目次

2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 7
2.4.2.2 副次的薬理試験 8
2.4.2.3 安全性薬理試験 8
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.4.3 薬物動態試験 10
2.4.3.1 吸収 10
2.4.3.2 分布 12
2.4.3.3 代謝 13
2.4.3.4 排泄 14
2.4.3.5 その他の薬物動態試験 15
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 15
2.4.4 毒性試験 16
2.4.4.1 毒性試験の概要 16
2.4.4.2 単回投与毒性試験 17
2.4.4.3 反復投与毒性試験 17
2.4.4.4 遺伝毒性試験 18
2.4.4.5 がん原性試験 18
2.4.4.6 生殖発生毒性試験 18
2.4.4.7 曝露量の比較 19
2.4.4.8 局所刺激性試験 19
2.4.4.9 その他の毒性試験 20
2.4.4.9.1 身体依存性 20
2.4.4.9.2 不純物の安全性評価 20
2.4.4.9.3 新添加物の安全性評価 20
2.4.5 総括及び結論 22
2.4.6 参考文献 25

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
AChE	Acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ
AD	Alzheimer’s disease	アルツハイマー型認知症
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}X\ h}$	AUC from the time of dosing up to X hours	時間 0 から X 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase	時間 0 から無限時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
ED_{200}	200% effective dose	200%有効用量
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ID_{50}	50% inhibitory dose	50%阻害用量
IPA	Isopropyl alcohol	イソプロピルアルコール
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

TK-023 は、既承認医薬品ドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、以下「経口製剤」とする）の遊離塩基（フリー体）であるドネペジルを新有効成分として含有する経皮吸収型製剤（1 日 1 回貼付）である。

経口製剤の有効成分であるドネペジル塩酸塩の体内における活性本体は、TK-023 の有効成分であるドネペジルと同一であることから、TK-023 は定常状態において、経口製剤と $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が生物学的に同等となるよう設計している（試験番号：TK-023-0109、2.5.4.5 参照）。

また、ヒト皮膚ミクロソームを用いて[^{14}C]-ドネペジルの代謝を検討したところ、代謝物の生成は認められなかった（試験番号：B[redacted]001、2.5.3.1.1 参照）。ヒト表皮モデルを用いた皮膚代謝試験において、経口投与と異なる経皮特異的な代謝物は認められなかった（試験番号：401079、2.5.3.1.1 参照）。さらに、ミニブタ及びヒト（健康成人）において、ドネペジル塩酸塩を経口及び経皮投与した際の血漿中代謝物を比較した結果、代謝物の種類並びに生成量に大きな差がないことが明らかとなっている（2.6.4.5.1.2 参照）。これらの試験結果より、ドネペジルを経皮投与した場合、ドネペジルは経皮投与部位（皮膚）では代謝されず、未変化体のまま全身循環血中に移行後、経口投与と同様に代謝されると考えられる。また、経口投与と異なる経皮投与特異的な代謝物がヒトで生成する可能性は低く、さらに、経皮投与は、肝初回通過効果を受けないため、経口投与に比べ、代謝物の生成量が少ないと考えられる。したがって、投与経路が異なる場合でも、新たな代謝物による毒性が発現する可能性は低く、経皮投与による代謝物の安全性は、経口製剤が有する情報で類推可能と考えられる。

以上より、TK-023 の有効成分ドネペジルは、[redacted]なお、添付資料の考え方は、PMDA 対面助言［[redacted]相談（[redacted]）、受付番号：[redacted]、対面助言実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1.13.2.[redacted]参照）］で確認した。

ドネペジル塩酸塩の薬理試験は経口製剤の承認申請時に審査済みである。経口製剤初回申請資料（ホ項）より、ドネペジル塩酸塩は *in vitro* で AChE を強力かつ選択的に阻害すること、*ex vivo* においても幅広い用量範囲で用量依存的に脳内 AChE を阻害すること、また、*in vivo* においては脳内及び細胞外 ACh を増加させ、コリン作動性神経機能低下ラットの記憶獲得障害を改善する作用を有することが確認されている。今回、TK-023 の製造販売承認申請を行うにあたって、効力を裏付ける試験として TK-023 を用いた経皮投与による動物試験を新たに実施した。また、経口製剤初回申請資料（ホ項）の内容を抜粋し、参考として記載した。

薬理試験の一覧表を表 2.4.1-1 に示す。

表 2.4.1-1　薬理試験の一覧表

試験の種類	試験系	投与方法
効力を裏付ける試験		
イボテン酸注入学習障害モデルに対する作用	ラット	経皮
副次的薬理試験		
該当資料なし		
安全性薬理試験		
該当資料なし		
薬力学的薬物相互作用試験		
該当資料なし		

TK-023 の非臨床薬物動態試験では、投与経路の変更に伴い必要と判断した試験を対象とし、主にラット、イヌ及びミニブタを用いて、吸収を中心に評価した。経皮投与時のその他の薬物動態試験については、主にドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤[1]を用いて、経口投与との比較を中心に分布、代謝及び排泄を評価した。これらの薬物動態試験で使用した動物種は、薬理試験及び毒性試験で使用したものと同一種（同系統）であり、反復投与吸収試験の結果は、TK 試験の結果を用いて評価した。実施した薬物動態試験の一覧を表 2.4.1-2 に示す。

[1] 帝國製薬株式会社の米国現地法人である Teikoku Pharma USA, Inc が米国にて開発を行っていたドネペジル塩酸塩を有効成分として含有する 1 週間貼付製剤（TAD-T01）

表 2.4.1-2　薬物動態試験の一覧表

試験の種類	動物種	被験物質	投与経路	投与量[a]
吸収（塩酸塩の影響）	ラット	ドネペジル	経皮	250 mg/kg/day
		ドネペジル塩酸塩	経皮	250 mg/kg/day（塩酸塩）
吸収（単回[b]）	ミニブタ	ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）	経皮	約 87.5 mg/body（塩酸塩）
		ドネペジル塩酸塩（経口製剤）	経口	10 mg/body（塩酸塩）
		ドネペジル塩酸塩	静脈内	1 mg/kg（塩酸塩）
吸収（反復）	ラット	ドネペジル塩酸塩（+ 各種添加剤）	経皮	50、125、250 mg/kg/day（塩酸塩）
		ドネペジル塩酸塩	経口	10 mg/kg/day（塩酸塩）
	ラット	ドネペジル（TK-023）	経皮	1.875、3.75、7.5 mg/body/day
	イヌ	ドネペジル（TK-023）	経皮	41.25、82.5、165 mg/body/day
	ミニブタ	ドネペジル（TK-023）	経皮	27.5、55 mg/body/day
組織分布（24 時間投与）	ラット	[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）	経皮	30 mg/kg（塩酸塩）
		[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩	経口	30 mg/kg（塩酸塩）
組織分布（7 日間投与）	ラット	[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）	経皮	30 mg/kg（塩酸塩）
		[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩	経口	30 mg/kg/day 等（塩酸塩）[c]
脳内濃度（薬効モデル）	ラット	ドネペジル（TK-023）	経皮	0.625、2.5 mg/body/day
		ドネペジル塩酸塩	経口	0.5 mg/kg/day
代謝	ラット	ドネペジル塩酸塩（+ 各種添加剤）	経皮	50、125、250 mg/kg/day（塩酸塩）
		ドネペジル塩酸塩	経口	10 mg/kg/day（塩酸塩）
	ミニブタヒト	ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）	経皮	175、350 mg/body 等（塩酸塩）[b]
		ドネペジル塩酸塩（経口製剤）	経口	5 mg/body 等（塩酸塩）
排泄（24 時間投与）	ラット	[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）	経皮	30 mg/kg（塩酸塩）
		[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩	経口	30 mg/kg（塩酸塩）
排泄（7 日間投与）	ラット	[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）	経皮	30 mg/kg（塩酸塩）
		[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩	経口	30 mg/kg/day 等（塩酸塩）[c]

a：原則、遊離塩基（フリー体）としての投与量。塩酸塩の場合は明示。

b：ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）は 7 日間継続投与

c：30 mg/kg/day の用量で 2 日間、その後 10 mg/kg/day の用量で 5 日間（臨床症状発現のため、途中から用量減量）。

TK-023 の毒性試験についても、体循環血中に到達後の薬物動態は経口製剤と同様であることを踏まえると共に、以下を考慮して試験計画を策定した。すなわち、ドネペジル塩酸塩の経口投与による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験及びその他の毒性試験の成績は、経口製剤初回申請資料として審査済みであることから、全身曝露による毒性については十分に評価されているものと考える。したがって、TK-023 の承認申請に際しては、ドネペジルの経皮投与による毒性プロファイルの検討を目的として、反復投与毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験を実施した（表 2.4.4-1 参照）。

