サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Total number of pages: 48

目　　次

略号と用語の定義 7

1　まとめ 9

1.1　吸収 12

1.2　分布 12

1.3　代謝 12

1.4　排泄 13

1.5　薬物動態学的薬物相互作用 13

2　分析法 14

2.1　薬物濃度分析法 14

2.1.1　マウス血漿、血清及び肺組織内濃度分析法 15

2.1.2　ラット血漿及び組織内濃度分析法 15

2.1.3　サル血清、尿及び組織内濃度分析法 15

2.1.4　その他の動物試料中濃度分析法 15

2.1.5　微生物学的分析法と HPLC 法による測定結果の関係 16

2.2　放射性標識化合物 16

3　吸収 17

3.1　マウス 17

3.2　ラット 18

3.3　イヌ 18

3.4 サル 19

3.5 その他の動物種 20

4 分布 24

4.1 組織分布 24

4.2 全身オートラジオグラフィー（WBA） 25

4.3 食細胞への移行 26

4.3.1 *In vitro* マクロファージへの取り込み 26

4.3.2 *In vivo* 食細胞への取り込み及び肺への移行 26

4.4 血清タンパク結合 27

4.5 胎盤通過性 27

5 代謝（動物種間の比較） 29

5.1 *In vitro* 人工胃液又は酸性下での分解 29

5.2 *In vitro* 代謝 29

5.3 *In vivo* 代謝 31

6 排泄 35

6.1 ラット尿、糞中排泄 35

6.2 サル尿中排泄 35

6.3 ラット及びイヌ胆汁中排泄 35

6.4 乳汁中排泄 36

6.5 胆汁中排泄におけるトランスポーターの関与 36

7 薬物動態学的薬物相互作用 38

7.1 CYP との複合体形成及び阻害 38

7.2 CYP 誘導 39

8 その他の薬物動態試験 40

9 考察及び結論 41

9.1 吸収 41

9.2 分布 42

9.3 代謝 43

9.4 排泄 44

9.5 薬物動態学的相互作用 44

10 図表 45

参 考 文 献 46

表　目　次

表 1 -薬物動態試験の一覧表 9

表 2 - 血漿又は血清中スピラマイシン濃度分析法の要約 16

表 3 -肺炎球菌非感染及び感染マウスにスピラマイシンを単回皮下投与（50 mg/kg）したときの PK パラメータ 17

表 4 - イヌにスピラマイシンアジピン酸塩を 1 日 2 回 28 日間反復静脈内投与したときの投与直後の血漿中スピラマイシン濃度 [a]（IU/mL、平均値±標準偏差） 19

表 5 - ブタにスピラマイシンを単回静脈内投与（10 mg/kg）又は単回経口投与（55 mg/kg）したときの PK パラメータ（平均値±標準偏差） 21

表 6 - ブタにスピラマイシンを単回静脈内投与（25 mg/kg）又は混餌により単回経口投与（85～100 mg/kg）したときの PK パラメータ（平均値±標準偏差） 22

表 7 - ウシにスピラマイシンを単回静脈内、筋肉内及び皮下投与時の PK パラメータ（平均値±標準偏差） 23

表 8 - ラットにスピラマイシンを 80 mg/kg 単回経口投与後の組織内濃度（平均値±標準偏差） 24

表 9 - ラットにスピラマイシン又はエリスロマイシンを各 50 mg 筋肉内投与後の肺組織及び食細胞内濃度及び消失半減期 27

表 10 - ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄率 35

表 11 - ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与後の胆汁中排泄率 36

表 12 -野生型、Mrp2 欠損及び Bcrp 欠損マウスにスピラマイシンを GW918 併用及び非併用下で肝潅流後の潅流液及び胆汁中スピラマイシン回収率%（平均値±標準偏差） 37

表 13 - ヤギ、ウシ肝ミクロソーム及びウシ CYP3A 発現系によるスピラマイシンの CYP3A 阻害（テストステロン代謝物生成量のコントロールに対する割合、平均値±標準偏差） 39

表 14 -動物及びヒトにスピラマイシンを経口投与したときの薬物動態パラメータの要約 42

図　目　次

図 1 - スピラマイシン及びネオスピラマイシン I の化学構造 14

図 2 - サルにスピラマイシンを 50 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中スピラマイシン濃度推移 20

図 3 - ウシにスピラマイシンを 0.03 MIU/kg 単回静脈内投与後の血漿中濃度推移 23

図 4 - ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラム 25

図 5 - スピラマイシン I の酸性溶液中での分解 29

図 6 - ラット血漿及び肝ホモジネート中安定性 30

図 7 - ラット血漿中での ^{14}C 標識スピラマイシン I の代謝 30

図 8 - ラット血漿中スピラマイシン I の主要代謝物（M4）の構造及び FAB MS によるフラグメンテーション 31

図 9 - ラットにおけるスピラマイシンの推定代謝経路 32

図 10 -動物における *in vitro* 及び *in vivo* 試験に基づくスピラマイシンの推定代謝経路まとめ 34

略号と用語の定義

略号	定義
AUC	Area under the concentration versus time curve（血中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{lung}	Area under the lung concentration versus time curve（肺組織内濃度-時間曲線下面積）
AUC_{lung}/AUC_{serum}	Pulmonary distribution（肺組織移行率）
Bcrp	Breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質）
CL	Total body clearance（全身クリアランス）
CL/F	Apparent clearance（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
C_{ss}	Plasma concentration at steady state（定常状態の血漿中濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
F	Absolute bioavailability（絶対バイオアベイラビリティ）
FAB MS	Fast atom bombardment mass spectrometry（高速原子衝撃質量分析）
HPLC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detection（高速液体クロマトグラフィー紫外検出）
LC-MS/MS	High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）
$LC\text{-}MS^n$	High performance liquid chromatography with ion trap mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/イオントラップ質量分析）
LLOQ	Lower limit of quantification（定量下限）
LLOD	Lower limit of detection（検出下限）
MAT	Mean absorption time（平均吸収時間）
Mrp	Multidrug resistance-associated protein（多剤耐性関連タンパク質）
MRT	Mean Residence Time（平均滞留時間）
NA	Not applicable（該当せず）
NMR	Nuclear magnetic resonance（核磁気共鳴）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）

略号	定義
t_{max}	Time to reach the maximum concentration（最高濃度到達時間）
V_c	Volume of the central compartment（中央コンパートメントの分布容積）
V_d	Volume of distribution（分布容積）
V_{ss}	Volume of distribution at steady state（定常状態の分布容積）
V_{ss}/F	Apparent volume of distribution at steady state（定常状態における見かけの分布容積）
V_β	Volume of distribution at β phase（β 相における分布容積）
WBA	Whole-body autoradiography（全身オートラジオグラフィー）

1　まとめ

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ブタ、ヒツジ及びウシにおいて、スピラマイシンの薬物動態（PK）が検討された。本申請の予定効能・効果が先天性トキソプラズマ症の発症抑制であることから、妊娠サルでの胎盤通過性も検討された。試験の一覧を表 1 に要約して示す。これらの試験では、原薬として非標識又は ^{14}C 標識スピラマイシンを用いた。本概要文中では、用量及び濃度は g 単位又は抗菌活性単位（IU）に基づき表示した。

表 1 -薬物動態試験の一覧表

	試験の種類	投与経路	動物種（系統）	被験薬物	試験番号又は文献
吸収	血漿中濃度	PO	マウス（BALB/c）	スピラマイシン	Chew 2012 (1)
	血清中濃度	SC	マウス（肺炎球菌感染）	スピラマイシン	Veber 1993 (2)
	血漿中濃度	PO	ラット（CFE）	スピラマイシン	Yankell 1971 (3)
	血漿中濃度	PO	ラット（CFE）	スピラマイシン	Leung 1972 (4)
	血漿中濃度	IV	ラット（Wistar）	^{14}C 標識スピラマイシン I	井上 1982 (5)
	血漿中濃度	PO IV	ラット（Wistar）	ビテスピラマイシン [a]	Shi 2003 (6)
	血漿中濃度	PO	イヌ（ビーグル）	スピラマイシン	Yankell 1974 (7)
	血漿中濃度	IV	イヌ（ビーグル）	スピラマイシンアジピン酸塩 [b]	[Module 4.2.3.2.6]
	血清中濃度	IV	サル（アカゲサル）	スピラマイシン	Schoondermark 1994 (8)
	血漿中濃度	PO IV	ブタ	スピラマイシン	Nielsen 1998 (9)
	血漿中濃度	PO IV	ブタ（Swiss Landrace）	スピラマイシン	Sutter 1992 (10)
	血清中濃度	IV	ヒツジ（Awassi）	^{14}C 標識スピラマイシン	Ziv 1973 (11)
	血漿中濃度	IV IM SC	ウシ	スピラマイシン	Sanders 1992 (12)
	血漿中濃度	IV	ウシ	スピラマイシン	Renard 1994 (13)
分布	組織分布	PO	ラット（Wistar）	スピラマイシン	Shi 2004 (14)

	試験の種類	投与経路	動物種（系統）	被験薬物	試験番号又は文献
分布	肺への移行	SC	マウス（肺炎球菌感染）	スピラマイシン	Veber 1993 (2)
	組織分布	IM PO	ウシ	スピラマイシン	JECFA 1995 (15)
	WBA	IV	ラット（Wistar）	^{14}C 標識スピラマイシン I	井上 1982 (5)
	マクロファージ取込み	*In vitro*	マウス	スピラマイシン	Zenebergh 1982 (16)
	マクロファージ取込み	*In vitro*	モルモット	スピラマイシン	Harf 1988 (17)
	肺、食細胞取込み	IM	ラット（SD）	スピラマイシン	Pocidalo 1985 (18)
	血清タンパク結合	*In vitro*	ウマ	スピラマイシン	北本 1963 (19) (20)
	血清タンパク結合	*In vivo*	ウシ、ヒツジ	^{14}C 標識スピラマイシン	Ziv 1972 (21)
	血清タンパク結合	*In vivo*	ヒツジ（Awassi）	^{14}C 標識スピラマイシン	Ziv 1974 (22)
	胎盤通過	IV	サル（アカゲザル）	スピラマイシン	Schoondermark 1994 (8)
	胎盤通過	IV	サル（アカゲザル）	スピラマイシン	Schoondermark 1994 (23)
代謝	人工胃液中での分解	*In vitro*	NA	スピラマイシンI、II、III	Shi 2004 (24)
	酸性下での分解	*In vitro*	NA	スピラマイシン I	堀江 1999 (25)
	In vitro 代謝	*In vitro*	ラット肝ホモジネート、血漿	^{14}C 標識スピラマイシン I、II	Inoue 1983 (26)
	In vitro 代謝	*In vitro*	ラット肝ミクロソーム	スピラマイシン	Delaforge 1983 (27)
	In vitro 代謝	*In vitro*	ウサギ肝ミクロソーム	スピラマイシン	Carletti 2003 (28)
	In vitro 代謝	*In vitro*	ウサギ肝ミクロソーム	スピラマイシン	Fabre 1988 (29)
	In vivo 代謝（血漿）	IV	ラット（Wistar）	^{14}C 標識スピラマイシン I	井上 1982 (5)
	In vivo 代謝（血漿、尿、糞、胆汁）	PO	ラット（Wistar）	ビテスピラマイシン [a]	Shi 2005 (30)
	In vivo 代謝（肝臓）	PO	ブタ	スピラマイシン	Mourier 1997 (31)

	試験の種類	投与経路	動物種（系統）	被験薬物	試験番号又は文献
代謝	*In vivo* 代謝（血漿、肝臓、腎臓、骨格筋、投与部位）	IM	ウシ	スピラマイシン	Sanders 1994 (32)
	In vivo 代謝（血漿、乳汁）	IV	ウシ	スピラマイシン	Renard 1994 (13)
排泄	尿、糞、胆汁	IV	ラット（Wistar）	^{14}C 標識スピラマイシン I	井上 1982 (5)
	尿	IV	サル	スピラマイシン	Schoondermark 1994 (8)
	胆汁	IM	ラット、イヌ	スピラマイシン I	Levrat 1964 (33)
	乳汁	IV	ヒツジ（Awassi）	^{14}C 標識スピラマイシン	Ziv 1973 (11)
	乳汁	IV IM SC	ウシ	スピラマイシン	Sanders 1992 (12)
	乳汁	IV	ウシ	スピラマイシン	Renard 1994 (13)
	胆汁中排泄に関与するトランスポーター	*In situ*	マウス	スピラマイシン	Tian 2007 (34)
薬物相互作用	CYP 阻害（複合体形成）	*In vitro* *In vivo*	ラット肝ミクロソーム ラット（SD）	スピラマイシン	Tinel 1989 (35)
	CYP 阻害（複合体形成）	*In vivo*	ラット（SD）	スピラマイシン、スピラマイシンアジピン酸塩	Delaforge 1983 (27)
	CYP 阻害（複合体形成）	*In vitro*	ウサギ肝ミクロソーム	スピラマイシン	Carletti 2003 (28)
	CYP 阻害（複合体形成）	*In vitro*	ウサギ肝ミクロソーム、肝細胞	スピラマイシン	Fabre 1988 (29)
	CYP3A4 阻害（複合体形成）	*In vitro*	ヤギ、ウシ肝ミクロソーム、ウシ CYP 発現系	スピラマイシン	Zweers- Zeilmaker 1998 (36)
	CYP 誘導	*In vivo*	ラット（SD）	スピラマイシン、スピラマイシンアジピン酸塩	Delaforge 1983 (27)
	CYP 誘導	*In vivo*	ラット（SD）	スピラマイシン	Pershing 1982 (37)
	CYP 誘導	*In vivo*	ウサギ（NZW）	スピラマイシン	Cantiello 2003 (38)

