

リオナ[®]錠 250mg

(クエン酸第二鉄水和物)

第 2 部 CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

日本たばこ産業株式会社

目次

| | |
|--|----------|
| 略号及び用語の定義一覧 | 4 |
| 2.6.4 薬物動態試験の概要文 | 5 |
| 2.6.4.1 まとめ | 5 |
| 2.6.4.2 分析方法 | 6 |
| 2.6.4.3 吸収 | 7 |
| 2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態 | 7 |
| 2.6.4.3.2 反復投与後の薬物動態 | 11 |
| 2.6.4.4 分布 | 13 |
| 2.6.4.4.1 ⁵⁹ Fe-SCF の組織分布 | 13 |
| 2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行性 | 14 |
| 2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布 | 14 |
| 2.6.4.5 代謝 | 19 |
| 2.6.4.6 排泄 | 19 |
| 2.6.4.6.1 尿中及び糞中排泄 | 19 |
| 2.6.4.6.2 胆汁中排泄 | 20 |
| 2.6.4.6.3 腸肝循環 | 20 |
| 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 | 21 |
| 2.6.4.8 その他の薬物動態試験 | 22 |
| 2.6.4.9 考察及び結論 | 23 |
| 2.6.4.9.1 吸収 | 23 |
| 2.6.4.9.2 分布 | 23 |
| 2.6.4.9.3 代謝 | 24 |
| 2.6.4.9.4 排泄 | 24 |
| 2.6.4.9.5 薬物動態学的薬物相互作用 | 24 |
| 2.6.4.10 参考文献 | 25 |

図目次

| | | |
|-----|--|---|
| 図 1 | ラットにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF) 又はフマル酸第一鉄経口投与後の血清鉄濃度の変化 | 7 |
| 図 2 | ウサギにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF), フマル酸第一鉄又は硫酸第一鉄経口投与後の血清鉄濃度の変化 | 8 |
| 図 3 | イヌにおける E-0708 又はフマル酸第一鉄製剤 A (FF-A) 経口投与後の血清鉄濃度の変化 | 9 |
| 図 4 | ⁵⁹ Fe-SCF 又は ⁵⁹ FeSO ₄ 経口投与後の血液中, 血漿中及び赤血球中の放射能濃度 | |

| | | |
|-----|--|----|
| | | 10 |
| 図 5 | ⁵⁹ Fe-SCF 又は ⁵⁹ FeSO ₄ 静脈内投与後の血液中, 血漿中及び赤血球中の放射能濃度 | 10 |
| 図 6 | イヌにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF) 経口投与後の 血清鉄濃度の変化 (投与開始日) | 12 |
| 図 7 | イヌにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF) 経口投与後の 血清鉄濃度の変化 (投与最終日, 91 日目) | 12 |
| 図 8 | ⁵⁹ Fe-SCF 又は ⁵⁹ FeSO ₄ を経口投与した授乳期ラットの赤血球中の放射能濃度 | 18 |
| 図 9 | ⁵⁹ Fe-SCF 又は ⁵⁹ FeSO ₄ を経口投与した授乳期ラットから授乳された新生ラットの 赤血球中の放射能濃度..... | 18 |

表目次

| | | |
|-----|---|----|
| 表 1 | ⁵⁹ Fe-SCF を経口投与したラットにおける放射能の組織中濃度..... | 13 |
| 表 2 | ⁵⁹ Fe-SCF を静脈内投与したラットにおける放射能の組織中濃度..... | 14 |
| 表 3 | ⁵⁹ Fe-SCF を経口投与した妊娠ラットにおける放射能の組織中濃度..... | 15 |
| 表 4 | ⁵⁹ Fe-SCF を経口投与した妊娠ラットにおける放射能の胎児/血漿中濃度比, 胎児/胎盤中濃度比及び胎盤/血漿中濃度比..... | 15 |
| 表 5 | ⁵⁹ Fe-SCF を経口投与した授乳期ラット及び授乳された新生ラットにおける放射能の組織中濃度 | 17 |
| 表 6 | ⁵⁹ Fe-SCF を経口投与した授乳期ラットにおける放射能の乳汁中及び血漿中濃度と 乳汁/血漿中濃度比..... | 17 |
| 表 7 | ⁵⁹ Fe-SCF を経口及び静脈内投与したラットにおける放射能の排泄率..... | 20 |
| 表 8 | ⁵⁹ Fe-SCF を経口投与した胆管瘻ラットにおける放射能の胆汁への排泄率..... | 20 |
| 表 9 | <i>In vitro</i> 薬物相互作用試験..... | 21 |

略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---------------------------------|---|
| C _{max} | 最高血清鉄濃度 |
| E-0708 | クエン酸第一鉄ナトリウムを主成分とする製剤 |
| eq. | 当量 |
| Fe | 鉄 |
| ⁵⁹ Fe | 鉄の放射性同位体 |
| ⁵⁹ FeSO ₄ | ⁵⁹ Fe で標識した硫酸第一鉄 |
| FeSO ₄ | 硫酸第一鉄 |
| ⁵⁹ Fe-SCF | ⁵⁹ Fe で標識したクエン酸第一鉄ナトリウム |
| FF-A | フマル酸第一鉄製剤 A |
| IV | 静脈内投与 |
| NA | 適用せず |
| PO | 経口投与 |
| ニトロソ-PSAP | 2-ニトロソ-5-[<i>N-n</i> -プロピル- <i>N</i> -(3-スルフォプロピル) アミノ]フェノール |
| SCF | クエン酸第一鉄ナトリウム |
| SD 系 | Sprague Dawley 系 |

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

JTT-751 (クエン酸第二鉄水和物) の主薬効である鉄によるリン結合作用は消化管内で発現することから、鉄の吸収量や体内動態は JTT-751 の薬効を反映するものではないと考えられる。また、JTT-751 に含まれる鉄は 3 価鉄であるが、3 価鉄イオンは腸管で 2 価鉄イオンに還元されてから吸収されるため、体内に吸収された後の JTT-751 の薬物動態に関しては、他の既存鉄化合物の文献報告を参照して考察することが可能と考え、鉄欠乏性貧血治療剤として知られているフェロミア[®] (クエン酸第一鉄ナトリウム製剤) に関連して公表されている文献報告を参照し、その成績を本項で記載した。なお、吸収に関しては、イオン価数や塩の違いで異なるが、前述のとおり、JTT-751 の薬効を反映するものではないと考えられることから、クエン酸第一鉄ナトリウムの成績を参考として記載した。なお、ヒトでは 3 価鉄化合物は 2 価鉄化合物に比べ吸収されにくいことが知られているが^{1),2)}、実験動物 (ラット³⁾及びイヌ⁴⁾) では 2 価鉄と 3 価鉄は同程度吸収されるという報告がある。この違いの理由の一つとして、ラットやイヌは、ヒトと異なりアスコルビン酸を合成する能力があるため、これらの動物種では、消化管内で 3 価鉄を 2 価鉄に還元する活性が高いことが考えられた。また、鉄は無機物であることから、代謝に関する検討は必要ないと判断した。投与量については、鉄化合物及び鉄としての投与量を併記した。クエン酸第一鉄ナトリウムの文献では、ラットは SD 系 (特に記載しない限り雄性) を用いた。イヌは雌性雑犬又は雄性ビーグルを使用し、ウサギは雄性白色在来種を用いた。また、投与時の食餌条件は特に記載しない限り絶食とした。なお、鉄の動態を考察するために参照した文献では、クエン酸第一鉄ナトリウム以外の鉄化合物も使用されている場合もあるが、本資料ではそれらについての記載の詳細は割愛した (図は文献のものをそのまま使用した)。

ラットにクエン酸第一鉄ナトリウム 30, 100, 300 mg/kg (鉄として 3, 10, 30 mg Fe/kg) を経口投与すると、血清鉄濃度は投与 1 時間後で上昇し、3 時間後までほぼ同様の値を維持した後、6 時間後にかけて低下した。用量の増加と比較して、血清鉄濃度の明らかな上昇はなく、10 mg Fe/kg から頭打ち現象が認められた。ウサギ及びイヌにおいても、血清鉄濃度が投与 1 時間後又は 3 時間後にほぼ最大値に達し、数時間維持した後、低下していく現象が同様に認められた。また、イヌにおいては、食餌によりクエン酸第一鉄ナトリウム投与後の血清鉄濃度の上昇は抑制された。

イヌにおいて、クエン酸第一鉄ナトリウム連続投与時の血清鉄濃度及び投与後の上昇について検討したところ、投与開始日と比較して、投与第 6 週及び第 13 週 (91 日目、投与最終日) で投与前の血清鉄濃度は低下した。また、投与後の血清鉄濃度の上昇も、投与第 6 週及び投与最終日では投与開始日と比較して低く、連投により鉄の吸収が低下することが示唆された。

ラットに ⁵⁹Fe で標識したクエン酸第一鉄ナトリウム (⁵⁹Fe-SCF) を経口投与した後、放射能の血液中、血漿中及び赤血球中濃度を測定したところ、血漿中濃度は、投与 1 時間後で最高値を示した後、12 時間後まで速やかに低下し、24 から 48 時間後にかけて再度上昇し、その後緩やかに低下した。一方、血液中濃度は投与 1 時間後から 6 時間後まで低下していくが、投与 12 時間後か

ら上昇し始め、48 時間後で最高値に達し、以後低下した。赤血球中濃度は血液中濃度とほぼ同様の推移を示した。

ラットに ⁵⁹Fe-SCF を経口投与した後の放射能は、肝臓、脾臓、血液及び骨（骨髄を含む）に特に高濃度で分布し、肺、腎臓及び心臓にも高い分布が認められた。脳や筋肉への分布は低かった。静脈内投与後も同様に分布した。吸収された鉄は、血液中ではトランスフェリンと結合し、骨髄や肝臓などの臓器に運ばれること、肝臓などの組織中では主にフェリチンと結合して貯蔵されること、骨髄では造血に使用され、ヘモグロビンとして赤血球の構成成分となることが知られている。⁵⁹Fe-SCF 投与後の血液中、血漿中及び赤血球中濃度の推移や組織分布は、上記現象を反映したものと考えられた。JTT-751 も経口投与後、上記の組織に分布するものと考えられる。

