# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

2.6.4

## 薬物動態試験の概要文

久光製薬株式会社

目　次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 ..... 6
2.6.4.1　まとめ ..... 6
2.6.4.1.1　薬物動態試験の概略 ..... 6
2.6.4.1.2　吸収 ..... 7
2.6.4.1.3　分布 ..... 8
2.6.4.1.4　代謝 ..... 8
2.6.4.1.5　排泄 ..... 8
2.6.4.1.6　薬物動態学的薬物相互作用 ..... 9
2.6.4.2　分析法 ..... 10
2.6.4.2.1　標識化合物 ..... 10
2.6.4.2.2　非標識化合物 ..... 10
2.6.4.3　吸収 ..... 12
2.6.4.3.1　単回投与後の吸収 ..... 12
2.6.4.3.2　反復投与後の吸収 ..... 16
2.6.4.4　分布 ..... 20
2.6.4.4.1　組織分布試験 ..... 20
2.6.4.4.2　蛋白結合 ..... 23
2.6.4.4.3　血球中への移行 ..... 24
2.6.4.4.4　胎盤通過 ..... 24
2.6.4.5　代謝 ..... 25
2.6.4.5.1　推定代謝経路 ..... 25
2.6.4.5.2　*In vivo* 代謝 ..... 26
2.6.4.5.3　*In vitro* 代謝 ..... 27
2.6.4.5.4　酵素誘導 ..... 29
2.6.4.6　排泄 ..... 30
2.6.4.6.1　尿糞中排泄 ..... 30
2.6.4.6.2　胆汁排泄及び腸肝循環 ..... 31
2.6.4.6.3　乳汁排泄 ..... 32
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 ..... 33
2.6.4.7.1　代謝酵素を介した薬物相互作用 ..... 33
2.6.4.7.2　トランスポーターを介した薬物相互作用 ..... 33
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 ..... 34
2.6.4.9　考察及び結論 ..... 35
2.6.4.10　図表 ..... 39
2.6.4.11　参考文献 ..... 39

略号一覧

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| HP-3060 | エメダスチンフマル酸塩を 1cm$^2$ あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm$^2$）するテープ剤（総称）<br>申請製剤：<br>1 枚（8cm$^2$）中にエメダスチンフマル酸塩を 4mg 含有<br>1 枚（16cm$^2$）中にエメダスチンフマル酸塩を 8mg 含有 |
| [$^{14}$C]エメダスチン | $^{14}$C 標識体エメダスチン |
| [$^{14}$C]HP-3060 | $^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩を 1cm$^2$ あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm$^2$）するテープ剤 |
| m3 | エメダスチン代謝物：6-水酸化体のグルクロン酸抱合体 |
| m5 | エメダスチン代謝物：5-水酸化体のグルクロン酸抱合体 |
| m8 | エメダスチン代謝物：脱エチル体 |
| m9 | エメダスチン代謝物：水酸化体の *N*-オキシド体 |
| m10 | エメダスチン代謝物：6-水酸化体 |
| m11 | エメダスチン代謝物：5-水酸化体 |
| m15 | エメダスチン代謝物：*N*-脱メチル体 |
| m16 | エメダスチン代謝物：*N*-オキシド体 |

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| $AUC_{0\text{-}t}$ | 0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 0～∞までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $\%AUC_{extrap}$ | $AUC_{0\text{-}\infty}$の推定部分の割合 |
| α1-AG | α1-acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白 |
| BA | bioavailability：生物学的利用率 |
| BCRP | breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質 |
| [$^{14}$C] | Carbon 14：C の放射性同位体 |
| Caco-2 細胞 | ヒト大腸癌由来細胞 |
| CL | トータルクリアランス |
| CL/F | 静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス |
| $C_{max}$ | 単回又は反復投与時における最高血中濃度 |
| CYP | cytochrome P450：チトクローム P450 |
| DI | direct inhibition：直接的阻害 |
| ESI | electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化 |
| FMO | flavin-containing monooxygenase：フラビン含有モノオキシゲナーゼ |
| [$^{3}$H] | Tritium：三重水素 |

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| HEK293 細胞 | human embryonic kidney cell：胎児腎細胞由来、アデノウイルス 5 型による形質転換株 |
| HepG2 細胞 | human hepatocellular carcinoma cells：ヒト肝癌由来細胞株 |
| HPLC | high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー |
| HPLC/RID | high performance liquid chromatography/radio isotope detector：高速液体クロマトグラフィー/放射能検出法 |
| HPLC/UV | high performance liquid chromatography/ultraviolet absorbance detector：高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光度検出法 |
| HSA | human serum albumin：ヒト血清アルブミン |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration：50%阻害濃度 |
| LC/MS/MS | liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 |
| LSC | liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター法 |
| MATE | multidrug and toxic compound extrusion protein：多剤・毒性化合物排出蛋白質 |
| MDCK 細胞 | Madin-Darby canine kidney cell：イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株 |
| MDR | multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連蛋白質 |
| MRM | multiple reaction monitoring：多重反応モニタリング |
| N.A. | not applicable：該当せず |
| NADPH | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 |
| N.C. | not calculated：算出せず |
| N.T. | not tested：実施せず |
| OAT | organic anion transporter：有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | organic cation transpoter：有機カチオントランスポーター |
| $P_{app}$ | apparent permeability coefficient：膜透過係数 |
| PK | pharmacokinetics：薬物動態 |
| SLC | solute carrier：溶質輸送体 |
| $t_{1/2}$ | log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（$\lambda_z$）から算出した消失半減期 |
| TDI | time-dependent inhibition：時間依存的阻害 |
| TK | toxicokinetics：トキシコキネティクス |
| TLC-ARG | thin-layer chromatography - autoradiography：薄層クロマトグラフィー/オートラジオグラフィー法 |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |
| TP | transporter：トランスポーター |

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| UDP | uridine diphosphate：ウリジン二リン酸 |
| UDPGA | UDP-glucuronic acid：UDP-グルクロン酸 |
| UGT | UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素 |
| UV | ultraviolet：紫外線 |
| $V_d$ | 分布容積 |
| $V_d/F$ | 静脈内投与以外の投与経路における見かけの分布容積 |

用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 03 試験 | 季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-03） |

## 2.6.4　薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1　まとめ

#### 2.6.4.1.1　薬物動態試験の概略

エメダスチンの非臨床薬物動態試験は、安全性評価に用いたマウス、ラット及びイヌについて検討した。投与経路は臨床投与経路である経皮投与を主として、吸収、分布及び排泄試験の成績及び公表文献から評価した。代謝はエメダスチンフマル酸塩を用いて、肝細胞、肝及び皮膚ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験及び公表文献から評価した。また、HP-3060 の用法は 1 日 1 回としているため、投与時間は 24 時間貼付とした。

投与はエメダスチンフマル酸塩として個体（mg/body）又は体重あたり（mg/kg）で行った。また、個体あたりの投与は実測の体重から算出した平均投与量（mg/kg）を表 2.6.4.1-1 に示した。

表 2.6.4.1-1　薬物動態試験における個体及び体重あたりの平均投与量（続く）

| 試験の種類 | | 動物種 | 投与経路・投与期間 | 投与量 |
|---|---|---|---|---|
| 吸収 | PK 試験 | 雄<br>ラット | 経皮・単回<br>経口・2 回/day | 0.5mg/1cm$^2$/body（1.6mg/kg）<br>1.5mg/3cm$^2$/body（4.6mg/kg）<br>44mg/kg/day（22mg/kg × 2/day） |
| | | 雌雄<br>ラット | 静注・単回 | 1mg/kg |
| | | 雌雄<br>ラット | 経皮・単回 | 雄：2mg/4cm$^2$/body（13.7mg/kg）<br>雌：2mg/4cm$^2$/body（16.1mg/kg） |
| | | 雄<br>イヌ | 経皮・単回<br>静注・単回 | 経皮群：1mg/kg（9mg/18cm$^2$/body）<br>静注群：1mg/kg（エメダスチンとして） |
| | TK 試験 | 雌<br>マウス | 経皮（塗布）・4 週間 | 雌：2.5、5、10w/w%<br>（69～96、137～194、278～378mg/kg/day） |
| | | 雌<br>マウス | 経皮（塗布）・19 週間 | 雌：2.5、5、10w/w%<br>（68～82、138～163、263～337mg/kg/day） |
| | | 雌雄<br>ラット | 経皮・4 週間 | 雌雄：4.5mg/kg/day（9cm$^2$/kg/day）<br>9mg/kg/day（18cm$^2$/kg/day）<br>18mg/kg/day（36cm$^2$/kg/day） |
| | | 雌雄<br>イヌ | 経皮・4 週間 | 雌雄：1mg/kg/day（2cm$^2$/kg/day）<br>3mg/kg/day（6cm$^2$/kg/day）<br>9mg/kg/day（18cm$^2$/kg/day） |
| 分布 | 組織分布<br>蛋白結合<br>血球移行 | 雌雄<br>ラット | 経皮・単回及び 7 日間 | 単回<br>雄：2mg/4cm$^2$/body（13.7mg/kg）<br>雌：2mg/4cm$^2$/body（16.1mg/kg）<br>反復<br>雄：0.5mg/1cm$^2$/body/day（2.5mg/kg/day） |
| 代謝 | *In vitro* 代謝 | ラット<br>イヌ<br>ミニブタ<br>ヒト | 肝細胞 | 5μmol/L [a)] |
| | | ヒト | 肝・皮膚ミクロソーム | 5μmol/L [a)] |
| | *In vitro* 代謝<br>UGT 分子種 | ヒト | 発現系ミクロソーム | 50μmol/L [a)] |

表 2.6.4.1-1　薬物動態試験における個体及び体重あたりの平均投与量（続き）

| 試験の種類 | | 動物種 | 投与経路・投与期間 | 投与量 |
|---|---|---|---|---|
| 排泄 | 尿、糞 | 雌雄ラット | 経皮・単回 | 雄：2mg/4cm$^2$/body（13.7mg/kg）<br>雌：2mg/4cm$^2$/body（16.1mg/kg） |
| 薬物相互作用 | *In vitro* 代謝酵素阻害 | ヒト | 肝ミクロソーム | 0.001、0.01、0.1、1μmol/L [a)] |
| | *In vitro* TP 基質 | ヒト | 発現系細胞 | MDR1、BCRP：2、6μmol/L [a)]<br>OATP1B1、1B3、OCT1：0.3、1μmol/L [a)] |
| | *In vitro* TP 阻害 | ヒト | 発現系細胞 | 1.5、5、15、50、200nmol/L [a)] |

a：基質濃度

### 2.6.4.1.2　吸収

HP-3060 を雄性ラットに 0.5 又は 1.5mg/body の用量で単回経皮投与したとき、投与後 1 から 4 時間にかけて血漿中にエメダスチンが検出され、それぞれの投与群で投与後 8.4 及び 12 時間に最高血漿中濃度（$C_{max}$）に達した。製剤貼付中においてエメダスチンの血漿中濃度は維持されたが剥離後は速やかに減少し、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ 45.1 及び 92.9ng･hr/mL であった。

[$^{14}$C]HP-3060 を雌雄ラットに 2mg/body の用量で単回経皮投与したとき、雌雄ともに投与後 12 時間までに血液中放射能濃度は $C_{max}$ に達した。製剤貼付中において血液中放射能濃度は維持されたが剥離後は速やかに減少し、$AUC_{0-\infty}$は雌雄ラットでそれぞれ 1290 及び 1500ng eq.･hr/mL であった。回収放射能（投与後 24 時間に剥離回収した[$^{14}$C]HP-3060 の残存放射能及び拭き取り脱脂綿の放射能）より算出した吸収率は、雌雄ラットでそれぞれ 40.99 及び 48.90%であった。

HP-3060 を雌雄ラットに 4.5、9、18mg/kg/day の用量で 4 週間反復経皮投与したとき、雌雄ともに初回投与日において線形性は認められなかったが、最終投与日の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ はほぼ用量に比例して増加した。

HP-3060 を雄性イヌ（健常皮膚）に 1mg/kg の用量で単回経皮投与したとき、投与後 2 から 6 時間にかけて血漿中にエメダスチンが検出され、$C_{max}$、$t_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 2.77ng/mL、21 時間及び 55.1ng･hr/mL であった。一方、損傷皮膚の雄性イヌに同用量で単回経皮投与したとき、血漿中にエメダスチンは投与後 1 時間から検出され、健常皮膚投与群に比べ速やかに上昇した。$C_{max}$、$t_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 8.41ng/mL、4 時間及び 124ng･hr/mL であった。健常皮膚投与群に比べ $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 3.04 及び 2.25 倍の高値を示し、エメダスチンの皮膚からの吸収には角層がバリアー機能として影響すると考えられた。

HP-3060 を雌雄イヌに 1、3 及び 9mg/kg/day の用量で 4 週間反復経皮投与したとき、$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は雌雄ともに用量に依存して増加し、血漿中のエメダスチン濃度は投与 13 日目までに定常状態に達したと考えられた。

ラット及びイヌのエメダスチンの吸収に性差は認められなかった。

### 2.6.4.1.3　分布

[$^{14}$C]HP-3060 を雌雄ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は、雌雄ともに血漿を含むほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 8 時間において、放射能濃度は肝臓や腎臓で高く、次いで投与部位皮膚、下垂体、鼻粘膜、皮膚の順で高く、標的組織である鼻粘膜への移行も認められた。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は血漿より低かった。投与後 168 時間において、最高組織中放射能濃度と比較したとき、最も高い放射能濃度が認められた投与部位皮膚は 0.29 倍以下、その他の組織は 0.03 倍以下に減少又は放射能は検出されなかった。

また、雄性ラットに反復経皮投与したとき、投与後 24 時間の血漿中及び組織中放射能濃度は投与 7 回目までにほぼ定常状態に達した。いずれの投与回においても組織中放射能濃度は投与部位皮膚で最も高い値を示した。

[$^{14}$C]エメダスチンのラット及びイヌの *in vitro* 血漿蛋白結合率はそれぞれ 38.6～39.3 及び 39.7%と報告されている [1, 2]。*In vivo* における雌雄ラットの血球移行率は、それぞれ 5.7～32.1 及び 9.6～48.7%であった。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を妊娠 19 日目のラットに単回経口投与したとき、胎児では投与後 2 時間に最高組織中放射能濃度が認められ、血液に対して肝臓と腸管は高い放射能濃度を示したが、脳では低い値を示した。胎児の放射能は投与後 48 時間で投与量の 0.1%以下まで低下したことが報告されている [3]。

### 2.6.4.1.4　代謝

エメダスチンのヒト及び動物での代謝経路は、(1) 芳香環の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合化、(2) 1,4-ジアゼピン環の *N*-酸化及び *N*-脱メチル化、(3) 1,4-ジアゼピン環 α 炭素の酸化、(4) *N*-エトキシエチル側鎖の *O*-脱エチル化と推定されている [4-8]。

ラットにおける主代謝物は 5-水酸化体の抱合体及び 6-水酸化体の抱合体、イヌの主代謝物は *N*-オキシド体、6-水酸化体及びその抱合体であった。また、ラットにおける *N*-オキシド体及びイヌにおける 5-水酸化体の生成はともに微量であった。ヒトは 6-水酸化体及びその抱合体、5-水酸化体及びその抱合体であり、代謝物の質的な違いは認められないが、量的な種差があることが報告されている [4-8]。

ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの肝細胞を用いてエメダスチンの代謝を確認したところ、種間で代謝物の種類に大きな差はなく、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。ヒト肝及び皮膚ミクロソームにおける代謝を確認したところ、肝ミクロソームではエメダスチンの残存率は 54.3%であり 9 種の代謝物ピークが認められた。一方、皮膚ミクロソームではエメダスチンの残存率は 100.0%であり代謝物ピークは認められず、エメダスチンは皮膚ではほとんど代謝を受けないものと考えられた。

エメダスチンの代謝に関与するヒト CYP 分子種は CYP1A2、2E1 及び 3A4 であることが報告されている [9]。

### 2.6.4.1.5　排泄

[$^{14}$C]HP-3060 を雌雄ラットに単回経皮投与したとき、雄における尿及び糞中への放射能の排泄

は、投与後 48 時間までにほぼ完了し、投与後 168 時間までの尿及び糞中には、それぞれ投与放射能の 23.57 及び 24.29%が排泄された。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び投与後 24 時間に剥離回収した製剤中の放射能は、投与放射能に対しそれぞれ 1.29 及び 42.76%であり、総放射能回収率は 99.51%であった。雌性ラットにおいても同様で、投与後 168 時間までの尿及び糞中の排泄率は、それぞれ 22.91 及び 19.50%であった。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び投与後 24 時間の製剤中の放射能量は、投与放射能のそれぞれ 1.01 及び 49.32%、総放射能回収率は 102.38%であり、尿及び糞中への放射能排泄率に明らかな性差は認められなかった。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を胆管カニューレ処置したラットに単回経口投与したとき、胆汁中への放射能累積排泄率は、投与後 24 時間までに投与量の 88.5%を示し、尿中への放射能の排泄率は 10.9%であった。また、[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を経口投与したラットから採取した胆汁を胆管カニューレ処置した他のラットの十二指腸に投与したところ、投与後 24 時間までに投与した放射能量の 72.5%が胆汁及び尿中に排泄された。これらの結果から、ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能のほとんどが腸から再吸収されている可能性が示唆されている [1)]。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を分娩後 11 日目の授乳ラットに経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間においてピークに達し、その後半減期約 16 時間で減少しており、エメダスチンは乳汁中に移行することが示唆されている [3)]。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を雄性イヌに経口又は静脈内投与したとき、経口投与後 96 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 67 及び 29%が、静脈内投与時では 71 及び 27%が排泄された。両投与経路で、尿及び糞中排泄量に顕著な差は認められなかった。イヌにおける主排泄経路は尿中排泄であるが、経口投与、静脈内投与ともに糞中に約 30%の放射能が排泄されていることから、イヌにおける糞中排泄もラットと同様に胆汁を介してなされている可能性が示唆されている [5)]。

### 2.6.4.1.6　薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）、UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）及び FMO 分子種（FMO3）の代表的な基質の代謝に対するエメダスチンフマル酸塩の阻害作用を検討した結果、いずれの代謝酵素においてもエメダスチンの明らかな阻害作用は認められず、代謝酵素における $IC_{50}$ はいずれも 1μmol/L 以上であった。また、時間依存的阻害（TDI）を検討した結果、阻害作用は認められず、$IC_{50}$ はいずれのヒト CYP 分子種においても 1μmol/L 以上であった。

エメダスチンフマル酸塩が各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）の基質となるか確認したところ、MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 においては基質とならず、OCT1 においては基質となるもののその寄与は低いと推察された。また、各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3）の典型基質に対するエメダスチンフマル酸塩の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターにおいても明らかな阻害作用は認められず、各トランスポーターにおける $IC_{50}$ はいずれも 200nmol/L 以上であった。

### 2.6.4.2　分析法

#### 2.6.4.2.1　標識化合物

(1) 被験物質

放射性標識化合物は[redacted]で合成された[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を試験に用いた。化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に示し、合成時の比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4.2-1 に示した。標識化合物を含有したテープ剤（[$^{14}$C]HP-3060）は[redacted]にて久光製薬株式会社担当者が調製した。なお、適時、放射化学的純度を測定し、96.4%以上であることを確認した。

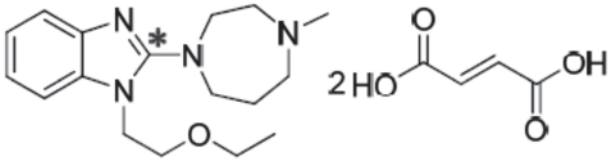



図 2.6.4.2-1　[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩の化学構造及び標識位置（*）

表 2.6.4.2-1　[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩の合成時の
比放射能及び放射化学的純度（HPLC 法）

| ロット番号 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|---|---|---|
| [redacted] | 56.4mCi/mmol<br>（3.89MBq/mg） | 99.4% |
| [redacted] | 56.7mCi/mmol<br>（3.92MBq/mg） | 99.5% |

(2) 放射能測定法

標識被験物質の純度検定には高速液体クロマトグラフィー/放射能検出法（HPLC/RID）を用いて測定した。なお、検出限界はバックグラウンド値の 5 倍とした。

試料中放射能は、液体シンチレーションカウンター法（LSC）を用いて測定した。計数効率の補正は外部標準線源法により行った。検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とした。また、*in vitro* 代謝試験においては各試料中の放射能ピークは、HPLC/RID を用いて測定した。

#### 2.6.4.2.2　非標識化合物

(1) 被験物質

試験に用いたエメダスチンフマル酸塩及び代謝物は購入品又は外部委託合成品を用いた。

(2) 定量分析法

資料番号：4.2.2.1-1～4.2.2.1-6　概要表：2.6.5.2

ラット、イヌの薬物動態試験及び TK 試験並びにマウス、ウサギの TK 試験の血漿中エメダスチ

ン濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いて測定した。血漿の前処理は固相抽出、LC/MS/MS のイオン化は ESI 法（Positive）及び検出は MRM 法で行った。内標準物質はマウス、ラット及びウサギは重水素標識エメダスチン（エメダスチン-$d_5$）、イヌはエスシタロプラムを用いた。

本定量法のバリデーションのために、選択性、検量線の直線性、真度及び精度は分析単位内及び分析単位間の再現性、並びに血漿中エメダスチンの安定性を評価した。定量に影響を与える妨害ピークは認められず、本定量法は以下の基準：(1) 検量線の相関係数；r = 0.99 以上、設定濃度からの乖離；±15%以内（定量下限は±20%以内）、(2) 分析単位内及び分析単位間の再現性における真度；±15%以内（定量下限は±20%以内）、(3) 分析単位内及び分析単位間の再現性における精度；15%以内（定量下限は 20%以内）を満たし、本定量法による定量下限濃度はいずれの動物種においても 0.1ng/mL であった。また、エメダスチンの溶液中での安定性、血漿中において、前処理後、凍結融解及び保存条件下での安定性が確認された。

