

## 目次

2.6.4	薬物動態試験の概要文.....	2
2.6.4.1	まとめ.....	3
2.6.4.2	分析法.....	4
2.6.4.3	吸収.....	5
2.6.4.4	分布.....	5
2.6.4.5	代謝.....	9
2.6.4.6	排泄.....	9
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用.....	9
2.6.4.8	その他の薬物動態試験.....	9
2.6.4.9	考察及び結論.....	9
2.6.4.10	図表.....	10

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
$AUC_{inf}$	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	絶対バイオアベイラビリティ
$C_{max}$	最高血漿中濃度
$t_{1/2\alpha}$	血漿中濃度又は骨内濃度推移を 2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した $\alpha$ 相の半減期
$t_{1/2\beta}$	血漿中濃度又は骨内濃度推移を 2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した $\beta$ 相の半減期

### 2.6.4.1 まとめ

ミノドロン酸水和物の非臨床薬物動態試験成績は、骨粗鬆症を適応とした1日1回経口剤（「リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mg」、製造販売承認：2009年1月）のCTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文で報告した。また、今回の月1回経口剤の製造販売承認申請に向けて、反復投与時の組織内分布について確認するため、 $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を用いたラット反復経口投与分布試験（4.2.2.3.-1）をあらためて実施した。本項では、リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mg のCTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文に示した本薬の非臨床薬物動態の概略とともに、あらためて実施したラット反復経口投与分布試験の成績を示し、間歇投与時の薬物動態についての考察を加えた。

#### 吸収

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の推移は 0.01～0.3 mg/kg の用量範囲でほぼ線形であり、かつ 0.3 mg/kg において性差はみられなかった。ラットにミノドロン酸水和物を 1, 3 及び 10 mg/kg 経口投与したときの  $C_{\max}$  及び血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) は投与量にほぼ比例して増大し、絶対バイオアベイラビリティ (BA) はそれぞれ 0.60%, 0.52% 及び 0.64% であった。イヌにミノドロン酸水和物の原薬カプセルを 0.3, 1 及び 3 mg/kg 経口投与したときの BA はそれぞれ 0.77%, 0.65% 及び 0.26% であり、高用量で吸収の飽和が示唆された。

本薬はラット消化管において十二指腸で最も良く吸収され、胃及び回腸では吸収されにくかった。本薬のラットでの吸収は食餌により著しく低下し、その主たる原因として、本薬が食物中のカルシウムなどの多価陽イオンと難溶性又は難吸収性のキレートを形成する機構が考えられた。

#### 分布

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を静脈内投与したときの放射能は、標的器官である骨に速やかかつ高濃度に移行し、長期間骨内に滞留した。また、大部分の組織が最高値を示す投与後 5 分においては、肋骨、上腕骨及び腎臓の濃度が血漿中濃度の 1.2～1.6 倍を、血液が 0.59 倍を示したが、その他の組織の濃度はいずれも血漿中濃度の 0.28 倍以下であった。骨以外の組織では、脾臓及び骨髄からの放射能の消失が緩徐であった。これらの分布パターンに性差は認められなかった。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を経口投与したときの放射能は、静脈内投与時と同様に骨内に長期間滞留した。また、組織内放射能濃度は、小腸、胃、骨、次いでリンパ節、腎臓、大腸及び肝臓で高かった。骨以外の組織内放射能の消失は、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄及び胃では緩やかであったが、他の組織では比較的速やかであった。

非絶食のラットに  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を 1日1回 21日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度はほとんどの組織で投与回数に応じて増加した。その割合は気管、肋骨及び上腕骨で最も高く、初回投与時の 17～23 倍と、ほぼ投与回数に比例した増加であった。その他の組織（初回投与時に検出限界未満であった組織を除く）における増加は、8 倍以内であった。