妊娠ラット及び授乳期ラットに ⁵⁹Fe-SCF を経口投与したところ、胎児移行性と乳汁移行性を示した。

ラットに ⁵⁹Fe-SCF を経口投与し、投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率を測定したところ、それぞれ 0.33% 及び 39.27% と大部分が糞中に排泄された。また、静脈内投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率を測定したところ、それぞれ 0.15 及び 2.09% と極めて少なかった。また、経口投与した胆管瘻ラットにおいて、投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は 0.05% であり、ほとんど排泄されなかった。したがって、経口投与時に糞中に排泄された ⁵⁹Fe は、そのほとんどが未吸収のものと考えられた。JTT-751 を経口投与した場合も、その大部分は未吸収のまま糞中に排泄され、吸収された鉄は通常の鉄の排泄経路である腸管細胞の剥離や皮膚、毛髪の脱落を介して排泄されるものと考えられる。

鉄の薬物動態学的薬物相互作用に関して、JTT-751 を含む人工胃液溶液に 18 種の薬剤（アムロジピン、ベンセラジド、カルベジロール、ドキサゾシン、エナラプリル、ファモチジン、ハロペリドール、一硝酸イソソルビド、ランソプラゾール、レボドパ、ロキソプロフェン、メトプロロール、メトトレキサート、ニコランジル、プラバスタチン、テオフィリン、バンコマイシン及びセフジニル（陽性対照））を *in vitro* で添加、混合したところ、鉄剤によって吸収が低下することが知られているセフジニルに加えて、同じく添付文書に鉄剤との相互作用が喚起されているベンセラジド及びレボドパは不溶性の沈殿を形成したが、残りの 15 薬剤はいずれも沈殿を形成しなかった。鉄剤によって吸収性が低下することが知られているセフジニル同様に沈殿を形成したベンセラジドとレボドパに関しては、本剤との併用によって吸収性が低下する可能性があることが示唆された。

2.6.4.2 分析方法

クエン酸第一鉄ナトリウムに関連して公表されている文献においては、定電位クーロメトリー法又はバゾフェナントロリン直接法を用いて血清鉄濃度を測定した。⁵⁹Fe-SCF を用いた検討では、放射能を指標として鉄濃度を算出した。放射能は井戸型 γ スペクトロメーターで測定した。なお、文献には、これらの測定法の検出限界及び定量限界に関する記載はなかった。JTT-751 投与後の

血清鉄濃度はフェロジン法又はニトロソ-PSAP 法で測定した。JTT-751 又は各種鉄化合物投与後の肝臓中非ヘム鉄濃度はニトロソ-PSAP 法で測定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態

2.6.4.3.1.1 単回投与時の血中濃度

(1) クエン酸第一鉄ナトリウム単回投与後の血清鉄濃度

(参考資料：CTD4.2.2.2-1)

クエン酸第一鉄ナトリウム単回投与後の吸収については、文献で以下のことが報告されている。クエン酸第一鉄ナトリウムをラット、ウサギ及びイヌに経口投与した後、血清鉄濃度を測定した。

ラット

ラットにクエン酸第一鉄ナトリウム 30, 100, 300 mg/kg (鉄として 3, 10, 30 mg Fe/kg) を単回経口投与した。対照群には蒸留水を単回経口投与した。投与容量は 5 mL/kg とした。薬物投与前及び投与 1, 3 及び 6 時間後に尾静脈から約 0.2 mL の血液を採取し、血清分離後、血清鉄濃度を測定した。実験は 1 群 4 例で行った。

各投与群において血清鉄濃度は投与 1 時間後で上昇し、300 µg/dL 以上の値を示した。3 時間後までほぼ同様の値を維持した後、6 時間後にかけて低下した。クエン酸第一鉄ナトリウムの用量の増加と比較して血清鉄濃度の明らかな上昇はなかった (図 1)。

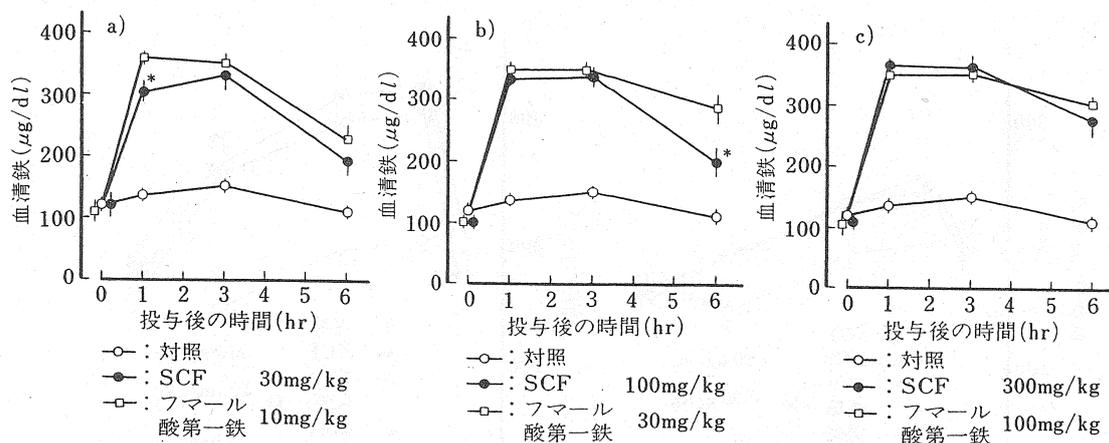


図 1 ラットにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF) 又はフマル酸第一鉄経口投与後の血清鉄濃度の変化

平均値±標準誤差 (n=4)。0 時間には投与前値を示した。

* : p < 0.05 (フマル酸第一鉄投与群との比較)

a), b), c) : それぞれ鉄として 3, 10, 30 mg Fe/kg 投与群

ウサギ

ウサギにクエン酸第一鉄ナトリウム 150, 500 mg/kg (鉄として 15, 50 mg Fe/kg) を単回経口投与した。対照群には蒸留水を単回経口投与した。投与容量は 2 mL/kg とした。薬物投与前及び投与 1, 3, 6 及び 24 時間後に耳静脈から約 1.5 mL の血液を採取し、血清分離後、血清鉄濃度を測定した。実験は 1 群 6 例で行った。

クエン酸第一鉄ナトリウム 150 又は 500 mg/kg 投与 1 時間後で血清鉄濃度は 254 $\mu\text{g/dL}$ 又は 323 $\mu\text{g/dL}$ の値を示し、用量の増加に伴って上昇した。その後いずれの投与群においても 3 時間後でわずかに低下し、6 時間後以降更に低下した。(図 2)。

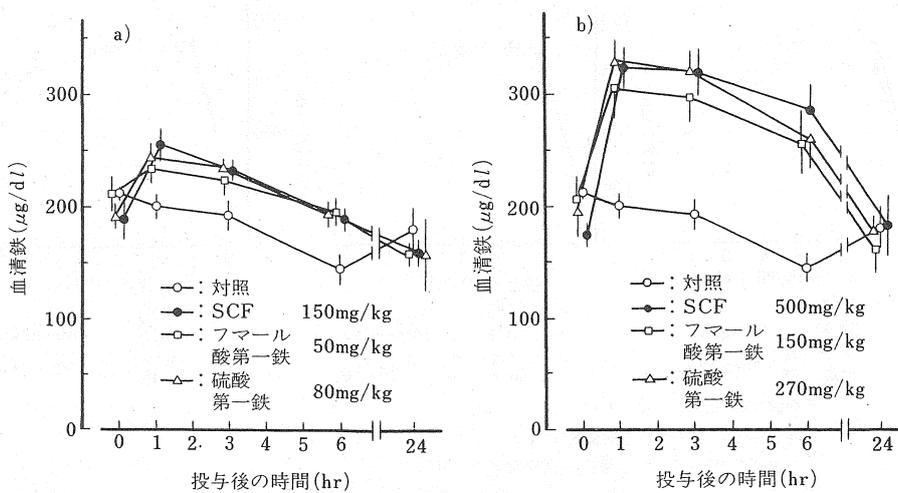


図 2 ウサギにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF)、フマル酸第一鉄又は硫酸第一鉄経口投与後の血清鉄濃度の変化

平均値±標準誤差 (n=6)。0 時間には投与前値を示した。

a), b): それぞれ鉄として 15, 50 mg Fe/kg 投与群

イヌ

E-0708 (クエン酸第一鉄ナトリウムを 1 錠中 470.9 mg 含有) を用い、イヌ (雌性、雑犬) にクエン酸第一鉄ナトリウムとして 94.2 mg/kg (鉄として 10 mg Fe/kg) を単回経口投与した。薬物投与前並びに投与 1, 3 及び 6 時間後に前足静脈から約 1.5 mL の血液を採取し、血清分離後、血清鉄濃度を測定した。実験は 4 例のイヌを用い、1 週間の休薬期間において繰り返スクロスオーバー法で行った。

E-0708 を空腹時に経口投与すると、血清鉄濃度は投与 1 時間後に上昇し、344 $\mu\text{g/dL}$ の値を示した。6 時間後でも 333 $\mu\text{g/dL}$ の高値を維持した (図 3)。

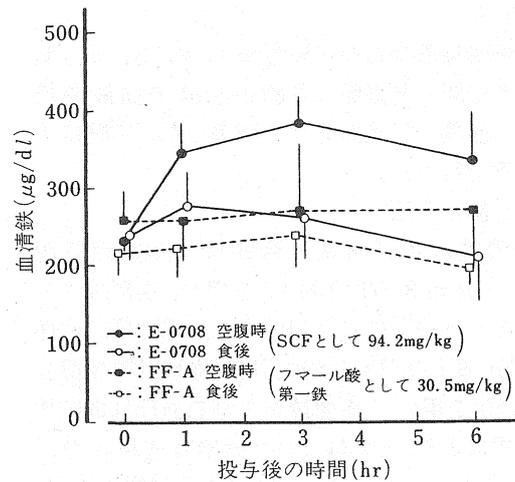


図 3 イヌにおける E-0708 又はフマル酸第一鉄製剤 A (FF-A) 経口投与後の血清鉄濃度の変化

平均値±標準誤差 (n=4, クロスオーバー)。0 時間には投与前値を示した。
両群とも鉄として 10 mg Fe/kg 投与 (食後の影響に関しては 2.6.4.3.1.2 項参照)。

(2) ⁵⁹Fe で標識したクエン酸第一鉄ナトリウム (⁵⁹Fe-SCF) 投与後の血液中、血漿中及び赤血球中濃度

(参考資料: CTD4.2.2.2-2)

