

## 2.6.2 薬理試験の概要文

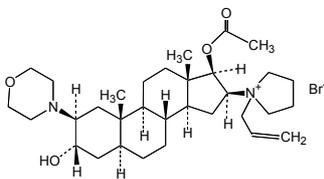
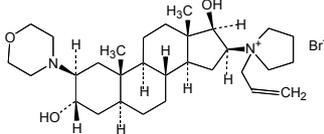
## 目次

2.6.2 薬理試験の概要文 .....	1
2.6.2.1 まとめ .....	1
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 .....	3
2.6.2.2.1 筋弛緩作用 (in vitro) .....	3
2.6.2.2.2 筋弛緩作用 (in vivo) .....	6
2.6.2.2.3 筋弛緩作用の機序 .....	13
2.6.2.2.4 酸塩基平衡の影響 .....	18
2.6.2.2.5 代謝物・類縁物質の薬理作用 .....	20
2.6.2.3 副次的薬理試験 .....	24
2.6.2.3.1 直接刺激による筋収縮への作用 .....	24
2.6.2.3.2 終板電流に対する作用 .....	25
2.6.2.3.3 活動電位への作用 .....	26
2.6.2.3.4 コリンエステラーゼ阻害作用 .....	26
2.6.2.3.5 ホルモン作用 .....	27
2.6.2.4 安全性薬理試験 (一般薬理試験) .....	28
2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用 .....	28
2.6.2.4.2 自律神経系及び平滑筋に対する作用 .....	28
2.6.2.4.3 呼吸及び循環器系に対する作用 .....	28
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 .....	30
2.6.2.5.1 麻酔薬等との相互作用 .....	30
2.6.2.6 考察及び結論 .....	32
2.6.2.7 図表 .....	33
2.6.2.8 参考文献一覧 .....	34

薬理作用の項の略号・定義一覧表

略号 (略称)	内容
ED <sub>50</sub> , ED <sub>90</sub> , ED <sub>90-95</sub>	筋収縮反応の 50%, 90%及び 90~95%遮断を引き起こす推定用量
EPC	終板電流 (Endplate current)
IC <sub>50</sub> , IC <sub>90</sub>	筋収縮高が対照値の 50%及び 90%に抑制される推定用量
τ <sub>EPC</sub>	EPC の減衰定数

定義	内容
作用発現時間	投与終了より最大効果がみられるまでの時間
最大遮断率	薬物の作用が最大になった時の筋張力の抑制率
回復時間	コントロールに対する筋収縮力が 25%から 75%に回復するまでの時間
作用持続時間	投与終了よりコントロールに対する筋収縮力が 90%に回復するまでの時間
最大上刺激	それ以上刺激強度を上げても筋張力が変化しない強度の刺激
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub>	TOF 刺激における, 最初の刺激による収縮高 T <sub>1</sub> に対する 4 回目の刺激による収縮高 T <sub>4</sub> の比

略号 (略称)	化学名	構造式	由来
臭化ロクロニウム Org9426	(+)-(17β-acetoxy-3α-hydroxy-2β-morpholino-5α-androstan-16β-yl)-1-allyl-1-pyrrolidinium bromide  rocuronium bromide 臭化ロクロニウム		原薬
類縁物質Ⅲ Org9943 17-desacetyl 体	1-[2β-(4-morpholinyl)-3α,17β-dihydroxy-5α-androstan-16β-yl]-1-(2-propenyl) pyrrolidinium bromide		代謝物 合成不純物 分解生成物

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2 薬理試験の概要文

#### 2.6.2.1 まとめ

##### 1. 効力を裏付ける試験

Org 9426 は臭化ベクロニウム（以下ベクロニウム）と同様に4級アンモニウム塩構造を有するアミノステロイド系筋弛緩剤である。モルモット横隔膜神経筋標本を用いた試験で Org 9426 は電気刺激による筋収縮を抑制した。その IC<sub>90</sub> 値は 2.57±0.50 μM (平均±標準誤差) であり、ベクロニウムの 0.27±0.027 μM (平均±標準誤差) と比較して約 1/9 作用が弱かった。また、ラット、マウス及びモルモットの横隔膜標本で筋弛緩作用を比較すると、Org 9426 の効力、自然回復時間には種差がみられ、IC<sub>50</sub> 値はモルモットが最も小さく、マウス、ラットと続いた。各種アミノステロイド系筋弛緩剤と Org 9426 の IC<sub>50</sub> 値を比較すると Org 9426 の IC<sub>50</sub> 値が最も高く、ベクロニウム、パンクロニウム、ピペクロニウムの順に減少し、この順位に種差はみられなかった。

ネコ、ブタ、アカゲザル及びイヌのそれぞれのヒラメ筋、ヒラメ筋と前脛骨筋、拇指内転筋、下肢の支配神経を電気刺激し、その収縮に対する Org 9426 及びベクロニウムの静脈内投与による筋弛緩作用を比較した。Org 9426 の ED<sub>90</sub> 値はベクロニウムの約 5~11 倍であり、Org 9426 はベクロニウムより効力が低かった。ネコ、サル及びイヌでは Org 9426 の作用発現時間はベクロニウムに比べて早く、またサルでは作用持続時間もベクロニウムより短かった。ブタでは、これらパラメータに両薬剤で差は認められなかった。また、各種アミノステロイド系筋弛緩剤と Org 9426 の筋弛緩作用を比較すると、ラット及びモルモットの前脛骨筋では Org 9426 の ED<sub>50</sub> 値が最も高く、ベクロニウム、パンクロニウムと続いた。

ネコに Org 9426 の同一用量を連続投与した場合、2 回目以降の筋弛緩の程度及び時間経過パラメータはほぼ一定であり、顕著な蓄積作用を示さなかった。ブタに Org 9426 の注入速度を調節しながら持続注入することにより、下肢の筋弛緩を 24 時間一定のレベルに保つことができた。また、その時の自然回復時間は 6~12 分であり、長時間投与により回復が遅延する可能性は低いことが示唆された。

Org 9426 は以下のような非脱分極性筋弛緩剤に共通にみられる特徴を持っていることが明らかになった。すなわち、

- 1) 投与直後より筋弛緩作用がみられ、脱分極性筋弛緩剤でみられるような投与初期の筋束の不随収縮はみられなかった。
- 2) コリンエステラーゼ阻害薬のネオスチグミン投与により Org 9426 の筋弛緩作用が阻害された。
- 3) ラット、マウス、モルモットを用いた *in vitro* 試験及びブタを用いた *in vivo* 試験で、シナプス前ニコチン性アセチルコリン受容体が関与していると考えられるテタヌス減衰を示した。

これらの結果から、Org 9426 は神経筋接合部のシナプス前及びシナプス後ニコチン性アセチルコリン受容体にアンタゴニストとして作用する非脱分極性筋弛緩剤であると考えられた。

ネコを用いた試験で、Org 9426 の主要代謝物と考えられる 17-desacetyl 体 (Org 9943) は筋弛緩作用を示したが、ED<sub>50</sub> 値で比較すると、その効力は Org 9426 の 1/17~1/19 であった。一方、作用発現時間、自然回復時間、作用持続時間は両者ではほぼ同等であった。各種動物において血漿中の 17-desacetyl 体濃度は 1%以下であることが明らかにされており (2.6.4.5.2 参照)、17-desacetyl 体が *in vivo* において筋弛緩作用に関与していないと考えられる。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

ベクロニウムと同様に、Org 9426 の筋弛緩作用は代謝性アシドーシス及びアルカローシスにより増大し、代謝性及び呼吸性アシドーシスにより自然回復時間が延長した。動物の状態により Org 9426 の薬力学が大きく変化することが示唆された。

### 2. 副次的薬理試験

麻酔下のブタに、ベクロニウムを持続注入し、前脛骨筋の神経筋伝達がブロックされた状態において、ED<sub>90</sub>の2倍量の Org 9426 は、筋肉の直接電気刺激による単収縮にほとんど影響を与えなかった。更に、Org 9426 は、カエル脱鞘坐骨神経に対し、非常に高濃度 (mM) でのみ局所麻酔作用を持つことが示された。Org 9426 は筋収縮機構に作用せず、また活動電位の伝播にも影響を与えないことを示している。

Org 9426 は膜電位固定下での終板電流 (EPC) の振幅を減衰させたが、その減少率は膜電位に依存せず、また終板電流の減衰時定数  $\tau$  EPC の減少率も膜電位に依存しなかった。また、筋線維を直接電気刺激して発生させた筋収縮にも全く影響は与えなかった。したがって、Org 9426 はシナプス後膜の電位依存性イオンチャネルや終板電位発生以降の筋収縮機構には作用しないことが示唆された。

本剤 2.6 mg/kg の7日間皮下投与で雄ラットの下垂体重量を増加させた。これらの作用はヒトの臨床用量 (0.6 mg/kg) よりも高い用量で認められる作用であり、臨床上特に留意すべき作用とは判断しなかった。

### 3. 安全性薬理 (一般薬理試験)

Org 9426 をラットに静脈内投与すると副交感神経刺激による徐脈を抑制したが、その ED<sub>50</sub> 値は 4.7 (3.0~8.6) mg/kg (平均及び95%信頼区間) であった。イヌ及びサルの高血圧と心拍数には、筋弛緩作用の ED<sub>90</sub> 値の3倍量あるいは3.6 mg/kg での静脈内投与で有意な変化をもたらさなかった。また、弱い (pA<sub>2</sub>=4.18) ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断作用を示した。その他の試験項目においては明らかな影響を示さなかった。

### 4. 薬力学的薬物相互作用試験

ネコを用いて、Org 9426 の手術中に使用される薬剤及び筋弛緩剤、前投薬である麻酔薬や抗生剤、鎮痛薬との薬物相互作用を検討した。吸入麻酔薬のエンフルランは、ネコ腓腹筋における Org 9426 の筋弛緩作用を有意に増強させた。他の麻酔薬では、チオペンタールとケタミンが Org 9426 の作用を増強したが、N<sub>2</sub>O、アルフェンタニル及びプロポフォールに増強作用はなかった。吸入麻酔薬とケタミンは Org 9426 による回復時間を増加させたが、ケタミンの作用だけが統計的に有意であった。モルヒネ又はクロルプロマジン、Org 9426 の作用を増強し、一方、ジアゼパム、ストレプトマイシン及びスキサメトニウムに筋弛緩増強作用はみられなかった。Org 9426 の薬物相互作用の結果は、ベクロニウムの結果と類似していた。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

#### 2.6.2.2.1 筋弛緩作用 (in vitro) 【SDGRR2222 ; 4.2.1.1.1, OTP 05.118 (参考) ; 4.2.1.1.7】

##### 2.6.2.2.1.1 モルモット神経筋標本での筋弛緩作用 【SDGRR2222 ; 4.2.1.1.1】

#### 試験方法

モルモット横隔膜神経筋標本を Krebs 液 (pH 7.4) で満たしたオルガンバス中に懸垂し、フォーストランスデューサーを筋肉の腱に縫着した。横隔神経を電気刺激 (持続時間 0.25 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大上刺激) して, 発生する張力を等尺性に記録した。少なくとも 85~90%の筋弛緩が得られるまで, Org 9426 又はベクロニウムを累積投与した。筋収縮抑制作用の濃度反応曲線より IC<sub>50</sub> 及び IC<sub>90</sub> 値を算出し, 筋弛緩作用を比較検討した。

