

# ストガ-錠<sup>1)</sup>、プロテカジン錠<sup>2)</sup>（ラフチジン<sup>3)</sup>） に関する資料

富士レビオ株式会社<sup>1)</sup>  
大鵬薬品工業株式会社<sup>2)</sup>  
セントラル硝子株式会社<sup>3)</sup>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は富士レビオ株式会社、  
大鵬薬品工業株式会社及びセントラル硝子株式会社にある。

## 目次

より詳細な目次はイ～トの各章に掲げた。

	頁
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	1
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2. 特徴及び有用性	10
3. 特許状況（省略）	13
4. 外国における使用状況	13
5. 一般的名称	13
6. 同種同効品一覧表（省略）	13
ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法	29
総括（構造決定並びに物理化学的性質）	（省略）
1. 構造決定	（省略）
2. 物理的化学的性質	（省略）
3. 規格及び試験方法	（省略）
総括	（省略）
4. 製剤設計	（省略）
5. 原薬の合成法変更に伴う同等性の評価	（省略）
ハ. 安定性	75
総括	（省略）
1. 原薬の安定性	（省略）
2. 製剤の安定性	（省略）
二. 毒性	109
総括	109
1. 急性毒性	114
2. 亜急性・慢性毒性	116
3. 生殖に及ぼす影響	126
4. 依存性	137
5. 抗原性	138
6. 変異原性	140
7. がん原性	145
8. 光学異性体、代謝物及び副生成物の毒性	152
9. その他の毒性	155
ホ. 薬理作用	157
1. 効力を裏付ける試験	157
総括	157
（1）効力を裏付ける薬理試験	168

(2) 作用機序	191
(3) 光学異性体の効力についての薬理試験	207
(4) 代謝物の効力についての薬理試験	208
(5) 副生成物の効力についての薬理試験	209
2. 一般薬理試験	210
総括	210
(1) 一般薬理作用	210
(2) 代謝物の一般薬理作用	214
 △. 吸収、分布、代謝、排泄	215
総括	215
1. 被験物質及びその定量法	219
2. 動物における成績	221
3. ヒトにおける成績	243
4. 製剤の生物学的同等性	247
5. 血漿中光学異性体濃度	249
 ト. 臨床試験	251
総括	251
1. 臨床試験成績	
(1) 臨床第Ⅰ相試験	259
(2) 臨床薬理試験	264
(3) 臨床第Ⅱ相試験	284
(4) 臨床第Ⅲ相比較試験	339
(5) 一般臨床試験	385
2. 臨床試験成績のまとめ	
(1) 有効性のまとめ	434
(2) 安全性のまとめ	434
(3) 高齢者における治験成績	458
3. 効能・効果及びその設定根拠	
(1) 効能・効果	461
(2) 効能・効果設定の根拠	461
4. 用法・用量及びその設定根拠	
(1) 用法・用量	462
(2) 用法・用量設定の根拠	462
5. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	
(1) 使用上の注意（案）	464
(2) 使用上の注意（案）設定の根拠	465
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	466

#### イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

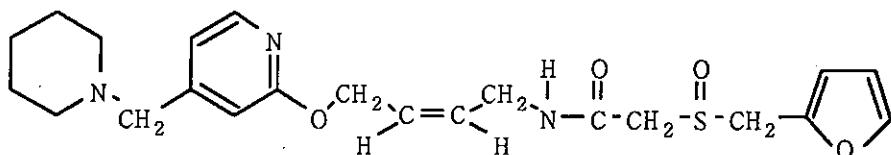
頁		
1.	起原又は発見の経緯及び開発の経緯 . . . . .	1
(1)	起原又は発見の経緯 . . . . .	1
(2)	開発の経緯 . . . . .	2
2.	特徴及び有用性 . . . . .	10
(1)	基礎的特徴 . . . . .	10
(2)	臨床的特徴 . . . . .	11
3.	特許状況（省略） . . . . .	13
4.	外国における使用状況 . . . . .	13
5.	一般的名称 . . . . .	13
6.	同種同効品一覧表（省略） . . . . .	13

## イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

### 1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

#### (1) 起原又は発見の経緯

ラフチジン (FRG-8813) は、富士レビオ株式会社において創製された新規なヒスタミン H<sub>2</sub>受容体拮抗薬（以下 H<sub>2</sub>受容体拮抗薬）である（図イ-1）。



図イ-1 FRG-8813 の化学構造

消化性潰瘍は攻撃因子が胃粘膜の防御因子を上回ったとき発症するとした Shay&Sun の天秤説は広く世界で受け入れられており、攻撃因子抑制剤と防御因子増強剤が既に数多く開発されている。抗潰瘍剤開発の長い歴史の中で、攻撃因子抑制剤に関しては 1972 年に Black らにより H<sub>2</sub>受容体拮抗薬ブリママイドが紹介されるまで飛躍的な進歩がなく、潰瘍治療においては補助的な役割を担っていたに過ぎなかった。1976 年に英国において世界で初めて上市された H<sub>2</sub>受容体拮抗薬シメチジンは、既存薬に比し劇的な潰瘍治癒促進効果をその強力な胃酸分泌抑制作用に基づいて發揮し、消化性潰瘍治療を一変させた。この成功に端を発し、1987 年にニザチジンが上市されるまでの 11 年間にラニチジン、ファモチジン、ロキサチジンを加えて 5 剤が開発され、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の消化性潰瘍治療における位置を不動のものとした。

しかしながら、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬は数多く使用されるに従い、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬で治癒した潰瘍は高率に再発することが明らかになった<sup>1)～3)</sup>。我が国においても 1982 年にシメチジンが上市されたが、翌年の第 25 回日本消化器病学会秋季大会（1983 年）において H<sub>2</sub>受容体拮抗薬による治療後の高い再発率が話題となっている<sup>4)</sup>。

我が国では 1983 年頃より、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬が高率に再発を誘起することから、その原因に関する研究が盛んになり、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬が直接的及び間接的に胃粘膜の防御因子を減弱させてしまう事に起因すると考えられるようになつた<sup>5)～7)</sup>。そこで再発防止対策として治療及び維持療法時に防御因子増強剤を併用する処方が試みられ、佐藤ら<sup>8)</sup>、Takemoto et al<sup>9)</sup> 及び福地<sup>10)</sup>により再発率が 1/2～1/3 に低下したと報告された。また三輪ら<sup>11)</sup>、崎田ら<sup>12)</sup>により H<sub>2</sub>受容体拮抗薬に防御因子増強剤を併用する処方では潰瘍の治癒が単独に比べ促進される事も報告された。これらのことから、数多くの防御因子増強剤を有する我が国では、この併用療法は広く受け入れられ、西元寺ら<sup>13)</sup>、荒川ら<sup>14)</sup>及び芦田<sup>15)</sup>を始めとし多くの臨床家により治療、維持療法において優れた成績が報告された。従って医療の現場では H<sub>2</sub>受容体拮抗作用に防御因子増強作用を併せ持つ薬剤が望まれている。

我々は H<sub>2</sub>受容体拮抗薬により治癒した潰瘍の再発率が高いことが危惧され始めた 1980 年頃から、その原因是 H<sub>2</sub>受容体拮抗薬が胃粘膜防御因子を減弱させるためではないか<sup>16)～18)</sup>と考えていた。そこで我々は、防御因子増強作用を有する第 2 世代の H<sub>2</sub>受容体拮抗薬を創製する事は意義があると判断し、1983 年より探索研究を開始した。探索研究においては、攻撃因子抑制作用の指標である胃酸分泌抑制作用と防御因子増強作用の指標である胃

粘膜保護作用が同用量で発現する薬物の創製を目指した。多くの化合物をスクリーニングした結果、ピリジン環を母核に持つ FRG-8813 を選択し、1988 年に開発することを決定した。

## (2) 開発の経緯

1988 年に基礎研究会

が設立され、その助言、

指導のもとに基礎試験が進められていった。薬理試験の結果、FRG-8813 は強力に H<sub>2</sub>受容体に結合 ( $K_i$  値  $1.24 \times 10^{-8}$  M) することが明らかとなった。攻撃因子に対する作用では、FRG-8813 はファモチジンの 1.5 倍及びシメチジンの 42.7 倍、モルモット遊離壁細胞よりの酸分泌を抑制した。また、イヌにおいて FRG-8813 の胃酸分泌抑制作用は経口投与 6 時間後でも一定に維持されており、ファモチジン及びシメチジンよりも明らかに持続的であった。防御因子に対する作用では、ラットにおいて FRG-8813 は胃酸分泌抑制用量で胃粘膜保護作用を発現したばかりでなく、ファモチジン<sup>19)</sup> 及びシメチジン<sup>20), 21)</sup> には認められない胃粘膜血流増加作用や胃粘液増加作用を有することも明らかとなった。1990 年頃になって胃粘膜には従来より知られているプロスタグランジンによる体液性の防御機構<sup>22)</sup> の他に、カプサイシン感受性神経による神経性の機構<sup>23)</sup> が存在する事が注目されてきた。胃粘膜防御系は主としてこの両機構によってコントロールされていると考えられる。そこでラットを用いて FRG-8813 の胃粘膜防御系に対する作用に関する詳細なる研究を開始した。その結果、既存の防御因子増強剤が胃粘膜のプロスタグランジンを増加させるのとは異なり<sup>24) ~ 26)</sup>、FRG-8813 は胃酸分泌抑制用量で新しい作用機序であるカプサイシン感受性神経を直接興奮させて胃粘膜保護及び胃粘膜血流増加の胃粘膜防御因子増強作用を発現することが明らかとなった。更にプロスタグランジンとは異なり、FRG-8813 はアンモニアにより誘起される胃粘膜障害に特に強い胃粘膜保護作用を発現する特徴を有することが明らかとなった。アンモニアが近年消化性潰瘍の病因として注目されているヘリコバクターピロリの産生する障害物質の一つであることを考え合わせると<sup>27)</sup>、カプサイシン感受性神経を興奮させる FRG-8813 ではヘリコバクターピロリ感染患者における胃粘膜障害に対する効果も期待される。

以上のごとく、FRG-8813 は攻撃因子抑制作用と防御因子増強作用を有するので、既存 H<sub>2</sub>受容体拮抗薬と異なり、胃酸分泌抑制作用と同用量以下で抗潰瘍作用を発現することがラットを用いて確認された。更に、1994 年になりラット焼灼潰瘍モデルを用いてファモチジン処置で治癒した場合は高率に再発が認められるが、FRG-8813 ではほとんど再発が認められない事が明らかとなった。

一方、1988 年より開始した急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ）、亜急性毒性試験（ラット、イヌ）、1989 年より開始した生殖毒性試験（ラット Seg I、Seg II）、変異原性試験において安全性が確認されたため、1990 年に臨床第Ⅰ相試験に移行した。

その後、慢性毒性試験（ラット、イヌ）、生殖毒性試験（ウサギ Seg II、ラット Seg III）、抗原性試験（マウス、モルモット）及びがん原性試験（マウス、ラット）を実施し、安全性を確認しながら臨床試験を進めた。

以下に臨床試験の経緯を示す。

なお、1995 年 9 月 28 日の製造承認申請後、自主的調査の結果、信頼性に欠け GCP 不適合と判断した

の 60 症例並びに 1998 年 1 月 22 日の審査センター内の

GCP 査察評価会議で GCP 不適合と判定された 6 症例並びに GCP 査察評価会議で GCP 不適合に近いと指摘を受け、代表世話人と相談した結果 GCP 不適合と判断した 1 症例の  
の計 7 症例について完全除外例として取り扱った。それらの詳細については、各  
臨床試験の項に記載した。

#### 1) 第Ⅰ相試験 (1990 年 3 月開始)

健常成人男子 24 名を対象として、単回経口投与試験及び二重盲検法による反復経口投与試験が実施された。安全性試験の結果を踏まえ、初回投与量を 20 mg とし、最高 160 mgまでの単回経口投与試験、並びに 1 回 20 mg 及び 60 mg の 1 日 2 回 8 日間反復経口投与試験が実施され、安全性に問題がないことが確認された。

#### 2) 胃酸分泌抑制試験 (1990 年 8 月開始)

消化性潰瘍に対する FRG-8813 の至適投与量を推定するために、健常成人男子 66 名を対象として、単回 5mg、10mg、20mg 投与による胃酸分泌抑制効果が検討された。その結果、FRG-8813 は 5mg すでに強い酸分泌抑制効果を示し、10mg では、基礎酸分泌及び夜間酸分泌抑制率は、95.1%、95.6% と、ほぼ完全に酸分泌を抑制することが示された。また、夜間酸分泌抑制試験では、FRG-8813 投与 8 時間後においても、その作用が減弱することなく持続していることが確認された。

以上より、消化性潰瘍に対する FRG-8813 の臨床投与量を 1 回 10mg 1 日 2 回と推定し、24 時間胃内 pH モニター試験による酸分泌抑制作用の確認及び胃・十二指腸潰瘍を対象とした第Ⅱ相試験に移行した。

#### 3) 24 時間胃内 pH モニター試験 (1991 年 8 月開始)

消化性潰瘍に対する FRG-8813 の至適投与量及び至適投与方法を推定するために、健常成人男子 14 名及び消化性潰瘍既往例 3 名を対象として、10mg、20mg 単回投与及び 10mg 1 日 2 回投与による 24 時間胃内 pH モニター試験を実施した。その結果、pH 3 以上の holding time の割合は、単回 10mg 及び 20mg の 2 用量間に差はなく、また、10mg 1 日 2 回投与においては、日中も夜間と同様に酸分泌を抑制することが示された。

#### 4) 胃・十二指腸潰瘍に対する臨床試験

を治験総括医師として、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が実施された。

##### ① 第Ⅱ相試験

###### ①) 胃・十二指腸潰瘍に対する 1 日 2 回投与試験 (1991 年 5 月開始)

FRG-8813 の胃・十二指腸潰瘍に対する至適投与量を胃潰瘍患者 109 例、十二指腸潰瘍患者 100 例を対象として、それぞれ 40 施設、39 施設で二重盲検比較試験法により検討した。1 回 5、10 及び 20mg 1 日 2 回投与による最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、胃潰瘍でそれぞれ 92.9%、95.5%、100%、十二指腸潰瘍でそれぞれ 91.3%、91.7%、100% であり、副作用は胃潰瘍の 1 回 20mg 1 日 2 回投与群に便秘 2 例が認められた。また、十二指腸潰瘍の 1 回 5mg 1 日 2 回投与群の最終全般改善度における「著明改善」率は 78.3% であり、他の 2 群 (91.7%、91.7%) に比べて、改善率は低

く、また、悪化 1 例、不变 1 例が認められた。以上より、胃・十二指腸潰瘍に対する至適投与量は、1 回 10mg 1 日 2 回と推定された。

## ii) 十二指腸潰瘍に対する 1 日 1 回投与試験 (1991 年 8 月開始)

FRG-8813 20mg 及び 40mg の 1 日 1 回投与での有効性を、十二指腸潰瘍患者 40 例を対象として 12 施設で二重盲検比較試験法により検討した。その結果、1 日 1 回投与試験の「著明改善」率はそれぞれ 82.4%、86.7% であり、10mg 及び 20mg 1 日 2 回投与の 91.7% に比し、若干低かった。

### [消化性潰瘍に対する至適投与量及び投与方法の決定]

臨床薬理試験（胃酸分泌抑制試験、24 時間胃内 pH モニター試験）及び胃・十二指腸潰瘍に対する第 II 相試験より、次のように至適投与量及び投与方法を 1 回 10 mg 1 日 2 回と決定した。

胃・十二指腸潰瘍（1 日 2 回投与）第 II 相試験より、最終全般改善度の「中等度改善」以上は、10mg 群、20mg 群、40mg 群それぞれ胃潰瘍で 92.9%、95.5%、100%、十二指腸潰瘍で 91.3%、91.7%、100% であり、後解析ではあるものの、Cochran - Armitage 検定での用量反応性解析で、胃潰瘍、十二指腸潰瘍それぞれ  $p=0.078$ 、 $p=0.081$  と傾向差が認められた。さらに、十二指腸潰瘍では、10mg 群で不变・悪化が各 1 例みられたため、1 日 20mg 以上の投与が望ましいと考えられた。副作用は胃潰瘍の 20mg 1 日 2 回群で 2 例に便秘がみられたが、他の 2 群では認められなかった。

以上より、胃・十二指腸潰瘍に対する至適投与量は 10mg 1 日 2 回（1 日 20mg）と推定されたが、本第 II 相試験結果および先に実施した胃酸分泌抑制試験ならびに第 II 相試験とほぼ平行して実施した 24 時間胃内 pH モニター試験結果を総合的に評価して、胃・十二指腸潰瘍に対する至適投与量を 10mg 1 日 2 回（1 日 20mg）と設定し、第 III 相試験に移行することとした。

## ② 第 III 相試験

### i) 胃潰瘍 (1992 年 9 月開始)

FRG-8813 の胃潰瘍に対する臨床的有用性を胃潰瘍患者を対象として、98 施設でファモチジンを対照薬とした二重盲検比較試験法により検討した (FRG-8813 : 136 例、ファモチジン : 134 例)。その結果、最終全般改善度における「著明改善」率は、FRG-8813、ファモチジンそれぞれ 81.7%、77.8% であり、FRG-8813 の有効性はファモチジンと比べて同等であることが立証された（同等性検定、 $p=0.004$ ）。概括安全度における「安全度に問題がない」は、FRG-8813、ファモチジンそれぞれ 91.7%、95.3% であった。

### ii) 十二指腸潰瘍 (1992 年 9 月開始)

FRG-8813 の十二指腸潰瘍に対する臨床的有用性を十二指腸潰瘍患者を対象として 97 施設でファモチジンを対照薬とした二重盲検比較試験法により検討した (FRG-8813 : 123 例、ファモチジン : 124 例)。その結果、最終全般改善度における「著明改善」率は、FRG-8813、ファモチジンそれぞれ 89.8%、84.5% であり、FRG-8813 の有効性はファモチジンと比べて同等であることが立証された（同等性検定、 $p=0.001$ ）。概括安全度における

「安全度に問題がない」は、FRG-8813、ファモチジンそれぞれ 97.4%、94.1% であった。

## 5) 胃炎に対する臨床試験

を治験総括医師として、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が実施された。

### ① 第Ⅱ相試験（予備的検討）（1992年10月開始）

FRG-8813 の胃炎に対する臨床的有用性を胃炎患者 72 例を対象として 1 回 5mg 1 日 2 回投与、1 回 10mg 1 日 1 回投与及び 1 回 10mg 1 日 2 回投与の 3 投与群により、17 施設で封筒法により予備的に検討した。その結果、1 回 5mg 1 日 2 回投与群より 1 回 10mg 1 日 1 回または 2 回投与群が高い有効性を示したことより、1 回の投与量としては 10mg が必要であると推察した。

### ② 第Ⅱ相試験（1993年7月開始）

FRG-8813 の胃炎に対する至適投与量を胃炎患者 265 例を対象として 1 回 5mg 1 日 1 回投与、1 回 10mg 1 日 1 回投与及び 1 回 10mg 1 日 2 回投与の 3 投与群により、63 施設で二重盲検比較試験法により検討した。その結果、最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率はそれぞれ 77.6%、95.2%、91.8% であり、1 回 5mg 1 日 1 回投与群と 1 回 10mg 1 日 1 回投与・1 回 10mg 1 日 2 回投与群との間に有意差が認められた ( $\max t$  検定、 $p=0.001$ )。各投与群の概括安全度における「安全度に問題がない」はそれぞれ 97.5%、100%、96.4% であり、各投与群間に有意差は認められなかつたが、1 回 5mg 1 日 1 回投与群に下痢（中等度）が 1 例、1 回 10mg 1 日 2 回投与群に不眠（高度）が 1 例認められた。以上の結果から、胃炎に対する至適投与量を、10mg 1 日 1 回投与と決定した。

### ③ 第Ⅲ相試験（1994年7月開始）

FRG-8813 の胃炎に対する臨床的有用性を胃炎患者を対象として 82 施設でシメチジンを対照薬とした二重盲検比較試験法により検討した（FRG-8813：118 例、シメチジン：125 例）。その結果、最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、FRG-8813、シメチジンそれぞれ 83.1%、72.2% であり、FRG-8813 の有効性はシメチジンと比べて同等以上であった。概括安全度における「安全度に問題がない」は、FRG-8813、シメチジンそれぞれ 99.0%、94.8% であった。有用度における「有用」以上の有用率は、FRG-8813、シメチジンそれぞれ 83.1%、69.7% であり、FRG-8813 がシメチジンより有意に ( $\chi^2$  検定、 $p=0.047$ ) 優れていた。

## 6) 麻酔前投薬に対する臨床試験

を治験総括医師として、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が実施された。

### ① 第Ⅱ相試験（1993年5月開始）

FRG-8813 の麻酔前投薬としての有効性・安全性及び投与方法について、120 例を対象として 6 施設で二重盲検比較試験法により検討した。1 回 10 mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与した 2 回投与群と、手術当日麻酔導入 2 時間前の

みの 1 回投与群の総合効果判定における「著効」率はそれぞれ 90.0%、79.7% と 2 回投与群が高かった (U 検定、 $p=0.087$ )。また、概括安全度における「安全度に問題がない」はどちらも 100% であった。以上の結果から、FRG-8813 は麻酔前投薬に対して有効な薬剤であり、麻酔前投薬に対する至適投与量及び至適投与方法は、1 回 10 mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与と決定した。

## ②第Ⅲ相試験 (1994 年 6 月開始)

FRG-8813 の麻酔前投薬に対する臨床的有用性を 6 施設でロキサチジンを対照薬とした二重盲検比較試験法により検討した (FRG-8813 : 120 例、ロキサチジン : 120 例)。その結果、総合効果判定における「著効」率は FRG-8813、ロキサチジンそれぞれ 89.1%、87.0% であり FRG-8813 の有効性はロキサチジンと同等であることが立証された (同等性検証、90% 信頼区間 -4.9% ~ 9.1%)。概括安全度における「安全度に問題がない」は、FRG-8813、ロキサチジンそれぞれ 100%、99.2% であった。

## 7)一般臨床試験

### ①逆流性食道炎 (四国地域) (1994 年 4 月開始)

(関東地域) (1994 年 3 月開始)

FRG-8813 の逆流性食道炎に対する臨床的有用性を四国地域 25 例、関東地域 28 例の逆流性食道炎患者を対象とし、オープン試験により検討した。その結果、四国地域及び関東地域の全般改善度における「中等度改善」以上の改善率はそれぞれ 90.5%、81.3% で、概括安全度における「安全性に問題がない」はいずれも 100% であり、逆流性食道炎に対する有用性を確認した。

### ②吻合部潰瘍 (1994 年 5 月開始)

FRG-8813 の吻合部潰瘍に対する臨床的有用性を吻合部潰瘍患者 17 例を対象として、オープン試験により検討した。その結果、全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は 84.6% で 13 例中 11 例が「著明改善」であった。概括安全度における「安全度に問題がない」は 93.3% であり、吻合部潰瘍に対する有用性を確認した。

### ③Zollinger-Ellison 症候群 (1994 年 7 月開始)

FRG-8813 の Zollinger-Ellison 症候群に対する臨床的有用性をオープン試験により検討した。症例数は 2 例であり、そのうちの 1 例は本薬投与によりコントロール可能と評価された。

### ④超音波内視鏡試験 (1993 年 10 月開始)

FRG-8813 の胃潰瘍に対する臨床的有効性を、胃潰瘍患者 33 例を対象として超音波内視鏡を用い、オープン試験により検討した。その結果、超音波内視鏡による潰瘍エコーの長さの縮小率は 76.0%、面積の縮小率は 86.8%、潰瘍エコーが全く認められなくなる E0 への移行率は 45.5% と高く、胃粘膜表面のみならず胃粘膜下層まで治癒させる作用が強いことが示された。

#### ⑤ヘリコバクターピロリに関する臨床試験（1993年3月開始）

ヘリコバクターピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍患者に対するFRG-8813の有用性を胃・十二指腸潰瘍患者14例を対象として、オープン試験により検討した。その結果、全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は91.7%で、概括安全度における「安全度に問題がない」は92.9%であり、ヘリコバクターピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍に対し、他の試験と同様な臨床成績を示すことが確認された。

#### ⑥NSAID 潰瘍

(1994年5月開始)

(1994年4月開始)

非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)による胃潰瘍発現患者に対する、FRG-8813の臨床的有用性をNSAID胃潰瘍患者22例を対象として、オープン試験により検討した。その結果、全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は95.0%で、概括安全度における「安全度に問題がない」は100%であり、NSAID潰瘍に対する有用性を確認した。また、同時に検討した胃液中ヘキソサミン濃度では、FRG-8813投与後増加することが確認された(paired-t検定、 $p=0.014$ )。なお、この試験は、リウマチ患者のNSAID潰瘍に限定して実施したが、例数が3例と少數ではあったが、全般改善度における「著明改善」が2例であり、安全性に問題がなく、有用性が認められた。

#### ⑦難治性胃潰瘍（1994年5月開始）

難治性胃潰瘍に対するFRG-8813の臨床的有用性を難治性胃潰瘍患者37例を対象として、オープン試験により検討した。その結果、全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は65.2%で、概括安全度における「安全度に問題がない」は96.6%であった。また、内視鏡判定における「治癒」率は39.1%であり、そのうちH<sub>2</sub>受容体拮抗薬抵抗性では35.3%、プロトンポンプ阻害薬(以下PPI)抵抗性では50.0%であり、難治性胃潰瘍に対する有用性を確認した。

#### ⑧内分泌臨床試験（1994年10月開始）

FRG-8813の胃・十二指腸潰瘍における臨床効果及び内分泌機能に及ぼす影響について10例の胃・十二指腸潰瘍患者を対象に検討した。その結果、内分泌機能に影響を及ぼさないことを確認した。また、全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は100%で、概括安全度における「安全度に問題がない」も100%であった。

### 8) その他の臨床試験

#### ①胃粘膜血流試験（1992年12月開始）

ヒトにおけるFRG-8813の血流増加作用を検討するために、健常成人男子4名を対象として、FRG-8813単回10mg投与後の胃粘膜血行動態を臓器反射スペクトル法を用い、二重盲検法(クロスオーバー法)により検討した。個体内の変動が大きく、10mg1回投与の胃粘膜血行動態について効果を確認することはできなかった。また、同時に測定した胃液中ヘキソサミン、PGE<sub>2</sub>、6-ketoPGF<sub>1α</sub>、CGRP濃度は有意差は認められなかったものの投与後上昇した。

以上のことから、FRG-8813 は胃・十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、麻醉前投薬、急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪による胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善に対して有用であることが示された。しかし、逆流性食道炎に対する臨床試験はオープン試験のみで実施していることから、その有用性は客観的に証明されていないと考えられた。さらに、Zollinger-Ellison症候群に対する有効性についても、今回の臨床試験のみでは検証されたとは言い難いと考えられた。よって本申請書より、逆流性食道炎及びZollinger-Ellison症候群の適応症を削除することにした。

なお、1992 年から、大鵬薬品工業株式会社と共同で開発を実施した。原薬についてはセントラル硝子株式会社が製造し、製剤については富士レビオ株式会社が製造した。

また、FRG-8813 の合成法は、開発研究の過程において2-クロロ-4-(ジエトキシメチル)ピリジンを出発原料とする方法（別法A）から *N*-[4-[4-(ピペリジノメチル)ピリジル-2-オキシ]-2-ブテニル]フタルイミド・マレイン酸塩を出発原料とする方法（別法B）、ついで4-[4-(ピペリジノメチル)ピリジル-2-オキシ]-2-ブテノール・フマル酸塩を出発原料とする本申請に採用した合成法へと変更した。合成法の変更に伴う新たな副生成物は確認されず、物理的化学的性質並びに規格及び試験方法の結果は同等であり、合成法の変更は問題ないと判断した。

図イー2 FRG-8813の開発経緯図

(省 略)

## 2.特徴及び有用性

### (1)基礎的特徴

1) FRG-8813 は胃酸分泌抑制用量で胃粘膜保護作用を示すヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬である

- ① FRG-8813 はラットにおいて胃酸分泌抑制用量で胃粘膜保護作用（表ホー7、172頁）、胃粘膜血流増加作用（図ホー16、197頁）及び胃粘液増加作用（図ホー18、図ホー19、199頁）等の防御因子増強作用を発現した。なお、ファモチジン及びシメチジンには胃酸分泌抑制用量で胃粘膜保護作用がみられなかった。他の類薬でも胃酸分泌抑制用量で防御因子増強作用は認められない<sup>19), 21), 28)</sup>。
- ② FRG-8813 は胃酸分泌抑制用量でラット各種急性潰瘍を抑制したが、ファモチジン及びシメチジンでは高用量を要した（表ホー9、175頁、図ホー3、176頁）。他の類薬においても効果発現に高用量を要する<sup>29) ~ 31)</sup>。
- ③ 胃酸分泌抑制用量の投与で、FRG-8813 はラットにおいて慢性潰瘍（表ホー10、176頁、表ホー11、177頁）、慢性胃炎（図ホー6、182頁、図ホー7、183頁）及びNSAID 潰瘍（表ホー14、182頁）の治癒を促進した。なお、ファモチジン及びシメチジンでは胃酸分泌抑制用量で上記の治癒促進効果が認められなかった。類薬では効果発現に高用量を要する<sup>30), 32) ~ 34)</sup>。

2) FRG-8813 の胃酸分泌抑制作用は強力で持続的である

- ① FRG-8813 のモルモット遊離壁細胞における酸分泌抑制作用はファモチジンの1.5倍、シメチジンの42.7倍強い（表ホー24、192頁）。
- ② FRG-8813 のイヌにおける胃酸分泌抑制作用は経口投与6時間後においてもその効果は減弱せずファモチジン及びシメチジンよりも作用は持続した（図ホー1、表ホー6、171頁）。

3) FRG-8813 の防御因子増強作用はカプサイシン感受性神経を介する新しい機序によって発現する

FRG-8813 はラットにおいてカプサイシン感受性神経を介する新しい作用機序（図ホー13、193頁、図ホー14、194頁、図ホー16、197頁、図ホー17、198頁）により防御因子増強作用を発現した。さらに、従来より良く知られているプロスタグランジンとは異なり、ラットにおいてアンモニアによって惹起される障害に対してより強く抑制した（表ホー7、172頁）。

4) FRG-8813 処置で治癒した潰瘍は再発率が低い

- ① ラットにおいて FRG-8813 処置で治癒した慢性潰瘍は同等の治癒率を示したファモチジンの場合と比較して明らかに再発率が低かった（図ホー4、179頁、図ホー5、180頁）。なお、シメチジン処置で治癒した潰瘍も高率に再発することが報告されている<sup>35)</sup>。
- ② 再発に関与すると考えられる血清ガストリン値上昇（イヌ）（図ホー9、185頁）に伴う胃酸分泌のリバウンド現象（ラット）（表ホー15、184頁）、連続投与後の胃粘液量の減少（ラット）（図ホー10、186頁）及び防御因子減弱（ラット）（図ホー15、

195 頁) が認められなかった。

### 5) FRG-8813 は抗テストステロン作用がない

シメチジンで報告<sup>3,6)</sup>されているラットでの抗テストステロン作用 (表ホー17、187 頁) は FRG-8813 には認められない。

この薬理作用に起因する副作用は臨床試験においても認められていない。

## (2) 臨床的特徴

### 1) FRG-8813 は胃・十二指腸潰瘍に対して以下の治療効果を示した。

- ① ファモチジンを対照薬とした第Ⅲ相試験において、最終全般改善度における「著明改善」は胃潰瘍では、FRG-8813、ファモチジンそれぞれ、81.7%、77.8%、十二指腸潰瘍では、FRG-8813、ファモチジン、89.8%、84.5%であり、同等性検定の結果、FRG-8813の有効性はファモチジンと同等であった。
- ② 超音波内視鏡を用いて、胃潰瘍患者の粘膜下層部の治癒状態を調べた結果、潰瘍エコーの長さの縮小率及び面積の縮小率はそれぞれ 76.0%、86.8%、並びに潰瘍エコーが全く認められなくなる E<sub>0</sub>への移行率は 45.5% の値を示した。
- ③ 難治性胃潰瘍に対する検討において、FRG-8813 は H<sub>2</sub>拮抗剤抵抗性胃潰瘍及び PPI 抵抗性胃潰瘍に対し効果を示した。特に、胃酸分泌を完全に抑制する PPI で治癒しなかった PPI 抵抗性胃潰瘍に対して効果 (治癒率50.0%、3/6例) を示した。
- ④ 胃粘膜防御因子が低下している NSAID 潰瘍<sup>3,7)、3,8)</sup>に対する検討においてFRG-8813 は治癒率80.0%を示した。

### 2) FRG-8813 は、胃炎に対して、シメチジンより有意に高い有用性を示した。

シメチジンを対照薬にした第Ⅲ相試験において、最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、FRG-8813、シメチジンそれぞれ 83.1%、72.2% であり、探索的に同等性検定を実施した結果 FRG-8813 の有効性は、シメチジンと同等以上であることが示された。「安全度に問題がない」は、FRG-8813、シメチジンそれぞれ 99.0 %、94.8 % であった。「有用」以上の有用率は、FRG-8813、シメチジンそれぞれ 83.1%、69.7% であり、FRG-8813 がシメチジンより有意に優れていた ( $\chi^2$  検定、p=0.047)。

### 3) FRG-8813 は麻醉前投薬に対して、ロキサチジンより有意に高い胃液 pH を示した。

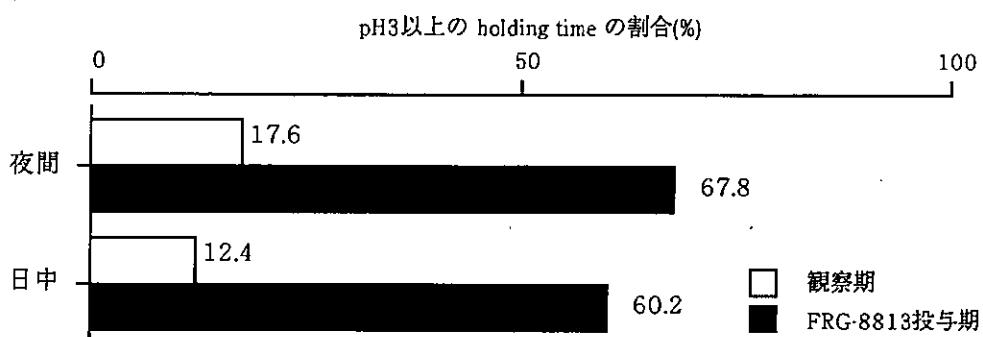
ロキサチジンを対照薬とした第Ⅲ相試験において、胃液量及び胃液 pH に対する総合効果の著効率は、FRG-8813、ロキサチジンそれぞれ 89.1%、87.0% であり、FRG-8813 の有効性は、ロキサチジンと同等であることが立証された。「安全度に問題がない」は、FRG-8813、ロキサチジンそれぞれ 100 %、99.2 % であり、両群間に有意差は認められなかった。麻醉導入直後の胃液 pH はFRG-8813 群が有意に高値を示した (中央値 U 検定、p=0.008)。

### 4) FRG-8813 は持続的胃酸分泌抑制作作用を示し、日中の胃酸分泌を抑制した。

- ① 胃酸分泌抑制試験の結果、10mg 以上の投与により、基礎酸分泌及び夜間酸分泌をほぼ完全に抑制した。夜間酸分泌抑制試験では、FRG-8813 投与 8 時間後においても、そ

の作用が減弱することなく持続した。

- ② 24 時間胃内 pH モニター試験の結果、他の H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬では日中の酸分泌を抑制しにくいと報告されている<sup>39) ~ 42)</sup>が、FRG-8813 10mg 1 日 2 回投与により、日中も夜間と同様に酸分泌を抑制した（図イー3）。



図イー3 pH 3 以上の holding time の割合 [夜間（19時～7時）及び日中（7時～19時）] （健常人）

##### 5) FRG-8813 の安全性は以下の通りである。

FRG-8813 の自他覚的副作用及び臨床検査値の異常変動（副作用）は、1287 例中 32 例（2.5%）であった。副作用の種類はいずれも他の H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬で報告されているものであり、重篤なものはなかった。また、腎機能が低下している高齢者に対する検討においても、血中濃度の推移に影響を与えず、65 歳以上の症例でみると副作用発現例は 6/200 例（3.0%）であった。更に、胃・十二指腸潰瘍患者を対象として、内分泌機能に対する影響を検討した結果、FRG-8813 は内分泌機能に影響を及ぼさないことが確認され、シメチジンやファモチジンで報告されている女性化乳房等の副作用も認められなかった。

### 3.特許状況

(省略)

### 4.外国における使用状況

FRG-8813 は、本邦において初めて臨床使用された薬剤であり、諸外国において臨床使用されていない。

### 5.一般的名称

1993年 2月 5日 医薬品名称調査会にて loctidine (JAN)と決定された。

1993年 7月 28日 薬新薬第83号に、FRG-8813 の一般名として loctidine (JAN)が掲載された。

1994年 INN Recommended List 34 に lafutidine として掲載された。

1994年 12月 6日 JAN 変更願を提出した。

1995年 2月 1日 薬研第19号に、lafutidine (JAN)として掲載された。

#### 1) 一般的名称

和名 ラフチジン

英名 lafutidine

#### 2) 化学名

和名 (土)-2-(フルフリルスルフィニル)-N-[4-[4-(ピペリジノメチル)-2-ピリジル]オキシ-(2-ブテン)アセタミド

英名 (土)-2-(furfurylsulfinyl)-N-[4-[4-(piperidinomethyl)-2-pyridyl]oxy-(2)-2-butenyl]acetamide

### 6.同種同効品一覧表

表イー1 同種同効品一覧表

(省略)

## 引用文献

- 1) Dronfield MW, Batchelor AJ, Larkworthy W and Langman MJS : Controlled trial of maintenance cimetidine treatment in healed duodenal ulcer : short and long-term effects. Gut 20, 526-530 (1979)
- 2) Martin DF, Hollanders D, May S J, Ravenscroft MM, Tweedle DEF and Miller JP : Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato bismuthate. Lancet 1, 7-10 (1981)
- 3) Hentschel E, Schutze K, Weiss W, Rudiger E, Judmair G, Reichel W, Kerstan E and Horton J : Effect of cimetidine treatment in the prevention of gastric ulcer relapse : a one year double blind multicenter study. Gut 24, 853-856 (1983)
- 4) シンポジウム 1 消化性潰瘍治療におけるヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の位置づけ. 第25回日本消化器病学会秋季大会抄録. pp1951-1955 (1983)
- 5) 大柴三郎、岩越一彦、平田一郎、岡 博行、正宗 研：糖タンパクの動き（粘膜）. Prog Med 3, Supp, 989-994 (1983)
- 6) Goto Y, Wakabayashi T and Murakami M : Long-term treatment with cimetidine decrease rat gastric mucosal defense mechanisms. Gastroenterology 88, 1401 (1985)
- 7) 岡 博行：胃潰瘍における抗潰瘍剤投与下の胃粘膜糖蛋白の変動—hexosamineを指標にして-. 大阪医大雑誌 44, 413-421 (1985)
- 8) 佐藤正伸、狩野 敦：消化性潰瘍に対する histamine H<sub>2</sub>受容体拮抗剤投与法別再発の検討. 日消誌 81, 2275 (1984)
- 9) Takemoto T, Kimura K, Okita K, Tsuneoka K, Ohsiba S, Namiki M, Fukuchi S, Miyake T, Fukutomi H, Okazaki Y and Tanaka T : Efficacy of Sucralfate in the prevention of recurrence of peptic ulcer-double blind multicenter study with cimetidine. Scand J Gastroenterol 22, suppl 140, 49-60 (1987)
- 10) 福地創太郎：潰瘍再発防止よりみた抗潰瘍薬投与計画. 防御因子増強薬の単独療法－病態による選択の基準と投与法－. 日本臨牀 46, 119-123 (1988)
- 11) 三輪 剛、椎名泰文、柴田晴道、崎田隆夫、福富久之、武藤 弘、柴田裕身、瀬上一誠、吉谷和男、梅田典嗣、他：ソロン(SU-88)とタガメットとの併用による胃潰瘍の治療および再発に対する臨床評価－タガメット単独療法との比較試験－. 診療と新薬 23, 310-328 (1986)
- 12) 崎田隆夫、三好秋馬、並木正義、佐藤勝巳、後藤由夫、石川 誠、福富久之、関口利和、丹羽寛文、松尾 裕、他：消化性潰瘍に対するアルジオキサとシメチジン併用療法に関する臨床的検討（第1報：胃潰瘍に対する治癒効果および再発予防効果）. 診療と新薬 24, 985-1000 (1987)
- 13) 西元寺克禮、岡部治彌、野村喜重郎、上野文昭：胃潰瘍の治癒、再発に対するセルベックス併用療法の有用性－シメチジン単独療法とセルベックス併用療法の比較検討－. 臨床と研究 65, 1687-1692 (1988)
- 14) 荒川哲男、根引浩子、樋口和秀、福田 隆、北田恵一、木村修二、内田俊之、富永和作、渡辺俊雄、仲川浩一郎、他：胃潰瘍瘢痕組織の形態的・機能的成熟度からみた ulcer healing の評価. 臨床成人病 23, 121-125 (1993)
- 15) 芦田 潔：十二指腸潰瘍の再発に関する臨床的研究. 一治療、生検組織および胃液酸度

の面から一、大阪医科大学雑誌 51,16-27 (1992)

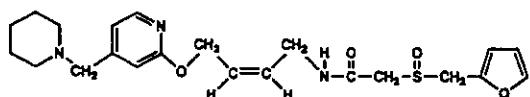
- 16) Kenyon GS, Ansell IF and Carter DC : Cimetidine and the gastric mucosal barrier. Gut 18, 631-635 (1977)
- 17) Guslandi M, Cambielli M, Berti L and Tittobello A : Relapse of duodenal ulceration after cimetidine treatment. Brit Med J, 718 (1978)
- 18) Tarnawski A, Stachura J, Ivey KJ and Mach T : Cimetidine and ranitidine increase ethanol-induced gastric mucosal damage in rat and partially abolish prostaglandin "cytoprotection". Gastroenterology 80, 1300 (1981)
- 19) 高木徳一、竹田正明、藤原 明、稻垣由美、立川四郎：胃酸分泌および胃粘膜防御因子に対するFamotidine (YM-11170) の作用. 基礎と臨床 17, 2883-2890 (1983)
- 20) 李 和泉、川野 淳、福田益樹、佐藤信紘、鎌田武信、阿部 裕：胃粘膜血流に影響を及ぼす諸因子の検討（第2報）—脱血ラットにおける胃粘膜血行動態、粘膜局所ヘモグロビン酸素飽和度及び潰瘍係数に対する抗潰瘍剤の効果—. 日消誌 80, 1126-1131 (1983)
- 21) Ichikawa T, Ishihara K, Saigenji K, and Hotta K : Effects of acid-inhibitory antiulcer drugs on mucin biosynthesis in the rat stomach. Eur J Pharmacol 251, 107-111 (1994)
- 22) Robert A : Effects of prostaglandins on the stomach and the intestine. Prostaglandins 6, 523-532 (1974)
- 23) Holzer P, Pabst MA, Lippe ITh, Peskar BM, Peskar BA, Livingston EH and Guth PH : Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach. Gastroenterology 98, 838-848 (1990)
- 24) 松田泰行、小泉聰子、鈴木敏夫、海野勝男：抗潰瘍薬テブレノンの胃粘膜プロスタグラジン生成におよぼす影響、基礎と臨床 23, 6823-6827 (1989)
- 25) Kobayashi K, Higuchi K, Arakawa T, Matsumoto T and Nagura H : Effect of sofalcone on localization of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, an enzyme that metabolizes prostaglandin E<sub>2</sub>, in rat gastric mucosa : an immunohistochemical study. J Clin Gastroenterol 14, Supp 1, S39-S42 (1992)
- 26) Yamasaki K, Kanbe T, Chijiwa T, Ishiyama H and Morita S : Gastric mucosal protection by OPC-12759, a novel antiulcer compound, in the rat. Eur J Pharmacol 142, 23-29 (1987)
- 27) 鈴木雅之、三浦総一郎：アンモニア・モノクロラミンによる胃粘膜細胞障害機序. 日本臨牀 51, 3154-3158 (1993)
- 28) 鈴木弘幸、宮澤克彦、小川ちさと、飯森 信、見上 崇、宮坂克彦：Roxatidine acetate hydrochloride のラット急性胃粘膜障害モデルに対する作用—他の H<sub>2</sub>受容体拮抗剤との比較—. 薬理と治療 21, 4581-4589 (1993)
- 29) 岡部 進、国見春代、大槻 浩：新しい Histamine H<sub>2</sub>-受容体拮抗薬、Ranitidine の実験的急性胃・十二指腸潰瘍に対する効果. 日薬理誌 77, 397-406 (1981)
- 30) 岡部 進、竹内孝治、岡田 恵、熊懷康樹、中田美佳、中田春香：新しい Histamine H<sub>2</sub>-受容体拮抗薬、Nizatidine、のラットの胃液分泌および実験胃・十二指腸損傷に対する効果. 日薬理誌 93, 133-144 (1989)
- 31) Tarutani M, Sakuma H, Shiratsuchi K and Mieda M : Effects of N-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-acetoxymethylamide hydrochloride (TZU-0460), a

- histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, on gastric acid secretion and ulcer formation. Arzneim Forsch Drug Res 35, 844-848 (1985)
- 32) 岡部 進、信原陽一：Histamine H<sub>2</sub>-受容体拮抗薬 Famotidine のラットの胃液分泌および各種実験潰瘍に対する効果. 応用薬理 27, 563-569 (1984)
- 33) 岡部 進、田端敬一、国見春代、川上雅之：新しい Histamine H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、Ranitidine のラットおよびイヌの酢酸胃・十二指腸潰瘍に対する効果. 基礎と臨床 15, 6247-6250 (1981)
- 34) 佐久間秀樹、白土賢治、樽谷正朗：TZU-0460、新しいヒスタミン H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の実験的胃・十二指腸潰瘍および出血性食道炎に対する効果. 薬理と治療 13, 617-625 (1985)
- 35) 府川和永、入野 理、内田勝幸、三崎則幸、河野 修：ラット酢酸潰瘍の内視鏡観察によるアルジオキサとシメチジンの併用効果（その2）. 薬理と治療 10, 6707-6714 (1982)
- 36) Winters SJ, Banks JL and Loriaux DL : Cimetidine is an antiandrogen in the rat. Gastroenterology 76, 504-508 (1979)
- 37) 太田慎一、寺野 彰、高橋盛雄、秦 康男、吉浦健太：非ステロイド系薬剤に起因する消化管粘膜障害. 臨床成人病 23, 1059-1064 (1993)
- 38) 藤本一眞、綱田誠司：消化性潰瘍. 医薬ジャーナル 31, 376-379 (1995)
- 39) 本郷道夫、大原秀一、浅木 茂、後藤由夫、櫻田弘之、渋谷大助、金原孝之：24 時間胃内 pH の解析—cimetidine 200mg QID および 800mg UID の影響—. 日消誌 85, 659-666 (1988)
- 40) 渡辺伸一郎、平沢 豊、竹田昌弘、橋本 洋、白鳥敬子、丸山正隆、黒川きみえ、竹内 正：Famotidine 40mg 1 日 1 回就寝前投与の 24 時間胃内酸度に及ぼす影響—健常人における検討. 消化器科 8, 234-242 (1988)
- 41) 佐伯 進、小野山雄作、三戸岡英樹、友藤喜信、安田 勤、馬場茂明：2-acetoxy-N-[3-[m-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]acetamide hydrochloride (TZU-0460) の 24 時間胃内 pH に及ぼす影響. 臨床と研究 62, 2643-2648 (1985)
- 42) 本郷道夫、大原秀一、平沢頼久、阿部伸一郎、浅木 茂、後藤由夫：24 時間胃内pH モニターによる ZL-101 (Nizatidine) の胃酸分泌動態の検討—ZL-101 (Nizatidine) 150mg BID と 300mg UID の比較—. 薬理と治療 17, Suppl.2, 323-329 (1989)

## □. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

### 1. 有効成分の物理的化学的性質

化学構造式



一般名 : lafutidine(INN)、ラフチジン(JAN)

化学名 : ( $\pm$ )-2-(furfurylsulfinyl)-N-[4-[4-(piperidinomethyl)-2-pyridyl]oxy-(Z)-2-butenyl]acetamide

分子式 : C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

分子量 : 431.56

融 点 : 96~99°C

性 状 : ラフチジンは微黄白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。クロロホルム、酢酸(100)又はジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、ヘキサン又は水にほとんど溶けない。ラフチジンのメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

### 2. 製剤の組成、性状及び識別性

ストガー錠

	ストガー錠5	ストガー錠10
1錠中の有効成分	ラフチジンとして5mg	ラフチジンとして10mg
剤形	フィルムコート錠	フィルムコート錠
錠剤の色	白色	白色
識別コード	FZ11	FZ12
形状	表面 裏面 側面 ② 11 ○ ○	表面 裏面 側面 ② 12 ○ ○
直径(mm)	5.6	6.1
厚さ(mm)	2.6	2.7

プロテカジン錠

	プロテカジン錠5	プロテカジン錠10
1錠中の有効成分	ラフチジンとして5mg	ラフチジンとして10mg
剤形	フィルムコート錠	フィルムコート錠
錠剤の色	白色	白色
識別コード	TC21	TC22
形状	表面 裏面 側面 ② 21 5 ○	表面 裏面 側面 ② 22 10 ○
直径(mm)	5.6	6.1
厚さ(mm)	2.6	2.7

## 八. 安定性

製剤の安定性試験（3ロット平均）

1. 長期保存試験：25°C・60&75%RH、暗所

保存形態：バラ最終包装製品

剤形	測定項目	Initial	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
5mg錠	外観	白色のフィルコート錠でにおいがないか又はわずかに特異なにおい	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出率(%)	102.0	104.0	102.9	101.8
	残存率(%)	100	98.3	98.3	98.4

2. 加速試験：40°C・75%RH、暗所

保存形態：バラ最終包装製品

剤形	測定項目	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
5mg錠	外観	白色のフィルコート錠でにおいがないか又はわずかに特異なにおい	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出率(%)	102.9	102.1	102.1	103.6
	残存率(%)	100	99.2	100.0	98.9
10mg錠	外観	白色のフィルコート錠でにおいがないか又はわずかに特異なにおい	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出率(%)	102.3	101.2	101.1	102.7
	残存率(%)	100	98.6	99.8	99.5

3. 相対比較試験：40°C・75%RH、暗所

保存形態：PTP最終包装製品

剤形	測定項目	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
5mg錠	外観	白色のフィルコート錠でにおいがないか又はわずかに特異なにおい	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出率(%)	104.6	103.4	104.0	102.8
	残存率(%)	100	99.9	99.0	98.4
10mg錠	外観	白色のフィルコート錠でにおいがないか又はわずかに特異なにおい	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出率(%)	102.0	101.8	102.3	101.6
	残存率(%)	100	100.0	98.3	99.2

## 二. 毒性

	頁
総括	109
1. 急性毒性	114
(1) マウス及びラット単回投与毒性試験	114
(2) イヌ単回投与毒性試験	115
2. 亜急性・慢性毒性	116
(1) ラット13週間反復投与毒性試験	116
(2) イヌ13週間反復投与毒性試験	119
(3) ラット52週間反復投与毒性試験	121
(4) イヌ52週間反復投与毒性試験	124
3. 生殖に及ぼす影響	126
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)	126
(2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)	129
1) ラットにおける試験	129
2) ウサギにおける試験	132
(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)	135
4. 依存性	137
5. 抗原性	138
(1) モルモット抗原性試験	138
(2) マウス抗原性試験	139
6. 変異原性	140
(1) 復帰突然変異試験	140
(2) 染色体異常試験	142
1) 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	142
2) ヒト・リンパ球を用いる染色体異常試験	143
(3) 小核試験	144
1) マウス小核試験	144
2) マウスTK試験	144
7. がん原性	145
(1) マウス78週間がん原性試験	145
(2) ラット104週間がん原性試験	148
8. 光学異性体、代謝物及び副生成物の毒性	152
(1) 光学異性体の単回投与毒性試験	152
(2) 代謝物の単回投与毒性試験	152
(3) 副生成物の単回投与毒性試験	152
(4) 副生成物iiのラット2週間反復投与毒性試験	154
9. その他の毒性	155
(1) マウス単回投与毒性試験—合成法比較—	155

