ラパリムスゲル0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第2部（モジュール2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 シロリムス濃度測定法 6
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.3.1 in vitro ヒト皮膚透過性試験 8
2.6.4.3.2 ラット 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度） 9
2.6.4.3.3 サル 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度） 11
2.6.4.3.4 サル 39 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度） 13
2.6.4.4 分布 15
2.6.4.4.1 マウス 4 週間反復投与トキシコキネティクス（皮膚中濃度） 15
2.6.4.5 代謝 16
2.6.4.6 排泄 16
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 16
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 16
2.6.4.9 考察及び結論 17
2.6.4.10 参考文献 18

略語・略号一覧

略語・略号	内容
C_{max}	最高血液中濃度
t_{max}	最高血液中濃度到達時間(C_{max} 到達時間)
AUC_{0-24h}	投与後 24 時間までの血液中濃度-時間曲線下面積
h	時間
n	例数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LogP	オクタノール／水 分配係数
BSA	ウシ血清アルブミン
PBS	リン酸緩衝生理食塩水

試験製剤一覧

製剤	使用された試験（資料番号）	処方
ラパリムスゲル（本剤）	＜[redacted]にて製造＞ 4.2.3.1-1、4.2.3.2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.4-1 参、4.2.3.4-2、4.2.3.5.4-1、4.2.3.6-1、4.2.3.6-2、 ＜[redacted]にて製造（最終製剤）＞ 4.2.2.2-1、4.2.3.6-3、4.2.3.7-7	シロリムス濃度 0～0.8%のエタノール含有水性ゲル剤。添加物としてカルボキシビニルポリマー、エタノール、トリエタノールアミン、精製水を含む。
	＜大阪大学薬剤部にて製造＞ 4.2.3.2-2、 4.2.3.5.4-2、4.2.3.7-2、4.2.3.7-3、 4.2.3.7-4、4.2.3.7-5 参、4.2.3.7-6 参	大阪大学が製造したシロリムス濃度 0～0.8%のエタノール含有水性ゲル剤。添加物としてカルボキシビニルポリマー、エタノール、[redacted]、精製水を含む。
シロリムス軟膏	＜研究者の施設にて製造＞ 4.2.1.1-1 参 ＜大阪大学薬剤部にて製造＞ 4.2.3.7-5 参	シロリムス濃度 0～0.8%の軟膏。添加物として、ワセリンを含む。
その他のシロリムス外用剤	＜大阪大学薬剤部にて製造＞ 4.2.3.7-5 参	シロリムス濃度 0～0.8%のイソプロピルアルコール製剤。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラパリムスゲル（以下、「本剤」）0.2%は、シロリムス 0.2%を含有する外用ゲル剤である。本剤の有効成分であるシロリムスの経口製剤は、腎移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として 1999 年に米国において、2000 年に欧州においてそれぞれ承認されている。国内ではノーベルファーマ社が、2013 年 10 月にラパリムス錠 1 mg（シロリムス 1 mg 含有）のリンパ脈管筋腫症を効能・効果とする製造販売承認申請を行い、2014 年 7 月に承認を取得している。シロリムスの薬物動態試験成績に関しては、2013 年 10 月のラパリムス錠 1 mg 申請時に、経口投与及び静脈内投与時の薬物動態に関して資料を提出している。すなわち、循環血に到達したシロリムスの薬物動態（分布、代謝、排泄、相互作用）については既に評価が行われているので、本項では、経皮吸収性に関してのみの記載とした。経皮投与後のシロリムスの血液中動態を、反復投与毒性試験に付随するトキシコキネティクス試験において評価するとともに、ヒト皮膚を用いた in vitro 皮膚透過性試験を実施し、その結果を併せて CTD を取りまとめた。

2.6.4.1 まとめ

経皮投与後のシロリムスの血液中動態は、ラット 13 週、サル 13 週及びサル 39 週間反復投与毒性試験に付随するトキシコキネティクス試験において評価した。

雌雄ラットの背部に本剤を 1 日 2 回、13 週（91 日）間反復経皮投与したときの投与 1 日目及び 91 日目の血液中シロリムス濃度を測定した。投与 1 日目では、雄の最高用量群（8.0 mg/kg）を除く雌雄各群において、血液中シロリムス濃度は定量下限未満であった。投与 91 日目では、血液中シロリムス濃度は投与 1 日目と比較して高値を示し、定量可能であった。雌雄ともに、投与 91 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも投与量の増加に伴い高値を示したが、その増加比は投与量比よりも小さかった。投与 91 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雌と比較して雄でやや高値を示した。血液中濃度は、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化（ピーク）を示さず、変動はあるものの 24 時間を通じておおむね一定した濃度レベルを推移した。

雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、13 週（93 日）間反復経皮投与したときの投与 1 日目及び 93 日目の血液中シロリムス濃度を測定した。投与 1 日目では、雄の最高用量群（4.0 mg/kg）を除く雌雄各群において、血液中シロリムス濃度は定量下限未満であった。投与 93 日目では、血液中シロリムス濃度は投与 1 日目と比較して高値を示し、定量可能であった。雌雄ともに、投与 93 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも投与量の増加に伴い高値を示したが、その増加比は投与量比よりも小さかった。投与 93 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雌と比較して雄でやや高値を示した。血液中濃度は、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化（ピーク）を示さず、変動はあるものの 24 時間を通じておおむね一定した濃度レベルを推移した。

雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、39 週（272 日）間反復経皮投与したときの投与 27 日目、90 日目及び 272 日目の血液中シロリムス濃度を測定した。血液中シロリムス濃度は、投与 27

日目から 90 日目には定常状態に達したものと考えられた。ラット及びサルの 13 週反復投与試験と同様に、血液中シロリムス濃度は吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化(ピーク）を示さず、変動はあるものの 24 時間を通じておおむね一定した濃度レベルを推移した。

雌マウスの背部に本剤を 1 日 1 回、4 週間反復経皮投与したときの皮膚中シロリムス濃度を測定した。皮膚中濃度は、投与量の増加におおむね比例して上昇した。また、皮膚中濃度は、ラット及びサルにおいて認められた血液中濃度と比較して非常に高濃度であった。

In vitro 皮膚透過性試験において、ヒト皮膚に本剤及びその他のシロリムス外用剤(OSD-001)を適用後 24 時間までレセプター液中にシロリムスは検出されず、シロリムスの皮膚透過性は低いことが示された。一方、適用後 24 時間の角層下皮膚にはシロリムスが検出され、角質バリアをシロリムスが透過することが示された。角質層には、角層下皮膚と比較して高濃度のシロリムスが検出された。本剤と OSD-001 の比較では、調査した全ての項目において同程度の成績であった。

以上のことから、本剤経皮投与後のシロリムスは、先ず角質層中に貯留して高い皮膚中濃度を示し、次いで真皮層へ緩やかに拡散していく結果として血液中では明瞭なピークを示さず、おおむね一定した、かつ低い血液中濃度レベルで推移するものと推察した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 シロリムス濃度測定法

（添付資料＜4.2.2.1-1＞＜4.2.2.1-2＞＜4.2.2.2-1＞）

ラット及びサルの血液中シロリムス濃度、並びにマウス皮膚中シロリムス濃度は LC/MS/MS 法により測定した。各測定法のバリデーション試験結果を表 2.6.4.2.1-1 及び表 2.6.4.2.1-2 に示した。

表 2.6.4.2.1-1 シロリムス測定法のバリデーション試験結果（トキシコキネティクス試験）

動物種		ラット	サル	マウス
マトリックス		血液	血液	皮膚
測定対象		シロリムス	シロリムス	シロリムス
測定方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量範囲		0.1～100 ng/mL	0.1～100 ng/mL	1～1000 ng/mg tissue
日内再現性	真度	-2.6～6.2 % [a]	2.3～13.7 % [a]	87.6～101.1 % [b]
	精度	2.1～14.3 %	1.6～3.2 %	3.2～8.1 %
日間再現性	真度	-2.9～6.7 % [a]	-0.4～11.2 % [a]	88.2～93.5 % [b]
	精度	2.1～10.3 %	3.0～5.1 %	4.5～10.9 %
凍結保存安定性		-80 ℃：90 日	-80 ℃：90 日	-20 ℃：35 日
試験施設		[redacted] *	[redacted] *	[redacted]
試験番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]
添付資料		＜4.2.2.1-1＞	＜4.2.2.1-1＞	＜4.2.2.1-2＞
適用した試験		試験番号：[redacted] 添付資料：〈4.2.3.2-1〉	試験番号：[redacted] 添付資料：〈4.2.3.2-3〉 試験番号：[redacted] 添付資料：〈4.2.3.2-4〉	試験番号：[redacted] 添付資料：〈4.2.3.4-1 参〉

真度：a　%RE として算出＝(実測値-理論値)/理論値×100
　　b　理論値に対する割合(%)として算出＝実測値/理論値×100
精度：%CV として算出＝標準偏差/平均値×100
*：[redacted]

表 2.6.4.2.1-2 シロリムス測定法のバリデーション試験結果（in vitro 皮膚透過性試験）

動物種		該当なし	ヒト	ヒト
マトリックス		レセプター液 (1%BSA を含む PBS)	皮膚 (角質層)	皮膚 (角層下皮膚)
測定対象		シロリムス	シロリムス	シロリムス
測定方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量範囲		0.05～25 ng/mL	5～5000 ng *	0.01～10 ng/mg tissue
日内再現性	真度	100.0±8.0 %以内	100.0±14.1 %以内	100.0±7.8 %以内
	精度	11.8 %以下	10.3 %以下	5.9 %以下
凍結保存安定性		-20 ℃：42 日		
試験施設		[redacted]		
試験番号		[redacted]		
添付資料		4.2.2.2-1		
適用した試験		「シロリムス含有製剤の in vitro ヒト皮膚透過性試験 (試験番号：[redacted]、添付資料：<4.2.2.2-1>)」の一部として バリデーション試験を実施した		

*：採取した角質層全量中のシロリムス総量として表示した
真度：理論値に対する割合(%)として算出＝実測値/理論値×100
精度：%CV として算出＝標準偏差/平均値×100

