ゼビアックスローション2%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M5121	一般名；Ozenoxacin：オゼノキサシン 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物
M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
M5121M01	M5121の代謝物（脱メチル体）
M5121M02	M5121の代謝物（グルクロン酸抱合体）
M5121M05	M5121の代謝物（水酸化体）
M5121M06	M5121の代謝物（脱メチル水酸化体）
^{14}C-M5121	Carbon 14で標識したM5121
^{14}C-M512101	Carbon 14で標識したM5121を含有するローション製剤
AUC	Area under the time-concentration curve：時間–濃度曲線下面積
AUC_{0-t}	投与開始0時間後からt時間後までの時間–濃度曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	投与開始0時間後から無限大時間までの時間–濃度曲線下面積
C_{max}	Maximal drug concentration：最高薬物濃度
C_0	Extrapolated initial drug concentration upon intravenous dosing : 外挿により求めた静脈内投与初濃度
CLQ	Chloroquine：クロロキン
CPFX	Ciprofloxacin：シプロフロキサシン
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
eq.	Equivalents of radioactivity：放射能の薬物等量
GFLX	Gatifloxacin：ガチフロキサシン
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography-radioisotope：放射線検出高速液体クロマトグラフ
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultraviolet：紫外吸収検出高速液体クロマトグラフ
LC/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry：液体クロマトグラフ/質量分析
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry / mass spectrometry：液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンタ
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
ND	Not detected：検出限界未満
OFLX	Ofloxacin：オフロキサシン
SD	Sprague dawley：Sprague Dawley系ラット
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
t_{max}	Time to peak concentration：最高薬物濃度到達時間

目次

頁

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.4 分布 19
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 37
2.6.4.6 排泄 43
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 49
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 49
2.6.4.9 考察及び結論 49
2.6.4.10 図表 51

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

放射性標識体及び非標識体を使用した*in vitro*及び*in vivo*試験を実施した。実施した試験の種類と検討した試験系を一覧表として表 2.6.4-1に示した。*In vitro*試験では、主としてラット、イヌ及びヒト由来の試料を用いた血球移行率、血漿蛋白結合率及び薬物代謝能の検討を行った。更に、ヒトチトクロームP450（CYP）発現系ミクロソームを用いて、オゼノキサシン（M5121）の代謝にかかわるCYP分子種を探索し、薬物代謝酵素誘導はヒト凍結肝細胞を用いた。代謝酵素阻害に関してヒト肝ミクロソーム中の主なCYP分子種の活性を指標に検討した。*In vivo*試験では、薬理試験及び毒性試験で主として使用されたラット及びイヌを用いた。M5121又はCarbon 14で標識したM5121（^{14}C-M5121）を経皮、皮下及び静脈内投与した後に得た生体試料中の放射能及び未変化体濃度を測定し吸収、分布及び排泄の指標とした。投与経路は臨床投与経路である経皮投与を主体としたが、加えて皮下あるいは静脈内投与したときの薬物動態も評価した。妊娠ラットに投与した場合のM5121の胎盤・胎児移行及び乳汁中への排泄も調べた。これとは別に皮下投与後のラット肝薬物代謝酵素系への影響も検討した。

表 2.6.4-1 非臨床薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	被験物質（標識体／非標識体）	測定項目
吸収	ヒト及びラット（皮膚）	*In vitro*	標識体 [^{14}C]	*In vitro* 皮膚透過性 [redacted]
	ラット	経皮／単回	非標識体	皮膚中濃度 [redacted]
	ラット	経皮／単回	非標識体	皮膚中濃度 [redacted]
	ラット	経皮／単回	非標識体	血漿中濃度 [redacted]
	ラット	経皮／7 日	標識体 [^{14}C]	皮膚中濃度 [redacted]
	ラット	経皮／7 日	非標識体	血漿中濃度 [redacted]
	ラット	皮下／単回	非標識体	血漿中濃度 [redacted]
	ラット	皮下／7 日	標識体 [^{14}C]	血漿中濃度 [redacted]
	ラット	静脈内及び皮下／単回	標識体 [^{14}C]	血漿中濃度 [redacted]
	ラット	皮下及び経皮／単回	非標識体	血漿中濃度 [redacted]
	イヌ	静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	血漿中濃度 [redacted]

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	被験物質（標識体／非標識体）	測定項目
分布	ラット	経皮／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の皮内分布 [redacted]
	ラット	経皮／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の組織内分布 [redacted]
	ラット	皮下／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の組織内分布及びオートラジオグラフ [redacted]
	ラット	皮下／7 日	標識体 [^{14}C]	反復投与時の組織内分布 [redacted]
	有色ラット	皮下／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の組織内分布 [redacted]
	イヌ	静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の組織内分布 [redacted]
	ラット、イヌ及びヒト（血漿）	*In vitro*	標識体 [^{14}C]	血漿蛋白結合 [redacted]
	ラット	*In vivo* 皮下／単回	標識体 [^{14}C]	血漿蛋白結合 [redacted]
	ヒト（血清蛋白）	*In vitro*	標識体 [^{14}C]	蛋白結合種 [redacted]
	ラット、イヌ及びヒト（血液）	*In vitro*	標識体 [^{14}C]	血球移行性 [redacted]
	ラット及びイヌ	*In vivo* 皮下及び静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	血球移行性 [redacted]
	ラット	皮下／単回	標識体 [^{14}C]	胎盤胎児移行性 [redacted]
	ヒト（メラニン）	*In vitro*	非標識体	メラニン親和性 [redacted]
代謝	ラット、イヌ、サル及びヒト（肝ミクロソーム）	*In vitro*	標識体 [^{14}C] 非標識体	*In vitro* 代謝 [redacted]
	ヒト（皮膚細胞）	*In vitro*	標識体 [^{14}C]	*In vitro* 代謝 [redacted]
	ラット及びイヌ	皮下及び静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	代謝物の検索及び代謝経路 [redacted]
	ラット	経皮／7 日	標識体 [^{14}C]	*In vivo* 代謝 [redacted]

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	被験物質（標識体／非標識体）	測定項目
代謝	ラット	皮下／単回	標識体 [^{14}C]	*In vivo* 代謝 [redacted]
	ラット	皮下／7 日	標識体 [^{14}C]	*In vivo* 代謝 [redacted]
	イヌ	静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	*In vivo* 代謝 [redacted]
	ヒト	経皮／1 日 2 回 計 13 回	非標識体	*In vivo* 代謝 [redacted]
	ヒト（肝ミクロソーム）	*In vitro*	標識体 [^{14}C]	CYP 分子種の検討 [redacted]
	ヒト（肝細胞）	*In vitro*	非標識体	*In vitro* 酵素誘導 [redacted]
	ラット	皮下／7 日	非標識体	*In vivo* 酵素誘導 [redacted]
	ヒト（肝ミクロソーム）	*In vitro*	非標識体	*In vitro* 酵素阻害 [redacted]
排泄	ラット	経皮／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の尿糞中排泄 [redacted]
	ラット	皮下及び静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の尿糞中排泄 [redacted]
	ラット	皮下／7 日	標識体 [^{14}C]	反復投与時の尿糞中排泄 [redacted]
	ラット	皮下／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の胆汁排泄 [redacted]
	ラット	十二指腸内／単回	標識体 [^{14}C]	腸肝循環 [redacted]
	イヌ	静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	単回投与時の尿糞中排泄 [redacted]
	ラット	皮下／単回	標識体 [^{14}C]	乳汁排泄 [redacted]
薬物相互作用			該当なし	

2.6.4.1.1 吸収

ヒト摘出皮膚を用いて*in vitro*皮膚透過性を検討した結果、累積透過量及び皮膚中放射能量を合わせた吸収率は、塗布量の1%～2%程度であり、有効成分としてM5121を含有するローション製剤（M512101）を経皮投与したときの全身への移行は少ないことが示唆された。

ラットの正常皮膚にM512101を単回経皮投与した際、皮膚中M5121濃度は、速やかに上昇した

後、投与24時間後まで定常状態を維持した。また、製剤濃度が0.5、1、2及び4%と増加するに伴って皮膚中M5121濃度は増加した。角質層を除去した損傷皮膚に投与した際の最高血漿中濃度（C_{max}）は、正常皮膚の約70倍と計算された。ラットにCarbon 14で標識したM5121を含有するローション製剤（^{14}C-M512101）を1日1回7日間反復経皮投与した際の皮膚中放射能濃度は、1回投与後と7回投与後で同程度であり、投与期間中の残存製剤中放射能量の投与放射能量に対する割合も変化がないことから、反復経皮投与が皮膚中への蓄積及び吸収に与える影響は小さいものと考えられた。また、ラットにM512101を1日1回7日間反復経皮投与した際の血漿中M5121濃度は、C_{max}及び時間–濃度曲線下面積（$AUC_{0.25\text{-}24\,h}$）とも投与開始5日目まで徐々に上昇したが、投与開始5日目以降でほぼ一定となった。投与開始1日目～7日目の消失半減期（$t_{1/2}$）はほぼ一定であったことから、M5121が体内に蓄積することはないと考えられた。ラットにM5121を単回皮下投与した際、投与用量とC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$の間にはいずれも良好な線形性が認められた。また、ラットにM512101を単回経皮投与あるいはM5121を単回皮下投与した際、雌雄間で薬物動態学的パラメータに有意な差は認められなかった。

2.6.4.1.2 分布

^{14}C-M512101を単回塗布したラット正常皮膚の皮膚ミクロオートラジオグラムにおいて、角質層に非常に高い放射能が認められた。これに対し、表皮中の放射能はわずかで、真皮以下の各層には放射能はほとんど認められなかった。一方、損傷皮膚では表皮表面から真皮まで高い放射能が認められた。

ラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与し体循環移行後の放射能分布を調べた。肝臓、腎臓、胃、小腸及び大腸などに高い放射能濃度が認められたが、それ以外の組織における放射能濃度は、血漿中放射能濃度と同程度以下の値を示した。ほとんどの組織の放射能濃度はそれぞれ最高濃度を示した後、ほぼ直線的に減少し、投与後96時間では副腎、精巣、腎臓、精巣上体及び肝臓の放射能濃度はそれぞれの最高濃度の6%以下に、他の組織の放射能濃度は検出限界未満となった。組織内分布率は、^{14}C-M5121由来の放射能の組織／血漿比が低いことを反映し、いずれの時点においても投与量の3%を超えなかった。また、ラットの損傷皮膚に^{14}C-M512101を単回経皮投与した際、皮膚から吸収された放射能の分布及び消失は皮下投与後のそれとほぼ同様であった。

1日1回7日間^{14}C-M5121を反復皮下投与したラットの全身への放射能の分布傾向は単回投与時の分布傾向と同様であった。以上の試験結果はM5121の臓器における蓄積性がないことを示唆する。

ラット、イヌ及びヒトの*in vitro*での血漿蛋白結合率は、薬物濃度に依存した変化が認められず、それぞれ91.5%～93.1%、83.6%～84.0%、89.7%～90.5%であり、その結合は可逆的であった。また、ラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した際の血漿蛋白結合率は、88.8%～92.8%であり、その結合も可逆的であることが判明している。これらの主要な結合蛋白種はアルブミンであった。

血液に^{14}C-M5121を混和させたとき、ラットでは23.8%～29.2%、イヌでは69.0%～70.7%、ヒトでは70.1%～76.9%の血球移行率を示した。ヒト血球へのM5121の移行性はイヌとほぼ等しく、ラットより高いことが明らかとなった。*In vivo*における血球移行率は、投与後24時間においてラット及びイヌで、それぞれ47.5%及び63.9%であった。

有色ラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した際の組織内分布試験において、^{14}C-M5121由来の放射能はメラニン含有組織である眼球に多く分布した。眼球からの消失は他の組織に比べ緩慢であった。一方、*in vitro*でM5121のメラニンに対する親和性を検討したところ、M5121のメラニン親和性の程度は他のキノロン系抗菌薬と同程度であることが判明した。

妊娠ラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した際、妊娠前期後期ともに胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低い値であった。また、胎児へ移行した放射能は母体中放射能の減少とともに低下した。

2.6.4.1.3 代謝

ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用いた^{14}C-M5121の*in vitro*代謝試験において、M5121の脱メチル体（M5121M01）、水酸化体（M5121M05、ヒトでは認められず）及びグルクロン酸抱合体（M5121M02）が検出され、代謝物に明らかな種差は認められなかった。これとは別に、ヒト皮膚細胞（ケラチノサイト及びファイブロブラスト）を用いた^{14}C-M5121の*in vitro*代謝試験結果は、ヒト皮膚細胞中でM5121はほとんど代謝を受けないことを示した。

^{14}C-M5121をラットに単回皮下投与あるいは、イヌに単回静脈内投与し、血漿、尿あるいは糞中代謝物を検索した。ラット血漿中にはM5121のグルクロン酸抱合体（M5121M02）の存在が明らかになった。ラット尿及び糞中にはM5121のグルクロン酸抱合体（M5121M02）、水酸化体（M5121M05）及び脱メチル体（M5121M01）が検出された。イヌ尿中にはラットで認められた代謝物の他に、M5121の脱メチル水酸化体（M5121M06）の存在が明らかになったが、これは、M5121の脱メチル体（M5121M01）あるいはM5121の水酸化体（M5121M05）が更に代謝を受けて生成したものと考えられた。ヒトにM512101を7日間反復経皮投与したとき、血漿及び尿中にM5121未知代謝物は認められなかった。

ヒトで認められた前述の代謝物は毒性試験に使用されたラット及びイヌにおいても同様に認められている。

ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソームを用いた試験結果から、M5121の代謝には主にCYP3A4が関与しているものと推察された。1日1回7日間ラットに反復皮下投与した試験において、M5121は絶対肝重量、相対肝重量、ミクロソーム蛋白含量、チトクロームb$_5$含量、チトクロームP450含量及び肝薬物代謝酵素活性に影響を与えなかった。また、ヒト肝細胞を用いた*in vitro*薬物代謝酵素の誘導試験結果も肝薬物代謝酵素の誘導のないことを示唆している。これとは別にヒトCYP分子種に対する酵素阻害作用を検討したが、M5121は阻害作用を示さなかった。

2.6.4.1.4 排泄

ラットの正常皮膚に^{14}C-M512101を単回経皮投与し168時間（製剤除去後144時間）までの採取した尿及び糞中の総排泄率は、投与量の1.4%であった。一方、損傷皮膚では27.1%であった。

体循環移行後の排泄について調べるため、ラットに^{14}C-M5121を単回皮下及び静脈内投与、イヌに単回静脈内投与した。いずれも投与後48時間までに投与したものがほぼ排泄された。排泄経路が主として糞中であったラットに^{14}C-M5121を1日1回7日間反復皮下投与した際の排泄パターンは、単回投与時と同様であった。胆管カニューレ処置したラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した後の48時間までの胆汁中には投与量の95.2%が排泄された。また、排泄された胆汁の一部を別のラット十二指腸内に注入した際、投与後48時間までの胆汁中に注入量の73.6%、尿中に0.3%が排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能は腸管より再吸収され、主として胆汁中を通って糞中へ排泄されることが明らかとなった。

分娩後のラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した後の乳汁には、投与後4時間以降に高い乳汁濃度（血漿中放射能濃度の約2～5倍）が認められた。しかし、投与後72時間の乳汁中の放射能は検出限界未満となったことから、乳汁中に蓄積しないものと考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非標識体

2.6.4.2.1.1 被験物質

*In vitro*及び*in vivo*試験あるいは分析の標品として用いたM5121及び代謝物はマルホ株式会社、富山化学工業株式会社あるいはインタークイム社において合成された。

2.6.4.2.1.2 定量分析法

血漿試料を固相抽出した後、液体クロマトグラフ/質量分析（LC/MS）あるいは液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（LC/MS/MS）により血漿中M5121濃度を測定した。本定量法は、特異性、回収率、精度及び真度についてバリデートされており、定量は血漿試料中M5121の安定性が確認された期間内に行われた。定量下限は0.1 ng/mLであった。また、皮膚中M5121濃度は、皮膚試料を有機溶媒で除蛋白した後、紫外吸収検出高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）により測定した。本定量法は、特異性、精度及び真度についてバリデートされており、定量は皮膚試料中M5121の安定性が確認された期間内に行われた。定量下限は0.15 μg/siteであった（「2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験」参照）。

2.6.4.2.2 標識体

2.6.4.2.2.1 被験物質

^{14}C-M5121は、[redacted]で合成され、必要に応じて精製した3ロットを試験に用いた。化学構造及び標識位置を図 2.6.4-1に示し、比放射能及び放射化学的純度を表2.6.4-2に示した。試験期間中、適時、放射化学的純度を測定し、95%以上であることを確認した。

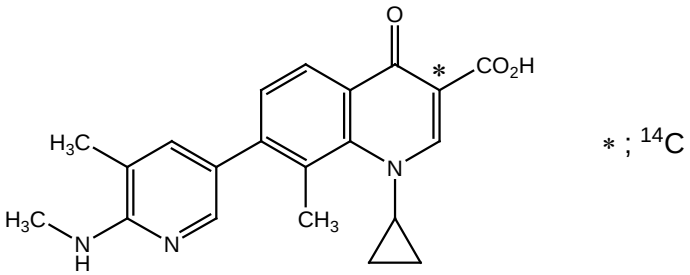


図 2.6.4-1 ^{14}C-M5121の化学構造と標識位置

表 2.6.4-2 薬物動態試験に使用したM5121標識化合物の比放射能と放射化学的純度

標識体	ロット番号	比放射能（MBq/mg）	放射化学的純度（%）
^{14}C-M5121	CP-2679	4.99	96.4
	CP-2815	5.02	97.1
	CP-2927	4.97	98.1

2.6.4.2.2.2 定量分析法

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（LSC）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M5121に換算して記載した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ヒト及びラット皮膚を用いた*in vitro*皮膚透過性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-1〕

ヒト及びラット皮膚をフランツ型拡散セルに装着し、2%^{14}C-M512101を0.1 g/cell（1.77 cm^2）及び第I相臨床試験の用量付近である0.02 g/cell（1.77 cm^2）の用量で塗布した後、リザーバー液中の放射能を測定し、*in vitro*皮膚透過性を検討した。ヒト及びラット皮膚の*in vitro*皮膚累積透過量及び皮膚中放射能濃度を表 2.6.4-3に、*in vitro*皮膚透過性試験時のマスバランスを表 2.6.4-4に示した。ヒト皮膚に0.1及び0.02 g塗布後24時間の累積透過量はそれぞれ1.03及び1.33 μg eq./1.77 cm^{2}であり、ラット皮膚でそれぞれ81.23及び15.77 μg eq./1.77 cm^{2}とヒト皮膚における累積透過量はラットに比べ低値を示した。ヒト皮膚の皮膚中放射能濃度は、0.1及び0.02 g塗布でそれぞれ0.08及び0.03 μg eq./mgであり、ラット皮膚ではそれぞれ1.76及び0.54 μg eq./mgであった。ヒト皮膚における累積透過量及び皮膚中放射能量を合わせた吸収率は、塗布量の1%～2%程度であることから、M512101を経皮投与したときの全身への移行は少ないことが示唆された。

表 2.6.4-3 ヒト及びラット皮膚の*in vitro*皮膚累積透過量及び皮膚中放射能濃度

動物種	ヒト		ラット	
投与量（/1.77 cm^2）	0.1 g	0.02 g	0.1 g	0.02 g
塗布後24 h累積透過量（μg eq./1.77 cm^2）	1.03 ± 0.62	1.33 ± 1.03	81.23 ± 55.82	15.77 ± 13.96
皮膚中放射能濃度（μg eq./mg）	0.08 ± 0.04	0.03 ± 0.02	1.76 ± 0.45	0.54 ± 0.12

（6例の平均値±SD）

表 2.6.4-4 *In vitro*皮膚透過性試験時のマスバランス

	回収率（投与量に対する%）			
動物種	ヒト		ラット	
投与量（/1.77cm^2）	0.1 g	0.02 g	0.1 g	0.02 g
残存製剤	98.32 ± 3.57	97.29 ± 1.60	63.65 ± 12.40	53.58 ± 10.99
皮膚	0.76 ± 0.55	1.47 ± 1.14	30.25 ± 9.11	39.84 ± 11.25
リザーバー液	0.05 ± 0.03	0.35 ± 0.29	4.31 ± 2.94	4.31 ± 3.79
総回収率	99.13 ± 3.46	99.10 ± 2.14	98.21 ± 4.19	97.73 ± 0.96

（6例の平均値±SD）

2.6.4.3.2 皮膚中及び血漿中濃度並びに薬物動態パラメータ

2.6.4.3.2.1 ラット

2.6.4.3.2.1.1 経皮投与

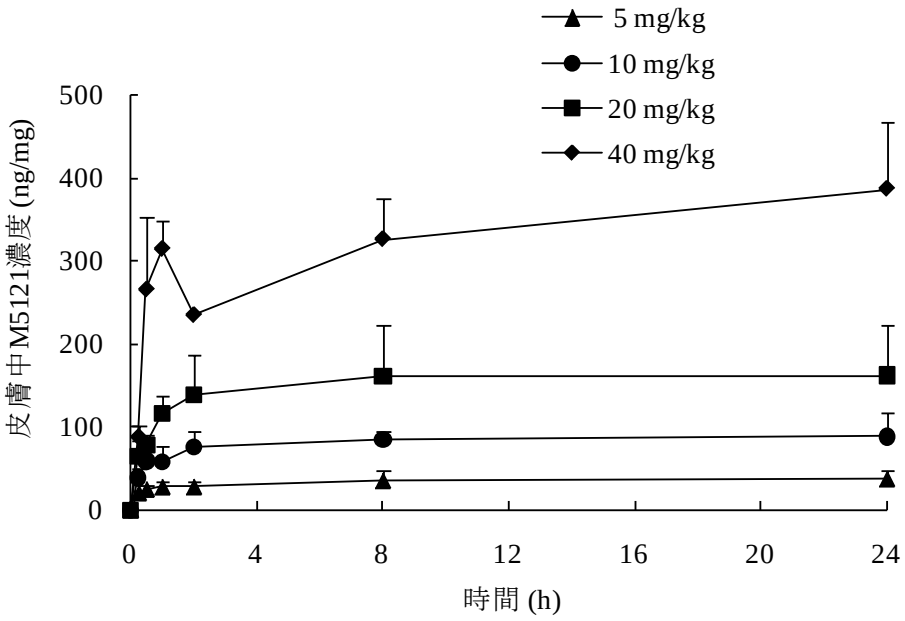
2.6.4.3.2.1.1.1 ラット単回経皮投与における皮膚中濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-2〕、[redacted] 〔4.2.2.2-3〕

6週齢のSprague Dawley（SD）系ラット（雄各4例/時点）の背部を除毛し、正常皮膚に0.5、1、2及び4%M512101を1 g/kg、M5121としてそれぞれ5、10、20及び40 mg/kgを4 × 4 cmの面積に経皮投与し、皮膚中濃度を測定した。また、投与24時間後に製剤を拭き取り、製剤除去後の皮膚中濃度も確認した。皮膚中M5121濃度推移を図 2.6.4-2及び図 2.6.4-3に示した。

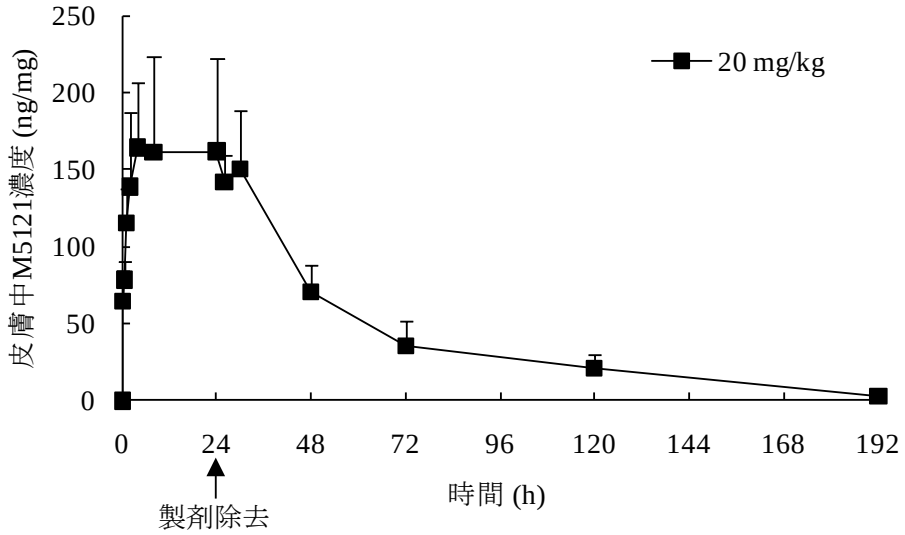
正常皮膚に単回経皮投与した際の皮膚中M5121濃度は速やかに上昇した後、投与24時間後まで

定常状態を維持した。更に、製剤濃度が0.5、1、2及び4%と増加するに伴い、皮膚中M5121濃度は増加することが明らかとなった。また、製剤除去24時間後の皮膚中M5121濃度は最高濃度の43.2%に、168時間後には1.6%に減少した。



（4例/時点の平均値+SD）

図 2.6.4-2 雄性ラットに単回経皮投与した際の皮膚中M5121濃度推移



（4例/時点の平均値+SD）

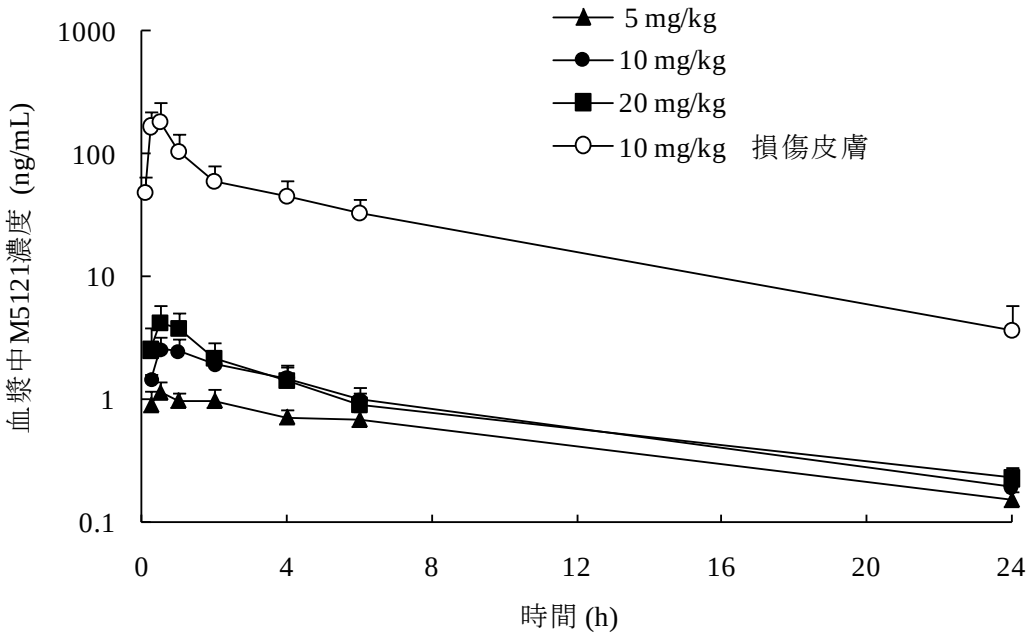
図 2.6.4-3 雄性ラットに単回経皮投与後及び製剤除去後の皮膚中M5121濃度推移

2.6.4.3.2.1.1.2 ラット単回経皮投与における血漿中濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-4〕

6週齢のSD系ラット（雄各5例）の背部を除毛し、正常皮膚に0.5、1及び2%M512101を1 g/kg、M5121としてそれぞれ5、10及び20 mg/kgを、また、メンディングテープで貼付、圧着及び剥離する操作を20回繰り返し、角質層を除去した損傷皮膚に1%M512101を1 g/kg、M5121として10 mg/kgを4 × 4 cmの面積に24時間経皮投与した。血漿中M5121濃度推移を図 2.6.4-4に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-5に示した。

正常皮膚に単回経皮投与した際のC_{max}は製剤濃度が0.5、1、2及び4%と増加するのに応じて上昇した。また、損傷皮膚に投与した際のC_{max}は、正常皮膚の約70倍であった。正常皮膚に比べ角質層を除去した損傷皮膚のラットでは血漿中濃度が著しく上昇することからM512101の経皮吸収において、角質層はバリアーとしての役割を果たしていると考えられた。



（5例の平均値+SD）

図 2.6.4-4 雄性ラットに単回経皮投与した際の血漿中M5121濃度推移

表 2.6.4-5 雄性ラットに単回経皮投与した際の血漿中M5121濃度の薬物動態学的パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)
5 mg/kg	1.169 ± 0.273	0.90 ± 0.65	8.8 ± 1.2	12.71 ± 1.92
10 mg/kg	2.661 ± 0.640	1.0 ± 0.6	7.1 ± 0.8	20.96 ± 4.81
20 mg/kg	4.461 ± 1.548	0.60 ± 0.22	8.7 ± 2.7	22.55 ± 5.53
10 mg/kg 損傷皮膚	187.4 ± 82.5	0.40 ± 0.14	5.4 ± 0.7	741.0 ± 240.9

