レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

大塚製薬株式会社

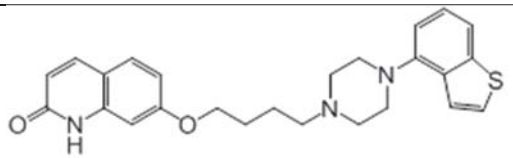
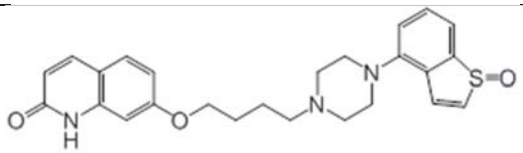
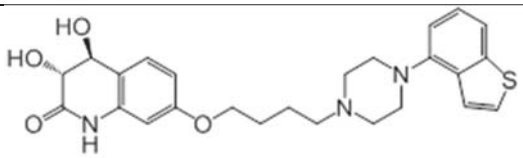
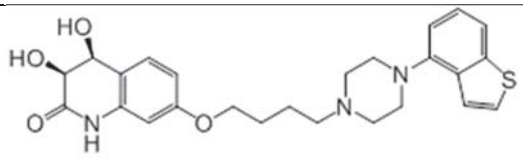
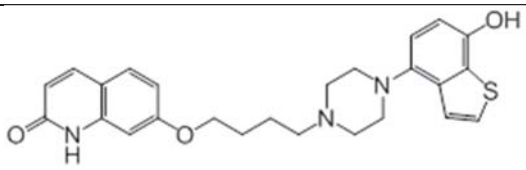
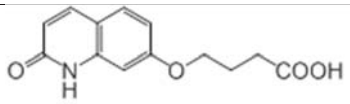
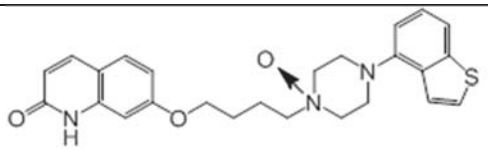
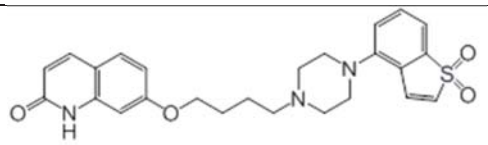
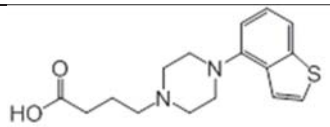
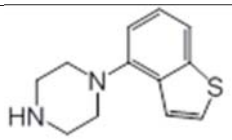
目次

目次 2
略号一覧 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.1.1 分析法 6
2.6.4.1.2 吸収 6
2.6.4.1.3 分布 6
2.6.4.1.4 代謝 7
2.6.4.1.5 排泄 7
2.6.4.1.6 その他の薬物動態試験 8
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.2.1 ^{14}C-標識化合物 9
2.6.4.2.2 定量分析法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 ラット 10
2.6.4.3.2 サル 12
2.6.4.3.3 マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルにおける TK 試験 12
2.6.4.4 分布 14
2.6.4.4.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度 14
2.6.4.4.2 ラットにおける全身オートラジオグラフィー 15
2.6.4.4.3 血球移行 16
2.6.4.4.4 たん白結合 16
2.6.4.4.5 胎盤通過性 16
2.6.4.5 代謝 18
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝試験 18
2.6.4.5.2 血漿中代謝物 19
2.6.4.5.3 脳内代謝物 21
2.6.4.5.4 尿，糞及び胆汁中代謝物 21
2.6.4.6 排泄 22
2.6.4.6.1 尿及び糞 22
2.6.4.6.2 胆汁及び腸肝循環 22
2.6.4.6.3 乳汁 22

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 24
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 25
2.6.4.8.1 高用量でのラットにおける脳内濃度及びオートラジオグラフィー 25
2.6.4.9 考察及び結論 26

略号一覧

略号	省略していない表現
ARG	オートラジオグラフィー
AUC	血漿（血液）中濃度-時間曲線下面積
AUC_t	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC
AUC_∞	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
CL	血漿全身クリアランス
C_{max}	最高血漿（血液）中濃度
CYP	チトクローム P450（の分子種）
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FSA	フローシンチレーションアナライザー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Kp	血漿濃度に対する組織内濃度の比
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計
LSC	液体シンチレーションカウンター
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
$t_{1/2\,(\alpha,\beta)}$	血漿（血液）中消失半減期（α 相，β 相）
TK	トキシコキネティクス
t_{max}	最高血漿（血液）中濃度到達時間
UV	紫外検出
V_z	最終相の分布容積

名称（由来）	構造式
ブレクスピプラゾール（JAN） OPC-34712 (OPC-331, Lu AF41156)	
スルホキシド体 DM-3411 （主要代謝物, Lu AF59163）	
トランス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3412 （代謝物，鏡像異性体を含む）	
シス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3413 （代謝物，鏡像異性体を含む）	
7-ヒドロキシベンゾチオフェン体 DM-3404 （代謝物）	
脱ベンゾチオフェンピペラジン-カルボン酸体 OPC-3952 （代謝物）	
ピペラジン-1-オキシド体 OPC-34835 FRE （代謝物）	
スルホン体 OPC-54050 （代謝物）	
脱キノリノン-カルボン酸体 MOP-54522 （代謝物）	
ベンゾチオフェンピペラジン体 SFO-34318 （代謝物, MOP-34318FRE）	

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ブレクスピプラゾールの薬物動態試験は，放射性標識体及び非標識体を用いて，薬効薬理及び安全性評価に使用された動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサル）において実施した。なお，メラニン親和性の検討は有色ラットで行い，その他は白色ラットを用いた。被験物質は経口投与ではアラビアゴムを用いた懸濁液，静脈内投与では乳酸を用いた水溶液を調製した。また，各動物及びヒト由来の生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施した。

2.6.4.1.1　分析法

放射性標識体を用いた試験における試料中の放射能は，直接又は組織溶解剤を処理して液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。また試料中のブレクスピプラゾールと代謝物の分析は，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）/フローシンチレーションアナライザー（FSA）で実施した。

血漿中のブレクスピプラゾール及び代謝物濃度は，液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC/MS/MS）により測定した。

2.6.4.1.2　吸収

ラット及びサルに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを経口投与（3 mg/kg）したとき，血液中放射能は 3.3～4.7 時間（ラット）及び 5.3 時間（サル）に最高値に達し，その後緩やかに減衰した。その消失半減期（$t_{1/2}$）は，ラットでは 30.5～36.0 時間，サルでは 14.3 時間（α 相）及び 144 時間（β 相）であった。

ラット（1～30 mg/kg）及びサル（0.1～3 mg/kg）にブレクスピプラゾールを経口投与したとき，その血漿中濃度はそれぞれ投与 2.0～4.0 時間及び 3.0～7.0 時間に最高値を示し，投与量依存的に増加した。また，摂餌により低下し，ラットでは雌の方が雄より少し高かった。ラット及びサルに静脈内投与（1 mg/kg）したときには，それぞれ血漿中 $t_{1/2}$ は 0.8 及び 3.8 時間，投与後 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（AUC_{∞}）は 431.3 及び 3080 ng·h/mL，最終相の分布容積（V_z）は 2.814 及び 1.815 L/kg，血漿全身クリアランス（CL）は 2.319 及び 0.3258 L/h/kg であった。ラット及びサルの絶対的生物学的利用率（1 mg/kg）は，それぞれ 13.6%及び 31.0%であった。

反復経口投与したときの血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，いずれの動物種[マウス（1～10 mg/kg），ラット（3～100 mg/kg），ウサギ（10～150 mg/kg），イヌ（1～30 mg/kg）及びサル（1～30 mg/kg）]においても投与量依存的に増加した。

2.6.4.1.3　分布

ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg の投与量で経口投与したとき，放射能は組織に広く分布し，投与後 8 時間まで胃，小腸，肝臓，大腸，副腎，リンパ節，ハーダー腺，腎臓，膵臓，肺，顎下腺，脾臓，卵巣及び褐色脂肪は血漿よりも高い放射能濃度を示した。投与後 24 時間には，大半の組織において検出下限未満となった。放射能の分布様式に明らかな性差は認められ

なかった。脳内の放射能濃度は血漿中以下であった。有色ラットでは眼球及び有色皮膚が血漿や白色皮膚よりも高い放射能濃度を示し，その $t_{1/2}$ 値は大きかったことから，ブレクスピプラゾール及びその由来成分はメラニン含有組織に対して親和性があると考えられた。また，ブレクスピプラゾール及びその由来成分の血球への移行率は低かった（ラット：20.8%以下，サル：14.9%～33.5%）。

^{14}C-ブレクスピプラゾールの *in vitro* 血清たん白結合率は，マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒトでは 98.8%以上であった。DM-3411 のマウス，ラット，サル及びヒト血清におけるたん白結合率は 89.8%以上であった。ラット及びサルに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を経口投与したときの放射能の血漿たん白結合率は，91.8～95.5%であり，*in vitro* 試験の結果と同様に高かった。

妊娠 18 日のラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，胎児組織中の放射能は，母体血漿中濃度と同程度以下であったが，ブレクスピプラゾール及びその由来成分は胎盤を通過して胎児へ移行すると考えられた。

2.6.4.1.4　　代謝

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒトにおけるブレクスピプラゾールの代謝について，*in vitro*及び*in vivo*で検討した結果，9種類の代謝物が同定された。ブレクスピプラゾールの主要な代謝反応は，主要代謝物DM-3411を生成するベンゾチオフェンのスルホキシ化反応であった。*In vitro*代謝物プロファイルには若干の種差が認められたが，ヒトで認められた代謝物は検討したいずれかの動物種においても認められた。ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒトチトクロームP450（CYP）による*in vitro*代謝試験の結果より，本薬の代謝に関与するCYP分子種は，主にCYP3A4及びCYP2D6であった。

ブレクスピプラゾールあるいは ^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，ラットの血漿中には主に未変化体が認められ，代謝物として DM-3411，DM-3404，OPC-3952，OPC-34835FRE が認められた。脳内には未変化体が最も多く，代謝物として SFO-34318 が認められた。サルの血漿中には未変化体が最も多く，代謝物として DM-3411，DM-3412，OPC-3952，SFO-34318，MOP-54522，OPC-54050 及び DM-3404 が認められた。ラット及びサルの尿中には主に OPC-3952 が認められ，未変化体は検出されなかった。糞中には主に未変化体が認められ，その他に DM-3404 が検出された。胆汁中（ラット）には未変化体，DM-3411 及び DM-3404 グルクロン酸抱合体が認められた。

2.6.4.1.5　　排泄

^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，ラットにおける投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 1.6～1.7%及び 93.8～95.3%で，性差は認められなかった。サルでの投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 15.4%及び 63.4%であった。ラット及びサルにおける主排泄経路は糞中への排泄であった。

ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，投与後 48 時間までの胆汁中放射能排泄率は 66.2～73.3%であり，主排泄経路は胆汁を介した糞中への排泄であると考えられた。また，ラットにおいてブレクスピプラゾール及びその由来成分の腸肝循環も認められた。

授乳ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，乳汁中には血液中と同程度の放射能が認められ，母獣体内のブレクスピプラゾール及びその由来成分の一部は乳汁へ移行すると考えられた。

2.6.4.1.6　その他の薬物動態試験

ラット反復投与毒性試験の高用量群において脳病変が認められたので，その発生機序を検討するため，ブレクスピプラゾールを高用量で単回経口投与したときの脳内濃度及びオートラジオグラフィーによる脳内分布を検討したが，脳病変に関連する分布の特徴は認められなかった。

2.6.4.2　分析法

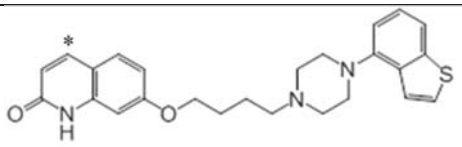
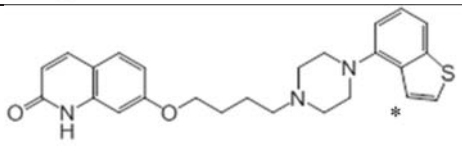
2.6.4.2.1　^{14}C-標識化合物

（資料番号 4.2.2.2-02,-04, 4.2.2.3-01~04,-06,-07, 4.2.2.4-03,-04,-07,-08, 4.2.2.5-01, 4.2.2.6-01,-02）

放射性標識体を用いた薬物動態試験では，^{14}C-ブレクスピプラゾール（キノリン環の 4 位又はベンゾチオフェンの 3 位を ^{14}C 標識化）を使用した。^{14}C-ブレクスピプラゾールの比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-1 に示した。

血漿，尿及び胆汁中の放射能は，LSC で測定した。血液，糞及び組織は溶解法により試料を調製して LSC で放射能を測定した。放射能の検出限界はバックグラウンド値又はその 2 倍とした。また各試料中ブレクスピプラゾール及びその由来成分の分析は，HPLC/FSA で実施した資料番号 4.2.2.2-02,-04, 4.2.2.3-01~04,-06, 4.2.2.4-03,-04,-07,-08, 4.2.2.5-01, 4.2.2.6-01,-02。

表 2.6.4-1　^{14}C-ブレクスピプラゾールの化学構造, 比放射能及び放射化学的純度

コード番号	^{14}C-ブレクスピプラゾールの化学構造 （* : ^{14}C 標識位置）	比放射能	放射化学的純度
[quinoline ring-4-^{14}C] ブレクスピプラゾール		5.07 MBq/mg	98.7% (HPLC 法)
[benzothiophene-3-^{14}C] ブレクスピプラゾール		4.92 MBq/mg	98.3% (HPLC 法)

2.6.4.2.2　定量分析法

（概要表 2.6.5.2，資料番号 4.2.2.1-01~08）

2.6.4.2.2.1　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による定量法

ブレクスピプラゾール及びその代謝物の濃度測定は LC/MS/MS を用いて実施した。測定試料は除蛋白抽出又は固相抽出で調製した。

これらの分析法は薬物動態を評価するのに十分な定量下限を持っており，正確で精度の高い定量性及び安定性を保証するためにバリデーションを実施し, 各評価項目の判定基準を満たした（概要表 2.6.5.2）資料番号 4.2.2.1-01~08。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ラット

2.6.4.3.1.1　単回経口及び静脈内投与後の血漿（血液）中濃度

（概要表 2.6.5.3, 資料番号 4.2.2.2-01,-02）

雄ラットにブレクスピプラゾールを 1～30 mg/kg の投与量で経口投与したとき，ブレクスピプラゾールの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 2.0 時間，$t_{1/2}$ は 2.9～3.5 時間，最高血漿中濃度（C_{max}）は 10.2～453.9 ng/mL 及び AUC_{∞}は 58.61～2139 ng·h/mL で，C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ投与量の増加に伴って増加した。血漿中ブレクスピプラゾール濃度は雌ラットの方が雄ラットよりも少し高かった（2 倍未満）。また，血漿中ブレクスピプラゾール濃度は絶食の方が非絶食よりも少し高く（2 倍未満），摂餌により曝露量は低下傾向にあった（表 2.6.4-2，図 2.6.4-1）資料番号 4.2.2.2-01。雄ラット（非絶食）にブレクスピプラゾール（1 mg/kg）を単回静脈内投与したときには，血漿中ブレクスピプラゾールの $t_{1/2}$ は 0.8 時間，CL は 2.319 L/h/kg, V_z は 2.814 L/kg であった（表 2.6.4-3）。1 mg/kg での絶対的生物学的利用率は 13.6%であった。

ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，血液中放射能濃度は雌ラットの方が雄ラットよりも少し高かった。t_{max} は 3.3～4.7 時間，$t_{1/2}$ は 30.5～36.0 時間であり，血液中での放射能の消失は緩慢であった資料番号 4.2.2.2-02（表 2.6.4-4，図 2.6.4-2）。