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 in vitro ヒト皮膚透過性試験

（添付資料＜4.2.2.2-1＞）

購入したヒト凍結皮膚を解凍し、厚さを 500 μm に設定したダーマトームを用いて作製した split-thickness skin（以下、皮膚組織）を縦型拡散セル（Franz セル、透過面積：1.77 cm^2）に装着した。被験物質の適用に先立ち、トリチウム水を用いて皮膚組織の品質を確認した。0.2%本剤及びその他のシロリムス外用剤（以下、0.2%OSD-001）を、臨床用量である 2.5 mg/cm^2＜2.7.3.1.5＞の用量で皮膚組織に適用した。適用後、32 ℃に設定した恒温ボックス内でインキュベートし、継時的にレセプター液をサンプリングした。適用後 24 時間に皮膚組織を回収した。皮膚組織表面を洗浄した後、角質チェッカーを用いて角質層を採取し（テープストリッピング法）、残りの皮膚組織を角層下皮膚（表皮及び真皮から成る）とした。採取したレセプター液、角質層及び角層下皮膚中のシロリムスを LC/MS/MS で定量した。その結果を表 2.6.4.3.1-1 に示した。

表 2.6.4.3.1-1 縦型拡散セルに装着したヒト皮膚に本剤または OSD-001 を適用したときのシロリムスの皮膚透過性

測定項目		被験物質	
		0.2%本剤	0.2%OSD-001
レセプター液への累積透過量	% of dose	0	0
角層下皮膚中シロリムス濃度	ng/mg tissue	0.2978	0.2505
	pmol/mg tissue *	0.3257	0.2740
角質層中シロリムス回収量	% of dose	2.80	2.30
角層下皮膚中シロリムス回収量	% of dose	0.42	0.34
角質層/角層下皮膚 比	該当しない	6.7	6.8

数値は 2 ドナーの平均値
*：シロリムスの分子量を 914.17 としてモル濃度に換算した

適用後 24 時間までレセプター液中にシロリムスは検出されず、シロリムスの皮膚透過性は低いことが示された。一方、適用後 24 時間の角層下皮膚にはシロリムスが検出され、角質バリアをシロリムスが透過することが示された。角層下皮膚のシロリムス濃度は、本剤で 0.2978 ng/mg tissue、OSD-001 で 0.2505 ng/mg tissue であった。シロリムスの分子量を 914.17 としてモル濃度に換算すると、本剤で 0.3257 pmol/mg tissue、OSD-001 で 0.2740 pmol/mg tissue であった。

角質層には、角質層下皮膚と比較して高濃度のシロリムスが検出された。角質層からのシロリムスの回収量（% of dose）は本剤で 2.80%、OSD-001 で 2.30%であり、角層下皮膚からの回収量は本剤で 0.42%、OSD-001 で 0.34%であった。角質層からのシロリムスの回収量は、本剤及び OSD-001 のいずれの場合でも、角層下皮膚と比較しておよそ 7 倍であった。

本剤と OSD-001 の比較では、調査した全ての項目において同程度の成績であった。

2.6.4.3.2 ラット 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度）

（添付資料＜4.2.3.2-1＞）

雌雄ラットの背部に本剤を 1 日 2 回、91 日間反復経皮投与した。投与 1 日目及び 91 日目に測定した血液中シロリムス濃度から求めた薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3.2-1 に、投与 91 日目の血液中シロリムス濃度推移を図 2.6.4.3.2-1 に、それぞれ示した。

表 2.6.4.3.2-1 雌雄ラットの背部に本剤を 1 日 2 回、91 日間反復経皮投与したときの血液中シロリムス濃度から求めた薬物動態パラメーター

性別	ゲル剤のｼﾛﾘﾑｽ濃度(%)	ｼﾛﾘﾑｽ投与量 (mg/kg/day)	投与 1 日目			投与 91 日目		
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)
雄	0.01	0.1	BLQ	ND	NC	0.2034	3	2.825
	0.05	0.5	BLQ	ND	NC	0.3959	1	6.159
	0.2	2.0	BLQ	ND	NC	0.9870	1	17.77
	0.8	8.0	0.09443	24	0.7082	1.387	7	23.21
雌	0.01	0.1	BLQ	ND	NC	0.1695	7	3.667
	0.05	0.5	BLQ	ND	NC	0.2205	9	4.710
	0.2	2.0	BLQ	ND	NC	0.4876	1	9.690
	0.8	8.0	BLQ	ND	NC	0.8939	1	16.47

BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満　　ND：特定できなかった　NC：算出しなかった
薬物動態パラメーターは各時点の平均血液中濃度（n=4）から求めた

投与 1 日目では、雄の 8.0 mg/kg/day 投与群を除く雌雄各群において、血液中シロリムス濃度は定量下限（0.1 ng/mL）未満であり、薬物動態パラメーターを求めることはできなかった。雄の 8.0 mg/kg/day 群の C_{max} は 0.09443 ng/mL、t_{max} は 24 時間、AUC_{0-24h} は 0.7082 ng・h/mL であった。投与 91 日目では、血液中シロリムス濃度は投与 1 日目と比較して高値を示し、雌雄各群において薬物動態パラメーターを求めることができた。雌雄ともに、投与 91 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも投与量の増加に伴い高値を示したが、その増加比は投与量比よりも小さかった。投与 91 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雌と比較して雄でやや高値を示した。

投与 91 日目の血液中濃度推移は、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化（ピーク）を示さず、変動はあるものの 24 時間を通じておおむね一定した濃度レベルを推移した（図 2.6.4.3.2-1）。

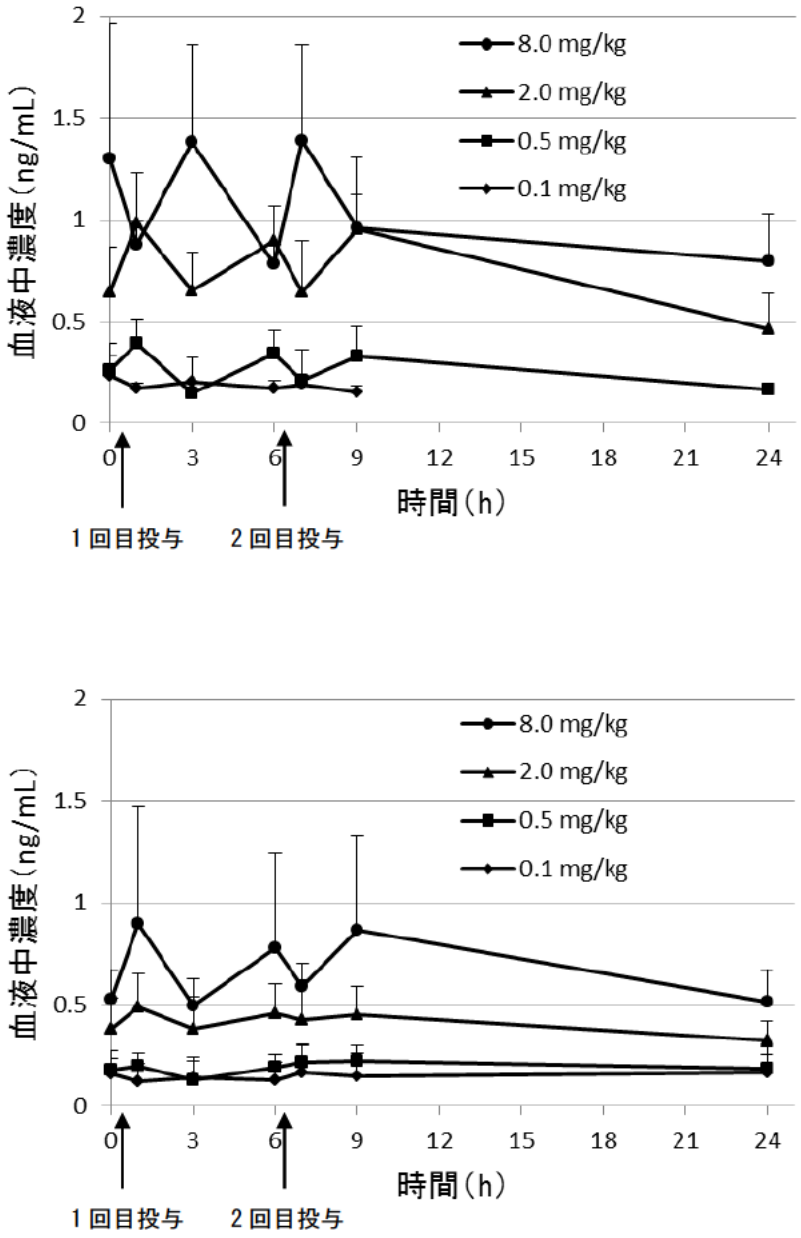


図 2.6.4.3.2-1 雌雄ラットの背部に本剤を 1 日 2 回、91 日間反復経皮投与したときの投与 91 日目の血液中シロリムス濃度　（上：雄、下：雌）

平均値＋標準偏差（n=4）
採血ポイント：投与前、1 回目投与後 1、3、6 時間、
2 回目投与後 1 時間（1 回目投与後 7 時間）、3 時間（同 9 時間）、
1 回目投与後 24 時間

2.6.4.3.3 サル 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度）

（添付資料＜4.2.3.2-3＞）

雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、93 日間反復経皮投与したときの投与 1 日目及び 93 日目に測定した血液中シロリムス濃度から求めた薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3.3-1 に、投与 93 日目の血液中シロリムス濃度推移を図 2.6.4.3.3-1 に、それぞれ示した。

表 2.6.4.3.3-1 雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、93 日間反復経皮投与したときの血液中シロリムス濃度から求めた薬物動態パラメーター

