マグミット錠 100mg
マグミット錠 200mg
マグミット錠 250mg
マグミット錠 330mg
マグミット錠 500mg
マグミット細粒 83%

医薬品製造販売承認申請　及び
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 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 5
2.6.4.3　吸収 6
2.6.4.4　分布 7
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 12
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 12
2.6.4.9　考察及び結論 12
2.6.4.10　図表 12
2.6.4.11　参考文献 12

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
i.v.	intravenous injection	静脈内投与
p.o.	per OS	経口投与
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
C_0	-	静脈内投与直後の濃度
T_{max}	time of maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
k_a	-	吸収速度定数
k_e	-	消失速度定数
AUC_{0-t}	area under the blood concentration-time curve 0-t	最終採血時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{all}	area under the blood concentration-time curve all	最終採血時間までの濃度・時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the blood concentration-time curve 0-∞	最終採血時間から無限大までの血漿中濃度時間曲線下面積

本申請資料中の製剤名

本申請資料中の名称	定義
本剤／マグミット錠 100mg	KCI002 錠 100mg
KCI002 錠 200mg／マグミット錠 200mg	既承認製剤マグミット錠 200mg（承認日：2012 年 8 月 15 日）
マグミット錠 250mg	既承認製剤マグミット錠 250mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 330mg	既承認製剤マグミット錠 330mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 500mg	既承認製剤マグミット錠 500mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
KCI002 細粒 83%／マグミット細粒 83%	既承認製剤マグミット細粒 83%（承認日：2013 年 2 月 15 日）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談([redacted])を実施した。本治験相談において、本薬の非臨床薬物動態試験の実施は不要で合意し、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.1　まとめ

ラット［Crl:CD（SD)］に対し、マグミット錠 500mg を酸化マグネシウムとして 200、400、2000 mg/kg の用量で単回経口投与又は塩化マグネシウム六水和物を 45 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、マグネシウムの薬物動態を評価した[4.2.2.2.1]。本試験は、「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」（平成 10 年 6 月 26 日付医薬審第 496 号）に従って実施した。MgO は血中濃度によらずに薬効を示す。また、投与した MgO のほぼ全量が糞便中及び尿中から排泄される。したがって、本薬物動態試験が信頼性基準に基づき実施されていることから改めて実施する必要はなく、非臨床における薬物動態に関して充足されていると判断した。

また、生体内の分布について示す文献報告がある。生体内では Mg は骨組織に 67%、細胞内に 31%、血中に 2%分布し、血中に存在する Mg は、イオン型が 55%、タンパク結合型が 30%、複合型アニオンが 15%である。Mg のフローについて、食事によって吸収された Mg 12 mmol が腸管において 6 mmol 吸収されて細胞外液へ移行し、細胞外液より消化液を経て腸管に移行する Mg が 2 mmol あり、腸管から糞便へと排泄される Mg は 8 mmol となる。細胞外液へ移行した Mg 4 mmol は骨組織や軟組織とのやり取りを経て 84 mmol が腎臓へ移行し、そのうち 80 mmol が再吸収されるため、最終的に Mg 4 mmol が尿へと排泄されている。

胎盤・胎児移行性について、一般的な細胞外液中の Mg 濃度を胎児と母体で比較すると胎児の方が高値であり、イオン化 Mg 濃度も胎児の方が高値であることから、Mg は母体から胎児に向かって能動輸送されている。

したがって、臓器内及び組織内濃度、胎盤・胎児移行性、血漿中の蛋白結合、血球への分配、乳汁への移行については、血清 Mg 値の上昇に伴い移行することが想定されるが、上昇した血清 Mg 値は速やかに低下して生理的に正常な範囲で推移するため、極端に特定部位へ集積する可能性はないと考えられた。

