ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.4　薬物動態試験の概要文

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.4 分布 9
2.6.4.5 代謝 11
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 12
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 14
2.6.4.9 考察及び結論 15
2.6.4.10 図表 17
2.6.4.11 参考文献 17

表一覧

表 2.6.4.1-1 試験一覧(1/2) 5
表 2.6.4.7-1 ヒト CYP 発現系ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する DMSO の影響 13
表 2.6.4.7-2 ヒト肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する DMSO の影響 13
表 2.6.4.8-1 血漿中薬物動態パラメータ (平均値±SD、各 n=5) 15

図一覧

図 2.6.4.8-1 膀胱内投与におけるラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル及び正常ラットの血漿中 DMSO 濃度推移 15

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC_{0-4}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 4 h：投与後 0 時間から 4 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
C_{max}	Maximum observed plasma(serum) concentration：最高血漿(血清)中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクロム P450
DMS	Dimethyl sulfide：ジメチルスルフィド
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
$DMSO_2$	Dimethyl sulfone：ジメチルスルホン
HEK293	Human Embryonic Kidney cells 293：ヒト胎児腎細胞 293
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%抑制濃度
KRP-116D	申請薬剤の開発コード、50% DMSO 膀胱内注入液
LLC-PK1	Porcine kidney cell：ブタ腎臓近位尿細管由来細胞株
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
MDR	Multiple drug resistance：多剤耐性タンパク
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
SD	Standard deviation：標準偏差

単位換算：DMSO の比重を 1.1 として算出、例) mL/kg × 1.1→ g/kg

2.6.4.1 まとめ

ジメチルスルホキシド(DMSO)の薬物動態学的特徴を明らかとするため、ラットに DMSO を膀胱内投与したときの薬物動態試験の結果及び公表論文の結果から考察した。さらに、間質性膀胱炎時における DMSO の血漿中薬物動態の違いを検討するため、ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデルと正常ラットの比較考察を行った。DMSO の分布、代謝及び排泄に関しては公表論文を用いて評価した。

膀胱内投与したとき、DMSO は速やかに吸収されることが示された。また、経口、腹腔内及び経皮投与したときの DMSO は、膀胱内投与したときの血中動態と同様な挙動を示したことから、膀胱内投与後に全身循環血に到達した DMSO は他の投与経路と同様の血中動態を示すと考えられた。よって、分布、代謝及び排泄に関しては、他の投与経路で得られた検討結果より膀胱内投与時の DMSO の薬物動態が評価可能と考えた。また、併用薬剤の薬物動態に影響を与える可能性のある薬物相互作用については *in vitro* 試験の結果及び公表論文を用いて評価した。公表論文及び実施した試験の一覧を以下に示す(表 2.6.4.1-1)。

表 2.6.4.1-1　試験一覧(1/2)

試験の種類	試験系				資料番号
吸収					
単回投与時	ラット	膀胱内	0.538 g/kg	単回	4.2.2.2-5
		経口	0.538 g/kg	単回	4.2.2.2-5
		経口	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		腹腔内	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		経皮	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		経皮	250 mg/body	単回	4.2.2.2-2
		経皮	0.1 g/body	単回	4.2.2.2-3
	ウサギ	経皮	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
	イヌ	経皮	0.1 g/body	単回	4.2.2.2-3
	サル	経口	3 g/kg	単回	4.2.2.2-4
反復投与時	サル	経口	3 g/kg	14 日間	4.2.2.2-4
分布					
組織内分布	マウス	静脈内	1.5 g/kg	単回	4.2.2.3-1
	ラット	経口	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		腹腔内	0.5 mL(50 μCi)	単回	4.2.2.3-2
			1 mL(100 μCi)		
		経皮	0.1 g	単回	4.2.2.3-3
		経皮	1 g/kg	単回	4.2.2.3-3
		経皮	250 mg/body	単回	4.2.2.2-2
	モルモット	腹腔内	50%、2 mL	単回	4.2.2.3-4
	ウサギ	経皮	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		経皮	1 g/kg	単回	4.2.2.3-3
	イヌ	経皮	2 g/body、2 回/日	8 日間及び 20 日間	4.2.2.2-3
タンパク結合	ヒト血漿	*in vitro*			4.2.2.3-5
	ヒト血液	*in vitro*			4.2.2.3-5
	ラット血清	*in vivo*(投与経路不明)			4.2.2.3-2
血球移行性	ラット	経口	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
	ウサギ	経皮	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1

表 2.6.4.1-1　試験一覧(2/2)

代謝					
in vitro	ラット	肝ミクロソーム			4.2.2.3-5
in vivo	ラット	腹腔内	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
	ウサギ	経皮	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		皮下	50%、2 mL	5 日間	4.2.2.4-1
		皮下(DMS)	50%、2 mL	4 日間	4.2.2.4-1
		皮下($DMSO_2$)	0.36 g/mL、3 mL	4 日間	4.2.2.4-1
排泄					
	ラット	経口	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		腹腔内	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		経皮	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		静脈内	1 g/kg	単回	4.2.2.2-3
					4.2.2.3-3
		経皮	0.1 g/body	単回	4.2.2.2-3
					4.2.2.3-3
		経皮	275 mg/body	単回	4.2.2.2-2
	モルモット	腹腔内	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
	ウサギ	経皮	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		腹腔内	0.55 g/kg	単回	4.2.2.2-1
		経皮	1 g/kg	単回	4.2.2.3-3
		皮下	50%、2 mL	5 日間	4.2.2.4-1
		皮下(DMS)	50%、2 mL	4 日間	4.2.2.4-1
		皮下($DMSO_2$)	0.36 g/mL、3 mL	4 日間	4.2.2.4-1
	イヌ	経皮	1 g/body	単回	4.2.2.3-3
			2 g/body	60 日間	
		静脈内	2 g/body	単回	4.2.2.3-3
		経口	2 g/body	単回	4.2.2.3-3
	サル	経口	3 g/kg	14 日間	4.2.2.2-4
薬物動態学的薬物相互作用					
CYP 阻害能	ヒト CYP 発現系ミクロソーム		CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4		4.2.2.6-1
	ヒト肝ミクロソーム		CYP1A2、CYP2C8/2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4		4.2.2.6-2
CYP 誘導能	初代培養ヒト凍結肝細胞		CYP1A2、CYP3A4		4.2.2.6-3
	初代培養ヒト凍結肝細胞		CYP2B6		4.2.2.6-4
トランスポーター阻害能	LLC-PK1 細胞		MDR1、BCRP		4.2.2.6-5
	HEK293 細胞		OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K		4.2.2.6-5

