

### 2.6.3 薬理試験の概要表

## 目次

2.6.3 薬理試験の概要表 .....	1
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 .....	1
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 .....	3
2.6.3.3 副次的薬理試験 .....	9
2.6.3.4 安全性薬理試験 .....	10
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 .....	11

## 2.6.3 薬理試験の概要表

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					巻	項
<b>1.1 効力を裏付ける薬理試験</b>						
モルモット神経筋標本での筋弛緩作用	モルモット横隔膜	<i>in vitro</i>	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2222 ; 4.2.1.1.1	2	2.6.2.2.1.1
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	ラット, マウス及びモルモットの横隔膜	<i>in vitro</i>	██████████ College of Medicine	OTP 05.118 (参考); 4.2.1.1.7	2	2.6.2.2.1.2 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	ラット, マウス及びモルモットの横隔膜	<i>in vitro</i>	██████████ College of Medicine			
イヌ, アカゲザル, ネコ及びブタでの筋弛緩作用	イヌの下肢	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.	OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2	2	2.6.2.2.2.1
	サルの拇指内転筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.			
	ネコのヒラメ筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.			
	ブタのヒラメ筋及び前脛骨筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.			
持続注入による筋弛緩の維持	ブタの前肢	<i>i.v.</i> 持続注入	Organon Labs. Ltd.	SDGRR3934 ; 4.2.1.1.3	2	2.6.2.2.2.2
ラット, モルモットでの筋弛緩作用	ラット及びモルモットの前脛骨筋	<i>i.v.</i>	██████████ College of Medicine	OTP 05.118 (参考); 4.2.1.1.7	2	2.6.2.2.2.3 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	ラット及びモルモットの前脛骨筋	<i>i.v.</i>	██████████ College of Medicine			
筋弛緩作用の蓄積性	ネコのヒラメ筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.	OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2	2	2.6.2.2.2.5
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	ラットの横隔膜及びヒヨコの頸二腹筋	<i>in vitro</i>	Organon Labs. Ltd.	Br J Anaesth 1989;63,400-10 ; 4.2.1.1.4	2	2.6.2.2.3.1
コリンエステラーゼ阻害薬の作用	ネコのヒラメ筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.	OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2	2	2.6.2.2.3.2
横隔膜筋標本でのテタヌス減衰	ラット, マウス及びモルモットの横隔膜	<i>in vitro</i>	██████████ College of Medicine	OTP 05.118 (参考); 4.2.1.1.7	2	2.6.2.2.3.3
前脛骨筋でのテタヌス減衰	ブタの前脛骨筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.	Br J Anaesth 1989;63,400-10 ; 4.2.1.1.4	2	2.6.2.2.3.4
酸塩基平衡の影響	ブタの腓腹筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2222 ; 4.2.1.1.1	2	2.6.2.2.4
代謝物の筋弛緩作用	ネコの前脛骨筋 及び ヒラメ筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2831 ; 4.2.1.1.5	2	2.6.2.2.5.1
類縁物質の筋弛緩作用	ネコの前脛骨筋	<i>i.v.</i>	Organon Labs. Ltd.	SDGRR3932 ; 4.2.1.1.6	2	2.6.2.2.5.2

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					巻	項
<b>1.2 副次的薬理作用</b>						
直接刺激による筋収縮への作用	ブタの前脛骨筋	i.v.	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2446 ; 4.2.1.2.1	2	2.6.2.3.1
終板電流に対する作用	ラットの横隔膜, ヘビの肋骨皮膚神経筋標本	<i>in vitro</i>	Organon Labs. Ltd.	Br J Anaesth 1989;63,400-10 ; 4.2.1.1.4	2	2.6.2.3.2
活動電位への作用	カエル坐骨神経	<i>in vitro</i>	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2435 (参考) ; 4.2.1.2.3	2	2.6.2.3.3
コリンエステラーゼ阻害作用	ヒト赤血球	<i>in vitro</i>	██████████	OTP 05.124 (参考) ; 4.2.1.2.4	2	2.6.2.3.4
ホルモン作用	ラット	s.c.	██████████	SDGRR2174 ; 4.2.1.2.2	2	2.6.2.3.5
<b>1.3 安全性薬理（一般薬理 作用）</b>						
中枢神経系						
体温への作用	イヌ	i.v.	██████████	SDGRR3048 ; 4.2.1.3.1	2	2.6.2.4.1
平滑筋及び自律神経系						
交感神経又は副交感神経刺激による頻脈又は徐脈	ラット	i.v.	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2110 ; 4.2.1.3.2	2	2.6.2.4.2
神経節遮断作用	ネコ	i.v.	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2831 ; 4.2.1.1.5	2	2.6.2.4.2
類縁物質の自律神経系への作用	ネコ	i.v.	Organon Labs. Ltd.	SDGRR3932 ; 4.2.1.1.6	2	2.6.2.4.2
アゴニスト刺激による回腸の収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	██████████	██████████93-44 ; 4.2.1.3.3	2	2.6.2.4.2
回腸自律運動への作用	モルモット	<i>in vitro</i>	██████████			
摘出血管収縮への作用	ラット	<i>in vitro</i>	██████████			
呼吸及び心血管系への作用						
心血管系への作用	イヌ, サル	i.v.	Organon Labs. Ltd.	OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2	2	2.6.2.4.3
心電図への作用	麻酔イヌ	i.v.	██████████	SDGRR3048 ; 4.2.1.3.1	2	2.6.2.4.3
摘出心房への作用	モルモット	<i>in vitro</i>	██████████	██████████93-44 ; 4.2.1.3.3	2	2.6.2.4.3
<b>1.4 薬物相互作用</b>						
麻酔薬等との相互作用	ネコの腓腹筋	i.v.	Organon Labs. Ltd.	SDGRR2223 ; 4.2.1.4.1	2	2.6.2.5.1

2

### 2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質: Org 9426

記載箇所: 2 巻, 2.6.2.2.1.1 項

報告書番号: SDGRR2222 ; 4.2.1.1.1

#### 筋弛緩作用 (*in vitro*), モルモット

動物種	モルモット	
例数	5	
対照薬	ベクロニウム	
投与経路	<i>in vitro</i>	
測定筋肉	横隔膜	
刺激方法	部位/横隔膜神経 パラメーター/振幅が 0.25 msec で 0.1 Hz, 刺激強度/最大上刺激	
測定項目	IC <sub>50</sub> , IC <sub>90</sub>	
	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>90</sub> (μM)
Org 9426	1.44 ± 0.11	2.57 ± 0.5
ベクロニウム	0.156 ± 0.015	0.273 ± 0.027

平均 ± 標準誤差

被験物質: Org 9426  
 記載箇所: 2 巻, 2.6.2.2.2.1 項  
 報告書番号: OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2

筋弛緩作用 (*in vivo*), イヌ

動物種	イヌ/beagle						
雌雄/匹数	雌雄/5						
対照薬	ベクロニウム						
投与経路	ボラス投与, i.v.						
麻酔薬	導入: ペントバルビタール (3mg/kg i.v.), 維持: ハロタン (1.25%)						
測定筋肉	下肢						
刺激方法	部位/坐骨神経 パラメーター/振幅が 0.1 msec で 0.1 Hz, 刺激強度/最大上刺激						
測定項目	ED <sub>90</sub> , %ブロック, 作用発現時間, 作用持続時間, 回復時間 (25-75%)						
筋弛緩作用		n	ED <sub>90</sub>	% ブロック	作用発現 (分)	作用持続時間 (分)	回復時間 (分)
~ED <sub>90</sub>	Org 9426	5	180±18	82±1	2.1±0.1	8.4±0.5	3.1±0.2
	ベクロニウム	5	25	82±6	3.1±0.3*	8.3±1.3	2.9±0.7
3×ED <sub>90</sub>	Org 9426	5	-	100	1.2±0.1	18.3±2.7	3.8±0.2
	ベクロニウム	5	-	100	1.9±0.1*	15.1±0.8	2.6±0.3*

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

被験物質: Org 9426  
 記載箇所: 2 巻, 2.6.2.2.2.1 項  
 報告書番号: OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2

筋弛緩作用 (*in vivo*), サル

動物種	サル/Rhesus						
雌雄/匹数	雌雄/5						
対照薬	ベクロニウム						
投与経路	ボラス投与, i.v.						
麻酔薬	導入: ケタミン 10 mg/kg i.m., 維持: ペントバルビタール 4 mg/kg i.v. (ボラス投与), 20~30 mg/hr (持続注入)						
測定筋肉	拇指内転筋						
刺激方法	部位/尺骨神経, パラメーター/振幅 0.2 msec で 0.1 Hz 刺激強度/ 最大上刺激						
測定項目	ED <sub>90</sub> , % ブロック, 作用発現時間, 作用持続時間, 回復時間 (25-75%)						
筋弛緩作用		n	ED <sub>90</sub>	%ブロック	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	回復時間 (分)
ED <sub>90</sub>	Org 9426	5	95±15	85±4	2.9±0.4	12.5±0.9	4.8±0.4
	ベクロニウム	5	9±0*	97±1*	6.7±1.0*	33.2±7.1	10.1±2.9
3×ED <sub>90</sub>	Org 9426	5	285±44	100	1.4±0.2	29.7±2.5	5.7±0.4
	ベクロニウム	5	28±1*	100	2.2±0.5	60.9±10.3*	14.1±3.2

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

被験物質: Org 9426  
 記載箇所: 2 巻, 2.6.2.2.2.1 項  
 報告書番号: OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2

筋弛緩作用 (*in vivo*), ネコ

動物種	ネコ						
雌雄/匹数	雌雄/3~7						
対照薬	ベクロニウム						
投与経路	ボラス投与, i.v.						
麻酔薬	$\alpha$ -クロラロース 80 mg/kg 及びペントバルビタール 5 mg/kg, i.p.						
測定筋肉	ヒラメ筋						
刺激方法	部位/坐骨神経, 刺激: パラメーター/振幅が 0.2 msec で 0.1 Hz, 刺激強度/最大張力を示す刺激強度の 2 倍						
測定項目	ED <sub>90</sub> , %ブロック, 作用発現時間, 作用持続時間, 回復時間 (25-75%)						
筋弛緩作用		n	用量 ( $\mu$ g/kg)	最大遮断率 (%)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	回復時間 (分)
ED <sub>90</sub>	Org 9426	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	4	49 $\pm$ 10*	87 $\pm$ 4	4.8 $\pm$ 0.3*	14.7 $\pm$ 1.0	5.0 $\pm$ 0.3
3 $\times$ ED <sub>90</sub>	Org 9426	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	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

被験物質: Org 9426  
 記載箇所: 2 巻, 2.6.2.2.2.1 項  
 報告書番号: OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2

筋弛緩作用 (*in vivo*), ブタ

動物種	ブタ/Landrace/Welsh								
雌雄/匹数	雌雄/5~9								
対照薬	ベクロニウム								
投与経路	ボラス投与, i.v.								
麻酔薬	導入: ハロタン (酸素 3~4%), 維持: $\alpha$ -クロラロース 200 mg/kg i.v., 1 時間後に $\alpha$ -クロラロース (33 mg/kg/hr)								
測定筋肉	前脛骨筋及びヒラメ筋								
刺激方法	部位/坐骨神経 パラメーター/振幅が 0.25 msec で 0.1 Hz, 刺激強度/最大張力を示す刺激強度の 2 倍								
測定項目	ED <sub>90</sub> , 作用発現時間, 作用持続時間, 回復時間 (25-75%)								
筋弛緩作用		n	ED <sub>90</sub> (前脛骨筋)	作用発現時間 (分)		作用持続時間 (分)		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	6	705±40	1.7±0.1	2.9±0.2	9.0±1.4	13.5±1.4	3.0±0.4	5.2±0.5
	ベクロニウム	9	142±11*	1.8±0.1	2.6±0.2	9.1±0.6	13.9±2.4	3.2±0.3	5.1±0.8
3×ED <sub>90</sub>	Org 9426	6	-	0.9±0.1	1.8±0.1	24.3±3.1	26.7±3.0	5.8±1.0	6.7±0.9
	ベクロニウム	5	-	0.8±0.1	1.3±0.2*	22.0±1.4	23.4±1.7	5.1±0.5	5.7±0.4

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

被験物質: Org 9426  
 記載箇所: 2 巻, 2.6.2.2.2.5 項  
 報告書番号: OTP 05.1002 ; 4.2.1.1.2

筋弛緩作用の蓄積性 (*in vivo*), ネコ

動物種	ネコ			
雌雄/匹数	雌雄/4			
対照薬	なし			
投与経路	ボラス投与, i.v.			
麻酔薬	$\alpha$ -クロラロース 80 mg/kg 及びペントバルビタール 5 mg/kg, i.p.			
測定筋肉	ヒラメ筋			
刺激方法	部位/坐骨神経 パラメーター/振幅が 0.2 msec で 0.1 Hz, 刺激強度/最大張力を示す刺激強度の 2 倍			
測定項目	% ブロック, 作用発現時間, 作用持続時間, 回復時間 (25-75%)			
用量の回数	% ブロック	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	回復時間 (分)
1	54 $\pm$ 9	1.6 $\pm$ 0.2	6.1 $\pm$ 1.3	-
2	89 $\pm$ 3	1.5 $\pm$ 0.2	9.0 $\pm$ 1.6	3.2 $\pm$ 0.5
3	92 $\pm$ 1	1.6 $\pm$ 0.2	9.8 $\pm$ 1.7	3.5 $\pm$ 0.7
4	91 $\pm$ 1	1.6 $\pm$ 0.3	9.6 $\pm$ 1.7	3.4 $\pm$ 0.6
5	93 $\pm$ 1	1.8 $\pm$ 0.5	10.2 $\pm$ 2.0	3.5 $\pm$ 0.6
6	93 $\pm$ 1	2.0 $\pm$ 0.7	10.3 $\pm$ 2.4	3.4 $\pm$ 0.7

平均 $\pm$ 標準誤差

### 2.6.3.3 副次的薬理試験

概要文に記載

### 2.6.3.4 安全性薬理試験

#### 一般薬理試験

被験物質：Org 9426

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った。	SDGRR3048 ; 4.2.1.3.1
	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
自律神経・平滑筋	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 mg/kg であった。	
	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 mg/kg であった。	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 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 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。	
	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。	
	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。
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。	
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

#### 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

概要文に記載