試験の種類	投与経路	動物種（系統）	被験薬物	試験番号又は文献

NA = 該当せず、IM = 筋肉内投与、IV = 静脈内投与、PO = 経口投与、SC = 皮下投与、CFE = Carworth Farms Elias、NZW = New Zealand White、SD = Sprague-Dawley、WBA = 全身オートラジオグラフィー

a ビテスピラマイシンはスピラマイシンのミカロース残基のイソ吉草酸エステル

b 注射用製剤

1.1 吸収

マウス及びブタにスピラマイシンを経口投与したときの血漿中濃度は、それぞれ投与 4 及び 2 時間後で最高濃度（C_{max}）に達した。ブタにスピラマイシンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ（F）は 45.4～60%であった。

マウスにスピラマイシンを経口又は皮下投与したときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.6～1.9 時間、ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は約 1.7 時間であった。サルにスピラマイシンを静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 2 時間であった。ヒツジに ^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 14 時間、ウシにスピラマイシンを静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 9～14 時間であった。ラットにスピラマイシンを反復経口投与したとき、血漿中濃度に明らかな蓄積性は見られなかった。イヌにスピラマイシンアジピン酸塩を反復静脈内投与したときの血漿中濃度に明らかな性差は見られなかった。また、非妊娠及び妊娠サルにスピラマイシンを持続静脈内投与したときの血清中濃度推移は類似していることが示唆された。

1.2 分布

ラットでの組織分布試験において、スピラマイシンは組織に広範かつ良好に分布することが示された。マウスでの肺組織への移行の検討では、肺組織内スピラマイシンの $t_{1/2}$ は 10 時間で他のマクロライド系薬剤よりも長く、肺組織移行率（AUC_{lung}/AUC_{serum}）も他のマクロライド系薬剤よりも高かった。また、*in vitro* 及び *in vivo* におけるスピラマイシンの食細胞への取り込みも良好であった。正常及びトキソプラズマに感染させた妊娠サルにおいて、スピラマイシンは胎盤を通過して胎児に移行した。一方、スピラマイシンは脳に移行しなかった。ウマ、ヒツジ及びウシにおけるスピラマイシンの血清タンパク結合率は、17.3～38.0%であった。

1.3 代謝

In vitro 試験系において、スピラマイシンは人工胃液又は酸性下でミカロース基が加水分解を受け、抗菌活性を有するネオスピラマイシンが生成した。ラット肝ホモジネートやラット及びウサギ肝ミクロソーム中では安定で、他の多くのマクロライド系薬剤と異なり脱アルキル化をほとんど受けないことが示された。

In vivo 試験系においては、ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を静脈内投与したとき、尿中代謝物の約 60%及び胆汁中代謝物の約 80%が水溶性代謝物であり、未変化体を含む脂溶性化合物の割合は低かった。一方、サルにスピラマイシンを静脈内投与したとき、投与後初期の血清中抗菌活性はほぼ未変化体によるものであり、活性代謝物の生成が限定的であること、また ^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与したヒツジにおいて不活性な代謝物の生成が少ないことが示唆された。

代謝経路については、動物においてミカロース基の加水分解により代謝物としてネオスピラマイシンの生成が認められた。その他のスピラマイシンの代謝経路として、ラクトン環の加水分解による不活性な極性代謝物の生成、システインとの抱合反応によるチアゾリジン誘導体の生成が認められた。

1.4 排泄

ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を静脈内投与したときの放射能は尿糞中に排泄され、主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示された。また、サルにスピラマイシンを静脈内投与後においても未変化体の尿中排泄は少なく、主に肝臓及び胆汁を介して糞中排泄により消失すると考えられた。トランスポーター欠損マウスを用いた検討において、スピラマイシンの胆汁中排泄には、Mrp2 が主に関与し、P-gp は副次的に関与することが示された。また、ヒツジ及びウシにおいて、乳汁中への移行が認められた。

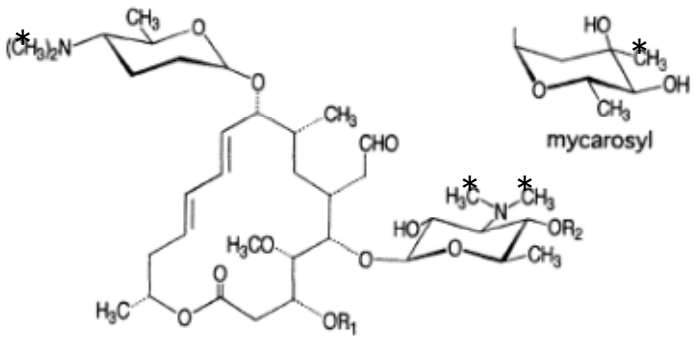
1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ラット、ウサギ、ヤギ及びウシ肝ミクロソーム又はシトクロム P450（CYP）3A 発現系を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験により、CYP とスピラマイシンとの複合体形成並びに CYP 阻害は認められなかった。また、ラット及びウサギにスピラマイシンを反復投与したとき、CYP 誘導はみられなかった。

2　分析法

スピラマイシンはマクロライド系の抗生物質であり、ラクトン環の 3 位側鎖（図 1 の R_1）が異なる 3 種類の有機塩基（スピラマイシン I、スピラマイシン II 及びスピラマイシン III）の混合物であるが、このうち活性を有する主要成分はスピラマイシン I（含有率 80.0%以上）である（[Module 2.3.S]）。スピラマイシンの化学構造を、活性を有する代謝物ネオスピラマイシン I と共に、図 1 に示す。また、^{14}C 標識体の標識位置も併せて図 1 に示す。

図 1 - スピラマイシン及びネオスピラマイシン I の化学構造



	R_1	R_2
スピラマイシン I	-H	-mycarosyl
スピラマイシン II	$-COCH_3$	-mycarosyl
スピラマイシン III	$-COC_2H_5$	-mycarosyl
ネオスピラマイシン I	-H	-H

*：^{14}C 標識位置

2.1　薬物濃度分析法

動物における PK 試験において、微生物学的分析法、高速液体クロマトグラフィー紫外検出（HPLC-UV）法、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法及び高速液体クロマトグラフィー/イオントラップ質量分析（$LC-MS^n$）法が開発され、血漿/血清などの体液中及び組織内濃度の分析に用いられた。

血漿中スピラマイシン濃度 分析法の要約を表 2 に示す。

2.1.1 マウス血漿、血清及び肺組織内濃度分析法

Micrococcus luteus ATCC 9341 を検定菌とした微生物学的分析法（寒天平板拡散法）によるスピラマイシンの分析法が Veber ら (2)によりバリデートされ、マウス血清及び肺組織内濃度測定に用いられた。検出下限（LLOD）は 0.06 µg/mL であり、分析単位内及び分析単位間での精度（CV%）は 7.5%未満であった。

また、HPLC-UV 法によるスピラマイシンの分析法が Chew ら(1)により開発・バリデートされ、マウス血漿中濃度測定に用いられた。定量下限（LLOQ）は 0.25 µg/mL であり、分析単位内及び分析単位間での精度（CV%）及び真度は 15%以内であった。

2.1.2 ラット血漿及び組織内濃度分析法

Micrococcus luteus ATCC 9341 を検定菌とした微生物学的分析法（寒天平板拡散法）によるスピラマイシンの分析法が Leung (4)により検討され、ラット血漿中濃度測定に用いられた。LLOD は約 0.4 µg/mL であった。

また、LC-MS^n 法によるスピラマイシン I～III 濃度の分析法が Zhong ら(39)及び Shi ら(14)により開発・バリデートされ、ラットにスピラマイシン誘導体を投与したときの血漿及び組織内濃度測定に用いられた。血漿中のスピラマイシン I～III の LLOQ は、それぞれ 4 ng/mL、12 ng/mL、18 ng/mL であり、分析単位内及び分析単位間での精度（CV%）及び真度はいずれも 15%以内であった。

2.1.3 サル血清、尿及び組織内濃度分析法

Micrococcus luteus ATCC 9341 を検定菌とした微生物学的分析法（寒天平板拡散法）によるスピラマイシンの分析法が Schoondermark ら(8)によりバリデートされ、サル血清、尿及び組織内濃度測定に用いられた。血清中の LLOD は 0.1 µg/mL であり、分析単位内及び分析単位間での精度（CV%）は 0.7～5.7%であった。

また、HPLC-UV 法によるスピラマイシンの分析法が同じく Schoondermark ら(8)により開発・バリデートされ、サル血清中濃度測定に用いられた。血清中の LLOQ は 0.1 µg/mL であり、分析単位内及び分析単位間での精度（CV%）はそれぞれ 2.1 及び 3.0%であった。

2.1.4 その他の動物試料中濃度分析法

HPLC-UV 法によるスピラマイシン及びネオスピラマイシンの分析法が Renard ら(13)により開発・バリデートされ、ウシ血漿及び乳汁中濃度測定に用いられた。血漿中の両成分の LLOQ はそれぞれ 0.023 及び 0.058 µg/mL であり、分析単位間での精度（CV%）はいずれも 15%以内の基準を満たした。

上記と同様の微生物学的分析法及び HPLC-UV 法を用いて、イヌ(7)（[Module 4.2.3.2.6]）、ブタ(9)(10)ヒツジ(11)などの血漿又は血清中濃度が測定された。ブタ血漿中濃度分析法の LLOQ は 0.1 µg/mL であったが、イヌ及びヒツジ分析法における LLOQ は不明である。

表 2 - 血漿又は血清中スピラマイシン濃度分析法の要約

動物種	分析法	分析対象物質	LLOQ	試験番号又は文献
マウス	微生物学的分析法	スピラマイシン	0.06 µg/mL [a]	Veber 1993 (2)
	HPLC-UV	スピラマイシン	0.25 µg/mL	Chew 2012 (1)
ラット	微生物学的分析法	スピラマイシン	約 0.4 µg/mL [a]	Leung 1972 (4)
	$LC\text{-}MS^n$	スピラマイシン I スピラマイシン II スピラマイシン III	4 ng/mL 12 ng/mL 18 ng/mL	Zhong 2003 (39)
サル	微生物学的分析法	スピラマイシン	0.1 µg/mL [a]	Schoondermark 1994 (8)
	HPLC-UV	スピラマイシン I	0.1 µg/mL	
ウシ	HPLC-UV	スピラマイシン ネオスピラマイシン	0.023 µg/mL 0.058 µg/mL	Renard 1994 (13)

a LLOD

2.1.5 微生物学的分析法と HPLC 法による測定結果の関係

Schoondermark ら(8)が、サルにスピラマイシンを投与したときの血清中スピラマイシンを微生物学的分析法と HPLC-UV 法で測定したとき、両分析法で得られた血清中濃度は、投与後初期（1 時間まで）において同様であり、濃度が低下したその後の時点では微生物学的分析法の値の方が高くなった（3.4 項参照）。また、HPLC 分析において、血清中主要成分はスピラマイシン I であり（93～95%）、スピラマイシン II は検出されず、残りの 5～7%は主にスピラマイシン III であった（3.4項参照）。これらのことから、投与後初期の血清中抗菌活性はほぼスピラマイシン I によると考えられ、投与後の時間と共に限定的ではあるが、活性代謝物の生成が示唆された。

2.2 放射性標識化合物

ラットにおける PK 試験に用いた ^{14}C 標識スピラマイシンの放射性標識位置は図 1 に示したとおりである。放射化学的純度は 96.5%、比放射能は 15.54 MBq/mmol(26)及び 17.02 MBq/mmol であった(5)。生体試料中放射能濃度測定は、液体シンチレーション法により行った。血漿、尿、胆汁などの水溶性液体試料には直接シンチレータを加え、組織及び糞はオキシダイザーにより処理し液体シンチレーション法により測定した(5)。体液及び組織内の総放射能濃度は、µg-eq/mL 又は ng-eq/g 単位で示した（測定した放射能をスピラマイシンの µg 又は ng-当量に換算した値）。また、組織内の放射能分布は全身オートラジオグラフィー（WBA）を用いて評価した。

3 吸収

3.1 マウス

Chew らは雄マウス（系統：BALB/c、各時点 n=4）を用いて、スピラマイシンを 400 mg/kg 単回経口投与したときの PK を検討した(1)。血漿中スピラマイシン濃度を HPLC-UV 法を用いて定量した。PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。血漿中スピラマイシンの C_{max} は 15.29 µg/mL、最高濃度到達時間（t_{max}）は 4 時間、$t_{1/2}$ は 1.9 時間、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は 60.75 µg· h/mL、見かけの全身クリアランス（CL/F）は 6.6 L/h/kg、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）は 33.8 L/kg であった。

また、Veber らは、雌の非感染マウス及び肺炎球菌（P4241 株）により経口的に気管内感染させた病態モデルマウス（系統：C57B1/6、各時点 n=4）を用いて、スピラマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン及びクラリスロマイシンを 50 mg/kg 単回皮下投与したときの PK を検討した(2)。血清中各マクロライド濃度を微生物学的分析法により測定した。結果を表 3 に示す。血清中スピラマイシンの $t_{1/2}$ は非感染及び感染マウスで 1.6 及び 1.7 時間とほぼ同様であった。これらの値はエリスロマイシン（いずれも 0.5 時間）より長く、ロキシスロマイシン（それぞれ 1.8 時間及び 1.7 時間）及びクラリスロマイシン（1.6 時間及び 1.4 時間）と同様であった。非感染及び感染マウスでのスピラマイシンの C_{max} は 3.4 及び 2.4 µg/mL、t_{max} は共に 0.5 時間、AUC は 6.2 及び 4.3 µg· h/mL であった。

表 3 -肺炎球菌非感染及び感染マウスにスピラマイシンを単回皮下投与（50 mg/kg）したときの PK パラメータ

PK パラメータ	スピラマイシン		エリスロマイシン		ロキシスロマイシン		クラリスロマイシン	
	非感染	感染	非感染	感染	非感染	感染	非感染	感染
$t_{1/2}$ (h)	1.6	1.7	0.5	0.5	1.8	1.7	1.6	1.4
C_{max} (µg/mL)	3.4	2.4	12.8	6.1	10.8	11.8	6	5.6
t_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	1
AUC (µg·h/mL)	6.2	4.3	15.7	11	20.7	34.4	21.1	16.4

