# コムレクス耳科用液 1.5%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

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

セオリアファーマ株式会社

## 目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 ..... 5
2.6.4.1 まとめ ..... 5
2.6.4.1.1 吸収 ..... 5
2.6.4.1.2 分布 ..... 5
2.6.4.2 レボフロキサシン水和物（ENT103）の中耳腔内投与時の薬物動態試験 ..... 6
2.6.4.2.1 分析法 ..... 6
2.6.4.2.2 吸収 ..... 6
2.6.4.2.3 分布 ..... 8
2.6.4.2.4 代謝（動物間の比較） ..... 13
2.6.4.2.5 排泄 ..... 13
2.6.4.3 レボフロキサシン水和物経口投与時の薬物動態及び薬物代謝 （クラビット®での報告） ..... 14
2.6.4.3.1 吸収 ..... 14
2.6.4.3.2 分布 ..... 14
2.6.4.3.3 代謝 ..... 15
2.6.4.3.4 排泄 ..... 15
2.6.4.4 オフロキサシン点耳剤の薬物動態及び薬物代謝（タリビッド®耳科用液での報告） 16
2.6.4.4.1 吸収 ..... 16
2.6.4.4.2 分布 ..... 16
2.6.4.4.3 代謝 ..... 16
2.6.4.4.4 排泄 ..... 16
2.6.4.5 その他の薬物動態試験 ..... 16
2.6.4.6 考察及び結論 ..... 17
2.6.4.7 図表 ..... 17
2.6.4.8 参考文献 ..... 18

## 表一覧

表 2.6.4.2.1-1 標識体の比放射能、放射化学的純度及び合成場所 ..... 6
表 2.6.4.2.2-1 モルモット中耳腔内[[redacted]-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回及び反復投与時の血漿中放射能濃度 ..... 7
表 2.6.4.2.3-1 モルモット中耳腔内[[redacted]-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回投与時の組織中放射能濃度 ..... 9
表 2.6.4.2.3-2 モルモット中耳腔内[[redacted]-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物反復投与時の組織中放射能濃度 ..... 10

# 図一覧

図 2.6.4.2.1-1　[■-$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物の構造式 ..... 6
図 2.6.4.2.2-1　モルモット中耳腔内[■-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回及び反復投与時の血漿中放射能濃度推移 ..... 7
図 2.6.4.2.3-1　モルモット中耳腔内[■-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回投与 30 分後の全身ラジオグラム ..... 11
図 2.6.4.2.3-2　モルモット中耳腔内[■-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物 7 日間反復投与 30 分後の全身ラジオグラム ..... 12

**略号一覧**

| 略号 | 略していない表現又は説明 | |
|---|---|---|
| | 英名 | 和名 |
| AUC | area under the (plasma) concentration-time curve | （血漿中）濃度－時間曲線下面積 |
| BLQ | below the lower limit of quantitation | 定量下限未満 |
| $C_{max}$ | maximum (plasma) concentration | 最高（血漿中）濃度 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| $t_{1/2}$ | elimination half life | 消失半減期 |

## 2.6.4　薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1　まとめ

セオリアファーマ株式会社において、レボフロキサシン水和物（ENT103）の中耳腔内投与による薬物動態試験を行い、吸収（血漿中濃度）及び分布（組織中放射能濃度）を評価した。

その他、レボフロキサシン水和物の経口投与時の試験やオフロキサシンを用いた試験は実施していないため、参考として、レボフロキサシン水和物経口剤（クラビット®）及びオフロキサシン点耳剤（タリビッド®耳科用液）の開発時に行われた薬物動態及び薬物代謝試験の文献報告について記載した。

#### 2.6.4.1.1　吸収

雄 Hartley モルモットに 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 µL を中耳腔内に単回投与した際、血漿中濃度［平均値±標準偏差（SD）、以下同様］は投与 1 時間後に 0.875 ± 0.092 µg equiv./mL の最高血漿中濃度（$C_{max}$）に達した。その後、速やかに血漿中から消失し、血漿中濃度は投与 8 時間後に 0.0534 ± 0.0235 µg equiv./mL、投与 24 時間後に 0.00495 ± 0.00430 µg equiv./mL となった。

また、雄 Hartley モルモットに 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 µL を中耳腔内に 1 日 1 回、7 日間反復投与した際、投与 7 日目の血漿中濃度は投与 1 時間後に 0.822 ± 0.225 µg equiv./mL の $C_{max}$ に達した。その後、速やかに血漿中から消失し、血漿中濃度は投与 8 時間後に 0.0316 ± 0.0057 µg equiv./mL、投与 24 時間後に 0.0115 ± 0.0062 µg equiv./mL となった。反復投与による蓄積性は認められなかった。

#### 2.6.4.1.2　分布

雄 Hartley モルモットに 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 µL を中耳腔内に単回投与又は 1 日 1 回、7 日間反復投与し、30 分、2 時間及び 8 時間後の組織分布を検討した。

単回投与及び 7 日間反復投与とも投与 30 分後では全身に分布が認められ、下垂体に最も高濃度の放射能が分布したが、投与 8 時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満であった。単回投与及び 7 日間反復投与とも、中耳腔内に投与されたレボフロキサシン水和物が耳管を通り、消化管から吸収され、血液循環で全身に分布したと考えられた。

## 2.6.4.2　レボフロキサシン水和物（ENT103）の中耳腔内投与時の薬物動態試験

……4.2.2.2.1

雄 Hartley モルモットに 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 µL を中耳腔内に単回投与又は 1 日 1 回、7 日間反復投与し、吸収（血漿中濃度）及び分布（組織中放射能濃度）を評価した。本薬物動態試験に使用した $^{14}$C-レボフロキサシン水和物の比放射能濃度は、5.48 MBq/mg であり、$^{14}$C-レボフロキサシン水和物 45.0 mg に非放射性のレボフロキサシン水和物 555 mg を加え、40 mL の生理食塩液で溶解し、15 mg/mL になるように調製した。

### 2.6.4.2.1　分析法

(1) 標識体

1) 被験物質

試験に用いた $^{14}$C 標識レボフロキサシン水和物（[■-$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物）は、[redacted]で合成した（図 2.6.4.2.1-1、表 2.6.4.2.1-1）。

