.38 ± 2.27	
排泄率（% of dose）							
試料	採取時間（h）	ジファミラスト（未変化体）	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	未変化体，既知代謝物の合計	未同定代謝物を含めた合計
尿	0～48	NC	0.14 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.15 ± 0.03	0.81 ± 0.16
糞	0～48	0.32 ± 0.40	0.32 ± 0.19	11.03 ± 7.97	21.62 ± 6.68	33.29 ± 13.76	51.09 ± 19.09

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NA：該当なし，NC：試料中の放射能が未検出だったため，算出せず

[a]0.1 mL/kg の容量で皮下投与。

2.6.5.9.5　　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：025444，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-01

動物種／系統	ラット／SD								
性／数	雄／12[a]			雄／12[a]			雄／12[a]		
皮膚状態[b]	無傷			無傷			無傷		
溶媒／投与形態	軟膏 0.1%			軟膏 0.3%			軟膏 1%		
投与方法[c]	経皮			経皮			経皮		
投与量（mg/kg）	0.3			0.9			3		
試料	血漿								
定量法	LC-ESI-MS/MS								
定量対象	MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497								
薬物動態パラメータ									
代謝物名	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
C_{max}（ng/mL）	0.9679	1.974	NT	2.524	5.593	0.06099	7.012	15.81	0.1136
t_{max}（h）	16	8	NT	16	4	16	28	8	8
$t_{1/2}$（h）[d]	103.6 (16-48 h)	7.813 (24-72 h)	NT	6.966 (48-72 h)	9.658 (28-72 h)	11.13 (16-28 h)	11.27 (28-72 h)	16.48 (48-72 h)	11.36 (26-36 h)
AUC_t（ng·h/mL）	35.05 (t: 48 h) [63.1%]	53.85 (t: 72 h) [72.5%]	NT	79.84 (t: 72 h) [49.0%]	162.3 (t: 72 h) [74.6%]	1.237 (t: 28 h) [0.5%]	240.4 (t: 72 h) [61.7%]	447.9 (t: 72 h) [86.1%]	3.327 (t: 36 h) [0.6%]
AUC_∞（ng·h/mL）	139.3	54.07	NT	80.21	163.8	1.754	247.9	464.1	4.345

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，時間は投与開始からの時間を表示，[　　] 内の数値は未変化体の AUC_t に対する割合（モル比），NT：算出不能

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより採血した。

[b] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。

[d] (　) 内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

（続き）　　報告書番号：025444，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-01

動物種／系統	ラット／SD								
性／数	雄／12[a]			雌／12[a]			雄／12[a]		
皮膚状態[b]	無傷			無傷			損傷		
溶媒／投与形態	軟膏 3%			軟膏 1%			軟膏 1%		
投与方法[c]	経皮			経皮			経皮		
投与量（mg/kg）	9			3			3		
試料	血漿								
定量法	LC-ESI-MS/MS								
定量対象	MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497								
薬物動態パラメータ									
代謝物名	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
C_{max}（ng/mL）	7.126	11.68	0.1267	11.97	35.44	0.3370	14.76	28.03	0.2633
t_{max}（h）	36	28	28	28	8	8	28	8	16
$t_{1/2}$（h）[d]	11.69 (48-72 h)	11.36 (48-72 h)	8.223 (32-48 h)	9.903 (36-72 h)	9.670 (16-72 h)	8.025 (26-48 h)	5.775 (36-72 h)	8.168 (24-72 h)	11.97 (16-36 h)
AUC_t（ng·h/mL）	262.2 (t: 72 h) [57.0%]	444.3 (t: 72 h) [72.3%]	3.737 (t: 48 h) [0.6%]	415.1 (t: 72 h) [42.0%]	825.4 (t: 72 h) [62.6%]	9.408 (t: 48 h) [0.6%]	538.5 (t: 72 h) [83.3%]	739.1 (t: 72 h) [85.6%]	6.172 (t: 36 h) [0.6%]
AUC_∞（ng·h/mL）	280.8	467.0	4.104	424.3	833.7	9.881	540.1	742.7	7.563

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，時間は投与開始からの時間を表示，[　　] 内の数値は未変化体の AUC_t に対する割合（モル比）

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより採血した。

[b] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。。損傷皮膚は粘着テープでテープストリッピングを 10 回実施して角質層を除去した。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。

[d]（　）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.9.7　　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：025444，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-01

