

# マトリックス間での比較



B140810

Plasma	Urine	Feces	Bile	Cerebral cortex	Hypothalamus	Retention time (min)	Identification
mPM-1	mUM-1	mFM-1	--	--	--	3.1-3.4	Unknown
--	mUM-2	--	mBM-1	--	--	16.3-16.7	Unknown
--	mUM-3	--	--	--	--	18.9	Unknown
--	--	mFM-2	mBM-2	--	--	20.9-21.0	Unknown
--	mUM-4	--	--	--	--	21.7	Unknown
--	mUM-5	--	mBM-3	--	--	23.2-23.4	Unknown
--	mUM-6	--	mBM-4	--	--	26.1-26.3	Unknown
--	--	mFM-3	--	--	--	29.7	Unknown
--	--	--	mBM-5	--	--	30.4	Unknown
--	mUM-7	--	--	--	--	31.0	Unknown
--	--	mFM-4	--	--	--	31.6	Unknown
--	--	--	mBM-6	--	--	32.5	Unknown
--	mUM-8	--	--	--	--	33.0	Unknown
--	mUM-9	--	--	--	--	33.8	Unknown
--	--	mFM-5	mBM-7	--	--	40.0-40.3	Unknown
--	mUM-10	--	--	--	--	40.9	Unknown
--	--	--	mBM-8	--	--	41.2	Unknown
--	mUM-11	--	--	--	--	41.9	Unknown
mPM-2	--	mFM-6	mBM-9	mCoM-1	mHTM-1	54.0-54.1	P092 (unchanged)

- 1490 -

## [<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩のIn Vitro代謝予備試験(試験番号B141137)

---

**試験目的** ラット, サル及びヒト肝ミクロソームにおける[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩の代謝プロファイルを予備的に検討する.

### 進捗報告の内容

- ラット, サル, ヒト肝ミクロソーム試料の定量結果

### 反応条件

[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩濃度: 5 μmol/L

肝ミクロソーム蛋白濃度: 0.5 mg protein/mL

反応時間: 0, 30, 60 min

# 前処理回収率及びカラム回収率

B141137

動物種	放射能の回収率(%)	
	HPLC試料	HPLCカラム*
ラット(0 min)	98.5	N.A.
ラット(30 min)	98.1	N.A.
ラット(60 min)	98.1	104.6
サル(0 min)	98.6	N.A.
サル(30 min)	98.5	N.A.
サル(60 min)	97.8	98.4
ヒト(0 min)	98.6	N.A.
ヒト(30 min)	97.6	N.A.
ヒト(60 min)	98.5	98.7

