

8. 考察

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩をラット (CrI:CD(SD)) に 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与, 10 mg/kg の用量で 23 時間持続静脈内投与または 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度推移並びに組織移行性について予備的に検討した.

1 mg/kg 急速静脈内投与において血液中放射能濃度は投与後 5 分から投与後 48 時間まで血漿中放射能濃度の 6~11 倍高い値で推移し, [¹⁴C]P092 は血球移行性が高いものと推察された. また, 10 mg/kg/23 h 持続静脈内投与においても血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度より 12~16 倍高い値で推移した. 一方, 1 mg/kg 経口投与における血液中放射能濃度は静脈内投与ほど顕著に高い濃度は示さず, 血漿中放射能濃度と同等あるいは 2 倍程度の濃度であった. 以上の結果から, 経口投与後, [¹⁴C]P092・マレイン酸塩は体内に吸収される過程で初回通過効果を受けて, 血球移行性の低い代謝物が生成されていることが推察された.

いずれの投与経路においても, 投与後 48 時間に脳下垂体, 顎下腺, 腸間膜リンパ, 甲状腺, 胸腺, 肺, 肝臓, 副腎, 腎臓, 脾臓及び膵臓で血漿中放射能濃度の 100 倍以上の放射能が認められ, 組織への移行性が高いものと推察された. また, 大脳及び小脳に血液中放射能濃度よりも高い放射能が認められていることから, [¹⁴C]P092・マレイン酸塩は中枢神経系にも移行することが示唆された.

Table 1 Radiochemical purity of [^{14}C]P092 maleate

Date of measurement	Sample	Detection	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery from HPLC system (%)
June 2, 2014 (Before use)	P092 maleate	UV ^{a)}	14.8	--	--
	[^{14}C]P092 maleate	RI ^{b)}	15.0	95.6	101.3

a) Absorbance (UV 254 nm)

b) Radioactivity

--: Not applicable

Table 2 Radioactivity concentrations of [^{14}C]P092 maleate in dosing formulations

Dosing formulation (Nominal concentration*)	Date of preparation	Date of measurement	Radioactivity concentration			% of nominal concentration
			Individual value (MBq/mL)	Mean \pm S.D. (MBq/mL)	C.V. (%)	
Intravenous (bolus) and oral dosing formulation (0.2 mg/0.876 MBq/mL)	June 3, 2014	June 3, 2014 (On the day of preparation)	0.837	0.853 \pm 0.014	1.6	97.4
			0.860			
			0.861			
	June 3, 2014	June 3, 2014 (After administration)	0.828	0.825 \pm 0.003	0.4	94.2
			0.826			
			0.822			
Intravenous (23 h infusion) dosing formulation (0.08 mg/0.350 MBq/mL)	June 3, 2014	June 3, 2014 (On the day of preparation)	0.350	0.344 \pm 0.006	1.7	98.3
			0.340			
			0.341			
	June 3, 2014	June 4, 2014 (After administration)	0.343	0.339 \pm 0.004	1.2	96.9
			0.338			
			0.335			

*: As free form

Table 3 Radiochemical purity of [¹⁴C]P092 maleate in dosing formulations

Dosing formulation (Nominal concentration*)	Date of preparation	Date of measurement	Sample	Detection	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery from HPLC system (%)
Intravenous (bolus) and oral dosing formulation (0.2 mg/0.876 MBq/mL)	June 3, 2014	June 3, 2014	P092 maleate	UV ^{a)}	14.8	--	--
		(After administration)	[¹⁴ C]P092 maleate	RI ^{b)}	15.0	95.7	102.0
Intravenous (23 h infusion) dosing formulation (0.08 mg/0.350 MBq/mL)	June 3, 2014	June 4, 2014	P092 maleate	UV ^{a)}	14.8	--	--
		(After administration)	[¹⁴ C]P092 maleate	RI ^{b)}	15.1	97.1	96.9

*: As free form

a) Absorbance (UV254 nm)

b) Radioactivity

--: Not applicable

Table 4 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single administration of [¹⁴C]P092 maleate to male rats

