

*in vitro* 安全性薬理試験成績等を踏まえると、ヒトにおいて本薬の投与により心拍数の減少が発現する可能性は低いと考えると説明した。

### <審査の概略>

#### (1) 本薬の投与により退薬症候が発現する可能性について

機構は、ニコチン依存動物に本薬を投与することにより、退薬症候が発現する可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、ニコチン依存動物にニコチン受容体の完全拮抗薬であるメカミラミンを投与するとニコチンの退薬症候が発現するとの報告があり (Malin DH, *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 551-559, 2001、Cohen C et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 306: 407-420, 2003)、機序は明確にされていないが、ニコチン依存によってニコチン神経だけでなく他の神経系においてニコチンに対する代償的な神経的順応 (neuroadaptation) が起きていると考えられること (Di Chiara G, *Eur J Pharmacol*, 393: 295-314, 2000、Dani JA and De Biasi M, *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 439-446, 2001) から、ニコチンによる作用を急激に完全に抑制すると様々な有害事象が発現すると考えられ、退薬症候を防ぐには、ある程度のニコチン刺激を残存させることが必要と考えられることを説明した。その上で申請者は、本薬は選択的な  $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体部分作動薬であり用量を増加させてもニコチンの作用を完全には抑制しないこと、ラットの *in vivo* ドパミン代謝回転試験 (4.2.1.1.5) 及びドパミン遊離試験 (4.2.1.1.6) におけるニコチンとの併用試験で、本薬の拮抗作用は本薬単独の最大作用までであり、ニコチン受容体刺激作用は残存していることから、退薬症候は起こりづらいと考えられること、実際に退薬症候の有無を検討した試験 (4.2.1.2.3) において本薬を断薬しても、歯をガタガタさせる行動 (teeth chattering)、咀嚼行動、喘ぎ行動、ライジング、首振り行動、身体の震え、振戦、眼瞼下垂等、ニコチンの退薬症候は認められておらず、他の  $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体の部分作動薬である SSR59183 においても、退薬症候は認められていないとの報告 (Cohen C et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 306: 407-420, 2003) があることから、ニコチン依存ラットに本薬を投与しても退薬症候が発現することはないと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本薬の退薬症候における有害事象の発現等については臨床試験成績等を踏まえて判断する必要があると考える。

#### (2) 本薬の催吐作用発現機序について

機構は、本薬投与による催吐作用の発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の経口投与による空嘔吐/嘔吐の発現が皮下投与への投与経路の変更及び投与液の希釈により抑制されたことから、フェレットでの本薬による空嘔吐/嘔吐の発現は、先ず本薬が消化管壁を刺激することにより介在する求心性迷走神経系を刺激して発現するものと考えられること、本薬は 5-HT<sub>3</sub> 受容体結合能を有し、その Ki 値は 0.35  $\mu\text{mol/L}$  (74 ng/mL) であり、フェレットにおいて 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬が本薬の空嘔吐/嘔吐を完全に抑制したことから、求心性迷走神経系終末又は中枢の 5-HT<sub>3</sub> 受容体を介して空嘔吐/嘔吐が発現している可能性があることを説明した。また、毒性試験においてサルの静脈内投与で本薬 0.2 mg/kg 以上の用量で嘔吐が生じており (4.2.3.1.3)、孤束核近傍の迷走神経背側核 (DMV) に  $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体が存在すること (Sahibzada N et al, *J Physiol*, 545: 1007-1016, 2002)、本薬はドパミン遊離作用を有するため、最後野にある化学受容器引

金帯 (CTZ) のドパミン神経を刺激して嘔吐を発現する中枢性の機序も考えられることから、本薬で認められた嘔吐は末梢性 (消化管) 作用及び中枢性作用の両者が介在する可能性があることを説明した。

機構は、本薬の反復投与により催吐作用に耐性が認められる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、サル経口9ヵ月毒性試験において、重篤な体重減少や摂餌量減少を起こさず嘔吐を高頻度に発現する 0.4 (0.2 BID) mg/kg/日において、雄では、第1週目で 4/6 例に嘔吐が発現し、第2及び第3週では 2/6 例及び 1/6 例と嘔吐発現動物数は減少した後、嘔吐発現動物数は増減を繰り返し、第12週目では全例に、その後は 1~2 例に認められていること、雌でも同様であったこと、第3週以降の嘔吐発現動物数の増減については、サルでは嘔吐を学習することが多く、一旦嘔吐すると条件反射的に嘔吐を繰り返すことがあり、経験的に薬理作用とは関係なく起こる可能性が高いと考えていること、嘔吐の発現を個別別にみると、嘔吐は連日的に発現するのではなく、散在的に発現している場合がほとんどであり、連続性はなかったこと等から、投与後期の嘔吐は本薬の薬理作用と関連性はないものと推察していることを説明した。

その上で申請者は、多くの中枢神経作用薬の薬理作用は、反復投与により減弱するもの (耐性) と増強するもの (逆耐性) があることが知られており、アポモルヒネ及びオピオイド等による嘔吐は反復投与によって耐性が生じることが報告されていること (Montastruc JL et al, *Br J Pharmacol*, 117: 781-786, 1996, Negus SS et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 282: 44-55, 1997)、ニコチンの薬理作用は、高用量又は長時間刺激により脱感作が生じ、ニコチン受容体数の減少及び受容体の静止状態/脱感作状態の違い等によるものと考えられていること (Quick MW and Lester RAJ, *J Neurobiol*, 53: 457-478, 2002)、消化管の 5-HT<sub>3</sub> 受容体の脱感作に関する報告もあること (Gershon MD, *Cur Opin Pharmacol*, 3: 600-607, 2003) を述べ、本薬による嘔吐の耐性については、ニコチン受容体又は 5-HT<sub>3</sub> 受容体等の嘔吐に関連する受容体の脱感作が関与していることが示唆されることを説明した。

