目次

1 まとめ 6
2 分析法 9
2.1 非標識体分析法 9
2.1.1 ラット、イヌ及びウサギ血漿中濃度定量法 9
2.1.2 イヌ血液、血漿、尿及び糞中濃度定量法 9
2.2 標識体分析法 9
3 吸収 10
3.1 単回投与試験 10
3.1.1 イヌ 10
3.2 反復投与試験（トキシコキネティクス） 11
3.2.1 ラット 18 週間反復投与毒性試験 11
3.2.2 イヌ 18 週間反復投与毒性試験 13
3.2.3 ウサギ胚・胎児毒性試験 16
4 分布 17
4.1 組織内分布 17
4.2 タンパク結合率 18
4.3 血球移行性（*in vitro*） 19
5 代謝 20
5.1 *In vivo* 代謝 20
5.1.1 イヌ 20
5.1.2 サル 21
5.2 *In vitro* 代謝 21
5.3 推定された代謝物及び分解物 22
6 排泄 25
6.1 ラット 25

6.2 イヌ 25

6.3 サル 26

7 薬物動態学的薬物相互作用 27

7.1 CYP 阻害 27

7.2 CYP 誘導 27

7.3 トランスポーターの基質認識性 30

7.4 トランスポーター阻害 30

8 その他の薬物動態試験 31

9 考察及び結論 32

10 図表 34

参考文献 35

表目次

表 2.6.4-1　非臨床薬物動態試験一覧 8

表 2.6.4-2　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血液及び血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ 11

表 2.6.4-3　ラットにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ 13

表 2.6.4-4　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ（Day 1） 15

表 2.6.4-5　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ（Day 110） 15

表 2.6.4-6　妊娠ウサギにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ 16

表 2.6.4-7　ラットに ^{76}As-ダリナパルシンを単回静脈内投与したときの組織内分布 17

表 2.6.4-8　ダリナパルシン添加後の血漿中タンパク結合率 18

表 2.6.4-9　DMA^V の血漿中タンパク結合率 19

表 2.6.4-10　ダリナパルシン添加後の血液ー血漿中濃度比 19

表 2.6.4-11　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中ヒ素含有化合物の割合 20

表 2.6.4-12　サルにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血漿及び尿中ヒ素含有化合物の割合 21

表 2.6.4-13　緩衝液及びヒト肝細胞中ヒ素含有化合物の割合 22

表 2.6.4-14　ラットに ^{76}As-ダリナパルシンを単回静脈内投与したときのヒ素のマスバランス（% of Dose） 25

表 2.6.4-15　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの累積尿糞中ヒ素排泄率（% of Dose） 26

表 2.6.4-16　サルにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの尿中ヒ素排泄率（% of Dose） 26

表 2.6.4-17　ダリナパルシンの各 CYP 分子種に対する IC_{50} 値 27

表 2.6.4-18　ダリナパルシンの各 CYP 分子種に対する誘導率 29

表 2.6.4-19　DMA^V の各 CYP 分子種に対する誘導率 29

図目次

図 2.6.4-1　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血液及び血漿中ヒ素濃度推移 10

図 2.6.4-2　ラットにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移 12

図 2.6.4-3　ラットにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 110 の血漿中ヒ素濃度推移 12

図 2.6.4-4　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移 14

図 2.6.4-5　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 110 の血漿中ヒ素濃度推移 14

図 2.6.4-6　ダリナパルシンの代謝物・分解物の構造式 23

図 2.6.4-7　ヒ素化合物の推定代謝経路 24

略語及び用語の説明

略語又は用語	日本語	英語
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hrs
AUC_{0-t}	0 時間から測定可能最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t
AUC_{0-inf}	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity
BCRP	-	Breast cancer resistance protein
C_0	投与 0 時間後の濃度	Initial concentration
CL_{tot}	全身クリアランス	Total body clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum concentration in plasma
CYP	シトクロム P450	Cytochromes P450
DMA^{III}	ジメチルアルシナス酸	Dimethyl arsinous acid
DMA^{V}	ジメチルアルシン酸	Dimethyl arsenic acid
DMA^{III}-Cysteine	ジメチルアルシン酸-システイン	Dimethyl arsenic acid cysteine
$DMMTA^{V}$	ジメチルモノチオアルシン酸	Dimethyl monothiol-arsenic acid
$DMMTA^{V}GS$	ジメチルアルシノチオールグルタチオン	Dimethyl arsinothioyl glutathione
EC_{50}	最大効果の 50%をもたらす濃度	Half maximal effective concentration
HEK	ヒト胚腎臓	Human embryonic kidney
IC_{50}	50%阻害濃度	50% inhibitory concentration
ICP/MS	誘導結合プラズマ質量分析	Inductively coupled plasma mass spectrometry
$K_{I, app}$	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらすみかけの阻害薬の濃度	Apparent inhibitor concentration producing half the maximal rate of inactivation
K_{inact}	最大不活性化速度定数	Maximum inactivation rate constant
LC	高速液体クロマトグラフィー	High performance liquid chromatography
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantitation
mRNA	メッセンジャーリボ核酸	Messenger ribonucleic acid
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質	P-glycoprotein
SD	-	Sprague-Dawley
SP-02	ダリナパルシンの開発コード（別称：ZIO-101、SGLU-1）	Development code of darinaparsin (other name: ZIO-101, SGLU-1)
$t_{1/2}$	消失半減期	Half-life
$TMAsO^{V}$	トリメチルアルシンオキシド	Trimethyl arsenic oxide
$V_{d, ss}$	定常状態の分布容積	Distribution volume at the steady state
$V_{d, z}$	終末相の分布容積	Distribution volume based on the terminal phase

1　まとめ

ダリナパルシン（開発コード：SP-02、ZIO-101、SGLU-1）は、無機ヒ素化合物の生体内中間代謝物であり、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物である。ダリナパルシンは、抗腫瘍活性を示し、本邦においては再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を適応症とした注射剤として開発された。申請予定の用法用量では、ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日点滴静注後 16 日間休薬するサイクルを 1 サイクルとし、繰り返し投与される。

ダリナパルシンの非臨床薬物動態の評価に使用した試験一覧を表 2.6.4-1 に示した。なお、本剤の開発においてダリナパルシンの分析法は確立されていない。ダリナパルシンはヒ素化合物であることから、開発当時に利用可能であった誘導結合プラズマ質量分析（ICP/MS）法を用いてヒ素濃度定量法を確立した。

イヌに 30 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中ヒ素濃度は静脈内投与 0 時間後（投与終了直前）に 3.01 μg/mL を示し、最高血漿中濃度（C_{max}）は 3.79 μg/mL であった。その後、5.05 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で減少し、投与 72 時間後には定量下限（LLOQ）未満となった。ラットに 5、15 又は 45 mg/kg で反復静脈内投与したとき、Day 1 では投与量に依存して C_{max} 及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は増加した。Day 110 では投与量の増加に伴い C_{max} の平均値はわずかに増加したが、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は 3 用量で概して同程度であった。血漿中濃度には、雌雄ともにいずれの投与量においても反復投与による蓄積性がみられた。イヌに 3、10 又は 30 mg/kg で反復静脈内投与したとき、Day 1 及び Day 110 ともに、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に用量比例性がみられた。イヌでは反復投与による蓄積性はみられなかった。

ラットに ^{76}As-ダリナパルシンを静脈内投与したとき、放射能濃度が最も高かったのは血液中で、それ以外での組織中放射能濃度は低かったが、その中でも高い放射能が検出されたのは肺及び脾臓であった。血液を含むこれらの組織では投与後 48 時間まで一定の放射能濃度を維持した。

ダリナパルシンのマウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル及びヒト血漿中タンパク結合率を評価した。ダリナパルシンは血漿に添加後、速やかに分解することが示唆されたため、ダリナパルシン由来ヒ素含有化合物の血漿中タンパク結合率として評価した。その結果、いずれの動物種でも血漿中タンパク結合率に濃度依存性はみられず、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトでは 78.2%～94.7%であったが、イヌでは 8.73%～29.9%であり他の動物種に比べて低かった。ジメチルアルシン酸（DMA^V）はラット、イヌ及びヒト血漿中タンパクとの結合を示さなかった。ダリナパルシンのラット、イヌ及びヒトでの血液－血漿中濃度比は 1.53～10.8 であり、いずれの種においても血球への移行性が高かった。なお、血球移行性についても、タンパク結合率と同様にヒ素含有化合物としての評価となる。

イヌにダリナパルシンを静脈内投与したとき、投与 1 時間後の血漿中にわずかにダリナパルシンが検出されたが、血漿中に検出されたヒ素成分のほとんどが DMA^V であった。イヌ尿及び糞中でも主に DMA^V が検出された。サルにダリナパルシンを静脈内投与したときの血漿中にダリナパルシンは検出されず、血漿中の主な成分としては DMA^V が検出された。ヒト肝細胞を用い

た *in vitro* 代謝試験では、主にダリナパルシン及び DMA^{V} が検出され、他にジメチルモノチオアルシン酸（$DMMTA^{V}$）及びジメチルアルシン酸-システイン（DMA^{III}-Cysteine）が検出された。

ラットに ^{76}As-ダリナパルシンを静脈内投与したときの投与 48 時間後の尿及び糞中放射能排泄率は 2.29 ± 0.85%及び 0.07 ± 0.02%であった。また、イヌ及びサルにダリナパルシンを静脈内投与したとき、ヒ素は主に尿中に排泄され、イヌでは投与後 168 時間までに約 93%、サルでは投与後 72 時間までに約 70%以上が排泄された。

ヒト肝ミクロソームを用いたシトクロム P450（CYP）阻害試験の結果、ダリナパルシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用を示した。DMA^{V} はいずれの CYP に対しても検討した濃度で阻害作用を示さなかった。ダリナパルシンは CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して、DMA^{V} は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示した。

ダリナパルシン及び DMA^{V} は P-糖蛋白質（P-gp）、Breast cancer resistance protein（BCRP）、Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、Organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び Organic cation transporter（OCT）2 の基質ではないことが示された。また、ダリナパルシンの P-gp に対する阻害作用［50%阻害濃度（IC_{50}）値：133 μmol/L］がみられたが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用は非常に弱いか又はみられなかった（IC_{50} 値：300 μmol/L 以上）。DMA^{V} はこれらのトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。

表 2.6.4-1　　非臨床薬物動態試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	試験番号
吸収				
単回投与後の血液及び血漿中濃度	イヌ	静脈内	ダリナパルシン	[redacted]473-002
18 週間反復投与毒性試験	ラット	静脈内	ダリナパルシン	R14-S004-RD
18 週間反復投与毒性試験	イヌ	静脈内	ダリナパルシン	D14-S004-RD
胚・胎児発生試験	ウサギ	静脈内	ダリナパルシン	Q14-S004-2RP
分布				
単回投与後の組織内分布	ラット	静脈内	^{76}As-ダリナパルシン	SP02-PK-001
タンパク結合	マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル、ヒト	*In vitro*	ダリナパルシン	175048B
タンパク結合	ラット、イヌ、ヒト	*In vitro*	DMA^V	202905
血球移行性	ラット、イヌ、ヒト	*In vitro*	ダリナパルシン	202908
代謝				
In vivo 代謝	イヌ	静脈内	ダリナパルシン	202909
In vivo 代謝	サル	静脈内	ダリナパルシン	8335261
In vitro 代謝	ヒト肝細胞	*In vitro*	ダリナパルシン	8335-238
排泄				
単回投与後の排泄	ラット	静脈内	^{76}As-ダリナパルシン	SP02-PK-001
単回投与後の排泄	イヌ	静脈内	ダリナパルシン	[redacted]473-002
単回投与後の排泄	サル	静脈内	ダリナパルシン	8335261
薬物相互作用				
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	ダリナパルシン、DMA^V	[redacted]473-012
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	ダリナパルシン、DMA^V	[redacted]473-003
トランスポーター基質	Caco-2、トランスポーター発現細胞	*In vitro*	ダリナパルシン、DMA^V	[redacted]473-005
トランスポーター阻害	Caco-2、トランスポーター発現細胞	*In vitro*	ダリナパルシン、DMA^V	[redacted]473-006

2　分析法

2.1　非標識体分析法

2.1.1　　ラット、イヌ及びウサギ血漿中濃度定量法

試験番号：R14-S004-RD、添付資料番号：4.2.3.2.5
試験番号：D14-S004-RD、添付資料番号：4.2.3.2.6
試験番号：Q14-S004-2RP、添付資料番号：4.2.3.5.2.2

ダリナパルシンのサロゲート物質としてヒ素濃度を測定するため、ラット、イヌ及びウサギ血漿中ヒ素濃度定量法を ICP/MS 法にて確立した。

血漿試料に 10%過酸化水素、0.1%硝酸及び内標準物質であるロジウムを添加し、混和及び遠心後の上清を ICP/MS 法で測定した。各定量法のバリデーション結果を 2.6.5.2 項に示した。いずれの定量法においても良好な選択性、直線性、日内及び日間真度並びに精度が得られ、ヒ素濃度としての定量範囲は 9.11～1821 ng/mL であった。ラット、イヌ及びウサギ血漿中ヒ素は-20°C で 175、222 及び 189 日、-70°C で 151、146 及び 148 日まで安定であった。凍結融解安定性はいずれの動物種ともに 3 回（-20°C 及び-70°C）まで安定であった。

2.1.2　　イヌ血液、血漿、尿及び糞中濃度定量法

試験番号：[redacted]473-001、添付資料：4.2.2.1.1

イヌマスバランス試験（[redacted]473-002 試験）で血液、血漿、尿及び糞中ヒ素濃度を測定するためのバリデーションを ICP/MS 法にて実施した。各定量法のバリデーション結果を 2.6.5.2 項に示した。血液及び糞には硝酸、血漿及び尿には 10%過酸化水素を添加後、0.1%硝酸及び内標準物質であるロジウムを添加し、混和及び遠心後の上清を ICP/MS 法で測定した。血液及び血漿中ヒ素濃度の定量範囲は 0.01～2 µg/mL、尿中ヒ素濃度の定量範囲は 1～200 µg/mL、糞中ヒ素濃度の定量範囲は 1～200 µg/g であった。良好な選択性、直線性及び日内真度及び精度が得られた。イヌ血液、血漿、尿及び糞は-80°C で 32、32、40 及び 39 日まで安定であった。

2.2　標識体分析法

ラット組織内分布及び排泄試験（SP02-PK-001 試験）では ^{76}As で標識されたダリナパルシンを使用した。採取した試料中の放射能はガンマカウンター（Wizard1470、Perkin Elmer）で測定した。

3　吸収

3.1　単回投与試験

3.1.1　　イヌ

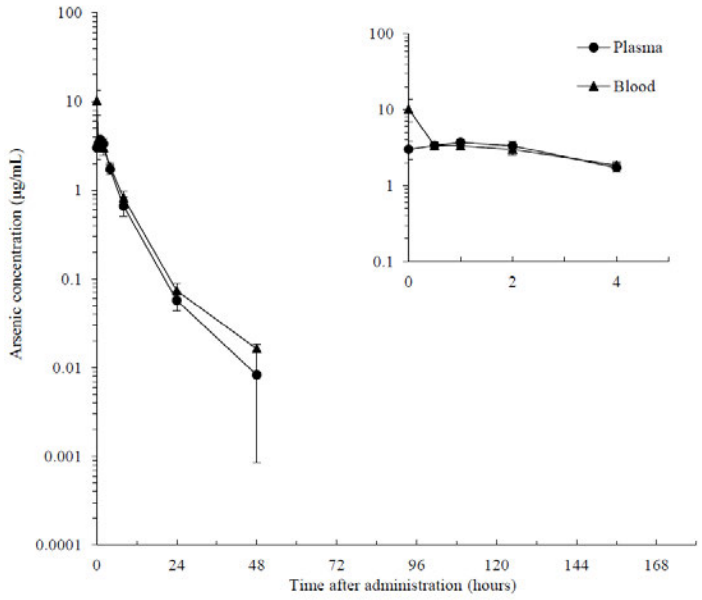
試験番号：[redacted]473-002、添付資料番号：4.2.2.5.1

イヌ（ビーグル、雄 3 匹）にダリナパルシンを単回静脈内投与後の血液及び血漿中濃度を評価した。

イヌにダリナパルシン 30 mg/kg を静脈内投与した。ダリナパルシンのサロゲート物質として血液及び血漿中ヒ素濃度を ICP/MS 法にて測定した。血液及び血漿中薬物動態パラメータを表 2.6.4-2 及び 2.6.5.3A 項に、平均血液及び血漿中ヒ素濃度推移を図 2.6.4-1 に示す。

血漿中ヒ素濃度は投与 0 時間後（投与終了直前）に 3.01 µg/mL を示し、その後緩やかに上昇して投与 1 時間後で 3.72 µg/mL に達した。C_{max} は 3.79 µg/mL であった。その後、5.05 時間の $t_{1/2}$ で減少し、投与 72 時間後には LLOQ 未満となった。0 時間から測定可能最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）は 23.1 及び 23.3 µg·h/mL であった。血液中ヒ素濃度は投与 0 時間後（投与終了直前）に 10.2 µg/mL（C_{max}）を示した。その後、6.62 時間の $t_{1/2}$ で減少し、投与 72 時間後には LLOQ 未満となった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は 26.7 及び 26.9 µg·h/mL であった。血液－血漿中濃度比は投与直後に 3.4 であったが、それ以降はほぼ 1 となった。

図 2.6.4-1　　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血液及び血漿中ヒ素濃度推移



Data are mean ± standard deviation, n = 3
Source: Study Report [redacted]473-002, Figure 1

表 2.6.4-2　　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血液及び血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ

PK parameters	Plasma	Blood
C_0 (µg/mL)	3.01 ± 0.811	10.2 ± 3.29
C_{max} (µg/mL)	3.79 ± 0.321	10.2 ± 3.29
$t_{1/2}$ (h)	5.05 ± 0.881	6.62 ± 1.15
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	23.1 ± 3.11	26.7 ± 3.40
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	23.3 ± 3.04	26.9 ± 3.45
CL_{tot} (mL/h/kg)	237 ± 33.0	205 ± 26.6
$V_{d,\ ss}$ (mL/kg)	1210 ± 92.4	1230 ± 225
$V_{d,\ z}$ (mL/kg)	1700 ± 115	1990 ± 601

PK = Pharmacokinetics
Data are mean ± standard deviation, n=3
Source: Study Report [redacted]473-002, Table 1

3.2　反復投与試験（トキシコキネティクス）

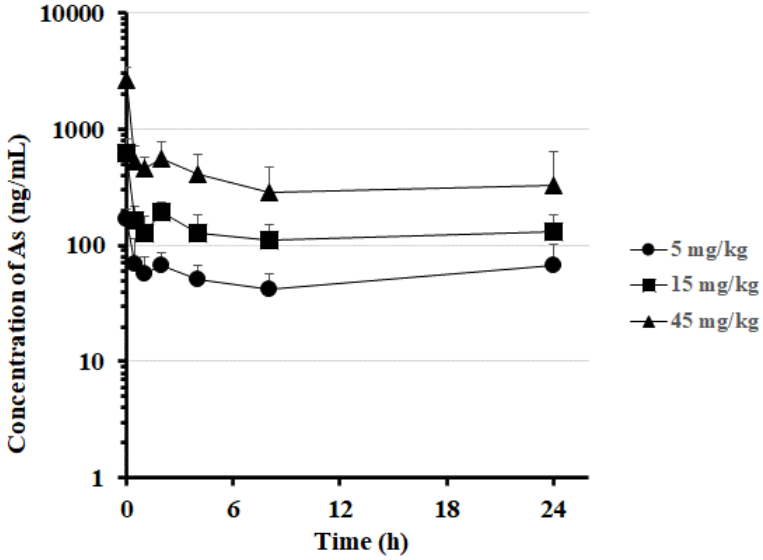
3.2.1　　ラット 18 週間反復投与毒性試験

試験番号：R14-S004-RD、添付資料番号：4.2.3.2.5

ラット［Sprague-Dawley（SD）系、雌雄各 4 匹／時点］に 5、15 又は 45 mg/kg/日のダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与した後に 16 日間休薬するサイクルを 6 サイクル実施した。ダリナパルシンのサロゲート物質として血漿中ヒ素濃度を ICP/MS 法にて測定した。ダリナパルシンを静脈内投与したときの Day 1 及び Day 110 の血漿中濃度推移を図 2.6.4-2 及び図 2.6.4-3 に、平均血漿中ヒ素濃度より算出した薬物動態パラメータを表 2.6.4-3 及び 2.6.5.4A 項に示す。

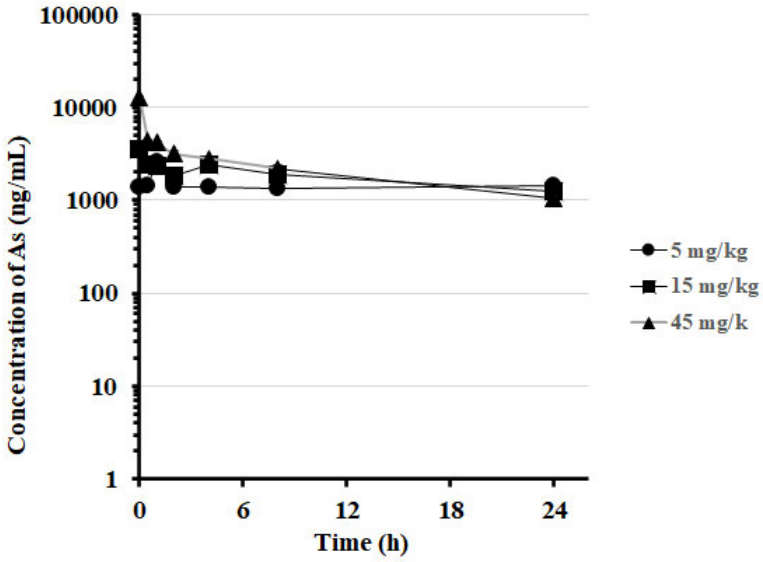
ダリナパルシンを 5、15 又は 45 mg/kg で投与したときの Day 1 の C_{max} は雄で 159.7、572.4 及び 3023.7 ng/mL、雌で 175.0、667.1 及び 2313.8 ng/mL であった。また、$AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 1369、3300 及び 10122 ng·h/mL、雌で 1284、3037 及び 7559 ng·h/mL であった。

図 2.6.4-2　　ラットにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移



Mean ± Standard deviation of male and female, n = 8
Source: Study Report R14-S004-RD, Appendix 14, Prepared from Table 2.2, 2.3 and 2.4. Concentrations of darinaparsin were converted to that of As.

