



サノフィ株式会社

プラケニル錠 200mg

CTD 第二部 – 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Total number of pages: 40

目 次

略号と用語の定義	7
1 まとめ	8
2 分析法	10
2.1 血液、血漿または血清中濃度	10
2.1.1 蛍光法	10
2.1.2 高速液体クロマトグラフィー（HPLC）	10
2.2 組織内濃度	11
2.2.1 蛍光法	11
2.2.2 高速液体クロマトグラフィー（HPLC）	11
2.3 放射能濃度	11
3 吸収	12
3.1 血液、血漿または血清中濃度	12
3.1.1 アルビノラット（単回静脈内及び経口投与）	12
3.1.2 アルビノ及び有色ラット（反復経口投与）	13
3.1.3 アルビノウサギ（単回及び反復経口投与）	13
3.1.4 イヌ（単回経口投与）	15
3.1.5 イヌ（単回筋肉内投与）	16
4 分布	17
4.1 組織内分布	17
4.1.1 アルビノラットにおける組織内濃度（反復経口投与）	17

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4.1.2	アルビノ及び有色ラットにおける組織内濃度（反復経口投与）	17
4.1.3	アルビノ及び有色ウサギにおける眼内分布（単回または反復経口投与）	18
4.1.4	イヌにおける組織内濃度（反復経口投与）	20
4.2	タンパク結合	21
4.3	血球移行性	22
4.4	胎盤通過性	23
5	代謝（動物種間の比較）	24
5.1	推定代謝経路	24
5.2	血液中及び血漿中代謝物	25
5.2.1	アルビノラット（反復経口投与）	25
5.2.2	アルビノウサギ	27
5.3	組織内代謝物	27
5.4	尿中代謝物	29
5.5	代謝に関与する酵素	29
5.6	CYP 阻害及び誘導	29
6	排泄	30
6.1	尿糞中排泄	30
6.2	胆汁中排泄	30
6.3	乳汁中排泄	30
7	薬物動態学的薬物相互作用	31
7.1	トランスポーターとの相互作用	31
7.1.1	Organic cation transporter 1(OCT1)との相互作用	31
8	その他の薬物動態試験	32

9	ヒドロキシクロロキンとクロロキンの類似点及び相違点	32
10	考察及び結論	34
10.1	分析法	34
10.2	薬物動態パラメータ	34
10.3	吸収.....	34
10.4	分布.....	35
10.5	代謝.....	36
10.6	排泄.....	36
10.7	薬物動態学的薬物相互作用.....	36
11	図表.....	37
	参 考 文 献.....	38

目 次

表 1 - アルビノ及び有色ラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg の用量で週 6 回、3 ヶ月間反復経口投与したときの血漿中ヒドロキシクロロキン濃度.....	13
表 2 - 雄アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩のラセミ体、R 体または S 体を遊離塩基として 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 0 から 360 分までの AUC.....	14
表 3 - イヌにヒドロキシクロロキンをニリン酸塩として 12 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中濃度.....	16
表 4 - アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg の用量で 2 週間反復経口投与し、最終投与後 24 時間におけるヒドロキシクロロキンの組織内濃度	17
表 5 - アルビノ及び有色ラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg/day の用量で週 6 回、3 ヶ月間反復経口投与したときの組織内ヒドロキシクロロキン濃度	18
表 6 - アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で 8 日間反復経口投与したときの 8 日目及び 7 日間の休薬後の眼組織内のヒドロキシクロロキン濃度及び R/S 比	19
表 7 - 有色ウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で 8 日間反復経口投与したときの 1 及び 8 日目並びに 7 日間の休薬後の眼組織内のヒドロキシクロロキン濃度及び R/S 比.....	20
表 8 - ヒドロキシクロロキン、デスエチルヒドロキシクロロキン(HCQM)、デスエチルクロロキン(CQM)、ビスデスエチルクロロキン(CQMM) のラセミ体及びエナンチオマーの血漿及び精製した血漿タンパクに対する in vitro タンパク結合	21
表 9 - 健康被験者 (7 名) 及び関節炎患者 (13 名) の血漿におけるヒドロキシクロロキンの エナンチオマー (100 ng/mL) の血漿タンパク結合.....	22
表 10 - アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を 8、16 及び 24 mg/kg/day の用量 (16 及び 24 mg/kg/day 群では、6 週目以降 8 mg/kg に減量) で反復経口投与したときの 8 週目のヒドロキシクロロキン及び代謝物の血液中濃度 (ng/mL)	25
表 11 - 雄及び雌アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を 8、16 及び 24 mg/kg/day の用量で 10 週間反復経口投与したときのヒドロキシクロロキン及び代謝物の組織内濃度 (ng/g)	28
表 12 - 数種のエナンチオマーによるラット腎刷子縁膜小胞への テトラエチルアンモニウム (TEA) 取り込みに対する阻害 (IC ₅₀)	31

目 次

図 1 - アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg の用量で 単回経口投与したときのエナンチオマーの血液中濃度推移 (○ : R 体、● : S 体)	12
図 2 - 雄アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩のラセミ体を遊離塩基として 20 mg/kg の用量で 単回経口投与したときの血液及び血漿中エナンチオマーの濃度推移	15
図 3 - イヌにヒドロキシクロロキンを遊離塩基として 5~25 mg/kg の用量で 単回筋肉内投与したときの血漿中濃度	16
図 4 - イヌにヒドロキシクロロキンを週 6 回 13 週間反復経口投与し、最終投与 5 日目の組織内濃度	20
図 5 - 種々の細胞外 pH、20°C におけるヒト赤血球のヒドロキシクロロキンの取り込みの経時的変化	22
図 6 - 哺乳類におけるヒドロキシクロロキンの推定代謝経路	24
図 7 - アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を 8、16 及び 24 mg/kg の用量 (16 及び 24 mg/kg 群では、6 週目以降 8 mg/kg に減量) で 10 週間反復経口投与したときのヒドロキシクロロキン及び代謝物の血液中濃度推移	26
図 8 - 雄アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で 反復経口投与したときの血液中及び血漿中未変化体及び代謝物の濃度推移	27

略号と用語の定義

AGP	α1-酸性糖タンパク質 (α1-acid glycoprotein)
AUC	血液/血漿/血清中濃度-時間曲線下面積 (area under blood/plasma/serum concentration-time curve)
C _{max}	最高血液/血漿/血清中濃度 (Maximum blood/plasma/serum concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
FL	蛍光 (Fluorescence)
fu	非結合形分率
HCQ	ヒドロキシクロロキン (Hydroxychloroquine)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
OCT	Organic cation transporter
PMN	多形核白血球
SD	Sprague-Dawley
TEA	テトラエチルアンモニウム
t _{max}	最高血液/血漿/血清中濃度到達時間
UV	紫外 (Ultraviolet)

1 まとめ

(1) 吸収

ヒドロキシクロロキンをラット、ウサギ及びイヌに経口投与したとき、ヒドロキシクロロキンまたはエナンチオマーの血漿あるいは血液中濃度は、投与後3時間までに t_{max} に到達したことから、ヒドロキシクロロキンの吸収は速やかであると考えられた。ラットにヒドロキシクロロキンを静脈内及び経口投与したときのヒドロキシクロロキンのエナンチオマーの AUC から求めた絶対バイオアベイラビリティは 0.72~0.79 であり、吸収は良好であった。また、吸収に立体選択性はないことが示された。アルビノと有色ラットとでヒドロキシクロロキンの血漿中濃度に、大きな違いは見られなかった。

アルビノウサギにヒドロキシクロロキンの片方のエナンチオマーを投与したとき、もう片方のエナンチオマーは血液及び血漿中に少量しか測定されなかったことから、生体内でのエナンチオマーの光学変換はほとんど生じないと考えられた。

(2) 分布

アルビノラットにおいて、ヒドロキシクロロキンが高濃度に分布した組織は、副腎、脾臓、肝臓及び肺であり、低かった組織は心臓、皮膚、筋肉であった。この分布は、ヒドロキシクロロキンの pKa が約 8 及び 10 の二酸塩基化合物であることから、イオントラッピングによりリソソーム含量の多い組織（肝臓、肺、腎臓、脾臓、白血球及びマクロファージなど）では貯留しやすく、リソソーム含量の低い組織（心臓、筋肉、脂肪、脳など）では貯留しにくいためと考えられた。またヒドロキシクロロキンは、単位重量当たりの血流が少ない組織への分布は少なかった。ラットにおける組織内分布において、雄よりも雌ラットの方がヒドロキシクロロキンの組織内濃度が高かった。

アルビノウサギにヒドロキシクロロキンを反復経口投与したとき、角膜、強膜、虹彩、網膜/脈絡膜及び結膜内のヒドロキシクロロキン濃度は高く、水晶体、硝子体液及び房水では低かった。7日間の休薬期間を置いたとき、濃度が高かった4組織（角膜、強膜、虹彩、網膜/脈絡膜）の濃度は平均で74%低下したことから、これらの組織におけるヒドロキシクロロキンの蓄積は可逆的であることが示唆された。一方、有色ウサギに8回反復投与したとき、初回と比べて角膜、強膜、虹彩及び網膜/脈絡膜におけるヒドロキシクロロキン濃度は高濃度となり（虹彩では35倍）、結膜にも高濃度のヒドロキシクロロキンが認められた。

ヒドロキシクロロキンのヒト血漿に対するタンパク結合率は約52%であった。また、ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーのヒト血漿に対するタンパク結合率は、R体よりもS体の方が高く立体選択性が見られた。 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質 (AGP) 及びアルブミンに対する結合にも立体選択性が見られ、アルブミンではS体が、AGPではR体が高かった。

ヒドロキシクロロキンのヒト赤血球への取り込みはpH依存的であり、pHの上昇に伴ってヒドロキシクロロキンの赤血球内濃度は上昇した。健康被験者の血液を用いた *in vitro* 試験では、ヒドロキシ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

クロロキンは白血球に多く取り込まれた。ヒドロキシクロロキン濃度は多形核白血球で最も高く、リンパ球及び単球における取り込みも多かった。

(3) 代謝

ヒドロキシクロロキンはN-脱エチル化又はN-脱ヒドロキシエチル化により、デスエチルヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキンに代謝され、これらはさらにビスデスエチルクロロキンに代謝された。ラットにおけるヒドロキシクロロキンの腎外クリアランスは約70%であった。ラットとウサギにヒドロキシクロロキンを反復経口投与したとき、ラットではデスエチルヒドロキシクロロキンと未変化体の血液中濃度が高く、ウサギでは未変化体濃度のみが高かった。

(4) 排泄

アルビノラットにヒドロキシクロロキンを単回静脈内投与したとき、108時間までに尿中に排泄されたR体及びS体の累積排泄率は投与量のそれぞれ28.8%及び34.3%であり、尿中排泄速度から推定された両エナンチオマーの半減期はそれぞれ30.2及び27.7時間と算出された。またラットに経口投与したとき、26時間の糞中排泄は消化管内容物を含めると約20~30%と類推された。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

ヒドロキシクロロキンは、OCT1を阻害したことから、OCT1の基質となる薬物との相互作用の可能性が示唆された。

2 分析法

2.1 血液、血漿または血清中濃度

2.1.1 蛍光法

初期の非臨床試験で使用された McChesney ら(1)の分析法では、アルカリ条件下、ジクロロエタンで液-液抽出した後、溶媒を洗浄した。溶媒に酸を加えて水層に移した後、pH を 9.5 に調整してシステム試薬を添加し蛍光を測定した。定量下限は不明である。ヒドロキシクロロキンの回収率は 99.5% であった。蛍光法では代謝物を含んだ測定結果となるため、濃度測定値は代謝物の影響を受けるが、McChesney ら(2)はヒドロキシクロロキンの代謝物であるデスエチルクロロキンの濃度測定値への影響(回収率)は 46% であるとしている。