⁵⁹Fe-SCF 単回投与後の吸収については、文献で以下のことが報告されている。

ラット: 経口投与

⁵⁹Fe-SCF (0.75 mg ⁵⁹Fe/kg) をラットに単回経口投与した。投与 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 及び 96 時間後に鼠径部から血液を採取し, 1 mL の放射能を測定した後, 遠心分離を行ない, 血漿と赤血球画分の放射能を測定した。

⁵⁹Fe-SCF の血液中濃度は投与 1 時間後が高く, 6 時間後まで低下し, 12 時間後から上昇し始め, 48 時間後で最高値に達し, 以後低下した。血漿中濃度は投与 1 時間後が最も高く, 12 時間後まで速やかに低下し, 24~48 時間後に再度上昇し, 以後緩やかに低下した。赤血球中濃度は投与 1 時間後が最低で, 経時的に上昇し, 48 時間後に最高値に達し, 以後低下した (図 4)。

投与直後からの血漿中濃度の急速な低下は, 吸収された ⁵⁹Fe の速やかな組織移行性を示すもので, その後の上昇は, 組織から血漿中への再分布の結果と解釈できる。また, 赤血球中濃度の経時的な上昇は, 赤血球ヘモグロビンへの ⁵⁹Fe の取り込みを示唆している。

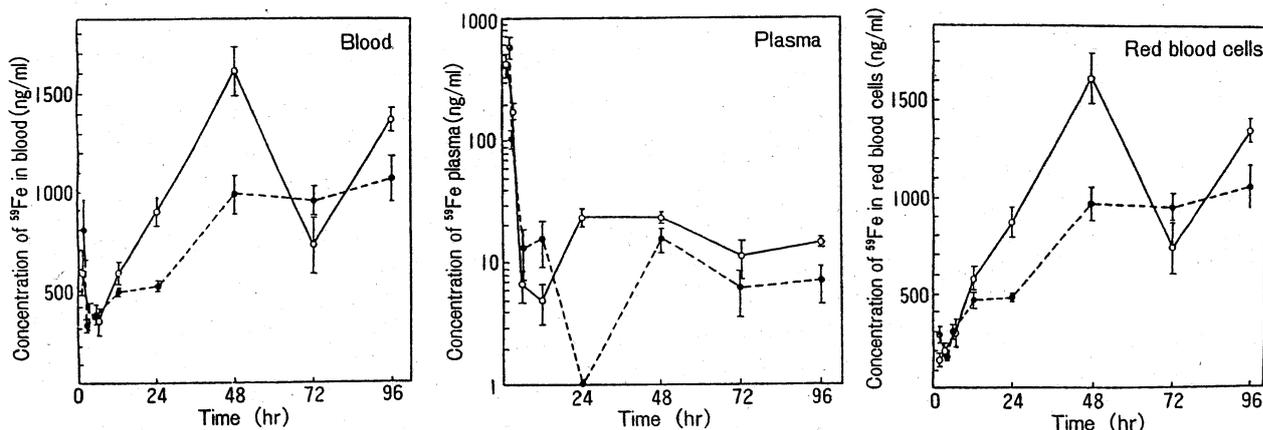


図 4 ^{59}Fe -SCF 又は $^{59}\text{FeSO}_4$ 経口投与後の血液中、血漿中及び赤血球中の放射能濃度

○ : ^{59}Fe -SCF, ● : $^{59}\text{FeSO}_4$
 平均値±標準誤差 (n = 3)

ラット：静脈内投与

^{59}Fe -SCF (0.075 mg $^{59}\text{Fe}/\text{kg}$) をラットに単回静脈内投与した。投与 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 及び 96 時間後に鼠径部から血液を採取し、1 mL の放射能を測定した後、遠心分離を行い、血漿と赤血球画分の放射能を測定した。

血液中、血漿中及び赤血球中濃度推移は、経口投与時と類似したパターンを示した。すなわち、血漿中濃度は投与直後から速やかに低下し、赤血球中濃度は投与 12 時間後から徐々に上昇した (図 5)。

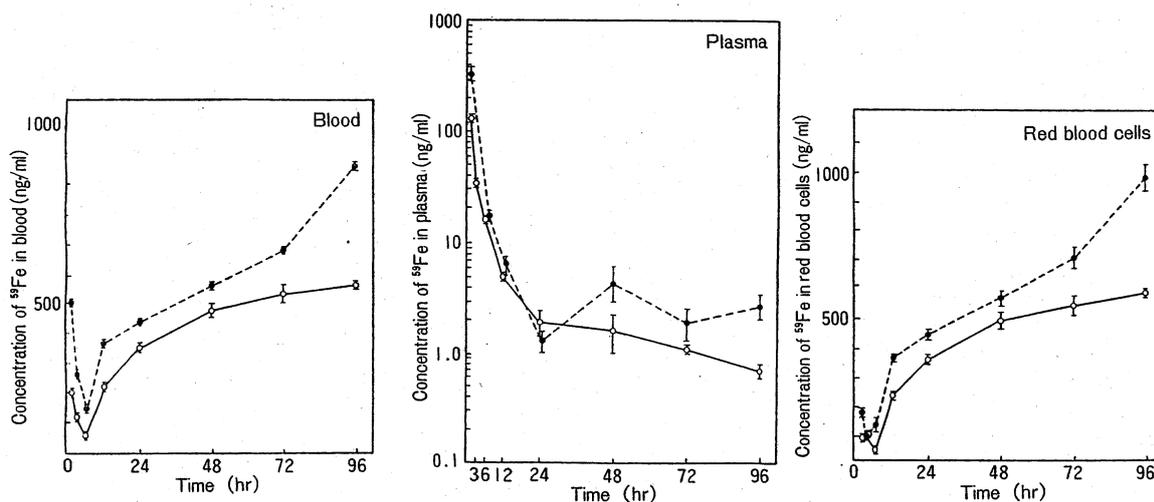


図 5 ^{59}Fe -SCF 又は $^{59}\text{FeSO}_4$ 静脈内投与後の血液中、血漿中及び赤血球中の放射能濃度

○ : ^{59}Fe -SCF, ● : $^{59}\text{FeSO}_4$
 平均値±標準誤差 (n = 3)

2.6.4.3.1.2 用量比例性及び食餌の影響

(参考資料：CTD4.2.2.2-1)

クエン酸第一鉄ナトリウムを用いた用量比例性及び食餌の影響については、文献で以下のことが報告されている。

(1) 用量比例性

ラットとウサギを用いて検討を行った (2.6.4.3.1.1 項参照)。

(2) 食餌の影響

イヌ

E-0708 (クエン酸第一鉄ナトリウムを1錠中470.9 mg含有) を用い、空腹時あるいは食後のイヌ (雌性、雑犬) にクエン酸第一鉄ナトリウムとして94.2 mg/kg (鉄として10 mg Fe/kg) を単回経口投与した。食後投与の場合、食餌は薬物投与30分前に固形飼料 (DS-No.2, オリエンタル酵母) 約100~150 gと肉缶詰 (ラヴリィ[®], 日清製粉) 約150 gを与えた。薬物投与前並びに投与1, 3及び6時間後に前足静脈から約1.5 mLの血液を採血し、血清分離後、血清鉄濃度を測定した。実験は4例のイヌを用い、1週間の休薬期間をおいて繰り返すクロスオーバー法で行った。

E-0708を空腹時に投与した場合、血清鉄濃度は投与1時間後に明らかに上昇し、344 µg/dLを示した。6時間後でも333 µg/dLの高値を維持した。食後投与では、血清鉄濃度は投与1時間後で276 µg/dL、3時間後に261 µg/dLを示し、投与前値との間に有意差は認められなかったものの上昇傾向を示した (図3, 2.6.4.3.1.1 項)。空腹時投与と食後投与の結果から、食餌により血清鉄濃度の上昇は抑制されると考えられた。

2.6.4.3.2 反復投与後の薬物動態

2.6.4.3.2.1 反復投与時の血清鉄濃度

(1) クエン酸第一鉄ナトリウム投与後の血清鉄濃度

(参考資料：CTD4.2.2.2-3)

クエン酸第一鉄ナトリウム反復投与後の吸収については、文献で以下のことが報告されている。

イヌ：経口投与

クエン酸第一鉄ナトリウムをイヌ (雄性、ビーグル) に50, 150, 450 mg/kgの用量で1日1回13週間反復経口投与し、投与開始日、投与第6週と第13週 (91日目、投与最終日) に前腕撓側皮静脈から採血した。採血時点は、投与開始日及び最終日は投与前、投与1, 2, 4, 6, 8及び24時間後とし、第6週は投与直前とした。採血した血液を遠心分離して血清を得、血清鉄濃度を測定した。

投与開始日及び最終日とも、投与1~2時間後で最高血清鉄濃度 (C_{max}) に達した。50 mg/kg群は投与開始日の投与2時間後及び投与最終日の投与4時間後以降に、150 mg/kg及び450 mg/kg群

は両測定日ともにそれぞれ投与 4 時間後及び 6 時間後以降に血清鉄濃度が低下し、50 mg/kg 群では投与 8 時間後、150 mg/kg 及び 450 mg/kg 群では投与 24 時間後に投与前とほぼ同濃度となった(図 6, 図 7)。

各群の C_{max} は、投与開始日及び最終日ともそれぞれの投与前の値と比較して、50 mg/kg 群は約 2 倍、150 mg/kg 及び 450 mg/kg 群では約 2~3 倍で、150 mg/kg 及び 450 mg/kg 群の C_{max} の平均値はほぼ等しかった。また、すべての用量で、投与開始日と比較して、投与第 6 週及び投与最終日の投与前の血清鉄濃度は低下した。投与後の血清鉄濃度の上昇も投与第 6 週及び投与最終日では投与開始日と比較して低かった。50 mg/kg 群では投与最終日の C_{max} が対照群の血清鉄濃度とほぼ等しくなった。

