ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

CTD　第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.1.1 吸収 5
2.6.4.1.2 分布 5
2.6.4.1.3 代謝 6
2.6.4.1.4 排泄 6
2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用 6
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.3.1 ラット単回投与（標識体投与） 8
2.6.4.3.2 イヌ単回投与（標識体投与） 8
2.6.4.4 分布 9
2.6.4.4.1 ラット組織内分布 9
2.6.4.4.2 イヌ組織内分布 10
2.6.4.5 代謝 10
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.6.1 ラット尿糞排泄 11
2.6.4.6.2 イヌ尿糞排泄 12
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 13
2.6.4.7.1 薬物代謝酵素活性 13
2.6.4.7.2 PA21 への薬物の吸着 13
2.6.4.7.3 組織内分布に及ぼす薬物等の影響 14
2.6.4.7.4 PA21 への栄養成分等の吸着 15
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 15
2.6.4.9 考察及び結論 16
2.6.4.10 図表 18
2.6.4.11 参考文献 19

薬物動態試験の略号一覧表

略号	略していない表現	説明
^{59}Fe	Iron-59	Iron-59
eq.	equivalent	相当量
SD 系	Sprague-Dawley 系	Sprague-Dawley 系

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験は酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物である PA21，PA21 の放射性鉄標識体（^{59}Fe-PA21）又は PA21 の[redacted]の[redacted]を[redacted]に[redacted] PA21-2 を用いて実施した。PA21 の吸収，分布及び排泄試験には，PA21 の放射性鉄標識体（^{59}Fe-PA21）を用いた。また，PA21 の薬物動態学的薬物相互作用試験には，^{59}Fe-PA21，非標識体 PA21 及び PA21-2 を使用した。なお，PA21 は難溶性であり，ラット及びイヌにおける ^{59}Fe-PA21 単回経口投与時の吸収，分布及び排泄試験の結果より，経口投与された PA21 の吸収は非常に低く，ほぼ全てが糞中に排泄されると考えられたこと，また，僅かに吸収された鉄は生体内の鉄と同様な代謝を示すものと推察されたことから，代謝に関する試験は実施しなかった（表 2.6.4-1参照）。

PA21 と PA21-2 の同等性に関しては，1) 両化合物のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験において，認められた所見の出現頻度又は程度は両化合物ともに同様であり，加えて投与後の体内動態に関連すると考えられる組織中鉄濃度及び鉄染色陽性所見にも顕著な差は認められなかったこと（CTD2.6.6.8.1 参照），2) 両化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異及び染色体異常）において，遺伝毒性は認められなかったこと（CTD2.6.6.8.2 及び 2.6.6.8.3 参照），3) PA21 を用いた海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A/5.3.5.1.3）及び PA21-2 を用いた海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A/5.3.5.1.4）において，投与開始時から 2 週時までの 1000 mg/日投与時の血清リン濃度低下作用は同程度であったことより，PA21 と PA21-2 投与における生物学的特徴は同等であり，PA21 及び PA21-2 を用いた非臨床試験の評価結果に明らかな差異は生じないと判断した。なお，国内臨床試験で使用した治験薬及び申請製剤の原薬は PA21-2 を用いている。以下，薬物動態試験に使用した PA21 及び PA21-2 はともに PA21 と表記した。

表 2.6.4-1　薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び 投与量又は濃度
吸収			
血液，血漿及び血球中放射能濃度	ラット	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
血液，血漿及び血球中放射能濃度	イヌ	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
分布			
組織中放射能濃度	ラット	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
組織中放射能濃度	イヌ	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
排泄			
尿，糞及び胆汁中放射能濃度	ラット	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
尿及び糞中放射能濃度	イヌ	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
薬物動態学的薬物相互作用			
薬物代謝酵素活性	ラット	経口 （混餌）	PA21: 1000, 4000 mg/kg/日×14 日間 (200, 800 mg Fe/kg/日×14 日間)
PA21 への薬物の吸着	*In vitro*		PA21: 1.25 g/1 L (0.25 g Fe/1 L) PA21-2: 5 g/1 L (1 g Fe/1 L) PA21-2: 2.5 g/0.5 L (0.5 g Fe/0.5 L)
組織内分布に及ぼす薬物等の影響	マウス	経口	^{59}Fe-PA21: 1140 mg/kg/日×5 日間 (228 mg Fe/kg/日×5 日間)
PA21 への栄養成分等の吸着	*In vitro*		PA21: 50 mg/10 mL (10 mg Fe/10 mL) PA21-2: 50 mg/10 mL (10 mg Fe/10 mL)

薬物動態試験には NMRI 系雄マウス，SD 系雌雄ラット，Lister Hooded 系雄ラット及び雄ビーグル犬を用いた。^{59}Fe-PA21 は水に懸濁してマウスへ反復経口投与，1%メチルセルロース溶液に懸濁してラットへ単回経口投与又はカプセルに充填してイヌへ単回経口投与した。また，PA21 は粉末飼料を用いてラットへ混餌投与した。

2.6.4.1.1 吸収

雄及び雌ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，血液中放射能はそれぞれ投与後 120 及び 96 時間で最高濃度に達した。血漿中放射能は雄ラットで投与後 1，2，4，6 及び 8 時間に 3 例中 1 又は 2 例において，雌ラットで投与後 2，6 及び 8 時間に 3 例中 1 例において一時的に検出されたのみであった。血球中放射能は雌雄ラットともに投与後 96 時間で最高濃度に達した。血液中で検出された放射能の最高値は雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の 1.39 及び 0.73%，血球中で検出された放射能の最高値はそれぞれ投与量の 1.30 及び 0.78%であった。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，全例において投与後 168 時間まで血液及び血漿中に放射能は検出されなかった。投与後 96，120，144 及び 168 時間に 3 例中 1 例で血球中に放射能が検出されたが，放射能の最高値は投与量の 0.82%であった。一方，3 例中 2 例では血球中においても放射能は検出されなかった。

2.6.4.1.2 分布

雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，投与後 2 時間において血液，血漿，血球，胃壁/胃内容物，小腸壁/小腸内容物及び大腸壁/大腸内容物中で，投与後 6 時間においてそれらに加えて肝臓，脾臓及び骨髄中で放射能が検出された。投与後 6 時間において合計で投与量の 81.2%の放射能が消化管（胃，小腸及び大腸）内容物中に存在し，消化管組織中の放射能は 0.44～1.01%であった。また，血液，血漿，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中の放射能は投与量の 0.02～0.21%であった。投与後 24 時間における消化管内容物及び消化管組織中放射能は小腸においてそれぞれ投与量の 0.06 及び 0.03%，大腸においてそれぞれ投与量の 1.58 及び 0.08%であり，血液，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中で検出された放射能は投与量の 0.02～0.41%であった。投与後 96 時間以降は血液，血球及び肝臓中においてのみ放射能が検出され，投与後 168 時間における放射能はそれぞれ投与量の 0.85，0.62 及び 0.18%であった。一方，投与後 168 時間まで上記以外の全ての組織中において放射能は検出されなかった。

雄有色ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，投与後 504 時間まで放射能は血液及び血球中で検出され，それぞれ投与量の 0.14～0.64 及び 0.04～0.54%であった。また，投与後 3 時間の血漿中及び投与後 24 時間の肝臓中においてともに投与量の 0.08%の放射能が検出された。一方，投与後 504 時間まで眼球，腎臓，脾臓及び皮膚中において放射能は検出されなかった。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，投与後 168 時間において 3 例中 2 例で全ての組織中に放射能は検出されなかった。また，3 例中 1 例の血球及び脾臓中で放射能が検出されたが，それぞれ投与量の 0.82 及び 0.14%であり，当該動物のその他の組織中において放射能は検出されなかった。

2.6.4.1.3 代謝

該当試験なし

2.6.4.1.4 排泄

雄及び雌ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 101.0 及び 82.8%，投与後 168 時間までにそれぞれ投与量の 102.7 及び 85.5%であった。一方，雌雄ラットともに投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後 24 時間までにそれぞれ投与量の 76.8 及び 79.2%，投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 90.5 及び 87.4%であった。一方，雌雄ラットともに投与後 48 時間まで放射能の尿及び胆汁中排泄は認められなかった。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までに投与量の 106.6%，投与後 168 時間までに投与量の 107.2%であった。一方，投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

雄ラットに PA21 を 1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）で 14 日間混餌投与したとき，4000 mg/kg/日投与群において肝及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性の減少が認められたが，1000 mg/kg/日投与群において影響は認められなかった。また，1000 及び 4000 mg/kg/日投与群において肝ミクロソーム CYP2B 活性並びに肝及び小腸ミクロソーム CYP3A 活性に明らかな影響は認められなかった。

慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤を中心として，PA21 との併用が想定される薬剤 27 剤を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。その結果，ロサルタンカリウム，フロセミド，アトルバスタチン，アレンドロネート，ドキシサイクリン，パリカルシトール，ピオグリタゾン，レボチロキシンナトリウム，ドキセルカルシフェロール，セファレキシン及びアセチルサリチル酸の 11 剤は 30%を明らかに上回る吸着が認められたが，セファレキシン及びアセチルサリチル酸については，摂食時における生理的条件をより反映したリン酸緩衝液中において 30%以上の吸着は認められなかった。

雄マウスに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 1140 mg/kg/日（228 mg Fe/kg/日）で 5 日間反復経口投与したとき，初回投与後 16 日目における組織中放射能は合計で投与量の 0.55%であった。^{59}Fe-PA21 と併用してカフェイン，アスコルビン酸，グルコン酸カルシウム，アスパラギン酸マグネシウム，フィチン酸，フロセミド，エナラプリル又はカプトプリルを 5 日間反復経口投与したとき，アスコルビン酸との併用投与群で組織中放射能の合計値が僅かに上昇したが，その他の薬物等との併用投与群では明らかな影響は認められなかった。

栄養成分等（葉酸，ナイアシン，パントテン酸，ビオチン，ピリドキシン，メチオニン，トリプトファン，フッ化物，硫酸塩及びシュウ酸）を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。その結果，生理的な条件下においてこれらの栄養成分等の PA21 への吸着の可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2 分析法

PA21 の薬物動態は ^{59}Fe-PA21 を用いた試料中放射能濃度の測定により評価したことから，PA21 の特異的分析法の検討は実施しなかった。マウス，ラット及びイヌにおける ^{59}Fe-PA21 投与後の試料中放射能濃度はガンマシンチレーションカウンターを用いて測定した。ラット及びイヌを用いた試験では各試料中の放射能を 4 分間測定し，内部標準線源がないことから計数効率の補正は行わなかった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラット単回投与（標識体投与）