2.1.2 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

高速液体クロマトグラフィー紫外検出器 (HPLC-UV) によるヒドロキシクロロキンのエナンチオマーの分析法が開発された (3)(4)。この方法では、血漿をアルカリ性条件下、ヘキサン/ジエチルエーテルあるいはジエチルエーテルで抽出し、シアノカラムでヒドロキシクロロキン及び代謝物を分離した。更に溶離液を分取して α 1-酸性糖タンパク質 (AGP) をエナンチオマーの選択的キラル固定相とした光学分割カラム (Chiral-AGP) を用いてエナンチオマーを分離した。紫外検出器の波長は 320 nm を用いた。検出下限はヒドロキシクロロキン及び代謝物のいずれも 5 又は 10 ng/mL であった (以下、HPLC-UV キラルカラム法)。

また Brocks ら(5)は、血漿、血清、血液または尿中のヒドロキシクロロキンのエナンチオマーを測定するため、アルカリ性条件下ヘキサン/ジエチルエーテルで抽出した後、(+)-di-O-acetyl-L-tartaric acid で誘導化し、逆相系 C8 カラムを用いてジアステレオマーを分離測定した。紫外検出器の波長は 343 nm を用いた。定量下限は 12.5 ng/mL であった (以下、HPLC-UV 誘導化法)。

ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーは(-)-R 体及び(+)-S 体である(6)が、原著の記載にかかわらず、本項ではそれぞれ R 体及び S 体に記載を統一した。

McLachlan ら(7)は高速液体クロマトグラフィー蛍光検出器 (HPLC-FL) を用いて、ヒドロキシクロロキン及び代謝物のラセミ体及びエナンチオマーを測定した。ラセミ体は分離用カラムとしてポリスチレン-ジビニルベンゼンを使用した逆相系カラム (PRP-1) を、エナンチオマーはシリカを基材とし、AGP をジエチルアミノエチルで結合させた光学分割カラム (Enantiopac) を使用した。抽出は Tett ら(8)の方法に従って血漿または血液に内標準物質を添加し、アルカリ性条件下ジエチルエーテルで抽出した。その後ラセミ体では PRP-1 を、エナンチオマーでは Enantiopac を接続した HPLC-FL に注入し、ヒドロキシクロロキン及び代謝物を分析した。いずれも励起波長 337 nm、蛍光波長 405 nm で検出し

2.6.4 薬物動態試験の概要文 Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

た。定量下限は不明である。また、Wei ら(9)も同様に血液に血液溶解液を添加し、アルカリ条件下、酢酸エチル/2-プロパノールで抽出した後、シアノカラムを接続した HPLC-FL に注入しヒドロキシクロロキン及び代謝物を分析した。さらに溶離液を分取し Chiral-AGP を用いてエナンチオマーを分離して測定した。この方法での定量下限は、2 ng/mL であった（以下、HPLC-FL キラルカラム法）。

2.2 組織内濃度

2.2.1 蛍光法

ヒドロキシクロロキンの組織内濃度は、Brodie ら(10)による蛍光法を基に測定した。McChesney ら(2)(11)は組織を 0.1 N 塩酸でホモジナイズし、水酸化ナトリウムを添加して pH を 10~11（または 11~12）とし、ジクロロエタン：イソアミルアルコール=90：10 で抽出した後、0.1N 塩酸を加えた。紫外線を照射した後 pH を 9~10 とし、蛍光波長 400 nm での蛍光強度を測定した。この測定法でのヒドロキシクロロキンの回収率は 85% であった。またデスエチルヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキンの回収率は 22% 及び 46% であり、ビスデスエチルクロロキンは抽出されなかった。

2.2.2 高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

Wei ら(12)は、ヒドロキシクロロキン及び代謝物並びにそれらのエナンチオマーの組織内濃度を測定するため、組織を 10% 硫酸でホモジナイズ後、酢酸エチル/2-プロパノール=9/1 で抽出し、HPLC-FL 法による血液中濃度測定法(9)と同様にラセミ体及びエナンチオマーを測定した。

2.3 放射能濃度

ヒドロキシクロロキンに関して、放射性標識体を用いた非臨床薬物動態試験に関する報告はなかった。

3 吸収

3.1 血液、血漿または血清中濃度

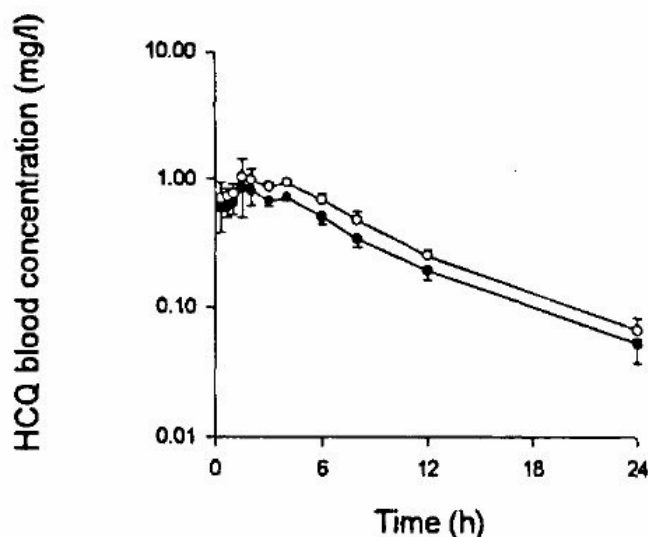
3.1.1 アルビノラット（単回静脈内及び経口投与）

Emami ら(6)は、雄アルビノ（Sprague-Dawely : SD）ラットを用いてヒドロキシクロロキン硫酸塩を静脈内投与または経口投与したときの血液中の薬物動態を検討している。エナンチオマー濃度の測定は、HPLC-UV キラルカラム法により実施した。

ラットにヒドロキシクロロキンを静脈内投与したとき、血液からのヒドロキシクロロキンの消失は立体選択性があり、S体のクリアランスはR体よりも高かった。また、S体の腎クリアランスもR体より高く、S体の腎外クリアランスはR体より高い傾向がみられた。一方、血液からのエナンチオマーの消失半減期に大きな違いはみられなかった（R体及びS体でそれぞれ 6.9 ± 1.3 及び 7.5 ± 2.2 時間）。

ラットにヒドロキシクロロキンを経口投与したときのエナンチオマーの血液中濃度推移を図1に示す。

図1-アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として40 mg/kgの用量で単回経口投与したときのエナンチオマーの血液中濃度推移（○：R体、●：S体）



参考文献6 Fig. 1 を改変

経口投与したとき、両エナンチオマーの t_{max} に違いはなかった（R体及びS体でそれぞれ 2.63 ± 1.1 及び 2.00 ± 0.71 時間）が、 C_{max} はわずかだが有意な差がみられた（R体及びS体でそれぞれ 1.13 ± 0.37

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

及び 0.94 ± 0.32 mg/L)。ヒドロキシクロロキンの絶対バイオアベイラビリティには、立体選択性はなかった (R 体及び S 体でそれぞれ 0.79 及び 0.72)。なお、ヒドロキシクロロキンの両エナンチオマーの薬理活性について抗マラリア原虫作用で調べられており、S 体及び R 体の薬効に差がないことが報告されている ([Module 2.6.2.3.1.2] 参照)。

3.1.2 アルビノ及び有色ラット (反復経口投与)

McChesney ら(2)は、雄及び雌アルビノ及び有色ラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg/day の用量で週 6 回、3 ヶ月間経口投与し、血漿中及び組織内ヒドロキシクロロキン濃度を測定している。

ヒドロキシクロロキンの血漿中濃度を表 1 に示す。アルビノでは投与後 1 ヶ月と比べ、投与後 2 及び 3 ヶ月で血漿中ヒドロキシクロロキン濃度は上昇したが、投与後 2 ヶ月と 3 ヶ月では、大きな違いは見られなかった。また、アルビノと有色ラットとでヒドロキシクロロキンの血漿中濃度に大きな違いは見られなかった。3 ヶ月投与後、休薬を行うと、アルビノ、有色ラットとも、9 日目で血漿中濃度は大きく減少した。

表 1 - アルビノ及び有色ラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg の用量で週 6 回、3 ヶ月間反復経口投与したときの血漿中ヒドロキシクロロキン濃度

例数	投与回数 (投与期間)	最終投与後 採血日	アルビノ	有色
6	27 (1 ヶ月)	1	0.26 ± 0.02	0.29 ± 0.02
4	52 (2 ヶ月)	1	0.40 ± 0.04	0.39 ± 0.04
4	79 (3 ヶ月)	1	0.43 ± 0.09	0.23 ± 0.05
4	79 (3 ヶ月)	9	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0
4	79 (3 ヶ月)	16	0.02 ± 0	0.03 ± 0.01

平均±標準誤差 (mg/L)
参考文献2 Table 2 を改変

3.1.3 アルビノウサギ (単回及び反復経口投与)

Ducharme ら(13)は、雄アルビノ (New Zealand White) ウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩あるいはエナンチオマーを遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で、単回、6 日間、8 日間または 15 日間反復経口投与し、HPLC-UV キラルカラム法により血漿及び血液中のヒドロキシクロロキン及び代謝物のラセミ体あるいはエナンチオマー濃度を測定している。

ヒドロキシクロロキンのラセミ体を単回経口投与したとき、ヒドロキシクロロキンのラセミ体の血液中濃度は血漿中濃度よりも 4~6 倍高かった。また投与後 360 分までの血液中 AUC は、血漿中 AUC より約 4 倍高かった (表 2)。血液中及び血漿中のヒドロキシクロロキンのエナンチオマー濃度推移を図 2 に示す。血漿中濃度は S 体が高く、S 体は約 60%、R 体は約 40% を占め、 C_{max} はそれぞれ 140

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

及び 104 ng/mL であった。t_{max} は投与後 15 分であった 1 例を除くと、投与後 60 から 90 分の範囲にあった。一方血液中濃度では R 体が高く、C_{max} は R 体及び S 体でそれぞれ 415 及び 264 ng/mL であった。t_{max} は投与後 60 及び 120 分であった。

ヒドロキシクロロキンの各エナンチオマーを単回または反復経口投与した。S 体を投与したときの R 体の血液中及び血漿中 AUC は、ラセミ体の AUC₀₋₃₆₀ のそれぞれ約 5~7% 及び約 10% に相当した。一方、R 体を投与したとき、S 体の AUC は、血液中ではラセミ体として測定した AUC₀₋₃₆₀ の約 6% に相当した (表 2)。このことから、ヒドロキシクロロキンの生体内における光学変換はほとんどないものと推察された。

表 2 - 雄アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩のラセミ体、R 体または S 体を遊離塩基として 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 0 から 360 分までの AUC

	Whole blood			Plasma		
	Tot. HCQ	(-)-(R)-HCQ	(+)-(S)-HCQ	Tot. HCQ	(-)-(R)-HCQ	(+)-(S)-HCQ
<i>rac</i> -HCQ						
N	8	6	6	9	7	7
Mean	205 100	123 137	80 089	53 840	22 363	30 912
S.D.	36 980	24 177	21 387	13 583	7156	8792
p ^a				<0.001	0.001	<0.001
p ^b			0.001			<0.001
(-)-(R)-HCQ	129 270	117 060	12 240	49 800	NA ^d	NA
	170 550	167 850	2700	31 080		
Mean ^c	149 910	142 455	7470	40 440		
SD	29 189	35 914	6746	13 237		
(+)-(S)-HCQ	128 820	6840	106 380	68 370	7179	60 644
	168 060	11 160	156 960	67 980	6798	61 182
Mean ^c	148 440	9000	131 670	68 175	6989	60 913
SD	27 747	3055	35 765	276	269	380

^aUnpaired Student's *t* test between whole blood and plasma data.

