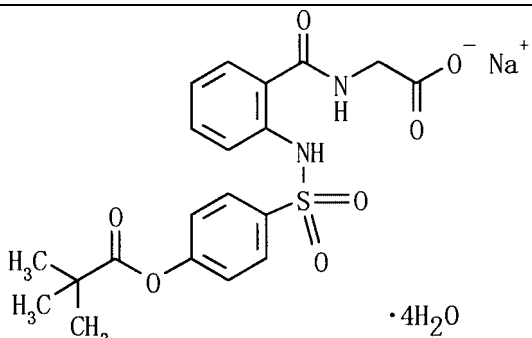
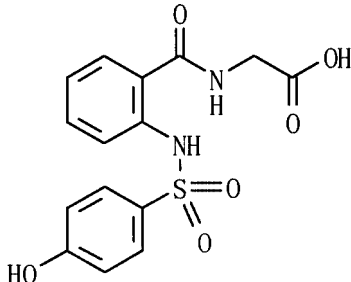


へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

	頁
総括 -----	234
1. 被験物質および定量方法 -----	241
1) 標識体 -----	241
(1) 合成方法および純度 -----	241
(2) 定量方法 -----	241
2) 非標識体 -----	241
(1) 被験物質 -----	241
(2) 定量分析方法 -----	241
2. 動物における成績 -----	242
1) 血中動態 -----	242
(1) 血漿中放射能濃度 -----	242
(2) 血漿中 ONO-5046 および代謝物濃度 -----	246
2) 分布 -----	253
(1) 臓器・組織内放射能濃度 -----	253
(2) 全身オートラジオグラフィー -----	257
(3) 胎盤・胎児への移行性 -----	257
(4) タンパク結合 -----	263
3) 代謝 -----	264
(1) 代謝経路 -----	264
(2) 代謝物組成 -----	265
(3) 肝薬物代謝酵素系に対する作用 -----	267
(4) ONO-5046・Na の代謝的安定性 -----	268
(5) ONO-5046・Na の代謝酵素の推定 -----	268
(6) ONO-5046・Na の代謝におけるチトクローム P-450 代謝酵素の関与 -----	270
4) 排泄 -----	271
(1) 糞, 尿および呼気への排泄 -----	271
(2) 胆汁中への排泄 -----	273
(3) 腸肝循環 -----	273
(4) 乳汁中への移行 -----	274
(5) ラットにおける静脈内投与後の代謝物組成および排泄の性差について -----	274
3. ヒトにおける成績 -----	275
1) 静脈内持続投与試験 -----	275

(1) 予備試験	275
① 血中動態	275
② 尿中排泄動態	278
(2) 本格試験	278
① 血中動態	278
② 尿中排泄動態	282
2) 静脈内投与試験	284
(1) 予備試験	284
① 血中動態	284
② 尿中排泄動態	286
(2) 本格試験	286
① 血中動態	286
② 尿中排泄動態	290
3) 長時間持続静脈内投与時の血漿中未変化体濃度推移の予測	292
4) 患者での血漿中薬物動態	294
(1) 前期第Ⅱ相試験における血漿中薬物動態	294
(2) 第Ⅲ相一般臨床試験③における血漿中薬物動態	295
(3) 臨床薬理試験における血漿中薬物動態	296
(4) 第Ⅲ相一般臨床試験②における血漿中薬物動態	297
5) 肝・腎障害合併患者における血漿中薬物動態	299
(1) 前期第Ⅱ相試験における血漿中薬物動態	299
(2) 第Ⅲ相一般臨床試験③における血漿中薬物動態	300
(3) 臨床薬理試験における血漿中薬物動態	301
4. 薬物相互作用	302
1) 蛋白結合に基づく相互作用 (<i>in vitro</i>)	302
2) 他剤の蛋白結合率に対する ONO-5046・Na の影響	305
3) 臨床における ONO-5046・Na とセフピラミドナトリウムとの相互作用	307

略号一覧表

略号（略称）	化学名（一般名）	構造式	由来
ONO-5046・Na	sodium <i>N</i> -[2-[4-(2,2-dimethylpropionyloxy)phenylsulfonylamino]benzoyl]aminoacetate tetrahydrate		原薬
M-1	<i>N</i> -[2-(4-hydroxyphenylsulfonylamino)benzoyl]aminoacetic acid		代謝物

略語一覧表

^{14}C -ONO-5046・Na	^{14}C 標識 ONO-5046・Na
ONO-5046・Na	非標識 ONO-5046・Na
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
T _{1/2}	消失半減期
CL _{total}	全身クリアランス
MRT	平均滞留時間
V _{ss}	定常状態分布容積

ヘ 吸収, 分布, 代謝, 排泄

総括

表へー1 吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧表

	試験項目	動物種	性	被験薬	投与経路	投与量	薬液 ¹⁾	項目および方法	
吸収	血漿中濃度	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	0.1, 1, 10, 100mg/kg	A	血漿中総放射能	
		ラット	♂	¹⁴ C-ON0-5046・Na	infusion	0.1, 1, 10mg/kg/hr (3hr)	A	血漿中総放射能	
		ラット	♂	ON0-5046・Na	i.v.	1, 5mg/kg	B	血漿中未変化体, M-1	
		ラット	♂	ON0-5046・Na	infusion	1, 10mg/kg/hr (2hr)	A	血漿中未変化体, M-1	
		イス	♂	ON0-5046・Na	i.v.	1, 5mg/kg	B	血漿中未変化体, M-1	
		イス	♂	ON0-5046・Na	infusion	1, 10mg/kg/hr (2hr)	A	血漿中未変化体, M-1	
		ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg×7日間	A	血漿中総放射能	
		ハムスター	♂	ON0-5046・Na	infusion	0.1, 0.3, 1mg/kg/hr (2.5hr)	A	血漿中未変化体, M-1	
分布	組織分布	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	組織中放射能, ソルエン法	
		ラット	妊娠	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	組織中放射能, ソルエン法	
		ラット	♂	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg×7日間	A	組織中放射能, ソルエン法	
	全身オートラジオグラフィー	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	切片 ラジオグラム	
		ラット	妊娠	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	切片 ラジオグラム	
		ラット	♂	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg×7日間	A	切片 ラジオグラム	
	蛋白結合率	ラット	♂	¹⁴ C-ON0-5046・Na	<i>in vitro</i>		B	限外ろ過法	
		ハムスター	♂						
		ヒト	♂						
代謝	代謝物の同定	ラット	♂	ON0-5046・Na	i.v.	5mg/kg	A	LC/MSおよびLC/MS/MS	
		ラット	♂	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	HPLC	
	代謝物組成	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	HPLC－放射能	
		ラット	♂	ON0-5046・Na	<i>in vitro</i>		C	HPLC	
	血漿中の安定性	イス	♂						
		ヒト	♂						
	組織中の安定性	ラット	♂	ON0-5046・Na	<i>in vitro</i>		C	HPLC	
		ハムスター	♂						
排泄	薬物代謝酵素系への影響	ラット	♂	ON0-5046・Na	i.v.	1, 10, 30mg/kg	A	各種代謝酵素活性	
	糞尿排泄	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	総放射能 糞－燃焼法	
	糞尿排泄	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg×7日間	A	総放射能 糞－燃焼法	
	胆汁排泄	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	総放射能	
	腸肝循環	ラット	♂ ♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	総放射能	
	乳汁移行	ラット	♀	¹⁴ C-ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg	A	総放射能	
	試験項目	対象	性	被験薬	投与経路	投与量		項目および方法	
臨床試験	単回 血漿中濃度, 尿中排泄	健康成人 男子	♂	ON0-5046・Na	infusion	0.1, 0.2, 0.5, 1mg/kg/hr (2hr)		血漿中, 尿中の未変化体およびM-1 HPLC	
	単回 血漿中濃度, 尿中排泄	健康成人 男子	♂	ON0-5046・Na	infusion	0.5, 1mg/kg/hr (2hr)		血漿中, 尿中の未変化体およびM-1 HPLC	
	反復 血漿中濃度, 尿中排泄	健康成人 男子	♂	ON0-5046・Na	infusion	0.5mg/kg/hr (2hr)×5 (12hr間隔)		血漿中, 尿中の未変化体およびM-1 HPLC	
	単回 血漿中濃度, 尿中排泄	健康成人 男子	♂	ON0-5046・Na	i.v.	0.2, 0.5mg/kg/5min		血漿中, 尿中の未変化体およびM-1 HPLC	
	単回 血漿中濃度, 尿中排泄	健康成人 男子	♂	ON0-5046・Na	i.v.	0.5, 1 mg/kg/5min		血漿中, 尿中の未変化体およびM-1 HPLC	
	反復 血漿中濃度, 尿中排泄	健康成人 男子	♂	ON0-5046・Na	i.v.	1mg/kg/5min ×5 (12hr間隔)		血漿中, 尿中の未変化体およびM-1 HPLC	
	前期第Ⅱ相試験	重症感染症 患者	♂ ♀	ON0-5046・Na	infusion	0.1, 0.2 mg/kg/hr 24hr/day 3-7days		血漿中未変化体およびM-1 HPLC	
	一般臨床試験②	SIRS患者	♂ ♀	ON0-5046・Na	infusion	0.2 mg/kg/hr 24hr/day 14days		血漿中未変化体およびM-1 HPLC およびLC/MS/MS	
	一般臨床試験③	SIRS患者	♂ ♀	ON0-5046・Na	infusion	0.3 mg/kg/hr 24hr/day 14days		血漿中未変化体およびM-1 HPLC	
	臨床薬理試験	SIRS患者	♂ ♀	ON0-5046・Na	infusion	0.2 mg/kg/hr 24hr/day 14days		血漿中未変化体およびM-1 HPLC	

1) 薬液は以下に示した A～C のいずれかの方法で調製した。

A：化合物に生理食塩液を加えた後、0.5M Na₂CO₃水溶液を加えて溶解し調製した。

B：化合物をリン酸緩衝化生理食塩液(ダルベッコ PBS(-); 日水製薬, pH7.4, 不溶の場合 30mM の濃度で Na₂CO₃ を含有)で溶解し調製した。

C：化合物のエタノール溶液を調製し、エタノールの最終濃度が 2%以内になるよう反応液中に添加した。

1. 動物における成績

1) 血中動態

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 0.1, 1, 10, 100mg/kg の用量で急速静脈内投与した時, 0.1 と 1mg/kg で AUC は用量に比例して増加したが 10mg/kg 以上では AUC の増加は用量比に比べ小さかった. 雌雄共に静脈内投与後 2 分から 60 分の消失半減期は, 11.47 から 26.45 分であった.

雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 0.1, 1 および 10mg/kg/hr で 3 時間静脈内持続投与した時の血漿中放射能濃度は投与開始後 1.5 時間で定常に達した. また, 投与終了後 2 分から 60 分の消失半減期は 18.46 から 21.52 分と急速静脈内投与時と同様であった. 血漿中放射能濃度推移から求めた AUC は用量に比例して増加しており線形性が認められた.

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した時, 各回投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は雌雄ともに検出限界付近で推移し放射能の蓄積は認められなかった. また, 最終回投与後の血中動態は単回投与時のそれとは変わらず反復投与による血中動態への影響は認められなかった.

^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を用いた血中動態の検討では顕著な雌雄差は認められなかった.

雄ラットに ONO-5046 $\cdot$ Na を 1 および 5 mg/kg の用量で急速静脈内投与した時, 投与後 30 分までの血漿中未変化体の消失半減期は 6.6 分および 7.0 分であった. また, AUC はそれぞれ 1.72 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ および 5.54 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, その増加の程度は用量比に比べ小さかった. この原因として, 5mg/kg の用量では投与直後に蛋白結合が飽和し非結合型薬物の組織移行性が増大した結果, 血漿中濃度が低下したことが考えられた.

雄ラットに ONO-5046 $\cdot$ Na を 1 および 10 mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与した時, いずれの用量においても血漿中未変化体は投与 1 時間で定常に達した. 投与終了直前の血漿中未変化体濃度は 1 および 10mg/kg/hr の用量でそれぞれ 2.29 および 22.05 $\mu\text{g/mL}$ であり投与量に比例して増加した. また, 投与終了後の血漿中未変化体の半減期は 9.7 分から 10.9 分であった. この用量範囲内では線形性が認められた.

雄イヌに ONO-5046 $\cdot$ Na を 1 および 5mg/kg の用量で静脈内急速投与した時, 未変化体はいずれの用量においても 4.9~5.5 分の半減期で消失し, 投与後 1 または 2 時間後には定量限界以下となった. 未変化体の AUC は 1 および 5mg/kg でそれぞれ 1.43 および 10.49 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり, 用量比以上に増加した.

雄イヌに ONO-5046 $\cdot$ Na を 1 および 10mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与した時, いずれの用量においても血漿中未変化体は投与 30 分で定常に達した. 投与終了直前の血漿中未変化体濃度は 1 および 10mg/kg/hr の用量でそれぞれ 1.14 $\mu\text{g/mL}$, 13.24 $\mu\text{g/mL}$ であり, ほぼ投与量比に比例した増加であった. また, 投与終了後の血漿中未変化体の半減期は 3.6 分から 5.0 分であった.

雄イヌにおける静脈内急速投与および静脈内持続投与の結果からは, ラットのような非線形性は認

められず、この用量範囲内ではほぼ線形性があると考えられた。

2) 分布

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、放射能は全身に分布し、特に、腎臓、肝臓、膀胱および消化管とその内容物に多く分布した。血漿中からの放射能の消失とともに各臓器中の放射能は消失し、投与後 24 時間にはほとんどの臓器で検出限界以下となった。また、血球への分布は単回投与後 4 時間までは認められなかった。また、雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間 反復急速静脈内投与した時もその放射能分布特性は単回投与時と変わらず蓄積性は認められなかった。

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、また、雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した時の全身オートラジオグラフィーによる放射能の組織分布はラジオメトリーと同様であり、特に残存および蓄積を示す臓器は認められなかった。

妊娠 17 日目のラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1 mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、投与後 30 分に放射能の胎盤および胎児への移行が認められたが、胎児は投与後 4 時間で、胎盤は投与後 24 時間で検出限界以下となった。

以上の結果から、放射能の分布には雌雄差はなく、また蓄積性も認められなかった。

^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na の血清タンパクに対するタンパク結合率は 20 から 40 $\mu\text{g/mL}$ の時、ラットで 99.5%，イヌで 96.4%，ハムスターで 99.6%，ヒトでは 99.6%であった。60 $\mu\text{g/mL}$ 以上ではタンパク結合率は低下し 200 $\mu\text{g/mL}$ ではラットで 90.4%，イヌで 93.5%，ハムスターで 68.4%，ヒトでは 96.7% となり、いずれの種においてもタンパク結合の飽和が認められた。

ONO-5046 のヒト血清アルブミンの結合部位は bilirubin 結合部位と推定された。

3) 代謝

雌雄ラットに静脈内投与後エステル結合が加水分解された M-1 が血漿、尿および胆汁中に認められた。また、M-1 のグルクロン酸および硫酸抱合体も確認された。雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与した時 15 分後の血漿中総放射能の 26.5%が未変化体であり、56.6% が M-1 であった。その他、M-1 の硫酸抱合体が血漿中総放射能の 9.5%程度存在した。雌ラットでの血漿中 M-1 硫酸抱合体の割合は 0.9%と雄ラットより低かった。また、雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与後、未変化体の尿および胆汁中への排泄はほとんど認められなかった。尿中に排泄された放射能の多くは M-1 であり、その他 M-1 硫酸抱合体が確認された。胆汁中には M-1、M-1 硫酸抱合体および M-1 グルクロン酸抱合体が確認された。尿中および胆汁中の M-1 硫酸抱合体の割合は雄ラットで 3 倍程度高く代謝における性差が確認された。

ONO-5046 $\cdot$ Na はラット、イヌおよびヒト血漿中では安定であった。また、ラットおよびハムスターの肝臓ホモジネート中では速やかに加水分解されたことから、*in vivo* では肝臓が ONO-5046 $\cdot$ Na の主代謝臓器であると推定された。

雄ラットに ONO-5046・Na を 1, 10 および 30mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した時、肝薬物代謝酵素系に変化は認められなかった。

4) 排泄

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1 mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、投与放射能は 24 時間までに雄ラットでは糞中に 24.0%，尿中に 73.1%，雌ラットでは糞中に 8.2%，尿中に 90.2%それぞれ排泄された。投与後 72 時間までの総排泄率はそれぞれ 99.4 および 103.7%であった。また、雌雄ラットに 1 日 1 回 7 日間投与しても排泄動態は単回投与時と差はなく、反復投与による影響は認められなかった。

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1 mg/kg の用量で急速静脈内投与後 48 時間までの胆汁排泄率は雄ラットで 35.9%，雌ラットで 15.4%と性差が認められた。

^{14}C -ONO-5046・Na は急速静脈内投与後主として尿中に排泄されるが、胆汁中にも排泄される。胆汁中に排泄された放射能は再吸収され、その再吸収率は雄および雌ラットでそれぞれ 38.9%および 42.5%と同程度であった。

