ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.6.4
薬物動態試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略 5
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 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.2.1 標識化合物 9
2.6.4.2.2 非標識化合物 10
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.3.1 単回投与後の吸収 11
2.6.4.3.1.1 ラット経皮投与後の血液中濃度 11
2.6.4.3.2 反復投与後の吸収 12
2.6.4.3.2.1 ラット経皮投与後の血漿中濃度 12
2.6.4.3.2.2 サル経皮投与後の血漿中濃度 14
2.6.4.3.2.3 ミニブタ経皮投与後の血漿中濃度 16
2.6.4.3.3 その他の吸収試験 18
2.6.4.3.3.1 ヒト皮膚透過性試験（損傷評価） 18
2.6.4.4 分布 20
2.6.4.4.1 組織分布試験 20
2.6.4.4.1.1 ラット単回経皮投与後の組織中濃度 20
2.6.4.4.1.2 ラット反復経皮投与後の組織中濃度 22
2.6.4.4.2 蛋白結合 27
2.6.4.4.2.1 *In vitro* 試験（公表文献） 27
2.6.4.4.2.2 *In vivo* 試験（公表文献） 27
2.6.4.4.3 血球移行性 27
2.6.4.4.3.1 *In vitro* 試験（公表文献） 27
2.6.4.4.4 胎児移行性 27
2.6.4.4.4.1 妊娠ラット反復投与後の胎児内濃度（公表文献） 27
2.6.4.5 代謝 28
2.6.4.5.1 推定代謝経路（公表文献） 28
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 血漿中代謝物 29
2.6.4.5.2.1 マウス（公表文献） 29
2.6.4.5.2.2 ラット（公表文献） 30

2.6.4.5.2.3 サル（公表文献）.....30
2.6.4.5.3 *In vivo* 代謝 尿中代謝物.....30
2.6.4.5.3.1 マウス（公表文献）.....30
2.6.4.5.3.2 ラット（公表文献）.....30
2.6.4.5.3.3 サル（公表文献）.....31
2.6.4.5.3.4 ヒト（公表文献）.....31
2.6.4.5.4 *In vivo* 代謝 胆汁中代謝物.....32
2.6.4.5.4.1 ラット（公表文献）.....32
2.6.4.5.5 ヒト血漿及び尿中の代謝物検索（参考文献）.....32
2.6.4.5.6 *In vitro* 代謝.....32
2.6.4.5.6.1 代謝酵素の同定（公表文献）.....32
2.6.4.5.7 酵素誘導.....32
2.6.4.6 排泄.....33
2.6.4.6.1 尿糞中排泄.....33
2.6.4.6.1.1 ラット単回経皮投与における検討.....33
2.6.4.6.2 胆汁排泄及び腸肝循環.....34
2.6.4.6.2.1 ラット単回経口投与における検討（公表文献）.....34
2.6.4.6.3 乳汁排泄.....34
2.6.4.6.3.1 ラット単回経口投与における検討（公表文献）.....34
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....35
2.6.4.7.1 酵素阻害（公表文献）.....35
2.6.4.7.2 トランスポーター阻害（公表文献）.....35
2.6.4.7.3 併用薬の薬物動態への影響（公表文献）.....35
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....35
2.6.4.9 考察及び結論.....36
2.6.4.10 図表.....40
2.6.4.11 参考文献.....41

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3000	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（5.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有 1 枚（10.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有 1 枚（16.00cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有 1 枚（21.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有 1 枚（26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有
HP-3000[redacted]	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を[redacted]mg 含有するテープ剤（総称）[redacted]を使用した。
HP-3000[redacted]	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を[redacted]mg 含有するテープ剤
[^{14}C]HP-3000	1cm^2 あたりに ^{14}C 標識体ロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称）
脱プロピル体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-2-(3H) indolone
芳香環 7 位の水酸化体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(N,N-dipropylamino)ethyl]-7-hydroxy-2-(3H) indolone
水酸化脱プロピル体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-7-hydroxy-(3H) indolone
カルボン酸代謝物	ロピニロール代謝物： （化学名）4-carboxymethyl-2-(3H) indolone
水酸化体のグルクロン酸抱合体	ロピニロール代謝物
水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体	ロピニロール代謝物
脱プロピル体のカルバミルグルクロン酸抱合体	ロピニロール代謝物

略号	省略していない表現又は定義
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	反復投与時の投与間隔における血中濃度-時間曲線下面積
^{14}C	Carbon 14：C の放射性同位体
CD-1	Crl：CD1(ICR)（マウス系統名）
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
C_{min}	反復投与時における最小血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
ESI	electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化
^{3}H	Hydrogen 3 (tritium)：H の放射性同位体
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC/RAD	high performance liquid chromatography / radioactivity detector：放射能検出／高速液体クロマトグラフィー
HPLC/UV	high performance liquid chromatography / ultraviolet absorbance detector：紫外吸光度検出／高速液体クロマトグラフィー

略号	省略していない表現又は定義
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_i	阻害定数
LC/MS/MS	liquid chromatography / tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ
LSC	liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MDR	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
MRM	multiple reaction monitoring：多重反応モニタリング
N.C.	not calculated：算出せず
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
PK	pharmacokinetics：薬物動態
SD	ラット系統名
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（k_{el}）から算出した消失半減期
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UV	ultraviolet：紫外線

用語の定義一覧

用語	定義
JP-03 試験	パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-03）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

ロピニロールの非臨床薬物動態試験は、毒性評価に用いたマウス、ラット、サル及びミニブタについて検討した。HP-3000 は経皮吸収型製剤であることから、主に吸収、分布及び排泄については、経皮投与した際の試験成績から評価し、代謝については主に公表文献から評価した。また、HP-3000 の用法は 1 日 1 回としているため、投与時間は 24 時間とした。

投与はロピニロール塩酸塩として個体（mg/body）又は体重（mg/kg）あたりで行った。各試験の投与量を表 2.6.4.1-1 に示した。なお、個体あたりの投与量（mg/body）で投与した場合は、各試験の群ごとの平均体重から算出した体重あたりの投与量（mg/kg）を投与量換算値（参考値）として示した。また、公表文献から評価した試験に関しては、投与量は特に記載がない限り遊離塩基の量で示した。

表 2.6.4.1-1　非臨床薬物動態試験における個体及び体重あたりの平均投与量

試験の種類		動物種	投与経路・投与期間 投与製剤	投与量
吸収	PK 試験	雄 ラット (SD、Long Evans)	経皮・単回 [^{14}C]HP-3000	SD：3mg/2cm^2/body (11.7mg/kg) Long Evans：3mg/2cm^2/body (12.1mg/kg)
	TK 試験	雌雄 ラット (SD)	経皮・2 週間 HP-3000[redacted] a)	雌雄：6mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 18mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 54mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d)
			経皮・4 週間 HP-3000[redacted] b)	雌雄：2mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 6mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 18mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d)
		雌雄 サル (Cynomolgus)	経皮・2 週間 HP-3000[redacted] a)	雌雄：1.5mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 5mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 15mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d)
			経皮・4 週間 HP-3000[redacted] b)	雌雄：1mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 3mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d) 10mg/kg/d ([redacted]cm^2/kg/d)
		雌雄 ミニブタ (Göttingen)	経皮・16 週間 HP-3000	雌雄：2mg/kg/d (1.3cm^2/kg/d) 6mg/kg/d (4.0cm^2/kg/d)
			経皮・39 週間 HP-3000	雌雄：1mg/kg/d (0.67cm^2/kg/d) 4mg/kg/d (2.67cm^2/kg/d)
	In vitro 皮膚透過	ヒト	経皮・単回 HP-3000	健常、損傷：[redacted]cm^2 (1.5mg/cm^2)
分布	組織分布	雄 ラット (SD、Long Evans)	経皮・単回及び 7 日間 [^{14}C]HP-3000	単回 SD：3mg/2cm^2/body (12.2mg/kg) Long Evans：3mg/2cm^2/body (12.1mg/kg) 反復 SD：1.5mg/1cm^2/body (5.9mg/kg) Long Evans：1.5mg/1cm^2/body (5.8mg/kg)
排泄	尿、糞	雄 ラット (SD、Long Evans)	経皮・単回 [^{14}C]HP-3000	SD：3mg/2cm^2/body (11.1mg/kg) Long Evans：3mg/2cm^2/body (12.4mg/kg)

a：[redacted]

b：[redacted]

2.6.4.1.2 吸収

[^{14}C]HP-3000 を SD 系（白色系）及び Long Evans 系（有色系）雄性ラットに 3mg/body の用量で単回経皮投与したとき、白色系ラットにおいて、投与後 24.7 時間（t_{max}）に C_{max} 79.5ng eq./mL を示し、$t_{1/2}$ は 36.5 時間、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1790 及び 1870ng eq.·h/mL であった。投与後 24 時間に剥離回収した[^{14}C]HP-3000 に残存した放射能及び拭き取り脱脂綿の放射能から算出した回収率はそれぞれ 60.8 及び 5.2%であった。有色系ラットにおいては、t_{max} 25.3 時間、C_{max} 116ng eq./mL を示し、$t_{1/2}$ は 26.2 時間、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 2770 及び 2840ng eq.·h/mL、[^{14}C]HP-3000 に残存した放射能及び拭き取り脱脂綿の放射能から算出した回収率はそれぞれ 48.7 及び 7.1%であった。

HP-3000[redacted] を白色系ラット及びカニクイザルに、HP-3000 をゲッチンゲンミニブタに反復経皮投与したとき、雌雄ともに血漿中ロピニロール及びヒト血漿中の主代謝物である脱プロピル体（以下、*N*-デスプロピルロピニロール）の曝露は白色系ラットにおいて 2～54mg/kg/d、サルにおいて 1～15mg/kg/d、ミニブタにおいて 1～6mg/kg/d の範囲内において、おおむね用量に比例した増加を示した。また、血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度は白色系ラット及びサルでは投与 6 日目、ミニブタでは投与 28 日目までに定常状態に達し、いずれの動物種でも性差は認められなかった。

HP-3000 を摘出されたヒト健常皮膚及び角質層を剥離した損傷皮膚に適用し、*in vitro* ヒト皮膚透過性試験を実施した。健常皮膚及び損傷皮膚への製剤適用後 48 時間（剥離後 24 時間）におけるロピニロールの累積透過率はそれぞれ[redacted] 及び[redacted]%であった。健常皮膚と比較して損傷皮膚ではロピニロールの約[redacted] 倍高い透過が認められ、ロピニロールの皮膚からの吸収には角質層がバリアー機能として影響すると考えられた。

2.6.4.1.3 分布

[^{14}C]HP-3000 を SD 系（白色系）ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は血漿を含むほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 8 時間において、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、次いで消化管内容物、腎臓、副腎及び顎下腺が高値を示した。投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度が認められた組織は投与部位皮膚であり、次いで肝臓及び甲状腺であった。また、Long Evans 系（有色系）ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は投与部位皮膚及び眼球で投与後 24 時間に最高濃度を示した。投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度が認められた組織は投与部位皮膚であり、次いで眼球及び有色皮膚で高値を示した。眼球からの放射能の消失は緩徐であり、また有色皮膚からの放射能の消失は白色皮膚からの消失よりも緩徐であることから、ロピニロールはメラニンと高い親和性を示すと考えられた。しかしながら、白色系ラットと比較して有色系ラットの投与部位皮膚からの放射能の消失に差は認められなかった。

[^{14}C]HP-3000 を白色系ラットに 7 日間反復経皮投与したとき、組織中放射能濃度は、甲状腺及び大腸において 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、その他の組織においては 5 回投与までに定常状態に達したものと考えられた。また、有色系ラットに 7 日間反復経皮投与したとき、眼球及び有色皮膚において 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、血漿、血液、

白色皮膚及び投与部位皮膚においては 5 回投与までに定常状態に達したものと考えられた。反復投与時の組織中放射能濃度は単回投与時よりも高いものの、組織への分布及び組織からの消失は単回投与時とほぼ同様であった。

In vitro 試験において、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩の血漿蛋白結合率は白色系ラットで 27～31%、ヒトで 35～42%であった。また、血清蛋白結合率はカニクイザルで 21～23%、ヒトで 22～23%と報告されている [1)]。

In vivo 試験において、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系雄性ラット及び雄性カニクイザルに単回経口投与したときの投与後 2、8 及び 12 時間の平均血漿蛋白結合率は、ラットで 6～10%、サルで 15～24%と報告されている [1)]。

In vitro 試験において、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系ラット及びヒトの血液に添加したときの血液／血漿中放射能濃度比はそれぞれ 0.72～1.14 及び 0.95～1.23 であった [1)]。また、[^{3}H]ロピニロール塩酸塩をカニクイザル及びヒトの血液に添加したときの血液／血漿中放射能濃度比はそれぞれ 1.21～1.36 及び 1.20～1.28 と報告されている [1)]。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を妊娠 10～15 日目の白色系ラットに反復経口投与したときの母動物の羊水及び胎児の放射能濃度は、最終投与後 2 時間では母動物の血漿中又は血液中濃度と同程度であり胎児移行性が認められた。また、最終投与後 24 時間では胎児中の放射能濃度は投与後 2 時間よりも減少し、母動物の血漿中濃度と同程度であったと報告されている [1)]。

2.6.4.1.4 代謝

ロピニロールのマウス、ラット、サル及びヒトにおける代謝経路は、ラットでは芳香環 7 位の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合化が主代謝経路であり、マウス、サル及びヒトでは、脱プロピル化（*N*-デスプロピルロピニロール）及びそれに続くグルクロン酸抱合化を含む水酸化脱プロピル化又はカルボン酸代謝物への変換が主代謝経路と推定されている [2)]。ロピニロール投与後の尿中放射能は代謝物が大部分を占めることから、ロピニロールは肝臓で代謝された後に排泄されるものと考えられた。

In vitro 試験において、選択的阻害剤を用いた検討及び CYP1A2 発現細胞を用いた検討から、ロピニロールの *N*-デスプロピルロピニロールと芳香環 7 位の水酸化体への代謝には、臨床濃度域においては主に CYP1A2 が関与し、高濃度域においては CYP3A も関与すると報告されている [3)]。

動物において、経口と静脈内の投与経路の違いにおける血漿及び尿中の主代謝物を比較したとき、両投与経路間で代謝物の質的な差は認められなかった [2)]。また、ヒトにおいて、経口投与と経皮投与したときの血漿及び尿を用いて代謝物検索を実施した結果、両投与経路間で代謝物の質的な差は認められなかったため [4)]、HP-3000 の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.1.5 排泄

[^{14}C]HP-3000 を SD 系（白色系）及び Long Evans 系（有色系）雄性ラットに単回経皮投与したとき、白色系ラットにおいて、投与後 168 時間までに尿及び糞中にはそれぞれ投与した放射能の 24.9 及び 9.5%が排泄された。剥離回収した製剤及び投与部を拭い取った脱脂綿の放射能から算出

した回収率はそれぞれ投与量の 53.4 及び 6.7%であった。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び体内の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の 5.1 及び 0.2%であった。有色系ラットにおいて、投与後 168 時間までに尿及び糞中にはそれぞれ投与した放射能の 30.7 及び 10.8%が排泄された。投与後 24 時間で剥離回収した製剤及び投与部を拭い取った脱脂綿の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の 49.0 及び 5.7%であった。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び体内の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の 2.3 及び 1.1%であった。投与後 48 時間（製剤剥離後 24 時間）までに全身に移行した放射能の大部分が尿及び糞中へ排泄され、有色系ラットの尿糞中排泄率は白色系ラットと比較してわずかに高いものの大きな差はないと考えられた。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を胆管カニューレ処置を施した Wistar 系雄性ラットに単回経口投与したときの投与後 72 時間までの胆汁、尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の 89.1、8.6 及び 1.3%であり、投与した放射能の約 90%が胆汁中に排泄された。一方で、胆管カニューレ処置を施していない非侵襲 Wistar 系雄性ラットに同用量の[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を単回経口投与したときには、放射能の 76%が尿中に排泄された。さらに、胆汁中放射能の大部分が水酸化体のグルクロン酸抱合体として存在していることから、腸管に存在する加水分解酵素で水酸化体のグルクロン酸抱合体が分解された後、再吸収を受けることで腸肝循環に入るものと推察されている[1)]。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を授乳中白色系雌性ラットに単回経口投与したときの投与後 1、4、8 及び 24 時間の乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間に最高値を示したが、投与後 4 時間に認められた最高血漿中濃度の約 10%であった。投与後 24 時間には、乳汁中から放射能は検出されなかったことが報告されている[1)]。

2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP2C9、2C19、2E1 及び 3A4 において活性残存率は 89.1%以上の値を示し、これらの分子種に対するロピニロールの阻害作用は認められなかった。一方で、CYP1A2 及び 2D6 の活性残存率はそれぞれ 44.3 及び 22.4%であり、CYP2D6 に対するロピニロールの IC_{50} は 0.54μmol/L であったと報告されている[5)]。

ヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 において阻害作用は認められず、これらの分子種に対するロピニロールの IC_{50} は 400μmol/L 以上であった。一方で、CYP2D6 に対するロピニロールの K_i 値は 0.85μmol/L であったと報告されている[6)]。

ラット凍結肝細胞における OATP1B1 及び 1B3 の estradiol-17β-glucuronide の取り込み活性に対するロピニロールの阻害作用を検討した結果、1μmol/L の estradiol-17β-glucuronide に対して 100μmol/L のロピニロールを用いた場合の阻害率は 23.7%であったと報告されている[6)]。

臨床においてロピニロールと MDR1 の典型基質として広く認知されているジゴキシンの併用時の相互作用について検討した結果、ロピニロール併用反復投与時の血漿中ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{τ} は、非併用時と比較し低下したが、C_{min} は一定であったことから、臨床的意義のある差はなく、ロピニロールを併用投与した際のジゴキシンに用量調整は必要ないことが報告されている[7)]。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

(1) 被験物質

放射性標識化合物は[redacted]で合成された[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を試験に用いた。化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に示し、合成時の比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4.2-1 に示した。標識化合物を含有したテープ剤（[^{14}C]HP-3000）は[redacted]にて久光製薬株式会社担当者が調製した。なお、適時、放射化学的純度を測定したところ、98.4%以上であった。

図 2.6.4.2-1 [^{14}C]ロピニロール塩酸塩の化学構造及び標識位置（*）

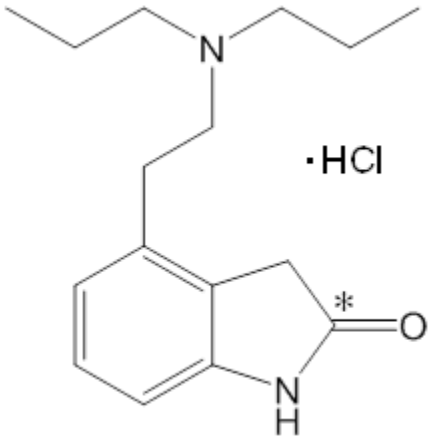


表 2.6.4.2-1 [^{14}C]ロピニロール塩酸塩の合成時の
比放射能及び放射化学的純度（HPLC 法）

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
[redacted]076	7.34MBq/mg	99.1%

(2) 放射能測定法

標識被験物質の純度検定には放射能検出／高速液体クロマトグラフィー（HPLC/RAD）法を用いて測定した。なお、検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とした。

試料中放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）法を用いて測定した。計数効率の補正は外部標準線源法により行った。検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とした。

2.6.4.2.2 非標識化合物

(1) 被験物質

試験に用いたロピニロール塩酸塩及び代謝物は購入品を用いた。

(2) 定量分析法

資料番号：4.2.2.1-1～4.2.2.1-7、4.2.2.2-2　概要表：2.6.5.2

マウス、ラット、サル及びミニブタを用いた TK 試験の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法を用いて測定した。血漿の前処理は固相抽出、LC/MS/MS のイオン化は ESI 法（Positive）及び検出は MRM 法で行った。定量範囲は、マウスは 0.2～100ng/mL、ラット、サル及びミニブタは 0.1～40ng/mL であった。内標準物質はロピニロール-d_3 又はロピニロール-d_4 と *N*-デスプロピルロピニロール-d_3 を用いた。

In vitro ヒト皮膚透過性試験の透過液中ロピニロール濃度は紫外吸光度検出／高速液体クロマトグラフィー（HPLC/UV）法を用いて測定した。前処理は除蛋白法を用い、定量範囲は、8～400μg/mL であった。内標準物質は *p*-ヒドロキシ安息香酸プロピルを用いた。

