

補遺 C

非臨床試験の概要表

例

2.6.3.1 薬理

一覽表

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験 VZV に対する抗ウイルス活性 VZV に対する抗ウイルス活性 HSV に対する抗ウイルス活性 CMV に対する抗ウイルス活性 VZV に対する抗ウイルス活性 SVV に対する抗ウイルス活性	ヒト胎児肺繊維芽細胞 臨床材料 ヒト胎児肺繊維芽細胞 ヒト胎児肺繊維芽細胞 ICR マウス アフリカミドリザル	In vitro In vitro In vitro In vitro 強制経口 経鼻胃挿管	sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc.	95401 95402 95406 95408 95411 95420	1	
					1	
					1	
					1	
					1	
					1	
					1	
副次的薬理試験 抗菌活性	グラム陽性及びグラム陰性菌; 酵母	In vitro	sponsor Inc.	95602	1	
安全性薬理試験 中枢神経系に及ぼす影響 ^a 循環器系に及ぼす影響	マウス, ラット, ウサギ, ネコ イヌ	強制経口 強制経口, i.v.	sponsor Inc. sponsor Inc.	95703 95706	2	
					2	
薬力学的薬物相互作用試験 抗 HIV 活性を指標とした AZT との相互作用	ヒト T リンパ球	In vitro	sponsor Inc.	95425	2	

a - GLP に適合した報告書.

被験物質: Curitol Sodium

2.6.3.4 安全性薬理試験

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 ^a (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系	CD-1 マウス	強制経口	0, 10, 50, 250	10M	ヘキソバルビタール麻酔のわずかな延長 (≦10 mg/kg). 鎮痛, 抗痙攣性, 及びカタレプシー作用なし. 協調, 牽引, 及び自発運動に影響なし	適	92201
腎, 胃腸, 中枢神経系, 及び恒常性	CD-1 マウス	強制経口	0, 10, 50, 250	6M	ナトリウム及びカリウムの尿中排泄のわずかな増加 (≦50 mg/kg). 胃腸通過時間 (石炭食), 瞳孔径, 血液凝固時間, 及び尿量に影響なし.	不適	92205
循環器	イヌ(雑種)	静脈内	0, 3, 10, 30	3M	用量依存的な一過性の血圧低下と心拍数及び呼吸数の増加 (すべての用量). 30 mg/kg で心電図に軽微な変化. 心拍出量, 1 回拍出量及び全体末梢血管抵抗には影響なし.	適	92210

a - 特にことわりがない限り単回投与.

被験物質: Curitol Sodium

一覧表

2.6.5.1 薬物動態試験

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Vol. SectionPage
吸収 吸収及び排泄 吸収及び排泄 吸収及び排泄	ラット イヌ サル	強制経口, i.v. 強制経口, i.v. 強制経口, i.v.	sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc.	93302 93304 93306	1 1 1
分布 単回投与時の組織分布 反復投与時の組織分布 血漿蛋白結合 血漿蛋白結合	ラット ラット マウス, ラット, イヌ, サル, ヒト, ラット, イヌ	強制経口 強制経口 In vitro 錠剤/強制経口/ カプセル	sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc.	93307 93308 93311 93312	1 1 1 1
代謝 血液、尿及び糞中の代謝物 血液、尿及び糞中の代謝物	ラット イヌ	強制経口 強制経口	sponsor Inc. sponsor Inc.	93402 93407	1 1
排泄 吸収及び排泄 吸収及び排泄 吸収及び排泄	ラット イヌ サル	強制経口, i.v. 強制経口, i.v. 強制経口, i.v.	sponsor Inc. sponsor Inc. sponsor Inc.	93302 93304 93306	1 1 1
薬物動態学的薬物相互作用 AZT との相互作用 ^a	ラット	強制経口	sponsor Inc.	94051	1

a - GLP に適合した報告書.

2.6.5.3 薬物動態試験: 単回投与後の吸収

被験物質: Curitol Sodium

試験番号: 95104

CTD における記載箇所: Volume 1, Section:

動物種	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
性別(雄雌) / 動物数	4M 摂食	3M 絶食	4F 絶食	2M 摂食	6M 絶食
給餌	懸濁液	懸濁液	カプセル	懸濁液	錠剤
溶媒/投与形態	10% アラビア ゴム	10% アラビア ゴム		10% アラビア ゴム	
投与方法	強制経口	強制経口	カプセル	強制経口	経口
投与量 (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
試料 (全血, 血漿, 血清, その他)	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量 (対象) 物質	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
定量法	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
PKパラメータ:					
Tmax (hr)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
Cmax (ng/ml or ng-eq/ml)	2,260	609	172	72	8.2
AUC (ng or ng-eq x hr/ml) (算出時間 - hr)	15,201 (0-72)	2,579 (0-24)	1,923 (0.5-48)	582 (0-12)	135 (0-24)
T 1/2 (hr) (算出時間 - hr)	10.6 (7-48)	3.3 (1-24)	9.2 (24-96)	3.2 (1-12)	30.9 (24-120)

追記:

マウス, ラット, イヌ, 及びサルにおいて、単回経口投与で良好な吸収が認められた。

門脈及び下大静脈の化合物濃度測定試験で、ラット投与 30 分後の門脈循環における化合物濃度は体循環に比べ約 5 倍高かった。この結果から本化合物のラットにおける十分な代謝と胆汁排泄が示唆された。

a - 総放射能, ¹⁴C

例

2.6.5.5. 薬物動態試験: 組織分布

被験物質: Curitol Sodium
CTD における記載箇所: Vol. 21 Section:
試験番号: 95207

動物種	ラット						
	性別(雄/雌) / 動物数	3M/各測定時	絶食	液体/水	経口 強制経口	10	¹⁴ C
給餌							
溶媒/投与形態							
投与方法							
投与量 (mg/kg)							
放射性核種							
比放射能							
計測時間							
組織/器官	濃度						
	0.25	0.5	2	6	24	t _{1/2}	
血液	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1		
血漿	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2		
脳	0.3	0.3	0.2	0.1	nd		
肺	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1		
肝臓	73.0	54.5	19.9	12.4	3.2		
腎臓	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6		
精巣	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1		
筋肉	1.0	1.2	0.8	0.3	nd		

追記:

心臓, 胸腺, 副腎, 脾臓, 胃, 小腸, ... は検討したが示していない.

nd = 検出されず.

2.6.5.7 薬物動態試験: 妊娠または授乳動物における試験

被験物質: Curitol Sodium
CTD における記載箇所: Vol. 22 Section
試験番号: 95702

胎盤移行性

動物種: ラット
妊娠日数 / 動物数: 妊娠 14 及び 19 日 / 各測定時 3 動物
溶媒/投与形態: 液体/水
投与方法: 経口 強制経口
投与量 (mg/kg): 5
定量 (対象) 物質: 総放射活性, ¹⁴C

定量法: LSC	14 days/30 min	14 days/24 hr	19 days/30 min	19 days/24 hr
時間 (hr)				
濃度 / 用量 (投与量に対する%)				
母体血漿	12.4	0.32	13.9	0.32
胎盤	3.8	0.14	3.3	0.32
羊水	0.07	0.04	0.04	0.13
胎児	0.54	0.03	0.39	0.10

追記: 母体血液, 肝臓, 腎臓, 卵巣, 子宮 についても検討したが示していない。

CTD における記載箇所: Vol. 22 Section
試験番号: 95703

乳汁中への分泌

動物種: ラット
授乳期間 / 動物数: day 7/3
給餌: 摂食
溶媒/投与形態: 液体/水
投与方法: 経口 強制経口
投与量 (mg/kg): 5
定量 (対象) 物質: 総放射能, ¹⁴C

定量法: LSC	1	2	4	6	8	24
時間 [hr]						
濃度:						
乳汁:	0.6	0.8	1.0	1.1	1.3	0.4
血漿:	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1
乳汁 / 血漿:	0.40	0.57	0.83	1.4	2.2	4.0
新生児						

追記:

被験物質: Curitol Sodium

2.6.5.9 薬物動態試験: In Vivo での代謝

性別(雄/雌) / 動物数: ラット: 4M イヌ: 3F ヒト: 8M
 給餌状態: 摂食
 溶解/投与形態: ラット: 液体/水 イヌ: カプセル ヒト: 75-mg 錠剤
 投与方法: ラット: 強制経口* イヌ: 経口 カプセル* ヒト: 経口 錠剤
 投与量 (mg/kg): ラット: 5 mg/kg イヌ: 5 mg/kg ヒト: 75 mg
 放射性核種: ¹⁴C
 比活性: 2 x 10⁵ Bq/mg

動物種	試料	計測時間_or_Period	試料中の化合物			CTD における記載箇所			
			試料中の投与量に対する%	% of 未変化体	M1	M2	試験番号	Vol.	Section
ラット	血漿 尿 胆汁 糞	0.5 hr	-	87.2	6.1	3.4	95076 26	26	
		0-24 hr	2.1	0.6	n.d.	0.2			
		0-4 hr	28.0	15.5	7.2	5.1			
イヌ	血漿 尿 胆汁 糞	0.5 hr	-	92.8	n.d.	7.2	95082	26	
		0-24 hr	6.6	6.4	n.d.	n.d.			
		0-4 hr	32.0	28.5	2.8	n.d.			
ヒト	血漿 尿 胆汁 糞	1 hr	-	87.5	trace	12.5	CD-102	42	
		0-24 hr	5.5	2.4	2.9	n.d.			
		-	-	-	-	-			

追記

* -胆汁採取のため十二指腸内投与
 n.d. - 検出されず。

2.6.5.13 薬物動態試験: 累積排泄

被験物質: Curitol Sodium

動物種 性別(雄/雌) / 動物数 給餌 溶媒/投与形態 投与方法 投与量 (mg/kg) 定量(対象)物質 定量法 排泄経路 時間	ラット		ラット		イヌ		イヌ					
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞				
0 - 24 hr	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 hr	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 hr	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 hr	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102
試験番号	95102		95102		95156		95156		Volume 20, Section:			
CTD における記載箇所	Volume 20, Section:		Volume 20, Section:		Volume 20, Section:		Volume 20, Section:		Volume 20, Section:			

追記:

a - 総放射能; 回収%, ¹⁴C

2.6.5.14 薬物動態試験: 胆汁中への排泄

被験物質: Curitol Sodium

動物種	ラット		ラット	
	性別(雄/雌)/動物数	給餌	給餌	給餌
溶解/投与形態	4M	絶食	4M	絶食
投与方法	液体	液体	液体	液体
投与量 (mg/kg)	水	水	生理食塩水	生理食塩水
定量 (対象) 物質	経口	経口	静脈内	静脈内
定量法	10	10	5	5
排泄経路	TRA ^a	TRA ^a	TRA ^a	TRA ^a
	LSC	LSC	LSC	LSC
時間	胆汁	尿	胆汁	尿
	合計	合計	合計	合計
	37	-	37	-
	50	-	50	-
	62	-	62	-
	79	9	86	11
83	10	93	11	
0 - 2 hr				
0 - 4 hr				
0 - 8 hr				
0 - 24 hr				
0 - 48 hr				

試験番号 95106

CTD における記載箇所 Volume 20, Section

a - 総放射能; 回収%, ¹⁴C