

質問

フルニトラゼパムを経口摂取して体内で代謝された場合、その代謝物として
検出されている物質を御回答願います。

回答

「もしも、フルニトラゼパムを摂取したのなら体内で代謝され、7-アミノ
フルニトラゼパム、3-ヒドロキシフルニトラゼパム、N-デスメチルフルニトラ
ゼパムが検出される」

平成23年 8月27日

長野県松本市旭3-1-1

信州大学医学部附属病院

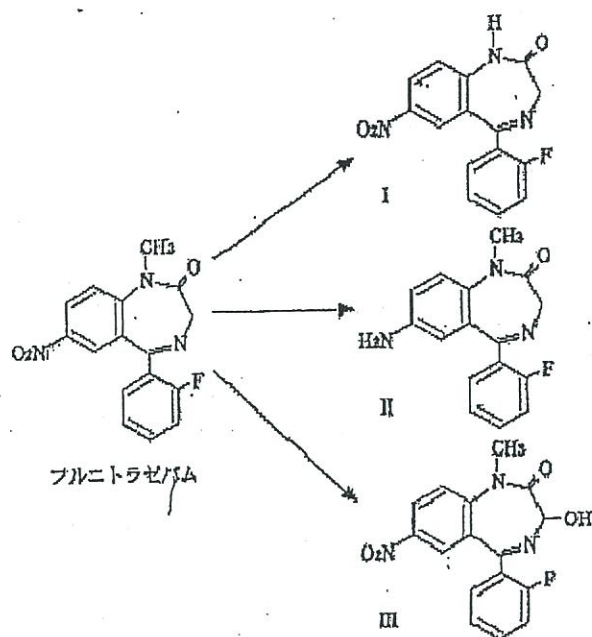
臨床試験センター

特任研究員

五十嵐 隆



フルニトラゼパムを経口摂取した際、ヒトにおける主要代謝産物は 1-デスマチル体 (I), 7-アミノ体 (II), 3-ヒドロキシ体 (III) である。



[臨床薬理 9 巻 3 号 251-256、1978]

健常日本人における Flunitrazepam の体内動態

深 沢 英 雄* 本 田 雅 子*
市 下 浩 子* 清 水 宏 俊*

(受付: 1978 年 5 月 2 日)

Pharmacokinetic Studies of Flunitrazepam in Healthy Male Japanese Subjects

Hideo FUKAZAWA* Hiroko ICHISHITA* Masako HONDA*
and Hirotoshi SHIMIZU*

* Department of Biochemistry, Nippon Roche Research Center

Blood level profiles of flunitrazepam and its N-desmethyl-metabolite were investigated after single and multiple administrations of flunitrazepam to groups of 5 healthy male adult volunteers. Urinary excretion of some major metabolites of flunitrazepam was also examined following oral doses of a single 4 mg.

Following the oral administration, the absorption of flunitrazepam was fairly rapid: the peak times were attained within 1~2 hr with peak levels of 9.6~16.0 ng/ml for 2 mg dose and 20.6~30.3 ng/ml for 4 mg dose. The drug then disappeared from the blood biphasically. The rate of disappearance was independent of the doses, while the AUC for the unaltered drug was dose-related. Blood levels of N-desmethyl flunitrazepam were always lower than those of the unaltered drug. 7-Amino-flunitrazepam and 3-hydroxy-flunitrazepam were major urinary metabolites, comprising about 9% and 5% of the dose, respectively, in the initial 72-hr urine. During repeated administration of the drug at a daily oral dose of 2 mg, the blood level profiles showed gradual elevation during the first few days, and then the steady-state was attained within 3~5 days.

After i. v. injection of 2 mg, flunitrazepam was eliminated from the blood triphasically. The mean AUC for the unaltered drug obtained after the i. v. injection was about twice as much as that obtained after the oral administration of the identical dose.

Key Words: Flunitrazepam, Human pharmacokinetics, AUC, Urinary excretion

* 日本ロシュ研究所

緒 論

7-Nitro-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-(2H)-1,4-benzodiazepin-2-one (flunitrazepam) は, Fig. 1 に示した構造を有する 1,4-benzodiazepine 系の薬物である。Flunitrazepam は他の 1,4-benzodiazepine 系薬物と同様, 催眠, 抗不安, 筋弛緩, 抗座れん等の薬理活性を示し, 臨床的には催眠薬(経口および非経口)および導入麻酔薬(経静脈)として使用されている¹⁾⁻³⁾。

国外では既にヒトにおける flunitrazepam の体内動態⁴⁾⁻⁷⁾, 尿中代謝物の分離同定⁸⁾, 各種製剤の生体利用率に関する研究⁹⁾¹⁰⁾が行われている。我が国においては日本ロシュ(株)およびエーザイ(株)により共同開発が進められており, 今回著者らは, 帝京大学麻酔科ならびに順天堂大学内科(腎臓)の管理下にて実施された臨床第 I 相試験で採血・採尿された検体について, 本薬物とその主代謝物の血中濃度, および尿中排泄について検討を加えた。本報告では, 本薬物の体内動態を中心に, 外

国人に関する既報のデータとの比較検討を試みた。

実験方法

1. 試験対象

被験者は健康成人男子 17 例で, その年齢, 体重, 身長は Table 1 に示す如くである。被験者は, 本試験被験者として不適当と思われる既往歴を有する者を問診で除外し, さらに精密検査(聴打診, 胸部 X 線, その他臨床検査一般)の結果から適格と判断された者である。これらの被験者は試験の目的, 方法, 起こり得るかもしれない副作用, その他必要事項について, あらかじめ十分説明を受け理解したうえで, 自由意志により同意書に署名した。各被験者は, 本試験開始一週間前より他剤の服用を避け, さらに試験前日および試験期間中はアルコール飲料, 並びにコーヒー等の刺激飲料の摂取は禁止し, 食事は同一のものを摂取させた。