4 匹のプール血清中濃度より算出
参考文献(2)の Table 1 及び Table 2 より改変引用

3.2 ラット

Yankell らはラット（系統：CFE、各時点 n=3）を用いて、スピラマイシンを 100 mg/kg 単回経口投与したときの PK を検討した(3)。微生物学的分析法で測定した血漿中スピラマイシン濃度は、投与 3 時間後に C_{max}（3.08 µg/mL）となり、投与 24 時間以降では検出されなかった。平均血漿中濃度から算出した AUC_{0-6} は 7.13 µg· h/mL であった。また、同系統のラット（n=10）にスピラマイシンを 25～100 mg/kg /日で 14 日間反復経口投与したとき、血漿中スピラマイシン濃度は最終投与 24 時間後（トラフ値）では検出されなかった(4)。また、100～400 mg/kg/日で 7 日間反復投与したとき、400 mg/kg/日群のみで最終投与 24 時間後に LLOD（約 0.4 µg/mL）に近い 0.43 µg/mL の血漿中スピラマイシン濃度が検出されたが、それ以降は検出されなかった。この結果は、上記の単回投与試験(3)において 24 時間以降検出されなかったことと一致しており、血漿中濃度に明らかな蓄積性は見られなかった。

井上らは雄ラット（系統：Wistar）を用いて、^{14}C 標識スピラマイシン I を 50 mg/kg 単回静脈内投与したときの PK を検討した(5)。血漿中スピラマイシン I 濃度を微生物学的分析法により測定し、PK パラメータは平均血漿中濃度より 2-コンパートメントモデルで解析した。スピラマイシン I の $t_{1/2}$ は約 1.7 時間、β 相の分布容積（V_β）は 8.94 L/kg、血漿クリアランス（CL）は 60.0 mL/min/kg、AUC は 833 µg· min/mL であった。

また、Shi らは雄ラット（系統：Wistar、n=6）を用いて、ビテスピラマイシン（スピラマイシンのミカロース残基のイソ吉草酸エステル）を 80 mg/kg 単回静脈内又は経口投与した時の主要活性代謝物であるスピラマイシン I、II 及び III の血漿中濃度を $LC\text{-}MS^n$ 法により測定したところ、$t_{1/2}$ はそれぞれ 2.0、6.73 及び 18.10 時間であった(6)。

3.3 イヌ

Yankell らはイヌ（系統：ビーグル、n=1～2）に、スピラマイシンを 10、50 及び 100 mg/kg 単回経口投与したときの PK を検討した(7)。微生物学的分析法で測定した血漿中スピラマイシン濃度は、10 mg/kg 投与（n=1）において投与 1.5 時間後に C_{max}（1.40 µg/mL）となり、投与 24 時間では検出されなかった。AUC_{0-6} は 2.83 µg· h/mL であった。50 mg/kg 投与（n=2）では投与 1.75 時間（中央値）後に C_{max}（平均 8.0 µg/mL）となり、1 例では投与 24 時間でも低濃度（0.4 µg/mL）が検出された。AUC_{0-6} は平均 19.9 µg· h/mL であった。100 mg/kg（n=2）では投与 2 時間（中央値）後に C_{max}（平均 19.3 µg/mL）となり、投与 24 時間で平均 2.3 µg/mL に低下した。AUC_{0-6} は平均 48.8 µg· h/mL、AUC_{0-24} は平均 102.3 µg· h/mL であった。

雌雄イヌ（系統：ビーグル、n=3）に、スピラマイシンアジピン酸塩を 0.12、0.18 及び 0.27 MIU/kg/回（1 g あたり 3.66 MIU と仮定すると、それぞれ約 30、50 及び 70 mg/kg/回に相当）で 1 日 2 回（6 時間間隔）28 日間静脈内反復投与しトキシコキネティクスを検討した（[Module 4.2.3.2.6]）。投与初日、14 日目及び 28 日目の 1 回目及び 2 回目投与終了後の血漿中スピラマイシン濃度を微生物学的分析法により測定した。結果を表 4 に示す。血漿中スピラマイシン濃度は用量依存的に増加し、反復投与により増加する傾向が若干みられたが、ばらつきが大きかった。明らかな性差は認められなかった。

表 4 - イヌにスピラマイシンアジピン酸塩を 1 日 2 回 28 日間反復静脈内投与したときの投与直後の血漿中スピラマイシン濃度[a]（IU/mL、平均値±標準偏差）

用量 (MIU/kg/day)	初日		14 日目		28 日目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 回目投与直後						
0.24	45.5 ± 9.53 (12.4 ± 2.6)	29.4 ± 24.1 (8.0 ± 6.6)	50.6 ± 6.5 (13.8 ± 1.8)	62.1 ± 10.0 (17.0 ± 2.7)	68.4 ± 21.1 (18.7 ± 5.8)	105.3 ± 9.4 (28.7 ± 2.6)
0.36	76.8 ± 15.1 (21.0 ± 4.1)	88.6 ± 31.3 (24.2 ± 8.5)	75.1 ± 9.8 (20.5 ± 2.7)	75.1 ± 4.2 (20.5 ± 1.1)	88.7 ± 18.6 (24.2 ± 5.1)	177.2 ± 83.2 (48.4 ± 22.7)
0.54	93.2 ± 7.8 (25.4 ± 2.1)	79.4 ± 18.3 (21.7 ± 5.0)	87.6 ± 21.0 (23.9 ± 5.7)	131.4 ± 31.3 (35.9 ± 8.5)	125.2 ± 20.0 (34.2 ± 5.5)	146.7 ± 34.7 (40.0 ± 9.5)
2 回目投与直後						
0.24	45.5 ± 17.6 (12.4 ± 4.8)	16.7 ± 2.2 (4.6 ± 0.6)	56.6 ± 3.1 (15.5 ± 0.8)	65.0 ± 8.6 (17.7 ± 2.3)	67.2 ± 15.3 (18.3 ± 4.2)	78.6 ± 15.8 (21.5 ± 4.3)
0.36	61.7 ± 11.4 (16.8 ± 3.1)	45.2 ± 10.3 (12.3 ± 2.8)	73.2 ± 10.7 (20.0 ± 2.9)	92.4 ± 20.2 (25.2 ± 5.5)	81.1 ± 20.8 (22.1 ± 5.7)	72.6 ± 9.3 (19.8 ± 2.5)
0.54	82.2 ± 9.5 (22.4 ± 2.6)	90.4 ± 12.4 (24.7 ± 3.4)	65.2 ± 6.8 (17.8 ± 1.9)	79.9 ± 16.9 (21.8 ± 4.6)	83.0 ± 8.2 (22.7 ± 2.2)	108.2 ± 27.4 (29.5 ± 7.5)

[Module 4.2.3.2.6]の表 17 及び表 18 より改変引用

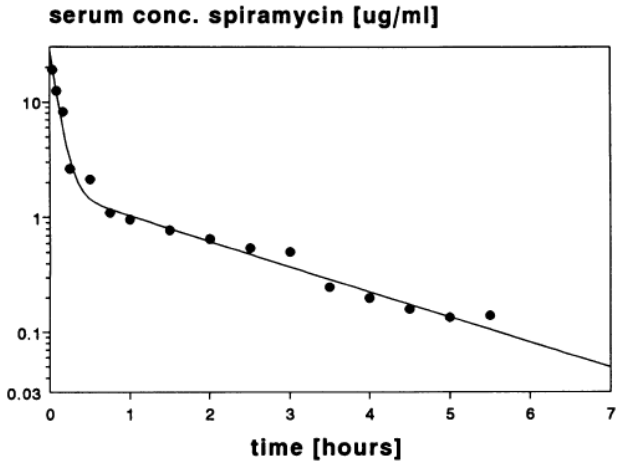
a カッコ内の数値は 1 µg =3.66 IU と仮定したときの換算濃度（µg/mL）

3.4 サル

Schoondermark らは、雌サル（系統：アカゲサル、n=3）を用いて、スピラマイシンを 50 mg/kg 単回静脈内投与したときの PK を検討した(8)。血清中濃度を微生物学的分析法及び HPLC-UV 法で測定し、微生物学的分析法で得られた血清中濃度を用いて、2-コンパートメントモデルで PK パラメータを算出した。微生物学的分析法による代表的な血清中濃度推移を図 2 に示す。$t_{1/2}$ は 120 ± 70 min、CL は 38 ± 6 mL/kg/min、定常状態の分布容積（V_{ss}）は 3.3 ± 1.6 L/kg であった。

なお、両分析法で得られた血清中濃度推移は、投与後初期（60 分まで）では同様であり、その後は微生物学的分析法による値の方が高くなった。HPLC-UV 法による分析の結果から、血清中の主成分はスピラマイシン I（93～95%）であり、スピラマイシン II は LLOQ 未満であった。また、残りの 5～7%は主にスピラマイシン III であった。

図 2 - サルにスピラマイシンを 50 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中スピラマイシン濃度推移



参考文献(8)の Figure 1 より引用

3.5 その他の動物種

Nielsen らはブタ（雑種、n=6）を用いて、スピラマイシンを 10 mg/kg 単回静脈内投与又は 55 mg/kg 単回経口投与したときの PK を検討した(9)。血漿中濃度を HPLC-UV 法にて測定し、ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。その結果を表 5 に示す。

経口投与後の血漿中スピラマイシンは投与 2 時間後に C_{max} を示した。C_{max} は 5.2 µg/mL、AUC は 14.4 µg· h/mL であった。静脈内投与後の血漿中スピラマイシンは投与 30 時間後まで検出可能であり、平均体内滞留時間（MRT）は 2.4 時間、V_{ss} は 5.6 L/kg であった。静脈内及び経口投与後の AUC から算出した F は 60%であった。

表 5 - ブタにスピラマイシンを単回静脈内投与（10 mg/kg）又は単回経口投与（55 mg/kg）したときの PK パラメータ（平均値±標準偏差）

PK パラメータ	静脈内投与	経口投与[a]
Dose (mg/kg)	11.4 ± 0.4	56.1 ± 0.5
C_{max} (µg/mL)	NA	5.2 ± 4.5
t_{max} (h)	NA	2.0 ± 1.0
AUC (µg·h/mL)	4.9 ± 1.6	14.4 ± 9.5
MRT (h)	2.4 ± 1.1	7.2 ± 1.3
Vss (L/kg)	5.6 ± 1.5	NA
F (%)	NA	60 ± 30

NA: 該当せず
a 絶食下
参考文献(9)の Table1 より改変引用

また、Sutter らはブタ（系統：Swiss Landrace cross Hampshire、雄 n=5、雌 n=2）を用いて、25 mg/kg 静脈内及び混餌により 85～100 mg/kg 単回経口投与（スピラマイシン含有の餌は 20 分以内に摂取させた）したときの PK を検討した(10)。血漿中スピラマイシン濃度は微生物学的分析法により測定し、ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。その結果を表 6 に示す。静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 2.3 時間、CL は 27.3 mL/min/kg、分布容積（V_d）は 5.2 L/kg であった。混餌による経口投与後の t_{max} は 3.7 時間で F は 45.4%であった。また、定常状態での血漿中濃度を評価するために混餌摂取による反復投与試験を実施したところ、5 日間の混餌自由摂取（1 日あたりのスピラマイシンの平均用量：147.4 mg/kg）により定常状態の血漿中濃度（平均: 約 0.96 µg/mL）に達した。

表 6 - ブタにスピラマイシンを単回静脈内投与（25 mg/kg）又は混餌により単回経口投与（85～100 mg/kg）したときの PK パラメータ（平均値±標準偏差）

PK パラメータ	静脈内投与 (n=7)	経口投与 (n=6)
C_{max} (µg/mL)	NA	4.1 ± 1.7
t_{max} (h)	NA	3.7 ± 0.8
AUC (µg·h/mL)	17.1 ± 6.0	26.4 ± 11.0
$t_{1/2}$ (h)	2.3 ± 1.2	6.0 ± 2.4
V_d (L/kg)	5.2 ± 2.2	NA
CL (mL/min/kg)	27.3 ± 10.1	NA
F (%)	NA	45.4 ± 23.4

NA: 該当せず
参考文献(10)の Table 2 より改変引用

Ziv らはヒツジ（系統：Awassi、n=1）を用いて、^{14}C 標識スピラマイシンを 20 mg/kg 単回静脈内投与したときの PK を検討した(11)。血清中放射能濃度は液体シンチレーション法にて、血清中スピラマイシン濃度は微生物学的分析法により測定し、1-コンパートメントモデルにより PK パラメータを算出した。両分析法で測定した血清中濃度及び推移はほぼ同様であったことから、不活性な代謝物の生成が少ないことが示唆された。なお、投与 3～5 時間後の血清中スピラマイシン濃度は 2.0～2.9 µg/mL、$t_{1/2}$ は 14 時間であった。

Sanders らはウシ（n=12）を用いて、スピラマイシンを 0.03 MIU/kg（1g が約 3 MIU と仮定すると約 10 mg/kg に相当）単回静脈内、筋肉内及び皮下投与したときの PK を検討した(12)。血漿中スピラマイシン濃度を HPLC-UV 法にて測定し、3-コンパートメントモデルで PK パラメータを算出した。結果を表 7 に示す。静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 8.59 時間、CL は 1.18 L/h/kg、V_d は 14.96 L/kg、中央コンパートメントの分布容積（V_c）は 233.45 mL/kg であった。筋肉内及び皮下投与後の C_{max} は 1.44 及び 1.01 IU/mL、t_{max} は 3.33 及び 8.04 時間。$t_{1/2}$ は 9.81 及び 8.79 時間であった。また、静脈内投与後の AUC との比較により算出した F は筋肉内投与で 104.88%、皮下投与で 98.55%であった。