性別	ゲル剤のｼﾛﾘﾑｽ濃度(%)	ｼﾛﾘﾑｽ投与量 (mg/kg/day)	1 日目			93 日目		
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)
雄	0.01	0.05	BLQ	ND	NC	0.1459 ±0.1287	9.3 ±12.7 [a]	1.928 ±2.005
	0.05	0.25	BLQ	ND	NC	0.2665 ±0.0423	24.0 ±0.0	4.974 ±0.786
	0.2	1.0	BLQ	ND	NC	0.5884 ±0.3198	9.3 ±10.1	11.07 ±5.68
	0.8	4.0	0.4679 ±0.2089	16.5 ±8.7	6.676 ±3.031	2.712 ±2.195	14.3 ±11.3	45.24 ±31.32
雌	0.01	0.05	BLQ	ND	NC	0.09818 ±0.06781	7.7 ±1.2 [a]	1.089 ±1.237
	0.05	0.25	BLQ	ND	NC	0.2486 ±0.0642	4.3 ±2.8	3.922 ±1.027
	0.2	1.0	BLQ	ND	NC	0.4694 ±0.1988	6.8 ±0.5	6.321 ±1.061
	0.8	4.0	BLQ	ND	NC	1.313 ±0.893	3.8 ±3.2	16.48 ±11.15

BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満　　ND：特定できなかった　NC：計算しなかった
平均値±標準偏差（n=4）
a：n=3（1 例で全時点が BLQ となり値が求まらなかったため）

投与 1 日目では、雄の 4.0 mg/kg/day 投与群を除く雌雄各群に於いて、血液中シロリムス濃度は定量下限（0.1 ng/mL）未満であり、薬物動態パラメーターを求めることはできなかった。雄の 4.0 mg/kg/day 群の C_{max} は 0.4679 ng/mL、t_{max} は 16.5 時間、AUC_{0-24h} は 6.676 ng・h/mL であった。投与 93 日目では、血液中シロリムス濃度は投与 1 日目と比較して高値を示し、雌雄各群に於いて薬物動態パラメーターを求めることができた。雌雄ともに、投与 93 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも投与量の増加に伴い高値を示したが、その増加比は投与量比よりも小さかった。投与 93 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雌と比較して雄でやや高値を示した。

投与 93 日目の血液中濃度推移は、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化（ピーク）を示さず、変動はあるものの 24 時間を通じておおむね一定した濃度レベルを推移した（図 2.6.4.3.3-1）。

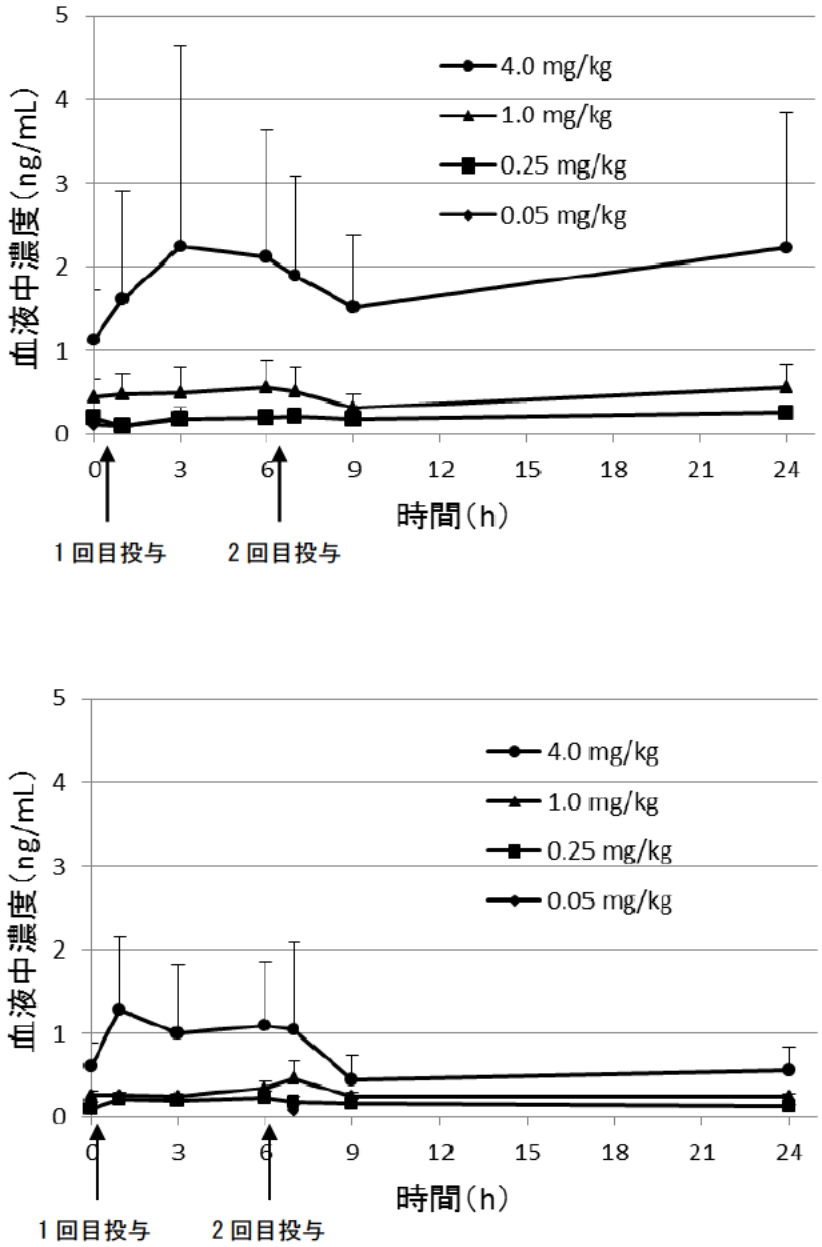


図 2.6.4.3.3-1 雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、93 日間反復経皮投与したときの投与 93 日目の血液中シロリムス濃度（上：雄、下：雌）

平均値＋標準偏差（n=4）
採血ポイント：投与前、1 回目投与後 1、3、6 時間、
2 回目投与後 1 時間（1 回目投与後 7 時間）、3 時間（同 9 時間）、
1 回目投与後 24 時間

2.6.4.3.4 サル 39 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度）

（添付資料＜4.2.3.2-4＞）

雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、39 週（272 日）間反復経皮投与したときの投与 27 日目、90 日目及び 272 日目に測定した血液中シロリムス濃度から求めた薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3.4-1 に、血液中シロリムス濃度推移を図 2.6.4.3.4-1 に、それぞれ示した。

表 2.6.4.3.4-1 雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、272 日間反復経皮投与したときの血液中シロリムス濃度から求めた薬物動態パラメーター

性別	ゲル剤のｼﾛﾘﾑｽ濃度(%)	ｼﾛﾘﾑｽ投与量(mg/kg/日)	27 日目		90 日目		272 日目	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
雄	0.05	0.25	0.6303 ±0.2392	12.49 ±4.20	0.6340 ±0.3298	10.94 ±4.68	0.4128 [a] ±0.0936	7.703 [a] ±1.679
	0.2	1.0	2.007 ±0.669	39.79 ±13.84	1.862 ±0.673	33.40 ±3.79	2.495 ±0.304	48.86 ±3.29
	0.8	4.0	7.506 ±3.067	135.8 ±43.9	4.302 [a] ±0.735	78.92 [a] ±20.94	7.300 [b] ±1.667	129.1 [b] ±47.5
雌	0.05	0.25	1.158 ±1.329	7.956 ±3.147	0.5557 ±0.2449	10.75 ±4.20	0.4420 ±0.1212	9.074 ±2.886
	0.2	1.0	1.049 ±0.204	16.25 ±3.22	1.626 ±0.541	28.58 ±4.00	1.499 [b] ±0.170	27.11 [b] ±1.62
	0.8	4.0	2.390 [a] ±0.424	40.90 [a] ±7.47	5.312 ±2.067	87.21 ±25.38	4.913 ±1.561	93.64 ±26.79

平均値±標準偏差（n=4）
a：n=3（1 例で異常値が認められ不採用としたため）
b：n=3（1 例が死亡したため）

投与 27 日目、90 日目及び 272 日目の血液中シロリムス濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雌雄いずれに於いても、投与量の増加に伴い上昇した。

雄では、投与開始 27 日目、90 日目及び 272 日目のいずれに於いてもおおむね同程度の血液中濃度、C_{max} 及び AUC_{0-24h} が認められ、投与期間に依存した変化は見られなかった。雌では、1.0 mg/kg/day 及び 4.0 mg/kg/day 投与群で投与 27 日目から 90 日目にかけて血液中シロリムス濃度の上昇が認められたが、90 日目から 272 日目にかけて変化は見られなかった。

ラット及びサルの 13 週反復投与試験と同様に、血液中シロリムス濃度は吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化（ピーク）を示さず、変動はあるものの 24 時間を通じておおむね一定した濃度レベルを推移した（図 2.6.4.3.4-1）。