（5例の平均値±SD）

2.6.4.3.2.1.1.3 ラット反復経皮投与における皮膚中放射能濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-5〕

6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）の背部を除毛し、正常皮膚に2%^{14}C-M512101を1 g/kg、^{14}C-M5121として20 mg/kgを4 × 4 cmの面積に1日1回7日間反復経皮投与し、皮膚中放射能濃度を測定した。また、毎回投与開始24時間後に製剤を拭き取り、残存製剤中放射能量についても確認した。投与期間中の皮膚中放射能濃度を表 2.6.4-6に、7日間反復投与後の皮膚中放射能濃度を表 2.6.4-7に、投与期間中の残存製剤中放射能量を表 2.6.4-8に示した。

皮膚中放射能濃度は7回反復投与後24時間では1回投与後24時間値と同程度であり、7回投与後48及び192時間（7回投与時の製剤除去後24及び168時間）にはそれぞれ24時間値の51%及び7%に減少した。また残存製剤中放射能量の投与放射能量に対する割合は、81.4%～90.8%であった。皮膚中放射能濃度は、1回投与後と7回投与後で同程度であり、投与期間中の残存製剤中放射能量の投与放射能量に対する割合も変化がないことから、反復経皮投与が皮膚中への蓄積及び吸収に与える影響は小さいものと考えられた。

表 2.6.4-6 雄性ラットに反復経皮投与した際の投与期間における皮膚中放射能濃度

投与量	放射能濃度（ng eq./g）		
	1回	5回	7回
20 mg/kg	72571.9 ± 18593.2	134209.4 ± 22970.7	84379.0 ± 8528.5

（3例/時点の平均値±SD）

表 2.6.4-7 雄性ラットに反復経皮投与した際の7回反復投与後の皮膚中放射能濃度

投与量	放射能濃度（ng eq./g）			
	24 h	48 h	120 h	192 h
20 mg/kg	84379.0 ± 8528.5 (1.00)	43360.8 ± 10938.1 (0.51)	4372.1 ± 1236.2 (0.05)	5937.1 ± 2109.8 (0.07)

（3例/時点の平均値±SD、括弧内は7回反復投与後24時間値に対する比）

表 2.6.4-8 雄性ラットに反復経皮投与した際の残存製剤中放射能量

各回の投与放射能量に対する割合（%）						
1回	2回	3回	4回	5回	6回	7回
82.5 ± 0.9	81.4 ± 5.8	83.8 ± 3.3	87.2 ± 3.6	88.8 ± 1.4	86.6 ± 2.1	90.8 ± 2.9
累積投与放射能量に対する割合（%）						
1回	2回	3回	4回	5回	6回	7回
82.5 ± 0.9	82.0 ± 3.2	82.6 ± 3.2	83.8 ± 1.6	84.8 ± 1.6	85.1 ± 0.9	85.9 ± 0.8

（3例/時点の平均値±SD）

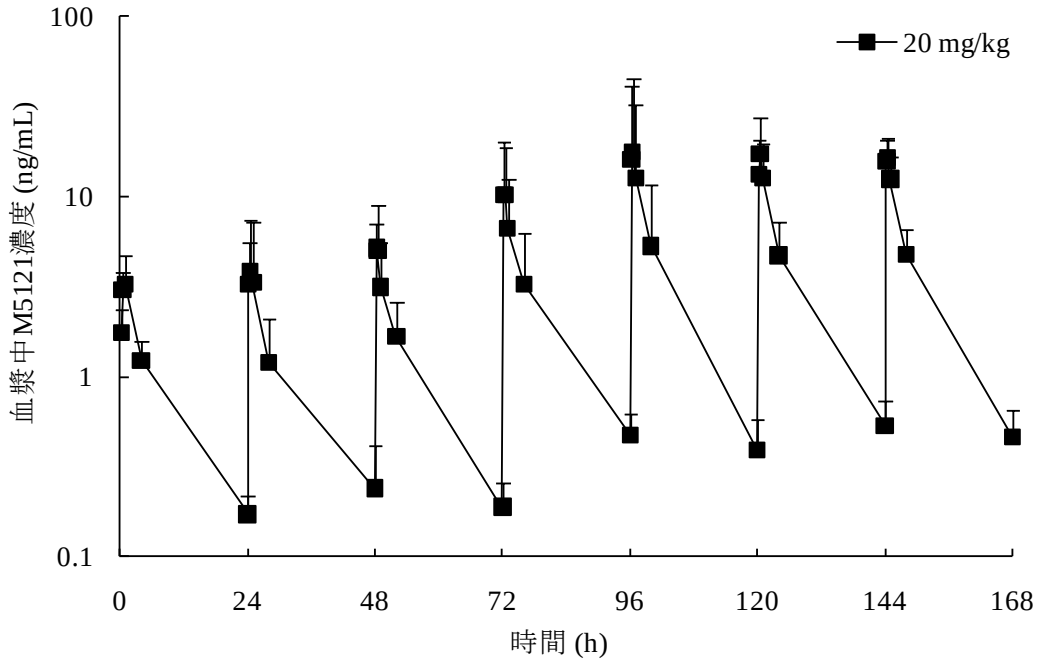
2.6.4.3.2.1.1.4 ラット反復経皮投与における血漿中濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-6〕

6週齢のSD系ラット（雄各群5例：群ごとに異なる採血日（投与1及び5日目、投与2及び6日目、投与3及び7日目、投与4日目）を設定）の背部を除毛し、正常皮膚に2%M512101を1 g/kg、M5121

として20 mg/kgを4 × 4 cmの面積に1日1回7日間反復経皮投与した。製剤は1回あたり22～24時間投与し、投与前には投与部位に残存する製剤を拭き取った。血漿中M5121濃度推移を図 2.6.4-5に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-9に示した。

7日間反復経皮投与した際の血漿中濃度は、C_{max}及び$AUC_{0.25\text{-}24\ h}$ともに投与開始5日目まで徐々に上昇し、投与開始5日目以降でほぼ一定になった。また、投与開始1日目～7日目の$t_{1/2}$はほぼ一定であったことから、M5121は投与開始24時間後には体内からほぼ消失し、蓄積することはないと考えられた。



（各群*5例の平均値+SD）

*:群ごとに異なる採血日（投与1及び5日目、投与2及び6日目、投与3及び7日目、投与4日目）を設定

図 2.6.4-5 雄性ラットに反復経皮投与した際の血漿中M5121濃度推移

表 2.6.4-9 雄性ラットに反復経皮投与した際の血漿中M5121濃度の薬物動態学的パラメータ

投与日数	投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0.25\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)
1	20 mg/kg	3.441 ± 1.297	0.70 ± 0.27	6.0 ± 0.4	23.00 ± 7.07
2		4.211 ± 3.685	0.45 ± 0.33	7.1 ± 2.4	23.85 ± 20.61
3		5.950 ± 3.186	0.35 ± 0.14	6.2 ± 0.7	29.25 ± 17.02
4		10.94 ± 9.57	0.40 ± 0.14	7.4 ± 1.6	59.10 ± 49.84
5		17.90 ± 28.23	0.40 ± 0.14	6.3 ± 1.7	96.21 ± 121.42
6		17.46 ± 9.94	0.50 ± 0.00	6.6 ± 2.8	89.85 ± 45.51
7		17.50 ± 4.73	0.45 ± 0.33	5.1 ± 0.4	89.43 ± 29.94

（各群*5例の平均値±SD）

*:群ごとに異なる採血日（投与1及び5日目、投与2及び6日目、投与3及び7日目、投与4日目）を設定

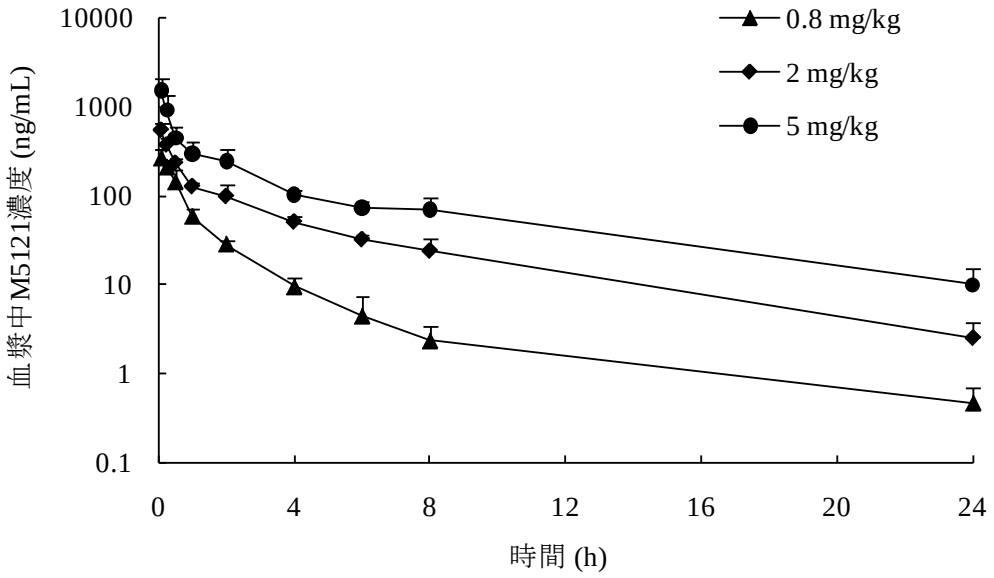
2.6.4.3.2.1.2 皮下及び静脈内投与

2.6.4.3.2.1.2.1 ラット単回皮下投与における血漿中濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-7〕

6週齢のSD系ラット（雄各5例）にM5121を0.8、2及び5 mg/kgの用量で皮下投与した。血漿中M5121濃度推移を図 2.6.4-6に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-10に示した。

単回皮下投与した際の血漿中濃度は、いずれの投与用量においても15分以内でC_{max}に達し、その後1時間まで急速に減少し、以後徐々に消失した。投与用量とC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$の線形性について確認したところ、投与用量とC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$の間には、いずれも良好な線形性が示された。



（5例の平均値+SD）

図 2.6.4-6 雄性ラットに単回皮下投与した際の血漿中M5121濃度推移

表 2.6.4-10 雄性ラットに単回皮下投与した際の血漿中M5121濃度の薬物動態学的パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)
0.8 mg/kg	270.5 ± 74.0	0.12 ± 0.07	0.40 ± 0.03 (t_{max}-1 h) 5.3 ± 1.0 (4-24 h)	269.8 ± 42.0
2 mg/kg	540.6 ± 128.6	0.083 ± 0.000	0.47 ± 0.10 (t_{max}-1 h) 4.7 ± 1.1 (4-24 h)	872.0 ± 129.4
5 mg/kg	1652 ± 514	0.12 ± 0.07	0.41 ± 0.12 (t_{max}-1 h) 6.1 ± 1.7 (4-24 h)	2205 ± 239

（5例の平均値±SD）

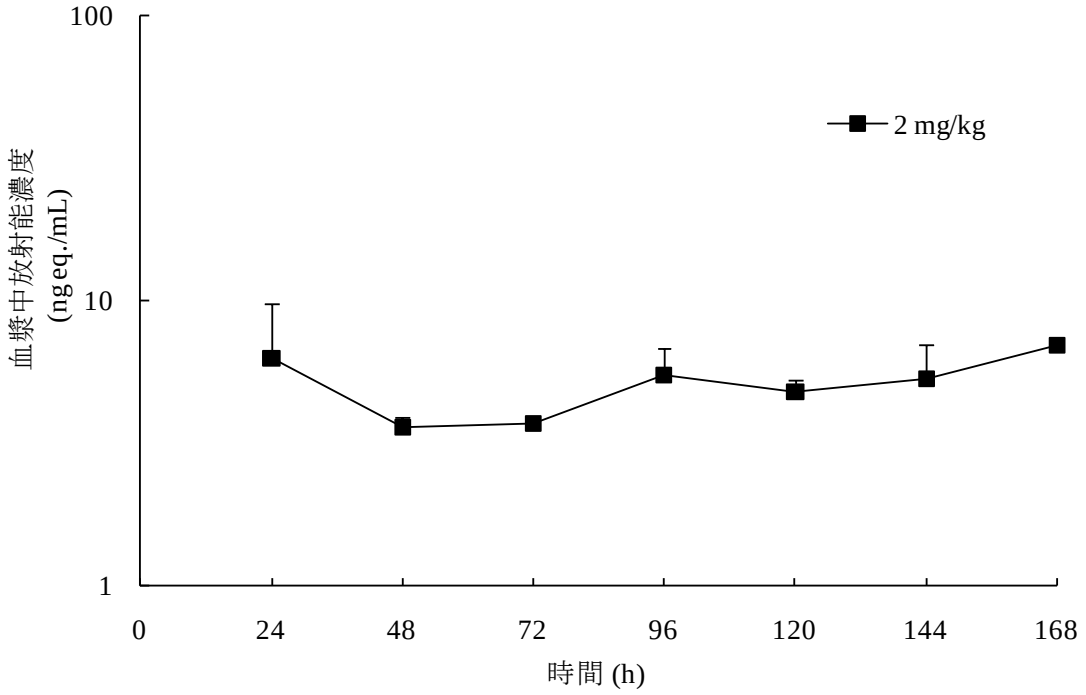
C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は投与量と相関性有り（r^2>0.99）

2.6.4.3.2.1.2.2 ラット反復皮下投与における血漿中放射能濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-8〕

6週齢のSD系ラット（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で1日1回7日間反復皮下投与し、毎投与後24時間の血漿中放射能濃度推移を調べた。血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-7に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-11に示した。

毎投与後24時間の血漿中放射能濃度は3.6～7.0 ng eq./mLの範囲で変動した。また、7回投与後の$AUC_{0-\infty}$は、1回投与後の$AUC_{0-\infty}$の1.2倍程度であった。反復皮下投与した際の薬物動態学的パラメータは、単回投与時とほぼ同様であった。



（3例の平均値+SD）

図 2.6.4-7 雄性ラットに反復皮下投与した際の血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-11 雄性ラットに反復経皮投与した際の血漿中放射能濃度の薬物動態学的パラメータ

投与日数	投与量	C_{max} （ng eq./mL）	t_{max} （min）	$t_{1/2}$ （h）	$AUC_{0-\infty}$ （ng eq.·h/mL）
1日	2 mg/kg	607.7 ± 246.7	5.0 ± 0.0	1.3 ± 0.4 （t_{max}-4 h） 6.6 ± 1.8 （6-24 h）	1170 ± 70
7日		410.1 ± 83.7	12 ± 6	1.6 ± 0.2 （t_{max}-4 h） 7.6 ± 0.6 （6-24 h）	1360 ± 40

（3例の平均値±SD）

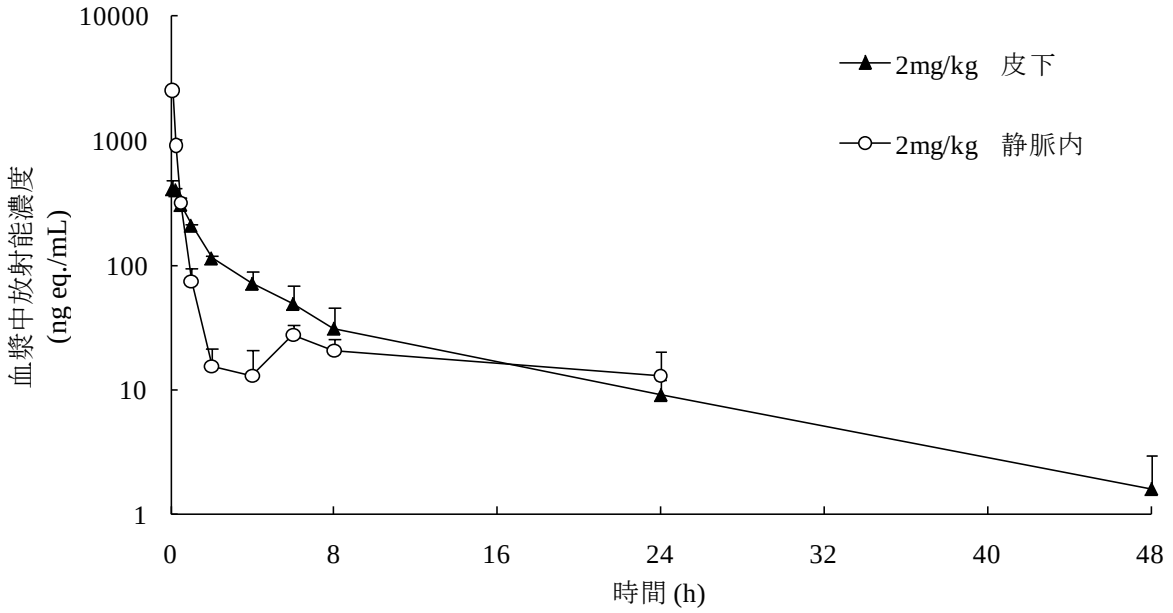
2.6.4.3.2.1.2.3 ラット単回皮下及び静脈内投与における血漿中放射能濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-9〕

6週齢のSD系ラット（雄各3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下及び静脈内投与した。血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-8に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-12に示した。

^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で単回皮下投与した際、^{14}C-M5121は皮下から速やかに吸収された後、二相性で推移し速やかに消失した。

また、皮下投与時の血漿中放射能濃度の$AUC_{0-\infty}$は、同用量で実施した静脈内投与群の$AUC_{0-\infty}$の約90%であった。



（3例の平均値+SD）

図 2.6.4-8 雄性ラットに単回皮下及び静脈内投与した際の血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-12 雄性ラットに単回皮下及び静脈内投与した際の血漿中放射能濃度の薬物動態学的パラメータ

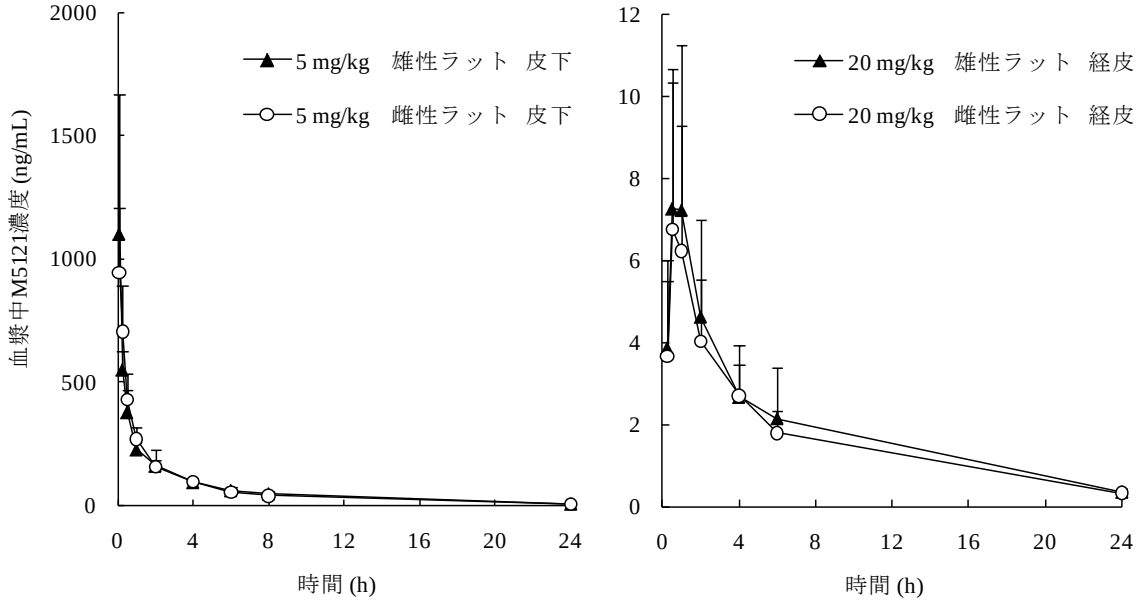
投与経路	投与量	C_0 (ng eq./mL)	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)
皮下	2 mg/kg		430.1 ± 55.5	8.3 ± 5.8	1.5 ± 0.2 h（t_{max}-4 h） 9.6 ± 2.1 h（6 h-finite）	1320 ± 270
静脈内		4222.6 ± 149.5			16 ± 2 min（5 min-2 h） 13 ± 3 h （6 h-finite）	1470 ± 250

（3例の平均値±SD）

2.6.4.3.2.1.3 雌雄差の確認

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-10〕

6週齢のSD系ラット（雌雄各5例）の背部を除毛し、正常皮膚に2%M512101を1 g/kg、M5121として20 mg/kgを4 × 4 cmの面積に24時間経皮投与した。また、M5121を5 mg/kgの用量で皮下投与した。血漿中M5121濃度推移を図 2.6.4-9に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-13に示した。雌雄間での薬物動態学的パラメータに有意な差は認められなかった。



（5例の平均値+SD）

図 2.6.4-9 雄性及び雌性ラットに単回経皮及び皮下投与した際の血漿中M5121濃度推移

表 2.6.4-13 雄性及び雌性ラットに単回経皮及び皮下投与した際の血漿中M5121濃度の薬物動態学的パラメータ

投与経路	性別	投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)
経皮	雄	20 mg/kg	7.709 ± 3.891	0.70 ± 0.27	7.2 ± 1.1	45.99 ± 23.64
	雌		7.435 ± 3.683	0.70 ± 0.27	7.0 ± 0.7	40.38 ± 11.77
皮下	雄	5 mg/kg	1104 ± 567	0.083 ± 0.000	5.6 ± 0.3	1616 ± 328
	雌		956.5 ± 257.3	0.12 ± 0.07	5.8 ± 0.8	1600 ± 205

（5例の平均値±SD）

C_{max}、$t_{1/2}$及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は雌雄差間で有意差なし（t検定：$p<0.05$）

2.6.4.3.2.2 イヌ

2.6.4.3.2.2.1 静脈内投与

2.6.4.3.2.2.1.1 イヌ単回静脈内投与における血漿中放射能濃度

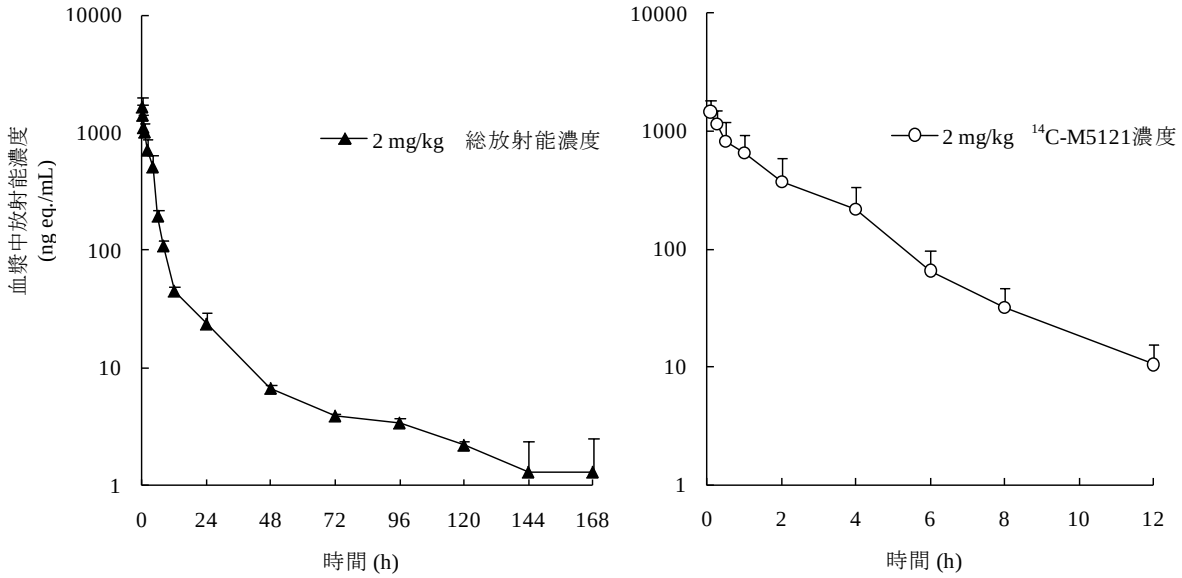
報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-11〕

10カ月齢のビーグル犬（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で静脈内投与した。血漿中総放射能濃度推移及び血漿中^{14}C-M5121濃度推移を図 2.6.4-10に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-14

に示した。

^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で単回静脈内投与した際、^{14}C-M5121は二相性の消失を示した。

また、$AUC_{0-\infty}$は、同用量で実施したラットにおける静脈内投与群の$AUC_{0-\infty}$より高い値を示した。



（3例の平均値+SD）

図 2.6.4-10 雄性イヌに単回静脈内投与した際の血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-14 雄性イヌに単回静脈内投与した際の血漿中放射能濃度の薬物動態学的パラメータ

投与量	測定対象	C_0 (ng eq./mL)	$t_{1/2}$	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)
2 mg/kg	総放射能	1791.2 ± 386.4	2.3 ± 0.1 h （5 min-12 h） 1.3 ± 0.1 day（24-120 h）	5800 ± 910
	^{14}C-M5121	1646.5 ± 373.2	1.7 ± 0.1 h （5 min-12 h）	2560 ± 1160

（3例の平均値±SD）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 皮膚への分布

2.6.4.4.1.1 ラット単回経皮投与における皮膚ミクロオートラジオグラフ

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-1〕

6週齢のSD系ラット（雄各1例/時点）の背部を除毛し、正常皮膚及びメンディングテープを貼付、圧着及び剥離する操作を20回繰り返し、角質層を除去した損傷皮膚に2%^{14}C-M512101を1 g/kg、^{14}C-M5121として20 mg/kgを4 × 4 cmの面積に24時間経皮投与し、皮膚ミクロオートラジオグラフにより定性的に皮膚での放射能分布及び経時的変化について検討した。正常皮膚及び損傷皮膚の皮膚ミクロオートラジオグラムをそれぞれ図 2.6.4-11及び図 2.6.4-12に示した。

正常皮膚に単回経皮投与し、投与部位皮膚のミクロオートラジオグラムを作製した結果、角質層には非常に高い^{14}C-M5121由来の放射能が認められるものの、その下部に位置する表皮中の放射能はわずかであり、真皮、皮下組織、筋層までの各層への放射能の分布はほとんど認められなか

った。これに対し、損傷皮膚では表皮表面の高い放射能が真皮まで到達し、真皮内の放射能密度は垂直方向に徐々に薄くなり、濃度勾配のある放射能分布が確認された。これらの結果は、経皮投与における血漿中濃度の結果を支持するものであり、吸収のバリアーとなっている角質層が欠損した損傷皮膚は正常皮膚より多くの放射能を取り込むことが示された。