2.6.4.1.1 分析法

自社で実施したラットの薬物動態試験では、ラット血漿中 DMSO 濃度は液体クロマトグラフィー-紫外検出法を用いて測定した。

公表論文において実施された薬物動態試験では、試料中の薬物濃度はガスクロマトグラフィー及び薄層クロマトグラフィーで測定され、放射性標識体を用いた試験では液体シンチレーションカウンター及びオートラジオグラフィーにより放射活性が検出された。

2.6.4.1.2 吸収

ラットに DMSO 又は放射性標識された DMSO を膀胱内、経口、腹腔内及び経皮投与したとき、投与後 10 分～2 時間で C_{max} に達した。ウサギに放射性標識された DMSO を経皮投与したとき、投与後 4 時間で C_{max} に達した。イヌに放射性標識された DMSO を経皮投与したとき、投与後 4 及び 24 時間後には投与量の約 80%及び 90%以上が皮膚から吸収された。また、サルに DMSO を経口投与後、4 時間で C_{max} に達した。

2.6.4.1.3 分布

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌに DMSO 又は放射性標識された DMSO を経口、静脈内、腹腔内及び経皮投与したとき、いずれの投与方法においても全身に広く分布した。血漿より高濃度に分布する組織が認められたが、血漿中濃度が減少するとともに、投与後 24 時間までにいずれの組織中濃度も減少した。ラットに腹腔内及び経皮投与した試験では、硬組織に比較し、軟組織の放射活性が高かった。

ラットに放射性標識された DMSO を経皮投与したときの眼内動態は、角膜の放射活性が最も高く、投与後 4 時間に放射活性が最大に達した。いずれの眼組織においても投与後 72 時間までに各眼組織の最大放射活性の半分以下に減少し、8 日後には検出されなかった。同様にウサギに経皮投与したときの眼内動態はラットにおける挙動と類似しており、いずれの眼組織においても投与後 24 時間までに各眼組織の放射活性は減少した。

ヒト血漿を用いて *in vitro* タンパク結合を検討した結果、DMSO のヒト血漿でのタンパク結合率は 30%であった。ヒト血液に添加した場合、放射活性の 25%が沈渣に存在した。

ラット及びウサギの組織分布試験の結果より、ヘマトクリット値を 0.4 と仮定して算出した血球移行率はいずれも約 25%であった。

2.6.4.1.4 代謝

ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、DMSO は酸化的代謝を受けジメチルスルホン($DMSO_2$)が生成されることが示された。また、ラット及びウサギに腹腔内、皮下及び経皮投与したときの尿又は呼気中には DMSO、$DMSO_2$ 及び還元的代謝物であるジメチルスルフィド(DMS)が認められた。

2.6.4.1.5 排泄

ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルに DMSO 又は放射性標識された DMSO を経口、静脈内、腹腔内、皮下及び経皮投与したとき、いずれの投与方法においても、投与後 24 時間までに主に DMSO として尿中に排泄されることが示され、尿及び糞中に 30%以上の放射活性が検出された。尿中には DMSO 以外に $DMSO_2$ が認められた。また、ラットに放射性標識された DMSO を静脈内及び経皮投与したときの呼気中には、投与量に対して 3.5%～6%の放射活性が認められた。

2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

DMSO はヒト CYP 発現系ミクロソーム又はヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C8/2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示した。CYP1A2 及び CYP2B6 に対しては阻害作用を示さなかった。阻害が認められた CYP 分子種の IC_{50} 値は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max}(2.7.2.2.2.1)の 65.3 倍以上であった。

初代培養ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO は CYP1A2 に対して誘導作用を示さなかったが、CYP3A4 及び CYP2B6 に対して誘導作用を示した(それぞれ DMSO 濃度 27.5 mg/mL 及び 5.5 mg/mL)。CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導が認められなかった DMSO 濃度(それぞれ 5.5 mg/mL 及び 2.75 mg/mL)は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} (2.7.2.2.2.1)の 50 倍以上であった。

各種トランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO はヒト BCRP、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。一方、DMSO はヒト MDR1、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 の弱い阻害剤であることが示されたが、これらのトランスポーター分子種の IC_{50} 値は KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max}(2.7.2.2.2.1)の 200 倍以上であった。

2.6.4.2 分析法

自社で実施したラットの薬物動態試験では、ラット血漿中 DMSO 濃度は液体クロマトグラフィー-紫外検出法を用いて測定した。この分析法のバリデーション試験は医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン [14]に準じて実施した。血漿中濃度の定量範囲は 40.0～4000 µg/mL であった。DMSO の生体試料中における長期安定性を評価し、ラット血漿中(−40°C 設定)で 32 日間安定であった(4.2.2.2-5)。

公表論文において実施された薬物動態試験では、DMSO、$DMSO_2$ 及び DMS を測定する場合にはガスクロマトグラフィー[1), 2),4), 5), 10)]及び薄層クロマトグラフィー[1)]で測定された。放射性標識体を用いた薬物動態試験では液体シンチレーションカウンター[1), 3), 6)-9)]及び、オートラジオグラフィーにより放射活性が検出された [7), 8)]。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラット

ラットに DMSO を単回膀胱内及び経口投与(各 0.538 g/kg)したときの血漿中 DMSO 濃度は、投与後速やかに上昇し、それぞれ投与後 1.40 時間及び 0.850 時間で C_{max} (134 µg/mL 及び 639 µg/mL)に達した。$AUC_{0\text{-}4}$ はそれぞれ 389 µg·h/mL 及び 1970 µg·h/mL であった(4.2.2.2-5)。

ラットに ^{35}S-DMSO を単回経口、腹腔内及び経皮投与(各 0.55 g/kg)したときの血漿中放射活性は、それぞれ投与後 0.5～1 時間、0.5～1 時間、2 時間で C_{max} に達し、DMSO が速やかに吸収されることが示された [1)]。いずれの投与経路においても約 6 時間の血漿中半減期で消失し、24 時間後には C_{max} の 5～10%であった。経皮投与したとき、投与後 0.5 時間及び 1 時間の投与部位皮膚における放射活性の残存率はそれぞれ 63%及び 19%であり、24 時間後には検出限界未満まで低下した。

ラット背部に DMSO 約 250 mg を塗布したとき、塗布後 15、30、45 及び 60 分後に皮膚に残留した DMSO 量から推測される皮膚からの吸収量はそれぞれ投与量の 37%、67%、90%及び 94%であった [2)]。このとき、塗布後 15 分から血液中に DMSO が検出され、塗布後 90 分で C_{max} に達した。

また、^{35}S-DMSO を 0.1 g 単回経皮投与した試験でも、投与後 10 分で C_{max} に達し、速やかに吸収されることが示された [3)]。

2.6.4.3.2 ウサギ [1)]

