

パリエット[®]錠 10mg
パセトシン[®]カプセル, パセトシン[®]細粒,
パセトシン[®]錠 250
アモペニキシン[®]カプセル 250
クラリス[®]錠 200
クラリシッド[®]錠 200mg
サワシリン[®]カプセル, サワシリン[®]細粒,
サワシリン[®]錠 250

C T D 第 2 部 資料概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.5 薬物動態試験概要表

エーザイ株式会社
協和醗酵工業株式会社
ニプロファーマ株式会社
大正製薬株式会社
アボット ジャパン株式会社
アステラス製薬株式会社

目次

2.6.4	薬物動態試験の概要文	1
2.6.4.1	まとめ	1
2.6.4.2	分析法	1
2.6.4.3	吸収	1
2.6.4.4	分布	2
2.6.4.5	代謝	2
2.6.4.6	排泄	2
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	2
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	2
2.6.4.9	考察及び結論	2
2.6.4.10	図表	2
2.6.4.11	参考文献	2
2.6.5	薬物動態試験概要表	3
2.6.5.1	薬物動態試験	3
2.6.5.2	分析方法及びバリデーション試験	4
2.6.5.3	薬物動態試験：吸収：単回投与	6
2.6.5.4	薬物動態試験：吸収：反復投与	6
2.6.5.5	薬物動態試験：分布	6
2.6.5.6	薬物動態試験：たん白結合	6
2.6.5.7	薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験	6
2.6.5.8	薬物動態試験：その他の分布試験	6
2.6.5.9	薬物動態試験：代謝：In Vivo	6
2.6.5.10	薬物動態試験：代謝：In Vitro	6
2.6.5.11	薬物動態試験：推定代謝経路	6
2.6.5.12	薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害	6
2.6.5.13	薬物動態試験：排泄	6
2.6.5.14	薬物動態試験：排泄：胆汁中	6
2.6.5.15	薬物動態試験：薬物相互作用	6
2.6.5.16	薬物動態試験：その他	6

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ラット及びイヌにおける4週間反復投与毒性試験のトキシコキネティクスを実施するために定量法のバリデーションを行った。測定対象はラット及びイヌ血漿中 RPZ, AMPC 及び CAM とした。なお, RPZ に関してはラット血漿実試料において未知の妨害ピークが出現したため, 移動相の組成及び分析カラムを変更して追加バリデーションを実施した。同様にイヌ血漿中 RPZ 濃度定量法に関しても追加バリデーションを実施した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ラット血漿中における RPZ の定量法 (1) (資料: 4.2.2.1-1, 試験番号: GB03010V)

予め 容量の を添加したラット血漿試料を酢酸エチルにて抽出し, ESI (electrospray ionization, エレクトロスプレーイオン化) モードの LC-MS/MS で測定した。濃度範囲 1 ~ 1000 ng/mL において, 定量法の妥当性が確認できた。

2.6.4.2.2 ラット血漿中における RPZ の定量法 (2) (資料: 4.2.2.1-2, 試験番号: GB03051V)

トキシコキネティクスのラット血漿実試料において未知の妨害ピークが出現したため, 2.6.4.2.1 で示した定量法の HPLC 条件を変更して妨害ピークと分離させ実測定を行った。このため, 変更した方法での追加バリデーションを実施した。

なお, 測定範囲は 1 ~ 1000 ng/mL と変更は無かった。

2.6.4.2.3 ラット血漿中における AMPC の定量法 (資料: 4.2.2.1-3, 試験番号: GB03008V)

ラット血漿試料から固相抽出法にて抽出し, UV 検出による HPLC で測定した。

濃度範囲 1 ~ 40 µg/mL において, 定量法の妥当性が確認できた。

2.6.4.2.4 ラット血漿中における CAM の定量法 (資料: 4.2.2.1-4, 試験番号: GB03015V)

ラット血漿試料から酢酸エチルにて抽出し, ECD (electrochemical detection, 電気化学検出) による HPLC で測定した。

濃度範囲 0.2 ~ 12 µg/mL において, 定量法の妥当性が確認できた。

2.6.4.2.5 イヌ血漿中における RPZ の定量法 (1) (資料: 4.2.2.1-5, 試験番号: GB03011V)

予め 容量の を添加したイヌ血漿試料を酢酸エチルにて抽出し, ESI モードの LC-MS/MS で測定した。

濃度範囲 1 ~ 1000 ng/mL において, 定量法の妥当性が確認できた。

2.6.4.2.6 イヌ血漿中における RPZ の定量法 (2) (資料: 4.2.2.1-6, 試験番号: GB03052V)