ラットにミノドロン酸水和物を静脈内投与したときの骨内未変化体濃度は2相性を示して減少し、2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した $\alpha$ 相の半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) は16.4日、 $\beta$ 相の半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は471日であった。ラットにミノドロン酸水和物を1, 3及び10 mg/kg 経口投与したときの投与後24時間における骨内未変化体濃度は投与量に依存して増加し、0.3 mg/kg 静脈内投与後の骨内濃度に対する割合(投与量補正して計算)はそれぞれ0.72%, 1.02%及び0.76%と、血漿中濃度から求めたBA(それぞれ0.60%, 0.52%及び0.64%)に近い値を示した。また、非絶食のラットにミノドロン酸水和物を28日間反復静脈内投与したときの骨内濃度は、初回投与後の22~25倍であり、投与回数に依存して増加した。

#### 代謝

$^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物をラット、イヌ及びヒトの肝並びに小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、いずれの場合も代謝物の生成は認められなかった。

ラット及びイヌに $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を静脈内投与したときの尿中には未変化体のみが検出され、本薬は体内でほとんど代謝を受けないと考えられた。

ラットに $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を経口投与したときの骨内放射能濃度は、非標識ミノドロン酸水和物を投与したときの骨内未変化体濃度とほぼ等しい値を示し、骨に移行する放射能のほとんどは未変化体であると考えられた。

#### 排泄

$^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を静脈内投与後168時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、ラットでそれぞれ50.9%及び0.3%、イヌで53.3%及び1.9%であり、主排泄経路は腎排泄であった。

$^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を経口投与後168時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、ラットでそれぞれ1.2%及び97.6%、イヌで1.8%及び98.2%であった。ラットに経口投与後の胆汁中には放射能の排泄は認められなかったことから、大部分は未吸収のまま糞中に排泄されたと考えられた。

### 2.6.4.2 分析法 . . . . . 4.2.2.3-1

以下に今回追加実施したラット反復経口投与分布試験での実施条件を示す。

#### 2.6.4.2.1 標識体

##### 2.6.4.2.1.1 標識化合物の合成

$^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物は、ミノドロン酸水和物のイミダゾピリジン環の2及び6位が $^{14}\text{C}$ で標識された化合物であり(図2.6.4-1), XXXXXXXXXX (XXXXXX) において合成された。本標識体(Code No. XXXXXX40572) をラットに投与し、放射能の組織分布を検討した。使用した標識体の比放射能は6.59 MBq/mg であり、放射化学的純度は99%以上であった。

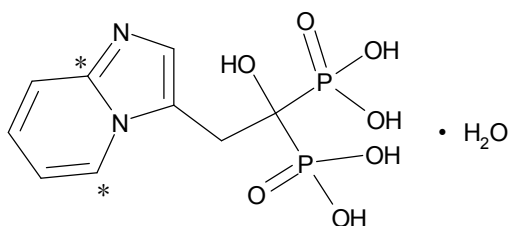


図 2.6.4-1 <sup>14</sup>C-ミノドロン酸水和物の化学構造

\* : <sup>14</sup>C の標識位置

(添付資料 4.2.2.3-1)

#### 2.6.4.2.1.2 放射能の測定

試料中の放射能は、試料に直接あるいは試料を可溶化又は燃焼処理した後、液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンターにより測定した。放射能の検出限界はバックグラウンド値の2倍とした。得られた放射能濃度はミノドロン酸水和物に換算して記載した。

#### 2.6.4.2.2 被験物質の投与条件

被験物質は水溶液として投与した。投与液は、秤量した被験物質にその4倍モル相当量の0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を添加して溶解後、2倍モル相当量の0.1 mol/L 塩酸を追添加することにより調製した。得られた溶液のpHはほぼ中性であった。

動物は雄ラットを使用し、投与は非絶食下で実施した。

#### 2.6.4.3 吸収

該当資料なし。ただし、リカルボン錠 1mg /ボノテオ錠 1mg のCTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文中の概略を「2.6.4.1 まとめ」に記載した。

#### 2.6.4.4 分布 . . . . . 4.2.2.3-1

<sup>14</sup>C-ミノドロン酸水和物を用いたラット反復経口投与分布試験の成績を以下に記載する。なお、既にリカルボン錠 1mg /ボノテオ錠 1mg のCTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文中に記載済みの内容についてはその概略を「2.6.4.1 まとめ」に記載した。