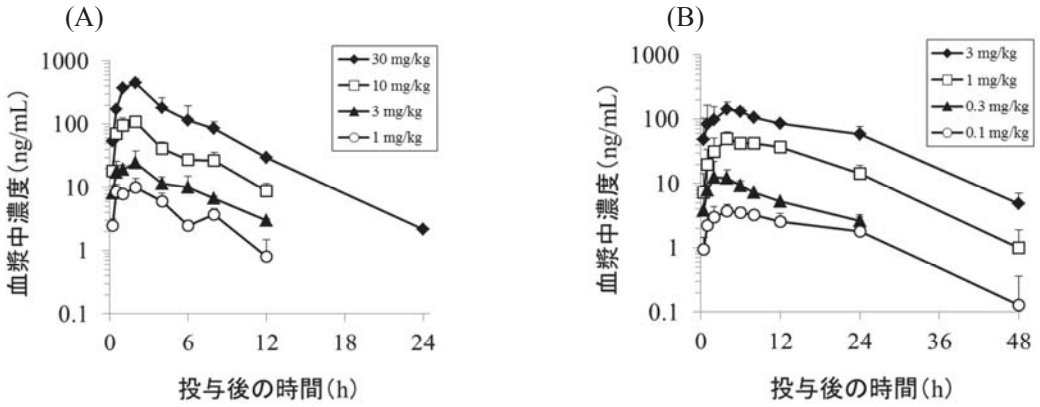


図 2.6.4-1　ブレクスピプラゾールを非絶食の雄ラット（A）及び雄サル（B）に単回経口投与時の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

＜資料番号 4.2.2.2-01：Figure 2，4.2.2.2-03：Figure 2 を改変＞

表 2.6.4-2　　ブレクスピプラゾールを雌雄ラット及び雄サルに単回経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種（性）	給餌	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラット（雄）	非絶食	1	10.2	2.0	58.61	2.9
		3	24.7	2.0	144.5	3.5
		10	107.2	2.0	535.9	3.1
		30	453.9	2.0	2139	3.1
	絶食	3	43.9	4.0	281.7	5.2
ラット（雌）	非絶食	3	48.2	2.0	266.7	3.0
サル（雄）	非絶食	0.1	3.9 ± 0.9	7.0 ± 5.0	88.91 ± 36.14	10.1 ± 0.6
		0.3	14.3 ± 8.2	3.0 ± 1.0	191.9 ± 36.5	11.2 ± 2.5
		1	52.4 ± 10.6	5.0 ± 2.0	956.1 ± 92.4	8.0 ± 0.5
		3	145.9 ± 40.7	5.0 ± 1.0	2954 ± 115	9.4 ± 2.1
	絶食	3	220.4 ± 48.0	5.0 ± 2.0	4036 ± 1392	7.9 ± 1.4

ラット：平均血漿中濃度より算出，サル：平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 3-1，3-2，資料番号 4.2.2.2-03：Table 2-1 より作成＞

表 2.6.4-3　　ブレクスピプラゾール溶液を雄ラット及び雄サルに単回静脈投与（1 mg/kg）時の薬物動態パラメータ

動物（性）	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_z (L/kg)
ラット（雄）	431.3	0.8	2.319	2.814
サル（雄）	3080 ± 210	3.8 ± 0.5	0.3258 ± 0.0229	1.815 ± 0.367

ラット：平均血漿中濃度より算出，サル：平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 4.2.2.2-01：Table 3-3，4.2.2.2-03：Table 2-2 より作成＞

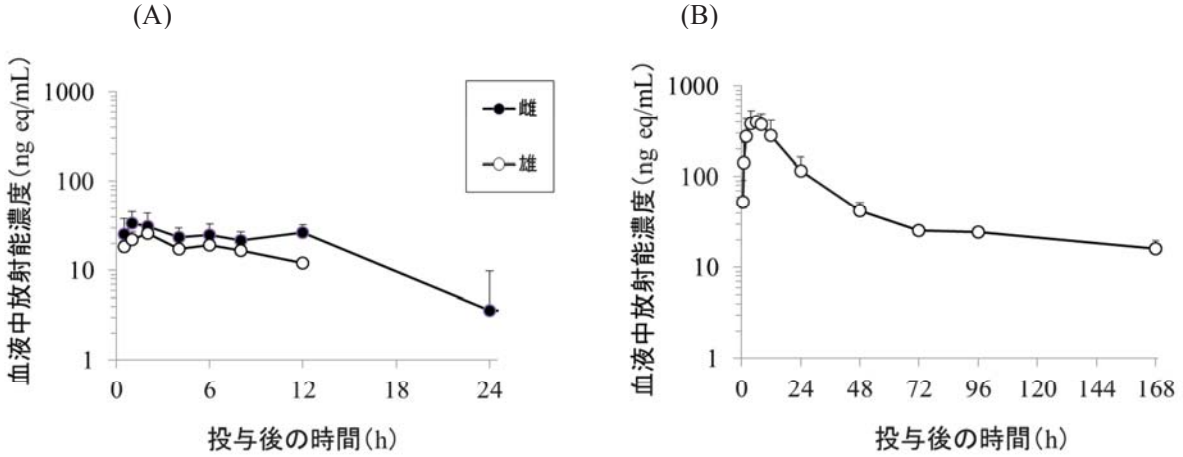


図 2.6.4-2　　^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を雌雄ラット（A）及び雄サル（B）に単回経口投与時の血液中放射能濃度推移（平均値+標準偏差）

＜資料番号 4.2.2.2-02：Figure 3，4.2.2.2-04：Figure 1 を改変＞

表 2.6.4-4　　^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を雌雄ラット及び雄サルに単回経口投与時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

動物種（性）	C_{max} (ng eq/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} ＜AUC_t＞ (ng eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラット（雄）	26.14 ± 3.13	3.3 ± 2.3	746.5 ± 704.9 <211.7 ± 31.6 (t:12h)>	30.5 ± 41.6
ラット（雌）	35.68 ± 8.62	4.7 ± 6.4	1118 ± 158 <537.9 ± 278.4 (t:12h 又は 24h)>	36.0 ± 10.3
サル（雄）	479 ± 25	5.3 ± 2.3	14400 ± 2000 <11000 ± 1600 (t:168h)>	14.3 ± 3.3 ($t_{1/2,\alpha}$) 144 ± 36 ($t_{1/2,\beta}$)

平均値 ± 標準偏差　　＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 3-1，3-2，資料番号 4.2.2.2-04：Table 4 より作成＞

2.6.4.3.2　サル

2.6.4.3.2.1　単回経口及び静脈内投与後の血漿（血液）中濃度

（概要表 2.6.5.3，資料番号 4.2.2.2-03,-04）

雄サルにブレクスピプラゾールを 0.1～3 mg/kg で経口投与したとき，血漿中ブレクスピプラゾールの t_{max} は 3.0～7.0 時間，$t_{1/2}$ は 8.0～11.2 時間，C_{max} は 3.9～145.2 ng/mL 及び AUC_{∞}は 88.91～2954 ng·h/mL で，C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ投与量の増加に伴って増加した。血漿中ブレクスピプラゾール濃度（3 mg/kg）は絶食の方が非絶食よりも少し高かった（1.5 倍以下，表 2.6.4-2，図 2.6.4-1）資料番号 4.2.2.2-03。雄サルにブレクスピプラゾール（1 mg/kg）を静脈内投与したときには，血漿中ブレクスピプラゾールの $t_{1/2}$ は 3.8 時間，CL は 0.3258 L/h/kg，V_z は 1.815 L/kg であった。1 mg/kg での絶対的生物学的利用率は 31.0%であった。雄サルに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を経口投与したとき，血液中放射能の t_{max} は 5.3 時間，$t_{1/2,\alpha}$ は 14.3 時間，$t_{1/2,\beta}$ は 144 時間であり，血液からの放射能の消失は緩慢であった資料番号 4.2.2.2-04（表 2.6.4-4，図 2.6.4-2）。

2.6.4.3.3　マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルにおける TK 試験

（概要表 2.6.7.3，資料番号 4.2.3.2-07,-11,-13, 4.2.3.5.2-07, 4.2.3.5.4-04）

雌雄マウス（1～10 mg/kg/日, 4 週間）資料番号 4.2.3.2-13，雌雄ラット（3～100 mg/kg/日，26 週間）資料番号 4.2.3.2-07，雌ウサギ（10～150 mg/kg/日, 13 日間）資料番号 4.2.3.5.2-07，雌雄イヌ（1～30 mg/kg/日, 26 週間）資料番号 4.2.3.5.4-04，雌雄サル（1～30 mg/kg/日, 39 週間）資料番号 4.2.3.2-11 にブレクスピプラゾールを反復経口投与したとき，いずれの動物種においてもブレクスピプラゾールの全身曝露量は，投与量の増加に伴って増加した。また，反復投与に伴う全身曝露（AUC_{24h}）の明らかな性差は認められなかった（2 倍以下）。

ブレクスピプラゾールをマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルに反復経口投与した時のブレクスピプラゾールの TK パラメータについて，表 2.6.4-5 に示した。

表 2.6.4-5　　ブレクスピプラゾールをマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルに反復経口投与した時のブレクスピプラゾールの TK パラメータ

動物種	性	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
マウス	雄	1 日	1	152.7	1	1489
			5	506.5	2	5965
			10	797.9	1	11190
		4 週	1	155.0	2	1538
			5	686.5	1	7242
			10	922.4	4	11970
	雌	1 日	1	129.5	1	1134
			5	516.5	1	4489
			10	601.4	1	8382
		4 週	1	117.5	1	1107
			5	514.2	1	4334
			10	743.9	1	7597
ラット	雄	1 日	3	66.61	1	387.3
			10	157.4	1	1247
			30	830.0	2	5907
			100	1433	8	21880
		26 週	3	91.28	2	590.9
			10	525.3	2	3603
			30	1619	2	19350
			100	2859	4	44230
	雌	1 日	3	80.36	1	495.4
			10	315.3	1	1682
			30	1274	2	8632
			100	2449	8	41810
		26 週	3	188.5	1	939.5
			10	551.3	2	3285
			30	1457	2	15670
			100	2651	2	34420
ウサギ (妊娠)	雌	1 日 (妊娠 6 日)	10	205.0 ± 14.7	2.0 ± 1.7	1987 ± 369
			30	645.9 ± 190.1	1.3 ± 0.6	7001 ± 1821
			150	2059 ± 375	4.3 ± 3.5	31640 ± 9754
		13 日 (妊娠 18 日)	10	1188 ± 639	1.3 ± 0.6	11870 ± 7085
			30	1720 ± 637	4.0 ± 0.0	23220 ± 11920
			150	3709 ± 1397	1.3 ± 0.6	65350 ± 42510
イヌ (幼若)	雄	1 日	1	68.83 ± 35.84	1.3 ± 0.5	317.2 ± 121.4
			3	105.4 ± 22.8	3.8 ± 3.1	1106 ± 376
			30	1298 ± 425	3.0 ± 2.4	13500 ± 4260
		26 週	1	114.9 ± 60.8	1.8 ± 0.5	704.9 ± 242.6
			3	349.5 ± 92.9	2.5 ± 1.0	4144 ± 1389
			30	3742 ± 767	3.3 ± 2.4	46200 ± 11700
	雌	1 日	1	60.32 ± 14.09	1.3 ± 0.5	323.6 ± 65.5
			3	205.3 ± 76.3	1.5 ± 0.6	1278 ± 331

動物種	性	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
			30	1197 ± 454	3.3 ± 1.0	12080 ± 4230
		26 週	1	94.56 ± 55.00	1.8 ± 0.5	683.2 ± 259.9
			3	465.9 ± 191.6	1.8 ± 0.5	3981 ± 2004
			30	2939 ± 462	3.7 ± 0.8	39060 ± 7910
サル	雄	1 日	1	138.7 ± 69.6	2.0 ± 0.0	1272 ± 546
			3	142.1 ± 13.9	2.0 ± 0.0	1698 ± 429
			30	510.6 ± 165.6	5.0 ± 2.0	9107 ± 2643
		39 週	1	156.2 ± 43.2	2.0 ± 0.0	1680 ± 476
			3	206.4 ± 59.0	2.5 ± 1.0	2588 ± 814
			30	537.3 ± 101.7	4.0 ± 0.0	7193 ± 1486
	雌	1 日	1	102.5 ± 16.3	2.0 ± 0.0	831.0 ± 193.0
			3	267.0 ± 156.0	3.0 ± 1.2	3037 ± 1350
			30	798.0 ± 535.4	16 ± 9	14680 ± 9400
		39 週	1	165.6 ± 74.6	3.0 ± 1.2	1773 ± 882
			3	306.5 ± 81.4	2.7 ± 1.2	3211 ± 795
			30	412.9 ± 186.5	2.0 ± 0.0	5235 ± 1288

マウス及びラットは 3 例の血漿中濃度の平均値を用いて算出した TK パラメータを示した。ウサギは 3 例，イヌ及びサルは 4 例の平均値 ± 標準偏差を示した。

＜マウス : CTD 4.2.3.3.2-13 : TK Analysis Report, Table 1-1, 1-3，ラット : CTD 4.2.3.3.2-07 : TK Analysis Report, Table 1-1, 1-3，ウサギ（妊娠）：CTD 4.2.3.5.2-07：Table 2-1, 2-2，イヌ（幼若）：CTD 4.2.3.5.4-04：TK Analysis Report, Table 1-1, 1-3，サル：CTD 4.2.3.3.2-11：TK Measurement Report, Table 1-1, 1-3 より作成＞

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　単回経口投与後の組織内放射能濃度

2.6.4.4.1.1　ラット

（概要表 2.6.5.4，資料番号 4.2.2.2-02, 4.2.2.3-01）

雌雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，投与後 0.5 から 8 時間に組織内放射能濃度はピークに達し，その後減衰した資料番号 4.2.2.2-02。投与後 8 時間まで胃，小腸，肝臓，大腸，副腎，リンパ節，ハーダー腺，腎臓，膵臓，肺，顎下腺，脾臓，卵巣及び褐色脂肪における放射能は血漿中より明らかに高く，主に肝臓と消化管（胃及び小腸）において，高い放射能が認められた。投与後 24 時間には，大半の組織の放射能は検出下限未満となった。中枢神経系を含め，組織への放射能分布に明らかな性差は認められなかった。また，脳における組織/血漿濃度比（K_p）は，総放射能では 0.21～0.97，未変化体では 0.35～1.34 で，ブレクスピプラゾールの脳内への移行は血漿中濃度と同程度以下であった資料番号 4.2.2.3-01。

2.6.4.4.1.2　有色ラット

（概要表 2.6.5.4，資料番号 4.2.2.3-02）

雄有色ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，眼球の放射能は投与後 24 時間に C_{max} を示し，その $t_{1/2}$（1333 時間）及び AUC は他の組織より大きかった資料番号 4.2.2.3-02。また，有色皮膚の放射能は血漿や白色皮膚よりも高く，その $t_{1/2}$ は 182.4 時間であった。

これらの結果より，ブレクスピプラゾール及びその由来成分はメラニン含有組織に対して親和性があると考えられた。

2.6.4.4.2　　ラットにおける全身オートラジオグラフィー

（資料番号 4.2.2.3-03）

雌雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，ほとんどの組織における放射能は投与後 2 時間に C_{max} に達し，その後減衰した[資料番号 4.2.2.3-03]。投与後 2 あるいは 8 時間には，小腸，副腎，膵臓，腎臓，下垂体，ハーダー腺，肺，顎下腺，脾臓，褐色脂肪，骨髄，胃，心臓及び胸腺，雄性ラットでは精巣と精嚢，雌ラットでは卵巣，子宮，甲状腺，大腸及び白色脂肪の放射能が血液中より高かった。投与後 72 時間には，腸内容物及び肝臓のみに低い放射能が認められた。脳内の放射能は血液と同程度又はそれよりも低かった。組織内分布に明らかな性差は認められなかった（図 2.6.4-3）。