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO
	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg
5 min	312.7	897.8	1.8	52.1	56.2	ND
2 h	79.2	554.0	20.4	8.2	44.6	19.0
4 h	57.6	477.4	39.5	7.6	37.4	33.8
8 h	45.3	445.7	26.0	6.0	37.0	20.5
24 h	45.6	376.6	11.1	4.2	30.6	6.2
48 h	38.5	348.2	7.1	3.7	22.8	3.0
C_{max} (ng eq./mL)	--	--	39.5	--	--	33.8
t_{max} (h)	--	--	4.0	--	--	4.0
C_0 (ng eq./mL)	331.1	--	--	56.3	--	--
$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	98.8	99.3	18.7	46.1	62.2	12.9
AUC _{0-t} (ng eq.·h/mL)	2424	19527	706	268	1500	472
AUC _{0-inf} (ng eq.·h/mL)	7956	69626	896	514	3562	527
CL _{total} (mL/h/kg)	128	145	--	1947	2845	--
CL _{total} /F (mL/h/kg)	--	--	1120	--	--	1969
Vd _{ss} (mL/kg)	17445	19037	--	125155	214311	--
Vd _z /F (mL/kg)	--	--	30263	--	--	36594
MRT _{0-inf} (h)	138.4	132.1	30.3	64.4	77.6	20.6
Fa (%)	--	--	11.3	--	--	102.5

Data are expressed as the mean of two animals.

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

ND: Not detected

--: Not applicable

Fa = (AUC_{0-inf} p.o./dose) / (AUC_{0-inf} i.v., Bolus/dose) × 100

Table 5 Tissue concentrations of radioactivity at 48 h after single administration of [¹⁴C]P092 maleate to male rats

Tissue	Radioactivity concentration, ng eq./mL or g (Tissue/plasma ratio)		
	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO
	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg
	Animal No. 01101	Animal No. 02211	Animal No. 03321
Blood	39.7 (10.18)	407.9 (19.52)	10.0 (4.55)
Plasma	3.9 (1.00)	20.9 (1.00)	2.2 (1.00)
Cerebrum	72.3 (18.54)	292.1 (13.98)	17.1 (7.77)
Cerebellum	19.3 (4.95)	295.7 (14.15)	10.1 (4.59)
Pituitary	4317.8 (1107.13)	52196.9 (2497.46)	385.4 (175.18)
Submaxillary gland	2855.0 (732.05)	27325.5 (1307.44)	946.2 (430.09)
Mesenteric lymph nodes	5855.8 (1501.49)	69303.2 (3315.94)	2152.7 (978.50)
Thyroid	2951.7 (756.85)	32876.4 (1573.03)	738.3 (335.59)
Thymus	1826.8 (468.41)	14576.6 (697.44)	278.2 (126.45)
Heart	1102.7 (282.74)	13746.9 (657.75)	213.8 (97.18)
Lung	8426.7 (2160.69)	161436.4 (7724.23)	1539.5 (699.77)
Liver	3094.2 (793.38)	37954.5 (1816.00)	1312.2 (596.45)
Adrenal	13870.9 (3556.64)	95579.5 (4573.18)	2366.3 (1075.59)
Kidney	5296.4 (1358.05)	62073.2 (2970.01)	495.0 (225.00)
Spleen	13562.1 (3477.46)	201967.0 (9663.49)	1230.7 (559.41)
Pancreas	2137.0 (547.95)	17592.2 (841.73)	325.9 (148.14)
Testis	62.1 (15.92)	472.4 (22.60)	16.2 (7.36)
Skeletal muscle	518.6 (132.97)	4084.8 (195.44)	139.2 (63.27)
Bone	712.9 (182.79)	1502.5 (71.89)	86.9 (39.50)
White adipose tissue	179.7 (46.08)	2390.7 (114.39)	140.7 (63.95)
Cerebrospinal fluid	ND (NC)	1.6 (0.08)	ND (NC)

ND: Not detected (<0.7 ng eq./g)

NC: Not calculated

Table 6 The percentage distribution of radioactivity to blood cells and the ratio of the concentrations of radioactivity in blood to that in plasma at 48 h after single administration of [¹⁴C]P092 maleate to male rats