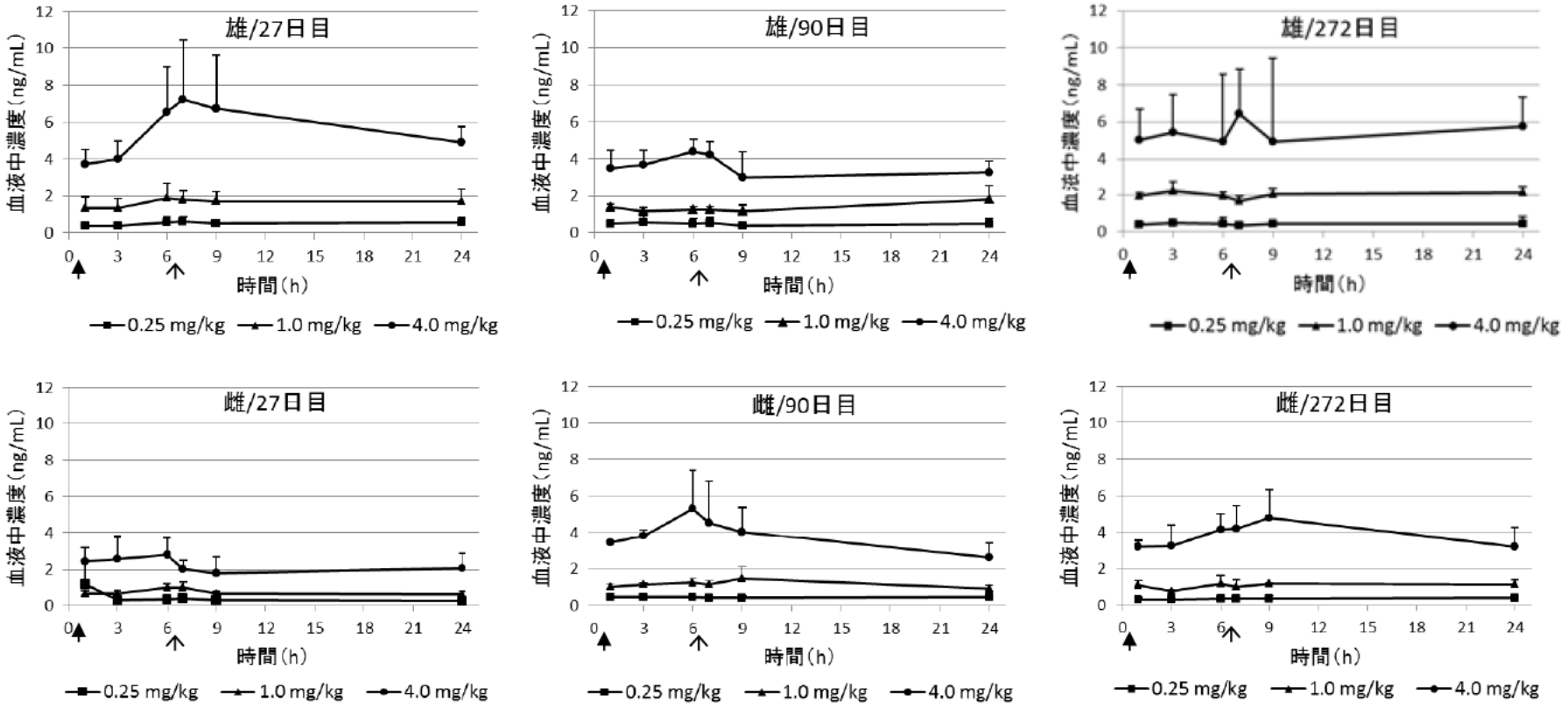


図 2.6.4.3.4-1 雌雄サルの背部に本剤を 1 日 2 回、39 週（272 日）間反復経皮投与したときの血液中シロリムス濃度推移

平均値＋標準偏差（n=4）
採血ポイント:1 回目投与（図中太矢印）後 1、3、6 時間、2 回目投与（図中細矢印）後 1 時間（1 回目投与後 7 時間）、3 時間（同 9 時間）、1 回目投与後 24 時間

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 マウス 4 週間反復投与トキシコキネティクス（皮膚中濃度）

（添付資料＜4.2.3.4-1 参＞）

雌マウスの背部に本剤を 1 日 1 回、4 週間反復経皮投与したときの皮膚中シロリムス濃度を表 2.6.4.4.1-1 及び図 2.6.4.4.1-1 に示した。

表 2.6.4.4.1-1 雌マウスの背部に本剤を 1 日 1 回、4 週間反復投与したときの皮膚中シロリムス濃度

ゲル剤のシロリムス濃度 (%)	シロリムス濃度 (ng/mg tissue)		
	投与後 2 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間
0	BLQ	BLQ	BLQ
0.2	183.4±51.3	133.4±103.4	244.5±94.2
0.8	950.9±600.8	853.0±437.3	700.4±458.9

平均値±標準偏差 (n=3)
BLQ：定量下限 (1 ng/mg tissue) 未満

対照群の皮膚中にシロリムスは検出されなかった。0.2%ゲル剤投与時の皮膚中濃度は、投与後 2、8 及び 24 時間でそれぞれ 183.4、133.4 及び 244.5 ng/mg tissue であった。0.8%ゲル剤投与時の皮膚中濃度は、投与後 2、8 及び 24 時間でそれぞれ 950.9、853.0 及び 700.4 ng/mg tissue であった。おおむね、投与量の増加に比例した皮膚中濃度の上昇が認められた。

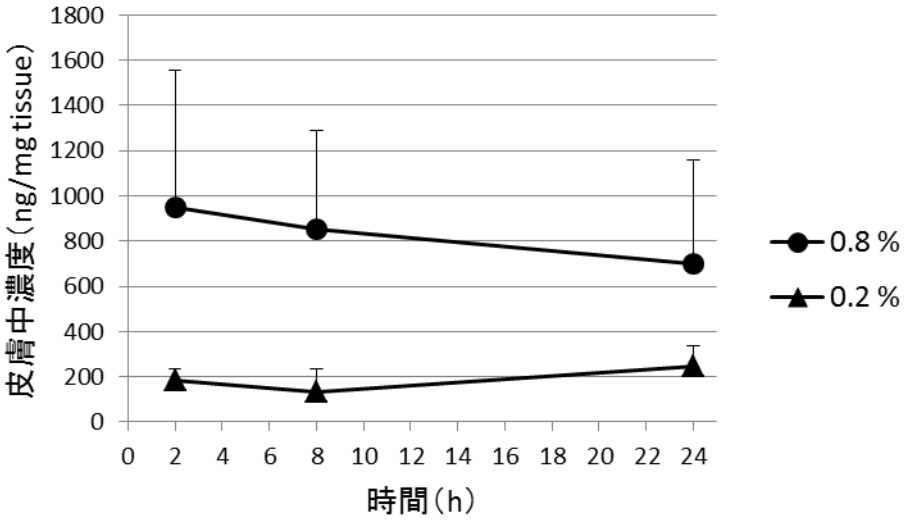


図 2.6.4.4.1-1 雌マウスの背部に本剤を 1 日 1 回、4 週間反復投与したときの皮膚中シロリムス濃度
平均値＋標準偏差 (n=3)

2.6.4.5 代謝

該当試験を実施していない。

2.6.4.6 排泄

該当試験を実施していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験を実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当試験を実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

本剤を経皮投与したときのシロリムスの経皮吸収性に関する知見を得る目的で、ラット及びサルにおける反復投与毒性試験のトキシコキネティクスデータを評価した。

ラット及びサル 13 週反復投与毒性試験のトキシコキネティクス試験に於いて、臨床適用濃度である 0.2%ゲル剤を投与したとき（ラット：2.0 mg/kg/日、サル：1.0 mg/kg/日）、投与 1 日目では血液中濃度は検出できず（ラット：表 2.6.4.3.2-1、サル：表 2.6.4.3.3-1）、ゲル剤に含まれるシロリムスの経皮吸収性は低いことが示唆された。13 週間反復投与することにより、血液中にシロリムスが検出され（ラット：表 2.6.4.3.2-1、サル：表 2.6.4.3.3-1）、その濃度推移は 24 時間を通じておおむね一定に推移し、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化（ピーク）は認められなかった（ラット：図 2.6.4.3.2-1、サル：図 2.6.4.3.3-1）。

サル 39 週反復投与試験に於いて、雌の 1.0 及び 4.0 mg/kg/day 投与群で投与 27 日目から 90 日目にかけて血液中シロリムス濃度の上昇が認められたが、他の群では投与 27 日目以降の血液中濃度は投与期間に依存せずおおむね一定のレベルを維持した（表 2.6.4.3.4-1 及び図 2.6.4.3.4-1）。このことから、本剤を反復投与したとき、投与 27 日目から 90 日目には定常状態に達したものと考えられる。さらに、ラット及びサル 13 週反復投与試験と同様に、吸収相及び消失相に相当するような濃度変化（ピーク）は認められなかった（図 2.6.4.3.4-1）ことから、経皮投与されたシロリムスの全身循環への移行は非常に緩やかに進行するものと考えられた。

マウスに本剤を 4 週間反復投与し、最終投与後の皮膚中濃度を経時的に測定したとき、皮膚中濃度は、133.4～244.5 ng/mg tissue（0.2%ゲル剤投与時）及び 700.4～950.9 ng/mg tissue（0.8%ゲル剤投与時）のように百 ng/mg tissue のオーダーであった（表 2.6.4.4.1-1 及び図 2.6.4.4.1-1）。これを、皮膚 1 g を 1 mL として換算すると皮膚中濃度は百μg/mL のオーダーとなり、これは、ラット及びサルに於いて認められた血液中シロリムス濃度（ng/mL のオーダー）の 10 万倍に相当する極めて高い濃度であった。

In vitro 皮膚透過性試験に於いて、適用後 24 時間までレセプター液中にシロリムスは検出されず、トキシコキネティクス試験からも示唆されたように、シロリムスの皮膚透過性は低いことが示された。一方、適用後 24 時間の角層下皮膚にはシロリムスが検出され、角質バリアをシロリムスが透過することが示された。角質層から回収されたシロリムス量は角層下皮膚から回収されたシロリムス量のおよそ 7 倍であった（表 2.6.4.3.1-1）。今回使用した皮膚組織の厚みは 500 μm（設定値）であり、角質層の厚みはおおむね 10～20 μm[1)2)]であることから、25～50 倍程度の厚み（即ち容積）の違いがある。このように薄い角質層に 7 倍量のシロリムスが分布したことから、角質層のシロリムス濃度は、角層下皮膚と比較して、175～350 倍程度の高濃度であろうと推察される。このような顕著な濃度差は、脂溶性の高い（LogP = 4.02）シロリムスが角質層に高い親和性を有し、貯留するためと考えられる。角質層に貯留したステロイドが持続的に放出され、角質層が薬物のリザーバーとして機能することが報告されている[3)]。シロリムスも同様に、角質層から持続的に放出され、真皮層へと拡散し、真皮層の毛細血管から循環血へと吸収されるものと考えられる。その結果として、シロリムスはマウスに於いて認めら