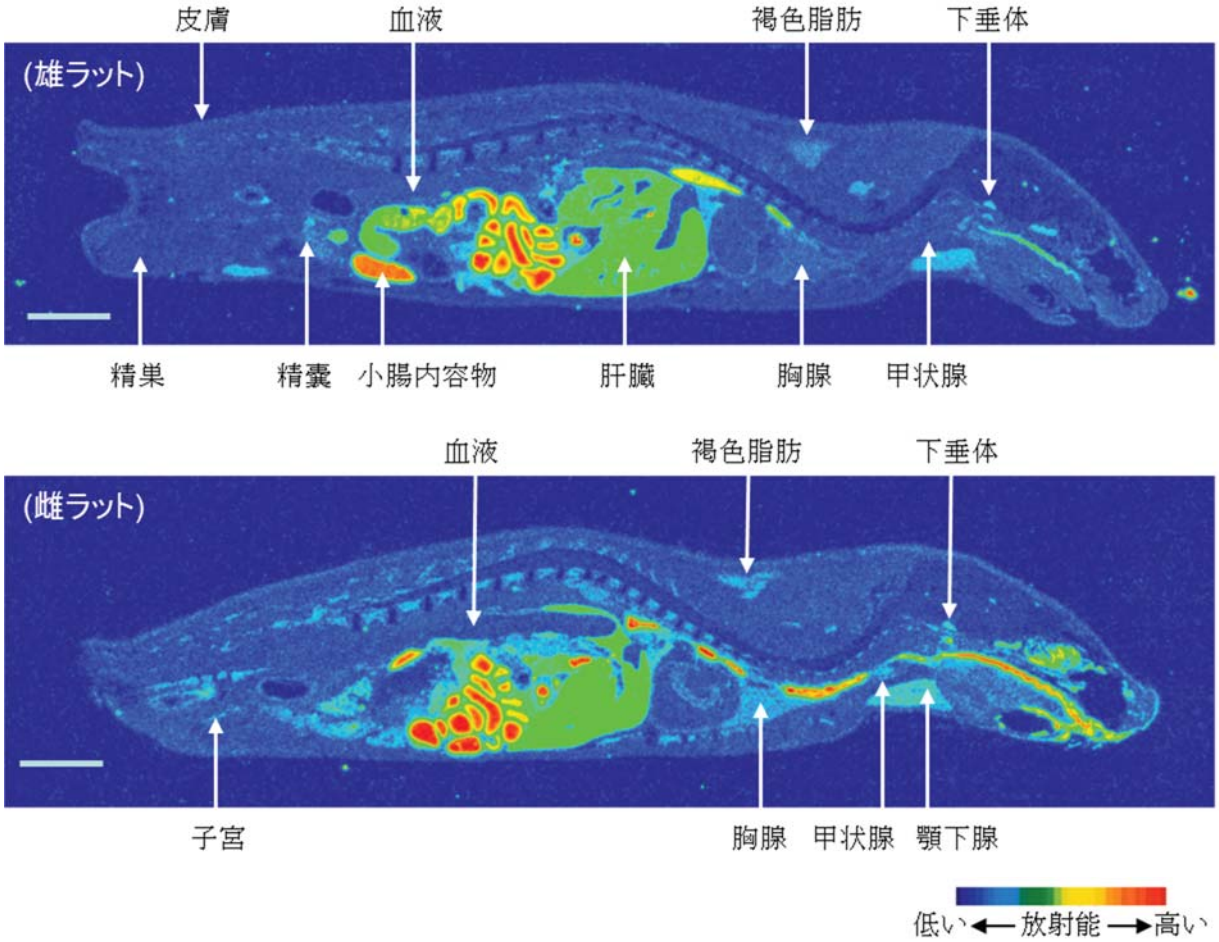


図 2.6.4-3　　^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を雌雄ラットに単回経口投与後 2 時間の全身オートラジオグラム

白線は 1 cm スケール

＜資料番号 4.2.2.3-03：Figure 2, 7-2 を改変＞

2.6.4.4.3　血球移行

（概要表 2.6.5.4，資料番号 4.2.2.2-02,-04）

雌雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，放射能の血球移行率は低かった（雄：20.8%以下，雌：9.2%以下）資料番号 4.2.2.2-02。また，雄サルでも低値を示した（14.9%～33.5%）資料番号 4.2.2.2-04。

2.6.4.4.4　たん白結合

2.6.4.4.4.1　ブレクスピプラゾールの *in vitro* 血清たん白結合率

（概要表 2.6.5.5，資料番号 4.2.2.3-04）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒト血清に対する ^{14}C-ブレクスピプラゾール（0.05, 0.5 及び 5 μg/mL）のたん白結合率は，マウスで 99.4%～99.6%，ラットで 99.4%～99.7%，ウサギで 99.0%～99.4%，イヌで 98.8%～99.6%，サルで 99.5%及びヒトで 99.8%であり，いずれも 98.8%以上の高い結合率を示した資料番号 4.2.2.3-04。

2.6.4.4.4.2　代謝物の *in vitro* 血清たん白結合率

（概要表 2.6.5.5，資料番号 4.2.2.3-05）

マウス，ラット，サル及びヒト血清に対する DM-3411（0.05, 0.5 及び 5 μg/mL）のたん白結合率は，マウスで 93.3%～93.5%，ラットで 92.6%～93.1%及びサルで 89.8%～94.3%及びヒトで 95.5%～97.0%であった資料番号 4.2.2.3-05。

2.6.4.4.4.3　*in vivo* 血漿たん白結合率

（概要表 2.6.5.5，資料番号 4.2.2.3-06）

非絶食の雌雄ラット及び雄性サルに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，ラットにおける放射能の血漿たん白結合率は，投与後 2～8 時間において雄ラットでは 91.8%～92.7%，雌ラットでは 92.3%～94.0%であった。サルでは投与後 4～48 時間において 93.9%～95.5%であった資料番号 4.2.2.3-06。

2.6.4.4.5　胎盤通過性

2.6.4.4.5.1　妊娠ラットにおける組織内放射能濃度

（概要表 2.6.5.6，資料番号 4.2.2.3-07）

妊娠 18 日のラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，ほとんどの組織（顎下腺を除く）において，放射能は投与後 4 時間に C_{max} に達し，その後減衰した資料番号 4.2.2.3-07。顎下腺は投与後 48 時間まで高い放射能を示した。胎児の放射能は，母体血漿と同程度以下であった。投与後 48 時間には，胎児の放射能は最高値の 1.7%以下に減衰した。

2.6.4.4.5.2　妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィー

（資料番号 4.2.2.3-03）

妊娠 16 日のラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，放射能

は羊水にはほとんど認められなかった[資料番号 4.2.2.3-03]。胎児の放射能は母体血液と同程度以下であった。妊娠ラットにおける放射能の分布は，ほとんどの組織において非妊娠ラットの分布パターンと類似していた（図 2.6.4-3，図 2.6.4-4）。妊娠ラットでは，非妊娠ラットとは異なり，投与後 24 時間には顎下腺の放射能が高く，主にその線条部に局在していた。

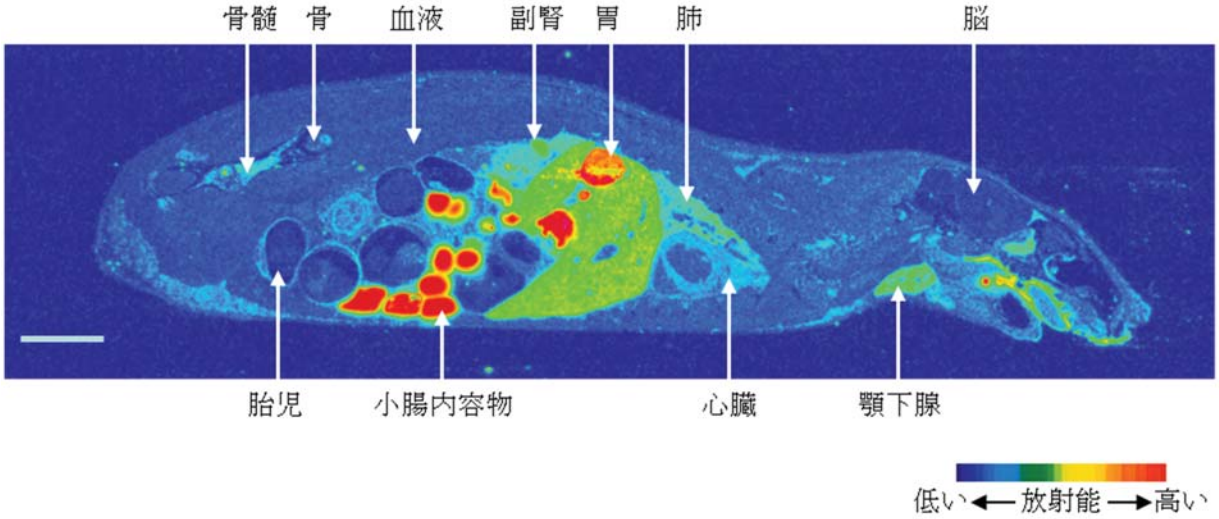


図 2.6.4-4　^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を妊娠ラット（妊娠 16 日）に単回経口投与後 2 時間の全身オートラジオグラム

白線は 1 cm スケール

＜資料番号 4.2.2.3-03：Figure 11-2 を改変＞

2.6.4.5　代謝

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒトにおけるブレクスピプラゾールの代謝について，*in vitro* 又は *in vivo* で検討した結果，9 種類の代謝物（DM-3411，DM-3412，DM-3413，OPC-3952，SFO-34318，DM-3404, OPC-34835FRE，OPC-54050 及び MOP-54522）が同定された[資料番号 4.2.2.3-01, 4.2.2.4-01, 4.2.3.2-11, -13, 4.2.3.3.2-03, 4.2.3.5.2-07, 4.2.3.5.4-04, 5.3.3.1-02, -03, 5.3.3.2-02]。

ブレクスピプラゾールの主要な代謝反応は，DM-3411 を生成するベンゾチオフェンのスルホキシ化であった。その他は，SFO-34318 及び OPC-3952 を生成する脱ベンゾチオフェンピペラジン反応（及びその酸化反応），DM-3404 を生成するベンゾチオフェンの 7 位水酸化反応，DM-3412 又は DM-3413 を生成する 3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール化反応であった。OPC-34835FRE, OPC-54050 及び MOP-54522 の検出は僅かであった。ブレクスピプラゾールの推定代謝経路を図 2.6.4-5 に示した。

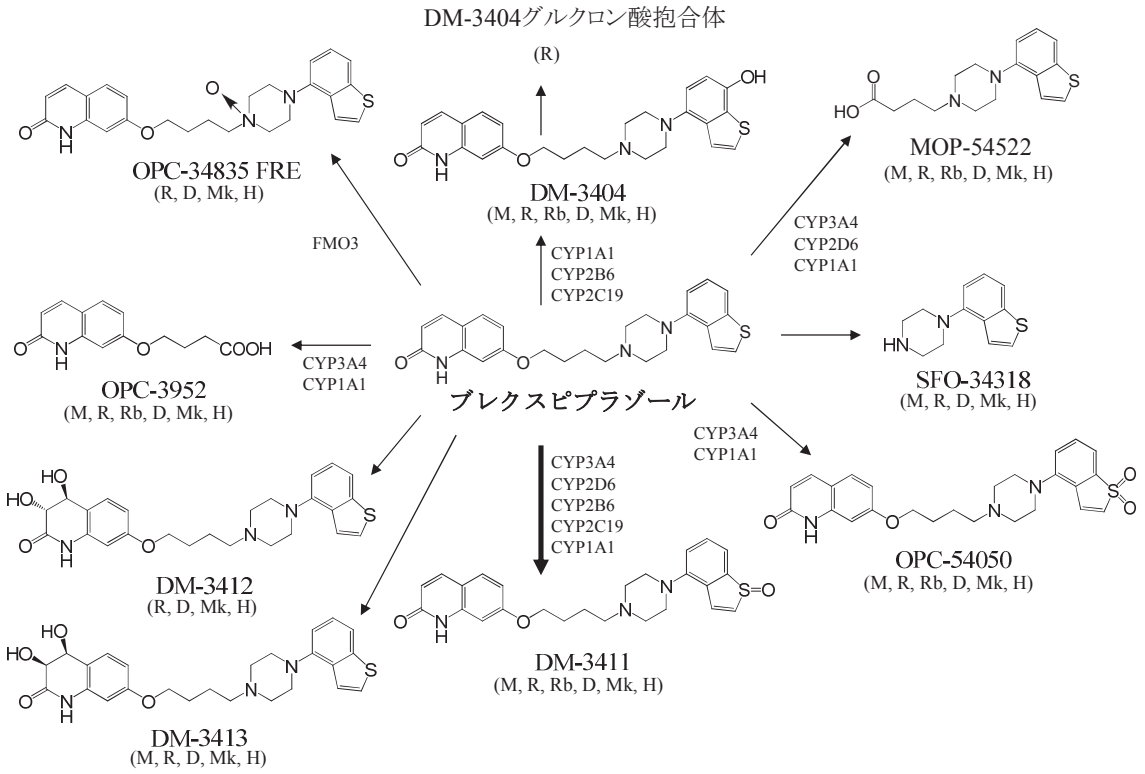


図 2.6.4-5　　ブレクスピプラゾールの推定代謝経路

M：マウス，R：ラット，Rb：ウサギ，D：イヌ，Mk：サル，H：ヒト
DM-3412 及び DM-3413 は鏡像異性体を含む

2.6.4.5.1　*In vitro* 代謝試験

（概要表 2.6.5.7，資料番号 4.2.2.4-01~04）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒトの肝臓 S9 とブレクスピプラゾールを反応させた結果，DM-3411，DM-3404，MOP-54522，OPC-54050 及び OPC-3952 の生成が認められた[資料番号 4.2.2.4-01]。

ヒト CYP（1A1，1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，及び 3A4）発現系ミクロソ

ームを用いてブレクスピプラゾールを代謝させたところ，主に CYP3A4 と CYP2D6 が関与し，CYP1A1，CYP2B6 及び CYP2C19 も一部関与した[資料番号 4.2.2.4-02]。主要代謝物 DM-3411 の生成には CYP3A4，CYP2D6，CYP2B6，CYP2C19 及び CYP1A1 が関与した。ヒト肝ミクロソームを用いてブレクスピプラゾールの代謝に寄与する CYP を検討した結果，CYP3A4 が主に関与すると考えられた[資料番号 4.2.2.4-03]。

ヒト FMO（1，3 及び 5）発現系ミクロソームを用いてブレクスピプラゾールを代謝させたところ，FMO3 によって OPC-34835 FRE が生成した[資料番号 4.2.2.4-04]。

2.6.4.5.2　血漿中代謝物

2.6.4.5.2.1　マウス

（概要表 2.6.7.3，資料番号 4.2.3.2-13）

雌雄マウスにブレクスピプラゾール（1～10 mg/kg/日）を 4 週間反復経口投与したとき（TK 試験），AUC_{24h} は，未変化体 > DM-3411, OPC-3952 > SFO-34318 > MOP-54522 > DM-3413 の順であった[資料番号 4.2.3.2-13]。マウス血漿中には DM-3404, DM-3412, OPC-34835FRE 及び OPC-54050 は認められなかった。

2.6.4.5.2.2　ラット

（概要表 2.6.5.8, 2.6.7.3，資料番号 4.2.2.4-05, 4.2.3.2-07）

雌雄ラットにブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与後，AUC_t は未変化体 > DM-3411 > DM-3404 の順で，雄では OPC-3952 及び OPC-34835FRE も認められた（表 2.6.4-6）[資料番号 4.2.2.4-05]。

表 2.6.4-6　雌雄ラットにブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	ブレクスピプラゾール		DM-3411		DM-3404		OPC-3952		OPC-34835FRE	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	NC	0.3	NC
C_{max} (ng/mL)	43.19	71.92	14.56	12.84	3.749	2.395	1.427	NC	0.5033	NC
AUC_t (ng·h/mL)	191.7	326.8	52.54	63.04	18.35	11.24	1.889	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	3.6	3.7	3.9	3.6	7.1	2.8	2.6	NC	NC	NC

平均値，NC：計算不能　　＜資料番号 4.2.2.4-05：Table 1-1, 1-2 より作成＞

雌雄ラットにブレクスピプラゾール（3～100 mg/kg/日）を 26 週間反復経口投与したとき（TK 試験），3 mg/kg/日での AUC_{24h} は，未変化体 > DM-3411 > DM-3404 > OPC-3952 の順であった[資料番号 4.2.3.2-07]。また，最高用量では血漿中に SFO-34318，MOP-54522，DM-3412，DM-3413 及び OPC-34835FRE も認められた。