主要な毒性試験は、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」を遵守し、非臨床安全性に関する ICH ガイドラインに準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

上記試験計画の概略に沿って、経皮吸収製剤 TK-023 の効力を裏付ける試験として、TK-023 を用いた経皮投与による動物試験を実施した。また、同試験の結果に加え、経口製剤初回申請資料（ホ項）から主な結果を抜粋して記載した。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

AD 動物モデルである基底核イボテン酸注入破壊ラット [1), 2)]における学習障害に対する TK-023 の改善作用を、モーリス水迷路学習課題を用いて評価した。さらに、脳内 ACh 含量、血漿中及び脳内ドネペジル濃度を測定した（2.6.2.2.1 参照）。

モーリス水迷路学習課題において、媒体対照群では、偽手術群と比較して goal latency の有意な延長、移動距離の有意な延長及びプラットホーム位置の通過回数の有意な減少が認められた。一方、TK-023 の経皮投与群では、媒体対照群と比較して 0.625 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の増加傾向、2.5 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。また、ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg（フリー体として）投与群では、媒体対照群と比較して goal latency の有意な短縮、移動距離の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。以上の結果から、ドネペジル塩酸塩経口投与群と同様に、TK-023 経皮投与群においても学習障害の改善効果が認められた。

ACh 含量の測定において、媒体対照群では偽手術群と比較して前頭皮質及び海馬の ACh 含量の有意な減少が認められた。以上、陽性対照群（ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群）における学習障害の改善効果、並びに媒体対照群における ACh 含量の有意な減少から、基底核イボテン酸注入破壊ラットを用いた評価系は成立していることが確認された。

血漿中及び脳内ドネペジル濃度の測定において、TK-023 の 0.625 及び 2.5 mg/body 投与後の血漿中及び脳内ドネペジル濃度は、用量に応じて上昇した。

【以下、経口製剤初回申請資料（ホ項）からの参考情報】

（1） *In vitro* における ChE 阻害作用

ドネペジル塩酸塩の AChE 阻害作用（IC_{50} 値：6.7 nmol/L）はタクリン（IC_{50} 値：77 nmol/L）より 11 倍強かったが、ブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）に対する阻害作用（IC_{50} 値：7400 nmol/L）はタクリン（IC_{50} 値：69 nmol/L）の 1/110 と弱かった。

（2） *Ex vivo* における ChE 阻害作用

ドネペジル塩酸塩は 0.625～20 mg/kg の経口投与によりラット脳内 AChE を用量依存的に阻害した。ドネペジル塩酸塩の脳内 AChE 阻害作用（ID_{50} 値：2.6 mg/kg）はタクリン（ID_{50} 値：9.5 mg/kg）より 3.7 倍（モル濃度比で 6.4 倍）強かった。

（3） 脳内 ACh 含量増加作用

ドネペジル塩酸塩は、2.5～20 mg/kg の経口投与においてラット脳内の ACh 含量を 117～120%（対照群との比）まで有意に増加した。タクリン（5～40 mg/kg 経口投与）は 40 mg/kg のみで有意な増加（対照群比 111%）を示した。

（4） 海馬における細胞外 ACh 増加作用

ドネペジル塩酸塩は、0.625～2.5 mg/kg の経口投与において用量依存的にラット海馬における細胞外 ACh 量を増加（ED_{200} 値：1.1 mg/kg）させた。ドネペジル塩酸塩の細胞外 ACh 増加作用は、タクリン（ED_{200} 値：2.6 mg/kg）より 2.4 倍強かった。

（5） 内側中隔野破壊ラットの水迷路課題学習の獲得障害に対する作用

内側中隔野を破壊されたラットは、水迷路課題における課題学習獲得に障害を受けたが、ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与により中隔野破壊の影響が有意に軽減された。

（6） スコポラミンによる放射状迷路の遂行障害に対する作用

スコポラミン投与によって放射状迷路課題の遂行に障害を受けたラットでは、ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与により摂餌行動における誤選択回数が有意に減少し、走行時間も有意に短縮した。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし

2.4.2.3 安全性薬理試験

【以下、経口製剤初回申請資料（ホ項）からの参考情報】

（1） 一般症状及び行動に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩は 1、3 及び 10 mg/kg 経口投与でマウスの自発性、運動機能、中枢興奮症状、自律神経症状及び反射機能のいずれの観察項目についても変化を示さなかった。

（2） 中枢神経系に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩は 1、3 及び 10 mg/kg 経口投与でマウスの自発運動量、ペントバルビタール麻酔時間及び酢酸ライジングに対して影響を及ぼさず、痙攣増強作用や抗痙攣作用を示さなかった。一方、体温に対しては 10 mg/kg で投与後 1 時間目に下降作用を示した。

（3） 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

麻酔イヌにおいて、ドネペジル塩酸塩は 0.1 mg/kg 静脈内投与で血行動態及び心電図に対して影響しなかったが、呼吸数及び分時換気量の減少（-17.1%及び-19.1%）が見られた。1 回換気量には

影響しなかった。0.3 mg/kg 投与では 5 例中 1 例に呼吸停止が認められた。残り 4 例では、心拍数の減少（-25.9%）並びに PQ 間隔の延長（+23.9%）が認められた。呼吸機能に対しては 1 回換気量の減少（-54.2%）及び投与直後における呼吸数及び分時換気量の減少（それぞれ-56.6%及び-60.1%）が見られた。1 mg/kg 投与では 4 例中 3 例に呼吸停止が見られた。

人工呼吸下で、麻酔したイヌ 4 例にドネペジル塩酸塩 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を累積的に静脈内投与した結果、0.3 mg/kg から心拍数、平均大動脈圧及び左心室内圧一次微分最大値が増加（+23%、+13%及び+62%）し、平均左総頚動脈血流量は有意に増加した。心電図では、0.3 mg/kg から PQ 間隔が短縮（-20%）したが、QTc 間隔は 0.1 mg/kg から有意に延長した（0.1 mg/kg で+2%、0.3 mg/kg で+3%、1 mg/kg で+11%）。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

ラットに経皮投与したときの吸収性に対する有効成分の形態（フリー体、塩酸塩）及び添加剤の影響、ミニブタに 7 日間継続経皮投与したときの血漿中濃度、ラット、イヌ及びミニブタに反復経皮投与したときの TK を評価した。

雌ラットにドネペジル、ドネペジル＋　#添加剤C　[2]及びドネペジル塩酸塩＋#添加剤Cを250 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、7 日間反復経皮投与したとき、血漿中ドネペジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、全ての群で初回投与時と比較して増加した。ドネペジル群、ドネペジル＋#添加剤C群及びドネペジル塩酸塩＋#添加剤C群において、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ に明確な差は認められなかった（2.6.4.3.1.1 (1)参照）。

雄ミニブタにドネペジル塩酸塩 #87.5mg/bodyの用量で　1 週間貼付製剤を 7 日間継続貼付（8 日後に剥離）、又はドネペジル塩酸塩錠（ドネペジル塩酸塩 10 mg 含有）を単回経口投与したとき、1 週間貼付製剤貼付開始後の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は 2.2 ± 0.52 ng·h/mL であり、錠剤の経口投与（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：2.9 ± 0.99 ng·h/mL）と類似していた。1 週間貼付製剤剥離後の血漿中ドネペジル濃度は、72 時間後までにベースラインレベルに低下した（2.6.4.3.1.3 (1)参照）。

雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を添加剤 [2]（　#添加剤C　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）と共に 50、125 又は 250 mg/kg/day の用量（媒体：アセトン又は IPA）で 1 日 1 回、90 日間反復経皮投与した。また、ドネペジル塩酸塩を　#添加剤C　と共に 250 mg/kg/day の用量（媒体：アセトン又は IPA）で 1 日 1 回、90 日間反復経皮投与した。対照としてドネペジル塩酸塩（水溶液）を 10 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、90 日間反復経口投与した。経口投与群では、血液中ドネペジル濃度はおおむね投与後 0.5 時間に C_{max} に達したが、経皮投与群ではおおむね投与後 0.5～12 時間に C_{max} を示した。経皮投与時の添加剤の違いによる t_{max} の変化は認められなかった。最終相の $t_{1/2}$ が算出可能であった動物では、経口投与群で 2.80～7.57 時間、経皮投与群で 2.85～14.8 時間であった。添加剤の違いによる $t_{1/2}$ の変化は認められなかった。全体的に曝露量は用量比以下の増加であった。経口及び経皮投与群の曝露量は、Day 1 から Day 7 では増加したが、Day 7～Day 90 ではほぼ一定であった。雌の曝露量は概して、用量、投与期間及び投与経路にかかわらず、雄の曝露量より高かった（2.6.4.3.2.1 (1)参照）。

雌雄ラットに TK-023 を 1.875、3.75 又は 7.5 mg/body/day の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は雌の方が雄より高く、t_{max} に雌雄差は認められなかった。Day 1 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、雄では用量にほぼ比例して増加し、雌では 1.875～3.75 mg/body/day の範囲で用量にほぼ比例して増加したが、7.5 mg/body/day では 3.75 mg/body/day と同程度であった。Day 28 の t_{max} は Day 1 と比較して大きな差はなかった。Day 1 と比較して Day 28 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、雄では高く、雌では同程度か、最高用量で高かった。また、Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は雌雄共に用量にほぼ比例して増加した。いずれの用量においても、雌雄共に Day 14 の投与前の平均血漿中濃度は、Day 28 の投与前と同程度であった（2.6.4.3.2.1 (2)参照）。

#新薬承認情報提供時に置き換え

[2] ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤に含有されている添加剤

雌雄イヌに TK-023 を 41.25、82.5 又は 165 mg/body/day の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は Day 1 では雌雄差は見られず、Day 28 では 82.5 mg/body/day 群において雌より雄の方が高かったことを除いて、雌雄差は見られなかった。また、t_{max} はいずれの投与日においても雌雄差は見られなかった。Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、雄の 82.5 mg/body/day 群のみが用量比に対して上昇の程度が小さかったものの、その他の群の雌雄では用量比に応じて上昇した。雌雄共に Day 1 に比較して Day 28 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は増加し、t_{max} は短縮した。Day 28 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、雌の 82.5 mg/body/day 群のみが用量比に対して上昇の程度が小さかったものの、雄の 82.5 mg/body/day 群と 165 mg/body/day 群の雌雄は用量比を上回って上昇した。なお、Day 14 の投与前の平均血漿中濃度は、各群の雌雄共に Day 28 と比較して低かった（2.6.4.3.2.2 (1)参照）。

雄ミニブタに TK-023 を 27.5 又は 55 mg/body/day の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与（毎日製剤を剥離）したとき、Day 1 における C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は両用量群においてほぼ同程度であった。Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は Day 1 と比較し上昇し、t_{max} は短縮した。Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は用量比以上に増加した。Day 29（TK-023 剥離後）の血漿中ドネペジル濃度は経時的に減少した（2.6.4.3.2.3 (1)参照）。

【以下、経口製剤初回申請資料（へ項）からの参考情報】

雄ラットにドネペジル塩酸塩を単回静脈内（3 mg/kg）又は経口（1、3、10 mg/kg）投与し、血漿中及び脳内のドネペジル塩酸塩濃度を測定した。静脈内投与後、血漿中未変化体濃度は二相性に低下し、最終相の $t_{1/2}$ は 3.00 時間であった。経口投与後、ドネペジル塩酸塩は速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後 0.5 時間に C_{max} に達した。1、3 及び 10 mg/kg 経口投与群の BA はそれぞれ 56.1%、41.4%及び 86.8%であった。10 mg/kg 投与群における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は用量比よりも大きく増加した。脳内未変化体濃度は血漿中濃度よりも 3.2～10.7 倍高く推移した。

雄ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したときの血液中放射能濃度は、投与後 0.5 時間に C_{max} に達した後減少し、再度、腸肝循環に起因すると考えられるピークを示した。血漿中未変化体濃度の消失は、血漿中放射能濃度推移と比較して非常に速やかであったのに対し、脳内の未変化体濃度は脳内放射能濃度と近似した推移を示した。脳内放射能の大部分は未変化体であった。

雄イヌにドネペジル塩酸塩を単回静脈内投与（1 mg/kg）したとき、血漿中未変化体濃度は二相性に低下し、$t_{1/2}$ は 3.04 時間であった。経口投与（1 mg/kg）では、血漿中未変化体濃度は投与後 1 時間に C_{max} に達し、投与後 8 時間に定量下限未満に低下した。BA は 5.85%であった。3 mg/kg の経口投与では、投与後 1.5 時間に C_{max} に達し、その後は二相性に低下し、BA は 28.4%であった。3 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、1 mg/kg 投与群のそれぞれ 14.7 倍及び 14.6 倍となり、用量比よりも大きく増加した。

雄イヌに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、血液中放射能濃度は投与後 1.5 時間に C_{max} に達し、最終相の見かけの $t_{1/2}$ は 90.7 時間であった。このときの血漿中未変化体濃度は投与後 1.5 時間に C_{max} に達し、最終相の見かけの $t_{1/2}$ は 3.65 時間であった。

雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を 1、3、10 mg/kg の用量で 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したとき、1 及び 3 mg/kg では雌雄ラット共に反復投与による C_{max} の変動は認められなかったが、

10 mg/kg では、最終投与時の値が初回投与時より 1.5～2.0 倍高かった。また、初回及び最終投与時において、いずれの用量でも、雌ラットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8\,h}$ は対応する雄の値より数倍高く、性差が認められ、その要因は肝固有クリアランスの相違[3)]であることが報告されている。

2.4.3.2 分布

有色ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を 24 時間及び 7 日間経皮投与したときの放射能の組織内分布を評価した。また、ラットに TK-023 を経皮投与したときの脳内ドネペジル濃度を評価した。

雄有色ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg の用量で 24 時間経皮投与したとき、全ての測定時点で血液及び血漿中放射能濃度は定量下限未満であり、皮膚からの吸収性は緩徐であることが示唆された。[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を 30 mg/kg の用量で単回経口投与した対照群では、血液及び血漿中放射能濃度は、投与後 8 時間に C_{max} に達し、経口吸収性は比較的遅いことが示唆された。経皮投与後 2 時間の組織内放射能濃度は、全ての組織で定量下限未満であったが、その後上昇し、ほとんどの組織で投与後 24 時間に最高濃度に達した。濃度が高かった組織は、投与部位の有色及び非有色皮膚、投与部位以外の有色皮膚、眼、肝臓、膵臓、下垂体、副腎、ハーダー腺並びに顎下腺であった（消化管及びその内容物を除外）。経皮投与後 120 時間には、眼、膵臓及び有色皮膚（投与部位以外）を除くほとんどの組織で定量下限未満の濃度となった。経口投与後の放射能は、最初の測定時間である投与後 2 時間において広く体内に分布し、特に胃壁、眼及び有色皮膚に高い濃度が認められた。経口投与後の脳内の放射能濃度は低かった。両投与経路の組織内分布は貼付部位の皮膚及び消化管（内容物を含む）を除き類似し、眼、有色皮膚、肝臓、膵臓、下垂体、副腎、ハーダー腺及び顎下腺の放射能濃度が高かった（2.6.4.4.1 参照）。