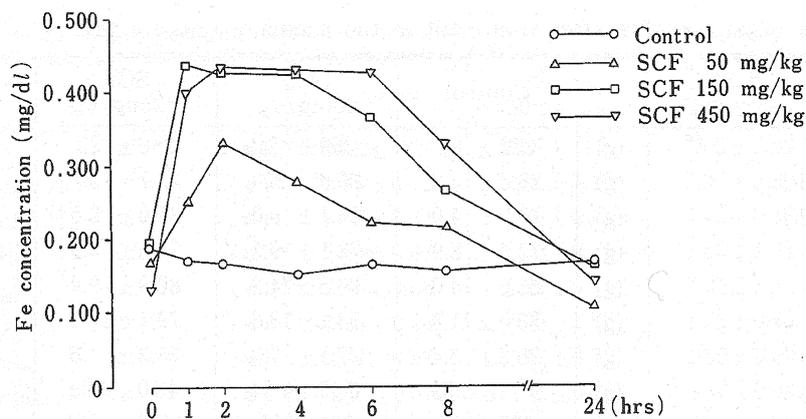


図 6 イヌにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF) 経口投与後の血清鉄濃度の変化 (投与開始日)

0 時間には投与前値を示した。

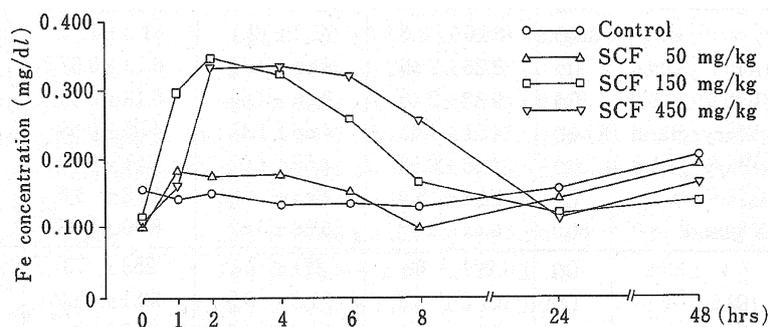


図 7 イヌにおけるクエン酸第一鉄ナトリウム (SCF) 経口投与後の血清鉄濃度の変化 (投与最終日, 91 日目)

0 時間には投与前値を示した。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ⁵⁹Fe-SCF の組織分布

(参考資料：CTD4.2.2.3-1)

⁵⁹Fe-SCF 投与後の組織分布については、文献で以下のことが報告されている。

(1) ラット：経口投与

⁵⁹Fe-SCF を鉄として 0.75 mg ⁵⁹Fe/kg の用量でラットに単回経口投与した。投与 1, 3, 24 及び 48 時間後に鼠径部から血液を採取した後にラットを放血致死させて各組織を摘出し、放射能の組織中濃度を測定した。その結果を表 1 に示した。

投与 1 時間後の組織分布は、肝臓が最も高く、次いで脾臓>血液>骨（骨髄を含む）>肺>腎臓>心臓の順であった。筋肉及び脳へはほとんど移行しなかった。本文献では、⁵⁹Fe で標識した硫酸第一鉄（⁵⁹FeSO₄）も同時に評価しており、放射能が高濃度に分布した組織は、⁵⁹Fe-SCF と同様であった。

(2) ラット：静脈内投与

⁵⁹Fe-SCF を鉄として 0.075 mg ⁵⁹Fe/kg の用量でラットに単回静脈内投与した。投与 1, 3, 6, 24 及び 96 時間後に鼠径部から血液を採取した後にラットを放血致死させて各組織を摘出し、放射能の組織中濃度を測定した。その結果を表 2 に示した。

投与 1 時間後の組織分布は、脾臓が最も高く、次いで骨>血液>肝臓>心臓>肺>腎臓の順で、筋肉及び脳へはほとんど移行せず、分布傾向は経口投与時と類似していた。同時に評価した ⁵⁹FeSO₄ も同様の組織分布の傾向を示していた。

表 1 ⁵⁹Fe-SCF を経口投与したラットにおける放射能の組織中濃度

| 組織 | 組織中濃度 (ng eq./g or mL) | | | |
|------|------------------------|---------------|----------------|----------------|
| | 1 hr | 3 hr | 24 hr | 48 hr |
| 肝臓 | 1281.3 ± 593.1 | 268.7 ± 63.3 | 325.4 ± 101.6 | 550.6 ± 213.0 |
| 脾臓 | 724.3 ± 222.1 | 773.5 ± 109.3 | 1653.5 ± 647.2 | 520.7 ± 12.7 |
| 腎臓 | 114.2 ± 19.5 | 103.8 ± 14.8 | 146.0 ± 35.7 | 140.5 ± 17.8 |
| 心臓 | 108.6 ± 21.9 | 102.9 ± 11.3 | 99.2 ± 13.7 | 142.5 ± 0.9 |
| 肺 | 151.8 ± 31.5 | 157.2 ± 5.3 | 180.2 ± 24.1 | 278.9 ± 43.4 |
| 脳 | 14.0 ± 4.9 | 16.2 ± 2.0 | 24.0 ± 4.3 | 28.2 ± 0.9 |
| 睾丸 | 46.8 ± 13.0 | 57.4 ± 7.6 | 49.2 ± 10.2 | 50.3 ± 2.7 |
| 褐色脂肪 | 51.8 ± 19.3 | 49.2 ± 16.3 | 40.7 ± 15.1 | 82.0 ± 8.4 |
| 筋肉 | 14.3 ± 4.2 | 14.5 ± 5.3 | 15.2 ± 4.2 | 24.2 ± 1.0 |
| 骨 | 303.4 ± 88.4 | 807.3 ± 59.2 | 1160.0 ± 216.5 | 232.2 ± 18.4 |
| 血液 | 584.4 ± 117.7 | 367.6 ± 72.7 | 892.6 ± 78.0 | 1615.5 ± 125.5 |

投与量：0.75 mg ⁵⁹Fe/kg, 平均値 ± 標準誤差, n = 3

表 2 ⁵⁹Fe-SCF を静脈内投与したラットにおける放射能の組織中濃度

| 組織 | 組織中濃度 (ng eq./g or mL) | | | | |
|------|------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | 1 hr | 3 hr | 6 hr | 24 hr | 96 hr |
| 肝臓 | 95.4 ± 17.0 | 81.8 ± 3.4 | 224.9 ± 23.8 | 69.3 ± 1.2 | 91.6 ± 3.0 |
| 脾臓 | 500.8 ± 68.3 | 714.0 ± 87.1 | 488.0 ± 54.3 | 369.3 ± 34.8 | 163.7 ± 6.5 |
| 腎臓 | 82.9 ± 14.7 | 71.7 ± 2.6 | 140.0 ± 19.6 | 67.4 ± 1.2 | 70.4 ± 1.8 |
| 心臓 | 88.1 ± 12.9 | 45.0 ± 11.0 | 46.8 ± 1.5 | 48.7 ± 3.5 | 71.4 ± 3.9 |
| 肺 | 85.3 ± 7.8 | 53.2 ± 2.9 | 28.7 ± 0.5 | 63.6 ± 1.8 | 72.0 ± 3.0 |
| 脳 | 5.9 ± 0.4 | 4.2 ± 0.4 | 2.4 ± 0.2 | 8.2 ± 0.2 | 9.1 ± 0.7 |
| 辜丸 | 26.0 ± 2.6 | 22.0 ± 0.8 | 12.1 ± 0.4 | 13.4 ± 0.8 | 15.9 ± 0.3 |
| 褐色脂肪 | 32.5 ± 6.1 | 18.0 ± 4.3 | 38.3 ± 3.5 | 24.3 ± 4.6 | 53.2 ± 6.0 |
| 筋肉 | 18.1 ± 5.2 | 13.4 ± 6.6 | 28.1 ± 3.6 | 13.0 ± 3.6 | 16.5 ± 1.8 |
| 骨 | 238.2 ± 7.9 | 416.9 ± 12.4 | 191.1 ± 5.6 | 323.3 ± 10.5 | 89.5 ± 23.7 |
| 血液 | 212.7 ± 10.0 | 126.5 ± 5.1 | 64.6 ± 5.1 | 360.6 ± 11.9 | 570.1 ± 5.8 |

投与量：0.075 mg ⁵⁹Fe/kg, 平均値±標準誤差, n = 3

2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行性

(参考資料：CTD4.2.2.3-2)

鉄の蛋白結合及び血球移行性については、文献で以下のことが報告されている。

鉄は赤血球ヘモグロビンの合成や酸化還元酵素の活性に重要な構成成分であり、細胞の呼吸、成長や増殖に必須の金属元素である。十二指腸から吸収された鉄は、血液中のトランスフェリンと結合し、骨髄や肝臓などの臓器に運ばれる。骨髄では鉄はヘモグロビン合成に使用され、肝臓では貯蔵鉄として蓄えられる。

鉄は健康成人で生体に 3000～5000 mg 存在し、その約 65%がヘモグロビンに結合しており、また、約 30%が肝臓や脾臓などのフェリチンやヘモジデリンに結合した鉄（貯蔵鉄）、一部が血液中のトランスフェリンに結合した鉄（血清鉄）やミオグロビン、各種ヘム酵素などに結合している鉄（組織鉄）などとして存在することが明らかとなっている。

2.6.4.3.1.1 (2) 及び 2.6.4.4.1 で記載した ⁵⁹Fe で標識したクエン酸第一鉄ナトリウムを経口又は静脈内投与したときの血液中、血漿中及び赤血球中濃度の推移や組織分布は上記知見と一致していると考えられた。

2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布

(1) 妊娠ラットにおける組織中濃度及び胎児移行性

(参考資料：CTD4.2.2.3-3)

⁵⁹Fe-SCF を妊娠ラットに投与した後の組織分布及び胎児移行性については、文献で以下のことが報告されている。

⁵⁹Fe-SCFを鉄として0.75 mg ⁵⁹Fe/kgの用量で妊娠18日目のラットに単回経口投与した。投与3, 6及び24時間後に頸静脈から母体血液を採取した後屠殺し, 母体組織及び子宮, 胎盤, 胎児, 羊膜を摘出して放射能の組織中濃度を測定した。その結果を表3に示した。

投与3時間後における組織中濃度は, 胎児が最も高く, 次いで脾臓>骨(骨髄を含む)>羊膜>胎盤>肝臓の順であり, 筋肉, 脳及び褐色脂肪は低かった。投与6時間後では脾臓が最も高く, 次いで骨(骨髄を含む)>胎児>羊膜>胎盤の順であった。胎児への放射能の移行性を示す指標として算出した胎児/血漿中濃度比(胎児/血漿)は, 表4に示したように投与3及び6時間後では10.64及び15.20で, 投与24時間後が226.0であった。

⁵⁹Fe-SCF投与後に⁵⁹Feの胎児への移行が認められた。また, 胎児/胎盤中濃度比(胎児/胎盤)は, 約2~3の値を示し,⁵⁹Feは胎盤を容易に通過し, 能動的に輸送されていることが示唆された。