乳汁への移行：出産後 14 日目の授乳ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1 mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、1 時間の乳汁中放射能濃度は 327.48ng eq./mL となり、血漿中放射能濃度に対する比は 0.50 であった。その後、24 時間後には 51.67 ng eq./mL まで減少した。

2. 健常人における成績

1) 静脈内持続投与試験

(1) 血中動態

単回投与と本格試験：ONO-5046・Na の 0.1, 0.2, 0.5 および 1mg/kg/hr で 2 時間静脈内持続投与を予備試験として実施した後、ONO-5046・Na の 0.5 および 1mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与の本格試験を実施した。その結果、血漿中の未変化体濃度は投与終了時点でそれぞれ 11.678 および 28.883 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、AUC も用量に応じて増加した。最終消失相の半減期はそれぞれ 390.9 および 350.7 分であった。一方、代謝物 M-1 の血漿中濃度は投与終了時点で 0.5 および 1mg/kg/hr の用量でそれぞれ 0.340, 0.643 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。持続投与終了後の M-1 の最終消失相の半減期はそれぞれ 293.3 および 343.4 分であり、投与終了後 14 時間で検出限界以下となった。2 用量間で線形性が確認された。

反復投与試験：ONO-5046・Na を 0.5mg/kg/hr の用量で 1 回 2 時間の静脈内持続投与を 12 時間間隔で 5 回行なった時、各回投与終了時点での血漿中未変化体濃度は 2 回目以降一定となり定常状態に達した。また、代謝物 M-1 の血漿中濃度についても 2 回目以降定常状態となった。最終回投与後の未変化体および代謝物の薬物動態パラメータは単回投与と差はなく、反復投与による血中動態への影響は認められなかった。

(2) 代謝

ONO-5046・Na を 0.5 および 1mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与した時、血漿および尿中の代謝物として M-1 が確認された。しかし、未変化体は検出限界以下であった。

(3) 排泄

ONO-5046・Na を 0.5 および 1mg/kg/hr で 2 時間静脈内持続投与した時、投与開始後 48 時間までの代謝物 M-1 の尿中排泄率はそれぞれ 84.5%および 87.4%と用量間で一定であった。未変化体の排泄はいずれの用量でも認められなかった。また、ONO-5046・Na を 0.5mg/kg/hr の用量で 1 回 2 時間の静脈内持続投与を 12 時間間隔で 5 回行なった時、最終回投与後 48 時間までの全投与量に対する累積排泄率は 84.8%と単回投与の結果と一致し、反復投与による排泄動態への影響は認められなかった。

2) 静脈内投与試験

(1) 血中動態

単回投与と本格試験：ONO-5046・Na の 0.2 および 0.5mg/kg/5min の用量で静脈内投与を予備試験として実施した後、ONO-5046・Na の 0.5 および 1mg/kg/5min の用量で静脈内投与の本格試験を実施した。その結果、AUC はそれぞれ 31.037 μ g $\cdot$ hr/mL, 59.500 μ g $\cdot$ hr/mL, さらに未変化体の最終消失相の半減期はそれぞれ 220.9 分, 238.9 分であり、2 用量間での線形性が確認された。

反復投与試験：ONO-5046・Na を 1mg/kg/5min の用量で静脈内投与を 12 時間間隔で 5 回行なった時、各回投与後 12 時間の血漿中未変化体濃度は 2 回目以降一定となり定常状態に達した。最終回投与後の未変化体の薬物動態パラメータは単回投与と差はなく、反復投与による血中動態への影響は認められなかった。

(2) 代謝

投与方法を静脈内持続投与から静脈内投与に変更しても血漿および尿中の代謝物は M-1 であった。

(3) 排泄

ONO-5046・Na を 0.5mg/kg/5min または 1mg/kg/5min で静脈内投与を行い、尿中への未変化体および代謝物 M-1 の排泄を検討したところ未変化体は検出限界以下であり、M-1 のみ認められた。その排泄割合は、静脈内持続投与時と同程度であった。また、反復投与による排泄動態への影響は認められなかった。

3) 長時間持続静脈内投与時の血漿中未変化体濃度推移の予測

第 I 相試験の結果より 2-コンパートメントモデルを用いて長時間持続投与時の血漿中濃度推移を予測した。その結果、ONO-5046・Na を 0.2mg/kg/hr で長時間持続投与した時の C_{ss}（定常濃度）は 12.9 μ g/mL（95%信頼区間：10.9 μ g/mL～14.9 μ g/mL），C_{ss}95%Time（定常濃度の 95%に到達する時間）は約 18 時間と予測された。

上記の定常濃度は、*in vitro* のヒト全血系エラスターゼ阻害作用の IC₅₀ 値（23 μ M, 約 10 μ g/mL）に達しており、第 I 相試験において安全性が確認された 1.0mg/kg/hr, 2 時間持続投与時の実測値（C_{2hr} の平均値：28.883 μ g/mL（23.520～33.080 μ g/mL））の約 1/2 であることから、安全性上も問題ないと判断した。

4) 患者での血漿中薬物動態

(1) 前期第Ⅱ相試験における血漿中薬物動態

重症感染症に伴う肺障害患者に 0.1 および 0.2mg/kg/hr で 3 日間、または 0.2mg/kg/hr で 7 日間静脈内持続投与した時の血漿中薬物濃度推移について参考までに検討した。本剤を静脈内持続投与した時、未変化体および代謝物 M-1 の血漿中濃度は投与開始後 24 時間には定常に達しているものと推察された。

(2) 第Ⅲ相一般臨床試験③における血漿中薬物動態

SIRS に伴う肺障害患者 10 例を対象に ONO-5046・Na 0.3mg/kg/hr を 14 日間静脈内持続投与した時の血漿中薬物濃度推移を検討した。その結果、血漿中未変化体濃度および代謝物 M-1 濃度は、いずれも投与開始 1 日後で定常に達しているものと推察された。また、これらの定常濃度は、前期第Ⅱ相試験における 0.2mg/kg/hr の定常濃度（未変化体：約 6～12μg/mL、代謝物 M-1：約 0.3～0.9μg/mL）から予想される範囲内であった。

(3) 臨床薬理試験における血漿中薬物動態

SIRS に伴う肺障害患者 8 例を対象に ONO-5046・Na 0.2mg/kg/hr を 14 日間静脈内持続投与した時の血漿中薬物濃度推移を検討した。その結果、血漿中未変化体濃度および代謝物 M-1 濃度は、いずれも投与開始 1 日後で定常に達しているものと推察された。

(4) 第Ⅲ相一般臨床試験②における血漿中薬物動態

SIRS に伴う肺障害を有し、血液浄化法を必要とする患者 5 例を対象に ONO-5046・Na 0.2mg/kg/hr を 14 日間静脈内持続投与した時の血漿中薬物濃度推移を検討した。その結果、血液浄化法を併用しても持続投与期間中は血漿中薬物濃度を維持できることが示された。

(5) 肝・腎障害患者における血漿中薬物動態

本剤の 3 用量（0.1, 0.2, 0.3mg/kg/hr）で臨床試験時に血漿中薬物動態を検討した結果、血漿中未変化体濃度および代謝物 M-1 濃度には肝・腎障害の影響がみられなかった。

本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に 80%以上排泄されるが、本剤の代謝酵素であるエステラーゼは肝臓以外にも体内に広く分布していることから、肝障害および腎障害合併症例の未変化体濃度および M-1 濃度が上昇することはなかったと推察する。

3. 薬物相互作用

1) 蛋白結合に基づく相互作用 (*in vitro*)

ONO-5046・Na のヒト血清蛋白結合率が 99.4%以上であることから、蛋白結合による薬物相互作用についてヒト血清を用いて *in vitro* にて検討した。アンピシリンナトリウム、トラネキサム酸、メシル酸ナファモスタットおよびメシル酸ガベキサートは臨床での点滴静注時の最高血漿中濃度が共存しても ONO-5046・Na の蛋白結合率に影響しなかった。一方、セフピラミドナトリウムを共存させると相互に蛋白結合の追い出しを引き起こすことが確認された。セフピラミドナトリウムとの臨床での相互

作用を想定して両薬物の蛋白非結合型濃度変化を推定したところ、セフピラミドナトリウムおよび ONO-5046・Na の蛋白非結合型濃度の上昇はそれぞれ 1.4 および 4.3 倍となることが予想された。このように ONO-5046・Na とセフピラミドナトリウムとの併用により蛋白結合の置換が起こると予想され、セフピラミドナトリウムに比べ ONO-5046・Na の蛋白非結合型濃度の濃度変化が顕著であった。しかしながら、本剤が低クリアランス薬物であることを考慮すると、*in vivo* においてはセフピラミドナトリウムとの併用によっても本剤の蛋白非結合型未変化体濃度は影響を受けないと考えられ、これが原因となって有効性あるいは安全性に影響が認められることはない と推察された。

2) 他剤の蛋白結合率に対する ONO-5046・Na の影響

本剤の蛋白結合が他剤に与える影響を検討する目的で、後期第Ⅱ相試験および第Ⅲ相二重盲検比較試験において ONO-5046・Na と併用された薬剤（後期第Ⅱ相試験：79 種、第Ⅲ相二重盲検比較試験：379 種）の中から、蛋白結合率が 90%以上で、分布容積が小さい薬物または高クリアランス薬物を選択し、これらの併用薬が ONO-5046・Na と共存した時に fp がどの程度変化するかを予測した。その結果、ONO-5046・Na 共存下において併用薬の非結合型分率は最大で 12%増加すると予測されたが、臨床においてこれら併用薬の有効性および安全性に影響を与えないものと考えられた。

3) 臨床における ONO-5046・Na とセフピラミドナトリウムとの相互作用

重症感染症に伴う肺障害患者を対象として行った前期第Ⅱ相試験において、ONO-5046・Na を 0.1 あるいは 0.2mg/kg/hr で 3 日間、または 0.2mg/kg/hr で 7 日間静脈内持続投与した時の未変化体および代謝物 M-1 の血漿中定常濃度を、セフピラミドナトリウム併用例と非併用例とで比較した。その結果、いずれの用量においても併用と非併用時で未変化体および代謝物 M-1 濃度に差は認められず、少なくとも ONO-5046・Na 0.2mg/kg/hr およびセフピラミドナトリウム 1～2g/day の用量までは、併用によっても相互作用を示さないことが示唆された。

1. 被験物質および定量方法

1) 標識体

(1) 合成方法および純度

試験に用いた ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na は下記の経路により 社において合成した (図へー1) .
その比放射能は 4.3 MBq/mg および 4.4 MBq/mg であり, 薄層クロマトグラフィー (Kieselgel 60F254 ガラスプレート, No. 5715, Merck, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 30 : 3 : 1, (v/v/v)) により求めた放射化学的純度は 95% 以上であった.

(2) 定量方法

放射能の測定は, 液体シンチレーションカウンター (LSC-900 あるいは LSC-5100, ALOKA) により行った. 計数効率の補正は外部標準線源法により行った.

2) 非標識体

(1) 被験物質

非標識 ONO-5046 $\cdot$ Na (lot.J1004 および J3001) は, 当社で合成したものをを用いた.

(2) 定量分析方法

ラット, イヌおよびハムスターの血漿中 ONO-5046 および代謝物 M-1 の定量は HPLC 法により行った.
ヒト血漿および尿中の ONO-5046 および代謝物 M-1 の定量は HPLC 法により行った.

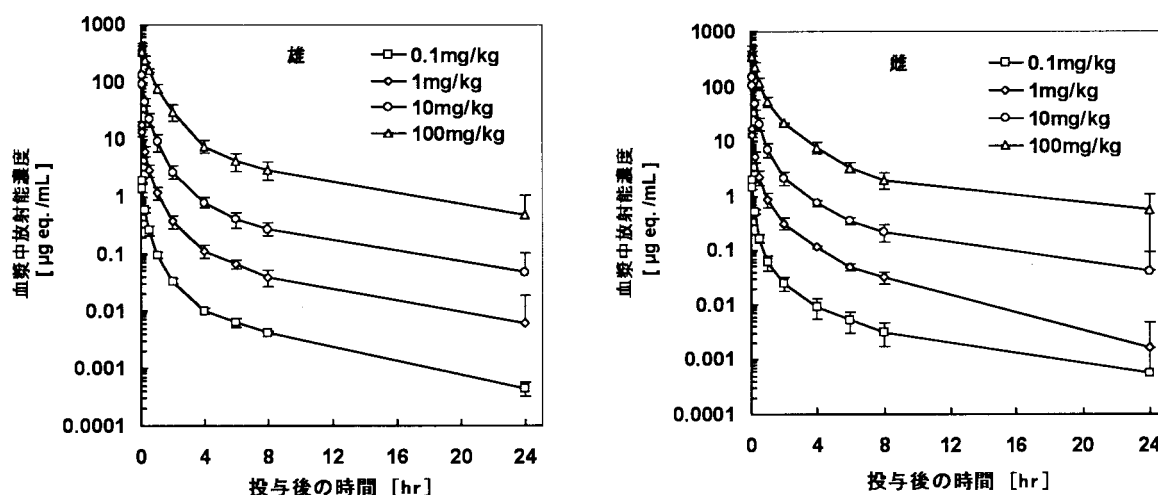
2. 動物における成績

1) 血中動態

(1) 血漿中放射能濃度

① ラットにおける単回急速静脈内投与

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を 0.1, 1, 10 および 100mg/kg の用量で急速静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移は雌雄とも二相性の消失を示した (図へー2) . 0.1 と 1mg/kg で AUC は用量に比例して増加したが 10mg/kg 以上では AUC の増加は用量比に比べ小さかった. 雄ラットの投与後 2 分から 60 分までの半減期は 0.1, 1, 10mg/kg の各投与量でそれぞれ 13.56, 14.97, 15.62 分であったが, 100mg/kg の投与量で 26.45 分と消失が遅延した. 投与後 4 時間から 8 時間までの半減期はそれぞれの投与量で 190.89, 163.78, 163.61, 192.72 分であった. また, 雌ラットの投与後 2 分から 60 分までの半減期は, 0.1, 1, 10mg/kg の各投与量でそれぞれ 11.47, 13.51, 13.34 分であり, 100mg/kg の投与量では 18.97 分と消失が遅延した. 投与後 4 時間から 8 時間までの半減期はそれぞれの投与量で 151.49, 131.95, 139.55, 122.75 分であった. 雌雄とも CLtotal は 1mg/kg の投与量までは変化なく, 10mg/kg 以上で大きくなり非線形性が認められた. 100mg/kg の用量では AUC と CLtotal に雌雄差が認められたが, その差はわずかであった (表へー2) .



図へー2 ^{14}C -ONO-5046 $\cdot$ Na を雌雄ラットに急速静脈内投与した時の血漿中放射能濃度推移

データはいずれも平均値 $\pm$ S.D.(n=4)を示す

表へー2 ^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに急速静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

性別	用量 [mg/kg]	$T_{1/2(2-60\text{min})}$ [min]	$T_{1/2(240-480\text{min})}$ [min]	$\text{AUC}_{0-\infty}$ [$\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$]	CL_{total} [mL/min/kg]	MRT [min]	Vss [mL/kg]
雄	0.1	13.56 $\pm$ 0.50	190.89 $\pm$ 29.08	0.66 $\pm$ 0.07	2.57 $\pm$ 0.31	95.66 $\pm$ 25.08	245.71 $\pm$ 70.01
	1	14.97 $\pm$ 0.91	163.78 $\pm$ 46.81	6.82 $\pm$ 1.28	2.53 $\pm$ 0.58	98.61 $\pm$ 72.18	236.22 $\pm$ 150.94
	10	15.62 $\pm$ 1.82	163.61 $\pm$ 51.23	49.98 $\pm$ 6.81	3.38 $\pm$ 0.41	98.75 $\pm$ 39.04	339.82 $\pm$ 147.33
	100	26.45 $\pm$ 7.90	192.72 $\pm$ 86.43	353.64 $\pm$ 27.97	4.73 $\pm$ 0.37	282.23 $\pm$ 140.31	1305.45 $\pm$ 583.58
雌	0.1	11.47 $\pm$ 0.99 **	151.49 $\pm$ 26.84	0.55 $\pm$ 0.08	3.07 $\pm$ 0.49	89.85 $\pm$ 81.58	255.72 $\pm$ 203.30
	1	13.51 $\pm$ 1.06	131.95 $\pm$ 26.31	5.67 $\pm$ 0.86	2.99 $\pm$ 0.42	66.80 $\pm$ 17.40	204.18 $\pm$ 79.74
	10	13.34 $\pm$ 1.22	139.55 $\pm$ 40.75	50.99 $\pm$ 9.00	3.35 $\pm$ 0.61	122.34 $\pm$ 78.64	387.77 $\pm$ 209.16
	100	18.97 $\pm$ 0.83	122.75 $\pm$ 18.09	270.86 $\pm$ 39.72 *	6.24 $\pm$ 0.83 *	162.84 $\pm$ 104.00	1016.21 $\pm$ 667.22

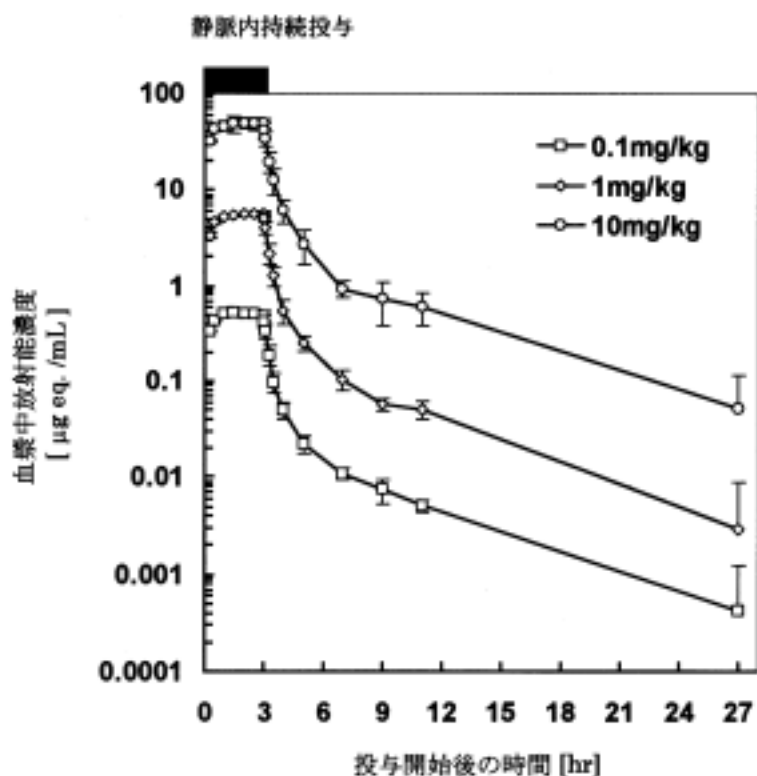
(n=4, 平均値 $\pm$ S.D.)