動物種／系統	ラット／SD								
性／数	雄／12[a]			雄／12[a]			雄／12[a]		
溶媒／投与形態	コーン油／溶液			コーン油／溶液			コーン油／溶液		
投与方法[b]	皮下			皮下			皮下		
投与量（mg/kg）	0.3			1			3		
試料	血漿								
定量法	LC-ESI-MS/MS								
定量対象	MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497								
薬物動態パラメータ									
代謝物名	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
C_{max}（ng/mL）	2.637	5.311	0.03802	9.749	18.86	0.1637	26.55	81.04	0.5082
t_{max}（h）	8	8	6	8	8	8	8	8	6
$t_{1/2}$（h）[c]	21.07 (12-48 h)	12.91 (24-48 h)	NT	18.86 (12-48 h)	10.96 (24-48 h)	16.37 (8-24 h)	69.68 (24-48 h)	12.72 (24-48 h)	13.16 (6-48 h)
AUC_t（ng·h/mL）	48.67 (t: 48 h) [41.0%]	106.1 (t: 48 h) [67.0%]	0.03802 (t: 6 h) [0.0%]	161.6 (t: 48 h) [38.8%]	377.6 (t: 48 h) [67.8%]	2.167 (t: 24 h) [0.4%]	551.0 (t: 48 h) [43.9%]	1572 (t: 48 h) [93.8%]	9.805 (t: 48 h) [0.5%]
AUC_∞（ng·h/mL）	61.97	116.9	NT	196.5	404.5	3.771	1309	1734	10.77

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，[　　] 内の数値は未変化体の AUC_t に対する割合（モル比），NT：算出不能

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより採血した。

[b] 0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[c] (　) 内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

動物種／系統	ラット／SD					
性／数	雄／12[a]			雌／12[a]		
溶媒／投与形態	コーン油／溶液			コーン油／溶液		
投与方法[b]	皮下			皮下		
投与量（mg/kg）	10			3		
試料	血漿					
定量法	LC-ESI-MS/MS					
定量対象	MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497					
薬物動態パラメータ						
代謝物名	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
C_{max}（ng/mL）	67.22	139.7	1.881	19.19	85.72	0.9908
t_{max}（h）	8	8	6	12	6	6
$t_{1/2}$（h）[c]	23.62 (24-48 h)	19.93 (8-48 h)	14.94 (24-48 h)	24.85 (12-48 h)	13.51 (12-48 h)	18.66 (6-48 h)
AUC_t（ng·h/mL）	1425 (t: 48 h) [41.7%]	3326 (t: 48 h) [72.8%]	35.76 (t: 48 h) [0.7%]	594.1 (t: 48 h) [27.0%]	2288 (t: 48 h) [77.8%]	20.44 (t: 48 h) [0.6%]
AUC_∞（ng·h/mL）	2036	4194	42.15	851.9	2574	25.14

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，[　　] 内の数値は未変化体の AUC_t に対する割合（モル比）

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより採血した。

[b] 0.5 mL/kg の容量で皮下投与。

[c]（　）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.9.9　　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：023738，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-04

動物種／系統	ビーグル犬					
性／数	雄／3			雄／3		
溶媒／投与形態	コーン油／溶液			コーン油／溶液		
投与方法[a]	皮下			皮下		
投与量（mg/kg）	0.1			0.3		
試料	血漿					
定量法	LC-ESI-MS/MS					
定量対象	MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497					
薬物動態パラメータ						
代謝物名	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
C_{max}（ng/mL）	0.3371 ± 0.0972	0.5445 ± 0.2129	2.207 ± 1.313	0.9202 ± 0.5245	1.371 ± 0.759	4.252 ± 0.550
t_{max}（h）	17 ± 12	17 ± 13	17 ± 13	24 ± 0	17 ± 13	17 ± 13
$t_{1/2}$（h）[b]	NT	50.60[c] (6-24 h)	14.52[c] (12-48 h)	NT	101.2[c] (2-48 h)	52.61[c] (2-48 h)
AUC_t（ng·h/mL）	4.219 ± 5.369 (t: 4h, 24h, 48 h)[d] [7.2%]	12.46 ± 6.52 (t: 24h, 48 h, 48 h)[d] [15.9%]	39.96 ± 4.73 (t: 48 h) [46.0%]	24.10 ± 19.51 (t: 24h, 48 h, 48 h)[d] [11.9%]	45.18 ± 27.31 (t: 48 h) [16.7%]	111.1 ± 35.7 (t: 48 h) [37.3%]
AUC_∞（ng·h/mL）	NT	20.68[c]	40.46[c]	NT	80.19[c]	150.4[c]

