

2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文.....	1
2.6.4.1 まとめ.....	1
2.6.4.1.1 吸収.....	1
2.6.4.1.2 分布.....	1
2.6.4.1.3 代謝.....	2
2.6.4.1.4 排泄.....	2
2.6.4.2 分析法.....	4
2.6.4.2.1 被験物質及びその定量法.....	4
2.6.4.2.1.1 標識体.....	4
2.6.4.2.1.2 非標識体.....	5
2.6.4.3 吸収.....	9
2.6.4.3.1 静脈内ボース投与.....	9
2.6.4.3.1.1 ラット.....	9
2.6.4.3.1.2 イヌ.....	11
2.6.4.3.1.3 ネコ.....	16
2.6.4.3.2 静脈内持続注入.....	18
2.6.4.3.2.1 ネコ.....	18
2.6.4.3.2.2 ブタ.....	18
2.6.4.4 分布.....	21
2.6.4.4.1 全身オートラジオグラフィ.....	21
2.6.4.4.2 組織内濃度.....	24
2.6.4.4.2.1 ラット.....	24
2.6.4.4.2.2 ブタ.....	29
2.6.4.4.3 胎盤・胎児への移行性.....	30
2.6.4.4.4 血漿蛋白結合率.....	31
2.6.4.5 代謝（動物間の比較）.....	32
2.6.4.5.1 代謝経路.....	32
2.6.4.5.2 血漿、尿及び胆汁中代謝物.....	33
2.6.4.5.2.1 ラット.....	33
2.6.4.5.2.2 イヌ.....	33
2.6.4.5.2.3 ネコ.....	33
2.6.4.5.2.4 ブタ.....	34
2.6.4.6 排泄.....	35
2.6.4.6.1 ラット.....	35
2.6.4.6.2 イヌ.....	37
2.6.4.6.3 ネコ.....	39

2.6.4.6.4	ブタ	40
2.6.4.6.5	肝灌流	41
2.6.4.6.6	門脈下大静脈シャント	42
2.6.4.6.7	乳汁への移行	43
2.6.4.6.8	腸肝循環	44
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	45
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	45
2.6.4.9	考察及び結論	46
2.6.4.10	図表	48
2.6.4.11	参考文献一覧	50

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

以下の試験はすべて静脈内投与で検討した。

2.6.4.1.1 吸収

ラットに ^3H -Org 9426 を 2 mg/kg 単回静脈内ボラス投与したとき、血漿中濃度推移に性差は認められず、終末相の半減期は 44~55 時間、血漿クリアランスは 31 mL/min/kg であった。また、本薬 2 mg/kg を単回静脈内ボラス投与した後の血漿中未変化体濃度は速やかに減少し、分布相の半減期は 2 分であった。

イヌに ^3H -Org 9426 を 0.36 mg/kg 単回静脈内ボラス投与したとき、終末相の半減期は 20~21 時間、血漿クリアランスは 15~16 mL/min/kg であった。また、 ^{14}C -Org 9426 を 0.48 mg 単回静脈内ボラス投与した後の血漿中放射能の分布相の半減期は 3 分であった。このとき、血漿中放射能濃度と血漿中未変化体濃度はほぼ同様の値を示し、放射能の大半が未変化体であると思われた。イヌ 2 匹に高用量 (9 又は 72 mg/kg) まで繰り返し静脈内ボラス投与したときの半減期は 1.3 及び 6.4 時間であった。また、イヌ 7 匹に 2 mg/kg を 3 回繰り返し静脈内ボラス投与したときの血漿中未変化体濃度は 3-コンパートメントモデルに従い減少し、終末相の半減期は 3.5 時間、血漿クリアランスは 14 mL/min/kg であった。

ネコに 0.2 mg/kg を単回静脈内ボラス投与したとき、血漿中未変化体濃度は速やかに減少し、分布相の半減期は 2 分であった。また、高用量 (10 又は 20 mg/kg) まで繰り返し静脈内ボラス投与したとき、最終投与時の半減期は 23 分及び 69 分であった。正常ネコと腎莖部結紮ネコに 1.5 mg/kg を単回静脈内ボラス投与した後の血漿中未変化体濃度はいずれも速やかに減少し、分布相の半減期及び消失相の半減期はそれぞれ 3 分及び 33~34 分であった。一方、血漿クリアランスについては腎莖部結紮したネコで有意に減少し (正常: 32, 腎莖部結紮: 20 mL/min/kg) 分布容積についても腎莖部結紮ネコで減少傾向がみられた。

ブタに本薬を筋弛緩作用が 85~95% に保たれる状態で 24 時間持続注入したとき、血漿中未変化体濃度はほぼ一定値 (2~6 $\mu\text{g/mL}$) を示した。注入中止後、血漿中未変化体濃度は半減期 2~7 分で急速に減少し、それに伴い筋弛緩作用も速やかに回復した。終末相の半減期は 69 分、血漿クリアランスは 25 mL/min/kg であった。

2.6.4.1.2 分布

雄性有色ラットに ^{14}C -Org 9426 を 0.3 mg/kg 単回静脈内ボラス投与し全身オートラジオグラフィを行った結果、投与後 5 分において放射能は全身に分布し、肝臓、下垂体、腎臓、唾液腺及び甲状腺で臓器 1g あたりの放射能濃度が高かった。臓器中の放射能濃度は速やかに低下し、投与後 6 時間までに大部分の臓器から放射能が消失した。さらに、投与後 168 時間までには、眼球を除きほぼ完全に放射能は消失した。

ラットに ^3H -Org 9426 を 2 mg/kg 単回静脈内ボラス投与したとき、投与後 5 分において放射能は全身に分布し、特に下垂体、肝臓、腎臓、胃壁、膀胱及び小腸壁の放射能濃度が高かった。組織中放射能は速やかに減少し、投与後 24 時間では血漿及び血液中放射能は 0.01 $\mu\text{g eq./g}$ 未満であった。投与後 168 時間で放射能が 0.01 $\mu\text{g eq./g}$ 以上認められた組織は膀胱、下垂体、肝臓、腎臓及び眼球であり、それぞれ投与量の 0.005%、0.002%、0.2%、0.07%及び 0.008%であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ブタに本薬を 24 時間持続注入したとき、注入終了 4 時間後の組織内未変化体濃度は非常に低く、最も高い肝臓及び腎臓で投与量の 0.4%及び 0.1%であった。

妊娠 13 日及び 19 日目のラットに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与した後 10 及び 20 分における胎児内放射能は投与量の 0.0084%以下と母体組織内放射能濃度よりも低かった。

ラット、イヌ及びネコにおける血漿蛋白結合率は 1~10000 ng eq./mL の濃度範囲でそれぞれ 43, 31 及び 37%であった。なお、ヒトにおいては 1~10000 ng eq./mL の濃度範囲で 30%であった。

2.6.4.1.3 代謝

ラット、イヌ、ネコ及びブタにおける本薬の代謝について検討した。ラット及びイヌについては 17-desacetyl 体 (Org 9943) がごくわずかに認められた。ネコにおいては代謝物は検出されなかった。ブタでは 24 時間持続注入終了後 4 時間の尿及び胆汁中に 17-desacetyl 体及び desallyl 体が認められたが、0.3%未満とごくわずかであった。以上より、本薬の主要代謝物は 17-desacetyl 体及び desallyl 体であるが、ラット、イヌ、ネコ及びブタのいずれの動物種においても代謝の程度は極めて小さいことが示唆された。なお本薬はヒトチトクローム P450 分子種で代謝されなかった (2.7.2 参照)。

2.6.4.1.4 排泄

イヌに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能はそれぞれ投与量の 14%及び 72%であり、排泄の程度に性差は認められなかった。また、 ^{14}C -Org 9426 をイヌに単回静脈内ボラス投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能はそれぞれ投与量の 24 及び 65%であった。イヌに本薬 2 mg/kg を 3 回繰り返し静脈内ボラス投与したとき、投与後 6 時間までの尿、胆汁、肝臓及び肺中への排泄は、それぞれ投与量の 19, 21, 8, 0.1%であり、イヌにおける排泄経路は腎及び肝-胆道系であると思われた。

ラットに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能はそれぞれ投与量の 10 及び 80%であり、排泄の程度に性差は認められなかった。

ラット及びネコに本薬を単回静脈内ボラス投与したとき、未変化体は主に胆汁中に排泄され、糞中への排泄は胆汁を介したものと考えられた。ブタにおいても 24 時間持続注入終了後の胆汁中未変化体濃度は高かった。また、ラット肝灌流試験において、灌流液中の未変化体は速やかに消失し、2 時間の灌流時間中に投与量の 42%の未変化体が胆汁中に排泄されたことから、ラットでは肝-胆道系が主な排泄経路であると思われた。

ネコで門脈下大静脈シャントを作成し、本薬の筋弛緩作用に対する肝臓での本薬の取り込み作用が及ぼす影響を検討した結果、肝回避時に筋弛緩作用が増強したことから、ネコにおいて肝臓は主要消失臓器であると考えられた。この結果は、ネコで腎排泄の割合が低く (9%) 胆汁排泄の割合が高い (54%) ことと一致する。

分娩後 13 日目のラットに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与量の 0.007%以下であり、乳汁移行が認められたもののその程度は極めて低かった。

ドナーラットに ^{14}C -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与し、その胆汁を別のラット (ドニーラット) の十二指腸内に導入し本薬の腸肝循環について検討した結果、ドニーラットで再吸収された放射能は投与量の 2.4%と低かった。

図 2.6.4-1 に臭化ロクロニウムの生体内動態を示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

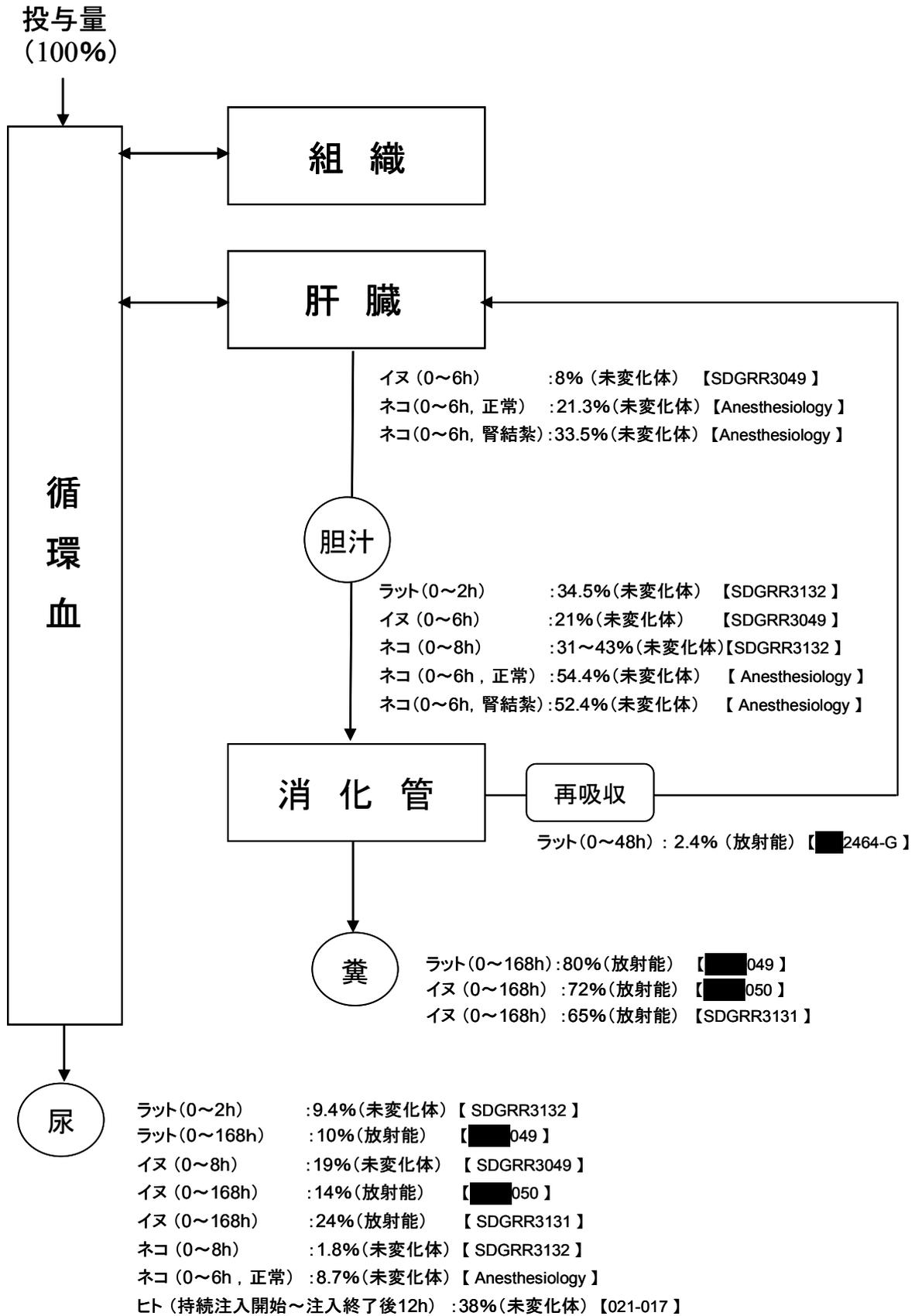


図 2.6.4-1 臭化ロクロニウムの生体内動態

投与量に対する割合 (%) を示した。
 Anaesthesiology : Anaesthesiology 1990 ; 72

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質及びその定量法

2.6.4.2.1.1 標識体

2.6.4.2.1.1.1 被験物質

薬物動態試験に用いた標識体 [2-propenyl- ^3H]-Org 9426, [pyrrolidine-U- ^3H]-Org 9426 及び [morpholinyl-U- ^{14}C]-Org 9426 はいずれもオランダ・オルガノン社にて合成した。これら標識体の標識位置を図 2.6.4-2に示す。更に、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-1に示す。

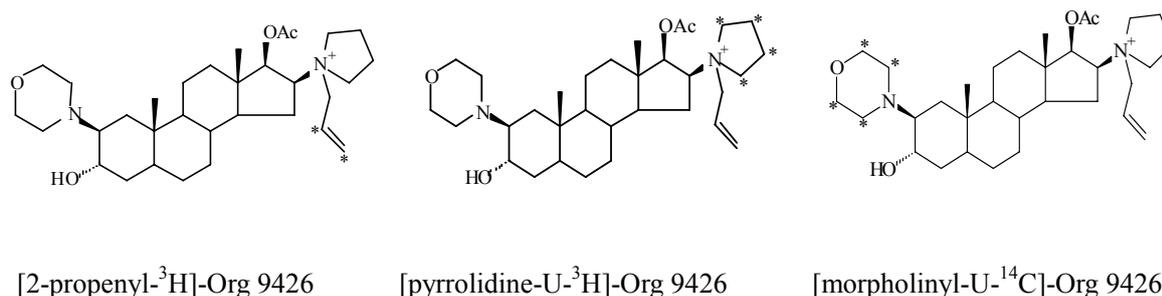


図 2.6.4-2 ^3H -Org 9426 及び ^{14}C -Org 9426 の標識位置 (*)

表 2.6.4-1 ^3H -Org 9426 及び ^{14}C -Org 9426 の比放射能及び放射化学的純度

標識体	Lot. No.	比放射能 (GBq/mmol)	放射化学的純度	資料番号
[2-propenyl- ^3H]-Org 9426	6762	1500	batch 5 $\geq 95\%$ (HPLC)	██████049
			batch 7 $\geq 95\%$ (HPLC)	██████049 050
	2596	1900	batch 3 = 95% (TLC)	SDGRR3186
			batch 4 $\geq 98\%$ (HPLC) $\geq 92\%$ (TLC)	SDGRR3508
			batch 3 = 95% (TLC)	SDGRR3206
			batch 3	021-1119E-MT (参考)
		batch = 90% (TLC)	SDGRR3185 (参考)	
[pyrrolidine-U- ^3H]-Org9426	2109	453	batch 1 $> 81\%$ (HPLC)	021-1119E-MT (参考)
[morpholinyl-U- ^{14}C]-Org 9426	3074	3.4	batch 1 $> 97\%$ (TLC)	SDGRR3131
	5300	2.0	batch 1 $\geq 98\%$ (TLC) batch 1 $\geq 98\%$ (HPLC)	██████ Report 14829 ██████2464-G

2.6.4.2.1.1.2 定量法

各試料は、直接あるいは燃焼法による前処理後、液体シンチレーションカクテルを加えて液体シンチレーションカウンタにより放射能を測定した。計数効率の補正は外部標準線源を用いて行った。得られた放射能は、臭化ロクロニウム当量に換算して記載した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.2.1.2 非標識体

2.6.4.2.1.2.1 被験物質

臭化ロクロニウム、代謝物標品及び定量試験で用いた内標準物質は、オランダ・オルガノン社にて合成した。

2.6.4.2.1.2.2 定量法

(1) HPLC 法 (A 法) (評価資料, OTP 05.342 ; 4.2.2.1.3, SDGRR3934 ; 4.2.1.1.3)

ジクロロメタン及びヨウ化カリウム-グリシン緩衝液を用いて被験試料中の臭化ロクロニウム (Org 9426), 17-desacetyl 体 (Org 9943) 及び desallyl 体 (Org 20860) を抽出した。溶媒を蒸発乾固した後、逆相 HPLC*により分離後、流路内でジクロロエタンにより被験物質を抽出し、ジクロロエタン相を蛍光検出器**に導入して被験物質を測定した (内標準物質 : Org 7402)。

*リン酸緩衝液/ジオキサン (84 : 16) の移動相を使用。リン酸緩衝液はリン酸二水素ナトリウム, 9,10-ジメトキシアントラセン-2-スルホン酸及び 1-ヘプタンスルホン酸を含み, リン酸により pH3 に調整した。

**蛍光検出は, 波長 385 nm (励起) 及び 452 nm (蛍光) を使用した。

表 2.6.4-2 分析法バリデーション結果 (HPLC 法 (A 法)) (その 1) (OTP 05.342)