N.A. 測定せず

\* HPLCカラムからの放射能の回収率

# ラジオHPLC測定

B141137

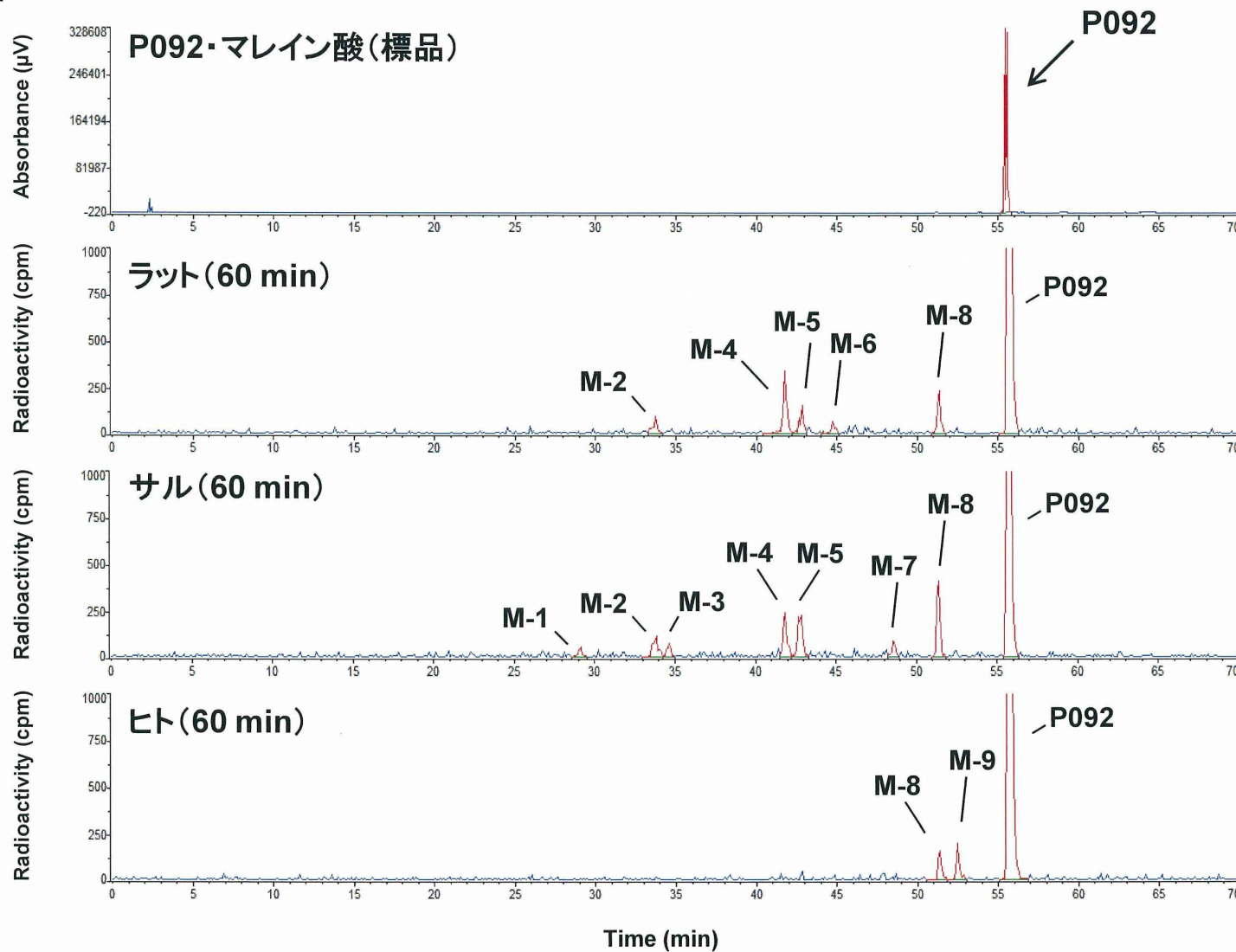
## ラジオHPLC条件 (B141137M)

ラジオHPLCシステム	EZ chrom Elite (L-2000)システム, Radiomatic 625TR																
カラム	XBridge BEH C18 Column, 130Å, 5 μm, 4.6 mm × 250 mm (Waters)																
カラム温度	40°C																
オートサンプラー温度	4°C (→15°Cに変更)																
移動相	A: 10 mmol/L炭酸水素アンモニウム水溶液 B: アセトニトリル																
グラジエントプログラム	<table border="1"> <thead> <tr> <th>時間 (min)</th> <th>0.0</th> <th>5.0</th> <th>35.0</th> <th>55.0</th> <th>60.0</th> <th>60.1</th> <th>70.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B%</td> <td>15.0</td> <td>15.0</td> <td>40.0</td> <td>90.0</td> <td>90.0</td> <td>15.0</td> <td>15.0</td> </tr> </tbody> </table>	時間 (min)	0.0	5.0	35.0	55.0	60.0	60.1	70.0	B%	15.0	15.0	40.0	90.0	90.0	15.0	15.0
時間 (min)	0.0	5.0	35.0	55.0	60.0	60.1	70.0										
B%	15.0	15.0	40.0	90.0	90.0	15.0	15.0										
流速	1.0 mL/min																
検出 (UV)	254 nm																
検出 (放射能)	放射能検出器の設定 Liquid scintillation system: Radiomatic 625TR セル容量: 0.5 mL シンチレーションカクテル: Ultima-Flo M (流速: 3 mL/min)																
分析時間	70 min																

