

びサルにおいては、尿中放射能のほとんどが未変化体として同定されたが、イヌにおいては、血漿及び尿中主代謝物として N-メチルガバペンチンが確認された (4.2.2.4.1: RR 4192-0295、4.2.2.4.2: RR 4192-0090、4.2.2.4.3: RR 4192-0093、4.2.2.4.4: RR 764-01656)。

雄性ラットに本薬 9.1 mg/kg/日を 5 日間反復経口投与した時、体重、肝重量、総タンパク、チトクロム P450 含量、肝ミクロソーム酵素活性 (p-ニトロアニソール O-脱メチル酵素活性、NADPH チトクロム c 還元酵素及びノルペンツフェタミン MI 複合体合成酵素活性) に影響は認められず、本薬は酵素誘導活性を示さないものと考えられている (4.2.1.1.1: RR-X-4188-00548)。

#### (4) 排泄

雄性マウスに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 50 mg/kg を単回経口投与した時、投与 8 時間後までに尿中に 76.7 % が排泄された (4.2.2.4.1: RR 4192-00295)。

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 (塩酸ガバペンチン) 50 mg/kg を経口投与した時、投与 24 時間後までにほとんどの放射能が尿及び糞中に排泄され、投与 168 時間後までにそれぞれ 67.5 % 及び 29.8 % が排泄され、尿中に排泄された放射能は、消化管からの吸収量にほぼ等しいことが示唆された。また同じ用量 (50 mg/kg) を静脈内投与した時、投与 24 時間後までに投与放射能のほぼ 100 % が尿中に排泄された (4.2.2.4.2: RR 4192-0090)。

雌雄サルに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 25 mg/kg を単回経口及び静脈内投与した時、尿中への放射能排泄率はそれぞれ、48.8 % 及び 92.9 % であり、尿中に排泄された放射能は、消化管からの吸収量にほぼ等しいことが示唆された。尿及び糞を合計した回収率はそれぞれ、92.7 % 及び 93.4 % であった (4.2.2.4.4: RR 764-01656)。また、雌雄サルに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 50 及び 500 mg/kg を単回経口投与した時の放射能の回収率はそれぞれ、23.6 % 及び 17.2 % であり、高用量を経口投与した時に尿中放射能の回収率の低下が認められたが、この理由として消化管内でのシステム L の飽和による本薬の吸収低下によるものと考えられている (4.2.2.2.5: RR 4192-00294)。

雌雄イヌに本薬 (非標識体) 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与 (1 日目及び 28 日目に  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) を投与) した時、1 日目及び 28 日目における尿及び糞中への放射能の排泄は、それぞれ 100 % 及び 101.6 % であり、静脈内投与においても投与 24 時間後までに投与放射能の 94 % 以上が尿中に排泄された (4.2.2.2.8: RR 4192-0124、4.2.2.2.4: RR 4192-0092)。

胆管カニュレーション及び幽門結紮を施した雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 50 mg/kg を単回十二指腸内又は単回静脈内投与した時、投与 5 時間後までに胆汁中に排泄された放射能は、いずれの投与経路においても 0.71 % 以下であったことから、本薬の胆汁中排泄は無視できる程度であると考えられている (4.2.2.4.2: RR 4192-0090)。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬の脾臓、水晶体等への分布及び胎盤透過性とヒトにおける安全性について

機構は、ラットに本薬を投与後、脾臓中に高濃度で分布しているが、この理由とヒトにおける安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は、中性アミノ酸選択的なシステム L の LAT 1 により輸送され、LAT 1 は、その基質選択性が広く、個々の細胞に栄養としてのアミノ酸を供給する他、脳毛細血管内皮細胞、胎盤の合

胞体栄養細胞及び膵臓などに存在することが確認されており、血液脳関門や胎盤関門における中性アミノ酸透過に関与することが報告されていること（Christensen HN, *Physiol Rev*, 70: 43-77, 1990、金井好克, *脳の科学*, 24: 367-377, 2002、Mann GE and Muñoz M, *Pancreas*, 4: 601-605, 1989）から、ラット膵臓中に高濃度に分布した一因としてシステム L の LAT 1 が関与したものと考えられることを説明した。また、申請者は、ヒトとラットの血球を用いたシステム L の輸送能の検討結果（Yao SY et al, *Biochem J*, 292: 655-660, 1993）、マウス、ラット、サルを用いて膵臓と血液中放射濃度比を検討した *in vivo* 試験結果（4.2.2.3.1: RR 764-01685）及びラット、サル、ヒト膵臓を用いて <sup>3</sup>H 標識体（本薬）の取り込みを検討した *in vitro* 試験結果（4.2.2.3.7: RR 764-01917）より、本薬の取り込みには種差が認められ、サルやヒトにおける膵臓中の本薬の濃度はマウスやラットほど高濃度ではなかったこと、国内外の臨床試験において有害事象が 1 例も認められていないこと及び海外市販後の安全性データ（19 年 月 日～20 年 月 日）において、膵臓に関連する有害事象（慢性膵炎、膵胃障害 NEC、嚢胞性膵傷害）は報告された有害事象（24006 例）のうち 0.45 %（108 例）であり、頻度が高いものではないことから、ヒトにおいて大きな問題はないものと考えられることを説明した。

機構は、本薬はシステム L の基質であり、システム L は胎盤関門における透過に関連していることから、本剤を妊婦等が服用した場合の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、妊娠中に本薬を服用した女性患者による周産期の薬物動態を検討した結果、新生児の血漿中に本薬が検出され、妊娠中に胎児が胎盤を透過した本薬に曝露されたと考えられたが、授乳中の曝露を含めて新生児に異常は認められなかったと報告されていること（Öhman I et al, *Epilepsia*, 46: 1621-4, 2005）及び毒性試験の成績（「(iii) 毒性試験成績の概要」参照）から、更なるデータが蓄積されるまで注意深い観察が必要であるものの、妊婦等に本薬を使用した場合にもベネフィットがあると考えられると説明した。