## 二. 毒 性

### 総 括

表二-1-1 毒性試験一覧表(1)

試験項目	動物種等	投与(処置)、経路、期間	投与量又は処置濃度(mg/kg/日)	試験結果(mg/kg/日)	実験施設	
急性毒性	マウス	経口、単回	700~2000	♂ : 1034 <sup>1)</sup> ♀ : >2000 <sup>2)</sup>	富士レビオ	
		静脈内、単回	31~68	♂ : 47.9 <sup>1)</sup> ♀ : 55.7 <sup>1)</sup>		
	ラット	経口、単回	700~2000	♂ : 1934 <sup>1)</sup> ♀ : 1248 <sup>1)</sup>		
		静脈内、単回	70~113	♂ : 84.0 <sup>1)</sup> ♀ : 91.6 <sup>1)</sup>		
	イヌ	経口、単回	100~400	♂ : >400 <sup>2)</sup>	安評センター	
亜急性毒性	ラット	経口、13週	♂♀ : 30~1000	無 毒 性 量	♂♀ : 30	富士レビオ
	イヌ	経口、13週	♂♀ : 10~100		♂♀ : 30	安評センター
慢性毒性	ラット	経口、52週	♂♀ : 30~300		♂♀ : 30	Pharmaco # LSR
	イヌ	経口、52週	♂♀ : 10~60		♂♀ : 10	安評センター
生殖に及ぼす影響	Seg. I	ラット 経口、雄:交配前63日~雌:交配前14日~妊娠7日	♂♀ : 30~300	F0 : 100 F1 : 300	富士レビオ	
	Seg. II	ラット 経口、妊娠7日~17日	♀ : 100~1000		富士レビオ	
			F0 : 100 F1 : 1000 F2 : 1000			
	Seg. III	ウサギ 経口、妊娠6日~18日	♀ : 30~300	F0 : <30 F1 : 300	エスエルシー	
	抗原性	ラット 経口、妊娠17日~分娩後21日	♀ : 30~300	F0 : 100 F1 : 300 F2 : 300	富士レビオ	
変異原性	復帰突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	0.305~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 0.305~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	安評センター
		サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	156~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 156~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	エスアールエル
	染色体異常	CHL細胞	直接法 代謝活性化法	0.1~0.4mg/ml 0.4~1.6mg/ml	陰性 陽性	エスアールエル
	小核試験	ヒト・リンパ球	直接法 代謝活性化法	0.11~0.42mg/ml 1.1~4.2mg/ml	陰性 疑陽性	食薬センター
	TK試験	マウス	経口、反復2回	150~600mg/kg/日	陰性	安評センター

1) : LD<sub>50</sub>値、2) : 概略の致死量

表ニ-1-2 毒性試験一覧表(2)

試験項目	動物種等	投与(処置)、経路、期間	投与量又は処置濃度(mg/kg/日)	試験結果(mg/kg/日)	実験施設		
がん原性	マウス	混餌経口、78週	♂♀: 200~1800 ppm	陰性	安評センター		
	ラット	混餌経口、104週	♂♀: 150~1500 ppm	陰性			
光学異性体、代謝物、副生成物の急性毒性	マウス	静脈内、単回	♂: 30、60	光学異性体:(+)-form, (-)form; 30~60 <sup>2)</sup> 代謝物:M-1, M-9; M-2, M-7; >60 <sup>2)</sup> 副生成物: ii, iii; 30~60 <sup>2)</sup>	富士レビオ		
副生成物iiの亜急性毒性	ラット	経口、2週	♂♀: 3~30	無 毒 性 量	♂♀: >30	富士レビオ ボーリサーチ センター	
その他 合成法比較の急性毒性	マウス	静脈内、単回	♂: 30、60	アセタール法、アミン法、アセトアミド法 : 30~60 <sup>2)</sup>	富士レビオ		

2) :概略の致死量

FRG-8813の急性毒性、亜急性・慢性毒性、生殖に及ぼす影響、依存性、抗原性、変異原性及びがん原性について検討した。また、FRG-8813の光学異性体、代謝物及び副生成物の急性毒性試験、副生成物の亜急性毒性試験、FRG-8813の各合成法による原薬の毒性比較の急性毒性試験についても検討した。毒性試験結果の概要を表二-1に示した。

## 1. 急性毒性

雌雄のマウス及びラットに経口及び静脈内単回投与、雄のビーグル犬に経口単回投与して検討した。LD<sub>50</sub>値は、マウスの経口投与の雄で1034mg/kg、雌で2000mg/kg以上、静脈内投与の雄で47.9mg/kg、雌で55.7mg/kg、ラットの経口投与の雄で1934mg/kg、雌で1248mg/kg及び静脈内投与の雄で84.0mg/kg、雌で91.6mg/kgであった。ビーグル犬の経口投与の概略の致死量は、雄で400mg/kg以上であった。

## 2. 亜急性・慢性毒性

### (1) 亜急性毒性

ラットの13週間反復投与では、雄の300mg/kg以上の投与群で流涎、雄の1000mg/kg投与群及び雌の300mg/kg以上の投与群で脱毛、雌雄の1000mg/kg投与群で下腹部の汚れ及び自発運動の減少、雌の1000mg/kg投与群で間代性痙攣が認められ、雌雄の1000mg/kg投与群で各1例の死亡がみられた。その他、雄の1000mg/kg投与群で体重増加抑制及び血液学的検査、雌雄の1000mg/kg投与群で血液生化学的検査、雌の100及び雄の300mg/kg以上の投与群で尿検査に変化がみられた。更に、雄の100及び雌の300mg/kg以上の投与群で臓器重量に変化がみられたが、肺を除き病理組織学的異常は観察されなかつた。病理組織学的検査では、雌の300mg/kg以上及び雄の1000mg/kg投与群で肺の組織球浸潤、雌雄の1000mg/kg投与群で胃の炎症細胞浸潤が認められたが、30mg/kg投与群では薬物投与の影響はみられなかつた。また、これらの変化は6週間の休薬後には回復又は回復傾向を示した。以上の結果、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日であると推定された。

ビーグル犬の13週間反復投与では、雌雄の100mg/kg投与群で嘔吐及び振戦、雄で軟便、下痢、雌で流涎、自発運動の低下等が認められ、雌雄各1例の死亡がみられた。その他、雄の100mg/kg投与群で体重増加抑制傾向、雌雄の100mg/kg投与群で血液学的検査で変化がみられたが、30mg/kg以下の投与群では薬物投与の影響はみられなかつた。また、これらの変化は4週間の休薬後にはすべて回復した。以上の結果、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日であると推定された。

### (2) 慢性毒性

ラットの52週間反復投与では、雌雄の100mg/kg以上の投与群で流涎及び被毛の着色、雌の100mg/kg以上の投与群で外陰部の着色が認められたが、雌雄とも薬物投与による死亡はみられなかつた。その他、雄の300mg/kg投与群で体重増加抑制、100mg/kg以上の投与群で血液生化学的検査、300mg/kg投与群で尿検査及び血液学的検査で変化がみられた。更に、雌の100mg/kg以上及び雄の300mg/kg投与群で臓器重量に変化がみられたが、病理組織学的異常は観察されなかつた。剖検では、雌雄の300mg/kg投与群で胃粘膜肥厚及び雌で外陰部の着色、胃の病理組織学的検査で100mg/kg以上の投与群で主細胞のエオジン好酸性化及びムチン様物質の沈着による腺の拡張が認められたが、30mg/kg以下の投与群では薬物投与の影響はみられなかつた。また、これらの変化は8週間の休薬後には回復又は回復傾向を示した。以上の結果、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日であると推定さ

れた。

ビーグル犬の52週間反復投与では、雌雄の30mg/kg以上投与群で軟便及び雌で嘔吐、雄の60mg/kg投与群で嘔吐が認められたが、雌雄とも薬物投与による死亡はみられなかった。その他、雌雄の60mg/kg投与群で体重の増加抑制、30mg/kg以上投与群で血液生化学的検査に変化が認められたが、病理組織学的検査では異常はみられなかった。10mg/kg投与群では薬物投与の影響は認められなかった。また、これらの変化は5週間の休薬後にはすべて回復した。以上の結果、無毒性量は雌雄とも10mg/kg/日であると推定された。

### 3. 生殖に及ぼす影響

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラットSegment I）、胎児の器官形成期投与試験（ラット及びウサギSegment II）並びに周産期及び授乳期投与試験（ラットSegment III）を実施して検討した。

ラットSegment Iでは、雌雄の300mg/kg投与群で流涎及び雌で脱毛及び下腹部の汚れが認められたが、雌雄とも死亡はみられなかった。その他、親動物の交尾及び受胎能に異常は認められず、胎児にも影響はみられなかった。以上の結果、雌雄の親動物の一般毒性学的無毒性量は100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は300mg/kg/日及び次世代動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は300mg/kg/日であると推定された。

ラットSegment IIでは、母動物の1000mg/kg投与群で脱毛、下腹部の汚れ、自発運動の減少、流涎及び間代性痙攣が認められ、3例の死亡がみられた。また、1000mg/kg投与群で体重の減少、300mg/kg以上投与群で摂餌量の減少が認められたが、分娩及び哺育には影響は認められず、胎児の致死、発育抑制及び催奇形性もみられなかった。以上の結果、母動物F<sub>0</sub>の一般毒性学的無毒性量は100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は1000mg/kg/日、胎児F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>、出生児F<sub>1</sub>の無毒性量は1000mg/kg/日であると推定された。

ウサギSegment IIでは、母動物の30mg/kg以上投与群で呼吸促迫、300mg/kg投与群で縮瞳が認められたが、死亡はみられなかった。また、300mg/kg投与群で体重增加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、胎児の致死、発育抑制及び催奇形性はみられなかった。以上の結果、母動物F<sub>0</sub>の一般毒性学的無毒性量は30mg/kg/日未満、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は300mg/kg/日及び胎児F<sub>1</sub>の無毒性量は300mg/kg/日であると推定された。

ラットSegment IIIでは、母動物の300mg/kg投与群で脱毛及び下腹部の汚れが認められたが、死亡はみられなかった。母動物の分娩及び哺育、出生児及び胎児に対する薬物投与の影響は認められなかった。以上の結果、母動物F<sub>0</sub>の一般毒性学的無毒性量は100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は300mg/kg/日、出生児F<sub>1</sub>及び胎児F<sub>2</sub>の無毒性量は300mg/kg/日であると推定された。

### 4. 依存性

FRG-8813の亜急性・慢性毒性試験（表ニー4、118頁、表ニー5、120頁）及び生殖に及ぼす影響（表ニー9、130頁）での一般状態で自発運動の減少などが認められたが、これらの変化は高投与量群のみの変化であった。また、一般薬理試験（表ホ-32-1、211頁）においても中枢神経系に対する作用は認められなかったことから、本薬に中枢作用は

ないと判断し、類薬においても依存性を示唆する報告がなされていないことから試験を実施しなかった。

### 5. 抗原性

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及びSchultz-Dale反応並びにマウス受身皮膚アナフィラキシー反応を実施して検討した。

FRG-8813に抗原性は認められなかった。

### 6. 変異原性

細菌の復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞及びヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験及びマウスTK試験を実施した。

染色体異常試験では、哺乳類の培養細胞及びヒト・リンパ球を用いた代謝活性化法で、細胞毒性が発現する濃度において各々陽性及び疑陽性を示した。しかし、細菌の復帰突然変異試験及びマウス小核試験では陰性であった。

マウス小核試験の暴露量を検討するためにマウスTK試験を実施した。血漿中未変化体濃度は、投与0.5時間後にT<sub>max</sub>を示し、C<sub>max</sub>及びAUCは投与量に依存して増加した。

### 7. がん原性

雌雄のマウスを用いた78週間反復投与及び雌雄のラットを用いた104週間反復投与により検討した。

FRG-8813はマウス及びラットともにがん原性は認められなかった。

### 8. 光学異性体、代謝物及び副生成物の毒性

FRG-8813の光学異性体、代謝物及び副生成物の急性毒性をマウスの雄を用いた静脈内単回投与で検討した。概略の致死量は、光学異性体、代謝物のM-1及びM-9並びに副生成物のii及びiiiで30~60mg/kgの範囲、代謝物のM-2及びM-7で60mg/kg以上であり、いずれも原薬との差はないものと考えられた。

副生成物iiの2週間反復投与毒性を雌雄のラットを用いて検討したが、3~30mg/kgの範囲で影響はみられず、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日以上であると推定された。

### 9. その他の毒性

FRG-8813の合成法の違いによる急性毒性をマウスの雄を用いた静脈内単回投与で検討した。概略の致死量は、アセタール法、アミン法及びアセトアミド法のいずれも30~60mg/kgの範囲であり、各合成法間に毒性の差は認められなかった。

以上のように、FRG-8813の毒性試験において種々の変化が認められたが、これらの変化は他の類薬の毒性試験においてもみられる変化であり、FRG-8813に特異的な所見はなかった。

#### ・統計学的解析

2群間比較は、Student及びWelchのt検定並びにWilcoxonの順位和検定を用いて解析した。また、多群間比較は原則として一元配置分散分析又はKruskal-Wallisの順位和検定で有意差が認められた場合に、Dunnettの多重比較又はDunnett型の順位和検定を用いて解析した。その他に、データの性質を考慮して $\chi^2$ 検定、Dunnettのt検定又はFisher直接確率検定を用いて解析した。

## 1. 急性毒性

### (1) マウス及びラット単回投与毒性試験

雌雄のICR系マウス及びSD系ラットにFRG-8813を経口及び静脈内に単回投与した。

結果を表ニー2に示した。マウスでは、死亡例で経口及び静脈内投与とも自発運動の減少、呼吸緩徐、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められた。LD<sub>50</sub>値は、経口投与の雄で1034及び雌で2000mg/kg以上、静脈内投与の雄で47.9及び雌で55.7mg/kgであった。経口投与のLD<sub>50</sub>値は雌に比して雄で低かったが、静脈内投与では差はなかった。ラットでは、死亡例で経口及び静脈内投与とも呼吸緩徐、間代性痙攣及び強直性痙攣、経口投与で自発運動の減少、流涎及び腹臥姿勢が認められた。LD<sub>50</sub>値は、経口投与の雄で1934及び雌で1248mg/kg、静脈内投与の雄で84.0及び雌で91.6mg/kgであった。

表ニー2 マウス及びラット単回投与毒性試験成績

動物種、系統、週齢	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
					LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	特記所見
マウス Slc:ICR 6週齢	経口	700~2000	♂	5	1034	死亡例：自発運動の減少、呼吸緩徐、間代性痙攣、強直性痙攣
	静脈内	31~59 35~68	♀	5	>2000 47.9 55.7	死亡例：自発運動の減少、呼吸緩徐、間代性痙攣、強直性痙攣
ラット Crj:CD(SD) 6週齢	経口	700~2000	♂	5	1934	死亡例：自発運動の減少、呼吸緩徐、間代性痙攣、強直性痙攣、流涎、腹臥姿勢
	静脈内	70~113	♀	5	1248 84.0 91.6	死亡例：呼吸緩徐、間代性痙攣、強直性痙攣

(2) イヌ単回投与毒性試験

雄のビーグル犬にFRG-8813を単回強制経口投与した。

結果を表ニ-3に示した。200mg/kg投与群で流涎、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸促迫、横臥位あるいは腹臥位、400mg/kg投与群で振戦、嘔吐、強直性痙攣及び横臥位がみられたが、死亡例は認められなかった。体重、摂餌量及び剖検には異常はみられなかった。概略の致死量は、雄の経口投与で400mg/kg以上であった。

表ニ-3 イヌ単回投与毒性試験成績

動物種、月齢、体重	ビーグル犬、約6ヶ月齢、♂：8.6～9.4kg		
投与経路(投与方法)	薬物をゼラチンカプセルに充填して、強制経口投与した。		
投与量(mg/kg)	100	200	400
動物数	2	2	2
死亡数	0	0	0
一般状態	—	流涎、 振戦、 間代性痙攣、 強直性痙攣、 呼吸促迫、 横臥位又は腹臥位	振戦、 嘔吐、 強直性痙攣、 横臥位
体重	—	—	—
摂餌量	—	—	—
剖検	—	—	—

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

## 2. 亜急性・慢性毒性

### (1) ラット13週間反復投与毒性試験

FRG-8813をSD系ラットに1日1回13週間連日強制経口投与した。投与量は、ラットの2週間反復投与毒性予備試験において雌雄の300及び1000mg/kg投与群で肝臓重量の有意な増加及び雄の1000mg/kg投与群で腎臓重量の有意な増加が認められたことから、雌雄とも30、100、300及び1000mg/kg/日の4用量を設定し、対照群には5%アラビアゴム水溶液を投与した。動物数は1群雌雄各10匹とし、更に対照群及び1000mg/kg投与群に雌雄各6匹を加え、13週間投与後6週間休薬させ、回復性の検討を行った。

結果を表ニー4に示した。薬物投与に起因すると考えられる死亡が1000mg/kg投与群の雄で投与86日及び雌で43日に各1例認められた。その他、雄の1000mg/kg投与群で急性白血病及び胸腺リンパ腫により投与43日に1例の死亡が認められた。本例の発症は極めて早期であり、1000mg/kg投与群の残りの動物にはこの所見が認められず、本薬のラット52週間反復投与毒性試験(表ニー6、123頁)及びラット104週間がん原性試験(表ニー24、25、149～151頁)においてもこのような所見は全く認められないこと、また若齢のSD系ラットでも白血病が報告<sup>1)</sup>されていることから、本所見は本薬投与によるものとは考えられなかった。

雄では300mg/kg以上の投与群で流涎、1000mg/kg投与群で脱毛、下腹部の汚れ及び自発運動の減少、雌の300mg/kg以上の投与群で脱毛、1000mg/kg投与群で流涎、下腹部の汚れ、自発運動の減少及び間代性痙攣が認められた。なお、流涎、脱毛、下腹部の汚れ等の症状は、Segment I(表ニー8、127頁)及びSegment II(表ニー9、130頁)でも認められた変化であった。本薬の一般薬理試験(表ホー32-3、213頁)において唾液分泌亢進作用は認められていないことより、流涎は本薬の物性の苦味によるものと考えられた。また、雌の1000mg/kg群で尿量増加作用が認められていることより、脱毛及び下腹部の汚れは尿量増加に加えて流涎が関与して発現した二次的作用と考えられた。これらの変化は、休薬に伴い消失することから可逆性の変化であると考えられた。

体重では、雄の1000mg/kg投与群で増加抑制がみられた。

尿検査では、雄の300mg/kg以上及び雌の100mg/kg以上の投与群で蛋白陽性例数の増加、雄の300mg/kg以上の投与群でpHの低下、雌の1000mg/kg投与群で尿量の増加及び尿比重の低下がみられた。しかし、血中の総蛋白及びアルブミンの低下、クレアチニン、尿素窒素及びコレステロールの上昇は認められず、しかも光顕及び電顕による腎臓の病理組織学的検査においても異常はみられなかったことから、腎障害を示唆する所見とは考え難かった。

血液学的検査では、雄の1000mg/kg投与群で網状赤血球数の増加が認められたが、貧血所見は認められなかった。

血液生化学的検査では、雄の1000mg/kg投与群でC a、アルブミン及びA/G比の増加、C I及びトリグリセライドの減少、雌の1000mg/kg投与群でKの増加、グルコース、トリグリセライド及びC Iの減少がみられたが、肝臓の病理組織学的検査で異常がみられず、尿中への塩類の排泄増加もみられない変化であった。

臓器重量では、雌雄の300mg/kg以上の投与群で肝臓重量の増加、雄の100mg/kg以上の投与群及び雌の1000mg/kg投与群で腎臓重量の増加、雄の1000mg/kg投与群で肺重量

の増加、雌雄の1000mg/kg 投与群で副腎重量の増加がみられた。血液生化学的検査の肝機能検査項目に変化は認められず、電顕を含む病理組織学的検査でも肝臓の異常所見は認められず、滑面小胞体の増生等もなかった。本薬の肝臓重量増加は、機能及び形態的にも変化が認められず、かつ回復性のあるものであることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。なお、類薬であるロキサチジン<sup>2) 3)</sup>、ラニチジン<sup>4) 6)</sup>、ニザチジン<sup>5)</sup> 及びシメチジン<sup>7) 8) 9)</sup>においても肝臓重量の増加が報告されているが、本薬と同様、血液生化学的検査及び病理組織学的検査の異常は報告されていない。

病理組織学的検査では、雄の1000mg/kg 投与群及び雌の300mg/kg 以上の投与群で肺組織球浸潤、雌雄の1000mg/kg 投与群で胃の炎症細胞浸潤（軽度）がみられたが、いずれも回復性のある変化であった。また、胃の炎症細胞浸潤は、回復例の雄の対照群にも認められる変化であった。

6週間の休薬後には上記の変化はすべて回復又は回復傾向を示した。摂餌量、摂水量、眼科学的検査及び聴覚検査には異常はみられなかった。

以上の結果、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日であると推定された。

#### 引用文献

- 1) Richter, C. B., Estes, P. C. and Tennant, R. W.: Spontaneous stem cell leukemia in young Sprague-Dawley rats, *Lab. Invest.*, 26 (4), 419-428 (1972)
- 2) 中山隆治, 牧野正雄, 堀内 敏, 江口勝也, 鈴木 稔 : H<sub>2</sub>受容体拮抗薬TZU-0460のラット経口1カ月間亜急性毒性試験, 薬理と治療, 13 (3), 1177-1199 (1985)
- 3) 中山隆治, 牧野正雄, 堀内 敏, 江口勝也, 鈴木 稔 : H<sub>2</sub>受容体拮抗薬TZU-0460の6カ月間経口投与によるラット慢性毒性試験, 薬理と治療, 13 (3), 1201-1262 (1985)
- 4) 田村 穣, 佐藤憲雄, 江崎洋志, 宮本晴美, 小田早苗, 平井清美, 戸門洋志 : Ranitidine hydrochlorideのマウス, ラットおよびウサギにおける急性毒性並びにラットにおける経口投与亜急性毒性試験, *J. Toxicol. Sci.*, 8, Supple. I, 1-24 (1983)
- 5) Probst, K. S., Sandusky, G.E., 松田和夫 : ニザチジンのFischer344ラットにおける13週間経口投与による亜急性毒性試験, 薬理と治療, 17 (2), 525-545 (1989)
- 6) 竹内雅也, 加我雅代, 木口雅夫, 岩田美恵子, 山口瑞枝, 新保幸太郎, 田辺恒義 : Ranitidine hydrochloride のラットにおける経口投与慢性毒性試験, *J. Toxicol. Sci.*, 8, Supple. I, 25-49 (1983)
- 7) 福原幸輝, 江見義明, 岩波黄葵, 伊藤位一, 古川 剛, 藤木昭次, 吉光秀之, 井 洋平, 渡辺信夫 : Cimetidineの毒性試験, 基礎と臨床, 14 (10), 52-64 (1980)
- 8) 北尾 勉, 山本光子, 吉田雅一, 北小路純一, 大出博功, 永野一徳 : FPF1002 (cimetidine) のラットにおける亜急性毒性試験, 薬理と治療, 11 (5), 1693-1701 (1983)
- 9) 北尾 勉, 吉田雅一, 山本光子, 北小路純一, 永野一徳, 森友智子, 上下晋二, 大出博功 : FPF1002 (cimetidine) のラットにおける慢性毒性試験, 薬理と治療, 11 (5), 1703-1718 (1983)

表ニ-4 ラット13週間反復投与毒性試験成績

動物種、系統、 週齢、性、体重	ラット、Crj:CD(SD)、6週齢、♂：211～230g、♀：156～181g				
投与経路(投与方法)	5%アラビアゴム水溶液に懸濁した薬物を1日1回13週間連日強制経口投与した。 投与液量は10mL/kgとした。				
投与量(mg/kg/日)	対照	30	100	300	1000
動物数 <sup>①</sup>	♂16 ♀16	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂16 ♀16
死亡数 <sup>②</sup>	♂0 ♀0 (0) (1)	♂0 ♀0 (0) (2)	♂0 ♀0 (1) (0)	♂0 ♀0 (0) (2)	♂1 ♀1 (2) (0)
一般状態	—	—	—	♂：流涎 ♀：脱毛	♂：流涎、脱毛、下腹部の汚れ、自発運動の減少 ♀：流涎、脱毛、下腹部の汚れ、自発運動の減少、間代性痙攣
体重	—	—	—	—	♂：↓(5%)
摂餌量	—	—	—	—	—
摂水量	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	♀：蛋白↑	♂：蛋白↑、pH↓ ♀：蛋白↑	♂：蛋白↑、pH↓ ♀：蛋白↑、尿量↑、尿比重↓
血液学的検査	—	—	—	—	♂：網状赤血球数↑
血液生化学的検査	—	—	—	—	♂：Ca↑、アルブミン↑、A/G↑、Cl↓、トリグリセライド↓ ♀：K↑、グルコース↓、トリグリセライド↓、Cl↓
臓器重量 <sup>③</sup>	—	—	♂：腎臓↑ (12%)*	♂：肝臓↑ (16%)** 腎臓↑ (14%)** ♀：肝臓↑ (16%)**	♂：肝臓↑(46%)**、副腎↑(45%)**、腎臓↑(25%)**、肺↑(17%)** ♀：肝臓↑(55%)**、腎臓↑(26%)**、副腎↑(22%)**
剖検	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	♀：肺組織球浸潤(1/8例) ♂：肺組織球浸潤(5/8例)、胃の炎症細胞浸潤(軽度)(4/8例) ♀：肺組織球浸潤(4/10例)、胃の炎症細胞浸潤(軽度)(3/10例)	♀：肺組織球浸潤(4/10例)、胃の炎症細胞浸潤(軽度)(3/10例)
回復性試験(6週間)	1000mg/kgの♂の腎臓、♀の肝臓重量増加は回復傾向を示した。 その他の変化は回復。				
無毒性量	雌雄とも30mg/kg/日				

1)：対照群及び1000mg/kg投与群の雌雄の動物のうち、5匹(雄の対照群のみ6匹)を回復性試験に使用した。

2)：薬物投与に起因する死亡数。( )内は薬物投与に起因しない死亡数。

3)：体重100g当たりの相対重量。

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

↓：増加抑制、↑：増加、↓：減少

\*：p&lt;0.05 \*\*：p&lt;0.01 [Dunnettの多重比較]

## (2) イヌ 13週間反復投与毒性試験

FRG-8813をビーグル犬に1日1回13週間連日強制経口投与した。投与量はビーグル犬の2週間反復投与毒性予備試験において、雌雄の100mg/kg投与群で軽度の体重増加抑制がみられたことから、雌雄とも10、30及び100mg/kg/日の3用量を設定し、対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。動物数は1群雌雄各3頭とし、更に対照群及び100mg/kg投与群に雌雄各1頭を加え、13週間投与後4週間休薬させ、回復性の検討を行った。

結果を表ニー5に示した。雌雄の100mg/kg投与群で投与3日目に各1例が死亡した。雌雄の100mg/kg投与群で嘔吐及び振戦、雄で軟便及び下痢、雌で自発運動の低下、流涎、呼吸促迫、間代性痙攣、呼吸困難、失調性歩行、後軀麻痺、腹臥位、瞬膜の露出及び結膜の充血が認められた。しかし、本薬の一般薬理作用では唾液分泌及び自律神経系に対する作用、筋弛緩作用及び神経筋接合部に対する作用は認められず、一般症状、自発運動、痙攣作用、抗痙攣作用、鎮痛作用、協調運動の中枢神経系に対する作用も認められなかった（表ホー32-1、2、3、211～213頁）。また、イヌ52週間反復投与毒性試験（表ニー7、125頁）の最高投与量の60mg/kgでは、流涎、失調性歩行、後軀麻痺等の症状は発現せず、投与量に依存して発現することが明らかであった。イヌの薬物動態試験において10mg/kgを経口投与した結果、血漿中未変化体のCmaxは3200ng/mlであり（表ヘー3、223頁）、イヌにおける吸収性は高く、イヌで発現した症状は薬物大量投与により血中濃度が上昇したために発現した過度の血圧降下作用に起因した症状と考えられた。

体重は雄の100mg/kg投与群で増加抑制傾向が認められた。

血液学的検査では、雄の100mg/kg投与群でMCH及びMCHCの減少、血小板数の増加、雌の100mg/kg投与群でMCV及びMCHの減少がみられた。

腎機能検査では、雌雄の100mg/kg投与群でPSP排泄の増加がみられたが、腎臓の病理組織学的变化は認められなかった。

4週間の休薬後には上記の変化はすべて回復することが示された。

摂餌量、摂水量、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、体温測定、心電図検査、肝機能検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査には異常はみられなかった。

以上の結果、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日であると推定された。

表ニ-5 イヌ13週間反復投与毒性試験成績

動物種、系統、月齢、性、体重	ビーグル犬、約6ヶ月齢、♂：8.6~10.0kg、♀：6.4~8.2kg			
投与経路(投与方法)	ゼラチンカプセルに充填した薬物を1日1回13週間連日強制経口投与した。			
投与量(mg/kg/日)	対照	10	30	100
動物数 <sup>1)</sup>	♂4 ♀4	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂4 ♀4
死亡数 <sup>2)</sup>	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂1 ♀1
一般状態	—	—	—	♂：嘔吐、振戦、軟便、下痢 ♀：嘔吐、振戦、流涎、自発運動低下、呼吸促迫、間代性痙攣、呼吸困難、失調性歩行、後軀麻痺、腹臥位、瞬膜の露出、結膜の充血
体重量	—	—	—	♂：↓(10%)
摂餌量	—	—	—	—
摂水量	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	♂：MCH↓、MCHC↓、血小板数↑ ♀：MCV↓、MCH↓
血液生化学的検査	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—
肝機能検査	—	—	—	—
腎機能検査	—	—	—	♂♀：PSP排泄↑
臟器重量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—
回復性試験(4週間)	上記の変化は回復			
無毒性量	雌雄とも30mg/kg/日			

1)：対照群及び100mg/kg投与群の雌雄の動物のうち、1匹を回復性試験に使用した。

2)：薬物投与に起因する死亡数。

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

↓：増加抑制、↑：増加、↓：減少

### (3) ラット52週間反復投与毒性試験

FRG-8813をSD系ラットに1日1回52週間連日強制経口投与した。投与量は、ラットの13週間反復投与毒性試験において300mg/kg以上の投与群の雌雄で一般状態及び尿検査に変化が認められたことから、雌雄とも30、100及び300mg/kg/日の3用量を設定し、対照群には5%アラビアゴム水溶液を投与した。動物数は1群雌雄各20匹とし、更に対照群及び300mg/kg投与群に雌雄各10匹を加えて、52週間投与後8週間休薬させ、回復性の検討を行った。

結果を表ニー6に示した。死因が特定できなかった9例を除き、いずれの投与群においても薬物投与によると考えられる死亡は認められなかった。なお、死因が特定できなかった死亡例の発現頻度は、雌雄とも対照群と薬物投与群の間で差はなかった。一般状態の変化として、雌雄の100mg/kg以上の投与群で流涎及び被毛の着色、雌の100mg/kg以上の投与群で外陰部の着色が認められた。

雄の300mg/kg投与群で体重増加抑制がみられた。

尿検査では、雄の300mg/kg投与群で比重の増加、雌の300mg/kg投与群で尿量増加及びpHの上昇がみられた。

血液学的検査では、雌の300mg/kg投与群で血小板数の増加がみられた。

血液生化学的検査は、雌の100mg/kg以上の投与群でリン脂質の増加、雄の300mg/kg投与群で尿素窒素、総蛋白及び無機リンの増加、雌でコレステロール及び無機リンの増加がみられた。

臓器重量は、雌の100mg/kg投与群で肝臓重量の増加、雌雄の300mg/kg投与群で肝臓及び腎臓重量の増加、雄で唾液腺及び副腎重量の増加がみられたが、いずれの臓器においても病理組織学的な異常はみられなかった。

剖検では、雌雄の300mg/kg投与群で胃粘膜肥厚、雌で外陰部の着色がみられた。

胃の病理組織学的検査では、雌雄の100mg/kg以上の投与群で主細胞のエオジン好酸性化が認められ、ムチン様物質の沈着による腺の拡張がみられた。胃粘膜肥厚は、ムチン様物質の沈着による腺の拡張によるもので、主細胞のエオジン好酸性化の所見と同様、FRG-8813の薬理学的な作用に基づく変化と考えられた<sup>11)</sup>。

8週間の休薬後には上記の変化は回復傾向又は回復することが示された。摂餌量、眼科学的検査及び骨髄検査には異常はみられなかった。

以上の結果、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日であると推定された。

なお、ラットで生物学的利用率(BA)が低いことから、ヒトの臨床用量との関係を考察した。ラットにおけるBAを一定と仮定して、10mg/kgの成績(表ヘー2、222頁)からラット13週間(116頁)及び52週間反復投与毒性試験の無毒性量である30mg/kgの血中濃度は、Cmaxは417ng/ml、AUCは342ng·hr/mlと推定された。この濃度をヒトの臨床用量である10mg投与時の未変化体の血中濃度(図ヘー15、243頁)と比較すると、AUCは0.43倍、Cmaxは2.4倍の値であった。Cmaxが毒性発現の重要なパラメータと考えられている<sup>9)</sup>ことから、ラットの無毒性量の30mg/kgはヒトの臨床用量である10mgと同等以上の血中濃度で暴露されていたものと考えられた。

### 引用文献

- 1) 鈴木 弘, 吉田俊夫, 岡宮英明, 尾崎 浩, 塩原有一 : Famotidine (YM 11170)のラットにおける経口投与13週間および26週間毒性試験, 応用薬理, 26, 481-488 (1983)
- 2) 加藤隆一 : 臨床薬物動態学 - 臨床薬理学・薬物療法の基礎として -, p262, 南江堂 (1992)

表ニ-6 ラット52週間反復投与毒性試験成績

動物種、系統、週齢、性、体重	ラット、CrI:CD(SD)、6週齢、♂：126～180g、♀：113～162g			
投与経路(投与方法)	5%アラビアゴム水溶液に懸濁した薬物を1日1回52週間連日強制経口投与した。 投与液量は5ml/kgとした。			
投与量(mg/kg/日)	対照	30	100	300
動物数 <sup>1)</sup>	♂30 ♀30	♂20 ♀20	♂20 ♀20	♂30 ♀30
死亡数 <sup>2)</sup>	♂0 ♀0 (5) (2)	♂0 ♂0 (3) (2)	♂0 ♀0 (3) (2)	♂0 ♀0 (5) (4)
一般状態	—	—	♂：流涎、被毛の着色 ♀：流涎、被毛の着色、外陰部の着色	♂：流涎、被毛の着色 ♀：流涎、被毛の着色、外陰部の着色
体重	—	—	—	♂：↓(7%)
摂餌量	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	♂：比重↑ ♀：尿量↑、pH↑
血液学的検査	—	—	—	♀：血小板数↑
血液生化学的検査	—	—	♀：リン脂質↑	♂：尿素窒素↑、総蛋白↑、無機リン↑ ♀：リン脂質↑、コレステロール↑、無機リン↑
骨髄検査	—	—	—	—
臓器重量 <sup>3)</sup>	—	—	♀：肝臓↑(11%)** ♂：肝臓↑(23%)**、腎臓↑(19%)**、唾液腺↑(16%)*、副腎↑(28%)** ♀：肝臓↑(24%)**、腎臓↑(11%)*	♀：肝臓↑(24%)**、腎臓↑(11%)*
剖検	—	—	—	♂：胃粘膜肥厚 ♀：胃粘膜肥厚 外陰部の着色
病理組織学的検査	—	—	♂：胃の主細胞のエオジン好酸性化(1/17例)、ムチン様物質の沈着による腺の拡張(3/17例) ♀：胃の主細胞のエオジン好酸性化(2/18例)、ムチン様物質の沈着による腺の拡張(4/18例)	♂：胃の主細胞のエオジン好酸性化(2/18例)、ムチン様物質の沈着による腺の拡張(8/18例)** ♀：胃の主細胞のエオジン好酸性化(8/18例)**、ムチン様物質の沈着による腺の拡張(11/18例)***
回復性試験(8週間)	300mg/kgの♂、♀：胃粘膜肥厚、ムチン様物質の沈着による腺の拡張は回復傾向を示した。その他の変化は回復。			
無毒性量	雌雄とも30mg/kg/日			

1)：対照群及び300mg/kg投与群の雌雄の動物のうち、対照群の雄9匹、雌10匹、300mg/kg群の雄7匹、雌8匹を回復性試験に使用した。

2)：薬物投与に起因する死亡数。( )内は薬物投与に起因しない死亡数。

3)：体重100g当たりの相対重量

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。↓：増加抑制、↑：増加

\*: p<0.05 \*\*: p<0.01 \*\*\*: p<0.001 [Studentのt検定、Dunnettの多重比較、Fisher直接確率検定]

#### (4) イヌ 52週間反復投与毒性試験

FRG-8813をビーグル犬に1日1回52週間連日強制経口投与した。投与量は、ビーグル犬の13週間反復投与毒性試験において雌雄の100mg/kg投与群で死亡例がみられたことから、雌雄とも10、30及び60mg/kg/日の3用量を設定し、対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。動物数は1群雌雄各4頭とし、更に対照群及び60mg/kg投与群に雌雄各1頭を加えて52週間投与後5週間休薬させ、回復性の検討を行った。

結果を表ニ-7に示した。いずれの投与群においても死亡は認められなかった。一般状態の変化として、雌雄の30mg/kg以上の投与群で軟便、雌の30mg/kg投与群で嘔吐、雌雄の60mg/kg投与群で嘔吐が認められた。これらの変化は、投与1週目より時折認められたが、投与40週以降は観察されず、投与期間中継続するものではなかった。

雌雄の60mg/kg投与群で体重増加抑制が認められた。

血液生化学的検査では、雄の30mg/kg以上の投与群でGPTの上昇、雄の60mg/kg投与群でNEFAの増加、雌でCaの減少が認められたが、その他の肝及び腎機能検査並びに病理組織学的検査では異常はみられなかった。

5週間の休薬後には上記の変化はすべて回復した。摂餌量、摂水量、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査、体温測定、心電図検査、臓器重量及び剖検には異常はみられなかった。

以上の結果、無毒性量は雌雄とも10mg/kg/日であると推定された。

表二-7 イヌ52週間反復投与毒性試験成績

動物種、系統、月齢、性、体重	ビーグル犬、約6ヶ月齢、♂：9.0～10.3kg、♀：8.3～10.1kg			
投与経路(投与方法)	ゼラチンカプセルに充填した薬物を1日1回52週間連日強制経口投与した。			
投与量(mg/kg/日)	対照	10	30	60
動物数 <sup>1)</sup>	♂5 ♀5	♂4 ♀4	♂4 ♀4	♂5 ♀5
死亡数	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0
一般状態	—	—	♂：軟便 ♀：嘔吐、軟便	♂♀：嘔吐、軟便
体重	—	—	—	♂：↓(13%)* ♀：↓(17%)
摂餌量	—	—	—	—
摂水量	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	♂：GPT↑	♂：NEFA↑、GPT↑、 ♀：Ca↓
尿検査	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—
肝機能検査	—	—	—	—
腎機能検査	—	—	—	—
臓器重量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—
回復性試験(5週間)	上記の変化は回復			
無毒性量	雌雄とも10mg/kg/日			

1)：対照群及び60mg/kg投与群の雌雄の動物のうち、各1匹を回復性試験に使用した。

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

↓：増加抑制、↑：増加、↓：減少

\*：p<0.05 [Dunnettの多重比較]

### 3. 生殖に及ぼす影響

#### (1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment 1)

SD系ラットを用い、FRG-8813を雄では交配63日前から交配期間まで、雌では交配14日前から交配期間及び妊娠7日までそれぞれ1日1回強制経口投与した。妊娠20日に雌の全例を帝王切開し胎児の検索を行った。投与量は、ラットの13週間反復投与毒性試験の結果から300mg/kg以上の投与群で一般状態の変化が認められたこと及び1000mg/kg投与群で死亡がみられたことから、雌雄とも30、100及び300mg/kg/日の3用量を設定し、対照群には5%アラビアゴム水溶液を投与した。動物数は1群雌雄各25匹とした。

結果を表ニー8に示した。雌雄の300mg/kg投与群で流涎、雌で脱毛及び下腹部の汚れが認められたが、雌雄とも死亡はみられなかった。流涎、脱毛及び下腹部の汚れは、投与終了又は妊娠中期には消失する回復性のある変化であり、本薬のラット13週間反復投与毒性試験(表ニー4、118頁)でも認められた変化であった。

摂餌量では、交配前投与期間中の雄の100mg/kg以上の投与群で増加及び雌の300mg/kgの投与群で減少が認められたが、いずれも軽度かつ一過性の変化であり、体重への影響は認められず、本薬のラット13週間反復投与毒性試験(表ニー4、118頁)においても認められない変化であることから、薬物投与との関連はないものと考えられた。

胎児体重の増加が、雄の100mg/kg投与群及び雌の100mg/kg以上の投与群でみられた。胎児の骨格検査では、100mg/kg以上の投与群で胸骨核及び仙尾椎の骨化数の増加、300mg/kg投与群で中手骨の骨化数の増加が認められた。しかしながら、本試験の投与期間は妊娠7日までであり、胎児の器官形成期には投与していないこと、本薬のラット胎児器官形成期投与試験(表ニー9、130～131頁)、授乳期及び周産期投与試験(表ニー11、136～137頁)のF<sub>1</sub>又はF<sub>2</sub>の胎児体重及び骨化進行度にはいずれも増加が認められないことから、上記の変化は薬物投与とは関連性のない変化と考えられた。

雌雄の親動物の体重、摂餌量、性周期、交尾能、受胎能、黄体数、着床数及び剖検、胎児の致死、生存数及び性比に異常は認められず、外表異常、内臓異常及び骨格奇形の出現率には薬物投与による影響は認められなかった。

以上の結果、親動物における一般毒性学的無毒性量は雌雄とも100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は雌雄とも300mg/kg/日及び次世代動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は300mg/kg/日であると推定された。

表ニ-8 ラット経口投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験成績（1）

動物種、系統、週齢		ラット、Crj:CD(SD)、♂：6週齢、♀：8週齢			
投与経路（投与方法）		5%アラビアゴム水溶液に懸濁させた薬物を雄では交配63日前から交配期間、雌では交配14日前から交配期間及び妊娠7日まで1日1回強制経口投与した。 投与液量は10ml/kgとした。			
投与量 (mg/kg/日)		対 照	30	100	300
動 物 数	♂	25	25	25	25
	♀	25	25	25	25
親動物雄 F0	死 亡 数	0	0	0	0
	一 般 状 態	—	—	—	流涎
	体 重	—	—	—	—
	摂 餌 量	—	—	—	—
	交 尾 率 (%)	100	100	96.0	100
	受 胎 率 (%)	92.0	96.0	95.8	84.0
	剖 檢	—	—	—	—
	死 亡 数	0	0	0	0
親動物雌 F0	一 般 状 態	—	—	—	流涎、脱毛、下腹部の汚れ
	体 重	—	—	—	—
	摂 餌 量	—	—	—	—
	交 尾 率 (%)	100	100	100	100
	受 胎 率 (%)	92.0	96.0	96.0	84.0
	黄 体 数	17.0	17.0	16.5	17.0
	着 床 数	15.9	15.5	15.2	16.2
	卵 巢 重 量 (mg)	131	129	127	126
剖 檢		—	—	—	—

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

[  $\chi^2$ 検定、Kruskal-Wallisの順位和検定、Dunnettの多重比較]

表ニ-8 ラット経口投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験成績（2）

投与量 (mg/kg/日)		対 照	30	100	300
胎児 F <sub>1</sub>	早期死亡率 (%)	5.1	5.2	6.0	6.3
	後期死亡率 (%)	0.5	0.2	0	0
	生存胎児数	♂	7.3	7.1	6.8
		♀	7.7	7.6	7.2
	死亡胎児数 (%)	5.6	5.4	6.0	6.3
	性 比 (♂/♀)	0.95	0.93	0.92	1.10
	体 重 (g)	♂	3.4	3.4	3.7*
		♀	3.2	3.3	3.5*
	胎盤重量 (g)	0.46	0.47	0.49	0.47
	肛門・性器間距離 (mm)	♂ ♀	2.8 1.3	2.8 1.3	2.9 1.4
児 F <sub>2</sub>	外表異常 型(例数)	頻度 (%)	0	0	0.2
		型(例数)	—	—	短尾(1)
	内臓異常 型(例数)	頻度 (%)	2.4	2.4	2.6
		型(例数)	左臍帶動脈(2)、 胸腺の頸部残留(1)	左臍帶動脈(2)、 胸腺の頸部残留(1)	左臍帶動脈(2)、 胸腺の頸部残留(1)
	骨格奇形 型(例数)	頻度 (%)	0	1.3	1.7
		型(例数)	—	頸椎椎弓の短小(1)、 波状肋骨(2)	波状肋骨及び肩甲 骨の内側弯曲(1)、 上腕骨及び下腿骨 の短小(3)
	骨格変異・骨化		—	—	頸椎椎弓の短小(1)
				胸骨核数↑ 仙尾椎数↑	胸骨核数↑ 仙尾椎数↑ 中手骨数↑
	無毒量		親動物	一般毒性学的：雌雄とも100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響：300mg/kg/日	
	胎児			300mg/kg/日	

—：薬物投与の影響か、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

↑：増加 \*：p<0.05、[ $\chi^2$ 検定、Kruskal-Wallisの順位和検定、Dunnettの多重比較]

## (2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

### 1) ラットにおける試験

雌の SD 系ラットを用い、FRG-8813を妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。1 群の動物数を 32~35 匹とした。妊娠 20 日に全体の約 2/3 を帝王切開し胎児の検索を行うとともに、残りの動物を自然分娩させ出生児の生後観察を行った。投与量は、妊娠動物を用いた予備試験において 1000mg/kg 投与群で一般状態、体重及び摂餌量に変化がみられたことから、100、300 及び 1000mg/kg/日の 3 用量を設定し、対照群には 5% アラビアゴム水溶液を投与した。

結果を表ニー 9 に示した。母動物の 1000mg/kg 投与群で 3 例の死亡が認められ、一般状態の変化として脱毛、下腹部の汚れ、自発運動の減少、流涎及び間代性痙攣が認められた。これらの変化は、ラットの 13 週間反復投与毒性試験（表ニー 4、118 頁）でも認められた変化であった。

1000mg/kg 投与群で妊娠期間中の体重の減少及び 300mg/kg 以上の投与群で摂餌量の減少が認められたが、哺育期間中には変化はみられなかった。

胎児 F<sub>1</sub> の内臓検査では、300mg/kg 以上の投与群で左臍帯動脈がみられたが、本変化は SD 系ラットの自然発生異常として認められる変化<sup>1)</sup>であり、その出現率も対照群に比して差がないことから、薬物投与とは関連のない偶発例と考えられた。

その他、母動物の剖検所見、出産率、妊娠期間、分娩及び哺育能力、出生児 F<sub>1</sub> の生後発育、分化、機能、情動性、学習能力、8 週齢時の臓器重量及び生殖能力に異常はみられず、胎児 F<sub>1</sub> 及び胎児 F<sub>2</sub> の致死、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。

以上の結果、母動物における一般毒性学的無毒性量は 100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 1000mg/kg/日、胎児 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>、出生児 F<sub>1</sub> に対する無毒性量は 1000mg/kg/日 であると推定された。

### 引用文献

- 1) Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M. and Watanabe, T.: Spontaneous malformations in laboratory animals: Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice, Cong. Anom., 27, 147-206 (1987)

表二-9 ラット経口投与による胎児器官形成期投与試験成績（1）

動物種、系統、週齢		ラット、Crj:CD(SD)、交配開始時11週齢			
投与経路(投与方法)		5%アラビアゴム水溶液に懸濁させた薬物を妊娠7~17日まで1日1回強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとした。			
投与量(mg/kg/日)		対照	100	300	1000
動物数	妊娠末期剖検	23	22	22	20
	自然分娩	12	12	13	12
母動物	死 亡 数 <sup>1)</sup>	0	0	0	3
	一 般 状 態	—	—	—	脱毛、下腹部の汚れ、自発運動の減少、流涎、間代性痙攣
	体 重	—	—	—	↓
	摂 餌 量	—	—	↓	↓
	黄 体 数	14.9	14.8	15.1	15.1
	着 床 数	14.0	14.4	13.8	14.4
	卵巣重量 (mg)	120	115	116	119
	剖 検	—	—	—	—
	妊娠期間(日)	22.0	22.2	22.3	22.5
	分 娩 异 常	—	—	—	—
F <sub>0</sub>	哺 育 状 態	—	—	—	—
	死亡胎児率 (%)	3.0	5.0	3.9	2.4
	生存胎児数 ♂	6.9	6.7	7.3	7.3
	♀	6.8	7.0	6.0	6.8
	性 比 (♂/♀)	1.01	0.96	1.23	1.08
	生存胎児 ♂	3.9	4.0	4.0	4.0
	体重 (g) ♀	3.8	3.8	3.8	3.7
	胎盤重量 (g)	0.46	0.46	0.48	0.49
	肛門・性器間距離 (mm) ♂	3.0	3.0	3.1	3.1
	♀	1.4	1.3	1.4	1.4
F <sub>1</sub>	外表異常	頻度 (%)	0	0	0
		型(例数)	—	—	—
	内臓異常	頻度 (%)	0	0	0.8
		型(例数)	—	—	左臍帶動脈(1) 左臍帶動脈(2)
	骨格奇形	頻度 (%)	0	0.5	0.6
		型(例数)	—	第1肋骨欠損(1) 第13骨肋骨及び腰椎椎体の欠損(1)	—
	骨格変異・骨化	—	—	—	—

1)：薬物投与に起因する死亡数。

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。↓：増加抑制又は減少

[ $\chi^2$ 検定、Kruskal-Wallisの順位和検定、Dunnettの多重比較]

表二-9 ラット経口投与による胎児器官形成期投与試験成績(2)

投与量 (mg/kg/日)		対 照	100	300	1000
出生児 F <sub>1</sub>	出産率 (%)	100	100	100	100
	出生率 (%)	95.6	96.3	92.6	87.8
	4日生存率 (%)	99.4	100	87.9	90.4
	離乳率 (%)	100	100	97.1*	100
	体 重	—	—	—	—
	肛門・性器間距離 (mm)	♂ ♀	17.7 10.7	18.2 10.8	17.9 10.6
	外表異常	頻度 (%)	0	0	0
		型(例数)	—	—	—
	形態分化・反射	—	—	—	—
	行動・機能・学習	—	—	—	—
	臓器重量 (8週齢)	—	—	—	—
	交尾率 (%)	♂ ♀	100 100	100 100	100 100
	受胎率 (%)	♂ ♀	100 100	83.3 83.3	91.7 91.7
胎児 F <sub>2</sub>	卵巢重量 (mg)	111	116	117	114
	剖 検	—	—	—	—
	死亡胎児率 (%)	6.5	1.7	8.7	5.1
	生存胎児数	♂ ♀	7.1 6.3	6.6 8.7*	7.2 6.5
	性 比 (♂/♀)	1.12	0.76	1.11	0.82
	生存胎児体重 (g)	♂ ♀	3.7 3.6	3.6 3.5	3.8 3.5
	胎盤重量 (g)	0.46	0.48	0.48	0.47
	肛門・性器間距離 (mm)	♂ ♀	3.0 1.3	2.9 1.3	3.0 1.3
	外表異常	頻度 (%)	0	0	0
		型(例数)	—	—	—
	内臓異常	頻度 (%)	0	0	0
		型(例数)	—	—	—
	骨格奇形	頻度 (%)	1.4	0.9	0
		型(例数)	環椎後頭骨癒合(1)	第1胸椎椎体の欠損及び頸椎椎弓短小の複合(1)	—
無毒 性 量	骨 格 变 异・骨 化	—	—	—	—
	母 动 物 (F0)	一般毒性学的: 100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響: 1000mg/kg/日			
	胎 児 (F1)、出生 児	1000mg/kg/日			
	胎 児 (F2)	1000mg/kg/日			

—: 薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

\*: p < 0.05、[ $\chi^2$ 検定、Kruskal-Wallisの順位和検定、Dunnettの多重比較]