# ラジオHPLC測定結果(ラジオクロマトグラム)

B141137

分析条件: B141137M



# 定量結果

B141137

Metabolite No.	tR (min)	% Peaks											
		Rat				Monkey				Human			
		Region	0 min	30 min	60 min	Region	0 min	30 min	60 min	Region	0 min	30 min	60 min
M-1	29.1	-	--	--	--	mM-1	--	--	1.2	-	--	--	--
M-2	33.7-33.8	rM-1	--	--	2.1	mM-2	--	1.6	3.3	-	--	--	--
M-3	34.6	-	--	--	--	mM-3	--	--	1.7	-	--	--	--
M-4	41.7-41.9	rM-2	--	4.0	6.9	mM-4	--	3.2	5.1	-	--	--	--
M-5	42.8	rM-3	--	1.9	3.3	mM-5	--	4.1	6.8	-	--	--	--
M-6	44.7	rM-4	--	--	1.5	-	--	--	--	-	--	--	--
M-7	48.5	-	--	--	--	mM-6	--	--	1.8	-	--	--	--
M-8	51.3	rM-5	--	4.0	4.5	mM-7	--	7.2	8.2	hM-1	--	1.6	2.9
M-9	52.4-52.5	-	--	--	--	-	--	--	--	hM-2	--	1.9	3.2
P092	55.6	P092	100.0	90.1	81.8	P092	100.0	83.9	71.8	P092	100.0	96.4	93.9

% Peaks: 面積百分率



## まとめ

B141137

- ①  $[^{14}\text{C}]$ P092 maleateの肝ミクロソームの代謝プロファイルには種差が認められ、ラジオクロマトグラム上には全部で9種の代謝物ピーク(M-1~M-9)が検出された。
- ② ラットでは5種(M-2, M-4~M-6, M-8), サルでは7種(M-1~M-5, M-7, M-8), ヒトでは2種(M-8, M-9)のピークが検出され、主要なピークは、ラットではM-4及びM-8, サルではM-8, M-5及びM-4, ヒトではM-9及びM-8であった。
- ③ 種特異的なピークはラットで1種(M-6), サルで3種(M-1, M-3, M-7), ヒトで1種(M-9)検出された。
- ④ P092のピーク面積百分率(% Peaks, 60分)は、ラットが81.8%, サルが71.8%, ヒトが93.9%であり、P092の代謝速度はサル, ラット, ヒトの順であった。

# [<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内 投与したときの放射能の血中濃度, 排泄及び分布 (試験番号B130899)

試験項目	投与経路	用量 (フリー体換算)	採取時点
血液及び血漿中放射能濃度の測定 尿及び糞中放射能排泄率の測定	IV Bolus	1 mg/kg	経時採取 (投与後336 hまで)
組織中放射能濃度の測定	IV Bolus	1 mg/kg	24 h
			168 h
			336 h