表3 ⁵⁹Fe-SCFを経口投与した妊娠ラットにおける放射能の組織中濃度

| 組織 | 組織中濃度 (ng eq./g or mL) | | |
|------|------------------------|-----------------|----------------|
| | 3 hr | 6 hr | 24 hr |
| 血漿 | 229.9 ± 27.7 | 241.1 ± 25.1 | 5.9 ± 5.9 |
| 赤血球 | 175.3 ± 40.7 | 400.7 ± 101.5 | 620.9 ± 181.9 |
| 肝臓 | 815.4 ± 339.2 | 694.9 ± 137.3 | 246.1 ± 58.8 |
| 脾臓 | 1899.1 ± 403.2 | 4771.0 ± 2829.7 | 1197.8 ± 389.7 |
| 腎臓 | 232.4 ± 52.2 | 276.3 ± 52.6 | 106.1 ± 32.1 |
| 心臓 | 152.4 ± 31.0 | 139.4 ± 39.2 | 70.9 ± 5.5 |
| 肺 | 232.6 ± 45.8 | 336.5 ± 36.8 | 112.3 ± 40.1 |
| 脳 | 20.0 ± 5.5 | 33.1 ± 10.2 | 16.7 ± 2.7 |
| 褐色脂肪 | 59.7 ± 19.4 | 75.8 ± 22.8 | 28.1 ± 4.0 |
| 筋肉 | 11.9 ± 11.2 | 31.4 ± 10.9 | 0.7 ± 0.7 |
| 骨 | 1511.3 ± 397.8 | 3786.3 ± 634.8 | 663.9 ± 108.0 |
| 子宮 | 156.3 ± 47.1 | 223.8 ± 57.3 | 75.5 ± 22.2 |
| 胎盤 | 948.8 ± 137.3 | 1866.9 ± 268.5 | 544.5 ± 131.2 |
| 羊膜 | 1090.3 ± 210.6 | 3117.7 ± 227.3 | 421.6 ± 93.7 |
| 胎児 | 2446.7 ± 282.8 | 3663.8 ± 466.9 | 1333.2 ± 328.1 |

投与量: 0.75 mg ⁵⁹Fe/kg, 平均値±標準誤差, n = 3~5

表4 ⁵⁹Fe-SCFを経口投与した妊娠ラットにおける放射能の胎児/血漿中濃度比, 胎児/胎盤中濃度比及び胎盤/血漿中濃度比

| 組織 | 投与後の時間 (hr) | | |
|-------|-------------|-------|-------|
| | 3 | 6 | 24 |
| 胎児/血漿 | 10.64 | 15.20 | 226.0 |
| 胎児/胎盤 | 2.58 | 2.28 | 2.81 |
| 胎盤/血漿 | 4.13 | 7.74 | 92.28 |

表3の値を用いて算出。

(2) 乳汁移行性

(参考資料：CTD4.2.2.3-4)

⁵⁹Fe-SCF を授乳期ラットに投与した後の乳汁移行性については、文献で以下の結果が報告されている。

⁵⁹Fe-SCF を鉄として 0.75 mg ⁵⁹Fe /kg の用量で出産後 10～12 日の授乳期ラットに単回経口投与した。投与 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 及び 96 時間後に授乳期ラット（外頸静脈）及び新生ラット（腹大動脈）から採血し、放射能の血液、血漿中及び赤血球中濃度を測定した。

また、投与 24 及び 96 時間後に、授乳期ラット及び授乳が確認された新生ラットを採血後屠殺した後、各組織を摘出し、放射能の組織中濃度を測定した。

さらに、投与 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 及び 96 時間後に授乳期ラットから採乳し、放射能の乳汁中濃度を測定した。なお、採乳 1 時間前にはオキシトシン（0.05 U/0.1 mL/kg）を腹腔内投与した。

授乳期ラットにおける ⁵⁹Fe の分布

⁵⁹Fe-SCF の経口投与 24 及び 96 時間後の放射能の組織中濃度を表 5 に示した。投与 24 時間後では、骨、血液、脾臓、肝臓が高い放射能濃度を示し、96 時間後では血液と肝臓で高い放射能濃度を示した。図 8 に ⁵⁹Fe-SCF を経口投与した授乳期ラットの赤血球中濃度の経時変化を示した。投与 72 時間後に赤血球中濃度が最大となった。

乳汁中への ⁵⁹Fe の排泄

乳汁中及び血漿中濃度、及び乳汁／血漿中濃度比（乳汁／血漿）を表 6 に示した。乳汁中濃度は投与 3 時間後に最大となり 100 ng eq./mL を超え、12 時間後以降低下した。血漿中濃度は投与 1 時間後で最大値を示し、以後低下した。投与 3 時間後で、乳汁／血漿は 0.5 以上を示し、最高値は、8.10（投与 12 時間後）であった。

新生ラットにおける ⁵⁹Fe の分布

授乳期ラットへの ⁵⁹Fe-SCF 投与 24 及び 96 時間後での、新生ラットの組織中濃度を表 5 に示した。また、新生ラットの赤血球中濃度の経時変化を図 9 に示した。新生ラットにおいて、投与 24 時間後では脾臓、肝臓、骨（骨髄を含む）及び血液で高い放射能濃度を示した。新生ラットの赤血球中濃度は、授乳期ラットと同様、投与 72 時間後に最大となった。

表 5 ⁵⁹Fe-SCF を経口投与した授乳期ラット及び授乳された新生ラットにおける放射能の組織中濃度

| 組織 | 組織中濃度 (ng eq./g or mL) | | | |
|----|------------------------|---------------|--------------|--------------|
| | 授乳期ラット | | 新生ラット | |
| | 24 hr | 96 hr | 24 hr | 96 hr |
| 肝臓 | 159.8 ± 31.6 | 246.9 ± 125.7 | 182.6 ± 16.7 | 112.0 ± 20.1 |
| 脾臓 | 208.7 ± 69.5 | 87.6 ± 35.6 | 196.6 ± 44.8 | 43.5 ± 11.0 |
| 腎臓 | 71.3 ± 12.7 | 75.9 ± 21.5 | 27.0 ± 3.6 | 17.8 ± 5.7 |
| 心臓 | 29.5 ± 7.9 | 32.9 ± 11.1 | 58.7 ± 7.9 | 34.4 ± 9.8 |
| 肺 | 56.4 ± 10.2 | 55.3 ± 17.0 | 30.0 ± 6.1 | 15.6 ± 3.7 |
| 骨 | 523.2 ± 27.4 | 44.8 ± 18.3 | 143.5 ± 21.2 | 62.2 ± 7.0 |
| 子宮 | 16.3 ± 7.0 | 41.3 ± 7.2 | NA | NA |
| 血液 | 216.7 ± 15.5 | 388.5 ± 41.6 | 69.9 ± 14.3 | 77.8 ± 9.8 |

投与量：0.75 mg ⁵⁹Fe/kg, 平均値±標準誤差, n = 3~5, NA：適用せず

表 6 ⁵⁹Fe-SCF を経口投与した授乳期ラットにおける放射能の乳汁中及び血漿中濃度と乳汁／血漿中濃度比

| 時間 (hr) | 放射能濃度 (ng eq./mL) | | 乳汁／血漿 |
|---------|-------------------|--------------|-------------|
| | 乳汁 | 血漿 | |
| 1 | 28.0 ± 11.3 | 443.6 ± 34.8 | 0.06 ± 0.03 |
| 3 | 156.3 ± 19.8 | 202.1 ± 38.8 | 0.77 ± 0.10 |
| 6 | 120.4 ± 7.4 | 128.0 ± 19.2 | 0.94 ± 0.06 |
| 12 | 149.8 ± 16.2 | 18.5 ± 1.8 | 8.10 ± 0.88 |
| 24 | 89.8 ± 10.2 | 24.5 ± 3.8 | 3.67 ± 0.44 |
| 48 | 57.6 ± 8.2 | 53.2 ± 1.8 | 1.08 ± 0.15 |
| 72 | 39.6 ± 6.7 | 19.0 ± 6.2 | 2.08 ± 0.36 |
| 96 | 29.6 ± 5.3 | 27.2 ± 6.7 | 1.09 ± 0.19 |

投与量：0.75 mg ⁵⁹Fe/kg, 平均値±標準誤差, n = 3~5

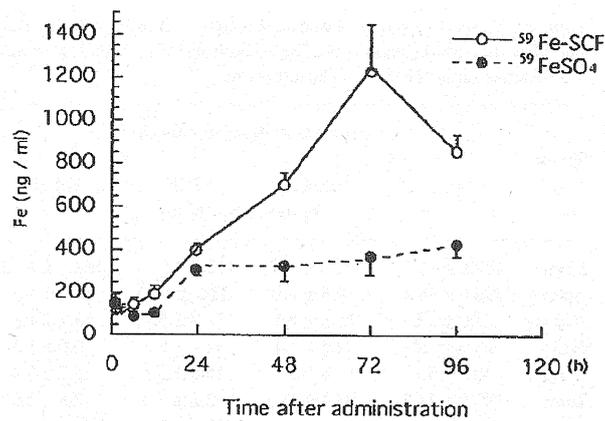


図 8 ⁵⁹Fe-SCF 又は ⁵⁹FeSO₄ を経口投与した授乳期ラットの赤血球中の放射能濃度

平均値±標準誤差

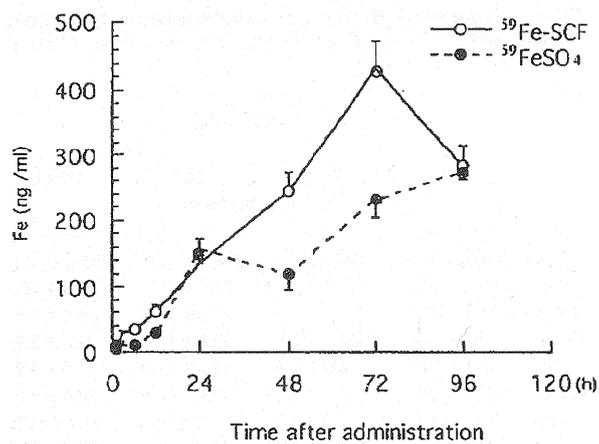


図 9 ⁵⁹Fe-SCF 又は ⁵⁹FeSO₄ を経口投与した授乳期ラットから授乳された新生ラットの赤血球中の放射能濃度

平均値±標準誤差

2.6.4.5 代謝

鉄は無機物であることから、生体内で代謝を受けない。

2.6.4.6 排泄

(参考資料：CTD4.2.2.5-1)