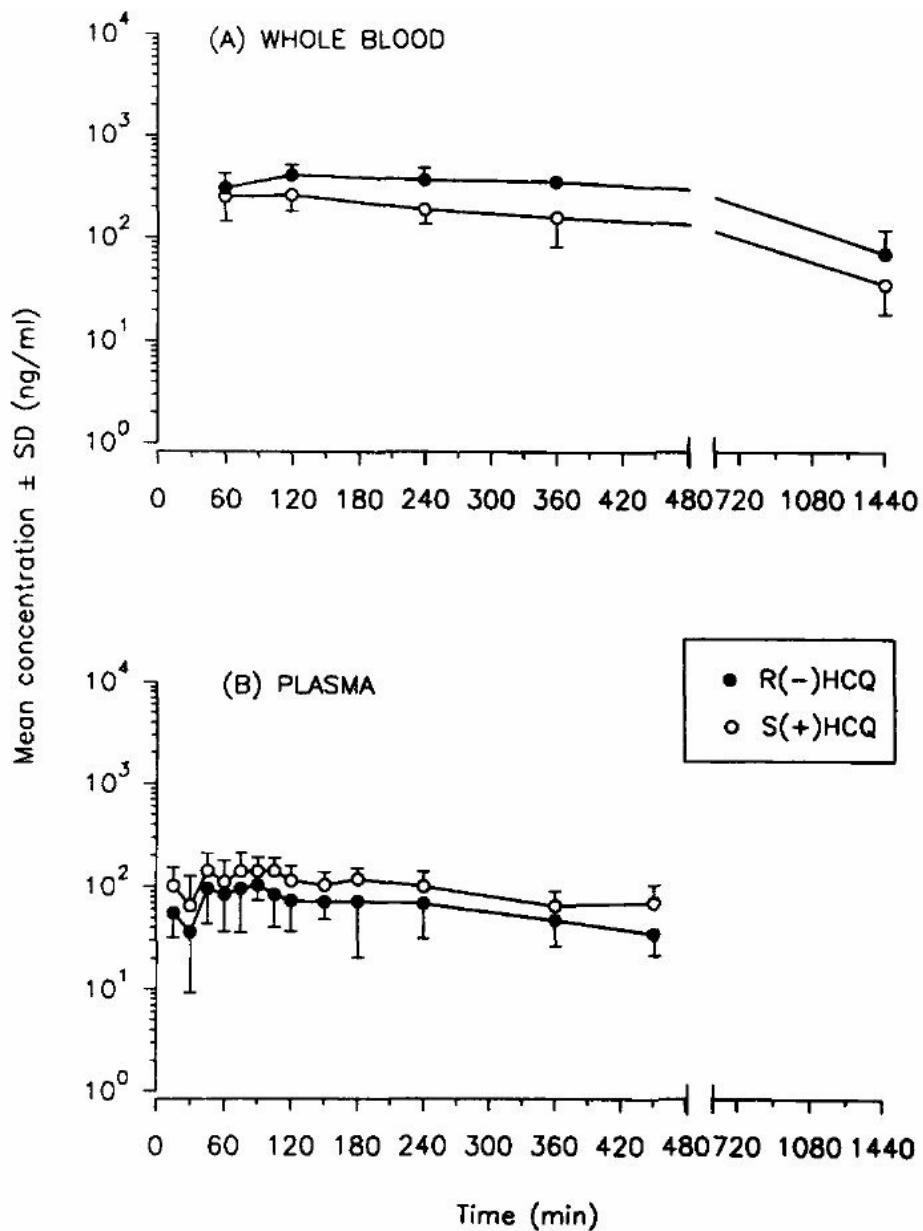
^bPaired Student's *t* test between (-)-(R)-HCQ and (+)-(S)-HCQ data.

^cThe sample size is too small to assess a statistical significance.

^dNA, not available.

参考文献13 Table1 から引用

図 2 -雄アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩のラセミ体を遊離塩基として
20 mg/kgの用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中エナンチオマーの濃度推移



参考文献13 Fig. 1 から引用

3.1.4 イヌ（単回経口投与）

McChesneyら(14)は、イヌにヒドロキシクロロキンニリン酸塩を12 mg/kgの用量で単回経口投与し、蛍光法により血漿中濃度を測定している。血漿中ヒドロキシクロロキン濃度を表3に示す。なお本測定法では代謝物を分離できないため、得られた測定値は未変化体及び代謝物を含んだ値であると考察している。

表 3 - イヌにヒドロキシクロロキンをニリン酸塩として 12 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中濃度

採血時間	血漿中濃度 (ng/mL)	
	平均	範囲
1	265	200~330
3	290	160~540
6	101	50~150

n=4

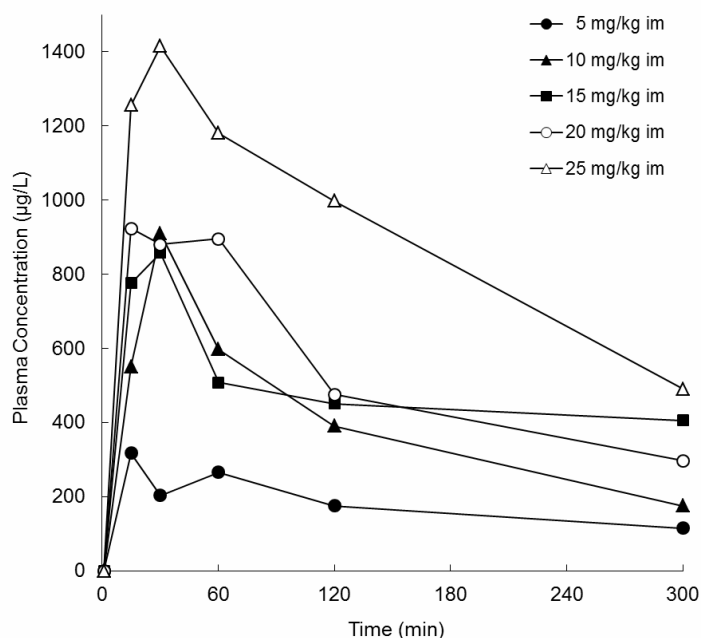
参考文献14 Table1 を改変

3.1.5 イヌ（単回筋肉内投与）

McChesney ら(14)は、イヌにヒドロキシクロロキンニリン酸塩を遊離塩基として、それぞれ 5、10、15、20 及び 25 mg/kg の用量で単回筋肉内投与し、血漿中濃度を蛍光法により測定している。

中間用量（10、15 及び 20 mg/kg）における血漿中ヒドロキシクロロキン濃度は類似した濃度で推移したが、最低用量（5 mg/kg）では最も低い濃度で推移し、最高用量（25 mg/kg）では最も高い濃度で推移した（図 3）。

図 3 - イヌにヒドロキシクロロキンを遊離塩基として 5~25 mg/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中濃度



参考文献14 Fig.1 を改変

4 分布

4.1 組織内分布

4.1.1 アルビノラットにおける組織内濃度（反復経口投与）

Grundmann ら(15)は、雄及び雌アルビノ（Wistar）ラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg の用量で 2 週間反復経口投与したときの組織内濃度を検討している。組織内濃度の測定は UV 法により実施した。

ヒドロキシクロロキンの組織内濃度は雌雄とも副腎で最も高く、脾臓、肝臓及び肺で高かった。雄ラットでは心臓、皮膚、腓腹筋の濃度は低く、血漿が最も低かった。雌ラットでは雄ラットより全般にやや高く、腓腹筋、皮膚、副腎及びヒラメ筋では有意であった（表 4）。

表 4 - アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg の用量で 2 週間反復経口投与し、最終投与後 24 時間におけるヒドロキシクロロキンの組織内濃度

	組織内濃度	
	雄	雌
血漿	4.8 ± 1.1	5.0 ± 1.4
腓腹筋	17.9 ± 2.3	33.6 ± 4.3
皮膚	27.9 ± 0.9	228.9 ± 32.1
副腎	348.7 ± 42.5	972.3 ± 218.4
ヒラメ筋	43.6 ± 6.5	182.8 ± 29.5
心臓	20.1 ± 4.1	26.1 ± 6.1
肺	81.4 ± 16.8	92.5 ± 15.4
脾臓	84.7 ± 24.4	135.1 ± 20.5
腎臓	43.5 ± 4.3	50.5 ± 6.5
肝臓	82.8 ± 7.5	90.9 ± 10.0

平均 ± 標準誤差 (µg/g) 、n=4
参考文献 15 Table 2 を改変

4.1.2 アルビノ及び有色ラットにおける組織内濃度（反復経口投与）

McChesney ら(2)は、雄及び雌のアルビノ及び有色ラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 40 mg/kg/day の用量で週 6 回、3 ヶ月間強制経口投与し、血漿中及び組織内ヒドロキシクロロキン濃度を測定している。

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

アルビノラットの組織内濃度は最初の1ヵ月で急速に上昇し、1ヵ月及び3ヵ月の間で、組織内濃度は平均で113%上昇した。反復投与により組織内濃度は、血漿、筋肉、眼、心臓、腎臓、肝臓、肺及び脾臓の順に上昇した。投与を中止したとき組織内濃度は急速に低下し、最終投与15日目における低下率は、眼の77%から肺及び脾臓の96%の範囲であった。これらのデータからヒドロキシクロロキンの平均の組織内半減期は5日と推定された。

有色ラットでは、1ヵ月及び3ヵ月の間での組織内濃度の上昇は平均で約60%であった。投与を中止したとき、最終投与15日目における低下率は眼の32%から肝臓の94%の範囲であった。眼以外の組織におけるヒドロキシクロロキンの平均の組織内半減期は6日であったが、眼では29日と推定された(表5)。

表5 - アルビノ及び有色ラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として40 mg/kg/dayの用量で週6回、3ヵ月間反復経口投与したときの組織内ヒドロキシクロロキン濃度

Num-ber of rats	Num-ber of doses	Days off drug ^b	Tissue concentrations (mg/kg) ^a								Total ^c
			Plasma	Muscle	Eye	Heart	Kidney	Liver	Lung	Spleen	
Albino rats											
6	27	1	0.26 ± 0.02	4.1 ± 0.8	8.7 ± 1.2	14.3 ± 1.1	22.2 ± 2.0	34.4 ± 2.3	59.3 ± 17.0	43.5 ± 5.1	4.0 ± 0.2
4	52	1	0.40 ± 0.04	6.2 ± 0.5	15.2 ± 0.8	22.4 ± 4.3	35.3 ± 4.3	57.0 ± 5.4	77.9 ± 5.8	92.3 ± 8.3	6.1 ± 0.6
4	79	1	0.43 ± 0.09	7.7 ± 1.0	14.8 ± 1.6	27.1 ± 3.5	53.8 ± 6.3	67.3 ± 12.0	87.6 ± 9.7	154 ± 19.7	6.8 ± 0.8
4	79	9	0.04 ± 0.02	2.2 ± 0.2	6.3 ± 0.5	8.8 ± 2.3	6.0 ± 1.0	6.8 ± 1.9	16.0 ± 3.3	9.0 ± 1.3	1.4 ± 0.1
4	79	16	0.02 ± 0	1.1 ± 0.1	3.4 ± 0.1	4.5 ± 0.4	3.3 ± 0.8	4.3 ± 0.7	8.3 ± 1.3	6.3 ± 1.1	0.7 ± 0.1
Hooded rats											
6	27	1	0.29 ± 0.02	5.9 ± 0.6	328 ± 25	20.4 ± 2.3	27.6 ± 3.2	45.9 ± 4.1	59.7 ± 4.8	58.9 ± 10.8	5.6 ± 0.3
4	52	1	0.39 ± 0.04	6.3 ± 0.4	512 ± 37	25.6 ± 1.1	42.4 ± 6.0	56.3 ± 7.4	85.7 ± 7.4	119 ± 18	6.2 ± 0.2
4	79	1	0.23 ± 0.05	7.1 ± 0.5	677 ± 84	28.7 ± 7.5	44.5 ± 4.4	59.4 ± 10.8	76.2 ± 10.9	130 ± 34	7.0 ± 0.7
4	79	9	0.03 ± 0	1.9 ± 0.2	490 ± 26	9.1 ± 1.1	6.0 ± 1.1	8.2 ± 1.6	23.5 ± 8.2	36.3 ± 9.5	1.8 ± 0.2
4	79	16	0.03 ± 0.01	1.1 ± 0.4	460 ± 48	4.1 ± 1.2	3.3 ± 0.9	3.8 ± 1.2	6.7 ± 0.9	11.1 ± 4.2	1.2 ± 0.3

^a Mean ± standard error, based on wet weight of tissue.