本定量法のバリデーションのために、選択性、検量線の直線性、分析単位内及び分析単位間の再現性、並びに試料中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの安定性を評価した。定量に影響を与える妨害ピークは認められず、本定量法は以下の基準：(1) 検量線の設定濃度からの乖離；±15%以内（定量下限は ±20%以内）、(2) 分析単位内及び分析単位間の再現性における真度；±15%以内（定量下限は ±20%以内）、(3) 分析単位内及び分析単位間の再現性における精度；15%以下（定量下限は 20%以下）を満たした。また、ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの溶液中、試料中、前処理後、凍結融解及び保存条件下での安定性が確認された。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の吸収

2.6.4.3.1.1 ラット経皮投与後の血液中濃度

資料番号：4.2.2.2-1　概要表：2.6.5.3.1

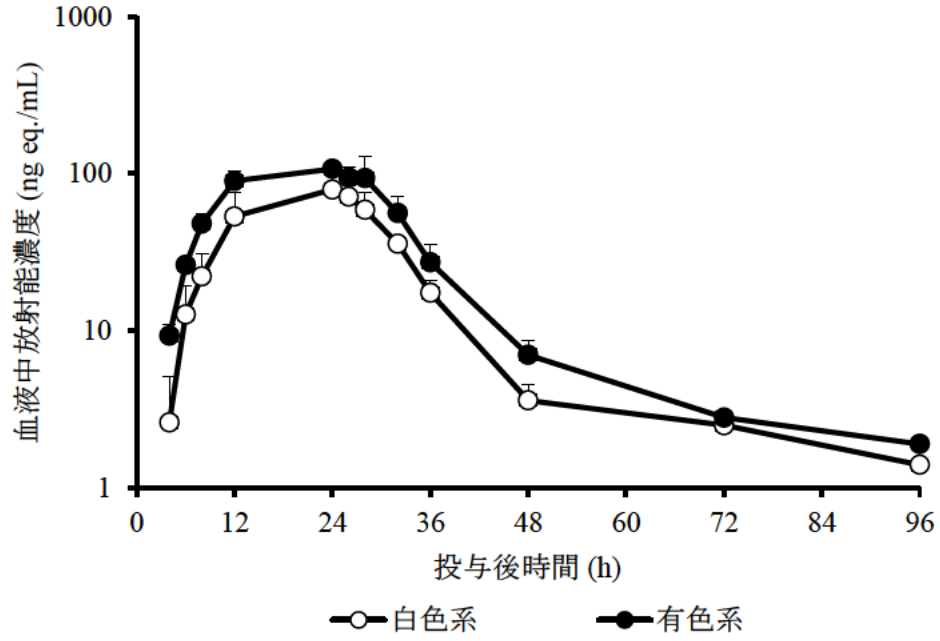
[^{14}C]HP-3000（[^{14}C]ロピニロール塩酸塩として1.50mg/cm^{2}含有）をSD系（白色系）及びLong Evans系（有色系）雄性ラットの背部皮膚（有色系ラットにおいては有色部位）にロピニロール塩酸塩として3mg/bodyの用量（平均投与量：白色系11.7mg/kg、有色系12.1mg/kg）で24時間単回経皮投与したときの血液中放射能濃度を測定した。血液中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-1、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1に示した。

白色系ラットにおいて、投与後24.7時間（t_{max}）にC_{max} 79.5ng eq./mLを示し、製剤剥離後の$t_{1/2}$は36.5時間であった。AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1790及び1870ng eq.·h/mLであった。投与後24時間に剥離回収した[^{14}C]HP-3000に残存した放射能及び拭き取り脱脂綿の放射能から算出した回収率はそれぞれ60.8及び5.2%であった。

有色系ラットにおいて、t_{max} 25.3時間、C_{max} 116ng eq./mLを示し、$t_{1/2}$は26.2時間であった。AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ2770及び2840ng eq.·h/mL、[^{14}C]HP-3000に残存した放射能及び拭き取り脱脂綿の放射能から算出した回収率はそれぞれ48.7及び7.1%であった。

白色系及び有色系ラットではいずれも放射能の吸収は緩徐なものの製剤剥離後の血液中濃度の消失は速やかであり、いずれの薬物動態パラメータについても系統差は認められなかった。

図 2.6.4.3-1　[^{14}C]HP-3000を白色系及び有色系ラットに単回経皮投与したときの血液中放射能濃度推移



平均値 ＋ 標準偏差（n＝3）
[redacted]7311[redacted] 試験最終報告書 Figure 1 より作成

表 2.6.4.3-1 [^{14}C]HP-3000 を白色系及び有色系ラットに単回経皮投与したときの血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		白色系 (n = 3)	有色系 (n = 3)
投与量	(mg/body)	3	3
	(mg/kg)	11.7	12.1
C_{max} (ng eq./mL)		79.5 ± 21.8	116 ± 16
t_{max} (h)		24.7 ± 1.2	25.3 ± 2.3
$t_{1/2}$ (h)		36.5 ± 6.4	26.2 ± 3.6
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)		1790 ± 490	2770 ± 170
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)		1870 ± 470	2840 ± 170
剥離後製剤残存率 (%)		60.8 ± 6.2	48.7 ± 4.4
拭き取り脱脂綿 (%)		5.2 ± 0.9	7.1 ± 1.7

平均値 ± 標準偏差

[redacted]7311[redacted] 試験最終報告書 Table 4 より作成

2.6.4.3.2 反復投与後の吸収

2.6.4.3.2.1 ラット経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.3.2-1、4.2.3.2-2　概要表：2.6.5.4.1、2.6.5.4.2

HP-3000[redacted]（ロピニロール塩酸塩として[redacted]mg/cm^2 含有）を SD 系（白色系）雌雄ラットの背部皮膚にロピニロール塩酸塩として 6、18 及び 54mg/kg/d の用量で 2 週間反復経皮投与並びに 2、6 及び 18mg/kg/d の用量で 4 週間反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度を測定し、それぞれの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示した。

2 及び 4 週間反復経皮投与したときのロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄ともに用量に伴って増大し、雌雄間の全身曝露量に差はみられなかった。

また、反復投与後のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は初回投与日（投与 0 日目）に比べ増加し、t_{max} は短縮した。2 週間反復投与したときの投与 6 日目と 13 日目のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} に差は認められなかった。4 週間反復投与したときの投与 13 日目と 27 日目のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は雄の高用量群のロピニロールを除き、差は認められなかった。

表 2.6.4.3-2　HP-3000[redacted] を白色系ラットに反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の薬物動態パラメータ

系統			SD 系 (白色系)					
投与期間			2 週間					
投与量	mg/kg/d		6		18		54	
	cm^2/kg/d		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
動物数			雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
ロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	6.58	12.4	18.0	36.1	46.3	60.6
		投与 6 日目	11.9	13.6	34.6	72.8	110	146
		投与 13 日目	13.5	20.2	40.3	66.2	170	148
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	110	180	296	496	785	1140
		投与 6 日目	218	194	606	927	1970	2500
		投与 13 日目	234	283	738	913	2870	2670
	t_{max} (h)	投与 0 日目	12.0	8.0	24.0	8.0	24.0	12.0
		投与 6 日目	12.0	4.0	12.0	4.0	12.0	8.0
		投与 13 日目	8.0	2.0	8.0	4.0	8.0	8.0
N-デスプロピルロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	0.00	0.186	0.142	0.567	0.707	3.47
		投与 6 日目	0.113	0.343	0.791	2.07	6.63	19.5
		投与 13 日目	0.266	0.293	0.861	1.32	21.0	20.4
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	0.00	1.83	1.73	6.37	9.80	43.1
		投与 6 日目	2.35	5.18	11.5	28.7	110	285
		投与 13 日目	2.26	4.63	14.9	22.2	279	308
	t_{max} (h)	投与 0 日目	N.C.	8.0	24.0	8.0	24.0	24.0
		投与 6 日目	2.0 or 24.0	12.0	12.0	8.0	12.0	12.0
		投与 13 日目	8.0	12.0	12.0	8.0	8.0	12.0

初回投与日を投与 0 日目と起算した。

平均値（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない。）

N.C.：算出せず

[redacted]032 試験最終報告書 Tabulated Summary より作成

表 2.6.4.3-2 HP-3000[redacted] を白色系ラットに反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の薬物動態パラメータ（続き）

系統			SD 系 (白色系)					
投与期間			4 週間					
投与量	mg/kg/d		2		6		18	
	cm^2/kg/d		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
動物数			雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
ロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	0.464	2.32	2.36	3.84	10.7	16.5
		投与 13 日目	8.49	5.50	17.6	16.9	49.6	53.6
		投与 27 日目	4.97	6.59	15.6	10.4	179	43.2
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	5.52	30.1	37.5	44.2	114	283
		投与 13 日目	107	88.5	264	247	916	767
		投与 27 日目	84.5	81.4	276	195	1380	815
	t_{max} (h)	投与 0 日目	12.0	12.0	12.0	24.0	24.0	24.0
		投与 13 日目	4.0	2.0	8.0	8.0	8.0	2.0
		投与 27 日目	8.0	2.0	12.0	8.0	4.0	8.0
N-デスプロピルロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	0.00	0.00	0.0780	0.0340	0.0833	0.391
		投与 13 日目	0.236	0.126	0.272	0.472	1.79	2.54
		投与 27 日目	0.00	0.00	0.186	0.281	1.35	1.67
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	0.00	0.00	0.468	0.272	0.788	6.17
		投与 13 日目	1.53	0.944	5.13	5.62	25.8	32.9
		投与 27 日目	0.00	0.00	3.28	3.86	20.6	22.6
	t_{max} (h)	投与 0 日目	N.C.	N.C.	24.0	12.0	24.0	12.0
		投与 13 日目	4.0	2.0	8.0	8.0	8.0	2.0
		投与 27 日目	N.C.	N.C.	4.0	8.0	4.0	8.0

初回投与日を投与 0 日目と起算した。
平均値（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない。）
N.C.：算出せず
[redacted]034 試験最終報告書 Tabulated Summary より作成

2.6.4.3.2.2 サル経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.3.2-3、4.2.3.2-4　概要表：2.6.5.4.3、2.6.5.4.4

HP-3000[redacted]（ロピニロール塩酸塩として[redacted]mg/cm^2 含有）を雌雄カニクイザルの背部皮膚にロピニロール塩酸塩として 1.5、5 及び 15mg/kg/d の用量で 2 週間反復経皮投与並びに 1、3 及び 10mg/kg/d の用量で 4 週間反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度を測定し、それぞれの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示した。

2 及び 4 週間反復経皮投与したときのロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄ともに用量に伴って増大し、雌雄間の全身曝露量に差はみられなかった。

また、反復投与後のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は初回投与日（投与 0 日目）に比べ増加し、t_{max} は短縮した。2 週間反復投与したときの投与 6 日目と 13 日目及び 4 週間反復投与したときの投与 13 日目と 27 日目のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} に差は認められなかった。

表 2.6.4.3-3　HP-3000[redacted] をサルに反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の薬物動態パラメータ

系統		カニクイ					
投与期間		2 週間					
投与量	mg/kg/d	1.5		5		15	
	cm^2/kg/d	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
ロピニロール							
C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	4.43 ± 0.49	5.09 ± 1.23	26.5 ± 6.2	19.3 ± 3.9	74.5 ± 24.9	46.7 ± 10.8
	投与 6 日目	11.8 ± 0.7	12.0 ± 5.0	44.0 ± 10.0	38.1 ± 9.8	144 ± 55	113 ± 50
	投与 13 日目	9.28 ± 2.51	10.7 ± 5.0	54.1 ± 14.8	34.5 ± 8.0	140 [a)]	102 ± 10
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	68.1 ± 9.0	96.4 ± 30.8	398 ± 125	325 ± 72	1180 ± 460	820 ± 330
	投与 6 日目	195 ± 21	207 ± 59	854 ± 194	710 ± 160	2620 ± 950	2140 ± 920
	投与 13 日目	170 ± 36	193 ± 65	862 ± 179	636 ± 73	2590 [a)]	2190 ± 260
t_{max} (h)	投与 0 日目	24.0 ± 0.0	20.0 ± 6.9	24.0 ± 0.0	18.7 ± 9.2	20.0 ± 6.9	18.7 ± 9.2
	投与 6 日目	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	7.3 ± 5.0	6.7 ± 2.3	4.0 ± 4.0	12.0 ± 12.0
	投与 13 日目	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	10.0 [a)]	3.3 ± 4.2
N-デスプロピルロピニロール							
C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	3.38 ± 0.57	5.12 ± 1.49	20.9 ± 8.1	16.1 ± 3.3	57.2 ± 26.1	43.0 ± 10.0
	投与 6 日目	8.09 ± 1.25	11.1 ± 3.0	40.0 ± 6.8	40.0 ± 9.2	178 ± 86	114 ± 41
	投与 13 日目	7.33 ± 2.47	11.4 ± 2.6	47.0 ± 10.1	46.0 ± 12.2	157 [a)]	126 ± 23
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	41.1 ± 11.8	72.1 ± 25.3	251 ± 122	205 ± 51	721 ± 362	517 ± 166
	投与 6 日目	160 ± 36	189 ± 32	835 ± 130	801 ± 202	3320 ± 1270	2230 ± 820
	投与 13 日目	147 ± 46	206 ± 24	882 ± 215	852 ± 223	3160 [a)]	2720 ± 520
t_{max} (h)	投与 0 日目	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	投与 6 日目	6.7 ± 4.6	4.0 ± 0.0	10.7 ± 2.3	4.7 ± 3.1	8.0 ± 0.0	8.7 ± 13.3
	投与 13 日目	9.3 ± 4.6	4.0 ± 0.0	6.7 ± 4.6	4.7 ± 3.1	10.0 [a)]	6.7 ± 4.6

初回投与日を投与 0 日目と起算した。

平均値 ± 標準偏差

a：15mg/kg/d 群の雄 1 例において、投与 13 日目（最終投与日）の投与後 24 時間の採血前に製剤剥離が確認されたため、測定データを解析から除外し、2 例のデータから算出した。

[redacted]033 試験最終報告書 Tabulated Summary より作成

表 2.6.4.3-3　HP-3000[redacted] をサルに反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の薬物動態パラメータ（続き）

系統		カニクイ					
投与期間		4 週間					
投与量	mg/kg/d	1		3		10	
	cm^2/kg/d	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
ロピニロール							
C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	2.78 ± 1.64	2.15 ± 0.20	13.1 ± 5.4	5.85 ± 1.43	23.4 ± 15.3	28.0 ± 6.9
	投与 13 日目	12.4 ± 7.5	6.34 ± 1.64	26.2 ± 7.5	18.2 ± 2.3	88.1 ± 13.0	75.9 ± 11.5
	投与 27 日目	11.5 ± 5.3	7.04 ± 1.66	31.7 ± 9.8	19.5 ± 5.4	84.6 ± 26.7	70.6 ± 9.6
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	28.5 ± 20.0	26.8 ± 2.1	177 ± 98	64.1 ± 21.1	289 ± 240	374 ± 106
	投与 13 日目	199 ± 80	144 ± 39	485 ± 114	382 ± 43	1730 ± 200	1550 ± 270
	投与 27 日目	183 ± 45	144 ± 40	494 ± 85	381± 45	1580 ± 398	1360 ± 230
t_{max} (h)	投与 0 日目	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	投与 13 日目	3.3 ± 1.2	6.7 ± 2.3	12.0 ± 10.6	6.7 ± 2.3	1.6 ± 1.7	4.4 ± 3.6
	投与 27 日目	3.3 ± 1.2	2.7 ± 2.3	1.3 ± 1.2	8.0 ± 4.0	6.4 ± 9.9	2.0 ± 0.0
N-デスプロピルロピニロール							
C_{max} (ng/mL)	投与 0 日目	2.55 ± 1.62	1.75 ± 0.28	8.15 ± 1.95	4.19 ± 0.72	20.8 ± 16.6	20.8 ± 5.5
	投与 13 日目	12.6 ± 5.9	5.00 ± 1.59	24.5 ± 6.8	20.3 ± 4.6	110 ± 22	98.5 ± 26.7
	投与 27 日目	10.2 ± 4.3	5.03 ± 1.34	24.6 ± 1.9	19.7 ± 5.3	118 ± 47	87.3 ± 13.7
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 0 日目	21.8 ± 14.7	16.7 ± 4.0	83.9 ± 32.7	38.4 ± 10.2	188 ± 168	199 ± 42
	投与 13 日目	230 ± 102	102 ± 24	461 ± 125	396 ± 96	2160 ± 290	2000 ± 500
	投与 27 日目	185 ± 61	99.2 ± 22.8	433 ± 37	388 ± 95	2260 ± 660	1740 ± 270
t_{max} (h)	投与 0 日目	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	投与 13 日目	4.0 ± 0.0	12.0 ± 0.0	10.7 ± 11.5	10.0 ± 12.2	4.4 ± 4.6	5.2 ± 6.3
	投与 27 日目	6.7 ± 4.6	12.0 ± 12.0	9.3 ± 12.9	13.3 ± 10.1	7.2 ± 9.5	3.6 ± 5.0

初回投与日を投与 0 日目と起算した。
平均値 ± 標準偏差
[redacted]035 試験最終報告書 Tabulated Summary より作成

2.6.4.3.2.3　ミニブタ経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.3.2-5、4.2.3.2-6　概要表：2.6.5.4.5、2.6.5.4.6

HP-3000（ロピニロール塩酸塩として 1.50mg/cm^2 含有）をゲッチンゲン雌雄ミニブタの背部皮膚にロピニロール塩酸塩として 2 及び 6mg/kg/d の用量で 16 週間反復経皮投与並びに 1 及び 4mg/kg/d の用量で 39 週間反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度を測定し、それぞれの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-4 に示した。

16 及び 39 週間反復経皮投与したときのロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄ともに用量に伴って増大した。39 週間反復投与したときの投与 1 日目に雄の低用量群においてロピニロールの C_{max} が雌に比べ高値を示したこと、投与 91 日目及び投与 273 日目における雌の低用量群において *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} が雄に比べ高値を示したことを除き、雌雄間の全身曝露量に差はみられなかった。

また、反復投与後のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は初回投与日（投与 1 日目）に比べ増加し、t_{max} は短縮した。16 週間反復投与したときの雌雄の低用量群においてロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与 28 日目

に上昇したが、投与 28 日目に比べ 112 日目には低下した。一方、高用量群では投与 28 日目に低用量群と同様に上昇したが、投与 28 日目と 112 日目に差は認められなかった。39 週間反復投与したとき、投与 1 日目に比べ 91 日目において、ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加したが、投与 91 日目と 273 日目に差は認められなかった。

表 2.6.4.3-4　HP-3000 をミニブタに反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の薬物動態パラメータ

系統			ゲッチンゲン			
投与期間			16 週間			
投与量	mg/kg/d		2		6	
	cm^2/kg/d		1.3		4.0	
動物数			雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
ロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 1 日目	8.26 ± 8.15	3.35 ± 0.92	15.8 ± 17.9	16.6 ± 10.2
		投与 28 日目	28.3 ± 5.4	25.4 ± 2.7	44.2 ± 7.4	74.2 ± 25.5
		投与 112 日目	16.2 ± 0.6	14.7 ± 2.0	68.8 ± 36.9	65.3 ± 17.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日目	113 ± 100	42.5 ± 8.2	229 ± 289	244 ± 195
		投与 28 日目	541 ± 94	460 ± 44	861 ± 110	1260 ± 350
		投与 112 日目	315 ± 24	289 ± 48	1250 ± 610	1030 ± 230
	t_{max} (h)	投与 1 日目	16 ± 7	16 ± 7	20 ± 7	20 ± 7
		投与 28 日目	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	16 ± 7	8.0 ± 0.0
		投与 112 日目	11 ± 2	12 ± 0	12 ± 0	9.3 ± 2.3
N-デスプロピルロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 1 日目	4.32 ± 5.54	1.66 ± 0.42	5.08 ± 5.82	10.5 ± 8.0
		投与 28 日目	14.4 ± 5.3	16.4 ± 3.3	19.0 ± 3.7	51.6 ± 9.7
		投与 112 日目	9.11 ± 1.48	8.62 ± 1.34	29.5 ± 4.2	40.2 ± 8.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日目	46.6 ± 51.6	20.4 ± 3.6	60.7 ± 71.4	126 ± 99
		投与 28 日目	278 ± 105	311 ± 64	358 ± 87	926 ± 145
		投与 112 日目	195 ± 38	184 ± 30	524 ± 97	693 ± 123
	t_{max} (h)	投与 1 日目	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7
		投与 28 日目	12 ± 0	11 ± 2	16 ± 7	12 ± 0
		投与 112 日目	13 ± 11	12 ± 0	16 ± 7	9.3 ± 2.3

初回投与日を投与 1 日目と起算した。

平均値 ± 標準偏差

[redacted]734 試験最終報告書 Tabulated Summary 及び Appendix 15 Table 1-6 より作成

表 2.6.4.3-4　HP-3000 をミニブタに反復経皮投与したときの血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の薬物動態パラメータ（続き）

系統			ゲッチンゲン			
投与期間			39 週間			
投与量	mg/kg/d		1		4	
	cm^2/kg/d		0.67		2.67	
動物数			雄：4	雌：4	雄：6	雌：6
ロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 1 日目	1.75 ± 0.60	0.901 [a)]	18.2 ± 10.1	11.8 ± 5.5
		投与 91 日目	6.83 ± 2.96	8.50 ± 3.27	34.7 ± 8.3	25.8 ± 6.0
		投与 273 日目	10.2 ± 4.1	13.0 ± 4.5	32.0 ± 11.5	33.8 ± 8.3
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日目	18.4 ± 7.5	15.0 [a)]	247 ± 136	153 ± 79
		投与 91 日目	139 ± 65	166 ± 51	706 ± 176	524 ± 125
		投与 273 日目	179 ± 97	260 ± 73	598 ± 262	613 ± 170
	t_{max} (h)	投与 1 日目	24 ± 0	10 [a)]	20 ± 6	22 ± 5
		投与 91 日目	9.5 ± 5.0	14 ± 7	9.3 ± 2.1	11 ± 8
		投与 273 日目	6.0 ± 4.9	13 ± 8	5.0 ± 4.1	11 ± 10
N-デスプロピルロピニロール	C_{max} (ng/mL)	投与 1 日目	0.665 ± 0.222	0.550 [a)]	8.20 ± 3.26	5.42 ± 2.41
		投与 91 日目	2.93 ± 1.00	5.40 ± 1.60	17.0 ± 4.4	16.0 ± 4.9
		投与 273 日目	3.25 ± 1.44	7.14 ± 1.36	13.8 ± 5.0	20.1 ± 3.6
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日目	5.98 ± 3.16	7.03 [a)]	89.4 ± 40.7	62.0 ± 30.4
		投与 91 日目	55.6 ± 20.9	105 ± 25	353 ± 83	320 ± 92
		投与 273 日目	57.5 ± 29.2	144 ± 29	262 ± 111	365 ± 78
	t_{max} (h)	投与 1 日目	24 ± 0	24 [a)]	24 ± 0	22 ± 5
		投与 91 日目	9.5 ± 5.0	7.0 ± 5.8	13 ± 6	9.0 ± 8.8
		投与 273 日目	7.0 ± 5.8	9.0 ± 10.4	3.7 ± 2.3	11 ± 8

初回投与日を投与 1 日目と起算した。
平均値 ± 標準偏差
a：1mg/kg 群の雌 2 例において投与 1 日目の 24 時間採血実施前に投与 2 日目の製剤投与が行われたため、該当する時点のデータは参考値として取り扱い解析から除外し、2 例のデータから算出した。
[redacted]133 試験最終報告書 Tabulated Summary 及び Appendix 16 Table 7-12 より作成

2.6.4.3.3　その他の吸収試験

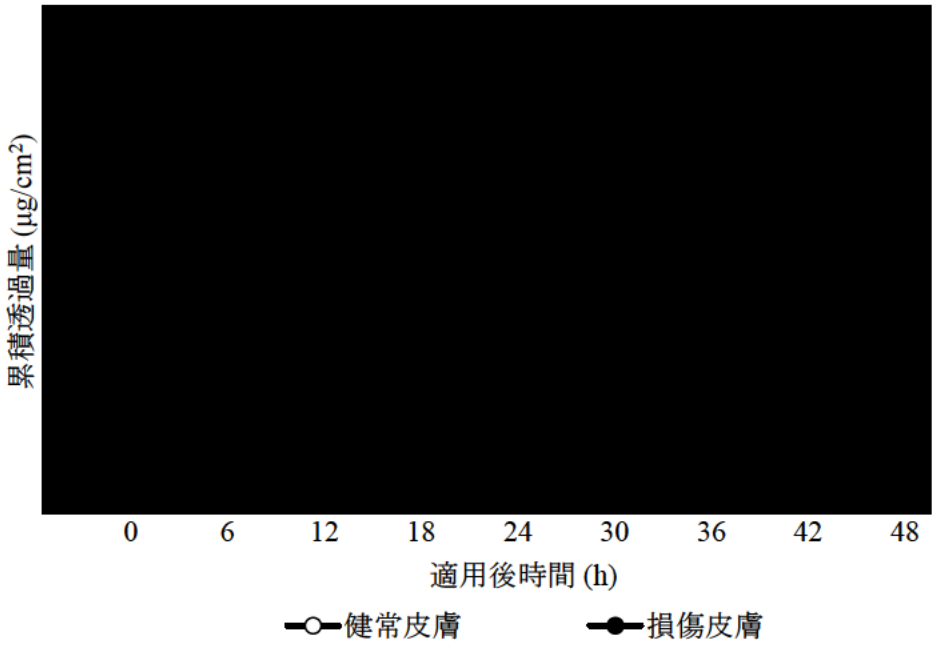
2.6.4.3.3.1　ヒト皮膚透過性試験（損傷評価）

資料番号：4.2.2.2-2　概要表：2.6.5.5.1

HP-3000（ロピニロール塩酸塩として 1.50mg/cm^2 含有）を摘出されたヒト健常皮膚及びテープストリッピング法にて角質層を剥離した損傷皮膚に、[redacted]cm^2 の面積で 24 時間適用し、32°C の温度条件下で *in vitro* ヒト皮膚透過性試験を実施した。透過液試料は製剤適用後 48 時間（剥離後 24 時間）まで採取し、透過液中のロピニロール濃度を測定した。累積透過量推移を図 2.6.4.3-2、累積透過量及び累積透過率を表 2.6.4.3-5 に示した。

健常皮膚への適用後 24 及び 48 時間におけるロピニロールの累積透過量は[redacted]及び[redacted]μg/cm^2 であり、累積透過率は[redacted]及び[redacted]%であった。一方、損傷皮膚への適用後 24 及び 48 時間におけるロピニロールの累積透過量は[redacted]及び[redacted]μg/cm^2、累積透過率は[redacted]及び[redacted]%であり、健常皮膚と比較して損傷皮膚ではロピニロールの約[redacted]倍高い透過が認められた。

図 2.6.4.3-2　HP-3000 をヒト健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間適用したときの
ロピニロールの累積透過量推移



平均値 ＋ 標準偏差（n = 6）
[redacted]0010 試験最終報告書 Figure 1 及び Figure 2 より作成

表 2.6.4.3-5　HP-3000 をヒト健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間適用したときの
ロピニロールの累積透過量及び累積透過率

試験系	*In vitro*	
投与量	[redacted] cm² (1.5mg/cm²)	
例数	健常皮膚 (n = 6)	損傷皮膚 (n = 6)
適用後 24 時間までの累積透過量 (μg/cm²)	[redacted]	
適用後 48 時間までの累積透過量 (μg/cm²)		
適用後 24 時間までの累積透過率 (%)		
適用後 48 時間までの累積透過率 (%)		

平均値 ± 標準偏差
[redacted]0010 試験最終報告書 Table 2 及び Table 3 より作成

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

2.6.4.4.1.1 ラット単回経皮投与後の組織中濃度

資料番号：4.2.2.2-1　概要表：2.6.5.6.1

[^{14}C]HP-3000（[^{14}C]ロピニロール塩酸塩として1.50mg/cm^{2}含有）をSD系（白色系）及びLong Evans系（有色系）雄性ラットの背部皮膚（有色系ラットにおいては有色部位）にロピニロール塩酸塩として3mg/bodyの用量（平均投与量：白色系12.2mg/kg、有色系12.1mg/kg）で24時間単回経皮投与したときの組織中放射能濃度を測定し、白色系の組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-1に、有色系の組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-2に示した。

白色系ラットにおいて、最高組織中放射能到達時間は投与部位皮膚で投与後24時間であり、その他の組織では投与後8時間であった。投与後8時間の放射能濃度は投与部位皮膚で最も高く、血漿中放射能濃度の 1084.75 倍を示した。次いで、消化管内容物、腎臓、副腎及び顎下腺が高値を示し、それぞれ血漿中放射能濃度の16.46、6.57、4.60及び4.56倍であり、その他の組織は血漿中放射能濃度の0.29～3.47倍であった。投与後24時間の放射能濃度は投与部位皮膚で最も高く、血漿中放射能濃度の 1980.91 倍を示した。次いで、消化管内容物、腎臓、大腸及び副腎が高値を示し、それぞれ血漿中放射能濃度の10.76、5.88、5.27及び5.20倍であった。その他の組織は血漿中放射能濃度の0.13～3.49倍であった。製剤剥離後について、投与後36時間（製剤剥離から12時間）では投与部位皮膚、肝臓及び大腸で、それぞれ最高濃度の58、45及び30%、48時間（製剤剥離から24時間）では投与部位皮膚及び肝臓で、それぞれ最高濃度の58及び17%（以下同順）、72時間（製剤剥離から48時間）では45及び11%、168時間（製剤剥離から144時間）では25及び5%に減少した。甲状腺は、投与後48時間（製剤剥離から24時間）に最高濃度の4%に減少したものの、その後は投与後168時間（製剤剥離から144時間）まで放射能濃度に変化は認められなかった。投与部位皮膚を除く全ての組織は、投与後168時間（製剤剥離から144時間）には最高濃度の5%以下に放射能が減少した。

有色系ラットにおいて、最高組織中放射能到達時間は血漿、眼球及び投与部位皮膚で投与後24時間であり、血液、白色皮膚及び有色皮膚は投与後8時間であった。投与後8時間の放射能濃度は投与部位皮膚で最も高く、血漿中放射能濃度の736.69倍を示した。次いで、眼球が血漿中放射能濃度の52.95倍であり、その他の組織は血漿中放射能濃度の0.77～1.31倍であった。投与後24時間の放射能濃度は投与部位皮膚で最も高く、血漿中放射能濃度の1045.09倍を示した。次いで、眼球が血漿中放射能濃度の92.04倍であり、その他の組織は血漿中放射能濃度の0.63～0.98倍であった。製剤剥離後について、投与後36時間（製剤剥離から12時間）では眼球、投与部位皮膚及び有色皮膚で、それぞれ最高濃度の77、73及び40%（以下同順）、48時間（製剤剥離から24時間）では79、51及び29%、72時間（製剤剥離から48時間）では61、50及び30%、168時間（製剤剥離から144時間）では41、13及び10%に減少した。

表 2.6.4.4-1 [^{14}C]HP-3000 を白色系ラットに単回経皮投与したときの組織中放射能濃度

組織／器官	放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
	白色系 (n = 3)					
	8h	24h	36h	48h	72h	168h
血漿	289.1 ± 111.9 (1.00)	174.7 ± 43.2 (1.00)	32.8 ± 10.0 (1.00)	10.3 ± 3.3 (1.00)	3.2 ± 0.9 (1.00)	1.3 ± 0.3 (1.00)
血液	214.6 ± 68.2 (0.74)	117.8 ± 27.2 (0.67)	22.7 ± 6.2 (0.69)	8.9 ± 1.9 (0.86)	3.8 ± 1.1 (1.19)	2.4 ± 0.4 (1.85)
大脳	222.3 ± 17.6 (0.77)	78.0 ± 15.3 (0.45)	7.4 ± 5.2 (0.23)	3.1 ± 1.0 (0.30)	1.4 ± 0.4 (0.44)	0.6 ± 0.5 (0.46)
小脳	185.3 ± 18.7 (0.64)	63.0 ± 17.2 (0.36)	4.4 ± 1.1 (0.13)	2.1 ± 0.4 (0.20)	1.1 ± 0.5 (0.34)	0.7 ± 0.1 (0.54)
下垂体	846.3 ± 318.0 (2.93)	287.4 ± 125.1 (1.65)	30.4 ± 0.5 (0.93)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)
眼球	118.7 ± 18.2 (0.41)	54.0 ± 16.1 (0.31)	8.8 ± 1.4 (0.27)	3.9 ± 1.4 (0.38)	1.5 ± 0.1 (0.47)	1.0 ± 0.2 (0.77)
甲状腺	538.1 ± 120.2 (1.86)	189.3 ± 65.4 (1.08)	38.0 ± 15.0 (1.16)	19.2 ± 4.6 (1.86)	22.0 ± 12.7 (6.88)	21.6 ± 4.4 (16.62)
顎下腺	1319.7 ± 171.0 (4.56)	416.2 ± 91.5 (2.38)	27.0 ± 5.5 (0.82)	12.8 ± 5.0 (1.24)	5.5 ± 1.8 (1.72)	2.4 ± 0.4 (1.85)
心臓	196.2 ± 4.7 (0.68)	71.7 ± 24.0 (0.41)	8.9 ± 1.1 (0.27)	3.4 ± 1.2 (0.33)	2.3 ± 0.7 (0.72)	1.5 ± 0.4 (1.15)
肺	607.6 ± 7.6 (2.10)	188.6 ± 59.9 (1.08)	27.0 ± 4.4 (0.82)	12.6 ± 5.3 (1.22)	8.5 ± 1.4 (2.66)	4.2 ± 1.0 (3.23)
肝臓	841.0 ± 72.1 (2.91)	610.3 ± 181.8 (3.49)	380.5 ± 109.5 (11.60)	145.3 ± 51.8 (14.11)	92.8 ± 55.8 (29.00)	44.2 ± 17.0 (34.00)
腎臓	1898.1 ± 515.7 (6.57)	1026.8 ± 369.3 (5.88)	158.5 ± 11.2 (4.83)	173.5 ± 154.4 (16.84)	40.4 ± 10.7 (12.63)	17.7 ± 4.5 (13.62)
副腎	1328.6 ± 271.0 (4.60)	908.4 ± 178.0 (5.20)	52.4 ± 4.5 (1.60)	34.4 ± 10.2 (3.34)	17.2 ± 6.5 (5.38)	9.3 ± 2.1 (7.15)
膵臓	591.1 ± 89.1 (2.04)	223.4 ± 56.6 (1.28)	23.0 ± 5.2 (0.70)	12.0 ± 2.7 (1.17)	6.0 ± 3.1 (1.88)	2.2 ± 0.5 (1.69)
白色脂肪	84.6 ± 31.2 (0.29)	22.8 ± 10.5 (0.13)	3.9 ± 0.8 (0.12)	1.9 ± 0.7 (0.18)	1.0 ± 0.9 (0.31)	- (N.C.)
骨格筋	181.1 ± 19.8 (0.63)	53.4 ± 15.9 (0.31)	12.4 ± 10.5 (0.38)	2.6 ± 0.7 (0.25)	2.0 ± 2.1 (0.63)	0.8 ± 0.7 (0.62)
白色皮膚	366.6 ± 81.0 (1.27)	144.2 ± 38.1 (0.83)	62.4 ± 25.9 (1.90)	28.7 ± 17.4 (2.79)	11.6 ± 2.7 (3.63)	4.7 ± 1.3 (3.62)
骨髄	551.5 ± 40.1 (1.91)	196.8 ± 54.2 (1.13)	20.4 ± 4.4 (0.62)	9.4 ± 3.6 (0.91)	4.8 ± 1.3 (1.50)	2.3 ± 2.2 (1.77)
投与部位皮膚	313600.4 ± 80720.8 (1084.75)	346064.7 ± 52621.1 (1980.91)	201524.8 ± 47098.7 (6144.05)	200514.1 ± 27822.7 (19467.39)	155852.1 ± 7566.4 (48703.78)	85924.0 ± 33991.3 (66095.38)
精巣	502.8 ± 53.9 (1.74)	176.0 ± 45.2 (1.01)	24.3 ± 5.4 (0.74)	13.7 ± 5.3 (1.33)	5.3 ± 3.0 (1.66)	1.3 ± 0.2 (1.00)
胃	394.5 ± 139.3 (1.36)	159.0 ± 29.9 (0.91)	22.2 ± 3.7 (0.68)	6.3 ± 2.2 (0.61)	4.0 ± 2.3 (1.25)	1.9 ± 0.7 (1.46)
小腸	552.0 ± 104.1 (1.91)	299.3 ± 132.2 (1.71)	43.8 ± 4.6 (1.34)	22.3 ± 14.6 (2.17)	8.8 ± 4.1 (2.75)	3.7 ± 1.4 (2.85)
大腸	1003.9 ± 326.1 (3.47)	919.8 ± 294.9 (5.27)	301.5 ± 109.1 (9.19)	41.8 ± 19.7 (4.06)	18.5 ± 2.2 (5.78)	4.6 ± 3.4 (3.54)
消化管内容物	4759.1 ± 355.3 (16.46)	1880.6 ± 233.6 (10.76)	355.7 ± 166.6 (10.84)	83.7 ± 26.0 (8.13)	23.8 ± 3.7 (7.44)	8.9 ± 1.5 (6.85)

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

[redacted]7311[redacted] 試験最終報告書 Table 5 及び Table 6 より作成

表 2.6.4.4-2 [^{14}C]HP-3000 を有色系ラットに単回経皮投与したときの組織中放射能濃度

組織／器官	放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
	有色系 (n = 3)					
	8h	24h	36h	48h	72h	168h
血漿	225.1 ± 30.0 (1.00)	246.5 ± 43.5 (1.00)	50.6 ± 6.9 (1.00)	17.8 ± 6.7 (1.00)	6.1 ± 1.5 (1.00)	2.3 ± 0.6 (1.00)
血液	173.0 ± 13.2 (0.77)	156.4 ± 27.1 (0.63)	31.0 ± 5.1 (0.61)	11.7 ± 3.7 (0.66)	4.9 ± 0.8 (0.80)	3.6 ± 0.8 (1.57)
眼球	11918.9 ± 960.7 (52.95)	22688.0 ± 4154.6 (92.04)	17406.6 ± 3465.0 (344.00)	17827.2 ± 2968.8 (1001.53)	13915.4 ± 758.1 (2281.21)	9371.5 ± 1240.0 (4074.57)
白色皮膚	249.1 ± 18.8 (1.11)	189.5 ± 48.4 (0.77)	58.3 ± 12.6 (1.15)	26.8 ± 11.1 (1.51)	15.3 ± 3.6 (2.51)	10.8 ± 4.6 (4.70)
有色皮膚	295.9 ± 26.4 (1.31)	241.3 ± 41.9 (0.98)	117.1 ± 19.6 (2.31)	85.1 ± 15.4 (4.78)	89.3 ± 20.4 (14.64)	28.6 ± 15.6 (12.43)
投与部位皮膚	165829.1 ± 40898.9 (736.69)	257615.5 ± 86397.7 (1045.09)	188591.4 ± 87273.3 (3727.10)	130982.2 ± 12973.5 (7358.55)	130035.1 ± 41339.7 (21317.23)	33133.8 ± 21470.1 (14406.00)

平均値 ± 標準偏差

( ) : 組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

[redacted]7311[redacted] 試験最終報告書 Table 8 及び Table 9 より作成

2.6.4.4.1.2 ラット反復経皮投与後の組織中濃度

資料番号：4.2.2.3-1　概要表：2.6.5.6.2

[^{14}C]HP-3000 ([^{14}C]ロピニロール塩酸塩として 1.50mg/cm^2 含有) を SD 系（白色系）及び Long Evans 系（有色系）雄性ラットの背部皮膚（有色系ラットにおいては有色部位）にロピニロール塩酸塩として 1.5mg/body の用量（平均投与量：白色系 5.9mg/kg、有色系 5.8mg/kg）で同一部位に 7 日間反復経皮投与したときの組織中放射能濃度を測定した。1、3、5 及び 7 日間反復経皮投与後 24 時間並びに 7 日間反復経皮投与後における白色系の組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-3 及び表 2.6.4.4-4 に、有色系の組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-5 及び表 2.6.4.4-6 に示した。

白色系ラットにおいて、反復経皮投与した際、3、5 及び 7 回投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、甲状腺及び大腸において 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、その他の組織においては 5 回投与までに定常状態に達したと考えられた。

7 回投与後の組織中放射能濃度において、24 時間では投与部位皮膚で最も高く、血漿中放射能濃度の 6131.69 倍を示した。次いで、消化管内容物、肝臓、大腸及び腎臓が高値を示し、それぞれ血漿中放射能濃度の 9.65、6.36、6.04 及び 5.90 倍であり、その他の組織は血漿中放射能濃度の 0.15～3.90 倍であった。製剤剥離後について、72 時間（製剤剥離から 48 時間）では肝臓、甲状腺及び投与部位皮膚で、それぞれ最高濃度の 42、41 及び 34%、120 時間（製剤剥離から 96 時間）では甲状腺、投与部位皮膚及び肝臓で、それぞれ最高濃度の 20、20 及び 19%、168 時間（製剤剥離から 144 時間）では投与部位皮膚、甲状腺及び白色皮膚で、それぞれ最高濃度の 21、17 及び 15%、336 時間（製剤剥離から 312 時間）では甲状腺、血液及び白色皮膚で、それぞれ最高濃度の 11、9 及び 8%に減少し、その他の組織では 5%以下に減少した。

有色系ラットにおいて、反復経皮投与した際、3、5 及び 7 回投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、眼球及び有色皮膚において 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、血漿、血液、白色皮膚及び投与部位皮膚においては 5 回投与までに定常状態に達したと考えられた。

7 回投与後の組織中放射能濃度において、24 時間では投与部位皮膚で最も高く血漿中放射能濃度の 2345.37 倍を示した。次いで、眼球が血漿中放射能濃度の 269.13 倍であり、その他の組織は血漿中放射能濃度の 0.68～1.62 倍であった。製剤剥離後について、72 時間（製剤剥離から 48 時間）では眼球に最高濃度の 92%、投与部位皮膚及び有色皮膚では、それぞれ最高濃度の 77 及び 56%が認められた。120 時間（製剤剥離から 96 時間）では眼球及び投与部位皮膚で、それぞれ最高濃度の 70 及び 33%、168 時間（製剤剥離から 144 時間）では眼球及び有色皮膚で、それぞれ最高濃度の 56 及び 12%、336 時間（製剤剥離から 312 時間）では 42 及び 12%に減少した。

表 2.6.4.4-3 [^{14}C]HP-3000 を白色系ラットに反復経皮投与したときの
投与後 24 時間の組織中放射能濃度

組織／器官	放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
	白色系 (n = 3)			
	1d-24h	3d-24h	5d-24h	7d-24h
血漿	69.4 ± 4.7 (1.00)	68.9 ± 9.6 (1.00)	92.0 ± 14.9 (1.00)	77.5 ± 7.2 (1.00)
血液	53.0 ± 5.0 (0.76)	52.6 ± 3.9 (0.76)	67.3 ± 10.5 (0.73)	40.9 ± 9.6 (0.53)
大脳	24.9 ± 11.2 (0.36)	39.3 ± 1.3 (0.57)	45.7 ± 5.3 (0.50)	32.0 ± 2.4 (0.41)
小脳	20.0 ± 7.0 (0.29)	32.8 ± 2.8 (0.48)	37.5 ± 3.1 (0.41)	25.3 ± 3.4 (0.33)
下垂体	92.6 ± 31.6 (1.33)	143.5 ± 35.0 (2.08)	125.7 ± 16.7 (1.37)	115.4 ± 4.7 (1.49)
眼球	16.1 ± 5.0 (0.23)	23.0 ± 5.1 (0.33)	31.1 ± 5.9 (0.34)	24.2 ± 1.0 (0.31)
甲状腺	75.2 ± 4.7 (1.08)	106.4 ± 23.2 (1.54)	113.0 ± 10.9 (1.23)	152.1 ± 36.4 (1.96)
顎下腺	120.0 ± 28.3 (1.73)	180.0 ± 7.6 (2.61)	220.4 ± 58.8 (2.40)	192.7 ± 45.4 (2.49)
心臓	24.1 ± 7.4 (0.35)	34.0 ± 2.3 (0.49)	44.0 ± 8.5 (0.48)	41.3 ± 7.3 (0.53)
肺	41.5 ± 25.0 (0.60)	99.5 ± 2.6 (1.44)	110.1 ± 21.0 (1.20)	89.8 ± 8.8 (1.16)
肝臓	272.8 ± 76.9 (3.93)	335.2 ± 74.0 (4.87)	584.3 ± 18.8 (6.35)	492.9 ± 94.5 (6.36)
腎臓	382.8 ± 60.9 (5.52)	447.8 ± 28.1 (6.50)	591.7 ± 110.2 (6.43)	457.5 ± 43.3 (5.90)
副腎	307.7 ± 102.0 (4.43)	528.7 ± 12.0 (7.67)	462.9 ± 96.2 (5.03)	302.3 ± 38.1 (3.90)
膵臓	63.1 ± 33.2 (0.91)	119.8 ± 6.1 (1.74)	133.8 ± 6.2 (1.45)	103.8 ± 10.2 (1.34)
白色脂肪	10.0 ± 3.8 (0.14)	10.9 ± 1.7 (0.16)	15.5 ± 3.5 (0.17)	11.5 ± 2.0 (0.15)
骨格筋	15.4 ± 4.4 (0.22)	23.4 ± 0.3 (0.34)	33.4 ± 7.4 (0.36)	20.2 ± 5.1 (0.26)
白色皮膚	57.9 ± 8.1 (0.83)	84.4 ± 15.3 (1.22)	112.9 ± 16.2 (1.23)	88.3 ± 5.4 (1.14)
骨髄	45.9 ± 21.3 (0.66)	98.8 ± 14.9 (1.43)	125.8 ± 26.7 (1.37)	107.8 ± 7.8 (1.39)
投与部位皮膚	400964.5 ± 115808.7 (5777.59)	474053.2 ± 67337.2 (6880.31)	674592.8 ± 276452.5 (7332.53)	475205.6 ± 64857.5 (6131.69)
精巣	56.1 ± 12.8 (0.81)	79.3 ± 4.7 (1.15)	105.5 ± 11.5 (1.15)	73.1 ± 4.6 (0.94)
胃	44.7 ± 15.1 (0.64)	107.8 ± 15.1 (1.56)	108.0 ± 12.1 (1.17)	63.9 ± 12.0 (0.82)
小腸	165.9 ± 93.9 (2.39)	239.0 ± 62.8 (3.47)	229.5 ± 53.1 (2.49)	172.0 ± 35.0 (2.22)
大腸	254.8 ± 97.5 (3.67)	302.9 ± 99.2 (4.40)	432.4 ± 81.4 (4.70)	467.8 ± 277.0 (6.04)
消化管内容物	557.5 ± 134.4 (8.03)	609.7 ± 77.1 (8.85)	850.7 ± 193.5 (9.25)	747.5 ± 73.2 (9.65)

平均値 ± 標準偏差

( ) : 組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

[redacted]7312[redacted] 試験最終報告書 Table 3 及び Table 6 より作成

表 2.6.4.4-4 [^{14}C]HP-3000 を白色系ラットに 7 日間反復経皮投与後の組織中放射能濃度

組織／器官	放射能濃度 (ng eq./mL or g)				
	白色系 (n = 3)				
	7d-24h	7d-72h	7d-120h	7d-168h	7d-336h
血漿	77.5 ± 7.2 (1.00)	2.9 ± 0.3 (1.00)	2.4 ± 0.2 (1.00)	2.6 ± 0.6 (1.00)	2.0 ± 0.5 (1.00)
血液	40.9 ± 9.6 (0.53)	4.5 ± 0.3 (1.55)	4.4 ± 0.4 (1.83)	3.9 ± 0.5 (1.50)	3.5 ± 0.6 (1.75)
大脳	32.0 ± 2.4 (0.41)	0.7 ± 0.6 (0.24)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)
小脳	25.3 ± 3.4 (0.33)	1.0 ± 0.2 (0.34)	- (N.C.)	0.6 ± 0.1 (0.23)	- (N.C.)
下垂体	115.4 ± 4.7 (1.49)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)
眼球	24.2 ± 1.0 (0.31)	1.6 ± 0.2 (0.55)	1.1 ± 0.2 (0.46)	1.0 ± 0.2 (0.38)	- (N.C.)
甲状腺	152.1 ± 36.4 (1.96)	62.0 ± 23.4 (21.38)	29.9 ± 8.6 (12.46)	26.4 ± 6.2 (10.15)	16.6 ± 2.2 (8.30)
顎下腺	192.7 ± 45.4 (2.49)	4.8 ± 1.4 (1.66)	2.9 ± 1.0 (1.21)	2.3 ± 0.7 (0.88)	- (N.C.)
心臓	41.3 ± 7.3 (0.53)	3.2 ± 0.5 (1.10)	2.9 ± 1.0 (1.21)	2.3 ± 0.8 (0.88)	- (N.C.)
肺	89.8 ± 8.8 (1.16)	10.6 ± 1.5 (3.66)	7.0 ± 0.3 (2.92)	5.6 ± 1.7 (2.15)	2.8 ± 1.3 (1.40)
肝臓	492.9 ± 94.5 (6.36)	207.6 ± 8.3 (71.59)	93.2 ± 16.5 (38.83)	68.3 ± 20.6 (26.27)	26.7 ± 4.3 (13.35)
腎臓	457.5 ± 43.3 (5.90)	84.6 ± 19.1 (29.17)	54.2 ± 3.9 (22.58)	35.9 ± 7.1 (13.81)	14.8 ± 1.0 (7.40)
副腎	302.3 ± 38.1 (3.90)	13.8 ± 3.4 (4.76)	12.9 ± 1.1 (5.38)	11.8 ± 4.7 (4.54)	3.8 ± 3.3 (1.90)
膵臓	103.8 ± 10.2 (1.34)	4.8 ± 0.1 (1.66)	3.2 ± 0.7 (1.33)	2.7 ± 0.7 (1.04)	1.0 ± 0.9 (0.50)
白色脂肪	11.5 ± 2.0 (0.15)	1.7 ± 0.2 (0.59)	0.7 ± 0.6 (0.29)	1.2 ± 0.3 (0.46)	- (N.C.)
骨格筋	20.2 ± 5.1 (0.26)	2.0 ± 0.7 (0.69)	1.5 ± 0.2 (0.63)	1.4 ± 0.5 (0.54)	- (N.C.)
白色皮膚	88.3 ± 5.4 (1.14)	19.0 ± 4.7 (6.55)	14.4 ± 6.4 (6.00)	13.3 ± 4.5 (5.12)	7.3 ± 1.3 (3.65)
骨髄	107.8 ± 7.8 (1.39)	6.8 ± 0.5 (2.34)	3.9 ± 0.9 (1.63)	4.0 ± 0.4 (1.54)	- (N.C.)
投与部位皮膚	475205.6 ± 64857.5 (6131.69)	162337.2 ± 18103.5 (55978.34)	94645.8 ± 7542.1 (39435.75)	100746.9 ± 19558.0 (38748.81)	804.9 ± 522.0 (402.45)
精巣	73.1 ± 4.6 (0.94)	2.5 ± 0.8 (0.86)	1.4 ± 0.3 (0.58)	1.4 ± 0.2 (0.54)	- (N.C.)
胃	63.9 ± 12.0 (0.82)	4.5 ± 1.6 (1.55)	3.1 ± 1.0 (1.29)	2.3 ± 0.7 (0.88)	- (N.C.)
小腸	172.0 ± 35.0 (2.22)	5.6 ± 1.0 (1.93)	2.2 ± 0.2 (0.92)	2.4 ± 0.1 (0.92)	- (N.C.)
大腸	467.8 ± 277.0 (6.04)	8.7 ± 3.8 (3.00)	4.0 ± 0.6 (1.67)	2.4 ± 0.2 (0.92)	- (N.C.)
消化管内容物	747.5 ± 73.2 (9.65)	20.2 ± 2.7 (6.97)	7.1 ± 1.9 (2.96)	2.5 ± 1.0 (0.96)	1.4 ± 0.1 (0.70)

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

[redacted]7312[redacted] 試験最終報告書 Table 4 及び Table 7 より作成

表 2.6.4.4-5 [^{14}C]HP-3000 を有色系ラットに反復経皮投与したときの投与後 24 時間の組織中放射能濃度

組織／器官	放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
	有色系 (n = 3)			
	1d-24h	3d-24h	5d-24h	7d-24h
血漿	99.4 ± 3.9 (1.00)	99.2 ± 18.7 (1.00)	125.0 ± 19.4 (1.00)	103.0 ± 10.7 (1.00)
血液	68.0 ± 2.2 (0.68)	68.5 ± 12.7 (0.69)	83.0 ± 8.5 (0.66)	70.1 ± 8.4 (0.68)
眼球	8589.4 ± 532.0 (86.41)	19690.8 ± 3441.8 (198.50)	25568.7 ± 4850.3 (204.55)	27720.3 ± 3585.8 (269.13)
白色皮膚	60.3 ± 4.2 (0.61)	83.0 ± 5.8 (0.84)	101.7 ± 21.8 (0.81)	98.9 ± 6.0 (0.96)
有色皮膚	100.1 ± 20.7 (1.01)	110.9 ± 35.3 (1.12)	136.9 ± 34.3 (1.10)	167.2 ± 89.6 (1.62)
投与部位皮膚	402609.2 ± 35010.8 (4050.39)	563250.8 ± 98885.2 (5677.93)	422277.3 ± 21232.8 (3378.22)	241573.5 ± 32176.9 (2345.37)

平均値 ± 標準偏差

( ) : 組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

[redacted]7312[redacted] 試験最終報告書 Table 10 及び Table 13 より作成

表 2.6.4.4-6 [^{14}C]HP-3000 を有色系ラットに 7 日間反復経皮投与後の組織中放射能濃度

組織／器官	放射能濃度 (ng eq./mL or g)				
	有色系 (n = 3)				
	7d-24h	7d-72h	7d-120h	7d-168h	7d-336h
血漿	103.0 ± 10.7 (1.00)	5.9 ± 0.7 (1.00)	3.5 ± 0.7 (1.00)	2.5 ± 0.4 (1.00)	2.5 ± 0.2 (1.00)
血液	70.1 ± 8.4 (0.68)	5.2 ± 0.5 (0.88)	5.9 ± 1.0 (1.69)	4.3 ± 0.2 (1.72)	2.8 ± 0.7 (1.12)
眼球	27720.3 ± 3585.8 (269.13)	25498.0 ± 1302.3 (4321.69)	19504.4 ± 2537.7 (5572.69)	15435.5 ± 3030.2 (6174.20)	11534.1 ± 849.4 (4613.64)
白色皮膚	98.9 ± 6.0 (0.96)	19.9 ± 3.1 (3.37)	9.7 ± 3.5 (2.77)	9.5 ± 0.6 (3.80)	6.7 ± 2.7 (2.68)
有色皮膚	167.2 ± 89.6 (1.62)	92.8 ± 11.6 (15.73)	27.9 ± 8.0 (7.97)	19.3 ± 0.6 (7.72)	19.3 ± 2.6 (7.72)
投与部位皮膚	241573.5 ± 32176.9 (2345.37)	185527.0 ± 90631.1 (31445.25)	79489.9 ± 24355.9 (22711.40)	9050.8 ± 2885.2 (3620.32)	2246.6 ± 1298.5 (898.64)

平均値 ± 標準偏差

( ) : 組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

[redacted]7312[redacted] 試験最終報告書 Table 11 及び Table 14 より作成

2.6.4.4.2 蛋白結合

2.6.4.4.2.1 *In vitro* 試験（公表文献）

In vitro 試験において、限外ろ過法における血漿蛋白結合率は、白色系ラット血漿で、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩 10.97～5519ng/mL の濃度範囲において 27～31%、ヒト血漿では、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩 8.94～3944ng/mL の濃度範囲において 35～42%であった。また、平衡透析法における血清蛋白結合率は、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩の初期濃度 0.48～15.1μmol/L において、カニクイザル血清で 21～23%、ヒト血清で 22～23%であり、血漿及び血清蛋白結合に濃度依存性は認められなかったと報告されている [1)]。

2.6.4.4.2.2 *In vivo* 試験（公表文献）

In vivo 試験において、限外ろ過法における[^{14}C]ロピニロール塩酸塩 0.5mg/kg の用量で Wistar 系雄性ラット及び雄性カニクイザルに単回経口投与したときの投与後 2、8 及び 12 時間の平均蛋白結合率は、ラット血漿で 6～10%、サル血漿で 15～24%であった。蛋白結合率は投与後 12 時間までほぼ一定であったことから、ロピニロール及びその代謝物が特に血漿蛋白と結合しやすいとは考えられなかったと報告されている [1)]。

2.6.4.4.3 血球移行性

2.6.4.4.3.1 *In vitro* 試験（公表文献）

In vitro 試験において、Wistar 系ラット及びヒトの血液に[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を 9.9～6397.2ng/mL の濃度範囲で添加したときの血液／血漿中放射能濃度の比はそれぞれ 0.72～1.14 及び 0.95～1.23 であった。また、カニクイザル及びヒトの血液に[^{3}H]ロピニロール塩酸塩を 0.02～3000ng/mL の濃度範囲で添加したときの血液／血漿中放射能濃度の比はそれぞれ 1.21～1.36 及び 1.20～1.28 であった。ラット、サル及びヒト血液のいずれにおいても、ロピニロールの血球移行に濃度依存性は認められず、また、血球に移行しやすいとは考えられなかったと報告されている [1)]。

2.6.4.4.4 胎児移行性

2.6.4.4.4.1 妊娠ラット反復投与後の胎児内濃度（公表文献）

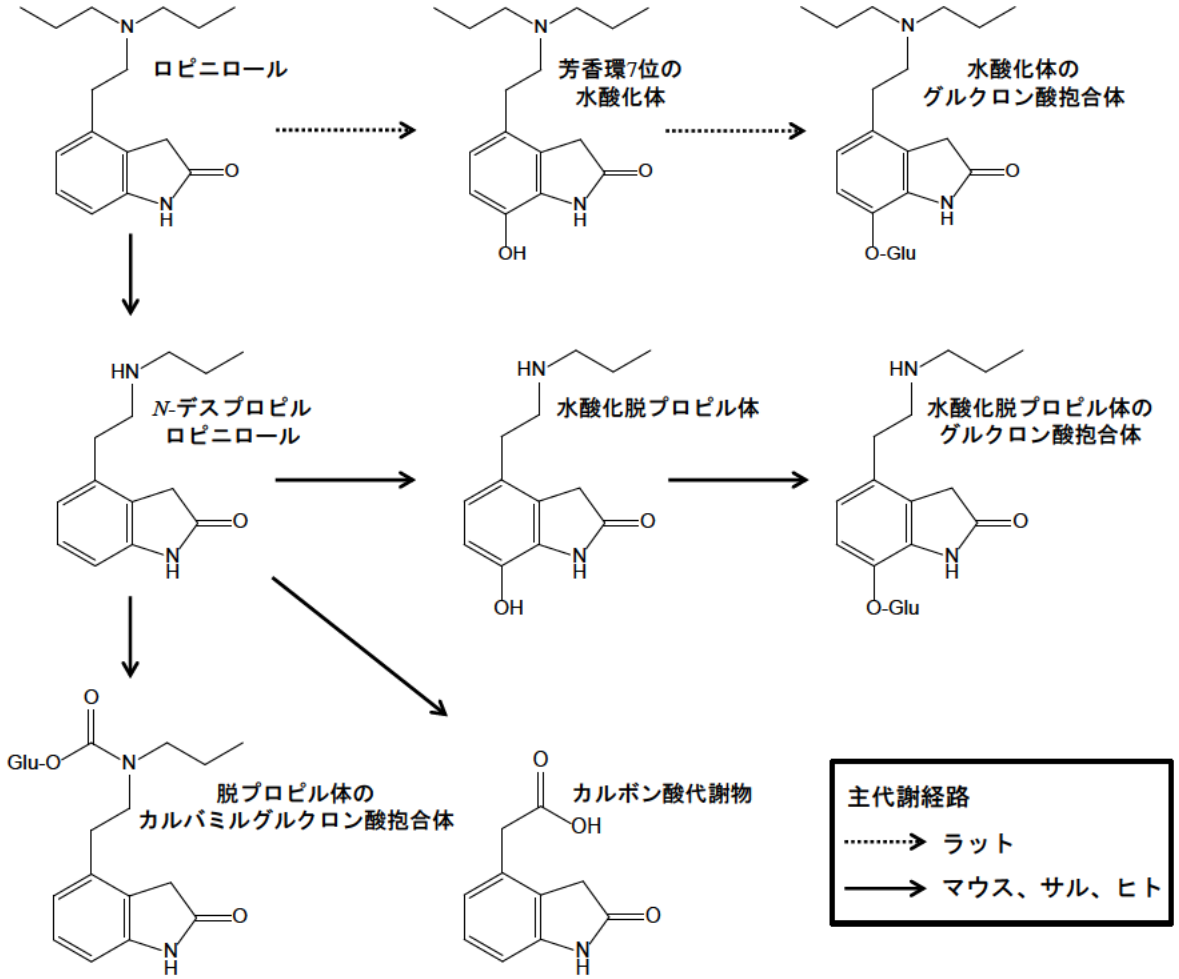
[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を妊娠 10～15 日目の白色系雌性ラットに 150mg/kg/d の用量で反復経口投与したときの母動物の羊水及び胎児の放射能濃度は、最終投与後 2 時間では母動物の血漿中又は血液中濃度と同程度であり胎児移行性が認められた。また、最終投与後 24 時間では胎児中の放射能濃度は最終投与後 2 時間よりも減少したと報告されている [1)]。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 推定代謝経路（公表文献）

