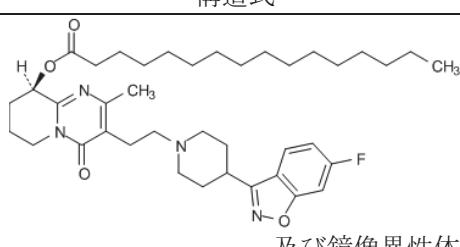
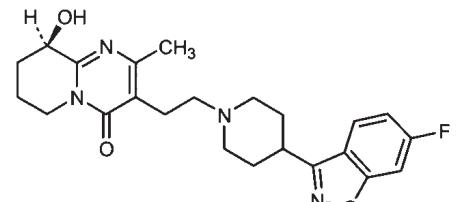


目次

2.6.4	薬物動態試験の概要文	3
2.6.4.1	まとめ	3
2.6.4.2	分析法	5
2.6.4.3	吸収	6
2.6.4.4	分布	15
2.6.4.5	代謝	18
2.6.4.6	排泄	20
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	20
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	20
2.6.4.9	考察及び結論	20
2.6.4.10	図表	23
2.6.4.11	参考文献	24
2.6.5	薬物動態試験概要表	1

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9RS)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9RS)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性本体

略号又は略称	名称及び内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUC _∞	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time)
AUC _t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t)
C _{max}	最高濃度 (maximum concentration)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DIFP	diisopropylfluorophosphate
F _{rel}	相対的バイオアベイラビリティ (relative bioavailability)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
LSC	液体シンチレーションカウンタ (liquid scintillation counter)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型) (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form))
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー (quantitative whole-body autoradiography)
t _{1/2}	消失半減期 (elimination half-life)
t _{max}	最高濃度到達時間 (time to reach the maximum concentration)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

パリペリドンパルミチン酸エステルは、本邦において統合失調症治療薬として承認されているパリペリドンをパルミチン酸エステル化したプロドラッグであり、本剤は月1回の筋肉内投与により血漿中パリペリドン濃度を維持できる非定型抗精神病薬の持効性注射剤（水性懸濁注射液）である。活性本体であるパリペリドンの全身循環到達後の薬物動態については、パリペリドン経口製剤であるインヴェガ錠承認申請時の提出資料【1.13 2.6.4 参照】で既に評価されていることから、本剤の承認申請にあたり、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンとして全身循環に到達するまでの過程を明らかにするための検討を実施した。

すなわち、*in vivo* 試験では、パリペリドンパルミチン酸エステルの F011 製剤（海外第I相、第II相及び第III相臨床試験で使用した製剤）及び F013 製剤（国内臨床試験並びに海外第I相及び第III相臨床試験で使用した市販予定製剤）【2.7.1.1 参照】を、毒性試験で用いた動物種であるラット、イヌ及びブタに筋肉内、脂肪内又は静脈内投与したときのパリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。また、パリペリドンパルミチン酸エステルの放射性標識体を用い、投与部位及び全身の分布を検討した。更に、*in vitro* 試験では、パリペリドンパルミチン酸エステルからパリペリドンへのエステル加水分解に関する検討を行った。なお、F013 製剤は、F011 製剤の室温条件下における保存安定性を改善するために、処方をわずかに変更した製剤であり【表 2.6.4-1, 2.3.P 参照】、両剤を筋肉内投与したときの薬物動態は同様であることが非臨床及び臨床試験成績より確認されている【2.6.4.9 及び 2.7.1.4 参照】。

表 2.6.4-1 非臨床薬物動態試験に用いたパリペリドンパルミチン酸エステル製剤の処方

製剤名	処方 (mg/mL)	
	F011	F013 (市販予定製剤)
パリペリドンパルミチン酸エステル ^{a)}	■	156
ポリソルベート 20	■	12
ポリエチレングリコール 4000	■	30
クエン酸水和物	■	5
無水リン酸一水素ナトリウム	■	5
リン酸二水素ナトリウム一水和物	■	2.5
水酸化ナトリウム	■	2.84
■	■	■
注射用水	全量 1 mL	

a) : パリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg はパリペリドン 100 mg に相当

一方、プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルを動物に筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの曝露量はわずかであり、ヒトにおいても血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度は、定量下限 (0.2 ng/mL) 未満又は極めて低値であった【2.6.4.3 及び 2.7.2.3 参照】。また、全身循環に達したパリペリドンの体内動態は、パリペリドンパルミチン酸エステルとパリペリドン投与で同様であると考えられることから、パリペリドンパルミチン酸エステルを用いた胎児移行、血漿たん白結合、血球移行、尿・糞、胆汁及び乳汁中排泄、並びに薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は行わなかった。

なお、本概要文及び概要表中でパリペリドンパルミチン酸エステルの用量及び添加濃度は、すべてパリペリドン当量として示した。

2.6.4.1.1 吸収

ラット、イヌ及びブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与したとき、パリペリドンの吸収及び消失はいずれも緩徐であった。ブタにパリペリドンを単回筋肉内投与したときの消失半減期 ($t_{1/2}$) は、パリペリドンパルミチン酸エステル投与時の血漿中パリペリドン濃度推移は flip-flop 型の薬物動態となっており、血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ は体内からのパリペリドンの消失速度ではなく、投与部位からの吸収速度（投与部位でのパリペリドンパルミチン酸エステルの溶解～循環血中へ移行するまでの過程を含む）を反映していることが示された。

ブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内又は脂肪内投与したとき、脂肪内投与時の血漿中パリペリドン濃度は筋肉内投与時に比べやや低く推移し、 $t_{1/2}$ は延長する傾向が認められた。

ラット及びイヌにパリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与したとき、イヌではパリペリドンの曝露量に性差は認められなかったが、ラットでは雄性に比べ雌性でやや大きく、性差が認められた。ラットで認められた性差の原因として、パリペリドンの代謝の性差（雄性 > 雌性）が考えられる。なお、パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度は投与直後からパリペリドン濃度に比べて著しく低く、投与部位筋肉からの吸収過程で、大部分のパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンへ加水分解されることが示唆された。

ラット及びブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内したときの血漿中パリペリドンの血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC) は、検討した用量範囲（ラット：20～160 mg eq/kg、ブタ：5～20 mg eq/kg）で用量にほぼ比例した。

2.6.4.1.2 分布

放射性標識したパリペリドンパルミチン酸エステル (¹⁴C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン-³H-パルミチン酸エステルの混合物) をラットに筋肉内投与し、投与部位筋肉内の分布を検討したところ、プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルが筋肉内でパリペリドン及びパルミチン酸に加水分解されること、並びにパルミチン酸及びその代謝物がパリペリドンに比べ投与部位周辺に長く留まることが示唆された。また、組織内 ¹⁴C 濃度は腸内容物、尿及び唾液腺で高く、¹⁴C-パリペリドン経口投与時の組織分布と同様の傾向を示した。

2.6.4.1.3 代謝

ラット、イヌ及びヒトの血液、血漿、肝細胞及び肝細胞画分、イヌのリンパ液及び筋ホモジネート、並びにヒトの筋及び腎 $12000 \times g$ 上清を用いた検討において、加水分解の程度に差は認められたものの、パリペリドンパルミチン酸エステルはリンパ液を除くすべての試料中で加水分解

されることが示された。吸収及び分布試験の結果と併せると、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルの多くは投与部位周辺で加水分解を受けてパリペリドンとして吸収されることが示唆された。*In vitro* 加水分解試験において生成したパリペリドンは、ラットでは(-)-パリペリドンに比べ(+)-パリペリドンの方が多く、イヌでも(+)-パリペリドンがやや多い傾向が認められ、ヒトでは同程度か(-)-パリペリドンの方がやや多い傾向が認められたことから、パリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に立体選択性があることが示唆された。また、ヒトではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解にチトクローム P450 (CYP) は関与せず、セリンエステラーゼが主に関与することが示唆された。

2.6.4.2 分析法

【評価資料 4.2.2.1.1, 評価資料 4.2.2.1.2, 評価資料 4.2.2.1.3, 1.13 2.6.5.2】

2.6.4.2.1 非標識体

2.6.4.2.1.1 パリペリドンパルミチン酸エステル

ラット及びブタの血漿中パリペリドンパルミチン酸エステルの定量にはバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いた。血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度の定量下限はいずれも 0.2 ng/mL であった。

2.6.4.2.1.2 パリペリドン

ラット、イヌ及びブタの血漿中、並びにブタの筋肉内パリペリドンの定量にはバリデートされた LC-MS/MS 法を用いた。血漿中パリペリドン濃度の定量下限はブタで 0.1 ng/mL、ラット及びイヌで 0.5 ng/mL であった。また、ブタ筋肉内パリペリドン濃度の定量下限は 2 ng/g であった。

2.6.4.2.2 標識体

パリペリドンパルミチン酸エステルの組織分布を検討した試験 【2.6.4.4.1 参照】では、パリペリドンパルミチン酸エステルのパルミチン酸部分を³H で標識したパリペリドン-³H-パルミチン酸エステル及びパリペリドン部分を¹⁴C で標識した¹⁴C-パリペリドン-パルミチン酸エステルを混合して用いた。放射能の定量は液体シンチレーションカウンタ (LSC) 又は定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) で行った。

QWBA における³H 濃度の検出下限は 772 ng eq/g であった。また、LSC 及び QWBA における¹⁴C 濃度の検出下限は、それぞれ 11.2 及び 447 ng eq/g であった。

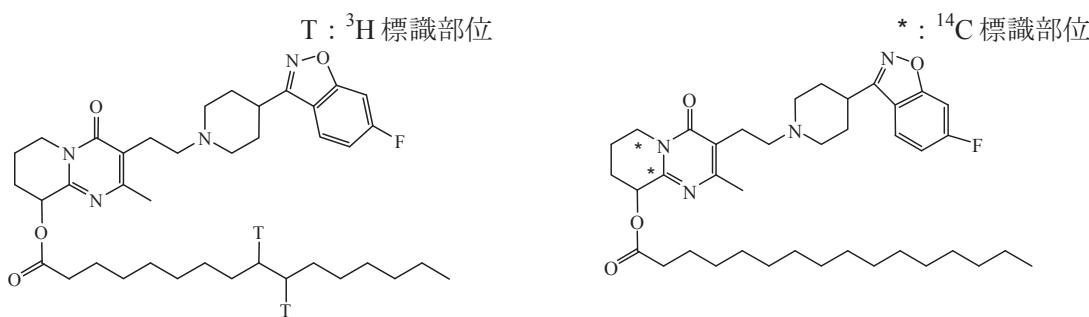


図 2.6.4-1 パリペリドン- ^3H -パルミチン酸エステル（左）及び ^{14}C -パリペリドン-パルミチン酸エステル（右）の化学構造式

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 イヌ

【参考資料 4.2.3.1.2】

雌雄ビーグル犬にパリペリドンパルミチン酸エステル（F011 製剤）を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与し、血漿中パリペリドン濃度を測定した。なお、イヌでは血漿中パリペリドン濃度に性差は認められなかったため、濃度推移及び薬物動態パラメータは雌雄合算して表示した（図 2.6.4-2、表 2.6.4-2）。

血漿中パリペリドン濃度は投与 292 時間後に最高濃度 (C_{\max}) である 126 ng/mL に達し、77 時間の $t_{1/2}$ で減少した。0 時間から 672 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{672\text{h}}$) は 37057 ng·h/mL であった。