図 2.6.4-3　　ラットにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 110 の血漿中ヒ素濃度推移



Mean ± Standard deviation of male and female, n = 8
Source: Study Report R14-S004-RD, Appendix 14, Prepared from Table 2.6, 2.7 and 2.8. Concentrations of darinaparsin were converted to that of As.

表 2.6.4-3　　ラットにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Gender	Day 1		Day110	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
5	M	159.7	1369	3391.6	46658
	F	175.0	1284	1850.2	21760
	Total	167.4	1327	2562.8	34209
15	M	572.4	3300	3556.5	52144
	F	667.1	3037	3706.7	34160
	Total	619.8	3168	3631.6	43152
45	M	3023.7	10122	11092.9	50267
	F	2313.8	7559	14421.7	54179
	Total	2668.7	8840	12757.3	52223

Mean of male and female, n = 8
F = Female; M = Male
Source: Study Report R14-S004-RD, Appendix 14, Prepared from summary table. C_{max}, and AUC_{0-24} of darinaparsin were converted to those of As.

ラットにダリナパルシンを静脈内投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-24} ともに 5～45 mg/kg の用量範囲で用量の増加とともに増加し、15 及び 45 mg/kg 投与後の 5 mg/kg 投与後に対する割合は、Day 1 では C_{max} で 3.70 及び 16.0 倍、AUC_{0-24} で 2.39 及び 6.66 倍であった（雌雄合算）。Day 110 では用量増加に伴う曝露の増加はみられたものの、その増加の割合は Day 1 に比べて低く、C_{max} で 1.42 及び 4.98 倍、AUC_{0-24} で 1.26 及び 1.53 倍であった。

ラットにダリナパルシンを静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の Day 1 に対する Day 110 の比（蓄積比）は、雄では 3.67～21.2（C_{max}）及び 4.97～34.1（AUC_{0-24}）、雌では 5.56～10.6（C_{max}）及び 7.17～16.9（AUC_{0-24}）であり、雌雄ともに蓄積性がみられた。

ラットにダリナパルシンを静脈内投与したとき、顕著な性差は認められなかった。

3.2.2　　イヌ 18 週間反復投与毒性試験

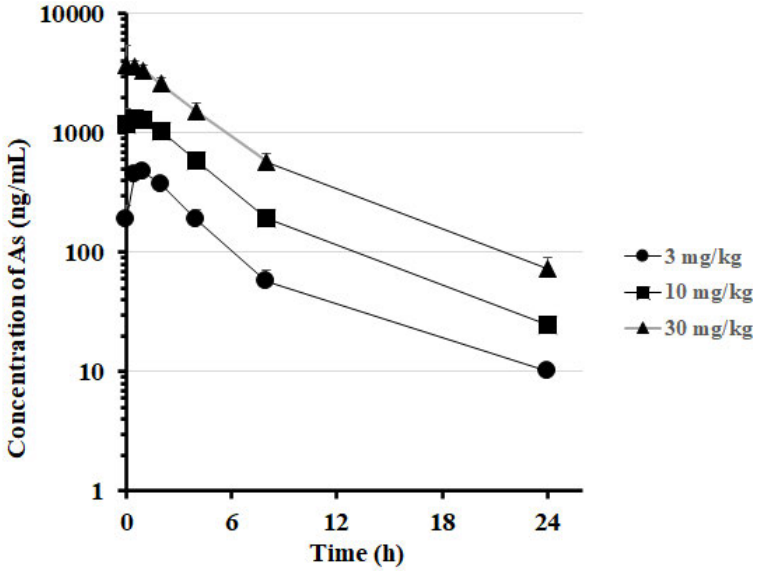
試験番号：D14-S004-RD、添付資料番号：4.2.3.2.6

イヌ（ビーグル、雌雄各 6 匹）に 3、10 又は 30 mg/kg/日のダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与した後に 16 日間休薬するサイクルを 6 サイクル実施した。ダリナパルシンのサロゲート物質として血漿中ヒ素濃度を ICP/MS 法にて測定した。ダリナパルシンを静脈内投与したときの Day 1 及び Day 110 の血漿中濃度推移を図 2.6.4-4 及び図 2.6.4-5 に、各個体の血漿中濃度より算出した薬物動態パラメータを表 2.6.4-4、表 2.6.4-5 及び 2.6.5.4B 項に示した。

ダリナパルシンを 3、10 及び 30 mg/kg で投与したときの Day 1 の C_{max} は雄で 467.5 ± 44.3、1419.9 ± 220.9 及び 3782.6 ± 400.7 ng/mL、雌で 471.8 ± 25.2、1494.5 ± 202.5 及び 4605.3 ± 1876.4 ng/mL であった（平均値±標準偏差）。また、AUC_{0-24} は雄で 2147.0 ± 435.5、

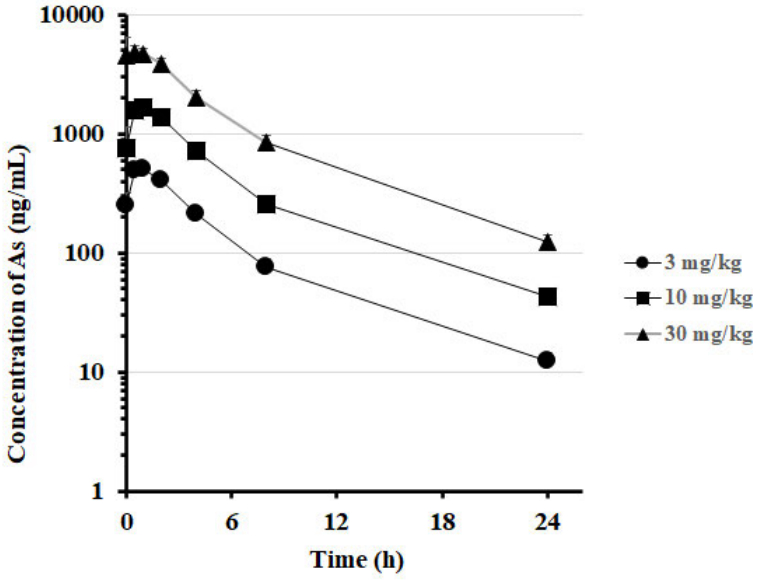
6940.3 ± 514.7 及び 19830.6 ± 2091.4 ng·h/mL、雌で 1792.0 ± 83.1、7775.2 ± 647.6 及び 20283.2 ± 2964.6 ng·h/mL であった（平均値±標準偏差）。

図 2.6.4-4　　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移



Mean ± standard deviation of male and female, n = 12
Source: Study Report D14-S004-RD, Appendix 16, Prepared from Table 3.2, 3.3 and 3.4. Concentrations of darinaparsin were converted to those of As.

図 2.6.4-5　　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの Day 110 の血漿中ヒ素濃度推移



Mean ± standard deviation of male and female, n = 12
Source: Study Report D14-S004-RD, Appendix 16, Prepared from Table 3.6, 3.7 and 3.8. Concentrations of darinaparsin were converted to those of As.

表 2.6.4-4　　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ（Day 1）

Dose (mg/kg)	Gender	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng· h/mL)	$t_{1/2}$ (hrs)
3	M	467.5 ± 44.3	2147.0 ± 435.5	2299.7 ±429.7	2.92 ± 1.07
	F	471.8 ± 25.2	1792.0 ± 83.1	1952.4 ± 87.8	2.15 ± 0.18
	Total	469.6 ± 34.4	1969.5 ± 351.7	2126.1 ± 346.8	2.54 ± 0.83
10	M	1419.9 ± 220.9	6940.3 ± 514.7	7074.3 ± 516.7	4.06 ± 0.23
	F	1494.5 ± 202.5	7775.2 ± 647.6	7934.8 ± 666.8	4.16 ± 0.17
	Total	1457.2 ± 205.8	7357.8 ± 707.9	7504.6 ± 724.8	4.11 ± 0.20
30	M	3782.6 ± 400.7	19830.6 ± 2091.4	20227.6 ± 2165.9	4.22 ± 0.13
	F	4605.3 ± 1876.4	20283.2 ± 2964.6	20787.1 ± 3072.6	4.35 ± 0.27
	Total	4194.0 ± 1363.1	20056.9 ± 2457.4	20507.4 ± 2551.3	4.29 ± 0.22

Mean ± standard deviation of male and female, n = 12
F = Female; M = Male
Source: Study Report D14-S004-RD, Appendix 16, Prepared from Table 1.1. C_{max}, AUC_{0-24} and AUC_{0-inf} of darinaparsin were converted to those of As.

表 2.6.4-5　　イヌにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ（Day 110）

Dose (mg/kg)	Gender	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng· h/mL)	$t_{1/2}$ (hrs)
3	M	488.5 ± 44.9	2798.0 ± 379.4	2877.2 ± 386.9	4.45 ± 0.18
	F	528.8 ± 68.7	2680.3 ± 362.6	2770.0 ± 336.0	3.99 ± 0.97
	Total	508.7 ± 59.2	2739.1 ± 359.1	2823.6 ± 350.0	4.22 ± 0.71
10	M	1626.6 ± 108.5	9035.5 ± 850.7	9323.3 ± 903.2	4.58 ± 0.13
	F	1720.7 ± 65.8	9629.9 ± 811.2	9895.1 ± 846.2	4.46 ± 0.09
	Total	1673.6 ± 98.6	9332.7 ± 851.1	9609.2 ± 886.3	4.52 ± 0.12
30	M	5479.7 ± 1182.7	29309.4 ± 3375.9	30150.4 ± 3478.3	4.51 ± 0.15
	F	5315.7 ± 1296.1	27151.1 ± 2358.3	27911.5 ± 2492.5	4.57 ± 0.15
	Total	5397.7 ± 1186.0	28230.2 ± 2996.4	29030.9 ± 3112.9	4.54 ± 0.14

Mean ± Standard deviation of male and female, n = 12
F = Female; M = Male
Source: Study Report D14-S004-RD, Appendix 16, Prepared from Table 1.2. C_{max}, AUC_{0-24} and AUC_{0-inf} of darinaparsin were converted to those of As.

イヌにダリナパルシンを静脈内投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-24} ともに 3～30 mg/kg の用量範囲で用量比例性がみられた。10 及び 30 mg/kg 投与後の 3 mg/kg 投与後に対する割合は、Day 1 では C_{max} で 3.10 及び 8.93 倍、AUC_{0-24} で 3.74 及び 10.2 倍、Day 110 での割合は C_{max} で 3.29 及び 10.6 倍、AUC_{0-24} で 3.41 及び 10.3 倍であり、Day 1 及び Day 110 ともに用量比例性がみられた。

イヌにダリナパルシンを静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の Day 1 に対する Day 110 の比（蓄積性）は、雄では 1.04～1.45（C_{max}）及び 1.30～1.48（AUC_{0-24}）、雌では 1.12～1.15（C_{max}）及び 1.24～1.50（AUC_{0-24}）であった。雌雄ともに顕著な蓄積性はみられなかった。イヌにダリナパルシンを静脈内投与したとき、顕著な性差は認められなかった。

3.2.3 ウサギ胚・胎児毒性試験

試験番号：Q14-S004-2RP、添付資料番号：4.2.3.5.2.2

妊娠ウサギ（New Zealand White、雌 6 匹）に 3、10 又は 30 mg/kg/日のダリナパルシンを妊娠 6～18 日まで 1 日 1 回反復静脈内投与する胚・胎児発生試験で、ダリナパルシンのサロゲート物質として血漿中ヒ素濃度を ICP/MS 法にて測定した。妊娠 6 及び 18 日の血漿中ヒ素濃度より算出した薬物動態パラメータを表 2.6.4-6 及び 2.6.5.4C 項に示した。

妊娠ウサギにダリナパルシンを静脈内投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-24} ともに 3～30 mg/kg の用量範囲で用量の増加とともに増加し、妊娠 18 日目の 6 日目に対する曝露比は、3、10 及び 30 mg/kg の C_{max} で 1.18、1.01 及び 1.14、AUC_{0-24} で 1.10、1.00、1.06 であった。

表 2.6.4-6 妊娠ウサギにダリナパルシンを反復静脈内投与したときの血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	GD	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng· h/mL)
3	6	492.4 ± 58.4	3580.6 ± 506.9	3732.3 ± 534.8
	18	580.7 ± 70.1	3936.9 ± 383.2	4139.5 ± 413.0
10	6	1408.9 ± 210.1	9382.8 ± 1358.1	9776.8 ± 1482.9
	18	1422.6 ± 108.3	9393.4 ± 720.1	9852.2 ± 830.4
30	6	4993.9 ± 614.7	35638.4 ± 5654.7	37502.8 ± 6248.5
	18	5677.0 ± 1324.6	37713.9 ± 11000.0	39893.7 ± 12294.8

Mean ± standard deviation, n = 6
GD = Gestation day
Source: Study Report Q14-S004-2RP, Appendix 17, Prepared from summary table. C_{max}, AUC_{0-24} and AUC_{0-inf} of darinaparsin were converted to those of As.

4　分布

4.1　組織内分布

試験番号：SP02-PK-001、添付資料番号：4.2.2.3.1

ラット（SD 系、雌雄各 2 匹／時点）に 30 μCi の ^{76}As-ダリナパルシンを静脈内投与した時の各組織中放射能濃度を 2.6.5.5A 項及び表 2.6.4-7 に示した。

静脈内投与後の放射能濃度が最も高かったのは血液中で、投与後 48 時間までほぼ一定の値を示した。血液以外での組織中放射能濃度は低かったが、その中でも高い放射能が検出されたのは肺及び脾臓であり、これらの組織でも投与後 48 時間まで一定の放射能濃度を維持した。いずれの測定時点でも放射能回収率は 83%以上であった。投与後 48 時間に回収された放射能のほとんどは血液（41.6 ± 3.0%）及びカーカス（35.3 ± 8.8%）に由来するものであった。血液以外の組織に検出された放射能は投与放射能の 5.5 ± 0.7%であった。

表 2.6.4-7　　ラットに ^{76}As-ダリナパルシンを単回静脈内投与したときの組織内分布

Tissues	%ID/g (Mean ± SEM)*				
	0.5 hr	1hr	4 hr	24 hr	48 hr
Blood	5.26 ± 0.33	4.90 ± 0.62	5.34 ± 0.29	4.87 ± 0.48	5.25 ± 0.38
Adipose	0.17 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.11 ± 0.03
Adrenals	0.44 ± 0.04	0.33 ± 0.07	0.30 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.39 ± 0.04
Bladder	0.40 ± 0.04	0.42 ± 0.08	0.17 ± 0.04	0.21 ± 0.02	0.18 ± 0.10
Bone (Femur)	0.17 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.02
Bone marrow	0.40 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.41 ± 0.04	0.36 ± 0.03	0.31 ± 0.04
Brain	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01
Caecum + contents	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Eyes	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Heart	0.40 ± 0.05	0.43 ± 0.17	0.56 ± 0.24	0.35 ± 0.09	0.39 ± 0.11
Kidneys	0.52 ± 0.00	0.37 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.34 ± 0.05	0.38 ± 0.02
Large intestine + contents	0.05 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Liver	0.42 ± 0.06	0.35 ± 0.07	0.24 ± 0.02	0.23 ± 0.04	0.25 ± 0.04
Lung	0.84 ± 0.05	0.69 ± 0.13	0.77 ± 0.13	0.59 ± 0.10	0.66 ± 0.04
Pancreas	0.10 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01
Skeletal muscle	0.06 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00
Skin	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.04 ± 0.01
Small intestine + contents	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Spleen	1.01 ± 0.12	1.20 ± 0.19	1.01 ± 0.05	1.04 ± 0.15	0.99 ± 0.09
Stomach	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Thyroid/Trachea	0.37 ± 0.04	0.25 ± 0.04	0.47 ± 0.09	0.29 ± 0.12	0.33 ± 0.03

*: Mean ± SEM of male and female, n=4
%ID/g = Percent of injected dose per gram; SEM = Standard error of the mean
Source: Study Report SP02-PK-001, Table 4, 5, 6, 7, 8

4.2 タンパク結合率

試験番号：175048B、添付資料番号：4.2.2.3.2
試験番号：202905、添付資料番号：4.2.2.3.3

ダリナパルシンの血漿中タンパク結合率を、マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル及びヒト血漿を用いて限外ろ過法で検討した。

血漿中タンパク結合率測定の前に、ダリナパルシン（終濃度：5.5 µg/mL、ヒ素濃度として1 µg/mL）の血漿中安定性を確認したところ、ダリナパルシンは血漿中で非常に不安定であることが示された。したがって、本試験の結果はダリナパルシンのみでなく、複数のヒ素含有化合物のタンパク結合率である。各血漿にダリナパルシン濃度が 0.55～55.5 µg/mL（ヒ素濃度として、0.1～10.0 µg/mL）となるようにダリナパルシンを添加してタンパク結合率を算出した。血漿中タンパク結合率を表 2.6.4-8 及び 2.6.5.6A 項に示す。

血漿中タンパク結合率はマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトで、85.7%～94.7%、78.2%～93.5%、84.0%～93.8%、81.0%～87.4%及び 78.3%～82.9%であった。一方、イヌでの血漿中タンパク結合率は 8.73%～29.9%と他の動物種に比べて低かった。なお、いずれの動物種でも血漿中タンパク結合率に濃度依存性はみられなかった。