Dosing route	Animal No.	Hematocrit value (H _t , %)	Radioactivity concentration (ng eq./mL)		Distribution of radioactivity (T, %) ^{a)}	R _B ^{b)}
			Blood (C _b)	Plasma (C _p)		
IV (Bolus) 1 mg/kg	01101	36.0	39.7	3.9	93.7	10.18
IV (Infusion) 10 mg/kg for 23 h	02211	32.0	407.9	20.9	96.5	19.52
PO 1 mg/kg	03321	36.5	10.0	2.2	86.0	4.55

a) $T (\%) = (1 - C_p/C_b \times (100 - H_t) / 100) \times 100$

b) $R_B = C_b/C_p$

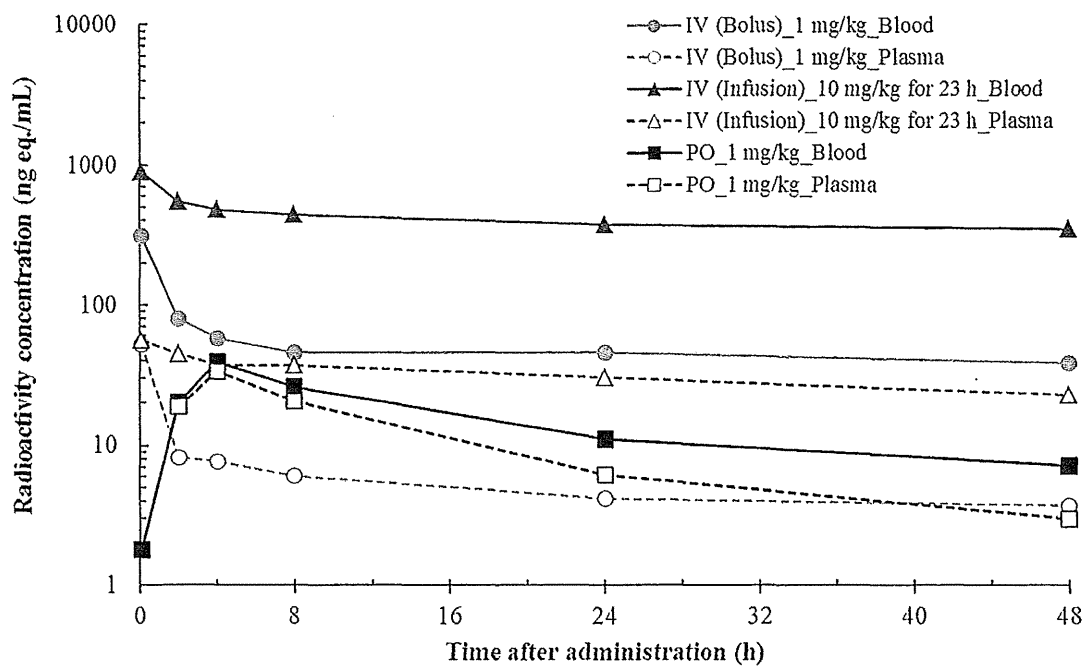


Figure 1 Radioactivity concentrations in blood and plasma after single administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats

Each point represents the mean of two animals.

Appendix 1 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous bolus administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Mean	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Mean
5 min	325.7	299.6	312.7	58.9	45.2	52.1
2 h	89.9	68.4	79.2	8.4	7.9	8.2
4 h	61.0	54.2	57.6	7.8	7.3	7.6
8 h	45.5	45.0	45.3	5.6	6.4	6.0
24 h	44.9	46.2	45.6	3.8	4.6	4.2
48 h	41.4	35.6	38.5	3.8	3.6	3.7
C_0 (ng eq./mL)	343.6	318.6	331.1	63.9	48.6	56.3
$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	109.5	88.1	98.8	48.0	44.2	46.1
AUC _{0-t} (ng eq.·h/mL)	2497	2351	2424	263	272	268
AUC _{0-inf} (ng eq.·h/mL)	9035	6876	7956	526	502	514
CL _{total} (mL/h/kg)	111	145	128	1901	1992	1947
Vd _{ss} (mL/kg)	17112	17778	17445	128398	121911	125155
MRT _{0-inf} (h)	154.6	122.2	138.4	67.6	61.2	64.4

