

審議結果報告書

平成 19 年 5 月 21 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レスコレブ錠 25mg、同 50mg、同 100mg
[一 般 名] エブレレノン
[申 請 者] ファルマシア株式会社（現、ファイザー株式会社）
[申請年月日] 平成 14 年 5 月 9 日（50mg、100mg）
平成 15 年 2 月 19 日（25mg）

[審 議 結 果]

平成 19 年 4 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

医療事故防止の観点から、販売名を「レスコレブ錠 25mg、同 50mg、同 100mg」から「セララ錠 25mg、同 50mg、同 100mg」に変更することとした。

審査報告書

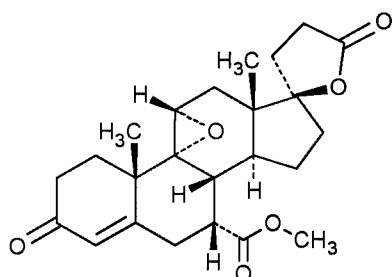
平成 19 年 4 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ① レスコレブ錠 25mg、② 同 50mg、③ 同 100mg (① セララ錠 25mg、② 同 50mg、③ 同 100mg に変更予定)
- [一般名] エプレレノン
- [申請者] ファルマシア株式会社 (現、ファイザー株式会社)
- [申請年月日] ① 平成 15 年 2 月 19 日、②、③ 平成 14 年 5 月 9 日
- [剤型・含量] 錠剤：1 錠中、エプレレノンとして 25、50 又は 100mg 含有
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₂₄H₃₀O₆

分子量：414.49

化学名：(日本名) 9,11α-エポキシ-7α-(メトキシカルボニル)-3-オキソ-17α-プレグナ-4-エン-21,17β-カルボラクトン

(英名) 9,11α-Epoxy-7α-(methoxycarbonyl)-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17β-carbolactone

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 4 月 12 日

[販 売 名] ① レスコレブ錠 25mg、② 同 50mg、③ 同 100mg (① セララ錠 25mg、② 同 50mg、
③ 同 100mg に変更予定)

[一 般 名] エプレレノン

[申 請 者] ファルマシア株式会社 (現、ファイザー株式会社)

[申請年月日] ① 平成 15 年 2 月 19 日、②、③ 平成 14 年 5 月 9 日 (医薬品輸入承認申請)

[審査結果]

提出された資料より、エプレレノン (以下、本薬) の高血圧症に対する有効後性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、日本人本態性高血圧患者を対象とし、本薬 (1日1回投与) の用量反応を検討したプラセボ対照二重盲検比較試験が実施され、主要評価項目とされた投与8週間後のトラフ時拡張期血圧のベースライン値からの変化量は、100及び200mg/日群ではプラセボ群と比べ有意に低下した。100mg/日から200mg/日への明確な増量効果はみられなかった。安全性については、高カリウム血症の発現が懸念され、腎機能低下患者では投与量の調節が必要と考えられたが、200mg/日においても有害事象発現率はプラセボ群と同程度であり、用量増加に伴う増加もみられず、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。以上を含む国内外の臨床試験成績より、通常用量は50mg/日1回投与とし、1日100mgまで増量することができるということが妥当と判断した。なお、任意漸増法で検討された海外実薬対照二重盲検比較試験では、有効性に関して、エナラプリル (本態性高血圧患者対象) 及びロサルタン (低レニン性高血圧症患者対象) に対する本薬の非劣性が示されており、他の降圧薬との併用投与による試験でも本薬の効果が認められている。また、鉍質コルチコイド受容体に対する選択性が既存の類薬より高いため、性ホルモン関連の副作用の低減が期待できる海外臨床試験成績も提出されている。

アルブミン尿を伴う糖尿病患者、軽度腎機能低下患者等、高カリウム血症を起こす可能性のある患者では、血清カリウム値のモニタリングを実施する等、慎重に投与する必要がある、添付文書でも注意喚起すると共に、市販後の情報収集が必要であるが、適正に使用されれば、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

高血圧症

[用法・用量]