表 2.6.4-8　　ダリナパルシン添加後の血漿中タンパク結合率

Nominal Darinaparsin/Arsenic equivalent (µg/mL)	Plasma protein bound (%)					
	Mouse	Rat	Dog	Rabbit	Monkey	Human
0.55/0.1	NC	NC	29.9 (2.93)*	15.8**	NC	NC
2.75/0.5	85.7 (0.96)	78.2 (1.00)	8.73 (3.57)	84.0 (0.74)	81.0 (2.28)	78.3 (1.21)
13.7/2.5	90.8 (0.51)	83.8 (1.50)	11.6 (4.43)	86.0 (1.15)	84.2 (0.77)	82.9 (0.11)
27.5/5.0	91.2 (0.22)	84.2 (3.60)	15.8 (5.38)	87.9 (0.45)	83.9 (1.32)	81.7 (1.36)
55.5/10.0	94.7 (0.87)	93.5 (1.32)	22.4 (1.23)	93.8 (1.32)	87.4 (3.05)	82.3 (0.86)

Mean (standard deviation) from triplicated experiments
NC denotes not calculated because ultra-filtrate arsenic was <LLOQ (0.05 µg/mL)
* denotes mean value calculated from n=2, the other replicate ultra-filtrate arsenic was <LLOQ
** denotes value calculated from n=1, two other replicate ultra-filtrates gave arsenic <LLOQ, suggesting this value is an underestimate
Source: Study Report 175048B, Table 8.1.2

また、DMA^V の血漿中タンパク結合率を、ラット、イヌ及びヒト血漿を用いて限外ろ過法で検討した。各血漿に DMA^V 濃度が 0.184～18.4 µg/mL（ヒ素濃度として、0.1～10.0 µg/mL）となるように DMA^V を添加してタンパク結合率を算出した。DMA^V の血漿中タンパク結合率を表 2.6.4-9 及び 2.6.5.6B 項に示す。

DMA^V はラット、イヌ及びヒトいずれの血漿中タンパクともほとんど結合しなかった。

表 2.6.4-9　　DMA^V の血漿中タンパク結合率

Nominal DMA^V/Arsenic equivalent (μg/mL)	Rat	Dog	Human
0.184/0.1	0.00	1.01 ± 2.28	0.00
1.84/1	0.00	0.00	0.00
18.4/10	0.00	0.00	0.00

Mean ± standard deviation, n = 3
Protein binding is represented as 0.00 if calculated values are negative.
Source: Study Report 202905, Table 8.1.2

4.3　血球移行性（*in vitro*）

試験番号：202908、添付資料番号：4.2.2.3.4

ダリナパルシンのラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血球移行性を検討した。

各血液にダリナパルシン濃度が 0.55～55.5 μg/mL（ヒ素濃度として、0.1～10.0 μg/mL）となるようにダリナパルシンを添加した。全ての試料を 37°C で 30 分インキュベートした後、遠心して血漿と分離した。血液及び血漿中ヒ素濃度を ICP/MS 法で測定した。ダリナパルシンは血漿中で不安定であるため、本試験は、ダリナパルシンを血液に添加後のヒ素含有化合物の血球移行性を示している。ダリナパルシン添加後の血液－血漿中濃度比を表 2.6.4-10 及び 2.6.5.8A 項に示す。

血液－血漿中濃度比はラット、イヌ及びヒトで 1.53～6.41、8.60～10.8 及び 5.53～7.00 であり、いずれの種においても血球への移行性が高かった。

表 2.6.4-10　　ダリナパルシン添加後の血液－血漿中濃度比

Nominal Darinaparsin/Arsenic equivalent (μg/mL)	Rat	Dog	Human
0.55/0.1	1.53 ± 0.144	NA	NA
5.5/1	2.26 ± 0.282	10.8 ± 0.155	7.00 ± 0.0280
55.5/10	6.41 ± 0.951	8.60 ± 0.185	5.53 ± 0.288

NA = Value not calculated due to plasma value extrapolated below limit of quantification (<50 ng/mL)
Mean ± standard deviation, n = 3
Source: Study Report 202908, 4.2.1.1, 4.2.1.2, 4.2.1.3

5 代謝

5.1 *In vivo* 代謝

5.1.1 イヌ

試験番号：202909、添付資料番号：4.2.2.4.1

イヌ（ビーグル、雄 3 匹）にダリナパルシンを単回静脈内投与後の血漿、尿及び糞中代謝物を高速液体クロマトグラフィー（LC）-ICP/MS 法及び LC-マススペクトロメトリー法にて検討した。各試料中のヒ素含有化合物の割合を表 2.6.4-11 及び 2.6.5.9A 項に示す。

血漿、尿及び糞中ともに主な成分は DMA^V であった。血漿中では DMA^V が全ての時点で全ピーク面積の 98%以上を占めおり、他に $DMMTA^V$、ジメチルアルシナス酸（DMA^{III}）が検出された。また、投与後 48 時間までの尿中では 99.9%、投与後 24 時間までの糞中では 83.9%を占めており、いずれの試料中にも $DMMTA^V$ が検出された。なお、3 匹中 2 匹の投与 0 時間後の血漿中でのみ未変化体であるダリナパルシン検出された（0.0724%及び 0.125%）。

表 2.6.4-11　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中ヒ素含有化合物の割合

Plasma-% Total peak area							
Time (hr)	Unknown Rt = 0.89	DMA^{III} Rt = 1.08	DMA^V Rt = 1.37	Unknown Rt =2.12	$DMMTA^V$ Rt =2.34	Unknown Rt =4.46	Darinaparsin Rt = 21.6
0	0.0253 (0.0227)	0.147 (0.0580)	98.6 (0.794)	0.0139 (0.0240)	0.992 (0.615)	0.199 (0.117)	0.0658 (0.0628)
1	ND	0.0435 (0.00423)	99.8 (0.100)	ND	0.152 (0.0964)	ND	ND
4	ND	0.135 (0.0185)	99.7 (0.0577)	ND	0.120 (0.0414)	ND	ND
8	ND	0.396 (0.0855)	99.4 (0.100)	ND	0.191 (0.0427)	ND	ND

Urine-% Total peak area					
Time (hr)	Unknown Rt =1.05	DMA^V Rt = 1.21	$DMMTA^V$ Rt = 2.28	$TMAsO^V$ Rt =2.87	Unknown Rt =8.22
0-48	0.00219 (0.000951)	99.9 (0.00854)	0.0965 (0.00799)	0.00241 (0.00111)	0.00171 (0.000159)

Feces-% Total peak area					
Time (hr)	Unknown Rt = 1.05	DMA^V Total	Unknown Rt =1.66	$DMMTA^V$ Rt = 2.29	$TMAsO^V$ Rt = 2.859
0-24	0.606 (0.595)	83.9 (4.90)	4.53 (1.78)	10.5 (3.44)	0.422 (0.308)

DMA^{III} = Dimethyl arsinous acid; DMA^V = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^V$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; ND = Not detected; Rt = retention time (minutes); $TMAsO^V$ = Trimethyl arsenic oxide
Data is presented as average percent of total peak area with standard deviation in parentheses. When the individual value was not detected, average was calculated as zero.
Source: Study Report 202909, Calculated from Table 7-4, 7-5, 7-8

5.1.2 サル

試験番号：8335261、添付資料番号：4.2.2.4.2

カニクイザル（雌雄各 2 匹）にダリナパルシン 25 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与後の血漿及び尿中代謝物を LC-ICP/MS 法及び LC-タンデムマススペクトロメトリー法にて検討した。雌雄別に血漿又は尿をプールし、LC-ICP/MS 法で代謝物分析した結果を表 2.6.4-12 及び 2.6.5.9B 項に示した。

血漿及び尿中でダリナパルシンは検出されなかった。血漿及び尿ともに主な成分は DMA^V であり、投与後 0.75～24 時間のプール血漿では検出されたピークの約 96%～97%を、投与後 0～48 時間のプール尿では約 98%を占めた。また、その他の成分として $DMMTA^V$（プール血漿：約 1.2%～1.3%、プール尿：約 0.8%～1.2%）及びトリメチルアルシンオキシド（$TMAsO^V$、プール血漿：約 0.2%～0.3%、プール尿：約 0.2%～0.4%）が検出された。ダリナパルシン投与後、雌雄ともに血漿中でヒ素と考えられるピークの割合が上昇した（1～8 時間で約 1%～7%）。

表 2.6.4-12　サルにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの血漿及び尿中ヒ素含有化合物の割合

Results	M				F			
	Plasma-% Total peak area							
Time (hr)	Probable AS(III) Rt = 1.5	DMA^V Rt = 1.8	$DMMTA^V$ Rt = 2.9	$TMAsO^V$ Rt = 3.6	Probable AS(III) Rt = 1.5	DMA^V Rt = 1.8	$DMMTA^V$ Rt = 2.9	$TMAsO^V$ Rt = 3.6
1	ND	98.4	1.62	ND	1.19	96.6	2.25	ND
2	0.46	98.3	1.16	0.04	0.76	97.8	1.37	0.06
4	3.10	96.0	0.78	0.08	4.39	94.4	1.10	0.15
8	5.87	92.5	1.44	0.21	6.81	91.6	1.35	0.24
AUC Pool	1.61	96.8	1.34	0.29	2.75	95.9	1.18	0.20
	Urine-% Total peak area							
Time (hr)	DMA^V Rt =1.5	Unknown Rt =1.8	$DMMTA^V$ Rt =2.9	$TMAsO^V$ Rt =3.6	DMA^V Rt =1.5	Unknown Rt =1.8	$DMMTA^V$ Rt =2.9	$TMAsO^V$ Rt =3.6
0-48	98.0	0.89	0.78	0.37	97.7	0.88	1.20	0.22

DMA^V = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^V$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; F = Female; M = Male; ND = Not detected; Rt = Retention time (minutes); $TMAsO^V$ = Trimethyl arsenic oxide
Source: Study Report 8335261, ANNEX Table 11 and 13

5.2 *In vitro* 代謝

試験番号：8335-238、添付資料番号：4.2.2.4.3

ダリナパルシンのヒトプール肝細胞における代謝及び Krebs Hensleit 緩衝液中の安定性を検討した。緩衝液及びヒト肝細胞中のヒ素含有化合物の割合を表 2.6.4-13 及び 2.6.5.10A 項に示す。

ダリナパルシンは、緩衝液及び肝細胞中で約 1 時間の $t_{1/2}$ で消失した。緩衝液中では主にダリナパルシンと DMA^V が検出され、他にはジメチルアルシノチオールグルタチオン（$DMMTA^VGS$）が検出された。DMA^V 及び $DMMTA^VGS$ はダリナパルシン添加直後（0 時間）

にも検出された。肝細胞中では、ダリナパルシン、DMA^{V}、$DMMTA^{V}$、$DMMTA^{V}GS$ 及び DMA^{III}-Cysteine が検出された。$DMMTA^{V}$ 及び DMA^{III}-Cysteine のピーク面積は緩衝液中での検出値よりも高く、経時的に増加したことから、肝細胞中での代謝の可能性が示唆された。

表 2.6.4-13　　緩衝液及びヒト肝細胞中ヒ素含有化合物の割合

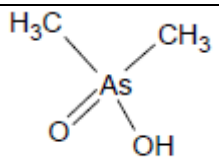
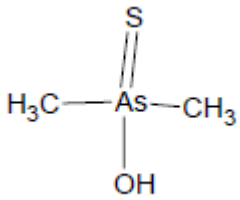
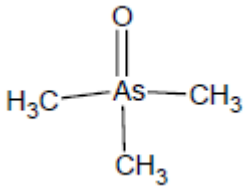
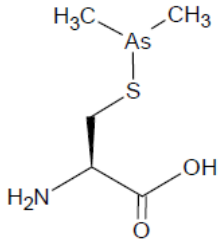
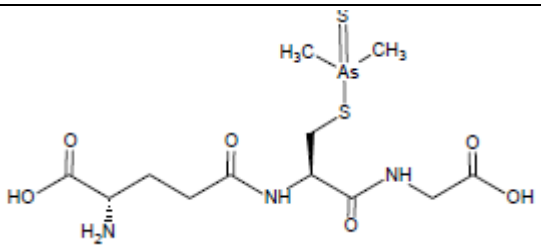
Results		Peak area (% Total peak area)					
	Time (hr)	DMA^{V}	$DMMTA^{V}$	Imp2	DMA^{III}-Cysteine	$DMMTA^{V}GS$	Darinaparsin
Buffer	0	646.6 (29.9)	ND	1.7 (0.08)	ND	32.3 (1.49)	1479.7 (68.5)
	1	541.9 (42.8)	1.3 (0.11)	1.1 (0.09)	2.3 (0.18)	15.0 (1.19)	704.7 (55.6)
	2	614.2 (56.1)	2.0 (0.18)	1.1 (0.10)	ND	14.2 (1.30)	463.5 (42.3)
	4	504.0 (68.5)	1.0 (0.14)	1.7 (0.23)	1.3 (0.18)	15.0 (2.04)	212.6 (28.9)
Hepatocytes	0	571.9 (44.2)	12.0 (0.93)	1.3 (0.10)	3.8 (0.29)	1.3 (0.10)	703.4 (54.4)
	1	516.9 (52.1)	23.4 (2.36)	1.3 (0.13)	9.4 (0.95)	1.3 (0.13)	439.7 (44.3)
	2	474.9 (59.7)	54.5 (6.85)	2.0 (0.25)	16.5 (2.07)	ND	247.0 (31.1)
	4	364.1 (59.3)	89.1 (14.5)	1.5 (0.25)	15.6 (2.54)	1.9 (0.31)	141.8 (23.1)

DMA^{V} = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^{V}$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; DMA^{III}-Cysteine = Dimethyl arsenic acid cysteine; $DMMTA^{V}GS$ = Dimethyl arsinothioyl glutathione; Imp2 = Unidentified
ND = Not detected
Source: Study Report 8335-238, Table 1 and 2

5.3　推定された代謝物及び分解物

In vitro 及び *in vivo* 代謝試験で検出された主な代謝物及び分解物の構造式を図 2.6.4-6 に示す。

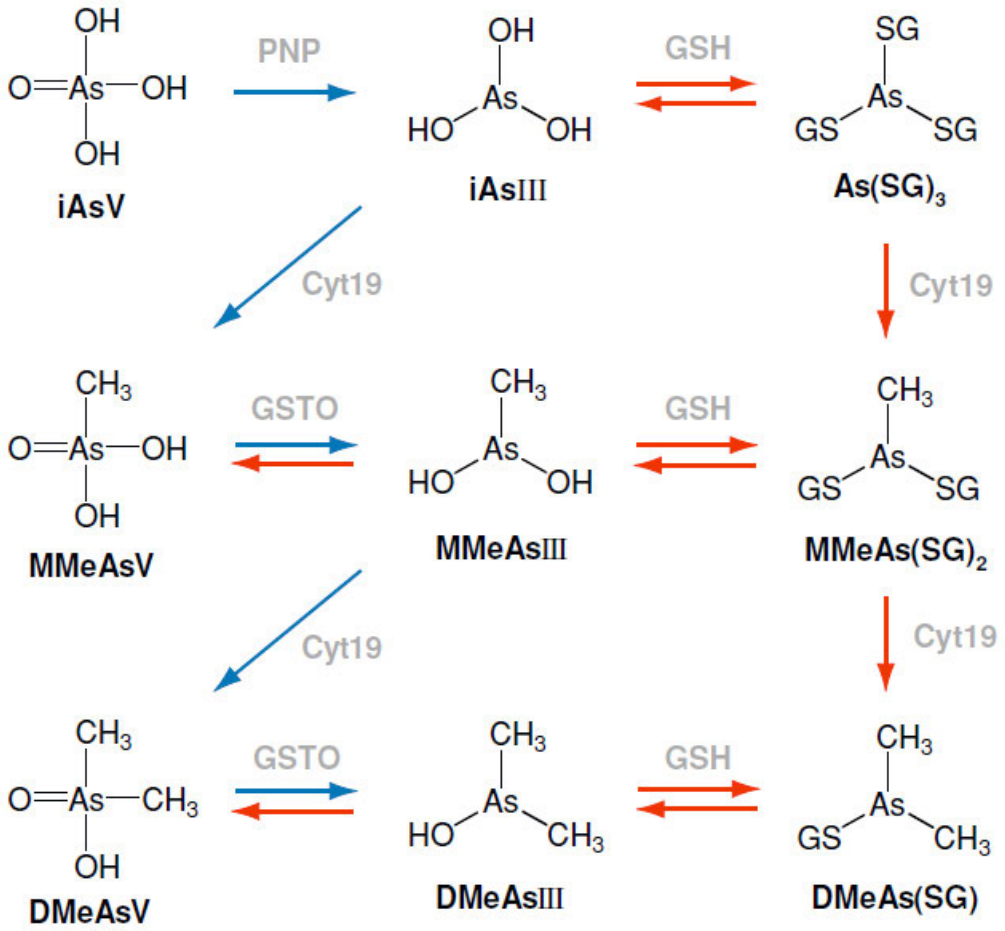
図 2.6.4-6　　ダリナパルシンの代謝物・分解物の構造式

Abbreviations	Proposed Identity Name	m/z	Structures
DMA^V	Dimethyl arsenic acid	138.97	
$DMMTA^V$	Dimethyl monothiol-arsenic acid	154.95	
$TMAsO^V$	Trimethyl arsenic oxide	136.99	
DMA^{III}-Cysteine	Dimethyl arsenic acid cysteine	225.99	
$DMMTA^VGS$	Dimethyl arsinothioyl glutathione	444.03	

Source: Study Report 8335-238, Table 3 and 8332561, Table 14

ダリナパルシンは図 2.6.4-7 に示すように生体内でのヒ素解毒経路で生じる中間代謝体のひとつである（Kumagai et al. 2007）。多くの哺乳類及び動物での無機ヒ素の代謝経路は、五価ヒ素から三価ヒ素及びメチルアルソン酸を介して DMA^V への代謝であり、メチル化は主に肝臓で起こることが報告されている（Aposhian 1997、Buchet et al. 1985）が、ヒト肝細胞液にダリナパルシンを添加した試験では DMA^V は主に分解により生成することが示唆されている（5.2 項）。

図 2.6.4-7　　ヒ素化合物の推定代謝経路



The blue arrow and red arrow indicate classical and novel pathways of arsenic, respectively.
iAs^{V} = Inorganic arsenate; iAs^{III}, Inorganic arsenite; $MMeAs^{V}$ = monomethylarsonate; $MMeAs^{III}$ = monomethylarsonous acid; $DMeAs^{V}$ = dimethylarsinic acid; $DMeAs^{III}$ = dimethylarsinous acid; $As(SG)_3$ = arsenite triglutathione; $MMeAs(SG)_2$ = monomethylarsonic diglutathione; DMeAs(SG) = dimethylarsinic glutathione (Darinaparsin); PNP = purine nucleoside phosphorylase; Cyt19 = arsenic methyltransferase; GSTO = glutathione S-transferase omega; GSH = glutathione
Source: Kumagai 2007

6　排泄

6.1　ラット

試験番号：SP02-PK-001、添付資料番号：4.2.2.3.1

ラット（SD 系、雌雄各 2 匹／時点）に 30 μCi の ^{76}As-ダリナパルシンを静脈内投与したときの尿糞中放射能排泄率を表 2.6.4-14 及び 2.6.5.13A 項に示した。

投与後 48 時間までの尿糞中放射能排泄率は 2.29 ± 0.85%及び 0.07 ± 0.02%であり、排泄率は低かったが、放射能は主に尿中に排泄された。

表 2.6.4-14　　ラットに ^{76}As-ダリナパルシンを単回静脈内投与したときのヒ素のマスバランス（% of Dose）

Time (hrs)	Urine	Feces	Total organ	Carcass	Blood*	Recovered
0.5	ND	ND	7.43 ± 1.76	42.47 ± 8.24	45.08 ± 9.72	94.97 ± 10.83
1	ND	ND	6.76 ±1.06	33.04 ± 7.54	43.49 ± 5.52	83.29 ± 10.35
4	1.52 ± 0.41	0.01 ± 0.01	5.86 ± 1.30	37.64 ± 13.87	40.55 ± 12.27	85.58 ± 2.59
24	1.87 ± 0.30	0.07 ± 0.03	5.10 ± 0.93	33.20 ± 4.20	47.36 ± 7.15	87.60 ± 7.08
48	2.29 ± 0.85	0.07 ± 0.02	5.48 ± 0.65	35.22 ± 8.83	41.62 ± 3.00	84.68 ± 7.68