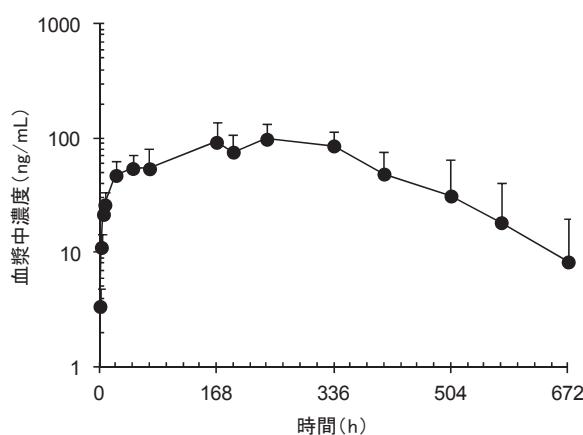


図 2.6.4-2 雌雄ビーグル犬にパリペリドンパルミチン酸エステル（F011 製剤）を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移（平均値+標準偏差, n=6）

表 2.6.4-2 雌雄ビーグル犬にパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

性別／動物数	雌雄各 3 例
C_{max} (ng/mL)	126±27
t_{max} (h)	292±128
$t_{1/2}$ (h)	77±24
AUC_{672h} (ng·h/mL)	37057±4851

2.6.4.3.1.2 ブタ

(1) 筋肉内投与

【評価資料 4.2.2.2.1, 評価資料 4.2.3.1.3】

雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与し、血漿中パリペリドン濃度を測定した（図 2.6.4-3, 表 2.6.4-3）。

血漿中パリペリドン濃度は投与 300 時間後に C_{max} である 12.5 ng/mL に達し、240 時間の $t_{1/2}$ で減少した。 AUC_{672h} 及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC_{∞}) はそれぞれ 3668 及び 4323 ng·h/mL であった。

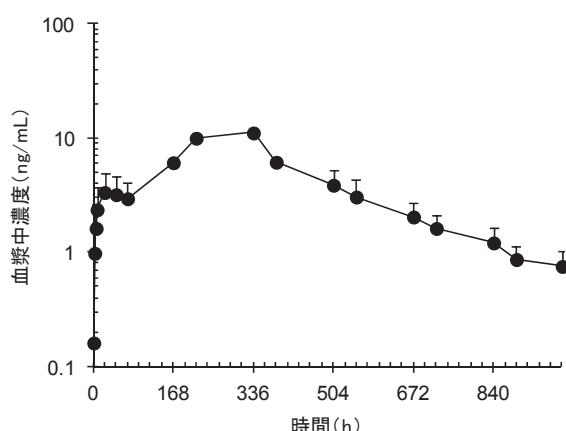


図 2.6.4-3 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移（平均値±標準偏差又は中央値, n=10）

表 2.6.4-3 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

性別／動物数	雄性 10 例
C_{max} (ng/mL)	12.5±4.6
t_{max} (h)	300±98
$t_{1/2}$ (h)	240±118
AUC_{672h} (ng·h/mL)	3668±1245
AUC_{∞} (ng·h/mL)	4323±1238

雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 又は 20 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与し、血漿中パリペリドン濃度を測定した (図 2.6.4-4, 表 2.6.4-4)。

いずれの投与群においても、血漿中パリペリドン濃度は投与 192~240 時間後に C_{max} に達し、264 時間の $t_{1/2}$ で減少した。5 及び 20 mg eq/kg 投与群における C_{max} はそれぞれ 8.09 及び 43.4 ng/mL, AUC $_{\infty}$ はそれぞれ 4512 及び 23712 ng·h/mL であった。

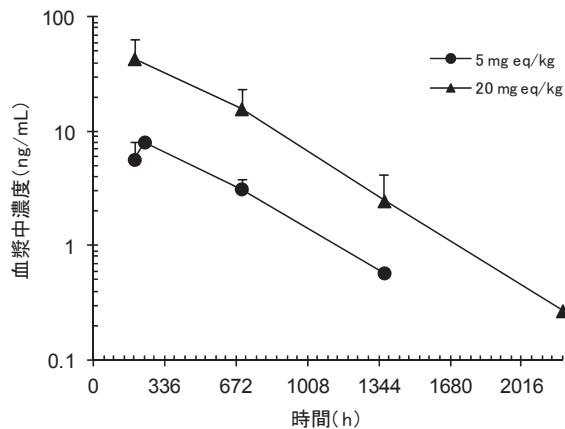


図 2.6.4-4 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 又は 20 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移 (平均値+標準偏差又は中央値, n=3/時点)
ただし, 5 mg eq/kg 投与群の 240 時間は n=1, 1368 時間は平均値, n=2

表 2.6.4-4 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 又は 20 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ (平均血漿中濃度より推定)

用量 (mg eq/kg)	5	20
性別／動物数	雄性 3 例/時点	雄性 3 例/時点
C_{max} (ng/mL)	8.09 ^{a)}	43.4
t_{max} (h)	240	192
$t_{1/2}$ (h)	264	264
AUC_{∞} (ng·h/mL)	4512	23712

a) : n=1

(2) パリペリドン筋肉内投与時の比較

【評価資料 4.2.2.2】

雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で、又はパリペリドン (酒石酸添加水溶液) を 0.31 mg/kg の用量で単回筋肉内投与し、血漿中パリペリドン濃度を測定した (図 2.6.4-5, 表 2.6.4-5)。

パリペリドンパルミチン酸エステルを投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は投与 180 時間に C_{max} である 20.6 ng/mL に達し、180 時間の $t_{1/2}$ で減少した。AUC_{672h} 及び AUC $_{\infty}$ はそれぞれ 5944 及び 6348 ng·h/mL であった。

パリペリドンを投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は投与 0.264 時間後に C_{max} である 191 ng/mL に達し、4.8 時間の $t_{1/2}$ で減少した。AUC $_{\infty}$ は 392 ng·h/mL であった。

パリペリドン投与時に対するパリペリドンパルミチン酸エステル投与時の、パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) は 100% であった。

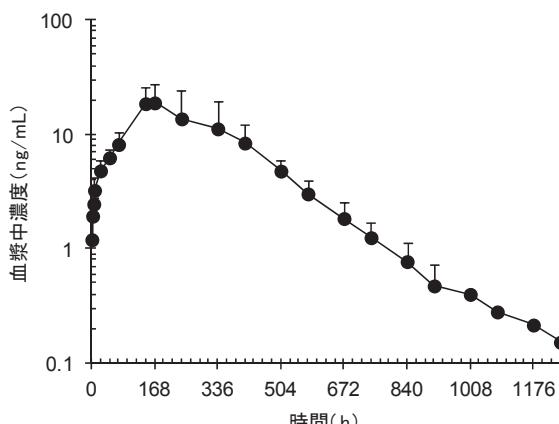


図 2.6.4-5 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移 (平均値 + 標準偏差又は中央値, n=6)
ただし, 6 及び 672 時間は平均値+標準偏差, n=5

表 2.6.4-5 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で、又はパリペリドンを 0.31 mg/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

被験物質	パリペリドンパルミチン酸エステル	パリペリドン
用量 (mg (eq)/kg)	5	0.31
性別／動物数	雄性 6 例	雄性 48 例
C_{max} (ng/mL)	20.6±9.7	191±51
t_{max} (h)	180±47	0.264±0.081
$t_{1/2}$ (h)	180±56	4.8±1.3 ^{a)}
AUC _{672h} (ng·h/mL)	5944±2403	NA
AUC $_{\infty}$ (ng·h/mL)	6348±2519	392±106 ^{a)}
F_{rel} (%) ^{b)}	100	NA

NA : 該当せず

a) : n=47, b) : パリペリドン投与時に対するパリペリドンパルミチン酸エステル投与時の、パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティ

(3) 筋肉内、脂肪内及び静脈内投与時の薬物動態

【評価資料 4.2.2.3】

雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内又は脂肪内投与し、血漿中パリペリドン濃度を測定した。また、1.25 mg eq/kg の用量で単回静脈内投与し、血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステル濃度を測定した (図 2.6.4-6, 表 2.6.4-6)。

筋肉内投与時の血漿中パリペリドン濃度は投与 240 時間後に C_{max} である 16.1 ng/mL に達し、261 時間の $t_{1/2}$ で減少した。AUC_{672h} 及び AUC $_{\infty}$ はそれぞれ 4662 及び 5382 ng·h/mL であった。

脂肪内投与時の血漿中パリペリドン濃度は投与 198 時間後に C_{max} である 13.0 ng/mL に達し、549 時間の $t_{1/2}$ で減少した。AUC_{672h} 及び AUC_∞ はそれぞれ 3342 及び 4284 ng·h/mL であった。

静脈内投与時の血漿中パリペリドン濃度は投与 5.04 時間後に C_{max} である 55.5 ng/mL に達し、54.0 時間の $t_{1/2}$ で減少した。AUC_{672h} 及び AUC_∞ はいずれも 1817 ng·h/mL であった。また、血漿中パリペリドンバルミチン酸エステル濃度は 34.4 時間の $t_{1/2}$ で消失し、AUC_∞ は 140 ng·h/mL とパリペリドンの AUC_∞ の 10%未満であった。

静脈内投与時に対する筋肉内及び脂肪内投与時の、パリペリドンの F_{rel} はそれぞれ 74 及び 59% であった。

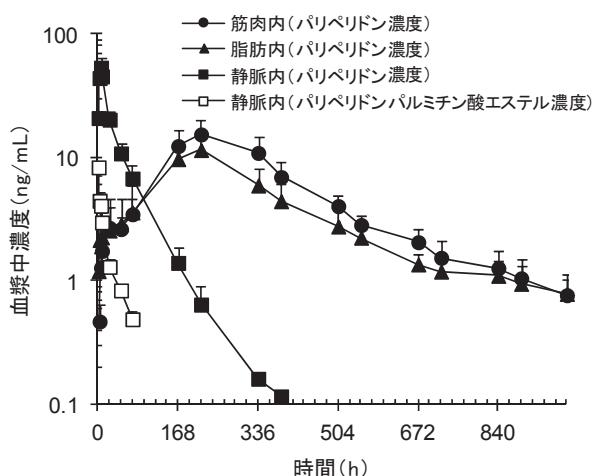


図 2.6.4-6 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンバルミチン酸エステル (F011 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内又は脂肪内投与、若しくは 1.25 mg eq/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中パリペリドン及びパリペリドンバルミチン酸エステル濃度推移 (平均値+標準偏差又は中央値, n=6~8)

表 2.6.4-6 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンバルミチン酸エステル (F011 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内又は脂肪内投与、若しくは 1.25 mg eq/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中パリペリドン及びパリペリドンバルミチン酸エステルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与方法	筋肉内	脂肪内	静脈内	
用量 (mg eq/kg)	5	5	1.25	
定量物質	パリペリドン	パリペリドン	パリペリドン	パリペリドン バルミチン酸エステル
性別／動物数	雄性 8 例	雄性 8 例	雄性 6 例	
C_{max} (ng/mL)	16.1±3.1	13.0±3.9	55.5±7.7	11.5±1.6 ^{a)}
t_{max} (h)	240±62	198±25	5.04±1.49	NA
$t_{1/2}$ (h)	261±70	549±330	54.0±9.8	34.4±5.2
AUC _{672h} (ng·h/mL)	4662±705	3342±972	1817±219	NA
AUC _∞ (ng·h/mL)	5382±601	4284±798 ^{b)}	1817±219	140±14
F_{rel} (%) ^{c)}	74	59	NA	NA

NA : 該当せず

a) : 投与 0 時間に外挿した血漿中濃度, b) : n=6, c) : 静脈内投与時に対する筋肉内又は脂肪内投与時の、パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティ

2.6.4.3.2 反復投与

2.6.4.3.2.1 ラット

(1) 3カ月間投与試験

【評価資料 4.2.3.2.2】

雌雄 Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 20, 80 又は 160 mg eq/kg/月の用量で 1 カ月 (4 週) に 1 回 3 カ月間反復筋肉内投与し、血漿中パリペリドン濃度を測定した (図 2.6.4-7, 表 2.6.4-7)。