ロピニロールは動物及びヒトで、第 1 相及び第 2 相代謝経路によって広範囲に代謝される薬物であり、マウス、ラット、サル及びヒトにおけるロピニロールの代謝については、図 2.6.4.5-1 に示した経路が推定されている [2)]。また、産生される代謝物については、表 2.6.4.5-1 及び表 2.6.4.5-2 に示した [1),2)]。

図 2.6.4.5-1 ロピニロールの推定代謝経路



参考文献 2) の Figure 2 より作成

表 2.6.4.5-1 [^{14}C]ロピニロール塩酸塩を経口投与後の血漿、胆汁及び尿中のロピニロール及び代謝物一覧

動物種	マウス		ラット (白色系)			サル		ヒト
生体試料	血漿	尿	血漿	胆汁	尿	血漿	尿	尿
ロピニロール	X	X	X	-	-	X	X	X
N-デスプロピルロピニロール	X	X	X	-	X	X	X	X
芳香環 7 位の水酸化体	-	-	-	-	X	X	-	X
水酸化脱プロピル体	-	-	-	-	-	X	X	X
カルボン酸代謝物	-	X	X	-	-	X	X	X
水酸化体のグルクロン酸抱合体	X	X	X	X	X	X	X	X
水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体	X	X	-	X	-	X	X	X
脱プロピル体のカルバミルグルクロン酸抱合体	-	-	-	-	-	X	X	X

X：HPLC、LC/MS 及び LC/MS/MS により検出
-：検出せず
参考文献 1) の表 8、表 9 及び表 11 並びに参考文献 2) の Table 5 及び Table 6 より作成

表 2.6.4.5-2 [^{14}C]ロピニロール塩酸塩を静脈内投与後の血漿及び尿中のロピニロール及び代謝物一覧

動物種	マウス		ラット (白色系)		サル		ヒト
生体試料	血漿	尿	血漿	尿	血漿	尿	尿
ロピニロール	X	X	X	X	X	X	X
N-デスプロピルロピニロール	X	X	-	-	X	X	X
芳香環 7 位の水酸化体	-	-	-	X	-	X	X
水酸化脱プロピル体	-	-	-	-	X	X	X
カルボン酸代謝物	-	X	-	-	X	X	X
水酸化体のグルクロン酸抱合体	X	X	X	X	X	X	X
水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体	X	X	-	-	X	X	X
脱プロピル体のカルバミルグルクロン酸抱合体	-	-	-	-	X	X	X

X：HPLC、LC/MS 及び LC/MS/MS により検出
-：検出せず
参考文献 2) の Table 5 及び Table 6 より作成

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 血漿中代謝物

2.6.4.5.2.1 マウス（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を CD-1 系雄性マウスに 8.8mg/kg の用量で単回経口投与及び静脈内投与したときのプール血漿（経口投与時は 0.5～6 時間、静脈内投与は 1～6 時間）中における主代謝物は *N*-デスプロピルロピニロール、水酸化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体であり、それぞれが経口投与時に血漿中放射能の 15～39%、静脈内投与時に 12～47%を占め、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている[2)]。

2.6.4.5.2.2 ラット（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系雄性ラットに 0.5mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 0.5、2 及び 6 時間の血漿中代謝物は、水酸化体のグルクロン酸抱合体がいずれの時点においても主代謝物であり血漿中放射能の 82.0～91.1%を占めた。さらに *N*-デスプロピルロピニロール及びカルボン酸代謝物が若干量認められたと報告されている [1)]。

また、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系雄性ラットに 1.75mg/kg の用量で単回経口投与及び静脈内投与したときの投与後 1 及び 6 時間の血漿中には、水酸化体のグルクロン酸抱合体がいずれの時点及び投与経路でも多く認められ、血漿中放射能の 59～71%を占めた。なお、水酸化体のグルクロン酸抱合体以外には、ロピニロールのみが検出され、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている [2)]。

2.6.4.5.2.3 サル（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を雄性カニクイザルに 0.5mg/kg の用量で単回経口投与したとき、又はロピニロール塩酸塩を雄性カニクイザルに 0.5mg/kg/d の用量で 20 日間反復経口投与した後、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を 0.5mg/kg の用量で単回経口投与（計 21 日間反復投与）したときの投与後 1、4 及び 8 時間の血漿中代謝物は、*N*-デスプロピルロピニロールが主代謝物であり、水酸化脱プロピル体及び水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体並びにカルボン酸代謝物も多く認められた。単回投与時と比較して 21 日間反復投与したときの *N*-デスプロピルロピニロールが血漿中放射能に対して占める割合はやや高かったものの、単回投与時と反復投与時の代謝パターンはほぼ同様であったと報告されている [1)]。

また、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を雄性カニクイザルに 13mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.88mg/kg の用量で静脈内投与したときの投与後 1 及び 8 時間の血漿中における主代謝物は、*N*-デスプロピルロピニロール、カルボン酸代謝物及び水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体であり、それぞれが経口投与時に血漿中放射能の 5～26%、静脈内投与時に 3～14%を占め、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている [2)]。

2.6.4.5.3 *In vivo* 代謝 尿中代謝物

2.6.4.5.3.1 マウス（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を CD-1 系雄性マウスに 8.8mg/kg の用量で単回経口投与及び静脈内投与したときの投与後 0～24 時間の尿中には *N*-デスプロピルロピニロールが両投与経路で多く認められ、両投与経路において投与した放射能の 42%を占めた。その他の代謝物は両投与経路において投与した放射能の 7%以下であり、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている [2)]。

2.6.4.5.3.2 ラット（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系雄性ラットに 0.5mg/kg の用量で単回経口投与したとき、又はロピニロール塩酸塩を Wistar 系雄性ラットに 0.5mg/kg/d の用量で 20 日間反復経口投与した後、

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を 0.5mg/kg の用量で単回経口投与（計 21 日間反復投与）したときの投与後 0～24 時間の尿中代謝物は、いずれの投与期間においても水酸化体のグルクロン酸抱合体が主代謝物であり、尿中放射能の 87.8～92.6%を占めた。また、単回投与時と反復投与時の代謝パターンはほぼ同様であったと報告されている [1)]。

また、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系雄性ラットに 1.75mg/kg の用量で単回経口投与及び静脈内投与したときの投与後 0～24 時間の尿中には水酸化体のグルクロン酸抱合体が両投与経路で多く認められ、経口投与時に投与した放射能の 47%、静脈内投与時に 55%を占めた。なお、水酸化体のグルクロン酸抱合体以外には、芳香環 7 位の水酸化体が検出され、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている [2)]。

2.6.4.5.3.3 サル（公表文献）

雄性カニクイザルに投与 1 及び 14 日目に[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を、投与 2～13 日目にはロピニロール塩酸塩をそれぞれ 1.5mg/kg/d の用量で経口投与したときの、投与 1 及び 14 日目の投与後 0～6、6～24 時間の尿中代謝物として、*N*-デスプロピルロピニロール、カルボン酸代謝物、水酸化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化脱プロピル体が認められた。また、投与 1 日目と 14 日目の代謝パターンはほぼ同様であったと報告されている [1)]。

また、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を雄性カニクイザルに 13mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.88mg/kg の用量で静脈内投与したときの投与後 0～24 時間の尿中における主代謝物は *N*-デスプロピルロピニロール及びカルボン酸代謝物であった。*N*-デスプロピルロピニロールは、経口投与時に投与した放射能の 24%、静脈内投与時に 13%を占め、カルボン酸代謝物は、両投与経路において 12%を占めた。その他の代謝物は両投与経路において投与した放射能の 8%以下であり、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている [2)]。

2.6.4.5.3.4 ヒト（公表文献）

健康成人男性被験者 4 例に[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を 0.6mg の用量で単回経口投与及び 0.08mg の用量で静脈内投与したとき、経口投与後 24 及び 168 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率は 76.3 及び 87.7%、累積糞中排泄率は 0.1 及び 3.4%、168 時間までの総回収率は 91.1%であり、静脈内投与後 24 及び 168 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率は 74.7 及び 90.1%、累積糞中排泄率は 0.5 及び 2.9%、168 時間までの総回収率は 93.0%であった。投与後 0～24 時間の投与量に対するロピニロールの累積尿中排泄率は経口投与時に 7%、静脈内投与時に 9%であった。投与後 0～24 時間の尿中には *N*-デスプロピルロピニロールが両投与経路で多く認められ、経口投与時に投与量に対し 40%、静脈内投与時に 34%を占めた。また、カルボン酸代謝物及び水酸化体のグルクロン酸抱合体は、それぞれが経口投与時に投与量に対し 9%、静脈内投与時に 8%を占めた。その他の代謝物は両投与経路において投与量に対し 5%以下であり、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている [2)]。

2.6.4.5.4 *In vivo* 代謝 胆汁中代謝物

2.6.4.5.4.1 ラット（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を胆管カニューレ処置を施した Wistar 系雄性ラットに 0.5mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 0～24 時間の胆汁中代謝物は、水酸化体のグルクロン酸抱合体が多く認められ、投与量の 45.1%を占めた。また、同期間で採取した尿中の芳香環 7 位の水酸化体及び水酸化体のグルクロン酸抱合体は少なく、それぞれ投与量の 2.3 及び 4.2%であったと報告されている [1)]。

2.6.4.5.5 ヒト血漿及び尿中の代謝物検索（参考文献）

健康男性被験者 12 例に 1 群 3 期のクロスオーバー試験として、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg（ロピニロールとして 2mg 含有）を単回経口投与し、HP-3000[redacted]（ロピニロール塩酸塩[redacted]mg/[redacted]cm^2 含有）を 24 時間及び HP-3000[redacted]（ロピニロール塩酸塩[redacted]mg/[redacted]cm^2 含有）を 96 時間単回経皮投与した。得られた検体のうち、経口投与時に血漿中ロピニロール濃度に対する血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度比が高値を示した 6 例の被験者の検体を用いて、産生される代謝物について検討した。様々な時点及び時点間隔で採取した血漿及び尿を用いて代謝物検索を実施した結果、経口投与と経皮投与間で代謝物の質的な差は認められなかった [4)]。

2.6.4.5.6 *In vitro* 代謝

2.6.4.5.6.1 代謝酵素の同定（公表文献）

In vitro 試験において、ロピニロールの *N*-デスプロピルロピニロールと芳香環 7 位の水酸化体への代謝には高親和性代謝酵素と低親和性代謝酵素が存在することが示唆されている。また、主要な P450 代謝酵素（CYP）の同定には、選択的阻害剤であるフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）及びケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）を用いた検討に加え、CYP1A2 発現細胞を用いた検討から、ロピニロールの代謝に関わる P450 代謝酵素として、臨床濃度域においては主に CYP1A2 が関与し、高濃度域においては CYP3A も関与すると報告されている [3)]。

2.6.4.5.7 酵素誘導

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1 ラット単回経皮投与における検討

資料番号：4.2.2.2-1　概要表：2.6.5.14.1

[^{14}C]HP-3000（[^{14}C]ロピニロール塩酸塩として1.50mg/cm^{2}含有）をSD系（白色系）及びLong Evans系（有色系）雄性ラットの背部皮膚（有色系ラットにおいては有色部位）にロピニロール塩酸塩として3mg/bodyの用量（平均投与量：白色系11.1mg/kg、有色系12.4mg/kg）で24時間単回経皮投与したときの尿及び糞中の放射能濃度を測定した。得られた値より算出した累積排泄率を表2.6.4.6-1に示した。

白色系ラットにおいて、尿中には投与後168時間までに投与量の24.9%が排泄された。糞中には投与後168時間までに投与量の9.5%が排泄された。投与後168時間までの尿糞中総排泄率は投与量の34.5%であった。投与後24時間で回収した製剤及び投与部を拭い取った脱脂綿の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の53.4及び6.7%であった。投与後168時間の投与部位皮膚及び体内の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の5.1及び0.2%であった。

有色系ラットにおいて、尿中には投与後168時間までに投与量の30.7%が排泄された。糞中には投与後168時間までに投与量の10.8%が排泄された。投与後168時間までの尿糞中総排泄率は投与量の41.5%であった。投与後24時間で回収した製剤及び投与部を拭い取った脱脂綿の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の49.0及び5.7%であった。投与後168時間の投与部位皮膚及び体内の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の2.3及び1.1%であった。

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]HP-3000を白色系及び有色系ラットに単回経皮投与したときの尿及び糞中の放射能累積排泄率

		放射能累積排泄率 (% of dose)					
系統		白色系 (n = 3)			有色系 (n = 3)		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計
投与後時間	0～24h	14.3 ± 5.8	5.0 ± 1.1	19.4 ± 6.9	19.4 ± 8.0	4.5 ± 0.9	23.8 ± 8.8
	0～48h	22.9 ± 7.4	8.7 ± 0.9	31.7 ± 7.8	28.9 ± 8.9	10.1 ± 2.6	39.1 ± 11.2
	0～72h	24.0 ± 7.6	9.2 ± 0.9	33.2 ± 8.1	29.9 ± 9.0	10.4 ± 2.7	40.3 ± 11.4
	0～96h	24.4 ± 7.6	9.4 ± 0.8	33.8 ± 8.0	30.3 ± 9.0	10.6 ± 2.8	40.8 ± 11.4
	0～120h	24.6 ± 7.6	9.5 ± 0.8	34.1 ± 8.0	30.5 ± 9.0	10.7 ± 2.7	41.2 ± 11.4
	0～144h	24.8 ± 7.6	9.5 ± 0.8	34.3 ± 8.0	30.7 ± 9.0	10.7 ± 2.8	41.4 ± 11.4
	0～168h	24.9 ± 7.6	9.5 ± 0.8	34.5 ± 8.1	30.7 ± 9.0	10.8 ± 2.8	41.5 ± 11.4
回収製剤 (24h)				53.4 ± 7.8			49.0 ± 11.0
拭き取り脱脂綿 (24h)				6.7 ± 1.5			5.7 ± 0.2
投与部位皮膚 (168h)				5.1 ± 0.8			2.3 ± 0.3
屍体 (168h)				0.2 ± 0.1			1.1 ± 0.6
総回収率 (0～168h)				99.8 ± 0.9			99.5 ± 0.9

平均値 ± 標準偏差

[redacted]7311[redacted] 試験最終報告書 Table 11 及び Table 12 より作成

2.6.4.6.2 胆汁排泄及び腸肝循環

2.6.4.6.2.1 ラット単回経口投与における検討（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を胆管カニューレ処置を施した Wistar 系雄性ラットに 0.5mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 72 時間までの胆汁、尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の 89.1、8.6 及び 1.3%であり、投与した放射能の約 90%が胆汁中に排泄された。一方で、胆管カニューレ処置を施していない非侵襲 Wistar 系雄性ラットに同用量の[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を単回経口投与したときには、放射能の 76%が尿中に排泄された。さらに、胆汁中放射能の大部分が水酸化体のグルクロン酸抱合体として存在していることから、腸管に存在する加水分解酵素で水酸化体のグルクロン酸抱合体が分解された後、再吸収を受けることで腸肝循環に入るものと推察されている [1)]。

2.6.4.6.3 乳汁排泄

2.6.4.6.3.1 ラット単回経口投与における検討（公表文献）

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を出産 12 日後の授乳中白色系雌性ラットに 0.5mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 1、4、8 及び 24 時間の乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間に最高値を示したが、投与後 4 時間に認められた最高血漿中濃度の約 10%であった。投与後 24 時間には、乳汁中から放射能は検出されなかったことが報告されている [1)]。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 酵素阻害（公表文献）

ヒト CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP2C9、2C19、2E1 及び 3A4 において活性残存率は 89.1%以上の値を示しており、これらの分子種に対するロピニロールの阻害作用は認められなかった。一方で、CYP1A2 と 2D6 の活性残存率はそれぞれ 44.3 及び 22.4%であり、CYP2D6 に対するロピニロールの IC_{50} は 0.54μmol/L であったと報告されている [5)]。

ヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 において阻害作用は認められず、これらの分子種に対するロピニロールの IC_{50} は 400μmol/L 以上であった。一方で、CYP2D6 に対するロピニロールの K_i 値は 0.85μmol/L であったと報告されている [6)]。

2.6.4.7.2 トランスポーター阻害（公表文献）

ラット凍結肝細胞における OATP1B1 及び 1B3 の estradiol-17β-glucuronide の取り込み活性に対するロピニロールの阻害作用を検討した結果、1μmol/L の estradiol-17β-glucuronide に対して 100μmol/L のロピニロールを用いた場合の阻害率は 23.7%であったと報告されている [6)]。

2.6.4.7.3 併用薬の薬物動態への影響（公表文献）

臨床におけるロピニロール併用時のジゴキシンの薬物動態を検討するため、L-DOPA を定期服用し、ジゴキシン 0.125mg 又は 0.25mg を長期間服用し投与量が安定しているパーキンソン病患者 10 例にジゴキシンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、ジゴキシンに加えロピニロール 0.25mg から開始し、2.0mg まで 1 日 3 回 7 日間ごとに漸増しながら 6 週間反復経口投与した。その後、ジゴキシンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。血漿中ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{τ} は、ロピニロールを併用した場合、非併用時と比較し、C_{max} が 25%、AUC_{τ} が 10%程度低下したが、C_{min} は一定であったことから、臨床的意義のある差はなく、ロピニロールを併用投与した際のジゴキシンに用量調整は必要ないことが報告されている [7)]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

吸収

[^{14}C]HP-3000 を SD 系（白色系）及び Long Evans 系（有色系）ラットに単回経皮投与したときの放射能の吸収は緩徐であり、投与後約 24 時間で C_{max} を示したものの、製剤剥離後の血液中濃度の消失は速やかであり、いずれの薬物動態パラメータについても系統差は認められなかった。

HP-3000 を安全性評価に用いた白色系ラット、サル及びミニブタに経皮投与したとき、血漿中にロピニロール及びヒト血漿中の主代謝物である *N*-デスプロピルロピニロールが検出された。

HP-3000[redacted] を白色系ラット及びカニクイザルに、HP-3000 をゲッチンゲンミニブタに反復経皮投与したとき、雌雄ともに血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの曝露は白色系ラットで 2～54mg/kg/d、サルで 1～15mg/kg/d、ミニブタで 1～6mg/kg/d の用量範囲内において、おおむね用量に比例した増加を示した。また、血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度はラット及びサルでは投与 6 日目、ミニブタでは投与 28 日目までにおおむね定常状態に達し、薬物動態に性差は認められなかった。

In vitro ヒト皮膚透過性試験において、角質層を剥離したヒト損傷皮膚に HP-3000 を適用したときの透過液中ロピニロール濃度は、健常皮膚に比べ速やかに上昇し、製剤適用後 48 時間（剥離後 24 時間）までの累積透過量は健常皮膚と比較して約[redacted]倍高い値を示した。このことから、ロピニロールの皮膚からの吸収は角質層がバリアー機能として影響していると考えられ、HP-3000 を損傷皮膚に経皮投与したとき、健常皮膚投与に比べ、ロピニロールの吸収は早くなり曝露は増加すると考えられた。