#### 試験成績

筋収縮抑制作用の IC<sub>50</sub> 及び IC<sub>90</sub> 値を比較すると, Org 9426 の効力はベクロニウムの 1/9 であった。

表 2.6.2-1 Org 9426 とベクロニウムのモルモット神経筋標本での作用強度の比較

薬物	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>90</sub> (μM)
Org 9426	1.44±0.11	2.57±0.50
ベクロニウム	0.156±0.015	0.273±0.027

平均±標準誤差, n=5

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.1.2 ラット、マウス及びモルモット神経筋標本での筋弛緩作用【OTP 05.118（参考）；4.2.1.1.7】

#### 試験方法

ラット、マウス及びモルモット横隔膜神経筋標本（n=12）を Krebs 液（pH 7.38～7.42）で満たしたオルガンバス中に懸垂し、フォーストランスデューサーを筋肉の腱に縫着した。横隔神経を電気刺激（持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大上刺激）して、発生する張力を記録した。Org 9426 を累積投与し、筋収縮抑制作用の濃度反応曲線より IC<sub>50</sub> 及び IC<sub>90</sub> を算出した。また、90%以上の筋弛緩が得られた標本を Krebs 液で洗浄し、筋収縮がコントロールの 25%から 75%に回復するまでの自然回復時間及び最大に回復した時と Org 9426 投与前の単収縮高の割合を算出した。

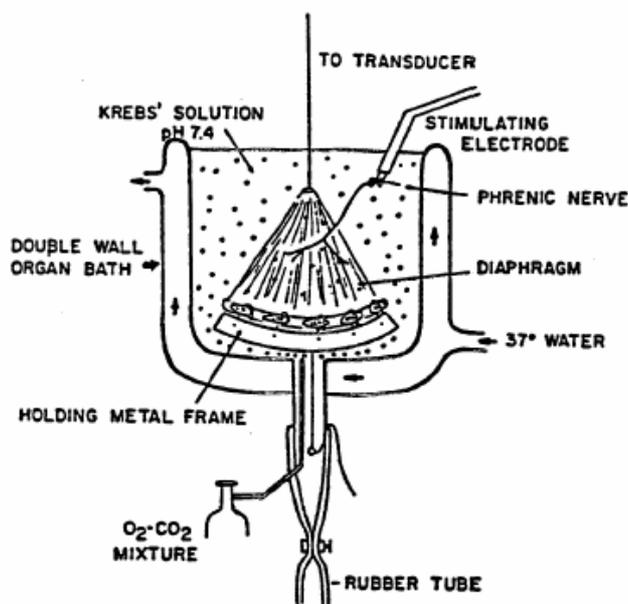


図 2.6.2-1 横隔膜神経筋標本の略図

#### 試験成績

Org 9426 の筋弛緩作用の効力は、モルモット>マウス>ラットの順であった。

Org 9426 の筋弛緩作用は可逆的であり、筋張力は洗浄後に薬物投与前の値までに回復した。自然回復時間は、マウス<ラット<モルモットの順で短かった。

表 2.6.2-2 *in vitro* 横隔膜標本における筋弛緩作用

	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>90</sub> (μM)	自然回復時間 (分)	最大回復率 (%)
例数	12	12	4	4
ラット	12.4±0.06	17.3±0.90	3.3±0.71	106.6±2.54
マウス	2.3±0.01	2.9±0.01	0.8±0.21	104.9±0.94
モルモット	1.6±0.02	2.7±0.01	14.5±0.98	109.4±4.3

## 2.6.2 薬理試験の概要文

平均±標準誤差

### 2.6.2.2.1.3 各種アミノステロイド系筋弛緩剤との比較【OTP 05.118（参考）；4.2.1.1.7】

#### 試験方法

上記試験（2.6.2.2.1.2 参照）と同一の試験方法で Org 9426 又は各種アミノステロイド系筋弛緩剤（パンクロニウム，ベクロニウム，ピペクロニウム）を累積投与し，筋収縮抑制作用の濃度反応曲線より各筋弛緩剤の IC<sub>50</sub> 値を算出した。

#### 試験成績

各筋弛緩剤の筋収縮抑制作用の IC<sub>50</sub> 値は，いずれの動物種においても Org 9426 > ベクロニウム > パンクロニウム > ピペクロニウムの順であり，Org 9426 の作用が最も弱かった。

IC<sub>50</sub> 値で比較すると Org 9426 の筋弛緩作用の効力はベクロニウムの 1/3～1/6 であった。

表 2.6.2-3 *In vitro* 横隔膜標本における筋弛緩剤の比較

動物種	例数	IC <sub>50</sub> (μM)			
		Org 9426	ベクロニウム	パンクロニウム	ピペクロニウム
ラット	12	12.4±0.06	4.8±0.05	2.5±0.01	1.4±0.01
マウス	12	2.4±0.01	0.57±0.001	0.48±0.004	0.17±0.001
モルモット	12	1.6±0.02	0.26±0.001	0.19±0.001	0.063±0.001

平均±標準誤差

## 2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.2 筋弛緩作用 (*in vivo*) 【OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2, SDGRR3934 ; 4.2.1.1.3, OTP 05.118 (参考) ; 4.2.1.1.7】

2.6.2.2.2.1 イヌ, アカゲザル, ネコ及びブタでの筋弛緩作用 (静脈内投与) 【OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2】

### 試験方法

#### ①イヌ

麻醉法：ペントバルビタール (3 mg/kg, i.v.) で麻醉導入後, ハロタン (1.25%) で麻醉維持

筋収縮の測定法：人工呼吸器下のイヌを使用した。左側膝窩部の坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.1msec, 0.1Hz 矩形波, 最大上刺激) し, 下肢に発生する筋収縮をフォーストランスデューサーで記録した。

#### ②アカゲザル

麻醉法：ケタミン (10 mg/kg, i.m.) で麻醉導入後, ペントバルビタール (4 mg/kg, i.v.) のボラス投与及びペントバルビタール (20~30 mg/hr) の持続注入による麻醉維持

筋収縮の測定法：人工呼吸器下のサルを使用した。皮下に装着した針電極により尺骨神経を電気刺激 (持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大上刺激) し, 拇指内転筋の筋収縮をフォーストランスデューサーにより直接記録した。

#### ③ネコ

麻醉法： $\alpha$ -クロラロース (80 mg/kg, i.p.) 及びペントバルビタール (5 mg/kg, i.p.) による麻醉

筋収縮の測定法：人工呼吸器下のネコを使用した。左側膝窩部の中枢側を結紮した坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧) した。ヒラメ筋をまわりの組織から分離し, フォーストランスデューサーに縫着し, 筋収縮を記録した。

#### ④ブタ

麻醉法：ハロタン (3~4%) で麻醉導入後,  $\alpha$ -クロラロース (200 mg/kg, i.v.) のボラス投与及びクロラロース (33 mg/kg/hr) の持続注入で麻醉維持

筋収縮の測定法：人工呼吸器下のブタを使用した。左側膝窩部の坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.25 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧) した。ヒラメ筋と前脛骨筋をまわりの組織から分離し, フォーストランスデューサーに縫着し, 各筋肉の筋収縮を記録した。

被験薬を静脈内投与し, 筋弛緩状態と用量をプロットした。被験薬の投与間隔は筋弛緩の回復から少なくとも 1 時間以上設けた。直線回帰分析により骨格筋収縮抑制作用の ED<sub>50</sub> 値又は ED<sub>90</sub> 値を算出した。また, ED<sub>90</sub> 値あるいはその 3 倍の投与量での作用発現時間 (投与から最大効果がみられるまでの時間), 最大遮断率 (薬物の作用が最大となったときの筋張力の抑制率), 自然回復時間 (筋収縮高がコントロールの 25% から 75% に回復するまでの時間) 及び作用持続時間 (被験薬投与から筋収縮高がコントロールの 90% に回復するまでの時間) を測定した。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 試験成績

Org 9426 の投与により、筋束の不随収縮は観察されなかった。Org 9426 の効力に動物種差がみられた。また、各動物種において Org 9426 の骨格筋収縮抑制作用の ED<sub>90</sub> 値とベクロニウムの ED<sub>90</sub> 値を比較すると、Org 9426 の効力はベクロニウムの約 1/5~1/11 であった。また、Org 9426 の作用発現時間はネコ、サル及びイヌでベクロニウムより短く、作用持続時間はサルでベクロニウムより短かった。ブタの前脛骨筋及びヒラメ筋での作用発現時間、作用持続時間及び自然回復時間をみると、3×ED<sub>90</sub> 値投与時にベクロニウムの作用発現時間がヒラメ筋で短かった以外、Org 9426 とベクロニウムでこれらパラメータに差はみられなかった。

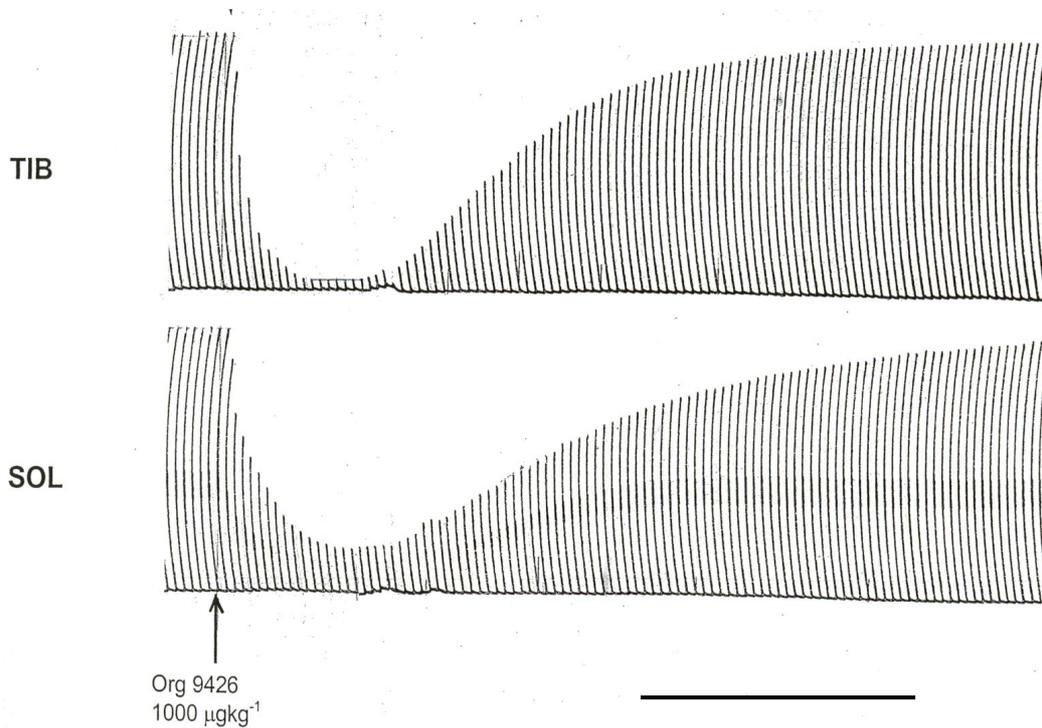


図 2.6.2-2 ブタの前脛骨筋 (TIB) 及びヒラメ筋 (SOL) 収縮に対する Org 9426 の抑制作用の 1 例.

キャリブレーションは 5 分を示す.

## 2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-4 イヌにおける Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用（下肢）

	薬物	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	最大遮断率 (%)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	自然回復時間 (分)
ED <sub>90</sub>	Org 9426	180 $\pm$ 18	82 $\pm$ 1	2.1 $\pm$ 0.1	8.4 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 0.2
	ベクロニウム	25	82 $\pm$ 6	3.1 $\pm$ 0.3*	8.3 $\pm$ 1.3	2.9 $\pm$ 0.7
ED <sub>90</sub> $\times$ 3	Org 9426	—	100	1.2 $\pm$ 0.1	18.3 $\pm$ 2.7	3.8 $\pm$ 0.2
	ベクロニウム	—	100	1.9 $\pm$ 0.1*	15.1 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 0.3*

平均 $\pm$ 標準誤差, n=5, \* p<0.05 student's t-test, 同効力の Org 9426 と比較

表 2.6.2-5 アカゲザルにおける Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用（拇指内転筋）

	薬物	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	最大遮断率 (%)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	自然回復時間 (分)
ED <sub>90</sub>	Org 9426	95 $\pm$ 15	85 $\pm$ 4	2.9 $\pm$ 0.4	12.5 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 0.4
	ベクロニウム	9 $\pm$ 0*	97 $\pm$ 1*	6.7 $\pm$ 1.0*	33.2 $\pm$ 7.1	10.1 $\pm$ 2.9
ED <sub>90</sub> $\times$ 3	Org 9426	285 $\pm$ 44	100	1.4 $\pm$ 0.2	29.7 $\pm$ 2.5	5.7 $\pm$ 0.4
	ベクロニウム	28 $\pm$ 1*	100	2.2 $\pm$ 0.5	60.9 $\pm$ 10.3*	14.1 $\pm$ 3.2

平均 $\pm$ 標準誤差, n=5, \* p<0.05 student's t-test, 同効力の Org 9426 と比較

表 2.6.2-6 ネコにおける Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用（ヒラメ筋）

	薬物	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	最大遮断率 (%)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	自然回復時間 (分)
ED <sub>90</sub>	Org 9426 (n=7)	321 $\pm$ 57	88 $\pm$ 2	3.0 $\pm$ 0.2	14.5 $\pm$ 1.7	5.6 $\pm$ 0.9
	ベクロニウム (n=4)	49 $\pm$ 10*	87 $\pm$ 4	4.8 $\pm$ 0.3*	14.7 $\pm$ 1.0	5.0 $\pm$ 0.3
ED <sub>90</sub> $\times$ 3	Org 9426 (n=4)	789 $\pm$ 143	100	1.0 $\pm$ 0.1	38.7 $\pm$ 7.6	8.7 $\pm$ 1.9
	ベクロニウム (n=3)	157 $\pm$ 33*	100	1.8 $\pm$ 0.2*	40.2 $\pm$ 5.0	8.3 $\pm$ 0.2

平均 $\pm$ 標準誤差, \* p<0.05 student's t-test, 同効力の Org 9426 と比較

表 2.6.2-7 ブタにおける Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用（前脛骨筋及びヒラメ筋）

	薬物	用量 <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	作用発現時間 (分)		作用持続時間 (分)		自然回復時間 (分)	
			前脛骨筋	ヒラメ筋	前脛骨筋	ヒラメ筋	前脛骨筋	ヒラメ筋
ED <sub>90</sub>	Org 9426 (n=6)	705 $\pm$ 40	1.7 $\pm$ 0.1	2.9 $\pm$ 0.2	9.0 $\pm$ 1.4	13.5 $\pm$ 1.4	3.0 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 0.5
	ベクロニウム (n=9)	142 $\pm$ 11*	1.8 $\pm$ 0.1	2.6 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.6	13.9 $\pm$ 2.4	3.2 $\pm$ 0.3	5.1 $\pm$ 0.8
ED <sub>90</sub> $\times$ 3	Org 9426 (n=6)	—	0.9 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.1	24.3 $\pm$ 3.1	26.7 $\pm$ 3.0	5.8 $\pm$ 1.0	6.7 $\pm$ 0.9
	ベクロニウム (n=5)	—	0.8 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.2*	22.0 $\pm$ 1.4	23.4 $\pm$ 1.7	5.1 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 0.4

平均 $\pm$ 標準誤差, \* p<0.05 student's t-test, 同効力の Org 9426 と比較

1) ED<sub>90</sub> 値は前脛骨筋の値

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.2 持続注入による筋弛緩の維持【SDGRR3934；4.2.1.1.3】

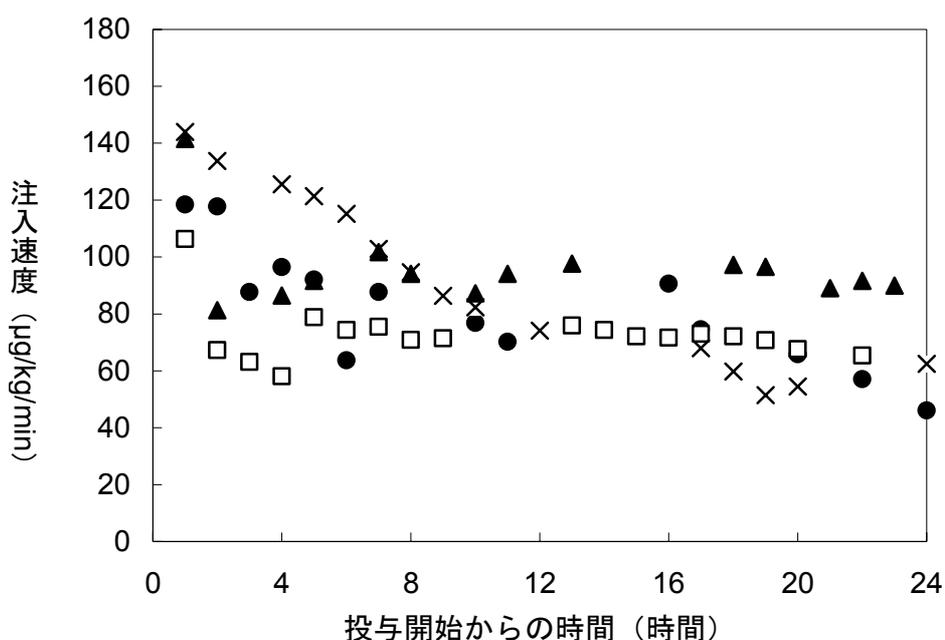
#### 試験方法

ハロタン（3～4%）で麻酔導入後、 $\alpha$ -クロラロース（100 mg/kg, i.v.）の投与後、麻酔レベルを一定に保つため、 $\alpha$ -クロラロースの持続注入速度を動脈圧と心拍数をモニターしながら調節し、麻酔深度を一定に維持したブタ（n=4）を用い、長時間の持続注入による筋弛緩作用の変化を調べた。筋収縮は非侵襲的に測定した。すなわち、前肢の尺骨神経を皮膚電極により TOF 刺激（2 秒間の 4 連刺激、刺激強度は最大上刺激）を 10 秒間隔で与え、第二指の収縮をフォーストランスデューサーにより記録した。Org 9426 による筋弛緩が安定した時点で、TOF 刺激の間隔を 2 分毎としたが、Org 9426 の投与を中止する 5～10 分前に TOF 刺激間隔を 10 秒に戻した。Org 9426 は 10～20 mL/hr, 40 mg/mL の速度で投与を開始し、50%の筋収縮の抑制が得られた時点で安定した筋弛緩が得られるように注入速度を減少させた。筋収縮の抑制率が 85～95%となるように投与量を調節して、Org 9426 を静脈内に 24 時間持続投与した。

#### 試験成績

筋収縮の抑制を安定したレベル（85～95%）に保つには、Org 9426 の投与量を投与開始より減量する必要があった。24 時間後の投与量は試験開始 1 時間目での投与量の 39～64%であった。

2 匹の動物については継続して減量する必要があったが、他の 2 匹については大幅な減量が必要な時間は試験開始後 2～3 時間までであった。投与終了と同時に筋収縮は回復し、自然回復時間は 6～12 分、 $T_4/T_1=0.7$ （TOF 刺激における、最初の刺激による収縮高  $T_1$  に対する 4 回目の刺激による収縮高  $T_4$  の比が 0.7）の回復は 10～34 分であった。以上の結果から、個体によって筋弛緩作用を維持する用量が異なるものの、筋弛緩状態をモニターしながら投与量の調節を行えば、安定した筋弛緩作用が得られることが示された。また、長時間の投与により自然回復時間が影響を受ける可能性は極めて



低いことが示唆された。

図 2.6.2-3 筋弛緩作用を一定に保持するのに必要な Org 9426 注入速度  
各シンボルは各個体の値を示している

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.2.3 ラット, モルモットにおける筋弛緩作用(静脈内投与)【OTP 05.118(参考);4.2.1.1.7】

#### 試験方法

ペントバルビタールとウレタン麻酔下 (i.p.) のラットあるいはモルモットを使用した。中枢側を結紮した坐骨神経に最大上刺激の単収縮刺激(持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波)あるいはテタヌス刺激(持続時間 0.2 msec, 50 Hz で 0.1 秒間)を与え, 前脛骨筋に発生する張力をフォーストランスデューサーにより記録した。Org 9426 を静脈内に投与し, 筋収縮抑制作用の用量反応曲線より ED<sub>50</sub> 及び ED<sub>90</sub> 値を算出した。また, 90%以上の筋弛緩が得られた動物での自然回復時間及び最大に回復した時と Org 9426 投与前の単収縮高の比を算出した。

#### 試験成績

Org 9426 の筋弛緩作用は ED<sub>50</sub>, ED<sub>90</sub> 値でみると, ラットよりモルモットで強く, 自然回復時間はラットが短く, Org 9426 の作用に種差が認められた。

ラット及びモルモットにおいて, テタヌス刺激で単収縮刺激よりも薬剤の効力は強くなり, 自然回復時間は延長した。また, 最大回復時には筋弛緩は完全に回復した。

表 2.6.2-8 単収縮, テタヌスによって観察した筋弛緩作用 (in vivo)

動物種	収縮(刺激頻度)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	ED <sub>90</sub> (mg/kg)	自然回復時間* (分)	最大回復率* (%)
ラット n=19	単収縮 (0.1Hz)	0.69 (0.63~0.74)	0.97 (0.92~1.03)	1.30±0.22	97.1±1.2
	テタヌス (50Hz)	0.36 (0.33~0.39)	0.65 (0.61~0.68)	2.33±0.29	98.5±1.0
モルモット n=16	単収縮 (0.1Hz)	0.08 (0.07~0.10)	0.15 (0.14~0.17)	2.28±0.46	99.4±0.4
	テタヌス (50Hz)	0.06 (0.05~0.08)	0.11 (0.10~0.22)	3.52±0.48	99.0±4.0

平均±標準誤差, ED<sub>50</sub>, ED<sub>90</sub> 値の括弧内は 95%信頼区間。

\*: 自然回復時間及び最大回復率の標本数はラット及びモルモットで, それぞれ 7 及び 6

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.2.4 各種アミノステロイド系筋弛緩剤との比較【OTP 05.118（参考）；4.2.1.1.7】

#### 試験方法

ペントバルビタールとウレタン麻酔下 (i.p.) のラットあるいはモルモットを使用した。中枢側を結紮した坐骨神経に最大上刺激の単収縮刺激（持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波）を与え、前脛骨筋に発生する張力をフォーストランスデューサーにより記録した。Org 9426 を静脈内に投与し、筋収縮抑制作用の用量反応曲線より ED<sub>50</sub> 値を算出し、各種アミノステロイド系筋弛緩剤の作用を比較した。

#### 試験結果

いずれの動物種においても、比較した筋弛緩剤の中で Org 9426 の ED<sub>50</sub> 値は最も高く、その順序は Org 9426 > ベクロニウム > パンクロニウムの順であった。また、いずれの筋弛緩剤とも、その作用はラットよりもモルモットにおいて強く発現した。

表 2.6.2-9 *In vivo* における筋弛緩剤の比較

	ED <sub>50</sub> (µg/kg)		
	Org 9426*	ベクロニウム*	パンクロニウム+
ラット	690.0 (n=19)	337.1 (n=16)	83.7±3.8 (n=12)
モルモット	80.0 (n=19)	14.7 (n=16)	13.7±0.8 (n=12)

平均±標準誤差, \*; 個別投与法, +; 累積投与法

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.2.5 筋弛緩作用の蓄積性【OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2】

#### 試験方法

$\alpha$ -クロラロース (80 mg/kg, i.p.) 及びペントバルビタール (5 mg/kg, i.p.) で麻酔を行ったネコを使用した。左側膝窩部の中枢側を結紮した坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.2msec, 0.1Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧) した。ヒラメ筋をまわりの組織から分離し, フォーストランスデューサーに縫着し, 筋収縮を記録した。最大遮断率が 90% に達しない用量の Org 9426 を同一用量で 6 回連続投与し, 筋弛緩作用の蓄積性を検討した。先行投与による筋弛緩から単収縮高が 90% に回復した後に追加投与を行い, 各投与による最大遮断率, 作用発現時間, 自然回復時間及び作用持続時間を測定した。

#### 試験成績

作用の蓄積がみられたのは第一及び第二投与の間で, 第二投与時には第一投与時と比較して筋弛緩作用は強く, また作用持続時間も長かった。第二投与以降は筋弛緩の程度や筋弛緩の時間経過は各投与間でほぼ同一であった。

以上, Org 9426 は連続投与による顕著な作用の蓄積性を示さないと考えられた。

表 2.6.2-10 ネコにおける Org 9426 の筋弛緩作用の蓄積性

投与順序	最大遮断率 (%)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	自然回復時間 (分)
1	54±9	1.6±0.2	6.1±1.3	—
2	89±3	1.5±0.2	9.0±1.6	3.2±0.5
3	92±1	1.6±0.2	9.8±1.7	3.5±0.7
4	91±1	1.6±0.3	9.6±1.7	3.4±0.6
5	93±1	1.8±0.5	10.2±2.0	3.5±0.6
6	93±1	2.0±0.7	10.3±2.4	3.4±0.7

平均±標準誤差, n=4

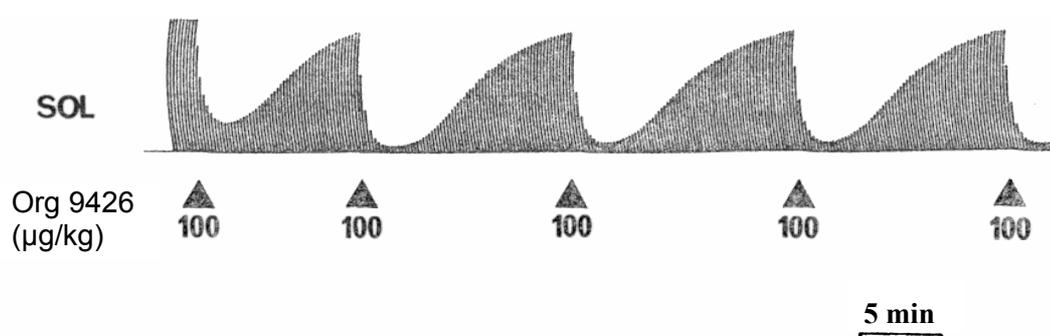


図 2.6.2-4 ネコのヒラメ筋単収縮に対する等用量の Org 9426 (100 µg/kg) の連続投与の作用

SOL ; ヒラメ筋

## 2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.3 筋弛緩作用の機序【Br J Anaesth 1989 ; 63 ; 4.2.1.1.4, OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2, OTP 05.118 (参考) ; 4.2.1.1.7】

2.6.2.2.3.1 ベースライン張力及びコリンエステラーゼ阻害薬の作用 (*in vitro*)  
【Br J Anaesth 1989 ; 63 ; 4.2.1.1.4】

### 試験方法

ラットの横隔膜神経筋標本、又はニワトリヒナの二腹頸筋を Krebs 液で満たしたオルガンバス中に懸垂し、横隔神経を電気刺激（持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大張力が得られる電圧）し、筋張力をフォーストランスデューサーにより等尺性に記録した。発生する筋張力の 80~85%が抑制される濃度の Org 9426 又はバクロニウムを投与し、平衡状態に達した 30 分間後にネオスチグミン  $5 \times 10^{-7}$  M を投与して、筋張力の変化を調べた。

### 試験成績

ニワトリヒナの二腹頸筋は多重神経支配を受けており、脱分極性筋弛緩剤により持続的な収縮が引き起こされる。Org 9426 投与はベースライン張力を変化させず、非脱分極性筋弛緩剤の特徴を示した。

ネオスチグミン ( $5 \times 10^{-7}$  M) は Org 9426 の作用を阻害し、ラット及びヒナで筋張力をほぼ Org 9426 投与前の 80%の状態に戻した。コリンエステラーゼ阻害薬は脱分極性筋弛緩剤の作用を延長する場合もあり、反対に非脱分極性筋弛緩剤の作用を阻害することが知られている<sup>1</sup>。Org 9426 の筋弛緩作用はコリンエステラーゼ阻害剤により阻害を受け、非脱分極性筋弛緩剤の特徴を示した。

表 2.6.2-11 ネオスチグミンによる筋弛緩作用の拮抗

	ニワトリヒナの二腹頸筋		ラット横隔膜筋	
	弛緩薬の濃度 (M)	阻害率 (%)	弛緩薬の濃度 (M)	阻害率 (%)
Org 9426	$8.4 \times 10^{-7}$ (n=5)	86 ± 8	$1.6 \times 10^{-5}$ (n=4)	79 ± 5
バクロニウム	$1.3 \times 10^{-7}$ (n=7)	74 ± 5	$8 \times 10^{-6}$ (n=3)	85 ± 3

阻害率の数値は平均 ± 標準誤差

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.3.2 コリンエステラーゼ阻害薬の作用 (*in vivo*) 【OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2】

#### 試験方法

$\alpha$ -クロラロース (80 mg/kg, i.p.) 及びペントバルビタール (5 mg/kg, i.p.) 麻酔下のネコを使用した。左側膝窩部の中枢側を結紮した坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.2msec, 0.1Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧) した。ヒラメ筋をまわりの組織から分離し, フォーストランスデューサーに縫着し, 筋収縮を記録した。Org 9426 のボラス投与後, 筋収縮が 90~95%抑制されるように Org 9426 を静脈内に持続投与した。安定した筋弛緩が 5~10 分間得られた後, さらにネオスチグミンを累積投与した。ネオスチグミンによる筋弛緩の拮抗作用の用量反応曲線から, ネオスチグミンの拮抗作用の ED<sub>50</sub> 値を検討した。

#### 試験成績

Org 9426 の筋収縮抑制作用は, ネオスチグミンの累積投与により用量依存的に減弱した。筋収縮を投与前の 50%回復させるネオスチグミンの用量は, 13.3±1.2  $\mu$ g/kg (平均±標準誤差) であった。Org 9426 の作用は *in vivo* 及び *in vitro* でともにネオスチグミンにより阻害を受け, 非脱分極性筋弛緩剤の特徴を示した。

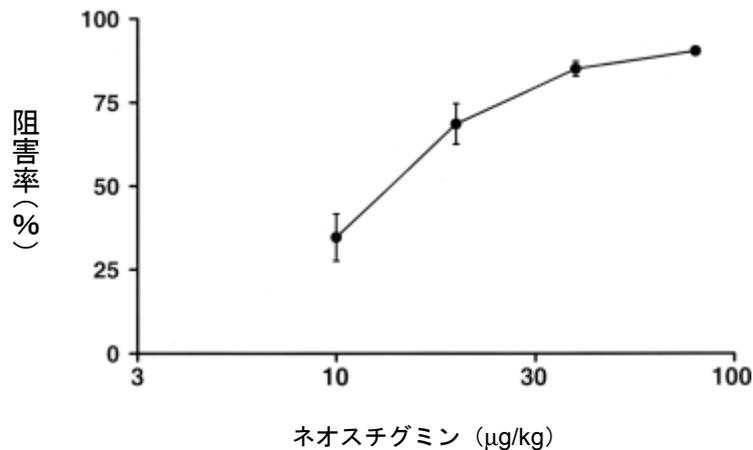


図 2.6.2-5 Org 9426 の筋弛緩作用に対するネオスチグミンの阻害作用  
拮抗率 100%は筋収縮が Org 9426 投与前の状態に回復した場合。平均±標準誤差 (n=4)

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.3.3 横隔膜筋標本でのテタヌス減衰 (*in vitro*) 【OTP 05.118 (参考) ; 4.2.1.1.7】

#### 試験方法

ラット、マウス及びモルモット (n=4) の横隔膜神経筋標本を Krebs 液で満たしたオルガンバス中に懸垂し、横隔神経を電気刺激 (持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大上刺激) した。発生する筋張力をフォーストランスデューサーにより記録し、筋張力が 20%抑制される濃度の Org 9426 を投与した。テタヌス刺激 (持続時間 2 sec, 50 Hz) を与え、筋張力の減少率 (テタヌス減衰) を記録した。

#### 試験成績

ラット及びマウスではテタヌス刺激により筋収縮が維持されず、収縮が完全に抑制された。モルモットでは  $74.1 \pm 7.9\%$  (平均±標準誤差) に抑制された。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.3.4 前脛骨筋でのテタヌス減衰 (*in vivo*) 【Br J Anaesth 1989 ; 63 ; 4.2.1.1.4】

#### 試験方法

ハロタン (3~4%, 酸素中) で麻酔導入し,  $\alpha$ -クロラロース (200 mg/kg, i.v.) の投与と, さらに 1 時間後に  $\alpha$ -クロラロースを 33 mg/kg/hr の速度で持続注入することにより麻酔維持を行ったブタを使用した. 坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.25 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧) し, 前脛骨筋に発生する張力をフォーストランスデューサーにより記録した. テタヌス刺激は 50 Hz で 10 秒間電気刺激を用いた. Org 9426 又はベクロニウムの ED<sub>90</sub> 値 (760  $\mu$ g/kg と 180  $\mu$ g/kg) を静脈内に投与し, 単収縮刺激及びテタヌス刺激による筋張力への作用を比較した.

#### 試験成績

Org 9426 の投与により, 筋弛緩が最大となりその後の筋張力が回復する過程において, 単収縮刺激中に筋収縮高の減少はみられなかったが, テタヌス刺激中ではベクロニウムと同様に急激な筋収縮高の減衰が認められた.

非脱分極性筋弛緩剤の存在下でテタヌス刺激による筋収縮は急激に減衰する. この作用は筋弛緩剤がシナプス前部及び後部の両方のニコチン性アセチルコリン受容体を阻害し, シナプス前部ではアセチルコリン放出が抑制され, シナプス後部では終板電位発生が抑制されることにより生じると考えられている<sup>2</sup>. Org 9426 の投与により *in vitro* と *in vivo* の標本において, 非脱分極性筋弛緩剤の特徴であるテタヌス減衰がみられ, Org 9426 が非脱分極性筋弛緩剤の特徴を持つことが示された.

また Org 9426 投与による筋束の不随収縮や筋弛緩作用発現前の単収縮高の増大が認められず, これらの点からも非脱分極性筋弛緩剤の特徴が示された.

## 2.6.2 薬理試験の概要文

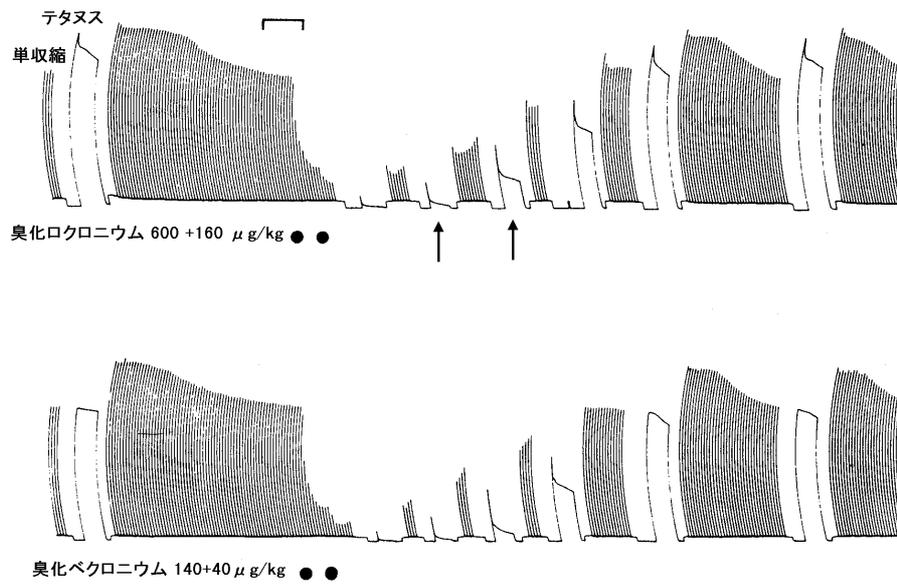


図 2.6.2-6 テタヌス減衰

単収縮は 0.1 Hz の単発刺激，テタヌスは 50 Hz，10 秒間のテタヌス刺激を示す．筋弛緩から回復する過程でのテタヌス刺激では最初に筋の収縮がみられるが，急激に収縮が減衰するテタヌス減衰が観察される（矢印）．  
キャリブレーションバーは単収縮刺激の場合は 2 分，テタヌス刺激の場合は 20 秒を示している．

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.4 酸塩基平衡の影響【SDGRR2222 ; 4.2.1.1.1】

#### 試験方法

ハロタン（3～4%、酸素中）で麻酔導入し、 $\alpha$ -クロラロース（200 mg/kg, i.v.）の投与と、さらに 1 時間後に $\alpha$ -クロラロースを 33 mg/kg/hr の速度で持続注入することにより麻酔を維持したブタを使用した。左側の腓腹筋をまわりの組織から分離し、フォーストランスデューサーに縫着した。膝窩部の坐骨神経を露出させ、持続時間 0.25 msec で 0.1Hz の矩形波で最大収縮が得られる 2 倍の電圧を用いて電気刺激を行った。

Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用の効力は各筋弛緩剤を累積投与し、用量反応曲線を作成することにより算出した。代謝性アシドーシスはアスコルビン酸（0.5 M）を、代謝性アルカローシスは炭酸ナトリウム（0.6 M）を 0.2 mL/kg/min の速度で持続注入することにより誘発した。人工呼吸は通常の空気で行なったが、呼吸性アシドーシスは吸気に 10%の二酸化炭素を含んだ酸素を用い、呼吸性アルカローシスは人工呼吸器の吸入容量を 2 倍にすることで誘発した。

#### 試験成績

Org 9426 の筋弛緩作用の ED<sub>50</sub> 値はベクロニウムと同様に代謝性アシドーシス及びアルカローシスのいずれにおいても有意に低下し、筋弛緩作用が増強された。また、代謝性及び呼吸性アシドーシスにより Org 9426 の自然回復時間はベクロニウムと同様に有意に遅延した。

表 2.6.2-12 Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用に及ぼす酸塩基平衡の作用

	例数	Org 9426 (ED <sub>50</sub> , $\mu$ g/kg)		ベクロニウム (ED <sub>50</sub> , $\mu$ g/kg)	
		処置前	処置後	処置前	処置後
代謝性アシドーシス	6	758 $\pm$ 13	542 $\pm$ 24**	158 $\pm$ 9	115 $\pm$ 8**
代謝性アルカローシス	7	766 $\pm$ 63	645 $\pm$ 44*	122 $\pm$ 8	95 $\pm$ 8**
呼吸性アシドーシス	7	751 $\pm$ 50	745 $\pm$ 52	127 $\pm$ 5	144 $\pm$ 7
呼吸性アルカローシス	6	708 $\pm$ 42	775 $\pm$ 39	142 $\pm$ 9	156 $\pm$ 15

平均 $\pm$ 標準誤差, \*p<0.05, \*\*p<0.01, 処置前との比較対応のある t-test

2.6.2 薬理試験の概要文

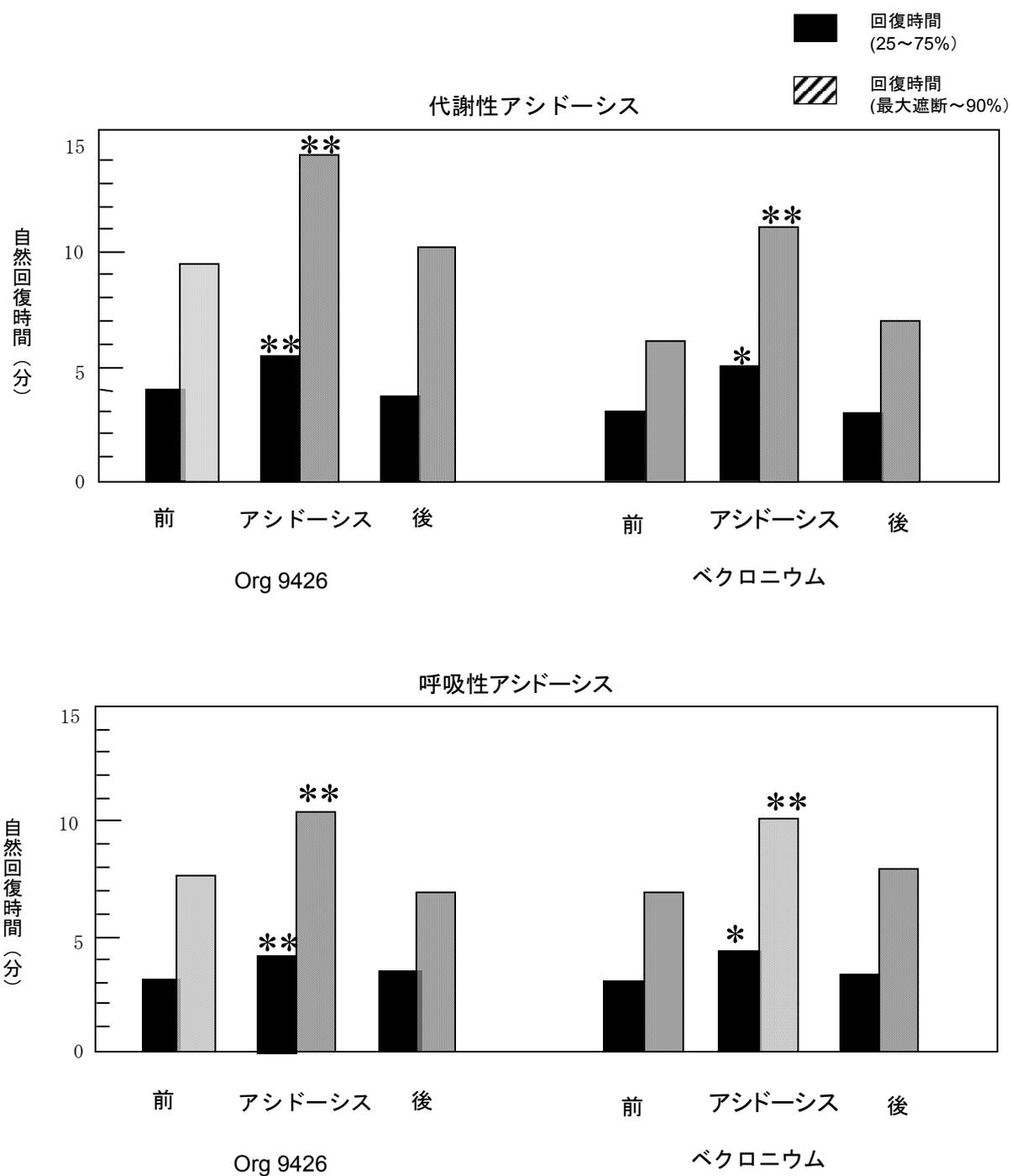


図 2.6.2-7 Org 9426 及びベクロニウムの回復時間に及ぼす代謝性及び呼吸性アシドーシスの作用

\*p<0.05, \*\*p<0.01 : アシドーシス前の値との比較, 対応のある t-test n=6 代謝性アシドーシス, n=7 呼吸性アシドーシス

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.5 代謝物・類縁物質の薬理作用【SDGRR2831；4.2.1.1.5，SDGRR3932；4.2.1.1.6】

#### 2.6.2.2.5.1 代謝物の筋弛緩作用【SDGRR2831；4.2.1.1.5】

##### 試験方法

Org 9426 の主要代謝物と考えられる 17-desacetyl 体 (Org 9943) の筋弛緩作用を、Org 9426 及びベクロニウムと比較した。α-クロラロース (80 mg/kg, i.p.) とペントバルビタール (5 mg/kg, i.p.) 麻酔下のネコの中枢側を結紮した膝窩部坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.2 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧) した。前脛骨筋及びヒラメ筋を周囲の組織より分離し、フォーストランスデューサーを縫着し、発生する張力を記録した。

被験薬を静脈内に投与し、筋収縮抑制率と被験薬投与量をプロットした。各被験薬の筋収縮抑制作用の ED<sub>50</sub> 値及び ED<sub>90</sub> 値は直線回帰分析により求めた。また、筋収縮を 80%~95% に抑制する用量の被験薬を投与し、作用発現時間、自然回復時間及び作用持続時間の平均値を求めた。

##### 試験成績

ED<sub>50</sub> 値で比較すると、Org 9943 の前脛骨筋とヒラメ筋の筋収縮に対する抑制作用は、Org 9426 及びベクロニウムのそれぞれ 1/17~1/19 及び 1/100~1/130 であった。自然回復時間には被験薬間で差はなかったが、ヒラメ筋と前脛骨筋での作用発現時間及びヒラメ筋での作用持続時間が、Org 9943 では Org 9426 と同様にベクロニウムより短かった。

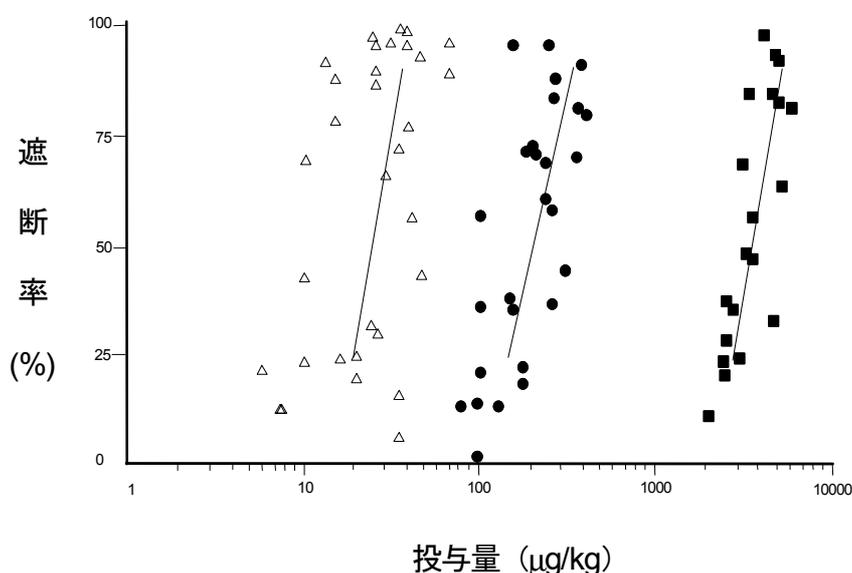


図 2.6.2-8 Org 9943 (■), Org 9426 (●) 及びベクロニウム (△) のネコのヒラメ筋収縮に対する抑制作用の用量反応曲線

## 2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-13 Org 9943, Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用の比較

被験薬	筋肉	n	ED <sub>50</sub> (µg/kg)
Org 9943	前脛骨筋	4	3188±794
	ヒラメ筋	6	3453±299
Org 9426	前脛骨筋	10	166±19
	ヒラメ筋	8	199±26
ベクロニウム	前脛骨筋	7	31±5
	ヒラメ筋	8	26±5

平均±標準誤差

表 2.6.2-14 Org 9943, Org 9426 及びベクロニウムの筋弛緩作用の作用発現時間, 自然回復時間, 作用持続時間の比較

被験薬	筋肉	n	用量 (µg/kg)	最大遮断率 (%)	作用発現時間 (分)	自然回復時間 (分)	作用持続時間 (分)
Org 9943	前脛骨筋	5	4130±691	84±2	2.4±0.2**	3.0±0.5	9.3±0.9
	ヒラメ筋	5	4760±375	89±2	3.1±0.3**	4.5±0.4	13.6±1.1*
Org 9426	前脛骨筋	10	303±29	91±2	2.0±0.1**	3.4±0.2	9.1±0.6
	ヒラメ筋	9	332±42	88±2	2.8±0.2**	5.3±0.7	14.6±1.1*
ベクロニウム	前脛骨筋	9	37.6±5.4	86.1±2.5	4.3±0.3	2.9±0.17	10.1±0.57
	ヒラメ筋	13	36.2±4.2	91.6±2.0	5.2±0.18	5.2±0.3	18.2±1.08

平均±標準誤差, \* p<0.05, \*\* p<0.001, Dunnett's test, 同効力のベクロニウムと比較

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.2.5.2 類縁物質の筋弛緩作用【SDGRR3932 ; 4.2.1.1.6】

#### 試験方法

Org 9426 の製剤の類縁物質として検出された類縁物質Ⅲを除く類縁物質Ⅰ～Ⅷについての筋弛緩作用を検討した。α-クロラロース (80 mg/kg, i.p.) とペントバルビタール (5 mg/kg, i.p.) 麻酔下のネコの中枢側を結紮した膝窩部坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.25 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大収縮が得られる2倍の電圧) した。前脛骨筋を周囲の組織より分離し、フォーストランスデューサーを縫着し、発生する張力を記録した。

被験薬を静脈内に投与し、筋収縮抑制率と被験薬投与量をプロットした。各被験薬の筋収縮抑制作用のED<sub>50</sub>値は直線回帰分析により求めた。また、筋収縮を80%～99%に抑制する用量の被験薬を投与した場合の作用発現時間、自然回復時間及び作用持続時間の平均値を求めた。

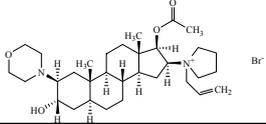
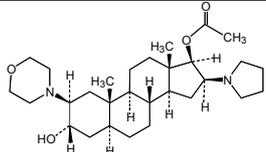
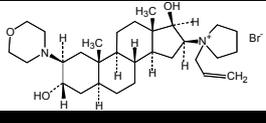
#### 試験成績

Org 9426 及び類縁物質Ⅰ～Ⅷの筋弛緩作用のED<sub>50</sub>値と作用発現時間、自然回復時間及び作用持続時間を表 2.6.2-15に示した。4級アンモニウム構造を持たない類縁物質Ⅰ及びⅦは13 mg/kgまで筋弛緩作用を持たなかった。類縁物質Ⅲ (主要代謝物) 及びⅣの筋弛緩作用は弱く、Org 9426 の効力 (ED<sub>50</sub>) のそれぞれ1/19と1/8であった。類縁物質Ⅱ, Ⅴ, Ⅵ及びⅧの筋弛緩作用はOrg 9426 とほぼ同程度であった。

Org 9426 の製剤中の類縁物質Ⅰ～Ⅷの規格値は類縁物質Ⅲの■%以下を除き、全て■%以下であり、類縁物質はOrg 9426 の筋弛緩作用に寄与していないものと思われる。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-15 類縁物質の筋弛緩作用の効力，作用発現時間，自然回復時間及び作用持続時間

類縁物質 番号	開発コード 番号	化学構造	ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	作用発現時間 (分)	自然回復時 間 (分)	作用持続時 間 (分)
—	Org 9426* (n=7~10)		166 $\pm$ 19	2.0 $\pm$ 0.1	3.4 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.6
I	Org 20860		13,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで筋弛緩作用なし			
II	Org 9419		220	2.0	3.4	10.9
III	Org 9943* (n=4~6)		3188 $\pm$ 794	2.4 $\pm$ 0.2	3.0 $\pm$ 0.5	9.3 $\pm$ 0.9
IV	Org 20191		1400	1.8	0.9	4.3
V	Org 20162		86	2.3	3.6	8.9
VI	Org 20145		53	2.7	2.5	8.0
VII	Org 21418		13,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで筋弛緩作用なし			
VIII	Org 21947		91	3.0	4.3	12.9

\* SDGRR2831 よりデータを転記。数値は平均 $\pm$ 標準偏差。Org 9426 及び類縁物質III以外のデータは n=2。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

#### 2.6.2.3.1 直接刺激による筋収縮への作用【SDGRR2446 ; 4.2.1.2.1】

##### 試験方法

ハロタン（3～4%）による麻酔導入後、 $\alpha$ -クロラロース（200 mg/kg, i.v.）のボラス投与及び持続注入（20～30 mg/kg/min）で麻酔を維持したブタを用いた。左右の前脛骨筋を周りの組織から分離し、それぞれフォーストランスデューサーに縫着した。筋収縮には膝窩部の坐骨神経を電気刺激（持続時間 0.25 msec, 0.1 Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧）する間接刺激法, 又は右前脛骨筋の腱に直接電極を刺入して最大の筋収縮が得られるよう電気刺激する直接刺激法を用いた。間接刺激による筋収縮を 90%抑制する用量の Org 9426 を静脈内投与し、間接刺激による薬物の作用を調べた。

Org 9426 による筋弛緩の回復 1 時間後、d-ツボクラリン（30～40  $\mu$ g/kg の用量で静脈内単回投与後, 2.5～3.0  $\mu$ g/kg/min で持続投与）又はベクロニウム（150～200  $\mu$ g/kg の用量で静脈内単回投与後, 25～30  $\mu$ g/kg/min で持続投与）を投与し、神経刺激による筋収縮を完全に抑制されることを左側坐骨神経刺激により確認した状態で、ED<sub>90</sub> の 2 倍の用量の Org 9426 を投与し、直接刺激による筋収縮を右側前脛骨筋において検討した。

##### 試験成績

Org 9426 の投与により、間接刺激法では筋収縮が  $85.1 \pm 2.9\%$ （平均±標準誤差, n=5）抑制されたが、直接刺激法ではほとんど筋収縮は抑制されなかった（ $0.5 \pm 0.5\%$ , n=5）。

以上のことから、Org 9426 はシナプス伝達以降の骨格筋の収縮機構に作用を及ぼさないことが示された。

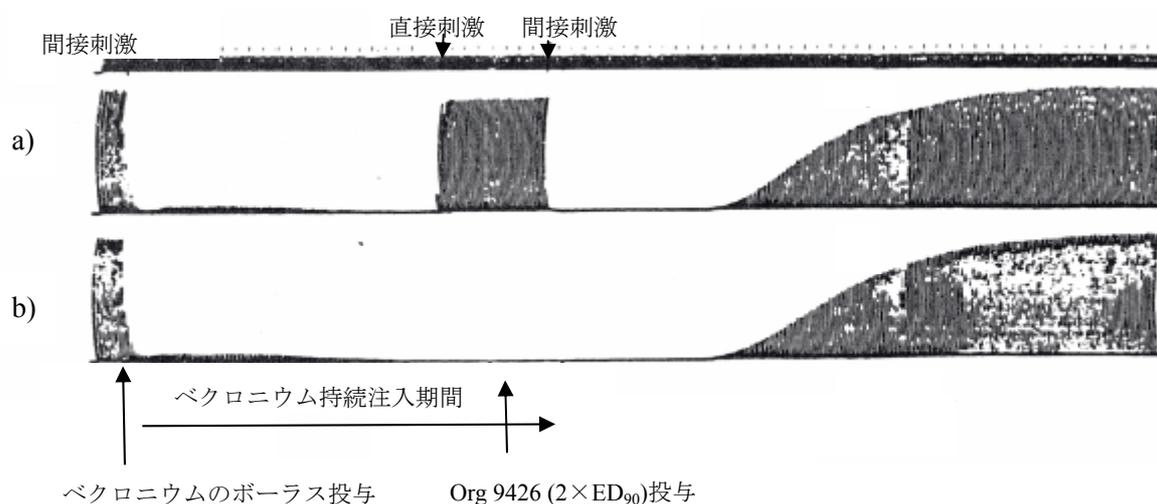


図 2.6.2-9 ブタ脛骨筋への直接刺激に対する Org 9426 の作用の 1 例

- ベクロニウムの持続注入後、完全に筋収縮が抑制された状態で筋肉への直接刺激を行うと筋が収縮するが、Org 9426 を投与しても筋弛緩は起こらない。
- 神経への刺激だけで筋への直接刺激を行っていない。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.3.2 終板電流に対する作用【Br J Anaesth 1989 ; 63 ; 4.2.1.1.4】

#### 試験方法

ラット横隔膜神経膜標本又はヘビの肋骨皮膚神経筋標本を用い、支配神経を電気刺激（持続時間 0.05 msec, 0.5 Hz）し、膜電位固定下で終板電流（EPC）を微小電極により記録した。ラット又はヘビの EPC のピーク値を約 80%抑制する濃度の Org 9426 を灌流液中に投与し、投与による EPC の最大値の減少に対する膜電位の影響を検討した。また、EPC の減衰時定数（ $\tau_{EPC}$ ）を片対数プロット上で最小二乗法により算出し、Org 9426 の  $\tau_{EPC}$  減少作用に対する膜電位の影響を検討した。

#### 試験成績

ヘビ標本では Org 9426 の  $4 \times 10^{-7}$  M で EPC のピークは保持電位が -90 mV の時 84%抑制され、ラット標本では Org 9426 の  $6 \times 10^{-6}$  M で保持電位が -90 mV の時 83%の抑制がみられ、Org 9426 の EPC 抑制作用をラットと比較すると、ヘビでは 15 倍強く発現した。

ヘビ標本において筋肉の保持電位を -30 mV から -130 mV に 20 mV 単位で固定した場合、Org 9426 投与による EPC ピークの減少率は保持電位に依存しなかった。また、ラット標本においても Org 9426 を投与すると、EPC の減衰率が増加したが（ $\tau_{EPC}$  の減少）、この  $\tau_{EPC}$  の減少率も保持電位に依存しなかった。

以上、シナプス後膜の電位依存性のチャンネルに Org 9426 は作用しないことが示唆された。

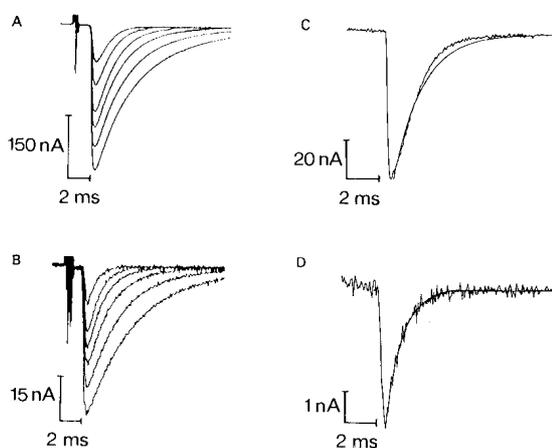


図 2.6.2-10 ヘビ及びラットの終板での EPC に対する Org 9426 の作用

A, B はヘビの C, D はラットの神経筋標本での EPC. 上段の記録は Org 9426 投与前, 下段は投与後の EPC 記録. ヘビ標本では -30 mV から -130 mV まで 20 mV のステップで保持電位を変化させた時の EPC 記録. ラット標本では保持電位が -50 mV での記録.

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.3.3 活動電位への作用【SDGRR2435 (参考) ; 4.2.1.2.3】

#### 試験方法

カエルの坐骨神経を単離し、脱鞘神経標本を作製した。パラフィンで3分割した実験槽に神経標本を置き、外側の2槽の細胞外電極から複合活動電位を記録した。Org 9426 又はベクロニウムは中央の実験槽に投与した。神経を0.5 Hzの矩形波、0.05~0.2 msecの持続時間を持つ最大上刺激で刺激し、発生する活動電位を被験薬投与前と投与後で比較した。投与被験薬の濃度を変え、用量反応曲線を作成し、活動電位の振幅を50%抑制する濃度、IC<sub>50</sub> 値を算出した。

#### 試験結果

Org 9426 及びベクロニウムは10<sup>-4</sup>M~10<sup>-3</sup>Mの濃度範囲で活動電位を抑制したが、10<sup>-4</sup>M以下の濃度では抑制作用はみられなかった。Org 9426 及びベクロニウムの活動電位抑制作用のIC<sub>50</sub> 値はそれぞれ0.83 ±0.1×10<sup>-3</sup>M (n=6) と0.4±0.05×10<sup>-3</sup>M (n=6) であった。

以上、高濃度のOrg 9426 は神経の活動電位の振幅を抑制するが、通常の投与では活動電位を抑制しないことが明らかとなった。このことからOrg 9426 の投与によって感覚の消失は生じないものと考えられた。

### 2.6.2.3.4 コリンエステラーゼ阻害作用【OPT 05.124 (参考) ; 4.2.1.2.4】

#### 試験方法

ヒト洗浄赤血球をホモジナイズし、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性 (AChE 活性) を電位差滴定法により測定した。Org 9426 投与による赤血球のAChE のアセチルコリンの加水分解速度の抑制率の用量反応曲線を作成し、AChE 活性阻害のIC<sub>50</sub> 値を算出した。

#### 試験結果

Org 9426 によるAChE 活性の抑制作用のIC<sub>50</sub> 値は1.05×10<sup>-3</sup>Mであり、Org 9426 はほとんどAChE 活性を持たないことが示された。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.3.5 ホルモン作用【SDGRR2174 ; 4.2.1.2.2】

#### 試験方法

雌雄のラットにそれぞれ 1.3 又は 2.6 mg/kg の Org 9426 (各群 n=6), 又は対照として溶媒の生理食塩水 (0.1 mL, n=12) を 7 日間皮下投与した。投与 8 日後に雄性ラットでは増加体重及び腎臓, 副腎, 胸腺, 脾臓, 甲状腺, 下垂体, 肝臓, 精巣, 精囊, 前立腺腹葉, 肛門挙筋の重量を測定し, Org 9426 投与群と対照群で比較した。雌性ラットでは増加体重及び腎臓, 副腎, 胸腺, 脾臓, 甲状腺, 下垂体, 肝臓, 子宮, 卵巣重量を測定し, また膣開口を示したラットの割合, 膣上皮の角質化を示したラットの割合を調べ, Org 9426 投与群と対照群で比較した。

#### 試験結果

対照群と比較して, 雄性ラットの下垂体の重量が Org 9426 の 2.6 mg/kg で有意に増加したが, 増加量はわずかであった。他の組織において重量の増加は認められなかった。雌性ラットでは組織重量の増加は認められず, また膣への作用はなく, ホルモン作用はみられなかった。下垂体重量の生物学的な意味は不明であった。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.4 安全性薬理試験（一般薬理試験）

#### 2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用【SDGRR3934；4.2.1.1.3，SDGRR3048；4.2.1.3.1】

イヌを用いた試験で、Org 9426 は 3.6 mg/kg、30 分毎 3 回の静脈内投与で体温に変化を与えなかった。Org 9426 の薬理作用のため、定型的な行動薬理試験による Org 9426 の中枢への影響を調べることは不可能である。4 匹の雌性ブタに筋収縮がコントロールの 5～15%に維持されるよう Org 9426 を持続注入した場合（実際の注入速度は図 2.6.2-3 を参照）、脳脊髄液中での濃度（230～340 ng/mL）は定常状態の血漿中濃度（2000～6000 ng/mL）の約 10%であること、また Org 9426 は以下に述べるように、末梢のニコチン性アセチルコリン受容体への選択性が高いことから、中枢作用はほとんど示さないと考えられた。

#### 2.6.2.4.2 自律神経系及び平滑筋に対する作用【SDGRR2110；4.2.1.3.2，SDGRR2831；4.2.1.1.5，SDGRR3932；4.2.1.1.6，          93-44；4.2.1.3.3】

人工呼吸器下のラットにおいて、Org 9426 は 10 mg/kg までの静脈内投与で交感神経刺激による頻脈に影響を与えなかった。一方、副交感神経刺激による徐脈を抑制し、その ED<sub>50</sub> 値は 4.7 (3.0-8.6) mg/kg（平均及び 95%信頼区間）であった。モルモット摘出回腸において、自律運動を 16.4 μM まで抑制しなかったが、アセチルコリン収縮を軽度に抑制し（pA<sub>2</sub>=4.18）、弱いムスカリン性アセチルコリン受容体遮断作用を示した。ヒスタミン収縮、塩化バリウム収縮には影響を及ぼさなかった。また、ラットの摘出血管のノルアドレナリンによる収縮を 164 μM で軽度に抑制した。

人工呼吸器下の麻酔ネコにおいて Org 9426 は副交感神経刺激による徐脈を抑制し、その ED<sub>50</sub> 値は 1.4±0.3 mg/kg（平均±標準誤差）であった。類縁物質 II，III，IV，及び VIII の ED<sub>50</sub> 値は Org 9426 とよく似たものであった。類縁物質 V と VI の活性は Org 9426 の約 3 倍であった。類縁物質 I と VII の副交感神経系への作用は非常に弱いものであった。節前神経刺激による瞬膜収縮の抑制作用の ED<sub>50</sub> 値は Org 9426 と類縁物質 III でそれぞれ 4.4±0.8 mg/kg（平均±標準誤差）と 5.5±0.8 mg/kg（平均±標準誤差）であった。その他類縁物質の抑制作用は Org 9426 と比較して非常に弱いものであった。

#### 2.6.2.4.3 呼吸及び循環器系に対する作用【OTP 05.1002；4.2.1.1.2，SDGRR3048；4.2.1.3.1，          93-44；4.2.1.3.3】

人工呼吸器下の麻酔イヌにおいて、0.54 mg/kg（3×ED<sub>90</sub>）の静脈内投与で心拍数及び心拍出量がそれぞれ 6%と 10%一過性に増加したが、有意な変化ではなかった。イヌ心電図に対しては 3×3.6 mg/kg までの投与に起因する作用を及ぼさなかった。また、モルモット右心房標本では 16.4 μM の濃度まで作用は認められず、164 μM で 5 例中 2 例に一過性の心拍数の増加がみられた。

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-16 一般薬理作用に関する試験成績一覧表

試験項目 (投与経路)		動物種 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績	資料 番号
中枢 神経	体温に対する作用 (麻酔下) (静脈内)	イヌ (7, 2)	2×3, 3.6×3	体温はほとんど変化しなかつた。	SDGRR3048 ; 4.2.1.3.1
自律 神経 ・ 平滑 筋	交感神経刺激による頻脈に対する作用 (静脈内)	ラット (5)	0.1, 0.3, 1, 3, 10	10 mg/kg まで作用なし。	SDGRR2110 ; 4.2.1.3.2
	副交感神経刺激による徐脈に対する作用 (静脈内)	ラット (4)	0.1, 0.3, 1, 3, 10	徐脈を抑制し, その ED <sub>50</sub> 値は 4.7 (3.0-8.6) mg/kg (平均及び 95%信頼区間)	SDGRR2110 ; 4.2.1.3.2
	副交感神経刺激による徐脈に対する作用 (静脈内)	ネコ (8)		徐脈を抑制し, その ED <sub>50</sub> 値は 1.4±0.3 mg/kg	SDGRR2831 ; 4.2.1.1.5
	神経節遮断作用 (静脈内)	ネコ (6)		神経節遮断作用の ED <sub>50</sub> 値は 4.4±0.8 mg/kg であった。	SDGRR2831 ; 4.2.1.1.5
	類縁物質の副交感神経刺激による徐脈に対 する作用 (静脈内)	ネコ (2)		類縁物質 II, III, IV, 及び VIII の ED <sub>50</sub> 値は Org 9426 とよく似 たものであった。	SDGRR3932 ; 4.2.1.1.6
	類縁物質の神経節遮断作用 (静脈内)	ネコ (2)		類縁物質 III の ED <sub>50</sub> 値は 5.5±0.8 mg/kg であった。その 他類縁物質の抑制作用は非常 に弱いものであった。	SDGRR3932 ; 4.2.1.1.6
	作動薬による摘出回腸の収縮に対する作用 (槽内)	モルモット (5)	1.64, 16.4, 164 µM	アセチルコリン収縮を軽度 に抑制 (pA <sub>2</sub> =4.18)。ヒスタミン, BaCl <sub>2</sub> による収縮に作用なし。	93-44 ; 4.2.1.3.3
	摘出回腸自律運動に対する作用 (槽内)	モルモット (5)	1.64, 16.4, 164 µM	164 µM で自律運動の抑制。	93-44 ; 4.2.1.3.3
作動薬による摘出血管の収縮に対する作用 (槽内)	ラット (5)	1.64, 16.4, 164 µM	164 µM でノルアドレナリン 収縮を軽度抑制。	93-44 ; 4.2.1.3.3	
循環 器	麻酔イヌの心拍数, 血圧, 心拍出量に 対する作用 (静脈内)	イヌ (5)	1×ED <sub>90</sub> , 3×ED <sub>90</sub>	心拍数, 心拍出量が軽度に変 化したが (6%及び 10%), 有 意な変化ではなかった。	OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2
	麻酔サル心拍数, 血圧に対する作用 (静脈内)	サル (5)	1×ED <sub>90</sub> , 3×ED <sub>90</sub>	血圧, 心拍数に影響なし。	OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2
	麻酔イヌの心電図に対する作用 (静脈内)	イヌ (7, 2)	2×3, 3.6×3	心電図に作用なし。	SDGRR3048 ; 4.2.1.3.1
	摘出心房の心拍数 (槽内)	モルモット (5)	1.64, 16.4, 164 µM	164 µM で2例に心拍数の一過 性増加。	93-44 ; 4.2.1.3.3
その他	ホルモン作用 (皮下)	ラット (6)	1.3, 2.6 mg/kg 7日間	2.6 mg/kg で雄の下垂体重量の わずかな増加。他の器官にホ ルモン作用なし。	SDGRR2174 ; 4.2.1.2.2

ED<sub>50</sub> 値の数字は平均±標準誤差

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

#### 2.6.2.5.1 麻酔薬等との相互作用【SDGRR2223 ; 4.2.1.4.1】

##### 試験方法

人工呼吸下のペントバルビタール (5 mg/kg, i.p.) 及び $\alpha$ -クロラロース (80 mg/kg, i.p.) 麻酔ネコを使用した。膝窩部の中枢側を結紮した坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.2 msec, 0.1Hz 矩形波, 最大収縮が得られる 2 倍の電圧) し, 周りの組織から分離した腓腹筋の張力をフォーストランスデューサーにより記録した。

筋弛緩が 85~90%に達するまで Org 9426 を累積投与し, 用量反応曲線により筋収縮抑制作用の ED<sub>50</sub> 及び ED<sub>90</sub> 値を算出し, また自然回復時間を測定した。薬剤との相互作用を調べる場合には, Org 9426 の投与 15 分前に被験薬の持続注入又は吸入を開始した。Org 9426 の投与と同時に持続注入は停止し, また吸入麻酔は筋収縮の 90%回復時に停止した。薬剤との相互作用は ED<sub>50</sub>, ED<sub>90</sub> 値及び自然回復時間を比較することにより調べた。

##### 試験成績

吸入麻酔薬, 静脈麻酔薬, 前投薬の Org 9426 の筋収縮抑制作用に対する影響を, 表 2.6.2-17, 表 2.6.2-18 及び表 2.6.2-19に示した。

吸入麻酔薬のエンフルランは, Org 9426 の ED<sub>50</sub> 及び ED<sub>90</sub> 値を有意に減少させたが, 自然回復時間には影響を及ぼさなかった。

静脈麻酔薬のチオペンタールは, Org 9426 の ED<sub>50</sub> 値及び ED<sub>90</sub> 値を有意に減少させた。またケタミンは Org 9426 の ED<sub>50</sub> 値及び自然回復時間を延長させた。

前投薬のクロルプロマジン及びモルヒネは, Org 9426 の ED<sub>50</sub> 及び ED<sub>90</sub> 値を減少させた。

ハロタン, 亜酸化窒素, アルフェンタニル, プロポフォール, ジアゼパム, ストレプトマイシン及びスキサメトニウムは, Org 9426 の筋弛緩作用に大きな変化を与えなかった。

以上, 手術中に使用される薬剤と Org 9426 の相互作用は既存の非脱分極性筋弛緩剤で知られている相互作用とほぼ同様であった。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-17 吸入麻酔薬との相互作用

薬剤	濃度(%)	例数	増強作用 (前 ED <sub>50</sub> /後 ED <sub>50</sub> )	増強作用 (前 ED <sub>90</sub> /後 ED <sub>90</sub> )	麻酔薬投与前の 回復時間 (分)	麻酔薬投与後の 回復時間 (分)
酸素	100	7	1.05±0.03	0.97±0.02	4.5±1.0	5.2±1.1*
ハロタン	2	5	1.47±0.18	1.43±0.17	6.1±1.1	6.7±1.2
エンフルラン	2	5	1.37±0.05*	1.42±0.09**	6.0±1.9	6.7±1.8
亜酸化窒素	60	5	1.08±0.07	1.09±0.05	5.3±0.5	5.5±0.9

平均±標準誤差

\*p<0.05, \*\*p<0.01: 相互作用を調べた薬剤投与前との比較, student's t-test

前 ED<sub>50</sub>, 後 ED<sub>50</sub>: 麻酔薬投与前及び投与後の Org 9426 の ED<sub>50</sub>

前 ED<sub>90</sub>, 後 ED<sub>90</sub>: 麻酔薬投与前及び投与後の Org 9426 の ED<sub>90</sub>

表 2.6.2-18 静脈麻酔薬との相互作用

薬剤	投与量	例数	増強作用 (前 ED <sub>50</sub> /後 ED <sub>50</sub> )	増強作用 (前 ED <sub>90</sub> /後 ED <sub>90</sub> )	麻酔薬投与前の 回復時間 (分)	麻酔薬投与後の 回復時間 (分)
生理食塩水	2 mL/kg	9	1.03±0.05	1.03±0.04	4.7±0.7	5.3±0.7
チオペンタール	10 mg/kg	5	1.19±0.03**	1.28±0.05**	3.6±0.9	3.6±0.5
ケタミン	5 mg/kg	5	1.08±0.02*	1.11±0.08	3.1±0.9	4.3±0.8*
アルフェentanil	10 µg/kg	6	0.98±0.06	1.06±0.06	3.0±0.3	2.9±0.4
プロポフォール	5 mg/kg	5	0.98±0.03	0.97±0.07	2.5±0.5	2.8±0.6

平均±標準誤差

\*p<0.05, \*\*p<0.01: 相互作用を調べた薬剤投与前との比較, student's t-test

前 ED<sub>50</sub>, 後 ED<sub>50</sub>: 麻酔薬投与前及び投与後の Org 9426 の ED<sub>50</sub>

前 ED<sub>90</sub>, 後 ED<sub>90</sub>: 麻酔薬投与前及び投与後の Org 9426 の ED<sub>90</sub>

表 2.6.2-19 前投薬との相互作用

薬剤	投与量	例数	増強作用 (前 ED <sub>50</sub> /後 ED <sub>50</sub> )	増強作用 (前 ED <sub>90</sub> /後 ED <sub>90</sub> )	前投薬投与前の 回復時間 (分)	前投薬投与後の 回復時間 (分)
ジアゼパム	2 mg/kg	6	0.88±0.07	0.92±0.08	4.6±0.7	5.2±1.1
クロロプロマジン	5 mg/kg	8	1.26±0.08*	1.25±0.05**	3.3±0.7	4.1±0.9
モルヒネ	2 mg/kg	9	1.22±0.08*	1.20±0.08*	4.1±1.0	4.6±1.0
ストレプトマイシン	5 mg/kg	6	1.24±0.13	1.38±0.16	4.2±0.6	4.6±0.9
スキサメトニウム	ED <sub>90</sub>	5	1.08±0.09	1.02±0.08	4.0±1.0	4.8±1.3

平均±標準誤差

\*p<0.05, \*\*p<0.01: 相互作用を調べた薬剤投与前との比較, student's t-test

前 ED<sub>50</sub>, 後 ED<sub>50</sub>: 前投薬投与前及び投与後の Org 9426 の ED<sub>50</sub>

前 ED<sub>90</sub>, 後 ED<sub>90</sub>: 前投薬投与前及び投与後の Org 9426 の ED<sub>90</sub>

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.6 考察及び結論

Org 9426 は非脱分極性筋弛緩剤であり、各種動物においてベクロニウムと比較してその効力は低いものの、作用発現が早く、作用持続時間はほぼ同等であることが示された。本剤をネコに連続投与しても作用の蓄積性は認められなかった。またブタに 24 時間の持続注入投与を行うと、注入速度を調節することにより筋弛緩を一定のレベルに保つことができ、回復時間の遅延もみられなかった。Org 9426 の原薬に含まれる類縁物質及び代謝物の筋弛緩作用は母化合物と比較して低く、本剤の筋弛緩作用に関与していないと思われた。酸塩基平衡の Org 9426 に及ぼす影響はベクロニウムで得られている結果と同様であり、また手術中に使用される薬剤との相互作用もベクロニウムでの結果と同様であった<sup>3</sup>。

Org 9426 は筋弛緩を引き起こす用量では自律神経系及び心血管系への作用をもたず、交感神経節内のニコチン性アセチルコリン受容体及び心筋のムスカリン性アセチルコリン受容体よりも神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体に選択性が高いことが示された。Org 9426 はステロイド骨格を有するが、特異なホルモン作用を持たないことも示された。

以上、Org 9426 はベクロニウムと類似の有効性及び安全性プロファイルを示したが、ベクロニウムより作用発現が早くまた持続注入に適した薬剤であると判断でき、臨床使用においても有用な薬剤であると思われた。

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.7 図表

本文中に記載

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.8 参考文献一覧

- 1 Cholinergic transmission, Neuromuscular-blocking drugs, In Rang H. P. et al. ed. Pharmacology 4th ed. Churchill Livingstone 2001 p. 125-131.
- 2 Gallacci M, Oliveira AC. Pre- and postsynaptic mechanisms involved in tetanic fade induced by pancuronium in the isolated rat muscle. Pharmacology. 1994; 49:265-70.
- 3 McIndewar IC, Marshall RJ. Interactions between the neuromuscular blocking drug Org NC45 and some anaesthetic, analgesic and antimicrobial agents. Br J Anaesth 1981;53:785-92.