機構は、本薬による催吐作用については、現時点では未知な部分が多く、今後も検討していく必要があると考えるものの、現時点では適切に考察されていると考える。ヒトにおける嘔吐等の発現については臨床試験成績を踏まえて検討する必要があり、製造販売後においても調査する必要があると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

主にマウス、ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄、胎盤通過性、乳汁移行性及び薬物相互作用に関する試験、*in vitro* における薬物透過性、タンパク結合、血球移行、肝薬物代謝酵素誘導等に関する試験成績が提出された。本薬の生体試料中濃度は、高速液体クロマトグラフ/マススペクトロメトリー法 (HPLC/MS) (定量下限: ■~■ ng/mL) 又は HPLC/タンデムマススペクトロメトリー法 (HPLC/MS/MS) (定量下限: ■~■ ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。<sup>14</sup>C 標識化合物を用いた試験は、液体シンチレーションカウンタ又は β 線検出装置を備えた HPLC/MS/MS (定量下限: バックグラウンド値の ■倍) により測定された。組織分布は全身オートラジオグラフィ (定量下限: ■ nCi/g) により測定された。なお、非臨床薬物動態試験では主に本薬の ■塩が使用され、一部の試験で ■塩 (ラット、イヌ、サル、ヒトのタン

パク結合/血球移行試験及び *in vitro* 代謝試験) 及び酒石酸塩 (マウス、ラット及びサルの反復投与試験、ヒトチトクロム P450 分子種に対する阻害試験、ヒト肝細胞を用いた酵素誘導試験及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝物生成の検討試験) が使用された。本薬を経口投与する際には水溶液として投与され、いずれの塩化合物も水に対する溶解性は高く (100 mg/mL 以上)、薬物動態 ( $C_{\max}$  及び AUC) は同程度であることが確認されている (4.2.3.7.7.6、4.2.3.7.7.7、4.2.3.7.7.8、5.3.1.2.2)。本薬の投与量及び適用濃度は、遊離塩基換算量として表記し、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値  $\pm$  標準偏差で記載されている。

### (1) 吸収

ヒト結腸腺がん由来 (Caco-2) 細胞に  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 5、15 及び 50  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、消化管側 (apical (A) 側) から血管側 (basolateral (B) 側) へのみかけの透過係数 ( $P_{\text{app}(A \rightarrow B)}$ ) は、生理的条件下 (A/B: pH 6.5/7.4) で  $7.31 \sim 9.18 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ 、pH 勾配のない条件下 (A/B: pH 7.4/7.4) で  $19.8 \sim 23.9 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$  であり、いずれも本薬の濃度に依存しなかった。本薬の透過係数は透過性の高いメトプロロール 25  $\mu\text{mol/L}$  (生理的条件下:  $5.15 \sim 5.61 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ 、pH 勾配のない条件下:  $13.5 \sim 16.3 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ ) よりも高値を示したことから、本薬の透過性は高く、腸管から高率に吸収されると考えられた。また、本薬の流出比 ( $P_{\text{app}(B \rightarrow A)}/P_{\text{app}(A \rightarrow B)}$ ) は生理的条件下で 3.3~6.6 であり、血管側から消化管側へ流出される傾向を示した。また、pH 勾配のない条件下での流出比は 1.5~1.8 であり、能動的排出機構が関与しないカフェイン (流出比 1.8) と同程度であったことから、本薬の腸管からの吸収過程に P-糖タンパク等の排出機構は関与しないと推察されている (4.2.2.2.1)。

雌雄マウスに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに性差は認められず、各測定時間における血漿をプールして測定した結果、血漿中の未変化体濃度は投与 1 時間後に最高血漿中濃度 ( $C_{\max}$ ) (293 ng/mL) に達し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) 1.4 時間で消失した。みかけの全身クリアランス (CL/F) は 52 mL/min/kg であり、マウスの肝血流量 (90 mL/min/kg、Davis B et al, *Pharm Res*, 10: 1093-1095, 1993) と比べて小さかった。また、血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に  $C_{\max}$  (386 ng eq./mL) に達し、 $t_{1/2}$  1.8 時間で消失した。総放射能に対する未変化体の血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) の割合は 69 % であり、血漿中放射能の主たる成分は未変化体であった (4.2.2.2.2)。

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに性差は認められず、血清中未変化体濃度は投与 1.8  $\pm$  1.3 時間後に  $C_{\max}$  ( $235 \pm 55 \text{ ng/mL}$ ) に達し、 $4.0 \pm 0.9$  時間の  $t_{1/2}$  で消失した。CL/F は 21 mL/min/kg であり、ラットの肝血流量 (55 mL/min/kg、Davis B et al, *Pharm Res*, 10: 1093-1095, 1993) と比べて小さかった。また、血清中放射能濃度は投与 2.4  $\pm$  1.4 時間後に  $C_{\max}$  ( $413 \pm 82 \text{ ng eq./mL}$ ) に達し、 $5.1 \pm 0.6$  時間の  $t_{1/2}$  で消失した。総放射能に対する未変化体の  $\text{AUC}_{0-t}$  の割合は 55 % であり、血清中放射能の主たる成分は未変化体であった (4.2.2.2.3)。