##### 2.6.4.4.1 <sup>14</sup>C-ミノドロン酸水和物を反復投与したときの組織内放射能濃度

非絶食のラットに<sup>14</sup>C-ミノドロン酸水和物を3 mg/kg, 1日1回, 21日間反復経口投与したときの投与後1時間の組織内放射能濃度は、ほとんどの組織で反復投与に伴い増加した(表2.6.4-2)。

初回投与後 1 時間の濃度に対する 21 回投与後 1 時間の濃度の比は、気管、上腕骨及び肋骨で最も高く、初回投与時の 17~23 倍と、ほぼ投与回数に比例した増加であった。その他の組織（初回投与時に検出限界未満であった組織を除く）は、初回投与時の 8 倍以内であった。消化管を除く各組織の最高値は、上腕骨及び肋骨で最も高く、次いで気管>腎臓>リンパ節>骨髄、肝臓>甲状腺>血液>脾臓、大動脈、副腎、肺>血漿>膵臓、皮膚、顎下腺>脂肪、心臓>胸腺>精巣、筋肉>小脳、大脳、眼球>脳下垂体の順に高かった（表 2.6.4-3）。上腕骨、肋骨及び気管の放射能は極めて緩やかに消失し、最終投与後 182 日においても最高値の 47%~91%であった。骨髄及び脾臓に関しても濃度は高くないものの、放射能の消失は緩やかであり、最終投与後 28 日目においてそれぞれ最高値の 60%及び 53%であった。その他の組織については、最終投与後 28 日目にいずれも最高濃度の 3 分の 1 以下に低下した。

表 2.6.4-2 非絶食のラットに  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を 3 mg/kg, 1 日 1 回, 21 日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	放 射 能 濃 度 (ng ミノドロン酸水和物当量/mL or g)					
	1 日 目		7 日 目	14 日 目	21 日 目	
	1 h	24 h	1 h	1 h	1 h	24 h
血 漿	1.5± 0.2	ND	2.7± 0.5	1.9± 0.2	3.0± 0.2	1.2± 0.2
血 液	1.2± 0.3	ND	3.2± 0.6	2.6± 0.1	4.7± 0.7	4.2± 0.4
大 脳	ND	ND	0.4± 0.2	0.6± 0.1	0.7± 0.1	0.8± 0.1
小 脳	ND	ND	0.7± 0.1	0.7± 0.1	0.9± 0.2	1.0± 0.1
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼 球	ND	ND	0.7± 0.1	0.6± 0.1	0.9± 0.1	0.9± 0.2
甲 状 腺	ND	ND	ND	ND	6.7± 3.8	5.8± 3.3
顎 下 腺	0.8± 0.1	ND	2.2± 0.4	2.1± 0.2	3.5± 0.5	2.7± 0.2
胸 腺	ND	ND	1.8± 0.3	1.3± 0.1	1.9± 0.2	2.2± 0.3
心 臓	0.5± 0.0	ND	1.8± 0.2	1.6± 0.1	2.5± 0.3	2.6± 0.2
肺	0.7± 0.1	ND	2.7± 0.6	2.4± 0.1	3.6± 0.3	3.9± 0.3
肝 臓	1.1± 0.2	0.8± 0.1	6.1± 1.0	5.3± 0.2	8.5± 0.9	7.9± 0.6
腎 臓	5.1± 0.8	2.5± 0.2	23.3± 3.6	21.0± 0.4	25.3± 2.2	20.8± 0.8
副 腎	ND	ND	4.7± 1.2	3.3± 0.4	5.7± 0.3	5.6± 0.8
脾 臓	0.9± 0.4	ND	2.9± 0.4	3.4± 0.1	4.9± 0.2	5.9± 0.5
膵 臓	1.4± 0.8	ND	5.6± 2.1	1.9± 0.1	2.8± 0.2	2.8± 0.5
脂 肪	ND	ND	1.4± 0.2	1.1± 0.1	3.0± 0.4	2.3± 0.3
皮 膚	0.6± 0.1	ND	2.3± 0.1	2.3± 0.1	3.1± 0.3	3.7± 0.5
筋 肉	ND	ND	1.1± 0.1	1.0± 0.1	1.5± 0.2	1.6± 0.2
上 腕 骨	20.1± 6.6	24.5± 1.3	152.7± 13.3	227.1± 5.9	339.0± 34.2	374.0± 41.9
肋 骨	16.0± 1.0	29.2± 3.0	161.5± 16.8	232.4± 6.4	366.5± 9.8	353.2± 28.6
骨 髄	ND	ND	4.4± 0.5	5.5± 0.7	9.2± 1.9	9.3± 1.5
気 管	3.0± 0.5	ND	25.2± 3.4	50.0± 2.2	70.3± 6.7	88.2± 6.6
大 動 脈	ND	ND	ND	2.3± 0.4	5.8± 1.9	3.2± 0.7
リンパ節	ND	ND	6.8± 1.7	7.9± 0.7	12.2± 1.1	22.6± 4.2
精 巢	0.3± 0.2	ND	1.1± 0.3	0.9± 0.1	1.6± 0.0	1.4± 0.0
胃	773.1±397.2	2.0± 0.4	1157.0±100.1	847.7±233.6	641.2±251.1	13.3± 2.1
小 腸	994.8±518.6	2.5± 0.2	277.3± 23.6	743.3±256.5	603.4± 66.9	41.8± 5.9
大 腸	7.9± 7.0	18.5± 8.9	31.2± 7.7	33.3± 18.2	14.2± 2.6	51.1± 16.9