平均値 ± 標準偏差（n = 3），[　　] 内の数値は未変化体の AUC_t に対する代謝物の割合（モル比），NT：算出不能

[a]0.1 mL/kg の容量で皮下投与。

[b]（　）内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

[c]3 匹中 2 匹で算出できなかったため，残りの 1 匹の値を標準偏差なしで表示

[d] 各動物で最終測定可能時点が異なる。

（続き）　　報告書番号：023738，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-04

動物種／系統	ビーグル犬					
性／数	雄／3			雄／3		
溶媒／投与形態	コーン油／溶液			コーン油／溶液		
投与方法[a]	皮下			皮下		
投与量（mg/kg）	1			3		
試料	血漿					
定量法	LC-ESI-MS/MS					
定量対象	MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497					
薬物動態パラメータ						
代謝物名	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
C_{max}（ng/mL）	3.754 ± 0.505	4.964 ± 2.707	15.37 ± 11.50	6.871 ± 2.841	9.492 ± 4.356	27.69 ± 10.49
t_{max}（h）	18 ± 10	18 ± 10	17 ± 12	18 ± 10	27 ± 20	19 ± 9
$t_{1/2}$（h）[b]	69.20[c] (12-48 h)	38.30[c] (12-48 h)	53.24[c] (12-48 h)	24.30[c] (6-48 h)	35.54[c] (8-48 h)	23.86[c] (8-48 h)
AUC_t（ng·h/mL）	89.79 ± 32.87 (t: 48 h) [15.6%]	130.3 ± 76.5 (t: 48 h) [17.0%]	295.7 ± 95.7 (t: 48 h) [34.9%]	204.4 ± 88.3 (t: 48 h) [15.8%]	289.3 ± 143.8 (t: 48 h) [16.8%]	750.7 ± 171.4 (t: 48 h) [39.4%]
AUC_∞（ng·h/mL）	139.3[c]	175.7[c]	616.7[c]	171.8[c]	375.2[c]	1193[c]

平均値 ± 標準偏差（n = 3），[　　] 内の数値は未変化体の AUC_t に対する代謝物の割合（モル比）

[a]0.1 mL/kg の容量で皮下投与。

[b]（　）内の数値は各動物の半減期算出時間範囲を示す。

[c]3 匹中 2 匹で算出できなかったため，残りの 1 匹の値を標準偏差なしで表示

2.6.5.9.11　　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度　　被験物質：ジファミラスト

報告書番号：025584，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-06

動物種／系統	ミニブタ／NIBS	
性／数	雄／3	雄／3
皮膚状態 [a]	無傷	損傷
溶媒／投与形態	軟膏 1%	軟膏 1%
投与方法 [b]	経皮	経皮
投与量（mg/kg）	0.5	0.5
試料	血漿	
定量法	LC-ESI-MS/MS	
定量対象	MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497	
薬物動態パラメータ [c]		
代謝物名	MAP-15485	MAP-15485
C_{max}（ng/mL）	0.04657 ± 0.04411	0.07094 ± 0.07309
t_{max}（h）	24	24
$t_{1/2}$（h）	NT	2.668[d]
AUC_t（ng·h/mL）	0.4400 ± 0.5912 (t: 24h, 26 h)[e] [1.4%]	1.231 ± 1.415 (t: 26h, 28 h)[e] [3.3%]
AUC_∞（ng·h/mL）	NT	1.484[f]

C_{max} 及び AUC_t は定量下限未満のため算出できなかった値を 0 として平均値 ± 標準偏差を算出（n = 3），時間は投与開始からの時間を表示，[　　] 内の数値は未変化体の AUC_t に対する代謝物の割合（モル比），NT：算出不能

[a] 投与前日に背部を毛刈り，電気シェーバーで剃毛した。損傷皮膚は粘着テープでテープストリッピングを 5 回実施して角質層を除去した。

[b] 体表面積の 5%に相当する範囲に 0.05 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。

[c] MAP-15484，MAP-15497 は全試料で定量下限未満だったので，薬物動態パラメータを算出しなかった。

[d] 3 匹中 2 匹で算出できなかったの，残りの 1 匹の値を標準偏差なしで表示。

[e] 3 匹中 1 匹は全時点で定量下限未満だったため，残りの 2 匹の最終測定可能時点を表示。

[f] 3 匹中 1 匹で算出できなかったので，残りの 2 匹の値の平均値を表示。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro

2.6.5.10.1　　薬物動態試験：代謝：In Vitro（1）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：023473，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-05

試験系	^{14}C-ジファミラスト（10 μmol/L），肝 S9（いずれも雄，1 mg/mL），NADPH/NADH（2.5 mmol/L）					
反応条件	37°C，10，30 及び 120 分					
比放射能（放射化学的純度）	2.16 GBq/mmol（≥ 99.7%）					
分析法	HPLC/FSA					
種（反応時間）[a]	マウス（30 分）	ラット（120 分）	ウサギ（10 分）	イヌ（120 分）	ミニブタ（10 分）	ヒト（120 分）
化合物名	試料中の総放射能に対する割合（%）					
UK-1	1.1	2.4	0.2	0.9	0.2	0.5
MAP-15484	0.4	4.1	0.4	1.3	0.3	1.6
UK-13	4.2	1.6	2.1	2.7	1.6	3.1
UK-14	0.7	1.2	2.2	1.4	1.0	2.9
UK-17	1.4	0.6	1.6	0.9	5.9	1.1
UK-18	11.1	1.2	7.4	1.0	26.7	1.9
UK-19	2.9	1.4	2.9	1.9	4.8	1.4
UK-20	0.9	4.5	2.2	7.3	2.7	5.1
UK-21	1.2	3.4	4.8	5.2	6.5	2.3
MAP-15497	0.8	0.9	1.1	17.5	1.6	8.8
UK-22	2.2	9.3	3.8	2.2	ND	2.7
MAP-15485	6.6	16.9	13.8	13.6	13.2	15.0
ジファミラスト（未変化体）	58.1	42.2	51.0	31.8	29.4	45.1
その他	確認された未同定代謝物（UK-1～UK-22）のうち，上記以外の代謝物はどの動物種でも割合は 2%未満であった。					