## 2.6.4.3　吸収

### 2.6.4.3.1　単回投与後の吸収

#### 2.6.4.3.1.1　ラット経皮、経口及び静脈内投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.2.2-1、4.2.2.2-2　概要表：2.6.5.3.1

HP-3060 を SD 系雄性ラットの背部皮膚にエメダスチンフマル酸塩として 0.5 及び 1.5mg/body の用量（実測の体重から算出した平均投与量は、それぞれ 1.6 及び 4.6mg/kg）で単回経皮投与、エメダスチンフマル酸塩を雄性ラットに 44mg/kg/day（22mg/kg × 2/day）の用量で経口投与（溶媒：注射用水）及び雌雄ラットに 1mg/kg の用量で単回静脈内投与（溶媒：生理食塩液）したときの血漿中エメダスチン濃度を測定した。各投与における血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示した。

HP-3060 において、0.5mg/body 投与群の血漿中エメダスチン濃度は投与後 8.40 時間（$t_{max}$）に $C_{max}$ 3.82ng/mL を示し、製剤剥離後（投与 24 時間後）は $t_{1/2}$ 3.44 時間で消失し $AUC_{0-\infty}$ は 45.1ng·hr/mL であった。1.5mg/body 投与群では $t_{max}$ 12 時間に $C_{max}$ 5.25ng/mL を示し、$t_{1/2}$ 7.29 時間で消失し、$AUC_{0-\infty}$ は 92.9ng·hr/mL であった。

HP-3060 を雄性ラットに経皮投与したとき、血漿中エメダスチン濃度は製剤剥離まで維持され、静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ から算出したバイオアベイラビリティ（BA）は 0.5 及び 1.5mg/body 投与群でそれぞれ 43.1 及び 30.9%であり、経口投与時の BA より高い値を示した。

表 2.6.4.3-1　HP-3060 をラット単回経皮、エメダスチンフマル酸塩を経口及び静脈内投与時の血漿中エメダスチン薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | | 経皮投与（n = 5） | | 経口投与（n = 5） | 静脈内投与（n = 3） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 雄 | 雄 | 雄 | 雄 | 雌 |
| 投与量 | （mg/body） | 0.5 | 1.5 | 44 [a)] | 1 [b)] | 1 [b)] |
| | （mg/kg） | 1.6 | 4.6 | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | 3.82 ± 3.87 | 5.25 ± 5.05 | 403 ± 129 | 103 ± 11 [c)] | 114 ± 12 [c)] |
| $t_{max}$（hr） | | 8.40 ± 8.96 | 12.00 ± 4.00 | 12.30 ± 0.18 | N.A. | N.A. |
| $t_{1/2}$（hr） | | 3.44 ± 1.02 | 7.29 ± 1.76 | 0.974 ± 0.184 | 0.866 ± 0.049 | 0.809 ± 0.071 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL） | | 45.1 ± 31.3 | 92.9 ± 75.2 | 443 ± 188 | 65.4 ± 4.0 | 73.3 ± 13.0 |
| CL or CL/F（mL/hr/kg） | | 12600 ± 14300 [d)] | 15100 ± 9300 [d)] | 64300 ± 26000 | 8670 ± 510 | 7860 ± 1270 |
| $V_d$ or $V_d$/F（L/kg） | | 64.9 ± 70.6 [e)] | 170 ± 122 [e)] | 89.2 ± 35.1 | 10.8 ± 0.1 | 9.17 ± 1.63 |
| BA（%） [f)] | | 43.1 | 30.9 | 15.4 | | |

平均値 ± 標準偏差

a：44mg/kg/day（22mg/kg を 12 時間おき 2 回投与）

b：mg/kg

c：$C_{5min}$ 値

d：mL/hr

e：L

f：BA は雄ラットの（$AUC_{0-\infty}$ 経皮又は経口 × Dose 静脈内）/（$AUC_{0-\infty}$ 静脈内 × Dose 経皮又は経口）× 100 より算出した

N.A.：該当せず

最終報告書（4.2.2.2-1）添付資料 3 Table 2、及び最終報告書（4.2.2.2-2）添付資料 2 Table 1 より作成

### 2.6.4.3.1.2　ラット経皮投与後の血液中濃度

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.3.2

[$^{14}$C]HP-3060 を Wistar 系雌雄ラットの背部皮膚に[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩として 2mg/body の用量（平均投与量：雄 13.7mg/kg、雌 16.1mg/kg）で単回経皮投与したときの血液中放射能濃度を測定した。血液中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-1、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示した。

雄性ラットにおいて、投与後 10.0 時間（$t_{max}$）に $C_{max}$ 67.08ng eq./mL を示し、製剤剥離後の $t_{1/2}$ は 5.6 時間であった。$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1470 及び 1500ng eq.·hr/mL であった。回収放射能（投与後 24 時間に剥離回収した[$^{14}$C]HP-3060 に残存した放射能及び拭き取り脱脂綿の放射能）から算出した吸収率は 48.90%であった。

雌性ラットにおいて、$t_{max}$ 11.3 時間、$C_{max}$ 48.69ng eq./mL を示し、$t_{1/2}$ は 7.7 時間であった。$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1240 及び 1290ng eq.·hr/mL、吸収率は 40.99%であった。

いずれの薬物動態パラメータについても明らかな性差は認められなかった。

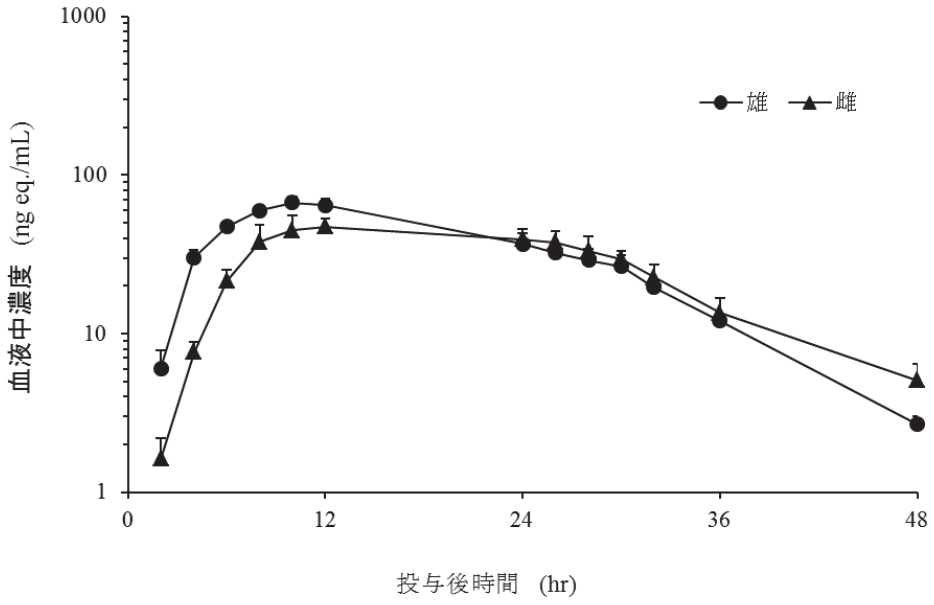



図 2.6.4.3-1　[$^{14}$C]HP-3060 をラット単回経皮投与時の血液中放射能濃度推移
（平均値 ＋ 標準偏差、n = 3）

最終報告書（4.2.2.2-3）Fig 1 より作成

表 2.6.4.3-2　[$^{14}$C]HP-3060 をラット単回経皮投与時の血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 雄（n = 3） | 雌（n = 3） |
|---|---|---|
| 投与量（mg/body） | 2 | 2 |
| （mg/kg） | 13.7 | 16.1 |
| $C_{max}$（ng eq./mL） | 67.08 ± 6.16 | 48.69 ± 7.43 |
| $t_{max}$（hr） | 10.0 ± 0.0 | 11.3 ± 1.2 |
| $t_{1/2}$（hr） | 5.6 ± 0.7 | 7.7 ± 1.9 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng eq.·hr/mL） | 1500 ± 100 | 1290 ± 170 |
| 吸収率（%）[a)] | 48.90 | 40.99 |

平均値 ± 標準偏差

a：平均回収率（剥離後製剤の放射能残存率及び拭き取り脱脂綿の放射能回収率の合算）より算出した吸収率

最終報告書（4.2.2.2-3）Table 4、Table 5 より作成

### 2.6.4.3.1.3　ラット経口投与後の血漿中放射能濃度（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を Wistar 系雄性ラットに 1、4 及び 8mg/kg の用量で単回経口投与したとき、$t_{max}$ はいずれも 0.25 時間で $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加したと報告されている [1)]。一方、Wistar 系雌性ラット（非妊娠又は妊娠ラット）に単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度推移は雌性ラットの方が雄性ラットよりも高い濃度を示し、$C_{max}$ は非妊娠及び妊娠ラットでそれぞれ 347 及び 221ng eq./mL であった。同様に $AUC_{0-\infty}$は非妊娠及び妊娠ラットでそれぞれ 658 及び 910ng eq.·hr/mL であり、雄性ラットに対し、$C_{max}$ で非妊娠ラット、$AUC_{0-\infty}$では妊娠ラットで有意な性差が報告されている [3)]（表 2.6.4.3-3）。

表 2.6.4.3-3　[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩をラット単回経口投与時の血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 雄（n = 3） | | | 雌（n = 4） | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 非妊娠 | 妊娠 |
| 投与量（mg/kg） | 1 | 4 | 8 | 1 | 1 |
| $C_{max}$（ng eq./mL） | 46.3 ± 3.6 | 251 ± 33 | 408 ± 37 | 347 ± 104 | 221 ± 37 |
| $t_{max}$（hr） | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.17 | 0.5 |
| $t_{1/2\ (9\text{-}24hr)}$（hr） | 8.6 ± 3.5 | 12.8 ± 3.6 | 11.7 ± 2.0 | 6.2 ± 2.3 | 4.6 ± 1.0 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng eq.·hr/mL） | 432 ± 86 | 1930 ± 320 | 4090 ± 1010 | 658 ± 73 | 910 ± 88 |

平均値 ± 標準偏差

参考文献 1 の Table Ⅰ、及び参考文献 3 の Table Ⅰより作成

### 2.6.4.3.1.4　イヌ経皮及び静脈内投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.2.2-4　概要表：2.6.5.3.3

HP-3060 を雄性イヌの背部皮膚（健常皮膚）及び角質の剥離を施した背部皮膚（損傷皮膚）にエメダスチンフマル酸塩として 1mg/kg の用量で単回経皮投与並びにエメダスチンとして 1mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エメダスチン濃度を測定した。経皮投与における血漿

中エメダスチン濃度推移を図 2.6.4.3-2、経皮及び静脈内投与における薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-4 に示した。

健常皮膚イヌに単回経皮投与したとき、投与後 2～6 時間から血漿中にエメダスチンが検出され、投与後 8～24 時間の血漿中エメダスチン濃度は、1.61～2.10ng/mL とほぼ同値で推移した。投与後 21 時間で $C_{max}$（2.77ng/mL）を示した。製剤剥離後の血漿中エメダスチン濃度は徐々に低下し（$t_{1/2}$ は 12.9 時間）、投与後 72 時間には定量下限未満となった。$AUC_{0-\infty}$及び BA はそれぞれ 55.1ng･hr/mL 及び 28.7%であった。

一方、損傷皮膚イヌに単回経皮投与したとき、投与後 1 時間で血漿中にエメダスチンが検出され、投与後 4 時間で $C_{max}$（8.41ng/mL）に達しその後徐々に低下した。HP-3060 剥離後の血漿中エメダスチンは健常皮膚と同様な消失の推移を示し（$t_{1/2}$ は 14.9 時間）、投与後 60 時間以降に定量下限未満となった。$AUC_{0-\infty}$及び BA はそれぞれ 124ng･hr/mL 及び 64.6%であった。

HP-3060 を損傷皮膚へ経皮投与したとき、血漿中エメダスチン濃度は健常皮膚に比べ速やかに上昇し、健常皮膚投与に対して $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 3.04 及び 2.25 倍の高値を示した。

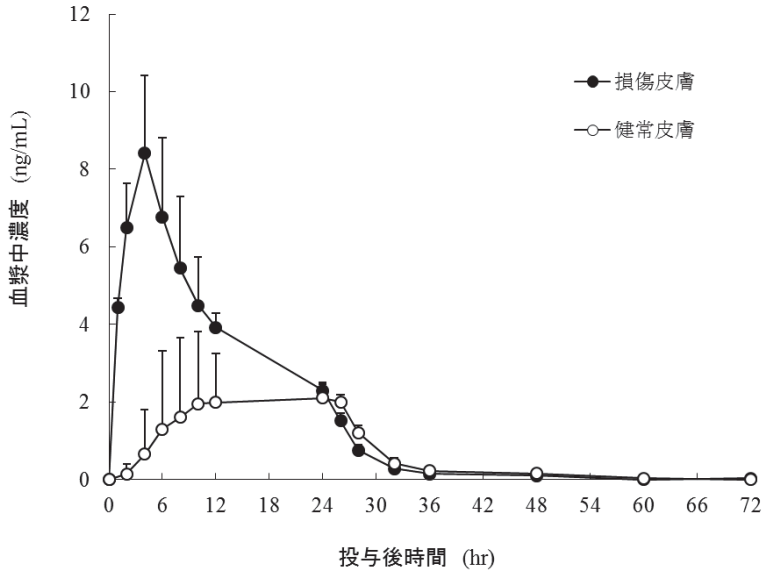



図 2.6.4.3-2　HP-3060 を健常又は損傷皮膚のイヌ単回経皮投与時の
血漿中エメダスチン濃度推移（平均値 + 標準偏差、n = 3）
最終報告書（4.2.2.2-4）Fig 2、Fig 3 より作成

表 2.6.4.3-4　HP-3060 を健常又は損傷皮膚のイヌ単回経皮及び静脈内投与時の血漿中エメダスチン濃度の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 経皮投与 | | 静脈内投与 (n = 3) |
|---|---|---|---|
| | 健常皮膚 (n = 3) | 損傷皮膚 (n = 3) | |
| 投与量（mg/kg） | 1 | 1 | 1 [a)] |
| $C_{max}$（ng/mL） | 2.77 ± 1.14 | 8.41 ± 0.88 | 314 ± 88 [b)] |
| $t_{max}$（hr） | 21 ± 9 | 4 ± 0 | N.A. |
| $t_{1/2}$（hr） | 12.9 ± 6.1 | 14.9 [c)] | 1.13 ± 0.09 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL） | 55.1 ± 22.4 | 124 [c)] | 340 ± 81 |
| CL/F、CL（mL/hr/kg） | 11300 ± 3700 | 4600 [c)] | 3040 ± 640 |
| $V_d$/F、$V_d$（L/kg） | 230 ± 152 | 94.6 [c)] | 5.02 ± 1.38 |
| BA（%） [d)] | 28.7 | 64.6 | |

平均値 ± 標準偏差

a：エメダスチンに換算した投与量

b：$C_{5min}$ 値

c：平均値は 2 例から算出

d：BA は（$AUC_{0-\infty\ 経皮}$ × $Dose_{静脈内}$）/（$AUC_{0-\infty\ 静脈内}$ × $Dose_{経皮}$）× 100 より算出した

N.A.：該当せず

最終報告書（4.2.2.2-4）添付資料 2 Table 1 より作成

### 2.6.4.3.1.5　イヌ経口投与後の血漿中濃度（公表文献）

エメダスチンフマル酸塩を雄性イヌに 2mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中エメダスチン濃度は、$t_{max}$ 0.850 時間で $C_{max}$ 4.78ng/mL に達し、$t_{1/2}$ 2.16 時間で消失し、$AUC_{0-\infty}$は 19.1ng·hr/mL であった [10)]。一方、2mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エメダスチン濃度は、$t_{1/2}$ 1.86 時間で消失し、$AUC_{0-\infty}$は 369ng·hr/mL であった [2)]。静脈内投与のデータから算出された経口投与時の BA は 5.2%と低い値を示しており、ラットと同様にイヌでも初回通過効果を受ける可能性が示唆されている [10)]。

### 2.6.4.3.2　反復投与後の吸収

### 2.6.4.3.2.1　マウス経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.3.4.2-1（参考資料）、4.2.3.4.2-2　概要表：2.6.5.4.1、2.6.5.4.2

エメダスチンフマル酸塩を ICR 系雌性マウスの背部皮膚に 2.5、5 及び 10w/w%溶液（溶媒：コーン油）100μL を 4 週間又は 19 週間反復経皮投与（1 日 1 回塗布）したときの血漿中エメダスチン濃度を測定し、血漿中エメダスチン濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-5 に示した。

4 週間反復経皮投与において、初回投与日における血漿中エメダスチン濃度は、いずれの投与量においても投与後 2 時間に $C_{max}$ に達し、投与液濃度 2.5、5 及び 10w/w%において、$C_{max}$ はそれぞれ 28.9、40.1 及び 81.3ng/mL であった。$AUC_{0-24}$ はそれぞれ 113、300 及び 486ng·hr/mL であった。最終投与日における $t_{max}$ はいずれの投与量においても投与後 2 時間であり、$C_{max}$ はそれぞれ 62.7、81.2 及び 119ng/mL、$AUC_{0-24}$ はそれぞれ 226、490 及び 1050ng·hr/mL であった。初回投与日及び最終投与日のエメダスチンの曝露は投与量に比例して増加し、反復投与後におけるエメダスチンの曝露は初回投与と比較して 2 倍程度増加した。

19 週間反復経皮投与においては、最終投与日における投与後 2 時間のみ血漿中エメダスチン濃度の測定を行った（$C_{2hr}$）。投与液濃度 2.5、5 及び 10w/w%において、$C_{2hr}$ はそれぞれ 18.4、116 及び 177ng/mL であった。

表 2.6.4.3-5　エメダスチンフマル酸塩をマウス反復経皮投与時（開放塗布）の血漿中エメダスチン濃度の薬物動態パラメータ

| 動物 | | ICR マウス　7 週齢（投与開始時） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与期間 | | 4 週 | | | | | | 19 週 | | |
| 測定時期 | | 初回投与 | | | 最終投与 | | | 最終投与 | | |
| 投与量 | w/w% | 2.5 | 5 | 10 | 2.5 | 5 | 10 | 2.5 | 5 | 10 |
| | mg/kg/day [a)] | 69～96 | 137～194 | 278～378 | 69～96 | 137～194 | 278～378 | 68～82 | 138～163 | 263～337 |
| 性：動物数 | | 雌：3 | 雌：3 | 雌：3 | 雌：3 | 雌：3 | 雌：3 | 雌：3 | 雌：3 | 雌：3 |
| 薬物動態パラメータ | $C_{max}$（ng/mL） | 28.9 | 40.1 | 81.3 | 62.7 | 81.2 | 119 | 18.4 [b)] | 116 [b)] | 177 [b)] |
| | $t_{max}$（hr） | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | N.A. | N.A. | N.A. |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 113 | 300 | 486 | 226 | 490 | 1050 | N.A. | N.A. | N.A. |

平均値

a：全投与期間にける投与量範囲

b：投与後 2 時間の血漿中濃度

N.A.：該当せず

最終報告書（4.2.3.4.2-1）添付資料 5 Table 1、及び最終報告書（4.2.3.4.2-2）添付資料 5 Table 1 より作成

### 2.6.4.3.2.2　ラット経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.3.2-1　概要表：2.6.5.4.3

HP-3060 を SD 系雌雄ラットの背部皮膚にエメダスチンフマル酸塩として 4.5、9 及び 18mg/kg/day の用量で 4 週間反復経皮投与したときの血漿中エメダスチン濃度を測定し、血漿中エメダスチン濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-6 に示した。

雌雄ともに初回投与日（投与 0 日目）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、ほぼ投与量に伴って増加したが、線形性は認められなかった。最終投与日（投与 27 日目）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、ほぼ用量に比例して増加した。

雌の高用量群を除いた投与 27 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、投与 0 日目に対して大きく増加し、$t_{max}$ はいずれの投与群でも短縮した。また、最終投与日の薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。

表 2.6.4.3-6　HP-3060 をラット反復経皮投与時の血漿中エメダスチン濃度の薬物動態パラメータ

| 動物 | | | SD ラット　7 週齢（投与開始時） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 | mg/kg/day | | 4.5 | | 9 | | 18 | |
| | $cm^2$/kg/day | | 9 | | 18 | | 36 | |
| 性：動物数 | | | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 |
| 薬物動態パラメータ | $C_{max}$（ng/mL） | Day 0 | 0.164 (0.146) | 1.35 (0.69) | 1.59 (1.39) | 3.81 (1.35) | 1.35 (1.15) | 30.5 (26.2) |
| | | Day 27 | 16.9 (5.6) | 11.3 (2.0) | 25.4 (5.9) | 20.9 (5.5) | 37.4 (11.2) | 37.1 (6.7) |
| | $t_{max}$（hr） | Day 0 | 24.0 [a)] | 24.0 (0.0) | 24.0 (0.0) | 20.0 (6.9) | 20.0 (6.9) | 14.7 (8.3) |
| | | Day 27 | 6.7 (2.3) | 4.7 (3.1) | 8.0 (0.0) | 6.7 (2.3) | 8.0 (0.0) | 8.0 (0.0) |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | Day 0 | 1.65 (1.86) | 17.1 (8.0) | 26.6 (24.3) | 52.3 (31.6) | 20.7 (19.7) | 459 (387) |
| | | Day 27 | 255 (98) | 177 (29) | 408 (94) | 323 (48) | 628 (188) | 628 (112) |

初回投与日を投与 0 日目と起算した。
平均値（標準偏差）
a：2 例のため、標準偏差は算出不可
最終報告書（4.2.3.2-1）添付資料 4 Table 1、Table 2 より作成

### 2.6.4.3.2.3　イヌ経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.3.2-2　概要表：2.6.5.4.4

HP-3060 を雌雄イヌの背部皮膚にエメダスチンフマル酸塩として 1､3 及び 9mg/kg/day の用量で 4 週間反復経皮投与したときの血漿中エメダスチン濃度を測定し、血漿中エメダスチン濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-7 に示した。

初回投与日（投与 0 日目）、投与 13 日目及び最終投与日（投与 27 日目）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、いずれの投与日においてもほぼ用量に比例して増加した。

