サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部(モジュール 2)：CTD の概要(サマリー)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

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 7

2.6.4.1 まとめ 7

2.6.4.1.1 分析法 7

2.6.4.1.2 吸収 7

2.6.4.1.3 分布 7

2.6.4.1.4 代謝 8

2.6.4.1.5 排泄 8

2.6.4.1.6 その他の薬物動態試験 8

2.6.4.2 分析法 10

2.6.4.2.1 ^{14}C-標識化合物 10

2.6.4.2.2 定量分析法 10

2.6.4.3 吸収 12

2.6.4.3.1 単回静脈内投与後の血漿（血液）中濃度 12

2.6.4.3.2 ラット，イヌ及びウサギにおける TK 試験 17

2.6.4.4 分布 19

2.6.4.4.1 単回静脈内投与後の組織内放射能濃度 19

2.6.4.4.2 ラットにおける全身オートラジオグラフィー 19

2.6.4.4.3 血球移行 21

2.6.4.4.4 蛋白結合 21

2.6.4.4.5 胎盤通過性 21

2.6.4.5 代謝 22

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 23

2.6.4.5.2 血漿中代謝物 25

2.6.4.5.3 尿，糞及び胆汁中代謝物 27

2.6.4.6 排泄 29

2.6.4.6.1 尿糞排泄 29

2.6.4.6.2 胆汁中排泄及び腸肝循環 30

2.6.4.6.3 乳汁中排泄 30

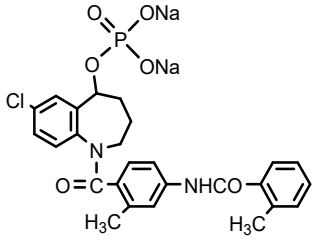
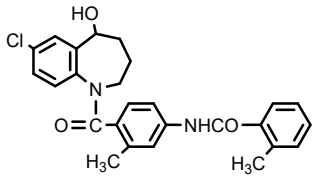
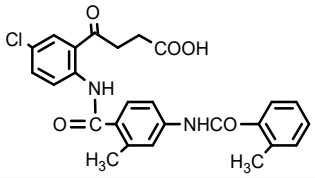
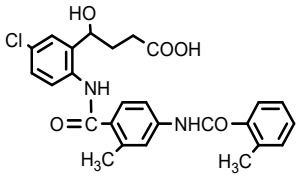
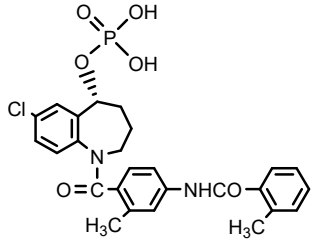
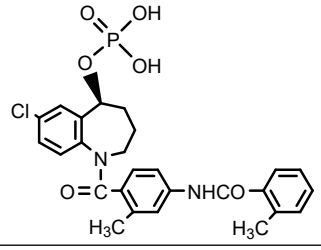
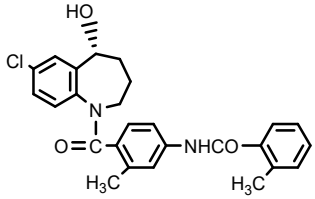
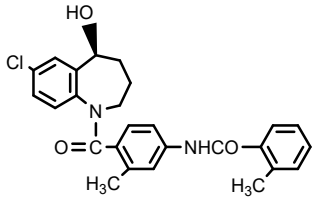
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 31

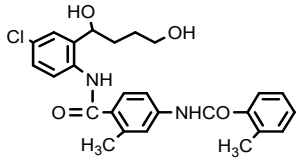
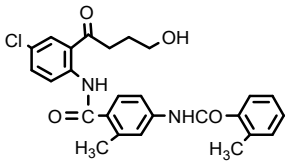
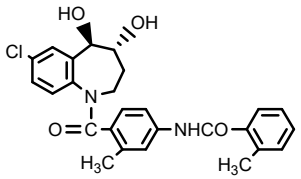
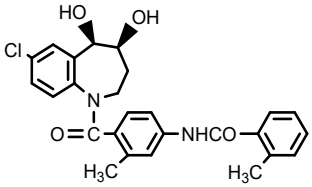
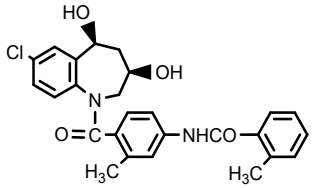
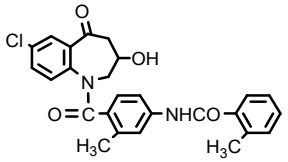
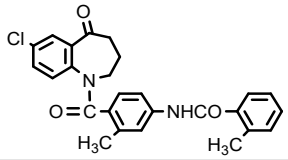
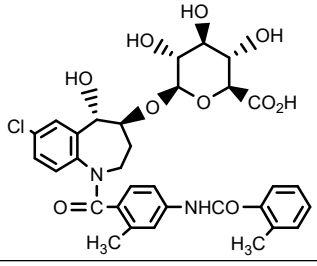
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 32

2.6.4.8.1 光学異性体の体内動態 32
2.6.4.8.2 生体内異性化 34
2.6.4.9 **考察及び結論** 36
2.6.4.10 **図表** 37

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{∞}	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿（又は血液）中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24h}	投与終了後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA-HBSS	ウシ血清アルブミン－ハンクス平衡塩溶液
C_0	時間 0 に外挿した初期血漿（又は血液）中薬物濃度
C_{0h}	投与終了直後における血漿中濃度
$C_{0.083h}$	投与終了後 5 分における血漿中濃度
cDNA	相補デオキシリボ核酸
CL	血漿全身クリアランス
C_{max}	最高血漿（又は組織）中濃度
CYP	チトクローム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
eq	等量
FSA	フローシンチレーションアナライザー
h	時間
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-APCI-MS/MS	液体クロマトグラフィー・大気圧化学イオン化タンデム質量分析
LC-ESI-MS/MS	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
LSC	液体シンチレーションカウンター
NC	計算不能（Not calculated）
ND	検出不能（Not detected）
S9	9000 × g 上清画分
SD 系ラット	Sprague-Dawley 系ラット
$t_{1/2}$	血漿（又は血液）中消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TK	トキシコキネティクス

名称（由来）	構造式
OPC-61815（OPC-263） トルバプタンリン酸エステルナトリウム（JAN） トルバプタン（INN）	
トルバプタン（JAN） OPC-41061 （活性本体）	
DM-4103 開環ケトカルボン酸体 （主要代謝物）	
DM-4107 開環ヒドロキシカルボン酸体 （主要代謝物）	
(R)-OPC-61815FRE (R)-OPC-61815（フリー体） （光学異性体）	
(S)-OPC-61815FRE (S)-OPC-61815（フリー体） （光学異性体）	
(R)-(+)-トルバプタン （光学異性体）	
(S)-(−)-トルバプタン （光学異性体）	

名称（由来）	構造式
DM-4104 開環ジオール体 （代謝物）	
DM-4105 開環ヒドロキシケトン体 （代謝物）	
DM-4110 4,5-トランスジオール体 （代謝物）	 及び鏡像異性体
DM-4111 4,5-シスジオール体 （代謝物）	 及び鏡像異性体
DM-4119 3,5-シスジオール体 （代謝物）	 及び鏡像異性体
DM-4121 3-ヒドロキシ-5-ケトン体 （代謝物）	
MOP-21826 5-ケトン体 （代謝物）	
(4S,5S)-トランスジオール-4-O-グルクロン酸抱合体 DM-4139 （代謝物）	

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

OPC-61815 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（ラット，ウサギ及びイヌ）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。

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を処理して LSC で測定した。また試料中の OPC-61815 と代謝物の分析は，HPLC/FSA で実施した。

非標識体を用いた試験における血漿中の OPC-61815 及び代謝物濃度は，LC-ESI-MS/MS により測定し，光学分割は LC-APCI-MS/MS で実施した。

2.6.4.1.2　吸収

ラット及びイヌにおいて OPC-61815 を単回静脈内投与し，薬物動態を検討した。両動物種において，血漿中の OPC-61815（フリー体）［試験に用いた OPC-61815 は 2 ナトリウム塩であり，OPC-61815（フリー体）は，2 ナトリウムが外れたフリー体を示す］及び活性本体であるトルバプタンの濃度推移は投与量の増加に伴って増加した（ラット：1.275～38.25 mg/kg，イヌ：0.3825～12.75 mg/kg）。OPC-61815（フリー体）の C_0 及び AUC_∞は，雄性ラットの方が雌性ラットより共に 1.6 倍高く，雄性イヌは雌性イヌの 0.6 倍であった。

トルバプタンの C_{max} 及び AUC_∞は，雌性ラットの方がそれぞれ雄性ラットの 2.4 倍及び 5.8 倍であり，性差が認められた。一方，イヌにおいてトルバプタンにおける明らかな性差は認められなかった。ラットにおける性差は，トルバプタンの代謝物の血漿中濃度推移に性差が認められていることから，OPC-61815 の加水分解後，トルバプタンがさらに代謝される過程の違いに起因すると考えられた。

また，両動物種共に投与 5 分後よりトルバプタンが血漿中で検出され，OPC-61815 からトルバプタンへと速やかに加水分解されていることが示唆された。ラット及びイヌの AUC_∞から算出した OPC-61815 投与時のトルバプタンへの変換率は，それぞれ 57.7%及び 50.7%であった。

2.6.4.1.3　分布

ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき, 雄性ラットにおいて, 肝臓，小腸，腎臓及び副腎に高い放射能の分布が認められ，その他の組織は血漿の C_{max} と同程度又は低い値を示した。雌性ラットの血漿中放射能濃度は雄性ラットよりも低かったが，その他の組織における放射能濃度について性差は認められなかった。雌雄ラットともに投与後 168 時間で, ほとんどの組織の放射能濃度は検出下限未満となった。

有色ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき, メラニン含有組織における放射能濃度は白色ラットで認められた結果と同様であり，OPC-61815（及びその代謝物）は，メラニンへの結合性は低いと考えられた。

^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後 0.083（5 分）～8 時間における放射能の血球移行率は，雄性

ラットでは 1.24%～14.69%，雌性ラットでは 1.40%～26.04%及び雄性イヌでは 0.49%～18.03%であった。

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血清における ^{14}C-OPC-61815 の *in vitro* 蛋白結合率は，0.25～25 μg/mL の濃度範囲においてマウス：88.1%～89.8%，ラット：94.8%～95.1%，ウサギ：93.8%～94.4%，イヌ：92.1%～93.6%及びヒト：97.9%～98.3%であり，動物及びヒト血清蛋白に対する結合率は高かった。^{14}C-OPC-61815 を単回静脈内投与したときの *in vivo* 血漿蛋白結合率は，雄性ラットでは 96.6%～98.4%，雄性イヌでは，90.6%～97.9%であった。

妊娠ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィーの結果，すべての胎児組織で放射能濃度は母動物血液内濃度よりも低く，胎児移行性が低いことが示唆された。

2.6.4.1.4　　代謝

^{14}C-OPC-61815 はヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝において，肝臓，腎臓，肺及び小腸の S9 中で加水分解され，血清中では加水分解されなかった。また，腎臓 S9 にホスファターゼ阻害剤カクテルを添加すると完全に加水分解が抑えられたことから，OPC-61815 の加水分解はホスファターゼにより行われると考えられ，さらに，アルカリホスファターゼ及び酸性ホスファターゼが関与することが示された。ヒト肝臓 S9 及びヒト初代肝細胞を ^{14}C-OPC-61815 と反応させた結果，代謝物としてトルバプタン，DM-4104，DM-4110 及び DM-4119 が検出された。検出された代謝物はすべてトルバプタン及びトルバプタンを代謝させたときにみられる代謝物であり，リン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった。

雄性ラット及び雄性イヌに OPC-61815 を単回静脈内投与した場合，雄性ラットにおいて，トルバプタンの主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 の AUC_{∞}は活性本体であるトルバプタンの AUC_{∞}に比べ，それぞれ 1.5～4.0 倍程度及び 1/5～3/5 程度であった。雄性イヌにおいて，DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度はトルバプタンの血漿中濃度に比べ低かった。

2.6.4.1.5　　排泄

^{14}C-OPC-61815 を雌雄ラット（12.75 mg/kg）及び雄性イヌ（3.825 mg/kg）に単回静脈内投与したところ, 投与後 168 時間までに, 雄性ラットにおける放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 4.59%及び 91.08%, 雌性ラットではそれぞれ 4.74%及び 93.26%, 雄性イヌではそれぞれ 5.32%及び 89.50%であり，いずれも主として糞中に排泄され，投与された放射能のほとんどが体外に排泄された。雄性及び雌性ラットでの放射能の胆汁排泄率はそれぞれ 92.2%及び 91.5%であった。雄性ラットでは，十二指腸内に投与した胆汁中放射能の 61.0%が腸肝循環により再吸収された。ラットの尿，糞及び胆汁排泄に明らかな性差は認められなかった。授乳ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，乳汁中への排泄が認められ，血液に対する乳汁の AUC_{∞}比は 5.7 倍であった。

2.6.4.1.6　　その他の薬物動態試験

血漿中 OPC-61815（フリー体）光学異性体濃度はラットで S 体が R 体よりも高い濃度を示し，イヌでは R 体が S 体よりも高い濃度を示した。トルバプタン光学異性体濃度はラットでは R 体が S 体よりも高い濃度を示した。一方，イヌでは投与後 30 分までは R 体が S 体よりも高い濃度を示

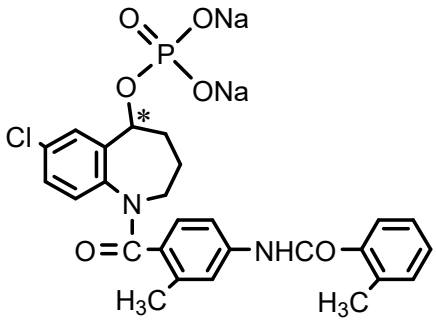
していたが，投与後 1 時間以降は S 体が R 体よりも高い濃度を示した。また，ラットでは OPC-61815（フリー体）の S 体あるいは R 体投与時に，それぞれに対する光学異性体は定量下限未満であり，OPC-61815 の生体内変換はほとんど認められなかったが，イヌでは S 体から R 体への変換が認められた。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　^{14}C-標識化合物

（報告書番号 020664，020662，021117，022051，022128，020665，020688，022006，034015，020681，034188）

標識化合物 ^{14}C-OPC-61815（ベンゾアゼピン環の 5 位を ^{14}C で標識）を用いる試験のために計 3 ロット合成した。化学構造及び ^{14}C 標識位置を図 2.6.4-1 に示した。^{14}C-OPC-61815 の HPLC による放射化学的純度はそれぞれ 99.0%，98.7%及び 98.4%であり，比放射能はそれぞれ 515 kBq/mg，3.53 MBq/mg 及び 3.66 MBq/mg であった。



*：^{14}C 標識部位

図 2.6.4-1　14C-OPC-61815 の化学構造

2.6.4.2.2　定量分析法

2.6.4.2.2.1　OPC-61815 及び代謝物の定量法

（概要表 2.6.5.2，報告書番号 020291，034395，034702，020627，034394，034732，024280，033197）

OPC-61815（フリー体）及び代謝物（トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107）の血漿中濃度は，LC-ESI-MS/MS 法により測定した。ラット，ウサギ及びイヌ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，ラット及びイヌについては，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。ラット，ウサギ及びイヌ血漿中 OPC-61815（フリー体）の定量下限はいずれの動物種でも 10 ng/mL，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の定量下限はいずれの動物種でも 5 ng/mL であった。

OPC-61815 のトランスポーター（MDR1）基質認識性試験（資料番号 5.3.2.2-08 参照）における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの 4%BSA-HBSS 中濃度は，LC-ESI-MS/MS 法により測定し，定量下限はそれぞれ 1 及び 0.5 nmol/L であった。

2.6.4.2.2.2　OPC-61815 及びトルバプタン光学異性体の定量法

（概要表 2.6.5.2，報告書番号 024137，024627）

OPC-61815（フリー体）の光学異性体［(R)-OPC-61815FRE 及び (S)-OPC-61815FRE］及びトルバプタン光学異性体［(R)-(+)-トルバプタン及び (S)-(−)-トルバプタン］のラット及びイヌ血漿中の存在比を LC-APCI-MS/MS 法により測定した。OPC-61815 光学異性体の評価可能な最低濃度は R 体及び S 体共に 0.04616 μg/mL であり，トルバプタン光学異性体は R 体及び S 体共に 0.01 μg/mL であった。

2.6.4.3　吸収

血漿中濃度測定において，加水分解による分解を抑えるために採血時に血液にホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を添加し，血漿分離を行って測定を実施している。

2.6.4.3.1　単回静脈内投与後の血漿（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 020260，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.2.2-09，020664）

雄性ラットに OPC-61815 を 1.275，3.825，12.75，38.25 mg/kg（トルバプタンとして 1，3，10，30 mg/kg）及び雌性ラットに OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与した。

OPC-61815（フリー体）の C_0 及び AUC_∞は 38.25 mg/kg まで投与量の増加に伴って増加した。雄性ラットの C_0 及び AUC_∞は雌性ラットに対して，共に 1.6 倍であった（表 2.6.4-1）。

OPC-61815 の投与量増加に伴い，トルバプタンの C_{max} 及び AUC_∞は増加した。トルバプタンの C_{max} 及び AUC_∞は，雌性ラットの方がそれぞれ雄性ラットの 2.4 倍及び 5.8 倍高く，性差が認められた。（表 2.6.4-2）。

雄性ラットに OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与したときのトルバプタンの AUC_∞と，トルバプタンを 10 mg/kg で単回静脈内投与した時の AUC_∞を比較した結果，変換率は，57.7%であった（表 2.6.4-3，図 2.6.4-2）。

表 2.6.4-1　OPC-61815 を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中 OPC-61815（フリー体）の薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_0 (μg/mL)	AUC_∞ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (算出時間範囲) (h)	CL (mL/h/kg)
1.275	雄	4.543	0.5274	0.20 (0.25～1)	2231.7
3.825		9.199	1.4429	0.32 (1～3)	2447.2
12.75		47.633	6.4345	0.23 (0.25～2)	1829.2
38.25		240.566	30.2112	0.37 (0.25～4)	1168.8
12.75	雌	30.628	3.9265	0.89 (2～4)	2997.6

各パラメータは 4 匹のラットの平均血漿中濃度に基づいて算出した。

＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 2-1 より作成＞

表 2.6.4-2　　OPC-61815 を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中トルバプタンの薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (算出時間範囲) (h)	t_{max} (h)
1.275	雄	0.113	0.0847	0.40 (0.5～2)	0.083
3.825		0.283	0.2508	0.57 (0.083～3)	0.083
12.75		1.046	0.9064	0.54 (0.083～4)	0.083
38.25		3.725	3.7711	0.67 (0.083～6)	0.083
12.75	雌	2.559	5.2472	1.28 (0.5～12)	0.5

各パラメータは 4 匹のラットの平均血漿中濃度に基づいて算出した。

＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 2-2 より作成＞

表 2.6.4-3　　OPC-61815（12.75 mg/kg）又はトルバプタン（10 mg/kg）を雄性ラットに単回静脈内投与時の血漿又は血清中トルバプタンの薬物動態パラメータ

投与薬物	投与量 (mg/kg)	トルバプタン			
		C_0 又は C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	変換率
OPC-61815	12.75	1.046	0.9064	0.54	57.7%
トルバプタン	10	1.999	1.570	0.54	

各パラメータは OPC-61815 投与時の平均血漿中トルバプタン濃度及びトルバプタン投与時の平均血清中トルバプタン濃度に基づいて算出した（OPC-61815：各時点 n = 4，トルバプタン：各時点 n = 3）。

＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 2-2，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.2.2-09：Table 6 より作成＞

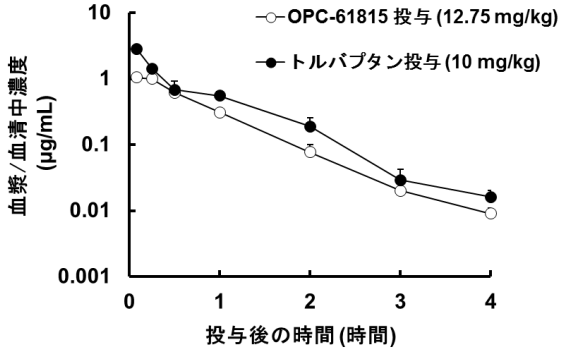


図 2.6.4-2　　OPC-61815（12.75 mg/kg）又はトルバプタン（10 mg/kg）を雄性ラットに単回静脈内投与時の血漿又は血清中トルバプタン濃度推移

＜資料番号 4.2.2.2-01 :Table 1-7，Table 1-9，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.2.2-09 :Table 4 より作成＞

雌雄ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与した。雄性ラットの血液中放射能の C_0 及び AUC_{∞}はそれぞれ雌性ラットの 3.7 倍及び 3.4 倍であった。また，雄性ラットにおける

血液中放射能の半減期は雌性ラットに比べて長かった（表 2.6.4-4）。

表 2.6.4-4　　^{14}C-OPC-61815（12.75 mg/kg）を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