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

審査報告（1）

平成 19 年 2 月 27 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① レスコレブ錠 25mg、② 同 50mg、③ 同 100mg（① セララ錠 25mg、② 同 50mg、③ 同 100mg に変更予定）
- [一 般 名] エプレレノン
- [申 請 者] ファルマシア株式会社（現、ファイザー株式会社）
- [申請年月日] ① 平成 15 年 2 月 19 日（医薬品輸入承認申請）
②、③ 平成 14 年 5 月 9 日（医薬品輸入承認申請）
- [剤型・含量] 錠剤：1 錠中、エプレレノンとして 25、50 又は 100mg 含有
- [申請時効能・効果] 高血圧症
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg を経口投与する。必要に応じて 100mg に増量するが、最大 1 日 200mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見・開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エプレレノン（以下、本薬）は、チバ・ガイギー社（現、ノバルティスファーマ社）において創製され、米国サール社（現、ファイザー株式会社）により開発された抗アルドステロン薬であり、鉍質コルチコイド受容体に対する選択性が高く、アルドステロン拮抗作用によりナトリウムイオン（以下、 Na^+ ）再吸収並びにカリウムイオン（以下、 K^+ ）及び水素イオン（以下、 H^+ ）の排泄を抑制し、 K^+ の喪失なく降圧効果を示す。海外では、本薬の高血圧症の適応は、平成 14 年 9 月に米国で承認され、平成 17 年 8 月にフィリピンで承認されている（未発売）。本邦では、ファルマシア株式会社（現、ファイザー株式会社）により開発され、平成 14 年に本薬 50mg 錠及び 100mg 錠の承認申請がなされた。また、CYP3A4 阻害剤（禁忌とされた CYP3A4 阻害剤を除く）と併用する場合には、開始用量を 1 日 1 回 25mg とする必要があり、平成 15 年 2 月に 25mg 錠の追加申請がなされた。

ロ. 規格及び試験方法に関する資料

本薬は、分子式 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$ 、分子量 414.49 の化合物で、分子量及び元素構成は、質量スペクトル及び元素分析により確認され、詳細な化学構造は、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、IR）、 ^1H -核磁気共鳴スペクトル、 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル、二次元核磁気共鳴スペクトル及び X 線結晶構造解析により確定された。

製剤として、当初はカプセル剤が開発されたが、投与の簡便さ、製造上の取り扱い等の観点から

錠剤での開発とされ、第Ⅱ相試験以降、フィルムコート錠が使用された。カプセル剤及びフィルムコート錠の生物学的同等性は確認されている。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観及び溶解性）、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質及び残留溶媒）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（液体クロマトグラフィー法（以下、HPLC法））が設定された。

申請製剤は、1錠中に本薬25、50又は100mgを含有する円形のフィルムコート錠であり、剤皮中の着色剤は各製剤で異なる（それぞれ黄色、淡赤色及び赤色）。製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験及び定量法（HPLC法）が設定された。

機構は、原薬の規格及び試験方法に関して、類縁物質の規格値が、41ロットの平均値及び標準偏差に基づいて設定されたため、不適切に規格値が広がっていると考えられ、再検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。パイロットスケール（ \blacksquare ～ \blacksquare kg）及び実生産スケール（ \blacksquare kg以上）のロットのデータを基に規格値を見直した結果、類縁物質C及び類縁物質E以外の類縁物質の規格値を変更する（類縁物質B： \blacksquare %以下→ \blacksquare %以下、類縁物質A： \blacksquare %以下→ \blacksquare %以下、類縁物質D： \blacksquare %以下→ \blacksquare %以下、総類縁物質： \blacksquare %以下→ \blacksquare %以下）。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

ハ．安定性に関する資料

原薬の安定性に関して、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が実施された。長期保存試験では、ポリエチレン袋中、25℃、60%RHで保存し、外観、類縁物質、水分及び含量が、0、3、6、9、12、18、24及び36ヵ月で測定された。加速試験では、ポリエチレン袋中、40℃、75%RHで6ヵ月間保存し、長期保存試験と同様の項目が、0、2、3及び6ヵ月で測定された。苛酷試験では、加温・加湿に対する苛酷試験（ガラス瓶（開栓）、55℃、74%RH、3ヵ月間）及び光に対する苛酷試験（シャーレ/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びシャーレ/ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔保存下、35℃、キセノンランプ：総照度120万lx・h及び近紫外放射エネルギー200W・h/m²）が実施され、外観、類縁物質及び含量が試験開始時及び終了時に測定された。いずれの試験においても各項目に変化が認められなかったことから、申請者は、本薬をポリエチレン袋で保存した場合、室温で3年間安定であると判断した。

製剤の安定性に関して、25、50及び100mg錠を用いて、press through pack包装（ポリ塩化ビニル/アルミニウム）及びプラスチックボトル包装（500錠入）での長期保存試験（25℃、60%RH、48ヵ月間）及び加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月間）が実施され、また、苛酷試験として、加熱・加湿に対する苛酷試験（褐色ガラス瓶（開栓）保存下、55℃、75%RH、3ヵ月間）、25及び50mg錠を用いて光に対する苛酷試験（シャーレ/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びシャーレ/ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔保存下、35℃、キセノンランプ：総照度120万lx・h及び近紫外放射エネルギー200W・h/m²）が実施された。外観、分解生成物、溶出試験、崩壊試験及び含量が、長期保存試験では0、1、3、6、9、12、18、24及び36ヵ月の時点、加速試験では0、2、3及び6ヵ月の時点で製剤毎にマトリキシング法により測定された。苛酷試験では、外観、分解生成物、溶出試験及び含量が試験開始時及び終了時に測定された。いずれの試験においても各項目に変化は認められなかったことから、申請者は、申請製剤は3年間安定であると判断した。

機構は、原薬及び製剤の安定性に関して、特段の問題は見られないと判断した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

1. 提出された資料の概略

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料ニ-1 及びニ-2)

雌雄ラットに本薬 500、1,000 及び 2,000mg/kg を単回経口投与した結果、死亡例はみられず、一般状態の毒性変化も認められなかった。

雄性イヌに本薬 500、1,000 及び 2,000mg/kg を単回経口投与した結果、すべての群で投与日に嘔吐、流涎又は振戦がみられ、さらに 1,000mg/kg 群では自発運動の減少が、2,000mg/kg 群では自発運動の減少に加え、筋肉硬化、歩行困難、頻呼吸、横臥、鎮静及び強直性痙攣がみられた。また、2,000mg/kg 群では摂餌量の減少又は餌の非摂取が投与日に認められ、試験 1 日目には体重の減少がみられた。試験 1 日目以降では異常所見は認められず、すべての動物は回復した。

以上の結果、概略の致死量はいずれの動物とも 2,000mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験 (添付資料ニ-3~8 及びニ-19)

1) マウス

マウス 13 週間反復経口投与毒性試験 (0、100、250、500 及び 1,000mg/kg/日) の結果、主たる所見として、肝臓重量の増加、生化学的検査値の変動 (トリグリセリド (以下、TG)、総コレステロール (以下、T-Chol)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (以下、SDH) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) の増加、アルブミン (以下、Alb) の減少等)、並びに胃の絶対及び相対重量の軽度な増加が認められたが、いずれも毒性変化と判断されず、本試験の無毒性量は雌雄とも 1,000mg/kg/日と考えられた。無毒性量における本薬の非結合型薬物の投与後 0 時間~24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、AUC_{0-24h}) は、ヒトに 100mg 投与時の曝露量 (6.48 μ g \cdot h/mL) と比較して、雄で約 7.8 倍、雌で約 7.7 倍であった。

2) ラット

ラット 13 週間 (0、20、100 及び 500mg/kg/日)、26 週間 (0、30、100 及び 500mg/kg/日) 及び 1 年間反復経口投与毒性試験 (0、20、75 及び 250mg/kg/日) の結果、250mg/kg/日以上投与で、体重の軽度減少 (対照群の 92~95%) がみられた。本薬の薬理作用による反応として、血清アルドステロン濃度及び尿中ナトリウム (以下、Na) /カリウム (以下、K) 比及び尿中 Na 排泄量の増加、K 排泄量の減少、並びにアルドステロン産生部位である副腎皮質球状帯の肥大が認められたが、これらの変化は、休薬による回復性が確認された。ラット特有の自然発生病変である慢性進行性腎症 (以下、CPN) の発現頻度又は重症度の増加がみられた。肝臓重量の増加及び肝細胞肥大がみられたが、これらの変化は本薬の薬物代謝酵素の誘導によるものと考えられた。また、肝機能の亢進による二次的变化として、T-Chol、TG、総たん白、Alb 又はグロブリン (以下、Glb) 増加がみられた。75mg/kg/日以上の投与で甲状腺重量の増加がみられ、本薬各投与群で甲状腺濾胞上皮の肥大又は過形成がみられた。この甲状腺の変化は、肝臓で誘導された UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (以下、UDPGT) により甲状腺ホルモンの異化が亢進され、血清甲状腺刺激ホルモン (以下、TSH) が増加したためと考えられ、休薬により回復傾向が確認された。血液学的検査 (ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、

平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板、フィブリノーゲン、プロトロンビン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間)、血液化学的検査 (SDH、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 又は ALT)、器官重量 (下垂体、胃、盲腸又は結腸) に変化が認められたが、いずれも軽度な変化であり、関連する病理組織学的所見がみられないことから、毒性学的に意義はないものと考えられた。

13 週間投与試験では、100mg/kg/日群の雄で甲状腺濾胞上皮肥大の発現頻度が増加し、100mg/kg/日群の雌で副腎皮質球状帯肥大の発現頻度の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20mg/kg/日と判断された。無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに 100mg を投与したときと比較して、雄で約 0.76 倍、雌で約 1.5 倍であった。26 週間投与試験では、各投与群の雄で CPN 発現頻度と重症度の増加及び尿中蛋白の増加が認められ、500mg/kg/日群の雌で CPN 発現頻度と重症度の増加、尿中蛋白の増加及び甲状腺重量の増加を伴う甲状腺濾胞上皮の肥大又は過形成が認められたことから、無毒性量は雄では 30mg/kg/日未満、雌では 100mg/kg/日と判断された。無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに 100mg を投与したときと比較して、雄で 1.2 倍未満、雌で約 6.2 倍であった。1 年間投与試験では、各投与群の雄では CPN の重症度及び尿中蛋白の増加が、75mg/kg/日群の雌では CPN の重症度及び尿中蛋白の増加並びに甲状腺濾胞上皮肥大の発現頻度の増加が認められたことから、無毒性量は雄では 20mg/kg/日未満、雌では 20mg/kg/日と考えられた。無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに 100mg 投与した時と比較して、雄で 0.54 倍未満、雌で約 1.8 倍であった。

3) イヌ

イヌ 13 週間反復カプセル経口投与毒性試験 (0、15、100 及び 300mg/kg/日)、雄性イヌ 13 週間反復カプセル経口投与毒性及び回復性試験 (0、1.5、5 及び 25mg/kg/日) 並びに 1 年間反復カプセル経口投与毒性試験 (0、1.5、5 及び 100mg/kg/日) の結果、300mg/kg/日で顕著な一般状態の変化 (脱水、流涎、摂餌量及び体重の減少等) がみられ、本薬の薬理作用の過剰発現に起因した血清電解質の異常もみられた。本薬の薬理作用による反応として、血清アルドステロンの増加と副腎皮質球状帯の肥大が、本薬の毒性変化として、前立腺重量の低下及び病理組織学的な未発達が認められ、これら変化は、休薬により回復又は回復傾向が確認された。また、血清コルチゾールの軽微な増加は、糖質コルチコイド受容体が抑制された結果、視床下垂体-副腎系のフィードバック刺激に起因したものと考えられた。

13 週間投与試験で、300mg/kg/日群で体重及び摂餌量の顕著な減少、血清電解質の異常が認められ、雌雄各 1 例を切迫屠殺し、雄では 15mg/kg/日以上群で投与量に相関した前立腺重量の減少と病理組織学的な未発達が認められ、雌では 100mg/kg/日群で体重増加抑制と副腎皮質球状帯肥厚の発現頻度の増加が認められたことから、無毒性量は雄では 15mg/kg/日未満、雌では 15mg/kg/日と考えられた。無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに 100mg を投与した時と比較して、雄で 5.2 倍未満、雌で約 4.7 倍であった。13 週間反復カプセル経口投与毒性及び回復性試験では、25mg/kg/日で前立腺の重量減少及び未発達と副腎皮質球状帯肥厚がみられたことから、無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに 100mg を投与した時と比較して、約 2.6 倍であった。1 年間投与試験では、100mg/kg/日群では雌雄で体重増加抑制と副腎皮質球状帯過形成の発現頻度の増加、雄

で前立腺の重量減少と未発達が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5mg/kg/日と判断された。無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに 100mg 投与した時と比較して、雄で約 2.1 倍、雌で約 1.6 倍であった。

(3) 生殖発生毒性試験（添付資料ニ-9～12）

1) 生殖能及び初期胚発生から着床にいたるまでの影響試験

雌雄ラットに本薬 0、100、300 及び 1,000mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与した。雌には交配前に 14 日間以上投与し、無処置の雄と交配後、妊娠 7 日まで投与を継続した。雄には交配後に投与を開始し、70 日以上投与して 2 回目の交配を無処置の雌と行った。雄は 2 回目の交配中も投与を継続し、雌の妊娠が確認されてから投与を中止し、解剖した。

いずれの群にも投与に起因した死亡はみられず、体重及び摂餌量の減少が、300mg/kg/日以上群の雄及び 1,000mg/kg/日群の雌で認められた。交配成績、受（授）胎率、性周期及び同居から交尾に至る日数等に、投与による影響は雌雄共に認められなかった。1,000mg/kg/日群の雄で精囊・凝固腺重量及び精巣上体重量の減少が認められたが、精子数、精子運動能及び精子形態に影響はみられず、10 週間投与後に無処置雌と交配した時、着床前胚死亡率の増加が認められた。本薬の非結合型薬物の最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）及び AUC_{0-24h} は投与量に応じて増加した。本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、いずれの群も試験 1 日と比較して試験 58 日で低く、薬物代謝酵素誘導に起因すると考えられた。

以上より、一般毒性に対する無毒性量は雄で 100mg/kg/日、雌で 300mg/kg/日、雄の生殖能に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。一方、雌の生殖能及び胚・胎児に対する影響はいずれの群でも認められなかったことから、雌の生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 1,000mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児に及ぼす影響に関する試験

① ラット

雌ラットに本薬 0、100、300 及び 1,000mg/kg/日を妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回反復経口投与した時、体重及び摂餌量の減少が 300mg/kg/日以上群で認められたが、投与期間終了後（妊娠 18～20 日）には、300 及び 1,000mg/kg/日群共に摂餌量及び体重増加量の増加がみられ、試験終了時には各群間の体重に差はみられなかった。1,000mg/kg/日群で胎児体重の低下が認められたが、胎児数、胎児の性比、着床数、着床後胚死亡数及び黄体数に影響はみられなかった。本薬の非結合型薬物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量に応じて増加し、非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、いずれの投与群も妊娠 6 日と比較して妊娠 17 日で低く、薬物代謝酵素誘導に起因すると考えられた。また、胎児血漿中薬物濃度は、妊娠 19 日又は 20 日共母体血漿中薬物濃度と同程度かそれ以下であった。

以上より、母体の一般毒性に対する無毒性量は 100mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。母体の一般毒性に対する無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに 100mg 投与時と比較して約 4.9 倍（妊娠 17 日）であった。なお、母体に対して毒性発現のみられた 1,000mg/kg/日の用量でも、ラットで催奇形性は認められなかった。

② ウサギ

雌ウサギに本薬 20、100 及び 300mg/kg/日を妊娠 7～20 日まで 1 日 1 回反復経口投与した時、300mg/kg/日群で投与期間を通して摂餌量の減少及び体重の減少が認められ、投与期間終了後に体重増加量が増加し、妊娠期間中の体重増加量は対照群と同程度であった。300mg/kg/日群で早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡数の軽度な増加が認められたが、黄体数、着床数、生存胎児数及び胎児体重に影響はみられなかった。本薬の非結合型薬物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量に応じて増加し、妊娠 7 日と妊娠 19 日の曝露量に差はみられず、妊娠 20 日の投与 2 時間後の胎児血漿中薬物濃度は、妊娠 19 日と同程度かそれ以下であった。

以上より、母体の一般毒性及び生殖能、胎児に対する無毒性量はいずれも 100mg/kg/日と判断された。母体の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量における本薬の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに本薬 100mg 投与時の約 8.3 倍（妊娠 19 日）であった。なお、母体に対して毒性発現のみられた 300mg/kg/日の用量でも、ウサギで催奇形性は認められなかった。

3) 出生前及び出生後発育に及ぼす影響に関する試験

雌ラットに本薬 100、300 及び 1,000mg/kg/日を妊娠 6 日から出産 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与した時、300 及び 1,000mg/kg/日群で妊娠又は授乳期間中に摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。1,000mg/kg/日群の 2 母体で妊娠初期の全胚吸収が認められ、同群の出産率が低値（対照群：100%、1,000mg/kg/日群：92%）を示したが、前述のラットにおける胚・胎児に及ぼす影響に関する試験において、1,000mg/kg/日の投与でも早期吸収胚数及び着床後胚死亡数の増加はみられていないことから、当該所見は偶発的な変化と考えられ、毒性学的意義はないものと判断された。1,000mg/kg/日群で F_1 出生児の体重減少が出生時に認められ、哺育期間中及び離乳後も対照群に比して低値を示した。陰茎亀頭包皮分泌腺開裂の遅延が 1,000mg/kg/日群の雄でみられたが、体重低下に起因した変化と考えられた。また、 F_1 世代の交配成績及び生殖能に影響はみられず、交尾したすべての雌で妊娠、生児の出産が確認され、産児数、 F_2 出生児の生存率、性比及び体重に影響は認められなかった。

生後 4 日の F_1 出生児の血漿中に本薬が検出され、乳汁を介した曝露が確認された。

以上より、母体の一般毒性に対する無毒性量は 100mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日、 F_1 出生児に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。

(4) 遺伝毒性試験（添付資料ニ-13～17）

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* における哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット骨髄における小核試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vivo* / *in vitro* 不定期 DNA 合成試験が実施された結果、遺伝毒性は認められなかった。

(5) がん原性試験（添付資料ニ-18～20）

がん原性は、遺伝毒性発癌物質を検出する系として p53 ヘテロノックアウトマウスの 6 ヶ月間経口投与試験及びラット 2 年間経口投与試験（自由給餌下及び制限給餌下）により検討された。この試験デザインは米国 FDA がん原性評価委員会と協議され、合意のもとに実施された。

1) p53 ヘテロノックアウトマウスの 6 ヶ月間経口投与がん原性試験

雌雄ノックアウトマウスに本薬 0、100、300 及び 1,000mg/kg/日を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口

投与した時、1,000mg/kg/日群の雌雄で投与後半に体重低下が認められ、体重増加量は対照群の約70%、体重は対照群の93%であった。肝臓、甲状腺及び副腎の重量増加が、300及び1,000mg/kg/日群で認められたが、重量の増加に対応した病理組織学的な変化はみられなかった。また、本薬投与に起因する腫瘍又は増殖性変化は認められなかった。本薬の非結合型薬物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量に応じて増加したが、14週で減少し、26週も同等であり、性差は特に認められなかった。100、300及び1,000 mg/kg/日群の非結合型薬物の AUC_{0-24h} は、ヒトに100mg投与時と比較して1.6、4及び9倍であった。

2) 自由給餌下におけるラット2年間反復経口投与がん原性試験

雌雄ラットに本薬20、75及び250mg/kg/日を1日1回2年間反復経口投与した時、250mg/kg/日群の雄で体重増加量及び体重の減少が認められ、CPNの発現頻度又は重症度の増加が75及び250mg/kg/日群の雄と各投与群の雌で認められた。摂餌量に変化はみられなかった。良性の甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が、250mg/kg/日群の雌雄及び75mg/kg/日群の雄で増加した。甲状腺に非腫瘍性増殖性変化の増加が75及び250mg/kg/日群で認められ、甲状腺に対する慢性的刺激が示唆された。ラットで作用機序を検討した試験の結果から、本薬の甲状腺刺激作用は肝臓におけるUDPGTの増加に由来するサイロキシン(以下、T4)の排泄促進とTSHの恒常的増加によるものと考えられた。対照群を含む各群で腎臓尿細管腺腫の発現が認められ、250mg/kg/日群の雌では僅かに発現率の増加が認められたが、腎臓尿細管癌など悪性腎臓腫瘍の発現は増加させなかった。投与に関連した病理組織学的変化として、酵素誘導に起因した肝細胞肥大、アルドステロン産生部位のフィードバック刺激に起因した副腎皮質球状帯の肥大が各本薬群で認められた。また、CPNの発現頻度及び重症度の増加が認められ、発現頻度では250mg/kg/日群の雌で、重症度では各本薬群の雌と75及び250mg/kg/日群の雄で有意差が認められた。対照群を含めてCPNの重症度と腎臓尿細管の増殖性変化とを比較した結果、両者の間に雌雄共に有意な関連性が認められた。甲状腺以外には腫瘍頻度の増加はみられず、むしろ雌ラットでは副腎皮質腺腫の発現頻度が低下していた。

3) 制限給餌下におけるラット2年間反復経口投与がん原性試験

高い生存率と低い自然発生腫瘍発現率の条件下での評価を目的として、試験施設における対照群動物の摂餌量の75~80%に制限給餌したラットを用いて、自然給餌下で実施した試験の高用量と同じ250mg/kg/日のみを設定し、2年間反復経口投与試験が実施された。250mg/kg/日群における全身曝露量は、自由摂餌ラットにおける曝露量と差はなかったが、2年間投与後の生存率は自由摂餌ラットの約2倍であった。本薬投与群の生存率、一般状態、体重に対照群との差はみられなかった。本薬投与に起因する変化は、ラット反復投与毒性試験で認められた所見と同様で、血清中アルドステロンの増加、尿中Na/K比の増加、肝臓及び甲状腺重量の増加、CPNを示唆する尿中蛋白の増加、血清コレステロール及び蛋白の増加、血液学的な変化、軽度な胃重量の増加がみられた。本薬投与に起因する触診可能腫瘤数の変化や腫瘍性病変を示唆する病変も解剖時にはみられなかった。

(6) その他の毒性試験(添付資料ニ-21)

1) 依存性試験

本薬は一般毒性試験及び一般薬理試験において中枢神経系作用を示さず、また退薬症候もみられなかったため、依存性試験は実施されていない。

2) 抗原性試験

本薬の抗原性について、モルモット全身性能動アナフィラキシー（以下、ASA）及び受身皮膚アナフィラキシー（以下、PCA）試験、マウス-ラット異種PCA 試験が実施された結果、本薬は当該試験条件下では抗原性はないものと判断された。

モルモットPCA 試験では、ASA 試験のモルモットから感作血清を得て、非感作動物の背部に皮内注射した。4 時間後に本薬6mg 又は卵白Alb をエバンスブルーとともに静脈内投与した。皮内注射部位の周囲に漏出するエバンスブルーの範囲を測定し、反応の強度を調べた結果、本薬で感作した血清では陽性反応は起きなかった。なお、卵白Alb 感作血清では全例に陽性反応が認められた。

(7) 不純物の毒性（添付資料ニ-13～17 及び22～24）

ICH のQ3 ガイドラインに従い、原薬中に0.1%を超えて含有される5 種類の不純物、類縁物質A、類縁物質B、類縁物質C、類縁物質D（XXXXXXXXXX）及び類縁物質E について規格が設定され、これら不純物の規格設定値における安全性について、3 ロットを用いたラット13 週間反復経口投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* における哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた*in vitro* 染色体異常試験、ラット骨髄における小核試験及びラット初代培養肝細胞を用いた*in vivo/in vitro* 不定期DNA 合成試験により評価した結果、不純物に起因した毒性所見及び遺伝毒性は認められなかった。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

2. 機構における審査の概要

機構は、ラット13 週間反復経口投与毒性試験で認められた甲状腺の変化（濾胞上皮細胞の肥大と重量増加）並びにラット及びイヌにおける副腎皮質球状帯の変化について、機能的適応に対する生体反応でも器質的变化を伴う所見を毒性と捉えないとする申請時における申請者の判断は妥当とは考えられないことから、毒性としない判断理由の説明を求め、各試験における無毒性量を再検討した上で、非臨床毒性所見のヒトへの外挿性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。ラットの反復経口投与毒性試験でみられた甲状腺濾胞上皮の肥大・過形成及び甲状腺重量の増加は、薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモンの異化亢進に対する代償性変化、すなわち生体の正常な適応反応の延長上の現象と考え、毒性変化とは判断しなかった。しかし、機能的適応反応であるものの器質的变化がみられていることから甲状腺に対する毒性学的再評価をした結果、対照群と比べて重量の有意な増加と発現頻度の増加がみられた以下の病理組織学的変化を毒性と判断した。①ラット13 週間反復経口投与毒性試験における100mg/kg/日群の雄及び500mg/kg/日群の雌雄で認められた甲状腺濾胞上皮の肥大。②ラット26 週間反復経口投与毒性試験における100mg/kg/日群の雄及び500mg/kg/日群の雌雄で認められた甲状腺濾胞上皮の肥大・過形成。③ラット1 年間反復経口投与毒性試験における75 及び250mg/kg/日群の雌雄で認められた甲状腺濾胞上皮の肥大。

ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験で認められた副腎皮質球状帯の病理組織学的変化につ

いては、本薬の薬理作用である鉱質コルチコイド受容体阻害作用による副腎皮質球状帯でのアルドステロン産生機能抑制に対して、代償性にアルドステロン産生が亢進したことにより生じたものであり、さらに、血中アルドステロンの増加に起因すると考えられる変化はみられていないことから、毒性変化とは判断しなかった。しかし、副腎皮質球状帯に器質的変化がみられていることから副腎に対する毒性学的再評価をした結果、対照群と比べて発現頻度の増加がみられた以下の変化を毒性と判断した。①ラット 13 週間反復経口投与毒性試験における 100mg/kg/日群の雌及び 500mg/kg/日群の雌雄で認められた副腎皮質球状帯肥大。②イヌ 13 週間反復カプセル経口投与毒性試験における 100 及び 300mg/kg/日群の雌雄で認められた副腎皮質球状帯肥大。③雄性イヌ 13 週間反復カプセル経口投与毒性及び回復性試験における 25mg/kg/日群で認められた副腎皮質球状帯肥厚。④イヌ 1 年間反復経口投与毒性試験における 100mg/kg/日群の雌雄で認められた副腎皮質球状帯過形成。

以上より、副腎皮質球状帯の変化は生体が恒常性を保つためのフィードバック反応と考えられ、甲状腺濾胞上皮の肥大・過形成及び甲状腺重量の増加については、T4 はグルクロン酸抱合代謝を受けるが、ラットでは T4 結合 G1b が欠損しているため、その半減期はヒトと比べ短く（ヒト：5～9 日、ラット：12～24 時間）、甲状腺ホルモンの異化亢進が原因と考えられる甲状腺の濾胞上皮肥大と重量増加はラットに特異的な変化と考えられることから、ラットで認められた甲状腺の変化は、ヒトでは起きにくいと考えられる。

機構は、この回答を了承した。

機構は、ラット反復投与毒性試験において、ラットの尿細管に対する毒性（腎毒性）が CPN と誤認された可能性及び CPN にマスクされた可能性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。ラットでの腎毒性が CPN と誤認された可能性について、尿細管にみられた病理組織学的変化、CPN の判定基準、外部専門家によるピアレビュー及び CPN の特徴との比較から考察した。ラット反復投与毒性試験では、CPN 以外の腎尿細管の変化がみられており、蛋白円柱又は硝子円柱、好塩基性尿細管のみが認められた場合には CPN とは区別した評価がなされている。ラットにおける CPN は特徴的で、CPN は基底膜の変化とネフロン単位の進行性の変化を特徴とし、その病変は散在性にみられる傾向があり、一般に薬物による尿細管損傷が一樣にみられるものとは異なる像を示す。また、予め規定した判定基準に従って CPN の診断を行っており、外部専門家によるピアレビューも実施していること、さらに、ラット反復投与毒性試験で認められた CPN の発現頻度、重症度及び尿中蛋白の増加が、摂餌制限により軽減したことも CPN の特徴と一致することから、腎毒性が CPN と誤認された可能性は低いものと考えられる。また、ラットを用いた反復投与毒性試験（添付資料ニ-4、ニ-5 及びニ-19）では、CPN 以外に尿細管上皮・腎盂の過形成又は再生、尿細管拡張又は嚢胞、尿細管・皮髄境界部・腎盂の鉱質沈着、尿細管上皮の硝子滴沈着などの所見がみられているが、対照群でも認められ、いずれも低頻度で用量相関性が認められていないため、毒性学的意義はないものと考えられる。更に、血尿、血中尿素窒素（以下、BUN）又はクレアチニンの上昇等の血液生化学的検査の変化も認められない。CPN では尿中蛋白が増加するが、血尿、BUN 又はクレアチニンの上昇はみられず、進行した腎障害では尿中蛋白の増加に加えて、BUN 又はクレアチニン等が上昇することを踏まえると、尿細管に対する毒性（腎毒性）が CPN によってマスクされた可能性は低いものとする。

機構は、この回答を了承した。

機構は、ウサギを用いた胚・胎児毒性試験について、300mg/kg 群で水頭症 2 例が認められており、この発現率について、背景データと比較した説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。当該試験では、300mg/kg/日群において2匹の母動物から各1例、計2例の胎児に水頭症が観察され、その発生率は母動物が10.5%、胎児が1.7%であった。

試験実施施設における背景データ及び Middle Atlantic Reproduction and Teratology Association (以下、MARTA) によって公表されている背景データとの比較を行った。本試験の実施施設である [] において、19 [] 年 [] 月～19 [] 年 [] 月の間に実施された35試験の対照群599匹の母体から得られた3,941例の胎児内臓検査の結果、水頭症が7匹の母動物、計7例の胎児に観察されている。各試験における水頭症の発生率は、母動物が2.78～11.8%、胎児が0.40～2.94%であり、本試験における水頭症の発生率は施設背景データの範囲内であった。試験にはニュージーランド白色種ウサギが用いられているが、1993年にMARTAによって、ニュージーランド白色種ウサギを用いた胚・胎児毒性試験における多施設の背景データが報告されている。この報告では、178試験2,890匹の母動物から得られた19,310例の胎児内臓検査の結果が集約されており、水頭症の発生率は母動物が0～16.67%、胎児が0～3.03%であった。ウサギを用いた胚・胎児毒性試験の300mg/kg/日群で観察された水頭症の発生率は、母動物及び胎児のいずれについても試験実施施設の背景データの範囲内であり、さらにMARTAによって報告されている水頭症発生率の範囲内であったことから、自然発生によるものであり、本薬投与による影響ではないと考える。

機構は、この回答を了承した。

機構は、細菌を用いた復帰突然変異試験の再現性が確認されていなかったことから、予備試験等のデータも含め結果の再現性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。細菌を用いた復帰突然変異試験は、本薬10～5,000µg/plateの5濃度で、陰性対照及び陽性対照を含めて各3枚のプレートを用いて1回実施したところ、細胞毒性及び沈殿はみられず、陰性対照と陽性対照の復帰突然変異コロニー数から試験結果の妥当性、感受性に問題はなかったことが確認され、「変異原性なし」との結論を得た。その後、不純物の安全性評価として、 [] 及び [] を含む本薬を用いて復帰突然変異試験を実施した。この試験も先の試験と同一の濃度範囲(本薬10～5,000µg/plateの5濃度)で、陰性対照及び陽性対照を含めて各3枚のプレートを用いて2回実施している。1及び2回目の実験とも、本薬群に復帰突然変異コロニー数の増加はみられず、陰性対照及び陽性対照群の復帰突然変異コロニー数も背景データの変動範囲内であり、「変異原性なし」の結論について再現性が確認されている。先に実施した試験と不純物の安全性評価として実施した試験の結論はともに「変異原性なし」であり、用いた本薬の純度も両試験間で大差はなかったことから、本薬の遺伝子突然変異の評価は適切になされたと考える。

機構は、この回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概略

(1) 薬効を裏付ける試験

1) 高血圧動物モデルにおける本薬の降圧作用の検討

① Dahl食塩感受性ラットに対する作用(添付資料ホ-1)

低/正常レニン型の高血圧の自然発症型食塩感受性高血圧モデルラット(Dahl SS/jrCtr, 12週齢、n=6)の皮下に浸透圧ミニポンプを埋め込み、Vehicle又は本薬(3、10、30、100、300又は1,000ng/h)を持続投与し、飲料水を0.9%塩化ナトリウム(以下、NaCl)溶液に変え、食