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

Appendix 2 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous infusion of [^{14}C]P092 maleate to male rats at 10 mg/kg for 23 h

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	Animal No. 02211	Animal No. 02212	Mean	Animal No. 02211	Animal No. 02212	Mean
5 min	853.6	942.0	897.8	55.7	56.6	56.2
2 h	582.7	525.2	554.0	48.6	40.6	44.6
4 h	504.3	450.5	477.4	40.1	34.6	37.4
8 h	464.1	427.3	445.7	38.2	35.7	37.0
24 h	377.5	375.6	376.6	35.4	25.8	30.6
48 h	373.8	322.5	348.2	21.5	24.0	22.8
$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	105.3	93.3	99.3	50.0	74.3	62.2
AUC _{0-t} (ng eq.·h/mL)	20142	18912	19527	1605	1395	1500
AUC _{0-inf} (ng eq.·h/mL)	76919	62333	69626	3156	3967	3562
CL _{total} (mL/h/kg)	130	160	145	3168	2521	2845
V _{dss} (mL/kg)	18441	19633	19037	184928	243694	214311
MRT _{0-inf} (h)	141.8	122.4	132.1	58.4	96.7	77.6

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

Appendix 3 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single oral administration of [¹⁴C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg


Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	Animal No. 03321	Animal No. 03322	Mean	Animal No. 03321	Animal No. 03322	Mean
5 min	ND	3.5	1.8	ND	ND	ND
2 h	16.7	24.1	20.4	14.5	23.5	19.0
4 h	34.9	44.1	39.5	26.6	41.0	33.8
8 h	23.2	28.8	26.0	18.1	22.8	20.5
24 h	10.7	11.5	11.1	4.5	7.8	6.2
48 h	6.9	7.3	7.1	2.5	3.4	3.0
C_{max} (ng eq./mL)	34.9	44.1	39.5	26.6	41.0	33.8
t_{max} (h)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	19.7	17.6	18.7	12.9	12.8	12.9
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	649	762	706	381	562	472
AUC_{0-inf} (ng eq.·h/mL)	845	947	896	428	625	527
CL_{total}/F (mL/h/kg)	1183	1056	1120	2337	1600	1969
Vd_z/F (mL/kg)	33696	26830	30263	43554	29633	36594
MRT_{0-inf} (h)	32.0	28.5	30.3	20.7	20.5	20.6
Fa (%)	10.6	11.9	11.3	83.3	121.6	102.5

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

ND: Not detected

$$Fa = (AUC_{0-inf} \text{ p.o./dose}) / (AUC_{0-inf} \text{ i.v., Bolus/dose}) \times 100$$

14. [^{14}C]P092 マレイン酸塩の
カニクイザルにおける
単回投与後の薬物動態予備試験

本写しは原本と相違ありません
(株)LSIメディエンス 鹿島研究所
2014年9月26日
試験責任者 峯之段 太志 

最終報告書

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験

(試験番号：B130897)