# 試験内容

B130899

## 血液及び血漿中放射能濃度の測定

### 【採血時点】

投与後5分, 30分, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 240, 336時間

## 尿及び糞中放射能排泄率の測定

### 【採取時点】

投与後24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 240, 336時間

## 組織中放射能濃度の測定

### 【時点】

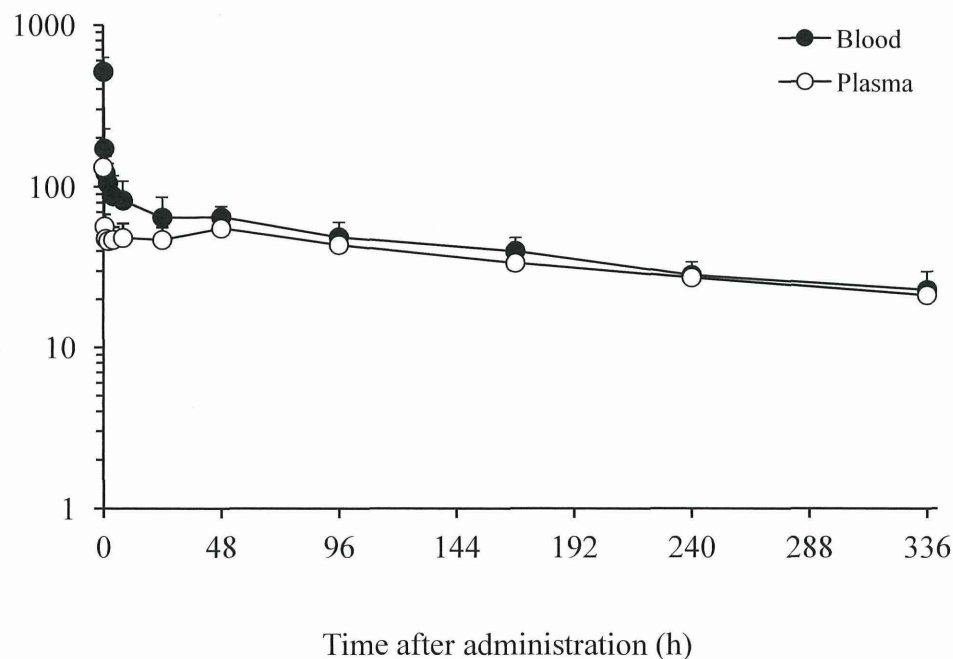
投与後24, 168及び336時間

### 【採取試料】

血液, 血漿, 大脳, 小脳, 延髄, 脊髄, 脳脊髄液, 脳下垂体, 眼球, 顎下腺, 胸腺, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 副腎, 脾臓, 膵臓, 精巣, 腸間膜リンパ, 皮膚, 骨格筋, 骨, 白色脂肪, 褐色脂肪, 胆汁(胆嚢内)

# 血液及び血漿中放射能濃度推移

B130899



Time/Parameter	Blood	Plasma
$C_0$ (ng eq./mL)	636.3 ± 137.4	155.6 ± 28.1
$t_{1/2}$ (h) <sup>a)</sup>	186.3 ± 20.2	290.2 ± 137.4
$AUC_{0-t}$ (ng eq.· h/mL)	14409 ± 3381	12025 ± 1913
$AUC_{0-inf}$ (ng eq.· h/mL)	20683 ± 5614	21143 ± 4886
$CL_{total}$ (mL/h/kg)	51 ± 16	49 ± 11
$Vd_{ss}$ (mL/kg)	13697 ± 3079	19106 ± 5171
$MRT_{0-inf}$ (h)	272.0 ± 30.0	413.0 ± 190.3

# 尿糞中排泄

B130899

Time (h)	Cumulative radioactivity excretion (% of dose)			
	Urine	Feces	Cage washing	Total
0-24	1.7 ± 0.4	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.1	2.6 ± 1.0
-48	4.3 ± 0.6	3.8 ± 1.8	0.8 ± 0.3	8.9 ± 2.3
-72	5.9 ± 0.7	9.8 ± 3.3	1.0 ± 0.3	16.7 ± 3.8
-96	7.7 ± 0.6	15.7 ± 4.9	1.5 ± 0.8	24.9 ± 4.9
-120	9.1 ± 0.6	20.1 ± 7.2	1.9 ± 1.2	31.0 ± 7.0
-168	11.6 ± 0.6	26.7 ± 8.8	2.2 ± 1.2	40.4 ± 8.4
-240	14.3 ± 0.6	36.9 ± 6.6	2.5 ± 1.2	53.7 ± 6.3
-336	17.2 ± 0.7	44.6 ± 6.0	2.8 ± 1.1	64.6 ± 5.4