分布

[^{14}C]HP-3000 を白色系ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は血漿を含むほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 8 時間において、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、次いで消化管内容物、腎臓、副腎及び顎下腺が高値を示した一方、標的組織である中枢系組織の放射能濃度は血漿中の放射能濃度と同程度であった。投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度が認められた組織は投与部位皮膚であり、次いで肝臓及び甲状腺で検出された。また、有色系ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は投与部位皮膚及び眼球で投与後 24 時間に最高濃度を示した。投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度が認められた組織は投与部位皮膚であり、次いで眼球及び有色皮膚で高値を示した。眼球からの放射能の消失は緩徐であり、また有色皮膚からの放射能の消失は白色皮膚からの消失よりも緩徐であることから、ロピニロールはメラニンと高い親和性を示すと考えられた。しかしながら、白色系ラットと比較して有色系ラットの投与部位皮膚からの放射能の消失に差は認められなかった。

[^{14}C]HP-3000 を白色系ラットに 7 日間反復経皮投与したとき、組織中放射能濃度は、甲状腺及び大腸は 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、その他の組織は 5 回投与までに定常状態に達したものと考えられた。また、有色系ラットに 7 日間反復経皮投与したとき、眼球及び有色皮膚は 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、血漿、血液、白色皮膚及び投与部位皮膚は 5 回投与までに定常状態に達したものと考えられた。反復投与時の組織中放射能濃度は

単回投与時よりも高いものの、組織への分布及び組織からの消失は単回投与時とほぼ同様であった。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を白色系ラットに単回経口投与したとき、放射能の臓器分布特性は経皮投与時と類似した傾向を示しており、標的組織である中枢系組織においても、放射能濃度は経皮投与したときと同様に、血漿中濃度を上回ることはなかった。また、投与後 4 日目においても甲状腺に血漿中放射能濃度を上回る放射能が検出されており、甲状腺からの放射能の消失が緩徐であることが報告されている [1)]。薬物の消失が緩徐である眼球、甲状腺及び投与部位皮膚について、HP-3000 のラット、サル及びミニブタを用いた反復投与毒性試験において眼球及び甲状腺における変化はなく、投与部位皮膚では回復性を示した軽度の変化のみであったことから（4.2.3.2-1～4.2.3.2-6 参照）、臨床適用時の安全性上問題になることはないと考えられた。

In vitro におけるラット血漿蛋白結合率は[^{14}C]ロピニロール塩酸塩 10.97～5519ng/mL の濃度範囲において 27～31%、ヒト血漿では[^{14}C]ロピニロール塩酸塩 8.94～3944ng/mL の濃度範囲において 35～42%であった [1)]。*In vivo* におけるラットの血漿蛋白結合率は 6～10%であり、サル血漿で 15～24%であり、蛋白結合率は投与 12 時間後までほぼ一定であったことから、ロピニロール及びその代謝物が特に血漿蛋白と結合しやすいとは考えられなかったと報告されている [1)]。

血球移行性については、*in vitro* において、血液／血漿中の放射能濃度比はラット、サル及びヒトでいずれも 0.72～1.36 であり、ロピニロールが血球に移行しやすいとは考えられなかったと報告されている [1)]。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を妊娠 10～15 日目の白色系雌性ラットに反復経口投与したとき、胎児の放射能濃度は最終投与後 2 時間において、母動物の血漿中又は血液中濃度と同程度であったことから胎児移行性が認められており [1)]、HP-3000 においても経皮吸収され、全身血に移行したロピニロールは同様に胎盤通過すると考えられた。

代謝

血漿中の主代謝物は、マウスで *N*-デスプロピルロピニロール、水酸化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体であった。ラットでは水酸化体のグルクロン酸抱合体、サルでは *N*-デスプロピルロピニロールが主代謝物であり、水酸化脱プロピル体及び水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体並びにカルボン酸代謝物も多く認められた。尿中の主代謝物は、マウスで *N*-デスプロピルロピニロールであり、ラットでは水酸化体のグルクロン酸抱合体であった。また、サルでは *N*-デスプロピルロピニロール及びカルボン酸代謝物が主代謝物であり、ヒトでは *N*-デスプロピルロピニロールが多く認められた。胆汁中の主代謝物は、ラットで水酸化体のグルクロン酸抱合体であった。代謝経路としては、ラットでは芳香環 7 位の水酸化体に主に代謝され、その他のマウス、サル及びヒトでは *N*-デスプロピルロピニロールへと主に代謝されると考えられた [1),2)]。ロピニロール投与後の尿中放射能は代謝物が大部分を占めることから、ロピニロールは主に肝臓で代謝された後に排泄されるものと考えられた。

経口及び静脈内投与したときの動物における血漿及び尿中の主代謝物、又はヒトにおける尿中の主代謝物を比較したとき、両投与経路間で代謝物の質的な差は認められなかった [2)]。また、ヒトにおいて、経口投与と経皮投与したときの、血漿及び尿を用いて代謝物検索を実施した結果、

両投与経路間で代謝物の質的な差は認められなかったことから[4]、HP-3000 の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験において、選択的阻害剤を用いた検討及び CYP1A2 発現細胞を用いた検討から、ロピニロールの *N*-デスプロピルロピニロール及び芳香環 7 位の水酸化体への代謝には、臨床濃度域においては主に CYP1A2 が関与し、高濃度域においては CYP3A も関与すると報告されている[3]。そのため、CYP1A2 阻害作用を有する併用薬によりロピニロールの曝露量が増大する可能性が考えられた。

ロピニロール塩酸塩の酵素誘導に該当する試験は実施していないが、ラット、サル及びミニブタを用いた反復投与毒性試験では、ロピニロールと関連付けられた肝臓重量の増大や、病理組織学的検査の異常は認められていない（4.2.3.2-1～4.2.3.2-6 参照）。また、これらの反復投与試験では、用量に伴って曝露量が増加し、薬物動態の非線形性は認められていないことから、本剤投与により酵素誘導を引き起こす可能性は低いと考えられた。

排泄

[^{14}C]HP-3000 を白色系及び有色系ラットに単回経皮投与したとき、投与後 48 時間（製剤剥離後 24 時間）までに全身に移行した放射能の大部分が尿及び糞中へ排泄され、有色系ラットの尿糞中排泄率は白色系ラットと比較してわずかに高いものの大きな差はないと考えられた。また、放射能の排泄率は糞中に対して尿中が約 2～3 倍程度高く、これは、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を白色系ラットに単回経口投与及び静脈内投与したときの比率と同程度であったことから[1]、経皮投与時と経口投与時の間でロピニロールの排泄経路に差がないことが考えられた。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を胆管カニューレ処置を施した Wistar 系ラットに単回経口投与したとき、放射能の大部分は胆汁中へ排泄された。胆管カニューレ処置を施していないラットに同用量の[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を単回経口投与したときには、放射能の大部分が尿中に排泄された。さらに、胆汁中放射能の大部分が水酸化体のグルクロン酸抱合体として存在していることから、腸管の加水分解酵素で分解された後、再吸収を受け、腸肝循環に入る可能性が考えられた[1]。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を分娩後の授乳中白色系ラットに単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間に最高値を示し、乳汁中への放射能の移行が認められたことから[1]、HP-3000 を経皮投与したときも同様に乳汁中へ排泄されると考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用

ヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用は、CYP2D6 に対してのみ認められた[5),6)]。CYP2D6 に対するロピニロールの K_i 値は 0.85μmol/L（ロピニロールとして 221ng/mL）であったと報告されている[6)]。臨床試験において HP-3000 の申請用量 8～64mg の範囲において線形性が確認されていることから（2.7.2.3.2.2 参照）、ヒトに HP-3000 64mg を反復投与したときの定常状態における血漿中ロピニロールの C_{max} は、臨床試験（JP-03 試験、2.7.2.2.2.2.1 参照）の HP-3000 20.3mg の試験成績から比例計算した場合、22.6ng/mL（0.087μmol/L）と推測されている。そのため、ヒトでの血漿蛋白結合率（35～42%）[1)]を考慮すると、HP-3000 をヒトに投与したときの血漿中の非蛋白結合型ロピニロール濃度は 0.052μmol/L（血漿蛋白結合率 40%のとき）と推察された。報告されている K_i 値（0.85μmol/L）は

ヒトの血漿中濃度に比べて十分高い濃度であることから、臨床における相互作用のリスクは低いと考えられた。

ラット凍結肝細胞における OATP1B1 及び 1B3 の estradiol-17β-glucuronide の取り込み活性に対する 100μmol/L のロピニロールを用いたときの阻害率は 23.7%であったと報告されている [6]。上述したように、ヒトに HP-3000 64mg を反復投与したときの定常状態における血漿中ロピニロールの C_{max} は 22.6ng/mL（0.087μmol/L）となるため、本剤投与時にロピニロールが OATP1B1 及び 1B3 を阻害する可能性は低いと考えられた。また、臨床においてロピニロールと MDR1 の典型基質として広く認知されているジゴキシンを併用したとき、反復投与時のジゴキシン血漿中濃度のトラフ値の上昇は観察されなかったことから、ロピニロールがジゴキシンの排泄に関与する MDR1 に対して阻害作用を示す可能性は低いと考えられた [7]。

HP-3000 の薬物動態としては、ロピニロール塩酸塩の経口剤と比較したとき、ロピニロールの全身曝露量は同程度であり（2.7.1.3.2 参照）、また HP-3000 投与時にはロピニロールに対する *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中における代謝物比が低下することが明らかになっている（2.7.2.3.2.1 参照）。また、全身血に移行したロピニロールは経皮投与時も経口投与時と同じ経路で代謝を受け、さらには HP-3000 の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられる。これらのことから、HP-3000 投与時の臨床における薬物相互作用のリスクはロピニロール塩酸塩の経口剤を上回らないと考えられた。

以上をまとめると、ロピニロール塩酸塩含有経皮吸収型製剤である HP-3000 を経皮投与したとき、ロピニロールは皮膚を通して吸収され、全身血に移行した後は経口投与時と類似した臓器分布を示し、同様の経路で代謝を受け、排泄されることが示唆された。経皮投与したときの吸収は緩徐であったものの、製剤剥離後の血液中濃度の消失は速やかであった。

経皮投与された薬物の分布は投与部位皮膚及び眼球で高濃度であり、また眼球及び有色皮膚からの放射能の消失が緩徐であったことから、ロピニロールはメラニンと高い親和性を示すことが示唆された。しかしながら、白色系ラットと比較して有色系ラットの投与部位皮膚からの放射能の消失に差は認められなかった。反復投与時の組織中濃度は単回投与時よりも高いものの、組織への分布及び組織からの消失は単回投与時とほぼ同様であった。薬物の消失が緩徐である眼球、甲状腺及び投与部位皮膚については、非臨床反復投与毒性試験において、眼球及び甲状腺における変化はなく、投与部位皮膚では回復性を示した軽度の変化のみであったことから（4.2.3.2-1～4.2.3.2-6 参照）、臨床適用時の安全性上問題になる所見ではないと考えられた。

ロピニロールの代謝には主に CYP1A2 が関与していることから、臨床現場において、CYP1A2 に対して阻害作用を有する薬剤と併用したとき、ロピニロールの血漿中濃度が上昇し、過剰な薬理作用に起因した副作用を発現する可能性があるため注意が必要と考えられた。また、HP-3000 の薬物動態学的特徴として、ロピニロール塩酸塩の経口剤と比較して、同程度のロピニロール曝露量を示すこと、代謝物比が低下すること及び皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いことから、HP-3000 の臨床適用時における薬物相互作用のリスクはロピニロール塩酸塩の経口剤を上回らないと考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) Ramji J, Keogh J, Taylor A, Filer C, 熊倉博之. 塩酸ロピニロールの体内動態 -ラットおよびサルにおける単回および反復投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄-. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1765-78.

2) Ramji JV, Keogh JP, Blake TJ, Broom C, Chenery RJ, Citerone DR, et al. Disposition of ropinirole in animals and man. Xenobiotica 1999; 29: 311-25.

3) Bloomer JC, Clarke SE, Chenery RJ. *In vitro* identification of the P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. Drug Metab Dispos 1997; 25: 840-4.

4) 久光製薬株式会社社内資料. A Prospective, Open-Label, One-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HP-3000 Patches (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System), Compared to Oral Ropinirole, in Healthy Human Volunteers. (HP-3000-US-01). 20[redacted].

5) Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple *in vitro* inhibition screen. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1211-4.

6) Han X, Quinney SK, Wang Z, Zhang P, Duke J, Desta Z, et al. Identification and mechanistic investigation of drug-drug interactions associated with myopathy: a translational approach. Clin Pharmacol Ther 2015; 98: 321-7.

7) Taylor A, Beerahee A, Citerone D, Davy M, Fitzpatrick K, Lopez-Gil A, et al. The effect of steady-state ropinirole on plasma concentrations of digoxin in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 219-22.

ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.6.5

薬物動態試験概要表

久光製薬株式会社

Confidential

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：単回投与後の吸収 5
2.6.5.3.1 単回経皮投与（ラット） 5
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 6
2.6.5.4.1 2 週間反復経皮投与（ラット） 6
2.6.5.4.2 4 週間反復経皮投与（ラット） 8
2.6.5.4.3 2 週間反復経皮投与（サル） 10
2.6.5.4.4 4 週間反復経皮投与（サル） 12
2.6.5.4.5 16 週間反復経皮投与（ミニブタ） 14
2.6.5.4.6 39 週間反復経皮投与（ミニブタ） 15
2.6.5.5 薬物動態試験：その他の吸収試験 16
2.6.5.5.1 ヒト皮膚透過性試験（損傷評価） 16
2.6.5.6 薬物動態試験：分布 17
2.6.5.6.1 単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度） 17
2.6.5.6.2 反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度） 21
2.6.5.7 薬物動態試験：蛋白結合 25
2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 26
2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験 27
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vivo* 28
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：*in vitro* 29
2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路 30
2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 31
2.6.5.14 薬物動態試験：累積排泄 32
2.6.5.14.1 ラット尿糞中排泄 32
2.6.5.15 薬物動態試験：胆汁中排泄 34
2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用 35
2.6.5.17 薬物動態試験：その他 36

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：ロピニロール塩酸塩及び[^{14}C]ロピニロール塩酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
吸収					
単回	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)	経皮	[redacted]	[redacted]7311[redacted]	4.2.2.2-1
反復 (2 週間)	ラット／SD (白色系)	経皮	[redacted]	[redacted]032	4.2.3.2-1
反復 (4 週間)	ラット／SD (白色系)	経皮	[redacted]	[redacted]034	4.2.3.2-2
反復 (2 週間)	サル／Cynomolgus	経皮	[redacted]	[redacted]033	4.2.3.2-3
反復 (4 週間)	サル／Cynomolgus	経皮	[redacted]	[redacted]035	4.2.3.2-4
反復 (16 週間)	ミニブタ／Göttingen	経皮	[redacted]	[redacted]734	4.2.3.2-5
反復 (39 週間)	ミニブタ／Göttingen	経皮	[redacted]	[redacted]133	4.2.3.2-6
単回 (健常・損傷皮膚)	摘出ヒト皮膚	経皮	[redacted]	[redacted]0010	4.2.2.2-2
分布					
単回　組織分布	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)	経皮	[redacted]	[redacted]7311[redacted]	4.2.2.2-1
反復　組織分布	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)	経皮	[redacted]	[redacted]7312[redacted]	4.2.2.3-1
代謝					
該当資料なし					
排泄					
尿糞中排泄	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)	経皮	[redacted]	[redacted]7311[redacted]	4.2.2.2-1
薬物相互作用					
該当資料なし					

[redacted]

Confidential

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ロピニロール塩酸塩

生体試料		測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	日内再現性 (%)		日間再現性 (%)		試験番号	CTD 記載箇所
由来	試料				(ng/mL)	精度 (CV)	真度	精度 (CV)	真度		資料番号
マウス／B6C3F1	血漿	ロピニロール	固相抽出	LC/MS/MS	0.2～100	0.5～5.5	4.0～8.4	2.2～7.7	1.0～6.3	[redacted]0009	4.2.2.1-1
		N-デスプロピルロピニロール				2.7～3.2	3.0～9.5	2.5～6.2	0.3～5.0		
マウス／CD-1	血漿	ロピニロール	固相抽出	LC/MS/MS	0.2～100	1.3～4.1	4.0～10.5	2.7～10.2	-1.5～10.1	[redacted]0002	4.2.2.1-2
		N-デスプロピルロピニロール				1.6～5.8	3.0～8.0	4.0～11.8	-2.5～5.8		
ラット／SD (白色系)	血漿	ロピニロール	固相抽出	LC/MS/MS	0.1～40	3.6～14.0	-10.0～4.0	5.0～9.3	-7.5～4.5	[redacted]030	4.2.2.1-3
		N-デスプロピルロピニロール				3.9～9.6	-5.0～11.0	4.3～17.3	-7.2～4.0		
サル／Cynomolgus	血漿	ロピニロール	固相抽出	LC/MS/MS	0.1～40	1.7～6.8	-7.2～-1.4	3.6～10.5	-5.8～-3.1	[redacted]031	4.2.2.1-4
		N-デスプロピルロピニロール				2.3～11.9	-16.3～8.5	4.2～16.3	3.0～5.0		
ミニブタ／Göttingen	血漿	ロピニロール	固相抽出	LC/MS/MS	0.1～40	0.6～3.1	-6.0～-1.6	2.8～6.9	-3.5～1.0	[redacted]043	4.2.2.1-5
		N-デスプロピルロピニロール				1.3～3.6	-7.5～-2.0	2.4～6.9	-5.5～2.0		
ミニブタ／Göttingen	血漿	ロピニロール	固相抽出	LC/MS/MS	0.1～40	1.0～3.3	4.7～8.0	2.1～3.8	5.0～8.0	[redacted]0005	4.2.2.1-6
		N-デスプロピルロピニロール				0.7～4.9	2.0～6.0	1.7～5.4	2.5～6.0		

Confidential

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

生体試料		測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	日内再現性 (%)		日間再現性 (%)		試験番号	CTD 記載箇所
由来	試料				(μg/mL)	精度 (CV)	真度	精度 (CV)	真度		資料番号
ヒト	皮膚透過試験液	ロピニロール	除蛋白	HPLC/UV	8～400	0.6～1.0	-0.8～2.8	1.0～2.8	-0.3～2.5	[redacted]0489	4.2.2.1-7
ヒト	皮膚透過試験液	ロピニロール	除蛋白	HPLC/UV	8～400	0.9～2.0	-0.1～4.5	N.T.	N.T.	[redacted]0010	4.2.2.2-2

N.T.：実施せず

Confidential

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 単回経皮投与（ラット）

被験物質：[^{14}C]ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

試験番号：[redacted]7311[redacted]

動物種／系統	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)	
性別及び動物数	雄　各 n = 3	
給餌	摂食	
溶媒／投与形態	テープ剤	
投与方法	経皮投与	
投与量 (体重あたり換算値)	3mg/2cm^2/body (白色系：11.7mg/kg、有色系：12.1mg/kg)	
試料	血液	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	2.45MBq/mg (7.34MBq/3mg/2cm^2)	
定量法	LSC	
定量物質	放射能	
薬物動態パラメータ：	白色系	有色系
C_{max} (ng eq./mL)	79.5 ± 21.8	116 ± 16
t_{max} (h)	24.7 ± 1.2	25.3 ± 2.3
$t_{1/2}$ (h)	36.5 ± 6.4	26.2 ± 3.6
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	1790 ± 490	2770 ± 170
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	1870 ± 470	2840 ± 170
剥離後製剤残存率 (% of dose) [a)]	60.8 ± 6.2	48.7 ± 4.4
拭き取り脱脂綿 (% of dose)	5.2 ± 0.9	7.1 ± 1.7

平均値 ± 標準偏差

a：経皮投与終了後（貼付後 24 時間）に回収した製剤の放射能残存率

Confidential

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 2 週間反復経皮投与（ラット）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-1

