# 目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 ..... 4
2.6.4.1 まとめ ..... 4
2.6.4.1.1 分析法 ..... 4
2.6.4.1.2 吸収 ..... 4
2.6.4.1.3 分布 ..... 7
2.6.4.1.4 代謝 ..... 8
2.6.4.1.5 排泄 ..... 9
2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 10
2.6.4.2 分析法 ..... 11
2.6.4.2.1 非標識化合物 ..... 11
2.6.4.2.1.1 ドネペジル（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1.1、4.2.2.1.2、4.2.2.1.3、4.2.2.1.4、4.2.2.1.5、4.2.2.1.6、4.2.3.2.5、4.2.2.1.7、評価資料） ..... 11
2.6.4.2.1.2 代謝物 ..... 11
2.6.4.2.2 標識化合物 ..... 12
2.6.4.3 吸収 ..... 14
2.6.4.3.1 単回投与 ..... 14
2.6.4.3.1.1 ラット ..... 14
2.6.4.3.1.2 イヌ ..... 15
2.6.4.3.1.3 ミニブタ ..... 16
2.6.4.3.2 反復投与 ..... 17
2.6.4.3.2.1 ラット ..... 17
2.6.4.3.2.2 イヌ ..... 19
2.6.4.3.2.3 ミニブタ ..... 20
2.6.4.4 分布 ..... 22
2.6.4.4.1 [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与時の組織分布（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.3.1、評価資料） ..... 22
2.6.4.4.2 [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.3.2、評価資料） ..... 25
2.6.4.4.3 薬効モデルラットにおける TK-023 経皮投与時の脳内ドネペジル濃度（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.1.1.1、評価資料） ..... 30
2.6.4.4.4 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩単回経口投与時の組織分布（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 31
2.6.4.4.5 イヌに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩単回経口投与時の組織分布（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 31
2.6.4.4.6 血漿タンパク結合（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 32

2.6.4.4.7 血球移行（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 32
2.6.4.4.8 胎盤通過（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 32
2.6.4.5 代謝 ..... 33
2.6.4.5.1 *In vivo* 代謝 ..... 33
2.6.4.5.1.1 ラットにドネペジル塩酸塩反復経皮投与時の血漿中代謝物（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.1、参考資料） ..... 33
2.6.4.5.1.2 ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2、参考資料） ..... 34
2.6.4.5.2 推定代謝経路（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 35
2.6.4.6 排泄 ..... 37
2.6.4.6.1 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与後の排泄（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.2.3.1、評価資料） ..... 37
2.6.4.6.2 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）経皮投与後の排泄（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.2.3.2、評価資料） ..... 38
2.6.4.6.3 ラット及びイヌに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩単回経口投与後の排泄（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 39
2.6.4.6.4 胆汁排泄及び腸肝循環（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 39
2.6.4.6.5 乳汁排泄（経口製剤初回申請資料、ヘ項） ..... 39
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 39
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 39
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 40
2.6.4.10 図表 ..... 43
2.6.4.11 参考文献 ..... 43

## 用語及び略語一覧

| 略語 | 定義 | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-t}$ | AUC from the time of dosing up to the last quantifiable concentration | 時間 0 から最終定量可能時間までの AUC |
| $AUC_{0-X\ h}$ | AUC from the time of dosing up to X hours | 時間 0 から X 時間までの AUC |
| $AUC_{0-\infty}$ | 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 |
| BLQ | Below the lower limit of quantitation | 定量下限未満 |
| $C_{max}$ | Maximum drug concentration | 最高薬物濃度 |
| DBS | Dried blood spot | 乾燥血液スポット |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| FDA | Food and Drug Administration | アメリカ食品医薬品局 |
| GLP | Good laboratory practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| IPA | Isopropyl alcohol | イソプロピルアルコール |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析 |
| LLOQ | Lower limit of quantitation | 定量下限 |
| LSC | Liquid scintillation counter | 液体シンチレーションカウンター |
| QWBA | Quantitative whole-body autoradioluminography | 定量的全身オートラジオグラフィー |
| $t_{1/2}$ | 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 |

# 2.6.4 薬物動態試験の概要文

## 2.6.4.1 まとめ

TK-023 は既承認医薬品であるドネペジル塩酸塩（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である。ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、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ことから、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な試験を対象に評価した。ただし、参考情報として経口製剤の承認時に評価された非臨床薬物動態試験結果の一部については、経口製剤の承認申請資料概要（1999 年 10 月 8 日承認時、以下「経口製剤初回申請資料」とする）より抜粋して概要を記載した。

ラットを用いた薬物動態試験として、主に経口投与との比較を中心に、経皮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、反復投与吸収試験、有色ラットを用いた組織分布試験、脳内移行性、代謝試験並びに排泄試験を実施した。イヌでは反復投与吸収試験を実施した。また、ミニブタを用いて、単回投与吸収試験、反復投与吸収試験及び代謝試験を実施した。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。なお、分布及び排泄試験では[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩を含有するドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤[1]を用いて評価した。各試験におけるドネペジルの用量及び測定した濃度は、特に記さない限り遊離塩基（フリー体）として表示した。ドネペジル塩酸塩として示した場合は、その旨記載した。

### 2.6.4.1.1 分析法

薬物動態試験（TK 試験を含む）における血液及び血漿中並びに脳内ドネペジル濃度の測定には、バリデートされた分析法を用いた。血漿中及び脳内ドネペジル濃度は LC/MS/MS 法により測定した。TK 試験における血液（DBS）及び血漿中ドネペジル濃度の測定には LC/MS/MS 法を用いた。いずれの方法においてもバリデーションを行った結果、各試料中のドネペジル濃度を測定するのに適した分析法であることが確認された。血漿中代謝物濃度は、各代謝物の標準物質を用いた LC/MS/MS 法（1 点検量線）により半定量的に測定した。

-20℃又は-80℃に保存されたドネペジルの試料は、それぞれ安定性が確認されている期間内に分析した。

### 2.6.4.1.2 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。

---

[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）

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（全群、媒体はアセトンを使用）を 250 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回（曝露時間約 6 時間)、7 日間経皮投与後の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。

雄ミニブタにドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤（ドネペジル塩酸塩　#87.5mg/body　）を 7 日間継続貼付（8 日後に剥離)、又はドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を単回経口投与したとき、ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤貼付開始後の $AUC_{0\text{-}24\,h}$（平均値 ± 標準偏差、以下同様）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。ドネペジル塩酸塩 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。

雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を添加剤（　　#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。

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。

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

[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

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。

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。

【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、血漿中未変化体濃度は投与後 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 $C_{max}$ に達した。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 $C_{max}$ に達した。血漿中未変化体濃度の最終相の見かけの $t_{1/2}$ 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、性差が認められた。

2.6.4.1.3 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（24 時間貼付後剥離）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。眼及び有色皮膚に高く持続的な濃度が認められたことから、メラニン親和性が示唆された。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。

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。

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（1 回当たりの曝露時間は 17 時間）。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。

【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、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。

### 2.6.4.1.4 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 週間貼付製剤を反復経皮投与及び 7 日間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。

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塩錠をそれぞれ 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 日間経皮投与又は 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。

【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。

### 2.6.4.1.5 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）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に排泄され（30.15%）、一部は尿中に排泄された（18.85%）。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。経皮投与の場合、角質層、投与部位及び屍体中の放射能を合わせると、総回収率は 77.90%であり個体差が認められた。[$^{14}$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とき、投与後 168 時間までに投与した放射能の多くが糞中に排泄され（47.08%）、一部は尿中にも排泄された（39.20%）。経口投与後の排泄は比較的速く、放射能の総回収率は 95.18%であった。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。

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）したとき、投与開始後 312 時間（貼付終了後 6 日）までに、投与した放射能の多くが糞中に排泄され（66.83%）、一部は尿中に排泄された（38.13%）。経皮投与後の放射能の総回収率は 130.61%であり個体差が認められた。[$^{14}$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に排泄され（51.09%）、一部は尿中にも排泄された（43.69%）。経口投与後の放射能の総回収率は 97.45%であった。

【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。

### 2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

経皮投与後、経皮吸収され全身循環血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、本剤の薬物動態学的薬物相互作用に係る検討は行っていない。

## 2.6.4.2 分析法

### 2.6.4.2.1 非標識化合物

ドネペジル又はドネペジル塩酸塩を各試験における非放射性被験物質として使用した。各試験におけるドネペジルの用量及び測定した濃度は、特に記さない限り遊離塩基（フリー体）として表示した。塩酸塩として示した場合は、その旨記載した。なお、ドネペジル塩酸塩とドネペジルの分子量比（塩／遊離塩基）は 1.10 である。

ドネペジル及びその代謝物の定量法は、技術的進歩に伴い適宜改良し、使用時点で最良の方法を用いた。

#### 2.6.4.2.1.1 ドネペジル（試験番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、資料番号 4.2.2.1.1、4.2.2.1.2、4.2.2.1.3、4.2.2.1.4、4.2.2.1.5、4.2.2.1.6、4.2.3.2.5、4.2.2.1.7、評価資料）

各定量物質の検出及び定量に用いた生物分析法の概要及び対応するバリデーション結果を表 2.6.4.2-1 に示す。本薬の薬物動態試験の進行に沿って、ドネペジル及びその代謝物を検出及び定量するための分析法を開発し、バリデートしてきた。

これらの分析法のバリデーションは、1990 年 12 月に開催されたバイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び薬物動態試験の分析法バリデーションに関するワシントン会議で立案され、その後、2001 年 5 月に「業界向けガイダンス－生物分析法バリデーション」として FDA によって承認された基準に従って実施した。また、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（平成 25 年 7 月 11 日薬食審査発 0711 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従って実施した。さらに、生物分析法バリデーションに関する EMA ガイドライン（2011）の基準に従って実施した。

血漿中ドネペジル濃度は LC/MS/MS 法により測定した。血漿中ドネペジル濃度の LLOQ は、ラットで 0.1～0.5 ng/mL、イヌで 0.03 ng/mL、ブタ（ミニブタを含む）で 0.03～0.100 ng/mL と規定した。バリデーションにおいて品質管理（QC）試料の精度及び真度は、全て設定基準を満たした。血漿中のドネペジルは凍結保存（-20℃又は-80℃）下で、ラット血漿で最長 95 日間、イヌ血漿で 96 日間、ブタ（ミニブタを含む）血漿で最長 375 日間安定であり、凍結融解操作においても最低 3 回は安定であることが確認された。

ラット血液（DBS）中のドネペジル濃度は LC/MS/MS 法で測定した。LLOQ は 1.00 ng/mL と規定した。血液（DBS）中のドネペジルは室温下で 34 日間安定であることが確認された。

ラット脳（ホモジネート）中のドネペジル濃度は LC/MS/MS 法で測定した。LLOQ は 5 ng/g と規定した。脳ホモジネート中のドネペジルは凍結保存（-20℃）下で 93 日間安定であり、凍結融解操作においても 5 回は安定であることが確認された。

### 2.6.4.2.1.2 代謝物

ラット、ミニブタ及びヒト血漿中の代謝物 M1、M2、M4 及び M6 濃度は、それぞれの標準物質を用いて LC/MS/MS 法（1 点検量線）により半定量的に測定した。

#### 2.6.4.2.2 標識化合物

常法に従い、放射能濃度は LSC 法により測定した。また、分布試験では QWBA により放射能濃度を測定した。

表 2.6.4.2-1　分析法の概要

| 動物種 | マトリックス | 定量物質 | 検出法 | 検量線範囲（ng/mL） | LLOQ（ng/mL） | QC（Intra、Inter） | | 試料中での長期安定性（保存条件） | 凍結融解 | GLP 適用 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 精度（%） | 真度（%） | | | | |
| ラット | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.1～50 | 0.1 | ≦9.1 | ± 10.8 | － | － | 否 | 4.2.2.1.1 |
| ラット | DBS | ドネペジル | LC/MS/MS | 1.00～1000 | 1.00 | ≦15.4 | ± 10.3 | 34 日（室温） | － | 適 | 4.2.2.1.2 |
| ラット | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.1～50 | 0.1 | ≦11.2 | ± 6.4 | 5 週間（-15℃） | 3 回 | 否 | 4.2.2.1.3 |
| ラット | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.5～250 | 0.5 | ≦10.4 | ± 9.3 | 95 日（-20℃） | 5 回 | 否 | 4.2.2.1.4 |
| ラット | 脳[a] | ドネペジル | LC/MS/MS | 5～2500[b] | 5[b] | ≦6.9 | ± 4.4 | 93 日（-20℃） | 5 回 | 否 | 4.2.2.1.5 |
| イヌ | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.03～15 | 0.03 | ≦5.3 | ± 13.3 | 96 日（-20℃） | 5 回 | 否 | 4.2.2.1.4 |
| イヌ[c] | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | － | － | 3.6[d] | - 8.7[d] | － | － | 否 | 4.2.2.1.6 |
| ブタ[e] | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.03～10 | 0.03 | ≦7.8 | ± 10.7 | 375 日（-20℃、-80℃） | 7 回 | 否 | 4.2.3.2.5 |
| ミニブタ | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.100～100 | 0.100 | ≦5.5 | ± 12.3 | 3 箇月（-70℃） | 3 回 | 適 | 4.2.2.1.7 |
| ミニブタ | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.03～15 | 0.03 | ≦6.0 | ± 8.0 | 96 日（-20℃） | 5 回 | 否 | 4.2.2.1.4 |

a：ホモジネート

b：ng/g

c：パーシャルバリデーション（希釈の妥当性）

d：50 倍希釈（n = 5）

e：ミニブタの血漿を用いた特異性の検討（GLP 適）を含む

QC：品質管理、Intra：分析単位内、Inter：分析単位間、－：検討せず

## 2.6.4.3　吸収

### 2.6.4.3.1　単回投与

#### 2.6.4.3.1.1　ラット

**（1）　有効成分の形態（フリー体及び塩酸塩）の違いによる経皮吸収性への影響（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.2、評価資料）**

雌ラット（Sprague-Dawley）にドネペジル、　　ドネペジル + #添加剤C　　[3]及びドネペジル塩酸塩 + #添加剤C（全群、媒体はアセトンを使用）を 250 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回（曝露時間約 6 時間）、7 日間経皮投与した。経時的に採血し、血漿中ドネペジル濃度を LC/MS/MS 法により測定した。得られた血漿中ドネペジル濃度の推移を図 2.6.4.3-1 に、薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-1 に示す。

全ての群において、7 日間経皮投与（Day 7）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、初回投与（Day 1）と比較して増加した（2.6～3.8 倍）。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。

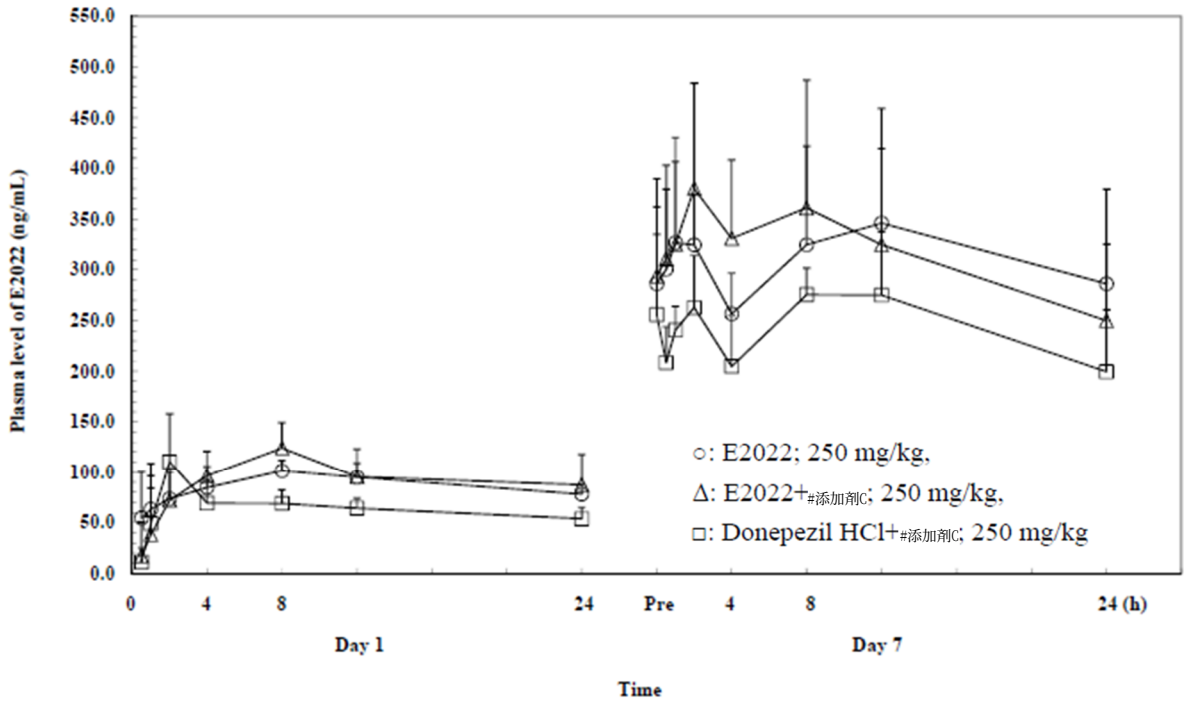



図 2.6.4.3-1　雌ラットにドネペジル又はドネペジル塩酸塩を 250 mg/kg/day で 7 日間経皮投与したときの血漿中ドネペジル濃度推移

平均値 + 標準偏差（n = 5）で表示

E2022：ドネペジル

#添加剤：　　#添加剤C　　（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）

［4.2.3.4.1.2 Figure 1 を引用］

[3] 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

表 2.6.4.3-1　雌ラットにドネペジル又はドネペジル塩酸塩を 250 mg/kg/day で 7 日間経皮投与したときの血漿中ドネペジルの薬物動態パラメーター

| 薬物動態パラメーター[a] | | ドネペジル | ドネペジル + #添加剤C | ドネペジル塩酸塩 + #添加剤C |
|---|---|---|---|---|
| | | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day（塩酸塩として） |
| $C_{max}$（ng/mL） | Day 1 | 108.3 ± 9.9 | 124.1 ± 25.2 | 120.1 ± 34.0 |
| | Day 7 | 379 ± 97 | 432 ± 90 | 317.7 ± 48.8 |
| $C_{max}$（Day 7/Day 1）比 | | 3.5 | 3.5 | 2.6 |
| $t_{max}$（h）[b] | Day 1 | 4（0.5～8） | 8（8～8） | 2（1～2） |
| | Day 7 | 2（0.5～12） | 2（1～8） | 8（投与前～12） |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL） | Day 1 | 2072.6 ± 190.7 | 2219.3 ± 565.2 | 1531.3 ± 238.7 |
| | Day 7 | 7504 ± 2015 | 7576 ± 1633 | 5856.4 ± 547.0 |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$（Day 7/Day 1）比 | | 3.6 | 3.4 | 3.8 |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 5）で表示

b：中央値（範囲）を表示

#添加剤C：　#添加剤C　（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）

［4.2.3.4.1.2 Table 4 を改変］

**（2）　ドネペジル塩酸塩の単回静脈内及び経口投与時の吸収（経口製剤初回申請資料、ヘ項）**

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り、代謝物の血液脳関門の透過性は低いことが示唆された。

### 2.6.4.3.1.2　イヌ

**（1）　ドネペジル塩酸塩の単回静脈内及び経口投与時の吸収（経口製剤初回申請資料、ヘ項）**

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、最終相の見かけの $t_{1/2}$ 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、血漿中未変化体濃度は投与後 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 投与群の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$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 $C_{max}$ に達した。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 $C_{max}$ に達した。血漿中未変化体濃度の最終相の見かけの $t_{1/2}$ は 3.65 時間であった。

### 2.6.4.3.1.3　ミニブタ

#### （1）　ドネペジル塩酸塩経皮投与時の血漿中ドネペジル濃度（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.2.2.1、参考資料）

雄ミニブタ（Göttingen）にドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤（ドネペジル塩酸塩を#87.5㎎/body）を 7 日間継続貼付（8 日後に剥離）した。また、雄ミニブタにドネペジル塩酸塩を 1 mg/kg の用量で静脈内投与し（Day 1）、同じ動物にドネペジル塩酸塩錠 1 錠（ドネペジル塩酸塩 10 mg 含有）を経口投与した（Day 4）。経時的に採血し、血漿中ドネペジル濃度を LC/MS/MS 法により測定した。薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-2 に示す。

1 週間貼付製剤を 7 日間継続貼付したとき、貼付開始後 84 時間に 0.19 ± 0.025 ng/mL の $C_{max}$ に達し、貼付開始後の $AUC_{0-24\,h}$ は 2.2 ± 0.52 ng·h/mL であった。錠剤（ドネペジル塩酸塩 10 mg）を経口投与したとき、投与後 0.5 時間で $C_{max}$（1.3 ± 0.45 ng/mL）に達し、$AUC_{0-24\,h}$ は 2.9 ± 0.99 ng·h/mL であった。ドネペジル塩酸塩 1 mg/kg を静脈内投与したときの $AUC_{0-24\,h}$ は 139 ± 12.1 ng·h/mL であった。

