ヘマンジオルシロップ小児用0.375%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
[^{14}C]-プロプラノロール	Carbon 14で標識したプロプラノロール
[^{3}H]-プロプラノロール	Hydrogen 3（トリチウム）で標識したプロプラノロール
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the time-concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積 （投与開始0時間後から24時間後までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the time-concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積 （投与後から無限大時間までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
CL_{tot}	Total clearance：総クリアランス
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
EM	Extensive metabolizer：エクステンシブメタボライザー
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GC/MS/MS	Gas chromatography/tandem mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー・タンデム質量分析
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
hOCT2	Human organic cation transporter 2：ヒト有機カチオントランスポーター2
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultraviolet detector：高速液体クロマトグラフィー・紫外検出
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IH	Infantile hemangioma：乳児血管腫
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
PFD	Pierre Fabre Dermatologie
P-gp	P-glycoprotein：P糖蛋白質
QC	Quality control：品質管理
Q-TOF/MS/MS	Q-Time-of-flight/tandem mass spectrometry：飛行時間型/タンデム質量分析
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	Time to peak plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TOF/MS	Time-of-flight mass spectrometry：飛行時間型質量分析
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限
UPLC	Ultra performance liquid chromatography：超高性能液体クロマトグラフィー
V_d	Volume of distribution：分布容積
α1-AGP	α1-Acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白質
ラジオHPLC	放射能検出器に直結した高速液体クロマトグラフィー

目次

頁

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 6
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.4 分布 11
2.6.4.5 代謝 12
2.6.4.6 排泄 15
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 16
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 17
2.6.4.9 考察及び結論 17
2.6.4.10 図表 18
2.6.4.11 参考文献 18

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

プロプラノロールはラセミ化合物であり、光学異性体が存在するが、市販予定製剤がラセミ体の液剤であることを考慮し、本項では、主にラセミ体として測定した吸収、分布、代謝及び排泄の薬物動態学的データを掲載する。なお、本薬は成人において数十年にわたる臨床使用の実績があるとともに、多くの非臨床動物種（成熟動物）における薬物動態学的知見も存在している。これを踏まえ、本申請の非臨床動物種の成熟動物における薬物動態データは公表論文を使用することとした。ただ、本申請の対象疾患である乳児血管腫（IH）は乳幼児が対象となる。このことから、Pierre Fabre Dermatologie（PFD）社は幼若動物を用いた反復投与毒性試験を実施し、この試験の中でトキシコキネティクス（TK）データを得ている。そこで幼若動物に関するキネティクスについてはこのデータをもって評価することとした。

プロプラノロールの薬物動態評価に用いたデータの詳細は、2.6.5の薬物動態の概要表に示した。ラット、イヌ、サル、ウサギ及びハムスターに各種投与経路（静脈内、皮下、経口、経皮、腹腔内、門脈内及び膣内）により投与したときのプロプラノロールの薬物動態学的性質は文献情報から得られた。因みに、概要表における成熟動物のデータは臨床投与経路である経口投与に関する情報を中心に記載した。

表 2.6.4-1 非臨床薬物動態試験一覧表

	試験系	投与経路／投与期間 または 試験系	被験物質 （標識体／非標識体）	測定項目
吸収	幼若ラット	経口／反復	非標識体	血漿中濃度
	ラット、イヌ、サル	経口、静脈内、皮下／単回	標識体 [^{14}C]	血液中濃度、尿糞排泄
	ラット	経口、膣内 ／単回	非標識体	血清中濃度
	ラット	経口、静脈内、門脈内／単回	非標識体	血漿中濃度
	ウサギ	経口、経皮 ／単回	非標識体	血漿中濃度
	イヌ	経口、静脈内、門脈内／単回	非標識体	血漿中濃度
	サル（ヒト：文献引用）	経口、静脈内／単回	非標識体	血漿中濃度
分布	イヌ、サル	経口、静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	組織中濃度
	ラット、イヌ、サル、ヒト血漿	*In vitro*	非標識体	血漿蛋白質結合率
	ヒト、イヌ、ウサギ、ラット血清、HSA、α1-AGP	*In vitro*	標識体 [^{3}H]	血清蛋白質結合率
	ヒト全血、赤血球、血漿	*Ex vivo*	非標識体	血球移行率
	ヒト血漿、HSA、α1-AGP	*In vitro*	非標識体	血漿蛋白質結合率（立体選択性）
代謝	ラット肝 S9 画分	*In vitro*	非標識体	*In vitro* 代謝（代謝物同定）
	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	標識体 [^{2}H]	*In vitro* 代謝（代謝経路）
	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	非標識体	*In vitro* 代謝（代謝経路と関与 CYP 分子種の決定）
	ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系ミクロソーム	*In vitro*	非標識体	*In vitro* 代謝（代謝経路と関与 CYP 分子種の決定）
	ラット	腹腔内／単回	標識体 [^{14}C]	*In vivo* 代謝（代謝物同定）
	イヌ、ラット、ハムスター	経口、腹腔内／単回	標識体 [^{3}H]	*In vivo* 代謝（代謝経路の動物種差）
	ヒト	経口／単回	標識体 [^{3}H]	*In vivo* 代謝（代謝物同定）
排泄	ラット、イヌ、サル	経口、皮下、静脈内／単回	標識体 [^{14}C]	尿・糞中排泄率
	ヒト	経口／単回	標識体 [^{3}H]	尿中代謝物排泄率
薬物相互作用	P-gp 発現 Caco-2 細胞	*In vitro*	標識体 [^{3}H]	P-gp 輸送阻害活性
	hOCT2 発現 MDCKII 細胞	*In vitro*	標識体 [^{14}C]	hOCT2 輸送阻害活性
	ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系ミクロソーム	*In vitro*	非標識体	CYP 阻害活性
	ヒト	経口／反復	非標識体	CYP 阻害活性

2.6.4.1.1 吸収

成熟動物では、プロプラノロールは経口投与後、速やか且つほぼ完全に吸収される。また、プロプラノロールは肝臓で初回通過効果を強く受けるため、ラット、イヌ及びサルの経口（絶対的）バイオアベイラビリティはそれぞれ7.5～25.3%、27.2%及び3.3%であった。ヒトでも、プロプラノロールは経口投与後、ほぼ完全に吸収されるが、肝臓で初回通過効果を強く受けるため、全身循環に到達するプロプラノロールの割合は平均で約25%にすぎない。

幼若ラットにプロプラノロールを単回及び反復経口投与したときのトキシコキネティクスをそれぞれ4日齢及び21日齢で評価した。幼若ラットでも、プロプラノロールは成熟動物の場合と同様、速やかに吸収された。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、投与量にかかわらず概ね1時間であった。10～40 mg/kg/dayの高用量域におけるプロプラノロールの薬物動態は、単回及び反復経口投与のいずれの場合も非線形性を示した。反復投与による蓄積は認められず、21日齢におけるプロプラノロールの全身暴露量は、4日齢より低値であった。ラットのプロプラノロールのクリアランスは日齢により変化し、代謝クリアランスは生後5～7週で最も高くなった。この知見は、薬物代謝酵素（特にチトクロームP450）の発達過程と一致する。

2.6.4.1.2 分布

プロプラノロールをイヌ及びサルに経口投与すると、未変化体もしくは代謝物、またはその双方が全身に分布する。特に、肺に高濃度の放射能が検出され、脳、肝臓及び腎臓にも比較的高濃度で分布していた。この分布プロファイルは、脂溶性薬物の分布特性と一致する。

プロプラノロールの血漿蛋白結合率は、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ92.2%、96.6%及び99.2%であった。また、ヒトにおける血漿蛋白結合率は93.6%であり、主たる結合蛋白はα1-酸性糖蛋白質（α1-AGP）であった。

2.6.4.1.3 代謝

ラットの肝S9画分及びヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験、並びにラットを用いた*in vivo*試験の結果から、プロプラノロールは3つの代謝経路（環ヒドロキシル化、側鎖の酸化及び直接グルクロン酸抱合）によって大部分が代謝されると考えられる。ヒトでは、これらの3つの代謝経路は代謝全体のそれぞれ約42%、41%及び17%を占める。

*In vitro*試験では、主としてCYP2D6による環ヒドロキシル化が認められた。側鎖の酸化はCYP1A2により触媒され、CYP2D6もある程度は側鎖の酸化に寄与していた。CYP2C19の側鎖の酸化への寄与は極めて小さかった。

*In vivo*試験では、プロプラノロールの代謝に種差が認められた。ラットでは、環ヒドロキシル化が主要な経路であるが、イヌでは側鎖の酸化が主要な経路であった。ラットでは、プロプラノロールの代謝物の大半がグルクロン酸抱合体として尿中から回収された。

2.6.4.1.4 排泄

プロプラノロールの排泄経路及び排泄速度は、非臨床動物種とヒトでほとんど差がないと報告されている。経口投与されたプロプラノロールの大部分が尿中排泄され、その排泄量のうち大半が代謝物であった。プロプラノロールの尿中排泄率は非臨床動物種間で同程度であり、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ約68%、80%及び70%であった。ヒトでは、プロプラノロールの投与量の約90%が代謝物として尿中から回収された。

2.6.4.1.5 薬物間相互作用

*In vitro*データから、P糖蛋白質（P-gp）はプロプラノロールの薬物動態にほとんど関与していないことが示された。また、プロプラノロールはジゴキシンのP-gpによる輸送及びメトホルミンのhOCT2による輸送を阻害することが示され、それぞれのIC_{50}は、24.8及び8.3 µmol/Lであった。一方、CYPに関しては、プロプラノロールが中程度のCYP1A2阻害作用（IC_{50}：26～47 µmol/L）及び強いCYP2D6阻害作用（IC_{50}：2.5～5.8 µmol/L）を有することが示唆された。

2.6.4.2 分析法

非臨床動物種（成熟動物）の試験では、プロプラノロールは蛍光検出を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC-蛍光検出）法、紫外検出を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC-UV）法、ガスクロマトグラフィー・タンデム質量分析（GC/MS/MS）法、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法及び液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定されている。幼若ラットの血漿中プロプラノロール濃度については、新たに分析法を開発し、バリデートしたLC/MS/MS法を用いて測定した。

2.6.4.2.1 被験物質

プロプラノロール塩酸塩は [redacted]社で合成されたもの及び[redacted]社から入手したものを使用した。純度はいずれも99%以上であった。

2.6.4.2.2 血漿中薬物分析法

幼若ラットを用いた毒性試験における血漿中プロプラノロール濃度測定においては、LC/MS/MSによる分析法を新しく開発し、バリデーションを実施した。分析法バリデーション及び試料分析は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）及びガイダンス「Bioanalytical Method Validation［2001年5月米国食品医薬品局（FDA）及び2011年7月欧州医薬品庁（EMA）］」の要件に準拠して実施した。

分析法の真度及び精度は、検量線の定量範囲内の4濃度［LLOQ（定量下限、0.50 ng/mL）、LLOQの3倍（1.5 ng/mL）、ULOQ（定量上限）の0.5倍（125 ng/mL）及びULOQの0.8倍（200 ng/mL）］に調製した品質管理（QC）試料を分析することにより評価した。真度は、定量値の平均と理論濃度の差をパーセント（%乖離度）として表示した。精度（分析単位内変動及び分析単位間変動）は、QC試料の平均濃度の変動係数（%CV）として表した。

幼若ラット血漿中プロプラノロール濃度の測定法として、LC/MS/MSによる選択的且つ高感度な分析法が、妥当であることが立証された【2.6.5参照】。この分析法を用いて、幼若ラットを用いた毒性試験（試験番号：39331 RSR）におけるプロプラノロール濃度の測定を行った。