性	C_0 (μg eq/mL)	AUC_∞ (μg eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
雄	39.23 ± 7.12	85.84 ± 13.35	78.13 ± 34.79
雌	10.73 ± 3.97	25.62 ± 4.36	18.07 ± 13.50

平均値 ± 標準偏差，n = 3

＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 3-1，Table 3-2 より作成＞

2.6.4.3.1.2　イヌ

（概要表 2.6.5.3，報告書番号 020201，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.2.2-16，020662）

雄性イヌに OPC-61815 を 0.3825，1.275，3.825，12.75 mg/kg（トルバプタンとして 0.3，1，3，10 mg/kg）及び雌性イヌに OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与した。

OPC-61815（フリー体）の C_0 及び AUC_∞は 12.75 mg/kg まで投与量の増加に伴って増加した。雄性イヌの C_0 及び AUC_∞は雌性イヌに対して，共に 0.6 倍であった（表 2.6.4-5）。

OPC-61815 の投与量増加に伴い，トルバプタンの C_{max} 及び AUC_∞は増加した。また，トルバプタンの C_{max} 及び AUC_∞に性差は認められなかった（表 2.6.4-6）。

雄性イヌに OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与したときのトルバプタンの AUC_∞と，トルバプタンを 3 mg/kg で単回静脈内投与した時の AUC_∞を比較した結果，変換率は 50.9%であった（表 2.6.4-7，図 2.6.4-3）。

表 2.6.4-5　　OPC-61815 を雌雄イヌに単回静脈内投与時の血漿中 OPC-61815（フリー体）の薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_0 (μg/mL)	AUC_∞ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)
0.3825	雄	2.674 ± 0.785	0.3329 ± 0.1166	0.17 ± 0.05	1203.5 ± 555.9
1.275		12.290 ± 3.833	1.4883 ± 0.4902	0.23 ± 0.10	884.2 ± 384.9
3.825		29.135 ± 3.868	4.0356 ± 0.6932	0.40 ± 0.11	894.6 ± 152.7
12.75		79.550 ± 38.522	14.1391 ± 5.2336	1.04 ± 0.80	927.9 ± 350.5
3.825	雌	48.931 ± 7.850	6.3479 ± 1.5710	0.33 ± 0.06	585.9 ± 163.0

平均値 ± 標準偏差，n = 4

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 2-1 より作成＞

表 2.6.4-6　　OPC-61815 を雌雄イヌに単回静脈内投与時の血漿中トルバプタンの薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
0.3825	雄	0.070 ± 0.008	0.1048 ± 0.0123	1.01 ± 0.24	0.25 ± 0.00
1.275		0.214 ± 0.047	0.3882 ± 0.0825	1.58 ± 0.43	0.25 ± 0.00
3.825		0.477 ± 0.037	1.1645 ± 0.2679	2.35 ± 0.68	0.40 ± 0.41
12.75		1.292 ± 0.302	3.6613 ± 0.3978	2.21 ± 0.79	0.58 ± 0.49
3.825	雌	0.415 ± 0.071	0.9240 ± 0.1708	1.72 ± 0.35	0.31 ± 0.13

平均値 ± 標準偏差，n = 4

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 2-2 より作成＞

表 2.6.4-7　　OPC-61815（3.825 mg/kg）又はトルバプタン（3 mg/kg）を雄性イヌに単回静脈内投与時の血漿又は血清中トルバプタンの薬物動態パラメータ

投与薬物	投与量 (mg/kg)	トルバプタン			
		C_0 又は C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	変換率
OPC-61815	3.825	0.477 ± 0.037	1.1645 ± 0.2679	2.35 ± 0.68	50.9%
トルバプタン	3	2.184 ± 0.309	2.290 ± 0.204	1.838 ± 0.498	

各パラメータは OPC-61815 投与時の平均血漿中トルバプタン濃度及びトルバプタン投与時の平均血清中トルバプタン濃度に基づいて算出した。

平均値 ± 標準誤差（OPC-61815：n = 4，トルバプタン：n = 3）。

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 2-2，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.2.2-16：Table 2-1 より作成＞

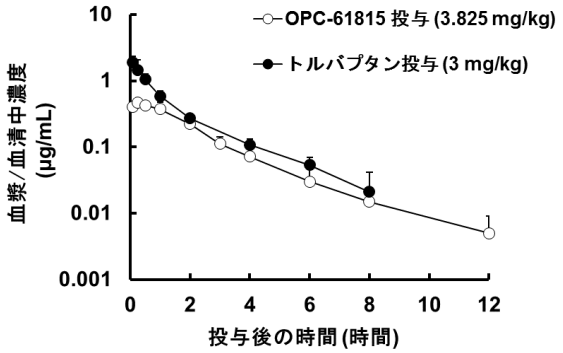


図 2.6.4-3　　OPC-61815（3.825 mg/kg）又はトルバプタン（3 mg/kg）を雄性イヌに単回静脈内投与時の血漿又は血清中トルバプタン濃度推移

＜資料番号 4.2.2.2-03 :Table 1-7，Table 1-9，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.2.2-16 :Table 1-1 より作成＞

雄性イヌに ^{14}C-OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与した。血液中及び血漿中の放射能の消失は緩慢であり，投与後 48 時間で血液中と血漿中で放射能が検出された（表 2.6.4-8）。

表 2.6.4-8　　^{14}C-OPC-61815（3.825 mg/kg）を雄性イヌに単回静脈内投与時の血液中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

組織	C_0 (μg eq/mL)	AUC_∞ (μg eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血液	19.42 ± 6.92	12.36 ± 0.58	14.84 ± 1.61
血漿	33.38 ± 10.21	19.19 ± 1.67	15.08 ± 2.05

平均値 ± 標準偏差，n = 3

＜資料番号 4.2.2.2-04：Table 4 より作成＞

2.6.4.3.2　　ラット，イヌ及びウサギにおける TK 試験

（概要表 2.6.7.3，報告書番号 026518，026519，024675）

雌雄ラット（12.75～255 mg/kg/日，4 週間），雌ウサギ（12.75～255 mg/kg/日，13 日間），雌雄イヌ（12.75～127.5 mg/kg/日，4 週間）に OPC-61815 を反復静脈内投与したとき，いずれの動物種においても OPC-61815（フリー体）の $C_{0.083h}$，C_{0h} 及び AUC_{24h} は，投与量の増加に伴って増加した。また，ラット及びイヌにおいて，$C_{0.083h}$ 及び AUC_{24h} の明らかな性差は認められなかった（表 2.6.4-9，表 2.6.4-10 及び表 2.6.4-11）。

トルバプタンの雌性ラットの C_{max} 及び AUC_{24h} は雄性ラットに対して，それぞれ 1.7～2.4 倍及び 1.8～5.2 倍であり，性差が認められたが，イヌにおける明らかな性差は認められなかった。

表 2.6.4-9　　OPC-61815 を雌雄ラットに 4 週間反復静脈内投与時の血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの薬物動態パラメータ

投与量 [トルバプタン換算量] (mg/kg/日)	性	化合物名及びパラメータ			
		OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
		$C_{0.083h}$ (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)
12.75 [10]	雄	16.34	4.782	0.9929	1.244
	雌	13.47	3.687	2.419	6.455
63.75 [50]	雄	104.9	35.86	6.287	13.65
	雌	129.3	36.48	14.17	41.12
255 [200]	雄	638.6	319.2	24.28	90.74
	雌	671.7	251.3	40.17	162.8

各パラメータは平均血漿中濃度に基づいて算出した（各時点 n = 3）。

＜資料番号 4.2.3.2-04：Text-Table 12 より作成＞

表 2.6.4-10　　OPC-61815 を雌ウサギに 13 日間反復静脈内投与時の血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの薬物動態パラメータ

投与量 [トルバプタン換算量] (mg/kg/日)	化合物名及びパラメータ			
	OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
	C_{0h} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)
12.75 [10]	60.28 ± 11.66	26.91 ± 5.04	1.361 ± 0.240	2.918 ± 0.843
63.75 [50]	376.3 ± 28.8	216.8 ± 16.7	9.148 ± 1.469	18.97 ± 3.21
255 [200]	1591 ± 69	1358 ± 39	36.14 ± 2.98	119.8 ± 0.7

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

＜資料番号 4.2.3.5.2-07：Table 2-2，Table 2-4 より作成＞

表 2.6.4-11　　OPC-61815 を雌雄イヌに 4 週間反復静脈内投与時の血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの薬物動態パラメータ

投与量 [トルバプタン換算量] (mg/kg/日)	性	化合物名及びパラメータ			
		OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
		$C_{0.083h}$ (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)
12.75 [10]	雄	54.09 ± 12.72	29.04 ± 8.79	1.761 ± 0.539	6.136 ± 1.593
	雌	39.79 ± 10.27	18.38 ± 4.03	1.407 ± 0.346	5.481 ± 1.663
38.25 [30]	雄	116.6 ± 28.7	68.49 ± 22.09	5.029 ± 0.913	19.65 ± 7.82
	雌	134.1 ± 29.8	73.98 ± 27.58	6.288 ± 1.536	22.92 ± 2.27
127.5 [100]	雄	387.2 ± 42.0	306.4 ± 30.8	23.52 ± 2.21	144.1 ± 17.6
	雌	432.2 ± 68.7	299.9 ± 32.0	21.32 ± 2.04	109.4 ± 13.6

平均値 ± 標準偏差（n = 4）。

＜資料番号 4.2.3.2-05：Table 13-1，Table 13-2，Table 13-3，Table 13-4 より作成＞

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　単回静脈内投与後の組織内放射能濃度

2.6.4.4.1.1　ラット

（概要表 2.6.5.4，報告書番号 020664，021117）

雌雄ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与し，組織内の放射能濃度を測定した。雄性ラットにおいて，それぞれの C_{max} で比較した際，血漿に比べ，肝臓，小腸，腎臓及び副腎に高い放射能の分布が認められ，他の組織では同程度又は低い値を示した。雌性ラットにおいて，血漿中放射能濃度（C_0 ; 17.18 μg eq/mL，AUC_∞ ; 25.23 μg eq·h/mL）は雄性ラットの血漿中放射能濃度（C_0 ; 22.53 μg eq/mL，AUC_∞ ; 104.0 μg eq·h/mL）と比較して低かったが，組織内放射能濃度については，ほとんど差はみられなかった。雌雄ラットともに投与後 168 時間ではほとんどの臓器で放射能は検出されなかった。

2.6.4.4.1.2　有色ラット

（概要表 2.6.5.4，報告書番号 022051）

雄 Long-Evans 有色ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与し，組織内の放射能濃度を測定した。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差は認められなかった。有色皮膚と白色皮膚の放射能濃度は同程度であった。したがって，OPC-61815（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　ラットにおける全身オートラジオグラフィー

（概要表 2.6.5.4，報告書番号 022128）

雌雄ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与し，投与後 1，8，24 及び 72 時間における放射能の組織内分布を全身オートラジオグラフィーにより評価した（図 2.6.4-4 及び図 2.6.4-5）。雌雄ラット共に，投与後 1 時間の肝臓で放射能濃度が最も高かった。投与後 8 時間以降，すべての組織で時間と共に放射能濃度は減少した。投与後 72 時間には，雄性ラットでは肝臓，皮膚，腎臓，血液及び肺，雌性ラットでは肝臓及び皮膚を除く組織で放射能濃度はバックグラウンドのレベルまで低下した。ラットにおける組織内分布の性差は認められなかった。

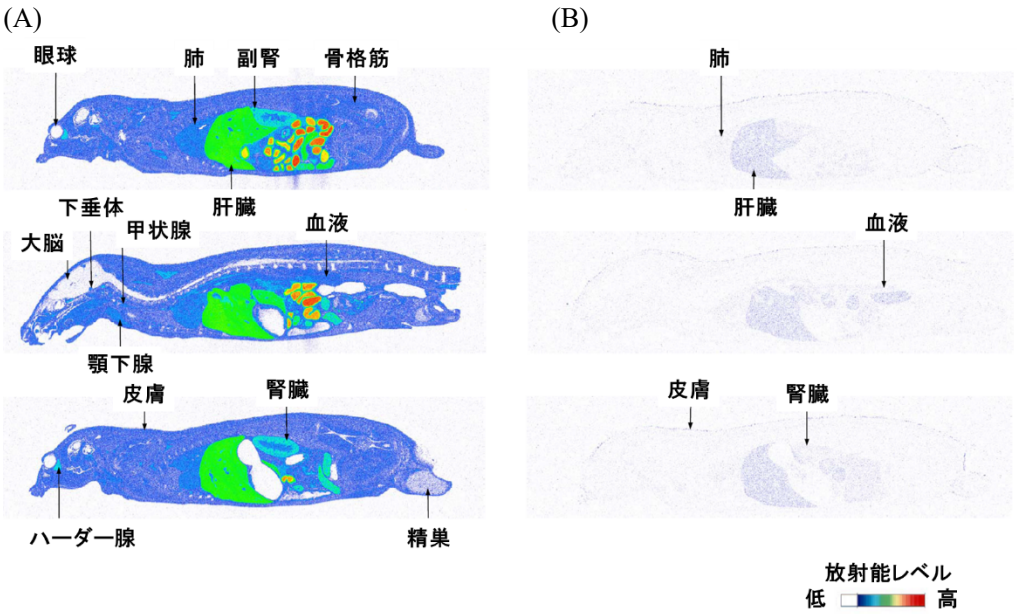


図 2.6.4-4　^{14}C-OPC-61815（12.75 mg/kg）を雄ラットに単回静脈内投与後 1 時間（A）及び 72 時間（B）の全身オートラジオグラム

＜資料番号 4.2.2.3-03：Figure 1，Figure 4 より作成＞

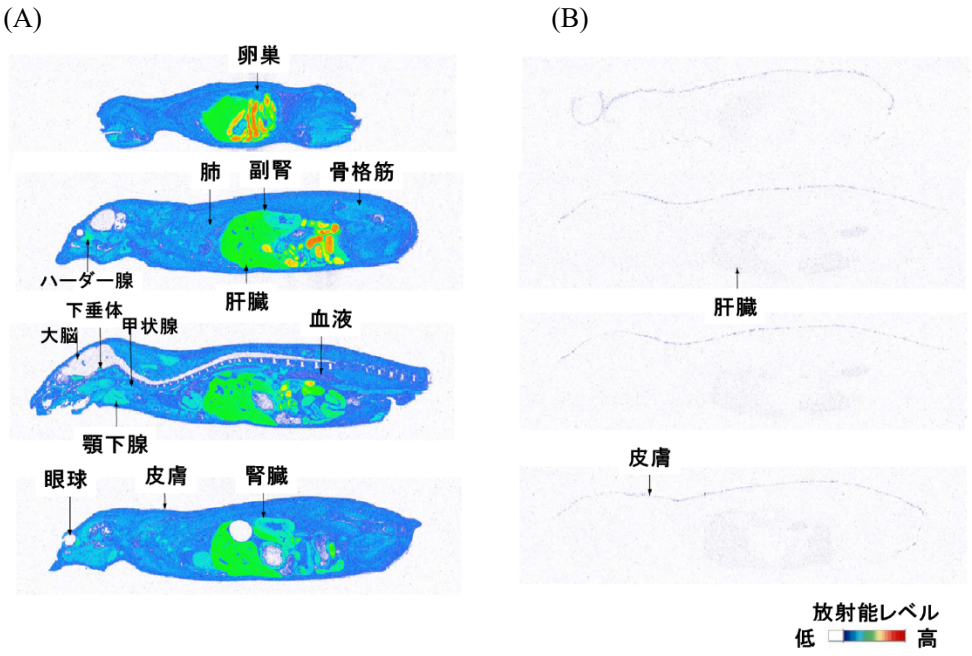


図 2.6.4-5　^{14}C-OPC-61815（12.75 mg/kg）を雌ラットに単回静脈内投与後 1 時間（A）及び 72 時間（B）の全身オートラジオグラム

＜資料番号 4.2.2.3-03：Figure 5，Figure 8 より作成＞

2.6.4.4.3　血球移行

（概要表 2.6.5.4，報告書番号 020664，021117，020662）

雄性及び雌性ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与したとき，投与後 0.083 時間（5 分）での放射能の血球移行率は，それぞれ 1.241%及び 1.395%と低く，1～8 時間での放射能の血球移行率は，雄性ラットで 9.559%～14.69%，雌性ラットで 21.14%～26.04%であった。

雄性イヌに ^{14}C-OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与したとき，投与後 0.083 時間（5 分）での放射能の血球移行率は，0.49%と低く，0.5～8 時間での放射能の血球移行率は，3.44%～18.03%であった。

2.6.4.4.4　蛋白結合

2.6.4.4.4.1　*In vitro* 血清

（概要表 2.6.5.5，報告書番号 020665）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血清における ^{14}C-OPC-61815 の *in vitro* 蛋白結合率を 0.25，2.5 及び 25 μg/mL の濃度で，限外濾過法により測定した。マウス血清での結合率は 88.1%～89.8%，ラット血清での結合率は 94.8%～95.1%，ウサギ血清での結合率は 93.8%～94.4%，イヌ血清での結合率は 92.1%～93.6%，ヒト血清での結合率は 97.9%～98.3%であった。検討した動物種すべてにおいて OPC-61815 の血清蛋白に対する結合率は高かった。

2.6.4.4.4.2　*In vivo* 血漿

（概要表 2.6.5.5，報告書番号 020665，020662）

雄性ラット及び雄性イヌに ^{14}C-OPC-61815 をそれぞれ 12.75 及び 3.825 mg/kg で単回静脈内投与後，血漿中放射能の蛋白結合を限外濾過法により測定した。雄性ラットにおける結合率は，投与後 0.083（5 分），1 及び 4 時間において 96.6%～98.4%であった。雄性イヌにおける結合率は，投与後 0.083（5 分），0.5，1，4 及び 8 時間において 90.56%～97.94%であった。また，雄性イヌにおいて蛋白結合率の経時的減少傾向がみられた。

2.6.4.4.5　胎盤通過性

（概要表 2.6.5.6，報告書番号 022128）

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与し，投与後 1，8 及び 24 時間の組織内放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。すべての胎児組織で放射能濃度は検出されたが母獣血液内濃度よりも低く，^{14}C-OPC-61815 の胎盤通過性及び胎児への移行性は低いことが示唆された。

2.6.4.5　代謝

OPC-61815 の推定代謝経路を図 2.6.4-6 に示した。OPC-61815 はアルカリホスファターゼ，酸性ホスファターゼといったホスファターゼにより加水分解され，活性本体のトルバプタンが生成する。トルバプタンの主要な代謝反応は，DM-4110，DM-4111 及び DM-4119 を生成するベンゾアゼピン環の水酸化反応，MOP-21826 を生成するベンゾアゼピン環の 5 位水酸基の酸化反応及びベンゾアゼピン環の開裂反応により DM-4103，DM-4104，DM-4105 及び DM-4107 を生成する反応である。