イヌ血漿*			
被験物質	Org 9426	Org 9943	Org 20860
特異性	イヌ血漿試料に妨害ピークは認められなかった。	イヌ血漿試料に妨害ピークは認められなかった。	イヌ血漿試料に妨害ピークは認められなかった。
直線性	相関係数 r : 0.9976 ( ng 添加)	相関係数 r : 0.9958 ( ng 添加)	相関係数 r : 0.9961 ( ng 添加)
範囲	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当
検出限界 (SN 比=5)	8 ng	15 ng	35 ng
真度及び併行精度 (回収率 / 精度 RSD / 添加量) (n=5)	100.4% / 7.6% /  ng 97.1% / 1.6% /  ng 84.9% / 5.4% /  ng	101.1% / 7.8% /  ng 102.3% / 4.3% /  ng 95.2% / 6.5% /  ng	111.3% / 9.3% /  ng 95.9% / 17.5% /  ng 106.8% / 14.0% /  ng
イヌ尿**			
被験物質	Org 9426	Org 9943	Org 20860
特異性	イヌ尿試料に妨害ピークは認められなかった。	イヌ尿試料に妨害ピークは認められなかった。	イヌ尿試料に妨害ピークは認められなかった。
直線性	相関係数 r : 0.9993 ( ng 添加)	相関係数 r : 0.9995 ( ng 添加)	相関係数 r : 0.9994 ( ng 添加)
範囲	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当
検出限界 (SN 比=5)	1 ng	1.5 ng	7 ng
真度及び併行精度 (回収率 / 精度 RSD / 添加量) (n=5)	99.2% / 3.9% /  ng 100.7% / 2.8% /  ng 95.2% / 4.0% /  ng	111.1% / 2.0% /  ng 113.5% / 2.7% /  ng 100.7% / 4.4% /  ng	74.1% / 1.0% /  ng 79.9% / 4.3% /  ng 87.4% / 2.5% /  ng

SN 比 : シグナル/ノイズ

RSD : 相対標準偏差

*イヌ血漿サンプル量 : 10~1000 µL。真度では, 1000 µL

**ロクロニウムが高濃度に含まれる試料のため, 抽出の代わりに 0.1 mol/L のリン酸二水素ナトリウム溶液で 10~4000 倍に希釈した。範囲はサンプル量 1000 µL として算出した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-2 分析法バリデーション結果 (HPLC法 (A法)) (その1) (OTP 05.342) (続き)

イヌ胆汁*			
被験物質	Org 9426	Org 9943	Org 20860
特異性	イヌ胆汁試料に妨害ピークは認められなかった。	イヌ胆汁試料に妨害ピークは認められなかった。	イヌ胆汁試料に妨害ピークは認められなかった。
直線性	相関係数 r : 0.9984 (ng 添加)	相関係数 r : 0.9982 (ng 添加)	相関係数 r : 0.9929 (ng 添加)
範囲	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当
検出限界 (SN 比=5)	6 ng	15 ng	40 ng
真度及び併行精度 (回収率 / 精度 RSD / 添加量) (n=5)	105.7% / 10.4% / ng 110.8% / 2.6% / ng 108.6% / 6.7% / ng 114.6% / 7.0% / ng	119.6% / 12.1% / ng 127.8% / 4.8% / ng 125.6% / 8.9% / ng 130.5% / 7.3% / ng	117.5% / 7.6% / ng 110.0% / 4.5% / ng 107.0% / 4.8% / ng
イヌ肝ホモジネート**			
被験物質	Org 9426	Org 9943	Org 20860
特異性	イヌ肝ホモジネートに妨害ピークは認められなかった。	イヌ肝ホモジネートに妨害ピークは認められなかった。	イヌ肝ホモジネートに妨害ピークは認められなかった。
直線性	相関係数 r : 0.9998 (ng 添加)	相関係数 r : 0.9999 (ng 添加)	相関係数 r : 0.9996 (ng 添加)
範囲	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当	 ng/mL 相当
検出限界 (SN 比=5)	5 ng	10 ng	25 ng
真度及び併行精度 (回収率 / 精度 RSD / 添加量) (n=5)	97.3% / 2.3% / ng 91.3% / 3.1% / ng 93.7% / 1.8% / ng	100.7% / 3.5% / ng 97.7% / 4.3% / ng 95.4% / 3.4% / ng	67.8% / 2.1% / ng 71.4% / 2.4% / ng 78.5% / 4.7% / ng
イヌ肺ホモジネート***			
被験物質	Org 9426	Org 9943	Org 20860
特異性	イヌ肺ホモジネートに妨害ピークは認められなかった。	イヌ肺ホモジネートに妨害ピークは認められなかった。	イヌ肺ホモジネートに妨害ピークは認められなかった。
直線性	相関係数 r : 0.9985 (ng 添加)	相関係数 r : 0.9972 (ng 添加)	相関係数 r : 0.9977 (ng 添加)
範囲	 ng/mL	 ng/mL	 ng/mL
検出限界 (SN 比=5)	5 ng	10 ng	25 ng
真度及び併行精度 (回収率 / 精度 RSD / 添加量)	130.1% / 0.3% / ng (n=2) 118.5% / 1.0% / ng (n=5)	148.3% / 10.6% / ng (n=2) 139.9% / 5.7% / ng (n=5)	131.8% / 2.7% / ng (n=2) 130.5% / 7.5% / ng (n=5)

SN 比 : シグナル / ノイズ

RSD : 相対標準偏差

*イヌ胆汁サンプル量 : 50 μ L, ロクロニウムが高濃度に含まれると想定されたため, 抽出の代わりに 0.1 mol/L のリン酸二水素ナトリウム溶液で 100 倍に希釈した。

**イヌ肝ホモジネートサンプル量 : 100~250 μ L. 真度では, 100 μ L

***イヌ肺ホモジネートサンプル量 : 1000 μ L

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-3 分析法バリデーション結果 (HPLC 法 (A 法)) (その 2) (SDGRR3934)

ブタ試料*			
被験物質	Org 9426	Org 9943	Org 20860
直線性	ブタ由来試料に [] ng の被験物質を添加したとき良好な直線性を示した.	ブタ由来試料に [] ng の被験物質を添加したとき良好な直線性を示した.	ブタ由来試料に [] ng の被験物質を添加したとき良好な直線性を示した.
検出限界 (SN 比=5)	血漿 : 3 ng 尿及び胆汁 : 4 ng ホモジネート : 5 ng	血漿 : 5 ng 尿及び胆汁 : 8 ng ホモジネート : 10 ng	ブタ血漿 : 15 ng ブタ尿及び胆汁 : 10 ng ホモジネート : 15 ng
真度 (回収率)	血漿試料で 91~110% ([] ng 添加) 尿試料で 92~110% 胆汁試料で平均回収率 100.3% (RSD : 7%, 1000~4000 µg/mL) 脳, 腎, 肺及び肝試料において 82~108% (脳試料で 25~233 ng/mL, 他は 10~9709 ng/mL)	血漿試料で 95~107% ([] ng 添加)	血漿試料で 88~110% ([] ng 添加)

SN 比 : シグナル/ノイズ

RSD : 相対標準偏差

*測定サンプル量 (範囲)

血漿 : 200 µL (50~5000 ng/mL)

尿 : 10~100 µL (100~100000 ng/mL 相当)

胆汁 : 100 µL, ロクロニウムが高濃度に含まれると想定されたため, 抽出の代わりに 1 mol/L のリン酸二水素ナトリウム溶液で 100~100000 倍に希釈した. (10000~1000000000 ng/mL 相当)

肝 : 100 µL (100~10000 ng/mL)

脳, 腎, 肺 : 1000 µL (10~1000 ng/mL)

(2) HPLC 法 (B 法) (評価資料, SDGRR2708 ; 4.2.2.1.4, SDGRR2854 ; 4.2.1.1.5)

オクタデシルシリル化シリカゲル固相抽出カラムを用いて被験試料中の臭化ロクロニウム (Org 9426), 17-desacetyl 体 (Org 9943) 及び desallyl 体 (Org 20860) を抽出した. 逆相 HPLC 法*により分離後, 流路内で, ジクロロエタンにより溶出液から被験物質を抽出し, ジクロロエタン相を蛍光検出器**に導入して被験物質を測定した (内標準物質 : Org 9360). なお, 本法は Org 9426, Org 9943, Org 20860 及び Org 9360 を良好に分離した.

*リン酸緩衝液/ジオキサン (81 : 19) の移動相を使用. リン酸緩衝液はリン酸二水素ナトリウム, 9,10-ジメトキシアントラセン-2-スルホン酸を含み, リン酸により pH3 に調整した.

**蛍光検出は, 波長 380 nm (励起) 及び 452 nm (蛍光) を使用した.

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-4 分析法バリデーション結果 (HPLC 法 (B 法)) (SDGRR2708)

被験試料	ラット肝灌流液	ラット胆汁	ラット尿	ラット血漿
被験物質	Org 9426	Org 9426	Org 9426	Org 9426
特異性	ブランク試料に妨害ピークは認められなかった。	ブランク試料に妨害ピークは認められなかった。	ブランク試料に妨害ピークは認められなかった。	ブランク試料に妨害ピークは認められなかった。
直線性	相関係数 r : 0.9751 (ブランク試料 0.2 mL に ■■■ ng 添加)	相関係数 r : 0.9982 (ブランク試料 0.1 mL に ■■■ ng 添加)	相関係数 r : 0.9626 (ブランク試料 0.1 mL に ■■■ ng 添加)	相関係数 r : 0.9941 (ブランク試料 0.1 mL に ■■■ ng 添加)
範囲	■■■ ng/mL	■■■ ng/mL	■■■ ng/mL	■■■ ng/mL
真度 (回収率) / 併行精度 RSD / 添加量 (試料濃度)	93% / 5.1% / ■■ ng (試料 ■■ ng/mL) (n=4)	123% / 5.1% / ■■ ng (試料 ■■ ng/mL) (n=6)	113% / 6.2% / ■■ ng (試料 ■■ ng/mL) (n=5)	129% / 8.9% / ■■ ng (試料 ■■ ng/mL) (n=3)

被験試料	ネコ胆汁	ネコ尿	ネコ血漿
被験物質	Org 9426	Org 9426	Org 9426
特異性	ブランク試料に妨害ピークは認められなかった。	ブランク試料に妨害ピークは認められなかった。	ブランク試料に妨害ピークは認められなかった。
直線性	相関係数 r : 0.9983 (ブランク試料 0.1 mL に ■■■ ng 添加)	相関係数 r : 0.9935 (ブランク試料 0.1 mL に ■■■ ng 添加)	相関係数 r : 0.9513 (ブランク試料 0.2 mL に ■■■ ng 添加)
範囲	■■■ ng/mL	■■■ ng/mL	■■■ ng/mL
真度 (回収率) / 併行精度 RSD / 添加量 (試料濃度)	112% / 6.4% / ■■ ng (試料 ■■ ng/mL) (n=3)	109% / 13.0% / ■■ ng (試料 ■■ ng/mL) (n=6)	112% / 6.2% / ■■ ng (試料 ■■ ng/mL) (n=6)

(3) GC 法 (評価資料, J Chromatogr 1988 ; 427 (参考) ; 4.2.2.1.6)

ジクロロメタンを用いて被験試料中の臭化ロクロニウム (Org 9426), 17-desacetyl 体 (Org 9943) を抽出した. N-メチル-N-t-ブチルジメチルシリルトリフルオロアセトアミドでシリル化し, 蒸発乾固した. アセトンで溶解後, 窒素リン検出器を装備した GC 法により分離分析した (内標準物質 : Org 7465 又は Org 7723).

表 2.6.4-5 分析法バリデーション結果 (GC 法) (J Chromatogr 1988 ; 427 (参考))

被験試料	ネコ血漿, 胆汁, 尿及び肝ホモジネート
被験物質	Org 9426
直線性	ネコの各試料 (血漿, 胆汁, 尿及び肝) に Org 9426 を添加し, 3~5000 ng/mL とした試料は, 良好な直線性を示した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 静脈内ボラス投与

2.6.4.3.1.1 ラット

(1) 評価資料, ████████049 ; 4.2.2.2.1

プロポフォル麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄ラット各 6 匹に ^3H -Org 9426 を 2 mg eq./kg (8 MBq/kg) 単回静脈内ボラス投与し、血漿中放射能濃度を測定した (1 測定点あたり 3 例)。また、モデル非依存的な方法で薬物動態パラメータの算出を行った (図 2.6.4-3, 表 2.6.4-6)。

雌雄いずれのラットにおいても血漿中放射能濃度は多相性を示して減少した。投与後 5 時間及び 24 時間の 2 点から算出した終末相の半減期は、雄で 55 時間、雌で 44 時間であった。血漿クリアランスは雄で 30.8 mL/min/kg, 雌で 31.0 mL/min/kg であった。分布試験 (2.6.4.4.2.1 参照) における全血の放射能濃度を用いて全血のクリアランスに換算した値は 45 mL/min/kg であり、ラット肝及び腎血流 (55 及び 36.7 mL/min/kg¹) と類似していた。定常状態における分布容積 (V_{ss}) は雄で 82670 mL/kg, 雌で 60090 mL/kg であり、体液全体の容積 (668 mL/kg¹) よりも大きかった。

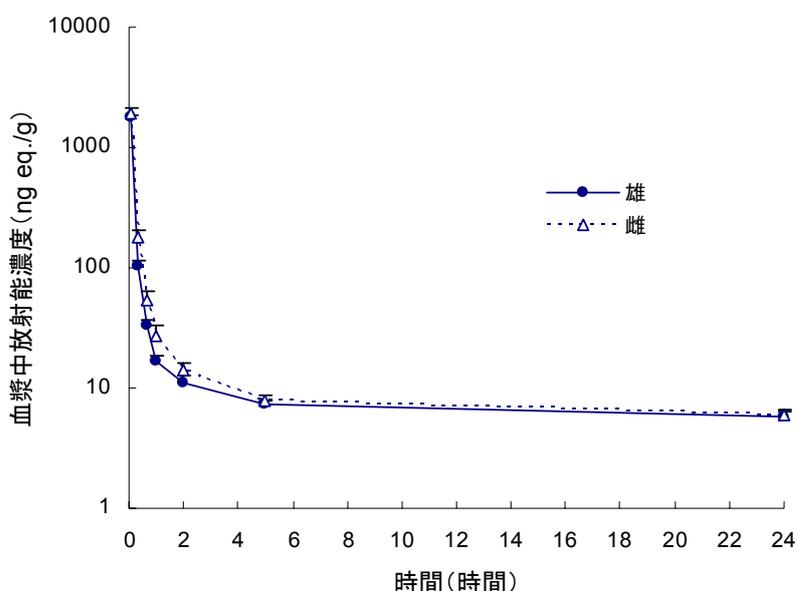


図 2.6.4-3 ラットに臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの血漿中放射能濃度推移 (投与量 : 2 mg eq./kg, 8 MBq/kg) (██████049)

平均値 ± 標準偏差

表 2.6.4-6 ラットに臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの薬物動態パラメータ (投与量 : 2 mg eq./kg, 8 MBq/kg) (██████049)

性別	AUC _t (ng eq. · min/g)	AUC _{0-∞} (ng eq. · min/g)	t _{1/2} (min)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/min/kg)
雄	37512	64620 ^a	3300 ^a	82670 ^a	30.8 ^a
雌	41796	64260 ^a	2640 ^a	60090 ^a	31.0 ^a

a : 消失速度定数 λ_z を最終 2 点 (投与後 5 時間及び 24 時間) から見積もり、この値を用いて各パラメータを算出した。雌雄各 3 例、計 6 例の平均血漿中濃度を用いて計算した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(2) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

ペントバルビタール麻酔下で人工呼吸器を装着した雄性ラット 5 匹に, 臭化ロクロニウム 2 mg/kg を単回静脈内ボラス投与した後の血漿中未変化体濃度を HPLC (B 法) で測定した.

血漿中未変化体濃度は速やかに減少した. 投与後 60 分以降は 5 例中 3 例が検出限界 (10 ng/mL) 以下となった. 消失が速やかであったため, ほとんどの個体で終末相の半減期は求められなかった. 平均血漿中濃度を 3-コンパートメントモデル解析した結果, α 相, β 相及び γ 相における半減期はそれぞれ 2 分, 10 分及び 46 分であった (図 2.6.4-4).

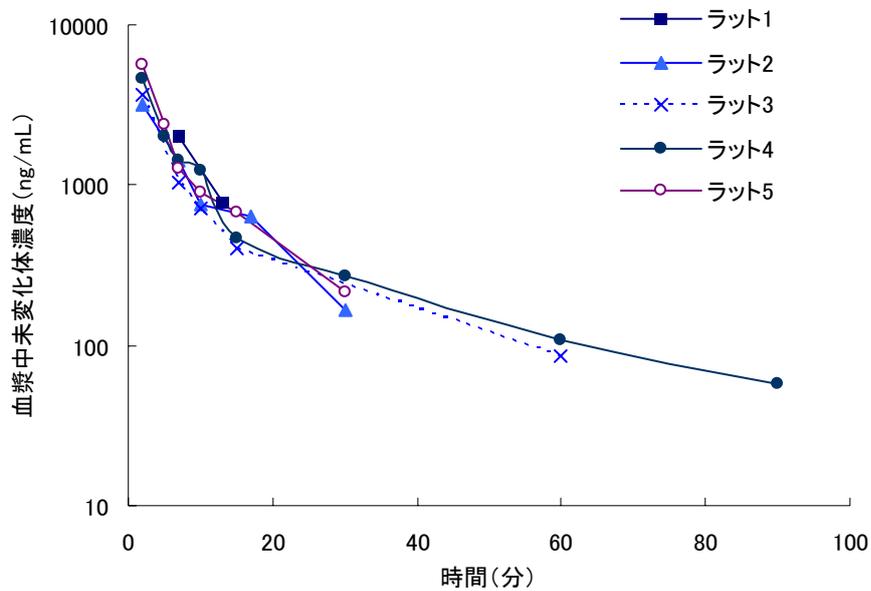


図 2.6.4-4 ラットに臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの血漿中未変化体濃度推移 (投与量: 2 mg/kg) (SDGRR3132 (参考))

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3.1.2 イヌ

(1) 評価資料, █████050 ; 4.2.2.2.2

プロポフォール及びレミフェンタニル麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄イヌ各 3 匹に ^3H -Org 9426 を 0.36 mg eq./kg (0.37 MBq/kg) 単回静脈内ボラス投与し、血漿中放射能濃度の測定及びモデル非依存的方法で薬物動態パラメータの算出を行った (図 2.6.4-5, 表 2.6.4-7)。

雌雄いずれにおいても血漿中放射能濃度は指数関数的に減少した。投与後 5 時間及び 24 時間の 2 点から算出した終末相の半減期は、雄で 20.7 時間及び雌で 19.7 時間であった。血漿クリアランスは雄で 16.5 mL/min/kg 及び雌で 14.5 mL/min/kg であり、イヌ肝及び腎血流 (18 及び 12.5 mL/min/kg¹) と類似していた。定常状態における分布容積 (V_{ss}) は雌雄でそれぞれ 12300 及び 13900 mL/kg であり、体液全体の容積 (604 mL/kg¹) よりも大きかった。