1 週間貼付製剤貼付開始後の全身曝露量（$AUC_{0-24\,h}$）は、錠剤を経口投与したときと類似しており、経口投与後の $AUC_{0-24\,h}$ に対する 1 週間貼付製剤経皮投与後の $AUC_{0-24\,h}$ 比は 0.76 であった。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。

表 2.6.4.3-2　雄ミニブタにドネペジル塩酸塩を経皮、経口又は静脈内投与したときの血漿中ドネペジルの薬物動態パラメーター

| 薬物動態パラメーター[a] | 経皮投与（塩酸塩 87.5 mg/body） | 経口投与（塩酸塩 10 mg/body） | 静脈内投与（塩酸塩 1 mg/kg） |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 0.19 ± 0.025 | 1.3 ± 0.45 | 216 ± 81.7 |
| $t_{max}$（h） | 84 ± 43.3 | 0.5 ± 0.0 | NA |
| $AUC_{0-24\,h}$（ng·h/mL） | 2.2 ± 0.52 | 2.9 ± 0.99 | 139 ± 12.1 |
| $AUC_{0-24\,h}$（経皮/経口）比 | 0.76 ± 0.18 | NA | NA |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

NA：該当せず

［4.2.2.2.1 APPENDIX 5 の一部を引用］

2.6.4.3.2　反復投与

2.6.4.3.2.1　ラット

（1）　ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.1、参考資料）

雌雄ラット（Sprague-Dawley）にドネペジル塩酸塩を添加剤（　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）[4]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。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 日間経口投与した。各時間 3 例の動物から採血し（DBS）、血液中ドネペジル濃度を LC/MS/MS 法により測定した。得られた薬物動態パラメーターの一部を表 2.6.4.3-3 に示す。

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。曝露量は概して、50 及び 250 mg/kg/day 投与群の間並びに 50 及び 125 mg/kg/day 投与群の間で用量比以下の増加であった。125 及び 250 mg/kg/day 投与群の曝露量は近似しており、経皮投与の用量を増大させても、血液中ドネペジル濃度は上昇しないことを示している。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。

[4]　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]は、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

表 2.6.4.3-3　雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を 50、125 又は 250 mg/kg/day の用量で 90 日間経皮投与、若しくは 10 mg/kg/day の用量で 90 日間経口投与したときの血液中ドネペジルの薬物動態パラメーター（経皮投与群は、アセトン媒体群のデータを抜粋）

| 投与経路 | パラメーター[a] | 性別 | 用量[b] | Day 1 | Day 7 | Day 28 | Day 44 | Day 90 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経皮（ドネペジル塩酸塩＋アセトン＋#添加剤C　、[redacted]） | $C_{max}$（ng/mL） | 雄 | 50 | 66.0 | 102 | 129 | 530 | 268 |
| | | | 125 | 68.3 | 169 | 220 | 177 | 406 |
| | | | 250 | 102 | 164 | 282 | 190 | 192 |
| | | 雌 | 50 | 116 | 235 | 241 | 233 | 250 |
| | | | 125 | 112 | 527 | 432 | 1200 | 399 |
| | | | 250 | 153 | 544 | 464 | 381 | 993 |
| | $AUC_{0-t}$（ng·h/mL） | 雄 | 50 | 514 | 1747 | 2222 | 3391 | 3373 |
| | | | 125 | 562 | 2856 | 3150 | 3177 | 4255 |
| | | | 250 | 711 | 2734 | 4953 | 3160 | 2688 |
| | | 雌 | 50 | 810 | 3971 | 3519 | 3885 | 3993 |
| | | | 125 | 881 | 9024 | 7654 | 8703 | 7670 |
| | | | 250 | 903 | 10340 | 8678 | 6925 | 10729 |
| 経皮（ドネペジル塩酸塩＋アセトン＋#添加剤C　） | $C_{max}$（ng/mL） | 雄 | 250 | 184 | 269 | 567 | 400 | 403 |
| | | 雌 | 250 | 127 | 488 | 692 | 711 | 638 |
| | $AUC_{0-t}$（ng·h/mL） | 雄 | 250 | 1287 | 4050 | 6194 | 4640 | 4465 |
| | | 雌 | 250 | 1016 | 7711 | 11537 | 11882 | 10675 |
| 経口（ドネペジル塩酸塩水溶液） | $C_{max}$（ng/mL） | 雄 | 10 | 194 | 145 | 168 | 270 | 250 |
| | | 雌 | 10 | 133 | 240 | 222 | 428 | 331 |
| | $AUC_{0-t}$（ng·h/mL） | 雄 | 10 | 689 | 1542 | 1467 | 2104 | 2019 |
| | | 雌 | 10 | 955 | 2271 | 1912 | 2732 | 2492 |

a：平均値（n = 3）

b：mg/kg/day

［4.2.3.4.1.1 Appendix 15、Table 2 を改変］

### （2）　TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.2、評価資料）

雌雄ラット［Crl: CD（SD）］に TK-023 を 1.875、3.75 又は 7.5 mg/body/day（投与面積：それぞれ 3、6 又は 12 $cm^2$）の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与した（1 回当たりの曝露時間は 23 ± 1 時間）。各時間 3 例の動物から採血し、血漿中ドネペジル濃度を LC/MS/MS 法により測定した。得られた薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-4 に示す。

$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24\,h}$ 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 における雄の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24\,h}$ は 1.875～7.5 mg/body/day においてほぼ用量に比例して増加した。雌では 1.875～3.75 mg/body/day においてほぼ用量に比例して増加したが、7.5 mg/body/day については

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。$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は雄では Day 1 に比べて高く、雌では 1.875 及び 3.75 mg/body/day においては同程度であったが、7.5 mg/body/day では高かった。また、Day 28 における $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は雌雄共に 1.875～7.5 mg/body/day においてほぼ用量に比例して増加した。また、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。

表 2.6.4.3-4　雌雄ラットに TK-023 を 1.875、3.75 又は 7.5 mg/body/day の用量で 28 日間反復経皮投与したときの血漿中ドネペジルの薬物動態パラメーター

| 投与日 | | Day 1 | | | Day 28 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 用量（mg/body/day） | | 1.875 | 3.75 | 7.5 | 1.875 | 3.75 | 7.5 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 雄 | 35.1 | 57.6 | 168 | 65.0 | 175 | 292 |
| | 雌 | 118 | 273 | 244 | 125 | 258 | 580 |
| $t_{max}$（h） | 雄 | 6.0 | 6.0 | 8.0 | 8.0 | 4.0 | 6.0 |
| | 雌 | 8.0 | 4.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 | 4.0 |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$ （ng·h/mL） | 雄 | 526 | 1160 | 2920 | 1040 | 2180 | 4190 |
| | 雌 | 1960 | 3490 | 4150 | 1580 | 2700 | 8760 |

各パラメーターは各採血時間（n = 3）の平均血漿中濃度から算出

［4.2.3.2.2 Attachment 3-34 Table 4 を引用］

**（3）　ドネペジル塩酸塩を反復経口投与時の吸収（経口製剤初回申請資料、ヘ項）**

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、性差が認められた。

### 2.6.4.3.2.2　イヌ

**（1）　TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.4、評価資料）**

雌雄イヌ（ビーグル）に TK-023 を 41.25、82.5 又は 165 mg/body/day（投与面積：それぞれ 66、132 又は 264 $cm^2$）の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与した（1 回当たりの曝露時間は 23 ± 1 時間）。各群 3 例の動物から採血し、血漿中ドネペジル濃度を LC/MS/MS 法により測定した。得られた薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-5 に示す。

$C_{max}$ 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が、それ以外の用量においては、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 $AUC_{0\text{-}24\,h}$ では、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 $AUC_{0\text{-}24\,h}$ では、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 群及び雌雄の 165 mg/body/day 群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。

表 2.6.4.3-5　雌雄イヌに TK-023 を 41.25、82.5 又は 165 mg/body/day の用量で 28 日間反復経皮投与したときの血漿中ドネペジルの薬物動態パラメーター

| 投与日 | | Day 1 | | | Day 28 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 用量（mg/body/day） | | 41.25 | 82.5 | 165 | 41.25 | 82.5 | 165 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 雄 | 2.08 ± 0.64 | 2.86 ± 1.39 | 10.7 ± 4.7 | 29.4 ± 14.2 | 131 ± 28 | 232 ± 227 |
| | 雌 | 1.94 ± 0.25 | 3.73 ± 1.68 | 10.7 ± 1.9 | 25.2 ± 13.8 | 34.0 ± 7.8 | 342 ± 334 |
| $t_{max}$（h） | 雄 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 6.7 ± 1.2 | 6.7 ± 1.2 | 12.7 ± 9.9 |
| | 雌 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 4.7 ± 1.2 | 8.0 ± 0.0 | 13.3 ± 9.2 |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$ （ng·h/mL） | 雄 | 33.1 ± 16.0 | 36.3 ± 28.8 | 129 ± 76 | 538 ± 260 | 2500 ± 650 | 4250 ± 3590 |
| | 雌 | 28.8 ± 9.4 | 50.5 ± 28.3 | 146 ± 47 | 460 ± 252 | 695 ± 160 | 6990 ± 6250 |

各パラメーターは平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

［4.2.3.2.4 Attachment 3-35、Table 4 及び Attachment 3-36、Table 5 を改変］

### 2.6.4.3.2.3　ミニブタ

#### （1）　TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.6.2、評価資料）

雄ミニブタ（Göttingen）に TK-023 を 27.5 又は 55 mg/body/day（投与面積：それぞれ 44 又は 88 $cm^2$）の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与した（1 回当たりの曝露時間は約 21～24 時間、毎日製剤を剥離）。各群 3 例の動物から採血し、血漿中ドネペジル濃度を LC/MS/MS 法により測定した。得られた血漿中ドネペジル濃度を表 2.6.4.3-6 に、薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-7 に示す。

Day 1 では、両用量群共に、投与後 8 時間以前の血漿中ドネペジル濃度は定量下限未満であり、$t_{max}$ は 24 時間であった。Day 28（最終投与日）の 27.5 及び 55 mg/body/day 投与群の $t_{max}$ はそれぞれ 8.0 ± 0.0 及び 5.3 ± 2.3 時間、$C_{max}$ はそれぞれ 2.28 ± 0.28 及び 22.0 ± 8.1 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ はそれぞれ 47.9 ± 6.6 及び 313 ± 78 ng·h/mL であった。Day 28～Day 29（TK-023 剥離後）の 27.5 及び 55 mg/body/day 投与群の $AUC_{0\text{-}48\,h}$ はそれぞれ 60.4 ± 7.2 及び 334 ± 76 ng·h/mL であった。

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。

表 2.6.4.3-6　雄ミニブタに TK-023 を 27.5 又は 55 mg/body/day の用量で 28 日間反復経皮投与したときの血漿中ドネペジル濃度

| 用量（mg/body/day） | 投与日 | 血漿中ドネペジル濃度（ng/mL）[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与前 | 1 時間 | 4 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
| 27.5 | Day 1 | 0.00 ± 0.00 | NA | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.11 ± 0.09 |
| | Day 28 | 1.83 ± 0.33 | NA | 1.86 ± 0.43 | 2.28 ± 0.28 | 1.75 ± 0.20 |
| | Day 29 [b] | NA | 1.76 ± 0.06 | 0.98 ± 0.15 | 0.42 ± 0.05 | 0.06 ± 0.02 |
| 55 | Day 1 | 0.00 ± 0.00 | NA | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.06 ± 0.07 |
| | Day 28 | 5.57 ± 0.27 | NA | 17.8 ± 7.9 | 19.0 ± 7.2 | 5.12 ± 0.05 |
| | Day 29 [b] | NA | 4.17 ± 0.78 | 1.31 ± 0.26 | 0.49 ± 0.08 | 0.07 ± 0.01 |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示（定量下限未満の濃度は 0.00 として算出）

b：TK-023 剥離後

NA：該当せず

［4.2.3.6.2 Attachment 3-31、Table 1 を改変］

表 2.6.4.3-7　雄ミニブタに TK-023 を 27.5 又は 55 mg/body/day の用量で 28 日間反復経皮投与したときの血漿中ドネペジルの薬物動態パラメーター

| 投与日 | Day 1 | | Day 28 [a]～Day 29 [b] | |
|---|---|---|---|---|
| 用量（mg/body/day） | 27.5 | 55 | 27.5 | 55 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 0.11 ± 0.09 | 0.09（0.04、0.13）[c] | 2.28 ± 0.28 | 22.0 ± 8.1 |
| $t_{max}$（h） | 24.0 ± 0.0 | 24.0（24.0、24.0）[c] | 8.0 ± 0.0 | 5.3 ± 2.3 |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL） | 0.89 ± 0.72 | 0.70（0.34、1.06）[c] | 47.9 ± 6.6 | 313 ± 78 |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$（ng·h/mL） | NA | NA | 60.4 ± 7.2 | 334 ± 76 |

各パラメーターは平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

a：最終投与日

b：TK-023 剥離後

c：2 例の平均値（個体別値）。1 例は全ての採血時間で定量下限未満であり、パラメーター算出できず。

NA：該当せず

［4.2.3.6.2 Attachment 3-32、Table 2 を改変］

## 2.6.4.4 分布

### 2.6.4.4.1 [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与時の組織分布（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.2.3.1、評価資料）

雄有色ラット（Long-Evans）に[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg（投与面積 : 約 35 cm$^2$）の用量で 24 時間経皮投与（24 時間貼付後剥離）した（実際の用量は 61.3 mg/kg）。対照群として[$^{14}$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。LSC により血液及び血漿中放射能濃度を、QWBA により各組織内の放射能濃度を測定した。得られた組織内放射能濃度の一部を表 2.6.4.4-1（経皮投与）、表 2.6.4.4-2（経口投与）に、全身オートラジオグラムの一例を図 2.6.4.4-1（経皮投与）及び図 2.6.4.4-2（経口投与）に示す。

経皮投与では全ての測定時点で血液及び血漿中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。経口投与後の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。経口投与後の血液中放射能濃度は血漿中濃度よりも低く（血液／血漿比：0.64～0.74）、ドネペジルに由来する放射能の血球への移行性は低いことが示された。

経皮投与後 2 時間の放射能濃度は、全ての組織で定量下限未満であった。その後組織内濃度は上昇し、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。眼及び有色皮膚に高く持続的な濃度が認められたことから、メラニン親和性が示唆された。経口投与後の脳内の放射能濃度は低かった（脳／血漿比：0.76～1.28）。

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。

表 2.6.4.4-1　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（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の組織内放射能濃度

| 組織／臓器 | 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 h | 8 h | 24 h | 48 h | 72 h | 120 h | 360 h |
| Blood [b] | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Plasma [b] | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Adrenal Gland | BLQ | 2.55 | 6.10 | 2.60 | 2.76 | BLQ | BLQ |
| Blood from Heart | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Brain | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Eye | BLQ | 1.70 | 37.77 | 32.01 | 47.54 | 44.81 | 28.29 |
| Harderian Gland | BLQ | BLQ | 5.91 | 5.58 | 2.03 | BLQ | BLQ |
| Kidney | BLQ | BLQ | 2.48 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Liver | BLQ | 1.96 | 4.58 | 2.99 | 3.39 | BLQ | BLQ |
| Pancreas | BLQ | 5.28 | 15.13 | 9.12 | 8.27 | 2.26 | BLQ |
| Pituitary Gland | BLQ | BLQ | 6.98 | 4.42 | BLQ | BLQ | BLQ |
| Salivary Gland（Parotid and/or Mandibular） | BLQ | 2.10 | 10.04 | 3.45 | 2.60 | BLQ | BLQ |
| Skin-Non-Pigmented（Non-Dosed Area） | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Skin-Pigmented（Non-Dosed Area） | BLQ | BLQ | 1.68 | 20.32 | 17.19 | 1.58 | BLQ |
| Skin-Non-Pigmented（Dosing Site） | BLQ | 15.63 | 29.25 | 1.90 | 1.70 | BLQ | BLQ |
| Skin-Pigmented（Dosing Site） | BLQ | 19.66 | 62.46 | 37.31 | 22.94 | BLQ | BLQ |

a：貼付開始後の計測時間における放射能濃度（n = 1）を表示。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

b：LSC で測定。他の組織は QWBA で測定。

［4.2.2.3.1 Table 3～Table 5 を抜粋、改変］

表 2.6.4.4-2　有色ラットに[$^{14}$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の組織内放射能濃度

| 組織／臓器 | 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 h | 8 h | 24 h | 48 h | 72 h | 120 h | 360 h |
| Blood [b] | 0.57 | 0.83 | 0.49 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Plasma [b] | 0.79 | 1.30 | 0.67 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Adrenal Gland | 7.32 | 6.96 | 4.98 | 0.65 | 0.26 | BLQ | BLQ |
| Blood from Heart | 0.52 | 0.75 | 0.50 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Brain | 0.95 | 0.94 | 0.58 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Eye | 20.55 | 31.85 | 48.75 | 45.94 | 37.13 | 24.66 | 19.91 |
| Harderian Gland | 18.73 | 14.93 | 6.14 | 0.41 | BLQ | BLQ | BLQ |
| Kidney | 6.04 | 7.16 | 4.29 | 0.28 | BLQ | BLQ | BLQ |
| Liver | 9.80 | 10.07 | 8.27 | 0.66 | 0.30 | BLQ | BLQ |
| Pancreas | 10.33 | 9.89 | 9.56 | 0.96 | BLQ | BLQ | BLQ |
| Pituitary Gland | 10.32 | 9.13 | 5.91 | 0.63 | 0.44 | 0.51 | BLQ |
| Salivary Gland（Parotid and/or Mandibular） | 18.04 | 17.68 | 7.71 | 0.28 | BLQ | BLQ | BLQ |
| Skin-Non-Pigmented | 2.15 | 2.14 | 1.31 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Skin-Pigmented | 7.27 | 13.29 | 10.62 | 11.78 | 20.09 | 3.36 | BLQ |
| Blood/Plasma Ratio | 0.74 | 0.64 | 0.74 | NA | NA | NA | NA |
| Brain/Plasma Ratio | 1.28 | 0.76 | 0.92 | NA | NA | NA | NA |

a：経口投与後の計測時間における放射能濃度（n = 1）を表示。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

b：LSC で測定。他の組織は QWBA で測定。

NA：該当せず

［4.2.2.3.1 Table 3～Table 5、Table 7 を抜粋、改変］

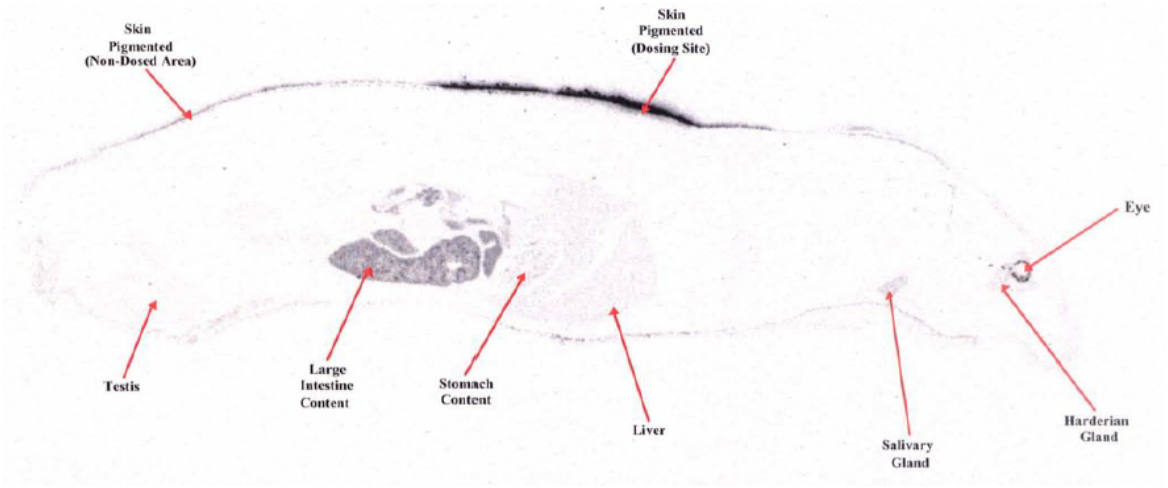



図 2.6.4.4-1　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）を 30 mg/kg の用量で 24 時間経皮投与したときの全身オートラジオグラムの一例（貼付開始後 24 時間）

