目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.3.1 ラットに単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移 6
2.6.4.3.2 ラットに 4 週間反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移 7
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 8
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9 考察及び結論 9
2.6.4.10 図表 9
2.6.4.11 参考文献 9

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
C_{2min}	concentration at 2 minutes postdose	投与後 2 分の血漿中濃度
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
HPLC-FL	high performance liquid chromatography with fluorescence detection	高速液体クロマトグラフィー蛍光法
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
SD	Sprague Dawley	–（ラット系統名）
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験の概略

ペランパネルの動物における薬物動態プロファイルについては，初回申請時に主に経口投与により検討した。ラット，イヌ及びサルに単回静脈内投与した結果から，ペランパネルの薬物動態は，全身クリアランス（CL）は低～中程度，分布容積は中程度から大きいことが示された。ペランパネルを経口投与したときの吸収は速やかであり経口吸収性は良好で，経口投与時のバイオアベイラビリティも良好（36.7%～74.5%）であることが示された。ラットでのみ全身暴露量に性差が認められ，ラットで活性の性差が知られているチトクローム P450（CYP）2C 及び CYP3A による代謝活性の性差によるものと推定された。したがって，これらの性差はヒトでは問題にならないと考えられた。動物にペランパネルを反復投与しても全身暴露量に変化はなかったが，マウスでは，比較的高用量（60 mg/kg 以上）で暴露量が低下する傾向がみられた。

本申請ではペランパネルを静脈内投与したときの血漿中濃度推移について，ラットにおけるトキシコキネティクスの成績を用いて評価した。

雌雄のラット（4 匹/群）にペランパネルを非絶食下 0.83 mg/kg の用量で静脈内投与したところ，投与後 2 分の血漿中濃度（C_{2min}），最終消失半減期及び投与時から 24 時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}24h)}$）は雄ラット及び雌ラットでそれぞれ 792，1010 ng/mL，1.2，1.9 時間，及び 623，1910 ng•h/mL であった。雌ラット（4 匹/群）にペランパネルを絶食下 0.415 あるいは 0.83 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したところ，投与量の増加に伴い C_{2min} は上昇した。一方，$AUC_{(0\text{-}24h)}$は，0.415 mg/kg 投与の 1 例が低値のクリアランスを示したことにより，両投与量間で同程度の平均値となった。また，4 週間反復投与によって C_{2min} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$に顕著な変動は認められなかった。なお投与液は溶解剤としてスルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリンを用いた。

分析法

血漿中ペランパネル濃度の定量は，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー蛍光法（HPLC-FL）による測定法を用いた。定量範囲は 0.3～3000 ng/mL であった。

吸収

初回申請時に雌雄のマウス，ラット，イヌ及びサルにペランパネルを単回静脈内又は経口投与，あるいは反復経口投与したときの薬物動態を評価した。

雄ラット，雄イヌ及び雄サルに単回静脈内投与したときのペランパネルの薬物動態を評価した結果，CL はそれぞれ 1238.6，779.8 及び 184.8 mL/h/kg，定常状態における分布容積（V_{ss}）はそれぞれ 1560.0，4423.5 及び 1813.2 mL/kg であり，最終消失半減期はラットで 1.4 時間，イヌ及びサルでは 6.9 時間であった。検討した全ての動物種において，単回経口投与後の吸収は速やかであり，良好な吸収がみられた。雄白色ラット（1 mg/kg）及び雄サル（0.3 mg/kg）に ^{14}C 標識ペランパネル（[^{14}C]ペランパネル）を経口投与したときの放射能の尿糞中への回収率はそれぞれ 99.5%及び 95%を上回り，またラットにおいて胆汁排泄を介して放射能が糞中に回収されたことから，投与したペランパネルのほぼ全てが吸収されることが示唆された。ペランパネルを経

口投与したときのバイオアベイラビリティは雄白色ラットで約 40%（1～10 mg/kg），雄イヌで約 50%（0.1～1 mg/kg），雄サルで約 75%（0.03 mg/kg）であり，ラット及びイヌにおいてはこれらの用量範囲で線形性の薬物動態が認められた。