3 例の平均値±標準誤差, ND: 検出限界未満  
(添付資料 4.2.2.3-1)

表 2.6.4-3 非絶食のラットに  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を 3 mg/kg, 1 日 1 回, 21 日間反復経口投与したときの投与終了後の組織内放射能濃度

組 織	放 射 能 濃 度 (ng ミノドロン酸水和物当量/mL or g)							
	0.5 h	1 h	4 h	24 h	7 day	28 day	91 day	182 day
血 漿	5.2± 0.9	3.0± 0.2	1.4± 0.1	1.2± 0.2	ND	ND	--	--
血 液	6.3± 0.8	4.7± 0.7	3.2± 0.4	4.2± 0.4	2.1± 0.3	1.5± 0.1	--	--
大 脳	0.8± 0.1	0.7± 0.1	1.0± 0.3	0.8± 0.1	0.3± 0.1	0.3± 0.2	--	--
小 脳	0.9± 0.1	0.9± 0.2	1.1± 0.5	1.0± 0.1	0.4± 0.2	ND	--	--
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	--	--
眼 球	1.0± 0.1	0.9± 0.1	0.8± 0.1	0.9± 0.2	0.5± 0.0	0.3± 0.2	--	--
甲 状 腺	ND	6.7± 3.8	5.4± 2.7	5.8± 3.3	ND	ND	--	--
顎 下 腺	3.4± 0.2	3.5± 0.5	2.9± 0.5	2.7± 0.2	1.0± 0.1	0.8± 0.1	--	--
胸 腺	2.3± 0.3	1.9± 0.2	1.8± 0.1	2.2± 0.3	0.7± 0.1	ND	--	--
心 臓	2.9± 0.2	2.5± 0.3	2.2± 0.2	2.6± 0.2	1.3± 0.1	0.8± 0.1	--	--
肺	5.6± 1.3	3.6± 0.3	3.0± 0.4	3.9± 0.3	1.8± 0.1	1.2± 0.3	--	--
肝 臓	10.0± 1.3	8.5± 0.9	7.7± 0.6	7.9± 0.6	3.4± 0.1	1.8± 0.3	ND	--
腎 臓	32.2± 2.6	25.3± 2.2	21.6± 1.1	20.8± 0.8	13.1± 0.5	9.0± 0.6	3.8±0.1	2.3±0.1
副 腎	5.0± 0.3	5.7± 0.3	5.5± 0.7	5.6± 0.8	3.2± 0.0	ND	--	--
脾 臓	5.5± 0.3	4.9± 0.2	5.4± 0.8	5.9± 0.5	3.8± 0.1	3.1± 0.4	1.2±0.0	0.9±0.0
膵 臓	3.6± 0.5	2.8± 0.2	4.0± 1.6	2.8± 0.5	1.0± 0.1	0.6± 0.0	--	--
脂 肪	2.4± 0.2	3.0± 0.4	1.7± 0.3	2.3± 0.3	1.2± 0.1	1.0± 0.1	--	--
皮 膚	3.9± 0.4	3.1± 0.3	3.4± 0.4	3.7± 0.5	1.5± 0.1	0.8± 0.0	--	--
筋 肉	1.8± 0.2	1.5± 0.2	1.3± 0.1	1.6± 0.2	0.8± 0.0	0.6± 0.0	--	--
上 腕 骨	301.7± 7.2	339.0± 34.2	421.4± 77.0	374.0± 41.9	285.0± 7.6	188.1±24.3	147.3±6.2	201.0±10.5
肋 骨	323.3± 11.0	366.5± 9.8	415.6± 64.0	353.2± 28.6	283.3± 9.6	203.1±27.4	137.9±6.3	196.2±17.0
骨 髄	8.6± 0.9	9.2± 1.9	12.3± 3.2	9.3± 1.5	6.3± 0.6	7.4± 1.4	--	--
気 管	71.7± 5.1	70.3± 6.7	90.3± 11.5	88.2± 6.6	68.2± 4.2	51.1± 5.2	38.8±2.4	82.0±24.3
大 動 脈	4.1± 0.4	5.8± 1.9	3.2± 0.2	3.2± 0.7	1.0± 0.5	ND	--	--
リンパ節	21.5± 5.0	12.2± 1.1	14.6± 3.1	22.6± 4.2	15.7± 3.9	7.1± 1.2	--	--
精 巢	1.9± 0.2	1.6± 0.0	1.2± 0.2	1.4± 0.0	0.7± 0.0	0.5± 0.1	--	--
胃	2930.3±960.4	641.2±251.1	261.4± 97.4	13.3± 2.1	7.1± 1.0	3.6± 0.5	1.2±0.1	1.2±0.3
小 腸	1448.1±374.1	603.4± 66.9	79.4± 20.3	41.8± 5.9	14.7± 3.4	8.8± 1.1	--	--
大 腸	89.9± 28.0	14.2± 2.6	109.7± 52.1	51.1± 16.9	2.0± 0.1	1.8± 0.1	--	--