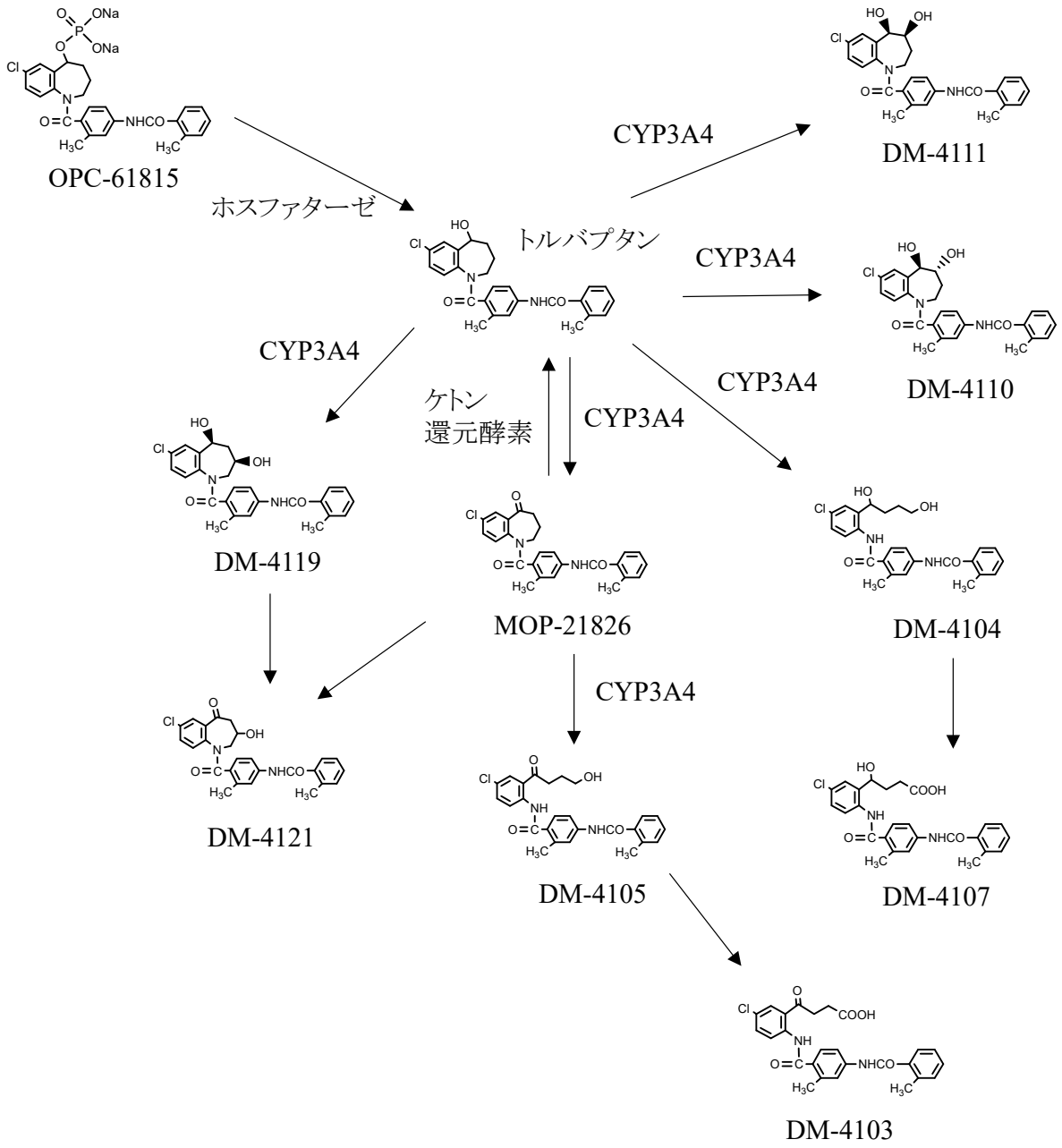


図 2.6.4-6　　OPC-61815 の推定代謝経路

＜概要表 2.6.5.9 より引用＞

2.6.4.5.1　*In vitro* 代謝

2.6.4.5.1.1　血清及び S9 による *in vitro* 加水分解

（概要表 2.6.5.7，報告書番号 020688）

^{14}C-OPC-61815（10 μmol/L）をヒト血清，肝臓 S9，腎臓 S9，肺 S9 及び小腸 S9 と 60 分間インキュベートし，^{14}C-OPC-61815 の残存率及び ^{14}C-トルバプタンの生成率を測定した。その結果，OPC-61815 の減少及びトルバプタンの生成は，血清中では観察されなかったが，肝臓，腎臓，肺及び小腸 S9 中で認められた（図 2.6.4-7）。また，腎臓 S9 にホスファターゼ阻害剤カクテルを添加すると完全に加水分解が抑えられたことから，OPC-61815 の加水分解はホスファターゼにより行われると考えられた。

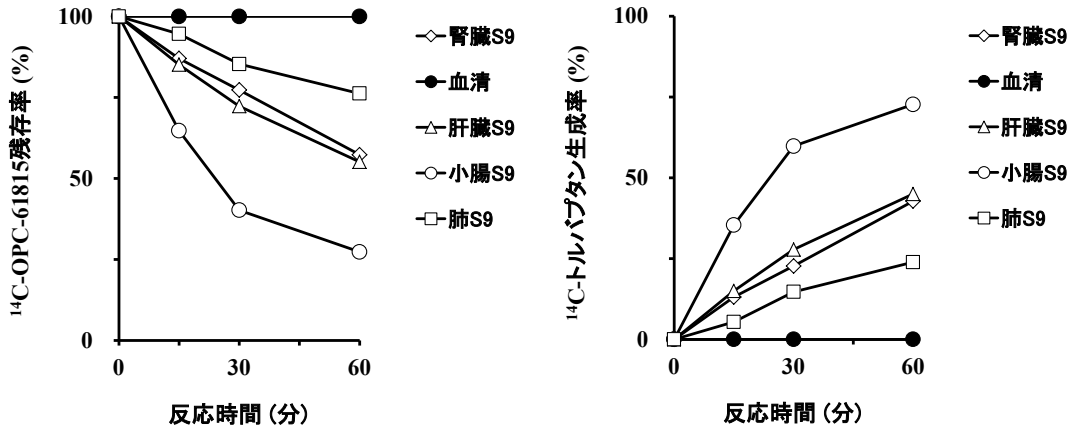


図 2.6.4-7　　ヒト血清，肝臓 S9，腎臓 S9，肺 S9，及び小腸 S9 による ^{14}C-OPC-61815 の加水分解（^{14}C-OPC-61815 の残存率と ^{14}C-トルバプタンの生成率）

＜資料番号 4.2.2.4-01：Figure 1，Figure 4 より作成＞

2.6.4.5.1.2　ヒト由来ホスファターゼによる加水分解

（概要表 2.6.5.7，報告書番号 020688）

OPC-61815 のヒト由来ホスファターゼによる加水分解の程度を検討するため，^{14}C-OPC-61815（10 μmol/L）をヒト由来アルカリホスファターゼ及びヒト由来酸性ホスファターゼと反応させると，60 分間でそれぞれ 96.5%及び 45.5%の OPC-61815 がトルバプタンに加水分解された（図 2.6.4-8）。

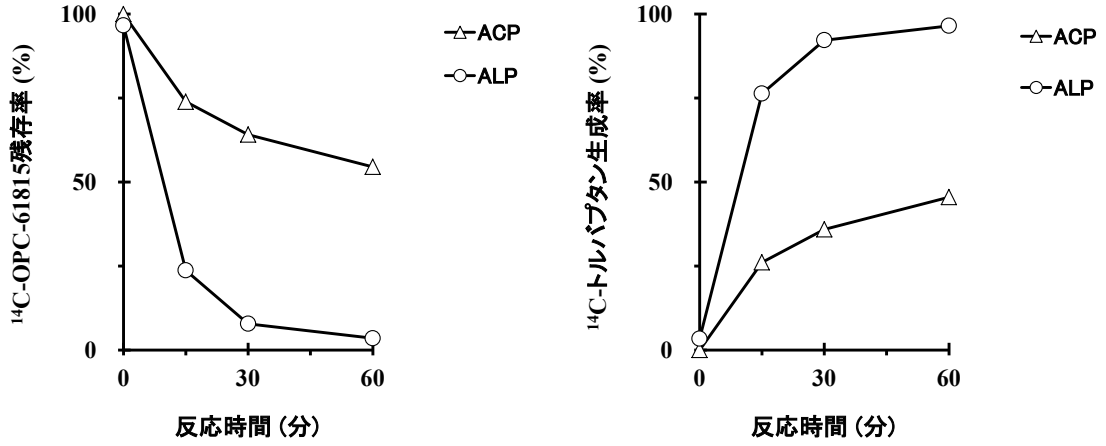


図 2.6.4-8　　ヒト由来ホスファターゼ［酸性ホスファターゼ（ACP）及びアルカリホスファターゼ（ALP）］による ^{14}C-OPC-61815 の加水分解（^{14}C-OPC-61815 の残存率と ^{14}C-トルバプタンの生成率）

＜資料番号 4.2.2.4-01：Figure 3，Figure 6 より作成＞

2.6.4.5.1.3　ヒト肝臓 S9 及び肝細胞による *in vitro* 代謝

（概要表 2.6.5.7，報告書番号 022006，034015）

^{14}C-OPC-61815（50 μmol/L）をヒト肝臓 S9 及びヒト初代肝細胞とそれぞれ 90 分間及び 4 時間インキュベートした。ヒト肝臓 S9 では代謝物としてトルバプタン，DM-4104，DM-4110 及び DM-4119 が検出された。検出された代謝物はすべてトルバプタン及びトルバプタンを代謝させたときにみられる代謝物であり，リン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった。ヒト初代肝細胞では OPC-61815 以外に，代謝物としてトルバプタンのみが検出された。

2.6.4.5.1.4　トルバプタンのヒト CYPs 発現系及びヒト肝臓ミクロゾームによる *in vitro* 代謝

（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-01，5.3.2.2-03，5.3.2.2-06）

活性本体であるトルバプタンの代謝に関与する CYP 酵素を検討するため，cDNA 発現ヒト CYPs（ヒト CYP 発現系 AHH-1 TK+/− 細胞ミクロゾームを使用）及びヒト肝臓ミクロゾームを用いた試験を実施した。発現系を用いた試験結果より，トルバプタンは主に CYP3A4 により，DM-4104，DM-4105，DM-4110，DM-4111，DM-4119 及び MOP-21826 に代謝されることが示された。また，ヒト肝臓ミクロゾームを用いた試験結果より，トルバプタンは，DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，MOP-21826 に代謝されることが示された。ヒト肝 S9 を用いて DM-4103 及び DM-4107 の生成経路を検討した結果，DM-4103 はトルバプタンから MOP-21826 及び DM-4105 を経て生成されることが明らかとなった。DM-4107 はトルバプタンから DM-4104 を経て生成することが認められた。

2.6.4.5.2　血漿中代謝物

2.6.4.5.2.1　ラット

（概要表 2.6.5.8，報告書番号 020260，021804，021130）

雄性ラットに OPC-61815 を 1.275，3.825，12.75，38.25 mg/kg，及び雌性ラットに OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与した。OPC-61815 は速やかにトルバプタンに代謝を受け，更に DM-4103 や DM-4107 などに代謝された。DM-4103 について雄性ラットの C_{max} 及び AUC_{∞}は雌性ラットの 3.7～5.5 倍と高く（表 2.6.4-12），DM-4107 の AUC_{∞}は雌雄ラットで同程度であった（表 2.6.4-13）。雄性ラットにおける DM-4103 はトルバプタンの AUC_{∞}に比べ，1.5～4.0 倍程度であり，DM-4107 はトルバプタンの AUC_{∞}の 1/5～3/5 程度であった。

表 2.6.4-12　OPC-61815 を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中 DM-4103 薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (算出時間範囲) (h)
1.275	雄	0.059	0.1234	0.83 (2～4)
3.825		0.145	0.4159	2.31 (6～12)
12.75		0.905	3.3190	5.62 (6～12)
38.25		4.631	15.0190	4.17 (8～24)
12.75	雌	0.166	0.9078	2.44 (3～12)

各パラメータは 4 匹のラットの平均血漿中濃度に基づいて算出した。
＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 2-2 より作成＞

表 2.6.4-13　OPC-61815 を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中 DM-4107 薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (算出時間範囲) (h)
1.275	雄	0.013	NC	NC
3.825		0.033	0.0436	0.42 (1～3)
12.75		0.213	0.3989	1.24 (3～8)
38.25		1.206	2.3321	1.38 (1～12)
12.75	雌	0.114	0.3639	1.38 (2～6)

各パラメータは 4 匹のラットの平均血漿中濃度に基づいて算出した。
＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 2-2 より作成＞

雌雄ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与して得られた血漿を分析した。雌雄のラット血漿には，OPC-61815，9 種類の既知の代謝物（トルバプタン，DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119 及び DM-4121）及び 5 種類の未知代謝物が検出された。

雌雄ラットに OPC-61815 を 255 mg/kg で 2 週間反復静脈内投与したときの血漿中代謝物の検索

を行った。トルバプタン，DM-4103, DM-4104, DM-4105, DM-4107, DM-4110, DM-4111, DM-4119, DM-4121，MOP-21826 及びいくつかの未知代謝物が認められたが，血漿中にはリン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった。

2.6.4.5.2.2　イヌ

（概要表 2.6.5.8，報告書番号 020201，020662，021533，021130）

雄性イヌに OPC-61815 を 0.3825, 1.275, 3.825, 12.75 mg/kg, 及び雌性イヌに OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与した。OPC-61815 はラットと同様，速やかにトルバプタンに代謝された。DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度はトルバプタンに比べて低かった（表 2.6.4-14 及び表 2.6.4-15）。

表 2.6.4-14　　OPC-61815 を雌雄イヌに単回静脈内投与時の血漿中 DM-4103 薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3825	雄	0.007 ± 0.001	NC	NC
1.275		0.016 ± 0.005	0.0677 ± 0.0413	3.50 ± 3.17
3.825		0.042 ± 0.010	0.2249 ± 0.0592	9.15 ± 7.81
12.75		0.119 ± 0.040	0.8061 ± 0.1560	8.42 ± 1.40
3.825	雌	0.032 ± 0.006	0.0919 ±0.0135	2.35 ± 0.88

平均値 ± 標準偏差，n=4

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 2-3 より作成＞

表 2.6.4-15　　OPC-61815 を雌雄イヌに単回静脈内投与時の血漿中 DM-4107 薬物動態パラメータ

OPC-61815 用量 (mg/kg)	性	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3825	雄	NC	NC	NC
1.275		0.007 ± 0.001	NC	NC
3.825		0.012 ± 0.003	NC	NC
12.75		0.030 ± 0.008	0.0884 ± 0.0172	1.78 ± 0.69
3.825	雌	0.009 ± 0.003	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，n=4

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 2-4 より作成＞

雄性イヌに ^{14}C-OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与して得られた血漿を分析した。投与後，血漿中に OPC-61815（C_0：29.746 μg eq/mL）が最も多く検出され，次いでトルバプタン（C_{max}：1.287 μg eq/mL）が多く検出された（表 2.6.4-16）。

表 2.6.4-16　　^{14}C-OPC-61815（3.825 mg/kg）を雄性イヌに単回静脈内投与時の血漿中 OPC-61815 及び代謝物の薬物動態パラメータ

パラメータ 化合物	C_0 又は C_{max} (μg eq/mL)	AUC_∞ (μg eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
OPC-61815	29.746 ± 8.263	7.236 ± 1.748	0.2683 ± 0.1676
トルバプタン	1.287 ± 0.109	2.945 ± 0.121	0.9603 ± 0.2222
DM-4103	0.090 ± 0.053	NC	NC
DM-4104	0.264 ± 0.065	1.467[a]	1.800[a]
DM-4105	0.096 ± 0.019	NC	NC
DM-4107	0.022 ± 0.007	NC	NC
DM-4110	0.149 ± 0.051	0.7452[a]	2.595[a]
DM-4111	0.327 ± 0.009	1.913 ± 0.515	3.869 ± 1.053
DM-4119	0.111 ± 0.039	0.4971 ± 0.2852	1.683 ± 0.597
DM-4121	0.006 ± 0.006	NC	NC
DM-4139	0.011 ± 0.009	NC	NC
MOP-21826	0.006 ± 0.003	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，n=3，NC = 計算不能，[a]：n = 2

＜資料番号 4.2.2.4-06 :Table 1-1，Table 1-2，Table 1-3，Table 1-4，Table 1-5，Table 1-6，Table 1-7，Table 1-8，Table 1-9，Table 1-10，Table 1-11，Table 1-12 より作成＞

雌雄イヌに OPC-61815 を 127.5 mg/kg で 2 週間反復静脈内投与したときの血漿中代謝物の検索を行った。ラットと同様にトルバプタン，DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4121 及びいくつかの未知代謝物が認められたが，血漿中にはリン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった。

2.6.4.5.3　尿，糞及び胆汁中代謝物

2.6.4.5.3.1　ラット

（概要表 2.6.5.8，報告書番号 021804）

雌雄ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与して得られた尿，糞及び胆汁を分析した。投与後 0～24 時間の尿中に OPC-61815，2 種類の既知代謝物（DM-4107 及び DM-4111）及び 2 種類の未知代謝物が検出された。OPC-61815 の尿中排泄率は雄性及び雌性でそれぞれ投与量の 1.32%及び 0.25%であった。投与後 0～24 時間の糞中に OPC-61815，8 種類の既知代謝物（トルバプタン，DM-4103，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4121 及び MOP-21826）及び 5 種類の未知代謝物が検出された。OPC-61815 の糞中排泄率は雄性及び雌性でそれぞれ 12.80%及び 7.06%であった。投与後 0～8 時間の胆汁中に OPC-61815，5 種類の既知代謝物（DM-4103，DM-4107, DM-4111, DM-4119 及び MOP-21826）及び 6 種類の未知代謝物が検出された。OPC-61815 の胆汁中排泄率は雄性及び雌性でそれぞれ 62.78%及び 50.89%であった。

2.6.4.5.3.2　イヌ

（概要表 2.6.5.8，報告書番号 020662）

雄性イヌに ^{14}C-OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与して得られた尿及び糞を分析した。尿中には OPC-61815，2 種類の既知代謝物（DM-4107 及び DM-4111）及び 5 種類の未知代謝物が

検出された。これらはすべて投与量に対して 2%未満であった。糞中において OPC-61815，9 種類の既知代謝物（トルバプタン，DM-4103，DM-4104，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4121 及び DM-4139）及び 1 種類の未知代謝物が検出された。検出された主な代謝物であるトルバプタン，DM-4107，DM-4111 及び DM-4119 は，投与量に対してそれぞれ 14.63%，11.70%，10.67%及び 10.40%であった。また，糞中の OPC-61815 は投与量に対して 1%未満であった。

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 2.6.5.10，報告書番号 020664）

雌雄ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与し，放射能の尿及び糞中排泄率を測定した。投与後 168 時間までに，雄性ラットの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 4.59%及び 91.08%，雌性ラットの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 4.74%及び 93.26%であり，放射能は主として糞中に排泄され，投与された放射能のほとんどが体外に排出された。ラットの尿及び糞中排泄に性差は認められなかった（表 2.6.4-17）。

表 2.6.4-17　非絶食雌雄ラットにおける ^{14}C-OPC-61815（12.75 mg/kg）単回静脈内投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率

性	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
雄	4.59 ± 0.82	91.08 ± 1.93	95.67 ± 1.11
雌	4.74 ± 0.84	93.26 ± 2.78	98.01 ± 2.52

平均値 ± 標準偏差，n=3

＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 9，Table 11 より作成＞

2.6.4.6.1.2　イヌ

（概要表 2.6.5.10，報告書番号 020662）

雄性イヌに ^{14}C-OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与し，放射能の尿及び糞中排泄率を測定した。投与後 168 時間までに，雄性イヌの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 5.32%及び 89.50%，ケージ洗浄液を含めた総回収率は 96.20%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（表 2.6.4-18）。

表 2.6.4-18　非絶食雄性イヌに ^{14}C-OPC-61815 を 3.825 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率

累積排泄率（投与量に対する%）		
尿	糞	合計 （ケージ洗浄液を含む）
5.32 ± 0.34	89.50 ± 1.27	96.20 ± 1.43

平均値 ± 標準偏差，n=3

＜資料番号 4.2.2.2-04：Table 7 より作成＞

2.6.4.6.2　　胆汁中排泄及び腸肝循環

（概要表 2.6.5.11，報告書番号 020681）

胆管カニュレーションを施した雌雄ラットに ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与し，放射能の胆汁及び尿中排泄率を測定した。投与後 48 時間までに，雄性ラットの胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 92.2%及び 4.8%，雌性ラットの胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 91.5%及び 5.0%であり，明らかな性差は無かった。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（表 2.6.4-19）。

また，雄性ラットにおいて，十二指腸内に投与した胆汁中放射能の 61.0%が腸肝循環により再吸収され，そのうち 50.6%は胆汁中に，10.4%は尿中に排泄された。

表 2.6.4-19　　非絶食雌雄ラットにおける ^{14}C-OPC-61815（12.75 mg/kg）単回静脈内投与後 48 時間までの放射能の胆汁及び尿中排泄率

性	累積排泄率（投与量に対する%）	
	胆汁	尿
雄	92.2 ± 5.5	4.8 ± 1.8
雌	91.5 ± 9.4	5.0 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差，n=3

＜資料番号 4.2.2.5-01：Table 2，Table 4 より作成＞

2.6.4.6.3　　乳汁中排泄

（概要表 2.6.5.12，報告書番号 034188）

授乳ラット（分娩後 15～16 日）に ^{14}C-OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与し，乳汁中への放射能の排泄を測定した。乳汁の放射能濃度は投与後 0.5～48 時間で血液よりも高く，血液に対する乳汁の AUC_{∞}比は 5.7 倍であった。^{14}C-OPC-61815 由来の放射能が乳汁中に多く排泄された。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

特記すべき試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　光学異性体の体内動態

2.6.4.8.1.1　ラット

（概要表 2.6.5.14，報告書番号 024463）

雌雄ラットに OPC-61815 を 12.75 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの各光学異性体濃度を測定した（図 2.6.4-9 及び図 2.6.4-10）。雌雄ラットにおいて血漿中 OPC-61815（フリー体）の S 体の C_0 及び AUC_∞は R 体に対して，1.5～1.7 倍高かった（表 2.6.4-20）。また，血漿中トルバプタンの R 体の C_{max} 及び AUC_∞は S 体に対して，1.3～2.1 倍高かった（表 2.6.4-21）。