いずれの投与群及び投与回数においても、血漿中パリペリドン濃度は投与後 24 時間以内に 1 度目のピーク (C_{max1}) に達した後、速やかに減少した。その後、緩やかに上昇し、投与 168~336 時間後に 2 度目のピーク (C_{max2}) に達した後、緩やかに減少した。

雄性ラットにおいて、20, 80 及び 160 mg eq/kg/月投与群の C_{max2} はそれぞれ、初回投与時には 60.2, 217 及び 297 ng/mL, 2 回投与時には 84.5, 210 及び 320 ng/mL, 最終 (3) 回投与時には 64.4, 236 及び 369 ng/mL であった。また、AUC (AUC_{672h} 又は AUC_∞) は、初回投与時には 11400, 46200 及び 85900 ng·h/mL, 2 回投与時には 18200, 64600 及び 115000 ng·h/mL, 最終回投与時には 18000, 84900 及び 125000 ng·h/mL であった。

雌性ラットにおける曝露量は雄性ラットに比べやや大きく、20, 80 及び 160 mg eq/kg/月投与群の C_{max2} はそれぞれ、初回投与時には 109, 436 及び 532 ng/mL, 2 回投与時には 118, 317 及び 488 ng/mL, 最終回投与時には 41.4, 348 及び 430 ng/mL であった。また、AUC は、初回投与時には 18500, 83300 及び 144000 ng·h/mL, 2 回投与時には 26000, 96100 及び 182000 ng·h/mL, 最終回投与時には 24300, 131000 及び 179000 ng·h/mL であった。

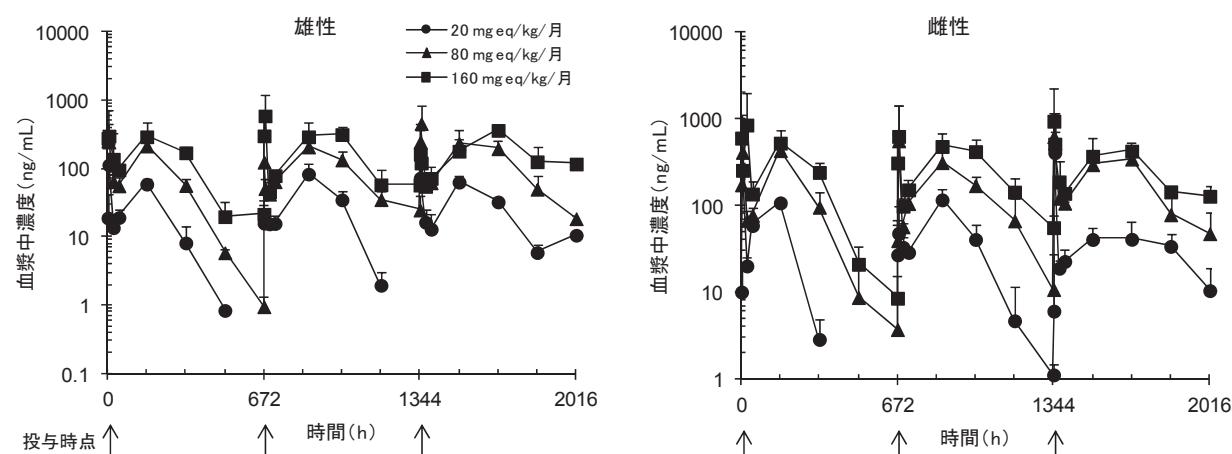


図 2.6.4-7 雌雄 Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 20, 80 又は 160 mg eq/kg/月の用量で 3 カ月間反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移 (平均値+標準偏差又は中央値, n=3/時点)
ただし、雌性の 160 mg eq/kg/月投与群の 1848 時間は平均値, n=2/時点

表 2.6.4-7 雌雄 Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 20, 80 又は 160 mg eq/kg/月の用量で 3 カ月間反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ (平均血漿中濃度より推定)

投与回数 (回)	1		2		3	
用量 (mg eq/kg/月)	20					
性別／動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
C _{max1} (ng/mL)	115	257	16.8	48.5	73.9	413
C _{max2} (ng/mL)	60.2	109	84.5	118	64.4	41.4
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	5.0	1.0	5.0
t _{max2} (h)	168	168	192	192	168	336
t _{1/2} (h)	51	32	40	NE	NE	NE
AUC (ng·h/mL)	11400	18500	18200	26000	18000	24300
用量 (mg eq/kg/月)	80					
性別／動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
C _{max1} (ng/mL)	257	417	126	566	461	631
C _{max2} (ng/mL)	217	436	210	317	236	348
t _{max1} (h)	1.0	5.0	1.0	5.0	5.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	192	192	168	336
t _{1/2} (h)	64	137	NE	NE	NE	NE
AUC (ng·h/mL)	46200	83300	64600	96100	84900	131000
用量 (mg eq/kg/月)	160					
性別／動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
C _{max1} (ng/mL)	305	862	600	637	165	955
C _{max2} (ng/mL)	297	532	320	488	369	430
t _{max1} (h)	5.0	24	5.0	5.0	1.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	336	192	336	336
t _{1/2} (h)	NE	129	NE	NE	NE	NE
AUC (ng·h/mL)	85900 ^{a)}	144000	115000	182000	125000	179000

NE : 推定せず

C_{max1} 及び t_{max1} : 投与後 24 時間以内に認められたピーク濃度及びその到達時間

C_{max2} 及び t_{max2} : 投与後 24 時間より後に認められたピーク濃度及びその到達時間

AUC : 初回投与時は AUC_∞, 反復投与時は AUC_{672h}

a) : AUC_{672h}

(2) 24 カ月間投与試験

【評価資料 4.2.3.4.1.1】

雌雄 Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 10, 30 又は 60 mg eq/kg/月の用量で 1 カ月 (4 週) に 1 回 24 カ月間反復筋肉内投与し, 3 及び 13 回投与時の血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステル濃度を測定した (図 2.6.4-8, 表 2.6.4-8)。

いずれの投与群及び投与回数においても, 血漿中パリペリドン濃度は投与後 5 時間以内に 1 度目のピーク (C_{max1}) に達した後, 速やかに減少した。その後, 緩やかに上昇し, 投与 168~336 時間後に 2 度目のピーク (C_{max2}) に達した後, 緩やかに減少した。

雄性ラットにおいて, 10, 30 及び 60 mg eq/kg/月投与群の C_{max2} はそれぞれ, 3 回投与時には 31.4, 46.4 及び 107 ng/mL, 13 回投与時には 50.3, 109 及び 205 ng/mL であった。また, AUC_{672h} は, 3 回投与時には 9460, 23800 及び 46100 ng·h/mL, 13 回投与時には 15900, 42800 及び 82500 ng·h/mL であった。

雌性ラットにおける曝露量は雄性ラットに比べやや大きく、10, 30及び60 mg eq/kg/月投与群のC_{max2}はそれぞれ、3回投与時には45.5, 157及び285 ng/mL, 13回投与時には73.8, 189及び391 ng/mLであった。また、AUC_{672h}は、3回投与時には11100, 41300及び89000 ng·h/mL, 13回投与時には16600, 59900及び114000 ng·h/mLであった。

なお、雌雄ラットとも、3及び13回投与672時間後の血漿中パリペリドン濃度は同程度であった。

一方、いずれの投与群及び投与回数においても、パリペリドンパルミチン酸エステルのAUC(AUC_{24h}又はAUC_{672h})はパリペリドンのAUC_{672h}の1%未満と小さかった。

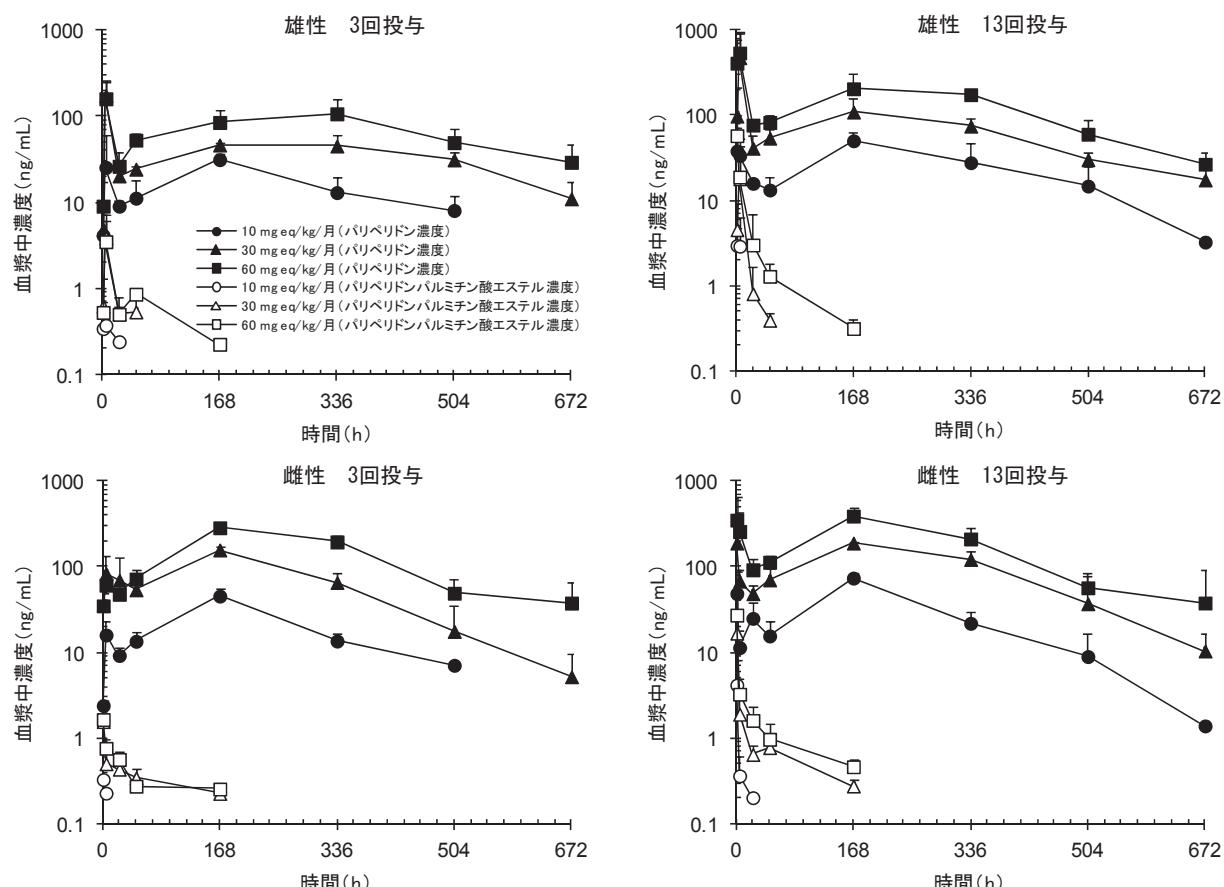


図 2.6.4-8 雌雄 Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル(F013 製剤)を 10, 30 又は 60 mg eq/kg/月の用量で 24 カ月間反復筋肉内投与したときの、3 及び 13 回投与時の血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステル濃度推移(平均値+標準偏差又は中央値, n=3/時点)

表 2.6.4-8 雌雄 Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 10, 30 又は 60 mg eq/kg/月の用量で 24 カ月間反復筋肉内投与したときの、3 及び 13 回投与時の血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態パラメータ (平均血漿中濃度より推定)

