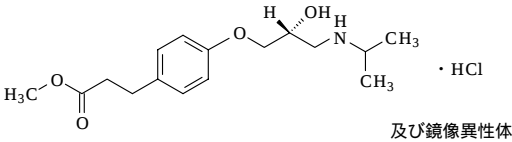
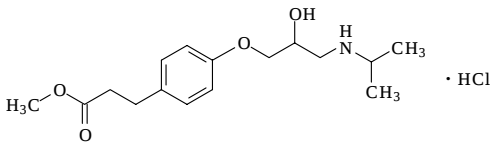
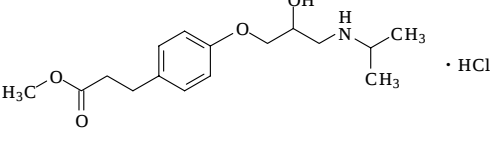
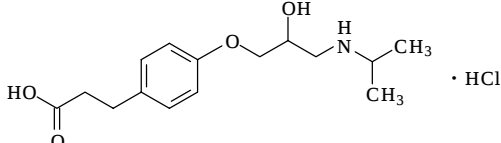
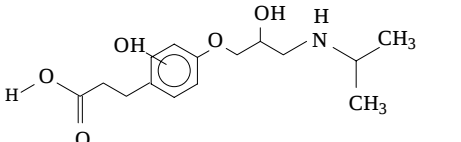
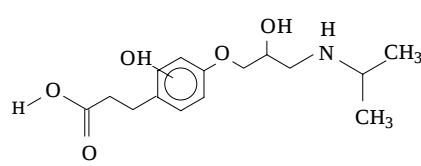


へ．吸収、分布、代謝、排泄

総 括	245
1 . 被験物質及びその定量法	249
(1) 標識体	249
1) 被験物質	249
2) 定量法	249
(2) 非標識体	250
1) 被験物質	250
2) 定量法	250
2 . 動物における成績	251
(1) 血中動態	251
1) 放射能の血中動態	251
(i) ラット単回投与による血漿中濃度	251
(ii) ラット反復投与による血漿中濃度	252
(iii) イヌ単回投与による血中濃度	252
2) 未変化体(ESL)及び主代謝物(ASL-8123)の血中動態	253
(i) ラットにおける血漿中濃度	253
(ii) イヌにおける血中濃度	254
3) 線形性	256
4) 光学異性体の体内動態	256
(2) 分 布	257
1) 臓器・組織内濃度	257
2) 全身オートラジオグラフィー	258
3) 胎盤・胎児への移行	260
4) 蛋白結合率	260
5) 血球への分配	261
(3) 代 謝	261
1) 代謝物分析と代謝経路	261
2) チトクロムP-450代謝酵素系に対する作用	263
3) 肝薬物代謝酵素系に対する作用	263
(4) 排 泄	265
1) 糞尿及び呼気中排泄	265
2) 胆汁中排泄	266
3) 乳汁中移行	266
(5) 薬物相互作用	267
1) 麻酔薬との併用作用	267
2) エステラーゼで代謝される薬物との代謝拮抗作用	268
3 . ヒトにおける成績	269
(1) 健常成人における検討	269

1) 単回静脈内投与時の全血中濃度	269
2) 単回静脈内投与時の尿中排泄	271
(2) 高齢者における検討	271
1) 単回静脈内投与時の全血中濃度	271
2) 単回静脈内投与時の尿中排泄	272
(3) 手術患者における検討	273
(4) 肝障害患者における検討(海外成績)	273
(5) 腎障害患者における検討(海外成績)	274
(6) 薬物相互作用(海外成績)	275
1) モルヒネとの相互作用	275
2) ジゴキシンとの相互作用	275
3) ワルファリンとの相互作用	276

へ．吸収、分布、代謝、排泄の項の略号一覧表

略 号 (略 称)	化 学 名 (一 般 名)	構 造 式	由 来
ESL	(±)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- oxy]phenyl} propanoate monohydrochloride JAN(和名)：塩酸エスモロール JAN(英名)：esmolol hydrochloride r-INN(英名)：esmolol	 及び鏡像異性体	原 薬
d-ESL	(+)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- oxy]phenyl} propanoate monohydrochloride	 · HCl	上記 ESL の d 体
l-ESL	(-)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- oxy]phenyl} propanoate monohydrochloride	 · HCl	上記 ESL の l 体
ASL-8123	3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- oxy]phenyl}propanoic acid monohydrochloride	 · HCl	代謝物
M1	_____	 上記ASL-8123 の水酸化体	代謝物
M2	_____	 ASL-8123の水酸化体 M1とは水酸化の位置が異なる。	代謝物

略 号 (略 称)	内 容
AUC	血中濃度曲線下面積
BG	バックグラウンド
CL	クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
C _{ss}	持続静脈内投与時の定常状態の血中濃度
C ₀	外挿により求めた初期濃度
CYP	チトクロムP-450
C ₉₀	投与開始後 90 分における血中濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
K _e	消失速度定数
LSC	液体シンチレーションカウンター
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
N.D.	検出されず
T _{max}	最高血中濃度到達時間
T _{1/2} (α)	分布相の半減期
T _{1/2} (β)	消失相の半減期
V _d	分布容積

へ . 吸収、分布、代謝、排泄 添付資料へ - 1 ~ 16
参考資料

総 括

表へ - 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	被験物質	投与経路	投与量	資料番号
吸収	血漿・全血中濃度	単回投与	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	10, 20, 40mg/kg	へ - 2
			イヌ	¹⁴ C-ESL	静脈内	1, 10mg/kg	へ - 6
				ESL	静脈内	10mg/kg	へ - 7
			ヒト	ESL	静脈内（成人）	250, 500, 1000μg/kg	ト - 7
		静脈内（高齢者）			1000μg/kg	ト - 8	
	反復投与	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2	
	光学異性体の体内動態	血中濃度	イヌ	¹⁴ C-ESL	静脈内	10mg/kg	へ - 6
			イヌ	d-ESL l-ESL	<i>in vitro</i>	—	へ - 8
			ヒト	d-ESL l-ESL	<i>in vitro</i>		へ - 9
			心臓中分布	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg
分布		臓器・組織内濃度		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg
	全身オートラジオグラフィー		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2
	胎盤・胎児への移行		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2
	蛋白結合率	ラット イヌ ヒト	ESL d-ESL l-ESL	<i>in vitro</i>	—	へ - 11	
		ラット イヌ ヒト	ASL-8123	<i>in vitro</i>	—	へ - 12	
		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2	
	血球への分配	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2	
		イヌ	¹⁴ C-ESL	静脈内	10mg/kg	へ - 6,7	
代謝		血中代謝物	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2,13
	イヌ		¹⁴ C-ESL	静脈内	10mg/kg	へ - 6	
	ヒト		ESL	静脈内（成人）	250, 500, 1000μg/kg	ト - 7	
				静脈内（高齢者）	1000μg/kg	ト - 8	
	尿中代謝物	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2	
		イヌ	¹⁴ C-ESL	静脈内	10mg/kg	へ - 6	
		ヒト	ESL	静脈内（成人）	250, 500, 1000μg/kg	ト - 7	
				静脈内（高齢者）	1000μg/kg	ト - 8	
	胆汁中代謝物		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2
チトクロムP-450代謝酵素系に対する作用		ヒト	ESL ASL-8123	<i>in vitro</i>	—	へ - 14	
肝薬物代謝酵素系に対する作用	反復投与	ラット	ESL	静脈内	10, 20, 40mg/kg	へ - 15	
排泄	糞尿中排泄	単回投与	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2
			イヌ	¹⁴ C-ESL	静脈内	1mg/kg	へ - 6
			ヒト	ESL	静脈内（成人）	250, 500, 1000μg/kg	ト - 7
		静脈内（高齢者）			1000μg/kg	ト - 8	
	反復投与	ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2	
	呼気中排泄		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2
	胆汁中排泄		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2
	乳汁中排泄		ラット	¹⁴ C-ESL	静脈内	20mg/kg	へ - 2
薬物相互作用			イヌ	ESL	静脈内	10mg/kg	へ - 16

総 括

^{14}C 標識及び非標識 ESL を用いて、ラット、イヌ及びヒトにおける ESL の体内動態を検討した。

1. 動物における成績

(1) 血中動態

ラットに ^{14}C -ESL を 10、20 及び 40mg/kg の用量で静脈内投与したとき、血漿中放射能は 0.70～0.81 時間の消失半減期で減少し、投与 24 時間後には検出限界付近まで低下した。放射能の消失半減期及びクリアランスは用量間で差はなく、血漿中濃度及び AUC は用量に比例して増加した。血漿中未変化体は投与 2 分後で既に検出されず、ASL-8123(ESL のエステルが加水分解された主代謝物)が血漿中放射能の約 80%を占めたことから、血中エステラーゼによる代謝が速やかであることが示された。ASL-8123 は投与 8～20 分後に最高血漿中濃度に達し、その後減少して投与 24 時間後以内に検出限界以下となった。また、血漿中動態に性差はみられなかった。

イヌに ^{14}C -ESL を 1 及び 10mg/kg の用量で静脈内投与したとき、血漿中放射能は 1.3～1.7 時間の消失半減期で減少し、投与 24 時間後には検出限界付近まで低下した。放射能の消失半減期及びクリアランスは用量間で差はなく、AUC は用量に比例して増加した。血漿中未変化体は約 3 分の半減期で消失し、投与 20 分後には定量限界以下となった。血漿中 ASL-8123 は投与 28 分後に最高濃度に達し、その後 50 分の半減期で減少し、投与 10 時間後には定量限界付近まで低下した。

ラットに ^{14}C -ESL を 20mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は初回投与時と差はなく、反復投与による蓄積性はみられなかった。

(2) 分 布

ラットに ^{14}C -ESL を 20mg/kg の用量で静脈内投与したときの組織中放射能は腎臓及び肺で特に高く(投与 20 分後まで、全血中濃度の約 6～10 倍)、副腎、甲状腺、脾臓、ハーダー腺、下垂体、肝臓及び小腸で比較的高かった(投与 20 分後まで、全血中濃度の約 3～5 倍)。

標的臓器である心臓中の放射能濃度は全血中濃度の約 2 倍で推移した。投与 24 時間後には大腸を除いていずれの臓器・組織においても放射能は検出限界付近まで低下し、組織への残存性は認められなかった。

全身オートラジオグラフィーにおいても摘出臓器での組織分布性と同様な結果が得られた。また、投与 5 分後に膀胱尿に放射能が観察され、放射能の尿中排泄が速やかであることが示された。

妊娠ラットにおいて投与 20 分後の胎児中の放射能濃度は全血中濃度の約 1/6 で、投与 24 時間後には 20 分後の胎児中濃度の約 1/10 まで低下した。

ラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* での ESL(0.2 $\mu\text{g/mL}$)の血清蛋白結合率は、それぞれ 31.0%、33.3%及び 44.5%で、ASL-8123(0.5 $\mu\text{g/mL}$)ではそれぞれ 4.0%、2.9%及び 3.1%であった。

ラット及びイヌにおける投与 24 時間後までの放射能の全血/血漿比は約 0.7～1.5 であり、全血中の放射能濃度は血漿中濃度と顕著な差はなく、血球への放射能の残留性は認められなかった。

(3) 代 謝

ラット血漿中には投与 2 分後で未変化体は検出されず、ASL-8123 が主代謝物(血漿中放射能の約 80%)として検出された。尿中(投与量の約 95%が排泄)への ESL の排泄率は投与量の 1%以下で、投与量の約 84%が ASL-8123 に由来した。胆汁中(投与量の約 2%が排泄)には未変化体は検出されず、投与量に対して 0.4%の ASL-8123 が検出された。また、グルクロン酸抱合体または硫酸抱合体はいずれの試料中にも検出されず、代謝物組成において雌雄差はみられなかった。イヌの全血及び尿中においても ASL-8123 が主代謝物であった。

ESL は主要な CYP 分子種のうち CYP2D6 の代謝活性に対して有意な阻害作用を示したが、投与 2 分後で ESL が検出されていないことから、血中のエステラーゼにより速やかに代謝されるため、肝への移行率は極めて低いと推察される。また、ASL-8123 は CYP の代謝活性を阻害しなかったことから、臨床において CYP を介する薬物相互作用の可能性は低いものと考えられた。

ラットでの 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与において肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

(4) 排 泄

ラットに ^{14}C -ESL を 20mg/kg の用量で静脈内投与したときの尿及び糞中への放射能の排泄は、投与 1 日後でそれぞれ投与量の約 95%及び 5~10%であり、雌雄差はみられなかった。

イヌ(1mg/kg)では投与 3 日後までに尿及び糞にそれぞれ投与量の 94%及び 4%の放射能が排泄された。

ラット反復静脈内投与(7日間)において、尿 / 糞排泄比は約 16 で単回投与時と差はなく、放射能の体内残存性はみられなかった。

ラットでの胆汁中への放射能の排泄は投与量の 2%以下であり、また、放射能は乳汁に移行したが、その消失は血漿中放射能動態に相関していた。

(5) 光学異性体の動態

イヌに ^{14}C -ESL を静脈内に投与したときの全血中 d-ESL 濃度は l-ESL に比べ約 1.6 倍高く、l 体の消失は d 体に比べ速かった。イヌ及びヒト全血に d-ESL 及び l-ESL を添加して消失半減期を比較した(*in vitro*)ところ、イヌでは *in vivo*と同様 l 体の消失が速かったが、ヒトでは光学異性体間で差はみられなかった。

ラットに ^{14}C -ESL を静脈内投与したときの心臓(標的臓器)中の d-ESL 及び l-ESL の濃度推移に差はみられなかった。

また、イヌ(*in vivo*および *in vitro*)及びヒト(*in vitro*)全血中において光学異性体の相互変換は認められなかった。

(6) 薬物相互作用

セボフルラン及びプロポフォール麻酔下において全血中 ESL 濃度は無麻酔下に比べ 2~3.5 倍増加したが、消失半減期に差はみられなかった。麻酔下での全血中 ESL 濃度の増加は、麻酔による心拍出量の低下によるものと考えられた。