ウサギに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回経皮投与したときの血漿中放射活性は、投与後速やかに上昇し、投与後 4 時間で C_{max} に達した。投与後 0.5 時間及び 4 時間の投与部位における放射活性の残存率は、それぞれ 85%及び 11%であり、24 時間後には検出限界未満まで低下した。

2.6.4.3.3 イヌ [3)]

ビーグル犬の背部皮膚 6 cm^2 に ^{35}S-DMSO 0.1 g を塗布したとき、塗布後 4 及び 24 時間後にはそれぞれ投与量の約 80%及び 90%以上が皮膚から吸収された。

2.6.4.3.4 サル [4)]

サルに DMSO を 3 g/kg 単回経口投与したときの血清中 DMSO 濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後 4 時間で C_{max} に達した。経口投与したときの投与後 4 時間及び 24 時間における血清中濃度は、それぞれ 2.3 mg/mL 及び 0.95 mg/mL であり、このときの半減期は 16 時間であった。DMSO を 3 g/kg、14 日間反復経口投与したときの血清中濃度は、4 日目に定常状態に達し、その濃度は 0.9 mg/mL であった。最終投与後 72 時間の血清中濃度は検出限界未満であった。一方、$DMSO_2$ の血清中濃度は投与 4 日で定常状態に達し、その濃度は 0.34 mg/mL であった。最終投与後 120 時間では、ほぼ検出されなくなり、半減期は 38 時間であった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織内分布

2.6.4.4.1.1 マウス [5)]

マウスに DMSO を 1.5 g/kg 単回静脈内投与したとき、投与後 1 分の血漿、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓及び骨格筋に DMSO の分布が認められた。肺において比較的高い曝露量を示したが、血漿中濃度に対する比は 0.6～1.3 であり、投与後 480 分には検出されなかった。DMSO の血漿中半減期は 90 分であり、その他の組織も血漿中と同様に速やかに消失した。

2.6.4.4.1.2 ラット

ラットに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回経口投与したときの血漿中に対する各組織中の放射活性比は、投与後 30 分、4 時間及び 24 時間において 0.3～1.2 であった(肝臓、精巣、脂肪、腎臓、脾臓、小腸、脳、肺、骨格筋、心臓及び赤血球)。腎臓、脾臓、肺、心臓及び精巣における放射活性は他の組織に比較して高い値を示したが、血漿中放射活性と同程度の値であった [1)]。投与後 4 時間の肝臓、精巣、腎臓、脾臓、小腸、心臓及び血漿における DMSO に対する $DMSO_2$ の比率は 6.5%であったことから、放射活性のほとんどが DMSO に由来すると考えられた。

ラットに ^{35}S-DMSO を 0.5 mL 及び 1 mL 単回腹腔内投与したとき、投与後 2 時間に広範な組織で放射活性が認められた。投与後 24 時間には大部分の放射活性が消失した [6)]。硬組織(脛骨、剣状突起、肋軟骨、頭蓋骨、長骨、水晶体)に比べて、軟組織(胃、脾臓、腎臓、大動脈、胸腺、副腎、肺、肝臓、結腸、骨格筋、硝子体、強膜)に多く分布する傾向が認められた。分布率が高い胃、肺及び脳における半減期は 10～12 時間であった。分布率が低い副腎では 18 時間で消失した。

ラットに ^{35}S-DMSO を 0.1 g 単回経皮投与したとき、投与後 1 時間には塗布部位に強い放射活性が残存していた [7)]。この時間で高い放射活性が認められたのは、骨や結合組織など骨格を構成する組織であった。投与後 4 時間に投与部位付近の椎間板の放射活性は減少しており、気管や肋軟骨に分布していた。投与後 24 時間において、脳、脊髄、椎間板、脂肪組織、副腎への蓄積は認められなかった。

ラットに ^{3}H-DMSO を 1 g/kg 単回経皮投与したときの眼内動態試験では、他の眼組織(硝子体、水晶体、眼房水、残渣)に比べ、角膜に高い放射活性が認められた [7]。投与後 4 時間で放射活性は最大に達し、角膜における放射活性比は眼房水、硝子体の 2～2.5 倍、水晶体の 4 倍であった。いずれの眼組織も投与後 72 時間の濃度は各組織中の最大放射活性の半分以下まで減少し、8 日後には検出されなかった。

ラットに DMSO 約 250 mg を単回経皮投与したときの組織中 DMSO 濃度は投与後 0.5～2.5 時間に最大に達し、その後速やかに消失した(脳、筋肉、腎臓、肺、肝臓及び心臓)[2]。腎臓が最も高い濃度を示したが、投与後 24 時間には検出限界未満となった。

2.6.4.4.1.3 モルモット [8]

モルモットに 50% ^{14}C-DMSO を 2 mL 腹腔内投与したとき、投与後 6 時間に高い放射活性が認められた組織は血液及び大脳であった。投与後 12 時間において、血液中の放射活性が最も高く、腎臓、膀胱及び消化管において著しく放射活性が上昇した。これらの放射活性は投与後 24 時間後に減少した。肝臓の組織薄切切片をオートラジオグラフィーで確認したところ、放射活性は組織間隙に局在していた。大部分の放射活性が類洞、肝血管及び胆管へ局在しており、細胞間隙にも存在していた。

2.6.4.4.1.4 ウサギ

ウサギに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回経皮投与したとき、投与後 0.5 時間で水晶体を除く各組織(血漿、肝臓、精巣、脂肪、腎臓、脾臓、小腸、脳、肺、骨格筋、心臓、赤血球、胆汁、眼房水、硝子体、角膜及び皮膚)で放射活性が検出された [1]。投与後 4 時間ですべての組織中濃度が血漿中濃度とともに上昇したが、投与後 24 時間には減少した。眼房水、硝子体及び角膜での放射活性は、血漿と同程度以下であった。投与後 4 時間の精巣、脳、血漿、胆汁、眼房水、水晶体、硝子体及び投与部位の皮膚の各組織における DMSO に対する $DMSO_2$ の比率は 11.6%であった。肝臓及び腎臓における $DMSO_2$ の比率は 21%であった。ウサギにおいて DMSO は大部分が未変化体として組織中に存在していることが示された。

ウサギに ^{3}H-DMSO を 1 g/kg 単回経皮投与したときの眼内動態試験では、角膜、虹彩及び毛様体内で血漿より約 2 倍高い放射活性が検出された [7]。投与後 2～4 時間で放射活性は最大に達し、角膜、虹彩及び毛様体内の放射活性比は水晶体の 3～5 倍であった。いずれの眼組織も投与後 24 時間の放射活性は、血漿と比較して低い放射活性を示した。

2.6.4.4.1.5 イヌ [3]