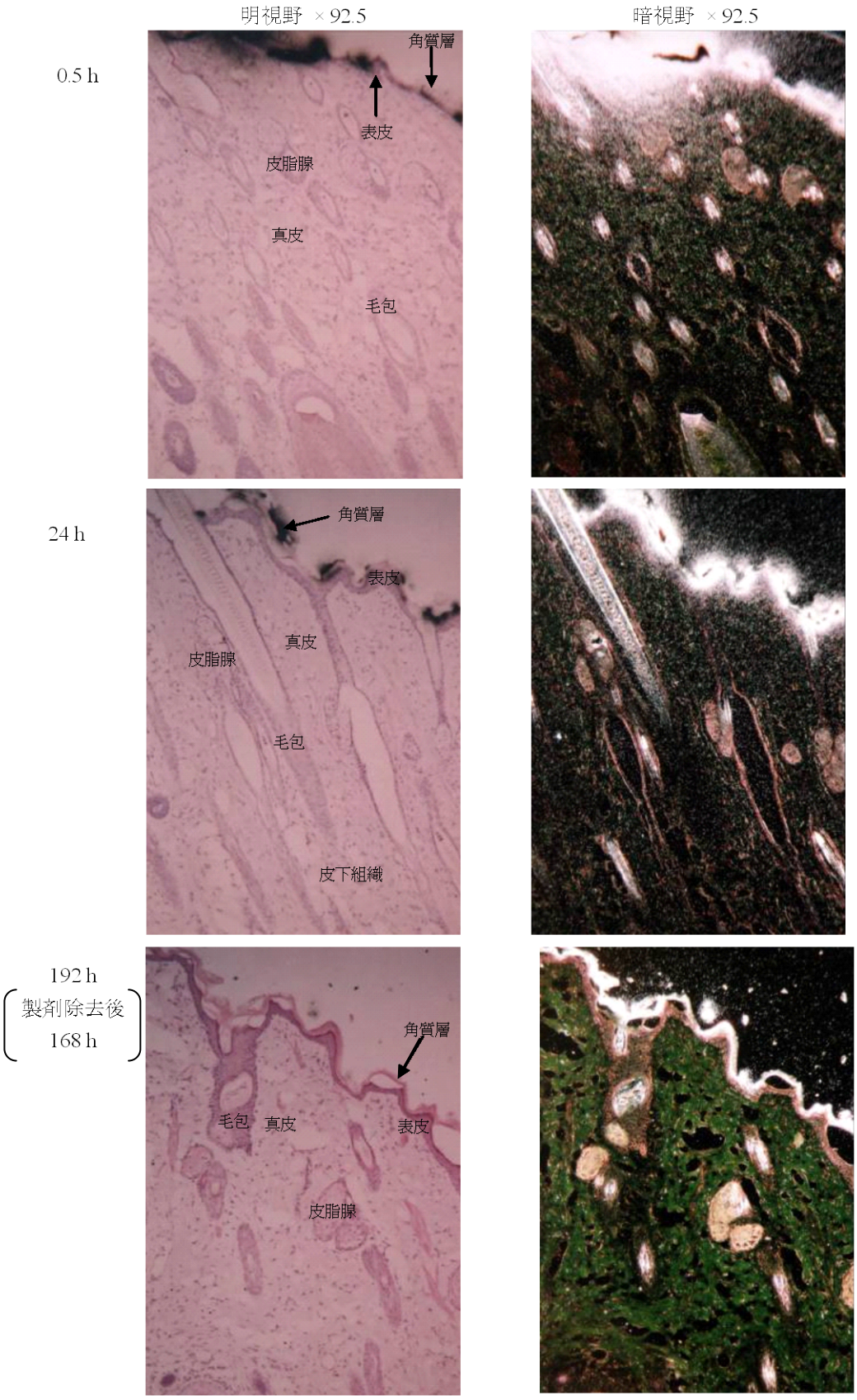


図 2.6.4-11 雄性ラットに単回経皮投与した際の皮膚ミクロオートラジオグラム（正常皮膚）

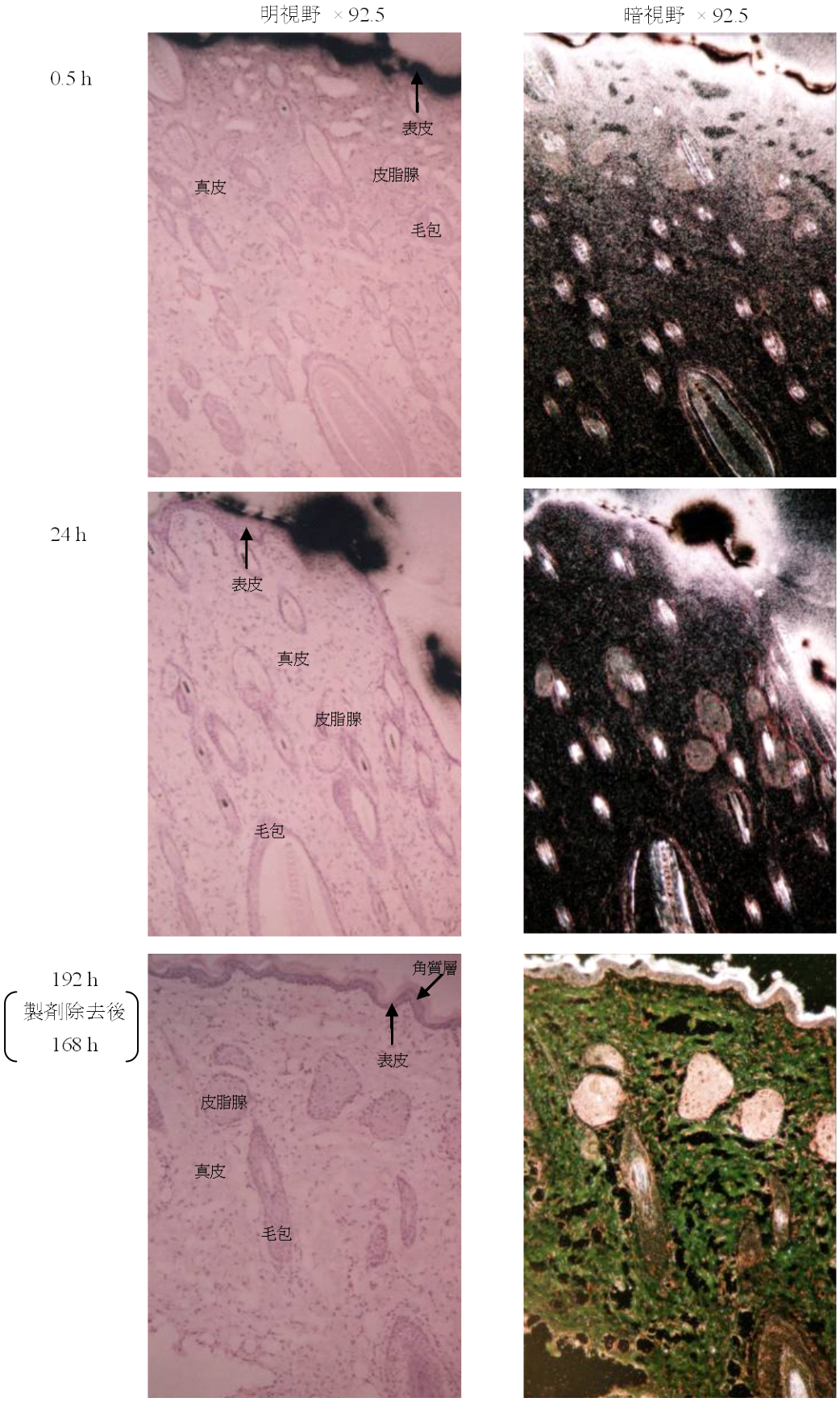


図 2.6.4-12 雄性ラットに単回経皮投与した際の皮膚ミクロオートラジオグラム（損傷皮膚）

2.6.4.4.2 組織内分布

2.6.4.4.2.1 ラット

2.6.4.4.2.1.1 ラット単回経皮投与（損傷皮膚）における組織内放射能濃度

報告書番号 [redacted]〔4.2.2.3-1〕

6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）の背部を除毛し、メンディングテープを貼付、圧着及び剥離する操作を20回繰り返し、角質層を除去した損傷皮膚に2%^{14}C-M512101を1 g/kg、^{14}C-M5121として20 mg/kgを4 × 4 cmの面積に24時間経皮投与し、組織内放射能濃度の測定により定量的に各組織への放射能分布及び経時的変化について確認した。組織内放射能濃度及び対血漿比を表 2.6.4-15に示した。ラット（雄）の損傷皮膚に^{14}C-M512101を経皮投与した際、大腸における放射能濃度は投与後8時間に、他の組織では投与後2時間に最高濃度を示した。吸収された放射能は小腸、大腸及び胃などの消化管や、肝臓、腎臓、副腎、腸間膜リンパ節及び褐色脂肪に高い分布を示し、他の組織については血漿中放射能濃度と同程度かそれ以下であった。分布後の放射能は速やかに消失し、投与後24時間には投与部位皮膚を除く組織において、いずれも最高濃度の約39%以下に減少した。投与後96時間（製剤除去後72時間）には投与部位皮膚を除く組織においていずれも最高濃度の約5%以下に減少し、測定組織の約3分の2は検出限界未満となった。なお、皮膚から吸収された放射能の分布及び消失は皮下投与後のそれとほぼ同様であった。組織内分布率は、投与部位皮膚では投与後2時間から96時間（製剤除去後72時間）にかけて22.14%から9.75%と高い分布が認められたが、他の組織では、いずれの測定時間においても投与量の0.29%以下と低い値であり、経皮吸収後は全身へ分布するものの、その移行する割合は低いことが示唆された。

表 2.6.4-15 雄性ラットに単回経皮投与した際の組織内放射能濃度（損傷皮膚）

組織 / 器官	放射能濃度（ng eq./g or mL）			
	2 時間	8 時間	24 時間	96 時間
血漿	262.3 ± 61.6 (1.00)	83.6 ± 25.1 (1.00)	8.6 ± 2.9 (1.00)	ND
血液	226.7 ± 60.7 (0.86)	72.9 ± 21.7 (0.87)	8.6 ± 2.9 (1.00)	ND
大脳	30.2 ± 9.5 (0.12)	9.6 ± 3.0 (0.11)	1.2 ± 0.5 (0.14)	ND
小脳	32.8 ± 11.2 (0.13)	9.7 ± 1.9 (0.12)	1.1 ± 0.3 (0.13)	ND
下垂体	124.3 ± 24.1 (0.47)	43.5 ± 14.9 (0.52)	ND	ND
眼球	46.7 ± 11.1 (0.18)	15.9 ± 4.4 (0.19)	2.4 ± 0.5 (0.28)	ND
甲状腺	152.9 ± 45.7 (0.58)	59.4 ± 16.5 (0.71)	13.8 ± 3.4 (1.60)	ND
ハーダー腺	232.9 ± 76.3 (0.89)	69.5 ± 22.7 (0.83)	6.4 ± 2.2 (0.74)	0.4 ± 0.3
気管	173.6 ± 39.9 (0.66)	50.0 ± 18.5 (0.60)	7.4 ± 1.2 (0.86)	ND
顎下腺	194.1 ± 38.5 (0.74)	59.6 ± 17.0 (0.71)	5.4 ± 1.9 (0.63)	ND
胸腺	120.5 ± 23.4 (0.46)	39.3 ± 10.5 (0.47)	4.8 ± 1.6 (0.56)	ND
心臓	251.8 ± 50.1 (0.96)	80.4 ± 22.6 (0.96)	6.7 ± 2.2 (0.78)	ND
肺	189.4 ± 26.7 (0.72)	64.9 ± 20.2 (0.78)	7.3 ± 2.5 (0.85)	0.5 ± 0.4
肝臓	953.5 ± 310.6 (3.64)	491.0 ± 144.5 (5.87)	90.1 ± 35.4 (10.48)	7.9 ± 2.6
腎臓	579.7 ± 167.4 (2.21)	197.8 ± 53.2 (2.37)	28.6 ± 10.1 (3.33)	3.2 ± 1.2
副腎	731.6 ± 174.8 (2.79)	489.6 ± 188.5 (5.86)	281.9 ± 80.1 (32.78)	38.9 ± 19.3
脾臓	186.2 ± 41.7 (0.71)	69.2 ± 13.5 (0.83)	13.9 ± 2.9 (1.62)	1.4 ± 0.6
膵臓	158.9 ± 30.1 (0.61)	51.9 ± 18.5 (0.62)	4.8 ± 2.2 (0.56)	ND
白色脂肪	49.8 ± 12.9 (0.19)	23.6 ± 8.0 (0.28)	1.7 ± 0.6 (0.20)	ND
褐色脂肪	288.9 ± 38.3 (1.10)	112.7 ± 32.7 (1.35)	7.9 ± 3.3 (0.92)	ND
骨格筋	147.1 ± 32.4 (0.56)	45.7 ± 11.9 (0.55)	3.3 ± 1.3 (0.38)	ND
皮膚	140.2 ± 36.8 (0.53)	46.1 ± 15.1 (0.55)	7.4 ± 1.9 (0.86)	0.7 ± 0.0
投与部皮膚	204757.1 ± 51175.3 (780.62)	117107.9 ± 9955.9 (1400.81)	131497.0 ± 16464.5 (15290.35)	59616.4 ± 14691.1
骨髄	165.1 ± 34.0 (0.63)	55.7 ± 18.7 (0.67)	6.4 ± 1.7 (0.74)	ND
大動脈	236.6 ± 29.8 (0.90)	97.3 ± 50.1 (1.16)	6.3 ± 3.2 (0.73)	ND
腸間膜リンパ節	209.0 ± 49.9 (0.80)	144.7 ± 91.9 (1.73)	22.7 ± 15.3 (2.64)	ND
精巣	129.3 ± 16.7 (0.49)	51.4 ± 8.1 (0.61)	10.1 ± 3.4 (1.17)	2.7 ± 1.1
精巣上体	124.3 ± 15.1 (0.47)	40.5 ± 9.3 (0.48)	7.5 ± 1.4 (0.87)	1.6 ± 0.2
前立腺	141.0 ± 23.4 (0.54)	44.7 ± 20.1 (0.53)	4.0 ± 1.2 (0.47)	ND
胃	393.0 ± 133.1 (1.50)	183.4 ± 76.8 (2.19)	23.3 ± 16.1 (2.71)	ND
小腸	2750.1 ± 1732.1 (10.48)	1321.0 ± 1069.7 (15.80)	261.5 ± 174.6 (30.41)	1.3 ± 0.4
大腸	231.6 ± 84.4 (0.88)	3149.9 ± 1012.9 (37.68)	545.1 ± 311.8 (63.38)	2.3 ± 2.5
膀胱	235.0 ± 53.3 (0.90)	84.3 ± 23.5 (1.01)	7.0 ± 0.3 (0.81)	ND

（3例/時点の平均値±SD、括弧内は対血漿比、NDは検出限界未満）

2.6.4.4.2.1.2 ラット単回皮下投与における組織内放射能濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-9〕

6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下投与し、組織内放射能濃度の測定により定量的に各組織への放射能分布及び経時的変化について調べた。組織内放射能濃度及び対血漿比を表 2.6.4-16に示した。^{14}C-M5121を皮下投与した際、副腎及び小腸の放射能濃度は投与後2時間に、大腸は投与後8時間に、その他の組織の放射能濃度は投与後0.5時間に最高値を

示した。肝臓、腎臓、胃、小腸及び大腸などの代謝・排泄に関わる組織の放射能濃度が高く、ついで副腎、大動脈及び腸間膜リンパ節に高い値を示したが、それ以外の組織における放射能濃度は、血漿中放射能濃度と同程度以下の値を示した。また、ほとんどの組織内放射能濃度はそれぞれ最高濃度を示した後、ほぼ直線的に減少し、投与後96時間では副腎、精巣、腎臓、精巣上体及び肝臓の放射能濃度はそれぞれの最高濃度の6%以下に減少し、他の組織内放射能濃度は検出限界未満となった。また、^{14}C-M5121由来の放射能は組織／血漿比が低いことを反映し、いずれの時点においても組織内分布率が投与量の3%を超える組織は認められなかった。

表 2.6.4-16 雄性ラットに単回皮下投与した際の組織内放射能濃度

組織 / 器官	放射能濃度（ng eq./g or mL）									
	0.5 時間		2 時間		8 時間		24 時間		96 時間	
血漿	218.8 ± 36.2	(1.00)	114.2 ± 16.7	(1.00)	17.4 ± 5.3	(1.00)	3.6 ± 1.0	(1.00)	ND	
血液	168.2 ± 26.8	(0.77)	88.5 ± 12.1	(0.77)	13.2 ± 3.6	(0.76)	2.5 ± 0.6	(0.69)	ND	
大脳	24.6 ± 3.6	(0.11)	13.7 ± 4.3	(0.12)	1.8 ± 0.8	(0.10)	ND		ND	
小脳	28.7 ± 4.2	(0.13)	13.8 ± 4.1	(0.12)	2.0 ± 0.6	(0.11)	ND		ND	
下垂体	157.1 ± 75.7	(0.72)	78.7 ± 38.8	(0.69)	ND		ND		ND	
眼球	36.3 ± 5.0	(0.17)	20.9 ± 4.1	(0.18)	4.2 ± 1.0	(0.24)	1.0 ± 0.3	(0.28)	ND	
甲状腺	143.4 ± 10.1	(0.66)	61.0 ± 14.2	(0.53)	ND		ND		ND	
ハーダー腺	188.5 ± 24.5	(0.86)	92.0 ± 17.7	(0.81)	11.0 ± 2.9	(0.63)	2.2 ± 0.6	(0.61)	ND	
気管	130.1 ± 21.2	(0.59)	60.7 ± 16.2	(0.53)	11.2 ± 2.3	(0.64)	ND		ND	
顎下腺	155.5 ± 7.9	(0.71)	78.5 ± 11.7	(0.69)	10.5 ± 3.0	(0.60)	2.0 ± 0.6	(0.56)	ND	
胸腺	107.9 ± 11.8	(0.49)	55.4 ± 11.2	(0.49)	7.3 ± 2.2	(0.42)	1.9 ± 0.3	(0.53)	ND	
心臓	208.0 ± 30.6	(0.95)	111.7 ± 20.6	(0.98)	14.7 ± 5.0	(0.84)	2.5 ± 0.7	(0.69)	ND	
肺	148.4 ± 6.1	(0.68)	75.1 ± 11.4	(0.66)	13.1 ± 5.6	(0.75)	2.8 ± 1.0	(0.78)	ND	
肝臓	965.6 ± 315.1	(4.41)	464.4 ± 41.6	(4.07)	186.3 ± 27.7	(10.71)	45.0 ± 9.9	(12.50)	4.6 ± 0.9	
腎臓	514.2 ± 114.7	(2.35)	258.9 ± 18.1	(2.27)	47.2 ± 9.0	(2.71)	14.9 ± 3.1	(4.14)	3.1 ± 0.6	
副腎	286.7 ± 38.9	(1.31)	304.8 ± 73.6	(2.67)	235.3 ± 30.3	(13.52)	103.3 ± 18.2	(28.69)	19.4 ± 2.3	
脾臓	145.3 ± 14.9	(0.66)	84.4 ± 16.5	(0.74)	16.0 ± 3.2	(0.92)	4.6 ± 1.6	(1.28)	ND	
膵臓	121.0 ± 20.2	(0.55)	58.2 ± 10.2	(0.51)	12.5 ± 8.2	(0.72)	2.1 ± 0.6	(0.58)	ND	
白色脂肪	64.9 ± 32.6	(0.30)	19.3 ± 2.1	(0.17)	3.0 ± 0.8	(0.17)	ND		ND	
褐色脂肪	145.8 ± 19.1	(0.67)	82.4 ± 9.8	(0.72)	11.7 ± 0.7	(0.67)	2.3 ± 1.2	(0.64)	ND	
骨格筋	111.3 ± 11.5	(0.51)	52.8 ± 4.2	(0.46)	7.3 ± 2.4	(0.42)	1.5 ± 0.4	(0.42)	ND	
皮膚	109.5 ± 15.9	(0.50)	65.2 ± 17.1	(0.57)	12.0 ± 2.3	(0.69)	3.5 ± 0.7	(0.97)	ND	
骨髄	140.8 ± 15.4	(0.64)	77.3 ± 12.4	(0.68)	10.5 ± 2.3	(0.60)	2.4 ± 2.1	(0.67)	ND	
大動脈	210.2 ± 24.5	(0.96)	136.0 ± 20.6	(1.19)	18.7 ± 4.3	(1.07)	5.7 ± 2.5	(1.58)	ND	
腸間膜リンパ節	139.8 ± 20.0	(0.64)	117.9 ± 31.4	(1.03)	57.8 ± 20.2	(3.32)	11.4 ± 5.4	(3.17)	ND	
精巣	87.2 ± 6.6	(0.40)	59.8 ± 8.9	(0.52)	15.1 ± 4.3	(0.87)	4.6 ± 1.1	(1.28)	1.8 ± 0.2	
精巣上体	101.6 ± 1.5	(0.46)	49.5 ± 7.2	(0.43)	10.6 ± 2.8	(0.61)	3.8 ± 0.7	(1.06)	0.7 ± 0.6	
前立腺	93.0 ± 3.8	(0.43)	43.4 ± 2.4	(0.38)	7.9 ± 2.5	(0.45)	1.5 ± 0.2	(0.42)	ND	
胃	246.6 ± 92.2	(1.13)	157.5 ± 41.2	(1.38)	43.6 ± 16.6	(2.51)	28.0 ± 23.9	(7.78)	ND	
小腸	808.2 ± 309.1	(3.69)	1159.3 ± 96.9	(10.15)	480.8 ± 52.4	(27.63)	57.9 ± 18.9	(16.08)	ND	
大腸	132.8 ± 60.1	(0.61)	88.3 ± 12.3	(0.77)	1804.9 ± 575.6	(103.73)	243.7 ± 45.1	(67.69)	ND	
膀胱	171.1 ± 27.7	(0.78)	62.8 ± 9.3	(0.55)	28.7 ± 19.3	(1.65)	3.5 ± 0.9	(0.97)	ND	

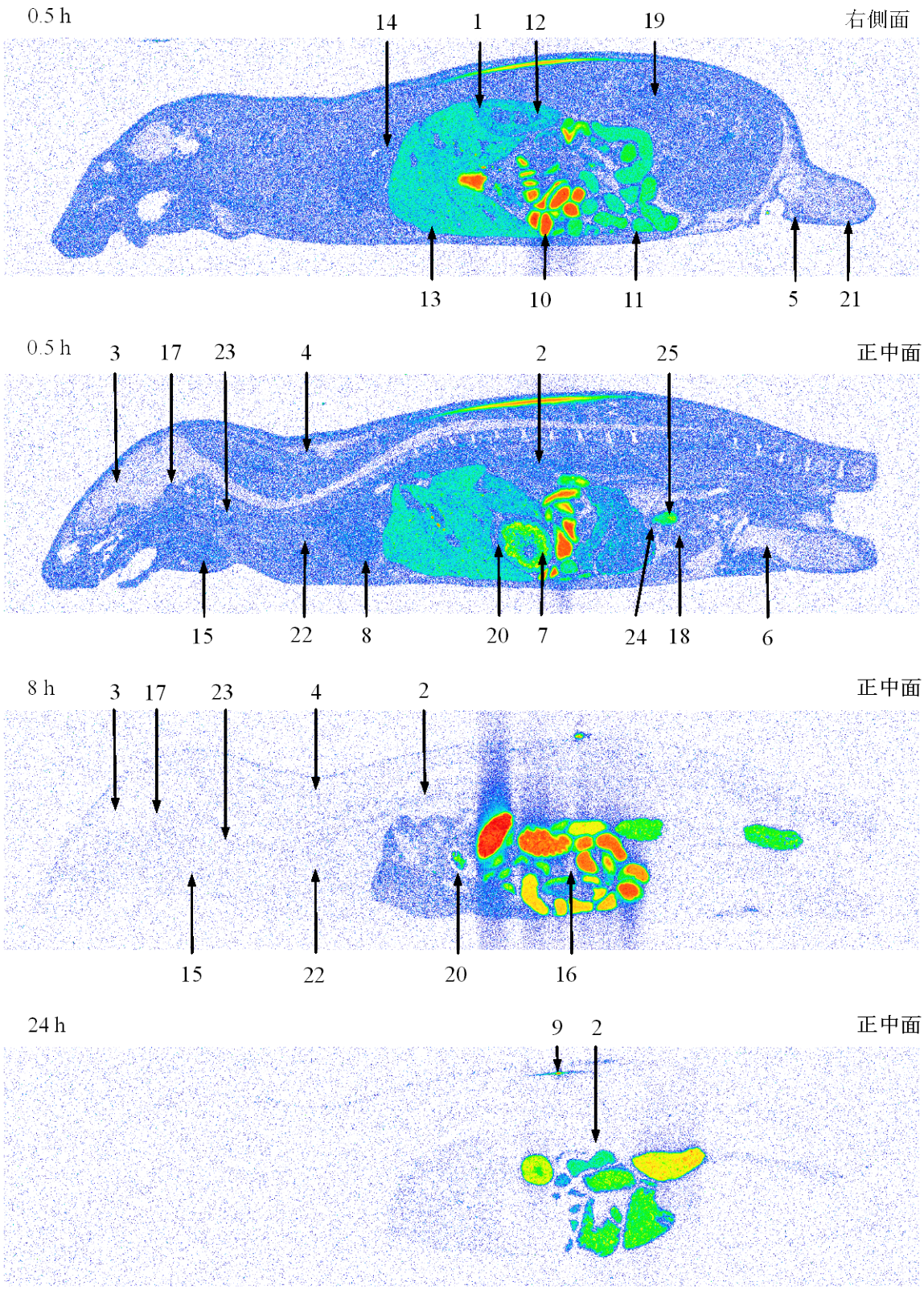
（3例/時点の平均値±SD、括弧内は対血漿比、NDは検出限界未満）

2.6.4.4.2.1.3 ラット単回皮下投与における全身オートラジオグラフ

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-9〕

6週齢のSD系ラット（雄1例/時点）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下投与し、全身オートラジオグラフにより定性的に各組織への放射能分布及び経時的変化について調べた。全身オートラジオグラムを図 2.6.4-13に示した。

^{14}C-M5121を皮下投与した際、速やかに全身に分布し、投与部位及び消化管内容物以外では肝臓、腎臓、胃、腸及び膀胱などの代謝・排泄に関わる組織に高い放射能分布が認められた。また、副腎、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、下垂体及び膵臓など腺組織への放射能分布が認められ、腸間膜リンパ節にも放射能分布が認められた。胃腺部に高い放射能が認められたことから、吸収された放射能が胃内分泌されることが示唆された。一方、脳、白色脂肪及び眼球への分布は最も低かった。全身に移行した放射能は経時的に減少し、投与後96時間では投与部位、肝臓及び腸内容物に放射能が認められたのみであった。



1. 副腎 2. 血液 3. 脳 4. 褐色脂肪 5. 精巣上体 6. 白色脂肪 7. 胃内容物 8. 心臓 9. 投与部位 10. 腸内容物 11. 腸 12. 腎臓 13. 肝臓 14. 肺 15. 顎下腺 16. 腸間膜リンパ節 17. 下垂体 18. 前立腺 19. 骨格筋 20. 胃 21. 精巣 22. 胸腺 23. 甲状腺 24. 膀胱 25. 膀胱内の尿

図 2.6.4-13 雄性ラットに単回皮下投与した際の全身オートラジオグラム

2.6.4.4.2.1.4 ラット反復皮下投与における組織内放射能濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-8〕

6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で1日1回7日間反復皮下投与し、組織内放射能濃度の測定により各組織への放射能分布及び経時的変化について調べた。1、5及び7回投与後24時間の組織内放射能濃度及び1回投与後の値に対する比を表 2.6.4-17に、7回反復皮下投与後の組織内放射能濃度及び対血漿比を表 2.6.4-18に示した。

ラット（雄）に^{14}C-M5121を7日間反復皮下投与した際、大腸は7回投与後8時間に、その他の組織は7回投与後2時間に最高濃度を示した。7回投与後2時間では小腸、肝臓及び副腎に高く、それぞれ血漿中放射能濃度の6.80倍、3.83倍及び3.62倍の放射能濃度が認められた。腎臓、膀胱及び大腸の放射能濃度は血漿中放射能濃度の1.75～2.56倍が認められた。他の組織は血漿中放射能濃度と同程度かそれ以下であった。反復投与による全身への放射能の分布傾向は単回投与時の分布傾向と同様であり顕著な変化は認められず、蓄積性はないと考えられた。

表 2.6.4-17 雄性ラットに1、5及び7回反復皮下投与した際の組織内放射能濃度

組織 / 器官	放射能濃度（ng eq./g or mL）					
	1 回*		5 回		7 回	
血漿	3.6 ± 1.0	(1.00)	4.1 ± 1.3	(1.14)	7.0 ± 1.1	(1.94)
血液	－		3.8 ± 1.1		7.5 ± 1.3	
大脳	ND		0.6 ± 0.5		ND	
小脳	ND		0.4 ± 0.3		ND	
下垂体	ND		ND		ND	
眼球	1.0 ± 0.3	(1.00)	1.3 ± 0.2	(1.30)	1.9 ± 0.3	(1.90)
甲状腺	ND		12.1 ± 2.4		ND	
ハーダー腺	2.2 ± 0.6	(1.00)	2.7 ± 0.9	(1.23)	4.9 ± 0.4	(2.23)
気管	ND		ND		4.9 ± 4.5	
顎下腺	2.0 ± 0.6	(1.00)	2.6 ± 0.6	(1.30)	4.6 ± 0.6	(2.30)
胸腺	1.9 ± 0.3	(1.00)	2.5 ± 0.5	(1.32)	4.1 ± 0.2	(2.16)
心臓	2.5 ± 0.7	(1.00)	2.3 ± 0.8	(0.92)	4.4 ± 0.4	(1.76)
肺	2.8 ± 1.0	(1.00)	3.1 ± 0.5	(1.11)	7.2 ± 2.3	(2.57)
肝臓	45.0 ± 9.9	(1.00)	46.1 ± 6.7	(1.02)	76.2 ± 9.6	(1.69)
腎臓	14.9 ± 3.1	(1.00)	16.0 ± 0.8	(1.07)	36.0 ± 3.6	(2.42)
副腎	103.3 ± 18.2	(1.00)	176.4 ± 18.5	(1.71)	220.4 ± 54.0	(2.13)
脾臓	4.6 ± 1.6	(1.00)	4.6 ± 0.3	(1.00)	8.7 ± 1.4	(1.89)
膵臓	2.1 ± 0.6	(1.00)	3.4 ± 0.6	(1.62)	5.3 ± 4.1	(2.52)
白色脂肪	ND		1.1 ± 0.2		0.9 ± 0.8	
褐色脂肪	2.3 ± 1.2	(1.00)	2.5 ± 0.3	(1.09)	5.1 ± 1.0	(2.22)
骨格筋	1.5 ± 0.4	(1.00)	1.5 ± 0.4	(1.00)	2.3 ± 0.5	(1.53)
皮膚	3.5 ± 0.7	(1.00)	7.4 ± 3.0	(2.11)	16.7 ± 0.7	(4.77)
骨髄	2.4 ± 2.1	(1.00)	3.0 ± 0.4	(1.25)	4.8 ± 0.7	(2.00)
大動脈	5.7 ± 2.5	(1.00)	5.8 ± 1.3	(1.02)	6.2 ± 1.6	(1.09)
腸間膜リンパ節	11.4 ± 5.4	(1.00)	7.2 ± 1.1	(0.63)	15.2 ± 2.8	(1.33)
精巣	4.6 ± 1.1	(1.00)	9.7 ± 0.7	(2.11)	11.0 ± 1.8	(2.39)
精巣上体	3.8 ± 0.7	(1.00)	5.8 ± 0.5	(1.53)	8.1 ± 0.4	(2.13)
前立腺	1.5 ± 0.2	(1.00)	1.3 ± 0.5	(0.87)	2.7 ± 0.5	(1.80)
胃	28.0 ± 23.9	(1.00)	14.5 ± 17.9	(0.52)	12.3 ± 9.7	(0.44)
小腸	57.9 ± 18.9	(1.00)	36.4 ± 28.9	(0.63)	101.5 ± 35.5	(1.75)
大腸	243.7 ± 45.1	(1.00)	182.6 ± 42.6	(0.75)	376.1 ± 9.7	(1.54)
膀胱	3.5 ± 0.9	(1.00)	5.3 ± 3.5	(1.51)	7.8 ± 4.6	(2.23)