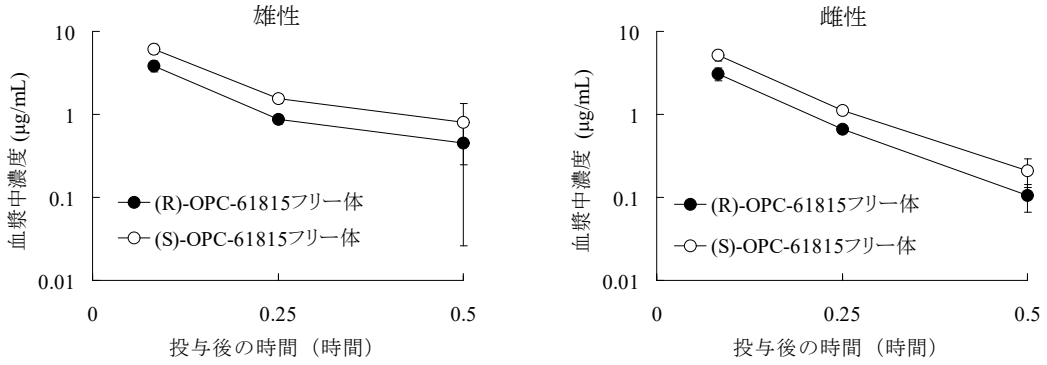


図 2.6.4-9　OPC-61815（12.75 mg/kg）を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中 OPC-61815 光学異性体（フリー体）濃度推移

3 例の平均値と標準偏差
(R)-OPC-61815 フリー体＝(R)-OPC-61815FRE，(S)-OPC-61815 フリー体＝(S)-OPC-61815FRE
＜資料番号 4.2.2.7-01：Figure 2-1，Figure 2-2 より作成＞

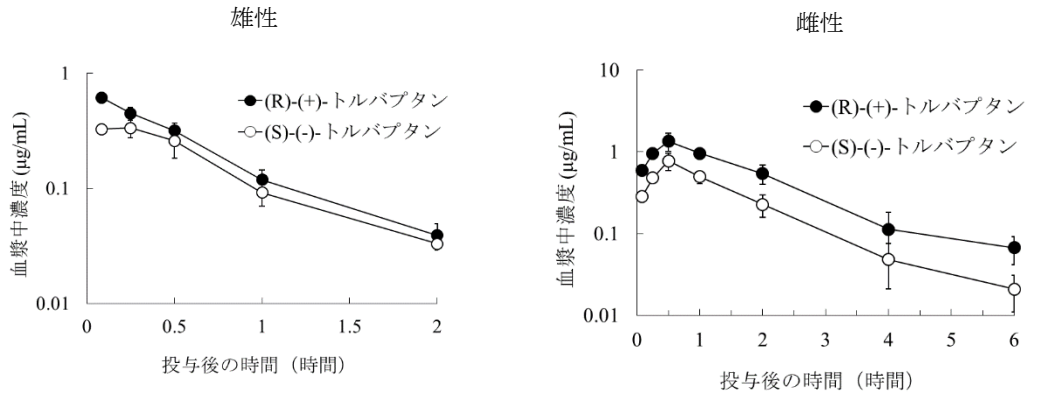


図 2.6.4-10　OPC-61815（12.75 mg/kg）を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中トルバプタン光学異性体濃度推移

3 例の平均値と標準偏差
＜資料番号 4.2.2.7-01：Figure 3-1，Figure 3-2 より作成＞

表 2.6.4-20　　OPC-61815（12.75 mg/kg）を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中 OPC-61815 光学異性体（フリー体）薬物動態パラメータ

測定対象	性	C_0 (μg/mL)	AUC_∞ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
(R)-OPC-61815FRE	雄	7.963	1.124	0.142
	雌	6.649	0.824	0.086
(S)-OPC-61815FRE	雄	12.248	1.848	0.148
	雌	11.113	1.391	0.091

各パラメータは 3 匹のラットの平均血漿中濃度に基づいて算出した。
＜資料番号 4.2.2.7-01：Table 6 より作成＞

表 2.6.4-21　　OPC-61815（12.75 mg/kg）を雌雄ラットに単回静脈内投与時の血漿中トルバプタン光学異性体薬物動態パラメータ

測定対象	性	C_{max} (μg/mL)	AUC_∞ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
(R)-(+)-トルバプタン	雄	0.613	0.422	0.480
	雌	1.348	2.702	1.210
(S)-(−)-トルバプタン	雄	0.334	0.315	0.513
	雌	0.778	1.281	1.036

各パラメータは 3 匹のラットの平均血漿中濃度に基づいて算出した。
＜資料番号 4.2.2.7-01：Table 7 より作成＞

2.6.4.8.1.2　イヌ

（概要表 2.6.5.14，報告書番号 024464）

雄性イヌに OPC-61815 を 3.825 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの各光学異性体濃度を測定した（図 2.6.4-11）。雄性イヌにおいて血漿中 OPC-61815（フリー体）の R 体の C_0 及び AUC_∞ は S 体に対して，1.4～1.7 倍高かった（表 2.6.4-22）。また，血漿中トルバプタン光学異性体濃度は投与後 30 分までは R 体が S 体よりも高い濃度を示していたが，投与後 1 時間以降は S 体が R 体よりも高い濃度を示した。

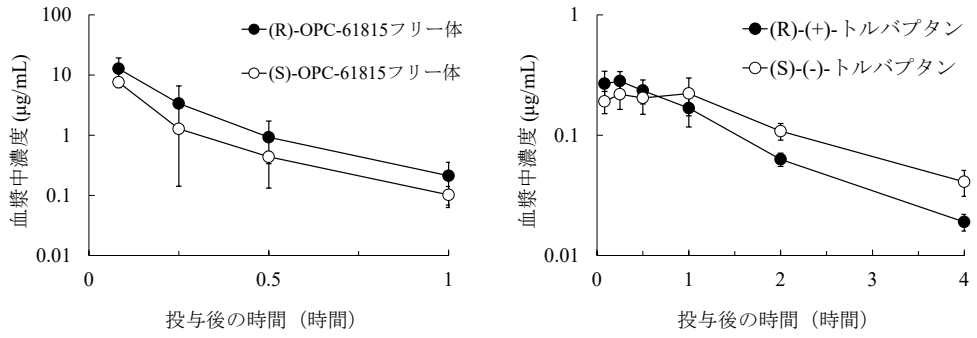


図 2.6.4-11　OPC-61815（3.825 mg/kg）を雄性イヌに単回静脈内投与時の血漿中 OPC-61815 光学異性体（フリー体）及びトルバプタン光学異性体濃度推移

3 例の平均値と標準偏差
(R)-OPC-61815 フリー体＝(R)-OPC-61815FRE，(S)-OPC-61815 フリー体＝(S)-OPC-61815FRE
＜資料番号 4.2.2.7-02：Figure 2，Figure 3 より作成＞

表 2.6.4-22　OPC-61815（3.825 mg/kg）を雄性イヌに単回静脈内投与時の血漿中 OPC-61815 光学異性体（フリー体）及びトルバプタン光学異性体薬物動態パラメータ

測定対象	C_0 or C_{max}* (μg/mL)	AUC_∞ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
(R)-OPC-61815FRE	26.211 ± 6.732	3.834 ± 2.118	0.200 ± 0.036
(S)-OPC-61815FRE	18.346 ± 2.926	2.193 ± 0.356	0.208 ± 0.029
(R)-(+)-トルバプタン	0.295 ± 0.069	0.447 ± 0.047	1.021 ± 0.177
(S)-(−)-トルバプタン	0.239 ± 0.075	0.587 ± 0.134	1.265 ± 0.095

平均値 ± 標準偏差，n=3
*C_0：(R)-OPC-61815FRE 及び(S)-OPC-61815FRE，C_{max}：(R)-(+)-トルバプタン及び(S)-(−)-トルバプタン
＜資料番号 4.2.2.7-02：Table 4-1，Table 4-2 より作成＞

2.6.4.8.2　生体内異性化

2.6.4.8.2.1　ラット

（概要表 2.6.5.14，報告書番号 024465）

雌雄ラットに(R)-OPC-61815FRE 及び(S)-OPC-61815FRE をそれぞれ 11.73 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの各光学異性体を測定した。雌雄ラットに R 体を投与したときの血漿中(S)-OPC-61815FRE 及び(S)-(−)-トルバプタンは定量下限未満（0.05 及び 0.01 μg/mL）であった。また，S 体を投与したときの血漿中(R)-OPC-61815FRE 及び(R)-(+)-トルバプタンは定量下限未満（0.05 及び 0.01 μg/mL）であった。

2.6.4.8.2.2　イヌ

（概要表 2.6.5.14，報告書番号 024466）

雄性イヌに (R)-OPC-61815FRE 及び (S)-OPC-61815FRE をそれぞれ 3.519 mg/kg で単回静脈内投

与したときの血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの各光学異性体の比率を求めた。雄性イヌに R 体を投与したときの血漿中(S)-OPC-61815FRE は定量下限未満（0.05 μg/mL）であり，生体内変換は認められなかった。そのときの血漿中トルバプタンは R 体，S 体共に認められた。また，S 体を投与したときの血漿中 OPC-61815（フリー体）は R 体，S 体共に認められた。R 体の存在比は投与後 0.083（5 分），0.5（30 分）及び 2 時間において，それぞれ 4.3%，2.5%～7.7%及び 83.1%であった。これらのことから，イヌにおいては S 体から R 体への生体内変換が生じると考えられた。

2.6.4.9　考察及び結論

ラットに OPC-61815 を単回静脈内投与したところ，血漿中の OPC-61815 及び活性本体であるトルバプタンの濃度推移は用量依存的に増加した。OPC-61815（フリー体）の C_0 及び AUC_∞は，雄ラットの方が雌ラットに対して共に 1.6 倍であった。一方，トルバプタンの C_{max} 及び AUC_∞は雌ラットの方がそれぞれ雄ラットの 2.4 倍及び 5.8 倍であり，性差が認められた。これは，トルバプタンの代謝物の血漿中濃度推移に性差が認められていることから，OPC-61815 の加水分解後，トルバプタンが更に代謝される過程の違いに起因すると考えられた。イヌにおける OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの血漿中濃度推移に明らかな性差は認められなかった。また，両動物種の投与後 5 分においてトルバプタンが血漿中で検出され，OPC-61815 からトルバプタンに速やかに加水分解されていることが示唆された。

ラットに ^{14}C-OPC-61815 を静脈内投与したとき，雄ラットでは肝臓，小腸，腎臓及び副腎に高い放射能の分布が認められ，その他の組織は血漿の C_{max} と同程度又は低い値を示した。雌ラットの血漿中放射能濃度は雄ラットよりも低かったが，その他の組織における放射能濃度について性差は認められなかった。雌雄ラットともに投与後 168 時間で，ほとんどの組織の放射能濃度は検出下限未満となり，臓器への残存はほとんどないと推察された。また，妊娠ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィーの結果，すべての胎児組織で放射能濃度は検出されたが，母動物血液内濃度よりも低く，胎児移行性が低いことが示唆された。一方，授乳ラットに ^{14}C-OPC-61815 を単回静脈内投与したとき，乳汁中への排泄が認められたことから，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が示唆された。

^{14}C-OPC-61815 の *in vitro* 蛋白結合率（0.25～25 μg/mL）は 88.1%～98.3%であり，動物血清蛋白に対する結合率は高かった。有色ラットにおける放射能のメラニン含有組織への分布は白色動物での結果と同様であったことから，OPC-61815 及び代謝物のメラニンへの結合性は低いと考えられた。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果，OPC-61815 は血清中では加水分解されなかったが，肝臓，腎臓，肺及び小腸 S9 中では加水分解された。OPC-61815 の加水分解はホスファターゼにより行われると考えられ，さらに，アルカリホスファターゼ及び酸性ホスファターゼが関与することが示された。OPC-61815 をヒト肝臓 S9 と反応させた結果，代謝物としてトルバプタン，DM-4104，DM-4110 及び DM-4119 が検出された。検出された代謝物はすべてトルバプタン及びトルバプタンを代謝させたときにみられる代謝物であり，リン酸エステル部位を有した代謝物は検出されず，全てトルバプタンを介しての代謝物であった。ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒトチトクローム P450 を用いた *in vitro* 試験の結果から，トルバプタンは主に CYP3A4 により代謝されることが示された。

OPC-61815 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唆された。ラットにおいては胆汁中に未変化体として多く排泄され，腸肝循環により再吸収された。

血漿中 OPC-61815（フリー体）光学異性体濃度はラットで S 体が R 体よりも高い濃度を示し，イヌでは R 体が S 体よりも高い濃度を示した。トルバプタン光学異性体濃度はラットでは R 体が S 体よりも高い濃度を示した。一方，イヌでは投与後 30 分までは R 体が S 体よりも高い濃度を示していたが，投与後 1 時間以降は S 体が R 体よりも高い濃度を示した。このイヌにおける S 体濃

度の経時的な増加の一因として，トルバプタンの R 体から S 体への生体内変換が考えられた。また，ラットでは OPC-61815（フリー体）の S 体あるいは R 体投与時にそれぞれに対する光学異性体は検出されず，OPC-61815 の生体内変換は認められなかったが，イヌでは S 体から R 体への変換が認められた。

以上，非臨床における OPC-61815 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。

サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部(モジュール 2)：CTD の概要(サマリー)

2.6.5 薬物動態試験概要表

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 16
2.6.5.4 薬物動態試験： 分布 21
2.6.5.5 薬物動態試験： 蛋白結合 30
2.6.5.6 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 33
2.6.5.7 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 35
2.6.5.8 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 40
2.6.5.9 薬物動態試験： 推定代謝経路 52
2.6.5.10 薬物動態試験： 排泄 53
2.6.5.11 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 55
2.6.5.12 薬物動態試験： 排泄：乳汁中 56
2.6.5.13 薬物動態試験： 薬物相互作用 57
2.6.5.14 薬物動態試験： その他 58

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1　薬物動態試験　一覧表（1）　被験物質：OPC-61815

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
分析方法及びバリデーション						
OPC-61815 及び代謝物トルバプタン, DM-4103 及び DM-4107 の定量法バリデーション	ラット, イヌ	血漿	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	020291	4.2.2.1-01
OPC-61815 及び代謝物トルバプタン, DM-4103 及び DM-4107 の定量法部分バリデーション	ラット, イヌ	血漿	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	024280	4.2.2.1-02
OPC-61815 及び代謝物トルバプタン, DM-4103 及び DM-4107 の定量法補足バリデーション	ラット	血漿	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	034395	4.2.2.1-03
OPC-61815 及び代謝物トルバプタン, DM-4103 及び DM-4107 の定量法補足バリデーション	ラット	血漿	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	034702	4.2.2.1-04
OPC-61815 及び代謝物トルバプタン, DM-4103 及び DM-4107 の定量法バリデーション	ウサギ	血漿	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	020627	4.2.2.1-05
OPC-61815 及び代謝物トルバプタン, DM-4103 及び DM-4107 の定量法バリデーション	ウサギ	血漿	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	034394	4.2.2.1-06
OPC-61815 及び代謝物トルバプタン, DM-4103 及び DM-4107 の定量法補足バリデーション	ウサギ	血漿	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	034732	4.2.2.1-07
OPC-61815 及び代謝物トルバプタンの定量法バリデーション	－	4%BSA-HBSS	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	033197	4.2.2.1-08
OPC-61815 のエナンチオマーの測定法開発	ラット, イヌ	血漿	LC-APCI-MS/MS	大塚製薬㈱	024137	4.2.2.1-09
トルバプタンのエナンチオマーの測定法開発	ラット, イヌ	血漿	LC-APCI-MS/MS	大塚製薬㈱	024627	4.2.2.1-10

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（2）　　被験物質：OPC-61815

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 の記載箇所（資料番号）
吸収						
血漿中濃度	ラット	静脈内（単回）	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	020260	4.2.2.2-01
血液中濃度	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	020664	4.2.2.2-02
血漿中濃度	イヌ	静脈内（単回）	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	020201	4.2.2.2-03
血液及び血漿中濃度	イヌ	静脈内（単回）	LSC	[redacted]	020662	4.2.2.2-04
分布						
臓器，組織分布	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	020664	4.2.2.2-02
臓器，組織分布	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	021117	4.2.2.3-01
臓器，組織分布	有色ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	022051	4.2.2.3-02
臓器，組織分布	ラット	静脈内（単回）	WBA	[redacted]	022128	4.2.2.3-03
血球移行	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	020664	4.2.2.2-02
	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	021117	4.2.2.3-01
	イヌ	静脈内（単回）	LSC	[redacted]	020662	4.2.2.2-04
血清蛋白結合（*in vitro*）	マウス， ラット， ウサギ， イヌ， ヒト	*In vitro*	LSC	大塚製薬㈱	020665	4.2.2.3-04
血漿蛋白結合（*in vivo*）	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	020665	4.2.2.3-04
	イヌ	静脈内（単回）	LSC	[redacted]	020662	4.2.2.2-04
妊娠動物における臓器，組織分布	ラット	静脈内（単回）	QWBA	[redacted]	022128	4.2.2.3-03

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（3）　　被験物質：OPC-61815

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 の記載箇所（資料番号）
代謝						
In vitro 加水分解	ヒト	*In vitro*	HPLC/FSA	大塚製薬㈱	020688	4.2.2.4-01
肝臓 S9 代謝	ヒト	*In vitro*	HPLC/FSA	大塚製薬㈱	022006	4.2.2.4-02
肝細胞代謝	ヒト	*In vitro*	HPLC/FSA	大塚製薬㈱	034015	4.2.2.4-03
In vivo 代謝（血漿）	ラット	静脈内（単回）	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	020260	4.2.2.2-01
In vivo 代謝（血漿，尿，糞，胆汁）	ラット	静脈内（単回）	HPLC/FSA	大塚製薬㈱	021804	4.2.2.4-04
In vivo 代謝物検索（血漿）	ラット，イヌ	静脈内（反復）	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	021130	4.2.2.4-05
In vivo 代謝（血漿）	イヌ	静脈内（単回）	LC-ESI-MS/MS	大塚製薬㈱	020201	4.2.2.2-03
In vivo 代謝（血漿，尿，糞）	イヌ	静脈内（単回）	HPLC/FSA	[redacted]	020662	4.2.2.2-04
In vivo 代謝（血漿）PK パラメータ解析	イヌ	静脈内（単回）	−	大塚製薬㈱	021533	4.2.2.4-06
排泄						
排泄プロファイル（尿，糞）	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	020664	4.2.2.2-02
排泄プロファイル（尿，糞）	イヌ	静脈内（単回）	LSC	[redacted]	020662	4.2.2.2-04
排泄プロファイル（胆汁）	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	020681	4.2.2.5-01
授乳動物における乳汁移行性	ラット	静脈内（単回）	LSC	大塚製薬㈱	034188	4.2.2.5-02
その他の薬物動態試験						
光学異性体の体内動態	ラット	静脈内（単回）	LC-APCI-MS/MS	大塚製薬㈱	024463	4.2.2.7-01
	イヌ	静脈内（単回）	LC-APCI-MS/MS	大塚製薬㈱	024464	4.2.2.7-02
生体内異性化	ラット	静脈内（単回）	LC-APCI-MS/MS	大塚製薬㈱	024465	4.2.2.7-03
	イヌ	静脈内（単回）	LC-APCI-MS/MS	大塚製薬㈱	024466	4.2.2.7-04

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（1）　被験物質：OPC-61815

報告書番号：020291，資料番号：4.2.2.1-01

動物種	ラット，イヌ			
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL			
前処理方法	除タンパク法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
定量範囲	10～2000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL
回帰モデル	$Y = aX^2 + bX + c$; 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	妨害ピークの影響なし			
真度（分析単位内）	ラット：92.5%～103.1% イヌ：93.2%～102.8%	ラット：95.9%～102.7% イヌ：97.7%～102.1%	ラット：95.0%～102.5% イヌ：96.5%～103.6%	ラット：92.8%～101.3% イヌ：92.4%～100.1%
（分析単位間）	ラット：97.4%～101.1% イヌ：95.6%～101.3%	ラット：99.1%～100.9% イヌ：99.0%～100.7%	ラット：98.6%～100.2% イヌ：97.2%～100.3%	ラット：96.8%～99.3% イヌ：98.5%～99.3%
精度（分析単位内）	ラット：≤4.5% イヌ：≤3.0%	ラット：≤4.9% イヌ：≤2.7%	ラット：≤3.2% イヌ：≤3.3%	ラット：≤6.2% イヌ：≤7.9%
（分析単位間）	ラット：≤4.5% イヌ：≤3.2%	ラット：≤2.4% イヌ：≤1.8%	ラット：≤4.1% イヌ：≤2.9%	ラット：≤3.9% イヌ：≤3.1%
分析中安定性	24 時間（4°C）			
短期保存安定性	4 時間（氷冷）			
凍結融解安定性	3 回			
長期保存安定性	ラット： OPC-61815 （フリー体）：32 日間，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107：63 日間（−15°C 以下） イヌ：　62 日間（−15°C 以下）			

[a]：加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（2） 被験物質：OPC-61815

報告書番号：024280，資料番号：4.2.2.1-02

動物種	ラット，イヌ			
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL			
前処理方法	除タンパク法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
定量範囲	10～2000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL
回帰モデル	$Y = aX^2 + bX + c$; 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	妨害ピークの影響なし			
真度（分析単位内）	ラット：100.5%～101.5% イヌ：98.1%～105.0%	ラット：98.0%～101.9% イヌ：98.7%～101.3%	ラット：98.5%～103.6% イヌ：97.3%～101.6%	ラット：100.9%～101.7% イヌ：97.0%～104.4%
精度（分析単位内）	ラット：≤3.5% イヌ：≤3.5%	ラット：≤2.8% イヌ：≤3.7%	ラット：≤2.2% イヌ：≤3.6%	ラット：≤3.8% イヌ：≤6.6%