［4.2.2.3.1 IMAGE 12 を引用］

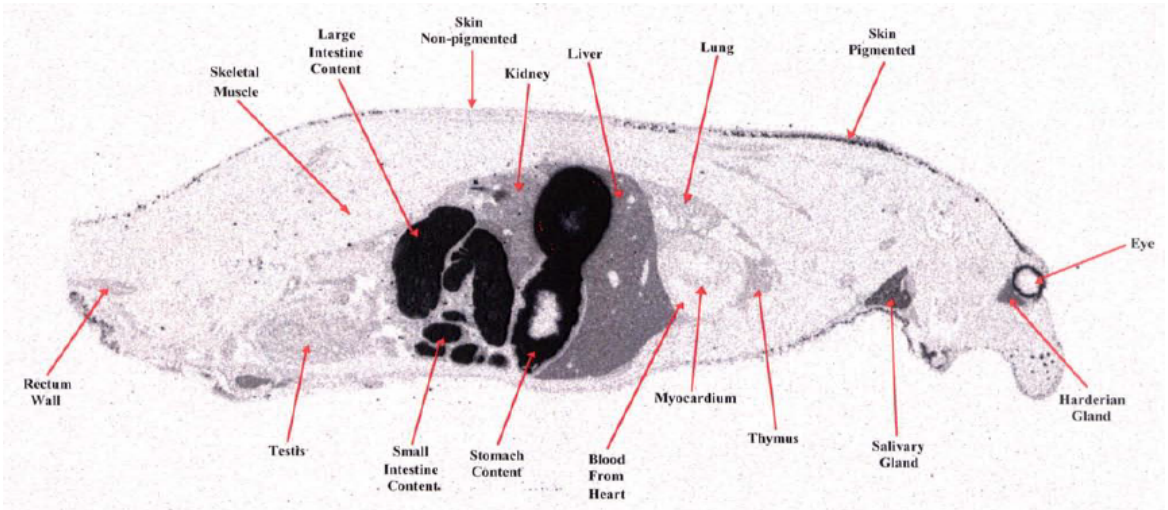



図 2.6.4.4-2　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの全身オートラジオグラムの一例（投与後 8 時間）

［4.2.2.3.1 IMAGE 2 を引用］

### 2.6.4.4.2　[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.2.3.2、評価資料）

雄有色ラット（Long-Evans）に[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg（投与面積：約 35 cm$^2$）の用量で 7 日間経皮投与（7 日間継続貼付後剥離）した（実際の用量は 19.1～65.4 mg/kg）。対照群として[$^{14}$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（臨床症状発現のため、途中から、用量減量）。LSC により組織内放射能濃度を測定し、定性的全身オートラジオグラフィーにより組織内分布を評価した。得られた組織内放射能濃度の一部を表 2.6.4.4-3（経皮投与）及び表 2.6.4.4-4（経口投与）

に、全身オートラジオグラムの一例を図 2.6.4.4-3 及び図 2.6.4.4-4（経皮投与）並びに図 2.6.4.4-5 及び図 2.6.4.4-6（経口投与）に示す。

7 日間経皮投与では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。経口投与後の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（血液／血漿比：0.76～0.82）、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 日間経皮投与では、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（脳／血漿比：0.38～1.34）。

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。

表 2.6.4.4-3　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）を 30 mg/kg の用量で 7 日間経皮投与したときの組織内放射能濃度

| 組織／臓器 | 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 24 h | 96 h | 168 h | 192 h | 216 h | 264 h | 312 h | 384 h | 504 h |
| Blood | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Plasma | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Adrenal Glands | 4.98 | 2.55 | 1.75 | 1.54 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.61 |
| Aorta | 0.41 | 0.49 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 13.74 | 0.74 | 0.00 |
| Bone（Femur） | 0.21 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Brain | 0.30 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Epididymides | 1.69 | 0.77 | 0.49 | 0.57 | 0.13 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Eyes | 26.32 | 52.57 | 76.23 | 118.61 | 67.65 | 65.32 | 42.56 | 32.59 | 21.49 |
| Harderian Glands | 4.97 | 2.02 | 1.15 | 1.28 | 0.32 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Kidneys | 2.83 | 1.06 | 0.60 | 0.55 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Large Intestine | 1.35 | 1.18 | 0.87 | 0.75 | 0.16 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Liver | 4.05 | 2.23 | 1.98 | 2.08 | 0.60 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Lungs | 2.08 | 0.79 | 0.49 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Muscle（Leg Adductor） | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Pancreas | 10.80 | 6.01 | 4.29 | 4.06 | 1.49 | 0.18 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Pituitary Gland | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Salivary Glands | 3.39 | 1.35 | 0.78 | 0.69 | 0.11 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Skin-Non-Pigmented（ND）[b] | 1.18 | 3.81 | 0.39 | 0.58 | 0.00 | 0.42 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Skin-Pigmented（ND）[b] | 2.34 | 5.54 | 14.87 | 7.76 | 4.51 | 5.36 | 4.36 | 4.41 | 2.76 |
| Skin-Non-Pigmented（DS）[c] | 37.49 | 100.91 | 88.91 | 8.37 | 10.31 | 6.14 | 4.99 | 4.06 | 1.86 |
| Skin-Pigmented（DS）[c] | 27.00 | 73.28 | 72.04 | 8.69 | 23.77 | 11.67 | 8.49 | 0.42 | 0.00 |
| Small Intestine | 2.21 | 1.31 | 1.10 | 0.66 | 0.14 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Stomach | 1.31 | 0.53 | 0.25 | 0.15 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Testes | 1.51 | 0.43 | 0.39 | 0.13 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Thymus | 1.40 | 0.57 | 0.29 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Thyroid/Parathyroid Glands | 0.59 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Urinary Bladder | 1.93 | 0.71 | 1.01 | 0.40 | 0.11 | 0.00 | 0.00 | 0.16 | 0.00 |
| Stratum Corneum [d] | 35.29 | 27.92 | 12.70 | 2.92 | 2.49 | 2.50 | 0.65 | 1.14 | 0.49 |

a：貼付開始後の計測時間における放射能濃度の平均値（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

b：Other than dosing site area　　c：Dosing site

d：粘着テープにより剥離（20 回）。対投与量%で表示（平均投与量：19.1～42.4 mg/kg）

［4.2.2.3.2 Table 3～Table 5、Table 9 を抜粋、改変］

表 2.6.4.4-4　有色ラットに[$^{14}$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の組織内放射能濃度

| 組織／臓器 | 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 146 h | 152 h | 168 h | 192 h | 216 h | 264 h | 312 h | 384 h | 504 h |
| Blood | 0.68 | 0.51 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Plasma | 0.89 | 0.68 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 [b] | 0.00 |
| Adrenal Glands | 9.46 | 3.74 | 0.47 | 0.42 | 0.15 | 0.00 | 0.26 | 0.00 | 0.00 |
| Aorta | 2.33 | 1.04 | 0.65 | 0.20 | 0.00 | 0.00 | 0.22 | 0.00 | 0.00 |
| Bone（Femur） | 1.94 | 0.53 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Brain | 1.02 | 0.10 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Epididymides | 3.97 | 2.06 | 0.47 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Eyes | 192.31 | 188.08 | 163.40 | 157.21 | 172.44 | 130.94 | 112.49 | 101.83 | 92.14 |
| Harderian Glands | 18.63 | 7.05 | 0.51 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Kidneys | 9.23 | 3.48 | 0.59 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Large Intestine | 3.48 | 4.70 | 1.32 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Liver | 12.55 | 5.24 | 1.30 | 0.36 | 0.11 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Lungs | 7.63 | 1.98 | 0.12 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Muscle（Leg Adductor） | 1.32 | 0.32 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Pancreas | 10.08 | 6.41 | 2.14 | 0.43 | 0.09 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Pituitary Gland | 6.92 | 4.05 | 0.00 | 1.96 | 0.00 | 0.00 | 0.86 | 0.00 | 0.00 |
| Salivary Glands | 14.41 | 2.99 | 0.68 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Skin-Non-Pigmented | 6.66 | 0.91 | 0.52 | 0.00 | 0.00 | 0.42 | 0.00 | 0.00 | 0.75 |
| Skin-Pigmented | 33.40 | 18.80 | 11.44 | 25.68 | 31.05 | 15.21 | 9.64 | 17.96 | 8.32 |
| Small Intestine | 13.41 | 4.83 | 0.86 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Stomach | 10.11 | 1.02 | 0.28 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Testes | 3.72 | 1.63 | 0.43 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Thymus | 5.03 | 1.21 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Thyroid/Parathyroid Glands | 5.36 | 2.16 | 0.00 | 0.64 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Urinary Bladder | 6.09 | 2.97 | 0.64 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.07 |
| Blood/Plasma Ratio | 0.82 | 0.76 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Brain/Plasma Ratio | 1.34 | 0.38 [c] | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

a：初回投与後の計測時間における放射能濃度の平均値（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

b：n = 2（1 例の血漿試料なし）

c：n = 1（2 例は定量下限未満）

NA：該当せず

［4.2.2.3.2 Table 3～Table 5、Table 7 を抜粋、改変］

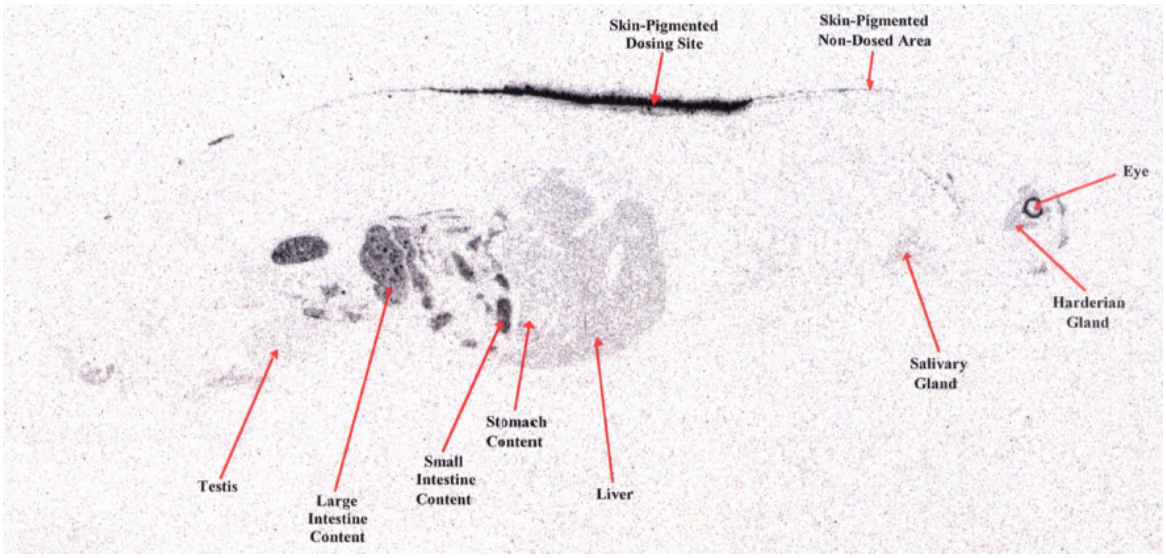



図 2.6.4.4-3 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）を 30 mg/kg の用量で 7 日間経皮投与したときの全身オートラジオグラムの一例（貼付開始後 24 時間）

［4.2.2.3.2 IMAGE 10 を引用］

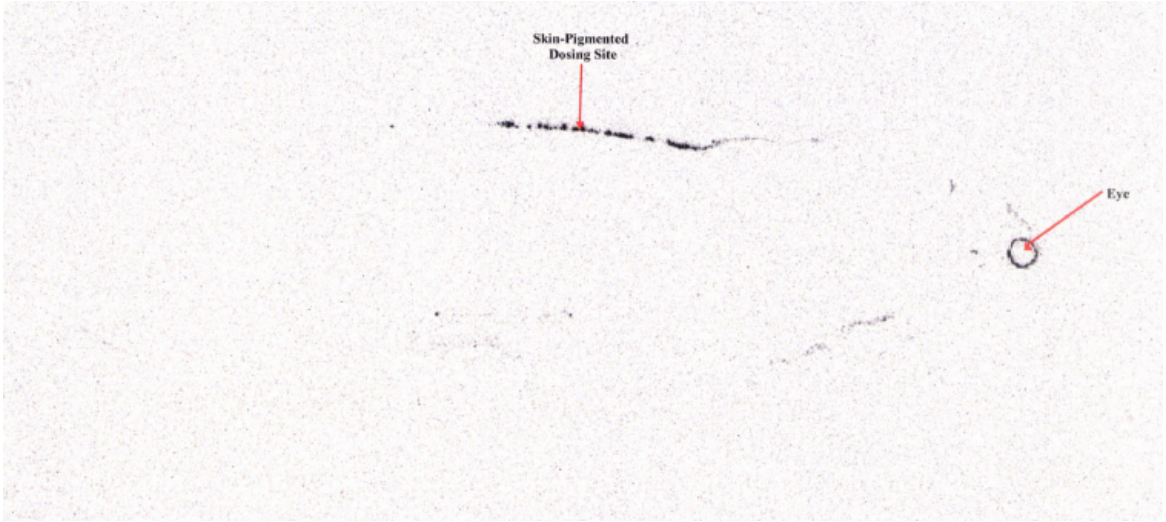



図 2.6.4.4-4 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）を 30 mg/kg の用量で 7 日間経皮投与したときの全身オートラジオグラムの一例［貼付開始後 504 時間（貼付終了後 14 日）］

［4.2.2.3.2 IMAGE 18 を引用］

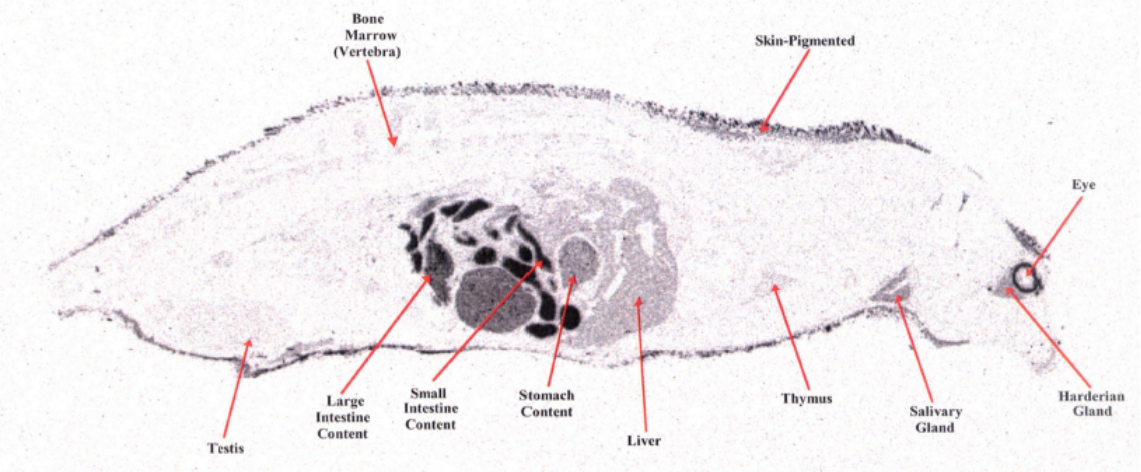



図 2.6.4.4-5 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩を 30 mg/kg/day の用量で 2 日間、その後、10 mg/kg/day の用量で 5 日間反復経口投与したときの全身オートラジオグラムの一例（初回投与後 146 時間）

［4.2.2.3.2 IMAGE 1 を引用］




図 2.6.4.4-6 有色ラットに[$^{14}$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の全身オートラジオグラムの一例（初回投与後 504 時間）

［4.2.2.3.2 IMAGE 9 を引用］

### 2.6.4.4.3 薬効モデルラットにおける TK-023 経皮投与時の脳内ドネペジル濃度（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.1.1.1、評価資料）

イボテン酸注入学習障害モデル雄ラット（Crlj: WI）に TK-023 を 0.625 mg/body/day（投与面積：1 cm$^2$）又は 2.5 mg/body/day（投与面積：4 cm$^2$）の用量で 1 日 1 回、計 5 回経皮投与した（1 回当たりの曝露時間は 17 時間）。対照群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。計 5 回投与終了後 1 時間のモーリス水迷路学習課題（プローブ試行）終了後に各群 6 例の動物から脳（右脳）及び血漿を採取し、ドネペジル濃度を LC/MS/MS 法により測定した。得られた脳内及び血漿中ドネペジル濃度を表 2.6.4.4-5 に示す。

TK-023 を 0.625 及び 2.5 mg/body/day の用量で経皮投与したときの脳内ドネペジル濃度は、それぞれ 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 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。ドネペジル塩酸塩を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/day）と同程度であった。

表 2.6.4.4-5　薬効モデルラットにドネペジルを 0.625 又は 2.5 mg/body/day の用量で経皮投与（TK-023）、若しくはドネペジルとして 0.5 mg/kg/day の用量で経口投与したときの脳内及び血漿中ドネペジル濃度

| 投与経路 | 経皮（TK-023） | | 経口（ドネペジル塩酸塩） |
|---|---|---|---|
| 用量 | 0.625 mg/body/day | 2.5 mg/body/day | 0.5 mg/kg/day [a] |
| 右脳（ng/g） | 18.4 ± 3.0 | 49.0 ± 12.7 | 19.9 ± 5.6 |
| 血漿（ng/mL） | 2.26 ± 0.61 | 7.66 ± 2.57 | 2.46 ± 1.27 |

a：ドネペジルとして

平均値 ± 標準偏差（n = 6）で表示

［4.2.1.1.1 Attachment 3-35、Table 1、Attachment 3-36、Table 2 を改変］

### 2.6.4.4.4　ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩単回経口投与時の組織分布（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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。

### 2.6.4.4.5　イヌに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩単回経口投与時の組織分布（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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 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。

### 2.6.4.4.6 血漿タンパク結合（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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。

### 2.6.4.4.7 血球移行（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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。

### 2.6.4.4.8 胎盤通過（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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。

## 2.6.4.5 代謝

### 2.6.4.5.1 *In vivo* 代謝

#### 2.6.4.5.1.1 ラットにドネペジル塩酸塩反復経皮投与時の血漿中代謝物（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.1、参考資料）

雌雄ラット（Sprague-Dawley）にドネペジル塩酸塩を添加剤（ #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 日間経口投与した。各 3 例の動物から Day 7 及び Day 86 の投与後 24 時間に採血し、血漿中ドネペジル塩酸塩（未変化体）及び代謝物濃度を LC/MS/MS 法により半定量的に検討した。得られた血漿中濃度を表 2.6.4.5-1 に示す。

ラット血漿中の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、ヒトの代謝（2.6.4.5.1.2）と同様に、ラットに経皮及び経口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。未変化体に対する M4 の比率は、ヒトと比較して高く、約 3%～15%であった。M6 の比率はヒトと類似しており、未変化体の約 1%～3%であった。M2 及び M1 の未変化体に対する比率は約 1%～2%であり、ヒトと類似していた。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。投与期間が長くなっても、代謝物の相対的な割合に変化はなかったが、絶対量は、特に経口投与において反復投与により増加する傾向が認められた。

表 2.6.4.5-1　雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を 90 日間反復経皮又は経口投与したときの血漿中ドネペジル塩酸塩及び代謝物濃度（経皮投与群は、アセトン媒体群のデータを抜粋）

| 投与経路 | 用量 | Day | 性別 | 血漿中濃度（nM）[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 未変化体 | M1 | M2 | M4 | M6 |
| 経皮（ドネペジル塩酸塩＋アセトン＋#添加剤C　、[redacted]） | 50 mg/kg/day | 7 | 雄 | 11.4～212 | ND～0.00854 | ND～1.21 | 1.86～32.3 | 0.328～3.87 |
| | | | 雌[b] | 251、288 | ND、ND | ND、1.33 | 9.14、14.7 | 3.49、6.46 |
| | | 86 | 雄 | 115～251 | 0.192～0.812 | 0.961～2.25 | 13.7～47.2 | 1.89～6.73 |
| | | | 雌 | 247～378 | 0.264～0.947 | 1.12～3.16 | 11.8～16.9 | 7.50～11.9 |
| | 125 mg/kg/day | 7 | 雄 | 214～395 | ND～ND | 0.382～2.05 | 40.9～75.4 | 5.60～12.1 |
| | | | 雌 | 374～1040 | ND～1.54 | 1.51～4.56 | 17.3～50.3 | 3.68～12.3 |
| | | 86 | 雄 | 157～277 | 0.236～0.645 | 0.950～2.34 | 23.6～45.7 | 4.95～7.61 |
| | | | 雌 | 465～839 | 0.577～1.14 | 3.96～5.33 | 16.8～49.8 | 9.59～25.1 |
| | 250 mg/kg/day | 7 | 雄 | 125～220 | ND～ND | 0.929～1.44 | 16.8～44.9 | 2.38～3.16 |
| | | | 雌 | 813～1010 | ND～0.00715 | 2.36～4.12 | 39.5～75.5 | 18.9～35.0 |
| | | 86 | 雄 | 179～247 | 0.455～0.664 | 1.68～1.92 | 25.6～56.8 | 6.50～8.26 |
| | | | 雌 | 295～660 | 0.599～0.873 | 2.39～3.24 | 18.1～27.1 | 3.37～10.0 |
| 経皮（ドネペジル塩酸塩＋アセトン＋#添加剤C　） | 250 mg/kg/day | 7 | 雄 | 102～169 | ND～ND | 0.691～1.40 | 21.9～29.5 | 1.70～3.30 |
| | | | 雌 | 406～734 | ND～ND | 1.68～5.74 | 17.3～57.8 | 11.6～22.9 |
| | | 86 | 雄 | 132～229 | 0.265～0.447 | 1.43～1.76 | 20.1～49.0 | 1.45～4.02 |
| | | | 雌 | 584～1120 | 0.790～0.853 | 3.84～5.82 | 21.4～88.6 | 13.5～25.6 |
| 経口 | 10 mg/kg/day | 7 | 雄 | 4.27～14.4 | ND～ND | ND～0.266 | 1.13～1.76 | ND～ND |
| | | | 雌 | 18.9～43.3 | ND～ND | ND～ND | 0.134～0.365 | ND～ND |
| | | 86 | 雄 | 3.74～72.6 | ND～0.152 | ND～0.663 | 0.958～8.79 | 0.0516～0.774 |
| | | | 雌 | 29.1～44.0 | 0.194～0.320 | 0.384～0.559 | 1.49～2.23 | 0.764～1.37 |

a：個体別の範囲で表示（n = 3）

b：n = 2

ND：検出されず

［4.2.3.4.1.1 Appendix 16、Table 6、Table 7 を改変］

### 2.6.4.5.1.2　ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2、参考資料）

雌雄ミニブタ（Göttingen）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 9 箇月間経皮又は経口投与したときの血漿試料並びに海外（米国）男女ヒト（健康成人）にドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を 7 日間経皮投与又はドネペジル塩酸塩錠を反復経口投与したときの血漿試料を用いて、血漿中ドネペジル塩酸塩（未変化体）及び代謝物濃度を LC/MS/MS 法により半定量的に検討した。得られた血漿中濃度を表 2.6.4.5-2 に示す。