雄有色ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg の用量で 7 日間経皮投与（7 日間継続貼付後剥離）したとき、全ての測定時点で血液及び血漿中放射能濃度は定量下限未満であったが、組織への分布が確認されたことから、皮膚から血液中への吸収が非常に遅いか、又は、血液中から他の組織への移行が速いためと考えられる。[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を 30 mg/kg/day の用量で 2 日間、その後、10 mg/kg/day の用量で 5 日間反復経口投与した対照群では、血液及び血漿中放射能濃度は、初回投与後 146 時間（最終投与後 2 時間）に C_{max} に達し、初回投与後 168 時間（最終投与後 24 時間）に定量下限未満となった。血液中放射能濃度は血漿中濃度よりも低く、ドネペジルに由来する放射能の赤血球への特異的な分布は示されなかった。7 日間経皮投与後、眼、有色及び非有色皮膚、膵臓、肝臓、腎臓、副腎、ハーダー腺並びに顎下腺で放射能濃度が高かった。大部分の組織では貼付開始後 216 時間（貼付終了後 48 時間）で定量下限未満の濃度となり、投与後 504 時間（貼付終了後 14 日）においては、副腎、眼、有色及び非有色皮膚を除く組織で定量下限未満となり、組織への残留性は低いと考えられた。7 日間経皮投与後の脳内の放射能濃度は低かった。反復経口投与により放射能は広く分布し、特に眼、有色皮膚及びハーダー腺で放射能濃度が高く、脳内の濃度は低かった。両投与経路共に、眼及び有色皮膚の濃度が高く、持続的であったため、メラニンへの結合性が考えられた。経皮投与部位（大部分の放射能が角質に存在）を除いて、経皮投与後の組織内分布は経口投与後と類似していた（2.6.4.4.2 参照）。

イボテン酸注入学習障害モデル雄ラットに TK-023 を 0.625 及び 2.5 mg/body/day の用量で 1 日 1 回、計 5 回経皮投与した。計 5 回経皮投与終了後 1 時間のモーリス水迷路学習課題（プローブ試行）終了後の脳内ドネペジル濃度は、それぞれの用量で 18.4 ± 3.0 及び 49.0 ± 12.7 ng/g、血漿中ドネペジル濃度は、それぞれ 2.26 ± 0.61 及び 7.66 ± 2.57 ng/mL であった。TK-023 経皮投与後の脳内及び血漿中ドネペジル濃度は、用量に応じた濃度の上昇が認められた。対照としてドネペジル塩酸塩をドネペジルとして 0.5 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、計 5 回経口投与したときの脳内及び血漿中ドネペジル濃度は、それぞれ 19.9 ± 5.6 ng/g 及び 2.46 ± 1.27 ng/mL であり、経皮投与群（0.625 mg/body）と同程度であった（2.6.4.4.3 参照）。

【以下、経口製剤初回申請資料（へ項）からの参考情報】

雄ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したときの投与後 0.5 時間における組織内放射能濃度は、消化管を除くと肝臓、膵臓、下垂体、副腎、腎臓及び骨髄で高かった。標的組織である脳においては、下垂体が高いのを除き、大脳、視床下部、海馬、線条体及び小脳の組織内放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.74～2.24 倍であった。投与後 4 時間では、膵臓、下垂体、ハーダー腺、副腎、顎下腺及び肝臓が高かった。投与後 8 時間及び 24 時間では全ての組織内濃度が経時的に減少し、投与後 168 時間においては、肝臓及び精巣を除く全ての組織で定量下限未満となり、組織への残留性は低いと考えられた。

雄イヌに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したときの投与後 1.5 時間では、消化管を除くと胆汁、胆嚢及び膀胱尿に高い放射能濃度が検出され、次いで肝臓、毛様体、腎髄質、膵臓が高く、ほとんど全ての組織が血漿中濃度より高値を示した。脳では、下垂体が高いのを除くと放射能の局在は認められず、血漿中濃度より 1.26～1.57 倍高い放射能濃度が認められた。投与後 48 時間では、胆汁、胆嚢、毛様体、脈絡膜、虹彩、肝臓等に高濃度の放射能が検出された。眼の色素含有組織における高濃度の分布は塩基性薬物に共通して観察される現象 [4), 5)]であり、本化合物でも同様な結果が得られた。投与後 168 時間では眼の色素含有組織を除くと、全ての組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度に準じて減少しており、組織若しくは臓器への残留性は低いものと考えられた。

ラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* でのドネペジル塩酸塩（0.1 μg/mL）の血漿タンパク結合率は、それぞれ 73.5%、73.5%、88.9%であった。いずれの種においても、血漿タンパク結合の大部分はアルブミンへの結合であることが示唆された。

雄ラット及び雄イヌに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、血液中放射能の大部分は血漿中に存在した。血球への放射能の残留は認められなかった。

妊娠ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与された放射能の一部は胎盤を通過したが、胎児移行性は低かった。

2.4.3.3 代謝

ラットにドネペジル塩酸塩を反復経皮投与したときの血漿中代謝物を評価した。また、ミニブタ及びヒトにドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を経皮投与したときの血漿試料を用いて、代謝物を評価した。

雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を添加剤と共に 50、125 又は 250 mg/kg/day の用量（媒体：アセトン又は IPA）で 1 日 1 回、90 日間経皮投与したときの血漿中代謝物プロファイルから、未変化体のほかに O-脱メチル体（M1、M2）、N-酸化体（M5、M6）、芳香環水酸化体（M3）、N-脱アルキル体（M4）及び O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M11、M12）が存在することが示された。各代謝物の標準物質（M1、M2、M4 及び M6）を用いて半定量的に評価した結果、ラットに反復経皮及び経口（ドネペジル塩酸塩を 10 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、90 日間）投与したときの血漿中主代謝物は M4 であり、続いて M6、M2 及び M1 であった。血漿中未変化体に対する代謝物の比率は、未変化体＞M4＞M6＞M2＞M1 であり、両投与経路で類似していた（2.6.4.5.1.1 参照）。

雌雄ミニブタにドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤又はドネペジル塩酸錠をそれぞれ 9 箇月間経皮又は経口投与した試験、並びに男女ヒト（健康成人）にドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤又はドネペジル塩酸塩錠をそれぞれ 7 日間経皮又は 21 日間経口投与した試験の血漿試料を用いて、代謝物を評価した結果、ラット血漿中の代謝物プロファイルと同様の代謝物の存在が確認された。ミニブタ及びヒトの各個体間に代謝プロファイルの実質的な違いは認められず、概して、血漿中の主代謝物の相対的存在量はミニブタとヒトで同程度であった。投与経路の違いによって血漿中代謝物の量に変化は認められなかった（2.6.4.5.1.2 参照）。

【以下、経口製剤初回申請資料（へ項）からの参考情報】

雄ラットにドネペジル塩酸塩を経口投与後、尿及び糞中代謝物を単離、精製して M1 から M14 までの構造が明らかにされている。ドネペジルの主代謝経路はラットとイヌで大きな差はなく、O-脱メチル化反応（M1、M2）とそれに続くグルクロン酸抱合反応（M11、M12、M13、M14）、N-脱アルキル化反応（M4）、N-酸化反応（M5、M6）及び芳香環の水酸化反応（M3、M7）とその硫酸抱合化反応（M7-sulfate）であった。ヒトの血漿、尿及び糞中の主代謝物は O-脱メチル体及びその抱合体並びに N-脱アルキル体であることから、ヒトの主代謝経路もラット及びイヌに類似していると推察された。

2.4.3.4 排泄

ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を 24 時間及び 7 日間経皮投与したときの放射能の排泄を評価した。

雄ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg の用量で 24 時間経皮投与（24 時間貼付後剥離）又は[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与開始後 168 時間までに、投与した放射能の多くが糞中（経皮：30.15%、経口：47.08%）に排泄され、一部は尿中（経皮：18.85%、経口：39.20%）に排泄された（総回収率は、経皮：77.90%、経口：95.18%）。経皮投与後に糞中に排泄された放射能は、組織分布の結果も合わせて考えると、胆汁排泄に由来することが示唆された。経口投与後と比較して、24 時間経皮投与後の尿及び糞中への放射能の排泄は遅い傾向が認められた。両投与経路共に呼気中に放射能は排泄されなかった（2.6.4.6.1 参照）。