## 2) ウサギにおける試験

雌の NZW 系ウサギを用い、FRG-8813を妊娠 6 日から18日まで 1 日 1 回強制経口投与した。1群の動物数を12~14匹とした。妊娠29日に帝王切開し胎児の検索を行った。投与量は、非妊娠動物を用いた2週間反復投与予備試験において1000mg/kg 投与群で死亡、300mg/kg 以上の投与群で一般状態の変化及び300mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたことから、30、100 及び300mg/kg/日の3用量を設定し、対照群には5%アラビアゴム水溶液を投与した。

結果を表ニー10に示した。30mg/kg 以上の投与群で呼吸促迫、300mg/kg 投与群で縮瞳が認められたが、死亡はみられなかった。呼吸促迫及び縮瞳は、投与約 1 時間後には消失する回復性の変化であり、ウサギにのみ認められる変化であった。100mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制、300mg/kg 投与群で摂餌量の減少がみられた。しかし、胎児では致死作用、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。

以上の結果、母動物 F<sub>0</sub>における一般毒性学的無毒性量は30mg/kg/日未満、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は300mg/kg/日、胎児 F<sub>1</sub>に対する無毒性量は300mg/kg/日であると推定された。

表ニ-10 ウサギ経口投与による胎児器官形成期投与試験成績（1）

動物種、系統、週齢		ウサギ、Slc:NZW、交配開始時24週齢			
投与経路(投与方法)		5%アラビアゴム水溶液に懸濁させた薬物を妊娠6日から妊娠18日まで1日1回強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとした。			
投与量(mg/kg/日)		対照	30	100	300
動物数		14	13	12	14
母動物 F0	死亡数	0	0	0	0
	流産数	0	0	0	0
	一般状態	—	呼吸促迫	呼吸促迫	呼吸促迫、縮瞳
	体重	—	—	↓	↓
	摂餌量	—	—	—	↓
	黄体数	10.6	10.6	10.7	11.3
	着床数	8.4	8.8	8.8	9.0
胎児 F1	剖検	—	—	—	—
	死亡胎児率(%)	18.5	17.5	11.9	18.2
	生存胎児数	♂ ♀	3.1 3.8	3.5 3.8	3.4 4.3
	性比(♂/♂+♀)	48.6	46.1	43.2	43.9
	体重(g)	♂ ♀	38.20 37.77	38.75 39.72	38.03 37.20
	胎盤重量(g)	♂ ♀	5.00 4.93	5.46 5.55	5.56 5.01
	頻度(%)	3.1	4.3	3.2	5.9
	外表面異常 型(例数)	水頭症、臍帯ヘルニア、内反足及び多指の複合(1)、臍帯ヘルニア及び内反足の複合(1)、片側性小眼球症及び頭部膨隆の複合(1)	浮腫、口蓋裂、前肢短小、合指及び短尾の複合(1)、欠指及び短尾の複合(1)、全前脳胞症(2)	臍帯ヘルニア(1)、手関節屈曲拘縮(1)、短尾(1)	小顎(1)、手関節屈曲拘縮(4)、曲尾(1)
	頻度(%)	6.7	3.2	0	2.9
	内臓異常 型(例数)	心室中隔欠損、食道背側を走る右鎖骨下動脈及び腎孟拡張の複合(1)、下垂体形成不全、鼻腔変形、心室中隔欠損、食道背側を走る右鎖骨下動脈、食道の逆位及び腎孟拡張の複合(1)	左冠状動脈口過剰形成(1)	—	左冠状動脈口過剰形成(1)

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

↓：増加抑制又は減少、[Wilcoxonの順位和検定、Dunnettの多重比較]

表ニ-10 ウサギ経口投与による胎児器官形成期投与試験成績（2）

投与量 (mg/kg/日)		対 照	30	100	300
胎児 F <sub>1</sub>	骨格 奇形	頻 度 (%)	1.5	7.9	7.9
		型(例数)	腰椎体癒合(1)	脊椎弯曲、椎骨配列異常、頸椎弓癒合、肩甲骨、鎖骨、肋骨、大腿骨及び腓骨の変形並びに前肢中節骨癒合の複合(1)、胸椎体及び胸椎弓の形成不全(1)、肋骨癒合(1)、胸骨核癒合(2)	胸椎弓及び肋骨の欠損並びに椎体偏位の複合(1)、尾椎癒合(1)、肋骨癒合(1)、肋軟骨接着異常(2)、胸骨核癒合(1)
骨格変異・骨化		—	—	—	—
無毒性量	母動物 (F <sub>0</sub> )	一般毒性学的：30mg/kg/日未満、生殖に及ぼす影響：300mg/kg/日			
	胎 児 (F <sub>1</sub> )	300mg/kg/日			

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

[Wilcoxonの順位和検定、Dunnettの多重比較]

### (3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

雌のSD系ラットを用い、FRG-8813を妊娠17日から分娩21日まで1日1回強制経口投与した。全動物を自然分娩させ、出生児の生後観察を行った。投与量は、妊娠動物を用いた予備試験において、1000mg/kg投与群で一般状態の変化及び死亡がみられたことから30、100及び300mg/kg/日の3用量を設定し、対照群には5%アラビアゴム水溶液を投与した。

結果を表ニ-11に示した。母動物の300mg/kg投与群で脱毛及び下腹部の汚れが認められたが、死亡はみられなかった。脱毛及び下腹部の汚れは、ラット13週間反復投与毒性試験（表ニ-4、118頁）、Segment I（表ニ-8、127頁）及びSegment II試験（表ニ-9、130頁）でも認められた変化であり、本試験では流涎は認められなかったものの、同様の原因で発現したものと考えられた。

出生児F<sub>1</sub>の8週齢時の臓器重量は、30及び100mg/kg投与群で卵巣重量の増加、300mg/kg投与群で肝臓重量の減少が認められたが、卵巣では最高投与量である300mg/kg投与群で変化がみられないこと、肝臓では相対重量のみの変化であり病理組織学的検査で異常が認められないことから、薬物投与とは関連のない変化と考えられた。

胎児F<sub>2</sub>は、30mg/kg投与群で臍帯ヘルニア及び100mg/kg投与群で無尾の外表異常が認められたが、これらの変化はSD系ラットの自然発生奇形として認められる変化<sup>1)</sup>であり、その出現率も対照群に比して有意差がないことから、薬物投与とは関連のない変化と考えられた。

その他、母動物F<sub>0</sub>の体重、摂餌量、剖検所見、出産率、妊娠期間、分娩及び哺育能力、出生児F<sub>1</sub>の生後発育、分化、機能、情動性、学習能力及び生殖能力に異常はみられず、胎児F<sub>2</sub>の致死及び発育抑制も認められなかった。

以上の結果、母動物F<sub>0</sub>における一般毒性学的無毒性量は100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は300mg/kg/日、出生児F<sub>1</sub>及び胎児F<sub>2</sub>に対する無毒性量は300mg/kg/日であると推定された。

### 引用文献

- 1) Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M. and Watanabe, T.: Spontaneous malformations in laboratory animals: Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice, Cong. Anom., 27, 147-206 (1987)

表ニ-11 ラット経口投与による周産期及び授乳期投与試験成績（1）

動物種、系統、週齢		ラット、Crj:CD(SD)、交配開始時11週齢			
投与経路（投与方法）		5%アラビアゴム水溶液に懸濁した薬物を妊娠17日～分娩後21日まで1日1回強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとした。			
投与量（mg/kg/日）		対 照	30	100	300
母動物 F0	動 物 数	21	20	20	21
	死 亡 数	0	0	0	0
	一 般 状 態	—	—	—	脱毛、下腹部の汚れ
	体 重	—	—	—	—
	摂 餌 量	—	—	—	—
	着 床 数	14.7	13.3	14.8	15.1
	剖 檢	—	—	—	—
	妊娠期間（日）	22.3	22.3	22.3	22.2
	分 娩 异 常	—	—	—	—
哺 育 状 態		—	—	—	—
出生児 F1	出 産 率 (%)	100	100	100	100
	出 生 率 (%)	95.6	90.9	89.4	95.8
	4 日生存率 (%)	98.8	90.0	93.7	97.9
	離 乳 率 (%)	98.2	100	100	98.2
	性 比 (♂/♀)	0.90	1.04	1.01	1.03
	肛門・性器間距離 (mm)	♂ ♀	17.1 9.4	16.5 9.4	16.9 9.5
	外 表 异 常	頻度 (%)	0	0	0
		型	—	—	—
	体 重	—	—	—	—
	形 態 分 化・反 射	—	—	—	—
	行 動・機 能・学 習	—	—	—	—
	臓器重量 (8週齢)	—	—	—	—
	交 尾 率 (%)	♂ ♀	100 100	100 100	100 100
		受胎率 (%)	♂ ♀	71.4 71.4	75.0 75.0
	卵 巢 重 量 (mg)	125	114	127	125
	剖 檢	—	—	—	—

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

[ $\chi^2$ 検定、Kruskal-Wallisの順位和検定、Dunnettの多重比較]

表ニ-11 ラット経口投与による周産期及び授乳期投与試験成績（2）

投与量 (mg/kg/日)		対 照	30	100	300
胎児 F <sub>2</sub>	着床後死亡率 (%)	5.2	4.6	9.5	10.5
生存胎児数	♂	8.5	6.7	6.4	6.3
	♀	6.6	7.1	7.2	7.0
死亡胎児率 (%)		5.2	4.6	9.5	10.5
性 比 (♂/♀)		1.28	0.94	0.89	0.89
体 重 (g)	♂	3.6	3.7	3.5	3.5
	♀	3.4	3.5	3.3	3.4
胎盤重量 (g)		0.51	0.53	0.51	0.49
肛門・性器間 距離 (mm)	♂	2.9	3.0	2.9	2.9
	♀	1.3	1.4	1.4	1.4
外表異常	頻度 (%)	0	0.4	0.4	0
	型(例数)	—	臍帯ヘルニア(1)	無尾(1)	—
	頻度 (%)	3.6	3.9	3.8	2.4
	型(例数)	胸腺の頸部残留(3)	胸腺の頸部残留(2)	胸腺の頸部残留(2)、左臍帯動脈(1)	胸腺の頸部残留(1)、胸腺の頸部残留及び左臍帯動脈の複合(1)
骨格奇形	頻度 (%)	2.7	0	1.9	0
	型(例数)	腰椎椎弓の配列異常(1)、波状肋骨(3)	—	仙尾椎の欠損(1)、頸椎椎弓の癒合(1)、波状肋骨(1)	—
骨格変異・骨化	—	—	—	—	—
無 毒 性 量	母 动 物 (F0)	一般毒性学的：100mg/kg/日 生殖に及ぼす影響：300mg/kg/日			
	出 生 児 (F1)	300mg/kg/日			
	胎 児 (F2)	300mg/kg/日			

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

[ $\chi^2$ 検定、Kruskal-Wallisの順位と検定、Dunnettの多重比較]

#### 4. 依存性

FRG-8813の亜急性・慢性毒性試験（表ニ-4、118頁、表ニ-5、120頁）及び生殖試験（表ニ-9、130頁）での一般状態で自発運動の減少などが認められたが、これらの変化は高投与量群のみの変化であった。また、一般薬理試験（表ホ-32-1、211頁）においても中枢神経系に対する作用は認められなかったことから、本薬に中枢作用はないと判断し、類薬においても依存性を示唆する報告がなされていないことから試験を実施しなかった。

## 5. 抗原性

### (1) モルモット抗原性試験

Hartley 系雄性モルモットを用いて能動的全身性アナフィラキシー (A S A) 反応、受身皮膚アナフィラキシー (P C A) 反応及びSchultz-Dale反応を実施した。感作量は、モルモットに単回投与して一般状態に影響の認められない 1 及び 10mg/匹とし、1 週間間隔で 3 回皮下投与した。

A S A 反応では、最終感作後 21 日目に FRG-8813 を 10mg/匹の用量で静脈内投与して誘発を行い、アナフィラキシー症状の有無を観察した。また、P C A 反応では最終感作後 17 日目に血清を採取し、血清を非効化処理又は未処理で Hartley 系雄性モルモットの皮内に感作した。非効化処理血清では感作 4 時間後に、未処理血清では感作 8 日目にそれぞれ FRG-8813 を 10mg/匹の用量で、エバンスブルーとともに静脈内投与して P C A 反応を実施した。更に、Schultz-Dale 反応では最終感作後 21~25 日目に摘出した回腸を用い、誘発はオルガンバス内の FRG-8813 を  $10^{-5}$  g/ml の濃度で行い、回腸の収縮の有無を調べた。

結果を表二-12 に示した。FRG-8813 はいずれの試験においても陽性反応を示さなかった。

表二-12 モルモット抗原性試験成績

群	免疫投与方法 <sup>1)</sup>	誘発抗原 及び用量	(陽性動物数 / 検査動物数)			
			能動的全身性 アナフィラキ シー反応	受身皮膚アナフィラキシー 反応 <sup>2)</sup>		Schultz-Dale 反応
				4時間	8日間	
1	無処置	FRG-8813 10mg/匹	0/5	0/5	0/5	0/3
2	FRG-8813 10mg/匹 皮下投与	FRG-8813 10mg/匹	0/4	0/5	0/5	0/3
3	FRG-8813 1mg/匹+FCA 皮下投与	FRG-8813 10mg/匹	0/5	0/5	0/5	0/3
4	FRG-8813 10mg/匹+FCA 皮下投与	FRG-8813 10mg/匹	0/5	0/5	0/5	0/3
5	OVA 1.0mg/匹+FCA 皮下投与	OVA 10mg/匹	5/5	5/5	5/5	3/3

1) 1週間間隔で3回投与した。

2) 皮膚感作4時間および8日目に惹起。

受身皮膚アナフィラキシー反応での誘発用量：FRG-8813 10mg/匹、OVA 2.0mg/匹

Schultz-Dale 反応での誘発濃度：FRG-8813  $10^{-5}$  g/ml、OVA  $10^{-6}$  g/ml

FCA：フロイントコンプリートアジュバント

OVA：卵白アルブミン

## (2) マウス抗原性試験

BALB/C 系及びC3H/He 系の雄性マウスを用いて P C A 反応を実施した。感作量は、マウス及びラットに単回投与して一般状態に影響の認められない $100\text{ }\mu\text{g}/\text{匹}$ とし、水酸化アルミニウムゲルとともに1週間間隔で3回腹腔内投与した。最終感作後14日目に血清を採取し、血清をSD系雄性ラットの皮内に感作した。感作4時間後にFRG-8813を $10\text{mg}/\text{匹}$ の用量で、エバンスブルーとともに静脈内投与し、P C A 反応を実施した。

結果を表ニ-13に示した。FRG-8813はいずれの系統においても陽性反応を示さなかった。

表ニ-13 マウス抗原性試験

群	系 統	免疫投与方法 <sup>1)</sup>	誘発抗原 及び用量	受身皮膚アナフィラキシー反応 (4hr) (陽性動物数/検査動物数)
1	BALB/C	FRG-8813 100 $\mu\text{g}/\text{匹}$ + Alum 腹腔内投与	FRG-8813 10mg/匹	0/5
	C3H/He			
2	BALB/C	OVA 10 $\mu\text{g}/\text{匹}$ + Alum 腹腔内投与	OVA 2.0mg/匹	5/5
	C3H/He			

1) 1週間間隔で3回投与した。

Alum：水酸化アルミニウムゲル

OVA：卵白アルブミン

## 6. 変異原性

### (1) 復帰突然変異試験

大腸菌のWP2uvr A株及びサルモネラ菌のTA100、TA1535、TA98及びTA1537株を用いた。予備試験では、0.305~5000μg/プレートの濃度を用いた。本試験では、予備試験の結果を基に39.1、78.1、156、313、625、1250、2500及び5000μg/プレートの濃度で直接法 [S 9 (-)] 及び代謝活性化法 [S 9 (+)] により検討した。

予備試験の結果を表ニ-14に、本試験の結果を表ニ-15に示した。直接法及び代謝活性化法で用いた0.305~5000μg/プレートの濃度において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

表ニ-14 細菌を用いる復帰突然変異試験（予備試験）

代謝活性化	被験物質	用 量 (μg/プレート)	復帰変異コロニー数（平均値）/ プレート					
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
無	FRG-8813	溶媒対照	0	112	10	27	21	9
		0.305	100	8	22	22	6	
		1.22	113	10	25	28	10	
		4.88	111	10	19	23	5	
		19.5	100	13	26	25	8	
		78.1	110	13	23	31	9	
		313	117	10	23	24	7	
		1250	97 <sup>1)</sup>	11 <sup>1)</sup>	21	25	5 <sup>1)</sup>	
		5000	17 <sup>1)</sup>	8 <sup>1)</sup>	7 <sup>1)</sup>	12 <sup>1)</sup>	2 <sup>1)</sup>	
		陽性対照	AF-2	0.01	421	152		
有	FRG-8813	陽性対照	0.1			561		
		NaN <sub>3</sub>	0.5		445			
		9-AA	80				557	
		溶媒対照	0	122	11	27	33	15
		0.305	113	11	23	34	15	
		1.22	117	13	26	27	13	
		4.88	115	13	22	30	11	
		19.5	121	11	30	31	12	
		78.1	123	14	21	31	12	
		313	117	13	20	28	15	
陽性対照	2-AA	1250	113	12	25	36	15	
		5000	68 <sup>1)</sup>	6 <sup>1)</sup>	12 <sup>1)</sup>	15 <sup>1)</sup>	8 <sup>1)</sup>	
		0.5				514		
		1	909					
		2		325			170	
		10			792			

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム 9-AA : 9-アミノアクリジン 2-AA : 2-アミノアントラセン

1) 試験菌の生育阻害

表ニ-15 細菌を用いる復帰突然変異試験（本試験）

代謝活性化	被験物質	用 量 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	復帰変異コロニー数(平均値) / プレート				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
無	FRG-8813	溶媒対照	0	106	9	25	24
		39.1	111	10			7
		78.1	101	9			5
		156	115	12	23	20	8
		313	112	11	22	27	7
		625	98	7	24	20	6 <sup>1)</sup>
		1250	109 <sup>1)</sup>	12 <sup>1)</sup>	23	27	9 <sup>1)</sup>
		2500			24 <sup>1)</sup>	21 <sup>1)</sup>	
	陽性对照	5000			9 <sup>1)</sup>	14 <sup>1)</sup>	
		AF-2	0.01	422		139	
		0.1				564	
		NaN <sub>3</sub>	0.5		419		
有	FRG-8813	9-AA	80				511
		溶媒対照	0	116	12	26	36
		156	116	8	24	29	11
		313	122	13	24	29	14
		625	103	13	28	31	13
		1250	118	14	25	32	12
		2500	125	7	26	31	11
		5000	70 <sup>1)</sup>	8 <sup>1)</sup>	12 <sup>1)</sup>	13 <sup>1)</sup>	9 <sup>1)</sup>
	2-AA	陽性对照	0.5			558	
		1	929				
		2		334			180
		10			871		

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

1) 試験菌の生育阻害

## (2) 染色体異常試験

### 1) 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

チャイニーズハムスターの肺由来線維芽細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた。処理濃度は、FRG-8813の50% 細胞増殖抑制濃度 (直接法で0.4mg/ml、代謝活性化法で1.6mg/ml) に基づいて、直接法では 0.1、0.2 及び 0.4mg/ml の濃度で、代謝活性化法では 0.4、0.8 及び 1.6mg/ml の濃度で試験を実施した。直接法では、24及び48時間処理後染色体標本を作製した。また、代謝活性化法では S 9 (+) 及び S 9 (-) とも 6 時間処理、更に18時間培養後染色体標本を作製した。

結果を表ニ-16に示した。直接法では、いずれの濃度においても染色体の構造異常又は数的異常の出現率の増加は認められなかった。代謝活性化法では、0.8mg/ml 処理までは細胞毒性を示唆する所見及び染色体異常細胞数の増加は認められなかった。染色体異常細胞数の増加は、細胞毒性のみられる1.6mg/ml 処理で認められた。しかしながら、この変化は S 9 の有無にかかわらず認められていることから、代謝物の関与はないものと考えられた。

表ニ-16 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験成績

使 用 細 胞		チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (C H L / I U 細胞)									
陽 性 対 照		直接法：メタンスルホン酸エチル 代謝活性化法：ベンツ(a)バイレン									
被 験 物 質		溶媒対照		FRG-8813						陽性対照	
直 接 法	用 量 (mg / ml)	0		0.1		0.2		0.4		0.5	
	培 養 時 間	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
	染色体の数的異常の出現率 (%)	1.0	0.5	1.5	1.0	1.5	1.0	0.5	1.0	0.0	2.0
	染色体の構造異常の出現率 (%)	1.0	0.5	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	2.5	55.5	42.0
代 謝 活 性 化 法	被 験 物 質	溶媒対照		FRG-8813						陽性対照	
	用 量 (mg / ml)	0		0.4		0.8		1.6		0.02	
	S 9 Mix の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
	染色体の数的異常の出現率 (%)	0.0	0.5	1.5	1.0	1.0	3.5	2.5	0.0	0.0	0.5
	染色体の構造異常の出現率 (%)	1.5	2.5	2.0	0.5	0.5	1.0	27.7	57.1	44.5	2.0

## 2) ヒト・リンパ球を用いる染色体異常試験

ヒト・リンパ球の初代培養細胞を用いた。処理濃度は、FRG-8813の50%細胞増殖抑制濃度（直接法で0.42mg/ml、代謝活性化法で4.2mg/ml）に基づいて直接法では0.11、0.21及び0.42mg/mlの濃度で、代謝活性化法では1.1、2.1及び4.2mg/mlの濃度で試験を実施した。直接法では24及び48時間処理後染色体標本を作製した。また、代謝活性化法ではS9(+)及びS9(-)とも3時間処理して21時間培養後染色体標本を作製した。

結果を表ニ-17に示した。直接法では、いずれの濃度においても染色体の構造異常又は数的異常の出現率の増加はなかった。代謝活性化法では、S9(-)では50%細胞増殖抑制濃度である4.2mg/ml処理によっても細胞毒性を示唆する所見及び染色体異常細胞数の増加は認められなかった。S9(+)では4.2mg/ml処理により、5.5%の出現率を示した。この値は、石館らの判定基準<sup>1)</sup>から疑陽性と判断したが、わずか0.5%の増加にしか過ぎなかった。また、この4.2mg/mlは約9.7mMに相当し、変異原性試験ガイドライン（平成元年9月11日薬審1第24号）において、細胞毒性を示さない場合の処理濃度の上限値にほぼ等しい高濃度であることから、ヒト・リンパ球においては変異原性は弱いことが推測された。事実、マウス小核試験（表ニ-18、144頁）では陰性であり、マウス及びラットのがん原性試験（表ニ-21、22、146～147頁、表ニ-24、25、149～151頁）においてもがん原性は認められないことから、本薬の染色体異常の変化は特に問題となる所見とは考えられなかった。

### 引用文献

- 1) 石館 基 監修：試験法の概略、pp I～IX、〔チャイニーズハムスター培養細胞を用いる〕染色体異常試験データ集、リアライズ社（1987）

表ニ-17 ヒト・リンパ球を用いる染色体異常試験成績

使 用 細 胞		ヒト・リンパ球									
陽 性 対 照		直接法：マイトイシンC 代謝活性化法：シクロフォスファマイド									
被 験 物 質		溶媒対照		FRG-8813						陽性対照	
直 接 法	用 量 (mg / ml)	0		0.11		0.21		0.42		0.0001	0.000007
	培 養 時 間	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
	染色体の数的異常の出現率 (%)	0.12	0.50	0.12	0.62	0.37	0.25	0.25	0.25	0.37	0.12
	染色体の構造異常の出現率 (%)	0	0	0	0	1.0	3.0	1.0	0.5	30.5	50.5
被 験 物 質		溶媒対照		FRG-8813						陽性対照	
代 謝 活 性 化 法	用 量 (mg / ml)	0		1.1		2.1		4.2		0.01	
	S9 Mix の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
	染色体の数的異常の出現率 (%)	0	0.62	0.37	0.25	0.12	0.5	1.12	0.37	0.25	0.37
	染色体の構造異常の出現率 (%)	0	0	1.0	0	0.5	0.5	5.5	3.0	58.0	0

判定基準：陰性；5%未満、疑陽性；5%以上10%未満、陽性；10%以上(石館ら)

### (3) 小核試験

#### 1) マウス小核試験

ICR 系のマウスを用いた。マウスの経口単回投与毒性試験の結果（表ニー2、114頁）及び予備試験の結果を参考にして、5%アラビアゴム水溶液に懸濁した被験物質を150、300 及び600mg/kg/日の用量で強制経口投与した。24時間間隔で2日間連続投与し、最終投与24時間後に骨髄を採取して塗抹標本を作製した。

結果を表ニー18に示した。いずれの用量においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加は認められなかった。また、多染性赤血球の割合が300mg/kg/日以上の用量で低下しており、骨髄細胞が被験物質に暴露されているものと考えられた。

表ニー18 げつ歯類を用いる小核試験成績

動物種、系統、週齢、性、体重	マウス、Crj:CD-1(ICR)、9週齢、雄、33.7～39.0g				
使用動物数	1群当たり6匹の動物を使用した。				
投与経路（投与方法）	5%アラビアゴム水溶液に懸濁した薬物を2日間強制経口投与した。				
陽性対照	マイトイマイシンCを1回腹腔内投与した。				
標本作製時期及び染色方法	2日間連続投与24時間後に骨髄を採取し、3%ギムザ液で30分間染色した。マイトイマイシンCは、投与24時間後に骨髄を採取した。				
投与物質	溶媒対照	FRG-8813			陽性対照
投与量(mg/kg)	0	150	300	600	2
試験結果	小核を有する多染性赤血球の出現頻度(%,平均値)	0.20	0.22	0.13	0.18
	全赤血球に対する多染性赤血球の出現頻度(%,平均値)	59.1	55.9	52.7*	48.9**
					43.1**

##: p<0.01 [χ<sup>2</sup>検定] \*: p<0.05 \*\*: p<0.01 [Dunnettのt検定]

#### 2) マウスTK試験

マウス小核試験における暴露量を検討するために、ICR系の雄性マウスを用いてTK試験を実施した。マウス小核試験と同様に5%アラビアゴム水溶液に懸濁した被験物質を150、300 及び600mg/kg/日の用量で強制経口投与した。24時間間隔で2日間連続投与し、2日目の投与前、投与0.5、1、2、6、24時間後に採血し血漿中未変化体濃度をHPLCを用いて測定した。

結果を表ニー19に示した。経口投与時の血漿中未変化体濃度は、投与0.5時間後にCmaxを示しその後低下した。Cmaxは300 及び600mg/kg/日でほぼ同程度の値を示したが、AUC<sub>0-24</sub>は投与量に依存して増加した。

表ニー19 マウス経口投与時の血漿中未変化体濃度(TK試験)

投与経路	投与量 (mg/kg/日)	Tmax (hr)	Cmax (μg/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/ml)
経口	150	0.5	7.13 ± 2.05	20.29
	300	0.5	17.64 ± 3.36	48.63
	600	0.5	17.88 ± 3.40	95.01

(4～5例の平均値±標準誤差)

## 7. がん原性

### (1) マウス78週間がん原性試験

B6C3F<sub>1</sub>系マウスを1群雌雄50匹ずつ用い、FRG-8813を飼料に混合し78週間自由に摂取させた。本試験の投与量は、混餌投与による13週間のがん原性予備試験を実施して決定した（添付資料ニ-16）。雄の各投与群及び雌の1800ppm以上の投与群で5%以上の体重増加抑制が認められた。その他、雄では肝臓及び腎臓の相対重量がすべての投与群で増加し、雌では1800及び5400ppm投与群で腎臓の相対重量、5400ppm投与群で肝臓の相対重量が増加した（表ニ-20）。

表ニ-20 マウス13週間がん原性予備試験成績

動物種、系統 投与開始時週齢	マウス、Slc: B6C3F <sub>1</sub> 6週齢			
投与経路（投与方法）	基礎飼料に薬物を一定濃度（ppm）で混入し、自由摂取させた。			
投与量（ppm）	対照	600	1800	5400
平均薬物摂取量 (mg/kg/日)	♂ ♀	0 0	114 133	354 407
動物数	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10
死亡数	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0
一般状態	—	—	—	—
体重	—	♂: ↓	♂: ↓ ♀: ↓	♂、♀: ↓
摂餌量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
臓器重量	—	♂: 肝臓↑、腎臓↑ ♀: 腎臓↑	♂: 肝臓↑、腎臓↑ ♀: 肝臓↑、腎臓↑	♂: 肝臓↑、腎臓↑ ♀: 肝臓↑、腎臓↑

—：特記すべき所見なし。

↓：増加抑制傾向又は減少傾向、↓：増加抑制又は減少、↑：相対重量のみ増加、↑：増加

これらの結果から、本試験の最高用量を雌雄ともに1800ppmとし、以下600及び200ppm投与群の3用量を設定した。

本試験の結果を表ニ-21及び22に示した。各群雌雄とも死亡率に差は認められなかった。雄の1800ppm投与群と雌の600及び1800ppm投与群で試験期間を通じて体重増加抑制又は抑制傾向が認められた。

一般状態、摂餌量及び血液学的検査においては薬物に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査では、非腫瘍性の変化として腺胃の粘膜上皮増生及び腺腔拡張の増加が認められたが、これらの所見は薬物の薬理作用による形態的変化であると考えられた。一方、薬物投与による腫瘍発生率の増加あるいは早期出現を示すような腫瘍は観察されなかった。

以上の結果、FRG-8813はマウスではがん原性を有しないものと考えられた。

表二-21 マウス78週間がん原性試験成績

動物種、系統 投与開始時週齢	マウス、Slc: B6C3F1 6週齢			
投与経路(投与方法)	基礎飼料に薬物を一定濃度(ppm)で混入し、自由摂取させた。			
投与量(ppm)	対照	200	600	1800
平均薬物摂取量 (mg/kg/日)	♂ ♀	0 0	30 38	88 117
動物数	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50
死亡数	♂3 ♀2	♂2 ♀1	♂1 ♀3	♂1 ♀1
一般状態	—	—	—	—
体重	—	—	♀: ↓	♂: ↓ ♀: ↓
摂餌量	---	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	♂: 腺胃の腺腔拡張、粘膜上皮増生、腎の石灰沈着 ♀: 腺胃の腺腔拡張、粘膜上皮増生、肝の色素沈着、腎の脂肪化	♂: 腺胃の腺腔拡張、粘膜上皮増生、腎の石灰沈着 ♀: 腺胃の腺腔拡張、粘膜上皮増生、肝の色素沈着、腎の脂肪化	♂: 腺胃の腺腔拡張、粘膜上皮増生、腎の石灰沈着 ♀: 腺胃の腺腔拡張、粘膜上皮増生、肝の色素沈着、腎の脂肪化

—: 薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

↓: 増加抑制傾向又は減少傾向、↑: 増加抑制又は減少

表二-22 マウス78週間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数

投与量 (ppm)	対照		200		600		1800	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
腫瘍発生例数	25	13	20	12	20	12	22	13
骨髓	良性血管内皮腫	0 1	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	肥満細胞腫	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
脾	良性血管内皮腫	0 1	1 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0
	悪性リンパ腫	0 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 0	0 0
リンパ節	悪性リンパ腫	2(1) 1	1(1) 1	1 3(1)	1 3(1)	2 1	2 1	2 1
肺	肺胞上皮/細気管支腺腫	1 0	4 0	1 1	1 1	2 3	2 3	2 3
	肺胞上皮/細気管支癌	0 2	0 1	0 0	0 0	2(1) 0	2(1) 0	2(1) 0
胃	扁平上皮乳頭腫	1 1	0 1	0 1	0 1	1 0	1 0	1 0
小腸	腺腫	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
胰	腺腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1
肝	肝細胞腺腫	12 2	8 3	9 4	8 2	8 2	8 2	8 2
	組織球性肉腫	1(1) 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	良性血管内皮腫	1 1	1 0	0 0	0 0	1 0	1 0	1 0
	肝細胞癌	5(1) 3	7(1) 3	7(1) 0	7(1) 0	5(1) 0	5(1) 0	5(1) 0
下垂体	腺腫	0 0	1 0	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0
甲状腺	ろ胞状細胞腺腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1
	ろ胞状細胞癌	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
腎	腺腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1
副腎	腺腫	0 0	0 0	1 0	1 0	0 0	0 0	0 0
ハーダー氏腺	腺腫	1(1) 2	1 1	2 1	2 1	1 1	1 1	1 1
皮膚	扁平上皮乳頭腫	0 0	0 0	1 0	1 0	0 0	0 0	0 0
	角化棘細胞腫	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	1 0	1 0
	表皮囊胞	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
皮下織	黄色腫	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	表皮囊胞	0 0	0 0	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0
	横紋筋肉腫	0 0	0 0	0 0	0 0	1(1) 1	1(1) 1	1(1) 1
精巣上体	黄色線維腫	1	0	0	0	0	0	0
卵巣	絨毛癌	0	0	0	0	0	1(1)	1(1)
	悪性奇形腫	1(1)	0	0	0	0	0	0
子宫	平滑筋肉腫	0	2	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫	0	0	1(1)	1(1)	1	1	1
	腺癌	0	1(1)	0	0	0	0	0
外耳道腺	腺腫	0 —	0 —	0 —	0 —	1 —	1 —	1 —

( ) : 死亡例、—: 観察所見なし。

## (2) ラット104週間がん原性試験

F-344 ラットを1群雌雄50匹ずつ用い、FRG-8813を飼料に混合し104週間自由に摂取させた。本試験の投与量は、混餌投与による13週間のがん原性予備試験を実施して決定した（添付資料ニ-18）。雄の各投与群及び雌の4500ppm投与群で対照群に比較して5%以上の体重増加抑制が認められた。その他、雄の4500ppm投与群、雌の1500及び4500ppm投与群で肝臓及び腎臓の実重量又は相対重量が増加した（表ニ-23）。

表ニ-23 ラット13週間がん原性予備試験成績

動物種、系統、 投与開始時週齢	ラット、Crj:F-344 (Fischer) 5週齢			
投与経路（投与方法）	基礎飼料に薬物を一定濃度（ppm）で混入し、自由摂取させた。			
投与量（ppm）	対照	500	1500	4500
平均薬物摂取量 (mg/kg/日)	♂ ♀	0 0	33.7 36.9	102 110
動物数	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10
死亡数	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0
一般状態	—	—	—	—
体重	—	♂:↓	♂:↓	♂:↓ ♀:↓
摂餌量	—	♂:↓	♂、♀:↓	♂、♀:↓
剖検	—	—	—	—
臓器重量	—	—	♀:肝臓↑、腎臓↑ ♂:肝臓↑、腎臓↑ ♀:肝臓↑、腎臓↑	♂:肝臓↑、腎臓↑ ♀:肝臓↑、腎臓↑

—：特記すべき所見なし。

↓：增加抑制傾向又は減少傾向、↑：增加抑制又は減少、↑：相対重量のみ増加、↑：増加

これらの結果から、本試験の最高用量を雌雄ともに1500ppmとし、以下500及び150ppm投与群の3用量を設定した。

本試験の結果を表ニ-24及び25に示した。各群雌雄とも死亡率に差は認められなかった。雌雄とも1500ppm投与群で体重の増加抑制が認められた。

摂餌量では、雌の1500ppm投与群で減少が認められた。

一般状態、血液学的検査及び臓器重量に、薬物に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査では非腫瘍性の変化として、腺胃の神経内分泌細胞の増生、腺胃の腺腔拡張、主細胞の好酸性化・上皮増生が雌雄の薬物投与群に観察された。これらの所見は、薬物の薬理作用による形態的変化であると考えられた。肝臓の泡沫細胞集簇が雌雄の500及び1500ppm投与群に、脂肪化が雌の500及び1500ppm投与群に認められた。腺胃の神経内分泌細胞の増生によると考えられる腺胃のカルチノイドが認められたが、雌の1500ppm投与群の1例のみにみられた変化であった。本試験のカルチノイドは病理組織学的には良性で、発生例数が1例であること、本試験の投与量は推定臨床投与量の約230倍に相当する高用量であることから、臨床的に問題ないと考えられた。また、薬物投与による腫瘍発生率の増加あるいは早期出現を示すような腫瘍は観察されなかった。

以上の結果、FRG-8813はラットではがん原性を有しないものと考えられた。

表二-24 ラット104週間がん原性試験成績

動物種、系統、 投与開始時週齢	ラット、Crj:F-344 (Fischer) 5週齢			
投与経路(投与方法)	基礎飼料に薬物を一定濃度(ppm)で混入し、自由摂取させた。			
投与量(ppm)	対照	150	500	1500
平均薬物摂取量 (mg/kg/日)	♂ ♀	0 0	7 9	24 30
動物数	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50
死亡数	♂12 ♀10	♂9 ♀10	♂7 ♀8	♂8 ♀11
一般状態	—	—	—	—
体重	—	—	—	♂、♀: ↓
摂餌量	—	—	—	♀: ↓
血液学的検査	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	♂: 腺胃の腺腔拡張、 主細胞の好酸性化、 腺胃の上皮の増生 ♀: 腺胃の腺腔拡張、 主細胞の好酸性化、 腺胃の上皮の増生、 神經内分泌細胞の 増生	♂: 腺胃の腺腔拡張、 主細胞の好酸性化、 腺胃の上皮の増生、 肝臓の泡沫細胞集簇 ♀: 腺胃の腺腔拡張、 主細胞の好酸性化、 腺胃の上皮の増生、 神經内分泌細胞の 増生、肝臓の泡沫 細胞集簇	♂: 腺胃の腺腔拡張、 主細胞の好酸性化、 腺胃の上皮の増生、 神經内分泌細胞の 増生、肝臓の泡沫 細胞集簇 ♀: 腺胃の腺腔拡張、 主細胞の好酸性化、 腺胃の上皮の増生、 神經内分泌細胞の 増生、肝臓の泡沫 細胞集簇及び脂肪 化、腺胃のカルチ ノイド(1例)

—: 薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。 ↓: 増加抑制又は減少

表ニ-25 ラット104週間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数(1)

投与量(ppm)		対照 ♂♀		150 ♂♀		500 ♂♀		1500 ♂♀	
腫瘍発生例数		49	37	50	45	50	39	49	38
心	シュワン細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
脾	血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	单核細胞性白血病	10(4)	12(6)	6(1)	4(1)	5(3)	7(4)	7(3)	7(3)
胸腺	胸腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節	悪性リンパ腫	0	0	0	2(1)	0	1	0	0
肺	肺胞上皮/細気管支腺腫	2(1)	0	2	3	2	1	0	1
	肺胞上皮/細気管支腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨軟骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1(1)	0
舌	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0
胃	カルチノイド	0	0	0	0	0	0	0	1
	平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1(1)	0
	平滑筋肉腫	0	1(1)	0	0	0	0	0	0
脾	腺癌	3	0	2	0	2(1)	0	1	0
小腸	悪性平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
肝	肝細胞腺腫	3	3	1	0	4	3(1)	2	4(1)
	肝細胞癌	0	1	0	2	0	0	0	0
	組織球性肉腫	0	0	0	1(1)	0	0	0	0
腎	悪性間葉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌	0	0	1(1)	0	0	0	0	0
膀胱	移行上皮乳頭腫	2	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	腺腫	0	0	0	1(1)	0	1	0	2
	腺癌	0	0	0	0	0	0	1	1(1)
	線維腺腫	1	5(2)	0	2	0	2	0	3(1)
	線維腫	1	0	0	0	0	0	0	0
精巢	間細胞腫	41(8)		45(5)		49(7)		47(7)	
前立腺	腺腫	0		1		1		0	
	腺癌	0		1		0		0	
包皮腺	腺癌	1		2		1(1)		1	
陰囊	中皮腫	2(1)		1		2		1	
子宫	腺腫	0		2		1		2	
	子宮内膜間質性ポリープ		14(1)		12		13(2)		15(5)
	平滑筋腫	0		0		1(1)		0	
	平滑筋肉腫	1		0		1		0	
	子宮内膜肉腫	0		0		0		1(1)	
	腺癌	0		0		2(1)		1	
陰核腺	腺癌	1		5(1)		1		0	

( ) : 死亡例

表ニ-25 ラット104週間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数（2）

投与量 (ppm)		対照 ♂♀		150 ♂♀		500 ♂♀		1500 ♂♀	
下垂体	腺腫	14(8)	10(2)	10(3)	16(4)	11	13(1)	8(1)	14(3)
	頭外咽頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌	1	1(1)	0	0	0	1(1)	0	1(1)
甲状腺	C-細胞腺腫	9(1)	3	10(1)	4	6(1)	1	10(1)	4
	C-細胞癌	0	0	1	0	0	0	1	0
	ろ胞状細胞腺腫	0	0	1	0	1	1	0	3
	ろ胞状細胞癌	0	0	1	0	0	2	1	0
副甲状腺	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎	腺腫	0	0	0	0	1	0	3(2)	0
	神経節腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎髓質褐色細胞腫	7	2	2	4(1)	4(1)	1(1)	0	1
	副腎髓質悪性褐色細胞腫	0	0	1	1	2(1)	1(1)	0	0
シゲルハンス氏島	腺腫	9(1)	3	6	2(1)	11(1)	4	10(2)	2(1)
脳	顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	星状膠細胞腫	0	0	1(1)	1(1)	1	1	0	1(1)
皮膚	基底細胞上皮腫	1	0	0	0	1	0	0	0
	表皮囊腫	0	0	0	2(1)	1	2	0	1
	角化棘細胞腫	2(1)	0	2	0	2	0	3	0
	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	1	0	0	0
	扁平上皮癌	0	0	1(1)	1(1)	0	0	0	0
	メラニン欠乏黒色腫	0	0	0	0	0	1	0	0
皮下組織	線維腫	0	0	0	0	0	0	1(1)	0
	基底細胞上皮腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腫	0	0	1(1)	1	3	0	1	0
	線維肉腫	0	0	1(1)	0	1	0	2(2)	0
	脂肪腫	0	0	0	2	0	0	0	0
骨	横紋筋肉腫	0	0	0	0	1(1)	1(1)	0	0
	組織球性肉腫	0	0	1(1)	0	0	0	0	0
骨	骨肉腫	0	0	1(1)	0	0	0	0	0
腹膜	悪性シュワン細胞腫	0	0	0	1(1)	0	0	0	0
卵巢	囊胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1(1)	
椎間板	悪性脊索腫	0	0	0	1(1)	0	0	0	0

( ) : 死亡例

## 8. 光学異性体、代謝物及び副生成物の毒性

### (1) 光学異性体の単回投与毒性試験

FRG-8813の光学異性体 [(+)-FRG-8813及び(-)-FRG-8813] について、ICR系の雄性マウスを用いて試験を実施した。FRG-8813のマウスの単回投与毒性試験の結果（表ニー2、114頁）を参考にして、光学異性体30mg/kg（FRG-8813の静脈内単回投与で死亡のみられない量）及び60mg/kg（FRG-8813の静脈内単回投与で確実に死亡の認められる量）をそれぞれ1回静脈内投与した。

結果を表ニー26に示した。(+)-FRG-8813及び(-)-FRG-8813の60mg/kg投与群で死亡が認められた。死亡例の一般状態の変化として、60mg/kg投与群で強直性痙攣が認められた。剖検ではいずれの投与群にも異常はみられなかった。

以上の結果、概略の致死量は(+)-FRG-8813及び(-)-FRG-8813とも30～60mg/kgの間であり、各光学異性体間に毒性の差は認められなかった。

### (2) 代謝物の単回投与毒性試験

FRG-8813のヒト及び動物の主要な4種の代謝物M-1、M-2、M-7及びM-9について、ICR系の雄性マウスを用いて試験を実施した。投与量は上記(1)に準じてそれぞれ1回静脈内投与した。

結果を表ニー26に示した。M-1及びM-9の60mg/kg投与群で死亡が認められたが、M-2及びM-7の60mg/kg投与群では死亡はみられなかった。死亡例の一般状態の変化として、M-1及びM-9の60mg/kg投与群で強直性痙攣及び呼吸緩徐が認められた。生存例の剖検ではいずれの投与群にも異常はみられなかった。

以上の結果、概略の致死量はM-1及びM-9で30～60mg/kgの間、M-2及びM-7で60mg/kg以上であり、FRG-8813の原薬の毒性と同程度か弱いものであった。

### (3) 副生成物の単回投与毒性試験

FRG-8813の主要な2種の副生成物ii及びiiiについて、ICR系の雄性マウスを用いて試験を実施した。投与量は上記(1)に準じてそれぞれ1回静脈内投与した。

結果を表ニー26に示した。副生成物のii及びiiiの60mg/kg投与群で死亡が認められた。死亡例の一般状態の変化として、60mg/kg投与群で強直性痙攣及び呼吸緩徐が認められた。生存例の剖検ではいずれの投与群にも異常はみられなかった。

以上の結果、概略の致死量は副生成物のii及びiiiで30～60mg/kgの間であり、FRG-8813の原薬の毒性と同程度であった。

表ニ-26 光学異性体、代謝物及び副生成物のマウスにおける単回投与毒性試験成績

薬物	動物種、系統、週齢	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
						概略の致死量 (mg/kg)	特記所見
(+)-FRG-8813	マウス Slc : ICR 6週齢	静脈内	30、60	♂	5	30~60	死亡例：強直性痙攣
(-)-FRG-8813				♂	5	30~60	死亡例：強直性痙攣
M-1 M-2 M-7 M-9	マウス Slc : ICR 6週齢	静脈内	30、60	♂ ♂ ♂ ♂	5 5 5 5	30~60 >60 >60 30~60	死亡例：強直性痙攣、呼吸緩徐 — — 死亡例：強直性痙攣、呼吸緩徐
副生成物 ii	マウス Slc : ICR 6週齢	静脈内	30、60	♂	5	30~60	死亡例：強直性痙攣、呼吸緩徐
副生成物 iii				♂	5	30~60	死亡例：強直性痙攣、呼吸緩徐

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

#### (4) 副生成物 ii のラット 2 週間反復投与毒性試験

FRG-8813の副生成物 ii を SD 系ラットに 1 日 1 回 2 週間連日強制経口投与した。投与量は、ラットの13週間反復投与毒性試験に用いた最高投与量の1000mg/kg に含まれて投与された副生成物 ii の総投与量を上回る量を 2 週間で投与するために、雌雄ともに最高投与量を30mg/kg/日とし、以下10及び3mg/kg/日の3用量を設定し、対照群には5%アラビアゴム水溶液を投与した。動物数は1群雌雄各10匹として検討を行った。

結果を表ニ-27に示した。薬物投与に起因すると考えられる死亡は、雌雄ともに認められなかった。雌雄ともに、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査ともに変化は認められなかった。

以上の結果、副生成物 ii の無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日以上であると推定された。

表ニ-27 副生成物 ii のラット 2 週間反復投与毒性試験成績

動物種、系統、 週齢、性、体重	ラット、Crj:CD(SD)、6週齢、♂：249～278g、♀：155～178g			
投与経路(投与方法)	5%アラビアゴム水溶液に懸濁した薬物を1日1回2週間連日強制経口投与した。 投与液量は10ml/kgとした。			
投与量(mg/kg/日)	対照	3	10	30
動物数	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10
死亡数 <sup>1)</sup>	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0	♂0 ♀0
一般状態	—	—	—	—
体重	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—
血液化学的検査	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—
無毒性量	雌雄とも30mg/kg/日以上			

1)：薬物投与に起因する死亡数。

—：薬物投与の影響、あるいは毒性学的意義があると判断した所見なし。

## 9. その他の毒性

### (1) マウス単回投与毒性試験－合成法比較－

FRG-8813の各合成法による原薬の毒性比較試験を実施した。ICR系の雄性マウスを用い、マウスの単回投与毒性試験の結果（表ニー2、114頁）を参考にして、薬物を30mg/kg (FRG-8813の静脈内単回投与で死亡のみられない量) 及び60mg/kg (FRG-8813の静脈内単回投与で確実に死亡の認められる量) をそれぞれ1回静脈内投与した。

結果は表ニー28に示した。アセタール法、アミン法及びアセトアミド法のそれぞれ60mg/kg 投与群で死亡がみられた。死亡例の一般状態の変化として、60mg/kg 投与群で強直性痙攣及び呼吸緩徐が認められた。生存例の剖検ではいずれの投与群にも異常はみられなかった。

以上の結果、概略の致死量は各合成法とも30～60mg/kgの間であり、各合成法間に毒性の差は認められなかった。

表ニー28 合成法比較のマウス単回投与毒性試験成績

合 成 法	動物種、 系 統、 週 齢	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例 数	成 績	
						概略の致死量 (mg/kg)	特記所見
アセタール法	マウス Slc : ICR 6週齢	静脈内	30、 60	♂	5	30～60	死亡例：強直性痙攣、呼吸緩徐
ア ミ ン 法	マウス Slc : ICR 6週齢	静脈内	30、 60	♂	5	30～60	死亡例：強直性痙攣、呼吸緩徐
アセトアミド法	マウス Slc : ICR 6週齢	静脈内	30、 60	♂	5	30～60	死亡例：強直性痙攣、呼吸緩徐

## ホ. 薬理作用

	頁
1. 効力を裏付ける試験	157
総括	157
(1) 効力を裏付ける薬理試験	164
(2) 作用機序	165
(3) 光学異性体の効力についての薬理試験	166
(4) 代謝物の効力についての薬理試験	166
(5) 副生成物の効力についての薬理試験	166
(1) 効力を裏付ける薬理試験	168
1) 胃液分泌抑制作用	168
① 基礎分泌抑制作用	168
i) 胃酸分泌抑制作用	168
ii) ペプシン分泌抑制作用	168
② 刺激分泌抑制作用	169
i) 胃内灌流ラット	169
ii) ハイデンハインボーチイス	170
小括	171
2) 胃粘膜保護作用	172
① 各種壞死物質に対する胃粘膜保護作用	172
② アンモニア胃損傷に対する胃粘膜保護作用の持続性	172
③ サルにおける胃粘膜保護作用	173
小括	174
3) 抗急性潰瘍作用	174
4) 抗慢性潰瘍作用	176
① 酢酸胃潰瘍	176
② 酢酸十二指腸潰瘍	177
③ 自然発症胃潰瘍	177
5) 治癒促進作用と再発抑制作用	178
① 燃灼胃潰瘍	178
② 酢酸胃潰瘍	179
i) 治癒促進作用と再発抑制作用	179
ii) 炎症細胞浸潤抑制作用	180
小括	181
6) 抗NSAID潰瘍作用	181
7) 抗胃炎作用	182
① アンモニア慢性胃炎	182
② タウロコール酸慢性胃炎	182
小括	183

8) 薬効に関連するその他の作用	183
① 胃酸分泌抑制作用に対する連続投与の影響	183
② 休薬後の胃酸分泌リバウンド現象	184
③ 血清ガストリン値に対する影響	185
④ 胃粘液に対する連続投与の影響	185
⑤ ヘリコバクターピロリに対する抗菌作用	186
⑥ 抗テストステロン作用	187
⑦ d-ツボクラリン致死抑制作用	187
小括	188
9) 防御因子系薬剤との比較	188
① 胃粘膜保護作用	188
② 抗急性潰瘍作用	189
i) インドメタシン潰瘍	189
③ 抗慢性潰瘍作用	189
i) 酢酸胃潰瘍	189
④ 抗NSAID潰瘍作用	190
小括	190
 (2) 作用機序	191
1) 胃酸分泌抑制作用	191
① モルモット脳膜標本 <sup>3</sup> H-チオチジン結合阻害作用	191
② モルモット遊離壁細胞 <sup>14</sup> C-アミノピリン取り込みに対する作用	191
i) ヒスタミン刺激に対する抑制作用	191
ii) ベサネコール及びdbcAMP刺激に対する抑制作用	192
小括	193
2) 胃粘膜保護作用	193
① カプサイシン感受性神経の関与	193
i) 化学的除神経	193
ii) CGRP <sub>8-37</sub> 処置	193
iii) 連続投与の胃粘膜保護作用に対する影響	194
② 胃粘膜保護作用を発現する既知の因子の関与	195
小括	196
3) 胃粘膜血流増加作用	197
① 胃粘膜血流に対する作用	197
② 胃粘膜血流増加作用に対するカプサイシン感受性神経の関与	197
③ 摘出血管に対する作用	198
小括	198
4) 胃粘液増加作用	198
① 胃粘液合成能に対する作用 (in vitro)	198
② 胃粘液量に対する作用 (in vivo)	199

