2.6.4 薬物動態試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.3 吸収 3
2.6.4.4 分布 3
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 4
2.6.4.6 排泄 4
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 4
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 4
2.6.4.9 考察及び結論 5
2.6.4.10 図表 5

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

マウス（系統不明）にメチロシンを腹腔内投与したときのメチロシンの脳及び心臓への分布を評価した．イヌ（ビーグル犬）にメチロシンを経口投与したときのメチロシンの尿中排泄を評価した．これらの動態評価は，それぞれ薬理及び毒性試験の中で実施されており，用いた動物種及び投与形態はそれらの試験で用いられたものと一致する．

イヌ 13 週間反復投与毒性試験において，メチロシンを経口投与したとき，投与量の 73～99%が未変化体として尿中に排泄された．したがって，イヌにおけるメチロシンの吸収率は 73%以上であり，メチロシンは代謝をほとんど受けずに尿中へ排泄されると考えられた．メチロシンをマウスに単回腹腔内投与したとき，メチロシンは脳及び心臓に分布した．

2.6.4.2 分析法

［評価資料 4.2.2.1-1］

各薬物動態試験の試料中のメチロシン濃度は蛍光分光光度計で分析した．

トキシコキネティクス試験では，ラット血漿中メチロシンを LC/MS/MS で分析した．また，バリデーション試験で選択性，再現性，回収率，安定性，キャリーオーバー及びマトリクス効果を検討し，分析法の妥当性を確認した．

2.6.4.3 吸収

［参考資料 4.2.2.2-1］

イヌ（雌雄各 2 例／群）を用いた 13 週間反復投与毒性試験［2.6.6.3.3］において，尿中メチロシン濃度を分析した．メチロシンを 25，50 及び 100 mg/kg で経口投与したとき，投与後 24 時間までの尿中に投与量の 73～99%のメチロシンが回収された．したがって，イヌにおけるメチロシンの吸収率は 73%以上と考えられた．

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 マウスにメチロシンを単回腹腔内投与したときの脳及び心臓中メチロシン濃度

［参考資料 4.2.2.3-1］

マウス（雌雄及び例数不明）を用いた薬理試験［2.6.2.2.2.3］において，メチロシンを 37.5 及び 75.0 mg/kg で単回腹腔内投与したときの脳及び心臓中メチロシン濃度を表 2.6.4.4.1-1 に示した．メチロシンは脳及び心臓に分布した．

表 2.6.4.4.1-1　マウスにメチロシンを 37.5 及び 75.0 mg/kg で単回腹腔内投与したときの脳及び心臓中メチロシン濃度

投与量（mg/kg）	脳中濃度（μg/g）		心臓中濃度（μg/g）	
	投与後 4 h	投与後 16 h	投与後 4 h	投与後 16 h
37.5	5.2	0.1	4.4	5.5
75.0	14.5	4.6	25.7	23.8

2.6.4.4.2　　胎盤移行性

メチロシンの胎盤移行性試験は実施しなかったが，一般に分子量が 600 以下の薬物は比較的容易に胎盤を通過することが報告されており，分子量が 195.22 のメチロシンは胎盤を通過すると考えられる．また，メチロシンと類似した化学構造を持つアミノ酸のチロシンは，ヒトの臍帯静脈血中に含まれることが報告されており [1)]，循環血中から胎盤を通過して移行していると考えられる．したがって，メチロシンはその物理的化学的性質から胎盤を通過し，胎児に移行する可能性がある．

2.6.4.5　　代謝（動物種間の比較）

イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において，本薬を 25～100 mg/kg で経口投与したとき，投与後 24 時間までの尿中に投与量の 73～99%の本薬が未変化体として排泄された（2.6.4.6）．日本人腎機能正常男性に本薬を 250 mg の用量で単回経口投与したとき，投与後 72 時間までに投与量の 102.5%が尿中に未変化体として排泄された［2.7.2.2.2.1］．

以上，メチロシンはイヌ及びヒトでほとんど代謝されず，同様に未変化体として尿中に排泄されたことから，ヒトを含めた動物種間の代謝評価を実施していない．

2.6.4.6　　排泄

［参考資料 4.2.2.5-1］

イヌ（雌雄各 2 例／群）を用いた 13 週間反復投与毒性試験［2.6.6.3.3］において，メチロシンを 25，50 及び 100 mg/kg で経口投与したときの投与後 24 時間までの尿中メチロシン濃度を分析した．25 mg/kg では投与量の 99%，50 mg/kg では 75%，100 mg/kg では 73%のメチロシンが尿中に排泄された．

2.6.4.7　　薬物動態学的薬物相互作用

該当する資料はない．

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

該当する資料はない．

2.6.4.9　　考察及び結論

イヌにメチロシンを経口投与したとき，投与量の 73～99%が未変化体として尿中に排泄されたことから，メチロシンの経口吸収は概ね良好であり，吸収されたメチロシンはほとんど代謝されずに尿中に排泄されると考えられた.

マウスにメチロシンを腹腔内投与したとき，メチロシンは脳及び心臓に分布することを確認した.

2.6.4.10　　図表

図表は本文中に記載した.

＜参考文献＞

1）　Maia Blomhoff Holm. Uptake and release of amino acids in the fetal-placental unit in human pregnancies. PLOS ONE. 2017;12

2.6.5 薬物動態試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 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 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 5
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 5
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 6
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 6
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 6
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo* 7
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 7
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 7
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 7
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 8
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 8
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 9
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 9

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
吸収					
反復投与	雌雄ビーグル犬	経口	不明	不明	［4.2.2.2-1］
分布					
臓器分布	マウス	腹腔内	不明	不明	［4.2.2.3-1］
代謝 該当なし					
排泄					
反復投与	雌雄ビーグル犬	経口	不明	不明	［4.2.2.5-1］
薬物相互作用 該当なし					
その他の薬物動態試験 該当なし					

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：メチロシン
CTD における記載箇所：［4.2.2.1-1］
試験番号：F[redacted]VK001

動物種		ラット	
試料（1 測定あたりの使用量）		血漿［抗凝固剤：EDTA-2K］（25 μL）	
分析方法		LC/MS/MS	
定量下限（LLOQ[*1]）		50.0 ng/mL plasma	
定量範囲		50.0～50000 ng/mL plasma	
選択性		妨害ピークなし	
希釈再現性	真度	100000 ng/mL plasma	-1.3%
	精度	（10 倍）	2.8%
	真度	100000 ng/mL plasma	1.0%
	精度	（100 倍）	3.0%
回収率（メチロシン）		99.2～107.2%	
回収率（内標準試料[*2]）		105.7%	
オートサンプラ内安定性（4℃）		48 時間	
標準試料溶液安定性（5℃）		27 日間	
内標準試料[*2] 原液[*3] 安定性（5℃）		28 日間	
キャリーオーバー		なし	
マトリクス効果		なし	
実施施設		小野薬品工業株式会社	

*1 定量下限濃度
*2 L-4-Hydroxyphenyl-d_4-alanine
*3 濃度：200000 ng/mL
真度（%）＝（定量値の平均値－理論値）／理論値×100
精度（%）＝定量値の標準偏差／定量値の平均値×100
追記：日内再現性及び日間再現性は判定基準を満たした.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

該当する資料はない.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質：メチロシン
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-1］
試験番号：TT#[redacted]-33

動物種	イヌ
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各群雄 2 例，雌 2 例
給餌	不明
溶媒／投与形態	不明
投与方法	経口
投与量（mg/kg）	25，50 又は 100
試料	尿
定量（対象）物質	メチロシン
定量法	蛍光分光光度計
投与量（mg/kg）	投与後 24 時間までの尿中メチロシン排泄率（%）
25	99[a]
50	75[a]
100	73

データは 4 例の平均値を示す.
a 雄 1 例のデータが異常値であったため，解析から除外した.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 マウス

被験物質：メチロシン
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：不明

動物種：マウス 性別（雄／雌）／動物数：不明 給餌：不明 投与方法：腹腔内	溶媒／投与形態：不明 投与量（mg/kg）：37.5 及び 75.0	定量（対象）物質／定量法：メチロシン／蛍光分光光度計 時点：投与後 4 及び 16 時間		
投与量（mg/kg）	脳中濃度（μg/g）		心臓中濃度（μg/g）	
	投与後 4 時間	投与後 16 時間	投与後 4 時間	投与後 16 時間
37.5	5.2	0.1	4.4	5.5
75.0	14.5	4.6	25.7	23.8

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当する資料はない.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する資料はない.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する資料はない.

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

該当する資料はない.

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

該当する資料はない.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する資料はない.

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する資料はない.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

被験物質：メチロシン
CTD における記載箇所：［4.2.2.5-1］
試験番号：TT#[redacted]-33

動物種	イヌ
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各群雄 2 例，雌 2 例
給餌	不明
溶媒／投与形態	不明
投与方法	経口
投与量（mg/kg）	25，50 又は 100
試料	尿
定量（対象）物質	メチロシン
定量法	蛍光分光光度計

投与量（mg/kg）	投与後 24 時間までの尿中メチロシン排泄率（%）
25	99[a]
50	75[a]
100	73

データは 4 例の平均値を示す.
a 雄 1 例のデータが異常値であったため，解析から除外した.

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する資料はない.

2.6.5.15　　薬物動態試験：薬物相互作用

該当する資料はない.

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当する資料はない.