イヌに ^{35}S-DMSO 2 g を 1 日 2 回 8 日間及び 20 日間反復経皮投与したときの組織分布試験では、いずれの投与期間においても DMSO を塗布した皮膚とその下の筋肉を除いて、放射活性の蓄積は認められなかった(胃、小腸、大腸、胆嚢、脾臓、腎臓、膵臓、副腎、甲状腺、胸腺、卵巣、子宮、腸間膜脂肪、リンパ節、心臓、肺、大脳、小脳、食道、気管及び関節包)。DMSO を塗布した皮膚では、塗布していない皮膚と比較して 1000 倍～2000 倍の放射活性が認められた。塗布した皮膚の下に存在する横紋筋では塗布していない皮膚の下の筋肉と比較して有意に高い放射活性が認められた。

2.6.4.4.2 タンパク結合

^{35}S-DMSO を用いたヒト血漿の *in vitro* タンパク結合を平衡透析法で検討した結果、^{35}S-DMSO を 10 mg/mL でヒト血漿に添加したとき、タンパク結合率は 30%であった [9]。ヒト血液を用いて

同様に検討した結果、放射活性の 25%が沈渣に存在した。

ラットに ^{35}S-DMSO を投与後に得られた血清タンパクをアルブミンとグロブリンに分けた結果、放射活性の 96%がアルブミン分画で検出された [6]。

2.6.4.4.3 血球移行性

^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg、ラットに単回経口投与及びウサギに単回経皮投与したときの組織分布試験の結果 [1]より、ヘマトクリット値を 0.4 と仮定して算出したラット及びウサギの血球移行率はいずれも約 25%であった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* [9]

ラット肝ミクロソームを用いた試験において、DMSO は NADPH と酸素存在下で $DMSO_2$ に酸化された。窒素気流下では $DMSO_2$ への酸化反応は進行しなかった。

2.6.4.5.2 *In vivo*

2.6.4.5.2.1 ラット [1]

ラットに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回腹腔内投与したとき、尿中には DMSO 及び $DMSO_2$ が認められた。

2.6.4.5.2.2 ウサギ

ウサギに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 経皮投与したときの尿中には DMSO 及び $DMSO_2$ が検出された [1]。

ウサギに 50% DMSO を 2 mL、5 日間反復皮下投与したときの尿中には DMSO 及び $DMSO_2$ が排泄された。呼気中には DMS の臭気があった [10]。ウサギに 50% DMS を 2 mL、4 日間反復皮下投与したときの尿中には DMSO 及び $DMSO_2$ が排泄された。ウサギに 0.36 g/mL ^{14}C-$DMSO_2$ を 3 mL、4 日間反復皮下投与したときの尿中には $DMSO_2$ が認められたが、DMSO は検出されず、呼気から DMS の臭気も認められなかった。

これらのことから、DMSO は生体内で還元され DMS となるか、酸化されて $DMSO_2$ となることが示された。DMS から DMSO への酸化反応、さらに DMSO から $DMSO_2$ への酸化反応は進行するが、$DMSO_2$ から DMSO へ還元される可能性は低いことが示された。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット

ラットに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回経口、腹腔内及び経皮投与したとき、投与後 24 時間までに得られた尿中には投与量の 66%～68%の放射活性が検出され、糞中には 4%～10%の放射活性が検出された [1]。別の試験で腹腔内投与したとき、投与後 24 時間までに得られた尿中における放射活性は投与量の 75.8%であり、そのうち 12.8%が $DMSO_2$ であった。経皮投与したとき、投与後 24 時間までに得られた呼気中の放射活性は投与量の 6.0%であった。

ラットに ^{35}S-DMSO を 1 g/kg 単回静脈内投与及び 0.1 g 単回経皮投与したとき、投与後 24 時間までに得られた尿には、それぞれ投与量の 80%及び 75%の放射活性が検出された [3), 7)]。経皮投与後 72 時間までの尿中に 90%近くの放射活性が検出された。また、静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに得られた胆汁中、投与後 12 時間までに得られた呼気中にはそれぞれ投与量の 8%及び 3.5%の放射活性が検出された。50% ^{35}S-DMSO を 0.1 g 経皮投与したとき、投与後 24 時間まで

に得られた尿には投与量の 64%が排泄された。腹腔内及び皮下投与したときにも、その排泄パターンは同様であった。

ラットに DMSO 275 mg を経皮投与後、24 時間までに得られた尿中には DMSO として 86%が排泄された [2)]。

2.6.4.6.2 モルモット [1)]

モルモットに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回腹腔内投与したとき、投与後 24 時間までに得られた尿中には投与量の 52%、糞中に 4%の放射活性が検出された。

2.6.4.6.3 ウサギ

ウサギに ^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回経皮投与したとき、投与後 24 時間までに得られた尿中には投与量の 30%の放射活性が検出された [1)]。^{35}S-DMSO を 0.55 g/kg 単回腹腔内投与したとき、投与後 3 時間までの呼気中の放射活性は投与量の 1%未満であった。

ウサギに ^{3}H-DMSO を 1 g/kg 単回経皮投与したとき、投与後 24 時間までに得られた尿には投与量の 70%の放射活性が検出され、投与後 48 時間までに 80%、投与後 10 日以内に 90%以上の放射活性が検出された [7)]。

50% ^{14}C-DMSO を 5 日間反復皮下投与したときの尿中には投与量の 35%の DMSO 及び 9.5%の $DMSO_2$ が排泄された。ウサギの呼気中には DMS の臭気があった [10)]。ウサギに 50% DMS 2 mL を 4 日間反復皮下投与したときの尿中には投与量の 8.6%の DMSO 及び 9.8%の $DMSO_2$ が排泄された。ウサギに 0.36 g/mL ^{14}C-$DMSO_2$ を 3 mL、4 日間反復皮下投与したときの尿中には投与量の 76%の $DMSO_2$ の放射活性が認められたが、DMSO は検出されず、呼気から DMS の臭気も認められなかった。

2.6.4.6.4 イヌ [7)]

イヌに ^{35}S-DMSO を 1 g 単回経皮投与したとき、投与後 24 時間までに得られた尿には投与量の 12%～25%の放射活性が検出され、その後 7 日間に 37%～48%が検出された。^{35}S-DMSO を 2 g、60 日間反復経皮投与したイヌの尿には投与後 60 日までに投与量の 60%、115 日までに 83%の放射活性が検出された。

イヌに 50% ^{35}S-DMSO を 2 g 単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに尿中に投与量の 1/3 の放射活性が検出され、投与後 3 日で 80%以上が検出された。^{35}S-DMSO を 2 g 経口投与したときの半減期は静脈内投与時とほぼ同じであった。

2.6.4.6.5 サル [4)]

サルに DMSO を 3 g/kg、14 日間反復経口投与したとき、DMSO 及び $DMSO_2$ の尿中総排泄率はそれぞれ 60%及び 16%であった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 阻害能

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、DMSO の CYP 阻害能を濃度 1.1～33 mg/mL(添加濃度 0.1%～3%)まで検討した(表 2.6.4.7-1)[11)]。DMSO は CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 3.3 mg/mL(添加濃度 0.3%)以上、3.3 mg/mL(添加濃度 0.3%)以上及び 11 mg/mL(添加濃度 1%)以上と考えられた。一方、DMSO は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、DMSO の CYP 阻害能を濃度 2.2～55 mg/mL (添加濃度 0.2%～5%)まで検討した(表 2.6.4.7-2)[12]。DMSO は CYP2C8/2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 11 mg/mL(添加濃度 1%)以上、5.5 mg/mL(添加濃度 0.5%)以上及び 5.5 mg/mL(添加濃度 0.5%)以上と考えられた。一方、DMSO は CYP1A2 及び CYP2D6 に対して阻害作用を示さなかった。

CYP2C8/2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する DMSO の IC_{50} 値は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max}(2.7.2.2.2.1)のそれぞれ 218 倍、65.3 倍、65.3 倍及び 109 倍以上であり、いずれも血漿中濃度を大きく上回っていた。

表 2.6.4.7-1　ヒト CYP 発現系ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する DMSO の影響

CYP	指標とした反応	% Solvent				IC_{50} (mg/mL)	IC_{50}/C_{max}[a]
		0.1	0.3	1	3		
		% Inhibition					
1A2	phenacetin *O*-deethylation	NR	(-1) ± 9	0 ± 5	12 ± 4	>3% (>33)	>653
2B6	7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin deethylation	6 ± 5	13 ± 4	27 ± 8	50 ± 7	>3% (>33)	>653
2C8	paclitaxel 6α-hydroxylation	NR	2 ± 2	7 ± 4	10 ± 8	>3% (>33)	>653
2C9	diclofenac 4'-hydroxylation	NR	10 ± 3	12 ± 7	18 ± 3	>3% (>33)	>653
2C19	*S*-mephenytoin 4'-hydroxylation	17 ± 8	30 ± 9	62 ± 2	88 ± 1	>0.3% (>3.3)	>65.3
2D6	(±)-bufuralol 1'-hydroxylation	16 ± 1	38 ± 7	67 ± 6	87 ± 3	>0.3% (>3.3)	>65.3
3A4	testosterone 6β-hydroxylation	23 ± 2	25 ± 9	43 ± 7	67 ± 4	>1% (>11)	>218

Data source: [Busby, 1999]の結果より作成
a：DMSO の非結合型 C_{max} を 50.5 μg/mL として算出
NR denotes data not reported.

表 2.6.4.7-2　ヒト肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する DMSO の影響

CYP	指標とした反応	IC_{50} (mg/mL)	IC_{50}/C_{max}[a]
1A2	phenacetin *O*-deethylation	>5% (>55)	>1090
2C8/2C9	tolbutamide hydroxylation	>1% (>11)	>218
2C19	*S*-mephenytoin 4'-hydroxylation	>0.5% (>5.5)	>109
2D6	dextromethorphan *O*-demethylation	>5% (>55)	>1090
3A4	testosterone 6β-hydroxylation	>0.5% (>5.5)	>109

Data source: [Chauret, 1998]の結果より作成
a：DMSO の非結合型 C_{max} を 50.5 μg/mL として算出

2.6.4.7.2　CYP 誘導能

初代培養ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO の CYP1A2 及び CYP3A4 の誘

導能を濃度 1.1～27.5 mg/mL(添加濃度 0.1%～2.5%)まで検討した。DMSO は CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増大させ、DMSO 濃度 27.5 mg/mL(添加濃度 2.5%)では CYP3A4 の mRNA 発現量を 2.0 倍～3.3 倍まで増大させた [13]。一方、DMSO は CYP1A2 の mRNA 発現量をいずれの添加濃度においても増大させなかった。CYP3A4 の mRNA 発現量を増大させなかった DMSO 添加濃度 0.5%(5.5 mg/mL)は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} (2.7.2.2.2.1)の 100 倍以上の濃度であった。

初代培養ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO の CYP2B6 の誘導能を濃度 1.1～5.5 mg/mL(添加濃度 0.1%～0.5%)まで検討した。DMSO は CYP2B6 の mRNA 発現量を濃度依存的に増大させ、DMSO 濃度 5.5 mg/mL(添加濃度 0.5%)では CYP2B6 の mRNA 発現量を 2.3～2.8 倍まで増大させた。CYP2B6 の mRNA 発現量を増大させなかった DMSO 濃度 2.75 mg/mL(添加濃度 0.25%)は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} (2.7.2.2.2.1)の 50 倍以上の濃度であった(4.2.2.6-4)。

2.6.4.7.3 トランスポーター阻害能

ヒト排泄トランスポーターの MDR1 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、DMSO(0.55～13.8 mg/mL (添加濃度 0.05%～1.25%))がこれらのトランスポーターを阻害する可能性を検討した。DMSO 濃度 13.8 mg/mL (添加濃度 1.25%)において、DMSO はヒト BCRP を阻害しなかったが、ヒト MDR1 に対して弱い阻害作用を示した(4.2.2.6-5)。

ヒト肝取り込みトランスポーターの OATP1B1 又は OATP1B3、ヒト腎取り込みトランスポーターの OAT1、OAT3 又は OCT2、ヒト排泄トランスポーターの MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、DMSO(0.55～13.8 mg/mL(添加濃度 0.05%～1.25%))がこれらのトランスポーターを阻害する可能性を検討した。DMSO 濃度 13.8 mg/mL(添加濃度 1.25%)において、DMSO はヒト OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかったが、ヒト OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 に対して弱い阻害作用を示した(4.2.2.6-5)。

in vitro 試験において、DMSO はヒト MDR1、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 を阻害することが示されたが、これらのトランスポーターの輸送に対する DMSO の IC_{50} 値は 13.8 mg/mL (添加濃度 1.25%)以上であると推定され、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} (2.7.2.2.2.1)の 200 倍以上の濃度であった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデルにおける膀胱内投与試験

ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル及び正常ラットに DMSO を単回膀胱内投与(0.538 g/kg)したときのラット血漿中 DMSO 濃度推移を図 2.6.4.8-1 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.6.4.8-1 に示した(4.2.2.2-5)。

ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル及び正常ラットに膀胱内投与したとき、DMSO は速やかに吸収され、それぞれ投与後 0.900 時間及び 1.40 時間に C_{max} (121 μg/mL 及び 134 μg/mL)に到達した。AUC_{0-4} はそれぞれ 333 μg·h/mL 及び 389 μg·h/mL であり、ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデルの血漿中薬物動態は正常ラットと概ね同様な濃度推移を示した。

図 2.6.4.8-1　膀胱内投与におけるラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル及び正常ラットの血漿中 DMSO 濃度推移
(●:ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル、○:正常ラット、平均値±SD、各 n=5)

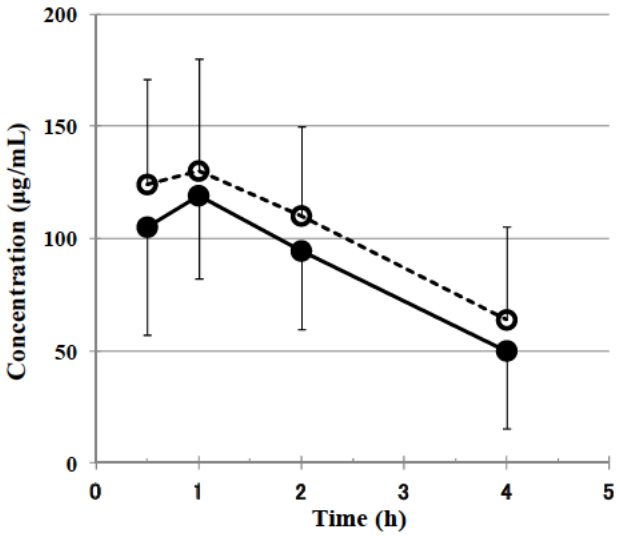


表 2.6.4.8-1　血漿中薬物動態パラメータ
(平均値±SD、各 n=5)

動物モデル	薬物動態パラメータ		
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}4}$ (µg·h/mL)
正常ラット	134 ± 48.7	1.40 ± 1.47	389 ± 136
ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル	121 ± 38.2	0.900 ± 0.224	333 ± 134

2.6.4.9　考察及び結論

DMSO の薬物動態学的特徴を明らかにするため、ラットに膀胱内投与したときの薬物動態試験の結果及び公表論文の結果から考察した。薬物動態学的薬物相互作用についても *in vitro* 試験の結果及び公表論文から考察した。

正常ラットに DMSO を単回膀胱内投与したときの血漿中 DMSO 濃度は、投与後 1.40 時間で C_{max} に達し、速やかに吸収されることが示された(2.6.4.3.1)。ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル及び正常ラットに DMSO を単回膀胱内投与したときの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、両ラットで概ね一致しており、膀胱の基質的な違いによる吸収性への影響は認められなかった(2.6.4.8.1)。また、ラット、ウサギ及びサルに DMSO 又は放射性標識された DMSO を経口、腹腔内及び経皮投与したとき、いずれの投与方法においても、10 分～4 時間に C_{max} に達し、速やかに吸収されることが示された(2.6.4.3)。イヌに放射性標識された DMSO を経皮投与したとき、投与後 4 及び 24 時間後には投与量の約 80%及び 90%以上が皮膚から吸収されたことから、DMSO は速やかに吸収されることが示された。動物種や投与経路によらず DMSO は速やかに吸収され、同様の血中動態を示したことから、膀胱内投与後に全身循環血に到達した DMSO は他の投与経路と同様の血中動態を示すと考えられた。よって、分布、代謝及び排泄に関しては、他の

投与経路で得られた検討結果より膀胱内投与時の DMSO の薬物動態が評価可能と考えた。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌに DMSO 又は放射性標識された DMSO を経口、静脈内、腹腔内及び経皮投与したとき、いずれの投与方法においても、全身に広く分布することが示された(2.6.4.4.1)。血液より高濃度に分布する組織がいくつか認められたが、いずれも投与後 24 時間までに減少し、特異的に蓄積する組織は認められなかった。

ラットに放射性標識された DMSO を経皮投与したときの眼内動態は、角膜の放射活性が最も高く、投与後 4 時間に放射活性が最大に達した(2.6.4.4.1.2)。いずれの眼組織においても投与後 72 時間の放射活性は各眼組織の最大放射活性の半分以下に減少し、8 日後には検出されなかった。同様にウサギに経皮投与したときの眼内動態はラットにおける挙動と類似しており、投与後 24 時間までに各眼組織の放射活性は減少し、蓄積性は認められなかった(2.6.4.4.1.4)。

ヒト血漿を用いて *in vitro* タンパク結合を検討した結果、DMSO のヒト血漿でのタンパク結合率は 30%であった。血液に添加した場合、25%の DMSO が沈渣に存在した(2.6.4.4.2)。ラット及びウサギの血球移行率は約 25%であり、検討された 2 種については血球移行率に種差は認められなかった(2.6.4.4.3)。

ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、DMSO は酸化され、$DMSO_2$ に代謝されることが示された(2.6.4.5.1)。DMSO から $DMSO_2$ への酸化反応には NADPH と酸素を要求するモノオキシゲナーゼ型の薬物酸化酵素の関与が示唆された。また、ラット及びウサギに放射性標識された DMSO を腹腔内、皮下及び経皮投与したときの尿又は呼気中には DMSO、$DMSO_2$ 及び DMS が認められた(2.6.4.5.2)。DMSO は生体内で還元され DMS となるか、酸化されて $DMSO_2$ となることが示された。ウサギに $DMSO_2$ を皮下投与したときの尿中には DMSO が検出されず、呼気中にも DMS 臭がなかったことから、$DMSO_2$ から DMSO へ、DMSO から DMS へ還元される可能性は低いと考えられた。

ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルに DMSO 又は放射性標識された DMSO を経口、静脈内、腹腔内、皮下及び経皮投与したとき、いずれの投与方法においても、投与後 24 時間までに、主に DMSO として尿中に排泄されることが示され、尿及び糞中に 30%以上の放射活性が検出された(2.6.4.6)。尿中には DMSO 以外に $DMSO_2$ が認められた。また、ラットに放射性標識された DMSO を静脈内及び経皮投与したときの呼気中には、投与量に対して 3.5%～6%の放射活性が認められた。

DMSO は CYP1A2 及び CYP2B6 に対しては阻害作用を示さなかった。CYP2C8/2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示した。阻害が認められた CYP 分子種の IC_{50} 値は CYP2C8/2C9 : 11 mg/mL 以上、CYP2C19 : 3.3 mg/mL 以上、CYP2D6 : 3.3 mg/mL 以上及び CYP3A4 : 5.5 mg/mL 以上であり、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max}(2.7.2.2.2.1)の 65.3 倍以上で、十分に高値であった(2.6.4.7.1)。

初代培養ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験(DMSO 濃度 1.1～27.5 mg/mL)において、DMSO は CYP1A2 の誘導作用を示さなかった。DMSO 濃度 27.5 mg/mL(添加濃度 2.5%)では CYP3A4 の誘導作用を示したが、濃度 5.5 mg/mL では誘導作用を示さなかった(2.6.4.7.2)。CYP3A4 誘導作用が認められなかった DMSO 濃度は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} (2.7.2.2.2.1)の 100 倍以上で十分に高値であった。

初代培養ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO 濃度 5.5 mg/mL では CYP2B6 の誘導作用を示したが、DMSO 濃度 2.75 mg/mL では誘導作用が認められなかった(2.6.4.7.2)。CYP2B6 の誘導が認められなかった DMSO 濃度は KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max}(2.7.2.2.2.1)の 50 倍以上で十分に高値であった。

各種トランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO はヒト BCRP、OAT3、

OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった(2.6.4.7.3)。一方、DMSO はヒト MDR1、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 の弱い阻害剤であることが示されたが、その IC_{50} 値は KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} (2.7.2.2.2.1)の 200 倍以上で十分に高値であった。

2.6.4.10 図表

図表は各項の本文中の適切な場所に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

1) Hucker HB, Ahmad PM, Miller EA. Absorption, distribution and metabolism of dimethylsulfoxide in the rat, rabbit, and guinea pig. J. Pharmocol. Exp. Ther. 1966;154:176-184.
[資料番号 4.2.2.2-1]

2) McDermot HL, Finkbeiner AJ, Zanette B. The fate of dimethyl sulfoxide applied to the skin of the rat. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1967;45:475-478.
[資料番号 4.2.2.2-2]

3) Kolb KH, Jänicke G, Kramer M, Schulze PE, Raspé G. Das verhalten von ^{35}S markiertem dimethylsulfoxid im menschlichen und tierischen organismus. Arzneimittel-Forsch 1965;15:1292-1295.
[資料番号 4.2.2.2-3]

4) Layman DL, Jacob SW. The absorption, metabolism and excretion of dimethyl sulfoxide by rhesus monkeys. Life Sci. 1985;37:2431-2437.
[資料番号 4.2.2.2-4]

5) Kaye TS, Egorin MJ, Riggs CE Jr, Olman EA, Chou FE, Salcman M. The plasma pharmacokinetics and tissue distribution of dimethyl sulfoxide in mice. Life Sci. 1983;33:1223-1230.
[資料番号 4.2.2.3-1]

6) Denko CW, Goodman RM, Miller R, Donovan T. Distribution of dimethyl sulfoxide-^{35}S in the rat. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967;141:77-84.
[資料番号 4.2.2.3-2]

7) Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze PE. Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals. Ann. N.Y. Acad Sci. 1967;141:85-95.
[資料番号 4.2.2.3-3]

8) Malinin GI, Fontana DJ, Braungart DC. Distribution of C^{14}-labeled dimethyl sulfoxide in tissues of intact animals. Cryobiology 1969;5:328-335.
[資料番号 4.2.2.3-4]

9) Gerhards E, Gibian H. The metabolism of dimethyl sulfoxide and its metabolic effects in man and animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967;141:65-76.
[資料番号 4.2.2.3-5]

10) Williams KIH, Burstein SH, Layne DS. Metabolism of dimethyl sulfide, dimethyl sulfoxide, and dimethyl sulfone in the rabbit. Arch. Biochem. Biophys. 1966;117:84-87.
[資料番号 4.2.2.4-1]

11) Busby WF Jr, Ackermann JM, Crespi CL. Effect of methanol, ethanol, dimethyl sulfoxide, and acetonitrile on in vitro activities of cDNA-expressed human cytochromes P-450. Drug Metab. Dispos. 1999;27:246-249.
[資料番号 4.2.2.6-1]

12) Chauret N, Gauthier A, Nicoll-Griffith DA. Effect of common organic solvents on in vitro cytochrome P450-mediated metabolic activities in human liver microsomes. Drug Metab. Dispos. 1998;26:1-4.

[資料番号 4.2.2.6-2]

13) Nishimura M, Ueda N, Naito S. Effects of dimethyl sulfoxide on the gene induction of cytochrome P450 isoforms, UGT-dependent glucuronosyl transferase isoforms, and ABCB1 in primary culture of human hepatocytes. Biol. Pharm. Bull. 2003;26:1052-1056.

[資料番号 4.2.2.6-3]

14) 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン (平成 25 年 7 月 11 日、薬食審査発 0711 第 1 号)

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.5　薬物動態試験の概要表

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
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
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 6
2.6.5.4 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.5.5 薬物動態試験：その他 11

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
CYP	Cytochrome P450：チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
LLC-PK1	Porcine kidney cell：ブタ腎臓近位尿細管由来細胞株
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
MDR	Multiple drug resistance：多剤耐性タンパク
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PCR	Polymerase chain reaction
HEK293	Human Embryonic Kidney cells 293：ヒト胎児腎細胞 293
HEPES	*N*-[2-Hydroxyethyl]piperazine-*N*'-[2-ethanesulfonic acid]
[^{3}H]$E_2$17βG	Estradiol 17β-D-glucuronide, [estradiol-6,7-^{3}H(N)]
[^{3}H]PAH	Aminohippuric acid, p-[glycyl-2-^{3}H]
[^{3}H]ES	Estrone sulfate, ammonium salt, [6,7-^{3}H(N)]

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	試験番号	資料番号
分析方法及びバリデーション試験						
液体クロマトグラフィー-紫外検出法	ラット血漿			杏林製薬株式会社	KP09G[redacted]02	4.2.2.2-5
吸収						
単回投与	ラット		単回膀胱内投与、単回経口投与	杏林製薬株式会社	KP09G[redacted]02	4.2.2.2-5
薬物動態学的薬物相互作用						
CYP 誘導能	初代培養ヒト凍結肝細胞	CYP2B6	*in vitro*	杏林製薬株式会社	KP09G[redacted]01	4.2.2.6-4
トランスポーター阻害能	LLC-PK1 細胞	MDR1 BCRP	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-5
	HEK293 細胞	OATP1B1 OATP1B3 OAT1 OAT3 OCT2 MATE1 MATE2-K				
その他の薬物動態試験						
ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデルにおける吸収性	ラット		単回膀胱内投与	杏林製薬株式会社	KP09G[redacted]02	4.2.2.2-5

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ジメチルスルホキシド(DMSO)