たように高い皮膚中濃度を示し、明瞭なピークを示さずおおむね一定した、かつ低い血液中濃度レベルで推移するものと推察した。

2.6.4.10 参考文献

1) 高橋元次. 化粧品講座（第 II 講）基礎化粧品と皮膚（I）. 色材協会誌. 1989;62(7):430-8 ＜4.3.3-1 参＞
2) 小幡誉子. 皮膚の角層構造と製剤開発. ファルマシア. 2013;49(5):405-9 ＜4.3.3-2 参＞
3) Vickers CF. Existence of reservoir in the stratum corneum. Experimental proof. Arch Dermatol. 1963;88:20-3 ＜4.3.3-3 参＞

ラパリムスゲル0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第2部（モジュール2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.2.1 バリデーション試験一覧 5
2.6.5.3 吸収 6
2.6.5.3.1 in vitro ヒト皮膚透過性試験 6
2.6.5.3.2 ラット 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度） 8
2.6.5.3.3 サル 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度） 11
2.6.5.3.4 サル 39 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度） 15
2.6.5.4 分布 20
2.6.5.4.1 マウス 4 週間反復投与トキシコキネティクス（皮膚中濃度） 20
2.6.5.5 代謝試験 21
2.6.5.6 排泄試験 21
2.6.5.7 薬物動態学的薬物相互作用試験 21
2.6.5.8 その他の薬物動態試験 21

略語・略号一覧

略語・略号	内容
C_{max}	最高血液中濃度
t_{max}	最高血液中濃度到達時間(C_{max} 到達時間)
AUC_{0-24h}	投与後 24 時間までの血液中濃度-時間曲線下面積
h	時間
n	例数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
EDTA-2Na	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エデト酸ナトリウム
BSA	ウシ血清アルブミン
PBS	リン酸緩衝生理食塩水

試験製剤一覧

製剤	使用された試験（資料番号）	処方
ラパリムスゲル（本剤）	＜[redacted]にて製造＞ 4.2.3.1-1、4.2.3.2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.4-1 参、4.2.3.4-2、4.2.3.5.4-1、4.2.3.6-1、4.2.3.6-2、 ＜[redacted]にて製造（最終製剤）＞ 4.2.2.2-1、4.2.3.6-3、4.2.3.7-7	シロリムス濃度 0～0.8%のエタノール含有水性ゲル剤。添加物としてカルボキシビニルポリマー、エタノール、トリエタノールアミン、精製水を含む。
	＜大阪大学薬剤部にて製造＞ 4.2.3.2-2、 4.2.3.5.4-2、4.2.3.7-2、4.2.3.7-3、 4.2.3.7-4、4.2.3.7-5 参、4.2.3.7-6 参	大阪大学が製造したシロリムス濃度 0～0.8%のエタノール含有水性ゲル剤。添加物としてカルボキシビニルポリマー、エタノール、[redacted]、精製水を含む。
シロリムス軟膏	＜研究者の施設にて製造＞ 4.2.1.1-1 参 ＜大阪大学薬剤部にて製造＞ 4.2.3.7-5 参	シロリムス濃度 0～0.8%の軟膏。添加物として、ワセリンを含む。
その他のシロリムス外用剤	＜大阪大学薬剤部にて製造＞ 4.2.3.7-5 参	シロリムス濃度 0～0.8%のイソプロピルアルコール製剤。

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

試験の種類	動物種	投与方法/投与期間	実施施設	試験番号	添付資料
分析方法及びバリデーション試験	ラット サル	該当なし	[redacted] *	[redacted]	〈4.2.2.1-1〉
	マウス	該当なし	[redacted]	[redacted]	〈4.2.2.1-2〉
吸収	ヒト皮膚	in vitro	[redacted]	[redacted]	〈4.2.2.2-1〉
	ラット	経皮/13 週	[redacted]	[redacted]	〈4.2.3.2-1〉
	サル	経皮/13 週	[redacted]	[redacted]	〈4.2.3.2-3〉
	サル	経皮/39 週	[redacted]	[redacted]	〈4.2.3.2-4〉
分布	マウス	経皮/4 週	[redacted]	[redacted]	〈4.2.3.4-1 参〉
代謝	該当試験を実施していない				
排泄	該当試験を実施していない				
薬物動態学的薬物相互作用	該当試験を実施していない				
その他の薬物動態試験	該当試験を実施していない				

＊：[redacted]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 バリデーション試験一覧

（添付資料＜4.2.2.1-1＞＜4.2.2.1-2＞）

動物種		ラット	サル	マウス
マトリックス		血液	血液	皮膚
測定対象		シロリムス	シロリムス	シロリムス
測定方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量範囲		0.1～100 ng/mL	0.1～100 ng/mL	1～1000 ng/mg tissue
日内再現性	真度	-2.6～6.2 % [a]	2.3～13.7 % [a]	87.6～101.1 % [b]
	精度	2.1～14.3 %	1.6～3.2 %	3.2～8.1 %
日間再現性	真度	-2.9～6.7 % [a]	-0.4～11.2 % [a]	88.2～93.5 % [b]
	精度	2.1～10.3 %	3.0～5.1 %	4.5～10.9 %
凍結保存安定性		-80 ℃：90 日	-80 ℃：90 日	-20 ℃：35 日
試験施設		[redacted] *	[redacted] *	[redacted]
試験番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]
添付資料		＜4.2.2.1-1＞	＜4.2.2.1-1＞	＜4.2.2.1-2＞
適用した試験		試験番号：[redacted] 添付資料：＜4.2.3.2-1＞	試験番号：[redacted] 添付資料：＜4.2.3.2-3＞ 試験番号：[redacted] 添付資料：＜4.2.3.2-4＞	試験番号：[redacted] 添付資料：＜4.2.3.4-1参＞

真度：a　%RE として算出＝(実測値-理論値)/理論値×100
　　b　理論値に対する割合(%)として算出＝実測値/理論値×100
精度：%CV として算出＝標準偏差/平均値×100
*：[redacted]

（添付資料＜4.2.2.2-1＞）

動物種		該当なし	ヒト	ヒト
マトリックス		レセプター液	皮膚（角質層）	皮膚（角層下皮膚）
測定対象		シロリムス	シロリムス	シロリムス
測定方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量範囲		0.05～25 ng/mL	5～5000 ng *	0.01～10 ng/mg tissue
日内再現性	真度	100.0±8.0 %以内	100.0±14.1 %以内	100.0±7.8 %以内
	精度	11.8 %以下	10.3 %以下	5.9 %以下
凍結保存安定性		-20 ℃：42 日		
試験施設		[redacted]		
試験番号		[redacted]		
添付資料		＜4.2.2.2-1＞		
適用した試験		「シロリムス含有製剤の in vitro ヒト皮膚透過性試験（試験番号：[redacted]、添付資料：＜4.2.2.2-1＞）」の一部としてバリデーション試験を実施した		

*：採取した角質層全量中のシロリムス総量として表示した
真度：理論値に対する割合(%)として算出＝実測値/理論値×100
精度：%CV として算出＝標準偏差/平均値×100

2.6.5.3 吸収

2.6.5.3.1 in vitro ヒト皮膚透過性試験

（添付資料＜4.2.2.2-1＞）

<table>
<tr><td>動物種/組織</td><td colspan="3">ヒト（白人）/背部皮膚</td></tr>
<tr><td>例数</td><td colspan="3">2 例
・ドナーA（Donor ID：[redacted]）
・ドナーB（Donor ID：[redacted]）</td></tr>
<tr><td>入手先</td><td colspan="3">[redacted]</td></tr>
<tr><td>被験物質</td><td colspan="3">0.2%本剤、0.2%OSD-001</td></tr>
<tr><td rowspan="3">群構成/投与量</td><td>群</td><td>シロリムス
投与量</td><td>被験物質
投与量</td></tr>
<tr><td>0.2%本剤</td><td rowspan="2">8.8 μg
(5.0 μg/cm^2)</td><td rowspan="2">4.4 mg
(2.5 mg/cm^2)</td></tr>
<tr><td>0.2%OSD-001</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td colspan="3">・ヒト凍結皮膚を解凍し、厚さを 500 μm に設定したダーマトームを用いて作製した split-thickness skin（以下、皮膚組織）を縦型拡散セル（フランツセル）に装着した。
・レセプターチャンバーにレセプター液（1 w/v% BSA を含む PBS）を加えた。
・被験物質適用に先立ちトリチウム水の透過係数（Kp 値）を測定し、基準（Kp 値が [redacted] 未満であること）を満たした皮膚組織を試験に供した。
・透過面積（薬剤を適用する面積）は 1.77 cm^2 とし、2.5 mg/cm^2 の用量で被験物質を適用した。
・被験物質適用後、32 ℃に設定した恒温ボックス内で、レセプター液をスターラーで撹拌しながらインキュベートした。
・被験物質適用後 2、4、6、8, 10 及び 24 時間にレセプター液から 0.2 mL をサンプリングした。サンプリングの都度、等量のレセプター液を補充した。
・被験物質適用後 24 時間に皮膚組織を回収した。
・皮膚組織表面を洗浄した後、角質チェッカーを用いて角質層を採取し（テープストリッピング法）、残りの皮膚組織を角層下皮膚（表皮と真皮から成る）とした。
・採取したレセプター液、角質層及び角層下皮膚中のシロリムスを LC/MS/MS で定量した。</td></tr>
<tr><td>結果の算出</td><td colspan="3">・レセプター液への累積透過率（% of dose）
$= \frac{\text{ﾚｾﾌﾟﾀｰ液中ｼﾛﾘﾑｽ濃度（ng/mL）} \times \text{ﾚｾﾌﾟﾀｰﾁｬﾝﾊﾞｰの容量（mL）}}{\text{適用した被験物質中のｼﾛﾘﾑｽ量（ng）}} \times 100$

・角層下皮膚からの回収率（% of dose）
$= \frac{\text{角層下皮膚中ｼﾛﾘﾑｽ濃度（ng/mg）} \times \text{角層下皮膚の重量（mg）}}{\text{適用した被験物質中のｼﾛﾘﾑｽ量（ng）}} \times 100$

・角質層からの回収率（% of dose）
$= \frac{\text{角質層中ｼﾛﾘﾑｽ量（ng）}*}{\text{適用した被験物質中のｼﾛﾘﾑｽ量（ng）}} \times 100$
*：採取した角質層の重量が微量で定量しなかったことから、そのメタノール抽出液全量（回収した角質層全量）に含まれるシロリムスの総量を定量した。</td></tr>
</table>