2.6.4.2.2.1 生体試料中薬物分析の手順

本分析法では、幼若ラット血漿25 µLに[redacted]を添加し、蛋白質を沈殿させた後、LC/MS/MSにより分離、検出した。最終濃度が0.5～250 ng/mLとなるようプロプラノロールを添加したヘパリンリチウム含有血漿試料を調製した。

[redacted]（[redacted]、v/v）を移動相とし、[redacted]カラム（[redacted] × [redacted] mm、[redacted]µm）によりクロマトグラフィー分離を実施した。

プロプラノロールはMS法（API 5500-QTrap又はAPI 5500装置）により、以下の条件で検出した。

分析対象物質	プリカーサー（m/z） → プロダクト（m/z）
プロプラノロール	260.2 → 116.1
プロプラノロール-D7	267.2 → 116.2

検量線は、プロプラノロールのレスポンスと内標準物質（プロプラノロール-D7）のレスポンスの比を理論濃度に対して、重み付け最小二乗法（重み付け：$1/x^2$）による線形回帰分析を行い作成した。実試料及びQC試料中のプロプラノロール濃度は、線形回帰を用いて、ピーク面積比から求めた。

2.6.4.2.2.2 直線性、真度及び精度

すべての検量線に、濃度のマイナス2乗（$1/x^2$）で重み付けされた線形回帰を適用した。バリデーション時にプロプラノロールのQC試料について求めた精度（%CV）及び真度（%乖離度）を、表 2.6.4-2に要約する。

表 2.6.4-2 幼若ラット血漿におけるプロプラノロールの分析単位内及び分析単位間再現性

（4.2.2.1-1のTable1を改編）

濃度（ng/mL）		0.5	1.5	125	200
分析単位内（1回）	精度（%CV）	4.52	3.79	2.66	1.44
	真度（%乖離度）	−4.76	−3.20	9.12	3.25
分析単位内（2回）	精度（%CV）	3.79	0.78	6.70	3.87
	真度（%乖離度）	−13.18	−1.60	1.52	−0.25
分析単位内（3回）	精度（%CV）	1.99	1.37	2.01	1.18
	真度（%乖離度）	−9.72	−12.40	−2.88	−3.95
分析単位間	精度（%CV）	5.19	5.66	6.43	3.83
	真度（%乖離度）	−9.22	−5.73	2.56	−0.35

2.6.4.2.2.3 回収率

プロプラノロールの3濃度（1.5、125及び200 ng/mL）及びプロプラノロール-D7の1濃度（75 ng/mL）の幼若ラット血漿を調製し、回収率を評価した。回収率を表 2.6.4-3に要約する。

表 2.6.4-3 幼若ラット血漿におけるプロプラノロール及びプロプラノロール-D7の回収率

（4.2.2.1-1のTable13及び14から抜粋）

分析対象物質	回収率（%）
プロプラノロール	31.1～36.2
プロプラノロール-D7	23.7～38.6

2.6.4.2.2.4 定量下限（LLOQ）及び定量範囲

幼若ラット血漿中濃度測定において定量下限（LLOQ）は0.5 ng/mLであり、定量範囲の上限は250 ng/mLであった。LLOQにおける分析単位内真度及び精度は、それぞれ−13.18～−4.76%及び1.99～4.52%であった。LLOQにおける分析単位間真度及び精度は、それぞれ−9.22%及び5.19%であった。

2.6.4.2.2.5 安定性

各種実験条件下におけるプロプラノロールの短期及び長期の安定性を評価するため、QC試料を各種条件に暴露した。プロプラノロールを含有するQC試料（低濃度QC試料はLLOQの3倍濃度、高濃度QC試料はULOQの0.8倍濃度）は、室温に4時間放置した条件及び設定温度（−20°C）での保存後に凍結融解を3回繰り返した場合安定であった。最終抽出液中のプロプラノロールは、4°C保存条件（オートサンプラー中）で約43時間安定であった。また、ラット血漿中のプロプラノロールは、設定温度（−20°C）での保存条件で94日間安定であった。

2.6.4.2.2.6 その他の評価項目

選択性、キャリーオーバー、溶血血漿の影響、マトリックス効果及び希釈の妥当性について、以下に要約する。

選択性は、6バッチ（個体）のラット血漿を用いて評価し、問題ないことを確認した。プロプラノロール-D7はプロプラノロールの分析に影響を及ぼさず、プロプラノロールはプロプラノロール-D7の分析に影響を及ぼさなかった。

キャリーオーバーは認められなかった。

溶血血漿を5%添加した条件で、プロプラノロールの分析に対する影響は認められなかった。

マトリックス効果及び回収率に関して、プロプラノロール-D7は内標準物質として適切であった。

ラット血漿中プロプラノロール濃度測定において、2倍及び10倍希釈を行ったときの妥当性を評価し、問題ないことを確認した。

2.6.4.2.2.7 分析法の性能

上記の試験で得られた検量線及びQC試料の結果が判定基準に適合し、プロプラノロールの定量に用いた分析法の真度及び精度が妥当であることが立証された。

幼若動物を用いた毒性試験（試験番号：39331 RSR）で得られたプロプラノロールの検量線及びQC試料の真度及び精度を以下の表 2.6.4-4に要約する。

表 2.6.4-4 毒性試験におけるプロプラノロールの検量線及びQC試料の真度及び精度

（4.2.3.5.4-1のAppendix DのTable20及び22から抜粋）

試験番号	分析対象物質	真度（%乖離度）		精度（%CV）	
		検量線試料	QC試料	検量線試料	QC試料
39331 RSR	プロプラノロール	−4.32～4.44%	1.00～3.67%	< 3.87%	< 6.29%

2.6.4.2.3 文献情報の分析法

文献に報告されている非臨床試験の大半は、1971～2010年に様々な著者が実施したものであり、プロプラノロールの定量には、各種の生体試料中薬物分析法が使用されている。これらの中には、回収率、分析法の性能及び安定性に関する詳細情報が記載されていないものもあるが、頑健性及び感度は各試験の目的に適合していた。これらの分析法については、各論文に部分的な情報が報告されており、表 2.6.4-5に要約する。

表 2.6.4-5 薬物動態試験に使用された分析法

方法	動物種／試料の種類	参考資料・文献
HPLC-蛍光検出	イヌ血漿 ウサギ血漿 ラット血漿 ヒト血漿 ラット、イヌ、サル及びヒト血漿 ヒト血漿	TSE et al 1980【4.2.2.2-5（参考資料）】 RAO et al 2003 【4.2.2.2-4（参考資料）】 QURESHI et al 1989【4.2.2.2-2（参考資料）】 ALBANI et al 1984【4.2.2.3-4（参考資料）】 EVANS et al 1973 【4.2.2.3-1（参考資料）】 TAYLOR et al 1981 【4.2.2.3-3（参考資料）】
HPLC-UV	イヌ及びラット尿	BARGAR et al 1983 【4.2.2.4-7（参考資料）】
GC/MS/MS	イヌ、ラット、ハムスター尿及び糞	BARGAR et al 1983【4.2.2.4-7（参考資料）】
LC/MS/MS	サル血漿	AKABANE et al 2010【4.2.2.2-6（参考資料）】
HPLC/[^{3}H]の検出	ヒト尿	WALLE et al 1985【4.2.2.4-8（参考資料）】
UPLC-TOF/MS/[^{14}C] の検出	ラット尿及び糞	ATHERSUCH et al 2008【4.2.2.4-6（参考資料）】
LSC	ラット、イヌ、ウサギ及びヒト血清 ラット、イヌ及びサル尿、糞、血液及び組織	BELPAIRE et al 1984【4.2.2.3-2（参考資料）】 HAYES et al 1971 【4.2.2.2-1（参考資料）】

2.6.4.3 吸収

複数の動物種の成熟動物におけるプロプラノロールの薬物動態は文献情報に基づき、幼若動物に関しては幼若ラットを用いた毒性試験のTKデータから評価した。

2.6.4.3.1 幼若ラットにおける吸収

4日齢の幼若ラットにプロプラノロールの3用量（10、20及び40 mg/kg/day）を経口投与した。TK評価は、投与1日目［4日齢］と18日間反復投与後［21日齢］に実施した【2.6.6.6.1参照】。プロプラノロールは経口投与後、速やかに吸収された。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はいずれの用量群もおおむね1時間であった。投与1日目のプロプラノロールの血漿中暴露量は用量に依存し、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中暴露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）が増加した。しかし、変動が大きかったため、用量比例性について明らかな傾向は認められなかった。

18日間反復経口投与したときいずれの用量群にも蓄積性は認められなかった。投与18日目におけるC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、投与1日目と比較して低値であった（比率：0.74～0.09）。薬物動態に対する雌雄差については、薬物動態学的パラメーターに大きな差はなかった。

幼若ラットにおける単回及び反復投与後のプロプラノロールの薬物動態学的パラメーターを表2.6.4-6に要約する。

表 2.6.4-6 幼若ラットにおける単回及び反復経口投与後の薬物動態学的パラメーター

（4.2.3.5.4-1のAppendix37のTable1を改編）

投与量（mg/kg/day）	性別／個体[a)]	評価時点	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{0-24h}（ng·h/mL）
10	雄	投与1日目	195.8	1	537
	雄	投与18日目	17.55	1	54[b)]
	雌	投与1日目	161.0	1	456
	雌	投与18日目	59.31	1	237[b)]
20	雄	投与1日目	229.2	1	843
	雄	投与18日目	43.05	2	262
	雌	投与1日目	567.6	1	1778
	雌	投与18日目	88.20	1	221[b)]
40	雄	投与1日目	465.9	1	3387
	雄	投与18日目	324.6	1	2516
	雌	投与1日目	948.0	1	3030
	雌	投与18日目	229.1	4	1051[b)]

a)：採血時点ごとに血漿をプール（n=3 又は 6）して測定

b)：AUC_{0-8h}

2.6.4.3.2 成熟動物における吸収（文献情報）

Hayesらは、[^{14}C]プロプラノロールをWistarラット（1 mg/kg 皮下投与及び10 mg/kg 経口投与）、ビーグル犬（0.1mg/kg 静脈内投与及び1 mg/kg 経口投与）及びアカゲザル（0.1 mg/kg 静脈内投与、0.5及び4 mg/kg 経口投与）に投与して薬物動態を検討した【4.2.2.2-1（参考資料）】。静脈内投与後及び経口投与後の総放射能の排泄データから、経口投与したプロプラノロールはほぼ完全に吸収されると結論付けた。

Qureshiらは、Wistarラットにおける20 mg/kg経口投与及び膣内投与後のプロプラノロールの血清中薬物動態を比較した【4.2.2.2-2（参考資料）】。経口投与後のプロプラノロールは速やかに血中に吸収され、t_{max}は1.05 h、C_{max}は54.0 ng/mLであった。また、膣内投与後の血清における$t_{1/2}$は、1.26 hであった。

Iwamotoらは、Wistarラットに投与したプロプラノロールの薬物動態に対する用量の影響を検討した【4.2.2.2-3（参考資料）】。プロプラノロール塩酸塩を1.0、2.5、5.0及び10 mg/kgの用量で経口、静脈内及び門脈内投与した。血漿中の$t_{1/2}$は、投与経路及び用量により変化せず、約0.75～0.92 hの範囲であった。2.5 mg/kgより高用量では、経口投与後のプロプラノロールの初回通過効果に用量依存性が認められた。ラットにおける経口バイオアベイラビリティは、用量増加に伴って平均値が7.5%から25.3%まで上昇した。

Raoらは、New Zealandウサギにプロプラノロール塩酸塩を経口及び経皮投与して薬物動態を評価した【4.2.2.2-4（参考資料）】。10 mg/kgの単回経口投与後、プロプラノロールは消化管から速やかに吸収され、t_{max}は0.42 h、C_{max}及び$AUC_{0-\alpha}$は、それぞれ111.8 ng/mL及び328.9 ng·h/mLであった。$t_{1/2}$は1.68 hであった。

