2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

略語一覧 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 6
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 6
2.6.4.6 排泄 6
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 6
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9 考察及び結論 7
2.6.4.10 引用文献 7

図一覧

図 2.6.4-1 マウスに 50 mg/kg を sc 投与したときのシステアミンの血漿中濃度時間曲線[1] 6

略語一覧

略語	英語
BBB	Blood-brain barrier（血液脳関門）
CSF	Cerebrospinal Fluid（脳脊髄液）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の非臨床試験の安全性に関する信頼性を確保するための基準）
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometer（液体クロマトグラフィー質量分析法）
HPMC	Hydroxypropyl Methylcellulose（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）
HSDB	Hazardous Substances Data Bank（潜在的危険有害化学物質の毒性に焦点を当てたデータファイル）
ip	Intraperitoneal（腹腔内）
US-NIH	US-National Institutes of Health（アメリカ国立衛生研究所）
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development （経済協力開発機構）
sc	Subcutaneous（皮下）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

システアミンを点眼投与した場合、点眼薬による全身曝露は非常に少ないと予想されるため、標準的な ADME 試験は実施されていない。しかし、種々の処方のシステアミン塩酸塩を点眼したときの角膜での取り込みと消失を評価するために、HPLC-MS 法を開発して使用した。眼組織からの消失半減期は、1 時間の範囲と考えられた。点眼したときの全身吸収の程度についての情報は得られていない。しかし、点眼として予定している 1 日投与量（各眼に 1 滴ずつ、最高で 1 日 4 回投与）は、承認されている経口ニシスタゴンカプセルについて推奨される 1 日最大投与量（1.95 g/m^2）よりはるかに少ない（約 1000 分の 1）。

ラットの十二指腸内にシステアミン塩酸塩 50 mg/kg を投与し、血漿への分布を評価した試験では、システアミンは初回通過で大幅な代謝を受け、血漿から迅速に消失し、投与後 2 時間で検出できないレベルとなることが明らかになった。また、マウスに 20 mg/kg を皮下（subcutaneous；sc）投与したときも、血漿から迅速に消失し、投与から 2 時間後にはほぼ検出できなくなった。マウスとラットに sc 投与及び十二指腸内投与したときの血漿への分布は、ヒトに酒石酸塩として経口投与したときに報告されている血漿への分布とほぼ同じである。

2.6.4.2　分析法

アルビノウサギの角膜でシステアミンの濃度を測定する高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography；HPLC）法を開発し、バリデートした（4.2.2.1-2、4.2.2.1-1）。

2.6.4.3　吸収

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の処方は、ウサギで眼への分布を評価する一連の比較試験を行って選択しており、それらの試験について以下に要約する。これらの試験は、経済協力開発機構（organization for economic co-operation and development；OECD）の GLP に従って行った。

0.5%システアミン塩酸塩粘稠液処方。ウサギに単回点眼投与したときの角膜における薬物動態の評価。0.55%システアミン塩酸塩標準溶液（アメリカ国立衛生研究所［US-national institutes of health；US-NIH］処方）との比較。オリエンテーション試験（4.2.2.7-3）

本試験の目的は、アルビノウサギの両眼にいくつかのシステアミン塩酸塩処方を単回点眼投与し、角膜内のシステアミン含量を比較することであった。この試験では 1 処方あたり 9 匹（各時点で 3 匹）を使用し、単回投与から 15、30、60 分後に、投与した両眼から角膜サンプルを採取した。

0.5%システアミン塩酸塩処方（バッチ番号 EF2544、EF2545、EF2547、EF2548、EF2549）又は 0.55%システアミン塩酸塩処方（バッチ番号 EF2551 と SZ2550「NIH 標準処方」）をアルビノウサギの両眼に 100 µL ずつ単回投与したところ、システアミンは 1 時間後でも角膜で定量可能であった（EF2544 と EF2549 を除く）。いずれの処方でも投与から 0.25 時間後に C_{max} に達し、C_{max} が最も高かったのはバッチ EF2547（27.8 µg/g）、最も低かったのは EF2551（5.8 µg/g）、$AUC_{0.25\text{-}1h}$ が最も高かったのは EF2549（10.9 µg/g.h）、最も低かったのは EF2551 と 2544（2.3 µg/g.h）であった。

0.55%システアミン塩酸塩粘稠液処方（2 種の異なる増粘剤と 3 種の異なる粘稠度で処方し、アルビノウサギに単回点眼投与したときの角膜での浸透性の比較：オリエンテーション試験）