各時点 n = 2 で分析して，平均値を表示，ND：未検出

[a] マウス，ウサギ，ミニブタでは代謝活性がラット，イヌ，ヒトよりも強く，同じ時点での比較は適切でないと判断したため，未変化体の消失に線形性が確認された時点（マウス:30 分，ウサギ，ミニブタ：10 分）の成績を記した。

2.6.5.10.2　　薬物動態試験：代謝：In Vitro（2）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025500，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-06

試験系	^{14}C-ジファミラスト（10 µmol/L），ヒト CYP 発現酵素（50 pmol CYP/mg protein/mL），NADPH 生成系					
反応条件	37°C，20 分					
比放射能（放射化学的純度）	2.16 GBq/mmol（≥ 97.1%）					
分析法	HPLC/FSA					
生成活性（pmol/pmol CYP/min）						
CYP／代謝物	Metabolite A	Metabolite B	Metabolite C	MAP-15497	Metabolite D	MAP-15485
CYP1A1	0.01	0.07	0.17	0.49	0.35	0.19
CYP1A2	0.00	0.10	0.01	6.39	0.02	0.11
CYP2A6	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.01
CYP2B6	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01
CYP2C8	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.03
CYP2C9	0.02	0.02	0.00	0.03	0.02	0.04
CYP2C19	0.01	0.04	0.01	0.08	0.13	0.08
CYP2D6	0.01	0.00	0.00	0.02	0.00	0.02
CYP2E1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
CYP3A4	0.16	0.35	0.28	0.12	0.55	2.05
CYP3A5	0.07	0.00	0.09	0.06	0.01	1.04

反応を n = 2 で実施，平均値を表示

2.6.5.10.3　　薬物動態試験：代謝：In Vitro（3）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025500，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.4-06