ラット血漿中の代謝物プロファイル（2.6.4.5.1.1）と同様に、ミニブタ及びヒト血漿中に未変化体のほかに O-脱メチル体（M1、M2）、N-酸化体（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、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なかった。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。さらに、投与経路の違いによって血漿中代謝物の産生量が影響を受けることはなかった。

表 2.6.4.5-2　雌雄ミニブタ及び男女ヒトにドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）を経皮投与又は錠剤を反復経口投与したときの血漿中ドネペジル塩酸塩及び代謝物濃度

| 動物種 | 投与経路 | 計測時間 [a] | | 血漿中濃度（nM）[b] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Day | 時間 | 未変化体 | M1/M2 [c] | M4 | M6 | M11/12 | M3 |
| ミニブタ | 経皮 [d] | 29 | 48、72 | 209.4～400.3 | 2.2～21.7 | 0.1～0.6 | 66.6～263.3 | NA | NA |
| | | 274 | 2、4 | 33.9～103.4 | 1.3～2.5 | 0.1～0.3 | 16.1～54.2 | NA | NA |
| | 経口 [e] | 1 | 1 | 85.8～181.6 | ND～ND | 0.1～0.3 | 45.2～100.2 | NA | NA |
| | | 274 | 1 | 3.3～29.7 | ND～ND | 0.3～0.7 | 9.8～51.0 | NA | NA |
| ヒト | 経皮 [f] | 6～8 | 0、12 | 361.2～1083.6 | 1.2～9.4 | 1.2～16.7 | 3.1～7.7 | NA | NA |
| | | 13～15 | 0 | 120.4～481.6 | 1.8～3.8 | 2.2～4.5 | trace～0.8 | NA | NA |
| | 経口 [g] | 21 | 2～4 | 656.4～1204.0 | 1.9～6.2 | 10.3～24.5 | 9.1～18.0 | NA | NA |
| | | 27～28 | 0、12 | 156.5～409.3 | 1.6～2.5 | trace～3.8 | trace～1.9 | NA | NA |

a：初回貼付開始後又は初回投与後の時間（初回投与日を Day 1 とした）

b：個体別の範囲で表示（n = 6）

c：同じ時間に溶出

d：1 週間目 175 mg/body、2 週間目 350 mg/body、3 週間目から 39 週間目まで 700 mg/body の用量で経皮投与

e：1 週間目 5 mg/body、2 週間目から 39 週間目まで 10 mg/body の用量で経口投与

f：350 mg/body の用量で 7 日間経皮投与

g：5 mg/body の用量で 7 日間、その後 10 mg/body の用量で 14 日間経口投与

NA：検出されたが、定量せず

ND：検出されず

trace：それぞれ M1/M2 は約 1 nM、M4 は約 0.1 nM、M6 は約 0.5 nM 未満

［5.3.2.3.2、Table 2、Table 3 を改変］

### 2.6.4.5.2　推定代謝経路（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

雄ラットに[$^{14}$C]-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。ラット及びイヌにおける主代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す[1)]。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。

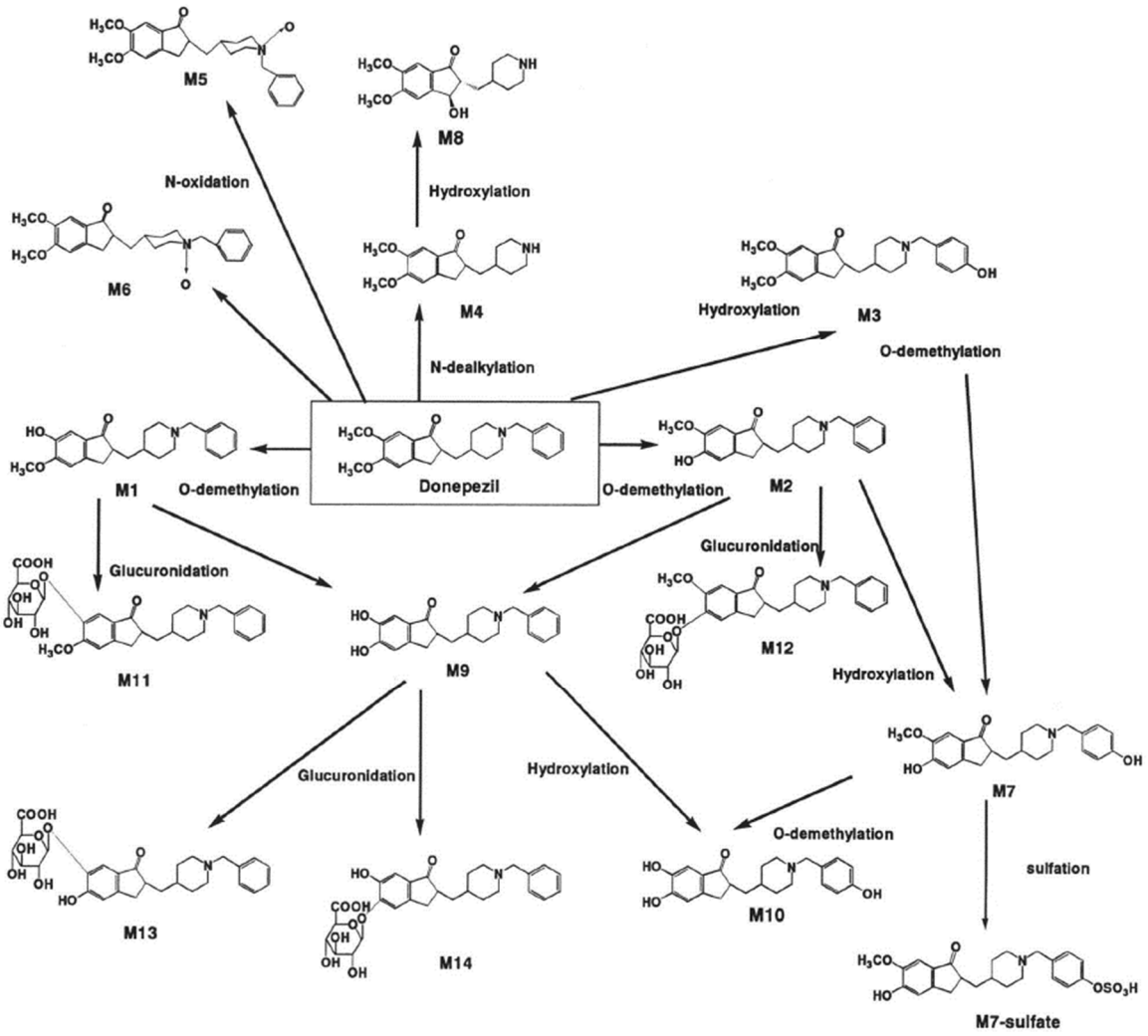



図 2.6.4.5-1　ドネペジルの推定代謝経路

［4.3.3 Fig.1 を改変］

## 2.6.4.6　排泄

### 2.6.4.6.1　ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与後の排泄（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.2.3.1、評価資料）

雄ラット（Sprague-Dawley）に[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg（投与面積 : 約 35 cm$^2$）の用量で 24 時間経皮投与（24 時間貼付後剥離）した（実際の用量は 66.7 mg/kg）。対照群として[$^{14}$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。LSC により各試料中放射能濃度を測定し、排泄を検討した。得られた排泄率の結果を表 2.6.4.6-1 に示す。

経皮投与開始後 168 時間までに、投与した放射能の多くが糞中に排泄され（30.15 ± 6.77%）、一部は尿中に排泄された（18.85 ± 5.53%）。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。経皮投与の場合、角質層、投与部位及び屍体中の放射能を合わせると、総回収率は 77.90 ± 19.64%であり個体差が認められた。経口投与後 168 時間までに投与した放射能の多くが糞中に排泄され（47.08 ± 4.52%）、一部は尿中にも排泄された（39.20 ± 3.32%）。経口投与後の排泄は比較的速く、投与後 48 時間までにほとんどの放射能が排泄された。ケージ洗浄液及び屍体中の放射能も合わせると、経口投与後の総回収率は 95.18 ± 1.69%であった。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。

表 2.6.4.6-1　雄ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）を 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単回経口投与したときの累積放射能排泄率

| 試料 | 累積放射能排泄率（投与量に対する%）[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 経皮投与（30 mg/kg） | | | 経口投与（30 mg/kg） | | |
| | 48 時間 | 72 時間 | 168 時間 | 48 時間 | 72 時間 | 168 時間 |
| 尿 | 10.78 ± 5.67 | 14.45 ± 6.27 | 18.85 ± 5.53 | 37.31 ± 4.42 | 38.98 ± 3.39 | 39.20 ± 3.32 |
| 糞 | 14.79 ± 9.55 | 21.49 ± 9.33 | 30.15 ± 6.77 | 41.24 ± 1.99 | 46.34 ± 3.88 | 47.08 ± 4.52 |
| 呼気 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| ケージ洗浄液 | 18.58 ± 14.66 | 20.43 ± 14.87 | 24.76 ± 11.05 | 8.01 ± 3.76 | 8.22 ± 3.77 | 8.35 ± 3.81 |
| 角質層[b] | NA | NA | 0.89 ± 0.51 | NA | NA | NA |
| 投与部位 | NA | NA | 0.85 ± 1.01 | NA | NA | NA |
| 屍体 | NA | NA | 2.41 ± 1.83 | NA | NA | 0.54 ± 0.31 |
| 合計 | 44.15 ± 29.37 | 56.38 ± 29.70 | 77.90 ± 19.64 | 86.55 ± 6.53 | 93.54 ± 1.39 | 95.18 ± 1.69 |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

b：粘着テープで 20 回剥離

NA：該当なし

［4.2.2.3.1 Table 8、Table 9 を改変］

### 2.6.4.6.2　ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）経皮投与後の排泄（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.2.3.2、評価資料）

雄ラット（Sprague-Dawley）に[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有 1 週間貼付製剤を 30 mg/kg（投与面積：約 35 cm$^2$）の用量で 7 日間経皮投与（7 日間継続貼付後剥離）した（実際の用量は 47.7 mg/kg）。対照群として[$^{14}$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（臨床症状発現のため、途中から、用量減量）。LSC により各試料中放射能濃度を測定し、排泄を検討した。得られた排泄率の結果を表 2.6.4.6-2 に示す。

経皮投与開始後 312 時間（貼付終了後 6 日）までに、投与した放射能の多くが糞中に排泄され（66.83 ± 7.92%）、一部は尿中に排泄された（38.13 ± 7.36%）。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、経皮投与により全身に分布した薬物由来物質が胆汁排泄を介して糞中に排泄されたことを示唆している。経皮投与の場合、角質層、投与部位及び屍体中の放射能を合わせると、総回収率は 130.61 ± 24.81%であり個体差が認められた。経口投与の場合、投与開始後 312 時間までに、投与した放射能の多くが糞中に排泄され（51.09 ± 6.55%）、一部は尿中にも排泄された（43.69 ± 4.60%）。経口投与後の排泄は比較的速く、投与開始後 144 時間（最終投与直前）までにほとんどの放射能が排泄された。ケージ洗浄液及び屍体中の放射能も合わせると、総回収率は 97.45 ± 1.75%であった。

表 2.6.4.6-2　雄ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）を経皮投与（7 日間継続貼付後剥離）、又は[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩を反復経口投与したときの累積放射能排泄率

| 試料 | 累積放射能排泄率（投与量に対する%）[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 経皮投与（30 mg/kg） | | | 経口投与（30 mg/kg/day + 10 mg/kg/day）[b] | | |
| | 48 時間 | 168 時間 | 312 時間 | 48 時間 | 168 時間 | 312 時間 |
| 尿 | 8.78 ± 4.62 | 27.42 ± 9.37 | 38.13 ± 7.36 | 19.33 ± 3.86 | 43.45 ± 4.56 | 43.69 ± 4.60 |
| 糞 | 14.48± 8.45 | 45.74 ± 14.45 | 66.83 ± 7.92 | 21.87 ± 2.37 | 50.12 ± 6.66 | 51.09 ± 6.55 |
| ケージ洗浄液 | 1.30 ± 1.15 | 3.32 ± 1.77 | 21.27 ± 19.95 | 1.47 ± 0.44 | 2.50 ± 0.44 | 2.56 ± 0.44 |
| 角質層[c] | NA | NA | 1.95 ± 2.00 | NA | NA | NA |
| 投与部位[c] | NA | NA | 1.71 ± 0.69 | NA | NA | NA |
| 屍体 | NA | NA | 0.72 ± 0.71 | NA | NA | 0.12 ± 0.20 |
| 合計 | 24.55 ± 13.42 | 76.48 ± 24.44 | 130.61 ± 24.81 | 42.68 ± 5.57 | 96.06 ± 2.06 | 97.45 ± 1.75 |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

b：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

c：粘着テープで 20 回剥離

NA：該当なし

［4.2.2.3.2 Table 10、Table 11 を改変］

#### 2.6.4.6.3 ラット及びイヌに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩単回経口投与後の排泄（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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 24 時間までに投与放射能量の 36.9%が尿中に、54.3%が糞中に排泄され（合計 91.2%）、排泄は速やかであった。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%であり、投与後 168 時間までに投与放射能量の 98.9%が尿及び糞中に回収された。

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、投与後 24 時間までに投与放射能量の 17.8%が尿中に、56.5%が糞中に排泄された（合計 74.3%）。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%であり、投与後 168 時間までに投与放射能量の 98.3%が尿及び糞中に回収された。

#### 2.6.4.6.4 胆汁排泄及び腸肝循環（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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%及び 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。

#### 2.6.4.6.5 乳汁排泄（経口製剤初回申請資料、ヘ項）

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。

### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

本剤において、薬物動態学的薬物相互作用に係る検討は行っていない。

### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

本剤において、その他の薬物動態試験は実施していない。

## 2.6.4.9 考察及び結論

TK-023 は既承認医薬品であるドネペジル塩酸塩（経口製剤）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である。ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、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ことから、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な試験を対象とし、主にラット、イヌ及びミニブタを用いて、吸収（TK を含む）を評価した。その他の経皮投与時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。

薬物動態試験（TK を含む）における血液、血漿及び脳内のドネペジル濃度の測定には、バリデートされた分析法を用いた（表 2.6.4.2-1）。各試料中のドネペジル濃度は LC/MS/MS 法により測定した。これらの方法のバリデーションを行った結果、LLOQ は、ラット血液で 1.00 ng/mL、ラット、イヌ及び（ミニ）ブタ血漿で 0.03～0.5 ng/mL、ラット脳ホモジネートで 5 ng/g であった。バリデーションの結果、いずれの方法も各試料中のドネペジル濃度を測定するために適した方法であることが確認された。

試料を-20℃又は-80℃で保存したときのドネペジルは、ラット血漿中で最長 95 日間、ラット脳ホモジネート中で 93 日間、イヌ血漿中で 96 日間、（ミニ）ブタ血漿中で最長 375 日間安定であることが確認された。試料の分析はこの安定性期間内に実施した。

ラット及びミニブタを用いて、経皮吸収時の有効成分の形態（フリー体及び塩酸塩）及び添加剤の影響を評価した。

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（8 日後に剥離）したとき、ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤貼付開始後の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 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。ドネペジル塩酸塩 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、製剤剥離後には血漿中ドネペジルは確実に消失することが明らかとなった。

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 の用量で 1 日 1 回、90 日間反復経皮投与したとき、添加剤の違いによる $t_{max}$ の変化は認められなかった。$t_{1/2}$ が算出可能であった動物では、対照とした経口投与群で 2.80～7.57 時間に対し、経皮投与群で 2.85～14.8 時間であり、添加剤の違いによる $t_{1/2}$ の変化は認められなかった。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。同様の現象は、経口製剤（ドネペジル塩酸塩錠）でも確認されており、ラットにドネペジル塩酸塩を反復経口投与したと

きの雌ラットの $C_{max}$ 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[1)]であることが報告されている（経口製剤初回申請資料、ヘ項）。

ラット、イヌ及びミニブタを用いて TK-023 の経皮吸収性を評価した。

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、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は雄よりも雌の方が高く、$t_{max}$ に雌雄差は認められなかった。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、$C_{max}$、$t_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ に明確な雌雄差は見られなかった。各群の雌雄共に、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 27.5 又は 55 mg/body 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、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 30 mg/kg の用量で 24 時間又は 7 日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、消化管及びその内容物を除いて、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。対照とした単回及び反復経口投与群も含め、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。

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。

なお、経口製剤初回申請資料（ヘ項）において、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[2), 3)]が認められている。また、*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、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添加剤と共に 1 日 1 回、90 日間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。対照とした反復経口投与群との比較から、両投与経路共に、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投与及び 7 日間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（ヘ項）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。

以上より、ラット、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皮及び経口投与した際の血漿中代謝物の種類及び生成量に大きな差がなかったこと、並びに経口製剤においてラット及びイヌの代謝経路に差がないことが明らかになっていることから、イヌにおいても経皮投与特異的な代謝物が生成する可能性は低いと考えられ、イヌに経皮投与した際の代謝試験は実施していない。

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 時間経皮投与又は[$^{14}$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（ヘ項）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が排泄され（72.9%）、尿（24.4%）及び糞（8.84%）にも一部排泄された。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。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。

本剤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。

## 2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

## 2.6.4.11 参考文献

1) 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.

