

B. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

<原体混在物>

(1) マンデストロビン原体混在物のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 混 1-1)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2012年

検 体：マンデストロビン原体混在物

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc 雌ラット、8週齢、体重；140～161 g、1群5匹

観察期間：14日間

試験方法：2用量の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値の範囲を求めた。

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、カテーテルを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。投与前20時間および投与後4時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与日、投与後7および14日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 < LD ₅₀ < 2000
死亡開始時間 および終了時間	投与後4時間から開始 投与後1日に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後4時間から発現 投与後1日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

中毒症状としては、2000 mg/kg群の死亡例において側臥、呼吸緩徐および傾眠が認められた。

体重および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

(2) マンデストロビン原体混在物 のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 混 1-2)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2012年

検体：マンデストロビン原体混在物

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc 雌ラット、8週齢、体重；140～158 g、1群5匹

観察期間：14日間

試験方法：2用量の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値の範囲を求めた。

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、カテーテルを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。投与前20時間および投与後4時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与日、投与後7および14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

(3) マンデストロビン原体混在物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 混 2-1)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2012年

検 体：マンデストロビン原体混在物

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、78.1~5000 µg/プレートの範囲の濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法で用量設定試験および本試験を各1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を溶媒対照群の2倍以上かつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび2-アミノアントラセンでは復帰変異コロニー数の顕著な増加を示した。

以上の結果から、マンデストロピン原体混在物 は、代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本試験

(表中の数値は2連の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	0	-	94	15	25	27	14
マンデスト ロビン原体 混在物	78.1	-	102	14	NT	NT	NT
	156	-	99	13	25	21	13
	313	-	116	16	15	21	7
	625	-	118	14	27	23	13
	1250	-	109	11	22	26	14
	2500	-	89*	10*	15	24	12
5000	-	NT	NT	17	14*	3*	
対照 (DMSO)	0	+	93	10	30	40	21
マンデスト ロビン原体 混在物	78.1	+	86	13	NT	NT	19
	156	+	90	8	33	35	13
	313	+	102	11	29	29	19
	625	+	97	13	31	35	17
	1250	+	73	16	31	31	20
	2500	+	76*	16*	27	34	14*
5000	+	NT	NT	29	22*	NT	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	707		122	
		0.1	-			445	
	Na-azide	0.5	-		412		
	9-AA	80	-				526
	2-AA	0.5	+			252	
		1	+	615			
		2	+		229		142
10		+			586		

陽性対照物質

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 菌の生育阻害が認められた。

NT : 試験せず。

(4) マンデストロビン原体混在物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 混 2-2)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2012年

検体：マンデストロビン原体混在物

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、5.00~5000 µg/プレートの範囲の濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法で用量設定試験および本試験を各1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を溶媒対照群の2倍以上かつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンでは復帰変異コロニー数の顕著な増加を示した。

以上の結果から、マンデストロビン原体混在物 は、代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本試験

(表中の数値は2連の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	0	—	102	8	21	21	13
マンデスト ロビン原体 混在物	15.6	—	105	10	NT	23	12
	31.3	—	89	11	NT	24	7
	62.5	—	99	11	NT	19	10
	125	—	111	12	NT	25	14
	156	—	NT	NT	16	NT	NT
	250	—	65*	8*	NT	15	5*
	313	—	NT	NT	15	NT	NT
	500	—	73*	5*	NT	18*	6*
	625	—	NT	NT	14	NT	NT
	1250	—	NT	NT	17	NT	NT
2500†	—	NT	NT	12*	NT	NT	
5000†	—	NT	NT	5*	NT	NT	
対照 (DMSO)	0	+	96	12	26	30	17
マンデスト ロビン原体 混在物	15.6	+	99	11	NT	35	16
	31.3	+	94	9	NT	35	14
	62.5	+	108	6	NT	31	15
	125	+	104	9	NT	38	17
	156	+	NT	NT	29	NT	NT
	250	+	101	9	NT	41	19
	313	+	NT	NT	23	NT	NT
	500	+	94*	5*	NT	35*	9*
	625	+	NT	NT	18	NT	NT
	1250	+	NT	NT	27	NT	NT
2500†	+	NT	NT	24	NT	NT	
5000†	+	NT	NT	0*	NT	NT	
陽性 対照	AF-2	0.01	—	716		130	
		0.1	—				411
	Na-azide	0.5	—		396		
	9-AA	80	—				388
	2-AA	0.5	+				214
		1	+	518			
		2	+		208		
	10	+			583		

陽性対照物質

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

*: 菌の生育阻害が認められた。

†: 検体の析出が認められた。

NT: 試験せず。

<代謝物>

(1) マンデストロピン代謝物 De-Xy-S-2200 のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代1-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検 体：マンデストロピン代謝物 De-Xy-S-2200

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc 雌ラット、8 週齢、体重；149～165 g、1 群雌 6 匹（1 回 3 匹投与を 2 回実施、計 6 匹）

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法を用いて実施した。1 回目投与は 2000 mg/kg の用量で投与し、死亡がみられなかったため、2 回目投与も 2000 mg/kg で投与した。

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、カテーテルを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。投与前 20 時間および投与後 4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	< 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、自発運動の低下、歩行失調、腹臥位、腹部の汚れ、側臥位、流涙および呼吸不規則が認められた。

体重および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

(2) マンデストロビン代謝物 2-CH₂OH-S-2200 のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代 1-2)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検 体：マンデストロビン代謝物 2-CH₂OH-S-2200

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc 雌ラット、8 週齢、体重；151～161 g、1 群雌 6 匹（1 回 3 匹投与を 2 回実施、計 6 匹）

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法を用いて実施した。1 回目投与は 2000 mg/kg の用量で投与し、死亡がみられなかったため、2 回目投与も 2000 mg/kg で投与した。

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、カテーテルを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。投与前 20 時間および投与後 4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

(3) マンデストロビン代謝物 4-OH-S-2200 のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代 1-3)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検 体：マンデストロビン代謝物 4-OH-S-2200

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc 雌ラット、8 週齢、体重；144～155 g、1 群雌 6 匹（1 回 3 匹投与を 2 回実施、計 6 匹）

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法を用いて実施した。1 回目投与は 2000 mg/kg の用量で投与し、死亡がみられなかったため、2 回目投与も 2000 mg/kg で投与した。

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、カテーテルを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。投与前 20 時間および投与後 4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

(4) マンデストロピン代謝物 De-Xy-S-2200 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代 2-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体：マンデストロピン代謝物 De-Xy-S-2200

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、156~5000 μg /プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、プレインキュベーション法で用量設定試験および本試験を各 1 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を溶媒対照群の 2 倍以上かつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンでは復帰変異コロニー数の顕著な増加を示した。

以上の結果から、マンデストロピン代謝物 De-Xy-S-2200 は、代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3連の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	0	-	96±8.5	9±1.2	21±2.1	19±1.7	9±2.6	
De-Xy- S-2200	156	-	100±1.5	9±2.6	20±1.7	16±4.0	6±2.3	
	313	-	96±4.5	8±2.5	20±6.6	18±1.5	10±1.2	
	625	-	106±3.1	8±2.1	28±1.5	16±1.7	6±2.6	
	1250	-	98±3.8	6±1.0	22±2.6	20±2.9	7±3.1	
	2500	-	99±4.6	8±3.5	19±1.7	20±1.5	11±2.6	
	5000	-	98±7.5	10±1.0	22±3.8	21±6.9	7±3.0	
対照 (DMSO)	0	+	104±8.6	10±2.6	26±2.9	36±2.6	24±5.9	
De-Xy- S-2200	156	+	100±8.7	12±1.5	28±3.0	35±4.0	23±2.5	
	313	+	86±5.3	12±2.3	24±1.2	37±5.5	25±6.0	
	625	+	92±7.9	11±1.7	24±4.0	34±3.2	19±2.5	
	1250	+	95±4.4	10±3.6	20±4.0	35±6.5	25±0.6	
	2500	+	102±7.2	7±1.7	27±4.6	36±4.2	21±6.1	
	5000	+	99±10.7	11±4.9	26±4.4	34±2.6	21±3.0	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	749±49.1		132±2.9		
		0.1	-				427±12.5	
	Na-azide	0.5	-		408±32.7			
	9-AA	80	-					1059±120.8
	2-AA	0.5	+				216±21.4	
		1	+	565±2.6				
		2	+		191±10.5			125±2.1
10		+			243±32.5			

陽性対照物質

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

(5) マンデストロピン代謝物 2-CH₂OH-S-2200 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代 2-2)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体：マンデストロピン代謝物 2-CH₂OH-S-2200

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、156~5000 μg/プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、プレインキュベーション法で用量設定試験および本試験を各 1 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を溶媒対照群の 2 倍以上かつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンでは復帰変異コロニー数の顕著な増加を示した。

以上の結果から、マンデストロピン代謝物 2-CH₂OH-S-2200 は、代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3連の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	0	-	122±7.0	10±0.6	20±4.6	21±2.0	7±1.0	
2-CH ₂ OH- S-2200	156	-	118±7.0	10±2.9	25±1.2	14±2.1	7±2.5	
	313	-	118±7.2	12±5.8	23±7.6	16±4.0	8±2.9	
	625	-	109±9.5	11±2.3	20±9.3	17±2.5	10±4.9	
	1250†	-	118±8.3	12±3.5	21±2.0	18±1.5	9±3.2	
	2500†	-	118±6.4	11±1.7	19±5.1	18±1.5	7±0.6	
	5000†	-	107±9.9	12±2.5	19±1.7	18±2.0	7±1.0	
対照 (DMSO)	0	+	110±4.9	9±3.2	27±2.6	34±3.5	20±4.2	
2-CH ₂ OH- S-2200	156	+	99±8.5	7±1.2	22±6.7	31±7.6	16±3.6	
	313	+	103±10.6	8±2.3	22±8.5	33±7.2	20±3.5	
	625	+	105±4.6	9±2.1	25±4.6	30±7.2	17±2.6	
	1250†	+	109±5.0	9±4.6	20±2.6	31±5.0	16±4.0	
	2500†	+	107±9.6	6±1.5	26±4.0	26±4.7	14±1.5	
	5000†	+	100±4.4	8±0.6	21±1.7	26±1.7	15±3.0	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	705±5.5		102±11.4		
		0.1	-			398±8.6		
	Na-azide	0.5	-		337±22.8			
	9-AA	80	-				725±73.1	
	2-AA	0.5	+				213±5.5	
		1	+	605±14.2				
		2	+		206±4.7			128±3.5
10		+			427±14.6			

陽性対照物質

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

† : 検体の析出が認められた。

(6) マンデストロビン代謝物 4-OH-S-2200 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代 2-3)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体：マンデストロビン代謝物 4-OH-S-2200

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、156~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、プレインキュベーション法で用量設定試験および本試験を各 1 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を溶媒対照群の 2 倍以上かつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンでは復帰変異コロニー数の顕著な増加を示した。

以上の結果から、マンデストロビン代謝物 4-OH-S-2200 は、代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3連の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	0	-	93±4.6	7±1.2	19±3.6	22±2.6	9±2.0	
4-OH-S-2200	156	-	103±11.8	9±3.8	15±1.2	15±4.2	6±4.9	
	313	-	95±10.6	8±3.2	17±4.4	24±9.1	9±5.1	
	625	-	87±0.6	9±3.2	12±2.1	25±2.6	9±2.3	
	1250†	-	100±7.4	9±2.5	18±3.5	19±5.1	6±2.1	
	2500†	-	94±16.5	6±1.0	18±2.9	18±2.1	8±1.5	
	5000†	-	88±6.0	8±3.5	15±3.5	16±2.1	7±2.9	
対照 (DMSO)	0	+	74±6.1	9±1.2	18±2.1	34±11.5	14±1.5	
4-OH-S-2200	156	+	99±10.0	8±0.0	21±5.5	34±4.6	4±1.7	
	313	+	88±11.6	7±4.6	26±4.6	36±4.9	10±5.7	
	625	+	88±4.2	10±3.5	25±9.1	33±2.6	8±0.6	
	1250†	+	95±9.5	10±2.1	20±4.4	35±5.5	8±4.0	
	2500†	+	92±7.6	7±1.2	18±4.0	32±9.6	8±1.5	
	5000†	+	91±4.0	8±3.5	20±2.1	29±2.0	10±2.1	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	570±26.6		100±8.1		
		0.1	-				348±46.5	
	Na-azide	0.5	-		279±1.0			
	9-AA	80	-					437±34.9
	2-AA	0.5	+				196±11.9	
		1	+	514±14.2				
		2	+		161±1.5			110±12.6
10		+			323±11.6			

陽性対照物質

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

† : 検体の析出が認められた。

C. 製剤を用いた試験成績

1. マンデストロピン 40%水和剤

(1) マンデストロピン 40%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 製 1-1)

試験機関 : ㈱ボゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2012 年

検 体 : 40%水和剤

[組 成] マンデストロピン 40.0%
 鉱物質・界面活性剤等 60.0%

供試動物 : CD(SD)雌系ラット、週齢 ; 8 週齢、体重 ; 190~197 g、1 群 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体は溶媒を用いず、2ml/kgの液量で単回強制経口投与した。投与前約 16 時間および投与後約 4 時間絶食した。

観察・検査項目 : 一般状態および生死を 14 日間観察した。体重を投与日、投与後 1、3、7 および 14 日に測定した。観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

症状の発現および死亡は認められず、体重および剖検においても検体投与による影響は認められなかった。

(2) マンデストロピン 40%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 製1-2)

試験機関 : (株)ボソリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2012 年

検体 : 40%水和剤

[組成] マンデストロピン 40.0%
 鉱物質・界面活性剤等 60.0%

供試動物 : CD(SD)系ラット、一群雌雄各 5 匹

週齢 ; 8 週齢、体重 ; 雄 253~262 g 雌 229~241 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体は溶媒を用いず、所定量をリント布 (約 20 cm²) にのせ、刈毛した背部皮膚 (約 30 cm²) に貼付して粘着性伸縮テープを用いて閉塞した。24 時間閉塞した後、リント布および粘着性伸縮テープを除去し、適用部位を温水およびガーゼを用いて清拭した。

観察・検査項目 : 一般状態および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 3、7 および 14 日に測定した。観察期間終了時の全生存動物について投与部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

症状の発現および死亡は認められず、体重および剖検においても検体投与による影響は認められなかった。また、投与部位の皮膚にも異常は認められなかった。

(3) マンデストロピン 40%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 製1-3)

試験機関：(株)ボノリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2012年

検体：40%水和剤

[組成] マンデストロピン 40.0%

鉱物質・界面活性剤等 60.0%

供試動物：日本白色種雌性ウサギ、1群3匹、

週齢；18週齢、体重；3.19～3.40 kg

観察期間：72時間

投与方法：検体0.5 mLをリント布(2.5 cm × 2.5 cm)に塗布したものを、剪毛した背部の無傷皮膚1ヵ所に貼付・固定した。曝露時間は4時間とし、皮膚表面に付着した検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目：検体除去1、24、48および72時間後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。また、試験期間中、一般状態を観察し、投与日および観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	検体除去後の経過時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

検体除去 1、24、48 および 72 時間後のいずれの観察時にも皮膚反応は認められなかった。
試験期間中、一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、マンデストロビン 40%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

(4) マンデストロピン 40%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 製1-4)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2012年

検体：40%水和剤

[組成] マンデストロピン 40.0%
 鉱物質・界面活性剤等 60.0%

供試動物：日本白色種雌性ウサギ、2群各3匹、

 非洗眼群：週齢；15週齢、体重；2.62～2.93 kg

 洗眼群：週齢；16週齢、体重；2.85～3.10 kg

観察期間：72時間

投与方法：検体をウサギの左眼瞼結膜嚢に1匹あたり0.1 mL適用した。非洗眼群3匹では、適用後の洗眼を実施しなかった。洗眼群3匹では、適用30秒後に、100 mLの注射用水で30秒間洗眼した。

観察項目：適用1、24、48および72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って反応の強さを点数化して記録し、Kay and Calandraの方法により刺激性の強さを分類した。

結果： 観察した刺激性変化の採点の結果を表1および2に示す。

 非洗眼群では、検体適用1時間後に結膜発赤(評点1)が2/3例で認められたが、適用24時間後に消失した。適用後72時間以内の刺激点数の平均合計点(MTS)の最大値(MMTS)は1.3であった。したがって非洗眼群では、實際上刺激性なしと判定された。

 洗眼群では、検体適用1時間後に結膜発赤(評点1)が2/3例で認められたが、適用24時間後に消失した。MMTSは1.3であった。洗眼群の刺激反応は非洗眼群とほぼ同等と考えられ、洗眼効果は確認できなかった。

 以上の結果から、マンデストロピン40%水和剤はウサギの眼に対して、實際上刺激性なしであった。

表 1 マンデストロピン 40%水和剤のウサギの眼に対する局所反応の強さ(非洗眼群)

項 目			最高 評点*	適用後の経過時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
3匹の合計点*			330	4	0	0	0	
平均合計点 (MTS)			110	1.3	0	0	0	

: 判定基準の最高評点、: Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

表 2 マンデストロピン 40%水和剤のウサギの眼に対する局所反応の強さ(洗眼群)

項 目			最高 評点*	適用後の経過時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.3	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
	平均合計点 (MTS) *			110	1.3	0	0	0

: 判定基準の最高評点、: Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

(5) マンデストロピン 40%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 製 1-5)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2012年

検体：40%水和剤

[組成] マンデストロピン 40.0%

鋳物質・界面活性剤等 60.0%

供試動物：Hartley系雌モルモット、投与開始時週齢5~6週齢、体重350~422 g、検体処理群 20匹、検体対照群 10匹

観察期間：感作開始後30日間

試験操作：[Buehler法]

投与量設定根拠：

感作；前日に刈毛、剃毛した動物の左側胴部に、検体の原液 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して 6 時間閉塞貼付した。初回感作より 7 日および 14 日後にも同様に処置し、計 3 回感作を行った。検体対照群には注射用水を使用し、検体処理群と同様に処置した。

惹起；最終感作の 13 日後に刈毛、剃毛した動物の右側胴部に、その翌日、検体の原液 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：感作および惹起の検体除去 24 および 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記の Magnusson & Kligman の評価基準により採点した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

惹起後の観察において、各群の平均評点および陽性率（使用動物数における評点 1 以上の皮膚反応を示した動物数の割合）を求め、検体処理群で検体対照群より高値を示した場合に陽性とした。

一般状態を観察終了日まで1日1回観察し、体重を投与開始日、最終感作日、
惹起日および観察終了日に測定した。

結果：惹起後の各観察時期における皮膚反応が認められた動物数およびその評点を下表に
示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率							
				24時間後			48時間後			24時間	48時間						
				皮膚反応評点 0 1 2 3				計	皮膚反応評点 0 1 2 3				計				
検体	検体	検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0%	0%
	溶媒	検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0%	0%
陽性対照	1%DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100%	100%		
	1%DNCB	アセトン	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%	0%		