2. 被験薬

経口投与試験には flunitrazepam 錠 (1 錠中 2 mg, 日本ロシュ鎌倉工場製造) を, 静脈内投与試

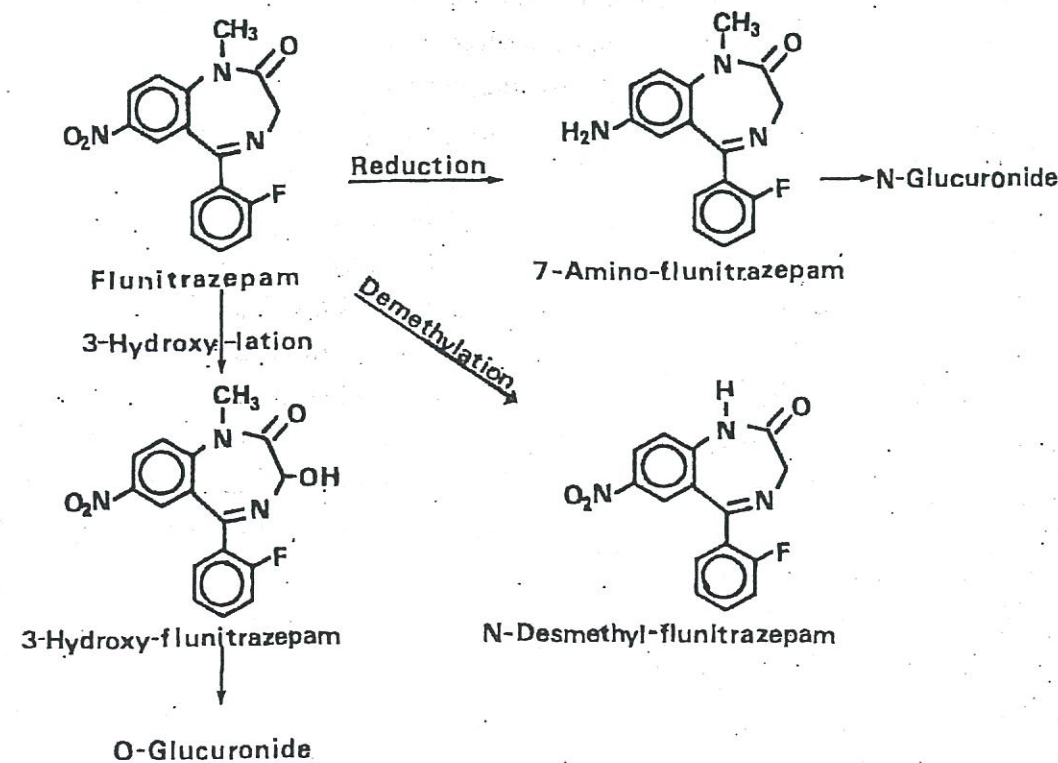


Fig. 1 Metabolic pathways of flunitrazepam in man.

Table 1 Physical Characteristics of Volunteers

Subject	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Single dose			Multiple dose 2 mg, p.o. for 7 days
				2 mg, p.o.	2 mg, i.v.	4 mg, p.o.	
T.S.	28	168	60	*			
M.Y.	32	170	53	*			
T.T.	28	174	62	*			
K.U.	29	180	67	*			
M.T.	30	172	68	*			
K.U.	22	172	62		*		
T.H.	24	165	70		*		
K.M.	22	173	58		*		
K.U.	22	165	56		*		
K.H.	24	180	70		*		
J.C.	24	175	65			*	*
F.O.	28	164	62			*	*
T.Y.	28	170	62			*	*
T.O.	27	170	61			*	*
K.Y.	28	167	68			*	*
Y.T.	31	161	58				*
T.J.	33	178	72				*

験には, アンプル製剤 (1 アンプル中 2 mg, 2 ml; スイス・ロシュ社より供与) を使用した。

3. 薬物投与および採血, 採尿

i) 単回静脈内投与試験

5名の被験者を投与前夜より絶食とし, 投与前に一般臨床検査を行った後, 午前 10 時~10 時 30 分に 2 mg (2 ml) の flunitrazepam を毎分 1 mg の速度で肘静脈内に投与した。採血は約 5 ml を所定の時間にヘパリン処理した注射筒を用いて行った。尚, 投与 2 hr 後までの採血は足甲動脈より, 3 hr 後以降は肘静脈より行った。投与後 2 hr は摂食を禁じた。

ii) 単回経口投与試験

10名の被験者を 2 群に分け 1 群の 5 名には 2 mg (2 mg 錠を 1 錠), 他の 1 群 5 名には 4 mg (2 mg 錠を 2 錠) を, 午前 10 時~10 時 30 分に 150 ml の飲料水と共に投与した。各被験者は, 投与前夜より投与後 2 hr 後の採血終了時まで摂食を禁じた。採血は毎回約 5 ml をヘパリン処理した注射筒を用いて, 肘静脈より施行した。4 mg 投与群の被

験者については, 薬物投与前 24 hr, 投与後 0~12, 12~24, 24~48, 48~72 hr にわたって分画蓄尿した。各分画の尿量を記録した後, その一部 (約 100 ml) を蓄尿ビン (少量のトルエンを含む) に移して, 分析まで凍結保存した。

iii) 1 日 1 回 7 日連続経口投与試験

5名の被験者に 2 mg (2 mg 錠を 1 錠) を, 7 日間にわたり 1 日 1 回午後 8 時 30 分~9 時に飲料水 150 ml と共に服用させた。採血は投与第 1, 3, 5 および 7 日目の投与直前, 投与 1 および 2 hr 後に行った。最終投与では 12, 36, 60 hr 後に採血を行った。

4. 血中薬物濃度の測定

Flunitrazepam 投与後の人血中には, 未変化 flunitrazepam 以外に Fig. 1 に示した 3 種の代謝物の存在が認められており, その内で 7-amino-flunitrazepam および N-desmethyl-flunitrazepam が主代謝物といわれている⁴⁾。我々は血中未変化 flunitrazepam および N-desmethyl-flunitrazepam 濃度を, de Silva らの方法¹¹⁾に若干の

改良を加えて、ガスクロマトグラフィー法により定量した。

採血後の血液試料は分析まで凍結保存した。氷解血液試料 2 ml に、内部標準として 25 ng の clonazepam (50 μ l の acetone-hexane, 1 : 4 混合液に溶解) を加え、1.0 M ホウ酸緩衝液 (pH 9.0) 5.0 ml で pH を 9.0 に調整した後、10 ml のベンゼンで 2 回抽出した。ベンゼン層に 0.2 M 亜硫酸ナトリウムを含む 4 N 塩酸と 4 N 硫酸の混合液 (95 : 5) 5 ml を加え、振盪、遠心分離後、ベンゼン層を除去した。水層を 10 ml のベンゼンで 2 度洗滌し、少量の残留ベンゼンを窒素気流中で蒸発除去した。水層は密栓後、沸騰水浴中に 30 分間放置した。この条件で flunitrazepam, N-desmethyl-flunitrazepam, および clonazepam は定量的に酸水解され、それぞれ対応する benzophenone (MANFB, ANFB および ANCB) を生ずる (Fig. 2)。酸水解後、試料を氷水中で冷却し、ブロムチモールブルー指示薬存在下に 6N NaOH 水溶

液を滴下し弱アルカリとした。アルカリ層より各 benzophenone を 10 ml のベンゼンで 2 回抽出後、ベンゼン層を窒素気流中で蒸発乾固した。乾固物は分析まで -20°C で保存し、ガスクロマトグラフ注入直前に 100 μ l のベンゼンに溶解しその 2 μ l を注入した。