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

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

# 目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 ..... 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 ..... 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 ..... 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 ..... 7
2.6.5.3.1 有効成分の形態（フリー体及び塩酸塩）の違いによる経皮吸収性への影響 ..... 7
2.6.5.3.2 ミニブタにドネペジル塩酸塩経皮投与時の血漿中ドネペジル濃度 ..... 9
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 ..... 10
2.6.5.4.1 ラット ..... 10
2.6.5.4.1.1 ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス ..... 10
2.6.5.4.1.2 TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス ..... 17
2.6.5.4.2 イヌに TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス ..... 18
2.6.5.4.3 ミニブタに TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス ..... 19
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 ..... 20
2.6.5.5.1 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与時の組織分布 ..... 20
2.6.5.5.2 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布 ..... 24
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 ..... 31
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ..... 32
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 ..... 33
2.6.5.8.1 薬効モデルラットに TK-023 経皮投与時の脳内ドネペジル濃度 ..... 33
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In vivo ..... 34
2.6.5.9.1 ラットにドネペジル塩酸塩反復経皮投与時の血漿中代謝物 ..... 34
2.6.5.9.2 ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物 ..... 38
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro ..... 43
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 ..... 44
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 45
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 ..... 46
2.6.5.13.1 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与後の排泄 ..... 46
2.6.5.13.2 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与後の排泄 ..... 48
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 ..... 50
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 ..... 51
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 ..... 52

## 用語及び略語一覧

| 略語 | 定義 | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-t}$ | AUC from the time of dosing up to the last quantifiable concentration | 時間 0 から最終定量可能時間までの AUC |
| $AUC_{0-X\ h}$ | AUC from the time of dosing up to X hours | 時間 0 から X 時間までの AUC |
| $AUC_{0-\infty}$ | 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 |
| BLQ | Below the lower limit of quantitation | 定量下限未満 |
| $C_{max}$ | Maximum drug concentration | 最高薬物濃度 |
| GLP | Good laboratory practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| IPA | Isopropyl alcohol | イソプロピルアルコール |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析 |
| LSC | Liquid scintillation counter | 液体シンチレーションカウンター |
| QWBA | Quantitative whole-body autoradioluminography | 定量的全身オートラジオグラフィー |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| $t_{max}$ | Time to reach maximum drug concentration | 最高薬物濃度到達時間 |

# 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

| 試験の種類 | 動物種（性別） | 投与方法 | 定量物質 | 実施施設 | GLP 適用 | 試験番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 吸収 | | | | | | | |
| 吸収性に対する有効成分の形態の影響 | ラット（雌） | 経皮 | ドネペジル | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.3.4.1.2 |
| 単回投与[a] | ミニブタ（雄） | 経皮、経口、静脈内 | ドネペジル | [redacted]（USA） | 否 | [redacted] | 4.2.2.2.1 |
| 反復投与 | ラット（雄、雌） | 経皮、経口 | ドネペジル | [redacted]（USA、Canada） | 適[b] | [redacted] | 4.2.3.4.1.1 |
| 反復投与 | ラット（雄、雌） | 経皮 | ドネペジル | [redacted]（日本） | 適 | [redacted] | 4.2.3.2.2 |
| 反復投与 | イヌ（雄、雌） | 経皮 | ドネペジル | [redacted]（日本） | 適 | [redacted] | 4.2.3.2.4 |
| 反復投与 | ミニブタ（雄） | 経皮 | ドネペジル | [redacted]（日本） | 適 | [redacted] | 4.2.3.6.2 |
| 分布 | | | | | | | |
| 組織分布（24 時間投与） | ラット（雄） | 経皮、経口 | 総放射能 | [redacted]（Canada） | 適 | [redacted] | 4.2.2.3.1 |
| 組織分布（7 日間投与） | ラット（雄） | 経皮、経口 | 総放射能 | [redacted]（Canada） | 適 | [redacted] | 4.2.2.3.2 |
| タンパク結合 | 該当なし | | | | | | |
| 妊娠又は授乳動物 | 該当なし | | | | | | |
| その他の分布試験（脳内濃度） | ラット（雄） | 経皮、経口 | ドネペジル | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.1.1.1 |

a：ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤は 7 日間継続投与

b：代謝物の同定試験のみ GLP 非適用

## 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

| 試験の種類 | 動物種（性別） | 投与方法 | 定量物質 | 実施施設 | GLP 適用 | 試験番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝 | | | | | | | |
| 代謝 | ラット（雄、雌） | 経皮、経口 | ドネペジル塩酸塩、代謝物 | [redacted]（USA） | 適 [b] | [redacted] | 4.2.3.4.1.1 |
| 代謝 | ミニブタ（雄、雌）、ヒト（男、女） | 経皮、経口 | ドネペジル塩酸塩、代謝物 | [redacted]（Canada） | 否 | 401108 | 5.3.2.3.2 |
| 排泄 | | | | | | | |
| 排泄（24 時間投与） | ラット（雄） | 経皮、経口 | 総放射能 | [redacted]（Canada） | 適 | [redacted] | 4.2.2.3.1 |
| 排泄（7 日間投与） | ラット（雄） | 経皮、経口 | 総放射能 | [redacted]（Canada） | 適 | [redacted] | 4.2.2.3.2 |
| 胆汁排泄 | 該当なし | | | | | | |
| 薬物動態学的薬物相互作用 | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | |
| その他の薬物動態試験 | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | |

b：代謝物の同定試験のみ GLP 非適用

## 2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

| 動物種 | マトリックス | 定量物質 | 検出法 | 検量線範囲（ng/mL） | LLOQ（ng/mL） | QC（Intra、Inter） | | 試料中での安定性（保存条件） | 実施施設 | GLP適用 | 試験番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 精度（%） | 真度（%） | | | | | |
| ラット | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.1～50 | 0.1 | ≦9.1 | ± 10.8 | － | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.2.1.1 |
| ラット | DBS [a] | ドネペジル | LC/MS/MS | 1.00～1000 | 1.00 | ≦15.4 | ± 10.3 | 34 日（室温） | [redacted]（USA） | 適 | [redacted] | 4.2.2.1.2 |
| ラット | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.1～50 | 0.1 | ≦11.2 | ± 6.4 | 5 週間（-15℃）凍結融解 3 回 | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.2.1.3 |
| ラット | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.5～250 | 0.5 | ≦10.4 | ± 9.3 | 95 日（-20℃）凍結融解 5 回 | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.2.1.4 |
| ラット | 脳 [b] | ドネペジル | LC/MS/MS | 5～2500 [c] | 5 [c] | ≦6.9 | ± 4.4 | 93 日（-20℃）凍結融解 5 回 | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.2.1.5 |
| イヌ | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.03～15 | 0.03 | ≦5.3 | ± 13.3 | 96 日（-20℃）凍結融解 5 回 | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.2.1.4 |
| イヌ [d] | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | － | － | 3.6 [e] | - 8.7 [e] | － | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.2.1.6 |

a：乾燥血液スポット

b：ホモジネート

c：ng/g

d：パーシャルバリデーション（希釈の妥当性）

e：50 倍希釈（n = 5）

LLOQ：定量下限、QC：品質管理、Intra：分析単位内、Inter：分析単位間、－：検討せず

## 2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

| 動物種 | マトリックス | 定量物質 | 検出法 | 検量線範囲（ng/mL） | LLOQ（ng/mL） | QC（Intra、Inter） | | 試料中での安定性（保存条件） | 実施施設 | GLP適用 | 試験番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 精度（%） | 真度（%） | | | | | |
| ブタ[f] | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.03～10 | 0.03 | ≦7.8 | ± 10.7 | 375 日（-20℃、-80℃）凍結融解 7 回 | ［バリデーション：[redacted]（USA）］ | 否 | [redacted]（[redacted]：[redacted]、[redacted]） | 4.2.3.2.5 |
| ミニブタ | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.100～100 | 0.100 | ≦5.5 | ± 12.3 | 3 箇月（-70℃）凍結融解 3 回 | [redacted]（USA） | 適 | [redacted] | 4.2.2.1.7 |
| ミニブタ | 血漿 | ドネペジル | LC/MS/MS | 0.03～15 | 0.03 | ≦6.0 | ± 8.0 | 96 日（-20℃）凍結融解 5 回 | [redacted]（日本） | 否 | [redacted] | 4.2.2.1.4 |

f : ミニブタの血漿を用いた特異性の検討（GLP 適）を含む

LLOQ：定量下限、QC：品質管理、Intra：分析単位内、Inter：分析単位間

## 2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

### 2.6.5.3.1 有効成分の形態（フリー体及び塩酸塩）の違いによる経皮吸収性への影響

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Sprague-Dawley | ラット/Sprague-Dawley | ラット/Sprague-Dawley |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雌/5 | 雌/5 | 雌/5 |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 | 非絶食 |
| 溶媒／投与形態 | アセトン（溶液） | アセトン（懸濁液） | アセトン（懸濁液） |
| 有効成分の形態 | ドネペジル（フリー体） | ドネペジル（フリー体）（+ 添加剤 [a]） | ドネペジル塩酸塩（+ 添加剤 [a]） |
| 投与方法 | 経皮（曝露時間：6 ± 2 時間／日、7 日間） | 経皮（曝露時間：6 ± 2 時間／日、7 日間） | 経皮（曝露時間：6 ± 2 時間／日、7 日間） |
| 投与量 | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day（塩酸塩として） |
| 試料 | 血漿（Day 1、Day 7） | 血漿（Day 1、Day 7） | 血漿（Day 1、Day 7） |
| 定量物質 | ドネペジル | ドネペジル | ドネペジル |
| 定量法 | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS |

a： #添加剤C

**#新薬承認情報提供時に置き換え**

## 2.6.5.3.1　有効成分の形態（フリー体及び塩酸塩）の違いによる経皮吸収性への影響（続き）

| 薬物動態パラメーター[b] | | ドネペジル群 | ドネペジル + #添加剤C　群 | ドネペジル塩酸塩 + #添加剤C　群 |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | Day 1 | 108.3 ± 9.9 | 124.1 ± 25.2 | 120.1 ± 34.0 |
| | Day 7 | 379 ± 97（Day 1 に対する比：3.5） | 432 ± 90（Day 1 に対する比：3.5） | 317.7 ± 48.8（Day 1 に対する比：2.6） |
| $t_{max}$（h）[c] | Day 1 | 4（0.5～8） | 8（8～8） | 2（1～2） |
| | Day 7 | 2（0.5～12） | 2（1～8） | 8（投与前～12） |
| $AUC_{0\text{-}24\ h}$ （ng·h/mL） | Day 1 | 2072.6 ± 190.7 | 2219.3 ± 565.2 | 1531.3 ± 238.7 |
| | Day 7 | 7504 ± 2015（Day 1 に対する比：3.6） | 7576 ± 1633（Day 1 に対する比：3.4） | 5856.4 ± 547.0（Day 1 に対する比：3.8） |
| 試験番号 | | [redacted] | | |
| 資料番号 | | 4.2.3.4.1.2 | | |

b：平均値 ± 標準偏差（n = 5）で表示

c：中央値（範囲）を表示

## 2.6.5.3.2 ミニブタにドネペジル塩酸塩経皮投与時の血漿中ドネペジル濃度

| 動物種 | ミニブタ/Göttingen | ミニブタ/Göttingen | |
|---|---|---|---|
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雄/3 | 雄/3 [a] | |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 | |
| 溶媒／投与形態 | ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤 | ドネペジル塩酸塩錠 | 生理食塩水（溶液） |
| 投与方法 | 経皮（7 日間継続貼付後、Day 8 に剥離） | 経口 [a] | 静脈内（1～2 min かけて、ゆっくりと投与）[a] |
| 投与量（塩酸塩として） | 87.5 mg/body（[redacted]× [redacted]cm） | 10 mg/body | 1 mg/kg |
| 試料 | 血漿 | 血漿 | 血漿 |
| 定量物質 | ドネペジル | ドネペジル | ドネペジル |
| 定量法 | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS |
| 薬物動態パラメーター[b] | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | 0.19 ± 0.025 | 1.3 ± 0.45 | 216 ± 81.7 |
| $t_{max}$（h） | 84 ± 43.3 | 0.5 ± 0.0 | NA |
| $AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL） | 2.2 ± 0.52 | 2.9 ± 0.99 | 139 ± 12.1 |
| $AUC_{0\text{-}48\ h}$（ng·h/mL） | NA | 5.7 ± 2.0 | NA |
| $AUC_{0\text{-}240\ h}$（ng·h/mL） | 22 ± 5.2 | NA | NA |
| $AUC_{0\text{-}24\ h}$（経皮/経口）比 | 0.76 ± 0.18 | NA | NA |
| 試験番号 | [redacted] | | |
| 資料番号 | 4.2.2.2.1 | | |

a：同一の動物を用い、Day 1 に静脈内投与、Day 4 に経口投与

b：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

NA：該当せず

## 2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

### 2.6.5.4.1 ラット

#### 2.6.5.4.1.1 ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Sprague-Dawley | | | | | | | | |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 各群：雄/5、雌/5（測定は各群 3/性） | | | | | | | | |
| 給餌 | 非絶食 | | | | | | | | |
| 溶媒／投与形態 | アセトン＋添加剤[a] | | | IPA＋添加剤[a] | | | アセトン＋#添加剤C[b] | IPA＋#添加剤C[b] | 水 |
| | （懸濁液） | （懸濁液） | （ペースト状） | （懸濁液） | （懸濁液） | （ペースト状） | （ペースト状） | （ペースト状） | （溶液） |
| 投与方法 | 経皮、1 日 1 回 | | | 経皮、1 日 1 回 | | | 経皮、1 日 1 回 | 経皮、1 日 1 回 | 経口、1 日 1 回 |
| 投与量（塩酸塩として） | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| 投与期間 | 90 日間 | | | | | | | | |
| 試料 | 血液［乾燥血液スポット（DBS）］ | | | | | | | | |
| 定量物質 | ドネペジル | | | | | | | | |
| 定量法 | LC/MS/MS | | | | | | | | |

a：添加剤として　#添加剤C　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　#添加剤C　を含有

**#新薬承認情報提供時に置き換え**

## 2.6.5.4.1.1　ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス（続き）

| 薬物動態パラメーター[c] | | | アセトン＋添加剤[a] | | | IPA＋添加剤[a] | | | アセトン＋#添加剤C[b] | IPA＋#添加剤C[b] | 水溶液（経口） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| $C_{max}$ | Day | 雄 | 66.0 ± 27.6 | 68.3 ± 14.1 | 102 ± 67.1 | 87.2 ± 33.7 | 107 ± 57.3 | 268 ± 82.6 | 184 ± 96.1 | 611 ± 805 | 194 ± 16.2 |
| （ng/mL） | 1 | 雌 | 116 ± 18.8 | 112 ± 32.1 | 153 ± 83.5 | 172 ± 72.8 | 186 ± 66.7 | 197 ± 19.7 | 127 ± 32.1 | 172 ± 45.7 | 133 ± 10.5 |
| | Day | 雄 | 102 ± 26.1 | 169 ± 83.0 | 164 ± 49.6 | 125 ± 18.5 | 238 ± 69.0 | 315 ± 65.2 | 269 ± 26.7 | 346 ± 71.0 | 145 ± 32.1 |
| | 7 | 雌 | 235 ± 179 | 527 ± 66.5 | 544 ± 27.1 | 296 ± 78.1 | 457 ± 169 | 765 ± 151 | 488 ± 204 | 414 ± 95.3 | 240 ± 30.6 |
| | Day | 雄 | 129 ± 12.4 | 220 ± 69.9 | 282 ± 70.8 | 195 ± 79.1 | 209 ± 14.8 | 284 ± 34.9 | 567 ± 266 | 323 ± 84.0 | 168 ± 30.8 |
| | 28 | 雌 | 241 ± 42.7 | 432 ± 150 | 464 ± 48.8 | 364 ± 102 | 1210 ± 1317 | 421 ± 87.6 | 692 ± 298 | 829 ± 72.8 | 222 ± 42.6 |
| | Day | 雄 | 530 ± 625 | 177 ± 62.7 | 190 ± 90.7 | 174 ± 28.5 | 206 ± 54.2 | 181 ± 23.4 | 400 ± 22.1 | 328 ± 28.0 | 270 ± 84.7 |
| | 44 | 雌 | 233 ± 54.3 | 1200 ± 1431 | 381 ± 42.7 | 329 ± 59.9 | 444 ± 143 | 429 ± 120 | 711 ± 130 | 607 ± 106 | 428 ± 181 |
| | Day | 雄 | 268 ± 188 | 406 ± 384 | 192 ± 137 | 146 ± 37.2 | 270 ± 122 | 139 ± 28.8 | 403 ± 171 | 451 ± 43.7 | 250 ± 26.0 |
| | 90 | 雌 | 250 ± 82.5 | 399 ± 79.9 | 993 ± 994 | 274 ± 42.8 | 550 ± 221 | 325 ± 64.7 | 638 ± 86.6 | 624 ± 119 | 331 ± 131 |

a：添加剤として　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　　#添加剤C　　を含有

c：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

## 2.6.5.4.1.1　ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス（続き）

| 薬物動態パラメーター[c] | | | アセトン＋添加剤[a] | | | IPA＋添加剤[a] | | | アセトン＋#添加剤C[b] | IPA＋#添加剤C[b] | 水溶液（経口） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| $t_{max}$（h）[d] | Day 1 | 雄 | 8 | 8 | 8 | 12 | 4 | 2 | 2 | 4 | 0.5 |
| | | 雌 | 8 | 12 | 2 | 8 | 0.5 | 4 | 2 | 4 | 0.5 |
| | Day 7 | 雄 | 1 | 2 | 12 | 4 | 0[e] | 0[e] | 4 | 4 | 0.5 |
| | | 雌 | 1 | 2 | 12 | 0[e] | 24 | 4 | 2 | 8 | 2 |
| | Day 28 | 雄 | 0[e] | 12 | 12 | 12 | 12 | 0.5 | 2 | 8 | 0.5 |
| | | 雌 | 24 | 0[e] | 12 | 0[e] | 0[e] | 0.5 | 2 | 4 | 0.5 |
| | Day 44 | 雄 | 4 | 12 | 12 | 1 | 12 | 12 | 8 | 4 | 0.5 |
| | | 雌 | 12 | 2 | 12 | 12 | 8 | 1 | 2 | 4 | 0.5 |
| | Day 90 | 雄 | 0.5 | 0.5 | 2 | 4 | 2 | 8 | 4 | 2 | 0.5 |
| | | 雌 | 0.5 | 1 | 4 | 2 | 1 | 1 | 4 | 4 | 0.5 |

a：添加剤として　#添加剤C　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　#添加剤C　を含有

c：平均値±標準偏差（n＝3）で表示

d：中央値を表示

e：投与前

## 2.6.5.4.1.1　ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス（続き）

| 薬物動態パラメーター[c] | | | アセトン＋添加剤[a] | | | IPA＋添加剤[a] | | | アセトン＋#添加剤C[b] | IPA＋#添加剤C[b] | 水溶液（経口） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| $AUC_{0-t}$ | Day | 雄 | 514 ± 196 | 562 ± 184 | 711 ± 261 | 587 ± 226 | 664 ± 362 | 1598 ± 74.5 | 1287 ± 362 | 2132 ± 1685 | 689 ± 269 |
| （ng·h/mL） | 1 | 雌 | 810 ± 199 | 881 ± 333 | 903 ± 234 | 1137 ± 299 | 1608 ± 536 | 1434 ± 326 | 1016 ± 32.2 | 1465 ± 293 | 955 ± 184 |
| | Day | 雄 | 1747 ± 809 | 2856 ± 834 | 2734 ± 729 | 1994 ± 326 | 2462 ± 283 | 5199 ± 1034 | 4050 ± 742 | 5382 ± 655 | 1542 ± 324 |
| | 7 | 雌 | 3971 ± 3170 | 9024 ± 1284 | 10340 ± 323 | 4615 ± 465 | 8187 ± 896 | 11109 ± 3755 | 7711 ± 2888 | 5661 ± 2451 | 2271 ± 313 |
| | Day | 雄 | 2222 ± 379 | 3150 ± 188 | 4953 ± 788 | 2940 ± 1004 | 3153 ± 378 | 4729 ± 830 | 6194 ± 1152 | 5881 ± 1011 | 1467 ± 301 |
| | 28 | 雌 | 3519 ± 714 | 7654 ± 1857 | 8678 ± 985 | 5504 ± 1751 | 7271 ± 2526 | 7796 ± 2513 | 11537 ± 2721 | 11817 ± 1164 | 1912 ± 290 |
| | Day | 雄 | 3391 ± 1518 | 3177 ± 1033 | 3160 ± 1322 | 2885 ± 265 | 2942 ± 264 | 3221 ± 429 | 4640 ± 593 | 5570 ± 304 | 2104 ± 662 |
| | 44 | 雌 | 3885 ± 806 | 8703 ± 4221 | 6925 ± 989 | 5610 ± 938 | 8707 ± 2474 | 7136 ± 1543 | 11882 ± 2997 | 8926 ± 416 | 2732 ± 435 |
| | Day | 雄 | 3373 ± 1743 | 4255 ± 1659 | 2688 ± 704 | 2813 ± 788 | 3935 ± 1292 | 2769 ± 477 | 4465 ± 946 | 5646 ± 380 | 2019 ± 359 |
| | 90 | 雌 | 3993 ± 891 | 7670 ± 1472 | 10729 ± 7813 | 4194 ± 588 | 6885 ± 633 | 5803 ± 715 | 10675 ± 1465 | 10065 ± 870 | 2492 ± 572 |

a：添加剤として　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　　#添加剤C　　を含有

c：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

## 2.6.5.4.1.1　ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス（続き）

| 薬物動態パラメーター[c] | | | アセトン＋添加剤[a] | | | IPA＋添加剤[a] | | | アセトン＋#添加剤C[b] | IPA＋#添加剤C[b] | 水溶液（経口） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| $AUC_{0\text{-}12\ h}$ | Day 1 | 雄 | 514 ± 196 | 562 ± 184 | 711 ± 261 | 587 ± 226 | 664 ± 362 | 1598 ± 74.5 | 1287 ± 362 | 2132 ± 1685 | 689 ± 269 |
| （ng·h/mL） | | 雌 | 810 ± 199 | 881 ± 333 | 903 ± 234 | 1137 ± 299 | 1608 ± 536 | 1434 ± 326 | 1016 ± 32.2 | 1465 ± 293 | 955 ± 184 |
| | Day 7 | 雄 | 900 ± 337 | 1402 ± 388 | 1408 ± 235 | 1071 ± 144 | 2038 ± 700 | 2835 ± 738 | 2405 ± 360 | 3140 ± 436 | 1209 ± 177 |
| | | 雌 | 1614 ± 788 | 4812 ± 72.8 | 5598 ± 481 | 2362 ± 229 | 4129 ± 1016 | 7959 ± 1126 | 4389 ± 1746 | 3937 ± 1002 | 1861 ± 214 |
| | Day 28 | 雄 | 1068 ± 185 | 1524 ± 368 | 2343 ± 247 | 1508 ± 668 | 1679 ± 75.6 | 2485 ± 404 | 3762 ± 943 | 3153 ± 555 | 1241 ± 246 |
| | | 雌 | 1587 ± 197 | 3790 ± 965 | 3746 ± 532 | 2512 ± 650 | 3831 ± 904 | 3944 ± 1161 | 5723 ± 1456 | 6339 ± 980 | 1439 ± 238 |
| | Day 44 | 雄 | 2303 ± 1856 | 1580 ± 495 | 1488 ± 436 | 1493 ± 153 | 1540 ± 37.7 | 1728 ± 287 | 2997 ± 466 | 3176 ± 308 | 1631 ± 403 |
| | | 雌 | 1765 ± 364 | 5139 ± 3127 | 3423 ± 389 | 2780 ± 321 | 4465 ± 958 | 4082 ± 1115 | 6288 ± 861 | 5600 ± 198 | 2229 ± 511 |
| | Day 90 | 雄 | 1421 ± 249 | 2805 ± 1712 | 1451 ± 494 | 1566 ± 438 | 2246 ± 795 | 1409 ± 238 | 2861 ± 831 | 3706 ± 523 | 1584 ± 148 |
| | | 雌 | 2259 ± 734 | 3940 ± 919 | 3597 ± 970 | 2482 ± 330 | 4143 ± 137 | 3289 ± 499 | 6291 ± 606 | 5949 ± 822 | 1789 ± 541 |

