アポハイドローション20%

2.6.4

薬物動態試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略 3
2.6.4.1.2 吸収 8
2.6.4.1.3 分布 8
2.6.4.1.4 代謝 8
2.6.4.1.5 排泄 8
2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中濃度 9
2.6.4.3.1.1 ラットに単回経皮投与後の血漿中濃度（試験番号：[redacted]31、[redacted]0736） 9
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.5 代謝 10
2.6.4.6 排泄 10
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 10
2.6.4.9 考察及び結論 10
2.6.4.10 図表 11
2.6.4.11 参考文献 11

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-5070-20	1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200mg 含有する外用液剤 （申請製剤と同じ）
HOB-294	ネオキシテープ 73.5mg の開発コード名
ネオキシテープ	オキシブチニン塩酸塩を 1 枚中に 73.5mg 含有するテープ剤 （販売名：ネオキシテープ 73.5mg、35cm^2 製剤）

略号	省略していない表現又は定義
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DEO	*N*-desethyloxybutynin：*N*-デスエチルオキシブチニン （化学名：4-Ethylamino-2-butynyl- α -phenyl- α -cyclohexyl glycolate） （オキシブチニンの代謝物）
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー
MRM	multiple reaction monitoring：多重反応モニタリング
PK	pharmacokinetics：薬物動態
SD	ラット系統名
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（k_{el}）から算出した消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

HP-5070-20 の経皮投与後の吸収について、ラットを用いて検討した（表 2.6.4.1-1）。また、全身循環血中に移行したオキシブチニンの薬物動態はネオキシテープ 73.5mg（承認日：平成 25 年 3 月 25 日）と同様と考えられ、既に評価済みのため、新たな試験は実施しなかった。

表 2.6.4.1-1　HP-5070-20 薬物動態試験における投与量及び体重あたりの平均投与量

試験の種類		動物種	投与経路・投与期間	投与量
吸収	PK 試験	ラット	経皮・単回	正常皮膚群：6.51mg/kg
				損傷皮膚群：6.51mg/kg

なお、HP-5070 に外挿するネオキシテープ 73.5mg で評価済みの評価資料及び参考文献の一覧を表 2.6.4.1-2 に示す。

表 2.6.4.1-2　ネオキシテープ 73.5mg 申請時の評価資料及び参考文献一覧

項目番号	項目名	試験番号	試験名	資料番号
2.6.4.4	分布			
2.6.4.4.1	組織分布試験			
2.6.4.4.1.1	ラットに単回経皮投与後の組織中濃度	[redacted]3106-2[redacted]	Pharmacokinetic studies of HOB-294 [II] Absorption, distribution, and excretion after a single percutaneous administration of ^{14}C-HOB-294 in rats	4.2.2.2-1
2.6.4.4.1.2	ラットに反復経皮投与後の投与部位皮膚中濃度	[redacted]3623-[redacted]	Pharmacokinetic studies of HOB-294 [IV] Concentration and distribution of radioactivity in application site of skin after repeated percutaneous administration of ^{14}C-HOB-294 in rats	4.2.2.3-1
2.6.4.4.2	蛋白結合			
2.6.4.4.2.1	*in vitro* 試験	公表文献	篠崎　豊, 中井美枝子, 岩田義則, 笠間俊男, 中浜隆之, 秋本義雄ほか. Oxybutynin Hydrochloride の体内運命（第 2 報）*In situ* における吸収部位及び血中での存在様式. 医薬品研究 1986; 17: 1063-9.	4.3-29