検体処理群では、検体除去 24 および 48 時間後の観察で、20/20 例に皮膚反応は認められず、陽性率は 0% であった。検体対照群においても、10/10 例に皮膚反応は認められず、陽性率は 0% であった。

一般状態および体重に異常は認められなかった。

なお、陽性対照 (DNCB : 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いた試験

(株式会社ボゾリサーチセンター、試験期間：2011年9月16日～2011年11月30日、感作1%、惹起0.25%の濃度で実施) において、DNCB処理群の陽性率は100%であった。

以上の結果より、マンデストロピン 40%水和剤の皮膚感作性は陰性と判断する。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																							
1-1 (GLP)	代謝・分解 (動物)	ラット	<p>供試化合物： [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体 [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体</p> <p>投与方法：単回経口投与</p> <p>低用量：5 mg/kg</p>	<p>[吸収・排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> マンデストロピン R 体投与群では投与後 3 日目までに 95%以上が、マンデストロピン S 体投与群では投与後 5 日目までに 94%以上が排泄された。 呼気中への排泄は認められなかった。 マンデストロピン R 体、マンデストロピン S 体ともに雌では雄より尿中への ¹⁴C 排泄率が高かった。マンデストロピン S 体の排泄はマンデストロピン R 体よりも緩やかであった。 <p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> マンデストロピン R 体投与群では、肝臓で最も高い ¹⁴C 残留量を示した (雄：0.058 μg マンデストロピン R 体相当量/g (ppm)、雌：0.084 ppm)。 マンデストロピン S 体投与群では、盲腸で最も高い ¹⁴C 残留量を示した (雄：0.189 μg マンデストロピン S 体相当量/g (ppm)、雌：0.168 ppm)。 <p>[代謝]</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要代謝物： マンデストロピン R 体投与群；5-CA-S-2200-NHM、5-CA-MCBX-NDM、4-OH-S-2200、5-CA-S-2200-NDM および 5-CA-2-HM-S-2200-NHM マンデストロピン S 体投与群；4-OH-S-2200、5-COOH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200 および 4-OH-S-2200-GluCA 主要代謝経路： マンデストロピン R 体投与群；フェノキシ基 5 位のメチル基のカルボキシル化、<i>N</i>-メチル基の水酸化、フェノキシ基 2 位のメチル基の水酸化、<i>N</i>-脱メチル化とそれに続く <i>O</i>-脱メチル化 マンデストロピン S 体投与群；フェノキシ基 4 位の水酸化とそれに続くグルクロン抱合、フェノキシ基 5 位のメチル基のカルボキシル化とそれに続く <i>N</i>-メチル基の水酸化、フェノキシ基 2 位のメチル基の水酸化 	住友化学 (2011 年)	357																																							
1-2 (GLP)	代謝・分解 (動物)	ラット	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン</p> <p>投与方法：単回経口投与</p> <p>胆管カニューレ挿入ラットも使用</p> <p>低用量：5 mg/kg</p>	<p>[血中濃度推移] ([ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬物動態パラメーター</th> <th colspan="2">血漿中</th> <th colspan="2">全血中</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量：5 mg/kg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>t</i>_{1/2} (hr)</td> <td>22.52</td> <td>18.32</td> <td>29.71</td> <td>27.01</td> </tr> <tr> <td><i>T</i>_{max} (hr)</td> <td>2.625</td> <td>1.250</td> <td>2.125</td> <td>1.250</td> </tr> <tr> <td><i>C</i>_{max} (ng 換算/g)</td> <td>841.7</td> <td>829.3</td> <td>523.5</td> <td>455.4</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (時間・ng 換算/g)</td> <td>15640</td> <td>13920</td> <td>10300</td> <td>11090</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (時間・ng 換算/g)</td> <td>16020</td> <td>14080</td> <td>10840</td> <td>11440</td> </tr> </tbody> </table> <p>数値はラット 4 匹の平均値。</p>	薬物動態パラメーター	血漿中		全血中		雄	雌	雄	雌	低用量：5 mg/kg					<i>t</i> _{1/2} (hr)	22.52	18.32	29.71	27.01	<i>T</i> _{max} (hr)	2.625	1.250	2.125	1.250	<i>C</i> _{max} (ng 換算/g)	841.7	829.3	523.5	455.4	AUC _{0-t} (時間・ng 換算/g)	15640	13920	10300	11090	AUC _{0-∞} (時間・ng 換算/g)	16020	14080	10840	11440	Covance (2011 年)	368
薬物動態パラメーター	血漿中		全血中																																										
	雄	雌	雄	雌																																									
低用量：5 mg/kg																																													
<i>t</i> _{1/2} (hr)	22.52	18.32	29.71	27.01																																									
<i>T</i> _{max} (hr)	2.625	1.250	2.125	1.250																																									
<i>C</i> _{max} (ng 換算/g)	841.7	829.3	523.5	455.4																																									
AUC _{0-t} (時間・ng 換算/g)	15640	13920	10300	11090																																									
AUC _{0-∞} (時間・ng 換算/g)	16020	14080	10840	11440																																									

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																														
			高用量：1000 mg/kg	<table border="1" data-bbox="697 381 1176 623"> <thead> <tr> <th colspan="5">高用量：1000 mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$t_{1/2}$ (hr)</td> <td>24.51</td> <td>29.40</td> <td>36.94</td> <td>42.06</td> </tr> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>7.000</td> <td>9.125</td> <td>7.000</td> <td>12.25</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ng 換算/g)</td> <td>68990</td> <td>49220</td> <td>51610</td> <td>33890</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₁ (時間・ng 換算/g)</td> <td>1541000</td> <td>1262000</td> <td>1173000</td> <td>963000</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (時間・ng 換算/g)</td> <td>1577000</td> <td>1303000</td> <td>1248000</td> <td>1056000</td> </tr> </tbody> </table> <p>数値はラット4匹の平均値。</p> <p>[吸収・排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射能の排泄は速やかであり、低用量群ではいずれの標識体投与群でも投与後72時間までに80%以上が、高用量群では90%以上が排泄された。主要排泄経路は糞中排泄であった。排泄経路および排泄率に性差は認められず、標識体および投与量による差も認められなかった。 胆管カニューレを挿管したラットでは放射能の排泄は速やかであり、投与後24時間までに95%以上が排泄された。主要排泄経路は胆汁中排泄であった。排泄経路および排泄率に性差は認められなかった。 尿および胆汁中に回収された放射能から算出した吸収率は、5 mg/kg 投与において、投与量の90%以上であった。 <p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> 性差、標識体および投与量による差は認められなかった。 放射能の大部分が胃および小腸とその内容物に認められ、その後大腸および盲腸とその内容物でやや増加が認められた。 投与後168時間に0.1%以上であった組織は、小腸、小腸内容物、盲腸内容物および残屍体であった。 <p>[代謝]</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要代謝物： <ul style="list-style-type: none"> 尿中：5-CA-S-2200-NHM、5-CA-MCBX-NDM、5-COOH-S-2200 糞中：5-CA-S-2200-NHM、4-OH-S-2200 血漿中：5-COOH-S-2200、2-COOH-S-2200、2-CH₂OH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-S-2200-NDM、5-CA-2-HM-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200 および 5-CA-MCBX-NDM 胆汁中：4-OH-S-2200-GlucA 肝臓中：5-CA-S-2200-NHM、5-CA-S-2200-NDM、5-COOH-S-2200 腎臓中：5-CA-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200、5-CA-MCBX-NDM、5-COOH-S-2200 主要代謝経路は、酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、脱メチル化とそれに続く酸化、または酸化とそれに続く脱メチル化であった。 	高用量：1000 mg/kg					$t_{1/2}$ (hr)	24.51	29.40	36.94	42.06	Tmax (hr)	7.000	9.125	7.000	12.25	Cmax (ng 換算/g)	68990	49220	51610	33890	AUC ₀₋₁ (時間・ng 換算/g)	1541000	1262000	1173000	963000	AUC _{0-∞} (時間・ng 換算/g)	1577000	1303000	1248000	1056000		
高用量：1000 mg/kg																																				
$t_{1/2}$ (hr)	24.51	29.40	36.94	42.06																																
Tmax (hr)	7.000	9.125	7.000	12.25																																
Cmax (ng 換算/g)	68990	49220	51610	33890																																
AUC ₀₋₁ (時間・ng 換算/g)	1541000	1262000	1173000	963000																																
AUC _{0-∞} (時間・ng 換算/g)	1577000	1303000	1248000	1056000																																

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
I-3 (GLP)	代謝・分解 (動物)	ラット	供試化合物： [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロビン 投与方法：反復経口投与（1、6、10 または 14 日間） 低用量：5 mg/kg	[吸収・排泄] ・排泄は投与期間中一定であり、24 時間ごとに総投与量の約 5%が排泄された。 ・主要排泄経路は糞中排泄であり、14 日目投与後 336 時間までの放射能回収率は雌雄ともに約 80%であった。 ・排泄経路および排泄率に性差は認められなかった。 [組織内分布] ・組織中放射能の大部分が胃および小腸とその内容物に認められ、大腸および盲腸とその内容物の割合もやや高かった。 ・1 日目投与後 2 時間における組織中放射能濃度は、消化内容物および残屍体を除くと、肝臓（雄 4724 ng マンデストロビン相当量/g 組織、雌 2025 ng マンデストロビン相当量/g 組織）で最も高かった。 ・各組織における放射能濃度は 10 日目または 14 日目投与後 2 時間に最大となった。 ・放射能の明らかな蓄積はなく、投与終了後には顕著に減少することが示された。また、性差は認められなかった。 [代謝] ・主要代謝物： 尿中；5-CA-S-2200-NHM、5-CA-MCBX-NDM、5-COOH-S-2200 糞中；5-CA-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200-NHM、5-COOH-S-2200、5-CA-2-HM-S-2200、5-CA-MCBX-NDM、4-OH-S-2200、De-Xy-S-2200 血漿中；5-COOH-S-2200、2-COOH-S-2200、4-OH-S-2200-GlucA 肝臓中；5-CA-S-2200-NDM、5-COOH-S-2200、De-Xy-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-MCBX-NDM、5-CA-2-HM-S-2200、2-COOH-S-2200 腎臓中；5-CA-2-HM-S-2200-NHM、5-CA-S-2200-NHM、5-COOH-S-2200、5-CA-MCBX-NDM、5-CA-2-HM-S-2200、De-Xy-S-2200 ・代謝物の種類には、反復投与による顕著な影響はなかった。 ・主要代謝経路は、酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、脱メチル化とそれに続く酸化、または酸化とそれに続く脱メチル化であった。	Covance (2011 年)	405
I-4	代謝・分解 (動物)	ラット 肝臓、 マウス 肝臓 (<i>in vitro</i>)	供試化合物： [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロビン R 体 [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロビン S 体 投与方法：ラット肝 S9 画分、マウス肝 S9 画分あるいはラットシトクロム P450 (CYP) のバキ	[ラット肝 S9 画分およびマウス肝 S9 画分を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験] ・いずれの反応系においても主要な代謝物は、R 体および S 体とも、2-CH ₂ OH-S-2200、4-OH-S-2200 および 5-CH ₂ OH-S-2200 であった。 [ラットシトクロム P450 (CYP) のバキュロウイルス発現系ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験] ・ラット肝臓における各分子種の発現量等を考慮すると、マンデストロビンの代謝に寄与している主要な CYP は、CYP2C6 および CYP2C11 であると推測された。 [ラット肝 S9 画分に CYP 抗体および阻害剤を添加した	住友化学 (2013 年)	429

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
			<p>ユロウイルス発現系マイクロソームに基質として供試化合物を添加</p>	<p><i>in vitro</i>代謝試験]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CYP2C6 によって主に 4-OH-S-2200 および 5-CH₂OH-S-2200 が、CYP2C11 によって 2-CH₂OH-S-2200、4-OH-S-2200 および 5-CH₂OH-S-2200 が生成すると考えられた。CYP2C6 に関しては、雌雄ラット肝 S9 画分ともに同様の傾向が認められた。また、代謝に関与する主要なCYP分子種に異性体による顕著な違いはなく、同一の部位が酸化された代謝物が生成することが明らかとなった。 		
II-1 (GLP)	代謝・ 分解 (植物)	レタス	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マン デストロピン [ベンジル-¹⁴C]マン デストロピン</p> <p>処理方法：植物全体 に散布</p> <p>処理量：800 g ai/ha 散布回数：2回 散布間隔：10日 収穫：1回目処理5 日後（中間収穫）お よび最終処理5日 後（最終収穫）にレ タス葉を採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・レタス葉での ¹⁴C 残留量は、中間収穫および最終収穫でそれぞれ 27.940~35.110 および 41.587~43.137 ppm であった。 ・レタス葉での主要残留物は未変化のマンデストロピン (89.0~93.9%TRR (TRR：総残留放射能)、25.948~39.278 ppm) であった。代謝物として 2-CH₂OH-S-2200 糖抱合体、4-OH-S-2200 糖抱合体、5-CH₂OH-S-2200 糖抱合体、MCBX および De-Xy-S-2200 が検出されたが、いずれも 2.8%TRR (1.177 ppm) 以下であった。 ・抽出残渣中の ¹⁴C は 0.2~1.1%TRR (0.061~0.494 ppm) であった。 ・レタスにおけるマンデストロピンの主要代謝分解経路は、フェノキシ基の4位もしくは2位または5位のメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合体、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂であり、その一部は植物構成成分に取り込まれた。マンデストロピンの R/S 比は 1/1 とほぼ一定であった。 	Springborn (2010年)	438
II-2 (GLP)	代謝・ 分解 (植物)	小麦	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マン デストロピン [ベンジル-¹⁴C]マン デストロピン</p> <p>処理方法：植物全体 に散布</p> <p>処理量：300 g ai/ha 散布回数：1回 収穫：処理7、14日 後に青刈りおよび 干し草を、処理104 日後に麦わらおよ び穀粒を採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・小麦での ¹⁴C 残留量は、青刈り、干し草、麦わらおよび穀粒でそれぞれ 10.435~11.142 ppm、6.213~9.040 ppm、1.851~2.493 ppm および 0.012~0.089 ppm であった。 ・青刈りおよび干し草での未変化のマンデストロピンは、それぞれ 51.0~59.9%TRR (5.684~6.254 ppm) および 22.7~26.2%TRR (1.630~2.051 ppm) であった。主要代謝物は 2-CH₂OH-S-2200 糖抱合体 (5.5~12.6%TRR、0.570~1.177 ppm) および 4-OH-S-2200 糖抱合体 (3.4~13.1%TRR、0.375~0.813 ppm) であり、その他微量代謝物として 2-CH₂OH-S-2200、5-CH₂OH-S-2200 糖抱合体、MCBX および De-Xy-S-2200 が検出されたが、いずれも 6.9%TRR (0.686 ppm) 以下であった。 ・麦わらでの未変化のマンデストロピンは 1.4~2.0%TRR (0.026~0.050 ppm) であった。主要代謝物は De-Xy-S-2200 (11.8%TRR、0.294 ppm) であり、その他微量代謝物として 2-CH₂OH-S-2200、MCBX、5-CH₂OH-S-2200、5-COOH-S-2200 および 4-OH-S-2200 が検出されたが、いずれも 9.5%TRR (0.176 ppm) 以下であった。 	Springborn (2010年)	445

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
				<ul style="list-style-type: none"> ・穀粒ではマンデストロピンは検出されず、主要代謝物として De-Xy-S-2200 (60.6%TRR, 0.054 ppm)、微量代謝物として 2-CH₂OH-S-2200 (3.1%TRR, 0.003 ppm) が生成した。 ・抽出残渣中の ¹⁴C は、青刈り、干し草、麥わらおよび穀粒でそれぞれ 5.5~5.8%TRR (0.569~0.642 ppm)、8.1~10.9%TRR (0.677~0.734 ppm)、32.5~37.6%TRR (0.696~0.810 ppm) および 27.3~33.0%TRR (0.004~0.024 ppm) であった。 ・小麦におけるマンデストロピンの主要代謝分解経路は、フェノキシ基の 4 位もしくは 2 位または 5 位のメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合化、5 位メチル基のカルボキシル基への酸化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂であり、その一部は植物構成成分に取り込まれた。マンデストロピンの R/S 比は 1/1 とほぼ一定であった。 		
II-3 (GLP)	代謝・ 分解 (植物)	なたね	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マン デストロピン [ベンジル-¹⁴C]マン デストロピン</p> <p>処理方法：植物全体 に散布</p> <p>処理量：400 gai/ha 散布回数：1 または 2 回 散布間隔：2 週間 収穫： 1 回処理区；処理 54 日後に種子を採取 2 回処理区；最終処 理 14 日後に青刈り を、40 日後に種子 を採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・なたねでの ¹⁴C は、2 回処理の青刈りおよび種子でそれぞれ 3.438~3.993 ppm および 0.469~0.644 ppm、1 回処理の種子で 0.051~0.110 ppm であった。 ・青刈りでの未変化のマンデストロピンは 19.8~22.4%TRR (0.771~0.791 ppm) であった。主要代謝物として 2-CH₂OH-S-2200 糖抱合体 (12.1~12.4 %TRR, 0.427~0.484 ppm)、4-OH-S-2200 糖抱合体 (27.0~35.6%TRR, 0.929~1.420 ppm) が生成し、その他微量代謝物として 2-CH₂OH-S-2200、5-CH₂OH-S-2200 糖抱合体および MCBX が検出されたが、いずれも 5.1%TRR (0.204 ppm) 以下であった。 ・2 回処理した種子での未変化のマンデストロピンは 25.1~30.7%TRR (0.144~0.162 ppm) であった。主要代謝物は 4-OH-S-2200 糖抱合体 (11.1~14.5%TRR, 0.068~0.071 ppm) であり、その他微量代謝物として 2-CH₂OH-S-2200 糖抱合体、5-CH₂OH-S-2200 糖抱合体および 5-COOH-S-2200 が検出されたが、いずれも 6.5%TRR (0.033 ppm) 以下であった。 ・1 回処理した種子においては未変化のマンデストロピンは検出されず、代謝物として 2-CH₂OH-S-2200 糖抱合体、4-OH-S-2200 糖抱合体および 5-COOH-S-2200 が生成したが、いずれも 8.7%TRR (0.004 ppm) 以下であった。 ・抽出残渣中の ¹⁴C は、青刈り、1 回処理および 2 回処理の種子でそれぞれ 7.5~8.4%TRR (0.259~0.335 ppm)、0.1~14.6%TRR (0.001~0.069 ppm) および 9.3~18.6%TRR (0.009~0.010 ppm) であった。 ・なたねにおけるマンデストロピンの主要代謝分解経路は、フェノキシ基の 4 位もしくは 2 位または 5 位のメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合化、5 位メチル基のカルボキシル基への酸化および O-脱メチル化であり、その一部は植物構成成分に取り込まれた。マンデストロピンの R/S 比は 1/1 とほぼ一定であった。 	Smithers (2011 年)	455