^b At sacrifice.

^c In the tissues analyzed, calculated on body weight. Muscle is assumed to be 45.5% of body weight. In cases in which only one eye was analyzed, the other eye was assumed to contain an equal amount.

参考文献2 Table 2 から引用

4.1.3 アルビノ及び有色ウサギにおける眼内分布 (単回または反復経口投与)

Wainerら(4)は、アルビノ (New Zealand white) 及び有色 (雑種) ウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として20 mg/kgの用量で1日1回、1、6または8回経口投与したときの眼組織内のヒドロキシクロロキン及び代謝物のエナンチオマー濃度を測定している。

アルビノウサギでは、8回目投与後、角膜、強膜、虹彩、網膜/脈絡膜及び結膜においてヒドロキシクロロキン濃度は高く、水晶体、硝子体液及び房水では低かった。血漿中ヒドロキシクロロキン濃度は最も低かった。8回目の投与後7日間の休薬期間を置いたとき、濃度が高かった4組織 (角膜、強膜、虹彩、網膜/脈絡膜) の濃度は、平均で74%低下したことから、これらの組織におけるヒドロキシクロロキンの蓄積は可逆的であることが示唆された(表6)。

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

表 6 - アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で 8 日間反復経口投与したときの 8 日目及び 7 日間の休薬後の眼組織内のヒドロキシクロロキン濃度及び R/S 比

Tissue	8 Days	8 Days + washout
Cornea	6361 ± 4416 (54/46 ± 1)	1364 ± 1177 (43/57 ± 6)
Sclera	3028 ± 462 (59/41 ± 1)	593 ± 64 (55/45 ± 3)
Iris	8362 ± 4244 (65/35 ± 4)	2239 ± 335 (48/52 ± 8)
Retina/choroid	5225 ± 630 (65/35 ± 1)	884 ± 95 (57/43 ± 3)
Conjunctiva	1204 ± 311 (57/43 ± 4)	977 ± 178 (51/49)
Lens	374 ± 10 (52/48 ± 4)	135 ± 39 (47/53 ± 4)
Vitreous humor	174 ± 60 (53/47) ^b	179 ± 108 (48/52 ± 6)
Aqueous humor	241 ^b (53/47) ^b	421 ± 330 (54/46 ± 11)
Whole blood	472 ± 178 (73/27 ± 8)	95 ± 14 nd ^a
Plasma	167 ^b nd ^c	13 ^b nd ^c

^aConcentrations presented as mean ng (HCQ)/ml or ng (HCQ)/g tissue ± SD and average (R/S) ratios ± SD are also presented.

^bData derived from only one rabbit.

^cnd, not determined beyond limit of detection.

参考文献4 Table 1 から引用

一方、有色ウサギでに 8 回目反復投与したとき、初回と比べて角膜、強膜、虹彩及び網膜/脈絡膜におけるヒドロキシクロロキン濃度は高濃度となり（虹彩では 35 倍）、結膜にも高濃度のヒドロキシクロロキンが認められた。血漿中ヒドロキシクロロキン濃度も 8 回目の投与で上昇したが、角膜の 1/2~虹彩の 1/500 の濃度であった。アルビノウサギとは異なり 7 日間の休薬期間したとき、全血中濃度は定量下限以下に低下したが、角膜及び結膜ではあまり変化がなく、強膜及び虹彩では約 2 倍、網膜/脈絡膜では 78% 上昇した（表 7）。

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

表 7 - 有色ウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で 8 日間反復経口投与したときの 1 及び 8 日目並びに 7 日間の休薬後の眼組織内のヒドロキシクロロキン濃度及び R/S 比

Tissue	1 Day	8 Days	8 Days + washout
Cornea	179 ± 200 (53/47 ± 1)	644 ± 716 (62/38 ± 8)	436 ± 91 (63/37)
Sclera	190 ± 209 (55/45 ± 1)	2960 ± 1905 (59/41 ± 8)	6735 ± 1578 (60/40 ± 4)
Iris	4339 ± 916 (49/51)	154,029 ± 135,554 (51/49 ± 4)	314,154 ± 386,326 (49/51 ± 2)
Retina/choroid	3850 ± 322 (53/47 ± 1)	51,911 ± 33161 (53/47 ± 2)	92,191 ± 17501 (52/48 ± 4)
Conjunctiva	186 ± 4 55 ± 2	1678 ± 1274 (59/41 ± 11)	1489 ± 21 (62/38 ± 6)
Lens	nd ^b	57 ± 42 (59/41)	177 (48/52 ± 8)
Vitreous humor	58 ± 33 66 ± 2	649 ± 419 (54/46 ± 6)	3322 ± 1191 (56/44 ± 2)
Aqueous humor	nd ^b	131 ± 91 (51/49)	121 ± 41 nd ^b
Whole blood	466 ± 24 (66/34)	1028 ± 557 (65/35 ± 4)	nd ^b nd ^b
Plasma	57 ± 10 (42/58 ± 11)	305 ± 403 (54/46 ± 26)	nd ^b

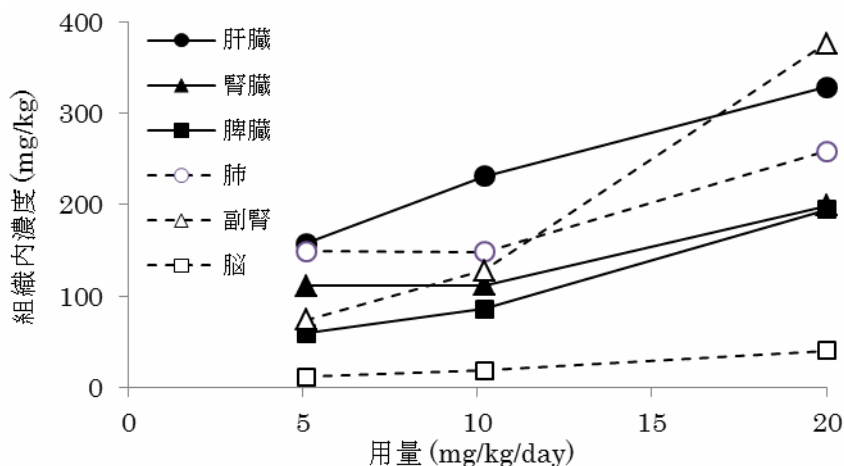
^aConcentration presented as mean ng (HCQ)/g tissue ± SD and average (R/S) ratios ± SD are also presented.
^bnd, not determined.

参考文献4 Table 3 から引用

4.1.4 イヌにおける組織内濃度（反復経口投与）

McChesney ら(14)は、イヌにヒドロキシクロロキンニリン酸塩を遊離塩基として 5.1、10.2 及び 20.3 mg/kg/day の用量で、カプセルを用いて週 6 日、13 週間反復経口投与したときの血漿中及び組織内濃度を測定している。

図 4 - イヌにヒドロキシクロロキンを週 6 回 13 週間反復経口投与し、最終投与 5 日目の組織内濃度



参考文献14 Table 2 を改変 (n=2)

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

組織内及び血漿中ヒドロキシクロロキン濃度はおおむね用量に伴って上昇した。組織内濃度は、肝臓で最も高く、次いで、肺>副腎>腎臓>脾臓>脳の順であった（図4）。

4.2 タンパク結合

McLachlan ら (16)は、健康被験者から採取した血漿、血清アルブミン及び AGP にヒドロキシクロロキン (50~1000 ng/mL) 及びその代謝物 (25~100 ng/mL) を添加し、平衡透析法によりラセミ体あるいはエナンチオマーのタンパク結合を検討している。ヒドロキシクロロキン及びその代謝物のラセミ体あるいはエナンチオマーの濃度測定は、HPLC-FL キラルカラム法により測定した。

プールしたヒト血漿に対するヒドロキシクロロキンのタンパク結合率は 52% であった。ヒト血漿におけるタンパク結合率の S/R 比は 1.73 と S 体の結合率が高く、ヒト血清アルブミンでも同様の結果であった (S/R 比 : 1.77)。一方 AGP では R 体の結合率の方が S 体よりも高かった。ヒドロキシクロロキンの 3 種類の代謝物のタンパク結合率は、ヒドロキシクロロキンと同程度か低かった (表 8)。

表 8 - ヒドロキシクロロキン、デスエチルヒドロキシクロロキン (HCQM)、デスエチルクロロキン (CQM)、ビスデスエチルクロロキン (CQMM) のラセミ体及びエナンチオマーの血漿及び精製した血漿タンパクに対する in vitro タンパク結合

Compound	n ^a	Percentage bound in vitro (mean ± SD)			t-test ^b
		Racemic	R	S	
Pooled healthy plasma					
HCQ	9	52 (7)	37 (8)	64 (8)	P < 0.0001
HCQM	10	49 (9)			
	5		37 (12)	56 (9)	P = 0.008
CQM	10	55 (4)			
	5		42 (6)	65 (5)	P = 0.009
CQMM	8	52 (6)			
	5		30 (10)	60 (10)	P = 0.014
40 g/l human serum albumin solution					
HCQ	10	40 (5)			
	9		29 (6)	50 (5)	P < 0.0001
HCQM	7	45 (5)			
CQM	4	23 (5)			
CQMM	4	28 (9)			
0.7 g/l α ₁ -acid glycoprotein solution					
HCQ	9	34 (6)	41 (6)	29 (8)	P < 0.0001
HCQM	3	33 (5)			
CQM	3	34 (3)			

^a The number of determinations

^b P value determined using a Student's paired t-test comparing mean binding of (R)- versus (S)-enantiomers

^c Empty cells in table not determined

参考文献16 Table 1 から引用

Brocks ら(17)は、健康被験者及び関節炎患者から得られた血漿（乏血小板血漿）にヒドロキシクロロキンを添加し、平衡透析法により各エナンチオマーの非結合形分率 (fu) を測定している。また血