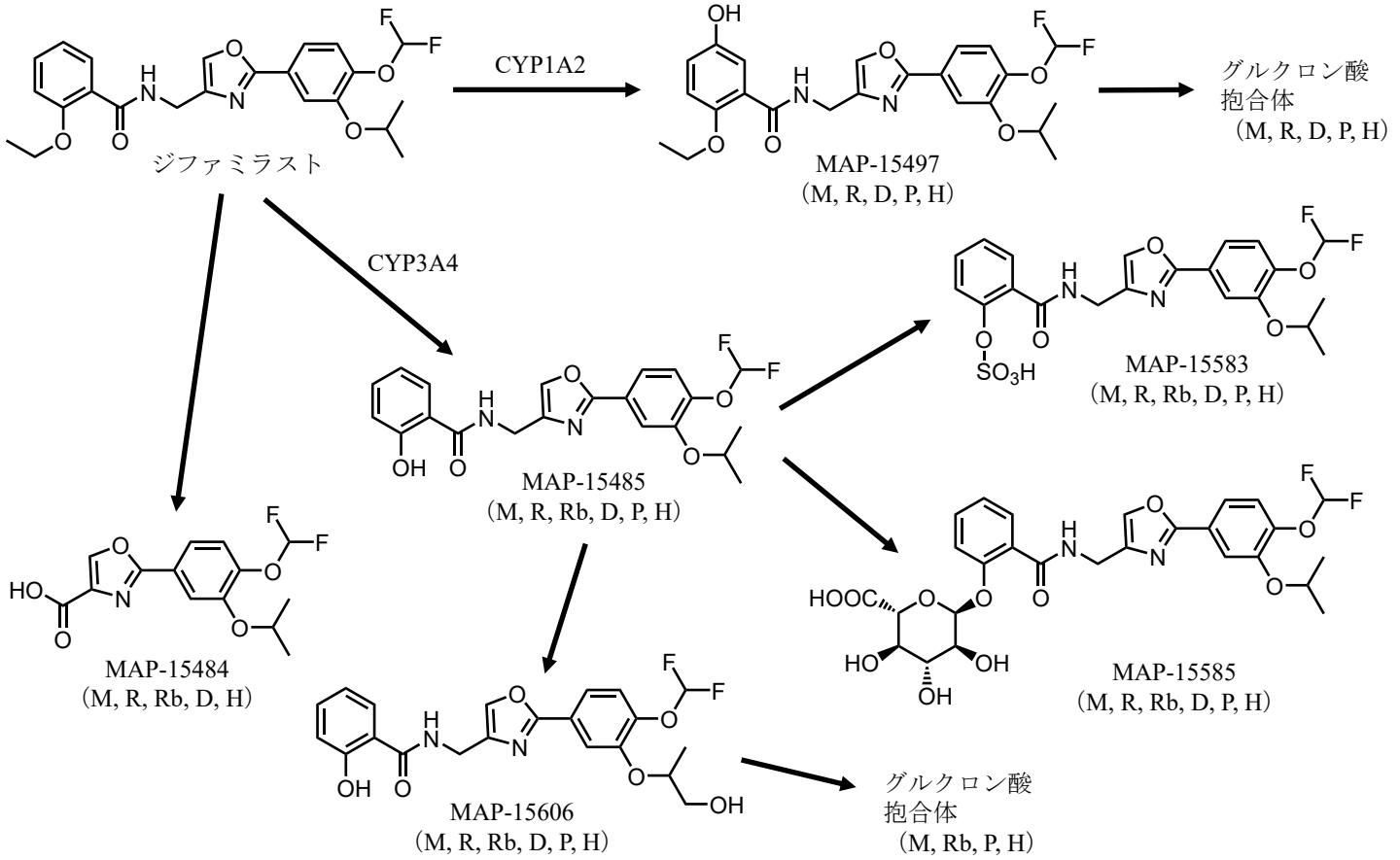
試験系	^{14}C-ジファミラスト（1～100 μmol/L），ヒト肝ミクロソーム（0.2 mg protein/mL），NADPH 生成系					
反応条件	37°C，20 分					
比放射能（放射化学的純度）	2.16 GBq/mmol（≥ 97.1%）					
分析法	HPLC/FSA					
キネティックパラメータ／代謝物	Metabolite A	Metabolite B	Metabolite C	MAP-15497	Metabolite D	MAP-15485
K_m（K_{m1}）（μmol/L）	26.35	8.018	12.19	61.88	22.83	12.91
V_{max}（V_{max1}）（pmol/mg protein/min）	124.1	76.43	128.0	100.2	217.4	681.9
n[a]	1.04	1.36	1.72	NA	1.25	1.47
K_{m2}（μmol/L）	NA	NA	NA	0.8247	NA	NA
V_{max2}（pmol/mg protein/min）	NA	NA	NA	38.62	NA	NA
試験結果						
個体別肝ミクロソームによる生成活性相関	16 個体のヒト肝ミクロソームと ^{14}C-ジファミラスト（10 μmol/L）をインキュベートしたところ，MAP-15485 と 4 種の未知代謝物の生成は CYP3A4/5 活性（テストステロン 6 β-水酸化及びミダゾラム 1'- 水酸化）と有意に相関し，MAP-15497 の生成は CYP1A2 活性（7-エトキシレゾルフィン 脱 *O*-エチル化及びフェナセチン 脱 *O*-エチル化）と有意に相関した。					
化学阻害剤による影響	ヒト肝ミクロソームと ^{14}C-ジファミラスト（10 μmol/L）をインキュベートしたところ，MAP-15485 及び 4 種の未知代謝物の生成はケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）により阻害され，MAP-15497 の生成はフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）により阻害された。					
抗体による影響	ヒト肝ミクロソームと ^{14}C-ジファミラスト（10 μmol/L）をインキュベートしたところ，MAP-15485 の生成は CYP3A4 特異的抗体により阻害され，MAP-15497 の生成は CYP1A2 特異的抗体により阻害された。					

反応を n = 2 で実施，キネティックパラメータは各代謝物の生成活性の平均値より算出，NA：該当なし

キネティックパラメータ計算式　Metabolite A～D 及び MAP-15485：$v = V_{max} \times S^n / (K_m^n + S^n)$，MAP-15497：$v = V_{max1} \times S / (K_{m1} + S) + V_{max2} \times S / (K_{m2} + S)$

[a]Hill 係数

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路



（　）内の記号は代謝物が確認された動物種を示す（M：マウス，R：ラット，Rb：ウサギ，D：イヌ，P：ミニブタ，H：ヒト）

＜資料番号 4.2.2.4-01，4.2.2.4-02，4.2.2.4-04，4.2.2.4-06 より作成＞

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当試料なし。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1　　薬物動態試験：排泄（1）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025230，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-02