ガスクロマトグラフィーは島津 GC-4CM 形ガスクロマトグラフに電子捕獲型検出器 (^{63}Ni , 10 mCi) の付属したものを用い、カラムは 1 m の U 字型ガラスカラム (内径 3 mm) に 3% シリコン OV-225/Gas Chrom Q (60~80 mesh, Applied Science) を充填したものを用いた。カラム温度 235°C , 注入部および検出器部温度 270°C とし、キャリアガスは高純度窒素ガスを用い、流量は 100 ml/min とした。この条件下で, MANFB, ANFB および ANCB の保持時間はそれぞれ 12.0, 15.5 および 25.8 min で、血液成分由来の物質による定量障害ピークは認められなかった。

ガスクロマトグラムからの血中 flunitrazepam

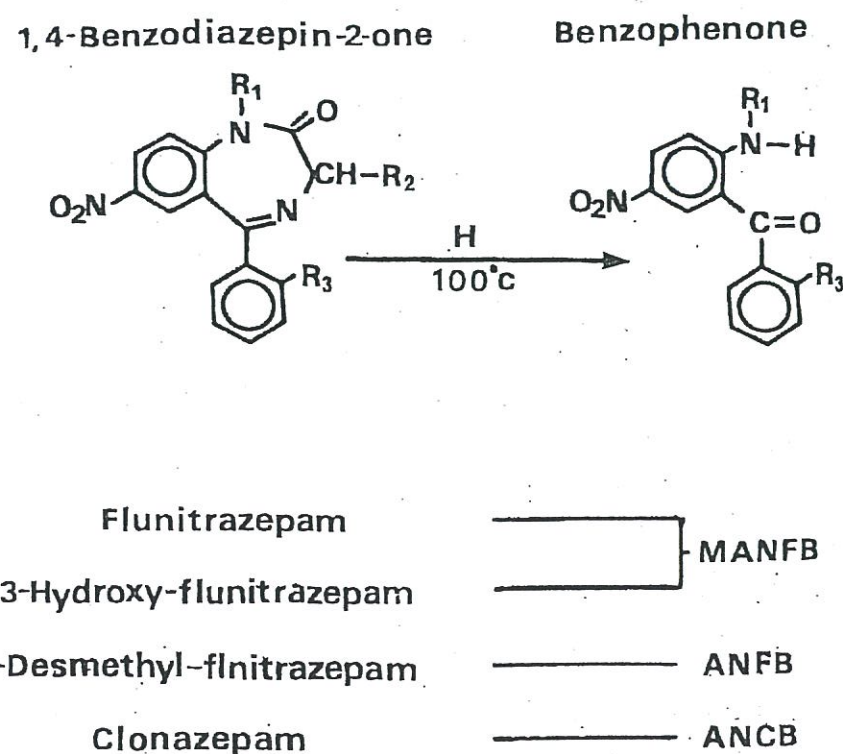


Fig. 2 Hydrolytic ring-cleavage of flunitrazepam and its related compounds.

MANFB : 2-Methylamino-5-nitro-2'-fluorobenzophenone

ANFB : 2-Amino-5-nitro-2'-fluorobenzophenone

ANCB : 2-Amino-5-nitro-2'-chlorobenzophenone

および N-desmethyl-flunitrazepam の定量は、あらかじめ作成した標準曲線との対応により行った。標準曲線は対照血液 (2 ml) に既知量の flunitrazepam (2.5~50 ng), N-desmethyl-flunitrazepam (2.5~10 ng) および内部標準として一定量の clonazepam (25 ng) を加え、未知検体と同様に抽出、分析後、横軸に flunitrazepam または N-desmethyl-flunitrazepam 濃度を、縦軸には MANFB あるいは ANFB と ANCB のピーク面積比をプロットして作成した。2 ml の血液試料を用いた場合、本定量法による flunitrazepam および N-desmethyl-flunitrazepam の検出限界はいずれも 1.0 ng/ml で、全分析操作を通じての回収率は、flunitrazepam で $79.6 \pm 3.8\%$, N-desmethyl-flunitrazepam で $78.6 \pm 0.4\%$, clonazepam で $85.1 \pm 5.0\%$ であった。

5. 尿中代謝物の定量

ヒトに投与された flunitrazepam は大部分が代謝物として尿中へ排泄される⁵⁾⁸⁾。未変化 flunitrazepam の尿中排泄は無視できる程の量であり、代謝物は 20 種類以上に及ぶ⁸⁾。しかも flunitrazepam の投与量も極めて少ないため、尿中総排泄量や尿中代謝パターンの検索は放射性同位元素標識薬物を使用しなければ、実際上不可能である。今回は、flunitrazepam 4 mg 単回経口投与試験の尿検体について、ヒト尿中主代謝物である 7-amino-flunitrazepam, MANFB およびその酸水解前駆体 (大部分は 3-hydroxy-flunitrazepam) の定量を行った。

a) 7-Amino-flunitrazepam の定量

尿中 7-amino-flunitrazepam は非抱合型、並びに抱合型をも含めた総量の定量を行った。非抱合型の定量は以下の順で行った。尿検体 2 ml に 0.2 M ホウ酸緩衝液 (pH 9.0) 0.5 ml を加えて混合した後、2 倍容量の methylenchloride-toluene (99 : 1 V/V) 混合液で 3 回抽出した。抽出液を合わせ窒素気流中で 100~200 μ l まで濃縮した後、全量を薄層クロマト板 (Kiesel Gel 60 F254, Merck) に塗布した。クロマト板を ethylenchloride-methanol-conc. NH_4OH (90 : 10 : 1) の混合液

で展開した。7-Amino-flunitrazepam の位置は同時に展開した 7-amino-flunitrazepam の真正品の紫外線吸収部位 ($R_f=0.6$) より確認し、その部分のシリカゲルを削り取った。シリカゲルより 7-amino-flunitrazepam を 0.01 N HCl-methanol (1 : 4) 混合液 (2 ml $\times$ 2 回) で抽出し、窒素気流中で抽出液を正確に 0.5 ml まで濃縮した。濃縮液はイオン交換水を用いて正確に 0.9 ml とした後、1.0 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 0.1 ml を加えて混合し、50 μ l の Fluram[®] 溶液 (アセトン中 0.04% の fluorescamine を含む) を素早く添加混合した。反応液は日立蛍光分光光度計 (204 R 型) を用い、励起光波長 410 nm, 蛍光波長 500 nm で蛍光測定を行った。尿中 7-amino-flunitrazepam の総量は、先ず抱合型を酸水解により非抱合型とし、炭酸水素ナトリウム末を加えて中和した後、非抱合型の場合と同様の方法で分離、定量した。酸水解は、尿検体 2 ml に 20% AcOH 80 μ l を加えて pH 4.0 とし室温で 24 hr 放置して行った。酸水解後には、薄層クロマトグラフィーで 7-amino-flunitrazepam と同一の R_f 値を示し、紫外線吸収および沃素反応陽性の物質が認められたが、蛍光測定にはなんら影響は認められなかった。400 ng の 7-amino-flunitrazepam 真正品を対照尿 2 ml に加えた場合の全分析操作を通じての回収率は $70.7 \pm 1.2\%$ ($n=8$) で、得られた測定値は全てこの回収率を用いて補正した。本定量法による 7-amino-flunitrazepam の検出感度は 20 ng/ml 尿であり、検量線の直線性は 650 ng の範囲まで認められた。

b) 尿中 MANFB およびその酸水解前駆体の定量

MANFB およびその酸水解前駆体の 1 つである 3-hydroxy-flunitrazepam は、血中 flunitrazepam の定量法に準じてガスクロマトグラフィー法により分析定量した。3-Hydroxy-flunitrazepam はその大部分が O-glucuronide として、MANFB も N-glucuronide として尿中に排泄される⁸⁾ので、まず抱合型を非抱合型にするために、尿 1 ml に 0.2 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0)