表 2.6.4.1-2　ネオキシテープ 73.5mg 申請時の評価資料及び参考文献一覧（続き）

項目番号	項目名	試験番号	試験名	資料番号
2.6.4.4.2.1	*in vitro* 試験	公表文献	Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, Ishizuka H, Yamada Y. Pharmacokinetics / pharmacodynamics analysis of the relationship between the *in vivo* micturition pressure and receptor occupancy of (*R*)-oxybutynin and its metabolite in rats. Biol Pharm Bull 2007; 30: 955-62.	4.3-9
			Mizushima H, Takanaka K, Abe K, Fukazawa I, Ishizuka H. Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and *N*-desethyloxybutynin *in vitro* and *in vivo*. Xenobiotica 2007; 37: 59-73.	4.3-30
2.6.4.4.3	血球中への移行			
2.6.4.4.3.1	*in vivo* 試験	[redacted]3106-2[redacted]	Pharmacokinetic studies of HOB-294 [II] Absorption, distribution, and excretion after a single percutaneous administration of ^{14}C-HOB-294 in rats	4.2.2.2-1
2.6.4.4.3.2	*in vitro* 試験	公表文献	篠崎　豊, 中井美枝子, 岩田義則, 笠間俊男, 中浜隆之, 秋本義雄ほか. Oxybutynin Hydrochloride の体内運命（第 2 報）*In situ* における吸収部位及び血中での存在様式. 医薬品研究 1986; 17: 1063-9.	4.3-29
2.6.4.4.4	胎盤通過性試験	公表文献	秋本義雄, 小林秀子, 篠崎　豊, 浦久保五郎. 塩酸オキシブチニンの体内運命（第 1 報）ラット, イヌにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15: 519-35.	4.3-31

表 2.6.4.1-2　ネオキシテープ 73.5mg 申請時の評価資料及び参考文献一覧（続き）

項目番号	項目名	試験番号	試験名	資料番号
2.6.4.5	代謝			
2.6.4.5.1	推定代謝経路	公表文献	Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, Ishizuka H, Yamada Y. Pharmacokinetics / pharmacodynamics analysis of the relationship between the *in vivo* micturition pressure and receptor occupancy of (*R*)-oxybutynin and its metabolite in rats. Biol Pharm Bull 2007; 30: 955-62.	4.3-9
			篠崎　豊, 門田隆二, 間中明彦, 比佐英之, 内藤寿真子, 五十嵐貴子ほか. 塩酸オキシブチニンの体内運命（第 3 報）イヌ・ヒトにおける代謝およびラットにおける代謝部位・酵素誘導. 薬物動態 1986; 1: 341-52.	4.3-32
			秋本義雄, 小林秀子, 篠崎　豊, 浦久保五郎. Oxybutynin Hydrochloride の体内運命（第 4 報）ラットにおける代謝. 医薬品研究 1986; 17: 1070-7.	4.3-33
			Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 specificity of metabolism and interactions of oxybutynin in human liver microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.	4.3-34
			Yaïch M, Popon M, Médard Y, Aigrain EJ. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to *N*-deethyloxybutynin in humans. Pharmacogenetics 1998; 8: 449-51.	4.3-35
2.6.4.5.2	血漿中代謝物	[redacted]3333	HOB-294 の動態試験（III） ラットにおける ^{14}C-HOB-294 単回経皮投与時の代謝物プロファイルの確認	4.2.2.4-1
2.6.4.5.3	尿中代謝物			
2.6.4.5.4	胆汁中代謝物			
2.6.4.5.5	投与部位皮膚中代謝物			