雌雄サルに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 0.08 mg/kg を単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに性差は認められず、血漿中未変化体濃度は投与 3  $\pm$  1 時間後に  $C_{\max}$  ( $19.3 \pm 3.4 \text{ ng/mL}$ ) に達し、 $23.5 \pm 5.7$  時間の  $t_{1/2}$  で消失した。CL/F は 5.7 mL/min/kg であり、サルの肝血流量 (44 mL/min/kg、Davis B et al, *Pharm Res*, 10: 1093-1095, 1993) と比べて顕著に小さかった。また、血漿中放射能濃度は投与 3  $\pm$  1 時間後に  $C_{\max}$  ( $29.0 \pm 6.4 \text{ ng eq./mL}$ ) に達し、 $30.4 \pm 3.2$  時間の  $t_{1/2}$  で消失した。総放射能に対する未変化体の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の割合は 63 % であり、血漿中放射能の主たる成分は未変化体であった (4.2.2.2.4)。

雌雄マウスに本薬 3、25 及び 75 mg/kg/日を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータに性差は認められず、血清中未変化体濃度は投与 1~8 時間後に最高値に達した。投与 1、14 及び 91 日目の  $C_{max}$  は、3 mg/kg/日<sup>1)</sup> で 398、343 及び 358 ng/mL、25 mg/kg/日で 1690、795 及び 883 ng/mL、75 mg/kg/日で 4930、3220 及び 2570 ng/mL、投与 1、14 及び 91 日目の  $AUC_{0-24}$  は、3 mg/kg/日で 1980、1190 及び 1560 ng-h/mL、25 mg/kg/日で 16600、11000 及び 12600 ng-h/mL、75 mg/kg/日で 40100、31600 及び 33700 ng-h/mL であった。血清中未変化体濃度は投与量の増加に伴って増大し、反復投与により低下傾向を示すと考えられている (4.2.2.2.6)。

雌雄ラットに本薬 3、10 及び 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータに性差は認められず、血清中未変化体濃度は投与 1~8 時間後に最高値に達した。投与 1、42 及び 182 日目の  $C_{max}$  は 3 mg/kg/日で 229、274 及び 289 ng/mL、10 mg/kg/日で 435、633 及び 906 ng/mL、30 mg/kg/日で 755、1430 及び 1870 ng/mL、投与 1、42 及び 182 日目の  $AUC_{0-24}$  は 3 mg/kg/日で 1870、2410 及び 3550 ng-h/mL、10 mg/kg/日で 6500、8700 及び 14000 ng-h/mL、30 mg/kg/日で 15900、22000 及び 32600 ng-h/mL であった。血清中未変化体濃度は投与量にほぼ比例して増大し、反復投与により増加するものと考えられている (4.2.2.2.7)。

雌雄サルに本薬 0.2、0.4 及び 1.2 mg/kg/日を半量ずつ 1 日 2 回 9 ヶ月間 (1.2 mg/kg/日は最長 55 日間) 反復経口投与したとき、薬物動態パラメータに性差は認められず、血清中未変化体濃度は投与 3~12 時間後に最高値に達した。 $C_{max}$  は 0.2 mg/kg/日で 25.2~51.3 ng/mL 及び 0.4 mg/kg/日で 39.7~101 ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は 0.2 mg/kg/日で 379~933 ng-h/mL 及び 0.4 mg/kg/日で 691~1710 ng-h/mL であった。1.2 mg/kg/日<sup>2)</sup> では、 $C_{max}$  は雄 51.4~223 及び雌 43.6~134 ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は雄 871~4080 及び雌 735~2330 ng-h/mL であった。血清中未変化体濃度は投与量の増加に伴って増大し、0.2 及び 0.4 mg/kg/日では投与後 14 日までに定常状態に達すると考えられている (4.2.2.2.8)。

## (2) 分布

雌雄有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 (本薬) 3.4 mg/kg を単回経口投与し、全身への分布をオートラジオルミノグラフィにより測定したとき、放射能の組織分布に性差は認められず、放射能は水晶体及び硝子体を除く全身に分布した。放射能濃度は多くの組織で投与 1 時間後に最高値に達し、消化管 (胃内容物及び小腸内容物 2920~14732 nCi/g)、眼球 (脈絡膜、毛様体、虹彩及びブドウ膜 1148~3148 nCi/g)、膀胱 (803~1915 nCi/g) 及び腎盂 (1032~1313 nCi/g) の順に高い放射能が検出され、脂肪組織を除くほとんどの組織で血液中 (41~81 nCi/g) より高値であった。投与 168 時間後において定量下限 (■ nCi/g) を超える放射能が検出された組織は、眼球 (脈絡膜、毛様体、虹彩及びブドウ膜 2663~9682 nCi/g)、皮膚毛包 (338~596 nCi/g)、髄膜 (69~70 nCi/g)、鼻部組織 (18~26 nCi/g) 及び皮膚 (雄のみ 8 nCi/g) であった。作用部位である脳への分布は速やかであり、投与 1~6 時間後の心筋内血液に対する大脳の放射能濃度比の平均は 2.7 であった (4.2.2.3.1)。

雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 (本薬) 91 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、メラニン含有組織である皮膚への放射能の移行について検討したとき、最終投与 24 時間後の有色及び白色皮膚における放射能濃度はそれぞれ 74.5 及び 4.0 µg eq/g であり、有色皮膚で白色皮膚の 19 倍高かった。

<sup>1)</sup> 3 mg/kg/日群の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24}$  は、雌 1 例 (第 1 日目投与 4 時間後の 7990 ng/mL) 及び雄 1 例 (第 14 日目投与 4 時間後の 4630 ng/mL) の血清中濃度を除外して算出

<sup>2)</sup> 1.2 mg/kg/日群については、被験動物の一般状態の悪化により投与を中止したため、雄で 30 日目、雌で 14 日目までのデータが得られている。

