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 ---- 4
2.6.4.1.2 分布 ---- 4
2.6.4.1.3 代謝 ---- 5
2.6.4.1.4 排泄 ---- 5
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
2.6.4.2.1 標識体 ---- 7
2.6.4.2.2 非標識体 ---- 7
2.6.4.3 吸収---- 8
2.6.4.3.1 イヌ歯周組織欠損部投与及び歯肉内投与 ---- 8
2.6.4.3.2 ラット歯肉内投与----10
2.6.4.3.3 ラット経口投与----13
2.6.4.4 分布----14
2.6.4.4.1 ウサギ歯周組織欠損部投与後の組織分布 ----14
2.6.4.4.2 ラット歯周組織欠損部投与後のミクロオートラジオグラフィー---17
2.6.4.4.3 ラット歯周組織欠損部投与後の免疫染色 ----19
2.6.4.4.4 ラット歯肉内投与後の組織分布----21
2.6.4.4.5 ラット歯肉内投与後の全身オートラジオグラフィー ----23
2.6.4.5 代謝----28
2.6.4.5.1 ウサギ歯周組織欠損部投与----28
2.6.4.5.2 ラット歯肉内投与----29
2.6.4.6 排泄：ラット歯肉内投与 ----30
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ----31
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ----31
2.6.4.9 考察及び結論 ----31
2.6.4.10 図表 ----32

表 2.6.4-1 定量分析法のバリデーション結果---- 7
表 2.6.4-2 雄イヌに KCB-1 HPC 製剤を歯周組織欠損部投与、歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ---- 8
表 2.6.4-3 ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ ----10
表 2.6.4-4 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの組織中放射能濃度及び分布率（その 1）----15
表 2.6.4-5 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの組織中放射能濃度及び分布率（その 2）----16

表 2.6.4-6 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの組織中放射能濃度及び分布率 ---- 22
図 2.6.4-1 雄イヌに KCB-1 HPC 製剤を歯周組織欠損部投与、歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度推移 ---- 9
図 2.6.4-2 ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度推移 ---- 11
図 2.6.4-3 雄ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの C_{max} と投与量の関係 ---- 11
図 2.6.4-4 雄ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ と投与量の関係 ---- 12
図 2.6.4-5 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位放射能残存率 ---- 14
図 2.6.4-6 雄ラットの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位ミクロオートラジオグラム（投与後 15 分及び 6 時間） ---- 17
図 2.6.4-7 雄ラットの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位ミクロオートラジオグラム（投与後 24 時間、3 日、7 日及び 14 日） ---- 18
図 2.6.4-8 雄ラットの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位免疫染色像（投与後 6 時間及び 24 時間） ---- 19
図 2.6.4-9 雄ラットの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位免疫染色像（投与後 3 日、7 日及び 14 日） ---- 20
図 2.6.4-10 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの投与部位放射能残存率 ---- 21
図 2.6.4-11 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 15 分） ---- 24
図 2.6.4-12 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 6 時間） ---- 25
図 2.6.4-13 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 24 時間） ---- 26
図 2.6.4-14 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 7 日） ---- 27
図 2.6.4-15 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位軟組織における KCB-1 代謝物の分布率 ---- 28
図 2.6.4-16 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの投与部位における KCB-1 代謝物の分布率 ---- 29
図 2.6.4-17 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの尿及び糞中への放射能の累積排泄率 ---- 30

用語及び略語一覧

用語及び略語	内容
$AUC_{0-\infty}$	投与後無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	投与後 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
B-1	測定分子量 17.7 kDa（SDS-PAGE）の KCB-1 の代謝物 （未変化体分子量に相当する画分）
B-2	測定分子量 15.0 kDa（SDS-PAGE）の KCB-1 の代謝物
B-3	測定分子量 7.2 kDa（SDS-PAGE）の KCB-1 の代謝物
B-4	測定分子量 4.2 kDa（SDS-PAGE）の KCB-1 の代謝物
bFGF	basic Fibroblast growth factor：塩基性線維芽細胞成長因子
C_{max}	最高血清中濃度
ELISA 法	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
HPC	Hydroxypropylcellulose：ヒドロキシプロピルセルロース
HPLC	High performance liquid chromatography： 高速液体クロマトグラフィー
^{125}I-KCB-1	放射性ヨウ素［^{125}I］標識 KCB-1
^{125}I-KCB-1 HPC 製剤	^{125}I-KCB-1（凍結乾燥品）を [redacted]% HPC 液で溶解した製剤
KCB-1	遺伝子組換えヒト bFGF ［一般的名称：トラフェルミン（遺伝子組換え）］
KCB-1D	KCB-1 の歯周病適用時の治験コード、KCB-1 の歯周病適用時の被験薬の総称
KCB-1 HPC 製剤	KCB-1（凍結乾燥品）を [redacted]% HPC 液で溶解した製剤
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis： ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
$T_{1/2}$	消失半減期
$T_{1/2}(\beta)$	β 相消失半減期
T_{max}	最高血清中濃度到達時間
TCA	Trichloroacetic acid：トリクロロ酢酸

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

本剤の有効成分である KCB-1 の薬物動態試験は、フィブラスト®スプレーの開発時に実施され、それらの試験成績は承認時（2001 年 4 月 4 日承認）に審査されているため［フィブラスト®スプレー資料概要書 へ項（資料番号 1.13.1）］、新たに実施した薬物動態試験の試験成績のみ本 CTD に記載した。

KCB-1D の臨床投与経路である歯周組織欠損部に本剤を投与したときの薬物動態試験は、イヌ（吸収）、ウサギ（分布及び代謝）及びラット（局所分布）を用いて実施した。ラットでは下顎骨が極めて小さく、一定の大きさの歯周組織欠損を作製して薬物動態試験を実施することが困難であった。このため、代替投与経路としてラットの歯肉内に本剤を投与したときの薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）についても検討した。歯周組織欠損部あるいは歯肉内に投与したときの血中移行率を算出する目的で、イヌ及びラットにおける静脈内投与試験も実施した。消化管吸収性を評価する目的で、ラットにおける経口投与試験も実施した。

なお、すべての薬物動態試験は単回投与で実施した。

2.6.4.1.1 吸収

雄イヌに 2 ヵ所の歯周組織欠損を作製した後、0.8% KCB-1 HPC 製剤を欠損部に 500 µg/62.5 µL/site（総投与量 1 mg/125 µL/匹）で投与した。また、雄イヌの歯肉内に 0.1% KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/200 µL/匹で投与した。血清中 KCB-1 濃度を ELISA 法で測定した結果、歯周組織欠損部に投与したときの血中移行率は 0.1%、歯肉内に投与したときの血中移行率は 3.3%であった。よって、臨床投与経路である歯周組織欠損部に投与された KCB-1 の全身への移行量は僅かであると推定された。

雄ラットの歯肉内に 0.1%、0.2%及び 0.4% KCB-1 HPC 製剤をそれぞれ 100、200、400 µg/100 µL/kg で投与した。また、雌ラットの歯肉内に 0.2% KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/100 µL/kg で投与した。血清中 KCB-1 濃度を ELISA 法にて測定した結果、雄ラットの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 100～400 µg/kg の範囲でほぼ線形性を示し、血中移行率は 8.5～10.0%であった。雌雄ラットの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$が同程度であったことから、歯肉内に投与したときの血清中濃度推移に性差は認められなかった。

雄ラットに 0.4% KCB-1 HPC 製剤又は 0.4% KCB-1 水溶液を 2 mg/500 µL/匹で経口投与し、血清中 KCB-1 濃度を ELISA 法にて測定した結果、いずれも血清中 KCB-1 濃度はすべての時点で定量下限（0.1 ng/mL）未満であり、消化管吸収による全身移行は認められなかった。

2.6.4.1.2 分布

雄ウサギに歯周組織欠損を作製した後、0.3% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与し、組織中放射能を測定した。その結果、投与部位の放射能残存率は投与後 30 分で 97.7%、投与後 6 時間で 83.1%、投与後 24 時間で 73.4%、投与後 3 日で 44.3%、投与後 7 日で 21.2%と減少した。更に投与後 21 日では放射能残存率は 0.2%に減少し、放射能の大部分が投与部位から消失した。投与部位及び甲状腺を除く組織のうち、口腔への分布率は投与後 6 時間の 0.6%が最大であり、24 時間以降は 0.1%以下に減少した。その他の組織への分布率は投与後 3 日の肝臓及び胃の 0.6%が最大であり、以後は時間の経過とともに減少した。したがって、歯周組織欠損部から主要組織への KCB-1 の移行性は低く、残留性もないと考えられた。

雄ラットの歯周組織欠損部に 0.3% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与し、投与

部位のミクロオートラジオグラムを作製した。その結果、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織に放射能が分布していた。各組織に分布した放射能の化学的存在形態を推定するために、雄ラットの歯周組織欠損部に 0.3% KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与し、経時的に摘出した投与部位の免疫染色性を抗ヒト bFGF 抗体を用いて検討した。投与後 6 時間及び 24 時間で歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織に抗ヒト bFGF 抗体陽性反応が認められた。投与後 3 日では歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織に陽性反応が認められた。投与後 7 日では歯槽骨にのみ陽性反応が認められたが、投与後 14 日にはその陽性反応は消失した。したがって、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織には投与された KCB-1 が免疫活性体として存在し、その分布は経時的に減少すると考えられた。

雄ラットの歯肉内に 0.2% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/100 µL/kg で投与し、組織中放射能を測定した。投与部位における放射能残存率は投与後 15 分で 88.3%であり、投与後 6 時間で 72.1%、投与後 24 時間で 45.2%、投与後 3 日で 16.9%、投与後 7 日で 7.7%に減少した。組織の放射能分布率は肝臓で高く、投与後 6 時間及び 24 時間においてそれぞれ 9.4%及び 4.8%であったが、投与後 3 日では 1.0%に減少した。投与部位及び甲状腺を除く他の組織において、組織中放射能濃度は投与後 6 時間あるいは 24 時間に最高となり、投与後 3 日以降は減少したことから、組織への残留性は認められなかった。

2.6.4.1.3 代謝

雄ウサギに歯周組織欠損を作製した後、0.3% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与した。投与部位の軟組織から抽出した放射能を SDS-PAGE で分析し、代謝物の分布率を算出した。未変化体の分子量に相当する放射性たん白質（B-1）の他に低分子化された 3 種のヘパリン結合性の放射性たん白質（B-2、B-3 及び B-4）が検出された。それらの割合は、B-1 がすべての時点において最も高く、低分子化された代謝物は、投与後 24 時間及び 3 日に検出された。生物活性体［B-1 及び B-2 の和、フィブラスト®スプレー資料概要書 へ項（資料番号 1.13.1）］の分布率は、投与後 30 分で 66.7%、投与後 6 時間で 57.2%、投与後 24 時間で 37.9%、投与後 3 日で 16.8%及び投与後 7 日で 6.9%であった。

雄ラットの歯肉内に 0.2% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/100 µL/kg で投与した。投与部位から抽出した放射能を SDS-PAGE で分析し、代謝物の分布率を算出した。その結果、B-1 の他に代謝されて低分子化された B-2、B-3 及び B-4 が認められた。これら放射性たん白質のうち B-1 の占める割合は投与後 24 時間まで高かった。生物活性体（B-1 及び B-2 の和）の分布率は、投与後 15 分で 58.6%、投与後 6 時間で 42.7%、投与後 24 時間で 21.4%、投与後 3 日で 7.2%及び投与後 7 日で 3.6%であった。

これらの結果より、KCB-1 は投与部位において低分子化されることが確認された。

2.6.4.1.4 排泄

雄ラットの歯肉内に 0.2% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/100 µL/kg で投与し、尿及び糞中放射能並びに投与部位放射能を測定した。投与後 7 日までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 78.8%及び 6.1%であり、投与後 7 日の投与部位残存率は 6.2%であった。また、投与後 7 日までの尿中の高分子体（TCA 沈降性放射能）の排泄率は 0.1%と僅かであった。このことから、尿には低分子化を受けた ^{125}I-KCB-1 が排泄されると考えられた。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

臨床試験の結果、KCB-1D を辺縁性歯周炎患者の歯槽骨欠損部に単回投与したときの血清中 KCB-1 濃度は内在性 bFGF 濃度範囲を超えなかった（2.7.2.3 項）。したがって、薬物相互作用が起こる可能性は非常に低いと考えたため、薬物相互作用試験を実施しなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識体

(1) 被験物質

試験に用いた ^{125}I-KCB-1 はラクトペルオキシダーゼ法により標識化した。[redacted]、［^{125}I］Na、ラクトペルオキシダーゼ及び過酸化水素水を添加し､37℃で 30 分間反応させた[redacted]反応液を HPLC（陽イオン交換カラム）で分画し、その画分を更にゲル濾過カラムにより精製した。得られた ^{125}I-KCB-1 溶液を凍結乾燥した。この凍結乾燥品を[redacted]% HPC 液で溶解し、^{125}I-KCB-1 HPC 製剤とした。精製した ^{125}I-KCB-1 の ELISA 法におけるマウスモノクローナル抗ヒト bFGF 抗体との反応性（免疫活性）及び細胞増殖による生物活性は、非標識体とほぼ同等であった［フィブラスト®スプレー資料概要書 へ項（資料番号 1.13.1）］。なお、試験に用いた ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤の放射化学的純度をゲル濾過 HPLC で分析した結果、すべて 98%以上であった。

(2) 放射能測定

試料中の放射能をγーカウンターを用いて測定した。

(3) 代謝物の組成

試料中の放射能を 5 種のプロテアーゼ阻害剤及び硫酸アンモニウムを含む溶液で抽出した。更に、非抽出画分についてはドデシル硫酸ナトリウム及び 2ーメルカプトエタノールを含む溶液で可溶化し抽出した。これら溶液中の代謝物を SDS-PAGE で分離し、イメージングアナライザーで解析することで代謝物の分布率を求めた。

2.6.4.2.2 非標識体

資料番号 4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3

血清中 KCB-1 濃度はヒト bFGF 測定キット（[redacted]）を用いた ELISA 法で測定した。バリデーションデータを以下にまとめた。

表 2.6.4-1 定量分析法のバリデーション結果

動物種	ラット	ラット	イヌ	
実験施設	[redacted]	科研製薬（株）	科研製薬（株）	
測定波長（nm）	[redacted]			
対照波長（nm）				
測定試料容量（μL）	200[a)]	200[a)]	100	
定量濃度範囲（pg/mL）	100 ～ 4800	100 ～ 4800	10 ～ 480	
日内再現性 真度（%） 精度（%）	 -6.7 ～ -4.7 1.5 ～ 6.1	 0.1 ～ 10.4 1.8 ～ 13.0	 -4.7 ～ 9.4 1.4 ～ 20.2	 -2.1 ～ 13.7 1.5 ～ 18.4
日間再現性 真度（%） 精度（%）	 - 3.9 ～ 2.6 4.3 ～ 9.2	 -2.5 ～ 7.7 1.5 ～ 8.7	 -3.4 ～ 1.9 0.6 ～ 10.4	 -1.9 ～ -0.5 1.1 ～ 13.8
凍結融解安定性	4 回	4 回 [b)]	4 回	
保存安定性	30 日間（-20℃）	62 日間（-80℃）[b)]	61 日間（-80℃） 14 日間（-30℃）	

a) 測定試料は Binding buffer（[redacted]mmol/L[redacted]、[redacted]%[redacted]）で[redacted] vol%血清となるように希釈した。
b) 安定性試料は Binding buffer で希釈し、[redacted] vol%血清として保存した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 イヌ歯周組織欠損部投与及び歯肉内投与