Table 3 Blood Levels of N-Desmethyl Flunitrazepam after Flunitrazepam Oral and Intravenous Administration to Healthy Human Subjects (ng/ml Blood)

Time after administration		5min	15min	30min	45min	1hr	2hr	3hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr	48hr	72hr
2mg p.o.	T.S.			N.M.		1.6	1.4	1.7	1.7	2.3	2.0	2.2	2.5	2.4	
	M.Y.			1.4		2.1	4.4	1.9	2.1	2.0	1.9	1.7	2.4	1.6	
	T.T.			1.2		2.1	2.4	3.2	2.5	2.6	2.6	3.0	3.2	3.2	
	K.U.			1.9		1.9	2.4	2.1	2.4	2.3	2.2	1.7	1.6	1.9	
	M.T.			2.7		1.9	2.1	2.5	2.4	2.2	2.3	1.7	1.9	2.4	
	mean±S.E.			—		1.9 ±0.1	2.5 ±0.5	2.3 ±0.3	2.2 ±0.1	2.3 ±0.1	2.2 ±0.1	2.1 ±0.3	2.3 ±0.3	2.3 ±0.3	
2mg i.v.	K.U.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	2.6	N.M.	N.M.	1.1		1.0	1.0	N.M.		
	T.H.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	1.4		N.M.	N.M.	1.3		
	K.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.		1.4	1.0	N.M.		
	K.U.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	1.6	N.M.	1.7	1.2		1.5	1.9	1.3		
	K.H.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	1.9	1.3		N.M.	N.M.	N.M.		
	mean±S.E.	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—		
4mg p.o.	J.C.			N.M.		1.3	1.6		2.4		2.7	2.8	2.5	1.9	1.8
	F.O.			1.5		1.5	2.3		3.6		2.5	2.7	2.2	2.3	1.6
	T.Y.			N.M.		2.0	1.8		2.3		2.2	2.4	1.6	1.0	2.3
	T.O.			N.M.		N.M.	1.2		1.2		1.5	1.4	1.2	N.M.	N.M.
	K.Y.			N.M.		N.M.	1.1		N.M.		1.1	1.3	1.2	N.M.	N.M.
	mean±S.E.	—	—	—	—	—	1.6 ±0.2		—		2.0 ±0.3	2.1 ±0.3	1.7 ±0.3	—	—

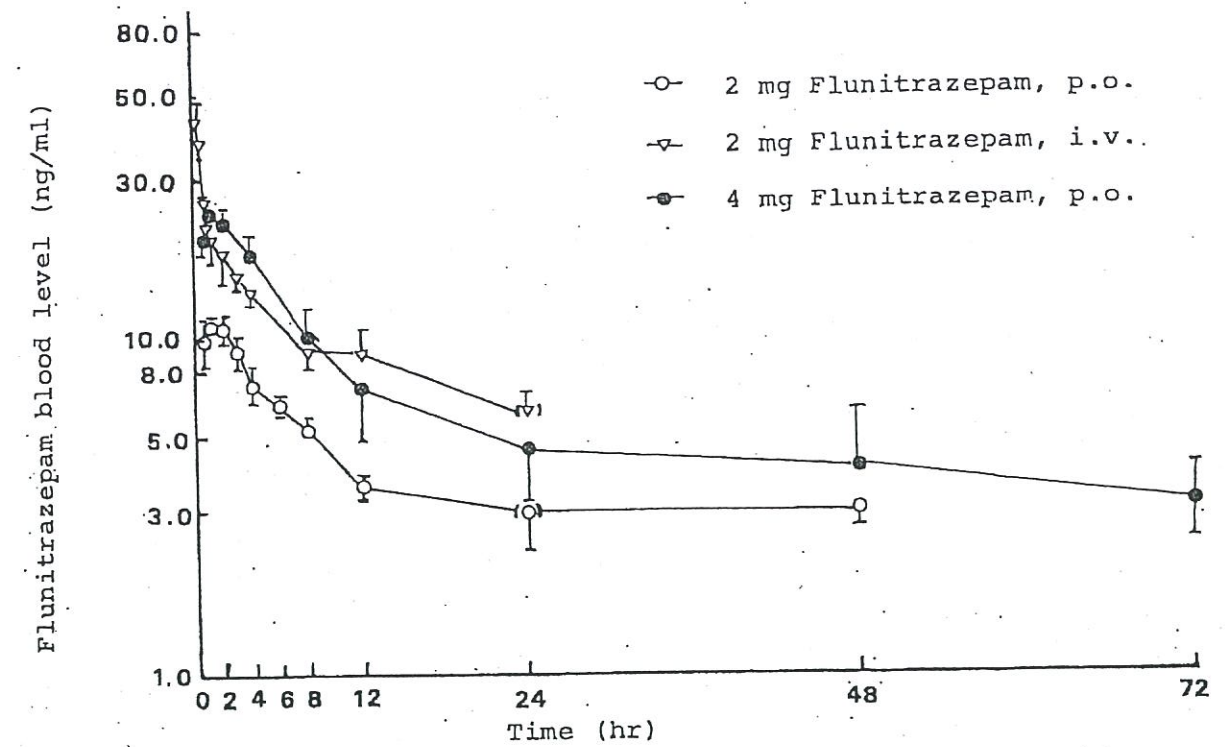


Fig. 3 Mean blood level profiles of flunitrazepam following its single oral and intravenous administration to groups of healthy male subjects. Data represent the average of 5 subjects, except for the data in parentheses, for which the average of 4 subjects were employed. The vertical line indicates S. E. M.

