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）

2.6.5　非臨床概要　薬物動態試験の概要表

株式会社三和化学研究所

参天製薬株式会社

目次

2.6.5.　薬物動態試験の概要表 …… 3
2.6.5.1.　薬物動態試験一覧表 …… 3
2.6.5.2.　分析法及びバリデーション試験 …… 4
2.6.5.3.　薬物動態試験：吸収 …… 5
2.6.5.4.　薬物動態試験：分布 …… 6
2.6.5.5.　薬物動態試験：代謝 …… 6
2.6.5.6.　薬物動態試験：排泄 …… 7
2.6.5.7.　薬物動態試験：薬物相互作用 …… 7
2.6.5.8.　薬物動態試験：その他の試験 …… 7

2.6.5. 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1. 薬物動態試験一覧表

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
分析法	ヒト	-	日本 [redacted]	[redacted]	5.3.1.4-1
吸収					
単回投与	ラット	静脈内	日本 参天製薬株式会社	[redacted]	4.2.2.2-1（参考資料）
代謝					
In vitro 代謝（血液）	ヒト	*in vitro*	日本 [redacted]	[redacted] [redacted]	4.2.2.4-1 4.2.2.4-2（参考資料）

2.6.5　薬物動態試験の概要表

2.6.5.2.　分析法及びバリデーション試験

被験物質：メタコリン塩化物

生体試料	ヒト血液
測定法	LC-MS/MS
測定対象	メタコリン
前処理方法	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
定量範囲	0.45～450 ng/mL
特異性	メタコリン及び内標準物質の保持時間付近に妨害ピークは確認されなかった
直線性（重み付け：$1/X^2$）	真度：-2.4～3.3%，精度：<2.5%
日内再現性	真度：-1.1～11.3%，精度：1.6～6.4%
日間再現性	真度：-2.2～5.3%，精度：2.6～7.0%
回収率	92.2～95.7%
キャリーオーバー	メタコリン及び内標準物質の保持時間付近に妨害ピークは確認されなかった
マトリックス効果	精度：1.0～2.5%
オートサンプラー中安定性	48 時間
室温保存安定性	24 時間
凍結保存安定性	59 日間（-20℃及び-80℃）
凍結融解安定性	4 サイクル
標準溶液安定性 （メタコリン及び内標準物質）	24 時間（室温），35 日間（4℃）
試験番号	[redacted]
CTD における記載箇所	5.3.1.4-1

2.6.5.3.　薬物動態試験：吸収

2.6.5.3.1.　ラット単回静脈内投与後の血中濃度

被験物質：メタコリン塩化物

動物種/系統	ラット/SD 系
性別/動物数	雄/3（各測定時）
給餌	非絶食
投与方法	静脈内
投与形態	生理食塩液溶液
投与量	0.01，0.03 及び 0.1 mg/kg
試料	血液
分析物	メタコリン
分析方法	LC-MS/MS
測定時点	2，5，15，30，60 及び 120 分
試験番号	[redacted]
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1（参考資料）

投与量(mg/kg)	血液中メタコリン濃度 (ng/mL)					
	2 分	5 分	15 分	30 分	60 分	120 分
0.01	4.96 ± 1.37	2.81 ± 0.54	1.76 ± 0.41	1.40 ± 0.22	0.707*	0.00 ± 0.00
0.03	18.4 ± 3.5	9.68 ± 0.68	5.85 ± 0.13	3.72 ± 0.91	1.82 ± 0.62	0.205 ± 0.355
0.1	55.6 ± 18.3	34.1*	20.8 ± 2.4	15.9 ± 1.8	9.88 ± 2.83	2.41 ± 0.29

投与量(mg/kg)	薬物動態パラメータ					
	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	7.33 ± 2.74	125 ± 10	129 ± 19	28.9 ± 2.4	78.7 ± 11.4	2930 ± 430
0.03	28.6 ± 8.5	383 ± 47	393 ± 61	24.5 ± 5.4	77.5 ± 11.0	2280 ± 300
0.1	73.2 ± 30.0	1600 ± 230	1710 ± 230	33.0 ± 0.4	59.2 ± 8.8	2470 ± 530

データは平均値 ± 標準偏差（n=3, *:n=2）。BLQ（定量下限値 0.45 ng/mL 未満）をゼロとして算出した。

2.6.5　薬物動態試験の概要表

2.6.5.4.　薬物動態試験：分布

該当する試験はない。

2.6.5.5.　薬物動態試験：代謝

2.6.5.5.1.　ヒト血液における*in vitro*代謝

被験物質：メタコリン塩化物

試験系	*In vitro*
対象物	ヒト血液
試験方法	ヒト血液にメタコリン塩化物を添加して，37℃ でインキュベーションしたときの血液中メタコリン及びβ-メチルコリン濃度を測定した。
試験濃度	50 ng/mL
分析物	メタコリン及びβ-メチルコリン
分析方法	LC-MS/MS
測定時点	0, 0.25, 0.5, 1, 5, 15, 30, 60, 120 及び 180 分
試験番号	[redacted]
CTD における記載箇所	4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2（参考資料）

	血液中濃度 (ng/mL)										$t_{1/2}$
分析物	0 分	0.25 分	0.5 分	1 分	5 分	15 分	30 分	60 分	120 分	180 分	(min)
メタコリン	56.4 ± 0.5	29.7 ± 1.0	29.4 ± 0.3	27.5 ± 0.4	23.8 ± 0.9	18.3 ± 0.4	11.6 ± 0.1	7.93 ± 0.25	6.22 ± 0.32	4.93 ± 0.38	175
β-メチルコリン	0.00 ± 0.00	15.9 ± 0.8	16.8 ± 0.3	17.1 ± 0.5	17.1 ± 1.1	22.4 ± 0.9	22.4 ± 0.8	24.3 ± 1.4	31.0 ± 0.4	32.8 ± 1.0	-

データは平均値 ± 標準偏差（n=3）。β-メチルコリンについては，BLQ（定量下限値 4.5 ng/mL 未満）をゼロとして算出した。

2.6.5.6.　薬物動態試験：排泄

該当資料なし。

2.6.5.7.　薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.5.8.　薬物動態試験：その他の試験

該当資料なし。