③ 傷害時胃粘液減少に対する保持作用	200
小括	200
5) 胃粘膜再構築促進作用	200
① 胃粘膜傷害後の胃粘膜再構築に対する作用	200
② 胃粘膜再構築促進作用に対するカプサイシン感受性神経の関与	201
小括	202
6) 防御因子系薬剤との比較	202
① 胃粘膜血流に対する作用	202
② 傷害時胃粘液減少に対する保持作用	202
小括	203
7) 薬効用量についての考察	203
(3) 光学異性体の効力についての薬理試験	207
1) H <sub>2</sub> 受容体拮抗作用	207
2) 胃粘膜保護作用	207
小括	207
(4) 代謝物の効力についての薬理試験	208
1) H <sub>2</sub> 受容体拮抗作用	208
2) 胃粘膜保護作用	208
小括	208
(5) 副生成物の効力についての薬理試験	209
1) H <sub>2</sub> 受容体拮抗作用	209
2) 胃粘膜保護作用	209
小括	209
2. 一般薬理試験	210
総括	210
(1) 一般薬理作用	210
(2) 代謝物の一般薬理作用	214

## ホ 薬理作用

### 1. 効力を裏付ける試験

#### 総 括

効力を裏付ける試験結果の一覧を以下に示した。

表ホー1-1 効力を裏付ける試験成績一覧表(1)

試験項目			動物種	投与 経路	試験成績				
					FRG-8813		ファモチジン		
					使用用量	結果			
胃液分泌抑制作用	基礎分泌	幽門結紮	胃酸分泌	ラット	静脈内	0.3、1、3 mg/kg	ED50= 1.0mg/kg	ED50= 1.2mg/kg	ED50= 20.0mg/kg
				ラット	十二指腸内	1、3、10 mg/kg	ED50= 6.2mg/kg	ED50= 0.6mg/kg	ED50= 14.1mg/kg
		ペプシン分泌	ラット	静脈内	1mg/kg	1.0mg/kgで 30.7%抑制	1.2mg/kgで 25.0%抑制	20mg/kgで 20.5%抑制	
	刺激分泌	胃内灌流	ヒスタミン刺激	ラット	静脈内	0.03、0.1、0.3mg/kg	ED40= 0.15mg/kg	ED40= 0.03mg/kg	ED40= 3.9mg/kg
				ラット	十二指腸内	0.3、1、3 mg/kg	ED40= 1.9mg/kg	ED40= 0.53mg/kg	ED40= 16.2mg/kg
		テトラガストリン刺激	ラット	静脈内	0.03、0.1、0.3mg/kg	ED40= 0.09mg/kg	ED40= 0.04mg/kg	ED40= 2.9mg/kg	
		ベサネコール刺激	ラット	静脈内	0.1、0.3、1mg/kg	ED30= 0.42mg/kg	ED30= 0.04mg/kg	ED30= 17.0mg/kg	
		インボーチハ ハイデンハ	ヒスタミン刺激	イヌ	経口	0.1、0.3、1mg/kg	ED50= 0.41mg/kg	ED50= 0.04mg/kg	ED50= 1.55mg/kg
胃粘膜保護作用	アノニア損傷	アンモニア損傷	ラット	経口	1、3、10、30mg/kg	ED50= 3.3mg/kg	ED50> 150mg/kg	ED50= 111.6mg/kg	
		塩酸エタノール損傷	ラット	経口	5、15、50 mg/kg	ED50= 11.0mg/kg	ED50> 10mg/kg	ED50= 96.6mg/kg	
		エタノール損傷	ラット	経口	3、10、30 mg/kg	ED50= 14.9mg/kg	ED50> 150mg/kg	ED50= 136.4mg/kg	
	塩酸損傷	塩酸損傷	ラット	経口	3、10、30 mg/kg	ED50= 23.3mg/kg	ED50> 150mg/kg	ED50= 172.1mg/kg	
		塩酸タウロコール酸損傷	ラット	経口	10、30、100mg/kg	ED50= 23.1mg/kg	ED50> 150mg/kg	ED50= 75.9mg/kg	
	エタノール損傷	サル	経口 1日2回	1、2、4 mg/kg/日	2mg/kg/日以上で抑制	—	—	—	
	持続性	ラット	経口	10mg/kg	投与後すみやかに効果発現 3時間持続	—	—	—	

—: 実施せず、ED50、ED40、ED30: 50%、40%、30%抑制量

表ホー1-2 効力を裏付ける試験成績一覧表(2)

試験項目			動物種	投与経路	試験成績				
					FRG-8813		ファモチジン		
					使用用量	結果			
抗急性潰瘍作用	胃	水浸拘束ストレス潰瘍	ラット	経口	1、3、10 mg/kg	ED <sub>50</sub> = 4.3mg/kg	ED <sub>50</sub> = 1.4mg/kg	ED <sub>50</sub> = 24.3mg/kg	
		インドメタシン潰瘍	ラット	経口	1、3、10 mg/kg	ED <sub>50</sub> = 7.8mg/kg	ED <sub>50</sub> = 1.6mg/kg	ED <sub>50</sub> = 56.9mg/kg	
		幽門結紮アスピリン潰瘍	ラット	経口	1、3、10 mg/kg	ED <sub>50</sub> = 4.1mg/kg	ED <sub>50</sub> = 1.0mg/kg	ED <sub>50</sub> = 41.2mg/kg	
		ヒスタミン潰瘍	ラット	経口	1、3、10 mg/kg	ED <sub>50</sub> = 2.9mg/kg	ED <sub>50</sub> = 0.6mg/kg	ED <sub>50</sub> = 10.0mg/kg	
	十二指腸	メピリゾール潰瘍	ラット	経口	1、3、10 mg/kg	ED <sub>50</sub> = 4.6mg/kg	ED <sub>50</sub> = 0.5mg/kg	ED <sub>50</sub> = 44.4mg/kg	
		DDC潰瘍	ラット	経口	0.1、0.3、1mg/kg	ED <sub>50</sub> = 0.4mg/kg	ED <sub>50</sub> = 0.1mg/kg	ED <sub>50</sub> = 2.5mg/kg	
抗慢性潰瘍作用	酢酸胃潰瘍		ラット	経口 1日2回	1、3、10 mg/kg	10mg/kgで修復促進	1mg/kgで作用なし	30mg/kgで作用なし	
	酢酸十二指腸潰瘍		ラット	経口 1日2回	1、3、10 mg/kg	10mg/kgで修復促進	1mg/kgで作用なし	30mg/kgで作用なし	
	自然発症胃潰瘍		W/W <sup>v</sup> マウス	経口 (混餌)	1、10 mg/kg	1mg/kg以上を44、12週間の投与で潰瘍係数が低値を示した	—	100mg/kg 12週間投与で潰瘍係数が低値を示した	
再発抑制作用と治癒促進作用	焼灼胃潰瘍		ラット	経口	10、30 mg/kg	30mg/kgで治癒促進、再発抑制	30mg/kgで治癒促進 再発へは影響なし	—	
	酢酸胃潰瘍	治癒促進作用と再発抑制作用	ラット	経口 1日2回	3mg/kg	治癒促進、再発抑制	1mg/kgで治癒促進 再発へは影響なし	30mg/kgで治癒及び再発に影響なし	
		炎症細胞浸潤に対する作用	ラット	経口 1日2回	10mg/kg	炎症細胞浸潤抑制	1mg/kgで作用なし	—	
抗NSAID潰瘍作用	インドメタシン幽門前庭部潰瘍	ラット	経口 1日2回	1、3、10 mg/kg	10mg/kgで抑制	1mg/kgで作用なし	30mg/kgで作用なし		

—：実施せず、ED<sub>50</sub>：50%抑制量

表ホー1-3 効力を裏付ける試験成績一覧表(3)

試験項目	動物種	投与 経路	試験成績				
			FRG-8813		ファモチジン	シメチジン	
			使用用量	結果			
抗胃炎作用	アンモニア慢性胃炎	ラット	経口 3、10 mg/kg	3mg/kg以上で体部粘膜菲薄の回復促進 10mg/kgで壁細胞数減少の回復促進	1mg/kgで作用なし	30mg/kgで作用なし	
	タウロコール酸慢性胃炎	ラット	経口 3、10 mg/kg	3mg/kgで体部粘膜菲薄の回復促進 3mg/kg以上で壁細胞数減少の回復促進	1mg/kgで作用なし	30mg/kgで作用なし	
効力に関するその他の作用	胃酸分泌抑制作用に及ぼす連続投与の影響	イヌ 経口 1日2回	1mg/kg	1mg/kg 4週間投与で変化なし	—	—	
	休薬後の胃酸分泌リバウンド現象	ラット 経口 1日2回	30mg/kg	30mg/kg 1週間投与で影響なし	10mg/kg 1週間投与で影響なし	100mg/kg 1週間投与で酸分泌量増加	
	血清ガストリン値に対する作用	イヌ 経口	10mg/kg	10mg/kgで影響なし	1mg/kgで影響なし	40mg/kgで増加	
	胃粘液に対する連続投与の影響	ラット 経口 1日2回	1、3、10 mg/kg	1、3mg/kgで影響なし 10mg/kgで幽門前庭部粘液ゲル層の厚さ及び胃体部AB陽性粘液量が高値を示した	1mg/kgで幽門前庭部AB陽性粘液量が低値を示した	30mg/kgで胃体部PAS陽性粘液量が低値を示した	
	ヘリコバクターピロリに対する抗菌作用	in vitro	256、512、1024、2048 µg/ml	MIC=512～1024µg/ml	—	—	
	抗テストステロン作用	ラット 経口 1日2回	50mg/kg	50mg/kgで影響なし	—	50mg/kgで抑制	
	d-ツボクラリン致死抑制作用	マウス 経口	30、100 mg/kg	30、100 mg/kgで影響なし	—	—	

—：実施せず、MIC：最小阻止濃度

表ホー1ー4 効力を裏付ける試験成績一覧表（防御因子系薬剤との比較）

試験項目		動物種	投与 経路	試験成績				
				FRG-8813	テプレノン	セトラキサート	ソファルコン	
保護作用 胃粘膜	アンモニア損傷	ラット	経口	10mg/kgで抑制	EDFRG-8813 10mg/kg=34.9mg/kg	EDFRG-8813 10mg/kg=74.9mg/kg	EDFRG-8813 10mg/kg=53.4mg/kg	
	塩酸エタノール損傷	ラット	経口	10mg/kgで抑制	EDFRG-8813 10mg/kg=19.6mg/kg	EDFRG-8813 10mg/kg=65.0mg/kg	EDFRG-8813 10mg/kg=56.6mg/kg	
潰瘍作用 抗急性	インドメタシン潰瘍	ラット	経口	10mg/kgで抑制	35mg/kgで作用無し	75mg/kgで作用なし	55mg/kgで作用なし	
潰瘍作用 抗慢性	酢酸胃潰瘍	ラット	経口	10mg/kgで抑制	35mg/kgで作用無し	75mg/kgで作用なし	55mg/kgで作用なし	
抗NSAID潰瘍作用	インドメタシン幽門前庭部潰瘍	ラット	経口	10mg/kgで抑制	35mg/kgで作用無し	75mg/kgで作用なし	55mg/kgで作用なし	

EDFRG-8813 10mg/kg : FRG-8813 10mg/kgと同程度の作用を示す用量

表示-1-5 効力を裏付ける試験成績一覧表（作用機序-1）

試験項目		動物種	投与 経路	試験成績				
				FRG-8813		ファモチジン		
				使用用量	結果			
抑制作用	胃酸分泌 害試験	モルモット	in vitro	$3 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-6} M$	Ki=1.24× $10^{-8} M$	Ki=2.37× $10^{-8} M$	Ki=1.06× $10^{-6} M$	
	アミノピリン取り込み試験	モルモット	in vitro	$3 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-7} M$	IC <sub>50</sub> =1.1× $10^{-7} M$	IC <sub>50</sub> =1.7× $10^{-7} M$	IC <sub>50</sub> =4.7× $10^{-6} M$	
胃粘膜保護作用	カプサイシン感受性神経の関与	ラット	経口	10mg/kg	除神経で作用消失 胃粘膜保護作用はカプサイシン感受性神経を介する	—	—	
	CGRP拮抗薬処置	ラット	胃内	30mg/kg	CGRP拮抗薬により作用消失 胃粘膜保護作用はCGRPを介する	—	—	
	連続投与の影響	ラット	経口	10mg/kg	カプサイシンとは異なり連続投与で除神経作用なし また、薬剤耐性も発現せず	—	—	
	既知の因子の関与	ラット	経口	10mg/kg	インドメタシン処置で胃粘膜保護作用発現 プロスタグラランジンを介した作用ではない	—	—	
	トロンボキサンA <sub>2</sub>	ヒト血小板 モルモット	in vitro	$10^{-6} \sim 10^{-4} M$ $10^{-5} M$	トロンボキサン產生抑制作用及び拮抗作用なし トロンボキサンを介した作用ではない	—	—	

—：実施せず、Ki：阻害定数、IC<sub>50</sub>：50%抑制濃度

表ホー1-6 効力を裏付ける試験成績一覧表（作用機序－2）

試験項目		動物種	投与 経路	試験成績			
				FRG-8813		ファモチジン	シメチジン
				使用用量	結果		
既知の因子の関与  胃粘膜保護作用	ロイコトリエン	RBL-1 細胞 モレモット	in vitro	10 <sup>-6</sup> ～ 10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-6</sup> M	5-リボキシゲ ナーゼ阻害作 用、ロイコト リエンD <sub>4</sub> 拮抗 作用なし ロイコトリエ ンD <sub>4</sub> を介した 作用ではない	—	—
	SH化合物	ラット	経口	10mg/kg	N-エチルマレ イミド処置で 胃粘膜保護作 用発現 SH化合物を介 した作用では ない	—	—
	ドバミン	ラット	経口	10mg/kg	ハロペリドール 処置で胃粘膜 保護作用発現 ドバミン受容 体を介した作 用ではない	—	—
	過酸化脂質	ラット	in vitro	10 <sup>-7</sup> ～ 10 <sup>-4</sup> M	チオバアルビツール 酸反応物質の 產生を抑制せ ず 過酸化脂質の 產生抑制作用 ではない	—	—
胃粘膜血流増加作用	胃粘膜血流増加作 用	ラット	胃内 投与	3、10、30 mg/kg	30mg/kgで血 流増加 カプサイシン 感受性神経の 除神経により 血流量増加が 消失	3mg/kgで 作用なし	—
	摘出血管拡張作用	イヌ	in vitro	10 <sup>-8</sup> ～ 3×10 <sup>-5</sup> M 又は 10 <sup>-7</sup> ～ 3×10 <sup>-5</sup> M	作用なし	—	—

—:実施せず

表ホー1-7 効力を裏付ける試験成績一覧表(作用機序-3)

試験項目	動物種	投与経路	試験成績					
			FRG-8813		ファモチジン	シメチジン		
			使用用量	結果				
胃粘液增加作用	粘液産生増加作用	ラット	in vitro	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-6</sup> M以上で亢進	—	—	
	粘液增加作用	ラット	経口	30mg/kg	ゲル層のムチン含量を増加	—	—	
	粘液保持作用	ラット	経口	30mg/kg	塩酸エタノール損傷時に体部及び幽門前庭部粘膜のヘキソース量を保持	—	—	
胃粘膜再構築促進作用	傷害後の胃粘膜再構築に対する作用	ラット	経口	10mg/kg	胃粘膜再構築を促進	150mg/kgで作用なし	—	
	胃粘膜再構築促進作用に対するカプサイシン感受性神経の関与	ラット	経口	10mg/kg	除神經で作用減弱	—	—	

—: 実施せず

表ホー1-8 効力を裏付ける試験成績一覧表(作用機序-防御因子系薬剤との比較)

試験項目	動物種	投与経路	試験成績				
			FRG-8813	テプレノン	セトラキサート	ソファルコン	
胃粘膜血流增加作用	胃粘膜血流増加作用	ラット	胃内投与	30mg/kgで血流増加	105mg/kgで作用無し	225mg/kgで血流増加	165mg/kgで作用無し
胃粘液増加作用	粘液保持作用	ラット	経口	30mg/kgで塩酸エタノール損傷時に体部及び幽門前庭部粘膜のヘキソース量を保持 表層粘液のヘキソース量を増加	60mg/kgで塩酸エタノール損傷時に表層粘液のヘキソース量を増加	200mg/kgで塩酸エタノール損傷時に体部粘膜のヘキソース量を保持	200mg/kgで塩酸エタノール損傷時に体部粘膜のヘキソース量を保持

### (1) 効力を裏付ける薬理試験

FRG-8813は静脈内投与及び経口投与で胃酸分泌抑制作用を示した（表ホー2～6、図ホー1、168～171頁）。ヒスタミン刺激時の作用を指標とすると、ラットでは静脈内投与時の効力はファモチジンの0.2倍、シメチジンの26倍であり（表ホー4、169頁）、イヌにおける経口投与時のFRG-8813の効力はファモチジン及びシメチジンのそれぞれ0.1倍及び3.8倍であった（表ホー6、171頁）。イヌにおいて経口投与6時間後においてもFRG-8813の効果は減弱せず、ファモチジン及びシメチジンに比べて持続が認められた（表ホー6、171頁）。

FRG-8813は胃酸分泌抑制用量で各種壞死物質に対して胃粘膜保護作用を示したが、ファモチジン及びシメチジンでは胃酸分泌抑制用量で胃粘膜保護作用が認められなかった（表ホー7、172頁）。特に、ヘリコバクターカビロリが産生し、胃潰瘍や胃炎の難治化の原因となる<sup>1, 2)</sup>アンモニアが惹起する胃粘膜損傷に対する胃粘膜保護作用の効力は、FRG-8813の場合胃酸分泌抑制作用の効力の1.9倍であったが、ファモチジンでは0.004倍以下、そしてシメチジンでは0.13倍であった（表ホー7、172頁）。また、アンモニアによる損傷に対して、FRG-8813は他の壞死物質による胃粘膜損傷に対する作用と比較して3.3～7.1倍強い胃粘膜保護作用を示す特徴も認められ、プロスタグランジンとは異なっていた（表ホー7、172頁）。また、FRG-8813の胃粘膜保護作用は経口投与後速やかに発現し、持続性が認められた（図ホー2、173頁）。サルにおいても胃粘膜保護作用が認められた（表ホー8、174頁）。

FRG-8813は胃内投与でファモチジンには認められない胃粘膜血流増加作用を示し（図ホー16、197頁）、更に*in vitro*でラニチジンには認められない粘液産生亢進作用も示した（図ホー18、199頁）。このように、FRG-8813は攻撃因子抑制作用と防御因子増強作用を兼ね備えていることが明らかとなった。

急性潰瘍モデルに対して、胃酸分泌抑制用量よりも低用量で効果を示したのは、FRG-8813の場合6モデル中5モデルであったが、ファモチジン及びシメチジンではそれぞれ6モデル中2モデルであり（表ホー9、175頁、図ホー3、176頁）、FRG-8813の抗急性潰瘍作用における防御因子増強作用の関与が強く示唆された。

慢性潰瘍モデルに対して、同等の胃酸分泌抑制作用を発現する用量を投与したところ、FRG-8813の治療促進作用はシメチジン及びファモチジンに比べて強力であった（表ホー10、176頁、表ホー11、177頁）。更に、慢性潰瘍モデルにおいて治癒後の再発率を比較したところ、FRG-8813治癒群の再発率はファモチジン群及びシメチジン群に比べて低かった（図ホー4、179頁、図ホー5、180頁）。また、再発に関与すると考えられている再生粘膜への炎症細胞浸潤<sup>3, 4)</sup>をFRG-8813は抑制した（表ホー13、181頁）。

FRG-8813と同等の胃酸分泌抑制作用を示す用量のシメチジン及びファモチジンでは効果の認められなかった慢性胃炎モデル（図ホー6、182頁、図ホー7、183頁）及びNSAID潰瘍（表ホー14、182頁）に対してもFRG-8813は有効性を示し、FRG-8813が有する防御因子増強効果が潰瘍治癒の質の向上に寄与していることが示唆された。

連続投与してもFRG-8813の胃酸分泌抑制作用は減弱しなかった（図ホー8、184頁）。また、リバウンド現象も誘起せず（表ホー15、184頁）、これは血清ガストリン値上昇作用が弱いことと一致した（図ホー9、185頁）。更に胃粘液量の減少を誘起することもな

かった（図ホー10、186頁）。また、胃粘膜保護作用も胃酸分泌抑制作用と同様に長期連続投与しても効力が減弱することはなかった（図ホー15、195頁）。加えて、副作用として知られている、シメチジンの抗テストステロン作用（表ホー17、187頁）及びラニチジンのアセチルコリン作用増強作用（表ホー18、187頁）もFRG-8813には認められなかつた。

防御因子系薬剤であるテブレノン、セトラキサート及びソファルコンはアンモニア及び塩酸エタノールによる胃粘膜傷害に対して用量依存的な胃粘膜保護作用を示したが、レバミピドは胃粘膜保護作用を示さなかつた（表ホー19、188頁）。FRG-8813はインドメタシン潰瘍、酢酸胃潰瘍及びインドメタシン幽門前庭部潰瘍に対して胃粘膜傷害抑制作用または治癒促進作用を示したが、FRG-8813と同等の胃粘膜保護作用を示す用量のテブレノン、セトラキサート及びソファルコンは有意な作用を示さなかつた（表ホー20、189頁、表ホー21、190頁、表ホー22、190頁）。

## （2）作用機序

FRG-8813は、胃酸分泌抑制用量で胃粘膜保護作用を示す新しいタイプのヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬である。

攻撃因子である胃酸分泌の抑制作用はH<sub>2</sub>受容体拮抗作用により発現する。FRG-8813はファモチジンの1.9倍、シメチジンの85.5倍強力にH<sub>2</sub>受容体に結合した（表ホー23、191頁）。更にFRG-8813は遊離壁細胞においても、ファモチジンの1.5倍、シメチジンの42.7倍強力に<sup>14</sup>C-アミノピリンの取り込みを阻害し（表ホー24、192頁）、その作用はヒスタミン刺激に対して選択的であった（図ホー11、12、192頁）。

防御因子としては、胃粘膜保護作用（表ホー7、172頁）、胃粘膜血流増加作用（図ホー16、197頁）、胃粘液量増加作用（表ホー26、200頁、図ホー19、199頁）及び胃粘膜再構築促進作用（図ホー20、201頁）をFRG-8813が有することが明らかとなつた。これら4作用が胃酸分泌抑制作用に加わりFRG-8813の抗潰瘍作用に寄与していることが推察された。これらの防御因子増強作用をテブレノン、セトラキサート及びソファルコンと比較したところ、FRG-8813はセトラキサートと同様に胃粘膜血流増加作用を示した（図ホー22、202頁）。胃粘液分泌に対しては、FRG-8813は保持作用と増加作用を示し、防御因子系薬剤は保持作用あるいは増加作用を示した（表ホー27、203頁）。

胃粘膜保護作用は化学的除神経（図ホー13、193頁）と神経伝達物質である calcitonin gene-related peptide (CGRP) の拮抗薬の前処置（図ホー14、194頁）によって消失したことから、主としてカプサイシン感受性神経を興奮させ、放出されたCGRPを介して発現することが示唆されている。これは内因性のプロスタグランジン及びSH化合物を介さず、トロンボキサン拮抗、ロイコトリエン拮抗、ドバミン拮抗あるいは過酸化脂質産生抑制作用を介するものでもない全く新しいタイプの機序を介する作用である（表ホー25、196頁）。胃粘膜血流増加作用もカプサイシン感受性神経の除神経により消失したことから同様の機序によって発現すると推察されるが（図ホー17、198頁）、胃粘液合成亢進作用は *in vitro*でも認められたことから（図ホー18、199頁）、FRG-8813の胃粘液量増加作用にはカプサイシン感受性神経以外の未確認の機序の関与も考えられる。胃粘膜再構築促進作用にはカプサイシン感受性神経が関与しているものと考えられる（図ホー21、201頁）。

経口投与後血漿中薬物濃度が充分に上昇していない早い時間（図ヘー4、222頁）でも、FRG-8813は胃粘膜保護作用を発現した（図ホー2、173頁）。したがってFRG-8813は内腔より直接に胃粘膜内に拡散（図ヘー8、226頁）し、カプサイシン感受性神経を直接興奮させて胃粘膜保護作用を発現する可能性が考えられた。一方、腹腔内投与でも同様に胃粘膜保護作用が発現する（図ホー23、205頁）ことより、FRG-8813の胃粘膜保護作用は胃粘膜への直接作用と血中を介した作用とによって発揮されていることが示唆された。

カプサイシンも単回投与ではカプサイシン感受性神経を興奮させ、FRG-8813と類似した胃粘膜保護作用を発現したが（図ホー13、193頁）、連続投与ではカプサイシン感受性神経の機能を非可逆的に消失させたと思われる成績を得た（図ホー15、195頁）。これに對してFRG-8813の場合は連続投与しても胃粘膜保護作用は減弱せず（図ホー15、195頁）、可逆的にカプサイシン感受性神経を興奮させることが明らかとなった。

### (3) 光学異性体の効力についての薬理試験

FRG-8813には（+）体及び（-）体の光学異性体が存在する。 $H_2$ 受容体拮抗作用及び胃粘膜保護作用の効力を比較したが、両作用において（+）体及び（-）体の効力は同等であった（表ホー29、207頁）。

### (4) 代謝物の効力についての薬理試験

FRG-8813の主な代謝物としてM-1、M-2、M-7及びM-9が同定された（表ヘー12、231頁、表ヘー13、232頁）。

FRG-8813と比べてM-9には同等の、M-2には0.1倍の効力の $H_2$ 受容体拮抗作用が認められたが（表ホー30、208頁）、ヒト血漿中に存在するM-9量は少なく（表ヘー12、231頁）、FRG-8813の薬効には寄与しないと考えられる。M-1及びM-7は $H_2$ 受容体拮抗作用を示さなかった。M-1、M-2、M-7及びM-9に胃粘膜保護作用は認められなかった（表ホー30、208頁）。

### (5) 副生成物の効力についての薬理試験

FRG-8813の主な副生成物として副生成物ii、副生成物iii及び副生成物iv（M-9と同一）が同定されている。

FRG-8813と比べて副生成物iv（M-9と同一）には同等の、副生成物iiiには0.6倍の、そして副生成物iiには0.2倍の効力の $H_2$ 受容体拮抗作用が認められた。経口投与で副生成物ivはFRG-8813と同等な胃粘膜保護作用を示した。副生成物iiiの胃粘膜保護作用はFRG-8813の0.6倍で、副生成物iiには効果がみられなかった（表ホー31、209頁）。いずれも原薬中にごく微量しか存在せず、FRG-8813の薬効に影響しないと考えられる。

以上の成績からFRG-8813は $H_2$ 受容体拮抗作用に基づく胃酸分泌抑制作用によって攻撃因子を抑制すると共に、直接胃粘膜のカプサイシン感受性神経を興奮させて防御因子増強を促す新しいタイプの消化性潰瘍治療薬であることが明らかとなった。

### 統計手法について

統計的有意差の検定には原則として2群の場合にはStudentのt検定又はWelchの検定を用い、多群の場合にはDunnettの検定を用いた。ランク付けした結果の場合にはWilcoxonの検定又はDunnett型の順位和検定を用いた。

なお、添付資料中上記に記載した手法と異なる手法で得られた試験成績については、改めて上記の手法に従い解析し直し、概要中に記載した。

### 引用文献

- 1) Kochiyama T: Clinical study of Campylobacter pylori in stomach disease. Gastroenterol Endosc 31, 3-13 (1989)
- 2) Mobley HL, Hu LT, Foxal PA: Helicobacter pylori urease: properties and role in pathogenesis. Scand J Gastroenterol 187, 39-46 (1991)
- 3) Pan S, Liao C-H, Lien G-S, Chen S-H: Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine. Gastroenterology 101, 1187-1191 (1991)
- 4) Arakawa T, Watanabe T, Fukuda T, Higuchi K, Takaishi O, Yamasaki K, Kobayashi K, Tarnawski A: Indomethacin treatment during initial period of acetic acid-induced rat gastric ulcer healing promotes persistent polymorphonuclear cell-infiltration and increases future recurrence – Possible mediation of prostaglandins. Dig Dis Sci 41, 2055-2061 (1996)

### (1) 効力を裏付ける薬理試験

#### 1) 胃液分泌抑制作用

##### ① 基礎分泌抑制作用

###### i) 胃酸分泌抑制作用

###### a) 方法

ラットを18時間絶食し、エーテル麻酔下に開腹し、幽門を結紮後ただちに被験薬を静脈内又は十二指腸内に投与した。4時間後に胃内容物を採取した。採取した内容物を遠心分離後、上清を得、胃液量を測定した。また、得られた胃液を中和滴定することにより、酸度を測定し、胃液量と酸度との積より総酸分泌量を得た。

###### b) 結果

FRG-8813は静脈内投与により用量依存的に総酸分泌量を減少させ、そのED<sub>50</sub>値は1.0mg/kgであった。ファモチジン、シメチジンも用量依存的に酸分泌を抑制し、それぞれのED<sub>50</sub>値は1.2mg/kg及び20.0mg/kgであり、FRG-8813の効力は、ファモチジンと同等、シメチジンの20倍であった。十二指腸内投与においてもそれぞれ用量依存的に胃酸分泌を抑制し、ED<sub>50</sub>値はFRG-8813で6.2mg/kg、ファモチジンで0.6mg/kg、シメチジンで14.1mg/kgであった（表ホー2）。

表ホー2 幽門結紮ラットにおける胃酸分泌抑制作用

被験薬	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	
	静脈内投与	十二指腸内投与
FRG-8813	1.0 (0.4~2.4)	6.2 (3.9~9.7)
ファモチジン	1.2 (0.7~2.0)	0.6 (0.3~1.0)
シメチジン	20.0 (13.6~29.5)	14.1 (7.9~25.4)

8~10例/用量

###### ii) ペプシン分泌抑制作用

###### a) 方法

ラットを18時間絶食し、エーテル麻酔下で開腹し幽門を結紮した。4時間後に胃内容物を採取し、胃液量を測定した後、胃液中のペプシン活性をBerstadの方法に準じて測定した。被験薬の用量は、幽門結紮法により求めた基礎胃酸分泌に対するED<sub>50</sub>値（表ホー2）に設定し、幽門結紮と同時に静脈内投与した。

###### b) 結果

FRG-8813 1.0mg/kgはペプシン分泌量を有意に抑制した（表ホー3）。

表ホー3 幽門結紮ラットにおけるペプシン分泌に対する抑制作用

被験薬	用量 (mg/kg) (静脈内投与)	胃液量 (ml/4時間)	ペプシン濃度 (μg/ml)	ペプシン分泌量 (mg/4時間)	抑制率 (%)
対照群		6.0 ± 0.7	566 ± 39	3.32 ± 0.41	
FRG-8813	1.0	3.6 ± 0.4**	650 ± 38	2.30 ± 0.20*	30.7
ファモチジン	1.2	3.7 ± 0.4**	674 ± 29	2.49 ± 0.22	25.0
シメチジン	20.0	4.2 ± 0.3*	621 ± 23	2.64 ± 0.24	20.5

8例の平均±標準誤差、\* : p&lt;0.05、\*\* : p&lt;0.01 (Dunnettの検定)

## ② 刺激分泌抑制作用

## i) 胃内灌流ラット

## a) 方法

18時間絶食したラットをウレタンで麻酔し、胃内を37°Cの生理食塩液で3cmH<sub>2</sub>Oの圧力のもと1ml/minの速度で灌流した。灌流液を15分毎に集め、中和滴定することにより胃酸分泌量を測定し、ED40値又はED30値を算出した。酸分泌刺激薬は尾静脈に持続注入した。被験薬は尾静脈内投与又は十二指腸内投与した。

## b) 結果

FRG-8813、ファモチジン及びシメチジンは各刺激薬により亢進した胃酸分泌を用量依存的に抑制した。各被験薬ともヒスタミン、テトラガストリン刺激に対してはほぼ同等の抑制効果を示したが、ベサネコール刺激に対する抑制作用は他の刺激薬の場合に比して弱かった。ヒスタミン刺激時の作用を指標とすると、静脈内投与した場合、FRG-8813の効力はファモチジンの0.2倍、シメチジンの26倍であった。同様に、十二指腸内投与した場合のFRG-8813の効力はファモチジンの0.3倍、シメチジンの8.5倍であった(表ホー4)。ヒスタミン刺激に対して静脈内投与0.5~1.5時間後と3~4時間後で効力を比較すると、FRG-8813は3~4時間でED40値は増大しなかった。一方、ファモチジン及びシメチジンはED40値が増大し、FRG-8813ではファモチジン及びシメチジンに比べて作用の持続が認められた(表ホー5)。

表ホー4 胃灌流ラットにおける胃酸分泌抑制作用(0~4時間の比較)

被験薬	刺激薬			
	ヒスタミン		テトラガストリン	ベサネコール
	ED40 (mg/kg) (95%信頼限界)		ED40 (mg/kg) (95%信頼限界)	ED30 (mg/kg) (95%信頼限界)
	静脈内投与	十二指腸内投与	静脈内投与	静脈内投与
FRG-8813	0.15 (0.05 ~ 0.45)	1.9 (0.9 ~ 3.7)	0.09 (0.05 ~ 0.15)	0.42 (0.09 ~ 1.98)
ファモチジン	0.03 (0.003 ~ 0.35)	0.53 (0.22 ~ 1.3)	0.04 (0.02 ~ 0.12)	0.04 (0.02 ~ 0.11)
シメチジン	3.9 (1.8 ~ 8.2)	16.2 (8.4 ~ 31.5)	2.9 (1.6 ~ 5.1)	17.0 (4.2 ~ 69.4)

6例/用量

表ホー-5 胃灌流ラットにおける胃酸分泌抑制作用（時間経過の比較、静脈内投与）

被験薬	時間	刺激薬		
		ヒスタミン	テトラガストリン	ベサネコール
		ED40 (mg/kg、静脈内投与) (95%信頼限界)	ED40 (mg/kg、静脈内投与) (95%信頼限界)	ED30 (mg/kg、静脈内投与) (95%信頼限界)
FRG-8813	0.5~1.5	0.15 (0.06~0.43)	0.14 (0.08~0.23)	0.36 (0.09~1.40)
	3~4	0.09 (0.03~0.29)	0.05 (0.03~0.10)	0.41 (0.08~2.14)
ファモチジン	0.5~1.5	<0.03	<0.03	<0.03
	3~4	0.3 <	0.10 (0.04~0.24)	0.11 (0.06~0.19)
シメチジン	0.5~1.5	1.7 (1.1~2.7)	2.0 (1.3~3.1)	7.7 (0.7~81.3)
	3~4	10 <	6.0 (0.7~52.9)	23.2 (7.4~73.1)

6例/用量

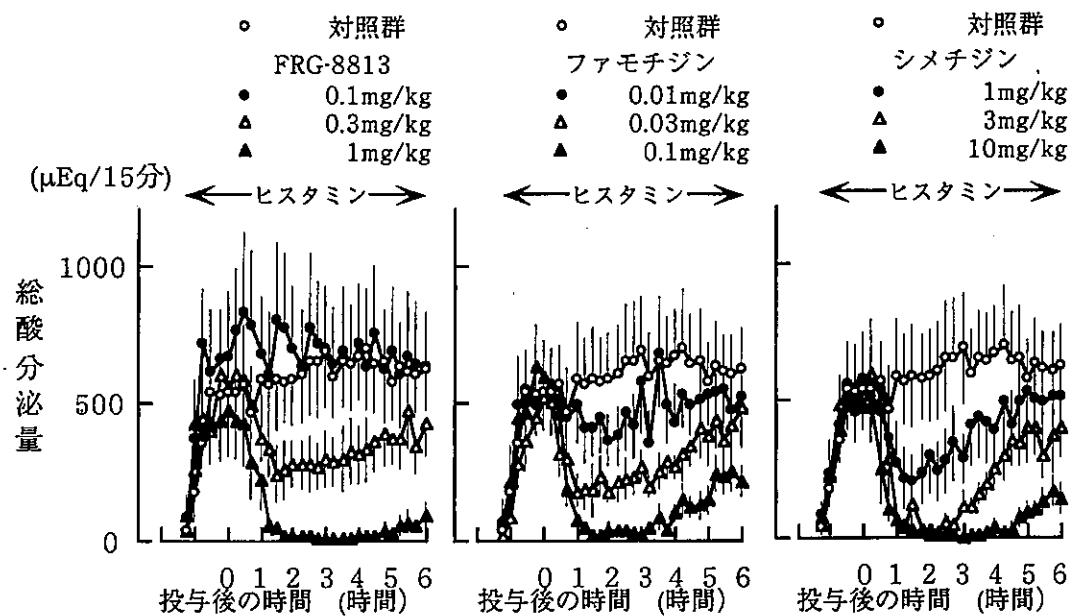
### ii) ハイデンハインポーチイヌ

#### a) 方法

雄性ビーグル犬に常法に従いハイデンハインポーチを作製した。一夜絶食させた後、意識下で橈側皮静脈に挿入したカニューレよりヒスタミン（40μg/kg/時）を注入した。フィストラより胃液を15分毎に採取し、容量を測定した後中和滴定して酸度を測定した。容量と酸度の積より総酸分泌量を得た。被験薬は酸分泌刺激薬投与開始90分後（0時間）に経口投与した。

#### b) 結果

FRG-8813、ファモチジン及びシメチジンはヒスタミンにより亢進した胃酸分泌を用量依存的に抑制した。FRG-8813の効力は0~6時間のED<sub>50</sub>値で比較するとファモチジンの0.1倍、シメチジンの3.8倍であった（表ホー-6）。投与0.5~1.5時間後と5~6時間後で効力を比較すると、FRG-8813は5~6時間後でもED<sub>50</sub>値は増大しなかった。一方、ファモチジン及びシメチジンはED<sub>50</sub>値が増大し、FRG-8813ではファモチジン及びシメチジンに比べて作用の持続が認められた（図ホー-1、表ホー-6）。



図ホー1 ハイデンハインポーチイヌにおける経口投与による胃酸分泌抑制作用（4例の平均と標準誤差）

表ホー6 ハイデンハインポーチイヌにおける胃酸分泌抑制作用

経口投与後の時間	ED50 (mg/kg、経口投与) (95%信頼限界)		
	FRG-8813	ファモチジン	シメチジン
0~6時間	0.41 (0.31~0.54)	0.04 (0.02~0.06)	1.55 (0.94~2.54)
0.5~1.5時間	0.56 (0.36~1.17)	0.03 (0.02~0.08)	< 1.0
5~6時間	0.36 (0.26~0.52)	0.06 (0.03~0.26)	3.35 (2.04~5.78)

4例/用量

### 小括

FRG-8813 は静脈内投与及び経口投与により胃酸分泌を抑制し、ファモチジン及びシメチジンよりも作用が持続した。ヒスタミン刺激時の作用を指標とすると、ラットでは静脈内投与時の効力はファモチジンの 0.2 倍、シメチジンの 26 倍であり、イヌにおける経口投与時の効力はファモチジンの 0.1 倍、シメチジンの 3.8 倍であった。イヌにおいて経口投与 6 時間後においても FRG-8813 の効果は減弱せず、ファモチジン及びシメチジンに比べて持続が認められた。

## 2) 胃粘膜保護作用

### ① 各種壞死物質に対する胃粘膜保護作用

#### i) 方法

ラットを18時間絶食し、1% アンモニア水、0.15N 塩酸+60% エタノール、100% エタノール、0.6N 塩酸または0.4N 塩酸+タウロコール酸ナトリウムを壞死物質として1ml/rat 又は5ml/kg 経口投与し、60分後に胃を摘出し、損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬は壞死物質投与30分前に経口投与した。

#### ii) 結果

FRG-8813、シメチジン及びジメチルプロスタグランジンE<sub>2</sub> (dmPGE<sub>2</sub>) は用量依存的な胃粘膜保護作用を示したが、ファモチジンには明らかな作用は認められなかった。表ホー7にED50値を示した。FRG-8813はアンモニアによる損傷に対して他の壞死物質に対する作用と比較して3.3~7.1倍強い胃粘膜保護作用を示したが、シメチジンには選択性は認められなかった。dmPGE<sub>2</sub>はアンモニア損傷と比べて塩酸+エタノール損傷に強い作用を示した。表ホー2に示した十二指腸内投与時の胃酸分泌抑制用量と比較すると、FRG-8813は0.5~3.8倍の用量で胃粘膜保護作用を示したが、シメチジンでは5.4~12.2倍の投与量で胃粘膜保護作用が発現した(表ホー7)。

表ホー7 各種壞死物質による胃粘膜損傷に対するFRG-8813、ファモチジン、シメチジン及びジメチルプロスタグランジン E<sub>2</sub> の効果

	ED50 (mg/kg、経口投与) (95%信頼限界)			
	FRG-8813	ファモチジン	シメチジン	dmPGE <sub>2</sub> (μg/kg)
1% アンモニア損傷	3.3 (1.1~9.5)	150 <	111.6 (72.0~173.1)	0.76 (0.25~1.56)
0.15N 塩酸 + 60% エタノール損傷	11.0 (5.8~21.2)	10 <	96.6 (20.8~448.1)	< 0.1
100% エタノール損傷	14.9 (5.9~37.9)	150 <	136.4 (84.6~219.7)	—
0.6N 塩酸損傷	23.3 (3.6~149.3)	150 <	172.1 (70.1~422.7)	—
0.4N 塩酸 + タウロコール酸 Na 損傷	23.1 (13.2~40.6)	150 <	75.9 (39.6~145.6)	—
胃酸分泌抑制作用 幽門結紮法(i.d.投与)	6.2 (3.9~9.7)	0.6 (0.3~1.0)	14.1 (7.9~25.4)	—

—: 実施せず、7~10例/用量

### ② アンモニア胃損傷に対する胃粘膜保護作用の持続性

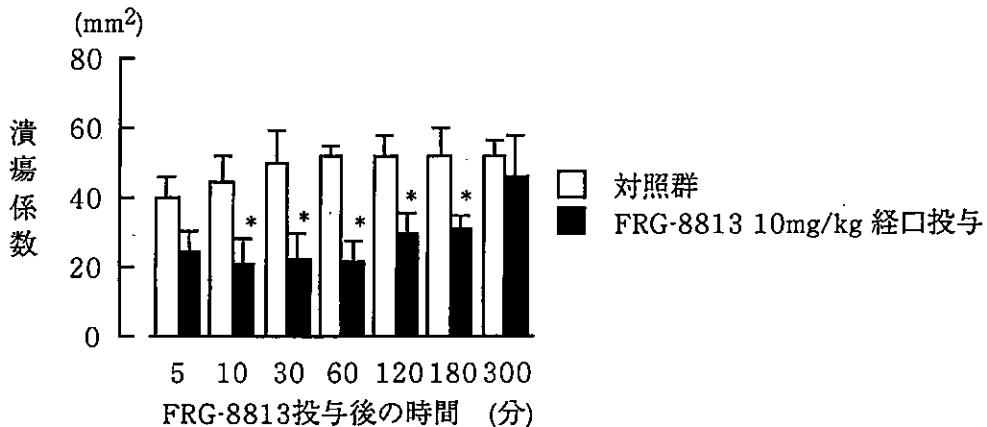
#### i) 方法

ラットを18時間絶食し、1% アンモニア水を1ml/rat 経口投与した。アンモニア投与60分後に胃粘膜損傷面積を測定し潰瘍係数とした。FRG-8813 (10mg/kg) はアン

モニア水投与の5から300分前に経口投与した。

## ii) 結果

FRG-8813は投与後速やかに胃粘膜損傷の発生を抑制し、この作用は投与後180分まで持続した。300分前投与では抑制作用は減弱した(図ホー2)。



図ホー2 FRG-8813の胃粘膜保護作用の持続性(8~9例の平均と標準誤差、\*: p<0.05、Studentのt検定)

## ③ サルにおける胃粘膜保護作用

### i) 方法

サル5頭を用いて、20日以上の休薬期間をおきFRG-8813 1、2及び4mg/kg/日を各1日2回5日間経口投与した後、70%エタノール20mlを経内視鏡的に胃粘膜に散布した。胃粘膜損傷の程度はエタノール散布15分後に内視鏡を用いて判定した。判定基準は

- 0: 正常粘膜
- 1: 発赤
- 2: 単発の出血性びらん
- 3: 2~5個の出血性びらん
- 4: 6~9個の出血性びらん
- 5: 10個以上の出血性びらん

とした。

### ii) 結果

対照群ではスコア3~5の病変が発生した。FRG-8813は用量依存的にエタノールによる病変の発生を2mg/kg/日以上で抑制した(表ホー8)。

表ホー8 サルにおける胃粘膜保護作用

サル	内視鏡的スコア			
	対照群	FRG-8813 (mg/kg/日、経口投与)		
		1	2	4
6613	5	5	3	0
6614	5	1	0	0
6621	4	0	0	1
6623	3	1	1	1
6620	5	0	0	0
平均	4.4	1.4	0.8*	0.4*

\*: p&lt;0.05 (Dunnett型の検定)

### 小括

FRG-8813 は胃酸分泌抑制用量で各種壞死物質に対して胃粘膜保護作用を示したが、ファモチジン及びシメチジンでは胃酸分泌抑制用量で胃粘膜保護作用が認められなかった。すなわち、ヘリコバクターピロリが產生し、胃潰瘍や胃炎の難治化の原因となるアンモニアが惹起する胃粘膜損傷に対する胃粘膜保護作用の効力はFRG-8813の場合、胃酸分泌抑制作用の効力の1.9倍であったが、ファモチジンでは0.004倍以下、そしてシメチジンでは0.13倍であった。また、アンモニアによる損傷に対して、FRG-8813は他の壞死物質による胃粘膜損傷に対する作用と比較して3.3~7.1倍強い胃粘膜保護作用を示す特徴も認められ、プロスタグランジンとは異なっていた。また、FRG-8813 の胃粘膜保護作用は経口投与後速やかに発現し、持続性が認められた。サルにおいても胃粘膜保護作用が認められた。

### 3) 抗急性潰瘍作用

#### ① 方法

##### i) 水浸拘束ストレス胃潰瘍

ラットを18時間絶食した後、東大薬作型ストレスケージに拘束し、23°C水槽内に剣状突起の高さまで水浸した。6時間後に胃粘膜損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬はストレス負荷30分前に経口投与した。

##### ii) インドメタシン胃潰瘍

ラットを18時間絶食した後、インドメタシン20mg/kgを皮下投与した。6時間後に胃粘膜損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬はインドメタシン投与の30分前に経口投与した。

##### iii) 幽門結紮アスピリン胃潰瘍

ラットを18時間絶食した後、エーテル麻酔下で開腹、幽門を結紮し、同時に被験薬を十二指腸内に投与した。開腹部を縫合し、10分後にアスピリン100mg/kgを経口投与した。アスピリン投与6時間後に胃粘膜損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。

##### iv) ヒスタミン胃潰瘍

ラットを18時間絶食した後、塩酸ヒスタミン100mg/kgを腹腔内投与した。4時間後に胃粘膜損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬はヒスタミン投与30分前に経口投与した。

v) メピリゾール十二指腸潰瘍

ラットにメピリゾール 200mg/kg を経口投与し、以後絶食とした。24 時間後に十二指腸の損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬はメピリゾール投与の 30 分前に経口投与した。

vi) DDC 十二指腸潰瘍

ラットに 10% ゼラチン溶液に溶解したジエチルジチオカルバメート (DDC) 550mg/kg を12時間毎に3回皮下投与し、最終投与の6時間後に十二指腸の損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬は毎回のDDC 投与の 30 分前に計3回経口投与した。DDC 投与開始より剖検まで絶食とした。

② 結果

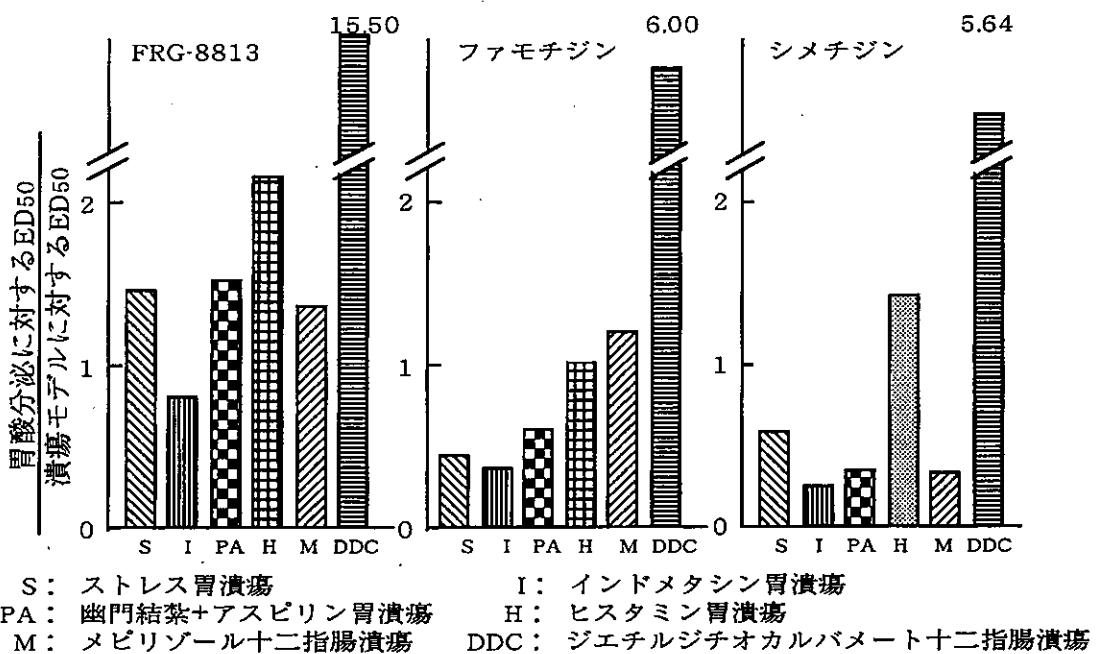
FRG-8813、ファモチジン及びシメチジンは各種急性潰瘍モデルの損傷発生を用量依存的に抑制した。それぞれのモデルにおけるED50 値を表ホー9に示した。FRG-8813 の効力はファモチジンの 0.1 ~ 0.3 倍及びシメチジンの 3.4 ~ 10 倍であった。

抗急性潰瘍作用における胃酸分泌抑制作用の関与を検討すべく、胃酸分泌抑制作用のED50値（表ホー2、168頁）を抗潰瘍作用のED50値（表ホー9）で除した比を求めたところ、実施した6モデル中比が1.0より大きな値を示したモデルはFRG-8813の場合5モデルであったが、ファモチジン及びシメチジンではそれぞれ2モデルであった（図ホー3）。すなわち、抗急性潰瘍作用の発現にはファモチジン及びシメチジンでは胃酸分泌抑制作用の関与が大きいが、FRG-8813では胃酸分泌抑制作用と胃粘膜防御因子増強作用の両者が関与していることが示唆された。

表ホー9 各種実験急性潰瘍モデルに対する抗潰瘍作用

		ED50 (mg/kg、経口投与) (95%信頼限界)		
		FRG-8813	ファモチジン	シメチジン
胃 潰 瘍	水浸拘束ストレス潰瘍	4.3 (2.8 ~ 6.8)	1.4 (0.5 ~ 3.8)	24.3 (11.3 ~ 52.1)
	インドメタシン潰瘍	7.8 (1.1 ~ 54.5)	1.6 (0.6 ~ 4.5)	56.9 (28.1 ~ 115.1)
	幽門結紮アスピリン潰瘍	4.1 (2.2 ~ 7.6)	1.0 (0.6 ~ 1.5)	41.2 (19.8 ~ 85.8)
	ヒスタミン潰瘍	2.9 (1.3 ~ 6.4)	0.6 (0.2 ~ 1.7)	10.0 (2.9 ~ 34.5)
十二指 腸 潰 瘍	メピリゾール潰瘍	4.6 (2.1 ~ 9.9)	0.5 (0.2 ~ 1.7)	44.4 (24.6 ~ 80.1)
	DDC潰瘍	0.4 (0.2 ~ 1.0)	0.1 (0.06 ~ 0.2)	2.5 (1.1 ~ 5.9)
胃酸分泌抑制作用 幽門結紮法(i.d.投与)		6.2 (3.9 ~ 9.7)	0.6 (0.3 ~ 1.0)	14.1 (7.9 ~ 25.4)