Data are mean ± standard deviation of the results from male and female (n=4).
ND = Not determined
*: Collected blood is the sum of activity in the counting sample and exsanguination syringe.
Source: Study Report SP02-PK-001, Table 20

6.2　イヌ

試験番号：[redacted]473-002、添付資料番号：4.2.2.5.1

イヌ（ビーグル、雄 3 匹）にダリナパルシンを 30 mg/kg を静脈内投与したときの尿糞中ヒ素排泄率を表 2.6.4-15 及び 2.6.5.13B 項に示した。

大部分のヒ素は投与後 24 時間までに主に尿中に排泄され（86.06 ± 2.56%）、投与後 168 時間までの尿糞中排泄率は投与量の 92.85 ± 3.57%及び 1.14 ± 0.30%、総回収率は 93.99 ± 3.54%であった。投与後 24 時間以降、糞中への排泄は確認されなかった。

表 2.6.4-15　　イヌにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの累積尿糞中ヒ素排泄率（% of Dose）

Time (hrs)	Urine	Feces	Total
0-8	33.16 ± 30.34	-	-
0-24	86.06 ± 2.56	1.14 ± 0.30	87.20 ± 2.73
0-48	91.38 ± 3.86	1.14 ± 0.30	92.53 ± 3.87
0-168	92.85 ± 3.57	1.14 ± 0.30	93.99 ± 3.54

Data are mean ± standard deviation (n=3).
Source: Study Report [redacted]473-002, Table 2

6.3　サル

試験番号：8335261、添付資料番号：4.2.2.4.2

カニクイザル（雌雄各 2 匹）にダリナパルシン 25 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与後の尿中ヒ素排泄率を表 2.6.4-16 及び 2.6.5.13C 項に示した。

投与後 24 時間までの尿中ヒ素排泄率は雌雄で 65.1%及び 53.4%であった。また、投与後 72 時間までの尿中ヒ素排泄率は雌雄で 80.7%及び 73.1%であったことから、ヒ素は主に尿中に排泄されると考えられた。

表 2.6.4-16　　サルにダリナパルシンを単回静脈内投与したときの尿中ヒ素排泄率（% of Dose）

Time (hrs)	M	F
0-24	53.4	65.1
24-48	15.9	12.7
48-72	3.76	2.93
Total	73.1	80.7

Data is presented as average percent of dose, n=2
M = Male; F = Female
Source: Study Report 8335261, ANNEX Table 4

7　薬物動態学的薬物相互作用

7.1　CYP 阻害

試験番号：[redacted]473-012、添付資料番号：4.2.2.6.1

ダリナパルシン及び DMA^V の CYP に対する可逆的阻害及び時間依存的阻害作用について検討した。

ヒトプール肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の活性に対するダリナパルシン及び DMA^V の阻害作用を検討した。

各 CYP 分子種の基質及びダリナパルシン又は DMA^V（いずれも 2、20 及び 200 µmol/L）をヒトプール肝ミクロソームと共に 0 又は 30 分間のプレインキュベーション実施後にニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸生成系の存在下で一定時間、反応させた。ダリナパルシン及び DMA^V による各 CYP 基質に対する阻害率を 2.6.5.15A 項に、ダリナパルシンの IC_{50} 値を表 2.6.4-17 に示す。ダリナパルシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用を有していた。ダリナパルシンの CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害パラメータ［最大不活性化速度の 50%の速度をもたらすみかけの阻害薬の濃度（$K_{I, app}$）及び最大不活性化速度定数（k_{inact}）］を算出すると、$K_{I, app}$ はそれぞれ 32.3、403 及び 117 µmol/L、k_{inact} はそれぞれ 0.0390、0.0985 及び 0.0464 min^{-1} であった。

DMA^V はいずれの CYP に対しても 200 µmol/L まで阻害作用を示さなかった。

表 2.6.4-17　　ダリナパルシンの各 CYP 分子種に対する IC_{50} 値

CYP isoforms (Probe substrate)	IC_{50} (µmol/L)	
	Preincubation:0 minutes	Preincubation:30 minutes
CYP1A2 (Phenacetin)	54.2	34.9
CYP2B6 (Bupropion)	>200	143
CYP2C8 (Paclitaxel)	16.2	15.3
CYP2C9 (Diclofenac)	>200	158
CYP2C19 (*S*-Mephenytoin)	>200	46.6
CYP2D6 (Bufuralol)	>200	>200
CYP3A (Midazolam)	72.5	26.3
CYP3A (Testosterone)	160	22.2

Source: Study Report [redacted]473-012, Table 2

7.2　CYP 誘導

試験番号：[redacted]473-003、添付資料番号：4.2.2.6.2

ダリナパルシン及び DMA^V の CYP 誘導作用を評価するため、ヒト凍結肝細胞（3 ドナー）を用いて CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）レベルを測定した。なお、ダリナパルシン及び DMA^V ともに高濃度で細胞生存率が低下したため、ダリナパルシンでは 0.2～2 µmol/L、DMA^V については、ドナーDQB 及び

Hu8160 については 0.2～20 µmol/L、ドナーHu1389 については 0.2～6 µmol/L での結果について評価した。各細胞での誘導率及び誘導パラメータを 2.6.5.15B 項、表 2.6.4-18 及び表 2.6.4-19 に示す。

ダリナパルシン濃度の増加に伴う mRNA レベルの上昇により、最高評価濃度（2 µmol/L）において誘導率が 2 倍以上となったのは、CYP2B6（3 ドナー）、CYP2C9（1 ドナー）及び CYP3A4（2 ドナー）であった。最大効果の 50%をもたらす濃度（EC_{50}）値及び最大誘導作用は、CYP2B6 で 0.232～0.821 µmol/L 及び 2.40～2.99 倍、CYP2C9 で 0.0856 µmol/L 及び 2.25 倍、CYP3A4 で 0.448～0.558 µmol/L 及び 2.58～6.45 倍であった。

DMA^V についても、濃度増加に伴う mRNA レベルの上昇により、最高評価濃度（20 又は 6 µmol/L）において誘導率が 2 倍以上となったのは、CYP2B6（3 ドナー）、CYP2C8（1 ドナー）及び CYP3A4（2 ドナー）であった。EC_{50} 及び最大誘導作用は、CYP2B6 で 1.42～4.65 µmol/L 及び 2.23～3.50 倍、CYP2C8 で 1.61 µmol/L 及び 3.05 倍、CYP3A4 で 1.26 µmol/L 及び 2.74 倍であった。CYP3A4 の 1 ドナーは EC_{50} が最高評価濃度（20 µmol/L）以上となり、最大誘導率は算出不能であった。

CYP2C19 については、ダリナパルシン及び DMA^V のいずれの濃度についても mRNA レベルの上昇が認められなかったが、陽性対照物質でも 2 倍以上の誘導が認められなかったため評価不能と判断した。

以上の結果から、ダリナパルシンは CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4、DMA^V は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示すと考えられた。

表 2.6.4-18　　ダリナパルシンの各 CYP 分子種に対する誘導率

Lot	DQB			Hu8160			Hu1389		
Concentration (μmol/L)	0.2	0.6	2	0.2	0.6	2	0.2	0.6	2
CYP1A2	1.39	1.45	0.962	1.87	1.86	1.19	1.21	1.37	0.966
CYP2B6	1.36	2.22	2.10	1.54	2.29	2.23	1.32	1.87	2.39
CYP2C8	1.41	2.18	0.921	1.61	2.12	1.08	1.35	1.82	1.43
CYP2C9	1.15	1.79	1.33	1.79	2.31	2.07	1.24	1.48	1.53
CYP2C19	1.17	1.47	1.41	1.25	1.05	1.34	1.13	1.14	1.24
CYP3A4	1.12	1.76	1.28	1.91	4.18	5.09	1.31	2.05	2.22

Source: Study Report [redacted]473-003, Table 2

表 2.6.4-19　　DMA^V の各 CYP 分子種に対する誘導率

Lot	DQB					Hu8160					Hu1389			
Concentration (μmol/L)	0.2	0.6	2	6	20	0.2	0.6	2	6	20	0.2	0.6	2	6
CYP1A2	1.25	1.18	1.21	1.37	1.55	1.51	1.64	1.65	1.82	1.94	1.36	1.50	1.74	1.65
CYP2B6	1.23	1.25	1.37	1.76	2.01	1.27	1.62	1.71	2.05	2.41	1.35	1.85	2.37	3.07
CYP2C8	1.27	1.31	1.26	1.38	1.78	1.39	1.50	1.64	1.76	1.88	1.43	1.73	2.02	2.71
CYP2C9	1.06	1.32	1.48	1.45	1.69	1.48	1.56	1.68	1.89	1.82	1.41	1.37	1.58	1.77
CYP2C19	1.22	1.18	1.12	1.15	1.21	0.852	0.835	0.803	0.748	0.849	0.853	0.833	1.01	0.921
CYP3A4	0.815	0.967	0.940	0.951	1.30	1.19	0.21	1.27	1.51	2.42	1.45	1.57	2.05	2.48

Source: Study Report [redacted]473-003, Table 3

7.3　トランスポーターの基質認識性

試験番号：[redacted]473-005、添付資料番号：4.2.2.6.3

Caco-2 細胞及び各種トランスポーター発現細胞を用いてダリナパルシン及び DMA^V が P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質になる可能性について検討した。Caco-2 細胞（P-gp 及び BCRP）又はトランスポーター発現細胞（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2）に 10 μmol/L ダリナパルシン又は DMA^V 含有緩衝液を添加し、一定時間インキュベーション後に透過又は取り込まれたダリナパルシン又は DMA^V を ICP/MS 法で測定した。結果を 2.6.5.15C 項に示す。

ダリナパルシン及び DMA^V は検討したいずれのトランスポーターについても基質とはならないことが示された。

7.4　トランスポーター阻害

試験番号：[redacted]473-006、添付資料番号：4.2.2.6.4

Caco-2 細胞及び各種トランスポーター発現細胞を用いて P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対するダリナパルシン及び DMA^V の阻害作用を検討した。各トランスポーターの典型的基質［P-gp: ^{3}H-digoxin、BCRP: ^{3}H-estrone 3-sulfate、OATP1B1: ^{3}H-estrone 3-sulfate、OATP1B3: ^{3}H-estradiol 17β-D-glucuronide、OAT1: ^{3}H-*p*-aminohippuric acid、OAT3: ^{3}H-estrone 3-sulfate、OCT2: ^{3}H-metformin］を、Caco-2 細胞又は各トランスポーター発現細胞とダリナパルシン又は DMA^V（1～300 μmol/L）とともに一定時間インキュベーション後、透過又は取り込まれた放射性基質を液体シンチレーションカウンターで測定した。結果を 2.6.5.15D 項に示す。

ダリナパルシンの P-gp に対する阻害作用が認められ、IC_{50} 値は 133 μmol/L であったが、他のトランスポーターに対しての IC_{50} 値は 300 μmol/L 以上であった。DMA^V はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用は示さず、IC_{50} 値は 300 μmol/L 以上であった。

8　その他の薬物動態試験

該当する試験はない。

9　考察及び結論

ダリナパルシンの吸収、分布、代謝及び排泄プロファイルを、非臨床薬物動態試験で評価した。非臨床薬物動態及びトキシコキネティクスの評価では、ICP/MS 法を用いてサロゲート物質としてのヒ素を測定した。

ラット及びイヌにダリナパルシンを静脈内投与したときの曝露に顕著な性差はみられなかった。ラットに 5～45 mg/kg で反復静脈内投与したとき、Day 1 では投与量に依存して C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は増加した。Day 110 では投与量の増加に伴い C_{max} の平均値はわずかに増加したが、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は 3 用量で概して同程度であった。一方、イヌに 3～30 mg/kg で反復静脈内投与したとき、Day 1 及び Day 110 ともに用量比例性がみられた。蓄積性の評価では、ラットでは Day 110 で Day 1 に比較して蓄積性がみられたのに対し（C_{max}：雄 4～21 倍、雌 6～11 倍、$AUC_{0\text{-}24}$：雄 5～34 倍、雌 7～17 倍）、イヌでは顕著な蓄積性はみられなかった（雌雄ともに 1.5 倍以内）。

ラットに ^{76}As-ダリナパルシンを静脈内投与したとき、放射能濃度が最も高かったのは血液中で、放射能濃度は投与後 48 時間までほぼ一定の値を示した。投与 48 時間後に検出された放射能は主に血液（41.6%）及びカーカス（35.3%）であった。ラットに三酸化ヒ素を投与した結果、血液中ヒ素の大部分が赤血球中のタンパクと結合し、長時間血液中に滞留すること（$t_{1/2}$ が 60 日）が報告されている（有吉ら 1974）。ラットにダリナパルシンを投与した時も同様に、血漿中のヒ素（ダリナパルシン由来のヒ素含有化合物）が赤血球中タンパクと結合したため投与 48 時間後でも尿や糞には殆ど排泄されず、蓄積性がみられたと考える。一方で、イヌ、サル及びヒト（2.7.2.2.2.4 項）においては、ダリナパルシン投与後の全血及び／又は血漿中濃度は速やかに減少してヒ素は主に尿中に排泄されるため、ラットで示唆された赤血球中タンパクと結合する可能性は低いと考えられる。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿にダルナパルシンを添加した時の血漿中タンパク結合率は（ダリナパルシン濃度：0.55～55.5 µg/mL、ヒ素濃度：0.1～10.0 µg/mL）、78.2%～94.7%であったが、イヌ血漿中タンパク結合率は 8.73%～29.9%と他の動物種よりも低かった。なお、ダリナパルシンは血漿で不安定なため、本試験の結果はダリナパルシンのみでなく、複数のヒ素含有化合物のタンパク結合率である。血漿中の主な成分である DMA^V は、ラット、イヌ及びヒト血漿中タンパクとの結合を示さなかった。

ラット、イヌ及びヒトの *in vitro* 血球移行性試験ではいずれの種においても血球への移行性が高かった。イヌの *in vitro* 血液－血漿中濃度比は 8.60～10.8 であるが、イヌに静脈内投与後の血液－血漿中濃度比は投与終了直後に 3.4 を示し、それ以降はほぼ 1 となった。ダリナパルシンは血漿中で不安定であるため、本試験はダリナパルシンを血液に添加後の複数のヒ素含有化合物の血球移行性を評価していること、*in vitro* の閉鎖的な環境と *in vivo* の血液が循環している環境による差異などにより移行性に *in vitro* と *in vivo* で乖離がみられた可能性がある。

イヌ及びサルにダリナパルシンを静脈内投与したときの血漿中には主に DMA^V が検出された。イヌでは投与終了直後にわずかなダリナパルシンが検出されたが、サルでは検出されなかったことから、生体内で非常に不安定であることが示された。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試

験において、緩衝液の結果との比較によりダリナパルシンは主に DMA^V に非酵素的に変換されることが示唆された。ヒ素化合物の緩衝液中での安定性に関しては、グルタチオン抱合体が pH 及び温度の上昇に伴い分解しやすい傾向があるとの報告がある（Raab et al. 2004、Yehiayan et al. 2009）。静脈内投与されたダリナパルシンの DMA^V への変換に関与する酵素は不明であるが、ダリナパルシンの血漿中での不安定性及び緩衝液中においても DMA^V に変換することを考慮するとダリナパルシンから DMA^V への変換は主に非酵素的な分解であると考えられる。

イヌ及びサルにダリナパルシンを静脈内投与したとき、ヒ素は主に尿中に速やかに排泄された。

CYP 阻害作用の検討では、ダリナパルシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用を有すると考えられた。また、ダリナパルシンは、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示した。DMA^V の CYP に対する阻害作用は示されなかったが、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示すと考えられた。

トランスポーター基質認識性及び阻害作用の検討では、ダリナパルシン及び DMA^V ともに P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではないことが示された。ダリナパルシンによる P-gp に対する阻害作用（IC_{50} 値：133 µmol/L）がみられたが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用は非常に弱いか又はみられなかった（IC_{50} 値：300 µmol/L 以上)）DMA^V はこれらのトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。

非臨床 *in vitro* 試験で示されたダリナパルシンによる CYP 阻害作用、誘導作用及び P-gp 阻害作用については、臨床試験で血漿中にダリナパルシンが検出されていないことから、臨床的な意義はないと考える（2.7.2.3.3.1 項）。また、DMA^V による誘導作用については、*in vitro* 試験での mRNA の誘導率が 2～3 倍程度と小さいこと、本剤の臨床での投与レジメンが 5 日間連日投与後に 16 日間休薬するサイクル（21 日間サイクル）であることから限定的と考えられる。

10 図表

本文中に示した。

参考文献

Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol.1997;37:397-419. (4.3.9)

Buchet JP, Lauwerys R. Study of inorganic arsenic methylation by rat liver *in vitro*: relevance for the interpretation of observations in man. Arch Toxicol.1985;57(2):125-9. (4.3.10)

Kumagai Y and Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:243-62. (4.3.16)

Raab A, Meharg AA, Jaspars M, Genney DR, Feldmann J. Arsenic–glutathione complexes—their stability in solution and during separation by different HPLC modes. J Anal At Spectrom. 2004;19(1):183-90. (4.3.20)

Yehiayan L, Pattabiraman M, Kavallieratos K, Wang X, Boise LH, Cai Y. Speciation, formation, stability and analytical challenges of human arsenic metabolites. J Anal At Spectrom. 2009;24(10):1397-405. (4.3.21)

有吉敏彦、池田高士. ひ素化合物投与ラット、家兎におけるひ素の体内分布、排泄について. 衛生化学. 1974;20(5):290-5. (4.3.22)

目次

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 12
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 13
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 17
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 19
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 21
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 22
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 23
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 27
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 28
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 29
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 30
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 33
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 34
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 58

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test article: Darinaparsin, DMA^{V}

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption					
Single dose pharmacokinetics	Beagle dogs	Intravenous	[redacted], Japan	[redacted]473-002	4.2.2.5.1
Repeat dose toxicity (18 weeks)	Sprague-Dawley rats	Intravenous	[redacted], China	R14-S004-RD	4.2.3.2.5
Repeat dose toxicity (18 weeks)	Beagle dogs	Intravenous	[redacted], China	D14-S004-RD	4.2.3.2.6
Embryo-fetal development toxicity	New Zealand White Rabbits	Intravenous	[redacted], China	Q14-S004-2RP	4.2.3.5.2.2
Distribution					
Tissue distribution	Sprague-Dawley rats	Intravenous	[redacted], Canada	SP02-PK-001	4.2.2.3.1
Plasma protein bunding	Mouse, Rat, Dog, Rabbit, Monkey, Human plasma	*In vitro*	[redacted], UK	175048B	4.2.2.3.2
Plasma protein bunding of DMA^{V}	Rat, Dog, Human plasma	*In vitro*	[redacted], UK	202905	4.2.2.3.3
Distribution to blood cells	Rat, Dog, Human blood and plasma	*In vitro*	[redacted], UK	202908	4.2.2.3.4

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test article: Darinaparsin, DMA^{V}

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Metabolism					
In vivo metabolism	Beagle dogs	Intravenous	[redacted], UK	202909	4.2.2.4.1
In vivo metabolism	Cynomolgus monkeys	Intravenous	[redacted], UK	8335261	4.2.2.4.2
In vitro metabolism	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted], UK*	8335-238	4.2.2.4.3
Excretion					
Excretion in rat	Sprague-Dawley rats	Intravenous	[redacted], Canada	SP02-PK-001	4.2.2.3.1
Excretion in dog	Beagle dogs	Intravenous	[redacted], Japan	[redacted]473-002	4.2.2.5.1
Excretion in monkey	Cynomolgus monkeys	Intravenous	[redacted], UK	8335261	4.2.2.4.2
Drug Interactions					
CYP inhibition	Human microsome	*In vitro*	[redacted], Japan	[redacted]473-012	4.2.2.6.1
CYP induction	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted], Japan	[redacted]473-003	4.2.2.6.2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test article: Darinaparsin, DMA^V