雄白色及び有色ラットに[^{14}C]ペランパネル（1 mg/kg）を経口投与したときの血中放射能の最高濃度（C_{max}）は 141～161 ng eq./mL であった。雄サル（0.3 mg/kg）においても，ラットに比べて投与量は低いものの，同程度の C_{max} が認められた。白色ラット及びサルにおいて，血漿中放射能の大部分は未変化体であった。

<u>分布</u>

初回申請時にラット及びサルに[^{14}C]ペランパネルを経口投与して放射能の分布を検討した。放射能は組織に広く分布し，組織から速やかに消失したが，有色ラットの大動脈及び色素含有組織，並びにサルの色素含有組織からの消失は緩徐であった。有色ラットの大動脈及び眼球からの放射能の最終相消失半減期は非常に長く，それぞれ 110 及び 45 週間と推定された。大動脈及び色素含有組織からの放射能の消失が緩徐であった原因は，それぞれ大動脈の構成成分であるエラスチン及び眼組織の色素成分であるメラニンへの放射能の共有結合又は強固な結合によると考えられた。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において，大動脈及び眼に病理組織学的な変化が認められなかったことから，ペランパネル由来物質が蓄積しても，その機能に影響することはないと考えられた。大動脈からの放射能の消失が緩徐であることによって，心血管系に問題が生じる可能性が推定されたが，安全性薬理試験及び毒性試験において，重篤な心血管系の所見は認められなかったことから，ペランパネルの臨床使用上の懸念事項とは判断しなかった。

ペランパネルのラット及びサルにおけるバイオアベイラビリティは良好であり，静脈内投与時の組織分布は経口投与時と類似した結果を示すものと推察される。

<u>代謝</u>

初回申請時に，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおけるペランパネルの代謝物プロファイルを in vitro 及び in vivo で評価した。全般的な代謝物プロファイルは，ラット，サル及びヒトで質的に類似していた。ピリジン環，ベンゼン環又はベンゾニトリル環の水酸化及びこれに続くグルクロン酸抱合化が主な代謝経路であった。水酸化及びグルクロン酸抱合化に加えて，ヒトを含む全ての動物種において，構造的に独特な代謝物として，ピリジン環の転位体及び転位ピリジン環の開裂によるカルボン酸体も同定された。

ラット及びサルに加えて，ヒトでも代謝的活性化により反応性を有すると考えられる代謝物並びにその解毒産物としての逐次的代謝物もいくつか認められた。[^{14}C]ペランパネル投与後のラット及びサルの肝臓中に抽出不能な放射能が認められており，生体内で生成した反応性代謝物が内因性高分子と共有結合した結果であると思われた。しかしながら，ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で肝毒性は認められず，一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験において，ペランパネルは陰性であり，げっ歯類においてがん原性も確認されていない。臨床試験においても，ペランパネルの長期投与による肝毒性の誘発は確認されていないことから，反応性代謝物の生成並びに肝臓での高分子に対するペランパネル由来物質の共有結合は重大な安全上の懸

念にはならないと考えられる。

排泄

初回申請時にラット及びサルに[^{14}C]ペランパネルを経口投与したときの排泄について検討した。排泄物中に未変化体が少量しか回収されなかったことから，ラット及びサルにおけるペランパネルの主な消失経路は代謝であることが示された。ラット及びサルに経口投与後，投与した放射能のそれぞれ 87.7%及び 56.7%が糞中に排泄され，尿中にはそれぞれ 11.8%，36.9%が排泄された。胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]ペランパネルを経口投与したとき，胆汁中に投与した放射能の 92.3%が排泄されたことから，ラットでは，胆汁排泄を介して糞中に排泄されることが示された。

薬物動態学的薬物相互作用

初回申請時に CYP 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）などの代謝酵素を介した薬物相互作用の可能性について，ヒト肝ミクロソーム及びヒト培養肝細胞を用いて評価した。In vitro において，CYP 及び UGT の顕著な阻害及び誘導は認められなかった。また，初回申請時にペランパネルが取込み型及び排出型トランスポーターの基質及び阻害剤となる可能性について，トランスポーターを発現する細胞を用いて in vitro で評価した。ペランパネルは P 糖タンパク（P-gp），乳癌耐性タンパク（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP），有機アニオントランスポーター（OAT）及び有機カチオントランスポーター（OCT）の基質ではなかった。P-gp 及び BCRP は多数の薬剤の脳透過を制限するが，ペランパネルはこれらの排出型トランスポーターによる影響を受けることはなく脳に分布することが示された。ペランパネルは検討したトランスポーターに対して阻害作用はないあるいは弱く，in vivo で薬物トランスポーターを介した薬物相互作用が生じるリスクは低いことが示唆された。

