目次

略号一覧表 2
化学構造式一覧 5
2. CTD の概要 6
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 6
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 11
2.6.4.3 吸収 16
2.6.4.4 分布 31
2.6.4.5 代謝 48
2.6.4.6 排泄 69
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 73
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 75
2.6.4.9 考察及び結論 75
2.6.4.10 図表 80

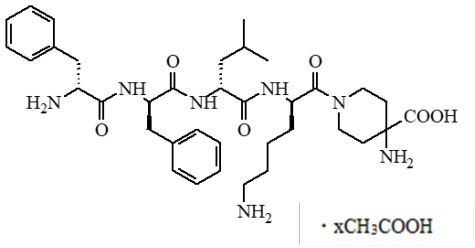
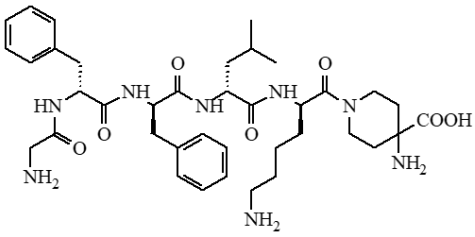
略号一覧表

略号	説明
AcOH、HOAc	acetic acid：酢酸
ARG	autoradiography：オートラジオグラフィ
ARGM	autoradiogram：オートラジオグラム
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter：頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24h：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measurable point：0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BBB	blood brain barrier：血液脳関門
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性たん白質
BLQ	below the lower limit of quantitation：定量限界未満
BSEP	bile salt export pump：胆汁酸排泄ポンプ
C_0	initial plasma concentration at time zero：投与直後の血漿中濃度
Caco-2	human colon adenocarcinoma cell line：ヒト結腸癌由来細胞株
CHO	chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CL/F	apparent total clearance：見かけのクリアランス
CL	clearance：クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
cpm	counts per minute：1 分当たりの放射線計測回数
CYP	cytochrom P450：チトクロム P450
DMSO	dimethylsulfoxide：ジメチルスルホキシド
EDTA 2K	ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium：エチレンジアミン四酢酸二カリウム
FDA	Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Plactice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293	human embryonic kidney cells 293：ヒト胎児腎細胞 293
HD	hemodialysis：血液透析
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィ
IC_{50}	50％ inhibitory concentration：50％阻害濃度

略号	説明
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
KOR	kappa-(κ) opioid receptor：カッパオピオイド受容体
LAT	L-type amino acid transporter：L 型アミノ酸トランスポーター
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィ-高分解能質量分析（計）
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析（計）
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限値
LSC	liquid scintillation counting：液体シンチレーションカウンタ
MATE	multidrug and toxin extrusions：多剤毒性化合物排出
MDCKII	madin darby canine kidney typeII：イヌ腎臓（MDCK）II 型細胞
MDR1-MDCK	ヒト MDR1 を過剰発現させた MDCK 細胞
MDR1-MDCKII	ヒト MDR1 を過剰発現させた MDCKII 細胞
MDR	multidrug resistance protein（P-glycoprotein）：多剤耐性たん白質
MFM	monkey fecal metabolites：サル糞中代謝物の総称
MPM	monkey plasma metabolites：サル血漿中代謝物の総称
MUM	monkey urine metabolites：サル尿中代謝物の総称
MRP	multidrug resistance associated protein：多剤耐性関連たん白質
MRT	mean residence time：平均滞留時間
mRNA	messenger RNA：メッセンジャー RNA
NA	not applicable：適応なし
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、還元型
NC	not calculated：算出できず
ND	not detected：検出できず
NE	not evaluated：終末相が明確に得られなかったため評価せず
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
OCTN	carnitine transport by organic cation transporter：有機カチオン/カルニチントランスポーター
OST	organic solute transporter：有機溶質トランスポーター
PCR	Polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PEPT	peptide transporter：ペプチドトランスポーター

略号	説明
P-gp	P-glycoprotein：P 糖たん白質
PK	pharmacokinetic：ファーマコキネティック、薬物動態
QWBA	quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィ
r	correlation coefficient：相関係数
r^2	coefficient of determination：決定係数
Radio-HPLC	radio isotope detector- high performance liquid chromatography：ラジオ検出器-高速液体クロマトグラフィ
RBM	rat biliary metabolites：ラット胆汁中代謝物の総称
RFM	rat fecal metabolites：ラット糞中代謝物の総称
RKM	rat kidney metabolites：ラット腎臓中代謝物の総称
RLM	rat liver metabolites：ラット肝臓中代謝物総称
RPM	rat plasma metabolites：ラット血漿中代謝物の総称
RUM	rat urine metabolites：ラット尿中代謝物の総称
SD	Sprague-Dawley
Sf9	spodoptera frugiperda 9：spodoptera frugiperda Sf21 細胞（IPLB-Sf21-AE）のクローン分離株
$T_{1/2}$	elimination half-life at terminal phase：終末相消失半減期
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
T_{last}	last measurable time point：測定可能な最終採血時間
T_{max}	time of maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
TFA	trifluoroacetic acid：トリフルオロ酢酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-HPLC	ultraviolet detector- high performance liquid chromatography：紫外線検出器-高速液体クロマトグラフィ
V_{dss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution of terminal phase 消失相における分布容積

化学構造式一覧

略号 （略称）	化学名 （一般名）	構造式	由来
ジフェリケファリン （CR845）	4-Amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)-piperidine-4-carboxylic acid acetate JAN（日本名）： ジフェリケファリン酢酸塩 JAN（英名）： Difelikefalin Acetate		原薬
グリシン抱合体 （CR845 1f-glycine conjugate）	―		代謝物

2. CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験には、ジフェリケファリン酢酸塩（米国開発コード名：CR845、国内開発コード名：MR13A9。以下、ジフェリケファリンと表記。投与量、*in vitro* の設定濃度及び測定濃度は、遊離塩基として表記した。）及び標識化合物（^{14}C-ジフェリケファリン）を用いた。動物試験は、主として薬理試験及び毒性試験で評価された動物種（ラット（SD）、イヌ（ビーグル）及びサル（カニクイザル））を用い、メラニン結合性の検討では有色ラット（Iar：Long-Evans）を用いて実施した。また、*in vitro* 試験は各動物及びヒト由来の生体試料又はリコンビナント酵素発現系を用いて実施した。^{14}C-ジフェリケファリンを用いた試験には、比放射能が判明している ^{14}C-ジフェリケファリンのメタノール溶液から生理食塩液を用いて投与製剤を調製し、ジフェリケファリンを用いた試験には、ペプチド含量による補正後生理食塩液を用いて投与製剤を調製した。投与経路はすべて臨床適用予定経路である静脈内投与とした。TK 試験は GLP 及び ICH ガイドライン　S3A：トキシコキネティクスに関するガイダンス「毒性試験における全身的曝露の評価（ICH S3A、1994（原文））」に従って実施し、非臨床薬物動態試験及び薬物相互作用試験は、S3B：薬物動態「反復投与組織分布試験ガイダンス（ICH S3B、1994（原文））」、FDA ガイダンス「*In vitro* 薬物相互作用試験－チトクロム P450 酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用（FDA、2020）」及び「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて（平成 10 年 6 月 26 日医薬審第 496 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）」に従って実施した（一部の海外試験は試験実施時、ガイダンス又はガイドライン施行前であった）。なお、非臨床試験報告書中の被験物質の名称は、CR845、^{14}C-CR845 又は FE202845 として記載されている。

吸収に関する試験では、血漿中動態の線形性、蓄積性及び雌雄差を検討した。分布に関する試験では、組織分布（系統差及び雌雄差含む）、脳及び神経組織への移行性、胎盤通過性、血漿たん白結合及び血球移行性を検討した。代謝に関する試験では、凍結肝細胞又は新鮮肝細胞による代謝安定性及び代謝物同定、チトクロム P450 代謝分子種の同定、肝薬物代謝酵素系への影響、^{14}C-ジフェリケファリン投与後の血漿、尿、糞、肝臓、腎臓及び胆汁中の代謝物組成を検討した。またラット血漿、尿、糞、肝臓及び腎臓中の代謝物検索の結果、腎臓で認められた代謝物の構造を解析し、ラット血漿及び腎臓中での代謝物濃度を測定した。排泄に関する試験では、尿、糞、呼気、胆汁及び乳汁への排泄を検討した。薬物動態学的薬物相互作用に関する試験では、細胞膜透過性、各種トランスポーターの基質認識性及び阻害作用を検討した。なお、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性ラットに単回静脈内投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄に関する予備検討を実施し、参考結果として記載した（2.6.4.3.1.1.1、2.6.4.4.1.1.1、2.6.4.5.2.1、2.6.4.6.1.1 参照）。

分析法

放射能濃度はLSCにより測定し、外部標準線源法を用いた。測定値からバックグラウンド値を差し引き、投与製剤の比放射能を用いて ^{14}C-ジフェリケファリン濃度に換算して表示した。なお、バックグラウンド値の2倍の放射能を検出限界とした。QWBAは、投与液及びブランク血液から調製した検量線試料を用いて、バイオ・イメージングアナライザーによる画像解析の結果から放射能濃度を算出した。また、生体試料中の未変化体及び代謝物の放射能濃度は、Radio-HPLCで測定した。

血漿、脳、脳脊髄液、脊髄、坐骨神経、尿、腎臓、乳汁、肝細胞及び肝ミクロソーム中ジフェリケファリン、血漿及び腎臓中グリシン抱合体（ジフェリケファリン代謝物；CR845 1f-glycine conjugate）濃度は、LC-MS/MSを用いて測定した。

代謝物の構造解析には、LC-MSを用いた。

吸収

単回投与では、^{14}C-ジフェリケファリンを1 mg/kgの用量で雄性ラット及び雄性サル、またジフェリケファリンを0.5及び3 mg/kgの用量で雄性ラット、0.3、1及び3 mg/kgの用量で雄性イヌ及び雄性サルを用いて、試験を実施した。^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性ラット及び雄性サルに単回静脈内投与したとき、投与直後に血漿中総放射能濃度はC_{max}となり、その後は2相性の消失を示し、ラットで206時間、サルで88.5時間の$T_{1/2}$で消失した。ジフェリケファリンを0.5及び3 mg/kgの用量で雄性ラット、0.3、1及び3 mg/kgの用量で雄性イヌ及び雄性サルに単回静脈内投与したとき、血漿中ジフェリケファリン濃度はいずれも投与後0.0833時間（5分）でC_{max}を示し、その後はラットで2.7～5.5時間（162～332分）、イヌで1.1～1.5時間、サルで1.2～1.4時間の$T_{1/2}$で消失した。また雄性サルのジフェリケファリン及び総放射能のAUC_{inf}から、血漿中放射能は主にジフェリケファリンであることが示唆された。ラットでは0.5及び3 mg/kgの用量で、イヌ及びサルでは0.3～3 mg/kgの用量範囲で、ジフェリケファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の用量依存的な増加が認められたことから、この用量範囲での線形性が示唆された。

ラットにおける4～26週間反復投与の結果から、ジフェリケファリンのC_{max}及びAUC_{inf}は雌雄ともに用量比又は用量比をわずかに上回る増加を示し、明らかな雌雄差は認められなかった。また4週間反復投与時には1～25 mg/kgの用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆され、反復投与による蓄積等の明らかな影響も認められなかったが、$T_{1/2}$はT_{last}に依存した延長傾向を示した。サルにおける4～39週間反復投与の結果から、ジフェリケファリンのC_{max}及びAUC_{inf}は雌雄ともに用量比又は用量比をわずかに上回る増加を示し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、4週間反復投与時0.25～4 mg/kgの用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆され、13週間までは反復投与による蓄積等の明らかな影響も認められなかった。また、39週間反復投与の結果から、0.06及び0.25 mg/kgの雄性サルを除き、ジフェリケファリンのAUC_{last}及びAUC_{inf}は初回投与から投与181日では明らかな増加を示したが、投与181日

から最終投与（投与 272 日）ではわずかな増加であり、明らかな蓄積が認められたのは投与 181 日までであった。

分布

雌雄アルビノラットを用いた組織分布試験（組織摘出法）において、放射能は投与後速やかに全身に分布し、投与後 672 時間では血漿中放射能濃度が検出限界未満となり、投与後 2016 時間では腎臓を除くほとんどの組織で検出限界未満又は低値となった。放射能は腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質に特異的に分布したが、中枢神経系にはほとんど分布せず、雌雄差も認められなかった。雄性アルビノラット及び雄性有色ラットを用いた組織分布試験（QWBA（ARG 含む））において、放射能は雌雄アルビノラットを用いた組織分布試験（組織摘出法）と同様の傾向を示し、投与後 1 時間までに全身に分布し、投与後 168 時間には肝臓、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質を除くほとんどの組織で検出限界未満となった。中枢神経系にはほとんど分布せず、特に有色ラットではすべての時点でメラニンを含む眼球には分布しなかった。雄性サルを用いた ARG 試験では、放射能は投与後 0.5 時間で大脳、小脳、眼球及び脊髄を除く多くの組織に分布したが、投与後 24 時間では腎臓及び膀胱内尿を除く多くの組織で減少した。脳及び神経組織への移行性では、投与後 4 時間まで脳中ジフェリケファリン濃度は定量限界未満であり、脳への移行性は低いことが示唆された。血漿中濃度以外では坐骨神経中濃度が高く、ジフェリケファリンは中枢神経組織より末梢神経組織への移行性が高いことが示唆された。

ジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間、1 mg/kg の用量で 1 日 1 回計 7 日間、雄性ラットに反復静脈内投与したとき、組織内放射能は最終投与後 0.0833 時間（5 分）ですべての組織で最高濃度となり、血漿、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質には高濃度の放射能が認められた。その後、血漿中放射能濃度は 2 相性で消失し、いずれの組織も経時的に放射能濃度が低下した。腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質には投与後 168 時間においても高い放射能が認められたが、中枢神経系にはほとんど分布せず、単回投与後と反復投与後の組織分布に大きな差は認められなかった。

ジフェリケファリンを 0.6、2.5 及び 10 mg/kg の用量で雌性（妊娠）ラットに妊娠 7 日から 20 日までの期間 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、胎児血漿中にジフェリケファリンが認められ、ジフェリケファリンは胎盤を通過することが示唆された。

ラット、サル及びヒト血漿を用いたジフェリケファリン（1 及び 10 µmol/L）における *in vitro* 血漿たん白結合率は、いずれの動物種及び濃度においても低かった（17～21%）。また ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性サルに単回静脈内投与したときの *in vivo* 血漿たん白結合率は約 18%であり、*in vitro* 血漿たん白結合率と同程度であった。

^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雌雄ラット及び雄性サルに単回静脈内投与したとき、放射能の血球移行性は投与後初期では低かったが、投与後 24 時間以降では経時的に増加する傾向が認められた。

代謝

ラット、サル及びヒト凍結肝細胞を用いた代謝安定性試験では、いずれの肝細胞においても顕著な代謝物ピークは検出されず、ジフェリケファリンは肝代謝を受けにくいことが示唆された。またジフェリケファリンの代謝プロファイルに種差がみられなかったことから、肝細胞中にジフェリケファリンのヒト特異的代謝物が生成されないことが示唆された。CYP 酵素発現系（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）を用いた試験結果から、ジフェリケファリンは上記の CYP のいずれの基質にもならないことが示唆された。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト UGT 酵素発現系（UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7）を用いた阻害試験では、ジフェリケファリンは各種 CYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）及び各種 UGT に対し阻害作用を示さなかったことから、これらの酵素で代謝される薬物との相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

ヒト新鮮肝細胞を用いたジフェリケファリンの酵素誘導試験では、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量及び特異的基質の代謝に明らかな増加が認められず、ジフェリケファリンは各種 CYP（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）を誘導しないことが示唆された。

^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性ラットに単回静脈内投与したとき、血漿、尿、糞、肝臓、腎臓及び胆汁中には未変化体以外に検出されたピークは 3～13 種類であるが、その量は血漿では最大で総放射能の 2%未満、肝臓及び腎臓ではそれぞれ最大で総放射能の 7 及び 8%未満、尿、糞及び胆汁中では投与量に対してそれぞれ最大で 1、2 及び 2%未満であった。

^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性ラットに単回静脈内投与したとき、腎臓試料（2.6.4.5.2.1 参照；[redacted]-082）から得られた最大ピーク（保持時間約 24 分；RLM-8、RKM-5 及び RFM-4；2.6.4.5.2.1 参照）の代謝物構造を LC-MS を用いて解析した結果、ジフェリケファリンのフェニルアラニンにグリシンが結合したグリシン抱合体（ジフェリケファリン代謝物；CR845 1f-glycine conjugate）であることが示唆された。

ジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間、1 日 1 回 1 mg/kg の用量で計 7 日間、雄性ラットに反復静脈内投与したとき、腎臓中にはジフェリケファリン及び ^{14}C-ジフェリケファリンが主に存在したが、ジフェリケファリン代謝物としてグリシン抱合体が少量検出された。また、雌雄ラットにジフェリケファリンを 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復投与したとき、グリシン抱合体は反復投与終了後 168 時間における腎臓中のジフェリケファリン濃度に対して 18.15%であった。

^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性サルに単回静脈内投与したとき、血漿、尿及び糞中には未変化体以外に検出されたピークは 11～21 種類であるが、その量は血漿では最大で総放射能の 7%未満であり、尿及び糞中では投与量に対してそれぞれ最大で 5 及び 2%未満であった。

排泄

^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性ラットに単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに尿、糞及び呼気中への総排泄率は、投与量に対して 95.9（予備検討；呼気 0.1%含む）及び 95.1%であり、放射能は主として尿中に排泄されることが確認された（尿中排泄率：58.6 及び 74.0%）。胆汁採取用カニューレを挿管した雄性ラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 48 時間までに尿、糞及び胆汁中への総排泄率は、投与量に対して 80.5%であり、このうち胆汁中への排泄率は 13.0%であった。また、ジフェリケファリンを 0.6、2.5 及び 10 mg/kg の用量で、妊娠 7 日から授乳 14 日までの期間 1 日 1 回雌性ラットに反復静脈内投与したとき、乳汁中にジフェリケファリンが認められ乳汁移行が示唆されたものの、乳児血漿中にジフェリケファリンは認められなかった。

ジフェリケファリンを 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で雄性イヌに単回静脈内投与したとき、投与後 8 時間までの尿中排泄率はそれぞれ投与量に対して 20、19 及び 47%であった。

^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で雄性サルに単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに尿及び糞中への総排泄率は、投与量に対して 82.9%であり、放射能は主として尿中に排泄されることが確認された（尿中排泄率：70.1%）。

薬物動態学的薬物相互作用

ジフェリケファリンは各種トランスポーター（ASBT、BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT2、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1、PEPT2、P-gp（MDR1））の基質とならないことが示唆された。また各種トランスポーター（BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OCT3、PEPT1、PEPT2、P-gp（MDR1））の基質輸送にも阻害作用を示さなかった。以上の結果から、ジフェリケファリンは各種トランスポーターに起因した薬物相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

2.6.4.2.1.1 被験物質

薬物動態試験で用いた標識化合物 ^{14}C-ジフェリケファリンは [redacted] 社にて合成した。構造式及び標識位置を図 2.6.4.2.1.1-1 に、ロット番号、放射化学的純度及び比放射能を表 2.6.4.2.1.1-1 に示した。

図 2.6.4.2.1.1- 1　^{14}C-ジフェリケファリンの構造式及び標識位置

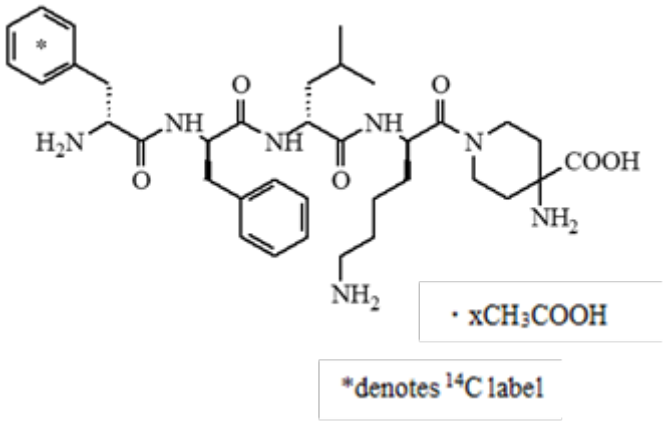


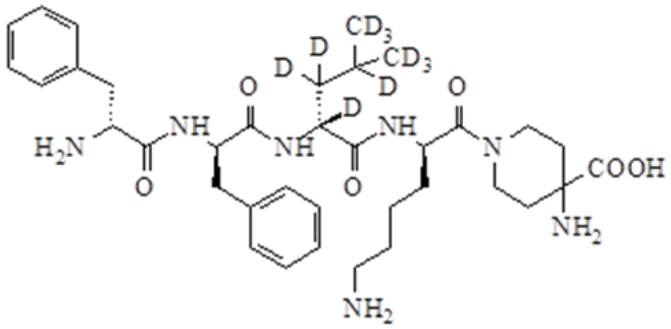
表 2.6.4.2.1.1- 1　^{14}C-ジフェリケファリンのロット番号、放射化学的純度及び比放射能

ロット番号	放射化学的純度	比放射能
[redacted]	99.2%	4.19 GBq/mmol（113.2 mCi/mmol）
[redacted]	97.3%	4.19 GBq/mmol（113.2 mCi/mmol）
[redacted]	98.9%	3.54 GBq/mmol（95.7 mCi/mmol）

2.6.4.2.1.2 内標準物質

LC-MS/MS による生体試料中濃度測定で用いた安定同位体標識化合物 D(10)-Leu-CR845 trifluoroacetic acid (TFA) salt は、[redacted] 社で合成され、Cara 社から提供された純度 99.5%のものを使用した。構造式及び標識位置を図 2.6.4.2.1.2-1 に示した。なお、開発初期では、ジフェリケファリンの類縁物質や Umbelliferone を用いた。

図 2.6.4.2.1.2- 1　D(10)-Leu-CR845 trifluoroacetic acid (TFA) salt の構造式及び標識位置



2.6.4.2.1.3 放射能濃度測定法

^{14}C-ジフェリケファリンを用いた試験における試料中の放射能濃度は、試料を直接又は組織溶解剤で処理後、ハイオニックフローを添加混合し、外部標準線源法を用いて LSC により測定した。測定値からバックグラウンド値を差し引き、投与製剤の比放射能を用いて ^{14}C-ジフェリケファリン濃度に換算して表示した。なお、バックグラウンド値の 2 倍の放射能を検出限界とした。ARGM は、動物を凍結固定後作製した凍結ブロックから凍結切片を用いて、バイオ・イメージングアナライザーで読み取り画像解析した。QWBA は、投与製剤及びブランク血液から調製した 15～15000 ng eq./mL の濃度範囲で r が 0.99 以上の検量線試料を用いて、バイオ・イメージングアナライザーによる画像解析の結果から放射能濃度を算出した。生体試料中 ^{14}C-ジフェリケファリン濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。また、試料中のジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン及び代謝物の分析には、Radio-HPLC、UV-HPLC 及び LC-MS を用いて測定した。

2.6.4.2.1.4 ラット腎臓中 ^{14}C-ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.1-1 参照**

薬物動態試験におけるラット（SD）腎臓中 ^{14}C-ジフェリケファリン濃度測定は、LC-MS/MS を用いて行った。ラット腎臓ホモジネート中に ^{14}C-ジフェリケファリンを添加し、0.05～10 μg/g の濃度範囲で、r が 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法には除たん白法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]-122）。

2.6.4.2.1.5 サル血漿中 ^{14}C-ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.1-2 参照**

薬物動態試験におけるサル（カニクイザル）血漿中 ^{14}C-ジフェリケファリン濃度測定は、LC-MS/MS を用いて行った。サル血漿中に ^{14}C-ジフェリケファリンを添加し、0.1～50 ng/mL の濃度範囲で検量線を作成した。前処理法は固相抽出法を用いた。真度及び精度は、それ

ぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった。なお、^{14}C-ジフェリケファリン濃度は比放射能よりジフェリケファリン濃度に換算した（[redacted]-089）。

2.6.4.2.2 非標識化合物

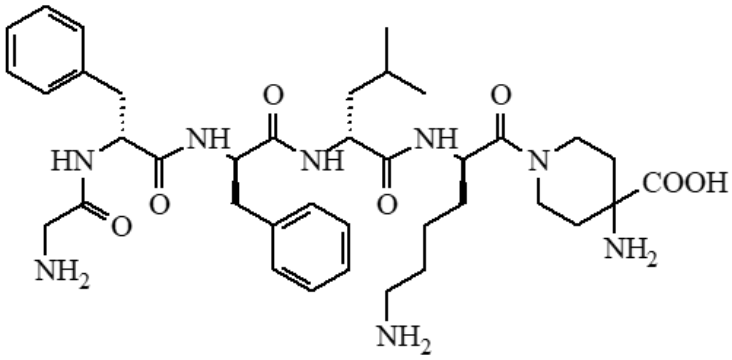
2.6.4.2.2.1 被験物質

薬物動態試験で用いたジフェリケファリン（CR845 又は FE202845）の原薬は [redacted] 社で合成され、Cara 社から提供された純度 98.0%以上のものを使用した。

2.6.4.2.2.2 代謝物

薬物動態試験で用いたグリシン抱合体は、[redacted]にて合成した純度 99.5%のものを使用した。構造式を図 2.6.4.2.2.2-1 に示した。

図 2.6.4.2.2.2- 1　グリシン抱合体の構造式



2.6.4.2.2.3 非臨床薬物動態試験における濃度測定法

薬物動態試験で用いたラット（SD）血漿、脳、脳脊髄液、脊髄、坐骨神経、尿及び腎臓中ジフェリケファリン濃度測定、及び腎臓中グリシン抱合体濃度測定は、血漿、脳ホモジネート、脳脊髄液、脊髄ホモジネート、坐骨神経消化液、尿、腎臓ホモジネート中にジフェリケファリン又はグリシン抱合体を添加して検量線を作成し、LC-MS/MS を用いて行った。イヌ（ビーグル）血漿及び尿中並びにサル（カニクイザル）血漿中ジフェリケファリン濃度測定は、血漿及び尿中にジフェリケファリンを添加して検量線を作成し、LC-MS/MS を用いて行った。なお、血漿には抗凝固剤として、ヘパリンナトリウム、ヘパリンリチウム又は EDTA 2K を用いた。

2.6.4.2.2.3.1 ラット血漿、脳、脳脊髄液、脊髄及び坐骨神経中ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-3 参照
添付資料 4.2.2.1-4 参照

ラット血漿及び脳において、1.0～2000 ng/mL 及び 2.5～2000 ng/g の濃度範囲で、r がいずれも 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法にはいずれも除たん白法を用いた（CR845-DMPK016）。

またラット血漿において 2～5000 ng/mL、ラット脳において 0.5～500 ng/mL、ラット脳脊髄液において 2～500 ng/mL、ラット脊髄において 0.5～500 ng/mL 及びラット坐骨神経において 0.5～500 ng/mL の濃度範囲で、r^2 がいずれも 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法にはいずれも除たん白法を用いた（CR845-DMPK212）。

2.6.4.2.2.3.2 ラット血漿中グリシン抱合体並びに腎臓中ジフェリケファリン及びグリシン抱合体の LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-5 参照

ラット血漿において、グリシン抱合体は 0.05～20 ng/mL の濃度範囲で、r が 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法には固相抽出法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった。また、腎臓ホモジネートにおいて、ジフェリケファリン及びグリシン抱合体はそれぞれ 0.05～10 μg/g 及び 0.01～2 μg/g の濃度範囲で、r がいずれも 0.99 以上の検量線を作成し、前処理法にはいずれも除たん白法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]-125）。

2.6.4.2.2.3.3 ラット腎臓中ジフェリケファリン及びグリシン抱合体の LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-1 参照

ラット腎臓ホモジネートにおいて、ジフェリケファリン及びグリシン抱合体はそれぞれ 0.05～10 μg/g 及び 0.02～2 μg/g の濃度範囲で、r がいずれも 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法にはいずれも除たん白法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]-122）。

2.6.4.2.2.3.4 イヌ血漿及び尿中ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-6 参照

イヌ血漿において、ジフェリケファリンは 1～3000 ng/mL の濃度範囲で検量線を作成し、尿は血漿で希釈後、血漿と同様の検量線を作成した。前処理法にはいずれも除たん白法を用いた（CR845-DMPK017）。

2.6.4.2.2.3.5 サル血漿中ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-7 参照

サル血漿において、ジフェリケファリンは 1～3000 ng/mL の濃度範囲で検量線を作成した。前処理法には除たん白法を用いた（CR845-DMPK018）。

2.6.4.2.2.4 トキシコキネティクスにおける濃度測定法

毒性試験で用いたラット（SD）血漿及び乳汁、並びにサル（カニクイザル）血漿中ジフェリケファリン濃度測定は、血漿又は乳汁にジフェリケファリンを添加して検量線を作成し、測定には LC-MS/MS を用いた。なお、血漿には抗凝固剤として EDTA 2K を用いた。

2.6.4.2.2.4.1 ラット血漿中ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-8 参照
添付資料 4.2.2.1-9 参照
添付資料 4.2.2.1-10 参照
添付資料 4.2.2.1-11 参照

4 週間反復投与試験におけるラット血漿においては、ジフェリケファリンは 5.00～100 ng/mL（低濃度範囲）及び 100～10000 ng/mL（高濃度範囲）の濃度範囲で、いずれも r^2 が 0.98 以上の 2 本の検量線を作成した。前処理法にはいずれも除たん白法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]00015[redacted]）。

13 及び 26 週間反復投与試験におけるラット血漿においては、ジフェリケファリンは 0.1～50 ng/mL の濃度範囲で、r が 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法には除たん白法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]-072）。

生殖発生毒性試験におけるラット血漿においては、ジフェリケファリンは 1.50～500 ng/mL（低濃度範囲）及び 125～125000 ng/mL（高濃度範囲）の濃度範囲で、いずれも r^2 は 0.99 以上の 2 本の検量線を作成した。前処理法にはいずれも固相抽出法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]0091-1247.01、[redacted]0091-1247.02、[redacted]0091-1247.03、[redacted]0091-1233.01、[redacted]0091-1233.02）。

2.6.4.2.2.4.2 ラット乳汁中ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-12 参照

生殖発生毒性試験におけるラット乳汁においては、ジフェリケファリンは 1.50～1500 ng/mL の濃度範囲で、r^2 が 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法には固相抽出法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]0091-1339.01、[redacted]0091-1339.02）。

2.6.4.2.2.4.3 サル血漿中ジフェリケファリンの LC-MS/MS による濃度測定法

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-13 参照
添付資料 4.2.2.1-14 参照

4 週間反復投与試験におけるサル血漿においては、ジフェリケファリンは 5.00～100 ng/mL （低濃度範囲）及び 100～10000 ng/mL（高濃度範囲）の濃度範囲で、いずれも r^2 が 0.98 以上の 2 本の検量線を作成した。前処理法にはいずれも除たん白法を用いた。真度及び精度はそれぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]00016[redacted]）。

13 及び 39 週間反復投与試験におけるサル血漿においては、ジフェリケファリンは 0.1～50 ng/mL の濃度範囲で、r が 0.99 以上の検量線を作成した。前処理法には固相抽出法を用いた。真度及び精度は、それぞれ±15.0%以内（LLOQ は±20.0%以内）及び 15.0%以下（LLOQ は 20.0%以下）であった（[redacted]-074）。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中濃度

^{14}C-ジフェリケファリン又はジフェリケファリンをラット（SD）、イヌ（ビーグル）及びサル（カニクイザル）に単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

2.6.4.3.1.1 ラット

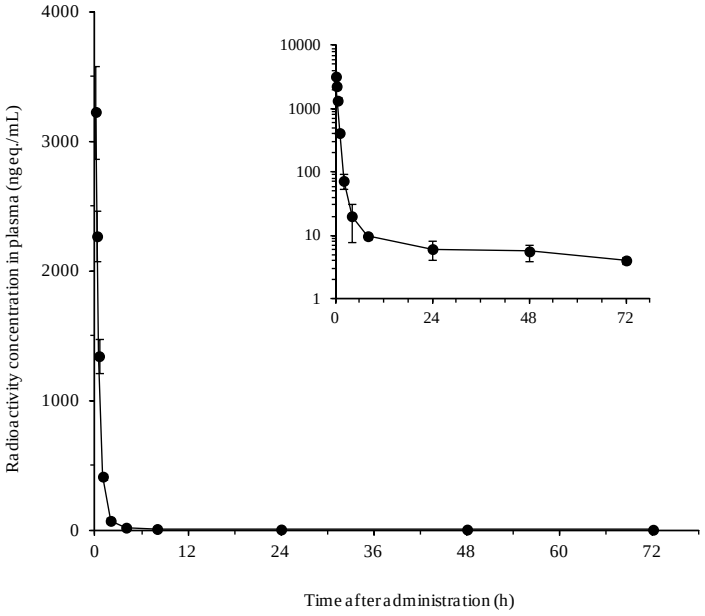
2.6.4.3.1.1.1 単回静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.2-1 参照
添付資料 4.2.2.2-2 参照
添付資料 4.2.2.1-3 参照

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移を図 2.6.4.3.1.1.1-1 に、PK パラメータを表 2.6.4.3.1.1.1-1 に示した。

血漿中総放射能濃度は、投与後 0.0833 時間（5 分）では 3230 ng eq./mL であり、その後は 75.5 時間の $T_{1/2}$ で 2 相性の消失を示し、AUC_{inf} は 2851 ng eq.·h/mL であった（[redacted]-082）。

図 2.6.4.3.1.1.1- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移



シンボルは平均値±標準偏差（n=3）を示す

表 2.6.4.3.1.1.1- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

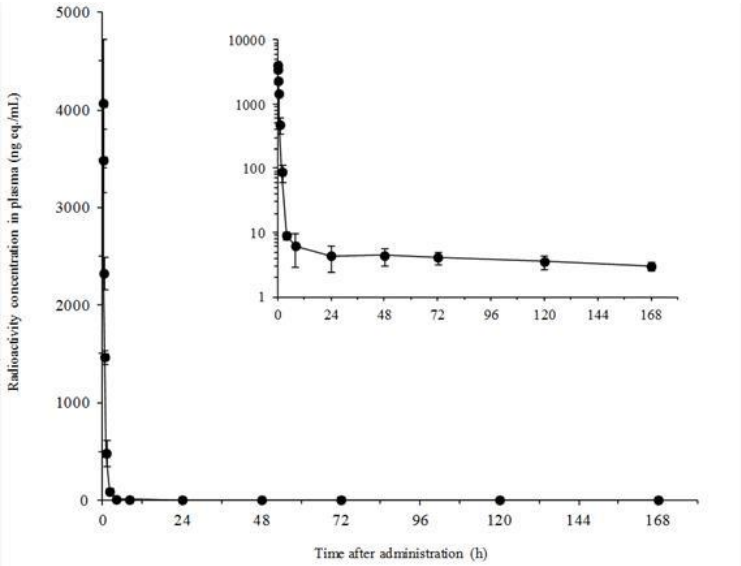
PK パラメータ	1 mg/kg
C_0（ng eq./mL）	3854±476
AUC_{last}（ng eq.·h/mL）	2423±211
AUC_{inf}（ng eq.·h/mL）	2851±157
$T_{1/2}$（h）	75.5±31.3

平均値±標準偏差（n=3）

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移を図 2.6.4.3.1.1.1-2 に、PK パラメータを表 2.6.4.3.1.1.1-2 に示した。

血漿中総放射能濃度は、投与後 0.0333 時間（2 分）では 4070 ng eq./mL であり、その後は 206 時間の $T_{1/2}$ で 2 相性の消失を示し、AUC_{inf} は 3706 ng eq.·h/mL であった（[redacted]-084）。

図 2.6.4.3.1.1.1- 2　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移



シンボルは平均値±標準偏差（n=3）を示す

表 2.6.4.3.1.1.1- 2　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

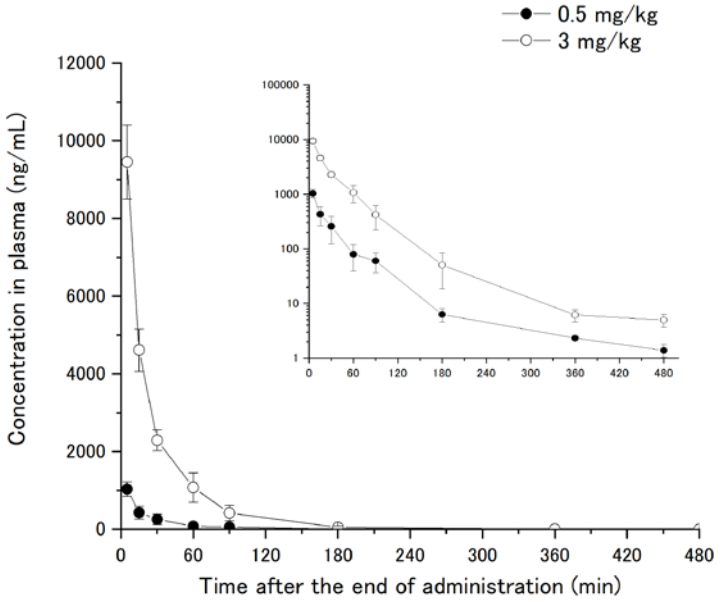
PK パラメータ	**1 mg/kg**
C_0（ng eq./mL）	4522±940
AUC_{last}（ng eq.·h/mL）	2827±385
AUC_{inf}（ng eq.·h/mL）	3706±381
$T_{1/2}$（h）	206±33
V_{dss}（mL/kg）	34529±8639
CL（mL/h/kg）	272±27
MRT（h）	126±22