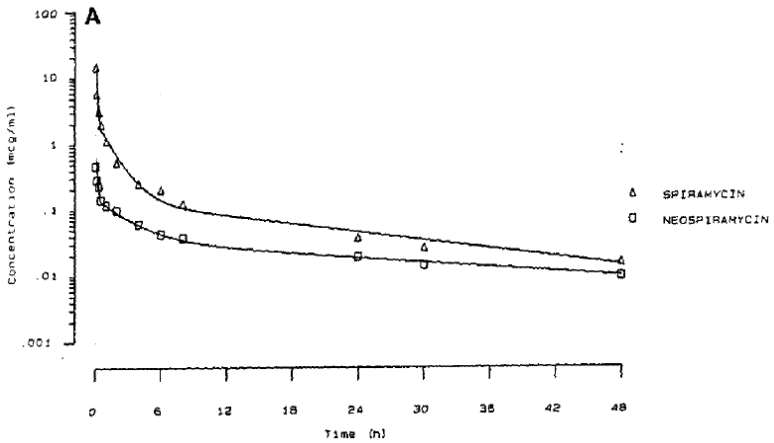
表 7 - ウシにスピラマイシンを単回静脈内、筋肉内及び皮下投与時の PK パラメータ（平均値±標準偏差）

PK パラメータ	静脈内投与	筋肉内投与	皮下投与
C_{max} (IU/mL)	NA	1.44 ± 0.25	1.01 ± 0.35
C_{max} (µg/mL)[a]	NA	0.48 ± 0.08	0.34 ± 0.12
t_{max} (h)	NA	3.33 ± 2.30	8.04 ± 3.38
AUC (IU· h/mL)	26.92 ± 7.17	27.14 ± 4.03	25.63 ± 3.49
AUC (µg· h/mL)[a]	8.97 ± 2.39	9.05 ± 1.34	8.54 ± 1.16
MRT (h)	4.00 ± 1.60	16.19 ± 3.58	19.52 ± 4.36
MAT (h)	NA	12.18 ± 3.30	15.55 ± 4.11
V_c (mL/kg)	233.45 ± 98.55	NA	NA
V_d (L/kg)	14.96 ± 3.99	NA	NA
CL (L/h/kg)	1.18 ± 0.32	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	8.59 ± 1.58	9.81 ± 2.40	8.79 ± 3.06

NA: 該当せず
参考文献(12) の Table1 より改変引用
a 1 µg = 3 IU と仮定したときの換算値

また、Renard らはウシ（n=6）を用いて、スピラマイシンを 0.03 MIU/kg（約 10 mg/kg に相当）単回静脈内投与したときの PK を検討した(13)。血漿中スピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度を HPLC-UV 法にて測定した。図 3 に血漿中濃度推移を示す。血漿中スピラマイシン及びネオスピラマイシンの $t_{1/2}$ は 14.27 及び 25.62 時間であった。またスピラマイシンの V_d は 16.88 L/kg であった。

図 3 - ウシにスピラマイシンを 0.03 MIU/kg 単回静脈内投与後の血漿中濃度推移



参考文献(13)の Figure 3 より引用

4 分布

4.1 組織分布

Shi らは、ラット（系統：Wistar、各時点 n=6）を用いて、スピラマイシンを 80 mg/kg 絶食下に経口投与した時の組織分布を検討した(14)。摘出組織をホモジネートし、前処理後の試料を LC-MS^n 法で測定した。結果を表 8 に示す。スピラマイシンは脳及び精巣を除いて、検討したすべての組織で検出された。投与 2.5 時間後に高濃度を示した組織は、消化管、肝臓、脾臓、膵臓及び肺であり、これらの組織では投与 24 時間後でも高濃度のスピラマイシンが検出された。

表 8 - ラットにスピラマイシンを 80 mg/kg 単回経口投与後の組織内濃度（平均値±標準偏差）

組織	組織内濃度			
	(nmol/g 又は nmol/mL)		(µg eq./g 又は µg eq./mL[a])	
	2.5 時間	24 時間	2.5 時間	24 時間
心臓	15 ± 6.9	7.9 ± 1.9	12.6 ± 5.8	6.7 ± 1.6
肝臓	71.7 ± 47.7	33.4 ± 16.8	60.4 ± 40.2	28.2 ± 14.2
脾臓	45.3 ± 20.3	78.9 ± 31.6	38.2 ± 17.1	66.5 ± 26.6
肺	20.7 ± 10.0	27.6 ± 11.6	17.5 ± 8.4	23.3 ± 9.8
腎臓	13.3 ± 3.8	15.2 ± 5.3	11.2 ± 3.2	12.8 ± 4.5
脂肪	2.3 ± 0.6	2.2 ± 0.6	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5
膵臓	43.2 ± 11.9	25.0 ± 16.4	36.4 ± 10.0	21.1 ± 13.8
腸	43.5 ± 15.2	12.4 ± 3.8	36.7 ± 12.8	10.5 ± 3.2
胃	31.2 ± 9.5	10.9 ± 4.4	26.3 ± 8.0	9.2 ± 3.7
筋肉	3.1 ± 1.8	2.3 ± 1.3	2.6 ± 1.5	1.9 ± 1.1
子宮	6.4 ± 2.6	14.3 ± 7.0	5.4 ± 2.2	12.1 ± 5.9
卵嚢	13.1 ± 6.2	14.7 ± 6.9	11.0 ± 5.2	12.4 ± 5.8
血漿	0.9 ± 0.3	0.10 ± 0.03	0.8 ± 0.3	0.08 ± 0.03

参考文献(14) の Table 2 より改変引用

a モル濃度（スピラマイシン I～III の合計）を質量濃度（スピラマイシン I 当量）に換算した値

Veber らは、雌の非感染マウス及び肺炎球菌（P4241 株）により経口的に気管内感染させた病態モデルマウス（系統：C57B1/6、各時点 n=4）を用いて、スピラマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン及びクラリスロマイシンを 50 mg/kg 単回皮下投与した時の肺組織への移行を検討した(2)。肺

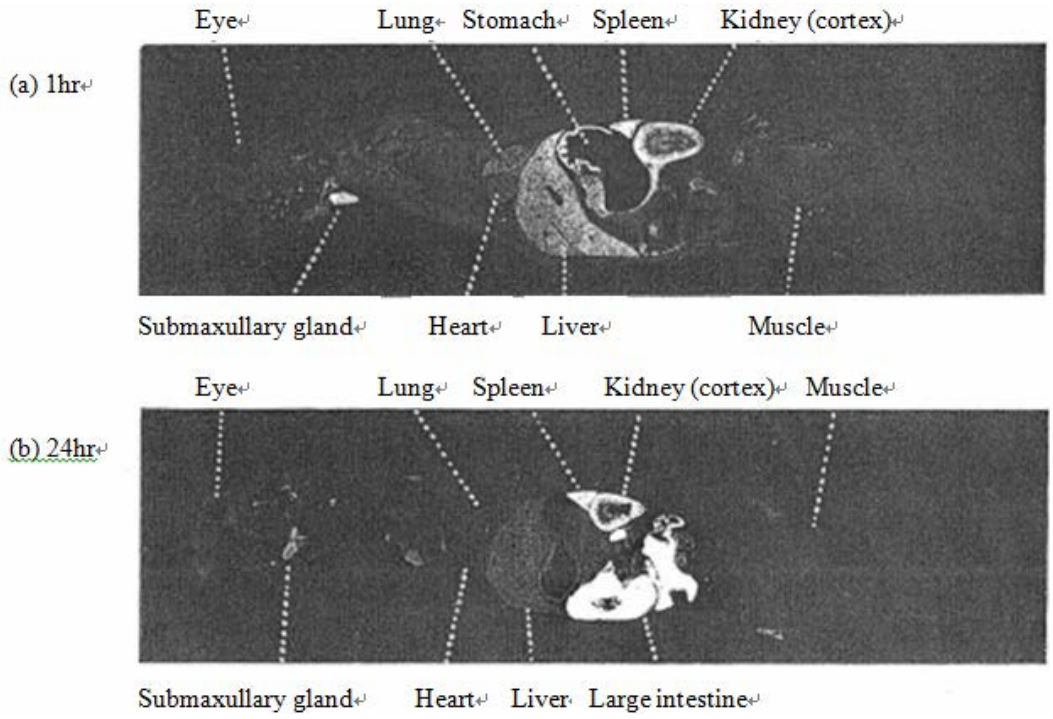
組織内濃度を微生物学的分析法により測定した。肺組織内スピラマイシンの $t_{1/2}$ は 10 時間で、他のマクロライド系薬剤の $t_{1/2}$（0.6～1.7 時間）よりも長かった。スピラマイシンの肺組織移行率（AUC_{lung}/AUC_{serum}）は非感染及び感染マウスで 29.8 及び 49 で、他のマクロライド系薬剤（非感染マウス：2～15.4、感染マウス：2.9～15.9）よりも高かった。

また、ウシにスピラマイシンを 0.1 MIU/kg/回（約 31 mg/kg/回に相当）で 2 回（48 時間間隔）筋肉内投与したときの組織（投与部位、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪）内スピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度を HPLC 法で測定した。さらに混餌により約 25 mg/kg/日を 7 日間経口投与したときの組織（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪）内スピラマイシン濃度を微生物学的分析法で測定した。いずれの投与経路においても、組織内濃度は筋肉内投与時の投与部位を除き、投与 35 日以降でほぼ LLOD 未満となり緩徐に消失することが示された(15)。

4.2　全身オートラジオグラフィー（WBA）

井上らは雄ラット（系統：Wistar）を用いて、^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与したときの組織分布を WBA で検討した(5)。投与 1 及び 24 時間後のオートラジオグラムを図 4 に示す。投与 1 時間後の全身オートラジオグラムにおいて、脾臓、腎皮質、顎下線、肝臓、肺及び消化管に高い放射能が検出され、投与 24 時間後まで持続する傾向がみられた。

図 4 - ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラム



参考文献(5) の Plate 1 より引用

4.3 食細胞への移行

4.3.1 *In vitro* マクロファージへの取り込み

Zenebergh らは、スピラマイシンのマウスマクロファージへの移行を検討した(16)。マウスマクロファージにスピラマイシン（最大濃度 1 mg/mL）を添加後、2 時間インキュベートした。スピラマイシンのマクロファージへの取り込みは、0.4 mg/mL まで線形を示し、0.6 mg/mL で平衡に達した。マクロファージ内のスピラマイシン濃度は培地中濃度の 10～20 倍であった。その後、スピラマイシンを含まない培地で再インキュベートすると、スピラマイシンは緩やかに放出された。なお、マクロファージにスピラマイシンを 0.5 mg/mL となるように添加し、分画遠心分離法では 30 分、等密度遠心分離法では 30 分及び 2 時間インキュベート後にマクロファージを分離したところ、スピラマイシンは主に可溶性細胞質画分及び細胞小器官（ライソゾーム群の一部及び食胞）に局在していることが示唆された。

また、Harf らは、スピラマイシンのモルモット肺胞マクロファージへの移行を検討した(17)。モルモット肺胞マクロファージにスピラマイシンが 10 µg/mL となるように添加後インキュベートしたとき、60 分後のスピラマイシンの細胞内／細胞外比は 20.3 ± 6.5 であった。モルモット肺胞マクロファージでも、取り込まれたスピラマイシンは緩やかに培地に放出された。

4.3.2 *In vivo* 食細胞への取り込み及び肺への移行

Pocidalo らは、雄ラット（系統：Sprague-Dawley）を用いて、スピラマイシンの肺胞マクロファージ及び胸膜の多形核白血球（好中球）への移行を肺組織分布と共に検討した(18)。ラットにスピラマイシンを 25、50 及び 100 mg、エリスロマイシンを 50 mg 筋肉内投与し、肺胞マクロファージ、好中球、肺、肝臓、脾臓及び胸腺を摘出した。スピラマイシン及びエリスロマイシンを 50 mg 投与後の PK パラメータを表 9 に示す。肺組織内濃度はエリスロマイシンに比べてスピラマイシンで高濃度を維持し、$t_{1/2}$ はスピラマイシンで 36 時間、エリスロマイシンで 4.9 時間であった。また、肺胞マクロファージ及び胸膜の好中球内スピラマイシンは投与 7 日後においても検出されたのに対し、エリスロマイシンでは投与 24 時間以降ではほとんど検出されなかった。

表 9 - ラットにスピラマイシン又はエリスロマイシンを各 50 mg 筋肉内投与後の肺組織及び食細胞内濃度及び消失半減期

器官／細胞	スピラマイシン			エリスロマイシン		
	$t_{1/2}$	C_{max} (3 時間値)	t= $t_{1/2}$ での濃度	$t_{1/2}$	C_{max} (3 時間値)	t= $t_{1/2}$ での濃度
	(h)	(µg/g 又は µg/mL) [a]		(h)	(µg/g 又は µg/mL) [a]	
肺	36	41.0 ± 13.7	15.4	4.9	20.2 ± 11.3	5
肺胞マクロファージ	69.6	16.4 ± 6.9	8.5	4.2	30.2 ± 20.2	7.3
好中球	20.5	30.9 ± 11.7	19.6	4.3	40.3 ± 24.9	5.2

参考文献(18) の Table II より改変引用
a 肺は µg/g、肺胞マクロファージ及び好中球は µg/mL

4.4 血清タンパク結合

北本らは、平衡透析法を用いて *in vitro* におけるウマ血清中タンパク結合率を検討した(19)(20)。ウマ血清にスピラマイシンを 7.5～35 µg/mL となるように添加し、48 時間透析したときのタンパク結合率は 17.3%であった。

Ziv らは、平衡透析法及び限外濾過法を用いて、ウシ及びヒツジにスピラマイシンを 20 mg/kg 静脈内又は筋肉内投与後の血清中タンパク結合率を *in vivo* で検討した(21)。測定には微生物学的分析法を用いた。ウシ血清タンパク結合率は 37.6%（平衡透析法）及び 38.0%（限外濾過法）、ヒツジ血清タンパク結合率は 29.8%（平衡透析法）及び 32.6%（限外濾過法）で、試験方法による差はみられなかった。このときのウシ及びヒツジの血清中濃度は 2.5～5 µg/mL であった。

さらに、Ziv らは、ヒツジ（系統：Awassi、n=1）に ^{14}C 標識スピラマイシンを 20 mg/kg 単回筋肉内投与後の *in vivo* タンパク結合率を限外濾過法により検討した(22)。微生物学的分析法及び液体シンチレーション法により測定したタンパク結合率は 33 及び 38%であった。