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

漿中のアルブミン及びAGP濃度も併せて測定した。健康被験者における平均のfuは、R及びS体でそれぞれ65.9%及び47.3%であり、関節炎患者のfuよりもそれぞれ18.7%及び14.5%高かった。関節炎患者においてAGPの平均濃度は80.6%高かったが、アルブミンでは両群の被験者で差はなかった(表9)。両エナンチオマーのfuとAGP濃度との間に負の相関が見られたが、ヒドロキシクロロキンのfuとアルブミン濃度との間に相関は見られなかった。

表9 - 健康被験者(7名)及び関節炎患者(13名)の血漿におけるヒドロキシクロロキンのエナンチオマー(100 ng/mL)の血漿タンパク結合

Subjects	% Unbound		R:S Ratio	Albumin, g/L	α_1 -Acid Glycoprotein, g/L
	R-HCQ	S-HCQ			
Healthy	65.9 ± 4.78	47.3 ± 4.84*	1.40 ± 0.0614	45.2 ± 4.35	0.72 ± 0.20
Arthritic	55.5 ± 7.71†	41.3 ± 6.16*†	1.36 ± 0.195	42.9 ± 4.49	1.30 ± 0.23†

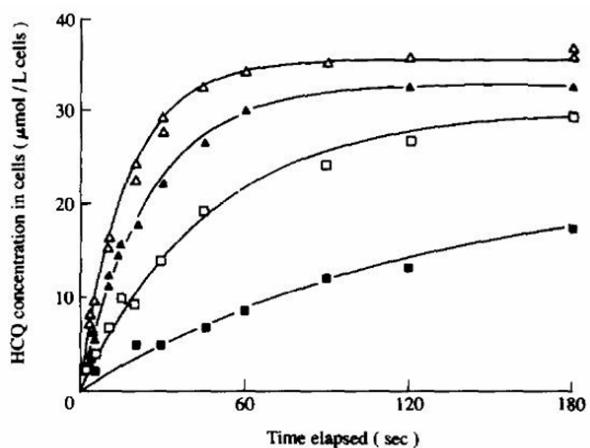
* Significantly different from corresponding R enantiomer (Student's paired t-test).
† Significantly different from healthy subjects (Student's unpaired t-test).

参考文献17 Table III から引用

4.3 血球移行性

Ferrariら(18)は、ヒト赤血球を用いてヒドロキシクロロキンの赤血球膜に対する透過性を検討している。ヒドロキシクロロキン濃度はHPLC-FLキラルカラム法により測定した。ヒドロキシクロロキンのヒト赤血球への取り込みはpH依存的であり、pHの上昇に伴ってヒドロキシクロロキンの赤血球内濃度は上昇した(図5)。

図5 - 種々の細胞外pH、20°Cにおけるヒト赤血球のヒドロキシクロロキンの取り込みの経時的変化



■ : pH 7.17、□ : pH 7.41、▲ : pH 7.63、△ : pH 7.70

参考文献18から引用

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

Brocks ら(17)は、健康成人から採取した血液から単離した細胞または血液に *in vitro* でヒドロキシクロロキンを添加し、ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーの血液細胞への取り込みを調べている。また、ヒドロキシクロロキンを1日 200 mg (n=4) または 400 mg (n=3) の用量で少なくとも6ヵ月間服用した患者の血液を用いて、*in vivo* での血球への取り込みを検討している。ヒドロキシクロロキンのエナンチオマー濃度は HPLC-UV 誘導化法により測定した。

健康被験者の血液を用いた *in vitro* での検討では、ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーは白血球に多く取り込まれた。ヒドロキシクロロキン濃度は多形核白血球 (PMN) 細胞で最も高く、リンパ球及び単球における取り込みも多かった。R/S 比はいずれの細胞においてもほぼ1であった。

一方、患者での *in vivo* の PMN 細胞中のヒドロキシクロロキン濃度は検出されなかった。この理由として、*in vivo* ではヒドロキシクロロキンの血漿中濃度が低いこと及び PMN の寿命が短いことから、他の細胞の存在下では、PMN へのヒドロキシクロロキンの取り込みが制限されたと考えられた。

4.4 胎盤通過性

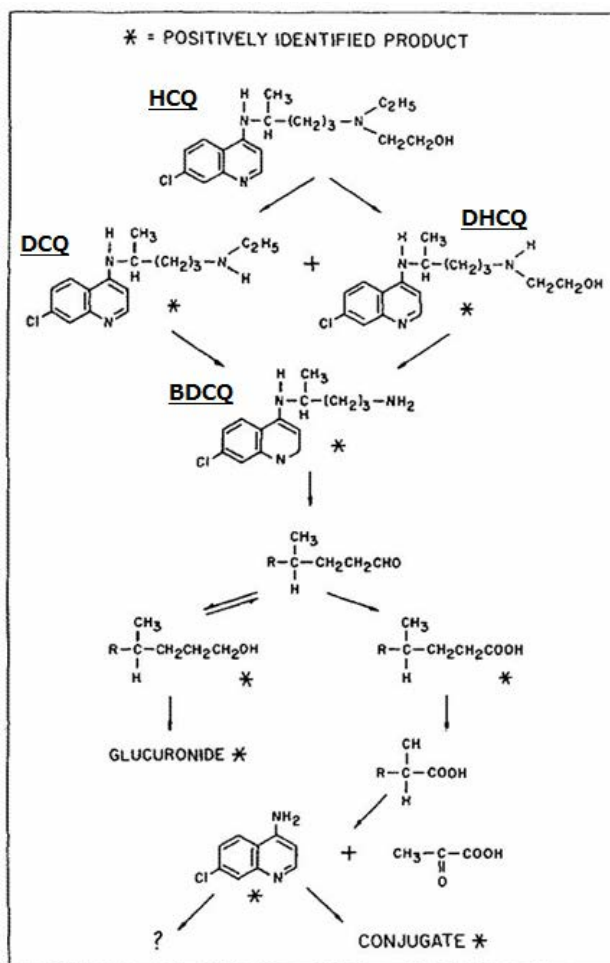
ヒドロキシクロロキンに関して、非臨床試験で胎盤通過性を検討した報告はない。

5 代謝（動物種間の比較）

5.1 推定代謝経路

ヒドロキシクロロキンの推定代謝経路を図6に示す(19)。ヒドロキシクロロキンは、N-脱エチル化によりデスエチルヒドロキシクロロキン（DHCQ）及びN-脱ヒドロキシエチル化によりデスエチルクロロキン（DCQ）に代謝される。さらにこれらの代謝物はビスデスエチルクロロキン（BDCQ）に代謝される。次に酸化的脱アミノ化によって一過性の推定代謝物である4'-アルデヒドが生成され、これはさらに、4'-アルコールまたは4'-カルボン酸に代謝される。4'-カルボン酸はβ酸化によって、2'-カルボン酸を経て、最終的にアミノキノリン及びピルビン酸に代謝されると推定される。

図6 - 哺乳類におけるヒドロキシクロロキンの推定代謝経路



参考文献19 Figure 6 から引用

5.2 血液中及び血漿中代謝物

5.2.1 アルビノラット（反復経口投与）

Weiら(12)は、雄及び雌のSDラットにヒドロキシクロロキンを8、16及び24 mg/kg/dayの用量で10週間反復経口投与し、血液中未変化体及び代謝物濃度並びにエナンチオマー濃度を測定している。なお、16及び24 mg/kgでは、6週間後に用量を8 mg/kgに減量した。ヒドロキシクロロキン及び代謝物並びにエナンチオマー濃度の測定は、HPLC-FLキラルカラム法により実施した。

8 mg/kg/day用量群において雄ラットでは、6週までに血液中ヒドロキシクロロキン濃度は一定になったと考えられたが、デスエチルヒドロキシクロロキン濃度は8週まで上昇した。一方雌ラットでは、ヒドロキシクロロキン及びデスエチルヒドロキシクロロキンのいずれも3週間後に血液中濃度は一定になった。雄ラットで最も血液中濃度が高かったのはデスエチルヒドロキシクロロキンであったが、雌ラットではヒドロキシクロロキン濃度が最も高かった（表10、図7）。これらのことから、ラットでは雄の方が速やかにヒドロキシクロロキンをデスエチルヒドロキシクロロキンに代謝すると考えられた。

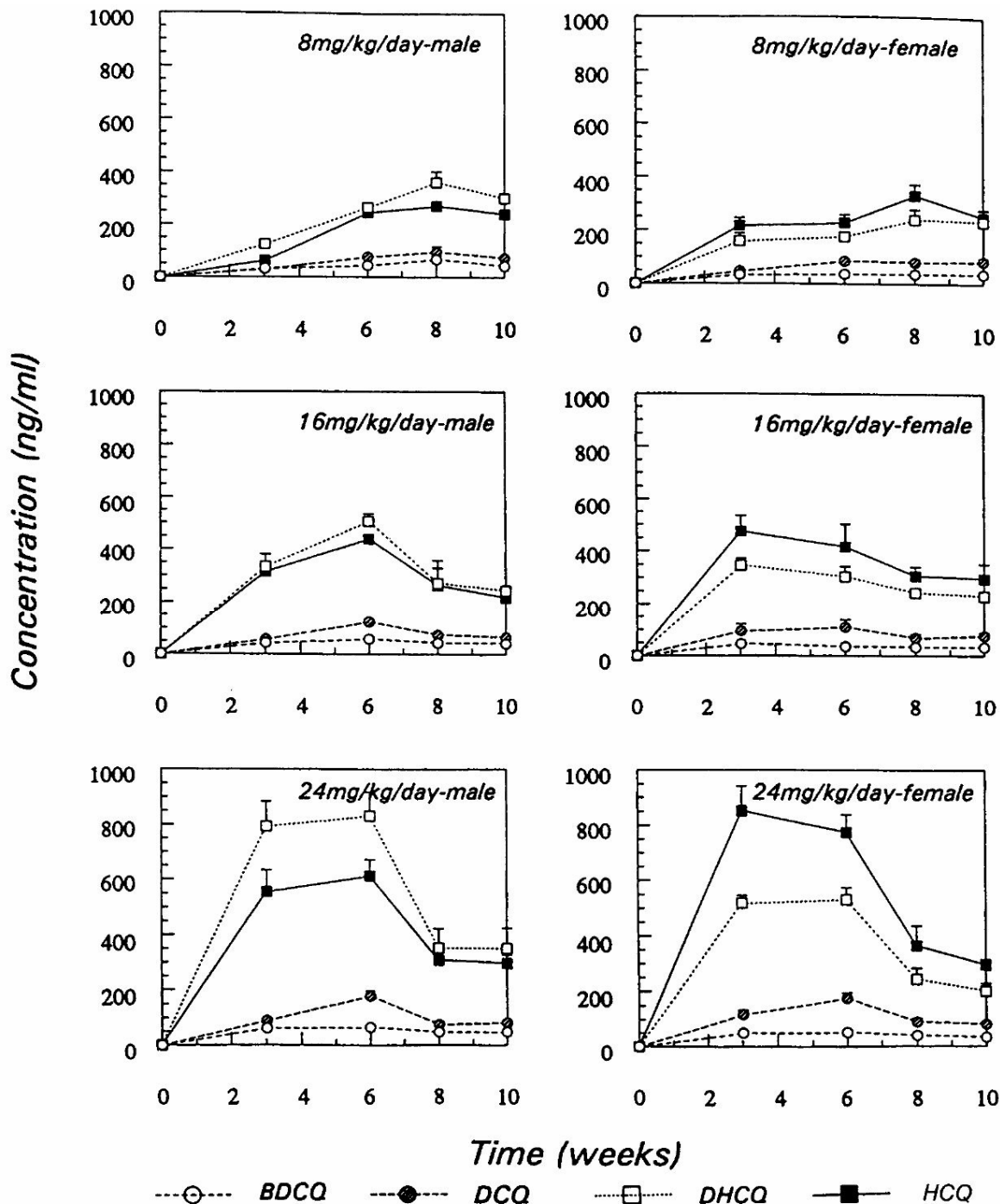
表 10 - アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を8、16及び24 mg/kg/dayの用量（16及び24 mg/kg/day群では、6週目以降8 mg/kgに減量）で反復経口投与したときの8週目のヒドロキシクロロキン及び代謝物の血液中濃度（ng/mL）

Compound	Males	Females
HCQ	279.9 ± 66.8	331.9 ± 61.4
DHCQ ^a	327.3 ± 73.2	240.4 ± 34.8
BDCQ ^a	52.4 ± 14.4	35.9 ± 6.2
DCQ	82.0 ± 17.9	78.7 ± 16.4

^a Showed significant difference between the two genders.

参考文献12 Table 1から引用

図7- アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を8、16及び24 mg/kgの用量（16及び24 mg/kg群では、6週目以降8 mg/kgに減量）で10週間反復経口投与したときのヒドロキシクロロキン及び代謝物の血液中濃度推移



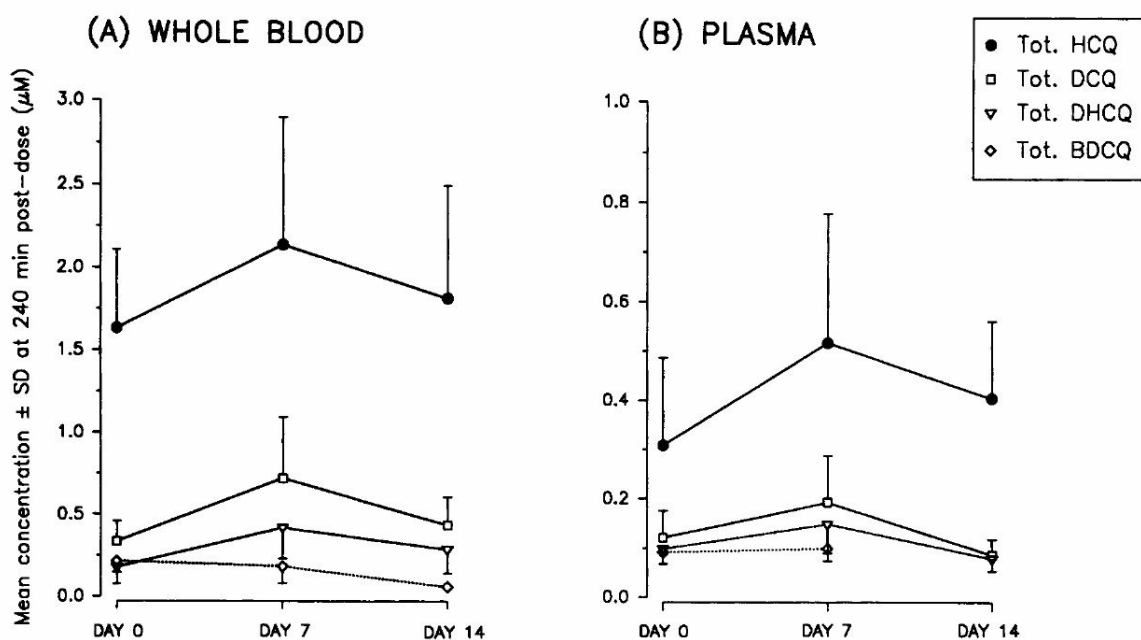
BDCQ : ビスデスエチルクロロキン、DCQ : デスエチルクロロキン、DHCQ : デスエチルヒドロキシクロロキン
参考文献12 Fig.2 から引用

5.2.2 アルビノウサギ

Ducharme ら(13)は、雄アルビノ (New Zealand White) ウサギに、ヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で単回あるいは 8 日間または 15 日間反復経口投与し、HPLC-UV キラルカラム法により血漿及び血液中のヒドロキシクロロキン及び代謝物のラセミ体濃度を測定している。

デスエチルクロロキン及びデスエチルヒドロキシクロロキンは、いずれの血液検体においても検出された。またビスデスエチルクロロキンは一部の血液検体において検出された。8 日間反復経口投与したときのデスエチルクロロキン濃度は、ヒドロキシクロロキン濃度の約 50%、デスエチルヒドロキシクロロキン及びビスデスエチルクロロキン濃度はヒドロキシクロロキン濃度の約 25% であった。単回投与したときの代謝物はデスエチルクロロキンが最も高く、投与後 60 分ではモル換算でヒドロキシクロロキン濃度の 11% を占めた。このモル分率は 1440 分 (24 時間) での 64% まで徐々に増加した。

図 8 - 雄アルビノウサギにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 20 mg/kg/day の用量で反復経口投与したときの血液中及び血漿中未変化体及び代謝物の濃度推移



BDCQ : ビスデスエチルクロロキン、DCQ : デスエチルクロロキン、DHCQ : デスエチルヒドロキシクロロキン
Day 0 : n=10-11、Day 7 : n=6-8、Day 14 : n=2
参考文献13 Fig.4 から引用

5.3 組織内代謝物

Wei ら(12)は、雄及び雌アルビノ (SD) ラットにヒドロキシクロロキンを 8、16 及び 24 mg/kg/day の用量で 10 週間反復経口投与したときの組織内未変化体及び代謝物濃度並びにエナンチオマー濃度を

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

測定している。なお、16及び24 mg/kg では、6週間後に用量を8 mg/kg に減量している。ヒドロキシクロロキン及び代謝物濃度並びにエナンチオマー濃度の測定は、HPLC-FL キラルカラム法を用いた。

ヒドロキシクロロキン及びその代謝物の組織内濃度を表 11に示す。ヒドロキシクロロキン及びその代謝物の組織内濃度は、痕跡程度から 30 µg/g であった。ヒドロキシクロロキンの組織内濃度は、小腸平滑筋 (SM) > 副腎、肝臓及び肺 > 脾臓、腎臓及び眼後部 (Eye-P : 硝子体、脈絡膜、網膜及び強膜) > 心臓 > 皮膚及び眼前部 (Eye-A : 角膜及び水晶体) > 脂肪及び脳の順であった。代謝物の組織内濃度は、代謝物間で若干の違いはあるが、未変化体と同様であり、肝臓、副腎及び肺 > 腎臓、脾臓及び眼後部 > SM 及び心臓 > 皮膚及び眼前部 > 脳及び脂肪であった。代謝物の組織内濃度には若干の性差が見られ、ヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキン濃度は雌の方が高く、デスエチルヒドロキシクロロキン及びビスデスエチルクロロキン濃度は雄の方が高かった。

組織内におけるヒドロキシクロロキンの R 体濃度は S 体よりも高く、代謝物では S 体の方が高かった。この関係は血液中の R/S 比でも同様であり、組織内の R/S 比は血液中よりも大きかった。

表 11 - 雄及び雌アルビノラットにヒドロキシクロロキン硫酸塩を 8、16 及び 24 mg/kg/day の用量で 10 週間反復経口投与したときのヒドロキシクロロキン及び代謝物の組織内濃度 (ng/g)

Tissue		HQC	DHCQ	BDCQ	DCQ
SM	M	27,519 ± 11,693	2,288 ± 234	225 ± 40	1,275 ± 269
	F	21,006 ± 7,256	2,190 ± 300	195 ± 23	1,592 ± 300
Liver	M	12,679 ± 1,120	15,361 ± 2,000 ^a	1,637 ± 215 ^a	4,924 ± 726 ^b
	F	14,646 ± 3,185	12,991 ± 2,163 ^a	1,182 ± 166 ^a	5,134 ± 855 ^b
Adrenal	M	13,762 ± 1,921 ^a	14,376 ± 2,547	1,433 ± 215	5,888 ± 1,164
	F	16,182 ± 2,972 ^a	11,022 ± 1,590	1,138 ± 136	6,175 ± 1,080
Lung	M	12,641 ± 1,822	11,092 ± 2,425 ^{a,b}	1,528 ± 340 ^a	4,481 ± 839
	F	14,238 ± 3,268	7,453 ± 1,182 ^{a,b}	918 ± 81 ^a	4,397 ± 672
Kidney	M	6,843 ± 1,046 ^a	2,925 ± 723	589 ± 124	2,386 ± 599 ^a
	F	8,190 ± 2,760 ^a	2,768 ± 305	539 ± 65	3,255 ± 369 ^a
Spleen	M	7,288 ± 602 ^a	3,494 ± 309	436 ± 46 ^{a,b}	1,567 ± 154 ^a
	F	11,269 ± 3,601 ^a	3,203 ± 735	379 ± 72 ^{a,b}	2,249 ± 684 ^a
Eye-P	M	5,468 ± 545 ^a	4,346 ± 940 ^b	540 ± 84 ^a	2,122 ± 337 ^{a,b}
	F	6,881 ± 2,318 ^a	3,684 ± 951 ^b	422 ± 76 ^a	2,620 ± 636 ^{a,b}
Heart	M	2,915 ± 524 ^a	3,062 ± 717 ^{a,b}	195 ± 56 ^{a,b}	1,162 ± 240
	F	3,659 ± 540 ^a	2,458 ± 401 ^{a,b}	116 ± 33 ^{a,b}	1,315 ± 232
Skin	M	1,713 ± 371	1,084 ± 252 ^a	46 ± 18	567 ± 105
	F	2,171 ± 1,384	782 ± 191 ^a	31 ± 17	497 ± 132
Eye-A	M	1,522 ± 250	740 ± 172 ^a	131 ± 26 ^a	544 ± 99
	F	1,508 ± 428	437 ± 144 ^a	69 ± 17 ^a	441 ± 127
Brain	M	527 ± 141	116 ± 39	24 ± 4	214 ± 53
	F	598 ± 117	101 ± 27	21 ± 2	215 ± 35
Adipose	M	410 ± 139 ^a	275 ± 124	38 ± 2	151 ± 52
	F	585 ± 176 ^a	276 ± 98	38 ± 3	211 ± 65
Blood ^c	M	252 ± 41	299 ± 61 ^a	44 ± 5 ^a	74 ± 9
	F	279 ± 44	220 ± 35 ^a	34 ± 4 ^a	81 ± 10

^a Showed significant difference between the two genders.
^b Showed significant difference between the dosage groups.
^c Blood data from 10 week collection time.