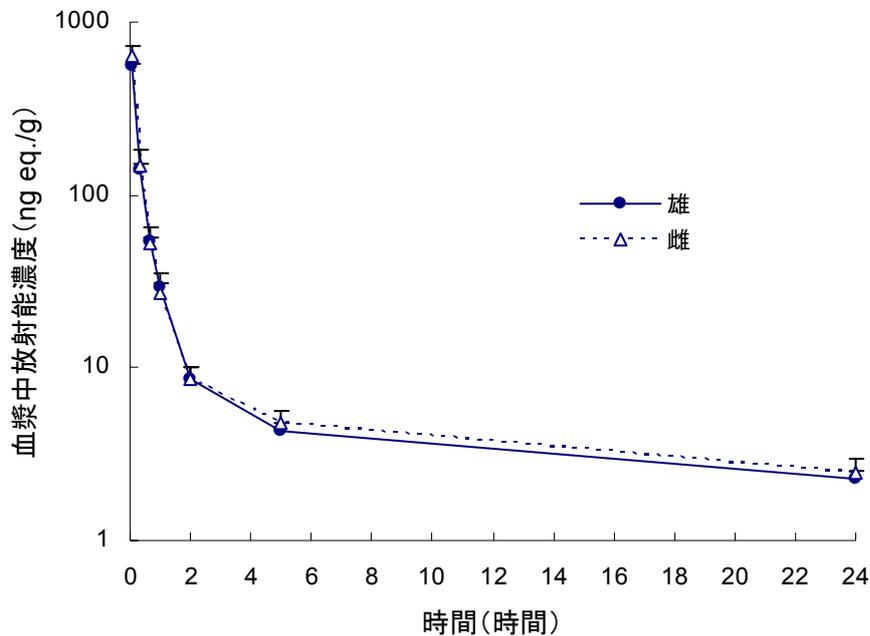


図 2.6.4-5 イヌに臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの血漿中放射能濃度推移 (投与量 : 0.36 mg eq./kg, 0.37 MBq/kg) (█████050)

平均値±標準偏差

表 2.6.4-7 イヌに臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの薬物動態パラメータ (投与量 : 0.36 mg eq./kg, 0.37 MBq/kg) (█████050)

性別	AUC_t (ng eq. · min/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq. · min/g)	$t_{1/2}$ (min)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/min/kg)
雄	17586 ± 744	21660 ± 1254 ^a	1242 ± 22 ^a	12300 ± 500 ^a	16.5 ± 0.8 ^a
雌	19230 ± 2544	24660 ± 1566 ^a	1424 ± 825 ^a	13900 ± 10800 ^a	14.5 ± 1.1 ^a

a : 消失速度定数 λ_z を、最終 2 点 (投与後 5 時間及び 24 時間) から見積もり、この値を用いて各パラメータを算出した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(2) 評価資料, SDGRR3131 ; 4.2.2.2.3

雄性イヌ 3 匹に ^{14}C -Org 9426 を 0.48 mg eq. (2.6 MBq) /匹で単回静脈内ボラス投与し、血漿中未変化体濃度の HPLC 測定 (A 法) 及び血漿中放射能測定を行った。

血漿中未変化体濃度は速やかに減少し、投与後 15 分以内に HPLC の検出限界 (10 ng/mL) 以下となった。血漿中放射能濃度は血漿中未変化体濃度とほぼ同様であり、血漿中放射能のほとんどすべては未変化体であると考えられた。放射能濃度を 3-コンパートメントモデル解析した結果、消失半減期は 10 時間であった (図 2.6.4-6, 表 2.6.4-8)。

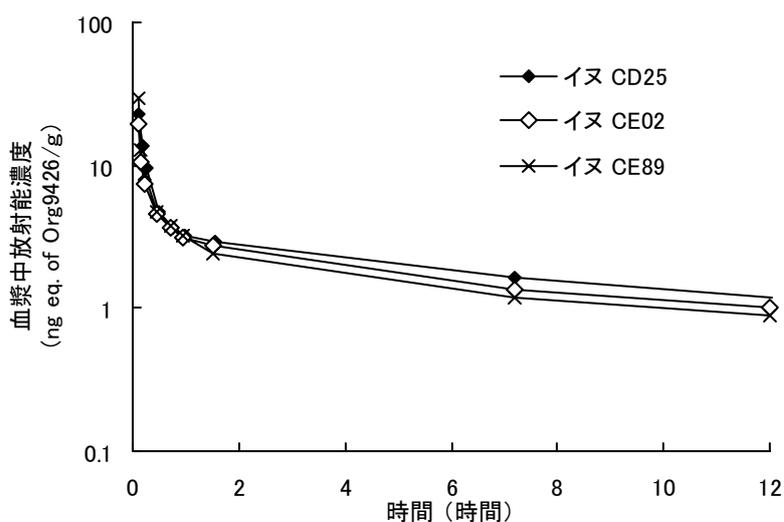


図 2.6.4-6 イヌに ^{14}C -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの血漿中放射能濃度推移 (投与量 : 0.48 mg eq./匹) (SDGRR3131)

表 2.6.4-8 イヌに ^{14}C -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの血液中放射能濃度から算出した薬物動態パラメータ (投与量 : 0.48 mg eq./匹) (SDGRR3131)

AUC _{0-∞} (ng · min/mL)	t _{1/2} (min)			V ₁ (mL/kg)	CL (mL/min/kg)
	α相	β相	γ相		
2658 ± 440	3.2 ± 1.3	30.4 ± 15.5	591.9 ± 144.5	473 ± 77	13.5 ± 2.0

平均 ± 標準偏差, n=3

薬物動態パラメータは 3-コンパートメントモデルにあてはめて算出した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(3) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

亜酸化窒素とハロタン麻酔下で人工呼吸器を装着したイヌ2匹に臭化ロクロニウムを高用量で繰り返し静脈内ボラス投与し、血漿中未変化体濃度を HPLC (B 法) で測定した。イヌ 1 には 9, 18, 36, 72 mg/kg の 4 用量を 32 分間隔で順次投与し、イヌ 2 には 9 mg/kg を 32 分間隔で 2 回投与した。

3-コンパートメントモデル解析の結果、最終投与時の半減期はイヌ 1 及び 2 でそれぞれ 6.4 及び 1.3 時間であった (図 2.6.4-7)。

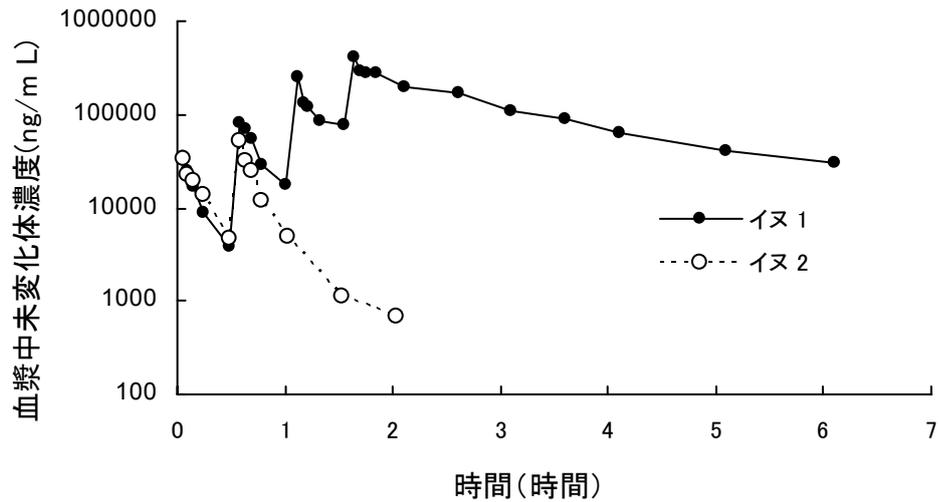


図 2.6.4-7 イヌに臭化ロクロニウムを繰り返し静脈内ボラス投与したときの血漿中未変化体濃度推移 (SDGRR3132 (参考))

イヌ 1 には 9, 18, 36, 72 mg/kg を順に投与し、イヌ 2 には 9 mg/kg を 2 回投与した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(4) 評価資料, SDGRR3049 ; 4.2.2.2.4

イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (2.6.6.3.2 参照) における 3 例の死亡原因について、血漿中濃度の変化による可能性 (一過性の濃度上昇による筋弛緩作用の誘発等) の有無を検討した。

亜酸化窒素とハロタン麻酔下で人工呼吸器を装着した雄性イヌ 3 匹及び雌性イヌ 4 匹に、臭化ロクロニウムを 30 分間隔で同じ用量を 3 回繰り返し静脈内ボラス投与し、血漿中未変化体濃度を HPLC (A 法) で測定した。1 回の投与量は 90%筋弛緩作用を示す 2 mg/kg とした。筋弛緩作用が回復した後に人工呼吸器から離脱した (イヌ 2205 は離脱後に自然呼吸が停止したため再度 10 分間人工呼吸器を使用した)。

薬物動態パラメータを表 2.6.4-9 に、代表的な血漿中未変化体濃度推移 (イヌ 1207, 雄) を図 2.6.4-8 に示す。5 匹のイヌでは、血漿中未変化体濃度の消失は 3-コンパートメントモデルに従った。イヌ 2706 では 3 回目の投与後の人工呼吸器から離脱する前後で消失速度が一時的に減少したが、これらの異常値を除くとモデルにあてはまった。イヌ 1208 では人工呼吸器からの離脱時に消失速度が一時的に減少したが、これらの異常値を除いてもモデルにあてはまらなかった。人工呼吸器からの離脱前後の短時間において血漿中濃度が一時的に変化したが、これらは自発呼吸へ切り替わる際の生理学的変化による影響であると思われる。なお、イヌ毒性試験において死亡例が認められた時間 (投与後 4~6 時間) では、血漿中濃度の 2 次的な上昇はみられなかった。

血漿中代謝物濃度は、いずれも検出限界未満 (5 ng/mL) であった。

表 2.6.4-9 イヌに臭化ロクロニウムを繰り返し静脈内ボラス投与したときの薬物動態パラメータ (投与量 : 2 mg/kg × 3 回) (SDGRR3049)

動物番号 (性別)	総投与量 (mg)	t _{1/2} (min)			V ₁ (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/min/kg)	MRT (min)
		α相	β相	γ相				
1207 (雄)	58.2	2.3	21	96	58	240	11	21
1208 (雄)	64.8	2.3 (1.6)	21 (10)	90 (66)	62 (47)	230 (170)	13 (12)	18 (14)
1705 (雌)	58.8	2.0	26	858	71	1130	18	64
1706 (雌)	47.4	2.2	15	54	81	270	18	15
2205 (雄)	67.2	1.8	17	186	57	220	16	14
2706 (雌)	48.6	1.8 (1.8)	20 (20)	102 (84)	53 (58)	200 (200)	13 (14)	15 (14)
3705 (雌)	56.4	2.2	22	96	59	220	13	18
平均値	57.3	2.1	20	210	63	360	14	23
標準偏差	7.4	0.2	3.7	288	10	341	3	18

3-コンパートメントモデル (MultiFit 使用) にあてはめ、パラメータを算出した。

() : 異常値を外し再解析した値、イヌ 1208 及び 2706 については全データから求めた値を平均値の計算に用いた。イヌ 2005, 2706 は人工呼吸器から離脱後に自然呼吸が停止したため再度 10 分間人工呼吸器を使用した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

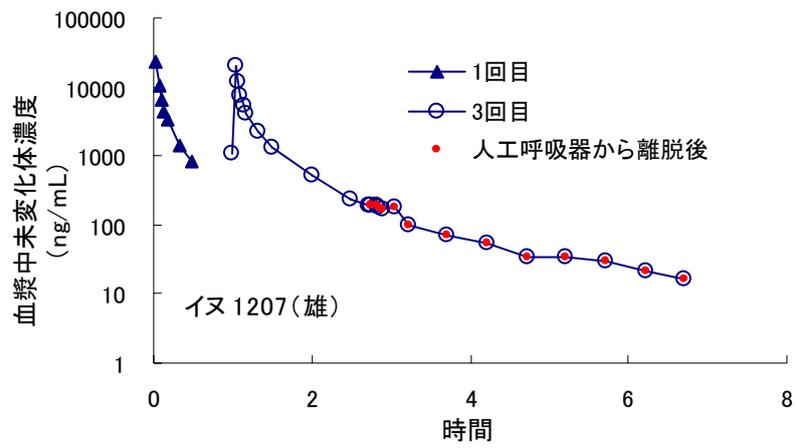


図 2.6.4-8 イヌに臭化ロクロニウムを繰り返し静脈内ボラス投与したときの血漿中未変化体濃度推移 (投与量 : 2 mg/kg × 3 回) (SDGRR3049)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3.1.3 ネコ

(1) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.5

ペントバルビタール麻酔下で人工呼吸器を装着したネコ4匹に臭化ロクロニウムを静脈内ボラス投与し、血漿中未変化体濃度をHPLC (B法) で測定した。

ネコ1及び2には0.2 mg/kgを単回、ネコ6には5, 10, 20 mg/kgを順に、ネコ7には5, 10 mg/kgを順に反復投与した。

血漿中未変化体濃度は速やかに減少した(図 2.6.4-9)。ネコ1及び2では投与後60分及び120分以内にHPLCの検出限界(10 ng/mL)以下となった。2-コンパートメントモデルで解析した結果、 α 相の半減期は2.5(ネコ1)及び1.4分(ネコ2)、 β 相の半減期は37.2(ネコ1)及び9.5分(ネコ2)であった。また、高用量を投与したネコ6及び7の β 相の消失半減期はそれぞれ69及び23分であった。

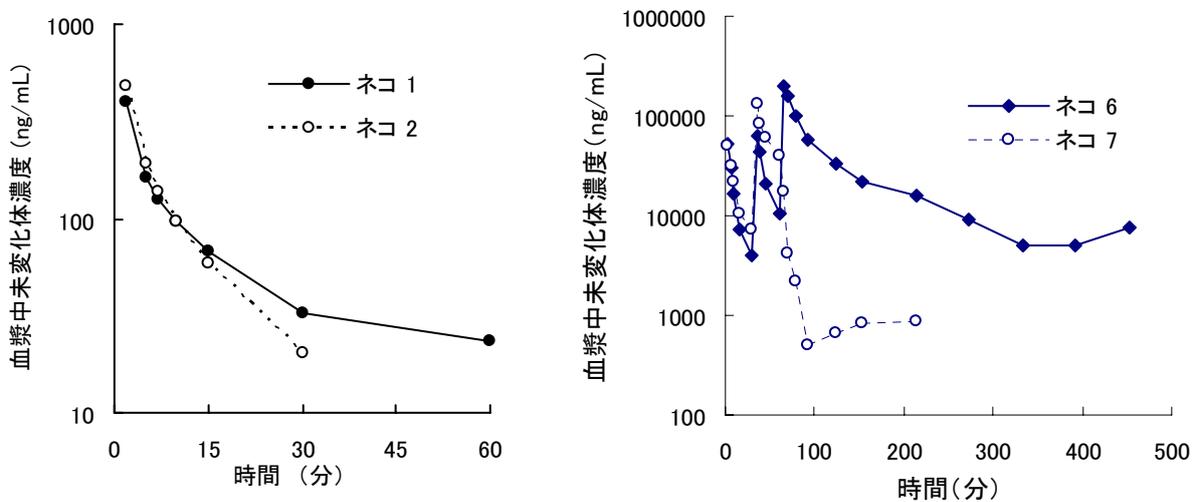


図 2.6.4-9 ネコに臭化ロクロニウムを静脈内ボラス投与したときの血漿中未変化体濃度推移 (SDGRR3132 (参考))

ネコ1及び2には0.2 mg/kgを単回投与した。

ネコ6には5, 10, 20 mg/kgを、ネコ7には5, 10 mg/kgを順に反復投与した。

(なお、ネコ3~5はPD試験に使用し、PK試験には用いていない)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(2) 参考資料, Anesthesiology 1990 ; 72 (参考) ; 4.2.2.2.6

ペントバルビタール麻酔下で人工呼吸器を装着したネコ 5 匹に、臭化ロクロニウム 1.5 mg/kg を単回静脈内ボラス投与し、血漿中未変化体濃度を GC で測定した。

血漿中未変化体濃度は速やかに減少し、2-コンパートメントモデル解析の結果、 α 相及び β 相の平均半減期はそれぞれ 2.9 分及び 33.1 分であった。腎莖部を結紮したネコ 7 匹を用いて同様に投与後の血漿中未変化体濃度を測定した結果、クリアランスの有意な減少及び分布容積の減少傾向がみられた。半減期は腎莖部非結紮のネコのそれとほとんど変わらなかった (図 2.6.4-10, 表 2.6.4-10)。

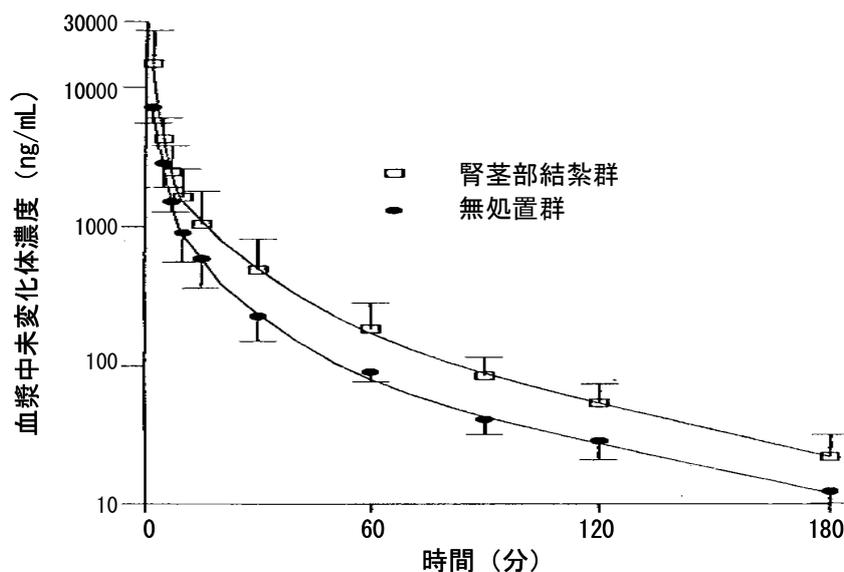


図 2.6.4-10 ネコ（無処置群及び腎莖部結紮群）に臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの血漿中未変化体濃度推移（投与量：1.5 mg/kg）（Anesthesiology 1990 ; 72 (参考)）

無処置群：5 例，腎莖部結紮群：7 例，平均±標準偏差

表 2.6.4-10 ネコ（無処置群及び腎莖部結紮群）に臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの薬物動態パラメータ（投与量：1.5 mg/kg）（Anesthesiology 1990 ; 72 (参考)）

群	n	$t_{1/2}$ (min)		V_1 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/min/kg)	MRT (min)
		α 相	β 相				
無処置群	5	2.9±1.4	33.1±4.8	184±64	579±29	31.9±2.6*	18.3±2.1
腎莖部結紮群	7	2.9±1.7	34.2±4.3	122±60	422±232	20.2±8.2	20.4±5.1

平均±標準偏差

*：腎莖部結紮群と比較（Mann-Whitney U Test, $P < 0.05$ ）

薬物動態パラメータは 2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3.2 静脈内持続注入

2.6.4.3.2.1 ネコ

(1) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

ペントバルビタール麻酔下で人工呼吸器を装着したネコ1匹に臭化ロクロニウムを15 mg/kg/hの注入速度で1時間静脈内持続注入したときの血漿中未変化体濃度推移は図 2.6.4-11のとおりであった。

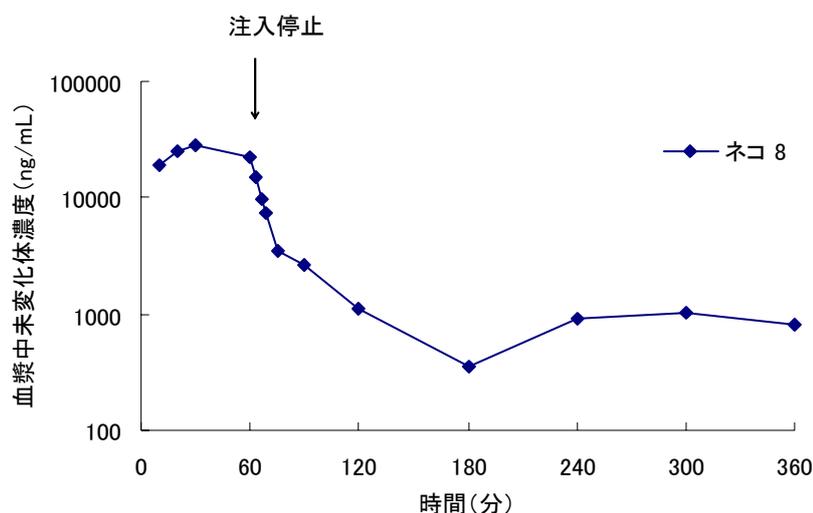


図 2.6.4-11 ネコに臭化ロクロニウムを持続注入したときの血漿中未変化体濃度推移 (投与量: 15 mg/kg) (SDGRR3132 (参考))

2.6.4.3.2.2 ブタ

(1) 評価資料, SDGRR3934; 4.2.1.1.3

ハロタン及び α -クロラロース麻酔下で人工呼吸器を装着したブタ4匹(雄1匹:RM27, 雌3匹:RM30, RM55, RM56)に, 臭化ロクロニウムを40 mg/mL, 10~20 mL/時間で注入を開始し, 筋弛緩作用が85~95%に保たれる状態で24時間持続注入し, 注入中及び注入終了後の血漿中未変化体濃度をHPLC(A法)で測定した。

筋弛緩作用の維持に必要な注入量には個体差があり, また, 時間経過とともに減少したが(図 2.6.4-12, 表 2.6.4-11), 筋弛緩作用が定常状態で推移する時点の血漿中未変化体濃度はほぼ一定であった(2~6 μ g/mL)(図 2.6.4-13)。注入中止後, 血漿中未変化体濃度は2~7分の分布相の半減期で急速に減少した。消失半減期は51~101分であった(表 2.6.4-12)。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

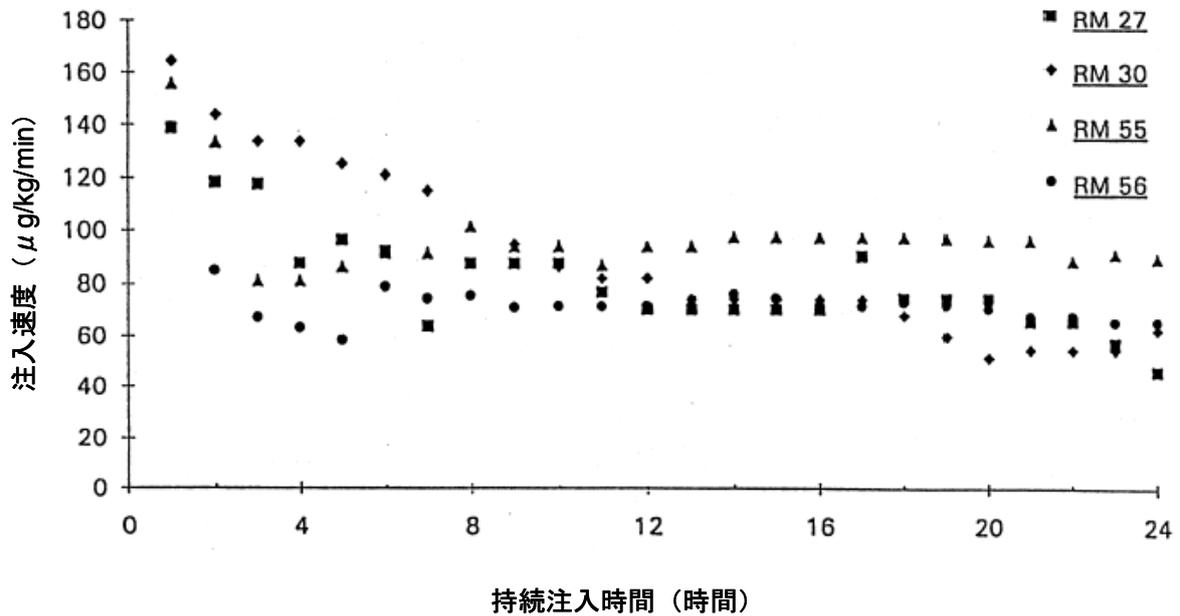


図 2.6.4-12 ブタに臭化ロクロニウムを 24 時間持続注入したときの注入速度推移 (SDGRR3934)

表 2.6.4-11 ブタに筋弛緩作用を保つ状態で臭化ロクロニウムを持続注入したときに必要な用量の時間経過による変化 (SDGRR3934)

動物番号	注入開始 24 時間後に必要な用量	
	注入開始 1 時間後に必要な用量	
RM27	39%	
RM30	43%	
RM55	64%	
RM56	61%	

表 2.6.4-12 ブタに臭化ロクロニウムを持続注入したときの薬物動態パラメータ (SDGRR3934)

動物番号	$t_{1/2}$ (min)		CL (mL/min/kg)	V_1 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (min)
	α 相	β 相				
RM27	4.7	101.2	25.8	203	707	27.4
RM30	6.9	63.3	19.9	314	872	43.8
RM55	1.7	51.0	29.7	100	647	21.8
RM56	2.5	60.8	22.8	106	540	23.7
平均値±標準偏差	4.0±2.3	69.1±22.1	24.6±4.2	181±101	692±139	29.2±10.0

薬物動態パラメータは 2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

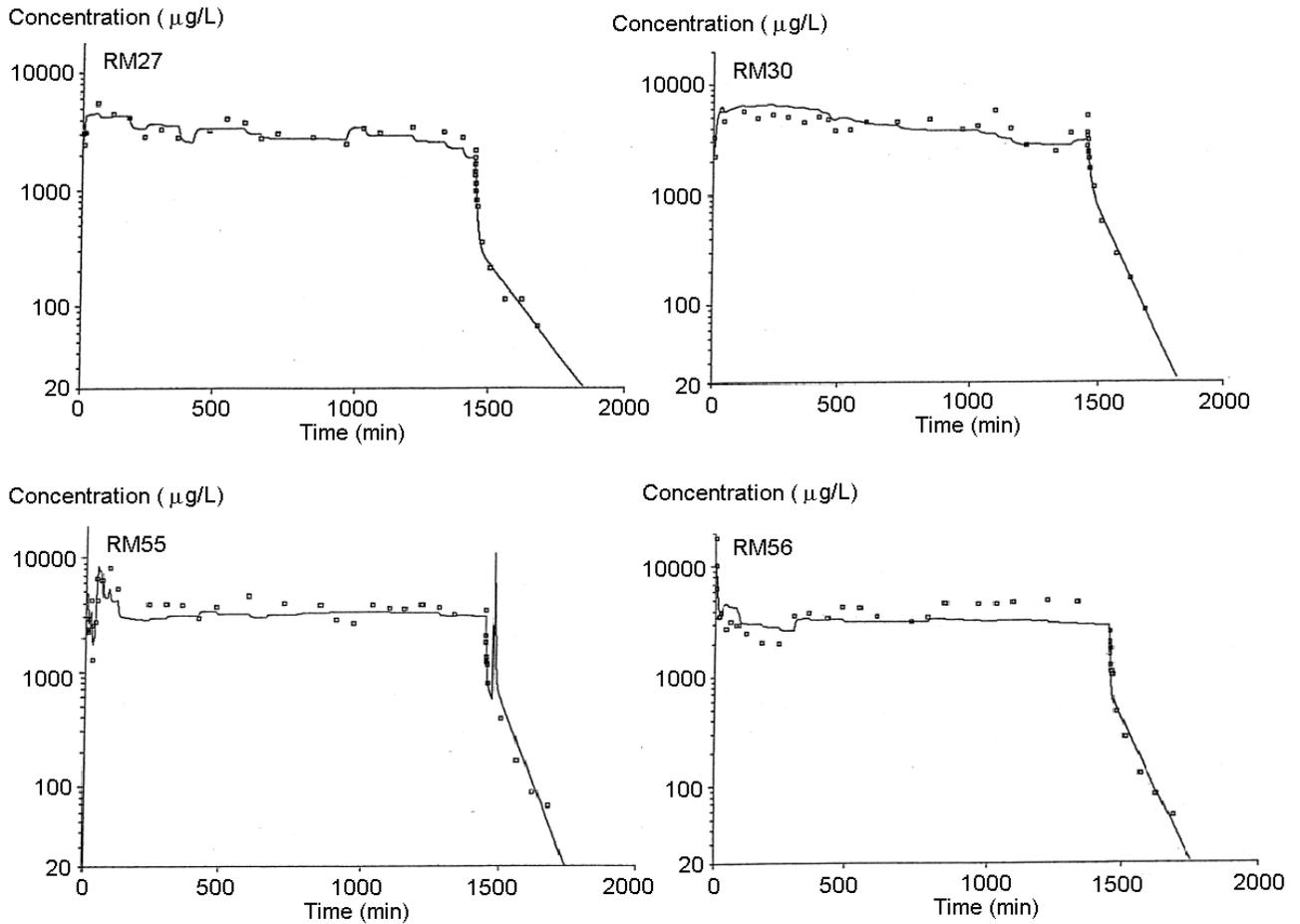


図 2.6.4-13 ブタに臭化ロクロニウムを24時間持続注入したときの血漿中未変化体濃度推移 (SDGRR3934)

点：実測値

実線：2-コンパートメントモデル解析による予測値

動物番号 RM55 については持続注入終了後30分において誤って本薬30 mgを静脈内投与した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 全身オートラジオグラフィ

(1) 評価資料, ██████████ 14829 ; 4.2.2.3.1

雄性有色ラット (Lister Hooded) に ^{14}C -Org 9426 を 0.3 mg eq. (984 kBq) /kg 単回静脈内ボラス投与した後の全身オートラジオグラムを 図 2.6.4-14 に示した. また臓器内放射能を Phosphorimager で定量した.

投与後 5 分において放射能は全身に分布し, 特に肝臓 (1.78 $\mu\text{g eq./g}$), 下垂体 (1.12 $\mu\text{g eq./g}$), 腎臓 (0.82 $\mu\text{g eq./g}$), 唾液腺 (0.25 $\mu\text{g eq./g}$) 及び甲状腺 (0.21 $\mu\text{g eq./g}$) に高い放射能が認められた. 他の組織内放射能は血液と同様かあるいは低かった. 投与後 6 時間までに大部分の臓器から放射能が消失した (図 2.6.4-15). 投与後 48 時間では血液中放射能は定量限界以下 (8000 dpm/g, 0.04 $\mu\text{g eq./g}$) であったが, 一方下垂体 (0.30 $\mu\text{g eq./g}$), 眼球 (0.15 $\mu\text{g eq./g}$), 腎臓 (0.12 $\mu\text{g eq./g}$), 甲状腺 (0.09 $\mu\text{g eq./g}$), 唾液腺 (0.06 $\mu\text{g eq./g}$) 及び肝臓 (0.05 $\mu\text{g eq./g}$) において定量限界以上の放射能が認められた. 投与後 168 時間においては眼球 (0.10 $\mu\text{g eq./g}$) 以外のすべての臓器内放射能は定量限界以下であった.

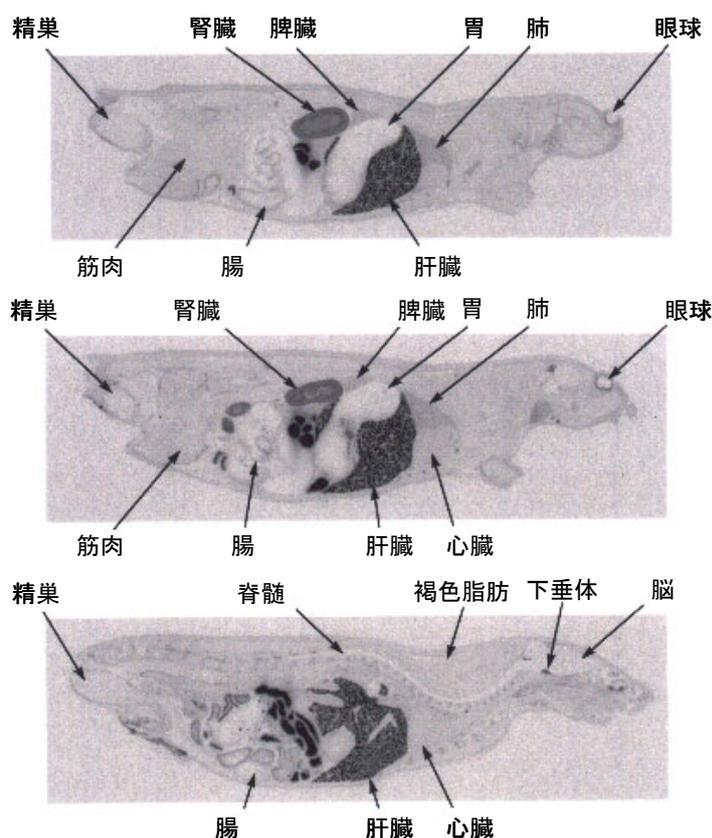


図 2.6.4-14 有色ラットに ^{14}C -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与した後の全身オートラジオグラム (その 1) (投与量 : 0.3 mg eq./kg, 投与後 5 分) (██████████ 14829)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

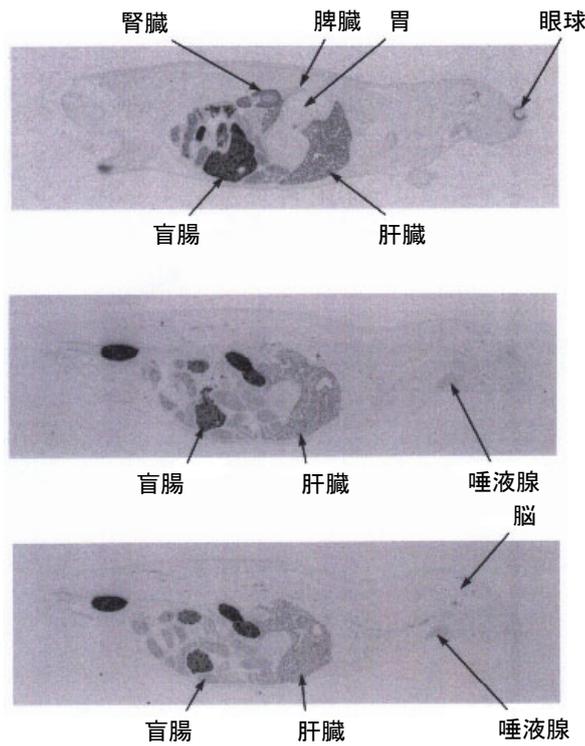


図 2.6.4-15 有色ラットに ^{14}C -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与した後の全身オートラジオグラム
(その2) (投与量 : 0.3 mg eq./kg, 投与後 6 時間) (■■■■ 14829)

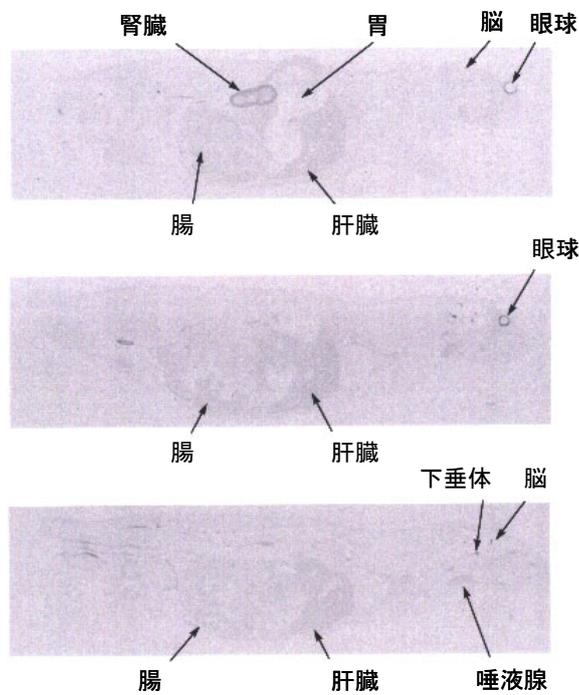


図 2.6.4-16 有色ラットに ^{14}C -Org 9426 単回静脈内ボラス投与した後の全身オートラジオグラム
(その3) (投与量 : 0.3 mg eq./kg, 投与後 48 時間) (■■■■ 14829)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

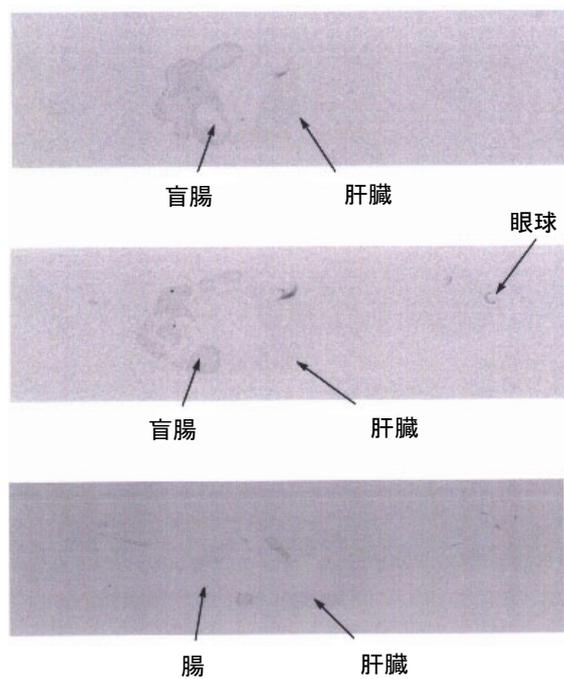


図 2.6.4-17 有色ラットに ^{14}C -Org 9426 単回静脈内ボラス投与した後の全身オートラジオグラム
(その4) (投与量 : 0.3 mg eq./kg, 投与後 168 時間) (■■■■ 14829)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.4.2 組織内濃度

2.6.4.4.2.1 ラット

(1) 評価資料, ■■■■■049 ; 4.2.2.2.1

白色ラット (Wistar) 雌雄各 18 匹及び有色ラット (Lister Hooded) 雌雄各 2 匹に, ^3H -Org 9426 を 2 mg eq./kg で単回静脈内ボラス投与した. Wistar ラットからは, 投与後 5, 30 分, 1, 5, 24, 168 時間の時点で雌雄各 3 匹から血液を採取し組織を摘出した. また, Lister Hooded ラットからは, 投与後 24, 168 時間の時点で血液を採取し組織を摘出した. 白色ラットの臓器 1 g あたりの放射能濃度を表 2.6.4-13 及び表 2.6.4-14 に, 白色ラットの臓器全体あたりの投与量に対する放射能の割合を表 2.6.4-15 及び表 2.6.4-16 に, 有色ラットの臓器 1 g あたりの放射能濃度を表 2.6.4-17 に示す.

投与後 5 分において放射能は全身に分布し, 特に下垂体, 肝臓, 腎臓, 胃壁, 膀胱及び小腸壁の放射能濃度が高かった (いずれも $5 \mu\text{g eq./g}$ 以上). 血漿中放射能濃度は $1.32 \sim 1.38 \mu\text{g eq./g}$ であった. また, 投与量に対する臓器全体での放射能の割合が高かったのは, 肝臓 (雄 35%, 雌 28%), 小腸内容物 (雄 8%, 雌 12%), 小腸壁 (雄 6%, 雌 5%), 腎臓 (雄 5%, 雌 5%) であった.

組織中放射能は投与後速やかに減少し, 投与後 24 時間目の血漿及び血液中放射能は $0.01 \mu\text{g eq./g}$ 未満であった. 一方, 投与後 24 時間において放射能が $0.5 \mu\text{g eq./g}$ 以上認められた組織は, 下垂体, 肝臓, 腎臓, 及び膀胱であった. 投与後 168 時間で放射能が $0.1 \mu\text{g eq./g}$ 以上認められた組織は膀胱, 下垂体, 肝臓, 腎臓及び眼球であり, それぞれ投与量の 0.005%, 0.002%, 0.2%, 0.07% 及び 0.008% であった.

また, 消化管 (胃, 小腸, 盲腸, 大腸) 内容物の放射能は, 投与後 5 分で投与量の 20% 認められ, 投与後 30 分から 5 時間までは投与量の 41 から 68% へと時間と共に増加し, 投与後 24 時間には投与量の 4%, 投与後 168 時間には投与量の 0.1% に減少した.

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-13 雄性白色ラットにおける ^3H -Org 9426 単回静脈内ボース投与後の臓器 1g あたりの放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) (投与量 : 2 mg eq./kg) (049)

組織	投与から測定までの時間					
	5分	30分	1時間	5時間	24時間	168時間
血漿	1.315±0.178	0.058±0.005	0.016±0.001	0.007±0.001	0.006±0.001	0.003±0.000
全血	0.795±0.099	0.041±0.002	0.015±0.001	0.008±0.001	0.006±0.001	0.002±0.001
赤血球	0.170±0.013	0.030±0.002	0.013±0.001	0.008±0.001	0.007±0.001	0.003±0.001
大動脈	3.070±0.715	1.341±0.668	0.450±0.114	0.429±0.041	0.267±0.058	0.081±0.016
小脳	0.104±0.020	0.039±0.007	0.025±0.012	0.025±0.011	0.018±0.012	0.013±0.003
脳 (小脳以外)	0.079±0.009	0.036±0.002	0.017±0.004	0.020±0.004	0.017±0.002	0.010±0.003
脊髄	0.194±0.011	0.085±0.088	0.028±0.005	0.014±0.004	0.008±0.001	0.003±0.000
眼球	0.779±0.092	0.597±0.128	0.424±0.095	0.404±0.035	0.314±0.110	0.173±0.023
心臓	0.487±0.042	0.163±0.017	0.107±0.019	0.116±0.007	0.070±0.008	0.016±0.002
腎臓	11.68±4.704	2.809±0.684	1.260±0.335	1.020±0.089	0.563±0.138	0.146±0.030
膀胱	7.670±9.076	9.257±1.699	3.155±2.196	0.797±0.159	0.538±0.102	0.162±0.085
肝臓	13.14±0.759	8.250±0.602	6.060±1.037	2.868±0.769	0.972±0.077	0.085±0.013
肺	0.991±0.080	0.343±0.012	0.280±0.094	0.211±0.022	0.137±0.025	0.027±0.004
咽頭	3.270±1.871	0.374±0.030	0.162±0.029	0.137±0.016	0.081±0.009	0.025±0.002
すい臓	2.201±1.675	0.908±0.962	0.126±0.055	0.100±0.007	0.055±0.005	0.010±0.000
脾臓	0.519±0.118	0.266±0.021	0.144±0.029	0.116±0.005	0.066±0.005	0.025±0.006
副腎	1.011±0.183	0.641±0.300	0.259±0.058	0.242±0.003	0.133±0.011	0.054±0.008
ハーダー腺	0.499±0.106	0.201±0.026	0.106±0.018	0.086±0.010	0.048±0.006	0.016±0.002
リンパ節 (腸間膜)	0.760±0.279	0.196±0.015	0.108±0.003	0.099±0.005	0.058±0.009	0.018±0.003
下垂体	17.11±13.820	21.62±12.82	1.979±0.101	2.133±0.226	1.282±0.141	0.559±0.114
顎下腺	0.823±0.040	0.451±0.129	0.435±0.077	0.407±0.050	0.166±0.014	0.023±0.003
胸腺	0.299±0.031	0.149±0.019	0.082±0.022	0.078±0.008	0.041±0.004	0.014±0.005
甲状腺	3.426±2.747	1.723±1.362	0.251±0.120	0.159±0.034	0.083±0.006	0.054±0.010
精巣上体	0.647±0.037	0.233±0.008	0.135±0.009	0.140±0.018	0.106±0.007	0.040±0.004
前立腺	1.720±0.982	0.722±0.562	1.086±0.876	0.181±0.028	0.095±0.032	0.008±0.001
精囊	0.670±0.193	0.266±0.096	1.074±0.745	0.100±0.038	0.072±0.053	0.013±0.006
精巣	0.176±0.019	0.118±0.066	0.058±0.002	0.059±0.003	0.057±0.028	0.030±0.007
骨 (大腿)	0.114±0.011	0.041±0.032	0.024±0.011	0.022±0.003	0.013±0.005	0.007±0.001
骨髄 (大腿)	0.432±0.025	0.251±0.054	0.086±0.027	0.070±0.002	0.039±0.003	0.018±0.003
脂肪 (褐色)	0.465±0.056	0.145±0.026	0.095±0.017	0.109±0.015	0.065±0.003	0.031±0.006
脂肪 (被膜)	0.458±0.326	0.357±0.278	0.041±0.029	0.037±0.016	0.014±0.002	0.008±0.004
筋肉 (骨格筋)	0.316±0.016	0.143±0.014	0.120±0.058	0.101±0.004	0.063±0.002	0.016±0.002
皮膚 (白色)	0.966±0.074	0.183±0.035	0.122±0.016	0.101±0.003	0.066±0.011	0.009±0.001
胃壁	4.961±1.295	8.862±3.005	0.938±0.415	1.189±0.212	0.095±0.027	0.015±0.005
小腸壁	6.284±1.400	10.74±2.666	7.628±2.106	1.729±0.566	0.084±0.023	0.010±0.001
盲腸壁	0.769±0.153	2.133±1.272	0.809±0.221	7.562±2.432	0.141±0.096	0.012±0.002
大腸壁	1.909±1.118	2.867±0.899	1.817±1.112	3.937±1.777	0.090±0.019	0.011±0.001
関節 (大腿)	0.496±0.139	0.119±0.050	0.064±0.026	0.042±0.002	0.030±0.002	0.009±0.001

平均値±標準偏差, n=3

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-14 雌性白色ラットにおける ^3H -Org 9426 単回静脈内ボラス投与後の臓器 1g あたりの放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) (投与量 : 2 mg eq./kg) (049)

組織	投与から測定までの時間					
	5分	30分	1時間	5時間	24時間	168時間
血漿	1.383±0.079	0.071±0.003	0.020±0.001	0.008±0.001	0.006±0.001	0.002±0.001
全血	0.823±0.037	0.047±0.001	0.016±0.002	0.007±0.000	0.005±0.001	0.002±0.000
赤血球	0.184±0.020	0.032±0.004	0.013±0.002	0.006±0.000	0.006±0.001	0.002±0.000
大動脈	3.001±0.297	0.723±0.148	0.372±0.060	0.442±0.230	0.174±0.043	0.049±0.003
小脳	0.105±0.026	0.053±0.007	0.024±0.015	0.033±0.010	0.023±0.012	0.012±0.002
脳 (小脳以外)	0.086±0.010	0.035±0.006	0.020±0.002	0.020±0.003	0.018±0.004	0.008±0.002
脊髄	0.183±0.035	0.052±0.020	0.063±0.071	0.011±0.002	0.007±0.001	0.003±0.001
眼球	0.698±0.091	0.638±0.064	0.516±0.030	0.438±0.031	0.383±0.041	0.144±0.027
心臓	0.510±0.047	0.168±0.004	0.154±0.017	0.152±0.010	0.115±0.015	0.018±0.003
腎臓	10.77±3.850	2.163±0.210	1.423±0.333	1.106±0.219	0.894±0.151	0.150±0.019
膀胱	3.374±1.622	3.584±1.593	2.589±1.499	1.012±0.190	0.658±0.048	0.358±0.035
肝臓	12.89±1.731	7.177±0.252	4.901±0.671	2.996±0.622	0.973±0.047	0.102±0.025
肺	1.016±0.035	0.302±0.043	0.369±0.072	0.197±0.022	0.400±0.443	0.023±0.003
咽頭	1.836±0.180	0.543±0.131	0.203±0.006	0.147±0.022	0.102±0.013	0.025±0.002
すい臓	1.936±1.531	1.250±0.731	0.259±0.150	0.107±0.013	0.069±0.004	0.009±0.001
脾臓	0.671±0.216	0.434±0.147	0.206±0.027	0.153±0.017	0.096±0.016	0.022±0.001
副腎	0.718±0.086	0.560±0.263	0.262±0.037	0.255±0.041	0.156±0.031	0.059±0.006
ハーダー腺	0.456±0.019	0.190±0.040	0.133±0.013	0.097±0.011	0.053±0.006	0.013±0.002
リンパ節 (腸間膜)	0.652±0.049	0.219±0.016	0.115±0.011	0.113±0.016	0.069±0.009	0.023±0.005
下垂体	7.526±4.392	20.83±27.60	1.907±0.267	1.848±0.571	0.702±0.131	0.310±0.082
顎下腺	0.956±0.034	0.715±0.047	0.672±0.070	0.611±0.143	0.297±0.027	0.028±0.008
胸腺	0.363±0.031	0.158±0.012	0.114±0.021	0.093±0.017	0.062±0.011	0.013±0.004
甲状腺	1.794±0.635	0.900±0.140	0.187±0.045	0.188±0.016	0.085±0.021	0.039±0.007
卵巣	1.029±0.163	0.390±0.110	0.232±0.070	0.147±0.033	0.109±0.031	0.017±0.005
子宮	1.416±0.163	0.441±0.138	0.378±0.128	0.315±0.127	0.228±0.023	0.028±0.013
膣	3.752±3.494	0.655±0.283	1.381±0.281	0.115±0.056	0.046±0.006	0.007±0.001
骨 (大腿)	0.086±0.010	0.022±0.003	0.036±0.013	0.016±0.001	0.014±0.003	0.004±0.001
骨髄 (大腿)	0.603±0.126	0.470±0.417	0.097±0.016	0.090±0.014	0.044±0.002	0.012±0.002
脂肪 (褐色)	0.539±0.067	0.181±0.012	0.103±0.014	0.114±0.023	0.092±0.020	0.029±0.001
脂肪 (被膜)	0.255±0.104	0.195±0.180	0.073±0.079	0.023±0.005	0.016±0.005	0.007±0.003
筋肉 (骨格筋)	0.300±0.034	0.120±0.011	0.106±0.006	0.105±0.021	0.076±0.009	0.016±0.001
皮膚 (白色)	0.934±0.050	0.139±0.009	0.105±0.011	0.092±0.010	0.070±0.012	0.010±0.002
胃壁	8.530±4.482	8.912±2.156	4.939±5.520	3.062±2.914	0.110±0.006	0.009±0.002
小腸壁	6.299±0.389	13.26±5.873	9.975±1.390	4.126±2.596	0.130±0.010	0.008±0.002
盲腸壁	1.654±0.345	2.205±0.294	1.003±0.375	5.869±2.845	0.139±0.053	0.008±0.002
大腸壁	2.379±0.442	2.626±0.672	1.217±0.384	2.207±0.441	0.127±0.022	0.008±0.001
関節 (大腿)	0.457±0.044	0.081±0.014	0.073±0.024	0.041±0.004	0.031±0.002	0.007±0.001

平均値±標準偏差, n = 3

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-15 雄性白色ラットにおける ^3H -Org 9426 単回静脈内ボラス投与後の臓器全体あたりの投与量に対する放射能の割合 (%) (投与量 : 2 mg eq./kg) (██████049)

組織	投与から測定までの時間					
	5分	30分	1時間	5時間	24時間	168時間
肝臓	34.77±0.74	20.81±2.46	13.85±2.43	6.27±1.47	2.35±0.08	0.23±0.04
小腸内容物	8.30±1.30	21.01±9.30	53.91±1.93	5.54±1.91	1.01±0.93	0.03±0.00
胃内容物	5.95±1.17	10.96±6.05	0.45±0.05	0.37±0.10	0.69±0.74	0.01±0.00
小腸壁	5.79±1.61	6.73±1.81	6.08±1.70	0.99±0.39	0.06±0.02	0.01±0.00
腎臓	5.13±2.02	1.15±0.27	0.54±0.13	0.45±0.04	0.25±0.06	0.07±0.01
大腸内容物	1.85±1.41	2.46±0.84	0.52±0.57	17.88±11.06	1.04±0.17	0.02±0.00
盲腸内容物	1.73±0.63	4.77±3.48	1.57±0.13	43.75±9.52	2.30±1.76	0.03±0.00
胃壁	1.58±0.17	2.18±0.76	0.26±0.13	0.29±0.06	0.03±0.00	0.00±0.00
投与部位	0.92±0.14	0.13±0.02	0.22±0.11	0.12±0.04	0.09±0.01	0.03±0.00
大腸壁	0.49±0.26	0.70±0.31	0.40±0.26	0.83±0.23	0.02±0.00	0.00±0.00

平均値±標準偏差, n = 3

主な結果 (0.5%以上) のみ示した。

表 2.6.4-16 雌性白色ラットにおける ^3H -Org 9426 単回静脈内ボラス投与後の臓器全体あたりの投与量に対する放射能の割合 (%) (投与量 : 2 mg eq./kg) (██████049)

組織	投与から測定までの時間					
	5分	30分	1時間	5時間	24時間	168時間
肝臓	28.07±2.02	15.05±0.59	9.73±1.13	5.72±0.70	1.93±0.13	0.24±0.06
小腸内容物	11.85±1.49	26.77±1.38	46.05±17.02	30.07±19.25	0.86±0.80	0.02±0.00
小腸壁	5.15±0.69	9.02±4.90	6.47±0.89	2.00±1.10	0.08±0.02	0.01±0.00
腎臓	4.74±1.97	0.91±0.09	0.61±0.11	0.47±0.06	0.40±0.06	0.07±0.01
大腸内容物	4.36±1.37	1.74±0.97	0.48±0.17	3.67±0.64	0.74±0.18	0.02±0.01
胃内容物	4.26±1.68	10.69±4.84	6.78±9.61	1.59±1.93	0.08±0.05	0.00±0.00
盲腸内容物	2.61±1.08	2.97±1.60	1.29±0.13	33.15±24.17	1.94±1.05	0.02±0.00
胃壁	2.48±1.11	2.31±0.50	1.34±1.48	0.69±0.63	0.03±0.00	0.00±0.00
投与部位	0.83±0.14	0.22±0.11	0.12±0.05	0.09±0.02	0.14±0.04	0.03±0.01
大腸壁	0.63±0.21	0.53±0.03	0.25±0.08	0.40±0.05	0.03±0.00	0.00±0.00

平均値±標準偏差, n = 3

主な結果 (0.5%以上) のみ示した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-17 雌雄有色ラットにおける ^3H -Org 9426 単回静脈内ボラス投与後の臓器 1g あたりの放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) (投与量 : 2 mg eq./kg) (■■■■049)

組織	投与後 24 時間		投与後 168 時間	
	雄 (n=1)	雌 (n=1)	雄 (n=1)	雌 (n=1)
血漿	0.004	0.006	0.001	0.002
全血	0.004	0.005	0.002	0.001
赤血球	0.005	0.006	0.001	0.001
大動脈	0.460	0.173	0.072	0.067
小脳	0.028	0.008	0.016	0.020
脳 (小脳以外)	0.014	0.023	0.010	0.010
脊髓	0.011	0.007	0.003	0.003
眼球	0.370	0.416	0.363	0.370
心臓	0.078	0.089	0.011	0.016
腎臓	0.539	0.469	0.109	0.100
膀胱	0.070	0.042	0.018	0.018
肝臓	1.444	0.936	0.108	0.102
肺	0.112	0.114	0.027	0.028
咽頭	0.091	0.087	0.024	0.019
すい臓	0.080	0.072	0.015	0.013
脾臓	0.086	0.081	0.019	0.021
副腎	0.097	0.116	0.040	0.043
ハーパー腺	0.050	0.049	0.015	0.012
リンパ節 (腸間膜)	0.087	0.066	0.019	0.026
下垂体	1.035	0.955	0.450	0.448
顎下腺	0.177	0.210	0.025	0.027
胸腺	0.091	0.065	0.018	0.020
甲状腺	0.217	0.216	0.085	0.072
精巣上体	0.062	—	0.024	—
前立腺	0.064	—	0.005	—
精囊	0.038	—	0.009	—
精巣	0.047	—	0.042	—
卵巣	—	0.054	—	0.012
子宮	—	0.034	—	0.007
膣	—	0.078	—	0.011
骨 (大腿)	0.010	0.007	0.006	0.003
骨髓 (大腿)	0.055	0.052	0.020	0.018
脂肪 (褐色)	0.053	0.054	0.017	0.018
脂肪 (被膜)	0.016	0.013	0.005	0.005
筋肉 (骨格筋)	0.063	0.057	0.011	0.012
皮膚 (白色)	0.079	0.049	0.009	0.011
皮膚 (有色)	0.083	0.047	0.011	0.009
胃壁	0.141	0.071	0.010	0.011
小腸壁	0.119	0.062	0.008	0.007
盲腸壁	0.137	0.093	0.005	0.007
大腸壁	0.133	0.163	0.007	0.010
関節 (大腿)	0.027	0.026	0.007	0.008

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.4.2.2 ブタ

(1) 評価資料, SDGRR3934 ; 4.2.1.1.3

ハロタン及び α -クロラロース麻酔下で人工呼吸器を装着したブタ4匹(雄1匹:RM27, 雌3匹:RM30, RM55, RM56)に臭化ロクロニウムを筋弛緩作用が85~95%に保たれる状態で24時間持続注入し, 注入終了後から4時間目の組織中の未変化体及び代謝物濃度をHPLC(A法)により測定した.