*:p<0.05, **:p<0.01: 雄に対する有意差 (Student's t-test)

② ラットにおける単回静脈内持続投与

^{14}C -ONO-5046・Na を 0.1, 1 および 10mg/kg/hr の投与速度で静脈内持続投与（3 時間）した時、血漿中放射能濃度はどの用量においても投与開始後 1.5 時間でほぼ定常濃度に達した（図へー3）。

AUC は 0.1, 1 および 10mg/kg/hr の投与量でそれぞれ 1.69, 18.10 および 171.27 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ と投与量に比例して増加しており線形性が認められた（表へー3）。



図へー3 ^{14}C -ONO-5046・Na を雄ラットに静脈内持続投与（0.1, 1, 10mg/kg/hr, 3 時間）した時の血漿中放射能濃度推移
データはいずれも平均値 $\pm$ S.D.(n=4)を示す

表へー3 ^{14}C -ONO-5046・Na を雄ラットに静脈内持続投与 (0.1, 1, 10mg/kg/hr, 3 時間)

した時の薬物動態パラメータ

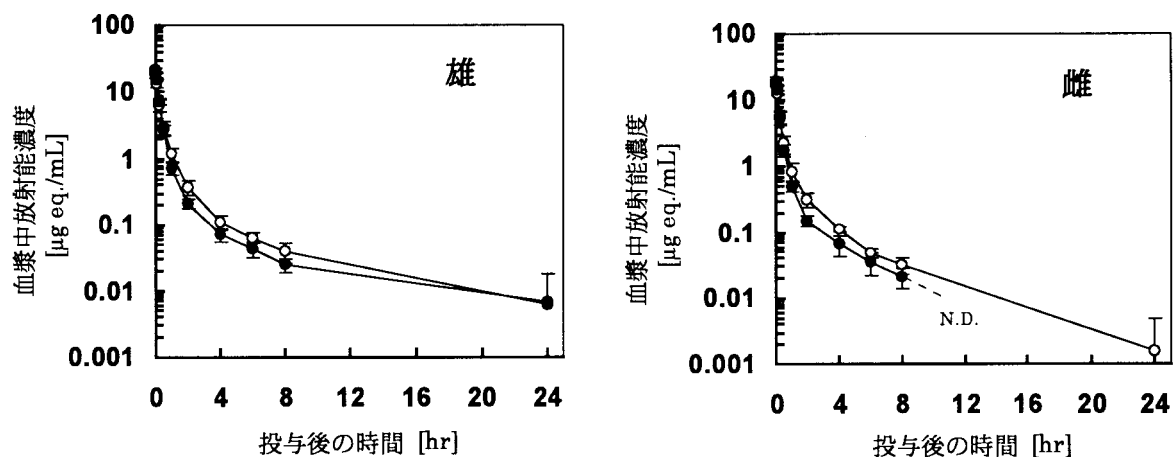
薬物動態パラメータ		用量 (mg/kg/hr, 3時間)					
		0.1		1		10	
Css(3hr)	[$\mu\text{g eq.}/\text{mL}$]	0.49	$\pm$ 0.07	5.60	$\pm$ 0.38	48.32	$\pm$ 5.76
AUC(0- ∞)	[$\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	1.69	$\pm$ 0.13	18.10	$\pm$ 0.69	171.27	$\pm$ 26.52
T1/2(3.033-4hr)	[min]	19.09	$\pm$ 0.55	18.46	$\pm$ 1.57	21.52	$\pm$ 1.56
T1/2(7-11hr)	[min]	232.35	$\pm$ 50.69	232.29	$\pm$ 46.19	631.63	$\pm$ 646.07
CLtotal	[mL/min/kg]	2.97	$\pm$ 0.23	2.77	$\pm$ 0.10	2.97	$\pm$ 0.46

(n=4, 平均値 $\pm$ S.D.)

③ ラットにおける反復急速静脈内投与

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した時, 各回投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は雌雄ともに検出限界付近で推移し放射能の蓄積は認められなかった. 最終回投与後と単回急速静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移はいずれも二相性の消失を示した (図へー 4). 最終回投与後 2 分から 60 分までの半減期は, 雄ラット, 雌ラットでそれぞれ 11.96, 10.96 分であり, その後 4 から 8 時間までの半減期は 156.00, 144.61 分と単回投与時と同程度であった. また, 最終回投与後の AUC および半減期は単回投与とほぼ同じであり, 反復投与における血中動態への影響は雌雄ともに認められず, また, 雌雄差も認められなかった (表へー 4).

初回投与 後の時間 [日]	血漿中放射能濃度 [ng eq./mL]	
	雄	雌
1	3.45 ± 2.90	N.D.
2	N.D.	N.D.
3	0.66 ± 1.32	N.D.
4	0.66 ± 1.32	N.D.
5	3.27 ± 0.54	N.D.
6	0.97 ± 1.95	2.11 ± 4.22



図へー4 ^{14}C -ON0-5046·Na を雌雄ラットに 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した時の
各回投与後 24 時間の血漿中放射能濃度推移と最終回投与後の血漿中放射能濃度推移(●：反
復投与後，○：単回投与後)
データはいずれも平均値±S.D.(n=4)を示す
N.D.：検出限界以下

表へー4 ^{14}C -ON0-5046·Na を雌雄ラットに 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した時
の薬物動態パラメータ

性	用量 [mg/kg]	T _{1/2} (2-60min) [min]	T _{1/2} (240-480min) [min]	AUC [μg eq.·hr/mL]	CL _{total} [mL/min/kg]
雄	1	14.97 ± 0.91	163.78 ± 46.81	6.82 ± 1.28 ²⁾	2.53 ± 0.58
	1 ¹⁾	11.96 ± 0.80	156.00 ± 17.17	6.50 ± 0.62 ³⁾	2.58 ± 0.27
雌	1	13.51 ± 1.06	131.95 ± 26.31	5.67 ± 0.86 ²⁾	2.99 ± 0.42
	1 ¹⁾	10.96 ± 0.60	144.61 ± 17.55	5.27 ± 0.67 ³⁾	3.20 ± 0.41

(n=4, 平均値±S.D.)

1): 7 日間反復最終投与後

2): AUC(0-∞)

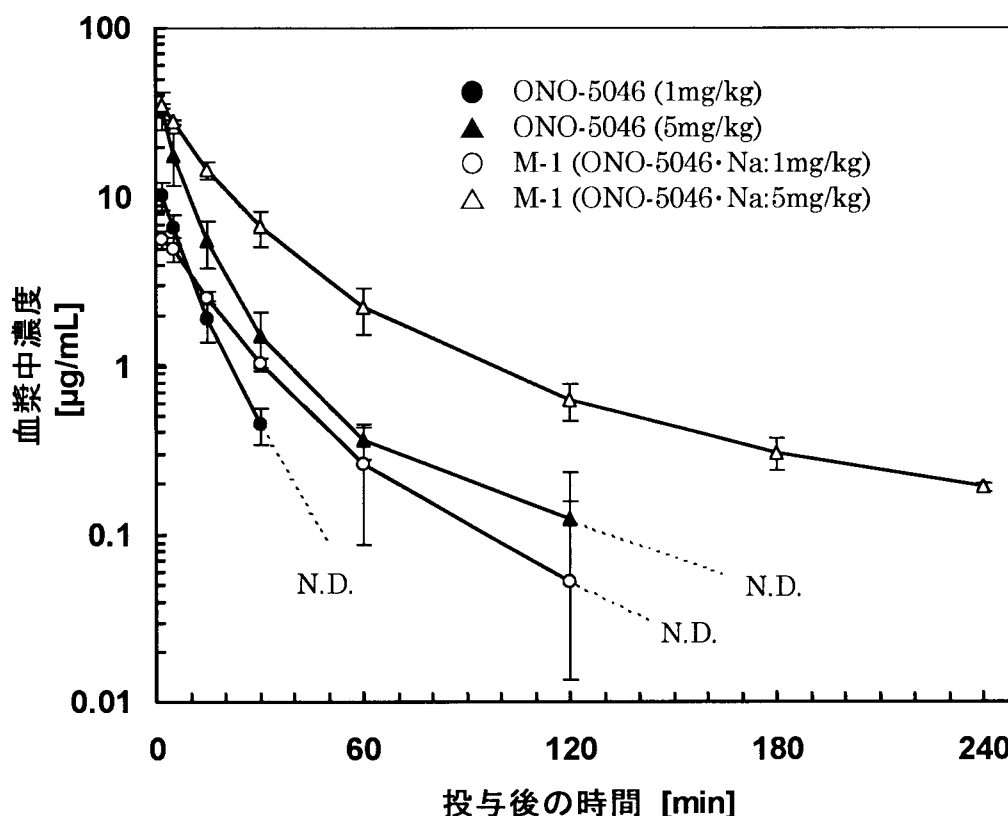
3): AUC(0-24hr)

(2) 血漿中 ONO-5046 および代謝物濃度

① ラットにおける単回急速静脈内投与

ONO-5046・Na を 1 および 5 mg/kg の用量で急速静脈内投与した時, 1mg/kg の用量では血漿中未変化体は 6.6 分の半減期で消失し, 投与後 60 分で定量限界以下 ($0.15625\mu\text{g/mL-plasma}$) となった. また, 5mg/kg の用量では 7.0 分の半減期で消失し, 投与後 180 分で定量限界以下となった. AUC は 1mg/kg では $1.72\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 5mg/kg では $5.54\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ となり, 投与量 5 倍に対して AUC は 3.2 倍と用量比に応じた増加は認められなかった. CL_{total} はそれぞれ 8.0 および 13.0mL/min/kg , 分布容積はそれぞれ 80.1 および 252.8mL/kg であった. 血漿中未変化体濃度の非線形性の原因として, 5mg/kg の用量では投与直後に蛋白結合が飽和し非結合型薬物の組織移行性が増大した結果, 血漿中濃度が低下したことが考えられた.

M-1 の消失半減期は 1mg/kg で 11.2 分となり, 投与後 180 分では検出限界以下となった. 5mg/kg の消失半減期は 12.3 分であった. AUC は 1mg/kg の用量で $1.88\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 5mg/kg の用量で $13.00\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と投与量 5 倍に対して AUC は 6.9 倍となった (図へー5, 表へー5).



図へー5 雄ラットに ONO-5046・Na を 1 および 5mg/kg 急速静脈内投与後の未変化体および M-1 の血漿中濃度推移

データは平均値 $\pm$ S.D.(1mg/kg は $n=4$, 5mg/kg は $n=3$)を示す

表へー5 雄ラットに ONO-5046・Na を急速静脈内投与した時の未変化体および M-1 の薬物動態パラメータ

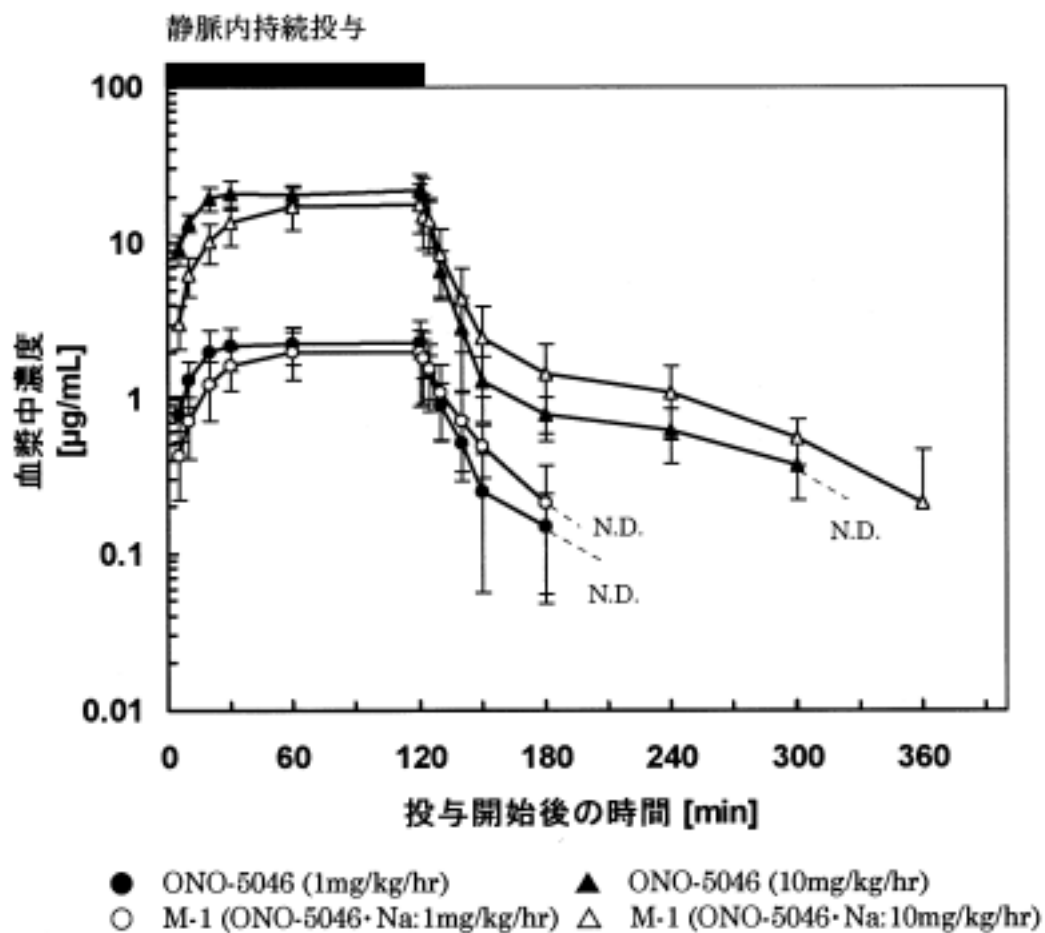
化合物	薬物動態パラメータ	用量 [mg/kg]	
		1	5
ONO-5046	T1/2(5-30min) [min]	6.6 ± 0.8	7.0 ± 0.2
	AUC(0-∞) [μg・hr/mL]	1.72 ± 0.12	5.54 ± 1.65
	MRT [min]	10.0 ± 2.2	19.3 ± 9.8
	CLtotal [mL/min/kg]	8.0 ± 0.6	13.0 ± 3.4
	Vss [mL/kg]	80.1 ± 17.2	252.8 ± 153.8
M-1	T1/2(5-30min) [min]	11.2 ± 1.0	12.3 ± 2.0
	AUC(0-∞) [μg・hr/mL]	1.88 ± 0.19	13.00 ± 1.61

(n=3~4, 平均値±S.D.)

② ラットにおける単回静脈内持続投与

雄ラットに ONO-5046・Na を 1 および 10mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与した時、血漿中未変化体濃度は投与開始 1 時間で定常濃度になった。投与終了直前の 2 時間での血漿中未変化体濃度は 1 および 10mg/kg/hr の投与速度でそれぞれ 2.29 および 22.05μg/mL と用量に比例して増加した。投与終了後の未変化体の半減期は 10.9 分および 9.7 分と類似していた。AUC はそれぞれ 4.95, 46.69μg・hr/mL, CLtotal は 5.6 および 6.0mL/min/kg となり線形性が確認された。

血漿中の代謝物 M-1 濃度は未変化体と同様に投与開始 1 時間で定常濃度になった。投与終了直前の血漿中 M-1 濃度は 1 および 10mg/kg/hr の用量でそれぞれ 2.02 および 17.81μg/mL, AUC は 4.80 および 39.12μg・hr/mL となり、未変化体と同様に線形性が確認された（図へー6, 表へー6）。



図へー6 雄ラットに ONO-5046・Na を 1 および 10mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与した時の未変化体および M-1 の血漿中濃度推移

データは平均値±S.D.(n=4)を示す

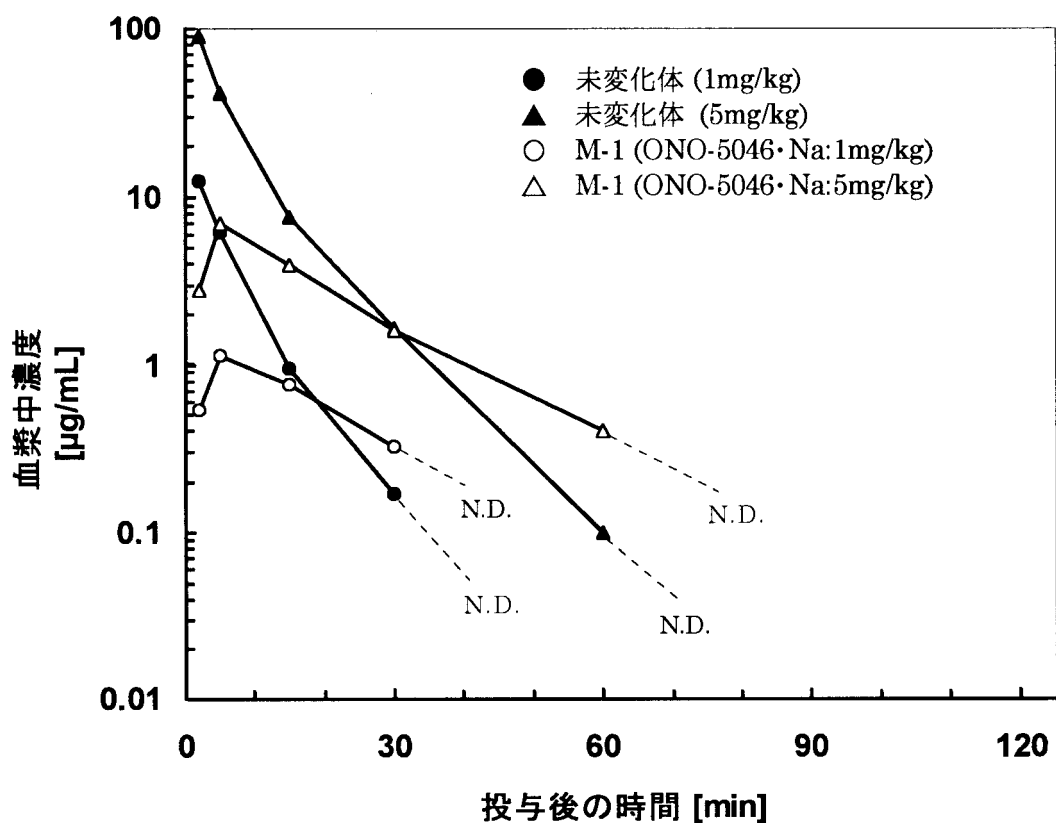
表へー6 雄ラットに ONO-5046・Na を 1 および 10mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与した時の未変化体および M-1 の薬物動態パラメータ

化合物	薬物動態パラメータ	用量 [mg/kg/hr, 2時間]			
		1		10	
ONO-5046	C120min	[μg /mL]		2.29 ± 0.48	22.05 ± 5.46
	T1/2(122-150min)	[min]		10.9 ± 2.6	9.7 ± 1.6
	AUC(0-∞)	[μg・hr/mL]		4.95 ± 0.77	46.69 ± 9.79
	MRT	[min]		33.2 ± 34.8	22.6 ± 3.1
	CLtotal	[mL/min/kg]		5.6 ± 1.0	6.0 ± 1.2
	Vss	[mL/kg]		213.7 ± 264.8	133.7 ± 11.6
M-1	C120min	[μg /mL]		2.02 ± 1.15	17.81 ± 6.36
	T1/2(122-150min)	[min]		15.4 ± 2.0	15.9 ± 6.0
	AUC(0-∞)	[μg・hr/mL]		4.80 ± 1.84	39.12 ± 12.75

(n=4, 平均値±S.D.)

③ イヌにおける単回静脈内投与

イヌに ONO-5046・Na を 1 および 5mg/kg で静脈内急速投与した時、未変化体はそれぞれ 4.9 および 5.5 分の半減期で消失し、投与後 1 または 2 時間後には定量限界以下 (0.15625μg/mL-plasma) となった。未変化体の AUC は 1 および 5mg/kg でそれぞれ 1.43 および 10.49μg・hr/mL と用量の増加以上に増加した。M-1 は投与後 5 分に最高血漿中濃度を示し、各投与量でそれぞれ 13.7 および 11.7 分の半減期で消失した。M-1 の AUC は 1 および 5mg/kg の用量でそれぞれ 0.44 および 2.54μg・hr/mL とほぼ用量に比例し増加した (図へー7, 表へー7)。



図へー7 雄イヌに ONO-5046・Na を 1 および 5 mg/kg の用量で静脈内急速投与した時の未変化体および M-1 の血漿中濃度推移

データは平均値(n=2)を示す

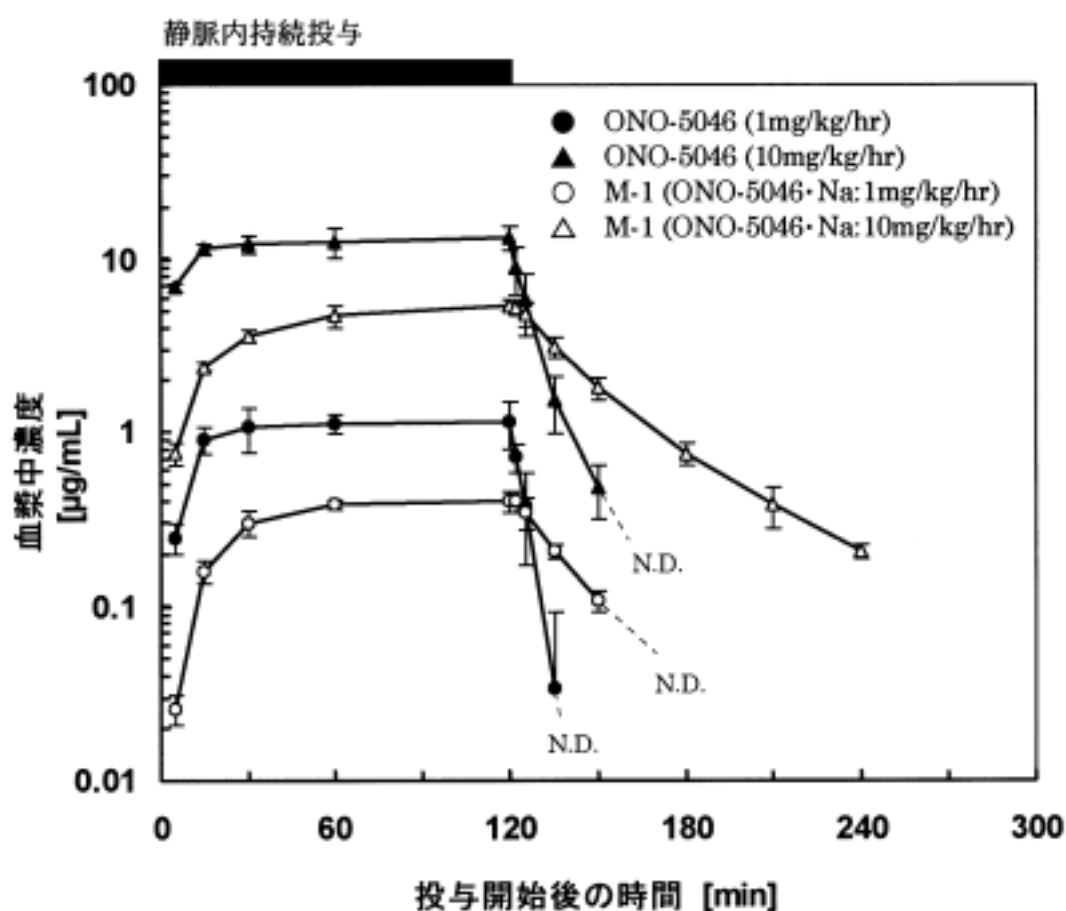
表へー7 雄イヌに ONO-5046・Na を 1 および 5 mg/kg の用量で静脈内急速投与した時の未変化体および M-1 の薬物動態パラメータ

化合物	薬物動態パラメータ		用量[mg/kg]	
			1	5
ONO-5046	$T_{1/2}(5-30\text{min})$	[min]	4.9	5.5
	AUC(0-∞)	[µg·hr/mL]	1.43	10.49
	MRT	[min]	6.3	7.2
	CLtotal	[mL/min/kg]	9.6	6.6
	Vss	[mL/kg]	60.3	47.1
M-1	$T_{1/2}(5-30\text{min})$	[min]	13.7	11.7
	AUC(0-∞)	[µg·hr/mL]	0.44	2.54

(n=2, 平均値)

④ イヌにおける単回静脈内持続投与

雄イヌに ONO-5046・Na を 1 および 10mg/kg/hr の用量で 2 時間静脈内持続投与した時、血漿中未変化体濃度は投与開始後 30 分で定常となった。投与終了時点の血漿中未変化体濃度は 1 および 10mg/kg/hr の投与速度でそれぞれ 1.14 および 13.24 μ g/mL と用量に比例して増加した。投与終了後の未変化体の消失半減期は 3.6 分、5.0 分であった。AUC は 1 および 10mg/kg/hr の投与速度でそれぞれ 2.13 および 25.56 μ g $\cdot$ hr/mL であった。また、CL_{total} は 13.2 および 10.9mL/min/kg であり線形性が確認された。血漿中の代謝物 M-1 濃度は投与開始後 1 時間でほぼ定常となり、投与終了時点の血漿中 M-1 濃度は 1, 10mg/kg/hr の投与速度でそれぞれ 0.40 および 5.40 μ g/mL, AUC は 0.79 および 11.11 μ g $\cdot$ hr/mL とほぼ線形性が確認された（図へー8、表へー8）。



図へー8 雄イヌに ONO-5046・Na を 1 および 10mg/kg/hr の投与速度で 2 時間静脈内持続投与した時の未変化体および M-1 の血漿中濃度推移

データは平均値 $\pm$ S.D. (1mg/kg/hr は n=3, 10mg/kg/hr は n=4)を示す

表へー8 雄イヌに ONO-5046・Na を 1 および 10mg/kg/hr の投与速度で 2 時間静

脈内持続投与した時の未変化体および M-1 の薬物動態パラメータ

化合物	薬物動態パラメータ		用量(mg/kg/hr)	
			1	10
ONO-5046	C120min	[$\mu\text{g}/\text{mL}$]	1.14 $\pm$ 0.34	13.24 $\pm$ 2.07
	T1/2(122-125min)	[min]	3.6 $\pm$ 2.0	5.0 $\pm$ 1.4
	AUC(0- ∞)	[$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	2.13 $\pm$ 0.47	25.56 $\pm$ 4.09
	MRT	[min]	8.1 $\pm$ 1.9	8.6 $\pm$ 2.0
	CLtotal	[mL/min/kg]	13.2 $\pm$ 2.6	10.9 $\pm$ 1.8
	Vss	[mL/kg]	103.2 $\pm$ 2.0	92.1 $\pm$ 13.6
M-1	C120min	[$\mu\text{g}/\text{mL}$]	0.40 $\pm$ 0.05	5.40 $\pm$ 0.49
	T1/2(122-150min)	[min]	14.9 $\pm$ 0.3	17.7 $\pm$ 1.5
	AUC(0- ∞)	[$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	0.79 $\pm$ 0.09	11.11 $\pm$ 1.23

(n=3~4, 平均値 $\pm$ S.D.)

⑤ ハムスターにおける単回静脈内持続投与

ハムスターに ONO-5046・Na を 0.1, 0.3 および 1mg/kg/hr の用量で持続投与した時, 持続投与開始 0.5 時間の未変化体の血漿中濃度は 0.626, 2.287 および 7.207 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と投与量に比例して増加した.

持続投与開始 1.5 時間での血漿中濃度はそれぞれ 1.585, 4.726 および 16.131 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.5 時間では 2.238, 5.746 および 17.923 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と投与量に比例し血漿中濃度は増加した. 持続投与開始 0.5 時間での代謝物 M-1 の血漿中濃度は 0.088, 0.126 および 0.766 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった. M-1 の血漿中濃度は経時的に上昇し, 投与開始 2.5 時間では 0.276, 0.756 および 2.712 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり, 未変化体と同様に投与量に比例し血漿中濃度は増加した (表へー9).

表へー9 雄ハムスターに ONO-5046・Na を 0.1,0.3 および 1 mg/kg/hr の用量で 2.5

時間静脈内持続投与した時の未変化体および M-1 の血漿中濃度

投与開始後 の時間 [hr]	投与量		
	0.1 mg/kg/hr	0.3 mg/kg/hr	1 mg/kg/hr
ONO-5046 の血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
0.5	0.626 $\pm$ 0.017	2.287 $\pm$ 0.537	7.207 $\pm$ 0.770
1	1.213 $\pm$ 0.098	3.363 $\pm$ 0.274	12.807 $\pm$ 1.399
1.5	1.585 $\pm$ 0.107	4.726 $\pm$ 0.452	16.131 $\pm$ 1.310
2	1.857 $\pm$ 0.132	5.196 $\pm$ 0.336	14.580 $\pm$ 0.610
2.5	2.238 $\pm$ 0.360	5.746 $\pm$ 1.149	17.923 $\pm$ 0.854
M-1 の血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
0.5	0.088 $\pm$ 0.012	0.126 $\pm$ 0.174	0.766 $\pm$ 0.132
1	0.121 $\pm$ 0.043	0.373 $\pm$ 0.076	1.415 $\pm$ 0.653
1.5	0.184 $\pm$ 0.016	0.538 $\pm$ 0.042	1.576 $\pm$ 0.312
2	0.226 $\pm$ 0.094	0.746 $\pm$ 0.262	2.621 $\pm$ 0.629
2.5	0.276 $\pm$ 0.031	0.756 $\pm$ 0.180	2.712 $\pm$ 0.775

(n=3~6, 平均値 $\pm$ S.D.)

2) 分布

(1) 臓器・組織内放射能濃度

① ラットにおける単回急速静脈内投与

雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、投与後 30 分で放射能は各組織に分布していたが、血漿中放射能濃度より高かった組織は消化管およびその内容物を除くと腎臓であった。大脳、小脳、延髄および脊髄への放射能の分布は血漿中濃度に対していずれも 0.03 倍以下と低かった。また、精囊、前立腺、精巣上体および精巣など生殖器の放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 0.1 倍であった。投与後 4 時間では、投与後 30 分と同様に腎臓において血漿中より高い放射能濃度を示したが、血漿中濃度に対する組織中濃度の比は 30 分と同程度であった。投与後 4 時間では消化管下部内容物の放射能濃度が高くなり、24 時間においては盲腸内容物および大腸内容物に高濃度に認められるのみであった。投与後 72 時間では放射能のほとんどが体内から消失していた。また、血漿中放射能濃度と血液中放射能濃度の比較から投与後 4 時間までは血球中への放射能の移行はなかった（表へ-10）。

雌ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、投与後 4 時間までで血漿中放射能濃度より高い濃度を示した組織は消化管およびその内容物を除いて腎臓および膀胱であった。雄ラットと同様に中枢組織への放射能の分布は低く、卵巣および子宮の放射能濃度は血漿中濃度の約 0.2 倍であった。雄ラット同様、投与後 24 時間では盲腸内容物および小腸内容物に高濃度に認められたものの、72 時間では放射能のほとんどが体内から消失していた（表へ-11）。

② ラットにおける反復急速静脈内投与

雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与し、最終回投与後 30 分、4、24 および 72 時間での各組織中放射能濃度を示した（表へ-12）。最終回投与後 30 分の血漿中放射能濃度は 3010.29ng eq./mL であり、血漿中放射能より高い濃度を示した組織は消化管およびその内容物以外では膀胱および腎臓であった。最終回投与後 4 時間および 24 時間では血漿中放射能濃度は 103.96 および 7.61ng eq./mL と単回投与より僅かに高かった。反復投与後 4 時間までは単回投与時と比較して各組織における放射能の消失に大きな差はなかった。最終投与後 24 時間における気管、肝臓および膀胱における放射能濃度はそれぞれ 2.74、8.93 および 5.38ng eq./g-tissue と単回投与と比較して高かったが、最終投与後 72 時間では検出限界以下あるいは検出限界付近まで減衰した。

表へー10 ^{14}C -ON0-5046・Na を 1mg/kg の用量で雄ラットに急速静脈内投与した時の放

射能の臓器・組織内分布

組織	濃度 (ng eq./mL or g tissue)									
	3 0 分		4 時間		2 4 時間		7 2 時間		1 6 8 時間	
血漿	2479.00 ±	661.21	70.11 ±	10.17	1.07 ±	1.85 #	N.D.		N.D.	
全血	1303.82 ±	277.57	40.08 ±	2.75	1.54 ±	1.44	N.D.		N.D.	
大脳	38.46 ±	7.18	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
小脳	44.38 ±	5.64	1.37 ±	0.08	N.D.		N.D.		N.D.	
延髄	48.33 ±	9.64	2.30 ±	1.17	N.D.		N.D.		N.D.	
脊髄	70.58 ±	14.18	7.91 ±	3.72	N.D.		N.D.		N.D.	
脳下垂体	555.82 ±	333.77	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
眼球	106.81 ±	22.92	9.41 ±	1.62	N.D.		N.D.		0.55 ±	0.96 #
ハーダー氏腺	371.34 ±	6.02	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
唾液腺	423.17 ±	81.64	18.20 ±	4.73	N.D.		N.D.		N.D.	
甲状腺	882.51 ±	541.50	18.43 ±	16.47	N.D.		N.D.		N.D.	
気管	685.82 ±	316.02	25.75 ±	3.36	N.D.		0.60 ±	1.05 #	N.D.	
食道	442.60 ±	85.08	26.93 ±	10.42	N.D.		2.01 ±	3.49 #	N.D.	
胸腺	200.91 ±	15.89	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
心臓	605.92 ±	115.83	20.69 ±	9.01	N.D.		N.D.		N.D.	
肺臓	831.69 ±	337.46	36.53 ±	15.35	4.32 ±	7.47 #	N.D.		N.D.	
肝臓	1393.74 ±	224.74	36.26 ±	5.65	2.34 ±	0.07	1.44 ±	1.37	N.D.	
脾臓	262.88 ±	20.67	7.14 ±	6.57	N.D.		N.D.		N.D.	
膵臓	207.70 ±	34.34	3.92 ±	6.78 #	N.D.		N.D.		3.02 ±	5.23 #
腎臓	4510.96 ±	961.64	117.94 ±	38.29	7.52 ±	6.08	1.37 ±	2.38 #	N.D.	
副腎	429.97 ±	62.95	10.57 ±	4.96	N.D.		N.D.		N.D.	
腸間膜リンパ節	271.52 ±	53.77	7.53 ±	13.04 #	N.D.		N.D.		N.D.	
膀胱	887.71 ±	322.75	62.22 ±	6.53	1.10 ±	1.90 #	N.D.		N.D.	
精囊	108.58 ±	8.74	6.56 ±	5.83	N.D.		N.D.		N.D.	
前立腺	272.97 ±	25.77	7.10 ±	2.14	0.37 ±	0.64 #	0.23 ±	0.40 #	N.D.	
精巣上体	289.59 ±	35.80	34.06 ±	2.16	N.D.		N.D.		N.D.	
精巣	190.46 ±	33.51	23.03 ±	10.06	N.D.		N.D.		N.D.	
筋肉	176.98 ±	54.41	10.18 ±	10.98	N.D.		N.D.		N.D.	
白色脂肪	122.58 ±	18.71	4.36 ±	7.54 #	N.D.		N.D.		N.D.	
褐色脂肪	402.60 ±	53.97	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
皮膚	457.46 ±	57.39	23.47 ±	13.11	2.23 ±	2.09	1.07 ±	1.86 #	0.73 ±	1.26 #
胃	217.23 ±	51.63	12.52 ±	4.14	N.D.		N.D.		N.D.	
胃内容物	11.92 ±	10.51	29.78 ±	22.09	N.D.		N.D.		N.D.	
十二指腸	3023.89 ±	1029.51	38.10 ±	7.39	3.06 ±	5.29 #	N.D.		N.D.	
十二指腸内容物	21826.22 ±	7983.10	258.37 ±	89.54	10.49 ±	9.63	N.D.		N.D.	
小腸	1544.51 ±	452.62	223.44 ±	122.49	3.70 ±	3.26	N.D.		2.04 ±	1.96
小腸内容物	7563.69 ±	1983.02	2243.55 ±	1482.37	19.31 ±	23.41	2.61 ±	4.52 #	N.D.	
盲腸	368.57 ±	62.73	1552.36 ±	48.08	99.38 ±	140.49	6.60 ±	6.99	N.D.	
盲腸内容物	23.66 ±	9.13	10384.96 ±	1863.37	260.57 ±	311.41	11.50 ±	17.08	N.D.	
大腸	335.83 ±	34.98	210.71 ±	91.60	42.90 ±	62.82	4.14 ±	3.80	N.D.	
大腸内容物	32.70 ±	4.94	2406.35 ±	1839.74	530.59 ±	616.32	16.07 ±	17.13	1.88 ±	1.76
屍骸	235.09 ±	35.36	27.48 ±	11.85	3.10 ±	5.36 #	4.39 ±	3.81	0.82 ±	1.43 #

(n=3, 平均値±S.D.), N.D.: 検出限界以下

: 3 例中 2 例が検出限界以下

表へー11 ^{14}C -ON0-5046・Na を 1mg/kg の用量で雄ラットに急速静脈内投与した時の放

射能の臓器・組織内分布

組織	濃度 (ng eq./mL or g tissue)									
	3 0 分		4 時間		2 4 時間		7 2 時間		1 6 8 時間	
血漿	2097.32 ±	152.83	67.52 ±	15.69	2.56 ±	0.77	N.D.		N.D.	
全血	1151.01 ±	100.52	37.70 ±	8.13	1.46 ±	1.29	N.D.		N.D.	
大脳	29.11 ±	4.94	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
小脳	40.88 ±	3.09	2.24 ±	1.34	N.D.		N.D.		N.D.	
延髄	38.88 ±	11.35	3.92 ±	3.86	N.D.		N.D.		N.D.	
脊髓	76.24 ±	45.01	8.22 ±	2.42	N.D.		N.D.		N.D.	
脳下垂体	426.67 ±	25.37	13.27 ±	11.68	N.D.		N.D.		9.00 ±	15.59 #
眼球	137.51 ±	35.07	14.03 ±	7.77	N.D.		N.D.		N.D.	
ハーダー氏腺	535.86 ±	20.97	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
唾液腺	390.67 ±	47.94	9.41 ±	8.19	N.D.		N.D.		N.D.	
甲状腺	363.09 ±	81.31	24.24 ±	24.78	N.D.		N.D.		4.83 ±	8.36 #
気管	464.00 ±	133.20	24.83 ±	5.72	N.D.		N.D.		5.56 ±	7.51
食道	480.78 ±	26.92	30.79 ±	6.71	N.D.		N.D.		26.48 ±	34.00
胸腺	160.74 ±	10.59	3.36 ±	5.82 #	N.D.		N.D.		N.D.	
心臓	471.72 ±	21.32	17.24 ±	6.34	N.D.		N.D.		N.D.	
肺臓	530.99 ±	74.33	19.26 ±	4.90	N.D.		N.D.		N.D.	
肝臓	816.68 ±	46.52	28.50 ±	5.09	0.94 ±	1.63 #	N.D.		N.D.	
脾臓	269.67 ±	14.11	22.77 ±	13.52	N.D.		N.D.		N.D.	
脾臓	167.60 ±	10.27	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
腎臓	5685.03 ±	1690.68	120.47 ±	25.91	3.66 ±	3.21	1.58 ±	2.74 #	N.D.	
副腎	357.34 ±	88.68	13.38 ±	2.60	N.D.		N.D.		N.D.	
腸間膜リンパ節	228.31 ±	37.03	5.55 ±	9.61 #	N.D.		N.D.		N.D.	
膀胱	3337.44 ±	3353.19	93.55 ±	85.31	1.39 ±	2.40 #	N.D.		N.D.	
卵巣	502.87 ±	120.84	23.89 ±	41.38 #	N.D.		N.D.		N.D.	
子宮	474.69 ±	68.51	40.48 ±	11.43	N.D.		N.D.		N.D.	
筋肉	135.01 ±	62.96	4.27 ±	7.39 #	N.D.		N.D.		N.D.	
白色脂肪	99.95 ±	19.13	6.19 ±	0.51	N.D.		N.D.		N.D.	
褐色脂肪	349.87 ±	21.58	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
皮膚	350.62 ±	82.93	25.41 ±	6.64	1.55 ±	2.68 #	N.D.		1.42 ±	2.46 #
胃	193.15 ±	7.05	13.55 ±	0.89	1.82 ±	3.16 #	N.D.		N.D.	
胃内容物	38.84 ±	9.83	25.22 ±	22.23	N.D.		N.D.		N.D.	
十二指腸	1299.16 ±	726.59	44.72 ±	10.26	N.D.		N.D.		N.D.	
十二指腸内容物	9973.30 ±	5648.72	212.41 ±	33.32	9.25 ±	16.02 #	N.D.		N.D.	
小腸	766.34 ±	194.71	516.77 ±	299.03	N.D.		1.05 ±	1.82 #	0.90 ±	1.56 #
小腸内容物	4332.41 ±	838.69	5083.30 ±	3536.33	35.42 ±	18.16	5.56 ±	9.63 #	4.79 ±	6.37
盲腸	370.93 ±	36.14	979.93 ±	501.52	71.54 ±	50.53	1.75 ±	3.03 #	2.63 ±	4.55 #
盲腸内容物	47.30 ±	17.12	6775.82 ±	2383.66	351.25 ±	123.61	23.82 ±	27.24	9.87 ±	10.06
大腸	312.94 ±	47.71	67.65 ±	67.92	32.33 ±	35.88	N.D.		N.D.	
大腸内容物	653.23 ±	824.69	514.03 ±	764.52	704.88 ±	408.42	35.20 ±	42.79	12.52 ±	13.25
屍骸	291.62 ±	53.83	36.37 ±	9.54	6.53 ±	11.32 #	N.D.		4.89 ±	8.47 #

(n=3, 平均値±S.D.), N.D.: 検出限界以下

: 3 例中 2 例が検出限界以下

**表へー12 ^{14}C -ON0-5046・Na を雄ラットに 1mg/kg の用量で1日1回7日間反復急速静脈内投与後の
放射能の臓器・組織内分布**

組織	濃度 (ng eq./mL or g tissue)									
	3 0分		4時間		2 4時間		7 2時間		1 6 8時間	
血漿	3010.29 ±	288.86	103.96 ±	2.77	7.61 ±	8.66	N.D.		N.D.	
全血	1632.50 ±	227.80	56.24 ±	6.57	6.12 ±	7.73	3.65 ±	1.02	1.76 ±	1.63
大脳	37.33 ±	4.68	N.D.		N.D.		N.D.		2.13 ±	3.69 #
小脳	55.05 ±	8.05	2.24 ±	0.07	0.39 ±	0.68 #	N.D.		N.D.	
延髄	73.53 ±	11.00	4.02 ±	1.91	N.D.		N.D.		1.15 ±	1.98 #
脊髄	57.16 ±	14.75	7.24 ±	5.04	0.46 ±	0.79 #	N.D.		N.D.	
脳下垂体	833.19 ±	99.54	23.17 ±	20.08	N.D.		N.D.		N.D.	
眼球	153.69 ±	53.99	12.27 ±	1.32	0.56 ±	0.49	N.D.		N.D.	
ハーダー氏腺	580.53 ±	120.66	43.75 ±	8.00	N.D.		N.D.		7.84 ±	13.57 #
唾液腺	517.87 ±	17.87	19.20 ±	4.52	N.D.		N.D.		N.D.	
甲状腺	727.61 ±	376.33	28.85 ±	0.68	N.D.		N.D.		N.D.	
気管	704.06 ±	87.57	24.76 ±	4.31	2.74 ±	0.85	N.D.		N.D.	
食道	543.38 ±	98.61	44.23 ±	11.33	1.54 ±	1.86	0.35 ±	0.61 #	N.D.	
胸腺	250.70 ±	50.74	7.90 ±	7.16	6.85 ±	11.86 #	N.D.		N.D.	
心臓	571.95 ±	92.82	19.93 ±	2.15	N.D.		N.D.		N.D.	
肺臓	686.93 ±	115.11	105.43 ±	112.22	2.64 ±	4.57 #	N.D.		N.D.	
肝臓	1354.22 ±	246.46	54.87 ±	4.42	8.93 ±	3.31	1.28 ±	2.22 #	0.89 ±	1.53 #
脾臓	292.31 ±	16.43	21.51 ±	5.62	N.D.		N.D.		5.10 ±	8.83 #
脾臓	245.61 ±	32.00	8.50 ±	7.36	N.D.		N.D.		N.D.	
腎臓	7317.10 ±	1933.89	187.40 ±	52.54	33.80 ±	29.32	10.47 ±	2.94	1.70 ±	2.94 #
副腎	427.49 ±	38.07	22.81 ±	2.39	N.D.		N.D.		N.D.	
腸間膜リンパ節	344.49 ±	66.13	12.69 ±	11.33	N.D.		N.D.		N.D.	
膀胱	37879.44 ±	58667.08	82.41 ±	35.16	5.38 ±	1.68	N.D.		N.D.	
精囊	154.69 ±	43.02	11.04 ±	2.33	5.42 ±	9.39 #	N.D.		N.D.	
前立腺	724.74 ±	376.00	15.28 ±	4.81	7.78 ±	6.28	N.D.		0.12 ±	0.21 #
精巣上体	310.22 ±	50.98	49.58 ±	4.85	3.47 ±	6.01 #	N.D.		2.99 ±	5.17 #
精巣	178.50 ±	15.32	25.26 ±	6.79	1.24 ±	2.15 #	N.D.		0.88 ±	1.52 #
筋肉	219.73 ±	123.53	7.64 ±	7.07	N.D.		N.D.		N.D.	
白色脂肪	168.35 ±	31.96	11.70 ±	5.59	N.D.		2.60 ±	4.50 #	N.D.	
褐色脂肪	534.18 ±	177.29	30.20 ±	3.18	N.D.		N.D.		N.D.	
皮膚	656.96 ±	302.01	36.69 ±	5.15	2.84 ±	2.54	1.45 ±	1.27	1.02 ±	1.77 #
胃	319.27 ±	41.55	30.82 ±	13.91	58.99 ±	102.17 #	N.D.		N.D.	
胃内容物	21.49 ±	17.40	123.23 ±	171.66	215.77 ±	373.72 #	N.D.		N.D.	
十二指腸	3773.96 ±	4626.30	341.22 ±	456.94	4.95 ±	8.57 #	N.D.		N.D.	
十二指腸内容物	19943.34 ±	20710.90	540.65 ±	227.33	20.33 ±	35.22 #	6.85 ±	11.87 #	N.D.	
小腸	1539.32 ±	249.30	355.87 ±	146.04	10.40 ±	12.44	N.D.		N.D.	
小腸内容物	7984.39 ±	1557.09	3970.20 ±	1354.55	81.81 ±	109.83	9.53 ±	4.65	N.D.	
盲腸	464.00 ±	42.39	3958.00 ±	2393.36	90.29 ±	46.83	6.10 ±	10.56 #	3.26 ±	5.65 #
盲腸内容物	419.25 ±	351.96	18142.33 ±	4266.75	659.89 ±	583.87	33.18 ±	8.77	3.59 ±	3.69
大腸	435.83 ±	69.51	417.01 ±	320.72	29.83 ±	19.25	N.D.		N.D.	
大腸内容物	355.43 ±	118.74	4050.02 ±	4376.05	632.07 ±	267.48	31.67 ±	10.46	2.07 ±	3.58 #
屍骸	260.51 ±	40.00	26.69 ±	4.18	4.77 ±	8.27 #	N.D.		6.70 ±	3.26

(n=3, 平均値±S.D.), N.D.: 検出限界以下

: 3 例中 2 例が検出限界以下

(2) 全身オートラジオグラフィー

① 単回急速静脈内投与

雄ラットに ^{14}C -ONO-5046·Na を 1mg/kg の用量で静脈内投与した時、投与後 30 分では、腎臓、肝臓および消化管内容物に高濃度の放射能の分布が、また、心臓、肺臓、包皮腺および皮膚に放射能の分布が観察された。脳や脊髄など中枢系への放射能の移行は認められなかった。投与後 4 時間では消化管内容物および包皮腺に放射能が高濃度に観察された。投与後 24 時間では消化管下部の内容物にのみ放射能が観察され、投与後 72 時間では放射能は認められなかった（図へ-9）。

雌ラットに ^{14}C -ONO-5046·Na を 1mg/kg の用量で静脈内投与後 30 分では腎臓、肝臓および消化管内容物に高濃度の放射能の分布が観察された。投与後 24 時間では消化管下部の内容物にのみ放射能の分布が認められるのみであった。投与後 72 時間では放射能は認められなかった（図へ-10）。