試験番号：KP09G[redacted]02

資料番号：4.2.2.2-5

方法	試料	測定対照	定量範囲 (μg/mL)	日内再現性	
				真度(%)	精度(%)
液体クロマトグラフィー-紫外検出法	ラット血漿	DMSO	40.0～4000	84.8～111.3	1.5～10.3

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収

2.6.5.3.1 単回投与

被験物質：ジメチルスルホキシド(DMSO)

試験番号：KP09G[redacted]02

資料番号：4.2.2.2-5

動物種 / 系統	ラット / SD	
性別(雄/雌) / 動物数	雌 / 各 5	
給餌	非絶食	
溶媒 / 投与形態	水溶液	
投与方法	膀胱内投与	経口投与
投与量(g/kg)	0.538	0.538
試料(全血、血漿、血清、その他)	血漿	血漿
定量(対象)物質	DMSO	DMSO
定量法	液体クロマトグラフィー-紫外検出法	液体クロマトグラフィー-紫外検出法
薬物動態パラメータ(平均値)		
C_{max} (μg/mL)	134	639
t_{max} (h)	1.40	0.850
AUC_{0-4} (μg·h/mL)	389	1970

2.6.5.4　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

2.6.5.4.1　CYP 誘導能

被験物質：ジメチルスルホキシド(DMSO)

試験番号：KP09G[redacted]01

資料番号：4.2.2.6-4

試験系	*in vitro*						
試料	初代培養ヒト凍結肝細胞						
曝露時間	48 時間(被験物質溶液交換頻度：24 時間毎)						
測定法	リアルタイム PCR (mRNA)						
誘導剤 (被験物質)	添加濃度	Donor 1		Donor 2		Donor 3	
		hCYP2B6 mRNA		hCYP2B6 mRNA		hCYP2B6 mRNA	
		Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]
Phenobarbital	1 mmol/L	18.50	100	17.02	100	27.72	100
DMSO	0.1%	1.50	2.8	1.15	0.9	1.39	1.5
	0.25%	1.81	4.6	1.54	3.4	1.70	2.6
	0.5%	2.81	10.3	2.26	7.8	2.72	6.4

a：溶媒対照に対する増加倍率の平均値.

b：溶媒対照で補正した陽性対照(Phenobarbital)に対する誘導率

2.6.5.4.2　トランスポーター阻害能

被験物質：DMSO
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.6-5

試験系	*in vitro*
細胞種	各種トランスポーターを発現させた LLC-PK1 細胞
阻害剤/濃度	DMSO/ 0.05-1.25%
典型基質	MDR1: [^{3}H]Digoxin、BCRP: [^{3}H]Prazosin
溶媒	Hank's Balanced Salt Solution with 10 mmol/L HEPES, pH 7.4
反応条件	反応時間： 2 時間(MDR1)、又は 1 時間(BCRP)
結果	MDR1　：DMSO 1.25%において、MDR1 を介する[^{3}H]Digoxin の取込みが 78.9%まで低下し、弱い阻害作用が認められた。なお、30 μmol/L Verapamil にて、[^{3}H]Digoxin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 BCRP　：DMSO 1.25%においても、BCRP を介する[^{3}H]Prazosin の取込みの阻害は認められなかった。なお、1 μmol/L Ko143 にて、[^{3}H]Prazosin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。

2.6.5.4.2　トランスポーター阻害能(続き)

被験物質：DMSO
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.6-5

試験系	*in vitro*
細胞種	各種トランスポーターを発現させた HEK293 細胞
阻害剤/濃度	DMSO/ 0.05-1.25%
典型基質	OATP1B1 及び OATP1B3: [^{3}H]$E_2$17βG、OAT1: [^{3}H]PAH、OAT3: [^{3}H]ES、OCT2: [^{14}C]Metformin
溶媒	Hank's Balanced Salt Solution with 10 mmol/L HEPES, pH 7.4
反応条件	反応時間：0.5 分(OAT1)、又は 2 分(OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2)
結果	OATP1B1　：DMSO 1.25%において、OATP1B1 を介する[^{3}H]$E_2$17βG の取込みが 68.6%まで低下し、弱い阻害作用が認められた。なお、10 μmol/L Rifampicin にて、[^{3}H]$E_2$17βG の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OATP1B3　：DMSO 1.25%において、OATP1B3 を介する[^{3}H]$E_2$17βG の取込みが 72.8%まで低下し、弱い阻害作用が認められた。なお、10 μmol/L Rifampicin にて、[^{3}H]$E_2$17βG の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OAT1　：DMSO 1.25%において、OAT1 を介する[^{3}H]PAH の取込みが 79.1%まで低下し、弱い阻害作用が認められた。なお、100 μmol/L Probenecid にて、[^{3}H]PAH の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OAT3　：DMSO 1.25%においても、OAT3 を介する[^{3}H] ES の取込みの阻害は認められなかった。なお、100 μmol/L Probenecid にて、[^{3}H] ES の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OCT2　：DMSO 1.25%においても、OCT2 を介する[^{14}C]Metformin の取込みの阻害は認められなかった。なお、300 μmol/L Quinidine にて、[^{14}C]Metformin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。

2.6.5.4.2　トランスポーター阻害能(続き)

被験物質：DMSO
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.6-5

試験系	*in vitro*
細胞種	各種トランスポーターを発現させた HEK293 細胞
阻害剤/濃度	DMSO/ 0.05-1.25%
典型基質	MATE1 及び MATE2-K: [^{14}C]Metformin
溶媒	Hank's Balanced Salt Solution with 10 mmol/L HEPES, H8.5
反応条件	反応時間： 5 分(MATE1、MATE2-K)
結果	MATE1　: DMSO 1.25%においても、MATE1 を介する[^{14}C]Metformin の取込みの阻害は認められなかった。なお、10 μmol/L Cimetidine にて、[^{14}C]Metformin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 MATE2-K　: DMSO 1.25%においても、MATE2-K を介する[^{14}C]Metformin の取込みの阻害は認められなかった。なお、100 μmol/L Cimetidine にて、[^{14}C]Metformin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。

2.6.5.5 薬物動態試験：その他

2.6.5.5.1 ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデルにおける吸収性

被験物質：ジメチルスルホキシド(DMSO)

試験番号：KP09G[redacted]02

資料番号：4.2.2.2-5

動物種 / 系統	ラット / SD
性別(雄/雌) / 動物数	雌 / 5
給餌	非絶食
溶媒 / 投与形態	水溶液
投与方法	単回膀胱内投与
投与量(g/kg)	0.538
試料(全血、血漿、血清、その他)	血漿
定量(対象)物質	DMSO
定量法	液体クロマトグラフィー-紫外検出法
薬物動態パラメータ(平均値)	
C_{max} (μg/mL)	121
t_{max} (h)	0.900
AUC_{0-4} (μg·h/mL)	333