⁵⁹Fe-SCF をラットに投与した後の排泄については、文献で以下のことが報告されている。

2.6.4.6.1 尿中及び糞中排泄

(1) ラット：経口投与

⁵⁹Fe-SCF を鉄として 0.75 mg ⁵⁹Fe/kg の用量でラットに単回経口投与した。投与後 7 日間ラットを糞尿分離型代謝ケージで飼育し、経日的に尿及び糞を分別採取して放射能を測定し、放射能の尿中及び糞中排泄率を算出した (表 7)。

投与後 7 日間で、投与量に対して尿中に 0.33%、糞中に 39.27%排泄された。

尿中排泄率が極めて少ないことは、吸収された ⁵⁹Fe のほとんどが速やかに生体成分へ利用されることを示唆している。本文献で同時に評価した ⁵⁹FeSO₄ も極めて低い尿中への排泄率を示していた。

(2) ラット：静脈内投与

⁵⁹Fe-SCF を鉄として 0.075 mg ⁵⁹Fe/kg の用量でラットに単回静脈内投与した。投与後 7 日間ラットを糞尿分離型代謝ケージで飼育し、経日的に尿及び糞を分別採取して放射能を測定し、放射能の尿中及び糞中排泄率を算出した (表 7)。

投与後 7 日間で、投与量に対して尿中に 0.15%、糞中に 2.09%排泄された。尿中及び糞中への排泄は極めて少なかった。

以上の結果は、静脈内投与した ⁵⁹Fe-SCF が速やかに解離し、生体成分へ利用されることを示唆していると考えられる。また、同時に評価した ⁵⁹FeSO₄ も極めて低い尿糞中への排泄率を示していた。

表 7 ⁵⁹Fe-SCF を経口及び静脈内投与したラットにおける放射能の排泄率

| 投与経路 | 時間 (day) | 累積排泄率 (% of dose) | | |
|------|----------|-------------------|--------------|--------------|
| | | 尿 | 糞 | 総排泄率 |
| 経口 | 0-1 | 0.24 ± 0.12 | 34.35 ± 2.87 | 34.58 ± 2.87 |
| | 0-2 | 0.25 ± 0.12 | 38.29 ± 2.35 | 38.53 ± 2.39 |
| | 0-3 | 0.26 ± 0.13 | 38.85 ± 2.28 | 39.10 ± 2.33 |
| | 0-4 | 0.27 ± 0.12 | 39.08 ± 2.23 | 39.35 ± 2.28 |
| | 0-5 | 0.27 ± 0.13 | 39.13 ± 2.24 | 39.40 ± 2.29 |
| | 0-6 | 0.31 ± 0.12 | 39.22 ± 2.22 | 39.53 ± 2.25 |
| | 0-7 | 0.33 ± 0.12 | 39.27 ± 2.22 | 39.61 ± 2.25 |
| 静脈内 | 0-1 | 0.11 ± 0.07 | 0.31 ± 0.05 | 0.42 ± 0.12 |
| | 0-2 | 0.11 ± 0.07 | 0.74 ± 0.03 | 0.85 ± 0.10 |
| | 0-3 | 0.11 ± 0.07 | 1.41 ± 0.90 | 1.71 ± 0.27 |
| | 0-4 | 0.12 ± 0.07 | 1.70 ± 0.17 | 1.82 ± 0.16 |
| | 0-5 | 0.12 ± 0.07 | 1.85 ± 0.17 | 1.97 ± 0.15 |
| | 0-6 | 0.13 ± 0.07 | 1.97 ± 0.20 | 2.11 ± 0.15 |
| | 0-7 | 0.15 ± 0.06 | 2.09 ± 0.14 | 2.24 ± 0.11 |

投与量：0.75 mg ⁵⁹Fe/kg (PO), 0.075 mg ⁵⁹Fe/kg (IV), 平均値±標準誤差, n = 3

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

(1) ラット：経口投与

⁵⁹Fe-SCF を鉄として 0.75 mg ⁵⁹Fe/kg の用量で、胆管瘻を作成したラットに単回経口投与した。投与後 48 時間まで経時的に胆汁を採取して放射能を測定し、放射能の胆汁中排泄率を算出した (表 8)。

投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は、0.05%であり、ほとんど排泄されなかった。したがって、経口投与時に糞中に排泄された ⁵⁹Fe は、そのほとんどが未吸収のものと考えられる。また、同時に評価した ⁵⁹FeSO₄ も極めて低い胆汁中排泄率を示していた。

表 8 ⁵⁹Fe-SCF を経口投与した胆管瘻ラットにおける放射能の胆汁への排泄率

| 時間 (hr) | 累積排泄率 (% of dose) |
|---------|-------------------|
| 0-1 | 0 |
| 0-3 | 0.01 ± 0.00 |
| 0-6 | 0.02 ± 0.00 |
| 0-12 | 0.03 ± 0.01 |
| 0-24 | 0.04 ± 0.02 |
| 0-36 | 0.04 ± 0.02 |
| 0-48 | 0.05 ± 0.02 |

投与量：0.75 mg ⁵⁹Fe/kg, 平均値±標準誤差, n = 3

2.6.4.6.3 腸肝循環

実施せず。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

(1) *In vitro* 薬物相互作用

(評価資料：CTD4.2.2.6-1, 4.2.2.6-2)

JTT-751 と併用薬剤との相互作用の可能性を検討するために、18 種の薬剤を、*in vitro* で JTT-751 とインキュベーションし、沈殿形成の有無を確認した (表 9)。

薬剤は、1) JTT-751 の国内第 II 相臨床試験 [GBA2-1] で併用されたもの、2) 添付文書に鉄剤との相互作用が注意喚起されているもの、3) 相互作用による作用減弱により重大な転帰に至る可能性のあるものから選択した。臨床用量の各薬剤をそれぞれ、人工胃液に JTT-751 を溶解させた溶液 (被験物質溶液: 2 g/100 mL) に添加し、攪拌しながら 37°C で 1 時間インキュベーション後、目視で確認して沈殿形成の有無を判断した。なお、陽性対照として、鉄と不溶性の沈殿を形成し吸収が低下することが知られているセフジニル (100 mg) を用いた。

表 9 *In vitro* 薬物相互作用試験

| 名称 | 添加用量 | 選択理由* | 結果 |
|------------------|--------|-------|------------------|
| アムロジピンベシル酸塩 | 10 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| ベンセラジド塩酸塩 | 150 mg | 2 | 不溶性の沈殿を形成 |
| カルベジロール | 20 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| ドキサゾンシンメシル酸塩 | 4 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| エナラプリルマレイン酸塩 | 10 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| ファモチジン | 20 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| ハロペリドール | 6 mg | 3 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| 一硝酸イソソルビド | 40 mg | 3 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| ランソプラゾール | 30 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| レボドパ | 600 mg | 2 | 不溶性の沈殿を形成 |
| ロキソプロフェンナトリウム水和物 | 120 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| メトプロロール酒石酸塩 | 120 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| メトトレキサート | 10 mg | 3 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| ニコランジル | 5 mg | 3 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| プラバスタチンナトリウム | 20 mg | 1 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| テオフィリン | 400 mg | 3 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| バンコマイシン塩酸塩 | 500 mg | 3 | 溶解し、沈殿は認められなかった。 |
| セフジニル | 100 mg | 陽性対照 | 不溶性の沈殿を形成 |

*選択理由：1；臨床試験で併用実績あり，2；添付文書に鉄剤との相互作用が注意喚起，3；相互作用による作用減弱により重大な転帰に至る可能性あり

セフジニルは、被験物質溶液とインキュベーションすることにより、不溶性の沈殿を形成した。また、添付文書に鉄剤との相互作用が喚起されているベンセラジドとレボドパも不溶性の沈殿を形成した。一方、それ以外の 15 種の評価薬剤は、被験物質溶液とインキュベーションすると、いずれも溶解し沈殿を形成しなかった。また、薬剤非添加群と比較して、状態に変化は認められなかった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

本剤は他の経口鉄剤と同様に、セフジニル及び添付文書で鉄剤との相互作用が注意喚起されている薬剤と併用した場合、消化管内において沈殿を形成し、その吸収を抑制する可能性が高いと考えられた。一方、今回評価したそれ以外の15種の薬剤は、臨床で本剤と併用した際、消化管内における沈殿形成により吸収が低下する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

実施せず。

2.6.4.9 考察及び結論

JTT-751 の動物における体内動態を明らかにするため、クエン酸第一鉄ナトリウムを中心に鉄の体内動態を文献調査し、また、JTT-751 を用いた薬物相互作用試験を実施し考察を行った。

2.6.4.9.1 吸収

鉄の吸収機構に関する文献から^{5),6)}、JTT-751 に含まれる 3 価の鉄イオンは、十二指腸で、鉄還元酵素である Dcytb (duodenal cytochrome b) により 2 価鉄イオンとなり、2 価鉄イオンのトランスポーターである DMT1 (divalent metal transporter 1) を介して腸管細胞内に取り込まれると考えられる。腸管細胞からは、基底側細胞膜に存在する ferroportin 1 を介して 2 価鉄イオンとして細胞外に汲み出され、細胞表面で鉄酸化酵素であるヘファスチンにより 3 価鉄イオンとなり、血漿蛋白トランスフェリンと結合し、生体内を循環すると考えられる。

また、腸管細胞における鉄の吸収機構は、「腸管細胞への鉄の取り込み」と「腸管細胞から血液への汲み出し」との 2 つの段階で調節されており、腸管細胞への鉄の取り込みに関しては、IRPs (intracellular iron regulatory proteins) が、腸管細胞から血液への鉄の汲み出しに関してはヘプシジンが、それぞれ重要な役割を果たしている。IRPs は、腸管細胞内の鉄量が上昇したときに DMT1 や Dcytb の発現を減少させ、腸管細胞への鉄の取り込みを抑制する⁷⁾。これに対して、ヘプシジンは、血液中の鉄量が上昇したときなどにその発現が増加し、ferroportin 1 を介した腸管細胞から血液への鉄の汲み出しを抑制する⁸⁾。これらのフィードバック機構は、生体内の鉄が飽和状態にあるときには過剰の鉄を吸収しないように機能すると考えられる。イヌにクエン酸第一鉄ナトリウムを 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した際にも、投与開始日と比較して、投与第 6 週及び投与最終日で投与後の血清鉄濃度の上昇の程度が低かったことから、連投時には、上記の機構を介して鉄の吸収が低下することが示唆された。JTT-751 を反復投与した際にも同様な鉄の吸収抑制が生じることが予想される。