Table 4 Effects of Dose and Route of Administration on the Peak Blood Level and AUC

Dose (mg)	Subject	peak level ng/ml	peak level/dose ng/ml/mg	AUC, 0-24hr* ng·hr/ml	AUC/dose* ng·hr/ml/mg
2 p.o.	T.S.	9.8	4.9	96.6 (136.2)	48.3 (68.1)
	M.Y.	10.1	5.1	103.5 (175.5)	51.8 (87.8)
	T.T.	11.8	5.9	144.9 (249.3)	72.5 (124.7)
	K.U.	9.6	4.8	98.2 (159.4)	47.6 (79.7)
	M.T.	16.0	8.0	140.2 (202.6)	70.1 (101.3)
	Mean±S.E.	11.5±1.2	5.7±0.6	116.7±10.6 (184.6±19.5)	58.1±5.5 (92.3±9.7)
2 i.v.	K.U.	65.9	33.0	158.3	77.7
	T.H.	38.4	19.2	191.7	95.9
	K.M.	49.7	24.9	267.3	133.7
	H.U.	47.3	23.7	319.7	159.9
	K.H.	36.3	18.2	227.2	113.6
	Mean±S.E.	47.5±5.3	23.8±2.6	232.8±28.3	116.2±14.3
4 p.o.	J.C.	30.3	7.6	431.6 (695.5)	107.9 (173.9)
	F.O.	21.8	5.5	189.9 (248.7)	47.5 (62.2)
	T.Y.	26.1	6.5	238.2 (314.9)	59.6 (78.7)
	T.O.	20.6	5.2	151.1 (202.1)	37.8 (50.5)
	K.Y.	26.1	6.5	190.3 (253.9)	47.6 (63.5)
	Mean±S.E.	25.0±1.7	6.3±0.4	240.2±49.8 (343.1±89.9)	60.1±12.3 (85.8±22.5)

Data are taken from Table 2

* Values in parentheses were determined for 0~48 hr interval.

Table 5 Urinary Excretion of 7-Amino-flunitrazepam after a Single Oral Administration of 4mg Flunitrazepam to 5 Healthy Male Human Subjects

	Time (hr)	J.C.		F.O.		T.Y.		T.O.		K.Y.		Mean±S.E.	
		μg	% dose	μg	% dose	μg	% dose	μg	% dose	μg	% dose	μg	% dose
Non-conjugated 7-amino-flunitrazepam	0-12	52.9	1.32	64.7	1.62	96.8	2.42	108.1	2.70	21.5	0.54	68.8 ±15.5	1.72 ±0.39
	12-24	71.5	1.79	86.8	2.16	96.9	2.43	78.3	1.95	65.2	1.63	79.7 ±5.6	1.99 ±0.14
	24-48	32.8	0.82	61.0	1.52	46.7	1.17	113.0	2.83	72.7	1.81	65.2 ±13.7	1.63 ±0.34
	48-72	13.9	0.35	31.0	0.78	27.4	0.68	18.9	0.47	53.9	1.35	29.0 ±6.9	0.73 ±0.17
	Total	171.1	4.28	243.5	6.08	267.8	6.70	318.3	7.95	213.3	5.33	242.8 ±24.8	6.07 ±0.62
Conjugated 7-amino-flunitrazepam	0-12	42.8	1.07	3.2	0.08	36.0	0.91	15.5	0.39	7.1	0.18	20.9 ±7.9	0.53 ±0.20
	12-24	19.9	0.50	71.5	1.79	29.7	0.74	62.6	1.57	20.6	0.52	40.9 ±10.9	1.02 ±0.27
	24-48	10.2	0.25	66.3	1.67	18.1	0.45	8.4	0.21	34.0	0.85	27.4 ±10.7	0.69 ±0.27
	48-72	9.4	0.23	9.4	0.23	21.9	0.54	5.5	0.13	18.8	0.46	13.0 ±3.1	0.32 ±0.08
	Total	82.3	2.05	150.4	3.77	105.7	2.64	92.0	2.30	80.5	2.01	102.2 ±12.9	2.55 ±0.32
Total 7-amino- flunitrazepam	0-12	95.7	2.40	67.9	1.70	132.7	3.32	123.5	3.09	28.6	0.72	89.7 ±19.0	2.25 ±0.32
	12-24	91.5	2.28	158.3	3.95	126.6	3.17	140.8	3.52	85.9	2.14	120.6 ±14.0	3.01 ±0.35
	24-48	42.9	1.07	127.4	3.19	64.8	1.61	121.4	3.04	106.7	2.67	92.6 ±16.6	2.32 ±0.42
	48-72	23.3	0.58	40.4	1.00	49.2	1.24	24.4	0.61	72.6	1.82	42.0 ±9.1	1.05 ±0.23
	Total	253.4	6.33	394.0	9.84	373.3	9.34	410.1	10.26	293.8	7.35	344.9 ±30.4	8.62 ±0.76

Results were expressed in terms of μg flunitrazepam equivalent.

求めることができなかった。

N-Desmethyl-flunitrazepam の血中濃度は、未変化 flunitrazepam の血中濃度よりは常に低く、2 mg 投与群では投与後 2~4 hr 目より投与後 48 hr 目まではほぼ一定で、2~3 ng/ml であった。4 mg 投与群では 5 名中 2 名の被験者で、N-desmethyl-flunitrazepam 濃度は他の 3 名の被験者と比べ特に低く、その濃度は常に 2 ng/ml 以下で、投与後 48 hr 目以降は検出限界以下であった。他の 3 名の被験者では、投与後 4 hr 目（2 名）あ

るいは 12 hr 目（1 名）まで、N-desmethyl-flunitrazepam の濃度は徐々に上昇し、その後は非常にゆるやかな減少を示した。

Flunitrazepam 4 mg 単回投与後 72 hr までの尿について、主代謝物の排泄量を測定した (Table 5, 6)。7-Amino-flunitrazepam としては、投与後 24 hr 目までに投与量の 5.3±0.7% が排泄された。24 hr 目以降 72 hr まで排泄速度は減少したが、72 hr までに投与量の 8.6±0.8% が排泄された。抱合体と非抱合体の割合は、いずれの時点で

Table 6 Urinary Excretion of 3-Hydroxy-Flunitrazepam and MANFB after a Single Oral Administration of 4mg Flunitrazepam to Healthy Male Human Subjects

Subject	3-Hydroxy-flunitrazepam+MANFB									
	0-12hr		12-24hr		24-48hr		48-72hr		Total (0-72 hr)	
	μg	% dose	μg	% dose	μg	% dose	μg	% dose	μg	% dose
J.C.	46.8	1.17	27.3	0.68	26.4	0.66	8.7	0.22	109.2	2.73
F.O.	136.9	3.42	108.1	2.70	55.2	1.38	26.9	0.67	327.1	8.17
T.Y.	154.5	3.86	53.6	1.34	47.5	1.19	26.2	0.66	281.8	7.05
T.O.	68.3	1.71	17.3	0.44	22.1	0.55	5.7	0.14	113.4	2.84
K.Y.	21.2	0.53	33.3	0.84	35.7	0.89	24.8	0.62	115.0	2.88
Mean+S.E.	85.5 ±25.8	2.14 ±0.64	47.9 ±16.2	1.20 ±0.40	37.4 ±6.2	0.93 ±0.16	18.5 ±4.6	0.46 ±0.12	189.3 ±47.6	4.73 ±1.19

The sum of non-conjugated and conjugated 3-hydroxy-flunitrazepam and of MANFB was assayed as MANFB and the results were presented in terms of μg equivalent of flunitrazepam. MANFB: 2-Methyl-amino-5-nitro-2'-fluorobenzophenone