動物種／系統	ラット／SD						
性／数	雄／6（無傷 3，損傷 3），雌／3						
皮膚状態 [a]	無傷（雌雄），損傷（雄）						
溶媒／投与形態 [b]	軟膏 1%						
投与方法 [c]	単回経皮						
投与量（mg/kg）	3						
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 97.2%）						
定量法	LSC						
定量対象	放射能						
累積排泄率（雄，無傷皮膚）（% of dose）							
時間（h）	0～24	0～48	0～72	0～96	0～120	0～144	0～168
尿	1.18 ± 0.17	2.67 ± 0.37	3.14 ± 0.46	3.35 ± 0.46	3.47 ± 0.48	3.56 ± 0.48	3.64 ± 0.46
糞	4.95 ± 1.73	11.58 ± 2.63	14.11 ± 3.08	15.33 ± 3.08	16.02 ± 3.25	16.53 ± 3.33	16.93 ± 3.37
呼気	0.11 ± 0.03	0.20 ± 0.04	0.22 ± 0.05	0.24 ± 0.06	0.26 ± 0.06	0.27 ± 0.07	0.28 ± 0.08
ケージ洗浄液	0.04 ± 0.05	0.12 ± 0.10	0.16 ± 0.11	0.19 ± 0.11	0.21 ± 0.11	0.22 ± 0.10	0.24 ± 0.10
ケージ洗浄液（ヘキサン，メタノール）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.03 ± 0.01
合計	6.28 ± 1.92	14.56 ± 2.69	17.64 ± 3.22	19.10 ± 3.26	19.96 ± 3.45	20.58 ± 3.56	21.11 ± 3.63
累積排泄率（雄，損傷皮膚）（% of dose）							
尿	1.45 ± 0.12	3.22 ± 0.39	3.77 ± 0.63	3.92 ± 0.65	4.01 ± 0.66	4.07 ± 0.66	4.12 ± 0.67
糞	3.61 ± 0.27	13.16 ± 0.67	16.79 ± 0.64	17.58 ± 0.72	18.02 ± 0.79	18.33 ± 0.79	18.55 ± 0.88
呼気	0.17 ± 0.04	0.28 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.33 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.36 ± 0.03
ケージ洗浄液	0.20 ± 0.13	0.41 ± 0.31	0.50 ± 0.32	0.54 ± 0.34	0.58 ± 0.35	0.60 ± 0.35	0.62 ± 0.37
ケージ洗浄液（ヘキサン，メタノール）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.11 ± 0.04
合計	5.43 ± 0.06	17.06 ± 0.45	21.37 ± 0.94	22.36 ± 1.07	22.95 ± 1.11	23.35 ± 1.12	23.76 ± 1.18

（続く）

（続き）　　報告書番号：025230，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-02

累積排泄率（雌，無傷皮膚）（% of dose）							
時間（h）	0～24	0～48	0～72	0～96	0～120	0～144	0～168
尿	1.84 ± 0.79	3.70 ± 1.33	4.22 ± 1.35	4.46 ± 1.32	4.64 ± 1.30	4.76 ± 1.31	4.86 ± 1.31
糞	6.49 ± 4.55	18.97 ± 8.36	22.50 ± 7.49	23.52 ± 7.18	24.20 ± 6.77	24.64 ± 6.54	24.96 ± 6.41
呼気	0.17 ± 0.07	0.28 ± 0.11	0.32 ± 0.11	0.35 ± 0.10	0.37 ± 0.10	0.39 ± 0.09	0.40 ± 0.08
ケージ洗浄液	0.20 ± 0.17	0.42 ± 0.15	0.47 ± 0.18	0.51 ± 0.22	0.54 ± 0.25	0.55 ± 0.27	0.57 ± 0.28
ケージ洗浄液（ヘキサン，メタノール）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.06 ± 0.04
合計	8.70 ± 5.27	23.37 ± 9.66	27.51 ± 8.73	28.84 ± 8.39	29.76 ± 7.94	30.34 ± 7.70	30.84 ± 7.51

投与開始後 168 時間までの累積排泄率[d]（% of dose 及び [% of absorbed dose] ）			
性別（皮膚状態）	雄（無傷皮膚）	雄（損傷皮膚）	雌（無傷皮膚）
尿	3.64 ± 0.46 [13.93 ± 4.06]	4.12 ± 0.67 [15.73 ± 2.52]	4.86 ± 1.31 [14.11 ± 1.70]
糞	16.93 ± 3.37 [62.70 ± 4.49]	18.55 ± 0.88 [70.78 ± 1.23]	24.96 ± 6.41 [72.25 ± 6.26]
呼気	0.28 ± 0.08 [1.01 ± 0.12]	0.36 ± 0.03 [1.36 ± 0.10]	0.40 ± 0.08 [1.17 ± 0.07]
ケージ洗浄液	0.24 ± 0.10 [0.87 ± 0.26]	0.62 ± 0.37 [2.40 ± 1.47]	0.57 ± 0.28 [1.65 ± 0.65]
ケージ洗浄液（ヘキサン，メタノール）	0.03 ± 0.01 [0.10 ± 0.03]	0.11 ± 0.04 [0.41 ± 0.13]	0.06 ± 0.04 [0.19 ± 0.17]
投与部位からふき取られた軟膏	67.47 ± 5.37	63.70 ± 6.76	63.33 ± 7.82
ジャケット（塗布面を保護する器具）	0.60 ± 0.80	3.65 ± 5.68	1.17 ± 0.74
投与部位皮膚	5.41 ± 2.89 [19.31 ± 7.96]	2.02 ± 0.89 [7.71 ± 3.40]	3.45 ±1.07 [10.63 ± 4.88]
死体	0.57 ± 0.15 [2.09 ± 0.19]	0.42 ± 0.02 [1.61 ± 0.05]	NS
合計	95.16 ± 0.85	93.55 ± 0.41	98.80 ± 1.52

平均値 ± 標準偏差（n = 3），時間は投与開始からの時間を表示，NS：試料なし

[a] 投与前日に背部を毛刈り，投与当日に電気シェーバーで剃毛した。損傷皮膚は粘着テープでテープストリッピングを 10 回実施して角質層を除去した。

[b] ^{14}C-ジファミラストを使用して，被験薬と同成分の軟膏を作製。

[c] 2.5 × 4 cm の範囲に 0.3 g 軟膏/kg の容量で塗布，投与開始後 24 時間にふき取った。

[d] 体内に吸収された放射能量（塗布された軟膏からふき取られた軟膏及びジャケットの放射能量を差し引いた放射能量）を 100%として算出。

2.6.5.13.3　　薬物動態試験：排泄（3）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

動物種／系統	ラット／SD						
性／数	雌雄／各 3						
溶媒／投与形態	コーン油／溶液						
投与方法 [a]	単回皮下						
投与量（mg/kg）	3						
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）						
定量法	LSC						
定量対象	放射能						
累積排泄率（雄）（% of dose）							
投与後時間（h）	0～24	0～48	0～72	0～96	0～120	0～144	0～168
尿	6.50 ± 0.81	9.48 ± 0.22	10.59 ± 0.69	11.01 ± 0.79	11.26 ± 0.77	11.37 ± 0.78	11.42 ± 0.78
糞	40.56 ± 11.22	75.89 ± 6.35	87.86 ± 1.42	91.64 ± 0.99	93.63 ± 0.52	94.50 ± 0.74	94.91 ± 0.78
呼気	0.53 ± 0.08	0.85 ± 0.23	0.97 ± 0.29	1.04 ± 0.30	1.07 ± 0.31	1.09 ± 0.31	1.10 ± 0.31
ケージ洗浄液	0.09 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.21 ± 0.05	0.23 ± 0.05	0.24 ± 0.05	0.25 ± 0.06	0.25 ± 0.06
合計	47.69 ± 11.94	86.38 ± 6.05	99.63 ± 0.73	103.91 ± 1.78	106.20 ± 1.18	107.21 ± 1.32	107.69 ± 1.34
累積排泄率（雌）（% of dose）							
尿	6.71 ± 1.29	10.37 ± 1.32	11.39 ± 0.82	11.92 ± 0.53	12.15 ± 0.42	12.29 ± 0.37	12.37 ± 0.36
糞	23.16 ± 11.02	67.30 ± 12.15	77.62 ± 4.75	83.69 ± 1.00	85.47 ± 1.63	86.65 ± 1.96	87.10 ± 2.22
呼気	0.52 ± 0.05	0.87 ± 0.03	1.02 ± 0.05	1.11 ± 0.07	1.15 ± 0.08	1.18 ± 0.09	1.21 ± 0.08
ケージ洗浄液	0.22 ± 0.15	0.35 ± 0.19	0.41 ± 0.20	0.44 ± 0.22	0.46 ± 0.23	0.48 ± 0.23	0.49 ± 0.24
合計	30.62 ± 11.98	78.89 ± 13.54	90.43 ± 5.63	97.16 ± 1.18	99.24 ± 1.26	100.60 ± 1.39	101.17 ± 1.64

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]0.5 mL/kg の割合で皮下投与。

2.6.5.13.4　　薬物動態試験：排泄（4）　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：023856，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-05

動物種／系統	ビーグル犬						
性／数	雄／3						
溶媒／投与形態	コーン油／溶液						
投与方法 [a]	皮下						
投与量（mg/kg）	3						
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 99.20%）						
定量法	LSC						
定量対象	放射能						
累積排泄率（% of dose）							
投与後時間（h）	0～24	0～48	0～72	0～96	0～120	0～144	0～168
尿	0.35 ± 0.08	0.81 ± 0.14	1.12 ± 0.10	1.27 ± 0.10	1.37 ± 0.16	1.44 ± 0.24	1.47 ± 0.27
糞	20.06 ± 10.34	51.10 ± 19.10	76.81 ± 15.90	89.99 ± 9.92	96.13 ± 6.91	99.10 ± 3.08	100.81 ± 0.87
ケージ洗浄液	0.07 ± 0.04	0.27 ± 0.11	0.44 ± 0.07	0.53 ± 0.02	0.57 ± 0.01	0.61 ± 0.02	0.66 ± 0.05
合計	20.48 ± 10.44	52.18 ± 19.32	78.36 ± 15.93	91.79 ± 9.84	98.07 ± 6.75	101.14 ± 2.83	102.94 ± 0.81

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a] 0.1 mL/kg の割合で皮下投与。

2.6.5.13.5　　薬物動態試験：乳汁排泄　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：032178，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.5-01