2.6.4.9.2 分布

体内に吸収された鉄は、血液中ではトランスフェリンと結合し、骨髄や肝臓などの臓器に運ばれること、骨髄では造血に使用され、ヘモグロビンとして赤血球の構成成分となること、肝臓などの組織中では主にフェリチンと結合して貯蔵されることが知られている。⁵⁹Fe-SCF をラットに経口投与後、放射能は肝臓、脾臓、血液及び骨(骨髄を含む)に特に高濃度に分布し、肺、腎臓及び心臓にも高い分布が認められた。血液量の少ない脳や筋肉への分布は低かった。これらの結果は上記現象を反映したものと考えられた。また、他の鉄塩である⁵⁹FeSO₄ を投与した場合も同様の結果を示しており、JTT-751 を投与した場合にも吸収された鉄は同様の組織に分布するものと考えられる。

妊娠ラット及び授乳期ラットに⁵⁹Fe-SCF を経口投与したところ、胎児移行性と乳汁移行性を示したことから、JTT-751 投与後においても、吸収された鉄は胎児移行性と乳汁移行性を示すものと考えられる。

2.6.4.9.3 代謝

鉄は無機物であることから、生体内で代謝を受けない。

2.6.4.9.4 排泄

鉄の能動的な排泄経路は存在せず、生理的な鉄の排泄は、腸粘膜の剥離や皮膚、毛髪の脱落によってそれらに含まれる鉄の喪失によって行われ、ヒトでは一般に 1 日に 1 mg 程度の鉄が排泄される。⁵⁹Fe-SCF (0.75 mg ⁵⁹Fe/kg) をラットに経口投与し、投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率を算出したところ、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.33%及び 39.27%となり、放射能の大部分が糞中に排泄された。また、静脈内投与 (0.075 mg ⁵⁹Fe/kg) において、投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.15 及び 2.09%となり、極めて少なかった。

また、⁵⁹Fe-SCF (0.75 mg ⁵⁹Fe/kg) を胆管瘻ラットに経口投与し、投与後 48 時間までの胆汁中排泄率を算出したところ、胆汁中排泄率は 0.05%であり、放射能はほとんど胆汁中には排泄されなかった。胆汁中排泄率が静脈内投与時の糞中排泄率に比して低値を示した結果から、鉄の糞中排泄が、胆汁を介した排泄ではなく、従来の鉄排泄機序の一つとして考えられている消化管粘膜の剥離等に起因していることが推察された。したがって、経口投与時の糞中排泄はそのほとんどが未吸収の ⁵⁹Fe と考えられた。他の鉄塩である ⁵⁹FeSO₄ を投与した場合も同様の結果を示しており、JTT-751 を経口投与した場合にも、その大部分は未吸収のまま糞中に排泄されると考えられた。また吸収された鉄は、通常の鉄の排泄経路である腸管細胞の剥離や皮膚、毛髪の脱落を介して排泄されるものと考えられる。

2.6.4.9.5 薬物動態学的薬物相互作用

18 種の薬剤を、JTT-751 を含む人工胃液溶液に *in vitro* で添加、混合したところ、鉄剤によって吸収が低下することが知られているセフジニル及び添付文書に鉄剤との相互作用が注意喚起されているベンセラジドとレボドパを除いて、評価した薬剤はいずれも沈殿を形成しなかったことから、本剤がこれら 15 種の薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、薬物代謝酵素であるチトクローム P450 の鉄剤による阻害、誘導に関しては報告されていないことから、本剤が既存の鉄剤で報告されていない薬物相互作用を介して、併用された他剤に影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 参考文献

- 1) Heinrich HC. Intestinal absorption of ⁵⁹Fe from neutron-activated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)-hydroxide-polymaltose complexes in man. *Arzneim. Forsch/Drug. Res.* 1987; 37(1); 1a : 105-107 (CTD4.3.1-4)
- 2) Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi-and trivalent oral iron preparation. *Arzneim. Forsch/Drug. Res.* 1987; 37(1); 1a : 107-112 (CTD4.3.1-3)
- 3) Schafer S and Forth W. On the absorption of divalent and trivalent iron in living rats. *Arzneim. Forsch/Drug. Res.* 1984; 34(2); 2 : 1570-1574 (CTD4.3.1-62)
- 4) Moore CV, Dubach R, Minnich V, Roberts HK. Absorption of ferrous and ferric radioactive iron by human subjects and by dogs. *J Clin Invest.* 1944; 23: 755-767. (CTD4.3.1-63)
- 5) Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24: 105-131. (CTD4.3.1-5)
- 6) Mladenka P, Hrdina R, Hübl M, Simůnek T. The fate of iron in the organism and its regulatory pathways. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2005; 48: 127-135. (CTD4.3.1-6)
- 7) Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Murphy TL, Vulpe CD, McKie AT, et al. A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. *Gut.* 2003; 52: 340-346. (CTD4.3.1-7)
- 8) Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 394-400. (CTD4.3.1-8)

リオナ[®]錠 250mg

(クエン酸第二鉄水和物)

第2部 CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

日本たばこ産業株式会社

目次

| | |
|--|----|
| 2.6.5 薬物動態試験の概要表 | 3 |
| 2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 | 3 |
| 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 | 5 |
| 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 | 10 |
| 2.6.5.5 薬物動態試験：分布 | 11 |
| 2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 | 12 |
| 2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における分布 | 13 |
| 2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 | 15 |
| 2.6.5.9 薬物動態試験：代謝 <i>in vivo</i> | 15 |
| 2.6.5.10 薬物動態試験：代謝 <i>in vitro</i> | 15 |
| 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 | 15 |
| 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 | 15 |
| 2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 | 16 |
| 2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 | 17 |
| 2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 | 18 |
| 2.6.5.16 その他の薬物動態試験 | 19 |

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

薬物動態試験一覧表

| 試験の種類 | 被験物質 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 (参照文献) | CTD Module 番号 |
|----------------------|------------------|--------------------|-------------------|----------|--|------------------|
| 吸収 | | | | | | |
| 単回投与 血清鉄濃度, 用量比例性 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | ラット (雄) ウサギ (雄) | 経口, 単回 経口, 単回 | -- -- | (基礎と臨床 1985; 19 (1), 563-571) | 4.2.2.2-1 |
| 食餌の影響 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | イヌ (雌) | 経口, 単回 | -- | | 4.2.2.2-1 |
| 放射能濃度 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | ラット (雄) | 経口, 単回 静脈内, 単回 | -- | (薬物動態 1987; 2(1), 3-10) | 4.2.2.2-2 |
| 反復投与 血清鉄濃度 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | イヌ (雄) | 経口, 13 週間反復 | -- | (基礎と臨床 1986; 20 (12), 24-56) | 4.2.2.2-3 |
| 分布 | | | | | | |
| 単回投与後の組織内濃度 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | ラット (雄) | 経口, 単回 静脈内, 単回 | -- | (薬物動態 1987; 2(1), 3-10) | 4.2.2.3-1 |
| 蛋白結合, 血球移行性 | -- | -- | -- | -- | (Pharma Medica 1996; 14(7), 19-24) | 4.2.2.3-2 |
| 胎児移行性 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | ラット (雌) | 経口, 単回 | -- | (薬物動態 1995; 10(6), 830-836) | 4.2.2.3-3 |
| 乳汁移行性 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | ラット (雌, 新生) | 経口, 単回 | -- | (Trace Elements and Electrolytes 1996; 13(4), 167-171) | 4.2.2.3-4 |

-- : 該当なし

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

薬物動態試験一覧表 (続き)

| 試験の種類 | 被験物質 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 (参照文献) | CTD Module 番号 |
|---------------------------|------------------|---------|-------------------|----------------|----------------------------|-------------------------|
| 代謝 | | | | | | |
| 代謝物の同定, 生体試料中の代謝物, CYP 阻害 | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| 排泄 | | | | | | |
| 尿・糞中排泄 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | ラット (雄) | 経口, 単回 静脈内, 単回 | -- | (薬物動態 1987; 2(1), 3-10) | 4.2.2.5-1 |
| 胆汁中排泄 | クエン酸第一鉄 ナトリウム | ラット (雄) | 経口, 単回 | -- | (薬物動態 1987; 2(1), 3-10) | 4.2.2.5-1 |
| 薬物相互作用 | | | | | | |
| <i>In vitro</i> 薬物相互作用 | JTT-751 | 人工胃液 | <i>In vitro</i> | JT 薬物動態 研究所 | JT751PK003, JT751PK005 | 4.2.2.6-1, 4.2.2.6-2 |
| その他の薬物動態試験 | | | | | | |
| -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

-- : 該当なし

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.4.2 分析方法の項，参照

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3 (1) クエン酸第一鉄ナトリウム単回投与後の血清鉄濃度

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|---|------------------------------|-------------------------|
| 参照文献：基礎と臨床 1985; 19(1), 563-571 各種動物におけるクエン酸第一鉄ナトリウム経口投与後の血清鉄の変化 | | CTD Module 番号：4.2.2.2-1 |
| 動物種 | ラット (SD 系) | |
| 性別, 例数 | 雄, 4 | |
| 摂餌条件 | 絶食 | |
| 投与物質 | クエン酸第一鉄ナトリウム | |
| 投与形態 | 溶液 (媒体：蒸留水) | |
| 投与方法 (投与容量：mL/kg) | 経口, 単回 (5) | |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg Fe/kg)) | 30, 100, 300 (3, 10, 30) | |
| 定量 (対象) 物質 / 定量法 | 血清鉄 / 定電位クーロメトリー法 | |
| 結果 | 2.6.4.3.1.1 単回投与時の血中濃度の項, 参照 | |

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3 (1) クエン酸第一鉄ナトリウム単回投与後の血清鉄濃度 (続き)