株式会社LSIメディエンス

1. 陳述書

表 題： [14 C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験

試験番号： B130897

本最終報告書は試験結果を正しく反映したものである。

試験責任者：

2014年9月26日

牧之段 太志

牧之段 太志

株式会社LSIメディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター

分析代謝研究部

2. 目次

1. 陳述書.....	2
2. 目次.....	3
3. 試験実施概要.....	6
3.1 表題.....	6
3.2 試験番号.....	6
3.3 試験目的.....	6
3.4 適用ガイドライン.....	6
3.5 適用 GLP.....	6
3.6 試験委託者.....	6
3.7 試験受託者.....	6
3.8 試験施設.....	6
3.9 試験責任者.....	6
3.10 主な試験従事者.....	7
3.11 試験日程.....	7
3.12 保存.....	7
3.13 保存資料.....	7
3.14 その他.....	7
4. 試験責任者署名.....	8
5. 要約.....	9
6. 材料及び方法.....	10
6.1 被験物質.....	10
6.1.1 標識化合物.....	10
6.1.2 非標識化合物.....	11
6.2 媒体.....	12
6.3 投与液.....	12
6.3.1 調製方法及び頻度.....	12
6.3.2 放射能濃度の測定.....	12
6.3.3 放射化学的純度の確認.....	12
6.4 試験動物.....	13
6.4.1 動物種.....	13
6.4.2 選択の理由.....	13
6.4.3 購入先.....	13
6.4.4 支出国.....	13
6.4.5 使用動物数.....	13
6.4.6 検疫・馴化.....	14
6.4.7 動物移管日.....	14
6.4.8 環境馴化.....	14

6.4.9	投与時年齢.....	14
6.4.10	投与時体重.....	14
6.4.11	動物の個体識別.....	14
6.4.12	瀕死動物の処置.....	14
6.5	動物飼育.....	14
6.5.1	飼育室.....	14
6.5.2	飼育環境.....	15
6.5.3	飼育器材.....	15
6.5.4	飼料.....	15
6.5.5	飲用水.....	16
6.6	投与.....	16
6.6.1	投与経路・方法.....	16
6.6.2	投与経路の選択理由.....	16
6.6.3	投与方法の選択理由.....	16
6.6.4	投与回数.....	16
6.6.5	投与用量及びその設定理由.....	16
6.6.6	投与液量.....	16
6.7	群構成.....	17
6.7.1	血液及び血漿中放射能濃度の測定.....	17
6.7.2	尿及び糞中放射能排泄率の測定.....	18
6.7.3	組織中放射能濃度の測定.....	18
6.8	放射能の測定.....	19
6.8.1	投与液.....	20
6.8.2	放射化学的純度測定用試料.....	20
6.8.3	HPLC 溶出液 (シンチレーションカクテルを含む).....	20
6.8.4	血液及び血漿.....	20
6.8.5	尿.....	20
6.8.6	糞.....	20
6.8.7	ケージ洗浄液.....	20
6.8.8	脳脊髄液.....	21
6.8.9	組織 A.....	21
6.8.10	組織 B.....	21
6.8.11	組織 C.....	21
6.9	残余試料の取扱い.....	21
6.10	コンピュータシステムの使用.....	21
6.11	薬物速度論的解析.....	22
6.12	試験結果の算出及び表示.....	23
7.	結果.....	24
7.1	投与液の放射能濃度及び均一性.....	24

7.2	投与液中 ^{14}C]P092 maleate の放射化学的純度	24
7.3	血液及び血漿中放射能濃度	24
7.4	組織中放射能濃度	24
7.5	尿及び糞中放射能排泄率	25
8.	考察	26
9.	参考資料	27

Tables

Table 1	Radioactivity concentration of ^{14}C]P092 maleate in dosing formulation	28
Table 2	Radiochemical purity of ^{14}C]P092 maleate in dosing formulation	28
Table 3	Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous bolus administration of ^{14}C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg	29
Table 4	Distribution of radioactivity to blood cells and the ratio of the concentrations of radioactivity in blood to that in plasma 1, 4, and 24 h after single intravenous bolus administration of ^{14}C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg	30
Table 5	Radioactivity concentrations in tissues 1, 24, and 168 h after single intravenous bolus administration of ^{14}C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg	31
Table 6	Radioactivity distribution in tissues 1, 24, and 168 h after single intravenous bolus administration of ^{14}C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg	32
Table 7	Cumulative radioactivity excretions in urine and feces after single intravenous bolus administration of ^{14}C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg	33

Figure

Figure 1	Radioactivity concentrations in blood and plasma after single intravenous bolus administration of ^{14}C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg	34
----------	---	----

最終ページ : 34

3. 試験実施概要

3.1 表題

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験

3.2 試験番号

B130897

3.3 試験目的

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与して、血液及び血漿中濃度推移、尿及び糞中排泄率並びに組織移行性について予備的に検討する。