6~10例/用量



図ホ-3 各種実験急性潰瘍モデルに対する抗潰瘍作用と胃酸分泌抑制作用の比較

#### 4) 抗慢性潰瘍作用

##### ① 酢酸胃潰瘍

###### i) 方法

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃の前壁側体部と幽門前庭部の境界に内径5mmの円筒をあて、氷酢酸を30秒接触させ、潰瘍を作製した。術後2日目より10日間、1日2回被験薬を経口投与した。最終投与の翌日、胃を摘出し、潰瘍の面積を測定し、潰瘍係数とした。

###### ii) 結果

FRG-8813は潰瘍を用量依存的に縮小させ、10mg/kg投与群では治癒促進作用が認められた。FRG-8813 10mg/kgと同等の胃酸分泌抑制作用を示すファモチジン1mg/kg及びシメチジン30mg/kgでは有意な作用は認められなかった(表ホ-10)。

表ホ-10 酢酸胃潰瘍に対する治癒促進作用

被験薬	用量 (mg/kg×2/日)	潰瘍係数 (mm <sup>2</sup> )
対照群		5.04 ± 0.51
FRG-8813	1	4.59 ± 0.49
	3	3.75 ± 0.29
	10	3.45 ± 0.28*
ファモチジン	1	4.08 ± 0.50
シメチジン	30	4.27 ± 0.42

17例の平均と標準誤差、\*: p<0.05 (Dunnettの検定)

## ② 酢酸十二指腸潰瘍

### i) 方法

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、十二指腸に氷酢酸を30秒接触させ、潰瘍を作製した。術後2日目より7日間、1日2回被験薬を経口投与した。最終投与の翌日、十二指腸を摘出し、潰瘍の面積を測定し、潰瘍係数とした。

### ii) 結果

FRG-8813 は用量依存的に潰瘍面積を縮小させ、10mg/kg 投与群では治癒促進作用が認められた。同等の胃酸分泌抑制作用を示すファモチジン 1mg/kg 及びシメチジン 30mg/kg では有意な作用は認められなかった（表ホー11）。

表ホー11 酢酸十二指腸潰瘍に対する治癒促進作用

被験薬	用量 (mg/kg×2/日)	例数	潰瘍係数 (mm <sup>2</sup> )
対照群		17	8.63 ± 1.10
FRG-8813	1	15	7.15 ± 0.77
	3	16	6.64 ± 0.61
	10	15	5.65 ± 0.46*
ファモチジン	1	13	7.40 ± 0.78
シメチジン	30	14	6.51 ± 0.27

13~17例の平均と標準誤差、\*: p<0.05 (Dunnettの検定)

## ③ 自然発症胃潰瘍

### i) 方法

4週齢のWBB6F1-(W/W')マウスを8群に分け、被験薬混合粉末飼料4週間及び12週間摂餌群、粉末飼料4週間及び12週間摂餌群とした。4週間及び12週間、被験薬を投与した後、潰瘍の面積を測定し潰瘍係数とした。

### ii) 結果

FRG-8813 は、4及び12週間投与で潰瘍の発症率に影響しなかった。FRG-8813 投与群の潰瘍係数は低値を示したが有意ではなかった。シメチジン 100mg/kg 4週間投与では対照群と比較して差は認められず、12週間投与では潰瘍係数は低値を示したが有意ではなかった（表ホー12）。

表ホー12 WBB6F1-(W/W) マウスの自然発症潰瘍に対する抑制作用

被験薬	投与量 (mg/kg/日)	潰瘍発生率	潰瘍係数 (mm <sup>2</sup> )
投与前(4週齢) 対照群		5/12	1.7 ± 1.0
4週間投与後(8週齢) 対照群		10/12	4.7 ± 1.6
FRG-8813 1	1	11/12	2.2 ± 0.5
10	10	11/12	2.3 ± 0.5
シメチジン	100	9/12	4.0 ± 0.9
12週間投与後(16週齢) 対照群		9/10	6.4 ± 1.1
FRG-8813 1	1	12/16	3.2 ± 0.8
10	10	10/13	3.9 ± 1.2
シメチジン	100	9/13	3.6 ± 0.9

潰瘍発生率は（潰瘍発生例数） / (全例数) で示した。

潰瘍係数は平均と標準誤差で示した。

## 5) 治癒促進作用と再発抑制作用

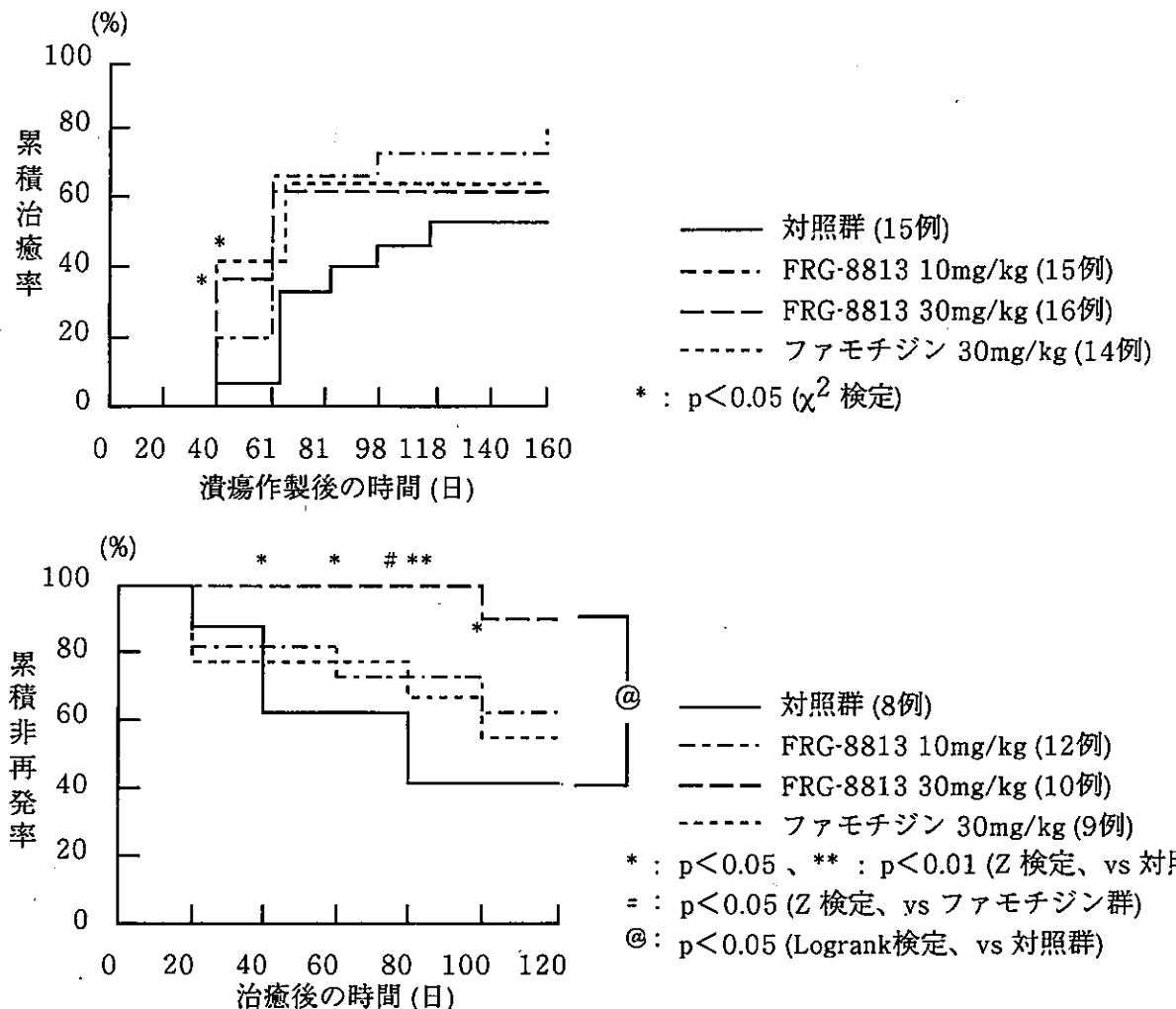
### ① 焼灼胃潰瘍

#### i) 方法

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃前壁の胃体部と幽門前庭部の境界に外径6 mm の鉄棒（沸騰水中で加熱）を10秒間当て、潰瘍を作製した。潰瘍作製後20、40、61、81、98、118、140 及び160 日にエーテル麻酔下で内視鏡観察を行い、治癒及び再発を判定した。潰瘍の再発については、治癒した個体のみを対象とし、治癒判定後から再発までの期間を考慮した累積非再発率（Kaplan-Meier法）で評価した。被験薬は同等の治癒促進作用を示す用量を用い、潰瘍作製後2日目より1日1回60日間連続投与した。なお、治癒例は投与を中止した。

#### ii) 結果

FRG-8813 30mg/kg 及びファモチジン 30mg/kg 投与群は対照群に比べ治癒が促進され、FRG-8813 10mg/kg 投与群では治癒促進傾向が認められた。FRG-8813 30mg/kg 治癒群の累積非再発率は対照群のそれに比べ高く、また、治癒後80日におけるFRG-8813 30mg/kg 治癒群の累積非再発率は100% であり、ファモチジン30mg/kg 治癒群の66.7% に比べ高かった。FRG-8813 10mg/kg 及びファモチジンは再発に対し影響を及ぼさなかった（図ホー4）。



図HO-4 燃灼胃潰瘍の治癒及び再発に対する作用

## ② 酢酸胃潰瘍

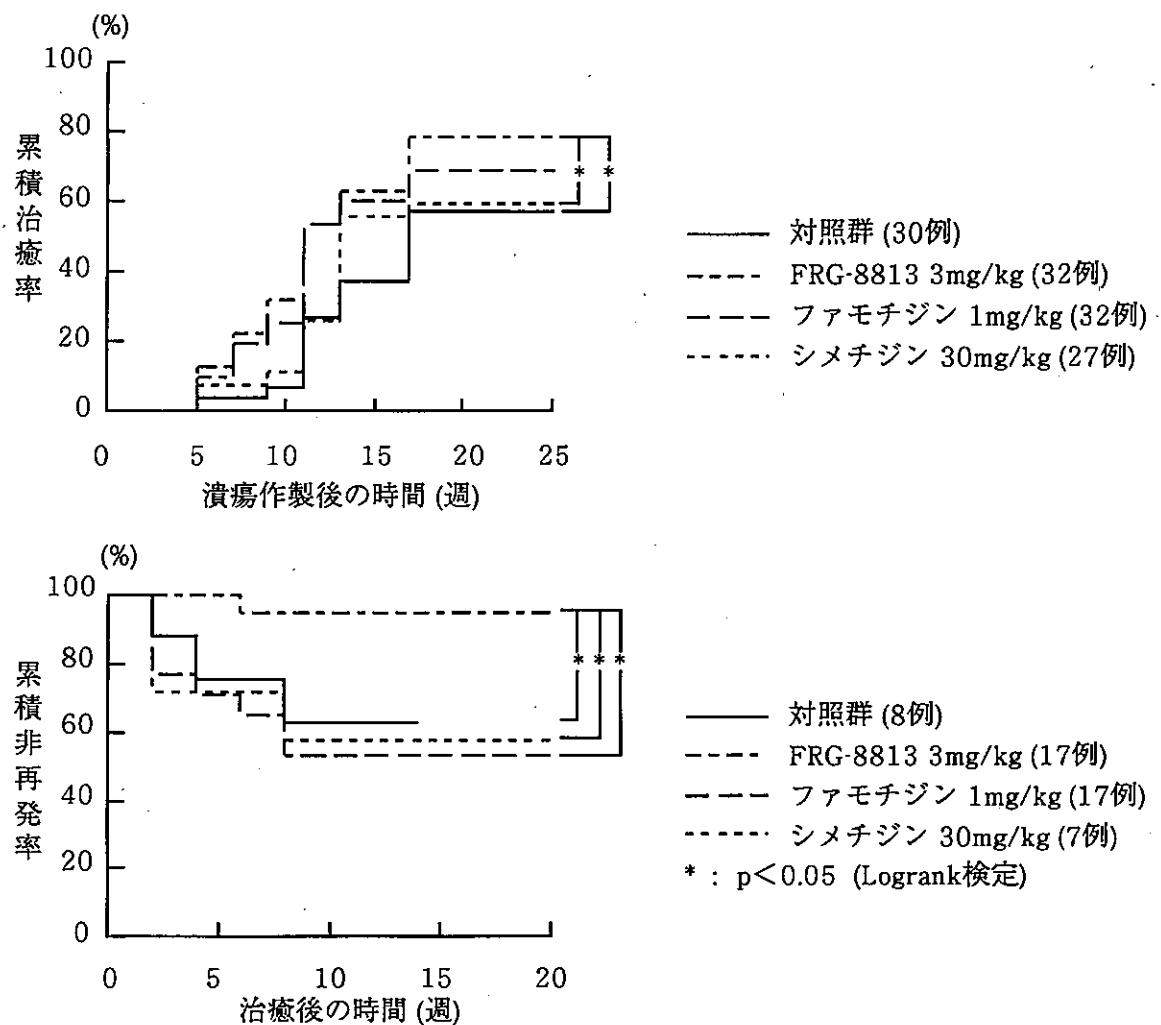
### i) 治癒促進作用と再発抑制作用

#### a) 方法

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃前壁の胃体部と幽門前庭部の境界に氷酢酸を30秒間接触させることにより、潰瘍を作製した。潰瘍作製後1、3、5、7、9、11、13、17、21及び25週にエーテル麻酔下で内視鏡観察を行い、治癒及び再発を判定した。潰瘍の再発については、治癒した個体のみを対象とし、治癒判定後から再発までの期間を考慮した累積非再発率 (Kaplan-Meier法) で評価した。被験薬は潰瘍作製1週後より1日2回、12週まで連続投与した。なお、治癒後は投与を1日1回とした。

#### b) 結果

FRG-8813投与群では対照群及びシメチジン投与群に比べ治癒が促進された。FRG-8813投与群の累積非再発率は対照群、ファモチジン投与群及びシメチジン投与群よりも高かった (図HO-5)。



図HO-5 酢酸胃潰瘍の治癒及び再発に対する作用

ii) 炎症細胞浸潤抑制作用

a) 方法

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃前壁の胃体部と幽門前庭部の境界に氷酢酸を30秒間接触させ、潰瘍を作製した。翌日より21日間、1日2回被験薬を経口投与した。最終投与の翌日、胃を摘出し、HE染色病理組織標本を作製し、再生粘膜の浸潤細胞数を計数した。

b) 結果

FRG-8813は炎症細胞浸潤を抑制した。同等の胃酸分泌抑制作用を示すファモチジン1mg/kg及び同等の胃粘膜保護作用を示すテプレノン35mg/kgは単独では細胞浸潤を抑制しなかったが、併用により抑制作用を示した（表HO-13）。

表ホー13 酢酸胃潰瘍の再生粘膜への炎症細胞浸潤に対する作用

被験薬	用量 (mg/kg×2/日)	例数	浸潤細胞数 ( /0.0625mm <sup>2</sup> )
正常群		4	13.8 ± 2.4
対照群		12	92.8 ± 7.1##
FRG-8813	10	12	62.2 ± 6.3**
ファモチジン	1	11	85.7 ± 7.7
テブレノン	35	11	77.2 ± 7.0
ファモチジン +テブレノン	1 35	12	67.7 ± 3.2*

平均と標準誤差

## : p&lt;0.01 (Studentのt検定、vs 正常群)

\*: p&lt;0.05、\*\*: p&lt;0.01 (Dunnettの検定、vs 対照群)

### 小括

急性潰瘍モデルに対して、胃酸分泌抑制用量よりも低用量で効果を示したのは、FRG-8813の場合 6 モデル中 5 モデルであったが、ファモチジン及びシメチジンではそれぞれ 6 モデル中 2 モデルであり（表ホー9、175頁、図ホー3、176頁）、FRG-8813の抗急性潰瘍作用における防御因子増強作用の関与が強く示唆された。同等の胃酸分泌抑制作用を発現する用量では FRG-8813 の慢性潰瘍治癒促進効果はファモチジン及びシメチジンよりも優れていた。更に、FRG-8813 により治癒した慢性潰瘍の再発率は対照群、ファモチジン及びシメチジンに比し低かった。また、FRG-8813は再生粘膜への炎症細胞浸潤を抑制した。

### 6) 抗NSAID潰瘍作用

#### ① 方法

ラットを18時間絶食し、再摂餌1時間後にインドメタシン20mg/kgを皮下投与した。被験薬はインドメタシン投与6時間後、1、2日後は朝夕の1日2回、3日後は朝に経口投与した。3日後午後、胃を摘出し、幽門前庭部の潰瘍面積を測定し、潰瘍係数とした。

#### ② 結果

FRG-8813はインドメタシン幽門前庭部潰瘍に対して、抗潰瘍作用を示したが、同等の胃酸分泌抑制作用を示す用量のファモチジン、シメチジンでは抗潰瘍作用は認められなかった（表ホー14）。

表ホー14 インドメタシン幽門前庭部潰瘍に対する治癒促進効果

被験薬	用量 (mg/kg×2/日)	例数	潰瘍係数 (mm <sup>2</sup> )
対照群		17	13.8 ± 1.9
FRG-8813	1	19	12.5 ± 1.9
	3	20	11.2 ± 1.5
	10	18	7.0 ± 1.0*
ファモチジン	1	15	12.3 ± 1.7
シメチジン	30	14	12.8 ± 2.6

14~20例の平均と標準誤差、\*: p<0.05 (Dunnettの検定)

### 7) 抗胃炎作用

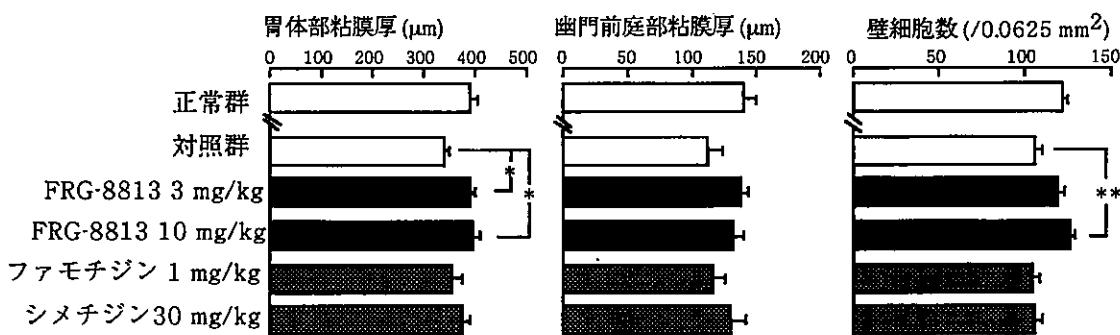
#### ① アンモニア慢性胃炎

##### i) 方法

ラットに 0.01% アンモニア水を 4 週間自由摂取させ、その後 1 週間水道水を自由に摂取させた。水道水自由摂取の 1 週間、同等の胃酸分泌抑制作用を発現する用量の被験薬を 1 日 1 回経口投与した。被験薬投与終了後、胃の組織標本 (AB-PAS染色) を作製した。組織標本を用いて、粘膜厚、壁細胞数を観察した。

##### ii) 結果

アンモニア飲水により胃体部及び幽門前庭部粘膜の菲薄化及び壁細胞数の減少が誘起された。FRG-8813 投与群では 3 及び 10mg/kg 投与群で胃体部粘膜菲薄化及び 10mg/kg 投与群で壁細胞数の減少が有意に改善された。また、FRG-8813 投与群では幽門前庭部粘膜厚も対照群に比し高値を示した。シメチジン及びファモチジン投与群では効果を認めなかった (図ホー6)。



図ホー6 アンモニア慢性胃炎に対する作用 (9~10例の平均と標準誤差、\*: p<0.05、\*\*: p<0.01、Dunnettの検定)

#### ② タウロコール酸慢性胃炎

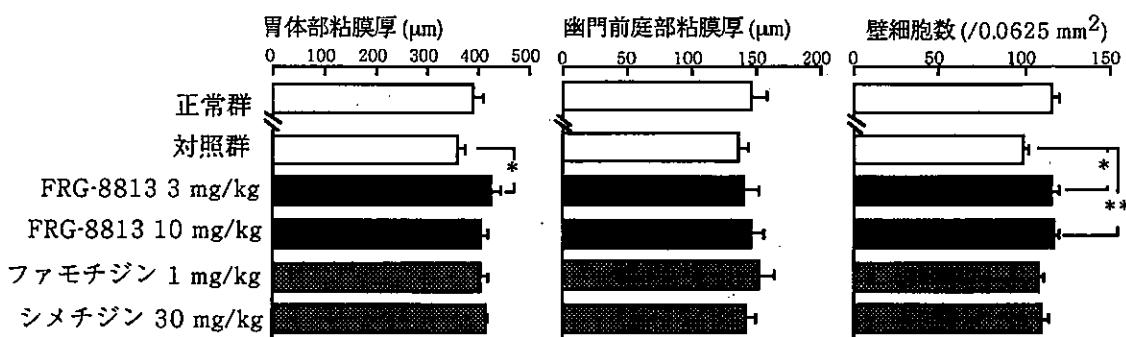
##### i) 方法

ラットに 5mM タウロコール酸水溶液を 13 週間自由摂取させ、その後 1 週間水道水を自由に摂取させた。水道水自由摂取の 1 週間、同等の胃酸分泌抑制作用を発現する。

用量の被験薬を 1 日 1 回経口投与した。被験薬投与終了後、胃の組織標本 (AB-PAS 染色) を作製した。組織標本を用いて、粘膜厚、壁細胞数を観察した。

## ii) 結果

タウロコール酸水溶液の飲水により胃体部及び幽門前庭部の粘膜の菲薄化及び壁細胞数の減少が誘起された。FRG-8813 投与群では 3mg/kg 投与群で胃体部粘膜の菲薄化及び 3mg/kg 以上で壁細胞数の減少が改善された。シメチジン及びファモチジン投与群では効果を認めなかった (図ホー 7)。



図ホー 7 タウロコール酸慢性胃炎に対する作用 (10例の平均と標準誤差、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、Dunnettの検定)

## 小括

同等の胃酸分泌抑制用量ではファモチジン及びシメチジンが効果を示さなかったNSAID 潰瘍及び胃炎モデルにおいて、FRG-8813 は有効性を示した。

## 8) 薬効に関連するその他の作用

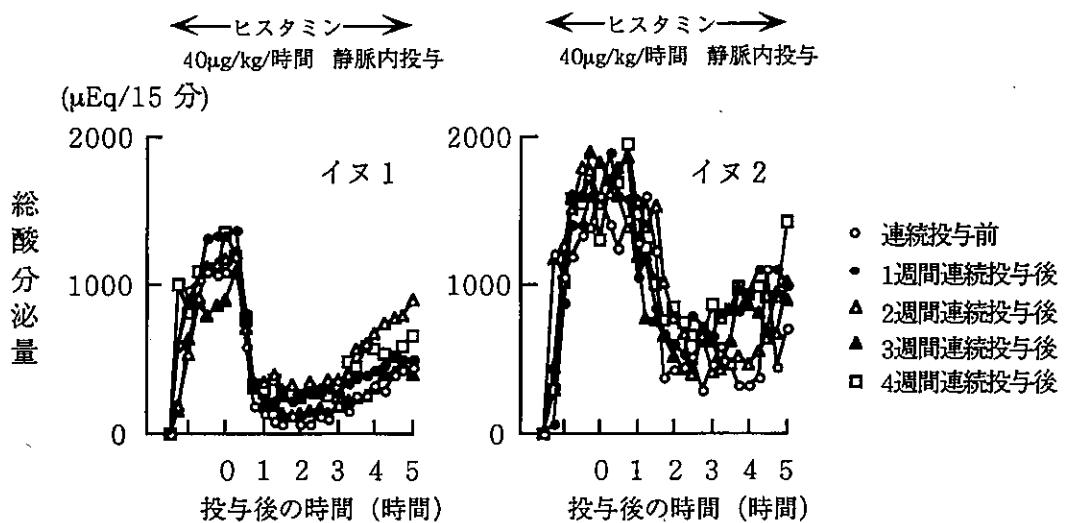
### ① 胃酸分泌抑制作用に対する連続投与の影響

#### i) 方法

雄性ビーグル犬 2 頭に常法に従いハイデンハインポーチを作製した。FRG-8813 1mg/kg を 4 週間 1 日 2 回経口投与した。胃酸分泌抑制試験は連続投与開始前と投与開始 1、2、3、4 週後に、24時間の休薬後、実施した。酸分泌測定前日より絶食した後、ヒスタミン (40μg/kg/時) 持続投与により酸分泌を亢進させた。フィストラより胃液を 15 分毎に採取し、容量を測定した後中和滴定して酸度を測定した。容量と酸度の積より総酸分泌量を得た。被験薬は酸分泌刺激開始 90 分後 (0 時間) に経口投与した。

#### ii) 結果

2 頭のハイデンハインポーチイスにおいて、連続投与開始前及び連続投与開始 1、2、3、4 週後の FRG-8813 の胃酸分泌抑制作用に変化は認められず、薬剤耐性を示さないことが示唆された (図ホー 8)。



図ホー8 ハイデンハインポーチイヌにおける胃酸分泌抑制作用に対する連続投与の影響

## ② 休薬後の胃酸分泌リバウンド現象

### i) 方法

ラットに同等の胃酸分泌抑制作用を示す用量のFRG-8813 30mg/kg、ファモチジン10mg/kg及びシメチジン100mg/kgを、1日2回6日間経口投与した。7日目は朝1回のみ投与とし、その後24時間休薬した。18時間絶食し、エーテル麻酔下に開腹し、幽門を結紮した。4時間後に胃内容物を採取し、酸分泌量を測定した。

### ii) 結果

FRG-8813及びファモチジン投与群の酸分泌量は対照群と差なく、リバウンド現象を認めなかったが、シメチジン投与群では有意に酸分泌量が増加した（表ホー15）。

表ホー15 幽門結紮ラットの胃酸分泌に対する連続投与による影響

被験薬	用量 (mg/kg×2/日 7日間投与)	酸分泌量 (μEq/4時間)	増加量 (%)
対照群		598.5 ± 66.7	
FRG-8813	30	689.9 ± 50.7	15.3
ファモチジン	10	679.8 ± 102.3	13.6
シメチジン	100	844.7 ± 63.0*	41.1

10例の平均と標準誤差、\*: p<0.05 (Dunnettの検定)

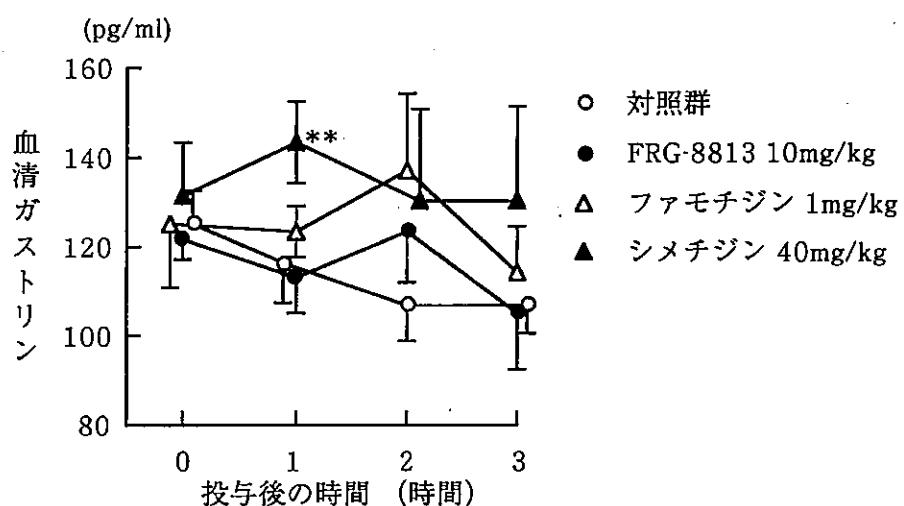
### ③ 血清ガストリン値に対する影響

#### i) 方法

6頭のビーグル犬を用い、被験薬を6日間の休薬期間をおき経口投与し、血清ガストリン値に対する影響をクロスオーバー法にて検討した。

#### ii) 結果

シメチジン40mg/kg群では投与1時間後に有意な血清ガストリン値の増加が認められたが、FRG-8813 10mg/kg 及びファモチジン 1mg/kg 群では影響は認められなかつた（図ホ-9）。



図ホ-9 イヌ血清ガストリン値に対する影響（6例の平均と標準誤差、\*\* :  $p < 0.01$ 、Dunnettの検定）

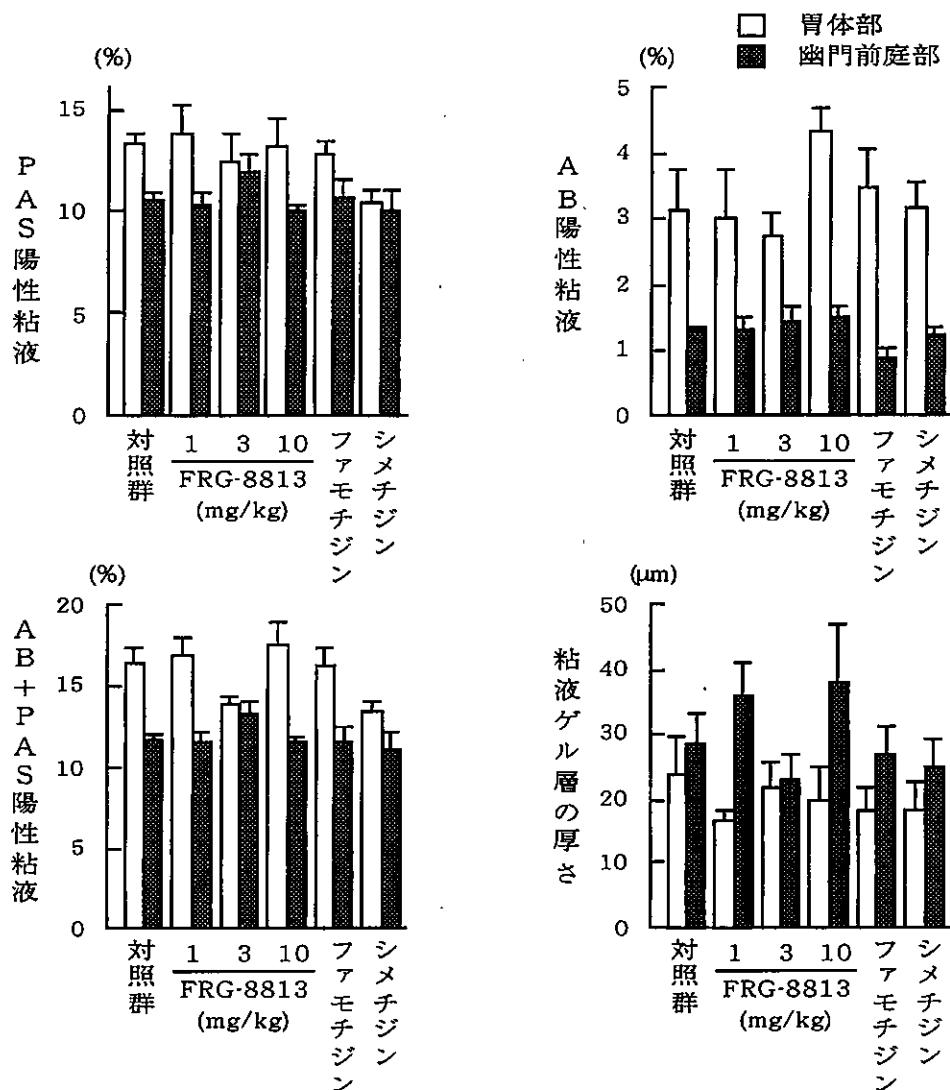
### ④ 胃粘液に対する連続投与の影響

#### i) 方法

ラットにFRG-8813 1、3、10mg/kg、ファモチジン 1mg/kg 又はシメチジン 30mg/kg を7日間1日2回経口投与し、最終投与の17時間後に胃を摘出し、-80°C のエタノールで固定後AB-PAS重染色組織標本を作成した。

#### ii) 結果

ファモチジン 1mg/kgの連続投与により幽門前庭部のAB陽性粘液量が、シメチジン 30mg/kg の連続投与により胃体部のPAS陽性粘液量が対照群と比し低値を示したが、FRG-8813 10mg/kg の連続投与で幽門前庭部粘液ゲル層の厚さ、胃体部AB陽性粘液量が対照群に比し高値を示した（図ホ-10）。



図ホー10 連続投与の胃粘液ゲル層の厚さ及びAB-PAS陽性粘液に対する影響（6例の平均と標準誤差）

##### ⑤ ヘリコバクターピロリに対する抗菌作用

###### i) 方法

胃炎及び消化性潰瘍患者より分離されたヘリコバクターピロリ20株を用い、アメリカ微生物学会の寒天平板希釀法に従い、MIC（最小阻止濃度）を求めた。

###### ii) 結果

FRG-8813 の MIC は20 株中 6 株に対して512mg/ml、14 株に対して1024mg/ml であった（表ホー16）。

表ホー16 FRG-8813のヘリコバクターピロリに対する作用

使用した菌株数	MIC (μg/ml)			
	≤256	512	1024	2048
20	0	6	14	0

## ⑥ 抗テストステロン作用

### i) 方法

ラットの精巣を摘出し去勢した。去勢翌日よりテストステロン 0.5mg/kg を 7 日間 1 日 1 回皮下に投与した。テストステロン投与期間中、FRG-8813 50mg/kg 及びシメチジン 50mg/kg を 1 日 2 回経口投与した。最終投与翌日に精巣及び前立腺を摘出し、湿重量を測定し、体重 100gあたりの相対重量を算出した。

### ii) 結果

シメチジンはテストステロンによる精巣重量の増加を有意に抑制したが、FRG-8813はテストステロンの作用に影響を与えたなかった（表ホー17）。

表ホー17 抗テストステロン作用

処置	用量 (mg/kg×2/日)	臓器重量(mg/100g体重)		
		精巣	前立腺腹葉	前立腺背葉
正常		67±3	23±1	30±2
対照群		362±22	147±12	78±4
FRG-8813	50	352±19	142±2	73±2
シメチジン	50	294±19*	128±8	75±3

8例の平均と標準誤差、\* : p<0.05 (Dunnettの検定)

## ⑦ d-ツボクラリン致死抑制作用

### i) 方法

マウスに被験薬を経口投与した30分後、d-ツボクラリン 0.1mg/kg を静脈内投与し致死例を観察した。

### ii) 結果

ラニチジン (30mg/kg) 及びフィゾスチグミン (0.5mg/kg) 経口投与は d-ツボクラリンによる致死を抑制した。FRG-8813 は 30mg/kg 及び 100mg/kg 経口投与において致死を抑制しなかった（表ホー18）。

表ホー18 d-ツボクラリン致死に対する作用

被験薬	用量 (mg/kg, p.o.)	致死	
		致死数/使用数	致死率(%)
対照群		6/10	60
FRG-8813	30	7/10	70
	100	8/10	80
ラニチジン	30	1/10*	10
	100	4/10	40
フィゾスチグミン	0.5	1/10*	10

\* : p<0.05、Fisherの直接確率法

## 小括

FRG-8813 は連続投与しても薬剤耐性を発現せず、胃粘液量を減じる好ましくない作用も認められなかった。シメチジンで認められた休薬後の胃酸分泌リバウンド現象や血清ガストリン値上昇作用も FRG-8813 には認められなかった。シメチジン及びラニチジンで認められた抗テストステロン作用及びアセチルコリンエステラーゼ阻害作用は FRG-8813 では発現しなかった。

### 9) 防御因子系薬剤との比較

#### ① 胃粘膜保護作用

##### i) 方法

ラットを18時間絶食し、1%アンモニア水又は0.15N塩酸+60%エタノールを壊死物質として5ml/kg経口投与し、60分後に胃を摘出し、損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬は壊死物質投与30分前に経口投与した。50%抑制用量 (ED<sub>50</sub>) 及び FRG-8813 10mg/kg と同程度の作用を示す用量 (ED<sub>FRG-8813 10mg/kg</sub>) は直線回帰により、95%信頼限界はフィーラーの方法により求めた。

##### ii) 結果

テプレノン、セトラキサート及びソファルコンは用量依存的な胃粘膜保護作用を示した。表ホー19にED<sub>50</sub>値及びED<sub>FRG-8813 10mg/kg</sub>値を示した。

表ホー19 アンモニア及び塩酸エタノールによる胃粘膜損傷に対する防御因子系薬剤の胃粘膜保護作用

	ED <sub>50</sub> (mg/kg、経口投与)(95%信頼限界)			
	テプレノン	セトラキサート	ソファルコン	レバミビド
1%アンモニア損傷	16.7 (9.1~32.9)	20.2 (5.1~44.5)	12.5 (5.4~27.9)	50 <
0.15N塩酸+60%エタノール損傷	12.5 (4.3~81.5)	44.0 (23.5~93.6)	37.8 (16.5~253.5)	50 <
	ED <sub>FRG-8813 10mg/kg</sub> (mg/kg、経口投与)(95%信頼限界)			
	テプレノン	セトラキサート	ソファルコン	レバミビド
1%アンモニア損傷	34.9 (20.2~127.7)	74.9 (34.6~377.9)	53.4 (28.8~317.5)	50 <
0.15N塩酸+60%エタノール損傷	19.6 (7.6~303.0)	65.0 (35.7~166.5)	56.6 (24.1~679.8)	50 <

8例／用量

なお、防御因子系薬剤との比較にあたり、胃粘膜防御因子系に対する作用が一定の強さとなる条件下で比較を行うために、インドメタシン潰瘍、酢酸胃潰瘍、NSAID潰瘍及び胃粘膜血流に対する作用についてはアンモニアによる胃粘膜損傷モデルを用い、粘液保持作用の検討については塩酸エタノールによるモデルを用い用量設定を行った。

## ② 抗急性潰瘍作用

### i) インドメタシン潰瘍

#### a) 方法

ラットを18時間絶食した後、インドメタシン20mg/kgを皮下投与した。6時間後に胃粘膜損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。被験薬はインドメタシン投与の30分前に経口投与した。

#### b) 結果

FRG-8813 10mg/kgはインドメタシンによる胃体部粘膜損傷の発生に対して、有意な抑制作用を示した。FRG-8813 10mg/kgと同程度の胃粘膜保護作用を示す用量（表ホー19、188頁）のテプレノン、セトラキサート及びソファルコンは有意な抑制作用を示さなかった（表ホー20）。

表ホー20 インドメタシン潰瘍に対するFRG-8813及び防御因子系薬剤の抗潰瘍作用

被験薬	用量 (mg/kg)	潰瘍係数 (mm <sup>2</sup> )
対照群		22.7 ± 2.9
FRG-8813	10	10.4 ± 2.2*
テプレノン	35	15.5 ± 3.6
セトラキサート	75	19.9 ± 3.0
ソファルコン	55	20.5 ± 3.8

10例の平均と標準誤差、\*: p<0.05 (Dunnettの検定)

## ③ 抗慢性潰瘍作用

### i) 酢酸胃潰瘍

#### a) 方法

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃の前壁側体部と幽門前庭部の境界に内径5mmの円筒をあて、氷酢酸を30秒間接触させ、潰瘍を作製した。術後2日目より10日間、1日2回被験薬を経口投与した。最終投与の翌日、胃を摘出し、潰瘍の面積を測定し、潰瘍係数とした。

#### b) 結果

FRG-8813 10mg/kgは酢酸胃潰瘍を有意に縮小させ、治癒促進作用が認められた。FRG-8813 10mg/kgと同程度の胃粘膜保護作用を示す用量（表ホー19、188頁）のテプレノン、セトラキサート及びソファルコンは有意な作用を示さなかった（表ホー21）。

表ホー21 酢酸胃潰瘍に対するFRG-8813及び防御因子系薬剤の治癒促進作用

被験薬	用量 (mg/kg×2/日)	潰瘍係数 (mm <sup>2</sup> )
対照群		5.14 ± 0.41
FRG-8813	10	3.27 ± 0.48*
テブレノン	35	4.38 ± 0.42
セトラキサート	75	4.54 ± 0.55
ソファルコン	55	4.46 ± 0.59

15例の平均と標準誤差、\*: p&lt;0.05 (Dunnettの検定)

## (4) 抗NSAID潰瘍作用

## i) 方法

ラットを18時間絶食し、再摂餌1時間後にインドメタシン20mg/kgを皮下投与した。被験薬はインドメタシン投与6時間後、1、2日後は朝夕の1日2回、3日後は朝に経口投与した。3日後午後、胃を摘出し、幽門前庭部の潰瘍面積を測定し、潰瘍係数とした。

## ii) 結果

FRG-8813 10mg/kgはインドメタシン幽門前庭部潰瘍を有意に縮小させ、治癒促進作用を示したが、FRG-8813 10mg/kgと同程度の胃粘膜保護作用を示す用量(表ホー19、188頁)のテブレノン、セトラキサート及びソファルコンでは治癒促進作用は認められなかった(表ホー22)。

表ホー22 インドメタシン幽門前庭部潰瘍に対するFRG-8813及び防御因子系薬剤の治癒促進効果

被験薬	用量 (mg/kg×2/日)	例数	潰瘍係数 (mm <sup>2</sup> )
対照群		20	12.1 ± 1.3
FRG-8813	10	20	5.7 ± 0.9*
テブレノン	35	20	11.5 ± 2.2
セトラキサート	75	18	9.9 ± 1.4
ソファルコン	55	18	8.8 ± 1.5

18~20例の平均と標準誤差、\*: p&lt;0.05 (Dunnettの検定)

## 小括

FRG-8813はインドメタシン潰瘍、酢酸胃潰瘍及びNSAID潰瘍に対して胃粘膜傷害抑制作用または治癒促進作用を示したが、同程度の胃粘膜保護作用を示す用量のテブレノン、セトラキサート及びソファルコンは有意な作用を示さなかった。

## (2) 作用機序

### 1) 胃酸分泌抑制作用

#### ① モルモット脳膜標本<sup>3</sup>H-チオチジン結合阻害作用

##### i) 方法

モルモット大脳皮質膜標本を用い、被験薬を5分間処置した後、<sup>3</sup>H-チオチジンの特異的結合を求め、被験薬のチオチジン結合阻害率を算出した。

##### ii) 結果

ヒスタミン及びディマプリット ( $H_2$ 受容体作動薬) は<sup>3</sup>H-チオチジンの特異結合を濃度依存的に阻害し、 $H_2$ 受容体に結合した。FRG-8813、ファモチジン及びシメチジンは<sup>3</sup>H-チオチジンの特異的結合に対し、濃度依存的な阻害作用を示した。したがって、FRG-8813 はヒスタミン $H_2$ 受容体に対して特異的に結合することが明らかとなつた。<sup>3</sup>H-チオチジンの特異結合に対する抑制の強さを阻害定数 (Ki値) で比較すると、FRG-8813 はファモチジンの1.9倍、シメチジンの85.5倍の効力であった(表ホ-23)。

表ホ-23 モルモット脳膜標本の<sup>3</sup>H-チオチジン結合に対する抑制作用の強さの比較

被験薬	Ki (M)		
FRG-8813	1.24	±	$0.16 \times 10^{-8}$
ファモチジン	2.37	±	$0.57 \times 10^{-8}$
シメチジン	1.06	±	$0.15 \times 10^{-6}$
ヒスタミン	1.15	±	$0.08 \times 10^{-4}$
ディマプリット	7.12	±	$0.41 \times 10^{-5}$

$$Ki = IC_{50} / (1 + \text{チオチジン濃度}/\text{チオチジンの解離定数})$$

チオチジンの解離定数はチオチジンの濃度を変えた試験の結果をスキャッチャードプロット解析することにより算出した。

#### ② モルモット遊離壁細胞<sup>14</sup>C-アミノピリン取り込みに対する作用

##### i) ヒスタミン刺激に対する抑制作用

###### a) 方法

モルモット胃粘膜より得た遊離壁細胞を用い、被験薬存在及び非存在下でヒスタミン刺激による<sup>14</sup>C-アミノピリン取り込み量を測定した。

###### b) 結果

ヒスタミンにより遊離壁細胞の<sup>14</sup>C-アミノピリンの取り込み量は濃度依存的に増加した。FRG-8813 はファモチジン及びシメチジンと同様に、濃度依存的にヒスタミンの濃度反応曲線を右に移動した。FRG-8813 及びファモチジン処置では最大反応が抑制されたため、ヒスタミン  $3 \times 10^{-5} M$  の反応に対する IC<sub>50</sub> 値で効力を比較すると、FRG-8813 はファモチジンの1.5倍、シメチジンの42.7倍の強さであった(表ホ-24)。

表ホ-24 ヒスタミン刺激による<sup>14</sup>C-アミノピリン取り込みに対する阻害作用の強さの比較

	IC <sub>50</sub> (M)
FRG-8813	$1.1 \times 10^{-7}$
ファモチジン	$1.7 \times 10^{-7}$
シメチジン	$4.7 \times 10^{-6}$

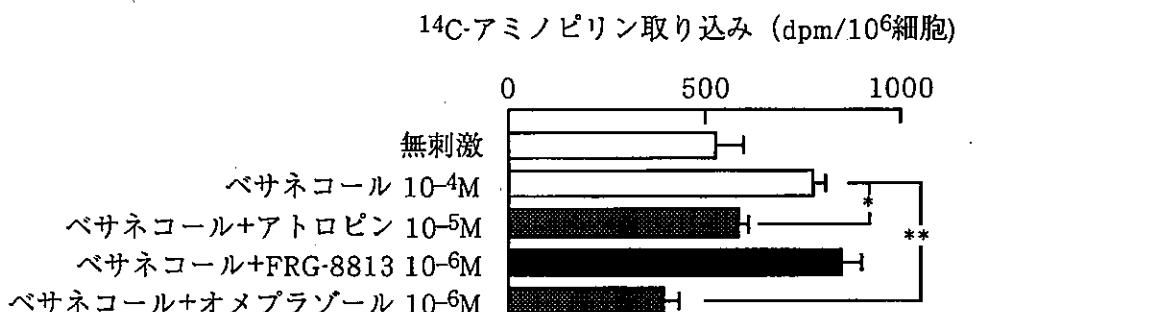
ii) ベサネコール及びdbcAMP 刺激に対する抑制作用

a) 方法

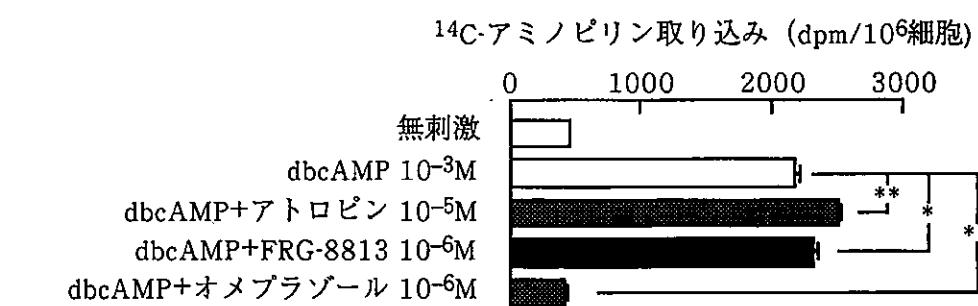
モルモット胃粘膜より得た遊離壁細胞を用い、被験薬存在及び非存在下でベサネコール及びdbcAMP 刺激による<sup>14</sup>C-アミノピリンの取り込み量を測定した。

b) 結果

FRG-8813 はベサネコール及びdbcAMP 刺激による<sup>14</sup>C-アミノピリン取り込み量の増加を抑制しなかった。アトロピンはベサネコール刺激のみを、オメプラゾールはベサネコール及びdbcAMP 刺激の両者を抑制した(図ホ-11、12)。



図ホ-11 ベサネコール刺激による<sup>14</sup>C-アミノピリン取り込みに対する作用(3例の平均と標準誤差、\*: p<0.05、\*\*: p<0.01、Dunnettの検定)



図ホ-12 dbcAMP刺激による<sup>14</sup>C-アミノピリン取り込みに対する作用(3例の平均と標準誤差、\*: p<0.05、\*\*: p<0.01、Dunnettの検定)

## 小括

FRG-8813 はファモチジンの 1.9 倍、シメチジンの 85.5 倍強力に  $H_2$ 受容体に結合した。更に FRG-8813 は遊離壁細胞においても、ファモチジンの 1.5 倍、シメチジンの 42.7 倍強力に  $^{14}C\text{-アミノピリン}$  の取り込みを阻害し、その作用はヒスタミン刺激に対して選択的であった。

## 2) 胃粘膜保護作用

### ① カプサイシン感受性神経の関与

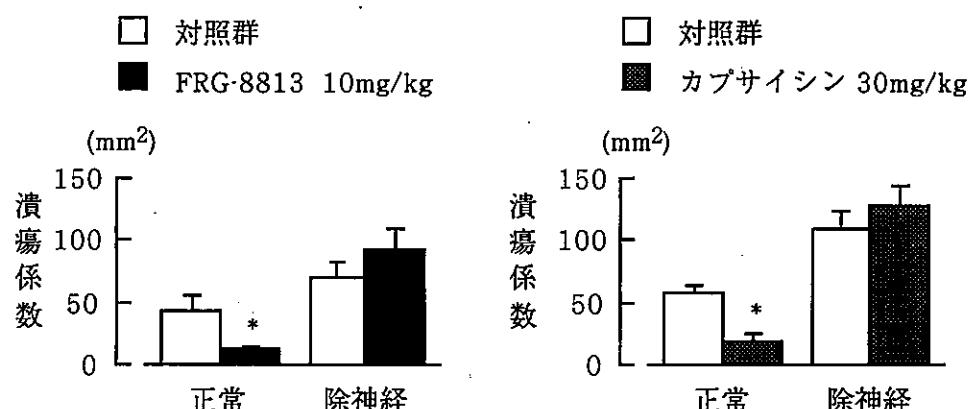
#### i) 化学的除神経

##### a) 方法

ラットにカプサイシンを 1 日 1 回 3 日間、計 100mg/kg を皮下投与することにより、カプサイシン感受性神経を除神経した。除神経ラット及び正常ラットを 18 時間絶食した後、1% アンモニア水を経口投与し、胃粘膜損傷を惹起し、60 分後に損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。FRG-8813 10mg/kg 又はカプサイシン 30mg/kg は 1% アンモニア水投与 30 分前に経口投与した。

##### b) 結果

FRG-8813 及びカプサイシンの胃粘膜保護作用は、正常ラットでは認められたが、除神経ラットでは認められなかった。したがって、FRG-8813 及びカプサイシンの胃粘膜保護作用には、胃粘膜のカプサイシン感受性神経が関与していることが示唆された（図ホー-13）。



図ホー-13 FRG-8813の胃粘膜保護作用に対するカプサイシン感受性神経除神経の影響  
(10例の平均と標準誤差、\*: p<0.05、Student の t 検定)

#### ii) CGRP<sub>8-37</sub>処置

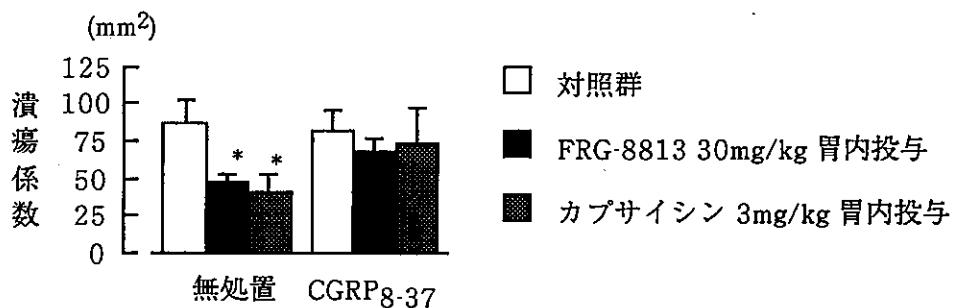
##### a) 方法

18 時間絶食したラットをウレタンで麻酔し、胃内を生理食塩液で灌流した。FRG-8813 30mg/kg 又はカプサイシン 3mg/kg を 10 分間胃内に適用した後、10 分

間 0.25% アンモニア水を適用し、胃粘膜損傷を惹起し、60分後に損傷面積を測定し、潰瘍係数とした。CGRP (Calcitonin gene-related peptide) 拮抗薬  $\text{CGRP}_{8-37}$  は被験薬適用 10 分前より 30 分間、あらかじめ挿入したカニューレを介して脾動脈より胃に選択的に投与した。無処置ラットには生理食塩液を同様に投与した。

### b) 結果

FRG-8813 及びカプサイシンの胃粘膜保護作用は  $\text{CGRP}_{8-37}$  処置により消失した。したがって、FRG-8813 及びカプサイシンの胃粘膜保護作用には CGRP が関与していることが示唆された（図ホ-14）。



図ホ-14 FRG-8813 の胃粘膜保護作用に対する  $\text{CGRP}_{8-37}$  の影響（10例の平均と標準誤差、\*:  $p < 0.05$ 、Dunnettの検定）

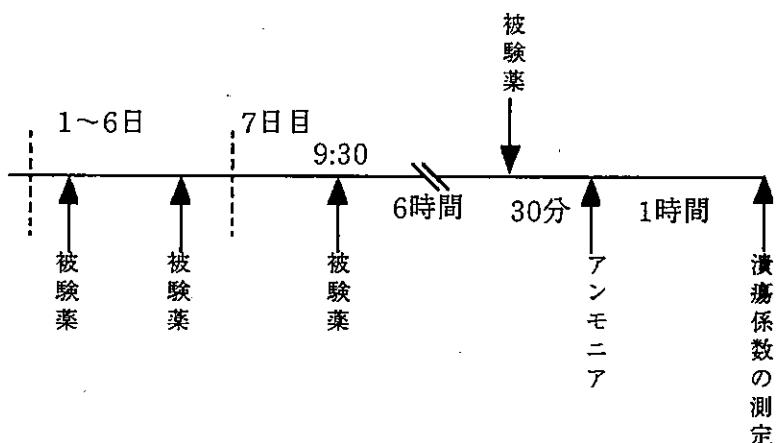
### iii) 連続投与の胃粘膜保護作用に対する影響

#### a) 方法

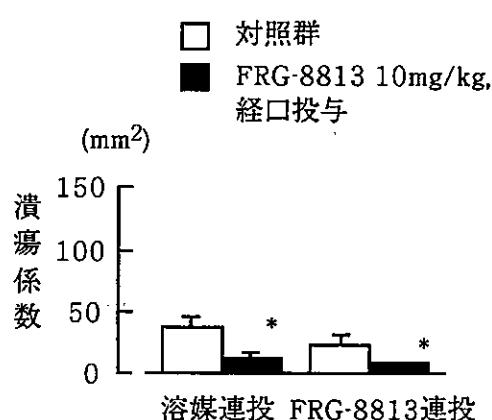
ラットに 5% アラビアゴム又は被験薬を 1 日 2 回 7 日間連続投与（最終日は朝 1 回）した。最終投与の 6 時間後に FRG-8813 又はカプサイシンを経口投与し、その 30 分後に 1% アンモニア水 5 ml/kg を経口投与した。アンモニア水投与 1 時間後に剖検し胃粘膜損傷を測定し潰瘍係数とした。アンモニア水投与前 18 時間は絶食とした。投与量は FRG-8813 が 10 mg/kg、カプサイシンが 30 mg/kg とした。

#### b) 結果

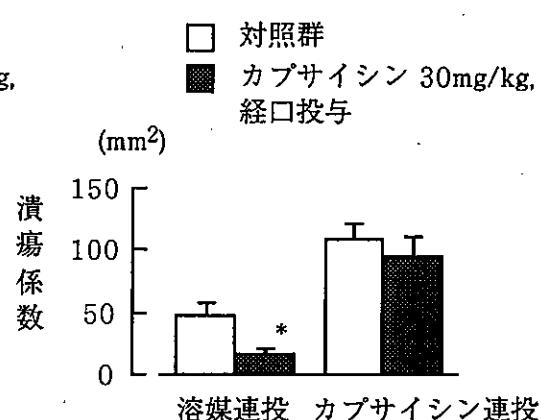
溶媒投与ラットでは FRG-8813 及びカプサイシンの単回投与により胃粘膜損傷は有意に抑制された。被験薬連続投与ラットの場合、FRG-8813 単回投与は有意に胃粘膜損傷を抑制したが、カプサイシンの単回投与の効果はカプサイシンの連続投与により消失した。カプサイシンの連続投与では対照群の潰瘍係数が高値を示したことと考え合わせると、カプサイシンの連続投与ではカプサイシン感受性神経の機能が非可逆的に消失したが、FRG-8813 の場合は連続投与しても胃粘膜保護作用は減弱せず、可逆的にカプサイシン感受性神経を興奮させたものと推察される（図ホ-15）。



FRG-8813連続投与



カプサイシン連続投与



図ホ-15 連続投与の胃粘膜保護作用に対する影響（9例の平均と標準誤差、\*:  $p < 0.05$ 、Student の t 検定）

## ② 胃粘膜保護作用を発現する既知の因子の関与

### i) 方法

胃粘膜保護作用の発現に関与していることが報告されている因子に及ぼす FRG-8813 の影響について検討した。

### ii) 結果

検討した全ての因子への影響を認めなかった（表ホ-25）。

表ホー25 胃粘膜保護作用を発現する既知の因子に及ぼす影響

因子	試験方法とFRG-8813の作用
プロスタグランジン	インドメタシン(10mg/kg、s.c.)処置ラットでアンモニアによる損傷に対して胃粘膜保護作用を発現。 胃粘膜保護作用はプロスタグランジンを介する作用ではない。
トロンボキサンA <sub>2</sub>	ヒト血小板ミクロソーム画分でのトロンボキサンB <sub>2</sub> 産生を抑制せず、モルモット摘出気管、腸管でU-46619と拮抗しない。 抗トロンボキサンA <sub>2</sub> 作用はない。
ロイコトリエン	RBL-1細胞由来の5-リボキシゲナーゼによる5-HETE、5,12-diHETEの産生を抑制せず、モルモット摘出気管、腸管でLTD <sub>4</sub> と拮抗しない。 抗ロイコトリエン作用はない。
SH化合物	N-エチルマレイミド(5mg/kg、s.c.)処置ラットでアンモニアによる損傷に対して胃粘膜保護作用を発現。 胃粘膜保護作用はSH化合物を介する作用ではない。
ドバミン	ハロベリドール(5mg/kg、s.c.)処置ラットでアンモニアによる損傷に対して胃粘膜保護作用を発現。 胃粘膜保護作用はドバミン受容体を介する作用ではない。
過酸化脂質	ラット脳ホモジネートにおいてチオバルビツール酸反応物質の産生を抑制しない。 過酸化脂質産生抑制作用はない。

### 小括

FRG-8813は胃粘膜のカプサイシン感受性神経を興奮させ、放出されたCGRPを介して胃粘膜保護作用を発現することが示唆された。これは内因性プロスタグランジン及びSH化合物を介さず、トロンボキサン拮抗、ロイコトリエン拮抗、ドバミン拮抗あるいは過酸化脂質産生抑制作用を介するものでもない全く新しいタイプの機序を介する作用である。カプサイシンは連続投与により、カプサイシン感受性神経の機能を非可逆的に消失させたが、FRG-8813は連続投与後も単回と同等の胃粘膜保護作用を発現し、カプサイシンとは異なる機序を有していた。

### 3) 胃粘膜血流増加作用

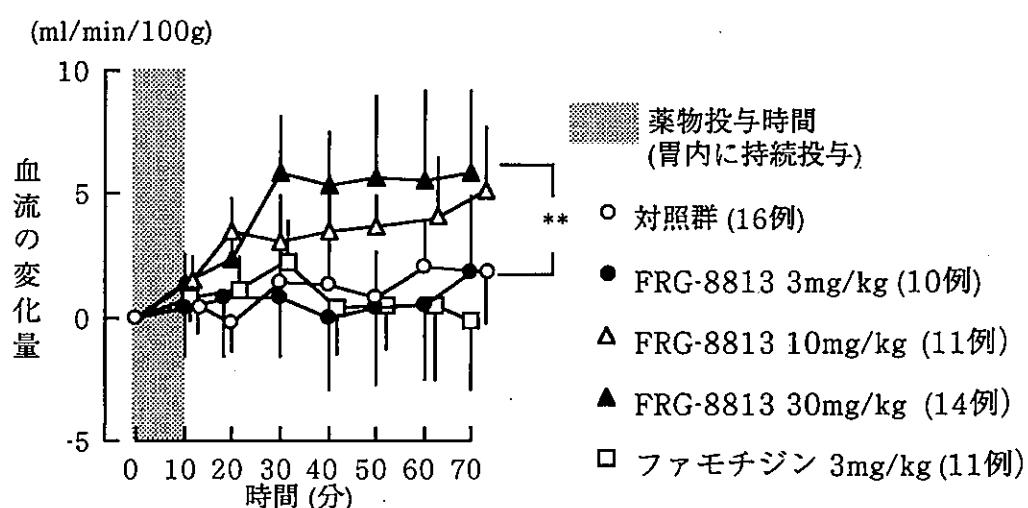
#### ① 胃粘膜血流に対する作用

##### i) 方法

ラットを18時間絶食し、ウレタンにて麻酔して用いた。開腹し、前胃に直径約5mmのフィストラを装着し、これを介してレーザー血流計のプローブを胃内に挿入し、先端を胃体部粘膜に接触させ、胃粘膜血流量を測定した。被験薬の投与は血流計のプローブ先端付近に固定したカニューレより胃内に10分間かけて注入した。

##### ii) 結果

FRG-8813は用量依存的に胃粘膜血流を増加させた。作用は漸増的でFRG-8813 30mg/kg群の増加作用は有意であった。ファモチジン3mg/kg群では作用は認められなかった(図ホ-16)。



図ホ-16 FRG-8813胃内投与の胃粘膜血流増加作用(平均と標準誤差、\*\* :  $p < 0.01$ 、Dunnettの検定)

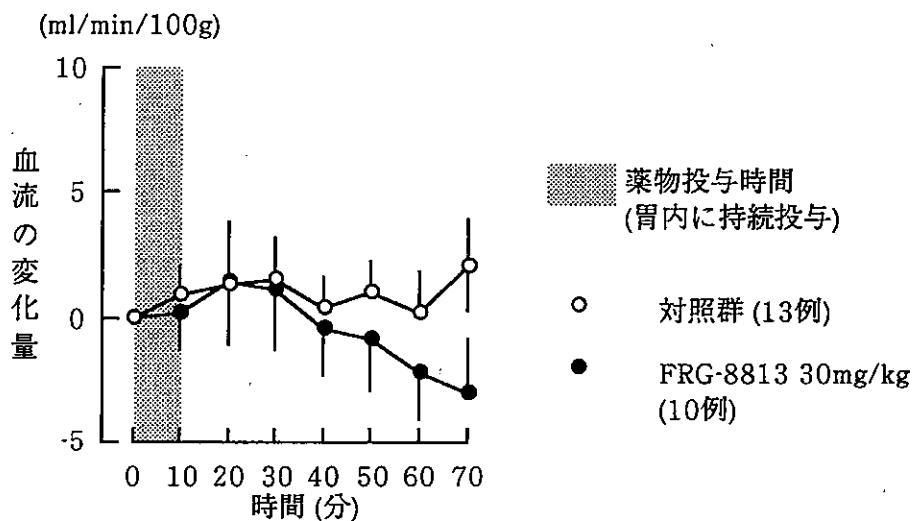
#### ② 胃粘膜血流増加作用に対するカプサイシン感受性神経の関与

##### i) 方法

2) ① i)項と同様に作製したカプサイシン感受性神経除神経ラットを18時間絶食して用いた。前項と同様にFRG-8813 30mg/kgの作用を検討した。

##### ii) 結果

FRG-8813はカプサイシン感受性神経除神経ラットでは血流増加作用を示さなかつた。(図ホ-17)。



図ホー-17 胃粘膜血流増加作用に対するカプサイシン感受性神経除神経の影響（平均と標準誤差）

### ③ 摘出血管に対する作用

#### i) 方法

イヌ胃大網動脈、頸動脈、大腿動脈及び腎動脈のリング標本を作製し、マグヌス管内に等尺性に懸垂し、張力を測定した。あらかじめプロスタグラランジンF<sub>2α</sub>で収縮させた後、被験薬を添加し、張力の変化を測定した。

#### ii) 結果

FRG-8813 は弛緩作用を示さなかったので、直接的な血管拡張作用はないことが示唆された。

### 小括

FRG-8813 は胃内投与で胃粘膜血流を増加させたが、ファモチジンには作用を認めなかつた。FRG-8813 の胃粘膜血流増加作用はカプサイシン感受性神経の除神経により消失した。FRG-8813 は摘出血管に対して弛緩作用を示さなかったので、カプサイシン感受性神経を興奮させ胃粘膜血流を増加させるものと考えられた。

### 4) 胃粘液増加作用

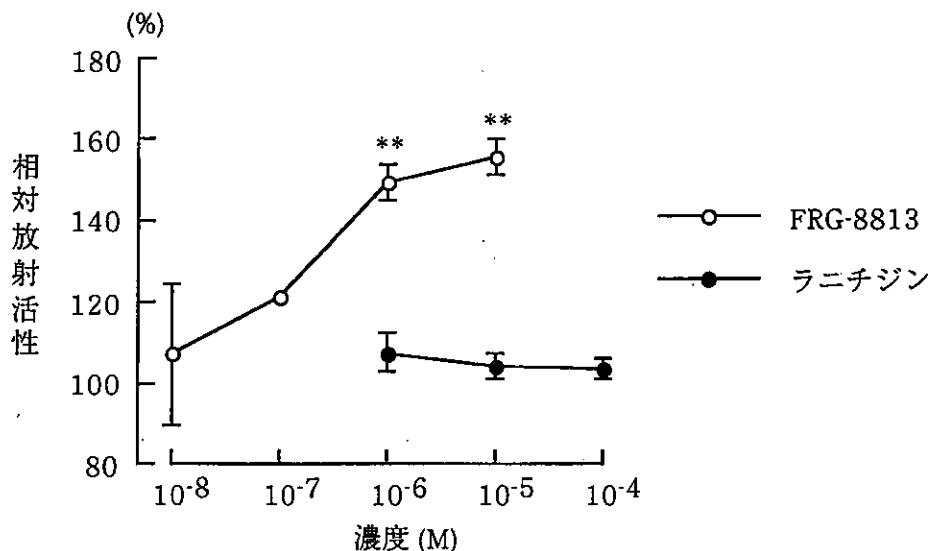
#### ① 胃粘液合成能に対する作用 (in vitro)

##### i) 方法

ラット胃粘膜を器官培養し、<sup>3</sup>H-グルコサミンを添加し、粘液への取り込み量を測定した。

##### ii) 結果

FRG-8813 は濃度依存的に<sup>3</sup>H-グルコサミンの粘液への取り込み量を増加させた。したがって、FRG-8813 は粘液産生を亢進させるものと考えられた。ラニチジンには亢進作用は認められなかった（図ホー-18）。



図ホー18 FRG-8813 の粘液生合成促進作用（8例の平均と標準誤差、\*\* :  $p < 0.01$ 、Dunnettの検定）

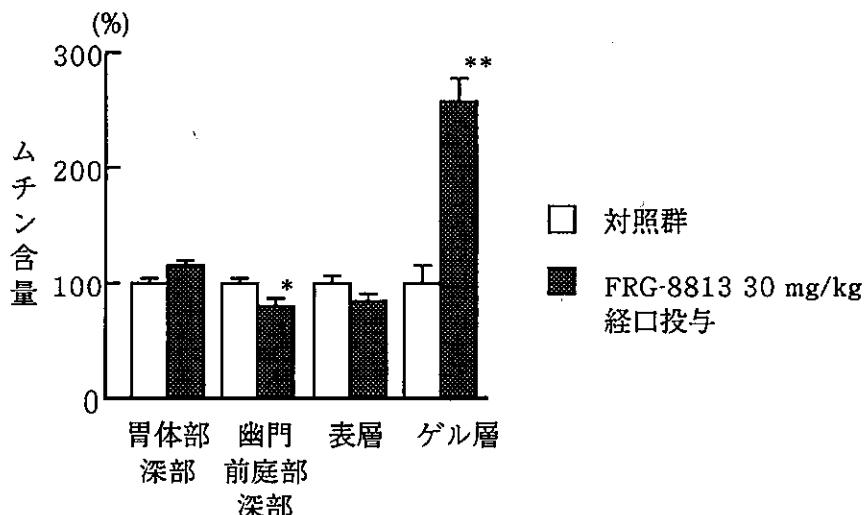
## ② 胃粘液量に対する作用 (in vivo)

### i) 方法

24時間絶食したラットに FRG-8813 30mg/kg を経口投与し、60分後に胃を摘出した。摘出した胃より、ゲル層、表層粘膜、胃体部深部粘膜、幽門前庭部深部粘膜を得た。得られた試料を凍結乾燥し、トリトンX 100含有トリス塩酸緩衝液でムチンを抽出し、Bio-Gel A-1.5 m カラムよりトリトンX-トリス緩衝液で溶出して得られたボイド容のヘキソース量をムチン量として測定した。

### ii) 結果

FRG-8813 投与群ではゲル層のムチン含量は増加した。幽門前庭部深部粘膜では減少がみられたが、胃体部深部粘膜及び表層粘膜での変化はみられなかった（図ホー19）。



図ホー19 胃粘液中ヘキソース量に対する作用（3匹の動物の組織を合わせて1例として測定し、4例の平均と標準誤差、\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、Dunnettの検定）

### ③ 傷害時胃粘液減少に対する保持作用

#### i) 方法

24時間絶食したラットに、0.15N 塩酸+60% エタノールを 1ml 経口投与し、胃粘膜損傷を惹起した。60 分後に胃を摘出し、胃粘膜のヘキソース量を測定した。被験薬は損傷惹起 60 分前に経口投与した。

#### ii) 結果

0.15N 塩酸+60% エタノールは胃粘膜のヘキソースを減少させたが、FRG-8813 30mg/kg は胃粘膜のヘキソースの減少を抑制した（表ホー26）。

表ホー26 FRG-8813 の胃粘液保持作用

	ヘキソース量 ( $\mu\text{g}/\text{胃}$ ) (% 対照群に比して)		
	胃体部	幽門前庭部	表層
対照群	392.0 $\pm$ 18.0 (100%)	126.0 $\pm$ 10.8 (100%)	291.4 $\pm$ 29.3 (100%)
塩酸エタノール	195.2 $\pm$ 11.6 (50%)	40.2 $\pm$ 1.3 (32%)	287.8 $\pm$ 55.0 (99%)
塩酸エタノール +FRG-8813 30mg/kg、 経口投与	353.6 $\pm$ 7.6** (90%)	56.8 $\pm$ 4.2* (45%)	247.6 $\pm$ 15.4 (85%)

3 匹の動物の組織を合わせて 1 例として測定し、4 例の平均士標準誤差で示した。

\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、塩酸エタノール群に対して（Dunnettの検定）。

#### 小括

FRG-8813 は器官培養胃粘膜で粘液産生を促進したが、ラニチジンには効果は見られなかった。FRG-8813 は経口投与で胃粘膜のゲル層粘液量を著しく増加し、塩酸エタノール傷害時の粘液量の減少を抑制した。

### 5) 胃粘膜再構築促進作用

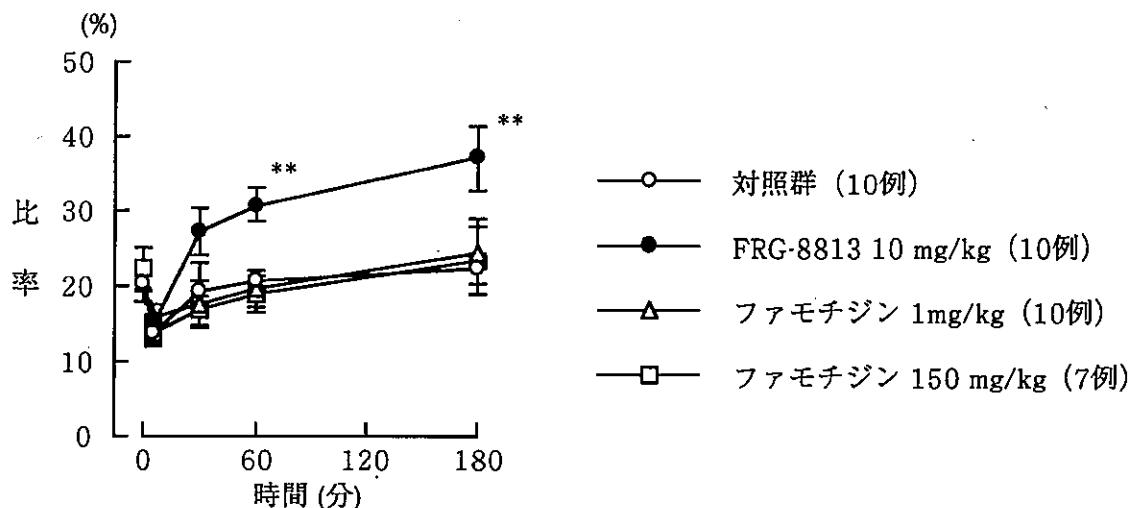
#### ① 胃粘膜傷害後の胃粘膜再構築に対する作用

#### i) 方法

18時間絶食したラットにFRG-8813 10mg/kg またはファモチジン 1、150mg/kg を経口投与し、その後30分後に1%アンモニア水を経口投与した。その後経時に胃を摘出し、A B 染色病理組織標本を作製した。粘膜表面のA B 陽性細胞により被覆された部分の比率を胃粘膜再構築の指標とした。

#### ii) 結果

FRG-8813 は胃粘膜再構築を促進したが、ファモチジンでは高用量においても作用は全く認められなかった（図ホー20）。



図ホ-20 傷害後の胃粘膜再構築に対するFRG-8813の作用（平均と標準誤差、\*\* :  $p < 0.01$ 、Dunnettの検定）

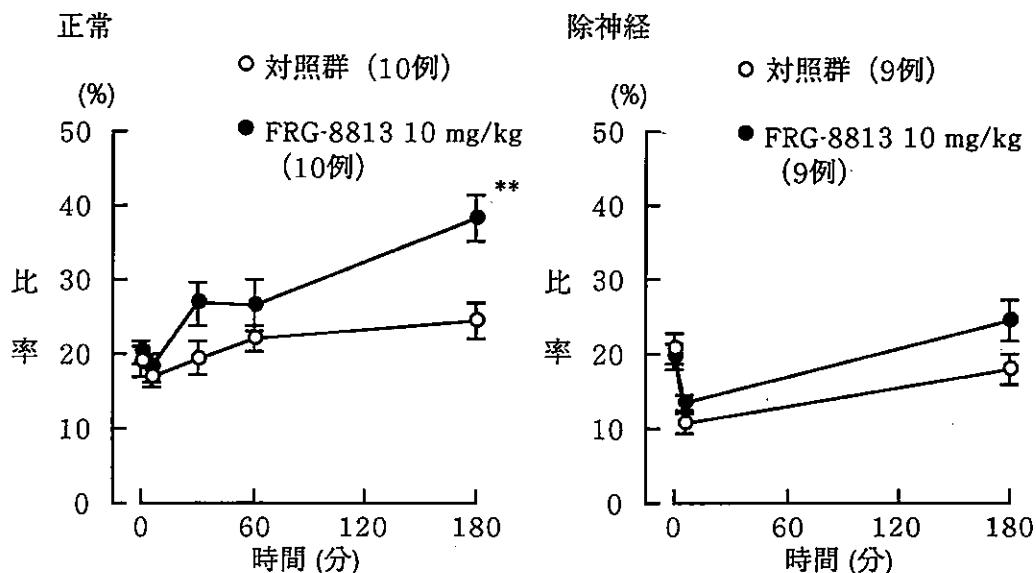
## ② 胃粘膜再構築促進作用に対するカプサイシン感受性神経の関与

### i) 方法

2) ① i) 項と同様に作製したカプサイシン感受性神経除神経ラットを 18 時間絶食して用いた。前項と同様に FRG-8813 10mg/kg の作用を検討した。

### ii) 結果

FRG-8813 は正常ラットでは胃粘膜再構築を有意に促進したが、除神経ラットでは胃粘膜再構築促進作用は減弱した（図ホ-21）。



図ホ-21 胃粘膜再構築促進作用に対するカプサイシン感受性神経除神経の影響（平均と標準誤差、\*\* :  $p < 0.01$ 、Studentのt検定）

## 小括

FRG-8813 はアンモニアによる胃粘膜傷害発生後の胃粘膜再構築を促進したが、ファモチジンでは作用は認められなかった。FRG-8813の作用の一部にはカプサイシン感受性神経が関与しているものと考えられた。

### 6) 防御因子系薬剤との比較

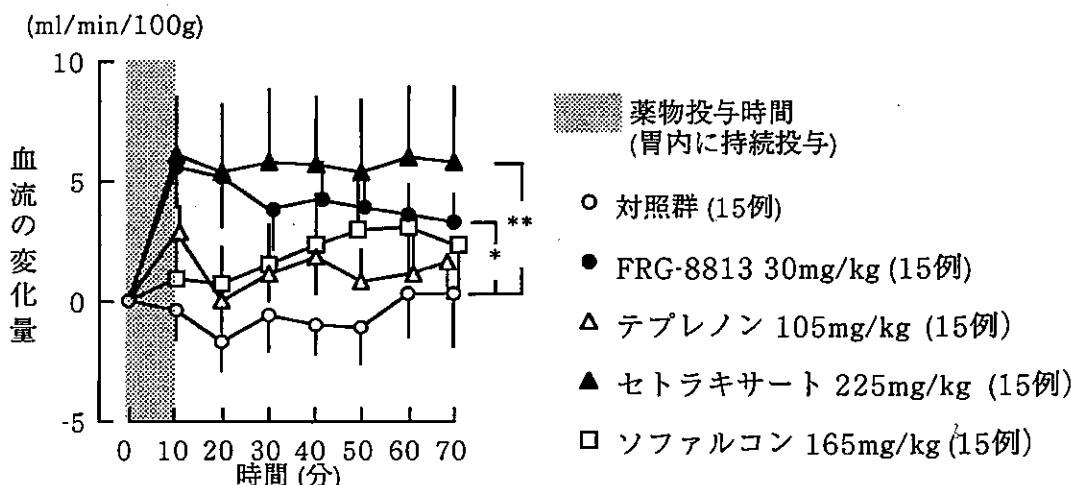
#### ① 胃粘膜血流に対する作用

##### i) 方法

ラットを18時間絶食し、ウレタンにて麻酔して用いた。開腹し、前胃に直径約5mmのフィストラを装着し、これを介してレーザー血流計のプローブを胃内に挿入し、先端を胃体部粘膜に接触させ、胃粘膜血流量を測定した。被験薬の投与は血流計のプローブ先端付近に固定したカニューレより胃内に10分間かけて注入した。用量はFRG-8813では30mg/kgとし、防御因子系薬剤は表ホー19（188頁）に示した1%アンモニア損傷に対するEDFRG-8813 10mg/kgの3倍量のテプレノン105mg/kg、セトラキサート225mg/kg及びソファルコン165mg/kgとした。

##### ii) 結果

FRG-8813 30mg/kg及びセトラキサートは胃粘膜血流を増加させた。テプレノン及びソファルコンは有意な胃粘膜血流増加作用を示さなかった（図ホー22）。



図ホー22 FRG-8813及び防御因子系薬剤胃内投与の胃粘膜血流增加作用（平均と標準誤差、\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、Dunnettの検定）

#### ② 傷害時胃粘液減少に対する保持作用

##### i) 方法

24時間絶食したラットに、0.15N 塩酸+60% エタノールを1ml / 200g経口投与し、胃粘膜損傷を惹起した。60分後に胃を摘出し、胃粘膜のヘキソース量を測定した。被験薬は損傷惹起60分前に経口投与した。用量はFRG-8813では30mg/kgとし、防御因子系薬剤では表ホー19（188頁）に示した0.15N塩酸+60%エタノール損傷に対するEDFRG-8813 10mg/kgの約3倍量のテプレノン60mg/kg、セトラキサート200mg/kg及び

ソファルコン200mg/kgとした。

ii) 結果

0.15N 塩酸+60% エタノールは胃体部及び幽門前庭部のヘキソース量を減少させた。FRG-8813、セトラキサート及びソファルコンは塩酸エタノールによる胃体部粘液ヘキソース量の減少を有意に抑制した。また、FRG-8813は幽門前庭部粘液ヘキソース量の減少も抑制した。更にFRG-8813及びテプレノンは表層粘液ヘキソース量を増加させた（表ホー27）。

表ホー27 FRG-8813及び防御因子系薬剤の胃粘液保持作用

	ヘキソース量 ( $\mu\text{g}/\text{胃}$ ) (% 対照群に比して)		
	胃体部	幽門前庭部	表層
対照群	586.7 ± 46.3** (100%)	127.9 ± 8.5** (100%)	220.4 ± 11.6 (100%)
塩酸エタノール	303.3 ± 18.4 (51.7%)	71.8 ± 4.2 (56.1%)	210.4 ± 22.2 (95.5%)
+FRG-8813 30mg/kg、経口投与	458.1 ± 14.6** (78.1%)	101.2 ± 1.7** (79.1%)	309.0 ± 22.3** (140.2%)
+テプレノン60mg/kg、経口投与	296.3 ± 16.0 (50.5%)	64.2 ± 5.5 (50.2%)	312.6 ± 2.5** (141.8%)
+セトラキサート 200mg/kg、経口投与	437.4 ± 25.8** (74.6%)	88.8 ± 2.6 (69.4%)	273.4 ± 19.2 (124.0%)
+ソファルコン 200mg/kg、経口投与	456.7 ± 21.5** (77.8%)	85.2 ± 7.4 (66.6%)	194.8 ± 13.5 (88.4%)

3匹の動物の組織を合わせて1例として測定し、4例の平均±標準誤差で示した。

\* \* :  $p < 0.01$ 、塩酸エタノール群に対して（Dunnettの検定）。

小括

胃粘膜血流に対してFRG-8813及びセトラキサートは増加作用を示したが、テプレノン及びソファルコンは有意な作用を示さなかった。胃粘液分泌に対しては、FRG-8813は保持作用及び増加作用を示したが、防御因子系薬剤は保持作用あるいは増加作用を示した。

7) 薬効用量についての考察

FRG-8813はin vitroでのヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗作用はファモチジンの1.5~1.9倍の効力である（表ホー23、191頁、表ホー24、192頁）が、ラット及びイヌを用いた胃酸分泌抑制作用の検討ではファモチジンよりも高い投与量が必要とされる（表ホー2、168頁、表ホー4、169頁、表ホー6、171頁）ことについて、薬物動態の差から以下

の様に考察した。

FRG-8813、ファモチジン及びシメチジンをラット、イヌ及びヒトに経口投与したときの薬物動態パラメータを表ホー28に示した。FRG-8813をラットに10mg/kg経口投与した場合の吸収率は90.3%（図ヘー1、219頁）と高いものの、ラットでは代謝を受けやすいため、バイオアベイラビリティ（BA）は5.8%（表ホー28）と低い値を示した。イヌでは初回通過効果のためBAが1、3及び10mg/kgでそれぞれ20、46及び82%と投与量に依存しており（表ホー28）、ヒスタミン刺激酸分泌に対する50%抑制量である0.41mg/kg（表ホー6、171頁）ではBAは更に低いと推測される。一方、ファモチジンはFRG-8813に比べて代謝を受けにくく、イヌに20mg経口投与した場合のBAは43%であり<sup>1)</sup>、ラットに5mg/kg経口投与した場合のBAは約30%と推定される<sup>2)</sup>。

以上のことから、in vitro試験でFRG-8813とファモチジンの作用があまり変わらないにもかかわらず、イヌ及びラットのin vivo試験の胃酸分泌抑制作用で、ファモチジンより高い投与量が必要な理由は、FRG-8813がファモチジンと異なり動物では代謝を受けやすいことを反映した結果であると考えられる。

表ホー28 ラット及びヒトにFRG-8813、ファモチジン及びシメチジンを投与したときの薬物動態パラメータ

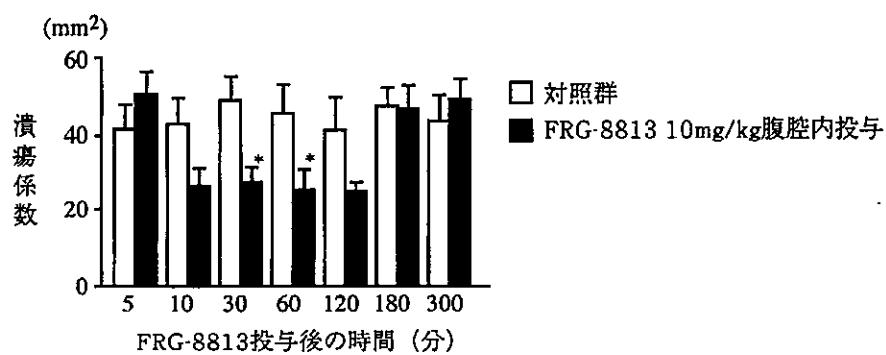
薬剤	種	用量	Cmax (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)	BA(%)	備考
FRG-8813	ラット	10mg/kg	139	114	5.8	表ヘー2 (222頁)
	ラット	30mg/kg	(417)	(342)		BAが一定であると仮定して10mg/kgの結果から推定
	イヌ	1mg/kg	84	102	20	表ヘー3 (223頁)
		3mg/kg	717	740	46	
		10mg/kg	3200	4347	82	
ファモチジン	ヒト	10mg	174	793		図ヘー15 (243頁)
	ラット	5mg/kg	192			文献2 Cmaxは血中放射活性と未変化体存在率から算出
	イヌ	20mg		1724	43	文献1
シメチジン	ヒト	20mg	116	799.6		文献3
	ラット	25mg/kg	7850	23152*		文献4
		50mg/kg	19210	47087*		* $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ を $\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ に変換
		100mg/kg	37150	96941*		
	ラット	75.9mg/kg	(28186)	(73043)		文献4の値から推定
	ヒト	200mg/kg	1250	4170		文献5

( ) 内の値は実測値を基に推定した値である。

FRG-8813の動物での薬理用量は10~30mg/kgであり、ヒトでの臨床用量の10mg(50kg換算で0.2mg/kg)に比して多い用量であり、乖離が見られるが臨床用量においても作用が期待できることの根拠について、ファモチジン及びシメチジンの臨床用量も踏まえて以下に考察した。

ヒトに10mg(50kg換算で0.2mg/kg)経口投与した場合とラットに10mg/kg経口投与した場合を比較すると、ヒトでの血中濃度はラットに比べCmaxでは1.3倍、AUCでは7.0倍であった。またラットに30mg/kgを経口投与した場合の血中濃度を推定し、ヒトに10mg経口投与した場合と比較するとヒトの血中濃度はラットに比べCmaxは0.4倍、AUCは2.3倍であり、同程度の血中濃度が得られた(表ホー28、204頁)。投与量に差があるにもかかわらず、同程度の血中濃度が得られた原因は、FRG-8813はヒトとは異なり動物では代謝を受けやすくBAが低くなるためと考えられる。以上のことから、基礎試験で用いている用量と臨床用量には乖離があるが、血中濃度から考察すると、ヒトと動物で同等の効力が期待できるもとのと考えられる。

FRG-8813 10mg/kg腹腔内投与したときのアンモニア胃損傷モデルに対する作用を図ホー23に示す。FRG-8813は腹腔内投与でも胃粘膜保護作用を発揮することから、FRG-8813の胃粘膜保護作用は胃粘膜に直接作用する部分もあるが、血中を介した作用であることが示唆される。したがって、FRG-8813の胃粘膜防御因子系に対する作用については血中濃度から考察することが可能であり、臨床用量である10mgは血中濃度から考察すると胃粘膜防御能亢進作用を発揮することが期待できる用量であると考えられる。ファモチジンは高用量を用いても胃粘膜保護作用を示さなかつたが、シメチジンはラットにおいて75.9~172.1mg/kgで胃粘膜保護作用を示した(表ホー7、172頁)。しかし、シメチジンをヒトに200mg投与したときとラットに75.9mg/kgを経口投与したときの血中濃度の推定値を比較するとヒトでの血中濃度はラットのCmaxで1/23、AUCで1/18であり(表ホー28、204頁)、臨床においてシメチジンの胃粘膜防御因子増強作用は期待できないものと思われる。



図ホー23 FRG-8813腹腔内投与(10mg/kg)の胃粘膜保護作用(10例の平均と標準誤差、\* :  $p < 0.05$ 、Studentのt検定)

以上より、FRG-8813は動物での薬理試験用量とヒトでの臨床試験用量には乖離があるが、臨床用量である10mgは血中濃度から考察すると薬理作用を発揮する用量であると考えられる。

### 引用文献

- 1) 川井龍太郎、山田早智子、河村成男、三輪剛、三輪正彦： $H_2$ -receptor遮断薬 Famotidine (YM-11170) の生体内動態（第2報）イヌおよびヒトにおける吸収および排泄。応用薬理、27(1) : 73-77 (1984)
- 2) 川井龍太郎、今崎一、河村成男： $H_2$ -receptor遮断薬Famotidine (YM-11170) の体内動態（第1報）ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄。応用薬理 26、927-933 (1983)
- 3) 三輪正彦、三輪剛：Famotidine (YM-11170) の臨床第一相試験（第一報）－単回投与および連続経口投与試験－。基礎と臨床 17、1905-1924 (1983)
- 4) 金庭延喜、船木朋雄、古田盛、渉信敏：シメチジンの吸収に及ぼす胃排出速度の影響。薬学雑誌 105、966-972 (1985)
- 5) 野口英世、多田慶太郎、牛嶋晶子、古座谷醇、大木俊光、沢田たき子、広島義勉：ヒトおよびイヌにおけるcimetidineのbioavailabilityに関する研究。基礎と臨床 14、2841-2849 (1980)

### (3) 光学異性体の効力についての薬理試験

#### 1) H<sub>2</sub>受容体拮抗作用

##### ① 方法

摘出モルモット右心房標本を用い、マグヌス法でヒスタミン  $1 \times 10^{-5}$ M を適用し心拍数の増加量を測定し、これを対照とした。被験薬を  $3 \times 10^{-7}$  から  $1 \times 10^{-5}$ M の濃度範囲で 10 分間前処置した後、再びヒスタミン  $1 \times 10^{-5}$ M による心拍数の増加量を測定し、対照に対する比率を求めた。

##### ② 結果

FRG-8813 の光学異性体間及びラセミ体との間に、ヒスタミンの心拍数増大に対する抑制作用の差は認められなかった。したがって、FRG-8813 の光学異性体間で H<sub>2</sub>受容体拮抗作用に差はないものと考えられた（表ホー29）。

#### 2) 胃粘膜保護作用

##### ① 方法

ラットを 18 時間絶食した後、1% アンモニア水を 5ml/kg 経口投与し、胃粘膜損傷を惹起した。60 分後に胃を摘出し、損傷面積を測定して潰瘍係数とした。被験薬はアンモニア投与 30 分前に経口投与した。

##### ② 結果

FRG-8813 の胃粘膜損傷に対する抑制作用は、光学異性体間及びラセミ体との間で差を認めなかった。したがって、FRG-8813 の光学異性体間で胃粘膜保護作用に差はないものと考えられた（表ホー29）。

表ホー29 光学異性体の薬理作用

試験項目	動物種	投与経路	投与化合物	投与量	試験成績
H <sub>2</sub> 受容体拮抗作用 ヒスタミン $1 \times 10^{-5}$ M による心拍数の増加に対する IC <sub>50</sub>	モルモット	in vitro	(±)-FRG-8813	0.3~10μM	0.89μM
			(+)-FRG-8813		0.84μM
			(-)-FRG-8813		0.84μM
胃粘膜保護作用 1% アンモニア水による胃粘膜損傷に対する抑制率	ラット	経口投与	(±)-FRG-8813	10mg/kg	66.8%
			(+)-FRG-8813		61.4%
			(-)-FRG-8813		60.9%

### 小括

光学異性体はいずれもラセミ体と同等の H<sub>2</sub>受容体拮抗作用と胃粘膜保護作用を示した。

(4) 代謝物の効力についての薬理試験

1) H<sub>2</sub>受容体拮抗作用

① 方法

(3) 1) ①の項と同一。

② 結果

M-2にはFRG-8813の0.1倍の弱いH<sub>2</sub>受容体拮抗作用が、またM-9にはFRG-8813と同等のH<sub>2</sub>受容体拮抗作用が認められた。M-1及びM-7にはH<sub>2</sub>受容体拮抗作用は認められなかった(表ホー30)。

2) 胃粘膜保護作用

① 方法

(3) 2) ①の項と同一。被験薬はアンモニア投与15分前に静脈内投与した。M-1はラットの血漿中にFRG-8813の約3倍存在するので(表ヘー12、231頁)、3倍量についても検討した。

② 結果

M-1、M-2、M-7及びM-9は胃粘膜保護作用を示さなかった(表ホー30)。

表ホー30 代謝物の薬理作用

試験項目	動物種	投与経路	投与化合物	投与量	試験成績
H <sub>2</sub> 受容体拮抗作用 ヒスタミン $1 \times 10^{-6}$ Mによる心拍数の増加に対するIC <sub>50</sub>	モルモット	in vitro	FRG-8813	0.3~10μM	0.89μM
			M-1		10.0μM <
			M-2		10.25μM
			M-7		10.0μM <
			M-9		0.77μM
胃粘膜保護作用 1%アンモニア水による胃粘膜損傷に対する抑制率	ラット	静脈内投与	FRG-8813	10mg/kg	47.9%
			M-1		1.6%
			M-1	30mg/kg	-9.9%
			M-2	10mg/kg	8.4%
			M-7		10.4%
			M-9		1.6%

小括

M-2及びM-9にFRG-8813の0.1倍及び同等の効力のH<sub>2</sub>受容体拮抗作用を認めた。ヒト血漿中に存在するM-9量は少なく、FRG-8813の薬効には寄与しないと考えられる。いずれの代謝物にも胃粘膜保護作用は認められなかった。

(5) 副生成物の効力についての薬理試験

1) H<sub>2</sub>受容体拮抗作用

① 方法

(3) 1) ①の項と同一。

② 結果

副生成物ii、副生成物iii及び副生成物ivにはH<sub>2</sub>受容体拮抗作用が認められ、その強さはFRG-8813と比較して、副生成物ivは同等、副生成物iiiは0.6倍、副生成物iiは0.2倍であった(表ホー31)。

2) 胃粘膜保護作用

① 方法

(3) 2) ①の項と同一。

② 結果

各副生成物による胃粘膜保護作用の強さをFRG-8813と比較すると、副生成物iiはほとんど作用を示さず、副生成物iiiの効力は0.6倍であり、副生成物ivの効力はFRG-8813と同等であった(表ホー31)。

表ホー31 副生成物の薬理作用

試験項目	動物種	投与経路	投与化合物	投与量	試験成績
H <sub>2</sub> 受容体拮抗作用 ヒスタミン1×10 <sup>-5</sup> Mによる心拍数の増加に対するIC <sub>50</sub>	モルモット	in vitro	FRG-8813	0.3~10μM	0.87μM
			副生成物ii		5.08μM
			副生成物iii		1.35μM
			副生成物iv <sup>a, b</sup>		0.77μM
胃粘膜保護作用 1%アンモニア水による胃粘膜損傷に対する抑制率	ラット	経口投与	FRG-8813	10mg/kg	70.5%
			副生成物ii		19.0%
			副生成物iii		40.0%
			副生成物iv <sup>a</sup>		69.2%

a 副生成物ivはM-9と同一

b 表ホー30より引用

小括

副生成物ii、iii及びiv(M-9)にはそれぞれFRG-8813の0.2、0.6倍及び同等の効力のH<sub>2</sub>受容体拮抗作用を認めた。副生成物iiiにはFRG-8813の0.6倍の、副生成物ivには同等の胃粘膜保護作用が認められた。副生成物iiには胃粘膜保護作用を認めなかった。いずれも極く微量しか原薬中に存在せず、FRG-8813の薬効に影響しないと考えられる。

## 2. 一般薬理試験

### 総 括

FRG-8813 は、中枢神経系、体性神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び消化器系の一部に対して作用を発現した。しかし、泌尿・生殖器系には作用しなかった。FRG-8813 で認められた作用はいずれも他のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬でも認められている作用であり<sup>1~4)</sup>、比較的大量投与あるいは高濃度で認められた作用であった（表ホー32）。

ヒト主要代謝物M-7は、循環器系及び消化器系に対して作用を発現したが、いずれの作用もFRG-8813よりも弱いものであった（表ホー33）。

#### (1) 一般薬理作用

FRG-8813の一般薬理試験として、中枢神経系、体性神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系、泌尿・生殖器系及び血液系に及ぼす影響について検討した。

##### 1) 中枢神経系に対する作用

最高用量の300mg/kg 経口投与により麻酔増強作用がみられた。しかし、抗痙攣作用及び鎮痛作用を示さず、一般症状、自発運動、協調運動及び体温には影響を与えたなかった。

##### 2) 体性神経系に対する作用

摘出横隔膜の筋直接刺激及び神経刺激による収縮は  $3 \times 10^{-5}$  M 以上で軽度増大し、坐骨神経-腓腹筋の収縮は10mg/kg 静脈内投与以上で軽度増大した。しかし、筋弛緩作用及び局所麻酔作用（表面麻酔及び浸潤麻酔）は示さなかった。

##### 3) 自律神経系に対する作用

摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びBaCl<sub>2</sub> 収縮に対して非競合的拮抗作用を示し、そのpD'2 値は 2.42~2.68 であった。また、セロトニン収縮に対して抑制作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値は  $9.5 \times 10^{-3}$  M であった。自動運動に対しては亢進する例も認められた。摘出輸精管のノルエピネフリン収縮に対しては  $3 \times 10^{-5}$  M 以上で増強した。摘出気管のヒスタミン収縮に対して競合的拮抗作用を示し、そのpA<sub>2</sub> 値は 3.48 であった。しかし、瞳孔径及び瞬膜収縮には影響を与えたなかった。

##### 4) 呼吸・循環器系に対する作用

1mg/kg 静脈内投与以上で血圧を降下させ、心拍数を増加させた。0.1mg/kg 静脈内投与以上で頸動脈、大腿動脈及び腎動脈血流量を増加させた。呼吸数に対しては、10mg/kg 静脈内投与以上で増加した。心電図に対しては、3mg/kg 静脈内投与以上でT波の上昇がみられた。自律神経作動薬に対して、ヒスタミンの降圧作用を抑制したが、アセチルコリン、ノルエピネフリン、エピネフリン、イソプロテノール及びセロトニンの血圧反応及び両側総頸動脈閉塞による昇圧反応には影響を与えたなかった。

##### 5) 消化器系に対する作用

腸管輸送能は 100mg/kg 経口投与以上で亢進し、胆汁分泌は 100mg/kg 十二指腸内投与以上で亢進した。生体位腸管運動は 30mg/kg 静脈内投与で回腸運動が一過性に亢進する例も認められた。しかし、唾液分泌には影響を与えたなかった。

6) 泌尿器・生殖器系に対する作用

尿量及び電解質、摘出子宮（非妊娠及び妊娠）の自動運動及び生体位子宮には影響を与えたかった。

7) その他

カラゲニン足浮腫は、300mg/kg 経口投与で抑制された。しかし、溶血作用、血液凝固作用及び血小板凝集抑制作用は示さなかった。

引用文献

- 1) Kato H, Kurihara J and Kasuya Y : Cardiovascular effects of cimetidine. Arch Int Pharmacodyn 249, 247-257 (1981)
- 2) 宮坂克彦, 和泉昭弘, 佐久間秀樹, 見上崇, 檜森憲夫, 石森勉, 宮澤克彦, 白土賢治, 中山隆治, 牧野正雄, 桑山典之, 鶴野雅子, 五反田浩太郎, 樽谷正朗 :  $H_2$ 受容体拮抗薬 TZU-0460の一般薬理作用. 薬理と治療 13, 627-661 (1985)
- 3) 高木徳一, 竹田正明, 藤原明, 八島由美 :  $H_2$ -遮断薬 Famotidine (YM-11170) の一般薬理作用. 応用薬理 26, 599-611 (1983)
- 4) 年光芳信, 藤原肇, 工藤真理子, 西村一, 田村穰, 坂東丈夫 : Histamine  $H_2$ -receptor antagonist ranitidineの一般薬理作用. 応用薬理 25, 55-78 (1983)

表ホー32ー1 FRG-8813の一般薬理作用一覧表（1）

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般 症 状  中 枢 神 經 系 に 對 す る 作 用	1.一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (3)	経口	30, 100, 300	影響なし
	2.自発運動に及ぼす影響(Animex)	マウス (6)	経口	30, 100, 300	影響なし
	3.麻酔作用(ヘキソルビタール誘発)	マウス (10)	経口	30, 100, 300	300mg/kgで睡眠延長
	4.抗痙攣作用 (4.1ストリキニーネ誘発)	マウス (10)	経口	30, 100, 300	影響なし
	(4.2ベンチレンテトラゾール誘発)	マウス (10)	経口	30, 100, 300	影響なし
	5.鎮痛作用 (5.1Writhing法)	マウス (10)	経口	30, 100, 300	影響なし
	(5.2Randall-Selitto法)	ラット (8)	経口	30, 100, 300	影響なし
	6.体温に及ぼす影響	ラット (8)	経口	30, 100, 300	影響なし
	7.協調運動に及ぼす影響(Rota rod試験)	マウス (10)	経口	30, 100, 300	影響なし

表ホー32-2 FRG-8813の一般薬理作用一覧表(2)

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
体性神經系に対する作用	1.筋弛緩作用 (Traction試験)	マウス (10)	経口	30, 100, 300	影響なし
	2.神經筋接合部に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	0.1 ~ 30	10, 30mg/kgで軽度筋収縮増大
	3.摘出横隔膜に及ぼす影響	ラット (6)	in vitro	$10^{-5}$ ~ $3 \times 10^{-4}$ M	神經刺激、筋直接刺激とも $3 \times 10^{-5}$ M以上で収縮増強
	4.局所麻酔作用 (4.1 表面麻酔作用)	モルモット (6)	結膜囊	0.1, 1, 10%	影響なし
	(4.2 浸潤麻酔作用)	モルモット (6)	皮内	0.01, 0.1, 1%	影響なし
自律神經系に対する作用	1.瞳孔径に及ぼす影響	マウス(10)	経口	30, 100, 300	影響なし
	2.瞬膜収縮に及ぼす影響	ネコ (6)	静脈内	0.1~30	影響なし
	3.摘出回腸に及ぼす影響 (3.1 収縮葉収縮)	モルモット (6)	in vitro	$10^{-5}$ ~ $10^{-3}$ M	アセチルコリン収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し、pD <sub>2</sub> 'は2.68 ヒスタミン収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し、pD <sub>2</sub> 'は2.61 BaCl <sub>2</sub> 収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し、pD <sub>2</sub> 'は2.42 セロトニン収縮に対して、抑制作用を示し、IC <sub>50</sub> は $9.5 \times 10^{-3}$ M
	(3.2 自動運動)	モルモット (6)	in vitro	$10^{-6}$ ~ $10^{-3}$ M	$10^{-3}$ Mで収縮亢進(3/6例)
	4.摘出気管に及ぼす影響(ヒスタミン収縮)	モルモット (6)	in vitro	$3 \times 10^{-5}$ ~ $10^{-3}$ M	ヒスタミン収縮に対して、競合的拮抗作用を示し、pA <sub>2</sub> は3.48
呼吸・循環器系に対する作用	5.摘出輸精管に及ぼす影響 (ノルエピネフリン収縮)	ラット (6)	in vitro	$10^{-5}$ ~ $10^{-3}$ M	ノルエピネフリン収縮に対して、 $3 \times 10^{-5}$ M以上で収縮増強
	1.血圧、心拍数及び動脈血流量	イヌ (6)	静脈内	0.01~30	1mg/kg以上で血圧降下及び心拍数増加 0.1mg/kg以上で頸動脈、大腿動脈、腎動脈血流量増加
	2.呼吸及び心電図	イヌ (6)	静脈内	0.03~30	10, 30mg/kgで一過性の呼吸数増加 3mg/kg以上でT波の上昇
	3.動脈血流量(動注)	イヌ (6)	動脈内	1~300μg	3μg以上で大腿動脈血流量増加
呼吸・循環器系に対する作用	4.自律神経作動薬に対する作用	イヌ (6)	静脈内	10	ヒスタミンの降圧を抑制 アセチルコリン、ノルエピネフリン、エピネフリン、イソプロテレノール、セロトニン、両側総頸動脈閉塞による昇圧反応には影響なし