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Transporter substrates	Caco-2, HEK 293 expression system	*In vitro*	[redacted], Japan	[redacted]473-005	4.2.2.6.3
Transporter inhibition	Caco-2, HEK 293 expression system	*In vitro*	[redacted], Japan	[redacted]473-006	4.2.2.6.4

*: Transferred to [redacted] 20[redacted]
CYP = Cytochrome P450; DMA^V = dimethyl arsenic acid; HEK = Human embryonic kidney; UK = United Kingdom

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2A ラット血漿中濃度

Report Number: R14-S004-RD		**Location: 4.2.3.2.5**			**Test article: Darinaparsin**			
Report Title: Determination of Total As for Quantitation of Darinaparsin in Rat Plasma by ICP-MS								
Sample		Analytes (IS)	Analytical Method	Sample Preparation	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix						R^2	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
Rat	Plasma (Sodium heparin)	Darinaparsin : Total arsenic (rhodium)	ICP/MS Weight: $1/X^2$	Dilution by 10% hydrogen peroxide and 0.1% nitric acid	Calibration range	9.11 - 1821	≥ 0.9957	NA	NA
					Intra-day	9.11	NA	3.2 to 3.8	3.8 to 9.2
						27.3, 546, 1457	NA	0.7 to 7.3	-1.3 to 6.7
					Inter-day	9.11	NA	4.0	5.8
						27.3, 546, 1457	NA	1.2 to 5.5	3.3 to 5.0
					Recovery (%)	27.3, 546, 1457	103.0		
					Bench top stability	27.3, 1457	At least 6 hrs at RT		
					Processed sample stability	27.3, 546, 1457	At least 103.5 hrs at RT		
					Reinjection reproducibility	9.11, 27.3, 546, 1457, 14572	At least 99.5 hrs at RT		
					Freeze-Thaw stability	27.3, 1457	3 freeze (-20°C)/thaw (RT) cycles 3 freeze (-70°C)/thaw (RT) cycles		
					Long-term stability	27.3, 1457	At least 175 days at -20°C At least 151 days at -70°C		
					Dilution integrity	14572	10-fold		
					0.5% Haemolyzed QC	27.3, 1457	%CV: 2.0 to 2.6, %Bias: 3.3 to 7.5		
					Whole blood stability	27.3, 1457	At least 2 hrs at RT and on wet ice		

Concentrations of darinaparsin were converted to that of arsenic using the molecular weight (darinaparsin: 411.31, As: 74.92). As conc. = darinaparsin conc. × (74.92 / 411.31).
CV = Coefficient of variation; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; IS = Internal standard; NA = Not applicable; QC = Quality control; R^2 = Coefficient of determination; RT = Room temperature

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

2.6.5.2B ウサギ血漿中濃度

Report Number: Q14-S004-2RP		**Location: 4.2.3.5.2.2**			**Test article: Darinaparsin**			
Report Title: Determination of Total As for Quantitation of Darinaparsin in Rabbit Plasma by ICP-MS								
Sample		Analytes (IS)	Analytical Method	Sample preparation	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix						R^2	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
Rabbit	Plasma (Sodium heparin)	Darinaparsin : Total arsenic (rhodium)	ICP/MS Weight: $1/X^2$	Dilution by 10% hydrogen peroxide and 0.1% nitric acid	Calibration range	9.11 - 1821	≥ 0.9960	NA	NA
					Intra-day	9.11	NA	2.0 to 5.8	4.6 to 11.2
						27.3, 546, 1457	NA	1.2 to 6.3	1.0 to 13.3
					Inter-day	9.11	NA	5.1	7.0
						27.3, 546, 1457	NA	4.6 to 6.0	5.3 to 6.0
					Recovery (%)	27.3, 546, 1457	97.0		
					Bench top stability	27.3, 1457	At least 6.5 hrs at RT		
					Processed sample stability	27.3, 546, 1457	At least 92 hrs at RT		
					Reinjection reproducibility	9.11, 27.3, 546, 1457	At least 96.5 hrs at RT		
					Freeze-Thaw stability	27.3, 1457	3 freeze (-20°C)/thaw (RT) cycles 3 freeze (-70°C)/thaw (RT) cycles		
					Long-term stability	27.3, 1457	At least 189 days at -20°C At least 148 days at -70°C		
					Dilution integrity	14572	10-fold		
					0.5% Haemolyzed QC	27.3, 1457	%CV: 2.0 to 2.6, %Bias: 3.3 to 7.5		
					Whole blood stability	27.3, 1457	At least 1 hr at RT and 30 minutes in an ice-water bath		

Concentrations of darinaparsin were converted to that of arsenic using the molecular weight (darinaparsin: 411.31, As: 74.92). As conc. = darinaparsin conc. × (74.92 / 411.31).
CV = Coefficient of variation; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; IS = Internal standard; NA = Not applicable; QC = Quality control; R^2 = Coefficient of determination; RT = Room temperature

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

2.6.5.2C イヌ血液中濃度

Report Number: [redacted]473-001		**Location: 4.2.2.1.1**		**Test article: Darinaparsin**			
Report Title: ICP-MS によるイヌ糞、尿及び血中ヒ素濃度測定法簡易バリデーション							
Sample		Analytes (IS)	Analytical Method	Sample preparation	Validation Items	Concentrations (μg/mL)	Results	
Species	Matrix						Precision (%CV)	Accuracy (%)
Dog	Blood (Heparin sodium)	Darinaparsin : Total arsenic (rhodium)	ICP/MS Weight: $1/X^2$	Dilution by nitric acid and 0.1% nitric acid	Calibration range	0.01 - 2	NA	97.9 to 101.0
					Intra-day	0.01	3.0	98.9
						0.02, 0.2, 1.6	2.8 to 3.5	97.0 to 99.5
					Dilution integrity	16	10-folds	
					Processed sample stability	0.02, 1.6	At least 49 hrs at RT	
					Bench top stability	0.02, 1.6	At least 24 hrs at RT	
					Long-term stability	0.02, 1.6	At least 32 days at -80°C	

CV = Coefficient of variation; IS = Internal standard; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; RT = Room temperature

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

2.6.5.2D イヌ血漿中濃度

Report Number: [redacted]473-001		**Location: 4.2.2.1.1**		**Test article: Darinaparsin**			
Report Title: ICP-MS によるイヌ糞、尿及び血中ヒ素濃度測定法簡易バリデーション							
Sample		Analytes (IS)	Analytical Method	Sample preparation	Validation Items	Concentrations (μg/mL)	Results	
Species	Matrix						Precision (%CV)	Accuracy (%)
Dog	Plasma (Heparin sodium)	Darinaparsin : Total arsenic (rhodium)	ICP/MS Weight: $1/X^2$	Dilution by 10% hydrogen peroxide and 0.1% nitric acid	Calibration range	0.01 - 2	NA	98.6 to 101.0
					Intra-day	0.01	2.2	102.0
						0.02, 0.2, 1.6	1.1 to 2.2	99.0 to 104.4
					Dilution integrity	16	10-folds	
					Processed sample stability	0.02, 1.6	At least 49 hrs at RT	
					Bench top stability	0.02, 1.6	At least 24 hrs at RT	
					Long-term stability	0.02, 1.6	At least 32 days at -80°C	

CV = Coefficient of variation; IS = Internal standard; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; RT = Room temperature

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

2.6.5.2E イヌ血漿中濃度

Report Number: D14-S004-RD		**Location: 4.2.3.2.6**			**Test article: Darinaparsin**			
Report Title: Determination of Total As for Quantitation of Darinaparsin in Dog Plasma by ICP-MS								
Sample		Analytes (IS)	Analytical Method	Sample Preparation	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix						R^2	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
Dog	Plasma (Sodium heparin)	Darinaparsin : Total arsenic (rhodium)	ICP/MS Weight: $1/X^2$	Dilution by 10% hydrogen peroxide and 0.1% nitric acid	Calibration range	9.11 - 1821	≥ 0.9850	NA	NA
					Intra-day	9.11	NA	2.2 to 5.8	-14.2 to -3.2
						27.3, 546, 1457	NA	1.6 to 6.5	-4.3 to 9.5
					Inter-day	9.11	NA	6.4	-8.4
						27.3, 546, 1457	NA	5.3 to 6.9	-0.7 to 2.4
					Recovery (%)	2.73, 137, 683	95.6		
					Bench top stability	27.3, 1457	At least 3.5 hrs at RT		
					Processed sample stability	27.3, 546, 1457	At least 56.5 hrs at RT		
					Reinjection reproducibility	9.11, 27.3, 546, 1457, 14572	At least 88 hrs at RT		
					Freeze-Thaw stability	27.3, 1457	3 freeze (-20°C)/thaw (RT) cycles 3 freeze (-70°C)/thaw (RT) cycles		
					Long-term stability	27.3, 1457	At least 222 days at -20°C At least 146 days at -70°C		
					Dilution integrity	14572	10-fold		
					0.5% Haemolyzed QC	27.3, 1457	%CV: 5.1 to 5.4, %Bias: 0.7 to 3.4		
					Whole blood stability	27.3, 1457	At least 2 hrs at RT and in an ice-water bath		
					Solution stability	91075	6 hrs at RT, 47 days at -20°C		

Concentrations of darinaparsin were converted to that of arsenic using the molecular weight (darinaparsin: 411.31, As: 74.92). As conc. = darinaparsin conc. × (74.92 / 411.31).
CV = Coefficient of variation; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; IS = Internal standard; NA = Not applicable; QC = Quality control; R^2 = Coefficient of determination; RT = Room temperature

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

2.6.5.2F イヌ尿中濃度

Report Number: [redacted]473-001		**Location: 4.2.2.1.1**			**Test article: Darinaparsin**		
Report Title: ICP-MS によるイヌ糞、尿及び血中ヒ素濃度測定法簡易バリデーション							
Sample		Analytes (IS)	Analytical Method	Sample preparation	Validation Items	Concentrations (μg/mL)	Results	
Species	Matrix						Precision (%CV)	Accuracy (%)
Dog	Urine	Darinaparsin : Total arsenic (rhodium)	ICP/MS Weight: $1/X^2$	Dilution by 10% hydrogen peroxide and 0.1% nitric acid	Calibration range	1 - 200	NA	97.0 to 104.0
					Intra-day	1	1.5	103.0
						2, 20, 160	0.6 to 0.7	99.4 to 103.0
					Dilution integrity	500	10-folds	
					Processed sample stability	2, 160	At least 50 hrs at RT	
					Bench top stability	2, 160	At least 26 hrs at RT	
					Long-term stability	2, 160	At least 40 days at -80°C	

CV = Coefficient of variation; IS = Internal standard; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; RT = Room temperature

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

2.6.5.2G イヌ糞中濃度

Report Number: [redacted]473-001		**Location: 4.2.2.1.1**			**Test article: Darinaparsin**		
Report Title: ICP-MS によるイヌ糞、尿及び血中ヒ素濃度測定法簡易バリデーション							
Sample		Analytes (IS)	Analytical Method	Sample preparation	Validation Items	Concentrations (µg/g)	Results	
Species	Matrix						Precision (%CV)	Accuracy (%)
Dog	Feces	Darinaparsin : Total arsenic (rhodium)	ICP/MS Weight: $1/X^2$	Dilution by nitric acid and 0.1% nitric acid	Calibration range	1 - 200	NA	95.3 to 104.5
					Intra-day	1	1.1	103.0
						2, 20, 160	2.1 to 3.6	95.0 to 103.0
					Dilution integrity	500	10-folds	
					Processed sample stability	2, 160	At least 50 hrs at RT	
					Bench top stability	2, 160	At least 24 hrs at RT	
					Long-term stability	2, 160	At least 39 days at -80°C	

CV = Coefficient of variation; IS = Internal standard; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; RT = Room temperature

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3A イヌ単回投与試験

Report Number: [redacted]473-002	**Location: 4.2.2.5.1**	**Test article: Darinaparsin**
Report Title: SP-02L を雄性イヌに単回静脈内投与したときの血中ヒ素濃度及び尿並びに糞中ヒ素排泄率		
Species/Strain	Beagle dogs	
Sex/ No. of Animals	M/3	
Feeding Condition	Non fasted	
Vehicle/Formulation	Saline	
Method of Administration	Infusion for 5 minutes	
Sampling Time	Pre, 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 hrs following the end of the infusion	
Sample	Plasma, Blood	
Dose (mg/kg)	30	
Analyte	Darinaparsin (Total arsenic)	
Assay	ICP/MS	
PK parameters (Mean ± SD)	Plasma	Blood
C_0 (µg/mL)	3.01 ± 0.811	10.2 ± 3.29
C_{max} (µg/mL)	3.79 ± 0.321	10.2 ± 3.29
$t_{1/2}$ (hr)	5.05 ± 0.881	6.62 ± 1.15
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	23.1 ± 3.11	26.7 ± 3.40
AUC_{0-inf} (µg·h/mL)	23.3 ± 3.04	26.9 ± 3.45
CL_{tot} (mL/hr/kg)	237 ± 33.0	205 ± 26.6
$V_{d, ss}$ (mL/kg)	1210 ± 92.4	1230 ± 225
$V_{d, z}$ (mL/kg)	1700 ± 115	1990 ± 601

ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; M = Male; PK = Pharmacokinetics; SD = Standard deviation

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4A ラット 18 週間反復投与試験

Report Number: R14-S004-RD		**Location: 4.2.3.2.5**			**Test article: Darinaparsin**					
Report Title: AN 18-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD IN SPRAGUE-DAWLEY RATS										
Species/Strain		Sprague-Dawley rats								
Sex/ No. of Animals		M/4/time points, F/4/time points								
Feeding Condition		Non fasted								
Vehicle/Formulation		Sodium chloride injection								
Method of Administration		Intravenous Daily dosing for consecutive five days, followed by a 16-days pause, repeated for 6 dosing cycle								
Sampling Time		Pre, Immediately after completion of injection (0), 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 hrs on Day 1 and Day 110								
Sample		Plasma								
Dose (mg/kg)		5, 15, 45								
Analyte		Darinaparsin (Total arsenic)								
Assay		ICP/MS								
PK Parameters		5 mg/kg			15 mg/kg			45 mg/kg		
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
Day 1	C_{max} (ng/mL)	159.7	175.0	167.4	572.4	667.1	619.8	3023.7	2313.8	2668.7
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1369	1284	1327	3300	3037	3168	10122	7559	8840
Day 110	C_{max} (ng/mL)	3391.6	1850.2	2562.8	3556.5	3706.7	3631.6	11092.9	14421.7	12757.3
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	46658	21760	34209	52144	34160	43152	50267	54179	52223

Reported C_{max} and AUC_{0-24} of darinaparsin were converted to that of arsenic using the molecular weight (darinaparsin: 411.31, As: 74.92). As conc. = darinaparsin conc. × (74.92 / 411.31).
F = Female; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; M = Male; PK = Pharmacokinetics

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

2.6.5.4B イヌ 18 週間反復投与試験

Report Number: D14-S004-RD		**Location: 4.2.3.2.6**			**Test article: Darinaparsin**					
Report Title: AN 18-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD IN BEAGLE DOGS										
Species/Strain		Beagle dogs								
Sex/ No. of Animals		M/6, F/6								
Feeding Condition		Non fasted								
Vehicle/Formulation		Sodium chloride injection (saline)								
Method of Administration		Intravenous Daily dosing for consecutive five days, followed by a 16-days pause, repeated for 6 dosing cycle								
Sampling Time		Pre, Immediately after completion of injection (0), 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 hrs on Day 1 and Day 110								
Sample		Plasma								
Dose (mg/kg)		3, 10, 30								
Analyte		Darinaparsin (Total arsenic)								
Assay		ICP/MS								
PK Parameters (Mean ± SD)		3 mg/kg			10 mg/kg			30 mg/kg		
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
Day 1	C_{max} (ng/mL)	467.5 ± 44.3	471.8 ± 25.2	469.6 ± 34.4	1419.9 ± 220.9	1494.5 ± 202.5	1457.2 ± 205.8	3782.6 ± 400.7	4605.3 ± 1876.4	4194.0 ± 1363.1
	AUC_{0-24} (ng· h/mL)	2147.0 ± 435.5	1792.0 ± 83.1	1969.5 ± 351.7	6940.3 ± 514.7	7775.2 ± 647.6	7357.8 ± 707.9	19830.6 ± 2091.4	20283.2 ± 2964.6	20056.9 ± 2457.4
	AUC_{0-inf} (ng· h/mL)	2299.7 ± 429.7	1952.4 ± 87.8	2126.1 ± 346.8	7074.3 ± 516.7	7934.8 ± 666.8	7504.6 ± 724.8	20227.6 ± 2165.9	20787.1 ± 3072.6	20507.4 ± 2551.3
	$t_{1/2}$ (h)	2.92 ± 1.07	2.15 ± 0.18	2.54 ± 0.83	4.06 ± 0.23	4.16 ± 0.17	4.11 ± 0.20	4.22 ± 0.13	4.35 ± 0.27	4.29 ± 0.22

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

2.6.5.4B イヌ 18 週間反復投与試験（続き）

Report Number: D14-S004-RD		**Location: 4.2.3.2.6**					**Test article: Darinaparsin**			
Report Title: AN 18-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD IN BEAGLE DOGS										
PK Parameters (Mean ± SD)		3 mg/kg			10 mg/kg			30 mg/kg		
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
Day 110	C_{max} (ng/mL)	488.5 ± 44.9	528.8 ± 68.7	508.7 ± 59.2	1626.6 ± 108.5	1720.7 ± 65.8	1673.6 ± 98.6	5479.7 ± 1182.7	5315.7 ± 1296.1	5397.7 ± 1186.0
	AUC_{0-24} (ng· h/mL)	2798.0 ± 379.4	2680.3 ± 362.6	2739.1 ± 359.1	9035.5 ± 850.7	9629.9 ± 811.2	9332.7 ± 851.1	29309.4 ± 3375.9	27151.1 ± 2358.3	28230.2 ± 2996.4
	AUC_{0-inf} (ng· h/mL)	2877.2 ± 386.9	2770.0 ± 336.0	2823.6 ± 350.0	9323.3 ± 903.2	9895.1 ± 846.2	9609.2 ± 886.3	30150.4 ± 3478.3	27911.5 ± 2492.5	29030.9 ± 3112.9
	$t_{1/2}$ (h)	4.45 ± 0.18	3.99 ± 0.97	4.22 ± 0.71	4.58 ± 0.13	4.46 ± 0.09	4.52 ± 0.12	4.51 ± 0.15	4.57 ± 0.15	4.54 ± 0.14

Reported C_{max}, AUC_{0-24} and AUC_{0-inf} of darinaparsin were converted to that of arsenic using the molecular weight (darinaparsin: 411.31, As: 74.92). As conc. = darinaparsin conc. × (74.92 / 411.31).

F = Female; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; M = Male; PK = Pharmacokinetics; SD = Standard deviation

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

2.6.5.4C ウサギ胚・胎児発生試験

Report Number: Q14-S004-2RP		**Location: 4.2.3.5.2.2**		**Test article: Darinaparsin**	
Report Title: EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN ADMINISTERED INTRAVENOUSLY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS					
Species/Strain	New Zealand White Rabbits				
Sex/ No. of Animals	F/24				
Feeding Condition	Non fasted				
Vehicle/Formulation	Sodium chloride injection (saline)				
Method of Administration	Intravenous				
Sampling Time	Pre, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 hrs on GD6 and GD18				
Sample	Plasma				
Dose (mg/kg)	3, 10, 30				
Analyte	Darinaparsin (Total arsenic)				
Assay	ICP/MS				
PK Parameters (Mean ± SD)	3 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
	GD6	GD18	GD6	GD18	GD6	GD18
C_{max} (ng/mL)	492.4 ± 58.4	580.7 ± 70.1	1408.9 ± 210.1	1422.6 ± 108.3	4993.9 ± 614.7	5677.0 ± 1324.6
AUC_{0-24} (ng· h/mL)	3580.6 ± 506.9	3936.9 ± 383.2	9382.8 ± 1358.1	9393.4 ± 720.1	35638.4 ± 5654.7	37713.9 ± 11000.0
AUC_{0-inf} (ng· h/mL)	3732.3 ± 534.8	4139.5 ± 413.0	9776.8 ± 1482.9	9852.2 ± 830.4	37502.8 ± 6248.5	39893.7 ± 12294.8

Reported C_{max}, AUC_{0-24} and AUC_{0-inf} of darinaparsin were converted to that of arsenic using the molecular weight (darinaparsin: 411.31, As: 74.92). As conc. = darinaparsin conc. × (74.92 / 411.31).