投与 13 日目の初回投与日に対する $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、それぞれ 1.1～1.7 及び 1.3～1.8 倍、最終投与日の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ では、それぞれ 1.1～1.9 及び 1.4～1.9 倍に増加し、$t_{max}$ はともに短縮が認められた。投与 13 日目と最終投与日の薬物動態パラメータには明らかな差は認められず、HP-3060 をイヌに反復経皮投与したとき、投与 13 日目までに血漿中エメダスチン濃度は定常状態に達すると考えられた。また、雌雄で同様な血漿中エメダスチン濃度推移及び薬物動態パラメータを示し、性差は認められなかった。

表 2.6.4.3-7　HP-3060 をイヌ反復経皮投与時の血漿中エメダスチン濃度の薬物動態パラメータ

| 動物（系統、月齢） | | | イヌ（ビーグル、5～6 ヵ月齢） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 | mg/kg/day | | 1 | | 3 | | 9 | |
| | $cm^2$/kg/day | | 2 | | 6 | | 18 | |
| 性：動物数 | | | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 |
| 薬物動態パラメータ | $C_{max}$（ng/mL） | Day 0 | 4.27 (1.98) | 3.91 (2.13) | 13.2 (3.0) | 10.7 (1.0) | 41.1 (19.2) | 27.6 (3.5) |
| | | Day 13 | 4.70 (0.25) | 6.75 (2.37) | 17.4 (4.2) | 18.5 (3.1) | 52.8 (30.4) | 41.6 (9.4) |
| | | Day 27 | 4.64 (1.30) | 6.31 (1.11) | 22.0 (3.7) | 20.7 (4.9) | 52.7 (16.4) | 44.5 (9.3) |
| | $t_{max}$（hr） | Day 0 | 13.3 (10.1) | 13.3 (9.2) | 13.3 (9.2) | 9.3 (2.3) | 9.3 (2.3) | 14.7 (8.3) |
| | | Day 13 | 6.7 (4.6) | 6.7 (2.3) | 4.0 (0.0) | 5.3 (2.3) | 4.0 (0.0) | 5.3 (2.3) |
| | | Day 27 | 6.7 (2.3) | 5.3 (2.3) | 6.7 (2.3) | 3.3 (1.2) | 5.3 (2.3) | 5.3 (2.3) |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | Day 0 | 59.4 (26.2) | 59.9 (32.0) | 203 (85) | 186 (9) | 582 (156) | 487 (88) |
| | | Day 13 | 87.8 (10.3) | 105 (23) | 282 (69) | 309 (76) | 733 (272) | 740 (111) |
| | | Day 27 | 85.0 (18.4) | 98.7 (14.2) | 345 (82) | 348 (16) | 902 (155) | 831 (125) |

初回投与日を投与 0 日目と起算した。

平均値（標準偏差）

最終報告書（4.2.3.2-2）添付資料 3 Table 1-1、Table 1-2 及び Table 1-3 より作成

### 2.6.4.4　分布

#### 2.6.4.4.1　組織分布試験

##### 2.6.4.4.1.1　ラット単回経皮投与後の組織中濃度

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.5.1、2.6.5.5.2

[$^{14}$C]HP-3060 を Wistar 系雌雄ラットに[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩として 2mg/body の用量（平均投与量：雄 13.7mg/kg、雌 16.1mg/kg）で単回経皮投与したときの組織中放射能濃度を測定し、組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-1 に示した。

雄性ラットにおいて、最高組織中放射能到達時間は投与部位皮膚で投与後 24 時間、その他の組織では投与後 8 時間であった。投与後 8 時間の放射能濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、投与部位皮膚、下垂体、鼻粘膜の順で、それぞれ血漿中放射能濃度の 9.05、7.12、6.77、6.06 及び 2.83 倍であった。大脳及び小脳の放射能濃度は血漿より低く、それぞれ 0.63 及び 0.50 倍であった。投与後 24 時間の放射能濃度は投与部位皮膚で最も高く、次いで肝臓、腎臓、下垂体、鼻粘膜の順で、それぞれ血漿中放射能濃度の 23.95、12.41、10.04、4.03 及び 3.63 倍であった。大脳及び小脳の放射能濃度は、それぞれ 0.75 及び 0.50 倍であった。投与後 48 時間（製剤剥離から 24 時間後）の放射能濃度は、投与部位皮膚、肝臓、腎臓、鼻粘膜及び下垂体の順で高く、最高組織中放射能濃度と比較したとき、投与部位皮膚は 0.85 倍、その他の組織では 0.16 倍以下に減少し、投与部位皮膚に対して各組織の放射能の消失は速やかであった。投与後 168 時間において投与部位皮膚、肝臓、腎臓、鼻粘膜及び皮膚に放射能が検出されたが、最高組織中放射能濃度と比較したとき、投与部位皮膚は 0.29 倍、その他の組織は 0.03 倍以下に減少又は放射能は検出されなかった。製剤剥離後の組織中放射能濃度は、投与部位皮膚を除いて血漿と同様に消失した。投与部位皮膚の分布率は投与後 24 時間に投与量の 5.05%と最も高く、その後経時的に減少し、投与後 168 時間では 1.29%まで減少した。

雌性ラットにおいて、最高組織中放射能は全ての組織で投与後 8 時間であった。投与後 8 時間の放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、投与部位皮膚、下垂体及び鼻粘膜の順であり、それぞれ血漿中濃度の 10.16、8.53、7.16、4.93 及び 3.19 倍であった。大脳及び小脳の組織中放射能濃度は血漿より低く、それぞれ 0.58 及び 0.43 倍であった。投与後 24 時間の放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで投与部位皮膚、腎臓、下垂体、鼻粘膜の順で、それぞれ血漿中濃度の 8.08、7.84、6.70、3.15 及び 2.16 倍であった。大脳及び小脳の組織中放射能濃度は、それぞれ 0.54 及び 0.33 倍であった。投与後 48 時間（製剤剥離から 24 時間後）の放射能濃度は、投与部位皮膚、肝臓、腎臓、皮膚及び鼻粘膜の順で高く、最高組織中放射能濃度と比較したとき、投与部位皮膚で 0.37 倍、その他の組織では 0.21 倍以下であり、投与部位皮膚に対して各組織の放射能の消失は雄と同様で速やかであった。投与後 168 時間の放射能濃度は、最高組織中放射能濃度に対し投与部位皮膚で 0.28 倍、その他の組織は 0.02 倍以下に減少又は放射能は検出されなかった。投与部位皮膚の分布率は投与後 8 時間に投与量の 3.74%と最も高く、その後経時的に減少し、投与後 168 時間では 1.01%であった。

組織中放射能の分布プロファイルは雌雄間で大きな差は認められなかった。

表 2.6.4.4-1　[$^{14}$C]HP-3060 をラット単回経皮投与時の組織中放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度（ng eq. of Emedastine base/mL or g） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄　（n = 3） | | | | | |
| | 8hr | 24hr | 48hr | 72hr | 96hr | 168hr |
| 血漿 | 132.1 ± 78.8<br>(1.00) | 40.80 ± 7.09<br>(1.00) | 3.880 ± 0.563<br>(1.00) | 1.279 ± 0.040<br>(1.00) | 0.9074 ± 0.2473<br>(1.00) | -<br>(N.C.) |
| 血液 | 91.28 ± 48.46<br>(0.69) | 28.29 ± 5.16<br>(0.69) | 2.912 ± 0.458<br>(0.75) | 1.123 ± 0.091<br>(0.88) | 1.080 ± 0.122<br>(1.19) | -<br>(N.C.) |
| 大脳 | 83.56 ± 15.76<br>(0.63) | 30.57 ± 4.22<br>(0.75) | 5.127 ± 0.311<br>(1.32) | 2.051 ± 0.223<br>(1.60) | 0.9635 ± 0.1182<br>(1.06) | -<br>(N.C.) |
| 小脳 | 66.71 ± 12.14<br>(0.50) | 20.49 ± 1.83<br>(0.50) | 2.135 ± 0.221<br>(0.55) | 0.5841 ± 0.0218<br>(0.46) | 0.3249 ± 0.0128<br>(0.36) | -<br>(N.C.) |
| 下垂体 | 799.9 ± 221.4<br>(6.06) | 164.4 ± 25.6<br>(4.03) | 16.15 ± 3.82<br>(4.16) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) |
| 肝臓 | 940.2 ± 342.0<br>(7.12) | 506.4 ± 125.1<br>(12.41) | 151.1 ± 18.7<br>(38.94) | 91.20 ± 9.62<br>(71.31) | 69.12 ± 15.90<br>(76.17) | 26.54 ± 2.30<br>(N.C.) |
| 腎臓 | 1195 ± 391<br>(9.05) | 409.7 ± 36.5<br>(10.04) | 61.11 ± 12.85<br>(15.75) | 41.83 ± 10.87<br>(32.71) | 39.81 ± 6.18<br>(43.87) | 25.01 ± 2.02<br>(N.C.) |
| 皮膚 | 237.9 ± 58.3<br>(1.80) | 65.34 ± 6.18<br>(1.60) | 15.18 ± 4.26<br>(3.91) | 9.719 ± 4.742<br>(7.60) | 7.380 ± 4.900<br>(8.13) | 2.284 ± 0.132<br>(N.C.) |
| 投与部位皮膚 | 894.0 ± 85.9<br>(6.77) | 977.3 ± 148.3<br>(23.95) | 835.4 ± 273.5<br>(215.31) | 615.7 ± 269.1<br>(481.39) | 611.3 ± 375.9<br>(673.68) | 280.0 ± 28.6<br>(N.C.) |
| 鼻粘膜 | 373.6 ± 149.6<br>(2.83) | 148.0 ± 38.5<br>(3.63) | 30.98 ± 4.35<br>(7.98) | 17.06 ± 2.04<br>(13.34) | 15.88 ± 1.13<br>(17.50) | 9.754 ± 2.474<br>(N.C.) |

| 組織 | 放射能濃度（ng eq. of Emedastine base/mL or g） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雌　（n = 3） | | | | | |
| | 8hr | 24hr | 48hr | 72hr | 96hr | 168hr |
| 血漿 | 110.0 ± 67.3<br>(1.00) | 73.93 ± 1.80<br>(1.00) | 5.142 ± 0.832<br>(1.00) | 1.798 ± 0.615<br>(1.00) | 1.305 ± 0.601<br>(1.00) | -<br>(N.C.) |
| 血液 | 72.82 ± 43.20<br>(0.66) | 48.60 ± 1.41<br>(0.66) | 3.552 ± 0.417<br>(0.69) | 1.366 ± 0.393<br>(0.76) | 1.141 ± 0.230<br>(0.87) | -<br>(N.C.) |
| 大脳 | 64.10 ± 24.09<br>(0.58) | 39.64 ± 3.81<br>(0.54) | 6.583 ± 0.530<br>(1.28) | 2.982 ± 0.745<br>(1.66) | 1.497 ± 0.198<br>(1.15) | -<br>(N.C.) |
| 小脳 | 47.75 ± 17.87<br>(0.43) | 24.60 ± 3.20<br>(0.33) | 2.514 ± 0.351<br>(0.49) | 0.8106 ± 0.0198<br>(0.45) | 0.4291 ± 0.0190<br>(0.33) | -<br>(N.C.) |
| 下垂体 | 542.1 ± 226.2<br>(4.93) | 232.8 ± 50.1<br>(3.15) | 30.01 ± 3.10<br>(5.84) | 8.383 ± 7.384<br>(4.66) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) |
| 肝臓 | 1118 ± 433<br>(10.16) | 597.7 ± 5.7<br>(8.08) | 162.8 ± 22.3<br>(31.66) | 84.46 ± 12.79<br>(46.97) | 66.79 ± 4.48<br>(51.18) | 24.33 ± 2.24<br>(N.C.) |
| 腎臓 | 938.6 ± 434.3<br>(8.53) | 495.2 ± 28.9<br>(6.70) | 56.98 ± 5.48<br>(11.08) | 35.07 ± 3.86<br>(19.51) | 37.93 ± 8.47<br>(29.07) | 21.91 ± 1.66<br>(N.C.) |
| 皮膚 | 189.1 ± 113.0<br>(1.72) | 112.5 ± 45.7<br>(1.52) | 39.28 ± 32.20<br>(7.64) | 11.58 ± 3.28<br>(6.44) | 16.92 ± 6.68<br>(12.97) | 2.058 ± 0.797<br>(N.C.) |
| 投与部位皮膚 | 787.6 ± 114.9<br>(7.16) | 579.9 ± 127.2<br>(7.84) | 292.0 ± 107.7<br>(56.79) | 369.1 ± 112.5<br>(205.28) | 297.8 ± 158.0<br>(228.20) | 218.6 ± 40.8<br>(N.C.) |
| 鼻粘膜 | 350.8 ± 142.7<br>(3.19) | 160.0 ± 77.1<br>(2.16) | 32.00 ± 7.03<br>(6.22) | 21.69 ± 1.89<br>(12.06) | 16.75 ± 3.05<br>(12.84) | 7.702 ± 0.838<br>(N.C.) |

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度 / 血漿中放射能濃度比

最終報告書（4.2.2.2-3）Table 12、Table 13 より作成

### 2.6.4.4.1.2　ラット反復経皮投与後の組織中濃度

資料番号：4.2.2.3-1　概要表：2.6.5.5.3、2.6.5.5.4

[$^{14}$C]HP-3060 を Wistar 系雄性ラットに[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩として 0.5mg/body/day の用量（投与量 : 2.5mg/kg/day）で同一部位に 7 日間反復経皮投与したときの組織中放射能濃度を測定した。1、3、5 及び 7 日間反復経皮投与後 24 時間及び 7 日間反復経皮投与後における組織中放射能濃度をそれぞれ表 2.6.4.4-2 及び表 2.6.4.4-3 に示した。

投与 1 日目に対し 3、5 及び 7 日目の投与後 24 時間の放射能を比較したとき、血漿中放射能濃度は、それぞれ 0.85、1.13 及び 0.81 倍、組織の血漿中放射能濃度に対する比は、投与部位皮膚でそれぞれ 3.30、3.13 及び 4.95 倍、その他の組織では 0.95～1.70、0.93～1.95 及び 0.80～2.10 倍であった。投与部位皮膚の放射能分布率は、投与 1、3、5 及び 7 日目でそれぞれ 3.69、3.52、2.52 及び 2.23%であった。

7 日間反復経皮投与後において、投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、投与部位皮膚で最も高く、次いで肝臓、腎臓、下垂体、鼻粘膜、皮膚の順であり、血漿中放射能濃度に対する比は、それぞれ 63.96、21.37、14.26、4.24、3.83 及び 2.27 倍、その他の組織は血漿中放射能濃度以下であった。投与後 168 時間の組織中放射能濃度は、投与部位皮膚で最も高く、次いで腎臓、肝臓、鼻粘膜、皮膚、小脳の順であった。投与後 24 時間の組織中放射能濃度と比較したとき、投与部位皮膚は 0.36 倍、その他の組織では 0.32 倍以下に減少した。

表 2.6.4.4-2　[$^{14}$C]HP-3060 をラット反復経皮投与後 24 時間の組織中放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度（ng eq. of Emedastine base/mL or g） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 雄　（n = 3） | | | |
| | 1day-24hr | 3day-24hr | 5day-24hr | 7day-24hr |
| 血漿 | 14.37 ± 0.62<br>(1.00) | 12.26 ± 0.93<br>(1.00) | 16.20 ± 2.29<br>(1.00) | 11.67 ± 1.27<br>(1.00) |
| 血液 | 9.390 ± 0.910<br>(0.65) | 8.316 ± 0.730<br>(0.68) | 11.69 ± 1.48<br>(0.72) | 8.583 ± 1.035<br>(0.74) |
| 大脳 | 8.616 ± 0.673<br>(0.60) | 8.771 ± 0.397<br>(0.72) | 10.87 ± 1.10<br>(0.67) | 7.468 ± 1.118<br>(0.64) |
| 小脳 | 5.694 ± 0.517<br>(0.40) | 4.693 ± 0.125<br>(0.38) | 6.043 ± 1.156<br>(0.37) | 3.680 ± 0.622<br>(0.32) |
| 下垂体 | 52.46 ± 12.68<br>(3.65) | 48.69 ± 1.59<br>(3.97) | 92.03 ± 18.54<br>(5.68) | 49.46 ± 6.63<br>(4.24) |
| 肝臓 | 146.6 ± 17.7<br>(10.20) | 201.9 ± 46.6<br>(16.47) | 322.1 ± 52.9<br>(19.88) | 249.4 ± 51.9<br>(21.37) |
| 腎臓 | 120.1 ± 12.5<br>(8.36) | 122.8 ± 15.4<br>(10.02) | 211.2 ± 19.2<br>(13.04) | 166.4 ± 23.1<br>(14.26) |
| 皮膚 | 17.57 ± 2.59<br>(1.22) | 22.00 ± 1.69<br>(1.79) | 35.46 ± 10.33<br>(2.19) | 26.50 ± 2.22<br>(2.27) |
| 投与部位皮膚 | 185.8 ± 6.2<br>(12.93) | 523.2 ± 320.7<br>(42.68) | 655.3 ± 63.1<br>(40.45) | 746.4 ± 78.9<br>(63.96) |
| 鼻粘膜 | 47.01 ± 17.13<br>(3.27) | 68.03 ± 20.53<br>(5.55) | 66.98 ± 16.66<br>(4.13) | 44.66 ± 1.78<br>(3.83) |

平均値 ± 標準偏差

( ) : 組織中放射能濃度 / 血漿中放射能濃度比

最終報告書（4.2.2.3-1）Table 7、Table 8 より作成

表 2.6.4.4-3　[$^{14}$C]HP-3060 をラット 7 日間反復経皮投与後の組織中放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度（ng eq. of Emedastine base/mL or g） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 雄　（n = 3） | | | | |
| | 7day-24hr | 7day-72hr | 7day-120hr | 7day-168hr | 7day-336hr |
| 血漿 | 11.67 ± 1.27<br>(1.00) | 1.514 ± 0.195<br>(1.00) | 0.8170 ± 0.1042<br>(1.00) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) |
| 血液 | 8.583 ± 1.035<br>(0.74) | 1.402 ± 0.248<br>(0.93) | 1.015 ± 0.116<br>(1.24) | -<br>(N.C.) | 0.3354 ± 0.2908<br>(N.C.) |
| 大脳 | 7.468 ± 1.118<br>(0.64) | 1.100 ± 0.075<br>(0.73) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) |
| 小脳 | 3.680 ± 0.622<br>(0.32) | 0.3789 ± 0.0565<br>(0.25) | -<br>(N.C.) | 0.2398 ± 0.2248<br>(N.C.) | 0.1310 ± 0.1134<br>(N.C.) |
| 下垂体 | 49.46 ± 6.63<br>(4.24) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) | -<br>(N.C.) |
| 肝臓 | 249.4 ± 51.9<br>(21.37) | 93.45 ± 6.37<br>(61.72) | 57.15 ± 12.20<br>(69.95) | 35.11 ± 9.01<br>(N.C.) | 10.71 ± 1.21<br>(N.C.) |
| 腎臓 | 166.4 ± 23.1<br>(14.26) | 71.86 ± 3.81<br>(47.46) | 63.18 ± 15.35<br>(77.33) | 38.22 ± 4.41<br>(N.C.) | 22.51 ± 8.35<br>(N.C.) |
| 皮膚 | 26.50 ± 2.22<br>(2.27) | 5.938 ± 1.320<br>(3.92) | 5.060 ± 1.654<br>(6.19) | 1.684 ± 0.349<br>(N.C.) | 1.567 ± 0.859<br>(N.C.) |
| 投与部位皮膚 | 746.4 ± 78.9<br>(63.96) | 386.4 ± 72.5<br>(255.22) | 162.5 ± 141.8<br>(198.90) | 272.3 ± 47.4<br>(N.C.) | 276.3 ± 112.4<br>(N.C.) |
| 鼻粘膜 | 44.66 ± 1.78<br>(3.83) | 27.55 ± 9.25<br>(18.20) | 16.84 ± 1.85<br>(20.61) | 14.43 ± 1.07<br>(N.C.) | 7.165 ± 0.898<br>(N.C.) |

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度 / 血漿中放射能濃度比

最終報告書（4.2.2.3-1）Table 8 より作成

### 2.6.4.4.2　蛋白結合

#### 2.6.4.4.2.1　*In vitro* 試験（公表文献）

*In vitro* 試験において、平衡透析法におけるラットの血漿蛋白結合率は、エメダスチン 6、20 及び 60ng/mL の濃度において 38.6～39.3%、イヌ血漿ではエメダスチン 60ng/mL の濃度において、39.7%であった[1, 2]。エメダスチンの主要な結合蛋白はヒト α1-酸性糖蛋白（α1-AG）であり、ヒト血清アルブミン（HSA）に対する結合よりも 7 倍程度大きかったと報告されている[11]。

#### 2.6.4.4.2.2　*In vivo* 試験

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.6.1

[$^{14}$C]HP-3060 を Wistar 系雌雄ラットに[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩として 2mg/body の用量（平均投与量：雄 13.7mg/kg、雌 16.1mg/kg）で単回経皮投与したときの血漿を用い、限外ろ過法にて血漿蛋白結合率を評価した。

雄性ラットにおける血漿蛋白結合率は、投与後 8 及び 48 時間においてそれぞれ 26.5 及び 27.1%であった。雌性ラットにおける血漿蛋白結合率は、投与後 8 及び 48 時間においてそれぞれ 24.4 及び 27.6%であり、雌雄で同様な血漿蛋白結合率を示した。

### 2.6.4.4.3　血球中への移行

#### 2.6.4.4.3.1　*In vitro* 試験（公表文献）

血液中エメダスチン濃度 4～500ng/mL において、血液中濃度に対する血漿中濃度の比はラット、及びイヌでそれぞれ 1.19 及び 1.14 であったと報告されている[2)]。

#### 2.6.4.4.3.2　*In vivo* 試験

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.8.1

[$^{14}$C]HP-3060 を Wistar 系雌雄ラットに[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩として 2mg/body の用量（平均投与量：雄 13.7mg/kg、雌 16.1mg/kg）で単回経皮投与したときの血液を用いて血球移行率を評価した。

雄性ラットにおける血球移行率は、投与後 8～96 時間の血液においてそれぞれ 9.6～48.7%であった。雌性ラットでは、投与後 8～96 時間においてそれぞれ 5.7～32.1%であり、雌雄で同様な血球移行率を示した。

### 2.6.4.4.4　胎盤通過

#### 2.6.4.4.4.1　妊娠ラットに単回投与後の組織内及び胎児内濃度（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を妊娠 19 日目の Wistar 系雌性ラットに 1mg/kg の用量で単回経口投与したとき、母体の最高血漿中放射能濃度は投与後 30 分に、2 回目のピークが投与後 6 時間に確認された。胎児は投与後 2 時間に最高血液中放射能濃度が認められた。

投与後 2 時間の全身オートラジオグラフィーにおいて、母体の消化管内容物、肝臓及び腎臓において放射能が検出されたが、これらに対して胎盤及び胎児では低い放射能を示した。

組織中放射能濃度において、母体の血液、血漿及び肝臓では投与後 30 分に最高放射能濃度が認められたが、その他の組織及び胎児では投与後 2 時間で最高放射能濃度を示した。投与後 2 時間における血液中放射能濃度を比較したとき、胎児の放射能濃度は母体より低かった。

胎児の組織中放射能濃度は、血液に対して肝臓と腸管で高く、脳では低い値を示した。胎児の放射能は投与後 48 時間で母体への投与量の 0.1%以下まで低下したと報告されている[3)]。

### 2.6.4.5　代謝

#### 2.6.4.5.1　推定代謝経路（公表文献）

エメダスチンのヒト及び動物での代謝経路は、(1) 芳香環の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合化、(2) 1,4-ジアゼピン環の *N*-酸化及び *N*-脱メチル化、(3) 1,4-ジアゼピン環 α 炭素の酸化、(4) *N*-エトキシエチル側鎖の *O*-脱エチル化と推定されている [4-8]（図 2.6.4.5-1）。

血漿中の主代謝物は、ラットで 5-水酸化体（M5b）の抱合体、次いで 6-水酸化体（M5a）の抱合体 [4]であった。イヌでは *N*-オキシド体（M9）、次いで 6-水酸化体及びその抱合体であった。ラットにおける *N*-オキシド体及びイヌにおける 5-水酸化体の生成はともに微量であった [5]。ヒトにおいて活性を有する 5-水酸化体は存在しないか、あるいは存在してもわずかと報告されている [12]

尿中の主代謝物は、ラットは 5-水酸化体の抱合体、次いで 6-水酸化体の抱合体であり、未変化体や *N*-オキシド体の生成量は極めて微量であった [4]。イヌでは *N*-オキシド体であり、6-水酸化体及びその抱合体が同程度認められた。5-水酸化体及びその抱合体は微量であった [5]。ヒトにおいては 6-水酸化体及びその抱合体の量が最も多く、次いで 5-水酸化体及びその抱合体であり、*N*-オキシド体は微量であった [7]。

胆汁中の主代謝物はラットで 5-水酸化体の抱合体、次いで 6-水酸化体の抱合体であり、*N*-オキシド体はほとんど認められなかった [4]。

以上のように、ラット及びイヌにおいて、血漿中の主代謝物は尿中においても主代謝物として認められた。代謝物の種類は同様で質的な違いは認められないが、生成量は異なり量的には種差が認められた。

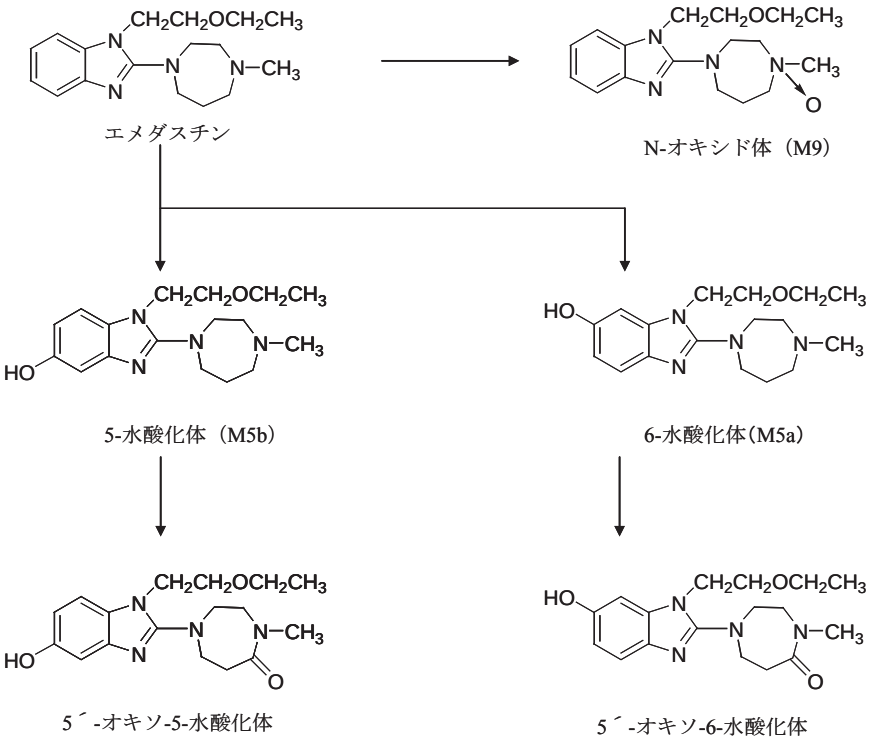



図 2.6.4.5-1　エメダスチンの主要代謝経路

参考文献 6 及び 7 の Figure 1 より作成

### 2.6.4.5.2　*In vivo* 代謝

#### 2.6.4.5.2.1　ラット単回経口投与後の代謝（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩をWistar系雄性ラットに1mg/kgの用量で単回経口投与したときの血漿、肝臓、尿及び胆汁中の代謝物について TLC-ARG を用いて定量されており、推定代謝経路を示した[4)]（図 2.6.4.5-2）。

血漿中では投与後 15 から 60 分において、5-水酸化体（M5b）が抱合体として最も多く存在し、血漿中放射能の約 1/3 程度を占めた。次いで、6-水酸化体（M5a）とその抱合体が血漿中放射能の 9%程度認められた。これに対して、未変化体の占める割合は投与初期からわずかであり、エメダスチンは速やかに代謝されると推察される。

肝臓中では投与後 15 から 60 分において、血漿中と同様、M5a と M5b 及びそれらの抱合体が多く認められた。また、未変化体は時間の経過に伴い急激に減少し、かつ血漿や胆汁中に未変化体はごくわずかしか認められなかった。

尿中では M5a 及び M5b の水酸化体が非抱合体及び抱合体として最も多く存在し、尿中放射能の 52%を占めた。また、M12b も比較的多く認められた。これに対して、未変化体は尿中放射能の 0.4%程度であった。

胆汁中では、M5a 及び M5b の水酸化体の抱合体が胆汁中放射能の 52%を占めた。

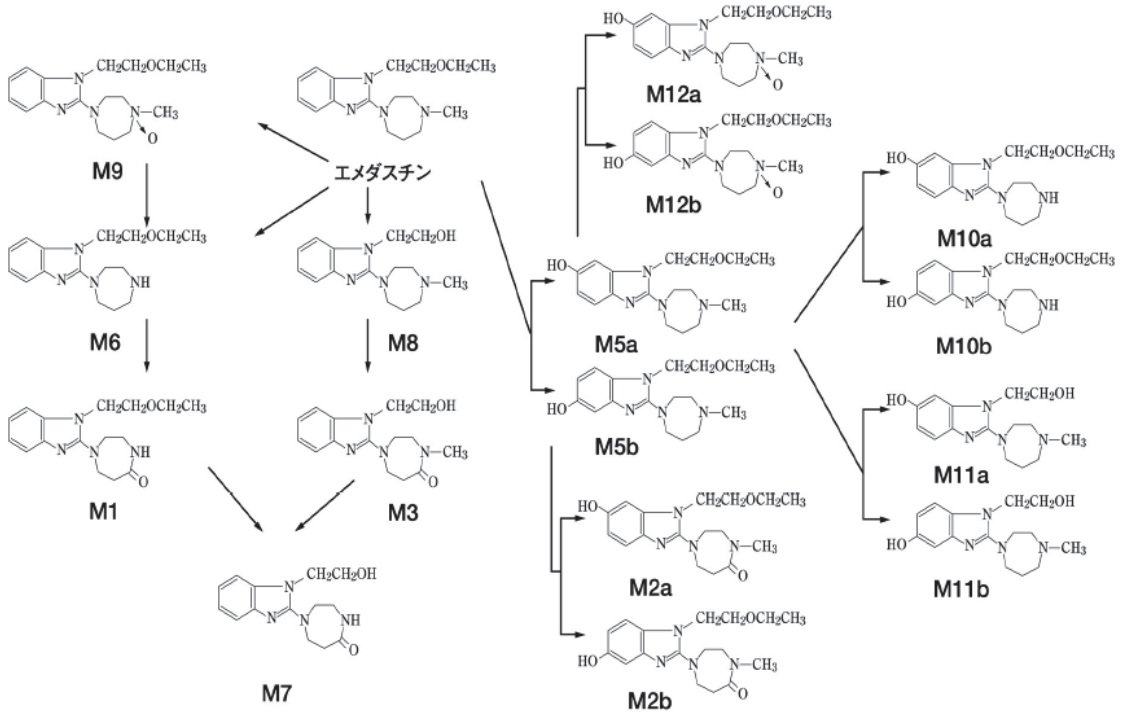



図 2.6.4.5-2　ラットにおけるエメダスチンの推定代謝経路

参考文献 4 の Scheme 2 より作成

#### 2.6.4.5.2.2　イヌ単回経口投与後の代謝（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を雄性イヌに 2mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿中にはいずれの測定時点においてもは *N*-オキシド体（M9）が未変化体の 20～30 倍のレベルで存在した[5)]。また、投与後 6 時間まで、総放射能の約 25%が M9 として存在した。一方、6-水酸化体（M5a）は未変化体の 4～5 倍存在したが、M9 の 1/2～1/5 程度であった。

尿中において非抱合体画分では M5a 及び M9 が最も多く検出された。また M6 及び M8 も比較的多く認められ、他に少量の M7、M10a, b 及び M12a, b の存在が認められた。未変化体は静脈内投与時には比較的多く認められるが、経口投与時ではごくわずかであった。抱合体画分では、両投与経路とも主代謝物として M5a が検出され、他に M12a, b が認められた。5-水酸化体（M5b）は抱合体、非抱合体ともに微量であった。

注：代謝物番号は、図 2.6.4.5-2 中の代謝物を示す。

### 2.6.4.5.3　*In vitro* 代謝

#### 2.6.4.5.3.1　肝細胞及びミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験

資料番号：4.2.2.4-1、5.3.2.2-1　概要表：2.6.5.10.1

安全性試験で評価されたラット及びイヌ肝細胞、ミニブタ及びヒトの肝細胞並びにヒトの肝臓及び皮膚ミクロソームを用いてエメダスチンの *in vitro* 代謝を検討した。反応液中の各放射能ピークの存在率を表 2.6.4.5-1 に示した。

肝細胞は[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を各動物種の肝細胞懸濁液（肝細胞濃度：$1 \times 10^6$cells/mL）に最終濃度 5μmol/L となるように添加し 37℃で 4 時間インキュベーションした。ミクロソームはヒト肝及び皮膚ミクロソーム（蛋白濃度：2mg protein/mL）に[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を最終濃度 5μmol/L となるように添加し 37℃で 2 時間インキュベーションした。反応停止後の上清を HPLC/RID で分析した。

これらの反応液中には 19 の代謝物（m1～m19）が確認され、ヒトで検出された代謝物及び各動物種で検出された主要な 10 代謝物について LC/MS/MS にて構造を推定した。その結果、ヒト及び各動物種で確認された主要な 10 代謝物は、m3：6-水酸化体のグルクロン酸抱合体、m5：5-水酸化体のグルクロン酸抱合体、m8：脱エチル体、m9：水酸化体の *N*-オキシド体、m10：6-水酸化体、m11：5-水酸化体、m15：*N*-脱メチル体、m16：*N*-オキシド体、m18 及び m19：オキシド及び脱水素化体であると推定した。

各動物種肝細胞において多くの[$^{14}$C]エメダスチンの代謝物ピークが検出された。最も顕著な代謝物ピークはラットで m5（49.3%）、イヌで m10（41.4%）、ミニブタで m16（27.6%）、そしてヒトで m10（8.5%）であった。種特異的な代謝物としてラットで m17、イヌで m12 及び m13、ミニブタで m6 及び m9 がそれぞれ検出された。ヒトにおいて確認された 5 つの代謝物のうち、m10 は他の全ての動物種でも同様に確認され、残りの 4 つの代謝物においてもラットにおいて認められており、肝細胞における代謝においてヒト特異的な代謝物は検出されなかった。エメダスチンの残存率はイヌ、ミニブタ及びヒトでそれぞれ 27.2、4.2 及び 82.8%であり、ラットでは残存は認められなかった。肝細胞での代謝率はラットで最も高く、次いでミニブタ、イヌ及びヒトの順であった。

ヒト肝ミクロソームにおいて、エメダスチンの残存率は反応後 2 時間で 54.3%まで減少し、9 種の代謝物ピークが認められた。これらの代謝物は肝細胞でもほぼ生成が認められた。ヒト皮膚ミクロソームではエメダスチンの残存率は 100.0%であり、エメダスチン以外の代謝物ピークは確認されなかった。この結果から、エメダスチンが皮膚で代謝される可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4.5-1　各動物種の肝細胞及びヒトミクロソームを用いた代謝反応

| 代謝物 [a)] | 代謝物番号 [b)] | 面積百分率（% Peaks） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 肝細胞 | | | | ヒトミクロソーム | |
| | | ラット | イヌ | ミニブタ | ヒト | 肝 | 皮膚 |
| エメダスチン［残存率］ | | -<br>[0.0]<br>(97.7) | 27.0<br>[27.2]<br>(99.3) | 4.1<br>[4.2]<br>(97.8) | 82.0<br>[82.8]<br>(99.0) | 54.3<br>[54.3]<br>(100.0) | 100.0<br>[100.0]<br>(100.0) |
| m1 | | 2.0 (-) | - | 3.4 (-) | - | - | - |
| m2 | | 3.6 (-) | - | 5.5 (-) | - | - | - |
| m3（6-水酸化体のグルクロン酸抱合体） | | 8.7 (-) | 5.1 (-) | 11.6 (-) | - [+] | - | - |
| m4 | | 4.1 (-) | 1.1 (-) | 2.2 (-) | - | - | - |
| m5（5-水酸化体のグルクロン酸抱合体） | | 49.3 (-) | - | 4.4 (-) | - [+] | - | - |
| m6 | | - | - | 1.0 (-) | - | - | - |
| m7 | | 4.9 (-) | 1.6 (-) | 6.7 (-) | - | 0.8 (-) | - |
| m8（脱エチル体） | M8 | 2.0 (-) | 5.5 (-) | 2.9 (-) | - | 0.9 (-) | - |
| m9（水酸化体の*N*-オキシド体） | M12a or M12b | - | - | 12.4 (-) | - | - | - |
| m10（6-水酸化体） | M5a | 14.5 (-) | 41.4 (-) | 18.4 (-) | 8.5 (-) | 19.7 (-) | - |
| m11（5-水酸化体） | M5b | 4.4 (-) | 3.7 (-) | - | 2.6 (-) | 4.6 (-) | - |
| m12 | | - | 0.7 (-) | - | - | - | - |
| m13 | | - | 4.7 (-) | - | - | - | - |
| m14 | | - | - | - | - | 3.1 (-) | - |
| m15（*N*-脱メチル体） | M6 | 1.8 (2.4) | 6.6 (0.8) | - (2.2) | 2.5 (1.1) | 7.9 (-) | - |
| m16（*N*-オキシド体） | M9 | - | 2.9 (-) | 27.6 (-) | - | 3.1 (-) | - |
| m17 | | 2.0 (-) | - | - | - | - | - |
| m18 [c)]（オキシド及び脱水素化体） | | 0.8 (-) | - | - | 4.0 (-) | 5.1 (-) | - |
| m19 [c)]（オキシド及び脱水素化体） | | 2.2 (-) | - | - | 0.6 (-) | 0.8 (-) | - |

平均値（n = 2）

a：括弧内は推定代謝物、他は未知代謝物

b：参考文献 4～8 より引用

c：m18 と m19 は HPLC の保持時間が異なる代謝物

-：検出されず

( )：反応 0 時間における面積百分率%

[+]：LC/MS/MS 解析でピークが認められた。

最終報告書（4.2.2.4-1）Table 1、Table 2 より作成

### 2.6.4.5.3.2　CYP 分子種の推定（公表文献）

代謝に関与するヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A3、3A4 及び 3A5）を発現させた HepG2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、各 CYP 分子種におけるエメダスチンの減少率は、CYP1A2 で 80.6～92.0%、CYP2E1 は 78.8～92.8%、CYP3A4 は 19.8～28.2%であり、こ

れらの CYP 分子種で明らかなエメダスチンの減少が確認された。それ以外の分子種の減少率は11.3～26.4%であった。以上の結果から、エメダスチンの代謝に関与するヒト CYP 分子種はCYP1A2、2E1 及び 3A4 であることが報告されている[9]。

### 2.6.4.5.3.3 UGT 分子種の推定

資料番号：4.2.2.4-2、5.3.2.2-2　概要表：2.6.5.10.2

ヒト UGT 発現系酵素を用いて、5-水酸化体又は 6-水酸化体エメダスチンの抱合代謝に関与するUGT 分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15）を *in vitro* 試験にて検討した。

5-水酸化体（50μmol/L）を各 UGT 反応液（UGT 発現系蛋白濃度：1mg protein/mL）で 37℃、2 時間インキュベーションを行い、反応後に得られた上清を HPLC/UV で分析したところ、いずれの UGT 分子種においても抱合体代謝物の UV ピークは確認されず、5-水酸化体の残存率は 96.2%以上であった。さらに LC/MS/MS にて解析を行った結果、UGT1A1、1A3、1A9 及び 2B15 で抱合体のプロダクトイオンが検出された。

6-水酸化体においても、いずれの UGT 分子種においても抱合体代謝物の UV ピークは確認されず、6-水酸化体の残存率は 96.1%以上であった。LC/MS/MS 解析では UGT1A1、1A3、1A9、2B7 及び 2B15 で抱合体代謝物のプロダクトイオンが検出された。

エメダスチンの主要な尿中抱合体代謝物である 5-水酸化体及び 6-水酸化体のグルクロン酸抱合体の生成に関わるヒト UGT 分子種の検討を行ったが、いずれのヒト UGT 分子種においても反応後の基質の残存率は高く、代謝に関与する UGT 分子種を明らかにすることはできなかった。

### 2.6.4.5.4 酵素誘導

#### 2.6.4.5.4.1 酵素誘導（*In vivo*）（公表文献）

エメダスチンフマル酸塩を Wistar 系雄性ラットに 0、50 及び 250mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与、陽性対照としてフェノバルビタール（80mg/kg/day）を 1 日 1 回 3 日間腹腔内投与したとき、50mg/kg/day 投与群では対照群に対し、肝重量、ミクロソーム蛋白量及び P450 含量に変化は認められなかったが、アニリン及びアミノピリンの代謝活性はわずかに増加した。250mg/kg/day 投与群においては、体重あたりの肝重量及びミクロソーム蛋白量が増加し、アミノピリン及びアニリンの代謝活性並びに P450 含量は対照群と比較して、それぞれ 1.9、1.8 及び 1.5 倍増加したと報告されている[13]。

## 2.6.4.6　排泄

### 2.6.4.6.1　尿糞中排泄

#### 2.6.4.6.1.1　ラット単回経皮投与における検討

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.13.1

[$^{14}$C]HP-3060 を Wistar 系雌雄ラットに[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩として 2mg/body の用量（平均投与量：雄 13.7mg/kg、雌 16.1mg/kg）で単回経皮投与したときの尿及び糞中への放射能累積排泄率を測定した。放射能累積排泄率を表 2.6.4.6-1 に示した。

雄性ラットにおいて、放射能の排泄は投与後 48 時間までにほぼ完了し、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 22.70 及び 23.32%が排泄された。投与後 168 時間までにそれぞれ投与放射能の 23.57 及び 24.29%が排泄され、全放射能排泄率は投与放射能の 47.86%であった。投与後 24 時間の投与部位皮膚拭き取り脱脂綿及び剥離後の製剤中放射能量は、投与放射能のそれぞれ 6.90 及び 42.76%であり、投与後 168 時間の投与部位皮膚への残留放射能は投与放射能の 1.29%であった。製剤保護に用いた包帯の放射能は投与放射能の 0.71%であった。総放射能回収率は 99.51%であった。

雌性ラットにおいて、放射能の排泄は投与後 48 時間までにほぼ完了し、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 21.96 及び 18.59%が排泄された。投与後 168 時間までに、それぞれ投与放射能の 22.91 及び 19.50%が排泄され、全放射能排泄率は投与放射能の 42.40%であった。投与後 24 時間の投与部位皮膚拭き取り脱脂綿及び剥離後の製剤中放射能量は、投与放射能のそれぞれ 9.34 及び 49.32%であり、投与後 168 時間の投与部位皮膚残留放射能は投与放射能の 1.01%であった。製剤保護に用いた包帯の放射能は投与放射能の 0.31%であった。総放射能回収率は 102.38%であった。

雌雄いずれも投与量のほとんどが尿糞中から回収され、性差は認められなかった。

表 2.6.4.6-1　[$^{14}$C]HP-3060 をラット単回経皮投与時の尿及び糞中の放射能累積排泄率

| 測定試料 | 採取時間 (hr) | 排泄率（% of dose） | |
|---|---|---|---|
| | | 雄　（n = 3） | 雌　（n = 3） |
| 尿 a) | 0～24 | 16.96 ± 6.76 | 15.18 ± 1.20 |
| | 0～48 | 22.70 ± 7.35 | 21.96 ± 1.45 |
| | 0～72 | 23.20 ± 7.20 | 22.46 ± 1.41 |
| | 0～120 | 23.36 ± 7.17 | 22.69 ± 1.47 |
| | 0～168 | 23.57 ± 7.18 | 22.91 ± 1.34 |
| 糞 | 0～24 | 15.93 ± 3.96 | 11.41 ± 1.78 |
| | 0～48 | 23.32 ± 4.22 | 18.59 ± 1.70 |
| | 0～72 | 23.90 ± 4.18 | 19.15 ± 1.84 |
| | 0～120 | 24.04 ± 4.15 | 19.30 ± 1.85 |
| | 0～168 | 24.29 ± 4.14 | 19.50 ± 1.93 |
| 投与部位拭き取り脱脂綿 | 24 | 6.90 ± 1.48 | 9.34 ± 1.39 |
| 剥離後製剤 | 24 | 42.76 ± 7.93 | 49.32 ± 3.50 |
| 投与部位皮膚 | 168 | 1.29 ± 0.14 | 1.01 ± 0.17 |
| 包帯 | 0～168 | 0.71 ± 0.71 | 0.31 ± 0.08 |
| 総回収率 | 0～168 | 99.51 ± 9.96 | 102.38 ± 3.03 |

平均値 ± 標準偏差　　a：ケージ洗浄液含む

最終報告書（4.2.2.2-3）Table 8、Table 9 より作成

### 2.6.4.6.1.2　ラット単回経口及び静脈内投与における検討（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩をWistar系雄性ラットに1mg/kgの用量で経口又は静脈内投与したとき、投与後96時間までに投与放射能のそれぞれ30.7及び40.5%が尿中に排泄された。糞中の放射能は経口、静脈内でそれぞれ投与放射能の65.3及び58.9%を示し、投与量のほとんどが尿糞中から回収された。また、呼気中への放射能の排泄は0.22及び0.01%で無視できる量であったことが報告されている[1)]。放射能累積排泄率を表2.6.4.6-2に示した。

### 2.6.4.6.1.3　イヌ単回経口及び静脈内投与における検討（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を雄性イヌに 2mg/kg の用量で経口又は静脈内投与したときの排泄は、経口投与後96時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の67及び29%が、また静脈内投与時では71及び27%が排泄された。両投与経路で、尿及び糞中排泄量に顕著な差は認められなかった。また、いずれの投与経路においても、投与量の約80%が投与後24時間までに排泄された。イヌにおける主排泄経路は尿中排泄であるが、経口投与、静脈内投与ともに糞中に約30%の放射能が排泄されていることから、イヌにおける糞中排泄もラットと同様に胆汁を介してなされている可能性が報告されている[5)]。放射能累積排泄率を表2.6.4.6-2に示した。

表2.6.4.6-2　[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩をラット及びイヌに経口又は静脈内投与時の尿糞中放射能累積排泄率

| | 採取時間（hr） | 排泄率（% of dose） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ラット | | イヌ | |
| | | 経口投与（n = 3） | 静脈内投与（n = 3） | 経口投与（n = 3） | 静脈内投与（n = 3） |
| 尿 | 0～24 | 29.5 ± 5.2 | 37.5 ± 4.5 | - | - |
| | 0～96 | 30.7 ± 5.2 | 40.5 ± 4.1 | 67 | 71 |
| 糞 | 0～24 | 63.3 ± 6.9 | 51.4 ± 3.9 | - | - |
| | 0～96 | 65.3 ± 7.7 | 58.9 ± 7.0 | 29 | 27 |
| 呼気中 | 0～96 | 0.22 ± 0.32 | 0.01 ± 0.01 | - | - |
| 総回収率 | 0～96 | 96.2 ± 3.7 | 99.4 ± 5.8 | - | - |

平均値 ± 標準偏差
- : データの記載なし
参考文献1のTable 2、及び参考文献5より作成

### 2.6.4.6.2　胆汁排泄及び腸肝循環

### 2.6.4.6.2.1　ラット単回経口及び静脈内投与における検討（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を胆管カニューレ処置した雄性ラットに 1mg/kg の用量で単回経口投与したとき、胆汁中への放射能累積排泄量は、投与後4、24及び48時間までに、それぞれ経口投与量の77.3、88.5及び89.6%を示した。一方、尿中への放射能の排泄は、投与後24時間までに10.9%であった。また、[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を雄性ラットに単回経口投与し、投与後6時間まで採取した胆汁1mLを､他の胆管カニューレ処置したラットの十二指腸に投与したところ、投与後6、12及び24時間までに、累積値でそれぞれ投与した放射能量の9.3、57.8及び72.5%が胆汁及び尿中に排泄された。これらの結果から、ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能のほ

とんどが腸から再吸収されている可能性が報告されている[1)]。

### 2.6.4.6.3　乳汁排泄

#### 2.6.4.6.3.1　ラット単回経口及び静脈内投与における検討（公表文献）

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を分娩後 11 日目の授乳ラットに 1mg/kg の用量で経口投与したときのエメダスチン及び代謝物の乳汁中への移行性が検討されている。

乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間までは血漿中放射能濃度より低く、乳汁と血漿中の放射能濃度比は 0.21～0.81、投与後 24 時間では 4.55 であった。乳汁中放射能濃度は半減期約 16 時間で消失したことが報告されている[3)]。

### 2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

#### 2.6.4.7.1　代謝酵素を介した薬物相互作用

##### 2.6.4.7.1.1　ヒト肝ミクロソームを用いた阻害試験

資料番号：4.2.2.6-1、5.3.2.2-3　概要表：2.6.5.15.1

*In vitro* 試験において、各代謝酵素の典型基質に対するエメダスチンの阻害作用を検討した。

NADPH 存在下でヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するエメダスチンの阻害作用は、いずれの分子種においても活性残存率は 95.3%以上の値を示しており、エメダスチンの明らかな阻害作用は認められず $IC_{50}$ は 1μmol/L 以上であった。また、NADPH 存在下のプレインキュベーションにより時間依存的阻害（TDI）を検討した結果、いずれの分子種においてもエメダスチン濃度 1μmol/L まで阻害作用は認められなかったことから、TDI 作用はないことが示唆された。

UDPGA 存在下でヒト UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）の代謝活性に対するエメダスチンの阻害作用を確認したところ、活性残存率は 88.4%以上の値を示しており、いずれの分子種においてもエメダスチンの明らかな阻害作用は認められなかった。この結果から $IC_{50}$ は 1μmol/L 以上であった。

ヒト FMO 分子種（FMO3）の代謝活性に対するエメダスチンの阻害作用を確認したところ、活性残存率は 94.4%以上の値を示しており、エメダスチンの明らかな阻害作用は認められなかった。この結果から $IC_{50}$ は 1μmol/L 以上であった。

#### 2.6.4.7.2　トランスポーターを介した薬物相互作用

##### 2.6.4.7.2.1　トランスポーターの基質試験

資料番号：4.2.2.6-2、5.3.2.2-4　概要表：2.6.5.15.2

Caco-2 細胞を用いて MDR1、BCRP を発現させた MDCK 細胞単層膜、SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの[$^{14}$C]エメダスチンの輸送能を検討した。

エメダスチンの MDR1 又は BCRP の輸送比（基底膜側から頂端膜側の透過性 / 頂端膜側から基底膜側の透過性）はそれぞれ 1.01、0.926～0.985 と算出され、典型的阻害剤添加時においても膜透過係数に変化は認められなかった。

エメダスチンの OATP1B1 及び OATP1B3 の細胞内取り込み量比（トランスポーター発現細胞 / 非発現細胞）はそれぞれ 0.883～1.13、0.789～1.20 と算出され、典型的阻害剤添加時においても取り込み量に変化は認められなかった。一方、OCT1 においてはエメダスチンの細胞取り込み量比は 1.29～1.59 であった。典型的阻害剤添加時においてエメダスチンの取り込み量が減少したが、取り込み量比は 2 倍未満であり、基質としての寄与は低いと推察された。

##### 2.6.4.7.2.2　トランスポーターを用いた阻害試験

資料番号：4.2.2.6-3、5.3.2.2-5　概要表：2.6.5.15.3

*In vitro* 試験において、各トランスポーターの典型基質に対するエメダスチンの阻害作用を検討した。

Caco-2 細胞を用いて MDR1 の典型基質である[$^3$H]digoxin の輸送に及ぼすエメダスチンの阻害作用を検討した結果、阻害率は 13.8%以下であり、$IC_{50}$ は 200nmol/L 以上であった。

BCRP を発現させた MDCK 細胞単層膜における典型的基質である[$^3$H]prazosin の輸送に及ぼすエメダスチンの阻害作用を検討した結果、阻害率は 13.9%以下であり、$IC_{50}$ は 200nmol/L 以上であった。

SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3）を発現させた HEK293 細胞及び同コントロール細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の取り込みに対するエメダスチンの阻害作用を評価した結果、阻害率は 29.7%以下であり、いずれのトランスポーターにおいても $IC_{50}$ は 200nmol/L 以上であった。

### 2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験を実施しなかった。

### 2.6.4.9　考察及び結論

吸収

HP-3060 をラット及びイヌに経皮投与したとき、血漿中にエメダスチンが検出されたことから、エメダスチンは経皮吸収され全身血に移行することが確認された。

HP-3060 をラット及びイヌに単回経皮投与したとき、血漿中エメダスチン濃度は経口投与時より緩徐な立ち上がりを示し、貼付中は血漿中エメダスチン濃度が持続するが製剤剥離後は速やかに減少した。ラットを用いた HP-3060 薬効試験（4.2.1.1-1 参照）において、HP-3060 投与群は投与後 24 時間まで薬効が持続したことが確認されており、経皮投与により血漿中エメダスチン濃度が持続したことによるものと考えられた。

エメダスチンフマル酸塩をラット及びイヌに静脈内投与したとき、分布容積はそれぞれ 9 及び 5L/kg 以上あり、体水分量よりも大きくエメダスチンは広く体内に分布すると考えられ、標識体を用いたラット分布試験で放射能が全身に分布することが確認された。

HP-3060 をラットに経皮投与したときのエメダスチンの BA は、1.6 及び 4.6mg/kg の投与量でそれぞれ 43.1、30.9%であった。一方、エメダスチンフマル酸塩を経口投与時（44mg/kg）の BA は 15.4%であった。エメダスチンを経口投与したときは初回通過効果の影響を受け低い BA を示すが、経皮投与で初回通過効果を回避することも高い BA を示す一因と考えられた。

[$^{14}$C]HP-3060 をラットに単回経皮投与したときの放射能の薬物動態パラメータ及び HP-3060 をラットに 4 週間反復経皮投与したときの薬物動態パラメータにおいて、いずれも雌雄間で同様な値を示し性差は認められなかった。エメダスチンフマル酸塩を静脈内投与したときの薬物動態パラメータも性差は認められなかった。一方、[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を雌雄ラットに経口投与したときの血漿中放射能濃度推移は、雌は雄性ラットよりも高く有意な性差が報告されているが [3)]、経皮及び静脈内投与では初回通過効果の影響を受けないことから、代謝の影響が減少し性差が認められなかった可能性が考えられた。

HP-3060 をイヌに単回経皮投与（1mg/kg）したときの BA は 28.7%であった。経口投与時（2mg/kg）の BA は 5.2%と報告されており [10)]、ラットと同様に初回通過効果の回避により代謝の影響が減少したことが高い BA を示す一因として考えられた。

HP-3060 をイヌの損傷皮膚に単回経皮投与したときの血漿中エメダスチン濃度は、健常皮膚投与に比べ速やかに上昇し、投与後 1 時間から血漿中にエメダスチンが検出された。損傷皮膚は健常皮膚投与に対し $t_{max}$ が短縮し、$C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3.04 及び 2.25 倍の増加を示した。これらのことから、エメダスチンの皮膚からの吸収は角層がバリアー機能として影響していると考えられ、HP-3060 を損傷皮膚に経皮投与したとき、健常皮膚投与に比べエメダスチンの吸収は早くなり曝露は増加する可能性が示唆された。

HP-3060 をイヌに 4 週間反復経皮投与したとき、雌雄ともに曝露は投与量にほぼ比例して直線的に増加し、1～9mg/kg/day の用量範囲で線形性が成立すると考えられた。また、血漿中のエメダスチン濃度は投与 13 日目までに定常状態に達し、エメダスチンの薬物動態に性差は認められなかった。

分布

[$^{14}$C]HP-3060 をラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は血漿を含むほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 8 時間において、放射能濃度は肝臓や腎臓で高く、次いで投与部位皮膚、下垂体、鼻粘膜が高く、標的組織である鼻粘膜へ放射能の移行が認められた。大脳及び小脳の組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度より低かった。投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度が認められた組織は投与部位皮膚であり、肝臓、腎臓及び鼻粘膜でも組織中放射能濃度が検出された。[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩をラットに単回経口投与したとき、投与後 8 日目においても肝臓及び腎臓中に放射能が検出されており、その原因として腸肝循環の影響が考察されている [1, 14]。全身血に移行した後の薬物の動態は、投与経路に関わらず同様と考えられることから、経皮投与においても腸肝循環を受けることで肝臓及び腎臓の放射能の消失が遅くなったと考えられた。組織中における放射能の分布プロファイルに性差は認められなかった。

[$^{14}$C]HP-3060 をラットに 7 日間反復経皮投与したとき、投与 1 日目に対する 3、5 及び 7 日目の組織中放射能濃度は、血漿でそれぞれ 0.85、1.13 及び 0.81 倍、組織の血漿中放射能濃度に対する比は、投与部位皮膚でそれぞれ 3.30、3.13 及び 4.95 倍、その他の組織では 0.95～1.70、0.93～1.95 及び 0.80～2.10 倍であった。また、投与部位皮膚の放射能分布率は、投与 3、5 及び 7 日目でそれぞれ 3.52、2.52 及び 2.23%で大きく異ならなかったことから、組織中放射能濃度は投与 7 日目までに定常状態に達すると考えられた。投与部位皮膚の血漿中放射能濃度比は初回投与に対して 4.95 倍の増加を示したが、血漿中放射能濃度の増加は認められず、皮膚に残留したエメダスチンが曝露に及ぼす影響は低いと考えられた。また、単回投与より算出した組織の蓄積係数と反復投与後の組織内濃度から投与部位皮膚に蓄積性はないと考えられた。

*In vitro* におけるラット血漿蛋白結合率はエメダスチンとして 6～60ng/mL の濃度において 38.6～39.3%、イヌ血漿ではエメダスチンとして 60ng/mL の濃度において 39.7%であった [1, 2]。*In vivo* における雌雄ラットの血漿蛋白結合率はそれぞれ 24.4～27.6 及び 26.5～27.1%、血球移行率は雌雄でそれぞれ 5.7～32.1 及び 9.6～48.7%であった。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を妊娠ラットに単回経口投与したとき、胎児における最高組織中放射能濃度は投与後 2 時間に認められ、胎児の血液中放射能濃度は母体より低いがエメダスチンは胎盤通過することが知られており [3]、HP-3060 においても経皮吸収されたエメダスチンは同様に胎盤通過すると考えられた。

代謝

ラットにおける主代謝物は芳香環の水酸化によって形成される 5-水酸化体及び 6-水酸化体の抱合体であった [4]。イヌの主代謝物は *N*-オキシド体及び 6-水酸化体とその抱合体であった [5]。ヒトにおいては 6-水酸化体及びその抱合体の量が最も多く、次いで 5-水酸化体及びその抱合体であり、*N*-オキシド体もわずかながら検出されている [7]。ラット、イヌ及びヒトで代謝物の質的な違いは認められないが量的な差が認められた。

動物において血漿と尿における主代謝物の存在比は同様であったこと、ヒト血漿中に活性を有する 5-水酸化体は存在しないか、あるいは存在してもわずかと報告されていることから [12]、ヒトの血漿中に存在する代謝物の多くは 6-水酸化体の抱合体として存在すると推察された。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩の代謝反応を各動物種（ラット、イヌ、ミニブタ及びヒト）の肝細胞を用いて検討したとき、各動物種において多くの代謝物ピークが検出された。最も顕著な代謝物はラットで5-水酸化体のグルクロン酸抱合体、イヌで6-水酸化体、ミニブタで*N*-オキシド体、ヒトで6-水酸化体であった。肝細胞の代謝においてヒト特異的な代謝物は検出されず、肝細胞におけるエメダスチンの代謝はおおむね *in vivo* の結果を反映するものと考えられた。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩のヒト肝及び皮膚ミクロソームにおける代謝を検討したとき、肝ミクロソームにおいて、エメダスチンの残存率は54.3%を示し9種の代謝物ピークが認められた。一方、皮膚ミクロソームではエメダスチン以外の代謝物ピークは認められず、エメダスチンの残存率も100.0%であったことから、エメダスチンが皮膚で代謝される可能性は低いと考えられた。

*In vitro* 試験からエメダスチンの代謝に関与するヒトP450分子種はCYP1A2、2E1及び3A4であることが示唆され [9]、エメダスチンは複数の分子種で代謝されることから、併用薬剤の代謝阻害に起因する薬物間相互作用は受けにくいと考えられた。

エメダスチンの代謝物である5-水酸化体又は6-水酸化体を基質としヒトUGT分子種を発現させた酵素を用いた *in vitro* 試験において、抱合体代謝物の生成はいずれのUGT分子種においても明確に確認できなかったが、LC/MS/MS 解析の結果、5-水酸化体ではUGT1A1、1A3、1A9及び2B15、6-水酸化体ではUGT1A1、1A3、1A9、2B7及び2B15の関与の可能性が考えられた。

エメダスチンフマル酸塩をラットに反復経口投与したとき、250mg/kg/day 投与群で体重あたりの肝重量、ミクロソーム蛋白量、アミノピリン及びアニリンの代謝活性並びにP450含量が増加したと報告されている [13]。また、イヌに経口投与した亜急性（13週間）及び慢性毒性試験（1年間）でも 45mg/kg/day 以上の投与群で肝臓の体重比重量の増加、肝細胞の滑面小胞体の増生が観察され、酵素誘導の可能性が報告されている [15, 16]。一方、HP-3060をラットに4.5、9及び18mg/kg/dayの用量で4週間反復経皮投与したとき、いずれの投与群も肝臓の病理組織学的検査において特に変化はみられなかった。また、HP-3060をイヌに1、3及び9mg/kg/dayの用量で4週間反復経皮投与したとき、雄の9mg/kg/day投与群で肝臓重量の高値がみられたが、病理組織学的検査では異常はみられなかった（4.2.3.2-1及び4.2.3.2-2参照）。ラット及びイヌにおいて、これらのHP-3060の用量では肝臓における病理組織学的検査に変化はなく、反復経皮投与時の曝露は線形性が確認されていることから、酵素誘導を引き起こした可能性は低いと考えられた。

排泄

[$^{14}$C]HP-3060をラットに単回経皮投与したとき、雌雄ともに投与後48時間（製剤剥離後24時間）までに全身に移行した放射能の大部分が尿及び糞中へ排泄され、尿及び糞中への排泄量は同程度であった。ラットにおいて、尿及び糞中への放射能排泄率に性差は認められなかった。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を胆管カニューレ処置したラットに経口投与したとき、放射能の大部分は胆汁中へ排泄された。また、ラットから採取した胆汁を別の胆管カニューレ処置したラットの十二指腸に投与したところ、投与した放射能の多くは胆汁中に排泄され、ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能は、ほとんどが腸から再吸収される可能性が示唆された [1]。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩をイヌに静脈内投与したときの主排泄経路は尿中であるが、糞中に約30%の放射能が排泄されており、イヌにおいてもラットと同様に胆汁を介した糞中への排泄

経路が推察されている[5]。このことから、HP-3060 を経皮投与したときも同様に主排泄経路は尿、糞へは胆汁を介した排泄がなされると考えられた。

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を分娩後の授乳ラットに経口投与したときの放射能は、乳汁中に移行し、投与後 8 時間において最高濃度を示し、乳汁中と血漿中の放射能濃度の比は 0.81、投与後 24 時間では 4.55 であり、エメダスチンは乳汁に移行することが報告されており[3]、HP-3060 を経皮投与したときも同様に乳汁中へ排泄がなされると考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ヒト P450 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）、UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）及び FMO 分子種（FMO3）の代表的な基質の代謝に対するエメダスチンの阻害作用を確認したところ、いずれの酵素、分子種においてもエメダスチンの明らかな阻害作用は認められず、各酵素における $IC_{50}$ は 1μmol/L 以上であった。また、時間依存的阻害作用を検討した結果、いずれのヒト CYP 分子種においてもエメダスチン濃度 1μmol/L まで阻害作用は認められなかった。

各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3）の典型基質に対するエメダスチンの阻害作用を確認したところ、いずれのトランスポーターにおいても明らかな阻害作用は認められず、各トランスポーターにおける $IC_{50}$ はいずれも 200nmol/L 以上であった。また、エメダスチンが各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）の基質となるか確認したところ、MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 においては基質とならず、OCT1 は基質となるもののその寄与は低いと推察された。

臨床試験（03 試験、5.3.5.1-1 参照）においてヒトに HP-3060 8mg を反復投与したときの定常状態における血漿中エメダスチン濃度 $C_{max}$ は 4.42ng/mL（14.6nmol/L）であり、ヒトでの血漿蛋白結合率[17]を考慮すると、HP-3060 をヒトに投与したときの血漿中エメダスチン濃度は 5.1nmol/L と推察され、CYP やトランスポーターに対して 50%阻害作用を示す濃度と比較して十分に低いと予想されることから、HP-3060 適用時にエメダスチンが CYP による代謝やトランスポーターによる輸送を阻害する可能性は低いものと考えられた。

以上をまとめると、エメダスチンフマル酸塩含有経皮吸収型製剤である HP-3060 を経皮投与したとき、エメダスチンは皮膚を通して吸収され、全身血に移行したエメダスチンは広く組織に分布した。経口投与時と比較すると、血漿中濃度の立ち上がりは緩徐になり、肝初回通過効果が回避されることにより BA が増大した。損傷皮膚に投与したとき健常皮膚に比較して曝露の増大及び $t_{max}$ の短縮が認められたことから、皮膚からの吸収に角質が影響することが示唆された。

製剤剥離後の各組織からの薬物の消失は、投与部位皮膚を除いて血漿と同様に減少した。投与部位皮膚においては緩徐な消失を示したが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

ヒト皮膚ミクロソームを用いた代謝試験の結果からヒトに HP-3060 を投与したときの投与部位皮膚には、エメダスチンが未変化体として長く残留すると思われるが、皮膚に残留したエメダスチンが全身血へ移行する割合は少ないものと考えられた。

HP-3060 を臨床適用したとき、エメダスチンが CYP やトランスポーターを阻害する可能性は低

く他剤へ与える影響は低いものと考えられるが、エメダスチンの代謝には主に CYP1A2、2E1 及び 3A4 が関与していることから、臨床現場において、多剤併用によりこれらの CYP が同時に阻害される場合、エメダスチンの血漿中濃度が上昇し、過剰な薬理作用に起因した副作用を発現する可能性が考えられるので注意が必要と考えられる。

### 2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

### 2.6.4.11　参考文献


1) Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413) I Absorption and excretion after oral administration to rats and guinea pigs. 薬物動態 1987; 2: 123-31.
2) Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Interspecies differences in pharmacokinetics of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1,4-diazepin-1-yl)benzimidazole difumarate (KG-2413) after intravenous administration to rats, guinea pigs and dogs. Chem Pharm Bull 1989; 37: 753-6.
3) Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413) III Transfer to fetus and milk in rats. 薬物動態 1987; 2: 147-54.
4) 和田幸雄, 高橋秀之, 浜田　司, 酒井孝範, 川島恒男, 粟田則男. 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットおよびモルモットにおける代謝. 薬物動態 1989; 4: 459-70.
5) 和田幸雄, 浜田　司, 酒井孝範, 川島恒男, 粟田則男. 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl) -2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のイヌにおける吸収, 代謝および排泄. 薬物動態 1989; 4: 471-80.
6) 粟田則男, 高橋秀之, 能海和宣, 酒井孝範, 浜田　司. 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl) -2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットにおける代謝物の同定. 薬学雑誌 1989; 109: 318-28.
7) Hamada T, Awata N. Metabolism of a new antiallergic agent, emedastine difumarate, in human. 薬物動態 1990; 5: 871-81.
8) 和田幸雄, 浜田　司, 川島恒男, 粟田則男. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンのラット及びモルモットにおける *in vitro* 代謝. 薬学雑誌. 1990; 110: 40-8.
9) 石田光裕, 岩本成一, 坂本文夫, 田井中　均. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンの代謝に関与するヒト P450 分子種. 基礎と臨床 1997; 31: 3089-92.
10) Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Pharmacokinetics of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl) -2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate (KG-2413) after oral administration: interspecies differences in rats, guinea pigs and dogs. J Pharmacobio-Dyn 1989; 12: 530-6.

11) Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Binding of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl -1,4-diazepin-1-yl)benzimidazole difumarate (KG-2413) to serum or plasma proteins in man, guinea pig and rat. J Pharmacobio-Dyn 1988; 11: 262-7.
12) 浜田　司, 川島恒男, 粟田則男. 高速液体クロマトグラフィー/ラジオレセプターアッセイによるヒト血漿中の抗アレルギー薬, フマル酸エメダスチン（KG-2413）, の選択的高感度定量. 薬学雑誌 1989; 109: 749-54.
13) EMADINE® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-706).
14) Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413) II Distribution after single and multiple oral administration to rats. 薬物動態 1987; 2: 133-45.
15) 平川公昭, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫, 鮫島秀暢ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 3 ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験ならびに回復試験. 応用薬理 1990; 39: 231-68.
16) 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 1 年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 285-317.
17) EMADINE® Review documents, Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) (NDA 20-706).

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

2.6.5

## 薬物動態試験概要表

久光製薬株式会社

目　次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
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 5
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.3.1　単回経皮、経口及び静脈内投与（ラット） 6
2.6.5.3.2　単回経皮投与（ラット） 7
2.6.5.3.3　単回経皮及び静脈内投与（イヌ） 8
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 9
2.6.5.4.1　4 週間反復経皮投与（マウス） 9
2.6.5.4.2　19 週間反復経皮投与（マウス） 10
2.6.5.4.3　4 週間反復経皮投与（ラット） 11
2.6.5.4.4　4 週間反復経皮投与（イヌ） 12
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 13
2.6.5.5.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度） 13
2.6.5.5.2　単回投与時の組織分布（組織中放射能分布率） 16
2.6.5.5.3　反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度） 18
2.6.5.5.4　反復投与時の組織分布（組織中放射能分布率） 20
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 22
2.6.5.6.1　蛋白結合（*In vivo*） 22
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 23
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 24
2.6.5.8.1　血球移行（*In vivo*） 24
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 25
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 26
2.6.5.10.1 肝細胞　肝及び皮膚ミクロソーム 26
2.6.5.10.2 UGT 分子種の推定 28
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 29
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害 30
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 31
2.6.5.13.1 ラット尿糞中排泄 31
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 33
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 34
2.6.5.15.1 代謝酵素阻害 34
2.6.5.15.2 トランスポーター基質 36
2.6.5.15.3 トランスポーター阻害 38
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 39

## 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：エメダスチンフマル酸塩

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | CTD 記載箇所<br>資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| 吸収 | | | | | |
| 単回 | ラット / SD | 経皮・経口 | [redacted] | [redacted]158 | 4.2.2.2-1 |
| 単回 | ラット / SD | 静注 | [redacted] | [redacted]134 | 4.2.2.2-2 |
| 単回 | ラット / Wistar | 経皮 | [redacted] | [redacted]0753 | 4.2.2.2-3 |
| 単回（健常・損傷皮膚） | イヌ / ビーグル | 経皮・静注 | [redacted] | [redacted]104 | 4.2.2.2-4 |
| 反復（4 週間） | マウス / ICR | 経皮 | [redacted] | [redacted]25 | 4.2.3.4.2-1<br>（参考資料） |
| 反復（19 週間） | マウス / ICR | 経皮 | [redacted] | [redacted]04 | 4.2.3.4.2-2 |
| 反復（4 週間） | ラット / SD | 経皮 | [redacted] | [redacted]132 | 4.2.3.2-1 |
| 反復（4 週間） | イヌ / ビーグル | 経皮 | [redacted] | [redacted]085 | 4.2.3.2-2 |
| 分布 | | | | | |
| 単回　組織分布 | ラット / Wistar | 経皮 | [redacted] | [redacted]0753 | 4.2.2.2-3 |
| 反復　組織分布 | ラット / Wistar | 経皮 | [redacted] | [redacted]0754 | 4.2.2.3-1 |
| 蛋白結合 | ラット / Wistar | 経皮 | [redacted] | [redacted]0753 | 4.2.2.2-3 |
| 血球移行 | ラット / Wistar | 経皮 | [redacted] | [redacted]0753 | 4.2.2.2-3 |

（続く）

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | CTD 記載箇所<br>資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| 代謝 | | | | | |
| *In vitro* 代謝 | 肝細胞：<br>ラット、イヌ、ミニブタ、ヒト<br>ミクロソーム：<br>ヒト肝、皮膚 | *In vitro* | [redacted] | [redacted]0736 | 4.2.2.4-1<br>5.3.2.2-1 |
| UGT 分子種の推定 | 発現系ミクロソーム | *In vitro* | [redacted] | [redacted]0738 | 4.2.2.4-2<br>5.3.2.2-2 |
| 排泄 | | | | | |
| 尿糞中排泄 | ラット / Wistar | 経皮 | [redacted] | [redacted]0753 | 4.2.2.2-3 |
| 薬物相互作用 | | | | | |
| 代謝酵素阻害 | ヒト肝ミクロソーム | *In vitro* | [redacted] | [redacted]0737 | 4.2.2.6-1<br>5.3.2.2-3 |
| トランスポーター基質 | 発現系細胞 | *In vitro* | [redacted] | [redacted]0740 | 4.2.2.6-2<br>5.3.2.2-4 |
| トランスポーター阻害 | 発現系細胞 | *In vitro* | [redacted] | [redacted]0741 | 4.2.2.6-3<br>5.3.2.2-5 |

[redacted]

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

| 生体試料 | | 測定対象 | 前処理法 | 測定法 | 定量範囲 | 日内再現性（%） | | 日間再現性（%） | | 試験番号 | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 由来 | 試料 | | | | （ng/mL） | 精度（CV） | 真度 | 精度（CV） | 真度 | | 資料番号 |
| マウス / ICR | 血漿 | エメダスチン | 固相抽出 | LC/MS/MS | 0.1～50 | 1.8～6.3 | -4.8～-0.5 | 3.6～10.0 | -3.2～0.0 | [redacted]685 | 4.2.2.1-1 |
| マウス / B6C3F1 | 血漿 | エメダスチン | 固相抽出 | LC/MS/MS | 0.1～50 | 3.0～10.0 | -5.0～2.0 | N.T. | N.T. | [redacted]686 | 4.2.2.1-2 |
| ラット / SD | 血漿 | エメダスチン | 固相抽出 | LC/MS/MS | 0.1～50 | 1.0～8.5 | 0.0～3.2 | 1.7～4.7 | 0.4～3.0 | [redacted]126 | 4.2.2.1-3 |
| ラット / F344 | 血漿 | エメダスチン | 固相抽出 | LC/MS/MS | 0.1～50 | 0.8～3.0 | -7.3～-1.6 | N.T. | N.T. | [redacted]138 | 4.2.2.1-4 |
| ウサギ / NZW | 血漿 | エメダスチン | 固相抽出 | LC/MS/MS | 0.1～50 | 1.3～5.1 | -2.4～1.2 | 1.7～4.9 | -1.4～1.6 | [redacted]139 | 4.2.2.1-5 |
| イヌ / ビーグル | 血漿 | エメダスチン | 固相抽出 | LC/MS/MS | 0.1～50 | 1.8～9.9 | -2.3～8.0 | 2.6～7.9 | -3.3～8.4 | [redacted]079 | 4.2.2.1-6 |

N.T.：実施せず

## 2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収

### 2.6.5.3.1　単回経皮、経口及び静脈内投与（ラット）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

| CTD 記載箇所 | 4.2.2.2-1 | | | 4.2.2.2-2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | [redacted]158 | | | [redacted]134 | |
| 動物種 / 系統 | ラット / SD | | | ラット / SD | |
| 性別及び動物数 | 雄性　n = 5 | | | 雌雄　各 n = 3 | |
| 給餌 | 摂食 | | 摂食 | 摂食 | |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 | | 注射用水 | 生理食塩液 | |
| 投与方法 | 経皮投与 | | 1 日 2 回　経口投与 | 静脈内投与 | |
| 投与量（体重あたり換算値） | 0.5mg/cm$^2$/body（1.6mg/kg） | 1.5mg/3cm$^2$/body（4.6mg/kg） | 44mg/kg/day（22mg/kg × 2/day） | 1mg/kg | |
| 試料 | 血漿 | | | | |
| 定量物質 | エメダスチン | | | | |
| 定量法 | LC/MS/MS | | | | |
| 薬物動態パラメータ： | 雄 | | 雄 | 雄 | 雌 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 3.82 ± 3.87 | 5.25 ± 5.05 | 403 ± 129 | 103 ± 11 [a)] | 114 ± 12 [a)] |
| $t_{max}$（hr） | 8.40 ± 8.96 | 12.00 ± 4.00 | 12.30 ± 0.18 | N.A. | N.A. |
| $t_{1/2}$（hr） | 3.44 ± 1.02 | 7.29 ± 1.76 | 0.974 ± 0.184 | 0.866 ± 0.049 | 0.809 ± 0.071 |
| $AUC_{0-t}$（ng·hr/mL） | 44.4 ± 31.5 | 91.1 ± 75.8 | 443 ± 187 | 65.1 ± 3.9 | 73.0 ± 13.0 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL） | 45.1 ± 31.3 | 92.9 ± 75.2 | 443 ± 188 | 65.4 ± 4.0 | 73.3 ± 13.0 |
| $AUC_{extrap}$（%） | 3.2 ± 3.3 | 3.8 ± 3.6 | 0.1 ± 0.0 | 0.3 ± 0.2 | 0.3 ± 0.1 |
| CL、CL/F（mL/hr/kg） | 12600 ± 14300 [b)] | 15100 ± 9300 [b)] | 64300 ± 26000 | 8670 ± 510 | 7860 ± 1270 |
| $V_d$、$V_d$/F（L/kg） | 64.9 ± 70.6 [c)] | 170 ± 122 [c)] | 89.2 ± 35.1 | 10.8 ± 0.1 | 9.17 ± 1.63 |

平均値 ± 標準偏差

a：$C_{5min}$ 値

b：mL/hr

c：L

N.A.：該当せず

## 2.6.5.3.2　単回経皮投与（ラット）

被験物質：$^{14}C$ 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]0753

| 動物種 / 系統 | ラット / Wistar | |
|---|---|---|
| 性別及び動物数 | 雌雄　各 n = 3 | |
| 給餌 | 摂食 | |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 | |
| 投与方法 | 経皮投与 | |
| 投与量（体重あたり換算値） | 2mg/4cm$^2$/body　（雄：13.7mg/kg　　雌：16.1mg/kg） | |
| 試料 | 血液 | |
| 放射性核種 | $^{14}C$ | |
| 比放射能 | 3.89MBq/mg（7.78MBq/2mg/4cm$^2$） | |
| 定量法 | LSC | |
| 定量物質 | 放射能 | |
| 薬物動態パラメータ： | 雄 | 雌 |
| $C_{max}$（ng eq./mL） | 67.08 ± 6.16 | 48.69 ± 7.43 |
| $t_{max}$（hr） | 10.0 ± 0.0 | 11.3 ± 1.2 |
| $t_{1/2}$（hr） | 5.6 ± 0.7 | 7.7 ± 1.9 |
| $AUC_{0-t}$（ng eq.·hr/mL） | 1470 ± 100 | 1240 ± 200 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng eq.·hr/mL） | 1500 ± 100 | 1290 ± 170 |
| CL、CL/F（mL/hr/kg） | 4760 ± 305 | 5544 ± 718 |
| $V_d$、$V_d$/F（mL/kg） | 39037 ± 7261 | 62633 ± 22904 |
| 剥離後製剤残存率（% of dose） a) | 42.67 ± 1.41 | 49.12 ± 2.99 |
| ふきとり脱脂綿（% of dose） | 8.43 ± 1.63 | 9.90 ± 2.25 |
| 回収率（% of dose） b) | 51.10 ± 0.76 | 59.01 ± 2.83 |

平均値 ± 標準偏差

a：経皮投与終了後（貼付後 24 時間）に回収した製剤の放射能残存率

b：剥離後製剤の放射能残存率及び拭き取り脱脂綿の放射能回収率の合算

## 2.6.5.3.3　単回経皮及び静脈内投与（イヌ）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-4

試験番号：[redacted]104

| 動物種 / 系統 | | イヌ / ビーグル | | |
|---|---|---|---|---|
| 性別及び動物数 | | 雄性　各 n = 3 | | |
| 給餌 | | 摂食 | | |
| 溶媒 / 投与形態 | | テープ剤 | | 注射用水 |
| 投与方法 | | 経皮投与 | | 静脈内投与 |
| 投与量 | （mg/kg） | 1（9mg/18cm$^2$/body） | 1（9mg/18cm$^2$/body） | 1 [a)] |
| | （cm$^2$/kg） | 2 | 2 | N.A. |
| 試料 | | 血漿 | | |
| 定量物質 | | エメダスチン | | |
| 定量法 | | LC/MS/MS | | |
| 薬物動態パラメータ： | | 健常皮膚 | 損傷皮膚 | 健常皮膚 |
| $C_{max}$（ng/mL） | | 2.77 ± 1.14 | 8.41 ± 0.88 | 314 ± 88 [b)] |
| $t_{max}$（hr） | | 21 ± 9 | 4 ± 0 | N.A. |
| $t_{1/2}$（hr） | | 12.9 ± 6.1 | 14.9 [c)] | 1.13 ± 0.09 |
| $AUC_{0-t}$（ng·hr/mL） | | 52.6 ± 23.4 | 117 ± 10 | 338 ± 81 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL） | | 55.1 ± 22.4 | 124 [c)] | 340 ± 81 |
| $\%AUC_{extrap}$（%） | | 5.4 ± 3.5 | 1.9 [c)] | 0.5 ± 0.3 |
| CL/F、CL（mL/hr/kg） | | 11300 ± 3700 | 4600 [c)] | 3040 ± 640 |
| $V_d$/F、$V_d$（L/kg） | | 230 ± 152 | 94.6 [c)] | 5.02 ± 1.38 |

平均値 ± 標準偏差

a：エメダスチンとしての投与量

b：$C_{5min}$ 値

c：n = 2

N.A.：該当せず

## 2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

### 2.6.5.4.1 4週間反復経皮投与（マウス）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.4.2-1（参考資料）

試験番号：[redacted]25

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 動物種 / 系統 | | マウス / ICR | | |
| 性別及び動物数 | | 雌性　各測定時点 n = 3 | | |
| 給餌 | | 摂食 | | |
| 溶媒 / 投与形態 | | コーン油 / 懸濁液（開放塗布） | | |
| 投与方法 | | 経皮投与 | | |
| 投与量 w/w%（100μL/body/day） | | 2.5 | 5 | 10 |
| 体重あたり換算値（mg/kg/day） | | 69～96 | 137～194 | 278～378 |
| 試料 | | 血漿 | | |
| 定量物質 | | エメダスチン | | |
| 定量法 | | LC/MS/MS | | |
| 薬物動態パラメータ： | | | | |
| 初日投与 | $C_{max}$（ng/mL） | 28.9 | 40.1 | 81.3 |
| | $t_{max}$（hr） | 2 | 2 | 2 |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 113 | 300 | 486 |
| 28日目投与 | $C_{max}$（ng/mL） | 62.7 | 81.2 | 119 |
| | $t_{max}$（hr） | 2 | 2 | 2 |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 226 | 490 | 1050 |

平均値

## 2.6.5.4.2　19 週間反復経皮投与（マウス）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.4.2-2

試験番号：[redacted]04

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種 / 系統 | マウス / ICR | | |
| 性別及び動物数 | 雌性　各測定時点 n = 3 | | |
| 給餌 | 摂食 | | |
| 溶媒 / 投与形態 | コーン油 / 懸濁液（開放塗布） | | |
| 投与方法 | 経皮投与 | | |
| 投与量 w/w%（100μL/body/day） | 2.5 | 5 | 10 |
| 体重あたり換算値（mg/kg/day） | 68～82 | 138～163 | 263～337 |
| 試料 | 血漿 | | |
| 定量物質 | エメダスチン | | |
| 定量法 | LC/MS/MS | | |
| 最終投与日（投与 141 日）<br>投与後 2 時間の血漿中濃度（ng/mL） | 18.4 ± 12.3 | 116 ± 81 | 177 ± 186 |

平均値 ± 標準偏差

## 2.6.5.4.3　4 週間反復経皮投与（ラット）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-1

試験番号：[redacted]132

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 / 系統 | | ラット / SD | | | | | |
| 性別及び動物数 | | 雌雄　各 n = 3 | | | | | |
| 給餌 | | 摂食 | | | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | | テープ剤 | | | | | |
| 投与方法 | | 経皮投与 | | | | | |
| 投与量（mg/kg/day） | | 4.5 | | 9 | | 18 | |
| （$cm^2$/kg/day） | | 9 | | 18 | | 36 | |
| 試料 | | 血漿 | | | | | |
| 定量物質 | | エメダスチン | | | | | |
| 定量法 | | LC/MS/MS | | | | | |
| 薬物動態パラメータ： | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 投与 0 日目（初回投与日） | $C_{max}$（ng/mL） | 0.164 ± 0.146 | 1.35 ± 0.69 | 1.59 ± 1.39 | 3.81 ± 1.35 | 1.35 ± 1.15 | 30.5 ± 26.2 |
| | $t_{max}$（hr） | 24.0 [a)] | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 20.0 ± 6.9 | 20.0 ± 6.9 | 14.7 ± 8.3 |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 1.65 ± 1.86 | 17.1 ± 8.0 | 26.6 ± 24.3 | 52.3 ± 31.6 | 20.7 ± 19.7 | 459 ± 387 |
| 投与 27 日目（最終投与日） | $C_{max}$（ng/mL） | 16.9 ± 5.6 | 11.3 ± 2.0 | 25.4 ± 5.9 | 20.9 ± 5.5 | 37.4 ± 11.2 | 37.1 ± 6.7 |
| | $t_{max}$（hr） | 6.7 ± 2.3 | 4.7 ± 3.1 | 8.0 ± 0.0 | 6.7 ± 2.3 | 8.0 ± 0.0 | 8.0 ± 0.0 |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 255 ± 98 | 177 ± 29 | 408 ± 94 | 323 ± 48 | 628 ± 188 | 628 ± 112 |

平均値 ± 標準偏差

a：n = 2

## 2.6.5.4.4　4 週間反復経皮投与（イヌ）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-2

試験番号：[redacted]085

| 動物種 / 系統 | | イヌ / ビーグル | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別及び動物数 | | 雌雄　各 n = 3 | | | | | |
| 給餌 | | 摂食 | | | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | | テープ剤 | | | | | |
| 投与方法 | | 経皮投与 | | | | | |
| 投与量（mg/kg/day） | | 1 | | 3 | | 9 | |
| （$cm^2$/kg/day） | | 2 | | 6 | | 18 | |
| 試料 | | 血漿 | | | | | |
| 定量物質 | | エメダスチン | | | | | |
| 定量法 | | LC/MS/MS | | | | | |
| 薬物動態パラメータ： | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 投与 0 日目（初回投与日） | $C_{max}$（ng/mL） | 4.27 ± 1.98 | 3.91 ± 2.13 | 13.2 ± 3.0 | 10.7 ± 1.0 | 41.1 ± 19.2 | 27.6 ± 3.5 |
| | $t_{max}$（hr） | 13.3 ± 10.1 | 13.3 ± 9.2 | 13.3 ± 9.2 | 9.3 ± 2.3 | 9.3 ± 2.3 | 14.7 ± 8.3 |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 59.4 ± 26.2 | 59.9 ± 32.0 | 203 ± 85 | 186 ± 9 | 582 ± 156 | 487 ± 88 |
| 投与 13 日目 | $C_{max}$（ng/mL） | 4.70 ± 0.25 | 6.75 ± 2.37 | 17.4 ± 4.2 | 18.5 ± 3.1 | 52.8 ± 30.4 | 41.6 ± 9.4 |
| | $t_{max}$（hr） | 6.7 ± 4.6 | 6.7 ± 2.3 | 4.0 ± 0.0 | 5.3 ± 2.3 | 4.0 ± 0.0 | 5.3 ± 2.3 |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 87.8 ± 10.3 | 105 ± 23 | 282 ± 69 | 309 ± 76 | 733 ± 272 | 740 ± 111 |
| 投与 27 日目（最終投与日） | $C_{max}$（ng/mL） | 4.64 ± 1.30 | 6.31 ± 1.11 | 22.0 ± 3.7 | 20.7 ± 4.9 | 52.7 ± 16.4 | 44.5 ± 9.3 |
| | $t_{max}$（hr） | 6.7 ± 2.3 | 5.3 ± 2.3 | 6.7 ± 2.3 | 3.3 ± 1.2 | 5.3 ± 2.3 | 5.3 ± 2.3 |
| | $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | 85.0 ± 18.4 | 98.7 ± 14.2 | 345 ± 82 | 348 ± 16 | 902 ± 155 | 831 ± 125 |

平均値 ± 標準偏差

## 2.6.5.5　薬物動態試験：分布

### 2.6.5.5.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）

被験物質：$^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]0753

| | |
|---|---|
| 動物種 / 系統 | ラット / Wistar |
| 性別及び動物数 | 雌雄　各時点 n = 3 |
| 給餌 | 摂食 |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 |
| 投与方法 | 経皮投与 |
| 投与量（体重あたり換算値） | 2mg/4cm$^2$/body　（雄：13.7mg/kg　　雌：16.1mg/kg） |
| 放射性核種 | $^{14}$C |
| 比放射能 | 3.89MBq/mg（7.78MBq/2mg/4cm$^2$） |
| 定量物質 | 放射能 |
| 定量法 | LSC |
| 計測時点（hr） | 8、24、48、72、96、168 |

（続く）

2.6.5.5.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続く）　試験番号：[redacted]0753

| | 放射能濃度（ng eq./mL or g） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 雄 | | | | | |
| 組織 / 器官 | 8hr | 24hr | 48hr | 72hr | 96hr | 168hr |
| 血漿 | 132.1 ± 78.8<br>( 1.00 ) | 40.80 ± 7.09<br>( 1.00 ) | 3.880 ± 0.563<br>( 1.00 ) | 1.279 ± 0.040<br>( 1.00 ) | 0.9074 ± 0.2473<br>( 1.00 ) | -<br>( N.C. ) |
| 血液 | 91.28 ± 48.46<br>( 0.69 ) | 28.29 ± 5.16<br>( 0.69 ) | 2.912 ± 0.458<br>( 0.75 ) | 1.123 ± 0.091<br>( 0.88 ) | 1.080 ± 0.122<br>( 1.19 ) | -<br>( N.C. ) |
| 大脳 | 83.56 ± 15.76<br>( 0.63 ) | 30.57 ± 4.22<br>( 0.75 ) | 5.127 ± 0.311<br>( 1.32 ) | 2.051 ± 0.223<br>( 1.60 ) | 0.9635 ± 0.1182<br>( 1.06 ) | -<br>( N.C. ) |
| 小脳 | 66.71 ± 12.14<br>( 0.50 ) | 20.49 ± 1.83<br>( 0.50 ) | 2.135 ± 0.221<br>( 0.55 ) | 0.5841 ± 0.0218<br>( 0.46 ) | 0.3249 ± 0.0128<br>( 0.36 ) | -<br>( N.C. ) |
| 下垂体 | 799.9 ± 221.4<br>( 6.06 ) | 164.4 ± 25.6<br>( 4.03 ) | 16.15 ± 3.82<br>( 4.16 ) | -<br>( N.C. ) | -<br>( N.C. ) | -<br>( N.C. ) |
| 肝臓 | 940.2 ± 342.0<br>( 7.12 ) | 506.4 ± 125.1<br>( 12.41 ) | 151.1 ± 18.7<br>( 38.94 ) | 91.20 ± 9.62<br>( 71.31 ) | 69.12 ± 15.90<br>( 76.17 ) | 26.54 ± 2.30<br>( N.C. ) |
| 腎臓 | 1195 ± 391<br>( 9.05 ) | 409.7 ± 36.5<br>( 10.04 ) | 61.11 ± 12.85<br>( 15.75 ) | 41.83 ± 10.87<br>( 32.71 ) | 39.81 ± 6.18<br>( 43.87 ) | 25.01 ± 2.02<br>( N.C. ) |
| 皮膚 | 237.9 ± 58.3<br>( 1.80 ) | 65.34 ± 6.18<br>( 1.60 ) | 15.18 ± 4.26<br>( 3.91 ) | 9.719 ± 4.742<br>( 7.60 ) | 7.380 ± 4.900<br>( 8.13 ) | 2.284 ± 0.132<br>( N.C. ) |
| 投与部位皮膚 | 894.0 ± 85.9<br>( 6.77 ) | 977.3 ± 148.3<br>( 23.95 ) | 835.4 ± 273.5<br>( 215.31 ) | 615.7 ± 269.1<br>( 481.39 ) | 611.3 ± 375.9<br>( 673.68 ) | 280.0 ± 28.6<br>( N.C. ) |
| 鼻粘膜 | 373.6 ± 149.6<br>( 2.83 ) | 148.0 ± 38.5<br>( 3.63 ) | 30.98 ± 4.35<br>( 7.98 ) | 17.06 ± 2.04<br>( 13.34 ) | 15.88 ± 1.13<br>( 17.50 ) | 9.754 ± 2.474<br>( N.C. ) |

（続く）

2.6.5.5.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]0753

| | 放射能濃度（ng eq./mL or g） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 雌 | | | | | |
| 組織 / 器官 | 8hr | 24hr | 48hr | 72hr | 96hr | 168hr |
| 血漿 | 110.0 ± 67.3<br>( 1.00 ) | 73.93 ± 1.80<br>( 1.00 ) | 5.142 ± 0.832<br>( 1.00 ) | 1.798 ± 0.615<br>( 1.00 ) | 1.305 ± 0.601<br>( 1.00 ) | -<br>( N.C. ) |
| 血液 | 72.82 ± 43.20<br>( 0.66 ) | 48.60 ± 1.41<br>( 0.66 ) | 3.552 ± 0.417<br>( 0.69 ) | 1.366 ± 0.393<br>( 0.76 ) | 1.141 ± 0.230<br>( 0.87 ) | -<br>( N.C. ) |
| 大脳 | 64.10 ± 24.09<br>( 0.58 ) | 39.64 ± 3.81<br>( 0.54 ) | 6.583 ± 0.530<br>( 1.28 ) | 2.982 ± 0.745<br>( 1.66 ) | 1.497 ± 0.198<br>( 1.15 ) | -<br>( N.C. ) |
| 小脳 | 47.75 ± 17.87<br>( 0.43 ) | 24.60 ± 3.20<br>( 0.33 ) | 2.514 ± 0.351<br>( 0.49 ) | 0.8106 ± 0.0198<br>( 0.45 ) | 0.4291 ± 0.0190<br>( 0.33 ) | -<br>( N.C. ) |
| 下垂体 | 542.1 ± 226.2<br>( 4.93 ) | 232.8 ± 50.1<br>( 3.15 ) | 30.01 ± 3.10<br>( 5.84 ) | 8.383 ± 7.384<br>( 4.66 ) | -<br>( N.C. ) | -<br>( N.C. ) |
| 肝臓 | 1118 ± 433<br>( 10.16 ) | 597.7 ± 5.7<br>( 8.08 ) | 162.8 ± 22.3<br>( 31.66 ) | 84.46 ± 12.79<br>( 46.97 ) | 66.79 ± 4.48<br>( 51.18 ) | 24.33 ± 2.24<br>( N.C. ) |
| 腎臓 | 938.6 ± 434.3<br>( 8.53 ) | 495.2 ± 28.9<br>( 6.70 ) | 56.98 ± 5.48<br>( 11.08 ) | 35.07 ± 3.86<br>( 19.51 ) | 37.93 ± 8.47<br>( 29.07 ) | 21.91 ± 1.66<br>( N.C. ) |
| 皮膚 | 189.1 ± 113.0<br>( 1.72 ) | 112.5 ± 45.7<br>( 1.52 ) | 39.28 ± 32.20<br>( 7.64 ) | 11.58 ± 3.28<br>( 6.44 ) | 16.92 ± 6.68<br>( 12.97 ) | 2.058 ± 0.797<br>( N.C. ) |
| 投与部位皮膚 | 787.6 ± 114.9<br>( 7.16 ) | 579.9 ± 127.2<br>( 7.84 ) | 292.0 ± 107.7<br>( 56.79 ) | 369.1 ± 112.5<br>( 205.28 ) | 297.8 ± 158.0<br>( 228.20 ) | 218.6 ± 40.8<br>( N.C. ) |
| 鼻粘膜 | 350.8 ± 142.7<br>( 3.19 ) | 160.0 ± 77.1<br>( 2.16 ) | 32.00 ± 7.03<br>( 6.22 ) | 21.69 ± 1.89<br>( 12.06 ) | 16.75 ± 3.05<br>( 12.84 ) | 7.702 ± 0.838<br>( N.C. ) |

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度 / 血漿中放射能濃度比

## 2.6.5.5.2　単回投与時の組織分布（組織中放射能分布率）

被験物質：$^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]0753

| 動物種 / 系統 | ラット / Wistar | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別及び動物数 | 雌雄　各時点 n = 3 | | | | | |
| 給餌 | 摂食 | | | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 | | | | | |
| 投与方法 | 経皮投与 | | | | | |
| 投与量（体重あたり換算値） | 2mg/4cm$^2$/body　（雄：13.7mg/kg　　雌：16.1mg/kg） | | | | | |
| 放射性核種 | $^{14}$C | | | | | |
| 比放射能 | 3.89MBq/mg（7.78MBq/2mg/4cm$^2$） | | | | | |
| 定量物質 | 放射能 | | | | | |
| 定量法 | LSC | | | | | |
| 計測時点（hr） | 8、24、48、72、96、168 | | | | | |
| | 放射能分布率（% of dose） | | | | | |
| 性別 | 雄 | | | | | |
| 組織 / 器官 | 8hr | 24hr | 48hr | 72hr | 96hr | 168hr |
| 血漿 | 0.05 ± 0.03 | 0.02 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 血液 | 0.06 ± 0.03 | 0.02 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 大脳 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 小脳 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 下垂体 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. | N.C. | N.C. |
| 肝臓 | 0.48 ± 0.21 | 0.31 ± 0.07 | 0.09 ± 0.01 | 0.05 ± 0.00 | 0.04 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 |
| 腎臓 | 0.13 ± 0.05 | 0.05 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.01 | 0.00 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 |
| 皮膚 | 0.50 ± 0.11 | 0.15 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 | 0.01 ± 0.00 |
| 投与部位皮膚 | 4.40 ± 0.46 | 5.05 ± 0.85 | 4.02 ± 1.33 | 2.88 ± 1.34 | 2.82 ± 1.72 | 1.29 ± 0.14 |

（続く）

2.6.5.5.2　単回投与時の組織分布（組織中放射能分布率）（続き）　試験番号：[redacted]0753

| | 放射能分布率（% of dose） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 雌 | | | | | |
| 組織 / 器官 | 8hr | 24hr | 48hr | 72hr | 96hr | 168hr |
| 血漿 | 0.03 ± 0.02 | 0.02 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 血液 | 0.04 ± 0.02 | 0.03 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 大脳 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 小脳 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. |
| 下垂体 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. | N.C. |
| 肝臓 | 0.54 ± 0.27 | 0.25 ± 0.00 | 0.06 ± 0.01 | 0.04 ± 0.01 | 0.03 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| 腎臓 | 0.09 ± 0.04 | 0.05 ± 0.01 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 皮膚 | 0.34 ± 0.21 | 0.20 ± 0.08 | 0.07 ± 0.06 | 0.02 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 | 0.00 ± 0.01 |
| 投与部位皮膚 | 3.74 ± 0.51 | 3.16 ± 0.62 | 1.41 ± 0.53 | 1.71 ± 0.53 | 1.42 ± 0.79 | 1.01 ± 0.17 |

平均値 ± 標準偏差

N.C.：算出せず

## 2.6.5.5.3　反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度）

被験物質：$^{14}C$ 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

試験番号：[redacted]0754

| 動物種 / 系統 | ラット / Wistar | | | |
|---|---|---|---|---|
| 性別及び動物数 | 雄　各時点 n = 3 | | | |
| 給餌 | 摂食 | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 | | | |
| 投与方法 | 経皮投与　1 日 1 回 7 日間 | | | |
| 投与量（体重あたり換算値） | 0.5mg/1cm$^2$/body　（2.5mg/kg/day） | | | |
| 放射性核種 | $^{14}C$ | | | |
| 比放射能 | 3.89MBq/mg（1.95MBq/0.5mg/1cm$^2$） | | | |
| 定量物質 | 放射能 | | | |
| 定量法 | LSC | | | |
| 計測時点（hr） | 1 回、3 回及び 5 回投与後 24 時間、7 回投与後 24、72、120、168 及び 336 時間 | | | |
| | 放射能濃度（ng eq./mL or g） | | | |
| 組織 / 器官 | 1day-24hr | 3day-24hr | 5day-24hr | 7day-24hr |
| 血漿 | 14.37 ± 0.62 ( 1.00 ) | 12.26 ± 0.93 ( 1.00 ) | 16.20 ± 2.29 ( 1.00 ) | 11.67 ± 1.27 ( 1.00 ) |
| 血液 | 9.390 ± 0.910 ( 0.65 ) | 8.316 ± 0.730 ( 0.68 ) | 11.69 ± 1.48 ( 0.72 ) | 8.583 ± 1.035 ( 0.74 ) |
| 大脳 | 8.616 ± 0.673 ( 0.60 ) | 8.771 ± 0.397 ( 0.72 ) | 10.87 ± 1.10 ( 0.67 ) | 7.468 ± 1.118 ( 0.64 ) |
| 小脳 | 5.694 ± 0.517 ( 0.40 ) | 4.693 ± 0.125 ( 0.38 ) | 6.043 ± 1.156 ( 0.37 ) | 3.680 ± 0.622 ( 0.32 ) |
| 下垂体 | 52.46 ± 12.68 ( 3.65 ) | 48.69 ± 1.59 ( 3.97 ) | 92.03 ± 18.54 ( 5.68 ) | 49.46 ± 6.63 ( 4.24 ) |
| 肝臓 | 146.6 ± 17.7 ( 10.20 ) | 201.9 ± 46.6 ( 16.47 ) | 322.1 ± 52.9 ( 19.88 ) | 249.4 ± 51.9 ( 21.37 ) |
| 腎臓 | 120.1 ± 12.5 ( 8.36 ) | 122.8 ± 15.4 ( 10.02 ) | 211.2 ± 19.2 ( 13.04 ) | 166.4 ± 23.1 ( 14.26 ) |
| 皮膚 | 17.57 ± 2.59 ( 1.22 ) | 22.00 ± 1.69 ( 1.79 ) | 35.46 ± 10.33 ( 2.19 ) | 26.50 ± 2.22 ( 2.27 ) |
| 投与部位皮膚 | 185.8 ± 6.2 ( 12.93 ) | 523.2 ± 320.7 ( 42.68 ) | 655.3 ± 63.1 ( 40.45 ) | 746.4 ± 78.9 ( 63.96 ) |
| 鼻粘膜 | 47.01 ± 17.13 ( 3.27 ) | 68.03 ± 20.53 ( 5.55 ) | 66.98 ± 16.66 ( 4.13 ) | 44.66 ± 1.78 ( 3.83 ) |

（続く）

2.6.5.5.3　反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]0754

| | 放射能濃度（ng eq./mL or g） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 組織 / 器官 | 7day-72hr | 7day-120hr | 7day-168hr | 7day-336hr |
| 血漿 | 1.514 ± 0.195 ( 1.00 ) | 0.8170 ± 0.1042 ( 1.00 ) | - ( N.C. ) | - ( N.C. ) |
| 血液 | 1.402 ± 0.248 ( 0.93 ) | 1.015 ± 0.116 ( 1.24 ) | - ( N.C. ) | 0.3354 ± 0.2908 ( N.C. ) |
| 大脳 | 1.100 ± 0.075 ( 0.73 ) | - ( N.C. ) | - ( N.C. ) | - ( N.C. ) |
| 小脳 | 0.3789 ± 0.0565 ( 0.25 ) | - ( N.C. ) | 0.2398 ± 0.2248 ( N.C. ) | 0.1310 ± 0.1134 ( N.C. ) |
| 下垂体 | - ( N.C. ) | - ( N.C. ) | - ( N.C. ) | - ( N.C. ) |
| 肝臓 | 93.45 ± 6.37 ( 61.72 ) | 57.15 ± 12.20 ( 69.95 ) | 35.11 ± 9.01 ( N.C. ) | 10.71 ± 1.21 ( N.C. ) |
| 腎臓 | 71.86 ± 3.81 ( 47.46 ) | 63.18 ± 15.35 ( 77.33 ) | 38.22 ± 4.41 ( N.C. ) | 22.51 ± 8.35 ( N.C. ) |
| 皮膚 | 5.938 ± 1.320 ( 3.92 ) | 5.060 ± 1.654 ( 6.19 ) | 1.684 ± 0.349 ( N.C. ) | 1.567 ± 0.859 ( N.C. ) |
| 投与部位皮膚 | 386.4 ± 72.5 ( 255.22 ) | 162.5 ± 141.8 ( 198.90 ) | 272.3 ± 47.4 ( N.C. ) | 276.3 ± 112.4 ( N.C. ) |
| 鼻粘膜 | 27.55 ± 9.25 ( 18.20 ) | 16.84 ± 1.85 ( 20.61 ) | 14.43 ± 1.07 ( N.C. ) | 7.165 ± 0.898 ( N.C. ) |

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度 / 血漿中放射能濃度比

## 2.6.5.5.4　反復投与時の組織分布（組織中放射能分布率）

被験物質：$^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

試験番号：[redacted]0754

| 動物種 / 系統 | ラット / Wistar | | | |
|---|---|---|---|---|
| 性別及び動物数 | 雄　各時点 n = 3 | | | |
| 給餌 | 摂食 | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 | | | |
| 投与方法 | 経皮投与　1 日 1 回 7 日 | | | |
| 投与量（体重あたり換算値） | 0.5mg/1cm$^2$/body　(2.5mg/kg/day) | | | |
| 放射性核種 | $^{14}$C | | | |
| 比放射能 | 3.89MBq/mg（1.95MBq/0.5mg/1cm$^2$） | | | |
| 定量物質 | 放射能 | | | |
| 定量法 | LSC | | | |
| 計測時点（hr） | 1 回、3 回及び 5 回投与後 24 時間、7 回投与後 24、72、120、168 及び 336 時間 | | | |
| | 放射能分布率（% of dose） | | | |
| 組織 / 器官 | 1day-24hr | 3day-24hr | 5day-24hr | 7day-24hr |
| 血漿 | 0.03 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 血液 | 0.03 ± 0.01 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.01 |
| 大脳 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 小脳 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 下垂体 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 肝臓 | 0.43 ± 0.07 | 0.19 ± 0.04 | 0.17 ± 0.01 | 0.10 ± 0.01 |
| 腎臓 | 0.07 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 | 0.01 ± 0.01 |
| 皮膚 | 0.19 ± 0.03 | 0.08 ± 0.00 | 0.08 ± 0.02 | 0.04 ± 0.00 |
| 投与部位皮膚 | 3.69 ± 0.27 | 3.52 ± 2.19 | 2.52 ± 0.25 | 2.23 ± 0.17 |

（続く）

2.6.5.5.4　反復投与時の組織分布（組織中放射能分布率）（続き）　試験番号：[redacted]0754

| | 放射能分布率（% of dose） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 組織 / 器官 | 7day-72hr | 7day-120hr | 7day-168hr | 7day-336hr |
| 血漿 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. | N.C. |
| 血液 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | N.C. | 0.00 ± 0.00 |
| 大脳 | 0.00 ± 0.00 | N.C. | N.C. | N.C. |
| 小脳 | 0.00 ± 0.00 | N.C. | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 下垂体 | N.C. | N.C. | N.C. | N.C. |
| 肝臓 | 0.04 ± 0.00 | 0.03 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 | 0.01 ± 0.01 |
| 腎臓 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 皮膚 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.01 |
| 投与部位皮膚 | 1.08 ± 0.10 | 0.51 ± 0.51 | 0.68 ± 0.10 | 0.80 ± 0.29 |

平均値 ± 標準偏差

N.C.：算出せず

## 2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

### 2.6.5.6.1 蛋白結合（*In vivo*）

被験物質：$^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]0753

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 動物種 / 系統 | ラット / Wistar | | | |
| 性別及び動物数 | 雌雄　各時点 n = 3 | | | |
| 給餌 | 摂食 | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 | | | |
| 投与方法 | 経皮投与 | | | |
| 投与量（体重あたり換算値） | 2mg/4cm$^2$/body　（雄：13.7mg/kg　　雌：16.1mg/kg） | | | |
| 試料 | 血漿 | | | |
| 放射性核種 | $^{14}$C | | | |
| 比放射能 | 3.89MBq/mg（7.78MBq/2mg/4cm$^2$） | | | |
| 定量物質 | 放射能 | | | |
| 定量法 | LSC | | | |
| | 雄 | | 雌 | |
| 投与後時間 | 8hr | 48hr | 8hr | 48hr |
| 蛋白結合率（%） | 26.5 ± 4.4 | 27.1 ± 4.7 | 24.4 ± 5.2 | 27.6 ± 0.4 |

平均値 ± 標準偏差

### 2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験を実施しなかった。

## 2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

### 2.6.5.8.1 血球移行（*In vivo*）

被験物質：$^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]0753

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 / 系統 | ラット / Wistar | | | | | | |
| 性別及び動物数 | 雌雄　各時点 n = 3 | | | | | | |
| 給餌 | 摂食 | | | | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | テープ剤 | | | | | | |
| 投与方法 | 経皮投与 | | | | | | |
| 投与量（体重あたり換算値） | 2mg/4cm$^2$/body　（雄：13.7mg/kg　　雌：16.1mg/kg） | | | | | | |
| 試料 | 血液 | | | | | | |
| 放射性核種 | $^{14}$C | | | | | | |
| 比放射能 | 3.89MBq/mg（7.78MBq/2mg/4cm$^2$） | | | | | | |
| 定量物質 | 放射能 | | | | | | |
| 定量法 | LSC | | | | | | |
| 投与後時間 | 性 | 8hr | 24hr | 48hr | 72hr | 96hr | 168hr |
| 血球移行率（%） | 雄 | 14.9 ± 3.6 | 9.6 ± 2.5 | 19.1 ± 1.1 | 32.1 ± 6.8 | 48.7 ± 13.5 | N.C. |
| | 雌 | 12.4 ± 2.4 | 5.7 ± 1.5 | 14.6 ± 3.8 | 21.8 ± 15.9 | 32.1 ± 17.2 | N.C. |
| ヘマトクリット値（%） | 雄 | 39.8 ± 1.4 | 37.3 ± 1.5 | 39.3 ± 1.6 | 40.7 ± 0.6 | 39.0 ± 1.0 | 40.3 ± 0.8 |
| | 雌 | 41.7 ± 0.6 | 38.0 ± 1.7 | 40.8 ± 1.0 | 40.3 ± 1.2 | 38.8 ± 0.8 | 41.3 ± 0.6 |

平均値 ± 標準偏差

N.C.：算出せず

### 2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

該当する試験を実施しなかった。

## 2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

### 2.6.5.10.1 肝細胞 肝及び皮膚ミクロソーム

被験物質：$^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.4-1、5.3.2.2-1

試験番号：[redacted]0736

| | |
|---|---|
| 試験系 | 肝細胞、肝及び皮膚ミクロソーム代謝試験（*in vitro*） |
| 被験物質 | [$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩 |
| 放射性核種 | $^{14}$C |
| 比放射能 | 56.7mCi/mmol（2.10GBq/mmol） |
| 反応時間 | 肝細胞：37℃、0 及び 4 時間<br>ミクロソーム：37℃、0 及び 2 時間 |
| 基質濃度 | 5μmol/L |
| 定量法 | HPLC/RID、LC/MS/MS |

（続く）

2.6.5.10.1　肝細胞　肝及び皮膚ミクロソーム（続き）　試験番号：[redacted]0736

| | 試料中放射能に対する比率（% Peaks） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 肝細胞（$1 \times 10^6$cells/mL） | | | | ミクロソーム（2mg/mL） | |
| 代謝物 [a)] | ラット（SD、雄） | イヌ（ビーグル、雄） | ミニブタ（Göttingen、雄） | ヒト（男女プール） | ヒト肝（男女プール） | ヒト皮膚（女性プール） |
| エメダスチン［残存率］ | - (97.7) [0.0] | 27.0 (99.3) [27.2] | 4.1 (97.8) [4.2] | 82.0 (99.0) [82.8] | 54.3 (100.0) [54.3] | 100.0 (100.0) [100.0] |
| m1 | 2.0 (-) | - | 3.4 (-) | - | - | - |
| m2 | 3.6 (-) | - | 5.5 (-) | - | - | - |
| m3（6-水酸化体のグルクロン酸抱合体） | 8.7 (-) | 5.1 (-) | 11.6 (-) | - [+] | - | - |
| m4 | 4.1 (-) | 1.1 (-) | 2.2 (-) | - | - | - |
| m5（5-水酸化体のグルクロン酸抱合体） | 49.3 (-) | - | 4.4 (-) | - [+] | - | - |
| m6 | - | - | 1.0 (-) | - | - | - |
| m7 | 4.9 (-) | 1.6 (-) | 6.7 (-) | - | 0.8 (-) | - |
| m8（脱エチル体） | 2.0 (-) | 5.5 (-) | 2.9 (-) | - | 0.9 (-) | - |
| m9（水酸化体の *N*-オキシド体） | - | - | 12.4 (-) | - | - | - |
| m10（6-水酸化体） | 14.5 (-) | 41.4 (-) | 18.4 (-) | 8.5 (-) | 19.7 (-) | - |
| m11（5-水酸化体） | 4.4 (-) | 3.7 (-) | - | 2.6 (-) | 4.6 (-) | - |
| m12 | - | 0.7 (-) | - | - | - | - |
| m13 | - | 4.7 (-) | - | - | - | - |
| m14 | - | - | - | - | 3.1 (-) | - |
| m15（*N*-脱メチル体） | 1.8 (2.4) | 6.6 (0.8) | - (2.2) | 2.5 (1.1) | 7.9 (-) | - |
| m16（*N*-オキシド体） | - | 2.9 (-) | 27.6 (-) | - | 3.1 (-) | - |
| m17 | 2.0 (-) | - | - | - | - | - |
| m18（オキシド及び脱水素化体） [b)] | 0.8 (-) | - | - | 4.0 (-) | 5.1 (-) | - |
| m19（オキシド及び脱水素化体） [b)] | 2.2 (-) | - | - | 0.6 (-) | 0.8 (-) | - |

平均値（n = 2）　a：括弧内は推定代謝物、その他は未知代謝物。　b：m18 と m19 は HPLC の保持時間が異なる代謝物。

-：検出されず　( )：反応 0 時間における面積百分率%　[+]：LC/MS/MS 解析でピークが認められた。

## 2.6.5.10.2　UGT 分子種の推定

被験物質：5-水酸化体エメダスチン 1/2 フマル酸塩
6-水酸化体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.4-2、5.3.2.2-2

試験番号：[redacted]0738

| 試験系 | ヒト UGT 発現系ミクロソーム代謝試験（*in vitro*） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験物質 | 5-水酸化体エメダスチンフマル酸塩、6-水酸化体エメダスチンフマル酸塩 | | | | | |
| 反応時間 | 37℃、2 時間 | | | | | |
| 基質濃度 | 50μmol/L | | | | | |
| ミクロソーム濃度 | 1mg/mL | | | | | |
| 定量法 | HPLC/UV、LC/MS/MS | | | | | |
| 定量物質 | 5-水酸化体エメダスチン | | | 6-水酸化体エメダスチン | | |
| | ピーク面積比 [a)] | | 残存率 [b)] | ピーク面積比 [a)] | | 残存率 [b)] |
| | 0hr | 2hr | | 0hr | 2hr | |
| Control | 1.05 | 1.02 | 97.1 | 0.811 | 0.796 | 98.2 |
| UGT1A1 | N.A. | 1.02 | 97.1 | N.A. | 0.789 | 97.3 |
| UGT1A3 | N.A. | 1.02 | 97.1 | N.A. | 0.786 | 96.9 |
| UGT1A4 | N.A. | 1.04 | 99.0 | N.A. | 0.787 | 97.0 |
| UGT1A6 | N.A. | 1.02 | 97.1 | N.A. | 0.790 | 97.4 |
| UGT1A9 | N.A. | 1.01 | 96.2 | N.A. | 0.788 | 97.2 |
| UGT2B7 | N.A. | 1.02 | 97.1 | N.A. | 0.788 | 97.2 |
| UGT2B15 | N.A. | 1.01 | 96.2 | N.A. | 0.779 | 96.1 |

a：2 例の試料のそれぞれにおいて被験物質と内標準物質のピーク面積比を算出し 2 例の平均値を算出した。

b：残存率は以下の式に従い算出した。

被験物質の残存率（%）＝At / A0 × 100

At：反応時間 2 時間の試料における被験物質と内標準物質のピーク面積比（2 例の平均値）

A0：反応時間 0 時間のコントロール試料における被験物質と内標準物質のピーク面積比（2 例の平均値）

N.A.：該当せず

### 2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験を実施しなかった。

### 2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害

薬物代謝の誘導は、該当する試験を実施しなかった。

薬物代謝の阻害は、「2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用」に記載した。

## 2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄

### 2.6.5.13.1　ラット尿糞中排泄

被験物質：$^{14}C$ 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]0753

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 / 系統 | | ラット / Wistar | | | | |
| 性別及び動物数 | | 雌雄　各時点 n = 3 | | | | |
| 給餌 | | 摂食 | | | | |
| 溶媒 / 投与形態 | | テープ剤 | | | | |
| 投与方法 | | 単回経皮投与 | | | | |
| 投与量（体重あたり換算値） | | 2mg/4cm$^2$/body　（雄：13.7mg/kg　　雌：16.1mg/kg） | | | | |
| 試料 | | 尿、糞、ケージ洗浄液、回収製剤 | | | | |
| 放射性核種 | | $^{14}C$ | | | | |
| 比放射能 | | 3.89MBq/mg（7.78MBq/2mg/4cm$^2$） | | | | |
| 定量物質 | | 放射能 | | | | |
| 定量法 | | LSC | | | | |
| | | 放射能累積排泄率（% of dose） | | | | |
| 性別 | | 雄 | | | | |
| 排泄経路 | | 尿 | ケージ洗浄液 | 尿 + ケージ洗浄液 | 糞 | 合計 |
| 投与後時間 | 0～24hr | 15.85 ± 6.46 | 1.11 ± 0.40 | 16.96 ± 6.76 | 15.93 ± 3.96 | 32.88 ± 10.46 |
| | 0～48hr | 21.09 ± 7.31 | 1.61 ± 0.38 | 22.70 ± 7.35 | 23.32 ± 4.22 | 46.02 ± 11.02 |
| | 0～72hr | 21.54 ± 7.19 | 1.66 ± 0.38 | 23.20 ± 7.20 | 23.90 ± 4.18 | 47.10 ± 10.78 |
| | 0～120hr | 21.66 ± 7.15 | 1.69 ± 0.39 | 23.36 ± 7.17 | 24.04 ± 4.15 | 47.39 ± 10.71 |
| | 0～168hr | 21.85 ± 7.16 | 1.72 ± 0.40 | 23.57 ± 7.18 | 24.29 ± 4.14 | 47.86 ± 10.69 |
| 拭き取り脱脂綿（24hr） | | | | | | 6.90 ± 1.48 |
| 包帯（24hr + 24～168hr） | | | | | | 0.71 ± 0.71 |
| 回収製剤（24hr） | | | | | | 42.76 ± 7.93 |
| 投与部位皮膚（168hr） | | | | | | 1.29 ± 0.14 |
| 総回収率（0～168hr） | | | | | | 99.51 ± 9.96 |

（続く）

2.6.5.13.1　ラット尿糞中排泄（続き）　試験番号：[redacted]0753

| | | 放射能累積排泄率（% of dose） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 雌 | | | | |
| 排泄経路 | | 尿 | ケージ洗浄液 | 尿 + ケージ洗浄液 | 糞 | 合計 |
| 投与後時間 | 0～24hr | 13.92 ± 1.15 | 1.26 ± 0.52 | 15.18 ± 1.20 | 11.41 ± 1.78 | 26.59 ± 0.93 |
| | 0～48hr | 20.23 ± 1.71 | 1.74 ± 0.59 | 21.96 ± 1.45 | 18.59 ± 1.70 | 40.55 ± 1.14 |
| | 0～72hr | 20.66 ± 1.71 | 1.80 ± 0.60 | 22.46 ± 1.41 | 19.15 ± 1.84 | 41.61 ± 1.40 |
| | 0～120hr | 20.86 ± 1.77 | 1.83 ± 0.60 | 22.69 ± 1.47 | 19.30 ± 1.85 | 42.00 ± 1.52 |
| | 0～168hr | 21.04 ± 1.68 | 1.87 ± 0.61 | 22.91 ± 1.34 | 19.50 ± 1.93 | 42.40 ± 1.60 |
| 拭き取り脱脂綿（24hr） | | 9.34 ± 1.39 | | | | |
| 包帯（24hr + 24～168hr） | | 0.31 ± 0.08 | | | | |
| 回収製剤（24hr） | | 49.32 ± 3.50 | | | | |
| 投与部位皮膚（168hr） | | 1.01 ± 0.17 | | | | |
| 総回収率（0～168hr） | | 102.38 ± 3.03 | | | | |

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

該当する試験を実施しなかった。

## 2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

## 2.6.5.15.1　代謝酵素阻害

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.6-1、5.3.2.2-3

試験番号：[redacted]0737

| | |
|---|---|
| 試験系 | 代謝酵素阻害試験（*in vitro*） |
| 被験物質 | エメダスチンフマル酸塩 |
| 反応時間 | 37℃、CYP：2～30 分、UGT：2～60 分、FMO：15 分　TDI は 37℃、30 分後のプレインキュベーション後に阻害試験を行った。 |
| 被験物質濃度 | 0.001、0.01、0.1、1μmol/L |
| ミクロソーム濃度 | 0.2mg/mL（ヒト肝ミクロソーム　男女 50 人プール） |
| 定量法 | LC/MS/MS |
| 例数 | 2 |

| 分子種 | 基質 | 添加濃度（μmol/L） | 代謝物 | 活性残存率（%） | $IC_{50}$（μmol/L） |
|---|---|---|---|---|---|
| CYP1A2 | Phenacetin | 30 | Acetaminophen | DI：96.5～99.2<br>TDI：100.6～101.8 | ＞1<br>＞1 |
| CYP2A6 | Coumarin | 1 | 7-Hydroxycoumarin | DI：98.5～101.8<br>TDI：97.3～106.2 | ＞1<br>＞1 |
| CYP2B6 | Bupropion hydrochloride | 100 | Hydroxybupropion | DI：98.2～104.1<br>TDI：99.4～101.7 | ＞1<br>＞1 |
| CYP2C8 | Paclitaxel | 10 | 6α-Hydroxypaclitaxel | DI：95.5～96.9<br>TDI：100.0～101.2 | ＞1<br>＞1 |
| CYP2C9 | Diclofenac sodium salt | 5 | 4'-Hydroxydiclofenac | DI：98.2～101.6<br>TDI：97.5～103.3 | ＞1<br>＞1 |
| CYP2C19 | (S)-Mephenytoin | 20 | 4'-Hydroxymephenytoin | DI：102.1～102.6<br>TDI：99.0～104.5 | ＞1<br>＞1 |

（続く）

2.6.5.15.1　代謝酵素阻害（続き）　試験番号：[redacted]0737

| 分子種 | 基質 | 添加濃度（μmol/L） | 代謝物 | 活性残存率（%） | $IC_{50}$（μmol/L） |
|---|---|---|---|---|---|
| CYP2D6 | Bufuralol hydrochloride | 10 | 1'-Hydroxybufuralol | DI：95.3～101.6<br>TDI：99.0～100.2 | > 1<br>> 1 |
| CYP2E1 | Chlorzoxazone | 40 | 6-Hydroxychlorzoxazone | DI：98.0～100.0<br>TDI：95.6～97.8 | > 1<br>> 1 |
| CYP3A4 | Midazolam | 5 | 1'-Hydroxymidazolam | DI：96.6～100.0<br>TDI：98.2～100.9 | > 1<br>> 1 |
| CYP3A4 | Testosterone | 50 | 6β-Hydroxytestosterone | DI：97.0～100.9<br>TDI：100.0～102.9 | > 1<br>> 1 |
| UGT1A1 | β-Estradiol | 10 | β-Estradiol 3β-glucuronide | 91.3～96.5 | > 1 |
| UGT1A4 | β-Estradiol | 10 | β-Estradiol 17β-glucuronide | 88.4～95.7 | > 1 |
| UGT1A6 | 1-Naphthol | 50 | 1-Naphthol β-D-glucuronide | 97.7～100.9 | > 1 |
| UGT1A9 | Propofol | 200 | Propofol glucuronide | 99.6～101.2 | > 1 |
| UGT2B7 | 3'-Azido-3'-deoxythymidine | 400 | 3'-Azido-3'-deoxythymidine β-D-glucuronide | 101.3～106.3 | > 1 |
| FMO3 | Benzydamine hydrochloride | 50 | Benzydamine *N*-oxide | 94.4～98.1 | > 1 |

DI：直接的阻害

TDI：時間依存的阻害

## 2.6.5.15.2　トランスポーター基質

被験物質：$^{14}$C 標識体エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.6-2、5.3.2.2-4

試験番号：[redacted]0740

| | |
|---|---|
| 試験系 | トランスポーター基質試験（*in vitro*） |
| 対象物 | [$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩 |
| 反応時間 | 0.5、1、1.5 時間 |
| 比放射能 | 3.92MBq/mg |
| 定量物質 | 放射能 |
| 定量法 | LSC |
| 例数 | 3 |

| 細胞 | Caco-2 細胞 | | | |
|---|---|---|---|---|
| MDR1 | エメダスチン濃度（μmol/L） | 透過係数 $P_{app\ A\ to\ B}$（$\times 10^{-6}$cm/s） | 透過係数 $P_{app\ B\ to\ A}$（$\times 10^{-6}$cm/s） | FR |
| | 2 | 33.1 ± 0.9 | 33.5 ± 0.9 | 1.01 |
| | 6 | 32.4 ± 1.2 | 32.8 ± 1.7 | 1.01 |

$P_{app}$：膜透過係数　　FR：$P_{app\ B\ to\ A}$ / $P_{app\ A\ to\ B}$

平均値 ± 標準偏差

| 細胞 | BCRP/MDCK cells | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BCRP | エメダスチン濃度（μmol/L） | Mock/MDCK cells | | | BCRP/MDCK cells | | | NFR |
| | | 透過係数 $P_{app\ A\ to\ B}$（$\times 10^{-6}$cm/s） | 透過係数 $P_{app\ B\ to\ A}$（$\times 10^{-6}$cm/s） | $FR_{control}$ | 透過係数 $P_{app\ A\ to\ B}$（$\times 10^{-6}$cm/s） | 透過係数 $P_{app\ B\ to\ A}$（$\times 10^{-6}$cm/s） | $FR_{BCRP}$ | |
| | 2 | 24.1 ± 0.7 | 27.8 ± 0.9 | 1.15 | 26.6 ± 0.6 | 26.2 ± 0.7 | 0.985 | 0.857 |
| | 6 | 24.0 ± 0.7 | 25.7 ± 0.6 | 1.07 | 27.0 ± 0.2 | 25.0 ± 1.0 | 0.926 | 0.865 |

FR：$P_{app\ B\ to\ A}$ / $P_{app\ A\ to\ B}$　　NFR：$FR_{BCRP}$ / $FR_{control}$

平均値 ± 標準偏差

（続く）

2.6.5.15.2　トランスポーター基質（続き）　試験番号：[redacted]0740

| トランスポーター | エメダスチン濃度（μmol/L） | 反応時間（分） | Uptake amount (pmol/mg protein) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mock/HEK293 cells | OATP1B1/HEK293 cells | UR | OATP1B3/HEK293 cells | UR |
| OATP1B1 又は OATP1B3 | 0.3 | 1 | 48.1 ± 3.9 | 49.9 ± 6.2 | 1.04 | 43.5 ± 1.9 | 0.904 |
| | | 2 | 63.1 ± 2.1 | 69.5 ± 2.9 | 1.10 | 68.1 ± 1.5 | 1.08 |
| | | 5 | 76.0 ± 5.0 | 77.7 ± 3.0 | 1.02 | 83.4 ± 4.2 | 1.10 |
| | | 10 | 108 ± 4 | 101 ± 8 | 0.935 | 106 ± 4 | 0.981 |
| | 1 | 1 | 145 ± 5 | 164 ± 10 | 1.13 | 128 ± 6 | 0.883 |
| | | 2 | 196 ± 16 | 219 ± 11 | 1.12 | 235 ± 3 | 1.20 |
| | | 5 | 275 ± 11 | 306 ± 34 | 1.11 | 264 ± 14 | 0.960 |
| | | 10 | 351 ± 17 | 310 ± 8 | 0.883 | 277 ± 1 | 0.789 |

UR：トランスポーター発現細胞とコントロール細胞に取り込まれた基質量の比
平均値 ± 標準偏差

| トランスポーター | エメダスチン濃度（μmol/L） | 反応時間（分） | Mock/HEK293 cells | OCT1/HEK293 cells | UR |
|---|---|---|---|---|---|
| OCT1 | 0.3 | 1 | 37.1 ± 4.1 | 57.7 ± 3.1 | 1.56 |
| | | 2 | 52.8 ± 2.2 | 78.2 ± 3.8 | 1.48 |
| | | 5 | 84.3 ± 2.6 | 134 ± 3 | 1.59 |
| | | 10 | 121 ± 1 | 175 ± 3 | 1.45 |
| | 1 | 1 | 139 ± 8 | 202 ± 17 | 1.45 |
| | | 2 | 174 ± 9 | 261 ± 15 | 1.50 |
| | | 5 | 295 ± 7 | 428 ± 14 | 1.45 |
| | | 10 | 415 ± 19 | 534 ± 13 | 1.29 |

UR：トランスポーター発現細胞とコントロール細胞に取り込まれた基質量の比
平均値 ± 標準偏差

## 2.6.5.15.3　トランスポーター阻害

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.6-3、5.3.2.2-5

試験番号：[redacted]0741

| 試験系 | トランスポーター阻害試験（*in vitro*） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 対象物 | エメダスチンフマル酸塩 | | | |
| 反応時間 | 37℃、MDR1、BCRP：1 時間、OATP、OCT：2 分、MATE：5 分 | | | |
| 阻害濃度 | 1.5、5、15、50、200nmol/L | | | |
| 定量物質 | 放射能 | | | |
| 定量法 | LSC | | | |
| 例数 | 3 | | | |
| | 基質 | 基質濃度（μmol/L） | 活性阻害率（%） | $IC_{50}$（nmol/L） |
| MDR1 | [$^{3}$H] Digoxin | 1 | -13.8～13.8 | > 200 |
| BCRP | [$^{3}$H] Prazosin | 0.01 | -12.0～13.9 | > 200 |
| OATP1B1 | [$^{3}$H] Estradiol 17β-D-glucuronide | 0.05 | -0.5～6.8 | > 200 |
| OATP1B3 | [$^{3}$H] Estradiol 17β-D-glucuronide | 0.05 | 1.4～14.4 | > 200 |
| OCT1 | [$^{14}$C] Metformin | 10 | 3.1～6.7 | > 200 |
| OCT2 | [$^{14}$C] Metformin | 5 | -25.2～8.4 | > 200 |
| MATE1 | [$^{14}$C] Metformin | 20 | -7.9～13.6 | > 200 |
| MATE2-K | [$^{14}$C] Metformin | 5 | -9.4～12.3 | > 200 |
| OAT1 | [$^{3}$H] p-Aminohippuric acid | 0.94 | -4.1～14.7 | > 200 |
| OAT3 | [$^{3}$H] Estrone 3-sulfate | 0.01 | 7.4～29.7 | > 200 |

### 2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当する試験を実施しなかった。