表ホ-32-3 FRG-8813の一般薬理作用一覧表(3)

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
消化器系に対する作用	1. 腸管輸送能に及ぼす影響(炭末法)	マウス (10)	経口	30, 100, 300	100, 300mg/kgで腸管輸送能亢進
	2. 唾液分泌に及ぼす影響(ピロカルビン誘発)	モルモット (6)	経口	30, 100, 300	影響なし
	3. 胆汁分泌に及ぼす影響	ラット (6)	十二指腸内	30, 100, 300	100, 300mg/kgで胆汁分泌亢進
	4. 生体位腸管運動に及ぼす影響(十二指腸、空腸、回腸)	ウサギ (6)	静脈内	0.1~30	30mg/kgで回腸の一過性の運動亢進(3/6例)
泌尿・生殖器に対する作用	1. 水及び電解質代謝に及ぼす影響(尿量、電解質)	ラット (6)	経口	30, 100, 300	影響なし
	2. 摘出子宫に及ぼす影響	ラット (6)	in vitro	$10^{-6}$ ~ $10^{-3}$ M	非妊娠、妊娠子宫とも影響なし
	3. 生体位子宫に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	0.1~30	影響なし
その他の作用	1. 抗炎症作用(カラゲニン足浮腫法)	ラット (7)	経口	10, 30, 100, 300	300mg/kgで足浮腫を抑制
	2. 溶血作用	ラット (6)	in vitro	$10^{-6}$ ~ $10^{-3}$ M	影響なし
	3. 血液凝固作用	ラット (6)	経口	30, 100, 300	影響なし
	4. 血小板凝集抑制作用	ウサギ (6)	in vitro	$10^{-6}$ ~ $10^{-3}$ M	影響なし

## (2) 代謝物の一般薬理作用

FRG-8813のヒト血中主代謝物M-7の作用を検討した。腸管輸送能は300mg/kg経口投与で亢進した。呼吸・循環器系では、10mg/kg静脈内投与以上で一過性に血圧を降下させ、心拍数を増加させた。30mg/kg静脈内投与で頸動脈及び大腿動脈血流量を一過性に増加させ、呼吸回数を増加させた。しかし、これらの作用はいずれもFRG-8813より弱いものであった。また、麻酔増強作用を示さず、一般症状、神経筋接合部及び摘出輸精管には影響を与えたなかった。

表ホ-33 FRG-8813代謝物M-7の一般薬理作用

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (3)	経口	100, 300	影響なし
2. 麻酔作用(ヘキソバルビタール誘発)	マウス (10)	経口	100, 300	影響なし
3. 神経筋接合部に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	0.1~30	影響なし
4. 摘出輸精管に及ぼす影響 (ノルエピネフリン収縮)	ラット (6)	in vitro	$10^{-5}$ ~ $10^{-4}$ M	影響なし
5. 血圧、心拍数 動脈血流量 呼吸数 心電図	イヌ (4)	静脈内	0.1~30	10mg/kg以上で一過性の降圧及び一過性の心拍数増加 30mg/kgで一過性に頸動脈、大腿動脈血流量増加 30mg/kgで一過性の増加 影響なし
6. 腸管輸送能に及ぼす影響 (炭末法)	マウス (10)	経口	100, 300	300mg/kgで輸送能亢進

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

	頁
総括	215
1. 被験物質及びその定量法	219
(1) 標識化合物	219
1) 被験物質	219
2) 定量法	220
(2) 非標識化合物	220
1) 被験物質	220
2) 定量法	220
2. 動物における成績	221
(1) 吸収	221
1) 血漿中放射能濃度	221
2) 血漿中未変化体濃度	222
3) 吸収部位	223
(2) 分布	224
1) 組織中放射能濃度	224
2) 全身オートラジオグラフィー	225
3) 胃壁中分布	226
4) 胎盤・胎児への移行	227
5) 蛋白結合	228
6) 血球への移行	230
(3) 代謝	230
1) 血中代謝物	230
2) 尿中代謝物	232
3) 胆汁中代謝物	232
(4) 排泄	233
1) 尿、糞及び呼気排泄	233
2) 胆汁排泄及び腸肝循環	233
3) 乳汁中移行	234
(5) 備蓄性	235
1) 全血中放射能濃度	235
2) 組織中放射能濃度	236
3) 全身オートラジオグラフィー	238
4) 尿及び糞中排泄	239
(6) 薬物代謝酵素系への影響	239
(7) 薬物相互作用	240
(8) 血漿中光学異性体濃度	242
3. ヒトにおける成績	243
(1) 健常者における検討	243

1) 血漿中未変化体濃度	243
2) 尿中排泄	246
(2) 高齢者における検討	247
4. 製剤の生物学的同等性	247
5. 血漿中光学異性体濃度	249

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

### 総括

表ヘ-1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表 (1)

試験項目		動物種 又はヒト	被験物質	投与経路	投与量	投与回数	
吸 収	血中濃度	ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	3~30mg/kg	× 1	
		ラット	FRG-8813	静脈内	1 mg/kg	× 1	
		ラット	FRG-8813	経口	10mg/kg	× 1	
		イヌ	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		イヌ	FRG-8813	静脈内	10mg/kg	× 1	
		イヌ	FRG-8813	経口	1~10mg/kg	× 1	
		ヒト	FRG-8813	経口	20~160mg	× 1	
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg/日	× 21	
		ヒト	FRG-8813	経口	10mg × 2/日	× 14	
		ヒト	FRG-8813	経口	20, 60mg × 2/日	× 16	
吸収部位		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	<i>in situ</i>	1 mg/部位		
分 布	組織中濃度 全身オートラジオグラフィー 胃ミクロオートラジオグラフィー 胎盤・胎児移行性 蛋白結合 血球移行	ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg/日	× 21	
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg/日	× 21	
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		ラット, イヌ	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		ラット, イヌ, ヒト	<sup>14</sup> C-FRG	<i>in vitro</i>	0.3~3 μg/ml		
		ヒト	<sup>14</sup> C-FRG	<i>in vitro</i>	1 μg/ml		
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		イヌ	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
		ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg/日	× 21	

<sup>14</sup>C-FRG : <sup>14</sup>C-FRG-8813

表へー1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表（2）

試験項目		動物種 又はヒト	被験物質	投与経路	投与量	投与回数	
代謝	血中代謝物	ラット イヌ ヒト	<sup>14</sup> C-FRG <sup>14</sup> C-FRG FRG-8813	経口	10mg/kg 10mg/kg 10mg	× 1 × 1 × 1	
	尿中代謝物	ラット イヌ ヒト ヒト	<sup>14</sup> C-FRG <sup>14</sup> C-FRG FRG-8813 FRG-8813	経口	10mg/kg 10mg/kg 10mg 10mg × 2/日	× 1 × 1 × 1 × 14	
	胆汁中代謝物	ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
	肝薬物代謝酵素	ラット	FRG-8813	in vitro	0.03~3.0mM		
		ラット	FRG-8813	経口	10~100mg/kg/日	× 7	
排泄	尿・糞排泄	ラット イヌ ラット	<sup>14</sup> C-FRG <sup>14</sup> C-FRG <sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg 10mg/kg 10mg/kg/日	× 1 × 1 × 21	
	尿中排泄	ヒト ヒト ヒト	FRG-8813 FRG-8813 FRG-8813	経口	20~160mg 10mg × 2/日 20,60mg × 2/日	× 1 × 14 × 16	
	呼気中排泄	ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
	胆汁中排泄	ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
	腸肝循環	ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
	乳汁中移行	ラット	<sup>14</sup> C-FRG	経口	10mg/kg	× 1	
その他	相互作用	マウス イヌ	FRG-8813 FRG-8813	経口	3~30mg/kg 30mg × 2/日	× 1 × 14	
	食事の影響	ヒト	FRG-8813	経口	10mg	× 1	
	高齢者における検討	ヒト	FRG-8813	経口	10mg	× 1	
	生物学的同等性	ヒト	FRG-8813	経口	10mg/kg	× 1	
	光学異性体の動態	イヌ ヒト	FRG-8813 FRG-8813	経口	10mg/kg 10mg	× 1 × 1	

<sup>14</sup>C-FRG : <sup>14</sup>C-FRG-8813

## 動物における成績

### 吸收

雄ラット及び雄イヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を10mg/kg 経口投与した場合、血漿中放射能濃度はそれぞれ投与1.2時間後及び0.5時間後に最高値（C<sub>max</sub>）に達し、その後4.4及び6.5時間の半減期（T<sub>1/2</sub>）で低下した（図へー3、221頁）。ラット血漿中放射能濃度推移には性差を認めなかった。ラット及びイヌの投与0.5時間における血漿中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ6%及び36%であり（230頁）、種差が認められた。静脈内及び経口投与時のAUCから求めた雄ラット及び雄イヌに10mg/kg 経口投与時の生物学的利用率はそれぞれ5.8%及び82%であった（表へー2、222頁、表へー3、223頁）。吸收部位は主に小腸と推定された。

### 分 布

雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813を経口投与した場合、投与0.5時間後の組織中放射能濃度は、胃、小腸、膀胱、肝臓、腎臓及び大腸で高く、脳、脂肪及び眼球で低い値を示した（表へー4、224頁）。また、投与5分後の胃では被蓋上皮細胞に放射能の分布を認めた（図へー8、226頁）。血球移行率はラットでは82~95%、イヌでは28~48%と種差が認められた（表へー11、230頁）。また、FRG-8813の血漿蛋白結合率はラットでは約60%、イヌでは約70%であった（表へー6、228頁）。ヒトの血漿蛋白結合率は約90%と高い値を示したが、他剤との相互作用は認めなかった（表へー8、9、229頁）。

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813を経口投与した場合、胎児の組織中放射能濃度は母体血漿中放射能濃度と同程度の値を示した（表へー5、227頁）。

### 代 謝

ラット及びイヌの主要代謝物はFRG-8813のエーテル結合が切断されたM-1、ピペリジン環が水酸化されたM-2、ピペリジン環が酸化されたM-7、ピペリジン環が酸化的脱離したM-4であった。血漿中主存在形はラットではM-1及びM-4、イヌでは未変化体及びM-2であり（表へー12、231頁）、尿中主存在形はラットではM-1及びM-4、イヌではM-2であった（表へー13、232頁）。

### 薬物代謝酵素系への影響及び薬物相互作用

ラットにFRG-8813を反復投与し、チトクロームP-450含量、アミノピリンN-脱メチル化活性、アニリン水酸化活性等を調べたが、肝薬物代謝酵素活性への影響は認められなかった（表へー22、240頁）。また、*in vitro*で検討した結果、アミノピリンN-脱メチル化活性に対するIC<sub>50</sub>はシメチジンの約1/2を示した（表へー21、239頁）。

*in vivo*でFRG-8813の薬物相互作用を検討した結果、FRG-8813はペントバルビタール睡眠時間並びにワルファリン及びテオフィリンの血漿中濃度に影響を与えたかった（表へー23、240頁、表へー24、241頁）。

### 排 泄

雄ラット及び雄イヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813を10mg/kg 経口投与した場合、168時間で尿中にそれぞれ投与量の32.7%及び48.0%、糞中に67.9%及び50.8%の放射能が排泄された（表へー15、233頁）。ラットでは投与48時間以内に投与放射能の52.9%が

胆汁中に排泄され、また、腸肝循環が確認された（表へ-16、233頁、表へ-17、234頁）。授乳中ラットに経口投与した場合、乳汁中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度より低い値を示した（表へ-18、234頁）。

#### 蓄積性

雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 1日1回21日間反復経口投与した場合、全血中放射能濃度及び大部分の組織では投与約1週間後で定常状態に達した（図へ-10、235頁、表へ-19、236頁）。反復投与後の放射能の組織からの消失は大部分の組織において全血中濃度と平行していた（表へ-20、237頁）。また、反復投与期間中の尿及び糞中への放射能の排泄比率に変化は認められなかった（図へ-13、239頁）。

#### ヒトにおける成績

##### 健常者

FRG-8813 を 10mg 単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与 0.8 時間後に  $C_{max}$  174ng/ml に達した。 $T_{1/2\beta}$  は約 3 時間であった（図へ-15、243頁）。FRG-8813 を 20~160mg 経口投与した場合の血漿中未変化体濃度推移には線形性が認められた（表へ-25、244頁）。生物学的利用率に与える食事の影響は認められなかった（図へ-18、245頁）。ヒト血漿中には未変化体の他にその約 1/3 の M-7 及び約 1/8 の M-9 が認められた（表へ-12、231頁）。

FRG-8813 を 10mg 1日2回8日間（但し1日目及び7日目は1日1回投与）反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は1日2回投与の2日目で定常状態に達した（図へ-19、246頁）。

FRG-8813 を 10mg 経口投与した場合、尿中に排泄された未変化体は投与量の 10.9% であった。尿中主代謝物は M-7（投与量の 7.5%）であり、尿中への未変化体と代謝物（M-4、M-7、M-9）の総排泄量は投与量の約 20% であった（232頁）。

##### 高齢者

FRG-8813 を 10mg 単回経口投与した高齢者の血漿中未変化体濃度推移は健常者とほぼ同様であると考えられた（図へ-20、247頁）。

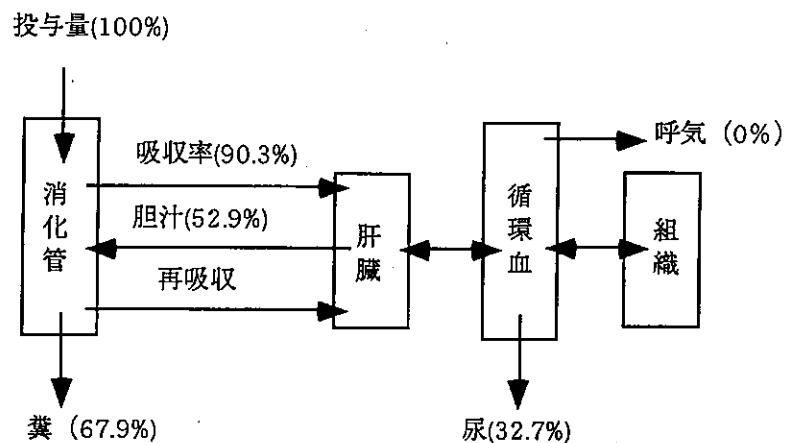
##### 製剤の生物学的同等性試験

FRG-8813 の 5 mg 錠及び 10mg 錠の生物学的同等性をヒトで検討した結果、生物学的に同等であると判断された（表へ-28、248頁）。

##### 光学異性体

ヒトにFRG-8813 を 10mg 経口投与した場合、血漿中光学異性体濃度の  $C_{max}$  は (+) 体が (-) 体の約 1.4 倍高値を示したものの、 $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  には差を認めなかった（図へ-22、249頁）。

FRG-8813を雄ラットに経口投与時の体内動態の概略を図へー1に示した。なお、胆汁中主代謝物はM-13であった(表へー14、232頁)。



## 1.被験物質及びその定量法

### (1) 標識化合物

#### 1) 被験物質

## 2) 定量法

### (2) 非標識化合物

#### 1) 被験物質

FRG-8813 はセントラル硝子株式会社で合成し、製剤は富士レビオ株式会社で製造した。

#### 2) 定量法

なお、有意差の検定には原則として2群の場合にはStudentのt検定を用い、多群の場合にはDunnettの検定を用いた。生物学的同等性の検定は「生物学的同等性の試験法についての解説」に従って分散分析で行った。

## 2. 動物における成績

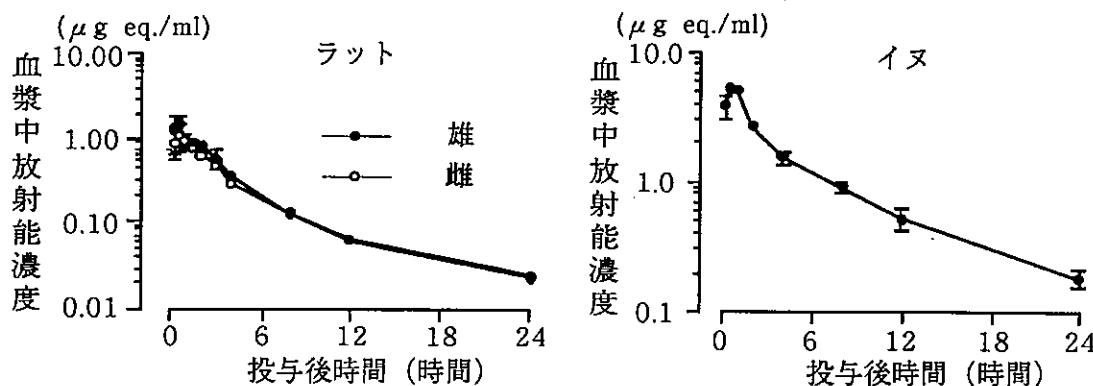
### (1) 吸収

#### 1) 血漿中放射能濃度

雌雄ラット及び雄イヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813を10mg/kg単回経口投与して血漿中放射能濃度を測定した。雄ラットでは投与12時間前後に最高値(Cmax)を示し、4~24時間まで4.4時間の半減期(T<sub>1/2</sub>)で低下した。血漿中放射能濃度推移には性差を認めなかった。イヌでは投与0.5時間後にCmaxを示し、4~24時まで6.5時間のT<sub>1/2</sub>で低下した。雄イヌのCmax及び血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)はラットの約5~6倍であった(図ヘ-3)。

パラメータ	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	1.2±0.4	0.8±0.4
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g eq./ml}$ )	1.09±0.30	1.52±0.30
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.4±0.2	3.9±0.1
AUC(0-24) ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/ml}$ )	3.99±0.27	4.94±0.58
吸収率 (%)	90.3	—

パラメータ	雄
T <sub>max</sub> (hr)	0.5±0.0
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g eq./ml}$ )	5.22±0.49
T <sub>1/2</sub> (hr)	6.5±0.2
AUC(0-24) ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/ml}$ )	24.12±2.76



図ヘ-3 雌雄ラット及び雄イヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813を10mg/kg経口投与時の血漿中放射能濃度  
(3例の平均値土標準誤差)

## 2) 血漿中未変化体濃度

### ①ラット

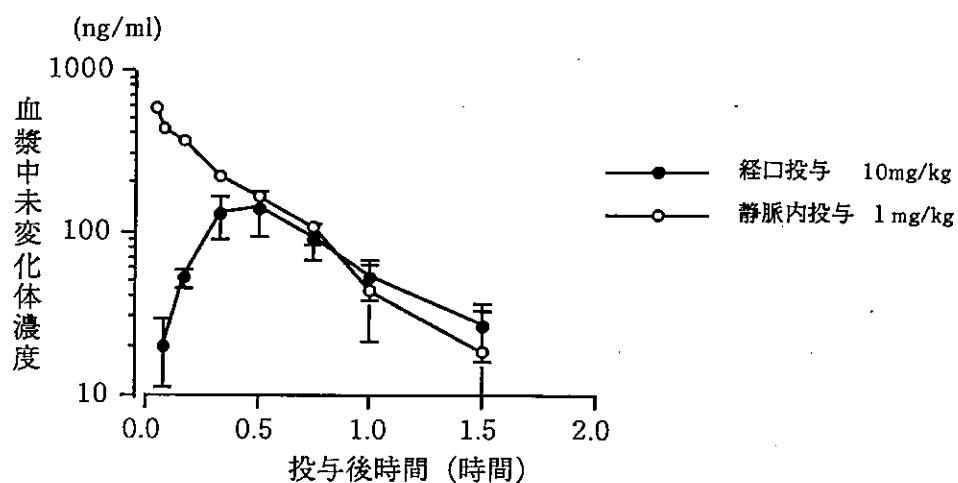
雄ラットにFRG-8813、1 mg/kg を静脈内、10mg/kg を経口投与して、血漿中未変化体濃度を測定した。経口投与時の血漿中未変化体濃度は投与0.5 時間にC<sub>max</sub>を示し、その後消失相の半減期 (T<sub>1/2β</sub>) 約0.4 時間で低下した。静脈内投与時のAUCとの比較から求めた生物学的利用率 (BA) は5.8%であった(表へー2、図へー4)。一方、<sup>14</sup>C-FRG-8813を用いて求めた経口投与時の吸収率は90.3%であった(図へー1)。吸収率に比較してBAが低い原因是、血漿中放射能に占める未変化体の割合が6% (230頁) と低いことから、初回通過効果によるものと考えられた。

表へー2 ラットにFRG-8813 投与時の薬物動態パラメータ

投与 経路	投与量 (mg/kg)	C <sub>3min</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>1/2α</sub> (hr)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC(0-t) (ng · hr/ml)	V <sub>dss</sub> (l/kg)	CL <sub>tot</sub> (l/hr/kg)	BA (%)
静脈内	1	564±25	—	—	0.01±0.00	0.35±0.08	217±29	1.8±0.2	4.4±0.5	—
経口	10	—	0.5±0.1	139±38	0.23±0.05	0.41±0.10	114±30	—	—	5.8±1.4

—：算出せず

(5例の平均値±標準誤差)



図へー4 ラットにFRG-8813 静脈内及び経口投与時の血漿中未変化体濃度  
(5例の平均値±標準誤差)

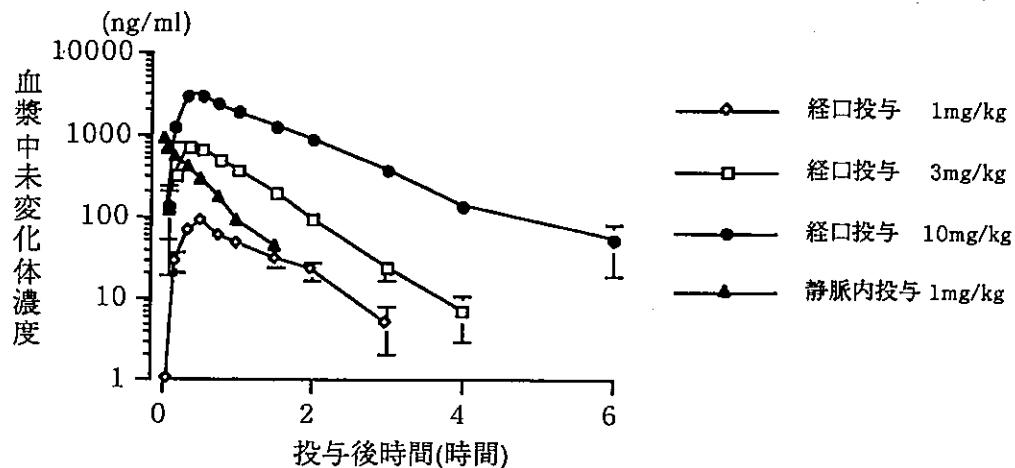
### ②イヌ

雄イヌにFRG-8813、1 mg/kg を静脈内、1、3 及び 10mg/kg を経口投与して、血漿中未変化体濃度推移を測定した。経口投与時の血漿中未変化体濃度はいずれも投与1時間以内にC<sub>max</sub>を示した。T<sub>1/2β</sub>は約0.6～1.1時間であった。C<sub>max</sub>及びAUCは投与量に依存して増加した。BAは1、3 及び 10 mg/kg 各投与群でそれぞれ20、46 及び 82%を示した。この投与量の増加に伴う BA の変化は初回通過効果によるものと考えられた。イヌの全身クリアランスはラットの約1/3倍であった(表へー3、図へー5)

表へー3 イヌにFRG-8813 投与時の薬物動態パラメータ

投与 経路	投与量 (mg/kg)	$C_{5\text{min}}$ (ng/ml)	$T_{\text{max}}$ (hr)	$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$AUC(0-10)$ (ng · hr/ml)	$V_{\text{dss}}$ (l/kg)	$CL_{\text{tot}}$ (1/hr/kg)	BA (%)
静脈内	1	863±86	—	—	0.09±0.08	0.50±0.09	530±35	1.0±0.2	1.7±0.0	—
経口	1	—	0.5±0.0	84±19	0.18±0.02	1.09±0.19	102±21	—	—	20±4
経口	3	—	0.4±0.1	717±126	0.21±0.11	0.56±0.07	740±132	—	—	46±5
経口	10	—	0.8±0.4	3200±726	0.23±0.10	0.76±0.07	4347±500	—	—	82±8

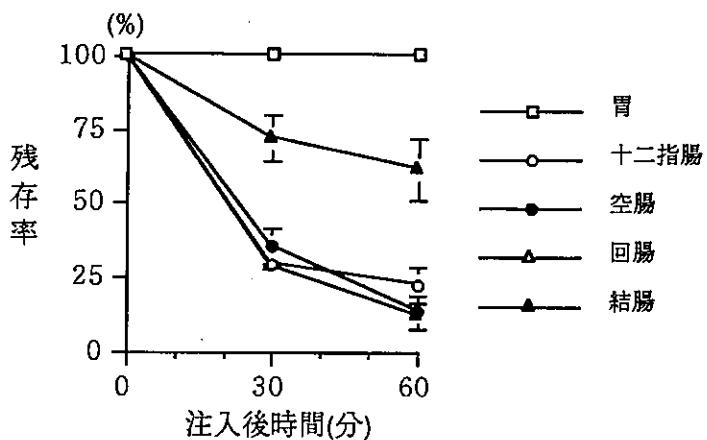
(4例の平均値土標準誤差)



図へー5 イヌに FRG-8813 静脈内及び経口投与時の血漿中未変化体濃度  
(4例の平均値土標準誤差)

### 3) 吸収部位

吸収部位を推定するためラットの胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸のループ内に <sup>14</sup>C-FRG-8813 を投与して、放射能残存率を求めた結果から、主な吸収部位は小腸であると推察された（図へー6）。



図へー6 ラット消化管ループ内における放射能の残存率（3例の平均値土標準誤差）

## (2) 分布

### 1) 組織中放射能濃度

雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 単回経口投与し、組織中放射能濃度を測定した。投与 0.5 時間後の組織中放射能濃度は胃、小腸、膀胱、肝臓、腎臓及び大腸で高い値を、脳、脂肪及び眼球で低い値を示した。投与 120 時間後では肝臓、腎臓、全血、心臓、肺及び脾臓で最高濃度の約 1/10 以下に、その他の組織の放射能濃度は検出限界以下にまで低下していた。特に残留性は認められなかった（表へ-4）。

表へ-4 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与時の組織中放射能濃度

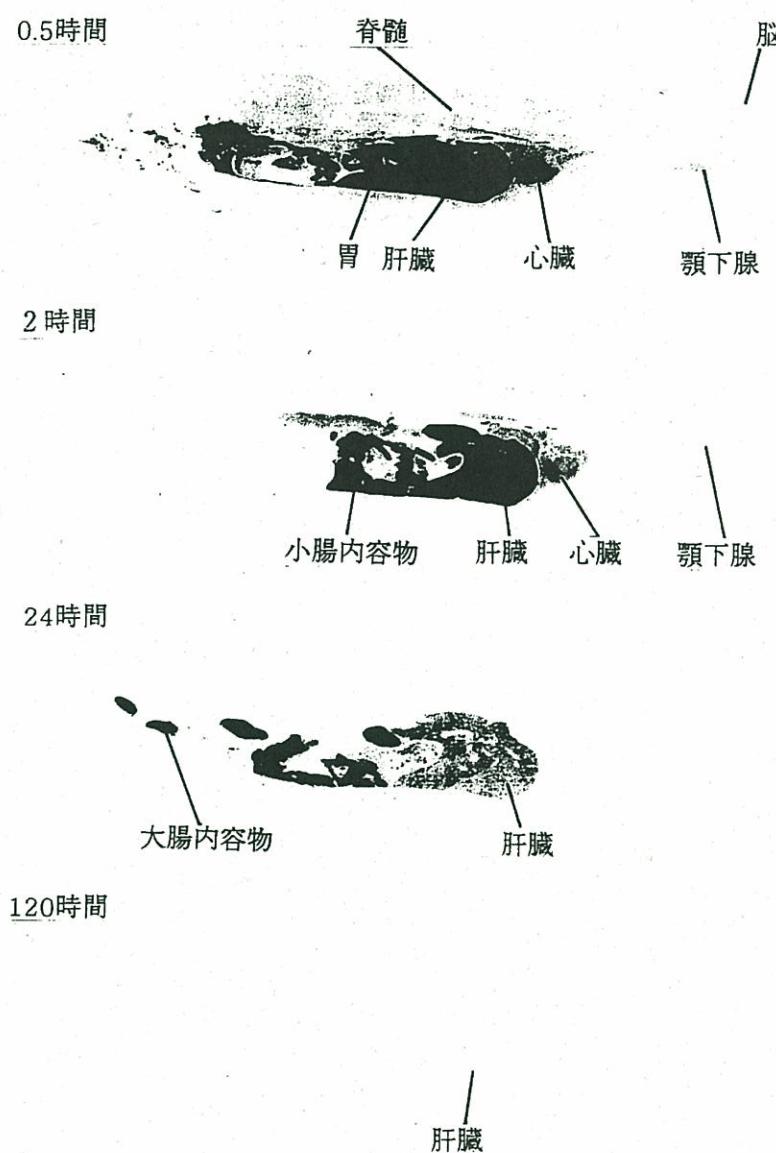
組織	組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./ml}$ 又は g)				
	0.5時間	2 時間	8 時間	24 時間	120 時間
血漿	0.47 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.10 ± 0.02	N.D.	N.D.
全血	1.38 ± 0.06	0.99 ± 0.02	0.47 ± 0.03	0.19 ± 0.01	0.11 ± 0.01
脳	0.23 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.09 ± 0.01	N.D.	N.D.
脳下垂体	0.99 ± 0.20	N.D.	0.42 ± 0.23	N.D.	N.D.
眼球	0.27 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.07 ± 0.01	N.D.
ハーダ腺	0.69 ± 0.09	0.45 ± 0.07	0.38 ± 0.04	0.18 ± 0.02	N.D.
舌下腺	1.02 ± 0.10	0.79 ± 0.09	0.49 ± 0.05	0.23 ± 0.02	N.D.
頸下腺	1.50 ± 0.20	0.81 ± 0.08	0.46 ± 0.06	0.16 ± 0.01	N.D.
甲状腺	N.D.	N.D.	0.78 ± 0.39	1.44 ± 0.13	N.D.
胸腺	0.59 ± 0.08	0.35 ± 0.05	0.35 ± 0.12	0.06 ± 0.03	N.D.
心臓	0.95 ± 0.12	0.66 ± 0.08	0.65 ± 0.05	0.37 ± 0.05	0.10 ± 0.01
肺	1.81 ± 0.20	1.34 ± 0.15	1.16 ± 0.05	0.55 ± 0.03	0.09 ± 0.01
肝臓	9.14 ± 0.48	8.45 ± 0.09	7.19 ± 0.47	2.18 ± 0.10	0.42 ± 0.01
腎臓	5.26 ± 0.55	3.00 ± 0.29	1.74 ± 0.18	0.73 ± 0.10	0.18 ± 0.02
副腎	1.61 ± 0.16	1.27 ± 0.12	0.92 ± 0.08	0.38 ± 0.03	N.D.
脾臓	2.72 ± 0.56	1.40 ± 0.17	1.04 ± 0.16	0.36 ± 0.05	0.09 ± 0.01
肺臓	3.34 ± 0.59	1.62 ± 0.19	1.74 ± 0.14	0.81 ± 0.12	N.D.
骨格筋	0.43 ± 0.06	0.25 ± 0.03	0.15 ± 0.00	0.09 ± 0.01	N.D.
脂肪	0.25 ± 0.02	0.32 ± 0.12	0.20 ± 0.03	N.D.	N.D.
褐色脂肪	0.37 ± 0.04	0.50 ± 0.07	0.38 ± 0.08	0.15 ± 0.02	N.D.
骨髄	0.95 ± 0.13	0.69 ± 0.08	0.46 ± 0.05	0.20 ± 0.02	N.D.
腸間膜リンパ節	2.23 ± 0.14	2.49 ± 0.08	1.47 ± 0.05	0.77 ± 0.08	N.D.
膀胱	34.44 ± 15.99	9.80 ± 3.74	13.16 ± 2.37	0.27 ± 0.05	N.D.
胃*	107.32 ± 12.96	123.52 ± 12.36	56.05 ± 8.73	0.07 ± 0.03	N.D.
小腸*	59.95 ± 5.21	56.05 ± 9.54	13.86 ± 2.03	0.79 ± 0.11	N.D.
盲腸*	2.81 ± 0.05	40.62 ± 4.71	80.97 ± 21.13	9.14 ± 1.68	N.D.
大腸*	4.73 ± 1.20	10.41 ± 3.84	50.22 ± 16.69	15.77 ± 4.69	N.D.
精巢	0.43 ± 0.05	0.30 ± 0.03	0.44 ± 0.24	0.06 ± 0.03	N.D.
精巣上体	0.70 ± 0.12	0.42 ± 0.06	0.24 ± 0.04	0.09 ± 0.01	N.D.
貯精囊	1.04 ± 0.02	1.39 ± 0.06	0.52 ± 0.06	0.18 ± 0.06	N.D.
皮膚	0.43 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.06 ± 0.03	N.D.

\* : 内容物を含む N.D. : 定量限界以下

(3 例の平均値±標準誤差)

## 2) 全身オートラジオグラフィー

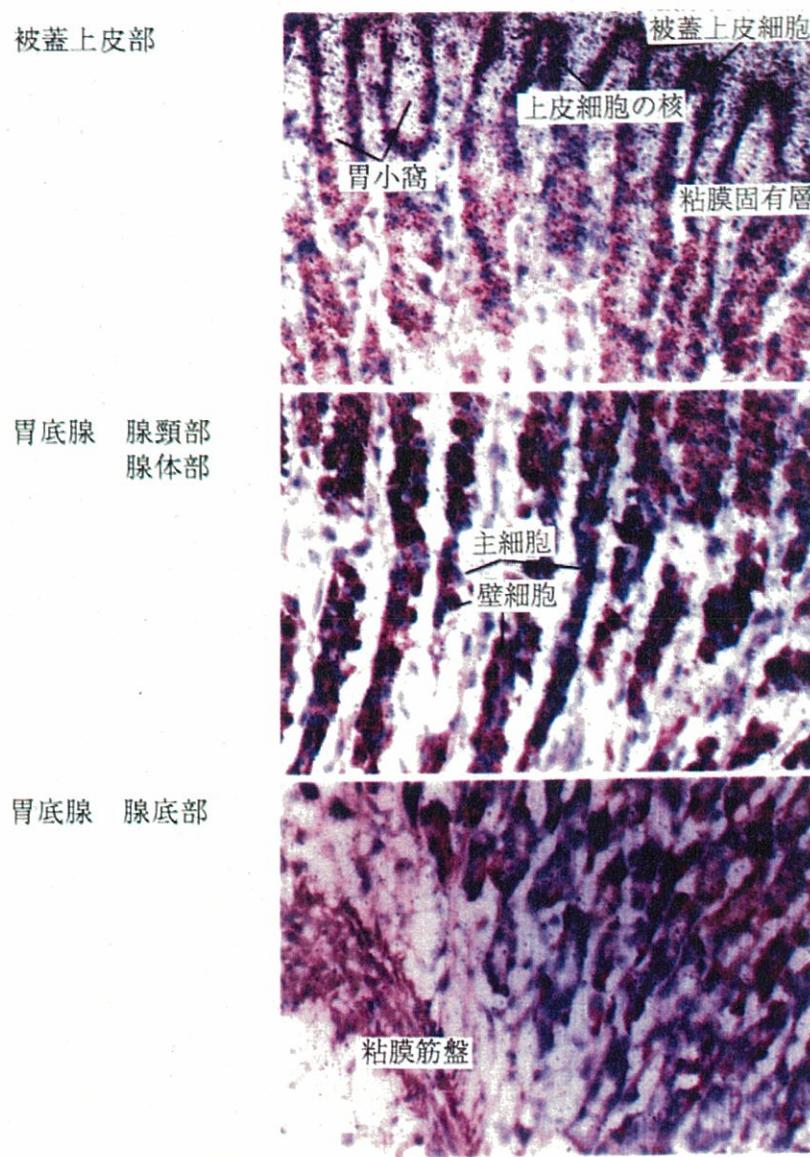
雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 単回経口投与し、全身オートラジオグラムを作製した。投与0.5及び2時間後では胃内容物及び消化管内容物に高い放射能が認められ、次いで肝臓、肺臓、心臓及び頸下腺などの組織にも比較的高い放射能が認められたが、脳、脊髄ではほとんど放射能は認められなかった。投与24時間後では放射能は肝臓と消化管内容物に、投与120時間後では肝臓にわずかに認められるのみであった（図ヘ-7）。



図ヘ-7 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与時の全身オートラジオグラム

### 3) 胃壁中分布

雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 単回経口投与し、胃体部被蓋上皮細胞における分布をミクロオートラジオグラフィーで検討した。その結果、投与 5 分後では胃腔内に最も近い絨毛先端部分の被蓋上皮細胞に数多くの黒化銀粒子の分布が認められ、FRG-8813 が経口投与後速やかに胃粘膜に移行する事が確認された。これは FRG-8813 経口投与時に速やかに細胞保護作用が発現すること（図ホ-2、173 頁）を裏付ける結果であった。また、その内側の粘膜固有層にも黒化銀粒子の分布が認められた（図ヘ-8）。



図ヘ-8 <sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与 5 分後のラット胃ミクロオートラジオグラム

#### 4) 胎盤・胎児への移行

妊娠12日目と19日目のラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10 mg/kg 単回経口投与し、組織中濃度を測定した。妊娠19日目の投与 0.5 時間後の胎児各組織中放射能濃度は母体血漿と同程度か 2 倍程度高い値を示したが、投与48時間後では最も高い濃度を示した小腸で最高濃度の約1/4、その他の胎児組織では約 1/15 あるいは検出限界以下にまで低下した（表へ-5）。

表へ-5 妊娠 12 及び 19 日目のラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与時の組織中放射能濃度

	組織	組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ 又は ml)			
		0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
妊娠 12 日 目	血漿	0.79 ± 0.12	0.15 ± 0.02	N.D.	N.D.
	全血	2.92 ± 0.21	1.34 ± 0.14	0.48 ± 0.05	0.33 ± 0.02
	肝臓	27.85 ± 1.43	8.37 ± 0.52	2.25 ± 0.17	1.75 ± 0.07
	腎臓	13.27 ± 0.53	3.88 ± 0.27	1.88 ± 0.22	1.27 ± 0.09
	羊水	0.27 ± 0.05	N.D.	N.D.	N.D.
	胎盤	1.85 ± 0.12	0.58 ± 0.05	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.02
	子宮	1.51 ± 0.14	0.59 ± 0.03	0.25 ± 0.02	0.11 ± 0.01
	卵巣	1.30 ± 0.13	0.60 ± 0.05	0.29 ± 0.03	0.20 ± 0.03
	胎児	0.46 ± 0.03	0.11 ± 0.02	N.D.	N.D.
妊娠 19 日 目	血漿	0.92 ± 0.06	0.23 ± 0.04	N.D.	0.02 ± 0.01
	全血	2.67 ± 0.50	1.19 ± 0.10	0.37 ± 0.02	0.36 ± 0.03
	肝臓	26.58 ± 1.00	14.69 ± 1.39	3.90 ± 0.46	2.39 ± 0.24
	腎臓	14.88 ± 0.86	3.05 ± 0.60	2.89 ± 0.11	1.61 ± 0.16
	羊水	0.38 ± 0.08	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.01	N.D.
	胎盤	3.96 ± 0.73	1.84 ± 0.21	0.50 ± 0.08	0.20 ± 0.03
	子宮	2.57 ± 0.40	0.90 ± 0.10	0.28 ± 0.02	0.11 ± 0.02
	卵巣	2.09 ± 0.31	1.12 ± 0.18	0.47 ± 0.06	0.18 ± 0.02
	胎児	0.85 ± 0.19	0.21 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.05 ± 0.02
	全血	0.60 ± 0.12	0.23 ± 0.12	0.09 ± 0.05	N.D.
	脳	0.67 ± 0.10	0.21 ± 0.01	0.03 ± 0.02	N.D.
	心臓	0.93 ± 0.18	0.17 ± 0.09	N.D.	N.D.
	肺	0.92 ± 0.20	0.27 ± 0.03	0.08 ± 0.01	N.D.
	肝臓	1.35 ± 0.31	0.40 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.01
	腎臓	1.49 ± 0.21	0.47 ± 0.07	0.15 ± 0.01	0.10 ± 0.01
	小腸	1.12 ± 0.25	0.27 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.26 ± 0.03

N.D.：定量限界以下

(3例の平均値±標準誤差)

## 5) 蛋白結合

### ① *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの血漿に<sup>14</sup>C-FRG-8813 を添加して限外ろ過法により蛋白結合率を検討した。血漿蛋白結合率は種によって異なっていたが、3 μg/ml まで結合の飽和は認められなかった（表へ-6）。なお、メタノール抽出の結果からその結合は可逆的であると考えられた。

表へ-6 *in vitro* での FRG-8813 のラット、イヌ及びヒトの  
血漿蛋白結合率

動物	添加濃度 (μg / ml)	血漿蛋白結合率 (%)
ラット	0.3	61.4±1.8
	1	60.7±2.1
	3	62.0±1.4
イヌ	0.3	70.2±2.7
	1	68.3±2.7
	3	67.4±2.9
ヒト	0.3	88.6±0.4
	1	87.7±0.9
	3	88.0±1.2

（3例の平均値±標準誤差）

血漿蛋白結合率が高いヒトについて結合蛋白種を検討した結果、FRG-8813 は主として $\alpha_1$ -酸性糖蛋白と結合していることが明らかになった（表へ-7）。

表へ-7 ヒト血漿の結合蛋白種

蛋白種	蛋白濃度 (mg/ml)	蛋白結合率 (%)
アルブミン	40	26.5±1.3
グロブリン	7	9.4±0.5
$\alpha_1$ -酸性糖蛋白	1	59.0±1.1

<sup>14</sup>C-FRG-8813 添加濃度 : 1 μg/ml (3例の平均値±標準誤差)

ヒト血漿で、併用薬剤としてワルファリン、ジギトキシン、ジアゼバム、プロプラノロールを用い、FRG-8813 の蛋白結合率に及ぼす併用薬剤の影響（表へ-8）及び併用薬剤の蛋白結合率に及ぼすFRG-8813 の影響（表へ-9）を検討したが、いずれの場合にも蛋白結合率に影響を認めなかった。

表へー8 FRG-8813のヒト血漿蛋白結合率に及ぼす他剤の影響

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	蛋白結合率 (%)
対照群		90.0±0.1
ワルファリン	10	89.3±0.5
ジギトキシン	0.05	89.3±0.2
ジアゼパム	0.5	89.6±0.2
プロプラノロール	0.2	89.7±0.4

 $^{14}\text{C}$ -FRG-8813添加濃度:  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  (3例の平均値土標準誤差)各薬物濃度は臨床用量の  $C_{\max}$  を参考に決定した

表へー9 他剤のヒト血漿蛋白結合率に及ぼすFRG-8813の影響

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	蛋白結合率 (%)	
		対照群	FRG-8813添加
ワルファリン	10	99.1±0.0	99.1±0.0
ジギトキシン	0.05	97.5±0.1	97.1±0.1
ジアゼパム	0.5	98.9±0.0	99.1±0.0
プロプラノロール	0.2	94.4±0.1	93.6±0.2

 $^{14}\text{C}$ -FRG-8813添加濃度:  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  (3例の平均値土標準誤差)各薬物濃度は臨床用量の  $C_{\max}$  を参考に決定した(2) *in vivo*ラットに $^{14}\text{C}$ -FRG-8813を  $10\text{mg}/\text{kg}$  経口投与し、限外ろ過法により求めた蛋白結合率は  $21.2 \sim 30.8\%$  であった(表へー10)。表へー10 ラットに $^{14}\text{C}$ -FRG-8813を  $10\text{mg}/\text{kg}$  経口投与時の血漿蛋白結合率

投与後時間 (時間)	血漿蛋白結合率 (%)	血漿中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq.}/\text{ml}$ )
0.5	21.2±3.1	0.5±0.1
2	30.0±1.1	0.2±0.0
8	30.8±8.1	0.1±0.0

(3例の平均値土標準誤差)

## 6) 血球への移行

ラット及びイヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与した場合、ラットの血球移行率は82~95%であった。一方、イヌの血球移行率は28~48%であった（表へ-11）。

表へ-11 ラット及びイヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813 経口投与時の血球移行率

投与後時間 (時間)	血球移行率 (%)		
	ラット		イヌ 1回投与
	1回投与	21回投与	
0.5	82±2	87±2	28±2
2	83±2	91±1	28±5
8	91±1	92±1	—
24	90±1	95±1	48±0

— : 測定せず

(3例の平均値±標準誤差)

## (3) 代謝

### 1) 血中代謝物

ラット及びイヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与して血漿及び血球中代謝物を薄層クロマトグラフィーで検索した。また、ヒトではFRG-8813 を 10mg 経口投与後の血漿中未変化体及び代謝物 (M-1、M-4、M-7、M-9) をHPLCで測定した。定量限界は未変化体及び代謝物 (M-7、M-9) は 1 ng/ml、代謝物 (M-1、M-4) は10ng/ml であった。

投与0.5 時間後のラット血漿中では未変化体（血漿中放射能の 6 %）の他、主代謝物のM-1 及びM-4 が認められた。一方、血球中の主代謝物はM-8 であり、未変化体は認められなかった。

投与0.5 時間後のイヌ血漿中では主として未変化体（血漿中放射能の36%）及び主代謝物M-2 が認められ、ラットとは異なっていた。

ヒトにFRG-8813 を10mg 単回投与時の血漿中には主として未変化体が存在し、その他M-7 及びM-9 が認められた（表へ-12）。

表へー 12 FRG-8813 経口投与時の血中主代謝物

			未変化体及び代謝物濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )							
種	試料	投与量 mg/kg	FRG- 8813	M-1	M-2	M-4	M-7	M-8	M-9	測定法
ラット	血漿	10	0.08** $\pm 0.01$	0.20 $\pm 0.00$	0.02 $\pm 0.02$	0.25 $\pm 0.03$	0.11 $\pm 0.03$	0.08 $\pm 0.01$	N. D.	R-TLC
	血球	10	N. D.	0.12 $\pm 0.01$	0.04* —	N. D.	0.24 $\pm 0.10$	0.49 $\pm 0.01$	N. D.	R-TLC
イヌ	血漿	10	1.89 $\pm 0.19$	N. D.	1.05 $\pm 0.09$	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	R-TLC
ヒト	血漿	10mg/body	0.17 $\pm 0.02$	N. D.	—	N. D.	0.06 $\pm 0.01$	—	0.02 $\pm 0.00$	HPLC

ヒトを除いて FRG-8813 換算濃度( $\mu\text{g eq./ml}$ )、(動物は 3 例、ヒトは 6 例の平均値士標準誤差)

ラット、イヌは投与30分後、ヒトは最高濃度時、R-TLC: Radio-TLC

N.D. : 定量限界以下、- : 未測定、\* : 1 例の値、\*\* : 2 例の平均値

## 2) 尿中代謝物

雄ラット及び雄イヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与して尿中代謝物を薄層クロマトグラフィーで検索した。また、ヒトでは FRG-8813 10mg 経口投与後の尿中未変化体及び代謝物 (M-1、M-4、M-7、M-9) をHPLCで測定した。尿中未変化体及び代謝物の定量限界はいずれも 0.1 μg/ml であった。

ラットの尿中ではM-1 及びM-4が主代謝物として、次いでM-7 及び未変化体が、イヌではM-2が主代謝物として、次いでM-4 及び未変化体が認められた。

ヒトの尿中には主に未変化体及びM-7、次いでM-4 及び M-9が認められたが M-1は認められなかった(表へ-13)。

表へ-13 FRG-8813 経口投与時の尿中主代謝物

			0~24時間の尿中代謝物 (投与量に対する%)							
種	試料	投与量 mg/kg	FRG- 8813	M-1	M-2	M-4	M-7	M-9	測定法	
ラット	尿	10		0.5 ±0.2	5.7 ±0.3	0.7 ±0.1	3.8 ±1.0	1.1 ±0.1	N.D.	R-TLC
イヌ	尿	10		0.8 ±0.1	N.D.	1.8 ±0.3	0.8 ±0.1	N.D.	N.D.	R-TLC
ヒト	尿	10mg/body		10.9 ±1.5	N.D.	—	1.7 ±0.2	7.5 ±0.8	0.3 ±0.1	HPLC

—：未測定、N.D.：定量限界以下 (動物は3例、ヒトは6例の平均値土標準誤差)

## 3) 胆汁中代謝物

雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10 mg/kg 経口投与時の胆汁中代謝物を薄層クロマトグラフィーで検索した。胆汁中主代謝物はM-13であり、投与量の 8.5% であった(表へ-14)。

表へ-14 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与時の胆汁中主代謝物

			0~24時間の胆汁中代謝物 (投与量に対する%)			
種	試料	投与量 mg/kg	FRG-8813	M-1	M-12	M-13
ラット	胆汁	10	N.D.	1.4±0.2	1.0±0.8	8.5±1.5

N.D.：定量限界以下 (3例の平均値土標準誤差)

FRG-8813 の代謝経路には種により差が認められ、血漿及び尿中主存在形は、ラットではM-1 及びM-4、イヌでは未変化体及びM-2 であり、ヒトでは未変化体及びM-7 であった。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿、糞及び呼気排泄

雄ラット及び雄イヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与した時、投与168時間後までに投与量の 32.7% 及び 48.0% が尿中に、67.9% 及び 50.8% が糞中へ排泄された（表へ-15）。なお、ラットの呼気中排泄は認めなかった。

表へ-15 ラット及びイヌに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与時の尿及び糞中累積排泄率

動物	時間	累積排泄率（投与量に対する%）			
		尿	糞	呼気	合計
ラット	0～24	30.7±1.0	59.8±3.5	N.D.	90.5±4.4
	0～48	32.2±0.9	65.7±1.6	N.D.	97.9±2.3
	0～72	32.5±0.9	67.3±0.9	N.D.	99.8±1.2
	0～168	32.7±0.9	67.9±0.9	N.D.	101.6±1.1
イヌ	0～24	44.1±1.6	35.6±4.5	—	79.7±5.1
	0～48	46.5±1.9	47.5±0.6	—	94.0±1.4
	0～72	47.0±2.0	49.1±1.0	—	96.1±1.0
	0～168	48.0±2.0	50.8±1.6	—	98.7±0.8

—：測定せず、N.D.：定量限界以下

(3例の平均値±標準誤差)

##### 2) 胆汁排泄及び腸肝循環

総胆管にカニューレを施した雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg 経口投与した時、投与量の 52.9% が胆汁に、37.4% が尿中にそれぞれ排泄された（表へ-16）。

表へ-16 ラットにおける<sup>14</sup>C-FRG-8813を 10mg/kg 経口投与時の胆汁、尿及び糞中累積排泄率

時間	累積排泄率（投与量に対する%）			
	胆汁	尿	糞	合計
0～2	12.6±6.3	6.8±2.4	—	19.4±6.1
0～4	21.5±8.4	13.6±1.7	—	35.2±6.7
0～6	30.2±9.6	19.9±3.4	—	50.1±7.3
0～8	36.2±11.2	24.6±4.4	—	60.7±7.4
0～24	49.5±12.2	34.2±6.8	—	83.8±5.5
0～48	52.9±11.1	37.4±8.5	10.2±0.3	105.2±0.8

—：測定せず

(3例の平均値±標準誤差)

<sup>14</sup>C-FRG-8813 を投与した雄ラット胆汁（投与 0～8 時間後）を別の雄ラットの十二指腸内に投与すると、投与48時間後までに胆汁及び尿中へそれぞれ投与量の 10.3% 及び 9.2% が排泄され、腸肝循環することが確認された（表へ-17）。

表へ-17 ラットにおける<sup>14</sup>C-FRG-8813 腸肝循環試験の胆汁及び  
尿中累積排泄率

時 間	累積排泄率(投与量に対する%)		
	胆 汁	尿	合計
0~ 2	1.2±0.3	1.2±0.2	2.4±0.3
0~ 4	2.7±1.0	2.5±0.5	5.2±1.4
0~ 6	4.2±1.2	3.8±0.8	8.1±1.6
0~ 8	5.5±1.0	5.0±0.9	10.5±1.6
0~24	9.4±0.5	8.3±1.7	17.7±1.3
0~48	10.3±0.5	9.2±1.7	19.5±1.2

(3例の平均値±標準誤差)

### 3) 乳汁中移行

分娩後10日目の授乳中ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を10mg/kg 経口投与した時、乳汁中放射能濃度は投与1時間後にCmax 0.75 μg eq./ml を示した。なお、この時点での母体の血漿中放射能濃度は1.50 μg eq./ml であった。乳汁の放射能濃度は投与2時間後には母体の血漿と同程度の濃度を示し、投与4時間後には検出限界以下にまで低下した(表へ-18)。

表へ-18 授乳中ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を10mg/kg 経口投与時の  
乳汁及び血漿中放射能濃度

時 間	放射能濃度(μg eq./ml)	
	乳汁	血漿
0.5	0.37±0.19	1.63±0.18
1	0.75±0.22	1.50±0.24
2	0.55±0.09	0.57±0.05
4	N. D.	0.29±0.03

N.D. : 定量限界以下

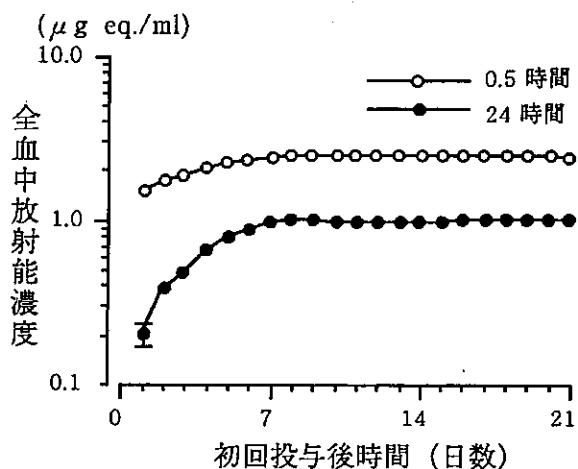
(3例の平均値±標準誤差)

## (5) 儲積性

雄ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10 mg/kg 1日 1回21日間反復経口投与時の全血中濃度、組織中濃度及び尿・糞中排泄率を測定し、FRG-8813 の蓄積性について検討した。

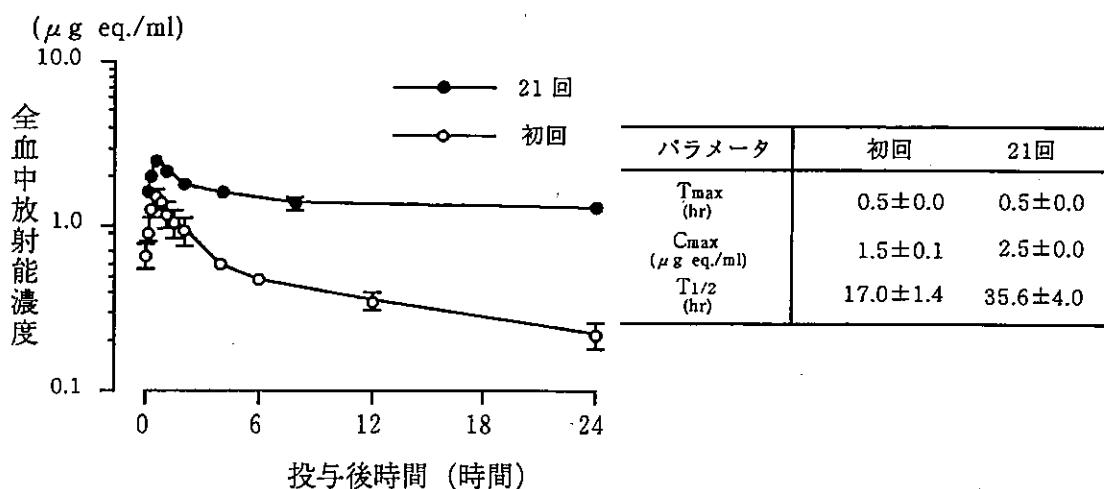
### 1) 全血中放射能濃度

各回投与 0.5 及び 24 時間後の全血中放射能濃度は投与約 1 週間以後ほぼ一定の値を示した（図ヘ-10）。



図ヘ-10 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg/日 21日間反復経口投与期間中の全血中放射能濃度（3例の平均値士標準誤差）

単回及び 21 回投与後の全血中放射能濃度はいずれも投与 0.5 時間に C<sub>max</sub> を示し、T<sub>1/2</sub> は 24 時間まではそれぞれ 17.0 時間（投与後 6 ~ 24 時間の値より計算）及び 35.6 時間（投与後 4 ~ 24 時間の値より計算）で低下した（図ヘ-11）。



図ヘ-11 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg/日 21 日間 反復経口投与時の全血中放射能濃度（3例の平均値士標準誤差）

## 2) 組織中放射能濃度

反復投与 24 時間後の組織中濃度は大部分の組織において 7 回投与でほぼ定常状態に達した。21 回投与後の組織中濃度は初回投与時に比べ胃で約 14 倍、脾臓、全血及び腎臓で 5 ~ 6 倍、他の組織では 5 倍以下の値であった（表へー19）。

表へー19 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813 を 10mg/kg/日 21 日間反復経口投与期間の投与  
24時間後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ 又は ml)			
	初回	7回	14回	21回
血漿	N.D.	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.10 ± 0.02
全血	0.19 ± 0.01	0.85 ± 0.01	0.97 ± 0.02	1.08 ± 0.04
脳	N.D.	N.D.	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.00
脳下垂体	N.D.	0.90 ± 0.12	0.94 ± 0.11	1.61 ± 0.16
眼球	0.07 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.26 ± 0.05
ハーダー腺	0.18 ± 0.02	0.38 ± 0.08	0.52 ± 0.04	0.68 ± 0.05
舌下腺	0.23 ± 0.02	0.67 ± 0.03	0.69 ± 0.04	1.01 ± 0.05
顎下腺	0.16 ± 0.01	0.31 ± 0.03	0.41 ± 0.07	0.49 ± 0.03
甲状腺	1.44 ± 0.13	3.08 ± 0.19	3.69 ± 0.23	5.18 ± 0.68
胸腺	0.06 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.27 ± 0.01
心臓	0.37 ± 0.05	0.88 ± 0.06	1.05 ± 0.04	1.27 ± 0.11
肺	0.55 ± 0.03	0.98 ± 0.06	1.32 ± 0.09	1.49 ± 0.03
肝臓	2.18 ± 0.10	6.78 ± 0.47	8.16 ± 0.25	9.23 ± 0.23
腎臓	0.73 ± 0.10	2.22 ± 0.14	3.14 ± 0.12	4.02 ± 0.24
副腎	0.38 ± 0.03	0.88 ± 0.08	1.03 ± 0.07	1.08 ± 0.04
脾臓	0.36 ± 0.05	0.84 ± 0.03	1.25 ± 0.03	2.10 ± 0.12
臍臓	0.81 ± 0.12	0.59 ± 0.04	0.74 ± 0.03	1.02 ± 0.12
骨格筋	0.09 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.23 ± 0.02
脂肪	N.D.	0.12 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.12 ± 0.01
褐色脂肪	0.15 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.36 ± 0.03	0.46 ± 0.08
骨髓	0.20 ± 0.02	0.47 ± 0.01	0.63 ± 0.03	0.77 ± 0.08
腸間膜リンパ節	0.77 ± 0.08	0.40 ± 0.02	0.53 ± 0.05	0.66 ± 0.07
膀胱	0.27 ± 0.05	0.50 ± 0.07	0.53 ± 0.13	0.70 ± 0.21
胃*	0.07 ± 0.03	0.22 ± 0.01	0.37 ± 0.06	0.97 ± 0.65
小腸*	0.79 ± 0.11	0.55 ± 0.03	1.05 ± 0.06	1.54 ± 0.68
盲腸*	9.14 ± 1.68	5.02 ± 1.02	8.39 ± 0.18	6.42 ± 0.59
大腸*	15.77 ± 4.69	7.13 ± 0.12	9.11 ± 1.02	14.72 ± 1.22
精巣	0.06 ± 0.03	0.19 ± 0.02	0.23 ± 0.03	0.28 ± 0.05
精巣上体	0.09 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.27 ± 0.03
貯精囊	0.18 ± 0.06	0.41 ± 0.03	0.52 ± 0.09	0.47 ± 0.01
皮膚	0.06 ± 0.03	0.17 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.27 ± 0.05

\* : 内容物を含む、ND: 定量限界以下

(3例の平均値±標準誤差)

21回投与後、大部分の組織における濃度は全血濃度と平行して低下した。反復投与120時間後の組織中濃度では甲状腺、肝臓、腎臓及び脾臓で比較的高い値を示したが、その値は最高値の1/1.7以下に低下していた。また、ラット13週反復投与毒性試験では、比較的高い値を示したこれらの組織に病理組織学的な異常は認められなかった（表ニー4、118頁）。以上の成績からFRG-8813を反復投与した場合においても問題となる蓄積性はないものと考えられた（表ヘー19、20）。

表ヘー20 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813を10mg/kg/日21日間反復経口投与後の組織中放射能濃度

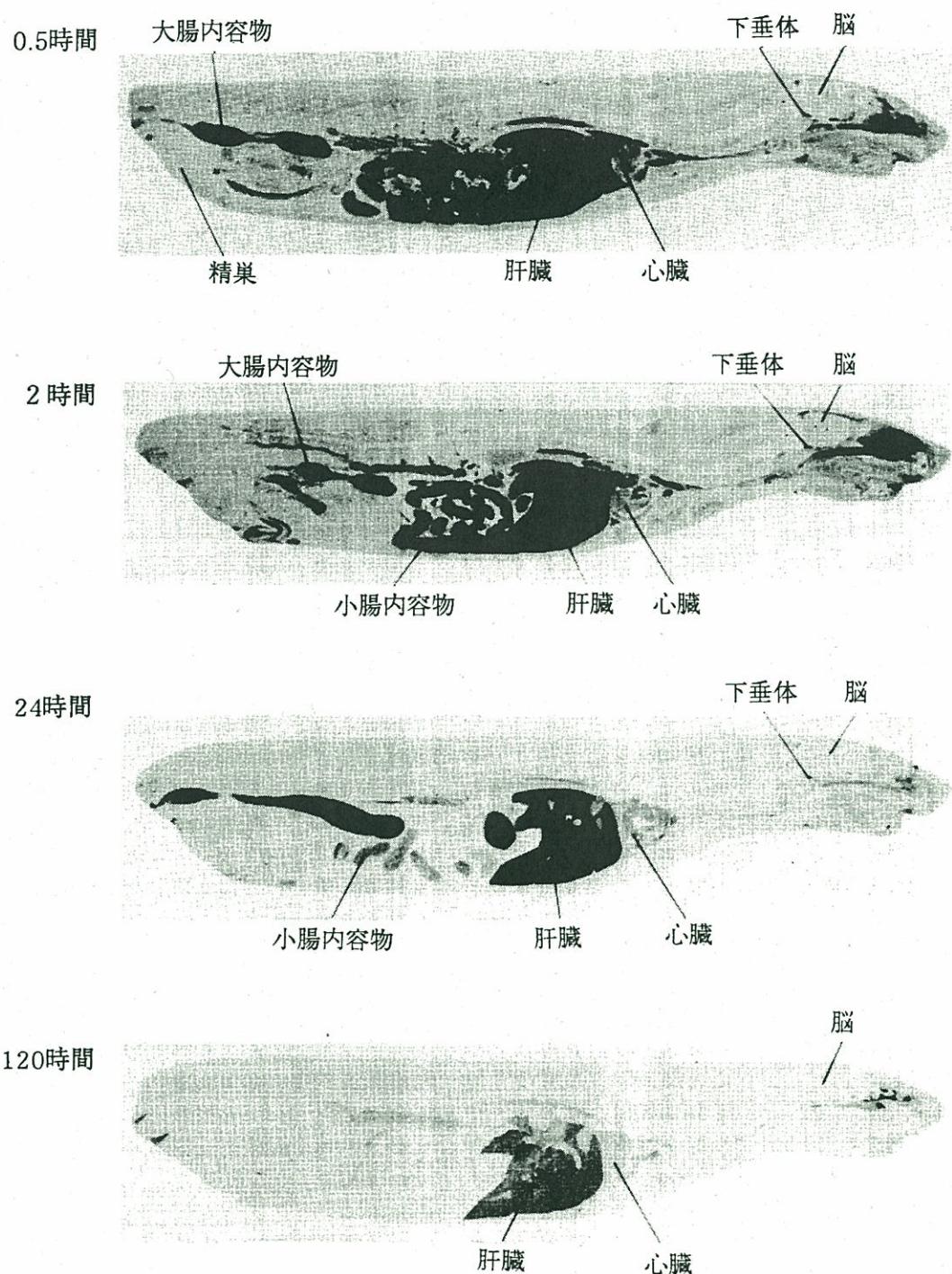
組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ 又は ml)					
	0.5時間	2時間	8時間	24時間	72時間	120時間
血漿	0.63 ± 0.13	0.30 ± 0.01	0.02 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.06 ± 0.01	N.D.
全血	2.51 ± 0.06	1.74 ± 0.03	1.23 ± 0.04	1.08 ± 0.04	0.75 ± 0.01	0.64 ± 0.04
脳	0.27 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.11 ± 0.00	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.01
脳下垂体	2.44 ± 0.15	1.90 ± 0.09	1.84 ± 0.03	1.61 ± 0.16	0.97 ± 0.05	0.85 ± 0.09
眼球	0.44 ± 0.01	0.32 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.26 ± 0.05	0.21 ± 0.01	0.19 ± 0.03
ハーダー腺	0.97 ± 0.02	0.82 ± 0.02	0.80 ± 0.05	0.68 ± 0.05	0.37 ± 0.02	0.20 ± 0.02
舌下腺	1.95 ± 0.21	1.41 ± 0.05	1.45 ± 0.05	1.01 ± 0.05	0.79 ± 0.06	0.55 ± 0.07
頸下腺	1.81 ± 0.28	1.12 ± 0.05	0.91 ± 0.06	0.49 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.23 ± 0.02
甲状腺	5.88 ± 0.58	8.53 ± 0.60	6.60 ± 0.88	5.18 ± 0.68	4.87 ± 0.46	5.09 ± 0.42
胸腺	0.92 ± 0.14	0.47 ± 0.23	0.50 ± 0.05	0.27 ± 0.01	0.25 ± 0.06	0.09 ± 0.01
心臓	1.68 ± 0.18	1.93 ± 0.27	1.42 ± 0.13	1.27 ± 0.11	0.86 ± 0.02	0.57 ± 0.04
肺	2.99 ± 0.46	1.92 ± 0.13	2.22 ± 0.09	1.49 ± 0.03	1.12 ± 0.15	0.97 ± 0.20
肝臓	22.73 ± 1.73	24.12 ± 3.55	17.57 ± 1.50	9.23 ± 0.23	5.88 ± 0.65	3.45 ± 0.06
腎臓	7.53 ± 0.58	6.88 ± 0.93	5.42 ± 0.28	4.02 ± 0.24	3.72 ± 0.57	2.83 ± 0.06
副腎	2.77 ± 0.29	1.62 ± 0.18	1.95 ± 0.12	1.08 ± 0.04	0.90 ± 0.09	0.72 ± 0.03
脾臓	3.94 ± 0.54	2.60 ± 0.43	2.64 ± 0.17	2.10 ± 0.12	2.21 ± 0.21	2.10 ± 0.13
臍臓	3.76 ± 0.51	1.25 ± 0.13	1.75 ± 0.30	1.02 ± 0.12	0.54 ± 0.08	0.38 ± 0.02
骨格筋	0.57 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.30 ± 0.03	0.23 ± 0.02	0.18 ± 0.01	0.13 ± 0.01
脂肪	0.33 ± 0.05	0.24 ± 0.06	0.25 ± 0.08	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.01
褐色脂肪	0.72 ± 0.02	0.61 ± 0.05	0.54 ± 0.03	0.46 ± 0.08	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.05
骨髄	1.58 ± 0.13	1.25 ± 0.11	1.22 ± 0.14	0.77 ± 0.08	0.76 ± 0.08	0.64 ± 0.08
腸間膜リンパ節	2.24 ± 0.16	2.44 ± 0.28	2.32 ± 0.33	0.66 ± 0.07	0.40 ± 0.05	0.34 ± 0.05
膀胱	31.69 ± 10.93	26.81 ± 9.27	12.08 ± 2.01	0.70 ± 0.21	0.26 ± 0.02	0.19 ± 0.03
胃*	294.49 ± 34.54	171.81 ± 22.47	2.06 ± 0.79	0.97 ± 0.65	0.40 ± 0.17	0.18 ± 0.03
小腸*	44.87 ± 6.54	69.04 ± 3.82	25.58 ± 7.95	1.54 ± 0.68	0.50 ± 0.12	0.19 ± 0.02
盲腸*	7.60 ± 0.82	5.87 ± 3.10	96.58 ± 5.89	6.42 ± 0.59	1.04 ± 0.23	0.23 ± 0.03
大腸*	18.29 ± 8.00	7.75 ± 4.16	104.64 ± 6.54	14.72 ± 1.22	0.98 ± 0.33	0.45 ± 0.08
精巣	0.52 ± 0.08	0.51 ± 0.08	0.45 ± 0.09	0.28 ± 0.05	0.17 ± 0.01	0.15 ± 0.01
精巣上体	N.D.	0.53 ± 0.06	0.41 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.00
睪精囊	2.48 ± 0.05	1.72 ± 0.29	1.19 ± 0.13	0.47 ± 0.01	0.31 ± 0.05	0.19 ± 0.01
皮膚	0.50 ± 0.03	0.36 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.27 ± 0.05	0.17 ± 0.01	0.15 ± 0.02

\*：内容物を含む、N.D.：定量限界以下

(3例の平均値±標準誤差)

3) 全身オートラジオグラフィー

反復投与24時間後では消化管下部及び肝臓に放射能が認められた。投与120時間後では肝臓に低い放射能が認められた(図ヘ-12)。

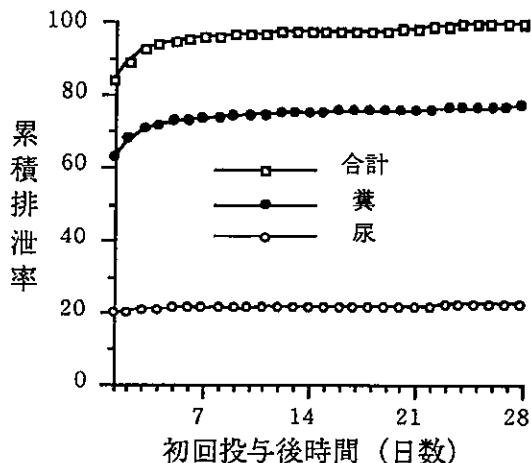


図ヘ-12 ラットに<sup>14</sup>C-FRG-8813を10mg/kg/日21日間反復経口投与時の全身オートラジオグラム

#### 4) 尿及び糞中排泄

反復投与期間中の尿及び糞中への放射能の排泄比率はほぼ一定であった。最終投与 168 時間後の尿及び糞中累積排泄率は総投与量のそれぞれで 21.9% 及び 77.0% であった。最終投与 168 時間後の体内に残存する放射能は総投与量の 0.27% であった(図ヘー-13)。

(投与量に対する%)



図ヘー-13 ラットに  $^{14}\text{C}$ -FRG-8813 を 10mg/kg/日 21日間反復経口投与時の尿及び糞中累積排泄率 (3例の平均値士標準誤差)

#### (6) 薬物代謝酵素系への影響

FRG-8813 の薬物代謝酵素系へ及ぼす影響を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。

##### 1) *in vitro*

雄ラットの肝よりミクロソームを調製し、アニリン水酸化活性及びアミノピリン-N-脱メチル化活性に及ぼす FRG-8813 とシメチジンの影響を検討した。FRG-8813 はシメチジンと同じくアミノピリン-N-脱メチル化活性を阻害したが、その程度は IC<sub>50</sub> でシメチジンの約 1/2 であった(表ヘー-21)。

表ヘー-21 FRG-8813 及びシメチジンの肝ミクロソーム薬物代謝酵素活性に及ぼす影響

	FRG-8813		シメチジン	
	アニリン水酸化活性	アミノピリン-N脱メチル化活性 IC <sub>50</sub> $5.62 \times 10^{-4}$	アニリン水酸化活性	アミノピリン-N脱メチル化活性 IC <sub>50</sub> $3.09 \times 10^{-4}$
添加濃度(M)	(%)	(%)	(%)	(%)
$3 \times 10^{-5}$	94.3 ± 1.2	80.2 ± 1.3	94.2 ± 1.1	88.3 ± 2.8
$1 \times 10^{-4}$	89.5 ± 1.7	70.2 ± 2.2	92.8 ± 4.6	72.8 ± 1.9
$3 \times 10^{-4}$	79.2 ± 1.6	61.8 ± 1.9	83.1 ± 1.5	51.0 ± 1.2
$1 \times 10^{-3}$	68.9 ± 1.1	46.0 ± 2.9	78.5 ± 1.5	22.7 ± 4.4
$3 \times 10^{-3}$	57.5 ± 2.1	26.5 ± 3.7	86.0 ± 6.1	13.5 ± 2.7

ヒトにおける臨床投与量での血中濃度 FRG-8813 10mg: 約  $170\text{ng/ml}$  ( $4.4 \times 10^{-7}\text{M}$ )  
シメチジン 200mg: 約  $1300\text{ng/ml}$  ( $5.2 \times 10^{-6}\text{M}$ )

(6例の平均値士標準誤差)

## 2) *in vivo*

ラットにFRG-8813を10、30及び100mg/kg経口又はフェノバルビタールを80mg/kg腹腔内に1日1回7日間反復投与した時の肝薬物代謝酵素活性について検討した。フェノバルビタール投与群では対照群と比較して肝重量、チトクロームP-450、チトクロームb5、アニリン水酸化活性、アミノピリンN-脱メチル化活性及びUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性が有意に増加したがFRG-8813投与群では変化が認められなかったことから、FRG-8813はラット肝薬物代謝酵素活性への影響を与えないものと思われた(表へ-22)。

表へ-22 ラットにおけるFRG-8813の肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響

群	投与量 (mg/kg)	肝重量 (g/100g b.w.)	チトクローム		アニリン 水酸化活性 (nmol/min/mg)	アミノピリン N脱メチル化活性 (nmol/min/mg)	UDP-グルクロニル トランスフェラーゼ (nmol/min/mg)
			P-450 (nmol/mg)	b5 (nmol/mg)			
対照群	0	3.34±0.13	0.50±0.02	0.109±0.031	0.30±0.08	1.76±0.23	39.6±7.4
FRG-8813	10	3.21±0.21	0.53±0.08	0.084±0.020	0.26±0.03	1.59±0.15	46.1±6.3
	30	3.30±0.09	0.55±0.06	0.102±0.014	0.29±0.04	1.76±0.20	51.1±19.4
	100	3.49±0.19	0.58±0.03	0.113±0.023	0.26±0.03	1.79±0.25	51.6±5.8
フェノバルビタール	80	4.62±0.30**	1.63±0.19**	0.222±0.087**	0.43±0.04**	4.93±0.23**	92.6±5.2**

\*\*: p < 0.01、Dunnett の検定

(5例の平均値±標準偏差)

## (7) 薬物相互作用

イヌにワルファリン(20mg/匹)又はテオフィリン(100mg/匹)を単回投与し、それぞれ単回投与時の薬物動態パラメータを求めた(以下「対照」)。1週間の休薬後にシメチジン(200mg/匹、1日3回投与)及びFRG-8813(30mg/匹、1日2回投与)を1週間反復投与し、7日目にワルファリン(20mg/匹)又はテオフィリン(100mg/匹)をそれぞれ同時に単回投与し、薬物動態パラメータを求めて比較した。シメチジンではワルファリンのT<sub>1/2</sub>及びAUCが「対照」に比べいずれも1.9倍と有意に大きい値を示し、薬物代謝の阻害によると考えられる<sup>1)</sup>相互作用が認められた。一方、FRG-8813ではテオフィリンのT<sub>max</sub>が未処理時に比べ約1/2の値を示したのみで他のパラメータには差を認めず、併用薬剤の血漿中濃度に及ぼす影響は認められなかった(表へ-23)。

表へ-23 イヌのワルファリン及びテオフィリンの薬物動態パラメータに及ぼすFRG-8813の影響

	併用薬	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>	AUC (0-72)
		(hr)	(μg/ml)	(hr)	(μg·hr/ml)
ワルファリン	対照	2.3±0.3	8.40±0.49	9.06±0.74	133.73±11.56
	FRG-8813併用	2.3±0.3	8.16±0.56	10.10±0.72	145.77±14.58
	シメチジン併用	2.0±0.0	9.80±0.24	17.14±1.00**	255.07±10.62**
テオフィリン	対照	4.7±0.8	6.81±0.48	4.73±0.53	76.74±6.11
	FRG-8813併用	2.3±0.3*	7.40±0.30	4.26±0.46	77.37±6.79
	シメチジン併用	4.7±0.4	7.45±0.35	3.76±0.56	84.40±5.24

\*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01、 Dunnetの検定

(6例の平均値±標準誤差)

差) 臨床用量 FRG-8813: 10mg×2/日、シメチジン: 200mg×3/日

マウスにFRG-8813及びシメチジンを経口投与し、30分後にペントバルビタール40mg/kgを腹腔内投与し、10分以内に睡眠した動物を用いて睡眠時間を測定した。なお、FRG-8813の薬効はシメチジンの3倍以上（急性潰瘍モデルに対する抗潰瘍作用、表ホー9、175頁）であるため、投与量はFRG-8813で3、10及び30mg/kg、シメチジンで10、30及び100mg/kgとした。

対照群と比較してシメチジン投与群では100mg/kgで睡眠時間が有意に延長したが、FRG-8813投与群ではシメチジン100mg/kg投与と同程度以上の効力の認められる用量である30mg/kg投与でも影響は認められなかった（表ヘー24）。

表ヘー24 マウスにおけるFRG-8813のペントバルビタール睡眠時間に及ぼす影響

被験薬	投与量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分)
FRG-8813	3	7	33.1±3.8
	10	8	32.8±6.3
	30	10	28.1±2.7
シメチジン	10	9	27.2±3.8
	30	7	25.9±4.4
	100	9	35.8±5.7
		10	28.3±6.9
			46.4±6.6*

\* : p < 0.05、Dunnet の検定 (平均値±標準誤差)

以上の結果と（6）薬物代謝酵素活性に与える影響の結果から、FRG-8813の併用薬物に与える影響を類薬のシメチジンと比較した。アミノピリンN脱メチル化活性に対するIC<sub>50</sub>はシメチジンの約1/2であり（*in vitro*）、ペントバルビタール睡眠時間延長並びにワルファリン及びテオフィリンの血漿中濃度に与える影響も認められなかった（*in vivo*）。一方、FRG-8813の臨床用量である10mg投与時のヒト血漿中未変化体濃度のC<sub>max</sub>は約170ng/mlであるが、シメチジン200mg投与時のそれは1250ng/mlであることから<sup>2)</sup>、シメチジンの臨床用量（200～400mg）投与時のC<sub>max</sub>はFRG-8813の7倍以上濃度が高いことになる。

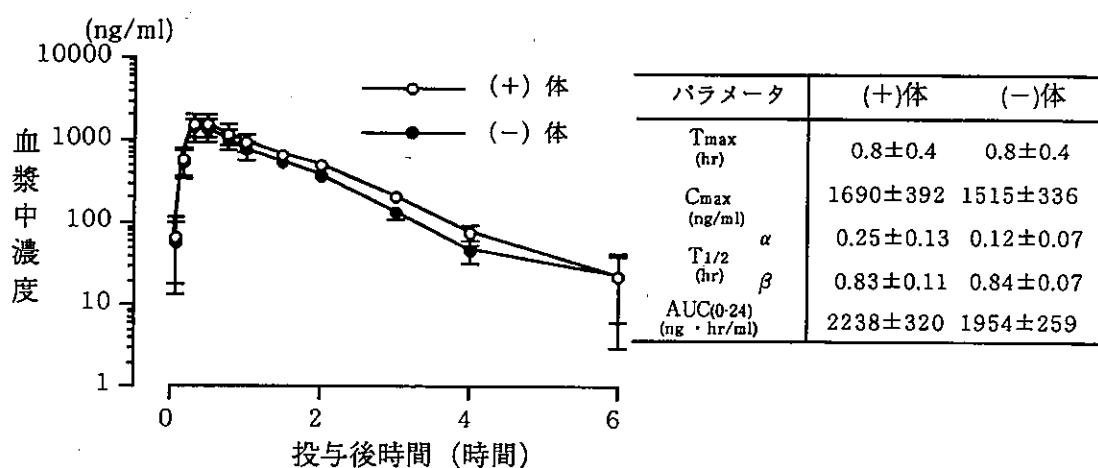
これらの成績から、ヒトのFRG-8813臨床用量における併用薬物に与える影響はシメチジンと比較して少ないものと推察された。

#### 引用文献

- 1) 今崎一、横井邦一、中村英次、浦野千津子、川井龍太郎：ラットおよびイヌにおける*in vivo*および*in vitro*での薬物代謝酵素活性におよぼす Famotidine および Cimetidine の影響、基礎と臨床 20(12) 6439-6445 (1986)
- 2) 野口英世、多田慶太郎、牛島晶子、古座谷醇、大木俊光、沢田たき子、広島義勉：ヒトおよびイヌにおける Cimetidine の Bioavailability に関する研究、基礎と臨床、14(10), 2841-2849 (1980)

### (8) 血漿中光学異性体濃度

血漿中光学異性体濃度はHPLC法で未変化体を分離したのち、光学分割カラムを用いたHPLC法で分離定量した。定量限界は約50ng/mlであった。雄イヌにFRG-8813 10mg/kgを経口投与した場合、(+)体と(-)体の血漿中濃度推移に差は認めなかった(図へ-14)。



図へ-14 イヌにFRG-8813を10mg/kg経口投与時の血漿中光学異性体濃度  
(4例の平均値±標準誤差)

### 3. ヒトにおける成績

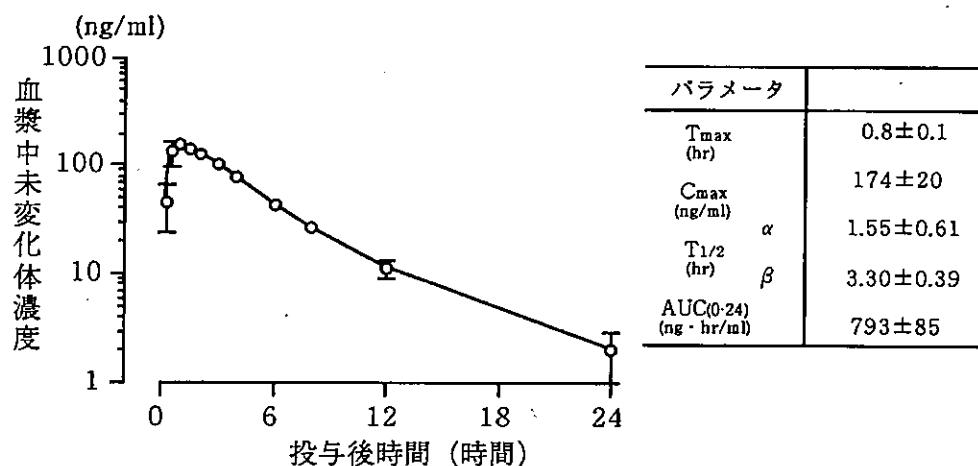
#### (1) 健常者における検討

##### 1) 血漿中未変化体濃度

健常成人男子志願者に FRG-8813 を経口投与した後の血漿中未変化体濃度を HPLC 測定した。

###### ① 単回投与試験

i) 健常成人男子志願者 6 名を 1 群として、FRG-8813 を 10mg 単回経口投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与 0.8 時間後に  $C_{max}$  174ng/ml を示した後、 $T_{1/2\alpha}$  1.55 時間、 $T_{1/2\beta}$  3.30 時間で低下した（図へ-15）。



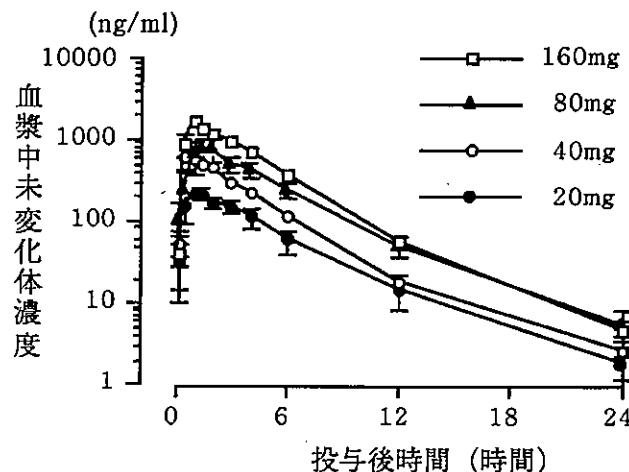
図へ-15 健常者における FRG-8813 を 10mg 経口投与時の血漿中未変化体濃度  
(6例の平均値土標準誤差)

ii) 健常成人男子志願者 5 名を 1 群として、FRG-8813 を 20、40、80 及び 160 mg 単回経口投与した場合、未変化体の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与 1 時間前後に最高値に達した（図へ-16、表へ-25）。投与量の増加に伴い  $C_{max}$  及び  $AUC$  は上昇し、投与量と  $C_{max}$  及び  $AUC$  との間には有意な相関性が認められた（図へ-17）。また、 $T_{1/2\beta}$  は 4.03~4.37 時間で大きな差を認めず、20~160mg 単回経口投与時の未変化体の血漿中濃度推移には線形性が認められた。

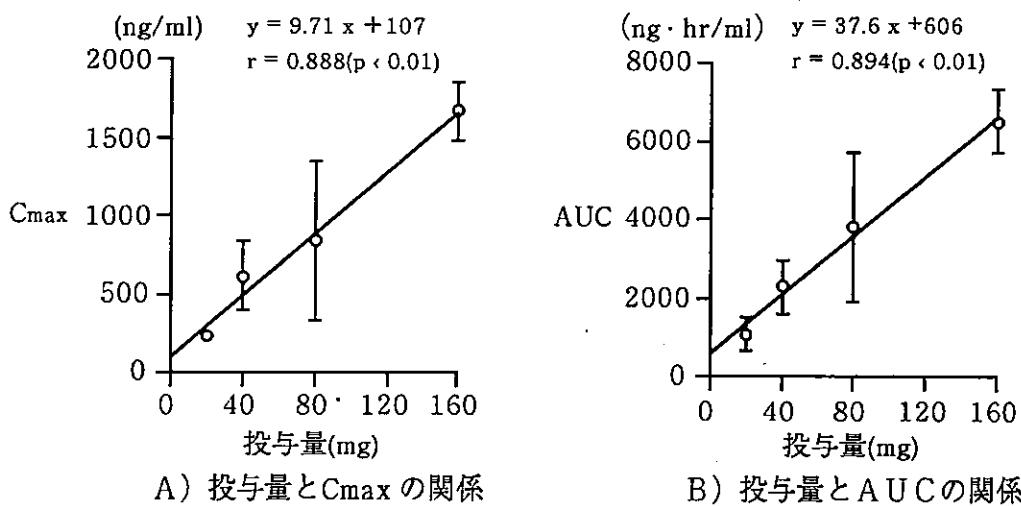
表へー 25 健常者に FRG-8813 経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>1/2(hr)</sub>	$\alpha$	$\beta$	AUC(0-24) (ng · hr/ml)
20 mg	1.6±0.6	231±16	1.05±0.39	4.37±1.05	1089±182	
40 mg	0.9±0.2	610±99	1.26±0.33	4.14±0.72	2295±307	
80 mg	1.6±0.4	834±227	1.48±0.38	4.28±0.72	3808±848	
160 mg	1.1±0.1	1666±81	1.11±0.33	4.03±0.59	6513±361	

(5例の平均土標準誤差)

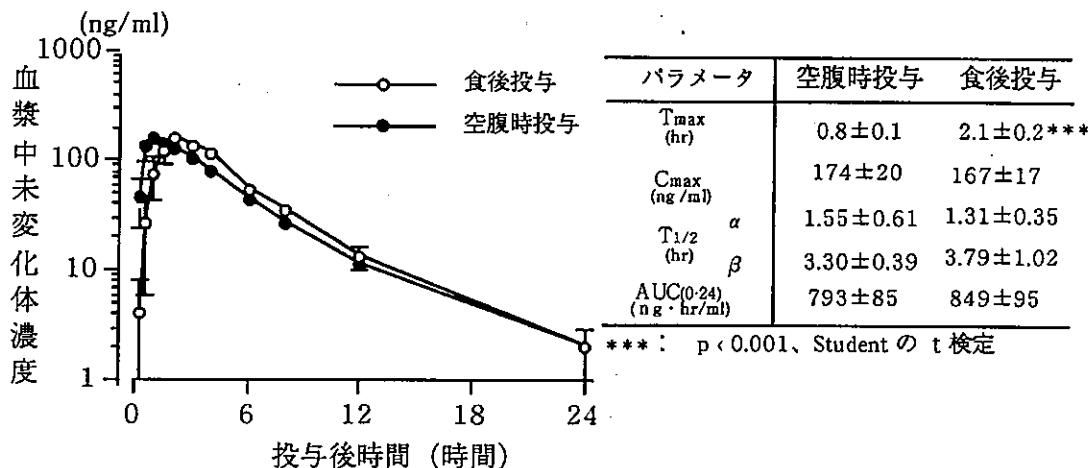


図へー 16 健常者に FRG-8813 経口投与時の血漿中未変化体濃度  
(5例の平均土標準誤差)



図へー 17 健常者に FRG-8813 経口投与時の投与量と未変化体の最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 及び血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) との関係  
(5例の平均土標準誤差)

また、健常成人男子志願者にクロスオーバー法で食後又は空腹時にFRG-8813を10mg投与した時、T<sub>max</sub>は遅延するもののC<sub>max</sub>及びAUCに差は認められなかったことから、FRG-8813の生物学的利用性には食事の影響がないものと考えられた(図へ-18)。



図へ-18 健常者にFRG-8813を10mg経口投与時の血漿中未変化体濃度に及ぼす食事の影響(6例の平均値土標準誤差)

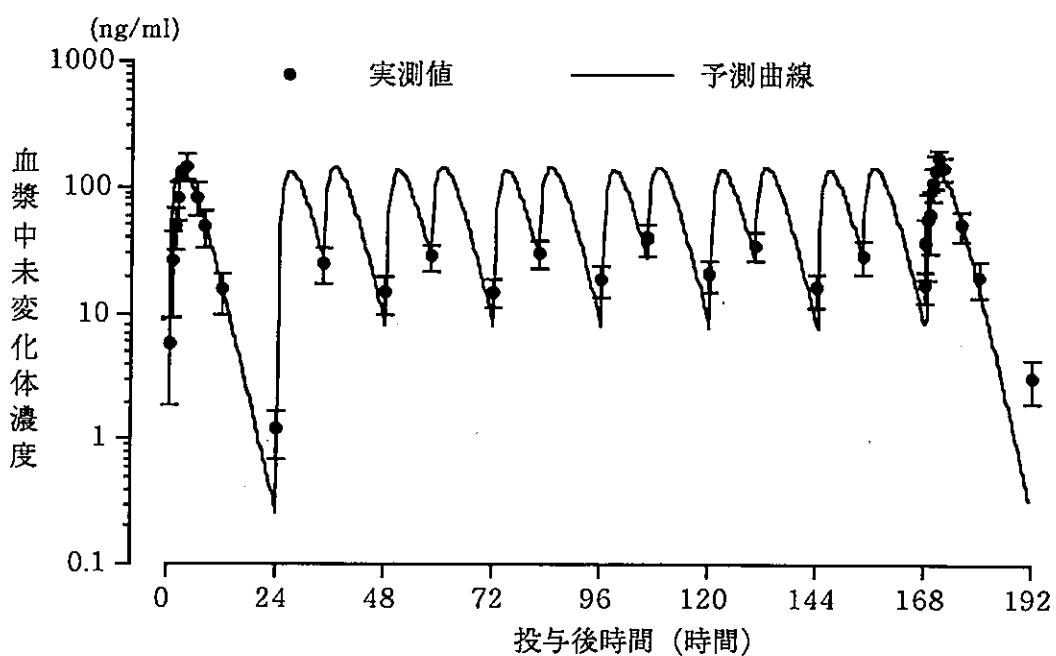
## ②反復投与試験

健常成人男子志願者にFRG-8813を10mg1日2回8日間反復経口投与した場合(ただし1日目と8日目のみ1日1回投与)、2~7日の投与10及び24時間後の血漿中未変化体濃度の値がそれぞれほぼ一定の値を示したことから、血漿中未変化体濃度は速やかに定常状態に達するものと考えられた。また、初回投与時と最終回投与時との比較ではC<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>β、AUCにおいて有意な差を認めなかったことから、反復投与による未変化体の血漿中濃度推移の変化及び蓄積性はないものと推察された(表へ-26、図へ-19)。

表へ-26 健常者にFRG-8813を10mg1日2回8日間反復経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 mg/日	投与 回数	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub> (hr)		AUC (ng·hr/ml)
		(hr)	(ng/ml)	α	β	
10mg	1	3.0±0.4	178±26	0.82±0.40	2.99±0.60	895±170 <sup>1)</sup>
×2	14	2.4±0.5	203±32	0.92±0.39	3.54±1.17	1004±180 <sup>2)</sup>

1) 1回目投与: 0~∞、2) 14回目投与: 0~14時間、(6例の平均値土標準誤差)



図へー19 健常者に FRG-8813 を 10mg 1日 2回 8日間反復経口投与時の血漿中未変化体濃度の予測曲線と実測値  
(6例の平均値土標準誤差)

また、健常者に FRG-8813 を 20mg あるいは 60mg 1日 2回 8日間反復経口投与した場合の血漿中未変化体濃度からも反復投与の影響、蓄積性はないものと推察された(表へー27)。

表へー27 健常者に FRG-8813 を 20mg、60mg 1日 2回 8日間反復経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 mg/日	投与 回数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (hr) $\alpha$	T <sub>1/2</sub> (hr) $\beta$	AUC (0-12) (ng·hr/ml)
20mg ×2	1	1.5±0.3	251±37	0.88±0.25	3.37±0.29	1208±184
	7	2.2±0.8	339±37	0.22±0.17	2.40±0.15	1658±230
	15	1.0±0.3	344±36	0.73±0.16	3.12±0.36	1584±318
60mg ×2	1	2.4±0.4	698±50	0.28±0.14	2.08±0.24	3027±335
	7	2.7±0.5	726±69	0.71±0.18	2.01±0.12	3845±377
	15	1.7±0.6	804±158	0.45±0.23	2.41±0.39	3664±514

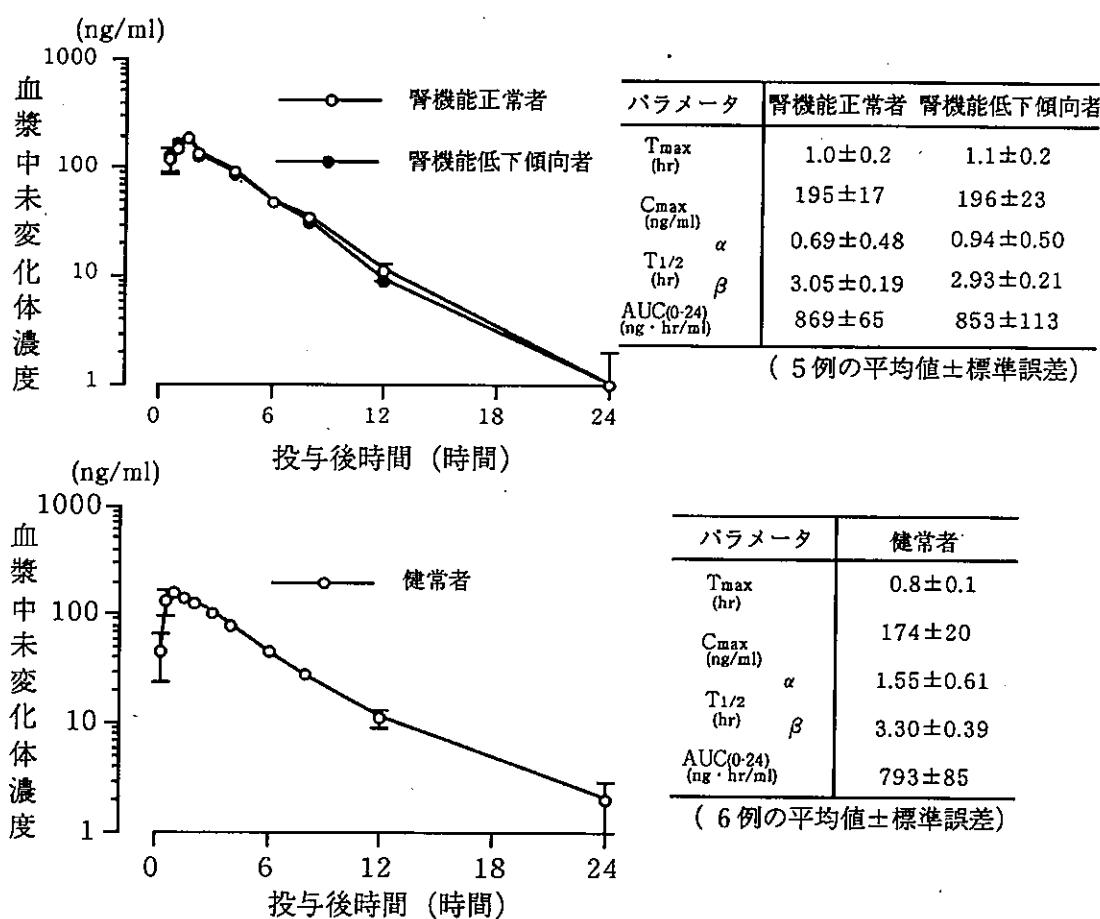
(5例の平均値土標準誤差)

## 2) 尿中排泄

健常成人男子志願者に FRG-8813 を 10mg 単回経口投与した場合、未変化体、M-4、M-7 及び M-9 の尿中累積排泄率は投与量のそれぞれ 10.9%、1.7%、7.5% 及び 0.3% であり、総排泄量は投与量の約 20% であった。また、10mg を 1日 2回反復投与した場合(ただし 1日目と 8日目は 1日 1回投与)においても投与期間中未変化体及び代謝物の構成比に大きな変化は認めなかった。

## (2) 高齢者における検討

高齢志願者 10名（65～77歳）に FRG-8813 を 10mg 単回経口投与した場合、腎機能正常者（クレアチニクリアランス  $880 \pm 9.4 \text{ ml/min}$ 、5名）と腎機能低下傾向者（クレアチニクリアランス  $45.2 \pm 7.8 \text{ ml/min}$ 、5名）との血漿中未変化体濃度推移には差を認めなかった（図へ-20）ことから、腎機能低下傾向者の FRG-8813 体内動態は腎機能正常者のそれと大きな差がないものと考えられた。また、高齢者の血漿中未変化体濃度は同時期に実施した健常成人男子のそれ（図へ-15を図へ-20に併記）と同様な推移を示したことから、高齢者における動態は健常成人男子の動態とほぼ同様であると推察された。

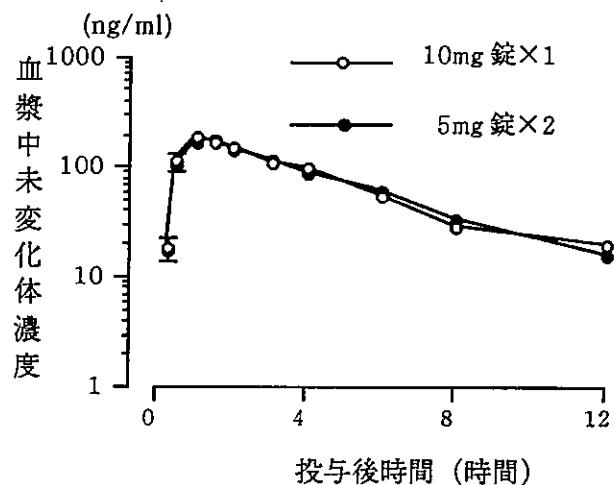


図へ-20 高齢者に FRG-8813 を 10mg 経口投与時の 血漿中未変化体濃度

## 4. 製剤の生物学的同等性

健常者 19名に FRG-8813 製剤 5 mg錠 2錠又は 10mg錠 1錠をクロスオーバー法で経口投与し、血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び AUC を指標として「生物学的同等性の試験方法についての解説」（「解説」）に従って、両製剤の生物学的同等性について検討した。その結果両製剤間の平均値の差は  $C_{max}$  及び AUC でそれぞれ -4.3% 及び -2.6% といずれも「解説」の基準（ $\pm 20\%$  以内）を満たしていた。また、分散分析

の結果及び実験精度いずれも「解説」の基準を満たしていることから、5 mg錠と10mg錠の両製剤間は生物学的に同等と判断された(図へ-21、表へ-28)。



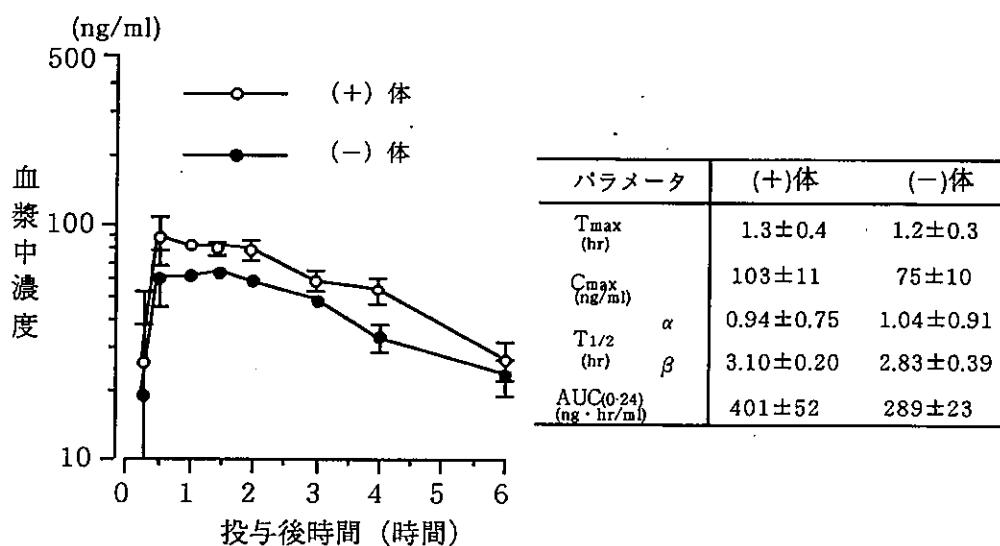
図へ-21 FRG-8813 製剤 5 mg錠及び10mg錠の生物学的同等性試験における血漿中未変化体濃度 (19例の平均値±標準誤差)

表へ-28 FRG-8813 製剤 5 mg錠及び10mg錠の生物学的同等性試験結果

指標	C <sub>max</sub> (ng/ml)		AUC (0-24) (ng·hr/ml)	
	5 mg錠	10mg錠	5 mg錠	10mg錠
平均値±標準誤差	177±11	185±13	852±62	875±57
統計処理結果	$\alpha = 0.05$		$\alpha = 0.05$	
群又は持込効果	N.S.		N.S.	
被験者／群	$p < 0.05$		$p < 0.10$	
製剤を調整した時期	$p < 0.10$		N.S.	
時期を調整した製剤	N.S.		N.S.	
検出力 ( $1-\beta$ )	0.858		0.974	
最小検出差 ( $\Delta$ )	0.185		0.144	
95%信頼区間 (%)	±15.1		±11.3	
平均値の差 (%)	-4.3		-2.6	

### 5. 血漿中光学異性体濃度

投与後血漿中未変化体濃度は (+) 体が (-) 体よりも高値を示したが、その比は  $C_{max}$  及び AUC はいずれも約 1.4 倍であり、 $T_{max}$  及び  $T_{1/2\beta}$  には差を認めなかった（図へ-22）。なお、H<sub>2</sub>受容体拮抗作用、胃粘膜保護作用（表ホ-29、207頁）及び急性毒性試験（表ニ-26、153頁）では FRG-8813 の光学異性体間に差を認めなかつた。



図へ-22 健常者に FRG-8813 を 10mg 経口投与時の血漿中光学異性体濃度  
(3例の平均値±標準誤差)

ヒトにおける試験では臨床上問題となる所見は認められなかった。