その他の薬物動態試験

該当せず。

2.6.4.2 分析法

ラット血漿試料中のペランパネル濃度の定量は，バリデートされた HPLC-FL 法を用いた。定量範囲は 0.3～3000 ng/mL であった。

2.6.4.3 吸収

初回申請時に雌雄のマウス，ラット（白色及び有色），イヌ及びサルにペランパネルを単回静脈内又は経口投与，あるいは反復経口投与したときの薬物動態を評価した。

雄白色ラット（1 mg/kg），雄イヌ（0.1 mg/kg）及び雄サル（0.03 mg/kg）に単回静脈内投与したときのペランパネルの薬物動態を評価した結果を表 2.6.4-1 に示す。CL はそれぞれ 1238.6，779.8 及び 184.8 mL/h/kg，V_{ss} はそれぞれ 1560.0，4423.5 及び 1813.2 mL/kg であった。また，最終消失半減期はラットで 1.4 時間，イヌ及びサルでは 6.9 時間であった。

表 2.6.4-1 ペランパネルを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	雄 SD ラット (n=4)	雄ビーグル犬 (n=3)	雄カニクイザル (n=4)
	1 mg/kg	0.1 mg/kg	0.03 mg/kg
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	836.2±191.8	131.7±26.4	174.9±56.7
CL (mL/h/kg)	1238.6±250.7	779.8±155.5	184.8±55.5
V_{ss} (mL/kg)	1560.0±243.1	4423.5±799.2	1813.2±452.3
$t_{1/2}$ (h)	1.4±0.3	6.9±1.3	6.9±1.2

各値は平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = 投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積，CL = 全身クリアランス，$t_{1/2}$ = 最終消失半減期，V_{ss} = 定常状態における分布容積。

検討した全ての動物種において，単回経口投与後の吸収は速やかであり（最高濃度到達時間は 0.5～1.5 時間），良好な吸収がみられた。雄白色ラット（1 mg/kg）及び雄サル（0.3 mg/kg）に[^{14}C]ペランパネルを経口投与したときの放射能の尿糞中への回収率はそれぞれ 99.5%及び 95%を上回り，またラットにおいて経口投与時の胆汁排泄は 92.3%であったことから，投与したペランパネルのほぼ全てが吸収されることが示唆された。ペランパネルを経口投与したときのバイオアベイラビリティは雄白色ラットで約 40%（1～10 mg/kg），雄イヌで約 50%（0.1～1 mg/kg），雄サルで約 75%（0.03 mg/kg）であり，ラット及びイヌにおいてはこれらの用量範囲で線形性の薬物動態が認められた。

雄白色及び有色ラットに[^{14}C]ペランパネル（1 mg/kg）を経口投与したときの血中放射能の C_{max} は 141～161 ng eq./mL であった。雄サル（0.3 mg/kg）においても，ラットに比べて投与量は低いものの，同程度の C_{max} が認められた。白色ラット及びサルにおいて，血漿中放射能の大部分は未変化体であった。

2.6.4.3.1 ラットに単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移
（添付資料 4.2.3.6.1［試験番号 B170455］）

雌雄の Sprague Dawley（SD）ラット（4 匹/群）にペランパネルを非絶食下 0.83 mg/kg の用量で静脈内投与し，投与後の血漿中ペランパネルを HPLC-FL 法で定量した。C_{2min}，最終消失半減期及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は雄並びに雌ラットでそれぞれ 792，1010 ng/mL，1.2，1.9 時間，及び 623，

1910 ng•h/mL であった（表 2.6.4-2）。なお投与液は溶解剤として 50%スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリンを用いた。