3 例の平均値±標準誤差, ND: 検出限界未満, --: 測定せず  
(添付資料 4.2.2.3-1)



#### 2.6.4.5 代謝

該当資料なし。ただし、リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mg の CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文中の概略を「2.6.4.1 まとめ」に記載した。

#### 2.6.4.6 排泄

該当資料なし。ただし、リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mg の CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文中の概略を「2.6.4.1 まとめ」に記載した。

#### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし。

#### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験はなし。

#### 2.6.4.9 考察及び結論

ミノドロン酸水和物は、他のビスホスホネート系薬剤と同様、動物及びヒトに共通する薬物動態的性質として、1) 経口投与した際の BA 若しくは吸収率が低く、かつ食餌（食事）により吸収が低下する、2) 標的組織である骨へ高濃度に移行し、かつ骨内に長期滞留する、3) 体内でほとんど代謝を受けない、4) 主に尿中に排泄される、等の特徴を有する。

ミノドロン酸水和物を単回経口投与したとき、ラットでは少なくとも 10 mg/kg まで薬物動態はほぼ線形と考えられた。イヌでは高用量（3 mg/kg）において吸収率の低下に伴う BA の低下が認められたものの、1 mg/kg まではほぼ線形であった。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を静脈内及び経口投与したときの放射能は、標的器官である骨に速やかかつ高濃度に移行し、そのほとんどが未変化体と考えられた。また、骨に分布したミノドロン酸の半減期は、1日1回若しくは月1回の投与間隔に比し著しく長いことから ( $t_{1/2\beta}$ : 471日)、これらの投与間隔の違いが定常状態における骨内ミノドロン酸濃度に影響を及ぼすことはないと考えられた。さらに、ラットにミノドロン酸を28日間反復静脈内投与したときの骨内未変化体濃度及び  $^{14}\text{C}$ -ミノドロン酸水和物を21日間反復経口投与したときの骨内放射能濃度は、それぞれ単回投与時の22~25倍及び17~23倍であり、このような反復投与を行ったときの骨内濃度は投与回数にほぼ比例して増加することが示された。これらの知見より、線形性を示す範囲内の投与量を本薬の骨内濃度の半減期に比して十分短い間隔で反復投与した場合、その投与期間中の骨