もほぼ一定で、総排泄量の約 70% が非抱合体として排泄された。MANFB およびその水解前駆体の 3-hydroxy-flunitrazepam は、投与後 24 hr までに投与量の 3.3±1.0% が、72 hr までには投与量の 4.7±1.2% が排泄された。

3. 1 日 1 回 7 日間連続経口投与試験

5 名の健康成人男子に 2 mg の flunitrazepam を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した際の未変化 flunitrazepam および N-desmethyl-flunitrazepam の血中濃度を経時的に測定した (Table 7, Fig. 4)。未変化 flunitrazepam の最高血中濃度 (Cmax) は単回投与時と同様投与 1~2 hr 後に認められ、連続投与により本薬物の消化管よりの吸収速度が変わることはない判断された。Cmax は投与第 1 日目の平均では 10.2±3.8 ng/ml であったが、投与第 5 日目、7 日目にはそれぞれ 12.2±1.9 ng/ml および 12.9±3.9 ng/ml で、第 1 日目の値より 20~26% の増加傾向が認められた。連投 3 日目、5 日目、7 日目の投与直前の未変化 flunitrazepam の血中濃度 (Cmin) は、それぞれ平均で 5.6±1.9 ng/ml, 6.2±1.5 ng/ml および 3.4±0.4 ng/ml で、単回経口投与時の投与 24 hr 目の値の 1.1~2.0 倍の増加傾向が認められた。しかし、連投 3 日目以降は Cmax, Cmin 共にほぼ一定し、推計学的に有意な上昇は認められなかった。連投最

終投与 60 hr 後には、未変化 flunitrazepam の血中濃度は、投与 7 日目の最高値の 5~23% (平均約 14%)、最終投与直前の濃度の 34~81% (平均約 53%) まで低下した。

連投 3 日目、5 日目、7 日目の投与直前の N-desmethyl-flunitrazepam の平均血中濃度は、単回経口投与時の投与 24 hr 後の値の 1.4~2.5 倍まで増加した。しかし、投与 5 日目以降の増加はほとんど見られなかった。7 日目の最終投与 60 hr 後には、血中 N-desmethyl-flunitrazepam 濃度は、最終投与直前の濃度の約 50% にまで低下した。

考 察

Flunitrazepam の体内動態について、白色人種では、放射性同位元素を用いた研究を含め、既に詳細な検討がなされている。Flunitrazepam の如く臨床作用用量が極めて低く、かつ代謝物の種類の多い薬物の場合、その体内動態を放射性同位元素標識薬物を使用せずに詳細に検討することは極めて困難である。しかし我が国では放射性同位元素標識薬物を用い、薬物のヒトでの体内動態を調べることは事実上不可能である。そこで、非放射性薬物を用いて日本人で得られた今回の結果を、既に報告されている外国人での結果と比較し、外

Table 7 Blood Levels of Flunitrazepam and its Major Metabolites during and after Oral Administration to Healthy Human Subjects Consecutively for 7 Days (ng/ml Blood)

Day		1		3			5			7					
Time (hr) following daily dose		1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	12	36	60
Flunitrazepam	F.O.	11.2	25.0	12.8	14.4	12.5	5.5	13.3	14.4	5.1	13.4	7.0	6.3	5.7	2.8
	Y.T.	2.5	7.9	3.6	5.1	5.4	4.6	19.3	12.2	3.2	8.5	22.0	4.4	4.3	1.1
	J.C.	4.6	7.6	5.4	5.8	8.5	12.0	9.6	4.9	2.8	27.5	13.6	7.9	5.2	1.6
	T.J.	3.8	3.3	3.6	3.8	2.8	3.8	10.0	8.5	3.3	5.5	6.6	5.4	4.0	1.4
	K.Y.	5.5	7.0	2.5	12.3	11.5	5.2	8.7	11.2	2.7	9.6	7.9	5.5	5.1	2.2
	mean±S.E.	5.5 ±1.5	10.2 ±3.8	5.6 ±1.9	8.3 ±2.1	8.1 ±1.8	6.2 ±1.5	12.2 ±1.9	10.2 ±1.6	3.4 ±0.4	12.9 ±3.9	11.4 ±2.9	5.9 ±0.6	4.9 ±0.3	1.8 ±0.3
N-Desmethy- flunitrazepam	F.O.	1.6	1.9	2.2	4.1	5.2	6.6	6.2	5.4	7.4	7.1	5.7	6.3	4.6	2.8
	Y.T.	1.9	4.9	2.8	5.2	5.5	6.6	7.4	5.7	3.3	4.4	8.5	5.4	4.3	3.6
	J.C.	3.8	3.5	6.2	3.3	3.6	6.2	6.2	5.7	5.8	7.0	5.4	8.1	4.3	2.8
	T.J.	N.M.	1.1	N.M.	4.0	4.9	5.1	4.9	4.9	6.2	4.1	4.0	4.6	3.0	2.1
	K.Y.	2.1	2.2	1.9	2.7	3.5	4.6	5.2	4.9	5.1	4.1	2.4	4.6	4.4	3.2
	mean±S.E.	—	2.7 ±0.7	—	3.9 ±0.4	4.5 ±0.4	5.8 ±0.4	6.0 ±0.4	5.3 ±0.2	5.6 ±0.7	5.3 ±0.7	5.2 ±1.0	5.8 ±0.7	4.1 ±0.3	2.9 ±0.3

国人に関する本薬物の動態指標が、日本人にもあてはまるか否かを検討した (Table 8).

まず今回の単回静脈内投与試験の結果、血中未変化 flunitrazepam は3相性の減少を示し、各相の半減期はそれぞれ約 8 min, 2 hr, 24 hr であった。白色人種の結果でも、静脈内投与後血中未変化 flunitrazepam の3相性の減少が認められており、各相の半減期は第1相より約 13 min, 1.7~3.0 hr, 16~27 hr で、我々の結果とはほぼ一致している⁴⁾⁶⁾⁹⁾。単回経口投与試験においても、日本人と白色人種とで幾つかの一致した結果が認められた。まず、未変化 flunitrazepam の血中濃度は投与後 1~2 hr で最高値を示し⁵⁾⁷⁾⁹⁾、その最高血中濃度および AUC はほぼ投与量に比例する結果が得られている⁵⁾⁶⁾。さらに経口投与後の未変化 flunitrazepam の血中よりの消失は2相性で、その消失半減期は用量に依存しないことが白色人種でも報告されている⁶⁾。Flunitrazepam 2 mg 単回経口投与後の未変化 flunitrazepam の最高血中濃度は 9.6~16.0 ng/ml 血液 (平均 11.5 ± 1.2 ng/ml) であった。白色人種での報告値は、8.8~14.0 ng/ml 血清 (平均 11.2 ± 1.1 ng/ml¹⁰⁾)、9.8~17.0 ng/ml 血清 (平均 13.5 ± 2.0 ng/ml⁴⁾) 等がある。Flunitrazepam の血液中の分布は、血清に約 75%、血球に約 25%という報告がある⁶⁾。この flunitrazepam の血液中での分布と、ヘマトクリット値を考慮すると、単位血清当りで表わした血中濃度は、単位血液当りで表わした血中濃度の 1.1~1.4 倍高い値を示すことになるが、白色人種の方が 7~10 kg 重いことを考えると、未変化 flunitrazepam の血中濃度に関する我々の結果と、白色人種での結果は近似したものと言えよう。白色人種においても全血を用いて未変化 flunitrazepam の血中濃度が測定された報告があり、1 mg 単回経口投与後の平均血中最高値 5.5 ± 0.5 ng/ml⁵⁾ は、投与量と血中最高値がほぼ比例することを考えると、我々の値と非常に類似している。単回経口投与後の血中 N-desmethyl-flunitrazepam 濃度に関しても、上記のような測定方法の差、被験者の体重差を考えると、我々の結果は白