資料番号 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3

<試験方法>

イヌの歯周組織欠損部及び歯肉内に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの血中移行性を検討した。雄ビーグル犬（10～11 ヵ月齢）に 2 ヵ所の歯周組織欠損（[redacted] mm [redacted] mm [redacted] mm）を作製し、0.8% KCB-1 HPC 製剤を欠損部に 500 µg/62.5 µL/site（総投与量 1 mg/125 µL/匹）で投与した。また、雄ビーグル犬（22 ヵ月齢）の歯肉内に 0.1% KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/200 µL/匹で投与した。更に、雄ビーグル犬（51～52 ヵ月齢）に 0.04% KCB-1 水溶液を 200 µg/500 µL/kg で静脈内投与した。投与後の血清中 KCB-1 濃度は ELISA 法で測定した。

<試験成績>

歯周組織欠損部に 0.8% KCB-1 HPC 製剤を投与したときの血清中 KCB-1 濃度は、投与後 2 時間で 0.01 ng/mL が検出されたが、その他の時点では定量下限（0.01 ng/mL）未満であり、水溶液を静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$から算出した血中移行率は 0.1 ± 0.1%であった（表 2.6.4-2、図 2.6.4-1）。また、歯肉内に 0.1% KCB-1 HPC 製剤を投与したときの血中移行率は 3.3%であった。この結果から、歯周組織欠損部に投与された KCB-1 が全身へ移行する量は僅かであると推定された。

表 2.6.4-2 雄イヌに KCB-1 HPC 製剤を歯周組織欠損部投与、歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

性	投与経路	投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	血中移行率 (%)
雄	歯周組織欠損部	1 mg/125 µL/匹	0.01 ± 0.01	—	—	0.07 ± 0.09 c)	0.1 ± 0.1
雄	歯肉内	200 µg/200 µL/匹	0.08	0.38	4.27	0.40	3.3
雄	静脈内	200 µg/500 µL/kg	326.46 ± 64.92 a)	—	7.83 ± 0.61 b)	164.03 ± 2.60	100

（mean ± S.D., n = 3 ただし歯肉内投与は n = 2 で実施）
a) C_0 の値
b) $T_{1/2}(\beta)$の値
c) AUC_{0-24} の値

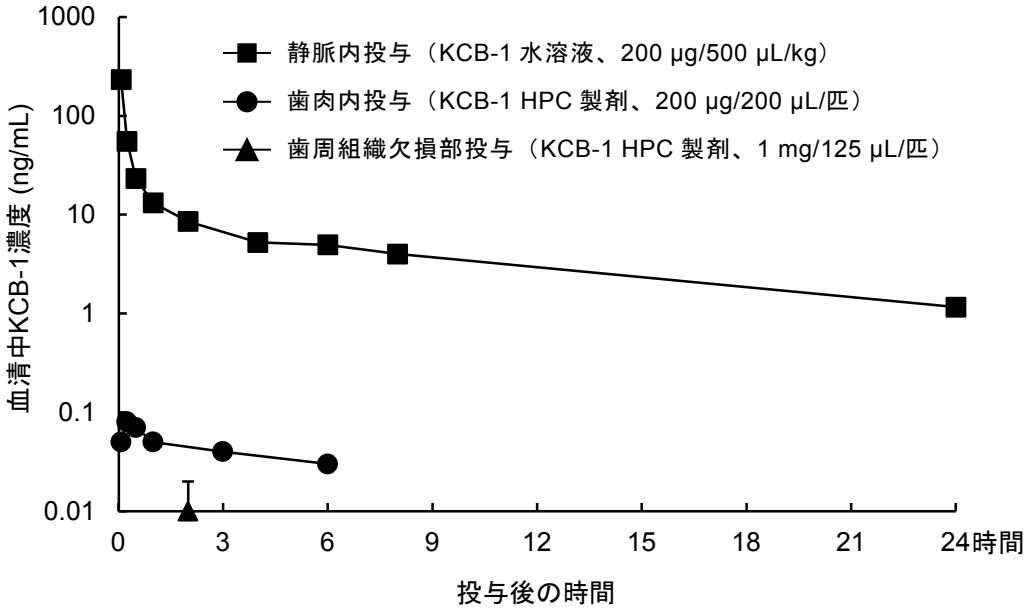


図 2.6.4-1 雄イヌに KCB-1 HPC 製剤を歯周組織欠損部投与、歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度推移

（mean + S.D., n = 3 ただし歯肉内投与は n = 2 で実施、静脈内投与の投与後 15 分の血清中 KCB-1 濃度は n = 2 の平均値）

2.6.4.3.2 ラット歯肉内投与

資料番号 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5

<試験方法>

ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの線形性及び性差を検討した。SD 系雄ラット（7 週齢）に 0.1%、0.2%及び 0.4% KCB-1 HPC 製剤を 100、200、400 μg/100 μL/kg で歯肉内投与した。同様に、SD 系雌ラット（11 週齢）に 0.2% KCB-1 HPC 製剤を 200 μg/100 μL/kg で歯肉内投与した。また、SD 系雄ラット（7 週齢）に 0.02% KCB-1 水溶液を 200 μg/1 mL/kg で静脈内投与した。投与後の血清中 KCB-1 濃度は ELISA 法で測定した。

<試験成績>

雄ラットに歯肉内投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、100～400 μg/kg の範囲においてほぼ線形性を示し、静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$から算出した血中移行率は 8.5～10.0%であった（表 2.6.4-3、図 2.6.4-2、図 2.6.4-3、図 2.6.4-4）。また、雌雄ラットに 200 μg/100 μL/kg で歯肉内投与したときの C_{max} は雄で 4.16 ± 0.64 ng/mL、雌で 6.22 ± 0.77 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は雄で 10.52 ± 0.97 ng•h/mL、雌で 11.96 ± 0.54 ng•h/mL であった。雌雄ラットの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は同程度であったことから、歯肉内投与したときの血清中濃度推移に性差は認められなかった。

表 2.6.4-3 ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

性	投与経路	投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	血中移行率 (%)
雄	歯肉内	100 μg/100 μL/kg	2.29 ± 0.92	0.22 ± 0.24	1.64 ± 0.33	4.49 ± 1.53	8.5 ± 2.9
雄	歯肉内	200 μg/100 μL/kg	4.16 ± 0.64	0.08 ± 0.00	3.04 ± 0.92	10.52 ± 0.97	10.0 ± 0.9
雄	歯肉内	400 μg/100 μL/kg	8.84 ± 3.37	0.14 ± 0.10	2.75 ± 0.22	20.95 ± 3.86	10.0 ± 1.8
雌	歯肉内	200 μg/100 μL/kg	6.22 ± 0.77	0.08 ± 0.00	2.92 ± 0.27	11.96 ± 0.54	11.4 ± 0.5
雄	静脈内	200 μg/1 mL/kg	296.66 ± 41.82 [a)]	—	1.26 ± 0.07 [b)]	105.24 ± 10.59	100

（mean ± S.D., n = 3）
a) C_0 の値
b) $T_{1/2}(\beta)$の値

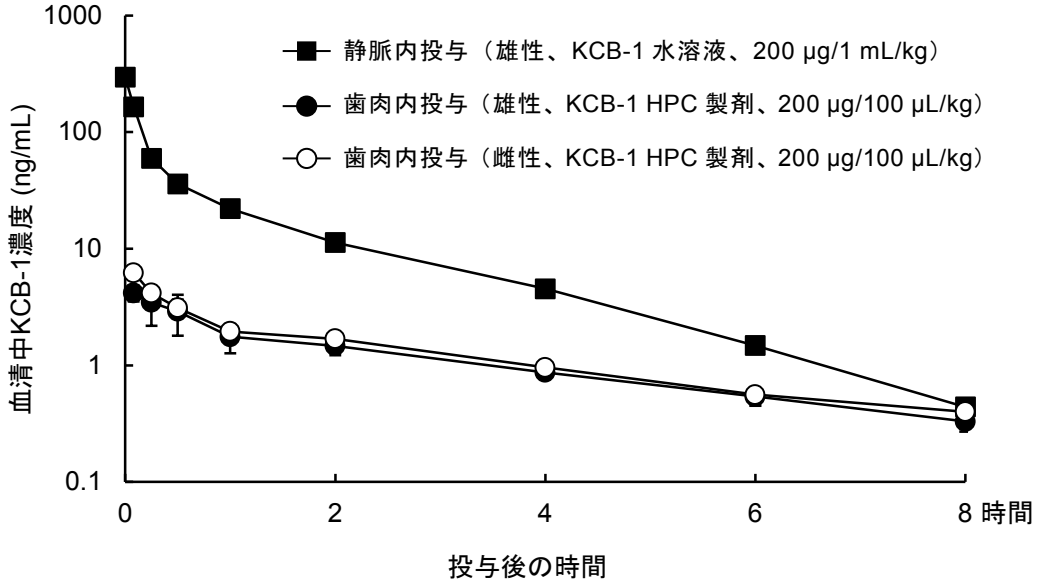


図 2.6.4-2 ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度推移

（mean ± S.D., n = 3）

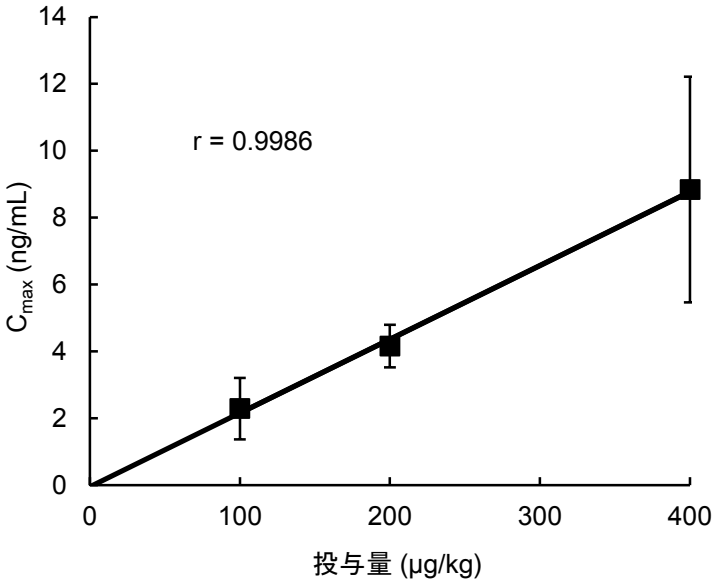


図 2.6.4-3 雄ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの C_{max} と投与量の関係

（mean ± S.D., n = 3）

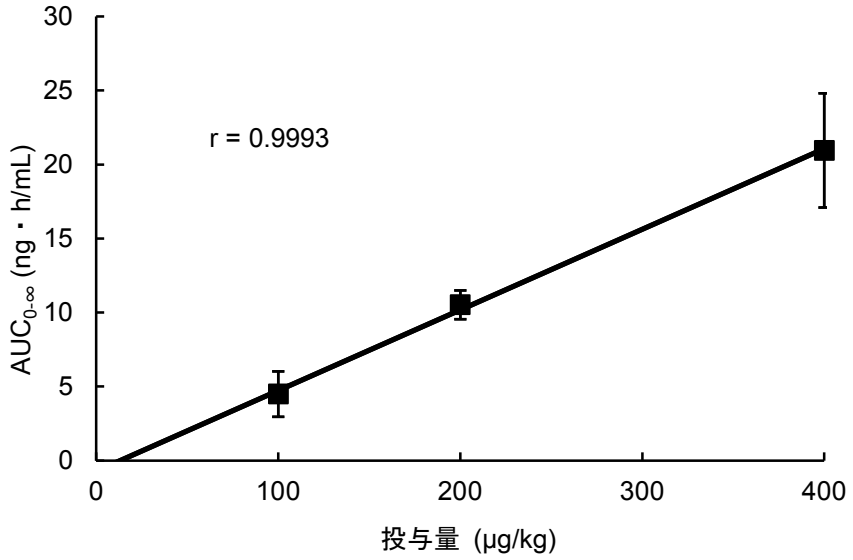


図 2.6.4-4 雄ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの $AUC_{0-\infty}$と投与量の関係
（mean ± S.D., n = 3）

2.6.4.3.3 ラット経口投与

資料番号 4.2.2.2-6

<試験方法>

ラットに KCB-1 HPC 製剤を経口投与したときの消化管からの吸収性を検討した。SD 系雄ラット（7 週齢）に 0.4% KCB-1 HPC 製剤又は 0.4% KCB-1 水溶液を 2 mg/500 μL/匹で経口投与（各群 n = 3）した。投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、3 時間、6 時間、9 時間及び 24 時間の血清中 KCB-1 濃度を ELISA 法で測定した。

<試験成績>

0.4% KCB-1 HPC 製剤又は 0.4% KCB-1 水溶液を経口投与したときの血清中 KCB-1 濃度は、すべての時点で定量下限（0.1 ng/mL）未満であり、消化管吸収による全身移行は認められなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ウサギ歯周組織欠損部投与後の組織分布

資料番号 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2

<試験方法>

ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの組織分布を検討した。日本白色種（Kbl: JW）雄ウサギ（17 週齢）に歯周組織欠損（[redacted] mm [redacted] mm [redacted] mm）を作製し、0.3% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与し、組織中放射能を測定した。

<試験成績>

投与部位における放射能残存率は、投与後 30 分で 97.7 ± 3.7%、投与後 6 時間で 83.1 ± 5.9%、投与後 24 時間で 73.4 ± 3.4%、投与後 3 日で 44.3 ± 7.6%、投与後 7 日で 21.2 ± 5.2%であり、投与部位からの経時的な放射能の消失が確認された。更に投与後 21 日では 0.2 ± 0.1%となり、放射能の大部分が投与部位から消失することが確認された（図 2.6.4-5）。投与部位を除く各組織において、組織中放射能濃度は投与後 6 時間から 3 日で最も高かった。それらの中で、組織中放射能濃度/血清中放射能濃度比が 2 以上の組織は、腎臓、脾臓、甲状腺、食道及び口腔であった。投与部位及び甲状腺を除く組織のうち、口腔への分布率は投与後 6 時間の 0.6%が最大であり、24 時間以降は 0.1%以下に減少した。その他の組織への分布率は投与後 3 日の肝臓及び胃の 0.6%が最大であり、以後は時間の経過とともに減少した。したがって、歯周組織欠損部から主要組織への KCB-1 の移行性は低いと考えられた。投与後 3 日以降では時間の経過とともに組織中放射能濃度が減少していることから、組織への残留性はないと考えられた。なお、甲状腺に分布した放射能は、主に分解物によるものであると考えられた（表 2.6.4-4、表 2.6.4-5）。