機構は、ラットに本薬を投与後、水晶体に滞留が認められていることから、ヒトにおける安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、動物実験において水晶体への滞留は認められたものの、雄性ラットに本薬投与後 120 時間において水晶体に放射能は検出されなかったことから、本薬は水晶体に残留しないものと考えられ、ラット、イヌ及びサルにおける毒性試験において最長で 52 週間投与を実施したが、眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査において水晶体に変化は認められなかったことを説明した。また、申請者は、①国内臨床試験成績から、眼障害に分類される有害事象のみを集計した場合に、その発現率は国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1、945-04J）で 6.8 %（4/59 例）、国内第Ⅲ相試験でのプラセボ群で 3.7 %（3/82 例）、本剤 1200 mg/日群で 7.0 %（6/86 例）、1800 mg/日で 7.3 %（3/41 例）、国内長期投与試験（5.3.5.2.2: 945-05J、5.3.5.2.7: 945-09J）で 11.8 %（25/211 例）であり、本剤投与後の有害事象は、眼の異常感、視覚障害 NOS、視力低下、霧視、目のちらつき、両側白内障 NOS、白内障等で、本剤投与中又は投与終了直後の消失が確認できない症例は国内長期投与試験（5.3.5.2.2: 945-05J、5.3.5.2.7: 945-09J）での 4 症例（霧視（症例 ID1003、5.3.5.2.2: 945-05J）、眼の異常感（症例 ID0301、5.3.5.2.7: 945-09J）、両側白内障 NOS（症例 ID1302、5.3.5.2.7: 945-09J）、白内障（症例 ID2501、5.3.5.2.7: 945-09J））のみでいずれも軽度であったこと、②海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 877-210P 試験、5.3.5.1.3: 945-5 試験、5.3.5.1.4: 945-6 試験、5.3.5.1.5: 945-9/10 試験）で、眼障害に分類される有害事象のみを集計した場合に、その発現率はプラセボ群で 3.9 %（12/307 例）、本剤 600 mg/日、900 mg/日、1200 mg/日、1800 mg/日群でそれぞれ 22.6 %（12/53

例)、6.1% (9/147例)、17.3% (40/231例)、11.1% (6/54例)であり、海外長期投与試験(600~2400 mg/日、5.3.5.2.4: 877-210PX 試験、5.3.5.2.5: 945-13 試験、5.3.5.2.6: 945-14 試験)では、本剤群の有害事象として、眼の異常、視覚異常、弱視、目のちらつき等が認められたが、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験成績で本剤投与中又は投与終了直後に消失が確認できなかった水晶体への滞留と関連する有害事象の発現率は、プラセボ群で1.0% (3/307例)、本剤群で1.0% (5/485例)と同様であったこと、③海外市販後の安全性データ(19■■年■■月■■日~20■■年■■月■■日)において、眼障害の報告率は9.4% (2252例/24006例)であることなどを説明し、本剤投与時の眼の有害事象はプラセボ投与時よりも発現率が高かったが、その多くは軽度で、回復又は消失しており、重篤な事象は認められていないことから、眼の検査を積極的に実施する必要性は高くなく、本剤の安全性について大きな問題はないと考えることを説明した(なお、添付文書案には、3%以上の副作用発現率として複視が、3%未満の副作用発現率として眼振、眼の異常感、霧視が記載されている)。

機構は、本剤投与時の眼及び臓器に関連する有害事象並びに妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与について、注意が必要と考えるが現時点で大きな問題はなく、製造販売後調査の中で検討すべきであり、眼に関する有害事象については、本剤投与時にプラセボ群よりも高く、より慎重な検討が必要と考える。

### (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

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びサルを用いて経口及び静脈内投与にて実施された。

マウスでは、概略の致死量は、NMRIマウス経口投与で8000 mg/kg以上、静脈内投与で雄1000 mg/kg以上、雌2000 mg/kg以上、B6C3F1マウス経口投与で5000 mg/kg以上、静脈内投与で2000 mg/kg以上であった(4.2.3.1.1: RR 4188-0276、4.2.3.1.2: RR 4188-0433、4.2.3.1.3: RR 250-01455、4.2.3.1.4: RR 745-01673)。

ラットでは、概略の致死量は、SIV50ラット(雄)及びSDラット(雌)経口投与で8000 mg/kg以上、静脈内投与で2000 mg/kg以上、Wistarラット経口投与で5000 mg/kg以上、静脈内投与で2000 mg/kg以上であった。なお臨床症状として、マウス、ラットいずれにおいても運動失調等が認められた(4.2.3.1.1: RR 4188-0276、4.2.3.1.5: RR 745-01674)。

サルでは、単回投与試験は実施されていないが、経口用量漸増投与試験の成績で代替可能と考えられている。本薬50 mgを1日目に投与し、以降12日間かけて本薬1250 mgまで漸増する試験で、一般状態、臨床検査値及び病理学的所見において本薬に関連した変化は認められず、本薬1250 mg/kgの単回投与によって明らかな毒性症状は発現しないものと考えられている(4.2.3.1.6: RR 250-01490)。

##### (2) 反復投与毒性

反復投与毒性試験は、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いて混餌あるいは経口投与により実施された。

マウス混餌13週間投与試験(100、500、1000、1500、2000mg/kg/日投与)では、本薬に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は2000 mg/kg/日と考えられている(4.2.3.2.1: RR 250-01495)。

ラット混餌13週間投与試験では、本試験に先立って4週間及び26週間強制経口投与試験が実施された。4週間投与試験（100、300、900 mg/kg/日投与）では、300及び900 mg/kg/日群で軽微な体重増加抑制が認められた。26週間投与試験（100、300、900/1500 mg/kg/日投与（900 mg/kg/日は投与6週後に1500 mg/kg/日に増加））では、1500 mg/kg/日群で肝臓（雌雄）、下垂体（雄）及び腎臓（雄）の重量が軽度増加した。腎臓重量の増加は、近位尿細管上皮の硝子滴沈着に起因するものであり、3週間の休薬期間後には、器官重量に変化は観察されず、硝子滴の沈着に回復傾向が認められたことから、本変化は可逆的であることが示唆された。混餌13週間投与試験（250、1000、2000、3000 mg/kg/日投与）では、1000 mg/kg/日の雄1例が投与10週に死亡した。腎臓重量の増加が1000 mg/kg/日以上に、肝臓重量の増加が3000 mg/kg/日の雌雄に認められた。剖検で腎髄放線が1000 mg/kg/日以上に雄ラット数例に認められた。病理組織学的検査では腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着の増加が本薬投与群の雄で用量依存的に認められたが、雌では認められなかった。無毒性量は、1000 mg/kg/日の雄で硝子滴沈着による腎臓重量の増加が認められたことから、250 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.2.5: RR 745-01139）。

ラット混餌52週間投与試験（250、1000、2000 mg/kg/日投与）では、対照群を含む全投与群に死亡例が認められたが、用量との相関は認められず、臨床徴候の変化及び発現時期に一定の傾向は認められなかった。体重増加抑制が2000 mg/kg/日の雌雄及び1000 mg/kg/日の雄に認められた。腎臓及び肝臓重量の増加が2000 mg/kg/日の雄に認められ、投与52週でそれぞれ32%及び17%の増加であったが、4週間の休薬期間後では24%及び14%であり回復傾向が認められた。病理組織学的変化は雄の慢性腎症の高度化及び腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着の用量に相関した増加が1000 mg/kg/日以上で、小葉中心性肝細胞肥大が2000 mg/kg/日で認められた。硝子滴沈着及び小葉中心性細胞肥大は可逆的であった。無毒性量は1000 mg/kg/日で雄に腎の硝子滴沈着及び体重増加抑制が認められたことから、250 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.2.7: RR 745-01385）。

ラット混餌2週間投与腎毒性試験（50、2000 mg/kg/日投与）は、13週、26週及び52週間投与試験で雄の腎近位尿細管上皮に硝子滴沈着が認められたことから、本試験では、本薬を投与した雄ラットの腎臓における硝子滴の発生時期及び超微細構造を観察すること及び腎臓ホモジネート中の蛋白質の分子量を分析して分子量約20kDの蛋白質を検索する目的で実施された。近位尿細管上皮の硝子滴沈着の程度は用量及び投与期間に依存し、2000 mg/kg/日で投与14日に最大のファゴリソームが観察された。2000 mg/kg/日群では、投与2日までに発生したファゴリソームの沈着と関連して、近位尿細管の単細胞壊死と顆粒円柱が認められた。ファゴリソームの大きさ及び数は腎臓ホモジネート中の約20kDの蛋白質の濃度及び用量に依存して増加し、この蛋白質は精製した $\alpha_{2u}$ グロブリンと溶離が一致することが確認された（4.2.3.2.9: RR-MEMO 745-01438）。

イヌ経口26週間投与試験は、本試験に先立ってイヌ経口5週間投与試験（50、150、450 mg/kg/日投与）が実施された。血清中クレアチニンの増加が150 mg/kg/日の雌及び450 mg/kg/日の雌雄で認められたが、PSP試験で腎機能に変化はみられなかった。副腎及び甲状腺重量の増加が450 mg/kg/日の雌雄で認められたが、剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。26週間投与試験（125、500、2000 mg/kg/日投与）では、活動性低下が500 mg/kg/日以上に全例で投与1日から3日に認められ、投与後30～60分から6時間まで持続した。嘔吐及び流涎が500 mg/kg/日で投与1～3週に、2000 mg/kg/日で試験期間を通して認められた。2000 mg/kg/日の雌1例で症状が悪化（衰弱等）したため、投与57日に安楽死が実施されている。2000 mg/kg/日の雌雄にHb、Ht、A/G比の減少、ALT(GPT)、ALPの増加が認められた。肝臓重

量の増加が投与13週に2000 mg/kg/日の雌で、投与26週に2000 mg/kg/日の雌雄で認められた。4週間の休薬期間後には肝臓重量の増加は認められなかった。軽度から中等度の肝細胞の水腫性肥大が投与26週に2000 mg/kg/日の雌2例に認められ、4週間の休薬期間においても完全に回復しなかった。無毒性量は、2000 mg/kg/日で肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められたことから、500 mg/kg/日と考えられている(4.2.3.2.11: RR 4188-0407、4.2.3.2.12: RR 4188-0436)。

サル経口52週間投与試験は、本試験に先立って実施した4週間投与試験(500、750、1000 mg/kg/日投与)で、下痢が雄全例及び750 mg/kg/日群の雌に認められた。本試験では、血漿中薬物濃度は用量に依存しなかったことから、消化管からの吸収の飽和が示唆された。これらの結果に基づきサル経口52週間投与試験では投与量が100、250、500 mg/kg/日と設定された。500 mg/kg/日の全例で軟便・下痢がみられたが、毒性学的に意義のある変化と考えられなかったことから、無毒性量は、500 mg/kg/日と考えられている(4.2.3.2.17: RR 745-01374)。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験(4.2.3.3.1.1: RR 745-02269、4.2.3.3.1.2: RR 745-03021)、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験(4.2.3.3.1.3: RR 745-01460、4.2.3.3.1.4: RR 745-01515)、ハムスター染色体異常試験及び小核試験(4.2.3.3.2.1: RR 4188-0330、4.2.3.3.2.2: RR 4188-0314)、マウス小核試験(4.2.3.3.2.3: RR 745-02233)、ラット肝不定期DNA合成試験(4.2.3.3.2.4: RR 745-02070)が実施され、いずれの結果も陰性と考えられている。

### (4) がん原性試験

がん原性試験はマウス及びラットを用いて混餌投与により実施された。

マウス2年間投与(200、600、2000 mg/kg/日投与)では、本薬に関連して有意に腫瘍発生頻度が増加することはなかったと考えられている(4.2.3.4.1.1: RR 250-01600)。

ラット2年間投与(250、1000、2000 mg/kg/日投与)では、雄に膵臓腺房細胞腫瘍の発現頻度が増加したことから、その発生機序について検討した結果、本薬は食餌性のトリプシン阻害を介したコレシストキニン刺激による細胞増殖に影響せず、*in vitro*で細胞分裂を促進させる作用を有する可能性が示唆されたが、*in vivo*では細胞分裂促進作用は認められなかった。さらに、腫瘍発生に細胞増殖シグナル伝達経路のMAPキナーゼカスケードの1つであるERKの活性化が関与していることが示唆された。結論として、本薬による雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍の発生機序については明確にされなかったが、腫瘍の生物学的性状の検討から、当該腫瘍がヒトの導管腺癌とは形態及び遺伝子型が異なること、発生した腫瘍が良性の生物学的特性を示したことから、当該腫瘍は雄ラットに特異的であり、ヒトへの外挿性はないと考えられている(4.2.3.4.1.3: RR 745-01599、4.2.3.4.1.4: RR-MEMO 745-01662、4.2.3.4.1.5: RR-MEMO 745-01719、4.2.3.4.1.6: RR-X 745-01810、4.2.3.4.1.7: RR-MEMO 745-01940)。

### (5) 生殖発生毒性

生殖発生毒性はマウス、ラット及びウサギを用いて混餌あるいは経口投与にて検討された。

ラットにおける受胎能と一般的な生殖能力に関する試験(500、1000、2000 mg/kg/日投与)では、体重増加量が1000 mg/kg/日以上雄親動物で減少した。F<sub>1</sub>胎児では2000 mg/kg/日で頸椎体等の骨化遅延

が観察されたが、F<sub>1</sub>出生児では生後の成長等への影響は認められなかった。また、尿管拡張及び腎盂拡張の発生頻度が2000 mg/kg/日で増加したが、周産期及び生後試験において回復性の変化であることが確認された。F<sub>2</sub>胎児には本薬に関連した異常は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性に関して雄で500 mg/kg/日、雌で2000 mg/kg/日、生殖能に関して2000 mg/kg/日と推定された。また、F<sub>1</sub>胎児に関して1000 mg/kg/日、F<sub>1</sub>出生児及びF<sub>2</sub>胎児に関して2000 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.5.1.1: RR 745-01353）。

マウス催奇形性試験（500、1000、3000 mg/kg/日投与）では、母動物について本薬に関連した臨床徴候は、3000 mg/kg/日で認められた散発性の軟便のみであり、この変化は高濃度の投与懸濁液に起因するものと推察された。胚・胎児発生について1000 mg/kg/日以上で胸骨分節低形成の発生率の軽度な増加等が観察された。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に関して3000 mg/kg/日、胚・胎児発生に関して500 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.5.2.2: RR 745-01109）。

ラットにおける妊娠動物及び胚・胎児発生への影響に関する試験（60、300、1500 mg/kg/日投与）では、母動物について本薬に関連する異常は認められなかった。胚・胎児発生では、腎盂拡張の発生頻度が1500 mg/kg/日で増加したことから、無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に関して1500 mg/kg/日、胚・胎児発生に関して300 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.5.2.3: RR 4188-0485、4.2.3.5.2.5: RR 745-01455）。

ウサギにおける妊娠動物及び胚・胎児発生への影響に関する試験（60、300、1500 mg/kg/日投与）では、1500 mg/kg/日の母動物で摂餌量が妊娠13日以降に減少し、体重が妊娠15日から減少した。母動物の1例が妊娠19日に失血及び下痢により死亡し、剖検で胃壁の点状出血が認められた。また、4例が削瘦状態となり、妊娠27日または28日に流産した。これらの例では剖検で胃の病変及び子宮の出血が認められた。流産胎児の外形及び骨格の発達は日齢に相応のものであったが、母動物の状態悪化に関連して体重が軽度に減少した。60 mg/kg/日の母動物1例が妊娠27日に流産したが、流産胎児の外形及び骨格の発達は妊娠日齢に相応のものであったこと等の理由から、自然流産と考えられた。着床後胚死亡率の増加が300 mg/kg/日以上で認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に関して300 mg/kg/日、胚・胎児発生に関して60 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.5.2.4: RR 4188-0483、4.2.3.5.2.5: RR 745-01455）。

ラットにおける周産期及び生後試験（500、1000、2000 mg/kg/日投与）では、母動物について本薬によると考えられる影響は認められなかった。F<sub>1</sub>出生児では、1000 mg/kg/日以上で雄で出生時体重の減少が認められた。また、2000 mg/kg/日の雄で生後4日の体重が減少したが、生後21日以降は対照群と同程度であった。雌では本薬に関連した体重への影響は認められなかった。500 mg/kg/日より用量に依存した尿管拡張の発生頻度の増加が生後21日に雌雄で認められたが、生後28日には発生頻度が減少し、生後10週には認められなくなったことから、回復性の変化と考えられている。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に関して2000 mg/kg/日、F<sub>1</sub>出生児に関して500 mg/kg/日以下と考えられている（4.2.3.5.3.1: RR 745-01355）。

## （6）その他の毒性試験

抗原性試験として、モルモットASA 試験及び同種PCA 試験並びにマウス-ラット異種PCA 試験が実施されたが、本試験条件下ではモルモット及びマウスのいずれにおいても本薬に特異的な抗体は産生

されないものと判断されている (4.2.3.7.1.1: B-3396)。

依存性試験は、反復投与毒性試験において休薬後の異常行動及び退薬症状は認められなかったこと等の理由から実施されなかった。

不純物の毒性試験については、本薬の主な不純物・分解生成物である

( ) について検討されている。

まずマウス単回経口投与試験 (25、50、100、200、400mg/kg投与) では、 ( ) 50 mg/kg以上で努力性呼吸及び鎮静が、100 mg/kg 以上で握力低下が認められた。200 mg/kg以上で強直性間代性痙攣及び異常発声が認められた。400 mg/kgでは全例が投与後21分以内に死亡した。概略の致死量は200~400 mg/kg であった。また、マウス静脈内投与試験 (6.25、12.5、25、50、100 mg/kg投与) では、 ( ) 12.5 mg/kgで軽度な運動失調及び不隠がみられたが、投与5分後に回復した。25 mg/kgでは、より顕著な運動失調及び不隠のほか、軽度な眼球突出及び努力性呼吸が認められた。50 mg/kgでは短時間の強直性間代性痙攣等が観察された。100 mg/kgでは重度の強直性間代性痙攣及び死亡例が認められた。概略の致死量は50~100 mg/kgであった (4.2.3.7.6.1: RR 4188-0425)。

ラット単回経口投与試験 (200、500、2000 mg/kg投与) では、 ( ) 200 mg/kgで異常歩行等が観察された。500 mg/kgでは、活動性低下等が認められ、10例中9例が投与後24時間以内に死亡した。2000 mg/kgでは流涎等が観察され、全例が投与後1時間以内に死亡した。死亡例の剖検では、胃等の暗赤色化等が観察された。概略の致死量は200~500 mg/kgであった (4.2.3.7.6.2: RR 901-00560)。

ラット4週間反復投与毒性試験 (20、40、80 mg/kg/日経口投与) では、 ( ) ( ) の用量に依存した摂餌量の減少が雌雄で投与1週に認められた。病理組織学的検査では、腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着が全ての投与群の雄に観察された。同様の所見は本薬のラット反復投与試験でも観察され、雄ラットに特異的な $\alpha_{2u}$ グロブリン沈着によるもので、ヒトへの外挿性のない変化と考えられている。本試験における無毒性量は、全ての投与量で雄に腎の変化がみられたことから、20 mg/kg/日未満と考えられている (4.2.3.7.6.3: RR 4188-0430、4.2.3.7.6.4: RR-MEMO 250-01595)。

遺伝毒性試験では、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、

( ) は変異原性を示さなかった (4.2.3.7.6.5: RR 901-00293)。

#### <審査の概略>

機構は、ラット反復投与毒性試験でみられた慢性腎症及び尿細管上皮の硝子滴沈着に関し、本薬の腎毒性及びヒトへの外挿性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本試験では、雄について対照群を含む各群に尿細管上皮の硝子滴沈着が認められ、さらに52週間投与試験では同様に慢性腎症が認められ、硝子滴沈着は、1000 mg/kg/日以上で発生頻度及び病変の程度が、慢性腎症は雌雄に認められたが、2000 mg/kg/日群の雄で発生頻度及び病変の程度が有意に増加したことを説明し、本薬の高用量投与によって雄で硝子滴沈着及び慢性腎症が促進されたと考えられるが、近位尿細管上皮の硝子滴沈着は $\alpha_{2u}$ グロブリンの沈着に起因する雄ラットに特異的な所見であり、ヒトに外挿性がない変化と考えられることを説明した。また申請者は、慢性腎症はラットにおいていずれの系統でも加齢とともに増強してくる自然発生性の腎病変であり、雄において雌より

発生の時期が早く高頻度に認められ、初期には尿細管の硝子円柱の出現が目立つが、詳細に観察すると糸球体係蹄壁の限局性の肥厚が認められ、同時に IgG、IgM の沈着が確認されることから、糸球体原発の病変であろうと考えられていること（日本毒性病理学会編、*毒性病理組織学 8 章 腎臓*, 2000）、従って、慢性腎症はラットに特有の自然発生病変で、機序としては  $\alpha_{2u}$  グロブリン沈着との関連が考えられるが、本薬のイヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験で慢性腎症は認められておらず、慢性腎症についてもヒトに外挿性のない変化と考えられることを説明した。

機構は、ラット生殖発生毒性試験で認められた F1 胎児及び F1 出生児における腎盂拡張及び尿管拡張に関して、妊婦等に本剤が使用された場合の安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、ラットでは、正常な腎尿細管の分化は離乳まで継続し、機能的成熟に達するまでにはさらに時間を要することが知られていること（Zoetis T & Hurtt ME, *Dev Reprod Toxicol*, 68: 112-120, 2003、Guron G et al, *J Am Soc Nephrol*, 10: 1550-1560, 1999）、また、本所見は、正常ラットの妊娠末期胎児によく認められるもの（Morita H et al, *Cong Anom*, 27: 147-206, 1987、Nakatsuka T et al, *Cong Anom*, 37: 47-138, 1997）で、発育過程での一時的な変異と考えられ、発育に伴って修復され、出生後 1 日でほとんど認められなくなると報告されている（Woo DC & Hoar RM, *Teratology*, 4: 244, 1971）こと、本所見の機序として尿量の増加による腎・尿路系の拡張及び尿管口の開存の遅延若しくは阻害による腎・尿路系の拡張が考えられている（Wilson JG et al, *Am J Anat*, 92: 189-217, 1953、Monie IW et al, *Anat Rec*, 127: 711-724, 1957）が、本薬についてはいずれの要因によるものかは明らかとなっていないこと、本試験では出生 28 日後には発生頻度が減少し、出生 10 週後には所見が認められなかったことから、本薬による腎・尿路系の変異は成長とともに正常化することが示唆されていることを説明した。

以上から申請者は、本所見は、本薬の腎臓への直接的な影響というより、むしろ胎生期及び出生後の発育への影響によるものと考えられ、出生までに腎臓の発生分化が完了するマウス及びウサギでの胚・胎児発生に関する試験では、腎臓の変異は認められておらず、ヒトにおいても出生までに腎臓の発生分化が完了することが知られていることから、本所見がヒトで発生する可能性は低いと考えるが、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で結果を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、がん原性試験にて雄ラットで認められた膵臓腺房細胞腫瘍の発生機序を検討した追加試験において、MAP キナーゼ（ERK）が活性化されていることから、本薬の全身諸臓器における細胞増殖活性促進の可能性及びヒトにおけるがん原性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、がん原性試験の病理組織標本を検査した結果、腺腫の部位に活性化 ERK（pERK）が検出されたが、正常腺房細胞には検出されなかったことから、MAP キナーゼ（ERK）の活性化は腺房細胞の腫瘍化の結果発現したのものであると考えられたこと、初代培養ラット正常膵臓腺房細胞及び AR42J ラット膵臓腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 試験において、本薬によりいずれの細胞株でも pERK が増加し、AR42J 細胞では、MAP キナーゼの活性化により転写が開始されるプロトオンコジーン（*c-myc* 等）の転写が増加すること、チミジンの取り込みを指標とすると、正常腺房細胞のみで細胞増殖が促進されることが示されたことを説明した。

以上から申請者は、*in vitro* では MAP キナーゼの活性化と細胞増殖は必ずしも関連するものではないことが示唆されたが、*in vivo* においては、ラットに本薬を最長 39 週間投与し、膵臓腺房細胞への直接的な増殖作用を膵臓重量の増加及び BrdU の腺房細胞への取り込みを指標に評価した結果、ラット膵臓腺房細胞への直接的な増殖作用は認められず、また、プロトオンコジーンが発現は認められなかった



ことから、*in vivo* では本薬に膵臓への直接的な細胞増殖促進作用がないことが示唆されたこと、雄ラットの他の組織や雌ラット及びマウスに腫瘍発生の増加を認めなかったことから、本薬の投与により全身諸臓器の細胞増殖が起こる可能性は低いと考えられたこと、また、本薬が雄ラットの膵臓腺房細胞以外の細胞やヒトの細胞に対してMAPキナーゼを活性化させる作用を有するか否かは不明であるが、本薬は投与後ラットの膵臓に高濃度に分布することが明らかになっており、サル及びヒトではこのような特定の器官に高濃度に分布することはなく、ラットの膵臓腺房細胞腫瘍の発生頻度の増加を引き起こす濃度は比較的高濃度であり、当該濃度とヒト予定最大臨床用量における予測膵臓内濃度（血中濃度と同程度）との間には大きな差があることから、ヒトにおいて本薬の投与によりMAPキナーゼが活性化され、腫瘍が発生する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、以上について了承し、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

###### <提出された資料の概略>

バイオアベイラビリティに関する評価資料として、ドイツで実施された試験（5.3.1.1.3: 877-072）が提出された。食事の影響に関する評価資料として、国内試験成績（5.3.1.2.2: A9451032）が提出された。本剤の異なる剤型間での生物学的同等性の評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験（5.3.1.2.1: 945-07J, 5.3.1.2.2: A9451032）と米国で実施された臨床薬理試験（5.3.1.2.3: A9451034-1001, 5.3.1.2.4: A9451034-001, 5.3.1.2.5: 945-201）が提出された。その他、初期開発用カプセル（100, 300 mg）及び国内開発用カプセル（200, 300, 400mg）の含量間、初期開発用カプセル（300 mg）と国内開発用カプセル（300 mg）の処方の違いに関して、溶出試験成績が提出されている（3.2.P.2）。ヒト血漿中未変化体濃度は、HPLC-紫外吸収検出法（定量下限: 0.10 µg/mL）、HPLC-蛍光検出法（定量下限: 0.020 µg/mL）、HPLC-質量分析法（定量下限: 0.025 µg/mL）、ガスクロマトグラフィ（定量下限: 0.20 µg/mL）により、ヒト尿中未変化体濃度は、HPLC-紫外吸収検出法（定量下限: 1.00 µg/mL）、HPLC-蛍光検出法（定量下限: 0.007 µg/mL）、ガスクロマトグラフィ（定量下限: 5 µg/mL）によりバリデートされた方法で測定された。<sup>14</sup>C 標識体（本薬）を用いた試験は液体シンチレーションカウンタにより測定された（定量下限: ブランク試料の測定値の3倍）。

##### (1) バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性（12例、薬物動態評価例数: 各投与量12例）を対象として、本薬（150 mg）水溶液を静脈内注入投与（点滴時間10分）し、本剤（カプセル剤）300 mg 経口投与後の絶対バイオアベイラビリティをクロスオーバーにて検討したとき、本薬単回静脈内投与後に投与量のほぼ100%が未変化体として尿中に排泄されたことから、本薬はヒトにおいても代謝を受けず、本薬の尿中排泄率は絶対バイオアベイラビリティを意味すると考えられた（5.3.1.1.3: 877-072）。

##### (2) 食事の影響

日本人健康成人男性（19例、薬物動態評価例数: 各群19例）を対象として、国内市販用錠剤400 mg 1錠を単回経口投与し、食事（高脂肪食；総エネルギー910 kcal、総エネルギーに占める脂質のエネルギー

ギーの割合 39%) が本剤投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討したとき、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  に関して、絶食時投与に対する摂食直後投与時の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.041 [0.934, 1.161] 及び 0.996 [0.931, 1.066] で 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内市販用錠剤服用時の本薬の薬物動態は食事の影響を受けないことが確認された (5.3.1.2.2: A9451032)。

### (3) 生物学的同等性

#### <日本人における成績>

##### 1) 国内開発用カプセルと国内開発用錠剤の生物学的同等性 (5.3.1.2.1: 945-07J)

日本人健康成人男性 (19 例、薬物動態評価例数: 各群 19 例) を対象として、絶食時に国内開発用カプセル 200 mg 1 カプセル及び国内開発用錠剤 200 mg 1 錠を単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、国内開発用カプセル 200 mg 1 カプセル投与後に対する国内開発用錠剤 200 mg 1 錠投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.988 [0.912, 1.071] 及び 0.960 [0.882, 1.046] で、90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内開発用カプセル 200 mg と国内開発用錠剤 200 mg の間で生物学的同等性が確認された。

日本人健康成人男性 (19 例、薬物動態評価例数: 各群 19 例) を対象として、絶食時に国内開発用カプセル 300 mg 1 カプセル及び国内開発用錠剤 300 mg 1 錠を単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、国内開発用カプセル 300 mg 1 カプセル投与後に対する国内開発用錠剤 300 mg 1 錠投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.998 [0.928, 1.073] 及び 1.030 [0.950, 1.117] で、90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内開発用カプセル 300 mg と国内開発用錠剤 300 mg の間で生物学的同等性が確認された。

以上の結果より、国内開発用カプセルと国内開発用錠剤の剤型変更間の生物学的同等性が確認された。

日本人健康成人男性 (19 例、薬物動態評価例数: 各群 19 例) を対象として、絶食時に国内開発用錠剤 200 mg 3 錠及び国内開発用錠剤 300 mg 2 錠を単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、国内開発用錠剤 200 mg 3 錠投与後に対する国内開発用錠剤 300 mg 2 錠投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.065 [0.968, 1.173] 及び 1.081 [0.977, 1.197] で、90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内開発用錠剤の 200 mg 錠と 300 mg 錠の含量間の生物学的同等性が確認された。

日本人健康成人男性 (20 例、薬物動態評価例数: 各群 20 例) を対象として、絶食時に国内開発用錠剤 200 mg 2 錠及び国内開発用錠剤 400 mg 1 錠を単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、国内開発用錠剤 200 mg 2 錠投与後に対する国内開発用錠剤 400 mg 1 錠投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.054 [0.957, 1.160] 及び 1.083 [1.004, 1.169] で、90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内開発用錠剤の 200 mg 錠と 400 mg 錠の含量間の生物学的同等性が確認された。

以上の結果より、国内開発用錠剤の含量間の生物学的同等性が確認された。

##### 2) 国内開発用錠剤 400 mg と国内市販用錠剤 400 mg の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.2: A9451032)

日本人健康成人男性 (19 例、薬物動態評価例数: 各群 19 例) を対象として、絶食時に国内開発用錠剤 400 mg 1 錠及び国内市販用錠剤 400 mg 1 錠を単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較

法にて検討したとき、国内開発用錠剤 400 mg 1 錠投与後に対する国内市販用錠剤 400 mg 1 錠投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  の幾何平均値の比 [90 %信頼区間] は、それぞれ 0.987 [0.884, 1.102] 及び 0.993 [0.908, 1.087] で、90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内開発用錠剤 400 mg 及び国内市販用錠剤 400 mg の生物学的同等性が確認された。

#### <外国人における成績>

##### 3) 海外市販用カプセルと国内市販用錠剤の生物学的同等性 (5.3.1.2.3: A9451034-1001、5.3.1.2.4: A945-1036-001)

外国人健康成人 (男性 1 例、女性 15 例、薬物動態評価例数: 各群 16 例) を対象として、絶食時に国内市販用錠剤 100 mg 1 錠及び海外市販用カプセル 100 mg 1 カプセルを単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、海外市販用カプセル 100 mg 1 カプセル投与後に対する国内市販用錠剤 100 mg 1 錠投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90 %信頼区間] は、それぞれ 1.06 [0.928, 1.20] 及び 1.07 [0.955, 1.20] で、90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内市販用錠剤 100 mg 及び海外市販用カプセル 100 mg の生物学的同等性が確認された (5.3.1.2.3: 9451034-1001)。

外国人健康成人 (男性 11 例、女性 13 例、薬物動態評価例数: 各群 24 例) を対象として、絶食時に国内市販用錠剤 900 mg 1 錠及び海外市販用カプセル 300 mg 3 カプセルを単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、海外市販用カプセル 300 mg 3 カプセル投与後に対する市販用錠剤 900 mg 1 錠投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90 %信頼区間] は、それぞれ 0.951 [0.881, 1.03] 及び 0.945 [0.879, 1.02] で、90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、国内市販用錠剤 900 mg 及び海外市販用カプセル 300 mg の生物学的同等性が確認された (5.3.1.2.4: A945-1036-001)。

##### 4) 市販用シロップと海外市販用カプセルの剤型変更の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.5: 945-201)

外国人健康成人 (男性 1 例、女性 19 例、薬物動態評価例数: 各群 20 例) を対象として、絶食時に海外市販用カプセル 300 mg 1 カプセル及び海外市販用シロップ (50 mg/mL) 6 mL を単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、海外市販用カプセル 300 mg 1 カプセル投与後に対する海外市販用シロップ (50 mg/mL) 6 mL 投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90 %信頼区間] は、それぞれ 0.97 [0.89, 1.05] 及び 0.93 [0.88, 0.99] で、90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、海外市販用カプセル 300 mg 及び海外市販用シロップの生物学的同等性が確認された。

#### <審査の概略>

##### (1) 申請製剤間の生物学的同等性について

機構は、申請製剤 (200、300 及び 400 mg 市販用錠剤) の含量違い製剤間の生物学的同等性について、申請されていない 100 mg 及び 900 mg 製剤の市販用錠剤 (本邦での申請製剤と組成比は同一) と海外市販用カプセルとの生物学的同等性が確認されたこと及び国内開発用錠剤と申請錠剤で、400 mg 製剤間の生物学的同等性が認められたことをもって示されたと判断した科学的根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①溶出の市販用錠剤 900 mg と溶出の海外市販用カプセル 300 mg (300mg×3 カプセル) の生物学的同等性が確認されていること (5.3.1.2.4: 945-1036-001、外国健康成人)、②国内申請製剤の溶出性は、いずれもより遅く、より速やかであったこと、③国内申請製剤の成分は同一であること、④本剤の吸収は溶出と比較して遅いので溶出が吸収過程の律速となりにくく、程度に遅くなってもバイオアベイラビリティの差が生じにくいと考えられること、⑤本剤は非線形の吸収性を示し、高用量で吸収が飽和に近づくが、生物学的同等性の評価は飽和に達していない投与量の範囲で検討されたこと、⑥で個体内変動が大きいと考えられる市販用錠剤 100 mg と海外市販用カプセル 100 mg において、生物学的同等性が認められたこと (5.3.1.2.3: 945-1034-1001、外国健康成人) から、申請製剤においても含量違いの製剤間で生物学的に同等であると考えられると説明した。さらに申請者は、国内開発用錠剤に関しては、200 mg、300 mg 及び 400 mg 間で生物学的同等性が確認されており (5.3.1.2.1: 945-07J、日本人健康成人)、国内開発用錠剤 400 mg 錠と国内申請製剤 400 mg 錠間でも生物学的同等性が確認されていること (5.3.1.2.2: A9451032、日本人健康成人) から、申請製剤における含量違いの製剤間の生物学的同等性は検証されたものと判断した旨を説明した。

機構は、本来、申請製剤における含量違いの製剤間の生物学的同等性については直接検証すべきであると考え、国内での製剤については、海外市販用カプセル及び国内開発用錠剤との生物学的同等性が認められており、国内開発用錠剤においては含量違いの製剤間の生物学的同等性が認められていること、400 mg 製剤については、国内開発用錠剤と申請錠剤で生物学的同等性が確認されていること、本剤の薬物動態学的プロファイルを考慮するとある程度の溶出率の差は、暴露量に影響しないと考えられることから、今回申請された製剤間の生物学的同等性については、提出された資料に基づき評価して差し支えないものと判断した。

## (ii) 臨床薬理の概略

### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.1.1.1: 945-1J、5.3.1.1.2: 945-3J、5.3.3.1.3: 945-2J、5.3.3.1.4: 945-06J、5.3.3.1.5: 945-10J)、患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.1.1: 945-08J) の結果が提出された。また、海外で健康成人を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.1.1.3: 877-072、5.3.3.1.7: 945-035、5.3.3.1.8: 104-005)、特別な集団に関する試験 (5.3.3.3.1: 945-38-0、5.3.3.3.2: 945-062-0、5.3.3.3.3: 945-064-0、5.3.3.3.4: 945-063-0、5.3.3.3.5: 945-196-0、5.3.3.3.5: 945-40-0)、薬物相互作用試験 (5.3.3.4.12: 945-3-0、5.3.3.4.1: 945-01、5.3.3.4.2: 945-048-0、5.3.3.4.3: 945-45-0、5.3.3.4.4: 945-39、5.3.3.4.5: 945-44-0、5.3.3.4.6: 945-7-0、5.3.3.4.7: 945-058-0、5.3.3.4.8: 945-047-0、5.3.3.4.11: 945-59、5.3.3.4.9: 1032-015-0、5.3.3.4.10: 1035-001)、患者を対象に海外で実施された脳脊髄液への移行試験 (5.3.3.2.1: 945-9-01/02、5.3.3.2.2: 945-10-01/02) 等の結果が提出された。

それ以外にも参考資料として、国内第 I 相試験 1 試験 (5.3.3.1.10: A9451029: 1 症例での予備的検討)、海外社外の臨床研究者による公表論文 (5.3.3.2.3: PK-6、5.3.4.2.2: PK-9、5.3.3.4.13: PK-8) などの結果が提出された。

その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績 (5.3.2.1.1、5.3.2.2.1、5.3.2.3.1) も提出された。

## (1) ヒト生体試料を用いた試験

本薬を 2.0~10.0  $\mu\text{g/mL}$  になるよう添加した *in vitro* (平衡透析法) でのヒト血漿蛋白結合率は、3 % 未満であった (5.3.2.1.1:RR 4192-00423)。

7種のチトクロム P450 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬によるチトクロム P450 分子種の活性阻害について検討した結果、本薬 (1 mM、ヒトに 1200 mg 1日3回投与した時の定常状態の  $C_{\text{max}}$  の約 16 倍に相当) は CYP2A6 を 14~30 % 程度阻害したが、他の分子種には影響しなかった (5.3.2.2.1:RR 764-02917)。

外国人男性臓器提供者 (2名) の膵臓から調整した均一なスライスに  $^3\text{H}$  標識体 (本薬) (10  $\mu\text{M}$ ) を含む灌流液を 37 $^{\circ}\text{C}$ 、45 分間灌流したとき、灌流溶媒に対するヒト膵臓中放射能濃度は 0.076 であり、本薬はヒトの膵臓では濃縮されないことが示唆された (5.3.2.3.1:RR 764-01917)。

## (2) 健康成人における検討

### <日本人における成績>

日本人健康成人男性 (25 例、薬物動態評価例数: 各投与量 6 例) を対象として、本剤 (初期開発用カプセル 100 mg、300 mg 及び国内開発用カプセル 400 mg を使用) 200~1200 mg の範囲で絶食時に単回投与した時、200~800 mg の投与量の範囲では、血漿中未変化体濃度の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は投与量の増加に伴い増大し、 $t_{\text{max}}$  は約 3 時間、消失半減期  $t_{1/2}$  は 6~9 時間程度であった。本剤 200、400、600、800、1000 及び 1200 mg 投与後の尿中排泄率の平均値 (%) (変動係数 %) は、それぞれ 70.1 (11.0 %)、42.1 (30.2 %)、46.4 (14.7 %)、41.2 (15.5 %)、32.0 (33.8 %) 及び 30.5 % (28.2 %) であり、本剤 200~1200 mg 投与後の腎クリアランスは 99.96~105.49 mL/min で、糸球体ろ過速度 (125 mL/min) (Davies B & Morris T, *Pharm Res*,10: 1093-1095, 1993) と一致した (5.3.1.1.1: 945-1J)。

日本人健康成人男性 (8 例、薬物動態評価例数: 各投与量 6 例) に本剤 (初期開発用カプセル 300 mg を使用) 1500 及び 1800 mg を絶食時に単回経口投与した時、本剤 1500 及び 1800 mg 投与後の血漿中未変化体濃度の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  はほぼ同程度であり、 $t_{\text{max}}$  は 2~3 時間、消失半減期  $t_{1/2}$  の平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 7.10 (23.8 %) 及び 7.17 時間 (20.4 %) と近似していた。本剤 1500 及び 1800 mg 投与後の尿中排泄率の平均値 (%) (変動係数 %) は、それぞれ 35.1 (21.1 %) 及び 26.4 % (29.5 %) であり、腎クリアランスの平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 106.34 (14.2 %) 及び 100.11 mL/min (16.8 %) で糸球体ろ過速度 (125 mL/min) (Davies B & Morris T, *Pharm Res*,10: 1093-1095, 1993) と一致した (5.3.1.1.2: 945-3J)。

日本人健康成人男性 (8 例、薬物動態評価例数: 6 例) に本剤 (初期開発用カプセル 300 mg を使用) を第 1 日目に 600 mg 単回経口投与し、第 2 日目は投与せず、第 3 日目 (反復投与 1 日目) から第 8 日目 (反復投与 6 日目) まで 1 回 600 mg 1日3回反復経口投与 (午前 9 時、午後 3 時及び午後 9 時に食後 1 時間に投与、ただし第 8 日目は 1 回 600 mg 1日1回午前 9 時に投与) した時、単回経口投与時及び反復経口投与 6 日目において、血漿中未変化体濃度の  $t_{\text{max}}$  は 3~4 時間、消失半減期  $t_{1/2}$  の平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 7.02 (20.8 %) 及び 5.38 時間 (11.9 %) であった。朝投与直前の血漿中未変化体濃度 (トラフ値) は、反復投与 2 日目に、累積尿中排泄率は反復投与 2 日目以降にほぼ一定となり、投与後 2 日までに定常状態に達することが確認された。また、単回投与後の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  及び反復投与 6 日

目における最終投与前日までの投与の影響を差し引いた AUC は、ほぼ一致し、本剤を 1 回 600 mg 1 日 3 回投与したとき、予想を超える累積は確認されなかった (5.3.3.1.3: 945-2J)。

日本人健康成人男性 (8 例、薬物動態評価例数: 6 例) に本剤 (国内開発用カプセル 200 mg を使用) を第 1 日目に 800 mg 単回経口投与し、第 2 日目は投与せず、第 3 日目 (反復投与 1 日目) から第 8 日目 (反復投与 6 日目) まで 1 回 800 mg 1 日 3 回反復経口投与 (午前 9 時、午後 3 時及び午後 9 時に食前 45 分に投与、ただし反復投与 6 日目は 1 回 800 mg 1 日 1 回午前 9 時に投与) した時、単回経口投与時及び反復経口投与 6 日目において、血漿中未変化体濃度の  $t_{max}$  は 3~4 時間、消失半減期  $t_{1/2}$  の平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 10.21 (28.3 %) 及び 5.87 時間 (12.3 %) であった。朝投与直前の血漿中未変化体濃度 (トラフ値) は、反復投与 2 日目に、累積尿中排泄率は反復投与 2 日目以降にほぼ一定となり、投与後 2 日までに定常状態に達することが確認された。また、単回投与後の  $AUC_{0-\infty}$  及び反復投与 6 日目における最終投与前日までの投与の影響を差し引いた AUC はほぼ一致し、本剤を 1 回 800 mg 1 日 3 回投与したとき、予想を超える累積は確認されなかった (5.3.3.1.4: 945-06J)。

日本人健康成人男性 (実薬投与例数 9 例、薬物動態評価例数 8 例) に、本剤 (国内開発用錠剤 400 mg を使用) を第 1 日目は 1200 mg 単回経口投与、第 2 及び 3 日目は投与せず、第 4 日目 (反復投与 1 日目) から第 9 日目 (反復投与 6 日目) まで 1 回 1200 mg 1 日 3 回反復経口投与 (ただし反復投与 6 日目は 1 回 1200 mg 1 日 1 回午前 8 時に投与: 単回投与時、反復投与 1 日目及び 6 日目は絶食) した時、単回投与時及び反復投与 6 日目において、血漿中未変化体濃度の  $t_{max}$  は 2~3 時間、消失半減期  $t_{1/2}$  の平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 5.73 (10.5 %) 及び 7.95 時間 (15.8 %) であった。単回経口投与後の  $AUC_{0-\infty}$  及び反復経口投与 6 日目の  $AUC_t$  の平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 66.24 (33.0 %) 及び 64.31  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  (16.1 %) とほぼ一致し、予想を越える累積はないことが確認された。反復投与時の各投与直前の本薬の血漿中濃度 (トラフ値) は、変動が認められたが、反復投与 2 日目に、累積尿中排泄率は反復投与 2 日目以降にほぼ一定となり、反復投与開始後 2 日までに定常状態に達することが確認された (5.3.3.1.5: 945-10J)。

### <外国人における成績>

外国人健康成人男性 6 例にカテーテルを用いて本剤 400 mg (溶液) を十二指腸-空腸 (1 日目)、回腸 (2 日目)、盲腸 (3 日目、結腸からの吸収を評価) に投与し、その時の血漿及び尿中未変化体濃度を測定したとき、全ての部位から本薬の吸収が確認された。 $t_{max}$  及び消失半減期  $t_{1/2}$  は投与部位が十二指腸-空腸、回腸、盲腸の順で延長した。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び尿中排泄率は投与部位が十二指腸-空腸、回腸、盲腸の順で減少した。この結果から、本薬は十二指腸から結腸にかけて吸収され、吸収の速度及び量は腸の下部ほど減少し、十二指腸-空腸で最もよく吸収されることが確認された (5.3.3.1.7: 945-035)。

外国人健康成人男性 3 例に  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 200 mg (水溶液、91.9  $\mu\text{Ci}$ ) を朝食後 30 分に単回経口投与したとき、全血及び血漿中総放射能濃度より算出した  $AUC_{0-\infty}$  の比 (全血中  $AUC_{0-\infty}$  / 血漿中  $AUC_{0-\infty}$ ) は 0.83 で、本薬は血球中に移行することが確認されたが、血漿中濃度と全血中濃度の比は一定であった。血漿及び全血中放射能濃度の消失速度定数の平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 0.136  $\text{h}^{-1}$  (13.7 %) 及び 0.138  $\text{h}^{-1}$  (14.1 %) で近似していた。放射能は主に尿中に排泄され、投与後 96 時間までに投与した放射能のうち 78.6 % が尿中に回収された (1 例において尿が十分に採取できなかったため 2 例のデー