**主排泄経路:糞中排泄**

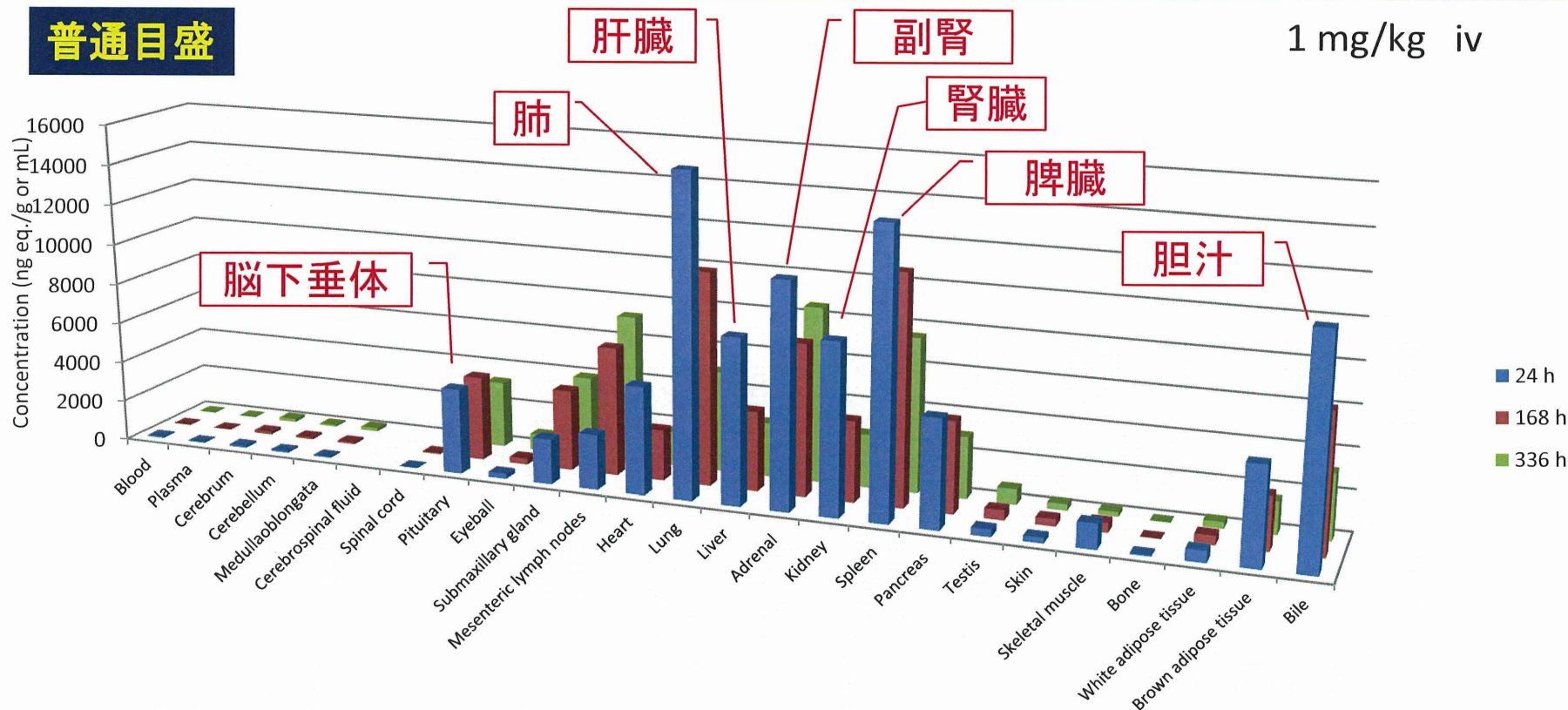
**排泄は緩徐**

**投与後336時間における組織中放射能残存率:投与量の25.1%**

# サル組織中放射能濃度(24, 168, 336h) B130899

普通目盛

1 mg/kg iv



## <最高値>

小脳, 脊髄及び皮膚: 投与後168時間

大脳, 延髄, 眼球, 顎下腺, 腸間膜リンパ及び精巣: 投与後336時間

その他の組織: 投与後24時間

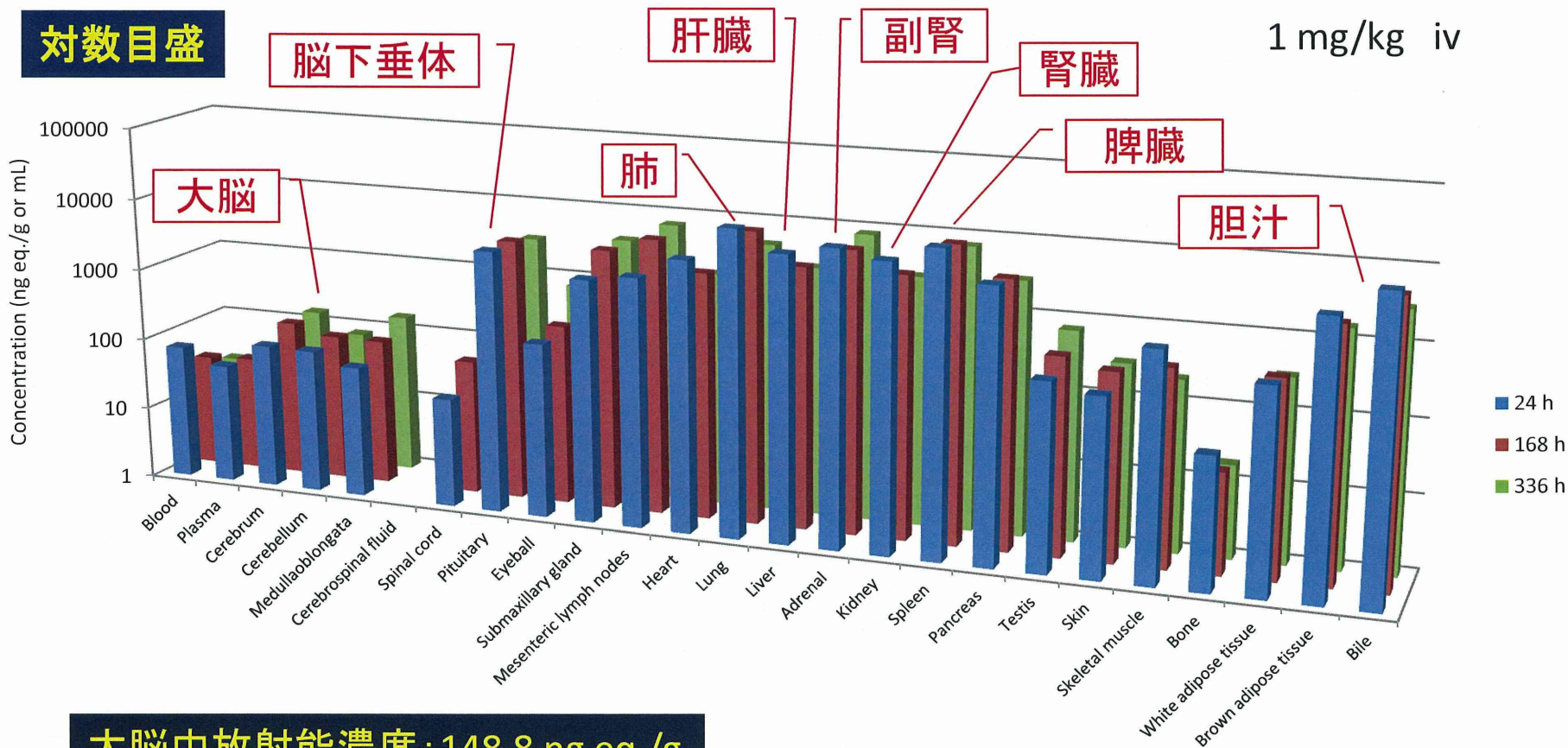
脳脊髄液: いずれの測定時点においてND



# サル組織中放射能濃度(24, 168, 336h) B130899

対数目盛

1 mg/kg iv



大脳中放射能濃度: 148.8 ng eq./g

17.  $[^{14}\text{C}]$  P092 マレイン酸塩の  
カニクイザルにおける反復投与時の  
薬物動態予備試験

本写しは原本と相違ありません
㈱LSIメディエンス 鹿島研究所 2015年 3月 18日
試験責任者 中井弘司印

## 最終報告書

[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験

(試験番号：B141136)

株式会社LSIメディエンス

## 1. 陳述書

表題：  $[^{14}\text{C}]$ P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験

試験番号： B141136

本最終報告書は試験結果を正しく反映したものである。

試験責任者：