添付資料　4.2.2.2.1

雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与し，投与後 15 及び 30 分，並びに 1，2，3，4，6，8，24，48，72，96，120，144 及び 168 時間に血液，血漿及び血球中放射能濃度を測定した。雄及び雌ラットにおいて血液中放射能はそれぞれ投与後 120 及び 96 時間で最高濃度に達し，放射能濃度はそれぞれ 9.87±0.23（平均値±標準偏差）及び 5.19±0.31 µg eq. Fe/g を示した。血漿中放射能は雄ラットで投与後 1，2，4，6 及び 8 時間に 3 例中 1 又は 2 例において，雌ラットで投与後 2，6 及び 8 時間に 3 例中 1 例において一時的に検出されたのみであった。血球中放射能は雄及び雌ラットともに投与後 96 時間で最高濃度に達し，放射能濃度はそれぞれ 21.82±5.61 及び 12.85±2.07 µg eq. Fe/g を示した。血液中で検出された放射能の最高値は雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の 1.39（投与後 120 時間）及び 0.73%（投与後 96 時間），血球中で検出された放射能の最高値はそれぞれ投与量の 1.30 及び 0.78%（ともに投与後 96 時間）であった（図 2.6.4-1，表 2.6.5.3.1参照）。

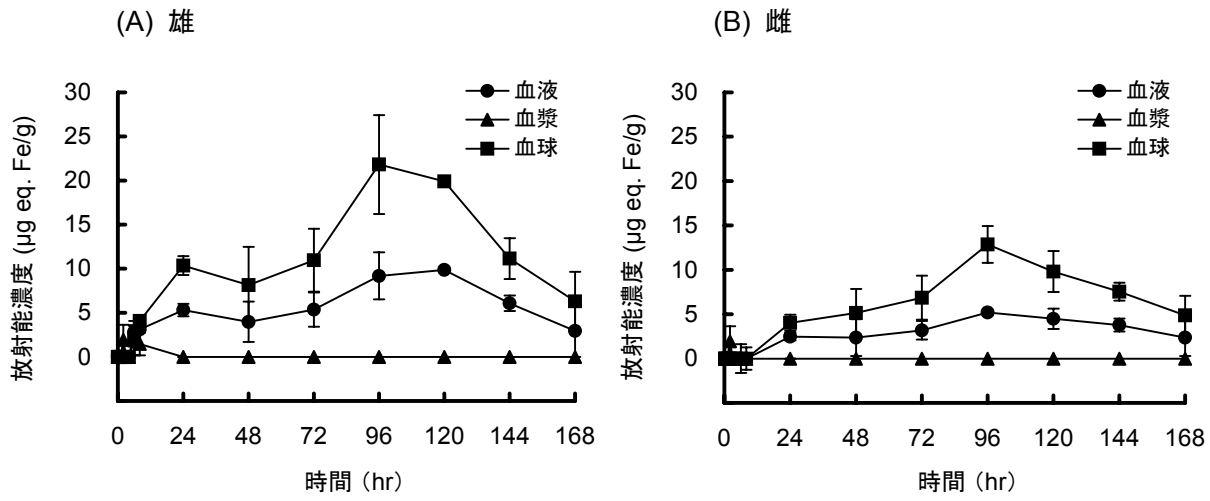


図 2.6.4-1　雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21（250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したときの血液，血漿及び血球中放射能濃度推移

各ポイントは 2 又は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

2.6.4.3.2 イヌ単回投与（標識体投与）

添付資料　4.2.2.2.2

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与し，投与後 15，30 及び 45 分，並びに 1，2，3，4，6，8，24，48，72，96，120，144 及び 168 時間に血液，血漿及び血球中放射能濃度を測定した。全例の全ての計測時間において血液及び血漿中に放射能は検出されず，3 例中 2 例は血球中においても放射能は検出されなかった。投与後 96，120，144 及び 168 時間に 3 例中 1 例で血球中に放射能が検出され，最高濃度は投与後 144 時間に 10.97 µg eq. Fe/g を示し，投与量の 0.82%であった（表 2.6.5.3.2参照）。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラット組織内分布

添付資料　4.2.2.2.1

雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与し，投与後 2，6，24，96 及び 168 時間に組織中放射能濃度を測定した。投与後 2 時間において血液，血漿，血球，胃壁/胃内容物，小腸壁/小腸内容物及び大腸壁/大腸内容物中で放射能が検出され，投与後 6 時間においてはそれらに加えて肝臓，脾臓及び骨髄中で放射能が検出された。投与後 6 時間において合計で投与量の 81.2%の放射能が消化管（胃，小腸及び大腸）内容物中に存在し，消化管組織中の放射能は 0.44～1.01%であった。また，血液，血漿，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中の放射能は投与量の 0.02～0.21%であった。投与後 24 時間における消化管内容物及び消化管組織中放射能は小腸においてそれぞれ投与量の 0.06 及び 0.03%，大腸においてそれぞれ投与量の 1.58 及び 0.08%であり，血液，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中で検出された放射能は投与量の 0.02～0.41%であった。投与後 96 時間以降は血液，血球及び肝臓中においてのみ放射能が検出され，投与後 168 時間における放射能はそれぞれ投与量の 0.85，0.62 及び 0.18%であった。一方，投与後 168 時間まで大動脈，大静脈，脳，脊髄，眼球，心臓，腎臓，膀胱，肺，膵臓，副腎，ハーダー腺，涙腺，腸間膜リンパ節，下垂体，唾液腺，胸腺，甲状腺，前立腺，睾丸，骨，褐色脂肪，腎周囲脂肪，骨格筋及び皮膚中において放射能は検出されなかった（表 2.6.4-2，表 2.6.5.5.1参照）。

表 2.6.4-2　雄ラットに ^{59}Fe-PA21（250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したときの組織中放射能（投与量に対する%，放射能が検出された組織のみを示す）

組織	2 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
血液	0.18 ± 0.01	0.21 ± 0.05	0.41 ± 0.02	0.69 ± 0.21	0.85 ± 0.18
血漿	0.14 ± 0.00	0.11 ± 0.02	-	-	-
血球	0.05 ± 0.00	0.07 ± 0.03	0.22 ± 0.04	0.56 ± 0.18	0.62 ± 0.17
肝臓	-	0.04 ± 0.04 [a)]	0.13 ± 0.04	0.10 ± 0.01	0.18 ± 0.10
脾臓	-	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	-	-
骨髄	-	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.05 [a)]	-	-
胃内容物	34.28 ± 14.10	2.98 ± 0.43	-	-	-
胃壁	1.03 ± 0.60	0.44 ± 0.23	-	-	-
小腸内容物	44.96 ± 14.13	9.15 ± 3.56	0.06 ± 0.06 [a)]	-	-
小腸壁	1.48 ± 1.06	0.53 ± 0.14	0.03 ± 0.00	-	-
大腸内容物	0.10 ± 0.03	69.07 ± 3.87	1.58 ± 0.45	-	-
大腸壁	0.03 ± 0.03 [a)]	1.01 ± 0.02	0.08 ± 0.02	-	-

各値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。
血液，血漿及び血球の組織重量はそれぞれ体重の 7，4 及び 3%として組織中放射能（投与量に対する%）を計算した。
a): 2 例の平均値±標準偏差
-: 算出せず（3 例中 2 又は 3 例が検出限界未満）

雄有色ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与し，投与後 3，24，48，168，336 及び 504 時間に組織中放射能濃度を測定した。投与後 504 時間まで放射能は血液及び血球中で検出され，それぞれ投与量の 0.14～0.64 及び 0.04～0.54%であった。ま

た，投与後 3 時間の血漿中及び投与後 24 時間の肝臓中においてともに投与量の 0.08%の放射能が検出された。一方，投与後 504 時間まで眼球，腎臓，脾臓及び皮膚中において放射能は検出されなかった（表 2.6.5.5.2参照）。

2.6.4.4.2 イヌ組織内分布

添付資料　4.2.2.2.2

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与し，投与後 168 時間に組織中放射能濃度を測定した。3 例中 2 例で全ての組織（血液，血漿，血球，脳，心臓，腎臓，肝臓，肺，脾臓，副腎，腸間膜リンパ節，下垂体，胸腺，精巣上体，睾丸，骨，骨髄，骨格筋，胃壁，小腸壁，大腸壁及び各消化管内容物）中において放射能は検出されなかった。また，3 例中 1 例の血球及び脾臓中で放射能が検出されたが，それぞれ投与量の 0.82 及び 0.14%であり，当該動物のその他の組織中において放射能は検出されなかった（表 2.6.5.5.3参照）。

2.6.4.5 代謝

該当試験なし

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット尿糞排泄

添付資料　4.2.2.2.1

雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与し，投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能を測定した。雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 101.0 及び 82.8%，投与後 168 時間までにそれぞれ投与量の 102.7 及び 85.5%であった。一方，雌雄ラットともに投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。^{59}Fe-PA21 を雌雄ラットに単回経口投与したときの主たる排泄経路は糞中であり，放射能は投与後 48 時間以内にほぼ排泄された（図 2.6.4-2，表 2.6.5.13.1参照）。

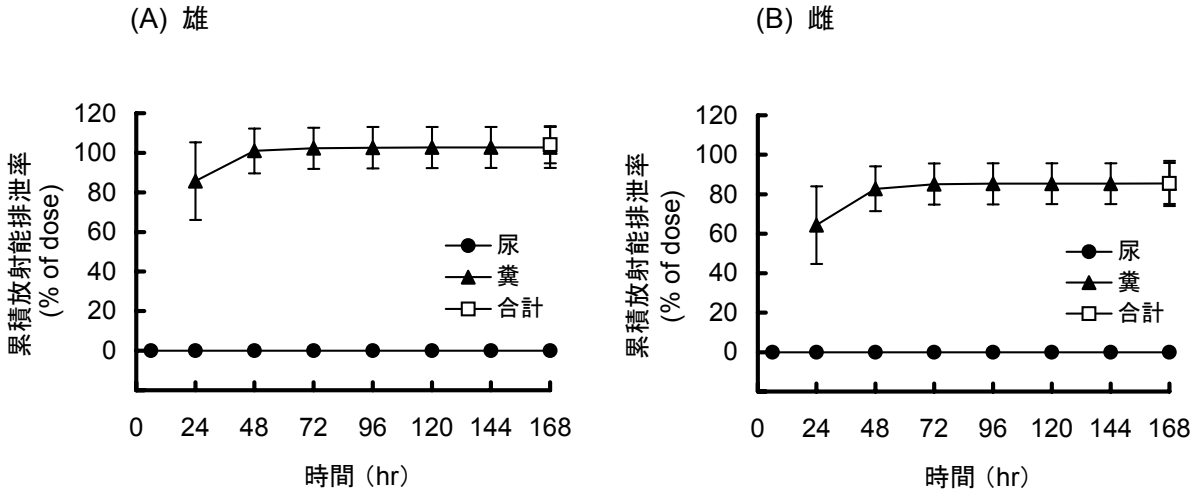


図 2.6.4-2　雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21（250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したときの尿糞中累積放射能排泄率