表 2.6.4.1-2　ネオキシテープ 73.5mg 申請時の評価資料及び参考文献一覧（続き）

項目番号	項目名	試験番号	試験名	資料番号
2.6.4.5.6	*in vitro* 代謝試験			
2.6.4.5.6.1	皮膚における代謝	200418	Metabolism of [^{14}C]-oxybutynin hydrochloride by human, rat and dog skin homogenates in vitro	4.2.2.4-2
2.6.4.5.6.2	代謝酵素の同定	公表文献	Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 specificity of metabolism and interactions of oxybutynin in human liver microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.	4.3-34
			Yaïch M, Popon M, Médard Y, Aigrain EJ. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to *N*-deethyloxybutynin in humans. Pharmacogenetics 1998; 8: 449-51.	4.3-35
2.6.4.5.7	酵素誘導及び阻害			
2.6.4.5.7.1	代謝酵素誘導（*in vitro* 試験）	公表文献	篠崎　豊, 門田隆二, 間中明彦, 比佐英之, 内藤寿真子, 五十嵐貴子ほか. 塩酸オキシブチニンの体内運命（第 3 報）イヌ・ヒトにおける代謝およびラットにおける代謝部位・酵素誘導. 薬物動態 1986; 1: 341-52.	4.3-32
2.6.4.5.7.2	代謝酵素阻害作用	公表文献	Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 specificity of metabolism and interactions of oxybutynin in human liver microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.	4.3-34
2.6.4.6	排泄			
2.6.4.6.1	ラットにおける尿及び糞中排泄	[redacted]3106-2[redacted]	Pharmacokinetic studies of HOB-294 [II] Absorption, distribution, and excretion after a single percutaneous administration of ^{14}C-HOB-294 in rats	4.2.2.2-1

表 2.6.4.1-2　ネオキシテープ 73.5mg 申請時の評価資料及び参考文献一覧（続き）

項目番号	項目名	試験番号	試験名	資料番号
2.6.4.6.2	ラットにおける胆汁中排泄及び腸肝循環	公表文献	秋本義雄, 小林秀子, 篠崎　豊, 浦久保五郎. 塩酸オキシブチニンの体内運命（第 1 報）ラット, イヌにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15: 519-35.	4.3-31
2.6.4.6.3	乳汁中排泄	公表文献	秋本義雄, 小林秀子, 篠崎　豊, 浦久保五郎. 塩酸オキシブチニンの体内運命（第 1 報）ラット, イヌにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15: 519-35.	4.3-31
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用			
2.6.4.7.1	オキシブチニンへの影響	公表文献	Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 specificity of metabolism and interactions of oxybutynin in human liver microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.	4.3-34
			Lukkari E, Juhakoski A, Aranko K, Neuvonen PJ. Itraconazole moderately increases serum concentrations of oxybutynin but does not affect those of the active metabolite. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 403-6.	4.3-36
2.6.4.7.2	他剤への影響	公表文献	Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 specificity of metabolism and interactions of oxybutynin in human liver microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.	4.3-34
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	該当資料なし		

2.6.4.1.2 吸収

SD 系雄性ラットの背部正常皮膚及び損傷皮膚に HP-5070-20（10μL/6cm^2/body、オキシブチニン塩酸塩として 1.92mg/body）を 24 時間単回経皮投与（開放塗布）し、血漿中オキシブチニン濃度を経時的に測定した。正常皮膚に投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 15.6 時間に C_{max} 4.98ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 21.4 時間で消失した。また、$AUC_{0\text{-}t}$ は 141ng·h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 229ng·h/mL であった。損傷皮膚に投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 13.8 時間に C_{max} 10.6ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 39.8 時間で消失した。また、$AUC_{0\text{-}t}$ は 266ng·h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 506ng·h/mL であった。損傷皮膚ラットにおける C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は正常皮膚の場合のそれぞれ約 2.1 及び約 2.2 倍を示した。

2.6.4.1.3 分布

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.1.4 代謝

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.1.5 排泄

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.2 分析法

(1) LC/MS/MS 法（試験番号：[redacted]0736） 資料番号：4.2.2.1-1 概要表：2.6.5.2

ラットに単回経皮投与後の血漿中濃度測定にはオキシブチニン塩酸塩の購入品を標準物質として用いた。

ラット血漿中オキシブチニン濃度は除タンパクによる前処理後、LC/MS/MS 法で定量した。イオン化は Turbo Spray（Positive）で、検出は MRM 法で行った。内標準物質として重水素標識オキシブチニン（オキシブチニン-*d*10）塩酸塩を用いた。

本定量法のバリデーションのために、選択性、検量線の直線性、分析単位内及び分析単位間の真度及び精度を評価した。その結果、定量に影響を与える妨害ピークは認められず、本定量法は以下の基準：検量線の設定濃度からの乖離；±15%以内（定量下限は±20%以内）、分析単位内及び分析単位間の真度；±15%以内（定量下限は±20%以内）、分析単位内及び分析単位間の精度；15%以下（定量下限は 20%以下）を満たすことを確認した。本定量法による定量下限濃度は 0.5ng/mL であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中濃度

2.6.4.3.1.1 ラットに単回経皮投与後の血漿中濃度（試験番号：[redacted]31、[redacted]0736）

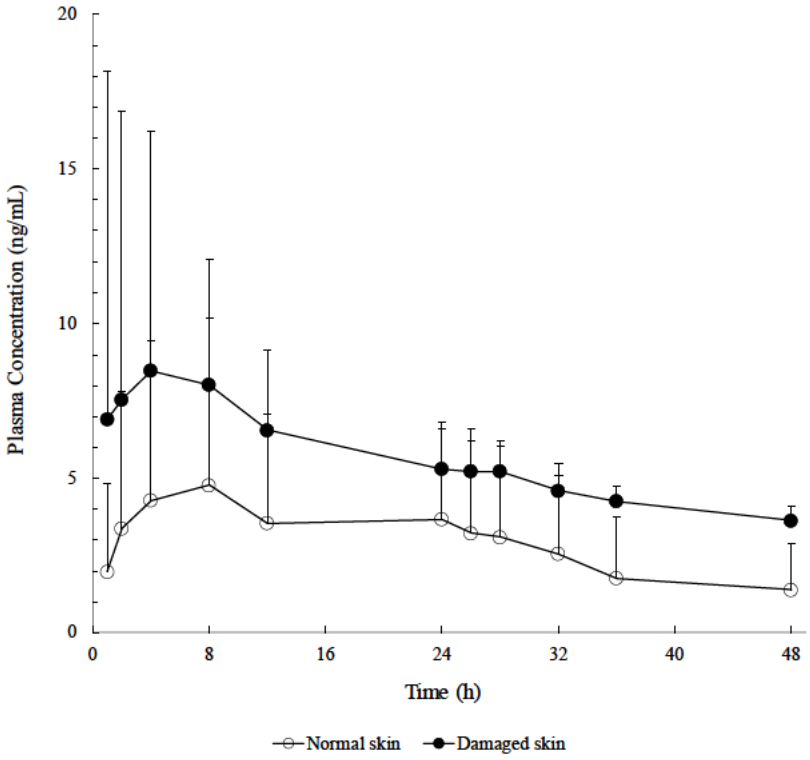
資料番号：4.2.2.2-1、4.2.2.2-2　概要表：2.6.5.3.1

SD 系雄性ラットの背部正常皮膚及び損傷皮膚に HP-5070-20（オキシブチニン塩酸塩として 1.92mg/body）を 24 時間単回経皮投与し、血漿中オキシブチニン濃度を経時的に測定した。血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、得られた濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示した。なお、実測の体重から算出した平均投与量は、正常皮膚群で 6.51mg/kg、損傷皮膚群で 6.51mg/kg であった。

正常皮膚に投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 15.6 時間に C_{max} 4.98ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 21.4 時間で消失した。また、AUC_{0-t} は 141ng·h/mL、AUC_{0-inf} は 229ng·h/mL であった。

損傷皮膚に投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 13.8 時間に C_{max} 10.6ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 39.8 時間で消失した。また、AUC_{0-t} は 266ng·h/mL、AUC_{0-inf} は 506ng·h/mL であった。

図 2.6.4.3-1　ラットの正常及び損傷皮膚に HP-5070-20 を 24 時間単回経皮投与したときの血漿中オキシブチニン濃度推移



平均値 ＋ 標準偏差（n = 5）
[redacted]0736 試験報告書 Figure 1 を一部改変

表 2.6.4.3-1　ラットの正常及び損傷皮膚に HP-5070-20 を 24 時間単回経皮投与したときの血漿中オキシブチニン濃度から算出した薬物動態パラメータ

パラメータ	正常皮膚	損傷皮膚
t_{max}（h）	15.6 ± 8.8	13.8 ± 11.6
C_{max}（ng/mL）	4.98 ± 5.27	10.6 ± 9.3
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）	141 ± 146	266 ± 82
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）	229 ± 171	506 ± 99
$t_{1/2}$（h）	21.4 ± 11.4	39.8 ± 19.6

オキシブチニン塩酸塩として 1.92mg/body 投与（正常皮膚：6.51mg/kg、損傷皮膚：6.51mg/kg）
平均値 ± 標準偏差（n = 5）

2.6.4.4　分布

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.5　代謝

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.6　排泄

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

SD 系雄性ラットの背部正常皮膚及び損傷皮膚に HP-5070-20（オキシブチニン塩酸塩として 1.92mg/body）を 24 時間単回経皮投与し、血漿中オキシブチニン濃度を経時的に測定した。正常皮膚に投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 15.6 時間に C_{max} 4.98ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 21.4 時間で消失した。また、$AUC_{0\text{-}t}$ は 141ng·h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 229ng·h/mL であった。損傷皮膚に投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 13.8 時間に C_{max} 10.6ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 39.8 時間で消失した。また、$AUC_{0\text{-}t}$ は 266ng·h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 506ng·h/mL であった。損傷皮膚ラットにおける C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は正常皮膚の場合のそれぞれ約 2.1 及び約 2.2 倍を示した。これらの結果から、損傷皮膚においては正常皮膚に比べ吸収が増大する可能性が示唆され、創傷部位への投与は避けるべきであると考えられた。

なお、薬物が吸収されたのちの体内の分布、代謝、排泄、薬物動態学的相互作用については、同じ経皮吸収型製剤で当社製品であるネオキシテープ 73.5mg（承認日：平成 25 年 3 月 25 日）と同様と考えられ、既に評価済みのため、新たな試験は実施しなかった。その際の概要を以下に記載する。

雄性ラットの背部皮膚に[^{14}C]オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤を 48 時間単回経皮投与したとき、多くの組織で血漿中放射能濃度より高い濃度を示したが、特に高濃度を示した組織は投与部位皮膚を除くと、ハーダー腺、白色脂肪及び肝臓であり、血漿中放射能濃度に対して 6.80～21.27 倍であった。膀胱及び顎下腺へは同程度の移行が確認され、血漿中放射能濃度に対して 1.11～3.77 倍であった [1)]。

脳への移行性について血漿中放射能濃度に対する大脳中放射能濃度の比を算出した結果、投与後 8、24 及び 48 時間で、1.86、0.56 及び 0.56 であった [1)]。

妊娠ラットに[^{14}C]オキシブチニン塩酸塩を経口投与したとき、胎児の組織中に分布が認められたが、その濃度は母動物の血中濃度より低いことが報告されている [2)]。

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率はオキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン（DEO）のいずれも 99%以上であることが報告されている [3)]。

オキシブチニンは主に肝臓で代謝され、活性代謝物である DEO などに代謝される。また、ヒト肝ミクロゾームを用いた検討により、オキシブチニンの代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与していることが報告されている [4),5)]。

ラットの背部正常皮膚に[^{14}C]オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤を 48 時間単回経皮投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率を測定した結果、投与後 168 時間までに投与量の 5.4 及び 18.0%が排泄され、放射能の排泄は投与後 72 時間までにほぼ終了した [1)]。

分娩 15 日目のラットに[^{14}C]オキシブチニン塩酸塩溶液を単回経口投与したとき、血中濃度の推移は、投与後 1 時間で最高値を示し、その後緩慢に低下した。乳汁中濃度は 6 時間で最高値を示したが、投与後 24 時間でも血中濃度を超えることはなかったと報告されている [2)]。

胆管にカニューレを挿入した雄性ラットに[^{14}C]オキシブチニン塩酸塩投与液を単回静脈内投与し、投与後 6 時間までに排泄された胆汁を、別の胆管にカニューレを挿入したラットの十二指腸に投与したところ、投与後 24 時間までに投与量の約 38%が胆汁に、約 13%が尿に、約 41%が糞に排泄され、胆汁中に排泄された放射能の約 51%が再吸収されたことから、ラットにおいては[^{14}C]オキシブチニン由来成分が腸肝循環を受けることが報告されている [2)]。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) 久光製薬株式会社: ネオキシテープ 73.5mg, 医薬品インタビューフォーム.第 9 版, 2021. p. 29-33.
2) 秋本義雄, 小林秀子, 篠崎豊, 浦久保五郎, 塩酸オキシブチニンの体内運命（第 1 報）ラット，イヌにおける吸収，分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15 (4): 519-35.

3) Mizushima H, Takanaka K, Abe K, Fukazawa I, Ishizuka H. Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and *N*-desethyloxybutynin *in vitro* and *in vivo*. Xenobiotica 2007; 37 (1): 59-73.

4) Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 Specificity of Metabolism and Interactions of Oxybutynin in Human Liver Microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.

5) Yaïch M, Popon M, Medard Y, Aigrain EJ. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to *N*-deethyloxybutynin in humans. Pharmacogenetics 1998; 8: 449-51.

アポハイドローション20%

2.6.5

薬物動態試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 4
2.6.5.3.1 単回経皮投与（正常及び損傷皮膚ラット） 4
2.6.5.4 薬物動態試験：分布 5
2.6.5.5 薬物動態試験：代謝 5
2.6.5.6 薬物動態試験：排泄 5
2.6.5.7 薬物動態試験：薬物相互作用 5
2.6.5.8 薬物動態試験：その他 5

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		製剤	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
吸収	単回	HP-5070-20	ラット	経皮	[redacted]	[redacted]31	4.2.2.2-1
					[redacted]	[redacted]0736	4.2.2.2-2

[redacted]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

生体試料		測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	分析単位内 (%)		分析単位間 (%)		試験番号	CTD 記載箇所
由来	試料				(ng/mL)	精度	真度	精度	真度		資料番号
ラット	血漿	オキシブチニン	除タンパク	LC/MS/MS	0.5～500	2.3～5.6	95.6～103.6	3.7～6.5	97.5～104.5	[redacted]0736	4.2.2.1-1

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 単回経皮投与（正常及び損傷皮膚ラット）

被験物質：オキシブチニン塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-1、4.2.2.2-2

試験番号：[redacted]31、[redacted]0736

動物種	SD 系ラット	
性別及び動物数	正常皮膚　雄性 n = 5	損傷皮膚 a)　雄性 n = 5
給餌	摂食	
溶媒／投与形態	経皮吸収型製剤	
投与方法	経皮	
投与量（体重あたり換算値）	1.92mg/body（正常皮膚群：6.51mg/kg、損傷皮膚群：6.51mg/kg）	
試料	血漿	
定量物質	オキシブチニン	
定量法	LC/MS/MS（液体クロマトグラフィー / タンデム型マススペクトロメトリー）	
PK パラメータ：		
t_{max} (h)	15.6 ± 8.8	13.8 ± 11.6
C_{max} (ng/mL)	4.98 ± 5.27	10.6 ± 9.3
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	141 ± 146	266 ± 82
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	229 ± 171	506 ± 99
$t_{1/2}$ (h)	21.4 ± 11.4	39.8 ± 19.6

平均値 ± 標準偏差

a：　投与当日にセロハンテープで剃毛部位を 15 回、圧着・剥離を行い、角質層を剥離した。

2.6.5.4 薬物動態試験：分布

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.5 薬物動態試験：代謝

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：排泄

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他

該当する試験を実施しなかった。