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（3） 被験物質：OPC-61815

報告書番号：034395，資料番号：4.2.2.1-03

動物種	ラット			
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL			
前処理方法	除タンパク法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
定量範囲	10～2000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL
回帰モデル	$Y = aX^2 + bX + c$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$			
キャリーオーバー	妨害ピークの影響なし			
希釈の妥当性	500 倍まで希釈可能	100 倍まで希釈可能		

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（4） 被験物質：OPC-61815

報告書番号：034702，資料番号：4.2.2.1-04

動物種	ラット			
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL			
前処理方法	除タンパク法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
定量範囲	10～2000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL
回帰モデル	$Y = aX^2 + bX + c$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$			
希釈の妥当性	800 倍まで希釈可能	評価せず		

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

報告書番号：020627，資料番号：4.2.2.1-05

動物種	ウサギ			
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL			
前処理方法	除タンパク法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
定量範囲	50～2000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL
回帰モデル	OPC-61815（フリー体）及びトルバプタン：$Y = aX^2 + bX + c$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$ DM-4103 及び DM-4107：$Y = aX + b$; 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	妨害ピークの影響なし			
真度（分析単位内）	87.5%～109.7%	94.9%～112.2%	97.1%～113.0%	90.1%～110.8%
（分析単位間）	95.4%～99.1%	97.1%～109.1%	99.1%～109.6%	96.3%～103.5%
精度（分析単位内）	≤ 10.4%	≤ 6.3%	≤ 7.0%	≤ 12.2%
（分析単位間）	≤ 8.7%	≤ 4.7%	≤ 6.1%	≤ 9.5%
分析中安定性	25 時間（4°C）			
短期保存安定性	4 時間（氷冷）			
凍結融解安定性	3 回			
長期保存安定性	OPC-61815（フリー体），DM-4103 及び DM-4107：30 日間，トルバプタン：62 日間（−15°C 以下）			

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（6） 被験物質：OPC-61815

報告書番号：034394，資料番号：4.2.2.1-06

動物種	ウサギ			
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL			
前処理方法	除タンパク法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
定量範囲	10～2000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL
回帰モデル	$Y = aX^2 + bX + c$; 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	妨害ピークの影響なし			
真度（分析単位内）	85.9%～103.6%	94.7%～108.2%	94.9%～100.0%	86.6%～106.9%
（分析単位間）	92.1%～98.6%	98.9%～103.2%	96.2%～98.6%	95.5%～100.4%
精度（分析単位内）	≤ 6.8%	≤ 3.1%	≤ 3.8%	≤ 3.5%
（分析単位間）	≤ 8.3%	≤ 4.3%	≤ 3.0%	≤ 9.6%
キャリーオーバー	妨害ピークの影響なし			
希釈の妥当性	500 倍まで希釈可能	100 倍まで希釈可能		
マトリックス効果	マトリックスの影響なし			
分析中安定性	24 時間（4°C）			
短期保存安定性	4 時間（氷冷）	評価せず		
凍結融解安定性	3 回	評価せず		
長期保存安定性	31 日間（−15°C 以下）	評価せず		

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（7） 被験物質：OPC-61815

報告書番号：034732，資料番号：4.2.2.1-07

動物種	ウサギ			
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL			
前処理方法	除タンパク法			
分析方法	LC-ESI-MS/MS			
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
定量範囲	10～2000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL	5～1000 ng/mL
回帰モデル	$Y = aX^2 + bX + c$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$			
希釈の妥当性	1250 倍まで希釈可能	評価せず		

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

報告書番号：033197，資料番号：4.2.2.1-08

試料及び使用量	4% BSA-HBSS，0.1 mL	
前処理方法	除タンパク法	
分析方法	LC-ESI-MS/MS	
定量対象	OPC-61815（フリー体）	トルバプタン
定量範囲	1～200 nmol/L	0.5～100 nmol/L
回帰モデル	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	妨害ピークの影響なし	
真度（分析単位内）	96.1%～108.2%	89.1%～106.7%
（分析単位間）	98.0%～107.0%	93.1%～103.3%
精度（分析単位内）	≤ 12.2%	≤ 8.2%
（分析単位間）	≤ 8.9%	≤ 9.7%
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	3 回	
長期保存安定性	28 日間（−15°C 以下）	
希釈の妥当性	1000 倍まで希釈可能	

本定量法は OPC-61815 のトランスポーター（MDR1）基質認識性試験（資料番号 5.3.2.2-08）に使用した。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（9） 被験物質：OPC-61815

報告書番号：024137，資料番号：4.2.2.1-09

動物種	ラット，イヌ	
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL	
前処理方法	除タンパク法	
分析方法	LC-APCI-MS/MS	
測定対象 [b]	(R)-OPC-61815FRE	(S)-OPC-61815FRE
測定範囲	0.04616～9.233 µg/mL	
選択性	妨害ピークの影響なし	
真度 [c]（分析単位内）	ラット：99.0%～107.4%，イヌ：99.6%～104.6%	ラット：92.6%～101.0%，イヌ：95.4%～100.4%
精度 [c]（分析単位内）	ラット：≤3.1%，イヌ：≤6.3%	ラット：≤2.7%，イヌ：≤6.5%
分析中安定性	48 時間（10°C）	

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

[b] ラセミ体である OPC-61815（フリー体）をキラルカラムで分析し，分離された各エナンチオマーを(R)-OPC-61815FRE 及び(S)-OPC-61815FRE として評価した。

[c] 血漿に OPC-61815 フリー体の標準溶液を添加して 0.04616 µg/mL（n = 6，個体別血漿で調製），0.1385，0.9233 及び 9.233 µg/mL（各濃度 n =5，プール血漿で調製）の試料を調製し，前処理後，分析した。各クロマトグラム上で検出される (R)-OPC-61815FRE 及び (S)-OPC-61815FRE のピーク面積値より，各エナンチオマーの存在比（%）及び理論上の存在比（50%）に対する真度を求めた。90.0%～110.0%（存在比として 45.0%～55.0%）以内を許容範囲とした。また，内標準物質（spiperone）に対する各エナンチオマーのピーク面積比より精度を算出した。各濃度におけるピーク面積比の相対標準誤差が 15.0%以下（0.04616 µg/mL では 20.0%以下）を許容範囲とした。

報告書番号：024627，資料番号：4.2.2.1-10

動物種	ラット，イヌ	
試料及び使用量	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]，0.1 mL	
前処理方法	除タンパク法	
分析方法	LC-APCI-MS/MS	
測定対象[b]	(R)-(+)-トルバプタン	(S)-(−)-トルバプタン
測定範囲	0.01～1 μg/mL	
選択性	妨害ピークの影響なし	
真度[c]（分析単位内）	ラット：98.0%～104.2%，イヌ：99.4%～107.4%	ラット：95.8%～102.0%，イヌ：92.6%～100.6%
精度[c]（分析単位内）	ラット：≤6.9%，イヌ：≤7.2%	ラット：≤4.8%，イヌ：≤4.3%
分析中安定性	24 時間（10°C）	
短期保存安定性	4 時間（氷冷）	
凍結融解安定性	3 回	
長期保存安定性	42 日間（−15°C 以下）	

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を血漿に添加し，分析を行った。

[b] ラセミ体であるトルバプタンをキラルカラムで分析し，分離された各エナンチオマーを(R)-(+)-トルバプタン及び(S)-(−)-トルバプタンとして評価した。

[c] 血漿にトルバプタンの標準溶液を添加して 0.01 μg/mL（n = 6，個体別血漿で調製），0.03，0.1 及び 1 μg/mL（各濃度 n =5，プール血漿で調製）の試料を調製し，前処理後，分析した。各クロマトグラム上で検出される (R)-(+)-トルバプタン及び (S)-(−)-トルバプタンのピーク面積値より，各エナンチオマーの存在比（%）及び理論上の存在比（50%）に対する真度を求めた。90.0%～110.0%（存在比として 45.0%～55.0%）以内を許容範囲とした。また，内標準物質（diclofenac）に対する各エナンチオマーのピーク面積比より精度を算出した。各濃度におけるピーク面積比の相対標準誤差が 15.0%以下（0.01 μg/mL では 20.0%以下）を許容範囲とした。

2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収

2.6.5.3　薬物動態試験　吸収（1）　被験物質：OPC-61815

報告書番号：020260，資料番号：4.2.2.2-01

動物種/系統	ラット/SD				
性/数	雄/各時点 4				雌/各時点 4
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/OPC-61815 溶液				
投与方法	単回静脈内				
投与量(mg/kg)	1.275	3.825	12.75	38.25	12.75
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]				
定量対象	OPC-61815（フリー体），トルバプタン				
定量法	LC-ESI-MS/MS				
薬物動態パラメータ					
OPC-61815（フリー体）					
C_0 (μg/mL)	4.543	9.199	47.633	240.566	30.628
AUC_t (μg·h/mL)	0.5217 (t:1h)	1.4412 (t:3h)	6.4293 (t:2h)	30.2075 (t:4h)	3.9213 (t:4h)
AUC_∞ (μg·h/mL)	0.5274	1.4429	6.4345	30.2112	3.9265
$t_{1/2}$ (h)	0.20 (0.25-1h) [b]	0.32 (1-3h) [b]	0.23 (0.25-2h) [b]	0.37 (0.25-4h)[b]	0.89 (2-4h) [b]
V_z (mL/kg)	658.7	1123.4	617.5	615.9	3847.6
CL (mL/h/kg)	2231.7	2447.2	1829.2	1168.8	2997.6
トルバプタン					
t_{max} (h)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.5
C_{max} (μg/mL)	0.113	0.283	1.046	3.725	2.559
AUC_t (μg·h/mL)	0.0817 (t:2h)	0.2442 (t:3h)	0.9009 (t:4h)	3.7639 (t:6h)	5.2387 (t:12h)
AUC_∞ (μg·h/mL)	0.0847	0.2508	0.9064	3.7711	5.2472
$t_{1/2}$ (h)	0.40 (0.5-2h) [b]	0.57 (0.083-3h) [b]	0.54 (0.083-4h) [b]	0.67 (0.083-6h)[b]	1.28 (0.5-12h) [b]

薬物動態パラメータは各時点 4 例の平均濃度より算出した。

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

[b]（ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.3　　薬物動態試験　　吸収（2）　　被験物質：OPC-61815

報告書番号：020664，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統	ラット/SD	
性/数	雄/3	雌/3
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液	
投与方法	単回静脈内	
投与量(mg/kg)	12.75	
比放射能（放射化学的純度）	78.4 kBq/mg (≥ 98.9%)	
試料	血液	
定量対象	放射能	
定量法	LSC	
薬物動態パラメータ		
C_0 (μg eq/mL)	39.23 ± 7.12	10.73 ± 3.97
AUC_t (μg eq·h/mL)	74.24 ± 16.71 (t:168h)	20.36 ± 1.67 (t:24h，12h，48h)[a]
AUC_∞ (μg eq·h/mL)	85.84 ± 13.35	25.62 ± 4.36
$t_{1/2}$ (h)[b]	78.13 ± 34.79（48-168h）	18.07 ± 13.50（8-24h，6-12h，8-48h）
V_z (mL/kg)	17390 ± 9360	12260 ± 7220
CL (mL/h/kg)	150.8 ± 21.5	506.6 ± 79.0

平均値 ± 標準偏差

[a] 各動物で最終測定可能時点が異なる。

[b]（ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.3　　薬物動態試験　　吸収（3）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020201，資料番号：4.2.2.2-03

動物種/系統	ビーグル犬				
性/数	雄/各群 4				雌/4
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/OPC-61815 溶液				
投与方法	単回静脈内				
投与量(mg/kg)	0.3825	1.275	3.825	12.75	3.825
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]				
定量対象	OPC-61815（フリー体），トルバプタン				
定量法	LC-ESI-MS/MS				
薬物動態パラメータ					
OPC-61815（フリー体）					
C_0 (μg/mL)	2.674 ± 0.785	12.290 ± 3.833	29.135 ± 3.868	79.550 ± 38.522	48.931 ± 7.850
AUC_t (μg·h/mL)	0.3287 ± 0.1162 (t:0.5h, 1h) [b]	1.4789 ± 0.4903 (t:1h, 2h) [b]	4.0280 ± 0.6907 (t:2h, 3h) [b]	14.1131 ± 5.2392 (t:3h, 6h, 12h) [b]	6.3402 ± 1.5725 (t:2h, 3h) [b]
AUC_∞ (μg·h/mL)	0.3329 ± 0.1166	1.4883 ± 0.4902	4.0356 ± 0.6932	14.1391 ± 5.2336	6.3479 ± 1.5710
$t_{1/2}$ (h)[c]	0.17 ± 0.05 (0.25-1h, 0.083-0.5h)	0.23 ± 0.10 (0.25-1h, 0.5-2h)	0.40 ± 0.11 (0.25-2h, 0.25-3h, 1-3h)	1.04 ± 0.80 (1-3h, 3-6h, 6-12h)	0.33 ± 0.06 (0.5-2h, 1-3h)
V_z (mL/kg)	271.1 ± 68.0	286.2 ± 141.9	504.9 ± 108.0	1365.9 ± 952.0	276.4 ± 82.8
CL (mL/h/kg)	1203.5 ± 555.9	884.2 ± 384.9	894.6 ± 152.7	927.9 ± 350.5	585.9 ± 163.0
トルバプタン					
t_{max} (h)	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.40 ± 0.41	0.58 ± 0.49	0.31 ± 0.13
C_{max} (μg/mL)	0.070 ± 0.008	0.214 ± 0.047	0.477 ± 0.037	1.292 ± 0.302	0.415 ± 0.071
AUC_t (μg·h/mL)	0.0952 ± 0.0089 (t:3h, 4h) [b]	0.3718 ± 0.0833 (t:4h, 6h, 8h) [b]	1.1432 ± 0.2632 (t:8h, 12h) [b]	3.6178 ± 0.3684 (t:12h, 24h) [b]	0.9038 ± 0.1636 (t:8h, 12h) [b]
AUC_∞ (μg·h/mL)	0.1048 ± 0.0123	0.3882 ± 0.0825	1.1645 ± 0.2679	3.6613 ± 0.3978	0.9240 ± 0.1708
$t_{1/2}$ (h) [c]	1.01 ± 0.24 (1-3h, 2-4h, 0.25-4h)	1.58 ± 0.43 (2-4h, 2-6h, 4-8h)	2.35 ± 0.68 (6-12h, 4-8h, 3-12h)	2.21 ± 0.79 (0.083-24h, 0.25-12h, 6-12h, 1-12h)	1.72 ± 0.35 (3-8h, 4-8h, 6-12h, 0.25-8h)

平均値 ± 標準偏差

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

[b] 各動物で最終測定可能時点が異なる。
[c] （ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.3　　薬物動態試験　　吸収（4）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020662，資料番号：4.2.2.2-04

動物種/系統	ビーグル犬	
性/数	雄/3	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液	
投与方法	単回静脈内	
投与量(mg/kg)	3.825	
比放射能（放射化学的純度）	269.3 kBq/mg (≥ 98.39%)	
試料	血液	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]
定量対象	放射能	
定量法	LSC	
薬物動態パラメータ		
C_0 (μg eq/mL)	19.42 ± 6.92	33.38 ± 10.21
AUC_t (μg eq·h/mL)	11.61 ± 0.59 (t:48h)	18.02 ± 1.51 (t:48h)
AUC_∞ (μg eq·h/mL)	12.36 ± 0.58	19.19 ± 1.67
$t_{1/2}$ (h)[b]	14.84 ± 1.61（6-48h，8-48h）	15.08 ± 2.05（6-48h，8-48h）
V_z (mL/kg)	6675 ± 1035	4391 ± 799
CL (mL/h/kg)	310.7 ± 15.6	201.3 ± 18.4

平均値 ± 標準偏差

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

[b] （ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.4　薬物動態試験：　分布

2.6.5.4　薬物動態試験　分布（1）　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020664，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統		ラット/SD					
性/数		雄/各時点 3					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液					
投与方法		単回静脈内					
投与量(mg/kg)		12.75					
比放射能（放射化学的純度）		78.4 kBq/mg (≥ 98.9%)					
定量対象		放射能					
定量法		LSC					
採取時間（h）		0.083, 1, 4, 8, 24, 72 及び 168					
放射能濃度（μg·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.083	1	4	8	24	72	168
血漿	20.51 ± 3.652	7.263 ± 2.016	2.814 ± 0.892	1.201 ± 0.327	0.671 ± 0.151	0.234 ± 0.044	0.132 ± 0.127
血液	11.92 ± 1.811	4.856 ± 1.540	1.818 ± 0.565	0.834 ± 0.217	0.429 ± 0.110	0.144 ± 0.127	0.074 ± 0.128
大脳	0.427 ± 0.156	0.358 ± 0.110	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	0.713 ± 0.140	0.396 ± 0.171	ND	ND	ND	ND	ND
延髄	0.592 ± 0.226	0.437 ± 0.212	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	12.21 ± 2.064	5.871 ± 1.859	0.775 ± 1.343	ND	ND	ND	ND
眼球	1.798 ± 0.215	1.214 ± 0.243	0.322 ± 0.116	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	18.85 ± 1.326	18.84 ± 4.489	5.242 ± 3.091	0.856 ± 0.348	ND	ND	ND
顎下腺	18.19 ± 1.760	7.954 ± 2.265	1.637 ± 0.472	0.415 ± 0.072	ND	ND	ND
気管	12.31 ± 0.996	5.413 ± 1.005	1.634 ± 0.619	ND	ND	ND	ND
甲状腺	10.03 ± 1.145	6.935 ± 0.807	1.944 ± 0.640	ND	ND	ND	ND
胸腺	3.197 ± 0.423	3.656 ± 1.138	1.089 ± 0.320	ND	ND	ND	ND

（続く）

報告書番号：020664，資料番号：4.2.2.2-02

（続き）

放射能濃度（μg·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.083	1	4	8	24	72	168
心臓	9.946 ± 0.561	8.580 ± 2.672	1.626 ± 0.405	0.464 ± 0.094	ND	ND	ND
肺	10.53 ± 0.802	7.474 ± 2.206	1.748 ± 0.513	0.449 ± 0.091	0.082 ± 0.143	ND	ND
肝臓	102.2 ± 4.917	67.24 ± 13.84	23.62 ± 6.039	10.12 ± 0.942	3.043 ± 0.273	0.933 ± 0.217	0.376 ± 0.120
腎臓	30.46 ± 2.807	14.93 ± 4.257	4.198 ± 1.458	1.222 ± 0.198	0.361 ± 0.061	ND	0.207 ± 0.215
副腎	19.36 ± 1.692	21.34 ± 7.774	5.461 ± 2.093	1.241 ± 0.529	ND	ND	ND
脾臓	5.744 ± 0.867	4.895 ± 2.141	1.116 ± 0.190	0.216 ± 0.188	ND	ND	ND
膵臓	8.874 ± 0.666	11.64 ± 4.644	2.055 ± 0.802	0.436 ± 0.044	ND	ND	ND
白色脂肪	1.928 ± 0.297	5.673 ± 1.659	2.420 ± 0.627	0.816 ± 0.291	0.085 ± 0.147	ND	ND
褐色脂肪	11.12 ± 2.788	12.22 ± 4.422	2.830 ± 1.761	0.975 ± 0.334	0.214 ± 0.190	ND	ND
リンパ節	8.921 ± 2.831	6.388 ± 1.056	3.335 ± 2.794	0.400 ± 0.693	ND	ND	ND
筋肉	4.190 ± 0.561	3.618 ± 0.899	0.946 ± 0.355	ND	ND	ND	ND
皮膚	6.260 ± 0.713	4.615 ± 1.330	1.617 ± 0.372	0.733 ± 0.143	0.271 ± 0.242	ND	ND
骨髄	17.47 ± 2.111	5.062 ± 1.488	1.084 ± 0.276	ND	ND	ND	ND
大腿骨	4.601 ± 1.410	1.231 ± 0.405	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	1.583 ± 0.177	1.756 ± 0.461	1.199 ± 0.329	0.276 ± 0.246	ND	ND	ND
精嚢	8.731 ± 0.987	3.425 ± 1.235	1.287 ± 0.510	0.093 ± 0.161	ND	ND	ND
胃	8.267 ± 0.650	6.848 ± 2.108	2.013 ± 0.791	0.663 ± 0.336	ND	ND	ND
小腸	30.86 ± 5.460	34.43 ± 8.280	16.27 ± 4.468	3.494 ± 1.704	0.235 ± 0.017	ND	ND
大腸	4.953 ± 0.681	4.490 ± 0.953	4.514 ± 2.385	10.83 ± 1.465	0.586 ± 0.394	ND	ND