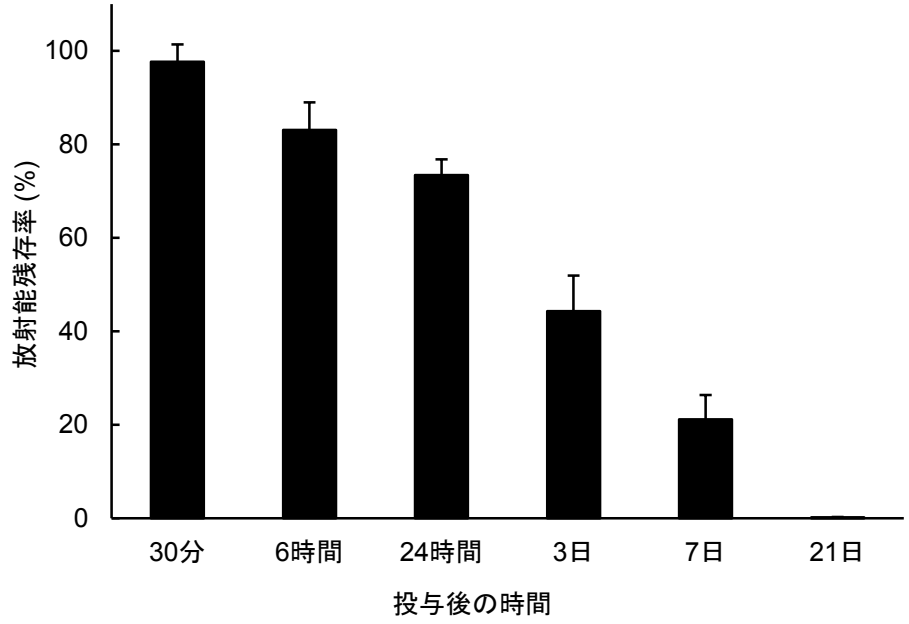


図 2.6.4-5 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位放射能残存率

（投与量：30 µg/10 µL/site, mean + S.D., n = 3）

表 2.6.4-4 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの組織中放射能濃度及び分布率（その 1）

組織	組織中放射能濃度（ng KCB-1 当量/g 組織）		
	30 分	6 時間	24 時間
血液	0.14 ± 0.00	0.84 ± 0.64	1.47 ± 0.08
血清	0.15 ± 0.02	0.98 ± 0.68	1.90 ± 0.18
肝臓	0.10 ± 0.05	1.28 ± 0.40	1.51 ± 0.36
	(0.0 ± 0.1)	(0.4 ± 0.2)	(0.5 ± 0.2)
腎臓	0.21 ± 0.05	4.24 ± 0.57	5.64 ± 0.53
	(0.0 ± 0.0)	(0.3 ± 0.1)	(0.3 ± 0.1)
肺	0.16 ± 0.04	1.84 ± 0.59	2.01 ± 0.79
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.1)	(0.1 ± 0.1)
副腎	0.08 ± 0.14	1.11 ± 0.46	0.97 ± 0.17
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
脾臓	0.23 ± 0.17	3.95 ± 2.21	3.15 ± 0.44
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
甲状腺	56.30 ± 10.83	1458.56 ± 1566.33	6492.41 ± 2162.07
	(0.0 ± 0.1)	(1.4 ± 1.6)	(5.8 ± 1.8)
胃	0.03 ± 0.03	1.63 ± 1.64	1.10 ± 0.10
	(0.0 ± 0.0)	(0.5 ± 0.4)	(0.4 ± 0.1)
食道	0.15 ± 0.15	1.60 ± 0.34	1.18 ± 0.14
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ±0.0)
口腔	8.58 ± 2.27	16.49 ± 19.28	2.19 ± 0.99
	(0.3 ± 0.1)	(0.6 ± 0.7)	(0.1 ± 0.1)
投与部位 [a)]	(97.7 ± 3.7)	(83.1 ± 5.9)	(73.4 ± 3.4)

（投与量：30 µg/10 µL/site, mean ± S.D., n = 3）
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）
a) 投与量に対する分布率の結果のみ記載

表 2.6.4-5 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの組織中放射能濃度及び分布率（その 2）

組織	組織中放射能濃度（ng KCB-1 当量/g 組織）		
	3 日	7 日	21 日
血液	1.86 ± 0.70	1.13 ± 0.13	0.16 ± 0.04
血清	2.80 ± 1.21	1.75 ± 0.20	0.26 ± 0.06
肝臓	1.69 ± 0.64	1.00 ± 0.07	0.19 ± 0.03
	（0.6 ± 0.2）	（0.3 ± 0.1）	（0.0 ± 0.1）
腎臓	5.40 ± 2.76	2.18 ± 0.52	0.40 ± 0.10
	（0.3 ± 0.1）	（0.1 ± 0.1）	（0.0 ± 0.0）
肺	1.67 ± 0.48	1.03 ± 0.07	0.18 ± 0.05
	（0.1 ± 0.1）	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.0）
副腎	1.09 ± 0.41	0.74 ± 0.08	0.10 ± 0.17
	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.0）
脾臓	1.24 ± 0.24	0.73 ± 0.36	0.12 ± 0.03
	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.0）
甲状腺	14391.64 ± 8776.98	8857.80 ± 5365.93	2482.97 ± 1233.22
	（12.5 ± 5.5）	（7.6 ± 5.6）	（2.1 ± 1.0）
胃	1.58 ± 0.85	0.64 ± 0.04	0.07 ± 0.02
	（0.6 ± 0.2）	（0.3 ± 0.1）	（0.0 ± 0.0）
食道	5.61 ± 5.23	0.68 ± 0.17	0.22 ± 0.15
	（0.0 ± 0.1）	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ±0.0）
口腔	3.46 ± 3.16	1.00 ± 0.35	0.07 ± 0.02
	（0.1 ± 0,1）	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.0）
投与部位 [a)]	（44.3 ± 7.6）	（21.2 ± 5.2）	（0.2 ± 0.1）

（投与量：30 µg/10 µL/site, mean ± S.D., n = 3）
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）
a) 投与量に対する分布率の結果のみ記載

2.6.4.4.2 ラット歯周組織欠損部投与後のミクロオートラジオグラフィー

資料番号 4.2.2.3-3

<試験方法>

ラットの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与局所における分布を検討した。SD 系雄ラット（9 週齢）に歯周組織欠損（[redacted] mm [redacted] mm [redacted] mm）を作製し、0.3% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与した。投与後 15 分、6 時間、24 時間、3 日、7 日及び 14 日に投与部位を摘出してミクロオートラジオグラムを作製した。

<試験成績>

投与後 15 分及び 6 時間においては、歯根膜で放射能分布が強く、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織の欠損部表面にも放射能の分布が認められた。投与後 24 時間には炎症性細胞の浸潤が顕著になり、放射能は炎症性細胞の浸潤部位に凝集塊状に認められた。歯根膜及び歯肉結合織に分布した放射能は、投与後 3 日にはほぼ消失した。歯槽骨及び象牙質に分布する放射能は、僅かながらも投与後 14 日まで認められた（図 2.6.4-6、図 2.6.4-7）。

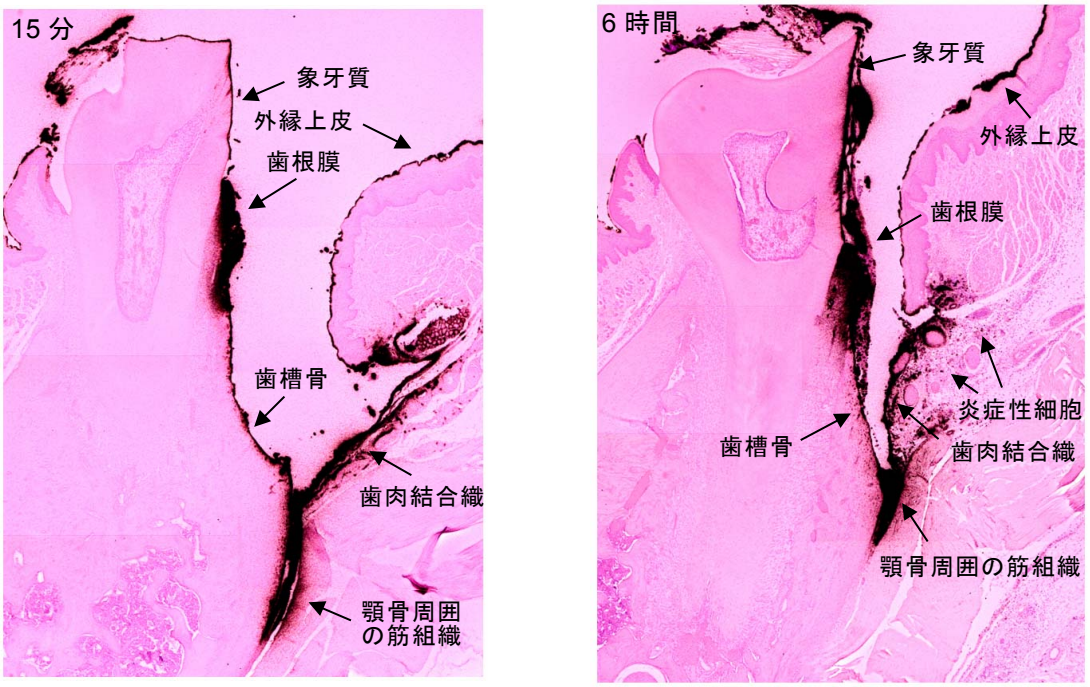


図 2.6.4-6 雄ラットの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位ミクロオートラジオグラム（投与後 15 分及び 6 時間）

（投与量：30 µg/10 µL/site）

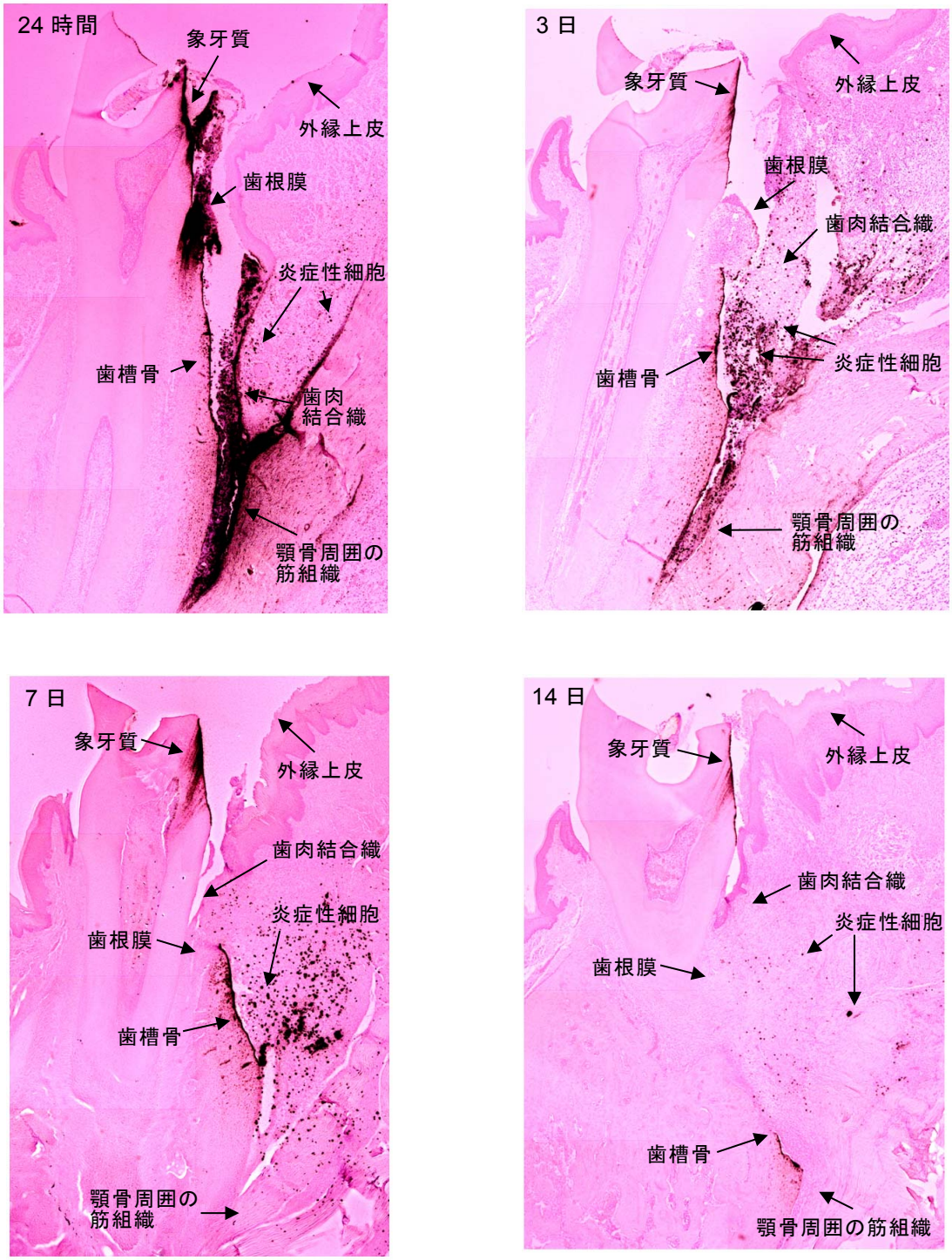


図 2.6.4-7 雄ラットの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位ミクロオートラジオグラム（投与後 24 時間、3 日、7 日及び 14 日）

（投与量：30 μg/10 μL/site）

2.6.4.4.3 ラット歯周組織欠損部投与後の免疫染色

資料番号 4.2.2.3-4

<試験方法>

ラットの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与局所における化学的存在形態を検討した。SD 系雄ラット（9 週齢）に歯周組織欠損（[redacted] mm [redacted] mm [redacted] mm）を作製し、0.3% KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与した。投与後 6 時間、24 時間、3 日、7 日及び 14 日に投与部位を摘出して[redacted]抗ヒト bFGF 抗体を用いた免疫染色を実施した。

<試験成績>

投与後 6 時間及び 24 時間において歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織等の歯周組織欠損部の各組織で抗ヒト bFGF 抗体陽性反応が認められた。投与後 3 日には歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織の陽性反応は認められたが、歯根膜の陽性反応は消失した。投与後 7 日では歯槽骨にのみ陽性反応が認められたが、投与後 14 日にはその陽性反応は消失した。したがって、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織には投与された KCB-1 が免疫活性体として分布していると考えられた（図 2.6.4-8、図 2.6.4-9）。

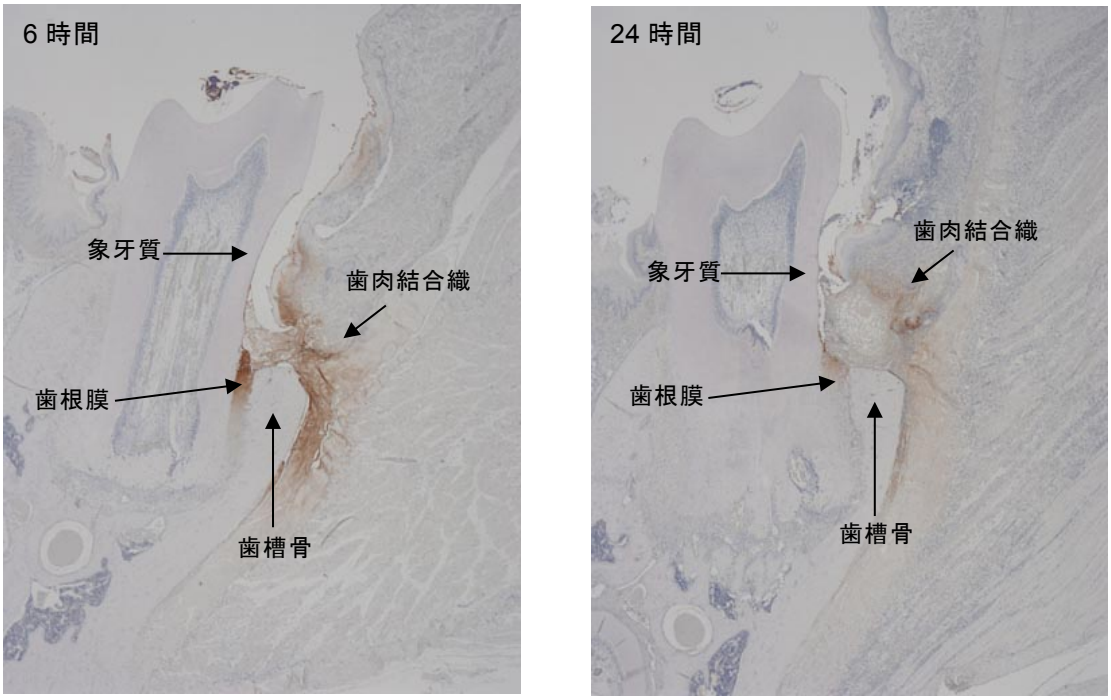


図 2.6.4-8 雄ラットの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位免疫染色像（投与後 6 時間及び 24 時間）

（投与量：30 µg/10 µL/site）

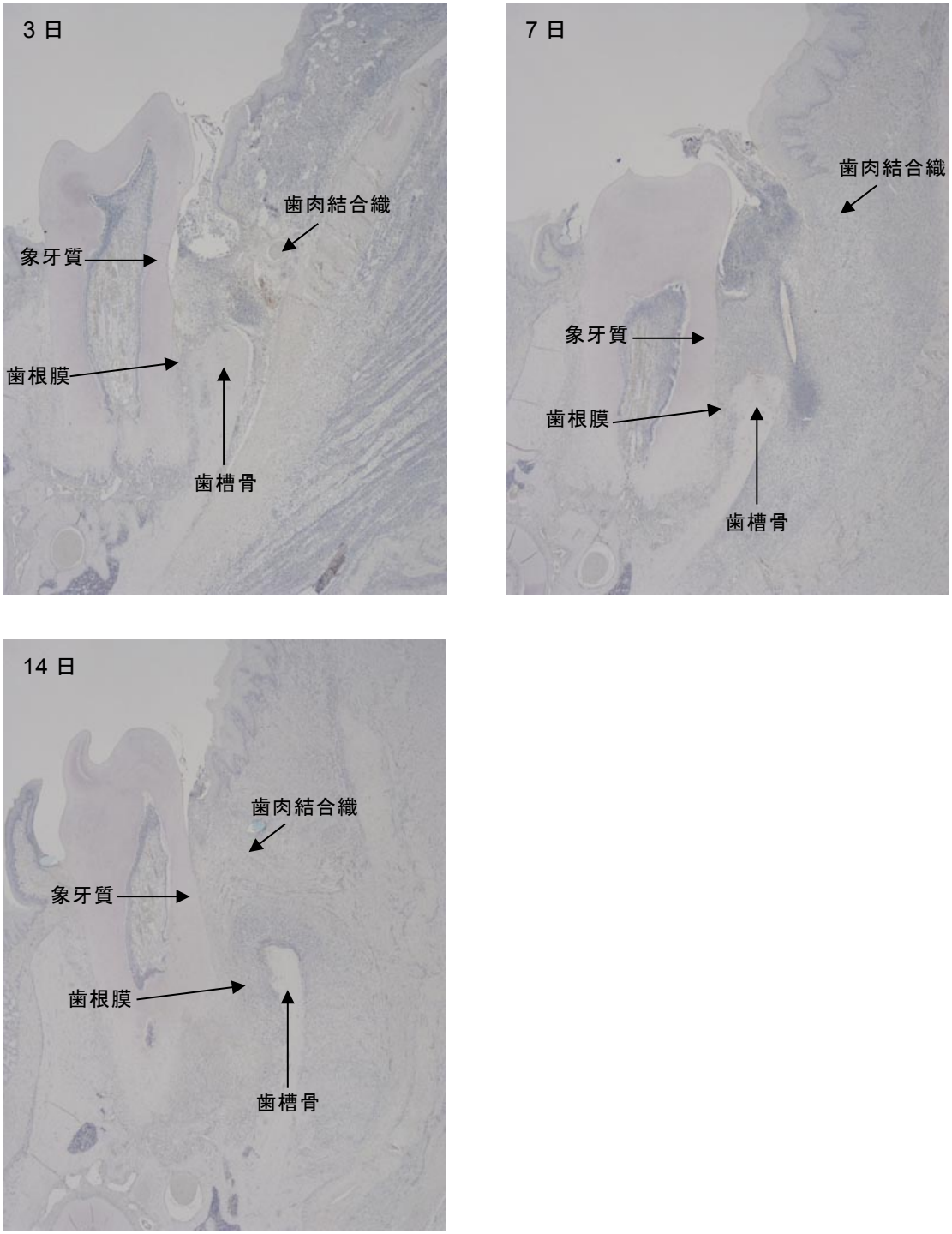


図 2.6.4-9 雄ラットの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位免疫染色像（投与後 3 日、7 日及び 14 日）

（投与量：30 μg/10 μL/site）

2.6.4.4.4 ラット歯肉内投与後の組織分布

資料番号 4.2.2.3-5

<試験方法>

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの組織分布を検討した。SD 系雄ラット（7 週齢）に 0.2% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 200 μg/100 μL/kg で歯肉内投与し、組織中放射能を測定した。

<試験成績>

投与部位における放射能残存率は、投与後 15 分で 88.3 ± 10.2%であり、投与後 6 時間で 72.1 ± 7.0%、投与後 24 時間で 45.2 ± 6.3%、投与後 3 日で 16.9 ± 2.7%、投与後 7 日で 7.7 ± 1.8%と徐々に減少した（図 2.6.4-10）。投与部位及び甲状腺を除く他の組織において、組織中放射能濃度は投与後 6 時間あるいは 24 時間に最も高かった。それらの中で、組織中放射能濃度/血清中放射能濃度比が 2 以上の組織は、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、胃、顎下腺及び頸部リンパ節であり、特に肝臓、顎下腺及び頸部リンパ節に放射能の分布が認められた。肝臓における放射能分布率は、投与後 6 時間及び 24 時間においてそれぞれ 9.4 ± 2.1%及び 4.8 ± 2.1%であったが、投与後 3 日には 1.0 ± 0.2%に減少した。顎下腺及び頸部リンパ節では、他の組織と比較して高い放射能が認められたが、投与部位に近い組織であるためと考えられた。腎臓、副腎、脾臓及び胃における放射能分布率は、最高でも 1.8%と僅かであった。甲状腺及び皮膚以外の組織中放射能濃度は、投与後 3 日から徐々に消失し、組織への残留性は認められなかった。なお、甲状腺、胃及び皮膚に分布した放射能は、主に分解物によるものであると考えられた（表 2.6.4-6）。

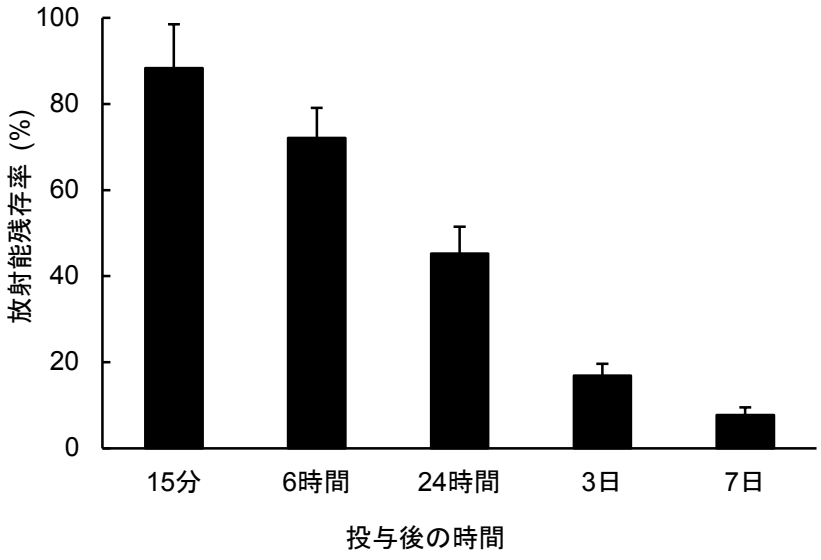


図 2.6.4-10 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの投与部位放射能残存率

（投与量：200 μg/100 μL/kg, mean + S.D., n = 3）

表 2.6.4-6 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの組織中放射能濃度及び分布率

組織	組織中放射能濃度（ng KCB-1 当量/g 組織）				
	15 分	6 時間	24 時間	3 日	7 日
血液	7 ± 3	42 ± 14	40 ± 3	19 ± 2	6 ± 1
血清	9 ± 4	48 ± 15	51 ± 3	27 ± 2	9 ± 1
脳	1 ± 1 (0.0 ± 0.0)	5 ± 2 (0.0 ± 0.0)	3 ± 1 (0.0 ± 0.0)	3 ± 1 (0.0 ± 0.0)	1 ± 0 (0.0 ± 0.0)
肝臓	43 ± 23 (1.0 ± 0.6)	409 ± 102 (9.4 ± 2.1)	193 ± 82 (4.8 ± 2.1)	37 ± 8 (1.0 ± 0.2)	7 ± 1 (0.2 ± 0.0)
腎臓	32 ± 15 (0.1 ± 0.1)	249 ± 42 (1.0 ± 0.2)	112 ± 19 (0.5 ± 0.1)	39 ± 4 (0.2 ± 0.0)	11 ± 1 (0.1 ± 0.1)
肺	8 ± 2 (0.0 ± 0.0)	39 ± 8 (0.1 ± 0.0)	29 ± 3 (0.1 ± 0.0)	12 ± 1 (0.0 ± 0.0)	4 ± 1 (0.0 ± 0.0)
心臓	5 ± 2 (0.0 ± 0.0)	22 ± 4 (0.0 ± 0.0)	14 ± 1 (0.0 ± 0.0)	7 ± 1 (0.0 ± 0.0)	2 ± 0 (0.0 ± 0.0)
脾臓	33 ± 18 (0.0 ± 0.1)	178 ± 31 (0.2 ± 0.0)	59 ± 25 (0.1 ± 0.0)	12 ± 2 (0.0 ± 0.0)	3 ± 1 (0.0 ± 0.0)
膵臓	2 ± 1 (0.0 ± 0.0)	34 ± 12 (0.0 ± 0.1)	21 ± 3 (0.0 ± 0.0)	8 ± 1 (0.0 ± 0.0)	2 ± 0 (0.0 ± 0.0)
副腎	99 ± 54 (0.0 ± 0.0)	455 ± 172 (0.0 ± 0.1)	112 ± 13 (0.0 ± 0.0)	17 ± 2 (0.0 ± 0.0)	5 ± 1 (0.0 ± 0.0)
脳下垂体	9 ± 1 (0.0 ± 0.0)	79 ± 16 (0.0 ± 0.0)	73 ± 20 (0.0 ± 0.0)	43 ± 9 (0.0 ± 0.0)	15 ± 2 (0.0 ± 0.0)
精巣	0 ± 1 (0.0 ± 0.0)	16 ± 6 (0.1 ± 0.1)	16 ± 0 (0.1 ± 0.0)	6 ± 1 (0.0 ± 0.0)	2 ± 0 (0.0 ± 0.0)
前立腺	1 ± 1 (0.0 ± 0.0)	28 ± 10 (0.0 ± 0.0)	19 ± 1 (0.0 ± 0.0)	6 ± 1 (0.0 ± 0.0)	2 ± 1 (0.0 ± 0.0)
眼球	1 ± 1 (0.0 ± 0.0)	23 ± 5 (0.0 ± 0.0)	17 ± 1 (0.0 ± 0.0)	6 ± 0 (0.0 ± 0.0)	2 ± 0 (0.0 ± 0.0)
ハーダー腺	1 ± 1 (0.0 ± 0.0)	24 ± 8 (0.0 ± 0.0)	18 ± 3 (0.0 ± 0.0)	8 ± 1 (0.0 ± 0.0)	3 ± 0 (0.0 ± 0.0)
頸部リンパ節	2432 ± 3620	3157 ± 2574	2750 ± 3002	324 ± 140	273 ± 222
胸腺	2 ± 2 (0.0 ± 0.0)	17 ± 5 (0.0 ± 0.0)	14 ± 3 (0.0 ± 0.0)	4 ± 0 (0.0 ± 0.0)	1 ± 0 (0.0 ± 0.0)
顎下腺	74 ± 122 (0.1 ± 0.1)	794 ± 672 (0.8 ± 0.7)	719 ± 978 (0.7 ± 1.0)	12 ± 4 (0.0 ± 0.0)	20 ± 27 (0.0 ± 0.1)
骨髄	9 ± 3	83 ± 12	44 ± 14	13 ± 3	4 ± 1
筋肉	1 ± 1	14 ± 3	8 ± 1	3 ± 0	1 ± 0
白色脂肪	2 ± 1	5 ± 2	6 ± 1	3 ± 1	1 ± 0
動脈	4 ± 1	69 ± 90	26 ± 15	13 ± 4	4 ± 1
腹部リンパ節	3 ± 1	27 ± 8	24 ± 2	11 ± 1	3 ± 0
皮膚	2 ± 1	56 ± 9	67 ± 30	53 ± 34	24 ± 8
甲状腺	123 ± 29 (0.0 ± 0.0)	37295 ± 20203 (1.2 ± 0.8)	247436 ± 71638 (8.6 ± 0.7)	205953 ± 22365 (7.6 ± 1.2)	129813 ± 34068 (5.0 ± 1.1)
胃	5 ± 2 (0.0 ± 0.1)	258 ± 232 (1.8 ± 0.7)	216 ± 80 (1.1 ± 0.4)	31 ± 13 (0.4 ± 0.1)	5 ± 2 (0.1 ± 0.0)
小腸	2 ± 1 (0.0 ± 0.0)	61 ± 18 (1.1 ± 0.4)	48 ± 3 (1.0 ± 0.2)	22 ± 7 (0.5 ± 0.2)	5 ± 1 (0.1 ± 0.0)
大腸	1 ± 1 (0.0 ± 0.0)	15 ±6 (0.2 ± 0.1)	31 ± 5 (0.6 ± 0.1)	21 ± 7 (0.4 ± 0.1)	9 ± 2 (0.2 ± 0.1)
投与部位 [a)]	(88.3 ± 10.2)	(72.1 ± 7.0)	(45.2 ± 6.3)	(16.9 ± 2.7)	(7.7 ± 1.8)

（投与量：200 µg/100 µL/kg, mean ± S.D., n = 3）
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）
a) 投与量に対する分布率の結果のみ記載

2.6.4.4.5 ラット歯肉内投与後の全身オートラジオグラフィー

資料番号 4.2.2.3-6

<試験方法>

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの組織分布を検討した。SD 系雄ラット（7 週齢）に 0.2% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/100 µL/kg で歯肉内投与し、投与後 15 分、6 時間、24 時間及び 7 日の全身オートラジオグラムを作製した。

<試験成績>

すべての時点の投与部位及び投与後 6 時間、24 時間及び 7 日の甲状腺で他の部位と比較して非常に高いレベルの放射能が検出された（図 2.6.4-11、図 2.6.4-12、図 2.6.4-13、図 2.6.4-14）。それ以外の組織では、肝臓、腎臓、副腎及び皮膚の放射能レベルが他の組織に比べて高かった。肝臓、腎臓及び副腎の放射能は投与後 6 時間に最も高いレベルに達した後、経時的に低下し、投与後 7 日ではその他の組織と同程度の低いレベルとなった。一方、皮膚の放射能は投与後 15 分では検出されなかったが、投与後 6 及び 24 時間に最も高いレベルに達し、投与後 7 日においてそのレベルは低下したが他の組織に比べて高いレベルであった。なお、甲状腺に検出された高いレベルの放射能は遊離した［^{125}I］に起因すると考えられた。

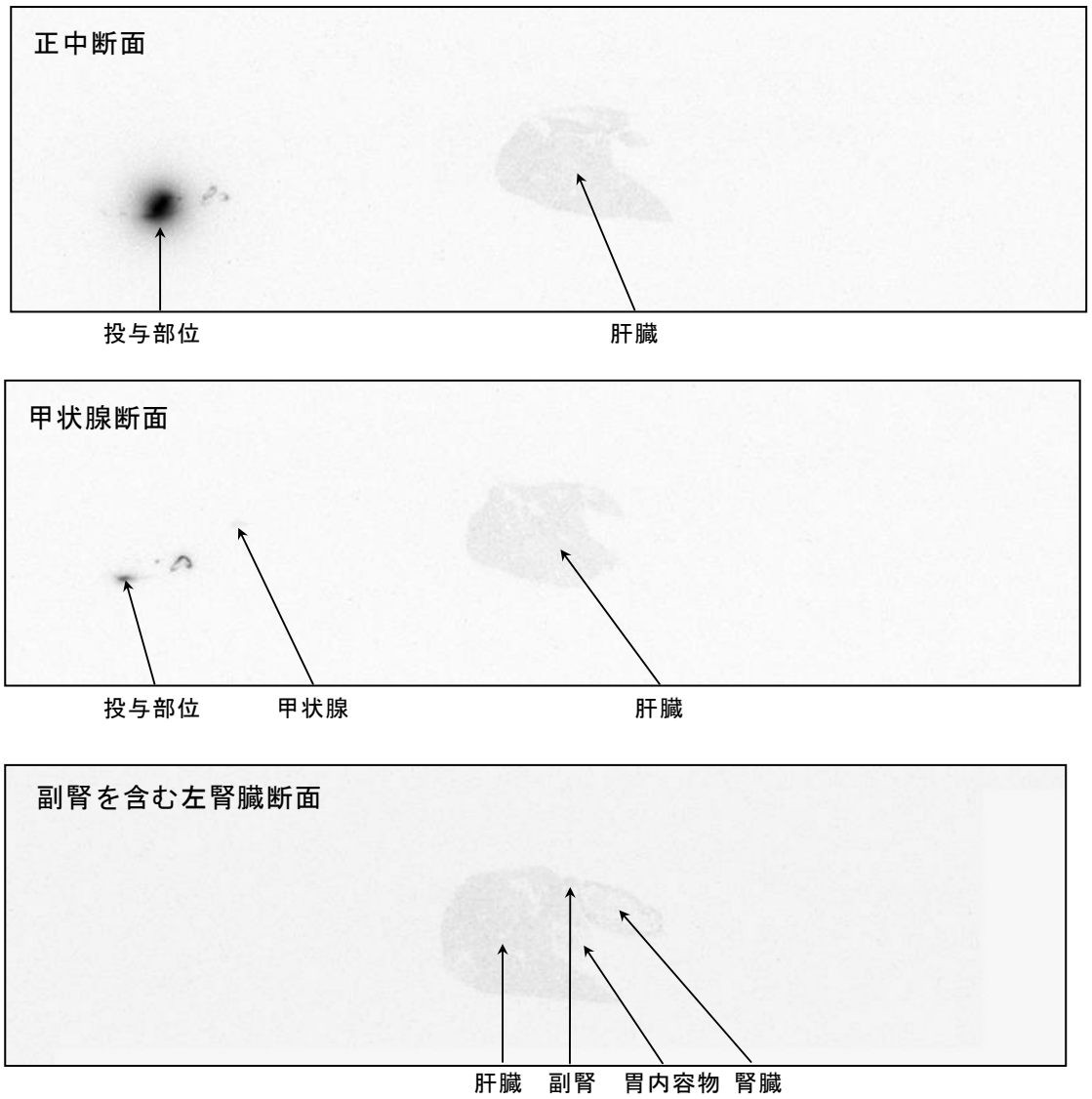


図 2.6.4-11 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 15 分）

（投与量：200 μg/100 μL/kg 正中断面、甲状腺断面、副腎を含む左腎臓断面）

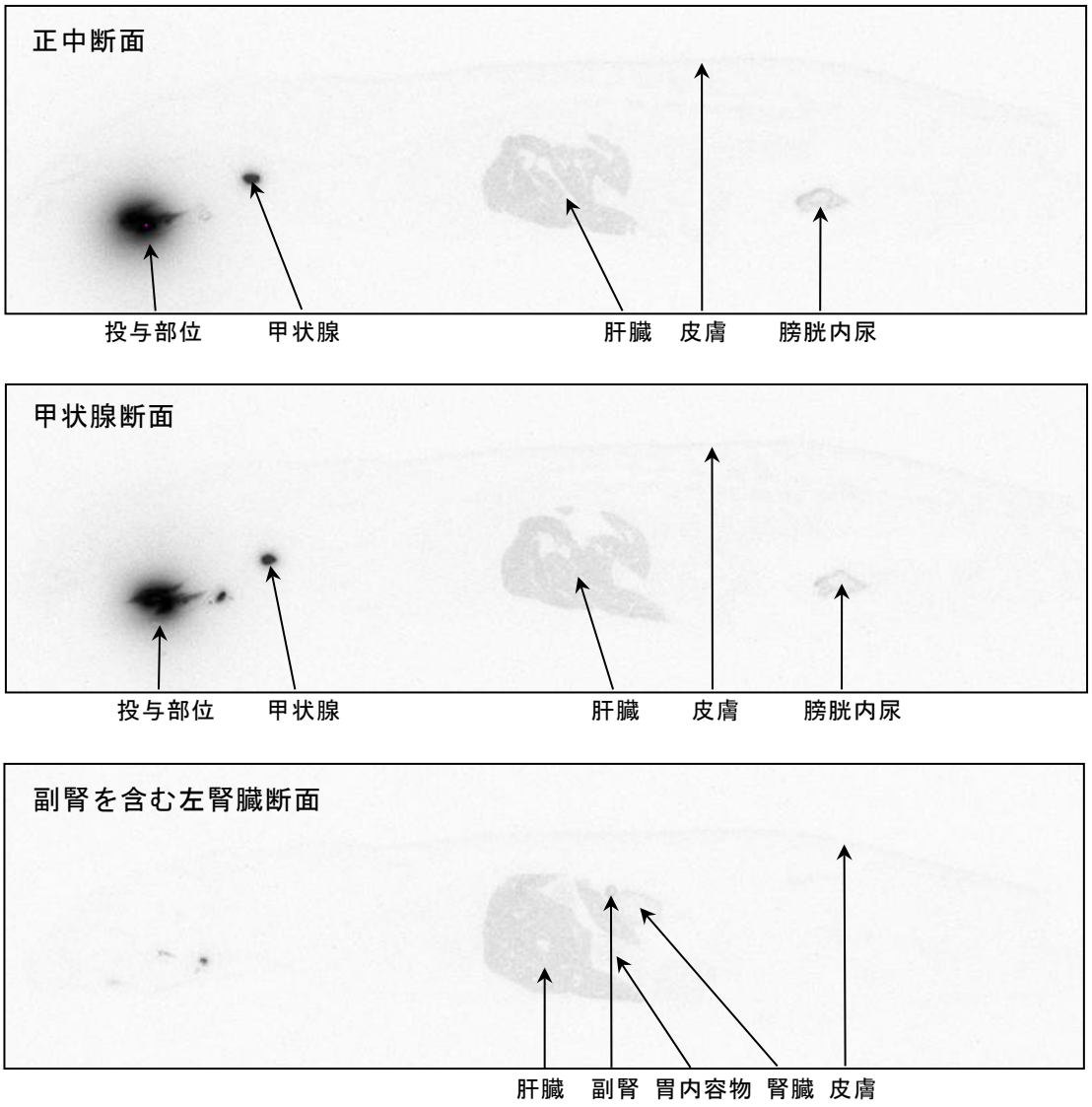


図 2.6.4-12 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 6 時間）

（投与量：200 μg/100 μL/kg 正中断面、甲状腺断面、副腎を含む左腎臓断面）

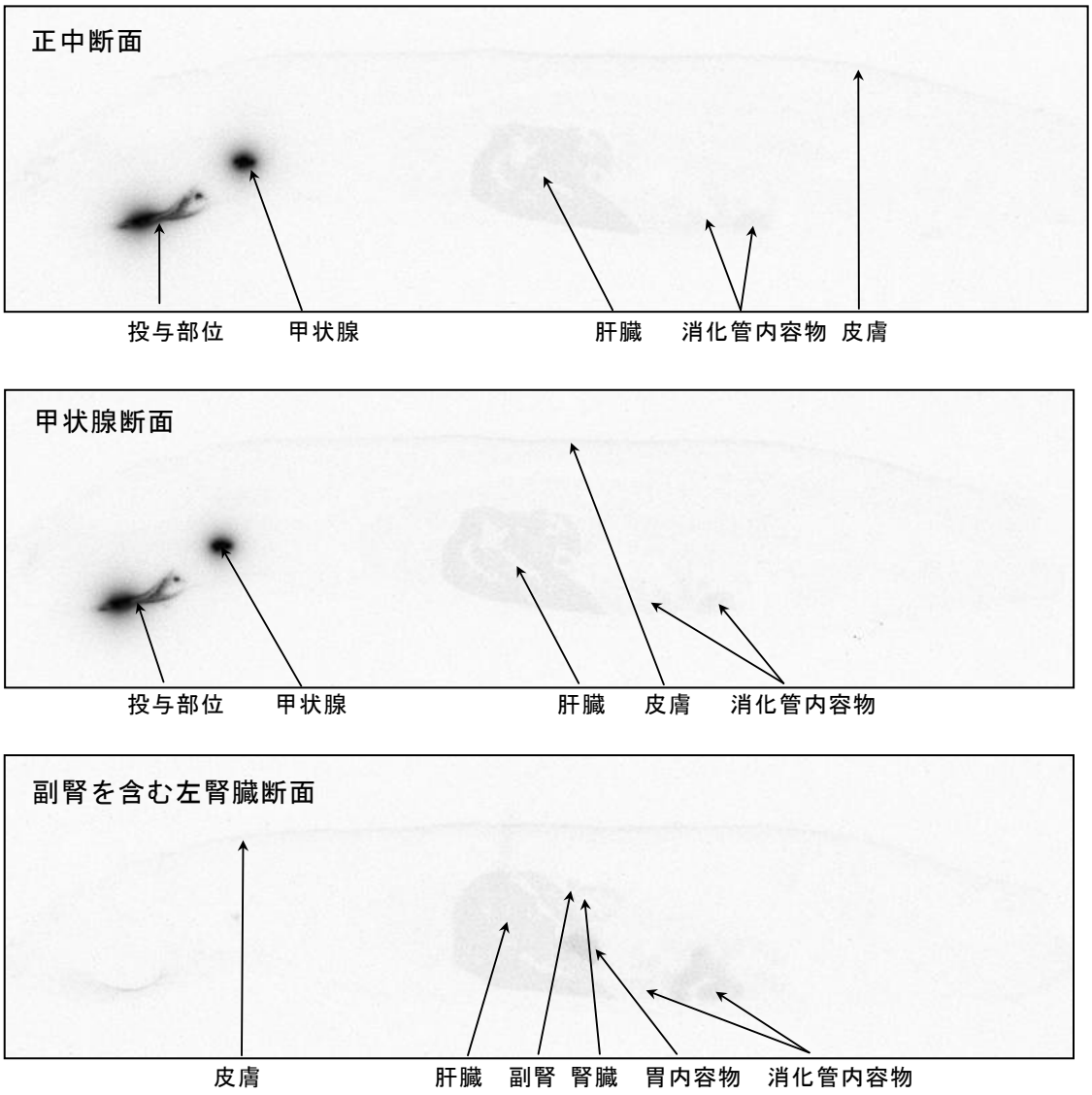


図 2.6.4-13 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 24 時間）

（投与量：200 μg/100 μL/kg 正中断面、甲状腺断面、副腎を含む左腎臓断面）

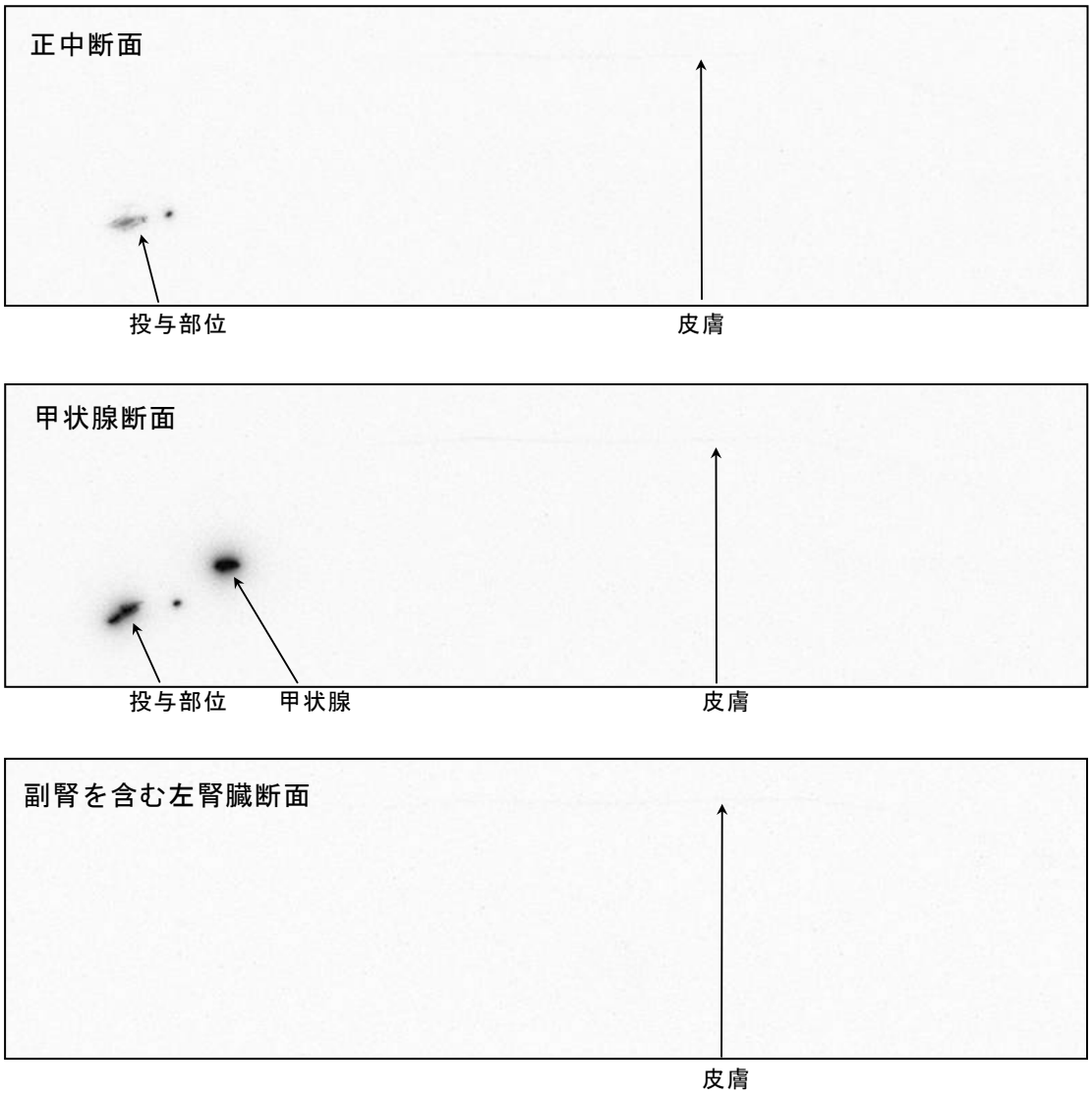


図 2.6.4-14 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラム（投与後 7 日）

（投与量：200 μg/100 μL/kg 正中断面、甲状腺断面、副腎を含む左腎臓断面）

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 ウサギ歯周組織欠損部投与

資料番号 4.2.2.3-1

<試験方法>

ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位軟組織の代謝物を検討した。日本白色種（Kbl: JW）雄ウサギ（17 週齢）に歯周組織欠損（[redacted]mm [redacted]mm [redacted] mm）を作製し、0.3% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 30 µg/10 µL/site で投与した。投与後 30 分、6 時間、24 時間、3 日及び 7 日に投与部位の軟組織から代謝物を抽出後、それを SDS-PAGE で分析し、代謝物の分布率を算出した。

<試験成績>

投与部位軟組織には、未変化体の分子量に相当する放射性たん白質（B-1）の他に代謝されて低分子化された 3 種のヘパリン結合性の放射性たん白質（B-2、B-3 及び B-4）が認められた。これら放射性たん白質の割合は、B-1 がすべての時点において最も高く、低分子化された代謝物は、投与後 24 時間及び 3 日に検出された。生物活性体［B-1 及び B-2 の和、フィブラスト®スプレー資料概要書 へ項（資料番号 1.13.1）］の分布率は、投与後 30 分で 66.7%、投与後 6 時間で 57.2%、投与後 24 時間で 37.9%、投与後 3 日で 16.8%及び投与後 7 日で 6.9%であった（図 2.6.4-15）。これらの結果から、KCB-1 は投与部位において低分子化されることが確認された。また、ヘパリン結合性を失った代謝物は血中へと移行すると推察された［フィブラスト®スプレー資料概要書 へ項（資料番号 1.13.1）］。

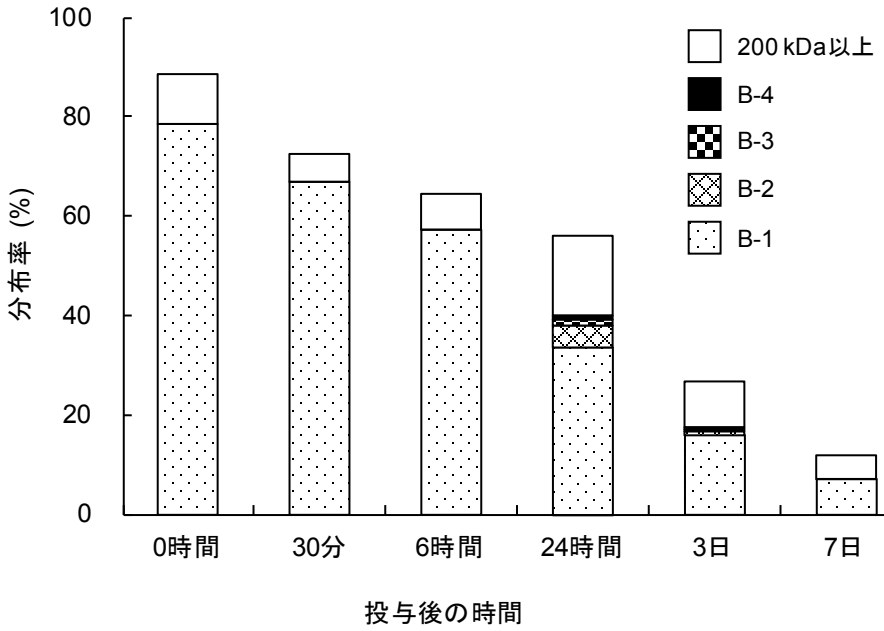


図 2.6.4-15 雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位軟組織における KCB-1 代謝物の分布率

（3 匹分のプール、ただし 0 時間は n = 1 で投与部位軟組織のホモジネート試料に ^{125}I-KCB-1 を添加したときの結果）

2.6.4.5.2 ラット歯肉内投与

資料番号 4.2.2.3-5

<試験方法>

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの投与部位の代謝物を検討した。SD 系雄ラット（7 週齢）の歯肉内に 0.2% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を 200 µg/100 µL/kg で投与した。投与後 15 分、6 時間、24 時間、3 日及び 7 日に投与部位から抽出した放射能を SDS-PAGE で分析し、代謝物の分布率を算出した。

<試験成績>

投与部位には、B-1 の他に、代謝されて低分子化された B-2、B-3 及び B-4 が認められた。これら放射性たん白質のうち B-1 の占める割合は投与後 24 時間まで高かった。低分子化された放射性たん白質は、投与後 6 時間から検出され、投与後 24 時間では B-1 の減少に伴い B-2、B-3 及び B-4 の増加が認められた。投与後 3 日及び 7 日では B-1 は更に減少した。これら放射性たん白質のうち、生物活性体［B-1 及び B-2 の和、フィブラスト®スプレー資料概要書 へ項（資料番号 1.13.1）］の分布率は、投与後 15 分で 58.6%、投与後 6 時間で 42.7%、投与後 24 時間で 21.4%、投与後 3 日で 7.2%及び投与後 7 日で 3.6%であった（図 2.6.4-16）。この結果は、ウサギの歯周組織欠損部に投与したときとほぼ同じ傾向を示しており、KCB-1 は投与部位において低分子化されることが確認された。また、ヘパリン結合性を失った代謝物は血中へ移行すると推察された［フィブラスト®スプレー資料概要書 へ項（資料番号 1.13.1）］。

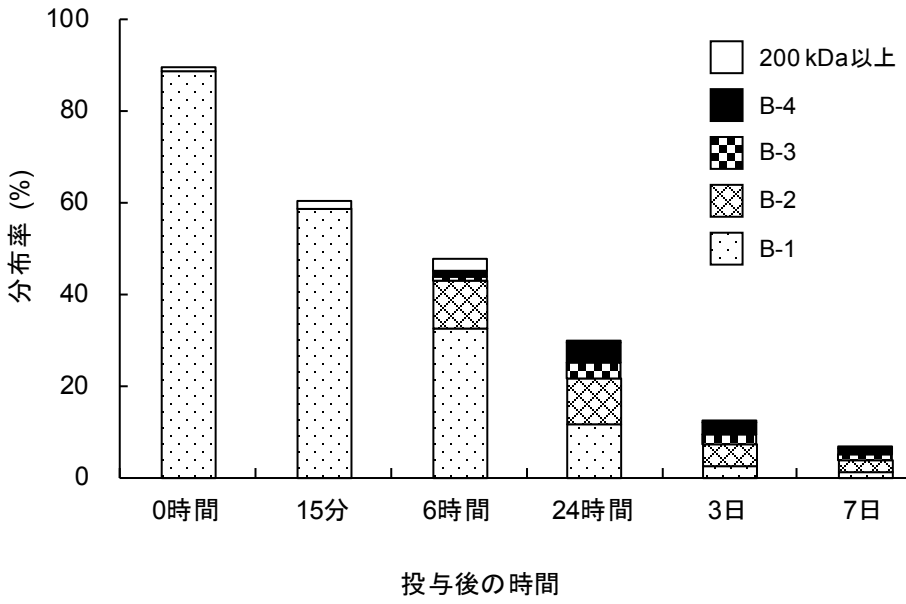


図 2.6.4-16 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの投与部位における KCB-1 代謝物の分布率

（3匹分のプール、ただし0時間は投与部位軟組織のホモジネート試料に ^{125}I-KCB-1 を添加したときの結果）

2.6.4.6 排泄：ラット歯肉内投与

資料番号 4.2.2.5-1

<試験方法>

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの尿糞中排泄を検討した。SD 系雄ラット（7 週齢）に 0.2% ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与（200 μg/100 μL/kg）し、放射能の尿及び糞中排泄率を求めた。また、尿については TCA 沈降性放射能を測定し、尿中への高分子体の排泄率を求めた。なお、投与後 7 日の投与部位の放射能残存率も求めた。

<試験成績>

投与後 24 時間までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ 44.8 ± 2.8%及び 0.9 ± 0.6%であった（図 2.6.4-17）。投与後 3 日までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ 70.0 ± 2.4%及び 3.5 ± 0.7%であった。それ以降の尿中排泄速度は緩やかとなり、投与後 7 日までの尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ 78.8 ± 2.1%及び 6.1 ± 1.0%、投与部位の放射能残存率は 6.2 ± 2.6%であった。また、尿中の高分子体（TCA 沈降性放射能）の累積排泄率は 0.1%と僅かであった。このことから、尿には低分子化を受けた ^{125}I-KCB-1 が排泄されると考えられた。

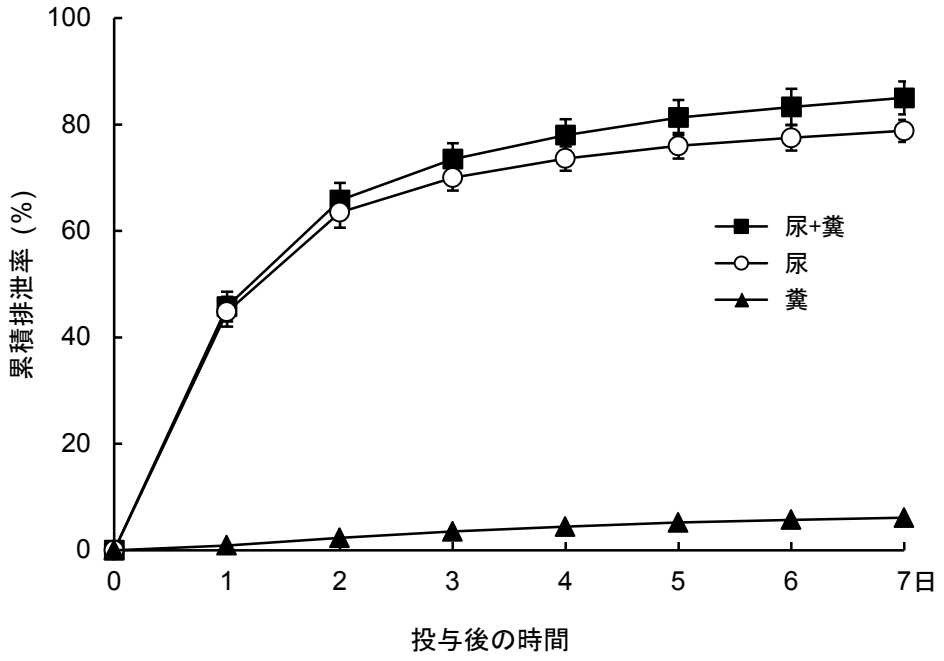


図 2.6.4-17 雄ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの尿及び糞中への放射能の累積排泄率

（投与量：200 μg/100 μL/kg, mean ± S.D., n = 3）

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

臨床試験の結果、KCB-1D を辺縁性歯周炎患者の歯槽骨欠損部に単回投与したときの血清中 KCB-1 濃度は内在性 bFGF 濃度範囲を超えなかった（2.7.2.3 項）。したがって、薬物相互作用が起こる可能性は非常に低いと考えたため、薬物相互作用試験を実施しなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

雄イヌの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与したとき、KCB-1 の血中移行率は 0.1%であった。このことから、投与された KCB-1 が全身へ移行する量は僅かであると推定された。雄ラットに KCB-1 HPC 製剤を経口投与したときの血清中 KCB-1 濃度は定量下限未満であり、消化管吸収による全身移行は認められなかった。

雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位における放射能残存率は投与後 30 分で 97.7%、投与後 6 時間で 83.1%、投与後 24 時間で 73.4%、投与後 3 日で 44.3%、投与後 7 日で 21.2%であった。更に投与後 21 日では放射能残存率が 0.2%に減少し、放射能の大部分が投与部位から消失することが確認された。投与部位及び甲状腺を除く組織のうち、口腔への分布率は投与後 6 時間の 0.6%が最大であり、24 時間以降は 0.1%以下に減少したことから、KCB-1 が口腔に漏出する量は少ないと考えられた。その他の組織への分布率は投与後 3 日の肝臓及び胃の 0.6%が最大であり、以後は時間の経過とともに減少した。雄ラットの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位ミクロオートラジオグラムにおいて歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織に放射能が分布していた。各組織に分布した放射能の化学的存在形態を推定するために、雄ラットの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与し、経時的に摘出した投与部位の免疫染色性を抗ヒト bFGF 抗体を用いて検討した。投与後 6 時間及び 24 時間において、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織に陽性反応が認められ、投与後 3 日では歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織に陽性反応が認められた。投与後 7 日では歯槽骨にのみ陽性反応が認められたが、投与後 14 日にはその陽性反応は消失した。更に雄ラットの歯肉及び雄ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与し、投与部位の放射能を SDS-PAGE で分析した。いずれの動物種においても投与部位には未変化体の分子量に相当する B-1 と低分子化された 3 種のヘパリン結合性の B-2、B-3 及び B-4 が検出された。これら放射性たん白質のうち生物活性体［B-1 及び B-2 の和、フィブラスト®スプレー資料概要書 ヘ項（資料番号 1.13.1）］の占める割合は高かった。したがって、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織には投与された KCB-1 が生物活性を保持した形で分布すると推定された。更に低分子化されたヘパリン結合性代謝物が確認されたことから、KCB-1 は投与部位で代謝され、ヘパリン結合性を失った KCB-1 代謝物が血中へ移行すると考えられた。