（4.2.2.7-1、4.2.2.7-4）

本試験の目的は、アルビノウサギの両眼にいくつかのシステアミン処方を単回点眼投与し、角膜におけるシステアミン含量を比較することであった。ゲル化剤としてはカルメロースナトリウム又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（hydroxypropyl methylcellulose；HPMC）を使用し、それぞれ低粘稠度、中粘稠度、高粘稠度で調製した)。NIH 溶液も比較のため試験に含めた。この試験では処方ごとに 8 匹（各時点で 4 匹）を使用し、単回投与から 15 分後又は 60 分後に、投与した両眼から角膜サンプルを採取した。

0.55%システアミン塩酸塩処方 100 µL をアルビノウサギの両眼に単回点眼したところ、ゲル化剤としてカルメロースナトリウムを含む処方では投与後 1 時間までしか角膜で定量できなかった。標準品の「NIH 溶液」を投与すると、0.25 時間後も 1 時間後も定量できなかった。C_{max} と $AUC_{0.25\text{-}1h}$ はカルメロースナトリウム処方のほうが HPMC 処方よりも高値となった。全体的に、0.55%システアミン／カルメロースナトリウムで中粘稠度処方から得た結果が最も良好であった。

システアミン塩酸塩粘稠液処方（アルビノウサギにシステアミン濃度が異なる処方を単回点眼投与したときの、角膜におけるシステアミン濃度の比較、オリエンテーション試験）（4.2.2.7-2、4.2.2.7-5）

本試験の目的は、カルメロースナトリウムを使用して中粘稠度とし、システアミン塩酸塩の濃度を変えた処方をアルビノウサギの両眼に単回点眼投与し、角膜におけるシステアミン含量を比較することであった。この試験では 1 つの濃度あたり 8 匹（システアミン HCl の濃度は 0.55%、1.1%、1.65%、2.2%で、各濃度で時点ごとに 4 匹）を使用し、単回投与から 15 分後又は 60 分後に、投与した両眼から角膜サンプルを採取した。

いずれの処方でも C_{max} は平均で投与後 0.25 時間に達成された。濃度は C_{max} 又は $AUC_{0.25\text{-}1h}$ の高い順に、1.65% > 0.55% > 1.1% > 2.2%であった。全体的に、システアミン塩酸塩濃度 1.65%と 0.55%の処方から得た結果が最も良好であった。

文献情報

マウスにシステアミンを sc 投与又は腹腔内（intraperitoneal；ip）投与したときの血漿への分布に関しては、公表された試験からの情報がある(1)。動物実験で学習及び記憶に影響を及ぼすことが示されている 50 mg/kg を sc 投与すると（2.6.2.4 項参照)、血漿 C_{max}（80 µM）は注射後迅速に観察され、血漿からの消失も急速で、投与後 2 時間ではほぼ検出できなくなった（図 2.6.4-1)。マウスにこの用量を投与したときの $AUC_{0\text{-}tlast}$（47.4 µMxh）は、患者に 500 mg（システアミン換算量として）を経口投与したときとほぼ同じであった(2)。

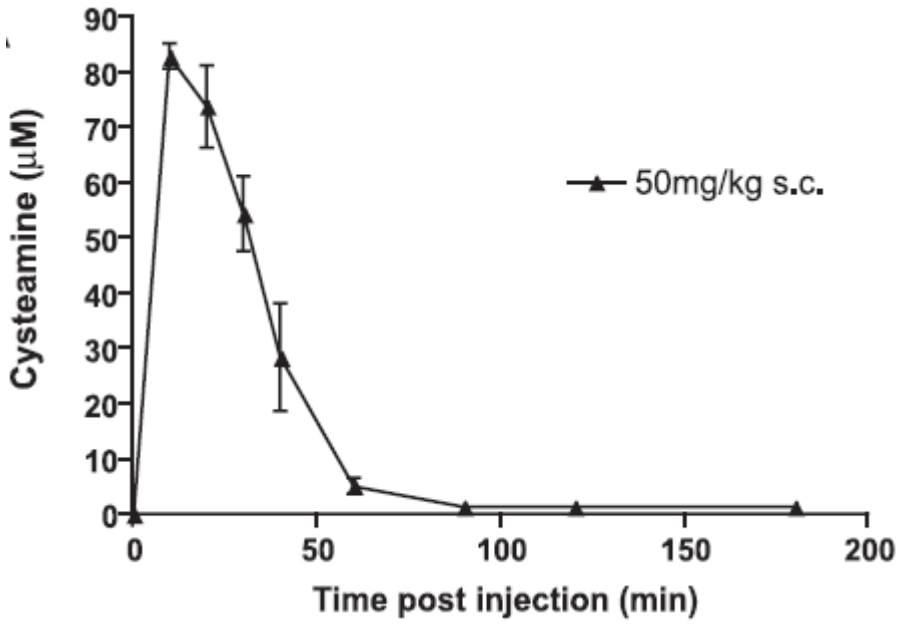


図 2.6.4-1 マウスに 50 mg/kg を sc 投与したときのシステアミンの血漿中濃度時間曲線[1]

ラットの十二指腸内に 20 mg/kg を投与した薬物動態試験では、システアミンは小腸から急速に吸収され、肝臓で初回通過による大幅な代謝を受け（バイオアベイラビリティは 40%）、血液脳関門を通過し、投与後 2 時間で血漿、脳脊髄液（cerebrospinal fluid；CSF）、体内組織でほぼ検出不可能になった[3]。この用量での C_{max} は 80 µM、AUC は 62.7 µMxh であり、マウスに 50 mg/kg を sc 投与したときとほぼ同じであった（上記）。

2.6.4.4　分布

点眼したシステアミンが角膜以外にどの程度分布するかは測定されていない。しかし、角膜からも（点眼適用時）血漿からも（経口又は皮下投与時）迅速に消失することから、例えば眼の他のコンパートメントに分布したとしても迅速に代謝される／消失すると考えられる。

Hazardous Substances Data Bank（HSDB）[4]によれば、全身吸収されたシステアミンが母乳に移行するかどうかは不明である。

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

試験は行われていない。

2.6.4.6　排泄

試験は行われていない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用の試験は行われていない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

ウレタン麻酔ラットを使用して、経口システアミンが胆汁分泌に与える作用を評価した[5]。胆汁の基礎分泌はわずかに減少した（最高用量として 340 mg/kg を単回 ip 投与したときに 13%の減少）。単回投与により、胆汁へのタンパク質、コレステロール、脂質の分泌が阻害された。

2.6.4.9　考察及び結論

種々の処方のシステアミン塩酸塩を点眼したときの角膜での取り込みと消失を評価するために、HPLC-MS 法を開発して使用した結果、システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の最適な製剤を選択した。角膜からの消失半減期は 1 時間の範囲と考えられた。

ラットの十二指腸内に投与し、血漿への分布を評価した試験では、システアミンは肝臓での初回通過で大幅な代謝を受け、血液脳関門（blood-brain barrier；BBB）を通過し、血漿中からは迅速に消失し、投与後 2 時間でほぼ検出できないレベルとなった。マウスに sc 投与したときも同様に、血漿から迅速に消失した。

健康成人男性を対象とした試験で 1.05 g（システアミン換算量として）を投与したとき、終末相の血漿からの消失半減期は平均 4.8 時間であった[6]。以上のことより、標準的な ADME 試験は実施されていないものの、システアミンを点眼投与した場合の角膜での取り込みと消失は十分に評価され、また、仮に全身循環に入ったとしても迅速に体内から消失すると考えられた。

2.6.4.10 引用文献

(1) Min-Oo et al. Cysteamine, the molecule used to treat cystinosis, potentiates the antimalarial efficacy of artemisinin. Antimicrobi Agents Chemother. 2010; 54(8):3262-3270.
(2) Fidler et al. Pharmacokinetics of cysteamine bitartrate following gastrointestinal infusion. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:1 36‐40.
(3) Dohil et al. Pharmacokinetics of cysteamine bitartrate following intraduodenal delivery. Fundam Clin Pharmacol. 2012;28(2):136-43.
(4) HSDB Cysteamine. National Library of Medicine. Hazardous Substances Data Bank. 2014. https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB
(5) Abdel Salam et al. Effect of cysteamine on bile secretion in the rat. Pharmacol Rep. 2005;57(3):345-351.
(6) Schneider et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. J Inher Metab Dis. 1995;18:387-397.

2.6.5 薬物動態試験概要表

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	投与法	試験施設	出典	場所
角膜における薬物動態の評価（0.55%システアミン溶液（NIH 処方）との比較、オリエンテーション試験）	NZW ウサギ	単回点眼	[redacted]	4.2.2.7-3	モジュール 4
2 種のゲル化剤と 3 種の粘稠度の処方を投与したときの角膜での浸透性の比較、オリエンテーション試験	NZW ウサギ	単回点眼	[redacted]	4.2.2.7-1、4.2.2.7-4	モジュール 4
システアミン濃度が異なる処方を投与したときの角膜浸透性の比較、オリエンテーション試験	NZW ウサギ	単回点眼	[redacted]	4.2.2.7-2、4.2.2.7-5	モジュール 4