トキシコキネティクスのラット血漿実試料において未知の妨害ピークが出現したため, イヌにおいても 2.6.4.2.5 で示した定量法の HPLC 条件を変更して妨害ピークと分離させ実測定を行った。このため変更した方法での追加バリデーションを実施した。

なお, 測定範囲は 1 ~ 1000 ng/mL と変更は無かった。

2.6.4.2.7 イヌ血漿中における AMPC の定量法 (資料: 4.2.2.1-7, 試験番号: GB03009V)

イヌ血漿試料から固相抽出法にて抽出し, UV 検出による HPLC で測定した。

濃度範囲 0.5 ~ 20 µg/mL において, 定量法の妥当性が確認できた。

2.6.4.2.8 イヌ血漿中における CAM の定量法 (資料: 4.2.2.1-8, 試験番号: GB03016V)

イヌ血漿試料から酢酸エチルにて抽出し, ECD 検出による HPLC で測定した。

濃度範囲 0.25 ~ 15 µg/mL において, 定量法の妥当性が確認できた。

2.6.4.3 吸収

該当なし

2.6.4.4 分布

該当なし

2.6.4.5 代謝

ラット肝ミクロソームにおける¹⁴C-RPZの代謝に対するAMPC及びCAMの影響を*in vitro*で検討した。同一試験内においてヒト肝ミクロソームを用いた同様な検討を実施したため、2.7.2.2.1にその概要をまとめて示した。

2.6.4.6 排泄

該当なし

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9 考察及び結論

ラット及びイヌにおける4週間反復投与毒性試験のトキシコキネティクスを実施するために血漿中RPZ、AMPC及びCAM濃度測定法のバリデーションを行った。容量の を添加することで血漿中RPZの安定性を確保した。ラット血漿中RPZ濃度定量法(1)を用いてトキシコキネティクス試料を測定した際のクロマト上に未知の妨害ピークが未変化体の近くに確認された。そのため、妨害ピークを未変化体から分離できるようにHPLCの移動相比率及び分析カラムを変更し、ラット及びイヌ血漿中濃度定量法の追加バリデーション(ラット血漿中におけるRPZの定量法(2)及びイヌ血漿中におけるRPZの定量法(2))を実施した。トキシコキネティクス試料はこれらの方法を用いて測定した。

今回実施したいずれのバリデーションでも、評価項目である直線性(相関係数)、日内変動及び日間変動(精度、真度)はエーザイ株式会社の社内基準を満たしており、定量法の妥当性が確認できた(概要表2.6.5.2-1及び2参照)。また、凍結血漿試料、凍結融解した血漿並びに処理した血漿試料中での安定性を検討した。トキシコキネティクス試料は測定時まで安定性を満たす条件で保存した。

2.6.4.10 図表

該当なし

2.6.4.11 参考文献

該当なし

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験

該当なし

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1 ラット血漿中測定対象物濃度測定法の分析法バリデーションの概略

測定法	RPZ (1)	RPZ (2)	AMPC	CAM
測定対象物	RPZ	RPZ	AMPC	CAM
用いた毒性試験	未使用			
生体マトリックス	血漿			
定量範囲	1 ~ 1000 ng/mL	1 ~ 1000 ng/mL	1 ~ 40 µg/mL	0.2 ~ 12 µg/mL
検出法	LC-MS/MS 法	LC-MS/MS 法	HPLC-UV 法	HPLC-ECD 法
特異性	クロマトグラム上の RPZ 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の RPZ 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の AMPC 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の CAM 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。
日内変動	定量限界 : 真度 : -11.8% 精度 : 8.1% その他の濃度 : 真度 : ± 10.3%以内 精度 : 9.0%以内	定量限界 : 真度 : -13.4% 精度 : 11.5% その他の濃度 : 真度 : ± 2.4%以内 精度 : 10.8%以内	定量限界 : 真度 : 2.0% 精度 : 7.3% その他の濃度 : 真度 : ± 2.5%以内 精度 : 5.4%以内	定量限界 : 真度 : 8.5% 精度 : 6.7% その他の濃度 : 真度 : ± 13.0%以内 精度 : 1.2%以内
日間変動	定量限界 : 真度 : 8.0% 精度 : 11.3% その他の濃度 : 真度 : ± 9.6%以内 精度 : 5.0%以内	定量限界 : 真度 : 1.6% 精度 : 8.9% その他の濃度 : 真度 : ± 1.0%以内 精度 : 9.5%以内	定量限界 : 真度 : -2.8% 精度 : 9.8% その他の濃度 : 真度 : ± 2.5%以内 精度 : 2.9%以内	定量限界 : 真度 : 2.7% 精度 : 7.3% その他の濃度 : 真度 : ± 6.5%以内 精度 : 2.7%以内
血漿試料の 3 回繰り返し凍結/再融解後の測定対象物の安定性	凍結温度 : -20°C 安定	RPZ (1) で実施	凍結温度 : -20 もしくは -80°C いずれの温度でも安定	凍結温度 : -20°C 安定
血漿中測定対象物の安定性	凍結温度 : -20°C 61 日間安定	RPZ (1) で実施	凍結温度 : -20°C 32 日間安定 凍結温度 : -80°C 62 日間安定	凍結温度 : -20°C 60 日間安定
抽出処理後試料中測定対象物の安定性	保存温度 : 4°C 72 時間安定	RPZ (1) で実施	保存温度 : 4°C 72 時間安定	保存温度 : 4°C 72 時間安定
試験番号	GB03010V	GB03051V	GB03008V	GB03015V
CTD における記載箇所 Vol. Section	Vol. 3-1 4.2.2.1-1	Vol. 3-1 4.2.2.1-2	Vol. 3-1 4.2.2.1-3	Vol. 3-1 4.2.2.1-4