a：添加剤として　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　　#添加剤C　　を含有

c：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

## 2.6.5.4.1.1　ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス（続き）

| 薬物動態パラメーター[c] | | | アセトン＋添加剤[a] | | | IPA＋添加剤[a] | | | アセトン＋#添加剤C[b] | IPA＋#添加剤C[b] | 水溶液（経口） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| $AUC_{0-\infty}$ | Day 1 | 雄 | NC | NC | NC | NC | NC | 1746[f] | NC | NC | 434[f] |
| （ng·h/mL） | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 1228[f] | NC | NC |
| | Day 7 | 雄 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 4927 ± 992 | NC | 1565 ± 335 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 9579[f] | 2320 ± 320 |
| | Day 28 | 雄 | NC | NC | NC | 4909[f] | NC | NC | NC | NC | 1486 ± 311 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 13427[f] | 2034 ± 200 |
| | Day 44 | 雄 | 5856[f] | NC | NC | NC | NC | NC | 5495（4959、6032）[g] | NC | 2175 ± 718 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 10624（9898、11351）[g] | 2823 ± 409 |
| | Day 90 | 雄 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 4394[f] | NC | 2094 ± 432 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 2771（3241、2300）[g] |

a：添加剤として　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　　#添加剤C　　を含有

c：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

f：1 例の値

g：2 例の平均値（個体別値）

NC：算出せず

**#新薬承認情報提供時に置き換え**

## 2.6.5.4.1.1　ドネペジル塩酸塩反復経皮投与時のトキシコキネティクス（続き）

| 薬物動態パラメーター[c] | | | アセトン＋添加剤[a] | | | IPA＋添加剤[a] | | | アセトン＋#添加剤C[b] | IPA＋#添加剤C[b] | 水溶液（経口） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| $t_{1/2}$（h） | Day 1 | 雄 | NC | NC | NC | NC | NC | 2.85[f] | NC | NC | 5.40[f] |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 4.37[f] | NC | NC |
| | Day 7 | 雄 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 8.99 ± 0.519 | NC | 3.56 ± 0.636 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 8.77[f] | 3.85 ± 0.433 |
| | Day 28 | 雄 | NC | NC | NC | 8.06[f] | NC | NC | NC | NC | 3.35 ± 0.535 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 8.58[f] | 5.42 ± 1.87 |
| | Day 44 | 雄 | 14.8[f] | NC | NC | NC | NC | NC | 7.36（6.39、8.33）[g] | NC | 4.01 ± 1.11 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 7.98（7.29、8.67）[g] | 4.47 ± 0.355 |
| | Day 90 | 雄 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 10.7[f] | NC | 4.27 ± 1.08 |
| | | 雌 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 4.89（4.13、5.65）[g] |
| 試験番号 | | | [redacted] | | | | | | | | |
| 資料番号 | | | 4.2.3.4.1.1 | | | | | | | | |

a：添加剤として　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　　#添加剤C　　を含有

c：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

f：1 例の値

g：2 例の平均値（個体別値）

NC：算出せず

**#新薬承認情報提供時に置き換え**

## 2.6.5.4.1.2　TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 | | ラット/Crl: CD（SD） | | | 投与期間 | 28 日間 | |
| 性別（雄／雌）／動物数 | | 雄/6、雌/6（各 3/計測時間ごと） | | | 投与量（投与面積） | 1.875、3.75、7.5 mg/body/day（3、6、12 $cm^2$） | |
| 給餌 | | 非絶食 | | | 試料 | 血漿 | |
| 溶媒／投与形態 | | 貼付製剤（TK-023） | | | 定量物質 | ドネペジル | |
| 投与方法 | | 経皮、1 日 1 回（1 回当たりの曝露時間：23 ± 1 時間） | | | 定量法 | LC/MS/MS | |
| 薬物動態パラメーター[a] | | | | | | | |
| 投与日 | | Day 1 | | | Day 28 | | |
| 用量（mg/body/day） | | 1.875 | 3.75 | 7.5 | 1.875 | 3.75 | 7.5 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 雄 | 35.1 | 57.6 | 168 | 65.0 | 175 | 292 |
| | 雌 | 118 | 273 | 244 | 125 | 258 | 580 |
| $t_{max}$（h） | 雄 | 6.0 | 6.0 | 8.0 | 8.0 | 4.0 | 6.0 |
| | 雌 | 8.0 | 4.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 | 4.0 |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL） | 雄 | 526 | 1160 | 2920 | 1040 | 2180 | 4190 |
| | 雌 | 1960 | 3490 | 4150 | 1580 | 2700 | 8760 |
| 試験番号 | | [redacted] | | | | | |
| 資料番号 | | 4.2.3.2.2 | | | | | |

a：各採血時間（n = 3）の平均血漿中濃度から算出

## 2.6.5.4.2　イヌに TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 | | イヌ/Beagle | | | 投与期間 | 28 日間 | |
| 性別（雄／雌）／動物数 | | 雄/3、雌/3 | | | 投与量（投与面積） | 41.25、82.5、165 mg/body/day（66、132、264 $cm^2$） | |
| 給餌 | | 非絶食 | | | 試料 | 血漿 | |
| 溶媒／投与形態 | | 貼付製剤（TK-023） | | | 定量物質 | ドネペジル | |
| 投与方法 | | 経皮、1 日 1 回（1 回当たりの曝露時間：23 ± 1 時間） | | | 定量法 | LC/MS/MS | |
| 薬物動態パラメーター[a] | | | | | | | |
| 投与日 | | Day 1 | | | Day 28 | | |
| 用量（mg/body/day） | | 41.25 | 82.5 | 165 | 41.25 | 82.5 | 165 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 雄 | 2.08 ± 0.64 | 2.86 ± 1.39 | 10.7 ± 4.7 | 29.4 ± 14.2 | 131 ± 28 | 232 ± 227 |
| | 雌 | 1.94 ± 0.25 | 3.73 ± 1.68 | 10.7 ± 1.9 | 25.2 ± 13.8 | 34.0 ± 7.8 | 342 ± 334 |
| $t_{max}$（h） | 雄 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 6.7 ± 1.2 | 6.7 ± 1.2 | 12.7 ± 9.9 |
| | 雌 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 24.0 ± 0.0 | 4.7 ± 1.2 | 8.0 ± 0.0 | 13.3 ± 9.2 |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL） | 雄 | 33.1 ± 16.0 | 36.3 ± 28.8 | 129 ± 76 | 538 ± 260 | 2500 ± 650 | 4250 ± 3590 |
| | 雌 | 28.8 ± 9.4 | 50.5 ± 28.3 | 146 ± 47 | 460 ± 252 | 695 ± 160 | 6990 ± 6250 |
| 試験番号 | | [redacted] | | | | | |
| 資料番号 | | 4.2.3.2.4 | | | | | |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

## 2.6.5.4.3　ミニブタに TK-023 反復経皮投与時のトキシコキネティクス

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 | | ミニブタ/Göttingen | | | 投与期間 | | | 28 日間 | | | | |
| 性別（雄／雌）／動物数 | | 雄/3 | | | 投与量（投与面積） | | | 27.5、55 mg/body/day（44、88 $cm^2$） | | | | |
| 給餌 | | 非絶食 | | | 試料 | | | 血漿 | | | | |
| 溶媒／投与形態 | | 貼付製剤（TK-023） | | | 定量物質 | | | ドネペジル | | | | |
| 投与方法 | | 経皮、1 日 1 回（1 回当たりの曝露時間：約 21～24 時間） | | | 定量法 | | | LC/MS/MS | | | | |
| 血漿中ドネペジル濃度（ng/mL）[a] | | | | | | | | | | | | |
| 投与日 | | Day 1 [b] | | | Day 28 | | | | Day 29（貼付製剤剥離後） | | | |
| 採血時間 | | 4 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 投与前 | 4 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 1 時間 | 4 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
| 用量 | 27.5 mg/body/day | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.11 ± 0.09 | 1.83 ± 0.33 | 1.86 ± 0.43 | 2.28 ± 0.28 | 1.75 ± 0.20 | 1.76 ± 0.06 | 0.98 ± 0.15 | 0.42 ± 0.05 | 0.06 ± 0.02 |
| | 55 mg/body/day | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.06 ± 0.07 | 5.57 ± 0.27 | 17.8 ± 7.9 | 19.0 ± 7.2 | 5.12 ± 0.05 | 4.17 ± 0.78 | 1.31 ± 0.26 | 0.49 ± 0.08 | 0.07 ± 0.01 |

| 薬物動態パラメーター[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与日 | Day 1 | | Day 28（最終投与日）～Day 29（貼付製剤剥離後） | |
| 用量（mg/body/day） | 27.5 | 55 | 27.5 | 55 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 0.11 ± 0.09 | 0.09（0.04、0.13）[c] | 2.28 ± 0.28 | 22.0 ± 8.1 |
| $t_{max}$（h） | 24.0 ± 0.0 | 24.0（24.0、24.0）[c] | 8.0 ± 0.0 | 5.3 ± 2.3 |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL） | 0.89 ± 0.72 | 0.70（0.34、1.06）[c] | 47.9 ± 6.6 | 313 ± 78 |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$（ng·h/mL） | NA | NA | 60.4 ± 7.2 | 334 ± 76 |
| 試験番号 | [redacted] | | | |
| 資料番号 | 4.2.3.6.2 | | | |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示（定量下限未満の濃度は 0.00 として算出）

b：投与前は全ての動物で定量下限未満

c：2 例の平均値（個体別値）。1 例は全ての採血時間で定量下限未満であり、パラメーター算出できず。

NA：該当せず

## 2.6.5.5 薬物動態試験：分布

### 2.6.5.5.1 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与時の組織分布

| | | |
|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Long-Evans | ラット/Long-Evans |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雄/9（1/計測時間ごと） | 雄/9（1/計測時間ごと） |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 |
| 溶媒／投与形態 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤 | 水（溶液） |
| 投与方法 | 経皮（最長 24 時間貼付後剥離）、投与面積：約 35 $cm^2$ | 経口 |
| 投与量、放射性核種 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg（実測：61.3 mg/kg） | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg（実測：30.7 mg/kg） |
| 比放射能 | 12.7 kBq/mg | 77.5 kBq/mg |
| 定量物質／定量法 | 総放射能/LSC（血液及び血漿）、QWBA | 総放射能/LSC（血液及び血漿）、QWBA |
| 計測時間 | 2、8、24、48、72、120、168、240、360 時間 | 2、8、24、48、72、120、168、240、360 時間 |

## 2.6.5.5.1　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | | | | | | 経口 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 2 | 8 | 24 | 48 | 72 | 120 | 168 | 240 | 360 | 2 | 8 | 24 | 48 | 72 | 120 | 168 | 240 | 360 |
| Blood [b] | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 0.57 | 0.83 | 0.49 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Plasma [b] | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 0.79 | 1.30 | 0.67 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Adipose Tissue（Brown Fat） | BLQ | BLQ | 1.77 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 3.88 | 3.76 | 2.42 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Adipose Tissue（White Fat） | BLQ | BLQ | 1.87 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 5.86 | 3.17 | 1.39 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Adrenal Gland | BLQ | 2.55 | 6.10 | 2.60 | 2.76 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 7.32 | 6.96 | 4.98 | 0.65 | 0.26 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Blood from Heart | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 0.52 | 0.75 | 0.50 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Bone（Vertebra） | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 2.10 | 0.76 | 0.68 | 0.86 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Bone Marrow（Vertebra） | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 1.63 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 3.39 | 2.89 | 1.32 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Brain | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 0.95 | 0.94 | 0.58 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Epididymis | BLQ | BLQ | BLQ | 1.98 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 3.42 | 2.89 | 2.57 | 0.38 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Eye | BLQ | 1.70 | 37.77 | 32.01 | 47.54 | 44.81 | 13.69 | 42.10 | 28.29 | 20.55 | 31.85 | 48.75 | 45.94 | 37.13 | 24.66 | 18.93 | 31.25 | 19.91 |
| Harderian Gland | BLQ | BLQ | 5.91 | 5.58 | 2.03 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 18.73 | 14.93 | 6.14 | 0.41 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Kidney | BLQ | BLQ | 2.48 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 6.04 | 7.16 | 4.29 | 0.28 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Large Intestine Wall | BLQ | 1.50 | 2.37 | 4.34 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 1.66 | 4.66 | 5.87 | 6.16 | 2.30 | BLQ | BLQ | BLQ | 0.35 |
| Large Intestine Contents | BLQ | 1.94 | 42.51 | 35.04 | 21.06 | 1.83 | BLQ | 1.90 | BLQ | 1.31 | 96.26 | 161.54 | 20.50 | 4.07 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |

a：貼付開始後又は経口投与後の計測時間における放射能濃度を表示（n = 1）。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

b：LSC で測定。他の組織は QWBA で測定。

## 2.6.5.5.1 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | | | | | | 経口 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 2 | 8 | 24 | 48 | 72 | 120 | 168 | 240 | 360 | 2 | 8 | 24 | 48 | 72 | 120 | 168 | 240 | 360 |
| Liver | BLQ | 1.96 | 4.58 | 2.99 | 3.39 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 9.80 | 10.07 | 8.27 | 0.66 | 0.30 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Lung | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 2.59 | 2.59 | 1.31 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Lymph Node（Mesenteric） | BLQ | BLQ | 2.64 | 1.56 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 4.69 | 4.48 | 2.78 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Myocardium | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 1.87 | 1.74 | 1.25 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Pancreas | BLQ | 5.28 | 15.13 | 9.12 | 8.27 | 2.26 | BLQ | BLQ | BLQ | 10.33 | 9.89 | 9.56 | 0.96 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Pituitary Gland | BLQ | BLQ | 6.98 | 4.42 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 10.32 | 9.13 | 5.91 | 0.63 | 0.44 | 0.51 | 1.10 | BLQ | BLQ |
| Prostate Gland | BLQ | BLQ | 4.28 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 2.80 | 2.82 | 1.55 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Rectum Wall | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 1.73 | 1.01 | 0.97 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Rectum Contents | NP | NP | NP | NP | 39.72 | 2.38 | NP | 4.35 | NP | NP | NP | NP | NP | NP | NP | NP | NP | NP |
| Salivary Gland [c] | BLQ | 2.10 | 10.04 | 3.45 | 2.60 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 18.04 | 17.68 | 7.71 | 0.28 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Skeletal Muscle（Dorsal） | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 0.99 | 0.84 | 0.58 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Skin-Non-Pigmented（ND）[d] | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 2.15 | 2.14 | 1.31 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Skin-Pigmented（ND）[d] | BLQ | BLQ | 1.68 | 20.32 | 17.19 | 1.58 | BLQ | BLQ | BLQ | 7.27 | 13.29 | 10.62 | 11.78 | 20.09 | 3.36 | BLQ | BLQ | BLQ |
| Skin-Non-Pigmented（DS）[e] | BLQ | 15.63 | 29.25 | 1.90 | 1.70 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Skin-Pigmented（DS）[e] | BLQ | 19.66 | 62.46 | 37.31 | 22.94 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

a：貼付開始後又は経口投与後の計測時間における放射能濃度を表示（n = 1）。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

c：Parotid and/or Mandibular

d：Non-Dosed Area

e：Dosing Site

NP：測定した組織切片中に存在せず、NA：該当せず

## 2.6.5.5.1　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | | | | | | 経口 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 2 | 8 | 24 | 48 | 72 | 120 | 168 | 240 | 360 | 2 | 8 | 24 | 48 | 72 | 120 | 168 | 240 | 360 |
| Small Intestine Wall | BLQ | BLQ | 4.20 | 2.46 | 2.26 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 19.20 | 8.56 | 18.52 | BLQ | BLQ | 0.30 | BLQ | BLQ | 0.42 |
| Small Intestine Contents | BLQ | 8.71 | 38.82 | 37.60 | 37.77 | 2.86 | 1.99 | BLQ | BLQ | 378.90 | 46.60 | 322.26 | 2.89 | 0.76 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Spleen | BLQ | BLQ | 3.16 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 8.88 | 7.16 | 3.85 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Stomach Wall | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 63.75 | 6.86 | 2.78 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Stomach Contents | BLQ | 2.40 | BLQ | 11.82 | 48.18 | BLQ | 4.16 | BLQ | BLQ | 473.73 | 422.16 | 59.74 | 8.89 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Testis | BLQ | BLQ | 1.80 | 1.70 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 3.51 | 2.50 | 1.90 | 0.52 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Thymus | BLQ | BLQ | 2.35 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 4.44 | 3.63 | 2.35 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Thyroid/Parathyroid Gland | BLQ | 1.86 | 3.32 | 3.04 | 1.42 | BLQ | 1.54 | 1.96 | BLQ | 8.32 | 12.68 | 2.93 | 3.47 | 0.96 | 0.41 | 0.31 | BLQ | BLQ |
| Urinary Bladder Wall | BLQ | BLQ | 2.92 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 1.88 | 4.35 | 1.34 | 0.24 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 0.27 |
| Urinary Bladder Contents | BLQ | BLQ | 2.75 | 2.29 | 2.52 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 9.52 | 11.29 | 9.82 | 0.99 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Blood/Plasma Ratio | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0.74 | 0.64 | 0.74 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Brain/Plasma Ratio | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1.28 | 0.76 | 0.92 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 試験番号 | [redacted] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 資料番号 | 4.2.2.3.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a：貼付開始後又は経口投与後の計測時間における放射能濃度を表示（n = 1）。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

NA：該当せず

### 2.6.5.5.2 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布

| | | |
|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Long-Evans | ラット/Long-Evans |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雄/36（LSC：3/計測時間ごと、定性的全身オートラジオグラフィー：1/計測時間ごと） | 雄/36（LSC：3/計測時間ごと、定性的全身オートラジオグラフィー：1/計測時間ごと） |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 |
| 溶媒／投与形態 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤 | 水（溶液） |
| 投与方法 | 経皮（最長 7 日間継続貼付後剥離）、投与面積：約 35 $cm^2$ | 経口 |
| 投与量、放射性核種 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg（実測：19.1～65.4 mg/kg） | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg/day（Day 1、Day 2）、10 mg/kg/day（Day 3～Day 7） |
| 比放射能 | 12.7 kBq/mg | 18.7 kBq/mg |
| 定量物質／定量法 | 総放射能/LSC | 総放射能/LSC |
| 計測時間 | 貼付開始後 24、96、168、192、216、264、312、384、504 時間 | 初回投与後 146、152、168、192、216、264、312、384、504 時間 |

## 2.6.5.5.2 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 24 | 96 | 168 | 192 | 216 | 264 | 312 | 384 | 504 |
| Blood | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Plasma | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Adipose Tissue（Kidney Fat） | 1.12 ± 0.32 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Adrenal Glands | 4.98 ± 1.93 | 2.55 ± 0.90 | 1.75 ± 0.90 | 1.54 ± 0.22 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.61 ± 1.06 |
| Aorta | 0.41 ± 0.71 | 0.49 ± 0.86 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 13.74 ± 23.79 | 0.74 ± 1.27 | 0.00 ± 0.00 |
| Bone（Femur） | 0.21 ± 0.36 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Bone Marrow（Femur） | 1.47 ± 1.28 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Brain | 0.30 ± 0.26 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Epididymides | 1.69 ± 0.54 | 0.77 ± 0.21 | 0.49 ± 0.43 | 0.57 ± 0.12 | 0.13 ± 0.22 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Eyes | 26.32 ± 9.24 | 52.57 ± 24.43 | 76.23 ± 49.28 | 118.61 ± 16.84 | 67.65 ± 68.67 | 65.32 ± 10.86 | 42.56 ± 27.36 | 32.59 ± 31.95 | 21.49 ± 6.83 |
| Harderian Glands | 4.97 ± 0.73 | 2.02 ± 0.47 | 1.15 ± 0.99 | 1.28 ± 0.13 | 0.32 ± 0.56 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Heart | 0.63 ± 0.18 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |

a：貼付開始後又は初回投与後の計測時間における放射能濃度の平均値 ± 標準偏差（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