投与回数 (回)	3				13			
定量物質	パリペリドン		パリペリドン パルミチン酸エステル		パリペリドン		パリペリドン パルミチン酸エステル	
用量 (mg eq/kg/月)	10							
性別／動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
C _{max1} (ng/mL)	25.5	16.0	0.372	0.329	38.2	48.7	2.97	4.17
C _{max2} (ng/mL)	31.4	45.5	NA	NA	50.3	73.8	NA	NA
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	NA	NA	168	168	NA	NA
AUC _{24h} (ng·h/mL)	NE	NE	7.32	NE	NE	NE	NE	13.5
AUC _{672h} (ng·h/mL)	9460	11100	NE	NE	15900	16600	NE	NE
用量 (mg eq/kg/月)	30							
性別／動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
C _{max1} (ng/mL)	174	83.6	3.86	1.56	474	189	18.0	16.8
C _{max2} (ng/mL)	46.4	157	NA	NA	109	189	NA	NA
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	NA	NA	168	168	NA	NA
AUC _{24h} (ng·h/mL)	NE	NE	40.7	13.4	NE	NE	152	57.8
AUC _{672h} (ng·h/mL)	23800	41300	NE	NE	42800	59900	179	165
用量 (mg eq/kg/月)	60							
性別／動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
C _{max1} (ng/mL)	160	61.0	3.49	1.65	539	351	57.7	27.3
C _{max2} (ng/mL)	107	285	NA	NA	205	391	NA	NA
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	1.0	5.0	1.0	1.0	1.0
t _{max2} (h)	336	168	NA	NA	168	168	NA	NA
AUC _{24h} (ng·h/mL)	NE	NE	37.5	17.9	NE	NE	333	103
AUC _{672h} (ng·h/mL)	46100	89000	130	NE	82500	114000	491	288

NA : 該当せず、NE : 推定せず

C_{max1} 及び t_{max1} : 投与後 24 時間以内に認められたピーク濃度及びその到達時間

C_{max2} 及び t_{max2} : 投与後 24 時間より後に認められたピーク濃度及びその到達時間

2.6.4.3.2.2 ブタ

【評価資料 4.2.3.2.3】

雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 又は 20 mg eq/kg/月の用量で 3 カ月間反復筋肉内投与し、血漿中パリペリドン濃度を測定した (図 2.6.4-9, 表 2.6.4-9)。なお、本試験では、試験 0, 29 及び 56 日目に投与し、投与間隔は一定でなかった。

いずれの投与群及び投与回数においても、血漿中パリペリドン濃度は投与 216～304 時間後に C_{max} に達し、3 回目投与後の t_{1/2} は 351～371 時間であった。5 及び 20 mg eq/kg/月投与群の C_{max} はそれぞれ、初回投与時には 8.94 及び 64.1 ng/mL, 2 回投与時には 9.26 及び 55.2 ng/mL, 最終 (3) 回投与時には 8.42 及び 57.3 ng/mL であった。また、AUC_{672h} はそれぞれ 3004 及び 19464 ng·h/mL, AUC_{2016h} はそれぞれ 9912 及び 61208 ng·h/mL であった。

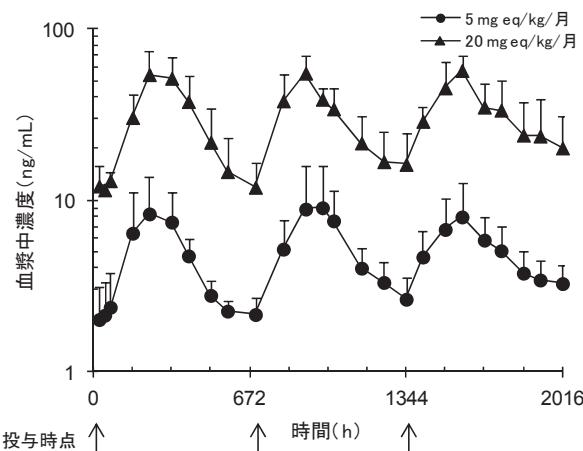


図 2.6.4-9 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 又は 20 mg eq/kg/月の用量で 3 カ月間反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移 (平均値+標準偏差, n=3)

表 2.6.4-9 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 5 又は 20 mg eq/kg/月の用量で 3 カ月間反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量 (mg eq/kg/月)	5			20		
	投与回数 (回) ^{a)}	1	2	3	1	2
性別／動物数	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例
C _{max} (ng/mL)	8.94±4.22	9.26±6.65	8.42±4.41	64.1±11.8	55.2±15.3	57.3±13.2
t _{max} (h)	272±55	304±28	216±42	272±55	216±0	240±0
t _{1/2} (h)	NE	NE	371±125	NE	NE	351±216
AUC _{672h} (ng·h/mL)	3004±1330	NE	NE	19464±3230	NE	NE
AUC _{2016h} (ng·h/mL)	9912±4430			61208±11975		

NE : 推定せず

a) : 試験 0, 29 及び 56 日目に投与

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラット

【評価資料 4.2.2.3.1】

雄性 Sprague-Dawley ラットに ¹⁴C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン-³H-パルミチン酸エステルを混合した水性懸濁液を 10 mg eq/body の用量で単回筋肉内投与し、¹⁴C 用 (¹⁴C を検出) 又は総放射能用 (³H 及び ¹⁴C を検出) イメージングプレートを用いた QWBA で、投与部位周辺及び全身におけるパリペリドンパルミチン酸エステル由来放射能の分布を評価した。なお、血液については LSC を用いた測定も行った。

投与部位における分布

投与部位筋肉の切片に白色凝集物が認められ、オートラジオグラム上で放射能濃度の非常に高い領域と一致していたことから、薬物粒子が筋肉内に凝集したものであることが示唆された (図

2.6.4-10 section 10)。また、この白色凝集物を中心に放射能濃度の勾配が確認され（灰色陰影部分）、凝集物から被験物質が溶解し、周辺に拡散することが示唆された。

一方、投与部位周辺組織における¹⁴C及び総放射能の分布を検討したところ、投与部位周辺に³Hのみが検出される領域（総放射能としては検出されるが¹⁴Cが検出されない領域）のあることが示唆された（図2.6.4-10 section 14）。このことから、プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルは筋肉内でパリペリドン及びパルミチン酸に加水分解されることが示唆され、パリペリドンに比べパルミチン酸由来放射能の方が筋肉組織内に長く留まることが示された。

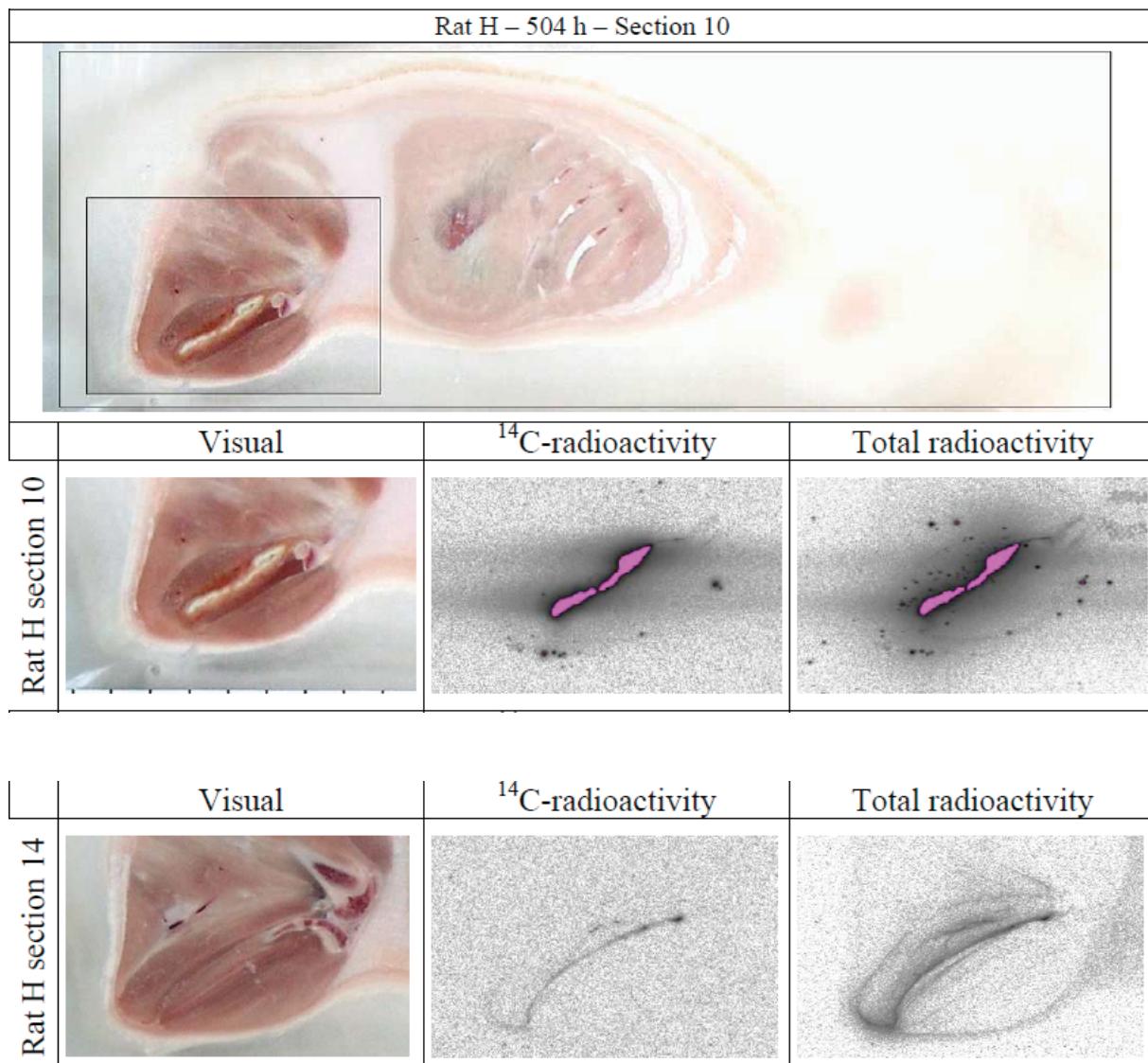


図2.6.4-10 雄性Sprague-Dawleyラットに¹⁴C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン-³H-パルミチン酸エステル混合水性懸濁液を10 mg eq/bodyの用量で単回筋肉内投与したときの、投与504時間後における投与部位周辺の切片写真及びオートラジオグラム

全身における分布

組織内¹⁴C濃度は、腸内容物、尿及び唾液腺で高く【2.6.5.5 参照】、¹⁴C-パリペリドン経口投与時の組織分布【1.13 2.6.4.4 参照】と同様の傾向を示した。血液中の最高濃度到達時間(t_{max})である投与168時間後における組織内/血液中濃度比は、それぞれ264、129及び127であった。

2.6.4.4.2 ブタ

【評価資料 4.2.3.1.3】

雄性Göttingenミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル(F013製剤)を5又は20mg eq/kgの用量で単回筋肉内投与し、投与部位筋肉内パリペリドン濃度を測定した(図2.6.4-11、表2.6.4-10)。

5及び20mg eq/kg投与群において、投与部位筋肉内パリペリドン濃度はそれぞれ投与240及び696時間後に C_{max} (1800及び5920ng/g)に達し、360及び312時間の $t_{1/2}$ で減少した。