② 反復急速静脈内投与

雄ラットに ^{14}C -ONO-5046·Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与し、最終回投与後 30 分において高い放射能の分布が確認された臓器は、単回投与時と同様に腎臓、肝臓および消化管内容物であった。また、心臓、肺臓、包皮腺および皮膚に放射能の分布が観察された。中枢系への放射能の移行は認められなかった。最終回投与後 4 時間において特に高い放射能の分布が確認されたのは消化管およびその内容物であり、腎臓、包皮腺および皮膚にも放射能の分布が確認された。24 時間後では消化管下部の内容物と包皮腺に放射能が認められた。72 時間後では単回投与時と同様に放射能は認められなかった（図へ-11）。

(3) 胎盤・胎児への移行性

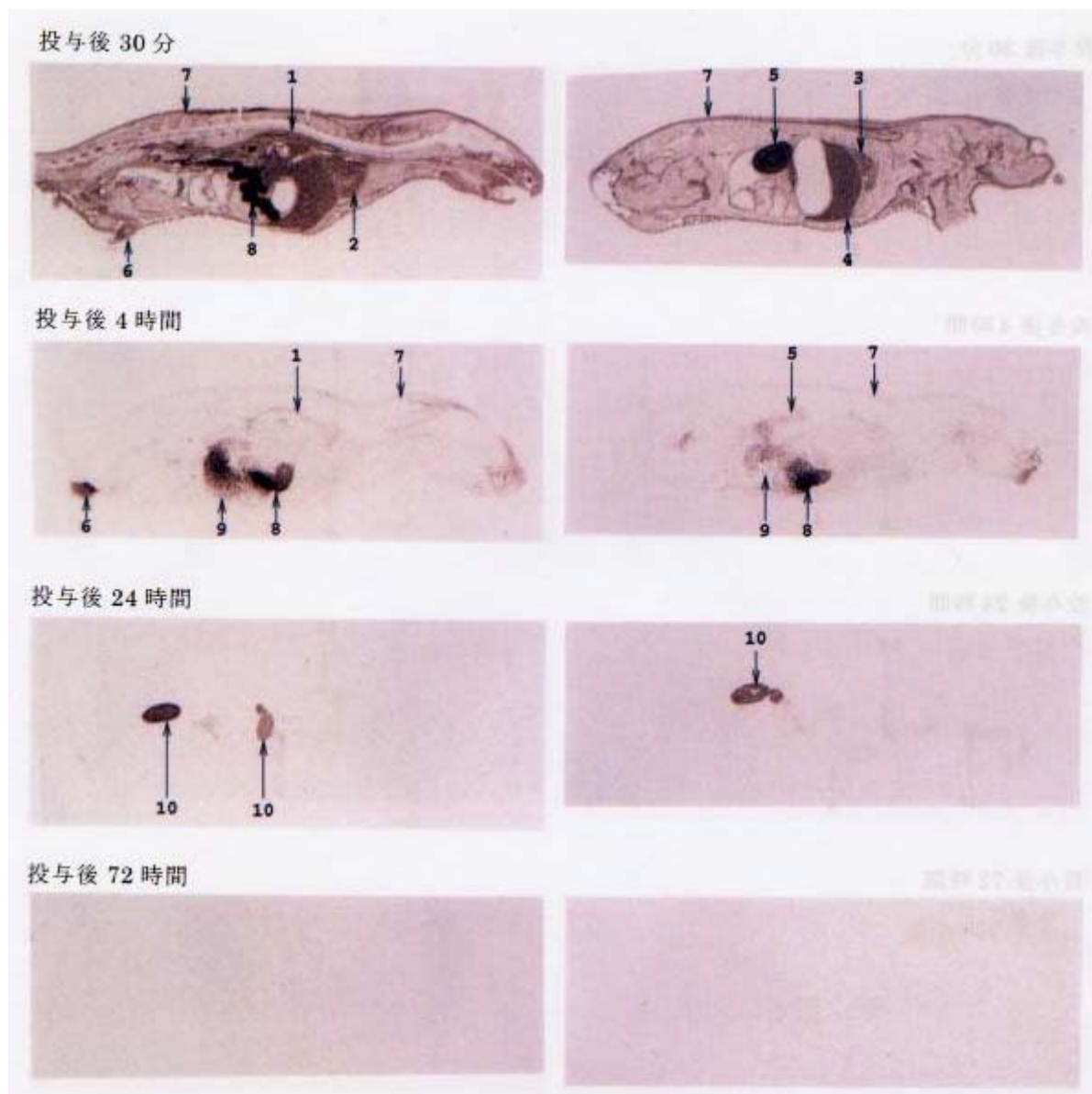
① 臓器・組織濃度

妊娠 17 日目のラットに ^{14}C -ONO-5046·Na を 1mg/kg 静脈内投与した時、投与後 30 分の血漿中放射能濃度は 3789.40 ng eq./mL であり、血漿中放射能濃度より高濃度であった臓器は消化管およびその内容物を除いては腎臓であった。雌ラット特有の臓器として卵巣、子宮、胎盤、羊膜、羊水および胎児中放射能濃度は血漿中放射能濃度より低く、特に胎児では 0.004 倍と低かった。

投与後 4 時間で血漿中放射能より高い濃度を示した臓器は腎臓、膀胱および一部の消化器官以外には子宮（1.74 倍）、胎盤（1.11 倍）および羊膜（1.35 倍）であった。胎児における放射能は検出限界以下となった。投与後 24 時間の乳腺での放射能濃度は 44.05ng eq./g-tissue と血漿中放射能と比較して 25 倍高い値を示した。投与後 72 時間に至るとほとんどの臓器で検出限界以下となった（表へ-13）。

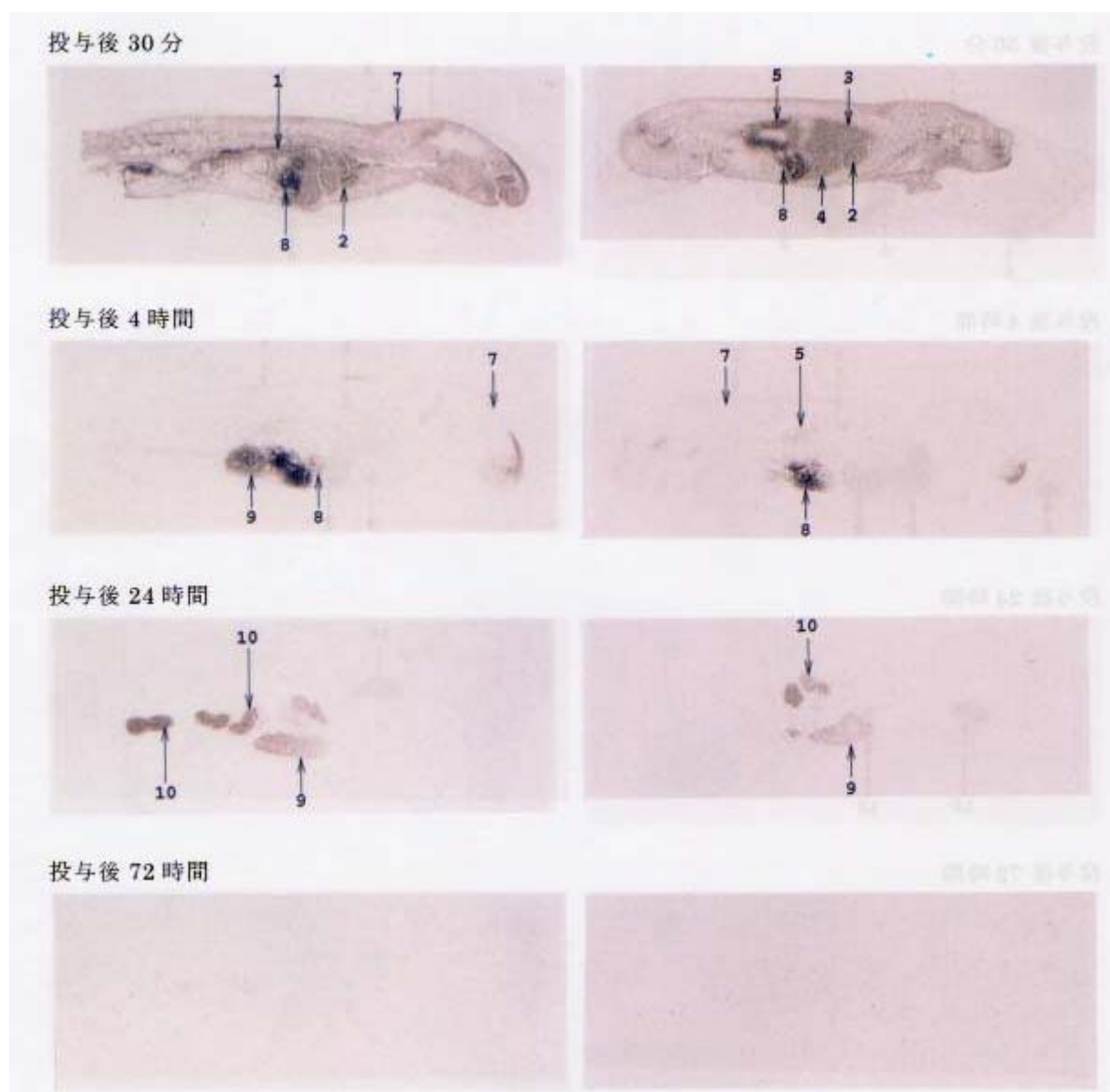
② 全身オートラジオグラフィー

妊娠ラットに ^{14}C -ONO-5046·Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与後 30 分、1、4 および 72 時間の全身オートラジオグラムでは胎盤への放射能の分布は認められたが、胎児への移行は認められなかった。他の所見は非妊娠ラットで得られたものと差は認められなかった（図へ-12）。



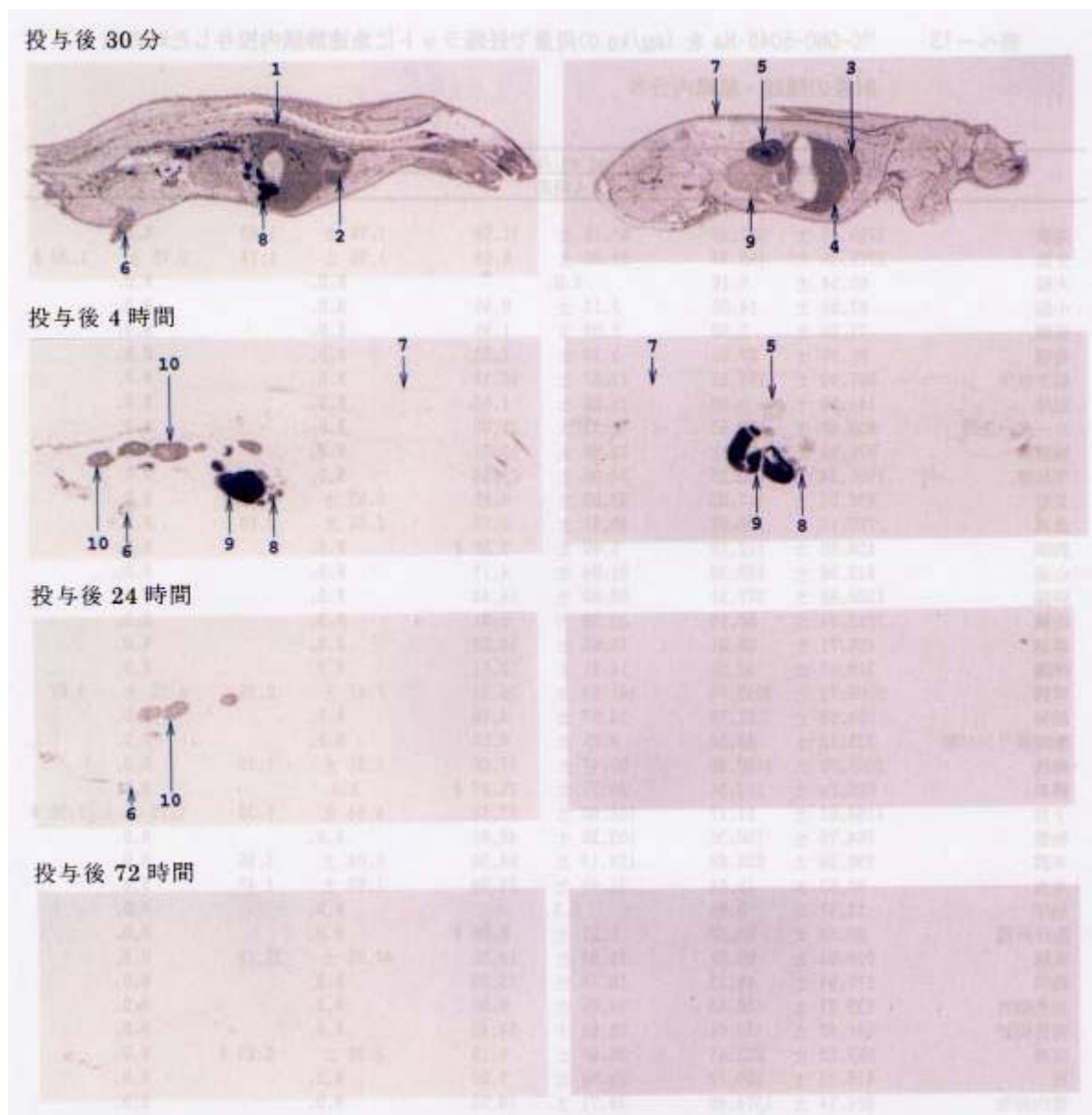
図ヘー9 雄ラットに ^{14}C -ON0-5046·Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与後の全身オートラジオグラム
(左図：正中線，右図：左側線)

1：血液，2：心臓，3：肺，4：肝臓，5：腎臓，6：包皮腺，7：皮膚
8：小腸内容物，9：盲腸内容物，10：大腸内容物



図へー10 雌ラットに ^{14}C -ONO-5046·Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与後の全身オートラジオグラム (左図：正中線，右図：左側線)

1：血液，2：心臓，3：肺，4：肝臓，5：腎臓，6：包皮腺，7：皮膚
8：小腸内容物，9：盲腸内容物，10：大腸内容物



図へー11 雄ラットに ^{14}C -ON0-5046·Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の全身オートラジオグラム (左図：正中線，右図：左側線)

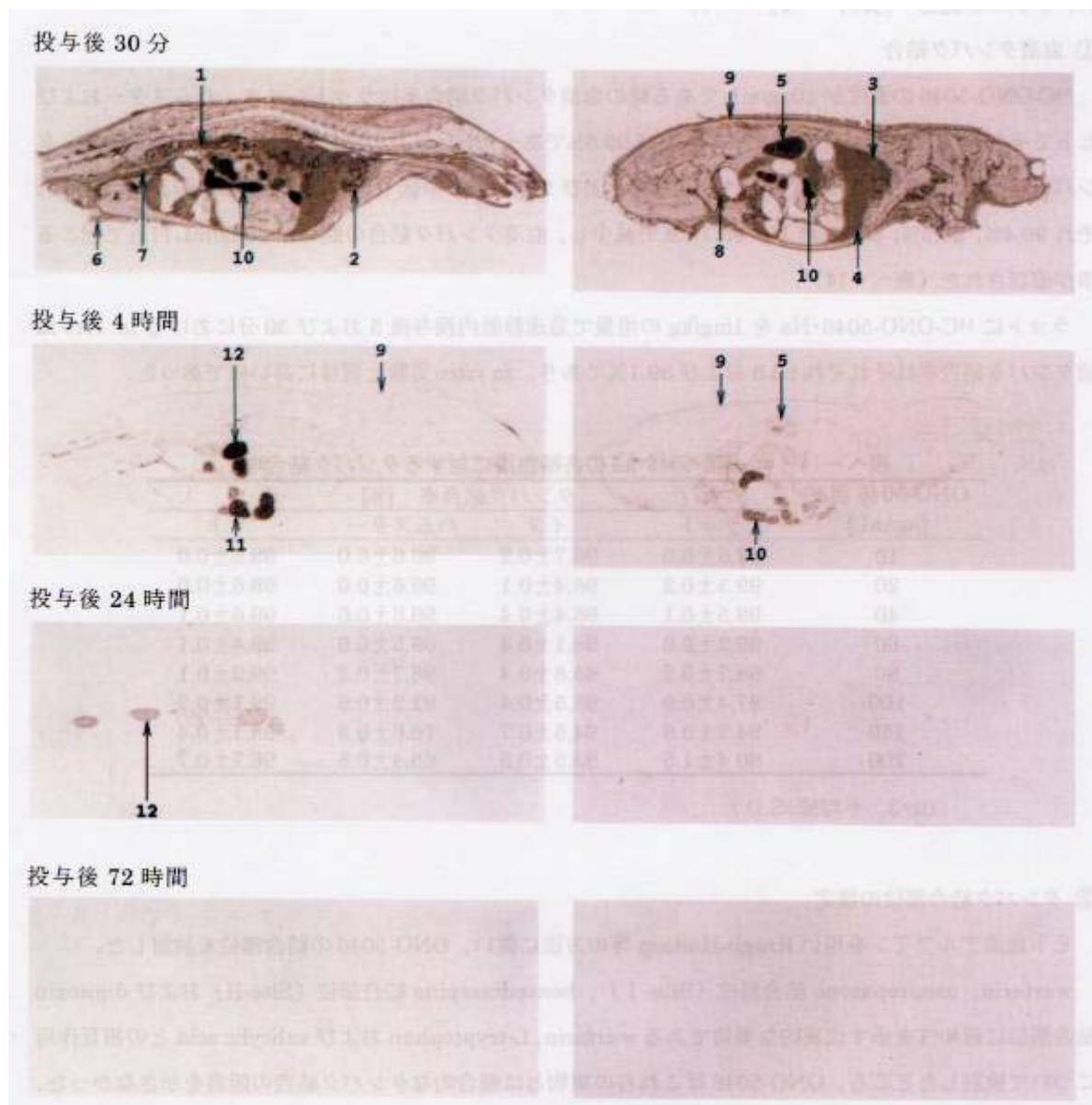
1：血液， 2：心臓， 3：肺， 4：肝臓， 5：腎臓， 6：包皮腺， 7：皮膚
8：小腸内容物， 9：盲腸内容物， 10：大腸内容物