各ポイントは 3 例の平均値±標準偏差を示す。
合計は投与後 168 時間における尿+糞+ケージ洗浄液+死骸の累積放射能排泄率を示す。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）で単回経口投与し，投与後 48 時間までの胆汁，尿及び糞中放射能を測定した。雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後 24 時間までにそれぞれ投与量の 76.8 及び 79.2%，投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 90.5 及び 87.4%であった。一方，雌雄ラットともに投与後 48 時間まで放射能の尿及び胆汁中排泄は認められなかった（表 2.6.5.14.1参照）。

2.6.4.6.2 イヌ尿糞排泄

添付資料　4.2.2.2.2

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与し，投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能を測定した。糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までに投与量の 106.6%，投与後 168 時間までに投与量の 107.2%であった。一方，投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。^{59}Fe-PA21 を雄イヌに単回経口投与したときの主たる排泄経路は糞中であり，放射能は投与後 48 時間以内にほぼ排泄された（図 2.6.4-3，表 2.6.5.13.2参照）。

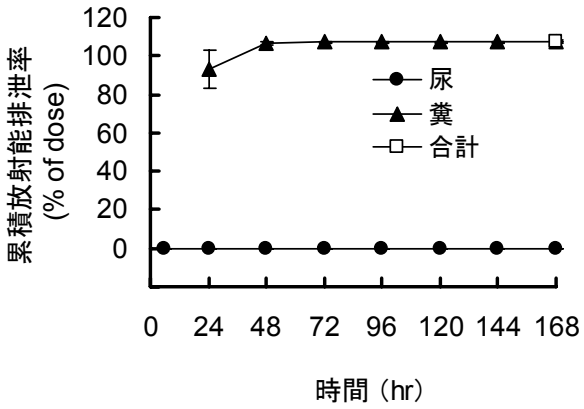


図 2.6.4-3　雄イヌに ^{59}Fe-PA21（250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したときの尿糞中累積放射能排泄率

各ポイントは 3 例の平均値±標準偏差を示す。
合計は投与後 168 時間における尿+糞+ケージ洗浄液の累積放射能排泄率を示す。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 薬物代謝酵素活性

添付資料　4.2.2.6.1

雄ラットに PA21 を 1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）で 14 日間混餌投与し，翌日採取した肝臓及び小腸から調製したミクロソームを用いてチトクローム P-450（CYP）活性を測定した。4000 mg/kg/日投与群において肝ミクロソーム CYP1A 活性（ethoxyresorufin *O*-deethylation，methoxyresorufin *O*-demethylation）及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性（ethoxyresorufin *O*-deethylation）の減少（コントロール群における CYP1A 活性の 54.4～82.8%）が認められた。一方，1000 mg/kg/日投与群において肝及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性に影響は認められなかった。また，1000 及び 4000 mg/kg/日投与群において肝ミクロソーム CYP2B 活性（pentoxyresorufin *O*-dependentylation），肝ミクロソーム CYP3A 活性（testosterone 6β-hydroxylation，midazolam 1'-hydroxylation，midazolam 4-hydroxylation）及び小腸ミクロソーム CYP3A 活性（testosterone 6β-hydroxylation，midazolam 1'-hydroxylation）に明らかな影響は認められなかった（表 2.6.5.12.1参照）。

2.6.4.7.2 PA21 への薬物の吸着

添付資料　4.2.2.6.2～4.2.2.6.29

慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤及び副作用の発現域と治療域の範囲が狭く，他剤との相互作用に注意が必要な薬剤のうち，PA21 との併用が想定される薬剤 27 剤を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。0.1 mg/mL α-アミラーゼを含む水又はリン酸緩衝液中（pH 3，5.5 及び 8）に PA21（1.25 g/1 L（0.25 g Fe/1 L），2.5 g/0.5 L（0.5 g Fe/0.5 L）又は 5 g/1 L（1 g Fe/1 L））及び対象薬物を加え，37 °C にてインキュベーションした。一定時間ごと（2，4 及び 6 時間）にサンプリングし，各薬物濃度を測定することにより吸着率を算出した。その結果，ロサルタンカリウム，フロセミド，アトルバスタチン，アレンドロネート，ドキシサイクリン，パリカルシトール，ピオグリタゾン，レボチロキシンナトリウム，ドキセルカルシフェロール，セファレキシン及びアセチルサリチル酸の 11 剤は 30%を明らかに上回る PA21 への吸着が認められた。一方，上記 11 剤のうちアトルバスタチン，パリカルシトール，レボチロキシンナトリウム，セファレキシン及びアセチルサリチル酸の 5 剤を対象に，摂食時における生理的条件をより反映したリン酸緩衝液中において *in vitro* 吸着試験を実施したところ，セファレキシン及びアセチルサリチル酸については 30%以上の吸着は認められなかった（表 2.6.4-3，表 2.6.5.15.1参照）。

表 2.6.4-3　PA21 への薬物の *in vitro* 吸着試験結果一覧

薬物	用量	吸着		
		pH 3	pH 5.5	pH 8
ロサルタンカリウム	100 mg	+++	-	-
フロセミド	500 mg	+++	+	-
オメプラゾール	40 mg	(1)	- (2)	- (2)
ジゴキシン	0.25 mg	-	-	-
ワルファリンナトリウム	5 mg	-	-	-
エナラプリルマレイン酸塩	20 mg	-	-	-
キニジン硫酸塩水和物	600 mg	-	-	-
シプロフロキサシン	750 mg	-	+	-
ニフェジピン	60 mg	-	-	+
ヒドロクロロチアジド	100 mg	-	-	-
メトホルミン塩酸塩	1000 mg	-	-	-
メトプロロール酒石酸塩	100 mg	-	-	-
カンデサルタンシレキセチル	32 mg	(1)	(1)	(1)
グリピジド	15 mg	(1)	(1)	-
シナカルセト塩酸塩	180 mg	-	+	(1)
アトルバスタチン	80 mg	+++	+++	-
アトルバスタチン+リン酸 a)		++	-	-
アレンドロネート	70 mg	+++	+++	+++
ドキシサイクリン	200 mg	+++	+++	+++
パリカルシトール	32 µg	+++	+++	+++
パリカルシトール+リン酸 a)		+++	+++	- (2)
ピオグリタゾン	45 mg	-	++	-
レボチロキシンナトリウム水和物	300 µg	+++	+++	+++
レボチロキシンナトリウム水和物+リン酸 a)		-	++	-
ドキセルカルシフェロール	20 µg	(1)	(1)	+++
シンバスタチン	80 mg	-	+	-
クロピドグレル硫酸塩	300 mg	-	-	-
セファレキシン	500 mg	+++	+++	+
セファレキシン+リン酸 a)		-	+	-
アセチルサリチル酸	300 mg	+++	++	-
アセチルサリチル酸+リン酸 a)		-	-	-
胆汁酸	15 mmol/L b)	未実施	-	-

- : 16%未満吸着，+: 16～31%未満吸着，++: 31～46%未満吸着，+++: 46%以上吸着
(1): 反応液中において薬物が不安定／低濃度
(2): 顕著な溶解性の増加（2 倍以上）
a): リン酸緩衝液（リンを 400 mg/L 含む）中における検討
b): 6.43 mmol/L コリルグリシン，6.43 mmol/L ケノデオキシコリルグリシン及び 2.14 mmol/L デオキシコリルタウリン

2.6.4.7.3 組織内分布に及ぼす薬物等の影響

添付資料（参考資料）　4.2.2.6.30

雄マウスに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 1140 mg/kg/日（228 mg Fe/kg/日）で 5 日間反復経口投与し，初回投与後 16 日目において血液，肝臓，脾臓，腎臓，胃，腸及び大腿骨中放射能を測定した。組織中放射能は合計で投与量の 0.55%であった。^{59}Fe-PA21 と併用してカフェイン（66.7 mg/kg/日），アスコルビン酸（11.7 mg/kg/日），グルコン酸カルシウム（200 mg/kg/日），アスパラギン酸マグネシウム（66.7 mg/kg/日），フィチン酸（216 mg/kg/日），フロセミド（250 mg/kg/日），エナラプリル（6.7 mg/kg/日）又はカプトプリル（25 mg/kg/日）を 5 日間反復経口投与したとき，アスコルビン酸との併用投与群で，初回投与後 16 日目における組織中放射能は合計で投与量の 0.83%であり，^{59}Fe-PA21 の単独投与群に比べて僅かに増加した。一方，その他の薬物等との併用投与群においては組織中放射能の合計値に明らかな影響は認められなかった（表 2.6.5.15.2参照）。

2.6.4.7.4 PA21 への栄養成分等の吸着

添付資料（参考資料） 4.2.2.6.31

葉酸，ナイアシン，パントテン酸，ビオチン，ピリドキシン，メチオニン，トリプトファン，フッ化物，硫酸塩又はシュウ酸を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。水又はリン酸緩衝液中（pH 3，5.5 及び 8）に PA21（50 mg/10 mL（10 mg Fe/10 mL））及び対象栄養成分等を加え，37 ℃ にて 2 時間インキュベーションし，各栄養成分等の濃度を測定することにより回収率を算出した。その結果，ナイアシン，パントテン酸，ビオチン，メチオニン，トリプトファン及び硫酸塩の回収率は 90%以上であり，PA21 への明らかな吸着は認められなかった。一方，水又はリン酸緩衝液中（pH 3，5.5 又は 8）で回収率が 80%未満であった葉酸，ピリドキシン及びフッ化物は擬似的な胃腸通過条件下（リン酸緩衝液中で pH を 3，5.5，8 へと 2 時間おきに順次変化）で，いずれも回収率は 90%以上となり，また，シュウ酸は同条件下において PA21 のリン酸吸着能に影響を与えなかった（表 2.6.5.15.3参照）。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当試験なし

