目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文....2
2.6.4.1　まとめ....3
2.6.4.2　分析法....3
2.6.4.3　吸収....3
2.6.4.4　分布....3
2.6.4.5　代謝....4
2.6.4.6　排泄....4
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用....4
2.6.4.8　その他の薬物動態試験....5
2.6.4.9　考察及び結論....5
2.6.4.10　図表....5

表

表 2.6.4- 1　略号及び用語の定義一覧....2

2.6.4　薬物動態試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.4- 1 に示す。

表 2.6.4- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AP	AstraZeneca Pharmaceuticals
AUC_{24h}	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CRL	Charles River Laboratories
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィーータンデムマススペクトロメトリー
M1	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル-7-水酸化体，M236,303
M2	クエチアピン代謝物：7-水酸化体，M214,227
M4	クエチアピン代謝物：*S*-酸化体，M213,841
M5	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル体，M211,803，ノルクエチアピン
SD	Sprague-Dawley

2.6.4.1　まとめ

クエチアピンフマル酸塩の非臨床薬物動態に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の試験成績はセロクエル®錠初回申請資料概要に記載されている。

セロクエル錠申請後に，非臨床薬物動態試験としてはラット血漿中におけるクエチアピン，代謝物 M1（*N*-脱アルキル-7-水酸化体），M2（7-水酸化体），M4（*S*-酸化体）及び M5（*N*-脱アルキル体）の測定法バリデーション，並びにラットにクエチアピンフマル酸塩を経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中濃度測定が AstraZeneca 社にて実施されており，結果を参考資料として提示する。

分析法

ラットにおけるクエチアピン及び代謝物の血漿中濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィーータンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法により測定した。

代謝

ラットにクエチアピンフマル酸塩をセロクエル錠申請時の毒性試験用量にて単回あるいは 28 日間反復経口投与したときの未変化体，代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の血漿中濃度を検討した。これらの代謝物のラットにおける曝露量は，臨床推奨用量（300 mg/日）のクエチアピンフマル酸塩を投与したヒトにおける曝露量と同等以上であると考えられた（表 2.4- 2）。

2.6.4.2　分析法

添付資料 4.2.2.1-1（参）

ラットにおけるクエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の血漿中濃度は LC-MS/MS 法により測定した。本定量法は特異性，直線性，精度及び真度，希釈再現性並びに血漿中安定性についてバリデートされている。ラットの血漿試料 0.05 mL を用いたときのクエチアピン，M1，M2，M4 及び M5 の定量下限は 1 ng/mL であった。

2.6.4.3　吸収

該当する試験はない。

2.6.4.4　分布

該当する試験はない。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　ラットにおける代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の血漿中濃度

添付資料 4.2.2.4-1（参）

雌雄 Charles River Laboratories（CRL）Wistar ラット，AstraZeneca Pharmaceuticals（AP）Wistar ラット及び Sprague-Dawley（SD）ラットにクエチアピンフマル酸塩を単回あるいは 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの未変化体，M1，M2，M4 及び M5 の血漿中濃度を投与初日及び 28 日目において測定した。

CRL Wistar ラットにクエチアピンフマル酸塩を 25 及び 250 mg/kg/day 反復経口投与したとき，未変化体及び代謝物の血漿中濃度は投与量の増加に伴い上昇した。250 mg/kg/day 投与群（セロクエル錠申請時の 12 カ月経口投与毒性試験及びがん原性試験における最高投与量）における反復投与後の代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}）は，雄でそれぞれ 14400，31800，1000 及び 7500 ng·h/mL，雌でそれぞれ 9730，20700，2650 及び 10800 ng·h/mL であった。

AP Wistar ラットにクエチアピンフマル酸塩を 150 mg/kg/day［セロクエル錠申請時の生殖発生毒性試験（雄性ラットにおける授精能試験）における最高投与量］反復経口投与したときの代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の AUC_{24h} は，雄でそれぞれ 26800，15900，1550 及び 5870 ng·h/mL，雌でそれぞれ 2260，16700，536 及び 594 ng·h/mL であった。

AP Wistar ラットにクエチアピンフマル酸塩を 500 mg/kg（セロクエル錠申請時の小核試験における最高投与量）単回経口投与したときの代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の AUC_{24h} は，雄でそれぞれ 63800，80900，6990 及び 8690 ng·h/mL，雌でそれぞれ 17700，68700，4590 及び 4570 ng·h/mL であった。

SD ラットにクエチアピンフマル酸塩を 150 mg/kg/day（セロクエル錠申請時の 4 週間及び 6 ヵ月経口投与試験における最高投与量，並びに依存性試験における最高投与量とほぼ同等の用量）反復経口投与したときの代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の AUC_{24h} は，雄でそれぞれ 9580，32900，746 及び 2210 ng·h/mL，雌でそれぞれ 5010，18700，2280 及び 1740 ng·h/mL であった。

代謝物 M1，M2，M4 及び M5 について，ラットとヒトにおける曝露量を要約した（表 2.4- 2）。代謝物 M1，M2，M4 及び M5 のラットにおける曝露量は，臨床推奨用量（300 mg/日）のクエチアピンフマル酸塩を投与したヒトにおける曝露量と同等以上であると考えられた。

2.6.4.6　排泄

該当する試験はない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験はない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験はない。

2.6.4.9　考察及び結論

ラットにクエチアピンフマル酸塩をセロクエル錠申請時の毒性試験用量にて経口投与したときの代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の曝露量は，臨床推奨用量（300 mg/日）のクエチアピンフマル酸塩を投与したヒトにおける曝露量と同等以上であると考えられた。

2.6.4.10 図表

表は各項の本文中の適切な場所に挿入した。

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 3
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 3
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 3
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 3
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 3
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 3
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 3
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro* 3
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 4
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 4
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 4
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄・胆汁中 4
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 4
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 4

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：クエチアピンフマル酸塩

試験の種類	動物種	分析機器又は投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
定量法 血漿中クエチアピン及び代謝物濃度測定法バリデーション	ラット	LC-MS/MS	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	5077DBQ83	4.2.2.1-1（参）
代謝 単回及び反復投与；血漿中未変化体及び代謝物濃度	ラット	経口	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	5077DMR87	4.2.2.4-1（参）

LC-MS/MS：液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

該当する試験はない。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

該当する試験はない。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当する試験はない。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

該当する試験はない。

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

該当する試験はない。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験はない。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験はない。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo*

該当する試験はない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

該当する試験はない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験はない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験はない。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当する試験はない。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄・胆汁中

該当する試験はない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験はない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験はない。