内濃度レベルは、投与間隔にかかわらず、おおむね投与した薬物の総量に比例して推移するものと考えられた。

上述のとおり、本薬の薬物動態的特徴は動物とヒトで類似していることから、ヒトに月1回の間歇投与を行った場合にも、総投与量を連日投与と同等に設定することで、連日投与と同等の有効性が期待できると考えられた。

#### 2.6.4.10 図表

本概要文における図表は、本文中に掲載した。

## 目次

2.6.5	薬物動態試験概要表 .....	2
2.6.5.1	薬物動態試験：一覧表 .....	2
2.6.5.2	分析方法及びバリデーション試験 .....	2
2.6.5.3	薬物動態試験：吸収：単回投与 .....	2
2.6.5.4	薬物動態試験：吸収：反復投与 .....	2
2.6.5.5	薬物動態試験：分布 .....	3
2.6.5.6	薬物動態試験：たん白結合 .....	5
2.6.5.7	薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 .....	5
2.6.5.8	薬物動態試験：その他の分布試験 .....	5
2.6.5.9	薬物動態試験：代謝： <i>In vivo</i> .....	5
2.6.5.10	薬物動態試験：代謝： <i>In vitro</i> .....	5
2.6.5.11	薬物動態試験：推定代謝経路 .....	5
2.6.5.12	薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 .....	5
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

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

本項においてはミノドロン酸水和物 1 日 1 回経口剤 1 mg の製造販売承認後に新たに実施した試験についてのみ記載する。

### 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ミノドロン酸水和物

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	添付資料 番号
分布 反復投与；組織内放射能濃度	ラット	経口	■■■■株式会社	529-ME-301	4.2.2.3-1

### 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

該当なし。

### 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

2.6.5.5.1 反復経口投与後の組織分布（その1）

被験物質：ミノドロン酸水和物

動物種、系統	ラット, Fischer 系					
動物数・性別 (雄/雌)	3M/各測定時					
給餌	非絶食					
投与薬物	<sup>14</sup> C-ミノドロン酸水和物					
投与方法 (投与形態, 溶媒)	経口 (水溶液)					
投与量 (mg/kg/day)	3					
比放射能	6.59 MBq/mg					
放射性核種 (測定対象), 定量	<sup>14</sup> C (総放射能), LSC					
計測時間	21 日間反復投与時の投与 1, 7, 14 及び 21 日目の投与後 1 h 又は 24 h					
結果	組織内放射能濃度 (ng ミノドロン酸水和物当量/mL or g)					
組織/器官	1 日目		7 日目	14 日目	21 日目	
	1 h	24 h	1 h	1 h	1 h	24 h
血漿	1.5±0.2	ND	2.7±0.5	1.9±0.2	3.0±0.2	1.2±0.2
血液	1.2±0.3	ND	3.2±0.6	2.6±0.1	4.7±0.7	4.2±0.4
大脳	ND	ND	0.4±0.2	0.6±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1
小脳	ND	ND	0.7±0.1	0.7±0.1	0.9±0.2	1.0±0.1
肺	0.7±0.1	ND	2.7±0.6	2.4±0.1	3.6±0.3	3.9±0.3
肝臓	1.1±0.2	0.8±0.1	6.1±1.0	5.3±0.2	8.5±0.9	7.9±0.6
腎臓	5.1±0.8	2.5±0.2	23.3±3.6	21.0±0.4	25.3±2.2	20.8±0.8
上腕骨	20.1±6.6	24.5±1.3	152.7±13.3	227.1±5.9	339.0±34.2	374.0±41.9
肋骨	16.0±1.0	29.2±3.0	161.5±16.8	232.4±6.4	366.5±9.8	353.2±28.6
気管	3.0±0.5	ND	25.2±3.4	50.0±2.2	70.3±6.7	88.2±6.6
精巣	0.3±0.2	ND	1.1±0.3	0.9±0.1	1.6±0.0	1.4±0.0
胃	773.1±397.2	2.0±0.4	1157.0±100.1	847.7±233.6	641.2±251.1	13.3±2.1
試験施設	株式会社					
試験番号又は報告書番号	529-ME-301					
添付資料番号	4.2.2.3-1					