イヌ及びヒト全血中(*in vitro*)での ESL の消失半減期に対してサクシニルコリン、プロカイン、クロロプロカイン及びアセチルコリンは影響しなかった。

2. ヒトにおける成績

(1) 健康成人での薬物動態

健康成人(20～25歳)に ESL を 250、500 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ の用量で単回静脈内投与(30 秒)したとき、血液中 ESL は約 3 分の半減期で消失し、投与約 15 分後には定量限界以下となった。消失半減期及びクリアランス(231～377 mL/min/kg)は用量間で顕著な差はなく、AUC は用量に依存して増加した。ASL-8123 は投与 80 分後に最高全血中濃度を示し、約 3.6 時間の半減期で消失した。尿中(24 時間尿)への ESL 及び ASL-8123 の排泄率はそれぞれ投与量に対して 0.71%～0.92%及び 75.0%～89.1%で、ほとんどが ASL-8123 として排泄された。

(2) 高齢者、手術患者、肝疾患及び腎障害患者での薬物動態

高齢者(70～76 歳)に ESL を 1000 $\mu\text{g/kg}$ の用量で単回静脈内投与(30 秒)したときの半減期及びクリアランスはそれぞれ約 11 分及び 135 mL/min/kg であった。健康成人での 1000 $\mu\text{g/kg}$ 投与時の消失半減期及びクリアランスはそれぞれ約 4 分及び 243 mL/min/kg であり、高齢者において ESL の全血中での消失は遅延する傾向がみられた。尿中(24 時間尿)への ESL 及び ASL-8123 の排泄率はそれぞれ 0.36%及び 78.6%で、健康成人と差はなかった。

また、全身麻酔状態にある手術患者では健康成人(無麻酔下)に比較して投与後初期の ESL 濃度が高い傾向がみられた。

肝疾患(アルコール性肝硬変及びライネック肝硬変)患者に ESL を 200 $\mu\text{g/kg/分}$ の用量で持続静脈内投与(4 時間)したときの ESL 及び ASL-8123 の全血中動態及び尿中排泄率は、同じ条件で投与された健康成人と差はなかった。

腎障害(血液透析)患者に ESL を 150 $\mu\text{g/kg/分}$ の用量で持続静脈内投与(4 時間)したときの ESL の全血中動態は、同じ条件で投与された健康成人と差はみられなかったが、ASL-8123 において消失遅延が認められた。

(3) 薬物相互作用

1) **モルヒネ**：健康成人に ESL(300 $\mu\text{g/kg/分}$ 、4 時間持続静脈内)及びモルヒネ(3mg、静脈内)を同時投与して、それぞれの単独投与での全血中動態と比較した。その結果、ESL はモルヒネの動態に影響せず、モルヒネ併用により ESL の全血中濃度はわずかに増加した。

2) **ジゴキシン**：健康成人に ESL(300 $\mu\text{g/kg/分}$ 、6 時間持続静脈内)及びジゴキシン(0.4～1.0mg)を同時投与して、それぞれの単独投与での動態と比較した。その結果、ジゴキシンは ESL の動態に影響せず、ESL 併用によりジゴキシンの血清中濃度はわずかに増加した。

3) **ワルファリン**：ESL はワルファリンの薬物動態に影響せず、ワルファリンは ESL の全血中濃度をわずかに増加させた。

以上の結果より、1)ESL は 血中エステラーゼにより速やかに代謝されて ASL-8123 に変換され、ASL-8123 は速やかに尿中に排泄される 2)組織への分布及び組織からの消失が速い 3)蛋白結合率が低い 4)ESL 代謝に対する肝臓の寄与は低く、肝障害患者においてもその動態は変化しない 5)主排泄経路は腎であり、腎障害患者において ASL-8123 の排泄は遅延する 6)蛋白結合や肝代謝に起因する薬物相互作用の可能性が低いなどの動態学的特徴が示された。

1. 被験物質及びその定量法……………添付資料へ - 1～6、ト - 7、8

(1) 標識体……………添付資料へ - 1、2、6

1) 被験物質

試験に用いた ^{14}C -ESL の合成方法及び標識位置を図へ - 1 に示した。標識体は根本特殊化学で合成され、その比放射能及び放射化学的純度は表へ - 2 に示した。

図へ - 1 ^{14}C -ESL の合成方法

表へ - 2 ^{14}C -ESL の比放射能及び放射化学的純度

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
M-960501	2.07GBq/mmol	98.5%以上
M-970912	2.07GBq/mmol	97.6%以上
M-990630	2.07GBq/mmol	97.0%以上
M-000229	2.07GBq/mmol	97.4%以上

合成場所及び入手先：根本特殊化学株式会社

2) 定量法

放射能の測定は試料調製後、液体シンチレーションカウンター(LSC)を用いて行った。計数効率 は外部標準線源法によって自動補正し、測定値から BG 値を差し引いた値を放射エネルギーとした。なお、BG 値の 1.5 又は 2 倍の放射能を検出限界とした。放射能濃度はいずれも ESL 濃度に換算して表示した。

また、ラット及びイヌの一部の試験においては生体試料中の未変化体及び代謝物の放射能濃度は HPLC で分離し測定した。

(2)非標識体……………添付資料へ - 3~5、7、ト - 7、8

1)被験物質

試験に用いた ESL の原薬は Du Pont 社から提供された含量 98%以上のものを、ヒトの試験では ESL 製剤を使用した。

2) 定量法

動物及びヒトの生体試料中の ESL と代謝物(ASL-8123)の定量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて行った。

イヌ全血または血漿中の非標識体 ESL 及び ASL-8123 の測定はそれぞれ 0.1 ~ 5 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.2 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で、全血中 ESL の光学異性体の分離測定は d 体、l 体ともに 0.25 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で変動係数はいずれも 10%以下であった。

ヒトにおける全血中 ESL 及び ASL-8123 の測定はそれぞれ 0.01(定量下限) ~ 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.1(定量下限) ~ 8 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で、尿中ではそれぞれ 0.1(定量下限) ~ 4 $\mu\text{g/mL}$ 及び 1(定量下限) ~ 400 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で変動係数はいずれも 15%以下を示し、全血中 ESL の光学異性体の分離測定は d 体、l 体ともに 0.25(定量下限) ~ 15 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で変動係数は 15%以下であった。

2. 動物における成績 添付資料へ - 2、6～15

動物における試験は ^{14}C 標識 ESL 及び非標識の ESL を用いて行った。

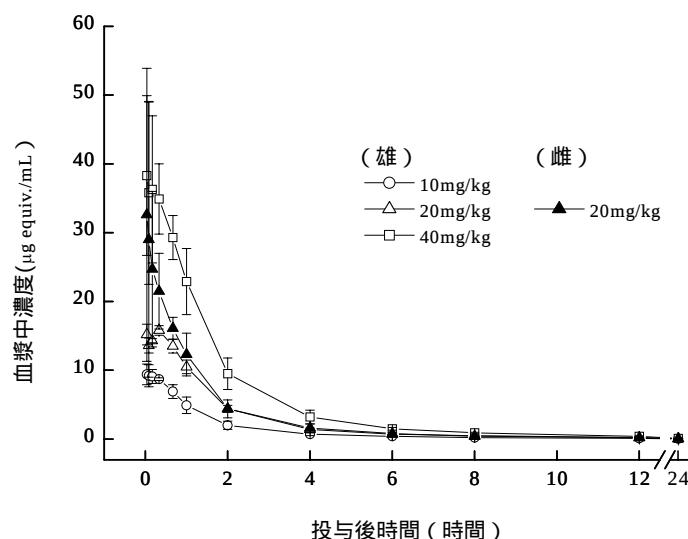
(1) 血中動態 添付資料へ - 2、6～10

1) 放射能の血中動態 添付資料へ - 2、6

(i) ラット単回投与による血漿中濃度 添付資料へ - 2

^{14}C -ESL を雄ラットに 10、20 及び 40mg/kg、雌ラットに 20mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの放射能の血漿中濃度推移を図へ - 2 に、血漿中動態パラメータを表へ - 3 に示した。

いずれの投与量においても血漿中放射能は 2 相性に消失し、投与 24 時間後には $0.1 \mu\text{g equiv./mL}$ (検出限界) 以下またはその付近まで減少した。血漿中放射能の半減期($T_{1/2\alpha}$)は 0.70～0.81 時間で、クリアランス、分布容積はそれぞれ 521～566mL/hr/kg 及び 1.9～6.1L/kg であった。10mg/kg 投与群の分布容積は $6.1 \pm 6.5\text{L/kg}$ と他の投与群に比べて大きく変動したが、これは 1 例が 13.5L/kg と他の 2 例の値(3.4、1.3L/kg)から大きくはずれたためと考えられた。このことを考慮しても、血漿中濃度は用量とともに増加し、AUC(血中濃度曲線下面積)は用量に比例して増加し、消失半減期及びクリアランスは用量によって変化しなかったことから、10～40mg/kg の用量範囲において線形性が示唆された。また、雌雄間で消失半減期、クリアランス及び AUC に差はなく、同様な血漿中動態を示した。



図へ - 2 ラットに ^{14}C -ESL を静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移

(シンボルは平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す)

表へ - 3 ラットに ^{14}C -ESL を静脈内投与後の放射能の血漿中動態パラメータ

血漿中動態パラメータ	雄			雌
	10mg/kg	20mg/kg	40mg/kg	20mg/kg
$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	0.76 ± 0.08	0.81 ± 0.02	0.81 ± 0.10	0.70 ± 0.10
$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	35.9^*	19.2 ± 5.5	18.7 ± 4.5	19.0^*
CL (mL/hr/kg)	539 ± 41	566 ± 60	528 ± 55	521 ± 118
Vd (L/kg)	6.1 ± 6.5	3.4 ± 0.5	2.6 ± 0.5	1.9 ± 0.4
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g equiv.} \cdot \text{hr/mL}$)	18.6 ± 1.5	35.6 ± 3.6	76.4 ± 8.5	41.8 ± 4.5

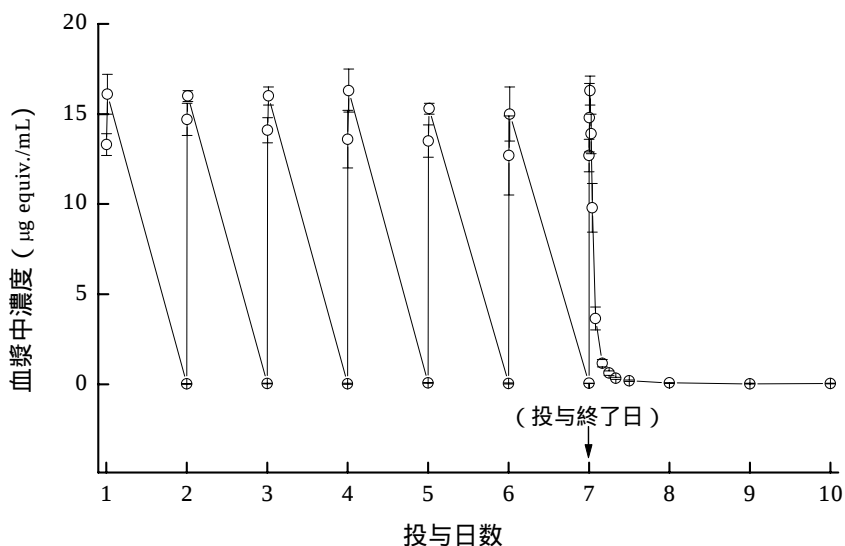
数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す

* : n = 2 の平均値

(ii) ラット反復投与による血漿中濃度……………添付資料へ - 2

ラットに ^{14}C -ESLを20mg/kgの用量で反復(7日間)静脈内投与したときの放射能の血漿中濃度推移を図へ - 3に、血漿中動態パラメータを表へ - 4に示した。血漿中放射能は投与回数に伴った上昇を示さず、最終(7回)投与5分後の血漿中濃度は初回投与5分後の1.1倍程度であった。また、最終投与後の消失半減期及びAUCは単回投与時と差はなかった。

本結果は単回投与時の血漿中動態からのシミュレーションに一致し、蓄積性は認められなかった。



図へ - 3 ラットに ^{14}C -ESLを反復(7日間)静脈内投与(20mg/kg)後の血漿中放射能濃度推移

(シンボルは平均値 ± 標準偏差 (n=3) で示す)

表へ - 4 ラットに ^{14}C -ESL を反復(7 日間)静脈内投与(20mg/kg)後の放射能の血漿中動態パラメータ

血漿中動態パラメータ	反復投与 (20mg/kg)
$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	0.69 ± 0.05
$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	28.8^*
CL (mL/hr/kg)	610 ± 77
Vd (L/kg)	5.2 ± 3.4
$AUC_{0-\infty}$ (μg equiv.·hr/mL)	33.1 ± 4.0