動物種／系統	授乳ラット／SD								
性／数	雌／6[a]								
溶媒／投与形態	コーン油／溶液								
投与方法[b]	単回皮下								
投与量（mg/kg）	3								
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（98.71%）								
定量法	LSC								
定量対象	放射能								
試料中濃度（ng eq./mL）									
投与後時間（h）	1	2	4	8	12	24	48	72	168
血液	63.73 ± 14.32	86.16 ± 3.07	107.60 ± 18.79	134.56 ± 21.82	139.43 ± 32.06	118.04 ± 9.34	74.82 ± 7.66	47.92 ± 6.97	17.55 ± 1.93
乳汁	245.88 ± 42.88	517.00 ± 134.85	765.71 ± 50.33	1552.17 ± 327.93	1913.64 ± 299.15	955.70 ± 163.39	470.27 ± 108.09	179.19 ± 62.30	ND
PK パラメータ									
パラメータ	血液			乳汁			乳汁／血液 比		
C_{max}（ng eq./mL）	139.43			1913.64			13.7		
t_{max}（h）	12			12			NA		
$t_{1/2}$（h）[c]	59.6 (48-168 h)			19.9 (24-72 h)			NA		
AUC_t（ng eq.·h/mL）	9807 (t: 168 h)			55476 (t: 72 h)			5.7		
AUC_∞（ng eq.·h/mL）	11290			60837			5.4		

血液及び乳汁中濃度は平均値 ± 標準偏差（n = 3），PK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出，NA：該当しない，ND：未検出

[a] 各時点 n = 3 でスパースサンプリングにより試料採取した。

[b] 0.5 mL/kg の割合で皮下投与。

[c] (　) 内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14.1　　薬物動態試験：胆汁排泄　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

動物種／系統	ラット[a]／SD					
性／数	雌雄／各 3					
溶媒／投与形態	コーン油／溶液					
投与方法[b]	単回皮下					
投与量（mg/kg）	3					
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）					
定量法	LSC					
定量対象	放射能					
累積排泄率（雄）（% of dose）						
投与後時間（h）	0～4	0～8	0～12	0～24	0～48	0～72
胆汁	3.34 ± 1.15	9.40 ± 2.88	16.97 ± 4.36	38.64 ± 8.41	61.71 ± 10.22	71.44 ± 4.52
尿	NS	NS	NS	1.86 ± 0.41	3.42 ± 1.12	6.44 ± 2.70
糞	NS	NS	NS	1.24 ± 0.77	4.37 ± 1.00	6.50 ± 1.58
ケージ洗浄液	NS	NS	NS	0.32 ± 0.12	0.49 ± 0.06	0.75 ± 0.21
合計	3.34 ± 1.15	9.40 ± 2.88	16.97 ± 4.36	42.06 ± 9.09	70.00 ± 11.36	85.13 ± 6.06
累積排泄率（雌）（% of dose）						
胆汁	3.34 ± 1.74	8.20 ± 3.27	15.73 ± 5.17	37.90 ± 9.42	57.61 ± 11.43	64.59 ± 10.46
尿	NS	NS	NS	2.01 ± 0.25	3.06 ± 0.20	3.43 ± 0.15
糞	NS	NS	NS	4.20 ± 2.49	7.24 ± 3.00	8.36 ± 2.70
ケージ洗浄液	NS	NS	NS	0.58 ± 0.14	0.83 ± 0.05	0.98 ± 0.13
合計	3.34 ± 1.74	8.20 ± 3.27	15.73 ± 5.17	44.70 ± 12.22	68.74 ± 14.52	77.37 ± 13.00

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NS：試料なし

[a] 胆管カニュレーション処置

[b] 0.5 mL/kg の割合で皮下投与。

2.6.5.14.2　　薬物動態試験：腸肝循環　　被験物質：^{14}C-ジファミラスト

報告書番号：025077，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-03

動物種／系統	ラット[a]／SD					
性／数	雄／3					
溶媒／投与形態	胆汁[b]					
投与方法[c]	十二指腸内，単回					
投与量（mL/kg）	4					
比放射能（放射化学的純度）	4.77 MBq/mg（≥ 99.2%）					
定量法	LSC					
定量対象	放射能					
累積排泄率（% of dose）						
投与後時間（h）	0～4	0～8	0～12	0～24	0～48	0～72
胆汁	24.79 ± 8.12	36.10 ± 4.79	42.02 ± 3.67	47.91 ± 1.76	48.98 ± 1.79	48.98 ± 1.79
尿	NS	NS	NS	4.40 ± 1.21	4.40 ± 1.21	4.40 ± 1.21
糞	NS	NS	NS	38.24 ± 2.26	44.78 ± 1.43	45.52 ± 1.06
ケージ洗浄液	NS	NS	NS	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.03
合計	24.79 ± 8.12	36.10 ± 4.79	42.02 ± 3.67	90.72 ± 1.70	98.33 ± 0.83	99.07 ± 0.61

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NS：試料なし

[a] 胆管カニュレーション処置

[b] ^{14}C-ジファミラストを雄ラットに 3 mg/kg で単回皮下投与し，投与後 4～48 時間に採取した胆汁

[c] 採取した胆汁を別の胆管カニューレ処置雄ラットの十二指腸に注入

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

以上，該当資料なし。