2.6.4.9 考察及び結論

雄及び雌ラットに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したとき，血液中放射能はそれぞれ投与後 120 及び 96 時間で，血球中放射能は雌雄ラットともに投与後 96 時間で最高濃度に達した後，投与後 168 時間まで緩やかに減少した。また，血漿中放射能は投与後 8 時間以内に一時的に検出されたのみであり，投与後 24 時間以降は検出されなかった。血液及び血球中で検出された放射能は最高でそれぞれ投与量の 1.39 及び 1.30%と僅かであり，ほぼ同様な放射能濃度推移を示したことから，血液中で検出された放射能は主に血球中に存在すると考えられた。また，雄イヌに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したとき，全例において血液及び血漿中に放射能は検出されなかった。投与後 96 時間以降に 3 例中 1 例で血球中に放射能が検出されたが，放射能は最高値で投与量の 0.82%と僅かであった。一方，3 例中 2 例では血球中においても放射能は検出されなかった。以上より，経口投与された PA21 の吸収は非常に低く，イヌにおいては殆ど吸収されないと考えられた。

雄ラットに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したときの組織中放射能は大部分が消化管（胃，小腸及び大腸）内容物中に存在し，その他，血液，血漿，血球，肝臓，脾臓，骨髄及び消化管組織中で放射能が検出されたのみであり，多くの組織中において放射能は検出されなかった。消化管組織中の放射能は投与後 2～6 時間に最高濃度に達し（投与量の 1.01～1.48%），投与後 24 時間以降は殆ど検出されなかった。鉄の生体内における貯蔵及び利用に関与する代表的な組織である血球及び細網内皮系（肝臓，脾臓，骨髄）[1)]で検出された放射能は最高でも投与量の 0.62%（投与後 196 時間の血球中）と僅かであり，肝臓，脾臓及び骨髄中放射能は投与後 6～24 時間に増加し（それぞれ投与量の 0.13，0.02 及び 0.08%），肝臓を除き投与後 96 時間以降においては検出されなかった。一方，血球中放射能は投与後 96 時間以降にも増加を示し，投与後 168 時間に最高濃度に達した（図 2.6.4-4参照）。

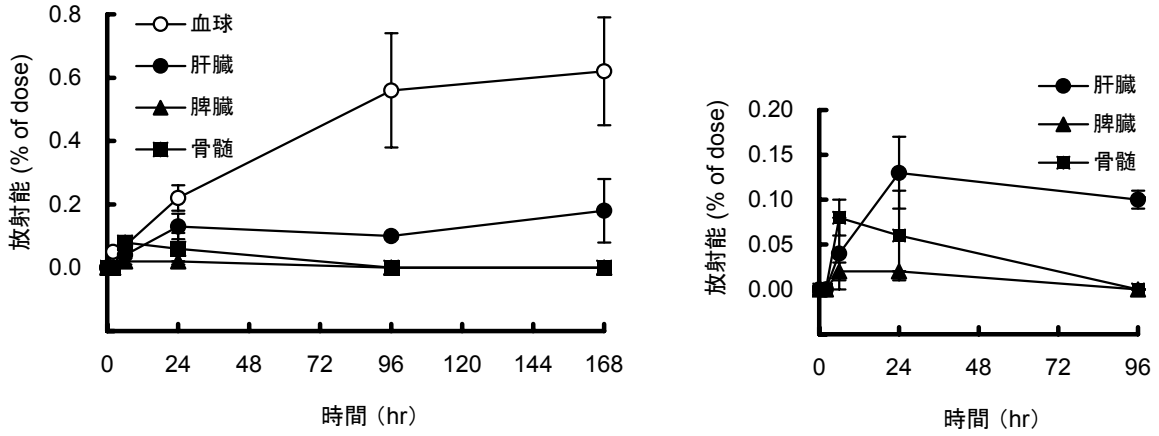


図 2.6.4-4　雄ラットに ^{59}Fe-PA21（250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したときの血球，肝臓，脾臓及び骨髄中放射能（投与量に対する%）

各ポイントは 2 又は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

以上の血球，肝臓，脾臓及び骨髄中放射能の濃度推移の時間経過は鉄補充に用いられる鉄剤の単回経口又は静脈内投与後に認められる通常の鉄代謝 [2), 3)]と同様であると考えられ，僅かに吸収された鉄が生体内の鉄と同様な体内動態を辿ることを示すものと推察された。また，ラットを用いた吸収及び分布試験においては，血漿中放射能は ^{59}Fe-PA21 単回経口投与後 8 時間までに一時的に検出され，投与後 24 時間以降全く検出されなかったこと，さらに血球中放射能の経時的な上昇が鉄の血球中への利用性を示唆していることを考え合わせると，吸収された鉄は血漿タンパクであるトランスフェリンに結合し，速やかに生体内の鉄代謝経路に入るものと考えられた [1), 2)]。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したとき，投与後 168 時間において 3 例中 1 例の血球及び脾臓中で放射能が検出されたが，放射能はそれぞれ投与量の 0.82 及び 0.14%と僅かであった。当該動物のその他の組織中及び残り 2 例の全ての組織中に放射能は検出されず，鉄の明らかな吸収及び残留性は認められなかった。また，雄有色ラットに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したとき，投与後 504 時間まで放射能は主に血液及び血球中で検出されたが，放射能は最高でも投与量のそれぞれ 0.64 及び 0.54%と僅かであった。一方，眼球及び皮膚中において放射能が検出されなかったことから，メラニン親和性は低いものと考えられた。

雄及び雌ラットに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 101.0 及び 82.8%であった。雄イヌに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までに投与量の 106.6%であった。一方，ラット及びイヌともに投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。また，胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg））を単回経口投与したとき，雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 90.5 及び 87.4%であった。一方，投与後 48 時間まで放射能の尿及び胆汁中排泄は認められなかった。以上より，経口投与された PA21 は投与後 48 時間以内にほぼ全てが糞中に排泄されると考えられた。

雄ラットに PA21（1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日））を 14 日間混餌投与したとき，4000 mg/kg/日投与群において肝及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性が減少したが，これらはアデニン誘発進行性腎不全ラットで有効性が認められた用量（814 及び 2821 mg/kg/日，CTD2.6.2.2.2 参照）に比し，高用量の投与において認められた変化と考えられた。また，上記以外には肝及び小腸ミクロソーム CYP1A，CYP2B 及び CYP3A 活性に明らかな影響は認められず，これら薬物代謝酵素が関与する薬物との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤を中心として，PA21 との併用が想定される薬剤 27 剤を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。ロサルタンカリウム，フロセミド，アトルバスタチン，アレンドロネート，ドキシサイクリン，パリカルシトール，ピオグリタゾン，レボチロキシンナトリウム，ドキセルカルシフェロールは 30%を明らかに上回る吸着率を示し，併用時における PA21 への吸着の可能性は否定できないものと考えられた。

雄マウスに ^{59}Fe-PA21（PA21 として 1140 mg/kg/日（228 mg Fe/kg/日））と薬物等（カフェイ

ン，アスコルビン酸，グルコン酸カルシウム，アスパラギン酸マグネシウム，フィチン酸，フロセミド，エナラプリル又はカプトプリル）を併用して 5 日間反復経口投与したとき，アスコルビン酸との併用投与群で初回投与後 16 日目における組織中放射能の合計値が僅かに増加したが，アスコルビン酸は消化管からの鉄の吸収を促進させることが報告されている [4)]。一方，その他の薬物等との併用投与群においては組織中放射能の合計値に明らかな変化は認められなかったことから，これら薬物等との併用により PA21 の薬物動態が顕著に影響される可能性は低いと考えられた。

栄養成分等（葉酸，ナイアシン，パントテン酸，ビオチン，ピリドキシン，メチオニン，トリプトファン，フッ化物，硫酸塩及びシュウ酸）を対象とした PA21 への *in vitro* 吸着試験の結果より，生理的な条件下においてこれら栄養成分等の PA21 への吸着の可能性は低いと考えられた。

以上，PA21 の血液，血漿及び血球中濃度推移，組織内分布並びに尿糞胆汁中排泄に関する試験結果より，経口投与された PA21 は消化管より殆ど吸収されず，ほぼ全てが糞中に排泄され，僅かに吸収された鉄は生体内の鉄と同様な体内動態を示すものと推察された。また，*in vitro* 吸着試験の結果より，慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤のうち PA21 への吸着の可能性が推測されたものについては，各薬剤の用法・用量及び安全性に関する情報，海外薬物相互作用試験の結果並びに第 III 相臨床試験における併用薬の詳細情報の収集結果及び PA21 併用による影響の解析等から，これら薬剤の作用減弱の可能性について総合的に評価する必要があると考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は，本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) 髙折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄. グッドマン・ギルマン薬理書［下］薬物治療の基礎と臨床 第 11 版, 廣川書店 2007; p.1840.

2) 有吉敏彦, 有薗幸司, 入潮浩司, 岡成栄治, 堀江透. ラットにおける ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ^{59}Fe-硫酸第一鉄の吸収，分布および排泄. 薬物動態. 1987; 2: 3-10.

3) Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Långström B, Antoni G, Danielson BG, Lundqvist H. Pharmacokinetics and red cell utilization of ^{52}Fe/^{59}Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. Br J Haematol. 2003; 120: 853-9.

4) Hungerford DM Jr, Linder MC. Interactions of pH and ascorbate in intestinal iron absorption. J Nutr. 1983; 113: 2615-22.

ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

CTD　第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

キッセイ薬品工業株式会社

目次

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 分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 7
2.6.5.3.1 ラット：標識体投与 7
2.6.5.3.2 イヌ：標識体投与 9
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 11
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 12
2.6.5.5.1 ラット：単回投与 12
2.6.5.5.2 ラット：単回投与（有色ラット） 16
2.6.5.5.3 イヌ：単回投与 17
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 19
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 19
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 19
2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝 19
2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝 19
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 19
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 20
2.6.5.12.1 ラット：反復投与 20
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 21
2.6.5.13.1 ラット 21
2.6.5.13.2 イヌ 22
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 23
2.6.5.14.1 ラット 23
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 24
2.6.5.15.1 ：薬物の吸着：*in vitro* 24
2.6.5.15.2 ：組織内分布に及ぼす薬物等の影響 27
2.6.5.15.3 ：栄養成分等の吸着：*in vitro* 28
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 30

薬物動態試験の略号一覧表

略号	略していない表現	説明
^{59}Fe	Iron-59	Iron-59
eq.	equivalent	相当量
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC-CD	Ion chromatography - conductivity detection	イオンクロマトグラフィー - 電気伝導度検出
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry	液体クラマトグラフィー - タンデムマススペクトロメトリー
SD 系	Sprague-Dawley 系	Sprague-Dawley 系

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：PA21

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
吸収					
血液，血漿及び血球中放射能濃度	ラット	経口	[redacted]	[redacted]076[redacted]	4.2.2.2.1
血液，血漿及び血球中放射能濃度	イヌ	経口		[redacted]079[redacted]	4.2.2.2.2
分布					
組織中放射能濃度	ラット	経口	[redacted]	[redacted]076[redacted]	4.2.2.2.1
組織中放射能濃度	イヌ	経口		[redacted]079[redacted]	4.2.2.2.2
排泄					
尿糞中及び胆汁中放射能濃度	ラット	経口	[redacted]	[redacted]076[redacted]	4.2.2.2.1
尿糞中放射能濃度	イヌ	経口		[redacted]079[redacted]	4.2.2.2.2
薬物動態学的薬物相互作用					
薬物代謝酵素活性	ラット	経口（混餌）	[redacted]	[redacted]0672	4.2.2.6.1
PA21 への薬物の吸着	*In vitro*		[redacted]	[redacted]043	4.2.2.6.2
				[redacted]042	4.2.2.6.3
			[redacted]	01616	4.2.2.6.4
				[redacted]041	4.2.2.6.5
				[redacted]044	4.2.2.6.6
			[redacted]	[redacted]009	4.2.2.6.7
				[redacted]016	4.2.2.6.8
				[redacted]043	4.2.2.6.9
				[redacted]018	4.2.2.6.10
			[redacted]	01615	4.2.2.6.11
				01528	4.2.2.6.12
			[redacted]	[redacted]015	4.2.2.6.13

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：PA21

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
薬物動態学的薬物相互作用					
PA21 への薬物の吸着	*In vitro*		[redacted]	[redacted]01319	4.2.2.6.14
				[redacted]01617	4.2.2.6.15
				[redacted]01527	4.2.2.6.16
				[redacted]050	4.2.2.6.17
				[redacted]00830	4.2.2.6.18
				[redacted]025	4.2.2.6.19
				[redacted]01529	4.2.2.6.20
				[redacted]00713	4.2.2.6.21
				[redacted]03009	4.2.2.6.22
				[redacted]03006	4.2.2.6.23
				[redacted]03005	4.2.2.6.24
				[redacted]03004	4.2.2.6.25
				[redacted]01510	4.2.2.6.26
				[redacted]03003	4.2.2.6.27
				[redacted]02388	4.2.2.6.28
				[redacted]055	4.2.2.6.29
組織内分布に及ぼす薬物等の影響	マウス	経口	Vifor Pharma	SR-1039/E01	4.2.2.6.30
PA21 への栄養成分等の吸着	*In vitro*		Vifor Pharma	REP000075SR-EN03	4.2.2.6.31

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

該当資料なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット：標識体投与

被験物質：PA21

動物種	ラット／SD 系					
性別（雄/雌）／動物数	雄／3			雌／3		
給餌	非絶食					
媒体／投与形態	1%メチルセルロース溶液／懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，名目量，50 mg Fe/kg）					
核種	^{59}Fe					
比放射能	19552 cpm/mg PA21					
試料	血液，血漿，血球					
定量対象物質	放射能					
定量法	ガンマシンチレーションカウンター					
計測時間	15, 30 分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間					
投与後時間	放射能濃度（μg eq. Fe/g）					
	血液	血漿	血球	血液	血漿	血球
15 分	—	—	—	—	—	—
30 分	—	—	—	—	—	—
1 時間	—	—	—	—	—	—
2 時間	—	1.95±1.70[a)]	—	—	—	—
3 時間	—	—	—	—	—	—
4 時間	—	—	—	—	—	—
6 時間	2.83±0.79	1.86±1.62[a)]	2.13±1.94[a)]	—	—	—
8 時間	3.12±0.29	1.46±1.27[a)]	4.07±0.33	—	—	—
24 時間	5.31±0.71	—	10.36±1.06	2.46±0.44	—	4.03±0.92
48 時間	3.98±2.29	—	8.15±4.33	2.36±2.06[a)]	—	5.14±2.69
72 時間	5.36±1.95	—	10.96±3.57	3.18±1.05	—	6.86±2.49
96 時間	9.19±2.67	—	21.82±5.61	5.19±0.31	—	12.85±2.07
120 時間	9.87±0.23	—	19.90±0.34	4.48±1.15	—	9.81±2.31
144 時間	6.08±0.87	—	11.15±2.32	3.78±0.73	—	7.53±1.01
168 時間	2.95±2.96[a)]	—	6.29±3.36	2.37±2.07[a)]	—	4.86±2.21

データは平均値±標準偏差を示す。

a): 2 例の平均値±標準偏差，—: 算出せず（3 例中 2 又は 3 例が検出限界未満）

2.6.5.3.1 ラット：標識体投与（続き）

投与後時間	放射能（投与量に対する%）					
	血液	血漿	血球	血液	血漿	血球
15 分	—	—	—	—	—	—
30 分	—	—	—	—	—	—
1 時間	—	—	—	—	—	—
2 時間	—	0.15±0.13[a)]	—	—	—	—
3 時間	—	—	—	—	—	—
4 時間	—	—	—	—	—	—
6 時間	0.39±0.11	0.15±0.13[a)]	0.13±0.11[a)]	—	—	—
8 時間	0.44±0.04	0.12±0.10[a)]	0.25±0.02	—	—	—
24 時間	0.74±0.10	—	0.62±0.06	0.34±0.06	—	0.24±0.06
48 時間	0.55±0.31	—	0.49±0.25	0.33±0.29[a)]	—	0.31±0.16
72 時間	0.75±0.28	—	0.66±0.22	0.44±0.14	—	0.40±0.15
96 時間	1.28±0.36	—	1.30±0.32	0.73±0.04	—	0.78±0.13
120 時間	1.39±0.02	—	1.20±0.02	0.63±0.17	—	0.59±0.15
144 時間	0.84±0.12	—	0.66±0.14	0.53±0.11	—	0.45±0.06
168 時間	0.41±0.41[a)]	—	0.38±0.19	0.33±0.29[a)]	—	0.29±0.13
試験番号	[redacted] 076[redacted]					
CTD における記載箇所（Section）	Section 4.2.2.2.1					

データは平均値±標準偏差を示す。
血液，血漿及び血球の組織重量はそれぞれ体重の 7，4 及び 3%として血液，血漿及び血球中放射能（投与量に対する%）を計算した。
a) 2 例の平均値±標準偏差，—: 算出せず（3 例中 2 又は 3 例が検出限界未満）

2.6.5.3.2 イヌ：標識体投与

被験物質：PA21

動物種	イヌ／ビーグル					
性別（雄/雌）／動物数	雄／3					
給餌	非絶食					
媒体／投与形態	カプセル充填					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，50 mg Fe/kg）					
核種	^{59}Fe					
比放射能	12788 又は 12791 cpm/mg Fe					
試料	血液，血漿，血球					
定量対象物質	放射能					
定量法	ガンマシンチレーションカウンター					
計測時間	15, 30, 45 分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間					
投与後時間	血球中放射能濃度（μg eq. Fe/g）			血球中放射能（投与量に対する%）		
	1M	2M	3M	1M	2M	3M
15 分	—	—	—	—	—	—
30 分	—	—	—	—	—	—
45 分	—	—	—	—	—	—
1 時間	—	—	—	—	—	—
2 時間	—	—	—	—	—	—
3 時間	—	—	—	—	—	—
4 時間	—	—	—	—	—	—
6 時間	—	—	—	—	—	—
8 時間	—	—	—	—	—	—
24 時間	—	—	—	—	—	—

データは各動物（動物番号 1M，2M 及び 3M）の血球中放射能濃度を示す。
血球中放射能（投与量に対する%）は血球の組織重量を体重の 4%として計算した。
—: 検出限界未満

2.6.5.3.2 イヌ：標識体投与（続き）

投与後時間	血球中放射能濃度（μg eq. Fe/g）			血球中放射能（投与量に対する%）		
	1M	2M	3M	1M	2M	3M
48 時間	—	—	—	—	—	—
72 時間	—	—	—	—	—	—
96 時間	—	8.15	—	—	0.61	—
120 時間	—	9.49	—	—	0.71	—
144 時間	—	10.97	—	—	0.82	—
168 時間	—	10.91	—	—	0.82	—
試験番号	[redacted] 079[redacted]					
CTD における記載箇所（Section）	Section 4.2.2.2.2					

データは各動物（動物番号 1M，2M 及び 3M）の血球中放射能濃度を示す。
血球中放射能（投与量に対する%）は血球の組織重量を体重の 4%として計算した。
—: 検出限界未満

血液及び血漿中放射能濃度は全例の全ての計測時間において検出限界未満であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

該当資料なし。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ラット：単回投与

被験物質：PA21
CTD における記載箇所：Section 4.2.2.2.1
試験番号：[redacted] 076[redacted]

動物種／系統	ラット／SD 系				
性別（雄/雌）／動物数	雄／3				
給餌	非絶食				
媒体／投与形態	1%メチルセルロース溶液／懸濁液				
投与方法	経口				
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，名目量，50 mg Fe/kg）				
放射性核種	^{59}Fe				
比放射能	19552 cpm/mg PA21				
定量対象物質	放射能				
定量法	ガンマシンチレーションカウンター				
計測時間	2, 6, 24, 96, 168 時間				
	放射能濃度（μg eq. Fe/g）				
組織	2 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
血液	1.83±0.08	2.16±0.50	4.12±0.20	6.21±1.81	7.14±1.50
血漿	2.45±0.03	2.04±0.36	—	—	—
血球	1.19±0.03	1.61±0.75	5.09±0.87	11.88±3.60	12.06±2.83
大動脈	—	—	—	—	—
大静脈	—	—	—	—	—
脳	—	—	—	—	—
脊髄	—	—	—	—	—
眼球	—	—	—	—	—
心臓	—	—	—	—	—
腎臓	—	—	—	—	—
膀胱	—	—	—	—	—
肝臓	—	0.71±0.63[a)]	2.04±0.78	1.38±0.23	2.33±1.03
肺	—	—	—	—	—