4.5 胎盤通過性

Schoondermark らは、妊娠アカゲサル（n=3）を用いてスピラマイシンの胎盤通過性を検討した(8)。母動物及び胎児血清中スピラマイシン濃度を微生物学的分析法で測定した。妊娠アカゲサルにスピラマイシンを静脈内に 3.25 mg/kg 初期投与後、0.1 mg/kg/min で持続投与し母動物の血清中濃度を一定レベルに維持した。5 時間持続投与した時の定常状態における胎児／母動物の血清中スピラマイシン濃度比は最大で 0.28 であった。本試験では、非妊娠アカゲサル（n=1）にも持続投与をしており、非妊娠アカゲサルにスピラマイシンを静脈内に 1.75 mg/kg 負荷投与後、0.1 mg/kg/min で持続投与したときの CL（26.2 mL/kg/min）と妊娠アカゲサルに持続投与後の CL（29.4 及び 31.4 mL/kg/min）は類似していた。また、50 mg/回で 1 日 2 回 7 日間以上静脈内投与時では、胎児／母動物の血清中スピラマイシ

ン濃度比は 0.4～0.58 であった。なお、スピラマイシンが胎児の軟組織、特に肝臓、脾臓及び胎盤に比較的高濃度に分布することが示唆された。

さらに Schoondermark らは、トキソプラズマを感染させた妊娠アカゲザルから胎児へのスピラマイシンの移行を検討した(23)。トキソプラズマに感染させたアカゲサル（n=5）にスピラマイシンを 10 mg/kg で 1 日 2 回出生時まで反復静脈内投与した。新生児の組織内濃度は血清中濃度の 5～28 倍を示したが、母動物の組織内濃度の約 1/11 から 1/16 であった。胎児脳にスピラマイシンは検出されなかった。

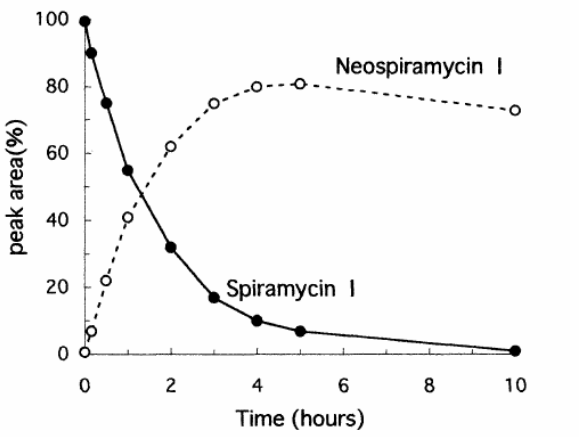
5　代謝（動物種間の比較）

5.1　*In vitro* 人工胃液又は酸性下での分解

Shi らはスピラマイシン I～III の人工胃液（USP XXV、pH1.3）中での分解について検討した(24)。スピラマイシン I～III を人工胃液に添加し（最終濃度約 6.7 µg/mL）、37°C で 2 時間インキュベートした。インキュベート後の試料中分解物を LC-MS^n 法で分析した。それぞれの主要分解物は、ミカロース残基が加水分解により脱離したネオスピラマイシン I～III であった（ネオスピラマイシン I の構造は図 1 参照）。スピラマイシン I～III の人工胃液中安定性に大きな差はなく、半減期は 0.20～0.31 時間であった。

また、堀江らはスピラマイシン I（100 µg/mL）を 0.05 mol/L リン酸塩緩衝液（pH2.0）中で 37°C でインキュベート後の分解物を LC-MS 法で分析した(25)。インキュベート約 5 時間でスピラマイシンの 90%以上がネオスピラマイシン I に変換された（図 5）。

図 5 - スピラマイシン I の酸性溶液中での分解



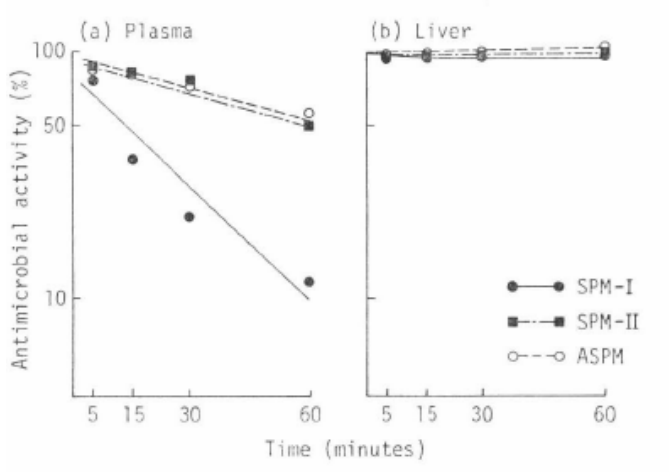
参考文献(25)の Fig.3 より引用

5.2　*In vitro* 代謝

Inoue らは、ラット肝ホモジネート及び血漿中でのスピラマイシン I 及び II の安定性を検討した(26)。ラット肝ホモジネートにスピラマイシン I 又は II（それぞれ 40 µg/g）を添加後、37°C でインキュベートし残存濃度を微生物学的分析法で測定したところ、いずれの化合物も安定であった（図 6）。一方、ラット血漿中でこれらの化合物（それぞれ 20 µg/mL）をインキュベートしたとき、スピラマイシン II は安定であったが、スピラマイシン I は不安定であった（図 6）。そこで、^{14}C 標識スピラマイシン I

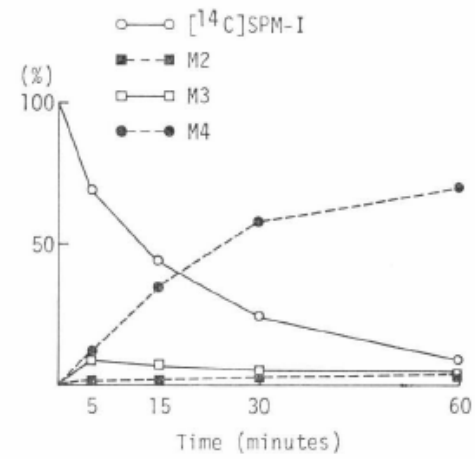
をラット血漿に 1 mg/mL になるように添加後、37°C で 60 分間インキュベートし、各時点の放射能成分を溶媒抽出及び薄層クロマトグラフィーを用いて分画定量した（図 7）。このうち主要な代謝物成分（M4）について、高速原子衝撃質量分析（FAB MS）及び核磁気共鳴（NMR）による構造解析を行ったところ、ラクトン環の加水分解により生じた不活性な極性代謝物であり、3 位の水酸基と 17 位のアルデヒド基の間でヘミアセタール環の生成が推察された（図 8）。

図 6 - ラット血漿及び肝ホモジネート中安定性



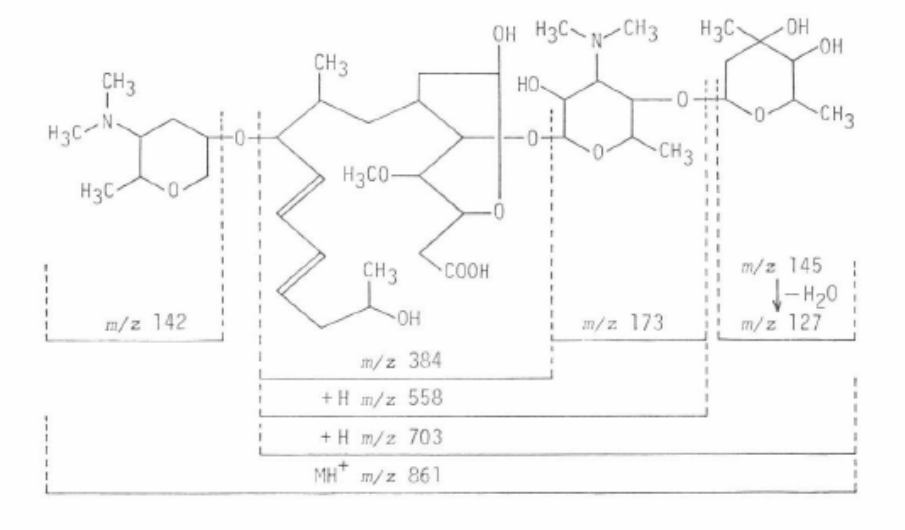
参考文献(26) の Fig.2 より引用
ASPM：構造類似体である 4"-O-アセチルスピラマイシン II

図 7 - ラット血漿中での ^{14}C 標識スピラマイシン I の代謝



参考文献(26)の Fig.3 より引用

図 8 - ラット血漿中スピラマイシン I の主要代謝物（M4）の構造及び FAB MS によるフラグメンテーション



参考文献(26)の Fig.4 より引用

14 員環マクロライド系薬剤などでは、アミノ糖部位の第三級アミンが脱アルキル化反応を受けて生じた反応性代謝物が CYP3A4 と複合体を形成することにより薬物代謝酵素活性を阻害することが知られている(40)(41)(42)(43)(44)。Delaforge らは、フェノバルビタール及びトロレアンドマイシン（トリアセチルオレアンドマイシン）前処置により CYP 誘導させたラット肝ミクロソームを用い、CYP との複合体形成と共に脱アルキル化反応の有無を検討した(27)。脱アルキル化反応の検討では、スピラマイシンを 2 mmol/L になるように肝ミクロソームに添加し、37°C で 10 分インキュベートした。スピラマイシンはいずれの肝ミクロソームとのインキュベートでも脱メチル化をほとんど受けなかった。

同様に、Carletti 及び Fabre らは、リファンピシンにより CYP3A を誘導させたウサギ肝ミクロソームとスピラマイシンをインキュベートしたところ、スピラマイシンはほとんど N 脱アルキル化を受けなかった(28)(29)。

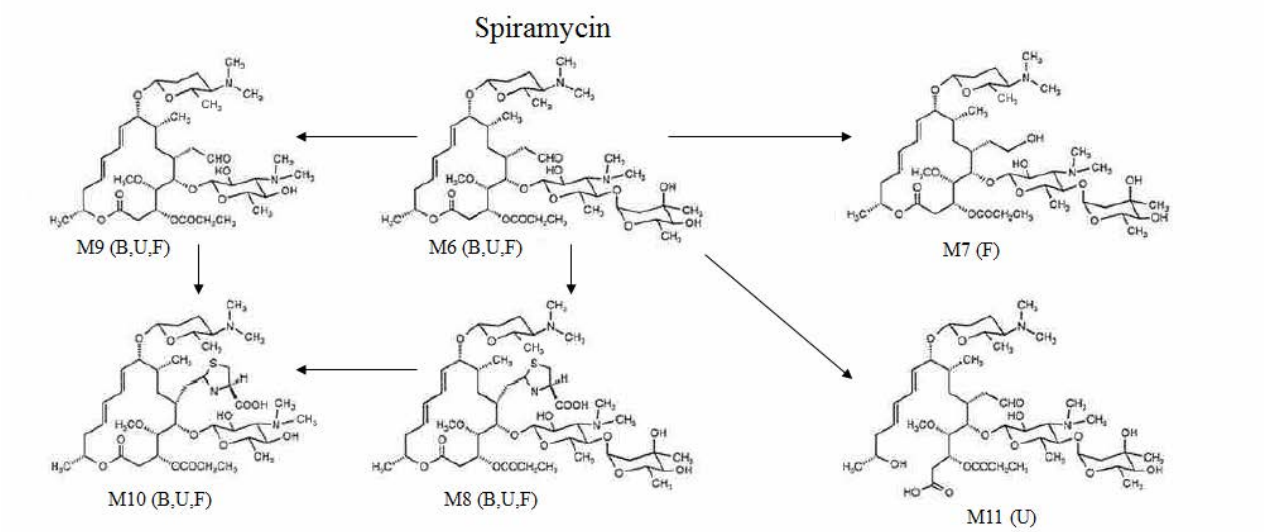
5.3 *In vivo* 代謝

井上らは雄ラット（系統：Wistar）を用いて、^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg で単回静脈内投与したときの *in vivo* 代謝を検討した(5)。微生物学的分析法で測定したときの投与 5 分後の血漿中濃度は放射能濃度の 13.3%であり、消失も速やかであったことから、スピラマイシン I は生体内で不活性化を受けることが示唆された。また、尿中代謝物の約 60%及び胆汁中代謝物の約 80%が水溶性代謝物であり、未変化体を含む脂溶性化合物の割合は低かった。

また、Shi らは、スピラマイシンの誘導体であるビテスピラマイシンをラット（系統：Wistar、n=3）に絶食下で 80 mg/kg 経口投与後の血漿、胆汁、尿及び糞中代謝物を分析した(30)。血漿中ではスピラ

マイシン I～III が主成分であった。各生体試料中の代謝物を LC-ESI/MS^n 法及び NMR で分析し、主要代謝物であるスピラマイシン I～III を含めた代謝経路を検討した。スピラマイシンはミカロース基の加水分解によりネオスピラマイシンとなり、その他のスピラマイシンの代謝経路として、アルデヒド基の還元又はシステイン抱合、ラクトン環の加水分解などを受けることが示された。ラットにおけるスピラマイシン以降の推定代謝経路を抜粋して図 9 に示す。

図 9 - ラットにおけるスピラマイシンの推定代謝経路



M6: スピラマイシン、M7: アルデヒド還元体、M8: システイン抱合体、M9: ネオスピラマイシン、M10: ネオスピラマイシンのシステイン抱合体、M11: ラクトン開環体
B: ラット胆汁、U: 尿、F: 糞で検出されたことを示す。
図中にはスピラマイシン III について記載されているが、スピラマイシン I 及び II についても同様の経路と推定される。
参考文献(30)の Figure 7 より改変引用

Schoondermark らは、2.1.5項及び3.4項で述べたように、サルにスピラマイシンを静脈内投与したときの血清中スピラマイシンを微生物学的分析法と HPLC-UV 法で測定した。両分析法で得られた血清中濃度は投与後初期（1 時間まで）において同様であったことから、初期では血清中抗菌活性はほぼ未変化体によるものであり、活性代謝物の生成が限定的であることが示唆された(8)。