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|---|------------------------------|-------------------------|
| 参照文献：基礎と臨床 1985; 19(1), 563-571 各種動物におけるクエン酸第一鉄ナトリウム経口投与後の血清鉄の変化 | | CTD Module 番号：4.2.2.2-1 |
| 動物種 | ウサギ (白色在来種) | |
| 性別, 例数 | 雄, 6 | |
| 摂餌条件 | 絶食 | |
| 投与物質 | クエン酸第一鉄ナトリウム | |
| 投与形態 | 溶液 (媒体：蒸留水) | |
| 投与方法 (投与容量：mL/kg) | 経口, 単回 (2) | |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg Fe/kg)) | 150, 500 (15, 50) | |
| 定量 (対象) 物質 / 定量法 | 血清鉄 / 定電位クーロメトリー法 | |
| 結果 | 2.6.4.3.1.1 単回投与時の血中濃度の項, 参照 | |

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3 (1) クエン酸第一鉄ナトリウム単回投与後の血清鉄濃度 (続き)

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|---|--|-------------------------|
| 参照文献：基礎と臨床 1985; 19(1), 563-571 各種動物におけるクエン酸第一鉄ナトリウム経口投与後の血清鉄の変化 | | CTD Module 番号：4.2.2.2-1 |
| 動物種 | イヌ (雑犬) | |
| 性別, 例数 | 雌, 4 (クロスオーバー, 休薬期間：1 週間) | |
| 摂餌条件 | 絶食 | 食後 |
| 投与物質 | クエン酸第一鉄ナトリウム (E-0708) | クエン酸第一鉄ナトリウム (E-0708) |
| 投与形態 | 錠剤 | 錠剤 |
| 投与方法 | 経口, 単回 | 経口, 単回 |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg Fe/kg)) | 94.2 (10) | 94.2 (10) |
| 定量 (対象) 物質 / 定量法 | 血清鉄 / 定電位クーロメトリー法 | |
| 結果 | 2.6.4.3.1.1 単回投与時の血中濃度, 2.6.4.3.1.2 用量比例性及び食事の影響の項, 参照 | |

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.3 (2) ⁵⁹Fe で標識したクエン酸第一鉄ナトリウム (⁵⁹Fe-SCF) 投与後の血液中、血漿中及び赤血球中濃度

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|--|---|-------------------------|
| 参照文献：薬物動態 1987; 2(1), 3-10 ラットにおける ⁵⁹ Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ⁵⁹ Fe-硫酸第一鉄の吸収、分布および排泄 | | CTD Module 番号：4.2.2.2-2 |
| 動物種 | ラット (SD 系) | |
| 性別, 例数 | 雄, 3 | |
| 摂餌条件 | 絶食 | |
| 放射性核種 | ⁵⁹ Fe-クエン酸第一鉄ナトリウム (⁵⁹ Fe-SCF) | |
| 比放射能 (μCi/mg) | 1 | 10 |
| 投与形態 | 溶液 | 溶液 |
| 投与方法 (投与容量：mL/kg) | 経口, 単回 (5) | 静脈内, 単回 (2.5) |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg ⁵⁹ Fe/kg)) | 7.5 (0.75) | 0.75 (0.075) |
| 定量 (対象) 物質 / 定量法 | 放射能 / 井戸型 γ スペクトロメーター | |
| 結果 | 2.6.4.3.1.1 単回投与時の血中濃度の項, 参照 | |

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4 (1) クエン酸第一鉄ナトリウム投与後の血清鉄濃度

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|--|------------------------------|-------------------------|
| 参照文献：基礎と臨床 1986; 20(12), 24-56 SCF のビーグル犬における経口投与急性毒性試験および 13 週間経口投与亜急性毒性試験 | | CTD Module 番号：4.2.2.2-3 |
| 動物種 | イヌ（ビーグル） | |
| 性別，例数 | 雄，5 | |
| 摂餌条件 | 給餌前 | |
| 投与物質 | クエン酸第一鉄ナトリウム | |
| 投与形態 | 粉末（ゼラチンカプセル封入） | |
| 投与方法 | 経口，1日1回，13週（91日） | |
| 投与用量（mg/kg） | 対照，50，150，450 | |
| 定量（対象）物質／定量法 | 血清鉄／バゾフェナントロリン直接法 | |
| 結果 | 2.6.4.3.2.1 反復投与時の血清鉄濃度の項，参照 | |

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5 (1) ⁵⁹Fe-SCF の組織分布

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|---|--|-------------------------|
| 参照文献：薬物動態 1987; 2(1), 3-10 ラットにおける ⁵⁹ Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ⁵⁹ Fe-硫酸第一鉄の吸収, 分布および排泄 | | CTD Module 番号：4.2.2.3-1 |
| 動物種 | ラット (SD 系) | |
| 性別, 例数 | 雄, 3 | |
| 摂餌条件 | 絶食 | |
| 放射性核種 | ⁵⁹ Fe-SCF | |
| 比放射能 (μCi/mg) | 1 | 10 |
| 投与形態 | 溶液 | 溶液 |
| 投与方法 (投与容量: mL/kg) | 経口, 単回 (5) | 静脈内, 単回 (2.5) |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg ⁵⁹ Fe/kg)) | 7.5 (0.75) | 0.75 (0.075) |
| 定量 (対象) 物質/定量法 | 放射能/井戸型 γ スペクトロメーター | |
| 結果 | 2.6.4.4.1 ⁵⁹ Fe-SCF の組織分布の項, 参照 | |

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6 (1) 血漿蛋白結合及び血球移行性

2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行性の項，参照

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における分布

2.6.5.7 (1) 妊娠ラットにおける組織中濃度及び胎児移行性

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | |
|---|--------------------------------|
| 参照文献：薬物動態 1995; 10(6), 830-836 ラットにおける ⁵⁹ Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ⁵⁹ Fe-硫酸第一鉄の胎児移行性 | CTD Module 番号：4.2.2.3-3 |
| 動物種 | ラット (SD 系) |
| 妊娠日数／動物数 | 18 日／3～5 匹 |
| 摂餌条件 | 絶食 |
| 放射性核種 | ⁵⁹ Fe-SCF |
| 比放射能 (μCi/mg) | 1 |
| 投与形態 | 溶液 |
| 投与方法 (投与容量：mL/kg) | 経口, 単回 (5) |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg ⁵⁹ Fe/kg)) | 7.5 (0.75) |
| 定量 (対象) 物質／定量法 | 放射能／井戸型 γ スペクトロメーター |
| 結果 | 2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布の項, 参照 |

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.7 (2) 乳汁移行性

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| 参照文献：Trace Elements and Electrolytes 1996; 13(4), 167-171 Study on the incorporation of ⁵⁹ Fe-sodium ferrous citrate into the blood, milk, and each tissue of maternal and neonatal rats after dosing to lactating rats | | CTD Module 番号：4.2.2.3-4 |
| 動物種 | ラット (SD 系, 授乳期又は新生) | |
| 分娩後日数/動物数 | 10~12 日/3~5 匹 | |
| 摂餌条件 | 非絶食 | |
| 放射性核種 | ⁵⁹ Fe-SCF | |
| 比放射能 (μCi/mg) | 1 | |
| 投与形態 | 溶液 | |
| 投与方法 (投与容量：mL/kg) | 経口, 単回 (5) | |
| 投与量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg ⁵⁹ Fe/kg)) | 7.5 (0.75) | |
| 定量 (対象) 物質/定量法 | 放射能/井戸型 γ スペクトロメーター | |
| 結果 | 2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布の項, 参照 | |

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

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。

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13 (1) 尿中及び糞中排泄

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | | |
|--|----------------------------|-------------------------|
| 参照文献：薬物動態 1987; 2(1), 3-10 ラットにおける ^{59}Fe -クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ^{59}Fe -硫酸第一鉄の吸収、分布および排泄 | | CTD Module 番号：4.2.2.5-1 |
| 動物種 | ラット (SD 系) | |
| 性別, 例数 | 雄, 3 | |
| 摂餌条件 | 絶食 | |
| 放射性核種 | ^{59}Fe -SCF | |
| 比放射能 ($\mu\text{Ci}/\text{mg}$) | 1 | 10 |
| 投与形態 | 溶液 | 溶液 |
| 投与方法 (投与容量: mL/kg) | 経口, 単回 (5) | 静脈内, 単回 (2.5) |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg $^{59}\text{Fe}/\text{kg}$)) | 7.5 (0.75) | 0.75 (0.075) |
| 定量 (対象) 物質/定量法 | 放射能/井戸型 γ スペクトロメーター | |
| 結果 | 2.6.4.6.1 尿中及び糞中排泄の項, 参照 | |

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

2.6.5.14 (2) 胆汁中排泄

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

| | |
|--|-------------------------|
| 参考文献：薬物動態 1987; 2(1), 3-10 ラットにおける ⁵⁹ Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ⁵⁹ Fe-硫酸第一鉄の吸収，分布および排泄 | CTD Module 番号：4.2.2.5-1 |
| 動物種 | ラット (SD 系，胆管瘻処置) |
| 性別，例数 | 雄，3 |
| 摂餌条件 | 絶食 |
| 放射性核種 | ⁵⁹ Fe-SCF |
| 比放射能 (μCi/mg) | 1 |
| 投与形態 | 溶液 |
| 投与方法 (投与容量：mL/kg) | 経口 (5)，単回 |
| 投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg ⁵⁹ Fe/kg)) | 7.5 (0.75) |
| 定量 (対象) 物質／定量法 | 放射能／井戸型 γ スペクトロメーター |
| 結果 | 2.6.4.6.2 胆汁中排泄の項，参照 |

リオナ®錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15 (1) *In vitro* 薬物相互作用

被験物質：JTT-751

| | | |
|------|---|------------------------------------|
| 試験番号 | JT751PK003, JT751PK005 | CTD Module 番号：4.2.2.6-1, 4.2.2.6-2 |
| 試験名 | JTT-751 の人工胃液中における各種併用薬との相互作用試験 | |
| 投与方法 | <i>In vitro</i> | |
| 試験方法 | 被験物質溶液として、2 g の JTT-751 を 100 mL の人工胃液に溶解したものをを用いた。 併用薬剤は 1) JTT-751 の国内第 II 相臨床試験 (GBA2-1) で併用されたもの、2) 添付文書に鉄剤との相互作用が注意喚起されているもの、3) 相互作用による作用減弱により重大な転帰に至る可能性のあるものから選択した。 各併用薬剤を被験物質溶液に添加し、攪拌しながら 37°C で 1 時間インキュベーション後、目視で確認して沈殿形成の有無を判断した。 | |
| 結果 | 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用の項、参照 | |

リオナ[®]錠 250mg

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.16 その他の薬物動態試験

該当なし。