2.6.5 薬物動態試験概要表

表 2.6.5.2-2 イヌ血漿中測定対象物濃度測定法の分析法バリデーションの概略

測定法	RPZ (1)	RPZ (2)	AMPC	CAM
測定対象物	RPZ	RPZ	AMPC	CAM
用いた毒性試験	未使用			
生体マトリックス	血漿			
定量範囲	1 ~ 1000 ng/mL	1 ~ 1000 ng/mL	0.5 ~ 20 µg/mL	0.25 ~ 15 µg/mL
検出法	LC-MS/MS 法	LC-MS/MS 法	HPLC-UV 法	HPLC-ECD 法
特異性	クロマトグラム上の RPZ 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の RPZ 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の AMPC 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の CAM 及び IS (内部標準物質) の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。
日内変動	定量限界 : 真度 : 5.9% 精度 : 17.5% その他の濃度 : 真度 : ± 4.7%以内 精度 : 6.7 %以内	定量限界 : 真度 : -1.9% 精度 : 7.6% その他の濃度 : 真度 : ± 4.2%以内 精度 : 2.7%以内	定量限界 : 真度 : 3.0% 精度 : 2.1% その他の濃度 : 真度 : ± 0.7%以内 精度 : 1.1%以内	定量限界 : 真度 : -4.5% 精度 : 4.9% その他の濃度 : 真度 : ± 7.9%以内 精度 : 2.6%以内
日間変動	定量限界 : 真度 : 3.0% 精度 : 8.5% その他の濃度 : 真度 : ± 8.1%以内 精度 : 8.0%以内	定量限界 : 真度 : -2.0% 精度 : 11.4% その他の濃度 : 真度 : ± 4.0%以内 精度 : 3.4%以内	定量限界 : 真度 : 0.0% 精度 : 4.0% その他の濃度 : 真度 : ± 1.0%以内 精度 : 1.7%以内	定量限界 : 真度 : 1.8% 精度 : 6.5% その他の濃度 : 真度 : ± 5.6%以内 精度 : 3.3%以内
血漿試料の 3 回繰り返し凍結/再融解後の測定対象物の安定性	凍結温度 : -20°C 安定	RPZ (1) で実施	凍結温度 : -20 もしくは -80°C いずれの温度でも安定	凍結温度 : -20°C 安定
血漿中測定対象物の安定性	凍結温度 : -20°C 61 日間安定	RPZ (1) で実施	凍結温度 : -20°C 32 日間安定 凍結温度 : -80°C 62 日間安定	凍結温度 : -20°C 60 日間安定
抽出処理後試料中測定対象物の安定性	保存温度 : 4°C 72 時間安定	RPZ (1) で実施	保存温度 : 4°C 72 時間安定	保存温度 : 4°C 72 時間安定
試験番号	GB03011V	GB03052V	GB03009V	GB03016V
CTD における記載箇所 Vol. Section	Vol. 3-1 4.2.2.1-5	Vol. 3-1 4.2.2.1-6	Vol. 3-1 4.2.2.1-7	Vol. 3-1 4.2.2.1-8

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与
該当なし

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与
該当なし

2.6.5.5 薬物動態試験：分布
該当なし

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合
該当なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験
該当なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験
該当なし

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*
該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*
ラット肝ミクロソームにおける¹⁴C-RPZの代謝に対するAMPC及びCAMの影響を*in vitro*で検討した。同一試験内においてヒト肝ミクロソームを用いた同様な検討を実施したため、2.7.2.2.1にその概要をまとめて示した。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路
該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害
該当なし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄
該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中
該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用
該当なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他
該当なし