2015年 3月 18日

中井 弘司

中井 弘司

株式会社LSIメディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター

分析代謝研究部



## 2. 目次

1. 陳述書.....	2
2. 目次.....	3
3. 試験実施概要.....	7
3.1 表題.....	7
3.2 試験番号.....	7
3.3 試験目的.....	7
3.4 適用ガイドライン.....	7
3.5 適用 GLP.....	7
3.6 試験委託者.....	7
3.7 試験受託者.....	7
3.8 試験施設.....	7
3.9 試験責任者.....	7
3.10 分担責任者.....	8
3.11 主な試験従事者.....	8
3.12 保存.....	8
3.13 保存する資料.....	8
3.14 その他.....	8
4. 試験責任者署名.....	9
5. 要約.....	10
6. 材料及び方法.....	11
6.1 被験物質.....	11
6.1.1 標識化合物.....	11
6.1.2 非標識化合物.....	12
6.1.3 特記事項.....	13
6.2 媒体.....	13
6.2.1 名称.....	13
6.3 主な試薬.....	13
6.4 投与液.....	13
6.4.1 調製濃度.....	13
6.4.2 調製方法.....	13
6.4.3 放射能濃度の測定.....	14
6.4.4 放射化学的純度の確認.....	14
6.5 試験動物.....	15
6.5.1 動物種.....	15
6.5.2 選択の理由.....	15
6.5.3 購入先.....	15
6.5.4 仕出国.....	15