データは平均値±標準偏差を示す。
a): 2 例の平均値±標準偏差，—: 算出せず（3 例中 2 又は 3 例が検出限界未満）

2.6.5.5.1 ラット：単回投与（続き）

組織	放射能濃度（μg eq. Fe/g）				
	2 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
膵臓	—	—	—	—	—
脾臓	—	4.65±1.65	6.46±1.87	—	—
副腎	—	—	—	—	—
ハーダー腺	—	—	—	—	—
涙腺	—	—	—	—	—
腸間膜リンパ節	—	—	—	—	—
下垂体	—	—	—	—	—
唾液腺	—	—	—	—	—
胸腺	—	—	—	—	—
甲状腺	—	—	—	—	—
前立腺	—	—	—	—	—
睾丸	—	—	—	—	—
骨	—	—	—	—	—
骨髄	—	16.59±3.69	12.10±10.58[a)]	—	—
褐色脂肪	—	—	—	—	—
腎周囲脂肪	—	—	—	—	—
骨格筋	—	—	—	—	—
皮膚	—	—	—	—	—
胃壁／胃内容物	140.8±78.2	62.15±35.28	—	—	
小腸壁／小腸内容物	58.67±35.30	19.77±0.45	1.64±0.22	—	—
大腸壁／大腸内容物	2.76±2.88[a)]	98.09±7.47	7.52±0.93	—	—

データは平均値±標準偏差を示す。

a): 2 例の平均値±標準偏差，—: 算出せず（3 例中 2 又は 3 例が検出限界未満）

2.6.5.5.1 ラット：単回投与（続き）

組織	放射能（投与量に対する%）				
	2 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
血液	0.18±0.01	0.21±0.05	0.41±0.02	0.69±0.21	0.85±0.18
血漿	0.14±0.00	0.11±0.02	—	—	—
血球	0.05±0.00	0.07±0.03	0.22±0.04	0.56±0.18	0.62±0.17
大動脈	—	—	—	—	—
大静脈	—	—	—	—	—
脳	—	—	—	—	—
脊髄	—	—	—	—	—
眼球	—	—	—	—	—
心臓	—	—	—	—	—
腎臓	—	—	—	—	—
膀胱	—	—	—	—	—
肝臓	—	0.04±0.04[a)]	0.13±0.04	0.10±0.01	0.18±0.10
肺	—	—	—	—	—
膵臓	—	—	—	—	—
脾臓	—	0.02±0.01	0.02±0.00	—	—
副腎	—	—	—	—	—
ハーダー腺	—	—	—	—	—
涙腺	—	—	—	—	—
腸間膜リンパ節	—	—	—	—	—
下垂体	—	—	—	—	—
唾液腺	—	—	—	—	—
胸腺	—	—	—	—	—
甲状腺	—	—	—	—	—

データは平均値±標準偏差を示す。
血液，血漿及び血球の組織重量はそれぞれ体重の 7，4 及び 3%として血液，血漿及び血球中放射能（投与量に対する%）を計算した。
a): 2 例の平均値±標準偏差，—: 算出せず（3 例中 2 又は 3 例が検出限界未満）

2.6.5.5.1 ラット：単回投与（続き）

組織	放射能（投与量に対する%）				
	2 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
前立腺	—	—	—	—	—
睾丸	—	—	—	—	—
骨	—	—	—	—	—
骨髄	—	0.08±0.02	0.06±0.05[a)]	—	—
褐色脂肪	—	—	—	—	—
腎周囲脂肪	—	—	—	—	—
骨格筋	—	—	—	—	—
皮膚	—	—	—	—	—
胃内容物	34.28±14.10	2.98±0.43	—	—	—
胃壁	1.03±0.60	0.44±0.23	—	—	—
小腸内容物	44.96±14.13	9.15±3.56	0.06±0.06[a)]	—	—
小腸壁	1.48±1.06	0.53±0.14	0.03±0.00	—	—
大腸内容物	0.10±0.03	69.07±3.87	1.58±0.45	—	—
大腸壁	0.03±0.03[a)]	1.01±0.02	0.08±0.02	—	—

データは平均値±標準偏差を示す。

a): 2 例の平均値±標準偏差，—: 算出せず（3 例中 2 又は 3 例が検出限界未満）

2.6.5.5.2 ラット：単回投与（有色ラット）

被験物質：PA21
CTD における記載箇所：Section 4.2.2.2.1
試験番号：[redacted] 076[redacted]

動物種／系統	ラット／Lister Hooded 系											
性別（雄/雌）／動物数	雄／1											
給餌	非絶食											
媒体／投与形態	1%メチルセルロース溶液／懸濁液											
投与方法	経口											
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，名目量，50 mg Fe/kg）											
放射性核種	^{59}Fe											
比放射能	19552 cpm/mg PA21											
定量対象物質	放射能											
定量法	ガンマシンチレーションカウンター											
計測時間	3, 24, 48, 168, 336, 504 時間											
	放射能濃度（μg eq. Fe/g）						放射能（投与量に対する%）					
組織	3 時間	24 時間	48 時間	168 時間	336 時間	504 時間	3 時間	24 時間	48 時間	168 時間	336 時間	504 時間
血液	1.38	3.17	2.65	2.52	3.24	4.54	0.14	0.31	0.28	0.30	0.43	0.64
血漿	1.36	—	—	—	—	—	0.08	—	—	—	—	—
血球	0.92	5.74	5.22	5.26	7.68	8.96	0.04	0.24	0.23	0.27	0.44	0.54
眼球	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腎臓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝臓	—	1.09	—	—	—	—	—	0.08	—	—	—	—
脾臓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
皮膚（白色部位）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
皮膚（有色部位）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

データは 1 例の値を示す。
血液，血漿及び血球の組織重量はそれぞれ体重の 7，4 及び 3%として血液，血漿及び血球中放射能（投与量に対する%）を計算した。
—: 検出限界未満

2.6.5.5.3 イヌ：単回投与

被験物質：PA21
CTD における記載箇所：Section 4.2.2.2.2
試験番号：[redacted] 079[redacted]

動物種／系統	イヌ／ビーグル					
性別（雄/雌）／動物数	雄／3					
給餌	非絶食					
媒体／投与形態	カプセル充てん					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，50 mg Fe/kg）					
放射性核種	^{59}Fe					
比放射能	12788 又は 12791 cpm/mg Fe					
定量対象物質	放射能					
定量法	ガンマシンチレーションカウンター					
計測時間	168 時間					
組織	放射能濃度（μg eq. Fe/g）			放射能（投与量に対する%）		
	1M	2M	3M	1M	2M	3M
血液	—	—	—	—	—	—
血漿	—	—	—	—	—	—
血球	—	10.91	—	—	0.82	—
脳	—	—	—	—	—	—
心臓	—	—	—	—	—	—
腎臓	—	—	—	—	—	—
肝臓	—	—	—	—	—	—
肺	—	—	—	—	—	—
脾臓	—	10.73	—	—	0.14	—
副腎	—	—	—	—	—	—
腸間膜リンパ節	—	—	—	—	—	—
下垂体	—	—	—	—	—	—
胸腺	—	—	—	—	—	—
精巣上体	—	—	—	—	—	—
睾丸	—	—	—	—	—	—

データは各動物（動物番号 1M，2M 及び 3M）の放射能濃度を示す。
血球中放射能（投与量に対する%）は血球の組織重量を体重の 4%として計算した。
—: 検出限界未満

2.6.5.5.3 イヌ：単回投与（続き）

組織	放射能濃度（μg eq. Fe/g）			放射能（投与量に対する%）		
	1M	2M	3M	1M	2M	3M
骨	—	—	—	—	—	—
骨髄	—	—	—	—	—	—
骨格筋	—	—	—	—	—	—
胃内容物	—	—	—	—	—	—
胃壁	—	—	—	—	—	—
小腸内容物	—	—	—	—	—	—
小腸壁	—	—	—	—	—	—
大腸内容物	—	—	—	—	—	—
大腸壁	—	—	—	—	—	—

データは各動物（動物番号 1M，2M 及び 3M）の放射能濃度を示す。

—: 検出限界未満

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

該当資料なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝

該当資料なし。

2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝

該当資料なし。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 ラット：反復投与

被験物質：PA21
CTD における記載箇所：Section 4.2.2.6.1
試験番号：[redacted]0672

動物種／系統	ラット／SD 系		
性別（雄/雌）／動物数	雄／8		
給餌	非絶食		
媒体／投与形態	粉末飼料		
投与方法	混餌		
投与量（mg/kg/日）	1000, 4000（200, 800 mg Fe/kg/日，14 日間投与）		
	酵素活性		
チトクローム P450 (CYP) 分子種	Control	1000 mg/kg/日	4000 mg/kg/日
CYP1A			
Ethoxyresorufin *O*-deethylation (肝ミクロソーム)[a)]	35.97±5.21	40.28±7.94	29.79±4.35*
Ethoxyresorufin *O*-deethylation (小腸ミクロソーム)[a)]	9.96±4.78	7.58±2.43	5.42±3.11*
Methoxyresorufin *O*-demethylation (肝ミクロソーム)[a)]	37.70±8.01	35.52±11.55	25.87±2.42*
Methoxyresorufin *O*-demethylation (小腸ミクロソーム)[a)]	—	—	—
CYP2B			
Pentoxyresorufin *O*-dependentylation (肝ミクロソーム)[a)]	1.73±0.30	1.67±0.42	1.63±0.56
Pentoxyresorufin *O*-dependentylation (小腸ミクロソーム)[a)]	—	—	—
CYP3A			
Testosterone 6β-hydroxylation (肝ミクロソーム)[b)]	1.16±0.29	1.31±0.45	1.19±0.30[d)]
Testosterone 6β-hydroxylation (小腸ミクロソーム)[b)]	0.08±0.07	0.07±0.04	0.07±0.03
Midazolam 1'-hydroxylation (肝ミクロソーム)[c)]	3.33±1.27	2.99±1.04	3.14±1.69
Midazolam 1'-hydroxylation (小腸ミクロソーム)[c)]	0.30±0.22[d)]	0.30±0.11[d)]	0.32±0.09
Midazolam 4-hydroxylation (肝ミクロソーム)[c)]	1.34±0.63	1.09±0.44	1.29±0.66
Midazolam 4-hydroxylation (小腸ミクロソーム)[c)]	—	—	—

データは平均値±標準偏差を示す。
a): pmol/min/mg protein
b): nmol/min/mg protein
c): 内標準物質（bupropion）に対する分析対象物質のピーク面積比（%）
d): 7 例の平均値±標準偏差
—: 検出限界未満
*: $p<0.05$ (unpaired t test，対 Control 群)