試験番号：[redacted]032

動物種／系統		ラット／SD (白色系)					
性別及び動物数		雌雄　各 n = 3					
給餌		摂食					
溶媒／投与形態		テープ剤 [a)]					
投与方法		経皮投与 (背部皮膚 2 ヵ所ローテーション)					
投与量		[redacted] mg/cm^2					
(mg/kg/d)		6		18		54	
(cm^2/kg/d)		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
試料		血漿					
定量物質		ロピニロール、*N*-デスプロピルロピニロール					
定量法		LC/MS/MS					
薬物動態パラメータ：ロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	6.58	12.4	18.0	36.1	46.3	60.6
	t_{max} (h)	12.0	8.0	24.0	8.0	24.0	12.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	110	180	296	496	785	1140
投与 6 日目	C_{max} (ng/mL)	11.9	13.6	34.6	72.8	110	146
	t_{max} (h)	12.0	4.0	12.0	4.0	12.0	8.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	218	194	606	927	1970	2500
投与 13 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	13.5	20.2	40.3	66.2	170	148
	t_{max} (h)	8.0	2.0	8.0	4.0	8.0	8.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	234	283	738	913	2870	2670

Confidential

2.6.5.4.1　2 週間反復経皮投与（ラット）（続き）　試験番号：[redacted]032

薬物動態パラメータ： *N*-デスプロピルロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	0.00	0.186	0.142	0.567	0.707	3.47
	t_{max} (h)	N.C.	8.0	24.0	8.0	24.0	24.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	0.00	1.83	1.73	6.37	9.80	43.1
投与 6 日目	C_{max} (ng/mL)	0.113	0.343	0.791	2.07	6.63	19.5
	t_{max} (h)	2.0 or 24.0	12.0	12.0	8.0	12.0	12.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2.35	5.18	11.5	28.7	110	285
投与 13 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	0.266	0.293	0.861	1.32	21.0	20.4
	t_{max} (h)	8.0	12.0	12.0	8.0	8.0	12.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2.26	4.63	14.9	22.2	279	308

平均値（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない。）

N.C.：算出せず

a：[redacted]

Confidential

2.6.5.4.2 4 週間反復経皮投与（ラット）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-2

試験番号：[redacted]034

動物種／系統		ラット／SD (白色系)					
性別及び動物数		雌雄　各 n = 3					
給餌		摂食					
溶媒／投与形態		テープ剤 [a)]					
投与方法		経皮投与 (背部皮膚 2 ヵ所ローテーション)					
投与量		[redacted] mg/cm^2					
(mg/kg/d)		2		6		18	
(cm^2/kg/d)		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
試料		血漿					
定量物質		ロピニロール、*N*-デスプロピルロピニロール					
定量法		LC/MS/MS					
薬物動態パラメータ：ロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	0.464	2.32	2.36	3.84	10.7	16.5
	t_{max} (h)	12.0	12.0	12.0	24.0	24.0	24.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	5.52	30.1	37.5	44.2	114	283
投与 13 日目	C_{max} (ng/mL)	8.49	5.50	17.6	16.9	49.6	53.6
	t_{max} (h)	4.0	2.0	8.0	8.0	8.0	2.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	107	88.5	264	247	916	767
投与 27 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	4.97	6.59	15.6	10.4	179	43.2
	t_{max} (h)	8.0	2.0	12.0	8.0	4.0	8.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	84.5	81.4	276	195	1380	815

Confidential

2.6.5.4.2　4 週間反復経皮投与（ラット）（続き）　試験番号：[redacted]034

薬物動態パラメータ： *N*-デスプロピルロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	0.00	0.00	0.0780	0.0340	0.0833	0.391
	t_{max} (h)	N.C.	N.C.	24.0	12.0	24.0	12.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	0.00	0.00	0.468	0.272	0.788	6.17
投与 13 日目	C_{max} (ng/mL)	0.236	0.126	0.272	0.472	1.79	2.54
	t_{max} (h)	4.0	2.0	8.0	8.0	8.0	2.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.53	0.944	5.13	5.62	25.8	32.9
投与 27 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	0.00	0.00	0.186	0.281	1.35	1.67
	t_{max} (h)	N.C.	N.C.	4.0	8.0	4.0	8.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	0.00	0.00	3.28	3.86	20.6	22.6

平均値（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない。）

N.C.：算出せず

a：[redacted]

Confidential

2.6.5.4.3 2 週間反復経皮投与（サル）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-3

試験番号：[redacted]033

動物種／系統		サル／Cynomolgus					
性別及び動物数		雌雄　各 n = 3					
給餌		摂食					
溶媒／投与形態		テープ剤 [a)]					
投与方法		経皮投与 (背部皮膚 2 ヵ所ローテーション)					
投与量		[redacted] mg/cm^2					
(mg/kg/d)		1.5		5		15	
(cm^2/kg/d)		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
試料		血漿					
定量物質		ロピニロール、*N*-デスプロピルロピニロール					
定量法		LC/MS/MS					
薬物動態パラメータ：ロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	4.43 ± 0.49	5.09 ± 1.23	26.5 ± 6.2	19.3 ± 3.9	74.5 ± 24.9	46.7 ± 10.8
	t_{max} (h)	24.0 ± 0.0	20.0 ± 6.9	24.0 ± 0.0	18.7 ± 9.2	20.0 ± 6.9	18.7 ± 9.2
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	68.1 ± 9.0	96.4 ± 30.8	398 ± 125	325 ± 72	1180 ± 460	820 ± 330
投与 6 日目	C_{max} (ng/mL)	11.8 ± 0.7	12.0 ± 5.0	44.0 ± 10.0	38.1 ± 9.8	144 ± 55	113 ± 50
	t_{max} (h)	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	7.3 ± 5.0	6.7 ± 2.3	4.0 ± 4.0	12.0 ± 12.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	195 ± 21	207 ± 59	854 ± 194	710 ± 160	2620 ± 950	2140 ± 920
投与 13 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	9.28 ± 2.51	10.7 ± 5.0	54.1 ± 14.8	34.5 ± 8.0	140 [b)]	102 ± 10
	t_{max} (h)	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	10.0 [b)]	3.3 ± 4.2
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	170 ± 36	193 ± 65	862 ± 179	636 ± 73	2590 [b)]	2190 ± 260

Confidential

2.6.5.4.3　2 週間反復経皮投与（サル）（続き）　試験番号：[redacted]033

薬物動態パラメータ： *N*-デスプロピルロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	3.38 ± 0.57	5.12 ± 1.49	20.9 ± 8.1	16.1 ± 3.3	57.2 ± 26.1	43.0 ± 10.0
	t_{max} (h)	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	41.1 ± 11.8	72.1 ± 25.3	251 ± 122	205 ± 51	721 ± 362	517 ± 166
投与 6 日目	C_{max} (ng/mL)	8.09 ± 1.25	11.1 ± 3.0	40.0 ± 6.8	40.0 ± 9.2	178 ± 86	114 ± 41
	t_{max} (h)	6.7 ± 4.6	4.0 ± 0.0	10.7 ± 2.3	4.7 ± 3.1	8.0 ± 0.0	8.7 ± 13.3
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	160 ± 36	189 ± 32	835 ± 130	801 ± 202	3320 ± 1270	2230 ± 820
投与 13 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	7.33 ± 2.47	11.4 ± 2.6	47.0 ± 10.1	46.0 ± 12.2	157 [b)]	126 ± 23
	t_{max} (h)	9.3 ± 4.6	4.0 ± 0.0	6.7 ± 4.6	4.7 ± 3.1	10.0 [b)]	6.7 ± 4.6
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	147 ± 46	206 ± 24	882 ± 215	852 ± 223	3160 [b)]	2720 ± 520

平均値 ± 標準偏差

a：[redacted]

b：15mg/kg/d 群の雄 1 例において、投与 13 日目（最終投与日）の貼付後 24 時間の採血前に製剤剥離が確認されたため、測定データを解析から除外し、2 例のデータから算出した。

Confidential

2.6.5.4.4 4 週間反復経皮投与（サル）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-4

試験番号：[redacted]035

動物種／系統		サル／Cynomolgus					
性別及び動物数		1 及び 3mg/kg/d 群：雌雄　各 n = 3、10mg/kg/d 群：雌雄　各 n = 5					
給餌		摂食					
溶媒／投与形態		テープ剤 [a)]					
投与方法		経皮投与 (背部皮膚 2 ヵ所ローテーション)					
投与量		[redacted] mg/cm^2					
(mg/kg/d)		1		3		10	
(cm^2/kg/d)		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
試料		血漿					
定量物質		ロピニロール、*N*-デスプロピルロピニロール					
定量法		LC/MS/MS					
薬物動態パラメータ：ロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	2.78 ± 1.64	2.15 ± 0.20	13.1 ± 5.4	5.85 ± 1.43	23.4 ± 15.3	28.0 ± 6.9
	t_{max} (h)	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	28.5 ± 20.0	26.8 ± 2.1	177 ± 98	64.1 ± 21.1	289 ± 240	374 ± 106
投与 13 日目	C_{max} (ng/mL)	12.4 ± 7.5	6.34 ± 1.64	26.2 ± 7.5	18.2 ± 2.3	88.1 ± 13.0	75.9 ± 11.5
	t_{max} (h)	3.3 ± 1.2	6.7 ± 2.3	12.0 ± 10.6	6.7 ± 2.3	1.6 ± 1.7	4.4 ± 3.6
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	199 ± 80	144 ± 39	485 ± 114	382 ± 43	1730 ± 200	1550 ± 270
投与 27 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	11.5 ± 5.3	7.04 ± 1.66	31.7 ± 9.8	19.5 ± 5.4	84.6 ± 26.7	70.6 ± 9.6
	t_{max} (h)	3.3 ± 1.2	2.7 ± 2.3	1.3 ± 1.2	8.0 ± 4.0	6.4 ± 9.9	2.0 ± 0.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	183 ± 45	144 ± 40	494 ± 85	381 ± 45	1580 ± 398	1360 ± 230

Confidential

2.6.5.4.4　4 週間反復経皮投与（サル）（続き）　試験番号：[redacted]035

薬物動態パラメータ： *N*-デスプロピルロピニロール		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 0 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	2.55 ± 1.62	1.75 ± 0.28	8.15 ± 1.95	4.19 ± 0.72	20.8 ± 16.6	20.8 ± 5.5
	t_{max} (h)	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	21.8 ± 14.7	16.7 ± 4.0	83.9 ± 32.7	38.4 ± 10.2	188 ± 168	199 ± 42
投与 13 日目	C_{max} (ng/mL)	12.6 ± 5.9	5.00 ± 1.59	24.5 ± 6.8	20.3 ± 4.6	110 ± 22	98.5 ± 26.7
	t_{max} (h)	4.0 ± 0.0	12.0 ± 0.0	10.7 ± 11.5	10.0 ± 12.2	4.4 ± 4.6	5.2 ± 6.3
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	230 ± 102	102 ± 24	461 ± 125	396 ± 96	2160 ± 290	2000 ± 500
投与 27 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	10.2 ± 4.3	5.03 ± 1.34	24.6 ± 1.9	19.7 ± 5.3	118 ± 47	87.3 ± 13.7
	t_{max} (h)	6.7 ± 4.6	12.0 ± 12.0	9.3 ± 12.9	13.3 ± 10.1	7.2 ± 9.5	3.6 ± 5.0
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	185 ± 61	99.2 ± 22.8	433 ± 37	388 ± 95	2260 ± 660	1740 ± 270

平均値 ± 標準偏差

a：[redacted]

Confidential

2.6.5.4.5 16 週間反復経皮投与（ミニブタ）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-5

試験番号：[redacted]734

動物種／系統		ミニブタ／Göttingen						
性別及び動物数		雌雄　各 n = 3						
給餌		摂食						
溶媒／投与形態		テープ剤						
投与方法		経皮投与 (背部皮膚 4 ヵ所ローテーション)						
投与量		1.5mg/cm^2						
(mg/kg/d)		2				6		
(cm^2/kg/d)		1.3				4.0		
試料		血漿						
定量物質		ロピニロール、*N*-デスプロピルロピニロール						
定量法		LC/MS/MS						
薬物動態パラメータ：		ロピニロール		*N*-デスプロピルロピニロール		ロピニロール		*N*-デスプロピルロピニロール	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 1 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	8.26 ± 8.15	3.35 ± 0.92	4.32 ± 5.54	1.66 ± 0.42	15.8 ± 17.9	16.6 ± 10.2	5.08 ± 5.82	10.5 ± 8.0
	t_{max} (h)	16 ± 7	16 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	113 ± 100	42.5 ± 8.2	46.6 ± 51.6	20.4 ± 3.6	229 ± 289	244 ± 195	60.7 ± 71.4	126 ± 99
投与 28 日目	C_{max} (ng/mL)	28.3 ± 5.4	25.4 ± 2.7	14.4 ± 5.3	16.4 ± 3.3	44.2 ± 7.4	74.2 ± 25.5	19.0 ± 3.7	51.6 ± 9.7
	t_{max} (h)	8 ± 0	8 ± 0	12 ± 0	11 ± 2	16 ± 7	8 ± 0	16 ± 7	12 ± 0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	541 ± 94	460 ± 44	278 ± 105	311 ± 64	861 ± 110	1260 ± 350	358 ± 87	926 ± 145
投与 112 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	16.2 ± 0.6	14.7 ± 2.0	9.11 ± 1.48	8.62 ± 1.34	68.8 ± 36.9	65.3 ± 17.0	29.5 ± 4.2	40.2 ± 8.0
	t_{max} (h)	11 ± 2	12 ± 0	13 ± 11	12 ± 0	12 ± 0	9.3 ± 2.3	16 ± 7	9.3 ± 2.3
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	315 ± 24	289 ± 48	195 ± 38	184 ± 30	1250 ± 610	1030 ± 230	524 ± 97	693 ± 123

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.4.6 39 週間反復経皮投与（ミニブタ）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.3.2-6

試験番号：[redacted]133

動物種／系統		ミニブタ／Göttingen							
性別及び動物数		1mg/kg/d 群：雌雄　各 n = 4、4mg/kg/d 群：雌雄　各 n = 6							
給餌		摂食							
溶媒／投与形態		テープ剤							
投与方法		経皮投与 (背部皮膚 4 ヵ所ローテーション)							
投与量		1.5mg/cm^2							
(mg/kg/d)		1				4			
(cm^2/kg/d)		0.67				2.67			
試料		血漿							
定量物質		ロピニロール、*N*-デスプロピルロピニロール							
定量法		LC/MS/MS							
薬物動態パラメータ：		ロピニロール		*N*-デスプロピルロピニロール		ロピニロール		*N*-デスプロピルロピニロール	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 1 日目 (初回投与日)	C_{max} (ng/mL)	1.75 ± 0.60	0.901 [a)]	0.665 ± 0.222	0.550 [a)]	18.2 ± 10.1	11.8 ± 5.5	8.20 ± 3.26	5.42 ± 2.41
	t_{max} (h)	24 ± 0	10 [a)]	24 ± 0	24 [a)]	20 ± 6	22 ± 5	24 ± 0	22 ± 5
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	18.4 ± 7.5	15.0 [a)]	5.98 ± 3.16	7.03 [a)]	247 ± 136	153 ± 79	89.4 ± 40.7	62.0 ± 30.4
投与 91 日目	C_{max} (ng/mL)	6.83 ± 2.96	8.50 ± 3.27	2.93 ± 1.00	5.40 ± 1.60	34.7 ± 8.3	25.8 ± 6.0	17.0 ± 4.4	16.0 ± 4.9
	t_{max} (h)	9.5 ± 5.0	14 ± 7	9.5 ± 5.0	7.0 ± 5.8	9.3 ± 2.1	11 ± 8	13 ± 6	9.0 ± 8.8
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	139 ± 65	166 ± 51	55.6 ± 20.9	105 ± 25	706 ± 176	524 ± 125	353 ± 83	320 ± 92
投与 273 日目 (最終投与日)	C_{max} (ng/mL)	10.2 ± 4.1	13.0 ± 4.5	3.25 ± 1.44	7.14 ± 1.36	32.0 ± 11.5	33.8 ± 8.3	13.8 ± 5.0	20.1 ± 3.6
	t_{max} (h)	6.0 ± 4.9	13 ± 8	7.0 ± 5.8	9.0 ± 10.4	5.0 ± 4.1	11 ± 10	3.7 ± 2.3	11 ± 8
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	179 ± 97	260 ± 73	57.5 ± 29.2	144 ± 29	598 ± 262	613 ± 170	262 ± 111	365 ± 78

平均値 ± 標準偏差

a：1mg/kg 群の雌 2 例において投与 1 日目の 24 時間採血実施前に投与 2 日目の製剤貼付が行われたため、該当する時点のデータは参考値として取り扱い解析から除外し、2 例のデータから算出した。

Confidential

2.6.5.5 薬物動態試験：その他の吸収試験

2.6.5.5.1 ヒト皮膚透過性試験（損傷評価）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-2

試験番号：[redacted]0010

動物種／試験系	ヒト／*in vitro*	
例数	健常皮膚群及び損傷皮膚群　各 n = 6	
損傷皮膚調製法	テープストリッピング法	
溶媒／投与形態	テープ剤	
投与方法	経皮投与 (24 時間適用後、製剤剥離後 24 時間まで透過液を採取)	
投与量	[redacted] cm^2 (1.5mg/cm^2)	
試料	透過試験液	
定量法	HPLC/UV	
定量物質	ロピニロール	
解析パラメータ：	健常皮膚	損傷皮膚
適用後 24 時間までの累積透過量 (μg/cm^2)	[redacted]	
適用後 48 時間までの累積透過量 (μg/cm^2)		
適用後 24 時間までの累積透過率 (%)		
適用後 48 時間までの累積透過率 (%)		

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.6 薬物動態試験：分布

2.6.5.6.1 単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）

被験物質：[^{14}C]ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

試験番号：[redacted]7311[redacted]

動物種／系統	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)
性別及び動物数	雄　各時点 n = 3
給餌	摂食
溶媒／投与形態	テープ剤
投与方法	経皮投与
投与量 (体重あたり換算値)	3mg/2cm^2/body (白色系：12.2mg/kg、有色系：12.1mg/kg)
放射性核種	^{14}C
比放射能	2.45MBq/mg (7.34MBq/3mg/2cm^2)
定量物質	放射能
定量法	LSC
計測時点 (h)	8、24、36、48、72、168

Confidential

2.6.5.6.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]7311[redacted]

	放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
動物種／系統	ラット／白色系					
組織／器官	8h	24h	36h	48h	72h	168h
血漿	289.1 ± 111.9 (1.00)	174.7 ± 43.2 (1.00)	32.8 ± 10.0 (1.00)	10.3 ± 3.3 (1.00)	3.2 ± 0.9 (1.00)	1.3 ± 0.3 (1.00)
血液	214.6 ± 68.2 (0.74)	117.8 ± 27.2 (0.67)	22.7 ± 6.2 (0.69)	8.9 ± 1.9 (0.86)	3.8 ± 1.1 (1.19)	2.4 ± 0.4 (1.85)
大脳	222.3 ± 17.6 (0.77)	78.0 ± 15.3 (0.45)	7.4 ± 5.2 (0.23)	3.1 ± 1.0 (0.30)	1.4 ± 0.4 (0.44)	0.6 ± 0.5 (0.46)
小脳	185.3 ± 18.7 (0.64)	63.0 ± 17.2 (0.36)	4.4 ± 1.1 (0.13)	2.1 ± 0.4 (0.20)	1.1 ± 0.5 (0.34)	0.7 ± 0.1 (0.54)
下垂体	846.3 ± 318.0 (2.93)	287.4 ± 125.1 (1.65)	30.4 ± 0.5 (0.93)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)
眼球	118.7 ± 18.2 (0.41)	54.0 ± 16.1 (0.31)	8.8 ± 1.4 (0.27)	3.9 ± 1.4 (0.38)	1.5 ± 0.1 (0.47)	1.0 ± 0.2 (0.77)
甲状腺	538.1 ± 120.2 (1.86)	189.3 ± 65.4 (1.08)	38.0 ± 15.0 (1.16)	19.2 ± 4.6 (1.86)	22.0 ± 12.7 (6.88)	21.6 ± 4.4 (16.62)
顎下腺	1319.7 ± 171.0 (4.56)	416.2 ± 91.5 (2.38)	27.0 ± 5.5 (0.82)	12.8 ± 5.0 (1.24)	5.5 ± 1.8 (1.72)	2.4 ± 0.4 (1.85)
心臓	196.2 ± 4.7 (0.68)	71.7 ± 24.0 (0.41)	8.9 ± 1.1 (0.27)	3.4 ± 1.2 (0.33)	2.3 ± 0.7 (0.72)	1.5 ± 0.4 (1.15)
肺	607.6 ± 7.6 (2.10)	188.6 ± 59.9 (1.08)	27.0 ± 4.4 (0.82)	12.6 ± 5.3 (1.22)	8.5 ± 1.4 (2.66)	4.2 ± 1.0 (3.23)
肝臓	841.0 ± 72.1 (2.91)	610.3 ± 181.8 (3.49)	380.5 ± 109.5 (11.60)	145.3 ± 51.8 (14.11)	92.8 ± 55.8 (29.00)	44.2 ± 17.0 (34.00)
腎臓	1898.1 ± 515.7 (6.57)	1026.8 ± 369.3 (5.88)	158.5 ± 11.2 (4.83)	173.5 ± 154.4 (16.84)	40.4 ± 10.7 (12.63)	17.7 ± 4.5 (13.62)
副腎	1328.6 ± 271.0 (4.60)	908.4 ± 178.0 (5.20)	52.4 ± 4.5 (1.60)	34.4 ± 10.2 (3.34)	17.2 ± 6.5 (5.38)	9.3 ± 2.1 (7.15)

Confidential

2.6.5.6.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]7311[redacted]

	放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
動物種／系統	ラット／白色系					
組織／器官	8h	24h	36h	48h	72h	168h
膵臓	591.1 ± 89.1 (2.04)	223.4 ± 56.6 (1.28)	23.0 ± 5.2 (0.70)	12.0 ± 2.7 (1.17)	6.0 ± 3.1 (1.88)	2.2 ± 0.5 (1.69)
白色脂肪	84.6 ± 31.2 (0.29)	22.8 ± 10.5 (0.13)	3.9 ± 0.8 (0.12)	1.9 ± 0.7 (0.18)	1.0 ± 0.9 (0.31)	- (N.C.)
骨格筋	181.1 ± 19.8 (0.63)	53.4 ± 15.9 (0.31)	12.4 ± 10.5 (0.38)	2.6 ± 0.7 (0.25)	2.0 ± 2.1 (0.63)	0.8 ± 0.7 (0.62)
白色皮膚	366.6 ± 81.0 (1.27)	144.2 ± 38.1 (0.83)	62.4 ± 25.9 (1.90)	28.7 ± 17.4 (2.79)	11.6 ± 2.7 (3.63)	4.7 ± 1.3 (3.62)
骨髄	551.5 ± 40.1 (1.91)	196.8 ± 54.2 (1.13)	20.4 ± 4.4 (0.62)	9.4 ± 3.6 (0.91)	4.8 ± 1.3 (1.50)	2.3 ± 2.2 (1.77)
投与部位皮膚	313600.4 ± 80720.8 (1084.75)	346064.7 ± 52621.1 (1980.91)	201524.8 ± 47098.7 (6144.05)	200514.1 ± 27822.7 (19467.39)	155852.1 ± 7566.4 (48703.78)	85924.0 ± 33991.3 (66095.38)
精巣	502.8 ± 53.9 (1.74)	176.0 ± 45.2 (1.01)	24.3 ± 5.4 (0.74)	13.7 ± 5.3 (1.33)	5.3 ± 3.0 (1.66)	1.3 ± 0.2 (1.00)
胃	394.5 ± 139.3 (1.36)	159.0 ± 29.9 (0.91)	22.2 ± 3.7 (0.68)	6.3 ± 2.2 (0.61)	4.0 ± 2.3 (1.25)	1.9 ± 0.7 (1.46)
小腸	552.0 ± 104.1 (1.91)	299.3 ± 132.2 (1.71)	43.8 ± 4.6 (1.34)	22.3 ± 14.6 (2.17)	8.8 ± 4.1 (2.75)	3.7 ± 1.4 (2.85)
大腸	1003.9 ± 326.1 (3.47)	919.8 ± 294.9 (5.27)	301.5 ± 109.1 (9.19)	41.8 ± 19.7 (4.06)	18.5 ± 2.2 (5.78)	4.6 ± 3.4 (3.54)
消化管内容物	4759.1 ± 355.3 (16.46)	1880.6 ± 233.6 (10.76)	355.7 ± 166.6 (10.84)	83.7 ± 26.0 (8.13)	23.8 ± 3.7 (7.44)	8.9 ± 1.5 (6.85)

Confidential

2.6.5.6.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]7311[redacted]

	放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
動物種／系統	ラット／有色系					
組織／器官	8h	24h	36h	48h	72h	168h
血漿	225.1 ± 30.0 (1.00)	246.5 ± 43.5 (1.00)	50.6 ± 6.9 (1.00)	17.8 ± 6.7 (1.00)	6.1 ± 1.5 (1.00)	2.3 ± 0.6 (1.00)
血液	173.0 ± 13.2 (0.77)	156.4 ± 27.1 (0.63)	31.0 ± 5.1 (0.61)	11.7 ± 3.7 (0.66)	4.9 ± 0.8 (0.80)	3.6 ± 0.8 (1.57)
眼球	11918.9 ± 960.7 (52.95)	22688.0 ± 4154.6 (92.04)	17406.6 ± 3465.0 (344.00)	17827.2 ± 2968.8 (1001.53)	13915.4 ± 758.1 (2281.21)	9371.5 ± 1240.0 (4074.57)
白色皮膚	249.1 ± 18.8 (1.11)	189.5 ± 48.4 (0.77)	58.3 ± 12.6 (1.15)	26.8 ± 11.1 (1.51)	15.3 ± 3.6 (2.51)	10.8 ± 4.6 (4.70)
有色皮膚	295.9 ± 26.4 (1.31)	241.3 ± 41.9 (0.98)	117.1 ± 19.6 (2.31)	85.1 ± 15.4 (4.78)	89.3 ± 20.4 (14.64)	28.6 ± 15.6 (12.43)
投与部位皮膚	165829.1 ± 40898.9 (736.69)	257615.5 ± 86397.7 (1045.09)	188591.4 ± 87273.3 (3727.10)	130982.2 ± 12973.5 (7358.55)	130035.1 ± 41339.7 (21317.23)	33133.8 ± 21470.1 (14406.00)

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

Confidential

2.6.5.6.2 反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度）

被験物質：[^{14}C]ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

試験番号：[redacted]7312[redacted]

動物種／系統	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)
性別及び動物数	雄　各時点 n = 3
給餌	摂食
溶媒／投与形態	テープ剤
投与方法	経皮投与
投与量 (体重あたり換算値)	1.5mg/1cm^2/body (白色系：5.9mg/kg、有色系：5.8mg/kg)
放射性核種	^{14}C
比放射能	2.45MBq/mg (3.67MBq/1.5mg/1cm^2)
定量物質	放射能
定量法	LSC
計測時点 (h)	1 回、3 回及び 5 回投与後 24 時間、7 回投与後 24、72、120、168 及び 336 時間

Confidential

2.6.5.6.2　反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]7312[redacted]

	放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
動物種／系統	ラット／白色系			
組織／器官	1d-24h	3d-24h	5d-24h	7d-24h
血漿	69.4 ± 4.7 (1.00)	68.9 ± 9.6 (1.00)	92.0 ± 14.9 (1.00)	77.5 ± 7.2 (1.00)
血液	53.0 ± 5.0 (0.76)	52.6 ± 3.9 (0.76)	67.3 ± 10.5 (0.73)	40.9 ± 9.6 (0.53)
大脳	24.9 ± 11.2 (0.36)	39.3 ± 1.3 (0.57)	45.7 ± 5.3 (0.50)	32.0 ± 2.4 (0.41)
小脳	20.0 ± 7.0 (0.29)	32.8 ± 2.8 (0.48)	37.5 ± 3.1 (0.41)	25.3 ± 3.4 (0.33)
下垂体	92.6 ± 31.6 (1.33)	143.5 ± 35.0 (2.08)	125.7 ± 16.7 (1.37)	115.4 ± 4.7 (1.49)
眼球	16.1 ± 5.0 (0.23)	23.0 ± 5.1 (0.33)	31.1 ± 5.9 (0.34)	24.2 ± 1.0 (0.31)
甲状腺	75.2 ± 4.7 (1.08)	106.4 ± 23.2 (1.54)	113.0 ± 10.9 (1.23)	152.1 ± 36.4 (1.96)
顎下腺	120.0 ± 28.3 (1.73)	180.0 ± 7.6 (2.61)	220.4 ± 58.8 (2.40)	192.7 ± 45.4 (2.49)
心臓	24.1 ± 7.4 (0.35)	34.0 ± 2.3 (0.49)	44.0 ± 8.5 (0.48)	41.3 ± 7.3 (0.53)
肺	41.5 ± 25.0 (0.60)	99.5 ± 2.6 (1.44)	110.1 ± 21.0 (1.20)	89.8 ± 8.8 (1.16)
肝臓	272.8 ± 76.9 (3.93)	335.2 ± 74.0 (4.87)	584.3 ± 18.8 (6.35)	492.9 ± 94.5 (6.36)
腎臓	382.8 ± 60.9 (5.52)	447.8 ± 28.1 (6.50)	591.7 ± 110.2 (6.43)	457.5 ± 43.3 (5.90)
副腎	307.7 ± 102.0 (4.43)	528.7 ± 12.0 (7.67)	462.9 ± 96.2 (5.03)	302.3 ± 38.1 (3.90)
膵臓	63.1 ± 33.2 (0.91)	119.8 ± 6.1 (1.74)	133.8 ± 6.2 (1.45)	103.8 ± 10.2 (1.34)
白色脂肪	10.0 ± 3.8 (0.14)	10.9 ± 1.7 (0.16)	15.5 ± 3.5 (0.17)	11.5 ± 2.0 (0.15)
骨格筋	15.4 ± 4.4 (0.22)	23.4 ± 0.3 (0.34)	33.4 ± 7.4 (0.36)	20.2 ± 5.1 (0.26)
白色皮膚	57.9 ± 8.1 (0.83)	84.4 ± 15.3 (1.22)	112.9 ± 16.2 (1.23)	88.3 ± 5.4 (1.14)
骨髄	45.9 ± 21.3 (0.66)	98.8 ± 14.9 (1.43)	125.8 ± 26.7 (1.37)	107.8 ± 7.8 (1.39)
投与部位皮膚	400964.5 ± 115808.7 (5777.59)	474053.2 ± 67337.2 (6880.31)	674592.8 ± 276452.5 (7332.53)	475205.6 ± 64857.5 (6131.69)
精巣	56.1 ± 12.8 (0.81)	79.3 ± 4.7 (1.15)	105.5 ± 11.5 (1.15)	73.1 ± 4.6 (0.94)
胃	44.7 ± 15.1 (0.64)	107.8 ± 15.1 (1.56)	108.0 ± 12.1 (1.17)	63.9 ± 12.0 (0.82)
小腸	165.9 ± 93.9 (2.39)	239.0 ± 62.8 (3.47)	229.5 ± 53.1 (2.49)	172.0 ± 35.0 (2.22)
大腸	254.8 ± 97.5 (3.67)	302.9 ± 99.2 (4.40)	432.4 ± 81.4 (4.70)	467.8 ± 277.0 (6.04)
消化管内容物	557.5 ± 134.4 (8.03)	609.7 ± 77.1 (8.85)	850.7 ± 193.5 (9.25)	747.5 ± 73.2 (9.65)

Confidential

2.6.5.6.2　反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]7312[redacted]

	放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
動物種／系統	ラット／白色系			
組織／器官	7d-72h	7d-120h	7d-168h	7d-336h
血漿	2.9 ± 0.3 (1.00)	2.4 ± 0.2 (1.00)	2.6 ± 0.6 (1.00)	2.0 ± 0.5 (1.00)
血液	4.5 ± 0.3 (1.55)	4.4 ± 0.4 (1.83)	3.9 ± 0.5 (1.50)	3.5 ± 0.6 (1.75)
大脳	0.7 ± 0.6 (0.24)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)
小脳	1.0 ± 0.2 (0.34)	- (N.C.)	0.6 ± 0.1 (0.23)	- (N.C.)
下垂体	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)
眼球	1.6 ± 0.2 (0.55)	1.1 ± 0.2 (0.46)	1.0 ± 0.2 (0.38)	- (N.C.)
甲状腺	62.0 ± 23.4 (21.38)	29.9 ± 8.6 (12.46)	26.4 ± 6.2 (10.15)	16.6 ± 2.2 (8.30)
顎下腺	4.8 ± 1.4 (1.66)	2.9 ± 1.0 (1.21)	2.3 ± 0.7 (0.88)	- (N.C.)
心臓	3.2 ± 0.5 (1.10)	2.9 ± 1.0 (1.21)	2.3 ± 0.8 (0.88)	- (N.C.)
肺	10.6 ± 1.5 (3.66)	7.0 ± 0.3 (2.92)	5.6 ± 1.7 (2.15)	2.8 ± 1.3 (1.40)
肝臓	207.6 ± 8.3 (71.59)	93.2 ± 16.5 (38.83)	68.3 ± 20.6 (26.27)	26.7 ± 4.3 (13.35)
腎臓	84.6 ± 19.1 (29.17)	54.2 ± 3.9 (22.58)	35.9 ± 7.1 (13.81)	14.8 ± 1.0 (7.40)
副腎	13.8 ± 3.4 (4.76)	12.9 ± 1.1 (5.38)	11.8 ± 4.7 (4.54)	3.8 ± 3.3 (1.90)
膵臓	4.8 ± 0.1 (1.66)	3.2 ± 0.7 (1.33)	2.7 ± 0.7 (1.04)	1.0 ± 0.9 (0.50)
白色脂肪	1.7 ± 0.2 (0.59)	0.7 ± 0.6 (0.29)	1.2 ± 0.3 (0.46)	- (N.C.)
骨格筋	2.0 ± 0.7 (0.69)	1.5 ± 0.2 (0.63)	1.4 ± 0.5 (0.54)	- (N.C.)
白色皮膚	19.0 ± 4.7 (6.55)	14.4 ± 6.4 (6.00)	13.3 ± 4.5 (5.12)	7.3 ± 1.3 (3.65)
骨髄	6.8 ± 0.5 (2.34)	3.9 ± 0.9 (1.63)	4.0 ± 0.4 (1.54)	- (N.C.)
投与部位皮膚	162337.2 ± 18103.5 (55978.34)	94645.8 ± 7542.1 (39435.75)	100746.9 ± 19558.0 (38748.81)	804.9 ± 522.0 (402.45)
精巣	2.5 ± 0.8 (0.86)	1.4 ± 0.3 (0.58)	1.4 ± 0.2 (0.54)	- (N.C.)
胃	4.5 ± 1.6 (1.55)	3.1 ± 1.0 (1.29)	2.3 ± 0.7 (0.88)	- (N.C.)
小腸	5.6 ± 1.0 (1.93)	2.2 ± 0.2 (0.92)	2.4 ± 0.1 (0.92)	- (N.C.)
大腸	8.7 ± 3.8 (3.00)	4.0 ± 0.6 (1.67)	2.4 ± 0.2 (0.92)	- (N.C.)
消化管内容物	20.2 ± 2.7 (6.97)	7.1 ± 1.9 (2.96)	2.5 ± 1.0 (0.96)	1.4 ± 0.1 (0.70)

Confidential

2.6.5.6.2　反復投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（続き）　試験番号：[redacted]7312[redacted]

	放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
動物種／系統	ラット／有色系			
組織／器官	1d-24h	3d-24h	5d-24h	7d-24h
血漿	99.4 ± 3.9 (1.00)	99.2 ± 18.7 (1.00)	125.0 ± 19.4 (1.00)	103.0 ± 10.7 (1.00)
血液	68.0 ± 2.2 (0.68)	68.5 ± 12.7 (0.69)	83.0 ± 8.5 (0.66)	70.1 ± 8.4 (0.68)
眼球	8589.4 ± 532.0 (86.41)	19690.8 ± 3441.8 (198.50)	25568.7 ± 4850.3 (204.55)	27720.3 ± 3585.8 (269.13)
白色皮膚	60.3 ± 4.2 (0.61)	83.0 ± 5.8 (0.84)	101.7 ± 21.8 (0.81)	98.9 ± 6.0 (0.96)
有色皮膚	100.1 ± 20.7 (1.01)	110.9 ± 35.3 (1.12)	136.9 ± 34.3 (1.10)	167.2 ± 89.6 (1.62)
投与部位皮膚	402609.2 ± 35010.8 (4050.39)	563250.8 ± 98885.2 (5677.93)	422277.3 ± 21232.8 (3378.22)	241573.5 ± 32176.9 (2345.37)
動物種／系統	ラット／有色系			
組織／器官	7d-72h	7d-120h	7d-168h	7d-336h
血漿	5.9 ± 0.7 (1.00)	3.5 ± 0.7 (1.00)	2.5 ± 0.4 (1.00)	2.5 ± 0.2 (1.00)
血液	5.2 ± 0.5 (0.88)	5.9 ± 1.0 (1.69)	4.3 ± 0.2 (1.72)	2.8 ± 0.7 (1.12)
眼球	25498.0 ± 1302.3 (4321.69)	19504.4 ± 2537.7 (5572.69)	15435.5 ± 3030.2 (6174.20)	11534.1 ± 849.4 (4613.64)
白色皮膚	19.9 ± 3.1 (3.37)	9.7 ± 3.5 (2.77)	9.5 ± 0.6 (3.80)	6.7 ± 2.7 (2.68)
有色皮膚	92.8 ± 11.6 (15.73)	27.9 ± 8.0 (7.97)	19.3 ± 0.6 (7.72)	19.3 ± 2.6 (7.72)
投与部位皮膚	185527.0 ± 90631.1 (31445.25)	79489.9 ± 24355.9 (22711.40)	9050.8 ± 2885.2 (3620.32)	2246.6 ± 1298.5 (898.64)

平均値 ± 標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度／血漿中放射能濃度比

Confidential

2.6.5.7 薬物動態試験：蛋白結合

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vivo*

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：*in vitro*

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.14.1 ラット尿糞中排泄

被験物質：[^{14}C]ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

試験番号：[redacted]7311[redacted]

動物種／系統	ラット／SD (白色系)、Long Evans (有色系)
性別及び動物数	雄　各 n = 3
給餌	摂食
溶媒／投与形態	テープ剤
投与方法	単回経皮投与
投与量 (体重あたり換算値)	3mg/2cm^2/body (白色系：11.1mg/kg、有色系：12.4mg/kg)
試料	尿 (ケージ洗浄液を含む)、糞、回収製剤、拭き取り脱脂綿、屍体、投与部位皮膚
放射性核種	^{14}C
比放射能	2.45MBq/mg (7.34MBq/3mg/2cm^2)
定量物質	放射能
定量法	LSC

Confidential

2.6.5.14.1　ラット尿糞中排泄（続き）　試験番号：[redacted]7311[redacted]

		放射能累積排泄率 (% of dose)					
系統		白色系			有色系		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計
投与後時間	0～24h	14.3 ± 5.8	5.0 ± 1.1	19.4 ± 6.9	19.4 ± 8.0	4.5 ± 0.9	23.8 ± 8.8
	0～48h	22.9 ± 7.4	8.7 ± 0.9	31.7 ± 7.8	28.9 ± 8.9	10.1 ± 2.6	39.1 ± 11.2
	0～72h	24.0 ± 7.6	9.2 ± 0.9	33.2 ± 8.1	29.9 ± 9.0	10.4 ± 2.7	40.3 ± 11.4
	0～96h	24.4 ± 7.6	9.4 ± 0.8	33.8 ± 8.0	30.3 ± 9.0	10.6 ± 2.8	40.8 ± 11.4
	0～120h	24.6 ± 7.6	9.5 ± 0.8	34.1 ± 8.0	30.5 ± 9.0	10.7 ± 2.7	41.2 ± 11.4
	0～144h	24.8 ± 7.6	9.5 ± 0.8	34.3 ± 8.0	30.7 ± 9.0	10.7 ± 2.8	41.4 ± 11.4
	0～168h	24.9 ± 7.6	9.5 ± 0.8	34.5 ± 8.1	30.7 ± 9.0	10.8 ± 2.8	41.5 ± 11.4
回収製剤 (24h)				53.4 ± 7.8			49.0 ± 11.0
拭き取り脱脂綿 (24h)				6.7 ± 1.5			5.7 ± 0.2
投与部位皮膚 (168h)				5.1 ± 0.8			2.3 ± 0.3
屍体 (168h)				0.2 ± 0.1			1.1 ± 0.6
総回収率 (0～168h)				99.8 ± 0.9			99.5 ± 0.9

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.15 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.5.17 薬物動態試験：その他

該当する試験を実施しなかった。