3.4 適用ガイドライン

なし

3.5 適用 GLP

なし

3.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学

〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

委託責任者：桑田 一夫

TEL：058-230-6143, FAX：058-230-6144

3.7 試験受託者

株式会社L S I メディエンス

〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目 13 番 4 号

3.8 試験施設

株式会社L S I メディエンス 鹿島研究所

〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1

3.9 試験責任者

牧之段 太志

株式会社L S I メディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター 分析代謝研究部

TEL：0479-46-5096, FAX：0479-46-3173

E-mail: Makinodan.Futoshi@me.medience.co.jp

3.10 主な試験従事者

投与液調製： 佐藤 智洋
投与液放射能濃度及び純度確認： 伊藤 まゆみ, 佐藤 智洋
検疫・馴化, 一般状態観察： 大塚 康之, 有田 孝幸, 佐藤 智洋, 福田 康成,
朝日 啓介
投与： 大塚 康之, 有田 孝幸
試料採取, 処理, 放射能測定： 朝日 啓介, 大塚 康之, 有田 孝幸, 福田 康成,
佐藤 智洋, 可徳 小四郎

3.11 試験日程

試験開始： 2014年7月 3日
動物移管日： 2014年7月 4日
投与： 2014年7月 10日
実験終了： 2014年7月 15日
試験終了： 本最終報告書への試験責任者署名日とする

3.12 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存室に保存する。保存期間は試験終了後10年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

3.13 保存資料

- (1) 試験計画書
- (2) 被験物質に関する資料
- (3) 使用動物に関する資料
- (4) 試験結果に関する資料
- (5) 通信文書等の記録文書
- (6) 最終報告書

3.14 その他

本試験の実施に際し、「動物実験に関する指針(株式会社L S Iメディエンス 試験研究センター)」に基づき、動物実験委員会審査及び試験研究センター長の承認(承認番号:2014-0353)を得た。

4. 試験責任者署名

表 題： [^{14}C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験

試験番号： B130897

試験責任者：

2014年 9月26日

牧之段 太志

牧之段 太志

株式会社LSIメディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター

分析代謝研究部

5. 要約

[¹⁴C]P092 maleate を雄性カニクイザルに 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与したときの放射能の血液及び血漿中濃度推移，尿及び糞中排泄率並びに組織移行性について予備的に検討した。

投与後 168 時間までの尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ 8.6%及び 30.8%であり，サルにおける [¹⁴C]P092 maleate の主排泄経路は糞中排泄であることが示された。また，投与後 168 時間までの放射能の回収率は，総排泄率 (40.9%) と体内残存放射能 (51.22%) を合わせて，92.1%と算出された。

血液中放射能濃度は投与後 5 分に 632.2 ng eq./mL を示し，投与後 24 時間には 61.4 ng eq./mL まで低下した。投与後 24 時間以降は 199.6 h の消失半減期 ($t_{1/2}$) で緩徐に低下した。血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度と比較して同程度又は低い値で推移し，[¹⁴C]P092 maleate は血球成分に移行し易いことが推察された。一方，脳脊髄液中放射能濃度は投与後 1 時間に 2.2 ng eq./g を示したのち，投与後 24 時間以降は検出限界未満となったことから，放射能の移行はわずかであった。

組織中放射能濃度は大部分の組織において血漿よりも高く，特に，肺 (16588.7 ng eq./g, 投与後 1 時間)，副腎 (14988.5 ng eq./g, 投与後 168 時間) 及び脾臓 (14009.9 ng eq./g, 投与後 168 時間) では顕著に高い濃度の放射能が認められ，[¹⁴C]P092 maleate の組織移行性の高いことが示唆された。また，副腎，脾臓，膵臓，脳下垂体等多くの組織において投与後 168 時間に最高濃度を示し，体内残存量 (組織中放射能分布率の合計) は投与放射能の 51.22%であったことから，[¹⁴C]P092 maleate は組織残留性が高く，体外への排泄は非常に緩徐であると考えられた。大脳においては視床下部で比較的高い放射能が認められ，[¹⁴C]P092 maleate の脳内分布には部位特異性のあることが示唆された。