表へー13 ¹⁴C-ON0-5046・Na を 1mg/kg の用量で妊娠ラットに急速静脈内投与した時の放射能の臓器・組織内分布

組織	濃度 (ng eq./mL or g tissue)							
	3 0 分		4 時間		2 4 時間		7 2 時間	
血漿	3789.40 ±	381.55	93.15 ±	11.58	1.78 ±	1.63	N.D.	
全血	2075.36 ±	169.44	59.80 ±	5.68	1.98 ±	1.74	0.75 ±	1.30 #
大脳	60.54 ±	5.16	N.D.		N.D.		N.D.	
小脳	67.84 ±	14.05	3.13 ±	0.90	N.D.		N.D.	
延髄	77.20 ±	2.50	2.09 ±	1.99	N.D.		N.D.	
脊髄	82.36 ±	27.03	3.74 ±	1.33	N.D.		N.D.	
脳下垂体	897.50 ±	166.93	17.57 ±	16.19	N.D.		N.D.	
眼球	144.89 ±	9.08	12.60 ±	1.83	N.D.		N.D.	
ハーダー氏腺	834.42 ±	136.53	40.33 ±	35.03	N.D.		N.D.	
唾液腺	576.95 ±	78.12	13.86 ±	13.31	N.D.		N.D.	
甲状腺	1096.34 ±	430.25	24.08 ±	21.44	N.D.		N.D.	
気管	892.57 ±	147.03	33.00 ±	6.85	0.53 ±	0.92 #	N.D.	
食道	770.17 ±	108.07	45.51 ±	2.73	3.58 ±	3.16	N.D.	
胸腺	458.50 ±	112.22	5.40 ±	9.36 #	N.D.		N.D.	
心臓	813.98 ±	152.38	21.04 ±	4.17	N.D.		N.D.	
肺臓	1526.88 ±	372.91	59.50 ±	14.44	N.D.		N.D.	
肝臓	1213.44 ±	58.13	33.90 ±	5.81	N.D.		N.D.	
脾臓	425.71 ±	38.01	15.66 ±	14.53	N.D.		N.D.	
脾臓	310.87 ±	50.36	14.41 ±	13.51	N.D.		N.D.	
腎臓	9206.72 ±	2012.18	141.59 ±	36.24	7.41 ±	2.35	4.12 ±	3.87
副腎	559.58 ±	31.78	24.57 ±	4.18	N.D.		N.D.	
腸間膜リンパ節	331.13 ±	58.38	9.26 ±	8.03	N.D.		N.D.	
膀胱	2055.25 ±	1126.96	95.47 ±	17.26	1.37 ±	1.19	N.D.	
卵巣	820.24 ±	193.34	20.71 ±	35.87 #	N.D.		N.D.	
子宮	1284.62 ±	51.17	162.80 ±	27.18	4.84 ±	5.39	1.13 ±	1.96 #
胎盤	764.79 ±	130.30	103.36 ±	48.62	N.D.		N.D.	
羊膜	296.98 ±	224.92	129.13 ±	64.36	6.04 ±	3.95	N.D.	
羊水	92.53 ±	15.64	31.45 ±	24.98	1.68 ±	1.47	N.D.	
胎仔	13.47 ±	0.85	N.D.		N.D.		N.D.	
胎仔肝臓	26.20 ±	21.22	1.31 ±	2.26 #	N.D.		N.D.	
乳腺	599.63 ±	57.21	91.89 ±	19.26	44.05 ±	32.18	N.D.	
筋肉	172.94 ±	48.13	16.74 ±	15.20	N.D.		N.D.	
白色脂肪	139.21 ±	20.43	14.05 ±	6.80	N.D.		N.D.	
褐色脂肪	581.46 ±	142.61	22.66 ±	24.40	N.D.		N.D.	
皮膚	557.22 ±	223.47	38.89 ±	5.15	3.98 ±	6.89 #	N.D.	
胃	416.23 ±	100.79	25.94 ±	7.20	N.D.		N.D.	
胃内容物	824.74 ±	1374.45	39.71 ±	18.55	N.D.		N.D.	
十二指腸	3048.90 ±	545.30	54.35 ±	3.08	N.D.		N.D.	
十二指腸内容物	15214.47 ±	252.46	301.74 ±	149.10	N.D.		N.D.	
小腸	1438.56 ±	396.07	151.19 ±	29.55	1.42 ±	2.46 #	N.D.	
小腸内容物	4546.61 ±	2351.70	1187.88 ±	304.63	14.29 ±	8.22	N.D.	
盲腸	576.97 ±	29.25	1890.28 ±	717.27	48.11 ±	25.92	N.D.	
盲腸内容物	48.48 ±	12.84	13000.81 ±	6899.82	155.75 ±	119.74	10.82 ±	11.56
大腸	421.78 ±	24.09	404.94 ±	342.36	10.40 ±	10.88	N.D.	
大腸内容物	50.31 ±	7.14	3323.60 ±	3445.12	334.76 ±	203.36	11.11 ±	14.28
屍骸	287.62 ±	23.73	20.07 ±	2.51	3.91 ±	1.29	4.29 ±	3.80

(n=3, 平均値±S.D.), N.D.: 検出限界以下

: 3 例中 2 例が検出限界以下



図ヘー12 妊娠ラットに ^{14}C -ON0-5046·Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与後の全身オートラジオグラム（左図：正中線，右図：左側線）

1：血液，2：心臓，3：肺，4：肝臓，5：腎臓，6：包皮腺，7：子宮
8：胎盤，9：皮膚，10：小腸内容物，11：盲腸内容物，12：大腸内容物

(4) タンパク結合

① 血清タンパク結合

^{14}C -ONO-5046 の濃度が $10\mu\text{g/mL}$ である時の血清タンパク結合率はラット、イヌ、ハムスターおよびヒトでそれぞれ 99.6%, 96.7%, 99.6% および 99.6% であった。いずれの種においても $60\mu\text{g/mL}$ の時、タンパク結合はそれぞれ 99.2%, 96.1%, 99.5% および 99.4% とやや低くなり、 $200\mu\text{g/mL}$ の濃度ではそれぞれ 90.4%, 93.5%, 68.4% および 96.7% まで減少し、血清タンパク結合の飽和が $60\mu\text{g/mL}$ 付近で起こる事が確認された (表へー14)。

ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与後 5 および 30 分における *in vivo* 血清タンパク結合率はそれぞれ 99.8 および 99.1% であり、*in vitro* 実験と同様に高い値であった。

表へー14 ^{14}C -ONO-5046・Na の各種血清に対するタンパク結合率

ONO-5046 濃度 [$\mu\text{g/mL}$]	タンパク結合率 [%]			
	ラット	イヌ	ハムスター	ヒト
10	99.6 ± 0.0	96.7 ± 0.2	99.6 ± 0.0	99.6 ± 0.0
20	99.5 ± 0.2	96.4 ± 0.1	99.6 ± 0.0	99.6 ± 0.0
40	99.5 ± 0.1	96.4 ± 0.4	99.6 ± 0.0	99.6 ± 0.1
60	99.2 ± 0.0	96.1 ± 0.4	99.5 ± 0.0	99.4 ± 0.1
80	98.7 ± 0.2	95.8 ± 0.4	98.7 ± 0.2	99.3 ± 0.1
100	97.4 ± 0.9	95.5 ± 0.4	92.2 ± 0.6	99.1 ± 0.2
150	94.7 ± 0.6	94.5 ± 0.7	76.6 ± 0.3	98.1 ± 0.4
200	90.4 ± 1.5	93.5 ± 0.5	68.4 ± 0.8	96.7 ± 0.7

(n=3, 平均値 $\pm$ S.D.)

② タンパク結合部位の推定

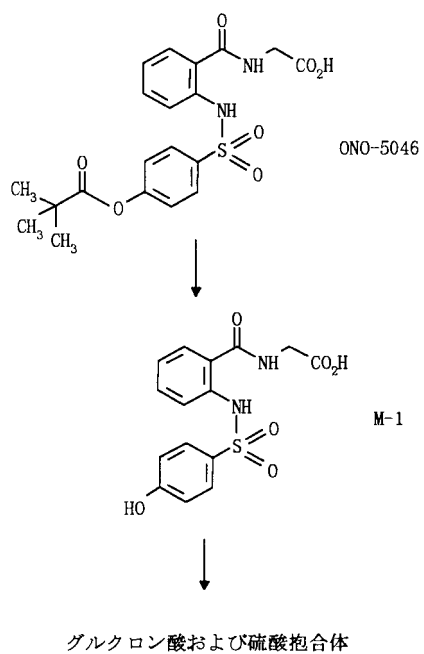
ヒト血清アルブミンを用い Kragh-Hansen 等の方法に従い、ONO-5046 の結合部位を検討した。

warfarin, azapropazone 結合部位 (Site-I), benzodiazepine 結合部位 (Site-II) および digitoxin 結合部位に親和性を示す代表的な薬物である warfarin, L-tryptophan および salicylic acid との相互作用について検討したところ、ONO-5046 はこれらの薬物とは競合的なタンパク結合の阻害を示さなかった。また, fatty acid 結合部位および bilirubin 結合部位について親和性を示す薬物である lauric acid と phenol red を用いて検討したところ、ONO-5046 は phenol red とのみ競合的にヒト血清アルブミンとの結合を阻害したことから ONO-5046 の結合サイトは bilirubin 結合部位であると推定された。

3) 代謝

(1) 代謝経路

ラットにおける ONO-5046・Na の代謝経路を図へー13 に示した。ラットにおいて ONO-5046・Na はエステラーゼにより水解され M-1 となり，さらにグルクロン酸抱合および硫酸抱合を受ける。



図へー13 ONO-5046・Na のラットにおける代謝経路

(2) 代謝物組成

① ラットにおける血漿中代謝物組成

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で静脈内投与した時、投与後 15 分において血漿中放射能濃度は雄ラットおよび雌ラットでそれぞれ 4652.2 および 4803.4ng eq./mL であった。投与後 15 分で最も高い放射能濃度を示したのは雌雄ラットともに M-1 であり、血漿中総放射能のそれぞれ 56.6 および 67.5% を占めた。M-1 に次いで多かったのは未変化体であり、その存在割合は約 25% 程度であった。その他、代謝物として M-1 の硫酸抱合体とわずかに M-1 のグルクロン酸抱合体も認められた。雄ラットにおける M-1 硫酸抱合体の血漿中濃度は 443.8ng eq./mL に対して、雌ラットでは 41.9ng eq./mL と低かった。また、投与後 2 時間における主代謝物は M-1 であり、その硫酸抱合体も認められた（表へー15）。

表へー15 ^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに 1mg/kg 急速静脈内投与した時の血漿中の未変化体および代謝物組成

性別	時間 [hr]	血漿中濃度 [ng eq./mL]					
		総放射能	ONO-5046	M-1	M-1 硫酸抱合体	M-1 グルクロン酸抱合体	
雄	0.25	4652.2 ± 457.9 (100)	1238.8 ± 249.1 (26.5 ± 3.3)	2628.7 ± 207.9 (56.6 ± 3.0)	443.8 ± 48.8 (9.5 ± 0.3)	5.7 ± 1.8 (0.1 ± 0.1)	
雌	0.25	4803.4 ± 183.6 (100)	1226.4 ± 142.4 (25.5 ± 2.0)	3240.9 ± 42.6 (67.5 ± 2.6)	41.9 ± 5.2 (0.9 ± 0.1)	7.6 ± 5.0 (0.2 ± 0.1)	
雄	2	188.8 ± 43.9 (100)	7.6 ± 0.7 (4.2 ± 0.9)	104.4 ± 24.4 (55.3 ± 1.3)	26.6 ± 10.8 (13.7 ± 2.6)	0.6 ± 0.4 (0.3 ± 0.2)	
雌	2	149.2 ± 6.7 (100)	9.0 ± 1.9 (6.0 ± 1.1)	107.0 ± 5.1 (71.8 ± 2.9)	1.8 ± 0.3 (1.2 ± 0.2)	1.0 ± 0.4 (0.6 ± 0.3)	

(n=3, 平均値±S.D.)

カッコ内の数値は総放射能に対する割合

② ラットにおける尿中代謝物組成

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na 1mg/kg 静脈内投与後、尿中に排泄された放射能は雄ラット 66.3%、雌ラットで 76.7% であった。尿中には未変化体は認められなかった。M-1 の尿中排泄割合は雄ラット、雌ラットでそれぞれ 47.9%（存在割合は 72.3%）および 70.8%（存在割合は 92.2%）であった。その他、M-1 硫酸抱合体も認められ、雄ラットにおける尿中排泄割合は 9.7%（存在割合は 14.9%）であるのに対して雌ラットで 2.8%（存在割合は 3.7%）であった。M-1 グルクロン酸抱合体としての排泄割合は雄および雌ラットで 0.4、0.2% と低かった（表へー16）。

**表へー16 ^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに 1mg/kg 急速静脈内投与後 8 時間までの尿
中の代謝物組成**

性別	投与量に対する排泄率 [%]				
	総放射能	ONO-5046	M-1	M-1 硫酸抱合体	M-1 グルクロン酸抱合体
雄	66.3 ± 5.7 (100)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	47.9 ± 2.9 (72.3 ± 2.8)	9.7 ± 2.2 (14.9 ± 4.3)	0.4 ± 0.2 (0.6 ± 0.3)
雌	76.7 ± 3.8 (100)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.1)	70.8 ± 5.9 (92.2 ± 3.1)	2.8 ± 0.6 (3.7 ± 0.9)	0.2 ± 0.0 (0.3 ± 0.1)

(n=3, 平均値±S.D.)

カッコ内の数値は総放射能に対する割合

③ ラットにおける胆汁中代謝物組成

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na 1mg/kg 静脈内投与後、胆汁中に排泄された放射能は雄ラットで 30.3%, 雌ラットで 21.3%であった。胆汁中放射能に占める未変化体の割合は 0.3%および 0.2%と僅かであった。雄ラットで最も割合が高かったのは M-1 グルクロン酸抱合体であり、胆汁中放射能の 38.3% (投与量に対して 12.1%) を占めた。次いで M-1 硫酸抱合体および M-1 としての割合が高く、それぞれ胆汁中放射能の 29.8% (投与量に対して 8.6%) および 19.3% (投与量に対して 5.7%) であった。雌ラットにおいて胆汁中放射能に占める M-1 グルクロン酸抱合体および M-1 の割合はそれぞれ 45.7% (投与量に対して 9.7%) および 28.7% (投与量に対して 6.1%) であった。一方、M-1 硫酸抱合体の存在割合は 11.1% (投与量に対して 2.4%) であり、雄ラットと比較して低い値であった (表へー17)。

表へー17 ^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに 1 mg/kg 急速静脈内投与した時の胆汁中の代謝物組成

性別	投与量に対する排泄率 [%]				
	総放射能	ONO-5046	M-1	M-1 硫酸抱合体	M-1 グルクロン酸抱合体
雄	30.3 ± 6.8 (100)	0.1 ± 0.0 (0.3 ± 0.2)	5.7 ± 0.6 (19.3 ± 2.7)	8.6 ± 0.2 (29.8 ± 8.4)	12.1 ± 5.6 (38.3 ± 11.1)
雌	21.3 ± 1.7 (100)	0.0 ± 0.0 (0.2 ± 0.2)	6.1 ± 0.8 (28.7 ± 2.2)	2.4 ± 0.2 (11.1 ± 0.2)	9.7 ± 0.7 (45.7 ± 1.3)

(n=3, 平均値±S.D.)

カッコ内の数値は総放射能に対する割合

(3) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

雄ラットに ONO-5046・Na を 1, 10 および 30mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与し, 最終回投与後 24 時間の肝重量, ミクロソームタンパク量, チトクローム P-450, アミノピリン N-脱メチル化酵素, アニリン水酸化酵素, NADPH チトクローム C 還元酵素および NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定した. ONO-5046・Na 投与群ではいずれの投与量においても変化は認められなかった (表へー18) .