（3例/時点の平均値±SD、括弧内は1回投与後の値に対する比、NDは検出限界未満、－は測定法が異なるため引用せず）

*：単回投与時のデータ

表 2.6.4-18 雄性ラットに7回反復皮下投与後の組織内放射能濃度

組織 / 器官	放射能濃度（ng eq./g or mL）			
	2 時間	8 時間	24 時間	96 時間
血漿	135.4 ± 19.9 (1.00)	19.8 ± 2.0 (1.00)	7.0 ± 1.1 (1.00)	ND
血液	110.0 ± 14.9 (0.81)	17.5 ± 3.0 (0.88)	7.5 ± 1.3 (1.07)	1.4 ± 1.3
大脳	14.9 ± 2.2 (0.11)	2.3 ± 0.5 (0.12)	ND	ND
小脳	16.3 ± 2.1 (0.12)	2.2 ± 0.6 (0.11)	ND	ND
下垂体	82.0 ± 22.8 (0.61)	ND	ND	ND
眼球	25.6 ± 3.0 (0.19)	4.9 ± 0.7 (0.25)	1.9 ± 0.3 (0.27)	ND
甲状腺	114.8 ± 11.6 (0.85)	24.3 ± 7.8 (1.23)	ND	ND
ハーダー腺	103.9 ± 12.4 (0.77)	13.2 ± 2.3 (0.67)	4.9 ± 0.4 (0.70)	ND
気管	98.9 ± 10.1 (0.73)	16.0 ± 1.8 (0.81)	4.9 ± 4.5 (0.70)	ND
顎下腺	93.0 ± 8.4 (0.69)	14.9 ± 1.7 (0.75)	4.6 ± 0.6 (0.66)	1.4 ± 0.3
胸腺	63.0 ± 3.8 (0.47)	9.3 ± 0.9 (0.47)	4.1 ± 0.2 (0.59)	ND
心臓	133.1 ± 16.0 (0.98)	16.4 ± 2.5 (0.83)	4.4 ± 0.4 (0.63)	ND
肺	98.2 ± 5.0 (0.73)	15.6 ± 3.6 (0.79)	7.2 ± 2.3 (1.03)	2.0 ± 0.7
肝臓	518.8 ± 36.7 (3.83)	226.0 ± 19.9 (11.41)	76.2 ± 9.6 (10.89)	14.7 ± 5.5
腎臓	346.1 ± 21.6 (2.56)	68.3 ± 10.7 (3.45)	36.0 ± 3.6 (5.14)	12.9 ± 2.5
副腎	490.2 ± 113.3 (3.62)	377.9 ± 25.9 (19.09)	220.4 ± 54.0 (31.49)	93.9 ± 12.2
脾臓	94.1 ± 11.3 (0.69)	21.2 ± 0.8 (1.07)	8.7 ± 1.4 (1.24)	2.4 ± 0.2
膵臓	76.6 ± 5.0 (0.57)	15.0 ± 4.6 (0.76)	5.3 ± 4.1 (0.76)	0.7 ± 0.7
白色脂肪	25.9 ± 4.5 (0.19)	3.2 ± 0.4 (0.16)	0.9 ± 0.8 (0.13)	ND
褐色脂肪	125.1 ± 7.0 (0.92)	13.6 ± 0.4 (0.69)	5.1 ± 1.0 (0.73)	0.7 ± 0.6
骨格筋	67.8 ± 2.7 (0.50)	7.9 ± 1.1 (0.40)	2.3 ± 0.5 (0.33)	0.6 ± 0.6
皮膚	78.9 ± 8.9 (0.58)	15.2 ± 1.2 (0.77)	16.7 ± 0.7 (2.39)	2.7 ± 1.1
骨髄	83.7 ± 3.5 (0.62)	12.4 ± 1.9 (0.63)	4.8 ± 0.7 (0.69)	ND
大動脈	137.4 ± 26.4 (1.01)	19.5 ± 4.7 (0.98)	6.2 ± 1.6 (0.89)	ND
腸間膜リンパ節	117.4 ± 0.3 (0.87)	37.1 ± 4.7 (1.87)	15.2 ± 2.8 (2.17)	2.5 ± 0.6
精巣	75.5 ± 8.3 (0.56)	23.5 ± 1.6 (1.19)	11.0 ± 1.8 (1.57)	7.2 ± 0.3
精巣上体	66.9 ± 6.4 (0.49)	14.7 ± 0.6 (0.74)	8.1 ± 0.4 (1.16)	3.1 ± 0.5
前立腺	57.6 ± 2.7 (0.43)	6.7 ± 1.1 (0.34)	2.7 ± 0.5 (0.39)	0.4 ± 0.4
胃	153.0 ± 12.2 (1.13)	30.0 ± 9.8 (1.52)	12.3 ± 9.7 (1.76)	1.2 ± 1.0
小腸	920.5 ± 750.1 (6.80)	436.8 ± 270.7 (22.06)	101.5 ± 35.5 (14.50)	4.9 ± 1.8
大腸	237.4 ± 78.7 (1.75)	2179.4 ± 295.0 (110.07)	376.1 ± 9.7 (53.73)	8.1 ± 0.8
膀胱	268.7 ± 79.6 (1.98)	119.1 ± 179.2 (6.02)	7.8 ± 4.6 (1.11)	ND

（3例/時点の平均値±SD、括弧内は対血漿比、NDは検出限界未満）

2.6.4.4.2.1.5 有色ラット単回皮下投与における組織内放射能濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-2〕

M5121のメラニン移行性について検討するため、6週齢の有色ラット（Long Evans系、雄3例/時点）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下投与し、組織内放射能濃度の測定により各組織への放射能分布及び経時的変化について調べた。組織内放射能濃度及び対血漿比を表 2.6.4-19に示した。

メラニン含有組織である眼球中放射能濃度はいずれの測定時間においても高い値で推移し、消失は他の組織に比べて遅かった。また、アルビノラットと比較すると、眼球については、C_{max}での放射能濃度がアルビノラットの約44倍であり、$t_{1/2}$もアルビノラットの約15倍と長かった。以上のことから^{14}C-M5121はメラニン含有組織に移行し、その消失も遅いことが確認された。

表 2.6.4-19 有色ラットに単回皮下投与した際の組織内放射能濃度

組織 / 器官	放射能濃度（ng eq./g or mL）								
	0.5 時間		2 時間		8 時間		24 時間		96 時間
血漿	365.9 ± 85.6	(1.00)	121.8 ± 25.3	(1.00)	15.1 ± 3.2	(1.00)	2.8 ± 0.8	(1.00)	ND
血液	246.6 ± 55.3	(0.67)	80.9 ± 18.4	(0.66)	12.0 ± 1.7	(0.79)	2.6 ± 0.3	(0.93)	ND
大脳	38.9 ± 9.0	(0.11)	15.0 ± 2.6	(0.12)	1.5 ± 0.6	(0.10)	ND		ND
小脳	39.0 ± 8.7	(0.11)	16.3 ± 1.4	(0.13)	1.4 ± 0.5	(0.09)	ND		ND
下垂体	218.8 ± 80.1	(0.60)	81.0 ± 21.2	(0.67)	ND		ND		ND
眼球	958.6 ± 56.2	(2.62)	1597.2 ± 116.3	(13.11)	1611.1 ± 46.8	(106.70)	1193.1 ± 189.7	(426.11)	697.8 ± 61.3
甲状腺	200.3 ± 62.0	(0.55)	75.7 ± 16.0	(0.62)	ND		ND		ND
ハーダー腺	276.5 ± 62.9	(0.76)	100.7 ± 10.7	(0.83)	9.6 ± 2.6	(0.64)	2.6 ± 0.4	(0.93)	ND
気管	211.9 ± 62.8	(0.58)	73.8 ± 10.5	(0.61)	8.9 ± 0.9	(0.59)	ND		ND
顎下腺	222.6 ± 45.7	(0.61)	84.4 ± 13.2	(0.69)	7.3 ± 1.7	(0.48)	1.6 ± 0.2	(0.57)	ND
胸腺	149.7 ± 26.7	(0.41)	54.0 ± 9.8	(0.44)	5.8 ± 1.1	(0.38)	1.9 ± 0.2	(0.68)	ND
心臓	314.1 ± 71.8	(0.86)	118.7 ± 20.6	(0.97)	9.8 ± 2.6	(0.65)	1.6 ± 0.2	(0.57)	ND
肺	247.3 ± 64.6	(0.68)	95.1 ± 24.0	(0.78)	9.2 ± 2.1	(0.61)	2.0 ± 0.3	(0.71)	ND
肝臓	1275.2 ± 346.3	(3.49)	483.9 ± 52.7	(3.97)	124.3 ± 44.8	(8.23)	28.3 ± 2.0	(10.11)	3.2 ± 0.4
腎臓	671.2 ± 160.4	(1.83)	289.2 ± 45.2	(2.37)	44.4 ± 7.1	(2.94)	12.2 ± 2.9	(4.36)	2.6 ± 0.4
副腎	461.7 ± 103.3	(1.26)	309.6 ± 27.2	(2.54)	187.0 ± 11.3	(12.38)	88.3 ± 18.0	(31.54)	18.0 ± 1.5
脾臓	203.1 ± 48.7	(0.56)	83.9 ± 15.5	(0.69)	12.6 ± 1.8	(0.83)	5.0 ± 0.9	(1.79)	ND
膵臓	198.1 ± 47.9	(0.54)	90.4 ± 38.1	(0.74)	11.9 ± 5.2	(0.79)	1.4 ± 0.4	(0.50)	ND
白色脂肪	61.3 ± 14.6	(0.17)	24.0 ± 7.1	(0.20)	3.2 ± 1.7	(0.21)	ND		ND
褐色脂肪	325.1 ± 127.6	(0.89)	102.7 ± 22.3	(0.84)	8.1 ± 1.6	(0.54)	2.1 ± 0.5	(0.75)	ND
骨格筋	166.3 ± 37.1	(0.45)	54.0 ± 7.4	(0.44)	5.1 ± 1.2	(0.34)	ND		ND
皮膚	163.7 ± 28.9	(0.45)	53.3 ± 7.8	(0.44)	8.6 ± 1.8	(0.57)	2.4 ± 0.8	(0.86)	1.1 ± 1.2
骨髄	192.2 ± 42.5	(0.53)	76.5 ± 11.7	(0.63)	8.2 ± 2.0	(0.54)	ND		ND
大動脈	372.4 ± 92.8	(1.02)	135.1 ± 26.2	(1.11)	16.2 ± 9.5	(1.07)	ND		ND
腸間膜リンパ節	237.6 ± 63.1	(0.65)	119.5 ± 22.9	(0.98)	28.8 ± 2.4	(1.91)	7.7 ± 2.5	(2.75)	ND
精巣	131.8 ± 15.1	(0.36)	61.9 ± 5.2	(0.51)	9.7 ± 1.6	(0.64)	4.6 ± 0.6	(1.64)	1.6 ± 0.3
精巣上体	158.7 ± 31.2	(0.43)	61.3 ± 9.6	(0.50)	7.3 ± 1.5	(0.48)	2.1 ± 0.4	(0.75)	ND
前立腺	160.8 ± 34.4	(0.44)	58.5 ± 11.0	(0.48)	9.0 ± 8.4	(0.60)	ND		ND
胃	517.4 ± 176.7	(1.41)	145.9 ± 35.5	(1.20)	55.3 ± 32.6	(3.66)	13.4 ± 7.6	(4.79)	ND
小腸	975.3 ± 335.4	(2.67)	1227.8 ± 455.8	(10.08)	163.2 ± 98.3	(10.81)	31.0 ± 15.0	(11.07)	ND
大腸	160.3 ± 49.9	(0.44)	94.3 ± 3.0	(0.77)	1239.9 ± 315.9	(82.11)	135.6 ± 34.0	(48.43)	ND
膀胱	209.1 ± 44.0	(0.57)	124.0 ± 51.6	(1.02)	12.4 ± 5.7	(0.82)	ND		ND

（3例/時点の平均値±SD 括弧内は対血漿比、NDは検出限界未満）

2.6.4.4.2.2 イヌ

2.6.4.4.2.2.1 イヌ単回静脈内投与における組織内放射能濃度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-11〕

10カ月齢のビーグル犬（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で静脈内投与し、投与後168時間において眼球中放射能残存について検討した。眼球中放射能濃度を表 2.6.4-20に示した。

その結果、虹彩及び毛様体（7153.5 ng eq./g）並びに網膜及び脈絡膜（3014.5 ng eq./g）に高い濃度が認められ、ついで強膜（120.6 ng eq./g）が高かった。水晶体、硝子体、角膜及び前房水の濃度は0.5～15.2 ng eq./gであった。眼球全体としての放射能濃度は370.7 ng eq./g、分布率は投与量の0.02%であった。

表 2.6.4-20 雄性イヌに単回静脈内投与した際の眼球中放射能濃度

組織	放射能濃度 （ng eq./g）
眼球	370.7 ± 179.6
前房水	0.5 ± 0.1
角膜	4.9 ± 2.4
虹彩及び毛様体	7153.5 ± 1384.8
水晶体	15.2 ± 1.6
硝子体	8.1 ± 10.5
網膜及び脈絡膜	3014.5 ± 1805.7
強膜	120.6 ± 103.9
組織	放射能量（投与量に対する%）
眼球	0.02 ± 0.01

（3例の平均値±SD）

2.6.4.4.3 蛋白結合及び血球への移行

2.6.4.4.3.1 血漿蛋白結合性

2.6.4.4.3.1.1 *In vitro*

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-9〕

ラット、イヌ及びヒト血漿に^{14}C-M5121を添加し、*in vitro*における血漿蛋白結合率及び可逆性を確認した。*In vitro*における血漿蛋白結合率及び解離率を表 2.6.4-21に示した。

*In vitro*の結果、血漿蛋白結合率はラット、イヌ及びヒトともに薬物濃度に依存した変化は認められず、それぞれ91.5%～93.1%、83.6%～84.0%及び89.7%～90.5%であった。また、ラット、イヌ及びヒトにおける結合の解離率は、それぞれ97.4%、92.6%及び93.3%と、いずれの動物種においてもその結合は可逆的であることが示唆された。

表 2.6.4-21 ラット、イヌ及びヒトにおける^{14}C-M5121の*in vitro*血漿蛋白結合率及び解離率

動物種	M5121濃度（ng/mL）	血漿蛋白結合率（%）	解離率(%)
ラット	40	93.1 ± 0.9	
	200	91.5 ± 0.1	
	1000	92.7 ± 0.8	97.4 ± 0.2
イヌ	40	83.8 ± 1.8	
	200	84.0 ± 1.2	
	1000	83.6 ± 1.1	92.6 ± 0.5
ヒト	40	90.0 ± 2.8	
	200	89.7 ± 1.1	
	1000	90.5 ± 1.1	93.3 ± 1.5

（3例の平均値±SD）

2.6.4.4.3.1.2 *In vivo*

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-9〕

6週齢のSD系ラット（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下投与し、経時的な血漿蛋白結合率及び可逆性を確認した。*In vivo*における血漿蛋白結合率及び解離率を表 2.6.4-22に示した。

*In vivo*の結果、投与後8時間までの血漿蛋白結合率は88.8%～92.8%であり、^{14}C-M5121由来の放射能は高い血漿蛋白結合率を示したが、解離率は97.5%と結合は可逆的であることが示唆された。

表 2.6.4-22 雄性ラットに単回皮下投与した際の^{14}C-M5121の血漿蛋白結合率及び解離率

投与量	時間(h)	血漿蛋白結合率（%）	解離率(%)
2 mg/kg	0.5	92.8 ± 0.3	97.5 ± 0.9
	2	92.6 ± 0.9	
	8	88.8*	
	24	NC	
	96	NC	

（3例の平均値±SD、NCは算出できず、*：1個体の値）

2.6.4.4.3.2 結合蛋白種

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-3〕

ヒト血清蛋白（アルブミン、γ-グロブリン及びα$_1$-酸性糖蛋白）に^{14}C-M5121を1000 ng/mLとなるように添加した際の結合率を求めた。各種ヒト血清蛋白に対する^{14}C-M5121の結合率を表2.6.4-23に示した。アルブミンでは84.1%、γ-グロブリンでは38.1%、α$_1$-酸性糖蛋白では36.5%の結合率であり、^{14}C-M5121との結合率が最も高い蛋白種はアルブミンであった。

表 2.6.4-23 各種ヒト血清蛋白に対する^{14}C-M5121の結合率

M5121濃度（ng/mL）	蛋白結合率（%）		
	アルブミン	γ-グロブリン	α$_1$-酸性糖蛋白
1000	84.1 ± 0.5	38.1 ± 2.2	36.5 ± 1.1

（3例の平均値±SD）

2.6.4.4.3.3 血球移行性

2.6.4.4.3.3.1 *In vitro*

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-4〕

ラット、イヌ及びヒト血液に^{14}C-M5121溶液を添加し、*in vitro*における血球移行率を確認した。*In vitro*における血球移行率を表 2.6.4-24に示した。

*In vitro*の結果、40～1000 ng/mLの濃度範囲の^{14}C-M5121において、ラットでは23.8%～29.2%、イヌでは69.0%～70.7%、ヒトでは70.1%～76.9%の血球移行率であり*in vivo*と同様に種差が認められた。また、ヒト血球へのM5121の移行性はイヌとほぼ等しく、ラットより高いことが明らかとなった。

表 2.6.4-24 ラット、イヌ及びヒトにおける^{14}C-M5121の*in vitro*血球移行率

動物種	M5121濃度（ng/mL）	血球移行率（%）
ラット	40	29.2 ± 1.3
	200	24.0 ± 1.3
	1000	23.8 ± 0.9
イヌ	40	70.7 ± 9.3
	200	70.3 ± 6.1
	1000	69.0 ± 6.6
ヒト	40	76.9 ± 3.1
	200	74.4 ± 0.6
	1000	70.1 ± 1.3

（3例の平均値±SD）

2.6.4.4.3.3.2 *In vivo*

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-4〕

^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で6週齢のSD系ラット（雄3例）に単回皮下投与あるいは、10カ月齢のビーグル犬（雄1例）に単回静脈内投与して経時的な血球移行率を測定した。*In vivo*における血球移行率を表 2.6.4-25に示した。

*In vivo*の結果、ラットにおける血球移行率は、投与後30分で31.0%、24時間で47.5%であった。また、イヌにおける血球移行率は、投与後2時間では72.2%、投与後24時間では63.9%であり、ラットに比べて高い値を示し、種差が認められた。

表 2.6.4-25 雄性ラットに単回皮下投与あるいは雄性イヌに単回静脈内投与した際の^{14}C-M5121の血球移行率

動物種	投与量（mg/kg）	時間（h）	血球移行率（%）
ラット	2	0.5	31.0 ± 2.2
		24	47.5 ± 10.5
イヌ		2	72.2*
		24	63.9*

（3例の平均値±SD、*: 1例）

2.6.4.4.4 胎盤・胎児移行性

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-5〕

妊娠13日目あるいは18日目のSD系ラット（雌各3例/時点）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で単回皮下投与し、組織内放射能濃度の測定により母体の生殖組織、胎児、胎児組織への放射能分布及び経時的変化について調べた。妊娠13日目及び18日目ラットの組織内放射能濃度及び対血漿比を表 2.6.4-26及び表 2.6.4-27に示した。

^{14}C-M5121は胎児、生殖組織、乳腺等広く分布し、^{14}C-M5121の胎児移行性は認められたが、胎盤関門での胎児移行制限により、妊娠前期後期ともに胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低い値であった。また、胎児へ移行した放射能は母体中放射能の減少とともに低下し、胎児に蓄積する傾向は認められなかった。

表 2.6.4-26 妊娠13日目の雌性ラットに単回皮下投与した際の組織内放射能濃度

組織 / 器官	放射能濃度(ng eq./g or mL)		
	0.5 時間	24 時間	48 時間
血漿	332.0 ± 100.4 (1.00)	1.7 ± 1.5 (1.00)	ND
血液	268.4 ± 73.1 (0.81)	3.4 ± 0.7 (2.00)	ND
大脳	33.7 ± 6.1 (0.10)	ND	ND
心臓	333.2 ± 75.3 (1.00)	1.6 ± 0.2 (0.94)	ND
肺	243.1 ± 49.8 (0.73)	1.9 ± 0.2 (1.12)	ND
肝臓	1093.8 ± 169.7 (3.29)	24.2 ± 3.3 (14.24)	6.8 ± 1.4
腎臓	492.5 ± 104.3 (1.48)	5.6 ± 0.8 (3.29)	2.5 ± 0.4
副腎	518.6 ± 75.5 (1.56)	177.4 ± 33.8 (104.35)	74.5 ± 7.1
子宮	191.5 ± 42.1 (0.58)	1.5 ± 0.5 (0.88)	ND
卵巣	233.2 ± 54.0 (0.70)	1.9 ± 0.5 (1.12)	ND
乳腺	145.9 ± 48.8 (0.44)	ND	ND
胎盤	175.4 ± 40.4 (0.53)	ND	ND
胎膜	91.4 ± 30.0 (0.28)	1.5 ± 0.3 (0.88)	ND
卵黄嚢液	31.1 ± 6.5 (0.09)	ND	ND
胎児（全身）	65.3 ± 9.8 (0.20)	ND	ND

（3 例/時点の平均値±SD、括弧内は対血漿比、ND は検出限界未満）

表 2.6.4-27 妊娠18日目の雌性ラットに単回皮下投与した際の組織内放射能濃度

組織 / 器官		放射能濃度(ng eq./g or mL)		
		0.5 時間	24 時間	48 時間
母動物	血漿	382.2 ± 137.5 (1.00)	4.4 ± 2.4 (1.00)	ND
	血液	331.0 ± 129.5 (0.87)	4.1 ± 1.7 (0.93)	ND
	大脳	41.6 ± 21.2 (0.11)	ND	ND
	心臓	431.8 ± 184.5 (1.13)	3.8 ± 1.7 (0.86)	ND
	肺	312.6 ± 132.6 (0.82)	3.7 ± 0.8 (0.84)	ND
	肝臓	1324.3 ± 363.9 (3.46)	55.0 ± 28.9 (12.50)	7.5 ± 1.8
	腎臓	717.8 ± 253.3 (1.88)	11.1 ± 3.0 (2.52)	2.7 ± 1.0
	副腎	745.8 ± 334.6 (1.95)	157.6 ± 5.6 (35.82)	67.3 ± 29.6
	子宮	197.9 ± 105.7 (0.52)	2.9 ± 1.3 (0.66)	ND
	卵巣	308.2 ± 142.1 (0.81)	3.4 ± 1.5 (0.77)	ND
	乳腺	168.5 ± 74.3 (0.44)	1.9 ± 1.0 (0.43)	ND
	胎盤	203.8 ± 141.0 (0.53)	2.9 ± 0.6 (0.66)	ND
	胎膜	156.2 ± 87.1 (0.41)	26.1 ± 3.3 (5.93)	22.9 ± 6.1
	羊水	41.5 ± 12.3 (0.11)	1.8 ± 0.2 (0.41)	ND
	胎児（全身）	110.8 ± 51.3 (0.29)	2.5 ± 1.0 (0.57)	ND
胎児	血液	139.8 ± 60.1 (0.37)	2.8 ± 0.4 (0.64)	ND
	脳	96.6 ± 44.5 (0.25)	1.3 ± 0.6 (0.30)	ND
	心臓	147.7 ± 59.4 (0.39)	1.7 ± 0.6 (0.39)	ND
	肺	120.7 ± 50.0 (0.32)	1.9 ± 0.3 (0.43)	ND
	肝臓	187.4 ± 74.7 (0.49)	3.0 ± 0.8 (0.68)	ND
	腎臓	126.5 ± 50.5 (0.33)	4.4 ± 1.4 (1.00)	1.6 ± 0.8
	消化管	131.0 ± 57.0 (0.34)	8.5 ± 0.4 (1.93)	13.2 ± 7.1

（3 例/時点の平均値±SD、括弧内は対血漿比、ND は検出限界未満）

2.6.4.4.5 その他の分布試験

2.6.4.4.5.1 *In vitro*におけるメラニン親和性

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-6〕

メラニン液にM5121、他のキノロン系抗菌薬（ナジフロキサシン：NDFX、ガチフロキサシン：GFLX、オフロキサシン：OFLX、シプロフロキサシン：CPFX）及びクロロキン（CLQ）を添加し、メラニンに対する結合率及び結合したメラニンからの解離率を求めた。メラニンとの結合率及び解離率を表 2.6.4-28に示した。

メラニンに対する結合率は高いものからCLQ（87.2%）>CPFX（58.2%）>M5121（33.1%）≥GFLX（30.8%）≥OFLX（28.7%）≥NDFX（23.7%）の順であり、M5121はNDFX、GFLX及びOFLXと同程度の結合率（%）を示した。解離率は低いものからCLQ（10.5%）<CPFX（19.9%）<GFLX（41.9%）≤M5121（44.7%）≤OFLX（45.2%）≤NDFX（45.5%）の順であった。M5121の解離率はNDFX、GFLX及びOFLXと同程度に高く、M5121のメラニンに対する結合力はCLQあるいはCPFXと比較すると

弱いものであると考えられた。

以上の結果から、M5121のメラニン親和性の程度は他のキノロン系抗菌薬と同程度であることが判明した。

表 2.6.4-28 M5121、他のキノロン系抗菌薬及びクロロキンのメラニンに対する親和性

被験物質	結合率（%）	解離率（%）
M5121	33.1	44.7
NDFX	23.7	45.5
GFLX	30.8	41.9
OFLX	28.7	45.2
CPFX	58.2	19.9
CLQ	87.2	10.5

（2例の平均値）

NDFX：ナジフロキサシン、GFLX：ガチフロキサシン、OFLX：オフロキサシン、CPFX：シプロフロキサシン、CLQ：クロロキン

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 *In vitro*

2.6.4.5.1.1 肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.2.4-1〕、[redacted]〔4.2.2.4.2〕

ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームに^{14}C-M5121を最終濃度100 μmol/Lとなるように添加し、37°Cで60分間インキュベートした。ラット、イヌ、サル及びヒトの動物種において、M5121の脱メチル体（M5121M01）、水酸化体（M5121M05、ヒトでは認められず）及びグルクロン酸抱合体（M5121M02）が検出され、代謝物に明らかな種差は認められなかった。

2.6.4.5.1.2 ヒト皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.2.4-3〕

ヒト皮膚細胞（ケラチノサイト及びファイブロブラスト）に^{14}C-M5121を最終濃度100 μmol/Lとなるように添加し、37°Cで24時間インキュベートした。表 2.6.4-29に代謝試験時の培地中M5121存在率を示した。

ヒトのケラチノサイト及びファイブロブラストのいずれにおいてもM5121の代謝物は認められず、M5121はヒト皮膚細胞中でほとんど代謝を受けないことが示唆された。

表 2.6.4-29 ヒト皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験時の培地中M5121存在率

細胞の有無	HPLC-RADクロマトグラム中のM5121存在率（%）			
	ヒトケラチノサイト		ヒトファイブロブラスト	
	反応0時間	反応24時間	反応0時間	反応24時間
有	96.8	96.6	97.1	97.4
無		96.6		97.3

反応0時間については^{14}C-M5121含有培地を測定した値で示した。

（2例の平均値）

2.6.4.5.2 *In vivo*

2.6.4.5.2.1 代謝物の検索及び代謝経路

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-5〕

^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）に単回皮下投与あるいは、10カ月齢のビーグル犬（雄3例）に単回静脈内投与した。投与後、採取した試料中代謝物を検索し構造を決定した。M5121の推定代謝経路を図 2.6.4-14に示した。ラット血漿中には主に未変化体であるM5121及びM5121のグルクロン酸抱合体（M5121M02）の存在が明らかになった。ラット尿及び糞中には未変化体の他、M5121のグルクロン酸抱合体（M5121M02）、水酸化体（M5121M05）及び脱メチル体（M5121M01）の存在が明らかになった。イヌ尿中にはラットで認められた代謝物の他に、M5121の脱メチル水酸化体（M5121M06）の存在が明らかになったが、これは、M5121の脱メチル体（M5121M01）あるいはM5121の水酸化体（M5121M05）が更に代謝を受けて生成したものと考えられた。

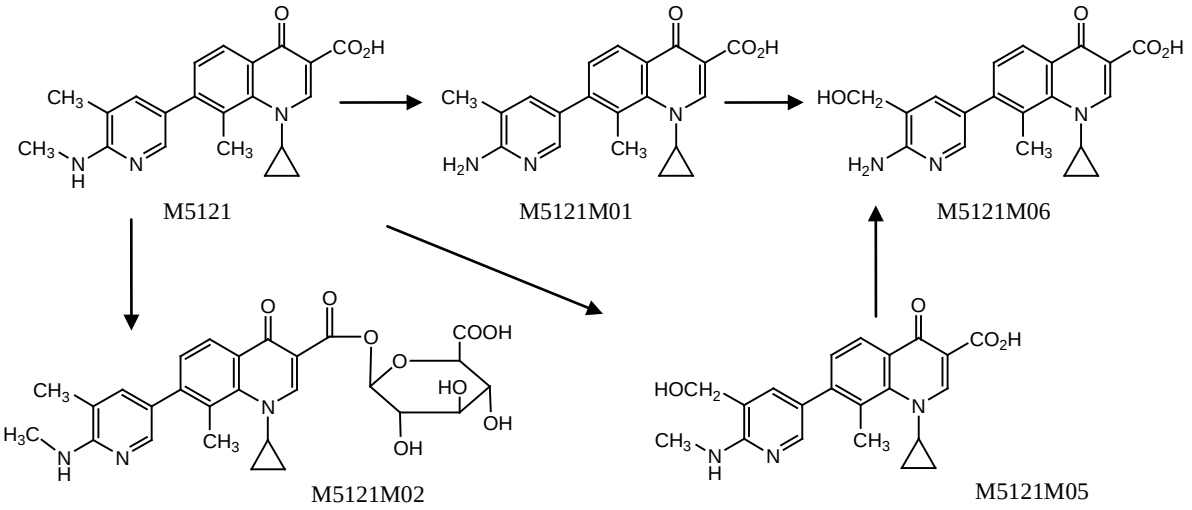


図 2.6.4-14 M5121の推定代謝経路

2.6.4.5.2.2 ラット

2.6.4.5.2.2.1 ラット反復経皮投与後の皮膚中代謝物分析

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-6〕

6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）の背部を除毛し、正常皮膚に2%^{14}C-M512101を1 g/kg、^{14}C-M5121として20 mg/kgを4 × 4 cmの面積に1日1回7日間反復経皮投与し、1及び7回投与後の皮膚中代謝物プロファイルを放射線検出高速液体クロマトグラフ（HPLC-RAD）により調べた。

1及び7回投与した際の皮膚中には、未変化体であるM5121のみが認められ、他の代謝物は認められなかった。

2.6.4.5.2.2.2 ラット単回皮下投与後の代謝物分析

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-4〕、[redacted] 〔4.2.2.4-5〕

6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で単回皮下投与した。投与後、採取した血漿、尿、糞、胆汁、肝臓及び腎臓中代謝物プロファイルをHPLCにより検討した。表2.6.4-30に血漿中M5121及びその代謝物の割合を示した。血漿中には、主にM5121が認められた。

また、代謝物としてM5121M02がわずかに認められた。

表 2.6.4-31に尿及び糞中M5121及びその代謝物の投与量に対する割合を示した。投与後48時間までの尿中には、M5121の他、代謝物として主にM5121M02及びM5121M05などが認められた。投与後48時間までの糞中には、主にM5121が認められた。また、代謝物としてM5121M01がわずかに認められた。

表 2.6.4-32に胆汁中M5121及びその代謝物の投与量に対する割合を示した。投与後24時間までの胆汁中には、主にM5121M02が認められ、M5121の割合はわずかであった。

表 2.6.4-33及び表 2.6.4-34に肝臓あるいは腎臓中M5121及びその代謝物の割合を示した。肝臓及び腎臓中には血漿と同様にM5121が主に認められた。その他、腎臓中にはM5121M02がわずかに認められた。

表 2.6.4-30 雄性ラットに単回皮下投与した際の血漿中M5121及びその代謝物の血漿中放射能量に対する割合

代謝物組成	血漿中放射能量に対する割合（%）		
	0.5 h	2 h	8 h
M5121	75.9 ± 2.1	72.3 ± 2.4	28.4 ± 4.8
M5121M02	5.9 ± 0.4	7.3 ± 0.4	ND
その他	14.3 ± 1.7	14.9 ± 2.2	53.8 ± 0.9
試料からの抽出率（%）	96.1 ± 0.1	94.5 ± 0.7	82.2 ± 4.3

（3例/時点の平均値±SD、NDは検出限界未満）

表 2.6.4-31 雄性ラットに単回皮下投与した際の投与後0－48時間までの尿及び糞中M5121及びその代謝物の投与量に対する割合

代謝物組成	投与量に対する割合（%）	
	尿	糞
M5121	0.1 ± 0.1	69.7 ± 1.1
M5121M01	ND	2.1 ± 0.4
M5121M02	0.3 ± 0.1	ND
M5121M05	0.1 ± 0.0	ND
未同定代謝物1	0.2 ± 0.1	ND
未同定代謝物2	0.1 ± 0.1	ND
総排泄率（%）	1.4 ± 0.1	94.3 ± 3.0

（3例/時点の平均値±SD、NDは検出限界未満）

表 2.6.4-32 雄性ラットに単回皮下投与した際の投与後0－24時間までの胆汁中M5121及びその代謝物の投与量に対する割合

代謝物組成	投与量に対する割合（%）
M5121	2.4 ± 0.7
M5121M02	81.6 ± 4.5
未同定代謝物3	2.9 ± 0.7
総排泄率（%）	94.8 ± 1.2

（3例/時点の平均値±SD、NDは検出限界未満）

表 2.6.4-33 雄性ラットに単回皮下投与した際の肝臓中M5121及びその代謝物の肝臓中放射能量に対する割合

代謝物組成	肝臓中放射能量に対する割合（%）		
	0.5 h	2 h	8 h
M5121	79.7 ± 3.4	75.1 ± 2.2	49.4 ± 6.6
その他	17.1 ± 3.2	20.1 ± 2.3	38.1 ± 5.0
試料からの抽出率（%）	96.9 ± 0.4	95.2 ± 0.2	87.5 ± 2.4

（3例/時点の平均値±SD）

表 2.6.4-34 雄性ラットに単回皮下投与した際の腎臓中M5121及びその代謝物の腎臓中放射能量に対する割合

代謝物組成	腎臓中放射能量に対する割合（%）	
	0.5 h	2 h
M5121	59.3 ± 3.3	55.3 ± 4.7
M5121M02	9.3 ± 2.0	6.0 ± 1.0
その他	25.9 ± 2.7	31.5 ± 3.6
試料からの抽出率(%)	94.5 ± 0.9	92.8 ± 0.9

（3例/時点の平均値±SD）

2.6.4.5.2.2.3 ラット反復皮下投与後の代謝物分析

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-6〕

6週齢のSD系ラット（雄3例/時点）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で1日1回7日間反復皮下投与した。投与後、採取した血漿、尿及び糞中代謝物プロファイルをHPLCにより調べた。表 2.6.4-35に血漿中M5121及びその代謝物の血漿中放射能量に対する割合を示した。血漿中には、主にM5121が認められた。また、代謝物としてM5121M02がわずかに認められた。表 2.6.4-36に尿及び糞中M5121及びその代謝物の尿及び糞中放射能量に対する割合を示した。投与後24時間までの尿中には、M5121の他、代謝物として主にM5121M02、M5121M05及びM5121M06が認められた。投与後24時間までの糞中には、主にM5121が認められた。また、代謝物としてM5121M01及びM5121M05がわずかに認められた。

表 2.6.4-35 雄性ラットに7日間反復皮下投与した際の血漿中M5121及びその代謝物の血漿中放射能量に対する割合

代謝物組成	血漿中放射能量に対する割合（%）
	2 h
M5121	70.1 ± 1.3
M5121M01	ND
M5121M02	6.9 ± 1.0
M5121M05	ND
M5121M06	ND
その他	16.7 ± 1.5
試料からの抽出率(%)	93.6 ± 0.4

（3例/時点の平均値±SD、NDは検出限界未満）

表 2.6.4-36 雄性ラットに7日間反復皮下投与した際の投与後0－24時間までの尿及び糞中M5121及びその代謝物の尿及び糞中放射能量に対する割合

代謝物組成	尿及び糞中放射能量に対する割合（%）	
	尿	糞
M5121	11.1 ± 2.9	79.5 ± 1.2
M5121M01	ND	2.4 ± 0.4
M5121M02	11.7 ± 2.2	ND
M5121M05	8.5 ± 2.4	1.1 ± 0.6
M5121M06	3.9 ± 0.5	ND
未同定代謝物2	9.0 ± 0.7	ND
その他	52.7 ± 5.3	7.1 ± 0.5
試料からの抽出率（%）	97.0 ± 2.6	90.0 ± 0.2

（3例/時点の平均値±SD、NDは検出限界未満）

2.6.4.5.2.3 イヌ

2.6.4.5.2.3.1 イヌ単回静脈内投与後の代謝物分析

報告書番号 [redacted]〔4.2.2.4-4〕、[redacted]〔4.2.2.4-5〕

10カ月齢のビーグル犬（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で単回静脈内投与した。投与後、採取した血漿、尿及び糞中代謝物プロファイルをHPLCにより検討した。表 2.6.4-37に血漿中M5121及びその代謝物の血漿中放射能量に対する割合を示した。

血漿中には代謝物としてM5121M01及びM5121M05などが認められたが、ラット同様にM5121が主であった。

表 2.6.4-38に尿及び糞中M5121及びその代謝物の投与量に対する割合を示した。投与後48時間までの尿中には、M5121、M5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06が認められた。また、投与後48時間までの糞中には、M5121の他、M5121M01、M5121M05及びM5121M06が認められたが、M5121が主であった。

表 2.6.4-37 雄性イヌに単回静脈内投与した際の血漿中M5121及びその代謝物の血漿中放射能量に対する割合

代謝物組成	血漿中放射能量に対する割合（%）		
	0.5 h	2 h	8 h
M5121	72.1 ± 11.3	49.7 ± 16.2	28.3 ± 11.0
M5121M01	7.2 ± 5.2	17.5 ± 10.5	21.7 ± 11.4
M5121M05	4.5 ± 1.4	10.4 ± 5.2	6.7 ± 6.0
未同定代謝物4	2.5 ± 1.5	4.3 ± 2.7	ND
その他	10.8 ± 5.1	13.9 ± 5.9	31.0 ± 3.4
試料からの抽出率（%）	97.1 ± 1.0	95.8 ± 1.1	87.7 ± 2.5

（3例の平均値±SD、NDは検出限界未満）

表 2.6.4-38 雄性イヌに単回静脈内投与した際の投与後0－48時間までの尿及び糞中M5121及びその代謝物の投与量に対する割合

代謝物組成	投与量に対する割合（%）	
	尿	糞
M5121	0.4 ± 0.2	27.8 ± 6.7
M5121M01	1.0 ± 0.4	10.4 ± 3.3
M5121M02	0.6 ± 0.2	ND
M5121M05	1.7 ± 1.6	11.6 ± 6.3
M5121M06	1.9 ± 1.0	6.8 ± 1.4
未同定代謝物5	ND	2.2 ± 0.7
総排泄率（%）	8.3 ± 1.4	84.4 ± 4.6

（3例の平均値±SD、NDは検出限界未満）

2.6.4.5.2.4 ヒト

2.6.4.5.2.4.1 ヒト試料中M5121未知代謝物の検索

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-7〕

健康成人（男性各8例）に1%M512101及び2%M512101を5 g/boby、21 × 21 cmの面積に1日2回、計13回反復投与し、血漿及び尿中のM5121未知代謝物をLC/MS/MSを用いて検索した。

ヒト血漿及び尿中にM5121未知代謝物は認められなかった。よって、ヒトにおいて特異的な未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された。

2.6.4.5.3 CYP分子種の検討

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-8〕

ヒト肝ミクロソームに^{14}C-M5121とCYP1A、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4分子種に対する特異的阻害剤を添加し、37℃で90分間インキュベートした。また、ヒトCYP発現系ミクロソームに^{14}C-M5121を添加し、37℃で90分間インキュベートした。

M5121の主代謝物の生成は、CYP3A4特異的阻害剤であるケトコナゾールにより大きく阻害された。また、ヒトCYP発現系ミクロソームでもCYP3A4による代謝が顕著であり、M5121の代謝には主にCYP3A4が関与しているものと推察された。

2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

2.6.4.5.4.1 酵素誘導

2.6.4.5.4.1.1 ヒト肝細胞を用いた*in vitro*薬物代謝酵素の誘導試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-9〕

ヒト凍結肝細胞にM5121を最終濃度10 nmol/L、316 nmol/L及び10 μmol/Lとなるように添加し、37℃で48時間インキュベートした後、肝薬物代謝酵素の誘導（CYP1A2、3A4、2C9及び2C19）を検討した。

M5121のいずれの用量においてもCYP1A2、3A4、2C9及び2C19の誘導は認められなかった。よってM5121が肝薬物代謝酵素の誘導を引き起こす可能性は極めて低いと考えられた。

2.6.4.5.4.1.2 肝薬物代謝酵素系に関する検討

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-10〕

6週齢のSD系ラット（雄各5例）にM5121を0、0.2、2及び20 mg/kgの用量で1日1回、7日間反復皮下投与し、絶対肝重量、相対肝重量、ミクロソーム蛋白含量、チトクロームb$_5$含量、CYP含量及び肝薬物代謝酵素活性（エトキシレゾルフィン*O*-脱エチル化、テストステロン（2α、6β、7α及び16β）水酸化、クロルゾキサゾン6-水酸化及び*p*-ニトロフェノールUDP-グルクロン酸転移酵素）を測定した。

M5121投与群の絶対肝重量、相対肝重量、ミクロソーム蛋白含量、チトクロームb$_5$含量、CYP含量及び肝薬物代謝酵素活性は、陰性対照群との間に有意な差を示さなかった。よって、M5121は肝薬物代謝酵素に対してほとんど影響しないものと考えられた。

2.6.4.5.4.2 酵素阻害

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.4-11〕

ヒト肝ミクロソームにM5121（最終濃度0.015、0.15、1.5及び15 μmol/L）と主要なCYP分子種であるCYP1A、2A6、2C8/9、2C19、2D6、2E1及び3A4の基質を添加し、37°Cで所定時間インキュベートした。また、各CYP分子種の典型的阻害剤溶液を添加し、評価系の確認に供した。

各典型的阻害剤では明らかな阻害作用が認められた。一方、M5121はいずれの濃度範囲でも阻害作用を示さなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄

2.6.4.6.1.1 ラット

2.6.4.6.1.1.1 ラット単回経皮投与における尿及び糞中排泄

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-1〕

6週齢のSD系ラット（雄各3例）の背部を除毛し、正常皮膚及びメンディングテープを貼付、圧着及び剥離する操作を20回繰り返し、角質層を除去した損傷皮膚に2%^{14}C-M512101を1 g/kg、^{14}C-M5121として20 mg/kgを4 × 4 cmの面積に24時間経皮投与した。尿及び糞中放射能濃度の測定により、排泄率及び体外への排泄速度について検討した。また、最終試料採取後、投与部位皮膚中残存率及び体内残存率を求めた。正常皮膚における尿及び糞中累積排泄率を表 2.6.4-39に、損傷皮膚における尿及び糞中累積排泄率を表 2.6.4-40に示した。

正常皮膚に経皮投与した際、投与開始後168時間（製剤除去後144時間）までの尿及び糞中総放射能排泄率は、投与量の1.4%であった。一方、損傷皮膚では投与開始後168時間（製剤除去後144時間）までの尿及び糞中総放射能排泄率は投与量の27.1%であった。正常皮膚に経皮投与した際の全身曝露の割合は低いことが明らかとなった。

表 2.6.4-39 雄性ラットに単回経皮投与した際の尿及び糞中累積排泄率（正常皮膚）

投与量	時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
		尿	糞	
20 mg/kg	0 – 24	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3
	48	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2
	72	0.0 ± 0.1	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2
	96	0.0 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.3
	120	0.1 ± 0.1	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.3
	144	0.1 ± 0.1	1.0 ± 0.6	1.2 ± 0.6
	168	0.2 ± 0.1	1.2 ± 0.7	1.4 ± 0.7
	残存製剤 24			88.8 ± 4.1
	投与部位保護材 168			5.4 ± 1.8
	投与部皮膚 168			2.7 ± 1.1
	屍体 168			0.3 ± 0.2

（3例の平均値±SD）

表 2.6.4-40 雄性ラットに単回経皮投与した際の尿及び糞中累積排泄率（損傷皮膚）

投与量	時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
		尿	糞	
20 mg/kg	0 – 24	0.3 ± 0.1	22.4 ± 6.9	22.8 ± 6.9
	48	0.4 ± 0.2	26.0 ± 7.5	26.3 ± 7.6
	72	0.4 ± 0.2	26.3 ± 7.4	26.7 ± 7.5
	96	0.4 ± 0.2	26.4 ± 7.4	26.8 ± 7.5
	120	0.4 ± 0.2	26.4 ± 7.4	26.9 ± 7.5
	144	0.5 ± 0.2	26.5 ± 7.5	27.0 ± 7.5
	168	0.5 ± 0.3	26.6 ± 7.5	27.1 ± 7.6
	残存製剤 24			53.9 ± 10.9
	投与部位保護材 168			9.8 ± 2.4
	投与部皮膚 168			4.3 ± 3.5
	屍体 168			0.3 ± 0.3

（3例の平均値±SD）

2.6.4.6.1.1.2 ラット単回皮下及び静脈内投与における尿及び糞中排泄

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-9〕

6週齢のSD系ラット（雄各3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下及び静脈内投与し、尿及び糞中放射能濃度の測定により、排泄率及び体外への排泄速度について検討した。また、最終試料採取後、屍体中放射能濃度を測定し、体内残存率についても求めた。尿及び糞中累積排泄率を表

2.6.4-41に示した。

皮下及び静脈内投与後の尿及び糞中への排泄は投与後48時間までにほぼ終了し、主として糞中へ速やかに排泄されることが明らかとなった。また、投与後の^{14}C-M5121由来の放射能は体内に残留しなかった。

表 2.6.4-41 雄性ラットに単回皮下及び静脈内投与した際の尿及び糞中累積排泄率

投与経路	投与量	時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
			尿	糞	
皮下	2 mg/kg	0 – 24	1.3 ± 0.1	70.4 ± 15.2	71.7 ± 15.2
		48	1.4 ± 0.1	94.3 ± 3.0	95.7 ± 3.0
		72	1.5 ± 0.1	97.4 ± 0.9	98.8 ± 0.9
		96	1.5 ± 0.1	97.9 ± 0.6	99.4 ± 0.6
		120	1.5 ± 0.1	98.0 ± 0.5	99.5 ± 0.5
		144	1.5 ± 0.1	98.0 ± 0.5	99.5 ± 0.4
		168	1.5 ± 0.1	98.0 ± 0.5	99.5 ± 0.4
		屍体 168			0.1 ± 0.1
静脈内		0 – 24	1.4 ± 0.1	74.0 ± 4.0	75.4 ± 3.9
		48	1.5 ± 0.1	95.4 ± 0.1	96.9 ± 0.1
		72	1.5 ± 0.2	97.9 ± 1.1	99.5 ± 1.0
		96	1.5 ± 0.2	98.3 ± 1.2	99.8 ± 1.1
		120	1.6 ± 0.2	98.4 ± 1.3	99.9 ± 1.2
		144	1.6 ± 0.2	98.4 ± 1.3	99.9 ± 1.2
		168	1.6 ± 0.2	98.4 ± 1.3	99.9 ± 1.2
		屍体 168			0.0 ± 0.0

（3例の平均値±SD）

2.6.4.6.1.1.3 ラット反復皮下投与における尿及び糞中排泄

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-8〕

6週齢のSD系ラット（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で1日1回7日間反復皮下投与し、尿及び糞中放射能濃度の測定により、排泄率及び体外への排泄速度について検討した。また、最終試料採取後、屍体中放射能濃度を測定し、体内残存率についても求めた。尿及び糞中累積排泄率を表 2.6.4-42に示した。

尿及び糞中への排泄は毎投与後24時間までにほぼ終了し、主として糞中へ速やかに排泄された。また、投与後の体内残存率は累積投与量の0.2%であり、体内に残留する放射能はほとんどなかった。

表 2.6.4-42 雄性ラットに反復皮下投与した際の尿及び糞中累積排泄率

投与量	投与回数（回）	最終投与後時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
			尿	糞	
2 mg/kg	1	0 – 24	1.0 ± 0.2	91.7 ± 4.3	92.6 ± 4.1
	2	0 – 24	1.0 ± 0.1	95.9 ± 0.8	96.9 ± 0.7
	3	0 – 24	1.0 ± 0.1	95.3 ± 0.7	96.3 ± 0.7
	4	0 – 24	1.0 ± 0.1	95.2 ± 0.3	96.2 ± 0.2
	5	0 – 24	1.0 ± 0.1	94.8 ± 0.8	95.8 ± 0.9
	6	0 – 24	1.0 ± 0.1	93.7 ± 0.4	94.7 ± 0.4
	7	0 – 24	1.0 ± 0.1	92.7 ± 1.1	93.7 ± 1.2
		48	1.0 ± 0.1	95.7 ± 1.0	96.8 ± 1.1
		72	1.0 ± 0.1	96.2 ± 1.1	97.2 ± 1.1
		96	1.0 ± 0.1	96.3 ± 1.2	97.4 ± 1.2
		120	1.0 ± 0.1	96.5 ± 1.2	97.5 ± 1.2
		144	1.0 ± 0.1	96.6 ± 1.1	97.6 ± 1.2
		168	1.0 ± 0.1	96.6 ± 1.1	97.7 ± 1.2
		屍体 168			0.2 ± 0.2

（3例の平均値±SD）

2.6.4.6.1.1.4 胆汁排泄

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-9〕

胆管カニューレ処置した6週齢のSD系ラット（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下投与し、胆汁、尿及び糞中放射能濃度の測定により、排泄率を求めた。また、最終試料採取後、消化管内残存率及び体内残存率を測定し、主排泄経路について検討した。胆汁、尿及び糞中累積排泄率を表 2.6.4-43に示した。

^{14}C-M5121を単回皮下投与した際、投与後48時間までの胆汁中に投与量の95.2%が排泄され、自然排泄された糞中に認められた放射能のほとんどが胆汁経由であることが明らかとなった。また、胆汁と同時に測定した尿中に投与量の2.4%、消化管内容物を除いた屍体中に0.1%が認められ、胆汁及び尿中排泄率並びに屍体中残存率の和（投与量の97.7%）より^{14}C-M5121は皮下よりほぼ完全に吸収されることが示唆された。

表 2.6.4-43 雄性ラットに単回皮下投与した際の胆汁、尿及び糞中累積排泄率

投与量	時間(h)	累積排泄率（投与量に対する%）		
		胆汁	尿	糞
2 mg/kg	0 – 1	26.3 ± 6.0	–	–
	2	50.8 ± 8.4	–	–
	4	73.8 ± 11.0	1.8 ± 1.1	–
	6	86.1 ± 7.1	–	–
	8	90.3 ± 3.6	2.2 ± 1.1	–
	24	94.8 ± 1.2	2.3 ± 1.0	1.9 ± 0.6
	48	95.2 ± 1.4	2.4 ± 1.0	2.2 ± 0.3
	消化管内容物 48			0.3 ± 0.1
	屍体 48			0.1 ± 0.1

（3例の平均値±SD、–：測定を実施せず）

2.6.4.6.1.1.5 腸肝循環

報告書番号 [redacted]〔4.2.2.2-9〕

胆管カニューレ処置した6週齢のSD系ラット（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で皮下投与し、得られた胆汁の一部を別のラット十二指腸内に注入し、胆汁、尿及び糞中放射能濃度の測定により、排泄率を求めた。また、最終試料採取後、消化管内残存率及び体内残存率を測定し、胆汁中排泄物の腸肝循環について検討した。胆汁、尿及び糞中累積排泄率を表 2.6.4-44に示した。

投与後8時間までに排泄された胆汁の一部を、別のラット（雄）の十二指腸内に注入した際、投与後48時間までの胆汁に注入量の73.6%、尿中に0.3%が排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能は腸管より再吸収されることが明らかとなった。

表 2.6.4-44 雄性ラットに単回皮下投与し、得られた胆汁を別個体の十二指腸内に注入した際の胆汁、尿及び糞中累積排泄率

時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		
	胆汁	尿	糞
0 – 1	1.3 ± 0.6	–	–
2	4.4 ± 1.5	–	–
4	22.6 ± 8.2	0.1 ± 0.1	–
6	38.7 ± 9.1	–	–
8	46.5 ± 7.9	0.2 ± 0.1	–
24	69.6 ± 6.8	0.3 ± 0.1	13.3 ± 4.0
48	73.6 ± 5.1	0.3 ± 0.1	16.7 ± 2.0
消化管内容物 48			6.3 ± 5.3
屍体 48			0.0 ± 0.0

（3例の平均値±SD、–：測定を実施せず）

2.6.4.6.1.2 イヌ

2.6.4.6.1.2.1 イヌ単回静脈内投与における尿及び糞中排泄

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.2-11〕

10カ月齢のビーグル犬（雄3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で静脈内投与し、尿及び糞中放射能濃度の測定により、排泄率及び体外への排泄速度について検討した。尿及び糞中累積排泄率を表 2.6.4-45に示した。

静脈内投与後の^{14}C-M5121はラットと同様、主として糞中へ速やかに排泄されることが明らかとなった。

表 2.6.4-45 雄性イヌに単回静脈内投与した際の尿及び糞中累積排泄率

投与量	時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
		尿	糞	
2 mg/kg	0 – 24	7.7 ± 1.5	76.6 ± 5.0	84.3 ± 5.0
	48	8.3 ± 1.4	84.4 ± 4.6	92.7 ± 4.0
	72	8.5 ± 1.4	87.3 ± 2.9	95.7 ± 2.2
	96	8.6 ± 1.4	87.7 ± 2.9	96.3 ± 2.2
	120	8.6 ± 1.4	88.0 ± 2.9	96.5 ± 2.1
	144	8.6 ± 1.4	88.1 ± 2.9	96.7 ± 2.1
	168	8.6 ± 1.4	88.1 ± 2.8	96.8 ± 2.1
	ケージ洗浄液 168			0.3 ± 0.3

（3例の平均値±SD）

2.6.4.6.2 乳汁排泄

報告書番号 [redacted] 〔4.2.2.3-5〕

分娩後10日目のSD系ラット（雌3例）に^{14}C-M5121を2 mg/kgの用量で単回皮下投与し、乳汁及び血漿中放射能濃度の測定により乳汁及び血漿への移行性及び経時的変化について調べた。乳汁及び血漿中放射能濃度及び対血漿比を表 2.6.4-46に示した。

^{14}C-M5121由来の放射能は投与後初期での乳汁への移行は高くなかったものの、投与後4時間以降は同時に測定した血漿中放射能濃度よりも高い濃度（血漿中放射能濃度の約2～5倍）で推移し、乳汁中へ分泌することが確認された。しかし、乳汁中へ移行した^{14}C-M5121由来の放射能は、投与後72時間では検出限界未満となったことから、乳汁中に蓄積しないものと考えられた。

表 2.6.4-46 分娩後10日目の雌性ラットに単回皮下投与した際の乳汁及び血漿中放射能濃度

時間（h）	放射能濃度（ng eq./mL）	
	乳汁	血漿
1	114.6 ± 29.4 (0.73)	156.7 ± 47.7
4	96.8 ± 14.4 (1.94)	49.8 ± 11.1
8	160.4 ± 82.8 (4.85)	33.1 ± 17.5
24	13.2 ± 8.8 (5.08)	2.6 ± 0.1
48	3.3 ± 1.5	ND
72	ND	ND

（3例の平均値±SD、括弧内は対血漿比、NDは検出限界未満）

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

M5121の薬物動態試験はラット並びにイヌで実施した。非臨床薬物動態試験に用いた投与経路は臨床投与経路である経皮とした。また、全身的薬物動態特性をより明らかにするため、皮下又は静脈内投与でも実施した。

2.6.4.9.1 吸収

ヒト皮膚を用いてM5121の*in vitro*皮膚透過性を検討した結果、累積透過量及び皮膚中放射能量を合わせた吸収率は、塗布量の1%～2%程度であり、M512101を経皮投与したときの全身への移行は少ないことが示唆された。

ラットの正常皮膚にM512101を単回経皮投与した際、皮膚中M5121濃度は、速やかに上昇した後、投与24時間後まで定常状態を維持した。角質層を除去した損傷皮膚に投与した際のC_{max}は、正常皮膚の約70倍に上昇したことから、M5121の経皮吸収過程において角質層はバリアーとしての役割を果たしていると考えられた。ラットに^{14}C-M512101（2%）を1日1回7日間反復経皮投与した際の皮膚中放射能濃度は、1回投与後と7回投与後で同程度であり、反復経皮投与が皮膚中への蓄積及び吸収に与える影響は小さいものと考えられた。また、ラットにM512101を1日1回7日間反復経皮投与した際の血漿中M5121濃度は、C_{max}及び$AUC_{0.25\text{-}24\,h}$とも投与開始5日目以降でほぼ一定となった。投与開始1日目～7日目の$t_{1/2}$はほぼ一定であったことから、M5121が体内に蓄積することはないと考えられた。

ラットにM5121を単回皮下投与した際、投与用量とC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$の間にはいずれも良好な線形性が認められた。また、ラットにM512101を単回経皮投与あるいはM5121を単回皮下投与した際、雌雄間で薬物動態学的パラメータに有意な差は認められなかった。

2.6.4.9.2 分布

ラットに^{14}C-M512101を単回経皮投与した際の皮膚ミクロオートラジオグラムにおいて、角質層で非常に高い放射能が認められたが、表皮中の放射能はわずかであり、真皮以下の各層には放射能はほとんど認められなかった。

ラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した際、放射能は主として肝臓、腎臓、胃、小腸及び大腸などの代謝・排泄に関わる組織に分布し、それ以外の組織中放射能濃度はいずれの時点においても血漿中放射能濃度と同程度以下の値を示した。また、反復投与した際の全身への放射能の分布は単回投与時のそれと同様であった。反復投与の結果はM5121が蓄積性の乏しい化合物であることを示唆した。ただし、有色ラットにおける試験結果は^{14}C-M5121由来の放射能が眼球に多く分布し、その消失速度も他の組織に比べ緩慢であることを示した。これは眼球内成分であるメラニンとの親和性をうかがわせるが、*in vitro*での他のキノロン系抗菌薬との比較試験から、M5121のメラニン親和性はそれらと同程度であることが確認された。

ラット、イヌ及びヒトの*in vitro*での血漿蛋白結合率は、薬物濃度に依存した変化が認められず、

それぞれ91.5%～93.1%、83.6%～84.0%、89.7%～90.5%であり、その結合は可逆的であった。また、ラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した際の血漿蛋白結合率は、88.8%～92.8%であり、その結合も可逆的であることが判明している。これらの主要な結合蛋白種はアルブミンであった。

血液に^{14}C-M5121を混和させたとき、ラットでは23.8%～29.2%、イヌでは69.0%～70.7%、ヒトでは70.1%～76.9%の血球移行率を示した。ヒト血球へのM5121の移行性はイヌとほぼ等しく、ラットより高いことが明らかとなった。*In vivo*における血球移行率は、投与後24時間において、ラット及びイヌで、それぞれ47.5%及び63.9%であった。

妊娠ラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した際、妊娠前期後期ともに胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低い値であった。また、胎児へ移行した放射能は母体中放射能の減少とともに低下した。

2.6.4.9.3 代謝

ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用いた^{14}C-M5121の*in vitro*代謝試験において、M5121の脱メチル体（M5121M01）、水酸化体（M5121M05、ヒトでは認められず）及びグルクロン酸抱合体（M5121M02）が検出され、代謝物に明らかな種差は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソームを用いた試験結果から、M5121の代謝には主にCYP3A4が関与しているものと推察された。これとは別に、ヒト皮膚細胞（ケラチノサイト及びファイブロブラスト）を用いた^{14}C-M5121の*in vitro*代謝試験結果は、ヒト皮膚細胞中でM5121はほとんど代謝を受けないことを示した。

^{14}C-M5121をラットに単回皮下投与あるいは、イヌに単回静脈内投与し、血漿、尿あるいは糞中代謝物を検索した。ラット血漿中にはM5121のグルクロン酸抱合体（M5121M02）の存在が明らかになった。ラット尿及び糞中にはM5121のグルクロン酸抱合体（M5121M02）、水酸化体（M5121M05）及び脱メチル体（M5121M01）が検出された。イヌ尿中にはラットで認められた代謝物の他に、M5121の脱メチル水酸化体（M5121M06）の存在が明らかになったが、これは、M5121の脱メチル体（M5121M01）あるいはM5121の水酸化体（M5121M05）が更に代謝を受けて生成したものと考えられた。ヒトにM512101を7日間反復経皮投与したとき、血漿及び尿中にM5121未知代謝物は認められなかった。なお、ヒトで認められた代謝物は毒性試験に使用されたラット及びイヌにおいても同様に認められているものであった。

1日1回7日間ラットに反復皮下投与した試験において、M5121は絶対肝重量、相対肝重量、ミクロソーム蛋白含量、チトクロームb$_5$含量、CYP含量及び肝薬物代謝酵素活性に影響を与えなかった。また、ヒト肝細胞を用いた*in vitro*薬物代謝酵素の誘導試験結果も肝薬物代謝酵素の誘導のないことを示唆している。これとは別にヒトCYP分子種に対する酵素阻害作用を検討したが、M5121は阻害作用を示さなかった。これらの結果から、M5121が臨床上、薬物相互作用を引き起こす懸念は少ないと考えられた。

2.6.4.9.4 排泄

ラットの正常皮膚に^{14}C-M512101を単回経皮投与した際、投与開始後168時間（製剤除去後144時間）までの尿及び糞中総排泄率は、それぞれ投与量の0.2%及び1.2%であった。一方、損傷皮膚ではそれぞれ投与量の0.5%及び26.6%であった。ラットに^{14}C-M5121を単回皮下及び静脈内投与、イヌに単回静脈内投与した際、いずれも排泄経路は主として糞中であった。また、ラットに^{14}C-M5121を1日1回7日間反復皮下投与した際の排泄パターンは、単回投与時と同様であった。胆

管カニューレ処置したラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した後の48時間までの胆汁中には投与量の95.2%が排泄された。また、排泄された胆汁の一部を別のラット十二指腸内に注入した際、投与後48時間までの胆汁中に注入量の73.6%、尿中に0.3%が排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能は腸管より再吸収され、主として胆汁中を通って糞中へ排泄されることが明らかとなった。

分娩後のラットに^{14}C-M5121を単回皮下投与した後の乳汁には、投与後4時間以降に高い乳汁濃度（血漿中放射能濃度の約2～5倍）が認められた。しかし、投与後72時間の乳汁中の放射能は検出限界未満となったことから、乳汁中に蓄積しないものと考えられた。

2.6.4.9.5 結論

M512101を経皮投与した際、全身循環への移行は少なかった。循環血液中に吸収されたM5121は、肝臓及び腎臓などの代謝・排泄に関わる組織に高い放射能濃度が認められるなど広く分布したが、それぞれ最高濃度を示した後、ほぼ直線的に減少し、蓄積性は認められなかった。M5121は胎盤を通過するものの、その濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低い値であり、羊水及び胎児組織に蓄積しなかった。ヒト肝ミクロソームにおいてM5121の代謝には主にCYP3A4が関与した。ラット及びイヌにおいて、M5121の主排泄経路は糞であった。また、ラットにおいて腸肝循環の関与が示された。

2.6.4.10 図表

該当なし。

ゼビアックスローション2%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.5　薬物動態試験の概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M5121	一般名；Ozenoxacin：オゼノキサシン 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物
M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
M5121M01	M5121の代謝物（脱メチル体）
M5121M02	M5121の代謝物（グルクロン酸抱合体）
M5121M05	M5121の代謝物（水酸化体）
M5121M06	M5121の代謝物（脱メチル水酸化体）
^{14}C-M5121	Carbon 14で標識したM5121
^{14}C-M512101	Carbon 14で標識したM5121を含有するローション製剤
ARG	Autoradiography：オートラジオグラフ
AUC	Area under the time-concentration curve：時間–濃度曲線下面積
AUC_{0-t}	投与開始0時間後からt時間後までの時間–濃度曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	投与開始0時間後から無限大時間までの時間–濃度曲線下面積
C_{max}	Maximal drug concentration：最高薬物濃度
C_0	Extrapolated initial drug concentration upon intravenous dosing : 外挿により求めた静脈内投与初濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
eq.	Equivalents of radioactivity：放射能の薬物等量
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフ
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography-radioisotope：放射線検出高速液体クロマトグラフ
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultraviolet：紫外吸収検出高速液体クロマトグラフ
HQC	High quality control：高濃度の QC サンプル
LC/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry：液体クロマトグラフ/質量分析
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry / mass spectrometry：液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LQC	Low quality control：低濃度の QC サンプル
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンタ
MQC	Medium quality control：中間濃度の QC サンプル
NA	Not available：該当なし
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	Not calculated：算出できず
ND	Not detected：検出限界未満
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
t_{max}	Time to peak concentration：最高薬物濃度到達時間
T/P	Tissue/Plasma radio activity concentration ratio：組織/血漿中放射能濃度比
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限

目次

頁

2.6.5 薬物動態試験の概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 8
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 16
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 19
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 30
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 32
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 36
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo* 39
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 43
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路 47
2.6.5.12 薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害 48
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 52
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 55
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 57
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 58

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

被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
分析法					
分析方法及びバリデーション	ラット血漿	–	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.1-3
分析方法及びバリデーション	ラット血漿	–	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.1-4
分析方法及びバリデーション	ラット血漿	–	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-5
分析方法及びバリデーション	ラット皮膚	–	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.1-6
分析方法及びバリデーション	ウサギ血漿	–	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-7
分析方法及びバリデーション	イヌ血漿	–	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-8
標識化合物					
^{14}C-M5121 の合成	–	–	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-1
標識被験物質の純度検定	–	–	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-2
吸収					
In vitro 皮膚透過性	ヒト及びラット皮膚	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-1
単回投与時の皮膚中濃度	ラット	経皮／単回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-2
単回投与時の皮膚中濃度	ラット	経皮／単回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-3
単回投与時の血漿中濃度	ラット	経皮／単回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-4
反復投与時の皮膚中濃度	ラット	経皮／7 日	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-5
反復投与時の血漿中濃度	ラット	経皮／7 日	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-6
単回投与時の血漿中濃度	ラット	皮下／単回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-7
反復投与時の血漿中濃度	ラット	皮下／7 日	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-8
単回投与時の血漿中濃度	ラット	静脈内及び皮下／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9
単回投与時の血漿中濃度	ラット	皮下及び経皮／単回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-10
単回投与時の血漿中濃度	イヌ	静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-11

2.6.5.1 薬物動態試験 一覧表（続き） 被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
分布					
単回投与時の皮内分布	ラット	経皮／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
単回投与時の組織内分布	ラット	経皮／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
単回投与時の組織内分布、ARG	ラット	皮下／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9
反復投与時の組織内分布	ラット	皮下／7 日	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-8
単回投与時の組織内分布	有色ラット	皮下／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-2
単回投与時の組織内分布	イヌ	静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-11
血漿蛋白結合	ラット、イヌ及びヒト血漿	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9
血漿蛋白結合	ラット	皮下／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9
血漿蛋白結合（蛋白種）	ヒト血清	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3
血球移行性	ラット、イヌ及びヒト血液	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-4
血球移行性	ラット及びイヌ	皮下及び静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-4
妊娠動物又は哺育中の動物における試験（胎盤胎児移行性）	ラット	皮下／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-5
その他の分布試験 メラニン親和性	ヒトメラニン	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.3-6
代謝					
In vitro 代謝	ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.4-1
In vitro 代謝	ラット及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.4-2
In vitro 代謝	ヒト皮膚細胞	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.4-3
代謝物の検索及び代謝経路	ラット及びイヌ	皮下及び静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-5

2.6.5.1 薬物動態試験 一覧表（続き） 被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
In vivo 代謝	ラット及びイヌ	皮下及び静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-4
In vivo 代謝	ラット及びイヌ	皮下及び静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-5
In vivo 代謝	ラット	皮下及び経皮／7 日	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-6
In vivo 代謝	ヒト	経皮／1 日 2 回計 13 回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.4-7
チトクローム P450（CYP）分子種の検討	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-8
In vitro 酵素誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.4-9
In vivo 酵素誘導	ラット	皮下／7 日	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-10
In vitro 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-11
排泄					
単回投与時の尿糞中排泄	ラット	経皮／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
単回投与時の尿糞中排泄	ラット	皮下及び静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9
反復投与時の尿糞中排泄	ラット	皮下／7 日	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-8
単回投与時の尿糞中排泄	イヌ	静脈内／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-11
妊娠動物又は哺育中の動物における試験（乳汁排泄）	ラット	皮下／単回	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-5

2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 被験物質：オゼノキサシン

動物種	ラット	ラット	ラット [1)]	ラット	ウサギ [1)]	イヌ [1)]
報告書番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CTD 中の記載箇所	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7	4.2.2.1-8
定量物質	M5121	M5121	M5121	M5121	M5121	M5121
試料	血漿	血漿	血漿	皮膚	血漿	血漿
検出方法	LC/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	HPLC-UV	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内標準物質	塩酸メプリルカイン	ナジフロキサシン	テトラカイン塩酸塩	塩酸ロメフロキサシン	テトラカイン塩酸塩	ナジフロキサシン
定量範囲	1–100 ng/mL	0.1–50 ng/mL	0.5–1000 ng/mL	0.15–300 µg/site [2)]	0.2–200 ng/mL	0.1–200 ng/mL
真度（%）						
LLOQ又はLQC (conc.)	6.5 (1)	–5.6 (0.2)	0.7 (1)	–1.6 (0.15)	–2.8 (0.4)	–1.3 (0.2)
MQC (conc.)	2.3 (10)	–1.9 (2)	–5.6 (20)	–0.4 (7.5)	–4.9 (10)	1.6 (5)
ULOQ 又は HQC (conc.)	5.8 (100)	5.2 (50)	–7.2 (800)	1.8 (300)	1.4 (160)	–1.9 (150)
精度（%）						
LLOQ又はLQC (conc.)	3.3 (1)	7.9 (0.2)	12.9 (1)	2.7 (0.15)	6.7 (0.4)	12.0 (0.2)
MQC (conc.)	5.4 (10)	2.5 (2)	4.0 (20)	2.8 (7.5)	12.6 (10)	4.0 (5)
ULOQ 又は HQC (conc.)	3.1 (100)	1.5 (50)	3.4 (800)	3.4 (300)	5.6 (160)	5.4 (150)

1)：トキシコキネティクス試験でのみ適用、 2)：皮膚試料当たりの濃度

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3A ヒト及びラット皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号：[redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-1

試験系	ヒト及びラット皮膚			
性別（雄/雌）/ 試料数	性別不明（ヒト）及び雄（ラット）/ 6 ドナーあるいは匹			
溶媒 / 投与形態（製剤）	2%ローション剤			
投与経路	*In vitro*			
投与量（g/1.77 cm^2）	0.1 あるいは 0.02			
定量物質	総放射能（^{14}C）			
定量法	LSC			
	累積透過量及び皮膚中放射能濃度			
動物種	ヒト		ラット	
投与量（/1.77 cm^2）	0.1 g	0.02 g	0.1 g	0.02 g
塗布後24 h累積透過量（μg eq./1.77 cm^2）	1.03 ± 0.62	1.33 ± 1.03	81.23 ± 55.82	15.77 ± 13.96
皮膚中放射能濃度（μg eq./mg）	0.08 ± 0.04	0.03 ± 0.02	1.76 ± 0.45	0.54 ± 0.12
	回収率（投与量に対する%）			
動物種	ヒト		ラット	
投与量	0.1 g	0.02 g	0.1 g	0.02 g
残存製剤（%）	98.32 ± 3.57	97.29 ± 1.60	63.65 ± 12.40	53.58 ± 10.99
皮膚（%）	0.76 ± 0.55	1.47 ± 1.14	30.25 ± 9.11	39.84 ± 11.25
リザーバー液（%）	0.05 ± 0.03	0.35 ± 0.29	4.31 ± 2.94	4.31 ± 3.79
総回収率（%）	99.13 ± 3.46	99.10 ± 2.14	98.21 ± 4.19	97.73 ± 0.96

平均値±SD

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.3B ラット単回経皮投与における皮膚中濃度（その 1）

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット
報告書番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CTD 中の記載箇所	4.2.2.2-2	4.2.2.2-2	4.2.2.2-2	4.2.2.2-3	4.2.2.2-2	4.2.2.2-2
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点4匹	雄 / 各時点4匹	雄 / 各時点4匹	雄 / 各時点4匹	雄 / 各時点4匹	雄 / 各時点4匹
給餌	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）	0.5%ローション剤	1%ローション剤	2%ローション剤	4%ローション剤	2%ローション剤	2%ローション剤
投与経路	経皮	経皮	経皮	経皮	経皮	経皮（損傷皮膚）
製剤投与量（g/kg）	1	1	1	1	1	1
M5121 投与量（mg/kg）	5	10	20	40	20	20
試料	皮膚	皮膚	皮膚	皮膚	皮膚	皮膚
定量物質	M5121	M5121	M5121	M5121	M5121	M5121
定量法	HPLC-UV	HPLC-UV	HPLC-UV	HPLC-UV	HPLC-UV	HPLC-UV
薬物動態パラメータ						
t_{max}（h）	24	24	24	24	4	0.25
C_{max}（ng/mg）	37.52 ± 9.53	88.28 ± 28.89	161.9 ± 61.1	386.4 ± 80.3	164.4 ± 42.1	452.5 ± 23.4
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mg）	823.0	1973	3694	7854	3747	8045
$t_{1/2}$（h）	–	–	–	–	29.2*	14.6*

平均値±SD、 *：投与24時間後に製剤除去、 –：データなし

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3C ラット単回経皮投与における皮膚中濃度（その 2）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-2

動物種		ラット
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 各時点 4 匹
給餌		摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）		2%ローション剤
投与経路		経皮
製剤投与量（g/kg）/ M5121 投与量（mg/kg）		1 / 20
試料		皮膚
定量物質		M5121
定量法		HPLC-UV
		皮膚中濃度（ng/mg）
試料採取時間（h）	0.25	64.96 ± 19.67
	0.5	78.61 ± 11.99
	1	115.8 ± 22.3
	2	139.2 ± 48.5
	4	164.4 ± 42.1
	8	161.7 ± 61.7
	24（製剤除去）	161.9 ± 61.1
	26（製剤除去2時間後）	142.2 ± 17.5
	30（製剤除去6時間後）	150.2 ± 39.0
	48（製剤除去24時間後）	70.96 ± 16.99
	72（製剤除去48時間後）	35.36 ± 16.18
	120（製剤除去96時間後）	20.95 ± 9.16
	192（製剤除去168時間後）	2.567 ± 3.108

平均値±SD

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3D ラット単回経皮投与における血漿中濃度

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-4

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 /5 匹	雄 /5 匹	雄 /5 匹	雄 /5 匹
給餌	摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）	0.5%ローション剤	1%ローション剤	2%ローション剤	1%ローション剤
投与経路	経皮	経皮	経皮	経皮（損傷皮膚）
製剤投与量（g/kg）	1	1	1	1
M5121 投与量（mg/kg）	5	10	20	10
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	M5121	M5121	M5121	M5121
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
薬物動態パラメータ				
t_{max}（h）	0.90 ± 0.65	1.0 ± 0.6	0.60 ± 0.22	0.40 ± 0.14
C_{max}（ng/mL）	1.169 ± 0.273	2.661 ± 0.640	4.461 ± 1.548	187.4 ± 82.5
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	12.71 ± 1.92	20.96 ± 4.81	22.55 ± 5.53	741.0 ± 240.9
$t_{1/2}$（h）	8.8 ± 1.2	7.1 ± 0.8	8.7 ± 2.7	5.4 ± 0.7

平均値±SD

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3E ラット単回皮下投与における血漿中濃度

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-7

動物種	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 /5 匹	雄 /5 匹	雄 /5 匹
給餌	摂食	摂食	摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.5～10.8 のアルカリ性水溶液	pH10.5～10.8 のアルカリ性水溶液	pH10.5～10.8 のアルカリ性水溶液
投与経路	皮下	皮下	皮下
製剤投与量（mL/kg）	1	1	1
M5121 投与量（mg/kg）	0.8	2	5
試料	血漿	血漿	血漿
定量物質	M5121	M5121	M5121
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
薬物動態パラメータ			
t_{max}（h）	0.12 ± 0.07	0.083 ± 0.000	0.12 ± 0.07
C_{max}（ng/mL）	270.5 ± 74.0	540.6 ± 128.6	1652 ± 514
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	269.8 ± 42.0	872.0 ± 129.4	2205 ± 239
$t_{1/2}$（t_{max}-1 h）（h）	0.40 ± 0.03	0.47 ± 0.10	0.41 ± 0.12
$t_{1/2}$（4-24 h）（h）	5.3 ± 1.0	4.7 ± 1.1	6.1 ± 1.7

平均値±SD

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.3F ラット単回皮下及び静脈内投与における血漿中濃度 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所 : 4.2.2.2-9

動物種	ラット	ラット
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹
給餌	摂食	摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.7 又は 10.8 のアルカリ性水溶液	pH10.7 又は 10.8 のアルカリ性水溶液
投与経路	皮下	静脈内
製剤投与量（g/kg）	1	1
M5121 投与量（mg/kg）	2	2
試料	血漿	血漿
定量物質	総放射能（^{14}C）	総放射能（^{14}C）
定量法	LSC	LSC
薬物動態パラメータ		
t_{max}（min）	8.3 ± 5.8	–
C_0（ng eq./mL）	–	4222.6 ± 149.5
C_{max}（ng eq./mL）	430.1 ± 55.5	–
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	1320 ± 270	1470 ± 250
$t_{1/2\ (1)}$	1.5 ± 0.2 h（t_{max}-4 h）	16 ± 2 min（5 min-2 h）
$t_{1/2}$（6 h-finite）（h）	9.6 ± 2.1	13 ± 3

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.3G ラット単回経皮及び皮下投与における血漿中濃度（雌雄差の確認） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所 : 4.2.2.2-10

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 5 匹	雌 / 5 匹	雄 / 5 匹	雌/ 5 匹
給餌	摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）	2%ローション剤	2%ローション剤	pH9.8 のアルカリ性水溶液	pH9.8 のアルカリ性水溶液
投与経路	経皮	経皮	皮下	皮下
製剤投与量	1 g/kg	1 g/kg	1 mL/kg	1 mL/kg
M5121 投与量（mg/kg）	20	20	5	5
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	M5121	M5121	M5121	M5121
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
薬物動態パラメータ				
t_{max}（h）	0.70 ± 0.27	0.70 ± 0.27	0.083 ± 0.000	0.12 ± 0.07
C_{max}（ng/mL）	7.709 ± 3.891	7.435 ± 3.683	1104 ± 567	956.5 ± 257.3
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	45.99 ± 23.64	40.38 ± 11.77	1616 ± 328	1600 ± 205
$t_{1/2}$（h）	7.2 ± 1.1	7.0 ± 0.7	–	–
$t_{1/2}$（t_{max}-1 h）（h）	–	–	0.47 ± 0.08	0.51 ± 0.05
$t_{1/2}$（4 h-finite）（h）	–	–	5.6 ± 0.3	5.8 ± 0.8

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3H イヌ単回静脈内投与における血漿中濃度

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-11

動物種	イヌ	
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 /3 匹	
給餌	摂食	
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.8 のアルカリ性水溶液	
投与経路	静脈内	
製剤投与量（g/kg）	1	
M5121 投与量（mg/kg）	2	
試料	血漿	
定量物質	総放射能（^{14}C）	M5121（^{14}C）
定量法	LSC	HPLC-RAD 及び LSC
薬物動態パラメータ		
C_0（ng eq./mL）	1791.2 ± 386.4	1646.5 ± 373.2
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	5800 ± 910	2560 ± 1160
$t_{1/2}$（5 min-12 h）（h）	2.3 ± 0.1	1.7 ± 0.1
$t_{1/2}$（24-120 h）（day）	1.3 ± 0.1	–

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4A ラット反復経皮投与における皮膚中濃度

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-5

動物種		ラット						
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 各時点 3 匹						
給餌		摂食						
溶媒 / 投与形態（製剤）		2%ローション剤						
投与経路		経皮						
投与頻度及び期間		1 日 1 回 7 日間						
製剤投与量(g/kg/day) / M5121 投与量(mg/kg/day)		1 / 20						
試料		皮膚						
定量物質		総放射能（^{14}C）						
定量法		LSC						
		投与後 24 時間の皮膚中放射能濃度						
投与回数（回）		1		5		7		
皮膚中放射能濃度（ng eq./g）		72571.9 ± 18593.2		134209.4 ± 22970.7		84379.0 ± 8528.5		
		7日間反復投与後の皮膚中放射能濃度（ng eq./g）						
試料採取時間（h）	24	84379.0 ± 8528.5（1.00）[1)]						
	48	43360.8 ± 10938.1（0.51）[1)]						
	120	4372.1 ± 1236.2（0.05）[1)]						
	192	5937.1 ± 2109.8（0.07）[1)]						
		各回の投与放射能量又は累積投与放射能量に対する残存製剤中放射能量の割合						
投与回数（回）		1	2	3	4	5	6	7
各回の投与放射能量に対する割合（%）		82.5 ± 0.9	81.4 ± 5.8	83.8 ± 3.3	87.2 ± 3.6	88.8 ± 1.4	86.6 ± 2.1	90.8 ± 2.9
累積投与放射能量に対する割合（%）		82.5 ± 0.9	82.0 ± 3.2	82.6 ± 3.2	83.8 ± 1.6	84.8 ± 1.6	85.1 ± 0.9	85.9 ± 0.8

平均値±SD、 1)：7回反復投与後24時間値に対する比

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4B ラット反復経皮投与における血漿中濃度

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-6

動物種	ラット						
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 採血日（投与 1 及び 5 日目、投与 2 及び 6 日目、投与 3 及び 7 日目、投与 4 日目）各 5 匹						
給餌	摂食						
溶媒 / 投与形態（製剤）	2%ローション剤						
投与経路	経皮						
投与頻度及び期間	1 日 1 回 7 日間						
製剤投与量（g/kg/day）	1						
M5121 投与量（mg/kg/day）	20						
試料	血漿						
定量物質	M5121						
定量法	LC/MS/MS						
薬物動態パラメータ							
投与回数（回）	1	2	3	4	5	6	7
t_{max}（h）	0.70 ± 0.27	0.45 ± 0.33	0.35 ± 0.14	0.40 ± 0.14	0.40 ± 0.14	0.50 ± 0.00	0.45 ± 0.33
C_{max}（ng/mL）	3.441 ± 1.297	4.211 ± 3.685	5.950 ± 3.186	10.94 ± 9.57	17.90 ± 28.23	17.46 ± 9.94	17.50 ± 4.73
$AUC_{0.25\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	23.00 ± 7.07	23.85 ± 20.61	29.25 ± 17.02	59.10 ± 49.84	96.21 ± 121.42	89.85 ± 45.51	89.43 ± 29.94
$t_{1/2}$（h）	6.0 ± 0.4	7.1 ± 2.4	6.2 ± 0.7	7.4 ± 1.6	6.3 ± 1.7	6.6 ± 2.8	5.1 ± 0.4

平均値±SD

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4C ラット反復皮下投与における血漿中濃度

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-8

動物種	ラット	
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 /3 匹	
給餌	摂食	
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.8 のアルカリ性水溶液	
投与経路	皮下	
投与頻度及び期間	1 日 1 回 7 日間	
製剤投与量（g/kg/day）	1	
M5121 投与量（mg/kg/day）	2	
試料	血漿	
定量物質	総放射能（^{14}C）	
定量法	LSC	
薬物動態パラメータ		
投与回数（回）	1	7
t_{max}（min）	5.0 ± 0.0	12 ± 6
C_{max}（ng eq./mL）	607.7 ± 246.7	410.1 ± 83.7
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng eq.·h/mL）	1110 ± 80	994 ± 67
$AUC_{0\text{-finite}}$（ng eq.·h/mL）		1240 ± 70
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng eq.·h/mL）	1170 ± 70	1360 ± 40
$t_{1/2}$（t_{max}-4 h）（h）	1.3 ± 0.4	1.6 ± 0.2
$t_{1/2}$（6-24 h）（h）	6.6 ± 1.8	7.6 ± 0.6
$t_{1/2}$（48 h-finite）（day）	–	2.1 ± 0.6

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5A ラット単回経皮投与における組織内分布

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.3-1

動物種	ラット							
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹							
給餌	摂食							
溶媒 / 投与形態（製剤）	2%ローション剤							
投与経路	経皮（損傷皮膚）							
製剤投与量（g/kg）	1							
M5121 投与量（mg/kg）	20							
放射性核種	^{14}C							
比放射能（MBq/mg）	4.97							
試料採取時間（h）	2、8、24 及び 96							
定量物質 / 定量法	総放射能 / LSC							
放射能濃度（ng eq./g or mL）/ 対血漿比								
試料採取時間（h）	2		8		24		96	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	262.3	1.00	83.6	1.00	8.6	1.00	ND	NA
血液	226.7	0.86	72.9	0.87	8.6	1.00	ND	NA
大脳	30.2	0.12	9.6	0.11	1.2	0.14	ND	NA
小脳	32.8	0.13	9.7	0.12	1.1	0.13	ND	NA
下垂体	124.3	0.47	43.5	0.52	ND	NA	ND	NA
眼球	46.7	0.18	15.9	0.19	2.4	0.28	ND	NA
甲状腺	152.9	0.58	59.4	0.71	13.8	1.60	ND	NA
ハーダー腺	232.9	0.89	69.5	0.83	6.4	0.74	0.4	NA
気管	173.6	0.66	50.0	0.60	7.4	0.86	ND	NA
顎下腺	194.1	0.74	59.6	0.71	5.4	0.63	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布
2.6.5.5 A ラット単回経皮投与における組織内分布（続き）

被験物質：オゼノキサシン
報告書番号: [redacted]
CTD 中の記載箇所：4.2.2.3-1

試料採取時間（h）	2		8		24		96	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
胸腺	120.5	0.46	39.3	0.47	4.8	0.56	ND	NA
心臓	251.8	0.96	80.4	0.96	6.7	0.78	ND	NA
肺	189.4	0.72	64.9	0.78	7.3	0.85	0.5	NA
肝臓	953.5	3.64	491.0	5.87	90.1	10.48	7.9	NA
腎臓	579.7	2.21	197.8	2.37	28.6	3.33	3.2	NA
副腎	731.6	2.79	489.6	5.86	281.9	32.78	38.9	NA
脾臓	186.2	0.71	69.2	0.83	13.9	1.62	1.4	NA
膵臓	158.9	0.61	51.9	0.62	4.8	0.56	ND	NA
白色脂肪	49.8	0.19	23.6	0.28	1.7	0.20	ND	NA
褐色脂肪	288.9	1.10	112.7	1.35	7.9	0.92	ND	NA
骨格筋	147.1	0.56	45.7	0.55	3.3	0.38	ND	NA
皮膚	140.2	0.53	46.1	0.55	7.4	0.86	0.7	NA
投与部皮膚	204757.1	780.62	117107.9	1400.81	131497.0	15290.35	59616.4	NA
骨髄	165.1	0.63	55.7	0.67	6.4	0.74	ND	NA
大動脈	236.6	0.90	97.3	1.16	6.3	0.73	ND	NA
腸間膜リンパ節	209.0	0.80	144.7	1.73	22.7	2.64	ND	NA
精巣	129.3	0.49	51.4	0.61	10.1	1.17	2.7	NA
精巣上体	124.3	0.47	40.5	0.48	7.5	0.87	1.6	NA
前立腺	141.0	0.54	44.7	0.53	4.0	0.47	ND	NA
胃	393.0	1.50	183.4	2.19	23.3	2.71	ND	NA
小腸	2750.1	10.48	1321.0	15.80	261.5	30.41	1.3	NA
大腸	231.6	0.88	3149.9	37.68	545.1	63.38	2.3	NA
膀胱	235.0	0.90	84.3	1.01	7.0	0.81	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布
2.6.5.5B ラット単回皮下投与における組織内分布

被験物質：オゼノキサシン
報告書番号: [redacted]
CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-9

動物種	ラット									
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹									
給餌	摂食									
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.7又はpH10.8のアルカリ性水溶液									
投与経路	皮下									
製剤投与量（g/kg）	1									
M5121 投与量（mg/kg）	2									
放射性核種	^{14}C									
比放射能（MBq/mg）	5.02									
試料採取時間（h）	0.5、2、8、24 及び 96									
定量物質 / 定量法	総放射能 / LSC									
放射能濃度（ng eq./g or mL）/ 対血漿比										
試料採取時間（h）	0.5		2		8		24		96	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	218.8	1.00	114.2	1.00	17.4	1.00	3.6	1.00	ND	NA
血液	168.2	0.77	88.5	0.77	13.2	0.76	2.5	0.69	ND	NA
大脳	24.6	0.11	13.7	0.12	1.8	0.10	ND	NA	ND	NA
小脳	28.7	0.13	13.8	0.12	2.0	0.11	ND	NA	ND	NA
下垂体	157.1	0.72	78.7	0.69	ND	NA	ND	NA	ND	NA
眼球	36.3	0.17	20.9	0.18	4.2	0.24	1.0	0.28	ND	NA
甲状腺	143.4	0.66	61.0	0.53	ND	NA	ND	NA	ND	NA
ハーダー腺	188.5	0.86	92.0	0.81	11.0	0.63	2.2	0.61	ND	NA
気管	130.1	0.59	60.7	0.53	11.2	0.64	ND	NA	ND	NA
顎下腺	155.5	0.71	78.5	0.69	10.5	0.60	2.0	0.56	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5B ラット単回皮下投与における組織内分布（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-9

試料採取時間（h）	0.5		2		8		24		96	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
胸腺	107.9	0.49	55.4	0.49	7.3	0.42	1.9	0.53	ND	NA
心臓	208.0	0.95	111.7	0.98	14.7	0.84	2.5	0.69	ND	NA
肺	148.4	0.68	75.1	0.66	13.1	0.75	2.8	0.78	ND	NA
肝臓	965.6	4.41	464.4	4.07	186.3	10.71	45.0	12.50	4.6	NA
腎臓	514.2	2.35	258.9	2.27	47.2	2.71	14.9	4.14	3.1	NA
副腎	286.7	1.31	304.8	2.67	235.3	13.52	103.3	28.69	19.4	NA
脾臓	145.3	0.66	84.4	0.74	16.0	0.92	4.6	1.28	ND	NA
膵臓	121.0	0.55	58.2	0.51	12.5	0.72	2.1	0.58	ND	NA
白色脂肪	64.9	0.30	19.3	0.17	3.0	0.17	ND	NA	ND	NA
褐色脂肪	145.8	0.67	82.4	0.72	11.7	0.67	2.3	0.64	ND	NA
骨格筋	111.3	0.51	52.8	0.46	7.3	0.42	1.5	0.42	ND	NA
皮膚	109.5	0.50	65.2	0.57	12.0	0.69	3.5	0.97	ND	NA
骨髄	140.8	0.64	77.3	0.68	10.5	0.60	2.4	0.67	ND	NA
大動脈	210.2	0.96	136.0	1.19	18.7	1.07	5.7	1.58	ND	NA
腸間膜リンパ節	139.8	0.64	117.9	1.03	57.8	3.32	11.4	3.17	ND	NA
精巣	87.2	0.40	59.8	0.52	15.1	0.87	4.6	1.28	1.8	NA
精巣上体	101.6	0.46	49.5	0.43	10.6	0.61	3.8	1.06	0.7	NA
前立腺	93.0	0.43	43.4	0.38	7.9	0.45	1.5	0.42	ND	NA
胃	246.6	1.13	157.5	1.38	43.6	2.51	28.0	7.78	ND	NA
小腸	808.2	3.69	1159.3	10.15	480.8	27.63	57.9	16.08	ND	NA
大腸	132.8	0.61	88.3	0.77	1804.9	103.73	243.7	67.69	ND	NA
膀胱	171.1	0.78	62.8	0.55	28.7	1.65	3.5	0.97	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5C ラット反復皮下投与における組織内分布

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-8

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹					
給餌	摂食					
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.8のアルカリ性水溶液					
投与経路	皮下					
投与頻度及び期間	1 日 1 回 7 日間					
製剤投与量（g/kg/day）	1					
M5121 投与量（mg/kg/day）	2					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	4.97					
試料採取時間	1 回投与後 24 h*、5 回投与後 24 h、7 回投与後 2、8、24 及び 96 h					
定量物質 / 定量法	総放射能 / LSC					
放射能濃度（ng eq./g or mL）/ 1 回投与後の値に対する比						
試料採取時間	1 回投与後 24 h*		5 回投与後 24 h		7 回投与後 24 h	
組織 / 器官	Conc.	Ratio	Conc.	Ratio	Conc.	Ratio
血漿	3.6	1.00	4.1	1.14	7.0	1.94
血液	－	NA	3.8	NA	7.5	NA
大脳	ND	NA	0.6	NA	ND	NA
小脳	ND	NA	0.4	NA	ND	NA
下垂体	ND	NA	ND	NA	ND	NA
眼球	1.0	1.00	1.3	1.30	1.9	1.90
甲状腺	ND	NA	12.1	NA	ND	NA
ハーダー腺	2.2	1.00	2.7	1.23	4.9	2.23
気管	ND	NA	ND	NA	4.9	NA
顎下腺	2.0	1.00	2.6	1.30	4.6	2.30

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度 (ng eq./g or mL)、Ratio：1回投与後の値に対する比、 －:データなし

*：単回投与時のデータ

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5C ラット反復皮下投与における組織内分布（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-8

試料採取時間	1 回投与後 24 h*		5 回投与後 24 h		7 回投与後 24 h	
組織 / 器官	Conc.	Ratio	Conc.	Ratio	Conc.	Ratio
胸腺	1.9	1.00	2.5	1.32	4.1	2.16
心臓	2.5	1.00	2.3	0.92	4.4	1.76
肺	2.8	1.00	3.1	1.11	7.2	2.57
肝臓	45.0	1.00	46.1	1.02	76.2	1.69
腎臓	14.9	1.00	16.0	1.07	36.0	2.42
副腎	103.3	1.00	176.4	1.71	220.4	2.13
脾臓	4.6	1.00	4.6	1.00	8.7	1.89
膵臓	2.1	1.00	3.4	1.62	5.3	2.52
白色脂肪	ND	NA	1.1	NA	0.9	NA
褐色脂肪	2.3	1.00	2.5	1.09	5.1	2.22
骨格筋	1.5	1.00	1.5	1.00	2.3	1.53
皮膚	3.5	1.00	7.4	2.11	16.7	4.77
骨髄	2.4	1.00	3.0	1.25	4.8	2.00
大動脈	5.7	1.00	5.8	1.02	6.2	1.09
腸間膜リンパ節	11.4	1.00	7.2	0.63	15.2	1.33
精巣	4.6	1.00	9.7	2.11	11.0	2.39
精巣上体	3.8	1.00	5.8	1.53	8.1	2.13
前立腺	1.5	1.00	1.3	0.87	2.7	1.80
胃	28.0	1.00	14.5	0.52	12.3	0.44
小腸	57.9	1.00	36.4	0.63	101.5	1.75
大腸	243.7	1.00	182.6	0.75	376.1	1.54
膀胱	3.5	1.00	5.3	1.51	7.8	2.23

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 Ratio：1回投与後の値に対する比

*：単回投与時のデータ

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5C ラット反復皮下投与における組織内分布（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-8

試料採取時間	7 回投与後 2 h		7 回投与後 8 h		7 回投与後 24 h		7 回投与後 96 h	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	135.4	1.00	19.8	1.00	7.0	1.00	ND	NA
血液	110.0	0.81	17.5	0.88	7.5	1.07	1.4	NA
大脳	14.9	0.11	2.3	0.12	ND	NA	ND	NA
小脳	16.3	0.12	2.2	0.11	ND	NA	ND	NA
下垂体	82.0	0.61	ND	NA	ND	NA	ND	NA
眼球	25.6	0.19	4.9	0.25	1.9	0.27	ND	NA
甲状腺	114.8	0.85	24.3	1.23	ND	NA	ND	NA
ハーダー腺	103.9	0.77	13.2	0.67	4.9	0.70	ND	NA
気管	98.9	0.73	16.0	0.81	4.9	0.70	ND	NA
顎下腺	93.0	0.69	14.9	0.75	4.6	0.66	1.4	NA
胸腺	63.0	0.47	9.3	0.47	4.1	0.59	ND	NA
心臓	133.1	0.98	16.4	0.83	4.4	0.63	ND	NA
肺	98.2	0.73	15.6	0.79	7.2	1.03	2.0	NA
肝臓	518.8	3.83	226.0	11.41	76.2	10.89	14.7	NA
腎臓	346.1	2.56	68.3	3.45	36.0	5.14	12.9	NA
副腎	490.2	3.62	377.9	19.09	220.4	31.49	93.9	NA
脾臓	94.1	0.69	21.2	1.07	8.7	1.24	2.4	NA
膵臓	76.6	0.57	15.0	0.76	5.3	0.76	0.7	NA
白色脂肪	25.9	0.19	3.2	0.16	0.9	0.13	ND	NA
褐色脂肪	125.1	0.92	13.6	0.69	5.1	0.73	0.7	NA
骨格筋	67.8	0.50	7.9	0.40	2.3	0.33	0.6	NA
皮膚	78.9	0.58	15.2	0.77	16.7	2.39	2.7	NA
骨髄	83.7	0.62	12.4	0.63	4.8	0.69	ND	NA
大動脈	137.4	1.01	19.5	0.98	6.2	0.89	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5C ラット反復皮下投与における組織内分布（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.2-8

試料採取時間	7 回投与後 2 h		7 回投与後 8 h		7 回投与後 24 h		7 回投与後 96 h	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
腸間膜リンパ節	117.4	0.87	37.1	1.87	15.2	2.17	2.5	NA
精巣	75.5	0.56	23.5	1.19	11.0	1.57	7.2	NA
精巣上体	66.9	0.49	14.7	0.74	8.1	1.16	3.1	NA
前立腺	57.6	0.43	6.7	0.34	2.7	0.39	0.4	NA
胃	153.0	1.13	30.0	1.52	12.3	1.76	1.2	NA
小腸	920.5	6.80	436.8	22.06	101.5	14.50	4.9	NA
大腸	237.4	1.75	2179.4	110.07	376.1	53.73	8.1	NA
膀胱	268.7	1.98	119.1	6.02	7.8	1.11	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布
2.6.5.5D 有色ラット単回皮下投与における組織内分布

被験物質：オゼノキサシン
報告書番号: [redacted]
CTD 中の記載箇所:4.2.2.3-2

動物種	ラット									
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹									
給餌	摂食									
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.8のアルカリ性水溶液									
投与経路	皮下									
製剤投与量（g/kg）	1									
M5121 投与量（mg/kg）	2									
放射性核種	^{14}C									
比放射能（MBq/mg）	5.02									
試料採取時間（h）	0.5、2、8、24 及び 96									
定量物質 / 定量法	総放射能 / LSC									
放射能濃度（ng eq./g or mL）/ 対血漿比										
試料採取時間（h）	0.5		2		8		24		96	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	365.9	1.00	121.8	1.00	15.1	1.00	2.8	1.00	ND	NA
血液	246.6	0.67	80.9	0.66	12.0	0.79	2.6	0.93	ND	NA
大脳	38.9	0.11	15.0	0.12	1.5	0.10	ND	NA	ND	NA
小脳	39.0	0.11	16.3	0.13	1.4	0.09	ND	NA	ND	NA
下垂体	218.8	0.60	81.0	0.67	ND	NA	ND	NA	ND	NA
眼球	958.6	2.62	1597.2	13.11	1611.1	106.70	1193.1	426.11	697.8	NA
甲状腺	200.3	0.55	75.7	0.62	ND	NA	ND	NA	ND	NA
ハーダー腺	276.5	0.76	100.7	0.83	9.6	0.64	2.6	0.93	ND	NA
気管	211.9	0.58	73.8	0.61	8.9	0.59	ND	NA	ND	NA
顎下腺	222.6	0.61	84.4	0.69	7.3	0.48	1.6	0.57	ND	NA
胸腺	149.7	0.41	54.0	0.44	5.8	0.38	1.9	0.68	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5D 有色ラット単回皮下投与における組織内分布（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.3-2

試料採取時間（h）	0.5		2		8		24		96	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
心臓	314.1	0.86	118.7	0.97	9.8	0.65	1.6	0.57	ND	NA
肺	247.3	0.68	95.1	0.78	9.2	0.61	2.0	0.71	ND	NA
肝臓	1275.2	3.49	483.9	3.97	124.3	8.23	28.3	10.11	3.2	NA
腎臓	671.2	1.83	289.2	2.37	44.4	2.94	12.2	4.36	2.6	NA
副腎	461.7	1.26	309.6	2.54	187.0	12.38	88.3	31.54	18.0	NA
脾臓	203.1	0.56	83.9	0.69	12.6	0.83	5.0	1.79	ND	NA
膵臓	198.1	0.54	90.4	0.74	11.9	0.79	1.4	0.50	ND	NA
白色脂肪	61.3	0.17	24.0	0.20	3.2	0.21	ND	NA	ND	NA
褐色脂肪	325.1	0.89	102.7	0.84	8.1	0.54	2.1	0.75	ND	NA
骨格筋	166.3	0.45	54.0	0.44	5.1	0.34	ND	NA	ND	NA
皮膚	163.7	0.45	53.3	0.44	8.6	0.57	2.4	0.86	1.1	NA
骨髄	192.2	0.53	76.5	0.63	8.2	0.54	ND	NA	ND	NA
大動脈	372.4	1.02	135.1	1.11	16.2	1.07	ND	NA	ND	NA
腸間膜リンパ節	237.6	0.65	119.5	0.98	28.8	1.91	7.7	2.75	ND	NA
精巣	131.8	0.36	61.9	0.51	9.7	0.64	4.6	1.64	1.6	NA
精巣上体	158.7	0.43	61.3	0.50	7.3	0.48	2.1	0.75	ND	NA
前立腺	160.8	0.44	58.5	0.48	9.0	0.60	ND	NA	ND	NA
胃	517.4	1.41	145.9	1.20	55.3	3.66	13.4	4.79	ND	NA
小腸	975.3	2.67	1227.8	10.08	163.2	10.81	31.0	11.07	ND	NA
大腸	160.3	0.44	94.3	0.77	1239.9	82.11	135.6	48.43	ND	NA
膀胱	209.1	0.57	124.0	1.02	12.4	0.82	ND	NA	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5E イヌ単回静脈内投与における組織内分布

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所 : 4.2.2.2-11

動物種	イヌ
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3 匹
給餌	摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.8のアルカリ性水溶液
投与経路	静脈内
製剤投与量（g/kg）	1
M5121 投与量（mg/kg）	2
放射性核種	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	5.02
試料採取時間（h）	168
定量物質 / 定量法	総放射能 / LSC
組織	放射能濃度（ng eq./g）
眼球	370.7 ± 179.6
房水	0.5 ± 0.1
角膜	4.9 ± 2.4
虹彩及び毛様体	7153.5 ± 1384.8
水晶体	15.2 ± 1.6
硝子体	8.1 ± 10.5
網膜及び脈絡膜	3014.5 ± 1805.7
強膜	120.6 ± 103.9
組織	放射能量（投与量に対する%）
眼球	0.02 ± 0.01

平均値±SD

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.6A *In vitro* 血漿蛋白結合

試験の種類	*In vitro*			
試験系	ラット、イヌ及びヒト血漿並びにヒト血清蛋白			
試験方法	限外濾過			
動物種 / 蛋白質の種類	M5121濃度（ng/mL）	蛋白結合率（%）	報告書番号	CTD中の記載箇所
ラット	40	93.1 ± 0.9	[redacted]	4.2.2.2-9
	200	91.5 ± 0.1		
	1000	92.7 ± 0.8[1)]		
イヌ	40	83.8 ± 1.8		
	200	84.0 ± 1.2		
	1000	83.6 ± 1.1[2)]		
ヒト	40	90.0 ± 2.8		
	200	89.7 ± 1.1		
	1000	90.5 ± 1.1[3)]		
アルブミン（40 mg/mL）[4)]	1000	84.1 ± 0.5	[redacted]	4.2.2.3-3
γ-グロブリン（15 mg/mL）[4)]	1000	38.1 ± 2.2		
α_1-酸性糖蛋白（1 mg/mL）[4)]	1000	36.5 ± 1.1		

平均値±SD（n=3）、 1)：解離率97.4 ± 0.2%、 2)：解離率92.6 ± 0.5%、 3)：解離率93.3 ± 1.5%、 4)：（ ）内は蛋白濃度

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6B *In vivo* 血漿蛋白結合

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.2-9

試験の種類	*In vivo*				
試験系	血漿				
試験方法	限外濾過				
動物種	ラット				
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹				
給餌	摂食				
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.7又は10.8のアルカリ性水溶液				
投与経路	皮下				
製剤投与量（g/kg）	1				
M5121 投与量（mg/kg）	2				
放射性核種	^{14}C				
比放射能（MBq/mg）	5.02				
投与後時間（h）	0.5	2	8	24	96
蛋白結合率（%）	92.8 ± 0.3[1)]	92.6 ± 0.9	88.8*	NC	NC

平均値±SD、 NC：算出できず、 1)：解離率 97.5 ± 0.9%、 *：1個体の値

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7A 胎盤胎児移行性

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.3-5

動物種	ラット					
妊娠日数 / 動物数	妊娠 13 及び 18 日、雌 / 各時点 3 匹					
給餌	摂食					
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.8のアルカリ性水溶液					
投与経路	皮下					
製剤投与量（g/kg）	1					
M5121 投与量（mg/kg）	2					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	4.97					
試料採取時間（h）	0.5、24 及び 48					
定量物質 / 定量法	総放射能 / LSC					
放射能濃度（ng eq./g or mL）/ 対血漿比						
試料採取時間	妊娠 13 日 / 0.5 h		妊娠 13 日 / 24 h		妊娠 13 日 / 48 h	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	332.0	1.00	1.7	1.00	ND	NA
血液	268.4	0.81	3.4	2.00	ND	NA
大脳	33.7	0.10	ND	NA	ND	NA
心臓	333.2	1.00	1.6	0.94	ND	NA
肺	243.1	0.73	1.9	1.12	ND	NA
肝臓	1093.8	3.29	24.2	14.24	6.8	NA
腎臓	492.5	1.48	5.6	3.29	2.5	NA
副腎	518.6	1.56	177.4	104.35	74.5	NA
子宮	191.5	0.58	1.5	0.88	ND	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7A 胎盤胎児移行性（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.3-5

試料採取時間	妊娠 13 日 / 0.5 h		妊娠 13 日 / 24 h		妊娠 13 日 / 48 h	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
卵巣	233.2	0.70	1.9	1.12	ND	NA
乳腺	145.9	0.44	ND	NA	ND	NA
胎盤	175.4	0.53	ND	NA	ND	NA
胎膜	91.4	0.28	1.5	0.88	ND	NA
卵黄嚢液	31.1	0.09	ND	NA	ND	NA
胎児（全身）	65.3	0.20	ND	NA	ND	NA
試料採取時間	妊娠 18 日 / 0.5 h		妊娠18日 / 24 h		妊娠18日 / 48 h	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	382.2	1.00	4.4	1.00	ND	NA
血液	331.0	0.87	4.1	0.93	ND	NA
大脳	41.6	0.11	ND	NA	ND	NA
心臓	431.8	1.13	3.8	0.86	ND	NA
肺	312.6	0.82	3.7	0.84	ND	NA
肝臓	1324.3	3.46	55.0	12.50	7.5	NA
腎臓	717.8	1.88	11.1	2.52	2.7	NA
副腎	745.8	1.95	157.6	35.82	67.3	NA
子宮	197.9	0.52	2.9	0.66	ND	NA
卵巣	308.2	0.81	3.4	0.77	ND	NA
乳腺	168.5	0.44	1.9	0.43	ND	NA
胎盤	203.8	0.53	2.9	0.66	ND	NA
胎膜	156.2	0.41	26.1	5.93	22.9	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7A 胎盤胎児移行性（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.3-5

試料採取時間	妊娠 18 日 / 0.5 h		妊娠18日 / 24 h		妊娠18日 / 48 h	
組織 / 器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
羊水	41.5	0.11	1.8	0.41	ND	NA
胎児（全身）	110.8	0.29	2.5	0.57	ND	NA
胎児血液	139.8	0.37	2.8	0.64	ND	NA
胎児脳	96.6	0.25	1.3	0.30	ND	NA
胎児心臓	147.7	0.39	1.7	0.39	ND	NA
胎児肺	120.7	0.32	1.9	0.43	ND	NA
胎児肝臓	187.4	0.49	3.0	0.68	ND	NA
胎児腎臓	126.5	0.33	4.4	1.00	1.6	NA
胎児消化管	131.0	0.34	8.5	1.93	13.2	NA

ND：検出限界未満、 NA：該当なし、 Conc.：平均放射能濃度（ng eq./g or mL）、 T/P：組織/血漿中放射能濃度比

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7B 乳汁排泄

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所 : 4.2.2.3-5

動物種		ラット	
授乳期間 / 動物数		分娩後 10 日、雌 / 3 匹	
給餌		摂食	
溶媒 / 投与形態（製剤）		pH10.8 のアルカリ性水溶液	
投与経路		皮下	
製剤投与量（g/kg）		1	
M5121 投与量（mg/kg）		2	
放射性核種		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）		4.97	
試料採取時間（h）		1、4、8、24、48 及び 72	
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC	
		放射能濃度（ng eq./mL）	
排泄経路		乳汁	血漿
時間（h）	1	114.6 ± 29.4 (0.73)	156.7 ± 47.7
	4	96.8 ± 14.4 (1.94)	49.8 ± 11.1
	8	160.4 ± 82.8 (4.85)	33.1 ± 17.5
	24	13.2 ± 8.8 (5.08)	2.6 ± 0.1
	48	3.3 ± 1.5	ND
	72	ND	ND

平均値±SD、 ND：検出限界未満、 ( )：乳汁中濃度 / 血漿中濃度の比

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8A *In vitro* 血球移行

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.3-4

試験の種類	*In vitro*		
試験系	ラット、イヌ及びヒト血液		
試験方法	ヘマトクリット法		
	血球移行率（%）		
	M5121濃度（ng/mL）		
動物種	40	200	1000
ラット	29.2 ± 1.3	24.0 ± 1.3	23.8 ± 0.9
イヌ	70.7 ± 9.3	70.3 ± 6.1	69.0 ± 6.6
ヒト	76.9 ± 3.1	74.4 ± 0.6	70.1 ± 1.3

平均値±SD（n=3）

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8B *In vivo* 血球移行

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.3-4

試験の種類	*In vivo*			
試験系	ラット及びイヌ血液			
試験方法	ヘマトクリット法			
動物種	ラット		イヌ	
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3 匹		雄 / 1 匹	
給餌	摂食		摂食	
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.8のアルカリ性水溶液		pH10.8のアルカリ性水溶液	
投与経路	皮下		静脈内	
製剤投与量（g/kg）	1		1	
M5121 投与量（mg/kg）	2		2	
放射性核種	^{14}C		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	4.97		4.97	
投与後時間（h）	0.5	24	2	24
血球移行率（%）	31.0 ± 2.2	47.5 ± 10.5	72.2	63.9

平均値±SD

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8C *In vitro* におけるメラニン親和性

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所 : 4.2.2.3-6

試験の種類	*In vitro*	
試験系	メラニン（400 μg/mL）	
試験方法	遠心法	
被験物質	結合率（%）	解離率（%）
M5121	33.1	44.7
ナジフロキサシン	23.7	45.5
ガチフロキサシン	30.8	41.9
オフロキサシン	28.7	45.2
シプロフロキサシン	58.2	19.9
クロロキン	87.2	10.5

平均値（n=2）

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9A *In vivo* 代謝（ラット）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]、[redacted]、[redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6

動物種		ラット							
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 各時点 3 匹							
給餌		摂食							
溶媒 / 投与形態（製剤）		pH10.8のアルカリ性水溶液				2%ローション剤			
投与経路		皮下（単回あるいは反復 1 日 1 回 7 日間）				経皮（単回あるいは反復 1 日 1 回 7 日間）			
製剤投与量（g/kg/day）		1				1			
M5121 投与量（mg/kg/day）		2				20			
放射性核種		^{14}C							
比放射能（MBq/mg）		4.97 又は 5.02							
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC							
試料中放射能量に対する M5121 及び代謝物の割合（%）									
試料	時間（h）	M5121	M5121M01（脱メチル体）	M5121M02（グルクロン酸抱合体）	M5121M05（水酸化体）	M5121M06（脱メチル水酸化体）	未同定代謝物1	未同定代謝物2	その他
血漿	0.5	75.9 ± 2.1	ND	5.9 ± 0.4	ND	ND	ND	ND	14.3 ± 1.7
血漿	2	72.3 ± 2.4	ND	7.3 ± 0.4	ND	ND	ND	ND	14.9 ± 2.2
血漿	8	28.4 ± 4.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	53.8 ± 0.9
血漿	2（投与7日目）	70.1 ± 1.3	ND	6.9 ± 1.0	ND	ND	ND	ND	16.7 ± 1.5
肝臓	0.5	79.7 ± 3.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	17.1 ± 3.2
肝臓	2	75.1 ± 2.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	20.1 ± 2.3
肝臓	8	49.4 ± 6.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	38.1 ± 5.0
腎臓	0.5	59.3 ± 3.3	ND	9.3 ± 2.0	ND	ND	ND	ND	25.9 ± 2.7
腎臓	2	55.3 ± 4.7	ND	6.0 ± 1.0	ND	ND	ND	ND	31.5 ± 3.6
皮膚	24	87.4 ± 1.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.0 ± 0.5
皮膚	24（投与7日目）	93.8 ± 0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.0 ± 0.4

平均値±SD、 ND：検出限界未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9A *In vivo* 代謝（ラット）（続き）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]、[redacted]、[redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6