平均値± 標準偏差，ND：未検出

報告書番号：021117，資料番号：4.2.2.3-01

動物種/系統		ラット/SD					
性/数		雌/各時点 3					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液					
投与方法		単回静脈内					
投与量(mg/kg)		12.75					
比放射能（放射化学的純度）		77.6 kBq/mg (≥ 96.1%)					
定量対象		放射能					
定量法		LSC					
採取時間（h）		0.083, 1, 4, 8, 24, 72 及び 168					
放射能濃度（μg·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.083	1	4	8	24	72	168
血漿	15.13 ± 7.142	3.706 ± 0.503	1.855 ± 0.197	0.568 ± 0.094	ND	ND	ND
血液	9.540 ± 4.433	3.012 ± 0.418	1.409 ± 0.106	0.434 ± 0.059	ND	ND	ND
大脳	0.568 ± 0.258	0.496 ± 0.067	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	0.588 ± 0.189	0.341 ± 0.065	ND	ND	ND	ND	ND
延髄	0.542 ± 0.227	0.383 ± 0.134	0.093 ± 0.161	ND	ND	ND	ND
下垂体	8.628 ± 3.360	10.58 ± 1.040	3.416 ± 0.381	ND	ND	ND	ND
眼球	1.416 ± 0.316	1.557 ± 0.101	0.507 ± 0.069	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	13.52 ± 2.025	22.29 ± 4.003	11.05 ± 1.539	1.754 ± 0.347	ND	ND	ND
顎下腺	12.95 ± 1.390	11.82 ± 1.617	4.341 ± 0.526	0.687 ± 0.123	ND	ND	ND
気管	8.180 ± 2.477	5.584 ± 1.103	2.741 ± 0.576	ND	ND	ND	ND
甲状腺	8.601 ± 1.455	8.924 ± 1.416	3.896 ± 0.360	ND	ND	ND	ND
胸腺	2.430 ± 0.352	5.479 ± 0.717	2.514 ± 0.235	0.381 ± 0.061	ND	ND	ND

（続く）

報告書番号：021117，資料番号：4.2.2.3-01

（続き）

放射能濃度（μg·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.083	1	4	8	24	72	168
心臓	7.715 ± 1.323	9.570 ± 1.649	3.471 ± 0.171	0.581 ± 0.039	ND	ND	ND
肺	9.000 ± 2.089	8.765 ± 1.798	3.597 ± 0.122	0.644 ± 0.099	ND	ND	ND
肝臓	96.68 ± 15.57	36.38 ± 2.457	24.82 ± 4.847	6.607 ± 1.337	1.279 ± 0.227	0.077 ± 0.133	ND
腎臓	20.16 ± 5.196	14.53 ± 2.392	6.462 ± 1.185	1.346 ± 0.154	ND	ND	ND
副腎	14.45 ± 3.975	25.85 ± 2.567	8.375 ± 0.661	1.602 ± 0.105	ND	ND	ND
脾臓	4.415 ± 0.631	6.200 ± 1.625	3.370 ± 2.149	0.328 ± 0.097	ND	ND	ND
膵臓	8.752 ± 2.648	16.85 ± 2.437	4.316 ± 2.300	0.829 ± 0.125	ND	ND	ND
白色脂肪	2.821 ± 0.852	12.03 ± 2.222	4.816 ± 0.537	0.892 ± 0.050	0.078 ± 0.135	ND	ND
褐色脂肪	10.21 ± 1.125	12.83 ± 1.904	5.557 ± 0.584	1.038 ± 0.224	ND	ND	ND
リンパ節	5.803 ± 1.341	7.369 ± 1.865	4.573 ± 1.598	0.245 ± 0.424	ND	ND	ND
筋肉	2.474 ± 0.338	5.614 ± 0.690	2.553 ± 0.254	0.401 ± 0.056	ND	ND	ND
皮膚	4.515 ± 0.496	6.080 ± 0.682	2.733 ± 0.592	0.779 ± 0.372	0.208 ± 0.180	ND	0.082 ± 0.142
骨髄	12.77 ± 3.542	5.359 ± 0.700	1.999 ± 0.239	ND	ND	ND	ND
大腿骨	3.128 ± 0.959	1.809 ± 0.153	0.728 ± 0.107	ND	ND	ND	ND
卵巣	10.37 ± 3.074	7.110 ± 1.084	2.332 ± 0.068	0.440 ± 0.080	ND	ND	ND
子宮	5.600 ± 1.328	4.186 ± 0.413	1.822 ± 0.241	0.332 ± 0.024	ND	ND	ND
胃	7.592 ± 2.403	8.737 ± 1.248	4.493 ± 1.330	1.940 ± 2.033	0.124 ± 0.215	ND	ND
小腸	23.93 ± 6.005	25.89 ± 5.253	40.93 ± 15.72	4.466 ± 1.741	0.178 ± 0.161	ND	ND
大腸	6.146 ± 3.123	6.222 ± 0.556	7.019 ± 4.736	5.755 ± 1.517	0.897 ± 0.571	ND	ND

平均値± 標準偏差，ND：未検出

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（5）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：022051，資料番号：4.2.2.3-02

動物種/系統	ラット/Long Evans							
性/数	雄/各時点 3							
給餌	非絶食							
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液							
投与方法	単回静脈内							
投与量(mg/kg)	12.75							
比放射能（放射化学的純度）	91.0 kBq/mg (≥ 96.6%)							
定量対象	放射能							
定量法	LSC							
採取時間（h）	0.083, 1, 4, 8, 24, 72，168 及び 504							
放射能濃度（μg·eq/mL or g tissue）								
組織/時間（h）	0.083	1	4	8	24	72	168	504
血漿	18.06 ± 7.612	5.147 ± 0.767	2.253 ± 0.267	1.122 ± 0.106	0.416 ± 0.065	0.250 ± 0.025	ND	ND
血液	11.15 ± 4.345	3.428 ± 0.457	1.355 ± 0.088	0.702 ± 0.068	0.244 ± 0.032	0.179 ± 0.036	ND	ND
眼球	1.498 ± 0.324	1.074 ± 0.196	0.587 ± 0.062	0.221 ± 0.192	ND	ND	ND	ND
肝臓	97.49 ± 5.751	52.66 ± 1.241	20.98 ± 1.232	8.090 ± 0.457	2.011 ± 0.115	0.587 ± 0.075	ND	ND
腎臓	22.56 ± 3.725	8.383 ± 1.441	2.409 ± 0.055	0.910 ± 0.007	0.292 ± 0.060	0.074 ± 0.128	ND	ND
褐色脂肪	8.807 ± 1.410	7.247 ± 0.711	1.491 ± 0.106	0.599 ± 0.081	0.275 ± 0.050	0.061 ± 0.106	ND	ND
白色脂肪	1.252 ± 0.142	4.099 ± 0.737	1.182 ± 0.039	0.469 ± 0.044	ND	ND	ND	ND
筋肉	3.502 ± 1.349	2.553 ± 0.399	0.479 ± 0.082	0.067 ± 0.116	ND	ND	ND	ND
皮膚（有色）	4.988 ± 0.628	3.513 ± 0.494	1.132 ± 0.217	0.492 ± 0.110	0.205 ± 0.051	ND	ND	ND
皮膚（白色）	3.770 ± 0.963	3.038 ± 0.357	0.832 ± 0.197	0.302 ± 0.043	0.143 ± 0.137	ND	ND	ND

平均値 ± 標準偏差，ND：未検出

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（6）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：022128，資料番号：4.2.2.3-03

動物種/系統	ラット/SD
性/数	雌雄/各時点 1
給餌	非絶食
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液
投与方法	単回静脈内
投与量(mg/kg)	12.75
比放射能（放射化学的純度）	290.2 kBq/mg (≥ 96.3%)
定量対象	放射能
定量法	全身オートラジオグラフィー
採取時間（h）	1, 8, 24 及び 72
結果	雄ラットでは投与後 1 時間において肝臓で最も高い放射能が認められた。次いで血液より高い組織として，副腎，ハーダー腺，腎臓及び顎下腺であった。投与後 8 時間以降，すべての組織で時間と共に放射能濃度は減少した。投与後 72 時間には，肝臓，皮膚，腎臓，血液及び肺を除く組織で放射能濃度はバックグラウンドのレベルまで低下した。 雌ラットでは投与後 1 時間において放射能濃度は肝臓が最も高く，次いで副腎及びハーダー腺であった。血液より高い組織として，腎臓，顎下腺，脳下垂体，甲状腺，卵巣，骨格筋，肺及び皮膚であった。投与後 8 時間以降，すべての組織で時間と共に放射能濃度は減少した。投与後 72 時間には，肝臓及び皮膚を除く組織で放射能濃度はバックグラウンドのレベルまで低下した。

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（7）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020664，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統		ラット/SD					
性/数		雄/各時点 3					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液					
投与方法		単回静脈内					
投与量(mg/kg)		12.75					
比放射能（放射化学的純度）		78.4 kBq/mg (≥ 98.9%)					
定量対象		放射能					
定量法		LSC					
採取時間（h）		0.083, 1, 4, 8, 24, 72 及び 168					
放射能濃度（μg·eq/mL）							
組織/時間（h）	0.083	1	4	8	24	72	168
血球分配率（%）	1.241 ± 2.149	9.559 ± 3.144	10.60 ± 3.852	14.69 ± 3.532	NC	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（8）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：021117，資料番号：4.2.2.3-01

動物種/系統		ラット/SD					
性/数		雌/各時点 3					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液					
投与方法		単回静脈内					
投与量(mg/kg)		12.75					
比放射能（放射化学的純度）		77.6 kBq/mg (≥ 96.1%)					
定量対象		放射能					
定量法		LSC					
採取時間（h）		0.083, 1, 4, 8, 24, 72 及び 168					
放射能濃度（μg·eq/mL）							
組織/時間（h）	0.083	1	4	8	24	72	168
血球分配率（%）	1.395 ± 0.970	22.45 ± 1.875	21.14 ± 3.166	26.04 ± 9.314	NC	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（9）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020662，資料番号：4.2.2.2-04

動物種/系統	ビーグル犬				
性/数	雄/3				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液				
投与方法	単回静脈内				
投与量(mg/kg)	3.825				
比放射能（放射化学的純度）	269.3 kBq/mg (≥ 98.39%)				
定量対象	放射能				
定量法	LSC				
採取時間（h）	0.083, 0.5, 1, 4 及び 8				
放射能濃度（μg·eq/mL）					
組織/時間（h）	0.083	0.5	1	4	8
血球分配率（%）	0.49 ± 0.85	3.44 ± 2.34	4.57 ± 2.88	18.03 ± 2.09	17.56 ± 5.92

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.5　薬物動態試験：　蛋白結合

2.6.5.5　薬物動態試験　蛋白結合（1）　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020665，資料番号：4.2.2.3-04

試験系	*In vitro*				
測定法	限外濾過法				
試料	血清				
試験化合物	^{14}C-OPC-61815				
比放射能（放射化学的純度）	515 kBq/mg (≥ 98.6%)				
定量対象	放射能				
分析方法	LSC				
蛋白結合率（%）					
設定濃度[a]（μg/mL）/ 動物種	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト
0.25	89.8 ± 0.4	95.1 ± 0.3	94.4 ± 0.2	92.6 ± 0.8	97.9 ± 0.3
2.5	89.1 ± 0.7	94.9 ± 0.4	93.8 ± 0.5	93.6 ± 0.2	98.3 ± 0.1
25	88.1 ± 0.1	94.8 ± 0.1	93.8 ± 0.2	92.1 ± 0.3	98.2 ± 0.1
25(−)	88.1 ± 0.2	94.3 ± 0.1	92.6 ± 0.2	91.3 ± 0.1	98.1 ± 0.1

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を添加した条件下で評価した。

25(−)：ホスファターゼ阻害剤カクテル非添加時の蛋白結合

2.6.5.5　　薬物動態試験　　蛋白結合（2）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020665，資料番号：4.2.2.3-04

動物種/系統	ラット/SD	
性/数	雄/各時点 3	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液	
投与方法	単回静脈内	
投与量(mg/kg)	12.75	
比放射能（放射化学的純度）	78.4 kBq/mg (≥ 98.9%)	
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]	
測定法	限外濾過法	
定量対象	放射能	
分析方法	LSC	
動物種（性）	投与後時間（h）	結合率（%）
ラット（雄）	0.083 1 4	96.6 ± 0.5 97.5 ± 0.6 98.4 ± 0.8

平均値 ± 標準偏差

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

2.6.5.5　　薬物動態試験　　蛋白結合（3）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020662，資料番号：4.2.2.2-04

動物種/系統	ビーグル犬	
性/数	雄/3	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液	
投与方法	単回静脈内	
投与量(mg/kg)	3.825	
比放射能（放射化学的純度）	269.3 kBq/mg (≥ 98.39%)	
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]	
測定法	限外濾過法	
定量対象	放射能	
分析方法	LSC	
動物種（性）	投与後時間（h）	結合率（%）
イヌ（雄）	0.083 0.5 1 4 8	97.94 ± 0.28 97.51 ± 0.17 96.58 ± 0.15 92.28 ± 0.69 90.56 ± 2.35

平均値 ± 標準偏差

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

2.6.5.6　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.6　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　胎盤通過性（1）　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：022128，資料番号：4.2.2.3-03

動物種/系統	ラット/SD		
性/数	雌（妊娠 18 日）/各時点 1		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液		
投与方法	単回静脈内		
投与量(mg/kg)	12.75		
比放射能（放射化学的純度）	290.2 kBq/mg (≥ 96.3%)		
定量対象	放射能		
定量法	定量的全身オートラジオグラフィー		
採取時間（h）	1, 8 及び 24		
放射能濃度（μg·eq/g tissue）			
組織/時間（h）	1	8	24
血液	0.528	0.270	NC
大脳	0.045	0.013	NC
小脳	0.049	0.017	NC
延髄	0.040	0.011	NC
下垂体	1.869	0.622	NC
眼球	0.153	0.068	NC
ハーダー腺	3.409	1.364	0.051
顎下腺	2.158	0.678	NC
甲状腺	1.818	0.639	NC
心臓	2.264	0.589	NC
肺	1.507	0.406	NC
肝臓	5.807	2.306	0.161

（続く）

（続き）

放射能濃度（μg·eq/g tissue）			
組織/時間（h）	1	8	24
腎臓	2.372	0.968	0.064
副腎	3.394	1.193	0.046
脾臓	1.472	0.391	NC
膵臓	3.456	1.012	0.027
筋肉	1.163	0.382	NC
褐色脂肪	1.640	0.515	NC
白色脂肪	0.666	0.217	NC
皮膚	0.821	0.233	0.097
胃	1.226	0.812	NC
小腸	2.410	0.618	0.100
大腸	1.810	0.647	0.929
卵巣	1.290	0.383	NC
子宮	0.907	0.420	NC
胎盤	0.822	0.295	0.013
羊水	0.032	NC	NC
胎膜	0.815	0.415	0.293
胎児	0.229	0.057	NC
胎児脳	0.165	NC	NC
胎児心臓	0.183	NC	NC
胎児肝臓	0.384	0.085	NC
胎児腎臓	0.188	NC	NC

NC：計算不能

2.6.5.7　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro*

2.6.5.7　薬物動態試験　代謝：*In Vitro*（1）　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020688，資料番号：4.2.2.4-01

試験系	^{14}C-OPC-61815（10 μmol/L），ヒト血清，ヒト組織 S9（0.5 mg protein/mL）				
反応条件	37°C，0，15，30 及び 60 分				
比放射能（放射化学的純度）	515 kBq/mg (≥ 98.0%)				
分析法	HPLC/FSA				
反応時間（分）	^{14}C-OPC-61815 残存率（%）（^{14}C-トルバプタン生成率（%））				
	血清	肝臓 S9	小腸 S9	肺 S9	腎臓 S9
0	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)
15	100.0 (0.0)	85.1 (15.0)	64.7 (35.4)	94.6 (5.4)	87.0 (13.1)
30	100.0 (0.0)	72.3 (27.8)	40.2 (59.8)	85.3 (14.7)	77.3 (22.7)
60	100.0 (0.0)	55.1 (45.0)	27.3 (72.7)	76.2 (23.9)	57.3 (42.8)
^{14}C-トルバプタン生成速度 [a]					
(nmol/mg protein/minute)	0.000	0.185	0.399	0.098	0.151

2 例の平均値を示す。

[a] インキュベーション 0，15，30 分後の ^{14}C-トルバプタン濃度を用いて算出した。

2.6.5.7　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（2）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020688，資料番号：4.2.2.4-01

試験系	^{14}C-OPC-61815（9.7 μmol/L），ヒト腎臓 S9（0.49 mg protein/mL），1.94% ホスファターゼ阻害剤カクテル [a]	
反応条件	37°C，0，15，30 及び 60 分	
比放射能（放射化学的純度）	515 kBq/mg (≥ 98.0%)	
分析法	HPLC/FSA	
反応時間（分）	^{14}C-OPC-61815 残存率（%）（^{14}C-トルバプタン生成率（%））	
	コントロール（ホスファターゼ阻害剤カクテル非添加）[b]	ホスファターゼ阻害剤カクテル添加
0	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)
15	87.8 (12.2)	100.0 (0.0)
30	77.9 (22.1)	100.0 (0.0)
60	64.2 (35.8)	100.0 (0.0)

2 例の平均値を示す。

[a] 供給源；ナカライテスク株式会社

[b] 1 例の値を示す。

2.6.5.7　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（3）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020688，資料番号：4.2.2.4-01

試験系	^{14}C-OPC-61815（10 μmol/L），ヒト由来 ACP 及び ALP（0.02 unit/0.5 mL）	
反応条件	37°C，0，15，30 及び 60 分	
比放射能（放射化学的純度）	515 kBq/mg (≥ 98.0%)	
分析法	HPLC/FSA	
反応時間（分）	^{14}C-OPC-61815 残存率（%）（^{14}C-トルバプタン生成率（%））	
	ACP	ALP
0	100.0 (0.0)	96.6 (3.4)
15	73.9 (26.1)	23.7 (76.3)
30	64.1 (35.9)	7.8 (92.2)
60	54.5 (45.5)	3.5 (96.5)
^{14}C-トルバプタン生成速度 [a]		
(nmol/unit/minute)	8.667	24.333

ACP：酸性ホスファターゼ，ALP：アルカリホスファターゼ

[a] インキュベーション 0，15 分後の ^{14}C-トルバプタン濃度を用いて算出した。

2.6.5.7　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（4）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：022006，資料番号：4.2.2.4-02

試験系	^{14}C-OPC-61815（50 μmol/L），ヒト肝臓 S9（0.5 mg/mL），NADPH/NADH（2.5 mmol/L）存在下							
反応条件	37°C，0，5，15，30，60 及び 90 分							
比放射能（放射化学的純度）	3.53 MBq/mg (≥ 96.3%)							
分析法	HPLC/FSA							
未変化体及び代謝物	割合（% of Total Peaks）[a]							
	Blank 1	Blank 2	0 分	5 分	15 分	30 分	60 分	90 分
OPC-61815	96.57	72.17	95.38	94.86	94.74	93.38	91.24	90.65
トルバプタン	ND	25.11	1.09	1.75	1.90	2.56	3.54	4.13
DM-4104	ND	ND	ND	ND	ND	0.11	0.41	0.63
DM-4110	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.42	0.65
DM-4119	ND	0.29	ND	ND	ND	0.16	0.31	0.39
MOP-21826	0.49	0.34	0.33	ND	ND	ND	ND	ND
UM1	0.55	0.32	0.43	0.38	0.60	0.60	0.67	0.51
UM2	1.66	1.43	2.00	2.34	2.06	2.35	2.77	2.26
UM3	0.13	0.16	0.24	0.08	0.18	0.26	0.06	0.15
UM4	0.59	0.19	0.54	0.61	0.54	0.60	0.60	0.64

UM：未同定代謝物，Blank 1：S9 を添加せずに 90 分インキュベーションしたサンプル，Blank 2：NADPH/NADH を添加せずに 90 分インキュベーションしたサンプル

[a]2 例の平均を示す。ただし，Blank 1 は 1 例の結果を示す。

2.6.5.7　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（5）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：034015，資料番号：4.2.2.4-03

試験系	^{14}C-OPC-61815（50 μmol/L），凍結ヒト肝細胞（10 ドナープール，3.5×10^5 viable cells/0.5 mL）	
反応条件	37°C，4 時間	
比放射能（放射化学的純度）	3.66 MBq/mg (≥ 97.37%)	
分析法	HPLC/FSA	
未変化体及び代謝物	割合（% of Total Peaks）	
	ヒト肝細胞（−）	ヒト肝細胞（+）
OPC-61815	100.00	79.27 ± 0.59
トルバプタン	0.00	20.73 ± 0.59

ヒト肝細胞（−）：n = 1，ヒト肝細胞（＋）：平均値 ± 標準偏差（n = 3）

2.6.5.8　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

2.6.5.8　薬物動態試験　代謝：*In Vivo*（1）　被験物質：OPC-61815

報告書番号：020260，資料番号：4.2.2.2-01

動物種/系統	ラット/SD				
性/数	雄/各時点 4				雌/各時点 4
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/OPC-61815 溶液				
投与方法	単回静脈内				
投与量(mg/kg)	1.275	3.825	12.75	38.25	12.75
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]				
定量対象	DM-4103，DM-4107				
定量法	LC-ESI-MS/MS				
薬物動態パラメータ					
DM-4103					
t_{max} (h)	0.5	0.5	1	1	3
C_{max} (μg/mL)	0.059	0.145	0.905	4.631	0.166
AUC_t (μg·h/mL)	0.1158 (t:4h)	0.4092 (t:12h)	2.9747 (t:12h)	14.9448 (t:24h)	0.8631 (t:12h)
AUC_∞ (μg·h/mL)	0.1234	0.4159	3.3190	15.0190	0.9078
$t_{1/2}$ (h)	0.83 (2-4h) [b]	2.31 (6-12h) [b]	5.62 (6-12h) [b]	4.17 (8-24h)[b]	2.44 (3-12h) [b]
DM-4107					
t_{max} (h)	0.5	0.5	1	1	1
C_{max} (μg/mL)	0.013	0.033	0.213	1.206	0.114
AUC_t (μg·h/mL)	0.0078 (t:1h)	0.0430 (t:3h)	0.3953 (t:8h)	2.3267 (t:12h)	0.3382 (t:6h)
AUC_∞ (μg·h/mL)	−	0.0436	0.3989	2.3321	0.3639
$t_{1/2}$ (h)	−	0.42 (1-3h) [b]	1.24 (3-8h) [b]	1.38 (1-12h)[b]	1.38 (2-6h) [b]

薬物動態パラメータは各時点 4 例の平均濃度より算出した。−: 算出不能

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

[b] （ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.8　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（2）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：021804，資料番号：4.2.2.4-04

動物種/系統			ラット/SD					
性/数			雌雄/各時点 3					
給餌			非絶食					
溶媒/投与形態			0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液					
投与方法			単回静脈内					
投与量(mg/kg)			12.75					
比放射能（放射化学的純度）			78.4 kBq/mg (≥ 98.9%)，77.6 kBq/mg (≥ 96.1%)，102.0 kBq/mg (≥ 99.6%)					
定量法			HPLC/ FSA					
動物種	試料	未変化体及び代謝物	割合（% of Area） 放射能濃度（μg eq/mL）					
			0.083 h		1 h		4 h	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	血漿	OPC-61815	90.12 ± 3.89 (18.39 ± 2.42)	90.82 ± 3.37 (13.85 ± 6.77)	12.58 ± 2.14 (0.8912 ± 0.1432)	5.27 ± 4.73 (0.2083 ± 0.1969)	ND	ND
		UM-1	ND	ND	ND	ND	30.10 ± 19.92 (0.7321 ± 0.3271)	ND
		UM-4	ND	ND	3.92 ± 1.68 (0.2802 ± 0.1197)	1.33 ± 1.84 (0.04515 ± 0.06034)	ND	0.48 ± 0.84 (0.009614 ± 0.016651)
		UM-5	ND	ND	1.32 ± 0.94 (0.1085 ± 0.1042)	ND	7.18 ± 4.31 (0.2012 ± 0.1151)	ND
		DM-4107	ND	ND	8.20 ± 4.91 (0.6536 ± 0.5637)	3.40 ± 1.37 (0.1225 ± 0.0410)	ND	ND
		UM-6 + DM-4111	ND	ND	14.43 ± 4.21 (1.004 ± 0.187)	1.45 ± 1.88 (0.05943 ± 0.08175)	9.79 ± 5.50 (0.3056 ± 0.2407)	ND

報告書番号：021804，資料番号：4.2.2.4-04

（続き）

動物種	試料	未変化体及び代謝物	割合（% of Area） 放射能濃度（μg eq/mL）					
			0.083 h		1 h		4 h	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	血漿	DM-4119	ND	ND	2.67 ± 0.86 (0.1967 ± 0.0939)	12.33 ± 1.95 (0.4604 ± 0.1202)	ND	27.38 ± 3.63 (0.5052 ± 0.0595)
		DM-4110	ND	ND	5.56 ± 1.16 (0.3957 ± 0.0923)	8.99 ± 1.24 (0.3315 ± 0.0485)	ND	18.05 ± 8.41 (0.3311 ± 0.1570)
		DM-4104	ND	ND	0.12 ± 0.21 (0.01144 ± 0.01982)	0.42 ± 0.73 (0.01487 ± 0.02576)	ND	ND
		DM-4121	ND	ND	3.80 ± 1.70 (0.2560 ± 0.0805)	ND	3.39 ± 5.87 (0.1290 ± 0.2234)	ND
		DM-4103	ND	ND	36.11 ± 3.98 (2.673 ± 1.050)	1.24 ± 0.93 (0.04618 ± 0.03270)	49.54 ± 8.79 (1.446 ± 0.721)	ND
		トルバプタン	6.65 ± 1.67 (1.324 ± 0.135)	8.97 ± 3.51 (1.228 ± 0.389)	4.36 ± 2.18 (0.3287 ± 0.2193)	64.76 ± 3.12 (2.390 ± 0.204)	ND	45.79 ± 14.74 (0.8468 ± 0.2914)
		UM-7	ND	ND	ND	0.82 ± 0.95 (0.02818 ± 0.03094)	ND	8.29 ± 8.10 (0.1627 ± 0.1578)
		DM-4105	ND	ND	1.87 ± 1.05 (0.1303 ± 0.0603)	ND	1.69 ± 2.93 (0.06443 ± 0.11160)	ND

報告書番号：021804，資料番号：4.2.2.4-04

（続き）

動物種	試料	未変化体及び代謝物	割合（% of Area）（排泄割合（% of Dose））							
			0-2 h		2-4 h		4-8 h		合計（0-8 h）	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	胆汁	OPC-61815	89.63 ± 4.43 (59.27 ± 8.69)	96.89 ± 2.25 (50.24 ± 26.87)	18.55 ± 5.11 (2.43 ± 0.91)	2.28 ± 0.59 (0.31 ± 0.19)	14.24 ± 1.17 (1.08± 0.20)	1.99 ± 0.64 (0.34 ± 0.25)	(62.78 ± 8.74)	(50.89 ± 26.44)
		UM-1	ND (ND)	ND (ND)	0.80 ± 0.76 (0.11 ± 0.10)	5.75 ± 1.61 (0.79 ± 0.43)	2.61 ± 1.95 (0.21 ± 0.16)	8.20 ± 2.99 (1.26 ± 0.63)	(0.32 ± 0.23)	(2.06 ± 1.06)
		UM-2	0.44 ± 0.48 (0.28 ± 0.28)	0.71 ± 0.54 (0.28 ± 0.21)	0.69 ± 0.79 (0.10 ± 0.11)	7.93 ± 2.16 (1.06 ± 0.64)	0.81 ± 0.90 (0.07 ± 0.07)	5.45 ± 1.60 (0.86 ± 0.57)	(0.44 ± 0.35)	(2.20 ± 1.22)
		UM-3	0.12 ± 0.10 (0.07 ± 0.06)	ND (ND)	0.26 ± 0.45 (0.04 ± 0.06)	ND (ND)	1.24 ± 0.76 (0.10 ± 0.06)	0.52 ± 0.90 (0.07 ± 0.12)	(0.21 ± 0.18)	(0.07 ± 0.12)
		UM-4	0.13 ± 0.22 (0.08 ± 015)	ND (ND)	2.60 ± 3.62 (0.36 ± 0.51)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	(0.45 ± 0.66)	(ND)
		UM-5	ND (ND)	ND (ND)	1.89 ± 2.25 (0.26 ± 0.31)	ND (ND)	2.37 ± 0.71 (0.18 ± 0.08)	ND (ND)	(0.44 ± 0.38)	(ND)
		DM-4107	1.22 ± 0.40 (0.82 ± 0.32)	0.34 ± 0.32 (0.18 ± 0.17)	15.86 ± 3.41 (2.04 ± 0.52)	15.00 ± 1.06 (1.94 ± 0.73)	7.51 ± 1.86 (0.58 ± 0.21)	11.45 ± 1.97 (1.84 ± 1.09)	(3.44 ± 0.82)	(3.96 ± 1.78)
		UM-6 + DM-4111	0.01 ± 0.01 (0.00 ± 0.01)	ND (ND)	1.65 ± 1.44 (0.23 ± 0.20)	ND (ND)	4.79 ± 0.90 (0.37 ± 0.11)	0.25 ± 0.27 (0.04 ± 0.04)	(0.60 ± 0.31)	(0.04 ± 0.04)
		DM-4119	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	0.08 ± 0.13 (0.01 ± 0.01)	0.37 ± 0.57 (0.05 ± 0.08)	(0.01 ± 0.01)	(0.05 ± 0.08)
		DM-4103	ND (ND)	ND (ND)	3.90 ± 1.22 (0.51 ± 0.21)	ND (ND)	7.21 ± 2.22 (0.55 ± 0.20)	1.43 ± 0.22 (0.23 ± 0.14)	(1.06 ± 0.41)	(0.23 ± 0.14)
		MOP-21826	0.05 ± 0.09 (0.03 ± 0.05)	ND (ND)	0.08 ± 0.14 (0.01 ± 0.02)	0.03 ± 0.05 (0.00 ± 0.01)	0.53 ± 0.69 (0.04 ± 0.05)	0.39 ± 0.23 (0.07 ± 0.05)	(0.08 ± 0.08)	(0.07 ± 0.05)

報告書番号：021804，資料番号：4.2.2.4-04

（続き）

動物種	採取時間（h）	未変化体及び代謝物	割合（% of Area） （排泄割合（% of Dose））			
			尿		糞	
			雄	雌	雄	雌
ラット	0 - 24	OPC-61815	34.52 ± 19.97 (1.32 ± 0.39)	5.98 ± 5.33 (0.25 ± 0.22)	15.96 ± 4.13 (12.80 ± 3.46)	8.94 ± 2.50 (7.06 ± 2.50)
		UM-1	3.94 ± 4.90 (0.19 ± 0.23)	ND (ND)	8.55 ± 1.32 (6.83 ± 0.97)	8.60 ± 0.80 (6.67 ± 0.46)
		UM-2	ND (ND)	ND (ND)	5.27 ± 0.99 (4.22 ± 0.85)	6.37 ± 0.34 (4.98 ± 0.77)
		UM-3	ND (ND)	ND (ND)	6.39 ± 0.66 (5.12 ± 0.60)	13.58 ± 2.75 (10.48 ± 1.70)
		UM-4	17.92 ± 2.94 (0.73 ± 0.08)	41.61 ± 15.32 (1.72 ± 0.64)	4.75 ± 0.17 (3.80 ± 0.18)	8.46 ± 0.96 (6.55 ± 0.49)
		DM-4107	25.68 ± 7.32 (1.11 ± 0.51)	46.09 ± 12.36 (1.90± 0.50)	13.97 ± 0.59 (11.18 ± 0.39)	11.75 ± 2.59 (9.26 ± 2.77)
		UM-6	ND (ND)	ND (ND)	4.24 ± 0.81 (3.39 ± 0.60)	ND (ND)
		DM-4111	1.77 ± 2.57 (0.08 ± 0.12)	1.85 ± 3.21 (0.08 ± 0.14)	5.14 ± 1.36 (4.12 ± 1.14)	3.89 ± 0.17 (3.05 ± 0.48)
		DM-4119	ND (ND)	ND (ND)	4.04 ± 0.32 (3.24 ± 0.30)	13.10 ± 0.34 (10.25 ± 1.48)
		DM-4110	ND (ND)	ND (ND)	5.87 ± 1.54 (4.70 ± 1.27)	17.30 ± 2.89 (13.32 ± 0.55)

報告書番号：021804，資料番号：4.2.2.4-04

（続き）

動物種	採取時間（h）	未変化体及び代謝物	割合（% of Area） （排泄割合（% of Dose））			
			尿		糞	
			雄	雌	雄	雌
ラット	0 - 24	DM-4121	ND (ND)	ND (ND)	1.22 ± 0.66 (0.98 ± 0.53)	ND (ND)
		DM-4103	ND (ND)	ND (ND)	8.15 ± 1.22 (6.53 ± 1.07)	1.28 ± 0.76 (1.04 ± 0.67)
		トルバプタン	ND (ND)	ND (ND)	0.45 ± 0.78 (0.36 ± 0.62)	2.17 ± 0.36 (1.68 ± 0.25)
		MOP-21826	ND (ND)	ND (ND)	0.06 ± 0.11 (0.05 ± 0.09)	ND (ND)

平均値 ± 標準偏差，ND：未検出

2.6.5.8　　**薬物動態試験**　　**代謝：*In Vivo*（7）**　　**被験物質：OPC-61815**

報告書番号：021130，資料番号：4.2.2.4-05

動物種/系統	ラット/SD	ビーグル犬
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]	
試料入手元の試験	2 週間反復静脈内投与 トキシコキネティクス試験 報告書番号 020564 資料番号 4.2.3.2-04	2 週間反復静脈内投与 トキシコキネティクス試験 報告書番号 020336 資料番号 4.2.3.2-05
定量法	LC-ESI-MS/MS	
結果	ラットの HPLC クロマトグラムにおいて，17 個のピークが検出された。そのうちトルバプタン，DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4121 及び MOP-21826 が確認された。未知代謝物については，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 よりも小さなピークであった。 イヌの HPLC クロマトグラムにおいて，19 個のピークが検出された。そのうちトルバプタン，DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119 及び DM-4121 が確認された。未知代謝物については，トルバプタンよりも小さなピークであった。 両動物種において血漿中からリン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった。	

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

2.6.5.8　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（8）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020201，資料番号：4.2.2.2-03

動物種/系統	ビーグル犬				
性/数	雄/4				雌/4
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/OPC-61815 溶液				
投与方法	単回静脈内				
投与量(mg/kg)	0.3825	1.275	3.825	12.75	3.825
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]				
定量対象	DM-4103，DM-4107				
定量法	LC-ESI-MS/MS				
薬物動態パラメータ					
DM-4103					
t_{max} (h)	0.50 [b]	0.88 ± 0.25	1.00 ± 0.00	1.25 ± 0.50	1.00 ± 0.00
C_{max} (μg/mL)	0.007 [b]	0.016 ± 0.005	0.042 ± 0.010	0.119 ± 0.040	0.032 ± 0.006
AUC_t (μg·h/mL)	0.0069 [b] (t:1h, 2h) [c]	0.0350 ± 0.0108 (t:4h, 2h, 3h, 6h) [c]	0.1598 ± 0.0401 (t:24h, 24h, 12h, 6h) [c]	0.6889 ± 0.1383 (t:24h)	0.0739 ± 0.0156 (t:6h, 6h, 6h, 4h) [c]
AUC_∞ (μg·h/mL)	−	0.0677 ± 0.0413	0.2249 ± 0.0592	0.8061 ± 0.1560	0.0919 ± 0.0135
$t_{1/2}$ (h)[d]	−	3.50 ± 3.17 (2-4h, 0.5-2h, 1-3h, 3-6h)	9.15 ± 7.81 (1-24h, 3-24h, 4-12h, 1-6h)	8.42 ± 1.40 (1-24h, 1-24h, 2-24h, 1-24h,)	2.35 ± 0.88 (1-6h, 1-6h, 3-6h, 2-4h)
DM-4107					
t_{max} (h)	−	0.50 [b]	0.88 ± 0.25	0.88 ± 0.25	1.00 ± 0.00
C_{max} (μg/mL)	−	0.007 [b]	0.012 ± 0.003	0.030 ± 0.008	0.009 ± 0.003
AUC_t (μg·h/mL)	−	0.0031 [b] (t:0.5h, 1h) [c]	0.0121 ± 0.0044 (t:2h, 1h, 2h, 2h) [c]	0.0707 ± 0.0131 (t:4h, 4h, 6h, 4h) [c]	0.0074 ± 0.0061 (t:1h, 2h, 1h, 1h) [c]
AUC_∞ (μg·h/mL)	−	−	−	0.0884 ± 0.0172	−
$t_{1/2}$ (h) [d]	−	−	−	1.78 ± 0.69 (1-4h, 2-4h, 2-6h, 1-4h)	−

平均値 ± 標準偏差，−: 算出不能

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

[b] 例数＝2
[c] 各動物で最終測定可能時点が異なる。
[d] （ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

2.6.5.8　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（9）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020662，021533，資料番号：4.2.2.2-04，4.2.2.4-06

動物種/系統	ビーグル犬
性/数	雄/3
給餌	非絶食
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液
投与方法	単回静脈内
投与量(mg/kg)	3.825
比放射能（放射化学的純度）	269.3 kBq/mg (≥ 98.39%)
定量法	HPLC/ FSA

動物種	試料	未変化体及び代謝物	薬物動態パラメータ			
			C_0 又は C_{max} (μg eq/mL)	AUC_t (μg eq·h/mL)	AUC_∞ (μg eq·h/mL)	$t_{1/2}$[a] (h)
イヌ	血漿	OPC-61815	29.746 ± 8.263	7.159 ± 1.689 (t:4h, 1h, 1h)[b]	7.236 ± 1.748	0.2683 ± 0.1676 (0.083-1h, 0.5-4h)
		トルバプタン	1.287 ± 0.109	2.918 ± 0.137 (t:4h, 8h, 8h)[b]	2.945 ± 0.121	0.9603 ± 0.2222 (0.5-4h, 0.5-8h)
		DM-4103	0.090 ± 0.053	0.03343 ± 0.01161 (t:1h)	NC	NC
		DM-4104	0.264 ± 0.065	1.095 ± 0.520 (t:8h, 8h, 4h)[b]	1.467[c]	1.800[c] (1-8h)
		DM-4105	0.096 ± 0.019	0.3541 ± 0.0755 (t:8h)	NC	NC
		DM-4107	0.022 ± 0.007	0.02643 ± 0.02547 (t:1h, 4h, 1h)[b]	NC	NC
		DM-4110	0.149 ± 0.051	0.4795 ± 0.1757 (t:4h, 4h, 8h)[b]	0.7452[c]	2.595[c] (0.5-4h, 1-8h)
		DM-4111	0.327 ± 0.009	1.407 ± 0.244 (t:8h)	1.913 ± 0.515	3.869 ± 1.053 (1-8h)
		DM-4119	0.111 ± 0.039	0.4643 ± 0.2654 (t:8h, 8h, 4h)[b]	0.4971 ± 0.2852	1.683 ± 0.597 (0.5-4h, 1-8h)
		DM-4121	0.006 ± 0.006	0.001167 ± 0.001150 (t:0.5h)	NC	NC
		DM-4139	0.011 ± 0.009	0.002767 ± 0.002113 (t:1h)	NC	NC
		MOP-21826	0.006 ± 0.003	0.006100 ± 0.005139 (t:4h, 1h, 0.5h)[b]	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能

[a]（ ）内の数値は半減期算出時間範囲を示す。

[b]各動物で最終測定可能時点が異なる。

[c]例数 = 2

報告書番号：020662，021533，資料番号：4.2.2.2-04，4.2.2.4-06

（続き）

動物種	採取時間（h）	未変化体及び代謝物	割合（% of Area） （排泄割合（% of Dose））	
			尿	糞
イヌ	0 - 24	OPC-61815	2.27 ± 0.70 (0.11 ± 0.04)	1.32 ± 0.40 (0.97 ± 0.23)
		トルバプタン	ND (ND)	19.61 ± 2.83 (14.63 ± 2.95)
		DM-4103	ND (ND)	2.50 ± 0.85 (1.88 ± 0.77)
		DM-4104	ND (ND)	2.19 ± 0.21 (1.62 ± 0.11)
		DM-4107	2.78 ± 3.06 (0.13 ± 0.14)	15.86 ± 1.83 (11.70 ± 0.46)
		DM-4110	ND (ND)	6.93 ± 2.59 (5.25 ± 2.35)
		DM-4111	11.58 ± 3.93 (0.53 ± 0.18)	14.35 ± 3.82 (10.67 ± 3.10)
		DM-4119	ND (ND)	14.18 ± 3.30 (10.40 ± 1.74)
		DM-4121	ND (ND)	0.27 ± 0.47 (0.18 ± 0.32)
		DM-4139	ND (ND)	3.83 ± 2.28 (2.94 ± 1.92)