数値は平均値 ± 標準偏差 (n=3) で示す

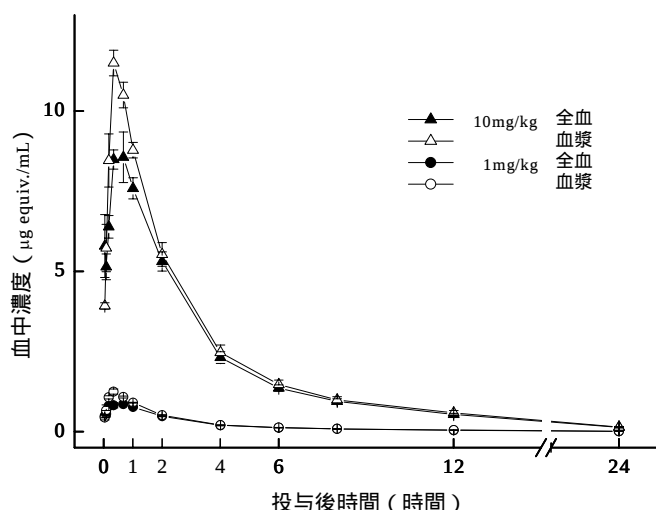
* : n = 2 の平均値

(iii) イヌ単回投与による血中濃度……………添付資料へ - 6

イヌに ^{14}C -ESL を 1 及び 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの放射能の血漿及び全血中濃度推移を図へ - 4 に、動態パラメータを表へ - 5 に示した。イヌにおいても 2 用量ともに血漿中放射能は 2 相性に消失し、投与 24 時間後には $0.01 \sim 0.14 \mu\text{g equiv./mL}$ (投与 2 分後の約 3%) まで減少した。血漿中放射能の半減期($T_{1/2} \alpha$)は 1.3 ~ 1.7 時間で、クリアランス、分布容積はそれぞれ約 260mL/hr/kg 及び 1.3L/kg であった。消失半減期及びクリ

アランスは用量に依存せずほぼ一定で、AUC は用量に比例して増加した。また、全血中放射能は血漿中放射能と同様な濃度推移を示した。

Tmax 付近(20 ~ 40 分)では血漿中の方が全血中より高い放射能濃度を示したが、この高い放射能濃度は、ESL が投与後 20 分までに速やかに消失するため(図へ - 6 参照)、ほとんどが ASL-8123 によるものと考えられた。また、ESL と ASL-8123 の脂溶性の違いから、比較的 ESL は血漿よりも血球中へ、ASL-8123 は血球よりも血漿中に移行し易いと考えられるため、その結果、Tmax 付近においては、血液中よりも血漿中の放射能濃度が高くなると考えられた。



図へ - 4 イヌに ^{14}C -ESL を静脈内投与後の血漿及び全血中放射能濃度推移
(シンボルは平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3) で示す)

表へ - 5 イヌに ^{14}C -ESL を静脈内投与後の放射能の血漿及び全血中動態パラメータ

血中動態パラメータ	1mg/kg		10mg/kg	
	血漿	全血	血漿	全血
$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	1.38 ± 0.03	1.55 ± 0.08	1.61 ± 0.08	1.76 ± 0.02
$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	5.81 ± 0.45	5.45 ± 0.30	5.72 ± 0.13	5.82 ± 0.22
CL (mL/hr/kg)	268 ± 7	307 ± 9	252 ± 16	279 ± 16
Vd (L/kg)	1.26 ± 0.08	1.46 ± 0.08	1.27 ± 0.03	1.47 ± 0.05
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g equiv.} \cdot \text{hr/mL}$)	3.73 ± 0.09	3.26 ± 0.09	39.8 ± 2.4	35.9 ± 2.1

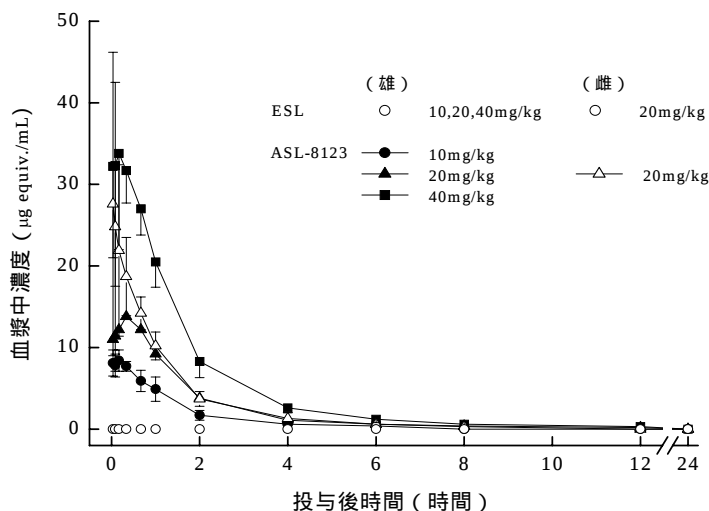
数値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3) で示す

2) 未変化体(ESL)及び主代謝物(ASL-8123)の血中動態 添付資料へ - 2、7

(i) ラットにおける血漿中濃度 添付資料へ - 2

^{14}C -ESL を雄ラットに 10、20 及び 40mg/kg、雌ラットに 20mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの未変化体(ESL)及び主代謝物(ASL-8123)の血漿中濃度推移を図へ - 5 に、ASL-8123 の血漿中動態パラメータを表へ - 6 に示した。血漿中未変化体濃度はいずれの用量においても投与 2 分後で既に検出限界(0.5 $\mu\text{g equiv./mL}$)以下を示し、ESL は全血中で速やかに代謝されることが示唆された。ESL の脱エステル体である ASL-8123 が高濃度に検出され、総放射能で算出された AUC の約 80% を占めた。ASL-8123 は ESL 投与 8

～20分後に最高血漿中濃度を示し、その後2相性に減少して、投与24時間後以内に検出限界(0.1 μg equiv./mL)以下となった。ASL-8123の消失半減期は用量に依存せず一定で、血漿中濃度及びAUCは用量に比例して増加した。



図へ - 5 ラットに ^{14}C -ESL を静脈内投与後の血漿中未変化体(ESL)及び主代謝物(ASL-8123)の血漿中濃度推移
(シンボルは平均値 ± 標準偏差(n=3)で示す)

表へ - 6 ラットに ^{14}C -ESL を静脈内投与後の ASL-8123 の血漿中動態パラメータ

血漿中動態パラメータ	雄			雌
	10mg/kg	20mg/kg	40mg/kg	20mg/kg
Cmax (μg equiv./mL)	8.5 ± 1.2	13.8 ± 0.9	36.1 ± 11.6	27.7 ± 18.4
Tmax (min)	10.7 ± 9.0	20.0 ± 0.0	9.0 ± 9.7	8.0 ± 10.4
T _{1/2} (α) (hr)	0.77 ± 0.22	0.79 ± 0.02	0.78 ± 0.13	0.75 ± 0.18
T _{1/2} (β) (hr)	2.83*	3.38 ± 0.46	3.41*	2.22 ± 0.81
AUC _{0-∞} (μg equiv.·hr/mL)	14.4 ± 1.7	27.8 ± 2.0	62.8 ± 5.4	32.8 ± 2.1

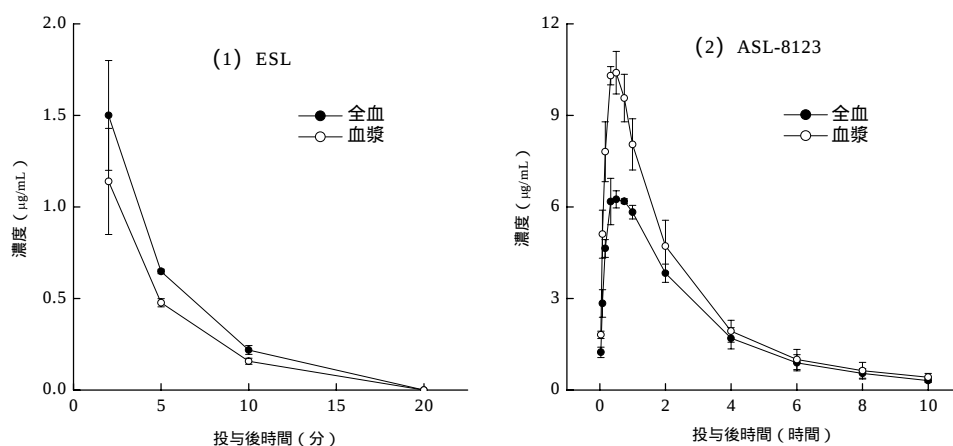
数値は平均値 ± 標準偏差 (n=3)で示す

* : n=1

(ii) イヌにおける血中濃度……………添付資料へ - 7

イヌに非標識 ESL を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの ESL 及び ASL-8123 の血漿及び全血中濃度推移を図へ - 6 に、それぞれの動態パラメータを表へ - 7 及び 8 に示した。ESL は投与後約 3 分の半減期で血漿及び全血から速やかに消失し、投与 20 分後には定量限界(0.1 μg/mL)以下となった。ASL-8123 は血漿中では投与 28 分後に、全血中では投与 32 分後に最高濃度に達し、その後、投与 4 時間後に変曲点を持つ 2 相性を示し、血漿中では約 0.8 時間(分布相)及び 4.2 時間(消失相)、全血中では約 1.7 時間(分布相)及び 2.3 時間(消失相)の半減期で減少し、投与 10 時間後には定量限界(0.2 μg/mL)付近まで低下した。

ESL の血中での消失速度はイヌよりもラットで速かったが、これは血中エステラーゼ活性の種差(イヌ<ラット)によるものと考えられた(262 頁参照)。



図へ - 6 イヌに ESL を静脈内投与(10mg/kg)後の血漿及び全血中 ESL(1)及び ASL-8123(2)の濃度推移

(シンボルは平均値 ± 標準偏差(n = 3)で示す)

表へ - 7 イヌに ESL を静脈内投与(10mg/kg)後の ESL の血漿及び全血中動態パラメータ

血中動態パラメータ	ESL	
	血漿	全血
C_0^* (μg/mL)	1.91 ± 0.70	2.33 ± 0.48
$T_{1/2}$ (min)	2.78 ± 0.56	2.92 ± 0.36
CL (L/hr/kg)	83.3 ± 11.2	62.4 ± 4.4
Vd (L/kg)	5.67 ± 1.79	4.42 ± 0.84
$AUC_{0-\infty}$ (μg · hr/mL)	0.121 ± 0.017	0.161 ± 0.012

数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す

* : 外挿により求めた初期濃度

表へ - 8 イヌに ESL を静脈内投与(10mg/kg)後の ASL-8123 の血漿及び全血中動態パラメータ

血中動態パラメータ	ASL-8123	
	血漿	全血
C_{max} (μg/mL)	10.4 ± 0.8	6.8 ± 0.4
T_{max} (min)	27.9 ± 2.1	31.8 ± 3.4
$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	0.84 ± 0.21	1.72 ± 0.28
$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	4.16 ± 1.40	2.31 ± 0.10
$AUC_{0-\infty}$ (μg · hr/mL)	28.8 ± 3.9	22.5 ± 1.1

数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3)で示す

3) 線形性……………添付資料へ - 2、6、7

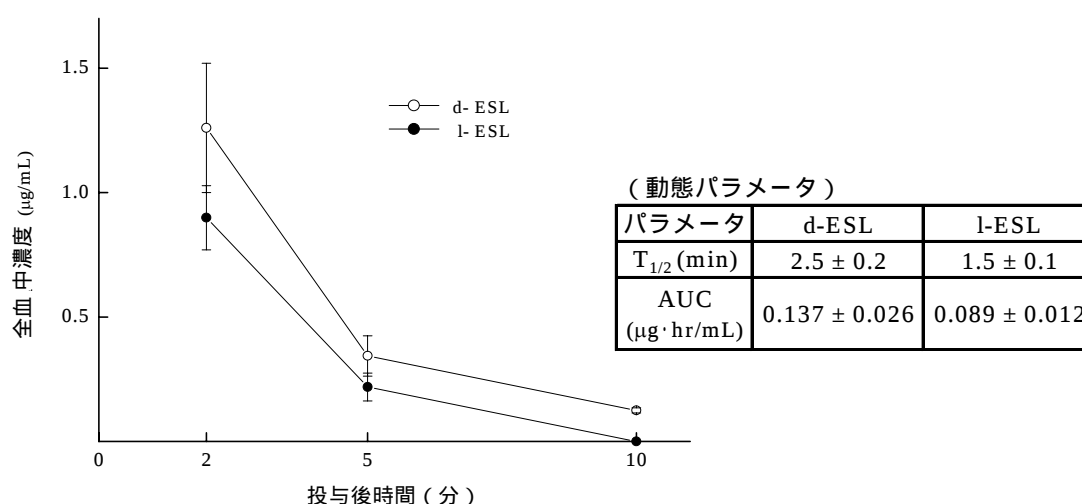
^{14}C -ESL をラットに 10、20 及び 40mg/kg、イヌに 1 及び 10mg/kg の用量で静脈内投与したときの消失半減期及びクリアランスは用量間で差はなく、血漿中濃度は用量とともに増加し、AUC は用量に比例して増加した(表へ - 3 及び 5 参照)。ラットにおける血漿中未変化体はいずれの用量においても検出限界($0.5 \mu\text{g equiv./mL}$)以下の濃度で推移し、血漿中総放射能の約 80% を占める主代謝物の ASL-8123 においては、血漿中濃度は用量とともに増加し(図へ - 5 参照)、また AUC は 10mg/kg 投与群の $14.4 \pm 1.7 \mu\text{g equiv.} \cdot \text{hr/mL}$ に対して約 2 及び 4 倍と用量に比例して増加した。(表へ - 6 参照)。

ESL は血中の高いエステラーゼ活性によって速やかに ASL-8123 に変換され(262 頁参照)、生成した ASL-8123 は主に糸球体ろ過によって排泄される(266 頁参照)。これらラット及びイヌの血漿中クリアランスが各投与量間で差がないことから、10 ~ 40mg/kg(ラット)、1 ~ 10mg/kg(イヌ)の用量範囲で線形性が示唆された。

4) 光学異性体の体内動態……………添付資料へ - 6、8 ~ 10

ESL は一つの不斉中心を有したラセミ体であることから、各光学異性体の体内動態を明らかにするためにイヌ静脈内投与による全血中動態、イヌ及びヒト全血(*in vitro*)での代謝速度及びラット標的臓器(心臓)における分布性について比較検討した。

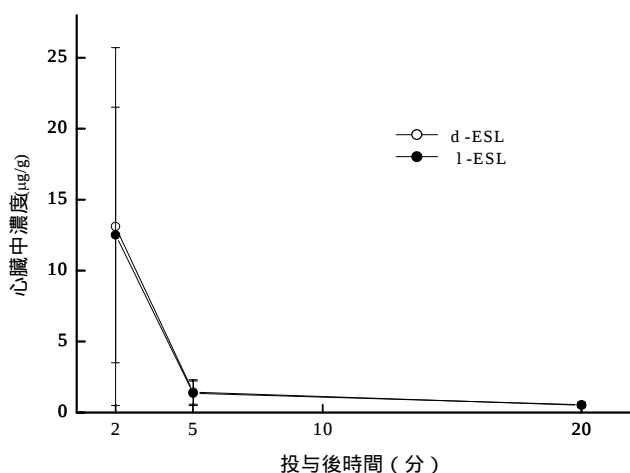
イヌに ^{14}C -ESL を 10mg/kg の用量で静脈内投与したときの d-ESL 及び l-ESL の全血中動態を $T_{1/2}$ 及び AUC とともに図へ - 7 に示した。d-ESL 及び l-ESL の全血中の消失半減期はそれぞれ約 3 分及び 2 分で、AUC は d-ESL の方が l-ESL よりも約 1.6 倍高く、l 体の消失が d 体に比べ速かった。イヌ及びヒト全血に d-ESL 及び l-ESL を添加($5 \mu\text{g/mL}$)したときの消失半減期は、イヌでは 18.7 分(d 体)及び 13.7 分(l 体)で l 体の消失が速く、ヒトでは 34.8 分(d 体)及び 33.1 分(l 体)でヒト全血中代謝速度に光学異性体間で差はみられなかった。これらの結果は、ESL に対するエステラーゼの立体選択性に種差があるという報告(ラット、イヌでは l 体が、モルモット、ウサギ、サルでは d 体で代謝が速く、ヒトでは d 体と l 体で代謝速度に差がない(参考資料))に一致した。



図へ - 7 イヌに ^{14}C -ESL を静脈内投与(10mg/kg)後の d-ESL 及び l-ESL の全血中濃度推移
(シンボルは平均値 ± 標準偏差 (n=3) で示す)

^{14}C -d-ESL あるいは ^{14}C -l-ESL を 10mg/kg の用量でイヌに静脈内投与したときの全血中には相対する光学異性体は検出されなかった(検出限界: d、l 体いずれも $0.1\text{ }\mu\text{g equiv./mL}$)。また、d-ESL あるいは l-ESL をイヌ及びヒト全血に添加(5 及び $10\text{ }\mu\text{g/mL}$)してインキュベートした場合にも相対する光学異性体は検出されず(検出限界: d、l 体いずれも $0.25\text{ }\mu\text{g/mL}$)、光学異性体の相互変換はないものと考えられた。

ラットに ^{14}C -ESL を 20mg/kg の用量で静脈内投与したときの d-ESL 及び l-ESL の心臓中濃度推移を図へ - 8 に示した。心臓への分布量(投与 2 分後で約 $13\text{ }\mu\text{g/g}$)及びその濃度推移に光学異性体間で差はなかった。



図へ - 8 ラットに ^{14}C -ESL を静脈内投与(20mg/kg)後の d-ESL 及び l-ESL の心臓中濃度推移
(シンボルは平均値 ± 標準偏差 (n=3) で示す)

(2) 分 布……………添付資料へ - 2、6、11、12
1) 臓器・組織内濃度……………添付資料へ - 2

雄ラットに ^{14}C -ESL を 20mg/kg の用量で静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度を表へ - 9 に示した。投与 5 分後では、腎臓及び肺が全血の約 9 ~ 10 倍と高い放射能を認め、副腎、甲状腺、脾臓、ハーダー腺、下垂体、肝臓及び小腸で全血の約 3 ~ 5 倍と比較的高い分布を示した。投与 20 分後においても放射能濃度はほとんどの組織で維持されたが、2 時間後には膀胱、筋肉、小腸、脳を除く組織では 20 分後の約 50% 以下に低下した。標的臓器である心臓中の放射能濃度は全血中濃度の約 2 倍で推移し、全血中濃度推移に平行して消失した。肝臓への放射能の分布は投与 2 時間後までの高い分布時においても全血の約 3 ~ 4 倍程度で推移し、特に高いものではなく、ESL 及び ASL-8123 の代謝に対して肝臓の関与は低いことが示唆された(262 頁参照)。投与 8 時間後の大腸での放射能の上昇は放射能の胆汁排泄によるものと考えられ、投与 24 時間後には大腸を除いていずれの臓器・組織においても放射能は検出限界付近まで低下し、組織への残存性は認められなかった。

表へ - 9 ラットに¹⁴C-ESLを静脈内投与(20mg/kg)後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (μg equiv./g or mL)				
	5 分	20 分	2 時間	8 時間	24 時間
全血	13.3 ± 0.1	13.1 ± 0.3	4.1 ± 0.5	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.0
血漿	17.9 ± 0.1	16.9 ± 0.1	3.6 ± 0.4	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.0
脳	23.3 ± 1.2	19.3 ± 3.0	10.2 ± 1.8	1.5 ± 0.2	N.D.
下垂体	44.7 ± 2.2	39.0 ± 3.7	10.8 ± 1.0	0.9 ± 0.0	N.D.
眼球	8.2 ± 0.4	8.5 ± 0.9	3.7 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0.0
ハーダー腺	45.8 ± 7.5	45.6 ± 2.5	14.5 ± 1.3	1.3 ± 0.2	0.4 ± 0.1
甲状腺	59.1 ± 13.2	60.4 ± 8.8	14.8 ± 0.5	0.7 ± 0.6	0.4 ± 0.2
胸腺	17.4 ± 0.3	16.3 ± 1.8	5.5 ± 0.3	0.4 ± 0.1	N.D.
心臓	26.8 ± 4.4	22.9 ± 2.1	9.3 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.1 ± 0.0
肺	125.2 ± 9.2	95.9 ± 2.2	12.1 ± 0.5	1.0 ± 0.0	0.3 ± 0.0
肝臓	41.7 ± 5.6	46.0 ± 4.2	13.2 ± 0.6	2.2 ± 0.3	0.4 ± 0.0
腎臓	129.2 ± 51.4	81.2 ± 2.5	13.3 ± 2.5	1.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1
副腎	66.2 ± 4.1	60.9 ± 3.7	17.7 ± 1.5	2.2 ± 0.0	1.1 ± 0.2
脾臓	37.0 ± 3.2	35.1 ± 2.9	7.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.0
膵臓	53.9 ± 6.0	46.9 ± 4.8	11.7 ± 2.7	0.8 ± 0.1	N.D.
腸間膜リンパ節	29.1 ± 0.7	27.0 ± 1.2	8.5 ± 0.2	0.6 ± 0.0	0.1 ± 0.0
骨髄	17.0 ± 2.2	23.0 ± 0.8	5.6 ± 0.9	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.0
精巣	5.9 ± 0.2	6.9 ± 0.7	2.8 ± 0.3	1.4 ± 0.1	0.8 ± 0.1
褐色脂肪	7.0 ± 1.9	11.9 ± 4.2	3.2 ± 1.1	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0
白色脂肪	2.3 ± 1.0	2.8 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.1 ± 0.0	N.D.
筋肉	15.6 ± 4.9	5.9 ± 0.9	4.4 ± 0.7	1.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0
皮膚	10.7 ± 1.8	11.0 ± 0.9	2.3 ± 0.2	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0
前立腺	22.8 ± 10.0	19.6 ± 4.7	4.9 ± 1.3	1.1 ± 0.5	0.4 ± 0.1
膀胱	29.3 ± 14.2	24.8 ± 7.3	20.9 ± 5.9	2.3 ± 0.7	0.1 ± 0.0
胃	11.8 ± 3.2	26.8 ± 10.0	3.3 ± 1.2	0.5 ± 0.1	N.D.
小腸	40.4 ± 2.9	44.5 ± 3.9	27.8 ± 4.4	2.3 ± 0.7	0.5 ± 0.3
大腸	13.5 ± 0.8	12.4 ± 0.3	5.8 ± 0.7	40.0 ± 12.9	2.3 ± 0.4

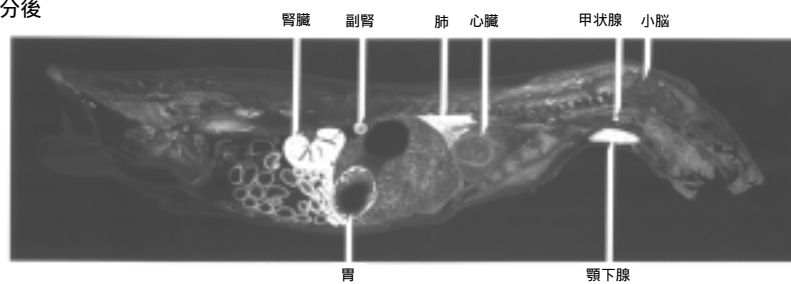
N.D. : 検出されず (検出限界 : BG値の1.5倍)

数値は平均値 ± 標準偏差(n = 3)で示す

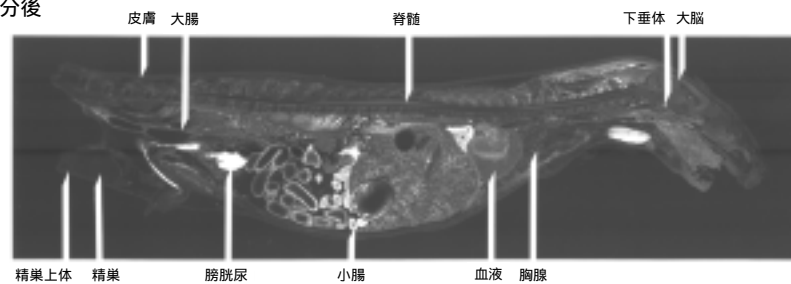
2) 全身オートラジオグラフィー……………添付資料へ - 2

ラットに¹⁴C-ESLを20mg/kgの用量で静脈内投与したときの全身オートラジオグラムを図へ - 9に示した。投与5分後では、腎臓、肺、顎下腺及び膀胱尿に高い放射能が観察され、次いで副腎、甲状腺、下垂体、小腸及び胃壁で放射能が高かった。本結果は摘出臓器での分布試験結果に一致し、また、投与5分後で膀胱尿に高い放射能が観察されたことから、放射能の尿中排泄が速やかであることが示された。投与20分後でも5分後と同様な分布性を示し、副腎及び小腸で比較的高い放射能が観察された。投与2時間後では放射能分布は顕著に減少し、24時間後には消化管内容物にわずかな放射能が観察されただけで、大部分の組織で放射能は消失した。

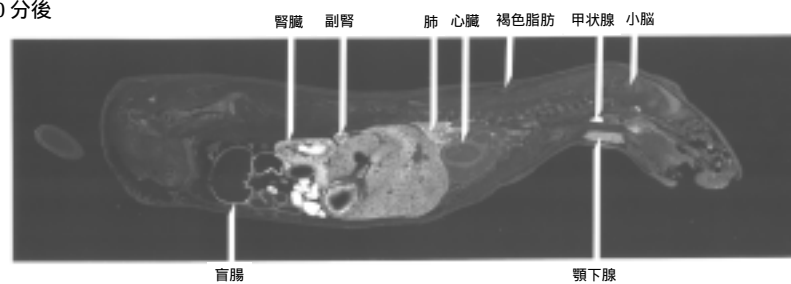
5 分後



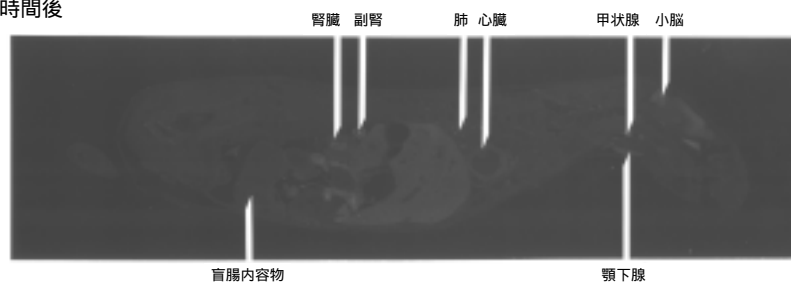
5 分後



20 分後



2 時間後



24 時間後



図へ - 9 ラットに ^{14}C -ESLを静脈内投与(20mg/kg)後の全身オートラジオグラム

3) 胎盤・胎児への移行……………添付資料へ - 2

妊娠12日目及び18日目のラットに¹⁴C-ESLを20mg/kgの用量で静脈内投与したときの母獣組織及び胎児中の放射能濃度を表へ - 10に示した。妊娠ラットにおいても放射能は腎臓及び肺で高く(投与20分後で、全血の約4～5倍)、雄と同様な分布性を示した。投与20分後の子宮、胎盤、羊水及び胎児中放射能はいずれの妊娠期間動物においても母獣血漿中濃度よりも低く、胎児1匹あたりの分布率は投与量の0.07%以下であった。また、投与24時間後の胎児中放射能は、投与20分後の放射能の約1/10にまで低下した。

表へ - 10 妊娠ラット(妊娠12日目及び18日目)に¹⁴C-ESLを静脈内投与(20mg/kg)後の母獣組織及び胎児中放射能濃度

組 織 投与時間	濃度 (μg equiv. / g or mL)					
	妊娠12日目			妊娠18日目		
	20 分	8 時間	24 時間	20 分	8 時間	24 時間
全 血	19.7 ± 3.9	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.0	21.7 ± 4.1	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.0
血 漿	24.0 ± 4.4	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.0	25.0 ± 4.8	0.7 ± 0.2	0.1 ± 0.0
心 臓	20.2 ± 5.2	1.0 ± 0.3	0.1 ± 0.1	25.6 ± 6.1	1.4 ± 0.4	0.1 ± 0.0
肺	75.1 ± 25.4	1.2 ± 0.4	0.2 ± 0.1	94.4 ± 32.4	1.4 ± 0.4	0.3 ± 0.1
肝 臓	48.0 ± 4.5	1.8 ± 0.1	0.2 ± 0.1	47.9 ± 0.5	2.5 ± 0.4	0.4 ± 0.1
腎 臓	83.0 ± 20.2	3.4 ± 1.1	0.4 ± 0.1	117.8 ± 26.5	2.8 ± 0.9	0.5 ± 0.2
脾 臓	32.6 ± 14.6	0.7 ± 0.2	0.1 ± 0.0	27.5 ± 13.9	0.8 ± 0.3	0.1 ± 0.0
膵 臓	38.7 ± 12.6	0.8 ± 0.2	N.D.	47.2 ± 22.3	0.8 ± 0.3	0.1 ± 0.0
卵 巢	29.0 ± 14.0	0.7 ± 0.1	0.1 ± 0.0	44.0 ± 15.6	0.7 ± 0.1	0.1 ± 0.0
子 宮	14.1 ± 3.7	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.0	13.6 ± 2.3	0.6 ± 0.2	0.1 ± 0.0
胎 盤	13.4 ± 0.9	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.0	19.1 ± 1.8	1.4 ± 0.3	0.3 ± 0.0
羊 水	1.6 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.9 ± 0.2
胎 児	3.1 ± 2.8	0.9 ± 0.3	0.3 ± 0.1	4.0 ± 1.4	1.8 ± 0.6	0.5 ± 0.1

数値は平均値±標準偏差(n=3)で示す、N.D.:検出されず(検出限界:BG値の1.5倍)

4) 蛋白結合率……………添付資料へ - 2、11、12

ラット、イヌ及びヒト血清におけるESLと各光学異性体及びASL-8123の限外濾過法によって測定した蛋白結合率(*in vitro*)を表へ - 11に示した。ESLの蛋白結合率はラット、イヌ及びヒト血清でそれぞれ約29%、35%及び44%で、0.2～5 μg/mLの濃度範囲で同様な値を示した。また、d体とl体の蛋白結合率は約2～6%の差があるものの顕著な差ではなかった。主代謝物であるASL-8123(0.5～50 μg/mL)の蛋白結合率はラット、イヌ及びヒトにおいて2.9～5.2%と低かった。

ESLの結合率はヒトでより高く、ヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白に対する結合率(5 μg/mL濃度)はそれぞれ37%及び25%であった。

また、¹⁴C-ESL をラットに静脈内投与(20mg/kg)したときの 5 分～8 時間後の血漿蛋白結合率(*in vivo*)は 22.9～36.9%であった。

表へ - 11 ESL と各光学異性体及び ASL-8123 の血清蛋白結合率(*in vitro*)

化 合 物	濃 度 ($\mu\text{g/mL}$)	蛋白結合率 (%)		
		ラット	イヌ	ヒト
ESL	0.2	31.0 ± 1.8	33.3 ± 3.4	44.5 ± 1.7
	5	27.3 ± 3.5	35.9 ± 3.2	43.5 ± 0.7
d-ESL	0.2	28.8 ± 1.1	37.9 ± 2.3	37.6 ± 0.4
	5	28.2 ± 0.9	41.5 ± 2.3	39.0 ± 2.8
l-ESL	0.2	31.7 ± 1.5	35.8 ± 1.0	43.9 ± 1.6
	5	25.6 ± 1.3	35.7 ± 2.5	45.2 ± 2.5
ASL-8123	0.5	4.0 ± 1.4	2.9 ± 2.2	3.1 ± 2.2
	50	5.0 ± 1.4	3.7 ± 1.4	5.2 ± 1.2

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (n = 3) で示す

5) 血球への分配……………添付資料へ - 2、6、7

ラットに ^{14}C -ESLを20mg/kgの用量で静脈内投与したときの放射能の全血/血漿比は投与5分～24時間後で0.74～1.14であった。イヌに ^{14}C -ESLを10mg/kgの用量で静脈内投与したときの放射能の全血/血漿比は投与2分～24時間後で0.73～1.48であり、投与2分～10分後の未変化体の全血/血漿比は1.32～1.39であった。放射能の血球への移行性は高くなかったが、未変化体の血球への移行率は代謝物に比して高いことが示された。

(3) 代 謝……………添付資料へ - 2、6、13～15

1) 代謝物分析と代謝経路……………添付資料へ - 2、6、13

^{14}C -ESLをラットに20mg/kg、イヌに10mg/kgまたは1mg/kgの用量で静脈内投与したときの血漿、尿及び胆汁中(ラット)の代謝物組成をそれぞれ表へ - 12及び表へ - 13に示した。

ラットの血漿中未変化体は投与2分後以降検出されず、ESLの脱エステル体であるASL-8123が血漿中放射能の約80%を占めた(AUC比較)。その他、クロマトグラム上極性の高い2つのピークがそれぞれ血漿中放射能の約5及び3%とわずかに検出された。尿中には投与24時間後までに投与量の約95%の放射能が排泄され、そのうち未変化体は投与量の1%以下で、尿中放射能の約88%(投与量の約84%)がASL-8123に由来した。胆汁中には投与24時間後までに投与量の1.8%の放射能が排泄され、未変化体は検出されず、投与量に対して0.4%のASL-8123が検出された。また、グルクロン酸抱合体または硫酸抱合体はいずれの試料中にも検出されず、血漿及び尿中代謝物組成において雌雄差はみられなかった。

表へ - 12 ラットに ^{14}C -ESLを静脈内投与(20mg/kg)後の血漿、尿及び胆汁中代謝物組成

試料 化合物	投与量に対する%			
	血漿(0-24時間)	尿 (0-24時間)		胆汁 (0-24時間)
	雌雄	雄 (95.4%)*	雌 (94.0%)*	雄(1.8%)*
ESL	N.D.	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.3	N.D.
ASL-8123	血漿中放射能の約80% (AUC比較)	82.8 ± 5.1	84.4 ± 1.7	0.4 ± 0.2

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (n = 3) で示す、N.D.: 検出されず

*: () 内は排泄率 (投与量に対する%) を示す

イヌに¹⁴C-ESLを10mg/kgの用量で静脈内投与5分後の全血中には全血中放射能に対して未変化体が7%、ASL-8123が78%認められ、その他の代謝物は検出されなかった。投与20分後には未変化体は検出されず、全血中放射能に対してASL-8123が84%、M2が3%認められた。その後、時間の経過とともにASL-8123は減少し、その一方でM2の比率が上昇し、投与4時間後には全血中放射能に対して22.5%となった。イヌに¹⁴C-ESLを1mg/kgの用量で静脈内投与24時間後までの尿中には投与量の90.9%の放射能が排泄され、未変化体は検出されず、投与量の約70%がASL-8123として検出された。その他、尿中にはM1(投与量の5%)及びM2(投与量の16%)が認められた。

M1及びM2はラットでわずかに認められた2つの代謝物ピークにクロマトグラム上一致し、代謝物組成においてラットとイヌで差がないことが示唆された。また、M1及びM2はマスペクトルの結果から、ASL-8123に水酸基が付加(位置は不明)された代謝物であると推定された。

ESLの代謝に関わる血中エステラーゼの分布と活性には種差があり、ラット及びモルモットでは主に血漿に、イヌ及びヒトにおいては主に赤血球内に分布し、活性の強さは *in vitro* でのESLの消失半減期として、ラット、モルモット、イヌ及びヒトでそれぞれ2.3分、1分以下、12.5分及び27.2分であった^{参考資料}。

このように、ESLは静脈内投与すると血中エステラーゼにより速やかにASL-8123に代謝され、ASL-8123はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることから、本剤の代謝においては血中エステラーゼが優位であり、肝代謝はほとんど関与しないことが示唆された。また、血中での速やかな代謝が、本剤の短い作用時間に寄与するものと考えられた。

表へ - 13 イヌに¹⁴C-ESLを静脈内投与後の全血(10mg/kg)及び尿(1mg/kg)中代謝物組成

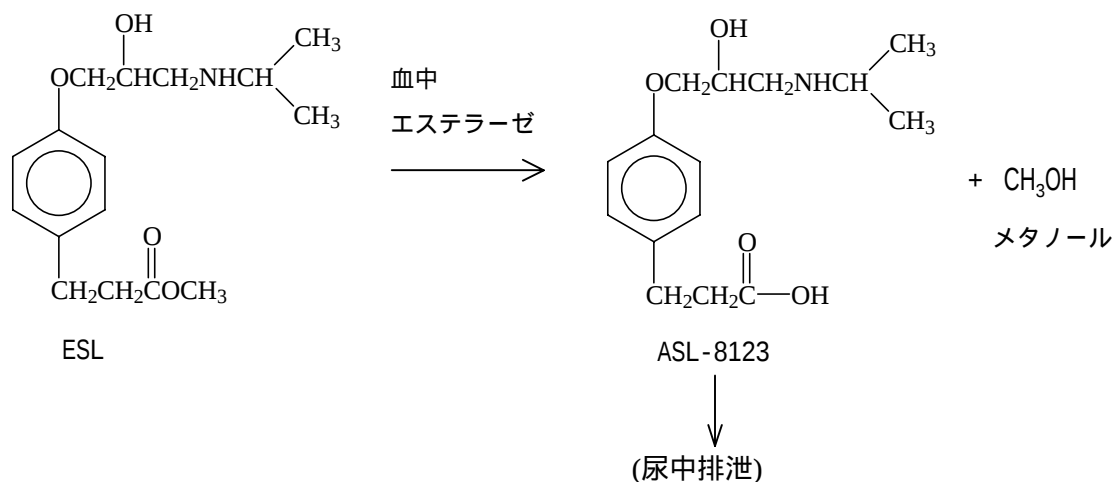
試料 化合物	全血(全血中放射能に対する%)				尿(投与量に対する%)
	5 分	20 分	1 時間	4 時間	0-24 時間 (90.9%)*
ESL	7.1 ± 1.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ASL-8123	78.4 ± 2.7	84.3 ± 2.1	80.4 ± 5.9	58.1 ± 14.3	68.5 ± 4.2
M1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	5.4 ± 1.2
M2	N.D.	3.4 ± 0.9	9.3 ± 0.9	22.5 ± 1.5	15.6 ± 1.1

数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す、N.D. : 検出されず

* : () 内は排泄率 (投与量に対する%) を示す

また、¹⁴C標識したESL(合成：根本特殊化学、放射化学的純度：98%以上、比放射能：385MBq/mmol)をラットに20mg/kgの用量で静脈内投与して、ASL-8123と等モル量生成されるメタノールの血漿中動態を検討した。その結果、投与5分後の血漿中メタノール濃度は2.2 µg/mLで、その後約20分の半減期で減少し、4時間後には検出限界(0.01 µg equiv./mL)となった。ヒト内因性の血中メタノール濃度は約2 µg/mLであり¹⁾、更に、臨床用量(1mg/kg)は本実験で用いた用量の1/20であることから、ESL投与により生成するメタノールは臨床的に影響を与えるものではないと考えられた。

以上のESLの代謝経路を図へ - 10に示した。



図へ - 10 ESLの主代謝経路

2) チトクロムP-450代謝酵素系に対する作用……………添付資料へ - 14

ESL及びASL-8123のヒト肝チトクロムP-450(CYP)代謝活性に及ぼす影響について、主要な薬物代謝酵素である7種のCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の特異的基質を用いて代謝阻害活性を検討した。その結果、CYP2D6の代謝活性に特異的な、ブフラロール(20 μM)のブフラロール1'-水酸化反応に対して、100及び500 μMのESLはそれぞれ79及び44%の阻害活性を認めた。その他の分子種には影響しなかった。また、ASL-8123はいずれの分子種の代謝活性に対しても影響しなかった。

ESLは大部分が血中で速やかに代謝される(表へ - 12及び13参照)ため肝への移行率は極めて低いと推察され、また、主代謝物であるASL-8123はCYPの代謝活性を阻害しないことから、臨床においてCYPを介する薬物相互作用の可能性は低いものと考えられた。

3) 肝薬物代謝酵素系に対する作用……………添付資料へ - 15

ESLの肝薬物代謝酵素系に対する影響を表へ - 14に示した。ESLをラットに10、20及び40mg/kgの用量で反復(14日間)静脈内投与した肝ミクロソームを用いて薬物代謝酵素活性を測定したところ、肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクロムP-450、b5含量及び肝薬物代謝酵素活性に対照群との差は認められなかった。従って、ESLによる肝薬物代謝酵素系に対する作用はないものと考えられた。

表へ - 14 ESLのラット肝薬物代謝酵素系に対する影響

測定項目	生理食塩液 2mL/kg (静脈内) (対照)	ESL投与量 (mg/kg)			フェノバルビタール 80mg/kg (腹腔内) (陽性対照)
		10	20	40	
肝重量 (g/100g 体重)	3.8 ± 0.3	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.2	3.5 ± 0.3	5.1 ± 0.3 *
ミクロソーム蛋白量 (mg/g 肝)	17.1 ± 1.4	19.1 ± 3.2	19.1 ± 3.3	18.3 ± 2.1	22.2 ± 1.6 **
チトクロムP-450含量 (nmol/mg 蛋白)	0.82 ± 0.09	0.78 ± 0.09	0.87 ± 0.14	0.87 ± 0.08	1.99 ± 0.29 *
チトクロムb5含量 (nmol/mg 蛋白)	0.42 ± 0.04	0.40 ± 0.05	0.40 ± 0.03	0.39 ± 0.04	0.55 ± 0.05 **
NADPH-チトクロムC (P-450) 還元活性 (nmol/mg蛋白/分)	373 ± 52	335 ± 23	333 ± 62	320 ± 45	464 ± 42 **
アニリン水酸化活性 (nmol/mg蛋白/分)	0.98 ± 0.05	0.94 ± 0.05	0.96 ± 0.08	1.05 ± 0.05	1.29 ± 0.14 **
アミノピリン-N-脱メチル化 活性 (nmol/mg蛋白/分)	5.54 ± 0.55	5.28 ± 0.75	5.24 ± 0.26	4.83 ± 0.48	11.1 ± 0.78 **
7-エトキシマリン-O-脱エチル化 活性 (nmol/mg蛋白/分)	3.25 ± 0.84	2.96 ± 0.61	3.12 ± 0.42	2.71 ± 0.29	11.8 ± 1.3 *

数値は平均値 ± 標準偏差(n = 6)で示す

* : 対照群と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ (VS.対照) (DunnettまたはSteel検定)

** : 対照群と比較して有意差あり、 $p < 0.01$ (VS.対照) (DunnettまたはSteel検定)

引用文献

- 1) Becker C.E. : Methanol poisoning. J. Emerg. Med., 1(1), 51-58, 1983

(4) 排 泄 添付資料へ - 2、6

1) 糞尿及び呼気中排泄 添付資料へ - 2、6

ラットに ^{14}C -ESLを20mg/kgの用量で単回及び反復(7日間)静脈内投与したときの放射能の糞尿中排泄率をそれぞれ表へ - 15及び表へ - 16に、イヌに1mg/kgの用量で静脈内投与したときの糞尿中排泄率を表へ - 17に示した。

ラット単回投与での尿中には雌雄ともに投与4時間後までに投与量の60%以上の放射能が排泄され、1日後には約95%に達した。糞中には1日後で5～10%の排泄がみられ、放射能の糞尿中排泄は1日後でほぼ完了した。また、呼気への排泄率は投与量の約0.1%と低かった。尿/糞排泄比は、雌の個体間において糞累積排泄率にバラツキが認められたため、雄で14.6～17.0、雌で9.0～10.2となったが、尿累積排泄率には雌雄に大きな差はみられなかった。

表へ - 15 ラットに ^{14}C -ESLを静脈内投与(20mg/kg)後の放射能の糞尿中排泄率

時 間 (時間) (日)	累積排泄率 (投与量に対する%)					
	雄			雌		
	尿	糞	総排泄率	尿	糞	総排泄率
0 - 4	68.2 ± 3.4	—	—	62.0 ± 19.5	—	—
8	88.5 ± 2.5	—	—	81.5 ± 5.4	—	—
1	95.4 ± 1.8	5.6 ± 0.4	101.0 ± 2.3	94.0 ± 2.2	9.2 ± 4.7	103.3 ± 2.7
2	96.0 ± 2.0	6.5 ± 0.6	102.4 ± 2.5	94.7 ± 2.4	10.3 ± 4.4	105.0 ± 2.2
3	96.1 ± 2.0	6.6 ± 0.5	102.7 ± 2.5	94.8 ± 2.4	10.5 ± 4.4	105.2 ± 2.2

数値は平均値±標準偏差 (n=3) で示す、—：測定せず

ラット反復(7日間)静脈内投与において最終投与1日後の尿中に投与量の92.5%の放射能が排泄され、糞には投与量の6.1%が排泄された。最終投与3日後の糞尿中排泄率は99.4%で、反復投与によっても放射能は体内に残存しないことが示された。また、尿/糞排泄比は14.5～18.4となり、単回投与時と差がなかったことから、反復投与によって排泄動態は変化しないものと考えられた。

表へ - 16 ラットに ^{14}C -ESLを反復(7日間)静脈内投与(20mg/kg)後の糞尿中排泄率

投与回数 採取日		累積排泄率 (投与量に対する%)		
		尿	糞	総排泄率
1 回	1 日後	12.9 ± 0.3	0.7 ± 0.1	13.6 ± 0.2
2 回	1 日後	25.3 ± 1.2	1.4 ± 0.4	26.8 ± 0.8
3 回	1 日後	38.4 ± 1.0	2.5 ± 0.5	40.9 ± 0.4
4 回	1 日後	51.2 ± 1.2	3.3 ± 0.7	54.5 ± 0.5
5 回	1 日後	64.3 ± 1.5	4.2 ± 0.9	68.5 ± 0.6
6 回	1 日後	78.7 ± 3.0	5.1 ± 1.0	83.8 ± 2.1
7 回	1 日後	92.5 ± 2.6	6.1 ± 1.1	98.6 ± 1.8
	2 日後	92.9 ± 2.6	6.3 ± 1.1	99.2 ± 1.8
	3 日後	93.0 ± 2.5	6.4 ± 1.1	99.4 ± 1.7

数値は平均値 ± 標準偏差 (n=3) で示す

イヌ単回投与では投与1日後で尿及び糞中にそれぞれ投与量の90.9%及び2.7%が、2日後でそれぞれ93.9%及び3.5%の放射能が排泄された。ラットと同様に投与2日後以降の排泄はほとんどみられず、投与3日後までの総排泄率は97.8%であった。

ラット及びイヌの1日尿中放射能に占めるASL-8123量は、それぞれ約88%及び75%で、ESLは血中エステラーゼにより速やかにASL-8123に変換され、生成したASL-8123はほとんど代謝を受けずに糸球体でろ過されるものと考えられた。

表へ - 17 イヌに¹⁴C-ESLを静脈内投与(1mg/kg)後の放射能の糞尿中排泄率

時 間 (時間) (日)	累積排泄率 (投与量に対する%)		
	尿	糞	総排泄率
0 - 6	36.2 ± 31.6	—	—
1	90.9 ± 2.8	2.7 ± 0.4	93.7 ± 3.2
2	93.9 ± 2.0	3.5 ± 0.2	97.3 ± 1.9
3	94.3 ± 2.0	3.5 ± 0.2	97.8 ± 1.9

数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す、— : 測定せず

2) 胆汁中排泄……………添付資料へ - 2

胆管カニユーレを挿入したラットに¹⁴C-ESLを20mg/kgの用量で静脈内投与したときの胆汁中排泄率を表へ - 18に示した。投与4時間後までの胆汁への放射能の排泄率は投与量の1.5%程度で、その後の増加率も低く、投与48時間後までの排泄率は投与量の1.8%であった。また、投与48時間後までの尿及び糞中への排泄率はそれぞれ89.0%及び1.4%であった。

表へ - 18 ラットに¹⁴C-ESLを静脈内投与(20mg/kg)後の胆汁中排泄率

時 間 (時間)	累積排泄率 (投与量に対する%)		
	胆汁	尿	糞
0 - 4	1.5 ± 1.0	64.9 ± 0.5	—
8	1.7 ± 1.1	76.9 ± 6.1	—
24	1.8 ± 1.1	87.5 ± 2.8	1.1 ± 0.2
48	1.8 ± 1.1	89.0 ± 1.8	1.4 ± 0.4

数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す、— : 測定せず

3) 乳汁中移行……………添付資料へ - 2

分娩後10日目の授乳ラットに¹⁴C-ESLを20mg/kgの用量で静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度を表へ - 19に示した。乳汁中放射能は投与1時間後で血漿中濃度の約3倍の値を示し、その後血漿中濃度の低下とともに減少して、投与48時間後には1時間後の濃度の約1/500まで低下した。

放射能は乳汁に移行するものの、乳汁中放射能は血漿中放射能の低下に伴って消失することが示された。

表へ - 19 授乳ラットに¹⁴C-ESLを静脈内投与(20mg/kg)後の乳汁及び血漿中放射能濃度

時 間 (時間)	濃度 (µg equiv./mL)		乳汁/血漿 (濃度比)
	乳汁中	血漿中	
1	21.9 ± 4.2	7.8 ± 0.5	2.8
2	11.7 ± 2.7	3.2 ± 0.2	3.7
4	6.9 ± 0.6	0.9 ± 0.2	7.7
8	3.2 ± 1.2	0.4 ± 0.1	8.0
24	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.03	3.0
48	0.04 ± 0.04	N.D.	—

数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す

N.D.: 検出されず (検出限界: BG値の1.5倍)

—: 算出不能

(5) 薬物相互作用……………添付資料へ - 7、16

1) 麻酔薬との併用作用

セボフルランによる吸入麻酔(5%で麻酔導入後、2%で麻酔維持)及びプロポフォールによる静脈内麻酔(6mg/kgで麻酔導入後、20mg/kg/時間で麻酔維持)下のイヌにESLを10mg/kgの用量で静脈内投与したときのESLの全血中動態パラメータを表へ - 20に示した。ESLはいずれの麻酔下においても約3分の半減期で消失し、投与30分後には定量限界(0.1 µg/mL)以下となった。ASL-8123はESL投与21~27分後にC_{max}に達し、投与10時間後には定量限界(0.2 µg/mL)付近まで低下した。麻酔下でのESLの全血中濃度は無麻酔下に比べ高かった(2~3.5倍)が、ESLの消失半減期は無麻酔下で2.92 ± 0.36minに対して、セボフルランで3.40 ± 1.03min及びプロポフォールで2.86 ± 0.77minと差はみられなかった。さらに、ASL-8123の全血中動態にも差はみられなかった。また、エンフルラン麻酔下のヒトにおいても全血中ESL濃度は無麻酔下に比べて高かった(約1.6倍)が、消失半減期には差はみられていない(参考資料)。麻酔下での全血中ESL濃度の増加は、心拍出量の低下に伴う分布容積の低下による(参考資料)ものと考えられた。

表へ - 20 麻酔及び無麻酔下のイヌにおけるESL静脈内投与(10mg/kg)後のESLの全血中動態パラメータの比較

全血中動態パラメータ	麻酔下		無麻酔下
	セボフルラン ¹⁾	プロポフォール ²⁾	
C ₀ * (µg/mL)	5.09 ± 3.06	4.71 ± 0.54	2.33 ± 0.48
T _{1/2} (min)	3.40 ± 1.03	2.86 ± 0.77	2.92 ± 0.36
CL (L/hr/kg)	30.1 ± 12.2	32.0 ± 5.4	62.4 ± 4.4
Vd (L/kg)	2.64 ± 1.80	2.14 ± 0.23	4.42 ± 0.84
AUC _{0-∞} (µg · hr/mL)	0.365 ± 0.123	0.319 ± 0.060	0.161 ± 0.012

数値は平均値 ± 標準偏差 (n = 3) で示す

1) セボフルラン5%で麻酔導入後、2%で麻酔維持 (吸入麻酔)

2) プロポフォール6mg/kgで麻酔導入後、20mg/kg/hで麻酔維持 (静脈内麻酔)

*: 外挿により求めた初期濃度

2) エステラーゼで代謝される薬物との代謝拮抗作用^{参考資料)}

イヌ及びヒト全血に ESL と同濃度のサクシニルコリン、アセチルコリン、プロカイン及びクロロプロカインを加えて、ESL 単独での消失半減期と比較したところ、いずれの薬物も ESL の消失半減期に影響を与えなかった。これは、サクシニルコリン、プロカイン及びクロロプロカインが血漿中のコリンエステラーゼにより、また、アセチルコリンは赤血球膜のアセチルコリンエステラーゼにより代謝されるのに対し、ESL は赤血球サイトゾール中のアリルエステラーゼにより代謝されることによる。従って、*in vivo*においても ESL とサクシニルコリンなどの血漿中コリンエステラーゼで代謝される薬物との間に動態学的相互作用が起こる可能性は低いものと考えられた。

3. ヒトにおける成績……………添付資料ト - 7、8 参考資料

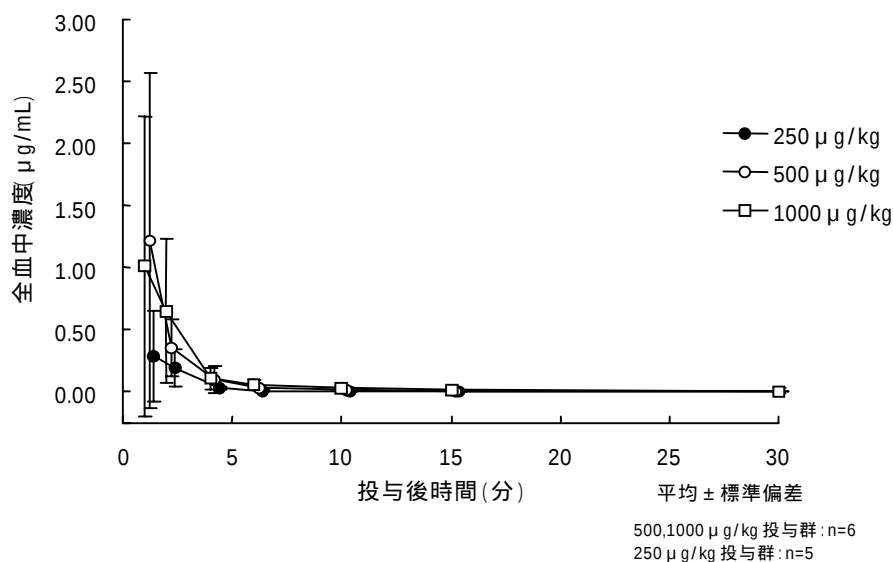
ヒトにおける試験はすべて製剤を用いて行った。

(1) 健康成人における検討

1) 単回静脈内投与時の全血中濃度……………添付資料ト - 7 参考資料

第 相試験では 250、500 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ の 30 秒間による単回静脈内投与時の薬物動態について検討を行ったが、特に低・中用量(250 及び 500 $\mu\text{g/kg}$)で測定した全血中濃度分析値が定量限界値(50ng/mL)となったポイントが多く、本投与方法における本薬の薬物動態の詳細な情報を得ることができなかった。そこで、定量限界を ESL では 10ng/mL、ASL-8123 では 100ng/mL とそれぞれ 5 倍改良させた分析法を用いて再度薬物動態試験を実施したのでその結果を示す。第 相試験と同様に健康成人男子 6 例(20～25 歳)を対象に、ESL 製剤をクロスオーバーデザインで 250、500 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ の用量を単回静脈内投与(30 秒間)した。図へ - 11 及び 12 に ESL 及び ASL-8123 の全血中濃度推移を、表へ - 21 及び 22 に全血中薬物動態パラメータを示した。ESL は投与後約 3 分の半減期で全血中から速やかに消失し、投与約 15 分後には定量限界値以下となった。半減期及び CL には用量間で大きな差はなく、AUC は用量に応じて増加した。ASL-8123 は投与後約 80 分に C_{max} を示し、その後約 3.6 時間の半減期で消失した。ASL-8123 においても半減期に用量間で差はなく、 C_{max} 及び AUC は用量に応じて増加した。