また、最終投与 24 時間後の放射能濃度は、1 日目投与 24 時間後と比較して有色皮膚で 1.9 倍、白色皮膚で 1.2 倍であった (4.2.2.3.2)。

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与し、作用部位である脳内への放射能の移行について検討したとき、脳内放射能濃度は血清中放射能濃度の約 2.2 倍高かった。脳内放射能の 96 % は未変化体であり、代謝物として N-ホルミル体 (M5) がわずかに認められた (4.2.2.3.3)。

*in vitro* においてマウス血清並びにラット、イヌ及びサル血漿に  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 100 ng/mL を添加したとき、血清又は血漿タンパク結合率は  $18 \pm 4$ 、 $45 \pm 9$ 、 $19 \pm 5$  及び  $41 \pm 18$  % であった (4.2.2.3.4、4.2.2.3.5、4.2.2.3.6)。

*in vitro* においてラット、イヌ及びサルの血液に本薬 100 及び 400 ng/mL を添加し、血球への移行について検討したとき、100 ng/mL 添加後の血液中/血漿中濃度比は、それぞれ  $0.55 \pm 0.04$ 、 $1.23 \pm 0.09$  及び  $1.42 \pm 0.36$ 、400 ng/mL 添加後では、それぞれ  $0.48 \pm 0.15$ 、 $1.15 \pm 0.15$  及び  $0.96 \pm 0.14$  であった。検討した本薬の濃度では血球移行は変化せず、ラットの血球移行は少なく、イヌ及びサルでは血液中と血漿中にはほぼ同じ濃度で分布した (4.2.2.3.5、4.2.2.3.6)。

妊娠ラットに本薬 0.3、5 及び 15 mg/kg/日を 1 日 1 回 15 日間 (妊娠 6~20 日目) 反復経口投与したとき、胎児の血清中未変化体濃度 (最終投与 2 時間後) は 57.6~1040 ng/mL と用量依存的に増大し、いずれの投与量でも母体血漿中濃度に対して 1.4 倍高値を示した (4.2.2.3.7)。

妊娠ウサギに本薬 1、10 及び 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 15 日間 (妊娠 7~21 日目) 反復経口投与したとき、胎児の血清中未変化体濃度 (最終投与 2 時間後) は 59.8~1390 ng/mL と用量依存的に増大し、母体血漿中濃度に対して 1.0~1.5 倍高値を示した (4.2.2.3.8)。

授乳期ラットに本薬 0.3、3 及び 15 mg/kg/日を 1 日 1 回 (妊娠 6 日目~分娩 10 日後) 反復経口投与したとき、新生児の血清中未変化体濃度 (投与 2 時間後) はいずれの投与量においても投与前値と比較して増加し、出生後 4 日目の雄で 3.73~116 ng/mL、雌で 3.08~114 ng/mL、出生後 10 日目の雄で 1.42~53.9 ng/mL、雌で 1.35~62.4 ng/mL と用量依存的に増大した。出生後 4 日目では母体血漿中濃度の 8.5~22 %、出生後 10 日目では 5.2~11 % であった (4.2.2.3.9)。

### (3) 代謝

雌雄マウスに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の大部分は未変化体 (84.5 %、投与 1、4 及び 12 時間後のプール血漿中総放射能に対する割合) として検出され、代謝物として M1 (trans-カルボン酸体、1.4 %)、M2 (cis-カルボン酸体、3.8 %)、M3a (構造未同定、1.1 %)、M3d (推定ラクタム体、6.8 %) 及び M5 (N-ホルミル体、2.5 %) が認められた。投与 24 時間後までの未変化体の尿中排泄率は 81.6 % であり、代謝物として M1 (0.5 %) 及び M2 (1.0 %) が認められた。投与 72 時間後までの未変化体の糞中排泄率は 10.6 % であり、代謝物として M3a (0.2 %) が認められた。なお、血漿中、尿中及び糞中代謝物の組成比に性差は認められなかった (4.2.2.4.1)。

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血清中総放射能の大部分は未変化体 (80.7 %、投与 1、2、4 及び 8 時間後の血清中総放射能から算出した  $\text{AUC}_{0-8}$  に対する割合) として検出され、代謝物として M2 (1.4 %)、M4 (N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、10.5 %)、M5 (5.3 %)、M6 (構造未同定、3.3 %) 及び M7 (ヘキサース抱合体、1.2 %) が認められた。投与 24 時間後までの未変化体の尿中排泄率は 63.6 % であり、代謝物として M1 (0.9 %)、M2a (ジヒド

ロキシ体、0.7%)、M3 (構造未同定、1.0%) 及びM4 (2.0%) が認められた。投与48時間後までの糞中には未変化体(22.3%)のみが認められた。なお、血清中、尿中及び糞中代謝物の組成比に性差は認められなかった。また、胆管カニューレーションを施した雌雄ラットに<sup>14</sup>C標識体(本薬)3 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの胆汁中にはM4(排泄率未算出)のみが検出された(4.2.2.4.2、4.2.2.4.3)。

雌雄ラットに本薬30 mg/kgを単回経口投与し、ヒトの尿中代謝物の1つであるヒドロキシ体(M3b、CP-708,075)の割合を測定したとき(定量下限: ■ ng/mL (HPLC/MS/MS))、投与24時間後までの尿中排泄率は雄で0.6±0.2及び雌で0.4±0.3%であった(4.2.2.4.4)。

雌ウサギに<sup>14</sup>C標識体(本薬)10 mg/kgを単回経口投与したとき、血清中総放射能に対する未変化体の割合は16.7%(投与2、4、8及び24時間後の血清中総放射能から算出したAUC<sub>0-24</sub>に対する割合)であり、代謝物としてM1(4.2%)、M2(34.8%)、M3c(推定ラクタム体、6.7%)、M3d(6.4%)、M4(25.8%)及びM4a(N-ヒドロキシグルクロン酸抱合体、5.6%)が認められた(4.2.2.4.5)。