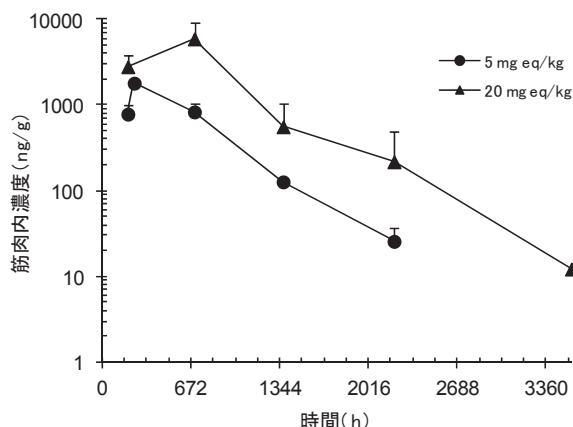


図2.6.4-11 雄性Göttingenミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル(F013製剤)を5又は20mg eq/kgの用量で単回筋肉内投与したときの投与部位筋肉内パリペリドン濃度推移(平均値+標準偏差又は中央値、n=3/時点)

ただし、5mg eq/kg投与群の240時間はn=1、1368時間は平均値、n=2

表2.6.4-10 雄性Göttingenミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル(F013製剤)を5又は20mg eq/kgの用量で単回筋肉内投与したときの投与部位筋肉内パリペリドンの薬物動態パラメータ(平均筋肉内濃度より推定)

用量(mg eq/kg)	5	20
性別/動物数	雄性3例/時点	雄性3例/時点
C_{max} (ng/g)	1800 ^{a)}	5920
t_{max} (h)	240	696
$t_{1/2}$ (h)	360	312

a): n=1

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 推定代謝経路

【評価資料 4.2.2.4.1, 評価資料 4.2.2.4.2】

パリペリドンパルミチン酸エステルはエステル加水分解を受けて、パリペリドン及びパルミチン酸に代謝されると推定される（図 2.6.4-12）。また、生成したパルミチン酸は、トリグリセリドやリン脂質など脂質成分の構成要素として生体内に取り込まれるか、アセチル CoA や二酸化炭素まで分解されると考えられる¹⁾。

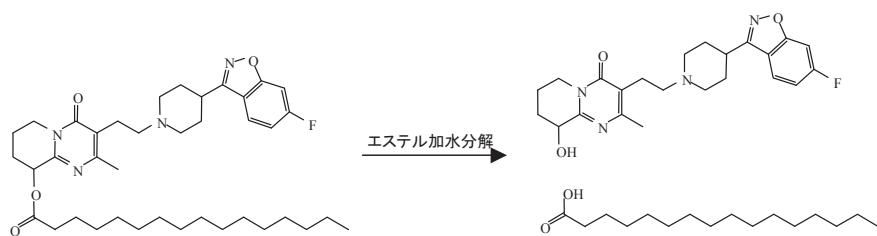


図 2.6.4-12 パリペリドンパルミチン酸エステルからパリペリドンへの推定代謝経路

2.6.4.5.2 *In vitro* 代謝

【評価資料 4.2.2.4.1, 評価資料 4.2.2.4.2】

雌雄 Wistar ラット、雄性ビーグル犬及びヒトの血液、血漿、肝細胞（懸濁液及び初代培養）及び肝細胞画分（ミクロソーム及び $12000 \times g$ 上清）並びに雄性ビーグル犬のリンパ液及び筋ホモジネートにパリペリドンパルミチン酸エステル ($15 \mu\text{mol/L}$, 6400 ng eq/mL) を添加して 37°C でインキュベーションし、生成したパリペリドンの各エナンチオマー濃度を測定することにより、パリペリドンへのエステル加水分解について検討した（表 2.6.4-11）。

肝臓及び血液では、いずれの動物種においてもパリペリドンパルミチン酸エステルが加水分解を受けることが示唆された。一方、ラット血漿ではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解が確認されたが、イヌ及びヒトの血漿並びにイヌ筋ホモジネートでの加水分解はわずかであり、イヌのリンパ液ではパリペリドンの生成は認められなかった。

加水分解により生成した各エナンチオマーは、ラットでは(-)-パリペリドンに比べ(+)-パリペリドンの方が多く、イヌでも(+)-パリペリドンがやや多い傾向が認められたが、ヒトでは明確ではなかった。

表 2.6.4-11 雌雄 Wistar ラット、雄性ビーグル犬及びヒトの血液、血漿、肝細胞及び肝細胞画分、並びに雄性ビーグル犬のリンパ液及び筋ホモジネートにおけるパリペリドンパルミチン酸エステル (15 μmol/L, 6400 ng eq/mL) の加水分解率 (%)

試験系	インキュベーション時間 (h)	雄性ラット	雌性ラット	雄性イヌ	ヒト
血液	2	48.7 (5.0)	47.0 (8.2)	13.6 (1.0)	20.4 (0.8)
血漿	2	50.5 (16.9)	53.0 (16.3)	1.3 (2.2)	2.2 (3.4)
肝細胞懸濁液	1	27.0 (1.3)	32.4 (1.2)	46.6 (1.8)	27.3 (1.1)
初代培養肝細胞	24	41.4 (0.7)	53.4 (0.9)	73.6 (0.5)	54.7 (1.3)
肝ミクロソーム	1	9.3 (3.4)	10.4 (1.9)	31.3 (1.4)	14.8 (0.6)
肝 12000 × g 上清	1	5.8 (1.9)	14.7 (1.8)	43.9 (1.3)	23.6 (0.8)
リンパ液	2	NT	NT	0.0	NT
筋ホモジネート	2	NT	NT	4.2 (2.0)	NT

括弧内はパリペリドンエナンチオマーの+/-比、各エナンチオマーの定量下限はいずれも 10 ng/mL [ただし、血液及びリンパ液中(-)-パリペリドンのみ 25 ng/mL]

NT : 試験せず

ヒト肝細胞画分（ミクロソーム及び 12000 × g 上清）並びにヒト筋及び腎 12000 × g 上清にパリペリドンパルミチン酸エステル (5~3000 ng eq/mL) を添加して、ニコチニアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型、NADPH）存在下又は非存在下 37°Cで 2 時間インキュベーションし、生成したパリペリドンの各エナンチオマー濃度を測定することにより、パリペリドンへのエステル加水分解について検討した（表 2.6.4-12）。

いずれの試料中でも加水分解が認められ、肝細胞画分における加水分解率に NADPH 添加の影響は認められなかった。

加水分解により生成した各エナンチオマーは、(+)-パリペリドンに比べ(-)-パリペリドンの方がやや多かった。

表 2.6.4-12 ヒトの肝細胞画分並びに筋及び腎 12000 × g 上清におけるパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解率 (%)

基質濃度 (ng eq/mL)	5	25	100	500	3000
肝ミクロソーム	- NADPH	52.0 (0.70)	49.3 (0.68)	47.9 (0.69)	44.2 (0.66)
	+ NADPH	55.2 (0.74)	50.1 (0.68)	24.7 (0.64)	49.1 (0.56)
肝 12000 × g 上清	- NADPH	44.9 (0.80)	39.0 (0.73)	37.8 (0.71)	35.8 (0.67)
	+ NADPH	47.4 (0.73)	43.7 (0.72)	39.3 (0.65)	42.7 (0.61)
筋 12000 × g 上清	- NADPH	28.3 (0.68)	23.9 (0.68)	22.2 (0.67)	11.2 (0.64)
腎 12000 × g 上清	- NADPH	NT	22.4 (0.66)	22.9 (0.66)	22.4 (0.63)
					11.7 (0.64)

括弧内はパリペリドンエナンチオマーの+/-比、各エナンチオマーの定量下限はいずれも 0.25 ng/mL

NT : 試験せず

2.6.4.5.3 代謝酵素

【評価資料 4.2.2.4.2】

ヒト血液及び肝ミクロソームに、エステラーゼ阻害剤存在下又は非存在下で 5~3000 ng eq/mL のパリペリドンパルミチン酸エステルを添加して 37°Cで 0.5 時間インキュベーションした。生成したパリペリドン濃度（パリペリドンの各エナンチオマーの濃度の和として算出）を阻害剤添加群及び非添加（コントロール）群間で比較することにより加水分解阻害率を算出し、エステル加水分解に関与する酵素について検討した（表 2.6.4-13）。

血液中では、2種類のセリンエステラーゼ阻害剤 [diisopropylfluorophosphate (DIFP) 及び paraoxon] により最大40~80%程度の阻害が認められた。一方、肝ミクロソームでは、DIFPにより加水分解がほぼ完全に阻害され、他の阻害剤では最大20~60%程度の阻害が認められた。

表 2.6.4-13 エステラーゼ阻害剤によるパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解阻害率 (%)

試験系	血液					肝ミクロソーム				
	5	25	100	500	3000	5	25	100	500	3000
基質濃度 (ng eq/mL)										
コントロール	BQL	BQL	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1 μmol/L BNPP ^{a)}	BQL	BQL	-	-	-	21.0	21.8	27.8	32.6	58.2
1 μmol/L DIFP ^{b)}	BQL	BQL	BQL	76.9	78.1	100.0	100.0	94.4	94.7	89.6
1 μmol/L Paraoxon ^{b)}	BQL	BQL	42.4	27.9	38.2	23.4	13.3	5.4	-	27.2
100 μmol/L Eserine ^{c)}	BQL	BQL	10.2	-	10.4	12.9	22.6	13.5	2.5	46.7
100 μmol/L Acetyl choline ^{d)}	BQL	BQL	14.8	0.0	0.0	10.5	2.0	13.3	-	40.4
100 μmol/L Benzoyl choline ^{e)}	BQL	BQL	17.4	0.0	14.2	-	9.6	12.2	-	22.7
10 μmol/L Chloral hydrate ^{f)}	BQL	BQL	10.1	5.0	3.8	8.9	14.5	21.7	21.9	17.7

- : 阻害剤添加群のパリペリドン濃度 > コントロール群のパリペリドン濃度, BNPP : bis (p-nitrophenyl) phosphate, BQL : 生成したパリペリドンの各エナンチオマーが定量下限 (0.25 ng/mL) 未満, DIFP : diisopropylfluorophosphate

a) : カルボキシルエステラーゼ阻害, b) : セリンエステラーゼ阻害, c) : コリンエステラーゼ及びカルボキシルエステラーゼ阻害, d) : アセチルコリンエ斯特ラーゼ阻害, e) : 偽コリンエ斯特ラーゼ阻害, f) : レチニルパルミチン酸ヒドロラーゼ阻害

2.6.4.6 排泄

該当資料なし

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当資料なし

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 吸収

2.6.4.9.1.1 製剤の比較

F011 製剤及び F013 製剤の薬物動態についての同等性試験は行っていないため、動物種、投与経路、用量及び採血時点の同じ 2 試験【評価資料 4.2.2.1 及び評価資料 4.2.2.3】の結果を比較した。

雄性ブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤又は F013 製剤、表 2.6.4-1) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したとき、血漿中パリペリドン濃度推移は類似し (図 2.6.4-

13) , 薬物動態パラメータも製剤間で同程度であったことから (表 2.6.4-3 及び表 2.6.4-6) , これら 2 つの製剤の薬物動態は同様であることが示唆された。またヒトにおいても, F011 製剤及び F013 製剤の薬物動態は類似していることが確認されている【2.7.1.4 参照】。

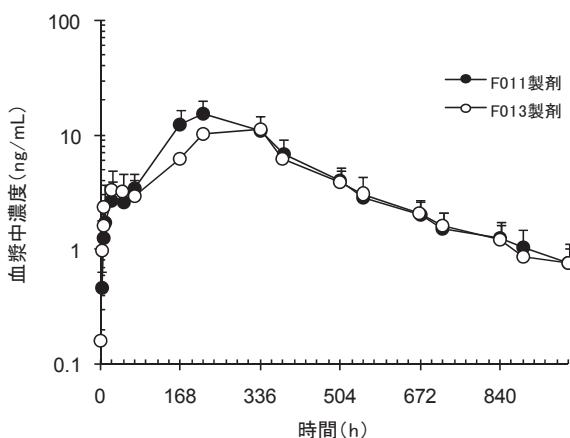


図 2.6.4-13 雄性 Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤又は F013 製剤) を 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移 (平均値+標準偏差又は中央値, n=8~10)