F = Female; GD = Gestation day; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; PK = Pharmacokinetics; SD = Standard deviation

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5A ラット組織内分布

Report Number: SP02-PK-001		**Location: 4.2.2.3.1**		**Test article: [^{76}As]-darinaparsin**	
Report Title: CPDC Study Report: Biodistribution of [^{76}As]-Darinaparsin (Zio-101) in Sprague Dawley Rats					
Species/Strain	Sprague-Dawley rats				
Sex/ No. of Animals	M/2/time points, F/2/time points				
Feeding Condition	Fasted				
Vehicle/Formulation	USP Saline				
Method of Administration	Intravenous				
Sampling Time	0.5, 1, 4, 24, 48 hrs				
Specific activity (mCi/µmole)	Batch#1: 0.09, Batch#3: 0.09, Batch#4: 0.084, Batch#5: 0.091, Batch#6: 0.079				
Dose	30 µCi per rat				
Analyte	Radioactivity				
Assay	Gamma counter				
	%ID/g (Mean ± SEM)				
Tissues	0.5 hr	1hr	4 hr	24 hr	48 hr
Blood	5.26 ± 0.33	4.90 ± 0.62	5.34 ± 0.29	4.87 ± 0.48	5.25 ± 0.38
Adipose	0.17 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.11 ± 0.03
Adrenals	0.44 ± 0.04	0.33 ± 0.07	0.30 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.39 ± 0.04
Bladder	0.40 ± 0.04	0.42 ± 0.08	0.17 ± 0.04	0.21 ± 0.02	0.18 ± 0.10
Bone (Femur)	0.17 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.02
Bone marrow	0.40 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.41 ± 0.04	0.36 ± 0.03	0.31 ± 0.04
Brain	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5.A ラット組織内分布（続き）

Report Number: SP02-PK-001	**Location: 4.2.2.3.1**		**Test article: [^{76}As]-darinaparsin**	
Report Title: CPDC Study Report: Biodistribution of [^{76}As]-Darinaparsin (Zio-101) in Sprague Dawley Rats				
Tissues	%ID/g (Mean ± SEM)			
	0.5 hr	1hr	4 hr	24 hr	48 hr
Caecum + contents	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Eyes	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Heart	0.40 ± 0.05	0.43 ± 0.17	0.56 ± 0.24	0.35 ± 0.09	0.39 ± 0.11
Kidneys	0.52 ± 0.00	0.37 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.34 ± 0.05	0.38 ± 0.02
Large intestine + contents	0.05 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Liver	0.42 ± 0.06	0.35 ± 0.07	0.24 ± 0.02	0.23 ± 0.04	0.25 ± 0.04
Lung	0.84 ± 0.05	0.69 ± 0.13	0.77 ± 0.13	0.59 ± 0.10	0.66 ± 0.04
Pancreas	0.10 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01
Skeletal muscle	0.06 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00
Skin	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.04 ± 0.01
Small intestine + contents	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Spleen	1.01 ± 0.12	1.20 ± 0.19	1.01 ± 0.05	1.04 ± 0.15	0.99 ± 0.09
Stomach	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Thyroid/Trachea	0.37 ± 0.04	0.25 ± 0.04	0.47 ± 0.09	0.29 ± 0.12	0.33 ± 0.03

F = Female; M = Male; USP = United States Pharmacopeia; %ID/g = Percent of injected dose per gram; SEM = Standard error of the mean

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

2.6.5.6A ダリナパルシンを血漿に添加後のタンパク結合

Report Number: 175048B			**Location: 4.2.2.3.2**		**Test article: Darinaparsin**	
Report Title: *In Vitro* Determination of Darinaparsin Protein Binding in Plasma from Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human						
Study system	CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, New Zealand White rabbit, Beagle dog, Cynomolgous monkey and Human plasma (K_2EDTA)					
Method	Each sample was prepared by adding darinaparsin solution (equivalent to 1% of plasma volume) to plasma. If needed, pH of plasma was adjusted to pH7.4. Plasma samples were incubated at 37°C for 30 minutes. After the incubation, each replicate was prepared by adding 1 mL of plasma sample to the reservoir of a Centrifree® ultrafiltration device containing a 30 kDa MWCO membrane (Amicon, Merck) and centrifuged at 2000 g for 30 minutes. Total arsenic in plasma and plasma ultra-filtrate were measured by ICP/MS.					
Nominal Darinaparsin/Arsentic equivalent (µg/mL)	Mean of plasma darinaparsin related arsenic protein binding ± SD (%, n=3)					
	Mouse	Rat	Dog	Rabbit	Monkey	Human
0.55/0.1	NC	NC	29.9 (2.93)*	15.8**	NC	NC
2.75/0.5	85.7 ± 0.96	78.2 ± 1.00	8.73 ± 3.57	84.0 ± 0.74	81.0 ± 2.28	78.3 ± 1.21
13.7/2.5	90.8 ± 0.51	83.8 ± 1.50	11.6 ± 4.43	86.0 ± 1.15	84.2 ± 0.77	82.9 ± 0.11
27.5/5.0	91.2 ± 0.22	84.2 ± 3.60	15.8 ± 5.38	87.9 ± 0.45	83.9 ± 1.32	81.7 ± 1.36
55.5/10.0	94.7 ± 0.87	93.5 ± 1.32	22.4 ± 1.23	93.8 ± 1.32	87.4 ± 3.05	82.3 ± 0.86

NC denotes not calculated because ultra-filtrate arsenic was <LLOQ (0.05 µg/mL).
* denotes mean value calculated from n=2, the other replicate ultra-filtrate arsenic was <LLOQ
** denotes value calculated from n=1, two other replicate ultra-filtrates gave arsenic <LLOQ, suggesting this value is an underestimate
EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantification; MWCO = Molecular weight cut off; SD = Standard deviation
Darinaparsin was highly labile in plasma from all species, therefore the observed fraction bound is the product of possibly multiple arsenic molecules and not darinaparsin alone.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（続き）

2.6.5.6B DMA^Vのタンパク結合

Report Number: 202905		**Location: 4.2.2.3.3**	**Test article: DMA^V**
Report Title: *In Vitro* Determination of Dimethyl arsenic Acid (DMA) Protein Binding in Plasma from Rat, Dog and Human			
Study system	Sprague-Dawley rat, Beagle dog and Human plasma (K_2EDTA)		
Method	Each sample was prepared by adding DMA^V solution (equivalent to 1% of plasma volume) to plasma. If needed, pH of plasma was adjusted to pH7.4. Plasma samples were incubated at 37°C for 30 minutes. After the incubation, each replicate was prepared by adding 1 mL of plasma sample to the reservoir of a Centrifree® ultrafiltration device containing a 30 kDa MWCO membrane (Amicon, Merck) and centrifuged at 2000 g for 30 minutes. Total arsenic in plasma and plasma ultra-filtrate were measured by ICP/MS.		
Nominal DMA^V/Arsentic equivalent (µg/mL)	Mean of plasma DMA^V related arsenic protein binding ± SD (%, n=3)		
	Rat	Dog	Human
0.184/0.1	0.00	1.01 ± 2.28	0.00
1.84/1	0.00	0.00	0.00
18.4/10	0.00	0.00	0.00

EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; MWCO = Molecular weight cut off; SD = Standard deviation
Protein binding is represented as 0.00 if calculated value is negative.

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験はない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8A 血球移行性

Report Number: 202908	**Location: 4.2.2.3.4**		**Test article: Darinaparsin**
Report Title: *In Vitro* Determination of Blood/Plasma Distribution of Darinaparsin in Rat, Dog and Human			
Study system	Sprague-Dawley rat, Beagle dog and Human blood		
Method	For each species, blood was pre-incubated at 37ºC for 30 minutes. Each sample was prepared by adding darinaparsin solution (equivalent to 1% of blood volume) to give blood samples containing darinaparsin at concentrations of 0.55, 5.5 and 55.5 µg/mL (equivalent to arsenic concentrations of 0.1, 1 and 10.0 µg/mL) in triplicate. Samples were briefly rotary mixed and incubated at 37ºC for up to 30 minutes. Following incubation, blood was transferred to haematocrit capillaries and centrifuged (10500 g × 5 minutes, room temperature). The Haematocrit was calculated using haematocrit reader. The remaining incubated blood sample was centrifuged to obtain plasma (1800 g × 15 minutes, 4ºC). Blood and plasma concentrations of arsenic were measured by ICP/MS.		
Results	Blood to plasma concentration ratio (Mean ± SD, n=3)		
Darinaparsin/Arsentic equivalent (µg/mL)	Rat	Dog	Human
0.55/0.1	1.53 ± 0.144	NA	NA
5.5/1.0	2.26 ± 0.282	10.8 ± 0.155	7.00 ± 0.0280
55.5/10.0	6.41 ± 0.951	8.60 ± 0.185	5.53 ± 0.288

ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; MWCO = Molecular weight cut off ; NA = Value not calculated due to plasma value extrapolated below limit of quantification (<50 ng/mL); SD ＝ Standard deviation
Darinaparsin was highly labile in plasma from all species, therefore the observed blood/plasma ratio is the product of possibly multiple arsenic molecules and not darinaparsin alone.

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9A イヌ *in vivo* 代謝試験

Report Number: 202909			**Location: 4.2.2.4.1**		**Test article: Darinaparsin**		
Report Title: Metabolism of Darinaparsin following administration in Dogs							
Species/Strain	Beagle dogs						
Sex/ No. of Animals	M/3						
Feeding Condition	Non fasted						
Vehicle/Formulation	Saline						
Method of Administration	Infusion for 5 min						
Sampling Time	Plasma: 0, 1, 4, 8 hrs following the end of the infusion, Urine: 0-8, 8-24, 24-48 hrs, Feces: 0-24hrs						
Sample	Plasma, Urine, Feces						
Dose (mg/kg)	30						
Analyte	Darinaparsin and metabolites						
Assay	LC-ICP/MS and LC-MS						
Results	Plasma-% Total peak area (Mean ± SD*, n=3)						
Time (hr)	Unknown Rt = 0.89 min.	DMA^{III} Rt = 1.08 min.	DMA^{V} Rt = 1.37 min.	Unknown Rt = 2.12 min.	$DMMTA^{V}$ Rt = 2.34 min.	Unknown Rt = 4.46 min.	Darinaparsin Rt = 21.6 min.
0	0.0253 ± 0.0227	0.147 ± 0.0580	98.6 ± 0.794	0.0139 ± 0.0240	0.992 ± 0.615	0.199 ± 0.117	0.0658 ± 0.0628
1	ND	0.0435 ± 0.00423	99.8 ± 0.100	ND	0.152 ± 0.0964	ND	ND
4	ND	0.135 ± 0.0185	99.7 ± 0.0577	ND	0.120 ± 0.0414	ND	ND
8	ND	0.396 ± 0.0855	99.4 ± 0.100	ND	0.191 ± 0.0427	ND	ND

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9A イヌ *in vivo* 代謝試験（続き）

Report Number: 202909	**Location: 4.2.2.4.1**	**Test article: Darinaparsin**

Report Title: Metabolism of Darinaparsin following administration in Dogs

Results	Urine-% Total peak area (Mean ± SD*, n=3)				
Time (hrs)	Unknown Rt = 1.05 min.	DMA^V Rt = 1.21 min.	$DMMTA^V$ Rt = 2.28 min.	$TMAsO^V$ Rt = 2.87 min.	Unknown Rt =8.22 min.
0-8 (n=2)	ND	99.9	0.0707	0.00185	0.00292
0-24	0.000625 ± 0.000555	99.9 ± 0.0202	0.0849 ± 0.0192	0.00233 ± 0.00111	0.00178 ± 0.000145
0-48	0.00219 ± 0.00951	99.9 ± 0.00854	0.0965 ± 0.00799	0.00241 ± 0.00111	0.00171 ± 0.000159

	Feces-% Total peak area (Mean ± SD, n=3)						
Time (hrs)	Unknown Rt = 1.05 min.	DMA^V Rt = 1.19 min.	DMA^V Rt = 1.35 min.	DMA^V total	Unknown Rt =1.66 min.	$DMMTA^V$ Rt = 2.29 min.	$TMAsO^V$ Rt = 2.859 min.
0-24	0.606 ± 0.595	39.7 ± 1.25	44.2 ± 3.66	83.9 ± 4.90	4.53 ± 1.78	10.5 ± 3.44	0.422 ± 0.308

*: When the individual value was ND, average was calculated as zero.
DMA^{III} = Dimethyl arsinous acid; DMA^V = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^V$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; F = Female; LC-ICP/MS = High performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry; LC-MS = High performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry; M = Male; ND = Not detected; Rt = Retention time; SD = Standard deviation; $TMAsO^V$ = Trimethyl arsenic oxide

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

2.6.5.9B サル *in vivo* 代謝試験

Report Number: 8335261	**Location: 4.2.2.4.2**	**Test article: Darinaparsin**
Report Title: Metabolism of Darinaparsin following intravenous administration in the monkey		
Species/Strain	Cynomolgus monkeys	
Sex/ No. of Animals	M/2, F/2	
Feeding Condition	Fasted	
Vehicle/Formulation	Sterile water for injection	
Method of Administration	Infusion for 1 hr	
Sampling Time	Plasma: Pre, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 and 72 hrs, Urine: 0-24, 24-48 and 48-72 hrs	
Sample	Plasma, Urine	
Dose (mg/kg)	25	
Analyte	Darinaparsin and metabolites	
Assay	LC-ICP/MS and LC-MS/MS	

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

2.6.5.9B サル *in vivo* 代謝試験（続き）

Report Number: 8335261			**Location: 4.2.2.4.2**			**Test article: Darinaparsin**	
Report Title: Metabolism of Darinaparsin following intravenous administration in the monkey							
Results	M				F			
	Plasma-% Total peak area							
Time (hr)	Probable AS(III) Rt = 1.5 min.	DMA^V Rt = 1.8 min.	$DMMTA^V$ Rt = 2.9 min.	$TMAsO^V$ Rt = 3.6 min.	Probable AS(III) Rt = 1.5 min.	DMA^V Rt = 1.8 min.	$DMMTA^V$ Rt = 2.9 min.	$TMAsO^V$ Rt = 3.6 min.
1	ND	98.4	1.62	ND	1.19	96.6	2.25	ND
2	0.46	98.3	1.16	0.04	0.76	97.8	1.37	0.06
4	3.10	96.0	0.78	0.08	4.39	94.4	1.10	0.15
8	5.87	92.5	1.44	0.21	6.81	91.6	1.35	0.24
AUC Pool*	1.61	96.8	1.34	0.29	2.75	95.9	1.18	0.20
	Urine-% Total peak area							
Time (hr)	DMA^V Rt =1.5 min.	Unknown Rt =1.8 min.	$DMMTA^V$ Rt =2.9 min.	$TMAsO^V$ Rt =3.6 min.	DMA^V Rt =1.5 min.	Unknown Rt =1.8 min.	$DMMTA^V$ Rt =2.9 min.	$TMAsO^V$ Rt =3.6 min.
0-48	98.0	0.89	0.78	0.37	97.7	0.88	1.20	0.22

*: Plasma pools were prepared for male and female monkey to be representative of the majority of arsenic detected over the time course (0.75-24 hrs).
DMA^V = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^V$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; F = Female; LC-ICP/MS = High performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry; LC-MS/MS = High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry; M = Male; ND = Not detected; Rt = retention time; $TMAsO^V$ = Trimethyl arsenic oxide

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

2.6.5.10A ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝

Report Number: 8335-238		**Location: 4.2.2.4.3**		**Test article: Darinaparsin**		
Report Title: *In vitro* Metabolism of Darinaparsin in Human Hepatocytes to generate samples for LC-ICP/MS method development						
Study system	Human hepatocytes (mixed gender pool from 10 donors: 5M and 5F)					
Method	Human hepatocyte (approximately 7×10^5 cells/well) were incubated with darinaparsin (final concentration:10 µmol/L) and 5 mmol/L glutathione and buffer (total volume 400µL) at 37ºC, then the reaction was stopped at 0, 1, 2 and 4 hrs. Samples were analysed by LC-MS/MS and LC-ICP/MS.					
Results	% Total peak area					
	Time (hr)	DMA^V Rt = 1.50 min.	$DMMTA^V$ Rt = 3.44 min.	Imp2 Rt = 6.50 min.	DMA^{III}-Cysteine Rt = 9.03 min.	$DMMTA^VGS$ Rt = 18.3 min.	Darinaparsin Rt = 25.08 min.
Buffer	0	29.9	ND	0.08	ND	1.49	68.5
	1	42.8	0.11	0.09	0.18	1.19	55.6
	2	56.1	0.18	0.10	ND	1.30	42.3
	4	68.5	0.14	0.23	0.18	2.04	28.9
Hepatocytes	0	44.2	0.93	0.10	0.29	0.10	54.4
	1	52.1	2.36	0.13	0.95	0.13	44.3
	2	59.7	6.85	0.25	2.07	ND	31.1
	4	59.3	14.5	0.25	2.54	0.31	23.1

DMA^V = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^V$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; DMA^{III}-Cysteine = Dimethyl arsenic acid cysteine; $DMMTA^VGS$ = Dimethyl arsinothioyl glutathione; F = Female; Imp2 = Unidentified; LC-ICP/MS = High performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry; LC-MS/MS = High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry; M = Male; Rt = Retention time

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験はない。

2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.15 項に記載した。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13A ラットでの排泄

Report Number: SP02-PK-001		**Location: 4.2.2.3.1**		**Test article: [^{76}As]-darinaparsin**	
Report Title: CPDC Study Report: Biodistribution of [^{76}As]-Darinaparsin (Zio-101) in Sprague Dawley Rats					
Species/Strain	Sprague-Dawley rats				
Sex/ No. of Animals	M/2/time points, F/2/time points				
Feeding Condition	Fasted				
Vehicle/Formulation	USP Saline				
Method of Administration	Intravenous				
Sampling Time	0-4, 0-24, 0-48 hrs				
Specific activity (mCi/µmole)	Batch#1: 0.09, Batch#3: 0.09, Batch#4: 0.084, Batch#5: 0.091, Batch#6: 0.079				
Dose	30 µCi per rat				
Analyte	Radioactivity				
Assay	Gamma counter				
Results	Mean ± SD				
Time (hrs)	0.5	1	4	24	48
Injected Dose (ID)	31.95 ± 1.59	29.04 ± 1.23	31.85 ± 0.77	31.87 ± 2.91	30.63 ± 1.52
%ID Total Organs	7.43 ± 1.76	6.76 ±1.06	5.86 ± 1.30	5.10 ± 0.93	5.48 ± 0.65
%ID Urine	ND		1.52 ± 0.41	1.87 ± 0.30	2.29 ± 0.85
%ID Feces			0.01 ± 0.01	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.02
%ID Residual Carcass	42.47 ± 8.24	33.04 ± 7.54	37.64 ± 13.87	33.20 ± 4.20	35.22 ± 8.83
%ID Collected Blood*	45.08 ± 9.72	43.49 ± 5.52	40.55 ± 12.27	47.36 ± 7.15	41.62 ± 3.00
%ID Recovered	94.97 ± 10.83	83.29 ± 10.35	85.58 ± 2.59	87.60 ± 7.08	84.68 ± 7.68

ND = Not determined; SD = Standard deviation; USP = United States Pharmacopeia
Mass balance for individual animals is expressed as percent of the injected dose (%ID) recovered. Group averages are presented as mean %ID with standard deviation.
*: Collected blood is the sum of activity in the counting sample and exsanguination syringe.