SM : 消化管平滑筋、Eye-A : 眼前部 (角膜及び水晶体)、Eye-P : 眼後部 (硝子体、脈絡膜、網膜及び強膜)
参考文献 12 Table 2 から引用

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

5.4 尿中代謝物

ヒドロキシクロロキンに関して、動物において尿または糞中代謝物を測定した報告はなかった。

5.5 代謝に関与する酵素

ヘパトサイトやマイクロソーム等を用いたヒドロキシクロロキンの代謝酵素の同定に関する報告はなかった。

5.6 CYP 阻害及び誘導

ヒドロキシクロロキンに関して、ヘパトサイトや肝マイクロソームを用いた CYP 阻害あるいは誘導を検討した報告はなかった。

6 排泄

6.1 尿糞中排泄

Emami ら(6)は、雄アルビノ (SD) ラットを用いてヒドロキシクロロキン硫酸塩を静脈内投与または経口投与したときの尿中排泄を検討している。ヒドロキシクロロキン濃度の測定は、HPLC-UV 誘導化法により実施した。ラットにヒドロキシクロロキンを単回静脈内投与したとき、投与後 108 時間までに尿中に排泄された R 体及び S 体の累積排泄率は投与量のそれぞれ 28.8% 及び 34.3% であった。尿中排泄速度から推定した両ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーに関する半減期は、血液データから算出された値よりも長かった (R 体及び S 体で、それぞれ 30.2 ± 5.0 及び 27.7 ± 5.6 時間)。

また McChesney ら(14)は、ラットにヒドロキシクロロキンのリン酸塩を遊離塩基として、5、2.5、2.5 mg/kg を 0、6、24 時間に経口投与し、26 時間後までの尿糞中排泄を蛍光法により測定している。採取時間が 26 時間と短い、尿中排泄率は約 7%、糞中排泄率は消化管内容物を含めると約 20~30% であった。

6.2 胆汁中排泄

ヒドロキシクロロキンに関して、動物において胆汁中排泄を検討した報告はなかった。

6.3 乳汁中排泄

ヒドロキシクロロキンに関して、動物において乳汁中排泄を検討した報告はなかった。

7 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 トランスポーターとの相互作用

7.1.1 Organic cation transporter 1(OCT1)との相互作用

Gross ら(20)は、ラット腎刷子縁膜小胞を用いて、¹⁴C-テトラエチルアンモニウム (TEA) の取り込みに及ぼすヒドロキシクロロキンの影響を検討している。

TEA 取り込みに対するヒドロキシクロロキンの IC₅₀ は 0.7 μmol/L (約 235 ng/mL) であった。なお、S 体の IC₅₀ は 0.8 μmol/L でありラセミ体と違いは見られなかった。TEA の取り込みに関与するトランスポーターは organic cation transporter 1(OCT1)(21)であることから、ヒドロキシクロロキンは OCT1 を阻害すると考えられた。

表 12 - 数種のエナンチオマーによるラット腎刷子縁膜小胞への
テトラエチルアンモニウム (TEA) 取り込みに対する阻害 (IC₅₀)

Substrate	IC ₅₀	n
	μM	
Quinine	1.3 ± 0.2	4
Quinidine	1.4 ± 0.4	4
(±)-Verapamil	4.4 ± 1.2	4
R-(+)-Verapamil	5.9 ± 1.7	4
S-(-)-Verapamil	3.4 ± 1.7*	4
(±)-Hydroxychloroquine	0.7 ± 0.2	3
(+)-Hydroxychloroquine	0.8 ± 0.1	3

* P < .05 R-(+)-verapamil vs. S-(-)-verapamil.

参考文献20 Table 2 から引用

8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

9 ヒドロキシクロロキンとクロロキンの類似点及び相違点

ヒドロキシクロロキンのデータを補完する目的で薬理及び毒性において、クロロキンのデータが用いられていることから、以下にヒドロキシクロロキンとクロロキンの薬物動態学的な類似点及び相違点の概略を示す。

吸収：ヒドロキシクロロキン及びクロロキンは投与後約3時間までに t_{max} に到達していることから、吸収は速い(6)(13)(14)(22)(23)。クロロキンの動物における絶対バイオアベイラビリティの報告はないが、ヒトにおける溶液及び錠剤の絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ0.78及び0.89であり(24)、ヒドロキシクロロキン（ラット(6)：0.72~0.79、ヒト[Module 2.5の3.1.3「吸収」]参照：約0.7)とほぼ同程度である。またエナンチオマーの血液中濃度は、いずれもR体よりもS体の方が高濃度で推移する(13)(23)。

分布：ヒドロキシクロロキン及びクロロキンはいずれも組織移行性が高い。両薬物はいずれも約8及び10にpKaを持つ二酸塩基(25)であり、イオントラッピングによりリソソーム内に貯留するため、リソソームの豊富な組織（肝臓、肺、腎臓、脾臓、白血球及びマクロファージなど(26)(27)）に高濃度に分布する。一方、リソソームの少ない組織（心臓、筋肉、脂肪組織、脳など(26)(27)）及び単位重量当たりの血流が少ない組織（皮膚、筋肉、脂肪など(28)）には分布しにくい（10.4項）。そのため両薬物の分布には類似性が見られるが、ヒドロキシクロロキンはクロロキンよりも極性が高いため、組織内/血漿中濃度比は低い(15)(29)。両薬物ともメラニンに対する親和性がある(4)(30)(31)。血漿タンパク、アルブミン及びAGPに対するタンパク結合率は、同程度である(16)(32)。クロロキンの赤血球における非イオン形の透過係数はヒドロキシクロロキンよりも約50倍大きい(18)。

代謝：ヒドロキシクロロキンは、デスエチルヒドロキシクロロキン又はデスエチルクロロキンに代謝される。一方クロロキンはデスエチルクロロキンに代謝される。これらに続く代謝経路はいずれも同様である(19)。ラットにおける組織内分布において、両薬物とも雌ラットが雄よりも未変化体の組織内濃度が高かった(15)。ヒドロキシクロロキンからデスエチルヒドロキシクロロキン又はデスエチルクロロキンへの代謝酵素に関する報告はないが、クロロキンからのデスエチルクロロキンの代謝には主としてCYP2C8及びCYP3A4が関与している。ヒトにおけるヒドロキシクロロキン及びクロロキンの尿中に占める未変化体の割合は、いずれも約60%である(19)。ヒドロキシクロロキン及びクロロキンのいずれもCYP2D6の弱い阻害剤である(33)(34)(35)。

2.6.4 薬物動態試験の概要文
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

排泄：ヒドロキシクロロキンの尿中及び糞中排泄率は約 30%(6)及び約 20~30%(14)、クロロキンの尿中及び糞中排泄率はいずれも約 30~40%であり(30)、ほぼ同程度である。また消失半減期はいずれも長い(10.2項)(2)(36)(37)。

10 考察及び結論

10.1 分析法

初期のヒドロキシクロロキン分析には、液-液抽出後、蛍光または紫外分光光度計(2)(38)が用いられたが、この分析法では代謝物であるデスエチルクロロキン等も含まれ、未変化体と区別されていなかった。しかし、回収率(46%)の影響(2)、及び *in vivo* でのデスエチルクロロキン濃度を考慮すると、ヒドロキシクロロキン測定時における影響は10%以下であった(38)ことから、これらの分析法によって得られたヒドロキシクロロキンの薬物濃度及び薬物動態パラメータに及ぼすデスエチルクロロキンの影響は顕著ではないと考えられた。最近ではHPLCを用いて、液-液抽出後、未変化体及び代謝物並びにこれらのエナンチオマーの測定(4)(6)を行っている。

10.2 薬物動態パラメータ

ヒドロキシクロロキンの終末相の消失半減期が非常に長かった。しかし、初期の蛍光法を用いた濃度測定では十分な測定感度が得られておらず、また検体採取を投与後24時間までしか行わなかった場合では、実測値である C_{max} 及び t_{max} を除き、薬物動態パラメータ(AUC、消失半減期など)は測定打ち切りによって過小評価されていると推定された。Weiら(12)は、ラットにヒドロキシクロロキンを10週間反復経口投与して、血液中未変化体及び代謝物濃度を測定しているが、未変化体が定常状態に到達するまでに3~6週を要したと報告している。定常状態到達時間を半減期の5倍と仮定すると、ラットにおけるヒドロキシクロロキンの消失半減期は、約4~8日程度であると推定された。一方、Emamiら(6)は、投与後24時間までの血液中濃度データから算出した消失半減期は、約7~8時間であると報告している。特に小動物では採血量も限られることから、消失半減期及びAUCは多くの論文で過小評価されていると考えられた。

非臨床動物種において、ヒドロキシクロロキンの線形性を評価した報告はないが、ラットに8、16または24 mg/kgを反復投与したとき、いずれもほぼ同程度の期間(3または6週間)で、ヒドロキシクロロキンの血液中濃度が定常状態になり(12)、またその濃度は用量に依存して増加していたことから、ラットでは線形性から大きく外れることはないと同推された。なおヒトにおいて、ヒドロキシクロロキンの薬物動態は線形であった([Module 2.5.3.1.8]参照)。

10.3 吸収

ヒドロキシクロロキンをラット、ウサギ及びイヌに経口投与したとき、ヒドロキシクロロキンまたはエナンチオマーの血漿あるいは血液中濃度は、投与後3時間までに t_{max} に到達していることから、ヒドロキシクロロキンの吸収は速やかであると考えられた。ラットにヒドロキシクロロキンを静脈内及び経口投与したときのヒドロキシクロロキンのエナンチオマーのAUCから求めた絶対バイオアベ

2.6.4 薬物動態試験の概要文 Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

イラビリティは 0.72~0.79 であり、吸収は良好であった。また、吸収に立体選択性はないことが示された(6)。アルビノと有色ラットとでヒドロキシクロロキンの血漿中濃度に、大きな違いは見られなかった(2)。また、ヒトにおけるヒドロキシクロロキンの錠剤の絶対バイオアベイラビリティは約 0.7 であると報告されており ([Module 2.5 の 3.1.3 「吸収」]参照)、動物と大きな違いは見られなかった。

アルビノウサギにヒドロキシクロロキンの片方のエナンチオマーを投与したとき、もう片方のエナンチオマーは血液及び血漿中に少量しか測定されず(13)、生体内でエナンチオマーの光学変換はほとんど生じないと考えられた。

10.4 分布

ヒドロキシクロロキンは、 pK_a が約 8 及び 10 の二酸塩基化合物である(25)。一般にこのような弱塩基性薬物は細胞質内の中性の pH では非イオン形で多く存在するため、脂質二重層を通過しリソソーム内へ移行する。リソソーム内は pH が低いいため弱塩基性薬物はイオン化し、脂質二重層の透過性が低下するためリソソーム内に蓄積する。一方、弱塩基薬物がリソソームに高濃度に蓄積するとリソソーム内の pH が上昇する (26) ためイオン形が減少し、弱塩基薬物がリソソーム内から細胞質へ戻っていく。このようにリソソーム内の pH の変化によりイオントラッピングは可逆的に変化することが報告されている(39)。アルビノラットにおいて、ヒドロキシクロロキンは副腎、脾臓、肝臓及び肺に高濃度に分布し、心臓、皮膚及び筋肉の分布は低かった。これは、ヒドロキシクロロキンはイオントラッピングによりリソソーム含量の多い組織 (肝臓、肺、腎臓、脾臓、白血球及びマクロファージなど) に貯留しやすく、リソソーム含量の低い組織 (心臓、筋肉、脂肪、脳など) に貯留しにくいと考えられた。またヒドロキシクロロキンは、単位重量当たりの血流が少ない組織への分布は少なかった(28)。ラットにおける組織内分布において、雄よりも雌ラットの方がヒドロキシクロロキンの組織内濃度が高かった。

アルビノウサギにヒドロキシクロロキンを反復経口投与したとき、角膜、強膜、虹彩、網膜/脈絡膜及び結膜内のヒドロキシクロロキン濃度は高く、水晶体、硝子体液及び房水では低かった。7 日間の休薬期間を置いたとき、濃度が高かった 4 組織 (角膜、強膜、虹彩、網膜/脈絡膜) の濃度は平均で 74% 低下したことから、これらの組織におけるヒドロキシクロロキンの蓄積は可逆的であることが示唆された。一方、有色ウサギに 8 回反復投与したとき、初回と比べて角膜、強膜、虹彩及び網膜/脈絡膜におけるヒドロキシクロロキン濃度は高濃度となり (虹彩では 35 倍)、結膜にも高濃度のヒドロキシクロロキンを認められた。アルビノウサギとは異なり 7 日間の休薬期間したとき、全血中濃度は定量下限以下に低下したが、角膜及び結膜濃度はあまり変化がなく、強膜及び虹彩では約 2 倍、網膜/脈絡膜では 78% 上昇した。このことから、虹彩及び網膜/脈絡膜のメラニンは、ヒドロキシクロロキン濃度が低下しても取り込みを持続すると考えられた(4)。

ヒドロキシクロロキンのヒト血漿に対するタンパク結合率は約 52% であった。また、ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーのヒト血漿に対するタンパク結合率は、R 体よりも S 体の方が高く立体選

2.6.4 薬物動態試験の概要文 Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

択性が見られた。AGP 及びアルブミンに対する結合にも立体選択性が見られ、アルブミンでは S 体が、AGP では R 体が高かった(40)。

ヒドロキシクロロキンのヒト赤血球への取り込みは pH 依存的であり、pH の上昇に伴ってヒドロキシクロロキンの赤血球内濃度は上昇した(18)。健康被験者の血液を用いた *in vitro* 試験では、ヒドロキシクロロキンは白血球に多く取り込まれた。ヒドロキシクロロキン濃度は多形核白血球で最も高く、リンパ球及び単球における取り込みも多かった(17)。

非臨床試験での検討は実施されていないが、ヒドロキシクロロキンを服用中の妊娠した女性の臍帯血中のヒドロキシクロロキン濃度を測定した結果、臍帯血中濃度は母親の血液中濃度と同程度であったことから、ヒドロキシクロロキンは胎盤を通過する可能性が示唆された(41)。

10.5 代謝

ヒドロキシクロロキンは N-脱エチル化又は N-脱ヒドロキシエチル化により、デスエチルヒドロキシクロロキン及びデスエチルククロロキンに代謝され、これらはさらにビスデスエチルククロロキンに代謝された(19)。

ラットにおけるヒドロキシクロロキンの腎外クリアランスは約 70%であった(6)。

ラットとウサギにヒドロキシクロロキンを反復経口投与したとき、ラットではデスエチルヒドロキシクロロキンと未変化体濃度が高かったのに対して、ウサギでは未変化体濃度が高く、他の代謝物濃度はいずれも低かった(12)(13)。

動物では検討されていないが、ヒトにヒドロキシクロロキンを反復経口投与して採取した尿中では未変化体が最も多く、尿中排泄物中の 62%を占めた(19)。

10.6 排泄

アルビノラットにヒドロキシクロロキンを単回静脈内投与したとき、108 時間までに尿中に排泄された R 体及び S 体の累積排泄率は投与量のそれぞれ 28.8%及び 34.3%であり、尿中排泄速度から推定された両エナンチオマーの半減期はそれぞれ 30.2 及び 27.7 時間と算出された(6)。反復経口投与時の血中濃度推移から推定されたラットにおけるヒドロキシクロロキンの半減期(約 4~8 日)を考慮すると、尿中排泄率及び尿中排泄速度から算出された消失半減期は過小評価されていると考えられた。また、ラットにヒドロキシクロロキンを経口投与したとき、採取時間が 26 時間と短い、尿中排泄率は約 7%、糞中排泄率は消化管内容物を含めると約 20~30%であった(14)。

動物においてヒドロキシクロロキンの乳汁中排泄を調べた報告はないが、ヒトにおいてヒドロキシクロロキン及びデスエチルククロロキンは乳汁中に排泄されると報告されている(42)(43)。

10.7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒドロキシクロロキンは、OCT1 を阻害した(20)ことから、OCT1 の基質となる薬物と相互作用する可能性が示唆された。

11 図表

図表は、本文中の適切な場所に入れている。

参 考 文 献

1. McChesney EW, Wyzan HS, McAuliff JP. The determination of 4-aminoquinoline antimalarials: reevaluation of the induced fluorescence method, with specific application to hydroxychloroquine analysis. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.* 1956;45 :640-5.
2. McChesney EW, Banks WF Jr, Sullivan DJ. Metabolism of chloroquine and hydroxychloroquine in albino and pigmented rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1965; 7: 627-36.
3. Iredale J, Wainer IW. Determination of hydroxychloroquine and its major metabolites in plasma using sequential achiral-chiral high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1992; 573: 253-8.
4. Wainer IW, Chen JC, Parenteau H, Abdullah S, Ducharme J, Fieger H, et al. Distribution of the enantiomers of hydroxychloroquine and its metabolites in ocular tissues of the rabbit after oral administration of racemic-hydroxychloroquine. *Chirality.* 1994; 6: 347-54.
5. Brocks DR, Pasutto FM, Jamali F. Analytical and semi-preparative high-performance liquid chromatographic separation and assay of hydroxychloroquine enantiomers. *J Chromatogr.* 1992; 581: 83-92.
6. Emami J, Pasutto FM, Jamali F. Effect of experimental diabetes mellitus and arthritis on the pharmacokinetics of hydroxychloroquine enantiomers in rats. *Pharm Res.* 1998; 15: 897-903.
7. McLachlan AJ, Tett SE, Cutler DJ. High-performance liquid chromatographic separation of the enantiomers of hydroxychloroquine and its major metabolites in biological fluids using an alpha 1-acid glycoprotein stationary phase. *J Chromatogr.* 1991; 570: 119-27.
8. Tett SE, Cutler DJ, Brown KF. High-performance liquid chromatographic assay for hydroxychloroquine and metabolites in blood and plasma, using a stationary phase of poly(styrene divinylbenzene) and a mobile phase at pH 11, with fluorimetric detection. *J Chromatogr.* 1985; 344: 241-8.
9. Wei Y, Nygard GA, Khalil SH. A HPLC method for the separation and quantitation of the enantiomers of hydroxychloroquine and its three major metabolites. *J Liquid Chromatogr.* 1994; 17: 3479-90.
10. Brodie BB, Udenfriend S, Dill W, Chekin T. The estimation of basic organic compounds in biological material; estimation by conversion to fluorescent compounds. *J Biol Chem.* 1947;168 :319-25.
11. McChesney EW, Conway WD, Banks WF Jr, Rogers JE, Shekosky JM. Studies of the metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966; 151: 482-93.
12. Wei Y, Nygard GA, Ellertson SL, Khalil SK. Stereoselective disposition of hydroxychloroquine and its metabolite in rats. *Chirality.* 1995; 7: 598-604.
13. Ducharme J, Wainer IW, Parenteau HI, Rodman JH. Stereoselective distribution of hydroxychloroquine in the rabbit following single and multiple oral doses of the racemate and the separate enantiomers. *Chirality.* 1994; 6: 337-46.

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

14. McChesney EW, McAuliff JP. Laboratory Studies of 4-Aminoquinoline Antimalarials. I. Some Biochemical Characteristics of Chloroquine Hydroxychloroquine, and SN-7718. *Antibiotics Chemother.* 1961; 11: 800-10.
15. Grundmann M, Rihová D, Lukášová D, Vrublevský P. Tissue distribution of chloroquine and hydroxychloroquine in rats. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 1982; 102: 99-105.
16. McLachlan AJ, Cutler DJ, Tett SE. Plasma protein binding of the enantiomers of hydroxychloroquine and metabolites. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 44: 481-4.
17. Brocks DR, Skeith KJ, Johnston C, Emamibafrani J, Davis P, Russell AS, Jamali F. Hematologic disposition of hydroxychloroquine enantiomers. *J Clin Pharmacol.* 1994; 34: 1088-97.
18. Ferrari V, Cutler DJ. Kinetics and thermodynamics of chloroquine and hydroxychloroquine transport across the human erythrocyte membrane. *Biochem Pharmacol.* 1991; 41: 23-30.
19. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med.* 1983; 75: 11-8.
20. Gross AS, Somogyi AA. Interaction of the stereoisomers of basic drugs with the uptake of tetraethylammonium by rat renal brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 268: 1073-80.
21. Gründemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, Veyhl M, Koepsell H. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature.* 1994; 372: 549-52.
22. Mustapha KB, Bakare-Odunola MT, Garba M, Obodozie OO, Enemali IS, Inyan US. Effect of phytomedicines, AM-1, niprisan and nifadin on the pharmacokinetics of chloroquine in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 34: 151-5.
23. Augustijns P, Verbeke N. Stereoselectivity in the disposition of chloroquine and desethylchloroquine in rabbits. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42: 825-8.
24. Gustafsson LL, Walker O, Alván G, Beermann B, Estevez F, Gleisner L et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol.* 1983; 15: 471-9.
25. Warhurst DC, Steele JC, Adagu IS, Craig JC, Cullander C. Hydroxychloroquine is much less active than chloroquine against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*, in agreement with its physicochemical properties. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 188-93.
26. Logan R, Funk RS, Axcell E, Krise JP. Drug-drug interactions involving lysosomes: mechanisms and potential clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8: 943-58.
27. Daniel WA. Mechanisms of cellular distribution of psychotropic drugs. Significance for drug action and interactions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27: 65-73.
28. Laplanche R, Meno-Tetang GM, Kawai R. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of everolimus (RAD001) in rats involving non-linear tissue uptake. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007; 34: 373-400.

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

29. McChesney EW, Banks WF Jr, Fabian RJ. Tissue distribution of chloroquine, hydroxychloroquine, and desethylchloroquine in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1967; 10: 501-13.
30. Ono C, Yamada M, Tanaka M. Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-chloroquine after single oral administration in albino and pigmented rats: binding characteristics of chloroquine-related radioactivity to melanin in-vivo. *J Pharm Pharmacol.* 2003; 55: 1647-54.
31. Tanaka M, Takashina H, Tsutsumi S. Comparative assessment of ocular tissue distribution of drug-related radioactivity after chronic oral administration of ¹⁴C-levofloxacin and ¹⁴C-chloroquine in pigmented rats. *J Pharm Pharmacol.* 2004; 56: 977-83.
32. Ofori-Adjei D, Ericsson O, Lindström B, Sjöqvist F. Protein binding of chloroquine enantiomers and desethylchloroquine. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22: 356-8.
33. Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 549-54.
34. FDA DRAFT GUIDANCE. Guidance for Industry on Drug Interaction Studies. Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations.
35. Masimirembwa CM, Gustafsson LL, Dahl ML, Abdi YA, Hasler JA. Lack of effect of chloroquine on the debrisoquine (CYP2D6 and S-mephenytoin (CYP2C19) hydroxylation phenotypes. *Br J Clin Pharmacol.* 1996; 41: 344-6.
36. Aderounmu AF, Lindstrom B, Ekman L. The relationship of the pharmacokinetics of chloroquine to dose in the rabbit. *J Pharm Pharmacol.* 1987; 39: 234-5.
37. Aderounmu AF, Fleckenstein L. Pharmacokinetics of chloroquine diphosphate in the dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983; 226: 633-9.
38. McChesney EW, Banks WF Jr, McAuliff JP. Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials: II. Plasma levels of chloroquine and hydroxychloroquine in man after various oral dosage regimens. *Antibiot Chemother.* 1962; 12: 583-94.
39. MacIntyre AC, Cutler DJ. The potential role of lysosomes in tissue distribution of weak bases. *Biopharm Drug Dispos.* 1988; 9: 513-26.
40. Brocks DR, Mehvar R. Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 1359-82.
41. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Hong DLT, Wechsler B, Vauthier D, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1123-4.
42. Nation RL, Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1984; 17: 368-9.
43. Cissoko H, Rouger J, Zahr N, Darrouzain F, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Breast milk concentrations of hydroxychloroquine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24 (Suppl. 1): 420. Abstract 420.