雌雄サルに<sup>14</sup>C標識体(本薬)0.08 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中総放射能の大部分は未変化体(80.4%、投与0.5、1、2、4、8、12、24、48及び72時間後のプール血漿中総放射能に対する割合)として検出され、代謝物としてM2(1.7%)、M3a(0.5%)、M3c(0.9%)、M3d(2.1%)、M4(8.7%)、M5(2.6%)及びM7(2.9%)が認められた。投与24時間後までの未変化体の尿中排泄率は68.5%であり、代謝物としてM1(1.1%)、M2(4.3%)、M3a(1.1%)及びM4(3.6%)が認められた。投与24時間後までの未変化体の糞中排泄率は6.3%であり、代謝物としてM2(0.3%)が認められた。なお、血漿中、尿中及び糞中代謝物の組成比に性差は認められなかった。また、胆管カニューレーションを施した雄性サルに<sup>14</sup>C標識体(本薬)0.08 mg/kgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの胆汁中にはM4(排泄率未算出)のみが検出された(4.2.2.4.6)。

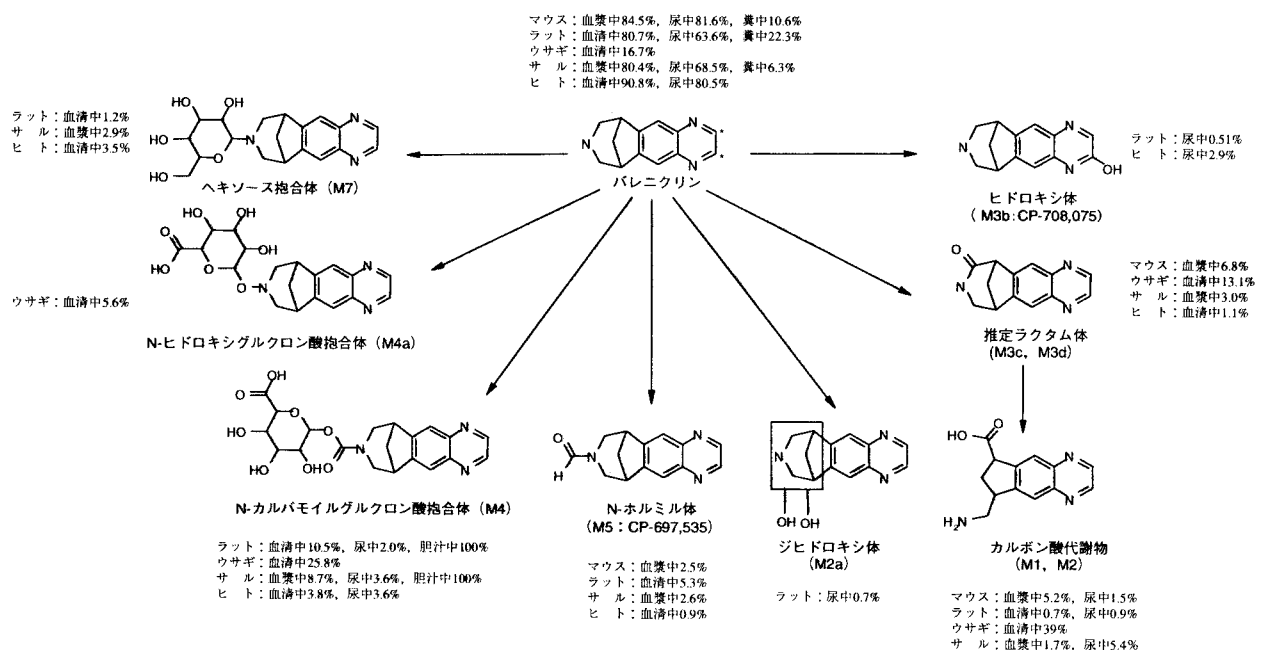


図 本薬の推定代謝経路

(注) 尿及び糞は排泄率(投与量に対する%)を、血液及び胆汁は存在率(総放射能のAUCに対する%又は試料中の放射能に対する%)で示す。マウス及びラットの値は雌雄の平均値で、カルボン酸代謝物及び推定ラクタム体はそれぞれM1+M2及びM3c+M3dの和を示す。

*in vitro* においてラット及びイヌ肝ミクロソームに本薬 10 µmol/L を添加し、本薬の消失をHPLC-UVを用いて経時的に検討したとき、いずれにおいても本薬は培養時間20分までほとんど消

失しなかった。さらに、ラット及びサル肝ミクロソーム (0.2  $\mu$ M チトクロム P450) に本薬 1  $\mu$ mol/L を添加したとき、感度及び選択性のより高い HPLC-MS を用いても本薬は培養時間 35 分までほとんど消失しなかった (4.2.2.4.8)。

雌雄ラットに本薬 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 42 又は 43 日間反復経口投与したとき、NADPH チトクロム c 還元酵素 (雌雄)、7-メトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素 (MROD、雌雄)、7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素 (EROD、雌)、エチルモルフィン N-脱メチル化酵素 (EMD、雌)、*p*-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素 (*p*-NOD、雄) 及び *p*-ニトロフェノール水酸化酵素 (雄) の活性が有意に増加し (溶媒対照群の約 1.1~3.0 倍)、本薬はラットにおいて CYP1A (雌雄)、CYP2E (雄) 及び CYP3A (雌) を弱いながら誘導すると考えられた (4.2.2.4.10)。

雌雄サルに本薬 0.2 mg/kg/日を半量ずつ 1 日 2 回 42 日間反復経口投与したとき、チトクロム P450 含量、NADPH チトクロム c 還元酵素、MROD、EROD、EMD、*p*-NOD 及び *p*-ニトロフェノール水酸化酵素に有意な変化は認められなかった (4.2.2.4.11)。