本薬物動態試験結果から 72 時間でほぼ全量が排泄されており、マグネシウム塩類は難溶性又は水溶性であり、脂溶性ではないため、腸肝循環が薬物動態に重要な影響を与える可能性もないと考えられた。したがって、本薬物動態試験の結果は、投与する MgO の一部が吸収され血清 Mg 値が一過性に上昇した後正常な範囲まで低下することを示すものであり、特定の臓器などに集積・蓄積する可能性はないと考えられた。

2.6.4.2　分析法

血漿、尿、糞、肝臓、腎臓、心臓、骨格筋（大腿筋）及び脳（大脳及び小脳）のマグネシウムは、ICP-MS 法により測定した[4.2.2.1.1]。骨格筋、脳のマグネシウムのバックグラウンド濃度は、Slope は 21.97、Intercept は 0.01450、285.3±5.7 µg Mg/g（n = 5, 変動係数 2.0%）、182.2±20.4 µg Mg/g（n = 5, 変動係数 11.2%）であった。

測定可能濃度範囲を確認したところ、各試料に添加したマグネシウムの回収率は 96.5～115.6%であり、いずれの試料においても添加した量に相当するマグネシウムが検出された。骨格筋及び脳中濃度として、マグネシウムのバックグラウンド濃度+50、+100、+150、+200 µg Mg/g に相当する濃度範囲で測定可能であることを確認した。

特異性では、ブランク試料の内標準物質（イットリウム）のシグナル強度は、ゼロ試料の 0.0%であり、骨格筋及び脳試料中での内標準物質（イットリウム）の特異性を確認した。ゼロ試料中のマグネシウムのシグナル強度は、生体試料に由来するマグネシウムであり、定量試料のマグネシウム強度の 56.9～63.7%に相当することを確認した。操作ブランク試料のシグナル強度は、操作に由来するマグネシウムであり、定量下限（標準溶液 0.0200 µg Mg/mL）のマグネシウムのシグナル強度の 12.4%に相当することを確認した。

日内再現性では、定量試料におけるマグネシウムの回収率は 104.9～107.8%であり、良好な結果であった。また、変動係数は 2.0%及び 0.6%であり、日内再現性も良好であった。

以上の結果より、本分析方法を用いることで、ラット生体試料中のマグネシウム濃度を適切に測定することが可能であると判断した。

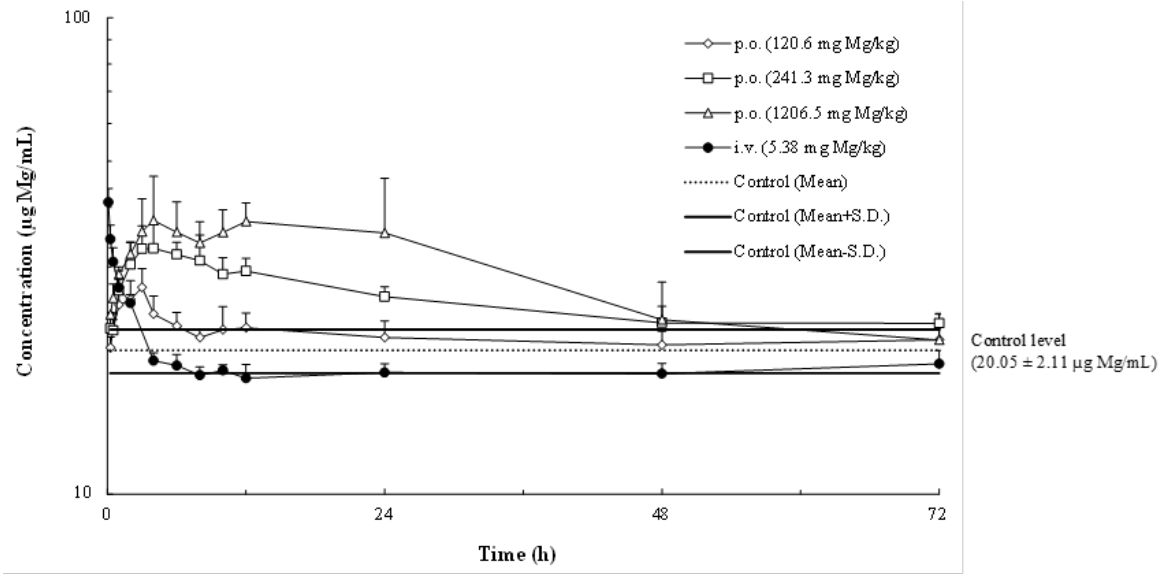
2.6.4.3　吸収

酸化マグネシウムの単回経口投与後又は塩化マグネシウム六水和物の単回静脈内投与後の血漿中マグネシウム濃度の推移図を図 2.6.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-1 に示す。