組織内未変化体及び代謝物濃度は非常に低く, そのうち最も高かった肝臓及び腎臓における未変化体濃度は投与量の0.4%及び0.1%にすぎなかった(表2.6.4-18).

表 2.6.4-18 ブタに臭化ロクロニウムを持続注入した時の注入終了後4時間目における組織中未変化体及び代謝物濃度(臓器全体あたりの投与量に対する割合(%))(SDGRR3934)

動物番号	RM27	RM30	RM55			RM56		
総注入量	1785 mg	2106 mg	1857 mg			1585 mg		
代謝物 試料	未変化体	未変化体	未変化体	17-desacetyl 体	desallyl 体	未変化体	17-desacetyl 体	desallyl 体
脳脊髄液	—	—	< 0.001	ND	< 0.001	< 0.001	ND	< 0.001
肝臓	0.22	0.32	0.41	ND	0.24	0.46	ND	0.24
腎臓	0.11	0.13	0.12	ND	0.01	0.12	0.003	0.01
脳	0.0007	0.001	0.001	ND	< 0.02	0.002	ND	0.001
心臓	0.03	0.03	0.07	0.001	0.004	0.03	ND	0.003
肺	0.02	0.02	0.06	ND	0.15	0.04	ND	0.07

—: 試料なし, ND: 検出限界以下

動物番号 RM55 については持続注入終了後 30 分において誤って本薬 30 mg を静脈内投与した.

動物番号 RM27 及び RM30 は未変化体のみを測定した.

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.4.3 胎盤・胎児への移行性

(1) 評価資料, SDGRR3186 ; 4.2.2.3.2

妊娠 13 及び 19 日目の雌性ラット各 6 匹に ^3H -Org 9426 を 0.3 mg eq./kg 単回静脈内ボラス投与し、投与後 10 又は 20 分の血液、血漿、子宮、卵巣、胎盤、胎児、胎児肝臓及び羊水中の放射能濃度を測定した (各 3 匹)。

妊娠 13 及び 19 日目における胎盤の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して高かった。しかし、その放射能濃度は投与量の 0.01%未満及び 0.3%未満であった。妊娠 13 及び 19 日目における胎児の放射能濃度は母体組織内放射能濃度より低かった。胎盤を通過して胎児に移行した放射能は、投与後 10 及び 20 分のとき妊娠 13 日目のラットではそれぞれ投与量の 0.0006 及び 0.0010%、一方、妊娠 19 日目のラットではそれぞれ 0.0084 及び 0.0066%であった (表 2.6.4-19)。

表 2.6.4-19 妊娠ラットに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの胎盤・胎児への移行性
(投与量 : 0.3 mg eq./kg) (SDGRR3186)

臓器・組織	臓器・組織内放射能濃度 (ng eq./g)			
	妊娠 13 日目		妊娠 19 日目	
	投与後 10 分	投与後 20 分	投与後 10 分	投与後 20 分
血液	71.9±12.3	26.0±7.1	56.3±34.3	27.6±21.4
血漿	106.2±19.9	43.3±19.9	84.3±50.7	40.0±31.4
子宮	43.8~125.8 ^a	65.2±18.1	85.5±21.7	55.2±36.8
卵巣	75.4~92.9 ^a	61.4±10.9	63.3±13.9	40.0±4.2
羊水	—	—	1.1±1.0	1.3±0.5
胎盤	134.9±68.8 ^b	134.8±10.1 ^c	454.5±121.5 ^d	389.6±92.6 ^d
胎児	24.6±13.8 ^b	18.5±4.5 ^c	6.6±4.4 ^d	4.4±0.7 ^d
胎児肝臓	—	—	6.0±5.4 ^d	4.6±1.6 ^d

平均±標準偏差, n=3,

a : n=2, b : n=5, c : n=6, d : n=9

— : 未実施 (サンプルなし)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.4.4 血漿蛋白結合率

(1) 評価資料, SDGRR3508 ; 4.2.2.3.3

1~10000 ng eq/mL の濃度になるように ^3H -Org 9426 を添加したときの血漿蛋白への結合率を, 平衡透析法で検討した.

雄性ラット, イヌ及びネコのいずれの動物種においても血漿蛋白結合率はほぼ一定であり, これらの濃度範囲における雄性ラット, イヌ及びネコの結合率はそれぞれ 43.0 ± 2.9 , 31.1 ± 2.7 及び $36.8 \pm 4.1\%$ であった (図 2.6.4-18, 表 2.6.4-20).

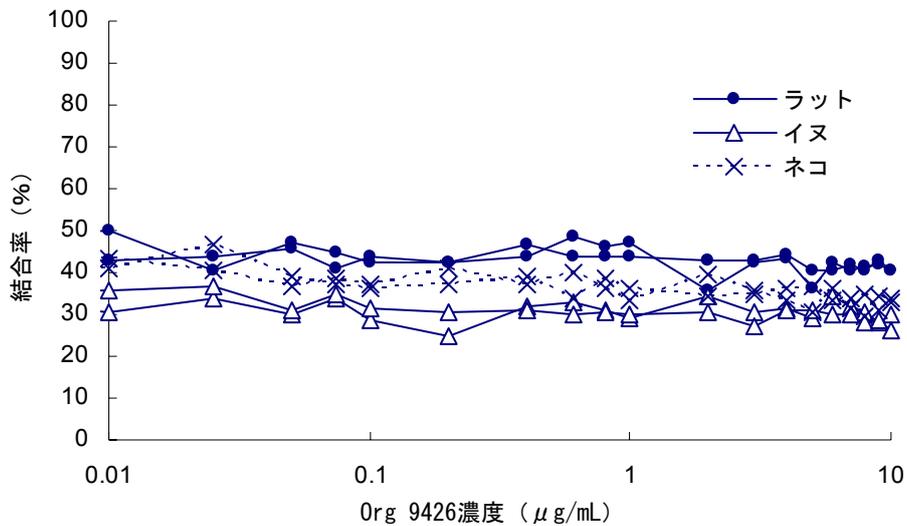


図 2.6.4-18 ラット, ネコ及びイヌにおける *in vitro* での ^3H -Org 9426 の血漿蛋白結合率 (SDGRR3508)

表 2.6.4-20 ラット, ネコ及びイヌにおける *in vitro* での ^3H -Org 9426 の血漿蛋白結合率 (SDGRR3508)

動物種	血漿蛋白結合率 (%)	回収率 (%)
ラット	43.0 ± 2.9	80.5 ± 15.1
イヌ	31.1 ± 2.7	82.1 ± 9.9
ネコ	36.8 ± 4.1	79.4 ± 16.6

平均±標準偏差

1~10000 ng eq/mL の 20 濃度につき各 2 回測定した.

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 代謝経路

臭化ロクロニウムの推定代謝経路を図 2.6.4-19に示す。ラット、イヌ、ネコ及びブタに臭化ロクロニウムを静脈内投与したところ、わずかに 17-desacetyl体 (Org 9943) あるいは/及びdesallyl体 (Org 20860) が認められた (図 2.6.4-19)。

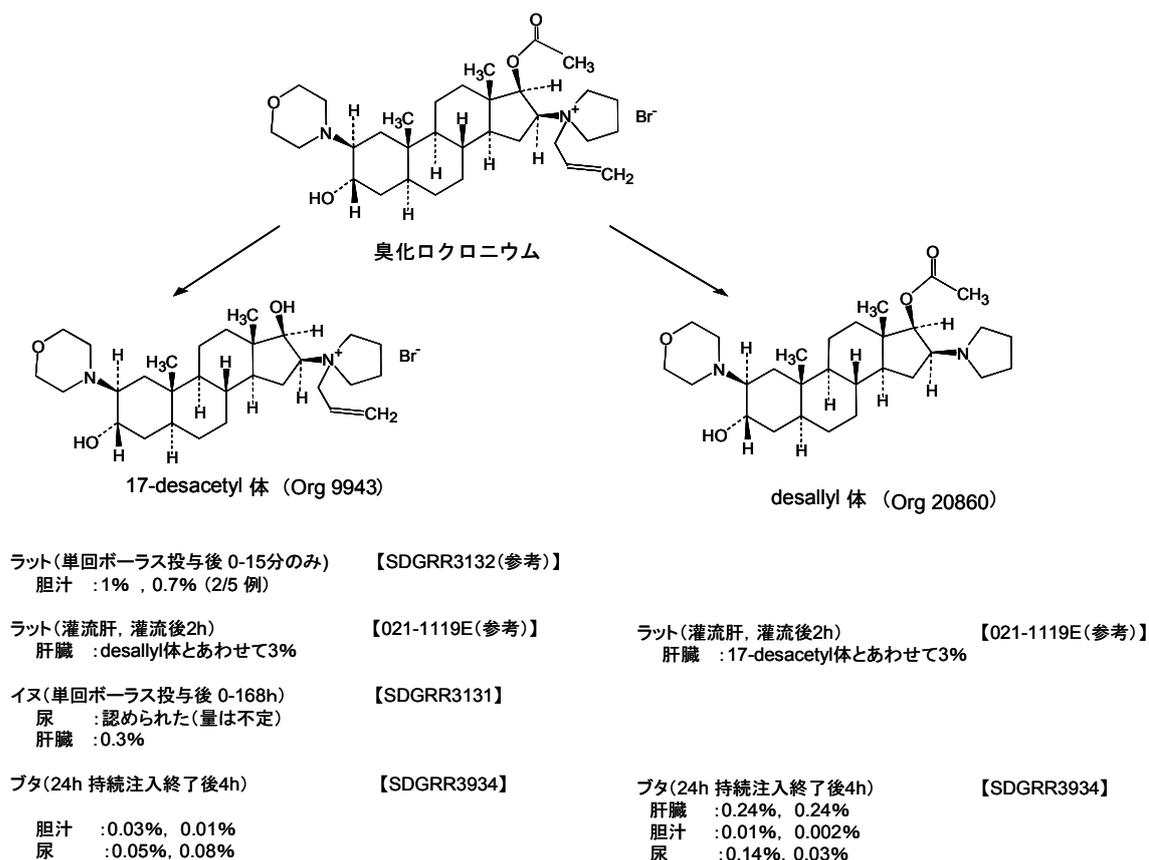


図 2.6.4-19 臭化ロクロニウムの推定代謝経路

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.5.2 血漿、尿及び胆汁中代謝物

2.6.4.5.2.1 ラット

(1) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

ラット 5 匹に臭化ロクロニウムを 2 mg/kg 単回静脈内ボラス投与し、投与前及び投与後 120 分まで血漿、胆汁及び尿を採取し代謝物を HPLC (B 法) で分析した。

17-desacetyl 体は投与後 0~15 分の胆汁画分 (2/5 例) のみで検出され、その量は投与量の 1%及び 0.7%であった。血漿及び尿中において投与量の 0.3%を超える 17-desacetyl 体は認められなかった。

(2) 参考資料, 021-1119E-MT (参考); 4.2.2.4.1

摘出ラット肝灌流系に ^3H -Org 9426 (35.9 kBq, 1 mg/0.25 mL) を添加した後 120 分間灌流し、胆汁及び肝臓中代謝物を HPLC (B 法) で分析した。

胆汁中に代謝物はほとんど認められなかった。一方、肝臓中には 17-desacetyl 体及び desallyl 体と推定される代謝物が投与量の 3%程度 (肝臓中放射能の 10%) 認められるのみであった。

2.6.4.5.2.2 イヌ

(1) 評価資料, SDGRR3131 ; 4.2.2.2.3

雄性イヌに ^{14}C -Org 9426 を 0.48 mg (2.6 MBq) /kg の用量で単回静脈内ボラス投与した後の尿、糞及び肝臓中代謝物を TLC で分析した。

糞中には代謝物は認められなかった。一方、尿及び肝臓中には 17-desacetyl 体が認められ、その量は肝臓では投与量の 0.3%程度であり、尿中では一様ではなかった。

2.6.4.5.2.3 ネコ

(1) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

ネコに臭化ロクロニウムを 0.2 mg/kg 単回静脈内ボラス投与した後、血漿、胆汁及び尿試料を HPLC (B 法) で分析した。その結果、いずれの試料からも 17-desacetyl 体及び desallyl 体は検出されなかった。

(2) 参考資料, Anesthesiology 1990 ; 72 (参考); 4.2.2.2.6

ネコに臭化ロクロニウムを 1.5 mg/kg 単回静脈内ボラス投与し、血漿、胆汁、尿及び肝臓中の 17-desacetyl 体を GC 法で分析した結果、いずれの試料からも 17-desacetyl 体は検出されなかった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.5.2.4 ブタ

(1) 評価資料, SDGRR3934 ; 4.2.1.1.3

ハロタン及び α -クロラロース麻酔下で人工呼吸器を装着した雌ブタ2匹に臭化ロクロニウムを筋弛緩作用が85~95%に保たれる状態で24時間持続注入し、注入開始から注入終了後4時間までの尿及び注入終了後から4時間目の胆汁中の未変化体及び代謝物濃度をHPLC(A法)により測定した。

注入終了後4時間までの累積尿中の17-desacetyl体量は注入量の0.052%及び0.084%, desallyl体量は注入量の0.142%及び0.025%であり、尿中未変化体のそれぞれ1.3%及び1.6%であった。注入終了後4時間目の胆汁中の17-desacetyl体量は注入量の0.03%及び0.01%, desallyl体量は注入量の0.01%及び0.002%であり、胆汁中未変化体のそれぞれ1.1%及び0.3%であった(表2.6.4-21)。

表 2.6.4-21 ブタに臭化ロクロニウムを持続注入した時の注入開始から注入終了4時間後までの尿及び注入終了後4時間目の胆汁中の未変化体及び代謝物量 (SDGRR3934)

動物番号	RM55			RM56		
総注入量	1857 mg			1585 mg		
代謝物 試料	未変化体	17-desacetyl 体	desallyl 体	未変化体	17-desacetyl 体	desallyl 体
尿 ^a	5.095	0.052	0.142	5.38	0.084	0.025
胆汁	3.12	0.03	0.01	0.76	0.01	0.002

注入量に対する割合 (%)。

a: 尿は注入後0分~注入後4時間の累積量

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット

(1) 評価資料, █████049 ; 4.2.2.2.1

雌雄ラット各 18 匹に ³H-Org 9426 を 2 mg eq./kg (8 MBq/kg) 単回静脈内ボラス投与し、投与後 168 時間までの尿、糞及びケージ洗浄液中の放射能濃度を測定した。

その結果、放射能の総排泄率は投与 24 時間後で 80%に達し、168 時間後には 91%に達した。また、排泄のパターンに雌雄で差は認められず、放射能は主に糞中に排泄された（糞中：80%，尿中：10%，ケージ洗浄液：0.4%，屍体：0.5%）（図 2.6.4-20、表 2.6.4-22）。

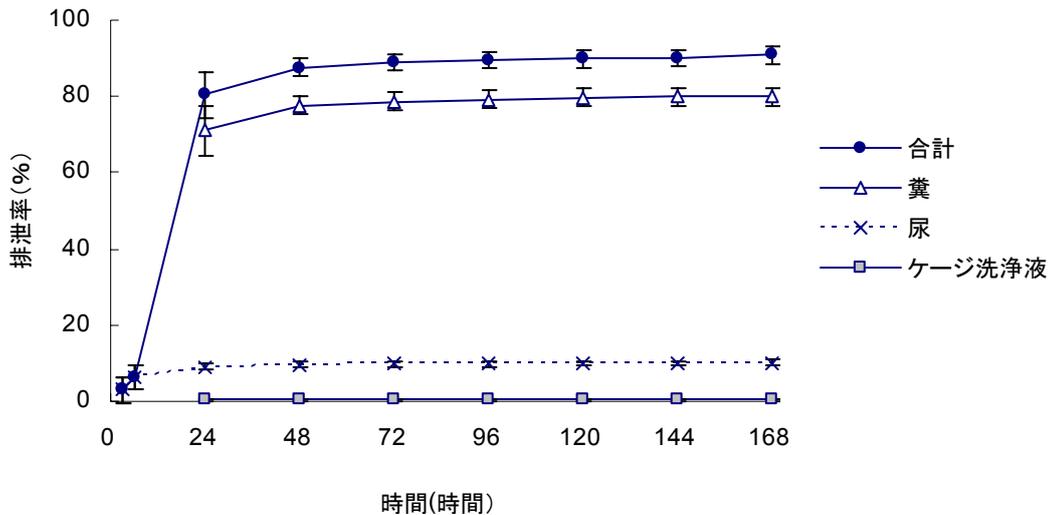


図 2.6.4-20 ラットに ³H-Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの放射能の排泄率及び総排泄率（投与量：2 mg eq./kg）（█████049）

排泄率は投与量に対する割合（%）で示した。
1 測定点につき雌雄各 3 例、計 6 例の平均値及び標準偏差で示した

表 2.6.4-22 ラットに ³H-Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの放射能の排泄率及び総排泄率（投与量：2 mg eq./kg）（█████049）

時間 (時間)	尿		糞		ケージ洗浄液		屍体		合計	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~3	4.5±3.9	1.7±2.9	—	—	—	—	—	—	4.5±3.9	1.7±2.9
0~6	5.2±4.5	7.3±1.1	—	—	—	—	—	—	5.2±4.5	7.3±1.1
0~24	9.6±0.5	8.6±0.4	69.0±9.3	73.0±2.2	0.2±0.1	0.3±0.2	—	—	78.8±8.9	82.0±2.2
0~48	9.9±0.4	9.4±1.1	78.6±1.7	76.7±2.8	0.2±0.1	0.4±0.2	—	—	88.7±1.7	86.5±2.4
0~72	10.0±0.4	9.5±1.1	79.8±1.6	77.8±2.8	0.2±0.1	0.4±0.2	—	—	90.0±1.5	87.7±2.4
0~96	10.1±0.4	9.6±1.0	80.3±1.6	78.3±2.8	0.3±0.1	0.4±0.2	—	—	90.7±1.5	88.3±2.4
0~120	10.2±0.4	9.7±1.0	80.7±1.6	78.6±2.8	0.3±0.1	0.4±0.2	—	—	91.1±1.5	88.6±2.3
0~144	10.2±0.4	9.7±1.0	80.9±1.6	78.8±2.8	0.3±0.1	0.4±0.2	—	—	91.4±1.5	88.9±2.3
0~168	10.3±0.4	9.8±1.0	81.1±1.6	78.9±2.9	0.3±0.1	0.4±0.2	0.6±0.1	0.5±0.1	92.2±1.4	89.7±2.3

投与量に対する割合（%）。
1 測定点につき雌雄各 3 例の平均値±標準偏差

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(2) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

雄性ラット 5 匹に臭化ロクロニウムを 2 mg/kg 単回静脈内ポーラス投与し、投与後 2 時間までの尿中及び胆汁中の未変化体量を HPLC (B 法) で測定した。

投与後 2 時間までに投与量の 34.5%が胆汁中へ、9.4%が尿中へ排泄された (表 2.6.4-23)。

表 2.6.4-23 ラットに臭化ロクロニウムを単回静脈内ポーラス投与したときの未変化体の排泄率
(投与量 : 2 mg/kg) (SDGRR3132 (参考))

時間 (分)	累積排泄率	
	尿中 (n=5)	胆汁中 (n=5)
0~15	5.2±2.2	18.0±1.9
0~30	7.6±2.6	28.1±2.6
0~45	8.4±2.6	31.3±2.6
0~60	9.0±2.7	32.8±2.8
0~75	8.9±2.8 ^a	32.8±2.3
0~90	9.2±2.8 ^a	33.5±2.4
0~105	9.3±2.8 ^a	34.0±2.6
0~120	9.4±2.8 ^a	34.5±2.7

投与量に対する割合 (%)

平均±標準偏差, n=5

a : n=4

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.2 イヌ

(1) 評価資料, █████050 ; 4.2.2.2.2

雌雄イヌ各 3 匹に ^3H -Org 9426 を 0.36 mg eq./kg (0.37 MBq/kg) 単回静脈内ボラス投与し、投与後 168 時間までの尿、糞及びケージ洗浄液中の放射能濃度を測定した (図 2.6.4-21)。

その結果、放射能の総排泄率は投与後 48 時間で 80%に達し、168 時間には 88%に達した。また、排泄のパターンに雌雄で差は認められず、放射能は主に糞中に排泄された (糞中：72%，尿中：14%，ケージ洗浄液：3%) (表 2.6.4-24)。

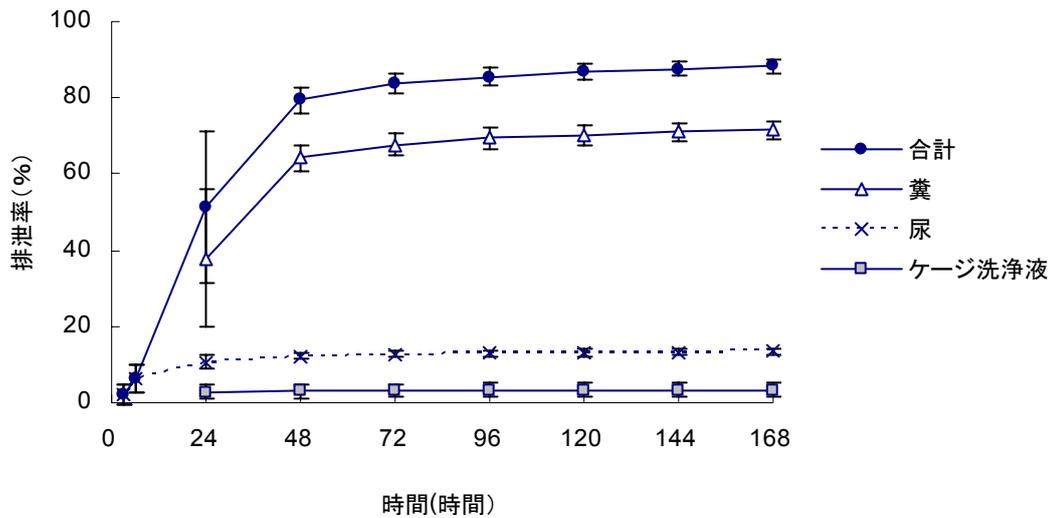


図 2.6.4-21 イヌに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの放射能の排泄率及び総排泄率 (投与量：0.36 mg eq./kg) (█████050)

排泄率は投与量に対する割合 (%) で示した。
雌雄各 3 例の平均値及び標準偏差で示した

表 2.6.4-24 イヌに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの放射能の排泄率及び総排泄率 (投与量：0.36 mg eq./kg) (█████050)

時間 (時間)	尿		糞		ケージ洗浄液		合計	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~3	1.7 ± 2.9	2.4 ± 2.7	—	—	—	—	1.7 ± 2.9	2.4 ± 2.7
0~6	5.5 ± 4.8	6.9 ± 2.8	—	—	—	—	5.5 ± 4.8	6.9 ± 2.8
0~24	9.6 ± 2.3	11.5 ± 0.6	30.5 ± 22.1	45.4 ± 12.1	1.7 ± 0.9	3.5 ± 2.3	41.8 ± 24.0	60.4 ± 12.4
0~48	12.3 ± 1.0	12.1 ± 0.5	63.1 ± 3.9	65.7 ± 3.0	2.2 ± 0.8	3.8 ± 2.3	77.6 ± 3.2	81.5 ± 2.8
0~72	13.0 ± 1.0	12.4 ± 0.6	66.6 ± 2.2	68.9 ± 3.4	2.3 ± 0.8	3.9 ± 2.3	81.9 ± 1.4	85.2 ± 2.6
0~96	13.4 ± 1.0	12.6 ± 0.6	68.6 ± 2.3	70.2 ± 3.2	2.4 ± 0.8	4.0 ± 2.3	84.4 ± 1.5	86.8 ± 2.4
0~120	13.7 ± 0.9	12.7 ± 0.6	69.6 ± 2.4	71.1 ± 3.2	2.5 ± 0.8	4.0 ± 2.3	85.8 ± 1.5	87.8 ± 2.3
0~144	13.9 ± 0.9	12.8 ± 0.6	70.4 ± 2.3	71.7 ± 2.9	2.5 ± 0.9	4.0 ± 2.3	86.8 ± 1.5	88.5 ± 2.1
0~168	14.0 ± 0.8	12.9 ± 0.6	71.0 ± 2.3	72.2 ± 2.9	2.5 ± 0.9	4.0 ± 2.3	87.6 ± 1.5	89.1 ± 2.0

投与量に対する割合 (%)
雌雄各 3 例の平均値 ± 標準偏差

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(2) 評価資料, SDGRR3131 ; 4.2.2.2.3

雄性イヌ 3 匹に ^{14}C -Org 9426 を 0.48 mg eq./匹 単回静脈内ボーラス投与した後, 7 日間にわたり尿中及び糞中放射能を測定した。

その結果, 投与後 7 日間の放射能の総排泄率は各個体で 92.9, 56.1 及び 85.4%であった。動物番号CD25 のイヌでは糞の排泄が極めて不規則であり, 最終採取時 (投与後 144 時間目) の糞にも投与量の 18.3% が排泄されていた。よってこの動物からは総放射能が回収されていないと思われた。残りの 2 匹では総排泄量は投与後 1 週間以内に 89%に達し, 主に糞中に排泄された (糞中:65%, 尿中:24%) (表 2.6.4-25)。

表 2.6.4-25 イヌに ^{14}C -Org 9426 を単回静脈内ボーラス投与したときの排泄率 (投与量 : 0.48 mg eq.) (SDGRR3131)

時間 (時間)	累積排泄率								
	尿中			糞中			合計		
	動物番号			動物番号			動物番号		
	CD25	CE02	CE89	CD25	CE02	CE89	CD25	CE02	CE89
0~24	8.56	15.04	16.74	—	64.89	38.22	8.56	79.93	54.96
0~48	8.73	17.83	22.98	—	68.11	50.74	8.73	85.94	73.73
0~72	12.54	19.31	24.14	—	68.80	56.48	12.54	88.12	80.64
0~96	13.17	20.48	24.88	21.67	70.20	57.83	34.92	90.69	82.73
0~120	13.76	20.88	25.46	22.79	70.68	58.71	36.63	91.58	84.19
0~144	14.53	21.35	25.70	41.12	71.08	59.37	55.73	92.45	85.09
0~168	14.89	21.79	26.02	41.12	71.08	59.37	56.09	92.89	85.41

投与量に対する割合 (%)

— : 未検出

(3) 評価資料, SDGRR3049 ; 4.2.2.2.4

雌雄イヌ各 3 匹に臭化ロクロニウム 2 mg/kgを 30 分間隔で 3 回繰り返し静脈内ボーラス投与し, 投与後 6 時間までの尿, 投与終了時の胆汁, 肝臓, 肺中未変化体量をHPLC (A法) で測定した結果, 投与量の 19%が尿, 21%が胆汁, 8%が肝臓, 0.1%が肺中へ排泄された (表 2.6.4-26)。

表 2.6.4-26 イヌに臭化ロクロニウムを繰り返し静脈内ボーラス投与したときの未変化体の排泄率 (投与量 : 2 mg/kg × 3 回) (SDGRR3049)

動物番号	性別	排泄率				投与から試料採取 までの時間 (時間) ^b
		尿	胆汁	肝臓	肺	
1207	オス	21.5	19.4	7.4	0.10	6.7
1208	オス	15.8	27.1	8.5	0.12	6.4
2205	オス	— ^a	18.6	6.4	0.08	5.7
1705	メス	19.6	21.3	10.7	0.10	5.5
1706	メス	15.0	24.5	6.9	0.05	6.2
3705	メス	21.3	17.7	10.0	0.09	6.7
平均	—	18.6	21.4	8.3	0.09	6.2
標準偏差	—	3.1	3.7	1.7	0.02	0.2

投与量に対する割合 (%)

a : 2205 の尿は全量を採取出来なかった., b : 人工呼吸器から離脱後 4 時間に試料を採取した

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.3 ネコ

(1) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

胆管及び尿道にカニューレを装着したネコ 2 匹に臭化ロクロニウムを 0.2 mg/kg 単回静脈内ボラス投与し、投与後 8 時間までの胆汁及び尿中未変化体濃度を HPLC (B 法) で測定した。

投与後 8 時間までの胆汁中未変化体濃度は、投与量に対して 31%及び 43%であり、尿中未変化体濃度はいずれのネコでも 1.8%であった。

(2) 参考資料, Anesthesiology 1990 ; 72 (参考); 4.2.2.2.6

無処置あるいは腎茎部結紮したネコ各 7 匹に臭化ロクロニウムを 1.5 mg/kg 単回静脈内ボラス投与した後 6 時間までの尿中及び胆汁中への排泄について検討した。また、同時に筋弛緩作用の薬力学的パラメータについても検討した。

無処置群において、投与後 6 時間までに、尿及び胆汁中に投与量のそれぞれ 8.7 及び 54.4%の未変化体が排泄された。投与後 6 時間において肝臓中には投与量の 21.3%の未変化体が存在し、投与量の 84%が未変化体として回収された。これらのことから本薬は大部分が未変化体として排泄され、その主な経路は胆汁であることが示唆された。一方、腎茎部結紮群では投与後 6 時間における未変化体の胆汁中排泄率は 52.4%であり、無処置群とほぼ同様であった (表 2.6.4-27)。

また、筋弛緩作用の薬力学的パラメータである作用発現時間、作用持続時間並びに回復時間は、腎茎部結紮群と無処置群とで差は認められなかった (表 2.6.4-28)。ネコでは、本薬の腎排泄の割合が肝排泄に比べて低いこともあり、腎機能低下によってクリアランス、分布容積が減少するものの (2.6.4.3.1.3 (2) 参照)、その変化の程度は作用時間に影響するほどではなかったものと考えられた。

表 2.6.4-27 ネコ (無処置群及び腎茎部結紮群) に臭化ロクロニウムを単回静脈内ボラス投与したときの尿及び胆汁中への累積排泄率 (投与量 : 1.5 mg/kg) (Anesthesiology 1990 ; 72 (参考))

時間 (時間)	累積排泄率				
	無処置群 (n=7)			腎茎部結紮群 (n=7)	
	尿中	胆汁中	肝臓中	胆汁中	肝臓中
0~1	1.9±4.3	41.7±8.4	/	40.2±10.6	/
0~2	5.8±5.1	50.3±8.6		47.7±10.8	
0~3	7.1±5.7	52.2±8.9		49.9±10.9	
0~4	7.4±5.9	53.4±8.9		51.0±11.0	
0~5	8.4±5.6	54.0±9.0		51.7±11.1	
0~6	8.7±5.7	54.4±9.2		21.3±6.5	

投与量に対する割合 (%)
平均±標準偏差

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-28 ネコ（無処置群及び腎茎部結紮群）に臭化ロクロニウムを単回静脈内ボース投与したときの薬力学的パラメータ（投与量：1.5 mg/kg）（Anesthesiology 1990；72（参考））

群	n	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)	回復時間 (分)
無処置群	7	0.8±0.7	26.4±4.5	6.7±2.1
腎茎部結紮群	7	0.9±0.6	24.7±8.4	7.4±4.5

平均値±標準偏差.

作用発現時間：臭化ロクロニウムの投与時から筋収縮力の最大抑制までに要する時間

作用持続時間：臭化ロクロニウムの投与時から筋収縮力がコントロールの25%まで回復するのに要する時間

回復時間：筋収縮力がコントロールの25%から75%まで回復するのに要する時間

2.6.4.6.4 ブタ

(1) 評価資料, SDGRR3934 ; 4.2.1.1.3

ハロタン及び α -クロラロース麻酔下で人工呼吸器を装着したブタ4匹（雄1匹，雌3匹）に臭化ロクロニウムを筋弛緩作用が85～95%に保たれる状態で24時間持続注入し，注入開始から注入終了後4時間目までの尿及び注入終了後から4時間目の胆汁中の未変化体濃度をHPLC（A法）により測定した。

経時的に胆汁を採取しなかったため全胆汁排泄は計算できなかったが，注入後4時間目の胆汁中の未変化体濃度は3.5～11.1 mg/mLと高かった。一方，尿中の未変化体の排泄は注入量の約4%（0.46～5.38%）と少なかった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.5 肝灌流

(1) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5

雄性ラット3匹を用いて肝臓の灌流試験を行った。摘出肝臓を、1%アルブミン含有 Krebs 液 (38°C, pH 7.35~7.45) を循環溶液とし、常時 95%O₂/5%CO₂ を通気した灌流装置に装着した。胆汁酸塩としてタウロコール酸ナトリウム (15 μmol/h) を持続注入した。臭化ロクロニウムを 1 mg 加えた灌流液 100 mL を 2 時間灌流させ、分画採取した灌流液及び胆汁中の未変化体量を HPLC (B 法) で測定した。

その結果、灌流液中の未変化体は速やかに消失した。また、2 時間の灌流期間中に投与量の 42.1±2.4% の未変化体が胆汁中へ排泄された (図 2.6.4-22)。

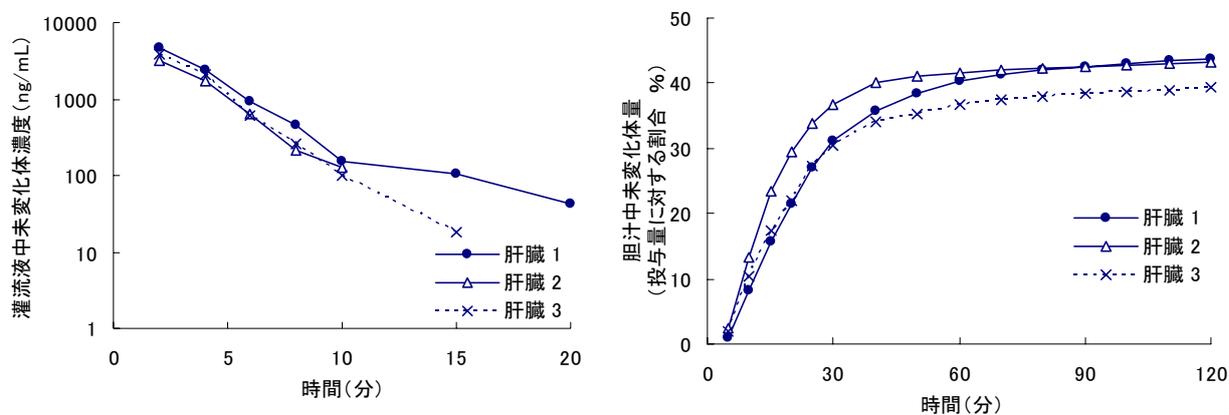


図 2.6.4-22 ラット摘出肝灌流試験における灌流液及び胆汁中の未変化体濃度 (量) 推移 (添加量: 1 mg) (SDGRR3132 (参考))

左図: 灌流液中未変化体濃度, 右図: 胆汁中未変化体量

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.6 門脈下大静脈シャント

(1) 参考資料, SDGRR3132 (参考); 4.2.2.2.5, Anesthesiology 1990 ; 72 (参考); 4.2.2.2.6

ネコを用いて門脈下大静脈シャント²を作成し, 筋弛緩作用に対する臭化ロクロニウムの肝臓での取り込みが及ぼす影響を検討した. 肝血流が正常な状態又はシャントより先の門脈及び肝動脈を一時的に遮断して体循環から肝臓を回避させた状態で臭化ロクロニウムを投与し, 各投与後の作用発現時間, 作用持続時間, 回復時間を測定した.

その結果, 体循環から肝臓を回避した場合, 作用発現時間は短縮し, 回復時間及び作用持続時間は延長した. この結果から, ネコにおいて肝臓は臭化ロクロニウムの主要排泄臓器であると考えられる. また, この結果は, ネコでは胆汁排泄の割合が大きく腎排泄の割合が小さいことと一致する (表 2.6.4-29 及び表 2.6.4-30) (2.6.4.6.3参照).

表 2.6.4-29 ネコにおける筋弛緩作用に対する, 臭化ロクロニウムの肝臓での取り込みが及ぼす影響 (SDGRR3132 (参考))

動物番号	ネコ 3			ネコ 4			ネコ 5		
用量	0.15 mg/kg			0.2 mg/kg			0.2 mg/kg		
投与回数 ^a	1回目 (肝経由)	2回目 (肝回避)	3回目 (肝経由)	1回目 (肝経由)	2回目 (肝回避)	3回目 (肝経由)	1回目 (肝経由)	2回目 (肝回避)	3回目 (肝経由)
作用発現時間 (分)	1.9	0.8	1.0	1.3	0.8	1.2	1.1	1.1	1.0
回復時間 (分)	1.8	3.0	2.5	1.4	2.4	2.0	1.2	2.1	1.4
作用持続時間 (分)	7.5	21.5	9.8	6.3	19.7	8.6	4.3	16.5	4.5

a: 肝回避: 肝シャントを10分間開放した.

表 2.6.4-30 ネコにおける筋弛緩作用に対する, 臭化ロクロニウムの肝臓での取り込みが及ぼす影響 (Anesthesiology 1990 ; 72 (参考))

用量	0.3 mg/kg			
投与回数 ^a	1回目 (肝経由)	2回目 (肝回避)	3回目 (門脈内注入)	4回目 (肝経由)
作用発現時間 (分)	1.0±0.3	0.7±0.1	1.1±0.3	1.0±0.3
回復時間 (分)	1.6±0.5	3.1±0.5	1.4±0.1	1.8±0.6
作用持続時間 (分)	6.8±0.2	19.5±1.5*	5.3±1.5	7.2±2.2

n = 5, 平均値±標準偏差.

a: 肝回避: 肝シャントを10分間開放した., 門脈内注入: 肝シャントを閉じ, 門脈に挿入したカテーテルにより門脈内に注入した.

*: 他の投与時と比べて回復時間が有意に延長した (一元配置分散分析, $P < 0.05$)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.7 乳汁への移行

(1) 参考資料, SDGRR3185 ; 4.2.2.5.1

分娩後 13 日目の授乳中雌ラット 4 匹に ^3H -Org 9426 を 0.3 mg eq./kg (35.4 MBq/kg) 単回静脈内ボラス投与し、血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した。

投与後 5 分, 1, 及び 4 時間の乳汁中放射能濃度はそれぞれ 7.15, 6.15 及び 4.82 ng eq./mL であり、 ^3H -Org 9426 の乳汁中排泄が認められた (図 2.6.4-23 及び 表 2.6.4-31)。乳汁中放射能濃度のピークは投与後 5 分及び 1 時間であり、それらの放射能濃度は、乳汁 1g あたり投与量の 0.007% 及び 0.006% であった。その後、乳汁中及び母ラットの血漿中放射能濃度は徐々に低下し、投与後 24 時間以降の濃度は極めて少量 (いずれも投与量の 0.0002%) であった。

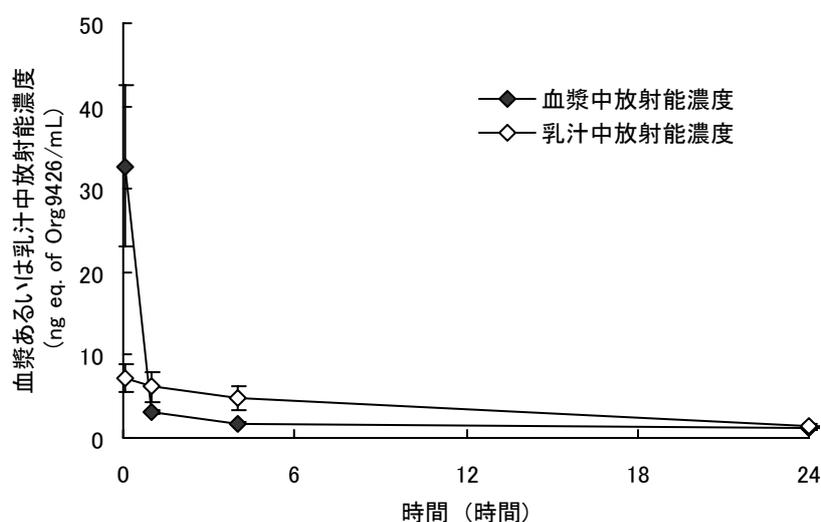


図 2.6.4-23 ラットに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの乳汁移行 (投与量 : 0.3 mg eq./kg) (SDGRR3185)

平均±標準偏差, n=4 (乳汁, 投与後 1 時間のみ n=3)

表 2.6.4-31 ラットに ^3H -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの血漿及び乳汁中濃度 (投与量 : 0.3 mg eq./kg) (SDGRR3185)

投与後	血漿中濃度 (ng eq./mL)	乳汁中濃度 (ng eq./mL)	乳汁移行率 (乳汁中濃度/血漿中濃度)
5分	32.77 ± 9.71	7.15 ± 1.71	0.23 ± 0.07
1時間	3.09 ± 0.16	6.15 ± 1.80	1.97 ± 0.58
4時間	1.75 ± 0.09	4.82 ± 1.54	2.77 ± 0.94
24時間	1.21 ± 0.15	1.33 ± 0.35	1.10 ± 0.23
120時間	0.22 ± 0.03	0.24 ± 0.02	1.13 ± 0.25

平均±標準偏差, n=4 (乳汁, 投与後 1 時間のみ n=3)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.8 腸肝循環

(1) 評価資料, ■■■2464-G ; 4.2.2.5.2

雄性ラット（ドナーラット）に ^{14}C -Org 9426 を 0.3 mg eq./kg (984 kBq/kg) 単回静脈内ボラス投与し、その胆汁を別の雄性ラット（ドニーラット）の総胆管を介して十二指腸内に連続的に導入した。

投与後 48 時間までのドニーラットの胆汁、尿及び糞中にはそれぞれ投与量の 0.3, 1.1 及び 27.7%の放射能が排泄された。また、この時点のドニーラットにおける消化管内容物及び消化管内容物を除く体内にはそれぞれ投与量の 1.8 及び 1.0%の放射能が認められた。

以上の結果より、 ^{14}C -Org 9426 単回静脈内ボラス投与後に胆汁中に排泄された放射能が消化管より再吸収される割合は投与量の約 2.4%（ドニーラットへ導入した胆汁中放射能の約 7.5%）と低いことが確認された（表 2.6.4-32）。

表 2.6.4-32 雄性ラットに ^{14}C -Org 9426 を単回静脈内ボラス投与したときの腸肝循環

（投与量：ドナーラット 0.3 mg eq./kg）（■■■2464-G）

採取時間 (hr)	放射能の累積排泄率				
	ドナーラット (n=3)		ドニーラット (n=3)		
	尿中	糞中	胆汁中	尿中	糞中
1	—	—	0.0±0.0	—	—
2	—	—	0.0±0.0	—	—
4	—	—	0.1±0.1	0.1±0.1	—
8	—	—	0.1±0.1	0.4±0.3	—
24	—	—	0.3±0.0	0.9±0.3	17.6±7.0
48	52.6±5.0	2.9±0.7	0.3±0.1	1.1±0.4	27.7±8.1
腸管内容物 (48)			1.8±1.3		
屍 骸 (48)	7.3±0.9		1.0±0.2		

ドナーラットへの投与量に対する割合 (%)
平均±標準偏差, — : 実施せず

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

実施せず.

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

実施せず.

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.9 考察及び結論

静脈内ボラス投与後の血漿中未変化体濃度推移を検討した結果、ラット、イヌ及びネコのいずれの動物種においても血漿中濃度は投与後急速に減少し、分布相の半減期は 2~3 分であった。検討した条件（用量、被験物質の形態）により、試験間で血漿中濃度が測定可能な時間範囲が大きく異なったため、終末相の半減期の値は一定ではなかった。

筋弛緩作用が一定となるようモニターしながら本薬を 24 時間持続注入した時の薬物動態をブタで検討した結果、注入終了後の血漿中未変化体濃度は半減期 2~7 分で急速に減少し、それに伴い筋弛緩作用も速やかに消失した。その後、51~101 分の半減期で血漿中未変化体濃度は減少した。持続注入期間中安定した筋弛緩作用を得るためには、時間の経過と共に注入量を大幅に減らしていく必要があり、注入量の減量の程度には個体差があった（注入終了時の注入量は注入開始後 1 時間の 36~61%）。一方、筋弛緩作用が定常状態の時の血漿中未変化体濃度はほぼ一定であった。また、本薬の 24 時間注入後の組織/臓器内濃度は低く、本薬を比較的長時間投与しても体内にほとんど蓄積されないことが示唆された。同試験で排泄を検討した結果、持続注入後の胆汁（最終サンプル）中に高濃度の未変化体が検出されたことから、本薬は主に血中から未変化体のまま胆汁へ排泄されると考えられる。

有色ラットでの全身オートラジオグラフィの結果、他の組織に比べて眼球の放射能濃度が全時間を通して高かった。本薬は塩基性化合物であるのでおそらくメラニンとの結合によるものと思われるが、近年では、メラニンとの結合が直接的に視覚器系へ有害な影響を及ぼすことはないとの報告もある³。本薬の毒性試験及び臨床試験においてもメラニン親和性に起因すると考えられる毒性所見及び有害事象は報告されていない。

ラット組織分布試験では、消失臓器である肝臓及び腎臓と共に下垂体でも投与後 30 分までの単位重量あたりの組織中放射能濃度が高かった。臓器全体での放射能量としては、それぞれ投与量の 32%、5% 及び 0.01% であり、下垂体に分布した薬物量は極めて少量であること、及び臭化ロクロニウム投与によりホルモン様作用又は関連する毒性所見は認められていないことから、临床上問題は無いと判断した。また、消化管内容物中の放射能濃度が投与後 5 時間までに投与量の約 70% に増加し、投与後 24 時間で減少したことは、同時に実施したラット排泄試験において投与後 24 時間までの糞中排泄率が 70% であり、以後の排泄率が減少することと一致する。

本薬の代謝についてラット、イヌ、ネコ及びブタで検討した結果、これら動物種においては代謝の程度に大きな差はなく、ほとんど代謝されないか、17-desacetyl 体及び desallyl 体にわずかに代謝されるのみであった。構造の類似した他の筋弛緩薬には C3 位にアセチル基が存在し、この C3 位の脱アセチル化がこれらの化合物の主要代謝反応であるが、本薬にはこのアセチル基が存在しないため同様の代謝は起こらない。また、17-desacetyl 体も動物及びヒトでほとんど認められないことから、C17 位のアセチル基は安定であり、認められた 17-desacetyl 体は酵素反応というよりもむしろ化学的な加水分解によるものと思われる。

動物では、本薬は胆汁排泄率が高く、本薬の血漿からの消失機構に肝臓が重要な役割を担っていると

2.6.4 薬物動態試験の概要文

考えられる。腸肝循環を検討した結果、胆汁中に排泄された本薬（放射能）が消化管より再吸収される割合は投与量の2.4%と低く、胆汁排泄物が薬物動態及び筋弛緩作用に与える影響は少ないものと考えられる。また、尿中排泄率はラット10%（168時間）、イヌ14～24%（168時間）、ネコ9%（6時間）といずれの動物種でも胆汁排泄率に比べて低く、これらの動物種では排泄に腎臓が寄与するものの、その依存度は低いと思われた。一方、ヒトでの尿中排泄率は投与後12時間で20～68%であった（2.7.2.2.2.4参照）。

ネコでの検討の結果、腎茎部結紮により血漿クリアランスは有意に低下し、血漿中濃度も正常ネコに比べて全体的に高かったものの、筋弛緩作用の持続については正常ネコと比較して差が認められていない。一方、門脈下大静脈シャントにより肝血流を遮断した場合には、薬物濃度の上昇によると考えられる作用持続時間の延長が見られた。このことから、ネコにおいて肝臓が主要消失臓器であると思われた。ヒトにおいては、腎排泄がネコよりも高く（尿中排泄率が12時間で20～68%）、薬物の消失経路は肝臓または腎臓の一方に偏っていない。このことから、腎機能低下者、肝機能低下者のいずれにおいても消失が遅くなる可能性が考えられる。しかしながら、複数の消失経路を有することにより、一方の経路が阻害された場合においても薬物の血中濃度が著しく上昇する可能性は低いと考えられる。

妊娠又は授乳動物における試験の結果、本薬はほとんど胎盤を通過しないと考えられた（投与量の0.01%未満）。よって、母体に高用量の本薬を投与した場合でも胎児の筋肉活動に影響を及ぼす量の本薬が胎盤を通過することはないと考えられる。なお、生殖発生毒性試験においても、本薬の影響は認められていない。

乳汁中放射能濃度は低く投与後24時間以降でほとんど認められなかった（0.0002%）。また、腸肝循環を検討した結果、腸管からの吸収が2.4%と低く、ラット単回経口毒性試験⁴（投与量：200 mg/kg）では死亡例がみられなかった。以上から、授乳により幼若動物が本薬に暴露されることはないと考えられる。

しかしながら、ヒトにおいて本薬投与後の母乳中への排泄については検討しておらず、ヒト乳児での経口吸収性も明らかではない。よって、授乳により臨床的に有意な量の本薬が乳児の循環血へ到達する可能性は不明である。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.10 図表

表 2.6.4-33 血漿中濃度, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧表

試験項目		種 (性)	被験薬物	投与経路	投与量	資料番号	
血漿中濃度	静脈内ボース投与	ラット (♂♀)	³ H-Org 9426	i.v.	2 mg eq./kg	██████049	
		ラット (♂)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)	
		イヌ (♂♀)	³ H-Org 9426	i.v.	0.36 mg eq./kg	██████050	
		イヌ (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.48 mg eq./匹	SDGRR3131	
		イヌ	臭化ロクロニウム	i.v.	9, 18, 36, 72 mg/kg 9, 9 mg/kg	SDGRR3132 (参考)	
		イヌ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg ×3	SDGRR3049	
		ネコ	臭化ロクロニウム	i.v.	0.2 mg/kg 5, 10, 20 mg/kg 5, 10 mg/kg	SDGRR3132 (参考)	
	ネコ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	1.5 mg/kg	Anesthesiology 1990;72 (参考)		
	静脈内持続注入	ネコ	臭化ロクロニウム	infusion	15 mg/kg	SDGRR3132 (参考)	
ブタ (♂♀)		臭化ロクロニウム	infusion	10~20 mL/h (40 mg/ mL)	SDGRR3934		
分布	全身オートラジオグラフィ	単回投与	有色ラット (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.3 mg eq./kg	██████14829
	組織内濃度分布	単回投与	ラット (♂♀)	³ H-Org 9426	i.v.	2 mg eq./kg	██████049
		単回投与	ブタ (♂♀)	臭化ロクロニウム	infusion	10~20 mL/h (40 mg/ mL)	SDGRR3934
	胎盤・胎児移行性	単回投与	ラット (♀)	³ H-Org 9426	i.v.	86 µg eq./匹	SDGRR3186
血漿蛋白結合	<i>In vitro</i>	ラット (♂) イヌ (♂) ネコ (♂)	³ H-Org 9426	<i>in vitro</i>	0.001~10 µg eq./mL	SDGRR3508	
代謝	血漿中代謝物	単回投与	ラット (♂)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
		単回投与	ネコ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	0.2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
	組織内代謝物	持続注入	ラット (♂)	³ H-Org 9426	肝灌流	1 mg eq./0.25 mL	021-1119E-MT (参考)
	尿中代謝物	単回投与	ラット (♂)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
			イヌ (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.48 mg eq./匹	SDGRR3131
			ネコ	臭化ロクロニウム	i.v.	0.2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
	ネコ (♂♀)		臭化ロクロニウム	i.v.	1.5 mg/kg	Anesthesiology 1990;72 (参考)	
	持続注入	ブタ (♀)	臭化ロクロニウム	infusion	10~20 mL/h (40 mg/ mL)	SDGRR3934	
	胆汁中代謝物	単回投与	ラット (♂)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
			イヌ (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.48 mg eq./匹	SDGRR3131
ネコ			臭化ロクロニウム	i.v.	0.2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)	
ネコ (♂♀)			臭化ロクロニウム	i.v.	1.5 mg/kg	Anesthesiology 1990;72 (参考)	
持続注入	ラット (♂)	³ H-Org 9426	肝灌流	1 mg eq./0.25 mL	021-1119E-MT (参考)		
	ブタ (♀)	臭化ロクロニウム	infusion	10~20 mL/hr (40 mg/mL)	SDGRR3934		
糞中代謝物	単回投与	ラット (♂)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)	
		イヌ (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.48 mg eq./匹	SDGRR3131	
		ネコ	臭化ロクロニウム	i.v.	0.2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)	

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-33 血漿中濃度, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧表 (続き)

試験項目		種 (性)	被験薬物	投与経路	投与量	資料番号	
排泄	尿中排泄	単回投与	ラット (♂♀)	³ H-Org 9426	i.v.	2 mg eq./kg	049
			ラット (♂)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
			イヌ (♂♀)	³ H-Org 9426	i.v.	0.36 mg eq./kg	050
			イヌ (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.48 eq.mg/匹	SDGRR3131
			イヌ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg ×3	SDGRR3049
			ネコ	臭化ロクロニウム	i.v.	0.2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
			ネコ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	1.5 mg/kg	Anesthesiology 1990;72 (参考)
			ブタ (♂♀)	臭化ロクロニウム	infusion	10~20 mL/hr (40 mg/mL)	SDGRR3934
	胆汁排泄	単回投与	ラット (♂)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
			イヌ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	2 mg/kg ×3	SDGRR3049
			ネコ	臭化ロクロニウム	i.v.	0.2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
			ネコ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	1.5 mg/kg	Anesthesiology 1990;72 (参考)
	糞中排泄	単回投与	ラット (♂♀)	³ H-Org 9426	i.v.	2 mg eq./kg	049
			イヌ (♂♀)	³ H-Org 9426	i.v.	0.36 mg eq./kg	050
			イヌ (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.48 eq.mg/匹	SDGRR3131
	肝灌流	—	ラット肝臓	臭化ロクロニウム	肝灌流	1 mg/100 mL	SDGRR3132 (参考)
	門脈下大静脈シャント	単回投与	ネコ	臭化ロクロニウム	i.v.	0.15, 0.2 mg/kg	SDGRR3132 (参考)
			ネコ (♂♀)	臭化ロクロニウム	i.v.	0.3 mg/kg	Anesthesiology 1990;72 (参考)
	乳汁移行	単回投与	ラット (♀)	³ H-Org 9426	i.v.	0.3 eq.mg/kg	SDGRR3185
腸肝循環		ラット (♂)	¹⁴ C-Org 9426	i.v.	0.3 eq.mg/kg	2464-G	

*で示した資料番号は参考試験を示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.11 参考文献一覧

- 1 Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res* 1993;10:1093-95.
- 2 Agoston S, Houwertjes MC, Salt PJ. A new method for studying the relationship between hepatic uptake of drugs and their pharmacodynamic effects in anaesthetized cats. *Br. J. Pharmacol.* 1980; 68:637-643.
- 3 Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. *Reg Toxicol Pharmacol* 1998;28:124-132.
- 4 ██████████ Acute oral toxicity study with Rocuronium bromide in rats. ██████████ report 20██████; ██████████ 3465.