組織内放射能濃度は平均値±標準誤差を表示。

他に、脳下垂体、眼球、甲状腺、顎下腺、胸腺、心臓、副腎、脾臓、膵臓、脂肪、皮膚、筋肉、骨髄、大動脈、リンパ節、小腸及び大腸の放射能濃度も測定したが表示していない。

LSC：液体シンチレーションカウンター。ND：検出限界未満。

## 2.6.5.5.2 反復経口投与後の組織分布（その2）

被験物質：ミノドロン酸水和物

動物種, 系統	ラット, Fischer 系							
動物数・性別 (雄/雌)	3M/各測定時							
給餌	非絶食							
投与薬物	<sup>14</sup> C-ミノドロン酸水和物							
投与方法 (投与形態, 溶媒)	経口 (水溶液)							
投与量 (mg/kg/day)	3							
比放射能	6.59 MBq/mg							
放射性核種 (測定対象), 定量	<sup>14</sup> C (総放射能), LSC							
計測時間	21 日間反復投与時の最終投与後 0.5 h, 1 h, 4 h, 24 h, 7 day, 28 day, 91 day, 及び 182 day							
結果	組織内放射能濃度 (ng ミノドロン酸水和物当量/mL or g)							
組織/器官	0.5 h	1 h	4 h	24 h	7 day	28 day	91 day	182 day
血漿	5.2±0.9	3.0±0.2	1.4±0.1	1.2±0.2	ND	ND	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>
血液	6.3±0.8	4.7±0.7	3.2±0.4	4.2±0.4	2.1±0.3	1.5±0.1	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>
大脳	0.8±0.1	0.7±0.1	1.0±0.3	0.8±0.1	0.3±0.1	0.3±0.2	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>
小脳	0.9±0.1	0.9±0.2	1.1±0.5	1.0±0.1	0.4±0.2	ND	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>
肺	5.6±1.3	3.6±0.3	3.0±0.4	3.9±0.3	1.8±0.1	1.2±0.3	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>
肝臓	10.0±1.3	8.5±0.9	7.7±0.6	7.9±0.6	3.4±0.1	1.8±0.3	ND	— <sup>1)</sup>
腎臓	32.2±2.6	25.3±2.2	21.6±1.1	20.8±0.8	13.1±0.5	9.0±0.6	3.8±0.1	2.3±0.1
上腕骨	301.7±7.2	339.0±34.2	421.4±77.0	374.0±41.9	285.0±7.6	188.1±24.3	147.3±6.2	201.0±10.5
肋骨	323.3±11.0	366.5±9.8	415.6±64.0	353.2±28.6	283.3±9.6	203.1±27.4	137.9±6.3	196.2±17.0
気管	71.7±5.1	70.3±6.7	90.3±11.5	88.2±6.6	68.2±4.2	51.1±5.2	38.8±2.4	82.0±24.3
精巣	1.9±0.2	1.6±0.0	1.2±0.2	1.4±0.0	0.7±0.0	0.5±0.1	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>
胃	2930.3±960.4	641.2±251.1	261.4±97.4	13.3±2.1	7.1±1.0	3.6±0.5	1.2±0.1	1.2±0.3
試験施設	株式会社							
試験番号又は報告書番号	529-ME-301							
添付資料番号	4.2.2.3-1							

組織内放射能濃度は平均値±標準誤差を表示。

他に、脳下垂体、眼球、甲状腺、顎下腺、胸腺、心臓、副腎、脾臓、膵臓、脂肪、皮膚、筋肉、骨髄、大動脈、リンパ節、小腸及び大腸の放射能濃度も測定したが表示していない。

1): 測定せず。LSC: 液体シンチレーションカウンター。ND: 検出限界未満。

#### 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*

該当なし。

#### 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。