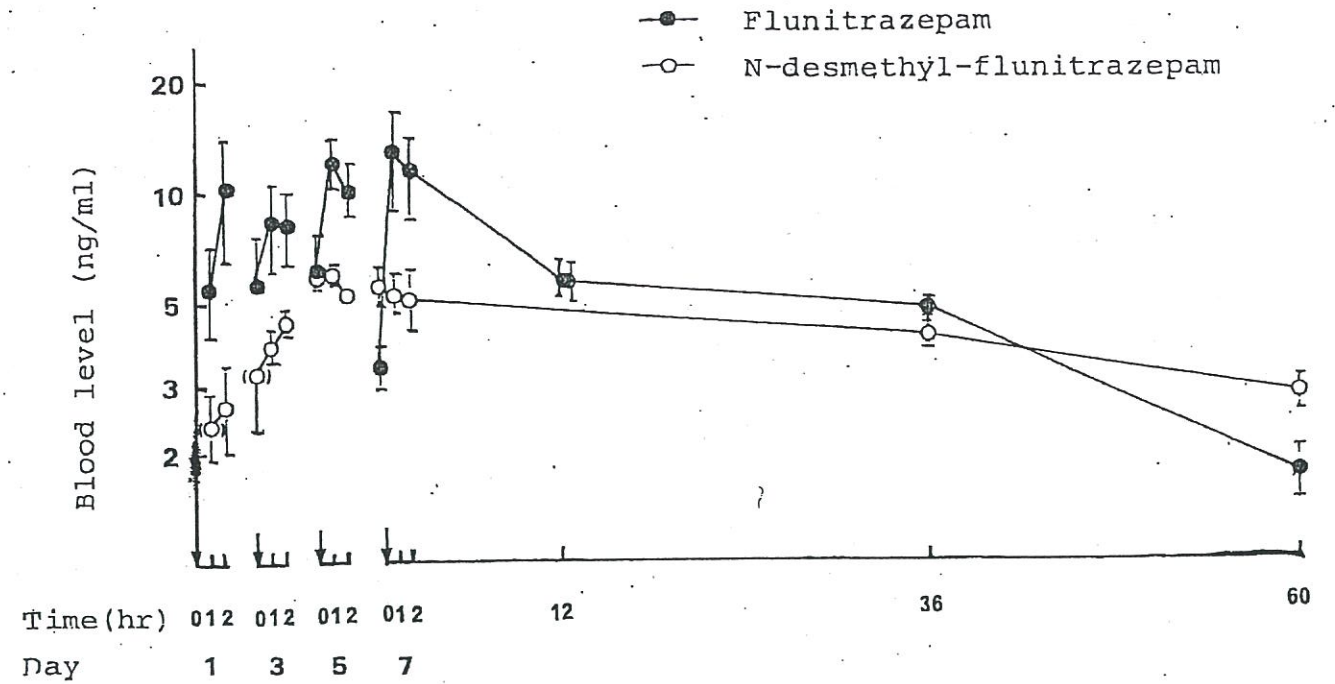


Fig. 4 Mean blood level profiles of flunitrazepam and N-desmethyl-flunitrazepam during a consecutive oral administration of 2 mg Rohypnol to 5 human subjects for 7 days.

Data represent the average of 5 subjects except for the data in parentheses for which the average of 4 subjects were employed.

色人種での結果と本質的には差がない。

単回静脈内投与後の第 1 相消失から算出した体内分布容積についても、今回の結果では 44~66% 体重 (平均 $58 \pm 4\%$) であったのに対し、白色人種では 54~80% 体重 (平均 $65 \pm 6\%$)⁶⁾、および 52~78% 体重 (平均 $69 \pm 9\%$)¹¹⁾ で、日本人での結果と大差は認められなかった。

単回経口投与後の未変化 flunitrazepam の AUC は、単回静脈内投与後と比較すると、平均で約 50% (生体内利用度) という値が得られた。生体内利用度に関しても白色人種では $64 \pm 8\%$ ($49 \sim 74\%$)⁹⁾, $80 \pm 9\%$ ($68 \sim 98\%$)⁶⁾ という値が報告されている。今回の試験では、白色人種での試験と異なり、経口投与群と静脈内投与群の被験者は全く異なっているため、これらの値の比較から生体内利用度における人種差について、厳密には言及出来ない。しかしながら、今回静脈内投与後の AUC には約 2 倍の個人差が認められ ($158 \sim 320 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$) 白色人種での生体利用率の値も個

人間で 40%近い差が認められており、人種差よりも個体差の方がより大きな要因と言える。

白色人種では, flunitrazepam- ^{14}C 6 mg 投与後 48 hr までの尿中に投与量の 4.8% が 7-amino-flunitrazepam として, 2.6% が MANFB および 3-hydroxy-flunitrazepam として排泄されることが報告されている⁸⁾. この報告は, 今回の値よりも若干低いものであったが, 統計学的には個人差の範囲に含まれ得る値であった. Flunitrazepam- ^{14}C 2.6 mg 単回経口投与後 120 hr までの尿中総排泄率は約 77% であったのに対し⁴⁾, 6 mg 投与時の結果は約 56% で⁸⁾, 投与量の増加により尿中総排泄率が低下する可能性も示唆されている.