Tseらは、ビーグル犬における経口、静脈内及び門脈内投与後のプロプラノロールの薬物動態を比較した【4.2.2.2-5（参考資料）】。イヌにプロプラノロール塩酸塩（約1 mg/kg）を静脈内投与したときの総クリアランス（CL_{tot}）及びみかけの分布容積（V_d）は、それぞれ55 L/h及び11 L/kgであった。プロプラノロール塩酸塩40 mgの単回経口投与後、プロプラノロールは速やかに吸収され、

平均t_{max}は1.67 hであった。平均C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ55.0 ng/mL及び174 ng·h/mLであった。プロプラノロール塩酸塩10 mgの単回静脈内投与との個体内比較により、イヌにおけるプロプラノロールの絶対的バイオアベイラビリティは27.2%と推定された。$t_{1/2}$は2.66 hであった。

Akabaneらは、カニクイザルにおける経口及び静脈内投与後のプロプラノロールの薬物動態を検討した【4.2.2.2-6（参考資料）】。プロプラノロール0.3 mg/kg単回静脈内投与後のCL_{tot}は、約7 L/hであった。サルにおけるプロプラノロール1 mg/kg単回経口投与後のプロプラノロールの絶対的バイオアベイラビリティは、3.3%と推定された。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

Hayesらは、ビーグル犬に[^{14}C]プロプラノロール塩酸塩を1 mg/kgで単回経口投与、0.1mg/kgで単回静脈内投与及びアカゲザルに0.1 mg/kgを単回静脈内投与して組織分布を検討した【4.2.2.2-1(参考資料) 】。イヌ及びサルにおいて、それぞれ投与後2時間及び投与後24時間までの様々な時点で組織中濃度が測定された。プロプラノロールはイヌでは肺に高濃度に分布し、脳、心臓、肝臓及び腎臓にも比較的高濃度に分布した。肺、脳、心臓等の組織中の暴露は、血中暴露より長時間持続した。サルにおけるプロプラノロールの組織分布はイヌときわめて類似しており、脂溶性薬物の分布特性と一致した。

2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球への移行

Evansらは、様々な非臨床動物種及びヒトの血漿、並びにヒト血清蛋白質（HSA）を使ってプロプラノロールの結合率を検討した【4.2.2.3-1（参考資料）】。試料中プロプラノロールの最終濃度を150～180 ng/mLとし、平衡透析法により評価した。その結果を以下の表 2.6.4-7に要約する。

表 2.6.4-7 非臨床動物種及びヒトの血漿におけるプロプラノロールの血漿蛋白結合率（%）

（4.2.2.3-1のTable1より抜粋）

	ラット	イヌ	サル	ヒト	HSA
結合率（%）	92.2	96.6	99.2	93.6	63.9

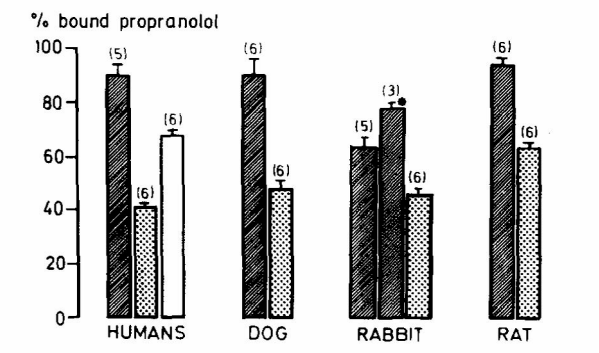
平均値、n=3（ラット）、n=4（イヌ）、n=4（サル）、n=9（ヒト）、n=1（HSA）

ヒト血漿及びHSAを用いたプロプラノロールとの結合率の結果から、ヒトのプロプラノロールに結合する血漿蛋白質がHSAのみでないことが示唆された。

Belpaireらは、平衡透析法を用いて、ヒトの血清、HSA（4 g/100 mL）及びα1-AGP（70 mg/100 mL）、並びに様々な非臨床動物種の血清及びアルブミン（4 g/100 mL）に対する[^{3}H]-プロプラノロールの*in vitro*結合率を検討した【4.2.2.3-2（参考資料）】。試料中[^{3}H]-プロプラノロールの最終濃度は10 ng/mLとした。結果を以下の図 2.6.4-1に示す。

図 2.6.4-1 様々な動物種の血清及びアルブミン（4 g/100 mL）、並びにヒトα1-AGP（70 mg/100 mL）に対するプロプラノロール（10 ng/mL）の平均結合率（%）

（4.2.2.3-2のFig1を引用）



*関節炎ウサギの血清を使用した。（ ）内は例数を示す。

ヒト血清、α1-AGP及びHSAに対するプロプラノロールの結合率はそれぞれ約90%、70%及び40%であり、主にα1-AGPと結合していることが示された。また、総蛋白結合率がラット、イヌ及びヒトで同程度であることが示された。

Taylorらは、ヒト赤血球及び血漿のプロプラノロールの分布を*ex vivo*で検討した【4.2.2.3-3（参考資料）】。健康成人にプロプラノロール80 mgを1日2回14日間経口投与したのちのプロプラノロール濃度の全血／血漿比及び赤血球／血漿比はそれぞれ0.74及び0.39であり、プロプラノロールは血漿蛋白結合率が高いため、血漿に選択的に分布することが示唆された。

Albaniらは、平衡透析法を用いて、ヒト血漿蛋白質、HSA及びα1-AGPに対するプロプラノロール鏡像異性体の結合の立体選択性について*in vitro*で検討した【4.2.2.3-4（参考資料）】。α1-AGPに対する(*R*)-及び(*S*)-プロプラノロールの結合は立体選択性を示し、非結合型分率はそれぞれ30.2%及び23.0%であった。HSAに対する(*R*)-及び(*S*)-プロプラノロールの非結合型分率は、それぞれ48.2%及び51.0%、並びにヒト血漿蛋白質に対する(*R*)-及び(*S*)-プロプラノロールの非結合型分率は、それぞれ12.2%及び10.9%であり、プロプラノロール鏡像異性体の結合性は、ほぼ同等であった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro*試験

Nałęcz-Jaweckiらは、ラット肝S9画分を用いてプロプラノロールの生体内変換について検討した【4.2.2.4-1（参考資料）】。複数のプロプラノロール濃度条件（20、100及び1000 mg/L）で3時間インキュベートした。未変化体及び代謝物を蛍光検出器付きHPLCにより分離し、代謝物を飛行時間型/タンデム質量分析計（Q-TOF/MS/MS）により同定した。HPLCクロマトグラム上には、10個のピークが検出された。主な4つのピークは、プロプラノロール、*N*-デスイソプロピルプロプラノロール、ヒドロキシプロプラノロール及びヒドロキシ*N*-デスイソプロプラノロールグリコールであった。その他の成分はMS検出器の検出下限未満であった。

Maratheらは、ヒト肝ミクロソームを用いてプロプラノロールの生体内変換について検討した【4.2.2.4-2（参考資料）】。重水素標識したプロプラノロールの疑似ラセミ体を用いて、プロプラノロール濃度条件（1～1000 µmol/L）でインキュベーションを行った。プロプラノロールは、環ヒドロキシル化及び側鎖の酸化によって代謝された。

Masubuchiらは、ヒト肝ミクロソームを用いてプロプラノロールの生体内変換について検討した【4.2.2.4-3（参考資料）】。主要代謝物として、4-ヒドロキシプロプラノロール、5-ヒドロキシプロプラノロール及び*N*-デスイソプロピルプロプラノロールが検出された。4-ヒドロキシプロプラノロール及び5-ヒドロキシプロプラノロールの生成は、CYP2D6によって触媒された。プロプラノロールの*N*-デスイソプロピル化は、CYP1A2によって触媒された。CYP2Cはこれらの代謝経路にほとんど関与しなかった。

Yoshimotoらは、プロプラノロールの環ヒドロキシル化及び側鎖の酸化に関与するCYP分子種を*in vitro*で検討した【4.2.2.4-4（参考資料）】。ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソームを使用した。プロプラノロールの側鎖の*N*-デスイソプロピル化は、主としてCYP1Aサブファミリーによって触媒され、CYP2D6によってもある程度触媒された。環4-ヒドロキシル化は、ほぼCYP2D6で触媒され、CYP2C19の側鎖の酸化（*N*-デスイソプロピル化）に対する関与は極めて小さかった。

2.6.4.5.2 *In vivo*試験

Athersuchらは、Wistarラットに[^{14}C]プロプラノロールを含む本薬の25 mg/kgを単回腹腔内投与した後、尿及び糞中の未変化体とその代謝物を分析した【4.2.2.4-6（参考資料）】。未変化体及び代謝物をUPLCで分離し、飛行時間型質量分析計（TOF/MS）及び[^{14}C]の同時検出により分析した。投与後24時間以内に投与量の大半が回収され、尿及び糞中からの回収率はそれぞれ約47%及び約37%であった。ラット尿中から[^{14}C]プロプラノロールの代謝物14種類が検出され構造解析された。これとは別に少量の未変化体が検出された。これらの代謝物は、モノヒドロキシル化又はジヒドロキシル化により生成した。ヒドロキシル化代謝物の大半は、グルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。

結果の詳細を以下の表 2.6.4-8に示す。

表 2.6.4-8 UPLC-TOF/MS及び[^{14}C]の同時検出により同定されたプロプラノロールの代謝物

（4.2.2.4-6のTable2を改編）

ピーク	保持時間（分）	未変化体・代謝物名
P	5.71	未変化体
1	2.98	ジヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体
2	3.08	ジヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体
3	3.20	ヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体
4	3.33	*N*-アセチルシステイニルプロプラノロール
5	3.42	ジヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体
6	3.49	ジヒドロキシプロプラノロール-ジグルクロン酸抱合体
7	3.52	ヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体
8	3.92	*N*-アセチルシステイニルプロプラノロール
9	4.32	ヒドロキシプロプラノロール
10	4.35	ジヒドロキシプロプラノロール
11	4.35	ヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体
12	4.96	ヒドロキシプロプラノロール-硫酸抱合体
13	5.23	プロプラノロール-グルクロン酸抱合体
14	5.45	プロプラノロール-ジグルクロン酸抱合体

Bargarらは、プロプラノロールの代謝をイヌ、ラット及びハムスターの尿試料を用いて、定性的及び定量的に検討した【4.2.2.4-7（参考資料）】。[^{3}H]プロプラノロールを含む本薬の25 mg/kgをイヌに単回経口投与、ラット及びハムスターに単回腹腔内投与した。尿試料はβ-グルクロニダーゼ及びスルファターゼにより加水分解後、ラジオHPLC及びGC/MS/MSにより尿中代謝物を検出したところ、約15種類の一次代謝物が同定され、プロプラノロールの代謝経路に種差が認められた。イヌでは、側鎖の酸化が主な代謝経路であった。ラット及びハムスターでは、環ヒドロキシル化が主な代謝経路であった。

Walleらは、ヒトに[^{3}H]プロプラノロール80 mgを単回経口投与したときのプロプラノロールの代謝を定性的及び定量的に検討した【4.2.2.4-8（参考資料）】。尿中代謝物はラジオHPLCにより検出した。経口投与後、プロプラノロール投与量の88.1%が尿中から回収された。14種類の代謝物ピークが認められ、その16.6%はグルクロン酸抱合、40.8%は側鎖の酸化、42.1%は環ヒドロキシル化により生成した。プロプラノロールの主な代謝物は、プロプラノロールのグルクロン酸抱合体、ナフトキシ乳酸、並びに4-ヒドロキシプロプラノロールのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の4 種であった。

2.6.4.5.3 代謝経路

推定されるプロプラノロールの代謝経路を図 2.6.4-2に示す【4.2.2.4-5（参考資料）】。

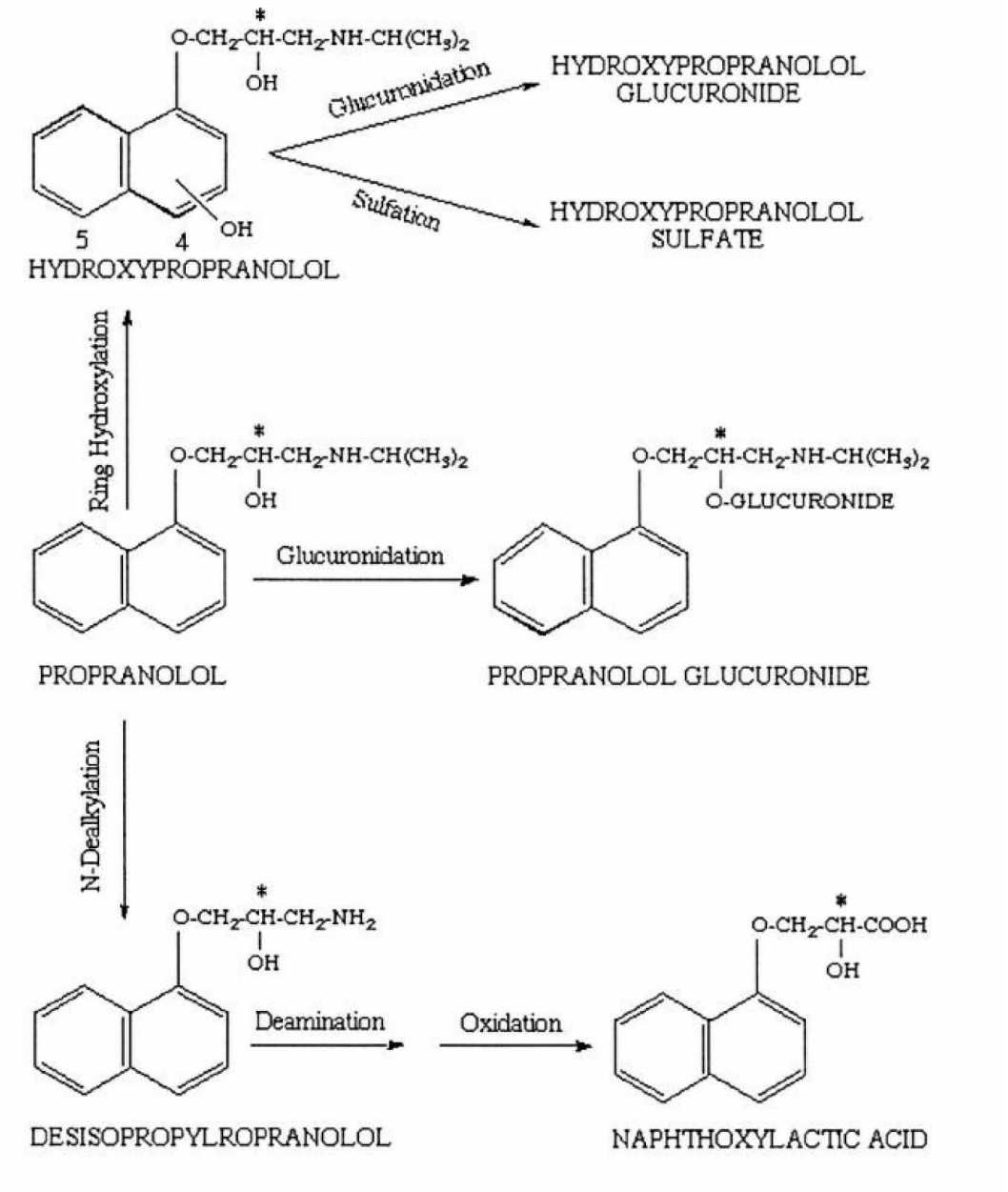
プロプラノロールは3つの主要経路（環ヒドロキシル化、側鎖の酸化及び直接グルクロン酸抱合）によって代謝された【4.2.2.4-8（参考資料）】。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、環ヒドロキシル化がCYP2D6により触媒されることが示された【4.2.2.4-3（参考資料）】。側鎖の酸化はCYP1A2により触媒され、CYP2D6によってもある程度触媒された【4.2.2.4-4（参考資料）】。

*In vivo*試験では、プロプラノロールの代謝に種差が認められた【4.2.2.4-7（参考資料）】。ラットでは、環ヒドロキシル化が主要な経路であるが、イヌでは側鎖の酸化が主要な経路であった【4.2.2.4-7（参考資料）】。ラットでは、プロプラノロール代謝物の大半がグルクロン酸抱合体とし

て尿中から回収された【4.2.2.4-6（参考資料）】。
ヒトでは、環ヒドロキシル化、側鎖の酸化及び直接グルクロン酸抱合が、代謝全体のそれぞれ42.1%、40.8%及び16.6%を占めた【4.2.2.4-8（参考資料）】。

図 2.6.4-2 ヒトにおけるプロプラノロールの主な代謝経路の模式図

（4.2.2.4-5のFig2より引用）
＊：不斉炭素の位置



2.6.4.6 排泄

Hayesらは、Wistarラット（1 mg/kg 皮下投与及び10 mg/kg 経口投与）、ビーグル犬（0.1 mg/kg 静脈内投与及び1 mg/kg 経口投与）、並びにアカゲザル（0.1 mg/kg 静脈内投与並びに0.5及び4.4 mg/kg 経口投与）における[^{14}C]プロプラノロールの尿及び糞中排泄について検討した【4.2.2.2-1（参考資

料)】。また、Walleらは、ヒトに[^{3}H]プロプラノロール80 mgを単回経口投与したときの尿中排泄について検討した【4.2.2.4-8（参考資料)】。

結果を以下の表 2.6.4-9に要約する。

表 2.6.4-9 非臨床動物種及びヒトにおける[^{14}C]又は[^{3}H]プロプラノロールの経口投与後の総放射能の排泄率［投与量に占める割合（%)］

（4.2.2.2-1のTable2及び4.2.2.4-8の記載より抜粋）

動物種	尿中	糞中	合計
ラット[a)]	68.2	26.8	95.0
イヌ[b)]	79.5	21.5	101
サル[c)]	73.5 / 67.8	2.0 / 2.3	75.5 / 70.1
ヒト[a)]	88.1	n.d.	—

n.d：未測定

a):投与後96時間までの積算値、b)：投与後48時間までの積算値、

c)：投与後72時間まで積算値、2つの数値は4.4及び0.5mg/kg投与時の値を表す。

いずれの非臨床動物種においても、投与量の大部分が尿中に排泄されることが示された。また、ヒトにおいても、プロプラノロールの投与量の88.1%が代謝物として尿中排泄された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 P糖蛋白質（P-gp）

Bachmakovらは、P-gpを発現させたCaco-2細胞の単層膜を用いて、プロプラノロールの薬物動態（吸収）におけるP-gpの関与について*in vitro*で検討した。更に、ジゴキシンのP-gpを介した輸送能に対するプロプラノロールの阻害作用を評価した【4.2.2.6-1（参考資料)】。その結果、P-gpはプロプラノロールの薬物動態にほとんど関与しないことが示された。一方、プロプラノロールはジゴキシンのP-gp輸送活性を阻害し、そのIC$_{50}$は24.8 μmol/Lであった。

2.6.4.7.2 有機カチオントランスポーター（OCT2）

Bachmakovらは、hOCT2を発現させたMDCKⅡ細胞を用いて、メトホルミンのhOCT2を介した輸送能に対するプロプラノロールの阻害作用を*in vitro*で検討した【4.2.2.6-2（参考資料)】。その結果、プロプラノロールはメトホルミンのhOCT2を介した輸送活性を阻害し、そのIC$_{50}$は8.3 μmol/Lであった。

2.6.4.7.3 CYP分子種の阻害

Turpeinenらは、肝臓の主な薬物代謝酵素である9種類のCYP分子種に対するプロプラノロールの阻害作用を*in vitro*で検討した【4.2.2.6-3（参考資料)】。各CYP分子種に対するIC$_{50}$値を、3種類の分析方法により測定した。プロプラノロールは、CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2E1及び3A4に対する阻害作用をほとんど示さなかったが、中程度のCYP1A2阻害作用（IC$_{50}$：26.1～47.1 μmol/L)、CYP2C19阻害作用（IC$_{50}$：40.0～88.3 μmol/L）及び強いCYP2D6阻害作用（IC$_{50}$：2.5～5.8 μmol/L）を有することが示された。

Rowlandらは、高血圧患者9例にプロプラノロールの80 mgを1日2回反復投与したときのCYP2D6活性に対する阻害作用を検討した【4.2.2.6-4（参考資料)】。CYP2D6活性は、尿中のデブリソキン

／4-ヒドロキシデブリソキンの比率により評価した。この実験において、プロプラノロール80 mgを1日2回投与したとき、患者のCYP2D6の活性が約40%低下した。しかしながら、この活性低下は患者のextensive metabolizer（EM）表現型を有意に変化させるほど大きいものでないと判断された。

2.6.4.7.4 CYP分子種の誘導

プロプラノロールによる酵素誘導作用は報告されていない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

申請に際して新たなその他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

＜吸収＞

成熟動物における非臨床薬物動態の文献報告によると、プロプラノロールは経口投与後、速やか且つほぼ完全に吸収された。プロプラノロールは肝臓において大きく初回通過効果を受けるため、経口バイオアベイラビリティは動物種により異なるが、低～中程度であり、ラット、イヌ及びサルにおける絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ7.5～25.3%、27.2%及び3.3%であった。ヒトでは、プロプラノロールは経口投与後、ほぼ完全に吸収されたが、肝臓において大きく初回通過効果を受けるため、全身循環に到達するプロプラノロールの割合は平均で約25%にすぎなかった[1)]。

幼若動物については、4日齢（単回経口投与）及び21日齢（反復経口投与）時点のキネティクスを調べた。ラットの4日齢及び21日齢は、ヒトの発育段階でそれぞれ新生児期及び乳児期に相当する[2)]。幼若ラットにおいても、プロプラノロールは成熟動物の場合と同様、速やかに吸収され、10～40 mg/kg/dayの高用量域におけるプロプラノロールの薬物動態は、単回経口投与、反復経口投与のいずれにおいても非線形性を示した。反復投与による蓄積は認められず、21日齢におけるプロプラノロールの全身暴露量は、4日齢の時点より低値であった。文献に報告されているように、ラットにおけるプロプラノロールのクリアランスは日齢により変化し、代謝クリアランスは生後5～7週で最も高くなった[3)]。この知見は、数多く報告されている薬物代謝系（特にチトクロームP450）の発達過程と一致した[4),5),6),7)]。

＜分布＞

プロプラノロールを経口投与することにより、未変化体もしくは代謝物、またはその双方が全身に分布する。特に、肺に高濃度の放射能が検出され、脳、肝臓及び腎臓にも比較的高濃度で分布していた。この分布プロファイルは、脂溶性薬物の分布特性と一致した。

プロプラノロールの血漿蛋白結合率は、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ92.2%、96.6%及び99.2%、ヒトの血漿蛋白結合率は93.6%であり、プロプラノロールは主に血漿中のα1-AGPと結合した。

＜代謝＞

プロプラノロールは3つの主要経路（環ヒドロキシル化、側鎖の酸化及び直接グルクロン酸抱合）によって代謝されると考えられている。ヒトでも、これら3経路で代謝され、それぞれ代謝全体の42.1%、40.8%及び16.6%を占めると推定されている。*In vivo*試験では、プロプラノロールの代謝に

種差が認められた。すなわち、ラットでは、環ヒドロキシル化が主要な経路であるが、イヌでは側鎖の酸化が主要な経路であった。ラットでは、プロプラノロールの代謝物の大半がグルクロン酸抱合体として尿中から回収された。

*In vitro*試験では、環ヒドロキシル化が主としてCYP2D6により代謝されることが示された。側鎖の酸化はCYP1A2により代謝され、CYP2D6によってもある程度代謝された。CYP2C19の側鎖の酸化への寄与は極めて小さかった。

＜排泄＞

プロプラノロールの排泄経路及び排泄速度は、非臨床動物種とヒトでほとんど差がないと報告されている。経口投与されたプロプラノロールの大部分は尿中に排泄され、その排泄量のうち大半が代謝物で占められる。プロプラノロールの尿中排泄率は非臨床動物種間で同程度であり、ラット及びイヌでそれぞれ68.2%及び79.5%、サルでは73.5%（4.4 mg/kg）及び67.8%（0.5 mg/kg）であった。ヒトでは、プロプラノロール投与量の88.1%が代謝物として尿中から回収された。

＜薬物間相互作用＞

*In vitro*データから、P-gpはプロプラノロールの薬物動態にほとんど関与していないことが示された。また、プロプラノロールは、ジゴキシンのP-gpを介した輸送能及びメトホルミンのOCT2活性を阻害することが示され、それぞれのIC_{50}は24.8及び8.3 μmol/Lであった。これらのIC_{50}は、臨床用量での血漿中濃度（最大値：1.2 μmol/L）（M703101-01試験）よりも十分高いこと、更に、プロプラノロールの消化管内での推定濃度（232 μmol/L、体重10kgの小児に1.5 mg/kgで経口投与した場合）がP-gpのIC_{50}の10倍量を超えないことから、これに由来した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

一方、CYPに関しては、プロプラノロールが中程度のCYP1A2阻害作用（IC_{50}：26.1～47.1 μmol/L）、CYP2C19阻害作用（IC_{50}値：40.0～88.3 μmol/L）及び強いCYP2D6阻害作用（IC_{50}：2.5～5.8 μmol/L）を有することが示された。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) Borgström L, Johansson CG, Larsson H, Lenander R. Pharmacokinetics of propranolol. J Pharmacokinet Biopharm 1981; 9(4): 419-429.
2) Baldrick P. Developing drugs for pediatric use: a role for juvenile animal studies? Regul Toxicol Pharmacol 2004; 39: 381-389.
3) Iwamoto K, Watanabe J, Satoh M, Deguchi N, Sugiyama H. Age-dependent propranolol clearance in perfused rat liver. Biochem Pharmacol 1986; 35(7): 1149-1152.
4) Chow T, Imaoka S, Hiroi T, Funae Y. Developmental changes in the catalytic activity and expression of CYP2D isoforms in the rat liver. Drug Metab Dispos 1999; 27(2): 188-192.
5) de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, Van den Wyngaert I, et al. The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat. Reprod Toxicol 2008; 26: 220-230.
6) Asaoka Y, Sakai H, Sasaki J, Goryo M, Yanai T, Masegi T, et al. Changes in the gene expression and enzyme activity of hepatic cytochrome P450 in juvenile Sprague-Dawley rats. J Vet Med Sci 2010;

72(4): 471-479.
7) Yun KU, Oh SJ, Oh JM, Kang KW, Myung CS, Song GY, et al. Age-related changes in hepatic expression and activity of cytochrome P450 in male rats. Arch Toxicol 2010; 84: 939-946.

ヘマンジオルシロップ小児用0.375%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.5　薬物動態試験の概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_{0-t}	Area under the time-concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積 （投与開始0時間後からt時間後までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
AUC_{0-24h}	Area under the time-concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積 （投与開始0時間後から24時間後までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the time-concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積 （投与後から無限大時間までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
C_0	Extrapolated initial plasma concentration：初期血漿中濃度
CL_H	Hepatic clearance：肝クリアランス
$CL_{H\ int}$	Intrinsic clearance：固有クリアランス
CL_{plasma}	Plasma clearance：血漿クリアランス
CL_{tot}	Total clearance：総クリアランス
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
EM	Extensive metabolizer：エクステンシブメタボライザー
GC/MS	Gas chromatography/mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー・質量分析
GC/MS/MS	Gas chromatography/tandem mass spectrometry : ガスクロマトグラフィー・タンデム質量分析
GC/FID	Gas chromatography/flame ionization detector：ガスクロマトグラフィー・水素炎イオン化検出
hOCT2	Human organic cation transporter 2：ヒト有機カチオントランスポーター2
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC-PDA	High performance liquid chromatography-photodiode array detector : 高速液体クロマトグラフィー・フォトダイオードアレイ検出
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultraviolet detector：高速液体クロマトグラフィー・紫外検出
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
MDCKⅡ細胞	Madin-Darby canine kidney typeⅡ細胞
P-gp	P-glycoprotein：P糖蛋白質
Q-TOF/MS/MS	Q-Time-of-flight/tandem mass spectrometry：飛行時間型/タンデム質量分析
RI	Radioisotope：放射性同位元素
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
$t_{1/2}$	Elimination half time：消失半減期
TLC	Thin layer chromatography：薄層クロマトグラフィー

略号	省略していない表現
t_{max}	Time to peak plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TOF/MS	Time-of-flight/mass spectrometry：飛行時間型質量分析
UPLC-TOF/MS	Ultra performance liquid chromatography-Time-of-flight mass spectrometry：超高性能液体クロマトグラフィー/飛行時間型質量分析
V_1	Volume of distribution 1：セントラルコンパートメントの分布容積
$V_{d\beta}$	Volume of distribution β：β相の速度定数から算出した分布容積
α1-AGP	α1-Acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白質
ラジオHPLC	放射能検出器に直結した高速液体クロマトグラフィー

目次

頁

2.6.5 薬物動態試験の概要表 5
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析法及び分析法バリデーション 8
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収（幼若動物） 9
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収（成熟動物） 11
2.6.5.5 薬物動態試験：組織内分布 17
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 18
2.6.5.7 薬物動態試験：*In vitro*代謝 22
2.6.5.8 薬物動態試験：代謝経路 26
2.6.5.9 薬物動態試験：*In vivo*代謝 27
2.6.5.10 薬物動態試験：排泄 30
2.6.5.11 薬物動態試験：薬物相互作用 32
2.6.5.12 薬物動態試験：胎盤胎児移行 36
2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁排泄 36
2.6.5.14 薬物動態試験：その他 36

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

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号又は雑誌名	CTD における記載箇所
分析法					
分析法及び分析法バリデーション	幼若ラット血漿	―	[redacted], France	[redacted]-338	4.2.2.1-1
吸収					
単回及び反復投与時の血漿中濃度	幼若ラット	経口／18 日	[redacted], France	39331 RSR	4.2.3.5.4-1
単回投与時の血液中濃度及び尿糞排泄	ラット、イヌ及びサル	経口、皮下及び静脈内／単回	Imperial Chemical Industries Limited, UK	J Pharmacol Exp Ther 1971; 176: 302-311	4.2.2.2-1
単回投与時の血清中濃度	ラット	経口及び膣内／単回	Sir Frederick Banting Research Centre, Canada	Xenobiotica 1989; 19: 883-890	4.2.2.2-2
単回投与時の血漿中濃度	ラット	経口、静脈内及び門脈内／単回	名古屋市立大学	J Pharm Pharmacol 1985；37：826-828	4.2.2.2-3
単回投与時の血漿中濃度	ウサギ	経口及び経皮／単回	Indian Institute of Chemical Technology, India	Eur J Pharm Biopharm 2003；56: 81-85	4.2.2.2-4
単回投与時の血漿中濃度	イヌ	経口、静脈内及び門脈内／単回	Rutgers-The State University, USA	Arch Int Pharmacodyn Ther 1980; 248: 180-189	4.2.2.2-5
単回投与時の血漿中濃度	サル	経口及び静脈内／単回	Astellas Pharma Inc, Japan	Drug Metab Dispos 2010; 38: 308-316	4.2.2.2-6
分布					
単回投与時の組織内分布	イヌ及びサル	経口及び静脈内／単回	Imperial Chemical Industries Ltd, UK	J Pharmacol Exp Ther 1971; 176: 302-311	4.2.2.2-1
血漿蛋白結合	ラット、イヌ、サル及びヒト血漿、並びに HSA	*In vitro*	Vanderbilt University, USA	J Pharmacol Exp Ther, 1973; 186: 114-122	4.2.2.3-1

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号又は雑誌名	CTD における記載箇所
血清蛋白結合	ラット、ウサギ、イヌ、ヒト血清並びにHSA 及び α1-AGP	*In vitro*	University of Gent Medical School, Belgium	Biochem Pharmacol 1984; 33; 2065-2069	4.2.2.3-2
血球移行	ヒト全血、赤血球及び血漿	*Ex vivo*	St. Bartholomew's Hospital Medical College, UK	Br J Clin Pharmac 1981; 12: 543-548	4.2.2.3-3
蛋白結合（立体選択性）	HSA、α1-AGP 及び血漿	*In vitro*	Univercity of Bologna, Italy	Br J Clin Pharmac 1984; 18: 244-246	4.2.2.3-4
代謝					
In vitro 代謝	ラット肝 S9 画分	*In vitro*	Medical University of Warsaw, Poland	Environ Toxicol 2008; 23: 52-58	4.2.2.4-1
In vitro 代謝	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	University of Washington, USA	Drug Metab Dispos 1994; 22: 237-247	4.2.2.4-2
In vitro 代謝	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	千葉大学	Drug Metab Dispos 1994; 22: 909-915	4.2.2.4-3
In vitro 代謝	ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソーム	*In vitro*	国立国際医療研究センター	Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 421-431	4.2.2.4-4
推定代謝経路（レビュー文献）	－	－	Tech University Health Sciences Center, USA	J Pharm Pharm Sci 2001; 4: 185-200	4.2.2.4-5
In vivo 代謝	ラット	腹腔内／単回	AstraZeneca, UK	J Pharm Biomed Anal 2008; 48: 151-157	4.2.2.4-6
In vivo 代謝	イヌ、ラット及びハムスター	経口及び腹腔内／単回	Medical University of South Carolina, USA	Drug Metab Dispos 1983; 11: 266-272	4.2.2.4-7
In vivo 代謝	ヒト	経口／単回	Medical University of South Carolina, USA	Drug Metab Dispos 1985; 13: 204-209	4.2.2.4-8

－：該当なし

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号又は雑誌名	CTD における記載箇所
排泄					
単回投与時の尿及び糞中排泄	ラット、イヌ及びサル	経口、皮下及び静脈内／単回	Imperial Chemical Industries Ltd, UK	J Pharmacol Exp Ther 1971; 176: 302-311	4.2.2.2-1
単回投与時の尿中排泄	ヒト	経口／単回	Medical University of South Carolina, USA	Drug Metab Dispos 1985; 13: 204-209	4.2.2.4-8
薬物相互作用					
In vitro 輸送作用（P-gp 阻害作用）	ヒト Caco-2 細胞	*In vitro*	University of Erlange-Nuremberg, Germany	Fundam Clin Pharmacol 2006; 20: 273-282	4.2.2.6-1
In vitro 輸送作用（OCT2 阻害作用）	イヌ由来 MDCKII 細胞	*In vitro*	Friedrich-Alexander university , Germany	Diabetes Obes Metab 2009; 11: 1080-1083	4.2.2.6-2
In vitro 酵素阻害作用	ヒト肝ミクロソーム及びバキュロウイルス-昆虫細胞発現系ミクロソーム	*In vitro*	University of Oulu, Finland	Eur J Pharm Sci 2006; 29: 130-138	4.2.2.6-3
In vivo 酵素阻害作用	ヒト	経口／14 日	University of Sheffield, UK	Br J Clin Pharmac 1994; 38: 9-14	4.2.2.6-4