試料中放射能量に対するM5121及び代謝物の割合（%）									
試料	時間（h）	M5121	M5121M01（脱メチル体）	M5121M02（グルクロン酸抱合体）	M5121M05（水酸化体）	M5121M06（脱メチル水酸化体）	未同定代謝物1	未同定代謝物2	その他
尿	0–48	8.8 ± 5.4	ND	18.2 ± 5.0	6.0 ± 1.4	ND	14.0 ± 3.8	10.2 ± 1.4	36.8 ± 4.3
尿	0–24（投与7日目）	11.1 ± 2.9	ND	11.7 ± 2.2	8.5 ± 2.4	3.9 ± 0.5	ND	9.0 ± 0.7	52.7 ± 5.3
糞	0–48	73.9 ± 1.7	2.2 ± 0.3	ND	ND	ND	ND	ND	11.1 ± 1.1
糞	0–24（投与7日目）	79.5 ± 1.2	2.4 ± 0.4	ND	1.1 ± 0.6	ND	ND	ND	7.1 ± 0.5
投与量に対するM5121及び代謝物の割合（%）									
試料	時間（h）	M5121	M5121M01（脱メチル体）	M5121M02（グルクロン酸抱合体）	M5121M05（水酸化体）	未同定代謝物1	未同定代謝物2	未同定代謝物3	総排泄率
尿	0–48	0.1 ± 0.1	ND	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	ND	1.4 ± 0.1
糞	0–48	69.7 ± 1.1	2.1 ± 0.4	ND	ND	ND	ND	ND	94.3 ± 3.0
胆汁	0–24	2.4 ± 0.7	ND	81.6 ± 4.5	ND	ND	ND	2.9 ± 0.7	94.8 ± 1.2

平均値±SD、 ND：検出限界未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9B *In vivo* 代謝（イヌ）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]、[redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-4、4.2.2.4-5

動物種		イヌ							
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3 匹							
給餌		摂食							
溶媒 / 投与形態（製剤）		pH10.8のアルカリ性水溶液							
投与経路		静脈内							
製剤投与量（g/kg）		1							
M5121 投与量（mg/kg）		2							
放射性核種		^{14}C							
比放射能（MBq/mg）		4.97 又は 5.02							
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC							
試料中放射能量に対する M5121 及び代謝物の割合（%）									
試料	時間（h）	M5121	M5121M01（脱メチル体）	M5121M02（グルクロン酸抱合体）	M5121M05（水酸化体）	M5121M06（脱メチル水酸化体）	未同定代謝物4	未同定代謝物5	その他
血漿	0.5	72.1 ± 11.3	7.2 ± 5.2	ND	4.5 ± 1.4	ND	2.5 ± 1.5	ND	10.8 ± 5.1
血漿	2	49.7 ± 16.2	17.5 ± 10.5	ND	10.4 ± 5.2	ND	4.3 ± 2.7	ND	13.9 ± 5.9
血漿	8	28.3 ± 11.0	21.7 ± 11.4	ND	6.7 ± 6.0	ND	ND	ND	31.0 ± 3.4
尿	0–48	5.0 ± 0.8	12.3 ± 3.7	6.3 ± 0.9	21.2 ± 18.9	23.0 ± 9.6	ND	ND	27.8 ± 3.0
糞	0–48	32.7 ± 6.2	12.4 ± 4.4	ND	13.5 ± 6.9	8.1 ± 2.1	ND	2.6 ± 0.9	19.2 ± 5.6
投与量に対するM5121及び代謝物の割合（%）									
試料	時間（h）	M5121	M5121M01（脱メチル体）	M5121M02（グルクロン酸抱合体）	M5121M05（水酸化体）	M5121M06（脱メチル水酸化体）	未同定代謝物5	総排泄率	
尿	0–48	0.4 ± 0.2	1.0 ± 0.4	0.6 ± 0.2	1.7 ± 1.6	1.9 ± 1.0	ND	8.3 ± 1.4	
糞	0–48	27.8 ± 6.7	10.4 ± 3.3	ND	11.6 ± 6.3	6.8 ± 1.4	2.2 ± 0.7	84.4 ± 4.6	

平均値±SD、 ND：検出限界未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9C *In vivo* 代謝（ヒト）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-7

動物種	ヒト
性別 / 症例数	男性 / 8 例
給餌	摂食
溶媒 / 投与形態（製剤）	1%及び2%M512101
投与経路	経皮
製剤投与量	5 g を背部に 21 cm × 21 cm に 1 日 2 回塗布し、計 13 回反復投与した。
定量物質 / 定量法	血漿及び尿中の M5121 未知代謝物を LC/MS/MS を用いて検索した。
結果	
ヒト血漿及び尿中にM5121未知代謝物は認められなかった。	

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10A *In vitro* 代謝（その 1）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]、[redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-1、4.2.2.4-2

試験の種類	*In vitro*			
試験系	ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム			
試験方法	ミクロソームに ^{14}C-M5121 を添加し、37°C で 60 分間インキュベートした。			
M5121 濃度（μmol/L）	100			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（MBq/mg）	4.99			
代謝物の有無				
動物種	M5121	M5121M01（脱メチル体）	M5121M05（水酸化体）	M5121M02（グルクロン酸抱合体）
ラット	√	√	√	√
イヌ	√	√	√	√
サル	√	√	√	√
ヒト	√	√	ND	√

√：検出、 ND：検出限界未満

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10B *In vitro* 代謝（その 2）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.4-3

試験の種類		*In vitro*			
試験系		ヒトケラチノサイト及びファイブロブラスト			
試験方法		ヒトのケラチノサイト及びファイブロブラストに ^{14}C-M5121 を添加し、CO_2 インキュベーター（37°C、5%CO_2、95%air）内で 24 時間インキュベートした。			
M5121 濃度（μmol/L）		100			
放射性核種		^{14}C			
比放射能（MBq/mg）		4.99			
ラジオ HPLC クロマトグラム中の M5121 及び代謝物の存在率（%）					
試験系	時間（h）	M5121	M5121M01（脱メチル体）	M5121M02（グルクロン酸抱合体）	M5121M05（水酸化体）
ヒトケラチノサイト	24	96.6	ND	ND	ND
ヒトファイブロブラスト	24	97.4	ND	ND	ND

平均値（n=2）、 ND：検出限界未満

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10C チトクローム P450（CYP）分子種の検討

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.4-8

試験の種類	*In vitro*					
試験系	ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系ミクロソーム					
試験方法	ヒト肝ミクロソームに ^{14}C-M5121 と CYP1A、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 分子種に対する特異的阻害剤を添加し、37°C で 90 分間インキュベートした。また、ヒト CYP 発現系ミクロソームに ^{14}C-M5121 を添加し、37°C で 90 分間インキュベートした。					
M5121 濃度（μmol/L）	10					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	4.97					
	代謝物生成阻害率（%）又は M5121 代謝阻害率（%）					
分子種（特異的阻害剤）	UM1			M5121		
CYP1A（α-Naphthoflavone）	–7.2			–8.1		
CYP2C9（Sulfaphenazole）	–10.4			–9.7		
CYP2C19（S-(+)-Mephenytoin）	–15.2			–17.8		
CYP2D6（Quinidine）	–4.8			–0.8		
CYP2E1（Diethyldithiocarbamate）	22.3			23.9		
CYP3A4（Ketoconazole）	68.0			73.2		
	代謝活性値（pmol/min/nmol CYP）					
分子種	UM2	UM3	UM4	M5121	UM5	UM6
CYP1A1	–	850.0	10450	12450	650.0	350.0
CYP1A2	–	–	38.89	47.78	–	–
CYP1B1	13.33	56.67	345.6	438.9	24.44	–

–：検出されず、 UM1、UM2、UM3、UM4、UM5及びUM6は未同定代謝物

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.10C チトクローム P450（CYP）分子種の検討（続き） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.4-8

	代謝活性値（pmol/min/nmol CYP）					
分子種	UM2	UM3	UM4	M5121	UM5	UM6
CYP2A6	–	–	–	3.333	–	–
CYP2B6	–	–	7.778	11.11	–	–
CYP2C8	–	–	55.56	63.33	–	–
CYP2C9*1	–	–	–	6.667	–	–
CYP2C9*2	–	–	–	5.556	–	–
CYP2C19	17.78	–	133.3	156.7	–	–
CYP2D6*1	–	–	75.56	76.67	–	–
CYP2E1	–	–	–	4.444	–	–
CYP3A4	–	7.778	306.7	318.9	–	–
CYP4A11	–	–	–	5.556	–	–

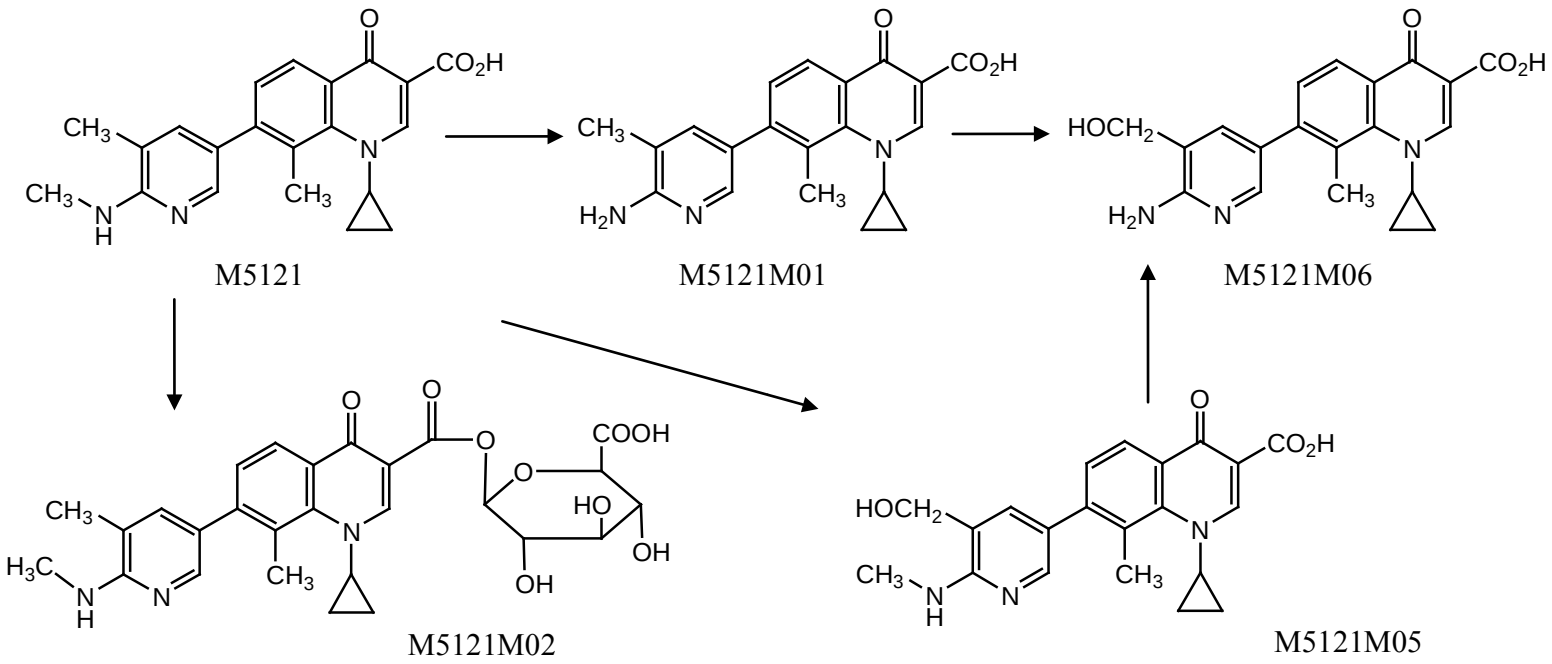
–：検出されず、 UM2、UM3、UM4、UM5及びUM6は未同定代謝物

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.4-5



2.6.5.12 薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.12A 酵素誘導（*in vitro*） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.4-9

試験の種類		*In vitro*				
試験系		ヒト凍結肝細胞				
試験方法		ヒト凍結肝細胞に M5121 を添加し、37°C で 48 時間インキュベートした後、肝薬物代謝酵素の誘導（CYP1A2、3A4、2C9 及び 2C19）を検討した。				
M5121 濃度		10 nmol/L、316 nmol/L 及び 10 µmol/L				
酵素活性誘導倍率						
		コントロール（陰性対照）	M5121			陽性対照薬 [1)]
試験濃度			10 nmol/L	316 nmol/L	10 µmol/L	
分子種	CYP1A2	1.0	0.7	0.9	1.1	24.8
	CYP3A4	1.0	0.9	0.9	0.9	3.7
	CYP2C9	1.0	1.1	0.9	1.1	4.4
	CYP2C19	1.0	0.8	0.9	0.9	3.4

平均値（n=3）、 1)：陽性対照薬 CYP1A2；オメプラゾール（100 µmol/L）、CYP3A4、2C9及び2C19；リファンピシン（20 µmol/L）

2.6.5.12 薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12B 酵素誘導（*in vivo*）

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.4-10

動物種	ラット				
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 5 匹				
給餌	摂食				
溶媒 / 投与形態（製剤）	pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液				
投与経路（投与頻度及び期間）	皮下 1)（1 日 1 回 7 日間）				
製剤投与量（mL/kg）	1				
M5121 投与量（mg/kg/day）	0.2、2 及び 20				
試験方法	ラット（雄）に M5121 を 0.2、2 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与し、絶対肝重量、相対肝重量、ミクロソーム蛋白含量、チトクローム b_5 含量、CYP 含量及び肝薬物代謝酵素活性（エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化、テストステロン（2α、6β、7α、16β）水酸化、クロルゾキサゾン 6-水酸化及び *p*-ニトロフェノール UDP-グルクロン酸転移酵素）を測定した。				
	パラメータ及びコントロールに対する百分率				
投与群	コントロール（陰性対照）	M5121 0.2 mg/kg	M5121 2 mg/kg	M5121 20 mg/kg	フェノバルビタール 1) 80 mg/kg
測定項目					
絶対肝重量（g）	12.04 ± 0.78 (100)	11.99 ± 1.73 (100)	11.90 ± 1.12 (99)	11.64 ± 1.52 (97)	15.74 ± 2.12† (131)
相対肝重量（g/100 g body weight）	4.70 ± 0.20 (100)	4.65 ± 0.41 (99)	4.56 ± 0.23 (97)	4.40 ± 0.31 (94)	5.93 ± 0.47†† (126)
ミクロソーム蛋白含量（mg/g liver）	18.6 ± 2.0 (100)	19.3 ± 3.1 (104)	18.9 ± 1.7 (102)	18.4 ± 2.6 (99)	24.7 ± 2.8** (133)
チトクロームb_5含量（nmol/mg protein）	0.343 ± 0.046 (100)	0.368 ± 0.022 (107)	0.361 ± 0.025 (105)	0.350 ± 0.017 (102)	0.554 ± 0.011†† (162)

平均値±SD、 1)：陽性対照のフェノバルビタールは経口投与

Student's *t* 検定： **；$p< 0.01$、 Aspin-Welch's *t* 検定：†；$p< 0.05$、††；$p< 0.01$

( )：コントロールに対する百分率（%）

2.6.5.12 薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.12B 酵素誘導（*in vivo*）（続き） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-10

投与群	コントロール（陰性対照）	M5121 0.2 mg/kg	M5121 2 mg/kg	M5121 20 mg/kg	フェノバルビタール[1] 80 mg/kg
測定項目					
CYP含量（nmol/mg protein）	0.929 ± 0.077 (100)	0.993 ± 0.053 (107)	1.02 ± 0.10 (110)	0.989 ± 0.107 (106)	1.87 ± 0.19†† (201)
エトキシレゾルフィン*O*-脱エチル化活性[2]（pmol/min/mg protein）	51.3 ± 4.6 (100)	53.7 ± 5.0 (105)	59.3 ± 6.6 (116)	61.3 ± 9.4 (119)	174 ± 14†† (339)
p-ニトロフェノールUDP-グルクロン酸転移活性（nmol/min/mg protein）	19.9 ± 2.2 (100)	20.5 ± 3.1 (103)	23.4 ± 2.6 (118)	19.4 ± 0.6 (97)	42.2 ± 5.0†† (212)
テストステロン2α-水酸化活性[3]（nmol/min/mg protein）	1.76 ± 0.50 (100)	1.95 ± 0.26 (111)	1.85 ± 0.65 (105)	1.89 ± 0.37 (107)	0.927 ± 0.103† (53)
テストステロン6β-水酸化活性[4]（nmol/min/mg protein）	3.02 ± 0.88 (100)	4.18 ± 0.32 (138)	3.78 ± 0.50 (125)	3.68 ± 0.74 (122)	9.51 ± 0.92** (315)
テストステロン7α-水酸化活性[5]（nmol/min/mg protein）	0.109 ± 0.017 (100)	0.109 ± 0.021 (100)	0.133 ± 0.035 (122)	0.128 ± 0.017 (117)	0.259 ± 0.057†† (238)
テストステロン16β-水酸化活性[6]（nmol/min/mg protein）	0.0656 ± 0.0154 (100)	0.0832 ± 0.0092 (127)	0.0754 ± 0.0097 (115)	0.0701 ± 0.0111 (107)	2.76 ± 0.27†† (4207)
クロルゾキサゾン6-水酸化活性[7]（nmol/min/mg protein）	2.08 ± 0.33 (100)	2.40 ± 0.14 (115)	2.26 ± 0.29 (109)	2.31 ± 0.28 (111)	3.92 ± 0.41** (188)

平均値±SD、 Student's *t* 検定：**；$p < 0.01$、 Aspin-Welch's *t* 検定：†；$p < 0.05$、††；$p < 0.01$

( )：コントロール（M5121濃度0 mg/kg）に対する百分率（%）

1)：陽性対照のフェノバルビタールは経口投与、 2)：CYP1A の代謝活性の指標、 3)：CYP2C11 の代謝活性の指標、

4)：CYP3A の代謝活性の指標、 5)：CYP2A の代謝活性の指標、 6)：CYP2B の代謝活性の指標、 7)：CYP2E1 の代謝活性の指標

2.6.5.12 薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.12C 酵素阻害（*in vitro*） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所 : 4.2.2.4-11

試験の種類		*In vitro*					
試験系		ヒト肝ミクロソーム					
試験方法		ヒト肝ミクロソームに M5121 と CYP1A、2A6、2C8/9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の基質を添加し、37°C で所定時間インキュベートした後、肝薬物代謝酵素活性を測定し、阻害を検討した。					
試験濃度（μmol/L）		0.015、0.15、1.5 及び 15					
酵素活性阻害率（%）							
		コントロール（陰性対照）	M5121				陽性対照薬 [1)]
試験濃度			0.015 μmol/L	0.15 μmol/L	1.5 μmol/L	15 μmol/L	
CYP分子種	CYP1A	0.0	–0.8	–2.3	–2.8	–9.9	90.0
	CYP2A6	0.0	4.3	–2.8	–0.8	1.2	>93.3
	CYP2C8/9	0.0	–1.5	–2.8	7.4	2.6	80.2
	CYP2C19	0.0	0.5	1.0	3.5	7.9	56.4
	CYP2D6	0.0	0.4	–1.9	–1.7	–0.1	>83.1
	CYP2E1	0.0	2.5	9.7	16.0	0.4	74.0
	CYP3A4（Testosterone）	0.0	–1.8	–0.9	–2.7	1.6	94.0
	CYP3A4（Midazolam）	0.0	3.6	3.2	2.4	2.8	>87.8

平均値（n=3）

1) : 陽性対照薬　CYP1A ; α-ナフトフラボン（1 μmol/L）、CYP2A6 ; メトキサレン（5 μmol/L）、CYP2C8/9 ; スルファフェナゾール（3 μmol/L）、CYP2C19 ; トラニルシプロミン（20 μmol/L）、CYP2D6 ; キニジン（4 μmol/L）、CYP2E1 ; ジエチルジチオカルバマート（100 μmol/L）、CYP3A4 ; ケトコナゾール（1 μmol/L）

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.13A 単回投与後の排泄（その 1）

動物種		ラット			ラット			ラット		
報告書番号		[redacted]			[redacted]			[redacted]		
CTD 中の記載箇所		4.2.2.3-1			4.2.2.3-1			4.2.2.2-9		
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3 匹			雄 / 3 匹			雄 / 3 匹		
給餌		摂食			摂食			摂食		
溶媒 / 投与形態（製剤）		2%ローション剤			2%ローション剤			pH10.7 又は 10.8 のアルカリ性水溶液		
投与経路		経皮			経皮（損傷皮膚）			皮下		
製剤投与量（g/kg）		1			1			1		
M5121 投与量（mg/kg）		20			20			2		
放射性核種		^{14}C			^{14}C			^{14}C		
比放射能（MBq/mg）		4.97			4.97			5.02		
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC			総放射能 / LSC			総放射能 / LSC		
		累積排泄率（投与量に対する%）			累積排泄率（投与量に対する%）			累積排泄率（投与量に対する%）		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間（h）	0–24	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.1	22.4 ± 6.9	22.8 ± 6.9	1.3 ± 0.1	70.4 ± 15.2	71.7 ± 15.2
	0–48	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	26.0 ± 7.5	26.3 ± 7.6	1.4 ± 0.1	94.3 ± 3.0	95.7 ± 3.0
	0–72	0.0 ± 0.1	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	26.3 ± 7.4	26.7 ± 7.5	1.5 ± 0.1	97.4 ± 0.9	98.8 ± 0.9
	0–96	0.0 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.4 ± 0.2	26.4 ± 7.4	26.8 ± 7.5	1.5 ± 0.1	97.9 ± 0.6	99.4 ± 0.6
	0–120	0.1 ± 0.1	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.4 ± 0.2	26.4 ± 7.4	26.9 ± 7.5	1.5 ± 0.1	98.0 ± 0.5	99.5 ± 0.5
	0–144	0.1 ± 0.1	1.0 ± 0.6	1.2 ± 0.6	0.5 ± 0.2	26.5 ± 7.5	27.0 ± 7.5	1.5 ± 0.1	98.0 ± 0.5	99.5 ± 0.4
	0–168	0.2 ± 0.1	1.2 ± 0.7	1.4 ± 0.7	0.5 ± 0.3	26.6 ± 7.5	27.1 ± 7.6	1.5 ± 0.1	98.0 ± 0.5	99.5 ± 0.4
残存製剤（24 h）		88.8 ± 4.1			53.9 ± 10.9			–		
投与部位保護材（168 h）		5.4 ± 1.8			9.8 ± 2.4			–		
投与部皮膚（168 h）		2.7 ± 1.1			4.3 ± 3.5			–		
屍体（168 h）		0.3 ± 0.2			0.3 ± 0.3			0.1 ± 0.1		

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 被験物質：オゼノキサシン

2.6.5.13B 単回投与後の排泄（その 2）

動物種		ラット			イヌ		
報告書番号		[redacted]			[redacted]		
CTD 中の記載箇所		4.2.2.2-9			4.2.2.2-11		
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3 匹			雄 / 3 匹		
給餌		摂食			摂食		
溶媒 / 投与形態（製剤）		pH10.7 又は 10.8 のアルカリ性水溶液			pH10.8 のアルカリ性水溶液		
投与経路		静脈内			静脈内		
製剤投与量（g/kg）		1			1		
M5121 投与量（mg/kg）		2			2		
放射性核種		^{14}C			^{14}C		
比放射能（MBq/mg）		5.02			5.02		
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC			総放射能 / LSC		
		累積排泄率（投与量に対する%）			累積排泄率（投与量に対する%）		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間（h）	0–24	1.4 ± 0.1	74.0 ± 4.0	75.4 ± 3.9	7.7 ± 1.5	76.6 ± 5.0	84.3 ± 5.0
	0–48	1.5 ± 0.1	95.4 ± 0.1	96.9 ± 1.0	8.3 ± 1.4	84.4 ± 4.6	92.7 ± 4.0
	0–72	1.5 ± 0.2	97.9 ± 1.1	99.5 ± 1.0	8.5 ± 1.4	87.3 ± 2.9	95.7 ± 2.2
	0–96	1.5 ± 0.2	98.3 ± 1.2	99.8 ± 1.1	8.6 ± 1.4	87.7 ± 2.9	96.3 ± 2.2
	0–120	1.6 ± 0.2	98.4 ± 1.3	99.9 ± 1.2	8.6 ± 1.4	88.0 ± 2.9	96.5 ± 2.1
	0–144	1.6 ± 0.2	98.4 ± 1.3	99.9 ± 1.2	8.6 ± 1.4	88.1 ± 2.9	96.7 ± 2.1
	0–168	1.6 ± 0.2	98.4 ± 1.3	99.9 ± 1.2	8.6 ± 1.4	88.1 ± 2.8	96.8 ± 2.1
屍体（168 h）		0.0 ± 0.0			–		
ケージ洗浄液（168 h）		–			0.3 ± 0.3		

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13C 反復投与後の排泄

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2-8

動物種		ラット		
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3 匹		
給餌		摂食		
溶媒 / 投与形態（製剤）		pH10.8 のアルカリ性水溶液		
投与経路		皮下		
投与頻度及び期間		1 日 1 回 7 日間		
製剤投与量（g/kg/day）		1		
M5121 投与量（mg/kg/day）		2		
放射性核種		^{14}C		
比放射能（MBq/mg）		4.97		
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC		
		累積排泄率（投与量に対する%）		
排泄経路		尿	糞	合計
投与回数　時間（h）	1回　0–24	1.0 ± 0.2	91.7 ± 4.3	92.6 ± 4.1
	2回　0–24	1.0 ± 0.1	95.9 ± 0.8	96.9 ± 0.7
	3回　0–24	1.0 ± 0.1	95.3 ± 0.7	96.3 ± 0.7
	4回　0–24	1.0 ± 0.1	95.2 ± 0.3	96.2 ± 0.2
	5回　0–24	1.0 ± 0.1	94.8 ± 0.8	95.8 ± 0.9
	6回　0–24	1.0 ± 0.1	93.7 ± 0.4	94.7 ± 0.4
	7回　0–24	1.0 ± 0.1	92.7 ± 1.1	93.7 ± 1.2
	7回　0–48	1.0 ± 0.1	95.7 ± 1.0	96.8 ± 1.1
	7回　0–72	1.0 ± 0.1	96.2 ± 1.1	97.2 ± 1.1
	7回　0–96	1.0 ± 0.1	96.3 ± 1.2	97.4 ± 1.2
	7回　0–120	1.0 ± 0.1	96.5 ± 1.2	97.5 ± 1.2
	7回　0–144	1.0 ± 0.1	96.6 ± 1.1	97.6 ± 1.2
	7回　0–168	1.0 ± 0.1	96.6 ± 1.1	97.7 ± 1.2
屍体（7回168 h）		0.2 ± 0.2		

平均値±SD

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14A 単回投与後の胆汁への排泄

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.2-9

動物種		ラット		
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3 匹		
給餌		摂食		
溶媒 / 投与形態（製剤）		pH10.7 又は 10.8 のアルカリ性水溶液		
投与経路		皮下		
製剤投与量（g/kg）		1		
M5121 投与量（mg/kg）		2		
放射性核種		^{14}C		
比放射能（MBq/mg）		5.02		
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC		
		累積排泄率（投与量に対する%）		
排泄経路		胆汁	尿	糞
時間（h）	0–1	26.3 ± 6.0	–	–
	0–2	50.8 ± 8.4	–	–
	0–4	73.8 ± 11.0	1.8 ± 1.1	–
	0–6	86.1 ± 7.1	–	–
	0–8	90.3 ± 3.6	2.2 ± 1.1	–
	0–24	94.8 ± 1.2	2.3 ± 1.0	1.9 ± 0.6
	0–48	95.2 ± 1.4	2.4 ± 1.0	2.2 ± 0.3
消化管内容物（48 h）		0.3 ± 0.1		
屍体（48 h）		0.1 ± 0.1		

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14B 単回投与後の腸肝循環

被験物質：オゼノキサシン

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所: 4.2.2.2-9

動物種		ラット		
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 6 匹（ドナー及びレシーバー各 3 匹）		
給餌		摂食		
溶媒 / 投与形態（製剤）		^{14}C-M5121 を 2 mg/kg の用量で皮下投与し、得られた胆汁の一部		
投与経路		十二指腸内		
製剤投与量（g/kg）		1		
M5121 投与量（mg/kg）		2		
放射性核種		^{14}C		
比放射能（MBq/mg）		5.02		
定量物質 / 定量法		総放射能 / LSC		
		累積排泄率（投与量に対する%）		
排泄経路		胆汁	尿	糞
時間（h）	0–1	1.3 ± 0.6	–	–
	0–2	4.4 ± 1.5	–	–
	0–4	22.6 ± 8.2	0.1 ± 0.1	–
	0–6	38.7 ± 9.1	–	–
	0–8	46.5 ± 7.9	0.2 ± 0.1	–
	0–24	69.6 ± 6.8	0.3 ± 0.1	13.3 ± 4.0
	0–48	73.6 ± 5.1	0.3 ± 0.1	16.7 ± 2.0
消化管内容物（48 h）		6.3 ± 5.3		
屍体（48 h）		0.0 ± 0.0		

平均値±SD、 –：データなし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。