今回, flunitrazepam 2 mg 1日1回7日間連続経口投与により, 未変化 flunitrazepam および N-desmethyl-flunitrazepam の血中濃度は増加したが, 投与3日目～5日目にはほぼ定常状態に達することが明らかとなった. 白色人種(一部アメリカインディアンを含む⁵⁾)においても同様の

Table 8 Comparison of Pharmacokinetic Parameters between the Japanese and the Caucasians

	Japanese			Caucasians						
	2mg i.v.	2mg p.o.	4mg p.o.	2.8mg i.v.	2mg i.v.	2mg i.v.	2.6mg p.o.	1mg p.o.	2mg p.o.	2mg p.o.
No. of subjects	5	5	5	4	4	3	4	7	3	4
Weight (kg)	63±3	62±3	64±1	72±2	72±2	74±6	72±2	71±3	72±2	69±7
Cmax (ng/ml)	47.5 ±5.3*	11.5 ±1.2*	25.0 ±1.7*	—	37.0 ±1.8	33.4 ±2.1	17.5 ±2.6	5.5 ±0.5*	11.4 ±0.5	11.2 ±1.1
Peak time (hr)	—	1.3 ±0.3	1.4 ±0.2	—	—	—	2.5 ±0.9	1.0 ±0.2	0.9 ±0.3	1.1 ±0.4
T _{1/2} * (min)	8	—	—	—	12.6 ±1.2	13.8 ±1.4	—	—	—	—
T _{1/2} * (hr)	2	6.8 ±0.6	6.2 ±1.3	1.7 ±0.1	3.0 ±0.4	2.9 ±0.1	—	—	—	—
T _{1/2} ^β (hr)	24	—	—	19 ±3	15.5 ±0.6	26.8 ±2.7	—	—	—	—
Vd (% body)	58±4	—	—	—	65±6	69±9	—	—	—	—
AUC p.o./AUC i.v.	—	50	—	—	—	—	82±21	—	80±9	64±8
Reference	This report			(4)	(6)	(11)	(4)	(5)	(6)	(11)

* Figures with asterisks indicate the concentration in whole blood, while those without asterisks are the concentration in plasma.

結果が得られている⁵⁾⁷⁾。Boxenbaum等の試験⁵⁾においては、白色人種とアメリカインディアンを被験者としているが、彼らの報告でも両人種間の差は全く認められていない。

結 論

1群5名の健常成人男子に flunitrazepam を1日1回経口 (2mg および 4mg) および静脈内 (2mg) 投与、あるいは1日1回7日間連続経口投与 (毎日 2mg) し、その後の血中未変化 flunitrazepam および N-desmethyl-flunitrazepam 濃度の経時変化を調べた。また 4mg 単回経口投与後の尿中主代謝物の排泄率についても測定を行い下記の知見を得た。

1) Flunitrazepam 単回投与後の未変化 flunitrazepam の血中濃度最高値は投与量にかかわら

ず、投与 1~2 hr 後に認められ、その値は 2mg 投与群で 9.6~16.0 ng/ml、4mg 投与群では、20.6~30.3 ng/ml であった。その後血中未変化 flunitrazepam は両投与群とも 2相性の減少を示し、投与後 12 hr までの半減期 (第1相) も投与量に関係なくほぼ一定 (6~7 hr) していた。24 hr 後には血中濃度は 2mg 投与群では最高値の約 28%、4mg 投与群では約 19% にまで減少していた。Flunitrazepam 単回経口投与 2 hr (2mg)~4 hr 後 (4mg) 以降 48 hr 目まで両投与群とも 2~3 ng/ml のほぼ一定した N-desmethyl-flunitrazepam 濃度が認められた。

2) Flunitrazepam 2mg 単回静脈内投与では、血中未変化 flunitrazepam は 3相性の減少を示し、各相の平均半減期はそれぞれ約 8 min、2 hr および 24 hr であった。同用量の経口投与に比べ、血

中未変化 flunitrazepam に関する AUC は約 2 倍であった。静脈内投与時の血中 N-desmethyl-flunitrazepam 濃度は、経口投与時に比べ著しく低下していた。

3) Flunitrazepam 4mg 単回経口投与後 72 hr までの尿中に、7-amino-flunitrazepam として投与量の 8.6±0.8% が、MANFB および 3-hydroxy-flunitrazepam として投与量の 4.7±1.2% が排泄された。

4) Flunitrazepam 2mg 7日間連続経口投与により、血中未変化 flunitrazepam 濃度の平均最高値は単回経口投与時の約 1.3 倍、N-desmethyl-flunitrazepam のそれは約 2 倍の増加が認められた。これらの増加は、連投 3 日目~5 日目には定常状態に達するものと判断された。

5) 以上の結果は、白色人種 (Caucasians) での実験結果とよく一致し、flunitrazepam の体内動態に関して、日本人と白色人種との間で、人種差はないと考えられる。

謝 辞

投薬・諸検査の実施、被験者の健康管理・採血・採尿等の実施にあたり全面的に御協力頂いた順天堂大学医学部腎臓内科・大野丞二教授ならびに吉田政彦医師および帝京大学医学部麻酔科・岡田和夫教授ならびに宮田伶助教授に深謝致します。

文 献

- Hartmann, E. and Spinweber, C.: The effects of psychotropic medication on human sleep. In Usdin, E. and Forrest, I.S. (Eds): Psychotherapeutic Drugs, Part I, Principles / Psychopharmacol. Series, Vol. 2, Part I, Dekker, N. Y., p. 665-698 (1976).
- Piret, R. and Devoghel, J. C.: A double-blind

clinical trial of a new benzodiazepine, flunitrazepam as a hypnotic agent. J. Int. Med. Res., 2: 370-373 (1974).

- Dundee, J. W., Varadarajan, C. R., Gaston, J. H. et al.: Clinical studies of induction agent XLIII. Flunitrazepam: Br. J. Anaesth., 48: 551-555 (1976).
- Wendt, G.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Hypnotikums Ro 5-4200 (Flunitrazepam) beim Menschen. 私信 (1973).
- Boxenbaum, H. G., Macasieb, T., Weinfeld, R. E. et al.: Clinical biopharmaceutic and pharmacokinetic profile of Ro 5-4200 (Flunitrazepam) following oral administration of single and multiple doses to healthy man. 私信 (1975).
- Cano, J. P., Hartmann, D., Ziegler, W. H.: Pharmakokinetik von Rohypnol bei verschiedener Dosierung Bioverfügbarkeit der Klein-tabletten. 私信 (1977).
- Wickström, E., Amrein, R., Haefelfinger, P.: Pharmacokinetic and clinical observation with prolonged administration of ROHYPNOL. Clin. Pharm. Ther., 投稿中.
- Wendt, G. and Meister, W.: Metabolism and disposition of the hypnotic flunitrazepam. II: Urinary metabolites in man, rabbit and rat. Xenobiotica, 投稿中.
- Cano, J. P., Soliva, M., Hartmann, D. et al.: Bioavailability from various galenic formulations of Rohypnol. Arzneim.-Forsch., 投稿中.
- Amrein, R., Cano, J. P., Hartmann, D. et al.: Pharmakokinetik von Rohypnol nach Einmaliger Verabreichung von 2mg i. v., per os (Tropfen, Tabletten) und rektal. 私信 (1976).
- Silva, J. A. F. DE, Puglisi, C. V. and Munno, N.: Determination of clonazepam and flunitrazepam in blood and urine by electron-capture GLC. J. Pharm. Sci., 63: 520-527 (1974).