図 2.6.4-3 及び図 2.6.4-6 参照

2.6.4.9.1.2 血漿中濃度

雌雄イヌにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内投与したとき, 血漿中パリペリドンの薬物動態に性差は認められず, 投与 292 時間後に C_{max} に達し, 77 時間の $t_{1/2}$ で減少した。また, 雄性ブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内投与したとき, 血漿中パリペリドン濃度は投与 180~300 時間後に C_{max} に達し, 180~264 時間の $t_{1/2}$ で減少した。雄性ブタにパリペリドンを単回筋肉内投与したときの $t_{1/2}$ は 4.8 時間であり, パリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与したときに比べ極めて短時間であったことから, パリペリドンパルミチン酸エステル投与時の血漿中パリペリドン濃度推移は flip-flop 型の薬物動態となっており, 血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ は体内からのパリペリドンの消失速度ではなく, 投与部位からの吸収速度 (投与部位でのパリペリドンパルミチン酸エステルの溶解~循環血中へ移行するまでの過程を含む) を反映していることが示された。一方, 雄性ブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回静脈内投与したときの血漿中パリペリドン濃度は 54.0 時間の $t_{1/2}$ で消失し, 筋肉内投与時よりも短縮するものの, 静脈内投与時においてもある程度の徐放性を有することが示された。なお, 脂肪内投与時の血漿中パリペリドン濃度は筋肉内投与時に比べやや低く推移し, $t_{1/2}$ は延長 (54 時間) する傾向が認められた。

雌雄ラットにパリペリドンパルミチン酸エステルを 1 カ月 (4 週) に 1 回 3 又は 24 カ月間反復筋肉内投与したとき, 他の動物種に投与したときとは異なり, 投与後 24 時間以内に 1 つ目のピーク (C_{max1}) 及び速やかな消失が認められた。これはラットでは被験物質の一部が静脈内に投与されたことによるものと考えられ, その後, 血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し, 投与 168~336 時間後に 2 度目のピーク (C_{max2}) に達した。なお, パリペリドンパルミチン酸エステ

ル筋肉内投与時の血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度は投与直後からパリペリドン濃度に比べて著しく低く、投与部位筋肉からの吸収過程で、大部分のパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンへ加水分解されることが示唆された。血漿中パリペリドンのAUCは投与回数に伴い増加する傾向が認められたが、24カ月間投与試験において、3及び13回投与672時間後の血漿中パリペリドン濃度は同程度であった。

雌雄ラット及び雄性ブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンのAUCは、ともに検討した用量範囲で用量にはほぼ比例した（図2.6.4-14）。また、ラットにおいてパリペリドンの曝露量は、雄性ラットに比べ雌性ラットでやや大きく、性差が認められた。Sprague-Dawleyラットにおけるパリペリドンの代謝は雄性>雌性である【1.13 2.6.4.5 参照】ことから、ラットで認められたパリペリドンの曝露量の性差の原因としては、パリペリドンの代謝の性差（雄性>雌性）が考えられる。

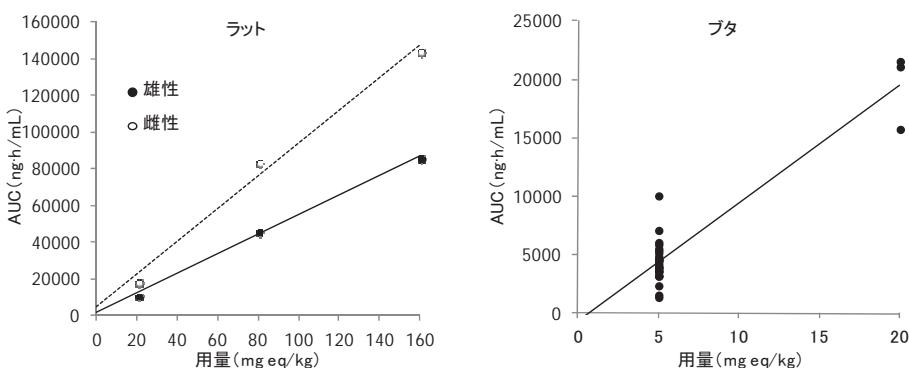


図2.6.4-14 ラット及びブタにおける用量とパリペリドンの曝露量の関係

ラット：評価資料4.2.3.2.2における初回投与時の平均血漿中濃度から推定したAUC_∞（160 mg eq/kgの雄性のみAUC_{672h}）

ブタ：単回筋肉内投与時（評価資料4.2.2.2.1、評価資料4.2.2.2.2及び評価資料4.2.2.2.3、並びに評価資料4.2.3.2.3の初回投与時）におけるAUC_{672h}の個別値

2.6.4.9.2 分布

放射性標識したパリペリドンパルミチン酸エステル（¹⁴C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン-³H-パルミチン酸エステルの混合物）を雄性ラットに投与し、QWBAにより投与部位筋肉内の分布を検討した。投与部位筋肉の切片に白色凝集物が認められ、薬物粒子が筋肉内に凝集したものであることが示唆された。また、この白色凝集物を中心に放射能濃度の勾配が確認され、この凝集物から薬物が周辺へと放出されることが示唆された。更に、投与部位周辺組織における¹⁴C及び総放射能（³H及び¹⁴C）の分布を検討したところ、投与部位周辺に³Hのみが検出される領域が認められたことから、プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルが筋肉内でパリペリドン及びパルミチン酸に加水分解されること、並びにパルミチン酸及びその代謝物がパリペリドンに比べ投与部位周辺に長く留まったことが示唆された。この³Hの長時間の滞留は、筋肉細胞内で遊離パルミチン酸及びその代謝物が再利用されたことによるもの¹⁾と考えられる。

一方、組織内¹⁴C濃度は、腸内容物、尿及び唾液腺で高く、血液のt_{max}である投与168時間後における組織内/血液中放射能濃度比は、それぞれ264、129及び127であった。¹⁴C-パリペリドン経口投与時も、唾液腺、腸（小腸及び大腸）及び泌尿器系（腎臓や膀胱）で比較的高い放射能

濃度が認められており、投与放射能の 15%が尿中に、85%が糞中に排泄された【1.13 2.6.4.4 及び 1.13 2.6.4.6 参照】ことから、放射性標識したパリペリドンパルミチン酸エステル投与時に腸内容物及び尿で認められた高い¹⁴C 濃度は、パリペリドンの消失経路を反映していると考えられる。

2.6.4.9.3 代謝

雌雄ラット、雄性イヌ及びヒトの血液、血漿、肝細胞及び肝細胞画分、並びに雄性イヌのリンパ液及び筋ホモジネートを用いたパリペリドンパルミチン酸エステルのエステル加水分解の検討において、いずれの動物種でも肝臓及び血液でパリペリドンパルミチン酸エステルが加水分解を受けることが示唆された。一方、ラット血漿ではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解が確認されたが、イヌ及びヒトの血漿における加水分解はわずかであり、血漿でのエステル加水分解には種差が認められた。また、ヒトの肝細胞画分並びに筋及び腎 12000×g 上清を用いた検討において、すべての試料でパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解が認められた。吸收及び分布試験の結果と併せると、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルの多くは投与部位筋肉周辺で加水分解を受けてパリペリドンとして吸収されることが示唆された。また、未変化体として吸収されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、血液及び肝臓においてパリペリドンに加水分解されると考えられる。

In vitro 加水分解試験において生成したパリペリドンは、ラットでは(-)-パリペリドンに比べ(+)-パリペリドンの方が多い、イヌでも(+)-パリペリドンがやや多い傾向が認められ、ヒトでは同程度か(-)-パリペリドンの方がやや多い傾向が認められた。ラット、イヌ及びヒトの肝細胞及び肝細胞画分において、パリペリドンの代謝率にエナンチオマー間差はなく、また、(+)-パリペリドンから(-)-パリペリドンにはキラル変換するが、(-)-パリペリドンから(+)-パリペリドンにはほとんど変換しない【1.13 2.6.4.5 参照】ことから、*in vitro* 加水分解試験において生成したパリペリドンエナンチオマーの不均衡の原因として、ラット及びイヌではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に立体選択性 [(+)>(-)] があること、並びにヒトではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に立体選択性 [(-)>(+)] がある又は生成した(+)-パリペリドンが(-)-パリペリドンにキラル変換したことが考えられる。

ヒト血液及び肝ミクロソームを用いたパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に関与するエステラーゼ種の検討において、血液中ではセリンエステラーゼ阻害薬である DIFP 及び paraoxon により最大 40~80%程度の阻害が認められ、肝ミクロソームでは DIFP により加水分解がほぼ完全に阻害されたことから、パリペリドンパルミチン酸エステルは主にセリンエステラーゼによって加水分解されることが示唆された。ヒト血漿中では血液中に比べ加水分解率が低く、エステル加水分解は主に血球で進行することが示唆されたが、これはセリンエステラーゼが膜結合型エステラーゼであるという報告²⁾と一致する。また、パリペリドンパルミチン酸エステルのエステル加水分解は NADPH に依存せず、CYP は関与しないことが示唆された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

- 1) Goeransson G, Olivecrona T. The metabolism of fatty acids in the rat. I. Palmitic acid. Acta Physiol Scand. 1964;62:224-39.
- 2) Munger JS, Shi GP, Mark EA, Chin DT, Gerard C, Chapman HA. A serine esterase released by human alveolar macrophages is closely related to liver microsomal carboxylesterases. J Biol Chem. 1991; 266:18832-8.

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

被験物質：パリペリドンパルミチニ酸エステル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTDにおける記載箇所
吸收					
単回投与：					
血漿中パリペリドン濃度	雌雄イヌ	筋肉内 (F011 製剤)	Janssen Pharmaceutica N.V.	FK3776	4.2.3.1.2
血漿中パリペリドン濃度	雄性ブタ	筋肉内 (F013 製剤)	[REDACTED]	FK5339	4.2.2.2.1
血漿中及び投与部位筋肉内パリペリドン濃度 ^{a)}	雄性ブタ	筋肉内 (F013 製剤)	[REDACTED]	TOX7209	4.2.3.1.3
血漿中パリペリドン濃度 ^{a)}	雄性ブタ	筋肉内 (F011 製剤及びパリペリドン)	[REDACTED]	FK4736	4.2.2.2.2
血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチニ酸エステル濃度	雄性ブタ	筋肉内、脂肪内及び静脈内 (F011 製剤)	[REDACTED]	FK5287	4.2.2.2.3
反復投与：					
血漿中パリペリドン濃度 ^{a)}	雌雄ラット	筋肉内 (F011 製剤)	Janssen Pharmaceutica N.V.	TOX6266	4.2.3.2.2
血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチニ酸エステル濃度 ^{a)}	雌雄ラット	筋肉内 (F013 製剤)	Janssen Pharmaceutica N.V.	TOX6726	4.2.3.4.1.1
血漿中パリペリドン濃度 ^{a)}	雄性ブタ	筋肉内 (F013 製剤)	Janssen Pharmaceutica N.V.	TOX8249	4.2.3.2.3
分布					
組織内濃度：放射能濃度	雄性ラット	筋肉内 (¹⁴ C-パリペリドン)パルミチニ酸エステル 及びパリペリドン- ³ H-パルミチニ酸エステル)	Janssen Pharmaceutica N.V.	FK5747	4.2.2.3.1
代謝					
In vitro 代謝	雌雄ラット、雄性イヌ及びヒト (血液、血漿、肝細胞、肝細胞画分、筋ホモジネート及びリンパ液)	In vitro	Janssen Pharmaceutica N.V.	FK2989	4.2.2.4.1
In vitro 代謝 代謝酵素	ヒト (肝、筋及び腎細胞画分) ヒト (血液及び肝ミクロソーム)	In vitro	Janssen Pharmaceutica N.V.	FK5302	4.2.2.4.2

a) : GLP 適合試験

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	試料	分析法	定量物質	定量範囲 (ng/mL or ng/g)	室内再現真度 (%)	室内再現精度 (%CV)	試験番号	CTDにおける 記載箇所
ラット	血漿	LC-MS/MS	パリペリドン パルミチン酸エステル	0.2～200	-10.3～-1.2	1.3～7.3	BA335	4.2.2.1.1
		LC-MS/MS	パリペリドン	0.5～1250	-6.9～3.7	1.8～3.7		
イヌ	血漿	LC-MS/MS	パリペリドン	0.5～1250	-3.0～9.7	0.0～19.5	FK3715	【1.13 2.6.5.2】
ブタ	血漿	LC-MS/MS	パリペリドン パルミチン酸エステル	0.2～200	-1.3～7.0	2.7～4.7	BA334	4.2.2.1.2
		LC-MS/MS	パリペリドン	0.1～250	-4.2～7.0	0.9～4.7		
	筋ホモジネート	LC-MS/MS	パリペリドン	2～10000	-6.4	7.5	BA535	4.2.2.1.3

2.6.5.3 A 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	ビーグル犬
性別/動物数	雌雄各 3 例
投与形態	水性懸濁液 (F011 製剤)
投与方法	筋肉内
用量 (mg eq/kg)	5
試料	血漿
定量物質	パリペリドン
定量法	LC-MS/MS
薬物動態パラメータ ^{a)}	
C_{max} (ng/mL)	126±27
t_{max} (h)	292±128
$t_{1/2}$ (h)	77±24
AUC_{0-72h} (ng·h/mL)	37057±4851
試験番号	FK3776
CTDにおける記載箇所	4.2.3.1.2

3

a) : 平均値±標準偏差

2.6.5.3 B 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Göttingen ミニブタ	Göttingen ミニブタ	
性別/動物数	雄性 10 例	雄性 3 例/時点	雄性 3 例/時点
投与形態	水性懸濁液 (F013 製剤)		水性懸濁液 (F013 製剤)
投与方法	筋肉内		筋肉内
用量 (mg eq/kg)	5	5	20
試料	血漿	血漿	
定量物質	パリペリドン	パリペリドン	
定量法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ ^{a)}			
C _{max} (ng/mL)	12.5±4.6	8.09 ^{b)}	43.4
t _{max} (h)	300±98	240	192
t _{1/2} (h)	240±118	264	264
AUC _{672h} (ng·h/mL)	3668±1245	NE	NE
AUC _∞ (ng·h/mL)	4323±1238	4512	23712
試験番号	FK5339	TOX7209	
CTDにおける記載箇所	4.2.2.2.1	4.2.3.1.3	

4

NE : 推定せず

a) : 平均値±標準偏差又は平均血漿中濃度より推定, b) : n=1

2.6.5.3 C 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Göttingen ミニブタ	
性別/動物数	雄性 6 例	雄性 48 例
投与形態	水性懸濁液 (F011 製剤)	酒石酸添加水溶液
投与方法		筋肉内
被験物質	パリペリドンパルミチン酸エステル	パリペリドン
用量 (mg (eq)/kg)	5	0.31
試料	血漿	
定量物質	パリペリドン	
定量法	LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ ^{a)}		
C _{max} (ng/mL)	20.6±9.7	191±51
t _{max} (h)	180±47	0.264±0.081
t _{1/2} (h)	180±56	4.8±1.3 ^{b)}
AUC _{672h} (ng·h/mL)	5944±2403	NA
AUC _∞ (ng·h/mL)	6348±2519	392±106 ^{b)}
F _{rel} (%) ^{c)}	100	NA
試験番号	FK4736	
CTDにおける記載箇所	4.2.2.2.2	

NA : 該当せず

a) : 平均値±標準偏差, b) : n=47, c) : パリペリドン投与時に対するパリペリドンパルミチン酸エステル投与時の、パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティ

2.6.5.3 D 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Göttingen ミニブタ			
性別/動物数	雄性 8 例	雄性 8 例	雄性 6 例	
投与形態	水性懸濁液 (F011 製剤)			
投与方法	筋肉内	脂肪内	静脈内	
用量 (mg eq/kg)	5	5	1.25	
試料	血漿			
定量物質	パリペリドン	パリペリドン	パリペリドン	パリペリドン パルミチン酸エステル
定量法	LC-MS/MS			
薬物動態パラメータ ^{a)}				
C _{max} (ng/mL)	16.1±3.1	13.0±3.9	55.5±7.7	11.5±1.6 ^{b)}
t _{max} (h)	240±62	198±25	5.04±1.49	NA
t _{1/2} (h)	261±70	549±330	54.0±9.8	34.4±5.2
AUC _{672h} (ng·h/mL)	4662±705	3342±972	1817±219	NA
AUC _∞ (ng·h/mL)	5382±601	4284±798 ^{c)}	1817±219	140±14
F _{rel} (%) ^{d)}	74	59	NA	NA
試験番号	FK5287			
CTDにおける記載箇所	4.2.2.2.3			

NA : 該当せず

a) : 平均値±標準偏差, b) : 投与 0 時間に外挿した血漿中濃度, c) : n=6, d) : 静脈内投与時に対する筋肉内又は脂肪内投与時の、パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティ

2.6.5.4 A 薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Sprague-Dawley ラット										
投与形態	水性懸濁液 (F011 製剤)										
投与方法	筋肉内										
用量 (mg eq/kg/月)	20 80										
投与回数 (回)	1	2	3	1	2	3					
試料	血漿										
定量物質	パリペリドン										
定量法	LC-MS/MS										
性別/動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点
薬物動態パラメータ ^{a)}											
C _{max1} (ng/mL)	115	257	16.8	48.5	73.9	413	257	417	126	566	461
C _{max2} (ng/mL)	60.2	109	84.5	118	64.4	41.4	217	436	210	317	236
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	192	192	168	336	168	168	192	192	168
t _{1/2} (h)	51	32	40	NE	NE	NE	64	137	NE	NE	NE
AUC (ng·h/mL)	11400	18500	18200	26000	18000	24300	46200	83300	64600	96100	84900
試験番号	TOX6266										
CTDにおける記載箇所	4.2.3.2.2										

NE : 推定せず

C_{max1} 及び t_{max1} : 投与後 24 時間以内に認められたピーク濃度及びその到達時間C_{max2} 及び t_{max2} : 投与後 24 時間より後に認められたピーク濃度及びその到達時間AUC : 初回投与時は AUC_∞, 反復投与時は AUC_{672h}a) : 平均血漿中濃度より推定, b) : AUC_{672h}

(続く)

2.6.5.4 A 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Sprague-Dawley ラット					
投与形態	水性懸濁液 (F011 製剤)					
投与方法	筋肉内					
用量 (mg eq/kg/月)	160					
投与回数 (回)	1	2	3			
試料	血漿					
定量物質	パリペリドン					
定量法	LC-MS/MS					
性別/動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
薬物動態パラメータ ^{a)}						
C _{max1} (ng/mL)	305	862	600	637	165	955
C _{max2} (ng/mL)	297	532	320	488	369	430
t _{max1} (h)	5.0	24	5.0	5.0	1.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	336	192	336	336
t _{1/2} (h)	NE	129	NE	NE	NE	NE
AUC (ng·h/mL)	85900 ^{b)}	144000	115000	182000	125000	179000
試験番号	TOX6266					
CTDにおける記載箇所	4.2.3.2.2					

NE : 推定せず

C_{max1} 及び t_{max1} : 投与後 24 時間以内に認められたピーク濃度及びその到達時間C_{max2} 及び t_{max2} : 投与後 24 時間より後に認められたピーク濃度及びその到達時間AUC : 初回投与時は AUC_∞, 反復投与時は AUC_{672h}a) : 平均血漿中濃度より推定, b) : AUC_{672h}

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Sprague-Dawley ラット							
投与形態	水性懸濁液 (F013 製剤)							
投与方法	筋肉内							
用量 (mg eq/kg/月)	10							
投与回数 (回)	3			13				
試料	血漿							
定量物質	パリペリドン	パリペリドン パルミチン酸エステル		パリペリドン	パリペリドン パルミチン酸エステル			
定量法	LC-MS/MS							
性別/動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
薬物動態パラメータ ^{a)}								
C _{max1} (ng/mL)	25.5	16.0	0.372	0.329	38.2	48.7	2.97	4.17
C _{max2} (ng/mL)	31.4	45.5	NA	NA	50.3	73.8	NA	NA
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	NA	NA	168	168	NA	NA
AUC _{24h} (ng·h/mL)	NE	NE	7.32	NE	NE	NE	NE	13.5
AUC _{672h} (ng·h/mL)	9460	11100	NE	NE	15900	16600	NE	NE
試験番号	TOX6726							
CTD における記載箇所	4.2.3.4.1.1							

NA : 該当せず、NE : 推定せず

C_{max1} 及び t_{max1} : 投与後 24 時間以内に認められたピーク濃度及びその到達時間C_{max2} 及び t_{max2} : 投与後 24 時間より後に認められたピーク濃度及びその到達時間

a) : 平均血漿中濃度より推定

(続く)

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Sprague-Dawley ラット							
投与形態	水性懸濁液 (F013 製剤)							
投与方法	筋肉内							
用量 (mg eq/kg/月)	30							
投与回数 (回)	3			13				
試料	血漿							
定量物質	パリペリドン	パリペリドン パルミチン酸エステル		パリペリドン	パリペリドン パルミチン酸エステル			
定量法	LC-MS/MS							
性別/動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
薬物動態パラメータ ^{a)}								
C _{max1} (ng/mL)	174	83.6	3.86	1.56	474	189	18.0	16.8
C _{max2} (ng/mL)	46.4	157	NA	NA	109	189	NA	NA
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0
t _{max2} (h)	168	168	NA	NA	168	168	NA	NA
AUC _{24h} (ng·h/mL)	NE	NE	40.7	13.4	NE	NE	152	57.8
AUC _{672h} (ng·h/mL)	23800	41300	NE	NE	42800	59900	179	165
試験番号	TOX6726							
CTDにおける記載箇所	4.2.3.4.1.1							

NA : 該当せず、NE : 推定せず

C_{max1} 及び t_{max1} : 投与後 24 時間以内に認められたピーク濃度及びその到達時間C_{max2} 及び t_{max2} : 投与後 24 時間より後に認められたピーク濃度及びその到達時間

a) : 平均血漿中濃度より推定

(続く)

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Sprague-Dawley ラット							
投与形態	水性懸濁液 (F013 製剤)							
投与方法	筋肉内							
用量 (mg eq/kg/月)	60							
投与回数 (回)	3			13				
試料	血漿							
定量物質	パリペリドン	パリペリドン パルミチン酸エステル		パリペリドン		パリペリドン パルミチン酸エステル		
定量法	LC-MS/MS							
性別/動物数	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点	雄性 3 例/時点	雌性 3 例/時点
薬物動態パラメータ ^{a)}								
C _{max1} (ng/mL)	160	61.0	3.49	1.65	539	351	57.7	27.3
C _{max2} (ng/mL)	107	285	NA	NA	205	391	NA	NA
t _{max1} (h)	5.0	5.0	5.0	1.0	5.0	1.0	1.0	1.0
t _{max2} (h)	336	168	NA	NA	168	168	NA	NA
AUC _{24h} (ng·h/mL)	NE	NE	37.5	17.9	NE	NE	333	103
AUC _{672h} (ng·h/mL)	46100	89000	130	NE	82500	114000	491	288
試験番号	TOX6726							
CTD における記載箇所	4.2.3.4.1.1							