#### (4) 排泄

雌雄マウスに  $^{14}$ C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 192 時間後までの放射能の累積尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ  $86.4 \pm 8.8$  及び  $8.2 \pm 0.9$  %、雌でそれぞれ  $79.9 \pm 7.6$  及び  $13.5 \pm 6.5$  %であった。投与 24 時間後までに投与放射能の大部分 (雄 82.3 %、雌 72.6 %) が尿中に排泄された。尿中及び糞中に排泄された放射能の 98 %は未変化体であり、代謝物として尿中には M1 及び M2、糞中には M3a がわずかに排泄された (4.2.2.5.1)。

雌雄ラットに  $^{14}$ C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の累積尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ  $69.9 \pm 5.8$  及び  $24.3 \pm 5.7$  %、雌でそれぞれ  $66.2 \pm 15.0$  及び  $20.3 \pm 7.5$  %であった。投与 24 時間後までに投与放射能の大部分 (雄 68.3 %、雌 63.8 %) が尿中に排泄された。尿中及び糞中に排泄された放射能の 95 %が未変化体であり、代謝物として尿中には M1、M2a、M3、M3b 及び M4 がわずかに排泄され、糞中には代謝物は検出されなかった (4.2.2.5.2)。

雌雄サルに  $^{14}$ C 標識体 (本薬) 0.08 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までの放射能の累積尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ 73.6 及び 6.9 %、雌でそれぞれ 74.5 及び 6.1 %であった。投与 24 時間後までに投与放射能の大部分 (雄 56.3 %、雌 60.0 %) が尿中に排泄された。尿中及び糞中に排泄された放射能の 93 %が未変化体であり、代謝物として尿中には M1、M2、M3a 及び M4、糞中には M2 がわずかに排泄された (4.2.2.5.3)。

胆管カニュレーションを施した雌雄ラット及び雄性サルに  $^{14}$ C 標識体 (本薬) をそれぞれ 3 及び 0.08 mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中に代謝物 (M4) が検出されたことから、本薬は胆汁中に排泄されると考えられている。一方、ラット及びサルの糞中に M4 は検出されず、未変化体のみが検出されたことから、胆汁中に排泄された M4 は腸内細菌によって未変化体に加水分解された後、一部は腸管から再吸収されるものと推察されている (4.2.2.4.3、4.2.2.4.6)。

授乳期ラットに本薬 0.3、3 及び 15 mg/kg/日を 1 日 1 回 (妊娠 6 日目~分娩 10 日後) 反復経口投与したとき、新生児の血清中未変化体濃度 (投与 2 時間後) はいずれの投与量においても投与前値と比較して増加したことから、本薬は乳汁中に排泄されると考えられている (4.2.2.3.9)。

ヒト organic anion transporter (hOAT-1、hOAT-3)、ヒト organic cation transporter (hOCT-2) 及びヒト sodium-dependent carnitine transporter (hOCTN-1、hOCTN-2) を発現させたヒト胎児腎細胞

(HEK293) を用い、各種トランスポーターの特異的基質輸送に対する本薬の阻害作用を検討したとき、本薬 1 mmol/L では hOCT-2 を 50.5 % 阻害し、 $IC_{50}$  値は  $959 \pm 557 \mu\text{mol/L}$  と算出された。本薬 1 mmol/L では hOAT-1 及び hOAT-3 をそれぞれ 21.4 及び 8.1 % 阻害したが、陽性対照であるプロベネシド 1 mmol/L ではそれぞれ 96.8 及び 69.6 % 阻害したことから、本薬の阻害能は非常に弱いものと考えられている。また、hOCT-2 発現細胞を用いて、本薬の hOCT-2 を介した輸送の速度論的解析を行ったとき、 $K_m$  は  $366 \pm 90 \mu\text{mol/L}$ 、 $V_{max}$  は  $1.74 \pm 0.15 \text{ nmol/5 min/well}$  であった。さらに、HEK293 細胞 (コントロール細胞) における本薬の輸送は hOCT-2 阻害剤であるシメチジン 1 mmol/L により部分的に阻害された (4.2.2.5.5)。

雄性ラットに hOCT-2 の基質及び阻害薬であるシメチジン 30 mg/kg 又は hOAT-1 の基質及び阻害薬であるプロベネシド 200 mg/kg を本薬投与 1 時間前に静脈内投与後、本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき (本薬投与 2、3、4 時間後にシメチジン 10 mg/kg を追加投与)、シメチジン及びプロベネシド併用群の血漿クリアランス ( $CL_p$ 、いずれも  $23 \pm 3 \text{ mL/min/kg}$ ) は本薬単独群 ( $39 \pm 15 \text{ mL/min/kg}$ ) と比較して低下し、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.6 倍増加した。本薬の  $CL_p$  がシメチジン及びプロベネシドとの併用によって低下したことから、尿細管分泌を受ける薬剤との併用により本薬の腎排泄が低下する可能性が示唆された (4.2.2.5.6)。

#### (5) 薬物動態学的相互作用

薬物相互作用を目的とした試験は実施されていない。ラット及びサルにおける代謝 (4.2.2.4.10、4.2.2.4.11) 及びラットにおける排泄に関する試験 (4.2.2.5.6) 等の結果から、本薬はシメチジン等の尿細管分泌を受ける薬物を除いて、他の薬物との併用により薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられている。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬のメラニン含有組織への分布とヒトにおける安全性について

機構は、本薬はブドウ膜、脈絡膜、毛様体、虹彩等の眼組織及び有色皮膚等のメラニン含有組織へ分布することが非臨床試験成績から示唆されているが、本薬のメラニン含有組織への分布及び蓄積に起因すると考えられる毒性が発現していないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ニコチン等の塩基性化合物はメラニン含有組織へ分布することが知られており (Yerger VB and Malone RE, *Nicotine Tob Res*, 8: 487-498, 2006)、 $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 投与後の眼球又は有色皮膚への放射能の分布は、本薬又は代謝物のメラニン親和性に起因すると考えられるが、メラニン親和性と毒性には関連性がないとの報告があること (Leblanc B et al, *Reg Toxicol Pharmacol*, 28: 124-132, 1998)、サルの 9 ヶ月毒性試験 (4.2.3.2.13) において、眼科学的検査及び病理組織学的検査に異常は認められていないこと、光毒性試験 (4.2.3.7.7.1) で光毒性が認められていないことから、本薬はメラニン親和性を有するものの、眼及び皮膚に関する重大な有害事象の原因にはならないと考えられることを説明した。また申請者は、海外の前期第 II 相試験 (A3051002: 5.3.5.1.8 (参考))、後期第 II 相試験 (A3051007: 5.3.5.1.2) 及び第 III 相試験 (A3051028: 5.3.5.1.4、A3051036: 5.3.5.1.5) の成績において、メラニン含有組織である眼 (ブドウ膜、脈絡膜、毛様体及び虹彩) 及び皮膚に関する有害事象発現率は、眼障害が本剤群で 3.1 %、プラセボ群で 1.9 %、皮膚及び皮下組織障害が本剤群で 8.4 %、プラセボ群で 5.4 % であり、本剤群とプラセボ群で大きな差異はなく、人種間でも大きな差



はなかったことから、特に問題はないと考えていることを説明した。

機構は、本薬のメラニン含有組織における蓄積性について、反復投与時の影響や用量相関性については不明であるが、現時点ではメラニン含有組織での蓄積性に起因すると思われる毒性所見及び有害事象発現率での明らかな相違は認められていないことから、特に問題はないと考える。しかしながら、眼組織等のメラニン含有組織における有害事象の発現状況等については、海外の市販後の情報を踏まえて評価する必要があり、製造販売後に調査する必要があると考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 単回投与毒性試験

##### 1) ラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.1)

ラット（雌雄各3例/群）に本薬（          塩）（30、100、200及び300 mg/kg）を強制単回経口投与すると、200 mg/kg 以上の用量群で眼瞼下垂、体重減少等、300 mg/kg群では間代性及び強直性痙攣が認められた。また、本薬の投与による死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は300 mg/kg 超と考えられている。

##### 2) サル単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.2)

サル（雌雄各2例/群）に本薬（          塩）3 mg/kg を強制単回経口投与すると、嘔吐（4/4 例）等が認められ、投与当日に3/4 例で心拍数減少（2例でQT 間隔延長）及びPR 間隔増加、2/4 例でP 波持続時間増加、1/4 例でQT 間隔減少が認められた。これら心血管系の変化は可逆的な変化であり、投与9日には投与前値に回復した。また、死亡例は認められておらず、概略の致死量は3 mg/kg 超と考えられている。

##### 3) サル静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.3)

サル（雌雄各4例/群）に本薬（酒石酸塩）0.18 mg/kg を4時間静脈内持続投与すると、摂餌量の減少、ALT、AST 及びCK 上昇が認められた。対照群でも血液生化学的検査値の上昇が認められたが、頻度及び程度は本薬投与群より軽度であった。血液生化学的検査値の上昇は、病理組織学的検査において関連した変化が認められていないことから、4時間にわたるモンキーチェアへの拘束及び本薬投与による影響と考えられている。

##### 4) サル静脈内用量漸増試験 (4.2.3.1.4)

サル（雌雄各1例/群）に本薬（酒石酸塩）0.08 mg/kg（投与1日）、0.2 mg/kg（投与2日）及び0.3 mg/kg（投与3日）をそれぞれ4時間静脈内持続投与すると、0.3 mg/kg 投与時の雄において投与開始3時間で嘔吐及び振戦が認められたことから投与が中止され、投与3日の投与量は0.225 mg/kg へと変更された。0.2 mg/kg 以上で嘔吐、振戦、筋硬直等が認められ、これら変化は投与開始24時間以内に消失した。試験終了時（投与4日）にAST 及びALT 上昇等が認められ、AST 及びALT 上昇は、4時間にわたるモンキーチェアへの拘束及び本薬投与による影響と考えられている。

#### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット経口6週間毒性試験 (4.2.3.2.7)

ラット（雌雄各10例/群）に本薬（XXXXXXXXXX塩）（0.3、3及び30 mg/kg/日）を6週間強制反復経口投与すると、3 mg/kg/日以上用量群で流涎、30 mg/kg/日群で脱毛発現頻度の増加、摂餌量減少、体重減少及び著しい体重増加抑制が認められた。赤血球系パラメータの変化として3 mg/kg/日以上用量群でMCV増加及びMCHC減少、30 mg/kg/日群でヘモグロビン及びヘマトクリットの増加が認められたが、いずれの変化も軽度であり、投与42日では対照群と同程度であった。血液生化学的検査では30 mg/kg/日群にALT上昇が認められ、剖検では30 mg/kg/日群で盲腸及び結腸の拡張が観察されたが、これらの変化はいずれも病理組織学的変化を伴うものではなかった。その他、30 mg/kg/日群では肝臓等、複数の器官において絶対重量の減少、相対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化を伴うものではなく、いずれも体重減少に付随した変化と考えられた。以上より、本試験における無毒性量は3 mg/kg/日と考えられている。

#### 2) ラット経口3ヵ月毒性試験 (4.2.3.2.8)

ラット（雌雄各15例/群）に本薬（XXXXXXXXXX塩）（3、10及び30 mg/kg/日）を3ヵ月間強制反復経口投与すると、10 mg/kg/日以上用量群で流涎、30 mg/kg/日群で摂餌量、摂水量、体重減少及び体重増加抑制が認められ、この変化は雄で顕著であった。血液生化学的検査では、30 mg/kg/日群で総ビリルビン、ALP、ALT上昇等が認められたが、いずれも病理組織学的変化を伴うものではなかった。剖検及び病理組織学的検査では、30 mg/kg/日群で結腸等の拡張、軽微～軽度な骨髄細胞の枯渇が認められた。なお、骨髄細胞の枯渇は、血液学的検査では投与に関連した変化はみられず、タンパクの欠乏状態や飢餓によって骨髄前駆細胞の活性が低下することが知られていることから（Graves P, *Histopathology of preclinical toxicity studies*, Elsevier 1<sup>st</sup> edition. Amsterdam, 210-214, 1990）、摂餌量及び体重減少に関連した変化と考えられた。その他、10 mg/kg/日以上用量群では肝臓等複数の器官の絶対重量の減少、相対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化を伴うものではなく、いずれも体重減少に付随した変化と考えられた。以上より、本試験における無毒性量は10 mg/kg/日と考えられている。

#### 3) ラット経口6ヵ月毒性試験 (4.2.3.2.9)

ラット（雌雄各15例/群）に本薬（酒石酸塩）（3、10及び30 mg/kg/日）を6ヵ月間強制反復経口投与すると、30 mg/kg/日群で排糞量の減少、体重増加抑制、摂餌量減少等、10 mg/kg/日群でも軽度の摂餌量低下が認められた。血液生化学的検査では、30 mg/kg/日群でALP及び総ビリルビン増加が認められたが、病理組織学的変化を伴うものではなく、10 mg/kg/日以上用量群で血清中グルコース、トリグリセリド減少及びALT上昇がみられたが、試験期間を通して一貫して認められる変化ではなかった。剖検では、30 mg/kg/日群の雌で肝臓の絶対重量の増加がみられたが、病理組織学的検査において異常は認められなかった。その他、30 mg/kg/日では肝臓等複数の器官の重量に絶対重量の減少、相対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化を伴うものではなく、いずれも体重増加抑制に付随した変化と考えられている。以上より、本試験における無毒性量は10 mg/kg/日と考えられている。

#### 4) サル経口6週間毒性試験 (4.2.3.2.10)

カニクイザル（雌雄各3例/群）に本薬（          塩）（0.01、0.05及び0.2（0.1 mg/kgを6時間間隔で2回投与）mg/kg/日）を6週間強制反復経口投与すると、0.05 mg/kg/日以上用量群の雌では腎臓の絶対及び相対重量に軽度な増加が認められたが、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査では関連した変化は認められなかった。いずれの群でも明らかな毒性変化はみられなかったことから、本試験における無毒性量は0.2 mg/kg/日と考えられている。

#### 5) サル経口3ヵ月毒性試験 (4.2.3.2.11)

カニクイザル（雌雄各3例/群）に本薬（          塩）（0.01、0.05及び0.2（0.1 mg/kgを6時間間隔で2回投与）mg/kg/日）を3ヵ月間強制反復経口投与したところ、いずれの群でも投与に関連した毒性変化は認められなかったことから、本試験における無毒性量は0.2 mg/kg/日と考えられている。

#### 6) サル経口9ヵ月毒性試験 (4.2.3.2.12)

カニクイザル（雌雄各4例/群）に本薬（酒石酸塩）（0.01、0.05及び0.2（0.1 mg/kgを6時間間隔で2回投与）mg/kg/日）を9ヵ月間反復経鼻胃内投与したところ、いずれの群でも投与に関連した変化は認められなかったことから、本試験における無毒性量は0.2 mg/kg/日と考えられている。

#### 7) サル経口9ヵ月毒性及び5週間回復性試験 (4.2.3.2.13)

カニクイザル（雌雄各4例（0.2 mg/kg/日群）又は6例（0.4及び1.2 mg/kg/日群））に本薬（酒石酸塩）（0.2、0.4及び1.2 mg/kg/日（それぞれ半量を6時間間隔で2回投与））を9ヵ月間強制反復経口投与（5週間回復）すると、1.2 mg/kg/日群で体重及び摂餌量の著しい減少、嘔吐及び軟便・水様便を伴った重度の脱水症状が認められ、雌雄全例の投与を試験途中で中止した。0.2及び0.4 mg/kg/日群で、軽微な嘔吐、軟便又は水様便が、0.2 mg/kg/日群と比べ0.4 mg/kg/日群で高頻度に試験期間を通して認められたが、脱水症状又は体重減少等の一般状態の悪化を伴うものではなかった。その他、0.2及び0.4 mg/kg/日群で身震い及び円背姿勢が認められ、1.2 mg/kg/日群では発現頻度が増加し、円背姿勢は全例に認められた。また、0.4 mg/kg/日以上用量群で持続的な流涎、1.2 mg/kg/日群で活動性低下が認められた。1.2 mg/kg/日群では、休薬により体重の増加が認められ、同群の摂餌量も休薬期間中に回復した。0.4 mg/kg/日群では休薬開始時の退薬症候は認められなかった。以上より、本試験における無毒性量は0.4 mg/kg/日と考えられている。

### (3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.1.4)

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラット小核試験が実施され、いずれの結果も陰性であった。

### (4) がん原性試験

#### 1) マウス2年間がん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

マウス（雌雄各65例/群）に本薬（酒石酸塩）（雄：5、25及び75 mg/kg/日、雌：1、5及び25 mg/kg/日）を22日間強制反復経口投与した後に、死亡率及び暴露量に基づき雌雄とも1、5及び20 mg/kg/