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.13.1 ラット

被験物質：PA21

動物種／系統	ラット／SD 系									
性別（雄/雌）／動物数	雄／3					雌／3				
給餌	非絶食									
媒体／投与形態	1%メチルセルロース溶液／懸濁液									
投与方法	経口									
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，名目量，50 mg Fe/kg）									
放射性核種	^{59}Fe									
比放射能	19552 cpm/mg PA21									
定量対象物質	放射能									
定量法	ガンマシンチレーションカウンター									
	累積放射能排泄率（投与量に対する%）									
排泄経路	尿	糞	ケージ洗浄液	屍骸	合計	尿	糞	ケージ洗浄液	屍骸	合計
0 - 6 時間	—					—				
0 - 24 時間	—	85.71±19.62	0.26±0.45			—	64.37±18.95	—		
0 - 48 時間	—	101.01±11.32	0.26±0.45			—	82.78±13.39	—		
0 - 72 時間	—	102.30±10.43	0.26±0.45			—	85.12±11.72	—		
0 - 96 時間	—	102.65±10.46	0.26±0.45			—	85.30±11.56	—		
0 - 120 時間	—	102.70±10.39	0.26±0.45			—	85.35±11.52	—		
0 - 144 時間	—	102.73±10.35	0.26±0.45			—	85.35±11.52	—		
0 - 168 時間	—	102.73±10.35	0.26±0.45	1.14±1.97	104.13±9.35	—	85.52±11.42	—	—	85.52±11.42
試験番号	[redacted] 076[redacted]									
CTD における記載箇所（Section）	Section 4.2.2.2.1									

データは平均値±標準偏差を示す（検出限界未満は 0 として算出）。

—: 算出せず（3 例全てが検出限界未満）

2.6.5.13.2 イヌ

被験物質：PA21

動物種／系統	イヌ／ビーグル			
性別（雄/雌）／動物数	雄／3			
給餌	非絶食			
媒体／投与形態	カプセル充てん			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，50 mg Fe/kg）			
放射性核種	^{59}Fe			
比放射能	12788 又は 12791 cpm/mg Fe			
定量対象物質	放射能			
定量法	ガンマシンチレーションカウンター			
	累積放射能排泄率（投与量に対する%）			
排泄経路	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
0 - 6 時間	—			
0 - 24 時間	—	93.13±9.51	0.57±0.08	
0 - 48 時間	—	106.60±1.17	0.57±0.08	
0 - 72 時間	—	107.21±0.43	0.57±0.08	
0 - 96 時間	—	107.21±0.43	0.57±0.08	
0 - 120 時間	—	107.21±0.43	0.57±0.08	
0 - 144 時間	—	107.21±0.43	0.57±0.08	
0 - 168 時間	—	107.21±0.43	0.57±0.08	107.78±0.50
試験番号	[redacted] 079[redacted]			
CTD における記載箇所（Section）	Section 4.2.2.2.2			

データは平均値±標準偏差を示す（検出限界未満は 0 として算出）。

—: 算出せず（3 例全てが検出限界未満）

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 ラット

被験物質：PA21

動物種／系統	ラット／SD 系											
性別（雄/雌）／動物数	雄／5						雌／5					
給餌	非絶食											
媒体／投与形態	1%メチルセルロース溶液／懸濁液											
投与方法	経口											
投与量（mg/kg）	250（PA21 として，名目量，50 mg Fe/kg）											
放射性核種	^{59}Fe											
比放射能	19552 cpm/mg PA21											
定量対象物質	放射能											
定量法	ガンマシンチレーションカウンター											
	累積放射能排泄率（投与量に対する%）											
排泄経路	胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	屍骸 血漿 肝臓 消化管（内容物／壁）	合計	胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	屍骸 血漿 肝臓 消化管（内容物／壁）	合計
0 - 1 時間	—						—					
0 - 2 時間	—						—					
0 - 3 時間	—						—					
0 - 4 時間	—						—					
0 - 5 時間	—						—					
0 - 6 時間	—	—					—	—				
0 - 24 時間	—	—	76.84±13.41	—			—	—	79.24±7.85	—		
0 - 48 時間	—	—	90.53±4.80	—	1.59±1.91	92.12±4.05	—	—	87.36±3.32	—	1.33±1.61	88.69±2.12
試験番号	[redacted] 076[redacted]											
CTD における記載箇所（Section）	Section 4.2.2.2.1											

データは平均値±標準偏差を示す（検出限界未満は 0 として算出）。

—: 算出せず（5 例全てが検出限界未満）

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 ：薬物の吸着：*in vitro*

被験物質：PA21

試験の種類	PA21 への *in vitro* 吸着試験（薬物）											
方法	0.1 mg/mL α-アミラーゼを含む水又はリンを 400 mg/L 含むリン酸緩衝液（中（pH 3，5.5 及び 8）に PA21 又は PA21-2 及び対象薬物を加え 37 ℃ にてインキュベーションした。一定時間ごと（2，4 及び 6 時間）にサンプリングし，薬物濃度を測定することにより吸着率を算出した。薬物濃度は HPLC 又は LC-MS/MS 法にて定量した。											
薬物	PA21 への吸着（%）[a]									備考	試験番号	CTD における記載箇所
	pH 3			pH 5.5			pH 8					
	2 時間	4 時間	6 時間	2 時間	4 時間	6 時間	2 時間	4 時間	6 時間			
ロサルタンカリウム [b]（100 mg）	51.8	58.5	61.3	8.7	12.2	9.7	-12.3	-13.5	-11.1	d), e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	21.3	25.3	26.9	6.6	8.7	9.5	-0.2	2.8	3.1			
フロセミド [b]（500 mg）	62.0	46.6	36.4	-7.0	-9.1	-8.0	-68.5	-48.9	-45.9	d), e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	59.9	49.3	37.2	22.4	23.0	4.2	-49.4	-26.5	-24.6			
オメプラゾール [b]（40 mg）	—	—	—	-349.8	-32.5	11.3	-197.1	-5.5	-5.3	d), e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	—	—	—	-465.3	1.1	15.9	-15.2	0.0	0.3			
ジゴキシン [b]（0.25 mg）	1.3	11.2	12.7	1.5	0.4	5.4	0.0	4.0	-4.0	d), e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	0.2	7.5	11.9	5.9	8.1	12.7	4.6	8.9	7.4			
ワルファリンナトリウム [b]（5 mg）	6.4	8.2	8.5	5.4	6.3	6.8	-0.2	-2.2	0.9	e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
エナラプリルマレイン酸塩 [b]（20 mg）	10.3	13.3	13.9	11.0	13.4	13.6	2.5	3.2	5.1	d), e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	6.2	4.9	4.9	2.0	6.7	20.4	0.7	1.4	0.0			
	3.2	8.2	9.6	3.2	7.1	9.7	3.0	2.4	1.8	f)	[redacted]042	4.2.2.6.3
キニジン硫酸塩水和物 [c]（600 mg）	-5.0	-1.9	-0.8	-0.6	-0.7	-0.8	4.0	3.4	3.0	f)	[redacted]01616	4.2.2.6.4
シプロフロキサシン [b]（750 mg）	8.5	8.0	2.4	14.9	14.5	20.1	-42.3	-12.4	8.0	d), e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	3.8	2.7	2.1	6.4	7.4	6.6	-16.3	-0.3	-0.8			
	6.5	5.2	6.0	24.8	25.8	26.5	4.2	5.2	10.4	f)	[redacted]041	4.2.2.6.5
ニフェジピン [b]（60 mg）	—	8.6	7.1	—	4.5	1.7	—	-8.0	-1.1	e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	—	8.3	10.5	—	4.3	14.9	—	31.3	19.5	f)	[redacted]044	4.2.2.6.6

a): 吸着率（%）は PA21 又は PA21-2 存在下における対象薬物の濃度と非存在下における対象薬物の濃度の差より算出し，各値は 2～6 回の分析の平均値から算出した値を示す。
薬物濃度測定方法 b): HPLC, c): LC-MS/MS
d): 上段は 1 回目の試験（part 1）結果を，下段は 2 回目の試験（part 2）結果を示す。
PA21 の濃度 e): 1.25 g (PA21)/1 L (0.25 g Fe/1 L), f): 5 g (PA21-2)/1 L (1 g Fe/1 L)
—: 反応液中において薬物が不安定／低濃度であったため結果が得られなかった。

2.6.5.15.1：薬物の吸着：*in vitro*（続き）

薬物	PA21 への吸着（%）[a]									備考	試験番号	CTD における記載箇所
	pH 3			pH 5.5			pH 8					
	2 時間	4 時間	6 時間	2 時間	4 時間	6 時間	2 時間	4 時間	6 時間			
ヒドロクロロチアジド[b]（100 mg）	6.4	2.2	0.8	1.9	1.0	1.8	-0.7	-1.3	-0.4	f)	[redacted]009	4.2.2.6.7
メトホルミン塩酸塩[b]（1000 mg）	1.3	0.5	1.3	-1.2	-1.0	-1.2	1.4	2.0	2.2	f)	[redacted]016	4.2.2.6.8
メトプロロール酒石酸塩[b]（100 mg）	-9.2	-8.6	-2.9	-7.1	-4.0	-2.4	1.6	6.3	11.6	e)	[redacted]043	4.2.2.6.2
	3.7	-0.7	-1.8	0.4	0.5	0.7	13.7	13.5	15.8	f)	[redacted]043	4.2.2.6.9
カンデサルタンシレキセチル[b]（32 mg）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	f)	[redacted]018	4.2.2.6.10
グリピジド[c]（15 mg）	—	—	—	—	—	—	-0.2	-6.3	-8.6	f)	[redacted]01615	4.2.2.6.11
シナカルセト塩酸塩[c]（180 mg）	0.5	0.7	0.5	12.7	11.3	12.8	—	—	—	f)	[redacted]01528	4.2.2.6.12
アトルバスタチン[b]（80 mg）	98.3	98.1	98.1	96.3	97.8	98.4	-23.1	-22.7	-21.1	f)	[redacted]015	4.2.2.6.13
アトルバスタチン[c]（リン酸存在下）	36.5	5.7	-2.1	-33.7	-5.1	-13.6	0.4	4.5	3.8	f)	[redacted]01319	4.2.2.6.14
アレンドロネート[b]（70 mg）	97.8	98.8	99.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	f)	[redacted]01617	4.2.2.6.15
ドキシサイクリン[c]（200 mg）	46.2	45.5	46.8	97.1	98.9	100.0	97.7	100.0	100.0	f)	[redacted]01527	4.2.2.6.16
パリカルシトール[c]（32 µg）	97.6	96.6	97.1	97.9	93.4	95.5	78.3	68.5	75.4	f)	[redacted]050	4.2.2.6.17
パリカルシトール[c]（リン酸存在下）	71.8	77.5	70.7	62.0	68.8	64.7	-158.0	-113.0	-76.7	f)	[redacted]00830	4.2.2.6.18
ピオグリタゾン[b]（45 mg）	11.9	7.8	9.5	30.9	34.4	23.3	-34.2	-39.2	-17.7	f)	[redacted]025	4.2.2.6.19

a): 吸着率（%）は PA21 又は PA21-2 存在下における対象薬物の濃度と非存在下における対象薬物の濃度の差より算出し，
各値は 2～6 回の分析の平均値から算出した値を示す。
薬物濃度測定方法 b): HPLC, c): LC-MS/MS
PA21 の濃度 e): 1.25 g (PA21)/1 L (0.25 g Fe/1 L), f): 5 g (PA21-2)/1 L (1 g Fe/1 L)
—: 反応液中において薬物が不安定／低濃度であったため結果が得られなかった。