2.6.4.5.2.3　ウサギ

（概要表 2.6.7.3，資料番号 4.2.3.5.2-07）

妊娠ウサギにブレクスピプラゾール（10～150 mg/kg/日）を 13 日間反復経口投与したとき（TK 試験），血漿中の DM-3411（AUC_{24h}）は未変化体の 3.0%～3.4%であった[資料番号 4.2.3.5.2-07]。

2.6.4.5.2.4　イヌ

（概要表 2.6.7.3，資料番号 4.2.3.5.4-04）

雌雄イヌにブレクスピプラゾール（1～30 mg/kg/日）を 26 週間反復経口投与したとき（TK 試験），3 mg/kg/日での AUC_{24h} は，未変化体> DM-3412 > DM-3411 > SFO-34318 > OPC-3952, DM-3413 > MOP-54522 > DM-3404 > OPC-54050 の順であった[資料番号 4.2.3.5.4-04]。また，最高用量では OPC-34835FRE も認められた。

2.6.4.5.2.5　サル

（概要表 2.6.5.8, 2.6.7.3，資料番号 4.2.2.4-06, 4.2.3.2-11）

雄サルにブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与後，AUC_t は未変化体 > DM-3411 > DM-3412 > OPC-3952 > SFO-34318 > MOP-54522 > OPC-54050 > DM-3404 の順であった（表 2.6.4-7）[資料番号 4.2.2.4-06]。

表 2.6.4-7　　雄サルにブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	ブレクスピプラゾール	DM-3411	DM-3412	OPC-3952	SFO-34318	MOP-54522	OPC-54050	DM-3404
t_{max} (h)	8.0	4.3	16.0	3.0	16.0	20.0	8.0	6.0
C_{max} (ng/mL)	186.2	154.0	59.65	17.24	6.287	5.197	7.105	0.7590
AUC_t (ng·h/mL)	3438	2860	1609	240.9	164.3	159.9	120.7	1.457
$t_{1/2}$ (h)	7.4	8.0	13.1	11.2	16.5	17.4	9.4	NC

平均値，NC：計算不能

[a]：ブレクスピプラゾールに対する割合（%）　　＜資料番号 4.2.2.4-06：Table 1 より作成＞

雌雄サルにブレクスピプラゾール（1～30 mg/kg/日）を 39 週間反復経口投与後（TK 試験），AUC_{24h} は，未変化体 > DM-3411, OPC-3952 > SFO-34318 > DM-3412, MOP-54522 > OPC-54050 > DM-3404 の順であった[資料番号 4.2.3.2-11]。また，最高用量では血漿中に DM-3413 及び OPC-34835FRE も認められた。

2.6.4.5.3　脳内代謝物

（概要表 2.6.5.8，資料番号 4.2.2.3-01）

雌雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，脳内には未変化体及び SFO-34318 が認められた[資料番号 4.2.2.3-01]。

2.6.4.5.4　尿，糞及び胆汁中代謝物

（概要表 2.6.5.8，資料番号 4.2.2.4-07,-08）

雌雄ラット[資料番号 4.2.2.4-07]及び雄サル[資料番号 4.2.2.4-08]に ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与後，ラット及びサルの尿中には主に OPC-3952 が認められ，未変化体は検出されなかった。ラット及びサルの糞中には主に未変化体と DM-3404 が認められた。また，ラット胆汁中には未変化体，DM-3411 及び DM-3404 グルクロン酸抱合体が認められた。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿及び糞

（概要表 2.6.5.9，資料番号 4.2.2.2-02,-04）

雌雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与時，投与後 168 時間までの尿糞中への放射能排泄率は，雄ラットでは 97.0%，雌ラットでは 95.4%であった[資料番号 4.2.2.2-02]。排泄に性差は認められなかった。

雄サルに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与時，投与後 168 時間までの尿糞中への放射能排泄率は，84.7%であった[資料番号 4.2.2.2-04]。

ラット及びサルにおける主排泄経路は，糞中排泄であった（表 2.6.4-8）。

表 2.6.4-8　雌雄ラット及び雄サルに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で単回経口投与時の放射能の尿糞中排泄率

動物種（性）	168 時間の排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計（尿+糞）
ラット（雄）	1.7 ± 0.4	95.3 ± 1.4	97.0 ± 1.1
ラット（雌）	1.6 ± 0.8	93.8 ± 5.7	95.4 ± 5.4
サル（雄）	15.4 ± 3.0	63.4 ± 2.3	84.7 ± 1.4 [a]

平均値 ± 標準偏差, [a] ケージ洗浄液を含む(なお，ラットではケージ洗浄液を含まない)

＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 9 及び Table 11，資料番号 4.2.2.2-04：Table 6 より作成＞

2.6.4.6.2　胆汁及び腸肝循環

（概要表 2.6.5.10，資料番号 4.2.2.5-01）

雌雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，投与後 48 時間までの胆汁中放射能排泄率は，雄で 73.3%，雌で 66.2%であり，明らかな性差は認められなかった[資料番号 4.2.2.5-01]。胆汁及び尿中排泄率との合計から求めたブレクスピプラゾールの吸収率は，71.0%～76.9%であった。ラットにおける主排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中排泄であると考えられた。

また，採取した胆汁を別の雄ラットの十二指腸内へ投与すると，投与後 48 時間までに投与放射能の 36.0%が胆汁中に排泄され，ブレクスピプラゾール及びその由来成分は腸肝循環することが示唆された。

2.6.4.6.3　乳汁

（概要表 2.6.5.10，資料番号 4.2.2.3-07）

分娩後 12 日のラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を単回経口投与したとき，血液中放射能の C_{max} は 172.3 ng eq/mL, t_{max} は 1.0 時間, AUC_{∞} は 1575 ng eq· h/mL であった[資料番号 4.2.2.3-07]。乳汁中の放射能は投与後 1.0 時間で C_{max}（173.0 ng eq/mL）に達した。乳汁中の放射能は血液中濃度の 0.7 倍～1.7 倍であり，ブレクスピプラゾール及びその由来成分の一部は乳汁に移行することが認められた（図 2.6.4-6）。

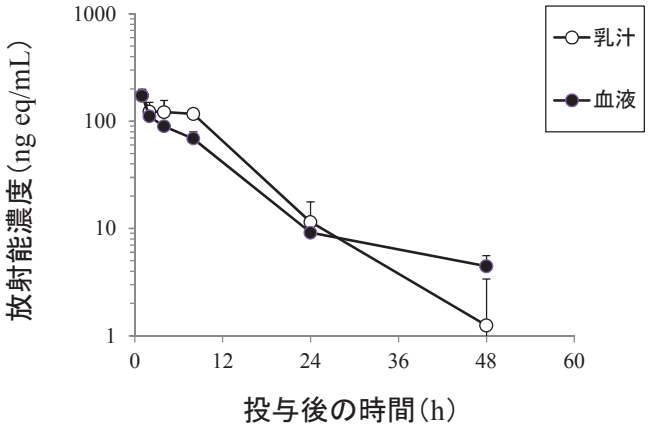


図 2.6.4-6　　授乳中のラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で単回経口投与時の血液及び乳汁中放射能推移（平均値+標準偏差）

＜資料番号 4.2.2.3-07：Figure 1 より作成＞

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

特記すべき試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　高用量でのラットにおける脳内濃度及びオートラジオグラフィー

（概要表 2.6.5.11，資料番号 4.2.2.6-01,-02）

ラット反復投与毒性試験の高用量において，個別飼育の場合に脳病変が認められ，集団飼育では認められなかった（毒性試験の概要 2.6.6.8.2.3 参照）。この発生機序を検討するため，非絶食の雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（1000 mg/kg）を単回経口投与して，投与後 24 時間の脳内放射能を測定した[資料番号 4.2.2.6-01]。個別飼育での脳の K_p 値は 3.2，集団飼育では 3.6 であった。また，個別飼育した場合，ブレクスピプラゾールの脳の K_p 値は 2.7，集団飼育した場合には 3.8 であった。脳内にはブレクスピプラゾール及び SFO-34318 が認められ，それらの濃度は個別飼育ではそれぞれ 12.42 及び 16.29 µg eq/g 組織，集団飼育ではそれぞれ 23.99 及び 19.43 µg eq/g 組織であった。

雄ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾール（1000 mg/kg）を単回経口投与後，脳内の放射能分布（投与 8 及び 24 時間後）をオートラジオグラフィーにて評価した[資料番号 4.2.2.6-02]。放射能は有髄繊維や稀突起膠細胞を含む白質より，むしろ神経細胞を含む灰白質に分布する傾向があった。放射能の分布は反復投与毒性試験で観察されたブレクスピプラゾールに関連した脱髄や稀突起膠細胞の壊死との間には相関は認められなかった。嗅球の顆粒細胞や小脳のプルキンエ細胞において，放射能濃度が増加することはなかった。

以上，ブレクスピプラゾール及びその由来成分について脳内への分布を検討したが，脳病変に関連する分布の特徴は認められなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

ブレクスピプラゾールをマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルに経口投与（臨床適用経路）又は静脈内投与して薬物動態を検討した。ブレクスピプラゾールは経口投与後，速やかに消化管より吸収され，血漿中濃度はラット及びサルにおいて用量依存的に増加した。雌ラットの血漿中濃度は，雄ラットよりも少し高かった。また，ラット及びサルにおいて，絶食時の方が非絶食時よりも高い傾向にあった。ブレクスピプラゾールの絶対的生物学的利用率は，ラットでは 13.6%，サルでは 31.0%で，ラットでの吸収率は 71.0%以上であった。ラットにおいて，初回通過効果の影響が推察された。ラット及びサルにおけるブレクスピプラゾールの分布容積は体水分量よりも大きく，本薬は吸収後速やかに体内へ分布すると考えられた。

ラットに ^{14}C-ブレクスピプラゾールを単回経口投与したとき，放射能が高濃度に分布した組織は胃，小腸，肝臓，大腸，副腎，リンパ節，ハーダー腺，腎臓，膵臓，肺，顎下腺，脾臓，卵巣及び褐色脂肪であり，特に肝臓や消化管のような代謝及び吸収に関連する部位に高い放射能が認められた。投与後 24 時間には大半の組織で放射能は検出下限未満となった。放射能の分布様式に性差はほとんど無く，血球への移行率は低かった。^{14}C-ブレクスピプラゾールを妊娠ラットに単回経口投与したとき，羊水には放射能はほとんど認められず，胎児中の放射能濃度は母体血液と同程度以下であった。一方，顎下腺の放射能は非妊娠時と異なり，投与後 24 時間で高値となった。しかしながら，顎下腺については，ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験で，最大 100 mg/kg/日を投与したとき，少数例に極めて軽度な腺房の腫大が認められたが，ラットを用いたがん原性試験では最大 30 mg/kg/日を 2 年間投与しても異常所見はみられず，毒性試験において特別注意すべき障害は認められなかった。

^{14}C-ブレクスピプラゾールを有色ラットに単回経口投与したとき，眼球及び有色皮膚がそれぞれ血漿や白色皮膚よりも高い放射能濃度を示し，ブレクスピプラゾール及びその由来成分はメラニン含有組織に親和性があると推察された。一方，サル及び幼若イヌを用いた反復経口投与毒性試験における眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査では，本薬による影響は認められず，有色マウスの光毒性試験の結果も陰性であり，メラニン結合による毒性発現は確認されていない。

ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 は各動物の血清蛋白に対して，それぞれ 98.8%以上及び 89.8%以上の高い結合率を示した。*In vivo* での血漿たん白結合率は，*in vitro* での血清たん白結合率同様に高く，血漿中における主要代謝物以外の代謝物も同様に高いたん白結合率を示すと考えられた。ヒト血清におけるブレクスピプラゾールのたん白結合率（99.8%）は動物と同様に高く，結合蛋白は主にアルブミン及び α_1-酸性糖蛋白であった（臨床薬理の概要 2.7.2.2.1.1 参照）。

ブレクスピプラゾールの主要代謝経路は DM-3411 を生成するベンゾチオフェンの酸化反応であった。本薬の全体的な代謝プロファイルは非臨床試験の評価に使用した動物間で質的に類似しており，ヒトでも同様であった。ラットの脳内には未変化体及び SFO-34318 が認められた。ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト CYP による *in vitro* 代謝試験の結果（臨床薬理の概要 2.7.2.2.1.2 参照）より，本薬の代謝に関与する CYP 分子種は，主に CYP3A4 及び CYP2D6 であった。

妊娠動物においてブレクスピプラゾール由来の放射能が胎児組織に認められ，本薬が妊娠中の女性に投与された場合，胎児への曝露の可能性が示唆された。また，乳汁中にも本薬由来の放射能が認められ，授乳中の女性が本薬を投薬された場合，乳汁を介した乳児への曝露の可能性も示

唆された。胎児及び乳児への移行性については添付文書中の妊娠，産婦，授乳婦などへの投与に記載した。

ブレクスピプラゾールはラットにおいて主に代謝クリアランスを経て排泄され，尿中への排泄の割合は投与量の約 2%と少なく，主要排泄経路は胆汁を経る糞中排泄であった。主要代謝物 DM-3411 も胆汁を経て排泄された。サルでもラットと同様に本薬に由来する放射能は主に糞中に排泄された。

ラットにおける反復投与毒性試験で観察された脳病変の発現機序検討のため，ブレクスピプラゾール 1000 mg/kg を単回経口投与し，血漿中及び脳内の未変化体あるいは代謝物の濃度を測定したが，飼育条件の差異（個別飼育と集団飼育）による濃度の明らかな差は認められなかった。更に，脳内放射能の分布をオートラジオグラフィーにより評価したが，本薬に由来する放射能の脳内分布と脳病変との間に関連は認められなかった。

以上，非臨床におけるブレクスピプラゾールの薬物動態に関して，本承認申請をサポートする試験成績が得られた。

レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5 薬物動態試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収 14

2.6.5.4 薬物動態試験： 分布 19

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布：たん白結合 28

2.6.5.6 薬物動態試験： 分布：妊娠又は授乳動物における試験 31

2.6.5.7 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 33

2.6.5.8 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 37

2.6.5.9 薬物動態試験： 排泄 43

2.6.5.10 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 45

2.6.5.11 薬物動態試験： その他：ラット脳病変に関する薬物動態試験 48

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（1）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
(1) 分析法及びバリデーション						
ブレクスピプラゾールの定量法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	019233	4.2.2.1-01
ブレクスピプラゾール及び代謝物（8 種）の定量法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	[redacted]	023132	4.2.2.1-02
ブレクスピプラゾールの代謝物（DM-3412 及び DM-3413）の定量法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	[redacted]	023133	4.2.2.1-03
ブレクスピプラゾールの定量法バリデーション(1)	サル	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	019195	4.2.2.1-04
ブレクスピプラゾールの定量法バリデーション(2)	サル	血漿	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	019342	4.2.2.1-05
ブレクスピプラゾール及び代謝物（8 種）の定量法バリデーション	サル	血漿	LC/MS/MS	[redacted]	023134	4.2.2.1-06
ブレクスピプラゾールの代謝物（DM-3412 及び DM-3413）の定量法バリデーション	サル	血漿	LC/MS/MS	[redacted]	023135	4.2.2.1-07
ブレクスピプラゾールの代謝物（DM-3411）の定量法バリデーション	マウス，ラット，サル，ヒト	血清，透析液	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	023448	4.2.2.1-08
(2) 吸収						
血漿中未変化体濃度	ラット	単回経口 単回静脈内	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	019394	4.2.2.2-01
血液中放射能濃度	ラット	単回経口	LSC	大塚製薬㈱	019834	4.2.2.2-02
血漿中未変化体濃度	サル	単回経口 単回静脈内	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	019595	4.2.2.2-03
血液及び血漿中放射能濃度	サル	単回経口	LSC	[redacted]	019600	4.2.2.2-04

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
(3) 分布						
組織内放射能濃度	ラット	単回経口	LSC	大塚製薬㈱	019834	4.2.2.2-02
		単回経口	LSC	大塚製薬㈱	020545	4.2.2.3-01
組織内放射能濃度	有色ラット	単回経口	LSC	[redacted]	022534	4.2.2.3-02
全身オートラジオグラフィー	ラット	単回経口	ARG	大塚製薬㈱	021886	4.2.2.3-03
血球分配	ラット	単回経口	LSC	大塚製薬㈱	019834	4.2.2.2-02
	サル	単回経口	LSC	[redacted]	019600	4.2.2.2-04
(4) 分布：たん白結合						
血清たん白結合（*in vitro*）	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル，ヒト	*in vitro*	LSC	大塚製薬㈱	019405	4.2.2.3-04
DM-3411 の血清たん白結合（*in vitro*）	マウス，ラット，サル，ヒト血清	*in vitro*	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	023510	4.2.2.3-05
血漿たん白結合（*in vivo*）	ラット，サル	単回経口	LSC	大塚製薬㈱	019833	4.2.2.3-06
(5) 分布： 妊娠又は授乳動物における試験						
胎盤通過性	妊娠ラット	単回経口	LSC	[redacted]	027301	4.2.2.3-07
全身オートラジオグラフィー	妊娠ラット	単回経口	ARG	大塚製薬㈱	021886	4.2.2.3-03
(6) 代謝：*In Vitro*						
In vitro 代謝（肝 S9，生成活性）	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル，ヒト	*in vitro*	HPLC/UV	大塚製薬㈱	019521	4.2.2.4-01

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（3）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ヒト CYP 代謝	ヒト CYP 発現ミクロソーム	*in vitro*	HPLC/UV	大塚製薬㈱	019018	4.2.2.4-02
ヒト CYP 代謝	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	HPLC/UV, HPLC/FSA	大塚製薬㈱	021400	4.2.2.4-03
ヒト FMO 代謝	ヒト FMO 発現ミクロソーム	*in vitro*	HPLC/UV, HPLC/FSA	大塚製薬㈱	020893	4.2.2.4-04
(7) 代謝：*In Vivo*						
血漿中代謝物濃度	ラット	単回経口	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	023633	4.2.2.4-05
	サル	単回経口	LC/MS/MS	大塚製薬㈱	023634	4.2.2.4-06
脳内代謝物濃度	ラット	単回経口	HPLC/FSA	大塚製薬㈱	020545	4.2.2.3-01
尿，糞及び胆汁中代謝物	ラット	単回経口	LSC, HPLC/FSA	大塚製薬㈱	020216	4.2.2.4-07
	サル	単回経口	LSC, HPLC/FSA	大塚製薬㈱	020276	4.2.2.4-08
(8) 排泄						
尿糞中放射能排泄	ラット	単回経口	LSC	大塚製薬㈱	019834	4.2.2.2-02
	サル	単回経口	LSC	[redacted]	019600	4.2.2.2-04
胆汁中放射能排泄及び腸肝循環	ラット	単回経口	LSC	大塚製薬㈱	020049	4.2.2.5-01
乳汁中放射能排泄	ラット	単回経口	LSC	[redacted]	027301	4.2.2.3-07
(9) その他：ラット脳病変に関する薬物動態試験						
高用量脳内放射能濃度	ラット	単回経口	HPLC/UV, HPLC/FSA	大塚製薬㈱	020074	4.2.2.6-01（参考資料）
高用量脳内オートラジオグラフィー	ラット	単回経口	ARG	大塚製薬㈱	020379	4.2.2.6-02（参考資料）

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019233，資料番号：4.2.2.1-01

動物種	ラット
試料	血漿
定量（対象）物質	ブレクスピプラゾール
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
定量範囲	1~300 ng/mL
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)
選択性	妨害ピークの影響なし
精度（%）	1.3~10.5（日内），4.1~7.1（日間）
真度（%）	97.2~110.8（日内），103.3~107.3（日間）
前処理後安定性	24 時間（4℃）
試料中安定性	24 時間（室温），12 週間（－15℃以下）

2.6.5.2　　分析方法及びバリデーション試験（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：023132，資料番号：4.2.2.1-02

動物種	ラット								
試料	血漿								
定量（対象）物質	ブレクスピプラゾール	DM-3404	DM-3411	DM-3412	OPC-3952	OPC-34835 FRE	OPC-54050	SFO-34318	MOP-54522
定量法	LC/MS/MS								
バリデーションパラメータ									
定量範囲	1~100 ng/mL								
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)								
選択性	妨害ピークの影響なし								
精度（%）	2.9~9.0（日内），2.6~9.6（日間）	8.4~14.6（日内），8.2~12.2（日間）	2.4~8.5（日内），3.2~13.5（日間）	2.7~5.8（日内），5.1~9.3（日間）	3.2~4.6（日内），8.2~10.1（日間）	3.0~7.6（日内），5.5~10.8（日間）	3.5~4.7（日内），4.9~8.4（日間）	3.3~15.2（日内），6.4~16.0（日間）	2.1~4.7（日内），7.1~13.4（日間）
真度（%）	100.6~111.0（日内），102.5~104.0（日間）	94.1~107.0（日内），104.2~110.0（日間）	106.6~118.0（日内），103.8~104.6（日間）	97.8~104.0（日内），100.6~108.0（日間）	103.1~120.0（日内），97.4~109.0（日間）	100.2~118.0（日内），104.5~111.0（日間）	102.4~114.0（日内），102.3~107.0（日間）	104.6~105.0（日内），101.5~119.0（日間）	107.0~108.2（日内），103.8~112.0（日間）
前処理後安定性	68 時間（4℃）								
試料中安定性	25 時間（1~8℃），59 日間（−70℃以下）								

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（3） 被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：023133，資料番号：4.2.2.1-03

動物種	ラット	
試料	血漿	
定量（対象）物質	DM-3412	DM-3413
定量法	LC/MS/MS	
バリデーションパラメータ		
定量範囲	1~100 ng/mL	
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)	
選択性	妨害ピークの影響なし	
精度（%）	5.6~13.1（日内），6.0~9.0（日間）	6.5~15.3（日内），6.4~10.8（日間）
真度（%）	99.0~106.9（日内），100.0~104.4（日間）	98.0~107.1（日内），101.1~104.8（日間）
前処理後安定性	70 時間（4℃）	
試料中安定性	286 時間 （1~8℃），53 日間（－70℃以下）	

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（4） 被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019195，資料番号：4.2.2.1-04

動物種	サル
試料	血漿
定量（対象）物質	ブレクスピプラゾール
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
定量範囲	1~300 ng/mL
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)
選択性	妨害ピークの影響なし
精度（%）	1.2~4.9（日内），2.1~4.7（日間）
真度（%）	91.8~108.2（日内），95.8~105.5（日間）
前処理後安定性	24 時間 （4℃）
試料中安定性	24 時間（室温），12 週間（－15℃以下）

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（5） 被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019342，資料番号：4.2.2.1-05

動物種	サル
試料	血漿
定量（対象）物質	ブレクスピプラゾール
定量法	LC/MS/MS
バリデーションパラメータ	
定量範囲	0.3~100 ng/mL
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)
選択性	妨害ピークの影響なし
精度（%）	1.1~5.0（日内），1.9~3.3（日間）
真度（%）	103.4~112.6（日内），105.5~110.3（日間）
前処理後安定性	24 時間（4℃）
試料中安定性	24 時間（室温），6 週間（−15℃以下）

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（6） 被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：023134，資料番号：4.2.2.1-06

動物種	サル								
試料	血漿								
定量（対象）物質	ブレクスピプラゾール	DM-3404	DM-3411	DM-3412	OPC-3952	OPC-34835 FRE	OPC-54050	SFO-34318	MOP-54522
定量法	LC/MS/MS								
バリデーションパラメータ									
定量範囲	1~100 ng/mL								
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)								
選択性	妨害ピークの影響なし								
精度（%）	1.5~4.6（日内），2.1~6.9（日間）	2.4~3.7（日内），4.7~9.0（日間）	3.5~5.2（日内），2.6~6.9（日間）	2.4~7.9（日内），1.8~8.2（日間）	2.6~9.7（日内），3.5~12.4（日間）	2.2~8.5（日内），3.3~8.9（日間）	1.8~5.7（日内），2.5~5.7（日間）	2.0~5.7（日内），2.2~7.6（日間）	1.7~5.9（日内），1.3~18.1（日間）
真度（%）	100.6~108.0（日内），100.4~104.0（日間）	99.8~116.0（日内），102.7~111.0（日間）	103.4~115.0（日内），103.6~110.0（日間）	97.3~104.1（日内），98.4~103.0（日間）	100.6~103.0（日内），97.0~104.7（日間）	94.0~99.4（日内），101.0~102.4（日間）	100.1~105.0（日内），102.3~105.0（日間）	104.1~105.0（日内），104.2~106.2（日間）	99.7~119.0（日内），97.8~116.0（日間）
前処理後安定性	70 時間（4℃）								
試料中安定性	27 時間（1~8℃），57 日間（－70℃以下）								

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（7） 被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：023135，資料番号：4.2.2.1-07

動物種	サル	
試料	血漿	
定量（対象）物質	DM-3412	DM-3413
定量法	LC/MS/MS	
バリデーションパラメータ		
定量範囲	1~100 ng/mL	
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)	
選択性	妨害ピークの影響なし	
精度（%）	4.4~7.0（日内），4.8~8.7（日間）	5.6~8.0（日内），5.5~10.9（日間）
真度（%）	94.3~101.8（日内），92.0~105.1（日間）	94.7~101.9（日内），92.0~106.9（日間）
前処理後安定性	48 時間（4℃）	
試料中安定性	143 時間（1~8℃），44 日間（－70℃以下）	

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（8） 被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：023448，資料番号：4.2.2.1-08

動物種	マウス	ラット	サル	ヒト
試料	血清及び透析液			
定量（対象）物質	DM-3411			
定量法	LC/MS/MS			
バリデーションパラメータ				
定量範囲	1~100 ng/mL			
回帰モデル	一次回帰 ($Y = aX + b$; X：濃度，Y：内標準物質とのピーク面積比，重み：$1/X^2$)			
選択性	妨害ピークの影響なし			
精度（%）	1.5~4.3（日内）	2.2~4.3（日内）	1.9~5.0（日内）	0.6~1.9（日内）
真度（%）	102.7~105.8（日内）	104.3~107.5（日内）	102.9~111.5（日内）	99.0~104.3（日内）
前処理後安定性	48 時間（10℃）	24 時間（10℃）	24 時間（10℃）	24 時間（10℃）
試料中安定性	4 時間（氷水中），1 週間（−15ºC 以下）			4 時間（氷水中），1 週間（−70ºC 以下）

2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収

2.6.5.3　薬物動態試験　吸収（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019394，資料番号：4.2.2.2-01

動物種/系統	ラット/SD				
性/数	雄/各時点 3				
給餌	非絶食				絶食
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液				
投与方法	単回経口				
投与量(mg/kg)	1	3	10	30	3
試料	血漿				
定量対象	ブレクスピプラゾール				
定量法	LC/MS/MS				
PK パラメータ					
t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0
C_{max} (ng/mL)	10.2	24.7	107.2	453.9	43.9
AUC_t (ng·h/mL)	54.81 (t:12h)	129.6 (t:12h)	496.9 (t:12h)	2129 (t:24h)	272.8 (t:24h)
AUC_∞ (ng·h/mL)	58.61	144.5	535.9	2139	281.7
$t_{1/2}$ (h)	2.9 (2～12h) [a]	3.5 (6～12h) [a]	3.1(2～12h) [a]	3.1 (4～24h)[a]	5.2 (8～24h) [a]
V_z/F (L/kg)	71.94	103.4	83.02	63.26	80.63
CL/F (L/h/kg)	17.06	20.76	18.66	14.03	10.65
MRT_∞ (h)	4.9	5.5	4.8	4.7	6.3
F (%)	13.6	NC	NC	NC	NC

（続く）

（続き） 報告書番号：019394，資料番号：4.2.2.2-01

動物種/系統	ラット/SD	
性/数	雌/各時点 3	雄/各時点 3
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液	1%乳酸水溶液/ブレクスピプラゾール水溶液
投与方法	単回経口	静脈内
投与量(mg/kg)	3	1
試料	血漿	
定量対象	ブレクスピプラゾール	
定量法	LC/MS/MS	
PK パラメータ		
t_{max} (h)	2.0	NC
C_{max} (ng/mL)	48.2	674.6 (C_0)
AUC_t (ng·h/mL)	264.9 (t:24h)	430.8 (t:8h)
AUC_∞ (ng·h/mL)	266.7	431.3
$t_{1/2}$ (h)	3.0 (8～24h) [a]	0.8 (4～8h) [a]
V_z/F or V_z (L/kg)	49.45	2.814
CL/F or CL (L/h/kg)	11.25	2.319
MRT_∞ (h)	5.8	0.8

平均値，NC：計算不能

[a] 算出範囲

2.6.5.3　　薬物動態試験　　吸収（3）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019834，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統	ラット/SD	
性/数	雄/ 3	雌/ 3
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液	
投与方法	単回経口	
投与量(mg/kg)	3	
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]	
試料	血液	
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)	
定量対象	放射能	
定量法	LSC	
PK パラメータ		
t_{max} (h)	3.3 ± 2.3	4.7 ± 6.4
C_{max} (ng eq/mL)	26.14 ± 3.13	35.68 ± 8.62
AUC_t (ng eq·h/mL)	211.7 ± 31.6 (t:12h)	537.9 ± 278.4 (t:12h 又は 24h)
AUC_∞ (ng eq·h/mL)	746.5 ± 704.9	1118 ± 158
$t_{1/2}$ (h)	30.5 ± 41.6	36.0 ± 10.3
V_z /F (L/kg)	127.2 ± 78.6	138.0 ± 21.6
CL /F (L/h/kg)	6.555 ± 4.058	2.718 ± 0.370

平均値 ± 標準偏差

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.3　　薬物動態試験　　吸収（4）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019595，資料番号：4.2.2.2-03

動物種/系統	サル/ Cynomolgus					
性/数	雄/ 3					
給餌	非絶食				絶食	非絶食
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液					1%乳酸水溶液/ブレクスピプラゾール水溶液
投与方法	単回経口					静脈内
投与量(mg/kg)	0.1	0.3	1	3	3	1
試料	血漿					
定量対象	ブレクスピプラゾール					
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ						
t_{max} (h)	7.0 ± 5.0	3.0 ± 1.0	5.0 ± 2.0	5.0 ± 1.0	5.0 ± 2.0	NC
C_{max} or C_0 (ng/mL)	3.9 ± 0.9	14.3 ± 8.2	52.4 ± 10.6	145.9 ± 40.7	220.4 ± 48.0	793.4 ± 171.2
AUC_t (ng·h/mL)	77.51 ± 39.17 (t:48h)	149.2 ± 36.2 (t:24h)	896.9 ± 125.2 (t:48h)	2866 ± 104 (t:48h)	3970 ± 1393 (t:48h)	3045 ± 222 (t:24h)
AUC_∞ (ng·h/mL)	88.91 ± 36.14	191.9 ± 36.5	956.1 ± 92.4	2954 ± 115	4036 ± 1392	3080 ± 210
$t_{1/2}$ (h)	10.1 ± 0.6	11.2 ± 2.5	8.0 ± 0.5	9.4 ± 2.1	7.9 ± 1.4	3.8 ± 0.5
V_z/F or V_z (L/kg)	18.04 ± 6.34	25.69 ± 5.75	12.16 ± 1.09	13.68 ± 2.94	9.726 ± 5.525	1.815 ± 0.367
CL/F or CL (L/h/kg)	1.251 ± 0.478	1.604 ± 0.321	1.052 ± 0.099	1.017 ± 0.039	0.8195 ± 0.3352	0.3258 ± 0.0229
F (%)	NC	NC	31.0	NC	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能

2.6.5.3　薬物動態試験　吸収（5）　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019600，資料番号：4.2.2.2-04

動物種/系統	サル/Cynomolgus	
性/数	雄/ 3	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液	
投与方法	単回経口	
投与量(mg/kg)	3	
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]	
試料	血液	血漿
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)	
定量対象	放射能	
定量法	LSC	
PK パラメータ		
t_{max} (h)	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3
C_{max} (ng eq/mL)	479 ± 25	638 ± 46
AUC_t (ng eq·h/mL)	11000 ± 1600 (t:168h)	14800 ± 2400 (t:168h)
AUC_∞ (ng eq·h/mL)	14400 ± 2000	19000 ± 2500
$t_{1/2\alpha}$ (h)	14.3 ± 3.3 (12～48h) [b]	13.8 ± 2.9 (12～48h) [b]
$t_{1/2\beta}$ (h)	144 ± 36 (72～168h) [b]	145 ± 36 (72～168h) [b]
V_z /F (L/kg)	43.1 ± 9.0	33.3 ± 8.5
CL /F (L/h/kg)	0.211 ± 0.031	0.160 ± 0.023

平均値 ± 標準偏差

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

[b] 算出範囲

2.6.5.4　薬物動態試験：　分布

2.6.5.4　薬物動態試験　分布（1）　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019834，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統	ラット/SD						
性/数	雄/各時点 3						
給餌	非絶食						
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液						
投与方法	単回経口						
投与量(mg/kg)	3						
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]						
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)						
定量対象	放射能						
定量法	LSC						
採取時間（h）	0.5, 2, 4, 8, 24, 72 及び 168						
放射能濃度（ng·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.5	2	4	8	24	72	168
血漿	49.00 ± 3.43	66.62 ± 12.97	62.41 ± 7.42	34.24 ± 8.265	4.975 ± 0.404	ND	ND
血液	22.07 ± 1.69	32.37 ± 7.83	29.28 ± 0.99	14.45 ± 3.65	1.333 ± 2.308	ND	ND
大脳	ND	10.70 ± 18.54	65.76 ± 93.42	ND	11.19 ± 19.38	ND	ND
小脳	9.477 ± 8.743	24.18 ± 6.23	16.32 ± 14.19	4.297 ± 7.442	ND	ND	ND
延髄	5.033 ± 8.718	35.03 ± 11.21	19.51 ± 16.90	3.960 ± 6.859	ND	ND	ND
下垂体	153.7 ± 266.2	ND	88.17 ± 152.7	ND	ND	ND	ND
眼球	ND	27.54 ± 10.78	23.84 ± 4.30	7.297 ± 12.64	ND	ND	ND
ハーダー腺	61.31 ± 53.19	409.9 ± 62.8	421.6 ± 113.9	515.2 ± 62.3	83.37 ± 38.79	ND	ND
顎下腺	81.48 ± 14.29	214.8 ± 118.2	253.4 ± 18.1	156.4 ± 40.5	36.51 ± 34.71	8.187 ± 14.18	ND
気管	1145 ± 1695	317.8 ± 550.4	64.73 ± 112.1	ND	ND	ND	ND
甲状腺	100.3 ± 173.8	59.43 ± 102.9	70.87 ± 122.17	ND	ND	ND	ND
胸腺	21.38 ± 18.52	120.0 ± 44.2	91.17 ± 26.94	49.69 ± 4.20	ND	ND	ND

（続く）

（続き） 報告書番号：019834，資料番号：4.2.2.2-02

放射能濃度（ng·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.5	2	4	8	24	72	168
心臓	161.7 ± 185.9	105.7 ± 35.0	69.36 ± 9.09	12.04 ± 20.85	ND	ND	ND
肺	186.8 ± 59.5	238.3 ± 86.3	201.8 ± 6.0	91.60 ± 32.55	ND	ND	ND
肝臓	1362 ± 584	1650 ± 627	1553 ± 722	738.6 ± 238.1	123.4 ± 20.8	21.56 ± 18.98	4.503 ± 7.800
腎臓	188.8 ± 33.3	352.3 ± 113.0	353.8 ± 68.0	215.1 ± 23.1	20.77 ± 18.18	14.25 ± 24.68	ND
副腎	393.7 ± 61.9	818.0 ± 368.8	595.1 ± 67.2	388.2 ± 32.0	ND	ND	ND
脾臓	118.6 ± 26.8	193.3 ± 41.8	146.0 ± 28.2	115.3 ± 84.6	ND	ND	ND
膵臓	165.1 ± 21.9	414.6 ± 143.5	426.1 ± 168.2	192.9 ± 62.7	ND	ND	ND
脂肪	ND	57.64 ± 13.84	32.98 ± 29.57	78.37 ± 135.7	ND	ND	ND
褐色脂肪	84.92 ± 7.60	140.9 ± 46.3	177.6 ± 119.3	84.94 ± 30.05	ND	ND	ND
リンパ節	166.5 ± 181.4	425.3 ± 80.5	354.1 ± 118.9	145.4 ± 50.2	ND	ND	ND
筋肉	16.60 ± 14.96	42.68 ± 14.07	33.80 ± 11.96	6.927 ± 12.00	ND	ND	ND
皮膚	37.80 ± 47.62	69.54 ± 9.90	65.82 ± 11.17	40.47 ± 4.71	ND	ND	ND
骨髄	1421 ± 2461	102.5 ± 92.14	ND	ND	ND	ND	ND
大腿骨	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	ND	52.95 ± 11.29	54.28 ± 6.16	45.20 ± 7.31	ND	ND	ND
精嚢	ND	68.72 ± 7.94	23.58 ± 33.35	33.32 ± 28.89	ND	ND	ND
胃	6183 ± 1862	3183 ±1152	3151 ± 745	923.6 ± 552.9	ND	ND	ND
小腸	4945 ± 577	5861 ± 5160	2582 ± 1320	1151 ± 526	28.58 ± 26.61	22.39 ± 38.78	ND
大腸	443.7 ± 585.7	199.8 ± 70.4	371.3 ± 226.9	947.5 ± 577.9	53.85 ± 9.75	ND	24.56 ± 42.54
脳脊髄液	31.03 ± 53.74	12.92 ± 11.73	ND	5.597 ± 9.694	7.313 ± 12.67	11.33 ± 9.88	ND

平均値 ± 標準偏差，ND：未検出

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール，[benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（3）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019834，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統	ラット/SD						
性/数	雌/各時点 3						
給餌	非絶食						
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液						
投与方法	単回経口						
投与量(mg/kg)	3						
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]						
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)						
定量対象	放射能						
定量法	LSC						
採取時間（h）	0.5, 2, 4, 8, 24, 72 及び 168						
放射能濃度（ng·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.5	2	4	8	24	72	168
血漿	65.43 ± 31.43	44.86 ± 3.21	77.57 ± 37.35	60.29 ± 12.69	4.161 ± 0.791	ND	ND
血液	34.97 ± 15.88	22.35 ± 1.38	36.40 ± 19.18	26.92 ± 5.45	ND	ND	ND
大脳	11.15 ± 19.32	14.89 ± 25.78	61.02 ± 21.41	8.647 ± 14.98	ND	ND	ND
小脳	19.11 ± 21.63	16.23 ± 14.05	22.48 ± 22.53	4.820 ± 8.349	ND	ND	ND
延髄	21.13 ± 25.43	31.36 ± 2.87	28.33 ± 29.35	6.803 ± 11.78	ND	ND	ND
下垂体	ND	ND	66.93 ± 115.9	ND	ND	ND	ND
眼球	6.930 ± 12.00	20.87 ± 18.09	32.98 ± 15.63	30.89 ± 5.70	ND	ND	ND
ハーダー腺	80.07 ± 80.05	288.3 ± 64.1	578.8 ± 243.3	762.5 ± 295.6	8.233 ± 14.26	ND	ND
顎下腺	121.9 ± 48.4	193.2 ± 34.1	359.4 ± 164.6	202.1 ± 67.4	211.3 ± 200.1	55.90 ± 96.82	ND
気管	50.87 ± 88.10	ND	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	36.74 ± 38.12	102.9 ± 8.8	138.5 ± 46.4	87.66 ± 12.43	ND	ND	ND

（続く）

（続き） 報告書番号：019834，資料番号：4.2.2.2-02

放射能濃度（ng·eq/mL or g tissue）							
組織/時間（h）	0.5	2	4	8	24	72	168
心臓	103.5 ± 60.04	54.85 ± 47.70	125.9 ± 46.4	63.07 ± 4.25	26.58 ± 46.03	ND	ND
肺	326.9 ± 131.1	251.8 ± 23.1	423.0 ± 220.6	180.1 ± 2.7	ND	ND	ND
肝臓	1854 ± 657	1282 ± 98	1689 ± 493	1215 ± 212	94.83 ± 4.32	40.62 ± 9.08	ND
腎臓	261.3 ± 71.0	265.6 ± 25.8	404.7 ± 201.6	262.9 ± 40.4	8.753 ± 15.16	ND	ND
副腎	662.0 ± 253.6	688.9 ± 51.8	957.7 ± 373.5	644.8 ± 78.1	15.75 ± 27.28	ND	ND
脾臓	186.3 ± 47.8	210.6 ± 22.0	285.7 ± 89.5	211.2 ± 154.8	ND	ND	ND
膵臓	269. 0 ± 66.1	514.5 ± 88.8	598.5 ± 225.6	235.5 ± 123.1	ND	ND	ND
脂肪	29.56 ± 51.20	44.79 ± 21.17	74.59 ± 24.22	71.10 ± 93.27	ND	ND	ND
褐色脂肪	121.5 ± 33.1	126.0 ± 16.2	145.3 ± 62.1	104.4 ± 6.7	ND	ND	ND
リンパ節	230.8 ± 125.5	398.9 ± 122.3	978.6 ± 1052	220.2 ± 50.2	ND	ND	ND
筋肉	56.10 ± 73.20	44.32 ± 15.35	48.33 ± 22.18	43.33 ± 27.06	ND	ND	ND
皮膚	28.41 ± 27.15	57.12 ± 2.02	68.07 ± 60.14	61.42 ± 6.94	ND	ND	ND
骨髄	ND	46.03 ± 79.73	53.10 ± 91.97	ND	ND	ND	ND
大腿骨	ND	ND	17.62 ± 30.52	ND	ND	ND	ND
卵巣	194.0 ± 113.3	214.6 ± 32.7	285.4 ± 230.9	183.1 ± 31.2	ND	ND	ND
子宮	27.14 ± 47.01	82.54 ± 3.75	149.7 ± 45.5	69.56 ± 19.47	ND	ND	ND
胃	7803 ± 1368	2679 ± 847	2796 ± 2795	964.9 ± 260.2	ND	ND	ND
小腸	3650 ± 2288	3142 ± 595	4461 ± 1020	1982 ± 254	17.88 ± 30.96	ND	ND
大腸	136.8 ± 56.9	117.4 ± 60.3	196.7 ± 119.3	1270 ± 287	25.46 ± 44.10	ND	ND
脳脊髄液	9.663 ± 8.447	13.48 ± 23.35	2.501 ± 4.331	5.037 ± 8.724	10.62 ± 10.05	4.323 ± 7.488	ND

平均値 ± 標準偏差，ND：未検出

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール，[benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（5）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：020545，資料番号：4.2.2.3-01

動物種/系統	ラット/SD	
性/数	雌雄/各時点 3	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液	
投与方法	単回経口	
投与量(mg/kg)	3	
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]	
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)	
定量法	LSC, HPLC/UV, FSA	
採取時間（h）	脳の Kp（放射能）	
	雄	雌
1	0.23～0.36（0.28 ± 0.07）	0.27～0.43（0.36 ± 0.08）
2	0.47～0.53（0.50 ± 0.03）	0.38～0.97（0.70 ± 0.30）
4	0.26～0.43（0.32 ± 0.10）	0.29～0.57（0.46 ± 0.15）
8	0.21～0.51（0.33 ± 0.16）	0.36～0.65（0.55 ± 0.16）
12	0.28～0.43（0.33 ± 0.09）	0.27～0.38（0.32 ± 0.06）
24	NC	NC
採取時間（h）	脳の Kp（ブレクスピプラゾール）	
	雄	雌
1	0.35～0.62（0.44 ± 0.16）	0.36～0.53（0.48 ± 0.10）
2	0.66～0.87（0.79 ± 0.11）	0.42～1.34（0.93 ± 0.47）
4	0.46～0.91（0.61 ± 0.26）	0.48～0.95（0.74 ± 0.24）
8	0.46～1.00（0.65 ± 0.31）	0.62～0.91（0.81 ± 0.16）
12	0.66～1.05（0.80 ± 0.21）	0.56～0.76（0.65 ± 0.10）
24	NC	NC

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

Kp：脳内濃度/血漿中濃度，（平均値 ± 標準偏差），NC：計算不能

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布（6）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：022534，資料番号：4.2.2.3-02

動物種/系統	ラット/Long Evans							
性/数	雄/各時点 3							
給餌	非絶食							
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液							
投与方法	単回経口							
投与量(mg/kg)	3							
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]							
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)							
採取時間（h）	2, 8, 24, 72, 168, 336 及び 672							
定量対象	放射能							
定量法	LSC							
放射能濃度（ng·eq/mL or g tissue）								
時間（h）/組織	血液	血漿	脳	肝臓	腎臓	眼球	皮膚（有色）	皮膚（白色）
2	62.14 ± 2.76	94.37 ± 9.56	32.61 ± 3.34	1241 ± 92	405.0 ± 28.4	426.5 ± 92.4	100.2 ± 17.2	83.12 ± 13.26
8	16.61 ± 4.92	34.97 ± 9.14	8.893 ± 2.853	521.2 ± 182.9	159.3 ± 25.1	704.4 ± 149.2	50.24 ± 9.22	23.84 ± 4.82
24	5.166 ± 1.177	6.688 ± 3.390	ND	70.70 ± 13.99	31.85 ± 14.71	802.1 ± 145.2	38.30 ± 4.12	5.864 ± 1.187
72	1.107 ± 1.917	ND	ND	34.97 ± 4.85	8.211 ± 0.173	731.3 ± 58.5	22.65 ± 11.36	1.028 ± 1.780
168	ND	ND	ND	9.519 ± 2.778	ND	680.4 ± 52.2	17.60 ± 6.91	ND
336	ND	ND	ND	ND	ND	638.9 ± 78.5	2.722 ± 2.358	ND
672	ND	ND	ND	ND	ND	530.5 ± 70.0	7.059 ± 2.246	ND

（続く）

（続き） 報告書番号：022534，資料番号：4.2.2.3-02

PK パラメータ								
PK パラメータ/組織	血液	血漿	脳	肝臓	腎臓	眼球	皮膚（有色）	皮膚（白色）
C_{max} (ng eq./mL or g)	62.14	94.37	32.61	1241	405.0	802.1	100.2	83.12
t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	24.0	2.0	2.0
$t_{1/2}$ (h)	17.35	5.933	NC	49.97	13.61	1333	182.4	15.02
$t_{1/2}$ 計算範囲（h）	8～72	2～24	NC	24～168	2～72	72～672	2～672	8～72
AUC_t (ng eq·h/mL or g)	623.2	815.7	157.1	15930	4589	427700	8005	807.0
AUC_∞ (ng eq·h/mL or g)	650.9	872.9	NC	16620	4750	1448000	9862	829.3

平均値 ± 標準偏差又は平均値（$t_{1/2}$ 計算範囲を除く）， NC：計算不能，ND：未検出

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール，[benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布：血球移行（1）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019834，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統	ラット/SD									
性/数	雌雄/各時点 3									
給餌	非絶食									
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液									
投与方法	単回経口									
投与量(mg/kg)	3									
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]									
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)									
定量対象	放射能									
定量法	LSC									
採取時間（h）	0.5, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 及び 168									
放射能濃度（ng·eq/mL）										
性	組織/採取時間（h）	0.5	2	4	6	8	24	48	72	168
雄	血漿	49.00 ± 3.43	66.62 ± 12.97	62.41 ± 7.42	39.14 ± 10.43	34.24 ± 8.27	4.975 ± 0.404	ND	ND	ND
	血液	22.07 ± 1.69	32.37 ± 7.83	29.28 ± 0.99	18.97 ± 5.75	14.45 ± 3.65	1.333 ± 2.308	ND	ND	ND
	血球分配率（%）	0	0	0	0	0	20.8	NC	NC	NC
雌	血漿	65.43 ± 31.43	44.86 ± 3.21	77.57 ± 37.35	53.74 ± 15.60	60.29 ± 12.69	4.161 ± 0.791	ND	ND	ND
	血液	34.97 ± 15.88	22.35 ± 1.38	36.40 ± 19.18	25.88 ± 8.90	26.92 ± 5.45	ND	ND	ND	ND
	血球分配率（%）	9.2 ± 15.9	0	0	0	0	NC	NC	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能，ND：未検出

2.6.5.4　　薬物動態試験　　分布：血球移行（2）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019600，資料番号：4.2.2.2-04

動物種/系統	サル/ Cynomolgus					
性/数	雄/各 3					
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液					
投与方法	単回経口					
投与量(mg/kg)	3					
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]					
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)					
定量対象	放射能					
定量法	LSC					
採取時間（h）	0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 及び 168					
放射能濃度（ng·eq/mL）						
組織/採取時間（h）	0.5	1	2	4	6	8
血漿	77.7 ± 56.1	214 ± 131	376 ± 224	504 ± 191	519 ± 60	515 ± 151
血液	52.4 ± 38.6	141 ± 93	275 ± 155	383 ± 142	396 ± 43	374 ± 115
血球分配率（%）	19.9 ± 5.8	14.9 ± 12.9	28.2 ± 2.6	28.4 ± 2.3	27.7 ± 2.0	21.8 ± 2.2
放射能濃度（ng·eq/mL）						
組織/採取時間（h）	12	24	48	72	96	168
血漿	410 ± 190	167 ± 68	57.9 ± 14.6	32.1 ± 4.2	26.5 ± 3.2	19.6 ± 4.1
血液	283 ± 131	116 ± 47	42.0 ± 10.1	25.4 ± 3.5	24.6 ± 2.9	16.2 ± 3.5
血球分配率（%）	18.7 ± 3.0	15.7 ± 6.6	17.9 ± 8.7	24.1 ± 3.4	33.5 ± 13.2	30.1 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布：たん白結合

2.6.5.5　薬物動態試験　<u>たん白結合（1）</u>　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019405，資料番号：4.2.2.3-04

試験系	*In vitro*	
測定法	平衡透析法（37ºC で 8 時間）	
試料	血清	
試験化合物	[quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール	
比放射能（放射化学的純度）	5.07 MBq/mg (≥ 98.7%)	
定量対象	放射能	
分析方法	LSC	
動物種	設定濃度（μg/mL）	結合率（%）
マウス	0.05 0.5 5	NC 99.6 ± 0.0 99.4 ± 0.0
ラット	0.05 0.5 5	NC 99.7 ± 0.1 99.4 ± 0.1
ウサギ	0.05 0.5 5	99.0 ± 0.2 99.4 ± 0.1 99.2 ± 0.1
イヌ	0.05 0.5 5	98.8 ± 0.4 99.6 ± 0.1 99.6 ± 0.1
サル	0.05 0.5 5	NC 99.5 ± 0.1 99.5 ± 0.1
ヒト	0.05 0.5 5	NC 99.8 ± 0.0 99.8 ± 0.0

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能

2.6.5.5　　薬物動態試験　　たん白結合（2）　　被験物質：代謝物 DM-3411（JAN）

報告書番号：023510，資料番号：4.2.2.3-05

試験系	*In vitro*	
測定法	平衡透析法（37ºC で 8 時間）	
試料	血清	
試験化合物	DM-3411	
分析方法	LC/MS/MS	
測定対象	DM-3411	
動物種	設定濃度（μg/mL）	結合率（%）
マウス	0.05 0.5 5	93.4 ± 0.6 93.3 ± 0.8 93.5 ± 0.5
ラット	0.05 0.5 5	93.1 ± 0.6 92.8 ± 1.2 92.6 ± 0.8
サル	0.05 0.5 5	94.2 ± 0.0 94.3 ± 0.3 89.8 ± 0.4
ヒト	0.05 0.5 5	96.9 ± 0.2 97.0 ± 0.2 95.5 ± 0.3

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.5　　薬物動態試験　　たん白結合（3）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019833，資料番号：4.2.2.3-06

試験系	*In vivo*	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液	
投与方法	単回経口	
投与量(mg/kg)	3	
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]	
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)	
測定法	平衡透析法（37ºC で 8 時間）	
試料	血漿	
定量対象物質	放射能	
分析方法	LSC	
動物種（性）	投与後時間（h）	結合率（%）
ラット（雄）	2 4 8	92.1 91.8 92.7
ラット（雌）	2 4 8	92.3 94.0 92.7
サル（雄）	4 8 24 48	94.0 93.9 94.6 95.5

血漿（n=3）を等量混合

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール，[benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.6　薬物動態試験：　分布：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.6　薬物動態試験:妊娠又は授乳動物における試験　<u>胎盤通過性(1)</u>　被験物質:^{14}C-ブレクスピプラゾール(JAN)

報告書番号：027301，資料番号：4.2.2.3-07

動物種/系統	ラット/SD				
性/数	雌(妊娠 18 日)/各時点 2 又は 3				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液				
投与方法	単回経口				
投与量(mg/kg)	3				
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]				
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)				
採取時間（h）	2, 4, 8, 24 及び 48				
定量対象物質	放射能				
定量法	LSC				
放射能濃度（ng·eq/mL or g tissue）					
時間（h）	2	4	8	24	48
血液	101.2 ± 19.1	99.55 ± 22.83	57.72	6.701 ± 0.663	2.824 ± 2.617
血漿	149.7 ± 29.5	139.3 ± 40.2	86.80	5.217 ± 1.334	ND
大脳	64.98 ± 9.63	67.97 ± 36.79	27.89	ND	ND
小脳	53.01 ± 10.02	53.07 ± 27.43	22.65	2.316 ± 0.267	1.333 ± 1.155
延髄	60.37 ± 8.80	65.82 ± 34.47	27.88	0.5427 ± 0.9399	ND
眼球	48.69 ± 5.91	52.76 ± 23.05	27.02	3.152 ± 0.915	1.717 ± 0.256
ハーダー腺	871.5 ± 140.2	1537 ± 399	1284	106.1 ± 32.1	13.30 ± 1.22
顎下腺	1072 ± 134	1856 ± 733	2076	2235 ± 515	2246 ± 441
心臓	248.3 ± 29.8	262.4 ± 120.8	101.3	7.600 ± 0.748	3.101 ± 2.715
肺	979.7 ± 43.8	1014 ± 483	417.2	14.85 ± 1.20	5.736 ± 0.637
肝臓	3307 ± 326	3453 ± 989	1765	178.3 ± 29.0	96.66 ± 10.63
腎臓	839.3 ± 103.2	917.1 ± 375.2	436.9	66.98 ± 6.77	44.34 ± 7.68

（続く）

（続き） 報告書番号：027301，資料番号：4.2.2.3-07

放射能濃度（ng·eq/mL or g tissue）					
時間（h）	2	4	8	24	48
副腎	1698 ± 251	1793 ± 620	783.8	158.0 ± 33.7	86.47 ± 27.92
脾臓	777.0 ± 172.9	775.4 ± 428.1	303.9	27.46 ± 2.05	20.37 ± 4.40
胃	2529 ± 676	2822 ± 349	208.8	13.79 ± 5.28	4.764 ± 0.764
小腸	7875 ± 2227	7196 ± 1103	2616	73.02 ± 19.37	15.49 ± 3.95
大腸	169.4 ± 14.6	1684 ± 958	1545	116.8 ± 21.5	18.03 ± 11.65
卵巣	735.8 ± 198.1	740.4 ± 452.8	278.3	16.35 ± 3.19	6.761 ± 0.216
子宮	154.9 ± 8.7	214.7 ± 102.8	147.8	10.29 ± 2.53	2.822 ± 2.459
胎盤	242.9 ± 33.1	305.5 ± 134.9	161.4	24.20 ± 11.79	7.631 ± 1.906
羊水	8.817 ± 1.200	10.88 ± 6.18	5.795	2.478 ± 1.037	2.721 ± 0.383
脳脊髄液	2.322 ± 4.021	ND	ND	ND	ND
胎児	76.95 ± 9.26	88.42 ± 51.53	44.23	3.587 ± 0.352	ND
胎児血液	82.90 ± 10.70	125.2 ± 65.2	50.34	5.475 ± 2.034	2.018 ± 0.056
胎児脳	66.86 ± 4.41	73.91 ± 36.67	34.72	2.255 ± 0.300	ND
胎児心臓	75.11 ± 17.68	93.01 ± 41.41	41.57	ND	ND
胎児肺	79.01 ± 7.98	90.89 ± 44.92	45.23	3.476 ± 0.550	0.3940 ± 0.6824
胎児肝臓	166.1 ± 12.7	192.5 ± 94.0	94.48	7.705 ± 1.287	3.347 ± 0.218
胎児腎臓	76.85 ± 3.93	95.37 ± 50.72	49.48	ND	ND

平均値 ± 標準偏差又は平均値，ND：未検出

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール，[benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.7　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro*

2.6.5.7　薬物動態試験　代謝：*In Vitro*（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019521，資料番号：4.2.2.4-01

試験系	ブレクスピプラゾール溶液（10 μmol/L）：NADPH/NADH（2.5 mmol/L）：肝 S9（1 mg/mL）						
反応温度，時間	37°C，120 分						
定量法	HPLC/UV						
種(性)	マウス（雄）	ラット（雄）	ラット（雌）	ウサギ（雄）	イヌ（雄）	サル（雄）	ヒト（男女）
代謝物（推定）	代謝活性（pmol eq. of ブレクスピプラゾール/mg protein/min）						
M1	ND	4.36	5.02	3.77	0.674	2.23	ND
M2 (DM-3411)[a]	16.3	48.6	21.2	71.7	35.2	66.2	39.6
M3	ND	0.739	0.433	ND	ND	ND	ND
M4 (OPC-54050)	0.672	2.78	ND	13.1	0.842	6.68	2.12
M5 (MOP-54522)	ND	9.09	0.875	6.80	1.63	3.37	5.19
M6 (OPC-3952)	4.90	1.50	1.16	5.56	0.508	2.88	0.471
M7 (DM-3404)	3.18	20.3	26.4	10.2	2.66	5.90	3.69
M8 (未変化体の 1 酸化物)[b]	ND	3.90	ND	ND	13.0	3.50	0.690
合計	25.1	91.3	55.1	111	54.5	90.8	51.8

ND：未検出

[a]: 報告書番号：019635, 019171

[b]: 報告書番号：019635

2.6.5.7　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019018，資料番号：4.2.2.4-02

試験系	ブレクスピプラゾール溶液（10 μmol/L）＋NADPH/NADH（2.5 mmol/L）＋ ヒト CYP 発現系（50 pmol/mL）				
反応温度，時間	37°C，30 分				
定量法	HPLC/UV				
チトクローム P450	CYP1A1	CYP2B6	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
代謝物	代謝活性（pmol eq. of ブレクスピプラゾール/pmol P450/min）				
M1	ND	ND	ND	ND	0.494
M2 (DM-3411) [a,b]	0.367	0.457	0.278	8.169	10.041
M3	ND	ND	ND	0.575	NC
M4 (OPC-54050) [a]	0.140	ND	ND	ND	0.297
M5 (MOP-54522) [a]	0.064	ND	ND	0.070	0.748
M6 (OPC-3952) [a]	0.368	ND	ND	ND	0.349
M7 (DM-3404) [a]	0.326	0.250	0.090	ND	ND
M8	0.306	ND	ND	ND	ND
M9	ND	ND	ND	0.918	ND
全体	1.571	0.707	0.368	9.732	11.929

ND：未検出，NC：計算不能

なお，CYP1A2，2A6，2C8，2C9，2E1 において，ブレクスピプラゾールは代謝されなかった。

[a] 報告書番号：019521

[b] 報告書番号：019635

2.6.5.7　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（3）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：021400，資料番号：4.2.2.4-03

試験系	・ヒト肝ミクロソーム（終濃度：0.4 mg/mL）を用いて，^{14}C-ブレクスピプラゾール[a]（終濃度：20 μmol/L）及び CYP 分子種の既知の化学的阻害剤又は抗 CYP 抗体を，37℃で 30 分間インキュベーションし，反応液を UV 検出器及びフローシンチレーション検出器付 HPLC で分析した。 ・ヒト肝ミクロソームを用いたブレクスピプラゾールの代謝は DM-3411，SFO-34318 及び OPC-3952 の生成をモニターした。 ・化学的阻害薬としてフラフィリン（CYP1A1/2），オルフェナドリン（CYP2B6），スルファフェナゾール（CYP2C9），トラニルシプロミン（CYP2C19），キニジン（CYP2D6）及びケトコナゾール（CYP3A4）を用いた。 ・抗 CYP 抗体として CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 の各 CYP 抗体を用いた。 ・16 個体のヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A11 及び FMO の酵素活性とブレクスピプラゾールの代謝の相関を調べた。
結果	・DM-3411，SFO-34318 及び OPC-3952 生成の K_m 及び V_{max} は，それぞれ 33.0，69.6 及び 73.4 μmol/L，0.976，0.532 及び 0.539 nmol/min/mg protein であった。 ・DM-3411，SFO-34318 及び OPC-3952 生成の肝固有クリアランスは，37.7, 9.75 及び 9.37 mL/min/kg であった。 ・ケトコナゾールは 10 μmol/L で DM-3411，SFO-34318 及び OPC-3952 の生成を 70%以上阻害した。他の阻害薬は阻害しなかった。 ・抗 CYP3A4 抗体は 4%（v/v）で DM-3411，SFO-34318 及び OPC-3952 の生成を 50%以上阻害した。他の抗体は阻害しなかった。 ・CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化）活性と DM-3411（r^2=0.83），SFO-34318（r^2=0.89）及び OPC-3952（r^2=0.86）生成に高い相関が認められた。

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.7　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（4）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：020893，資料番号：4.2.2.4-04

試験系	各ヒト FMOs（1, 3 及び 5）発現系ミクロソーム（終濃度：0.2 mg/mL）を用いて，^{14}C-ブレクスピプラゾール[a]（終濃度：30 μmol/L）と，37℃で 10, 20, 30 及び 60 分間インキュベーションし，反応液を UV 検出器及びフローシンチレーション検出器付 HPLC で分析した。
結果	・代謝物 OPC-34835FRE が FMO3 により生成された（0.3211 pmol eq/pmol FAD/分）。 ・DM-3411 を含む他の代謝物は，ブレクスピプラゾールの FMO1，3 及び 5 による代謝反応で検出されなかった。

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.8　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

2.6.5.8　薬物動態試験　代謝：*In Vivo*（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：023633，資料番号：4.2.2.4-05

動物種/系統	ラット/SD									
性/数	雄 /各時点 3	雌 /各時点 3	雄 /各時点 3	雌 /各時点 3	雄 /各時点 3	雌 /各時点 3	雄 /各時点 3	雌 /各時点 3	雄 /各時点 3	雌 /各時点 3
給餌	非絶食									
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液									
投与方法	単回経口									
投与量(mg/kg)	3									
試料	血漿									
定量対象	未変化体		DM-3411		DM-3404		OPC-3952		OPC-34835FRE	
定量法	LC/MS/MS									
PK パラメータ										
t_{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	NC	0.3	NC
C_{max} (ng/mL)	43.19	71.92	14.56	12.84	3.749	2.395	1.427	NC	0.5033	NC
AUC_t (ng·h/mL)	191.7	326.8	52.54	63.04	18.35	11.24	1.889	NC	NC	NC
AUC_∞ (ng·h/mL)	219.9	369.0	61.55	70.72	34.77	13.19	3.153	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	3.6	3.7	3.9	3.6	7.1	2.8	2.6	NC	NC	NC
V_z/F (L/kg)	71.47	43.62	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
CL/F (L/h/kg)	13.64	8.129	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

平均値，NC：計算不能

2.6.5.8　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：023634，資料番号：4.2.2.4-06