Mourier らは、ブタでのスピラマイシンの代謝について検討した(31)。ブタに混餌によりスピラマイシンを 7 日間摂取させ、最終摂取 12 時間後に屠殺した。ブタ肝臓中代謝物を LC-MS/MS 法及び NMR により分析したところ、スピラマイシン由来物質（ネオスピラマイシンを含む）の約 80%がアルデヒド基にシステインが抱合して生じたチアゾリジン誘導体であることが示唆された。

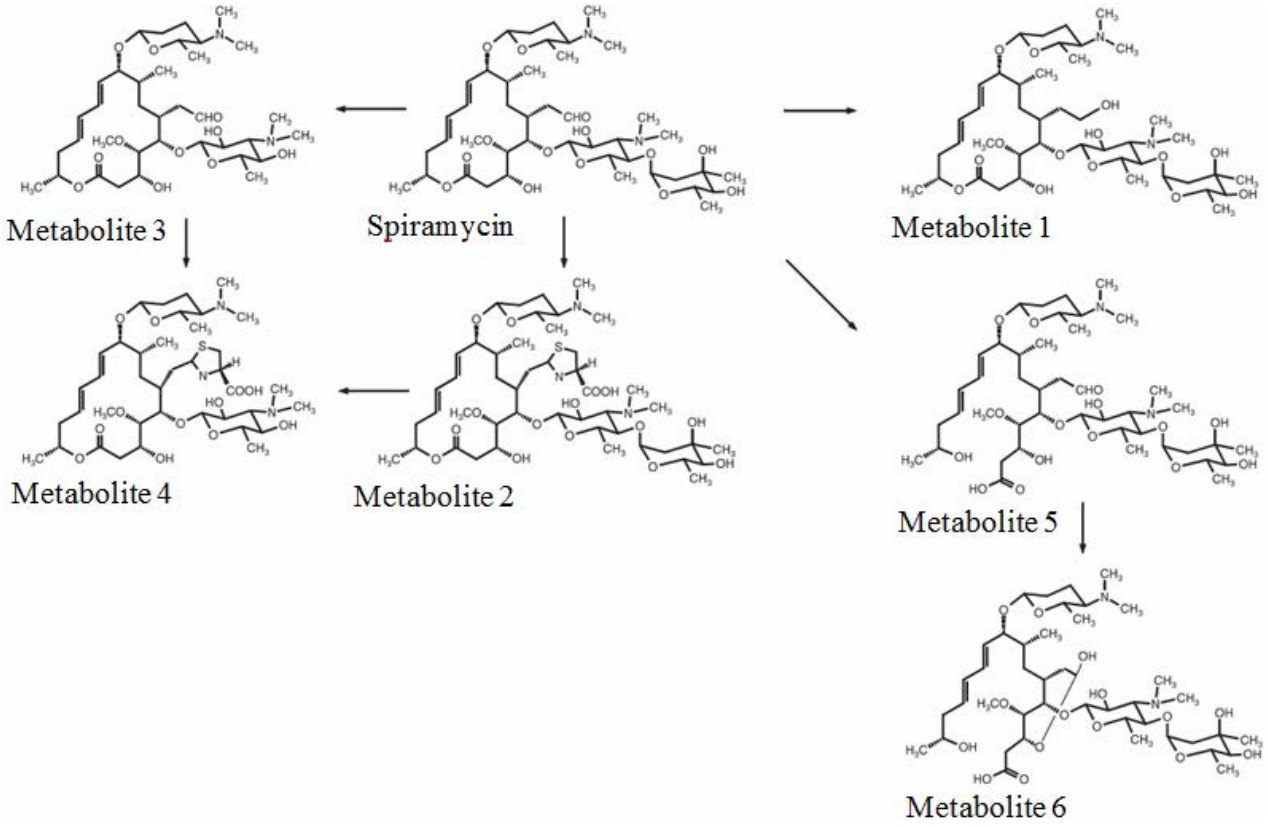
Ziv らは、3.5項及び6.4項に述べたように、ヒツジ（系統：Awassi、n=1）に ^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与したときの血清及び乳汁中の放射能及びスピラマイシン濃度をそれぞれ液体シンチレーション法と微生物学的分析法により測定した。両分析法による濃度は同様 であったことから、不活性な代謝物の生成が少ないことが示唆された(11)。

Sanders らは、ウシを用いて、スピラマイシン投与後の各組織内代謝物を検討した(32)。雌雄ウシ（雄 n=6、雌 n=12）にスピラマイシン 0.1 MIU/kg（約 33 mg/kg に相当）を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与した。1 回目投与 120 時間後までの血漿並びに最終投与後 14、21、28、35、42 及び 49 日に組織（肝臓、腎臓、骨格筋及び投与部位）を摘出した。血漿及び各組織内スピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度を HPLC 法にて測定した。両化合物共に投与部位での濃度が最も高く、スピラマイシン及びネオスピラマイシンの $t_{1/2}$ はそれぞれ 77.5 時間及び 109.5 時間であった。投与 14 日後ではネオスピラマイシン濃度は肝臓よりも腎臓で高く、ネオスピラマイシンの $t_{1/2}$ は肝臓で 329.3 時間及び腎臓で 137.7 時間、スピラマイシンの $t_{1/2}$ は肝臓で 161.5 時間及び腎臓で 69.6 時間であった。

また、Renard らはウシ（n=6）を用いて、スピラマイシンを 0.03 MIU/kg（約 10 mg/kg に相当）で単回静脈内投与したときの血漿及び乳汁中での PK を検討した(13)。血漿中及び乳汁中スピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度を HPLC-UV 法にて測定した。乳汁中スピラマイシンは投与 5.04 時間後に C_{max} 29.59 µg/mL に達し、乳汁中ネオスピラマイシンは投与 8.64 時間後に、C_{max} 0.56 µg/mL に達した。血漿中スピラマイシン、ネオスピラマイシンの $t_{1/2}$ は 14.27 時間及び 25.62 時間、乳汁中スピラマイシン及びネオスピラマイシンの $t_{1/2}$ は 34.59 時間及び 105.85 時間であった。

上記の、動物における *in vitro* 及び *in vivo* 試験に基づくスピラマイシンの推定代謝経路を一つにまとめて図 10 に示す。

図 10 -動物における *in vitro* 及び *in vivo* 試験に基づくスピラマイシンの推定代謝経路まとめ



Metabolite 1: アルデヒド還元体、Metabolite 2: システイン抱合体、Metabolite 3: ネオスピラマイシン、Metabolite 4: ネオスピラマイシンのシステイン抱合体、Metabolite 5: ラクトン開環体、Metabolite 6: ヘミアセタール環体
図には本剤の主要成分であるスピラマイシン I について記載した。

6 排泄

6.1 ラット尿、糞中排泄

井上らは雄ラット（系統：Wistar）を用いて、^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与したときの尿及び糞中排泄を検討した(5)。試料中放射能を液体シンチレーション法にて測定した。尿及び糞中排泄率を表 10 に示す。投与後 48 時間までの尿中排泄率は 39.6%、投与後 72 時間までの糞中排泄率は 39.8%であった。

表 10 - ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄率

	投与放射能に対する%						
時間（h）	0〜3	3〜6	6〜12	12〜24	24〜48	48〜72	合計
尿中	23.7 ± 2.6	3.7 ± 0.7	4.0 ± 0.9	4.4 ± 0.9	3.8 ± 0.6	NA	39.6 ± 2.0
糞中	23.7 ± 4.3				13.4 ± 2.0	2.7 ± 1.1	39.8 ± 2.6

NA = 該当せず
参考文献(5)の Table 1 より改変引用

6.2 サル尿中排泄

Schoondermark らは、雌サル（系統：アカゲザル、n=3）にスピラマイシンを単回静脈内投与後の尿中排泄率を検討した(8)。尿中スピラマイシン濃度を HPLC-UV 法にて測定した。

スピラマイシン 50 mg/kg 投与後の尿中排泄率は 10 ± 4%であった。腎クリアランスは 15 ± 4 mL/min であった。また、受動的な再吸収の有無を検討するために、マンニトール併用により尿量を増加させても腎クリアランスに影響はなかった。

6.3 ラット及びイヌ胆汁中排泄

井上らは胆管カニューレを装着した雄ラット（系統：Wistar）を用いて、^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与したときの胆汁中排泄を検討した(5)。試料中放射能を液体シンチレーション法にて測定した。投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は 31.4%で、放射能が胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された（表 11）。

表 11 - ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を 20 mg/kg 単回静脈内投与後の胆汁中排泄率

	投与放射能に対する%					
時間（h）	0～3	3～6	6～12	12～24	24～48	合計
胆汁中	22.8± 2.9	2.5 ± 0.6	1.4 ± 0.8	3.3 ± 0.9	1.4 ± 0.5	31.4 ± 3.1

参考文献(5) の Table 1 より改変引用

また、胆管カニューレ装着ラットにスピラマイシン 10 mg を単回投与後、胆汁中スピラマイシンは3時間後に最高濃度147 µg/mLを示した。その後減少したが、投与24及び48時間後でも39及び18 µg/mLのスピラマイシンが検出された(33)。さらに、イヌ（n=2）にスピラマイシン 0.2 g を筋肉内投与 5 時間後の胆汁中スピラマイシン濃度は 110～250 µg/mL を示し、血中濃度（2～4 µg/mL）より高濃度であった(33)。

6.4 乳汁中排泄

Ziv らはヒツジ（系統：Awassi、n=1）を用いて、^{14}C 標識スピラマイシンを 20 mg/kg 単回静脈内投与したときの乳汁中排泄を検討した(11)。乳汁中放射能濃度は液体シンチレーション法にて、乳汁中スピラマイシン濃度は微生物学的分析法により測定した。乳汁及び血清中濃度は両分析法間で同様であった。乳汁中スピラマイシン濃度は投与 1 時間後に血清との間で平衡になり、投与 3～5 時間後の平均乳汁中濃度は 7.4～16.2 µg/mL、平均血清中濃度は 2.0～2.9 µg/mL と乳汁中の方が高かった。

また、Sanders らはウシ（n=12）を用いて、スピラマイシンを 0.03 MIU/kg（約 10 mg/kg に相当）で静脈内、筋肉内及び皮下投与したときの乳汁中排泄を検討した(12)。乳汁中スピラマイシン濃度を微生物学的分析法にて測定した。静脈内、筋肉内及び皮下投与でそれぞれ投与量の 4.38%、5.74%及び5.67%が乳汁中に排泄された。平均の乳汁／血漿中濃度比は 36.5、49.5、51.8 であった。

Renard らは授乳中のウシ（n=6）にスピラマイシンを 0.03 MIU/kg（約 10 mg/kg に相当）で静脈内投与した(13)。静脈内投与後の乳汁中スピラマイシン濃度を HPLC-UV 法で測定した。乳汁中スピラマイシンの C_{max} は 29.59±24.58 µg/mL で $t_{1/2}$ は 34.59 ± 3.84 時間であった。これは血漿中スピラマイシンより高く、総排泄率は投与量の 10%であった。また、乳汁中ネオスピラマイシンの C_{max} は 0.56 ± 0.10 µg/mL であり、ネオスピラマイシン血漿中濃度よりも低かった。

6.5 胆汁中排泄におけるトランスポーターの関与

Tian らは野生型、多剤耐性関連タンパク質（Mrp）2 欠損及び乳癌耐性タンパク質（Bcrp）欠損マウス（n=3）を用いた肝潅流実験で、スピラマイシンの胆汁中排泄における Mrp2 及び Bcrp の関与について検討した(34)。マウス肝臓に 1 µmol/L スピラマイシン並びに 10 µmol/L GW918（P-糖タンパク質［P-gp］及び Bcrp 阻害剤）又は媒体で定常状態になるまで（15 分間）潅流した。その後、肝臓を緩衝

液でウォッシュアウトした。ウォッシュアウト後の潅流液を採取し、潅流液中濃度を LC-MS/MS 法で測定した。同時に胆汁も採取した。潅流液及び胆汁中のスピラマイシン回収率を表 12 に示す。Mrp2 欠損マウスでの胆汁中スピラマイシン回収率は、野生型に比べて 1/8 に減少した。これらの結果を用いてモデル解析を実施したところ、胆汁中排泄に関する速度定数が野生型で 0.0124 min^{-1} であるのに対し、Mrp2 欠損マウスで 0.0013 min^{-1} に減少したことから、スピラマイシンの胆汁中排泄には主に Mrp2 が関与することが示唆された。なお、本試験で Bcrp 欠損マウスでの胆汁中排泄が野生型での胆汁中排泄よりも高かったのは、Bcrp が欠損したため、Mrp2 活性亢進などが生じている可能性がある。また、Bcrp 欠損マウスを含むいずれの動物群でも GW918 併用により胆汁中排泄が減少したことから、P-gp も副次的に関与していると推察された。

表 12 -野生型、Mrp2 欠損及び Bcrp 欠損マウスにスピラマイシンを GW918 併用及び非併用下で肝潅流後の潅流液及び胆汁中スピラマイシン回収率%（平均値±標準偏差）

	野生型マウス	Mrp2 欠損マウス	Bcrp 欠損マウス
潅流液（媒体）	32.5 ± 4.8	29.5 ± 6.0	28.1 ± 5.6
潅流液（+GW918）	34.1 ± 4.5	24.0 ± 4.8	25.2 ± 2.3
胆汁（媒体）	9.15 ± 4.15	1.21 ± 1.23	14.1 ± 2.0
胆汁（+GW918）	4.36 ± 0.48	0.58 ± 0.26	8.28 ± 0.80

GW918 = P-gp 及び Bcrp 阻害剤
参考文献(34)の Table 1 より改変引用

7　薬物動態学的薬物相互作用

7.1　CYP との複合体形成及び阻害

Tinel らは，ラット（系統：Sprague-Dawley）を用いて *in vitro* 及び *in vivo* でスピラマイシンによる CYP との複合体形成能を検討した(35)。*In vitro* 試験においては、デキサメタゾン前処置（50 mg/kg/日、3 日間腹腔内投与）及び未処置ラットから調製した肝ミクロソームにスピラマイシン 0.1 mmol/L を添加し、複合体形成を確認したところ、いずれのミクロソームでも複合体形成はみられなかった。*In vivo* 試験においては、雄ラットにデキサメタゾンを前処置として投与した後、スピラマイシンを 0.5 mmol/kg で単回経口投与し、投与 2 時間後のラットから肝ミクロソームを調製した。デキサメタゾンのみ投与した対照群及びデキサメタゾン前処置後にスピラマイシンを投与した群のいずれも、複合体形成はみられなかった。一方、陽性対照としたクラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンエストレート、トリアセチルオレアンドマイシンでは複合体形成がみられた。