[redacted]

[redacted]

図 2.6.4.2.1-1　[■-$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物の構造式

表 2.6.4.2.1-1　標識体の比放射能、放射化学的純度及び合成場所

| 標識化合物 | ロット番号 | 比放射能 | 放射化学的純度 a) | 合成場所 |
|---|---|---|---|---|
| ■-$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物 | K0561-29 | 5.48 MBq/mg | 97.3% | [redacted] |

a) High Performance Liquid Chromatography

2) 定量法

血漿中放射能は、直接法により液体シンチレーションカウンターで測定した。定量下限値はバックグラウンド値の 2 倍と定義した。各試料の放射能はバックグラウンド値を差し引いて算出した。

組織内放射能は、ラジオルミノグラフィで測定した。放射能標準及び組織中の単位面積当たりのカウント数は、バックグラウンド値を差し引いて算出した。

### 2.6.4.2.2　吸収

雄 Hartley モルモット（n=3）に 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 µL を中耳腔内に単回投与した際、血漿中濃度は投与 1 時間後に $C_{max}$ に達し、$C_{max}$（平均値±SD、以下同様）は 0.875 ± 0.092 µg equiv./mL であった。その後、速やかに血漿中から消失し、血漿中濃度は投与 8 時間後に 0.0534 ± 0.0235 µg equiv./mL、投与 24 時間後に 0.00495 ± 0.00430 µg equiv./mL となった。

また、雄 Hartley モルモット（n=3）に 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 µL を中耳腔内に 1 日 1 回、7 日間反復投与した際、投与 7 日目の血漿中濃度は投与 1 時間後に $C_{max}$ に達し、$C_{max}$ は 0.822 ± 0.225 µg equiv./mL であった。その後、速やかに血漿中から消失し、血漿中濃度は投与 8 時間後に 0.0316 ± 0.0057 µg equiv./mL、投与 24 時間後に 0.0115 ± 0.0062 µg equiv./mL となった。反復投与による蓄積性を認めない結果であった。

単回及び反復投与時の血漿中濃度推移の結果を表 2.6.4.2.2-1 及び図 2.6.4.2.2-1 に示した。

**表 2.6.4.2.2-1　モルモット中耳腔内[[redacted]-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回及び反復投与時の血漿中放射能濃度**

| 採血時刻 | 血漿中濃度（µg equiv./mL） | |
|---|---|---|
| | 単回投与 a) | 反復投与 b) |
| 5 分 | 0.195 ± 0.023 | 0.254 ± 0.040 |
| 15 分 | 0.321 ± 0.070 | 0.456 ± 0.078 |
| 30 分 | 0.613 ± 0.067 | 0.629 ± 0.009 |
| 1 時間 | 0.875 ± 0.092 | 0.822 ± 0.225 |
| 2 時間 | 0.623 ± 0.126 | 0.320 ± 0.096 |
| 8 時間 | 0.0534 ± 0.0235 | 0.0316 ± 0.0057 |
| 24 時間 | 0.00495 ± 0.00430 | 0.0115 ± 0.0062 |

平均値 ± SD
a) 1 日目、b) 7 日目

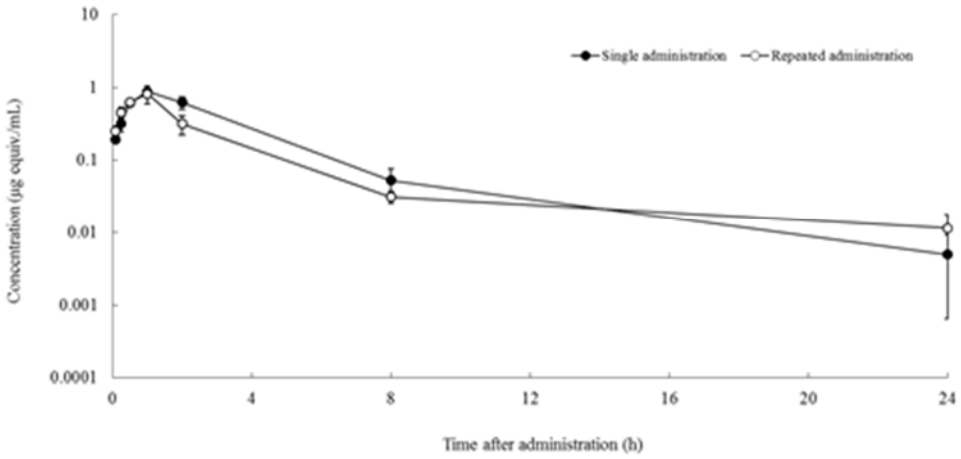



**図 2.6.4.2.2-1　モルモット中耳腔内[[redacted]-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回及び反復投与時の血漿中放射能濃度推移**

### 2.6.4.2.3　　分布

雄 Hartley モルモット（n=1）に 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 μL を中耳腔内に単回投与又は 1 日 1 回、7 日間反復投与し、7 日目の投与 30 分、2 時間及び 8 時間後に組織中の放射能濃度を算出した。単回投与及び反復投与時の組織中の放射能濃度推移の結果を表 2.6.4.2.3-1 及び表 2.6.4.2.3-2 に示した。また、単回投与及び反復投与 30 分後の全身ラジオグラムを図 2.6.4.2.3-1 及び図 2.6.4.2.3-2 に示した。

単回投与及び 7 日間反復投与とも投与 30 分後では全身に分布が認められ、下垂体に最も高濃度の放射能が分布したが、投与 8 時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満であった。単回投与の投与 30 分後の放射能分布は、下垂体 > 心臓 > 血液 > 腎臓 > 脾臓 > 顎下腺 > 肺の順であった。投与 2 時間後の放射能分布は、腎臓 > 脾臓 > 心臓 > 下垂体 > 顎下腺 > 胸腺 > 肝臓の順であった。投与 8 時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満であった。また、7 日間反復投与の投与 30 分後の放射能分布は、下垂体 > 甲状腺 > 脾臓 > 心臓 > 腎臓 > 顎下腺 > 小腸の順であった。投与 2 時間後の放射能分布は、小腸 > 下垂体 > 脾臓 > 腎臓 > ハーダー腺 > 心臓 > 胃の順であった。投与 8 時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満であった。

単回投与及び 7 日間反復投与とも、中耳腔内に投与されたレボフロキサシン水和物が耳管を通り、消化管から吸収され、血液循環で全身に分布したと考えた。特に、7 日間反復投与では、耳、耳管、気管から食道に放射能による黒化を認めた。また、投与部位に近い大脳及び小脳ではいずれの観察時点でも定量下限未満であり、明らかな放射能分布も確認できないことから、レボフロキサシン水和物が中耳腔から直接脳内に移行しないことが示唆された。その他、7 日間反復投与では、単回投与より消化管組織に多くの分布を示した。

**表 2.6.4.2.3-1　モルモット中耳腔内[■-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回投与時の組織中放射能濃度**

| 組織 | 組織中放射能濃度（μg equiv./g） | | |
|---|---|---|---|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 |
| 血液 | 1.88 | 1.30 | BLQ |
| 大脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 小脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 下垂体 | 3.09 | 1.56 | BLQ |
| 脊髄 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 眼 | BLQ | 1.01 | BLQ |
| ハーダー腺 | 1.44 | 1.37 | BLQ |
| 顎下腺 | 1.64 | 1.48 | BLQ |
| 甲状腺 | 1.62 | 1.31 | BLQ |
| 胸腺 | 1.39 | 1.45 | BLQ |
| 心臓 | 1.92 | 1.70 | BLQ |
| 肺 | 1.63 | 1.38 | BLQ |
| 肝臓 | 1.51 | 1.44 | BLQ |
| 脾臓 | 1.83 | 1.93 | BLQ |
| 膵臓 | 1.40 | 1.29 | BLQ |
| 副腎 | 1.45 | 1.35 | BLQ |
| 腎臓 | 1.86 | 2.19 | BLQ |
| 筋肉 | 1.19 | 1.28 | BLQ |
| 皮膚 | 1.16 | 1.11 | BLQ |
| 脂肪 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 骨髄 | 1.25 | 1.28 | BLQ |
| 胃 | 1.23 | 1.19 | BLQ |
| 小腸 | 1.40 | 1.37 | BLQ |
| 大腸 | 1.21 | 1.30 | BLQ |
| 睾丸 | BLQ | 1.09 | BLQ |

BLQ; Below the lower limit of quantitation（定量下限未満）
30 分: 1.16（μg equiv./g）
2 時間: 1.01（μg equiv./g）
8 時間: 1.11（μg equiv./g）

**表 2.6.4.2.3-2　モルモット中耳腔内[■-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物反復投与時の組織中放射能濃度**

| 組織 | 組織中放射能濃度（μg equiv./g） | | |
|---|---|---|---|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 |
| 血液 | 1.72 | 1.19 | BLQ |
| 大脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 小脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 下垂体 | 3.00 | 2.43 | BLQ |
| 脊髄 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 眼 | BLQ | BLQ | BLQ |
| ハーダー腺 | 1.80 | 1.72 | BLQ |
| 顎下腺 | 2.22 | 1.40 | BLQ |
| 甲状腺 | 2.78 | 1.45 | BLQ |
| 胸腺 | 1.74 | 1.49 | BLQ |
| 心臓 | 2.41 | 1.54 | BLQ |
| 肺 | 1.95 | 1.30 | BLQ |
| 肝臓 | 1.95 | 1.47 | BLQ |
| 脾臓 | 2.66 | 2.29 | BLQ |
| 膵臓 | 1.84 | 1.38 | BLQ |
| 副腎 | 1.99 | 1.23 | BLQ |
| 腎臓 | 2.40 | 1.78 | BLQ |
| 筋肉 | 1.43 | 1.35 | BLQ |
| 皮膚 | 1.39 | 1.14 | BLQ |
| 脂肪 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 骨髄 | 1.65 | 1.24 | BLQ |
| 胃 | 1.75 | 1.50 | BLQ |
| 小腸 | 2.08 | 2.49 | BLQ |
| 大腸 | 1.43 | 1.46 | BLQ |
| 睾丸 | BLQ | 1.10 | BLQ |

BLQ;（定量下限未満）
30 分: 1.27（μg equiv./g）
2 時間: 1.06（μg equiv./g）
8 時間: 1.23（μg equiv./g）

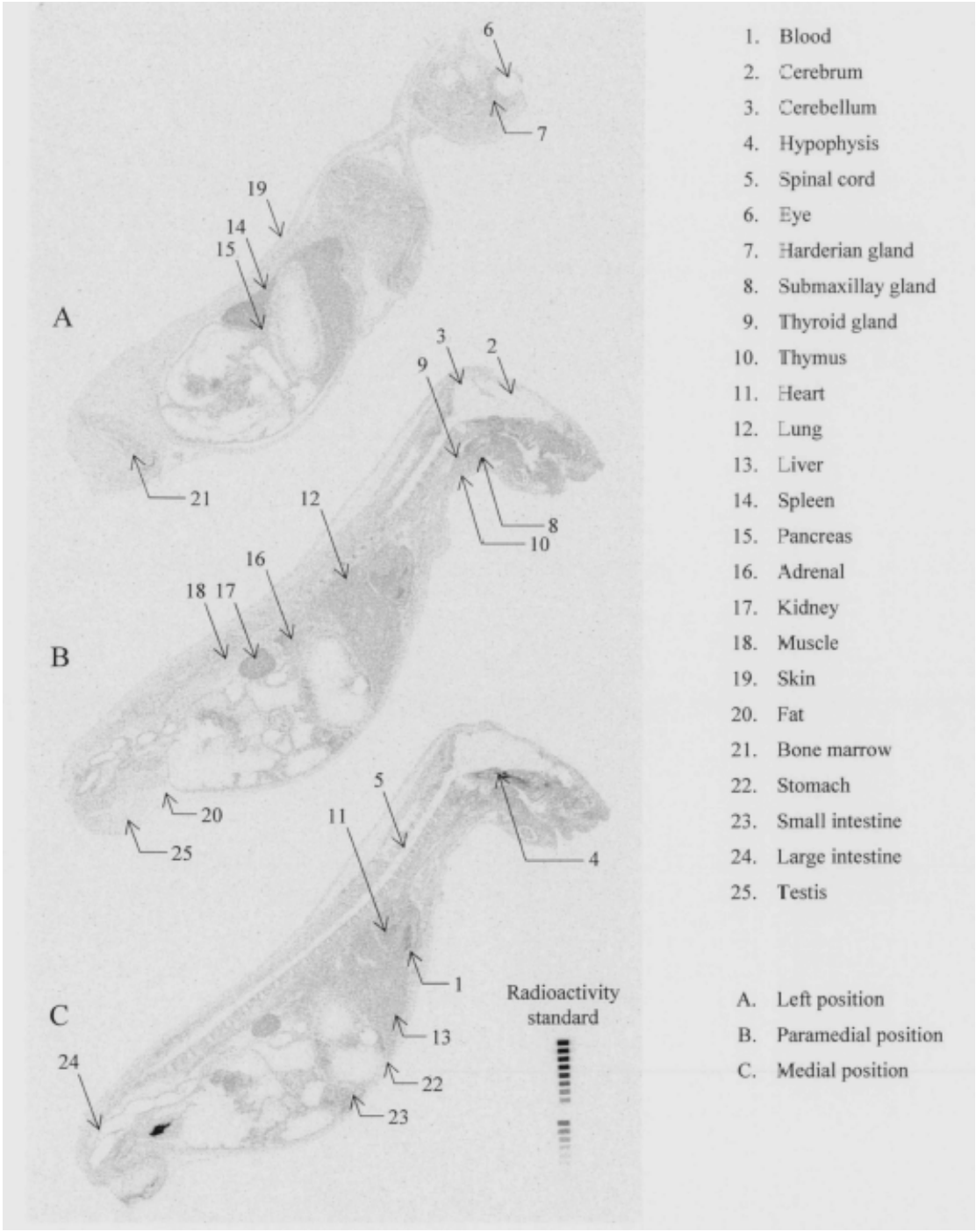



図 2.6.4.2.3-1　モルモット中耳腔内[■-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物単回投与 30 分後の全身ラジオグラム

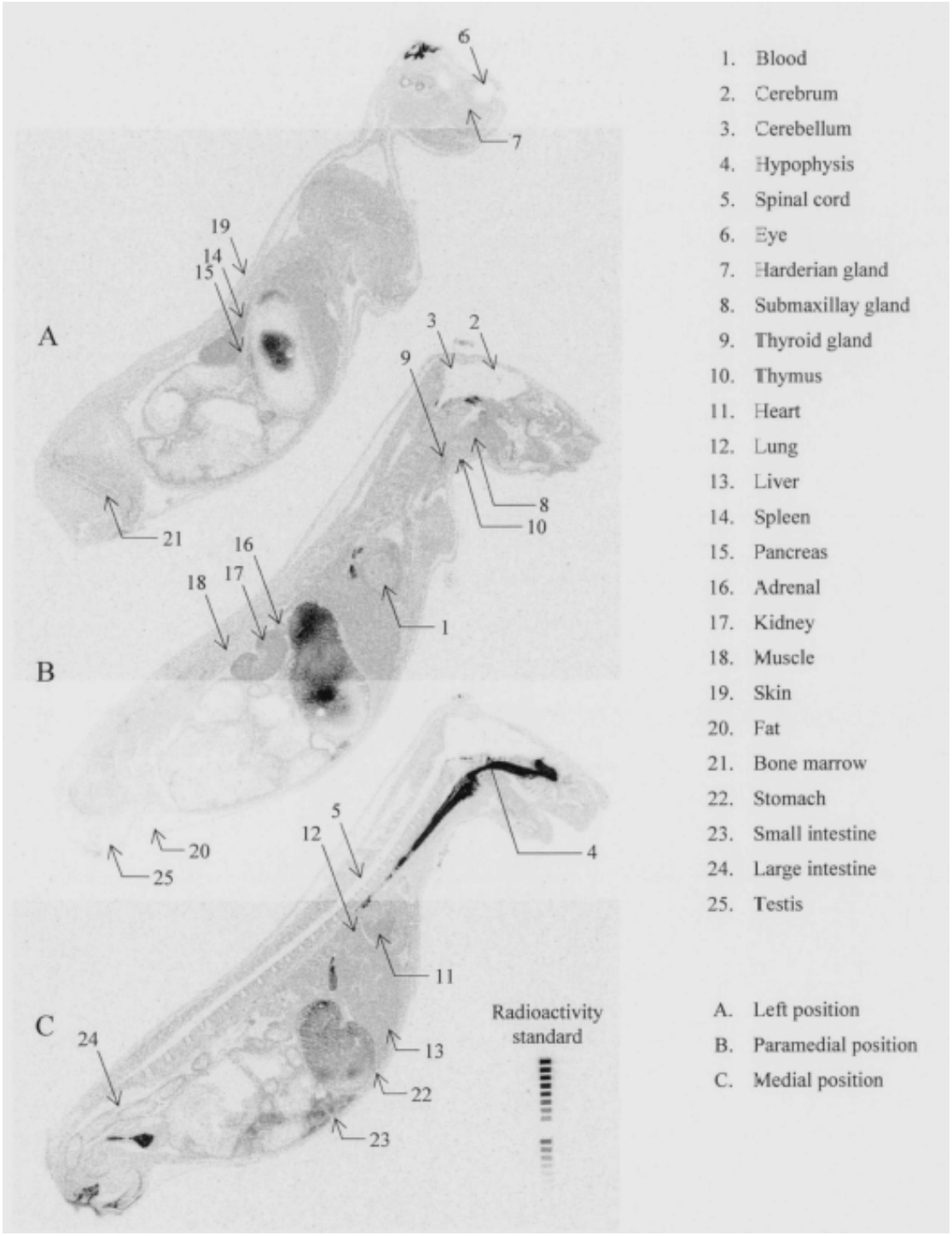



**図 2.6.4.2.3-2　モルモット中耳腔内[-$^{14}$C]レボフロキサシン水和物 7 日間反復投与 30 分後の全身ラジオグラム**

#### 2.6.4.2.4　　代謝（動物間の比較）

該当する試験は実施していない。

#### 2.6.4.2.5　　排泄

該当する試験は実施していない。

## 2.6.4.3　レボフロキサシン水和物経口投与時の薬物動態及び薬物代謝（クラビット®での報告）

……参考文献 1)2)3)4)5)6)7)

### 2.6.4.3.1　吸収

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した際、血液及び血清中放射能濃度は投与 30 分後に $C_{max}$ に達し、$C_{max}$ はそれぞれ 2.51 及び 3.23 μg/mL であった。その後の消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.7 及び 1.9 時間であった。投与 24 時間後までの血液及び血清中の放射能濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）は 10.2 及び 12.8 μg･hr/mL であった [1)]。

イヌに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した際、血液中放射能濃度は投与 4 時間後に $C_{max}$ の 6.38 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ は 8.4 時間、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 113.2 μg･hr/mL であった [2)]。

カニクイザルに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した際、血液中放射能濃度は投与 3 時間後に $C_{max}$ の 7.76 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ は 4.5 時間、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 83.7 μg･hr/mL であった [3)]。

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を 21 日間反復経口投与した際、各投与 30 分後の血液中放射能濃度は、1.80～3.30 μg/mL であった。毎回投与 24 時間の血液中濃度は、検出限界以下又は検出限界に近い値であった。21 日目（最終投与日）の最終投与 30 分後に $C_{max}$ の 2.96 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ は 1.8 時間であった。反復投与による蓄積性は認められなかった [4)]。

### 2.6.4.3.2　分布

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した際、組織内放射能濃度は、投与 15 分後に著明に上昇し、大部分の組織で投与 30 分後に最高濃度に達した。投与 30 分後の組織内放射能濃度は、腎臓が最高であり、肝臓、気管、唾液腺で放射能が高濃度であった。大部分の組織内放射能濃度は投与 24 時間後に検出限界以下又は検出限界に近い値に低下した [1)]。

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を 21 日間反復経口投与した際、21 日目（最終投与日）の投与 30 分後の組織内放射能濃度は、3 日目投与後と比較し、ほとんどの組織でその濃度が高かった。21 日目（最終投与日）の投与 30 分後の組織内放射能濃度は、腎臓が最高であり、肝臓、唾液腺、静脈、脾臓、リンパ節で放射能が高濃度であった [4)]。

リスザルに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した時の全身オートラジオグラフィにおいて、投与 3 時間の放射能の黒化度は、腸内容物が最も高く、次いでメラニン含有組織であるブドウ膜及び毛嚢、並びに甲状腺、気管及び軟骨に高い分布を示した。ブドウ膜及び毛嚢の放射能の減衰は他の組織と比較すると緩慢で残留傾向を示した [3)]。

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した時の血球結合率は、投与後 15 分～8 時間で 27.7～32.9%であった。投与後 8 時間以降の血球結合率は、検出限界以下又は検出限界に近い値であり、算出不可能であった。血清蛋白結合率は、投与後 15 分～8 時間で 40.2～50.7%であった。投与後 8 時間以降の血清蛋白結合率は、検出限界以下又は検出限界に近い値であり、算出不可能であった [1)]。

イヌに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した時の血球結合率は、投与後 30 分～24 時間で 41.8～48.4%であった。血清蛋白結合率は、投与後 30 分～24 時間で 25.5～39.1%であった [2)]。

カニクイザルに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した時の血球結合率は、投与後 30 分～24 時間で 37.3～48.3%であった。血清蛋白結合率は、投与後 30 分～24 時間で 13.5～24.2%であった [3)]。

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を 21 日間反復経口投与した時の血球結合率は、3 日目投与 30 分後で 52.5%、21 日目（最終投与日）投与 30 分後で 53.5%であった。血清蛋白結合率は、3 日目投与 30 分後で 20.2%、21 日目（最終投与日）投与 30 分後で 22.2%であった [4)]。

### 2.6.4.3.3　代謝

ラット、イヌ、サルでは、レボフロキサシン水和物の代謝物として、レボフロキサシン-β-D-グルクロン酸抱合体、脱メチル体及び N-オキサイド体が低濃度に認められた（R.W.Johnson RPI 社内資料に基づく情報であり、詳細は不明）[5)]。$^{14}$C-レボフロキサシン水和物をラットに単回経口投与後、メラニン組織への移行を検討した結果、未変化体のみが眼ブドウ膜抽出物中から検出された [6)]。

参考として、ラット、イヌ、サルでのラセミ体のオフロキサシンの代謝物について以下に記載する。$^{14}$C-オフロキサシンを単回経口投与した際、血清、尿及び糞中には主として未変化体が検出され、その他、オフロキサシンの脱メチル体、N-オキサイド体及びグルクロン酸抱合体が検出された。ラット胆汁を除き、生体試料中の未変化体は 80%前後であった [7)]。

### 2.6.4.3.4　排泄

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した際、投与後 24 時間までに投与放射能の 42.7%が尿中へ、47.4%が糞中へ排泄された。投与後 48 時間までに投与放射能の 43.8%が尿中へ、56.8%が糞中へ排泄され、ほとんどが回収された。また、腸管循環試験において、胆汁中に排泄された放射能は、腸管循環によりほとんどが再吸収された [1)]。

イヌに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した際、投与後 48 時間までに投与放射能の 50.7%が尿中へ、38.5%が糞中へ排泄された。投与後 120 時間までに投与放射能の 54.4%が尿中へ、39.4%が糞中へ排泄され、総放射能回収率は 93.8%であった [2)]。

カニクイザルに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を単回経口投与した際、投与後 24 時間までに投与放射能の 73.9%が尿中へ、0.2%が糞中へ排泄された。投与後 168 時間までに投与放射能の 86.1%が尿中へ、5.0%が糞中へ排泄された [3)]。

ラットに $^{14}$C-レボフロキサシン水和物 20 mg/kg を 21 日間反復経口投与した際、尿及び糞中への放射能排泄率において、投与回数に伴う変化は認められなかった [4)]。

## 2.6.4.4　オフロキサシン点耳剤の薬物動態及び薬物代謝（タリビッド®耳科用液での報告）

……参考文献 8)

### 2.6.4.4.1　吸収

モルモットに 0.3% $^{14}$C-オフロキサシン溶液 120 μL を中耳腔内に単回投与した際、血清中及び脳内放射能濃度は投与 15 分後に $C_{max}$ に達し、$C_{max}$ はそれぞれ 364.1 ng/mL 及び 46.9 ng/g であった。血清中濃度は、単回経口投与時の放射能濃度にほぼ近い値であった。また、脳内濃度は、血清中濃度とほぼ平行に推移し、対血清中濃度比は 0.11～0.20 であった。脳内に認められたオフロキサシンは、中耳腔に注入されたオフロキサシンが血中を経由して分布したと考えられた。

モルモットに 0.3% $^{14}$C-オフロキサシン溶液 120 μL を中耳腔内に 1 日 1 回、7 日間反復投与した結果、投与終了 30 分、1.5 及び 2.5 時間後の血清中濃度の実測値は、単回中耳腔内投与後の血清中濃度から算出した反復投与時のシミュレーションカーブによく一致し、反復投与により体内に蓄積しないことが認められた。

### 2.6.4.4.2　分布

モルモットに 0.3% $^{14}$C-オフロキサシン溶液 120 μL を中耳腔内に単回投与した時のオートラジオグラフィにおいて、投与 2 時間後の組織内放射能濃度は、投与した左中耳腔及び内耳（蝸牛内リンパ液中）に高い分布を示した。投与部位に近い脳周辺部位においては放射能分布が認められず、オフロキサシンが中耳腔から直接脳内に移行しないことが明らかになった。投与された耳と反対側の耳組織に有意な放射能分布が認められ、本剤が血中を介して耳組織へ比較的高濃度に移行することが示唆された。また、投与 8 時間後においても、放射能は投与部位である中耳腔、内耳及び外耳に認められ、脳内にはほとんど移行せず、オートラジオグラムでは耳管中に放射能による黒化が認められたことから、中耳腔内に投与されたオフロキサシンの一部が耳管を通り、消化管から吸収されたことも示唆された。

### 2.6.4.4.3　代謝

モルモットに 0.3% $^{14}$C-オフロキサシン溶液 120 μL を中耳腔内に単回投与した際、尿中代謝物は大部分が未変化体（87.2%）であり、その他に脱メチル体、N-オキサイド及びグルクロン酸抱合体がわずかに認められた。

### 2.6.4.4.4　排泄

モルモットに 0.3% $^{14}$C-オフロキサシン溶液 120 μL を中耳腔内に単回投与した際、投与後 72 時間までに投与放射能の約 90%が尿中へ排泄され、糞中への排泄はわずかであった。

## 2.6.4.5　その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

### 2.6.4.6　考察及び結論

雄 Hartley モルモットに 1.5% $^{14}$C-レボフロキサシン水和物溶液 100 μL を中耳腔内に単回投与又は 1 日 1 回、7 日間反復投与した際の血漿中濃度推移及び組織分布を検討した。

血漿中濃度は、単回又は反復投与のいずれも投与 1 時間後に $C_{max}$ に達し、その後、速やかに血漿中から消失した。反復投与による蓄積性は認められなかった。

組織分布では、単回投与及び 7 日間反復投与とも投与 30 分後では下垂体に最も高濃度の放射能が分布し、7 日間反復投与の投与 2 時間後には小腸内濃度が最も高かったが、投与 8 時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満となった。7 日間反復投与では、耳、耳管及び気管から食道に放射能による黒化を認めており、単回投与及び 7 日間反復投与とも、中耳腔内に投与されたレボフロキサシン水和物が耳管を通り、消化管から吸収され、血液循環で全身に分布したと考えられた。また、投与部位に近い大脳及び小脳ではいずれの観察時点でも定量下限未満であり、明らかな放射能分布が確認できないことから、レボフロキサシン水和物が中耳腔から直接脳内に移行しないことが示唆された。

以上より、モルモット中耳腔内反復投与により、レボフロキサシンの組織分布に影響はなく、安全性上の懸念となる蓄積性は認められなかった。

### 2.6.4.7　図表

図表は本文中の適切な箇所に示した。

### 2.6.4.8　　参考文献


1) 青木浩之、岡崎治、倉田忠司、新谷尚三、立澤晴男、伯水英夫. DR-3355 の体内動態（第 1 報）：ラットにおける単回経口投与時の吸収、分布および排泄. 薬物動態. 1991; 6(5): 793-803.
2) 青木浩之、岡崎治、伯水英夫、江角凱夫、三次孝一、片見好春、ほか. DR-3355 の体内動態（第 3 報）：イヌにおける単回経口投与時の吸収および排泄. 薬物動態. 1991; 6(5): 817-22.
3) 倉田忠司、青木浩之、岡崎治、伯水英夫、江角凱夫、三次孝一、ほか. DR-3355 の体内動態（第 4 報）：サルにおける単回経口投与時の吸収、分布および排泄. 薬物動態. 1991; 6(5): 823-32.
4) 青木浩之、岡崎治、伯水英夫、江角凱夫、三次孝一、片見好春、ほか. DR-3355 の体内動態（第 2 報）：ラットにおける反復経口投与時の吸収、分布および排泄. 薬物動態. 1991; 6(5): 805-15.
5) Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1997; 32(2): 101-19.
6) Tanaka M, Ono C, Yamada M. Absorption, distribution and excretion of $^{14}$C-levofloxacin after single oral administration in albino and pigmented rats: binding characteristics of levofloxacin-related radioactivity to melanin in vivo. J Pharm Pharmacol. 2004; 56: 463-9.
7) 須藤賢一、橋本浩一、倉田忠司、岡崎治、津村光義、立澤晴男. DL-8280 の体内動態 第 3 報 $^{14}$C DL-8280 の各種動物における代謝. Chemotherapy. 1984; 32(Supplement1): 1203-10.
8) 岡崎治、倉田忠司、昇卓夫. 耳用オフロキサシン剤の脳内移行に関する実験的研究. 耳鼻と臨床. 1990; 36(1): 47-55.

# コムレクス耳科用液 1.5%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

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

セオリアファーマ株式会社

# 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 薬物動態試験：分析及びバリデーション ..... 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 ..... 5
2.6.5.3.1 単回投与 ..... 5
2.6.5.3.2 反復投与 ..... 5
2.6.5.4 薬物動態試験（分布） ..... 6
2.6.5.4.1 単回投与（1/2） ..... 6
2.6.5.4.2 反復投与（1/2） ..... 8
2.6.5.5 薬物動態試験（代謝） ..... 10
2.6.5.6 薬物動態試験（排泄） ..... 10

**略語一覧**

| 略号 | 略していない表現又は説明 | |
|---|---|---|
| | 英名 | 和名 |
| BLQ | below the lower limit of quantitation | 定量下限未満 |

## 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 | 試験系 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | GLP 適用 | 実施施設 | 試験番号 | CTD における記載箇所 | 区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 吸収 | | | | | | | | | |
| 単回投与 | モルモット/Hartley（雄） | 中耳腔内投与 | 単回 | 1.5 mg/0.1 mL/body | 非適 | [redacted] | [redacted] | 4.2.2.2.1 | 評価 |
| 反復投与 | モルモット/Hartley（雄） | 中耳腔内投与 | 7 日間 | 1.5 mg/0.1 mL/body | 非適 | [redacted] | [redacted] | 4.2.2.2.1 | 評価 |
| 分布 | | | | | | | | | |
| 単回投与 | モルモット/Hartley（雄） | 中耳腔内投与 | 単回 | 1.5 mg/0.1 mL/body | 非適 | [redacted] | [redacted] | 4.2.2.2.1 | 評価 |
| 反復投与 | モルモット/Hartley（雄） | 中耳腔内投与 | 7 日間 | 1.5 mg/0.1 mL/body | 非適 | [redacted] | [redacted] | 4.2.2.2.1 | 評価 |

### 2.6.5.2　薬物動態試験：分析及びバリデーション

| 動物種 | 試料 | 前処理 | 測定法 | 測定対象 | 定量範囲 | 試験番号 | CTD における記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| モルモット | 血漿 | - | 直接法 | 総放射能（[$^{14}$C] レボフロキサシン） | 定量下限 a): 0.00466 ～ 0.00555 µg equiv./mL | [redacted] | 4.2.2.2.1 |
| モルモット | 組織 | - | ラジオルミノグラフィ | 総放射能（[$^{14}$C] レボフロキサシン） | 1.01～99.6 µg equiv./g | [redacted] | 4.2.2.2.1 |

-: 実施せず
a) 定量下限：投与後 0.083～2 時間：0.00466 µg equiv./mL
投与後 8 時間　：0.00483 µg equiv./mL
投与後 24 時間：0.00555 µg equiv./mL

## 2.6.5.3 薬物動態試験：吸収

### 2.6.5.3.1 単回投与

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種／系統 | モルモット／Hartley | | | 投与量 | 0.1 mL | | |
| 動物数／性別（M/F） | 21／M | | | 試料 | 血漿 | | |
| 給餌 | 非絶食 | | | 測定対象物質 | 総放射能（[$^{14}$C]レボフロキサシン） | | |
| 投与薬物 | [redacted]-[$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物 | | | 測定法 | 直接法 | | |
| 投与形態及び処方 | 点耳剤（生理食塩液） | | | 測定時間 | 投与後 5、15、30 分、1、2、8 及び 24 時間 | | |
| 投与方法 | 中耳腔内投与 | | | CTD における記載場所 | 4.2.2.2.1【評価資料】 | | |
| 投与液濃度 | 15 mg/mL | | | 試験番号 | [redacted] | | |
| 結果 | 濃度（μg equiv./mL） | | | | | | |
| 時間 | 5 分 | 15 分 | 30 分 | 1 時間 | 2 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
| | 0.195 ± 0.023 | 0.321 ± 0.070 | 0.613 ± 0.067 | 0.875 ± 0.092 | 0.623 ± 0.126 | 0.0534 ± 0.0235 | 0.00495 ± 0.00430 |

濃度は平均 ± 標準偏差（SD）で表示

### 2.6.5.3.2 反復投与

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種／系統 | モルモット／Hartley | | | 投与量 | 0.1 mL | | |
| 動物数／性別（M/F） | 21／M | | | 試料 | 血漿 | | |
| 給餌 | 非絶食 | | | 測定対象物質 | 総放射能（[$^{14}$C]レボフロキサシン） | | |
| 投与薬物 | [redacted]-[$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物 | | | 測定法 | 直接法 | | |
| 投与形態及び処方 | 点耳剤（生理食塩液） | | | 測定時間 | 投与後 5、15、30 分、1、2、8 及び 24 時間 | | |
| 投与方法 | 中耳腔内投与 | | | CTD における記載場所 | 4.2.2.2.1【評価資料】 | | |
| 投与液濃度 | 15 mg/mL | | | 試験番号 | [redacted] | | |
| 結果 | 濃度（μg equiv./mL） | | | | | | |
| 時間 | 5 分 | 15 分 | 30 分 | 1 時間 | 2 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
| | 0.254 ± 0.040 | 0.456 ± 0.078 | 0.629 ± 0.009 | 0.822 ± 0.225 | 0.320 ± 0.096 | 0.0316 ± 0.0057 | 0.0115 ± 0.0062 |

濃度は平均 ± SD で表示

## 2.6.5.4　薬物動態試験（分布）

### 2.6.5.4.1　単回投与（1/2）

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種／系統 | モルモット／Hartley | 投与量 | 0.1 mL |
| 動物数／性別（M/F） | 3／M | 試料 | 組織 |
| 給餌 | 非絶食 | 測定対象物質 | 総放射能（[$^{14}$C]レボフロキサシン） |
| 投与薬物 | [redacted]-[$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物 | 測定法 | ラジオルミノグラフィ |
| 投与形態及び処方 | 点耳剤（生理食塩液） | 測定時間 | 投与後 30 分、2 及び 8 時間 |
| 投与方法 | 中耳腔内投与 | CTD における記載場所 | 4.2.2.2.1【評価資料】 |
| 投与液濃度 | 15 mg/mL | 試験番号 | [redacted] |

| 組織 | 濃度（μg equiv./g） | | |
|---|---|---|---|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 |
| 血液 | 1.88 | 1.30 | BLQ |
| 大脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 小脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 下垂体 | 3.09 | 1.56 | BLQ |
| 脊髄 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 眼 | BLQ | 1.01 | BLQ |
| ハーダー腺 | 1.44 | 1.37 | BLQ |
| 顎下腺 | 1.64 | 1.48 | BLQ |
| 甲状腺 | 1.62 | 1.31 | BLQ |
| 胸腺 | 1.39 | 1.45 | BLQ |
| 心臓 | 1.92 | 1.70 | BLQ |
| 肺 | 1.63 | 1.38 | BLQ |

BLQ; Below the lower limit of quantitation（定量下限未満）
定量範囲; 30 分: 1.16～99.4 μg equiv./g
2 時間: 1.01～98.4 μg equiv./g
8 時間: 1.11～99.5 μg equiv./g

## 2.6.5.4.1　単回投与（2/2）

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種／系統 | モルモット／Hartley | 投与量 | 0.1 mL |
| 動物数／性別（M/F） | 3／M | 試料 | 組織 |
| 給餌 | 非絶食 | 測定対象物質 | 総放射能（[$^{14}$C]レボフロキサシン） |
| 投与薬物 | [redacted]-$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物 | 測定法 | ラジオルミノグラフィ |
| 投与形態及び処方 | 点耳剤（生理食塩液） | 測定時間 | 投与後 30 分、2 及び 8 時間 |
| 投与方法 | 中耳腔内投与 | CTD における記載場所 | 4.2.2.2.1【評価資料】 |
| 投与液濃度 | 15 mg/mL | 試験番号 | [redacted] |

| 組織 | 濃度（μg equiv./g） | | |
|---|---|---|---|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 |
| 肝臓 | 1.51 | 1.44 | BLQ |
| 脾臓 | 1.83 | 1.93 | BLQ |
| 膵臓 | 1.40 | 1.29 | BLQ |
| 副腎 | 1.45 | 1.35 | BLQ |
| 腎臓 | 1.86 | 2.19 | BLQ |
| 筋肉 | 1.19 | 1.28 | BLQ |
| 皮膚 | 1.16 | 1.11 | BLQ |
| 脂肪 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 骨髄 | 1.25 | 1.28 | BLQ |
| 胃 | 1.23 | 1.19 | BLQ |
| 小腸 | 1.40 | 1.37 | BLQ |
| 大腸 | 1.21 | 1.30 | BLQ |
| 精巣 | BLQ | 1.09 | BLQ |

BLQ; 定量下限未満
定量範囲; 30 分: 1.16～99.4 μg equiv./g
2 時間: 1.01～98.4 μg equiv./g
8 時間: 1.11～99.5 μg equiv./g

## 2.6.5.4.2　反復投与（1/2）

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種／系統 | モルモット／Hartley | 投与量 | 0.1 mL |
| 動物数／性別（M/F） | 3／M | 試料 | 組織 |
| 給餌 | 非絶食 | 測定対象物質 | 総放射能（[$^{14}$C]レボフロキサシン） |
| 投与薬物 | [redacted]-[$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物 | 測定法 | ラジオルミノグラフィ |
| 投与形態及び処方 | 点耳剤（生理食塩液） | 測定時間 | 投与後 30 分、2 及び 8 時間 |
| 投与方法 | 中耳腔内投与 | CTD における記載場所 | 4.2.2.2.1【評価資料】 |
| 投与液濃度 | 15 mg/mL | 試験番号 | [redacted] |

| 組織 | 濃度（μg equiv./g） | | |
|---|---|---|---|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 |
| 血液 | 1.72 | 1.19 | BLQ |
| 大脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 小脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 下垂体 | 3.00 | 2.43 | BLQ |
| 脊髄 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 眼 | BLQ | BLQ | BLQ |
| ハーダー腺 | 1.80 | 1.72 | BLQ |
| 顎下腺 | 2.22 | 1.40 | BLQ |
| 甲状腺 | 2.78 | 1.45 | BLQ |
| 胸腺 | 1.74 | 1.49 | BLQ |
| 心臓 | 2.41 | 1.54 | BLQ |
| 肺 | 1.95 | 1.30 | BLQ |

BLQ; 定量下限未満
定量範囲; 30 分: 1.27～99.6 μg equiv./g
2 時間: 1.06～97.6 μg equiv./g
8 時間: 1.23～99.1 μg equiv./g

## 2.6.5.4.2　反復投与（2/2）

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種／系統 | モルモット／Hartley | 投与量 | 0.1 mL |
| 動物数／性別（M/F） | 3／M | 試料 | 組織 |
| 給餌 | 非絶食 | 測定対象物質 | 総放射能（[$^{14}$C]レボフロキサシン） |
| 投与薬物 | [redacted]-[$^{14}$C]レボフロキサシン 1/2 水和物 | 測定法 | ラジオルミノグラフィ |
| 投与形態及び処方 | 点耳剤（生理食塩液） | 測定時間 | 投与後 30 分、2 及び 8 時間 |
| 投与方法 | 中耳腔内投与 | CTD における記載場所 | 4.2.2.2.1【評価資料】 |
| 投与液濃度 | 15 mg/mL | 試験番号 | [redacted] |

| 組織 | 濃度（μg equiv./g） | | |
|---|---|---|---|
| | 30 分 | 2 時間 | 8 時間 |
| 肝臓 | 1.95 | 1.47 | BLQ |
| 脾臓 | 2.66 | 2.29 | BLQ |
| 膵臓 | 1.84 | 1.38 | BLQ |
| 副腎 | 1.99 | 1.23 | BLQ |
| 腎臓 | 2.40 | 1.78 | BLQ |
| 筋肉 | 1.43 | 1.35 | BLQ |
| 皮膚 | 1.39 | 1.14 | BLQ |
| 脂肪 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 骨髄 | 1.65 | 1.24 | BLQ |
| 胃 | 1.75 | 1.50 | BLQ |
| 小腸 | 2.08 | 2.49 | BLQ |
| 大腸 | 1.43 | 1.46 | BLQ |
| 精巣 | BLQ | 1.10 | BLQ |

BLQ; 定量下限未満
定量範囲; 30 分: 1.27～99.6 μg equiv./g
2 時間: 1.06～97.6 μg equiv./g
8 時間: 1.23～99.1 μg equiv./g

### 2.6.5.5　　薬物動態試験（代謝）

該当する試験は実施していない。

### 2.6.5.6　　薬物動態試験（排泄）

該当する試験は実施していない。