雄ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg の用量で 7 日間経皮投与（7 日間継続貼付後剥離）、又は[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を 30 mg/kg/day の用量で 2 日間、その後、

10 mg/kg/day の用量で 5 日間反復経口投与したとき、投与開始後 312 時間までに、投与した放射能の多くが糞中（経皮：66.83%、経口：51.09%）に排泄され、一部は尿中（経皮：38.13%、経口：43.69%）に排泄された（総回収率は、経皮：130.61%、経口：97.45%）。（2.6.4.6.2 参照）。

【以下、経口製剤初回申請資料（ヘ項）からの参考情報】

雄ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、排泄は速やかであり、投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、それぞれ 39.2%及び 59.7%であった（合計 98.9%）。

雄イヌに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、それぞれ 21.4%及び 77.1%であった（合計 98.3%）。

胆管カニュレーション処置した雄ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁排泄率は投与放射能量の 72.9%であり、同時に採取した尿及び糞中には投与放射能量のそれぞれ 24.4%、8.84%が排泄され、尿及び胆汁から合計 97.3%が回収された。したがって、投与された放射能は主として胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。胆汁中には O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体が 65.7%と最も多く存在し、一部は脱抱合され、M1 及び M2 として再吸収されて腸肝循環することが示唆された。

授乳期ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 2 時間に C_{max} に達し、その後速やかに低下した。乳汁中放射能濃度推移は血漿中濃度推移に近似しており、$AUC_{0\text{-}48\,h}$ の乳汁／血漿比は 1.11 であった。

2.4.3.5　その他の薬物動態試験

該当資料なし

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

経皮投与後、経皮吸収され血液中に移行したドネペジルは経口製剤と同様の薬物動態を示すと考えられることより、TK-023 の薬物動態学的相互作用に係る検討は行っていない。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　毒性試験の概要

ドネペジルの経皮投与による毒性プロファイルの検討を目的として、反復投与毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験を実施した。毒性試験の一覧を表 2.4.4-1 に示す。

表 2.4.4-1　毒性試験の一覧表

試験の種類		投与経路	被験物質	試験系
反復投与毒性	2 週間	経皮	TK-023	ラット、イヌ
	4 週間	経皮	TK-023	ラット、イヌ
	39 週間	経皮／経口	ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤／ドネペジル塩酸塩	ミニブタ
がん原性	13 週間（DRF）	経皮／経口	ドネペジル塩酸塩	ラット
	1 週間（TK）	経皮	ドネペジル／塩酸塩	ラット
	104 週間	経皮	ドネペジル	ラット
局所刺激性	皮膚累積刺激性	経皮	TK-023	ミニブタ
その他の毒性試験				
不純物の毒性試験	復帰突然変異	*in vitro*	TK-023（分解物含有製剤）[a]	ネズミチフス菌、大腸菌
	染色体異常	*in vitro*	TK-023（分解物含有製剤）[a]	チャイニーズハムスター肺由来細胞
	皮膚一次刺激性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	ウサギ
	皮膚累積刺激性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	ミニブタ
	皮膚感作性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	モルモット
	皮膚光毒性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	モルモット
	皮膚光感作性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	モルモット
新添加物の毒性試験	復帰突然変異	*in vitro*	#添加剤B	ネズミチフス菌、大腸菌
	小核	*in vitro*	#添加剤B	ヒトリンパ芽球細胞
	皮膚累積刺激性	経皮	#添加剤B	ウサギ

DRF：用量設定

a：TK-023 を ■℃で ■ 日間保存し強制熱劣化させた

毒性試験の供試動物には、経皮投与による毒性試験で一般的なラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びミニブタを選択した。被験物質には、TK-023（1 日 1 回貼付製剤）、ドネペジル原薬、ドネペジル塩酸塩原薬及びドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を供試した。また、不純物の毒性試験には、TK-023 を苛酷条件である ■℃で ■ 日間保存し強制熱劣化させた TK-023（分解物含有製剤）を使用した。

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.4.2 単回投与毒性試験

TK-023 の単回投与毒性については、ラット及びイヌを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験の初回投与日の成績から評価した。いずれの試験においても単回投与後に死亡は見られず、概略の致死量はラットでは 15.625 mg/body 超、イヌでは 110 mg/body 超と考えられた（2.6.6.2 参照）。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

経口投与による LD_{50} 値は、マウスの雄で 45.2 mg/kg、雌で 48.1 mg/kg、ラットの雄で 36.9 mg/kg、雌で 32.6 mg/kg であった。最小致死量はマウスの雄で 29.6 mg/kg、雌で 44.4 mg/kg、ラットの雄で 34.7 mg/kg、雌で 28.9 mg/kg、イヌでは雌雄ともに 15 mg/kg であった。

静脈内投与による LD_{50} 値は、マウスの雄で 3.7 mg/kg、雌で 4.8 mg/kg、ラットの雄 8.0 mg/kg、雌で 7.6 mg/kg であった。

2.4.4.3 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 週間までの反復経皮投与毒性試験、並びにミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。

ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験では、TK-023 を 1.875、3.75 及び 7.5 mg/body/day の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、28 日間閉塞貼付した。一般状態の変化として、1.875 mg/body/day 以上の群の雌及び 3.75 mg/body/day 以上の群の雄で振戦、全ての投薬群で投与部位の発赤が見られ、7.5 mg/body/day 群で体重増加の抑制が認められた。血液学的検査では 7.5 mg/body/day 群で好中球比の増加が見られ、尿検査では 3.75 mg/body/day 群の雄で K 及び Cl の減少、7.5 mg/body/day 群の雄で K の減少、雌で尿量、Na 及び Cl の減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、投与部皮膚の発赤、並びに表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤、出血及び皮膚の潰瘍が認められた。いずれの変化においても、休薬による回復性が認められた（2.6.6.3.2 参照）。

イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験では、TK-023 を 41.25、82.5 及び 165 mg/body/day の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、28 日間閉塞貼付した。一般状態の変化として、165 mg/body/day 群で振戦及び筋攣縮、雌で流涙が見られ、対照群を含む全ての投与群で投与部皮膚の発赤が認められた。165 mg/body/day 群の雌で摂餌量の減少が認められた。尿検査では、165 mg/body/day 群の雄で尿中 Na 排泄量の低値、雌で尿量の減少が認められた。病理組織学的検査では投与部皮膚の表皮肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められた。いずれの変化においても休薬による回復性が認められた。なお、振戦等の一般状態の変化及び尿検査で見られた尿中電解質の変動は、ドネペジルの薬理作用に関連した変化と考えられた。また、投与部皮膚の変化として、可逆的なごく軽度の発赤及び炎症性変化が見られ、TK-023 の刺激性が示唆された（2.6.6.3.4 参照）。

各試験の無毒性量は、ラットでは体重増加抑制が見られたことから 3.75 mg/body/day、イヌでは雌で摂餌量の減少が見られたことから、雄で 165 mg/body/day、雌で 82.5 mg/body/day と考えられた。

ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験では、ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を 175、350 及び 700 mg/body/week の用量で、背部皮膚に 1 週間に 1 回、39 週間閉塞貼付した。対照群には、無処置対照群、並びにプラセボ貼付及びドネペジル塩酸塩錠経口投与群（プラセボ+経口投与

群）を設定した。プラセボ+経口投与群では、プラセボ貼付剤を 1 週間に 1 回貼付し、ドネペジル塩酸塩錠を 5 mg 又は 10 mg/body/day の用量で 1 日 1 回経口投与した。本試験では、投薬に関連した毒性変化は認められなかった。病理組織学的検査では、プラセボ+経口投与群を含む全ての投薬群で中等度の皮膚刺激性が認められた。同様の変化は貼付部以外の皮膚でも見られたことから、貼付剤投与による変化ではなく、繰り返しの貼付及び清拭処置の影響と考えられた。本試験の無毒性量は経口投与では 10 mg/body/day、経皮投与では 700 mg/body/week であった（2.6.6.3.5 参照）。

TK-023 及びドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤の反復経皮投与毒性試験では、いずれの試験においても全身への曝露が確認された。

以上のとおり、投与部皮膚に局所刺激性を示唆する反応が見られたが、いずれも休薬による回復性が認められた。したがって、反復投与毒性試験の成績から予測される TK-023 のヒト臨床使用における安全性上の懸念はないものと考えられた。

2.4.4.4 遺伝毒性試験

ドネペジル塩酸塩の遺伝毒性については、ドネペジル塩酸塩錠初回申請時に既に評価されていることから、新たな遺伝毒性試験は実施しなかった。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

ドネペジル塩酸塩には *in vitro* の試験のひとつで染色体異常誘発作用が認められたが、*in vivo* の試験で陰性であったこと、更に復帰突然変異試験及びラット肝 UDS 試験がともに陰性であったことから、ドネペジル塩酸塩が生体において遺伝毒性を示す可能性はほとんどないものと判断された。

2.4.4.5 がん原性試験

ドネペジルのラットを用いた経皮投与による 104 週間がん原性試験を実施した結果、がん原性を示唆する変化は認められなかった。投薬に関連した非腫瘍性病変は、投与部皮膚の表皮肥厚のみであった（2.6.6.5.3 参照）。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

ドネペジル塩酸塩はマウス（88 週間混餌投与）及びラット（104 週間混餌投与）においてがん原性を示さないものと判断された。

2.4.4.6 生殖発生毒性試験

ドネペジル塩酸塩の生殖発生毒性については、経口製剤初回申請時に既に評価されている。TK-023 の特性（2.6.6.6）を考慮すると、経皮投与による生殖発生毒性試験において新たな未知の毒性情報が得られる可能性はないと判断し、TK-023 の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

ドネペジル塩酸塩の妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I）において、親動物の一般毒性学的無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 3 mg/kg/日、生殖に対する無毒性量は 3 mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。ドネペジル塩酸塩の胎児の器官形成期投与試験（Segment II）において、ラットでは、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 1 mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児に対する無毒性量は 4 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 16 mg/kg/日と判断された。ウサギでは、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 3 mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児の発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。ドネペジル塩酸塩の周産期及び授乳期投与試験（Segment III）において、母動物の一般毒性学的及び生殖に対する無毒性量、出生児に対する無毒性量はいずれも 3 mg/kg/日と判断された。

2.4.4.7 曝露量の比較

TK-023 を経皮投与したヒトにおける曝露量（TK-023-0110 試験、2.5.3.3.1）と毒性試験の無毒性量における曝露量を比較した（表 2.4.4-2 参照）。イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験の雌の無毒性量を除いて、いずれの毒性試験の無毒性量における曝露量もヒトの曝露量を上回ることが確認された。イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験では、高用量群の雌で摂餌量の減少が見られたため無毒性量は 82.5 mg/body/day と考えられたが、他の検査項目に異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。したがって、TK-023 の毒性試験で認められた毒性徴候が、ヒト臨床において問題となる可能性は低いものと考えられた。

表 2.4.4-2 毒性試験の無毒性量とヒト臨床用量における曝露量の比較

試験の種類	動物種	性	無毒性量（mg/body/day）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	AUC 比 [a]
4 週間反復投与	ラット	雄	3.75	2180	1.9
		雌	3.75	2700	2.3
4 週間反復投与	イヌ	雄	165	4250	3.7
		雌	82.5	695	0.6
がん原性 [b]	ラット	雄	75	4045	3.5
		雌	75	10480	9.1

a：ヒト曝露量には 55 mg/day の定常値を使用（TK-023-0110 試験、試験 17 日、$AUC_{0\text{-}24\,h}$: 1153.5 ng·h/mL）。

b：当該試験の最高用量群の成績を示す。

2.4.4.8 局所刺激性試験

ミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験では、投与部皮膚にごく軽度～中等度から重度の紅斑及びごく軽度～軽度の浮腫、並びに炎症性変化が見られ、TK-023 の反復投与による皮膚累積刺激性が示唆された。連続投与群に比較して隔日投与群の皮膚反応は軽度であったことから、投与部位のローテーションにより皮膚刺激性の軽減が可能と考えられた（2.6.6.7.2 参照）。

2.4.4.9 その他の毒性試験

2.4.4.9.1 身体依存性

ドネペジルの身体依存性については、ドネペジル塩酸塩として経口製剤初回申請時に既に評価されていることから、新たな身体依存性試験は実施しなかった。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

自然禁断試験、ドネペジル塩酸塩置換試験及びナロキソン試験において、ドネペジル塩酸塩に身体依存性はないと判断された。

2.4.4.9.2 不純物の安全性評価

TK-023 の予定一日最大臨床用量は 55 mg であることから、安全性確認の必要な不純物の閾値は「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH Q3B）」に従うと [redacted]%である。TK-023 に含まれる不純物のうち、#不純物A の安全性評価を実施した。#不純物A は、ドネペジルの経口及び経皮投与によりヒト及び動物で認められる #代謝物A と同一であることから、全身への影響についてはヒト及び動物において既に評価されているものと考える。したがって、投与局所における安全性を評価するために、#不純物A を [redacted]%含有する TK-023（分解物含有製剤）を被験物質に使用した遺伝毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。その結果、遺伝毒性、皮膚光毒性及び皮膚感作性は見られず、皮膚一次刺激性、皮膚累積刺激性及び皮膚光感作性に対する分解物の影響を示唆する反応は認められなかった。

以上のことから、#不純物A の規格値までの安全性は確認されたものと判断した（2.6.6.8.2 参照）。

2.4.4.9.3 新添加物の安全性評価

TK-023 の[redacted]の基剤成分として配合される添加物のうち、 #添加剤A 及び #添加剤B は、予定一日最大使用量及び濃度が使用前例を上回ることから新添加物に該当する。これらの添加物の安全性について、毒性試験成績及び公表文献情報に基づき評価した。

#添加剤A には我が国における使用前例があることから、基本的な安全性は既に評価されているものと考える。TK-023 に配合される #添加剤A の予定一日最大使用量は [redacted] mg であり、ヒト体重を 60 kg とすると体重換算用量は [redacted] mg/kg である。非臨床毒性試験において、単回投与毒性試験における LD_{50} はラットの経口投与で 12.8 mL/kg 超、ウサギの経口投与で 36 mL/kg 超、モルモットの経皮投与で 10 mL/kg 超であった。ラットを用いた反復経口投与毒性試験では、病理組織学的変化を伴う異常は認められず、無作用量は 100 mg/kg/day であった。ラットを用いた生殖発生毒性試験では、最高用量の 2000 mg/kg/day 群においても生殖発生毒性は認められなかった。ヘアレスマウスを用いた TK 試験では、経皮吸収率は 46.1%と報告されている。これらのことから、TK-023 における予定一日最大使用量までの安全性は十分に確認されているものと考えられた。さらに、 #添加剤A に遺伝毒性は見られず、がん原性を示唆する変化も認められていないことから、TK-023 の添加物としての使用を妨げるような安全性上の懸念はないものと判断した（2.6.6.8.3.1 参照）。

#添加剤B　は、[redacted]として配合される高分子ポリマーである。一般に、分子量が 500 以上の化合物はほとんど皮膚を透過せず、消化管等の粘膜上皮に比較して皮膚透過性は極めて低いことが知られていることから、#添加剤B　の経皮適用による全身への影響はないものと考えられる。したがって、#添加剤B　の安全性については、遺伝毒性試験、細胞毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験及び皮膚感作性試験の成績から評価した。試験の結果、遺伝毒性、細胞毒性、皮膚一次刺激性、皮膚累積刺激性及び皮膚感作性を示唆する反応は認められなかった（表 2.6.6-15 参照）。また、[redacted]のヒトパッチテストについては、[redacted]の TK-023 27.5 mg 及び 55.0 mg の[redacted]では有害事象が認められなかった（2.6.6.8.3.2 参照）。以上のことから、#添加剤B　の添加剤としての使用において安全性上の懸念はないものと考えられた。

一方、#添加剤B　の構成モノマーである　#モノマーA 、#モノマーB及び#モノマーCについては、製品中にモノマーとして残留する可能性があり、経皮吸収された残留モノマーによる全身への影響が否定できないことから、公表文献から一般毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を評価した。#添加剤B　は、#モノマーA、#モノマーB及び#モノマーCを [redacted] の割合で配合したコポリマーである。#添加剤B　の予定一日最大使用量が [redacted] mg であることから、乾燥工程による蒸散を考慮せず、各モノマーの全量が[redacted]に残存し予定一日最大使用量の全量が吸収されるものと仮定すると、各モノマーの用量は、#モノマーAが [redacted] mg、#モノマーBが [redacted] mg、#モノマーCが [redacted] mg となり、ヒト体重を 60 kg とすると体重換算用量はそれぞれ [redacted] mg/kg、[redacted] mg/kg、[redacted] mg/kg と算出される。各モノマーの反復投与毒性試験における無毒性量は、#モノマーAで 262 mg/kg、#モノマーBで 680 mg/kg、#モノマーCで 40 mg/kg であることから、各モノマーの推定ヒト一日使用量と比較すると 36～350 倍の用量比が認められる。実際には、乾燥工程後の各モノマーの[redacted]残留量（実測値）はいずれも定量限界（#モノマーA：[redacted]ppm、#モノマーB：[redacted] ppm、#モノマーC：[redacted] ppm）未満であることから、全身への影響に対しては十分な安全域が確保されているものと考えられる。また、#モノマーA及び#モノマーCには遺伝毒性が認められていないが、#モノマーBは遺伝毒性を有すると判断されている。しかしながら、その[redacted]がある発がん性物質に分類され[6]、その閾値は [redacted] ppm と考えられている[7]。上述のとおり、TK-023 の[redacted]の#モノマーB残留量は定量限界（[redacted] ppm）未満であり、発がん性の閾値未満であった。さらに、#添加剤B　の遺伝毒性試験はいずれも陰性であったことから、TK-023 の添加剤としての使用において問題はないと考えられた。したがって、#添加剤B　及び各モノマーの経皮曝露により安全性上の問題が生ずる可能性は低いものと考える（2.6.6.8.3.2 参照）。

以上のことから、TK-023 に配合される　#添加剤A　及び　#添加剤B　の使用において安全性上の懸念はないものと判断した。

2.4.5 総括及び結論

TK-023 は既承認医薬品ドネペジル塩酸塩（経口製剤）のフリー体であるドネペジルを新有効成分として含有する経皮吸収型製剤である。経口製剤の有効成分であるドネペジル塩酸塩の吸収後の体内における活性本体は、TK-023 の有効成分であるドネペジルと同一である。また、体循環血中に到達後の薬物動態は、経口製剤と同様であると考えられる。

ドネペジル塩酸塩の薬理試験は経口製剤の承認申請時に実施されており、*in vitro* で AChE を強力かつ選択的に阻害すること、*ex vivo* においても幅広い用量範囲で用量依存的に脳内 AChE を阻害すること、また、*in vivo* においては脳内及び細胞外 ACh を増加させ、コリン作動性神経機能低下ラットの記憶獲得障害を改善する作用を有することが確認されている。今回、TK-023 の経皮投与での効力を裏付ける試験として、AD 動物モデルである基底核イボテン酸注入破壊ラット[1),2)]を用いて、TK-023 による学習障害の改善作用を評価した。さらに、脳内 ACh 含量、血漿中及び脳内ドネペジル濃度も測定した。

モーリス水迷路学習課題において、媒体対照群では、偽手術群と比較して goal latency の有意な延長、移動距離の有意な延長及びプラットホーム位置の通過回数の有意な減少が認められた。TK-023 の経皮投与群では、媒体対照群と比較して 0.625 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の増加傾向、2.5 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。陽性対照であるドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群では、媒体対照群と比較して goal latency の有意な短縮、移動距離の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。

ACh 含量の測定において、媒体対照群では偽手術群と比較して前頭皮質及び海馬の ACh 含量の有意な減少が認められた。

血漿中及び脳内ドネペジル濃度の測定において、TK-023 の 0.625 及び 2.5 mg/body 投与後の血漿中及び脳内ドネペジル濃度は用量に応じて上昇した。

今回の基底核イボテン酸注入破壊ラットを用いた検討で、媒体対照群では習得試行及びプローブ試行において学習障害が認められ、前頭皮質及び海馬の ACh 含量の減少が認められた。さらに、陽性対照であるドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群では、習得試行及びプローブ試行において学習障害の改善効果が認められた。これらのことから、基底核イボテン酸注入破壊ラットを用いた評価系は成立していることが確認された。TK-023 の 0.625 mg/body 経皮投与群では、習得試行の goal latency の有意な短縮及びプローブ試行の通過回数に増加傾向が見られ、2.5 mg/body 経皮投与群では、goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。

以上、AD 動物モデル（基底核イボテン酸注入破壊ラット）を用いてドネペジル経皮吸収製剤 TK-023 の効力を検討した結果、ドネペジル塩酸塩経口投与群と同様に、TK-023 の経皮投与群で学習障害の有意な改善効果が認められた。したがって、TK-023 は経口製剤と同様に、AD 治療薬として期待される。

ラットを用いてドネペジル及びドネペジル塩酸塩の経皮吸収性を比較した結果、ドネペジル単独群、ドネペジル＋ #添加剤C 群及びドネペジル塩酸塩＋ #添加剤C 群において、血漿中ドネペジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ に明確な差は認められず、ドネペジルのフリー体と

塩酸塩で経皮吸収性に著しい差は認められなかった。ミニブタにドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を 7 日間継続貼付したとき、貼付開始後の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、ドネペジル塩酸塩錠を経口投与したときと類似していた。

雌雄ラットに TK-023 を 1.875、3.75 又は 7.5 mg/body/day の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与したとき、Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は雌雄共に用量にほぼ比例して増加した。いずれの用量においても、雌雄共に Day 14 の投与前の平均血漿中濃度は、Day 28 の投与前と同程度であり、TK-023 経皮投与後 14 日で定常状態に達したと考えられる。雌雄ラットに TK-023 を反復経皮投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は雄よりも雌の方が高く、性差が認められたが、経口製剤の初回申請資料においても、雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を反復経口投与したとき、雌ラットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8\,h}$ は対応する雄の値より数倍高く、性差が認められ、その要因は肝固有クリアランスの相違 [3]であることが報告されている。雌雄イヌに TK-023 を 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与したとき、C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ に明確な雌雄差は見られなかった。雌雄共に、Day 14 の投与前の平均血漿中濃度は Day 28 と比較して低かった。雄ミニブタに TK-023 を 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与したとき、Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は Day 1 と比較し上昇し、t_{max} は短縮した。Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は用量比以上に増加した。Day 29 に TK-023 を剥離したときの血漿中ドネペジル濃度は経時的に減少し、残留性は認められなかった。

有色ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を 24 時間又は 7 日間経皮投与したとき、血液及び血漿中放射能濃度は定量下限未満であったが、組織への分布が確認されたことから、皮膚から全身循環血中への吸収が非常に遅いか、又は、血液中から他の組織への移行が速いためと考えられた。経皮投与で放射能濃度が高かった組織は、消化管（内容物を含む）を除外して、投与部位の有色及び非有色皮膚、眼、肝臓、膵臓、下垂体、副腎、ハーダー腺並びに顎下腺であり、脳内濃度は低かった。眼、有色皮膚などの一部組織を除くほとんどの組織で、24 時間経皮投与では 120 時間後に、7 日間経皮投与後では最終投与後 14 日に定量下限未満となり、組織への残留性は低いと考えられた。経皮投与部位（大部分の放射能が角質に存在）を除いて、経皮投与後の組織内分布は経口投与後と類似していた。経皮及び経口投与共に眼及び有色皮膚の放射能濃度が高く、持続的であったため、メラニンへの結合性が考えられた。経口製剤の初回申請資料においても、イヌに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1 mg/kg）を単回経口投与したとき眼の色素含有組織に高濃度の放射能が分布し、塩基性薬物に共通して観察される現象 [4, 5]が本化合物でも認められたと報告されている。

イボテン酸注入学習障害モデルラットに TK-023 を 0.625 mg/body/day の用量で 1 日 1 回、計 5 回経皮投与したときの脳内及び血漿中ドネペジル濃度は、ドネペジル塩酸塩をドネペジルとして 0.5 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、計 5 回経口投与したときと同程度であった。

経口製剤初回申請資料から、*in vitro* でのドネペジル塩酸塩の血漿タンパク結合率は、73.5%（ラット及びイヌ）並びに 88.9%（ヒト）であり、血漿タンパク結合の大部分はアルブミンへの結合であることが確認されている。ラット及びイヌに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を単回経口投与したとき、血液中放射能の大部分は血漿中に存在し、血球への放射能の残留は認められなかった。さらに、妊娠ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を単回経口投与したとき、投与された放射能の一部は胎盤を通過したが、胎児移行性は低いことが明らかにされている。

ラットにドネペジル塩酸塩を反復経皮投与したときの血漿中代謝物プロファイルから、未変化体のほかに O-脱メチル体（M1、M2）、N-酸化体（M5、M6）、芳香環水酸化体（M3）、N-脱アルキル体（M4）及び O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M11、M12）の存在が確認された。反復経皮及び経口投与共に血漿中の主代謝物は M4 であり、続いて M6、M2 及び M1 であり、経皮投与特有の代謝物は確認されなかった。血漿中未変化体に対する代謝物の比率は、未変化体＞M4＞M6＞M2＞M1 であり、両投与経路で類似していた。ミニブタ及びヒト（健康成人）にドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤又はドネペジル塩酸塩錠をそれぞれ反復経皮及び 7 日間継続経皮投与又は反復経口投与したときの血漿中代謝物を比較した結果、ミニブタとヒトで代謝物の種類及び生成量に大きな差はなく、ラット血漿中と同様の代謝物が確認された。投与経路の違いによって血漿中代謝物の量に変化は認められなかった。

ヒト皮膚ミクロソームを用いて[^{14}C]-ドネペジルの代謝を検討したところ、代謝物の生成は認められなかった（試験番号 B[redacted]001、2.5.3.1.1 参照）。また、ヒト表皮モデルを用いた皮膚代謝試験において、経口投与と異なる経皮特異的な代謝物は認められなかった（試験番号 401079、2.5.3.1.1 参照）。したがって、ドネペジルを経皮投与した場合、ドネペジルは経皮投与部位（皮膚）では代謝されず、未変化体のまま全身循環血中に移行後、経口投与と同様に代謝されると考えられる。なお、経口製剤初回申請資料において、ラット及びイヌの代謝経路に大きな差はなく、ヒトの血漿、尿及び糞中の主代謝物は脱メチル体及びその抱合体並びに N-脱アルキル体であることから、ヒトの主代謝経路もラット及びイヌに類似していることが推察されている。

ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤を経皮投与（24 時間貼付）又は[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、投与開始後 168 時間までに、投与した放射能の多くが糞中（経皮：30.15%、経口：47.08%）に排泄され、一部は尿中（経皮：18.85%、経口：39.20%）に排泄された（総回収率は、経皮：77.90%、経口：95.18%）。また、同様に、7 日間経皮又は反復経口投与したとき、投与開始後 312 時間までに、投与した放射能の多くが糞中（経皮：66.83%、経口：51.09%）に排泄され、一部は尿中（経皮：38.13%、経口：43.69%）に排泄された（総回収率は、経皮：130.61%、経口：97.45%）。経皮投与後に糞中に排泄された放射能は、組織分布の結果も合わせて考えると、胆汁排泄に由来していると考えられる。

なお、経口製剤初回申請資料において、胆管カニュレーション処置したラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中に多くの放射能（投与放射能の 72.9%）が排泄され、胆汁中には O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体が 65.7%と最も多く存在し、一部は脱抱合され、M1 及び M2 として再吸収されて腸肝循環することが示唆されている。また、授乳期ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度推移は血漿中濃度推移に近似しており、$AUC_{0\text{-}48\,h}$ の乳汁／血漿比は 1.11 であった。

TK-023 の薬物動態学的薬物相互作用については、経皮投与により吸収され、全身循環血中に移行した後のドネペジルは、経口製剤と同様の薬物動態を示すと考えられることより、実施していない。

以上、ドネペジルを経皮投与したときの薬物動態的特徴は、投与部位である皮膚中ではドネペジルは代謝を受けず、未変化体のまま皮膚を透過し全身循環血中に吸収され、全身循環血中に到達後の薬物動態は、経口製剤と同様であると考えられる。経口投与と比較すると、単回投与後の

経皮吸収速度は遅いと考えられるが、反復投与後の定常状態では経口投与後と類似した薬物動態を示すと考えられる。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の高用量群では、ドネペジルの薬理作用である AChE 阻害作用に関連した振戦等の神経症状及び尿検査における尿中電解質の減少が認められた。投与部皮膚の変化として、可逆的な発赤及び炎症性変化が対照群に比較して高頻度に認められ、TK-023 の皮膚刺激性が示唆された。ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤のミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験では、投薬に関連した一般状態の変化は見られなかった。投与部皮膚に皮膚刺激性を示唆する変化が見られたが、貼付部以外の皮膚でも認められたことから、繰り返しの貼付及び清拭処置の影響であり、ドネペジル投与に関連した変化ではないと考えられた。ラットを用いた経皮投与による 104 週間がん原性試験では、がん原性を示唆する変化は認められなかった。ミニブタを用いた皮膚累積刺激性試験では、反復投与による皮膚累積刺激性が示唆されたが、投与部位をローテーションした隔日投与群では皮膚反応の軽減が確認された。 #不純物A は、ヒト及び動物で認められる #代謝物A と同一であること、さらに、遺伝毒性、皮膚光毒性及び皮膚感作性は見られず、皮膚一次刺激性、皮膚累積刺激性及び皮膚光感作性に対する分解物の影響を示唆する反応が認められなかったことから、安全性は確認されたものと判断した。なお、皮膚光感作性試験において TK-023 の皮膚光感作性を示唆する反応が認められたことから（2.6.6.8.2.7）、添付文書により適切な注意喚起を行うこととした。新添加物に関しては、毒性試験成績及び公表文献情報に基づき、TK-023 に配合される #添加剤A 及び #添加剤B の使用において安全性上の懸念がないことを確認した。

以上のとおり、毒性試験において TK-023 の臨床使用を妨げるような毒性反応は認められなかった。TK-023 の皮膚刺激性が示唆されたが、投与部位のローテーションにより皮膚刺激性の軽減が可能と考えられた。また、皮膚光感作性については、本剤は衣服等に覆われた部位に貼付するため、通常、貼付部位は直接日光にさらされないことから、本剤により皮膚光感作性関連の事象が発現する可能性は低いものと考えられる。

結論として、本概要に示した非臨床試験成績は、予定された用法・用量に従った AD の進行抑制を目的とした患者への投与を支持するものと考えられた。

2.4.6 参考文献

1) Chopin P, Colpaert FC, Marien M. Effects of acute and subchronic administration of dexefaroxan, an α_2-adrenoceptor antagonist, on memory performance in young adult and aged rodents. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301(1):187-96.

2) Arendt T, Lehmann K, Seeger G, Gärtner U. Synergistic effects of tetrahydroaminoacridine and lithium on cholinergic function after excitotoxic basal forebrain lesions in rat. Pharmacopsychiat. 1999;32:242-7.

3) Matsui K, Taniguchi S, Yoshimura T. Correlation of the intrinsic clearance of donepezil (Aricept®) between *in vivo* and *in vitro* studies in rat, dog and human. Xenobiotica. 1999;29(11):1059-72

4) Lindquist N G, Ullberg S. The melanin affinity of chloroquine and chlorpromazine studied by whole body autoradiography. Acta Pharmacol Toxicol. 1972;31:1-32.

5) Lindquist N G. Accumulation of drugs on melanin. Acta Radiol Diagn. 1973;Suppl 325:1-92.

6) [redacted] Toxicol Sci. [redacted]

7) [redacted] Annu Rev Pharmacol Toxicol. [redacted]