平均値±標準偏差（n=3）

雄性ラットにジフェリケファリンを 0.5 及び 3 mg/kg の用量で、約 5 分間かけて単回静脈内投与したときのジフェリケファリンの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.1.1.1-3 に、PK パラメータを表 2.6.4.3.1.1.1-3 に示した。

血漿中ジフェリケファリン濃度は、いずれも投与後 0.0833 時間（5 分）に C_{max} を示し、その後はそれぞれ 162 分（2.7 時間）及び 332 分（5.5 時間）の $T_{1/2}$ で消失した。C_{max} はそれぞれ 1036 及び 9453 ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 24536 及び 232623 ng·min/mL であり、用量依存的に増加した（CR845-DMPK016）。

図 2.6.4.3.1.1.1- 3　雄性ラットにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中ジフェリケファリン濃度推移



シンボルは平均値±標準偏差（n=3）を示す

表 2.6.4.3.1.1.1- 3　雄性ラットにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	0.5 mg/kg	3 mg/kg
C_{max}（ng/mL）	1036±183	9453±952
AUC_{last}（ng·min/mL）	24190±6348	230139±43144
AUC_{inf}（ng·min/mL）	24536±6362	232623±44051
$T_{1/2}$（min）	162±58.1	332±152
V_{dss}（mL/kg）	1091±270	575±88.0
CL（mL/min/kg）	21.2±4.99	13.2±2.36
MRT（min）	51.4±5.58	44.3±8.86

C_{max}：投与後 0.0833 時間（5 分）の血漿中濃度（最初の採血時点）
平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.3.1.2 イヌ

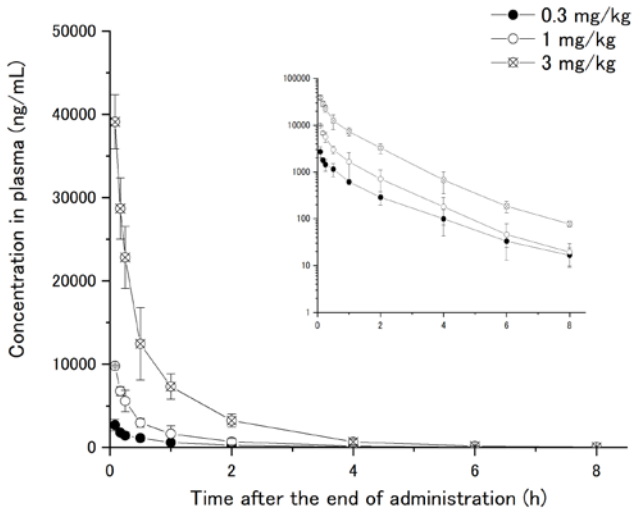
2.6.4.3.1.2.1 単回静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-6 参照

雄性イヌにジフェリケファリンを 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で、約 5 分間かけて単回静脈内投与したときのジフェリケファリンの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.1.2.1-1 に、PK パラメータを表 2.6.4.3.1.2.1-1 に示した。

血漿中ジフェリケファリン濃度は、いずれも投与後 0.0833 時間（5 分）に C_{max} を示し、その後はそれぞれ 1.46、1.14 及び 1.45 時間の $T_{1/2}$ で消失した。C_{max} はそれぞれ 2709、9801 及び 39108 ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 2433、6834 及び 28654 ng·h/mL であり、用量依存的に増加した。CL はそれぞれ 124、151 及び 107 mL/h/kg であり、ほぼ一定であった。したがって、この用量範囲において、ジフェリケファリンの線形性が示唆された（CR845-DMPK017）。

図 2.6.4.3.1.2.1- 1　雄性イヌにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中ジフェリケファリン濃度推移



シンボルは平均値±標準偏差（n=3）を示す

表 2.6.4.3.1.2.1- 1　雄性イヌにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
C_{max}（ng/mL）	2709±701	9801±114	39108±3238
AUC_{last}（ng·h/mL）	2397±264	6803±1600	28530±5505
AUC_{inf}（ng·h/mL）	2433±275	6834±1617	28654±5515
$T_{1/2}$（h）	1.46±0.25	1.14±0.01	1.45±0.57
V_{dss}（mL/kg）	166±14	139±13	106±17
CL（mL/h/kg）	124±13	151±32	107±19

C_{max}：投与後 0.0833 時間（5 分）の血漿中濃度（最初の採血時点）
平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.3.1.3 サル

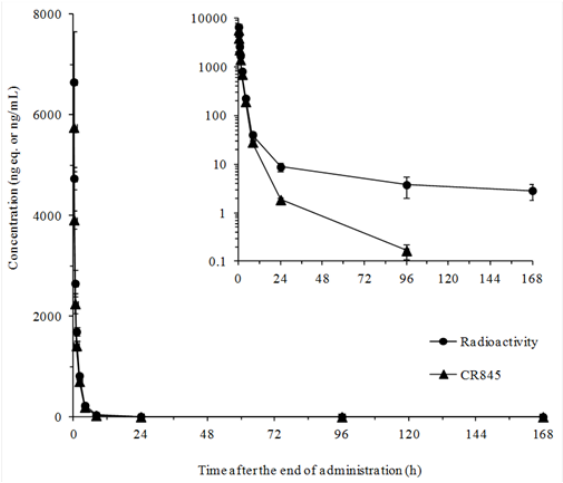
2.6.4.3.1.3.1 単回静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-2 参照
添付資料 4.2.2.1-7 参照

雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、約 10 分間かけて単回静脈内投与したときの血漿中ジフェリケファリン及び総放射能濃度推移を図 2.6.4.3.1.3.1-1 に、PK パラメータを表 2.6.4.3.1.3.1-1 に示した。

血漿中ジフェリケファリン及び総放射能濃度は、いずれも投与直後に C_{max} を示し、その後はそれぞれ 20.9 及び 88.5 時間の $T_{1/2}$ で 2 相性の消失を示した。C_{max} はそれぞれ 5754 ng/mL 及び 6655 ng eq./mL、AUC_{inf} はそれぞれ 5810 ng·h/mL 及び 7967 ng eq.·h/mL であった。それぞれの AUC_{inf} から血漿中放射能は主にジフェリケファリンであることが示唆された（[redacted]-089）。

図 2.6.4.3.1.3.1- 1　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中ジフェリケファリン（CR845）及び総放射能濃度推移



シンボルは平均値±標準偏差（n=3）を示す

表 2.6.4.3.1.3.1- 1　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときのジフェリケファリン及び総放射能の PK パラメータ

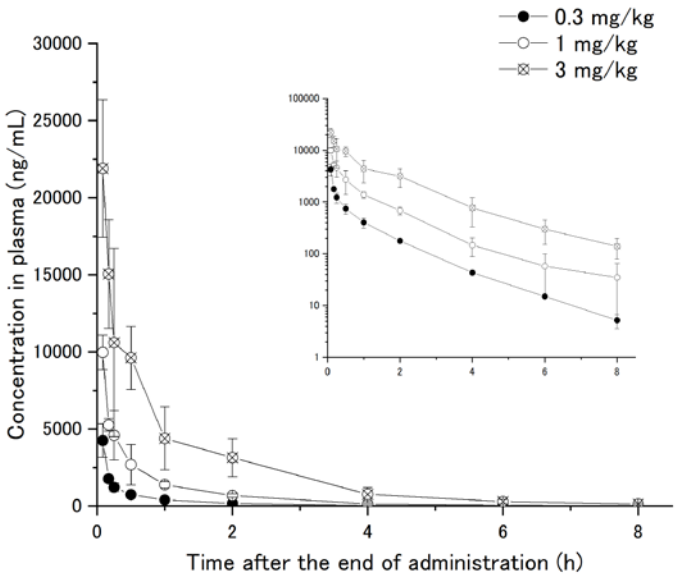
PK パラメータ	1 mg/kg	
	ジフェリケファリン	総放射能
C_{max}（ng/mL 又は ng eq./mL）	5754±869	6655±1002
AUC_{last}（ng·h/mL 又は ng eq.·h/mL）	5806±224	7587±545
AUC_{inf}（ng·h/mL 又は ng eq.·h/mL）	5810±227	7967±734
$T_{1/2}$（h）	20.9±13.7	88.5±14.9
V_{dss}（mL/kg）	373±20	2709±792
CL（mL/h/kg）	172±6	126±12
MRT（h）	2.17±0.21	22.0±8.4

平均値±標準偏差（n=3）

雄性サルにジフェリケファリンを 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で、約 5 分間かけて単回静脈内投与したときのジフェリケファリンの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.1.3.1-2 に、PK パラメータを表 2.6.4.3.1.3.1-2 に示した。

血漿中ジフェリケファリン濃度は、いずれも投与後 0.083 時間（5 分）に C_{max} を示し、その後はそれぞれ 1.16、1.35 及び 1.34 時間の $T_{1/2}$ で消失した。C_{max} はそれぞれ 4255、9970 及び 21894 ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 2130、6407 及び 19447 ng·h/mL であり、用量依存的に増加した。CL は 142～161 mL/h/kg であり、ほぼ一定であった。したがって、この用量範囲において、ジフェリケファリンの線形性が示唆された（CR845-DMPK018）。

図 2.6.4.3.1.3.1- 2　雄性サルにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移



シンボルは平均値±標準偏差（n=3）を示す

表 2.6.4.3.1.3.1- 2　雄性サルにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
C_{max}（ng/mL）	4255±1086	9970±1113	21894±4446
AUC_{last}（ng·h/mL）	2121±247	6330±1219	19177±5081
AUC_{inf}（ng·h/mL）	2130±244	6407±1300	19447±5200
$T_{1/2}$（h）	1.16±0.13	1.35±0.32	1.34±0.01
V_{dss}（mL/kg）	119±28	164±13	229±25
CL（mL/h/kg）	142±17	160±29	161±41

C_{max}：投与後 0.083 時間（5 分）の血漿中濃度（最初の採血時点）
平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.3.2 反復投与後の血漿中濃度

ジフェリケファリンをラット（SD）に 4、13 及び 26 週間、サル（カニクイザル）に 4、13 及び 39 週間、反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

2.6.4.3.2.1 ラット

2.6.4.3.2.1.1 4 週間反復静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.3.2-2 参照

雌雄ラットにジフェリケファリンを 1、5 及び 25 mg/kg の用量で、1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの初回投与時及び最終投与時のジフェリケファリンの TK パラメータを表 2.6.4.3.2.1.1-1 に示した。また、初回投与時及び最終投与（投与 28 日）時の C_{max}、AUC_{last} 及び用量との用量比例性を表 2.6.4.3.2.1.1-2 に示した。

初回投与時の雌雄ラットにおけるジフェリケファリンの C_{max} 及び AUC_{last} は、雌雄ともに用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。$T_{1/2}$ は、雌雄で 0.48～0.73 時間であった。また、最終投与（投与 28 日）時の C_{max} 及び AUC_{last} は、雌雄ともに用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。$T_{1/2}$ は、1 及び 5 mg/kg の用量の初回投与時及び最終投与（投与 28 日）時では、雌雄で 0.29～0.56 時間となり同等であった。25 mg/kg の用量では、雄は初回投与時及び最終投与（投与 28 日）時のいずれにおいても終末相が明確に得られなかったことから $T_{1/2}$ は算出できなかった。また雌は初回投与時の $T_{1/2}$ が 0.73 時間であったのに対して、最終投与（投与 28 日）時の $T_{1/2}$ は 7.1 時間を示し、T_{last} の延長に依存していると推測された。

初回投与時と最終投与（投与 28 日）時の TK パラメータはほぼ同等であり、反復投与による蓄積や誘導等の明らかな影響は認められず、この用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆された（CR845-TOX044）。

表 2.6.4.3.2.1.1- 1　雌雄ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		1	5	25	1	5	25
初回投与（Day1）	C_{max}（ng/mL）	2740	13900	48200	1820	8920	61600
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	2	4	24	2	4	8
	AUC_{last}（ng·h/mL）	1130	6470	32500	967	5040	30400
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	1240	6490	NE	1030	5060	30400
	$T_{1/2}$（h）	0.56	0.48	NE	0.54	0.50	0.73
	V_z（mL/kg）	647	537	NE	760	711	868
	CL（mL/h/kg）	806	771	NE	971	988	822

表 2.6.4.3.2.1.1- 1　雌雄ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ（続き）

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		1	5	25	1	5	25
最終投与（Day28）	C_{max}（ng/mL）	2960	14700	99600	2810	11100	75900
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	2	4	24	2	2	24
	AUC_{last}（ng·h/mL）	1130	6540	38100	962	4490	28500
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	1160	6540	NE	968	4530	28500
	$T_{1/2}$（h）	0.36	0.44	NE	0.29	0.31	7.1
	V_z（mL/kg）	455	488	NE	430	494	8980
	CL（mL/h/kg）	865	764	NE	1030	1100	876

平均値（n=3/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値
NE は終末相が明確に得られなかったため評価せず

表 2.6.4.3.2.1.1- 2　雌雄ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの用量比例性

用量比例性	1 mg/kg		5 mg/kg		25 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回投与（Day1）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	2700	1800	2800	1800	1900	2500
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	1100	970	1300	1000	1300	1200
最終投与（Day28）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	3000	2800	2900	2200	4000	3000
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	1100	960	1300	900	1500	1100

2.6.4.3.2.1.2 13 週間反復静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.3.2-3 参照

雌雄ラットにジフェリケファリンを 0.25、2.5 及び 25 mg/kg の用量で、1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したときの初回投与時、投与 48 日時及び最終投与（投与 90 日）時のジフェリケファリンの TK パラメータを表 2.6.4.3.2.1.2-1 に示した。

初回投与時の $T_{1/2}$ は、雄で 0.592～6.592 時間、雌で 0.544～5.038 時間であり、用量増加に伴い延長傾向であったが、投与 48 日時及び最終投与（投与 90 日）時では、$T_{1/2}$ に同様の傾向は認められなかった。0.25～25 mg/kg の用量範囲における C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は用量比又は用量比をわずかに上回る増加を示し、2.5 mg/kg で 0.25 mg/kg の 9～13 倍、25 mg/kg で 2.5 mg/kg の 8～18 倍であった。投与期間中、C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} に明らかな雌雄差は認められなかった。また、25 mg/kg において、投与 48 日時の C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は初回投与時に比べて 1.2～1.9 倍の高値を示したものの、投与 48 日時と最終投与（投与 90 日）時では雌雄ともに同程度であり、反復投与による蓄積性は低いことが示唆された（[redacted]-078）。

表 2.6.4.3.2.1.2- 1　雌雄ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		0.25	2.5	25	0.25	2.5	25
初回投与（Day0）	C_0（ng/mL）	1198	15140	138200	1736	16390	128400
	C_{max}（ng/mL）	928.7	11300	104900	1159	11280	96620
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	8.000	24.000	24.000	8.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	487.6	5861	55980	499.5	5337	51700
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	487.7	5866	56050	499.6	5340	51740
	$T_{1/2}$（h）	0.592	5.828	6.592	0.544	4.301	5.038
	V_z（mL/kg）	437.6	3583	4242	393.0	2905	3512
	CL（mL/h/kg）	512.6	426.2	446.0	500.4	468.2	483.2
投与 48 日（Day48）	C_0（ng/mL）	1560	14800	204800	1729	16750	169200
	C_{max}（ng/mL）	1183	11460	152700	1145	11100	118700
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	610.9	6025	105100	481.6	4659	62390
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	612.5	6029	105300	483.0	4667	62500
	$T_{1/2}$（h）	6.572	2.014	5.861	8.632	8.338	8.451
	V_z（mL/kg）	3870	1205	2008	6446	6443	4877
	CL（mL/h/kg）	408.2	414.6	237.4	517.6	535.6	400.0
最終投与（Day90）	C_0（ng/mL）	1879	17790	199100	1668	19750	185700
	C_{max}（ng/mL）	1346	12520	145400	1113	12420	127200
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	36.000	36.000	36.000	36.000	36.000	36.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	690.8	6102	104900	494.2	5140	58860
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	692.9	6129	105100	494.5	5161	59060
	$T_{1/2}$（h）	14.305	17.693	8.920	6.609	17.889	15.716
	V_z（mL/kg）	7446	10410	3062	4820	12500	9597
	CL（mL/h/kg）	360.8	407.9	237.9	505.5	484.4	423.3

平均値（n=4/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.4.3.2.1.3 26 週間反復静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.3.2-4 参照

雌雄ラットにジフェリケファリンを 0.25、2.5 及び 25 mg/kg の用量で、1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したときの初回投与時、投与 90 日時及び最終投与（投与 181 日）時のジフェリケファリンの TK パラメータを表 2.6.4.3.2.1.3-1 に示した。

$T_{1/2}$ は、初回投与時の雄で 0.679～6.440 時間、雌で 6.328～6.450 時間、投与 90 日時の雄は 2.109～5.228 時間、雌は 7.162～8.182 時間、最終投与（投与 181 日）時の雄は 17.468～79.719 時間、雌は 2.159～91.616 時間であり、初回投与時と投与 90 日時では明らかな雌雄差は認められなかったが、最終投与（投与 181 日）時では 0.25 mg/kg の雌を除き $T_{1/2}$ は延長傾向を示した。V_z 及び CL は、雌雄ともに明らかな用量依存性を示さなかった。

初回投与時と投与 90 日時及び最終投与（投与 181 日）時の C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、0.25～25 mg/kg の用量範囲において用量比又は用量比をわずかに上回る増加であり、明らかな雌雄差及び反復投与による蓄積性は認められなかった（[redacted]-104）。

表 2.6.4.3.2.1.3-1　雌雄ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		**0.25**	**2.5**	**25**	**0.25**	**2.5**	**25**
初回投与（Day0）	C_0（ng/mL）	834.0	11190	134000	1222	13160	127800
	C_{max}（ng/mL）	726.8	8635	102000	901.8	9809	98620
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	8.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	474.2	4561	58170	433.7	5079	51810
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	474.5	4567	58190	434.1	5085	51860
	$T_{1/2}$（h）	0.679	6.440	1.849	6.328	6.447	6.450
	V_z（mL/kg）	516.3	5086	1146	5257	4573	4486
	CL（mL/h/kg）	526.9	547.4	429.6	575.8	491.7	482.1
投与 90 日（Day90）	C_0（ng/mL）	1890	15520	181400	1438	16470	172400
	C_{max}（ng/mL）	1330	11040	139600	1043	11350	119800
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	687.6	5524	108900	473.7	5318	58380
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	704.8	5530	109100	475.4	5330	58500
	$T_{1/2}$（h）	3.246	2.109	5.228	7.942	8.182	7.162
	V_z（mL/kg）	1661	1375	1729	6026	5537	4416
	CL（mL/h/kg）	354.7	452.1	229.2	525.9	469.0	427.3
最終投与（Day181）	C_0（ng/mL）	2475	25330	228800	1728	20750	149400
	C_{max}（ng/mL）	1630	16410	158000	1226	13550	104100
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	72.000	168.000	168.000	24.000	168.000	168.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	873.3	8640	139600	561.3	6348	53870
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	876.1	8691	141700	562.0	6403	55110
	$T_{1/2}$（h）	24.227	79.719	17.468	2.159	91.616	19.401
	V_z（mL/kg）	9974	33080	4447	1386	51610	12700
	CL（mL/h/kg）	285.4	287.7	176.5	444.9	390.5	453.6

平均値（n=4/群/時点；ただし、0.25mg/kg は投与 144 日目に雄 1 例が死亡したことから、最終投与（Day181）は投与前、投与終了後 0.25、1、4、24 及び 72 時間は n=3）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.4.3.2.2 サル

2.6.4.3.2.2.1 4 週間反復静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.3.2-7 参照

雌雄サルにジフェリケファリンを 0.25、1 及び 4 mg/kg の用量で、1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの初回投与時及び最終投与（投与 28 日）時のジフェリケファリンの TK パラメータを表 2.6.4.3.2.2.1-1 に示した。また、初回投与時及び最終投与（投与 28 日）時の C_{max}、AUC_{last} 及び用量との用量比例性を表 2.6.4.3.2.2.1-2 に示した。

初回投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は雌雄ともに用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。$T_{1/2}$ は、雄で 1.2～1.6 時間、雌で 1.3～2.4 時間であった。最終投与（投与 28 日）時の C_{max} 及び AUC_{inf} は、雌雄ともに用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。$T_{1/2}$ は、雄で 1.4～3.6 時間、雌で 1.2～3.0 時間であった。したがって、初回投与時と最終投与（投与 28 日）時の TK パラメータはほぼ同等であり、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。また反復投与による蓄積や誘導等の明らかな影響は認められず、この用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆された（CR845-TOX045）。

表 2.6.4.3.2.2.1- 1　雌雄サルにジフェリケファリンを 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		0.25[a]	1[a]	4[b]	0.25[a]	1[a]	4[b]
初回投与（Day1）	C_{max}（ng/mL）	1300	4760	21800	1190	4750	26600
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	8	8	8	8	8	24
	AUC_{last}（ng·h/mL）	1540	6490	27800	1720	7800	43700
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	1570	6550	28100	1750	7860	43700
	$T_{1/2}$（h）	1.5	1.2	1.6	1.3	1.6	2.4
	V_z（mL/kg）	343	274	327	273	286	326
	CL（mL/h/kg）	165	159	145	147	141	101
最終投与（Day28）	C_{max}（ng/mL）	1270	4510	24000	1110	4310	22900
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	8	8	24	8	8	24
	AUC_{last}（ng·h/mL）	1370	6770	29100	1230	5090	28700
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	1390	6840	29200	1250	5120	28700
	$T_{1/2}$（h）	1.4	1.9	3.6	1.4	1.2	3.0
	V_z（mL/kg）	367	371	722	393	324	589
	CL（mL/h/kg）	188	160	142	203	196	144

平均値（a：n=4/群/時点；b：n=6/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は中央値

表 2.6.4.3.2.2.1- 2　雌雄サルにジフェリケファリンを 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの用量比例性

用量比例性	0.25 mg/kg[a]		1 mg/kg[a]		4 mg/kg[b]	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回投与（Day1）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	5200	4800	4800	4800	5500	6700
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	6200	6900	6500	7900	7000	11000
最終投与（Day28）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	5100	4500	4500	4300	6000	5800
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	5500	4900	6800	5100	7300	7200

平均値（a：n=4/群/時点；b：n=6/群/時点）

2.6.4.3.2.2.2 13 週間反復静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.3.2-8 参照**

雌雄サルにジフェリケファリンを 0.06、0.25 及び 1 mg/kg の用量で、1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したときの初回投与時、投与 48 日時及び最終投与（投与 90 日）時のジフェリケファリンの TK パラメータを表 2.6.4.3.2.2.2-1 に示した。

初回投与時の $T_{1/2}$ は、雄で 2.492～2.837 時間、雌で 1.439～2.606 時間であった。C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、雌雄ともに用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。投与 48 日時及び最終投与（投与 90 日）時の $T_{1/2}$ は、雄で 2.548～3.769 時間及び 3.247～7.367 時間、雌で 2.780～3.014 時間及び 2.559～6.909 時間であった。C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、雌雄ともに用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。したがって、初回投与時と投与 48 日時及び最終投与（投与 90 日）時の TK パラメータはほぼ同等であり、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。また反復投与による明らかな蓄積性はないことが示唆された（[redacted]-076）。

表 2.6.4.3.2.2.2- 1　雌雄サルにジフェリケファリンを 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		0.06[a]	0.25[a]	1[b]	0.06[a]	0.25[a]	1[b]
初回投与 (Day0)	C_0（ng/mL）	376.6	1508	5686	357.2	1607	5866
	C_{max}（ng/mL）	319.6	1287	4928	298.6	1336	4892
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	20.000	24.000	24.000	12.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	446.6	1862	6809	345.0	1521	5254
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	448.3	1864	6816	346.7	1522	5258
	$T_{1/2}$（h）	2.492	2.637	2.837	1.439	2.330	2.606
	V_z（mL/kg）	486.0	544.0	615.8	353.0	553.0	726.0
	CL（mL/h/kg）	140.5	142.2	149.8	176.5	166.9	192.7

表 2.6.4.3.2.2.2- 1　雌雄サルにジフェリケファリンを 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ（続き）

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		0.06[a]	0.25[a]	1[b]	0.06[a]	0.25[a]	1[b]
投与 48 日（Day48）	C_0（ng/mL）	359.0	1581	5739	332.7	1454	6013
	C_{max}（ng/mL）	304.1	1330	4977	287.3	1193	5023
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	416.2	1843	7566	369.4	1260	5575
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	417.3	1845	7785	370.0	1262	5632
	$T_{1/2}$（h）	2.893	2.548	3.769	2.857	2.780	3.014
	V_z（mL/kg）	610.3	502.8	707.5	711.3	827.8	737.5
	CL（mL/h/kg）	151.0	138.9	151.3	167.8	214.7	184.3
最終投与（Day90）	C_0（ng/mL）	337.7	1307	5929	325.3	1429	5511
	C_{max}（ng/mL）	290.7	1150	5118	275.2	1225	5047
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.111
	T_{last}（h）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	548.2	1768	15290	338.4	1535	10150
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	565.1	1783	22310	339.0	1554	12500
	$T_{1/2}$（h）	4.207	3.247	7.367	2.559	4.351	6.909
	V_z（mL/kg）	622.9	657.4	879.3	657.2	1000	829.3
	CL（mL/h/kg）	121.8	150.0	134.2	178.9	163.6	134.4

平均値（a：n=4/群/時点；b：n=6/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.4.3.2.2.3 39 週間反復静脈内投与後の血漿中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.3.2-9 参照

雌雄サルにジフェリケファリンを 0.06、0.25 及び 1 mg/kg の用量で、1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与したときの初回投与時、投与 181 日時及び最終投与（投与 272 日）時のジフェリケファリンの TK パラメータを表 2.6.4.3.2.2.3-1 に示した。

初回投与時の $T_{1/2}$ は雄で 2.105～3.009 時間、雌で 1.590～2.730 時間であった。投与 181 日時の $T_{1/2}$ は雄で 4.190～17.202 時間、雌で 7.838～29.143 時間であり、最終投与（投与 272 日）時の $T_{1/2}$ は雄で 7.507～24.521 時間、雌で 10.674～31.214 時間であった。初回投与時、投与 181 日時及び最終投与（投与 272 日）時の TK パラメータに明らかな雌雄差は認められず、C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、雌雄ともに用量依存的に増加した。AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、0.06 及び 0.25 mg/kg の雄を除き、初回投与時から投与 181 日時では著しく増加したが、投与 181 日時から最終投与（投与 272 日）時はほとんど増加しなかった。0.06 mg/kg における初回投与時から投与後 181 日時、投与 181 日時から最終投与（投与 272 日）時の AUC_{last} に基づいた蓄積率は、雄でそれぞれ 1.25 及び 2.77、雌でそれぞれ 5.11 及び 1.08 であった。同様に、0.25 mg/kg では、雄でそれぞれ 1.34 及び 1.13、雌でそれぞれ 6.78 及び 1.24、1 mg/kg では、雄でそれぞれ 8.34 及び 1.70、雌でそれぞれ 11.52 及び 1.72 であった。したがって、初回投与時、投与 181 日時及び最終投与（投与 272 日）

時の C_0、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は雌雄ともに用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな雌雄差は認められなかった。蓄積率は 0.06 及び 0.25 mg/kg の雄を除き、初回投与時から投与 181 日時では明らかな増加を示したが、投与 181 日時から最終投与（投与 272 日）時ではわずかな増加であったことから、明らかな蓄積が認められたのは投与 181 日までであった（[redacted]-103）。

表 2.6.4.3.2.2.3- 1　雌雄サルにジフェリケファリンを 1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		0.06[a]	0.25[a]	1[b]	0.06[a]	0.25[a]	1[b]
初回投与（Day0）	C_0（ng/mL）	435.0	2037	6141	415.8	1706	6307
	C_{max}（ng/mL）	363.4	1698	5278	349.8	1478	5443
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	T_{last}（h）	16.000	24.000	24.000	12.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	426.2	2120	7460	405.4	1838	6813
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	428.2	2123	7469	407.3	1841	6818
	$T_{1/2}$（h）	2.105	3.009	2.953	1.590	2.730	2.437
	V_z（mL/kg）	413.3	517.3	588.4	324.5	557.4	516.6
	CL（mL/h/kg）	143.3	119.5	137.8	149.9	138.6	148.0
投与 181 日（Day181）	C_0（ng/mL）	359.7	1468	7521	470.1	2037	8247
	C_{max}（ng/mL）	311.1	1250	6877	409.5	1826	7616
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.111
	T_{last}（h）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	530.8	2844	62190	2071	12470	78480
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	551.1	3376	140500	3586	22090	202700
	$T_{1/2}$（h）	4.190	5.542	17.202	7.838	13.190	29.143
	V_z（mL/kg）	682.9	684.8	509.6	557.7	596.9	541.4
	CL（mL/h/kg）	136.7	128.8	51.36	118.9	53.08	26.67
最終投与（Day272）	C_0（ng/mL）	330.9	1172	9604	387.8	2044	11710
	C_{max}（ng/mL）	307.3	1029	8893	346.3	1835	10890
	T_{max}（h）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.111
	T_{last}（h）	24.000	24.000	24.000	20.000	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	1472	3205	105500	2242	15420	134600
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	2152	4442	273700	5118	40250	414500
	$T_{1/2}$（h）	8.935	7.507	24.521	10.674	22.591	31.214
	V_z（mL/kg）	508.6	801.1	458.9	459.7	677.1	473.3
	CL（mL/h/kg）	109.6	133.1	46.48	122.1	50.25	27.08

平均値（a：n=4/群/時点；b：n=6/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織内濃度

^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内濃度をアルビノラット（SD）及び有色ラット（Iar：Long-Evans）で、また反復静脈内投与したときの組織内濃度をラット（SD）で検討した。

2.6.4.4.1.1 アルビノラット（SD）

2.6.4.4.1.1.1 単回静脈内投与後の組織内放射能濃度（組織摘出法）

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.2-1 参照**

添付資料 4.2.2.3-1 参照

雄性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.0833（5 分）、0.5 及び 1 時間の血漿、下垂体、肝臓及び腎臓中の組織内放射能濃度を表 2.6.4.4.1.1.1-1 に示した。

組織内放射能は、投与後 0.0833 時間（5 分）でいずれの組織においても検出され、肝臓及び腎臓には特に高濃度で放射能が認められ、主にはジフェリケファリンとして分布した（[redacted]-082）。

表 2.6.4.4.1.1.1- 1　雄性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）		
	0.0833 時間	0.5 時間	1 時間
血漿	3384（3166）	840（787）	214（193）
下垂体	612（－）	187（－）	92.4（－）
肝臓	1768（1204）	1482（968）	743（429）
腎臓	14444（10325）	8869（6406）	6049（4092）

n=1、（　）括弧内はジフェリケファリン濃度（ng/mL or g）
－：測定せず

雌雄アルビノラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.0833（5 分）、0.5、2、24、168、336、672、1008、1344 及び 2016 時間の組織内放射能濃度を表 2.6.4.4.1.1.1-2 及び 2.6.4.4.1.1.1-3 に示した。

組織内放射能は、投与後 0.0833 時間（5 分）で全身に分布し、多くの組織内放射能濃度が最高値を示し、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質及び膀胱には特に高い放射能が認められた。投与後 672 時間では血漿中濃度が検出限界未満となり、2016 時間では腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質を除くほとんどの組織で検出限界未満又は低値となった。放射能は腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質に特異的に分布したが、中枢神経系にはほとんど分布しなかった。また各組織からの放射能の消失は血漿に比較して遅延したが、組織内放射能分布は雌雄で同様であり、雌雄差は認められなかった（[redacted]-094）。

表 2.6.4.4.1.1.1- 2　雄性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）						
	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間	336 時間	672 時間
血漿	3704±15	919±26	41.8±8.0	3.09±0.70	2.06±0.23	1.29±0.15	ND
血液	2369±261	576±8	27.0±4.6	2.58±0.40	3.06±0.28	3.07±0.21	2.50±0.15
大脳	53.8±5.6	18.0±4.1	4.03±0.18	2.67±0.51	3.16±0.26	3.14±0.40	2.64±0.18
小脳	71.4±10.9	21.3±2.5	5.22±0.95	2.88±0.58	2.91±0.37	3.06±0.21	1.71±0.09
延髄	74.0±30.1	19.2±1.5	5.91±0.58	3.63±0.22	4.34±0.44	3.94±0.23	2.57±0.18
脊髄	109±51	40.4±20.4	10.3±3.4	3.47±0.33	2.91±0.25	2.95±0.05	2.11±0.13
下垂体	784±106	199±4	39.5±5.6	29.6±5.7	24.4±2.3	16.5±2.2	5.97±5.23
眼球	379±69	165±24	34.4±4.7	6.87±0.97	4.52±0.34	3.74±0.33	2.45±0.20
ハーダー腺	660±40	180±9	34.1±2.3	19.1±2.2	12.2±0.6	7.64±0.91	3.57±0.67
顎下腺	752±8	177±10	35.8±5.6	18.6±2.9	10.9±0.2	6.17±0.23	2.63±0.47
甲状腺	913±34	230±16	63.6±4.3	45.1±30.6	19.6±0.4	13.5±1.7	7.64±1.82
胸腺	347±43	114±3	23.4±0.1	16.6±1.8	12.1±0.8	7.35±0.17	4.47±0.64
心臓	643±3	189±16	18.1±2.6	8.39±1.16	7.53±0.53	5.30±0.30	2.95±0.32
肺	1427±22	470±28	125±8	34.0±1.9	16.8±1.2	9.53±0.81	4.62±0.55
肝臓	1130±170	922±49	420±41	311±109	73.9±6.6	20.8±2.9	6.43±0.98
腎臓	16297±1463	9261±913	7667±512	5618±1138	1625±89	523±210	67.8±1.4
腎臓皮質	16309±2258	10849±391	11109±617	8692±1033	2448±498	859±499	104±20
腎臓髄質	21524±4888	9699±1606	1822±138	1276±348	400±83	73.0±19.3	38.3±9.4
副腎	621±11	182±6	35.4±4.1	22.3±2.0	19.6±1.4	12.6±0.7	6.41±1.10
脾臓	507±3	184±1	71.9±1.1	60.0±11.9	36.7±1.8	19.7±1.7	8.86±0.39
膵臓	572±27	186±24	35.9±2.5	23.4±5.8	11.3±1.7	6.53±0.17	2.58±0.38
食道	1300±68	406±126	70.9±23.4	34.7±12.4	6.78±1.14	3.94±0.28	2.16±0.39
胃	787±39	224±50	33.1±3.9	17.1±4.9	8.27±0.82	4.56±0.28	2.39±0.34
十二指腸	608±118	402±63	42.1±4.8	22.6±8.0	11.0±0.8	6.36±1.11	2.98±0.19
小腸	301±57	313±100	164±50	30.8±12.1	9.77±0.75	6.01±1.14	2.82±0.30
盲腸	411±85	153±13	46.0±8.1	74.4±54.2	14.7±2.3	6.99±0.04	3.22±0.23
大腸	738±238	198±26	39.6±5.4	47.8±16.2	10.0±0.9	4.90±1.10	2.56±0.44
腸間膜リンパ節	963±19	313±16	91.5±8.4	65.6±22.1	35.1±2.8	16.9±1.9	10.2±1.4
精巣上体	618±67	406±39	46.4±19.5	25.5±16.8	15.4±9.1	12.1±0.5	6.14±1.90
精巣	204±1	167±13	23.9±1.9	9.49±0.61	9.20±1.91	6.14±0.29	3.34±0.44
精嚢	755±297	170±50	29.1±5.8	12.6±2.3	11.4±1.2	8.14±0.37	3.28±0.58
前立腺	3283±1696	1331±589	85.7±45.6	41.4±15.1	11.0±1.7	4.93±0.48	2.58±0.69
膀胱	10648±3285	2761±910	167±64	23.1±4.8	13.9±1.8	6.13±1.03	2.93±0.31
白色脂肪	198±53	75.7±14.7	9.01±0.35	3.90±1.59	2.06±0.16	1.68±0.45	0.895±0.097
褐色脂肪	767±106	206±14	20.7±3.0	11.6±2.9	10.1±2.0	6.72±0.37	2.80±0.78
皮膚	1693±37	523±56	73.8±6.0	34.4±14.2	9.80±1.84	4.17±0.25	2.35±0.40
筋肉	318±113	100±5	8.50±0.91	4.57±0.38	4.50±0.36	3.64±0.33	2.65±0.25
骨	920±150	250±64	45.3±12.4	18.4±3.8	7.62±0.69	3.82±0.82	1.27±0.16
骨髄	336±50	121±11	44.1±2.9	34.6±3.9	21.2±0.5	10.8±0.9	4.67±0.44
胃内容物	11.8±2.5	16.7±18.9	1.11±0.10	24.4±26.9	ND	ND	ND
十二指腸内容物	36.6±16.5	32.4±2.9	2.22±0.39	0.890±0.511	ND	ND	ND
小腸内容物	132±18	660±571	1503±296	109±62	3.94±0.74	0.946±0.164	ND
盲腸内容物	13.5±3.3	5.97±1.67	1.68±0.21	87.7±34.0	7.60±1.16	1.06±0.32	ND
大腸内容物	20.1±5.2	5.89±1.74	1.79±0.98	60.3±25.6	4.26±0.47	0.895±0.031	ND

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず

表 2.6.4.4.1.1.1- 2　雄性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度（続き）

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）		
	1008 時間	1344 時間	2016 時間
血漿	ND	ND	ND
血液	2.06	2.07	0.664
大脳	2.51	2.24	1.24
小脳	1.43	0.960	0.906
延髄	1.92	1.76	1.23
脊髄	1.71	1.76	1.30
下垂体	7.74	4.89	ND
眼球	1.98	1.85	1.50
ハーダー腺	1.84	1.77	0.889
顎下腺	1.32	1.13	0.832
甲状腺	9.06	4.45	3.11
胸腺	2.77	2.40	2.11
心臓	1.79	1.50	0.871
肺	3.09	2.68	1.81
肝臓	2.41	1.95	1.05
腎臓	25.3	15.7	7.21
腎臓皮質	28.0	21.9	8.14
腎臓髄質	15.3	9.75	6.00
副腎	4.33	3.03	1.99
脾臓	4.61	4.51	2.45
膵臓	1.39	0.991	0.607
食道	1.36	1.17	0.900
胃	1.27	1.37	1.00
十二指腸	1.76	1.27	0.897
小腸	1.55	1.18	0.806
盲腸	1.34	1.20	0.754
大腸	1.11	1.25	0.723
腸間膜リンパ節	4.74	3.70	1.78
精巣上体	2.13	1.92	4.33
精巣	1.87	1.42	0.880
精嚢	1.51	1.48	0.766
前立腺	1.31	1.02	1.17
膀胱	2.02	1.54	1.16
白色脂肪	0.674	0.907	0.638
褐色脂肪	1.81	1.26	0.850
皮膚	1.69	1.74	1.22
筋肉	2.12	1.75	1.11
骨	1.08	0.732	0.591
骨髄	2.60	2.24	1.56
胃内容物	ND	ND	ND
十二指腸内容物	ND	ND	ND
小腸内容物	ND	ND	ND
盲腸内容物	ND	ND	ND
大腸内容物	ND	ND	ND

n=1
ND：検出できず

表 2.6.4.4.1.1.1- 3　雌性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）						
	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間	336 時間	672 時間
血漿	3891±135	1182±114	34.2±8.0	3.58±0.31	1.92±1.05	1.21±0.02	ND
血液	2501±195	699±38	21.5±5.1	2.37±0.37	3.69±0.18	3.22±0.35	3.06±0.17
大脳	62.6±5.4	16.9±0.7	4.08±0.64	2.39±0.36	3.91±0.19	3.27±0.20	2.88±0.28
小脳	71.9±9.7	25.6±3.6	4.16±0.98	2.32±0.55	3.69±0.23	3.17±0.03	2.14±0.33
延髄	71.3±3.2	32.9±10.5	4.78±0.21	3.50±0.24	4.56±0.08	3.96±0.19	3.09±0.19
脊髄	142±50	52.5±4.6	7.27±2.63	3.04±0.54	3.21±0.16	3.04±0.08	2.51±0.41
下垂体	844±39	263±22	35.1±9.5	23.6±1.5	16.3±2.7	10.9±1.2	5.01±0.41
眼球	350±89	157±17	26.7±3.0	4.90±0.62	4.50±0.44	3.85±0.56	2.85±0.51
ハーダー腺	712±64	219±41	31.9±1.0	17.8±0.8	11.8±0.6	8.22±1.05	3.75±0.28
顎下腺	872±40	225±21	27.4±1.1	15.7±1.1	10.3±0.5	6.38±0.39	2.70±0.49
甲状腺	936±37	298±34	55.0±10.4	25.5±4.0	18.7±1.0	14.1±0.6	8.41±1.72
胸腺	382±15	137±6	21.2±3.4	15.5±0.5	12.1±1.0	7.80±0.49	3.92±0.52
心臓	748±57	246±39	14.3±2.0	8.10±2.86	7.32±0.57	5.94±0.09	3.41±0.63
肺	1426±48	560±48	110±9	23.9±1.1	13.1±0.2	8.08±0.90	4.30±0.55
肝臓	1788±237	1031±67	320±45	220±55	104±21	33.4±4.9	8.45±1.30
腎臓	13909±770	9879±432	6269±15	5108±570	1320±271	416±213	82.9±28.3
腎臓皮質	14206±69	12055±854	9254±468	8009±548	1997±331	684±355	126±48
腎臓髄質	21130±1546	7019±1776	2503±108	1297±419	220±57	124±67	39.9±18.8
副腎	634±31	218±23	34.1±3.9	20.6±1.3	19.3±0.8	12.0±1.7	6.41±0.33
脾臓	550±15	217±9	61.8±3.2	49.0±4.2	30.2±1.7	15.5±0.6	7.47±0.66
膵臓	828±40	204±30	29.6±1.6	20.2±1.0	10.6±1.8	5.92±0.70	2.89±0.58
食道	1265±77	1040±954	432±587	44.4±19.6	8.07±1.34	4.58±0.52	2.36±0.21
胃	910±38	278±76	41.2±5.7	16.2±2.8	8.79±0.85	4.76±0.43	2.48±0.46
十二指腸	966±420	442±22	35.7±3.0	16.1±1.5	9.19±0.99	5.86±0.81	2.69±0.10
小腸	407±38	460±107	447±200	35.2±21.1	8.83±0.31	5.47±0.75	2.85±0.40
盲腸	550±11	126±17	46.4±19.8	57.7±16.5	11.0±0.7	6.23±0.95	2.70±0.31
大腸	832±373	205±49	33.9±5.2	46.7±15.6	9.14±0.40	5.02±0.32	2.59±0.25
腸間膜リンパ節	1102±38	354±46	75.9±17.3	53.9±12.6	33.3±4.9	19.7±2.3	10.9±2.8
子宮	1871±59	626±90	47.4±3.0	26.0±3.3	10.5±1.5	8.18±0.40	3.89±1.20
卵巣	1273±129	438±41	45.0±9.5	25.7±2.4	18.3±1.6	9.54±0.71	4.65±1.13
膀胱	10062±9474	922±423	112±42	15.7±3.8	8.24±0.14	6.21±0.54	2.47±0.48
白色脂肪	250±60	96.9±20.4	7.94±1.62	3.22±0.33	2.54±0.61	1.61±0.21	1.01±0.11
褐色脂肪	907±184	221±22	24.8±3.6	9.83±0.89	10.7±2.4	6.81±1.53	2.90±0.44
皮膚	1367±114	579±2	58.6±2.6	15.6±1.4	6.92±0.44	3.73±0.43	1.85±0.32
筋肉	367±52	110±34	8.83±2.50	5.03±0.53	4.56±0.28	4.08±0.52	3.26±0.50
骨	411±110	130±22	21.2±3.2	13.3±3.8	5.35±1.36	2.62±0.44	1.76±0.39
骨髄	397±32	127±14	39.7±5.8	33.5±1.1	18.4±3.5	10.2±1.3	4.12±0.22
胃内容物	12.0±5.7	38.3±36.0	37.8±43.7	73.9±118.8	ND	ND	ND
十二指腸内容物	83.8±46.4	58.0±19.4	1.97±0.46	ND	ND	ND	ND
小腸内容物	140±19	1058±195	1587±118	86.5±52.6	5.97±2.24	0.888±0.075	ND
盲腸内容物	13.6±2.2	4.45±0.93	1.38±0.45	331±276	9.58±2.01	2.12±0.35	ND
大腸内容物	18.1±3.7	5.46±0.79	0.528±0.475	186±17	5.50±4.25	1.42±0.22	ND

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず

表 2.6.4.4.1.1.1- 3　雌性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度（続き）

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）		
	1008 時間	1344 時間	2016 時間
血漿	ND	ND	ND
血液	2.30	1.88	ND
大脳	2.02	1.54	1.15
小脳	1.46	0.993	ND
延髄	2.23	1.66	1.29
脊髄	1.94	1.58	1.13
下垂体	5.03	ND	ND
眼球	2.22	1.78	1.64
ハーダー腺	1.82	1.28	ND
顎下腺	1.51	1.01	ND
甲状腺	6.53	ND	ND
胸腺	2.71	2.90	2.65
心臓	2.00	1.27	0.780
肺	2.75	1.99	1.41
肝臓	2.87	2.29	1.05
腎臓	25.8	17.7	7.04
腎臓皮質	34.0	22.3	7.20
腎臓髄質	22.3	13.8	8.03
副腎	4.18	2.23	1.63
脾臓	4.94	3.23	1.91
膵臓	1.16	1.13	ND
食道	1.43	0.996	ND
胃	1.57	1.13	ND
十二指腸	1.58	0.934	0.727
小腸	1.69	1.06	0.750
盲腸	1.35	1.11	ND
大腸	1.60	0.983	ND
腸間膜リンパ節	4.19	3.89	2.07
子宮	2.11	1.40	1.09
卵巣	3.24	2.33	1.56
膀胱	2.55	1.72	1.09
白色脂肪	0.637	0.766	ND
褐色脂肪	1.32	1.15	ND
皮膚	1.53	1.24	0.899
筋肉	2.04	1.71	1.07
骨	1.19	ND	ND
骨髄	3.63	1.66	ND
胃内容物	ND	ND	ND
十二指腸内容物	ND	ND	ND
小腸内容物	ND	ND	ND
盲腸内容物	ND	ND	ND
大腸内容物	ND	ND	ND

n=1
ND：検出できず

2.6.4.4.1.1.2 単回静脈内投与後の組織内放射能濃度（QWBA）

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.3-2 参照

雄性アルビノラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.0833（5 分）、0.5、1、4、24 及び 168 時間の組織内放射能濃度を表 2.6.4.4.1.1.2-1 に示した。

組織内放射能は投与後 0.0833 時間（5 分）で眼球を除く全身に分布し、多くの組織内放射能が最高値を示し、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質には血液よりも高濃度の放射能が認められ、脳内血液及び肺には血液と同等の放射能が認められた。投与後 168 時間では肝臓、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質を除くすべての組織で検出限界未満となった。組織内放射能は腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質に特異的に分布したが、中枢神経系にはほとんど分布せず、眼球には分布しなかった（[redacted]-087）。

表 2.6.4.4.1.1.2- 1　雄性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）					
	0.0833 時間	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間	168 時間
血液	2790	636	221	ND	ND	ND
脳内血液	3607	666	238	ND	ND	ND
大脳	54.1	18.5	ND	ND	ND	ND
小脳	96.7	18.0	ND	ND	ND	ND
脳幹	57.0	16.7	ND	ND	ND	ND
脊髄	58.3	22.7	ND	ND	ND	ND
下垂体	970	193	93.6	36.7	30.4	ND
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	582	166	78.3	28.4	16.7	ND
顎下腺	1260	212	82.6	22.5	20.1	ND
甲状腺	972	300	115	42.9	35.9	ND
胸腺	594	115	49.0	34.4	21.6	ND
心臓	1307	284	117	15.3	ND	ND
肺	3017	618	176	63.4	21.2	ND
肝臓	1906	919	390	270	189	48.2
腎臓	10084	4185	4184	3709	3551	538
腎臓皮質	8128	5704	8323	7338	8598	1232
腎臓髄質	9703	1606	749	134	69.7	19.9
副腎	1682	364	147	21.3	21.5	ND
脾臓	738	159	115	46.8	66.7	ND
膵臓	900	186	105	36.9	41.9	ND
精巣上体	478	218	56.2	ND	ND	ND
精巣	228	200	68.0	15.5	ND	ND
前立腺	864	78.1	74.6	ND	ND	ND
白色脂肪	295	57.0	38.5	ND	ND	ND
褐色脂肪	843	202	91.5	19.4	ND	ND
皮膚	470	242	72.6	19.2	ND	ND
骨格筋	438	76.5	49.6	ND	ND	ND
骨	205	656	42.6	21.3	ND	ND
骨髄	515	127	63.2	24.1	27.7	ND

n=1
ND：検出できず（＜15 ng eq./mL or g）

2.6.4.4.1.1.3 7 日間反復静脈内投与後の組織内放射能濃度（組織摘出法）

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-1 参照

雄性アルビノラットに、ジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間 1 mg/kg の用量で、計 7 日間 1 日 1 回反復静脈内投与したときの最終投与後 0.0833（5 分）、0.5、2、24 及び 168 時間の組織内放射能濃度並びに血漿中放射能濃度に対する組織内放射能濃度の比（Tissue/plasma concentration：T/P 比）を表 2.6.4.4.1.1.3-1 及び 2.6.4.4.1.1.3-2 に示した。

組織内放射能は、最終投与後 0.0833 時間（5 分）ではすべての組織で最高値を示し、血漿中放射能濃度は 3803 ng eq./mL であった。腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質の T/P 比は 4.10～6.04 であり、その他の組織の T/P 比は 0.644 以下であった。投与後 0.5 時間では血漿中放射能濃度は 998 ng eq./mL まで低下し、組織内放射能濃度は腎臓皮質が最も高く、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質の T/P 比は 7.43～11.5 であり、その他の組織の T/P 比は 1.03 以下であった。投与後 2 時間では多くの組織内放射能分布は投与後 0.5 時間と同様であり、血漿中放射能濃度は 21.2 ng eq./mL まで低下し、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質の T/P 比は 99.7～490 であった。投与後 24 時間では血漿中放射能濃度は 1.99 ng eq./mL まで低下し、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質の T/P 比は 1236～4880 であり、その他の組織よりもはるかに高かった。さらに投与後 168 時間では、血漿中放射能濃度は 1.70 ng eq./mL、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質の T/P 比は 282～1112 であり、その他の組織よりも高く、組織内放射能分布は投与後 24 時間と同様であった。以上の結果から、反復静脈内投与後の血漿中放射能濃度は 2 相性の消失を示し、組織内放射能は特に腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質に分布したが、中枢神経系にはほとんど分布しなかった。また、単回投与後と反復投与後の組織内放射能分布に差はなかった（[redacted]-122）。

表 2.6.4.4.1.1.3- 1　雄性アルビノラットにジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間の計 7 日間、1 日 1 回反復静脈内投与したときの最終投与後の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）				
	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
血漿	3803±305	998±221	21.2±10.6	1.99±0.20	1.70±0.26
血液	2448±176	655±154	14.0±6.8	1.78±0.12	2.97±0.27
大脳	52.0±12.1	16.4±5.3	2.99±0.21	2.49±0.11	3.14±0.08
小脳	68.8±14.7	18.1±2.8	3.74±0.47	2.59±0.55	3.24±0.56
脊髄	166±31	46.8±2.5	4.91±0.22	2.64±0.55	2.56±0.53
下垂体	676±39	198±45	27.6±2.4	29.0±4.4	18.2±0.4
眼球	447±79	171±20	20.8±3.7	7.30±0.57	4.28±0.62
心臓	799±91	212±49	12.3±3.6	7.22±1.03	5.95±0.33
肺	1462±114	528±92	102±15	38.8±1.2	17.9±1.8
肝臓	1682±398	1031±210	368±29	293±64	47.2±2.5
腎臓	17509±1758	10279±1415	7223±711	6356±319	1563±270
腎臓皮質	15585±614	11449±2719	10389±1293	9711±191	1890±231

表 2.6.4.4.1.1.3- 1　雄性アルビノラットにジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間の計 7 日間 1 日 1 回反復静脈内投与したときの最終投与後の組織内放射能濃度（続き）

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）				
	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
腎臓髄質	22959±4375	7419±701	2114±449	2460±369	479±102
脾臓	548±48	191±34	62.5±7.1	58.2±2.9	33.4±2.6
精巣上体	969±430	308±42	37.0±11.2	21.3±6.4	13.8±5.3
精巣	339±13	197±52	17.2±6.7	9.15±1.53	7.03±0.56

平均値±標準偏差（n=3）

表 2.6.4.4.1.1.3- 2　雄性アルビノラットにジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間の計 7 日間 1 日 1 回反復静脈内投与したときの最終投与後の T/P 比

組織	T/P 比				
	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
血液	0.644	0.656	0.660	0.894	1.75
大脳	0.0137	0.0164	0.141	1.25	1.85
小脳	0.0181	0.0181	0.176	1.30	1.91
脊髄	0.0436	0.0469	0.232	1.33	1.51
下垂体	0.178	0.198	1.30	14.6	10.7
眼球	0.118	0.171	0.981	3.67	2.52
心臓	0.210	0.212	0.580	3.63	3.50
肺	0.384	0.529	4.81	19.5	10.5
肝臓	0.442	1.03	17.4	147	27.8
腎臓	4.60	10.3	341	3194	919
腎臓皮質	4.10	11.5	490	4880	1112
腎臓髄質	6.04	7.43	99.7	1236	282
脾臓	0.144	0.191	2.95	29.2	19.6
精巣上体	0.255	0.309	1.75	10.7	8.12
精巣	0.0891	0.197	0.811	4.60	4.14

2.6.4.4.1.2 有色ラット（Iar：Long-Evans）

2.6.4.4.1.2.1 単回静脈内投与後の組織内放射能濃度（QWBA）

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.3-3 参照

雄性有色ラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 1、4、24、72、168 及び 336 時間の組織内放射能濃度を表 2.6.4.4.1.2.1-1 に示した。

組織内放射能は投与後 1 時間でほぼ全身に分布し、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質及び肝臓に高い放射能が認められた。投与後 336 時間では腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質を除くすべての組織から放射能は検出されなかった。中枢神経系にはほとんど分布せず、すべての時点でメラニン色素を含有する眼球には分布しなかった。また有色及び白色部の皮膚において、放射能分布に差は認められなかった（[redacted]-088）。

表 2.6.4.4.1.2.1- 1　雄性有色ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）					
	1 時間	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血液	189	ND	ND	ND	ND	ND
脳内血液	169	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳幹	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脊髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	92.4	24.8	22.3	ND	ND	ND
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	51.8	30.9	20.8	20.9	ND	ND
甲状腺	81.6	51.1	23.1	ND	ND	ND
肝臓	378	310	260	109	35.0	ND
腎臓	3225	5011	2508	1366	548	142
腎臓皮質	5094	10758	4444	2943	1119	275
腎臓髄質	994	142	78.5	35.4	23.8	17.3
副腎	87.5	20.2	ND	ND	ND	ND
脾臓	95.9	62.1	59.8	39.6	29.3	ND
膵臓	114	43.8	15.2	ND	ND	ND
精巣上体	99.1	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	49.6	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	52.9	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚（白色部）	165	56.4	25.4	15.5	ND	ND
皮膚（有色部）	83.6	42.7	15.6	15.5	ND	ND

n=1、ND：検出できず（＜15 ng eq./mL or g）

2.6.4.4.2 ARG

^{14}C-ジフェリケファリンをアルビノラット（SD）、有色ラット（Iar : Long-Evans）及びサル（カニクイザル）に、単回静脈内投与したときの ARGM を検討した。

2.6.4.4.2.1 アルビノラット（SD）

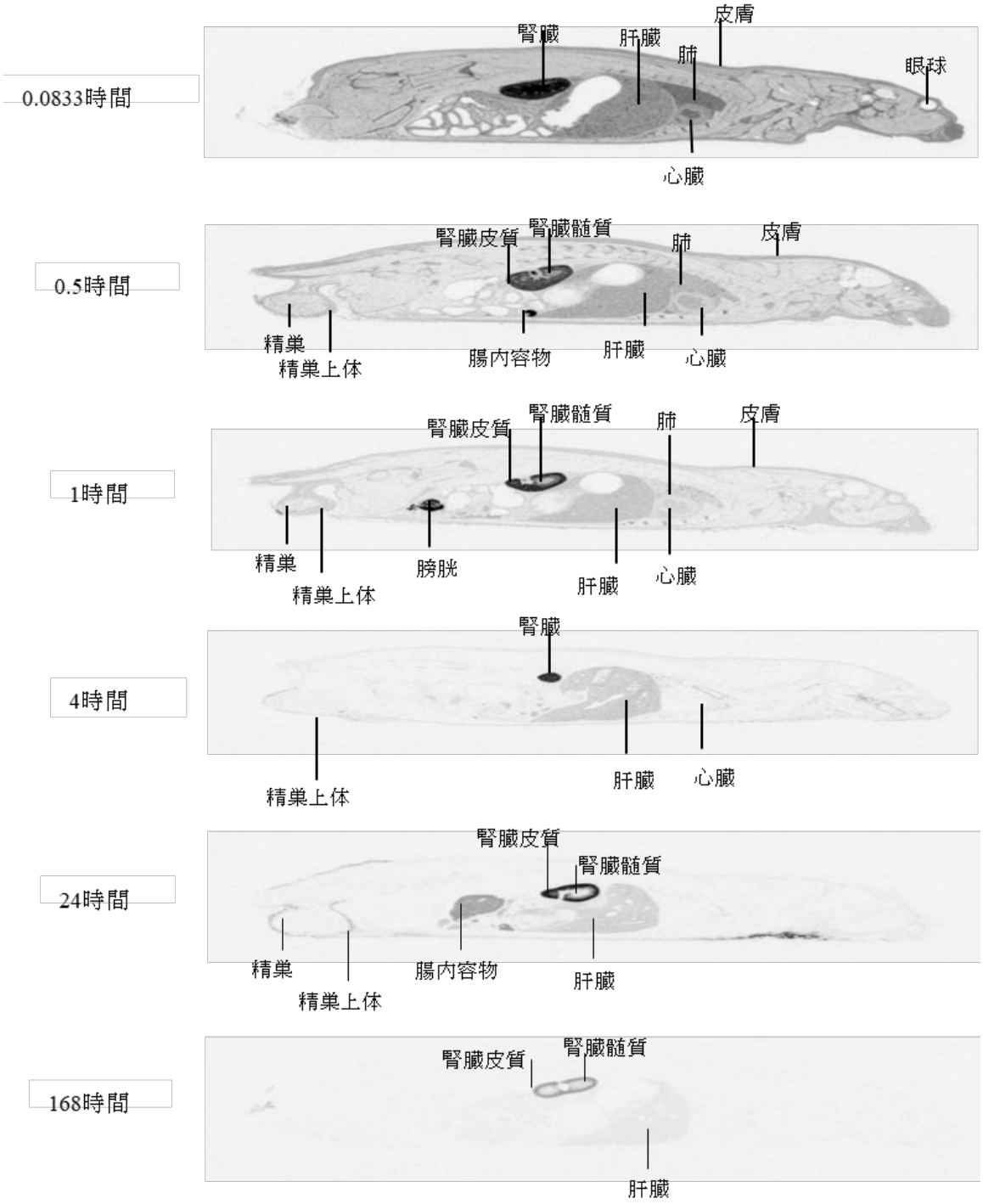
2.6.4.4.2.1.1 単回静脈内投与後の全身 ARG

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.3-2 参照

雄性アルビノラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.0833（5 分）、0.5、1、4、24 及び 168 時間の全身 ARGM を図 2.6.4.4.2.1.1-1 に示した。

組織内放射能は投与後 0.0833 時間（5 分）でほぼ全身に分布し、腎臓、肺及び肝臓には高い放射能が認められた。投与後 168 時間では腎臓皮質、腎臓髄質及び肝臓を除くほとんどすべての組織から放射能は消失した（[redacted]-087）。

図 2.6.4.4.2.1.1- 1　雄性アルビノラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの全身 ARGM



2.6.4.4.2.2 有色ラット（Iar：Long-Evans）

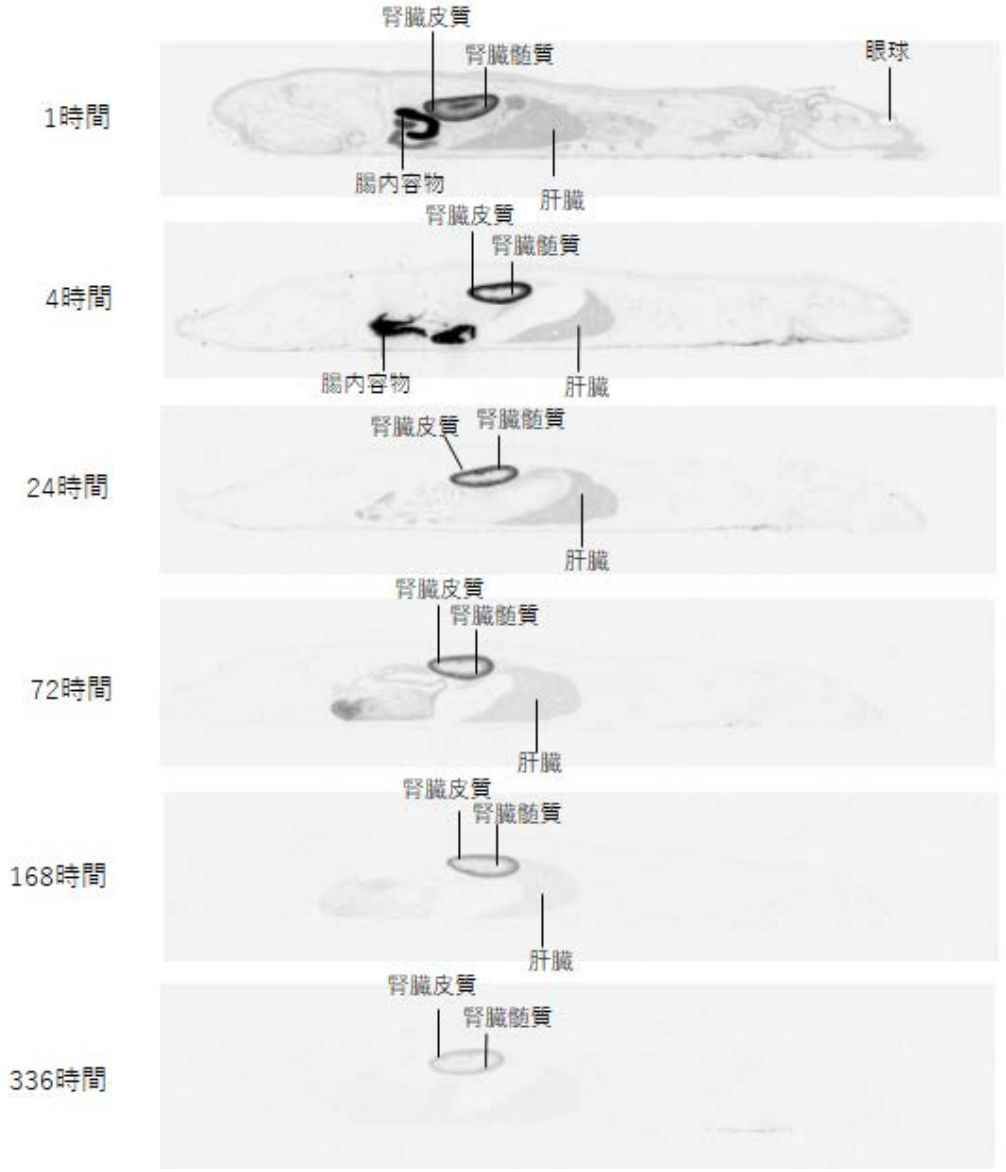
2.6.4.4.2.2.1 単回静脈内投与後の全身 ARG

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.3-3 参照

雄性有色ラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 1、4、24、72、168 及び 336 時間の全身 ARGM を図 2.6.4.4.2.2.1-1 に示した。

組織内放射能は投与後 1 時間でほぼ全身に分布し、腎臓皮質、腎臓髄質及び肝臓に高い放射能が認められた。投与後 336 時間では腎臓を除くほとんどの組織から放射能は消失した。中枢神経系にはほとんど分布せず、またすべての時点で眼球には分布しなかった（[redacted]-088）。

図 2.6.4.4.2.2.1- 1　雄性有色ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの全身 ARGM



2.6.4.4.2.3 サル

2.6.4.4.2.3.1 単回静脈内投与後の頭部及び全身 ARG

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-2 参照

雄性サルに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で約 10 分間かけて単回静脈内投与したときの投与後 0.5 時間の頭部 ARGM を図 2.6.4.4.2.3.1-1、投与後 0.5 及び 24 時間の全身 ARGM を図 2.6.4.4.2.3.1-2 及び 2.6.4.4.2.3.1-3 に示した。

頭部 ARGM の結果から、組織内放射能は投与後 0.5 時間では大脳への分布はほとんど認められず、灰白質を含むその他の脳組織にもほとんど分布は認められなかった。また全身 ARGM の結果から、組織内放射能は投与後 0.5 時間では腎臓、膀胱内尿、胃内容物、肝臓、皮膚、血液及び肺に多く分布したが、大脳、小脳、眼球及び脊髄などの組織にはほとんど分布しなかった。投与後 24 時間では、腎臓及び膀胱内尿中の放射能の分布は投与後 0.5 時間と同程度であり、組織内放射能分布も同様であった（[redacted]-089）。

図 2.6.4.4.2.3.1- 1　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの投与後 0.5 時間の頭部 ARGM

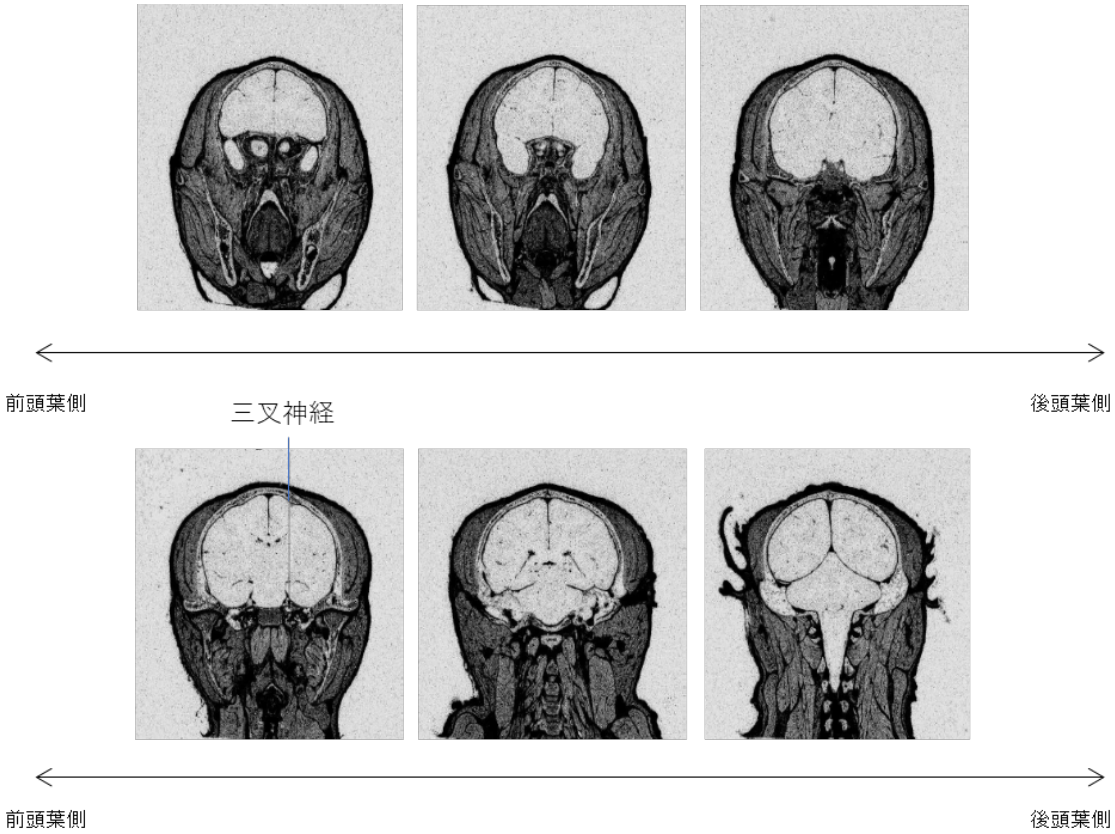


図 2.6.4.4.2.3.1- 2　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの投与後 0.5 時間の全身 ARGM

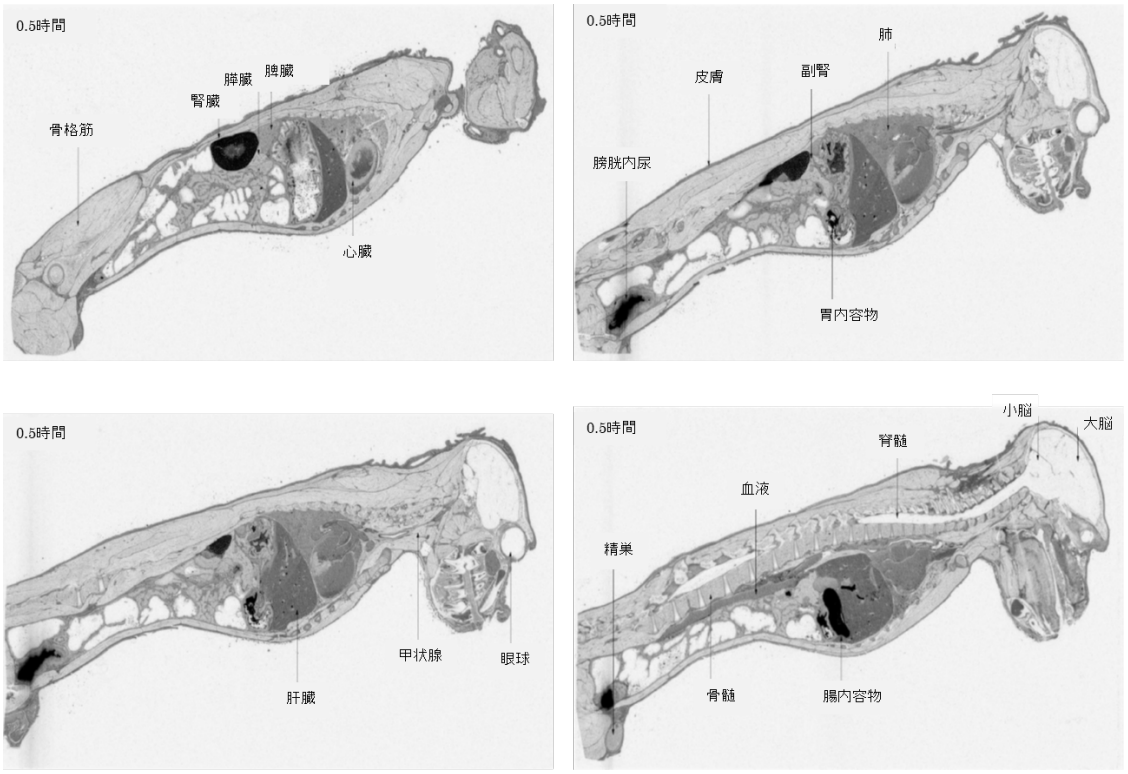
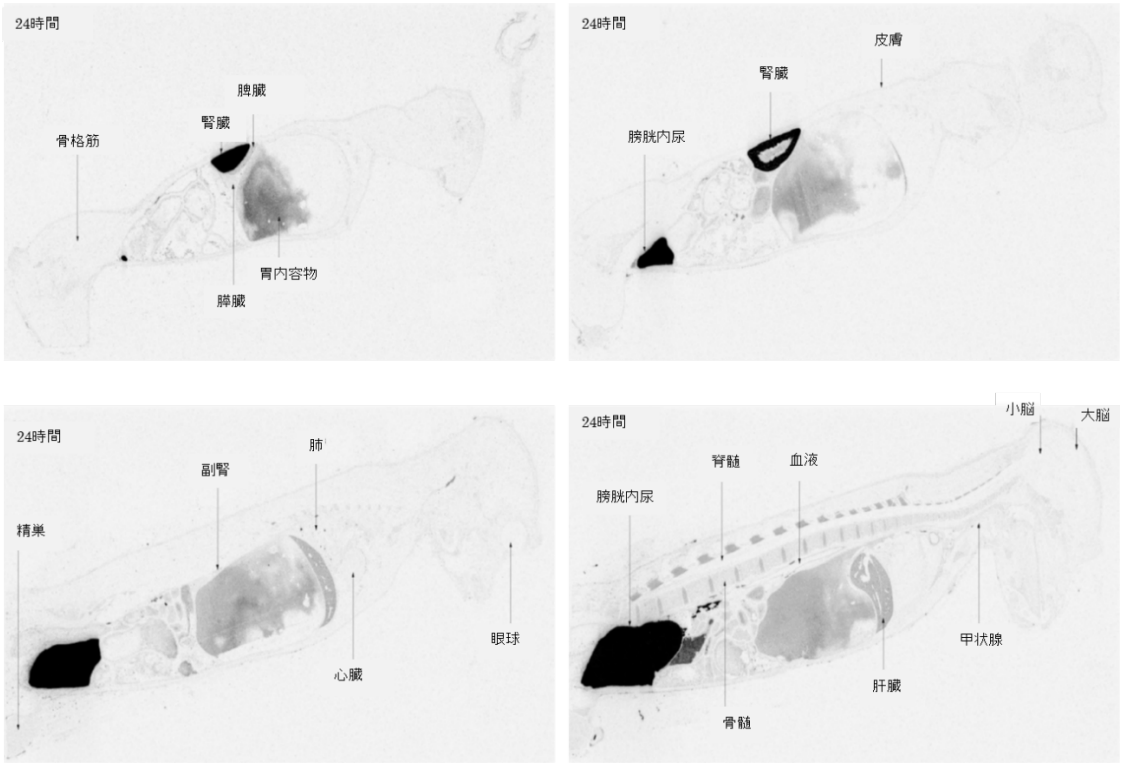


図 2.6.4.4.2.3.1- 3　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの投与後 24 時間の全身 ARGM



2.6.4.4.3 単回静脈内投与後の脳及び神経組織への移行性

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-4 参照
添付資料 4.2.2.1-3 参照

雄性ラットにジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿、脳、脳脊髄液、脊髄及び坐骨神経への移行性を検討し、各組織中濃度を表 2.6.4.4.3-1 に示した。