また、Delaforge らは雄ラット（系統：Sprague-Dawley）にスピラマイシン又はスピラマイシンアジピン酸塩を 500 mg/kg/日で 3 日間腹腔内投与したときの CYP との複合体形成能を検討した。いずれの投与群においても複合体形成はみられなかった(27)。

Carletti 及び Fabre らは、リファンピシンにより CYP3A を誘導させたウサギ肝ミクロソームとスピラマイシンをインキュベートしたところ、複合体形成は見られなかった(28)(29)。さらに、ウサギ肝細胞におけるシクロスポリン A の代謝に対して、スピラマイシンを 2000 µmol/L までの濃度で添加しても阻害はみられなかった(29)。

Zweers-Zeilmaker らはヤギ及びウシ肝ミクロソーム並びにウシの CYP3A 発現系でスピラマイシンによる CYP3A4 阻害作用を検討した(36)。各ミクロソーム及び CYP 発現系にスピラマイシン 25 又は 125 µmol/L を添加後、37°C でプレインキュベート後、テストステロンが 250 µmol/L になるように添加し、インキュベートした。結果を表 13 に示す。いずれのミクロソーム及び CYP3A 発現系でもテストステロン代謝物の生成量に変化がみられず、スピラマイシンによる阻害はみられなかった。また、ヤギ肝ミクロソームにおいて、複合体形成はみられなかった。

表 13 - ヤギ、ウシ肝ミクロソーム及びウシ CYP3A 発現系によるスピラマイシンの CYP3A 阻害（テストステロン代謝物生成量のコントロールに対する割合、平均値±標準偏差）

試験系	ヤギ肝ミクロソーム		ウシ肝ミクロソーム		ウシ CYP3A 発現系	
スピラマイシン（μmol/L）	25	125	25	125	25	125
テストステロン 6β 水酸化体	100.4 ± 4.5	100.3 ± 3.6	104.6 ± 5.0	100.5 ± 5.6	85.3 ± 27.9	101.8 ± 5.2
テストステロン 2β 水酸化体	101.5 ± 3.8	97.6 ± 3.9	100.4 ± 9.5	99.5 ± 6.3	93.1 ± 19.4	95.9 ± 3.6
テストステロン 12β 水酸化体	95.4 ± 9.9	101.8 ± 7.0	103.8 ± 6.6	101.1 ± 5.2	83.8 ± 22.2	98.0 ± 4.6

参考文献(36) の Table 1 及び Table 2 より改変引用

7.2 CYP 誘導

Delaforge らは、雄ラット（系統：Sprague-Dawley）を用いてスピラマイシンによる肝酵素誘導について検討した(27)。ラットにスピラマイシン又はスピラマイシンアジピン酸塩 500 mg/kg/日を 3 日間腹腔内投与し、肝ミクロソームを調製した。スピラマイシン又はスピラマイシンアジピン酸塩処理による肝ミクロソーム中チトクローム b5（対照群：0.63 ± 0.07 nmol/mg protein、スピラマイシン投与群：0.51 ± 0.03 nmol/mg protein、スピラマイシンアジピン酸塩投与群：0.53 ± 0.05 nmol/mg protein）、CYP 量（対照群：0.67 ± 0.15 nmol/mg protein、スピラマイシン投与群：0.52 ± 0.05 nmol/mg protein、スピラマイシンアジピン酸塩投与群：0.57 ± 0.10 nmol/mg protein）に対照群との差はみられなかった。対照群に対する CYP 含量の割合はスピラマイシン投与群で 0.78、スピラマイシンアジピン酸塩投与群で 0.85 であり、スピラマイシンは CYP を誘導しないことが示唆された。

Pershing らは雄ラット（系統：Sprague-Dawley）にスピラマイシン 500 mg/kg/日を 4 日間胃内投与したときの酵素誘導を評価した(37)。4 日目の投与終了後のラットから肝ミクロソームを調製した。肝 CYP 含量に対照群とスピラマイシン投与群との間で差がみられなかったことから、スピラマイシンによる酵素誘導は生じないと考えられた。

Cantiello らは、雄ウサギ（系統：New Zealand White、n=8）を用いてスピラマイシンによる誘導作用を検討した(38)。ウサギにスピラマイシンを 0.04 MIU/kg/日（約 13 mg/kg/日に相当）で 5 日間筋肉内投与した。陽性対照としてリファンピシン 50 mg/kg を 3 日間腹腔内投与した。各処置後のウサギから肝ミクロソームを調製し、各薬剤による CYP3A 発現量及び CYP3A 活性の誘導作用を評価したところ、スピラマイシンによる誘導作用はみられなかった。一方、陽性対照であるリファンピシンでは顕著な誘導がみられた。

8　その他の薬物動態試験

該当せず。

9　考察及び結論

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ブタ、ヒツジ及びウシにおいて、スピラマイシンの PK が検討された。スピラマイシンはラクトン環の 3 位側鎖が異なる 3 種類の有機塩基（スピラマイシン I、スピラマイシン II 及びスピラマイシン III）の混合物であるが、このうち活性を有する主要成分はスピラマイシン I（含有率 80.0%以上）である。

9.1　吸収

マウス及びブタにスピラマイシンを経口投与したとき、それぞれ投与 4 及び 2 時間後で血漿中濃度は C_{max} に達し、健康被験者での t_{max}（2～3 時間：[Module 2.7.2 の 2.3.1 項]）とほぼ同様であった。ブタにスピラマイシンを経口投与したときの F は 60%、混餌投与で 45.4%であった。動物及びヒトにスピラマイシンを経口投与したときの代表的な PK パラメータを表 14 に示す。用量で標準化した曝露量パラメータ（C_{max}/D 及び AUC/D）はげっ歯類において比較的低く、イヌでの値はヒトに近かった。

マウスにスピラマイシンを経口又は皮下投与したときの $t_{1/2}$ は 1.6～1.9 時間であり、ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は約 1.7 時間であった。また、サルにスピラマイシンを静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 2 時間であった。ヒツジに ^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与後のスピラマイシンの $t_{1/2}$ は 14 時間、ウシにスピラマイシンを静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 9～14 時間であった。以上のことから、げっ歯類及びサルでの消失は類似していたが、ヒツジ及びウシでの消失は遅い傾向がみられた。健康被験者に経口投与時の $t_{1/2}$ は約 9 時間であり（[Module 2.7.2 の 2.3.1 項]）、げっ歯類及びサルよりも長く、大動物（ヒツジ及びウシ）よりも短いか又は同程度であった。

ラットにスピラマイシンを反復経口投与したとき、血漿中濃度に明らかな蓄積性は見られなかった。イヌにスピラマイシンアジピン酸塩を反復投与したとき、血漿中濃度は用量依存的に増加し、反復投与により増加する傾向が若干みられたが、ばらつきが大きかった。血漿中濃度に明らかな性差はみられなかった。また、非妊娠及び妊娠サルにスピラマイシンを持続静脈内投与したときの血清中濃度推移が類似していることが示唆された 。

表 14 -動物及びヒトにスピラマイシンを経口投与したときの薬物動態パラメータの要約

パラメータ[a]	マウス	ラット	イヌ	ブタ	ヒト
試験番号又は文献	Chew 2012(1)	Yankell 1971(3)	Yankell 1974(7)	Nielsen 1998(9)	TDU14412 [Module 5.3.3.1-1]
Dose (mg/kg)	400	100	100	56	12.19 [b]
C_{max} (ng/mL)	15290	3080	19250	5200	2640
C_{max} /D [c]	38.23	30.8	192.5	92.86	216.57
t_{max} (h)	4	3	2.0 [d]	2.0	3.0 [d]
$t_{1/2}$ (h)	1.9	NC	NC	NC	9.23
AUC (ng•h/mL)	60750	7130 [e]	102325 [f]	14400	17400
AUC/D [c]	151.9	71.3	1023.25	257.1	1427.4
V_{SS} /F (mL/kg)	33800	NC	NC	NC	9430
CL/F(mL/h/kg)	6600	NC	NC	NC	828

a ヒトの曝露量パラメータは日本人女性健康被験者における血漿中スピラマイシン I 濃度（LC-MS/MS 法）、動物でのパラメータはスピラマイシン濃度（HPLC 法又は微生物学的分析法）から算出した。

b 用量：3 MIU (スピラマイシン I の含有量として 645.3 mg)/body、平均体重： 52.9 kg より体重あたりの用量に換算した値

c 用量で標準化した曝露量パラメータ

d 中央値

e AUC_{0-6}

f AUC_{0-24}

9.2 分布

ラットでの組織分布試験では、スピラマイシン経口投与後に高濃度を示した組織は消化管、肝臓、脾臓、膵臓及び肺であり、これらの組織では投与 24 時間後でも高濃度のスピラマイシンが検出された。^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与したときの WBA でも脾臓、腎皮質、顎下線、肝臓、肺及び消化管に高い放射能が検出され、投与 24 時間後まで持続する傾向がみられた。また、マウスでの肺組織への移行の検討では、肺組織内スピラマイシンの $t_{1/2}$ は 10 時間で他のマクロライド系薬剤よりも長く、肺組織移行率も他のマクロライド系薬剤よりも高かった。また、*in vitro* 及び *in vivo* におけるスピラマイシンの食細胞への取り込みも良好であり、スピラマイシンの肺感染に対する有効性との関連が示唆された(45)。また、ウシにスピラマイシンを 2 回（48 時間間隔）筋肉内投与又は混餌により 7 日間経口投与したとき、いずれの投与経路においても、組織内濃度は緩徐に消失することが示された。

正常及びトキソプラズマに感染させた妊娠サルにおいて、スピラマイシンは胎盤を通過して胎児に移行した。この結果は、トキソプラズマ症が確認された妊娠女性患者において、スピラマイシンが胎盤を通過し胎児に移行した事実と一致する（[Module 2.7.2 の 3.1.2.3 項]）。一方、スピラマイシンは脳に移行しなかった。

ウマ、ヒツジ及びウシにおけるスピラマイシンの血清タンパク結合率は、17.3～38.0%であった。これらの値は、ヒトでの結合率（約 30%：[Module 2.7.2 の 2.2.1 項]）と類似していた。

9.3 代謝

In vitro 試験系において、スピラマイシンは人工胃液又は酸性下でミカロース基が加水分解を受け、抗菌活性を有するネオスピラマイシンが生成した。ラット肝ホモジネートやラット及びウサギ肝ミクロソーム中では安定で、他のマクロライド系薬剤と異なり脱アルキル化をほとんど受けないことが示された。一方、スピラマイシン I はラット血漿中では不安定であり、構造解析によりラクトン環の加水分解による不活性な極性代謝物、すなわち、3 位の水酸基と 17 位のアルデヒド基の間でのヘミアセタール環の生成が推察された。なお、ヒト全血中において室温でインキュベートしたとき、スピラマイシンは安定であった（[Module 2.7.2 の 2.2.2.2 項]）。

In vivo においては、ラットに ^{14}C 標識スピラマイシン I を静脈内投与したとき、微生物学的分析法で測定したときの投与 5 分後の血漿中濃度は放射能濃度の 13.3%であり、消失も速やかであったことから、スピラマイシン I は生体内で不活性化を受けることが示唆された。また、尿中代謝物の約 60%及び胆汁中代謝物の約 80%が水溶性代謝物であり、未変化体を含む脂溶性化合物の割合は低かった。また、スピラマイシンの誘導体であるビテスピラマイシンをラットに経口投与後の代謝経路を検討したところ、その主要代謝物であるスピラマイシンはミカロース基の加水分解によりネオスピラマイシンとなり、その他のスピラマイシンの代謝経路としてアルデヒド基の還元又はシステイン抱合、ラクトン環の加水分解を受けることが示された。ブタ肝臓中代謝物は主にスピラマイシン由来物質（ネオスピラマイシンを含む）のアルデヒド基にシステインが抱合して生じたチアゾリジン誘導体であることが示唆された。さらにウシの血漿、乳汁及び組織においてネオスピラマイシンが検出された。一方、サルにスピラマイシンを静脈内投与したとき、投与後初期の血清中抗菌活性はほぼ未変化体によるものであり、活性代謝物の生成が限定的であること、また、^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与したヒツジにおいて不活性な代謝物の生成が少ないことが示唆された。ヒトにおいても、スピラマイシンを経口投与したときネオスピラマイシンが検出されたが、その濃度はスピラマイシンと比較して極めて低かった（[Module 2.7.2 の 2.3.1 項]）。

以上の *in vitro* 及び *in vivo* 試験から、動物及びヒトにおける代謝物としてネオスピラマイシンの生成が認められた。その他のスピラマイシンの代謝経路として、ラクトン環の加水分解による不活性な極性代謝物の生成、システインとの抱合反応によるチアゾリジン誘導体の生成が認められた。

9.4 排泄

ラットに ^{14}C標識スピラマイシンIを静脈内投与したときの投与後48時間までの尿中排泄率は39.6%、投与後 72 時間までの糞中排泄率は 39.8%であった。サルにスピラマイシンを静脈内投与後の尿中排泄率は 10 ± 4%であり、健康被験者に静脈内投与したときの尿中排泄率（約 14%：[Module 2.7.2 の 3.1.4 項]）と類似していた。腎クリアランスは 15 ± 4 mL/min であった。

胆管カニューレを装着したラットに ^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は 31.4%で、放射能が胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。また、イヌにスピラマイシンを筋肉内投与後の胆汁中スピラマイシン濃度は血中濃度より高濃度であった。ヒトに経口投与後でも、同様に高濃度の胆汁中スピラマイシン濃度が確認され、スピラマイシンの消失に肝が重要な役割を果たしていることが示唆された（[Module 2.7.2 の 3.1.4 項]）。

以上のことから、スピラマイシン投与後の尿中未変化体排泄率は少なく、主に肝臓及び胆汁を介して糞中排泄により消失すると考えられた。また、スピラマイシンの胆汁中排泄には、Mrp2 が主要に関与し、P-gp は副次的に関与することが示された。

ヒツジに ^{14}C 標識スピラマイシンを静脈内投与、及びウシにスピラマイシンを静脈内、筋肉内及び皮下投与したとき、乳汁中への移行がみられ、その濃度は血漿又は血清中濃度より高かった。

9.5 薬物動態学的相互作用

トリアセチルオレアンドマイシンやエリスロマイシンなどの 14 員環マクロライド系薬剤は、アミノ糖部位の第三級アミンが脱メチル化を受けて生じた反応性代謝物が CYP3A4 と複合体を形成することにより薬物代謝酵素活性を阻害することが知られている(40)(41)(42)(43)(44)。この複合体形成の可能性はマクロライドの化学構造と関連した、CYP3A4 との結合親和性に依存しており、スピラマイシンを含む 16 員環マクロライドでは、その構造に含まれる中性糖が第三級アミンと CYP 内ヘム鉄との近接を妨害する立体障害となるため、酵素阻害を生じないとされている(40)(41)(42) (43) (44)。このことは、実際にラット、ウサギ、ヤギ及びウシ肝ミクロソーム又は CYP3A 発現系を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験により、CYP とスピラマイシンとの複合体形成並びに CYP 阻害が認められなかった事実により実証され、さらにヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験においてスピラマイシンが CYP3A4 基質の代謝を阻害しなかったこととも一致する（[Module 2.7.2 の 2.2.2.4 項]）。

また、ラット及びウサギにスピラマイシンを反復投与したとき、CYP 誘導はみられなかった。このことは、*in vitro* 試験系において、ヒト初代培養肝細胞とスピラマイシンをインキュベートしたとき、CYP3A 発現量の誘導がみられなかった事実とも一致している（[Module 2.7.2 の 2.2.2.4 項]）。

以上より、スピラマイシンは、14 員環マクロライド系薬剤などと異なり、CYP を介した薬物相互作用を生じるリスクが低い又はほとんどないものと考えられる。これは、臨床 PK 試験においてスピラマイシンによる CYP を介した他剤との薬物相互作用がみられていない事実([Module 2.7.2 の 2.6.2 項])と一致する。

10　図表

図表は本文中に含めた。

参 考 文 献

1. Chew WK, Segarra I, Ambu S, Mak JW. Significant reduction of brain cysts caused by toxoplasma gondii after treatment with spiramycin coadministered with metronidazole in a mouse model of chronic toxoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(4): 1762-8.
2. Veber B, Vallee E, Desmonts JM, Pocidalo JJ, Azoulay-Dupuis E. Correlation between macrolide lung pharmacokinetics and therapeutic efficacy in a mouse model of pneumococcal pneumonia. J Antimicrob Chemother. 1993; 32: 473-82.
3. Yankell SL, Leung FC, Gardner JM, Paor WS. Spiramycin excretion in animals: I. A single oral dose in rats. J Dent Res. 1971; 50(5): 1359.
4. Leung FC, Gardner JM, Paor WS, Yankell SL. Spiramycin excretion in animals: II. Repeated oral doses in rats. J Dent Res. 1972; 51(3): 712-5.
5. 井上顕信, 出口隆志. Macrolide 系抗生物質 Spiramycin および Acetylspiramycin のラットにおける薬動力学. Jpn J Antibiot. 1982; 35(8): 1998-2004.
6. Shi XG, Zhong DF, Sun L. Pharmacokinetics of a novel antibiotic bitespiramycin in rats. Asian J Drug Met Pharmacokin. 2003; 3(2): 134-7.
7. Yankell SL, Leung FC, Gardner JM, Paor WS. Spiramycin excretion in animals: III. A single oral dose in dogs. J Dent Res. 1974; 53(2): 364-8.
8. Schoondermark-Van de Ven E, Galama J, Camps W, Vree T, Russel F, Meuwissen J, et al. Pharmacokinetics of spiramycin in the rhesus monkey: transplacental passage and distribution in tissue in the fetus. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38(9): 1922-9.
9. Nielsen P, Gyrd-Hansen N. Bioavailability of spiramycin and lincomycin after oral administration to fed and fasted pigs. J vet Pharmacol Therap. 1998; 21: 251-6.
10. Sutter HM, Engeli J, Müller P, Schneider B, Riond JL, Warner M. Pharmacokinetics and bioavailability of spiramycin in pigs. Vet Rec. 1992; 130: 510-3.
11. Ziv G, Bogin E, Shani J, Sulman FG. Distribution and blood-to-milk transfer of labeled antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 1973; 3(5): 607-13.
12. Sanders P, Moulin G, Guillot P, Dagorn M, Perjant P, Delepine B, et al. Pharmacokinetics of spiramycin after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in lactating cows. J vet Pharmacol Therap. 1992; 15: 53-61.
13. Renard L, Henry P, Sanders P, Laurentie M, Delmas JM. Determination of spiramycin and neospiramycin in plasma and milk of lactating cows by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B. 1994; 657: 219-26.

14. Shi XG, Sun YM, Zhang YF, Zhong DF. Tissue distribution of bitespiramycin and spiramycin in rats. Acta Pharmacol Sin. 2004; 25(11): 1396-401.
15. JECFA: Spiramycin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food Nutr Pap. 1995; 41(7): 89-103.
16. Zenebergh A, Trouet A. Cellular pharmacokinetics of spiramycin in cultured macrophages.Ann Immunol (Inst Pasteur). 1982; 133D: 235-44.
17. Harf R, Panteix G, Desnottes JF, Diallo N, Leclercq M. Spiramycin uptake by alveolar macrophages. J Antimicrob Chemother. 1988; 22(Suppl B): 135-40.
18. Pocidalo JJ, Albert F, Desnottes JF, Kernbaum S. Intraphagocytic penetration of macrolides: in-vivo comparison of erythromycin and spiramycin. J Antimicrob Chemother. 1985; 16(Suppl A): 167-73.
19. 北本治, 深谷一太. 抗微生物剤の生体内動態に関する研究. J Antibiot [B]. 1963; 16(2): 104-8.
20. 北本治, 深谷一太. 抗微生物剤の生体内動態に関する研究. Chemotherapy. 1963; 11(2): 57-60.
21. Ziv G, Sulman FG. Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrob Agents Chemother. 1972; 2(3): 206-13.
22. Ziv G, Bogin E, Shani J, Sulman FG. Penetration of radioactive-labeled antibiotics from blood serum into milk in normal and mastitic ewes. Ann Rech veter. 1974; 5(1): 15-28.
23. Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, Eskes T, Meuwissen J, Galama J. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital Toxoplasma gondii infection in rhesus monkeys. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38(9): 1930-6.
24. Shi X, Zhang S, Fawcett JP, Zhong D. Acid catalysed degradation of some spiramycin derivatives found in the antibiotic bitespiramycin. J Pharm Biomed Anal. 2004; 36: 593-600.
25. 堀江正一, 城戸靖雅, 村山三徳, 豊田正武, 中澤裕之. HPLC による畜水産食品中のスピラマイシン I 及び主代謝物ネオスピラマイシン I の定量. 食衛誌. 1999; 40(5): 401-6.
26. Inoue A, Deguchi T. Biosynthesis and the metabolic fate of carbon-14 labeled spiramycin I. J Antibiot. 1983; 36(4): 442-4.
27. Delaforge M, Jaouen M, Mansuy D. Dual effects of macrolide antibiotics on rat liver cytochrome P-450. Biochem Pharmacol. 1983; 32(15): 2309-18.
28. Carletti M, Gusson F, Zaghini A, Dacasto M, Marvasi L, Nebbia C. In vitro formation of metabolic-intermediate cytochrome P450 complexes in rabbit liver microsomes by tiamulin and various macrolides. Vet Res. 2003; 34: 405-11.
29. Fabre I, Fabre G, Maurel P, Bertault-Peres P, Cano JP. Metabolism of cyclosporin A. III. Interaction of the macrolide antibiotic, erythromycin, using rabbit hepatocytes and microsomal fractions. Drug Metab Dispos. 1988; 16(2): 296-301.
30. Shi XG, Fawcett JP, Chen XY, Zhong DF. Structual identification of bitespiramycin metabolites in rat: A single oral dose study. Xenobiotica. 2005; 35(4): 343-58.
31. Mourier P, Brun A. Study of the metabolism of spiramycin in pig liver. J Chromatogr B. 1997; 704: 197-205.

32. Sanders P, Guillot P, Dagorn M, Moulin G, Delepine B, Mourot D. Pharmacokinetics and tissue residues of spiramycin in cattle after intramuscular administration of multiple doses. Am J Vet Res. 1994; 55(3): 358-62.
33. Levrat M, Brette R, Truchot R. L'elimination biliaire des antibiotiques. Rev Int Hepatol. 1964; 14: 137-69. [Article in French] [Translated in Japanese]
34. Tian X, Li J, Zamek-Gliszczynski MJ, Bridges AS, Zhang P, Patel NJ, et al. Roles of P-glycoprotein, Bcrp and Mrp2 in biliary excretion of spiramycin in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51(9): 3230-4.
35. Tinel M, Descatoire V, Larrey D, Loeper J, Labbe G, Letteron P, et al. Effects of clarithromycin on cytochrome P-450. Comparison with other macrolides. J Pharmacol Exp Ther. 1989; 250(2): 746-51.
36. Zweers-Zeilmaker WM, van Miert ASJPAM, Horbach GJ, Witkamp RF. In vitro complex formation and inhibition of hepatic cytochrome P450 activity by different macrolides and tiamulin in goats and cattle. Res Vet Sci. 1998; 66: 51-5.
37. Pershing LK, Franklin MR. Cytochrome P-450 metabolic-intermediate complex formation and induction by macrolide antibiotics; a new class of agents. Xenobiotica. 1982; 12(11): 687-99.
38. Cantiello M, Zaghini A, Nebbia C, Carletti M, Dacasto M, Anfossi P. Effects of the administration of spiramycin and tiamulin on in vivo complex formation and hepatic cytochrome P4503A (CYP3A)-dependent monooxygenases in rabbits. Vet Res Commun. 2003; 27 Suppl 1: 377-9.
39. Zhong D, Shi X, Sun L, Chen X. Determination of three major components of bitespiramycin and their major active metabolites in rat plasma by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry. J Chromatogr B. 2003; 791: 45-53.
40. Pessayre D, Larrey D, Funck-Brentano C, Benhamou JP. Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1985; 16(Suppl A): 181-94.
41. Anadon A. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine. Res Vet Sci. 1999; 66: 197-203.
42. 杉山正康 編著. 第 1 章 薬動態学的相互作用. (3)マクロライド系. 第 3 版 薬の相互作用としくみ. 医歯薬出版; 1999: p 78-81.
43. Babany G, Larrey D, Pessayre D. Macrolide antibiotics as inducers and inhibitors of cytochrome P-450 in experimental animals and man. In: Progress in Drug Metabolism Vol. 11. ed. Gibson GG. London: Taylor and Francis; 1988. p 61-98.
44. Rosenstiel NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Safety 1995; 13(2): 105-22.
45. Brook I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of spiramycin and their clinical significance. Clin Pharmacokinet. 1998; 34(4): 303-10.

サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Total number of pages: 19

目　　次

1　薬物動態試験ー一覧表....4
2　薬物動態試験ー分析法及びバリデーション試験....5
3　薬物動態試験ー単回投与後の吸収....6
4　薬物動態試験ー反復投与後の吸収....7
5　薬物動態試験ー分布....8
6　薬物動態試験ーたん白結合....9
7　薬物動態試験ー妊娠または授乳動物における試験....10
8　薬物動態試験ーその他の分布試験....11
9　薬物動態試験ーIn Vivo における代謝....12
10　薬物動態試験ーIn Vitro における代謝....13
11　薬物動態試験ー推定代謝経路....14
12　薬物動態試験ー薬物代謝酵素の誘導/阻害....15

13 薬物動態試験－累積排泄 16

14 薬物動態試験－胆汁中排泄 17

15 薬物動態試験－薬物相互作用 18

16 薬物動態試験－その他 19

1　薬物動態試験一覧表

文献情報及び毒性試験報告書（トキシコキネティクス）に基づく試験一覧は[Module 2.6.4 の表 1]に記載した。

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

分析法は[Module 2.6.4 の 2 項]に記載した。

3　薬物動態試験－単回投与後の吸収

単回投与後の吸収に関する試験結果は[Module 2.6.4 の 3 項]に記載した。

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収

反復投与後の吸収に関する試験結果は[Module 2.6.4 の 3 項]に記載した。

5　薬物動態試験－分布

分布に関する試験結果は[Module 2.6.4 の 4 項]に記載した。

6　薬物動態試験－たん白結合

たん白結合に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 4.4 項]に記載した。

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

胎盤通過性及び乳汁中排泄に関する試験結果はそれぞれ [Module 2.6.4 の 4.5 項]及び[Module 2.6.4 の 6.4 項]に記載した。

8　薬物動態試験－その他の分布試験

その他の分布試験として、食細胞への移行に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 4.3 項]に記載した。

9　薬物動態試験－*In Vivo* における代謝

In vivo における代謝に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 5.3 項]に記載した。

10　薬物動態試験－*In Vitro* における代謝

In vitro における代謝に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 5.2 項]に記載した。

11　薬物動態試験－推定代謝経路

推定代謝経路は [Module 2.6.4 の図 9]に記載した。

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

薬物代謝酵素の誘導/阻害に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 7 項]に記載した。

13　薬物動態試験－累積排泄

排泄に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 6 項]に記載した。

14　薬物動態試験－胆汁中排泄

胆汁中排泄に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 6.3 項]に記載した。

15　薬物動態試験－薬物相互作用

薬物相互作用に関する試験結果は [Module 2.6.4 の 7 項]に記載した。

16　薬物動態試験－その他

該当せず。