酸化マグネシウム投与後の血漿中マグネシウム濃度について、200 mg/kg 投与群は投与後 3 時間、400 mg/kg 投与群及び 2,000 mg/kg 投与群は投与後 4 時間までに、定常域の約 1.4～約 1.9 倍に上昇した。その後、200 mg/kg 投与群及び 400 mg/kg 投与群は減衰傾向を示し、それぞれ投与後 6 時間及び 48 時間以降はおおむね定常域で推移した。一方、2,000 mg/kg 投与群は、投与後 6～24 時間において定常域の約 1.7～1.9 倍で推移したが、投与後 48 時間以降はおおむね定常域で推移した。塩化マグネシウム六水和物 45 mg/kg 投与群の血漿中マグネシウム濃度は、初回測定時点である投与後 5 分に定常域の約 2.0 倍を示した後、速やかに減衰し、投与後 4 時間以降はおおむね定常域で推移した[4.2.2.2.1]。

以上のように、いずれの投与群のおいても、投与後 48 時間以降、血漿中マグネシウム濃度はおおむね定常域レベルまで減衰した。また、用量依存的な吸収の飽和に起因すると思われる t_{max} の遅延が認められた。投与量と C_{max} 又は AUC の間には明確な線形性は認められなかったが、これは用量の増加に伴って下痢症状が顕著となり、体液組成の影響を受けるためと考えられた。

図 2.6.4-1　雄性ラットにおける酸化マグネシウムの単回経口投与後又は塩化マグネシウム六水和物の単回静脈内投与後の血漿中マグネシウム濃度推移（n=5、平均値±S.D.）



p.o.（120.6 mg Mg/kg）：酸化マグネシウムとして 200 mg/kg

p.o.（241.3 mg Mg/kg）：酸化マグネシウムとして 400 mg/kg

p.o.（1206.5 mg Mg/kg）：酸化マグネシウムとして 2000 mg/kg

i.v.（5.38 mg Mg/kg）：塩化マグネシウム六水和物として 45 mg/kg

表 2.6.4-1　雄性ラットにおける酸化マグネシウムの単回経口投与後又は塩化マグネシウム六水和物の単回静脈内投与後の血漿中マグネシウムの薬物動態パラメータ（n=5、平均値±S.D.）

被験物質	酸化マグネシウム			塩化マグネシウム六水和物
投与経路	経口投与			静脈内投与
投与量（mg/10 mL/kg）（マグネシウムとして）	120.6	241.3	1206.5	5.38
投与量（mg/10 mL/kg）（酸化マグネシウムとして）	200	400	2,000	-
投与量（mg/3 mL/kg）（塩化マグネシウム六水和物として）	-	-	-	45
C_{max}（μg Mg/mL）	7.704 ± 2.257	15.07 ± 2.90	21.20 ± 7.98	-
C_0（μg Mg/mL）	-	-	-	25.29 ± 4.75
T_{max}（h）	2.4 ± 0.9	4.8 ± 2.2	11.6 ± 7.8	-
$T_{1/2}$（h）	N.C.	27.3 ± 21.7	N.C.	1.1 ± 0.4
k_a（h^{-1}）	N.C.	0.48 ± 0.21	N.C.	-
k_e（h^{-1}）	N.C.	0.07 ± 0.04	N.C.	-
AUC_{0-t}（μg Mg・h/mL）	17.59 ± 10.74	269.1 ± 124.3	431.8 ± 303.2	17.58 ± 3.75
AUC_{all}（μg Mg・h/mL）	21.80 ± 12.15	322.1 ± 97.3	587.4 ± 347.6	22.49 ± 4.95
$AUC_{0-\infty}$（μg Mg・h/mL）	N.C.	469.9 ± 243.9	N.C.	25.96 ± 5.89

N.C.：Not Calculated

2.6.4.4　分布

吸収されたマグネシウムの主要な組織への分布を評価するため、肝臓、腎臓、心臓、骨格筋（大腿筋）、及び脳（大脳及び小脳）について、各組織のマグネシウム量及び投与量に対する分布率を推定した。酸化マグネシウム投与後 4 時間及び 48 時間の各組織の投与量に対するマグネシウム量を表 2.6.4-2 に、マグネシウム分布率を表 2.6.4-3 に示す。

酸化マグネシウム 400 mg/kg 投与後の血漿中マグネシウム量は、投与後 4 時間において定常域の 1.5 倍を示し、投与後 48 時間ではおおむね定常域内まで減衰した。肝臓、腎臓、心臓、骨格筋（大腿筋）及び脳（大脳及び小脳）の各組織のマグネシウム分布量は、投与後 4 時間及び 48 時間のいずれの時点においても定常域内であった。

酸化マグネシウム投与後の血漿、肝臓、腎臓、心臓及び脳（小脳及び大脳）へのマグネシウムの分布率は、投与後 4 時間及び 48 時間を通して 0.00～0.32% of dose と低い値を示した。一方、骨格筋（大腿筋）における分布率は他の組織に比べて高い傾向を示した。しかし、これは骨格筋（大腿筋）がラット体重の 50%を占めていることに起因しており [1)]、骨格筋におけるマグネシウム量

がおおむね定常域で推移していたことを合わせ、マグネシウムが特異的に骨格筋（大腿筋）に分布しやすいためではないと考えられた[4.2.2.3.1]。

以上のように、酸化マグネシウムをラットに経口投与したときの各組織におけるマグネシウム量は、いずれも定常域内又は定常域付近の値を示した。また、組織分布も低いことから、吸収されたマグネシウムの各組織への移行はわずかであると推察した。

表 2.6.4-2　雄性ラットにおける酸化マグネシウム 400 mg/kg（マグネシウムとして 241.3 mg/kg）単回経口投与後 4 時間及び 48 時間の各組織のマグネシウム量（n=5、平均値±S.D.）

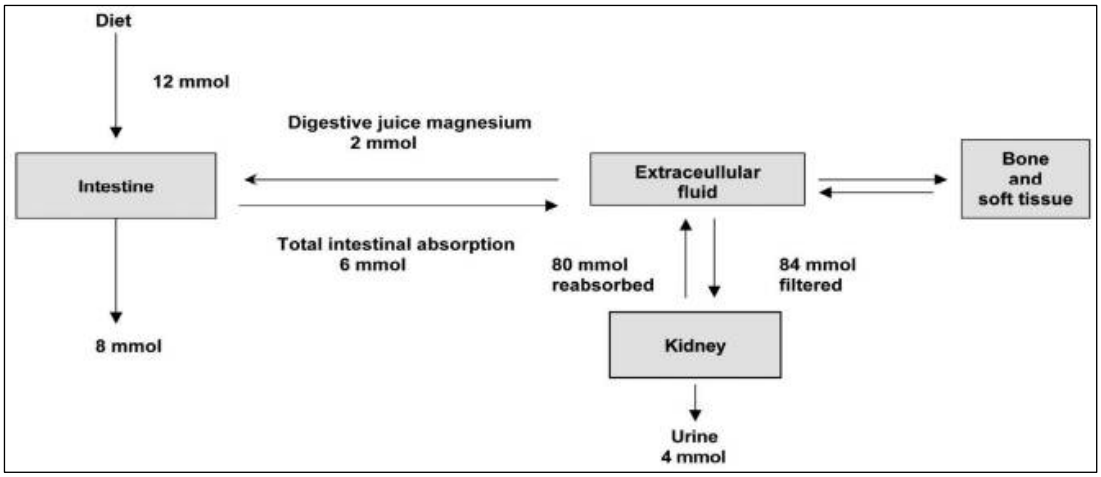
組織	マグネシウム量（μg）		
	投与群		Control 群
	4 時間	48 時間	
血漿	317.1 ± 29.7	244.0 ± 21.3	216.9 ± 24.2
肝臓	3272 ± 180	3380 ± 235	3171 ± 131
腎臓	528.6 ± 54.5	587.0 ± 15.2	550.4 ± 55.1
心臓	245.2 ± 17.6	242.6 ± 17.1	246.9 ± 18.4
骨格筋（大腿筋）	47460 ± 1410	49640 ± 2,110	46980 ± 2290
脳（大脳及び小脳）	315.6 ± 25.0	302.3 ± 17.6	315.3 ± 23.7

