2.6.5　薬物動態試験の概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 1
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 4
2.6.5.3.A 薬物動態試験：吸収：単回投与：文献 Nacht et al. 1981 4
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 5
2.6.5.4.A 薬物動態試験：吸収：反復投与：文献 Sahut et al. 1985 5
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 7
2.6.5.5.A 薬物動態試験：分布：文献 Wepierre et al. 1986 7
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合 8
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 8
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 8
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo* 9
2.6.5.9.A 薬物動態試験：代謝：*In vivo* 9
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 10
2.6.5.10.A 薬物動態試験：代謝：*In vitro*：文献 Nacht et al. 1981 10
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 10
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 10
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 11
2.6.5.13.A 薬物動態試験：排泄：文献 Nacht et al. 1981 11
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 11
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 11
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 12

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	文献	個別概要表	CTD 第 4 部 資料番号
吸収						
In vitro 経皮吸収（皮膚透過性）	ヒト摘出皮膚	*in vitro*	NR	Nacht et al. 1981	2.6.5.3.A	[4.3.58]
経皮吸収	ニュージーランド白色種ウサギ	皮膚塗布	NR	Sahut et al. 1985	2.6.5.4.A	[4.3.65]
分布						
皮膚内分布	ヘアレス SD ラット	皮膚塗布	NR	Wepierre et al. 1986	2.6.5.5.A	[4.3.73]
代謝						
皮膚内代謝	NR	NR	NR	Swauger 1991	作成せず	[4.3.69]
In vitro 経皮吸収（皮膚透過性）及びレセプター液中代謝物の同定	ヒト皮膚	*in vitro*	NR	Nacht et al. 1981	2.6.5.10.A	[4.3.58]
血漿中代謝物の同定	ニュージーランド白色種ウサギ	皮膚塗布	NR	Sahut et al. 1985	2.6.5.9.A	[4.3.65]
皮膚内代謝物の同定	ヘアレス SD ラット	皮膚塗布	NR	Wepierre et al. 1986	2.6.5.9.A	[4.3.73]
尿中代謝物の同定	アカゲザル	皮膚塗布及び筋肉内	NR	Nacht et al. 1981	2.6.5.9.A	[4.3.58]
排泄						
尿中排泄	アカゲザル	皮膚塗布及び筋肉内	NR	Nacht et al. 1981	2.6.5.13.A	[4.3.58]
薬物動態学的薬物相互作用						
該当資料なし						
その他						
該当資料なし						

NR：文献に記載なし

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（ミニブタ血漿中アダパレン定量分析法に関し、本 CTD「[2.6.4] 薬物動態試験の概要文」の 2.1 項に記載。）

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.A　薬物動態試験：吸収：単回投与：文献　Nacht et al. 1981

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験の種類：ヒト皮膚における *in vitro* 経皮吸収（皮膚透過性）　　**文献：Nacht et al. 1981**
CTD 第 4 部：[4.3.58]

試験系	ヒト皮膚
皮膚の由来	白人成人の腹部
方法	拡散セル法（n = 2）
溶媒／投与形態	10%懸濁液（水性エマルジョン）
投与方法	角質層に塗布
投与量（μg/cm²）	900
検体	1- 皮膚表面に残留し洗浄により除去・回収した被験物質 2- 皮膚層 3- レセプター液（レセプター液回収分）
分析対象物質	総放射能、^{14}C
1- 洗浄により除去した被験物質の分析	無水エタノールによる洗浄後、薄層クロマトグラフィー及びオートラジオグラフィーにより分析
2- 皮膚層の分析	メタノール抽出後、薄層クロマトグラフィー及びオートラジオグラフィーにより分析
3- レセプター液（レセプター液回収分）の分析	液体シンチレーション計数法

薬物動態パラメーター（8 時間の試験時間終了後）：

	放射性物質の総回収率に占める割合（%）	同定物質（化学名）
洗浄分：皮膚表面	95.5	過酸化ベンゾイル
吸収分：皮膚層	2.6	過酸化ベンゾイル＋安息香酸
レセプター液回収分：真皮側	1.9	安息香酸
合計	100.00	