なお、海外成績では、ESL の半減期は 1.88 分^{参考資料)}、ASL-8123 のそれは 3.7 時間^{参考資料)}であり本成績とほぼ同様なものであった。



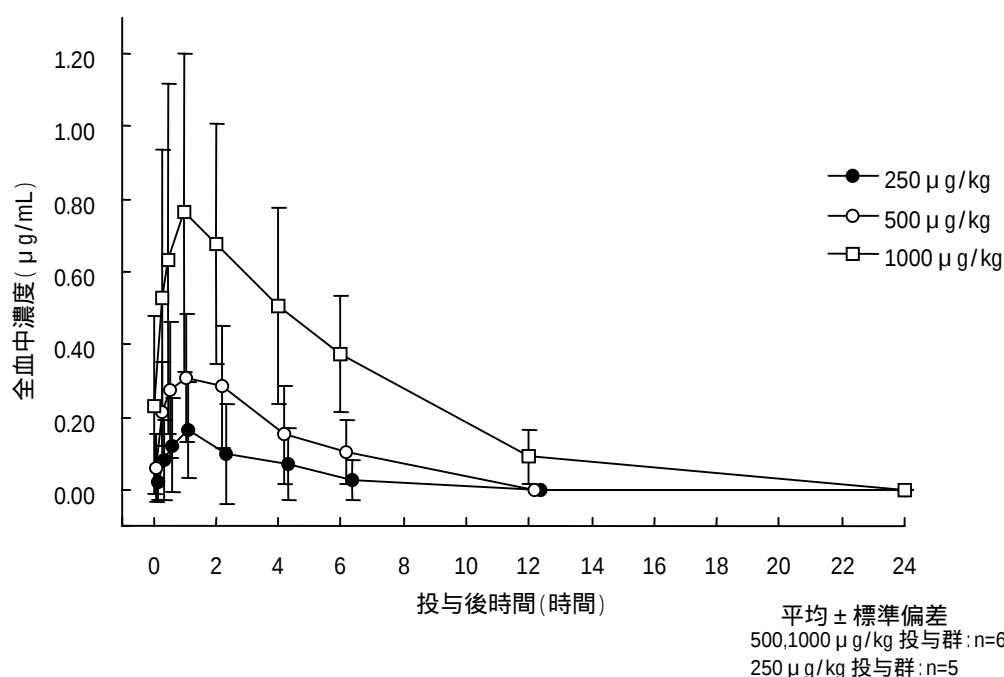
図へ - 11 健康成人に ESL を単回静脈内投与した時の全血中 ESL の濃度推移

表へ - 21 健康成人に ESL を単回静脈内投与した時の全血中 ESL の薬物動態パラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (min)	T _{1/2} (min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	CL (mL/min/kg)	Vd (mL/kg)
250	3	0.58 ± 0.17	1.33 ± 0.58	1.02 ± 0.17	1.0 ± 0.2	231.5 ± 54.0	336.0 ± 57.3
500	6	1.26 ± 1.32	2.17 ± 1.94	3.96 ± 4.12	2.2 ± 1.8	376.7 ± 295.4	3189.1 ± 4917.8
1000	4	1.83 ± 0.87	1.50 ± 0.58	3.58 ± 1.03	3.8 ± 0.8	243.4 ± 61.1	1320.3 ± 696.3
平均	-	-	1.77 ± 1.36	3.17 ± 2.98	-	302.2 ± 207.3	1955.7 ± 3427.8

(平均 ± 標準偏差)

注)本試験においてはモデルを用いた解析も検討したが、未変化体の全血中濃度の消失が速いため、特に低用量群ではモデル解析を行えるポイント数が不足し、モデルによる解析可能例数は、0.25mg/kg 群：0 例、0.5mg/kg 群：1 例、1mg/kg 群：3 例であり、用量間の比較を行えなかったため、モデル非依存の解析によるパラメータを記載した。また、へ項における臨床薬物動態パラメータはすべてモデル非依存の解析による数値を記載した。



図へ - 12 健康成人に ESL を単回静脈内投与した時の全血中 ESL-8123 濃度推移

表へ - 22 健康成人に ESL を単回静脈内投与した時の全血中 ESL-8123 の薬物動態パラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (min)	T _{1/2} (min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)
250	2	0.30	60.0	233.2	116.2
500	5	0.36 ± 0.15	60.0 ± 36.7	216.9 ± 82.6	129.4 ± 52.5
1000	6	0.81 ± 0.39	100.0 ± 72.7	209.3 ± 35.2	320.4 ± 148.3
平均	-	-	78.5 ± 55.5	215.9 ± 53.5	-

(平均 ± 標準偏差)

2) 単回静脈内投与時の尿中排泄……………添付資料ト - 7

参考資料

健康成人男子における ESL 及び ASL-8123 の尿中累積排泄率を表へ - 23 及び 24 に示した。投与後 24 時間までの ESL 尿中累積排泄率は 1%以下であり、投与量の 75%以上が ASL-8123 として排泄された。なお海外での 50～400 $\mu\text{g/kg}$ /分投与における 2 時間持続静脈内投与の成績では、投与後 24 時間までの ESL 及び ASL-8123 の尿中累積排泄率はそれぞれ 0.2～1.9%、66.1～74.0%^{参考資料})であり、本成績と同様なものであった。

表へ - 23 健康成人における単回静脈内投与時の尿中 ESL 累積排泄率 (%)

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	採尿時間					
		～ 2 時間	～ 4 時間	～ 6 時間	～ 9 時間	～ 12 時間	～ 24 時間
250	5	0.77 ± 0.51	0.77 ± 0.51	0.77 ± 0.51	0.77 ± 0.51	0.77 ± 0.51	0.77 ± 0.51
500	6	0.92 ± 0.68	0.92 ± 0.69	0.92 ± 0.69	0.92 ± 0.69	0.92 ± 0.69	0.92 ± 0.69
1000	6	0.70 ± 0.38	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37

(平均 ± 標準偏差)

表へ - 24 健康成人における単回静脈内投与時の尿中 ASL-8123 累積排泄率 (%)

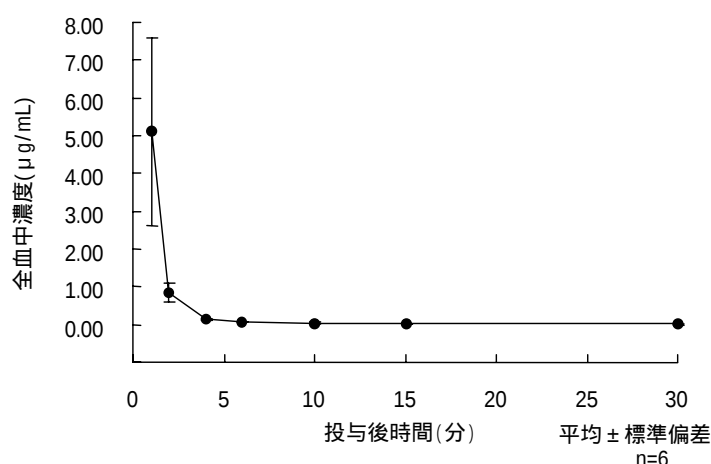
投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	採尿時間					
		～ 2 時間	～ 4 時間	～ 6 時間	～ 9 時間	～ 12 時間	～ 24 時間
250	5	29.8 ± 4.2	49.0 ± 6.9	60.3 ± 8.6	68.6 ± 10.2	72.0 ± 11.3	75.0 ± 12.2
500	6	30.6 ± 7.6	51.1 ± 8.8	64.4 ± 8.8	76.2 ± 8.7	82.2 ± 9.3	89.1 ± 9.5
1000	6	23.3 ± 9.6	42.5 ± 8.0	57.2 ± 10.3	69.4 ± 10.9	75.9 ± 11.4	83.7 ± 11.3

(平均 ± 標準偏差)

(2) 高齢者における検討

1) 単回静脈内投与時の全血中濃度……………添付資料ト - 8

男性高齢者(70～76歳)6例に 1000 $\mu\text{g/kg}$ の用量を 30 秒間かけて単回静脈内投与した。図へ - 13 及び 14 に ESL 及び ASL-8123 の全血中濃度推移を示し、表へ - 25 及び 26 に ESL 及び ASL-8123 の薬物動態パラメータを健康成人との比較表として示した。全血中 ESL 濃度は投与後 1 分時に最高値を示し、約 11 分の半減期で急速に全血中から消失した。ASL-8123 は投与後 50 分に C_{max} を示し、4.7 時間の半減期で消失した。また、高齢者では健康成人に比較して ESL の CL が低下する傾向を認めた。なお、高齢者では半減期が平均値で約 11 分と延長する傾向を示したが、これは被験者 6 例のうち 2 例で半減期が 26.3 分及び 22.6 分と長くなったことによるものであり、残り 4 例は 3.2 分～4.5 分と健康成人と同様であった。

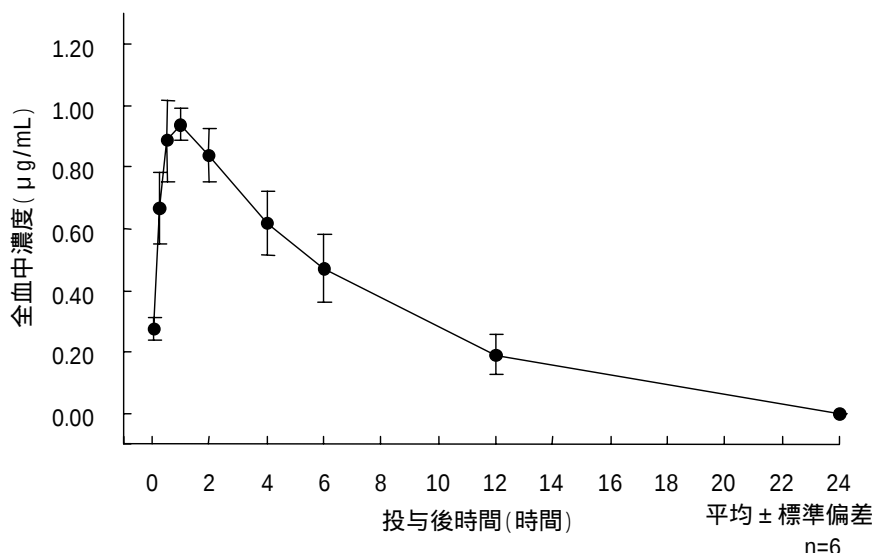


図へ - 13 高齢者に ESL を 1000 $\mu\text{g/kg}$ 単回静脈内投与した時の全血中 ESL 濃度の推移

表へ - 25 単回静脈内投与時の ESL 薬物動態パラメータの健康成人と高齢者の比較

対象	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (min)	T _{1/2} (min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	CL (mL/min/kg)	Vd (mL/kg)
健康成人	1000	4	1.83 ± 0.87	1.5 ± 0.6	3.6 ± 1.0	3.8 ± 0.8	243.4 ± 61.1	1320.3 ± 696.3
高齢者		6	5.11 ± 2.50	1.0 ± 0.0	10.8 ± 10.7	7.6 ± 2.6	135.1 ± 69.6	2010.5 ± 2009.4

(平均 ± 標準偏差)



図へ - 14 高齢者に ESL を 1000 $\mu\text{g/kg}$ 単回静脈内投与した時の全血中 ASL-8123 濃度推移

表へ - 26 単回静脈内投与時の ASL-8123 薬物動態パラメータの健康成人と高齢者の比較

対象	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)
健康成人	1000	6	0.81 ± 0.39	100.0 ± 72.7	209.3 ± 35.2	320.4 ± 148.3
高齢者		6	0.96 ± 0.06	50.0 ± 15.5	279.2 ± 37.6	450.7 ± 96.5

(平均 ± 標準偏差)

2) 単回静脈内投与時の尿中排泄……………添付資料ト - 8

男性高齢者における ESL 及び ASL-8123 の尿中累積排泄率の結果を表へ - 27 及び 28 に示した。尿中累積排泄率は健康成人男子とほぼ同様であり、未変化体の尿中累積排泄率は 1% 以下とわずかであった。投与後 24 時間までの ASL-8123 の尿中累積排泄率も約 79% と健康成人男子と同様であった。

表へ - 27 単回静脈内投与時の尿中 ESL 累積排泄率(%)の健康成人と高齢者の比較

対象	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	採尿時間					
			～ 2 時間	～ 4 時間	～ 6 時間	～ 9 時間	～ 12 時間	～ 24 時間
健康成人	1000	6	0.70 ± 0.38	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37	0.71 ± 0.37
高齢者		6	0.32 ± 0.31	0.35 ± 0.31	0.36 ± 0.30	0.36 ± 0.30	0.36 ± 0.30	0.36 ± 0.30

(平均 ± 標準偏差)

表へ - 28 単回静脈内投与時の尿中 ASL-8123 累積排泄率(%)の健康成人と高齢者の比較

対象	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	採尿時間					
			～ 2 時間	～ 4 時間	～ 6 時間	～ 9 時間	～ 12 時間	～ 24 時間
健康成人	1000	6	23.3 ± 9.6	42.5 ± 8.0	57.2 ± 10.3	69.4 ± 10.9	75.9 ± 11.4	83.7 ± 11.3
高齢者		6	18.9 ± 4.8	35.4 ± 5.8	51.3 ± 6.7	62.5 ± 6.0	68.0 ± 6.3	78.6 ± 8.4

(平均 ± 標準偏差)

(3) 手術患者における検討……………添付資料ト - 2

前期第 相臨床試験(患者)において、投与終了後 1 分、2 分及び 15 分での全血中 ESL 及び ASL-8123 の濃度を測定した(投与方法等試験条件については 294～296 頁参照)。試験成績を健康成人の同測定ポイントでのデータとともに表へ - 29 及び 30 に示した。全血中 ESL 濃度はバラツキが大きいこともあり明確には言えないものの、250 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ 投与において患者の方が投与後初期の濃度は高い傾向が伺われた。健康成人では無麻酔下で、患者では麻酔下で本薬が投与されているが、動物実験では麻酔下と無麻酔下の比較において消失半減期には差がなく、麻酔による心拍出量の低下に起因する分布容積の低下が原因と考えられる血液中濃度の増加が認められており(267 頁参照)、本成績も同様の傾向を示したものと考えられた。ASL-8123 についてもバラツキは大きいものの健康成人に比較して患者での全血中濃度は高い傾向が伺われ、全血中 ESL 濃度の増加が影響していると推察された。

表へ - 29 健康成人及び手術患者 (前期第 相試験)における全血中 ESL 濃度

対 象	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	測定時期 (投与終了後)		
		1 分	2 分	15 分
健康成人	250	288.4 $\pm$ 361.3	194.9 $\pm$ 143.8	LOQ
	500	1223.9 $\pm$ 1347.1	359.4 $\pm$ 233.0	3.2 $\pm$ 7.8
	1000	1012.1 $\pm$ 1206.4	653.9 $\pm$ 581.6	14.4 $\pm$ 14.5
手術患者	250	407.2 $\pm$ 206.8	141.4 $\pm$ 70.8	16.0 $\pm$ 38.0
	500	895.0 $\pm$ 765.6	261.6 $\pm$ 226.5	24.1 $\pm$ 15.2
	1000	3490.5 $\pm$ 1902.4	592.8 $\pm$ 316.4	54.3 $\pm$ 37.4

LOQ： 定量限界値未満

(平均 $\pm$ 標準偏差) (単位：ng/mL)

表へ - 30 健康成人及び手術患者 (前期第 相試験)における全血中 ASL-8123 濃度

対 象	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	測定時期 (投与終了後)		
		1 分	2 分	15 分
健康成人	250	測定せず	22.2 $\pm$ 49.6	81.2 $\pm$ 111.2
	500	測定せず	60.5 $\pm$ 94.9	215.2 $\pm$ 136.9
	1000	測定せず	231.7 $\pm$ 246.2	528.2 $\pm$ 408.5
手術患者	250	168.0 $\pm$ 167.7	135.7 $\pm$ 75.4	265.7 $\pm$ 83.3
	500	247.0 $\pm$ 141.5	221.6 $\pm$ 132.9	554.0 $\pm$ 208.2
	1000	372.0 $\pm$ 84.5	422.2 $\pm$ 138.0	853.3 $\pm$ 415.9

(平均 $\pm$ 標準偏差) (単位：ng/mL)

(4) 肝障害患者における検討 (海外成績)……………参考資料

肝障害患者(Laennec 肝硬変)9 例及び健康成人男子 3 例に 200 $\mu\text{g/kg/分}$ の用量で 4 時間にわたって持続静脈内投与した時の ESL 及び ASL-8123 の薬物動態パラメータを表へ - 31 に示し、投与 24 時間後までの尿中排泄率を表へ - 32 に示した。各薬物動態パラメータにおいて、健康成人と肝障害患者間に統計学的な差は認められなかったが、ESL の分布容積に増加を示唆する傾向がみられた。また尿中排泄率は ESL 及び ASL-8123 と両者で差はなかった。

表へ - 31 健康成人及び肝障害患者の持続静脈内投与時の全血中薬物動態パラメータの比較

対 象	全血中薬物動態パラメータ				
	C _{ss} (μ g/mL)	CL (mL/min/kg)	T _{1/2} (β) (min)	AUC (μ g·min/mL)	Vd (L/kg)
健康成人 (n = 3)	1.68 ± 0.438	123 ± 33	12.3 ± 3.3	346 ± 134	2.43 ± 0.27
肝障害患者 (n = 9)	1.41 ± 0.362	151 ± 44	15.9 ± 2.1	351 ± 76	3.26 ± 0.84
ASL-8123	C _{max} (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)		
健康成人 (n = 3)	39.2 ± 4.04	4.3 ± 1.0	327 ± 58		
肝障害患者 (n = 9)	56.0 ± 7.8	4.4 ± 0.89	464 ± 126		

(平均 ± 標準偏差)

表へ - 32 健康成人及び肝障害患者の持続静脈内投与時の尿中排泄率の比較

対 象	排泄率(%)	
	ESL	ASL-8123
健康成人 (n = 3)	0.703 ± 0.034	71.6 ± 4.64
肝障害患者 (n = 9)	0.427 ± 0.304	66.5 ± 4.86

(平均 ± 標準偏差)

(5) 腎障害患者における検討(海外成績)……………参考資料

血液透析で維持されている腎障害患者 6 例、携帯型腹膜透析で維持されている腎障害患者 6 例及び健康成人男子 6 例に 150 μ g/kg/分の用量で 4 時間にわたって持続静脈内投与した時の薬物動態パラメータを表へ - 33 に示した。全血中 ESL の薬物動態パラメータには 3 群間に統計学的な差は認められなかったが、ESL の分布容積に増加を示唆する傾向がみられた。ASL-8123 の全血中動態においては腎障害患者で消失遅延がみられ、半減期及び AUC は健康成人の約 10 倍の値を示した。また、投与後 24 時間までの ASL-8123 の尿中排泄率は、健康成人では 66.7 ± 14.6% であったが、腎障害患者では投与後 72 時間においても 1.6 ~ 41.1% であった。

表へ - 33 健康成人及び腎障害患者の持続静脈内投与時の全血中薬物動態パラメータの比較

パラメータ	健康成人(n=6)	腹膜透析患者(n=6)	血液透析患者(n=6)
ESL			
C _{ss} (μ g/mL)	1.1 ± 0.4	0.8 ± 0.5	0.9 ± 0.5
CL (mL/min/kg) ^{注 1)}	163.1 ± 56.9	256.0 ± 137.1	239.1 ± 162.3
CL (mL/min/kg) ^{注 2)}	171.4 ± 69.8	265.3 ± 143.1	249.8 ± 176.3
T _{1/2} (β)(min)	7.2 ± 4.1	8.0 ± 3.3	7.1 ± 3.4
Vd (L/kg)	1.9 ± 1.3	3.4 ± 2.6	2.4 ± 1.2
ASL-8123			
C _{max} (μ g/mL)	42.8 ± 12.2	87.1 ± 20.4	76.1 ± 23.9
T _{max} (hr)	4.2 ± 0.1	4.2 ± 0.2	5.3 ± 1.1
AUC (μ g·hr/mL)	329 ± 153	3588 ± 1200	2701 ± 888
T _{1/2} (hr)	4.1 ± 1.2	42 ± 20	47 ± 10

注 1)C_{ss} 及び投与速度より算出 注 2)AUC と投与量により算出

(平均 ± 標準偏差)

(6) 薬物相互作用(海外成績)……………参考資料

1) モルヒネとの相互作用……………参考資料

健康成人男子 10 例に ESL 製剤(300 µg/kg/分×4 時間)及びモルヒネ(3mg)を投与した。ESL 製剤及びモルヒネ単独投与時とそれぞれを併用したときの ESL、ASL-8123 及びモルヒネの薬物動態パラメータを表へ - 34、35 及び 36 に示した。モルヒネ併用時の ESL の定常状態の CL は単独投与時に比較して有意に低下し、さらに定常状態での全血中濃度(C_{ss})は約 1.5 倍に増加したが、ESL の半減期にはモルヒネの影響は認められなかった。ASL-8123 の薬物動態にはモルヒネの影響はなく、一方モルヒネの薬物動態に対しても ESL 及び ASL-8123 は影響しなかった。

表へ - 34 ESL の薬物動態パラメータに対するモルヒネの影響

投与薬剤	ESL の薬物動態パラメータ		
	C _{ss} (µg/mL)	CL (mL/min/kg)	T _{1/2} (min)
ESL 製剤単独	1.61 ± 0.243* (n = 10)	223 ± 3.04* (n = 10)	3.74 ± 0.506 (n = 9)
ESL 製剤 + モルヒネ	2.35 ± 0.386 (n = 10)	150 ± 17.1 (n = 10)	3.44 ± 0.428 (n = 9)

*: p < 0.05

(平均 ± 標準誤差)

表へ - 35 ASL-8123 の薬物動態パラメータに対するモルヒネの影響

投与薬剤	ASL-8123 の薬物動態パラメータ		
	C ₉₀ (µg/mL)	T _{1/2} (min)	k _e (min ⁻¹)
ESL 製剤単独 (n = 10)	28.2 ± 1.69	192 ± 8.80	0.00368 ± 0.00017
ESL 製剤 + モルヒネ (n = 9)	29.0 ± 1.51	191 ± 6.12	0.00365 ± 0.00011

(平均 ± 標準誤差)

表へ - 36 モルヒネの薬物動態パラメータに対する ESL 及び ASL-8123 の影響

投与薬剤	モルヒネの薬物動態パラメータ			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng/mL·hr)	T _{1/2} (min)
モルヒネ単独 (n = 10)	19.1 ± 8.39	0.509 ± 0.056	20.0 ± 3.42	137 ± 9.67
モルヒネ + ESL 製剤 (n = 10)	17.2 ± 3.37	0.364 ± 0.023	19.9 ± 1.42	124 ± 8.28

(平均 ± 標準誤差)

2) ジゴキシンの相互作用……………参考資料

健康成人男子 12 例に ESL 製剤(300 µg/kg/分×6 時間)及びジゴキシンの(0.4 ~ 1.0mg/日)を投与した。ESL 製剤及びジゴキシンの単独投与時とそれぞれを併用した時の ESL、ASL-8123 及びジゴキシンの薬物動態パラメータを表へ - 37、38 及び 39 に示した。併用投与時の投与 4 時間後の血清中ジゴキシンの濃度及び AUC₀₋₆ は単独投与の場合に比較して高かったが、C_{max} は同程度であった。また、ESL 及び ASL-8123 の薬物動態に対してジゴキシンの影響はみられなかった。

表へ - 37 ESL の薬物動態パラメータに対するジゴキシンの影響

投与薬剤	ESL の薬物動態パラメータ		
	C _{ss} (µg/mL)	CL (mL/min/kg)	T _{1/2} (β) (min)
ESL 製剤単独 (n = 11)	1.57 ± 0.650	223 ± 96.2	5.6 ± 2.4
ESL 製剤 + ジゴキシンの (n = 11)	1.81 ± 0.983	231 ± 149	6.1 ± 2.6

(平均 ± 標準偏差)

表へ - 38 ASL-8123 の薬物動態パラメータに対するジゴキシンの影響

投与薬剤	ASL-8123 の薬物動態パラメータ	
	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hr)
ESL 製剤単独 (n = 11)	97.6 ± 12.0	3.5 ± 0.85
ESL 製剤 + ジゴキシンの (n = 11)	99.3 ± 14.0	3.2 ± 0.39

(平均 ± 標準偏差)

表へ - 39 ジゴキシンの薬物動態パラメータに対する ESL 及び ASL-8123 の影響

投与薬剤	ジゴキシンの薬物動態パラメータ								
	血 清 中 濃 度 (ng/mL)							Cmax	AUC ₀₋₆
	0 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr		
ジゴキシンの単独 (n = 11)	1.05 ± 0.258	2.60 ± 0.587	1.77 ± 0.429	1.60 ± 0.494	1.44 ± 0.375	1.35 ± 0.310	1.20 ± 0.296	2.60 ± 0.587	11.4 ± 2.67
ジゴキシンの + ESL 製剤 (n = 11)	1.02 ± 0.207	2.85 ± 0.776	2.11 ± 0.440*	1.79 ± 0.450	1.65 ± 0.496	1.50 ± 0.406	1.32 ± 0.417	2.88 ± 0.752	12.7 ± 2.80 *

* : 被験者と投与群を説明変数とした分散分析 : 投与群間に有意差あり (p < 0.05)

(平均 ± 標準偏差)

3) ワルファリンとの相互作用……………参考資料

健康成人男子 10 例に ESL 製剤(300 μg/kg/分 × 6 時間)及びワルファリン(2 ~ 10mg/日)を投与して相互作用を検討した。ESL 製剤及びワルファリン単独投与時とそれぞれを併用した時の ESL 及びワルファリンの薬物動態パラメータを表へ - 40 及び 41 に示した。ワルファリンの AUC、Cmax 及び Tmax について、ESL との併用投与時と比較して有意差は認められなかった。なお、ワルファリンと併用投与した際の ESL の定常状態における全血中濃度についても ESL 単独投与時と比較してわずかに高かったが、有意差は認められなかった。

表へ - 40 ESL の薬物動態パラメータに対するワルファリンの影響

投与薬剤	薬物動態パラメータ
	Css(μg/mL)
ESL 製剤単独 (n=9)	1.03 ± 0.304
ESL 製剤 + ワルファリン (n=8)	1.23 ± 0.403

(平均 ± 標準偏差)

表へ - 41 ワルファリンの薬物動態パラメータに対する ESL の影響

採血時間 (時間)	ワルファリンの薬物動態パラメータ					
	ワルファリン単独 (n=8)			ワルファリン + ESL 製剤 (n=8)		
	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC (μg · hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC (μg · hr/mL)
3	2.65 ± 0.32	3.8 ± 1.4	6.67 ± 0.75	2.58 ± 0.27	3.8 ± 2.1	6.83 ± 0.75
3.5			7.93 ± 0.90			8.0 ± 0.83
5			11.5 ± 1.4			11.5 ± 0.99
7			16.2 ± 2.0			15.9 ± 1.4
9			20.5 ± 2.6			20.4 ± 2.0
11			24.7 ± 3.0			24.6 ± 2.7
13			28.8 ± 3.5			28.7 ± 3.1
15			32.8 ± 4.0			32.5 ± 3.4

(平均 ± 標準偏差)