雄ラットの歯肉内に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したとき、放射能の大部分は尿中へ排泄され、尿中の高分子体は 0.1%と僅かであった。このことから血中へ移行した KCB-1 代謝物は、低分子化を受けて尿へ排泄されると考えられた。

以上の結果から、KCB-1 が強いヘパリン結合能を有していることを考慮すると、歯周組織欠損部に投与された KCB-1 は生物活性を保持した形で投与部位に分布し、血中にほとんど移行しないと考えられた。また、歯周組織欠損部に投与された KCB-1 が口腔に漏出する量は少

なく、口腔に漏出したとしても、KCB-1 が消化管で吸収され全身に移行することはないと考えられた。分布した KCB-1 は投与部位で代謝され、ヘパリン結合性を失った代謝物が血中へ移行し、更に低分子化を受けて尿中へ排泄されると考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中の適切な場所に記載した。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表---------- 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 ---------- 2
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
2.6.5.3.1 イヌ（歯周組織欠損部投与、歯肉内投与、静脈内投与） ---------- 4
2.6.5.3.2 ラット（歯肉内投与、静脈内投与、経口投与） ---------- 5
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 ---------- 6
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 ---------- 7
2.6.5.5.1 ウサギ（単回、歯周組織欠損部、組織分布） ---------- 7
2.6.5.5.2 ラット（単回、歯周組織欠損部、投与部位ミクロオートラジオグラフィー） ---------- 9
2.6.5.5.3 ラット（単回、歯周組織欠損部、投与部位免疫染色） ---------- 10
2.6.5.5.4 ラット（単回、歯肉内、組織分布） ---------- 11
2.6.5.5.5 ラット（単回、歯肉内、全身オートラジオグラフィー） ---------- 13
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 ---------- 14
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験---------- 14
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 ---------- 14
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*---------- 15
2.6.5.9.1 ウサギ（単回、歯周組織欠損部、投与部位代謝） ---------- 15
2.6.5.9.2 ラット（単回、歯肉内、投与部位代謝） ---------- 16
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* ---------- 17
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 ---------- 17
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ---------- 17
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄---------- 18
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 ---------- 19
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 ---------- 19
2.6.5.16 薬物動態試験：その他---------- 19

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：KCB-1 または ^{125}I-KCB-1

試験の種類		試験系	投与方法	実験施設	試験番号	記載箇所
分析	血清中濃度測定（ELISA）	ラット	－	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-1
	血清中濃度測定（ELISA）	ラット	－	科研製薬（株）	M[redacted]0102	4.2.2.1-2
	血清中濃度測定（ELISA）	イヌ	－	科研製薬（株）	M[redacted]0201	4.2.2.1-3
吸収	KCB-1 HPC 製剤単回投与後の吸収	イヌ	歯周組織欠損部投与	科研製薬（株）	M[redacted]0204	4.2.2.2-1
	KCB-1 HPC 製剤単回投与後の吸収	イヌ	歯肉内投与	科研製薬（株）	M[redacted]0203	4.2.2.2-2
	KCB-1 水溶液単回投与後の吸収	イヌ	静脈内投与	科研製薬（株）	M[redacted]0104	4.2.2.2-3
	KCB-1 HPC 製剤単回投与後の吸収	ラット	歯肉内投与	科研製薬（株）	M[redacted]0106	4.2.2.2-4
	KCB-1 水溶液単回投与後の吸収	ラット	静脈内投与	科研製薬（株）	M[redacted]0105	4.2.2.2-5
	KCB-1 HPC 製剤及び KCB-1 水溶液単回投与後の吸収	ラット	経口投与	科研製薬（株）	M[redacted]0102	4.2.2.2-6
分布	^{125}I-KCB-1 HPC 製剤単回投与後の組織分布及び代謝	ウサギ	歯周組織欠損部投与	科研製薬（株）	M[redacted]0101	4.2.2.3-1
					M[redacted]0106	4.2.2.3-2
	^{125}I-KCB-1 HPC 製剤単回投与後の投与部位ミクロオートラジオグラフィー	ラット	歯周組織欠損部投与	科研製薬（株）	M[redacted]0103	4.2.2.3-3
	KCB-1 HPC 製剤単回投与後の抗ヒト bFGF 抗体を用いた投与部位免疫染色	ラット	歯周組織欠損部投与	科研製薬（株）	M[redacted]0103	4.2.2.3-4
	^{125}I-KCB-1 HPC 製剤単回投与後の組織分布及び代謝	ラット	歯肉内投与	科研製薬（株）	M[redacted]0101	4.2.2.3-5
	^{125}I-KCB-1 HPC 製剤単回投与後の全身オートラジオグラフィー	ラット	歯肉内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-6
代謝	^{125}I-KCB-1 HPC 製剤単回投与後の組織分布及び代謝	ウサギ	歯周組織欠損部投与	科研製薬（株）	M[redacted]0101	4.2.2.3-1
	^{125}I-KCB-1 HPC 製剤単回投与後の組織分布及び代謝	ラット	歯肉内投与	科研製薬（株）	M[redacted]0101	4.2.2.3-5
排泄	^{125}I-KCB-1 HPC 製剤単回投与後の排泄	ラット	歯肉内投与	科研製薬（株）	M[redacted]0108	4.2.2.5-1

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：KCB-1
CTD における記載箇所：4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3

動物種	ラット	ラット	イヌ	
実験施設	[redacted]	科研製薬（株）	科研製薬（株）	
試料	血清	血清	血清	
定量（対象）物質	KCB-1	KCB-1	KCB-1	
定量法	酵素免疫測定法（ELISA 法）	酵素免疫測定法（ELISA 法）	酵素免疫測定法（ELISA 法）	
測定波長（nm）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
対照波長（nm）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
測定試料容量（μL）	200[a)]	200[a)]	100	
定量濃度範囲（pg/mL）	100～4800	100～4800	10～480	
日内再現性				
真度（%）	-6.7 ～ -4.7	0.1 ～ 10.4	-4.7 ～ 9.4	-2.1 ～ 13.7
精度（%）	1.5 ～ 6.1	1.8 ～ 13.0	1.4 ～ 20.2	1.5 ～ 18.4
日間再現性				
真度（%）	-3.9 ～ 2.6	-2.5 ～ 7.7	-3.4 ～ 1.9	-1.9 ～ -0.5
精度（%）	4.3 ～ 9.2	1.5 ～ 8.7	0.6 ～ 10.4	1.1 ～ 13.8
凍結融解安定性	4 回	4 回 [b)]	4 回	
保存安定性	30 日間（-20℃）	62 日間（-80℃）[b)]	61 日間（-80℃） 14 日間（-30℃）	
試験番号	[redacted]	M[redacted]0102	M[redacted]0201	

追記：a) 測定試料は Binding buffer（[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]%[redacted]）で[redacted]vol%血清となるように希釈した。
b) 安定性試料は Binding buffer で希釈し、[redacted]vol%血清として保存した。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 イヌ（歯周組織欠損部投与、歯肉内投与、静脈内投与）

イヌの歯周組織欠損部及び歯肉内に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの血清中濃度
イヌに KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの血清中濃度

被験物質：KCB-1
CTD における記載箇所：4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3

動物種	イヌ		
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3 匹	雄 / 2 匹	雄 / 3 匹
体重	11.24 ～ 12.74 kg	12.06 及び 14.70 kg	9.96 ～ 11.36 kg
給餌	絶食	絶食	摂餌
溶媒/投与形態	HPC 製剤	HPC 製剤	水溶液
投与方法	単回歯周組織欠損部投与	単回歯肉内投与	単回静脈内投与
投与量	1 mg/125 µL /匹	200 µg/200 µL/匹	200 µg/500 µL/kg
試料	血清	血清	血清
定量（対象）物質	KCB-1	KCB-1	KCB-1
定量法	酵素免疫測定法（ELISA 法）	酵素免疫測定法（ELISA 法）	酵素免疫測定法（ELISA 法）
PK パラメータ：			
T_{max}（h）	—[a)]	0.38	—
C_{max}（ng/mL）	0.01 ± 0.01	0.08	326.46 ± 64.92 [b)]
AUC（ng•h/mL）	0.07 ± 0.09	0.40	164.03 ± 2.60
（算出時間-h）	（0−24）	（0−∞）	（0−∞）
$T_{1/2}$（h）	—[a)]	4.27	7.83 ± 0.61 [c)]
血中移行率（%）	0.1 ± 0.1	3.3	100
試験番号	M[redacted]0204	M[redacted]0203	M[redacted]0104

追記：各値は mean ± S.D.を示す。
a) 定量された血清中 KCB-1 濃度が低かったため算出できなかった。
b) C_0 の値
c) $T_{1/2}$（β）の値

2.6.5.3.2 ラット（歯肉内投与、静脈内投与、経口投与）

ラットに KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与又は KCB-1 水溶液を静脈内投与したときの血清中濃度
ラットに KCB-1 HPC 製剤又は KCB-1 水溶液を経口投与したときの血清中濃度

被験物質：KCB-1
CTD における記載箇所：4.2.2.2-4、4.2.2.2-5、4.2.2.2-6

動物種	ラット						
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3 匹			雌 / 3 匹	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹	
給餌	摂餌				摂餌	絶食	
溶媒/投与形態	HPC 製剤				水溶液	水溶液	HPC 製剤
投与方法	単回歯肉内投与				単回静脈内投与	単回経口投与	
投与量	100 µg/100 µL/kg	200 µg/100 µL/kg	400 µg/100 µL/kg	200 µg/100 µL/kg	200 µg/1 mL/kg	2 mg/ 500 µL/匹	
試料	血清				血清	血清	
定量（対象）物質	KCB-1				KCB-1	KCB-1	
定量法	酵素免疫測定法（ELISA 法）				酵素免疫測定法（ELISA 法）	酵素免疫測定法（ELISA 法）	
PK パラメータ：							
T_{max}（h）	0.22 ± 0.24	0.08 ± 0.00	0.14 ± 0.10	0.08 ± 0.00	—	— [a]	— [a]
C_{max}（ng/mL）	2.29 ± 0.92	4.16 ± 0.64	8.84 ± 3.37	6.22 ± 0.77	296.66 ± 41.82 [b]	— [a]	— [a]
AUC（ng•h/mL）	4.49 ± 1.53	10.52 ± 0.97	20.95 ± 3.86	11.96 ± 0.54	105.24 ± 10.59	— [a]	— [a]
（算出時間-h）	（0−∞）	（0−∞）	（0−∞）	（0−∞）	（0−∞）		
$T_{1/2}$（h）	1.64 ± 0.33	3.04 ± 0.92	2.75 ± 0.22	2.92 ± 0.27	1.26 ± 0.07 [c]	— [a]	— [a]
血中移行率（%）	8.5 ± 2.9	10.0 ± 0.9	10.0 ± 1.8	11.4 ± 0.5	100	— [a]	— [a]
試験番号	M[redacted]0106				M[redacted]0105	M[redacted]0102	

追記：各値は mean ± S.D.を示す。
a) すべての時点で定量下限（0.1 ng/mL）未満であったため算出しなかった。
b) C_0 の値
c) $T_{1/2}$（β）の値

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

該当する資料はない。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ウサギ（単回、歯周組織欠損部、組織分布）

ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの組織中放射能濃度及び分布率

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0101、M[redacted]0106
CTD における記載箇所：4.2.2.3-1、4.2.2.3-2

動物種	ウサギ					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹					
給餌	摂餌					
溶媒/投与形態	HPC 製剤					
投与方法	単回歯周組織欠損部投与					
投与量	30 μg/10 μL/site					
放射性核種	^{125}I					
比放射能	約[redacted] kcpm/μg （投与後 30 分、6 時間、24 時間、3 日、7 日）、約[redacted] kcpm/μg （投与後 21 日）					
定量法	γ－カウンター					
時点	投与後 30 分、6 時間、24 時間、3 日、7 日、21 日					
	組織中放射能濃度 （ng KCB-1 当量/g 組織）					
時点	30 分	6 時間	24 時間	3 日	7 日	21 日
組織 / 器官						
血液	0.14 ± 0.00	0.84 ± 0.64	1.47 ± 0.08	1.86 ± 0.70	1.13 ± 0.13	0.16 ± 0.04
血清	0.15 ± 0.02	0.98 ± 0.68	1.90 ± 0.18	2.80 ± 1.21	1.75 ± 0.20	0.26 ± 0.06
肝臓	0.10 ± 0.05	1.28 ± 0.40	1.51 ± 0.36	1.69 ± 0.64	1.00 ± 0.07	0.19 ± 0.03
	（0.0 ± 0.1）	（0.4 ± 0.2）	（0.5 ± 0.2）	（0.6 ± 0.2）	（0.3 ± 0.1）	（0.0 ± 0.1）
腎臓	0.21 ± 0.05	4.24 ± 0.57	5.64 ± 0.53	5.40 ± 2.76	2.18 ± 0.52	0.40 ± 0.10
	（0.0 ± 0.0）	（0.3 ± 0.1）	（0.3 ± 0.1）	（0.3 ± 0.1）	（0.1 ± 0.1）	（0.0 ± 0.0）
肺	0.16 ± 0.04	1.84 ± 0.59	2.01 ± 0.79	1.67 ± 0.48	1.03 ± 0.07	0.18 ± 0.05
	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.1）	（0.1 ± 0.1）	（0.1 ± 0.1）	（0.0 ± 0.0）	（0.0 ± 0.0）

追記：各値は mean ± S.D.を示す。
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）
投与後 30 分、6 時間、24 時間、3 日及び 7 日の結果は試験番号 M[redacted]0101、投与後 21 日の結果は試験番号 M[redacted]0106 の試験にて得られた結果である。

2.6.5.5.1 ウサギ（単回、歯周組織欠損部、組織分布、続き）

ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの組織中放射能濃度及び分布率

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0101、M[redacted]0106
CTD における記載箇所：4.2.2.3-1、4.2.2.3-2

	組織中放射能濃度　（ng KCB-1 当量/g 組織）					
時点	30 分	6 時間	24 時間	3 日	7 日	21 日
組織 / 器官						
副腎	0.08 ± 0.14	1.11 ± 0.46	0.97 ± 0.17	1.09 ± 0.41	0.74 ± 0.08	0.10 ± 0.17
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
脾臓	0.23 ± 0.17	3.95 ± 2.21	3.15 ± 0.44	1.24 ± 0.24	0.73 ± 0.36	0.12 ± 0.03
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
甲状腺	56.30 ± 10.83	1458.56 ± 1566.33	6492.41 ± 2162.07	14391.64 ± 8776.98	8857.80 ± 5365.93	2482.97 ± 1233.22
	(0.0 ± 0.1)	(1.4 ± 1.6)	(5.8 ± 1.8)	(12.5 ± 5.5)	(7.6 ± 5.6)	(2.1 ± 1.0)
胃	0.03 ± 0.03	1.63 ± 1.64	1.10 ± 0.10	1.58 ± 0.85	0.64 ± 0.04	0.07 ± 0.02
	(0.0 ± 0.0)	(0.5 ± 0.4)	(0.4 ± 0.1)	(0.6 ± 0.2)	(0.3 ± 0.1)	(0.0 ± 0.0)
食道	0.15 ± 0.15	1.60 ± 0.34	1.18 ± 0.14	5.61 ± 5.23	0.68 ± 0.17	0.22 ± 0.15
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.1)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
口腔	8.58 ± 2.27	16.49 ± 19.28	2.19 ± 0.99	3.46 ± 3.16	1.00 ± 0.35	0.07 ± 0.02
	(0.3 ± 0.1)	(0.6 ± 0.7)	(0.1 ± 0.1)	(0.1 ± 0.1)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
投与部位 [a)]	(97.7 ± 3.7)	(83.1 ± 5.9)	(73.4 ± 3.4)	(44.3 ± 7.6)	(21.2 ± 5.2)	(0.2 ± 0.1)

追記：各値は mean ± S.D.を示す。
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）
投与後 30 分、6 時間、24 時間、3 日及び 7 日の結果は試験番号 M[redacted]0101、投与後 21 日の結果は試験番号 M[redacted]0106 の試験にて得られた結果である。
a) 投与量に対する分布率の結果のみ記載

2.6.5.5.2 ラット（単回、歯周組織欠損部、投与部位ミクロオートラジオグラフィー）

ラットの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位ミクロオートラジオグラフィー

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0103
CTD における記載箇所：4.2.2.3-3

動物種	ラット
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 2 匹
給餌	摂餌
溶媒/投与形態	HPC 製剤
投与方法	単回歯周組織欠損部投与
投与量	30 μg/10 μL/site
放射性核種	^{125}I
比放射能	約[redacted]kcpm/μg
時点	投与後 15 分、6 時間、24 時間、3 日、7 日、14 日
結果	投与後 15 分及び 6 時間においては、歯根膜で放射能分布が強く、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織の欠損部表面にも放射能の分布が認められた。投与後 24 時間には炎症性細胞の浸潤が顕著になり、放射能は炎症性細胞の浸潤部位に凝集塊状に認められた。歯根膜及び歯肉結合織に分布した放射能は、投与後 3 日にはほぼ消失した。歯槽骨及び象牙質に分布する放射能は、僅かながらも投与後 14 日まで認められた。

2.6.5.5.3 ラット（単回、歯周組織欠損部、投与部位免疫染色）

ラットの歯周組織欠損部に KCB-1 HPC 製剤を投与したときの抗ヒト bFGF 抗体を用いた投与部位免疫染色

被験物質：KCB-1
試験番号：M[redacted]0103
CTD における記載箇所：4.2.2.3-4

動物種	ラット
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 2 匹
給餌	摂餌
溶媒/投与形態	HPC 製剤
投与方法	単回歯周組織欠損部投与
投与量	30 μg/10 μL/site
時点	投与後 6 時間、24 時間、3 日、7 日、14 日
結果	投与後 6 時間及び 24 時間において、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織等の歯周組織欠損部の各組織で抗ヒト bFGF 抗体陽性反応が認められた。投与後 3 日には歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織の陽性反応は認められたが、歯根膜の陽性反応は消失した。投与後 7 日では歯槽骨にのみ陽性反応が認められたが、投与後 14 日にはその陽性反応は消失した。

2.6.5.5.4 ラット（単回、歯肉内、組織分布）

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの組織中放射能濃度及び分布率

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0101
CTD における記載箇所：4.2.2.3-5

動物種	ラット				
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹				
給餌	摂餌				
溶媒/投与形態	HPC 製剤				
投与方法	単回歯肉内投与				
投与量	200 µg/100 µL/kg				
放射性核種	^{125}I				
比放射能	約[redacted]kcpm/µg				
定量法	γーカウンター				
時点	投与後 15 分、6 時間、24 時間、3 日、7 日				
	組織中放射能濃度　（ng KCB-1 当量/g 組織）				
時点	15 分	6 時間	24 時間	3 日	7 日
組織 / 器官					
血液	7 ± 3	42 ± 14	40 ± 3	19 ± 2	6 ± 1
血清	9 ± 4	48 ± 15	51 ± 3	27 ± 2	9 ± 1
脳	1 ± 1	5 ± 2	3 ± 1	3 ± 1	1 ± 0
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
肝臓	43 ± 23	409 ± 102	193 ± 82	37 ± 8	7 ± 1
	(1.0 ± 0.6)	(9.4 ± 2.1)	(4.8 ± 2.1)	(1.0 ± 0.2)	(0.2 ± 0.0)
腎臓	32 ± 15	249 ± 42	112 ± 19	39 ± 4	11 ± 1
	(0.1 ± 0.1)	(1.0 ± 0.2)	(0.5 ± 0.1)	(0.2 ± 0.0)	(0.1 ± 0.1)
肺	8 ± 2	39 ± 8	29 ± 3	12 ± 1	4 ± 1
	(0.0 ± 0.0)	(0.1 ± 0.0)	(0.1 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
心臓	5 ± 2	22 ± 4	14 ± 1	7 ± 1	2 ± 0
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
脾臓	33 ± 18	178 ± 31	59 ± 25	12 ± 2	3 ± 1
	(0.0 ± 0.1)	(0.2 ± 0.0)	(0.1 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
膵臓	2 ± 1	34 ± 12	21 ± 3	8 ± 1	2 ± 0
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.1)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
副腎	99 ± 54	455 ± 172	112 ± 13	17 ± 2	5 ± 1
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.1)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
脳下垂体	9 ± 1	79 ± 16	73 ± 20	43 ± 9	15 ± 2
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
精巣	0 ± 1	16 ± 6	16 ± 0	6 ± 1	2 ± 0
	(0.0 ± 0.0)	(0.1 ± 0.1)	(0.1 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
前立腺	1 ± 1	28 ± 10	19 ± 1	6 ± 1	2 ± 1
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)
眼球	1 ± 1	23 ± 5	17 ± 1	6 ± 0	2 ± 0
	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)	(0.0 ± 0.0)

追記：各値は mean ± S.D.を示す。
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）

2.6.5.5.4 ラット（単回、歯肉内、組織分布、続き）

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの組織中放射能濃度及び分布率

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0101
CTD における記載箇所：4.2.2.3-5

	組織中放射能濃度　（ng KCB-1 当量/g 組織）				
時点	15 分	6 時間	24 時間	3 日	7 日
組織 / 器官					
ハーダー腺	1 ± 1 （0.0 ± 0.0）	24 ± 8 （0.0 ± 0.0）	18 ± 3 （0.0 ± 0.0）	8 ± 1 （0.0 ± 0.0）	3 ± 0 （0.0 ± 0.0）
頸部リンパ節	2432 ± 3620	3157 ± 2574	2750 ± 3002	324 ± 140	273 ± 222
胸腺	2 ± 2 （0.0 ± 0.0）	17 ± 5 （0.0 ± 0.0）	14 ± 3 （0.0 ± 0.0）	4 ± 0 （0.0 ± 0.0）	1 ± 0 （0.0 ± 0.0）
顎下腺	74 ± 122 （0.1 ± 0.1）	794 ± 672 （0.8 ± 0.7）	719 ± 978 （0.7 ± 1.0）	12 ± 4 （0.0 ± 0.0）	20 ± 27 （0.0 ± 0.1）
骨髄	9 ±3	83 ± 12	44 ± 14	13 ± 3	4 ± 1
筋肉	1 ± 1	14 ± 3	8 ±1	3 ± 0	1 ± 0
白色脂肪	2 ± 1	5 ± 2	6 ± 1	3 ± 1	1 ± 0
動脈	4 ± 1	69 ± 90	26 ± 15	13 ± 4	4 ± 1
腹部リンパ節	3 ± 1	27 ± 8	24 ± 2	11 ± 1	3 ± 0
皮膚	2 ± 1	56 ± 9	67 ± 30	53 ± 34	24 ± 8
甲状腺	123 ± 29 （0.0 ± 0.0）	37295 ± 20203 （1.2 ± 0.8）	247436 ± 71638 （8.6 ± 0.7）	205953 ± 22365 （7.6 ± 1.2）	129813 ± 34068 （5.0 ± 1.1）
胃	5 ± 2 （0.0 ± 0.1）	258 ± 232 （1.8 ± 0.7）	216 ± 80 （1.1 ± 0.4）	31 ± 13 （0.4 ± 0.1）	5 ± 2 （0.1 ± 0.0）
小腸	2 ± 1 （0.0 ± 0.0）	61 ± 18 （1.1 ± 0.4）	48 ± 3 （1.0 ± 0.2）	22 ± 7 （0.5 ± 0.2）	5 ± 1 （0.1 ± 0.0）
大腸	1 ± 1 （0.0 ± 0.0）	15 ± 6 （0.2 ± 0.1）	31 ± 5 （0.6 ± 0.1）	21 ± 7 （0.4 ± 0.1）	9 ± 2 （0.2 ± 0.1）
投与部位 [a)]	（88.3 ± 10.2）	（72.1 ± 7.0）	（45.2 ± 6.3）	（16.9 ± 2.7）	（7.7 ± 1.8）

追記：各値は mean ± S.D.を示す。
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）
a) 投与量に対する分布率の結果のみ記載

2.6.5.5.5 ラット（単回、歯肉内、全身オートラジオグラフィー）

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの全身オートラジオグラフィー

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.2.3-6

動物種	ラット
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 1 匹
給餌	摂餌
溶媒/投与形態	HPC 製剤
投与方法	単回歯肉内投与
投与量	200 µg/100 µL/kg
放射性核種	^{125}I
比放射能	[redacted] kdpm/µg
時点	投与後 15 分、6 時間、24 時間、7 日
結果	すべての時点の投与部位及び投与後 6 時間、24 時間及び 7 日の甲状腺で他の部位と比較して非常に高いレベルの放射能が検出された。それ以外の組織では肝臓、腎臓、副腎及び皮膚の放射能レベルが他の組織に比べて高かった。肝臓、腎臓及び副腎の放射能は投与後 6 時間に最も高いレベルに達した後、経時的に低下し、投与後 7 日ではその他の組織と同程度の低いレベルとなった。一方、皮膚の放射能は投与後 15 分では検出されなかったが、投与後 6 及び 24 時間に最も高いレベルに達し、投与後 7 日においてそのレベルは低下したが他の組織に比べて高いレベルであった。なお、甲状腺に検出された高いレベルの放射能は遊離した[^{125}I]に起因すると考えられた。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合
該当する資料はない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験
該当する資料はない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験
該当する資料はない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9.1 ウサギ（単回、歯周組織欠損部、投与部位代謝）

ウサギの歯周組織欠損部に ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を投与したときの投与部位軟組織における KCB-1 代謝物

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0101
CTD における記載箇所：4.2.2.3-1

動物種	ウサギ					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹 [a)]　0 時間のみ 1 匹					
給餌	摂餌					
溶媒/投与形態	HPC 製剤					
投与方法	単回歯周組織欠損部投与					
投与量	30 µg/10 µL/site					
放射性核種	^{125}I					
比放射能	約 [redacted] kcpm/µg					
解析法	イメージングアナライザー					
試料	投与部位軟組織					
時点	投与部位残存率 [b)]（%）	投与部位軟組織中の分布率　（%）				
		200 kDa 以上	B-1（未変化体）	B-2	B-3	B-4
投与後 0 時間 [c)]	—	10.0	78.4	0.0	0.0	0.0
投与後 30 分	97.7 ± 3.7	5.7	66.7	0.0	0.0	0.0
投与後 6 時間	83.1 ± 5.9	7.3	57.2	0.0	0.0	0.0
投与後 24 時間	73.4 ± 3.4	15.9	33.7	4.2	1.3	0.9
投与後 3 日	44.3 ± 7.6	9.1	15.8	1.0	0.4	0.4
投与後 7 日	21.2 ± 5.2	5.1	6.9	0.0	0.0	0.0

追記：a) 各試料は 3 個体をプールした後に分析した。
b) 2.6.5.5.1 項の組織内分布に記載された結果、各値は mean ± S.D.を示す。
c) 投与後 0 時間は n = 1 で投与部位軟組織のホモジネート試料に ^{125}I-KCB-1 を添加したときの結果

2.6.5.9.2 ラット（単回、歯肉内、投与部位代謝）

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの投与部位における KCB-1 代謝物

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0101
CTD における記載箇所：4.2.2.3-5

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時点 3 匹 a)					
給餌	摂餌					
溶媒/投与形態	HPC 製剤					
投与方法	単回歯肉内投与					
投与量	200 µg/100 µL/kg					
放射性核種	^{125}I					
比放射能	約 [redacted] kcpm/µg					
解析法	イメージングアナライザー					
試料	投与部位					
時点	投与部位残存率 b)（%）	投与部位中の分布率 (%)				
		200 kDa 以上	B-1（未変化体）	B-2	B-3	B-4
投与後 0 時間 c)	—	0.8	88.4	0.0	0.0	0.0
投与後 15 分	88.3 ± 10.2	1.5	58.6	0.0	0.0	0.0
投与後 6 時間	72.1 ± 7.0	2.8	32.3	10.4	1.1	1.1
投与後 24 時間	45.2 ± 6.3	0.7	11.6	9.8	3.8	4.0
投与後 3 日	16.9 ± 2.7	0.4	2.6	4.6	2.3	2.5
投与後 7 日	7.7 ± 1.8	0.1	1.0	2.6	1.3	1.6

追記：a) 各試料は 3 個体をプールした後に分析した。
b) 2.6.5.5.4 項の組織内分布に記載された結果、各値は mean ± S.D.を示す。
c) 投与後 0 時間は投与部位軟組織のホモジネート試料に ^{125}I-KCB-1 を添加したときの結果

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

該当する資料はない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する資料はない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する資料はない。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

尿・糞中排泄（単回、ラット、歯肉内）

ラットに ^{125}I-KCB-1 HPC 製剤を歯肉内投与したときの尿糞中排泄

被験物質：^{125}I-KCB-1
試験番号：M[redacted]0108
CTD における記載箇所：4.2.2.5-1

動物種		ラット		
性別（雄/雌） / 動物数		雄 / 3 匹		
給餌		摂餌		
溶媒/投与形態		HPC 製剤		
投与方法		単回歯肉内投与		
投与量		200 μg/100 μL/kg		
放射性核種		^{125}I		
比放射能		約[redacted] kcpm/μg		
定量法		γーカウンター		
累積排泄率		投与量に対する割合（%）		
排泄経路		尿	糞	合計
時点	0-1 日	44.8 ± 2.8	0.9 ± 0.6	45.8 ± 2.8
	0-2 日	63.5 ± 2.9	2.3 ± 0.6	65.8 ± 3.2
	0-3 日	70.0 ± 2.4	3.5 ± 0.7	73.5 ± 3.0
	0-4 日	73.6 ± 2.3	4.4 ± 0.7	78.0 ± 3.0
	0-5 日	76.0 ± 2.4	5.2 ± 0.9	81.3 ± 3.3
	0-6 日	77.5 ± 2.4	5.7 ± 1.0	83.3 ± 3.4
	0-7 日	78.8 ± 2.1	6.1 ± 1.0	85.0 ± 3.1

追記：各値は mean ± S.D.を示す。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する資料はない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する資料はない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する資料はない。