## 2.6.5.5.2　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 24 | 96 | 168 | 192 | 216 | 264 | 312 | 384 | 504 |
| Kidneys | 2.83 ± 0.77 | 1.06 ± 0.23 | 0.60 ± 0.53 | 0.55 ± 0.15 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Large Intestine | 1.35 ± 0.35 | 1.18 ± 0.36 | 0.87 ± 0.78 | 0.75 ± 0.16 | 0.16 ± 0.27 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Liver | 4.05 ± 0.46 | 2.23 ± 0.50 | 1.98 ± 1.01 | 2.08 ± 0.31 | 0.60 ± 0.67 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Lungs | 2.08 ± 0.58 | 0.79 ± 0.28 | 0.49 ± 0.43 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Lymph Nodes（Mesenteric） | 1.77 ± 0.38 | 0.85 ± 0.35 | 0.68 ± 0.22 | 0.44 ± 0.08 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.62 ± 1.07 | 0.00 ± 0.00 |
| Muscle（Leg Adductor） | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Pancreas | 10.80 ± 2.89 | 6.01 ± 2.00 | 4.29 ± 2.25 | 4.06 ± 0.41 | 1.49 ± 0.99 | 0.18 ± 0.31 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Pituitary Gland | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Prostate Gland | 1.44 ± 0.37 | 0.82 ± 0.29 | 0.55 ± 0.48 | 0.14 ± 0.25 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Salivary Glands | 3.39 ± 0.92 | 1.35 ± 0.36 | 0.78 ± 0.69 | 0.69 ± 0.13 | 0.11 ± 0.20 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Skin-Non-Pigmented（ND）[b] | 1.18 ± 0.32 | 3.81 ± 2.79 | 0.39 ± 0.68 | 0.58 ± 1.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.42 ± 0.73 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Skin-Pigmented （ND）[b] | 2.34 ± 1.34 | 5.54 ± 2.40 | 14.87 ± 12.11 | 7.76 ± 3.01 | 4.51 ± 1.61 | 5.36 ± 2.24 | 4.36 ± 2.21 | 4.41 ± 5.64 | 2.76 ± 3.00 |
| Skin-Non-Pigmented（DS）[c] | 37.49 ± 38.33 | 100.91 ± 33.62 | 88.91 ± 56.70 | 8.37 ± 5.47 | 10.31 ± 9.26 | 6.14 ± 3.97 | 4.99 ± 4.24 | 4.06 ± 4.56 | 1.86 ± 1.67 |
| Skin-Pigmented（DS）[c] | 27.00 ± 1.31 | 73.28 ± 71.56 | 72.04 ± 50.11 | 8.69 ± 1.52 | 23.77 ± 23.30 | 11.67 ± 4.27 | 8.49 ± 10.89 | 0.42 ± 0.73 | 0.00 ± 0.00 |

a：貼付開始後又は初回投与後の計測時間における放射能濃度の平均値 ± 標準偏差（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

b：Other than dosing site area

c：Dosing site

## 2.6.5.5.2 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 24 | 96 | 168 | 192 | 216 | 264 | 312 | 384 | 504 |
| Small Intestine | 2.21 ± 0.77 | 1.31 ± 0.46 | 1.10 ± 0.44 | 0.66 ± 0.14 | 0.14 ± 0.24 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Spleen | 1.98 ± 0.48 | 0.60 ± 0.52 | 0.27 ± 0.47 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Stomach | 1.31 ± 0.55 | 0.53 ± 0.08 | 0.25 ± 0.43 | 0.15 ± 0.25 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Testes | 1.51 ± 0.35 | 0.43 ± 0.37 | 0.39 ± 0.34 | 0.13 ± 0.22 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Trachea | 0.63 ± 0.55 | 0.00 ± 0.00 | 0.61 ± 0.54 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Thymus | 1.40 ± 0.42 | 0.57 ± 0.10 | 0.29 ± 0.25 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Thyroid/Parathyroid Glands | 0.59 ± 1.01 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Urinary Bladder | 1.93 ± 0.61 | 0.71 ± 0.24 | 1.01 ± 0.14 | 0.40 ± 0.16 | 0.11 ± 0.19 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.16 ± 0.27 | 0.00 ± 0.00 |
| Stratum Corneum [d] | 35.29 ± 27.14 | 27.92 ± 8.14 | 12.70 ± 3.93 | 2.92 ± 2.09 | 2.49 ± 2.47 | 2.50 ± 1.25 | 0.65 ± 0.46 | 1.14 ± 1.03 | 0.49 ± 0.15 |

a：貼付開始後又は初回投与後の計測時間における放射能濃度の平均値 ± 標準偏差（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

d：粘着テープにより剥離（20 回）。対投与量%で表示（平均投与量：19.1～42.4 mg/kg）

## 2.6.5.5.2 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経口 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 146 | 152 | 168 | 192 | 216 | 264 | 312 | 384 | 504 |
| Blood | 0.68 ± 0.10 | 0.51 ± 0.06 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Plasma | 0.89 ± 0.31 | 0.68 ± 0.10 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 [e] | 0.00 ± 0.00 |
| Adipose Tissue（Kidney Fat） | 4.12 ± 1.63 | 2.88 ± 3.08 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Adrenal Glands | 9.46 ± 3.24 | 3.74 ± 0.44 | 0.47 ± 0.43 | 0.42 ± 0.37 | 0.15 ± 0.26 | 0.00 ± 0.00 | 0.26 ± 0.45 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Aorta | 2.33 ± 0.60 | 1.04 ± 0.08 | 0.65 ± 0.13 | 0.20 ± 0.35 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.22 ± 0.38 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Bone（Femur） | 1.94 ± 0.90 | 0.53 ± 0.06 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Bone Marrow（Femur） | 6.91 ± 3.07 | 1.62 ± 0.15 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Brain | 1.02 ± 0.37 | 0.10 ± 0.17 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Epididymides | 3.97 ± 1.34 | 2.06 ± 0.12 | 0.47 ± 0.08 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Eyes | 192.31 ± 47.13 | 188.08 ± 11.75 | 163.40 ± 26.04 | 157.21 ± 11.72 | 172.44 ± 14.43 | 130.94 ± 10.22 | 112.49 ± 19.00 | 101.83 ± 5.07 | 92.14 ± 19.99 |
| Harderian Glands | 18.63 ± 9.17 | 7.05 ± 1.79 | 0.51 ± 0.50 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Heart | 2.23 ± 0.69 | 0.69 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |

a：貼付開始後又は初回投与後の計測時間における放射能濃度の平均値 ± 標準偏差（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

e：n = 2（1 例の血漿試料なし）のため、標準偏差は算出できず

## 2.6.5.5.2 有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経口 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 146 | 152 | 168 | 192 | 216 | 264 | 312 | 384 | 504 |
| Kidneys | 9.23 ± 1.98 | 3.48 ± 0.65 | 0.59 ± 0.13 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Large Intestine | 3.48 ± 0.90 | 4.70 ± 1.89 | 1.32 ± 0.18 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Liver | 12.55 ± 2.86 | 5.24 ± 0.29 | 1.30 ± 0.32 | 0.36 ± 0.04 | 0.11 ± 0.18 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Lungs | 7.63 ± 3.50 | 1.98 ± 0.28 | 0.12 ± 0.21 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Lymph Nodes（Mesenteric） | 6.90 ± 2.23 | 1.83 ± 0.14 | 0.31 ± 0.09 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Muscle（Leg Adductor） | 1.32 ± 0.46 | 0.32 ± 0.04 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Pancreas | 10.08 ± 2.03 | 6.41 ± 0.54 | 2.14 ± 0.89 | 0.43 ± 0.04 | 0.09 ± 0.16 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Pituitary Gland | 6.92 ± 3.21 | 4.05 ± 4.31 | 0.00 ± 0.00 | 1.96 ± 3.40 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.86 ± 1.49 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Prostate Gland | 5.40 ± 1.71 | 2.83 ± 0.36 | 0.48 ± 0.08 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Salivary Glands | 14.41 ± 8.70 | 2.99 ± 0.47 | 0.68 ± 0.40 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Skin-Non-Pigmented | 6.66 ± 7.08 | 0.91 ± 0.79 | 0.52 ± 0.46 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.42 ± 0.73 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.75 ± 1.30 |
| Skin-Pigmented | 33.40 ± 10.92 | 18.80 ± 16.07 | 11.44 ± 7.83 | 25.68 ± 6.75 | 31.05 ± 6.97 | 15.21 ± 11.84 | 9.64 ± 14.68 | 17.96 ± 12.74 | 8.32 ± 5.68 |

a：貼付開始後又は初回投与後の計測時間における放射能濃度の平均値 ± 標準偏差（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

## 2.6.5.5.2　有色ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与時の組織分布（続き）

| 放射能濃度（μg-eq./mL or g）[a] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経口 | | | | | | | | |
| 計測時間（h） | 146 | 152 | 168 | 192 | 216 | 264 | 312 | 384 | 504 |
| Small Intestine | 13.41 ± 3.43 | 4.83 ± 0.56 | 0.86 ± 0.38 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Spleen | 9.73 ± 4.78 | 2.07 ± 0.05 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Stomach | 10.11 ± 0.37 | 1.02 ± 0.28 | 0.28 ± 0.25 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Testes | 3.72 ± 1.28 | 1.63 ± 0.11 | 0.43 ± 0.04 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Trachea | 2.16 ± 0.85 | 0.78 ± 0.21 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.17 ± 0.29 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Thymus | 5.03 ± 1.84 | 1.21 ± 0.17 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Thyroid/Parathyroid Glands | 5.36 ± 1.51 | 2.16 ± 0.41 | 0.00 ± 0.00 | 0.64 ± 1.11 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| Urinary Bladder | 6.09 ± 1.96 | 2.97 ± 0.52 | 0.64 ± 0.08 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.07 ± 0.12 |
| Blood/Plasma Ratio | 0.82 ± 0.19 | 0.76 ± 0.05 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Brain/Plasma Ratio | 1.34 ± 0.73 | 0.38 [f] | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 試験番号 | [redacted] | | | | | | | | |
| 資料番号 | 4.2.2.3.2 | | | | | | | | |

a：貼付開始後又は初回投与後の計測時間における放射能濃度の平均値 ± 標準偏差（n = 3）を表示。定量下限未満の濃度は 0 として算出。血液及び血漿の単位は μg-eq./mL（他の組織の単位は μg-eq./g）。

f：n = 1（2 例は定量下限未満）のため、標準偏差は算出できず

NA：該当せず

## 2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合

該当資料なし

## 2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし

## 2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

### 2.6.5.8.1 薬効モデルラットに TK-023 経皮投与時の脳内ドネペジル濃度

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Crlj: WI | ラット/Crlj: WI | ラット/Crlj: WI |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雄/6 | 雄/6 | 雄/6 |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 | 非絶食 |
| 溶媒／投与形態 | 貼付製剤（TK-023） | 貼付製剤（TK-023） | 0.5%メチルセルロース水溶液（懸濁液）[a] |
| 投与方法 | 経皮、1 日 1 回の計 5 回（1 回当たりの曝露時間：17 時間） | | 経口、1 日 1 回の計 5 回 |
| 投与量（投与面積） | 0.625 mg/body/day（1 $cm^2$） | 2.5 mg/body/day（4 $cm^2$） | ドネペジルとして 0.5 mg/kg/day |
| 試料 | 脳（右脳）、血漿 | 脳（右脳）、血漿 | 脳（右脳）、血漿 |
| 定量物質 | ドネペジル | ドネペジル | ドネペジル |
| 定量法 | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS |
| 計測時間 | イボテン酸注入学習障害モデルラットに 1 日 1 回、計 5 回投与終了後 1 時間のモーリス水迷路学習課題（プローブ試行）終了後 | | |
| 脳内及び血漿中ドネペジル濃度[b] | | | |
| 投与経路（用量） | 経皮（0.625 mg/body/day） | 経皮（2.5 mg/body/day） | 経口（0.5 mg/kg/day） |
| 右脳（ng/g） | 18.4 ± 3.0 | 49.0 ± 12.7 | 19.9 ± 5.6 |
| 血漿（ng/mL） | 2.26 ± 0.61 | 7.66 ± 2.57 | 2.46 ± 1.27 |
| 試験番号 | [redacted] | | |
| 資料番号 | 4.2.1.1.1 | | |

a：ドネペジル塩酸塩投与

b：平均値 ± 標準偏差（n = 6）で表示

## 2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

### 2.6.5.9.1 ラットにドネペジル塩酸塩反復経皮投与時の血漿中代謝物

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Sprague-Dawley | | | | | | | | |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 各群：雄/5、雌/5（測定は各群 3/性） | | | | | | | | |
| 給餌 | 非絶食 | | | | | | | | |
| 溶媒／投与形態 | アセトン＋添加剤 [a] | | | IPA＋添加剤 [a] | | | アセトン ＋ #添加剤C [b] | IPA ＋ #添加剤C [b] | 水 |
| | （懸濁液） | （懸濁液） | （ペースト状） | （懸濁液） | （懸濁液） | （ペースト状） | （ペースト状） | （ペースト状） | （溶液） |
| 投与方法 | 経皮、1 日 1 回 | | | 経皮、1 日 1 回 | | | 経皮、1 日 1 回 | 経皮、1 日 1 回 | 経口、1 日 1 回 |
| 投与量（塩酸塩として） | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 50 mg/kg/day | 125 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 250 mg/kg/day | 10 mg/kg/day |
| 投与期間 | 90 日間 | | | | | | | | |
| 試料 | 血漿 | | | | | | | | |
| 定量物質 | ドネペジル塩酸塩（未変化体）、代謝物 M1、M2、M4、M6 | | | | | | | | |
| 定量法 | LC/MS/MS（半定量的） | | | | | | | | |
| 計測時間 | Day 7、Day 86 の投与後 24 時間 | | | | | | | | |

a：添加剤として　#添加剤C　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

b：添加剤として　#添加剤C　を含有

**#新薬承認情報提供時に置き換え**

## 2.6.5.9.1　ラットにドネペジル塩酸塩反復経皮投与時の血漿中代謝物（続き）

| 血漿中濃度（nM）[c] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 用量 | Day | 性別 | ドネペジル塩酸塩 | M1 | M2 | M4 | M6 |
| 経皮（アセトン＋添加剤）[a] | 50 mg/kg/day | 7 | 雄 | 204、11.4、212 | 0.00854、ND、ND | 1.21、ND、ND | 32.3、1.86、12.6 | 3.87、0.328、1.84 |
| | | | 雌[d] | 288、251 | ND、ND | 1.33、ND | 14.7、9.14 | 6.46、3.49 |
| | | 86 | 雄 | 211、115、251 | 0.345、0.192、0.812 | 1.38、0.961、2.25 | 47.2、13.7、26.1 | 6.73、1.89、2.38 |
| | | | 雌 | 378、247、290 | 0.947、0.264、0.800 | 3.16、1.12、2.22 | 16.9、11.8、13.8 | 11.9、7.50、9.37 |
| | 125 mg/kg/day | 7 | 雄 | 214、332、395 | ND、ND、ND | 0.382、0.913、2.05 | 40.9、49.3、75.4 | 5.60、12.1、11.1 |
| | | | 雌 | 1040、374、818 | 1.54、ND、0.151 | 4.56、1.51、3.15 | 50.3、17.3、40.6 | 8.21、3.68、12.3 |
| | | 86 | 雄 | 157、277、274 | 0.236、0.426、0.645 | 0.950、2.08、2.34 | 23.6、32.4、45.7 | 4.95、5.67、7.61 |
| | | | 雌 | 839、465、643 | 1.14、0.577、1.11 | 5.33、3.96、4.45 | 49.8、16.8、31.3 | 25.1、10.8、9.59 |
| | 250 mg/kg/day | 7 | 雄 | 125、169、220 | ND、ND、ND | 0.929、1.27、1.44 | 16.8、30.5、44.9 | 2.98、2.38、3.16 |
| | | | 雌 | 813、883、1010 | ND、0.00715、ND | 2.46、4.12、2.36 | 39.5、75.5、57.4 | 18.9、29.2、35.0 |
| | | 86 | 雄 | 179、247、216 | 0.664、0.455、0.533 | 1.68、1.77、1.92 | 25.6、45.1、56.8 | 6.99、6.50、8.26 |
| | | | 雌 | 295、627、660 | 0.599、0.873、0.622 | 3.24、3.19、2.39 | 18.1、26.0、27.1 | 3.37、9.17、10.0 |

a：添加剤として　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

c：3 例（一部 2 又は 4 例）の個体別の結果を表示

d：n = 2

ND：検出されず

## 2.6.5.9.1　ラットにドネペジル塩酸塩反復経皮投与時の血漿中代謝物（続き）

| 血漿中濃度（nM）[c] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 用量 | Day | 性別 | ドネペジル塩酸塩 | M1 | M2 | M4 | M6 |
| 経皮（IPA＋添加剤）[a] | 50 mg/kg/day | 7 | 雄 | 99.9、116、177 | ND、ND、0.0405 | 0.847、0.730、1.25 | 13.2、19.5、29.0 | 2.65、1.26、1.52 |
| | | | 雌 | 614、291、696 | ND、ND、ND | 0.981、1.47、2.66 | 30.5、16.4、37.9 | 23.0、4.36、12.4 |
| | | 86 | 雄 | 178、290、211 | 0.677、0.392、0.639 | 1.82、2.06、1.60 | 20.3、54.2、28.7 | 4.97、4.13、3.98 |
| | | | 雌 | 419、216、494 | 0.271、0.681、0.617 | 1.66、1.90、2.92 | 21.1、10.1、26.2 | 11.3、3.26、14.0 |
| | 125 mg/kg/day | 7 | 雄 | 205、383、341 | ND、ND、ND | 0.571、1.28、1.10 | 43.5、76.7、54.9 | 4.92、7.61、8.07 |
| | | | 雌 | 779、505、754 | 0.344、0.0552、0.437 | 3.01、1.80、2.80 | 62.0、34.9、31.8 | 17.3、5.12、8.23 |
| | | 86 | 雄 | 166、318、242 | 0.730、0.724、0.398 | 1.78、2.29、1.15 | 29.6、67.5、55.0 | 4.99、8.35、7.73 |
| | | | 雌 | 769、364、624 | 0.609、0.952、0.612 | 2.97、2.52、3.16 | 32.8、19.1、26.2 | 12.6、6.23、5.50 |
| | 250 mg/kg/day | 7 | 雄 | 417、306、506 | ND、0.258、ND | 1.86、2.08、1.79 | 83.3、58.5、115 | 4.93、2.92、9.28 |
| | | | 雌 | 786、902、1090 | ND、ND、0.164 | 2.12、3.25、5.21 | 61.4、74.5、99.4 | 18.7、27.0、28.7 |
| | | 86 | 雄 | 199、286、199 | 0.290、0.779、0.556 | 1.16、2.65、1.32 | 22.6、45.8、21.9 | 6.19、5.70、4.99 |
| | | | 雌 [e] | 397、347、463、179 | 0.655、0.540、0.997、0.664 | 2.82、2.28、3.29、1.68 | 17.5、14.1、16.6、25.6 | 2.73、4.37、5.66、6.99 |

a：添加剤として　　#添加剤C　　、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有

c：3 例（一部 2 又は 4 例）の個体別の結果を表示

e：n = 4

ND：検出されず

## 2.6.5.9.1　ラットにドネペジル塩酸塩反復経皮投与時の血漿中代謝物（続き）

| 血漿中濃度（nM）[c] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 用量 | Day | 性別 | ドネペジル塩酸塩 | M1 | M2 | M4 | M6 |
| 経皮（アセトン＋#添加剤C）[b] | 250 mg/kg/day | 7 | 雄 | 102、169、150 | ND、ND、ND | 0.691、1.40、1.23 | 21.9、26.3、29.5 | 1.88、3.30、1.70 |
| | | | 雌 | 724、406、734 | ND、ND、ND | 3.06、1.68、5.74 | 49.8、17.3、57.8 | 22.1、11.6、22.9 |
| | | 86 | 雄 | 229、132、200 | 0.265、0.409、0.447 | 1.47、1.43、1.76 | 49.0、20.1、28.4 | 4.02、3.08、1.45 |
| | | | 雌 | 1120、584、943 | 0.804、0.790、0.853 | 5.82、3.84、5.24 | 88.6、21.4、40.9 | 25.6、13.5、19.8 |
| 経皮（IPA＋#添加剤C）[b] | 250 mg/kg/day | 7 | 雄 | 252、269、315 | 0.141、ND、0.0453 | 1.55、1.38、1.56 | 70.4、49.7、56.7 | 3.55、3.67、2.17 |
| | | | 雌 | 441、529、291 | ND、ND、ND | 2.02、2.31、1.20 | 37.6、28.1、16.7 | 9.63、14.0、4.50 |
| | | 86 | 雄 | 197、290、289 | 0.722、0.567、0.563 | 1.50、1.51、1.65 | 34.9、49.9、47.4 | 1.40、0.714、1.02 |
| | | | 雌 | 364、408、309 | 0.829、0.764、0.368 | 2.54、3.05、1.87 | 29.7、28.6、18.0 | 12.9、15.6、3.69 |
| 経口 | 10 mg/kg/day | 7 | 雄 | 4.27、11.5、14.4 | ND、ND、ND | 0.266、0.118、ND | 1.13、1.25、1.76 | ND、ND、ND |
| | | | 雌 | 18.9、43.3、23.5 | ND、ND、ND | ND、ND、ND | 0.134、0.365、0.248 | ND、ND、ND |
| | | 86 | 雄 | 3.74、27.2、72.6 | ND、0.123、0.152 | ND、0.318、0.663 | 0.958、2.74、8.79 | 0.0516、0.172、0.774 |
| | | | 雌 | 31.6、44.0、29.1 | 0.194、0.320、0.217 | 0.395、0.559、0.384 | 2.23、1.49、1.50 | 1.00、1.37、0.764 |
| 試験番号 | | [redacted] | | | | | | |
| 資料番号 | | 4.2.3.4.1.1 | | | | | | |

b：添加剤として　　#添加剤C　　を含有

c：3 例（一部 2 又は 4 例）の個体別の結果を表示

ND：検出されず

### 2.6.5.9.2 ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物

| 動物種 | ミニブタ/Göttingen | | ヒト/健康成人 | |
|---|---|---|---|---|
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雄/3、雌/3 | 雄/3、雌/3 | 男女/6 | 男女/6 |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 | 非絶食 | 非絶食 |
| 溶媒／投与形態 | ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤 | ドネペジル塩酸塩錠 5 mg、10 mg | ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤 | ドネペジル塩酸塩錠 5 mg、10 mg |
| 投与方法 | 経皮、1 週間 1 回 | 経口、1 日 1 回 | 経皮、1 週間 1 回 | 経口、1 日 1 回 |
| 投与量（塩酸塩として） | 175 mg/body + 350 mg/body + 700 mg/body | 5 mg/body + 10 mg/body | 350 mg/body | 5 mg/body + 10 mg/body |
| 投与期間 | Week 1（175 mg）、Week 2（350 mg）、Week 3～39（700 mg） | Week 1（5 mg）、Week 2～39（10 mg） | 7 日間 | 7 日間（5 mg）＋14 日間（10 mg） |
| 試料 | 血漿 | | | |
| 定量物質 | ドネペジル塩酸塩（未変化体）、代謝物 M1/M2、M4、M6 | | | |
| 定量法 | LC/MS/MS（半定量的） | | | |
| 計測時間 | Day 29（48～72 時間）、Day 274（2～4 時間） | Day 1（1 時間）、Day 274（1 時間） | Day 6～8（0、12 時間）、Day 13～15（0 時間） | Day 21（2～4 時間）、Day 27～28（0、12 時間） |