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13B　イヌでの排泄

Report Number: [redacted]473-002	**Location: 4.2.2.5.1**		**Test article: Darinaparsin**
Report Title: SP-02L を雄性イヌに単回静脈内投与したときの血中ヒ素濃度及び尿並びに糞中ヒ素排泄率			
Species/Strain	Beagle dogs		
Sex/ No. of Animals	M/3		
Feeding Condition	Non fasted		
Vehicle/Formulation	Saline		
Method of Administration	Infusion for 5 min		
Sampling Time	Urine: 0-8, 8-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168 hrs Feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168 hrs		
Sample	Urine, Feces		
Dose (mg/kg)	30		
Analyte	Darinaparsin (Total arsenic)		
Assay	ICP/MS		
Results	Cumulative excretion (% of dose) (Mean ± SD, n=3)		
Time (hrs)	Urine	Feces	Total
0-8	33.16 ± 30.34	-	-
0-24	86.06 ± 2.56	1.14 ± 0.30	87.20 ± 2.73
0-48	91.38 ± 3.86	1.14 ± 0.30	92.53 ± 3.87
0-72	92.29 ± 3.70	1.14 ± 0.30	93.43 ± 3.71
0-96	92.85 ± 3.57	1.14 ± 0.30	93.99 ± 3.54
0-120	92.85 ± 3.57	1.14 ± 0.30	93.99 ± 3.54
0-144	92.85 ± 3.57	1.14 ± 0.30	93.99 ± 3.54
0-168	92.85 ± 3.57	1.14 ± 0.30	93.99 ± 3.54

- = Not planed; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; M = Male; SD =Standard deviation

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13C　サルでの排泄

Report Number: 8335261	**Location: 4.2.2.4.2**	**Test article: Darinaparsin**
Report Title: Metabolism of Darinaparsin following intravenous administration in the monkey		
Species/Strain	Cynomolgus monkey	
Sex/ No. of Animals	M/2, F/2	
Feeding Condition	Fasted	
Vehicle/Formulation	Sterile water for injection	
Method of Administration	Infusion for 1 hr	
Sampling Time	0-24, 24-48 and 48-72 hrs	
Sample	Urine	
Dose (mg/kg)	25	
Analyte	Darinaparsin	
Assay	LC-ICP/MS	

Results	M					F				
Time (hrs)	Animal	Dose (mg)	Dose of As (µg)	% dose As	Mean % dose	Animal	Dose (mg)	Dose of As (µg)	% dose As	Mean % dose
0 - 24	101M	75	13650	48.0	53.4	103F	67.5	12285	63.9	65.1
24 - 48				20.7	15.9				11.7	12.7
48 - 72				4.18	3.76				2.93	2.93
Total				72.9	73.1				78.6	80.7
0 - 24	102M	74.5	13559	58.8		104F	66.75	12149	66.2	
24 - 48				11.2					13.6	
48 - 72				3.35					2.92	
Total				73.4					82.8	

F = Female; LC-ICP/MS = High performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry; M = Male

2.6.5.14　　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験はない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15A CYP 阻害

Report Number: [redacted]473-012	**Location: 4.2.2.6.1**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験

Method	Reversible and time-dependent inhibition of CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A) activities were assessed. Human liver microsomes from a pool of 150 individuals were incubated with probe substrates in the presence or absence of darinaparsin, DMA^V (2, 20 and 200 µmol/L) and specific inhibitors. To distinguish between reversible and time-dependent inhibition, darinaparsin or DMA^V was preincubated with human liver microsomes for 0 minute (reversible) or 30 minutes (time-dependent) without or with an NADPH regenerating system at 37°C, respectively. After the incubation for the designated time, reaction was stopped by adding an ice-cold acetonitrile. $K_{I, app}$ and K_{inact} of darinaparsin were determined for CYP2B6, CYP2C9 and CYP2C19. Darinaparsin (CYP2B6: 2-200 µmol/L, CYP2C9: 25-400 µmol/L, CYP2C19: 2-100 µmol/L) was preincubated for 0, 5, 10, 20 and 30 minutes with NADPH regenerating system. After the preincubation, a portion of these incubation mixture was added to probe substrates and incubated for the designated time. Reaction was stopped by adding an ice-cold acetonitrile. After the sample preparation, concentration of each probe substrate was measure by LC-MS/MS or liquid scintillation counter.

Results CYP isoforms (Probe substrate)	Test article	Concentration (µmol/L)	Preincubation: 0 minutes		Preincubation: 30 minutes	
			Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)	Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)
CYP1A2 (Phenacetin: 50 µmol/L)	Darinaparsin	2	94.6	5.4	89.4	10.6
		20	72.0	28.0	64.0	36.0
		200	21.7	78.3	12.6	87.4
	DMA^V	2	96.3	3.7	92.1	7.9
		20	97.9	2.1	93.9	6.1
		200	95.0	5.0	96.0	4.0
	α-Naphthoflavone	0.05	23.9	76.1	46.7	53.3
	Furafylline	1	43.7	56.3	22.3	77.7

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15A CYP 阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-012	**Location: 4.2.2.6.1**	**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験

Results CYP isoforms (Probe substrate)	Test article	Concentration (μmol/L)	Preincubation: 0 minutes		Preincubation: 30 minutes	
			Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)	Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)
CYP2B6 (Bupropion: 80 μmol/L)	Darinaparsin	2	110.2	-10.2	91.1	8.9
		20	119.0	-19.0	60.7	39.3
		200	135.7	-35.7	45.4	54.6
	DMA^{V}	2	113.6	-13.6	96.4	3.6
		20	113.2	-13.2	91.5	8.5
		200	102.8	-2.8	94.3	5.7
	Sertraline	50	12.1	87.9	8.3	91.7
	Thiotepa	50	17.9	82.1	4.4	95.6
CYP2C8 (Paclitaxel: 7.5 μmol/L)	Darinaparsin	2	87.3	12.7	93.4	6.6
		20	42.9	57.1	43.4	56.6
		200	14.0	86.0	5.6	94.4
	DMA^{V}	2	97.3	2.7	105.2	-5.2
		20	87.6	12.4	104.0	-4.0
		200	98.8	1.2	103.6	-3.6
	Trimethoprim	200	29.4	70.6	33.1	66.9
	Phenelzine	500	25.0	75.0	12.9	87.1

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15A CYP 阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-012	**Location: 4.2.2.6.1**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験

Results CYP isoforms (Probe substrate)	Test article	Concentration (μmol/L)	Preincubation: 0 minutes		Preincubation: 30 minutes	
			Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)	Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)
CYP2C9 (Diclofenac: 10 μmol/L)	Darinaparsin	2	126.0	-26.0	100.2	-0.2
		20	146.0	-46.0	100.3	-0.3
		200	144.4	-44.4	42.6	57.4
	DMA^V	2	107.3	-7.3	96.3	3.7
		20	104.9	-4.9	95.2	4.8
		200	111.7	-11.7	96.9	3.1
	Sulfaphenazole	10	5.9	94.1	5.8	94.2
	Tienilic acid	5	22.9	77.1	4.1	95.9
CYP2C19 (*S*-Mephenytoin: 30 μmol/L)	Darinaparsin	2	102.8	-2.8	97.0	3.0
		20	104.1	-4.1	66.8	33.2
		200	63.6	36.4	22.7	77.3
	DMA^V	2	92.9	7.1	100.7	-0.7
		20	105.8	-5.8	102.8	-2.8
		200	102.2	-2.2	99.5	0.5
	Benzylnirvanol	1	22.3	77.7	21.2	78.8
	Ticlopidine	1	24.0	76.0	9.9	90.1

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15A CYP 阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-012	**Location: 4.2.2.6.1**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験

Results CYP isoforms (Probe substrate)	Test article	Concentration (μmol/L)	Preincubation: 0 minutes		Preincubation: 30 minutes	
			Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)	Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)
CYP2D6 (Bufuralol: 10 μmol/L)	Darinaparsin	2	104.9	-4.9	100.8	-0.8
		20	117.8	-17.8	119.2	-19.2
		200	125.1	-25.1	117.5	-17.5
	DMA^V	2	100.7	-0.7	102.2	-2.2
		20	98.8	1.2	111.8	-11.8
		200	98.5	1.5	105.0	-5.0
	Quinidine	0.5	26.6	73.4	37.1	62.9
	Paroxetine	1	47.8	52.2	20.9	79.1
CYP3A (Midazolam: 4 μmol/L)	Darinaparsin	2	88.9	11.1	90.3	9.7
		20	59.9	40.1	57.1	42.9
		200	35.5	64.5	10.4	89.6
	DMA^V	2	106.1	-6.1	97.9	2.1
		20	100.2	-0.2	98.7	1.3
		200	92.9	7.1	101.7	-1.7
	Ketoconazole	0.05	26.5	73.5	33.3	66.7
	Troleandomycin	5	45.9	54.1	22.2	77.8

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15A　CYP 阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-012	**Location: 4.2.2.6.1**		**Test article: Test article: Darinaparsin, DMA^V**			
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験						
Results CYP isoforms (Probe substrate)	Test article	Concentration (μmol/L)	Preincubation: 0 minutes		Preincubation: 30 minutes	
			Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)	Residual enzyme activity (%)	Inhibition ratio (%)
CYP3A (Testosterone: 40 μmol/L)	Darinaparsin	2	85.2	14.8	86.9	13.1
		20	69.6	30.4	55.4	44.6
		200	44.0	56.0	2.1	97.9
	DMA^V	2	102.7	-2.7	95.0	5.0
		20	98.4	1.6	84.5	15.5
		200	98.0	2.0	87.1	12.9
	Ketoconazole	0.05	38.9	61.1	48.6	51.4
	Troleandomycin	5	73.8	26.2	25.5	74.5

CYP = Cytochrome P450; NADPH = Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; $K_{I, app}$= Apparent inhibitor concentration producing half the maximal rate of inactivation; K_{inact} = Maximum inactivation rate constant
Residual enzyme activity (%) = mean enzyme activity in the each sample/ mean enzyme activity in each control sample × 100
Inhibition ratio (%) = 100 - residual enzyme activity

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15B CYP 誘導

Report Number: [redacted]473-003	**Location: 4.2.2.6.2**	**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のヒト凍結肝細胞を用いた CYP 酵素誘導試験

Method	Human cryopreserved hepatocytes from 3 separate donor were incubated for 72 hours with darinaparsin, DMA^{V}, positive control inducers (omeprazole, phenobarbital, rifampicin) and solvent vehicle controls (n = 2 for each donor). The medium was replaced daily with fresh medium containing darinaparsin, DMA^{V} or the controls. After treatment, the cells were harvested to isolate microsomes for the analysis of mRNA levels by real-time PCR to assess the effect of darinaparsin and DMA$_{V}$ on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 mRNA expression.

Results	Concentrations (µmol/L)	Lot No.	Induction ratio mRNA (fold)					
			CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Darinaparsin	0.2	DQB	1.39	1.36	1.41	1.15	1.17	1.12
		Hu8160	1.87	1.54	1.61	1.79	1.25	1.91
		Hu1389	1.21	1.32	1.35	1.24	1.13	1.31
		Mean ± SD	1.49 ± 0.34	1.41 ± 0.12	1.46 ± 0.14	1.39 ± 0.35	1.18 ± 0.06	1.45 ± 0.41
	0.6	DQB	1.45	2.22	2.18	1.79	1.47	1.76
		Hu8160	1.86	2.29	2.12	2.31	1.05	4.18
		Hu1389	1.37	1.87	1.82	1.48	1.14	2.05
		Mean ± SD	1.56 ± 0.26	2.13 ± 0.23	2.04 ± 0.19	1.86 ± 0.42	1.22 ± 0.22	2.66 ± 1.32
	2	DQB	0.962	2.10	0.921	1.33	1.41	1.28
		Hu8160	1.19	2.23	1.08	2.07	1.34	5.09
		Hu1389	0.966	2.39	1.43	1.53	1.24	2.22
		Mean ± SD	1.04 ± 0.13	2.24 ± 0.15	1.14 ± 0.26	1.64 ±0.38	1.33 ± 0.09	2.86 ± 1.98
	6	DQB	0.188	1.31	0.695	0.570	0.673	0.119
		Hu8160	0.137	0.667	0.162	1.05	0.945	0.286
		Hu1389	0.078	1.64	0.327	0.777	0.622	0.129
		Mean ± SD	0.134 ± 0.055	1.21 ± 0.49	0.395 ± 0.273	0.799 ± 0.241	0.747 ± 0.174	0.178 ± 0.094

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15B　CYP 誘導（続き）

Report Number: [redacted]473-003	**Location: 4.2.2.6.2**	**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のヒト凍結肝細胞を用いた CYP 酵素誘導試験		

Results	Concentrations (μmol/L)	Lot No.	Induction ratio mRNA (fold)					
			CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
DMA^{V}	0.2	DQB	1.25	1.23	1.27	1.06	1.22	0.815
		Hu8160	1.51	1.27	1.39	1.48	0.852	1.19
		Hu1389	1.36	1.35	1.43	1.41	0.853	1.45
		Mean ± SD	1.37 ± 0.13	1.28 ± 0.06	1.36 ± 0.08	1.32 ± 0.23	0.975 ± 0.212	1.15 ± 0.32
	0.6	DQB	1.18	1.25	1.31	1.32	1.18	0.967
		Hu8160	1.64	1.62	1.50	1.56	0.835	1.21
		Hu1389	1.50	1.85	1.73	1.37	0.833	1.57
		Mean ± SD	1.44 ± 0.24	1.57 ± 0.30	1.51 ± 0.21	1.42 ± 0.13	0.949 ± 0.200	1.25 ± 0.30
	2	DQB	1.21	1.37	1.26	1.48	1.12	0.940
		Hu8160	1.65	1.71	1.64	1.68	0.803	1.27
		Hu1389	1.74	2.37	2.02	1.58	1.01	2.05
		Mean ± SD	1.53 ± 0.28	1.82 ± 0.51	1.64 ± 0.38	1.58 ± 0.10	0.978 ± 0.161	1.42 ± 0.57
	6	DQB	1.37	1.76	1.38	1.45	1.15	0.951
		Hu8160	1.82	2.05	1.76	1.89	0.748	1.51
		Hu1389	1.65	3.07	2.71	1.77	0.921	2.48
		Mean ± SD	1.61 ± 0.23	2.29 ± 0.69	1.95 ± 0.69	1.70 ± 0.23	0.940 ± 0.202	1.65 ± 0.77
	20	DQB	1.55	2.01	1.78	1.69	1.21	1.30
		Hu8160	1.94	2.41	1.88	1.82	0.849	2.42
		Hu1389	0.793	2.31	1.34	1.35	0.943	1.39
		Mean ± SD	1.43 ± 0.58	2.24 ± 0.21	1.67 ± 0.29	1.62 ± 0.24	1.00 ± 0.19	1.70 ± 0.62

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15B　CYP 誘導（続き）

Report Number: [redacted]473-003	**Location: 4.2.2.6.2**	**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のヒト凍結肝細胞を用いた CYP 酵素誘導試験

Results	Concentrations (μmol/L)	Lot No.	Induction ratio mRNA (fold)					
			CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Omeprazole	50	DQB	84.9	NA	NA	NA	NA	NA
		Hu8160	163					
		Hu1389	65.8					
		Mean ± SD	105 ± 51					
Phenobarbital	1000	DQB	NA	8.95	2.99	2.39	1.86	NA
		Hu8160		11.2	3.00	2.97	0.894	
		Hu1389		10.9	3.35	2.15	1.23	
		Mean ± SD		10.4 ± 1.2	3.11 ± 0.21	2.50 ± 0.42	1.33 ± 0.49	
Rifampicin	10	DQB	NA	NA	3.50	2.46	1.73	3.20
		Hu8160			3.77	2.85	0.838	7.25
		Hu1389			2.82	1.54	1.02	3.82
		Mean ± SD			3.36 ± 0.49	2.28 ± 0.67	1.20 ± 0.47	4.76 ± 2.18

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15B　CYP 誘導（続き）

Report Number: [redacted]473-003		**Location: 4.2.2.6.2**		**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**	
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のヒト凍結肝細胞を用いた CYP 酵素誘導試験					
Test article	CYP isoforms	Lot. Number	EC_{50} (μmol/L)		R_{max}(fold)	
			Estimate	SE	Estimate	SE
Darinaparsin	CYP2B6	DQB	0.285	0.433	2.40	0.59
		Hu8160	0.232	0.253	2.49	0.41
		Hu1389	0.821	0.265	2.99	0.24
	CYP2C9	Hu8160	0.0856	0.1263	2.25	0.30
	CYP3A4	Hu8160	0.558	0.463	6.45	1.52
		Hu1389	0.448	0.434	2.58	0.48
DMA^{V}	CYP2B6	DQB	4.65	2.32	2.23	0.18
		Hu8160	1.63	0.95	2.42	0.18
		Hu1389	1.42	0.42	3.50	0.22
	CYP2C8	Hu1389	1.61	1.09	3.05	0.42
	CYP3A4	Hu1389	1.26	0.64	2.74	0.25

Parameter expression of R_{max} in WinNonlin is E_{max}.
CYP ＝Cytochrome P450; mRNA = Messenger ribonucleic acid; NA = Not applicable; PCR = polymerase chain reaction; SE = Standard error

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C　トランスポーター基質認識性

Report Number: [redacted]473-005				**Location: 4.2.2.6.3**		**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**	
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のトランスポーター基質認識性試験							
Method	For ABC transporters (P-gp and BCRP), darinaparsin or DMA^{V} were incubated with Caco-2 cells and the probe inhibitors. Cells were preincubated for at least 20 minutes at 37°C. Reactions were started by the addition of darinaparsin or DMA^{V} containing HBSS buffer with/without inhibitors to apical or basolateral membrane, then incubated for 60, 90 and 120 minutes. Darinaparsin and DMA^{V} concentration in HBSS buffer at each sampling point was measured by ICP/MS. For SLC transporters, darinaparsin and DMA^{V} were incubated with OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2-expressed HEK cells and the probe inhibitors. Cells were preincubated for 5 minutes at 37°C. Reactions were started by the addition of darinaparsin or DMA^{V} containing HBSS buffer with/without inhibitors. After the incubation for 2, 5 and 10 minutes at 37°C, reaction was stopped by adding of ice-cold buffer. Then, cells were harvested. Darinaparsin and DMA^{V} concentration in cell at each sampling point was measured by ICP/MS.						
Results Cells	Test article	Inhibitor	Incubation time (min)	P_{app} (10^{-6}cm/sec) (Mean ± SD, n=3)		P_{app} ratio	Residual ratio of P_{app} ratio (%)
				Apical to basal	Basal to apical		
Caco-2	Darinaparsin 10 µmol/L	-	60	0.296 ± 0.0272	0.179 ± 0.0142	0.605	NA
			90	0.245 ± 0.0122	0.178 ± 0.0102	0.727	NA
			120	0.222 ± 0.0107	0.176 ± 0.0159	0.793	100.0
		Zosuquidar 1 µmol/L	120	0.220 ± 0.00895	0.198 ± 0.0157	0.900	113.5
		Ko143 10 µmol/L	120	0.217 ± 0.00238	0.196 ± 0.0147	0.903	113.9
	DMA^{V} 10 µmol/L	-	60	NC	NC	NC	NA
			90	NC	NC	NC	NA
			120	NC	NC	NC	NC
		Zosuquidar 1 µmol/L	120	NC	NC	NC	NC
		Ko143 10 µmol/L	120	NC	NC	NC	NC

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C　トランスポーター基質認識性（続き）

Report Number: [redacted]473-005		**Location: 4.2.2.6.3**		**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**		
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のトランスポーター基質認識性試験						
Results / Cells	Test article	Inhibitor	Incubation time (min)	P_{app} (10^{-6}cm/sec) (Mean ± SD, n=3)		P_{app} ratio	Residual ratio of P_{app} ratio (%)
				Apical to basal	Basal to apical		
Caco-2	^{3}H-Digoxin 1 µmol/L (Positive Control)	-	120	0.381 ± 0.0229	26.9 ± 1.24	70.6	100.0
		Zosuquidar 1 µmol/L	120	3.95 ± 0.231	10.1 ± 0.340	2.56	3.6
	^{3}H-Estrone sulfate 1 µmol/L (Positive Control)	-	120	4.56 ± 1.08	34.2 ± 0.985	7.50	100.0
		Ko143 10 µmol/L	120	7.68 ± 0.148	9.87 ± 0.270	1.29	17.2

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C　トランスポーター基質認識性（続き）

Report Number: [redacted]473-005		**Location: 4.2.2.6.3**		**Test article: Darinaparsin, DMA^V**			
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター基質認識性試験							
Transporters	Test article	Inhibitor (Cyclosporin A: 3 µmol/L)	Incubation time (min)	Uptake rate (µg/min/mg protein)* (Mean ± SD, n=3)		Uptake rate ratio	Residual ratio of uptake rate (%)
				Control	OATP1B1		
OATP1B1	Darinaparsin 10 µmol/L	-	2	2.09 ± 0.0484	1.94 ± 0.0459	0.928	#
		+	2	2.07 ± 0.0245	1.61 ± 0.0283	0.778	#
		-	5	1.44 ± 0.0168	1.30 ± 0.0324	0.903	#
		+	5	1.32 ± 0.0370	1.05 ± 0.0137	0.795	#
		-	10	1.02 ± 0.0164	0.890 ± 0.0130	NA	NA
	DMA^V 10 µmol/L	-	2	NC	NC	NC	NC
		+	2	NC	NC	NC	NC
		-	5	NC	NC	NC	NC
		+	5	NC	NC	NC	NC
		-	10	NC	NC	NA	NA
	^{3}H-Estrone sulfate 0.005 µmol/L (Positive control)	-	2	0.00633 ± 0.000511	0.260 ± 0.00923	NC	100.0
		+	2	0.00668 ± 0.000295	0.0309 ± 0.00111	NC	9.5

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C　トランスポーター基質認識性（続き）

Report Number: [redacted]473-005			**Location: 4.2.2.6.3**		**Test article: Darinaparsin, DMA^V**		
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMAv）のトランスポーター基質認識性試験							
Transporters	Test article	Inhibitor (Cyclosporin A: 3 μmol/L)	Incubation time (min)	Uptake rate (μg/min/mg protein)* (Mean ± SD, n=3)		Uptake rate ratio	Residual ratio of uptake rate (%)
				Control	OATP1B3		
OATP1B3	Darinaparsin 10 μmol/L	-	2	2.16 ± 0.153	2.22 ± 0.0982	1.03	#
		+	2	2.00 ± 0.0686	1.71 ± 0.225	0.855	#
		-	5	1.29 ± 0.0431	1.15 ± 0.0315	0.891	#
		+	5	1.36 ± 0.116	1.02 ± 0.0407	0.750	#
		-	10	0.896 ± 0.0368	0.823 ± 0.0218	NA	NA
	DMA^V 10 μmol/L	-	2	NC	NC	NC	NC
		+	2	NC	NC	NC	NC
		-	5	NC	NC	NC	NC
		+	5	NC	NC	NC	NC
		-	10	NC	NC	NA	NA
	^{3}H-Estradiol 17β-D-glucuronide 1 μmol/L (Positive control)	-	2	0.724 ± 0.0200	2.99 ± 0.0224	NC	100.0
		+	2	0.846 ± 0.0692	0.986 ± 0.163	NC	6.2

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C　トランスポーター基質認識性（続き）

Report Number: [redacted]473-005			**Location: 4.2.2.6.3**		**Test article: Darinaparsin, DMA^V**		
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター基質認識性試験							
Transporters	Test article	Inhibitor (Probenecid: 50 µmol/L)	Incubation time (min)	Uptake rate (µg/min/mg protein)* (Mean ± SD, n=3)		Uptake rate ratio	Residual ratio of uptake rate (%)
				Control	OAT1		
OAT1	Darinaparsin 10 µmol/L	-	2	2.02 ± 0.0276	2.05 ± 0.0267	1.01	#
		+	2	1.90 ± 0.0387	1.77 ± 0.0411	0.932	#
		-	5	1.31 ± 0.00859	1.41 ± 0.0551	1.08	#
		+	5	1.18 ± 0.0273	1.19 ± 0.0171	1.01	#
		-	10	0.904 ± 0.0133	0.963 ± 0.0153	NA	NA
	DMA^V 10 µmol/L	-	2	NC	NC	NC	NC
		+	2	NC	NC	NC	NC
		-	5	NC	NC	NC	NC
		+	5	NC	NC	NC	NC
		-	10	NC	NC	NA	NA
	^{3}H-*p*-Aminohippuric acid 3 µmol/L (Positive control)	-	2	0.718 ± 0.0456	96.6 ± 1.06	NC	100.0
		+	2	0.694 ± 0.137	19.8 ± 0.986	NC	19.9

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C　トランスポーター基質認識性（続き）

Report Number: [redacted]473-005			**Location: 4.2.2.6.3**		**Test article: Darinaparsin, DMA^V**		
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター基質認識性試験							
Transporters	Test article	Inhibitor (Probenecid: 50 µmol/L)	Incubation time (min)	Uptake rate (µg/min/mg protein)* (Mean ± SD, n=3)		Uptake rate ratio	Residual ratio of uptake rate (%)
				Control	OAT3		
OAT3	Darinaparsin 10 µmol/L	-	2	2.17 ± 0.143	2.32 ± 0.184	1.07	#
		+	2	2.02 ± 0.0422	2.08 ± 0.165	1.03	#
		-	5	1.47 ± 0.0699	1.48 ± 0.228	1.01	#
		+	5	1.31 ± 0.0247	1.23 ± 0.0964	0.939	#
		-	10	1.13 ± 0.0346	1.10 ± 0.103	NA	NA
	DMA^V 10 µmol/L	-	2	NC	NC	NC	NC
		+	2	NC	NC	NC	NC
		-	5	NC	NC	NC	NC
		+	5	NC	NC	NC	NC
		-	10	NC	NC	NA	NA
	^{3}H-Estrone sulfate 2 µmol/L (Positive control)	-	2	1.74 ± 0.0774	9.77 ± 1.37	NC	100.0
		+	2	1.77 ± 0.0566	2.88 ± 0.401	NC	13.8

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C　トランスポーター基質認識性（続き）

Report Number: [redacted]473-005		**Location: 4.2.2.6.3**		**Test article: Darinaparsin, DMA^V**			
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター基質認識性試験							
Transporters	Test article	Inhibitor (Verapamil: 200 µmol/L)	Incubation time (min)	Uptake rate (µg/min/mg protein)* (Mean ± SD, n=3)		Uptake rate ratio	Residual ratio of uptake rate (%)
				Control	OCT2		
OCT2	Darinaparsin 10 µmol/L	-	2	1.88 ± 0.0447	1.83 ± 0.135	0.973	#
		+	2	1.87 ± 0.0240	1.67 ± 0.0265	0.893	#
		-	5	1.34 ± 0.00694	1.21 ± 0.0339	0.903	#
		+	5	1.00 ± 0.0856	1.04 ± 0.0947	1.04	#
		-	10	0.900 ± 0.0423	0.865 ± 0.0491	NA	NA
	DMA^V 10 µmol/L	-	2	NC	NC	NC	NC
		+	2	NC	NC	NC	NC
		-	5	NC	NC	NC	NC
		+	5	NC	NC	NC	NC
		-	10	NC	NC	NA	NA
	^{3}H-Metformin 120 µmol/L (Positive control)	-	2	61.2 ± 7.35	2440 ± 103	NC	100.0
		+	2	44.8 ± 6.65	365 ± 39.4	NC	13.5

*: pmol/min/mg protein for positive control. Zosuquidar and Ko143 are inhibitors for P-gp and BCRP, respectively.
ABC = Adenosine triphosphate-binding cassette; ICP/MS = Inductively coupled plasma mass spectrometry; HBSS = Hanks' balanced salt solution; HEK = Human embryonic kidney; NA = Not applicable; NC = Not calculated; SD = Standard deviation; SLC = Solute carrier
P_{app} (10^{-6}cm/sec) = permeation amount (µg/well) × 10^3 / incubation time (sec) / initial substrate concentration (measured value, µg/mL) / insert membrane growth area (0.33 cm^2/well)
P_{app} ratio = P_{app} of basal to apical / P_{app} of apical to basal
Residual ratio of P_{app} ratio (%) = P_{app} ratio in the presence of inhibitor / P_{app} ratio in the absence of inhibitor × 100
When the uptake rate ratio is less than 2, the residual ratio is not calculated.
Uptake rate ratio = uptake rate in transporter-expressing cells / uptake rate in control cells

$$\text{Residual ratio of uptake rate (\%)} = \frac{\text{uptake rate in transporter−expressing cells in the presence of inhibitor} - \text{uptake rate in control cells in the presence of inhibitor}}{\text{uptake rate in transporter−expressing cells in the absence of inhibitor} - \text{uptake rate in control cells in the absence of inhibitor}} \times 100$$

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**	**Test article: Darinaparsin, DMA^{V}**
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^{V}）のトランスポーター阻害試験		
Method	For ABC transporters, darinaparsin or DMA^{V} were incubated with Caco-2 cells and the probe substrates. Cells were preincubated for at least 20 minutes at 37°C. Reactions were started by the addition of darinaparsin or DMA^{V} and each tritium-labelled substrate containing HBSS buffer to apical or basolateral membrane, then incubated for 120 minutes. Radioactivity in medium collected from apical and basolateral side was determined by LSC. For SLC transporters, darinaparsin and DMA^{V} were incubated with OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2-expressed HEK cells and the probe substrates. Cells were preincubated for 5 minutes at 37°C. Reactions were started by the addition of darinaparsin (or DMA^{V}) and each radio-labelled substrate containing HBSS buffer. After the incubation for the appropriate time at 37°C, reaction was stopped by adding of ice-cold buffer. Then, cells were harvested. Radioactivity in each cell was determined by LSC.	

Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (µmol/L)	P_{app} (10^{-6}cm/sec) (Mean ± SD, n=3)		P_{app} ratio	Residual ratio of P_{app} ratio (%)
			Apical to Basolateral	Basolateral to Apical		
P-gp (^{3}H-Digoxin; 1 µmol/L)	Darinaparsin	0	0.280 ± 0.0480	23.6 ± 0.889	84.3	100.0
		1	0.305 ± 0.0552	24.6 ± 0.871	80.7	95.7
		10	0.283 ± 0.0243	22.9 ± 0.354	80.9	96.0
		30	0.339 ± 0.0482	25.2 ± 0.967	74.3	88.1
		100	0.520 ± 0.104	23.8 ± 1.77	45.8	54.3
		300	0.947 ± 0.214	23.8 ± 0.224	25.1	29.8
	Zosuquidar	1	0.697 ± 0.0414	19.1 ± 0.303	27.4	32.5
BCRP (^{3}H-Estrone 3-sulfate; 1 µmol/L)	Darinaparsin	0	6.06 ± 1.01	28.6 ± 3.92	4.72	100.0
		1	4.83 ± 0.342	29.9 ± 1.31	6.19	131.1
		10	5.08 ± 0.213	30.9 ± 2.37	6.08	128.8
		30	4.97 ± 0.854	29.5 ± 1.00	5.94	125.8
		100	5.95 ± 1.55	21.1 ± 1.33	3.55	75.2
		300	6.05 ± 0.845	16.2 ± 0.722	2.68	56.8
	Ko143	1	4.01 ± 0.652	12.6 ± 0.775	3.14	66.5

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター阻害試験

Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OATP1B1	
OATP1B1 (^{3}H-Estrone 3-sulfate; 0.005 μmol/L)	Darinaparsin	0	0.00610 ± 0.000650	0.262 ± 0.0229	100.0
		1	0.00451 ± 0.000994	0.281 ± 0.0111	108.0
		10	0.00458 ± 0.000869	0.295 ± 0.00321	113.5
		30	0.00386 ± 0.0000945	0.336 ± 0.00404	129.8
		100	0.00424 ± 0.00104	0.336 ± 0.0150	129.6
		300	0.00434 ± 0.000464	0.376 ± 0.0111	145.2
	Cyclosporin A	3	0.00553 ± 0.000262	0.0258 ± 0.00137	7.9
OATP1B3 (^{3}H-Estradiol 17β-D-glucuronide; 1 μmol/L)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OATP1B3	
	Darinaparsin	0	0.260 ± 0.0695	3.74 ± 0.195	100.0
		1	0.336 ± 0.219	3.39 ± 0.453	87.8
		10	0.407 ± 0.0532	3.43 ± 0.311	86.9
		30	0.557 ± 0.329	3.19 ± 0.187	75.7
		100	0.289 ± 0.00755	4.77 ± 0.337	128.8
		300	0.411 ± 0.0346	3.47 ± 0.206	87.9
	Cyclosporin A	3	0.190 ± 0.0240	1.22 ± 0.473	29.6

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター阻害試験

Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OAT1	
OAT1 (^{3}H-*p*-Aminohippuric acid; 3 μmol/L)	Darinaparsin	0	0.831 ± 0.185	175 ± 7.02	100.0
		1	1.79 ± 0.960	159 ± 2.52	90.3
		10	1.46 ± 0.498	138 ± 6.08	78.4
		30	0.921 ± 0.155	137 ± 8.62	78.1
		100	0.991 ± 0.0875	179 ± 37.6	102.2
		300	1.52 ± 0.794	156 ± 11.6	88.7
	Probenecid	50	1.25 ± 0.0950	31.4 ± 0.961	17.3
OAT3 (^{3}H-Estrone 3-sulfate; 2 μmol/L)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OAT3	
	Darinaparsin	0	2.26 ± 0.161	35.9 ± 6.34	100.0
		1	2.27 ± 0.329	34.3 ± 2.13	95.2
		10	1.75 ± 0.117	35.4 ± 1.87	100.0
		30	2.01 ± 0.130	37.5 ± 3.29	105.5
		100	1.94 ± 0.264	38.6 ± 3.55	109.0
		300	1.78 ± 0.319	35.3 ± 2.31	99.6
	Probenecid	50	1.94 ± 0.0839	5.25 ± 0.430	9.8

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**		
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター阻害試験				
Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OCT2	
OCT2 (^{3}H-Metformin; 120 μmol/L)	Darinaparsin	0	31.3 ± 4.79	2410 ± 140	100.0
		1	28.2 ± 3.46	2200 ± 135	91.3
		10	34.0 ± 7.91	2300 ± 310	95.3
		30	31.7 ± 4.94	2250 ± 34.6	93.3
		100	28.3 ± 1.46	2330 ± 37.9	96.8
		300	30.1 ± 2.84	1750 ± 79.4	72.3
	Verapamil	200	37.9 ± 22.6	244 ± 17.7	8.7

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター阻害試験

Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	P_{app} (10^{-6}cm/sec) (Mean ± SD, n=3)		P_{app} ratio	Residual ratio of P_{app} ratio (%)
			Apical to Basolateral	Basolateral to Apical		
P-gp (^{3}H-Digoxin; 1 μmol/L)	DMA^V	0	0.280 ± 0.0480	23.6 ± 0.889	84.3	100.0
		1	0.257 ± 0.0347	24.5 ± 1.19	95.3	113.0
		10	0.285 ± 0.0664	25.4 ± 0.535	89.1	105.7
		30	0.248 ± 0.0295	24.1 ± 0.471	97.2	115.3
		100	0.284 ± 0.0135	23.4 ± 1.52	82.4	97.7
		300	0.348 ± 0.149	23.6 ± 1.34	67.8	80.4
	Zosuquidar	1	0.697 ± 0.0414	19.1 ± 0.303	27.4	32.5
BCRP (^{3}H-Estrone 3-sulfate; 1 μmol/L)	DMA^V	0	6.06 ± 1.01	28.6 ± 3.92	4.72	100.0
		1	4.48 ± 0.628	30.0 ± 2.25	6.70	141.9
		10	3.87 ± 0.214	30.7 ± 1.89	7.93	168.0
		30	4.50 ± 0.485	30.2 ± 3.73	6.71	142.2
		100	3.99 ± 0.191	30.8 ± 0.897	7.72	163.6
		300	4.13 ± 0.471	31.7 ± 2.09	7.68	162.7
	Ko143	1	4.01 ± 0.652	12.6 ± 0.775	3.14	66.5

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター阻害試験

Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OATP1B1	
OATP1B1 (^{3}H-Estrone 3-sulfate; 0.005 μmol/L)	DMA^V	0	0.00610 ± 0.000650	0.262 ± 0.0229	100.0
		1	0.00469 ± 0.000291	0.259 ± 0.0155	99.4
		10	0.00505 ± 0.000803	0.279 ± 0.0145	107.1
		30	0.00569 ± 0.000726	0.247 ± 0.00600	94.3
		100	0.00505 ± 0.000602	0.282 ± 0.0184	108.2
		300	0.00666 ± 0.00141	0.244 ± 0.0146	92.7
	Cyclosporin A	3	0.00553 ± 0.000262	0.0258 ± 0.0137	7.9
OATP1B3 (^{3}H-Estradiol 17β-D-glucuronide; 1 μmol/L)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OATP1B3	
	DMA^V	0	0.260 ± 0.0695	3.74 ± 0.195	100.0
		1	0.431 ± 0.0772	2.91 ± 0.0473	71.2
		10	0.406 ± 0.108	3.01 ± 0.101	74.8
		30	0.345 ± 0.131	4.47 ± 1.14	118.5
		100	0.427 ± 0.0363	3.32 ± 0.221	83.1
		300	0.339 ± 0.0788	3.07 ± 0.348	78.5
	Cyclosporin A	3	0.190 ± 0.0240	1.22 ± 0.473	29.6

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**	**Test article: Darinaparsin, DMA^V**

Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター阻害試験

Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OAT1	
OAT1 (^{3}H-*p*-Aminohippuric acid; 3 μmol/L)	DMA^V	0	0.831 ± 0.185	175 ± 7.02	100.0
		1	1.44 ± 0.789	137 ± 12.6	77.8
		10	0.892 ± 0.182	151 ± 7.77	86.2
		30	1.10 ± 0.430	171 ± 4.16	97.5
		100	1.03 ± 0.146	153 ± 5.51	87.3
		300	0.972 ± 0.170	153 ± 21.0	87.3
	Probenecid	50	1.25 ± 0.0950	31.4 ± 0.961	17.3
OAT3 (^{3}H-Estrone 3-sulfate; 2 μmol/L)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OAT3	
	DMA^V	0	2.26 ± 0.161	35.9 ± 6.34	100.0
		1	1.69 ± 0.161	32.5 ± 3.06	91.6
		10	1.89 ± 0.240	28.4 ± 1.79	78.8
		30	1.76 ± 0.276	45.0 ± 8.15	128.5
		100	0.763 ± 0.147	36.7 ± 3.50	106.8
		300	1.50 ± 0.0404	38.6 ± 3.42	110.3
	Probenecid	50	1.94 ± 0.0839	5.25 ± 0.430	9.8

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D　トランスポーター阻害（続き）

Report Number: [redacted]473-006	**Location: 4.2.2.6.4**		**Test article: Darinaparsin, DMA^V**		
Report Title: ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸（DMA^V）のトランスポーター阻害試験					
Results (Probe substrate)	Test article or inhibitor	Concentration (μmol/L)	Uptake rate (pmol/min/mg protein) (Mean ± SD)		Residual ratio of uptake rate (%)
			Control	OCT2	
OCT2 (^{3}H-Metformin; 120 μmol/L)	DMA^V	0	31.3 ± 4.79	2410 ± 140	100.0
		1	35.3 ± 1.50	2090 ± 81.9	86.4
		10	38.1 ± 5.99	2220 ± 52.0	91.7
		30	33.7 ± 3.34	2110 ± 168	87.3
		100	36.1 ± 3.79	2230 ± 122	92.2
		300	38.1 ± 5.31	2250 ± 87.4	93.0
	Verapamil	200	37.9 ± 22.6	244 ± 17.7	8.7

ABC = Adenosine triphosphate-binding cassette; HBSS = Hanks' balanced salt solution; LSC = Liquid scintillation counter; SD = Standard deviation; SLC = Solute carrier

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当する試験はない。