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
III-1 (GLP)	代謝・分解(土壌)	好気的土壌 砂壤土 壤質砂土(ドイツ) 埴壤土 シルト質壤土(英国)	供試化合物: [フェノキシ- ¹⁴ C]マンデストロピンR体 [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロピンR体 処理方法:土壌混和 処理濃度(乾土換算):0.8 µg/g 試験条件:20±2℃の暗所でインキュベート 試料採取:処理直後、処理7、14、30、59または61、および120日後	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期は、砂壤土、壤質砂土、埴壤土およびシルト質壤土においてそれぞれ66.5日、227.1日、50.6日および102.1日であった。 物質収支は94.0~102.3%TAR (TAR:処理放射能)であった。揮散性化合物はすべて¹⁴CO₂であり、処理120日後に4.2~25.1%TAR生成した。土壌残渣は処理120日後に6.7~33.2%TARであった。 処理120日後のマンデストロピンR体の残留量は22.5~63.8%TAR、主要代謝物は5-COOH-S-2200(最大16.9%TAR:砂壤土および埴壤土、ベンジル標識体、59日後)であり、その他代謝物として2-COOH-S-2200(最大8.6%TAR:埴壤土、ベンジル標識体、59日後)、DX-CA-S-2200(最大3.3%TAR:壤質砂土、ベンジル標識体、120日後)が生成した。MCBXが検出されたが、0.6%TAR以下であった。 好気的土壌におけるマンデストロピンR体の主要代謝分解経路は、フェノキシ環の2または5位のメチル基の酸化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂とそれに続く酸化であり、最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌へ強固に吸着された。なお、マンデストロピンのR/S異性化は認められなかった。 	Covance (2011年)	464
III-2 (GLP)	代謝・分解(土壌)	好気的土壌 砂壤土 壤質砂土(ドイツ) 埴壤土 シルト質壤土(英国)	供試化合物: [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロピンS体 処理方法:土壌混和 処理濃度(乾土換算):0.8 µg/g 試験条件:20±2℃の暗所でインキュベート 試料採取:処理直後、処理7、14、29または30、60または61、および120日後	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期は、砂壤土、壤質砂土、埴壤土およびシルト質壤土においてそれぞれ85.4日、322.6日、92.0日および120.0日であった。 物質収支は95.1~99.5%TARであった。揮散性化合物はすべて¹⁴CO₂であり、処理120日後に4.4~19.9%TAR生成した。土壌残渣は処理120日後に6.4~27.3%TARであった。 処理120日後のマンデストロピンS体の残留量は34.7~71.7%TAR、主要代謝物は5-COOH-S-2200(最大10.5%TAR:砂壤土、60日後)であり、その他代謝物として2-COOH-S-2200(最大4.8%TAR:シルト質壤土、120日後)、DX-CA-S-2200(最大4.1%TAR:シルト質壤土、120日後)が生成した。MCBXが検出されたが、0.5%TAR以下であった。 好気的土壌におけるマンデストロピンS体の主要代謝分解経路は、フェノキシ環の2または5位のメチル基の酸化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂とそれに続く酸化であり、最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌へ強固に吸着された。なお、マンデストロピンのR/S異性化は認められなかった。 	Covance (2011年)	475

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
III-3 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	好氣的土壌 シルト質壤土 埴壤土 (英国) 砂壤土 (ドイツ)	供試化合物: [ベンジル- ¹⁴ C]5-COOH-S-2200 処理方法: 土壌混和 処理濃度 (乾土換算): 0.88 µg/g 試験条件: 20±2°C の暗所でインキュベート 試料採取: 処理直後、処理 7、14、30、62 および 120 日後	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期は、シルト質壤土、埴壤土および砂壤土においてそれぞれ 21.9 日、30.3 日および 41.0 日であった。 物質収支は 95.4~104.4% TAR であった。揮散性化合物はすべて ¹⁴CO₂ であり、処理 120 日後に 38.0~52.2% TAR 生成した。土壌残渣は処理 120 日後に 36.6~48.4% TAR であった。 処理 120 日後における 5-COOH-S-2200 の残留量は、8.2~16.4% TAR であった。代謝物としては、シルト質壤土において処理 7 日後に DX-CA-S-2200 が 0.3% TAR 生成したが、処理 14 日以降は検出されなかった。 5-COOH-S-2200 は好氣的土壌中でフェニルエーテル結合が開裂し、その後最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌へ強固に吸着された。 	Covance (2010 年)	485
III-4 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	嫌氣的土壌 砂壤土 (加西)	供試化合物: [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロピン R 体 [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロピン S 体 [フェノキシ- ¹⁴ C]マンデストロピン R 体 処理方法: 表層水に添加後、混合 処理濃度 (乾土換算): 1.4 ppm 試験条件: 25±2°C の暗所でインキュベート 試料採取: 処理直後、処理 14、29、63、90 および 181 日後	<ul style="list-style-type: none"> マンデストロピン R 体の消失半減期は 14 年以上であり、一方、マンデストロピン S 体の分解は R 体より速く約 1.5 年と推定された。 物質収支は 99.4~102.5% TAR であった。揮散性物質 (¹⁴CO₂ および ¹⁴CH₄) は 0.9% TAR 以下であった。土壌残渣は 3.3% 以下であった。 処理 181 日後の親化合物の残留量は、マンデストロピン R 体で 94.4~96.4% TAR、マンデストロピン S 体で 79.1% TAR であった。 マンデストロピン S 体における主要代謝物は MCBX (S 体) であり、処理 181 日後に最大 17.0% TAR 検出された。その他の代謝分解物は、いずれも 1.3% TAR 以下であった。マンデストロピン R 体においては、2% TAR を超える代謝分解物は認められなかった。 嫌氣的土壌におけるマンデストロピン S 体の主要代謝分解経路は、主として O-脱メチル化であった。なお、マンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。 	Valent (2012 年)	492
IV-1 (GLP)	水中動態 (加水分解)	滅菌緩衝液 (pH 4、7、9)	供試化合物: [ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロピン R 体 処理方法: 各滅菌緩衝液に添加 処理濃度: 約 1 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期: 1 年以上 (25°C) 物質収支は 102.0~105.0% TAR であった。 pH 4、7 および 9 (50°C) において、処理 5 日後のマンデストロピン R 体の残存量はそれぞれ 104.5% TAR、103.1% TAR および 102.9% TAR であった。試験期間を通じて分解物は検出されず、R/S 異性化も認められなかった。 マンデストロピン R 体は、いずれの pH においても加水分解的に安定であった。 	Covance (2010 年)	501

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
IV-2 (GLP)	水中動態 (加水分解)	滅菌緩衝液 (pH 4, 7, 9)	<p>供試化合物： [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンS体</p> <p>処理方法：各滅菌緩衝液に添加</p> <p>処理濃度：約 1 µg/mL</p>	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期：1年以上 (25℃) 物質収支は 98.7~100.4% TAR であった。 pH 4, 7 および 9 (50℃) において、処理 5 日後のマンデストロピン S 体の残存量はそれぞれ 98.9% TAR, 99.0% TAR および 99.1% TAR であった。試験期間を通じて分解物は検出されず、R/S 異性化も認められなかった。 マンデストロピン S 体は、いずれの pH においても加水分解的に安定であった。 	Covance (2010年)	503
IV-3 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌自然水 (pH 約 7~8)	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンR体 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンR体</p> <p>処理方法：滅菌自然水に添加</p> <p>処理濃度：約 1 µg/mL</p>	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期：3.4~4.1日 (光照射区、試験系) 12.1~14.0日 (東京、春季の自然太陽光換算) 暗所対照区では分解は認められなかった。 物質収支は 96.5~100.1% TAR であった。揮散性化合物は、処理 8 日後に 1.0~2.7% TAR (光照射区) 生成した。 光照射区において、処理 8 日後のマンデストロピン R 体の残存量は 19.9~25.0% TAR であった。主要分解物は S-2200-OR (最大 15.9% TAR：ベンジル標識体、4 および 6 日後) であった。その他、S-2200-ORC、S-2200-PR および De-Xy-S-2200 が検出されたが、いずれも 8.1% TAR 以下であった。 滅菌自然水中におけるマンデストロピン R 体の主要光分解経路は、フェニルエーテル結合のラジカル開裂後の分子内転位とそれに続く環化反応、さらに光分解を受け最終的に二酸化炭素へと無機化された。なお、マンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。 	Covance (2010年)	505
IV-4 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌自然水 (pH 約 7~8)	<p>供試化合物： [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンS体</p> <p>処理方法：滅菌自然水に添加</p> <p>処理濃度：約 1 µg/mL</p>	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期：6.4日 (光照射区、試験系) 20.5日 (東京、春季の自然太陽光換算) 302日 (暗所対照区) 物質収支は 96.4~98.9% TAR であった。揮散性化合物は、処理 10 日後に 1.0% TAR (光照射区) 生成した。 光照射区において、処理 10 日後のマンデストロピン S 体の残存量は 31.4% TAR であった。主要分解物は S-2200-OR (最大 11.5% TAR：4 日後) であった。その他、S-2200-ORC、S-2200-PR および De-Xy-S-2200 が検出されたが、いずれも 6.2% TAR 以下であった。 滅菌自然水中におけるマンデストロピン S 体の主要光分解経路は、フェニルエーテル結合のラジカル開裂後の分子内転位とそれに続く環化反応、さらに光分解を受け最終的に二酸化炭素へと無機化された。なお、マンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。 	Covance (2010年)	511

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
IV-5 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌緩衝液 (pH 7)	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンR体 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンR体</p> <p>処理方法：滅菌緩衝液に添加</p> <p>処理濃度：約 1 µg/mL</p>	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期：3.6～5.3日 (光照射区、試験系) 11.0～17.8日 (東京、春季の自然太陽光換算) 暗所対照区では分解は認められなかった。 物質収支は90.7～101.7%TARであった。揮散性化合物として¹⁴CO₂が、処理30日後に1.3～8.2%TAR (光照射区) 生成した。 光照射区において、処理30日後のマンデストロピンR体の残存量は0.5～2.5%TARであった。主要分解物はS-2200-OR (最大24.0%TAR：ベンジル標識体、7日後) およびS-2200-ORC (最大17.7%TAR：フェノキシ標識体、21日後) であった。その他、S-2200-PR および De-Xy-S-2200 が検出されたが、いずれも9.6%TAR以下であった。 滅菌緩衝液中におけるマンデストロピンR体の主要光分解経路は、フェニルエーテル結合のラジカル開裂後の分子内転位とそれに続く環化反応、さらに光分解を受け最終的に二酸化炭素へと無機化された。なお、マンデストロピンのR/S異性化は認められなかった。 	Covance (2010年)	516
IV-6 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌緩衝液 (pH 7)	<p>供試化合物： [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンS体</p> <p>処理方法：滅菌緩衝液に添加</p> <p>処理濃度：約 1 µg/mL</p>	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期：4.6日 (光照射区、試験系) 14.8日 (東京、春季の自然太陽光換算) 暗所対照区では分解は認められなかった。 物質収支は96.5～98.1%TARであった。揮散性化合物は、処理30日後に2.4%TAR (光照射区) 生成した。 光照射区において、処理30日後のマンデストロピンS体の残存量は2.7%TARであった。主要分解物はS-2200-OR (最大18.6%TAR：7日後) およびS-2200-ORC (最大10.5%TAR：14日および30日後) であった。その他、S-2200-PR および De-Xy-S-2200 が検出されたが、いずれも7.5%TAR以下であった。 滅菌緩衝液中におけるマンデストロピンS体の主要光分解経路は、フェニルエーテル結合のラジカル開裂後の分子内転位とそれに続く環化反応、さらに光分解を受け最終的に二酸化炭素へと無機化された。なお、マンデストロピンのR/S異性化は認められなかった。 	Covance (2010年)	523
V (GLP)	土壌吸着性	ヨーロッパ土壌4種類および埼玉土壌	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピン</p> <p>処理方法：土壌/水混和</p> <p>処理濃度：0.008～0.8 µg/mL</p> <p>試験条件：25℃暗所、土壌-水比1：5、平衡化時間24時間</p>	<p>有機炭素吸着係数 (K_{oc}^{ds})：287～797</p> <p>有機炭素脱着係数 (K_{oc}^{des})：340～1003</p>	Covance (2010年)	528

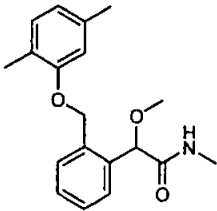
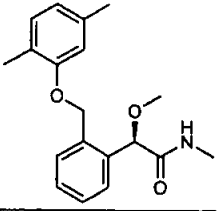
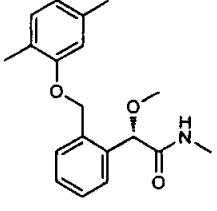
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
VI-1 (GLP)	分解要因 (土壌表面光分解)	シルト質 壤土 (英国)	<p>供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンR体 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンR体</p> <p>処理方法：土壌薄層試料 (厚さ約 3 mm) に処理</p> <p>処理量：8.4 µg/g 乾土 (200 g ai/ha 相当)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期：49.19～55.60 日 (光照射区、試験系) 57.16～72.40 日 (東京、春季の自然太陽光換算) 61.66～84.52 日 (暗所対照区) 物質収支は 90.6～99.0% TAR であった。揮散性化合物は処理 30 日後に光照射区で 2.4～4.8% TAR、暗所対照区で 1.0～1.5% TAR 生成した。土壌残渣は処理 30 日後に光照射区で 5.7～9.6% TAR、暗所対照区で 5.7～8.2% TAR であった。 処理 30 日後のマンデストロピン R 体の残存量は、光照射区で 62.6～66.7% TAR、暗所対照区で 69.3～71.6% TAR であった。光照射区における主要分解物は 2-COOH-S-2200 (最大 6.7% TAR；フェノキシ標識体、23 日後) および 5-COOH-S-2200 (最大 6.4% TAR；フェノキシ標識体、30 日後) であった。その他、DX-CA-S-2200、De-Xy-S-2200、S-2200-OR および MCBX が検出されたが、いずれも 4.5% TAR 以下であった。暗所対照区における主要分解物は 5-COOH-S-2200 (最大 8.1% TAR；フェノキシ標識体、30 日後) であった。その他、光照射区と同様の 5 種の分解物が検出されたが、いずれも 4.9% TAR 以下であった。 土壌表面におけるマンデストロピン R 体の主要光分解経路は、フェノキシ基の 2 または 5 位のメチル基の酸化、フェニルエーテル結合の開裂とそれに続く酸化であり、最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌へ強固に吸着された。なお、マンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。 	Covance (2011 年)	534
VI-2 (GLP)	分解要因 (土壌表面光分解)	シルト質 壤土 (英国)	<p>供試化合物： [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンS体</p> <p>処理方法：土壌薄層試料 (厚さ約 3 mm) に処理</p> <p>処理量：8.4 µg/g 乾土 (200 g ai/ha 相当)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 消失半減期：63.75 日 (光照射区、試験系) 75.67 日 (東京、春季の自然太陽光換算) 82.91 日 (暗所対照区) 物質収支は 93.1～100.9% TAR であった。揮散性化合物は処理 30 日後に光照射区で 1.2% TAR、暗所対照区で 0.7% TAR 生成した。土壌残渣は処理 30 日後に光照射区で 4.4% TAR、暗所対照区で 3.9% TAR であった。 処理 30 日後のマンデストロピン S 体の残存量は、光照射区で 65.9% TAR、暗所対照区で 75.8% TAR であった。光照射区における主要分解物は DX-CA-S-2200 (最大 5.5% TAR；30 日後) であった。その他、De-Xy-S-2200、2-COOH-S-2200、5-COOH-S-2200、S-2200-OR および MCBX が検出されたが、いずれも 4.8% TAR 以下であった。 暗所対照区においては、S-2200-OR を除く光照射区と同様の 5 種の分解物が検出されたが、いずれも 4.7% TAR 以下であった。 土壌表面におけるマンデストロピン S 体の主要光分解経路は、フェノキシ基の 2 または 5 位のメチル基の酸化、フェニルエーテル結合の開裂とそれに続く酸化であり、最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌へ強固に吸着された。なお、マンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。 	Covance (2010 年)	543

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
VII (GLP)	生物濃縮性	ブルーギル	供試化合物： [ベンジル- ¹⁴ C] マンデストロピン 処理方法：連続流水式 曝露濃度：1.0 および 10 µg/L 試料採取：曝露 1、3、7、14、21、24、28 日後および排泄 1、3、7 日後に魚および試験水を採取	・平衡状態でのマンデストロピンの濃縮係数 (BCF _{ss}) は、1.0 µg/L および 10 µg/L 曝露区においてそれぞれ 26 および 25 であった。 ・魚体中においてマンデストロピンは排泄 1 日後には既に検出限界未満であった。	Smithers (2010)	550

住友化学：住友化学株式会社
 Covance：Covance Laboratories Ltd.
 Springborn：Springborn Smithers Laboratories
 Smithers：Smithers Viscient

標識位置選定理由

<代謝分解物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	マンデ'ストロピ'ン (S-2200)	IUPAC : (<i>RS</i>)-2-methoxy- <i>N</i> -methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)- <i>o</i> -tolyl]acetamide CA : 2-[(2,5-dimethylphenoxy)methyl]- α -methoxy- <i>N</i> -methylbenzeneacetamide	
親化合物	マンデ'ストロピ'ン R 体 (S-2200 R 体)	(<i>R</i>)-2-methoxy- <i>N</i> -methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)- <i>o</i> -tolyl]acetamide	
親化合物	マンデ'ストロピ'ン S 体 (S-2200 S 体)	(<i>S</i>)-2-methoxy- <i>N</i> -methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)- <i>o</i> -tolyl]acetamide	
動物 植物 家畜	2-CH ₂ OH-S-2200		
動物 植物 家畜	5-CH ₂ OH-S-2200		
動物 植物 家畜	4-OH-S-2200		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
水中光分解	S-2200-PR		
動物 植物 土壌 土壌光分解 家畜	MCBX		
動物 植物 土壌 水中光分解 土壌光分解 家畜	De-Xy-S-2200		
動物 土壌 土壌光分解 家畜	2-COOH-S-2200		
動物 植物 土壌 土壌光分解 家畜	5-COOH-S-2200		
水中光分解 土壌光分解	S-2200-OR		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
水中光分解	S-2200-ORC		
動物 土壌 土壌光分解	DX-CA-S-2200		
動物 家畜	5-CA-2-HM-MCBX		
動物 家畜	5-CA-2-HM -S-2200		
動物 家畜	5-CA-S-2200-NHM		
動物 家畜	5-CA-2-HM -S-2200-NHM		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物 家畜	5-CA-S-2200-NDM		
動物 家畜	5-CA-MCBX-NDM		
動物	5-COOH-S-2200- methylated		
動物	2-COOH-S-2200- methylated		
動物	5-CA-2-HM-MCBX- 2H		

I. 動物代謝に関する試験

(1) マンデストロビン R 体、S 体のラットにおける代謝試験

(資料 I-1)

試験機関：住友化学株式会社

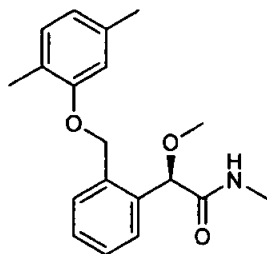
[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

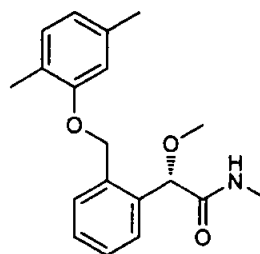
試験目的：マンデストロビンは R-異性体と S-異性体のラセミ化合物であるが、雌雄ラットに ^{14}C -マンデストロビン R 体または ^{14}C -マンデストロビン S 体を単回投与し、排泄率、組織残留および代謝反応について検討した。

供試標識被験物質： ^{14}C -マンデストロビン R 体
 ^{14}C -マンデストロビン S 体

構造式：



^{14}C -マンデストロビン R 体



^{14}C -マンデストロビン S 体

*： ^{14}C 標識位置

化学名： R 体：(R)-2-メキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルオキシ)-オトリル]アセトアミド
S 体：(S)-2-メキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルオキシ)-オトリル]アセトアミド

	^{14}C -マンデストロビン R 体	^{14}C -マンデストロビン S 体
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

標識位置の設定理由：報告書に記載なし。

*申請者注：

エーテル結合開裂後の代謝物の挙動が追跡できるように、フェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識した化合物を試験に使用した。

供試動物：Slc:WistarHannover/RCC系ラット、7週齢、1群4匹
供試時体重；雄 223.2～253.1 g、雌 159.3～187.7 g

試験方法：

投与：各標識被験物質を、比放射能が 1.00 MBq/mg (^{14}C -マンデストロピン R 体： 5.99×10^7 dpm/mg、 ^{14}C -マンデストロピン S 体： 6.02×10^7 dpm/mg) となるように、非標識被験物質で同位体希釈した。1 mg マンデストロピン R 体またはマンデストロピン S 体/mL 0.5% MC 溶液となるように乳鉢で摺り混ぜて懸濁した投与懸濁液を、5 mg/kg の割合で 1 群 4 匹の雌雄ラットに 1 回経口投与した。

投与量設定根拠：

排泄：各群とも 1 匹ずつガラス製代謝ケージに入れ、尿、糞および呼気を下表の試料採取時間に採取した。呼気は 250 mL の 10%水酸化ナトリウム溶液に捕集した。尿はその一部を LSC に供して放射能を測定した。糞は蒸留水を加えホモジナイズし、燃焼後 LSC で放射能を測定した。呼気を捕集した溶液はその一部を LSC に供し、放射能を測定した。

組織残留：投与後 7 日目に解剖し、組織（雄 26 組織、雌 27 組織）、および消化管内容物（胃、小腸、大腸および盲腸内容物）を摘出した。組織および消化管内容物はその一部を燃焼後 LSC に供し、放射能を測定した。残屍体は水酸化カリウム溶液で溶解後、その一部を LSC に供し、放射能を測定した。

代謝物の定量：下表の試料採取時間の糞尿について、各ラットの試料を採取時間ごとにまとめ、HPLC 分析に供した。糞は、採取時間ごとにまとめた糞ホモジネートにアセトニトリル/水を加えて振盪抽出し、抽出液を分析した。

代謝物の同定：雌ラットの 6～12 時間尿試料および雄ラットの 0～1 日糞抽出物を標品との HPLC コクロマトグラフィーに供した。UV クロマトグラムとラジオクロマトグラム間の保持時間 (T_R) の比較により放射性代謝物の仮同定を行った。さらに、同じ試料をポジティブおよびネガティブイオンモードで LC-MS/MS 分析に供し、標品のスペクトルと比較した。HPLC コクロマトグラフィーおよび LC-MS の結果から代謝物を同定した。

グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体の存在の確認のため、雌ラットの 12 時間

～1日尿試料および雄ラットの0～1日糞抽出物を、β-グルクロニダーゼ/アルサルファターゼによる酵素加水分解の前後でHPLC分析に供した。

群	標識被験物質 投与量	動物数	検討項目	試料採取時間 (投与後時間または日数)
A	¹⁴ C-マンデストロビンR体 5 mg/kg	雌雄 各4匹	¹⁴ C-排泄	尿：6、12時間、1、2、3、4、5、7日 糞：1、2、3、4、5、7日 呼気：1日
			¹⁴ C-組織残留量	投与後7日目に各組織を抽出
			代謝物分析	尿：6、12時間、1、2、3日 糞：1、2、3日
B	¹⁴ C-マンデストロビンS体 5 mg/kg	雌雄 各4匹	¹⁴ C-排泄	尿：6、12時間、1、2、3、4、5、7日 糞：1、2、3、4、5、7日 呼気：1日
			¹⁴ C-組織残留量	投与後7日目に各組織を抽出
			代謝物分析	尿：6、12時間、1、2、3、4日 糞：1、2、3、4日

結果：

排 泄：¹⁴C-マンデストロビンR体または¹⁴C-マンデストロビンS体を投与後7日目までの尿、糞および呼気への累積放射能排泄量を表1に示す。

¹⁴C-マンデストロビンR体投与群では、投与後3日目までに投与放射能のほとんどが体内から消失した(95%以上)。投与後7日目までの総¹⁴C回収率は雄ラットで投与量の97.9%(尿：22.3%、糞：75.7%)、雌ラットで97.4%(尿：32.9%、糞：64.5%)であった。呼気中への¹⁴C排泄は認められなかった。

¹⁴C-マンデストロビンS体投与群では、投与後5日目までに投与放射能のほとんどが体内から消失した(94%以上)。投与後7日目までの総¹⁴C回収率は雄ラットで投与量の96.4%(尿：15.8%、糞：80.6%)、雌ラットで98.7%(尿：25.4%、糞：73.3%)であった。呼気中への¹⁴C排泄は認められなかった。

両標識被験物質ともに雌ラットでは雄ラットより尿中への¹⁴C排泄率が高かった。¹⁴C-マンデストロビンS体の排泄は¹⁴C-マンデストロビンR体よりも緩やかであった。

組織残留：¹⁴C-マンデストロビンR体または¹⁴C-マンデストロビンS体投与後7日目の¹⁴C組織残留濃度および分布を、それぞれ表2および表3に示す。

¹⁴C-マンデストロビンR体投与群では、肝臓で最も高い¹⁴C残留量を示し、雄ラットで0.058 μg マンデストロビンR体相当量/g(ppm)および雌ラットで0.084 ppmであった。投与後7日目の組織中総¹⁴C分布率は雄ラットで0.2%、雌ラッ

トで0.1%であった。

¹⁴C-マンデストロビンS体投与群では、盲腸で最も高い¹⁴C残留量を示し、雄ラットで0.189 µg マンデストロビンS体相当量/g (ppm) および雌ラットで0.168 ppmであった。投与後7日目の組織中総¹⁴C分布率は雄ラットで0.9%、雌ラットで0.8%であった。

代謝:¹⁴C-マンデストロビンR体投与後3日目までの糞尿中代謝物の割合を表4に、¹⁴C-マンデストロビンS体投与後4日目までの糞尿中代謝物の割合を表5に示す。12種類の代謝物を同定および定量した。¹⁴C-マンデストロビンR体投与群における主代謝物は、5-CA-S-2200-NHMであり、雄ラットで投与量の38.6%(尿:5.7%、糞:32.9%)、雌ラットで41.2%(尿:11.7%、糞:29.5%)であった。他の主要代謝物は、5-CA-MCBX-NDM、4-OH-S-2200、5-CA-S-2200-NDM および5-CA-2-HM-S-2200-NHMであり、雄および雌ラットでそれぞれ11.8%(尿:3.9%、糞:7.9%) および9.5%(尿:4.3%、糞:5.2%)、5.5%(尿:0.0%、糞:5.5%) および5.0%(尿:0.6%、糞:4.4%)、5.8%(尿:0.5%、糞:5.3%) および5.6%(尿:1.1%、糞:4.5%)、6.4%(尿:1.3%、糞:5.1%) および4.3%(尿:1.2%、糞:3.1%)であった。

¹⁴C-マンデストロビンS体投与群における主代謝物は、4-OH-S-2200であり、雄ラットで投与量の23.1%(尿:0.0%、糞:23.1%)、雌ラットで28.4%(尿:0.0%、糞:28.4%)であった。他の主要代謝物は、5-COOH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200 および4-OH-S-2200-GlucAであり、雄および雌ラットでそれぞれ19.2%(尿:1.2%、糞:18.0%) および15.4%(尿:3.8%、糞:11.6%)、8.3%(尿:1.3%、糞:7.0%) および7.4%(尿:1.7%、糞:5.7%)、5.8%(尿:1.1%、糞:4.7%) および6.5%(尿:1.6%、糞:4.9%)、3.1%(尿:1.3%、糞:1.8%) および3.9%(尿:3.4%、糞:0.5%)であった*。

親化合物、MCBX、5-CH₂OH-S-2200 および2-CH₂OH-S-2200は、尿および/もしくは糞中にLC-MS分析では検出されたが、HPLC分析では低濃度のため検出限界以下であった。

*申請者注:

ラット肝S9画分を用いた*in vitro*代謝試験を実施した結果、R体では5-CH₂OH-S-2200生成反応のクリアランスが最も大きいものに対して、S体では4-OH-S-2200生成反応のクリアランスが最も大きかった。その他の代謝物についても、両異性体で代謝クリアランスが異なる可能性が考えられた。このように、R体とS体の代謝物の生成割合の差異は、R体とS体およびそれらの代謝物の代謝に関与するCYP分子種における代謝クリアランスが異なるために生じたと考えられた。

¹⁴C-マンデストロピン S 体投与群では、4-OH-S-2200 がグルクロン酸抱合体 (4-OH-S-2200-GlucA) とともに主要代謝物として排泄された。4-OH-S-2200-GlucA は腸管循環し、小腸内で加水分解をうけ 4-OH-S-2200 として糞中に排泄されている可能性が高く、その結果として ¹⁴C-マンデストロピン S 体投与群で ¹⁴C 排泄が遅れたと考えられた。

本試験で同定された代謝物を基に、ラットにおけるマンデストロピン R 体/マンデストロピン S 体の推定代謝経路を図 1 に示す。マンデストロピン R 体の主代謝反応は 1) フェノキシ基 5 位のメチル基のカルボキシル化、2) *N*-メチル基の水酸化、さらに 3) フェノキシ基 2 位のメチル基の水酸化、もしくは 4) *N*-脱メチル化とこれに続く 5) *O*-脱メチル化であった。マンデストロピン S 体の主代謝反応は 1) フェノキシ基 4 位の水酸化とこれに続くグルクロン酸抱合、もしくは 2) フェノキシ基 5 位のメチル基のカルボキシル化とこれに続く 3) *N*-メチル基の水酸化、もしくは 4) フェノキシ基 2 位のメチル基の水酸化であった。*

*申請者注：

本試験の結果、2 種のマンデストロピン異性体 (R および S 体) におけるラット体内での代謝には顕著な差異が認められなかったため、ラセミ体を検体として単回経口投与代謝試験および反復経口投与代謝試験を実施した。

表1 ^{14}C -マンデストロビンR体または ^{14}C -マンデストロビンS体を単回経口投与(5 mg/kg)した雌雄ラットにおける尿、糞および呼気への放射能の排泄

投与群		試料	累積排泄率(投与放射能に対する割合、%)							
			投与後の時間または日数							
			0~6時間	0~12時間	0~1日	0~2日	0~3日	0~4日	0~5日	0~7日
^{14}C -マンデストロビン R体	雄	尿	11.2	14.4	19.1	21.0	21.7	22.0	22.2	22.3
		糞	---	---	54.8	70.2	73.4	74.7	75.3	75.7
		呼気*	---	---	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		合計	11.2	14.4	73.9	91.2	95.1	96.7	97.4	97.9
	雌	尿	18.9	23.6	29.0	31.4	32.3	32.7	32.8	32.9
		糞	---	---	42.8	59.2	62.8	63.9	64.2	64.5
		呼気*	---	---	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		合計	18.9	23.6	71.8	90.6	95.1	96.5	97.0	97.4
^{14}C -マンデストロビン S体	雄	尿	4.7	8.2	11.8	14.0	14.9	15.4	15.6	15.8
		糞	---	---	41.8	62.8	71.9	76.2	78.6	80.6
		呼気*	---	---	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		合計	4.7	8.2	53.6	76.7	86.8	91.6	94.2	96.4
	雌	尿	9.1	14.2	19.2	22.7	24.2	24.8	25.1	25.4
		糞	---	---	16.9	50.5	64.1	69.7	71.5	73.3
		呼気*	---	---	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		合計	9.1	14.2	36.1	73.2	88.2	94.6	96.6	98.7

表中の値は4匹の平均値を表す。 --- : 分析せず。 * : 呼気は投与後1日目のみ測定した。

表2 ^{14}C -マンデストロビンR体または ^{14}C -マンデストロビンS体を単回経口投与(5 mg/kg)した雌雄ラットの投与後7日目の組織中放射能濃度

組織	組織中 ^{14}C 濃度 (μg マンデストロビンR体またはマンデストロビンS体相当量/g 湿組織重量)			
	^{14}C -マンデストロビンR体		^{14}C -マンデストロビンS体	
	雄	雌	雄	雌
副腎	<0.015	<0.014	<0.013	<0.013
血液	0.004	<0.003	<0.003	0.006
血球	0.008	0.005	0.005	0.008
血漿	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
骨	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
骨髄	<0.007	<0.009	<0.007	<0.008
脳	<0.003	<0.005	<0.003	<0.003
盲腸	0.016	0.019	0.189	0.168
眼球	<0.007	<0.011	<0.007	<0.006
脂肪	<0.006	<0.009	<0.006	<0.007
毛と皮膚	<0.003	<0.005	<0.003	<0.003
心臓	<0.003	<0.005	<0.003	<0.003
腎臓	0.008	0.011	0.010	0.007
大腸	0.008	0.009	0.132	0.072
肝臓	0.058	0.084	0.060	0.153
肺	<0.003	<0.005	<0.003	<0.003
顎下腺	<0.003	<0.005	<0.003	<0.004
筋肉	<0.003	<0.005	<0.003	<0.003
卵巣	---	<0.010	---	<0.009
脾臓	<0.003	<0.005	0.004	<0.003
下垂体	<0.074	<0.160	<0.119	<0.083
坐骨神経	<0.030	<0.043	<0.026	<0.022
小腸	0.006	<0.005	0.153	0.081
脊髄	<0.005	<0.006	<0.005	<0.005
脾臓	<0.003	<0.005	<0.003	<0.003
胃	0.005	<0.005	0.042	0.020
精巣	<0.003	---	<0.003	---
胸腺	<0.003	<0.005	<0.003	<0.003
甲状腺	<0.055	<0.097	<0.056	<0.046
子宮	---	<0.005	---	<0.003
盲腸内容物	0.067	0.054	0.657	0.479
大腸内容物	0.057	0.042	0.452	0.356
小腸内容物	0.062	0.061	0.718	0.646
胃内容物	<0.003	<0.005	0.006	0.019

表中の値は4匹の平均値を示す。 --- : 該当器官なし。

表3 ^{14}C -マンデストロビンR体または ^{14}C -マンデストロビンS体を単回経口投与(5 mg/kg)した雌雄ラットの投与後7日目の組織中放射能分布

組織	組織中 ^{14}C 分布 (投与 ^{14}C 量に対する%)			
	^{14}C -マンデストロビンR体		^{14}C -マンデストロビンS体	
	雄	雌	雄	雌
副腎	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
血液	0.0	<0.0	<0.0	0.0
脳	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
盲腸	0.0	0.0	0.0	0.0
残屍体	0.0	<0.0	0.1	0.0
眼球	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
心臓	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.1	0.1	0.1	0.1
肺	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
顎下腺	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
卵巣	---	<0.0	---	<0.0
膵臓	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
下垂体	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
小腸	0.0	<0.0	0.0	0.0
脾臓	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
胃	0.0	<0.0	0.0	0.0
精巣	<0.0	---	<0.0	---
胸腺	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
甲状腺	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
子宮	---	<0.0	---	<0.0
盲腸内容物	0.0	0.0	0.3	0.2
大腸内容物	0.0	0.0	0.1	0.1
小腸内容物	0.0	0.0	0.4	0.3
胃内容物	<0.0	<0.0	0.0	0.0
合計	0.2	0.1	0.9	0.8

表中の値は4匹の平均値を示す。 --- : 該当器官なし。

表4 ¹⁴C-マンデストロピンR体を単回経口投与(5 mg/kg)した雌雄ラットにおける投与後3日目までの糞尿中の代謝物の割合

代謝物	投与した ¹⁴ C量に対する割合(%)			
	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
De-Xy-S-2200	0.6	1.2	0.7	1.1
DX-CA-S-2200	0.5	<LOQ	0.4	0.3
5-CA-2-HM-MCBX	1.0	1.1	0.6	0.4
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	1.3	5.1	1.2	3.1
5-CA-2-HM-S-2200	0.7	1.3	0.5	1.8
4-OH-S-2200-GlucA	0.3	0.1	4.3	0.2
5-CA-MCBX-NDM	3.9	7.9	4.3	5.2
2-COOH-S-2200	0.1	0.7	0.1	0.7
4-OH-S-2200	0.0	5.5	0.6	4.4
5-CA-S-2200-NHM	5.7	32.9	11.7	29.5
5-CA-S-2200-NDM	0.5	5.3	1.1	4.5
5-COOH-S-2200	0.1	1.9	0.5	3.0
その他	6.9 ^{a)}	6.5 ^{b)}	6.1 ^{c)}	4.5 ^{d)}
糞抽出物合計		69.5		58.7
糞抽出残渣		3.9		4.1
合計	21.6	73.4	32.1	62.8

表中の値は4匹の試料を混合して分析した値。

- a) : 投与量の2.5%以下の16種類の未同定代謝物の合計。
- b) : 投与量の2.7%以下の8種類の未同定代謝物の合計。
- c) : 投与量の2.1%以下の13種類の未同定代謝物の合計。
- d) : 投与量の1.7%以下の9種類の未同定代謝物の合計。

表5 ¹⁴C-マンデストロピンS体を単回経口投与(5 mg/kg)した雌雄ラットにおける投与後4日目までの糞尿中の代謝物の割合

代謝物	投与した ¹⁴ C量に対する割合(%)			
	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
De-Xy-S-2200	0.6	3.1	0.7	3.6
5-CA-2-HM-MCBX	1.8	1.8	1.8	0.9
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.6	1.8	0.6	0.8
5-CA-2-HM-S-2200	1.1	4.7	1.6	4.9
4-OH-S-2200-GlucA	1.3	1.8	3.4	0.5
5-CA-MCBX-NDM	0.6	1.2	2.6	0.8
2-COOH-S-2200	0.2	1.8	0.1	1.3
4-OH-S-2200	0.0	23.1	0.0	28.4
5-CA-S-2200-NHM	1.3	7.0	1.7	5.7
5-CA-S-2200-NDM	<LOQ	1.5	0.3	1.7
5-COOH-S-2200	1.2	18.0	3.8	11.6
その他	6.6 ^{a)}	6.9 ^{b)}	8.2 ^{c)}	4.5 ^{d)}
糞抽出物合計		72.7		64.7
糞抽出残渣		3.8		5.1
合計	15.3	76.5	24.8	69.8

表中の値は4匹の試料を混合して分析した値。

- a) : 投与量の1.3%以下の14種類の未同定代謝物の合計。
- b) : 投与量の2.0%以下の7種類の未同定代謝物の合計。
- c) : 投与量の3.6%以下の11種類の未同定代謝物の合計。
- d) : 投与量の1.7%以下の7種類の未同定代謝物の合計。

図1 マンデステロピロペンR体/マンデステロピロペンS体における推定代謝経路

(2) マンデストロピンをラットに単回経口投与後の吸収、分布、代謝および排泄

(資料 I-2)

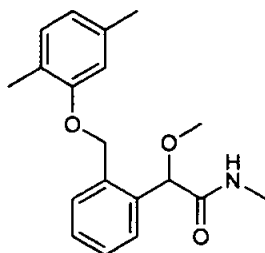
試験機関：Covance Laboratories Ltd

[GLP 対応]

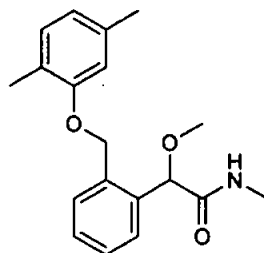
報告書作成年：2011 年

供試標識化合物： [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピン
[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピン

構造式：



[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピン



[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピン

*：標識位置

化学名： (RS)-2-メトキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリルオキシ)-オトリル]アトアミド

	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]
	マンデストロピン	マンデストロピン
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

標識位置の設定理由：

供試動物：CrI:WI(Han)系ラット雌雄 7~8 週齢

方法：

投与方法：[ベンジル-¹⁴C]マンデストロビンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロビンのアセトニトリル溶液に非標識マンデストロビンのアセトニトリル溶液を加えて同位体希釈を行い、溶媒を蒸発させた後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させて投与液を調製した。ラット（4匹/性/群）に[ベンジル-¹⁴C]マンデストロビンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロビン投与液を低用量（5 mg/kg）または高用量（1000 mg/kg）で単回強制経口投与した。

胆汁排泄性を調べるために、胆管にカニューレを挿入したラットに[ベンジル-¹⁴C]マンデストロビン投与液を低用量で投与した。

また、組織分布を調べるためにラット（16匹/性/群）に低用量または高用量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠：

試料の採取：

【排泄物質収支】

¹⁴C-マンデストロビンをラットに投与後、ガラス製代謝ケージに個別に収容し、尿は投与後 0～6、6～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 および 144～168 時間に、糞は投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 および 144～168 時間に採取した。排泄物の各採取時に、ケージ屑を除き、ケージを水で洗浄して、洗浄液も採取した。最終の洗浄時には、水およびメタノールを用いて洗浄し、合わせて洗浄液とした。ケージ屑は全採取期間分を合わせた。

投与後 168 時間に、ラットを麻酔下で心臓穿刺により放血させて屠殺した。血液試料から血漿および赤血球を分離し、副腎、骨、骨髓、脳、盲腸、盲腸内容物、眼、脂肪、被毛および皮膚、心臓、腎臓、大腸、大腸内容物、肝臓、肺、顎下腺、筋肉（大腿四頭筋）、卵巣（雌）、膵臓、下垂体、坐骨神経、小腸、小腸内容物、脊髄、脾臓、胃、胃内容物、精巣（雄）、胸腺、甲状腺、子宮（雌）および残屍体を採取した。

【薬物動態】

¹⁴C-マンデストロビンをラットに投与後、ポリプロピレン製ケージに収容し、投与後 0.5、1、2、4、6、9、12、24、48、72、96 および 120 時間に、外側尾静脈から血液を採取した。血液の一部を遠心分離して血漿を分離した。

【胆汁排泄】

胆管にカニューレを挿入したラットに ^{14}C -マンデストロピンを投与後、ガラス製代謝ケージに個別に収容した。

胆汁は、投与前、投与後 0~6、6~12、12~24、24~48 および 48~72 時間に、尿および糞は、投与後 0~24、24~48 および 48~72 時間に採取した。

糞の各採取時に、ケージ屑を除き、ケージを水で洗浄して、洗浄液も採取した。最終の洗浄時には、水およびメタノールを用いて洗浄し、合わせて洗浄液とした。ケージ屑は全採取期間分を合わせた。

【組織分布】

^{14}C -マンデストロピンをラットに投与後、ポリプロピレン製ケージに収容し、低用量群は投与後 0.5、2、24 および 72 時間に、高用量群は投与後 2、8、36 および 72 時間に、各投与群から雌雄 4 匹のラットを麻酔下で心臓穿刺により放血させて屠殺した。

血液試料から血漿および赤血球を分離し、副腎、骨、骨髄、脳、盲腸、盲腸内容物、眼、脂肪、被毛および皮膚、心臓、腎臓、大腸、大腸内容物、肝臓、肺、顎下腺、筋肉（大腿四頭筋）、卵巣（雌）、膵臓、下垂体、坐骨神経、小腸、小腸内容物、脊髄、脾臓、胃、胃内容物、精巣（雄）、胸腺、甲状腺、子宮（雌）および残屍体を採取した。

分析方法：血漿、胆汁、尿およびケージ洗浄液中の放射能は LSC により測定した。

血液、血球、組織、糞抽出残渣およびケージ屑は、組織可溶化剤を加えて可溶化させた後、LSC 分析に供した。骨は燃焼させた後、LSC 分析に供した。

残屍体は水酸化カリウムを用いて分解させた後、分解物を LSC 分析に供した。糞、肝臓および腎臓は水を加えてホモジナイズし、アセトニトリル（1 回）およびアセトニトリル：水（1：1）（2 回）を用いて抽出した後、一部を可溶化して LSC 分析に供した。代謝物の同定は、HPLC による標品との保持時間の比較、および LC-MS 分析によって行った。また、尿および胆汁試料については、 β -グルクロニダーゼを用いた酵素加水分解による検討も行った。

結果：

血中濃度推移：[ベンジル-¹⁴C]マンドエストロピンを低用量あるいは高用量にて単回経口投与した雌雄ラットにおける血漿中放射能濃度、全血中放射能濃度および全血/血漿比を表1および2に示し、薬物動態パラメーターを表3および4に示す。いずれの用量群においても全血中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様な推移を示したが、投与後72時間まで血漿中濃度の約2/3であった。全血/血漿中放射能濃度比は、投与後72時間（低用量群）または48時間（高用量群）までは0.6~0.9であったが、それ以降1~4に増加した。

低用量群における最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は、投与後1.3~2.6時間であった。高用量群の血漿中放射能濃度は、投与後0.5時間から2時間にかけて一端減少し、その後、増加して7~9時間に C_{max} となった。

終末相の消失半減期 ($t_{1/2}$) は、低用量で18~30時間、高用量で25~42時間で減少した。

高用量群で認められた二次的吸収は、腸肝循環または高濃度投与液の被験物質溶解度によるものと考えられた。

このことから、投与後の早い段階では、放射能の血球への結合は最小限であるが、その後血中に長時間滞留する代謝物が存在することが示唆された。しかしながら、投与後120時間までの濃度から求めた AUC_{0-1} は、無限時間まで外挿した $AUC_{0-\infty}$ の97%以上（血漿中濃度）または91%以上（全血中濃度）に相当したことから、120時間までに放射能の大部分が血液循環から消失していたものと考えられた。

高用量群における $AUC_{0-\infty}$ は、低用量群の約90~100倍であり、投与量の比（200倍）より低かったことから、高用量群において吸収過程が飽和していたことが考えられた。

薬物動態パラメーターに、明らかな性差は認められなかった。

表 1 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で投与した雌雄ラットにおける血漿中放射能濃度、全血中放射能濃度および全血/血漿比

採取時点 (時間)	雄			雌		
	血漿中濃度 (μg 換算/g)	全血中濃度 (μg 換算/g)	全血/ 血漿比	血漿中濃度 (μg 換算/g)	全血中濃度 (μg 換算/g)	全血/ 血漿比
0.5	0.501	0.307	0.606	0.667	0.393	0.694
1	0.589	0.369	0.630	0.553	0.340	0.607
2	0.721	0.451	0.626	0.687	0.402	0.569
4	0.723	0.441	0.623	0.395	0.252	0.646
6	0.537	0.238	0.498	0.362	0.312	0.975
9	0.249	0.171	0.694	0.371	0.244	0.686
12	0.261	0.164	0.634	0.342	0.239	0.683
24	0.206	0.139	0.674	0.238	0.177	0.738
48	0.138	0.092	0.666	0.081	0.063	0.759
72	0.049	0.029	0.645	0.031	0.029	0.923
96	0.025	0.033	1.381	0.015	0.055	3.518
120	0.012	0.013	1.098	0.006	0.009	1.495

血中および血漿中放射能濃度は、4匹の平均値を μg マンデストロピン換算/g 血液または血漿で示した。

表 2 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で投与した雌雄ラットにおける血漿中放射能濃度、全血中放射能濃度および全血/血漿比

採取時点 (時間)	雄			雌		
	血漿中濃度 (μg 換算/g)	全血中濃度 (μg 換算/g)	全血/ 血漿比	血漿中濃度 (μg 換算/g)	全血中濃度 (μg 換算/g)	全血/ 血漿比
0.5	49.82	33.04	0.659	36.09	23.34	0.652
1	37.97	26.95	0.710	28.24	20.00	0.710
2	25.63	19.49	0.758	15.18	9.916	0.651
4	60.55	38.71	0.656	27.97	18.21	0.663
6	61.84	47.41	0.763	33.32	23.32	0.693
9	53.08	39.11	0.742	31.80	21.18	0.666
12	59.34	42.42	0.724	45.70	31.40	0.690
24	23.28	17.23	0.733	24.75	17.43	0.695
48	5.852	4.581	0.786	6.361	5.373	0.923
72	2.616	2.653	1.021	2.345	2.749	1.205
96	1.462	1.785	1.231	1.342	1.996	1.210
120	1.009	1.430	1.500	0.951	1.525	1.623

血中および血漿中放射能濃度は、4匹の平均値を μg マンデストロピン換算/g 血液または血漿で示した。

表 3 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける血漿または全血中放射能濃度から求めた薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	雄		雌	
	血漿	全血	血漿	全血
$t_{1/2}$ (時間)	22.52	29.71	18.32	27.01
T_{max} (時間)	2.625	2.125	1.250	1.250
C_{max} (μg 換算/g)	0.842	0.523	0.829	0.455
AUC_{0-t} (時間・ μg 換算/g)	15.64	10.30	13.92	11.09
$AUC_{0-\infty}$ (時間・ μg 換算/g)	16.02	10.84	14.08	11.44

$t_{1/2}$: 終末相の消失半減期

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{0-t} : 濃度-時間曲線下面積 (検出可能な最終時点 t までの濃度から算出)

$AUC_{0-\infty}$: 濃度-時間曲線下面積 (無限時間まで外挿した値)

表 4 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける血漿または全血中放射能濃度から求めた薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	雄		雌	
	血漿	全血	血漿	全血
$t_{1/2}$ (時間)	24.51	36.94	29.40	42.06
T_{max} (時間)	7.000	7.000	9.125	12.25
C_{max} (μg 換算/g)	68.99	51.61	49.22	33.89
AUC_{0-t} (時間・ μg 換算/g)	1541	1173	1262	963
$AUC_{0-\infty}$ (時間・ μg 換算/g)	1577	1248	1303	1056

$t_{1/2}$: 終末相の消失半減期

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{0-t} : 濃度-時間曲線下面積 (検出可能な最終時点 t までの濃度から算出)

$AUC_{0-\infty}$: 濃度-時間曲線下面積 (無限時間まで外挿した値)

排 泄: [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量、および[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける放射能の回収を表 5 に示す。

投与した放射能の回収率は高く、全投与群において 95%以上であった。

放射能の排泄は速やかであり、72 時間以内に低用量群では 80%以上、高用量群では 90%以上が排泄された。糞が主要な排泄経路であり、全投与群において投与量の 66%以上を占めた。尿中へは投与量の 16~21%が排泄された。

排泄経路および排泄率に性差は認められず、標識体および投与量による差も認められなかった。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で胆管カニューレを挿管した雌雄ラットに単回経口投与後の放射能の回収を表6に示す。

投与した放射能の回収率は高く、いずれも99%以上であった。

胆汁が主要な排泄経路であり、投与量の80~82%であった。尿中へは投与量の14~18%、糞中には1~2%排泄された。

排泄経路および排泄率に性差は認められなかった。胆管カニューレ挿管ラットにおける排泄を非挿管ラットと比較すると、尿中排泄は同様であり、胆汁排泄量は、非挿管ラットの糞中排泄量のほぼ全量に相当した。尿および胆汁中に回収された放射能から算出したマンデストロピンの吸収は、低用量群において、投与量の90%以上であった。

表5 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロビンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロビンを低用量、および[ベンジル-¹⁴C]マンデストロビンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける放射能の回収

採取試料	採取時間 (時間)	投与量に対する割合 (%)					
		低用量				高用量	
		[ベンジル- ¹⁴ C] マンデストロビン		[フェノキシ- ¹⁴ C] マンデストロビン		[ベンジル- ¹⁴ C] マンデストロビン	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~6	5.767	5.320	6.645	5.270	1.642	1.611
	0~12	9.541	8.516	8.728	10.54	4.491	4.501
	0~24	12.97	14.55	11.77	16.60	10.41	11.14
	0~48	15.20	18.57	13.95	19.25	15.68	15.36
	0~72	16.48	19.70	14.79	20.48	16.64	16.44
	0~96	17.13	20.23	15.21	20.97	16.97	16.85
	0~120	17.57	20.40	15.48	21.25	17.08	17.01
	0~144	17.83	20.53	15.65	21.40	17.15	17.11
	0~168	17.97	20.61	15.77	21.47	17.19	17.18
糞	0~24	34.40	33.03	33.57	32.56	27.15	32.99
	0~48	55.28	58.17	59.23	53.82	62.63	65.43
	0~72	61.78	64.46	66.74	59.75	70.38	69.22
	0~96	67.19	68.49	70.29	62.83	73.33	71.08
	0~120	70.09	69.99	72.02	64.47	74.16	71.60
	0~144	71.69	70.76	73.21	65.80	74.57	71.83
	0~168	72.88	71.26	73.90	66.45	74.77	71.96
ケージ 洗浄液	0~24	1.997	2.955	1.734	3.535	1.430	3.427
	0~48	3.008	4.342	2.677	4.899	2.681	5.265
	0~72	3.869	5.124	3.214	5.558	3.202	6.040
	0~96	4.321	5.405	3.513	5.966	3.343	6.318
	0~120	4.636	5.586	3.733	6.179	3.433	6.471
	0~144	4.755	5.693	3.849	6.309	3.500	6.585
	0~168	4.879	5.994	3.981	6.513	3.647	6.739
ケージ屑	0~168	0.282	0.069	0.172	0.038	0.048	0.117
最終ケージ 洗浄液	168	0.150	0.108	0.071	0.087	0.082	0.357
組織および 残屍体	168	2.129	0.974	1.687	1.311	1.222	0.702
総回収率	0~168	98.28	99.02	95.58	95.87	96.96	97.05

データは4匹の平均値を示す。

表 6 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した胆管カニューレを挿管した雌雄ラットにおける放射能の回収

採取試料	採取時間 (時間)	投与量に対する割合 (%)	
		[ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロピン (低用量)	
		雄	雌
尿	0~24	17.42	13.30
	0~48	17.84	13.57
	0~72	17.97	13.65
糞	0~24	1.087	1.539
	0~48	1.357	1.887
	0~72	1.425	1.924
ケージ洗浄液	0~24	0.790	0.993
	0~48	1.108	1.232
	0~72	1.392	1.354
胆汁	0~6	76.75	76.42
	0~12	79.24	80.34
	0~24	79.58	81.41
	0~48	79.71	81.91
	0~72	79.73	81.93
ケージ屑	0~168	0.036	0.068
最終ケージ洗浄液	168	0.157	0.264
残屍体	168	0.262	0.388
総回収率	0~168	101.0	99.58

データは4匹の平均値を示す。

組織分布: [ベンジル-¹⁴C]あるいは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量、または [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける組織中放射能の分布を表7~11に示す。

いずれの投与群においても、消化管において高い放射能濃度が認められた。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンの低用量群において、大部分の組織は初回測定時点(0.5時間)において最も高い放射能濃度を示し、それ以降、経時的に減少した。一部の組織では、2時点目(2時間)で最高濃度を示したが、いずれも最終測定時点(168時間)において最も低い値を示した。168時間目における試料の放射能は、投与量の2%未満であった。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンの高用量群においては、大部分の組織が2時点目(8時間)で最も高い放射能濃度を示したが、それ以降、経時的に減少し、最終測定時点(168時間)において最も低い値を示した。168時間目における試料の放射能は、投与量の1%未満であった。

[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンの低用量群においても、168 時間目における試料の放射能は、投与量の 2%未満であった。

放射能の組織分布において、性差および用量による差は認められず、標識体による差も認められなかった。

組織中濃度／血漿中濃度比：[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量および高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比を表 12 および 13 に示す。

いずれの投与群においても脂肪、腎臓、肝臓、卵巣、膵臓、または子宮の組織中放射能濃度が、血漿中濃度よりも高い値を示した。器官・組織中濃度／血漿中濃度比について、性差、用量および標識体による差は認められなかった。

表 7 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与後の雄ラットにおける組織中放射能の分布

組織	0.5 時間		2 時間		24 時間		72 時間		168 時間	
	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**
副腎	0.551	0.00	0.432	0.00	0.038	0.00	0.008	0.00	0.021	0.00
骨	0.055	0.00	0.046	0.00	0.008	0.00	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.234	0.00	0.151	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.068	0.01	0.036	0.01	0.012	0.00	ND	ND	ND	ND
盲腸	0.716	0.09	9.661	1.52	9.665	1.68	0.980	0.12	0.247	0.03
眼	0.078	0.00	0.066	0.00	0.014	0.00	0.007	0.00	0.003	0.00
脂肪	0.211	0.02	1.255	0.11	0.198	0.02	0.035	0.00	0.050	0.00
被毛および皮膚	0.211	0.02	0.162	0.02	0.029	0.00	0.007	0.00	0.008	0.00
心臓	0.329	0.02	0.221	0.01	0.031	0.00	0.002	0.00	0.002	0.00
腎臓	2.954	0.43	1.138	0.17	0.142	0.02	0.043	0.01	0.034	0.01
大腸	0.845	0.10	6.239	0.61	3.170	0.33	0.473	0.06	0.198	0.02
肝臓	9.859	9.08	4.927	4.34	0.733	0.61	0.217	0.20	0.147	0.10
肺	0.400	0.03	0.336	0.04	0.041	0.00	0.010	0.00	0.009	0.00
顎下腺	0.237	0.01	0.157	0.01	0.025	0.00	0.003	0.00	0.002	0.00
筋肉(大腿四頭筋)	0.137	0.02	0.175	0.03	0.023	0.00	0.002	0.00	ND	ND
膵臓	0.521	0.02	1.103	0.07	0.500	0.02	0.164	0.01	0.061	0.00
下垂体	0.415	0.00	0.169	0.00	ND	0.00	ND	ND	ND	ND
坐骨神経	0.244	0.00	0.218	0.00	0.049	0.00	0.007	0.00	ND	ND
小腸	22.51	9.59	41.23	16.2	4.062	1.44	1.404	0.64	0.775	0.27
脊髄	0.076	0.00	0.081	0.00	0.009	0.00	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.286	0.01	0.299	0.01	0.089	0.00	0.018	0.00	0.019	0.00
胃	30.70	4.34	23.19	3.21	0.588	0.07	0.106	0.01	0.055	0.01
精巣	0.091	0.02	0.109	0.02	0.023	0.00	0.002	0.00	ND	ND
胸腺	0.192	0.01	0.149	0.01	0.033	0.00	0.002	0.00	ND	ND
甲状腺	0.321	0.00	0.277	0.00	0.047	0.00	0.025	0.00	0.023	0.00
血液	0.534	NA	0.461	NA	0.053	NA	0.013	NA	0.010	NA
血漿	0.793	NA	0.720	NA	0.076	NA	0.016	NA	0.011	NA
赤血球	0.246	NA	0.190	NA	0.019	NA	0.007	NA	0.009	NA
胃内容物	100.6	32.0	31.18	14.7	1.296	0.46	0.018	0.01	0.118	0.02
小腸内容物	44.51	28.8	49.94	38.1	9.806	6.63	2.977	2.22	2.050	1.02
盲腸内容物	0.130	0.08	5.408	3.08	15.19	8.25	1.856	1.53	0.358	0.29
大腸内容物	0.152	0.02	1.429	0.30	8.807	1.91	1.225	0.56	0.295	0.10
残屍体	-	4.02	-	5.58	-	1.61	-	0.48	-	0.25

データは4匹の平均値を示す。

NA: 解析せず、ND: 検出されず。

*: μg マンデストロピン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

表 8 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与後の雌ラットにおける組織中放射能の分布

組織	0.5 時間		2 時間		24 時間		72 時間		168 時間	
	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**
副腎	0.391	0.00	0.384	0.00	0.033	0.00	ND	ND	0.007	0.00
骨	0.044	0.00	0.028	0.00	0.005	0.00	ND	ND	0.003	0.00
骨髄	0.217	0.00	0.052	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.045	0.01	0.019	0.00	0.009	0.00	ND	ND	ND	ND
盲腸	1.298	0.15	39.15	4.26	8.757	1.06	0.380	0.05	0.103	0.01
眼	0.054	0.00	0.036	0.00	0.012	0.00	0.003	0.00	0.001	0.00
脂肪	0.153	0.01	0.982	0.05	0.196	0.03	0.023	0.00	0.019	0.00
被毛および皮膚	0.209	0.02	0.108	0.01	0.025	0.00	ND	ND	0.003	0.00
心臓	0.246	0.02	0.108	0.01	0.025	0.00	ND	ND	ND	ND
腎臓	2.441	0.35	0.772	0.12	0.130	0.02	0.016	0.00	0.014	0.00
大腸	1.300	0.14	9.721	0.93	5.467	0.47	0.174	0.02	0.062	0.01
肝臓	10.73	8.10	3.527	2.81	0.718	0.60	0.132	0.12	0.098	0.07
肺	0.335	0.04	0.157	0.02	0.037	0.00	ND	ND	ND	ND
顎下腺	0.205	0.01	0.089	0.00	0.020	0.00	ND	ND	ND	ND
筋肉(大腿四頭筋)	0.099	0.02	0.092	0.02	0.021	0.00	ND	ND	ND	ND
卵巣	0.432	0.01	1.626	0.02	0.231	0.00	0.039	0.00	0.032	0.00
膵臓	0.633	0.04	1.324	0.07	0.469	0.02	0.053	0.00	0.020	0.00
下垂体	0.318	0.00	0.026	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
坐骨神経	0.130	0.00	0.118	0.00	0.036	0.00	ND	ND	ND	0.00
小腸	29.27	11.9	33.16	12.0	4.412	1.52	0.392	0.15	0.624	0.27
脊髄	0.137	0.00	0.026	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.394	0.02	0.364	0.01	0.093	0.00	0.008	0.00	0.005	0.00
胃	44.68	5.75	11.95	1.29	0.430	0.06	0.053	0.01	0.041	0.01
胸腺	0.136	0.01	0.066	0.00	0.018	0.00	ND	ND	ND	ND
甲状腺	0.407	0.00	0.150	0.00	0.015	0.00	ND	ND	ND	ND
子宮	0.616	0.03	3.347	0.12	0.463	0.02	0.072	0.00	0.062	0.00
血液	0.501	NA	0.264	NA	0.047	NA	0.003	NA	0.003	NA
血漿	0.801	NA	0.434	NA	0.069	NA	0.003	NA	0.002	NA
赤血球	0.178	NA	0.063	NA	0.014	NA	0.002	NA	0.006	NA
胃内容物	149.1	36.8	17.65	5.82	0.438	0.13	0.051	0.02	0.098	0.01
小腸内容物	51.63	20.4	65.17	29.1	12.14	6.52	1.193	0.69	1.244	0.34
盲腸内容物	0.146	0.07	35.44	18.2	15.11	9.50	0.601	0.48	0.132	0.08
大腸内容物	0.364	0.06	8.670	1.60	13.35	5.41	0.371	0.20	0.105	0.03
残屍体	-	3.62	-	6.50	-	2.70	-	0.33	-	0.12

データは4匹の平均値を示す。

NA: 解析せず、ND: 検出されず。

*: μg マンデストロピン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

表 9 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与後の雄ラットにおける組織中放射能の分布

組織	2 時間		8 時間		36 時間		72 時間		168 時間	
	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**
副腎	22.51	0.00	37.43	0.00	5.596	0.00	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	24.11	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	2.561	0.00	7.455	0.00	0.343	0.00	ND	ND	ND	ND
脳	4.047	0.00	7.319	0.01	0.421	0.00	ND	ND	ND	ND
盲腸	536.3	0.35	2500	1.70	869.2	0.44	52.48	0.04	5.547	0.00
眼	4.273	0.00	8.223	0.00	2.221	0.00	ND	ND	ND	ND
脂肪	48.00	0.02	54.32	0.03	15.47	0.01	2.024	0.00	0.593	0.00
被毛および皮膚	9.172	0.01	23.81	0.01	5.363	0.00	2.475	0.00	0.522	0.00
心臓	15.40	0.01	26.09	0.01	3.689	0.00	ND	ND	0.762	0.00
腎臓	54.46	0.04	72.38	0.05	19.32	0.01	4.064	0.00	2.627	0.00
大腸	160.7	0.07	1523	0.89	541.2	0.30	28.26	0.02	4.179	0.00
肝臓	106.3	0.43	164.6	0.62	74.79	0.35	20.62	0.10	9.033	0.04
肺	23.84	0.01	69.72	0.04	4.901	0.00	ND	ND	0.644	0.00
顎下腺	11.22	0.00	19.47	0.00	2.941	0.00	ND	ND	ND	ND
筋肉(大腿四頭筋)	6.995	0.01	13.33	0.01	1.431	0.00	ND	ND	ND	ND
膵臓	50.01	0.01	83.77	0.02	22.91	0.01	3.540	0.00	1.561	0.00
下垂体	ND	ND	7.160	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
坐骨神経	15.08	0.00	27.22	0.00	3.698	0.00	ND	ND	ND	ND
小腸	820.6	1.55	1556	3.27	281.1	0.61	84.88	0.20	17.84	0.03
脊髄	4.886	0.00	13.90	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	13.94	0.00	21.64	0.00	6.370	0.00	ND	ND	0.607	0.00
胃	3637	2.19	3011	2.27	21.10	0.01	3.131	0.00	1.093	0.00
精巣	6.711	0.01	12.53	0.01	1.764	0.00	ND	ND	ND	ND
胸腺	7.764	0.00	14.67	0.00	2.058	0.00	ND	ND	ND	ND
甲状腺	14.55	0.00	23.94	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血液	21.72	NA	37.68	NA	7.097	NA	1.349	NA	0.732	NA
血漿	30.74	NA	52.51	NA	9.682	NA	1.627	NA	0.170	NA
赤血球	15.91	NA	23.19	NA	4.030	NA	2.009	NA	1.910	NA
胃内容物	14740	64.7	12020	31.8	13.06	0.03	2.376	0.01	3.194	0.00
小腸内容物	5969	17.6	4073	12.5	920.0	4.03	196.9	0.82	39.38	0.13
盲腸内容物	2017	9.82	6516	21.1	2172	8.74	124.2	0.53	8.387	0.03
大腸内容物	84.29	0.16	6719	11.3	1868	3.12	73.19	0.13	7.380	0.01
残屍体	-	1.41	-	5.35	-	1.03	-	0.45	-	0.97

データは4匹のの平均値を示す。

NA: 解析せず、ND: 検出されず。

*: μg マンデストロピン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

表 10 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与後の雌ラットにおける組織中放射能の分布

組織	2 時間		8 時間		36 時間		72 時間		168 時間	
	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**
副腎	23.16	0.00	53.47	0.00	12.40	0.00	1.396	0.00	ND	ND
骨	ND	0.00	19.68	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	1.534	0.00	3.828	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	4.769	0.00	12.99	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
盲腸	445.5	0.28	1819	1.05	773.0	0.40	108.4	0.08	5.494	0.00
眼	2.924	0.00	7.625	0.00	1.606	0.00	ND	ND	ND	ND
脂肪	45.66	0.02	94.91	0.04	14.12	0.01	ND	ND	ND	ND
被毛および皮膚	11.22	0.01	45.14	0.03	5.649	0.00	3.539	0.00	ND	ND
心臓	9.759	0.00	24.93	0.01	3.114	0.00	ND	ND	ND	ND
腎臓	31.81	0.02	71.16	0.05	17.56	0.01	4.050	0.00	1.458	0.00
大腸	1252	0.76	1365	0.82	492.5	0.32	48.96	0.03	2.994	0.00
肝臓	100.0	0.39	173.1	0.64	70.29	0.32	22.57	0.10	7.144	0.03
肺	21.37	0.02	25.99	0.01	4.768	0.00	0.528	ND	ND	ND
顎下腺	9.132	0.00	26.83	0.01	2.453	0.00	ND	ND	ND	ND
筋肉(大腿四頭筋)	4.365	0.00	13.67	0.01	1.517	0.00	ND	ND	ND	ND
卵巣	82.63	0.00	64.09	0.00	14.57	0.00	2.068	0.00	0.874	0.00
膵臓	46.67	0.01	54.02	0.01	46.91	0.01	4.098	0.00	1.225	0.00
下垂体	ND	ND	15.15	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
坐骨神経	18.60	0.00	27.41	0.00	0.722	0.00	ND	ND	ND	ND
小腸	773.2	1.42	926.3	1.81	306.1	0.67	69.17	0.14	8.373	0.02
脊髄	5.491	0.00	17.80	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	16.17	0.00	21.51	0.00	6.511	0.00	0.734	ND	ND	ND
胃	1606	1.21	3273	2.69	75.26	0.05	15.51	0.01	1.780	0.00
胸腺	5.756	0.00	15.60	0.00	1.352	0.00	ND	ND	ND	ND
甲状腺	6.778	0.00	29.83	0.00	1.984	0.00	ND	ND	-	ND
子宮	57.66	0.01	61.19	0.01	26.63	0.01	3.447	0.00	0.982	0.00
血液	10.62	NA	28.95	NA	6.610	NA	2.558	NA	1.352	NA
血漿	17.10	NA	44.81	NA	9.183	NA	2.164	NA	ND	NA
赤血球	6.616	NA	11.55	NA	4.116	NA	3.360	NA	2.712	NA
胃内容物	14880	64.2	12770	30.6	153.2	0.18	67.41	0.15	0.655	0.00
小腸内容物	1693	6.24	4884	9.85	959.8	3.13	180.9	0.76	23.88	0.05
盲腸内容物	4211	12.0	7903	24.3	1928	7.39	145.7	0.54	8.775	0.03
大腸内容物	918.9	1.19	13460	15.0	1981	3.64	112.1	0.34	6.664	0.01
残屍体	-	1.21	-	3.90	-	1.99	-	1.00	-	0.56

データは4匹の平均値を示す。

NA: 解析せず、ND: 検出されず。

*: μg マンデストロピン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

表 11 [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける 168 時間の組織中放射能分布および組織/血漿比

組織	雄		雌		組織/血漿比	
	μg/g*	TAR%**	μg/g*	TAR%**	雄	雌
副腎	0.008	0.00	ND	ND	1.172	NA
骨	ND	ND	ND	ND	NA	NA
骨髄	ND	ND	ND	ND	NA	NA
脳	ND	ND	ND	ND	NA	NA
盲腸	0.300	0.03	0.177	0.02	29.04	9.179
眼	0.001	0.00	0.010	0.00	0.236	0.228
脂肪	0.021	0.00	0.031	0.00	2.651	7.176
被毛および皮膚	0.014	0.00	0.008	0.00	1.337	0.819
心臓	0.002	0.00	0.002	0.00	0.486	NA
腎臓	0.035	0.01	0.019	0.00	3.599	1.574
大腸	0.162	0.02	0.110	0.02	16.29	15.21
肝臓	0.130	0.09	0.092	0.06	12.89	10.08
肺	0.006	0.00	0.004	0.00	0.749	0.555
顎下腺	0.003	0.00	0.002	0.00	0.560	0.553
筋肉 (大腿四頭筋)	0.002	0.00	ND	ND	0.443	NA
卵巣	-	-	0.046	0.00	-	8.664
膵臓	0.014	0.00	0.030	0.00	1.146	1.212
下垂体	ND	ND	ND	ND	NA	NA
坐骨神経	ND	ND	ND	ND	NA	NA
小腸	0.638	0.22	0.526	0.17	64.27	53.80
脊髄	ND	ND	ND	ND	NA	NA
脾臓	0.007	0.00	0.044	0.00	0.908	0.563
胃	0.055	0.01	0.058	0.01	6.193	9.771
精巣	ND	ND	-	-	NA	-
胸腺	0.002	0.00	0.006	0.00	0.329	1.649
甲状腺	ND	ND	ND	0.00	NA	NA
子宮	-	-	0.026	0.00	-	3.961
血液	0.009	NA	0.003	NA	1.009	0.842
血漿	0.009	NA	0.004	NA	1.000	1.000
赤血球	0.008	NA	0.002	NA	0.939	0.588
胃内容物	0.041	0.02	0.114	0.03	4.668	14.24
小腸内容物	1.241	0.74	1.134	0.59	132.5	112.3
盲腸内容物	0.456	0.24	0.146	0.11	45.35	13.16
大腸内容物	0.312	0.10	0.190	0.05	31.14	15.31
残屍体	-	0.23	-	0.25	-	-

データは 4 匹の平均値を示す。

ND : 検出されず。

NA : 該当せず。

* : μg マンデストロピン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

表 12 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける
組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度比

組織	組織/血漿比									
	雄					雌				
	0.5時間	2時間	24時間	72時間	168時間	0.5時間	2時間	24時間	72時間	168時間
副腎	0.730	0.704	0.507	0.838	2.128	0.501	0.870	0.587	NA	2.354
骨	0.069	0.063	0.100	NA	NA	0.056	0.067	0.095	NA	2.149
骨髓	0.291	0.216	NA	NA	NA	0.263	0.205	NA	NA	NA
脳	0.089	0.052	0.155	NA	NA	0.057	0.044	0.134	NA	NA
盲腸	0.987	13.60	139.7	67.31	25.79	1.489	92.48	129.1	100.6	27.04
眼	0.104	0.094	0.189	0.515	0.324	0.069	0.084	0.183	2.230	0.518
脂肪	0.278	1.740	2.839	2.280	6.157	0.207	2.501	2.835	5.771	13.24
被毛および皮膚	0.266	0.222	0.394	0.624	0.899	0.275	0.256	0.369	NA	2.878
心臓	0.428	0.312	0.409	0.313	0.465	0.314	0.256	0.360	NA	NA
腎臓	3.870	1.602	1.896	2.801	3.314	3.138	1.812	1.872	4.157	3.212
大腸	1.154	9.830	42.86	29.38	20.35	1.581	24.09	79.81	42.98	20.17
肝臓	12.29	7.440	10.21	14.20	13.50	13.45	8.241	10.44	35.14	23.50
肺	0.523	0.463	0.542	0.665	0.896	0.426	0.389	0.535	NA	NA
顎下腺	0.298	0.226	0.329	0.356	0.373	0.258	0.208	0.291	NA	NA
筋肉(大腿四頭筋)	0.169	0.238	0.306	0.282	NA	0.130	0.225	0.298	NA	NA
卵巣	-	-	-	-	-	0.507	4.031	3.302	10.82	11.93
膵臓	0.686	1.684	7.048	9.406	5.044	0.861	3.202	6.464	16.40	6.238
下垂体	0.541	0.264	NA	NA	NA	0.360	0.231	NA	NA	NA
坐骨神経	0.327	0.293	0.699	0.919	NA	0.176	0.277	0.525	NA	NA
小腸	29.40	57.84	59.10	88.14	70.33	35.46	86.14	64.24	107.5	214.1
脊髄	0.097	0.111	0.208	NA	NA	0.176	0.106	NA	NA	NA
脾臓	0.378	0.431	1.198	1.026	1.916	0.539	0.827	1.259	2.822	2.469
胃	41.34	36.78	8.920	6.168	4.808	60.58	26.48	5.991	15.11	12.28
精巣	0.115	0.155	0.294	0.341	NA	-	-	-	-	-
胸腺	0.252	0.227	0.427	0.282	NA	0.177	0.157	0.254	NA	NA
甲状腺	0.423	0.411	0.745	2.525	2.871	0.506	0.341	0.914	NA	NA
子宮	-	-	-	-	-	0.714	8.118	6.432	19.25	23.58
血液	0.670	0.642	0.693	0.810	0.961	0.628	0.612	0.679	1.391	1.258
血漿	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
赤血球	0.308	0.264	0.248	0.589	0.890	0.225	0.157	0.206	1.802	1.662
胃内容物	131.3	48.28	19.42	1.274	10.48	230.9	38.71	6.434	14.56	33.59
小腸内容物	58.98	73.56	141.0	189.2	195.5	60.20	173.4	183.3	325.7	383.1
盲腸内容物	0.172	9.631	212.9	127.3	32.95	0.168	85.07	222.8	150.1	32.41
大腸内容物	0.202	2.323	126.7	77.22	26.99	0.444	18.59	192.2	81.37	20.79

データは4匹の平均値を示す。

NA: 該当せず。(組織中濃度が検出されなかったため算出せず。)

表 13 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける
組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度比

組織	組織/血漿比									
	雄					雌				
	2 時間	8 時間	36 時間	72 時間	168 時間	2 時間	8 時間	36 時間	72 時間	168 時間
副腎	0.748	0.713	0.574	NA	NA	1.486	1.212	1.261	0.915	NA
骨	0.084	0.138	NA	NA	NA	0.107	0.087	NA	NA	NA
骨髓	NA	0.453	NA	NA	NA	NA	0.441	NA	NA	NA
脳	0.136	0.141	0.129	NA	NA	0.348	0.291	NA	NA	NA
盲腸	17.17	47.49	88.12	38.83	12.72	28.08	42.99	93.70	49.10	NA
眼	0.140	0.155	0.233	NA	NA	0.180	0.170	0.182	NA	NA
脂肪	1.793	1.041	1.366	2.305	3.493	3.613	2.188	1.423	NA	NA
被毛および皮膚	0.309	0.449	0.548	1.665	3.075	0.647	1.020	0.672	2.983	NA
心臓	0.510	0.497	0.374	NA	2.081	0.575	0.556	0.352	NA	NA
腎臓	1.844	1.383	1.936	2.711	5.236	2.082	1.744	2.065	2.114	NA
大腸	5.506	28.74	54.24	20.54	8.625	44.36	29.26	59.60	21.10	NA
肝臓	3.650	3.158	7.750	13.89	19.50	7.023	4.000	8.121	11.60	NA
肺	0.772	1.455	0.503	NA	2.072	1.942	0.595	0.534	0.502	NA
顎下腺	0.375	0.371	0.307	NA	NA	0.533	0.604	0.278	NA	NA
筋肉(大腿四頭筋)	0.235	0.257	0.194	NA	NA	0.288	0.304	0.197	NA	NA
卵巣	-	-	-	-	-	7.988	1.479	1.783	1.430	NA
脾臓	1.673	1.627	2.233	4.134	4.728	2.974	1.211	5.215	2.789	NA
下垂体	NA	0.572	NA	NA	NA	NA	0.588	NA	NA	NA
坐骨神経	0.471	0.531	0.492	NA	NA	0.948	0.621	0.218	NA	NA
小腸	28.70	29.25	26.76	54.26	44.65	54.46	21.49	36.49	30.82	NA
脊髄	0.169	0.257	NA	NA	NA	0.413	0.396	NA	NA	NA
脾臓	0.479	0.414	0.611	NA	1.894	1.046	0.480	0.806	0.698	NA
胃	128.0	57.63	1.917	2.350	6.438	126.0	79.77	7.237	7.093	NA
精巣	0.213	0.240	0.233	NA	NA	-	-	-	-	-
胸腺	0.256	0.279	0.213	NA	NA	0.346	4.930	0.284	NA	NA
甲状腺	0.608	0.452	NA	NA	NA	0.697	9.514	0.598	NA	NA
子宮	-	-	-	-	-	5.047	34.66	3.058	2.252	NA
血液	0.713	0.716	0.740	0.985	2.681	0.632	0.646	0.743	1.399	NA
血漿	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	NA
赤血球	0.537	0.434	0.427	1.354	4.204	0.390	0.254	0.456	1.549	NA
胃内容物	512.3	227.7	1.244	1.906	18.82	1165	309.0	13.82	31.61	NA
小腸内容物	226.9	76.65	94.91	124.4	92.14	112.0	109.4	118.2	68.23	NA
盲腸内容物	66.84	124.4	229.0	84.02	19.25	342.4	187.0	226.8	79.68	NA
大腸内容物	2.918	129.0	188.5	55.69	11.39	32.52	320.7	236.5	46.90	NA

データは4匹の平均値を示す。

NA: 該当せず。(組織中濃度が検出されなかったため算出せず。)

代謝：

(1) 糞尿中の代謝物

[ベンジル-¹⁴C]あるいは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量、または[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットの尿中代謝物の割合を表14~16に示す。

いずれの投与群においても尿中にマンデストロピンは認められなかった。尿中主要代謝物として、5-CA-S-2200-NHMが雌雄で認められ、雌では5-COOH-S-2200も多く認められた。いずれの投与群でも5-CA-S-2200-NHM、5-COOH-S-2200を含め10~14個の代謝物が同定され、いずれも投与量に対して3%未満であった。

[ベンジル-¹⁴C]あるいは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量、または[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットの糞中代謝物の割合を表17~19に示す。[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピン低用量群の雌ラットを除き、いずれの投与群においても24時間目の糞中に投与量に対して約0.08~5%のマンデストロピンが認められたが、48時間目には1/10以下まで減少あるいは検出されなかった。糞中主要代謝物として、5-CA-2-HM-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200、4-OH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-COOH-S-2200が認められ、[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンの低用量群の雄ラットで5-CA-MCBX-NDM、[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンの高用量群の雌雄ラットではDe-Xy-S-2200が多く認められた。マンデストロピンおよびこれら主要代謝物を含め13~14個の代謝物が同定された。

(2) 胆汁排泄性試験

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で胆管カニューレを挿管した雌雄ラットに単回経口投与後の尿中代謝物の割合を表20に示す。[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で投与した胆管カニューレ挿管ラットの尿中にマンデストロピンは認められなかった。尿中主要代謝物として5-CA-2-HM-S-2200-NHMおよび5-CA-MCBX-NDMがそれぞれ投与量の約5%および約2~3%認められ、雌のみで5-COOH-S-2200が約2%認められた。

胆管カニューレ挿管ラットと非挿管ラットの間で、尿中プロファイルに顕著な差は認められなかった。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で胆管カニューレを挿管した雌雄ラットに単回経口投与後の胆汁中代謝物の割合を表21に示す。胆管カニューレ挿管ラットの胆汁中の主要代謝物は4-OH-S-2200-GlucAであり、投与後6時目で投与量の33~37%含まれていたが、その後、速やかに減少した。その他、5-CA-2-HM-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-S-2200-NDMおよび5-COOH-S-2200、さらにCOOH-S-2200のグルクロン酸抱合体が雌雄の胆汁中にそれぞれ4個認められた。

(3) 組織中代謝物

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で投与後 168 時間の血漿中代謝物濃度を表 22 に示す。5-CA-MCBX-NDM を含む 1~3 個の代謝物がいずれも 0.007 µg/g 未満の割合でわずかに認められ、標識位置の違いによる代謝の差は認められなかった。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量または高用量で単回経口投与したラットの血漿中代謝物濃度を表 23 および 24 に示す。血漿中代謝物として、5-COOH-S-2200、2-COOH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-S-2200-NDM などが認められた。いずれの代謝物においても投与後 0.5~36 時間で最高濃度を示した後、速やかに減少した。また、マンデストロピンは投与後 0.5~8 時間で最大濃度を示した後、速やかに減少し、投与後 36 時間までには検出されなくなった。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で投与後 168 時間の肝臓中代謝物濃度を表 25 に示す。2-CH₂OH-S-2200 が 0.022~0.035 µg/g 認められた他、5-COOH-S-2200 などが雄のみで認められたが、標識位置の違いによる代謝の差は認められなかった。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量または高用量で単回経口投与したラットの肝臓中代謝物濃度を表 26 および 27 に示す。代謝物として、5-COOH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-S-2200-NDM などが認められた。いずれの代謝物においても投与後 0.5~36 時間で最高濃度を示した後、速やかに減少した。また、マンデストロピンは高用量で投与後 2 時間で認められたが、その後速やかに減少し、8 時間以降は検出されなかった。

[ベンジル-¹⁴C]あるいは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量、または[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける投与後 168 時間の腎臓中代謝物濃度を表 28 に示す。低用量群では 2-COOH-S-2200、2-CH₂OH-S-2200、5-CA-S-2200-NDM などが 0.020 µg/g 未満の割合で僅かに認められた。また、高用量群では 5-COOH-S-2200 が 0.95 µg/g 認められた。

[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量または高用量で単回経口投与したラットの腎臓中代謝物濃度を表 29 および 30 に示す。腎臓中代謝物として、5-COOH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-2-HM-S-2200、5-CA-MCBX-NDM などが認められた。いずれの代謝物においても投与後 0.5~8 時間で最高濃度を示した後、速やかに減少した。また、マンデストロピンは認められなかった。

表 14 [ベンジル-¹⁴C]マンドストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットの尿中代謝物の割合

代謝物	尿中代謝物の割合 (投与量に対する%)							
	雄				雌			
	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間
De-Xy-S-2200	ND	0.019	0.049	0.054	0.015	0.021	0.062	0.090
DX-CA-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	0.405	0.203	0.147	0.118	0.098	0.049	0.123	0.058
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.513	0.231	0.124	0.017	0.279	0.112	0.118	0.041
5-CA-2-HM-MCBX(-2H)	ND	ND	0.070	ND	0.013	0.034	ND	0.044
5-CA-2-HM-S-2200	0.449	0.252	0.121	0.027	0.352	0.132	0.119	0.050
4-OH-S-2200-GlucA	0.028	ND	0.056	ND	0.010	ND	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	0.560	0.393	0.484	0.354	0.535	0.247	0.566	0.421
2-COOH-S-2200	0.130	0.086	0.090	0.024	0.358	0.067	0.179	0.037
2-CH ₂ OH-S-2200	0.024	ND	ND	ND	0.012	ND	ND	ND
4-OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	0.026	ND	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	0.003	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	1.392	0.916	0.869	0.401	1.976	1.092	1.846	0.781
5-CA-S-2200-NDM	0.180	0.077	0.078	0.042	0.147	0.088	0.223	0.137
5-COOH-S-2200	0.167	0.360	0.479	0.253	0.542	0.596	1.250	0.866
未同定 合計 ^a	1.921	1.232	0.805	0.892	0.926	0.753	1.544	1.458
成分数 (個)	21	23	17	20	21	16	15	10
最大成分	0.339	0.152	0.142	0.184	0.284	0.293	0.780	0.463
合計	5.767	3.774	3.428	2.229	5.320	3.196	6.031	4.018

ND : 検出されず。

a : 申請者が計算。

表 15 [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットの尿中代謝物の割合

代謝物 ^a	尿中代謝物の割合 (投与量に対する%)							
	雄				雌			
	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間
De-Xy-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
DX-CA-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	0.750	0.156	0.134	0.124	0.122	0.092	0.078	0.046
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.606	0.123	0.118	0.031	0.260	0.168	0.144	0.023
5-CA-2-HM-MCBX(-2H)	ND	ND	ND	ND	ND	0.040	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	0.588	0.136	0.125	0.048	0.295	0.200	0.142	0.044
4-OH-S-2200-GlucA	ND	ND	0.016	ND	0.032	ND	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	0.538	0.230	0.499	0.349	0.629	0.543	0.606	0.408
2-COOH-S-2200	0.163	0.088	0.065	0.040	0.142	0.613	0.101	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4-OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	1.291	0.436	0.799	0.418	1.572	1.595	1.873	0.438
5-CA-S-2200-NDM	0.326	0.043	0.054	0.039	0.288	0.123	0.239	0.091
5-COOH-S-2200	0.177	0.071	0.207	0.181	0.244	0.728	1.372	0.288
未同定 合計 ^a	2.204	0.789	0.980	0.946	1.685	1.169	1.495	1.298
成分数 (個)	18	26	20	16	19	17	15	12
最大成分	0.555	0.116	0.180	0.281	0.385	0.507	0.502	0.504
合計	6.644	2.082	3.042	2.176	5.270	5.270	6.059	2.654

ND : 検出されず。

a : 申請者が計算。

表 16 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットの尿中代謝物の割合

代謝物	尿中代謝物の割合 (投与量に対する%)							
	雄				雌			
	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間
De-Xy-S-2200	ND	0.026	0.084	0.071	ND	0.024	0.082	0.043
DX-CA-S-2200	ND	ND	0.052	0.075	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	0.144	0.231	0.348	0.147	0.012	0.053	0.146	0.070
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.162	0.185	0.197	0.063	0.030	0.055	0.066	0.030
5-CA-2-HM-MCBX(-2H)	ND	ND	0.591	0.194	ND	0.027	ND	0.061
5-CA-2-HM-S-2200	0.266	0.507	0.619	0.190	0.087	0.140	0.325	0.049
4-OH-S-2200-GlucA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.074	0.031
5-CA-MCBX-NDM	0.037	0.008	0.117	0.103	0.042	ND	0.088	0.100
2-COOH-S-2200	0.033	0.088	0.248	0.211	0.019	ND	0.166	0.101
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4-OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	0.012	0.021	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	0.507	0.693	1.557	1.397	0.614	0.927	1.704	1.108
5-CA-S-2200-NDM	0.040	0.027	0.068	0.053	0.116	0.050	0.117	0.080
5-COOH-S-2200	0.100	0.346	0.865	0.468	0.380	0.849	2.227	0.972
未同定 合計*	0.353	0.732	1.178	2.296	0.299	0.746	1.642	1.575
成分数 (個)	13	16	12	19	14	15	12	15
最大成分	0.126	0.230	0.177	0.757	0.091	0.208	0.302	0.374
合計	1.642	2.849	5.922	5.267	1.611	2.890	6.637	4.221

ND : 検出されず。

a : 申請者が計算。

表 17 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットの糞中代謝物の割合

代謝物	糞中代謝物の割合 (投与量に対する%)						
	雄				雌		
	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	24 時間	48 時間	72 時間
De-Xy-S-2200	0.392	0.607	0.297	0.435	0.776	1.292	0.686
5-CA-2-HM-MCBX	ND	ND	ND	0.039	ND	ND	<LOQ
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	5.232	1.058	0.124	0.071	ND	0.556	0.127
5-CA-2-HM-S-2200	3.240	1.369	0.159	0.096	2.619	1.297	0.058
5-CA-MCBX-NDM	ND	0.065	0.021	ND	ND	0.053	0.011
2-COOH-S-2200	0.420	0.301	0.056	ND	ND	0.176	0.054
2-CH ₂ OH-S-2200	0.107	ND	0.046	ND	ND	<LOQ	ND
4-OH-S-2200	3.285	3.168	1.392	1.629	7.082	8.020	3.111
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	0.151	0.061	0.168	<LOQ	ND
5-CA-S-2200-NHM	12.48	5.579	1.182	0.625	10.11	6.074	0.382
5-CA-S-2200-NDM	ND	ND	ND	ND	ND	0.078	0.014
5-COOH-S-2200	3.794	2.306	0.781	0.536	4.931	2.951	0.433
MCBX	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
マンデストロピン	0.093	ND	ND	ND	0.139	ND	ND
未同定 合計 ^a	5.363	6.353	2.293	1.919	7.199	4.526	1.230
成分数 (個)	12	21	26	21	22	26	20
最大成分	1.060	1.200	0.358	0.258	1.500	1.476	0.299
合計	34.40	20.87	6.506	5.410	33.03	25.14	6.287

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 18 [フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットの糞中代謝物の割合

代謝物	糞中代謝物の割合 (投与量に対する%)					
	雄			雌		
	24 時間	48 時間	72 時間	24 時間	48 時間	72 時間
De-Xy-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	0.011
5-CA-2-HM-MCBX	0.148	0.139	<LOQ	0.140	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	5.182	1.139	0.051	2.321	0.478	0.078
5-CA-2-HM-S-2200	2.880	1.655	0.208	3.715	0.597	0.131
5-CA-MCBX-NDM	1.269	0.272	0.547	ND	<LOQ	0.115
2-COOH-S-2200	ND	ND	0.062	0.355	0.242	<LOQ
2-CH ₂ OH-S-2200	0.141	ND	<LOQ	ND	ND	<LOQ
4-OH-S-2200	2.447	3.028	1.617	6.043	7.389	3.042
5-CH ₂ OH-S-2200	0.292	0.513	0.115	0.260	ND	0.104
5-CA-S-2200-NHM	9.939	6.585	1.590	9.695	4.805	0.775
5-CA-S-2200-NDM	0.265	ND	ND	ND	ND	ND
5-COOH-S-2200	3.289	3.459	1.306	3.874	2.398	0.520
MCBX	ND	ND	ND	ND	ND	ND
マンデストロピン	0.081	ND	ND	ND	ND	ND
未同定 合計 ^a	7.645	8.868	1.571	6.059	4.928	0.931
成分数 (個)	25	20	14	26	18	10
最大成分	1.557	1.411	0.276	1.302	1.197	0.265
合計	33.57	25.66	7.511	32.56	21.26	5.927

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 19 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットの糞中代謝物の割合

代謝物	糞中代謝物の割合 (投与量に対する%)				
	雄			雌	
	24 時間	48 時間	72 時間	24 時間	48 時間
De-Xy-S-2200	1.048	1.899	0.343	2.751	1.684
5-CA-2-HM-MCBX	0.527	<LOQ	<LOQ	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.996	1.125	ND	1.066	0.444
5-CA-2-HM-S-2200	ND	4.252	0.487	3.560	1.483
5-CA-MCBX-NDM	0.144	0.813	<LOQ	ND	0.438
2-COOH-S-2200	<LOQ	<LOQ	ND	ND	0.775
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	0.367
4-OH-S-2200	3.589	4.954	1.906	2.646	9.946
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	0.304	0.834
5-CA-S-2200-NHM	3.003	6.995	1.845	4.394	4.165
5-CA-S-2200-NDM	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ
5-COOH-S-2200	3.801	5.898	1.036	5.744	2.968
MCBX	ND	ND	0.040	ND	ND
マンデストロピン	3.915	<LOQ	ND	5.028	0.461
未同定 合計*	8.335	5.976	1.162	7.410	8.717
成分数 (個)	12	5	7	22	23
最大成分	3.263	1.359	0.363	0.746	1.697
合計	27.15	35.49	7.747	32.99	32.44

ND : 検出されず。
 <LOQ : 定量限界未満。
 a : 申請者が計算。

表 20 [ベンジル-¹⁴C]マンドエストロビンを低用量で胆管カニューレを挿管した雌雄ラットに単回経口投与後 24 時間における尿中代謝物の割合

代謝物	尿中代謝物の割合 (投与量に対する%)	
	雄	雌
De-Xy-S-2200	ND	ND
DX-CA-S-2200	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	0.629	0.141
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	1.590	0.839
5-CA-2-HM-MCBX (-2H)	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	0.923	0.730
4-OH-S-2200-GlucA	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	3.055	1.577
2-COOH-S-2200	0.540	0.222
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND
4-OH-S-2200	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	0.275	0.126
5-CA-S-2200-NHM	4.756	4.929
5-CA-S-2200-NDM	0.688	0.636
5-COOH-S-2200	ND	2.256
未同定 合計 ^a	4.951	1.843
成分数 (個)	19	18
最大成分	0.805	0.523
合計	17.42	13.30

ND : 検出されず。

a : 申請者が計算。

表 21 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で胆管カニューレを挿管した雌雄ラットに単回経口投与後の胆汁中代謝物の割合

代謝物	胆汁中代謝物の割合 (投与量に対する%)				
	雄		雌		
	6 時間	12 時間	6 時間	12 時間	24 時間
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	1.420	0.247	0.489	<LOQ	<LOQ
5-CA-2-HM-S-2200	ND	0.102	1.398	ND	<LOQ
4-OH-S-2200-GlucA	33.19	0.594	36.67	ND	ND
COOH-S-2200-Glucuronide	-	-	7.107	ND	ND
COOH-S-2200-Glucuronide	-	-	2.774	0.108	0.031
COOH-S-2200-Glucuronide	-	-	4.532	1.898	ND
COOH-S-2200-Glucuronide	-	-	7.290	ND	0.017
COOH-S-2200-Glucuronide	2.356	ND	-	-	-
COOH-S-2200-Glucuronide	1.581	0.030	-	-	-
COOH-S-2200-Glucuronide	7.191	0.097	-	-	-
COOH-S-2200-Glucuronide	9.248	0.113	-	-	-
5-CA-S-2200-NHM	6.739	0.118	3.408	ND	0.024
5-CA-S-2200-NDM	ND	0.037	0.726	0.103	0.118
5-COOH-S-2200	1.627	ND	3.255	0.125	ND
未同定 合計*	13.400	1.113	8.766	1.546	0.825
成分数 (個)	17	10	12	12	7
最大成分	2.963	0.278	3.171	0.507	0.443
合計	76.75	2.490	76.42	3.915	1.074

ND : 検出されず。
 <LOQ : 定量限界未満。
 a : 申請者が計算。

表 22 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で雌雄ラットに単回経口投与後 168 時間における血漿中代謝物濃度

代謝物	血漿中代謝物濃度 (μg マンデストロピン換算/g 組織)			
	[ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロピン		[フェノキシ- ¹⁴ C]マンデストロピン	
	雄	雌	雄	雌
Rt = 33.30~33.70 min	0.003	ND	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	0.007	0.002	0.002	<LOQ
Rt = 34.70~35.50 min	ND	ND	0.006	<LOQ
2-COOH-S-2200	ND	ND	ND	0.003
マンデストロピン	ND	ND	ND	ND
未同定 合計 ^a	0.003	ND	0.006	<LOQ
成分数 (個)	1	-	1	-
合計	0.011	0.002	0.008	0.003

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 23 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットの血漿中代謝物濃度

代謝物	血漿中代謝物濃度 (μg マンデストロピン換算/g 組織)							
	雄				雌			
	0.5 時間	2 時間	24 時間	72 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	72 時間
De-Xy-S-2200	ND	0.007	<LOQ	0.001	0.009	0.004	0.004	<LOQ
DX-CA-S-2200	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	0.006	0.013	0.003	ND	0.003	ND	ND	ND
Rt = 26.10~26.50 min	0.036	0.005	<LOQ	ND	0.006	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.040	0.010	<LOQ	ND	0.021	0.004	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX(-2H)	0.043	0.016	<LOQ	ND	0.009	0.009	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	0.036	0.013	ND	ND	0.022	0.005	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	0.015	0.039	ND	<LOQ	0.011	0.019	0.002	ND
Rt = 34.70~35.50 min	0.019	0.069	ND	ND	ND	0.099	ND	ND
2-COOH-S-2200	0.135	ND	ND	0.001	0.030	ND	0.020	<LOQ
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	0.080	ND	ND	0.058	ND	0.001	ND
4-OH-S-2200	0.005	0.018	<LOQ	ND	0.017	ND	<LOQ	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	0.012	ND	ND	ND	0.011	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	0.093	0.071	ND	ND	0.134	0.033	0.002	ND
5-CA-S-2200-NDM	0.041	0.034	ND	ND	0.036	0.027	0.002	ND
5-COOH-S-2200	ND	0.120	ND	ND	0.165	0.109	0.012	ND
Rt = 43.50~44.10 min	0.101	ND	ND	0.003	ND	0.047	0.001	ND
MCBX	0.012	ND	ND	ND	ND	0.007	<LOQ	ND
Rt = 46.90~47.10 min	ND	ND	ND	ND	0.050	0.008	0.001	ND
Rt = 48.10~49.10 min	0.019	0.043	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND
Rt = 48.50~48.90 min	0.002	ND	ND	ND	0.042	ND	<LOQ	ND
COOH-S-2200-methylated	0.010	0.041	ND	0.001	ND	0.011	0.004	ND
マンデストロピン	0.004	ND	ND	ND	0.006	ND	<LOQ	ND
未同定 合計*	0.342	0.256	0.054	0.008	0.274	0.207	0.009	0.002
成分数 (個)	25	18	8	2	23	12	5	3
最大成分	0.101	0.069	0.022	0.006	0.050	0.099	0.003	0.001
合計	0.794	0.720	0.076	0.016	0.806	0.434	0.069	0.003

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 24 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットの血漿中代謝物濃度

代謝物	血漿中代謝物濃度 (μg マンデストロピン換算/g 組織)						
	雄				雌		
	2 時間	8 時間	36 時間	72 時間	2 時間	8 時間	36 時間
De-Xy-S-2200	0.243	0.599	0.785	ND	0.156	1.139	0.182
Rt = 18.50~18.90 min	ND	ND	0.189	ND	ND	ND	ND
DX-CA-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.274
Rt = 22.50~23.10 min	ND	0.273	ND	ND	ND	0.211	<LOQ
5-CA-2-HM-MCBX	0.381	0.914	ND	ND	<LOQ	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.981	1.114	ND	ND	0.126	0.247	ND
5-CA-2-HM-MCBX(-2H)	0.904	1.550	ND	ND	<LOQ	0.265	ND
5-CA-2-HM-S-2200	1.128	1.928	ND	ND	0.287	0.458	<LOQ
5-CA-MCBX-NDM	0.363	0.809	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.274	ND
2-COOH-S-2200	4.122	4.618	0.729	0.182	1.721	0.825	0.204
2-CH ₂ OH-S-2200	0.532	ND	ND	ND	0.388	0.552	ND
Rt = 37.10~37.70 min	ND	2.317	<LOQ	<LOQ	ND	3.489	1.873
4-OH-S-2200	0.212	ND	ND	0.234	0.122	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	1.103	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	2.475	3.904	0.872	<LOQ	0.967	3.023	ND
5-CA-S-2200-NDM	2.069	2.133	ND	<LOQ	0.449	1.498	0.652
5-COOH-S-2200	11.20	27.52	<LOQ	0.411	4.930	ND	2.596
Rt = 43.50~44.10 min	ND	ND	ND	ND	ND	23.17	ND
MCBX	ND	ND	ND	ND	0.443	ND	ND
COOH-S-2200-methylated	0.904	0.925	0.961	0.146	0.363	2.202	ND
マンデストロピン	0.661	0.599	ND	ND	0.931	1.955	ND
未同定 合計*	4.378	5.775	0.668	0.288	5.357	32.41	3.736
成分数 (個)	11	7	3	2	5	12	6
最大成分	0.692	2.317	0.294	0.196	3.015	23.17	1.873
合計	30.74	52.54	9.685	1.627	16.96	44.85	9.221

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 25 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロビンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロビンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける投与後 168 時間の肝臓中代謝物濃度

代謝物	肝臓中代謝物濃度 (μg マンデストロビン換算/g 組織)			
	[ベンジル- ¹⁴ C]マンデストロビン		[フェノキシ- ¹⁴ C]マンデストロビン	
	雄	雌	雄	雌
De-Xy-S-2200	0.004	<LOQ	ND	ND
DX-CA-S-2200	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	<LOQ	0.021	ND	ND
Rt = 29.60~30.10 min	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	<LOQ	ND	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	<LOQ	ND	ND	ND
Rt = 36.70~37.10 min	ND	ND	ND	ND
2-COOH-S-2200	ND	ND	ND	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	0.035	0.033	0.022	0.026
4-OH-S-2200	<LOQ	ND	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	0.021	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NDM	ND	ND	ND	ND
5-COOH-S-2200	0.015	ND	0.017	ND
Rt = 46.00~46.90 min	ND	ND	<LOQ	ND
Rt = 46.90~47.50 min	ND	ND	ND	ND
Rt = 47.70~48.10 min	ND	ND	ND	ND
MCBX	ND	ND	ND	ND
マンデストロビン	0.004	ND	ND	ND
未同定 合計 ^a	0.021	ND	<LOQ	0.015
成分数 (個)	4	-	-	1
最大成分	0.007	-	-	-
合計	0.116	0.067	0.071	0.049

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 26 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける
投与後 0.5~72 時間の肝臓中代謝物濃度

代謝物	肝臓中代謝物濃度 (µg マンデストロピン換算/g 組織)							
	雄				雌			
	0.5 時間	2 時間	24 時間	72 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	72 時間
De-Xy-S-2200	0.017	0.013	0.012	0.012	0.064	0.030	0.026	0.020
DX-CA-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	0.115	0.034	0.005	ND	0.028	0.010	0.002	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.375	0.129	0.014	0.006	0.174	0.026	0.023	0.022
Rt = 29.60~30.10 min	0.495	0.229	0.005	<LOQ	0.220	0.050	0.008	ND
5-CA-2-HM-S-2200	0.474	0.133	0.010	<LOQ	0.481	0.080	0.009	ND
5-CA-MCBX-NDM	0.260	0.347	0.006	<LOQ	0.237	0.311	0.003	ND
Rt = 36.70~37.10 min	0.235	0.086	0.025	0.007	0.236	0.061	0.006	ND
2-COOH-S-2200	0.143	0.108	ND	ND	0.043	0.014	0.012	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	0.027	0.021	0.108	0.055	ND	ND	0.150	0.064
4-OH-S-2200	0.170	0.165	ND	ND	0.313	0.232	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	0.021	ND	0.016	ND	ND	ND	0.047	ND
5-CA-S-2200-NHM	1.439	0.453	0.044	ND	1.792	0.227	0.079	ND
5-CA-S-2200-NDM	1.718	1.128	0.017	ND	2.222	0.745	ND	ND
5-COOH-S-2200	1.628	1.017	0.106	0.019	3.579	0.779	0.144	ND
Rt = 46.00~46.90 min	0.770	0.153	0.068	<LOQ	0.093	0.020	ND	ND
Rt = 46.90~47.50 min	ND	0.154	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND
Rt = 47.70~48.10 min	ND	0.191	ND	0.010	ND	<LOQ	ND	ND
MCBX	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
マンデストロピン	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
未同定 合計 ^a	1.675	0.872	0.296	0.017	0.549	0.183	0.109	ND
成分数 (個)	7	7	20	2	3	7	13	-
最大成分	0.770	0.229	0.068	0.010	0.236	0.061	0.044	-
合計	8.063	4.420	0.635	0.176	9.482	2.651	0.609	0.106

ND : 検出されず。
<LOQ : 定量限界未満。
a : 申請者が計算。

表 27 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける
投与後 2~72 時間の肝臓中代謝物濃度

代謝物	肝臓中代謝物濃度 (µg マンデストロピン換算/g 組織)							
	雄				雌			
	2 時間	8 時間	36 時間	72 時間	2 時間	8 時間	36 時間	72 時間
De-Xy-S-2200	0.614	4.615	1.135	<LOQ	1.281	ND	1.909	1.905
DX-CA-S-2200	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	1.075	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	3.054	ND	1.147	<LOQ	ND	ND	1.411	<LOQ
Rt = 29.60~30.10 min	8.286	ND	0.643	ND	2.980	ND	0.313	ND
5-CA-2-HM-S-2200	ND	9.063	1.093	1.292	<LOQ	2.240	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	2.386	ND	2.871	1.345	1.439	ND	2.335	ND
Rt = 36.70~37.10 min	ND	4.462	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND
2-COOH-S-2200	1.645	ND	<LOQ	ND	ND	ND	<LOQ	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	2.557	ND	5.129	3.074	4.665	ND	8.611	5.228
4-OH-S-2200	ND	4.420	<LOQ	ND	ND	10.42	4.393	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	8.584	ND	5.237	ND	4.542	ND	ND	<LOQ
5-CA-S-2200-NHM	8.937	19.04	6.144	<LOQ	7.542	9.770	7.677	2.413
5-CA-S-2200-NDM	29.89	4.726	17.99	ND	41.15	4.358	14.76	ND
5-COOH-S-2200	2.313	86.85	<LOQ	3.019	ND	80.80	ND	3.914
Rt = 46.00~46.90 min	ND	ND	0.595	ND	ND	3.294	ND	ND
Rt = 46.90~47.50 min	3.343	5.824	<LOQ	ND	<LOQ	ND	ND	ND
Rt = 47.70~48.10 min	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND
MCBX	5.250	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ
マンデストロピン	0.434	ND	ND	ND	0.445	ND	ND	<LOQ
未同定 合計 ^a	23.60	10.29	11.89	55.58	53.37	32.94	77.55	<LOQ
成分数 (個)	10	2	11	3	5	1	8	-
最大成分	8.286	5.824	2.438	2.073	2.980	-	2.669	-
合計	90.36	139.0	60.06	20.88	68.50	110.9	51.32	20.24

ND : 検出されず。
<LOQ : 定量限界未満。
a : 申請者が計算。

表 28 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンまたは[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンを低用量および[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける投与後 168 時間の腎臓中代謝物濃度

代謝物	腎臓中代謝物濃度 (μg マンデストロピン換算/g 組織)				
	低用量				高用量
	[ベンジル- ¹⁴ C] マンデストロピン		[フェノキシ- ¹⁴ C] マンデストロピン		[ベンジル- ¹⁴ C] マンデストロピン
	雄	雌	雄	雌	雄
De-Xy-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-MCBX	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 26.90~27.50 min	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 28.50~29.10 min	0.003	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 29.60~30.50 min	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 30.40~31.70 min	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	ND	ND	<LOQ	ND	ND
2-COOH-S-2200	ND	0.014	ND	ND	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	0.019	ND	ND	ND	ND
4-OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	<LOQ	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 41.80 min	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 42.10~42.90 min	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NDM	ND	ND	0.005	ND	ND
5-COOH-S-2200	ND	ND	ND	ND	0.947
MCBX	ND	ND	<LOQ	ND	ND
未同定 合計 ^a	0.006	ND	0.013	0.011	<LOQ
成分数 (個)	2	-	1	2	-
最大成分	0.003	-	-	0.009	-
合計	0.033	0.014	0.031	0.014	3.006

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 29 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける
投与後 0.5~72 時間の腎臓中代謝物濃度

代謝物	腎臓中代謝物濃度 (μg マンデストロピン換算/g 組織)							
	雄				雌			
	0.5 時間	2 時間	24 時間	72 時間	0.5 時間	2 時間	24 時間	72 時間
De-Xy-S-2200	0.021	0.018	0.014	ND	ND	0.029	0.009	0.013
5-CA-2-HM-MCBX	0.065	0.019	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 26.90~27.50 min	0.200	0.056	0.003	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	0.085	0.046	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND
Rt = 28.50~29.10 min	0.064	0.018	ND	ND	0.134	ND	<LOQ	ND
5-CA-2-HM-S-2200	0.329	0.099	<LOQ	ND	ND	0.024	ND	ND
Rt = 29.60~30.50 min	0.143	0.058	<LOQ	ND	<LOQ	0.017	<LOQ	ND
Rt = 30.40~31.70 min	0.257	0.071	0.004	ND	0.179	0.017	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	0.172	0.022	0.011	ND	0.123	0.099	ND	ND
2-COOH-S-2200	0.087	0.045	0.004	ND	ND	ND	ND	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	0.009	ND	ND	ND	ND
4-OH-S-2200	ND	0.017	0.030	ND	ND	0.010	0.019	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	0.669	<LOQ	0.008	ND	1.218	ND	0.023	ND
Rt = 41.80 min	ND	0.274	ND	ND	ND	0.288	ND	ND
Rt = 42.10~42.90 min	ND	0.004	0.002	ND	0.171	ND	0.007	ND
5-CA-S-2200-NDM	0.087	0.044	ND	ND	ND	0.051	ND	ND
5-COOH-S-2200	0.133	0.121	0.018	<LOQ	0.504	0.168	0.023	ND
MCBX	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
未同定 合計 ^a	0.858	0.692	0.051	0.014	0.580	0.397	0.055	<LOQ
成分数 (個)	12	12	8	1	5	5	5	-
最大成分	0.257	0.274	0.016	-	0.179	0.288	0.024	-
合計	2.505	1.131	0.154	0.047	2.503	0.778	0.135	0.021

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

表 30 [ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットにおける
投与後 2~36 時間の腎臓中代謝物濃度

代謝物	腎臓中代謝物濃度 (µg マンデストロピン換算/g 組織)					
	雄			雌		
	2 時間	8 時間	36 時間	2 時間	8 時間	36 時間
De-Xy-S-2200	0.369	1.004	<LOQ	0.563	1.552	0.548
5-CA-2-HM-MCBX	0.543	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 26.90~27.50 min	1.566	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	4.525	1.739	ND	0.704	0.754	0.299
Rt = 28.50~29.10 min	2.506	3.463	ND	ND	0.704	ND
5-CA-2-HM-S-2200	6.947	4.270	ND	2.335	3.750	<LOQ
Rt = 29.60~30.50 min	<LOQ	10.070	ND	ND	ND	ND
Rt = 30.40~31.70 min	0.805	ND	ND	2.557	2.212	1.427
5-CA-MCBX-NDM	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	ND
2-COOH-S-2200	1.012	1.164	ND	0.435	<LOQ	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4-OH-S-2200	1.303	0.735	0.982	0.479	1.451	<LOQ
5-CH ₂ OH-S-2200	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	11.56	12.21	4.493	9.240	16.39	4.335
Rt = 41.80 min	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Rt = 42.10~42.90 min	1.326	1.513	0.514	0.901	1.298	1.002
5-CA-S-2200-NDM	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-COOH-S-2200	11.31	21.30	3.127	11.77	34.70	4.186
MCBX	ND	ND	ND	ND	ND	ND
未同定 合計 ^a	15.85	29.17	5.755	4.983	12.65	6.013
成分数 (個)	11	11	7	4	10	6
最大成分	3.289	10.07	1.792	2.557	3.562	1.427
合計	55.93	72.75	20.25	31.30	72.54	17.79

ND : 検出されず。

<LOQ : 定量限界未満。

a : 申請者が計算。

推定代謝経路 : 推定代謝経路を図 1 に示す。マンデストロピンのラットにおける主要代謝経路は、酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、脱メチル化とそれに続く酸化、または酸化とそれに続く脱メチル化であった。

図1 マンダストロピンのラットの推定代謝経路