種/系統	サル/Cynomolgus							
性/数	雄/ 3							
飼育条件	非絶食							
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液							
投与方法	単回経口							
投与量(mg/kg)	3							
試料	血漿							
定量対象物質	未変化体	DM-3411	DM-3412	OPC-3952	SFO-34318	MOP-54522	OPC-54050	DM-3404
定量法	LC/MS/MS							
PK パラメータ								
t_{max} (h)	8.0 ± 4.0	4.3 ± 3.5	16.0 ± 6.9	3.0 ± 2.6	16.0 ± 6.9	20.0 ± 6.9	8.0 ± 4.0	6.0 [a]
C_{max} (ng/mL)	186.2 ± 80.2	154.0 ± 83.2	59.65 ± 13.27	17.24 ± 8.88	6.287 ± 1.050	5.197 ± 0.473	7.105 ± 2.107	0.7590 [a]
AUC_t (ng·h/mL)	3438 ± 710	2860 ± 1477	1609 ± 236	240.9 ± 124	164.3 ± 65.1	159.9 ± 16.2	120.7 ± 27.5	1.457 [a]
AUC_∞ (ng·h/mL)	3493 ± 713	2922 ± 1519	1772 [a]	290.6 ± 110	230.9 [b]	199.1 [b]	169.5 [a]	NC
$t_{1/2}$ (h)	7.4 ± 0.5	8.0 ± 0.4	13.1 [a]	11.2 ± 4.6	16.5 [b]	17.4 [b]	9.4 [a]	NC
V_z/F (L/kg)	9471 ± 2173	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
CL/F (L/h/kg)	881.1 ± 162.4	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能

[a] 2 例の平均値

[b] 1 例

2.6.5.8　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（3）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：020545，資料番号：4.2.2.3-01

動物種/系統	ラット/SD			
性/数	雌雄/各時点 3			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液			
投与方法	単回経口			
投与量(mg/kg)	3			
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]			
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)			
定量法	HPLC/FSA			
試料	脳			
PK パラメータ	未変化体		SFO-34318 [b]	
	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	2.0
C_{max} (ng eq/g)	19.90	34.10	3.200	1.000
AUC_t (ng eq·h/g)	144.2	193.9	18.60	0.5000
AUC_∞ (ng eq·h/g)	177.2	226.1	67.84	NC
$t_{½}$ (h)	4.7	4.0	14.1	NC
CL/F (L/h/kg)	16.93	13.27	44.22	NC
V_Z/F (L/kg)	114.4	76.29	901.2	NC

平均値，NC：計算不能

[a][quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

[b][benzothiophene-3-^{14}C]のみを有することから，得られた濃度を 2 倍して補正した。

2.6.5.8　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（4）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：020216，資料番号：4.2.2.4-07

動物種/系統	ラット/SD
性/数	雌雄/各時点 3
給餌	非絶食
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液
投与方法	単回経口
投与量(mg/kg)	3
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)
定量法	LSC, HPLC/ FSA

動物種（性）	試料	採取時間（h）	総放射能に対する割合（%）					
			未変化体	DM-3411	DM-3404 グルクロン酸抱合体	OPC-3952 [b]	DM-3404	Total
ラット（雄）	尿	0～24	ND	ND	ND	28.5 ± 7.7	ND	28.5 ± 7.7
	胆汁	0～4	35.3	5.3	36.7	ND	ND	77.3
		4～8	33.8	6.2	30.0	ND	ND	70.0
		8～12	26.6	5.9	34.7	ND	ND	67.2
		12～24	37.2	6.8	44.1	ND	ND	88.1
	糞	0～24	74.7 ± 5.7	ND	ND	ND	20.7 ± 1.5	95.4 ± 7.2
		24～48	53.5 ± 10.3	ND	ND	ND	39.4 ± 19.4	92.9 ± 9.7
ラット（雌）	尿	0～24	ND	ND	ND	11.6 ± 10.0	ND	11.6 ± 10.0
	胆汁	0～4	64.6	6.4	17.3	ND	ND	88.3
		4～8	48.6	4.3	31.4	ND	ND	84.3
		8～12	53.2	4.2	28.0	ND	ND	85.4
		12～24	51.5	0.0	28.5	ND	ND	80.0
	糞	0～24	70.6 ± 15.6	ND	ND	ND	17.2 ± 10.2	87.7 ± 11.5
		24～48	49.2	ND	ND	ND	50.8	99.9

（続く）

（続き） 報告書番号：020216，資料番号：4.2.2.4-07

動物種（性）	試料	採取時間（h）	排泄率（% of dose）				
			未変化体	DM-3411	DM-3404 グルクロン酸抱合体	OPC-3952 [b]	DM-3404
ラット（雄）	尿	0～24	ND	ND	ND	1.0	ND
	胆汁	0～24	23.2	4.2	24.9	ND	ND
	糞	0～48	69.4	ND	ND	ND	21.2
ラット（雌）	尿	0～24	ND	ND	ND	0.4	ND
	胆汁	0～24	34.0	2.3	17.4	ND	ND
	糞	0～48	64.4	ND	ND	ND	17.4

平均値 ± 標準偏差，2 例の平均値又は 1 例

ND：未検出

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

[b] [quinoline ring-4-^{14}C]のみを有することから，得られた濃度を 2 倍して補正した。

2.6.5.8　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（6）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：020276，資料番号：4.2.2.4-08

動物種/系統		サル/Cynomolgus						
性/数		雄/ 3						
給餌		非絶食						
溶媒/投与形態		5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液						
投与方法		単回経口						
投与量(mg/kg)		3						
投与化合物		^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]						
比放射能（放射化学的純度）		4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)						
定量法		LSC, HPLC/FSA						
動物種（性）	試料	採取時間（h）	総放射能に対する割合（%）					
			未変化体	OPC-3952 [b]	DM-3404	UM-3	UM-4	Total
サル（雄）	尿	0～24	ND	22.8	ND	23.2	0.7	46.7
		24～48	ND	14.6	ND	12.1	8.9	35.6
	糞	0～24	36.2	ND	15.7	ND	ND	51.9
		24～48	44.2	ND	14.6	ND	ND	58.8
		48～72	23.6	ND	23.7	ND	ND	47.3
		72～96	10.6	ND	25.3	ND	ND	35.9
	試料	採取時間（h）	排泄率（% of dose）					
			未変化体	OPC-3952 [b]	DM-3404	UM-3	UM-4	
	尿	0～48	ND	2.9	ND	2.8	0.4	
	糞	0～96	22.7	ND	11.2	ND	ND	

平均値，ND：未検出，UM：未知代謝物

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

[b][quinoline ring-4-^{14}C]のみを有することから，得られた濃度を 2 倍して補正した。

主要な代謝物ピークを示した。

2.6.5.9　薬物動態試験：　排泄

2.6.5.9　薬物動態試験　排泄（1）　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019834，資料番号：4.2.2.2-02

動物種/系統	ラット/SD					
性/数	雄/ 3			雌/ 3		
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液					
投与方法	単回経口					
投与量(mg/kg)	3					
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]					
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)					
定量対象	放射能					
定量法	LSC					
採取時間（h）	排泄率（% of dose）					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～24	1.6 ± 0.2	88.9 ± 6.9	90.5 ± 6.7	1.4 ± 0.8	88.4 ± 4.0	89.8 ± 3.5
0～48	1.7 ± 0.3	94.8 ± 1.9	96.5 ± 1.6	1.5 ± 0.8	93.2 ± 6.1	94.7 ± 5.9
0～72	1.7 ± 0.3	95.3 ± 1.4	97.0 ± 1.2	1.6 ± 0.8	93.3 ± 6.3	94.9 ± 6.0
0～96	1.7 ± 0.4	95.3 ± 1.4	97.0 ± 1.1	1.6 ± 0.8	93.6 ± 5.9	95.1 ± 5.6
0～120	1.7 ± 0.4	95.3 ± 1.4	97.0 ± 1.1	1.6 ± 0.8	93.8 ± 5.7	95.4 ± 5.5
0～144	1.7 ± 0.4	95.3 ± 1.4	97.0 ± 1.1	1.6 ± 0.8	93.8 ± 5.7	95.4 ± 5.5
0～168	1.7 ± 0.4	95.3 ± 1.4	97.0 ± 1.1	1.6 ± 0.8	93.8 ± 5.7	95.4 ± 5.4

平均値 ± 標準偏差

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.9　　薬物動態試験　　排泄（2）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：019600，資料番号：4.2.2.2-04

動物種/系統	サル/Cynomolgus		
性/数	雄/3		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液		
投与方法	単回経口		
投与量(mg/kg)	3		
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]		
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)		
定量対象	放射能		
定量法	LSC		
採取時間（h）	排泄率（% of dose）		
	尿	糞	合計 [b]
0～24	10.5 ± 2.6	1.1 ± 1.6	16.1 ± 2.1
0～48	13.9 ± 2.8	39.8 ± 10.0	58.9 ± 11.2
0～72	14.8 ± 2.9	59.4 ± 2.5	79.7 ± 2.2
0～96	15.1 ± 2.9	62.3 ± 2.1	83.1 ± 1.6
0～120	15.2 ± 2.9	62.9 ± 2.2	83.9 ± 1.5
0～144	15.3 ± 2.9	63.2 ± 2.2	84.3 ± 1.5
0～168	15.4 ± 3.0	63.4 ± 2.3	84.7 ± 1.4

平均値 ± 標準偏差

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

[b] ケージ洗浄液の値を含む

2.6.5.10　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

2.6.5.10　　薬物動態試験　　排泄：胆汁中（1）　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：020049，資料番号：4.2.2.5-01

動物種/系統	ラット/SD [a]								
性/数	雄/3			雌/3			雄/3		
給餌	非絶食								
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液						胆汁 [b]		
投与方法	単回経口								
投与量	3 mg/kg						0.2 mL/body		
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [c]								
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)						10.7 kBq/0.2 mL		
定量対象	放射能								
定量法	LSC								
採取時間（h）	排泄率（% of dose）								
	雄			雌			雄		
	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計
0～4	24.0 ± 7.9	NC	NC	9.9 ± 14.4	NC	NC	20.4 ± 6.4	NC	NC
0～8	42.8 ± 9.9	NC	NC	27.3 ± 13.4	NC	NC	27.8 ± 5.7	NC	NC
0～12	61.7 ± 5.3	NC	NC	51.6 ± 8.1	NC	NC	31.1 ± 5.2	NC	NC
0～24	70.6 ± 2.3	3.3 ± 2.1	73.9	63.6 ± 5.5	4.4 ± 2.4	68.0	34.2 ± 5.3	0.6 ± 0.1	34.8
0～32	72.3 ± 1.8	NC	NC	64.9 ± 5.2	NC	NC	35.3 ± 5.1	NC	NC
0～48	73.3 ± 2.5	3.6 ± 1.8	76.9	66.2 ± 4.9	4.8 ± 2.9	71.0	36.0 ± 5.3	0.8 ± 0.2	36.8

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能，合計は平均値を合算

[a] 胆管カニュレーション処置

[b] ^{14}C-ブレクスピプラゾール懸濁液（3 mg/kg）経口投与後の胆汁

[c] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

2.6.5.10 薬物動態試験 排泄：乳汁中（2） 被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：027301，資料番号：4.2.2.3-07

動物種/系統	ラット/SD		
性/数	雌(分娩後 12 日)/3		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液		
投与方法	単回経口		
投与量(mg/kg)	3		
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]		
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)		
採取時間（h）	1，2，4，8，24，48 及び 72		
定量対象物質	放射能		
定量法	LSC		
採取時間（h）	放射能濃度（ng eq/mL）		乳汁/血液比
	乳汁	血液	
1	173.0 ± 25.7	172.3 ± 17.8	1.00 ± 0.05
2	122.5 ± 27.0	111.0 ± 15.7	1.09 ± 0.09
4	121.5 ± 35.1	89.46 ± 6.20	1.35 ± 0.35
8	117.0 ± 8.7	68.82 ± 10.64	1.71 ± 0.13
24	11.49 ± 6.18	9.141 ± 3.293	1.22 ± 0.42
48	1.244 ± 2.155 [b]	4.451 ± 1.139	0.650 [b]
72	ND	ND	NC

（続く）

（続き） 報告書番号：027301，資料番号：4.2.2.3-07

PK パラメータ	乳汁	血液	乳汁/血液比
C_{max} (ng eq/mL)	173.0 ± 25.7	172.3 ± 17.8	1.00 ± 0.05
t_{max} (h)	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.00 ± 0.00
$t_{1/2}$ (h)	6.2 ± 2.3	9.2 ± 1.3	0.664 ± 0.178
AUC_t (ng eq·h/mL)	2068 ± 121	1532 ± 95	1.35 ± 0.09
AUC_∞ (ng eq·h/mL)	2129 ± 115	1575 ± 101	1.35 ± 0.05

平均値 ± 標準偏差，NC：計算不能，ND：未検出

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

[b] 2 例 ND

2.6.5.11　薬物動態試験：　その他：ラット脳病変に関する薬物動態試験

2.6.5.11　　薬物動態試験：　その他：高用量脳内放射能濃度　　被験物質：^{14}C-ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書番号：020074，資料番号：4.2.2.6-01

動物種/系統	ラット/SD						
性/数	雄/各群 5						
給餌	非絶食（個別飼育及び集団飼育）						
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液						
投与方法	単回経口						
投与量(mg/kg)	1000						
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]						
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)						
サンプリング時間（h）	24						
定量（対象）物質	放射能						
定量法	LSC, HPLC/FSA						
放射能濃度（μg·eq/mL or g tissue），（血漿に対する倍率）							
組織	全放射能濃度		ブレクスピプラゾール		DM-3411	OPC-3952	SFO-34318
個別飼育							
血漿	8.81 ± 1.88	(1)	4.25 ± 1.39	(1)	0.74 ± 0.35	0.55 ± 0.78	ND
脳	28.31 ± 10.07	(3.2 ± 0.6)	12.42 ± 9.03	(2.7 ± 1.2)	ND	ND	16.29 ± 4.29
集団飼育							
血漿	10.91 ± 2.25	(1)	5.92 ± 1.87	(1)	0.86 ± 0.41	1.46 ± 0.30	ND
脳	40.43 ± 15.42	(3.6 ± 0.6)	23.99 ± 14.25	(3.8 ± 1.3)	ND	ND	19.43 ± 4.01

各値は平均値から算出，　ND：未検出

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

報告書番号：020379，資料番号：4.2.2.6-02

種/系統	ラット/SD	
性/数	雄/各時点 2	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液	
投与方法	単回経口	
投与量(mg/kg)	1000	
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]	
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)	
サンプリング時間（h）	8 及び 24	
定量対象物質	放射能	
定量法	セミミクロ ARG	
放射能濃度		
組織/時間 (h)	8	24
嗅球	+ ～ ++	+ ～ ++
大脳皮質	+ ～ ++	+ ～ ++
脳室	+++	+++
松果体	+++	+++
海馬	+ ～ ++	+ ～ ++
視床下部	+ ～ ++	+ ～ ++
小脳	+ ～ ++	+ ～ ++
延髄	+ ～ ++	+ ～ ++
頸髄	+ ～ ++	+ ～ ++

+ = 低, ++ = 中, +++ = 高

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール

（続く）

（続き） 報告書番号 : 020379，資料番号 : 4.2.2.6-02

種/系統	ラット/SD	
性/数	雄/各時点 1	
給餌	非絶食	
溶媒/投与形態	5%アラビアゴム水溶液/ブレクスピプラゾール懸濁液	
投与方法	単回経口	
投与量(mg/kg)	1000	
投与化合物	^{14}C-ブレクスピプラゾール [a]	
比放射能（放射化学的純度）	4.92-5.07 MBq/mg (≥ 98.3%)	
採取時間（h）	8 及び 24	
定量対象物質	放射能	
定量法	光学顕微鏡 ARG	
放射能密度（分布様式）		
組織/時間(h)	8	24
嗅球	一様	一様
大脳皮質	一様	一様
脳梁	一様	一様
外側嗅索	一様	一様
線条体	局在	局在
海馬交連	局在	一様
視床下部	一様	一様
房状ヘリ	一様	一様
小脳	局在	局在
追加情報	嗅球の放射能は，顆粒細胞，僧帽細胞，内網状層で等しく分布した。線条体の放射能は，尾状後被殻及び側坐で高く認められ，前交連及び線維官でわずかに認められた。投与後 8 時間の海馬交連において，放射能はオリゴデンドロサイト近傍に集積した。投与後 8 時間の小脳において，放射能は顆粒細胞層>分子層>プルキンエ細胞>小脳髄質に順に分布した。投与後 24 時間の小脳第一小葉のみプルキンエ細胞近傍に集積した。	

[a] [quinoline ring-4-^{14}C]ブレクスピプラゾール, [benzothiophene-3-^{14}C]ブレクスピプラゾール