試験結果			
・適用後 24 時間までレセプター液中にシロリムスは検出されなかった。 ・皮膚（角質層及び角層下皮膚）にはシロリムスが検出され、定量値は下記の通りであった。			
測定項目		被験物質	
		0.2%本剤	0.2%OSD-001
レセプター液への累積透過量	% of dose	0 a) (0.00、0.03) b)	0 a) (0.00、0.03) b)
角層下皮膚中 シロリムス濃度	ng/mg tissue	0.2978 (0.1639、 0.4317)	0.2505 (0.1626、 0.3383)
	pmol/mg tissue c)	0.3257 (0.1792、 0.4722)	0.2740 (0.1779、 0.3701)
角質層中シロリムス回収率	% of dose	2.80 (2.76、2.84)	2.30 (1.90、2.69)
角層下皮膚中シロリムス回収率	% of dose	0.42 (0.26、0.58)	0.34 (0.21、0.46)
a)測定値は 2 ドナーの平均値（2 ドナー中 1 例以上が 0 の場合，平均値は算出せずに 0 とした） b)括弧内左の値はドナーA（ID：[redacted]）の値、右の値はドナーB（ID：[redacted]）の値 c)シロリムスの分子量を 914.17 としてモル濃度に換算した			

2.6.5.3.2 ラット 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度）

（添付資料＜4.2.3.2-1＞）

<table>
<tr><td>動物種/系統</td><td colspan="4">ラット/Crl:CD(SD)</td></tr>
<tr><td>性別/週齢/体重</td><td colspan="4">雄/6 週齢/169～222 g（投与開始時）
雌/5～6 週齢/130～168 g（投与開始時）</td></tr>
<tr><td>給餌</td><td colspan="4">食餌及び水は自由摂取</td></tr>
<tr><td>被験物質</td><td colspan="4">0.01%本剤
0.05%本剤
0.2%本剤
0.8%本剤</td></tr>
<tr><td>対照物質</td><td colspan="4">ゲル剤 基剤</td></tr>
<tr><td rowspan="6">群構成/投与量</td><td>群</td><td>投与被験物質</td><td>シロリムス
投与量
(mg/kg/day)</td><td>被験物質
投与量
(g/kg/day)</td></tr>
<tr><td>基剤対照</td><td>ゲル剤 基剤</td><td>0
(0 mg/kg/回)</td><td rowspan="5">1
(0.5 g/kg/回)</td></tr>
<tr><td>低用量</td><td>0.01%本剤</td><td>0.1
(0.05 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>中-低用量</td><td>0.05%本剤</td><td>0.5
(0.25 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>中-高用量</td><td>0.2%本剤</td><td>2.0
(1.0 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>高用量</td><td>0.8%本剤</td><td>8.0
(4.0 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td colspan="4">経皮投与（背部）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="4">・被験物質の適用面積は体表面積のおおよそ 10%とした。
・被験物質の適用面積よりやや広めに電気クリッパーで除毛した。
・所定量の被験物質を測りとり、適用部位に均一に塗布した。
・開放塗布（被覆材を装着）。
・投与回数は 1 日 2 回。
・1 回目の投与は、8:00 から 13:00 の間に実施した。
・2 回目の投与は、1 回目の投与から少なくとも 6 時間経過後に実施した。
・投与期間は 13 週（91 日）とした。</td></tr>
<tr><td>測定時点</td><td colspan="4">[基剤対照投与群]
・投与 1 日目及び 91 日目の 2 回目投与後 3 時間（計 2 時点）。
[被験物質投与群]
・投与 1 日目：1 回目投与後 1、3、6 時間、2 回目投与後 1、3 時間、
1 回目投与後 24 時間（計 6 時点）。
・投与 91 日目：投与前、1 回目投与後 1、3、6 時間、2 回目投与後 1、3 時間、
1 回目投与後 24 時間（計 7 時点）。</td></tr>
<tr><td>採血方法</td><td colspan="4">抗凝固剤として 6% EDTA-2Na 水溶液 10 μL の入ったポリプロピレン注射筒を用いて、非麻酔下にて頸静脈より 0.4 mL 採血した。</td></tr>
<tr><td>試料</td><td colspan="4">血液</td></tr>
<tr><td>分析方法</td><td colspan="4">LC/MS/MS（定量下限：0.1 ng/mL）。</td></tr>
</table>

雌雄ラットに本剤を経皮投与したときの血液中シロリムス濃度（1 日目）										
性別	投与量 (mg/kg/day)	シロリムス濃度 (ng/mL)						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
		1 回目投与後			2 回目投与後		1 回目投与後			
		1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	24 h			
		上段：平均値／下段：標準偏差 (n=4)								
雄	0	-	-	-	-	BLQ	-	-	-	-
		-	-	-	-	--	-			
	0.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--			
	0.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--			
	2.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--			
	8.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.09443	0.09443	24	0.7082
		--	--	--	--	--	0.06542			
雌	0	-	-	-	-	BLQ	-	-	-	-
		-	-	-	-	--	-			
	0.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--			
	0.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--			
	2.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--			
	8.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--			

2 回目投与後 1 時間及び 3 時間は、それぞれ 1 回目投与後 7 時間及び 9 時間に相当する。
BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満、ND：特定できなかった、NC：算出しなかった
C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-24h} は各時点の平均血液中濃度（n=4）から算出した。

雌雄ラットに本剤を経皮投与したときの血液中シロリムス濃度（91日目）

性別	投与量 (mg/kg/day)	シロリムス濃度（ng/mL） 投与前	1回目投与後 1 h	1回目投与後 3 h	1回目投与後 6 h	2回目投与後 1 h	2回目投与後 3 h	1回目投与後 24 h	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
		上段：平均値／下段：標準偏差（n=4）									
雄	0	–	–	–	–	–	BLQ	–	–	–	–
		–	–	–	–	–	--	–			
	0.1	0.2368	0.1722	0.2034	0.1734	0.1926	0.1534	BLQ	0.2034 $	3 $	2.825
		0.1555	0.0269	0.1201	0.0374	0.1715	0.0343	--			
	0.5	0.2580	0.3959	0.1464	0.3448	0.2122	0.3294	0.1683	0.3959	1	6.159
		0.0748	0.1167	0.0261	0.1086	0.0241	0.1471	0.0328			
	2.0	0.6422	0.9870	0.6503	0.8983	0.6477 [a]	0.9510	0.4654 [a]	0.9870	1	17.77
		0.2253	0.2435	0.1889	0.1749	0.2467	0.3550	0.1744			
	8.0	1.302	0.8759	1.380	0.7857	1.387	0.9589	0.7985	1.387	7	23.21
		0.658	0.1170	0.482	0.0925	0.475	0.1640	0.2275			
雌	0	–	–	–	–	–	BLQ	–	–	–	–
		–	–	–	–	–	--	–			
	0.1	0.1592	0.1224	0.1392	0.1287	0.1695	0.1504	0.1687	0.1695	7	3.667
		0.1132	0.0861	0.1032	0.0908	0.1292	0.1085	0.1223			
	0.5	0.1791	0.1973	0.1291	0.1946	0.2194	0.2205	0.1879	0.2205	9	4.710
		0.0545	0.0619	0.0929	0.0593	0.0886	0.0788	0.0684			
	2.0	0.3796	0.4876	0.3831	0.4538	0.4262	0.4499	0.3253	0.4876	1	9.690
		0.1515	0.1609	0.1564	0.1493	0.1954	0.1409	0.0938			
	8.0	0.5228	0.8939	0.4942	0.7740	0.5881	0.8657	0.5129	0.8939	1	16.47
		0.1445	0.5722	0.1314	0.4686	0.1106	0.4636	0.1587			

2回目投与後1時間及び3時間は、それぞれ1回目投与後7時間及び9時間に相当する。
BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満。
C_{max}、t_{max}及びAUC_{0-24h}は各時点の平均血液中濃度（n=4）から算出した。
$：投与前の血液中濃度が最も高値（0.2368 ng/mL）を示したため、除外して投与後の値としてC_{max}及びt_{max}求めた。
a：n=3（1例が死亡したため）

2.6.5.3.3 サル 13 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度）

（添付資料＜4.2.3.2-3＞）

<table>
<tr><td>動物種/系統</td><td colspan="4">サル/カニクイ</td></tr>
<tr><td>性別/年齢/体重</td><td colspan="4">雄/3 歳齢/2.30～3.85 kg（投与開始時）
雌/3 歳齢/2.40～3.35 kg（投与開始時）</td></tr>
<tr><td>給餌</td><td colspan="4">飼料は 100 g/頭/日、水は自由摂取</td></tr>
<tr><td>被験物質</td><td colspan="4">0.01%本剤
0.05%本剤
0.2%本剤
0.8%本剤</td></tr>
<tr><td>対照物質</td><td colspan="4">ゲル剤 基剤</td></tr>
<tr><td rowspan="6">群構成/投与量</td><td>群</td><td>投与被験物質</td><td>シロリムス
投与量
(mg/kg/day)</td><td>被験物質
投与量
(g/kg/day)</td></tr>
<tr><td>基剤対象</td><td>ゲル剤 基剤</td><td>0
(0 mg/kg/回)</td><td rowspan="5">0.5
(0.25 g/kg/回)</td></tr>
<tr><td>低用量</td><td>0.01%本剤</td><td>0.05
(0.025 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>中-低用量</td><td>0.05%本剤</td><td>0.25
(0.125 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>中-高用量</td><td>0.2%本剤</td><td>1.0
(0.5 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>高用量</td><td>0.8%本剤</td><td>4
(2 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td colspan="4">経皮投与（背部）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="4">・被験物質の適用面積は体表面積のおおよそ 5%とした。
・被験物質の適用面積よりやや広めに電気クリッパーで除毛した。
・所定量の被験物質を測りとり、適用部位に均一に塗布した。
・開放塗布。
・投与回数は 1 日 2 回。
・1 回目の投与は、7:00 から 12:00 の間に実施した。
・2 回目の投与は、13:30 から 18:00 の間に実施した。
（1 回目の投与から少なくとも 6 時間経過後に実施した。）
・投与期間は 13 週（93 日）。</td></tr>
<tr><td>測定時点</td><td colspan="4">[基剤対照投与群]
・投与 1 日目及び 93 日目の 2 回目投与後 3 時間（計 2 時点）。
[被験物質投与群]
・投与 1 日目：1 回目投与後 1、3、6 時間、2 回目投与後 1、3 時間、
1 回目投与後 24 時間（計 6 時点）。
・投与 93 日目：投与前、1 回目投与後 1、3、6 時間、2 回目投与後 1、3 時間、
1 回目投与後 24 時間（計 7 時点）。</td></tr>
<tr><td>採血方法</td><td colspan="4">抗凝固剤として 6% EDTA-2Na 水溶液 10 μL の入ったポリプロピレン注射筒を用いて、非麻酔下にて大腿静脈より 0.4 mL 採血した。</td></tr>
<tr><td>試料</td><td colspan="4">血液</td></tr>
<tr><td>分析方法</td><td colspan="4">LC/MS/MS（定量下限：0.1 ng/mL ）。</td></tr>
</table>

雌雄サルに本剤を経皮投与したときの血液中シロリムス濃度（1 日目）										
性別	投与量 (mg/kg/day)	シロリムス濃度（ng/mL）						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)
		1回目投与後			2回目投与後		1回目投与後			
		1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	24 h			
		上段：平均値／下段：標準偏差（n=4）								
雄	0	–	–	–	–	BLQ	–	–	–	–
		–	–	–	–	--	–	–	–	–
	0.05	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--	--	--	--
	0.25	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--	--	--	--
	4.0	BLQ	BLQ	BLQ	0.2575	0.3283	0.3192	0.4679	16.5	6.676
		--	--	--	0.2623	0.2739	0.1044	0.2089	8.7	3.031
雌	0	–	–	–	–	BLQ	–	–	–	–
		–	–	–	–	--	–	–	–	–
	0.05	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--	--	--	--
	0.25	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--	--	--	--
	4.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NC
		--	--	--	--	--	--	--	--	--
2回目投与後1時間及び3時間は、それぞれ1回目投与後7時間及び9時間に相当する。 BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満、ND：特定できなかった、NC：算出しなかった										

雌雄サルに本剤を経皮投与したときの血液中シロリムス濃度（93 日目）											
性別	投与量 (mg/kg/day)	シロリムス濃度（ng/mL）							C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)
		投与前	1 回目投与後			2 回目投与後		1 回目投与後			
			1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	24 h			
		上段：平均値／下段：標準偏差（n=4）									
雄	0	–	–	–	–	–	BLQ	–	–	–	–
		–	–	–	–	–	--	–	–	–	–
	0.05	0.1235	0.1004	0.1330	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.1459	9.3 [a]	1.928
		0.0879	0.0688	0.1295	--	--	--	--	0.1287	12.7	2.005
	0.25	0.1994	0.1001	0.1808	0.1907	0.2085	0.1858	0.2665	0.2665	24.0	4.974
		0.0193	0.0689	0.0160	0.0419	0.0569	0.0344	0.0423	0.0423	0.0	0.786
	1.0	0.4524	0.4858	0.4974	0.5625	0.5183	0.3244	0.5610	0.5884	9.3	11.07
		0.2070	0.2480	0.3057	0.3325	0.2921	0.1568	0.2758	0.3198	10.1	5.68
	4.0	1.124	1.614	2.249	2.121	1.888	1.512	2.227	2.712	14.3	45.24
		0.597	1.285	2.400	1.518	1.198	0.866	1.621	2.195	11.3	31.32
雌	0	–	–	–	–	–	BLQ	–	–	–	–
		–	–	–	–	–	--	–	–	–	–
	0.05	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.09010	BLQ	BLQ	0.09818	7.7 [a]	1.089
		--	--	--	--	0.06410	--	--	0.06781	1.2	1.237
	0.25	0.1054	0.2126	0.2043	0.2269	0.1746	0.1584	0.1304	0.2486	4.3	3.922
		0.0763	0.0476	0.0383	0.0771	0.0724	0.0530	0.0248	0.0642	2.8	1.027
	1.0	0.2575	0.2555	0.2421	0.3502	0.4612	0.2376	0.2389	0.4694	6.8	6.321
		0.0490	0.0356	0.0124	0.0859	0.2081	0.0569	0.0424	0.1988	0.5	1.061
	4.0	0.5992	1.285	1.004	1.087	1.050	0.4503	0.5558	1.313	3.8	16.48
		0.2854	0.860	0.806	0.766	1.031	0.3006	0.2858	0.893	3.2	11.15

2 回目投与後 1 時間及び 3 時間は、それぞれ 1 回目投与後 7 時間及び 9 時間に相当する。
BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満。
a：n=3（1 例で全時点が BLQ となり値が求まらなかったため）

雌雄サルに本剤を経皮投与したときの薬物動態パラメーター							
性別	投与量 (mg/kg/day)	1 日目			93 日目		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
雄	0.05	BLQ	ND	NC	0.1459 ±0.1287	9.3 ±12.7 [a]	1.928 ±2.005
	0.25	BLQ	ND	NC	0.2665 ±0.0423	24.0 ±0.0	4.974 ±0.786
	1.0	BLQ	ND	NC	0.5884 ±0.3198	9.3 ±10.1	11.07 ±5.68
	4.0	0.4679 ±0.2089	16.5 ±8.7	6.676 ±3.031	2.712 ±2.195	14.3 ±11.3	45.24 ±31.32
雌	0.05	BLQ	ND	NC	0.09818 ±0.06781	7.7 ±1.2 [a]	1.089 ±1.237
	0.25	BLQ	ND	NC	0.2486 ±0.0642	4.3 ±2.8	3.922 ±1.027
	1.0	BLQ	ND	NC	0.4694 ±0.1988	6.8 ±0.5	6.321 ±1.061
	4.0	BLQ	ND	NC	1.313 ±0.893	3.8 ±3.2	16.48 ±11.15

BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満、ND：特定できなかった、NC：算出しなかった
平均値±標準偏差（n=4）
a：n=3（1 例で全時点が BLQ となり値が求まらなかったため）

2.6.5.3.4 サル 39 週間反復投与トキシコキネティクス（血液中濃度）

（添付資料＜4.2.3.2-4＞）

<table>
<tr><td>動物種/系統</td><td colspan="4">サル/カニクイ</td></tr>
<tr><td>性別/年齢/体重</td><td colspan="4">雄/3～5 歳齢/3.00～4.27 kg（群分け時）
雌/3～5 歳齢/2.38～3.19 kg（群分け時）</td></tr>
<tr><td>給餌</td><td colspan="4">飼料は約 108 g/頭/日、水は自由摂取</td></tr>
<tr><td>被験物質</td><td colspan="4">0.05%本剤
0.2%本剤
0.8%本剤</td></tr>
<tr><td>対照物質</td><td colspan="4">ゲル剤 基剤</td></tr>
<tr><td rowspan="5">群構成/投与量</td><td>群</td><td>投与被験物質</td><td>シロリムス投与量
(mg/kg/day)</td><td>製剤投与量
(g/kg/day)</td></tr>
<tr><td>1</td><td>ゲル剤 基剤</td><td>0
(0 mg/kg/回)</td><td rowspan="4">0.5
(0.25 g/kg/回)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>0.05%本剤</td><td>0.25
(0.125 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>0.2%本剤</td><td>1.0
(0.5 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>0.8%本剤</td><td>4.0
(2 mg/kg/回)</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td colspan="4">経皮投与（背部）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="4">・被験物質の適用面積は体表面積のおおよそ 5%とした。
・適用面積よりやや広めにバリカンで除毛した。
・所定量の被験物質を測りとり、適用部位に均一に塗布した。
・開放塗布。
・投与は 1 日 2 回。
・1 回目の投与は 9:02 から 11:56 の間に実施した。
・2 回目の投与は 15:21 から 18:25 の間に実施した。
（1 回目の投与から 6 時間以降に実施した。）
・投与期間は 39 週（273 日）。</td></tr>
<tr><td>測定時点</td><td colspan="4">[基剤対照投与群]
・投与 27 日目、90 日目、272 日目の 2 回目投与後 3 時間（計 3 時点）。
[被験物質投与群]
・投与 27 日目、90 日目、272 日目の 1 回目投与後 1、3、6 時間、
2 回目投与後 1、3 時間、1 回目投与後 24 時間（計 18 時点）。</td></tr>
<tr><td>採血方法</td><td colspan="4">抗凝固剤として 6% EDTA-2Na 水溶液 10 μl の入ったポリプロピレン注射筒を用いて、非麻酔下にて大腿静脈より 0.4 mL 採血した。</td></tr>
<tr><td>試料</td><td colspan="4">血液</td></tr>
<tr><td>分析方法</td><td colspan="4">LC/MS/MS（定量下限：0.1 ng/mL ）。</td></tr>
</table>

雌雄サルに本剤を経皮投与したときの血液中シロリムス濃度（27日目）										
性別	投与量 (mg/kg/day)	シロリムス濃度（ng/mL）						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
		1回目投与後			2回目投与後		1回目投与後			
		1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	24 h			
		上段：平均値／下段：標準偏差（n=4）								
雄	0	−	−	−	−	BLQ	−	−	−	−
		−	−	−	−	−−	−	−	−	−
	0.25	0.3656	0.3786	0.5836	0.5931	0.5245	0.5594	0.6303	7.3	12.49
		0.1338	0.1790	0.2750	0.2605	0.1738	0.2329	0.2392	1.3	4.20
	1.0	1.321	1.325	1.894	1.807	1.700	1.694	2.007	6.3	39.79
		0.652	0.539	0.772	0.471	0.531	0.661	0.669	0.5	13.84
	4.0	3.713	3.975	6.524	7.251	6.741	4.879	7.506	11.0	135.8
		0.799	0.974	2.465	3.214	2.910	0.868	3.067	8.7	43.9
雌	0	−	−	−	−	BLQ	−	−	−	−
		−	−	−	−	−−	−	−	−	−
	0.25	1.148	0.2928	0.3149	0.3661	0.2715	0.2520	1.158	6.8	7.956
		1.340	0.1234	0.1573	0.1669	0.1005	0.0580	1.329	11.5	3.147
	1.0	0.6546	0.6643	0.9893	0.9870	0.6301	0.5990	1.049	6.8	16.25
		0.1486	0.1462	0.1833	0.2725	0.1145	0.1709	0.204	0.5	3.22
	4.0	2.449	2.563	2.822	2.009 [a]	1.779	2.054	2.390 [a]	6.0 [a]	40.90 [a]
		0.723	1.203	0.929	0.489	0.907	0.813	0.424	0.0	7.47