表 2.6.4-2 ラットにペランパネル 0.83 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	雄ラット	雌ラット
C_{2min} (ng/mL)	792±74	1010±70
$t_{1/2}$ (h)	1.2±0.1	1.9±0.5
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	623±128	1910±1060

表中の値は 4 例の平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ ＝ 投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{2min} ＝ 投与後 2 分の血漿中濃度，$t_{1/2}$ ＝ 最終消失半減期。
データ引用元：添付資料 4.2.3.6.1（試験番号 B170455）。

2.6.4.3.2 ラットに 4 週間反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移（添付資料 4.2.3.6.2［試験番号 T17066］）

雌の SD ラット（4 匹/群）にペランパネルを絶食下 0.415 あるいは 0.83 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間静脈内投与し，初回及び最終投与後の血漿中ペランパネルを HPLC-FL 法で定量した。投与量の増加に伴い C_{2min} は上昇した。一方，$AUC_{(0\text{-}24h)}$は，0.415 mg/kg 投与の 1 例が低値のクリアランスを示したことにより，両投与量間で同程度の平均値となった。また，4 週間反復投与によって C_{2min} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$に顕著な変動は認められなかった（表 2.6.4-3）。なお投与液は溶解剤として 12.5%又は 25%スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリンを用いた。

表 2.6.4-3 雌ラットにペランパネル 0.415 あるいは 0.83 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与日	C_{2min} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)
0.415	1	474±79	2.5±1.4	1070±490
	28	498±111	2.4±1.6	1000±570
0.83	1	866±289	1.5±0.6	1240±250
	28	936±91	1.3±0.2	976±254

表中の値は 4 例の平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ ＝ 投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{2min} ＝ 投与後 2 分の血漿中濃度，$t_{1/2}$ ＝ 最終消失半減期。
データ引用元：添付資料 4.2.3.6.2（試験番号 T17066）。

2.6.4.4 分布

初回申請時にラット及びサルに[^{14}C]ペランパネルを経口投与して放射能の分布を検討した。放射能は組織に広く分布し，組織から速やかに消失したが，有色ラットの大動脈及び色素含有組織，並びにサルの色素含有組織からの消失は緩徐であった。大動脈及び色素含有組織からの放射能の消失が緩徐であった原因は，それぞれ大動脈の構成成分であるエラスチン及び眼組織の色素成分であるメラニンへの放射能の共有結合又は強固な結合によると考えられた。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において，大動脈及び眼に病理組織学的な変化が認められなかったことから，ペランパネル由来物質が蓄積しても，その機能に影響することはないと考

えられた。大動脈からの放射能の消失が緩徐であることによって，心血管系に問題が生じる可能性が推定されたが，安全性薬理試験及び毒性試験において，重篤な心血管系の所見は認められなかったことから，ペランパネルの臨床使用上の懸念事項とは判断しなかった。

ペランパネルのラット及びサルにおけるバイオアベイラビリティは良好であり，静脈内投与時の組織分布は経口投与時と類似した結果を示すものと推察される。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

初回申請時に，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおけるペランパネルの代謝物プロファイルを in vitro 及び in vivo で評価した。全般的な代謝物プロファイルは，ラット，サル及びヒトで質的に類似していた。ピリジン環，ベンゼン環又はベンゾニトリル環の水酸化（M1，M3，M4 及び M5）及びこれに続くグルクロン酸抱合化（M12，M13 及び M14）が主な代謝経路であった。M14 はヒト尿中のみで検出されたが，M14 は M5 のグルクロン酸抱合体であり，M5 はラットの胆汁中にも存在していた。水酸化及びグルクロン酸抱合化に加えて，ヒトを含む全ての動物種において，構造的に独特な代謝物として，ピリジン環の転位体（M6）及び転位ピリジン環の開裂によるカルボン酸体（M2）も同定された。