## 2.6.5.9.2 ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物（続き）

| 動物種 | 投与経路 | 個体番号 | 計測時間 [a] | | 血漿中濃度（nM） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Day | 時間 [b] | ドネペジル塩酸塩 | M1/M2 [c] | M4 | M6 | M11/12 | M3 |
| ミニブタ | 経皮 | CXH5F65 | 29 | 72 | 246.5 | 3.0 | 0.3 | 80.5 | NA | NA |
| | | | 274 | 4 | 33.9 | 2.5 | 0.1 | 38.7 | NA | NA |
| | | CXH5F68 | 29 | 48 | 209.4 | 5.7 | 0.6 | 74.3 | NA | NA |
| | | | 274 | 4 | 52.8 | 2.5 | 0.3 | 16.1 | NA | NA |
| | | CXH5F67 | 29 | 72 | 241.2 | 2.2 | 0.1 | 66.6 | NA | NA |
| | | | 274 | 4 | 103.4 | 1.5 | 0.1 | 34.1 | NA | NA |
| | | CXH5M29 | 29 | 48 | 336.7 | 5.8 | 0.3 | 201.3 | NA | NA |
| | | | 274 | 2 | 34.5 | 1.3 | 0.2 | 26.3 | NA | NA |
| | | CXH5M31 | 29 | 72 | 359.2 | 5.6 | 0.6 | 263.3 | NA | NA |
| | | | 274 | 4 | 51.7 | 1.4 | 0.3 | 40.3 | NA | NA |
| | | CXH5M33 | 29 | 72 | 400.3 | 21.7 | 0.1 | 133.2 | NA | NA |
| | | | 274 | 4 | 100.7 | 2.2 | 0.2 | 54.2 | NA | NA |

a：初回貼付開始後又は初回投与後の時間（初回投与日を Day 1 とした）

b：（ ）内は初回貼付開始後又は初回投与後からの総時間

c：同じ時間に溶出

NA：検出されたが、定量せず

## 2.6.5.9.2 ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物（続き）

| 動物種 | 投与経路 | 個体番号 | 計測時間 [a] | | 血漿中濃度（nM） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Day | 時間 [b] | ドネペジル塩酸塩 | M1/M2 [c] | M4 | M6 | M11/12 | M3 |
| ミニブタ | 経口 | CXH2F43 | 1 | 1 | 181.6 | ND | 0.1 | 100.2 | NA | NA |
| | | | 274 | 1 | 13.2 | ND | 0.5 | 17.0 | NA | NA |
| | | CXH2F44 | 1 | 1 | 115.5 | ND | 0.2 | 47.4 | NA | NA |
| | | | 274 | 1 | 9.6 | ND | 0.5 | 11.6 | NA | NA |
| | | CXH2F49 | 1 | 1 | 119.2 | ND | 0.2 | 45.2 | NA | NA |
| | | | 274 | 1 | 3.3 | ND | 0.3 | 9.8 | NA | NA |
| | | CXH2M08 | 1 | 1 | 165.0 | ND | 0.3 | 96.6 | NA | NA |
| | | | 274 | 1 | 9.7 | ND | 0.7 | 47.4 | NA | NA |
| | | CXH2M09 | 1 | 1 | 85.8 | ND | 0.1 | 58.0 | NA | NA |
| | | | 274 | 1 | 29.7 | ND | 0.4 | 51.0 | NA | NA |
| | | CXH2M10 | 1 | 1 | 165.0 | ND | 0.2 | 72.0 | NA | NA |
| | | | 274 | 1 | 14.4 | ND | 0.5 | 22.8 | NA | NA |

a：初回貼付開始後又は初回投与後の時間（初回投与日を Day 1 とした）

b：（ ）内は初回貼付開始後又は初回投与後からの総時間

c：同じ時間に溶出

ND：検出されず、NA：検出されたが、定量せず

## 2.6.5.9.2 ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物（続き）

| 動物種 | 投与経路 | 個体番号 | 計測時間 [a] | | 血漿中濃度（nM） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Day | 時間 [b] | ドネペジル塩酸塩 | M1/M2 [c] | M4 | M6 | M11/12 | M3 |
| ヒト | 経皮 | 06 | 7 | 12（156） | 1083.6 | 2.1 | 16.7 | 5.1 | NA | NA |
| | | | 15 | 0 （336） | 481.6 | 3.2 | 4.0 | 0.8 | NA | NA |
| | | 14 | 8 | 12（180） | 722.4 | 1.2 | 8.4 | 6.4 | NA | NA |
| | | | 15 | 0 （336） | 289.0 | 2.2 | 2.9 | trace | NA | NA |
| | | 20 | 7 | 12（156） | 842.8 | 2.4 | 8.5 | 5.5 | NA | NA |
| | | | 15 | 0 （336） | 292.6 | 1.8 | 2.2 | 0.7 | NA | NA |
| | | 29 | 6 | 0 （120） | 963.2 | 2.3 | 11.1 | 7.7 | NA | NA |
| | | | 14 | 0 （312） | 361.2 | 3.4 | 2.9 | trace | NA | NA |
| | | 37 | 6 | 0 （120） | 481.6 | 3.2 | 5.0 | 3.1 | NA | NA |
| | | | 13 | 0 （288） | 240.8 | 2.8 | 2.7 | 0.5 | NA | NA |
| | | 50 | 8 | 12（180） | 361.2 | 9.4 | 1.2 | 4.4 | NA | NA |
| | | | 13 | 0 （288） | 120.4 | 3.8 | 4.5 | 0.5 | NA | NA |

a：初回貼付開始後又は初回投与後の時間（初回投与日を Day 1 とした）

b：（ ）内は初回貼付開始後又は初回投与後からの総時間

c：同じ時間に溶出

NA：検出されたが、定量せず、trace：それぞれ M1/M2 は約 1 nM、M4 は約 0.1 nM、M6 は約 0.5 nM 未満

## 2.6.5.9.2 ミニブタ及びヒトに経皮投与時の血漿中代謝物（続き）

| 動物種 | 投与経路 | 個体番号 | 計測時間 [a] | | 血漿中濃度（nM） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Day | 時間 [b] | ドネペジル塩酸塩 | M1/M2 [c] | M4 | M6 | M11/12 | M3 |
| ヒト | 経口 | 03 | 21 | 4 （484） | 963.2 | 2.8 | 19.0 | 9.1 | NA | NA |
| | | | 28 | 0 （648） | 313.0 | 2.5 | 2.4 | 1.9 | NA | NA |
| | | 25 | 21 | 2 （482） | 999.3 | 5.5 | 16.7 | 11.5 | NA | NA |
| | | | 28 | 0 （648） | 156.5 | 1.7 | 0.9 | 0.3 | NA | NA |
| | | 28 | 21 | 3 （483） | 656.4 | 2.4 | 13.6 | 14.4 | NA | NA |
| | | | 28 | 0 （648） | 276.9 | 1.6 | 2.8 | trace | NA | NA |
| | | 41 | 21 | 2 （482） | 1204.0 | 1.9 | 24.5 | 16.7 | NA | NA |
| | | | 27 | 12（636） | 409.3 | 1.6 | 3.8 | 1.1 | NA | NA |
| | | 45 | 21 | 2 （482） | 975.2 | 6.2 | 10.3 | 9.8 | NA | NA |
| | | | 28 | 0 （648） | 240.8 | 1.8 | trace | trace | NA | NA |
| | | 42 | 21 | 2 （482） | 975.2 | 5.2 | 17.8 | 18.0 | NA | NA |
| | | | 28 | 0 （648） | 204.7 | 2.1 | 2.8 | 1.7 | NA | NA |
| 試験番号 | | 401108 | | | | | | | | |
| 資料番号 | | 5.3.2.3.2 | | | | | | | | |

a：初回貼付開始後又は初回投与後の時間（初回投与日を Day 1 とした）

b：（ ）内は初回貼付開始後又は初回投与後からの総時間

c：同じ時間に溶出

NA：検出されたが、定量せず、trace：それぞれ M1/M2 は約 1 nM、M4 は約 0.1 nM、M6 は約 0.5 nM 未満

### 2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

該当資料なし

## 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし

## 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当資料なし

## 2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

### 2.6.5.13.1 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与後の排泄

| | | |
|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Sprague-Dawley | ラット/Sprague-Dawley |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雄/3 | 雄/3 |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 |
| 溶媒／投与形態 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤 | 水（溶液） |
| 投与方法 | 経皮（24 時間貼付後剥離）、投与面積：約 35 $cm^2$ | 経口 |
| 投与量、放射性核種 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg（実測：66.7 mg/kg） | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg（実測：30.2 mg/kg） |
| 比放射能 | 12.7 kBq/mg | 77.5 kBq/mg |
| 試料 | 尿、糞、呼気、ケージ洗浄液、屍体、角質層、投与部位 | 尿、糞、呼気、ケージ洗浄液、屍体 |
| 定量物質／定量法 | 総放射能/LSC | 総放射能/LSC |
| 計測時間 | 投与開始後 0-24（呼気：0-8、8-24）、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168 時間 | |

## 2.6.5.13.1 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）24 時間経皮投与後の排泄（続き）

| 累積放射能排泄率（投与量に対する%）[a] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | | 経口 | | | | |
| 投与後時間（h） | 尿 | 糞 | 呼気 | ケージ洗浄液 | 合計[b] | 尿 | 糞 | 呼気 | ケージ洗浄液 | 合計[c] |
| 8 | NA | NA | 0.00 ± 0.00 | NA | 0.00 ± 0.00 | NA | NA | 0.00 ± 0.00 | NA | 0.00 ± 0.00 |
| 24 | 2.17 ± 2.07 | 9.25 ± 8.50 | 0.00 ± 0.00 | 13.82 ± 11.85 | 25.24 ± 21.83 | 21.17 ± 6.21 | 19.71 ± 2.79 | 0.00 ± 0.00 | 6.08 ± 3.59 | 46.96 ± 8.28 |
| 48 | 10.78 ± 5.67 | 14.79 ± 9.55 | 0.00 ± 0.00 | 18.58 ± 14.66 | 44.15 ± 29.37 | 37.31 ± 4.42 | 41.24 ± 1.99 | 0.00 ± 0.00 | 8.01 ± 3.76 | 86.55 ± 6.53 |
| 72 | 14.45 ± 6.27 | 21.49 ± 9.33 | 0.00 ± 0.00 | 20.43 ± 14.87 | 56.38 ± 29.70 | 38.98 ± 3.39 | 46.34± 3.88 | 0.00 ± 0.00 | 8.22 ± 3.77 | 93.54 ± 1.39 |
| 96 | 16.41 ± 6.22 | 25.04 ± 8.45 | 0.00 ± 0.00 | 21.67 ± 14.36 | 63.12 ± 27.83 | 39.11 ± 3.35 | 46.93 ± 4.39 | 0.00 ± 0.00 | 8.29 ± 3.78 | 94.33 ± 1.49 |
| 120 | 17.52 ± 5.95 | 27.57 ± 7.56 | 0.00 ± 0.00 | 22.93 ± 13.05 | 68.02 ± 24.71 | 39.15 ± 3.34 | 47.01 ± 4.45 | 0.00 ± 0.00 | 8.32 ± 3.80 | 94.48 ± 1.52 |
| 144 | 18.38 ± 5.60 | 29.09 ± 6.97 | 0.00 ± 0.00 | 24.07 ± 11.74 | 71.54 ± 21.96 | 39.18 ± 3.33 | 47.05 ± 4.46 | 0.00 ± 0.00 | 8.34 ± 3.81 | 94.56 ± 1.52 |
| 168 | 18.85 ± 5.53 | 30.15 ± 6.77 | 0.00 ± 0.00 | 24.76 ± 11.05 | 73.76 ± 20.57 | 39.20 ± 3.32 | 47.08 ± 4.52 | 0.00 ± 0.00 | 8.35 ± 3.81 | 94.63 ± 1.56 |
| 試験番号 | [redacted] | | | | | | | | | |
| 資料番号 | 4.2.2.3.1 | | | | | | | | | |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

b：168 時間後、角質層（粘着テープで 20 回剥離）：0.89 ± 0.51%、投与部位：0.85 ± 1.01%、屍体：2.41 ± 1.83%存在（総放射能回収率：77.90 ± 19.64%）

c：168 時間後、屍体：0.54 ± 0.31%存在（総放射能回収率：95.18 ± 1.69%）

NA：該当せず

## 2.6.5.13.2 ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与後の排泄

| | | |
|---|---|---|
| 動物種 | ラット/Sprague-Dawley | ラット/Sprague-Dawley |
| 性別（雄／雌）／動物数 | 雄/3 | 雄/3 |
| 給餌 | 非絶食 | 非絶食 |
| 溶媒／投与形態 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩含有の 1 週間貼付製剤 | 水（溶液） |
| 投与方法 | 経皮（7 日間継続貼付後剥離）、投与面積：約 35 $cm^2$ | 経口 |
| 投与量、放射性核種 | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg（実測：47.7 mg/kg） | [$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩 30 mg/kg/day（Day 1、Day 2）、10 mg/kg/day（Day 3～Day 7） |
| 比放射能 | 12.7 kBq/mg | 18.7 kBq/mg |
| 試料 | 尿、糞、ケージ洗浄液、屍体、角質層、投与部位 | 尿、糞、ケージ洗浄液、屍体 |
| 定量物質／定量法 | 総放射能/LSC | 総放射能/LSC |
| 計測時間 | 投与開始後 0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168、168-192、192-216、216-240、240-264、264-288、288-312 時間 | |

## 2.6.5.13.2　ラットに[$^{14}$C]-ドネペジル塩酸塩（1 週間貼付製剤）7 日間経皮投与後の排泄（続き）

| 累積放射能排泄率（投与量に対する%）[a] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 経皮 | | | | 経口 | | | |
| 投与後時間（h） | 尿 | 糞 | ケージ洗浄液 | 合計[b] | 尿 | 糞 | ケージ洗浄液 | 合計[c] |
| 24 | 2.81 ± 1.96 | 3.62 ± 3.02 | 0.50 ± 0.51 | 6.93 ± 4.98 | 7.49 ± 2.49 | 7.10 ± 3.49 | 0.43 ± 0.05 | 15.01 ± 4.52 |
| 48 | 8.78 ± 4.62 | 14.48 ± 8.45 | 1.30 ± 1.15 | 24.55 ± 13.42 | 19.33 ± 3.86 | 21.87 ± 2.37 | 1.47 ± 0.44 | 42.68 ± 5.57 |
| 72 | 13.45 ± 6.33 | 23.26 ± 10.78 | 1.86 ± 1.49 | 38.57 ± 17.45 | 26.64 ± 3.21 | 28.86 ± 4.33 | 1.84 ± 0.33 | 57.34 ± 2.84 |
| 96 | 18.08 ± 7.94 | 30.72 ± 12.44 | 2.32 ± 1.69 | 51.12 ± 20.65 | 30.82 ± 3.60 | 35.32 ± 4.37 | 1.99 ± 0.34 | 68.14 ± 0.77 |
| 120 | 22.04 ± 8.73 | 36.30 ± 13.27 | 2.63 ± 1.78 | 60.97 ± 22.33 | 34.59 ± 3.81 | 40.95 ± 5.32 | 2.11 ± 0.35 | 77.66 ± 1.61 |
| 144 | 24.91 ± 9.50 | 41.49 ± 14.52 | 2.92 ± 1.79 | 69.33 ± 24.38 | 38.97 ± 4.06 | 45.23 ± 5.96 | 2.32 ± 0.38 | 86.51 ± 1.94 |
| 168 | 27.42 ± 9.37 | 45.74 ± 14.45 | 3.32 ± 1.77 | 76.48 ± 24.44 | 43.45 ± 4.56 | 50.12 ± 6.66 | 2.50 ± 0.44 | 96.06 ± 2.06 |
| 192 | 35.49 ± 7.17 | 61.40 ± 8.08 | 20.15 ± 19.25 | 117.04 ± 20.13 | 43.62 ± 4.58 | 50.92 ± 6.56 | 2.53 ± 0.44 | 97.08 ± 1.98 |
| 216 | 37.07 ± 7.23 | 65.19 ± 7.63 | 20.65 ± 19.53 | 122.90 ± 22.70 | 43.66 ± 4.59 | 50.99 ± 6.55 | 2.55 ± 0.44 | 97.19 ± 1.97 |
| 240 | 37.53 ± 7.33 | 65.85 ± 7.72 | 20.89 ± 19.66 | 124.27 ± 23.37 | 43.67 ± 4.59 | 51.02 ± 6.56 | 2.56 ± 0.44 | 97.25 ± 1.96 |
| 264 | 37.82 ± 7.35 | 66.32 ± 7.78 | 21.08 ± 19.82 | 125.21 ± 24.01 | 43.69 ± 4.60 | 51.05 ± 6.56 | 2.56 ± 0.44 | 97.29 ± 1.96 |
| 288 | 38.01 ± 7.36 | 66.60 ± 7.85 | 21.18 ± 19.87 | 125.78 ± 24.36 | 43.69 ± 4.60 | 51.07 ± 6.55 | 2.56 ± 0.44 | 97.32 ± 1.95 |
| 312 | 38.13 ± 7.36 | 66.83 ± 7.92 | 21.27 ± 19.95 | 126.23 ± 24.64 | 43.69 ± 4.60 | 51.09 ± 6.55 | 2.56 ± 0.44 | 97.33 ± 1.95 |
| 試験番号 | [redacted] | | | | | | | |
| 資料番号 | 4.2.2.3.2 | | | | | | | |

a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）で表示

b：312 時間後、角質層（粘着テープで 20 回剥離）：1.95 ± 2.00%、投与部位：1.71 ± 0.69%、屍体：0.72 ± 0.71%存在（総放射能回収率：130.61 ± 24.81%）

c：312 時間後、屍体：0.12 ± 0.20%存在（総放射能回収率：97.45 ± 1.75%）

## 2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当資料なし

## 2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし

## 2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし