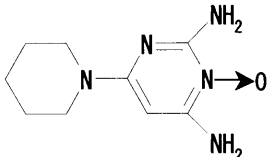
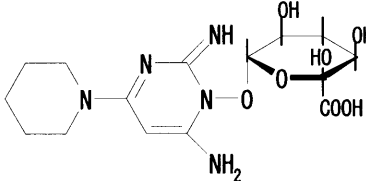


ホ. 薬物動態〔資ホ-1, 資ト-3, 参-1〕

| | 頁 |
|---------------------|----|
| 総括 | 95 |
| 1. 動物における体内動態 | 96 |
| 2. ヒトにおける体内動態 | 98 |

ホ. 薬物動態の項の略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|------------------|---|
| ミノキシジル | 原薬  |
| M-1 | ミノキシジルグルクロナイド minoxidil O-glucuronide (代謝物)  |
| B G 製剤 | 1,3-ブチレングリコールを基剤として配合した製剤 |
| P G 製剤 | プロピレングリコールを基剤として配合した製剤 |
| 1, B*及び5% B G 製剤 | ミノキシジルを1, B*及び5%配合したB G 製剤 |
| 1, B*及び5% P G 製剤 | ミノキシジルを1, B*及び5%配合したP G 製剤 |
| 5% B G 製剤 | 本品 |
| 1% P G 製剤 | リアップ |
| t_{max} | 最高濃度到達時間 |
| C_{max} | 最高濃度 |
| AUC_{0-t} | 濃度-時間曲線下面積 (最終測定時間までの値) |
| $AUC_{0-\infty}$ | 濃度-時間曲線下面積 (無限大時間までの外挿値) |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 |

* : 承認情報提供時に置き換えた

ホ. 薬物動態〔資ホー1, 資トー3, 参ー1〕

総括

本品(以下5%BG製剤とする)の経皮吸収を検討するため、5%BG製剤の基剤である1,3-ブチレングリコール及びピリアップ(以下1%PG製剤とする)の基剤であるプロピレングリコールに、それぞれ¹⁴C標識したミノキシジル(以下¹⁴C-ミノキシジルとする)を1, B*及び5%配合した製剤を調製し、ラットに塗布後の血液中放射能濃度及び尿糞中放射能排泄率を測定した。その結果、ラットにおけるBG製剤の血液中放射能濃度は同用量のPG製剤に比べ低い濃度で推移する傾向が見られた。また、BG製剤の尿糞中放射能排泄率はPG製剤に対してやや低い値を示した。そのため、ラットにおける5%BG製剤の皮膚からの吸収は同用量のPG製剤に比べ若干低いか同程度と推定された。

一方、ヒトに5%BG製剤を単回塗布した際のミノキシジル及びその代謝物であるM-1の血清中濃度及び尿中排泄量を測定した結果、血清中ミノキシジル濃度は t_{max} 4.1時間で C_{max} 0.51 ng/mLに達し、 AUC_{0-t} は9.55 ng・hr/mLであった。また、M-1の血清中濃度推移はミノキシジルと同程度であった。塗布後120時間までのミノキシジル及びM-1の尿中排泄率は塗布用量のそれぞれ0.43, 0.48%であり、1%PG製剤においてもミノキシジルとM-1の排泄率は同程度であったことから、ミノキシジル処方濃度の上昇による代謝の変動はないと考えられた。更に、ミノキシジル及びM-1の尿中排泄速度から求めた体内からの $t_{1/2}$ は16~17時間であり、また尿中排泄率より推定した経皮吸収率は1.4%と算出され、いずれも1%PG製剤と同程度であった。

表ホー1 動物及びヒトにおける体内動態に関する試験一覧表

| 試験項目 | 試験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 資料番号 |
|----------------------------------|--|---|---------------|------|
| 動物における体内動態 | 1%, B*, 5% BG製剤 及び 1%, B*, 5% PG製剤 (¹⁴ C-ミノキシジル製剤) | 18 μ L/9cm ² (3×3cm) 背部正常皮膚, 単回 | [黒塗り] | 資ホー1 |
| ラット雄 血液中濃度 尿糞中排泄 | | | | |
| ヒトにおける体内動態 | 5% BG製剤 | 1mL/200cm ² 頭皮, 単回 | [黒塗り] 大正製薬 | 資トー4 |
| 壮年性脱毛症の 成人男性 血清中濃度 尿中排泄 | | | | |

* : 承認情報提供時に置き換えた

1. 動物における体内動態〔資ホー1, 参ー1〕

(1) 試験方法

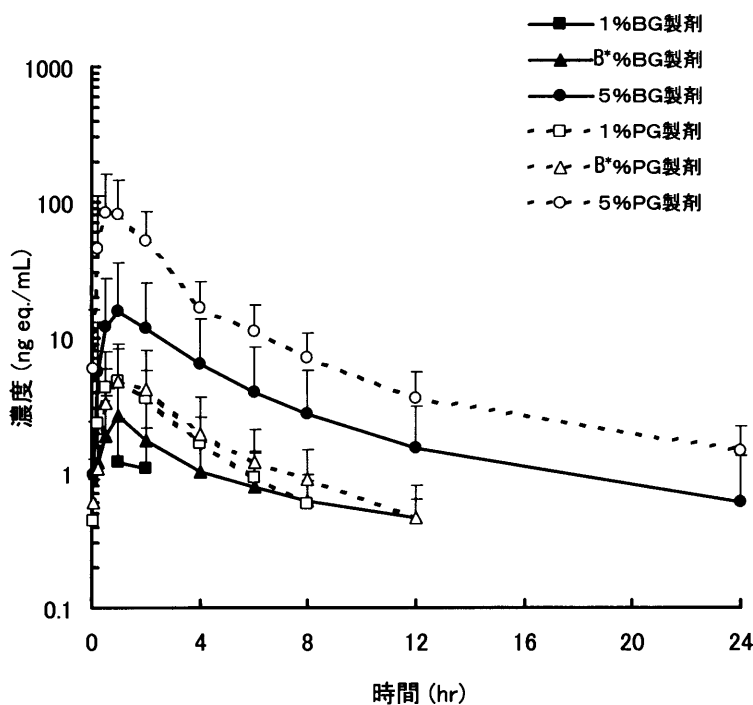
| | |
|------|--|
| 動物種 | ラット, Cr1j:CD(SD), SPF, 雄, 7週齢, 例数4匹 |
| 被験物質 | ^{14}C -ミノキシジル〔参ー1, p.274〕を1, B*及び5%配合したBG製剤及びPG製剤 |
| 投与方法 | 背部正常皮膚に $18\mu\text{L}/9\text{cm}^2$ ($3\times 3\text{cm}$)を単回塗布 |
| 測定項目 | 血液中放射能濃度, 尿糞中放射能排泄率 |

(2) 結果及び考察

雄ラットに ^{14}C -ミノキシジルを1, B*及び5%配合したBG製剤を単回塗布した後の血液中放射能濃度は, 同用量のPG製剤に比べて低い濃度で推移した. 5%BG製剤の血液中放射能濃度は5%PG製剤の濃度を上回ることなく推移したが, 薬物動態パラメータにはPG製剤のいずれの群とも有意な差は認められなかった(図ホー1, 表ホー2).

また, BG製剤の尿糞中放射能排泄はPG製剤と同様に尿中排泄が主であり, 塗布後168時間までのBG製剤の総排泄率はPG製剤に比べて低い傾向が認められた(表ホー3).

以上より, ラットに5%BG製剤を塗布した際の ^{14}C -ミノキシジルの経皮吸収は同用量のPG製剤より若干低いか同程度と推定された.



図ホー1 雄ラットに ^{14}C -ミノキシジル製剤を単回塗布後の血液中放射能濃度 (平均+S.D., n=4)〔資ホー1, 改変〕

表ホー 2 血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

| 製剤 | t _{max} (hr) | C _{max} (ng eq./mL) | AUC _{0-∞} (ng eq.・hr/mL) |
|---------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 1%BG製剤 | 1.5 ± 0.6 | 1.23 ± 1.29 | - |
| B*%BG製剤 | 0.9 ± 0.3 | 2.66 ± 2.06* | 20.1 ± 8.7 ^{a)} |
| 5%BG製剤 | 1.3 ± 0.5 | 15.67 ± 20.25 | 84.6 ± 103.4 |
| 1%PG製剤 | 1.0 ± 0.0 | 4.82 ± 3.41 | 19.1 ± 12.3 |
| B*%PG製剤 | 1.3 ± 0.5 | 4.87 ± 4.26 | 31.4 ± 18.5 |
| 5%PG製剤 | 1.1 ± 0.6 | 88.24 ± 77.05 | 305.1 ± 202.8 |

平均±S.D., n=4, a): n=3

- : 算出せず

* : p<0.05, 5%PG製剤を対照としたDunnett検定

検定は1, B*, 5%PG製剤それぞれを対照としてB*及び5%BG製剤について実施.

表ホー 3 雄ラットに¹⁴C-ミノキシジル製剤を単回塗布後の
尿糞中放射能排泄率

| 製剤 | 塗布後168時間までの排泄率 (投与量%) | | |
|---------|-----------------------|-----------|-----------|
| | 尿 | 糞 | 合計 |
| 1%BG製剤 | 2.6 ± 0.5 | 0.4 ± 0.2 | 2.9 ± 0.7 |
| B*%BG製剤 | 2.8 ± 1.0 | 0.5 ± 0.1 | 3.2 ± 1.2 |
| 5%BG製剤 | 0.9 ± 0.5 | 0.2 ± 0.2 | 1.1 ± 0.7 |
| 1%PG製剤 | 3.6 ± 1.7 | 0.5 ± 0.2 | 4.1 ± 1.8 |
| B*%PG製剤 | 5.4 ± 3.5 | 0.6 ± 0.4 | 6.0 ± 3.8 |
| 5%PG製剤 | 3.8 ± 3.0 | 0.5 ± 0.4 | 4.3 ± 3.5 |

平均±S.D., n=4

塗布時間24時間

2. ヒトにおける体内動態〔資ト-3, 参-1〕

(1) 試験方法

| | |
|------|----------------------------------|
| 被験者 | 健康な壮年性脱毛症の成人男性, 例数10名 |
| 被験物質 | 5%BG製剤 |
| 投与方法 | 頭皮に1mL/200 cm ² を単回塗布 |
| 測定項目 | ミノキシジル及びM-1の血清中濃度及び尿中排泄量 |

(2) 結果及び考察

健康な壮年性脱毛症の成人男性10名の頭皮200 cm²に5%BG製剤1mLを単回塗布した結果、血清中ミノキシジルは t_{max} 4.1時間で C_{max} 0.51 ng/mLに達し、 AUC_{0-t} は9.55 ng·hr/mLであった。また、血清中M-1の t_{max} 、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ7.2時間、0.59 ng/mL、10.58 ng·hr/mLであり、ミノキシジルと同程度の濃度で推移した(図ホ-2, 表ホ-4)。

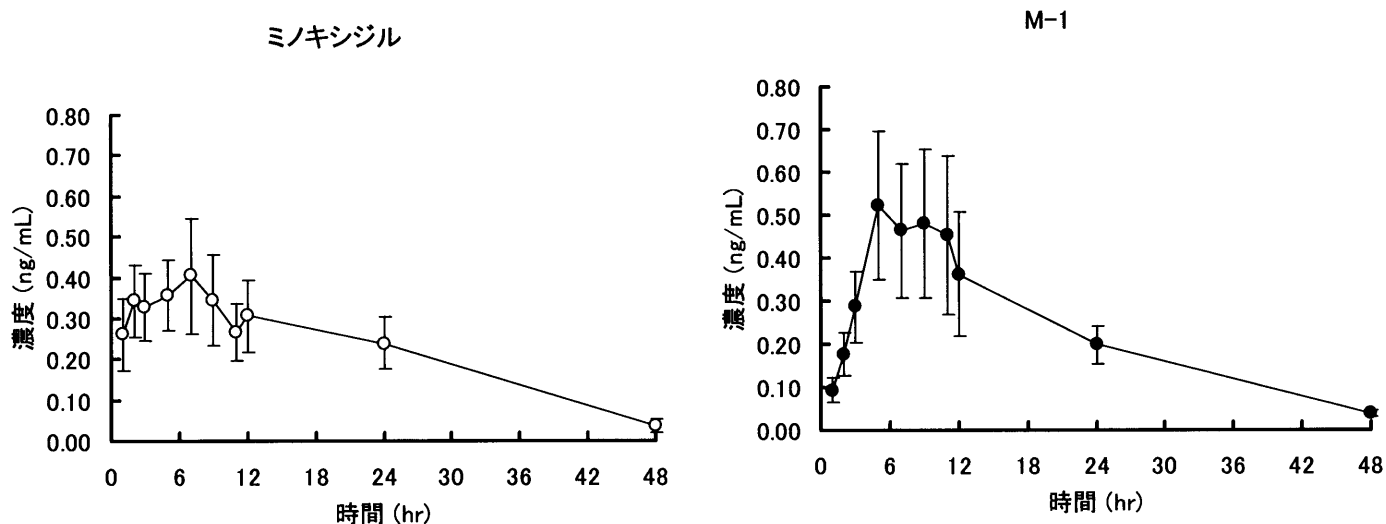
塗布後120時間までのミノキシジルの尿中排泄率は塗布用量の0.43% (排泄量: 213.40 µg)であり、この約60%は塗布後24時間までに排泄された。また、塗布後120時間までのM-1の尿中排泄率は0.48% (排泄量: 240.24 µg)であり、ミノキシジルとM-1の排泄率の和は0.91%であった。尿中排泄速度から求めたミノキシジル及びM-1の体内からの $t_{1/2}$ はそれぞれ16.48, 16.82時間であった(図ホ-3)。

本試験の結果より、5%BG製剤を単回塗布後のミノキシジル及びM-1の C_{max} [それぞれ0.51 ng/mL(0.12~1.57 ng/mL), 0.59 ng/mL(0.10~1.97 ng/mL)]は、1%PG製剤を壮年性脱毛症の成人男性に反復塗布した際の初回塗布後の C_{max} (それぞれ0.39, 0.15 ng/mL)の1.3倍および3.9倍であった〔参-1, p.277〕。一方、5%BG製剤を単回塗布後の $t_{1/2}$ は1%PG製剤を健康成人男性に単回塗布した際の値(それぞれ17.06, 23.47時間)と同程度であったことから、ミノキシジルの配合量を5%としても消失への影響はほとんどないと推定された〔参-1, p.275〕。また、ミノキシジルとM-1の排泄量に大きな差はなく、1%PG製剤と同様であったことから代謝的な変動はないと考えられた〔参-1, p.279〕。

なお、経皮投与時においても経口投与の場合と同様にミノキシジルとM-1の尿中排泄率の和が全排泄量の63%を占めると仮定すると、単回投与後無限大時間までの尿中排泄率あるいは定常時の投与間隔毎の尿中排泄率から経皮吸収率は次式により推定される〔参-1, p.279〕。

$$\text{経皮吸収率 (\%)} = \{ \text{排泄量} / (\text{塗布量} \times 0.63) \} \times 100$$

そのため、5%BG製剤の経皮吸収率は尿中排泄率から1.4% (0.5~3.4%)と算出された。同様に1%PG製剤1mLを日本人の壮年性脱毛症の成人男性に反復塗布した際の経皮吸収率は、0.82% (0.23~2.13%)と算出され〔参-1, p.279〕、また外国で壮年性脱毛症の成人男性に¹⁴C-ミノキシジル5%PG製剤1mLを単回及び反復塗布した際の尿中排泄率はそれぞれ1.8% (0.9~3.1%)¹⁾、1.6% (0.3~4.5%)¹⁾であったことから〔参-1, p.283〕、5%BG製剤の経皮吸収率は1%PG製剤あるいは5%PG製剤と同程度と推定された。



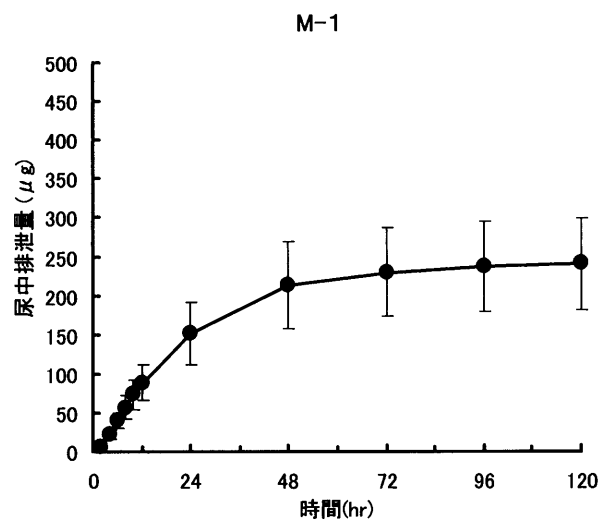
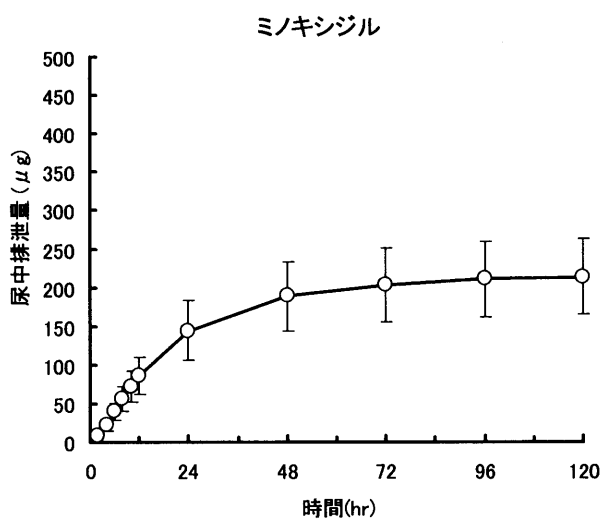
図ホー2 健康な壮年性脱毛症の成人男性に5%BG製剤を単回塗布後の血清中濃度
(平均±S. E., n=10)

表ホー4 健康な壮年性脱毛症の成人男性に5%BG製剤を単回塗布後の
薬物動態パラメータ

| | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ ^{a)} (hr) | AUC_{0-t} (ng·hr/mL) |
|--------|----------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------|
| ミノキシジル | 0.51 ± 0.48 | 4.1 ± 2.4 | 16.48 ± 3.39 | 9.55 ± 8.71 |
| M-1 | 0.59 ± 0.64 | 7.2 ± 2.4 | 16.82 ± 3.99 | 10.58 ± 9.32 |

平均 ± S.D., n=10

a) : 尿中排泄速度から求めた消失半減期



図ホー3 健康な壮年性脱毛症の成人男性に5%BG製剤を単回塗布後の累積尿中排泄量
(平均±S. E., n=10)

参考文献

- 1) Franz, T. J., Arch. Dermatol., 121, 203-206, (1985).