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.A　薬物動態試験：吸収：反復投与：文献　Sahut et al. 1985

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験の種類：ウサギにおける *in vivo* 経皮吸収	**文献：Sahut et al. 1985** **CTD 第 4 部：[4.3.65]**
動物種	ニュージーランド白色種ウサギ
性別（雄／雌）／動物数	雌雄各 6 匹/群
給餌条件	文献に記載なし
溶媒／投与形態	10% BPO ゲル：PANOXYL® 10（「製剤 A」） 10% BPO ゲル：ACNECID® 10（「製剤 B」） 10% BPO ローション：CUTACNYL® 10（「製剤 C」）
投与方法	皮膚塗布
投与期間（日）	33
投与量（製剤 g/匹/day）	5
検体	血漿
検体採取時点	0、5、12、19、26、及び 33 日目の塗布前、並びに塗布 30 分後及び 3 時間後
分析対象物質	安息香酸
分析法	高速液体クロマトグラフィー

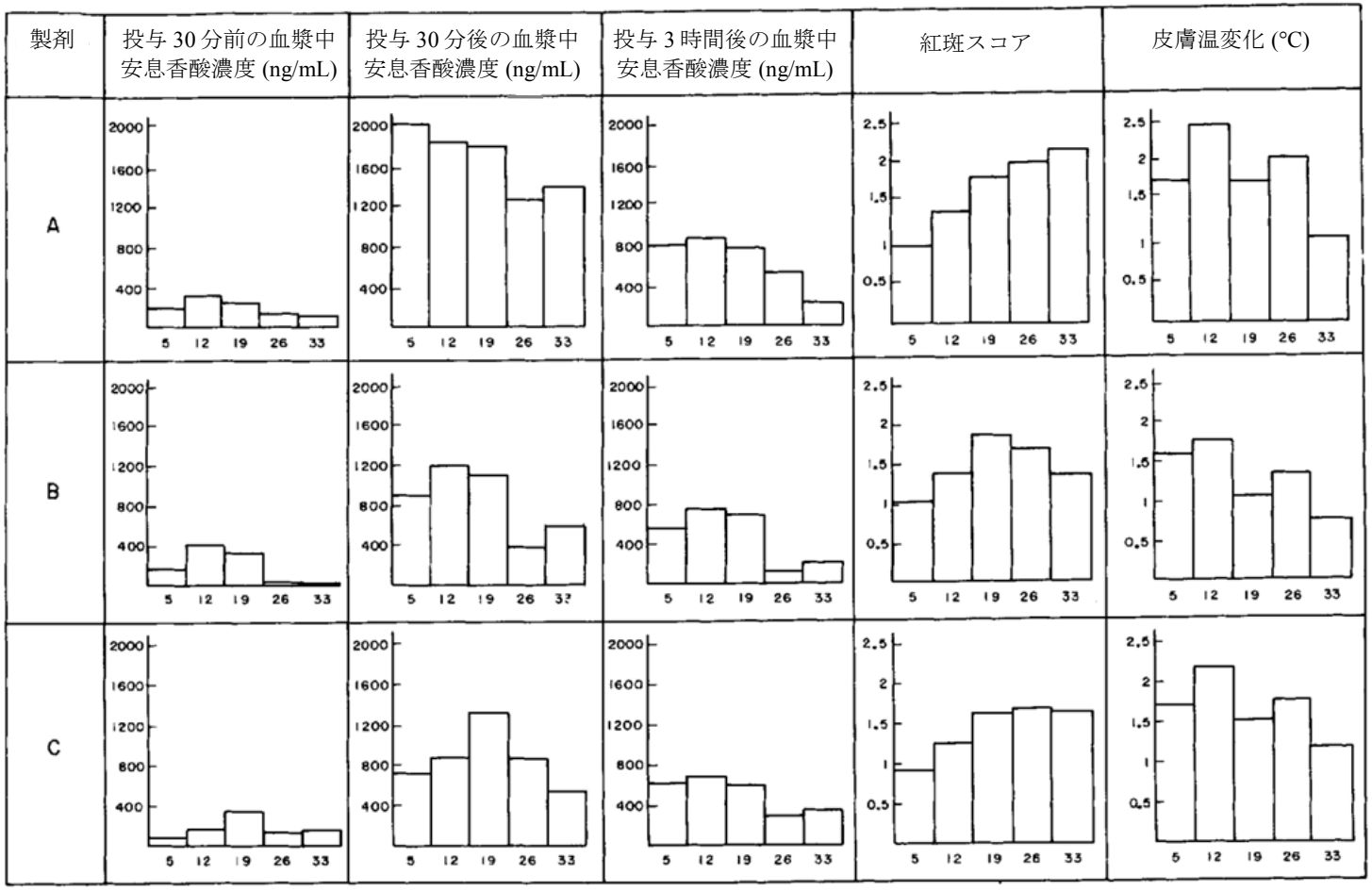
2.6.5.4.A　薬物動態試験：吸収：反復投与：文献　Sahut et al. 1985（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験の種類：ウサギにおける *in vivo* 経皮吸収　　**文献：Sahut et al. 1985**