2回目投与後1時間及び3時間は、それぞれ1回目投与後7時間及び9時間に相当する。
BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満。
a：n=3（1例で異常値が認められ不採用としたため）

雌雄サルに本剤を経皮投与したときの血液中シロリムス濃度（90日目）										
性別	投与量 (mg/kg/day)	シロリムス濃度（ng/mL）						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
		1回目投与後			2回目投与後		1回目投与後			
		1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	24 h			
		上段：平均値／下段：標準偏差（n=4）								
雄	0	－	－	－	－	BLQ	－	－	－	－
		－	－	－	－	--	－	－	－	－
	0.25	0.4889	0.5687	0.4802	0.5231	0.3780	0.4789	0.6340	8.8	10.94
		0.2015	0.3175	0.2814	0.2854	0.1144	0.2776	0.3298	10.5	4.68
	1.0	1.398	1.150	1.252	1.227	1.162	1.775	1.862	18.3	33.40
		0.160	0.205	0.159	0.187	0.358	0.755	0.673	11.5	3.79
	4.0	3.506	3.661	4.419	4.237	2.980	3.275 [a]	4.302 [a]	7.0 [a]	78.92 [a]
		0.983	0.785	0.642	0.698	1.397	0.578	0.735	1.7	20.94
雌	0	－	－	－	－	BLQ	－	－	－	－
		－	－	－	－	--	－	－	－	－
	0.25	0.4651	0.4608	0.4691	0.4141	0.4179	0.4738	0.5557	9.8	10.75
		0.2053	0.1763	0.1486	0.1360	0.1010	0.2842	0.2449	9.6	4.20
	1.0	1.037	1.134	1.240	1.154	1.493	0.9110	1.626	6.8	28.58
		0.156	0.127	0.245	0.186	0.628	0.2030	0.541	1.5	4.00
	4.0	3.448	3.821	5.312	4.517	4.011	2.625	5.312	6.0	87.21
		0.066	0.313	2.067	2.293	1.371	0.786	2.067	0.0	25.38

2回目投与後1時間及び3時間は、それぞれ1回目投与後7時間及び9時間に相当する。
BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満。
a：n=3（1例で異常値が認められ不採用としたため）

雄サルに本剤を経皮投与したときの血液中シロリムス濃度（272日目）										
性別	投与量 (mg/kg/day)	シロリムス濃度（ng/mL）						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
		1回目投与後			2回目投与後		1回目投与後			
		1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	24 h			
		上段：平均値／下段：標準偏差（n=4）								
雄	0	－	－	－	－	BLQ	－	－	－	－
		－	－	－	－	--	－	－	－	－
	0.25	0.3889 [a]	0.4572	0.4243	0.3516	0.4276	0.4413	0.4128 [a]	3.7 [a]	7.703 [a]
		0.1016	0.1449	0.3325	0.1363	0.1435	0.3789	0.0936	4.6	1.679
	1.0	1.916	2.188	1.909	1.659	2.037	2.112	2.495	15.0	48.86
		0.171	0.506	0.219	0.270	0.300	0.314	0.304	10.7	3.29
	4.0 [b]	5.055	5.469	4.964	6.437	4.959	5.758	7.300	14.0	129.1
		1.645	2.014	3.629	2.416	4.497	1.595	1.667	8.7	47.5
雌	0	－	－	－	－	BLQ	－	－	－	－
		－	－	－	－	--	－	－	－	－
	0.25	0.3424	0.3363	0.3687	0.3729	0.3754	0.4040	0.4420	15.3	9.074
		0.1196	0.1370	0.1770	0.1241	0.1592	0.0689	0.1212	10.1	2.886
	1.0 [b]	1.104	0.7866	1.183	1.004	1.217	1.158	1.499	12.3	27.11
		0.265	0.0804	0.447	0.391	0.027	0.271	0.170	10.1	1.62
	4.0	3.206	3.253	4.111	4.179	4.785	3.192	4.913	8.0	93.64
		0.355	1.143	0.892	1.291	1.568	1.058	1.561	1.2	26.79

2回目投与後1時間及び3時間は、それぞれ1回目投与後7時間及び9時間に相当する。
BLQ：定量下限（0.1 ng/mL）未満。
a：n=3（1例で異常値が認められ不採用としたため）
b：n=3（1例が死亡したため）

雌雄サルに本剤を経皮投与したときの薬物動態パラメーター										
性別	投与量 (mg/kg/day)	27日目			90日目			272日目		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
雄	0.25	0.6303 ±0.2392	7.3 ±1.3	12.49 ±4.20	0.6340 ±0.3298	8.8 ±10.5	10.94 ±4.68	0.4128 ±0.0936 [a]	3.7 ±4.6 [a]	7.703 ±1.679 [a]
	1.0	2.007 ±0.669	6.3 ±0.5	39.79 ±13.84	1.862 ±0.673	18.3 ±11.5	33.40 ±3.79	2.495 ±0.304	15.0 ±10.7	48.86 ±3.29
	4.0	7.506 ±3.067	11.0 ±8.7	135.8 ±43.9	4.302 ±0.735 [a]	7.0 ±1.7 [a]	78.92 ±20.94 [a]	7.300 ±1.667 [b]	14.0 ±8.7 [b]	129.1 ±47.5 [b]
雌	0.25	1.158 ±1.329	6.8 ±11.5	7.956 ±3.147	0.5557 ±0.2449	9.8 ±9.6	10.75 ±4.20	0.4420 ±0.1212	15.3 ±10.1	9.074 ±2.886
	1.0	1.049 ±0.204	6.8 ±0.5	16.25 ±3.22	1.626 ±0.541	6.8 ±1.5	28.58 ±4.00	1.499 ±0.170 [b]	12.3 ±10.1 [b]	27.11 ±1.62 [b]
	4.0	2.390 ±0.424 [a]	6.0 ±0.0 [a]	40.90 ±7.47 [a]	5.312 ±2.067	6.0 ±0.0	87.21 ±25.38	4.913 ±1.561	8.0 ±1.2	93.64 ±26.79

平均値±標準偏差（n=4）
a：n=3（1例で異常値が認められ不採用としたため）
b：n=3（1例が死亡したため）

2.6.5.4 分布

2.6.5.4.1 マウス 4 週間反復投与トキシコキネティクス（皮膚中濃度）

（添付資料＜4.2.3.4-1 参＞）

<table>
<tr><td>動物種/系統</td><td colspan="4">マウス/Crl:CD1（ICR）</td></tr>
<tr><td>性別/週齢/体重</td><td colspan="4">雌/7 週齢/22.0～29.4 g（実験開始時）</td></tr>
<tr><td>給餌</td><td colspan="4">飼料及び水道水は自由摂取</td></tr>
<tr><td>被験物質</td><td colspan="4">0.2%本剤
0.8%本剤</td></tr>
<tr><td>対照物質</td><td colspan="4">ゲル剤 基剤</td></tr>
<tr><td rowspan="4">群構成/投与量</td><td>群</td><td>投与被験物質</td><td>シロリムス投与量
(mg/マウス/day)</td><td>製剤塗布量
(mg/マウス/day)</td></tr>
<tr><td>基剤対象</td><td>ゲル剤 基剤</td><td>0</td><td rowspan="3">15</td></tr>
<tr><td>低用量</td><td>0.2%本剤</td><td>0.03</td></tr>
<tr><td>高用量</td><td>0.8%本剤</td><td>0.12</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td colspan="4">経皮投与（背部）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="4">・マウスの背部被毛を 2×2 cm の範囲でバリカンを用いて剪毛した。
・所定量の被験物質を 1 日 1 回 4 週間、連日塗布した。
・開放塗布（被覆材を装着）。</td></tr>
<tr><td>採材時点/方法</td><td colspan="4">・最終投与後 2、8、24 時間にイソフルラン麻酔下で開腹し、腹部大動脈より採血して放血致死させた。
・塗布部より約 1.0×1.0 cm の大きさの皮膚を採取し、液体窒素にて凍結保存した。</td></tr>
<tr><td>試料</td><td colspan="4">皮膚</td></tr>
<tr><td>分析方法</td><td colspan="4">LC/MS/MS（定量下限：1 ng/mg tissue）。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="4">雌マウスに本剤を経皮投与したときの皮膚中シロリムス濃度</td></tr>
<tr><td rowspan="2">被験物質
(%)</td><td colspan="3">シロリムス濃度（ng/mg tissue）</td></tr>
<tr><td>投与後 2 時間</td><td>投与後 8 時間</td><td>投与後 24 時間</td></tr>
<tr><td>0</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td></tr>
<tr><td>0.2</td><td>183.4±51.3</td><td>133.4±103.4</td><td>244.5±94.2</td></tr>
<tr><td>0.8</td><td>950.9±600.8</td><td>853.0±437.3</td><td>700.4±458.9</td></tr>
<tr><td colspan="4">平均値±標準偏差（n=3）
BLQ：定量下限（1 ng/mg tissue）未満</td></tr>
</table>

2.6.5.5 代謝試験

該当試験を実施していない。

2.6.5.6 排泄試験

該当試験を実施していない。

2.6.5.7 薬物動態学的薬物相互作用試験

該当試験を実施していない。

2.6.5.8 その他の薬物動態試験

該当試験を実施していない。