ラット及びサルに加えて，ヒトでも代謝的活性化により反応性を有すると考えられる代謝物並びにその解毒産物としての逐次的代謝物もいくつか認められた。これらの代謝物は，in vitro で生成したエポキシド体（M19），in vitro 及び in vivo で生成したエポキシドの最終産物であるジヒドロジオール体（M7），及び in vivo で生成した *N*-アセチルシステイン抱合体（M15）等である。[^{14}C]ペランパネル投与後のラット及びサルの肝臓中に抽出不能な放射能が認められており，生体内で生成した反応性代謝物が内因性高分子と共有結合した結果であると思われた。しかしながら，ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で肝毒性は認められず，一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験において，ペランパネルは陰性であり，げっ歯類においてがん原性も確認されていない。臨床試験においても，ペランパネルの長期投与による肝毒性の誘発は確認されていないことから，反応性代謝物の生成並びに肝臓での高分子に対するペランパネル由来物質の共有結合は重大な安全上の懸念にはならないと考えられる。

2.6.4.6 排泄

初回申請時にラット及びサルに[^{14}C]ペランパネルを経口投与したときの排泄について検討した。排泄物中に未変化体が少量しか回収されなかったことから，ラット及びサルにおけるペランパネルの主な消失経路は代謝であることが示された。ラット及びサルに経口投与後，投与した放射能のそれぞれ 87.7%及び 56.7%が糞中に排泄され，尿中にはそれぞれ 11.8%，36.9%が排泄された。胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]ペランパネルを経口投与したとき，胆汁中に投与した放射能の 92.3%が排泄されたことから，ラットでは，胆汁排泄を介して糞中に排泄されることが示された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

初回申請時に CYP 及び UGT などの代謝酵素を介した薬物相互作用の可能性について，ヒト肝ミクロソーム及びヒト培養肝細胞を用いて評価した。In vitro において，CYP 及び UGT の顕著

な阻害及び誘導は認められなかった。また，初回申請時にペランパネルが取込み型及び排出型トランスポーターの基質及び阻害剤となる可能性について，トランスポーターを発現する細胞を用いて in vitro で評価した。ペランパネルは P-gp，BCRP，OATP，OAT 及び OCT の基質ではなかった。P-gp 及び BCRP は多数の薬剤の脳透過を制限するが，ペランパネルはこれらの排出型トランスポーターによる影響を受けることはなく脳に分布することが示された。ペランパネルは検討したトランスポーターに対して阻害作用はないあるいは弱い阻害を示し，臨床での定常状態における血漿中の非結合型ペランパネルの C_{max} における阻害は無視できると考えられるため，in vivo で薬物トランスポーターを介した薬物相互作用が生じるリスクは低いことが示唆された。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当せず。

2.6.4.9 考察及び結論

本申請では臨床適応経路である静脈内投与時の血漿中濃度推移について，ラットにおけるトキシコキネティクスの成績を用いて評価した。

雌雄のラットにペランパネルを非絶食下 0.83 mg/kg の用量で静脈内投与したところ，C_{2min}，最終消失半減期及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は，雄及び雌ラットでそれぞれ 792，1010 ng/mL，1.2，1.9 時間，623，1910 ng•h/mL であった。雌ラットにペランパネルを絶食下 0.415 あるいは 0.83 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したところ血漿中濃度推移に変動は認められなかった。

ペランパネルの動物における薬物動態については，既に初回申請時に主に経口投与で検討されている。ペランパネルを経口投与した時には速やかに吸収され，大半が代謝物として排泄された。ラット及びサルにおいてペランパネルのバイオアベイラビリティは良好であり，ペランパネル静脈内投与後の分布・代謝・排泄は経口投与時とほぼ同様であると考えられる。

2.6.4.10 図表

本文中の図表は，本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当せず。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 4
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 5
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 6
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験....6
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 6
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo 6
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro....6
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路....6
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害....6
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 6
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 6
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 6
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 6

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ペランパネル

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分析方法及びバリデーション試験						
HPLC 蛍光法の部分バリデーション	ラット血漿	NA	非適用	[redacted]	N-A241	4.2.2.1.1
吸収						
静脈内単回投与後のペランパネルの薬物動態　（トキシコキネティクス）	ラット	静脈内	適用	[redacted]	B170455	4.2.3.6.1
静脈内反復投与後のペランパネルの薬物動態　（トキシコキネティクス）	ラット	静脈内	適用	エーザイ株式会社	T17066	4.2.3.6.2
臓器分布	該当せず					
血漿タンパク結合	該当せず					
胎盤通過及び乳汁中排泄	該当せず					
その他の分布試験	該当せず					
In vivo 代謝	該当せず					
In vitro 代謝	該当せず					
薬物代謝酵素の誘導／阻害	該当せず					
排泄	該当せず					
薬物動態学的薬物相互作用	該当せず					
その他の薬物動態試験	該当せず					

CTD＝ コモンテクニカルドキュメント，GLP＝ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準，HPLC＝ 高速液体クロマトグラフィー，NA＝ 該当せず。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ペランパネル
試験番号：N-A241
CTD 記載箇所：4.2.2.1.1

マトリックス	分析方法	定量範囲	日内変動
ラット血漿	HPLC 蛍光法	0.3～3000 ng/mL	真度 –3.3%～2.7% 精度 1.9%以下

追加情報：本申請で提出した 2 試験のトキシコキネティクス測定はフルバリデーション済みの方法を用いたが，注入量を 20 µL から 50 µL に変更したために日内変動を本試験で追加確認した。定量範囲は変更していない。なお，もととなるフルバリデーション報告書は，試験番号 A-1438 であり初回申請時に添付した。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

ラット

被験物質：ペランパネル
試験番号：B170455
CTD 記載箇所：4.2.3.6.1

系統	Sprague Dawley	
性別（雄／雌）／動物数	雄／4	雌／4
給餌条件	非絶食	
溶媒／投与形態	スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン水溶液 [a]	
投与方法	静脈内	
投与量 (mg/kg)	0.83	
試料	血漿	
定量対象物質	ペランパネル	
定量法	HPLC 蛍光法 [b]	
薬物動態パラメータ		
C_{2min} (ng/mL)	792±74	1010±70
$t_{½}$ (h)	1.2±0.1	1.9±0.5
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	623±128	1910±1060

各値は動物 4 例の平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = 投与時から投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{2min} = 投与後 2 分の血漿中濃度，HPLC = 高速液体クロマトグラフィー，
$t_{½}$ = 最終消失半減期。
a: ペランパネル 8.4 mg 及びスルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン（4200 mg）に注射用蒸留水を 5.8 mL 加えてペランパネル 1 mg/mL，スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン 50% (w/v) とした溶液。
b: 既に確立した測定法であるが，注入量を 20 µL から 50 µL に変更したため，別途部分バリデーションを行った（試験番号 N-A241）。
定量範囲は 0.3～3000 ng/mL であった。
追加情報：なし。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

ラット

被験物質：ペランパネル
試験番号：T17066
CTD 記載箇所：4.2.3.6.2

系統	Sprague Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雌／4		雌／4	
給餌条件	絶食（投与 1 時間後に給餌）			
溶媒／投与形態	スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン水溶液 [a]			
投与方法	静脈内			
投与量 (mg/kg)	0.415		0.83	
試料	血漿			
定量対象物質	ペランパネル			
定量法	HPLC 蛍光法 [b]			
薬物動態パラメータ				
	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
C_{2min} (ng/mL)	474±79	498±111	866±289	936±91
$t_{1/2}$ (h)	2.5±1.4	2.4±1.6	1.5±0.6	1.3±0.2
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	1070±490	1000±570	1240±250	976±254

各値は動物 4 例の平均値±標準偏差を示す。
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = 投与時から投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{2min} = 投与後 2 分の血漿中濃度，HPLC = 高速液体クロマトグラフィー，
$t_{½}$ = 最終消失半減期。
a: ペランパネル 8.15 mg 及びスルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン（4075 mg）に注射用蒸留水を 14 mL 加えてペランパネル 0.5 mg/mL，スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン 25% (w/v) とした溶液を 0.83 mg/kg 投与に用い，生理食塩水で 2 倍希釈した溶液を 0.415 mg/kg 投与に用いた。
b: 既に確立した測定法であるが，注入量を 20 µL から 50 µL に変更したため，別途部分バリデーションを行った（試験番号 N-A241）。
定量範囲は 0.3～3000 ng/mL であった。
追加情報：なし。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当せず。

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

該当せず。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当せず。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当せず。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo

該当せず。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro

該当せず。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当せず。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当せず。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当せず。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当せず。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当せず。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当せず。