CTD 第 4 部：[4.3.65]

製剤 3 種類（A、B、及び C）を皮膚塗布した後の過酸化ベンゾイルのバイオアベイラビリティ・パラメーターの推移



2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.A　薬物動態試験：分布：文献　Wepierre et al. 1986

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験の種類：ラットにおける *in vivo* 皮膚内分布　　**文献：Wepierre et al. 1986**
CTD 第 4 部： [4.3.73]

動物種：	ラット
性別（雄／雌）／動物数：	雄 4 匹／各測定時
給餌条件：	NR
溶媒／投与形態：	10%水性ゲル
投与方法：	皮膚塗布
投与量（mg/匹）：	100
放射性核種：	^{14}C
比放射能：	100 µCi/g
皮膚層における放射能分布の分析	トルエン混合液による抽出後、LSC により分析
BPO 及び BA の同定法	アセトン抽出後、TLC 及び UV 検出器により同定
計測時間：	3、8、24 時間後

	平均放射能量〔BPO 換算量（µg/cm²）〕／BPO 投与量（1.8 mg/cm²）に対する割合（%）			定常状態における BA の相対割合（%）の平均値
組織／臓器	**3 時間後**	**8 時間後**	**24 時間後**	**（3 採取時点のデータを併合）**
角質層	215 ± 44 / 11.4	272 ± 106 / 14.4	323 ± 115 / 17.1	23 ± 3
表皮	2.6 ± 0.5 / 0.14	3.2 ± 0.9 / 0.17	1.7 ± 0.3 / 0.09	59 ± 5**
真皮：真皮上層部	7.5 ± 0.6 / 0.40	9.2 ± 1.1 / 0.49	9.4 ± 0.5 / 0.50	74 ± 3*
真皮深部	8.9 ± 1.1 / 0.47	12.2 ± 2.7 / 0.65	9.9 ± 1.7 / 0.53	
皮膚全層	NR / 12.4%	NR / 15.7%	NR / 18.2%	

NR：文献に記載なし
BPO：過酸化ベンゾイル
BA：安息香酸
LSC：液体シンチレーション計数法
TLC：薄層クロマトグラフィー
UV：紫外線
角質層における割合と比較した有意差：* $p<0.05$,　** $p<0.01$

2.6.5.5.A　薬物動態試験：分布：文献　Wepierre et al. 1986（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

	BPO 及び BA が占める割合（%）					
	3 時間後		8 時間後		24 時間後	
	BPO	BA	BPO	BA	BPO	BA
角質層	9.3	2.1	10.1	4.3	13.8	3.3
表皮	0.07	0.07	0.05	0.12	0.04	0.05
真皮：真皮上層部	0.11	0.29	0.09	0.40	0.18	0.32
真皮深部	0.15	0.32	0.12	0.53	0.12	0.41
皮膚全層	9.6	2.8	10.4	5.3	14.1	4.1

