

オゼックス細粒小児用15%

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

富山化学工業株式会社

【目次】

2.6.4 薬物動態試験の概要文	3
1. まとめ	3
2. 分析法	7
3. 吸収	7
3.1 イヌ(12ヵ月齢前後)及び幼若イヌ(3週齢)の血中濃度比較	7
4. 分布	7
5. 代謝	8
6. 排泄	8
7. 薬物動態学的薬物相互作用	8
8. その他の薬物動態試験	8
9. 考察及び結論	8
10. 参考文献	8
2.6.5 薬物動態試験概要表	9

略号表は「2.1 目次」のあとに添付した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

1. まとめ

幼若イヌ(投与開始時3週齢)を用いた1ヵ月間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス成績を、12ヵ月齢前後のイヌの成績(T-3262錠承認時概要)と比較した。幼若イヌにおけるトスフロキサシンの血中濃度は、初回投与及び投与28日目のいずれの時点でも、12ヵ月齢と比較して低くなる傾向が認められた。

なお、本剤の有効成分トスフロキサシントシル酸塩水和物は、経口剤(T-3262錠)として既に承認されている。本剤の臨床試験成績及びT-3262錠承認時概要を基に、トスフロキサシントシル酸塩水和物の体内動態の概略を表2.6.4-1に示す。また、推定代謝経路及び代謝物排泄率を、それぞれ図2.6.4-1及び表2.6.4-2に示す。

表2.6.4-1 トスフロキサシントシル酸塩水和物の体内動態の概略

試験項目	動物種等	投与経路	投与量, 期間	試験結果
吸収	ラット	経口, 単回*	20, 50及び100 mg/kg	用量相関性あり。 C _{max} : 0.48, 0.77及び1.70 µg/mL (各20, 50及び100 mg/kg摂餌下投与) 食餌の影響あり(血中濃度: 絶食 < 摂餌)。
		<i>in situ</i> ループ法*	¹⁴ C-T-3262 37 µg	吸収率; 十二指腸: 65.5% 空腸: 36.4% 回腸: 16.9% 胃及び直腸では低い。
	ヒト (成人)	経口, 単回* (錠剤)	150 mg	食事の影響あり(血中濃度: 空腹時 < 食後)。 空腹時投与 C _{max} : 0.37 µg/mL AUC: 2.73 µg·hr/mL 食後投与 C _{max} : 0.65 µg/mL AUC: 3.84 µg·hr/mL
		経口, 反復* (錠剤)	150 mg×3回 / 日×7日間	蓄積性なし。 定常状態時C _{max} (7日目1時間): 0.72 µg/mL
分布	マウス	経口, 単回*	¹⁴ C-T-3262 10及び50 mg/kg	中枢神経系を除く臓器・組織に良好に移行し、血漿中濃度と相関して推移。 肺 / 血漿中放射能濃度比: 2.3 ~ 6.4
	ラット	経口, 単回*	¹⁴ C-T-3262 10及び50 mg/kg	中枢神経系を除く臓器・組織に良好に移行し、血漿中濃度と相関して推移。 用量相関性あり。 肺 / 血漿中放射能濃度比: 2.4 ~ 2.9
	ウサギ ¹⁾ T)	経口, 単回	100 mg/kg	関節滑液 / 血清中濃度比: 0.54 ~ 1.21 関節包 / 血清中濃度比: 1.41 ~ 3.15

2.6.4 薬物動態試験の概要文

試験項目	動物種等	投与経路	投与量, 期間	試験結果
分布	ヒト (成人)	経口, 単回* (錠剤)	150 mg	喀痰 / 最高血中濃度比: 0.36 ~ 0.60
		経口, 単回* (錠剤)	150 mg	耳鼻咽喉組織(上顎洞粘膜, 鼓室粘膜, 真珠腫, 鼻茸, 下甲介粘膜, 先天性耳瘻孔, 顎下腺) / 血清中濃度比: 平均1.37(投与後2時間)
		経口, 単回* (錠剤)	150 mg	膝関節液 / 血清中濃度比: 0.46 ~ 0.74
	マウス ラット ウサギ イヌ ヒト	<i>in vitro</i> *	2 µg/mL	血清タンパク結合率; マウス : 54.6% ラット : 51.8% ウサギ : 34.9% イヌ : 27.1% ヒト : 37.4%
代謝	マウス ラット ウサギ イヌ サル	経口, 単回*	50 mg/kg	尿; 未変化体の他, T-3262A, T-3262B及びM-1, 並びにトスフロキサシン, T-3262A及びT-3262B の各グルクロン酸抱合体が検出。 胆汁(ラット); 未変化体の他, トスフロキサシングルクロン酸抱 合体, T-3262A及びそのグルクロン酸抱合体が 検出。 糞(マウス及びラット); 未変化体の他, T-3262Aが検出。
	ヒト (成人)	経口, 単回* (錠剤)	37.5, 75, 150及び300 mg	ヒト特異的な代謝物なし。 血清(C _{max} , 300 mg投与時); トスフロキサシン: 0.79 µg/mL T-3262B: 0.10 µg/mL T-3262Bグルクロン酸抱合体: 0.03 µg/mL 尿; 主要成分は未変化体(約26% ~ 約47%)であ り, 各代謝物の尿中排泄率は最大で約5%。 糞(300 mg投与時); 主要成分は未変化体(約54%)であり, T-3262A 及びT-3262Bの糞中排泄率は1%以下。
	ヒト (成人)	経口, 反復* (錠剤)	150 mg×3回 / 日×2日間	胆汁; T-3262A及びT-3262B, 並びにトスフロキサシ ン, T-3262A及びT-3262Bのグルクロン酸抱合 体が検出。
排泄	マウス	経口, 単回*	¹⁴ C-T-3262 50 mg/kg	尿中放射能排泄率: 42.0% 糞中放射能排泄率: 55.6%
	ラット	経口, 単回*	¹⁴ C-T-3262 50 mg/kg	尿中放射能排泄率: 35.4% 糞中放射能排泄率: 64.9%
		経口, 単回*	¹⁴ C-T-3262 50 mg/kg	胆汁中放射能排泄率: 約27%
		静脈内, 単回*	¹⁴ C-T-3262 10 mg/kg	尿中放射能排泄率: 44.6% 糞中放射能排泄率: 54.4%
	ヒト (成人)	経口, 単回 (細粒)	147, 294及び441 mg (1000, 2000及び3000 mg)**	未変化体尿中排泄率: 38.9 ~ 49.7%

* T-3262錠承認時概要より抜粋

** 括弧内にはT-3262 10%(free base)細粒としての投与量を表示した。

T-3262: 経口剤開発時の治験薬コード番号

1) 参考文献1より抜粋。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

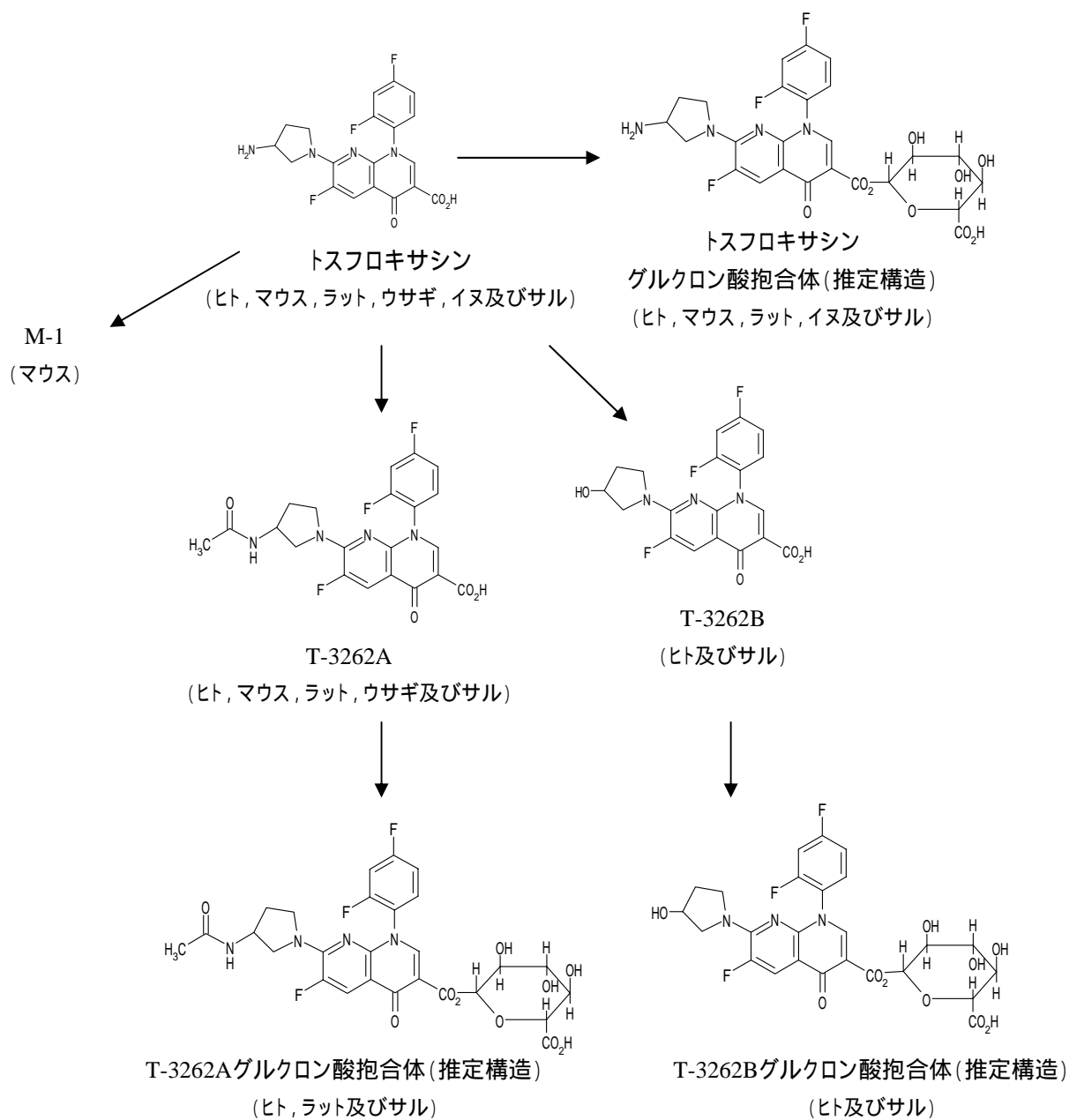


図2.6.4-1 トスフロキサシントシル酸塩水和物の推定代謝経路

T-3262錠承認時概要より抜粋, 改編

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表2.6.4-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物経口投与後のヒト及び動物の尿,胆汁又は糞中トスフロキサシン及び代謝物排泄率

種	投与量	摂食条件	検体	時間	排泄率(% of dose)						
					トスフロキサシン	T-3262A	T-3262B	グルクロン酸抱合体			M-1
								トスフロキサシン	T-3262A	T-3262B	
マウス	50 mg/kg	摂食	尿	0-24	18.62	0.11	N.D.	0.26	N.D.	N.D.	1.38
			糞	0-24	77.29	2.18	N.D.	N.T.	N.T.	N.T.	N.D.
ラット	50 mg/kg	摂食	尿	0-48	11.31	2.25	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
			糞	0-48	76.75	9.15	N.D.	N.T.	N.T.	N.T.	N.D.
			胆汁	0-24	0.11	1.17	N.D.	0.29	0.77	N.D.	N.D.
ウサギ	50 mg/kg	摂食	尿	0-48	6.95	0.34	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
イヌ	50 mg/kg	摂食	尿	0-48	4.34	N.D.	N.D.	1.63	N.D.	N.D.	N.D.
サル	50 mg/kg	絶食	尿	0-48	1.92	2.82	0.07	0.38	0.12	0.27	N.D.
	150 mg	食後		0-24	43.58	0.71	0.93	3.16	N.D.	2.35	N.T.
ヒト	37.5 mg	空腹時	尿	0-24	47.12	0.63	0.45	5.08	0.12	3.46	N.T.
	75 mg			0-24	42.90	0.27	0.08	5.06	N.D.	1.34	N.T.
	150 mg			0-24	27.61	0.48	0.27	2.16	N.D.	1.77	N.T.
	300 mg			0-24	26.13	0.87	0.07	1.96	N.D.	1.93	N.T.
	300 mg	食後	糞	0-48	53.9	0.76	0.64	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.

平均値を表示(例数:3~6例). N.D.:定量限界以下. N.T.:検討せず, T-3262A:アセチル体, T-3262B:脱アミノ体, M-1:未知代謝物.

T-3262錠承認時概要より抜粋, 改編

2. 分析法

該当資料なし。

3. 吸収

3.1 イヌ(12ヵ月齢前後)及び幼若イヌ(3週齢)の血中濃度比較

参考資料S10 (4.2.2.2.1)

イヌにおける1ヵ月間反復経口投与時のトシコキネティクス試験成績を用いて、12ヵ月齢(T-3262錠承認時概要)及び3週齢(幼若イヌ)での血中濃度を比較した。初回及び28日間反復投与時の血中濃度は、いずれも12ヵ月齢のイヌと比較して幼若イヌで低かった。幼若イヌの C_{max} は、初回では12ヵ月齢の0.70倍、28日間反復投与時では0.54倍となり、28日間反復投与時の幼若イヌの AUC_{0-24} は、12ヵ月齢の0.52倍であった。

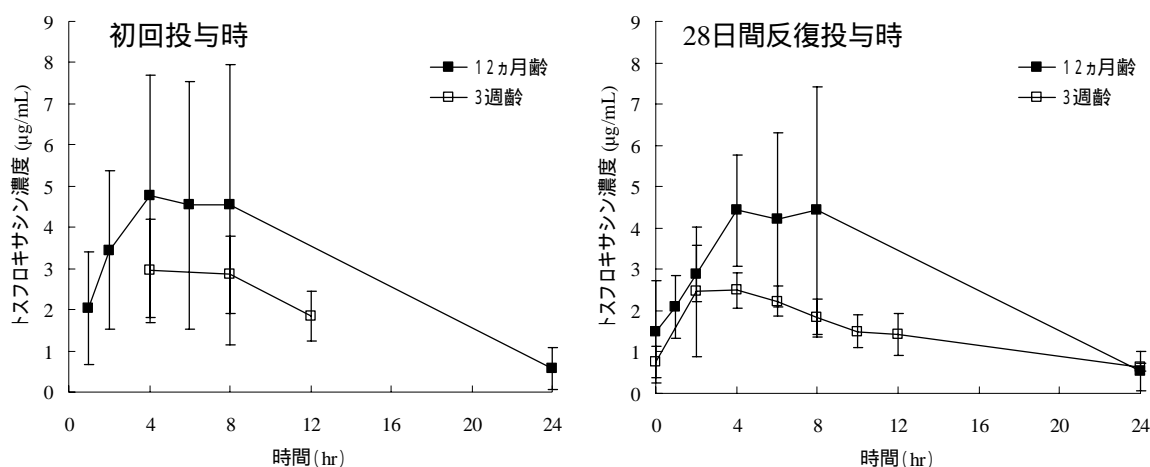


図2.4.6-2 イヌ(12ヵ月齢前後及び3週齢)におけるトスフロキサシントシル酸塩水和物600 mg/kg反復経口投与時の平均血中トスフロキサシン濃度

表2.6.4-3 イヌ(12ヵ月齢前後及び3週齢)におけるトスフロキサシントシル酸塩水和物600 mg/kg反復経口投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
初回投与	12ヵ月齢前後	4.91 ± 3.10	71.4 ± 49.4
	3週齢	3.44 ± 0.76	$26.9 \pm 7.7^a)$
28日間反復投与	12ヵ月齢前後	5.43 ± 2.07	68.5 ± 38.3
	3週齢	2.91 ± 0.89	35.5 ± 9.2

動物: イヌ, ビーグル, 雄性 (イヌ: 12ヵ月齢前後, 幼若イヌ: 投与開始時3週齢), 各4匹

平均値 \pm 標準偏差

投与方法: 強制経口投与 (カプセル充填), 投与量: 600 mg/kg, 1日1回

12ヵ月齢では血清中, 3週齢では血漿中濃度を測定

12ヵ月齢のデータは, T-3262錠承認時概要を基に再解析したもの

^{a)} AUC_{0-12}

4. 分布

該当資料なし。

5. 代謝

該当資料なし。

6. 排泄

該当資料なし。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし。

8. その他の薬物動態試験

該当資料なし。

9. 考察及び結論

トキシコキネティクス試験成績を用いて、幼若イヌ(3週齢)及び12ヵ月齢前後のイヌにおける血中トスフロキサシン濃度を比較した。その結果、幼若イヌの血中濃度は12ヵ月齢と比較して低く、反復投与後のAUC₀₋₂₄は12ヵ月齢の約1/2であったことから、ヒトにおいても、小児の血中濃度は成人と比較して低いと推定された。しかし、本剤の臨床試験成績では、同一投与量(単位体重当りに換算)での小児及び成人の血漿中濃度に大きな差は見られなかった(2.7.2.3.1.1 参照)ことから、ヒトにおける本剤の体内動態の年齢差は、イヌと比較して小さいと考えられた。なお、臨床試験において、血漿中トスフロキサシン濃度の高い症例が散見された(5.3.3.2.1)。ラットを用いた検討から、この血漿中濃度の変動要因として胃内pHの変動等が推察された(参考資料S11, 4.2.2.2.2)。

10. 参考文献

- 1) 山城 芳子, 布目 雅子, 高畑 正裕, 保田 隆. Tosufloxacinの家兎における骨・関節組織への移行性と*in vitro*抗菌力. Jpn J Antibiot 1993; 46: 31-5.

2.6.5 薬物動態試験概要表

該当資料なし