（続く）

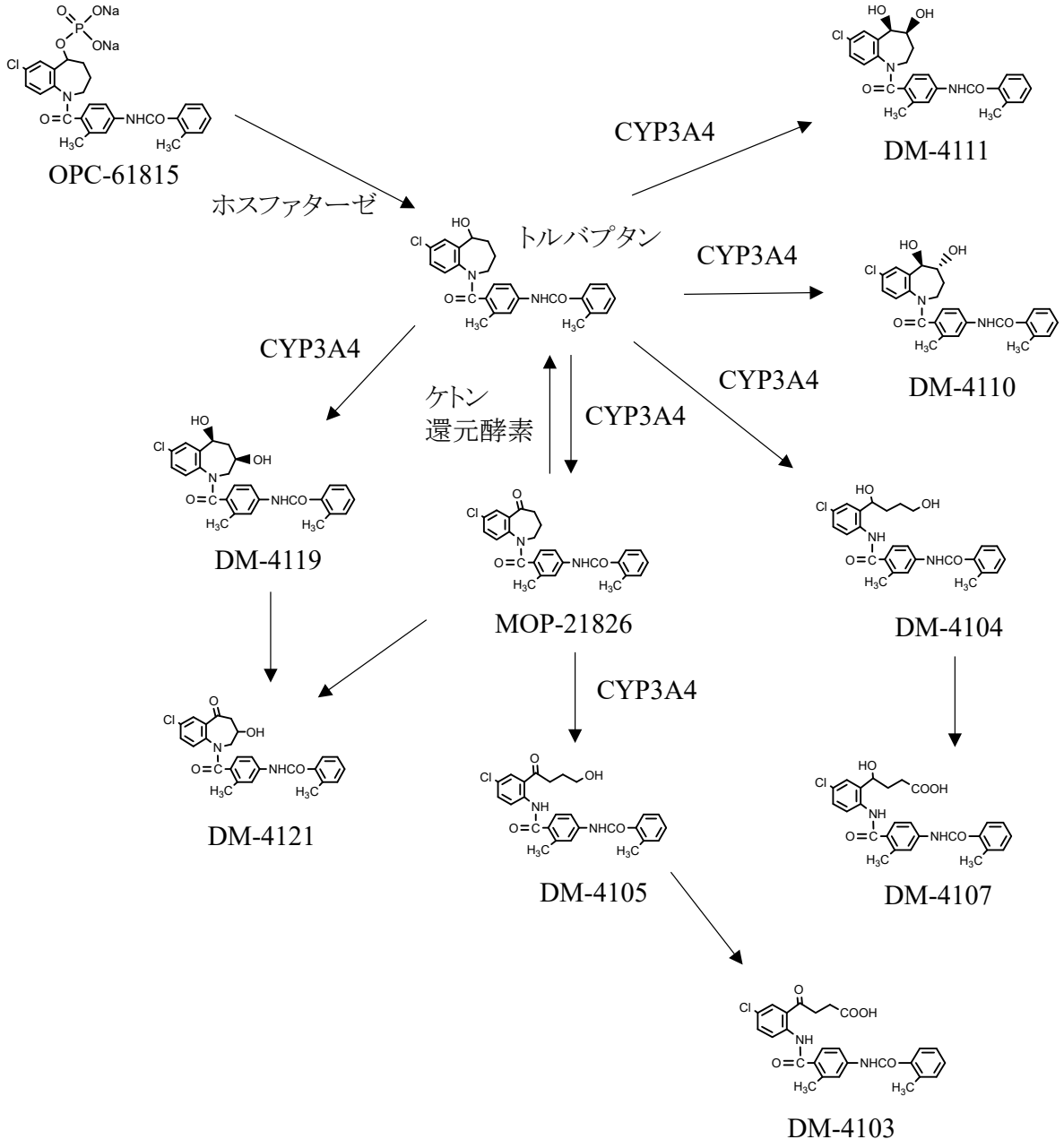
報告書番号：020662，021533，資料番号：4.2.2.2-04，4.2.2.4-06

（続き）

動物種	採取時間（h）	未変化体及び代謝物	割合（% of Area） （排泄割合（% of Dose））	
			尿	糞
イヌ	0 - 24	UM-1	28.61 ± 4.57 (1.32 ± 0.18)	ND (ND)
		UM-2	5.00 ± 2.09 (0.23 ± 0.10)	ND (ND)
		UM-3	8.48 ± 2.91 (0.39 ± 0.14)	ND (ND)
		UM-4	9.09 ± 2.49 (0.42 ± 0.13)	ND (ND)
		UM-5	11.16 ± 0.21 (0.52 ± 0.02)	ND (ND)
		FM-1	ND (ND)	4.72 ± 0.95 (3.54 ± 1.00)
		Other metabolites	21.03 ± 7.29 (0.97 ± 0.34)	14.22 ± 3.54 (10.44 ± 2.11)

平均値 ± 標準偏差，ND：未検出

2.6.5.9　　薬物動態試験：　推定代謝経路



＜資料番号：4.2.2.4-05，4.2.2.4-01，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時 CTD 図 2.6.4-7 及び図 2.7.2.2-1 より作成＞

2.6.5.10　薬物動態試験：　排泄

2.6.5.10　　薬物動態試験　　排泄（1）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020664，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統	ラット/SD					
性/数	雄/3			雌/3		
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液					
投与方法	単回静脈内					
投与量(mg/kg)	12.75					
比放射能（放射化学的純度）	78.4 kBq/mg (≥ 98.9%)					
定量対象	放射能					
定量法	LSC					
採取時間（h）	排泄率（% of dose）					
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～24	4.203 ± 0.990	80.04 ± 1.112	84.24 ± 0.420	4.137 ± 0.182	78.03 ± 9.391	82.17 ± 9.370
0～48	4.590 ± 0.815	89.35 ± 0.738	93.94 ± 0.272	4.738 ± 0.843	91.31 ± 2.217	96.05 ± 1.549
0～72	4.590 ± 0.815	90.80 ± 1.805	95.39 ± 1.006	4.738 ± 0.843	92.48 ± 1.611	97.22 ± 1.164
0～96	4.590 ± 0.815	91.08 ± 1.927	95.67 ± 1.113	4.738 ± 0.843	92.48 ± 1.611	97.22 ± 1.164
0～120	4.590 ± 0.815	91.08 ± 1.927	95.67 ± 1.113	4.738 ± 0.843	93.26 ± 2.779	98.01 ± 2.515
0～144	4.590 ± 0.815	91.08 ± 1.927	95.67 ± 1.113	4.738 ± 0.843	93.26 ± 2.779	98.01 ± 2.515
0～168	4.590 ± 0.815	91.08 ± 1.927	95.67 ± 1.113	4.738 ± 0.843	93.26 ± 2.779	98.01 ± 2.515

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.10　　薬物動態試験　　排泄（2）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020662，資料番号：4.2.2.2-04

動物種/系統	ビーグル犬				
性/数	雄/3				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液				
投与方法	単回静脈内				
投与量(mg/kg)	3.825				
比放射能（放射化学的純度）	269.3 kBq/mg (≥ 98.39%)				
定量対象	放射能				
定量法	LSC				
採取時間（h）	排泄率（% of dose）				
	尿	糞	ケージ洗浄（精製水）	ケージ洗浄（メタノール）	合計
0～24	4.62 ± 0.14	74.22 ± 6.07	0.86 ± 0.60	NT	79.70 ± 6.54
0～48	5.18 ± 0.28	88.23 ± 1.85	1.05 ± 0.59	NT	94.46 ± 2.14
0～72	5.26 ± 0.32	89.10 ± 1.35	1.27 ± 0.47	NT	95.63 ± 1.52
0～96	5.29 ± 0.34	89.31 ± 1.30	1.30 ± 0.45	NT	95.91 ± 1.46
0～120	5.31 ± 0.33	89.40 ± 1.29	1.33 ± 0.45	NT	96.03 ± 1.45
0～144	5.31 ± 0.33	89.46 ± 1.27	1.34 ± 0.44	NT	96.12 ± 1.43
0～168	5.32 ± 0.34	89.50 ± 1.27	1.36 ± 0.44	0.02 ± 0.01	96.20 ± 1.43

平均値 ± 標準偏差，NT：未測定

2.6.5.11　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

2.6.5.11　　薬物動態試験　　排泄：胆汁中（1）　　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：020681，資料番号：4.2.2.5-01

動物種/系統	ラット/SD [a]								
性/数	雄/3			雌/3			雄/3		
給餌	非絶食								
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液						胆汁 [b]		
投与方法	単回静脈内								
投与量(mg/kg)	12.75						0.2 mL/body		
比放射能（放射化学的純度）	102.0 kBq/mg (≥ 99.6%)								
定量対象	放射能								
定量法	LSC								
採取時間（h）	排泄率（% of dose）								
	雄			雌			雄		
	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計
0～2	65.9 ± 7.0	NT	NC	51.6 ± 26.7	NT	NC	19.1 ± 10.3	NT	NC
0～4	78.9 ± 5.9	NT	NC	64.8 ± 21.2	NT	NC	33.5 ± 11.3	NT	NC
0～8	86.5 ± 5.0	NT	NC	80.2 ± 14.0	NT	NC	42.2 ± 10.3	NT	NC
0～24	90.4 ± 4.5	4.5 ± 1.8	94.9 ± 3.0	89.3 ± 10.7	4.6 ± 3.0	94.0 ± 7.7	50.0 ± 7.7	10.4 ± 3.7	60.3 ± 4.0
0～48	92.2 ± 5.5	4.8 ± 1.8	97.0 ± 4.9	91.5 ± 9.4	5.0 ± 3.6	96.5 ± 5.9	50.6 ± 7.8	10.4 ± 3.7	61.0 ± 4.1

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能，NT：未測定

[a] 胆管カニュレーション処置

[b] ^{14}C- OPC-61815 溶液（12.75 mg/kg）静脈内投与後の胆汁

2.6.5.12　薬物動態試験：　排泄：乳汁中

2.6.5.12　薬物動態試験　排泄：乳汁中（1）　被験物質：^{14}C-OPC-61815

報告書番号：034188，資料番号：4.2.2.5-02

動物種/系統	ラット/SD		
性/数	雌(分娩後 15～16 日)/3		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/^{14}C-OPC-61815 溶液		
投与方法	単回静脈内		
投与量(mg/kg)	12.75		
比放射能（放射化学的純度）	1223.5 kBq/mg (≥ 97.25%)		
採取時間（h）	0.167，0.5，1，2，4，8，24，48 及び 72		
定量対象物質	放射能		
定量法	LSC		
採取時間（h）	放射能濃度（μg eq/mL）		
	血液	乳汁	
0.167	5.250 ± 0.827	2.257 ± 1.157	
0.5	4.368 ± 0.518	12.02 ± 1.50	
1	3.924 ± 0.252	10.65 ± 1.72	
2	2.884 ± 0.743	14.60 ± 2.70	
4	1.651 ± 0.712	12.54 ± 2.31	
8	0.5281 ± 0.1569	6.992 ± 0.688	
24	0.1046 ± 0.0159	0.2824 ± 0.1138	
48	0.05540 ± 0.00600	0.06152 ± 0.03927	
72	0.03578 ± 0.00823	0.006610 ± 0.011449	
薬物動態パラメータ			
	血液	乳汁	乳汁/血液比
AUC_∞ (μg eq·h/mL)[a]	26.52	150.3	5.7

平均値 ± 標準偏差

[a]3 例の平均血漿中及び乳汁中放射能濃度より算出。

2.6.5.13　薬物動態試験：　薬物相互作用

（該当なし）

2.6.5.14　薬物動態試験：　その他

2.6.5.14　　薬物動態試験　　その他：光学異性体の体内動態（1）　　被験物質：OPC-61815

報告書番号：024463，資料番号：4.2.2.7-01

動物種/系統	ラット/SD	
性/数	雄/各時点 3	雌/各時点 3
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/OPC-61815 溶液	
投与方法	単回静脈内	
投与量(mg/kg)	12.75	
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]	
定量対象	(R)-OPC-61815FRE，(S)-OPC-61815FRE，(R)-(+)-トルバプタン，(S)-(−)-トルバプタン	
定量法	LC-APCI-MS/MS	
薬物動態パラメータ		
(R)-OPC-61815FRE		
C_0 (μg/mL)	7.963	6.649
AUC_∞ (μg·h/mL)	1.124	0.824
$t_{1/2}$ (h)	0.142	0.086
V_z (mL/kg)	1069.165	887.308
CL (mL/h/kg)	5234.862	7139.502
(S)-OPC-61815FRE		
C_0 (μg/mL)	12.248	11.113
AUC_∞ (μg·h/mL)	1.848	1.391
$t_{1/2}$ (h)	0.148	0.091
V_z (mL/kg)	677.649	556.393
CL (mL/h/kg)	3185.067	4230.195

（続く）

（続き）

薬物動態パラメータ		
(R)-(+)-トルバプタン		
t_{max} (h)	0.083	0.500
C_{max} (μg/mL)	0.613	1.348
AUC_{∞} (μg·h/mL)	0.422	2.702
$t_{1/2}$ (h)	0.480	1.210
(S)-(−)-トルバプタン		
t_{max} (h)	0.250	0.500
C_{max} (μg/mL)	0.334	0.778
AUC_{∞} (μg·h/mL)	0.315	1.281
$t_{1/2}$ (h)	0.513	1.036

薬物動態パラメータは各時点 3 例の平均濃度より算出した。

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

2.6.5.14　　薬物動態試験　　その他：光学異性体の体内動態（3）　　被験物質：OPC-61815

報告書番号：024464，資料番号：4.2.2.7-02

動物種/系統	ビーグル犬	
性/数	雄/3	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/OPC-61815 溶液	
投与方法	単回静脈内	
投与量(mg/kg)	3.825	
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]	
定量対象	(R)-OPC-61815FRE，(S)-OPC-61815FRE，(R)-(+)-トルバプタン，(S)-(−)-トルバプタン	
定量法	LC-APCI-MS/MS	
薬物動態パラメータ		
(R)-OPC-61815FRE		(S)-OPC-61815FRE
C_0 (μg/mL)	26.211 ± 6.732	18.346 ± 2.926
AUC_∞ (μg·h/mL)	3.834 ± 2.118	2.193 ± 0.356
$t_{1/2}$ (h)	0.200 ± 0.036	0.208 ± 0.029
V_z (mL/kg)	166.348 ± 91.924	244.293 ± 35.097
CL (mL/h/kg)	556.483 ± 270.489	819.234 ± 129.217
(R)-(+)-トルバプタン		(S)-(−)-トルバプタン
t_{max} (h)	0.194 ± 0.096	0.750 ± 0.433
C_{max} (μg/mL)	0.295 ± 0.069	0.239 ± 0.075
AUC_∞ (μg·h/mL)	0.447 ± 0.047	0.587 ± 0.134
$t_{1/2}$ (h)	1.021 ± 0.177	1.265 ± 0.095

平均値 ± 標準偏差

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

2.6.5.14　　薬物動態試験　　その他：生体内異性化（4）　　被験物質：OPC-61815

報告書番号：024465，資料番号：4.2.2.7-03

動物種/系統	ラット/SD
性/数	雌雄/各時点 3
給餌	非絶食
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/(R)-OPC-61815FRE 及び(S)-OPC-61815FRE 溶液
投与方法	単回静脈内
投与量(mg/kg)	11.73
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]
定量対象	(R)-OPC-61815FRE，(S)-OPC-61815FRE，(R)-(+)-トルバプタン，(S)-(−)-トルバプタン
定量法	LC-APCI-MS/MS

性	被験物質	測定対象	個体番号	ピーク面積比(Analyte/IS)			光学異性体存在比 [b] (%)		
				時間(h)			時間(h)		
				0.083	0.5	1	0.083	0.5	1
雄	(R)-OPC-61815FRE	(R)-OPC-61815FRE	1	1.141	0.05776	0.01088	NE	NE	NE
			2	1.329	0.04211	0.02099	NE	NE	NE
			3	1.941	0.04727	0.01512	NE	NE	NE
		(S)-OPC-61815FRE	1	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			2	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			3	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
	(S)-OPC-61815FRE	(R)-OPC-61815FRE	1	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			2	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			3	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
		(S)-OPC-61815FRE	1	2.063	0.1383	0.02469	NE	NE	NE
			2	1.904	0.1333	0.1848	NE	NE	NE
			3	1.479	0.1048	0.02294	NE	NE	NE

（続く）

報告書番号：024465，資料番号：4.2.2.7-03

（続き）

性	被験物質	測定対象	個体番号	ピーク面積比(Analyte/IS)			光学異性体存在比 [b] (%)		
				時間(h)			時間(h)		
				0.083	0.5	1	0.083	0.5	1
雌	(R)-OPC-61815FRE	(R)-OPC-61815FRE	1	1.328	0.04295	0.01906	NE	NE	NE
			2	1.405	0.04712	0.01769	NE	NE	NE
			3	1.217	0.06563	0.01394	NE	NE	NE
		(S)-OPC-61815FRE	1	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			2	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			3	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
	(S)-OPC-61815FRE	(R)-OPC-61815FRE	1	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			2	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			3	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
		(S)-OPC-61815FRE	1	1.835	0.09709	0.01074	NE	NE	NE
			2	2.346	0.07804	0.01446	NE	NE	NE
			3	1.393	0.1121	0.01323	NE	NE	NE
雄	(R)-OPC-61815FRE	(R)-(+)-トルバプタン	1	10.440	10.658	3.892	NE	NE	NE
			2	13.975	10.961	5.273	NE	NE	NE
			3	10.788	9.692	7.155	NE	NE	NE
		(S)-(−)-トルバプタン	1	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	NE	NE	NE
			2	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	NE	NE	NE
			3	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	NE	NE	NE
	(S)-OPC-61815FRE	(R)-(+)-トルバプタン	1	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	NE	NE	NE
			2	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	NE	NE	NE
			3	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL	NE	NE	NE
		(S)-(−)-トルバプタン	1	13.176	8.129	3.806	NE	NE	NE
			2	10.405	10.176	4.716	NE	NE	NE
			3	12.844	11.383	4.062	NE	NE	NE

（続く）

報告書番号：024465，資料番号：4.2.2.7-03

（続き）

性	被験物質	測定対象	個体番号	ピーク面積比(Analyte/IS)			光学異性体存在比 [b] (%)		
				時間(h)			時間(h)		
				0.083	0.5	1	0.083	0.5	1
雌	(R)-OPC-61815FRE	(R)-(+)-トルバプタン	1	11.191	11.354	14.260	NE	NE	NE
			2	11.033	12.597	12.908	NE	NE	NE
			3	9.848	12.608	12.952	NE	NE	NE
		(S)-(−)-トルバプタン	1	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
			2	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
			3	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
	(S)-OPC-61815FRE	(R)-(+)-トルバプタン	1	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
			2	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
			3	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
		(S)-(−)-トルバプタン	1	10.572	11.484	14.782	NE	NE	NE
			2	9.804	15.107	16.344	NE	NE	NE
			3	10.966	16.817	14.256	NE	NE	NE

NE：未評価

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

[b] クロマトグラム上の(R)-(+)-トルバプタン及び(S)-(−)-トルバプタンのピークの両方が測定範囲にある場合，各エナンチオマーのピーク面積より各光学異性体の存在比を算出

報告書番号：024466，資料番号：4.2.2.7-04

動物種/系統	ビーグル犬
性/数	雄/3
給餌	非絶食
溶媒/投与形態	0% OPC-61815 製剤/(R)-OPC-61815FRE 及び(S)-OPC-61815FRE 溶液
投与方法	単回静脈内
投与量(mg/kg)	3.519
試料	血漿（ホスファターゼ阻害剤カクテル入り）[a]
定量対象	(R)-OPC-61815FRE，(S)-OPC-61815FRE，(R)-(+)-トルバプタン，(S)-(−)-トルバプタン
定量法	LC-APCI-MS/MS

性	被験物質	測定対象	個体番号	ピーク面積比(Analyte/IS)			光学異性体存在比 [b] (%)		
				時間(h)			時間(h)		
				0.083	0.5	2	0.083	0.5	2
雄	(R)-OPC-61815FRE	(R)-OPC-61815FRE	00001	1.682	0.079	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			00002	2.560	0.485	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			00003	3.117	0.311	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
		(S)-OPC-61815FRE	00001	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			00002	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			00003	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
	(S)-OPC-61815FRE	(R)-OPC-61815FRE	00001	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			00002	0.118	0.011	0.075	4.3	2.5	83.1
			00003	< 0.05 μg/mL	0.011	< 0.05 μg/mL	NE	7.7	NE
		(S)-OPC-61815FRE	00001	1.569	0.122	< 0.05 μg/mL	NE	NE	NE
			00002	2.618	0.452	0.015	95.7	97.5	16.9
			00003	1.612	0.135	< 0.05 μg/mL	NE	92.3	NE

（続く）

報告書番号：024466，資料番号：4.2.2.7-04

（続き）

性	被験物質	測定対象	個体番号	ピーク面積比(Analyte/IS)			光学異性体存在比 [b] (%)		
				時間(h)			時間(h)		
				0.083	0.5	1	0.083	0.5	1
雄	(R)-OPC-61815FRE	(R)-(+)-トルバプタン	00001	13.456	11.152	2.761	NE	97.0	NE
			00002	16.788	14.539	3.792	NE	NE	NE
			00003	17.315	17.913	3.613	NE	NE	NE
		(S)-(−)-トルバプタン	00001	<0.01 µg/mL	0.341	<0.01 µg/mL	NE	3.0	NE
			00002	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
			00003	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
	(S)-OPC-61815FRE	(R)-(+)-トルバプタン	00001	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
			00002	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
			00003	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	<0.01 µg/mL	NE	NE	NE
		(S)-(−)-トルバプタン	00001	11.270	12.393	7.590	NE	NE	NE
			00002	13.482	12.427	5.218	NE	NE	NE
			00003	12.507	10.614	5.718	NE	NE	NE

NE：未評価

[a] 加水分解を抑えるためにホスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク株式会社）を採血時に添加し，血漿分離を行った。

[b] クロマトグラム上の(R)-(+)-トルバプタン及び(S)-(−)-トルバプタンのピークの両方が測定範囲にある場合，各エナンチオマーのピーク面積より各光学異性体の存在比を算出。