BPO：過酸化ベンゾイル
BA：安息香酸

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合

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：代謝：*In vivo*

2.6.5.9.A　薬物動態試験：代謝：*In vivo*

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種	検体	採取時点又は採取期間	分析法	検体中の割合（%）		文献 [CTD 第 4 部資料番号]
				過酸化ベンゾイル	安息香酸	
ウサギ （反復皮膚塗布）	血漿 0、5、12、19、26、33 日目の検体	 投与前 投与 30 分後 投与 3 時間後	HPLC	5 日目 ND ND ND	5 日目 < 400 ng/mL 800～2000 ng/mL 600～800 ng/mL	Sahut et al. 1985 [4.3.65] 実験手順は 2.6.5.4 を参照
ラット （単回皮膚塗布）	皮膚 - 角質層 - 表皮 - 真皮	投与 3～24 時間後	^{14}C/TLC	 70～81% NR NR	 23 ± 3% 59 ± 5% 74 ± 3%	Wepierre et al. 1986 [4.3.73] 実験手順は 2.6.5.5 を参照
サル （単回皮膚塗布）	尿	投与 0～24 時間後	^{14}C/LSC 及び TLC	ND	98% + 極性の高い 3 種類の微量代謝物（馬尿酸以外）	Nacht et al. 1981 [4.3.58] 実験手順は 2.6.5.13 を参照
サル （単回筋肉内投与）	尿	投与 0～6 時間後	^{14}C/LSC 及び TLC	ND	100%	Nacht et al. 1981 [4.3.58] 実験手順は 2.6.5.13 を参照

TLC：薄層クロマトグラフィー
LSC：液体シンチレーション計数法
HPLC：高速液体クロマトグラフィー
ND：検出されず
NR：文献に記載なし

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10.A　薬物動態試験：代謝：*In vitro*：文献　Nacht et al. 1981

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験の種類：ヒト皮膚における *in vitro* 皮膚透過性及び代謝　　**文献：Nacht et al. 1981**
CTD 第 4 部：[4.3.58]

試験系：摘出ヒト皮膚及び拡散セル系。^{14}C-過酸化ベンゾイルの 10%懸濁液（水性エマルジョン）900 µg/cm^{2}が、角質層に適用された。所定の時間にレセプター液が分取され、放射能量が液体シンチレーション計数法により分析された。洗浄した被験物質及び皮膚層からの回収物を、薄層クロマトグラフィー及びオートラジオグラフィーにより分析した。2.6.5.3 も参照。

摘出ヒト皮膚における塗布 8 時間後の過酸化ベンゾイルの皮膚透過性:

	洗浄分（皮膚表面）	吸収分（皮膚層）	レセプター液回収分（真皮側）	合計
回収量（µg）	**4350**	**120**	**86**	**4556**
総回収量に占める割合（%）	95.5	2.6	1.9	100.0
分析対象物質				
未変化体：過酸化ベンゾイル（%）	100	50	0	
代謝物：安息香酸（%）	0	50	100	

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

該当資料なし

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.A　薬物動態試験：排泄：文献　Nacht et al. 1981

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験の種類：サルにおける尿中排泄　　**文献：Nacht et al. 1981**
CTD 第 4 部：[4.3.58]

動物種 [a]	**サル**	
性別（雄／雌）／動物数	雄 2／雌 1	
給餌条件	文献に記載なし	
溶媒／投与形態	**アセトン**	**プロピレングリコール**
投与方法	皮膚塗布	筋肉内
投与量（μg/匹）	139（4 μg/cm^2）	91.3
分析対象物質	^{14}C-BPO	
分析法	液体シンチレーション計数法	

排泄経路	**尿**	
	放射能の総回収率（投与量に対する割合、%）	
投与経路	**0～6 時間後**	**7 日間連日採取**
皮膚塗布	NA	45%
筋肉内投与	95.3%	NA

追加情報：性差は認められなかった。7 日目に採取されたいずれの尿検体からも放射能は検出されなかった。
a：皮膚塗布及び筋肉内投与には、4 週間の休薬期間をはさんで同じ動物を用いた。
NA：文献に該当データ（数値）の記載なし

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当資料なし

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当資料なし