表 2.6.4-3　雄性ラットにおける酸化マグネシウム 400 mg/kg（マグネシウムとして 241.3 mg/kg）単回経口投与後 4 時間及び 48 時間後の各組織の投与量に対するマグネシウム分布率（n=5、平均値±S.D.）

組織	マグネシウム分布率（% of dose）	
	4 時間	48 時間
血漿	0.13 ± 0.03	0.02 ± 0.01
肝臓	0.32 ± 0.08	0.03 ± 0.05
腎臓	0.02 ± 0.03	0.06 ± 0.05
心臓	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00
骨格筋（大腿筋）	1.91 ± 1.63	1.29 ± 1.16
脳（大脳及び小脳）	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01

また、ヒトにおけるマグネシウムの生体内分布について、マグネシウムは骨組織に 67%、細胞内に 31%、血中に 2%分布し、血中に存在するマグネシウムは、イオン型が 55%、タンパク結合型が 30%、複合型アニオンが 15%であると報告されている [2)]。また、マグネシウムのフローについて、食事によって摂取されたマグネシウム 12 mmol は、腸管において 6 mmol が吸収されて細胞外液へ移行する。細胞外液より消化液を経て腸管に移行するマグネシウムが 2 mmol あり、腸管から糞便へと排泄されるマグネシウムは 8 mmol となる。細胞外液へ移行したマグネシウム 4 mmol は骨組織や軟組織とのやり取りを経て 84 mmol が腎臓へ移行し、その内 80 mmol が再吸収されるため、最終的にマグネシウム 4 mmol が尿へと排泄される [2)](図 2.6.4-2)。

図 2.6.4-2　生体におけるマグネシウムのフロー



胎盤・胎児移行性について、一般的な細胞外液中のマグネシウム濃度を胎児と母体で比較すると胎児の方が高値であり、イオン化マグネシウム濃度も胎児の方が高値であることから、マグネシウムは母体から胎児に向かって能動輸送されることが示されている [3)]。

臓器内及び組織内濃度、胎盤・胎児移行性、血漿中のタンパク結合、血球への分配、乳汁への移行については、血清マグネシウム値の上昇に伴い移行することが想定されるが、上昇した血清マグネシウム値は速やかに低下して生理的に正常な範囲で推移するため、極端に特定部位へ集積することはないと考えられた。また、ラットを用いた薬物動態試験結果から、72 時間でほぼ全量のマグネシウムが排泄されており、マグネシウム塩類は難溶性又は水溶性であり脂溶性ではないため、腸肝循環が薬物動態に重要な影響を与えることは考えられない。したがって、薬物動態試験の結果は、投与する酸化マグネシウムの一部が吸収され、血清マグネシウム値が一過性に上昇した後、正常な範囲まで低下することを示すものであり、特定の臓器等に集積・蓄積することはないと推察した。