2.6.5.15.1：薬物の吸着：*in vitro*（続き）

薬物	PA21 への吸着（%）[a]									備考	試験番号	CTD における記載箇所
	pH 3			pH 5.5			pH 8					
	2 時間	4 時間	6 時間	2 時間	4 時間	6 時間	2 時間	4 時間	6 時間			
レボチロキシンナトリウム水和物[c]（300 µg）	83.1	85.3	84.9	94.0	95.8	96.3	66.0	66.9	66.9	f)	[redacted]01529	4.2.2.6.20
レボチロキシンナトリウム水和物[c]（リン酸存在下）	3.5	12.3	12.4	32.0	32.2	30.3	3.4	8.6	4.3	f)	[redacted]00713	4.2.2.6.21
ドキセルカルシフェロール[c]（20 µg）	—	—	—	—	—	—	78.9	83.6	86.3	f)	[redacted]03009	4.2.2.6.22
シンバスタチン[c]（80 mg）	-0.4	5.5	6.9	11.0	14.9	25.0	13.1	11.7	9.4	f)	[redacted]03006	4.2.2.6.23
クロピドグレル硫酸塩[c]（300 mg）	0.2	-8.8	0.0	8.8	3.2	7.9	4.7	-10.2	-1.2	f)	[redacted]03005	4.2.2.6.24
セファレキシン[c]（500 mg）	30.8	44.9	56.6	30.8	43.1	54.6	8.0	21.2	27.3	f)	[redacted]03004	4.2.2.6.25
セファレキシン[c]（リン酸存在下）	1.1	3.4	4.2	21.4	18.7	21.4	-0.4	0.9	3.1	f)	[redacted]01510	4.2.2.6.26
アセチルサリチル酸[c]（300 mg）	47.9	55.8	57.8	25.4	32.0	32.7	-10.7	-13.4	1.4	f)	[redacted]03003	4.2.2.6.27
アセチルサリチル酸[c]（リン酸存在下）	-0.7	-4.3	-3.8	-4.1	-3.5	-3.9	4.4	-0.8	6.1	f)	[redacted]02388	4.2.2.6.28
胆汁酸：コリルグリシン[b]（6.43 mmol/L）				4.4	5.1	5.3	2.9	3.1	3.1	g)	[redacted]055	4.2.2.6.29
胆汁酸：ケノデオキシコリルグリシン[b]（6.43 mmol/L）				13.5	14.8	15.3	11.3	12.2	12.6	g)		
胆汁酸：デオキシコリルタウリン[b]（2.14 mmol/L）				3.3	4.4	4.4	2.0	2.2	2.1	g)		

a): 吸着率（%）は PA21 又は PA21-2 存在下における対象薬物の濃度と非存在下における対象薬物の濃度の差より算出し，各値は 2～6 回の分析の平均値から算出した値を示す。
薬物濃度測定方法 b): HPLC, c): LC-MS/MS
PA21 の濃度 f): 5 g (PA21-2)/1 L (1 g Fe/1 L), g): 2.5 g (PA21-2)/0.5 L (0.5 g Fe/0.5 L)
—: 反応液中において薬物が不安定／低濃度であったため結果が得られなかった。

2.6.5.15.2 ：組織内分布に及ぼす薬物等の影響

被験物質：PA21
CTD における記載箇所：Section 4.2.2.6.30
試験番号：SR-1039/E01

動物種／系統	マウス／NMRI 系							
性別（雄/雌）／動物数	雄／3							
給餌	非絶食							
媒体／投与形態	水／懸濁液							
投与方法	経口							
投与量（mg/kg/日）	1140（PA21 として，228 mg Fe/kg/日，5 日間反復投与）							
放射性核種	^{59}Fe							
定量対象物質	放射能							
定量法	ガンマシンチレーションカウンター							
計測時間	初回投与後 16 日目							
薬物等 a)	放射能（投与量に対する%）							
	血液	肝臓	脾臓	腎臓	胃	腸	大腿骨	合計
Control (group 1)	0.32±0.06	0.12±0.03	0.00±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.03±0.01	0.00±0.00	0.49±0.02
Control (group 2)	0.40±0.03	0.14±0.07	0.01±0.01	0.03±0.02	0.01±0.00	0.02±0.00	0.00±0.00	0.62±0.11
Control b)	0.36±0.06	0.13±0.05	0.01±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00	0.03±0.01	0.00±0.00	0.55±0.10
カフェイン	0.29±0.06	0.13±0.06	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.04±0.02	0.01±0.00	0.49±0.14
アスコルビン酸	0.43±0.13	0.29±0.21	0.02±0.02	0.03±0.03	0.02±0.02*	0.03±0.01	0.01±0.00	0.83±0.27*
グルコン酸カルシウム	0.35±0.07	0.12±0.06	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.03±0.01	0.01±0.01	0.54±0.16
アスパラギン酸マグネシウム	0.34±0.04	0.10±0.06	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.02±0.00*	0.00±0.00	0.49±0.04
フィチン酸	0.30±0.08	0.08±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.05±0.03*	0.00±0.00	0.46±0.10
フロセミド	0.39±0.05	0.12±0.02	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.04±0.01*	0.01±0.00	0.59±0.08
エナラプリル	0.39±0.04	0.20±0.14	0.01±0.01	0.02±0.01	0.00±0.00*	0.02±0.01	0.01±0.00*	0.65±0.20
カプトプリル	0.34±0.13	0.14±0.09	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.01	0.04±0.03	0.00±0.00	0.56±0.21

データは平均値±標準偏差を示す。
血液中放射能（投与量に対する%）は血液の組織重量を体重の 7%として計算した。
a): 薬物等の投与量（mg/kg/日） カフェイン: 66.7，アスコルビン酸: 11.7，グルコン酸カルシウム: 200，アスパラギン酸マグネシウム: 66.7，フェチン酸: 216，フロセミド: 250，エナラプリル: 6.7，カプトプリル: 25
b): Control (group 1) と Control (group 2) を合わせた平均値±標準偏差
*: $p \leq 0.05$ (Student's t test，対 Control 群)

2.6.5.15.3 ：栄養成分等の吸着：*in vitro*

被験物質：PA21
CTD における記載箇所：Section 4.2.2.6.31
試験番号：REP000075SR-EN03

試験の種類	PA21 への *in vitro* 吸着試験（栄養成分等）				
方法	水又はリン酸緩衝液中（pH 3，5.5 及び 8）に PA21 又は PA21-2（50 mg/10 mL（10 mg Fe/10 mL））及び対象栄養成分等を加え 37 °C にて 2 時間インキュベーションし，栄養成分等の濃度を測定することにより回収率を算出した。各栄養成分等の濃度は HPLC，LC-MS/MS 又は IC-CD 法にて定量した。				
		回収率（%）[a]			
栄養成分等	pH	方法 A	方法 B	方法 C	方法 F
葉酸（4 µg/10 mL）	3	<14.0	71.9	96.4	
	5.5	<7.2	104.4		
	8	12.7	100.7		
ナイアシン（160 µg/10 mL）	3	45.2	94.1		
	5.5	76.4	96.9		
	8	97.9			
パントテン酸（50 µg/10 mL）	3	16.1	97.0		
	5.5	49.5	97.8		
	8	91.9			
ビオチン（0.3 µg/10 mL）	3	17.1	107.1		
	5.5	65.6	107.5		
	8	93.7			
ピリドキシン（13 µg/10 mL）	3	71.2	95.9	95.8	
	5.5	12.4	76.6		
	8	13.3	75.5		
メチオニン（7000 µg/10 mL）	3	96.5			
	5.5	95.1			
	8	95.3			
トリプトファン（2100 µg/10 mL）	3	92.4			
	5.5	99.1			
	8	95.6			

a): 回収率（%）は PA21 又は PA21-2 存在下における対象栄養成分等の濃度と非存在下における対象栄養成分等の濃度の差より算出し，各値は 10～14 回の分析の平均値から算出した値を示す。
方法 A は水中での検討，方法 B はリン酸緩衝液中での検討，方法 C はリン酸緩衝液中で pH を 3，5.5，8 へと 2 時間おきに順次変化させた検討，
方法 F は方法 C の条件下における PA21-2 のリン吸着能の検討を示し，上記栄養成分等の検討には PA21 を使用した。
栄養成分等の濃度測定方法: HPLC 又は LC-MS/MS

2.6.5.15.3：栄養成分等の吸着：*in vitro*（続き）

栄養成分等	pH	回収率（%）			
		方法 A	方法 B	方法 C	方法 F
フッ化物（40 µg/10 mL）	3	5.0	23.0	92.1	
	5.5	26.8	92.0		
	8	83.7			
硫酸塩（44000 µg/10 mL）	3	91.0			
	5.5	94.1			
	8	100.0			
シュウ酸（1000 µg/10 mL）	3	<3.0	45.9	79.4	PA21-2 のリン吸着能はシュウ酸存在下で 2.19，非存在下で 2.08 (mg P/50 mg PA21-2)
	5.5	<1.0	77.8		
	8	69.6	102.1		

a): 回収率（%）は PA21 又は PA21-2 存在下における対象栄養成分等の濃度と非存在下における対象栄養成分等の濃度の差より算出し，
各値は 10～14 回の分析の平均値から算出した値を示す。
方法 A は水中での検討，方法 B はリン酸緩衝液中での検討，方法 C はリン酸緩衝液中で pH を 3，5.5，8 へと 2 時間おきに順次変化させた検討，
方法 F は方法 C の条件下における PA21-2 のリン吸着能の検討を示し，フッ化物の検討には PA21 を，硫酸塩及びシュウ酸塩の検討には PA21-2 を使用した。
栄養成分等の濃度測定方法: IC-CD

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし。