TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. まとめ 3
2. 分析法 3
2.1. HPLC による定量法 3
3. 吸収 3
3.1. 静脈内投与時の血漿中濃度推移 3
4. 分布 5
5. 代謝 5
6. 排泄 5
7. 薬物動態学的薬物相互作用 6
8. その他の薬物動態試験 6
9. 考察及び結論 6
10. 図表 6
11. 参考文献 6

LIST OF TABLES

Table 1. イヌにロラゼパムを静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 4
Table 2. 各動物種におけるロラゼパムの薬物動態パラメータ 5

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または定義
AUC	area under the plasma concentration-time curve ：血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time：0 時間から投与後無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_0	plasma concentration immediately after end of infusion：静脈内投与直後の血漿中濃度
CL	total clearance：全身クリアランス
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィ
t½	elimination half life：消失半減期
V_{ss}	volume of distribution under steady state：定常状態における分布容積

1. まとめ

本申請ではロラゼパムを静脈内投与したときの血中濃度推移について，イヌにおけるトキシコキネティクスの成績を中心に評価した。ロラゼパムの動物における薬物動態プロファイルについては，初回申請時に主に経口投与により検討されている。ロラゼパムは経口投与時には速やかに吸収され，中枢移行性は良好であった。イヌではヒトと同様にロラゼパムは主にグルクロン酸抱合体へと代謝され，尿中排泄が主な排泄経路であった。ラットでは胆汁排泄が主な排泄経路であった。また，他の動物種に静脈内投与したときの血中濃度推移について，公表文献に報告されている成績を用いて考察した。

雄のビーグル犬（6 匹/群）にロラゼパムを 1，2.5 および 5 mg/kg の用量で 4 時間ごとに 2 回静脈内投与したところ，最高血漿中濃度（C_0）および $AUC_{0-\infty}$は用量の増加に伴い増加した。いずれの用量および投与回においても t½は 0.37±0.04～0.56±0.17 時間とほぼ一定の値を示し，血漿からの消失は速やかであった。1 回目投与時と 2 回目投与時の血漿中濃度はいずれの用量においても類似しており，1，2.5 および 5 mg/kg における全身クリアランスの平均値はそれぞれ 23.4，26.2 および 35.1 mL/min/kg，V_{ss} の平均値はそれぞれ 0.97，1.31 および 1.36 L/kg であった。

公表文献の成績から，CD マウス，SD ラット，ビーグル犬およびカニクイザルにロラゼパムを 0.2 mg/kg の用量で静脈内投与したときの AUC はそれぞれ 256，641，179 および 242 ng･hr/mL と見積もられ，ロラゼパムを SD ラットに 0.05，0.1 および 0.5 mg/kg の用量で静脈内投与直後の血漿中濃度は，それぞれ約 45，85 および 250 ng/mL であった。

2. 分析法

イヌにおける生体試料中の薬物濃度を定量するため，分析法の開発およびバリデーションを実施した。

2.1. HPLC による定量法

添付資料番号 4.2.2.1.1（報告書番号 GTR 21620）

イヌを用いた毒性試験における血漿中薬物濃度を定量するため，血漿中ロラゼパム濃度定量法のバリデーションを実施した（報告書番号 GTR 21620，Appendix A）。本法は前処理として固相抽出を行う HPLC 法であり，定量範囲は 10 ng/mL～200 ng/mL であった。

3. 吸収

ロラゼパムを静脈内投与したときの血中濃度推移について，イヌにおけるトキシコキネティクスの成績を用いて評価した。また，他の動物種に静脈内投与したときの血中濃度推移について，公表文献[1,2]に報告されている成績を用いて考察した。

3.1. 静脈内投与時の血漿中濃度推移

添付資料番号 4.2.2.2.1（報告書番号 GTR 21620）

雄のビーグル犬（6 匹/群）を用いてロラゼパムを 2，5 および 10 mg/kg の用量を 4 時間ごとに 2 回に分割して（1 回投与量 : 1，2.5 および 5 mg/kg）静脈内投与した時のトキシコキネティクスに

ついて評価した。ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの包摂体を用いた。ロラゼパム投与後 0.25，0.5，1，2，4，4.25，6，8，12 および 24 時間に採血し，血漿中濃度を定量した。

静脈内投与後のロラゼパムの最高血漿中濃度（C_0）および $AUC_{0-\infty}$は用量に伴い増加した。いずれの用量および投与回においても t½は 0.37±0.04～0.56±0.17 時間とほぼ一定の値を示した。血漿からの消失は速やかであり，1 回目投与時と 2 回目投与時の血漿中濃度はいずれの用量においても類似していた。1，2.5 および 5 mg/kg における全身クリアランスの平均値はそれぞれ 23.4，26.2 および 35.1 mL/min/kg，V_{ss} の平均値はそれぞれ 0.97，1.31 および 1.36 L/kg であった（Table 1）。

Table 1.　イヌにロラゼパムを静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

投与量（mg/kg）[a]	投与	C_0（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	t½（時間）	V_{ss}（L/kg）	CL（mL/min/kg）
2[b]	1 回目投与[c]	1325±277	681±226	0.37±0.04	1.20±0.29	25.1±8.87
	2 回目投与[d]	920±221	824±240	0.56±0.17	0.73±0.24	21.7±6.43
	平均値	1123	753	0.47	0.97	23.4
5	1 回目投与[c]	2687±1190	2083±744	0.48±0.08	1.19±0.47	22.5±8.67
	2 回目投与[d]	1723±401	1437±294	0.49±0.09	1.44±0.50	29.9±5.13
	平均値	2205	1760	0.49	1.31	26.2
10	1 回目投与[c]	4042±2004	3809±2598	0.51±0.15	1.72±0.94	36.7±28.8
	2 回目投与[d]	3706±1817	2694±1012	0.54±0.13	1.01±0.43	33.4±16.9
	平均値	3874	3252	0.53	1.36	35.1

a 4 時間毎に 5 分間かけて 2 回，半量ずつ静脈内投与した
b 血漿中濃度の異常値がみられた 1 例を除外し，n=5 とした
c C_0-concentrations, estimated by log-linear extrapolation.
d C_0-concentrations, for 0 hr time point after second dose.

Deguchi らは，CD マウス，SD ラット，ビーグル犬およびカニクイザルにロラゼパムを静脈内投与（ケトプロフェン，イミプラミンおよびレボフロキサシンとともにカセット投与）したときの全身クリアランスおよび分布容積を報告している[1]（Table 2）。CD マウス，SD ラット，ビーグル犬およびカニクイザルに 0.2 mg/kg の用量で静脈内投与したときの全身クリアランスはそれぞれ 13.0，5.20，18.6 および 13.8 mL/min/kg であり，各動物種における AUC はそれぞれ 256，641，179 および 242 ng·hr/mL と見積もられる。この文献では血漿中濃度は示されていないが，別の公表文献からロラゼパムを SD ラットに 0.05，0.1 および 0.5 mg/kg の用量で静脈内投与直後の血漿中濃度は，それぞれ約 45，85 および 250 ng/mL であった[2]。

なお，Deguchi らの文献では CD マウス，SD ラット，ビーグル犬およびカニクイザルにおけるバイオアベイラビリティはそれぞれ 100%，100%，5%および 18%であったと報告されている（Table 2）。

Table 2.　各動物種におけるロラゼパムの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	AUC（ng·hr/mL）[a]	F (%)
マウス	0.2	13.0	13.9	256	100
ラット	0.2	5.20	0.995	641	100
イヌ	0.2	18.6	6.95	179	5
サル	0.2	13.8	1.21	242	18

a AUC は，全身クリアランスより見積もった（AUC=投与量/CL）。AUC；血漿中濃度-時間曲線下面積，CL；クリアランス，Vss；定常状態時の分布容積，F；バイオアベイラビリティ，n=2～3

4. 分布

初回申請時にラットにロラゼパムを経口投与したときの組織分布について検討した。^{14}C 標識したロラゼパムを雄ラットに 0.1 mg/kg で経口投与して 48 時間にわたり組織内分布を測定した。放射能濃度は投与後 1 時間に腎臓，肝臓で最も高値を示した。その他に前脳，後脳，小脳，肺，心臓，脾臓，甲状腺，食道，筋肉および脂肪組織において血中濃度とほぼ同程度の濃度で認められ，中枢移行は良好であった（参考文献 4.3.1）。

上述したように，ロラゼパムのラットにおけるバイオアベイラビリティはほぼ 100%と報告されていることから，静脈内投与時の組織分布は経口投与時と類似した結果を示すものと推察される。

5. 代謝

初回申請時にラット，イヌおよびヒトにロラゼパムを経口投与したときの代謝について検討した。ラットでは 0.12，0.24 および 0.48%となるように混餌投与，イヌでは 5 および 20 mg/kg で単回投与ならびに 5 週間投与，また 240 mg/kg/日で 43 週間投与，ヒトでは ^{14}C 標識したロラゼパムを 2 mg で単回経口投与したときの尿を採取し，試料中の代謝物を検索した。イヌおよびヒトでは投与量の大部分は未変化体のグルクロン酸抱合体として排泄され，主代謝経路はグルクロン酸抱合であると考えられているが，一方，ラットではヒドロキシ体，ヒドロキシ-メトキシ体が主代謝物として排泄されており，グルクロン酸抱合体はわずかであった（参考文献 4.3.1）。このように，ロラゼパムの代謝には種差があることが示されている[3]。ヒトにロラゼパムを静脈内投与したとき，経口投与時と同様に投与したロラゼパムの大部分はグルクロン酸抱合体として排泄されており（CTD2.7.2.2.2.1.1 項参照），静脈内投与時の主代謝経路もグルクロン酸抱合であると考えられる。

6. 排泄

初回申請時にラット，イヌおよびヒトにロラゼパムを経口投与したときの排泄について検討した。ラットに ^{14}C 標識したロラゼパムを 0.1 mg/kg で経口投与したとき，投与 48 時間までの尿糞便中に 86.7～94.0%排泄され，そのうち尿中へは 14.4～20.2%，糞便中へは 68.0～79.6%が排泄された。イヌに ^{14}C 標識したロラゼパムを 1 mg/kg で経口投与したとき，88.4%が尿と糞便中に排泄され，尿へ 66.4%，糞便中へ 22.0%が排泄された。ヒトに ^{14}C 標識したロラゼパムを 2 mg で経口投与したとき，94.4%が尿および糞便中に排泄され，そのうち尿中に 87.8%，糞便中へは 6.6%排泄された。以上より，投与した放射能はラットでは主として糞中に，イヌおよびヒトでは主として尿中に排泄された。未変化体の尿中排泄量はいずれの種においてもわずかであり，イヌおよびヒトでは投与量の大部分は未変化体のグルクロン酸抱合体として排泄され，ラットではヒドロキシ体，

ヒドロキシ-メトキシ体が主代謝物として排泄された（参考文献 4.3.1）。ヒトにロラゼパムを静脈内投与したとき，経口投与時と同様に投与したロラゼパムの大部分はグルクロン酸抱合体として排泄された（CTD2.7.2.2.2.1.1 項参照）。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料無し

8. その他の薬物動態試験

該当資料無し

9. 考察及び結論

本申請では臨床適応経路である静脈内投与時の血中濃度推移について評価した。

雄のビーグル犬を用いてロラゼパムを 1，2.5 および 5 mg/kg の用量を 4 時間ごとに 2 回静脈内投与したときのトキシコキネティクスについて評価した。静脈内投与後のロラゼパムの最高血漿中濃度（C_0）および $AUC_{0-\infty}$は用量に伴い増加し，いずれの用量および投与回においても $t_{½}$はほぼ一定の値を示した。血漿からの消失は速やかであり，1 回目投与時と 2 回目投与時の血漿中濃度はいずれの用量においても類似していた。

Deguchi らは，CD マウス，SD ラット，ビーグル犬およびカニクイザルにロラゼパムを静脈内投与したときの全身クリアランスおよび分布容積を報告している。この文献では血漿中濃度は示されていないが，別の文献からロラゼパムをラットに 0.05，0.1 および 0.5 mg/kg の用量で静脈内投与直後の血漿中濃度は，それぞれ約 45，85 および 250 ng/mL であった。なお，Deguchi らの文献では CD マウス，SD ラット，ビーグル犬およびカニクイザルにおけるバイオアベイラビリティはそれぞれ 100%，100%，5%および 18%であったと報告されている。

ロラゼパムの動物における薬物動態については，既に初回申請時に主に経口投与で検討されており，ラットにおいてはロラゼパムのバイオアベイラビリティがほぼ 100%と報告されていることから，ロラゼパム静脈内投与後の分布・代謝・排泄は経口投与時とほぼ同様であると考えられる。イヌでは，ロラゼパムを経口投与した時には速やかに吸収され，大部分がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。ヒトにロラゼパムを静脈内投与したとき，経口投与時と同様に投与したロラゼパムの大部分はグルクロン酸抱合体として排泄された。

10. 図表

本文中に記載した。

11. 参考文献

[1] Deguchi T, Watanabe N, Kurihara A, et al. Human pharmacokinetic prediction of UDP-glucuronosyltransferase substrates with an animal scale-up approach. Drug Metab Dispos. 2011;39(5):820-9.

[2] Atack JR, Scott-Stevens P, Beech JS, et al. Comparison of lorazepam [7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one] occupancy of rat brain gamma-aminobutyric $acid_A$ receptors measured using in vivo [^{3}H]flumazenil (8-fluoro 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylic acid ethyl ester) binding and [^{11}C]flumazenil micro-positron emission tomography. J Pharmacol Exp Ther. 2007;320(3):1030-7.

[3] Ruelius HW. Comparative metabolism of lorazepam in man and four animal species. J Clin Psychiatry. 1978;39(10 Pt 2):11-5.

TABLE OF CONTENTS

2.6.5.1. 薬物動態試験一覧 2
2.6.5.2. 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3. 薬物動態試験: 静脈内投与後の血漿中濃度 4

2.6.5.1. 薬物動態試験一覧　　**被験物質：ロラゼパム**

試験項目	動物種/系統	投与方法	試験実施施設	報告書番号	添付箇所
分析法					
Method Validation	イヌ/ビーグル 血漿	NA	Wyeth Research社, 米国（現 Pfizer Worldwide Research & Development）	GTR 21620	4.2.2.1.1
吸収					
静脈内投与試験	イヌ/ビーグル	静脈内（2, 5, 10 mg/kg, 4 時間毎に 2 回）	Wyeth Research社, 米国（現 Pfizer Worldwide Research & Development）	GTR 21620	4.2.2.2.1

2.6.5.2. 分析方法及びバリデーション試験　　**被験物質：ロラゼパム**

マトリックス	分析方法	定量範囲/ 真度および精度	前処理	試験実施施設	報告書番号	添付箇所
イヌ/ビーグル 血漿	逆相系 HPLC-UV (232 nm)	定量範囲：10 ng/mL - 200 ng/mL 真度：-3.0% - +3.6%（日内） -3.1% - +2.4%（日間） 精度：5.1% - 10.2%（日内） 2.8% - 4.8%（日間）	固相抽出 (C18 N^+)	Wyeth Research社, 米国 （現 Pfizer Worldwide Research & Development）	GTR 21620 (Appendix A)	4.2.2.1.1

2.6.5.3. 薬物動態試験: 静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：ロラゼパム
試験報告書番号：GTR 21620

動物種：	イヌ（ビーグル）
性別/動物数：	雄，6匹/群
給餌：	一晩絶食
溶媒/投与形態：	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液[a]/溶液
投与方法：	静脈内投与（4時間ごとに5分間かけて2回投与）
投与量：	2，5，10 mg/kg (0，1，2.5，5 mg/kg/回)
試料：	血漿
定量対象物質：	ロラゼパム
定量法：	HPLC-UV

PK パラメータ	2 mg/kg (1 mg/kg/回) [b]			5 mg/kg (2.5 mg/kg/回)			10 mg/kg (5 mg/kg/回)		
	1 回目 [c]	2 回目 [d]	平均	1 回目 [c]	2 回目 [d]	平均	1 回目 [c]	2 回目 [d]	平均
C_0 (ng/mL)	1325±277	920±221	1123	2687±1190	1723±401	2205	4042±2004	3706±1817	3874
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	681±226	824±240	753	2083±744	1437±294	1760	3809±2598	2694±1012	3252
t½ (時間)	0.37±0.04	0.56±0.17	0.47	0.48±0.08	0.49±0.09	0.49	0.51±0.15	0.54±0.13	0.53
V_{ss} (L/kg)	1.20±0.29	0.73±0.24	0.97	1.19±0.47	1.44±0.50	1.31	1.72±0.94	1.01±0.43	1.36
CL (mL/min/kg)	25.1±8.87	21.7±6.43	23.4	22.5±8.67	29.9±5.13	26.2	36.7±28.8	33.4±16.9	35.1

PK パラメータは平均値±標準偏差を示す。
a：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（250 mg/mL）およびマンニトール（50 mg/mL）を滅菌水で溶解した溶液。この溶液で 10 mg/kg 用の投与液を調製し，他の用量の投与液はこれを滅菌水で希釈して調製した。
b：血漿中濃度の異常値がみられた 1 例を除外し，n=5 とした。
c：C_0-concentrations, estimated by log-linear extrapolation.
d：C_0-concentrations, for 0 hr time point after second dose.