2.6.5.2 分析法及び分析法バリデーション

CTDにおける記載箇所：4.2.2.1-1

分析法 （報告書番号）	分析対象物質	試料	分析法の概要	標準物質	内標準物質
LC/MS/MS （[redacted]-338）	プロプラノロール	幼若ラット血漿	本分析法は、ラット血漿25 μLにメタノールを添加し蛋白質を沈殿させた後、内標準物質にプロプラノロール-D7を用いてLC/MS/MS法により分離検出した。抗凝固剤としてヘパリンリチウムを用いた。 定量範囲は0.50～250 ng/mLである。	プロプラノロール塩酸塩、 バッチNo.1441192 バッチNo.8083PRRII	プロプラノロール-D7、 バッチNo.X185P3

実施施設	実施時期	使用機器	希釈の妥当性	安定性
[redacted] France	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	API5500	2倍及び10倍希釈	標準及び内標準原液中安定性：室温、4時間 4℃、31日間 血漿試料中凍結保存：–20℃、94日間 凍結融解：3回（–20℃） オートサンプラー内測定試料中：4℃、43時間

本分析法は、[redacted] 試験番号：39331 RSRの血漿中濃度測定に用いた。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収（幼若動物）

2.6.5.3.1 薬物動態試験：吸収：単回投与時の血漿中濃度（幼若ラット）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

試験番号：39331 RSR						
CTDにおける記載箇所：4.2.3.5.4-1						
動物種（系統）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）
性別／匹数	雄／6匹	雌／6匹	雄／6匹	雌／6匹	雄／6匹	雌／6匹
給餌条件	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒／投与形態（製剤）	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液
投与経路	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）
投与量（mg/kg/day）	10	10	20	20	40	40
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール
分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
薬物動態学的パラメーター[a)]						
C_{max}（ng/mL）	195.8	161.0	229.2	567.6	465.9	948.0
t_{max}（h）	1	1	1	1	1	1
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	537	456	843	1778	3387	3030

a)：Mean（n=6）

2.6.5.3.2 薬物動態試験：吸収：反復投与時の血漿中濃度（幼若ラット）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

試験番号：39331 RSR						
CTDにおける記載箇所：4.2.3.5.4-1						
動物種（系統）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）	幼若ラット（Sprague-Dawley）
性別／匹数	雄／3匹	雌／3匹	雄／3匹	雌／3匹	雄／3匹	雌／3匹
給餌条件	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒／投与形態（製剤）	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液	水（逆浸透膜処理）／溶液
投与経路	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）	経口投与（強制投与）
投与量（mg/kg/day）	10（18日間）	10（18日間）	20（18日間）	20（18日間）	40（18日間）	40（18日間）
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール	プロプラノロール
分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
薬物動態学的パラメーター[a)]						
C_{max}（ng/mL）	17.55	59.31	43.05	88.20	324.6	229.1
t_{max}（h）	1	1	2	1	1	4
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	54[b)]	237[b)]	262	221[b)]	2516	1051[b)]

a)：Mean（n=3）、b)：$AUC_{0\text{-}8h}$

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収（成熟動物）

2.6.5.4.1 薬物動態試験：吸収：単回投与時の血液中濃度及び尿糞排泄（ラット、イヌ及びサル）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：J Pharmacol Exp Ther 1971; 176: 302-311			
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-1			
動物種（系統）	ラット（Wistar）	イヌ（ビーグル）	サル（アカゲザル）
性別／匹数	経口：雄／2匹、皮下：雌／1匹	経口：雌／2匹、静脈内：雌／1匹	経口：雄／2匹、静脈内：雄／1匹
給餌条件	記載なし	記載なし	記載なし
溶媒／投与形態（製剤）	記載なし／溶液	記載なし／固体及び記載なし／溶液	記載なし／固体及び記載なし／溶液
投与経路	経口及び皮下投与	経口及び静脈内投与	経口及び静脈内投与
投与量（mg/kg）	10（経口投与）及び1（皮下投与）	1（経口投与）及び0.1（静脈内投与）	0.5、4.4（経口投与）及び0.1（静脈内投与）
放射性核種	[^{14}C]	[^{14}C]	[^{14}C]
比放射能（μCi/mg）	3.5、8.7及び23.2	3.5、8.7及び23.2	3.5、8.7及び23.2
試料	血液、尿及び糞	血液、尿及び糞	血液、尿及び糞
分析対象物質	総放射能	総放射能、プロプラノロール及び 4-ヒドロキシプロプラノロール	総放射能、プロプラノロール及び 4-ヒドロキシプロプラノロール
分析法	LSC	TLC及びLSC	TLC及びLSC
薬物動態学的パラメーター	記載なし	＜経口投与＞ プロプラノロール t_{max}：約1 h、$t_{1/2}$：約45 min 4-ヒドロキシプロプラノロール t_{max}：約1 h、$t_{1/2}$：約45 min	＜経口投与＞ プロプラノロール t_{max}：約2 h、$t_{1/2}$：約6.5 h 4-ヒドロキシプロプラノロール t_{max}：約2 h、$t_{1/2}$：約4 h
尿・糞排泄率（% of dose）	皮下投与：尿：52.1、糞：24.6 経口投与[a)]：尿：68.2、糞：26.8	静脈内投与：尿：49.4、糞：7.7 経口投与：尿：79.5、糞：21.5	静脈内投与：尿：73.3、糞：2.1 経口投与：（4.4mg/kg）尿：73.5、糞：2.0 （0.5mg/kg）尿：67.8、糞：2.3

a)：Mean（n=2）

2.6.5.4.2 薬物動態試験：吸収：単回投与時の血清中濃度（ラット）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Xenobiotica 1989; 19: 883-890	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-2	
動物種（系統）	ラット（Wistar）
性別／匹数	雌／記載なし
給餌条件	摂食（経口投与後は絶食）
溶媒／投与形態（製剤）	水／溶液
投与経路	経口及び膣内投与
投与量（mg/kg）	20
試料	血清
分析対象物質	プロプラノロール、プロプラノロールグリコール、1-ナフトキシ乳酸及び1-ナフトキシ酢酸
分析法	HPLC-蛍光検出

		薬物動態学的パラメーター[a)]			
		$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)
プロプラノロール	膣内投与	1.26 ± 0.14	1673 ± 367**	0.45 ± 0.05	1099 ± 244**
	経口投与	3.03 ± 1.24	47 ± 29	1.05 ± 0.74	54 ± 37
ナフトキシ乳酸	膣内投与	2.03 ± 0.85	44 ± 12	0.7 ± 0.12*	25 ± 7
	経口投与	1.40 ± 0.31	142 ± 65	0.4 ± 0.06	125 ± 65
ナフトキシ酢酸	膣内投与	1.37 ± 0.16**	161 ± 75	0.95 ± 0.3	54 ± 21
	経口投与	4.41 ± 0.22	404 ± 167	1.3 ± 0.3	121 ± 54
プロプラノロールグリコール	膣内投与	4.32 ± 3.21	10.7 ± 2.4	1.30 ± 0.68	5.9 ± 1.4**
	経口投与	1.11 ± 0.37	18.4 ± 6.3	0.31 ± 0.06	14.1 ± 5.6

a)：Mean ± SE（n=5）、*P<0.05 、**P<0.01 （それぞれ経口投与の値との比較）

2.6.5.4.3 薬物動態試験：吸収：単回投与時の血漿中濃度（ラット）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：J Pharm Pharmacol 1985; 37: 826-828	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-3	
動物種（系統）	ラット（Wistar）
性別／匹数	雄／各群 4 匹
給餌条件	絶食
溶媒／投与形態（製剤）	記載なし／記載なし
投与経路	経口（強制投与）、静脈内及び門脈内
投与量（mg/kg）	1.0、2.5、5.0 及び 10.0
試料	血漿
分析対象物質	プロプラノロール
分析法	記載なし

投与量（mg/kg）	F[a]（平均全身バイオアベイラビリティ）		CL_{tot}[b]	CL_{int}[c]
	経口投与	門脈内投与	（mL/min/kg）	（mL/min/kg）
1.0	0.075	0.077	57.1 ± 4.1	3820 ± 310
2.5	0.079	0.073	55.4 ± 3.9	3790 ± 420
5.0	0.141	0.158	57.8 ± 4.7	1870 ± 250
10.0	0.253	0.264	58.5 ± 5.6	1150 ± 190

a)：$F = AUC_{po} / AUC_{iv}$ 又は $F = AUC_{po} / AUC_{iv}$

b)：CL_{tot} = 投与量 / AUC_{iv} 、Mean ± SD（n=4）

c)：CL_{int} = 投与量 /（$AUC_{po} \cdot f^*$）、Mean ± SD（n=4）

*：$f = AUC_{ip} / AUC_{iv}$

2.6.5.4.4 薬物動態試験：吸収：単回投与時の血漿中濃度（ウサギ）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Eur J Pharm Biopharm 2003; 56: 81-85	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-4	
動物種（系統）	ウサギ（New Zealand Albino）
性別／匹数	雄／各群 3 匹（クロスオーバーで 2 回実施）
給餌条件	絶食又は摂食
溶媒／投与形態（製剤）	記載なし／溶液（経口投与）又はポリマーフィルム1、2及び3／フィルム（経皮投与）
投与経路	経口及び経皮投与
投与量（経口：mg/kg、経皮：mg/18 cm^2/body）	10（経口投与）、30 及び 45（経皮投与）
試料	血漿
分析対象物質	プロプラノロール
分析法	蛍光光度法

	溶媒	薬物動態学的パラメーター[a)]				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	$AUC_{0-\alpha}$ (ng·h/mL)
経口投与	不明	111.8 ± 16.5	0.42 ± 0.13	1.68 ± 0.2	2.82 ± 0.2	328.9 ± 81.0
経皮投与	ポリマーフィルム1	62.7 ± 14.2	10.0 ± 2.2	2.0 ± 0.2	16.1 ± 0.4	1433.2 ± 346.7
	ポリマーフィルム2	76.7 ± 8.3	12.0 ± 4.4	2.0 ± 0.2	16.5 ± 0.2	1788.0 ± 246.5
	ポリマーフィルム3	77.0 ± 8.2	10.7 ± 2.1	2.1 ± 0.3	16.3 ± 0.2	1850.5 ± 215.2

ポリマーフィルム 1（エチルセルロース：ポリビニルピロリドン：薬剤　＝　9：1：3、薬剤含有率：99.4 ± 1.8 %）

ポリマーフィルム 2（エチルセルロース：ポリビニルピロリドン：薬剤　＝　8：2：2、薬剤含有率：101.6 ± 2.5 %）

ポリマーフィルム 3（エチルセルロース：ポリビニルピロリドン：薬剤　＝　8：2：3、薬剤含有率：98.4 ± 1.6 %）

a)：Mean ± SD（n=6）

2.6.5.4.5 薬物動態試験：吸収：単回投与時の血漿中濃度（イヌ）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Arch Int Pharmacodyn Ther 1980; 248: 180-189			
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-5			
動物種（系統）	イヌ（ビーグル、体重：10.5 kg）		
性別／匹数	雌／1匹（1実験につき3回実施）		
給餌条件	絶食		
溶媒／投与形態（製剤）	生理食塩液／溶液（静脈及び門脈内投与）、記載なし／錠剤（経口投与）		
投与経路	静脈内、門脈内及び経口投与		
投与量（mg/body）	10（静脈内及び門脈内投与）及び40（経口投与）		
プロプラノロール投与量（mg/body）	8.77（静脈内及び門脈内投与）及び35.1（経口投与）		
試料	血漿		
分析対象物質	プロプラノロール		
分析法	蛍光光度法		
薬物動態学的パラメーター[a)]	静脈内投与	門脈内投与	経口投与
C_{max}（ng/mL）	－	21.5 ± 5.81	55.0 ± 29.9
t_{max}（h）	－	0.33 ± 0.14	1.67 ± 0.58
C_0：α 相（ng/mL）	121 ± 9.17	－	－
C_0：β 相（ng/mL）	64.4 ± 16.1	－	－
K_{el}：α 相（h^{-1}）	7.15 ± 1.26	－	－
$t_{(1/2)}$：α 相（h）	0.10 ± 0.02	－	－
k_{el}：β 相（h^{-1}）	0.49 ± 0.11	0.20 ± 0.10	0.27 ± 0.06
$t_{(1/2)}$：β 相（h）	1.46 ± 0.28	3.94 ± 1.55	2.66 ± 0.47
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	160 ± 5.12	60.8 ± 16.0	174 ± 51.7
CL_{plasma}（mL/min）	916 ± 29.9	－	－
V_1（L/kg）	4.56 ± 0.60	－	－
$V_{d\beta}$（L/kg）	11.0 ± 2.27	－	－

a)：Mean ± SD（3 回）、－：該当なし

2.6.5.4.6 薬物動態試験：吸収：単回投与時の血漿中濃度（サル）

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Drug Metab Dispos 2010; 38: 308-316		
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-6		
動物種（系統）	サル（カニクイザル）	
性別／匹数	雄／記載なし	
給餌条件	絶食	
溶媒／投与形態（製剤）	生理食塩液／溶液（静脈内投与）及び蒸留水／溶液（経口投与）	
投与経路	経口及び静脈内投与	
投与量（mg/kg）	0.3（静脈内投与）及び 1（経口投与）	
試料	血漿	
分析対象物質	プロプラノロール	
分析法	LC/MS/MS	
薬物動態学的パラメーター	サル	ヒト [a)]
投与量（静脈内投与、mg/kg）	0.3	0.13
投与量（経口投与時、mg/kg）	1	0.5
CL_{tot}（mL/min/kg）	24.3 ± 2.4 [b)]	11.6 [*]
CL_h（mL/min/kg） [**]	24.3	11.6
F（%）	3.3 ± 1.5 [b)]	29
FaFg	0.10	0.78
Fh	0.34	0.37

a)：ヒトデータは文献値をもとに算出した値
b)：Mean ± SD
*：CL_{tot} は静脈投与時の AUC で投与量を除して計算した。
**：CL_h は CL_{tot} と同等と仮定して算出した。
F：絶対バイオアベイラビリティー
FaFg：腸管内バイオアベイラビリティー
Fh：肝バイオアベイラビリティー

2.6.5.5 薬物動態試験：組織内分布

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：J Pharmacol Exp Ther 1971; 176: 302-311		
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-1		
動物種（系統）	イヌ（ビーグル）	サル（アカゲザル）
性別／匹数	経口及び静脈内／計 11 匹	静脈内／雄 2 匹
給餌条件	記載なし	記載なし
溶媒／投与形態（製剤）	記載なし／固体（経口投与）又は記載なし／溶液（静脈内投与）	記載なし／溶液
投与経路	経口及び静脈内投与	静脈内投与
投与量（mg/kg）	1（経口投与）及び 0.1（静脈内投与）	0.1
放射性核種	[^{14}C]	[^{14}C]
比放射能（μCi/mg）	3.5、8.7 及び 23.2	3.5、8.7 及び 23.2
試料	肺、脳、大動脈、心房、心室、胃、脾臓、膵臓、肝、腎、骨格筋、血液、胆汁及び膀胱	肺、脳、心臓、肝、腎、血液及び胆汁
分析対象物質	総放射能	総放射能
分析法	LSC	LSC
組織内濃度	肺に高濃度に分布し、脳、心臓、肝臓及び腎臓にも比較的高濃度に分布した。肺、脳及び心臓等の組織中暴露は、血中暴露より長時間持続した。	イヌときわめて類似していた。また、脂溶性薬物の分布特性と一致した。

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6.1 薬物動態試験：血漿蛋白結合

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：J Pharmacol Exp Ther, 1973; 186: 114-122	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.3-1	
試験系	*In vitro*
動物種	ラット、イヌ、サル及びヒト
対象物	各動物種の血漿及び HSA
試験方法	平衡透析法
添加濃度（ng/mL）／ 回数・個体数	最終濃度：150～180　／ラットプール血漿：3 回、イヌ血漿：n=4、サル血漿：n=4、ヒト血漿：n=9
分析対象物質	プロプラノロール
分析法	蛍光光度法
対象物	蛋白結合率（%）
ラット血漿	92.2
イヌ血漿	96.6
サル血漿	99.2
ヒト血漿	93.6
HSA	63.9

2.6.5.6.2 薬物動態試験：血清蛋白結合

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Biochem Pharmacol 1984; 33; 2065-2069	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.3-2	
試験系	*In vitro*
動物種	ラット、ウサギ、イヌ及びヒト
対象物	各動物種の血清、HSA（4 g/100 mL）及びα1-AGP（70 mg/100 mL）
試験方法	平衡透析法
添加濃度（ng/mL）／ 回数・個体数	10 ／ヒト血清：n=5、HSA 及びα1-AGP：n=6、ウサギ血清：n=3～6、イヌ血清：n=6、ラット血清：n=6
放射性核種	[^{3}H]
比放射能（μCi/mg）	100
分析対象物質	総放射能
分析法	LSC
対象物	蛋白結合率（%）
ヒト血清	約90
α1-AGP	約70
HSA	約40
ラット及びイヌ血清	ヒトと同程度であった。

2.6.5.6.3 薬物動態試験：血球移行

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Br J Clin Pharmac 1981; 12: 543-548	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.3-3	
試験系	*Ex vivo*
動物種	ヒト
対象物	全血、赤血球及び血漿
試験方法	健康成人にプロプラノロール塩酸塩を反復経口投与した後、全血、赤血球及び血漿におけるプロプラノロールの濃度を測定し、血球への分布を検討した。
投与量（mg）／例数	80、1 日 2 回、14 日間／6（男性 3、女性 3）
食事制限	無制限
分析対象物質	プロプラノロール
分析法	蛍光光度法
対象物	プロプラノロール濃度比（血漿中濃度に対する比率）
全血	0.74
赤血球	0.39

2.6.5.6.4 薬物動態試験：蛋白結合：立体選択性

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Br J Clin Pharmac 1984; 18: 244-246			
CTDにおける記載箇所：4.2.2.3-4			
試験系	*In vitro*		
動物種	ヒト		
対象物	血漿、HSA 及び α1-AGP		
試験方法	平衡透析法		
添加濃度（μmol/L）／ 回数・個体数	最終濃度：0.350～0.400 ／血漿：n=5、HSA：n=7、α1-AGP：n=7		
分析対象物質	プロプラノロール		
分析法	HPLC-蛍光検出及び HPLC-UV		
鏡像異性体	非結合分率（%）[a)]		
	血漿	HSA	α1-AGP
(R,S)-プロプラノロール	－	50.1 ± 1.4	26.2 ±1.2
(R)-プロプラノロール	12.2 ± 1.9	48.2 ± 1.6	30.2 ± 0.9
(S)-プロプラノロール	10.9 ± 2.0	51.0 ± 0.9	23.0 ± 1.0

a)：Mean ± SE

2.6.5.7 薬物動態試験：*In vitro*代謝

2.6.5.7.1 薬物動態試験：*In vitro*代謝：ラット肝S9画分

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Environ Toxicol 2008; 23: 52-58	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-1	
試験系	*In vitro*
動物種	ラット
対象物	肝 S9 画分
試験方法	ラット肝S9画分にプロプラノロールを添加し、インキュベートした。
添加濃度（mg/L）／個体数	20、100 及び 1000 ／記載なし
分析対象物質	プロプラノロール及び代謝物
分析法	HPLC-蛍光検出及び-PDA、Q-TOF/MS/MS
	HPLCクロマトグラム上に、10個のピークが検出された。主な4つのピークは、プロプラノロール（未変化体）、*N*-デスイソプロピルプロプラノロール、ヒドロキシプロプラノロール及びヒドロキシ*N*-デスイソプロプラノロールグリコールであった。その他の成分はMS検出器の検出下限未満であった。

2.6.5.7.2 薬物動態試験：*In vitro*代謝：ヒト肝ミクロソーム

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Drug Metab Dispos 1994; 22: 237-247	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-2	
試験系	*In vitro*
動物種	ヒト
対象物	肝ミクロソーム
試験方法	ヒト肝ミクロソームに重水素標識したプロプラノロールの疑似ラセミ体を添加し、インキュベートした。
添加濃度（μmol/L）／ 個体数	1～1000 ／n=4
分析対象物質	プロプラノロール及び代謝物
分析法	GC/MS
	プロプラノロールは、環ヒドロキシル化及び側鎖の酸化によって代謝された。

2.6.5.7.3 薬物動態試験：*In vitro*代謝：ヒト肝ミクロソーム

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Drug Metab Dispos 1994; 22: 909-915	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-3	
試験系	*In vitro*
動物種（系統）	ヒト（日本人）
対象物	肝ミクロソーム
試験方法	ヒト肝ミクロソームにプロプラノロールを添加し、インキュベートした。
添加濃度（μmol/L）／ 個体数	100 ／n=11
分析対象物質	プロプラノロール及び代謝物
分析法	HPLC-蛍光検出
	主要代謝物として、4-ヒドロキシプロプラノロール、5-ヒドロキシプロプラノロール及び*N*-デスイソプロピルプロプラノロールが検出された。4-ヒドロキシプロプラノロール及び5-ヒドロキシプロプラノロールの生成は、主にCYP2D6によって触媒された。プロプラノロールの*N*-デスイソプロピル化は、主にCYP1A2によって触媒された。CYP2Cはこれらの代謝経路にほとんど関与しなかった。

2.6.5.7.4 薬物動態試験：*In vitro*代謝：ヒト肝ミクロソーム

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

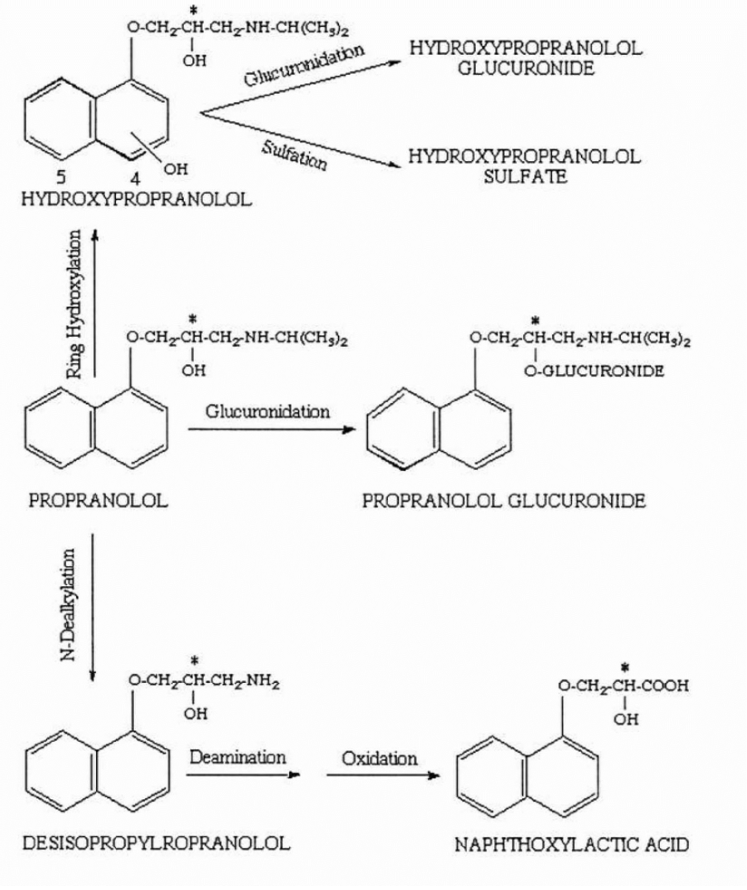
雑誌名：Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 421-431	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-4	
試験系	*In vitro*
動物種	ヒト
対象物	肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系ミクロソーム
試験方法	ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソーム（1A2、2A6、2B6、2D6、2E1、3A4）を使用して、プロプラノロールの環ヒドロキシル化及び側鎖の酸化に関与するCYP分子種を同定した。
添加濃度（μmol/L）／ 個体数	5／n=3～11
分析対象物質	プロプラノロール及び代謝物
分析法	HPLC-蛍光検出
	プロプラノロールの側鎖の*N*-デスイソプロピル化は、主としてCYP1Aサブファミリーによって代謝を受け、ある程度はCYP2D6によっても代謝された。環4-ヒドロキシル化は、ほぼCYP2D6のみによって代謝を受けた。側鎖の酸化（*N*-デスイソプロピル化）に対するCYP2C19の関与は極めて小さかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：代謝経路

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：J Pharm Pharm Sci 2001; 4: 185-200
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-5

（レビュー文献）プロプラノロールは3つの主要代謝経路（環ヒドロキシル化、側鎖の酸化及びグルクロン酸抱合）により代謝されると推定された。



2.6.5.9 薬物動態試験：*In vivo*代謝

2.6.5.9.1 薬物動態試験：*In vivo*代謝：ラット

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：J Pharm Biomed Anal 2008; 48: 151-157	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-6	
動物種（系統）	ラット（Wistar）
性別／ 匹数	雄／3匹
給餌条件	記載なし
溶媒／投与形態（製剤）	生理食塩液／溶液
投与経路	腹腔内投与
投与量（mg/kg）	25 （200 μCi/kg）
放射性核種	[^{14}C]
比放射能	記載なし
試料	尿及び糞
分析対象物質	プロプラノロール及び代謝物
分析法	UPLC-TOF/MS 及びラジオ HPLC
	投与後 24 時間以内に投与量の大半が回収され、尿及び糞中からの回収率はそれぞれ約 47%及び 37%であった。ラット尿中からプロプラノロールの代謝物 14 種類が検出され構造解析されたほか、少量の未変化体が検出された。

ピーク	保持時間（分）	未変化体・代謝物名	ピーク	保持時間（分）	未変化体・代謝物名
P	5.71	未変化体	8	3.92	*N*-アセチルシステイニルプロプラノロール
1	2.98	ジヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体	9	4.32	ヒドロキシプロプラノロール
2	3.08	ジヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体	10	4.35	ジヒドロキシプロプラノロール
3	3.20	ヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体	11	4.35	ヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体
4	3.33	*N*-アセチルシステイニルプロプラノロール	12	4.96	ヒドロキシプロプラノロール-硫酸抱合体
5	3.42	ジヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体	13	5.23	プロプラノロール-グルクロン酸抱合体
6	3.49	ジヒドロキシプロプラノロール-ジグルクロン酸抱合体	14	5.45	プロプラノロール-ジグルクロン酸抱合体
7	3.52	ヒドロキシプロプラノロール-グルクロン酸抱合体			

2.6.5.9.2 薬物動態試験：*In vivo*代謝：イヌ、ラット及びハムスター

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Drug Metab Dispos 1983; 11: 266-272	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-7	
動物種（系統）	イヌ（雑種）、ラット（Sprague-Dawley）及びハムスター（Golden Syrian）
性別／匹数	イヌ：雌性／3 匹、ラット：雄性／3 匹、ハムスター：雄性／3 匹
給餌条件	絶食
溶媒／投与形態（製剤）	記載なし／固体（イヌ）又は記載なし／溶液（ラット及びハムスター）
投与経路	経口投与（イヌ）及び腹腔内投与（ラット及びハムスター）
投与量（mg/kg）	25
放射性核種	[^{3}H]
比放射能（Ci/mmol）	16
試料	尿（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ処理）
分析対象物質	プロプラノロール及び代謝物
分析法	LSC 及び GC/MS/MS
	約15種類の一次代謝物が同定され、プロプラノロールの代謝経路に種差が認められた。イヌでは、側鎖の酸化が主な代謝経路であった。ラット及びハムスターでは、環ヒドロキシル化が主な代謝経路であった。

2.6.5.9.3 薬物動態試験：*In vivo*代謝：ヒト

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Drug Metab Dispos 1985; 13: 204-209	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-8	
動物種	ヒト
性別／匹数	男性／7 例
給餌条件	絶食（投与後 2 時間に食事）
溶媒／投与形態（製剤）	水／溶液
投与経路	経口投与
投与量（mg/body）	80（40 μCi/body）
放射性核種	[^{3}H]
比放射能（Ci/mmol）	16
試料	尿
分析対象物質	総放射能、プロプラノロール及び代謝物
分析法	ラジオ HPLC 及び HPLC-UV
分析対象物質	排泄率（% of dose）[a)]
投与後 96 h までの尿中総放射能	88.1 ± 0.9
	排泄率（% of 0-24hまでの尿中総放射能）[a)]
代謝物（グルクロン酸抱合）	16.6 ± 1.7
代謝物（側鎖の酸化）	40.8 ± 2.2
代謝物（環ヒドロキシル化）	42.1 ± 3.8

a)：Mean ± SE、n=7

2.6.5.10 薬物動態試験：排泄

2.6.5.10.1 薬物動態試験：尿及び糞中排泄：ラット、イヌ及びサル

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：J Pharmacol Exp Ther 1971; 176: 302-311			
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-1			
動物種（系統）	ラット（Wistar）	イヌ（ビーグル）	サル（アカゲザル）
性別／匹数	経口：雄／2匹、皮下：雌／1匹	経口：雌／1匹、静脈内：雌／1匹	経口：雌／2匹、静脈内：雄／1匹
給餌条件	記載なし	記載なし	絶食
投与溶媒／投与形態（製剤）	記載なし／溶液	記載なし／固体及び記載なし／溶液	記載なし／固体及び記載なし／溶液
投与経路	経口及び皮下投与	経口及び静脈内投与	経口及び静脈内投与
投与量（mg/kg）	10（経口投与）、1（皮下投与）	1（経口投与）、0.1（静脈内投与）	0.5及び4.4（経口投与）、0.1（静脈内投与）
放射性核種	[^{14}C]	[^{14}C]	[^{14}C]
比放射能（μCi/mg）	3.5、8.7及び23.2	3.5、8.7及び23.2	3.5、8.7及び23.2
試料	尿及び糞	尿及び糞	尿及び糞
分析対象物質	総放射能	総放射能	総放射能
分析法	LSC	LSC	LSC
尿・糞排泄率（% of dose）	皮下投与：尿：52.1、糞：24.6 経口投与[a)]：尿：68.2、糞：26.8	静脈内投与：尿：49.4、糞：7.7 経口投与：尿：79.5、糞：21.5	静脈内投与：尿：73.3、糞：2.1 経口投与：（4.4mg/kg）尿：73.5、糞：2.0 （0.5mg/kg）尿：67.8、糞：2.3

a)：Mean（n=2）

2.6.5.10.2 薬物動態試験：尿中排泄：ヒト

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Drug Metab Dispos 1985; 13: 204-209	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.4-8	
動物種	ヒト
性別／匹数	男性／7 例
給餌条件	絶食（投与後 2 時間に食事）
溶媒／投与形態（製剤）	水／溶液
投与経路	経口投与
投与量（mg/body）	80（40 μCi/body）
試料	尿
放射性核種	[^{3}H]
比放射能（Ci/mmol）	16
分析対象物質	総放射能、プロプラノロール及び代謝物
分析法	ラジオ HPLC 及び HPLC-UV
分析対象物質	排泄率（% of dose）[a)]
投与後96 hまでの尿中総放射能	88.1 ± 0.9
	排泄率（% of 0-24hまでの尿中総放射能）[a)]
代謝物（グルクロン酸抱合）	16.6 ± 1.7
代謝物（側鎖の酸化）	40.8 ± 2.2
代謝物（環ヒドロキシル化）	42.1 ± 3.8

a)：Mean ± SE（n=7）

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.11.1 薬物動態試験：*In vitro*輸送作用： P-gp阻害作用

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Fundam Clin Pharmacol 2006; 20: 273-282		
CTDにおける記載箇所：4.2.2.6-1		
試験系	*In vitro*	
動物種	ヒト	
試料	Caco-2 細胞	
試験方法	P-gp を発現させた Caco-2 細胞の単層膜を用いて、プロプラノロールの透過試験を行った。更に、標準基質としてジゴキシンを用いて、P-gp 輸送阻害試験を行った。	
添加濃度（μmol/L）／回数・個体数	0.5 及び 5（透過試験）／n=3 以上、0.01～100（阻害試験）／n=4 以上	
放射性核種	[^{3}H]	
比放射能（Ci/mmol）	33	
分析対象物質	総放射能	
分析法	LSC	
添加濃度（μmol/L）	透過係数（cm/s、$\times10^{-6}$）[a)]	
	Papp [basal-appical]	Papp [apical-basal]
5	13.43 ± 1.89	14.62 ± 3.26
0.5	13.34 ± 2.27	13.71 ± 2.55
IC_{50}（μmol/L）	24.8	

a)：Mean ± SD（n=4～11）

2.6.5.11.2 薬物動態試験：*In vitro*輸送作用：OCT2阻害作用

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Diabetes Obes Metab 2009; 11: 1080-1083	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.6-2	
試験系	*In vitro*
動物種	イヌ
試料	hOCT2 発現 MDCK Ⅱ 細胞
試験方法	hOCT2 発現 MDCK Ⅱ 細胞を用いて、プロプラノロールの hOCT2 によるメトホルミン輸送に対する阻害試験を行った。
添加濃度（μmol/L）／回数	0.01～250 ／n=4
分析対象物質	総放射能
放射性核種	[^{14}C]
比放射能（Ci/mmol）	0.1
分析法	LSC
IC_{50}（μmol/L）	8.3

2.6.5.11.3 薬物動態試験：*In vitro*酵素阻害作用

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Eur J Pharm Sci 2006; 29: 130-138	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.6-3	
試験系	*In vitro*
動物種	ヒト
試料	肝ミクロソーム及びバキュロウイルス-昆虫細胞発現系ミクロソーム（2B6）
試験方法	ヒト肝ミクロソームに9種類のCYP（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）の基質を添加し、インキュベートした。
添加濃度（μmol/L）／ 回数	0.01、0.1、1、10 及び 100 ／n=2
分析対象物質	各CYP分子種の標準基質
分析法	LC/MS、TOF/MS 及び蛍光光度法
CYP分子種	IC_{50}値（μmol/L）
1A2	26.1～47.1
2C19	40.0～88.3
2B6	41.1
2D6	2.5～5.8
2A6、2C8、2C9、2C19、2E1及び3A4	阻害作用なし

2.6.5.11.4 薬物動態試験：*In vivo*酵素阻害作用

被験物質：プロプラノロール塩酸塩

雑誌名：Br J Clin Pharmac 1994; 38: 9-14	
CTDにおける記載箇所：4.2.2.6-4	
動物種	ヒト（高血圧患者）
性別／例数	男性／9 例
食事制限	無制限
溶媒／投与形態（製剤）	記載なし／記載なし
投与経路	経口投与
投与量（mg/body）	80（1 日 2 回）、2 週間
試料	尿
分析対象物質	デブリソキン及び 4-ヒドロキシデブリソキン
分析法	GC-FID
	尿中デブリソキン／4-ヒドロキシデブリソキンの比率が増加したことから、患者の CYP2D6 の活性が約 40%低下したことがわかった。しかしながら、この活性低下は患者の extensive metabolizer（EM）表現型を有意に変化させるほど大きいものでないと判断した。

2.6.5.12 薬物動態試験：胎盤胎児移行

該当資料なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁排泄

該当資料なし。

2.6.5.14 薬物動態試験：その他

該当資料なし。