6.5.5	使用動物数.....	15
6.5.6	検疫, 馴化.....	15
6.5.7	動物移管日.....	15
6.5.8	環境馴化.....	15
6.5.9	投与開始時年齢.....	16
6.5.10	投与開始時又は投与时体重.....	16
6.5.11	動物の個体識別.....	16
6.5.12	瀕死動物の措置.....	16
6.6	動物飼育.....	16
6.6.1	飼育室.....	16
6.6.2	飼育環境.....	16
6.6.3	飼育器材.....	17
6.6.4	エンリッチメント.....	17
6.6.5	飼料.....	17
6.6.6	飲用水.....	17
6.7	投与.....	18
6.7.1	投与経路.....	18
6.7.2	投与経路の選択理由.....	18
6.7.3	投与方法.....	18
6.7.4	投与方法の選択理由.....	18
6.7.5	投与回数・期間.....	18
6.7.6	投与用量及びその設定理由.....	18
6.7.7	投与液量.....	18
6.8	試験項目及び試料採取.....	19
6.8.1	血液及び血漿中放射能濃度.....	19
6.8.2	組織中放射能濃度.....	19
6.9	代謝物分析.....	21
6.9.1	分析試料.....	21
6.9.2	前処理法及び分析条件.....	21
6.10	放射能の測定.....	21
6.10.1	投与液.....	21
6.10.2	放射化学的純度測定用試料.....	21
6.10.3	HPLC 溶出液.....	21
6.10.4	血液.....	22
6.10.5	血漿.....	22
6.10.6	脳脊髄液.....	22
6.10.7	胆汁.....	22
6.10.8	組織 A.....	22
6.10.9	組織 B.....	22

6.10.10	組織 C .....	22
6.10.11	抽出液及び HPLC 試料 (6.9 項) .....	22
6.11	残余試料の取扱い .....	22
6.12	コンピュータシステムの使用 .....	23
6.13	薬物速度論的解析 .....	23
6.14	試験結果の算出及び表示 .....	23
7.	結果及び考察 .....	25
7.1	投与液の放射能濃度及び均一性 .....	25
7.2	投与液中 [ <sup>14</sup> C]P092・マレイン酸塩の放射化学的純度 .....	25
7.3	血液及び血漿中放射能濃度 .....	25
7.4	組織中放射能濃度 .....	25
7.5	代謝物分析 .....	26
7.5.1	前処理回収率及びラジオ HPLC 測定での回収率 .....	26
7.5.2	代謝物組成 .....	26
8.	参考資料 .....	28
9.	特記事項 .....	29
9.1	予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 .....	29

## Tables

Table 1	Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after 1st, 2nd, 3rd, and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	30
Table 2	Radioactivity concentrations in tissues 168 h after 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	31
Table 3	Radioactivity distribution in tissues 168 h after 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	32
Table 4	Radioactivity concentrations in tissues 672 h after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg as free base .....	33
Table 5	Radioactivity distribution in tissues 672 h after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg as free base .....	34
Table 6	Recovery of radioactivity in sample pretreatment and radio-HPLC measurement .....	35
Table 7	Composition ratios and concentrations of radioactivity, P092, and its metabolites in blood 1 and 24 h after 3rd and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	36
Table 8	Composition ratios and concentrations of radioactivity, P092, and its metabolites in cerebrum after single or 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg/week as free base .....	37

Figures	
Figure 1	Radioactivity concentrations in blood and plasma after 1st and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....38
Figure 2	Radioactivity concentrations in blood after 1st, 2nd, 3rd, and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....39
Figure 3	UV chromatogram of P092 maleate standard substance and radiochromatograms of blood after 3rd, and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base.....40
Figure 4	UV chromatogram of P092 maleate standard substance and radiochromatograms of cerebrum after single and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg/week as free base.....41
Appendices	
Appendix 1	Radioactivity concentrations of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate in dosing formulations .....42
Appendix 2	Radiochemical purity of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate in dosing formulation .....42

最終ページ : 42