

メタコリン塩化物

プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg

ケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg

第2部（モジュール2）

2.6.4 非臨床概要 薬物動態試験の概要文

株式会社三和化学研究所

参天製薬株式会社

2.6.4 薬物動態試験の概要文

略語一覧

略語	省略していない表現
AUC_{all}	Area under the blood concentration-time curve up to last sampling time (最終採血ポイントまでの血液中濃度-時間曲線下面積)
$AUC_{0-\infty}$	Area under the blood concentration-time curve up to infinity (無限大時間までの血液中濃度-時間曲線下面積)
C_{max}	Maximum concentration (最高濃度)
CL_{tot}	Total body clearance (全身クリアランス)
LC-MS/MS	Liquid chromatograph-tandem mass spectrometer (液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計)
SD ラット	Sprague Dawley ラット
$t_{1/2}$	Elimination half life (消失半減期)
Vd_{ss}	Distribution volume at steady state (定常状態における分布容積)

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	4
2.6.4.1. まとめ	4
2.6.4.2. 分析法	4
2.6.4.3. 吸収	5
2.6.4.4. 分布	6
2.6.4.5. 代謝	6
2.6.4.6. 排泄	7
2.6.4.7. 薬物動態学的相互作用	7
2.6.4.8. その他の薬物動態試験	7
2.6.4.9. 考察及び結論	8
2.6.4.10. 図表	8
2.6.4.11. 参考文献	8

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

本剤の有効成分であるメタコリン塩化物（以下、メタコリン）は、Provocholine[®]としてこれまでにアメリカ、カナダ、スペイン等で承認・販売され、主に気道過敏性検査に使用されている。

メタコリンの薬物動態に関しては、文献情報に加えて、本剤の開発に当たり実施したラット静脈内投与時の血液中メタコリン濃度測定及びヒト血液を用いた *in vitro* 代謝試験により、薬物動態特性を明らかにした。

雄性ラットに 0.01, 0.03 及び 0.1 mg/kg のメタコリンを単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度は用量依存的に増加し、いずれの投与量においても約 30 min の $t_{1/2}$ で消失した。CL_{tot} 及び Vd_{ss} は投与量間で大きな差は認められなかった。

ヒト血液とメタコリンを 37°C で 0.25 分～180 分間インキュベートした場合、インキュベート開始後 0.25 分までに添加したメタコリンの約半量が β-メチルコリンに代謝されたが、それ以降の代謝は緩やかとなり、終末相におけるメタコリンの $t_{1/2}$ は 175 min であった。

また、文献情報より、メタコリンはコリンエステラーゼにより加水分解を受け、β-メチルコリンに変換されること、代謝により生成したメチルコリンは速やかに腎排泄されることが知られている。

2.6.4.2. 分析法

2.6.4.2.1. 非標識体

試験に用いたメタコリン塩化物の純度は、100.0%であった。

2.6.4.2.2. 定量法

ヒト血液中メタコリン濃度の測定は、ヒト血液を 2 倍容量のアセトニトリルで除タンパクした試料に、酢酸アンモニウムを加え希釈したのち、LC-MS/MS を用いて行った。血液中メタコリン濃度の定量下限値は 0.45 ng/mL とした。

定量法は、特異性、検量線、真度、精度、マトリックス効果、キャリーオーバー及び安定性についてバリデーションを行い、いずれも評価基準を満たした。定量法のバリデーション結果は、薬物動態概要表に記載した (2.6.5.2 項)。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3. 吸収

2.6.4.3.1. ラット単回投与試験 [資料 4.2.2.2-1] (参考資料)

雄性のSDラットに0.01, 0.03及び0.1 mg/kgのメタコリンを単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度を測定した。血液中メタコリン濃度推移を図 2.6.4.3-1に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1に示す。

静脈内投与後の血液中メタコリン濃度は、0.01, 0.03及び0.1 mg/kgの投与量において、最初の測定時点である投与後2分にそれぞれ4.96, 18.4及び55.6 ng/mLを示し、投与後1時間では0.707, 1.82及び9.88 ng/mLまで低下した。 $t_{1/2}$ はそれぞれ28.9, 24.5及び33.0 minであった。0.01, 0.03及び0.1 mg/kgでの $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ129, 393及び1710 ng·min/mLであり、投与量に伴って増加した。

また、 CL_{tot} 及び Vd_{ss} については、投与量間で大きな差は認められなかった。

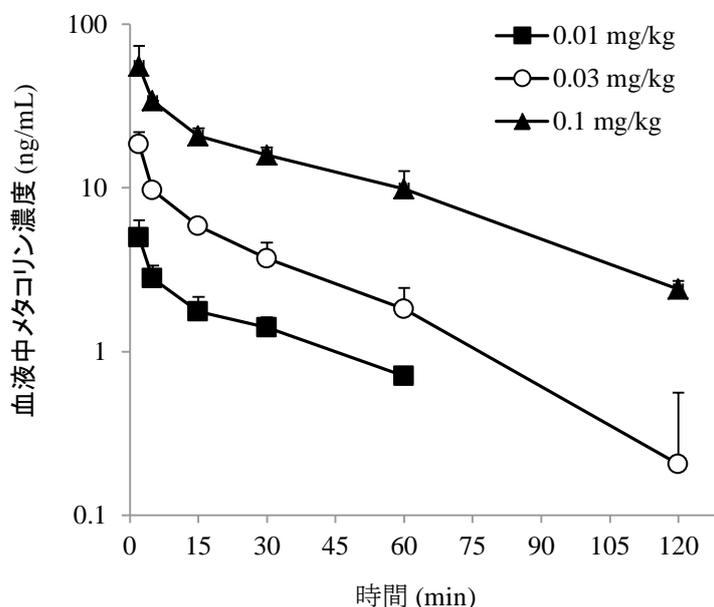


図 2.6.4.3-1 ラットにメタコリンを単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度推移
 平均値+標準偏差 (n=2~3)

表 2.6.4.3-1 ラットにメタコリンを単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度の薬物動態パラメータ

投与量	C_0 (ng/mL)	AUC_{all} (ng·min/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL_{tot} (mL/min/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)
0.01 mg/kg	7.33	125	129	28.9	78.7	2930
0.03 mg/kg	28.6	383	393	24.5	77.5	2280
0.1 mg/kg	73.2	1600	1710	33.0	59.2	2470

平均値 (n=3)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.4. 分布

該当資料なし。

2.6.4.5. 代謝

公表文献より、メタコリンはコリンエステラーゼに親和性を示すことから[1]、生体内で加水分解を受け、 β -メチルコリンに変換されると考えられた (図 2.6.4.5-1)。

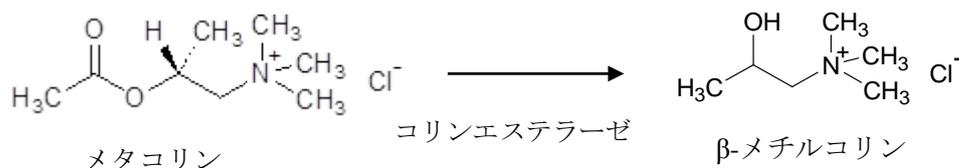


図 2.6.4.5-1 メタコリンの代謝

2.6.4.5.1. ヒト血液における *in vitro* 代謝 [資料 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2]

ヒト血液とメタコリン (添加濃度 : 50 ng/mL) を 37°C で 0.25~180 分間インキュベートしたのち、血液中メタコリン及び代謝物である β -メチルコリン濃度を測定した (図 2.6.4.5-2)。

その結果、ヒト血液においてメタコリンは速やかに代謝され、インキュベート開始後 0.25 分における血液中残存率は 52.7%となったが、それ以降の代謝は緩やかとなり、終末相におけるメタコリンの $t_{1/2}$ は 175 min であった。また、代謝物である β -メチルコリン濃度は経時的な増加を示したことから、メタコリンの代謝により β -メチルコリンが生成することが確認された。

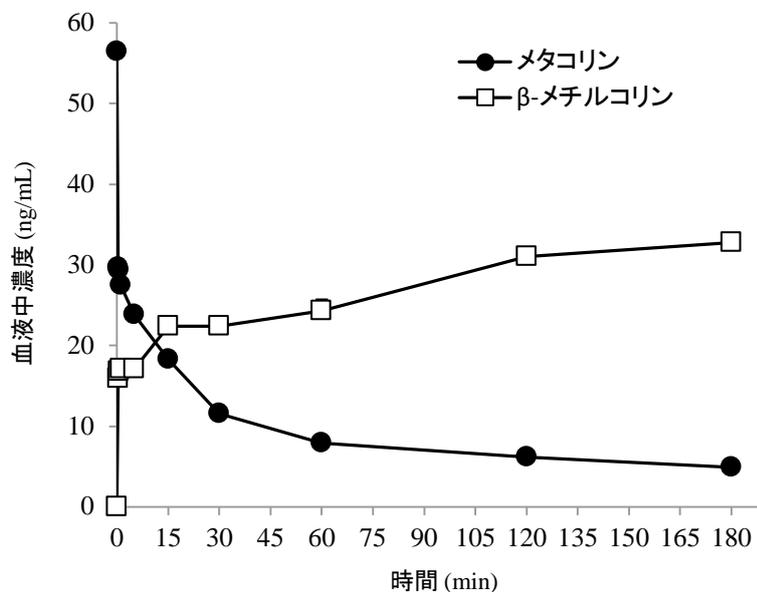


図 2.6.4.5-2 メタコリンをヒト血液でインキュベートしたときの血液中メタコリン及び β -メチルコリン濃度推移

平均値+標準偏差 (n=3)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6. 排泄

公表文献より、メタコリンの代謝により生成するメチルコリンは、速やかに腎排泄されることが知られている[2]。

また、類薬である ^{14}C -ベタネコールをラットに経口投与した場合、投与後 24 時間までに排泄された尿中放射能の 95%が β -メチルコリンで、3%が未変化体であることが報告されている[3]。

2.6.4.7. 薬物動態学的相互作用

該当資料なし。

2.6.4.8. その他の薬物動態試験

該当資料なし。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.9. 考察及び結論

雄性ラットに 0.01, 0.03 及び 0.1 mg/kg のメタコリンを単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度は用量依存的に増加し、いずれの投与量においても約 30 min の $t_{1/2}$ で消失した。

ヒト血液とメタコリンを 37°C で 0.25~180 分間インキュベートした場合、インキュベート開始後 0.25 分までに添加したメタコリンの約半量が β -メチルコリンに代謝されたが、それ以降の代謝は緩やかとなり、終末相におけるメタコリンの $t_{1/2}$ は 175 min であった。

また、メタコリンはコリンエステラーゼにより加水分解を受け、 β -メチルコリンに変換されること、代謝により生成したメチルコリンは速やかに腎排泄されることが知られている。

本剤を吸入投与後、メタコリンは標的部位である気管組織に直接到達するとともに、一部は呼気に排泄され、一部は肺組織から全身循環血液に移行する。国内第 III 相試験（成人、MC1001 試験）において、ヒトに 0.039~25 mg/mL の本剤を漸増吸入させ、最高濃度 (25 mg/mL) を吸入したときの血液中メタコリン濃度を測定した結果、吸入後 5 分に C_{max} 1.18~5.16 ng/mL を示し、 $t_{1/2}$ 28.1~175 min で消失することが明らかにされている (2.7.2.2.1 参照)。体内に吸収されたメタコリンは、コリンエステラーゼにより速やかに加水分解を受け、 β -メチルコリンに変換される。その後、メタコリンの代謝により生成した β -メチルコリンは、速やかに腎より排泄されると推察された。

2.6.4.10. 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11. 参考文献

- [1] Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. 1996:141-160.
- [2] Roef M, Vogel WV. The effects of muscle exercise and bed rest on [18 F]methylcholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:526-530.
- [3] 医薬品インタビューフォーム、ベサコリン[®] 散5%, 改訂第6版, エーザイ株式会社 (2010)