2.6.4.5　代謝

酸化マグネシウムは第十八改正日本薬局方解説書（各条 酸化マグネシウムの薬効薬理の項）において示されている作用機序のとおり、胃酸と反応して塩化マグネシウムとなり、腸内において炭酸水素ナトリウムと反応して難吸収性の炭酸塩又は重炭酸塩となる。一部の塩化マグネシウムは吸収され、マグネシウムイオンとして生体内で利活用される。マグネシウムは金属元素であり、代謝により分解・除去されない。マグネシウムは生体に必要なミネラルで、細胞内で 2 番目に多い二価カチオンであり、生体内に豊富に存在している。したがって、投与した酸化マグネシウムから生成するマグネシウムと生体内のマグネシウムを正確に区別することはできず、また区別する必要もない。酸化マグネシウムの代謝物は生体に悪影響を与えるものではなく、マグネシウムの必要な細胞に必要な形で供給又は排泄されており、酸化マグネシウムの代謝物を検討しないことに問題はないと判断し検討しなかった。

2.6.4.6　排泄

酸化マグネシウム 400 mg/kg 投与群の尿中マグネシウム量は、投与 0～24 時間後において、定常域の約 2.4 倍を示し、投与 24～48 時間後及び 48～72 時間後はおおむね定常域であった。糞中マグネシウム量は、投与 0～24 時間後において、定常域の約 2.5 倍を示し、投与 24～48 時間後及び 48～72 時間後において、それぞれ定常域の約 1.2 倍及び 1.4 倍まで減少した（表 2.6.4-4）。

酸化マグネシウム投与 24 時間後における尿及び糞中マグネシウムの排泄率は、それぞれ 11.22% of dose 及び 63.97% of dose であった。投与後 72 時間までの尿中及び糞中には、それぞれ 15.91% of dose 及び 90.22% of dose のマグネシウムが排泄され、尿及び糞を合わせた投与 72 時間後における総排泄率は 106.13% of dose であった（表 2.6.4-5、表 2.6.4-6）[4.2.2.5.1]。

以上のように、経口投与したマグネシウムの大部分（90% of dose 以上）が糞中に排泄され、投与 72 時間後までにマグネシウムの排泄はほとんど完了することが明らかとなったが、糞中に排泄された大部分のマグネシウムは吸収を受けずに消化管を通過したものと考えられた。投与 72 時間後における糞中マグネシウム量は、定常域の約 1.4 倍を示したが、同時点で排泄がほぼ完了していることから、72 時間後以降の糞中マグネシウム量は定常域を示すものと考えられた。

尿中へ約 15%、糞便中へ約 85%が排泄されたことから、経口投与した酸化マグネシウムは約 15%が吸収されること、主要な排泄経路は糞便中であることが示唆された。

表 2.6.4-4　雄性ラットにおける酸化マグネシウム 400 mg/kg（マグネシウムとして 241.3 mg/kg）単回経口投与後 0～24、24～48 及び 48～72 時間後の尿及び糞便中のマグネシウム量（n=5、平均値±S.D.）

時間（h）	マグネシウム量（μg）			
	尿		糞便	
	投与群	Control 群	投与群	Control 群
0～24	13,890 ± 1,450	5,849 ± 653	76,700 ± 5,830	30,110 ± 5,240
24～48	7,182 ± 1,040	5,146 ± 1,253	38,110 ± 6,950	32,660 ± 6,420
48～72	7,010 ± 3,595	6,617 ± 1,576	42,400 ± 4,400	29,940 ± 3,970

表 2.6.4-5　雄性ラットにおける酸化マグネシウム 400 mg/kg（マグネシウムとして 241.3 mg/kg）単回経口投与後 0～24、24～48 及び 48～72 時間後の尿及び糞便中の投与量に対するマグネシウム排泄率（n=5、平均値±S.D.）

時間（h）	マグネシウム排泄率（% of dose）		
	尿	糞便	合計
0～24	11.22 ± 1.98	63.97 ± 6.77	75.19 ± 5.74
24～48	1.93 ± 1.42	10.30 ± 9.34	12.23 ± 9.50
48～72	2.76 ± 3.89	15.95 ± 5.62	18.71 ± 7.85

表 2.6.4-6　雄性ラットにおける酸化マグネシウム 400 mg/kg（マグネシウムとして 241.3 mg/kg）単回経口投与後 0～24、0～48 及び 0～72 時間後の尿及び糞便中の投与量に対するマグネシウム排泄率（n=5、平均値±S.D.）

時間（h）	マグネシウム排泄率（% of dose）		
	尿	糞便	合計
0～24	11.22 ± 1.98	63.97 ± 6.77	75.19 ± 5.74
0～48	13.15 ± 3.01	74.27 ± 12.38	87.42 ± 12.46
0～72	15.91 ± 5.79	90.22 ± 12.47	106.13 ± 10.22

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

薬物動態試験において、経口投与したマグネシウムは、投与後 3 時間～4 時間をピークに投与量の約 15%が吸収され、吸収されたマグネシウムの各組織への移行はわずかであると推察した。また、尿中へ約 15%、糞中へ約 85%が排泄されたことから主要な排泄経路は糞便中であることが考えられた。代謝については、投与した酸化マグネシウムから生成するマグネシウム及び生体内のマグネシウムを正確に区別することはできず、酸化マグネシウムの代謝物は生体に悪影響を与えるものではなく必要な細胞に必要な形で供給又は排泄されており、酸化マグネシウムの代謝物を検討しないことに問題はないと考え、検討を実施しなかった。

2.6.4.10 図表

図表は、本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) 花野 学. 医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法. ソフトサイエンス社. 1985
2) Seo JW, Park YJ. Magnesium metabolism. Electrolyte Blood Press, 2008;6:86-95.
3) 高屋淳二, 金子一成. 胎児とマグネシウム. CLINICAL CALCIUM, 2005;15:105-110.

マグミット錠 100mg
マグミット錠 200mg
マグミット錠 250mg
マグミット錠 330mg
マグミット錠 500mg
マグミット細粒 83%

医薬品製造販売承認申請　及び
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.5　薬物動態試験概要表

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
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　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 4
2.6.5.4　薬物動態試験: 吸収:反復投与 4
2.6.5.5　薬物動態試験: 分布 5
2.6.5.6　薬物動態試験: 蛋白結合 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* 6
2.6.5.10　薬物動態試験: 代謝: *In Vitro* 6
2.6.5.11　薬物動態試験: 推定代謝経路 6
2.6.5.12　薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導/阻害 6
2.6.5.13　薬物動態試験: 排泄 7
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 8
2.6.5.16　薬物動態試験: その他 8

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
C_{max}	-	最高血漿中濃度
C_0	-	時間 0 に外挿した初期血漿中濃度
T_{max}	time of maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$	T-half	消失半減期
k_a	-	吸収速度定数
k_e	-	消失速度定数
AUC_{0-t}	area under the blood concentration-time curve 0-t	最終測定時点 t までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{all}	area under the blood concentration-time curve all	最終測定時点 t の次の時点を濃度 0 とした際の当該時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the blood concentration-time curve 0-∞	最終測定時点 t から無限大までの血漿中濃度時間曲線下面積

本申請資料中の製剤名

本申請資料中の名称	定義
本剤／マグミット錠 100mg	KCI002 錠 100mg
KCI002 錠 200mg／マグミット錠 200mg	既承認製剤マグミット錠 200mg（承認日：2012 年 8 月 15 日）
マグミット錠 250mg	既承認製剤マグミット錠 250mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 330mg	既承認製剤マグミット錠 330mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 500mg	既承認製剤マグミット錠 500mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
KCI002 細粒 83%／マグミット細粒 83%	既承認製剤マグミット細粒 83%（承認日：2013 年 2 月 15 日）

2.6.5　薬物動態試験概要表

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談([redacted])を実施した。本治験相談において、本薬の非臨床薬物動態試験の実施は不要で合意し、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.5.1　薬物動態試験: 一覧表

該当する資料はない

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

該当する資料はない

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

該当する資料はない。

2.6.5.5　薬物動態試験: 分布

被験物質:酸化マグネシウム

添付資料番号：[4.2.2.2.1]

試験番号：[redacted]

動物種	ラット　Crl:CD(SD)					
性別／動物数	雄／5					
給餌	非絶食					
被験物質	酸化マグネシウム(マグミット錠 500mg)					
媒体／投与形態	0.5 w/v% CMC-Na 溶液					
投与方法	強制経口投与					
投与量(酸化マグネシウムとして)(mg/kg)	400					
投与量(マグネシウムとして)(mg/kg)	241.3					
採取時間	投与後 4 時間、48 時間					
定量物質	マグネシウム					
定量法	ICP-MS					
組織／器官	マグネシウム量（μg）				投与量に対するマグネシウム分布率（%）	
	4 時間		48 時間		4 時間	48 時間
	酸化マグネシウム投与群	Control 群	酸化マグネシウム投与群	Control 群	酸化マグネシウム投与群	酸化マグネシウム投与群
血漿	317.1 ± 29.7	199.5 ± 7.5	244.0 ± 21.3	234.3 ± 22.4	0.13 ± 0.03	0.02 ± 0.01
肝臓	3272 ± 180	3092 ± 150	3380 ± 235	3251 ± 27	0.32 ± 0.08	0.03 ± 0.05
腎臓	528.6 ± 54.5	533.4 ± 41.1	587.0 ± 15.2	567.4 ± 66.5	0.02 ± 0.03	0.06 ± 0.05
心臓	245.2 ± 17.6	247.3 ± 11.6	242.6 ± 17.1	246.6 ± 25.1	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00
骨格筋（大腿筋）	47460 ± 1410	45620 ± 2230	49640 ± 2110	48330 ± 1510	1.91 ± 1.63	1.29 ± 1.16
脳(大脳及び小脳)	315.6 ± 25.0	317.7 ± 29.2	302.3 ± 17.6	312.9 ± 20.0	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01

値は平均値±S.D.を示す。

2.6.5.6 薬物動態試験: 蛋白結合

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:酸化マグネシウム

CTD における記載箇所：[4.2.2.2.1]

試験番号：[redacted]

動物種	ラット　Crl:CD(SD)						
性別／動物数	雄／5						
給餌	非絶食						
被験物質	酸化マグネシウム(マグミット錠 500mg)						
媒体／投与形態	0.5 w/v% CMC-Na 溶液						
投与方法	強制経口投与						
投与量(酸化マグネシウムとして)(mg/kg)	400						
投与量(マグネシウムとして)(mg/kg)	241.3						
採取時間	投与後 0～24、24～48～48～72 時間						
定量物質	マグネシウム						
定量法	ICP-MS						
排泄経路	マグネシウム量（μg）				投与量に対するマグネシウム排泄率（% of dose）		
	酸化マグネシウム投与群		Control 群				
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	合計
時間：0～24 時間	13890 ± 1450	76700 ± 5830	5849 ± 653	30110 ± 5240	11.22 ± 1.98	63.97 ± 6.77	75.19 ± 5.74
24～48 時間	7182 ± 1040	38110 ± 6950	5146 ± 1253	32660 ± 6420	1.93 ± 1.42	10.30 ± 9.34	12.23 ± 9.50
48～72 時間	7010 ± 3595	42400 ± 4400	6617 ± 1576	29940 ± 3970	2.76 ± 3.89	15.95 ± 5.62	18.71 ± 7.85
時間：0～24 時間	-	-	-	-	11.22 ± 1.98	63.97 ± 6.77	75.19 ± 5.74
0～48 時間	-	-	-	-	13.15 ± 3.01	74.27 ± 12.38	87.42 ± 12.46
0～72 時間	-	-	-	-	15.91 ± 5.79	90.22 ± 12.47	106.13 ± 10.22

値は平均値±S.D.を示す。

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。