表へー18 ONO-5046・Na の雄ラットの肝重量, ミクロソームタンパク量および薬物代謝酵素系に対する作用

	生理食塩水		ONO-5046・Na								フェノバルビタール	
			1mg/kg		10mg/kg		30mg/kg		80mg/kg			
肝重量 (g/100g-体重)	2.88 ±	0.15	2.69 ±	0.11	2.69 ±	0.09	3.05 ±	0.17	3.52 ±	0.21	***	
ミクロソームタンパク量 (mg/g-Liver)	12.90 ±	3.37	11.44 ±	2.84	8.32 ±	1.22	12.55 ±	3.44	20.60 ±	4.90	*	
チトクローム b ₅ (nmol/mg-prot.)	0.11 ±	0.03	0.11 ±	0.02	0.12 ±	0.03	0.13 ±	0.03	0.20 ±	0.04	**	
チトクローム P-450 (nmol/mg-prot.)	0.46 ±	0.14	0.42 ±	0.18	0.40 ±	0.07	0.33 ±	0.12	1.00 ±	0.14	***	
アミノピリン N-脱メチル化酵素 (nmol/mg-prot./min)	3.50 ±	0.51	3.89 ±	0.66	4.10 ±	0.48	3.17 ±	0.62	11.45 ±	3.20	***	
アニリン 4-水酸化酵素 (nmol/mg-prot./min)	0.58 ±	0.16	0.59 ±	0.12	0.59 ±	0.05	0.71 ±	0.19	0.93 ±	0.20	*	
NADPH チトクローム C 還元酵素 (nmol/mg-prot./min)	122.45 ±	27.34	134.74 ±	30.50	132.65 20.66	±	148.08 ±	27.14	281.58 ±	17.82	***	
NADH フェリシアニド還元酵素 (μmol/mg-prot./min)	3.88 ±	0.65	3.82 ±	0.59	4.07 ±	0.39	4.78 ±	1.12	4.17 ±	0.33		

(n=5, 平均値±S.D.)

陰性対照とフェノバルビタールの検定は Student's t-test で, 陰性対照と ONO-5046・Na は Dunnett 法による多重比較検定

*: p<0.05, **: p<0.01, *** : p<0.001

(4) ONO-5046・Na の代謝的安定性

ONO-5046・Na の各種血漿および肝臓ホモジネート中での安定性を検討した。ONO-5046・Na はラット、イヌおよびヒト血漿中では安定であった（表へー19）。一方、ONO-5046・Na は、ラットおよびハムスターの肝臓ホモジネート中では速やかに加水分解された（表へー20）。この結果より、肝臓が ONO-5046・Na の主代謝臓器であると推定された。

表へー19 ONO-5046・Na の各種の血漿中の安定性 (37℃)

種	残存率 (%)
ラット	99.6±3.3
イヌ	97.7±1.3
ヒト	100.5±9.6

血漿中の安定性は 60 分後の残存率で示した。
(n=3, 平均値±S.D.)

表へー20 ONO-5046・Na のラットおよびハムスターの肝臓、腎臓および肺臓ホモジネート中の安定性 (37℃)

種	パラメータ	肝臓	腎臓	肺臓
ラット	T _{1/2} (min)	5.2 ± 0.4	6.0 ± 0.6	9.8 ± 1.2
	V (nmol/min/g-tissue)	135 ± 8	127 ± 11	79 ± 9
	V (nmol/min/body)	1593 ± 31	284 ± 25	87 ± 10
ハムスター	T _{1/2} (min)	1.5 以下 ¹⁾	5.8 ± 0.4	12.3 ± 0.8
	V (nmol/min/g-tissue)	450 以上 ¹⁾	132 ± 8	58 ± 4
	V (nmol/min/body)	1800 以上 ¹⁾	113 ± 7	31 ± 2

(n=3, 平均値±S.D.)

1): 5 分で検量下限以下 (<1μM) のため、5 分値に 1μM を用いてパラメータを算出

(5) ONO-5046・Na の代謝酵素の推定

ONO-5046・Na をラット、イヌ、ハムスターおよびヒトに静脈内投与した時の代謝物として、エステラーゼにより加水分解を受けた M-1 が確認されている。この代謝に関与するエステラーゼの種類について、ヒト肝ホモジネートと各種エステラーゼの阻害剤を用いて検討した。

カルボキシエステラーゼとコリンエステラーゼの阻害剤である Diisopropylfluorophosphate (DFP) 10μM 存在下、ONO-5046・Na の加水分解の半減期は 257.9±89.5 分で、阻害剤非存在下の半減期 5.7±1.8 分に対して有意に延長した (p<0.001)。また、カルボキシエステラーゼ阻害剤である bis(*p*-nitrophenyl)phosphate (BNPP) 5mM 存在下においても半減期は 193.2±35.9 分と有意に延長した (p<0.01)。コリンエステラーゼの阻害剤である硫酸フィゾスチグミン (eserine) 10μM 存在下、ある

いはアリルエステラーゼの阻害剤である *p*-Hydroxymercuribenzoic acid sodium salt (pHMB) 1mM 存在下では、半減期はそれぞれ 31.9 ± 2.7 分および 11.4 ± 4.4 分で、阻害剤非存在下に比べ延長したが、有意差は認められなかった。消失速度定数をもとに、各阻害剤による加水分解反応の阻害率を求めたところ、DFP および BNPP の阻害率が最も高く、次いで eserine, pHMB の順であった。この結果から、ONO-5046・Na は主にカルボキシエステラーゼで加水分解されるものと推定された（表へー21）。

**表へー21 肝ホモジネート中での ONO-5046・Na の代謝反応に対する
各種エステラーゼ阻害剤の影響**

	半減期 (min)	消失速度定数 (min ⁻¹)	阻害率 (%)
阻害剤なし	5.7 ± 1.8	0.1314 ± 0.0474	0
DFP	257.9 ± 89.5 ***	0.0030 ± 0.0013 **	97.5 ± 1.3
BNPP	193.2 ± 35.9 **	0.0037 ± 0.0006 **	97.0 ± 1.1
eserine	31.9 ± 2.7	0.0218 ± 0.0019 **	82.3 ± 4.3
pHMB	11.4 ± 4.4	0.0695 ± 0.0339	48.4 ± 6.6

(n=3, 平均値±S.D.)

** : p<0.01, *** : p<0.001 : 阻害剤なしに対する有意差 (Scheffe の検定)

(6) ONO-5046・Na の代謝におけるチトクローム P-450 代謝酵素の関与

チトクローム P-450 代謝酵素の関与について、ONO-5046・Na および M-1 のヒト肝ミクロソーム中の代謝を検討した。その結果、ONO-5046・Na はヒト肝ミクロソーム中に存在するエステラーゼによって M-1 に代謝されるのみであり、M-1 は全く代謝されなかった（表へー22）。したがって、M-1 以外の代謝物の生成の可能性は低く、ONO-5046・Na の代謝にはチトクローム P-450 代謝酵素の関与はないと推察した。

表へー22 ヒト肝ミクロソームと ONO-5046・Na および M-1 の反応後の代謝物組成

肝ミクロ ソーム	被験化合物	NADPH	ONO-5046(%)	M-1(%)	他の代謝物
1	ONO-5046・Na	+	N.D.	100.0	N.D.
2	ONO-5046・Na	+	N.D.	100.0	N.D.
3	ONO-5046・Na	+	5.0	95.0	N.D.
1	ONO-5046・Na	—	1.3	98.7	N.D.
2	ONO-5046・Na	—	3.4	96.6	N.D.
3	ONO-5046・Na	—	3.7	96.3	N.D.
1	M-1	+	N.D.	100.0	N.D.
2	M-1	+	N.D.	100.0	N.D.
3	M-1	+	N.D.	100.0	N.D.
1	M-1	—	N.D.	100.0	N.D.
2	M-1	—	N.D.	100.0	N.D.
3	M-1	—	N.D.	100.0	N.D.

N.D.:検出限界以下

4) 排泄

(1) 糞，尿および呼気への排泄

① ラットにおける単回急速静脈内投与

^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与後 24 時間で尿および糞中に排泄された放射能は雄ラットでは投与量の 73.1%および 24.0%であり，雌ラットでは 90.2%および 8.2%であった．投与後 72 時間までの尿および糞中の累積排泄率は雄ラットで 73.4%および 26.1%（総排泄率 99.4%），雌ラットで 91.9%および 11.8%（総排泄率 103.7%）と雌雄差が認められた．また，雄ラットの呼気中へ排泄される放射能は投与後 48 時間まで検出されず，呼気中への排泄は認められなかった（表へー23）．

表へー23 ^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに 1 mg/kg 急速静脈内投与した時の糞尿排泄

性別	時間 [hr]	累積排泄率（投与量に対する割合 [%]）							
		尿		糞		呼気		合計	
雄	0-24	73.1	± 11.7	24.0	± 11.4	N.D.		97.1	± 0.4
	0-48	73.4	± 11.8	26.1	± 9.4	N.D.		99.4	± 3.5
	0-72	73.4	± 11.8	26.1	± 9.4	-		99.4	± 3.5
雌	0-24	90.2	± 3.7*	8.2	± 3.6*	-		98.4	± 3.3
	0-48	91.5	± 3.9*	11.7	± 3.7*	-		103.3	± 0.9
	0-72	91.9	± 4.1*	11.8	± 3.7*	-		103.7	± 1.0

(n=4, 平均値±S.D.), N.D. :検出限界以下, - :実施せず

* : p<0.05 : 雄に対する有意差(Student's t-test)

② ラットにおける反復急速静脈内投与

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した。雌雄ラットとも投与 2 日目以降、尿および糞中排泄率はほぼ一定となり、最終回投与後 72 時間までにそれぞれ雄で累積投与量の 71.9% および 33.4%，雌で 93.9% および 14.3% が排泄された（表へ-24）。

尿および糞中への排泄率は単回投与時と差はなく、本剤の反復投与による排泄動態への影響は認められなかった。

表へ-24 ^{14}C -ONO-5046 を雌雄ラットに 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与した時の糞尿排泄

性別	時間 [hr]	累積排泄率（累積投与量に対する割合 [%]）					
		尿		糞		尿と糞の合計	
雄	0～24	69.8 ±	7.5	35.3 ±	8.9	105.0 ±	2.1
	0～48	69.4 ±	6.9	33.6 ±	8.4	103.0 ±	1.8
	0～72	68.9 ±	7.1	33.2 ±	8.4	102.1 ±	1.9
	0～96	68.5 ±	7.8	32.7 ±	8.4	101.3 ±	1.3
	0～120	70.4 ±	7.9	33.1 ±	8.6	103.5 ±	1.5
	0～144	70.8 ±	8.2	33.0 ±	8.5	103.8 ±	1.4
	0～168	71.5 ±	8.9	33.1 ±	9.0	104.6 ±	1.1
	0～192	71.8 ±	9.0	33.4 ±	9.0	105.2 ±	1.0
	0～216	71.9 ±	9.0	33.4 ±	9.0	105.3 ±	1.0
雌	0～24	91.4 ±	3.7**	14.2 ±	1.4**	105.5 ±	3.8
	0～48	90.6 ±	2.7**	13.1 ±	1.4**	103.7 ±	1.7
	0～72	90.9 ±	1.7**	12.8 ±	1.5***	103.7 ±	1.7
	0～96	90.9 ±	1.5**	13.2 ±	1.4**	104.1 ±	2.0
	0～120	93.0 ±	1.5**	13.8 ±	1.1**	106.8 ±	1.2
	0～144	93.3 ±	2.3**	13.7 ±	1.4**	107.0 ±	1.7
	0～168	93.4 ±	2.5**	14.1 ±	1.3**	107.5 ±	1.8
	0～192	93.7 ±	2.6**	14.2 ±	1.4**	108.0 ±	2.0
	0～216	93.9 ±	2.6**	14.3 ±	1.4**	108.2 ±	2.0

(n=4, 平均値±S.D.)

：p<0.01, *：p<0.001：雄に対する有意差(Student's t-test)

(2) 胆汁中への排泄

^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに 1mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、2 時間までの胆汁中への放射能の排泄率は雄ラットで 33.0%，雌ラットで 14.0%と性差が認められた。投与後 48 時間までの排泄率は、雄ラットで 35.9%，雌ラットで 15.4%であり、48 時間までに排泄された放射能の 90%以上が 2 時間までに排泄された（表へー25）。

表へー25 ^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに 1mg/kg を急速静脈内投与した時の胆汁中排泄

投与後の 時間[hr]	累積排泄率(投与量に対する割合 [%])			
	雄		雌	
0-1	28.1 ± 9.1		12.7 ± 2.9*	
0-2	33.0 ± 9.8		14.0 ± 3.0**	
0-4	34.8 ± 9.9		14.8 ± 3.0**	
0-6	35.4 ± 10.0		15.0 ± 3.0**	
0-24	35.9 ± 9.9		15.4 ± 3.1**	
0-48	35.9 ± 9.9		15.4 ± 3.1**	

(n=4, 平均値±S.D.)

*: p<0.05, **:p<0.01 : 雄に対する有意差(Student's t-test)

(3) 腸肝循環

雌雄ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与し、得られた胆汁を胆管カニュレーションを処置した別の雌雄ラットの十二指腸内へ持続注入し、糞、尿および胆汁中に排泄された放射能および内容物を含む腸管内残存放射能を測定した。尿および胆汁中へ排泄された放射能の和（再吸収率）は雄および雌でそれぞれ 38.9%および 42.5%であった（表へー26）。

表へー26 ^{14}C -ONO-5046・Na を雌雄ラットに 1mg/kg を急速静脈内投与し得られた胆汁を別の雌雄ラットの十二指腸内へ投与した時の排泄および分布

性	投与した放射能に対する割合 (%)					
	再吸収率			非吸収率		放射能の 総回収率
	胆汁	尿	合計 ¹⁾	腸（含内容物）	糞	
雄性ラット (n=5)	10.7 ± 1.2	28.2 ± 3.6	38.9 ± 3.7	20.1 ± 12.4	34.1 ± 10.8	93.2 ± 2.1
雌性ラット (n=4)	11.5 ± 2.7	31.0 ± 12.6	42.5 ± 14.7	44.7 ± 11.9	9.0 ± 9.9	96.2 ± 7.7

(平均値±S.D.)

1): 胆汁と尿中に回収された放射能の合計

(4) 乳汁中への移行

出産後 14 日目の授乳ラットに ^{14}C -ONO-5046・Na を 1 mg/kg の用量で急速静脈内投与した時、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間に最高 (327.48 ng eq./mL) となり、その濃度は血漿中濃度の約 50% であった。その後血漿中濃度より高い推移を示したものの経時的に減少し、24 時間後においては 51.67 ng eq./mL になった (表へ-27)。

なお、投与後 4 時間以降、乳汁中濃度が血漿中濃度より高くなった原因は、本剤の血漿中からの消失が速いために、乳汁からの消失 (乳汁から血漿への拡散) との間に消失速度差が生じたためと考えられた。

表へ-27 ^{14}C -ONO-5046・Na を授乳ラットに 1mg/kg を急速静脈内投与した時の乳汁および血漿中の放射能濃度推移と乳汁/血漿比

投与後の時間 [hr]	乳汁		血漿		乳汁/血漿
	[ng eq./mL]		[ng eq./mL]		[-]
0.25	102.62 ± 21.81		4609.18 ± 770.02		0.02 ± 0.00
1	327.48 ± 86.00		654.49 ± 149.19		0.50 ± 0.02
4	320.72 ± 155.89		75.02 ± 33.07		4.22 ± 0.77
24	51.67 ± 26.23		N.D.		

(n=3, 平均値±S.D.), N.D.: 検出限界以下

5) ラットにおける静脈内投与後の代謝物組成および排泄の性差について

ラットにおいて静脈内投与後の代謝物組成および排泄に性差が認められた。すなわち、表へ-15、表へ-16 および表へ-17 に示したように、血漿、尿および胆汁のいずれにおいても M-1 硫酸抱合体の存在割合は雌に比べて雄で高かった。また、表へ-23 に示したように、 ^{14}C -ONO-5046・Na を静脈内投与後、雌雄ともその放射能の大部分が尿中に排泄されるが、尿中排泄率は雌で高く、糞中排泄率は雄で高かった。

代謝物組成の検討で、血漿、尿および胆汁のいずれにおいても M-1 硫酸抱合体の存在割合が雌に比べて雄で高かったことから、M-1 に対する硫酸抱合能自体が雌に比べて雄では高いことが示唆された。硫酸抱合能の性差と薬物の構造との関係は明確ではないが、他の薬物についても同様の硫酸抱合能の性差が報告されている。

また、本剤のラット静脈内投与後の排泄における性差の原因も上記の硫酸抱合能の性差であると推察した。すなわち、ある種の薬物の胆汁排泄過程には、M-1 のような有機アニオン系化合物に対する特異的な能動輸送の存在が報告されており、硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体となることによってその良好な基質となることが知られている²⁾。したがって、M-1 硫酸抱合体は胆汁に排泄されやすいと考えられ、M-1 硫酸抱合体の存在割合が高い雄において雌に比べて胆汁排泄率が高くなり、そのために雄では雌に比べて糞中排泄率が高く、尿中排泄率が低い結果となったものと推察された。