ジフェリケファリンの脳中濃度はすべての時点で定量限界未満（0.5 ng/mL 未満）であり、脳への移行性は低いことが示唆された。また血漿中濃度以外では坐骨神経中濃度が最も高く、次いで脊髄、脳脊髄液の順であり、ジフェリケファリンは中枢神経組織に比較して、末梢神経組織への移行性が高いことが示唆された。またジフェリケファリンは脳脊髄液、脊髄及び坐骨神経に比較して、血漿からの消失が最も速かった（CR845-DMPK212）。

表 2.6.4.4.3- 1　雄性ラットにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの各組織中濃度

投与後の採取時点（時間）	ジフェリケファリン濃度（ng/mL or ng/g）				
	1 mg/kg				
	血漿	脳	脳脊髄液	脊髄	坐骨神経
0.25	2250	BLQ （NC）	7.49 （0.0033）	29.5 （0.0131）	122.00 （0.0542）
0.5	1278	BLQ （NC）	8.25 （0.0065）	34.3 （0.0268）	79.50 （0.0622）
1	302	BLQ （NC）	9.58 （0.0318）	18.6 （0.0618）	78.95 （0.262）
2	45.9	BLQ （NC）	5.23 （0.1141）	3.2 （0.0700）	63.50 （1.385）
4	BLQ	BLQ （NC）	BLQ （NC）	21.6 （NC）	39.03 （NC）

平均値（n=2）
血漿及び脳脊髄液は ng/mL、脳、脊髄及び坐骨神経は ng/g
（　）は血漿中濃度に対する組織中濃度比
BLQ：定量限界未満（血漿及び脳脊髄液：2 ng/mL、脳、脊髄及び坐骨神経：0.5 ng/mL）
NC：算出できず

雄性ラットにジフェリケファリンを 3 mg/kg の用量で、約 5 分間かけて単回静脈内投与したときの脳への移行性を検討し、ジフェリケファリンの血漿及び脳中濃度、並びに脳/血漿中濃度比を表 2.6.4.4.3-2 に示した。

脳中ジフェリケファリン濃度は投与後 0.5 時間で最も高く、その後は経時的に低下したが、血漿中ジフェリケファリン濃度よりも緩慢で、投与後 3 時間で約 1/10 に低下した。投与後 0.5 及び 1 時間の脳/血漿中濃度比は非常に小さく（約 0.02）、ジフェリケファリンは BBB を透過して脳内へ移行しにくいことが示唆された（CR845-DMPK016）。

表 2.6.4.4.3- 2　雄性ラットにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿及び脳中濃度

投与後の採取時点（時間）	3 mg/kg		
	ジフェリケファリン濃度（ng/mL or ng/g）		脳/血漿中濃度比
	血漿	脳	
0.5	2520	59.9	0.0221
1	658	12.2	0.0187
3	20.8	5.32	0.253

平均値（n=2）
血漿は ng/mL、脳は ng/g

2.6.4.4.4 胎盤通過性

・・・・・・・・・添付資料 4.2.3.5.3-1 参照

妊娠ラットにジフェリケファリンを 0.6、2.5 及び 10 mg/kg の用量で、妊娠 7 日から 20 日までの期間、1 回 1 日反復静脈内投与したときの妊娠 20 日における母動物及び胎児血漿中ジフェリケファリン濃度から胎盤通過性を評価し、表 2.6.4.4.4-1 に示した。

母動物及び胎児血漿中ジフェリケファリン濃度はおおむね用量依存的な増加を示し、胎児/母動物血漿中濃度比は 0.6、2.5 及び 10 mg/kg でそれぞれ 0.025、0.027 及び 0.025 となり、ジフェリケファリンは胎盤を通過することが示唆された（CR845-TOX077）。

表 2.6.4.4.4- 1　妊娠ラットに 1 日 1 回反復静脈内投与したときの妊娠 20 日における母動物及び胎児血漿中ジフェリケファリン濃度

ジフェリケファリン濃度（ng/mL）					
0.6 mg/kg		2.5 mg/kg		10 mg/kg	
母動物	胎児	母動物	胎児	母動物	胎児
928±347	23.4±14.7 （0.025）	4353±541	116±13.7 （0.027）	14717±5907	369±238 （0.025）

平均値±標準偏差（n=3）
母動物血漿は投与後約 30 分に採取
胎児血漿は母動物への投与後 35～43 分に採取
（　）は母動物血漿中濃度に対する胎児血漿中濃度比

2.6.4.4.5 血漿たん白結合

ラット（SD）、サル（カニクイザル）及びヒト血漿を用いて、超遠心法により ^{14}C-ジフェリケファリンの *in vitro* 血漿たん白結合を評価した。また、^{14}C-ジフェリケファリンをサル（カニクイザル）に単回静脈内投与したときの *in vivo* 血漿たん白結合を評価した。

2.6.4.4.5.1 ラット、サル及びヒトの *in vitro* 血漿たん白結合

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.3-4 参照

ラット、サル及びヒト血漿を用いて、^{14}C-ジフェリケファリン（終濃度 1 及び 10 μmol/L）の血漿たん白結合を超遠心法により評価し、各種血漿たん白結合率を表 2.6.4.4.5.1-1 に示した。

終濃度 1 及び 10 μmol/L における ^{14}C-ジフェリケファリンの血漿たん白結合率はそれぞれ、ラットで 20.9 及び 21.3%、サルで 18.7 及び 17.7%、ヒトで 18.3 及び 16.7%であった。いずれの種においても血漿たん白結合率は低く、^{14}C-ジフェリケファリン濃度に依存せず一定であることが示唆された（[redacted]-124）。

表 2.6.4.4.5.1- 1　^{14}C-ジフェリケファリンのラット、サル及びヒト血漿たん白結合率（*in vitro*）

動物種	血漿たん白結合率（%）	
	^{14}C-ジフェリケファリン終濃度（μmol/L）	
	1	10
ラット	20.9±1.9	21.3±2.2
サル	18.7±2.7	17.7±2.3
ヒト	18.3±1.9	16.7±1.2

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.4.5.2 サルの *in vivo* 血漿たん白結合

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-2 参照

雄性サルに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で約 10 分間かけて単回静脈内投与したときの投与後 0.5 及び 2 時間における血漿たん白結合を超遠心法により評価し、血漿たん白結合率を表 2.6.4.4.5.2-1 に示した。

放射能の血漿たん白結合率は、投与後 0.5 時間で 17.3%、投与後 2 時間で 17.8%であり、放射能の血漿たん白結合率は低かった（[redacted]-089）。

表 2.6.4.4.5.2- 1　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の血漿たん白結合率（*in vivo*）

投与後の採血時点（時間）	血漿たん白結合率（%）
0.5	17.3±1.4
2	17.8±2.0

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.4.6 血球移行

^{14}C-ジフェリケファリンをラット（SD）及びサル（カニクイザル）に、単回静脈内投与したときの血球移行性を検討した。

2.6.4.4.6.1 ラット

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.3-1 参照**

雌雄ラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの投与後 0.0833、0.5、2、24、168、336 及び 672 時間における放射能の血球分配率から血球移行性を評価し、その血球分配率を表 2.6.4.4.6.1-1 に示した。

放射能の血球分配率は、投与後 2 時間までは雄で 3.7～5.5%、雌で 0.9～3.8%であったが、投与後 24～336 時間では雄で 33.1～75.1%に増加し、雌でも 11.7～77.3%に増加した。雌雄いずれも、血球分配率は経時的に増加する傾向が認められた（[redacted]-094）。

表 2.6.4.4.6.1- 1　雌雄ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の血球分配率

投与後の採血時点（時間）	血球分配率（%）	
	雄	雌
0.0833	4.5±7.1	3.8±4.7
0.5	3.7±3.0	0.9±1.6
2	5.5±1.2	2.7±1.9
24	33.1±6.7	11.7±9.4
168	61.2±0.9	68.6±16.1
336	75.1±1.1	77.3±2.2
672	NC	NC

平均値±標準偏差（n=3）
NC：算出できず

2.6.4.4.6.2 サル

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.1-2 参照**

雄性サルに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で約 10 分間かけて単回静脈内投与したときの 0（投与終了直前）、投与後 0.0833、0.5、1、2、4、8、24、96 及び 168 時間における血球分配率から血球移行性を評価し、その血球分配率を表 2.6.4.4.6.2-1 に示した。

放射能の血球分配率は、0～8 時間で 0.0～1.7%であったが、投与後 24～168 時間では 6.9～35.7%に増加し、血球分配率は経時的に増加する傾向が認められた（[redacted]-089）。

表 2.6.4.4.6.2- 1　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の血球分配率

投与後の採血時点（時間）	血球分配率（%）
0（投与終了直前）	0.0±0.0
0.0833	1.7±2.3
0.5	0.3±0.6
1	0.5±0.9
2	1.0±1.7
4	0.3±0.6
8	1.5±2.0
24	6.9±3.0
96	24.0±7.6
168	35.7±12.1

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.5 代謝

ヒトの肝ミクロソーム、ラット（SD）、イヌ（ビーグル）、サル（カニクイザル）及びヒトの肝細胞（凍結及び新鮮）、リコンビナント CYP 酵素発現系及びリコンビナント UGT 酵素発現系を用いて、ジフェリケファリンの *in vitro* における代謝を検討した。また、ラット（SD）及びサル（カニクイザル）において、ジフェリケファリンの *in vivo* における代謝物組成を検討した。

2.6.4.5.1 *In vitro* 試験における代謝

2.6.4.5.1.1 ラット、サル及びヒトの凍結肝細胞における代謝安定性

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-1 参照

雄性ラット、雄性サル及び男女混合ヒト凍結肝細胞を用いて、^{14}C-ジフェリケファリン（4 μmol/L）を 37℃で 240 分間反応させたときの代謝安定性を評価し、各種肝細胞における ^{14}C-ジフェリケファリンの残存率を表 2.6.4.5.1.1-1 に示した。

反応時間（240 分間）中の ^{14}C-ジフェリケファリンの残存率はラットでは 97.9～102%、サルで 100～108%、ヒトで 100～107%であり、各種肝細胞中に顕著な代謝物ピークは検出されず、いずれの種においてもジフェリケファリンは肝代謝を受けにくいことが示唆された。また種間でジフェリケファリンの代謝プロファイルに差が認められなかったことから、肝細胞中にヒト特異的なジフェリケファリン代謝物は生成されないことが示唆された（[redacted]-127）。

表 2.6.4.5.1.1- 1　各種凍結肝細胞を用いた ^{14}C-ジフェリケファリン（4 μmol/L）の代謝安定性

反応時間（分）	^{14}C-ジフェリケファリンの残存率（%）		
動物種	ラット	サル	ヒト
0	100	100	100
60	97.9	104	101
120	99.4	105	104
240	102	108	107

平均値（n=2）

2.6.4.5.1.2 ラット、イヌ、サル及びヒトの凍結肝細胞における代謝物同定

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-2 参照

ラット、イヌ、サル及びヒト凍結肝細胞（雌雄又は男女、プール）を用いて、ジフェリケファリン（10 μmol/L）を 37℃で 120 分間反応させたときの代謝物について検討した。

いずれの種においても未変化体のみが検出され、ジフェリケファリンの酸化体、抱合体（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）及び水酸化体は認められず、ジフェリケファリンは肝代謝を受けにくいことが示唆された（CR845-DMPK023）。

2.6.4.5.1.3 ヒト肝ミクロソームを用いたジフェリケファリンによる CYP への阻害作用

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-3 参照

ヒト肝ミクロソーム（プール）、ジフェリケファリン（0.8 μmol/L）及び 7 種の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）の特異的基質を用いて、各 CYP 分子種へのジフェリケファリンの影響を検討した。基質代謝に対するジフェリケファリンの影響は、NADPH 存在下で反応後、コントロール（ジフェリケファリン及び陽性対照を含まない時の酵素活性）に対する残存酵素活性から算出したジフェリケファリンの阻害率（%）により評価し、表 2.6.4.5.1.3-1 に示した。

ジフェリケファリンの各 CYP 分子種における阻害率はプレインキュベーション無しで 18%以下、プレインキュベーション有りで 36%以下であり、プレインキュベーションの有無に関わらず明らかな阻害作用（可逆的及び時間依存的な阻害作用）は認められなかったことから、ジフェリケファリンは各 CYP 分子種における基質代謝を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A で代謝される薬物との相互作用の可能性は低いものと考えられた（[redacted]-123）。

表 2.6.4.5.1.3- 1　ヒト肝ミクロソームを用いたジフェリケファリン（0.8 μmol/L）による各代謝物生成に対する阻害作用

各 CYP 種	特異的基質	基質濃度（μmol/L）	37℃、プレインキュベーション時間（min）	阻害率（%）
CYP1A2	フェナセチン	50	0	3.8
			30	3.2
CYP2B6	ブプロピオン	80	0	-5.2
			30	-0.6
CYP2C8	パクリタキセル	7.5	0	1.9
			30	-2.3
CYP2C9	ジクロフェナク	10	0	1.7
			30	-3.1
CYP2C19	(S)-(+)-メフェニトイン	30	0	2.0
			30	1.4
CYP2D6	(±)-ブフラロール	10	0	-2.2
			30	-7.7
CYP3A	ミダゾラム	4	0	-3.3
			30	-5.6
CYP3A	テストステロン	40	0	17.3
			30	36.0

平均値（n=2）

2.6.4.5.1.4 ヒト CYP 酵素発現系を用いた CYP 分子種の同定

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.4-4 参照**

ジフェリケファリン（5 μmol/L）の代謝に関与する CYP 分子種を検討するため、リコンビナントヒト CYP 酵素発現系（Bactosomes™）を用いて主要な 6 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）について、ジフェリケファリンを 45 分間反応させたときのジフェリケファリンの残存率から評価し、表 2.6.4.5.1.4-1 に示した。

反応時間 45 分まで、ジフェリケファリンはいずれの CYP 分子種に対しても残存率が低下せず、ジフェリケファリンはいずれの CYP 分子種に対しても基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK027）。

表 2.6.4.5.1.4- 1　ヒト CYP 酵素発現系を用いたジフェリケファリン（5 μmol/L）の代謝

各 CYP 分子種	ジフェリケファリン残存率（%）				
	反応時間（分）				
	0	**5**	**15**	**30**	**45**
CYP1A2	100	102	109	113	109
CYP2C8	100	119	110	122	116
CYP2C9	100	102	102	100	107
CYP2C19	100	104	102	106	103
CYP2D6	100	115	115	113	110
CYP3A4	100	111	94.9	103	105

平均値（n=5）

2.6.4.5.1.5 ヒト UGT 酵素発現系を用いたジフェリケファリンによる阻害作用

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-5 参照

ジフェリケファリンのグルクロン酸抱合体生成能への影響を検討するため、3 種のリコンビナントヒト UGT 酵素発現系（Supersomes™；UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7）、ジフェリケファリン（10、30、100、300、1000、3000 及び 10000 ng/mL）及び各 UGT 分子種に対する基質（4-メチルウンベリフェロン）を用いて、基質代謝に対するジフェリケファリンの阻害作用について評価し、その阻害率を表 2.6.4.5.1.5-1 に示した。

ジフェリケファリンはいずれの UGT 分子種においても IC_{50}＞10000 ng/mL であり、この濃度範囲において、基質代謝を阻害しないことが示唆された（CR845-DMPK211）。

表 2.6.4.5.1.5- 1　ヒト UGT 酵素発現系を用いたジフェリケファリンによる阻害作用

各 UGT 分子種	基質濃度（μmol/L）	反応時間（分）	IC_{50}（ng/mL）	阻害率（%）
UGT1A3	770	20	>10000	0.2
UGT1A9	5	5	>10000	NA*
UGT2B7	1200	20	>10000	0.3

平均値（n=2）
ジフェリケファリンが 10000 ng/mL のときの阻害率
プレインキュベーションなし
* NA：コントロール値よりも高値であったため、算出できず

2.6.4.5.1.6 ヒト新鮮肝細胞を用いたジフェリケファリンによる酵素誘導

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-6 参照

ジフェリケファリンの各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対する誘導能を評価するため、ヒト新鮮肝細胞（3 例）を用いて、mRNA の発現量及び各 CYP の酵素活性について評価した。評価は、mRNA の発現量にはリアルタイム PCR 法、各 CYP の特異的基質を反応させたときの各基質の代謝物濃度には LC-MS/MS 法を用いて測定し、陰性対照群に対する比率を算出し、それぞれ表 2.6.4.5.1.6-1 及び 2.6.4.5.1.6-2 に示した。

ジフェリケファリンは 1 例で CYP1A2 の mRNA 発現量を増加させたものの、その程度はジフェリケファリン濃度に依存しなかった（0.1、1 及び 5 μmol/L でそれぞれ 3.0、3.5 及び 2.4 倍）。CYP2B6 及び CYP3A4 においては、mRNA の発現量にジフェリケファリンによる影響は認められなかった。また酵素活性について、いずれの CYP 分子種においても特異的基質の代謝物生成量は増加せず、ジフェリケファリンは各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）を誘導する可能性は低いことが示唆された（CR845-DMPK077）。

表 2.6.4.5.1.6- 1　ヒト新鮮肝細胞を用いたジフェリケファリンによる mRNA 発現量への影響

例	群	mRNA 発現量の陰性対照群に対する比率		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
1	陰性対照群	1.0±0.07	1.0±0.07	1.0±0.03
	陽性対照群	58±3.4	10±0.51	94±2.9
	ジフェリケファリン（0.1 μmol/L）	3.0±0.14	0.85±0.05	1.2±0.09
	ジフェリケファリン（1 μmol/L）	3.5±0.32	0.76±0.04	1.2±0.05
	ジフェリケファリン（5 μmol/L）	2.4±0.13	0.57±0.06	0.94±0.11
2	陰性対照群	1.0±0.06	1.0±0.22	1.0±0.03
	陽性対照群	24±0.94	8.5±0.86	36±0.38
	ジフェリケファリン（0.1 μmol/L）	0.98±0.11	0.66±0.04	0.75±0.04
	ジフェリケファリン（1 μmol/L）	1.0±0.13	0.64±0.01	0.80±0.04
	ジフェリケファリン（5 μmol/L）	0.76±0.04	0.68±0.09	0.78±0.02
3	陰性対照群	1.0±0.08	1.0±0.05	1.0±0.05
	陽性対照群	79±2.2	2.5±0.14	16±1.37
	ジフェリケファリン（0.1 μmol/L）	0.71±0.09	0.45±0.02	0.60±0.03
	ジフェリケファリン（1 μmol/L）	0.59±0.05	0.43±0.04	0.59±0.05
	ジフェリケファリン（5 μmol/L）	0.52±0.00	0.26±0.02	0.47±0.02

平均値±標準偏差（n=3）
プレインキュベーション 24 時間、37℃
インキュベーション 72 時間、37℃、1 日/1 回培地交換
陰性対照群（媒体）：0.1%DMSO 含有培地
陽性対照群：オメプラゾール（50 μmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 μmol/L、CYP2B6）、
リファンピシン（50 μmol/L、CYP3A4）

表 2.6.4.5.1.6- 2　ヒト新鮮肝細胞を用いたジフェリケファリンによる各酵素活性への影響

例	群	各 CYP の基質代謝物生成速度の陰性対照群に対する比率		
		CYP1A2（フェナセチン、100 µmol/L）*	**CYP2B6（ブプロピオン、250 µmol/L）***	**CYP3A（ミダゾラム、20 µmol/L）***
1	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
	陽性対照群	56	13	3.2
	ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.74	0.72	0.42
	ジフェリケファリン（1 µmol/L）	0.76	0.74	0.41
	ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.75	0.72	0.46
2	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
	陽性対照群	16	14	6.7
	ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	1.6	0.77	0.74
	ジフェリケファリン（1 µmol/L）	1.3	0.83	0.69
	ジフェリケファリン（5 µmol/L）	1.5	0.78	0.88
3	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
	陽性対照群	99	16	8.7
	ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.9	0.89	1.4
	ジフェリケファリン（1 µmol/L）	0.9	0.87	1.5
	ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.84	0.82	0.99

平均値（n=3）
インキュベーション 1 時間、37℃
陰性対照群（媒体）：0.1%DMSO 含有培地
陽性対照群：オメプラゾール（50 µmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 µmol/L、CYP2B6）、
リファンピシン（50 µmol/L、CYP3A）
*各 CYP の特異的基質及び基質濃度を示す

2.6.4.5.2 *In vivo* 試験における代謝

2.6.4.5.2.1 ラットにおける血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中代謝物

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.2-1 参照

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中の未変化体及び代謝物を Radio-HPLC で測定した結果を表 2.6.4.5.2.1-1～2.6.4.5.2.1-5 に示した。

血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中では、未変化体を含めそれぞれ 4～14 種類のピークが検出されたが、各時点での代謝物はわずかであり、多くは trace レベル又は ND であった（[redacted]-082）。

表 2.6.4.5.2.1- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中代謝物組成

化合物名	保持時間（分）	血漿中濃度（ng or ng eq./mL）		
		投与後の時間（時間）		
		0.0833	0.5	1
血漿中総放射能（総放射能（%））		3384（100.0）	840（100.0）	214（100.0）
RPM-1	21.2	trace（－）	ND（－）	ND（－）
ジフェリケファリン	22.3-22.4	3166（93.6）	787（93.7）	193（90.2）
RPM-2	29.1	ND（－）	trace（－）	ND（－）
RPM-3	29.4	ND（－）	ND（－）	trace（－）
その他	－	176（5.2）	41.2（4.9）	14.8（6.9）

n=1
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.1- 2　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの肝臓中代謝物組成

化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）		
		投与後の時間（時間）		
		0.0833	0.5	1
肝臓中総放射能（総放射能（%））		1768（100.0）	1482（100.0）	743（100.0）
RLM-1	18.3	ND（－）	ND（－）	trace（－）
RLM-2	19.7	ND（－）	ND（－）	trace（－）
RLM-3	20.2-20.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RLM-4	21.5	ND（－）	ND（－）	14.2（1.9）
RLM-5	21.6-21.9	ND（－）	trace（－）	trace（－）
RLM-6	22.2-22.3	trace（－）	27.8（1.9）	ND（－）
ジフェリケファリン	22.6-23.2	1204（68.1）	968（65.3）	429（57.7）
RLM-7	24.0-24.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RLM-8	24.9-25.6	52.0（2.9）	32.3（2.2）	17.9（2.4）

表 2.6.4.5.2.1- 2　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの肝臓中代謝物組成（続き）

化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）		
		投与後の時間（時間）		
		0.0833	**0.5**	**1**
RLM-9	26.1	ND（－）	trace（－）	ND（－）
RLM-10	26.8-27.3	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RLM-11	27.5-28.2	17.8（1.0）	trace（－）	trace（－）
RLM-12	29.4-29.5	42.4（2.4）	24.5（1.7）	35.8（4.8）
RLM-13	29.7	ND（－）	trace（－）	ND（－）
その他	－	400（22.6）	369（24.9）	217（29.2）

n=1
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（ ）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.1- 3　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの腎臓中代謝物組成

化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）		
		投与後の時間（時間）		
		0.0833	**0.5**	**1**
腎臓中総放射能（総放射能（%））		14444（100.0）	8869（100.0）	6049（100.0）
RKM-1	21.0-21.2	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RKM-2	21.5	trace（－）	ND（－）	ND（－）
ジフェリケファリン	22.4-22.5	10325（71.5）	6406（72.2）	4092（67.6）
RKM-3	23.5	ND（－）	trace（－）	ND（－）
RKM-4	24.1-24.3	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RKM-5	24.7-24.8	405（2.8）	253（2.9）	177（2.9）
RKM-6	25.9	trace（－）	trace（－）	49.2（0.8）
RKM-7	27.0	184（1.3）	trace（－）	78.7（1.3）
RKM-8	27.3	ND（－）	trace（－）	ND（－）
RKM-9	29.1-29.2	1030（7.1）	667（7.5）	438（7.2）
RKM-10	30.1	ND（－）	trace（－）	ND（－）
その他	－	2181（15.1）	1197（13.5）	1131（18.7）

n=1
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（ ）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.1- 4　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの尿中代謝物組成（投与量に対する割合）

化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）			
		投与後の時間（時間）			
		0-4	4-8	8-24	0-24
尿中総放射能（総放射能（%））		49.8±18.0 （100.0）	2.8±1.5 （100.0）	1.6±0.4 （100.0）	54.2±16.4 （100.0）
RUM-1	13.3	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
RUM-2	21.5-21.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）
ジフェリケファリン	22.3-22.6	48.6±17.6 （97.6）	2.6±1.5 （92.9）	1.4±0.4 （87.5）	52.5±15.9 （96.9）
RUM-3	23.2-23.6	trace（－）	ND（－）	trace（－）	trace（－）
RUM-4	23.8-24.4	ND（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RUM-5	24.5-24.9	ND（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RUM-6	25.6-25.7	ND（－）	ND（－）	trace（－）	trace（－）
RUM-7	26.0	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
RUM-8	27.5	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
RUM-9	29.2-29.4	0.6±0.3（1.2）	0.2±0.1（7.1）	0.1±0.1（6.3）	0.9±0.4（1.7）
RUM-10	29.8-30.2	ND（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.1- 5　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの糞中代謝物組成（投与量に対する割合）

化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）
		投与後の時間（時間）
		0-24
糞中総放射能（総放射能（%））		32.1±14.3（100.0）
RFM-1	19.7	ND（－）
RFM-2	21.2-21.3	trace（－）
ジフェリケファリン	22.4	23.8±12.3（74.1）
RFM-3	23.3-23.6	trace（－）
RFM-4	24.6-25.0	0.7±0.1（2.2）
RFM-5	25.7-25.8	0.2±0.2（0.6）
RFM-6	26.9-27.0	trace（－）
RFM-7	27.2-27.3	trace（－）
RFM-8	27.8	trace（－）
RFM-9	29.2-29.4	1.9±0.4（5.9）
その他	－	4.8±1.6（15.0）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

2.6.4.5.2.2 ラットにおける尿及び糞中代謝物

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-7 参照

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの尿及び糞中の未変化体及び代謝物を Radio-HPLC で測定した結果を表 2.6.4.5.2.2-1 及び 2.6.4.5.2.2-2 に示した。

投与後 4 時間までの尿中では未変化体を含め 9 種類のピークが検出され、投与量に対し未変化体として 67.2%、RUM-6 として 0.7%が排泄され、その他のピークは trace レベル又は ND であった。また、投与後 24 時間までの糞中では未変化体を含め 12 種類のピークが検出され、投与量に対し未変化体として 11.5%、RFM-11 及び RFM-6 としてそれぞれ 1.4%及び 0.8%が排泄され、その他のピークは trace レベル又は ND であった（[redacted]-085）。

表 2.6.4.5.2.2- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの尿中代謝物組成（投与量に対する割合）

化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）			
		投与後の時間（時間）			
		0-1	1-2	2-4	0-4
尿中総放射能（総放射能（%））		61.9±8.7 （100.0）	5.0±1.8 （100.0）	2.3±1.6 （100.0）	69.2±7.8 （100.0）
RUM-1	21.5-21.7	trace（－）	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RUM-2	22.0	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
ジフェリケファリン	22.6-22.8	60.3±8.7 （97.4）	4.8±1.8 （96.0）	2.1±1.5 （91.3）	67.2±7.8 （97.1）
RUM-3	23.5-24.1	trace（－）	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RUM-4	24.9-25.0	ND（－）	ND（－）	trace（－）	trace（－）
RUM-5	25.0	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
RUM-6	29.2-29.3	0.6±0.5（1.0）	0.1±0.1（2.0）	0.1±0.1（4.3）	0.7±0.6（1.0）
RUM-7	29.4-29.7	ND（－）	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RUM-8	30.4	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.2- 2　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの糞中代謝物組成（投与量に対する割合）

化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）
		投与後の時間（時間）
		0-24
糞中総放射能（総放射能（%））		18.0±4.8（100.0）
RFM-1	19.8	ND（－）
RFM-2	21.4-21.5	trace（－）
RFM-3	22.0	ND（－）
ジフェリケファリン	22.6	11.5±4.1（63.9）
RFM-4	24.0-24.2	trace（－）
RFM-5	24.4	ND（－）
RFM-6	24.9	0.8±0.3（4.4）
RFM-7	25.9-26.0	trace（－）
RFM-8	27.1	ND（－）
RFM-9	27.3-27.4	trace（－）
RFM-10	28.1-28.2	trace（－）
RFM-11	29.2-29.3	1.4±0.2（7.8）
その他	－	3.4±0.4（18.9）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

2.6.4.5.2.3 ラットにおける胆汁中代謝物

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-8 参照

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの胆汁中の未変化体及び代謝物を Radio-HPLC で測定した結果を表 2.6.4.5.2.3-1 に示した。

投与後 4 時間までの胆汁中では未変化体を含め 9 種類のピークが検出され、投与量に対し未変化体として 10.5%、RBM-7 として 1.0%が排泄され、その他のピークは trace レベル又は ND であった（[redacted]-086）。

表 2.6.4.5.2.3- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの胆汁中代謝物組成（投与量に対する割合）

化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）		
		投与後の時間（時間）		
		0-2	2-4	0-4
胆汁中総放射能（総放射能（%））		10.7±2.2（100.0）	1.4±0.6（100.0）	12.1±2.7（100.0）
RBM-1	19.8	ND（－）	ND（－）	ND（－）
RBM-2	21.2-21.6	trace（－）	ND（－）	trace（－）
ジフェリケファリン	22.3-22.7	9.4±2.1（87.9）	1.1±0.5（78.6）	10.5±2.5（86.8）
RBM-3	23.7	ND（－）	ND（－）	ND（－）
RBM-4	24.2-24.4	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RBM-5	24.7-24.8	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RBM-6	25.1	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RBM-7	29.2-29.3	0.9±0.5（8.4）	0.1±0.1（7.1）	1.0±0.4（8.3）
RBM-8	33.1	ND（－）	ND（－）	ND（－）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

2.6.4.5.2.4 ラットにおける血漿、肝臓及び腎臓中代謝物

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.3-1 参照

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの血漿、肝臓及び腎臓中の未変化体及び代謝物を Radio-HPLC で測定した結果を表 2.6.4.5.2.4-1、2.6.4.5.2.4-2 及び 2.6.4.5.2.4-3 に示した。

血漿中には 3 種類の放射性ピークが検出され、放射性ピークの 1 つはジフェリケファリンであり、2 つのピークは代謝物（RPM-1 及び RPM-2）であった。投与後 0.5 及び 2 時間におけるジフェリケファリンの割合はそれぞれ総放射能の 86.5 及び 75.8%であったが、RPM-1 及び RPM-2 はわずかであった（総放射能の 2%未満）。肝臓中には 14 種類の放射性ピークが検出され、投与後 0.5 及び 2 時間におけるジフェリケファリンの割合はそれぞれ総放射能の 71.8 及び 68.8%であった。投与後 0.5 時間の RLM-3、4、7 及び 11 は総放射能の 0.7～5.5%、投与後 2 時間の RLM-11 は総放射能の 6.6%であり、各時点でのその他の代謝物はわずかであり、trace レベルもしくは ND であった。また腎臓中には 13 種類の放射性ピークが検出され、投与後 0.5、2 及び 24 時間におけるジフェリケファリンの割合はそれぞれ総放射能の 70.7、69.9 及び 66.8%であった。投与後 0.5 時間の RKM-4、5、8 及び 11 は総放射能の 0.6～6.0%、投与後 2 時間の RKM-4、5 及び 11 は総放射能の 1.3～6.5%、投与後 24 時間の RKM-4、5、8 及び 11 は総放射能の 1.2～5.9%であり、各時点でのその他の代謝物はわずかであり、trace レベルもしくは ND であった（[redacted]-094）。

表 2.6.4.5.2.4- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中代謝物組成

化合物名	保持時間（分）	血漿中濃度（ng or ng eq./mL）	
		投与後の時間（時間）	
		0.5	2
血漿中総放射能（総放射能（%））		919±26（100.0）	41.8±8.0（100.0）
RPM-1	21.1-21.2	trace（－）	ND（－）
ジフェリケファリン	22.1-22.2	795±31（86.5）	31.7±6.1（75.8）
RPM-2	28.8-28.9	15.2±1.5（1.7）	ND（－）
その他	－	102±7（11.1）	8.44±1.70（20.2）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（ ）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.4- 2　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの肝臓中代謝物組成

化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）	
		投与後の時間（時間）	
		0.5	2
肝臓中総放射能（総放射能（%））		922±49（100.0）	420±41（100.0）
RLM-1	17.7	ND（－）	ND（－）
RLM-2	19.1	ND（－）	ND（－）
RLM-3	19.6-19.7	6.89±6.22（0.7）	trace（－）
RLM-4	20.8-20.9	15.5±6.3（1.7）	trace（－）
RLM-5	21.1-21.3	trace（－）	trace（－）
ジフェリケファリン	21.9-22.1	662±37（71.8）	289±28（68.8）
RLM-6	23.5	ND（－）	ND（－）
RLM-7	24.1-24.2	6.69±5.84（0.7）	ND（－）
RLM-8	24.3-24.5	trace（－）	trace（－）
RLM-9	26.0	ND（－）	ND（－）
RLM-10	26.7-26.9	trace（－）	ND（－）
RLM-11	28.8-28.9	50.3±5.4（5.5）	27.7±10.5（6.6）
RLM-12	29.4-29.5	ND（－）	trace（－）
RLM-13	31.0	ND（－）	ND（－）
その他	－	158±10（17.1）	79.5±4.6（18.9）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（ ）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.4- 3　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの腎臓中代謝物組成

化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）		
		投与後の時間（時間）		
		0.5	2	24
腎臓中総放射能（総放射能（%））		9261±913（100.0）	7667±512（100.0）	5618±1138（100.0）
RKM-1	21.0-21.3	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RKM-2	21.6-21.7	ND（－）	ND（－）	trace（－）
ジフェリケファリン	22.2-22.4	6551±635（70.7）	5356±335（69.9）	3751±716（66.8）
RKM-3	23.2-23.4	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RKM-4	23.8-24.0	127±16（1.4）	102±4（1.3）	81.9±7.6（1.5）
RKM-5	24.4-24.6	559±41（6.0）	496±12（6.5）	333±93（5.9）
RKM-6	25.4-25.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RKM-7	25.9-26.5	trace（－）	ND（－）	trace（－）
RKM-8	26.7-27.0	58.5±54.2（0.6）	trace（－）	68.8±15.0（1.2）
RKM-9	27.1-27.5	trace（－）	trace（－）	trace（－）
RKM-10	27.7-28.1	trace（－）	trace（－）	ND（－）
RKM-11	28.8-29.0	344±34（3.7）	341±38（4.4）	316±71（5.6）
RKM-12	29.5	ND（－）	ND（－）	ND（－）
その他	－	1437±254（15.5）	1125±174（14.7）	926±221（16.5）

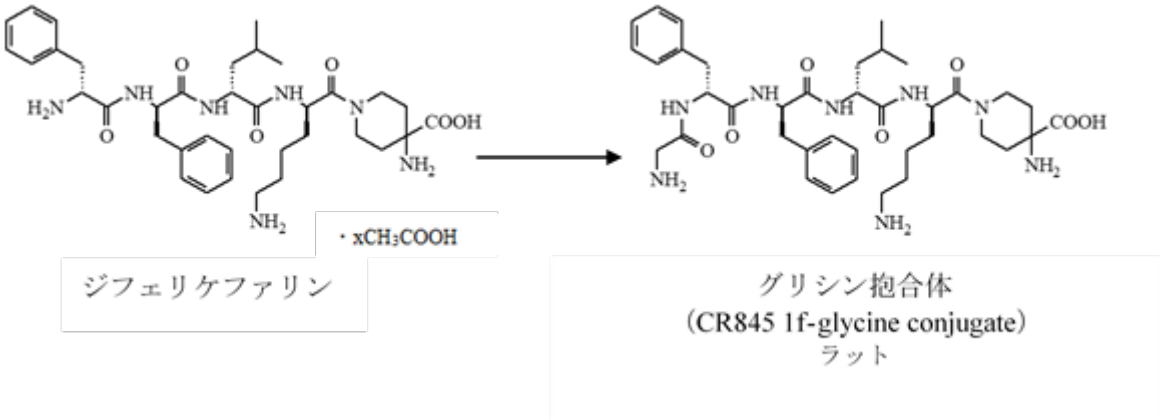
平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

2.6.4.5.2.5 ラットにおける血漿、尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物の構造解析

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.4-9 参照**

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときのラット血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞試料（[redacted]-082）を Radio-HPLC を用いて分離した。いずれの試料においても未変化体のピークに比較してかなり小さいものの複数のピークが検出されたことから、このうち最大のピーク（保持時間約 24 分；RLM-8、RKM-5 及び RFM-4；2.6.4.5.2.1 参照）の代謝物構造を LC-MS を用いて検索した。その結果、得られた代謝物はジフェリケファリンのグリシン抱合体であることが確認され、その構造はジフェリケファリンのフェニルアラニンにグリシンが結合したグリシン抱合体（CR845 1f-glycine conjugate）であることが示唆された。推定代謝経路を図 2.6.4.5.2.5-1 に示した（[redacted]-125-01）。

図 2.6.4.5.2.5- 1　ジフェリケファリンの推定代謝経路



2.6.4.5.2.6 ラットにおける 7 日間反復静脈内投与後のグリシン抱合体の腎臓中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-1 参照

雄性ラットに、ジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間 1 mg/kg の用量で、計 7 日間 1 日 1 回反復静脈内投与したときの最終投与後 0.0833（5 分）、0.5、2、24 及び 168 時間のジフェリケファリン、グリシン抱合体及び ^{14}C-ジフェリケファリンの腎臓中濃度を表 2.6.4.5.2.6-1 に示した。

最終投与後 0.0833 時間（5 分）の腎臓中の総放射能は 17509 ng eq./g であり、ジフェリケファリン、グリシン抱合体及び ^{14}C-ジフェリケファリン濃度はそれぞれ 14.33、1.021 及び 9.361 µg/g であった。投与後 2 時間では、総放射能は 7223 ng eq./g であり、ジフェリケファリン、グリシン抱合体及び ^{14}C-ジフェリケファリン濃度はそれぞれ 13.95、0.8656 及び 4.185 µg/g であった。さらに投与後 168 時間では、総放射能は 1563 ng eq./g であり、ジフェリケファリン、グリシン抱合体及び ^{14}C-ジフェリケファリン濃度はそれぞれ 2.247、0.1569 及び 0.6345 µg/g であった（2.6.4.4.1.1.3 参照）。以上の結果から、腎臓中にはジフェリケファリン及び ^{14}C-ジフェリケファリンが主に存在し、グリシン抱合体は少なく、放射能のほとんどが ^{14}C-ジフェリケファリンであることが示唆された（[redacted]-122）。

表 2.6.4.5.2.6-1　雄性ラットにジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間の計 7 日間 1 日 1 回反復静脈内投与したときの最終投与後のジフェリケファリン、グリシン抱合体及び ^{14}C-ジフェリケファリンの腎臓中濃度

採取時点（時間）	濃度（μg/g）		
	ジフェリケファリン	グリシン抱合体	^{14}C-ジフェリケファリン
0.0833	14.33±1.29	1.021±0.088	9.361±0.908
0.5	13.91±1.45	0.8320±0.0331	5.538±0.740
2	13.95±2.86	0.8656±0.2027	4.185±0.852
24	10.56±0.74	0.7343±0.0759	3.460±0.313
168	2.247±0.361	0.1569±0.0416	0.6345±0.1036

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.5.2.7 ラットにおける 26 週間反復静脈内投与後のジフェリケファリン及びグリシン抱合体の血漿並びに腎臓中濃度

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-10 参照

雌雄ラットにジフェリケファリンを 25 mg/kg の用量で、1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したとき、初回投与及び最終投与（投与 181 日）時の血漿中グリシン抱合体の PK パラメータを表 2.6.4.5.2.7-1、血漿中のジフェリケファリンの AUC_{inf} に対するグリシン抱合体の AUC_{inf} の割合を表 2.6.4.5.2.7-2、雄性ラットにおける最終投与後 168 時間のジフェリケファリン及びグリシン抱合体の腎臓中濃度、並びにその割合を表 2.6.4.5.2.7-3 に示した。

初回投与後、雄性ラットの血漿中グリシン抱合体濃度は投与後 0.500 時間で C_{max} を示し、その後は 7.064 時間の $T_{1/2}$ で消失し、雌性ラットでは投与後 0.500 時間で C_{max} を示し、その後 6.857 時間の $T_{1/2}$ で消失した。最終投与（投与 181 日）後、雄性ラット血漿中グリシン抱合体濃度は投与後 2.000 時間で C_{max} を示し、その後は 65.293 時間の $T_{1/2}$ で消失し、雌性ラットでは投与後 0.500 時間で C_{max} を示し、その後 95.254 時間の $T_{1/2}$ で消失した。グリシン抱合体の C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び AUC_{24} は初回投与及び最終投与（投与 181 日）時のいずれも雌より雄が高値を示した。反復投与後、グリシン抱合体の C_{max} 及び AUC_{24} は雄で最終投与時が初回投与時よりも高値を示し、雌では初回投与及び最終投与（投与 181 日）時でほぼ同等であった。ジフェリケファリンに対するグリシン抱合体の AUC_{inf} の割合は初回投与時の雄で 0.03%、雌で 0.02%、最終投与（投与 181 日）時の雄で 0.07%、雌で 0.06%であった。したがって、グリシン抱合体はジフェリケファリンを静脈内投与したときに生成されるわずかな代謝物であると考えた。

また、ジフェリケファリンを雄性ラットに反復静脈内投与したときの最終投与（投与 181 日）後 168 時間における腎臓中ジフェリケファリン及びグリシン抱合体の平均濃度は、それぞれ 189.9 及び 34.46 μg/g であった。投与後 168 時間における腎臓中ジフェリケファリン濃度に対するグリシン抱合体の平均濃度の割合は 18.15%であった（[redacted]-132）。

表 2.6.4.5.2.7- 1　雌雄ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したときのグリシン抱合体の PK パラメータ

性別		雄	雌
投与量（mg/kg）		**25**	**25**
初回投与（Day0）	C_{max}（ng/mL）	4.719	2.800
	T_{max}（h）	0.500	0.500
	T_{last}（h）	24.000	24.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	14.47	9.972
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	16.48	11.71
	AUC_{24}（ng·h/mL）	14.47	9.972
	$T_{1/2}$（h）	7.064	6.857
	V_z/F（mL/kg）	15460000	21120000
	CL/F（mL/h/kg）	1517000	2135000
	MRT（h）	8.983	10.397
最終投与（Day181）	C_{max}（ng/mL）	10.99	1.330
	T_{max}（h）	2.000	0.500
	T_{last}（h）	168.000	168.000
	AUC_{last}（ng·h/mL）	90.73	25.86
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	101.5	34.95
	AUC_{24}（ng·h/mL）	50.94	8.961
	$T_{1/2}$（h）	65.293	95.254
	V_z/F（mL/kg）	23200000	98310000
	CL/F（mL/h/kg）	246300	715400
	MRT（h）	58.685	118.794

平均値（n=4/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

表 2.6.4.5.2.7- 2　雌雄ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したときのジフェリケファリンの AUC_{inf} に対するグリシン抱合体の AUC_{inf} の割合

性別		雄	雌
投与量（mg/kg）		**25**	**25**
初回投与（Day0）	ジフェリケファリン AUC_{inf}（ng·h/mL）	58190	51860
	グリシン抱合体 AUC_{inf}（ng·h/mL）	16.48	11.71
	AUC_{inf} の割合（%）	0.03	0.02
最終投与（Day181）	ジフェリケファリン AUC_{inf}（ng·h/mL）	141700	55110
	グリシン抱合体 AUC_{inf}（ng·h/mL）	101.5	34.95
	AUC_{Inf} の割合（%）	0.07	0.06

表 2.6.4.5.2.7- 3　雄性ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したときの最終投与（投与 181 日）168 時間のジフェリケファリン及びグリシン抱合体の平均腎臓中濃度並びにその割合

性別		雄
投与量（mg/kg）		25
最終投与 168 時間	ジフェリケファリン 平均腎臓中濃度（μg/g）	189.9±140.0
	グリシン抱合体 平均腎臓中濃度（μg/g）	34.46±22.61
	ジフェリケファリンに対するグリシン抱合体の平均腎臓中濃度の割合（%）	18.15

平均値±標準偏差（n=8）

2.6.4.5.2.8 サルにおける血漿、尿及び糞中代謝物

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.1-2 参照**

雄性サルに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、約 10 分間かけて単回静脈内投与したときの血漿及び尿糞中の未変化体及び代謝物を Radio-HPLC で測定した結果を表 2.6.4.5.2.8-1～2.6.4.5.2.8-3 に示した。

投与後 0.5 及び 2 時間の血漿中には未変化体を含め 12 種類のピークが検出され、未変化体はそれぞれ総放射能の 74.3 及び 73.6%、MPM-10 はそれぞれ 6.5 及び 6.0%、また MPM-3 はそれぞれ 1.7 及び 1.6%であった。各時点のその他のピークはわずかであり、trace レベル又は ND であった。投与後 72 時間までの尿中では未変化体を含め 17 種類のピークが検出され、投与量に対し未変化体として総放射能の 47.0%、MUM-1 として 2.9%、MUM-16 として 4.1%が排泄され、その他のピークは trace レベル又は ND であった。また、投与後 120 時間までの糞中では未変化体を含め 22 種類のピークが検出され、投与量に対し未変化体として総放射能の 3.7%、MFM-2、MFM-10、MFM-13、MFM-15、MFM-18 及び MFM-21 としてそれぞれ 0.1、0.4、0.1、0.1、0.2 及び 1.8%が排泄され、その他のピークは trace レベル又は ND であった（[redacted]-089）。

表 2.6.4.5.2.8-1　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの血漿中代謝物組成

化合物名	保持時間（分）	血漿中濃度（ng or ng eq./mL）	
		投与後の時間（時間）	
		0.5	2
血漿中総放射能（総放射能（%））		2654±259（100.0）	819±19（100.0）
MPM-1	15.6	ND（－）	ND（－）
MPM-2	18.3	ND（－）	ND（－）
MPM-3	21.2-21.4	45.8±39.7（1.7）	13.2±16.4（1.6）
MPM-4	21.8-21.9	ND（－）	trace（－）
ジフェリケファリン	22.5	1971±188（74.3）	603±24（73.6）
MPM-5	23.5	ND（－）	ND（－）
MPM-6	23.7-24.2	trace（－）	trace（－）
MPM-7	24.1	ND（－）	ND（－）
MPM-8	25.0	ND（－）	ND（－）
MPM-9	25.6	ND（－）	ND（－）
MPM-10	29.2-29.4	172±12（6.5）	48.9±9.4（6.0）
MPM-11	29.8-29.9	ND（－）	ND（－）
その他	－	412±41（15.5）	133±20（16.2）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

表 2.6.4.5.2.8- 2　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの尿中代謝物組成（投与量に対する割合）

化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）
		投与後の時間（時間）
		0-72
尿中総放射能（総放射能（%））		56.6±18.6（100.0）
MUM-1	13.1-13.2	2.9±2.6（5.1）
MUM-2	15.8	ND（－）
MUM-3	17.9	ND（－）
MUM-4	18.4	ND（－）
MUM-5	18.8	ND（－）
MUM-6	21.1	ND（－）
MUM-7	21.6-21.7	trace（－）
MUM-8	22.1-22.2	trace（－）
ジフェリケファリン	22.7	47.0±16.3（83.0）
MUM-9	24.0-24.5	trace（－）
MUM-10	24.5	ND（－）
MUM-11	24.9-25.1	trace（－）
MUM-12	25.5	ND（－）
MUM-13	26.1-26.2	trace（－）
MUM-14	27.0-27.1	trace（－）
MUM-15	27.5	ND（－）
MUM-16	29.3	4.1±0.4（7.2）

平均値±標準偏差（n=3）

ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm

（　）：総放射能に対する割合（%）

－：該当せず

表 2.6.4.5.2.8- 3　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの糞中代謝物組成（投与量に対する割合）

化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）
		投与後の時間（時間）
		0-120
糞中総放射能（総放射能（%））		11.0±3.8（100.0）
MFM-1	9.3	ND（－）
MFM-2	15.1	0.1±0.1（0.9）
MFM-3	15.8	ND（－）
MFM-4	16.1	ND（－）
MFM-5	17.2	trace（－）
MFM-6	17.8	trace（－）
MFM-7	18.2	ND（－）
MFM-8	18.8-19.1	trace（－）
MFM-9	19.9-20.0	trace（－）
MFM-10	20.9	0.4±0.2（3.6）
ジフェリケファリン	22.0-22.1	3.7±1.5（33.6）
MFM-11	23.3	trace（－）
MFM-12	23.9	ND（－）
MFM-13	24.4	0.1±0.1（0.9）
MFM-14	25.0	ND（－）
MFM-15	25.4-25.5	0.1±0.1（0.9）
MFM-16	25.8	ND（－）
MFM-17	26.4-26.5	trace（－）
MFM-18	27.0-27.1	0.2±0.2（1.8）
MFM-19	27.4	ND（－）
MFM-20	27.6-28.0	trace（－）
MFM-21	28.8-28.9	1.8±0.7（16.4）
その他	－	3.9±1.2（35.5）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）
－：該当せず

2.6.4.6 排泄

^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの尿、糞、呼気、胆汁中排泄をラット（SD）で、尿糞中排泄をサル（カニクイザル）で、ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの尿中排泄をイヌ（ビーグル）で、またジフェリケファリンを反復静脈内投与したときの乳汁移行をラットで検討した。

2.6.4.6.1 ラット

2.6.4.6.1.1 単回静脈内投与後の尿、糞及び呼気中排泄

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.2-1 参照

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの放射能の尿、糞及び呼気中累積排泄率を表 2.6.4.6.1.1-1 に示した。

放射能は、投与後 4 時間までに投与量に対して 49.8%が尿中に排泄され、投与後 48 時間までに投与量に対して 55.4、34.8 及び 0.1%がそれぞれ尿、糞及び呼気中に排泄され、放射能のほとんどが体外に排泄された。投与後 168 時間までに投与量に対して 58.6、37.2 及び 0.1%がそれぞれ尿、糞及び呼気中に排泄され、総量として 95.9%が排泄された（[redacted]-082）。

表 2.6.4.6.1.1- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の尿、糞及び呼気中累積排泄率

投与後の時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）			
	尿	糞	呼気	総排泄率
0-4	49.8±18.0	－	－	49.8±18.0
0-8	52.6±16.5	－	－	52.6±16.5
0-24	54.1±16.4	32.1±14.3	0.0±0.0	86.2±2.2
0-48	55.4±16.2	34.8±15.9	0.1±0.0	90.3±0.8
0-72	56.4±16.2	36.2±16.0	0.1±0.0	92.7±0.6
0-96	57.2±16.2	36.8±16.2	0.1±0.0	94.1±0.7
0-120	57.7±16.2	37.0±16.2	0.1±0.0	94.8±0.7
0-144	58.2±16.2	37.1±16.2	0.1±0.0	95.4±0.6
0-168	58.6±16.2	37.2±16.2	0.1±0.0	95.9±0.5

平均値±標準偏差（n=3）、尿はケージ洗浄液を含む
－：試料なし

2.6.4.6.1.2 単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-7 参照

雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6.1.2-1 に示した。

放射能は、投与後 48 時間までに尿及び糞中にほとんど排泄され、それぞれ投与量に対して 71.0 及び 19.7%、総排泄率は 90.7%となった。投与後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量に対して 74.0 及び 21.2%が排泄され、総排泄率は 95.1%となった。以上の結果

から、放射能の排泄は投与後 168 時間までにほぼ終了し、放射能は主として尿中に排泄されることが確認された（[redacted]-085）。

表 2.6.4.6.1.2- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

投与後の時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	総排泄率
0-1	61.9±8.7	－	61.9±8.7
0-2	66.9±7.4	－	66.9±7.4
0-4	69.2±7.8	0.0±0.0	69.2±7.8
0-24	70.1±7.7	18.0±4.8	88.2±2.8
0-48	71.0±7.6	19.7±5.5	90.7±2.1
0-72	71.9±7.4	20.3±5.7	92.2±1.9
0-96	72.5±7.3	20.6±5.9	93.1±1.9
0-120	73.1±7.2	20.9±6.0	93.9±1.8
0-144	73.4±7.3	21.0±6.1	94.4±1.8
0-168	74.0±7.2	21.2±6.1	95.1±1.8

平均値±標準偏差（n=3）、尿はケージ洗浄液を含む
－：試料なし

2.6.4.6.1.3 単回静脈内投与後の尿、糞及び胆汁中排泄

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.4-8 参照

胆汁採取用カニューレを挿管した雄性ラットに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄を表 2.6.4.6.1.3-1 に示した。

放射能は、投与後 4 時間までに尿及び胆汁中にそれぞれ投与量に対して 51.9 及び 12.1%が排泄され、総排泄率は 63.9%となった。投与後 48 時間までに尿、糞及び胆汁中にそれぞれ投与量に対して 64.9、2.6 及び 13.0%が排泄され、総排泄率は 80.5%となった（[redacted]-086）。

表 2.6.4.6.1.3- 1　雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の尿、糞及び胆汁排泄

投与後の時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）			
	尿	糞	胆汁	総排泄率
0-2	19.3±33.4	－	10.7±2.2	30.0±32.3
0-4	51.9±20.1	－	12.1±2.7	63.9±19.9
0-6	51.9±20.1*	－	12.4±2.5	64.3±20.2
0-8	51.9±20.1**	－	12.5±2.5	64.4±20.2
0-24	61.2±13.6	2.1±2.7	12.7±2.5	76.1±13.2
0-48	64.9±12.3	2.6±2.9	13.0±2.5	80.5±11.2

平均値±標準偏差（n=3）
尿はケージ洗浄液を含む
－：試料なし
*投与後 4～6 時間の試料採取を予定していなかったことから累積排泄率は 0 として算出
**投与後 6～8 時間の試料採取を予定していなかったことから累積排泄率は 0 として算出

2.6.4.6.1.4 反復静脈内投与後の乳汁移行

・・・・・・・・・添付資料 4.2.3.5.3-1 参照

雌性ラットにジフェリケファリンを 0.6、2.5 及び 10 mg/kg の用量で、妊娠 7 日から授乳 14 日までの期間、1 日 1 回反復静脈内投与したときの授乳 14 日における母動物血漿、乳汁及び乳児血漿中ジフェリケファリン濃度からジフェリケファリンの乳汁移行を評価し、表 2.6.4.6.1.4-1 に示した。

母動物血漿中ジフェリケファリン濃度はおおむね用量依存的な増加を示し、母動物における乳汁/血漿中濃度比は 0.6、2.5 及び 10 mg/kg でそれぞれ 0.044、0.051 及び 0.042 となり、ジフェリケファリンは乳汁への移行が認められたものの、乳児血漿中にジフェリケファリンは認められなかった（CR845-TOX077）。

表 2.6.4.6.1.4- 1　雌性ラットにジフェリケファリンを 1 日 1 回反復静脈内投与したときの授乳 14 日における母動物血漿及び乳汁中、乳児血漿中ジフェリケファリン濃度

ジフェリケファリン濃度（ng/mL）								
0.6 mg/kg			2.5 mg/kg			10 mg/kg		
母動物		乳児	母動物		乳児	母動物		乳児
血漿	乳汁	血漿	血漿	乳汁	血漿	血漿	乳汁	血漿
590±95.9	26.2±10.7（0.044）	0（NC）	1827±958	93.7±40.2（0.051）	0（NC）	9420±3167	400±181（0.042）	0（NC）

平均値±標準偏差（n=3）
母動物血液は乳汁採取後 30 分以内に採取
乳汁は投与後 15～30 分に母動物から採取
乳児血液は乳汁採取後 43～77 分に採取
（　）は母動物血漿中濃度に対する乳汁中又は乳児血漿中濃度比
NC：算出できず

2.6.4.6.2 イヌ

2.6.4.6.2.1 単回静脈内投与後の尿中排泄

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-6 参照

雄性イヌにジフェリケファリンを 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で、約 5 分間かけて単回静脈内投与したときの投与後 8 時間までのジフェリケファリンの尿中排泄率は、それぞれ投与量に対して 20、19 及び 47%であった（CR845-DMPK017）。

2.6.4.6.3 サル

2.6.4.6.3.1 単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.1-2 参照

雄性サルに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、10 分間かけて単回静脈内投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6.3.1-1 に示した。

ほとんどの放射能は投与後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量に対して 70.1 及び 12.7%が排泄され、総排泄率は 82.9%となった。また、投与後 168 時間の体内残存率は投与量に対して 1.9%であり、投与量に対して 84.8%が回収された。以上の結果から、放射能の排泄は投与後 168 時間までにほぼ終了し、放射能は主として尿中に排泄されることが確認された（[redacted]-089）。

表 2.6.4.6.3.1- 1　雄性サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

投与後の時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）			
	尿	糞	体内残存率	総排泄率
0-4	29.7±25.8	－	－	29.7±25.8
0-8	33.0±28.6	－	－	33.0±28.6
0-24	35.0±30.7	0.0±0.0	－	35.0±30.7
0-48	42.1±36.5	0.0±0.0	－	42.1±36.5
0-72	56.6±18.6	2.3±3.9	－	59.0±21.0
0-96	66.2±5.0	7.8±7.0	－	74.0±8.3
0-120	67.7±4.2	11.0±3.8	－	78.7±6.1
0-144	68.3±4.1	12.3±2.5	－	80.6±5.5
0-168	70.1±3.5	12.7±2.4	－	82.9±4.8
168	－	－	1.9±0.8	84.8±4.3

平均値±標準偏差（n=3）
尿はケージ洗浄液を含む
体内残存率は以下の組織から算出
大脳、小脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、小腸、盲腸、大腸、精巣上体、精巣、精嚢、膀胱、白色脂肪、皮膚、筋肉、胆嚢内胆汁、膀胱内尿、胃内容物、小腸内容物、盲腸内容物及び大腸内容物
－：採取予定なし

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 細胞膜透過性（*in vitro*）

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.6-1 参照

MDCKII 及び MDR1-MDCKII 細胞（ヒト P-gp 発現細胞）を用いて、ジフェリケファリン（10 µmol/L）の細胞膜透過性を P-gp の阻害剤（ベラパミル）の存在下及び非存在下で検討した。ジフェリケファリンの透過性は、apical 側（A；消化管側）から basolateral 側（B；血管側）及び B から A への透過係数を用いて評価した（表 2.6.4.7.1-1）。

その結果、ジフェリケファリンは MDCKII 及び MDR1-MDCKII 細胞のいずれの細胞に対しても透過方向に関わらず膜透過性は低く、かつベラパミルによる影響を受けなかったことから、ジフェリケファリンは P-gp（MDR1）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK028）。

表 2.6.4.7.1- 1　MDCKII 細胞（単層膜）におけるジフェリケファリンの膜透過性（*in vitro*）

透過方向	細胞	阻害剤、濃度	透過係数（10^{-6} cm/s）
A to B	MDCKII	－	0.5
A to B	MDR1-MDCKII	－	0.0
		ベラパミル、200 µmol/L	0.8
B to A	MDCKII	－	0.7
B to A	MDR1-MDCKII	－	0.4
		ベラパミル、200 µmol/L	0.6

平均値（n=2）、－：該当せず

2.6.4.7.2 各種トランスポーターに対する基質認識性（*in vitro*）

・・・・・・・・・添付資料 4.2.2.6-2 参照
添付資料 4.2.2.6-3 参照
添付資料 4.2.2.6-4 参照
添付資料 4.2.2.6-5 参照

BCRP 輸送能を示す Caco-2 細胞、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞及び P-gp（MDR1）を発現させた MDR1-MDCK 細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 µmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、BCRP 及び P-gp（MDR1）において、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても Efflux ratio（A から B に対する B から A への透過係数の比）が 2 未満であったことから、この濃度範囲において各種トランスポーター（BCRP 及び P-gp（MDR1））の基質とならないことが示唆された。また、OAT1、OAT3 及び OCT2 発現細胞において、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞と輸送能に差がなく、この濃度範囲において各種トランスポーター（OAT1、OAT3 及び OCT2）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK061）。

ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1 又は PEPT2 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケ

ファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞に対する Fold of Activity（取り込み比）が 2 未満であり、この濃度範囲において各種トランスポーター（ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1 及び PEPT2）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK093）。

BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクルを用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても ATP の有無に関わらず輸送能に差がなく、この濃度範囲において各種トランスポーター（BSEP 及び MRP2）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK093）。

OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞に対する Fold of Activity が 2 未満であり、この濃度範囲において各種トランスポーター（OATP1A2、OCT3 及び LAT1）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK095）。

MATE1 又は MATE2-K を発現した HEK293 細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性を評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞に対する Fold of Activity が 2 未満であり、この濃度範囲において MATE1 及び MATE2-K の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK078）。

2.6.4.7.3 各種トランスポーターに対する阻害作用（*in vitro*）

・・・・・・・・・**添付資料 4.2.2.6-1 参照**
添付資料 4.2.2.6-6 参照
添付資料 4.2.2.6-7 参照
添付資料 4.2.2.6-3 参照
添付資料 4.2.2.6-4 参照
添付資料 4.2.2.6-5 参照

P-gp（MDR1）を発現する TC7 細胞を用いて、P-gp（MDR1）の基質輸送に対するジフェリケファリン（0.03、0.3、1、3、5、10、30 及び 100 μmol/L）の阻害作用を評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において P-gp（MDR1）の阻害剤とはならないことが示唆された（CR845-DMPK028）。

BCRP 輸送能を示す Caco-2 細胞、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（10 μmol/L）の阻害作用を評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの基質輸送に対しても明らかな阻害作用を示さず、各種トランスポーター（BCRP、OAT1、OAT3、

OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK210）。

MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクルを用いて、MRP2 の基質輸送に対するジフェリケファリン（0.41、1.2、3.7、11、33、100 及び 300 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度おいても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において MRP2 の阻害剤とならないことが示唆された。また、PEPT1 及び PEPT2 を発現させた CHO 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（8、25、74、222、667、2000 及び 6000 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度及び基質輸送においても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において各種トランスポーター（PEPT1 及び PEPT2）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK060）。

BSEP を発現させた Sf9 細胞膜ベシクルを用いて、基質輸送に対するジフェリケファリン（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても阻害作用を示さず、IC_{50} は＞30 µmol/L であり、BSEP の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK093）。

OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度及び基質輸送においても明らかな阻害作用を示さず、IC_{50} は＞30 µmol/L であり、各種トランスポーター（OATP1A2、OCT3 及び LAT1）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK095）。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（30 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンは各種トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）の基質輸送に対して明らかな阻害作用を示さず、この濃度において各種トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK078）。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当資料無し。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 考察

薬物動態試験及び TK の結果から、ジフェリケファリンの PK プロファイルを検討した。試験には、ラット（SD；アルビノ）、有色ラット、妊娠ラット及び授乳ラット、イヌ（ビーグル）及びサル（カニクイザル）を用い、投与経路は臨床適用予定経路である静脈内投与とした。被験物質は、ジフェリケファリン及び標識化合物（^{14}C-ジフェリケファリン）を用いた。

単回静脈内投与時の PK プロファイルにおいて、ラット（SD）、イヌ及びサルは同様の傾向を示した。ラット及びサルに、^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した

とき、いずれも放射能は 2 相性の消失を示し、ラットでは 206 時間、サルでは 88.5 時間の $T_{1/2}$ で消失した。サルに ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの結果から、血漿中放射能は主にジフェリケファリンであることが示唆された。またラット（0.5 及び 3 mg/kg の用量）、イヌ及びサル（0.3～3 mg/kg の用量）にジフェリケファリンを単回静脈内投与したとき、ジフェリケファリンはラットで 2.7～5.5 時間（162～332 分）、イヌで 1.1～1.5 時間、サルで 1.2～1.4 時間の $T_{1/2}$ で消失した。これらのラット、イヌ及びサルの用量範囲において、C_{max} 及び AUC_{inf} の用量依存的な増加が認められ、この用量範囲での線形性が示唆された。各種動物の ^{14}C-ジフェリケファリンにおける単回静脈内投与後の $T_{1/2}$ は T_{last} に依存し、ジフェリケファリン投与時に比べて延長する傾向を示した。$T_{1/2}$ の延長は放射能又はジフェリケファリンが 2 相性の消失を示したことに起因していると考えている。

雌雄ラット及び雌雄サルを用いて実施された反復投与毒性試験の結果から、用量、投与期間、雌雄差及び蓄積性への影響を検討した。ラットにおける 4～26 週間反復投与の結果から、C_{max} 及び AUC_{inf} は雌雄ともに用量比又は用量比をわずかに上回る増加であり、明らかな雌雄差は認められなかった。4 週間反復投与では、1～25 mg/kg の用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆され、反復投与による蓄積等の明らかな影響も認められなかったが、$T_{1/2}$ は T_{last} に依存した延長傾向を示した。サルにおける 4～39 週間反復投与の結果から、C_{max} 及び AUC_{inf} は雌雄ともに用量比又は用量比をわずかに上回る増加であり、明らかな雌雄差は認められなかった。4 週間反復投与では、0.25～4 mg/kg の用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆され、13 週間までは反復投与による蓄積等の明らかな影響も認められなかった。また、39 週間反復投与の結果から、0.06 及び 0.25 mg/kg の雄性サルを除き、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は初回投与から投与 181 日では明らかな増加を示したが、投与 181 日から最終投与（投与 272 日）ではわずかな増加であり、明らかな蓄積が認められたのは投与 181 日までであった。一方、サルでの毒性試験の結果から、ジフェリケファリンに関連した病理組織学的変化は認められず（2.6.6 参照）、反復投与による蓄積は安全性には影響しないことが示唆された。

組織分布は、雌雄アルビノラットを用いた単回静脈内投与後の組織分布試験（組織摘出法）、雄性アルビノ及び有色ラットを用いた単回静脈内投与後の組織分布試験（QWBA（ARG 含む））、雄性アルビノラットを用いた 7 日間反復静脈内投与後の組織分布試験、及び雄性ラットを用いた単回静脈内投与後の脳及び神経組織への移行性、並びに雄性サルを用いた単回静脈内投与後の ARG 試験により評価した。雌雄アルビノラットを用いた組織分布試験の結果から、放射能は投与後速やかに全身に分布し、投与後 2016 時間では腎臓を除くほとんどの組織で検出限界未満又は低値となった。組織内放射能は腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質に特異的に分布したが、中枢神経系にはほとんど分布せず、雌雄差も認められなかった。アルビノ及び有色ラットを用いた組織分布試験（QWBA（ARG 含む））の結果から、ジフェリケファリンは雌雄ラットを用いた組織分布試験と同様の傾向を示し、投与後 1 時間で全身に分布した後、投与後 168 時間には肝臓及び腎臓を除く組織では検出限界未満となった。中枢神経系にはほとんど分布せず、すべての時点でメラニンを含む眼球に分布せず、アルビノと有色ラットの分布に差は認められなかった。また反復静脈内投与後と単回静脈内投与後の組織分布に差は認められなかった。雄性サル

を用いた ARG 試験では、組織内放射能は投与後 0.5 時間で大脳、小脳、眼球及び脊髄を除く多くの組織に分布し、投与後 24 時間では腎臓及び膀胱内尿を除く多くの組織で減少した。腎臓及び膀胱内尿中放射能の分布は高く、投与後 24 時間においても投与後 0.5 時間と同程度であった。

脳及び神経組織への移行性では、投与後 4 時間までの脳中ジフェリケファリン濃度は定量限界未満であり、脳への移行性は低いことが示唆された。血漿中濃度以外では坐骨神経中濃度が高く、ジフェリケファリンは中枢神経組織より末梢神経組織への移行性が高いことが示唆された。組織分布試験では放血処置により血液を除去、組織分布試験（QWBA（ARG 含む））では放血等の処置をせず、また脳及び神経組織への移行性では潅流処置により血液を除去していた。脳及び神経組織への移行性のみ脳内にジフェリケファリンが検出されなかったことから、中枢神経系でわずかに認められた放射能は脳内の残留血液である可能性が高く、脳内血液の処理が試験ごとに異なることが、測定された脳内のジフェリケファリン濃度に影響を与えていると考えている。また反復静脈内投与試験の結果、放射能濃度は他のすべての組織と比較して脳が最も低く、反復投与による脳への蓄積が認められなかったことから、中枢神経組織で認められたジフェリケファリンは脳ではなく脳内の血液に由来する可能性が高いことが示唆された。なお、有色ラットの組織分布試験での全時点においても脳内にジフェリケファリンは検出されなかったが、これは組織採取時点が投与後 1 時間であったこと及び定量限界未満で検出できなかったことと考えている。以上の結果から、静脈内投与後のジフェリケファリンの中枢神経組織への移行性は低いことが示唆された。

^{14}C-ジフェリケファリン（終濃度 1 及び 10 µmol/L）の血漿たん白結合率（*in vitro*）は、それぞれラットで 20.9 及び 21.3%、サルで 18.7 及び 17.7%、ヒトで 18.3 及び 16.7%であった。またサルに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿たん白結合率（*in vivo*）は、投与後 0.5 及び 2 時間においてそれぞれ 17.3 及び 17.8%であった。これらの結果から、ヒトと動物（ラット及びサル）で血漿たん白結合率に差が認められず、動物からヒトへの曝露量を外挿する際に血漿たん白結合率で補正する必要はないことが確認された。また HD 患者の血漿たん白結合率（23～28%；CR845-CLIN1003、2.7.2 参照）は、腎機能が正常又は軽度から重度の腎機能障害を有する被験者の血漿たん白結合率（24～32%；CR845-CLIN1005、2.7.2 参照）と同程度であった。以上の結果から、ジフェリケファリンの血漿たん白結合率は低く、また腎機能障害の程度による変動を受けず一定であり、血漿たん白結合は HD 患者におけるジフェリケファリンの全身曝露量に影響を与えないものと考えられる。

雌雄ラットに 1 mg/kg の用量で ^{14}C-ジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの放射能の血球分配率（*in vivo* 試験）は、投与後 2 時間までは雄で 3.7～5.5%、雌で 0.9～3.8%、投与後 24～336 時間までは雄で 33.1～75.1%、雌で 11.7～77.3%であった。同様に雄性サルでは、投与後 8 時間までは 0.0～1.7%、投与後 24～168 時間までは 6.9～35.7%であり、血球分配率はいずれの動物も経時的に増加する傾向が認められた。また ^{14}C-ジフェリケファリンを用いたヒトマスバランス試験の結果、全血及び血漿中の総放射能濃度からジフェリケファリンは血球への移行は少なく（CR845-100302、2.7.2 参照）、ラットでも投与後 2 時間、サルでも投与後 24 時間までの血球への移行はヒトと同様少ないことが示唆されている。投与初期ではヒトと動物で血

球への移行性は同等と考えられるが、経時的な放射能の増加はラットに顕著に認められていることからこの現象は動物特有であると考えられる。

妊娠ラットを用いた胎盤通過性及び授乳ラットを用いた乳汁移行性試験では、胎児又は授乳中の乳児がジフェリケファリンに曝露される可能性を評価した。0.6～10 mg/kg の用量で反復投与した母動物及び胎児血漿中ジフェリケファリン濃度はおおむね用量依存的に増加したが、胎児/母動物血漿中濃度比は一定となり、ジフェリケファリンは胎盤通過が認められるものの胎児に毒性所見は認められなかった。また 0.6～10 mg/kg の用量で反復投与した母動物の乳汁中ジフェリケファリン濃度はおおむね用量依存的に増加したが、母動物における乳汁/血漿中濃度比は一定となりジフェリケファリンは乳汁移行することが示唆されたものの、乳児血漿中には認められなかった。以上の結果から、妊娠ラット及び授乳ラットにジフェリケファリンを反復静脈内投与後、ジフェリケファリンの胎児及び授乳中の乳児に与える影響は少ないものと推定される。

In vitro 試験の結果、ジフェリケファリンは CYP による代謝を受けず、*in vivo* 試験の結果と一致しており、またヒト特異的代謝物は生成されないことが示唆された。評価した生体試料（血漿、尿、胆汁、糞、肝臓及び腎臓）に関わらず、少量の代謝物が検出されたが、ほとんどは微量（trace レベル）であり、検出された主要ピークはジフェリケファリンであった。いずれの動物種においても、主要代謝物は認められなかった。分布試験の結果、^{14}C-ジフェリケファリンを投与後の腎臓には長期間放射能が存在することが確認されたことから、腎臓中には代謝物が存在する可能性が高いと考えた。そこで、^{14}C-ジフェリケファリンを雄性ラットに 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの腎臓中代謝物を検索した結果、幾つかの小さなピークが検出された。これらのうち最大ピーク（保持時間約 24 分；RLM-8、RKM-5 及び RFM-4；2.6.4.5.2.1 参照）の代謝物構造を LC-MS を用いて検索した。その結果、得られた代謝物は、ジフェリケファリンのフェニルアラニンにグリシンが結合したグリシン抱合体（CR845 1f-glycine conjugate）あることが示唆された。反復静脈内投与したラット血漿及び腎臓を用いて、これら試料中のグリシン抱合体濃度を測定した。その結果、グリシン抱合体はラット腎臓中には少量検出されたが、血漿中にはほとんど認められなかった。また健康成人及び HD 患者を対象としたマスバランス試験の結果、血漿中に認められた主要ピークはジフェリケファリンであり、尿及び糞中にも主にジフェリケファリンが排泄され、主要代謝物は認められなかった。

^{14}C-ジフェリケファリンの尿中排泄率は、投与量に対してラットで 58～74%、サルで 70%（2.6.4.6 参照）、腎機能が正常な被験者で約 80%（2.7.2 参照）であった。糞中排泄は、投与量に対してラットで 21～37%、サルで 13%（2.6.4.6 参照）、腎機能が正常な被験者で 11%及び腎臓が全く機能していない HD 患者では 59%であった。試験に用いたラット及びサルは腎機能が正常であり、腎機能が正常な被験者と PK プロファイルが類似している（2.7.2 参照）。ジフェリケファリンの主な排泄経路は尿中排泄であるが、腎機能障害条件下の被験者でのジフェリケファリンの排泄は血液透析（2～3 日毎に実施）で除去されるほか、胆汁中への排泄を介した糞中排泄であると考えられる。ジフェリケファリン臨床試験の結果からも腎臓が全く機能していない HD 患者では主な排泄経路は糞中であり、投与量に対して 59%が糞中に排泄され、尿中に

は投与量の 11%が排泄される副次的な排泄経路であった。また透析液には 20%が回収された（2.7.2 参照）。HD 患者の糞中に排泄された割合は、ラット及びサルに比較して多かった。また、ラット及びサル反復投与試験（TK）の用量で、肝臓又は胆管に所見が認められなかった無毒性量（ラット：2.5 mg/kg、2.6.6.3.3 参照；サル：1 mg/kg、2.6.6.3.8 参照）から胆汁中ジフェリケファリン濃度は相当高いものと推定される。しかしながら、HD 患者の総投与量（0.5 μg/kg、2～3 日ごと）と無毒性量から推測し、HD 患者の胆汁中ジフェリケファリン濃度は安全性リスクが無視できる程度であると考えられる。

MDCKII 及び MDR1-MDCKII 細胞を用いた細胞膜透過性試験（*in vitro*）の結果から、ジフェリケファリンは P-gp（MDR1）の基質とならないことが示唆された。

BBB に発現しているトランスポーターを含め薬物又は内因性物質の輸送に関与する多くのトランスポーターを用いた試験によりジフェリケファリンの輸送及び排出を評価し、各種トランスポーター（ASBT、BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT2、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1、PEPT2、P-gp（MDR1））の基質にはならないことが示唆された。さらに、各種トランスポーター（BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OCT3、PEPT1、PEPT2、P-gp（MDR1））の基質輸送にも明らかな阻害作用を示さなかった。したがって、ジフェリケファリンは BBB を通過せず、末梢神経及び免疫細胞に発現する KOR を主に活性化するものと考えられている（2.6.2 参照）。

ジフェリケファリンは、CYP 代謝に関して阻害や誘導作用を示さず、UGT 代謝への阻害作用も認められなかった。また各種トランスポーター試験系において基質認識性及び阻害作用も示さなかった。以上の結果は、ジフェリケファリンが臨床的に重要な CYP や UGT 等の代謝酵素や各種トランスポーターの基質や阻害剤とはならず、これらの代謝酵素及びトランスポーターの基質又は阻害剤となる他の薬物との相互作用を引き起こす可能性が低いことを示唆している。またジフェリケファリンに対する他の薬剤との作用を直接評価はしていないが、血漿たん白結合率が低いことからもジフェリケファリンは薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

2.6.4.9.2 結論

ジフェリケファリンの静脈内投与時の PK プロファイルを評価した結果、ラット及びサルにおいて単回投与後ジフェリケファリンは速やかに全身に分布し、血漿中濃度は 2 相性の消失を示し、検討した用量範囲での線形性が示唆された。反復投与では、ラットでは 100 倍、サルでは 17 倍の用量範囲において、雌雄ともに C_{max} 及び AUC_{inf} のいずれにおいても用量比又は用量比をわずかに上回る増加であり、明らかな雌雄差も認められなかった。ラット 4 週間反復投与の 1～25 mg/kg の用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆され、4～26 週間反復投与による蓄積等の明らかな影響も認められなかったが、$T_{1/2}$ は T_{last} の影響を受け遅延傾向を示した。サル 4 週間反復投与 0.25～4 mg/kg の用量範囲においてジフェリケファリンの線形性が示唆され、13 週間までは反復投与による蓄積等の明らかな影響も認められなかった。サル 39 週間

反復投与の結果から、0.06 及び 0.25 mg/kg の雄性サルを除き、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は初回投与から投与 181 日では明らかな増加を示したが、投与 181 日から最終投与（投与 272 日）ではわずかな増加であり、明らかな蓄積が認められたのは投与 181 日までであった。またサルでの毒性試験の結果から、ジフェリケファリンに関連した病理組織学的変化は認められず（2.6.6 参照）、反復投与による蓄積は安全性には影響しないことが示唆された。

血漿たん白結合率はラット、サル及びヒトのいずれの動物種においても低く、中枢神経系へのジフェリケファリンの分布はラット及びサルにおいて低く、経時的な増加も認められなかった。ヒト及び動物（ラット、イヌ及びサル）の代謝試験の結果、ジフェリケファリンは代謝を受にくく、臨床でのマスバランス試験の結果からも主要代謝物は認められなかった。ラット及びサルの排泄の結果から、主な排泄経路は尿中排泄（59～74%）であり、胆汁中（13%）及び糞中（21～37%）への排泄は少なかった。妊娠ラット及び授乳ラットを用いた胎盤通過及び乳汁移行の結果から、ジフェリケファリンを妊婦又は授乳婦に投与した場合、胎児及び授乳中の乳児へのリスクは低いことが示唆された。また、ジフェリケファリンの CYP 酵素誘導及び阻害、UGT 酵素阻害、各種トランスポーター試験（基質認識性又は阻害作用）に対する作用を評価した結果、ジフェリケファリンは薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

以上、得られた薬物動態学的プロファイル（吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用）から、ジフェリケファリンは予定臨床用量において薬物動態学的に問題となる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

目次

略号一覧表 3
2. CTD の概要 6
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 6
2.6.5 薬物動態試験概要表 6
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 6
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 14
2.6.5.3 A 薬物動態試験：吸収：単回投与 17
2.6.5.3 B 薬物動態試験：吸収：単回投与 18
2.6.5.3 C 薬物動態試験：吸収：単回投与 19
2.6.5.3 D 薬物動態試験：吸収：単回投与 20
2.6.5.4 A 薬物動態試験：吸収：反復投与 21
2.6.5.4 B 薬物動態試験：吸収：反復投与 24
2.6.5.4 C 薬物動態試験：吸収：反復投与 26
2.6.5.4 D 薬物動態試験：吸収：反復投与 28
2.6.5.4 E 薬物動態試験：吸収：反復投与 31
2.6.5.4 F 薬物動態試験：吸収：反復投与 33
2.6.5.5 A 薬物動態試験：分布 35
2.6.5.5 B 薬物動態試験：分布 36
2.6.5.5 C 薬物動態試験：分布 48
2.6.5.5 D 薬物動態試験：分布 50
2.6.5.5 E 薬物動態試験：分布 53
2.6.5.5 F 薬物動態試験：分布 55
2.6.5.6 A 薬物動態試験：たん白結合 56
2.6.5.6 B 薬物動態試験：たん白結合 57
2.6.5.7 A 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 58
2.6.5.8 A 薬物動態試験：その他分布試験 59
2.6.5.8 B 薬物動態試験：その他分布試験 60
2.6.5.9 A 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 61
2.6.5.9 B 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 66
2.6.5.9 C 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 68
2.6.5.9 D 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 69
2.6.5.9 E 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 72
2.6.5.9 F 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 73
2.6.5.9 G 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 75
2.6.5.10 A 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 78

2.6.5.10 B　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 79
2.6.5.10 C　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 80
2.6.5.11 A　薬物動態試験：推定代謝経路 81
2.6.5.12 A　薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導/阻害 82
2.6.5.12 B　薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導/阻害 84
2.6.5.12 C　薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導/阻害 85
2.6.5.13 A　薬物動態試験：排泄 86
2.6.5.13 B　薬物動態試験：排泄 87
2.6.5.13 C　薬物動態試験：排泄 88
2.6.5.13 D　薬物動態試験：排泄 89
2.6.5.13 E　薬物動態試験：排泄 90
2.6.5.13 F　薬物動態試験：排泄 91
2.6.5.14 A　薬物動態試験：排泄：胆汁中 92
2.6.5.15 A　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 93
2.6.5.15 B　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 94
2.6.5.15 C　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 95
2.6.5.15 D　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 96
2.6.5.15 E　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 97
2.6.5.15 F　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 98
2.6.5.15 G　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 99
2.6.5.15 H　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 100
2.6.5.15 I　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 101
2.6.5.15 J　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 102
2.6.5.15 K　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 103
2.6.5.15 L　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 104
2.6.5.16 A　その他の薬物動態試験 105

略号一覧表

略号	説明
AcOH	acetic acid：酢酸
ARGM	autoradiogram：オートラジオグラム
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter：頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24h：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measurable point：0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性たん白質
BLQ	below the lower limit of quantification：定量限界未満
BSEP	bile salt export pump：胆汁酸排泄ポンプ
C_0	initial plasma concentration at time zero：投与直後の血漿中濃度
Caco-2	human colon adenocarcinoma cell line：ヒト結腸癌由来細胞株
CHO	chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CL/F	apparent total clearance：見かけのクリアランス
CL	clearance：クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
cpm	counts per minute：1 分当たりの放射線計測回数
CYP	cytochrom P450：チトクロム P450
DMSO	dimethylsulfoxide：ジメチルスルホキシド
HEK293	human embryonic kidney cells 293：ヒト胎児腎由来細胞株 293
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
LAT	L-type amino acid transporter：L 型アミノ酸トランスポーター
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィ-高分解能質量分析（計）
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析（計）
LSC	liquid scintillation counting：液体シンチレーションカウンタ
MATE	multidrug and toxin extrusions：多剤毒性化合物排出
MDCKII	madin darby canine kidney type II：イヌ腎臓（MDCK）II 型細胞
MDR1-MDCK	ヒト MDR1 を過剰発現させた MDCK 細胞
MDR1-MDCKII	ヒト MDR1 を過剰発現させた MDCKII 細胞

略号	説明
MDR	multidrug resistance protein、P-glycoprotein：多剤耐性たん白質
MFM	monkey fecal metabolites：サル糞中代謝物の総称
MPM	monkey plasma metabolites：サル血漿中代謝物の総称
MUM	monkey urine metabolites：サル尿中代謝物の総称
MRP	multidrug resistance associated protein：多剤耐性関連たん白質
MRT	mean residence time：平均滞留時間
mRNA	messenger RNA：メッセンジャー RNA
NA	not applicable：適応なし
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、還元型
NC	not calculated：算出できず
ND	not detected：検出できず
NE	not evaluated：終末相が明確に得られなかったため評価せず
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
OCTN	carnitine transport by organic cation transporter：有機カチオン/カルニチントランスポーター
OST	organic solute transporter：有機溶質トランスポーター
PCR	polymeraze chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PEPT	peptide transporter：ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P 糖たん白質
PK	pharmacokinetic：ファーマコキネティック、薬物動態
QWBA	quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィ
r	correlation coefficient：相関係数
r^2	coefficient of determination：決定係数
Radio-HPLC	radio isotope detector- high performance liquid chromatography：ラジオ検出器-高速液体クロマトグラフィ
RBM	rat biliary metabolites：ラット胆汁中代謝物の総称
RFM	rat fecal metabolites：ラット糞中代謝物の総称
RKM	rat kidney metabolites：ラット腎臓中代謝物の総称
RLM	rat liver metabolites：ラット肝臓中代謝物総称
RPM	rat plasma metabolites：ラット血漿中代謝物の総称
RUM	rat urine metabolites：ラット尿中代謝物の総称
SD	Sprague-Dawley

略号	説明
Sf9	spodoptera frugiperda 9：spodoptera frugiperda Sf21 細胞（IPLB-Sf21-AE）のクローン分離株
$T_{1/2}$	elimination half-life at terminal phase：終末相消失半減期
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
T_{last}	last measurable time point：測定可能な最終採血時間
T_{max}	time of maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_{dss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution of terminal phase 消失相における分布容積

2. CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収：単回投与						
単回投与後の血漿中濃度	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-082	4.2.2.2-1
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-084	4.2.2.2-2
	ラット	静脈内	0.5、3 mg/kg	[redacted]	CR845-DMPK016	4.2.2.1-3
	イヌ	静脈内	0.3、1、3 mg/kg	[redacted]	CR845-DMPK017	4.2.2.1-6
	サル	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-089	4.2.2.1-2
	サル	静脈内	0.3、1、3 mg/kg	[redacted]	CR845-DMPK018	4.2.2.1-7
吸収：反復投与						
反復投与後の血漿中濃度	ラット	静脈内	1、5、25 mg/kg 1 日 1 回 4 週間	[redacted]	CR845-TOX044	4.2.3.2-2
	ラット	静脈内	0.25、2.5、25 mg/kg 1 日 1 回 13 週間	[redacted]	[redacted]-078	4.2.3.2-3
	ラット	静脈内	0.25、2.5、25 mg/kg 1 日 1 回 26 週間	[redacted]	[redacted]-104	4.2.3.2-4

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与後の血漿中濃度	サル	静脈内	0.25、1、4 mg/kg 1 日 1 回 4 週間	[redacted]	CR845-TOX045	4.2.3.2-7
	サル	静脈内	0.06、0.25、1 mg/kg 1 日 1 回 13 週間	[redacted]	[redacted]-076	4.2.3.2-8
	サル	静脈内	0.06、0.25、1 mg/kg 1 日 1 回 39 週間	[redacted]	[redacted]-103	4.2.3.2-9
分布						
臓器・組織内濃度	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-082	4.2.2.2-1
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-094	4.2.2.3-1
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-087	4.2.2.3-2
	ラット	静脈内	1 mg/kg 1 日 1 回 7 日間	[redacted]	[redacted]-122	4.2.2.1-1
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-088	4.2.2.3-3
オートラジオグラフィ	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-087	4.2.2.3-2
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-088	4.2.2.3-3
	サル	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-089	4.2.2.1-2
脳及び神経組織への移行性	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	CR845-DMPK212	4.2.2.1-4
	ラット	静脈内	3 mg/kg	[redacted]	CR845-DMPK016	4.2.2.1-3

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
胎盤通過性	妊娠ラット、胎児ラット	静脈内	0.6、2.5、10 mg/kg、1 日 1 回妊娠 7 日から 20 日までの期間	[redacted]	CR845-TOX077	4.2.3.5.3-1
血漿たん白結合	ラット、サル、ヒト血漿	*in vitro*	1、10 µmol/L	[redacted]	[redacted]-124	4.2.2.3-4
	サル	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-089	4.2.2.1-2
血球移行	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-094	4.2.2.3-1
	サル	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-089	4.2.2.1-2
代謝						
凍結肝細胞における代謝安定性	ラット、サル、ヒト凍結肝細胞	*in vitro*	4 µmol/L	[redacted]	[redacted]-127	4.2.2.4-1
凍結肝細胞における代謝物同定	ラット、イヌ、サル、ヒト凍結肝細胞	*in vitro*	10 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK023	4.2.2.4-2
チトクロム P450 への阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	0.8 µmol/L	[redacted]	[redacted]-123	4.2.2.4-3
チトクロム P450 代謝分子種の同定	リコンビナントヒト CYP 酵素発現系	*in vitro*	5 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK027	4.2.2.4-4
UGT 酵素発現系への阻害作用	リコンビナントヒト UGT 酵素発現系	*in vitro*	10～10000 ng/mL	[redacted]	CR845-DMPK211	4.2.2.4-5

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
チトクロム P450 の酵素誘導	ヒト新鮮肝細胞	*in vitro*	0.1、1、5 μmol/L	[redacted]	CR845-DMPK077	4.2.2.4-6
血漿、尿、糞、肝臓、腎臓及び胆汁中代謝物組成	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-082	4.2.2.2-1
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-085	4.2.2.4-7
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-086	4.2.2.4-8
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-094	4.2.2.3-1
	ラット	静脈内	1 mg/kg、 1 日 1 回 7 日間	[redacted]	[redacted]-122	4.2.2.1-1
	ラット	静脈内	25 mg/kg、 1 日 1 回 26 週間	[redacted]	[redacted]-132	4.2.2.4-10
	サル	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-089	4.2.2.1-2
血漿、尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物の構造解析	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-125-01	4.2.2.4-9
排泄						
尿、糞、呼気及び胆汁中排泄	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-082	4.2.2.2-1
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-085	4.2.2.4-7
	ラット	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-086	4.2.2.4-8

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
尿、糞中排泄	イヌ	静脈内	0.3、1、3 mg/kg	[redacted]	CR845-DMPK017	4.2.2.1-6
	サル	静脈内	1 mg/kg	[redacted]	[redacted]-089	4.2.2.1-2
乳汁移行	妊娠ラット、乳児ラット	静脈内	0.6、2.5、10 mg/kg、1 日 1 回妊娠 7 日から授乳 14 日までの期間	[redacted]	CR845-TOX077	4.2.3.5.3-1
薬物動態学的薬物相互作用						
細胞膜透過性	MDCKII 細胞及び MDR1-MDCKII 細胞	*in vitro*	10 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK028	4.2.2.6-1
各種トランスポーターの基質認識性	BCRP 輸送能を示す Caco-2 細胞	*in vitro*	0.3、3、30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK061	4.2.2.6-2
	OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞	*in vitro*				

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
各種トランスポーターの基質認識性	ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1 又は PEPT2 を発現させた MDCKII 細胞	*in vitro*	0.3、3、30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK093	4.2.2.6-3
	BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクル	*in vitro*	0.3、3、30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK093	4.2.2.6-3
	OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCKII 細胞	*in vitro*	0.3、3、30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK095	4.2.2.6-4
	MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞	*in vitro*	0.3、3、30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK078	4.2.2.6-5

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
各種トランスポーターの阻害作用	P-gp（MDR1）を発現する TC7 細胞	*in vitro*	0.03、0.3、1、3、5、10、30、100 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK028	4.2.2.6-1
	BCRP 輸送能を示す Caco-2 細胞	*in vitro*	10 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK210	4.2.2.6-6
	OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた MDCKII 細胞					
	MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクル	*in vitro*	0.41、1.2、3.7、11、33、100、300 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK060	4.2.2.6-7
	PEPT1 又は PEPT2 を発現させた CHO 細胞	*in vitro*	8、25、74、222、667、2000、6000 µmol/L			
	BSEP を発現させた Sf9 細胞膜ベシクル	*in vitro*	0.1、0.3、1、3、10、30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK093	4.2.2.6-3

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
各種トランスポーターの阻害作用	OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCKII 細胞	*in vitro*	0.1、0.3、1、3、10、30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK095	4.2.2.6-4
	MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞	*in vitro*	30 µmol/L	[redacted]	CR845-DMPK078	4.2.2.6-5

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

分析方法　　被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

生体試料		測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	r (r^2) *	試験番号	記載箇所
由来	試料							
ラット	腎臓	^{14}C-ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	0.05～10 μg/g	≧0.99	[redacted]-122	4.2.2.1-1
サル	血漿	^{14}C-ジフェリケファリン	固相抽出法	LC-MS/MS	0.1～50 ng/mL	-	[redacted]-089	4.2.2.1-2
ラット	血漿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	1～2000 ng/mL	≧0.99*	CR845-DMPK016	4.2.2.1-3
	脳	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	2.5～2000 ng/g	≧0.99*		
ラット	血漿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	2～5000 ng/mL	≧0.99*	CR845-DMPK212	4.2.2.1-4
	脳	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	0.5～500 ng/mL	≧0.99*		
	脳脊髄液	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	2～500 ng/mL	≧0.99*		
	脊髄	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	0.5～500 ng/mL	≧0.99*		
	坐骨神経	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	0.5～500 ng/mL	≧0.99*		
ラット	血漿	グリシン抱合体	固相抽出法	LC-MS/MS	0.05～20 ng/mL	≧0.99	[redacted]-125	4.2.2.1-5
	腎臓	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	0.05～10 μg/g	≧0.99		
	腎臓	グリシン抱合体	除たん白法	LC-MS/MS	0.01～2 μg/g	≧0.99		
ラット	腎臓	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	0.05～10 μg/g	≧0.99	[redacted]-122	4.2.2.1-1
	腎臓	グリシン抱合体	除たん白法	LC-MS/MS	0.02～2 μg/g	≧0.99		
イヌ	血漿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	1～3000 ng/mL	-	CR845-DMPK017	4.2.2.1-6
	尿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	1～3000 ng/mL	-		
サル	血漿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	1～3000 ng/mL	-	CR845-DMPK018	4.2.2.1-7

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

分析方法　　被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

生体試料		測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	r (r^2) *	試験番号	記載箇所
由来	試料							
ラット	血漿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	5.00～100 ng/mL（低濃度範囲） 100～10000 ng/mL（高濃度範囲）	≧0.98*	[redacted]00015[redacted]	4.2.2.1-8
ラット	血漿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	0.1～50 ng/mL	≧0.99	[redacted]-072	4.2.2.1-9
ラット	血漿	ジフェリケファリン	固相抽出法	LC-MS/MS	1.50～500 ng/mL（低濃度範囲）	≧0.99*	[redacted]0091-1247.01 [redacted]0091-1247.02 [redacted]0091-1247.03	4.2.2.1-10
	血漿	ジフェリケファリン	固相抽出法	LC-MS/MS	125～125000 ng/mL（高濃度範囲）	≧0.99*	[redacted]0091-1233.01 [redacted]0091-1233.02	4.2.2.1-11
	乳汁	ジフェリケファリン	固相抽出法	LC-MS/MS	1.50～1500 ng/mL	≧0.99*	[redacted]0091-1339.01 [redacted]0091-1339.02	4.2.2.1-12

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

分析方法　　被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

生体試料		測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	r (r^2) *	試験番号	記載箇所
由来	試料							
サル	血漿	ジフェリケファリン	除たん白法	LC-MS/MS	5.00～100 ng/mL（低濃度範囲） 100～10000 ng/mL（高濃度範囲）	≧0.98*	[redacted]00016[redacted]	4.2.2.1-13
サル	血漿	ジフェリケファリン	固相抽出法	LC-MS/MS	0.1～50 ng/mL	≧0.99	[redacted]-074	4.2.2.1-14

2.6.5.3 A　薬物動態試験：吸収：単回投与

単回投与後の血漿中濃度　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）		サル（カニクイザル）	
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹		雄、3 匹	
給餌	非絶食		非絶食	
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液		生理食塩液/溶液	
投与方法	静脈内		静脈内	
投与量	1 mg/kg		1 mg/kg	
試料	血漿		血漿	
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol		^{14}C/4.19 GBq/mmol	
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC		総放射能/LSC	^{14}C-ジフェリケファリン /LC-MS/MS
PK パラメータ				
C_0（ng eq./mL）	3854±476	4522±940	－	－
C_{max}（ng eq./mL or ng/mL）	－	－	6655±1002	5754±869
AUC_{last} （ng eq.·h/mL or ng·h/mL）	2423±211	2827±385	7587±545	5806±224
AUC_{inf} （ng eq.·h/mL or ng·h/mL）	2851±157	3706±381	7967±734	5810±227
$T_{1/2}$（h）	75.5±31.3	206±33	88.5±14.9	20.9±13.7
V_{dss}（mL/kg）	－	34529±8639	2709±792	373±20
CL（mL/h/kg）	－	272±27	126±12	172±6
MRT（h）	－	126±22	22.0±8.4	2.17±0.21
試験番号	[redacted]-082	[redacted]-084	[redacted]-089	
記載箇所	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	4.2.2.1-2	

平均値±標準偏差（n=3）
－：該当せず

2.6.5.3 B　薬物動態試験：吸収：単回投与

単回投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）	
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹/群	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液	
投与方法	静脈内	
投与量	0.5 mg/kg	3 mg/kg
試料	血漿	
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS	
PK パラメータ		
C_{max}（ng/mL）	1036±183	9453±952
AUC_{last}（ng·min/mL）	24190±6348	230139±43144
AUC_{inf}（ng·min/mL）	24536±6362	232623±44051
$T_{1/2}$（min）	162±58.1	332±152
V_{dss}（mL/kg）	1091±270	575±88.0
CL（mL/min/kg）	21.2±4.99	13.2±2.36
MRT（min）	51.4±5.58	44.3±8.86
試験番号	CR845-DMPK016	
記載箇所	4.2.2.1-3	

C_{max}：投与後 0.0833 時間（5 分）の血漿中濃度（最初の採血時点）
平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.3 C　薬物動態試験：吸収：単回投与

単回投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種	イヌ（ビーグル）		
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹/群		
給餌	絶食		
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
試料	血漿		
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS		
PK パラメータ			
C_{max}（ng/mL）	2709±701	9801±114	39108±3238
AUC_{last}（ng·h/mL）	2397±264	6803±1600	28530±5505
AUC_{inf}（ng·h/mL）	2433±275	6834±1617	28654±5515
$T_{1/2}$（h）	1.46±0.25	1.14±0.01	1.45±0.57
V_{dss}（mL/kg）	166±14	139±13	106±17
CL（mL/h/kg）	124±13	151±32	107±19
試験番号	CR845-DMPK017		
記載箇所	4.2.2.1-6		

C_{max}：投与後 0.083 時間（5 分）の血漿中濃度（最初の採血時点）
平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.3 D　薬物動態試験：吸収：単回投与

単回投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種	サル（カニクイザル）		
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹/群		
給餌	絶食		
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
試料	血漿		
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS		
PK パラメータ			
C_{max}（ng/mL）	4255±1086	9970±1113	21894±4446
AUC_{last}（ng·h/mL）	2121±247	6330±1219	19177±5081
AUC_{inf}（ng·h/mL）	2130±244	6407±1300	19447±5200
$T_{1/2}$（h）	1.16±0.13	1.35±0.32	1.34±0.01
V_{dss}（mL/kg）	119±28	164±13	229±25
CL（mL/h/kg）	142±17	160±29	161±41
試験番号	CR845-DMPK018		
記載箇所	4.2.2.1-7		

C_{max}：投与 0.083 時間（5 分）後の血漿中濃度（最初の採血時点）
平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.4 A　薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種		ラット（SD）					
性別（雄/雌）、動物数		雌雄、3 匹/群					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		生理食塩液/溶液					
投与方法		静脈内					
投与量		1 mg/kg		5 mg/kg		25 mg/kg	
投与期間		1 日 1 回 4 週間					
試料		血漿					
定量（対象）物質/定量法		ジフェリケファリン/LC-MS/MS					
TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（ng/mL）	初回投与（Day 1）	2740	1820	13900	8920	48200	61600
	最終投与（Day 28）	2960	2810	14700	11100	99600	75900
T_{max}（h）	初回投与（Day 1）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	最終投与（Day 28）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
T_{last}（h）	初回投与（Day 1）	2	2	4	4	24	8
	最終投与（Day 28）	2	2	4	2	24	24
AUC_{last}（ng·h/mL）	初回投与（Day 1）	1130	967	6470	5040	32500	30400
	最終投与（Day 28）	1130	962	6540	4490	38100	28500
AUC_{inf}（ng·h/mL）	初回投与（Day 1）	1240	1030	6490	5060	NE	30400
	最終投与（Day 28）	1160	968	6540	4530	NE	28500

2.6.5.4 A　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{1/2}$（h）	初回投与（Day 1）	0.56	0.54	0.48	0.50	NE	0.73
	最終投与（Day 28）	0.36	0.29	0.44	0.31	NE	7.1
V_z（mL/kg）	初回投与（Day 1）	647	760	537	711	NE	868
	最終投与（Day 28）	455	430	488	494	NE	8980
CL（mL/h/kg）	初回投与（Day 1）	806	971	771	988	NE	822
	最終投与（Day 28）	865	1030	764	1100	NE	876

2.6.5.4 A　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

用量比例性	1 mg/kg		5 mg/kg		25 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回投与（Day1）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	2700	1800	2800	1800	1900	2500
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	1100	970	1300	1000	1300	1200
最終投与（Day28）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	3000	2800	2900	2200	4000	3000
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	1100	960	1300	900	1500	1100
試験番号	CR845-TOX044					
記載箇所	4.2.3.2-2					

平均値（n=3/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

NE は終末相が明確に得られなかったため評価せず

2.6.5.4 B　薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種		ラット（SD）					
性別（雄/雌）、動物数		雌雄、4 匹/群					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		生理食塩液/溶液					
投与方法		静脈内					
投与量		0.25 mg/kg		2.5 mg/kg		25 mg/kg	
投与期間		1 日 1 回 13 週間					
試料		血漿					
定量（対象）物質/定量法		ジフェリケファリン/LC-MS/MS					
TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_0（ng/mL）	初回投与（Day 0）	1198	1736	15140	16390	138200	128400
	投与 48 日（Day 48）	1560	1729	14800	16750	204800	169200
	最終投与（Day 90）	1879	1668	17790	19750	199100	185700
C_{max}（ng/mL）	初回投与（Day 0）	928.7	1159	11300	11280	104900	96620
	投与 48 日（Day 48）	1183	1145	11460	11100	152700	118700
	最終投与（Day 90）	1346	1113	12520	12420	145400	127200
T_{max}（h）	初回投与（Day 0）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	投与 48 日（Day 48）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	最終投与（Day 90）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
T_{last}（h）	初回投与（Day 0）	8.000	8.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	投与 48 日（Day 48）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000

2.6.5.4 B　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{last}（h）	最終投与（Day 90）	36.000	36.000	36.000	36.000	36.000	36.000
AUC_{last}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	487.6	499.5	5861	5337	55980	51700
	投与 48 日（Day 48）	610.9	481.6	6025	4659	105100	62390
	最終投与（Day 90）	690.8	494.2	6102	5140	104900	58860
AUC_{inf}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	487.7	499.6	5866	5340	56050	51740
	投与 48 日（Day 48）	612.5	483.0	6029	4667	105300	62500
	最終投与（Day 90）	692.9	494.5	6129	5161	105100	59060
$T_{1/2}$（h）	初回投与（Day 0）	0.592	0.544	5.828	4.301	6.592	5.038
	投与 48 日（Day 48）	6.572	8.632	2.014	8.338	5.861	8.451
	最終投与（Day 90）	14.305	6.609	17.693	17.889	8.920	15.716
V_z（mL/kg）	初回投与（Day 0）	437.6	393.0	3583	2905	4242	3512
	投与 48 日（Day 48）	3870	6446	1205	6443	2008	4877
	最終投与（Day 90）	7446	4820	10410	12500	3062	9597
CL（mL/h/kg）	初回投与（Day 0）	512.6	500.4	426.2	468.2	446.0	483.2
	投与 48 日（Day 48）	408.2	517.6	414.6	535.6	237.4	400.0
	最終投与（Day 90）	360.8	505.5	407.9	484.4	237.9	423.3
試験番号		[redacted]-078					
記載箇所		4.2.3.2-3					

平均値（n=4/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.5.4 C　薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種		ラット（SD）					
性別（雄/雌）、動物数		雌雄、4 匹/群					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		生理食塩液/溶液					
投与方法		静脈内					
投与量		0.25 mg/kg		2.5 mg/kg		25 mg/kg	
投与期間		1 日 1 回 26 週間					
試料		血漿					
定量（対象）物質/定量法		ジフェリケファリン/LC-MS/MS					
TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_0（ng/mL）	初回投与（Day 0）	834.0	1222	11190	13160	134000	127800
	投与 90 日（Day 90）	1890	1438	15520	16470	181400	172400
	最終投与（Day 181）	2475	1728	25330	20750	228800	149400
C_{max}（ng/mL）	初回投与（Day 0）	726.8	901.8	8635	9809	102000	98620
	投与 90 日（Day 90）	1330	1043	11040	11350	139600	119800
	最終投与（Day 181）	1630	1226	16410	13550	158000	104100
T_{max}（h）	初回投与（Day 0）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	投与 90 日（Day 90）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	最終投与（Day 181）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
T_{last}（h）	初回投与（Day 0）	8.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	投与 90 日（Day 90）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000

2.6.5.4 C　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{last}（h）	最終投与（Day 181）	72.000	24.000	168.000	168.000	168.000	168.000
AUC_{last}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	474.2	433.7	4561	5079	58170	51810
	投与 90 日（Day 90）	687.6	473.7	5524	5318	108900	58380
	最終投与（Day 181）	873.3	561.3	8640	6348	139600	53870
AUC_{inf}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	474.5	434.1	4567	5085	58190	51860
	投与 90 日（Day 90）	704.8	475.4	5530	5330	109100	58500
	最終投与（Day 181）	876.1	562.0	8691	6403	141700	55110
$T_{1/2}$（h）	初回投与（Day 0）	0.679	6.328	6.440	6.447	1.849	6.450
	投与 90 日（Day 90）	3.246	7.942	2.109	8.182	5.228	7.162
	最終投与（Day 181）	24.227	2.159	79.719	91.616	17.468	19.401
V_z（mL/kg）	初回投与（Day 0）	516.3	5257	5086	4573	1146	4486
	投与 90 日（Day 90）	1661	6026	1375	5537	1729	4416
	最終投与（Day 181）	9974	1386	33080	51610	4447	12700
CL（mL/h/kg）	初回投与（Day 0）	526.9	575.8	547.4	491.7	429.6	482.1
	投与 90 日（Day 90）	354.7	525.9	452.1	469.0	229.2	427.3
	最終投与（Day 181）	285.4	444.9	287.7	390.5	176.5	453.6
試験番号		[redacted]-104					
記載箇所		4.2.3.2-4					

平均値（n=4/群/時点；ただし、0.25mg/kg は投与 144 日目に雄 1 例が死亡したことから、最終投与（Day 181）は投与前、投与終了後 0.25、1、4、24 及び 72 時間は n=3）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.5.4 D　薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種		サル（カニクイザル）					
性別（雄/雌）、動物数		雌雄、4 又は 6 匹/群					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		生理食塩液/溶液					
投与方法		静脈内					
投与量		0.25 mg/kg[a]		1 mg/kg[a]		4 mg/kg[b]	
投与期間		1 日 1 回 4 週間					
試料		血漿					
定量（対象）物質/定量法		ジフェリケファリン/LC-MS/MS					
TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（ng/mL）	初回投与（Day 1）	1300	1190	4760	4750	21800	26600
	最終投与（Day 28）	1270	1110	4510	4310	24000	22900
T_{max}（h）	初回投与（Day 1）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	最終投与（Day 28）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
T_{last}（h）	初回投与（Day 1）	8	8	8	8	8	24
	最終投与（Day 28）	8	8	8	8	24	24
AUC_{last}（ng·h/mL）	初回投与（Day 1）	1540	1720	6490	7800	27800	43700
	最終投与（Day 28）	1370	1230	6770	5090	29100	28700
AUC_{inf}（ng·h/mL）	初回投与（Day 1）	1570	1750	6550	7860	28100	43700
	最終投与（Day 28）	1390	1250	6840	5120	29200	28700

2.6.5.4 D　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{1/2}$（h）	初回投与（Day 1）	1.5	1.3	1.2	1.6	1.6	2.4
	最終投与（Day 28）	1.4	1.4	1.9	1.2	3.6	3.0
V_z（mL/kg）	初回投与（Day 1）	343	273	274	286	327	326
	最終投与（Day 28）	367	393	371	324	722	589
CL（mL/h/kg）	初回投与（Day 1）	165	147	159	141	145	101
	最終投与（Day 28）	188	203	160	196	142	144

平均値（a：n=4/群/時点；b：n=6/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は中央値

2.6.5.4 D　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

用量比例性	0.25 mg/kg[a]		1 mg/kg[a]		4 mg/kg[b]	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回投与（Day1）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	5200	4800	4800	4800	5500	6700
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	6200	6900	6500	7900	7000	11000
最終投与（Day28）						
C_{max}（ng/mL）/投与量（mg/kg）	5100	4500	4500	4300	6000	5800
AUC_{last}（ng·h/mL）/投与量（mg/kg）	5500	4900	6800	5100	7300	7200
試験番号	CR845-TOX045					
記載箇所	4.2.3.2-7					

平均値（a：n=4/群/時点；b：n=6/群/時点）

2.6.5.4 E　薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種		サル（カニクイザル）					
性別（雄/雌）、動物数		雌雄、4 又は 6 匹/群					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		生理食塩液/溶液					
投与方法		静脈内					
投与量		0.06 mg/kg[a]		0.25 mg/kg[a]		1 mg/kg[b]	
投与期間		1 日 1 回 13 週間					
試料		血漿					
定量（対象）物質/定量法		ジフェリケファリン/LC-MS/MS					
TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_0（ng/mL）	初回投与（Day 0）	376.6	357.2	1508	1607	5686	5866
	投与 48 日（Day 48）	359.0	332.7	1581	1454	5739	6013
	最終投与（Day 90）	337.7	325.3	1307	1429	5929	5511
C_{max}（ng/mL）	初回投与（Day 0）	319.6	298.6	1287	1336	4928	4892
	投与 48 日（Day 48）	304.1	287.3	1330	1193	4977	5023
	最終投与（Day 90）	290.7	275.2	1150	1225	5118	5047
T_{max}（h）	初回投与（Day 0）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	投与 48 日（Day 48）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	最終投与（Day 90）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.111
T_{last}（h）	初回投与（Day 0）	20.000	12.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	投与 48 日（Day 48）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000

2.6.5.4 E　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{last}（h）	最終投与（Day 90）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
AUC_{last}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	446.6	345.0	1862	1521	6809	5254
	投与 48 日（Day 48）	416.2	369.4	1843	1260	7566	5575
	最終投与（Day 90）	548.2	338.4	1768	1535	15290	10150
AUC_{inf}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	448.3	346.7	1864	1522	6816	5258
	投与 48 日（Day 48）	417.3	370.0	1845	1262	7785	5632
	最終投与（Day 90）	565.1	339.0	1783	1554	22310	12500
$T_{1/2}$（h）	初回投与（Day 0）	2.492	1.439	2.637	2.330	2.837	2.606
	投与 48 日（Day 48）	2.893	2.857	2.548	2.780	3.769	3.014
	最終投与（Day 90）	4.207	2.559	3.247	4.351	7.367	6.909
V_z（mL/kg）	初回投与（Day 0）	486.0	353.0	544.0	553.0	615.8	726.0
	投与 48 日（Day 48）	610.3	711.3	502.8	827.8	707.5	737.5
	最終投与（Day 90）	622.9	657.2	657.4	1000	879.3	829.3
CL（mL/h/kg）	初回投与（Day 0）	140.5	176.5	142.2	166.9	149.8	192.7
	投与 48 日（Day 48）	151.0	167.8	138.9	214.7	151.3	184.3
	最終投与（Day 90）	121.8	178.9	150.0	163.6	134.2	134.4
試験番号		[redacted]-076					
記載箇所		4.2.3.2-8					

平均値（a：n=4/群/時点、b：n=6/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.5.4 F　薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与後の血漿中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種		サル（カニクイザル）					
性別（雄/雌）、動物数		雌雄、4 又は 6 匹/群					
給餌		非絶食					
溶媒/投与形態		生理食塩液/溶液					
投与方法		静脈内					
投与量		0.06 mg/kg[a]		0.25 mg/kg[a]		1 mg/kg[b]	
投与期間		1 日 1 回 39 週間					
試料		血漿					
定量（対象）物質/定量法		ジフェリケファリン/LC-MS/MS					
TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_0（ng/mL）	初回投与（Day 0）	435.0	415.8	2037	1706	6141	6307
	投与 181 日（Day 181）	359.7	470.1	1468	2037	7521	8247
	最終投与（Day 272）	330.9	387.8	1172	2044	9604	11710
C_{max}（ng/mL）	初回投与（Day 0）	363.4	349.8	1698	1478	5278	5443
	投与 181 日（Day 181）	311.1	409.5	1250	1826	6877	7616
	最終投与（Day 272）	307.3	346.3	1029	1835	8893	10890
T_{max}（h）	初回投与（Day 0）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	投与 181 日（Day 181）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.111
	最終投与（Day 272）	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.111
T_{last}（h）	初回投与（Day 0）	16.000	12.000	24.000	24.000	24.000	24.000
	投与 181 日（Day 181）	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000

2.6.5.4 F　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

反復投与後の血漿中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

TK パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{last}（h）	最終投与（Day 272）	24.000	20.000	24.000	24.000	24.000	24.000
AUC_{last}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	426.2	405.4	2120	1838	7460	6813
	投与 181 日（Day 181）	530.8	2071	2844	12470	62190	78480
	最終投与（Day 272）	1472	2242	3205	15420	105500	134600
AUC_{inf}（ng·h/mL）	初回投与（Day 0）	428.2	407.3	2123	1841	7469	6818
	投与 181 日（Day 181）	551.1	3586	3376	22090	140500	202700
	最終投与（Day 272）	2152	5118	4442	40250	273700	414500
$T_{1/2}$（h）	初回投与（Day 0）	2.105	1.590	3.009	2.730	2.953	2.437
	投与 181 日（Day 181）	4.190	7.838	5.542	13.190	17.202	29.143
	最終投与（Day 272）	8.935	10.674	7.507	22.591	24.521	31.214
V_z（mL/kg）	初回投与（Day 0）	413.3	324.5	517.3	557.4	588.4	516.6
	投与 181 日（Day 181）	682.9	557.7	684.8	596.9	509.6	541.4
	最終投与（Day 272）	508.6	459.7	801.1	677.1	458.9	473.3
CL（mL/h/kg）	初回投与（Day 0）	143.3	149.9	119.5	138.6	137.8	148.0
	投与 181 日（Day 181）	136.7	118.9	128.8	53.08	51.36	26.67
	最終投与（Day 272）	109.6	122.1	133.1	50.25	46.48	27.08
試験番号		[redacted]-103					
記載箇所		4.2.3.2-9					

平均値（a：n=4/群/時点、b：n=6/群/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.5.5 A　薬物動態試験：分布

単回投与後の組織内濃度　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）		
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	1 mg/kg		
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol		
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC		
組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）			
組織	0.0833 時間	0.5 時間	1 時間
血漿	3384（3166）	840（787）	214（193）
下垂体	612（－）	187（－）	92.4（－）
肝臓	1768（1204）	1482（968）	743（429）
腎臓	14444（10325）	8869（6406）	6049（4092）
試験番号	[redacted]-082		
記載箇所	4.2.2.2-1		

n=1
（ ）括弧内はジフェリケファリン換算濃度（ng/mL or g）
－：測定せず

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

動物種	ラット（SD）				
性別（雄/雌）、動物数	雌雄、各 24 匹*				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	1 mg/kg				
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol				
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC（組織摘出法）				
組織内放射能濃度【雄】（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
血漿	3704±15	919±26	41.8±8.0	3.09±0.70	2.06±0.23
血液	2369±261	576±8	27.0±4.6	2.58±0.40	3.06±0.28
大脳	53.8±5.6	18.0±4.1	4.03±0.18	2.67±0.51	3.16±0.26
小脳	71.4±10.9	21.3±2.5	5.22±0.95	2.88±0.58	2.91±0.37
延髄	74.0±30.1	19.2±1.5	5.91±0.58	3.63±0.22	4.34±0.44
脊髄	109±51	40.4±20.4	10.3±3.4	3.47±0.33	2.91±0.25
下垂体	784±106	199±4	39.5±5.6	29.6±5.7	24.4±2.3
眼球	379±69	165±24	34.4±4.7	6.87±0.97	4.52±0.34
ハーダー腺	660±40	180±9	34.1±2.3	19.1±2.2	12.2±0.6
顎下腺	752±8	177±10	35.8±5.6	18.6±2.9	10.9±0.2
甲状腺	913±34	230±16	63.6±4.3	45.1±30.6	19.6±0.4

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雄】（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
胸腺	347±43	114±3	23.4±0.1	16.6±1.8	12.1±0.8
心臓	643±3	189±16	18.1±2.6	8.39±1.16	7.53±0.53
肺	1427±22	470±28	125±8	34.0±1.9	16.8±1.2
肝臓	1130±170	922±49	420±41	311±109	73.9±6.6
腎臓	16297±1463	9261±913	7667±512	5618±1138	1625±89
腎臓皮質	16309±2258	10849±391	11109±617	8692±1033	2448±498
腎臓髄質	21524±4888	9699±1606	1822±138	1276±348	400±83
副腎	621±11	182±6	35.4±4.1	22.3±2.0	19.6±1.4
脾臓	507±3	184±1	71.9±1.1	60.0±11.9	36.7±1.8
膵臓	572±27	186±24	35.9±2.5	23.4±5.8	11.3±1.7
食道	1300±68	406±126	70.9±23.4	34.7±12.4	6.78±1.14
胃	787±39	224±50	33.1±3.9	17.1±4.9	8.27±0.82
十二指腸	608±118	402±63	42.1±4.8	22.6±8.0	11.0±0.8
小腸	301±57	313±100	164±50	30.8±12.1	9.77±0.75
盲腸	411±85	153±13	46.0±8.1	74.4±54.2	14.7±2.3
大腸	738±238	198±26	39.6±5.4	47.8±16.2	10.0±0.9
腸間膜リンパ節	963±19	313±16	91.5±8.4	65.6±22.1	35.1±2.8
精巣上体	618±67	406±39	46.4±19.5	25.5±16.8	15.4±9.1
精巣	204±1	167±13	23.9±1.9	9.49±0.61	9.20±1.91

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雄】（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
精嚢	755±297	170±50	29.1±5.8	12.6±2.3	11.4±1.2
前立腺	3283±1696	1331±589	85.7±45.6	41.4±15.1	11.0±1.7
膀胱	10648±3285	2761±910	167±64	23.1±4.8	13.9±1.8
白色脂肪	198±53	75.7±14.7	9.01±0.35	3.90±1.59	2.06±0.16
褐色脂肪	767±106	206±14	20.7±3.0	11.6±2.9	10.1±2.0
皮膚	1693±37	523±56	73.8±6.0	34.4±14.2	9.80±1.84
筋肉	318±113	100±5	8.50±0.91	4.57±0.38	4.50±0.36
骨	920±150	250±64	45.3±12.4	18.4±3.8	7.62±0.69
骨髄	336±50	121±11	44.1±2.9	34.6±3.9	21.2±0.5
胃内容物	11.8±2.5	16.7±18.9	1.11±0.10	24.4±26.9	ND
十二指腸内容物	36.6±16.5	32.4±2.9	2.22±0.39	0.890±0.511	ND
小腸内容物	132±18	660±571	1503±296	109±62	3.94±0.74
盲腸内容物	13.5±3.3	5.97±1.67	1.68±0.21	87.7±34.0	7.60±1.16
大腸内容物	20.1±5.2	5.89±1.74	1.79±0.98	60.3±25.6	4.26±0.47

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雄】（ng eq./mL or g）					
組織	336 時間	672 時間	1008 時間	1344 時間	2016 時間
血漿	1.29±0.15	ND	ND	ND	ND
血液	3.07±0.21	2.50±0.15	2.06	2.07	0.664
大脳	3.14±0.40	2.64±0.18	2.51	2.24	1.24
小脳	3.06±0.21	1.71±0.09	1.43	0.960	0.906
延髄	3.94±0.23	2.57±0.18	1.92	1.76	1.23
脊髄	2.95±0.05	2.11±0.13	1.71	1.76	1.30
下垂体	16.5±2.2	5.97±5.23	7.74	4.89	ND
眼球	3.74±0.33	2.45±0.20	1.98	1.85	1.50
ハーダー腺	7.64±0.91	3.57±0.67	1.84	1.77	0.889
顎下腺	6.17±0.23	2.63±0.47	1.32	1.13	0.832
甲状腺	13.5±1.7	7.64±1.82	9.06	4.45	3.11
胸腺	7.35±0.17	4.47±0.64	2.77	2.40	2.11
心臓	5.30±0.30	2.95±0.32	1.79	1.50	0.871
肺	9.53±0.81	4.62±0.55	3.09	2.68	1.81
肝臓	20.8±2.9	6.43±0.98	2.41	1.95	1.05
腎臓	523±210	67.8±1.4	25.3	15.7	7.21
腎臓皮質	859±499	104±20	28.0	21.9	8.14
腎臓髄質	73.0±19.3	38.3±9.4	15.3	9.75	6.00
副腎	12.6±0.7	6.41±1.10	4.33	3.03	1.99

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雄】（ng eq./mL or g）					
組織	336 時間	672 時間	1008 時間	1344 時間	2016 時間
脾臓	19.7±1.7	8.86±0.39	4.61	4.51	2.45
膵臓	6.53±0.17	2.58±0.38	1.39	0.991	0.607
食道	3.94±0.28	2.16±0.39	1.36	1.17	0.900
胃	4.56±0.28	2.39±0.34	1.27	1.37	1.00
十二指腸	6.36±1.11	2.98±0.19	1.76	1.27	0.897
小腸	6.01±1.14	2.82±0.30	1.55	1.18	0.806
盲腸	6.99±0.04	3.22±0.23	1.34	1.20	0.754
大腸	4.90±1.10	2.56±0.44	1.11	1.25	0.723
腸間膜リンパ節	16.9±1.9	10.2±1.4	4.74	3.70	1.78
精巣上体	12.1±0.5	6.14±1.90	2.13	1.92	4.33
精巣	6.14±0.29	3.34±0.44	1.87	1.42	0.880
精嚢	8.14±0.37	3.28±0.58	1.51	1.48	0.766
前立腺	4.93±0.48	2.58±0.69	1.31	1.02	1.17
膀胱	6.13±1.03	2.93±0.31	2.02	1.54	1.16
白色脂肪	1.68±0.45	0.895±0.097	0.674	0.907	0.638
褐色脂肪	6.72±0.37	2.80±0.78	1.81	1.26	0.850
皮膚	4.17±0.25	2.35±0.40	1.69	1.74	1.22
筋肉	3.64±0.33	2.65±0.25	2.12	1.75	1.11
骨	3.82±0.82	1.27±0.16	1.08	0.732	0.591

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雄】（ng eq./mL or g）					
組織	336 時間	672 時間	1008 時間	1344 時間	2016 時間
骨髄	10.8±0.9	4.67±0.44	2.60	2.24	1.56
胃内容物	ND	ND	ND	ND	ND
十二指腸内容物	ND	ND	ND	ND	ND
小腸内容物	0.946±0.164	ND	ND	ND	ND
盲腸内容物	1.06±0.32	ND	ND	ND	ND
大腸内容物	0.895±0.031	ND	ND	ND	ND

* 0.0833～672 時間は 3 匹/時点、1008～2016 時間は 1 匹/時点
0.0833～672 時間は平均値±標準偏差（n=3）、1008～2016 時間は個別値（n=1）
ND：検出できず

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雌】（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
血漿	3891±135	1182±114	34.2±8.0	3.58±0.31	1.92±1.05
血液	2501±195	699±38	21.5±5.1	2.37±0.37	3.69±0.18
大脳	62.6±5.4	16.9±0.7	4.08±0.64	2.39±0.36	3.91±0.19
小脳	71.9±9.7	25.6±3.6	4.16±0.98	2.32±0.55	3.69±0.23
延髄	71.3±3.2	32.9±10.5	4.78±0.21	3.50±0.24	4.56±0.08
脊髄	142±50	52.5±4.6	7.27±2.63	3.04±0.54	3.21±0.16
下垂体	844±39	263±22	35.1±9.5	23.6±1.5	16.3±2.7
眼球	350±89	157±17	26.7±3.0	4.90±0.62	4.50±0.44
ハーダー腺	712±64	219±41	31.9±1.0	17.8±0.8	11.8±0.6
顎下腺	872±40	225±21	27.4±1.1	15.7±1.1	10.3±0.5
甲状腺	936±37	298±34	55.0±10.4	25.5±4.0	18.7±1.0
胸腺	382±15	137±6	21.2±3.4	15.5±0.5	12.1±1.0
心臓	748±57	246±39	14.3±2.0	8.10±2.86	7.32±0.57
肺	1426±48	560±48	110±9	23.9±1.1	13.1±0.2
肝臓	1788±237	1031±67	320±45	220±55	104±21
腎臓	13909±770	9879±432	6269±15	5108±570	1320±271
腎臓皮質	14206±69	12055±854	9254±468	8009±548	1997±331
腎臓髄質	21130±1546	7019±1776	2503±108	1297±419	220±57
副腎	634±31	218±23	34.1±3.9	20.6±1.3	19.3±0.8

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雌】（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
脾臓	550±15	217±9	61.8±3.2	49.0±4.2	30.2±1.7
膵臓	828±40	204±30	29.6±1.6	20.2±1.0	10.6±1.8
食道	1265±77	1040±954	432±587	44.4±19.6	8.07±1.34
胃	910±38	278±76	41.2±5.7	16.2±2.8	8.79±0.85
十二指腸	966±420	442±22	35.7±3.0	16.1±1.5	9.19±0.99
小腸	407±38	460±107	447±200	35.2±21.1	8.83±0.31
盲腸	550±11	126±17	46.4±19.8	57.7±16.5	11.0±0.7
大腸	832±373	205±49	33.9±5.2	46.7±15.6	9.14±0.40
腸間膜リンパ節	1102±38	354±46	75.9±17.3	53.9±12.6	33.3±4.9
子宮	1871±59	626±90	47.4±3.0	26.0±3.3	10.5±1.5
卵巣	1273±129	438±41	45.0±9.5	25.7±2.4	18.3±1.6
膀胱	10062±9474	922±423	112±42	15.7±3.8	8.24±0.14
白色脂肪	250±60	96.9±20.4	7.94±1.62	3.22±0.33	2.54±0.61
褐色脂肪	907±184	221±22	24.8±3.6	9.83±0.89	10.7±2.4
皮膚	1367±114	579±2	58.6±2.6	15.6±1.4	6.92±0.44
筋肉	367±52	110±34	8.83±2.50	5.03±0.53	4.56±0.28
骨	411±110	130±22	21.2±3.2	13.3±3.8	5.35±1.36
骨髄	397±32	127±14	39.7±5.8	33.5±1.1	18.4±3.5
胃内容物	12.0±5.7	38.3±36.0	37.8±43.7	73.9±118.8	ND

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雌】（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
十二指腸内容物	83.8±46.4	58.0±19.4	1.97±0.46	ND	ND
小腸内容物	140±19	1058±195	1587±118	86.5±52.6	5.97±2.24
盲腸内容物	13.6±2.2	4.45±0.93	1.38±0.45	331±276	9.58±2.01
大腸内容物	18.1±3.7	5.46±0.79	0.528±0.475	186±17	5.50±4.25

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雌】（ng eq./mL or g）					
組織	336 時間	672 時間	1008 時間	1344 時間	2016 時間
血漿	1.21±0.02	ND	ND	ND	ND
血液	3.22±0.35	3.06±0.17	2.30	1.88	ND
大脳	3.27±0.20	2.88±0.28	2.02	1.54	1.15
小脳	3.17±0.03	2.14±0.33	1.46	0.993	ND
延髄	3.96±0.19	3.09±0.19	2.23	1.66	1.29
脊髄	3.04±0.08	2.51±0.41	1.94	1.58	1.13
下垂体	10.9±1.2	5.01±0.41	5.03	ND	ND
眼球	3.85±0.56	2.85±0.51	2.22	1.78	1.64
ハーダー腺	8.22±1.05	3.75±0.28	1.82	1.28	ND
顎下腺	6.38±0.39	2.70±0.49	1.51	1.01	ND
甲状腺	14.1±0.6	8.41±1.72	6.53	ND	ND
胸腺	7.80±0.49	3.92±0.52	2.71	2.90	2.65
心臓	5.94±0.09	3.41±0.63	2.00	1.27	0.780
肺	8.08±0.90	4.30±0.55	2.75	1.99	1.41
肝臓	33.4±4.9	8.45±1.30	2.87	2.29	1.05
腎臓	416±213	82.9±28.3	25.8	17.7	7.04
腎臓皮質	684±355	126±48	34.0	22.3	7.20
腎臓髄質	124±67	39.9±18.8	22.3	13.8	8.03
副腎	12.0±1.7	6.41±0.33	4.18	2.23	1.63

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雌】（ng eq./mL or g）					
組織	336 時間	672 時間	1008 時間	1344 時間	2016 時間
脾臓	15.5±0.6	7.47±0.66	4.94	3.23	1.91
膵臓	5.92±0.70	2.89±0.58	1.16	1.13	ND
食道	4.58±0.52	2.36±0.21	1.43	0.996	ND
胃	4.76±0.43	2.48±0.46	1.57	1.13	ND
十二指腸	5.86±0.81	2.69±0.10	1.58	0.934	0.727
小腸	5.47±0.75	2.85±0.40	1.69	1.06	0.750
盲腸	6.23±0.95	2.70±0.31	1.35	1.11	ND
大腸	5.02±0.32	2.59±0.25	1.60	0.983	ND
腸間膜リンパ節	19.7±2.3	10.9±2.8	4.19	3.89	2.07
子宮	8.18±0.40	3.89±1.20	2.11	1.40	1.09
卵巣	9.54±0.71	4.65±1.13	3.24	2.33	1.56
膀胱	6.21±0.54	2.47±0.48	2.55	1.72	1.09
白色脂肪	1.61±0.21	1.01±0.11	0.637	0.766	ND
褐色脂肪	6.81±1.53	2.90±0.44	1.32	1.15	ND
皮膚	3.73±0.43	1.85±0.32	1.53	1.24	0.899
筋肉	4.08±0.52	3.26±0.50	2.04	1.71	1.07
骨	2.62±0.44	1.76±0.39	1.19	ND	ND
骨髄	10.2±1.3	4.12±0.22	3.63	1.66	ND
胃内容物	ND	ND	ND	ND	ND

2.6.5.5 B　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度【雌】（ng eq./mL or g）					
組織	336 時間	672 時間	1008 時間	1344 時間	2016 時間
十二指腸内容物	ND	ND	ND	ND	ND
小腸内容物	0.888±0.075	ND	ND	ND	ND
盲腸内容物	2.12±0.35	ND	ND	ND	ND
大腸内容物	1.42±0.22	ND	ND	ND	ND
試験番号	[redacted]-094				
記載箇所	4.2.2.3-1				

* 0.0833～672 時間は 3 匹/時点、1008～2016 時間は 1 匹/時点
0.0833～672 時間は平均値±標準偏差（n=3）、1008～2016 時間は個別値（n=1）
ND：検出できず

2.6.5.5 C　薬物動態試験：分布

単回投与後の組織内濃度　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD、アルビノ）					
性別（雄/雌）、動物数	雄、6 匹					
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液					
投与方法	静脈内					
投与量	1 mg/kg					
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol					
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC（QWBA）					
組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）						
組織	0.0833 時間	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間	168 時間
血液	2790	636	221	ND	ND	ND
脳内血液	3607	666	238	ND	ND	ND
大脳	54.1	18.5	ND	ND	ND	ND
小脳	96.7	18.0	ND	ND	ND	ND
脳幹	57.0	16.7	ND	ND	ND	ND
脊髄	58.3	22.7	ND	ND	ND	ND
下垂体	970	193	93.6	36.7	30.4	ND
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	582	166	78.3	28.4	16.7	ND
顎下腺	1260	212	82.6	22.5	20.1	ND
甲状腺	972	300	115	42.9	35.9	ND

2.6.5.5 C　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）						
組織	0.0833 時間	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間	168 時間
胸腺	594	115	49.0	34.4	21.6	ND
心臓	1307	284	117	15.3	ND	ND
肺	3017	618	176	63.4	21.2	ND
肝臓	1906	919	390	270	189	48.2
腎臓	10084	4185	4184	3709	3551	538
腎臓皮質	8128	5704	8323	7338	8598	1232
腎臓髄質	9703	1606	749	134	69.7	19.9
副腎	1682	364	147	21.3	21.5	ND
脾臓	738	159	115	46.8	66.7	ND
膵臓	900	186	105	36.9	41.9	ND
精巣上体	478	218	56.2	ND	ND	ND
精巣	228	200	68.0	15.5	ND	ND
前立腺	864	78.1	74.6	ND	ND	ND
白色脂肪	295	57.0	38.5	ND	ND	ND
褐色脂肪	843	202	91.5	19.4	ND	ND
皮膚	470	242	72.6	19.2	ND	ND
骨格筋	438	76.5	49.6	ND	ND	ND
骨	205	656	42.6	21.3	ND	ND
骨髄	515	127	63.2	24.1	27.7	ND
試験番号	[redacted]-087					
記載箇所	4.2.2.3-2					

n=1、ND：検出できず（＜15 ng eq./mL or g）　　※ARGM は概要表には示さなかった。

2.6.5.5 D　薬物動態試験：分布

反復投与後の組織内分布（最終投与後）　　**被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）				
性別（雄/雌）、動物数	雄、15 匹				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	1 mg/kg				
投与期間	1 日 1 回 7 日間（ジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間）				
放射性核種/比放射能	^{14}C/3.54 GBq/mmol				
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC（組織摘出法）				
組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
血漿	3803±305	998±221	21.2±10.6	1.99±0.20	1.70±0.26
血液	2448±176	665±154	14.0±6.8	1.78±0.12	2.97±0.27
大脳	52.0±12.1	16.4±5.3	2.99±0.21	2.49±0.11	3.14±0.08
小脳	68.8±14.7	18.1±2.8	3.74±0.47	2.59±0.55	3.24±0.56
脊髄	166±31	46.8±2.5	4.91±0.22	2.64±0.55	2.56±0.53
下垂体	676±39	198±45	27.6±2.4	29.0±4.4	18.2±0.4
眼球	447±79	171±20	20.8±3.7	7.30±0.57	4.28±0.62
心臓	799±91	212±49	12.3±3.6	7.22±1.03	5.95±0.33
肺	1462±114	528±92	102±15	38.8±1.2	17.9±1.8
肝臓	1682±398	1031±210	368±29	293±64	47.2±2.5

2.6.5.5 D　薬物動態試験：分布（続き）

反復投与後の組織内分布（最終投与後）　　被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
腎臓	17509±1758	10279±1415	7223±711	6356±319	1563±270
腎臓皮質	15585±614	11449±2719	10389±1293	9711±191	1890±231
腎臓髄質	22959±4375	7419±701	2114±449	2460±369	479±102
脾臓	548±48	191±34	62.5±7.1	58.2±2.9	33.4±2.6
精巣上体	969±430	308±42	37.0±11.2	21.3±6.4	13.8±5.3
精巣	339±13	197±52	17.2±6.7	9.15±1.53	7.03±0.56

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.5 D　薬物動態試験：分布（続き）

反復投与後の組織内分布（最終投与後）　　被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

T/P 比					
組織	0.0833 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	168 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
血液	0.644	0.656	0.660	0.894	1.75
大脳	0.0137	0.0164	0.141	1.25	1.85
小脳	0.0181	0.0181	0.176	1.30	1.91
脊髄	0.0436	0.0469	0.232	1.33	1.51
下垂体	0.178	0.198	1.30	14.6	10.7
眼球	0.118	0.171	0.981	3.67	2.52
心臓	0.210	0.212	0.580	3.63	3.50
肺	0.384	0.529	4.81	19.5	10.5
肝臓	0.442	1.03	17.4	147	27.8
腎臓	4.60	10.3	341	3194	919
腎臓皮質	4.10	11.5	490	4880	1112
腎臓髄質	6.04	7.43	99.7	1236	282
脾臓	0.144	0.191	2.95	29.2	19.6
精巣上体	0.255	0.309	1.75	10.7	8.12
精巣	0.0891	0.197	0.811	4.60	4.14
試験番号	[redacted]-122				
記載箇所	4.2.2.1-1				

T/P 比：血漿中放射能濃度に対する組織内放射能濃度の比

2.6.5.5 E　薬物動態試験：分布

単回投与後の組織内濃度　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（Iar：Long-Evans）					
性別（雄/雌）、動物数	雄、6 匹					
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液					
投与方法	静脈内					
投与量	1 mg/kg					
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol					
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC（QWBA）					
組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）						
組織	1 時間	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血液	189	ND	ND	ND	ND	ND
脳内血液	169	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳幹	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脊髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	92.4	24.8	22.3	ND	ND	ND
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	51.8	30.9	20.8	20.9	ND	ND
甲状腺	81.6	51.1	23.1	ND	ND	ND
肝臓	378	310	260	109	35.0	ND

2.6.5.5 E　薬物動態試験：分布（続き）

単回投与後の組織内濃度　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

組織内放射能濃度（ng eq./mL or g）						
組織	1 時間	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
腎臓	3225	5011	2508	1366	548	142
腎臓皮質	5094	10758	4444	2943	1119	275
腎臓髄質	994	142	78.5	35.4	23.8	17.3
副腎	87.5	20.2	ND	ND	ND	ND
脾臓	95.9	62.1	59.8	39.6	29.3	ND
膵臓	114	43.8	15.2	ND	ND	ND
精巣上体	99.1	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	49.6	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	52.9	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚（白色部）	165	56.4	25.4	15.5	ND	ND
皮膚（有色部）	83.6	42.7	15.6	15.5	ND	ND
試験番号	[redacted]-088					
記載箇所	4.2.2.3-3					

n=1、ND：検出できず（＜15 ng eq./mL or g）　　※ARGM は概要表には示さなかった。

2.6.5.5 F　薬物動態試験：分布

単回投与後の脳及び神経組織への移行性　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）					ラット（SD）	
性別（雄/雌）、動物数	雄、10 匹					雄、6 匹	
給餌	非絶食					非絶食	
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液					生理食塩液/溶液	
投与方法	静脈内					静脈内	
投与量	1 mg/kg					3 mg/kg	
試料	血漿、脳、脳脊髄液、脊髄、坐骨神経					血漿、脳	
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS					ジフェリケファリン/LC-MS/MS	
投与後の採取時点（時間）	ジフェリケファリン濃度（ng/mL or ng/g）					ジフェリケファリン濃度（ng/mL or ng/g）	
	血漿	脳	脳脊髄液	脊髄	坐骨神経	血漿	脳
0.25	2250	BLQ （NC）	7.49 （0.0033）	29.5 （0.0131）	122.00 （0.0542）	－	－
0.5	1278	BLQ （NC）	8.25 （0.0065）	34.3 （0.0268）	79.50 （0.0622）	2520	59.9 （0.0221）
1	302	BLQ （NC）	9.58 （0.0318）	18.6 （0.0618）	78.95 （0.262）	658	12.2 （0.0187）
2	45.9	BLQ （NC）	5.23 （0.1141）	3.2 （0.0700）	63.50 （1.385）	－	－
3	－	－	－	－	－	20.8	5.32 （0.253）
4	BLQ	BLQ （NC）	BLQ （NC）	21.6 （NC）	39.03 （NC）	－	－
試験番号	CR845-DMPK212					CR845-DMPK016	
記載箇所	4.2.2.1-4					4.2.2.1-3	

平均値（n=2）、血漿及び脳脊髄液は ng/mL、脳、脊髄及び坐骨神経は ng/g、（　）は血漿中濃度に対する組織中濃度比
BLQ：定量限界未満（血漿及び脳脊髄液：2 ng/mL、脳、脊髄及び坐骨神経：0.5 ng/mL）、NC：算出できず、－：該当せず

2.6.5.6 A　薬物動態試験：たん白結合

血漿たん白結合（*in vitro*）　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

試験系	ラット（SD）、サル（カニクイザル）及びヒト血漿		
試験方法	血漿に ^{14}C-ジフェリケファリンを終濃度 1 又は 10 μmol/L となるように添加し、超遠心法により評価した。		
結果	動物種	^{14}C-ジフェリケファリン濃度（μmol/L）	血漿たん白結合率（%）
	ラット	1	20.9±1.9
		10	21.3±2.2
	サル	1	18.7±2.7
		10	17.7±2.3
	ヒト	1	18.3±1.9
		10	16.7±1.2
試験番号	[redacted]-124		
記載箇所	4.2.2.3-4		

数値は平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.6 B　薬物動態試験：たん白結合

血漿たん白結合（*in vivo*）　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

動物種	サル（カニクイザル）	
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液	
投与方法	静脈内	
投与量	1 mg/kg	
試料	血漿	
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol	
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC	
結果	投与後の採血時間（時間）	血漿たん白結合率（%）
	0.5	17.3±1.4
	2	17.8±2.0
試験番号	[redacted]-089	
記載箇所	4.2.2.1-2	

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.7 A　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

胎盤通過性　　被験物質：ジフェリケファリン

動物種	ラット（SD）					
性別（雄/雌）、動物数	雌、3 匹/群					
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液					
投与方法	静脈内					
投与量	0.6 mg/kg		2.5 mg/kg		10 mg/kg	
投与期間	1 日 1 回妊娠 7 日から 20 日までの期間					
試料	血漿					
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS					
妊娠後 20 日における母動物及び胎児血漿中濃度	ジフェリケファリン濃度（ng/mL）					
	母動物	胎児	母動物	胎児	母動物	胎児
	928±347	23.4±14.7 （0.025）	4353±541	116±13.7 （0.027）	14717±5907	369±238 （0.025）
試験番号	CR845-TOX077					
記載箇所	4.2.3.5.3-1					

平均値±標準偏差（n=3）
母動物血漿は投与後約 30 分に採取、胎児血漿は母動物への投与後 35～43 分に採取
（　）は母動物血漿中濃度に対する胎児血漿中濃度比

2.6.5.8 A　薬物動態試験：その他分布試験

血球移行（*in vivo*）　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

動物種	ラット（SD）		
性別（雄/雌）、動物数	雌雄、3 匹/群		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	1 mg/kg		
試料	血液、血漿		
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol		
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC		
結果	投与後の採血時点（時間）	血球分配率（%）	
		雄	雌
	0.0833	4.5±7.1	3.8±4.7
	0.5	3.7±3.0	0.9±1.6
	2	5.5±1.2	2.7±1.9
	24	33.1±6.7	11.7±9.4
	168	61.2±0.9	68.6±16.1
	336	75.1±1.1	77.3±2.2
	672	NC	NC
試験番号	[redacted]-094		
記載箇所	4.2.2.3-1		

平均値±標準偏差（n=3）、NC：算出できず

2.6.5.8 B　薬物動態試験：その他分布試験

血球移行（*in vivo*）　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

動物種	サル（カニクイザル）	
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液	
投与方法	静脈内	
投与量	1 mg/kg	
試料	血液、血漿	
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol	
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC	
結果	投与後の採血時点（時間）	血球分配率（%）
	0（投与終了直前）	0.0±0.0
	0.0833	1.7±2.3
	0.5	0.3±0.6
	1	0.5±0.9
	2	1.0±1.7
	4	0.3±0.6
	8	1.5±2.0
	24	6.9±3.0
	96	24.0±7.6
	168	35.7±12.1
試験番号	[redacted]-089	
記載箇所	4.2.2.1-2	

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.9 A　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

単回投与後の血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）				
性別（雄/雌）、動物数	雄、1 又は 3 匹				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	1 mg/kg				
試料	血漿、肝臓、腎臓、尿、糞				
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol				
定量（対象）物質/定量法	放射能/Radio-HPLC				
結果	化合物名	保持時間（分）	血漿中濃度（ng or ng eq./mL）		
			投与後の時間（時間）		
			0.0833	0.5	1
	血漿中総放射能（総放射能（%））		3384（100.0）	840（100.0）	214（100.0）
	RPM-1	21.2	trace（－）	ND（－）	ND（－）
	ジフェリケファリン	22.3-22.4	3166（93.6）	787（93.7）	193（90.2）
	RPM-2	29.1	ND（－）	trace（－）	ND（－）
	RPM-3	29.4	ND（－）	ND（－）	trace（－）
	その他	－	176（5.2）	41.2（4.9）	14.8（6.9）

n=1
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、その他：非抽出物、－：該当せず
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 A　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

	化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）		
			投与後の時間（時間）		
			0.0833	0.5	1
	肝臓中総放射能（総放射能（%））		1768（100.0）	1482（100.0）	743（100.0）
	RLM-1	18.3	ND（－）	ND（－）	trace（－）
	RLM-2	19.7	ND（－）	ND（－）	trace（－）
	RLM-3	20.2-20.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RLM-4	21.5	ND（－）	ND（－）	14.2（1.9）
	RLM-5	21.6-21.9	ND（－）	trace（－）	trace（－）
結果	RLM-6	22.2-22.3	trace（－）	27.8（1.9）	ND（－）
	ジフェリケファリン	22.6-23.2	1204（68.1）	968（65.3）	429（57.7）
	RLM-7	24.0-24.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RLM-8	24.9-25.6	52.0（2.9）	32.3（2.2）	17.9（2.4）
	RLM-9	26.1	ND（－）	trace（－）	ND（－）
	RLM-10	26.8-27.3	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RLM-11	27.5-28.2	17.8（1.0）	trace（－）	trace（－）
	RLM-12	29.4-29.5	42.4（2.4）	24.5（1.7）	35.8（4.8）
	RLM-13	29.7	ND（－）	trace（－）	ND（－）
	その他	－	400（22.6）	369（24.9）	217（29.2）

n=1
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、その他：非抽出物、－：該当せず
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 A　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

	化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）		
			投与後の時間（時間）		
			0.0833	0.5	1
結果	腎臓中総放射能（総放射能（%））		14444（100.0）	8869（100.0）	6049（100.0）
	RKM-1	21.0-21.2	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RKM-2	21.5	trace（－）	ND（－）	ND（－）
	ジフェリケファリン	22.4-22.5	10325（71.5）	6406（72.2）	4092（67.6）
	RKM-3	23.5	ND（－）	trace（－）	ND（－）
	RKM-4	24.1-24.3	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RKM-5	24.7-24.8	405（2.8）	253（2.9）	177（2.9）
	RKM-6	25.9	trace（－）	trace（－）	49.2（0.8）
	RKM-7	27.0	184（1.3）	trace（－）	78.7（1.3）
	RKM-8	27.3	ND（－）	trace（－）	ND（－）
	RKM-9	29.1-29.2	1030（7.1）	667（7.5）	438（7.2）
	RKM-10	30.1	ND（－）	trace（－）	ND（－）
	その他	－	2181（15.1）	1197（13.5）	1131（18.7）

n=1
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、その他：非抽出物、－：該当せず
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 A　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

	化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%）			
			投与後の時間（時間）			
			0-4	4-8	8-24	0-24
	尿中総放射能（総放射能（%））		49.8±18.0 （100.0）	2.8±1.5 （100.0）	1.6±0.4 （100.0）	54.2±16.4 （100.0）
	RUM-1	13.3	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	RUM-2	21.5-21.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）
結果	ジフェリケファリン	22.3-22.6	48.6±17.6 （97.6）	2.6±1.5 （92.9）	1.4±0.4 （87.5）	52.5±15.9 （96.9）
	RUM-3	23.2-23.6	trace（－）	ND（－）	trace（－）	trace（－）
	RUM-4	23.8-24.4	ND（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RUM-5	24.5-24.9	ND（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RUM-6	25.6-25.7	ND（－）	ND（－）	trace（－）	trace（－）
	RUM-7	26.0	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	RUM-8	27.5	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	RUM-9	29.2-29.4	0.6±0.3（1.2）	0.2±0.1（7.1）	0.1±0.1（6.3）	0.9±0.4（1.7）
	RUM-10	29.8-30.2	ND（－）	trace（－）	trace（－）	trace（－）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 A　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

結果	化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%） 投与後の時間（時間） 0-24
	糞中総放射能（総放射能（%））		32.1±14.3（100.0）
	RFM-1	19.7	ND（－）
	RFM-2	21.2-21.3	trace（－）
	ジフェリケファリン	22.4	23.8±12.3（74.1）
	RFM-3	23.3-23.6	trace（－）
	RFM-4	24.6-25.0	0.7±0.1（2.2）
	RFM-5	25.7-25.8	0.2±0.2（0.6）
	RFM-6	26.9-27.0	trace（－）
	RFM-7	27.2-27.3	trace（－）
	RFM-8	27.8	trace（－）
	RFM-9	29.2-29.4	1.9±0.4（5.9）
	その他	－	4.8±1.6（15.0）
試験番号	[redacted]-082		
記載箇所	4.2.2.2-1		

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 B　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

単回投与後の尿及び糞中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）					
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹					
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液					
投与方法	静脈内					
投与量	1 mg/kg					
試料	尿、糞					
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol					
定量（対象）物質/定量法	放射能/ Radio-HPLC					
結果	化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%） 投与後の時間（時間）			
			0-1	1-2	2-4	0-4
	尿中総放射能（総放射能（%））		61.9±8.7 （100.0）	5.0±1.8 （100.0）	2.3±1.6 （100.0）	69.2±7.8 （100.0）
	RUM-1	21.5-21.7	trace（－）	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RUM-2	22.0	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	ジフェリケファリン	22.6-22.8	60.3±8.7（97.4）	4.8±1.8（96.0）	2.1±1.5（91.3）	67.2±7.8（97.1）
	RUM-3	23.5-24.1	trace（－）	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RUM-4	24.9-25.0	ND（－）	ND（－）	trace（－）	trace（－）
	RUM-5	25.0	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	RUM-6	29.2-29.3	0.6±0.5（1.0）	0.1±0.1（2.0）	0.1±0.1（4.3）	0.7±0.6（1.0）
	RUM-7	29.4-29.7	ND（－）	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RUM-8	30.4	ND（－）	ND（－）	ND（－）	ND（－）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 B　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の尿及び糞中代謝物組成　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

	化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%） 投与後の時間（時間） 0-24
結果	糞中総放射能（総放射能（%））		18.0±4.8（100.0）
	RFM-1	19.8	ND（－）
	RFM-2	21.4-21.5	trace（－）
	RFM-3	22.0	ND（－）
	ジフェリケファリン	22.6	11.5±4.1（63.9）
	RFM-4	24.0-24.2	trace（－）
	RFM-5	24.4	ND（－）
	RFM-6	24.9	0.8±0.3（4.4）
	RFM-7	25.9-26.0	trace（－）
	RFM-8	27.1	ND（－）
	RFM-9	27.3-27.4	trace（－）
	RFM-10	28.1-28.2	trace（－）
	RFM-11	29.2-29.3	1.4±0.2（7.8）
	その他	－	3.4±0.4（18.9）
試験番号	[redacted]-085		
記載箇所	4.2.2.4-7		

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず
その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 C　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

単回投与後の胆汁中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）				
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	1 mg/kg				
試料	胆汁				
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol				
定量（対象）物質/定量法	放射能/ Radio-HPLC				
結果	化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%） 投与後の時間（時間）		
			0-2	2-4	0-4
	胆汁中総放射能（総放射能（%））		10.7±2.2（100.0）	1.4±0.6（100.0）	12.1±2.7（100.0）
	RBM-1	19.8	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	RBM-2	21.2-21.6	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	ジフェリケファリン	22.3-22.7	9.4±2.1（87.9）	1.1±0.5（78.6）	10.5±2.5（86.8）
	RBM-3	23.7	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	RBM-4	24.2-24.4	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RBM-5	24.7-24.8	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RBM-6	25.1	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RBM-7	29.2-29.3	0.9±0.5（8.4）	0.1±0.1（7.1）	1.0±0.4（8.3）
	RBM-8	33.1	ND（－）	ND（－）	ND（－）
試験番号	[redacted]-086				
記載箇所	4.2.2.4-8				

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 D　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

単回投与後の血漿、肝臓及び腎臓中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）			
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	1 mg/kg			
試料	血漿、肝臓、腎臓			
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol			
定量（対象）物質/定量法	放射能/ Radio-HPLC			
結果	化合物名	保持時間（分）	血漿中濃度（ng or ng eq./mL）	
			投与後の時間（時間）	
			0.5	2
	血漿中総放射能（総放射能（%））		919±26（100.0）	41.8±8.0（100.0）
	RPM-1	21.1-21.2	trace（－）	ND（－）
	ジフェリケファリン	22.1-22.2	795±31（86.5）	31.7±6.1（75.8）
	RPM-2	28.8-28.9	15.2±1.5（1.7）	ND（－）
	その他	－	102±7（11.1）	8.44±1.70（20.2）

平均値±標準偏差（n=3）、ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず、その他：非抽出物、（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 D　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、肝臓及び腎臓中代謝物組成　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

	化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）	
			投与後の時間（時間）	
			0.5	2
	肝臓中総放射能（総放射能（%））		922±49（100.0）	420±41（100.0）
	RLM-1	17.7	ND（－）	ND（－）
	RLM-2	19.1	ND（－）	ND（－）
	RLM-3	19.6-19.7	6.89±6.22（0.7）	trace（－）
	RLM-4	20.8-20.9	15.5±6.3（1.7）	trace（－）
	RLM-5	21.1-21.3	trace（－）	trace（－）
結果	ジフェリケファリン	21.9-22.1	662±37（71.8）	289±28（68.8）
	RLM-6	23.5	ND（－）	ND（－）
	RLM-7	24.1-24.2	6.69±5.84（0.7）	ND（－）
	RLM-8	24.3-24.5	trace（－）	trace（－）
	RLM-9	26.0	ND（－）	ND（－）
	RLM-10	26.7-26.9	trace（－）	ND（－）
	RLM-11	28.8-28.9	50.3±5.4（5.5）	27.7±10.5（6.6）
	RLM-12	29.4-29.5	ND（－）	trace（－）
	RLM-13	31.0	ND（－）	ND（－）
	その他	－	158±10（17.1）	79.5±4.6（18.9）

平均値±標準偏差（n=3）、ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず、その他：非抽出物、（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 D　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、肝臓及び腎臓中代謝物組成　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

	化合物名	保持時間（分）	組織内濃度（ng or ng eq./g）		
			投与後の時間（時間）		
			0.5	2	24
結果	腎臓中総放射能（総放射能（%））		9261±913（100.0）	7667±512（100.0）	5618±1138（100.0）
	RKM-1	21.0-21.3	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RKM-2	21.6-21.7	ND（－）	ND（－）	trace（－）
	ジフェリケファリン	22.2-22.4	6551±635（70.7）	5356±335（69.9）	3751±716（66.8）
	RKM-3	23.2-23.4	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RKM-4	23.8-24.0	127±16（1.4）	102±4（1.3）	81.9±7.6（1.5）
	RKM-5	24.4-24.6	559±41（6.0）	496±12（6.5）	333±93（5.9）
	RKM-6	25.4-25.7	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RKM-7	25.9-26.5	trace（－）	ND（－）	trace（－）
	RKM-8	26.7-27.0	58.5±54.2（0.6）	trace（－）	68.8±15.0（1.2）
	RKM-9	27.1-27.5	trace（－）	trace（－）	trace（－）
	RKM-10	27.7-28.1	trace（－）	trace（－）	ND（－）
	RKM-11	28.8-29.0	344±34（3.7）	341±38（4.4）	316±71（5.6）
	RKM-12	29.5	ND（－）	ND（－）	ND（－）
	その他	－	1437±254（15.5）	1125±174（14.7）	926±221（16.5）
試験番号	[redacted]-094				
記載箇所	4.2.2.3-1				

平均値±標準偏差（n=3）、ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず、その他：非抽出物、（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 E　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

反復投与後のグリシン抱合体の腎臓中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン、^{14}C-ジフェリケファリン

動物種	ラット（SD）			
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	1 mg/kg			
投与期間	1 日 1 回 7 日間（ジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 日間）			
試料	腎臓			
放射性核種/比放射能	^{14}C/3.54 GBq/mmol			
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン、グリシン抱合体、^{14}C-ジフェリケファリン/LC-MS/MS			
結果	採取時点（時間）	濃度（μg/g）		
		ジフェリケファリン	グリシン抱合体	^{14}C-ジフェリケファリン
	0.0833	14.33±1.29	1.021±0.088	9.361±0.908
	0.5	13.91±1.45	0.8320±0.0331	5.538±0.740
	2	13.95±2.86	0.8656±0.2027	4.185±0.852
	24	10.56±0.74	0.7343±0.0759	3.460±0.313
	168	2.247±0.361	0.1569±0.0416	0.6345±0.1036
試験番号	[redacted]-122			
記載箇所	4.2.2.1-1			

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.9 F　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

反復投与後のグリシン抱合体の血漿及び腎臓中濃度　　被験物質：ジフェリケファリン

動物種	ラット（SD）			
性別（雄/雌）、動物数	雌雄、各 8 匹			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	25 mg/kg			
投与期間	1 日 1 回 26 週間			
試料	血漿、腎臓			
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン、グリシン抱合体/LC-MS/MS			
グリシン抱合体の PK パラメータ				
	初回投与（Day 0）		最終投与（Day 181）	
性別	雄	雌	雄	雌
C_{max}（ng/mL）	4.719	2.800	10.99	1.330
T_{max}（h）	0.500	0.500	2.000	0.500
T_{last}（h）	24.000	24.000	168.000	168.000
AUC_{last}（ng·h/mL）	14.47	9.972	90.73	25.86
AUC_{inf}（ng·h/mL）	16.48	11.71	101.5	34.95
AUC_{24}（ng·h/mL）	14.47	9.972	50.94	8.961
$T_{1/2}$（h）	7.064	6.857	65.293	95.254
V_z（mL/kg）	15460000	21120000	23200000	98310000
CL/F（mL/h/kg）	1517000	2135000	246300	715400
MRT（h）	8.983	10.397	58.685	118.794

平均値（n=4/時点）、T_{max} 及び T_{last} は実測値

2.6.5.9 F　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

反復投与後のグリシン抱合体の血漿及び腎臓中濃度　　**被験物質：ジフェリケファリン**

血漿中ジフェリケファリンの AUC_{inf} に対するグリシン抱合体の AUC_{inf} の割合				
	初回投与（Day 0）		最終投与（Day 181）	
性別	雄	雌	雄	雌
ジフェリケファリン AUC_{inf}（ng·h/mL）	58190	51860	141700	55110
グリシン抱合体 AUC_{inf}（ng·h/mL）	16.48	11.71	101.5	34.95
AUC_{inf} の割合（%）	0.03	0.02	0.07	0.06
最終投与後 168 時間のジフェリケファリン及びグリシン抱合体の平均腎臓中濃度及びその割合*				
ジフェリケファリン 平均腎臓中濃度（μg/g）	－	－	189.9±140.0	－
グリシン抱合体 平均腎臓中濃度（μg/g）	－	－	34.46±22.61	－
ジフェリケファリンに対するグリシン抱合体の 平均腎臓中濃度の割合（%）	－	－	18.15	－
試験番号	[redacted]-132			
記載箇所	4.2.2.4-10			

*平均値±標準偏差（n=8）
－：該当せず

2.6.5.9 G　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

単回投与後の血漿、尿及び糞中代謝物組成　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	サル（カニクイザル）			
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	1 mg/kg			
試料	血漿、尿、糞			
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol			
定量（対象）物質/定量法	放射能/ Radio-HPLC			
結果	化合物名	保持時間（分）	血漿中濃度（ng or ng eq./mL） 投与後の時間（時間）	
			0.5	2
	総放射能濃度（総放射能（%））		2654±259（100.0）	819±19（100.0）
	MPM-1	15.6	ND（－）	ND（－）
	MPM-2	18.3	ND（－）	ND（－）
	MPM-3	21.2-21.4	45.8±39.7（1.7）	13.2±16.4（1.6）
	MPM-4	21.8-21.9	ND（－）	trace（－）
	ジフェリケファリン	22.5	1971±188（74.3）	603±24（73.6）
	MPM-5	23.5	ND（－）	ND（－）
	MPM-6	23.7-24.2	trace（－）	trace（－）
	MPM-7	24.1	ND（－）	ND（－）
	MPM-8	25.0	ND（－）	ND（－）
	MPM-9	25.6	ND（－）	ND（－）
	MPM-10	29.2-29.4	172±12（6.5）	48.9±9.4（6.0）
	MPM-11	29.8-29.9	ND（－）	ND（－）
	その他	－	412±41（15.5）	133±20（16.2）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず、その他：非抽出物、（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 G　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、尿及び糞中代謝物組成　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

	化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%） 投与後の時間（時間） 0-72
結果	尿中総放射能（総放射能（%））		56.6±18.6（100.0）
	MUM-1	13.1-13.2	2.9±2.6（5.1）
	MUM-2	15.8	ND（－）
	MUM-3	17.9	ND（－）
	MUM-4	18.4	ND（－）
	MUM-5	18.8	ND（－）
	MUM-6	21.1	ND（－）
	MUM-7	21.6-21.7	trace（－）
	MUM-8	22.1-22.2	trace（－）
	ジフェリケファリン	22.7	47.0±16.3（83.0）
	MUM-9	24.0-24.5	trace（－）
	MUM-10	24.5	ND（－）
	MUM-11	24.9-25.1	trace（－）
	MUM-12	25.5	ND（－）
	MUM-13	26.1-26.2	trace（－）
	MUM-14	27.0-27.1	trace（－）
	MUM-15	27.5	ND（－）
	MUM-16	29.3	4.1±0.4（7.2）

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.9 G　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

単回投与後の血漿、尿及び糞中代謝物組成　　被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン

	化合物名	保持時間（分）	排泄率（投与量に対する%） 投与後の時間（時間） 0-120
結果	糞中総放射能（総放射能（%））		11.0±3.8（100.0）
	MFM-1	9.3	ND（－）
	MFM-2	15.1	0.1±0.1（0.9）
	MFM-3	15.8	ND（－）
	MFM-4	16.1	ND（－）
	MFM-5	17.2	trace（－）
	MFM-6	17.8	trace（－）
	MFM-7	18.2	ND（－）
	MFM-8	18.8-19.1	trace（－）
	MFM-9	19.9-20.0	trace（－）
	MFM-10	20.9	0.4±0.2（3.6）
	ジフェリケファリン	22.0-22.1	3.7±1.5（33.6）
	MFM-11	23.3	trace（－）
	MFM-12	23.9	ND（－）
	MFM-13	24.4	0.1±0.1（0.9）
	MFM-14	25.0	ND（－）
	MFM-15	25.4-25.5	0.1±0.1（0.9）
	MFM-16	25.8	ND（－）
	MFM-17	26.4-26.5	trace（－）
	MFM-18	27.0-27.1	0.2±0.2（1.8）
	MFM-19	27.4	ND（－）
	MFM-20	27.6-28.0	trace（－）
	MFM-21	28.8-28.9	1.8±0.7（16.4）
	その他	－	3.9±1.2（35.5）
試験番号	[redacted]-089		
記載箇所	4.2.2.1-2		

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出できず、trace：面積値 100～500 cpm、－：該当せず、その他：非抽出物
（　）：総放射能に対する割合（%）

2.6.5.10 A　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

凍結肝細胞を用いた代謝安定性　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

試験系	ラット（SD）、サル（カニクイザル）及びヒト凍結肝細胞			
試験方法	雄性ラット、雄性サル及び男女混合ヒト凍結肝細胞を用いて、^{14}C-ジフェリケファリン（4 μmol/L）を 37℃で 240 分間反応させたときの代謝安定性を評価した。			
放射性核種/比放射能	^{14}C/3.54 GBq/mmol			
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC			
結果	反応時間（分）	^{14}C-ジフェリケファリンの残存率（%）		
	動物種	ラット	サル	ヒト
	0	100	100	100
	60	97.9	104	101
	120	99.4	105	104
	240	102	108	107
試験番号	[redacted]-127			
記載箇所	4.2.2.4-1			

平均値（n=2）

2.6.5.10 B　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

凍結肝細胞における代謝物同定　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	ラット（SD）、イヌ（ビーグル）、サル（カニクイザル）及びヒトの凍結肝細胞
試験方法	ラット、イヌ、サル及びヒト凍結肝細胞（雌雄又は男女、プール）を用いて、ジフェリケファリン（10 μmol/L）を 37℃で 120 分間反応させたときの代謝物について検討した。
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS
結果	いずれの種においても未変化体のみが検出され、ジフェリケファリンの酸化体、抱合体（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）及び水酸化体は認められず、ジフェリケファリンは肝臓で代謝を受けにくいことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK023
記載箇所	4.2.2.4-2

2.6.5.10 C　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

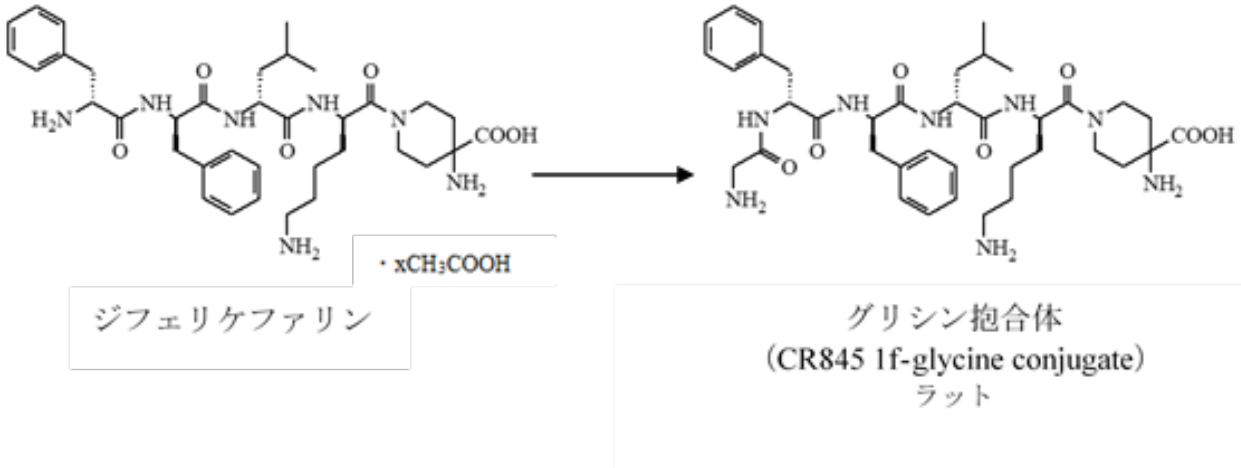
P450 分子種の同定　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	リコンビナントヒト CYP 酵素発現系					
試験方法	ジフェリケファリン（5 μmol/L）の代謝に関与する CYP 分子種を検討するため、リコンビナントヒト CYP 酵素発現系（Bactosomes™）を用いて主要な 6 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）について、ジフェリケファリンを 45 分間反応させたときのジフェリケファリン残存率から評価した。					
結果	各 CYP 分子種	ジフェリケファリン残存率（%）				
		反応時間（分）				
		0	5	15	30	45
	CYP1A2	100	102	109	113	109
	CYP2C8	100	119	110	122	116
	CYP2C9	100	102	102	100	107
	CYP2C19	100	104	102	106	103
	CYP2D6	100	115	115	113	110
	CYP3A4	100	111	94.9	103	105
試験番号	CR845-DMPK027					
記載箇所	4.2.2.4-4					

平均値（n=5）

2.6.5.11 A　薬物動態試験：推定代謝経路

血漿、尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物の構造解析　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

試験系	血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞
試験方法	雄性ラットに ^{14}C-ジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で、単回静脈内投与したときのラット血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞試料（[redacted]-082）を Radio-HPLC を用いて分離した。いずれの試料においても未変化体のピークに比較してかなり小さいものの複数のピークが検出されたことから、このうち最大のピーク（保持時間約 24 分；RLM-8、RKM-5 及び RFM-4；2.6.4.5.2.1 参照）の代謝物構造を LC-MS を用いて検索した。
定量（対象）物質/定量法	^{14}C-ジフェリケファリン/Radio-HPLC、LC-MS
結果	得られた代謝物はジフェリケファリンのグリシン抱合体であることが確認され、その構造はジフェリケファリンのフェニルアラニンにグリシンが結合したグリシン抱合体（CR845 1f-glycine conjugate）であることが示唆された。 
試験番号	[redacted]-125-01
記載箇所	4.2.2.4-9

2.6.5.12 A　薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導/阻害

チトクロム P450 への誘導作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	ヒト新鮮肝細胞（3 例）				
試験方法	ジフェリケファリンの各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対する誘導能を評価するため、ヒト新鮮肝細胞（3 例）を用いて、mRNA の発現量及び各 CYP の酵素活性について評価した。評価は、mRNA の発現量にはリアルタイム PCR 法、各 CYP の特異的基質を反応させたときの各基質の代謝物濃度には LC-MS/MS 法を用いて測定し、陰性対照群に対する比率を算出した。				
結果	例	群	mRNA 発現量の陰性対照群に対する比率		
			CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
	1	陰性対照群	1.0±0.07	1.0±0.07	1.0±0.03
		陽性対照群	58±3.4	10±0.51	94±2.9
		ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	3.0±0.14	0.85±0.05	1.2±0.09
		ジフェリケファリン（1 µmol/L）	3.5±0.32	0.76±0.04	1.2±0.05
		ジフェリケファリン（5 µmol/L）	2.4±0.13	0.57±0.06	0.94±0.11
	2	陰性対照群	1.0±0.06	1.0±0.22	1.0±0.03
		陽性対照群	24±0.94	8.5±0.86	36±0.38
		ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.98±0.11	0.66±0.04	0.75±0.04
		ジフェリケファリン（1 µmol/L）	1.0±0.13	0.64±0.01	0.80±0.04
		ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.76±0.04	0.68±0.09	0.78±0.02
	3	陰性対照群	1.0±0.08	1.0±0.05	1.0±0.05
		陽性対照群	79±2.2	2.5±0.14	16±1.37
		ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.71±0.09	0.45±0.02	0.60±0.03
		ジフェリケファリン（1 µmol/L）	0.59±0.05	0.43±0.04	0.59±0.05
		ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.52±0.00	0.26±0.02	0.47±0.02

平均値±標準偏差（n=3）
プレインキュベーション：24 時間、37℃
インキュベーション：72 時間、37℃、1 日/1 回培地交換
陰性対照群（媒体）：0.1%DMSO 含有培地
陽性対照群：オメプラゾール（50 µmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 µmol/L、CYP2B6）、リファンピシン（50 µmol/L、CYP3A4）

2.6.5.12 A　薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

チトクロム P450 への誘導作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

	例	群	各 CYP の基質代謝物生成速度の陰性対照群に対する比率		
			CYP1A2（フェナセチン、100 µmol/L）*	CYP2B6（ブプロピオン、250 µmol/L）*	CYP3A（ミダゾラム、20 µmol/L）*
結果	1	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
		陽性対照群	56	13	3.2
		ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.74	0.72	0.42
		ジフェリケファリン（1 µmol/L）	0.76	0.74	0.41
		ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.75	0.72	0.46
	2	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
		陽性対照群	16	14	6.7
		ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	1.6	0.77	0.74
		ジフェリケファリン（1 µmol/L）	1.3	0.83	0.69
		ジフェリケファリン（5 µmol/L）	1.5	0.78	0.88
	3	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
		陽性対照群	99	16	8.7
		ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.9	0.89	1.4
		ジフェリケファリン（1 µmol/L）	0.9	0.87	1.5
		ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.84	0.82	0.99
試験番号	CR845-DMPK077				
記載箇所	4.2.2.4-6				

平均値（n=3）
インキュベーション：1 時間、37℃
陰性対照群（媒体）：0.1%DMSO 含有培地
陽性対照群：オメプラゾール（50 µmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 µmol/L、CYP2B6）、リファンピシン（50 µmol/L、CYP3A）
*各 CYP の特異的基質及び基質濃度を示す

2.6.5.12 B　薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導/阻害

チトクロム P450 への阻害作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	ヒト肝ミクロソーム				
試験方法	ヒト肝ミクロソーム（プール）、ジフェリケファリン（0.8 µmol/L）及び 7 種の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）の特異的基質を用いて、各 CYP 分子種へのジフェリケファリンの影響を検討した。基質代謝に対するジフェリケファリンの影響は、NADPH 存在下で反応後、コントロール（ジフェリケファリン及び陽性対照を含まない時の酵素活性）に対する残存酵素活性から算出したジフェリケファリンの阻害率（%）により評価した。				
結果	各 CYP 種	基質	基質濃度（µmol/L）	37℃、プレインキュベーション時間（min）	阻害率（%）
	CYP1A2	フェナセチン	50	0	3.8
				30	3.2
	CYP2B6	ブプロピオン	80	0	-5.2
				30	-0.6
	CYP2C8	パクリタキセル	7.5	0	1.9
				30	-2.3
	CYP2C9	ジクロフェナク	10	0	1.7
				30	-3.1
	CYP2C19	（S）-（+）-メフェニトイン	30	0	2.0
				30	1.4
	CYP2D6	（±）-ブフラロール	10	0	-2.2
				30	-7.7
	CYP3A	ミダゾラム	4	0	-3.3
				30	-5.6
	CYP3A	テストステロン	40	0	17.3
				30	36.0
試験番号	[redacted]-123				
記載箇所	4.2.2.4-3				

平均値（n=2）

2.6.5.12 C　薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導/阻害

グルクロン酸抱合体生成への阻害作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	リコンビナントヒト UGT 酵素発現系（Supersomes™；UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7）				
試験方法	ジフェリケファリンのグルクロン酸抱合体生成能への影響を検討するため、3 種のリコンビナントヒト UGT 酵素発現系（Supersomes™；UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7）、ジフェリケファリン（10～10000 ng/mL）及び各 UGT 分子種に対する基質（4-メチルウンベリフェロン）を用いて、基質代謝に対するジフェリケファリンの阻害作用について評価した。				
結果	各 UGT 分子種	基質濃度（μmol/L）	反応時間（分）	IC_{50}（ng/mL）	阻害率（%）[a]
	UGT1A3	770	20	>10000	0.2
	UGT1A9	5	5	>10000	NA[*]
	UGT2B7	1200	20	>10000	0.3
試験番号	CR845-DMPK211				
記載箇所	4.2.2.4-5				

平均値（n=2）

プレインキュベーションなし

a：ジフェリケファリンが 10000 ng/mL のときの阻害率

* NA：コントロール値よりも高値であったため、算出できず

2.6.5.13 A　薬物動態試験：排泄

単回投与後の尿、糞及び呼気中排泄　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）				
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	1 mg/kg				
試料	尿、糞、呼気				
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol				
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC				
結果	時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）			
		尿	糞	呼気	総排泄率
	0-4	49.8±18.0	－	－	49.8±18.0
	0-8	52.6±16.5	－	－	52.6±16.5
	0-24	54.1±16.4	32.1±14.3	0.0±0.0	86.2±2.2
	0-48	55.4±16.2	34.8±15.9	0.1±0.0	90.3±0.8
	0-72	56.4±16.2	36.2±16.0	0.1±0.0	92.7±0.6
	0-96	57.2±16.2	36.8±16.2	0.1±0.0	94.1±0.7
	0-120	57.7±16.2	37.0±16.2	0.1±0.0	94.8±0.7
	0-144	58.2±16.2	37.1±16.2	0.1±0.0	95.4±0.6
	0-168	58.6±16.2	37.2±16.2	0.1±0.0	95.9±0.5
試験番号	[redacted]-082				
記載箇所	4.2.2.2-1				

尿はケージ洗浄液を含む
平均値±標準偏差（n=3）
－：試料なし

2.6.5.13 B　薬物動態試験：排泄

単回投与後の尿及び糞中排泄　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）			
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	1 mg/kg			
試料	尿、糞			
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol			
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC			
結果	時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）		
		尿	糞	総排泄率
	0-1	61.9±8.7	－	61.9±8.7
	0-2	66.9±7.4	－	66.9±7.4
	0-4	69.2±7.8	0.0±0.0	69.2±7.8
	0-24	70.1±7.7	18.0±4.8	88.2±2.8
	0-48	71.0±7.6	19.7±5.5	90.7±2.1
	0-72	71.9±7.4	20.3±5.7	92.2±1.9
	0-96	72.5±7.3	20.6±5.9	93.1±1.9
	0-120	73.1±7.2	20.9±6.0	93.9±1.8
	0-144	73.4±7.3	21.0±6.1	94.4±1.8
	0-168	74.0±7.2	21.2±6.1	95.1±1.8
試験番号	[redacted]-085			
記載箇所	4.2.2.4-7			

尿はケージ洗浄液を含む
平均値±標準偏差（n=3）
－：試料なし

2.6.5.13 C　薬物動態試験：排泄

単回投与後の尿、糞及び胆汁中排泄　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	ラット（SD）				
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	1 mg/kg				
試料	尿、糞、胆汁				
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol				
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC				
結果	時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）			
		尿	糞	胆汁	総排泄率
	0-2	19.3±33.4	－	10.7±2.2	30.0±32.3
	0-4	51.9±20.1	－	12.1±2.7	63.9±19.9
	0-6	51.9±20.1*	－	12.4±2.5	64.3±20.2
	0-8	51.9±20.1**	－	12.5±2.5	64.4±20.2
	0-24	61.2±13.6	2.1±2.7	12.7±2.5	76.1±13.2
	0-48	64.9±12.3	2.6±2.9	13.0±2.5	80.5±11.2
試験番号	[redacted]-086				
記載箇所	4.2.2.4-8				

平均値±標準偏差（n=3）
尿はケージ洗浄液を含む
－：試料なし
*投与後 4～6 時間の試料採取を予定していなかったことから累積排泄率は 0 として算出
**投与後 6～8 時間の試料採取を予定していなかったことから累積排泄率は 0 として算出

2.6.5.13 D　薬物動態試験：排泄

乳汁移行　　被験物質：ジフェリケファリン

動物種	ラット（SD）								
性別（雄/雌）、動物数	雌、3 匹/群								
給餌	非絶食								
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液								
投与方法	静脈内								
投与量	0.6 mg/kg			2.5 mg/kg			10 mg/kg		
投与期間	1 日 1 回妊娠 7 日から授乳 14 日までの期間								
試料	血漿、乳汁								
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS								
結果	ジフェリケファリン濃度（ng/mL）								
	母動物		乳児	母動物		乳児	母動物		乳児
	血漿	乳汁	血漿	血漿	乳汁	血漿	血漿	乳汁	血漿
	590±95.9	26.2±10.7 （0.044）	0 （NC）	1827±958	93.7±40.2 （0.051）	0 （NC）	9420±3167	400±181 （0.042）	0 （NC）
試験番号	CR845-TOX077								
記載箇所	4.2.3.5.3-1								

平均値±標準偏差（n=3）
母動物血液は乳汁採取後 30 分以内に採取
乳汁は投与後 15～30 分に母動物から採取
乳児血液は乳汁採取後 43～77 分に採取
（　）は母動物血漿中濃度に対する乳汁中又は乳児血漿中濃度比
NC：算出できず

2.6.5.13 E　薬物動態試験：排泄

単回投与後の尿中排泄　　**被験物質：ジフェリケファリン**

動物種	イヌ（ビーグル）		
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹/群		
給餌	絶食		
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
試料	尿		
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS		
投与後 8 時間までの尿中排泄率(%)	20	19	47
試験番号	CR845-DMPK017		
記載箇所	4.2.2.1-6		

平均値（n=3）

2.6.5.13 F　薬物動態試験：排泄

単回投与後の尿及び糞中排泄　　**被験物質：^{14}C-ジフェリケファリン**

動物種	サル（カニクイザル）				
性別（雄/雌）、動物数	雄、3 匹				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	生理食塩液/溶液				
投与方法	静脈内				
投与量	1 mg/kg				
試料	尿、糞				
放射性核種/比放射能	^{14}C/4.19 GBq/mmol				
定量（対象）物質/定量法	総放射能/LSC				
結果	時間（時間）	累積排泄率（投与量に対する%）			
		尿	糞	体内残存率	総排泄率
	0-4	29.7±25.8	－	－	29.7±25.8
	0-8	33.0±28.6	－	－	33.0±28.6
	0-24	35.0±30.7	0.0±0.0	－	35.0±30.7
	0-48	42.1±36.5	0.0±0.0	－	42.1±36.5
	0-72	56.6±18.6	2.3±3.9	－	59.0±21.0
	0-96	66.2±5.0	7.8±7.0	－	74.0±8.3
	0-120	67.7±4.2	11.0±3.8	－	78.7±6.1
	0-144	68.3±4.1	12.3±2.5	－	80.6±5.5
	0-168	70.1±3.5	12.7±2.4	－	82.9±4.8
	168	－	－	1.9±0.8	84.8±4.3
試験番号	[redacted]-089				
記載箇所	4.2.2.1-2				

平均値±標準偏差（n=3）
尿はケージ洗浄液を含む
体内残存率は以下の組織から算出
大脳、小脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、小腸、盲腸、大腸、精巣上体、精巣、精嚢、膀胱、白色脂肪、皮膚、筋肉、胆嚢内胆汁、膀胱内尿、胃内容物、小腸内容物、盲腸内容物及び大腸内容物
－：採取予定なし

2.6.5.14 A　薬物動態試験：排泄：胆汁中

ラットにおける胆汁排泄の試験成績は 2.6.5.13C に記載した。

2.6.5.15 A　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

細胞膜透過性（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	MDCKII 及び MDR1-MDCKII 細胞（ヒト P-gp 発現系）			
試験方法	ジフェリケファリン（10 μmol/L）の細胞膜透過性を P-gp の阻害剤（ベラパミル）の存在下及び非存在下で検討した。ジフェリケファリンの透過性は、apical 側（A；消化管側）から basolateral 側（B；血管側）及び B から A への透過係数を用いて評価した。			
定量（対象）物質/定量法	ジフェリケファリン/LC-MS/MS			
結果	透過方向	細胞	阻害剤、濃度	透過係数（10^{-6} cm/s）
	A to B	MDCKII	－	0.5
	A to B	MDR1-MDCKII	－	0.0
			ベラパミル、200 μmol/L	0.8
	B to A	MDCKII	－	0.7
	B to A	MDR1-MDCKII	－	0.4
			ベラパミル、200 μmol/L	0.6
試験番号	CR845-DMPK028			
記載箇所	4.2.2.6-1			

平均値（n=2）、－：該当せず

2.6.5.15 B　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

BCRP、OAT1、OAT3、OCT2 及び P-gp への基質認識性（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	BCRP 輸送能を示す Caco-2 細胞、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞及び P-gp（MDR1）を発現させた MDR1-MDCK 細胞
試験方法	各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性について評価した。
結果	BCRP 及び P-gp（MDR1）において、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても Efflux ratio（A から B に対する B から A への透過係数の比）が 2 未満であったことから、この濃度範囲において各種トランスポーター（BCRP 及び P-gp（MDR1））の基質とならないことが示唆された。また、OAT1、OAT3 及び OCT2 において、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞と輸送能に差がなく、この濃度範囲において各種トランスポーター（OAT1、OAT3 及び OCT2）の基質とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK061
記載箇所	4.2.2.6-2

2.6.5.15 C　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1 及び PEPT2 への基質認識性（*in vitro*）

被験物質：ジフェリケファリン

試験系	ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1 又は PEPT2 を発現させた MDCKII 細胞
試験方法	各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性について評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度においても Fold of Activity（取り込み比）が 2 未満であり、この濃度範囲において各種トランスポーター（ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1 及び PEPT2）の基質とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK093
記載箇所	4.2.2.6-3

2.6.5.15 D　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

BSEP 及び MRP2 への基質認識性（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクル
試験方法	各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 µmol/L）の基質認識性について評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度においても ATP の有無に関わらず輸送能に差がなく、この濃度範囲において各種トランスポーター（BSEP 及び MRP2）の基質とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK093
記載箇所	4.2.2.6-3

2.6.5.15 E　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

OATP1A2、OCT3 及び LAT1 への基質認識性（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCKII 細胞
試験方法	各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 µmol/L）の基質認識性について評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度においても Fold of Activity が 2 未満であり、この濃度範囲において各種トランスポーター（OATP1A2、OCT3 及び LAT1）の基質とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK095
記載箇所	4.2.2.6-4

2.6.5.15 F　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

MATE1 及び MATE2-K への基質認識性（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	MATE1 又は MATE2-K を発現した HEK293 細胞
試験方法	各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性を評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度においても Fold of Activity が 2 未満であり、この濃度範囲において MATE1 及び MATE2-K の基質とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK078
記載箇所	4.2.2.6-5

2.6.5.15 G　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

P-gp（MDR1）への阻害作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	P-gp（MDR1）を発現する TC7 細胞
試験方法	P-gp（MDR1）の基質輸送に対するジフェリケファリン（0.03、0.3、1、3、5、10、30 及び 100 µmol/L）の阻害作用を評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度においても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において P-gp（MDR1）の阻害剤とはならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK028
記載箇所	4.2.2.6-1

2.6.5.15 H　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 への阻害作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	BCRP 輸送能を示す Caco-2 細胞、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞
試験方法	各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（10 μmol/L）の阻害作用を評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの基質輸送に対しても明らかな阻害作用を示さず、各種トランスポーター（BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2）の阻害剤とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK210
記載箇所	4.2.2.6-6

2.6.5.15 I　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

MRP2、PEPT1 及び PEPT2 への阻害作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	①　MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクル ②　PEPT1 又は PEPT2 を発現させた CHO 細胞
試験方法	①　MRP2 の基質輸送に対するジフェリケファリン（0.41、1.2、3.7、11、33、100 及び 300 µmol/L）の阻害作用について評価した。 ②　各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（8、25、74、222、667、2000 及び 6000 µmol/L）の阻害作用について評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度及び基質輸送に対しても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において各種トランスポーター（MRP2、PEPT1 及び PEPT2）の阻害剤とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK060
記載箇所	4.2.2.6-7

2.6.5.15 J　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

BSEP への阻害作用（*in vitro*）　　験物質：ジフェリケファリン

試験系	BSEP を発現させた Sf9 細胞膜ベシクル
試験方法	基質輸送に対するジフェリケファリン（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）の阻害作用について評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度においても阻害作用を示さず、IC_{50} は＞30 µmol/L であり、BSEP の阻害剤とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK093
記載箇所	4.2.2.6-3

2.6.5.15 K　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

OATP1A2、OCT3 及び LAT1 への阻害作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCKII 細胞
試験方法	各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）の阻害作用について評価した。
結果	ジフェリケファリンはいずれの濃度においても阻害作用を示さず、IC_{50} は＞30 µmol/L であり、各種トランスポーター（OATP1A2、OCT3 及び LAT1）の阻害剤とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK095
記載箇所	4.2.2.6-4

2.6.5.15 L　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

MATE1 及び MATE2-K への阻害作用（*in vitro*）　　被験物質：ジフェリケファリン

試験系	MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞
試験方法	各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（30 μmol/L）の阻害作用について評価した。
結果	ジフェリケファリンは各種トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）の基質輸送に対して明らかな阻害作用を示さず、この濃度において各種トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）の阻害剤とならないことが示唆された。
試験番号	CR845-DMPK078
記載箇所	4.2.2.6-5

2.6.5.16 A　その他の薬物動態試験

該当資料なし