NA : 該当せず、NE : 推定せず

C_{max1} 及び t_{max1} : 投与後 24 時間以内に認められたピーク濃度及びその到達時間C_{max2} 及び t_{max2} : 投与後 24 時間より後に認められたピーク濃度及びその到達時間

a) : 平均血漿中濃度より推定

2.6.5.4 C 薬物動態試験：反復投与後の吸收

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Göttingen ミニブタ								
投与形態	水性懸濁液 (F013 製剤)								
投与方法	筋肉内								
用量 (mg eq/kg/月)	5			20					
投与回数 (回) ^{a)}	1	2	3	1	2	3			
試料	血漿								
定量物質	パリペリドン								
定量法	LC-MS/MS								
性別/動物数	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例	雄性 3 例			
薬物動態パラメータ ^{b)}									
C _{max} (ng/mL)	8.94±4.22	9.26±6.65	8.42±4.41	64.1±11.8	55.2±15.3	57.3±13.2			
t _{max} (h)	272±55	304±28	216±42	272±55	216±0	240±0			
t _{1/2} (h)	NE	NE	371±125	NE	NE	351±216			
AUC _{672h} (ng·h/mL)	3004±1330	NE	NE	19464±3230	NE	NE			
AUC _{2016h} (ng·h/mL)	9912±4430			61208±11975					
試験番号	TOX8249								
CTDにおける記載箇所	4.2.3.2.3								

NE : 推定せず

a) : 試験 0, 29 及び 56 日目に投与, b) : 平均値±標準偏差

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Sprague-Dawley ラット								
性別/動物数	雄性 1 例/時点								
投与形態	水性懸濁液								
投与方法	筋肉内								
用量 (mg/body)	10								
放射性核種	$^3\text{H}+^{14}\text{C}$ (40 : 1 の割合で混合)								
比放射能 (MBq/mg)	^3H : 3.23, ^{14}C : 0.081								
定量物質/定量法	$^{14}\text{C}/\text{QWBA}$ (血液のみ LSC でも測定)								
組織内 ^{14}C 濃度 (ng eq/g) ^{a)}	0.167 h	6 h	24 h	48 h	72 h	168 h	336 h	504 h	TBR
血液 (LSC)	30	44	35	41	45	109	57	31	1
血液 (QWBA)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC
副腎	ND	ND	ND	-	-	1640	-	764	15
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	1640	916	ND	15
脾臓	ND	ND	ND	ND	ND	867	488	ND	8
肺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC
肝臓	ND	601	536	638	868	2240	1010	538	21
心臓	ND	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	NC
唾液腺	ND	-	-	-	-	13800	-	-	127
骨髄	ND	-	ND	ND	-	559	ND	ND	5
褐色脂肪	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC
白色脂肪	ND	-	ND	-	-	-	ND	ND	NC
涙腺	ND	-	-	-	-	1720	-	-	16
筋肉	ND	-	-	-	ND	ND	ND	ND	NC
腸内容物	ND	6500	10000	16300	16300	28700	9530	11600	264
尿	ND	10000～ 100000	-	-	-	14100	-	-	129
前立腺	ND	-	-	-	-	29200	-	-	27
胸腺	ND	-	-	-	-	-	ND	ND	NC
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC
試験番号	FK5747								
CTDにおける記載箇所	4.2.2.3.1								

血液を LSC で測定したときの検出下限は 11.2 ng eq/g, それ以外の検出下限は 447 ng eq/g

NC : 計算せず, ND : 検出下限未満, TBR : 投与 168 時間後における ^{14}C の組織内/血液中濃度比, - : 測定せず

a) : 測定値

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たん白結合

該当資料なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（投与部位濃度）

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種	Göttingen ミニブタ	
性別/動物数	雄性 3 例/時点	雄性 3 例/時点
投与形態	水性懸濁液 (F013 製剤)	
投与方法	筋肉内	
用量 (mg eq/kg)	5	20
試料	投与部位の筋ホモジネート	
定量物質	パリペリドン	
定量法	LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ ^{a)}		
C _{max} (ng/g)	1800 ^{b)}	5920
t _{max} (h)	240	696
t _{1/2} (h)	360	312
試験番号	TOX7209	
CTDにおける記載箇所	4.2.3.1.3	

a) : 平均筋肉内濃度より推定, b) : n=1

2.6.5.9 A 薬物動態試験 : *In vitro*における代謝

被験物質 : パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種		雌雄 Wistar ラット, 雄性ビーグル犬及びヒト			
試料		血液, 血漿, 肝細胞懸濁液, 初代培養肝細胞, 肝細胞画分 (ミクロソーム及び $12000 \times g$ 上清画分), 筋ホモジネート, リンパ液			
基質濃度 ($\mu\text{mol/L}$)		15			
加水分解率 (%)					
試験系	インキュベーション時間 (h)	雄性ラット	雌性ラット	雄性イヌ	ヒト
血液	2	48.7 (5.0)	47.0 (8.2)	13.6 (1.0)	20.4 (0.8)
血漿	2	50.5 (16.9)	53.0 (16.3)	1.3 (2.2)	2.2 (3.4)
肝細胞懸濁液	1	27.0 (1.3)	32.4 (1.2)	46.6 (1.8)	27.3 (1.1)
初代培養肝細胞	24	41.4 (0.7)	53.4 (0.9)	73.6 (0.5)	54.7 (1.3)
肝ミクロソーム	1	9.3 (3.4)	10.4 (1.9)	31.3 (1.4)	14.8 (0.6)
肝 $12000 \times g$ 上清	1	5.8 (1.9)	14.7 (1.8)	43.9 (1.3)	23.6 (0.8)
リンパ液	2	NT	NT	0.0	NT
筋ホモジネート	2	NT	NT	4.2 (2.0)	NT
試験番号		FK2989			
CTDにおける記載箇所		4.2.2.4.1			

括弧内はパリペリドンエナンチオマーの+/-比, 各エナンチオマーの定量下限はいずれも 10 ng/mL [ただし, 血液及びリンパ液中(-)-パリペリドンのみ 25 ng/mL]

NT : 試験せず

2.6.5.9 B 薬物動態試験 : *In vitro*における代謝

被験物質 : パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種		ヒト				
試料		肝細胞画分（ミクロソーム及び $12000 \times g$ 上清画分），筋及び腎 $12000 \times g$ 上清画分				
インキュベーション時間 (h)		2				
基質濃度 (ng eq/mL)		加水分解率 (%)				
肝ミクロソーム	5	25	100	500	3000	
	- NADPH	52.0 (0.70)	49.3 (0.68)	47.9 (0.69)	44.2 (0.66)	37.6 (0.60)
肝 $12000 \times g$ 上清	+ NADPH	55.2 (0.74)	50.1 (0.68)	24.7 (0.64)	49.1 (0.56)	37.4 (0.60)
	- NADPH	44.9 (0.80)	39.0 (0.73)	37.8 (0.71)	35.8 (0.67)	26.3 (0.67)
筋 $12000 \times g$ 上清	+ NADPH	47.4 (0.73)	43.7 (0.72)	39.3 (0.65)	42.7 (0.61)	31.5 (0.58)
	- NADPH	28.3 (0.68)	23.9 (0.68)	22.2 (0.67)	11.2 (0.64)	9.04 (0.60)
腎 $12000 \times g$ 上清	- NADPH	NT	22.4 (0.66)	22.9 (0.66)	22.4 (0.63)	11.7 (0.64)
試験番号		FK5302				
CTDにおける記載箇所		4.2.2.4.2				

括弧内はパリペリドンエナンチオマーの+/-比，各エナンチオマーの定量下限はいずれも 0.25 ng/mL

NT : 試験せず

2.6.5.9 C 薬物動態試験 : *In vitro*における代謝

被験物質 : パリペリドンパルミチン酸エステル

動物種 試料	ヒト									
	血液, 肝ミクロソーム									
インキュベーション時間 (h)	0.5									
	加水分解阻害率 (%)									
試験系	血液					肝ミクロソーム				
基質濃度 (ng eq/mL)	5	25	100	500	3000	5	25	100	500	3000
コントロール	BQL	BQL	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1 μmol/L BNPP ^{a)}	BQL	BQL	-	-	-	21.0	21.8	27.8	32.6	58.2
1 μmol/L DIFP ^{b)}	BQL	BQL	BQL	76.9	78.1	100.0	100.0	94.4	94.7	89.6
1 μmol/L Paraoxon ^{b)}	BQL	BQL	42.4	27.9	38.2	23.4	13.3	5.4	-	27.2
100 μmol/L Eserine ^{c)}	BQL	BQL	10.2	-	10.4	12.9	22.6	13.5	2.5	46.7
100 μmol/L Acetyl choline ^{d)}	BQL	BQL	14.8	0.0	0.0	10.5	2.0	13.3	-	40.4
100 μmol/L Benzoyl choline ^{e)}	BQL	BQL	17.4	0.0	14.2	-	9.6	12.2	-	22.7
10 μmol/L Chloral hydrate ^{f)}	BQL	BQL	10.1	5.0	3.8	8.9	14.5	21.7	21.9	17.7
試験番号	FK5302									
CTDにおける記載箇所	4.2.2.4.2									

- : (阻害剤添加群でのパリペリドン濃度) > (コントロール群でのパリペリドン濃度) , BNPP : bis (p-nitrophenyl) phosphate, BQL : 生成したパリペリドンの各エナンチオマーが定量下限 (0.25 ng/mL) 未満, DIFP : diisopropylfluorophosphate

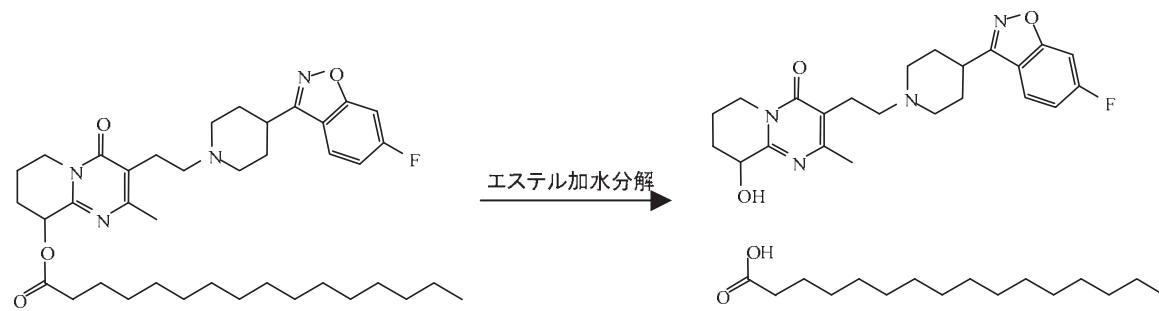
a) : カルボキシルエステラーゼ阻害, b) : セリンエステラーゼ阻害, c) : コリンエステラーゼ及びカルボキシルエステラーゼ阻害, d) : アセチルコリンエステラーゼ阻害, e) : 偽コリンエステラーゼ阻害, f) : レチニルパルミチン酸ヒドロラーゼ阻害

2.6.5.10 薬物動態試験 : *In vivo* における代謝

該当資料なし

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：パリペリドンパルミチン酸エステル



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当資料なし

2.6.5.13 薬物動態試験：尿・糞・呼気中排泄

該当資料なし

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

21

該当資料なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし