

しかしながら、安定性については、本申請に採用した合成法で製造した原薬並びにこれを用いて製造された製剤そのものを用いた長期保存試験の結果から評価すべきものと考え、リアルタイムでの長期の安定性データを提出するよう求めた。

これに対して、本申請に採用した合成法で製造した原薬並びにこれを用いて製造された製剤について、25°C、60%RHにおいて36箇月の長期保存試験を行った結果が提出され、製剤において、分解生成物がわずかに増加したほかはいずれの測定項目においても変化は認められず、長期間の安定性が保証されたものと考えられたため、これを了承した。

<一般毒性>

単回投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて実施されており、経口投与でのLD₅₀値はマウスで雄1,034 mg/kg、雌2,000 mg/kg以上、ラットで雄1,934 mg/kg、雌1,248 mg/kg、イヌの概略の致死量は400 mg/kg以上であった。イヌでは、振戦、嘔吐、強直性痙攣、横臥位などが観察された。静脈内投与でのLD₅₀値はマウスで雄47.9 mg/kg、雌55.7 mg/kg、ラットで雄84.0 mg/kg、雌91.6 mg/kgであった。反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて、13週間及び52週間の経口投与で実施され、無毒性量はラットの13週間及び52週間試験、イヌの13週間試験で30 mg/kg/日、イヌの52週間試験で10 mg/kg/日と判定された。ラットでみられた主な所見は、流涎などの一般状態の変化、尿蛋白などの尿変化、肺組織球浸潤や胃主細胞エオジン好酸性化などの組織学的変化であり、イヌでは嘔吐、軟便、振戦、下痢などの一般状態の変化が観察された。

調査会ではイヌ13週間試験の100 mg/kg群で流涎、失調歩行、後肢麻痺と神経系障害を疑わせる症状が認められていることから本薬との関連性について考察することを求めた。イヌで認められた症状は、その作用機序は明らかではないが投与量に依存して発現することが明らかであり、薬物大量投与により発現した器質障害を伴わない一過性の反応で、ヒトへ投与した場合、得られた血中濃度から考えてもイヌで認められたような症状を発現する可能性は低いものと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

さらに、ラット52週間試験で、死亡例が多発していることから、本薬投与との関連性について説明を求めたところ、途中死亡動物及び病理組織学的所見の出現頻度に対照群と差はなく、用量相関的な増加も認められないことから、本薬投与によるものではないと判断したとの回答が得られ、これを了承した。

抗原性試験は、モルモット及びマウスを用いて実施され、いずれも陰性であった。変異原性試験は、本薬は細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験においていずれも陰性の結果を示したが、ほ乳類培養細胞及びヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験の代謝活性化法で、細胞毒性が発現する濃度においてそれぞれ陽性及び疑陽性の結果が得られた。なお、調査会では再現性を確認するために用量設定試験の結果を概要へ反映させた。がん原性試験は、マウス及びラットを用いて混餌投与で実施され、いずれも陰性であった。光学異性体、代謝物及び副生成物の毒性は、マウスへの静脈内単回投与で実施され、概略の致死量は本薬と差異はなかった。

<生殖・発生毒性>

生殖・発生毒性試験は、ラット及びウサギ（器官形成期投与試験）を用いて経口投与により行われた。各試験において、催奇形作用又は胎児・出生児に対する毒性は認められなかった。次世代の発生に対する無毒性量は、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で300 mg/kg/日、ラット及びウサギ器官形成期投与試験でそれぞれ1000 mg/kg/日及び300 mg/kg/日、ラット周産期及び授乳期投与試験で300 mg/kg/日であった。

<薬理>

ラフチジンはモルモット脳膜標本を用いた³H-チオチジン結合への阻害試験ではファモチジンの約2倍、シメチジンの約85倍の親和性を持ち、ヒスタミンH₂受容体に特異的に結合する拮抗薬である。また、モルモット遊離壁細胞を用いたヒスタミン刺激¹⁴C-アミノピリン取り込み試験においてもファモチジンやシメチジンより強い阻害を示した。しかし、

ベサネコールや dibutyl cAMP 刺激によるアミノピリン取り込み増加は抑制せず、ヒスタミン刺激胃酸分泌を特異的に抑制した。In vivo においては幽門結紮ラットの基礎胃酸分泌抑制作用(ED₅₀は十二指腸内投与で 6.2mg/kg, 静脈内投与で 1.0mg/kg)、胃内灌流ラットでのヒスタミン、テトラガストリン及びベサネコール刺激胃酸分泌抑制作用(静注での ED₅₀または ED₄₀は 0.09-0.42mg/kg)を示したが、いずれの作用もファモチジンより高用量を要した。同様の胃酸分泌抑制効果はハイデンハインボーチヌにおいても 0.3mg/kg 以上の経口投与で認められた。

本薬は 1%アンモニアや 0.15N 塩酸-60%エタノール等各種壊死性物質によるラット胃粘膜障害を抑制する効果を示した(経口の ED₅₀: 3.3-23.3mg/kg)。サルを用いたエタノールによる胃粘膜損傷試験においても 2mg/kg (経口)で有意に病変を抑制した。また、水浸拘束ストレス潰瘍、インドメタシン潰瘍、幽門結紮アスピリン潰瘍、ヒスタミン潰瘍などの胃潰瘍モデル、また、メピリゾールやジエチルジチオカルバメートによる十二指腸潰瘍モデルにおいて 0.4-7.8mg/kg (経口)で抑制作用を示した。慢性潰瘍モデルである酢酸潰瘍に対しては 10mg/kg の一日 2 回投与で抑制した。ラット焼灼胃潰瘍や酢酸潰瘍の治療を 3-30mg/kg で促進させた。また、酢酸胃潰瘍への炎症性細胞浸潤、インドメタシン幽門前庭部潰瘍、アンモニア慢性胃炎、タウロコール酸慢性胃炎を 3-10mg/kg で抑制した。

本薬の胃粘膜保護作用はカプサイシン感受性神経の除神経や Calcitonin gene-related peptide(CGRP)拮抗薬で抑制されることから、その機序にカプサイシン感受性神経が関与していると思われる。また、胃粘膜血流増加作用、胃粘液増加作用、胃粘膜ゲル層のムチン含量増加作用等が示された。なお、本薬はヘリコバクターピロリの抑制作用(MIC 512 または 1024 μg/mL)も示した。

本薬の光学異性体間では H₂ 受容体拮抗作用および胃粘膜保護作用に差は認められなかった。

調査会では本薬の防御因子系の作用について、他の防御因子系薬物との比較を求めたところ、酢酸潰瘍、インドメタシン潰瘍、胃粘膜血流増加作用、胃粘液保持作用等について他の防御因子系潰瘍薬と比較し、それらより低い用量で作用が現れるとの結果が示された。しかし、いずれの試験においても本薬の臨床用量約 0.2mg/kg と比較し、高く、臨床での作用が期待できないと思われた。しかし、本薬の体内動態をラットとヒトを比較し、ラットで胃粘膜保護作用が現れた用量での血中 C_{max}, AUC が臨床用量でのヒト血中濃度推移と比較し、それと同等かあるいはそれより低いとのデータが示されたことから、了承した。

また、一般薬理試験において、循環器系への作用が低用量から認められたことから、各種出血血管への影響を検討することを求めたところ、頸動脈、大腿動脈及び腎動脈を用いた検討により、動脈に対する直接作用が無いことが示され、了承した。

モルモットの遊離壁細胞標本を用いた in vitro では本薬とファモチジンの作用があまり変わらないのに、また、本薬の in vivo での胃酸分泌抑制作用がファモチジンより持続するのに、ファモチジンより高用量でない in vivo での胃酸分泌を抑制しない理由についての考察を求めたところ、ヒトと異なり、実験動物ではファモチジンと比較して、生物学的利用能(Bioavailability)が低いことによるとの回答が得られ、了承した。

本薬がガストリン遊離を促進しない理由について、カプサイシン感受性神経刺激→CGRP 遊離→粘膜内 D 細胞からのソマトスタチン遊離→G 細胞からのガストリン遊離抑制、との考えが示されたが、その根拠は明確ではなく、関連する表現が概要から削除された。

<吸収、分布、代謝、排泄>

本薬を雄性ラット及びイヌに ¹⁴C 標識ラフチジンを経口投与 (10 mg/kg) すると、血漿中放射能濃度はそれぞれ 1.2 時間及び 0.5 時間に T_{max} を示し、その後 T_{1/2} は 4.4 及び 6.5 時間で減少した。ラット及びイヌへの投与 0.5 時間後の血漿中放射能に占める未変化体の割合は 6 及び 36%であった。一方、同経口投与条件下、ラット及びイヌにおける本薬の生物学的利用率 (BA) は 5.8 及び 82%であり、ラットにおける低い BA は初回通過効果によるものと考えられている。

¹⁴C 標識ラフチジンをラットに単回投与後 0.5 時間後の組織中放射能濃度は胃、小腸、膀

胱、肝臓、腎臓及び大腸で高値を示したが、投与後 120 時間後には 1/10 以下に低下し、とくに残留性は認められなかった。妊娠ラットを用いた試験では胎児組織中の放射能濃度は母体血漿中濃度と同程度であった。ヒト血漿タンパクに対しては高い結合率(約 90%)が認められたものの、ワルファリン、ジギトキシン、ジアゼパム、プロプラノールを用いた試験では、タンパク結合による薬物相互作用は認められなかった。

本薬のラット及びイヌにおける主要代謝物はエーテル結合が開裂した M-1、ピペリジン環が水酸化された M-2、同環が酸化された M-7、同環が酸化的に脱離した M-4 であった。肝薬物代謝酵素に対する影響をラット反復投与試験により検討したところ、本酵素に対する特段の影響は認められなかった。また、in vivo でワルファリン、テオフィリン及びベントバルビタールに対する薬物相互作用を前者 2 薬剤については血中薬物動態を指標として、またベントバルビタールについては睡眠延長時間を指標として検討した。その結果本薬の投与はテオフィリンの T_{max} を 1/2 に短縮したのみで、併用薬物に対する影響は少ないものと考察された。

雄ラット及び雄イヌに ¹⁴C 標識ラフチジンを単回経口投与すると、投与 168 時間後に投与量の 32.7 及び 48% が尿中に、67.9 及び 50.8% が糞中に排泄された。また、ラットへ反復経口投与 (10mg/kg) すると、投与後約 1 週間で全血中及び大部分の組織内放射能濃度は定常状態に達した。投与終了後ほとんどの組織において放射能は血中濃度と平行して消失した。

健常成人に本薬を単回経口投与 (10mg/回) すると、未変化体の血漿中濃度は投与後 0.8 時間で C_{max}(174ng/ml)を示した後 2 相性の減少を示した (T_{1/2α}1.55 時間、T_{1/2β}3.30 時間)。ヒト血漿中には代謝物として未変化体量の 1/3 の M-7 及び 1/8 の M-9 (スルホン体) が認められた。尿中に排泄された総排泄量 (未変化体及び代謝物) は投与量の約 20% であり、代謝物として M-7 (主代謝物)、M-4 及び M-9 が認められた。本薬を 20-160mg 経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移には線形性が認められた。また健常成人を対象としたクロスオーバー試験から生物学的利用率には食事の影響はないと結論された。本薬を 1 日 2 回 8 日間反復投与 (10mg/回) すると、血漿中未変化体濃度は 2 日目から定常状態に達した。また初回投与時と最終回投与時の薬物動態パラメーターの比較から、反復投与による蓄積性はないものと推定された。

高齢者に本薬を単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度は健常者と同様の推移を示し、高齢者における本薬の動態は健常成人とほぼ同様であると推察された。また高齢者の腎機能正常者と腎機能低下傾向者の間で、血漿中未変化体濃度推移に差は認められなかった。

調査会では反復投与による薬物動態試験が臨床試験の項には記載されていなかったため、臨床試験の項の記載を整備させた。

<臨床>

1. 第 I 相試験は健常成人男性 24 名に対して、投与量 20 mg、最高 160 mg 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、安全性に問題はなかった。

2. 胃・十二指腸潰瘍に対する臨床試験

1) 第 II 相試験

胃潰瘍患者 109 例、十二指腸潰瘍患者 100 例を対象として、二重盲検比較試験法により実施され、1 回 5、10、20 mg 1 日 2 回投与による中等度改善以上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 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 回投与群の著明改善率は 78.3% であり、他の 2 群 (91.7%、91.7%) に比べて低く、悪化例 1 例、不変 1 例が認められた。以上より、胃、十二指腸潰瘍に対する臨床推奨量は 1 回 10mg 1 日 2 回と決定した。

2) 第 III 相試験

ファモチジンに対照薬として二重盲検比較試験法により、胃潰瘍は、本薬 136 例、ファモチジン 134 例を対象として行われた。著明改善率はそれぞれ 81.7%、77.8%であり、本薬の有効性はファモチジンと同等であった。「安全度に問題なし」はそれぞれ 91.7%、95.3%であった。

十二指腸潰瘍は本薬 123 例、ファモチジン 124 例を対象として行われた。著明改善率はそれぞれ 89.8%、84.5%であり、本薬の有効率はファモチジンと同等であった。「安全度に問題なし」はそれぞれ 97.4%、94.1%であった。

3. 胃炎に対する臨床試験

1) 第II相試験

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、二重盲検比較試験法により検討した。

「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あった。「安全度に問題なし」はそれぞれ 97.5%、100%、96.4%であり、1日 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。以上より、胃炎に対する臨床推奨量を 10mg 1日1回投与と決定した。

2) 第III相試験

胃炎患者を対象として、シメチジンに対照薬に二重盲検比較試験法により検討した（本薬 118 例、シメチジン 125 例）。「中等度改善」以上の改善率はそれぞれ 83.1%、72.2%であり、本薬の有効性はシメチジンと比べて同等であった。「安全度に問題なし」はそれぞれ 99.0%、94.8%であった。「有用」以上の有用率はそれぞれ 83.1%、69.7%であり、本薬がシメチジンより有意に優れていた。

4. 麻酔前投薬に対する臨床試験

1) 第II相試験

120 例を対象として二重盲検比較試験法により検討した。1回 10mg 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時間前みの1回投与群の著効率はそれぞれ 90.0%、79.7%と2回投与群が高かった。「安全度に問題なし」が両群とも 100%であった。

以上より、1回 10mg 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

ロキサチジンに対照薬とした二重盲検比較試験法により検討した（本薬 120 例、ロキサチジン 120 例）。著効率はそれぞれ 89.1%、87.0%であり、有効性は同等であった。「安全度に問題なし」はそれぞれ 100%、99.2%であった。

調査会では、本薬の臨床的有用性、臨床上の位置づけについて議論がなされた。

- 1) 「胃粘膜防御因子増強作用を併せもつ新規なヒスタミン H_2 受容体拮抗薬」と位置づけているが、本薬の胃粘膜防御因子増強作用が臨床上明確に実証されているといえるかとの疑問に対して、ヒトにおける同作用の証明が不十分であることから、資料概要の記載が整備された。
- 2) 動物実験の結果より本薬の使用により治癒した潰瘍の再発率が低いことをあげ、これはヒトでも期待されるとしているが、超音波内視鏡による臨床成績はオープン試験によるもので直接的な証明ではないとの指摘に対して、オープン試験であり、他剤との直接的比較で証明したのではないので、資料概要の記載を変更するとの回答があり、了承した。
- 3) 胃炎の第III相試験における重症度の判定基準について具体的判定基準は設けておらず、担当医師の判断で行ったとしている。今後の試験では判定基準を設けるよう指導した。
- 4) 逆流性食道炎に対する臨床試験はオープン試験のみであることより、客観的に有用性は証明されていないとの指摘に対して、逆流性食道炎の効能・効果を取り下げるとの回答であ

った。

5)麻酔前投薬に関して、経鼻胃管と挿入のタイミングを術中の処置法について、また、胃液量を含めての有効性評価について申請者に説明を求め、了承した。

2回目の調査会では、本薬にみられている胃粘膜保護作用、胃血流量増加作用、胃粘膜増加作用についてファモチジン、シメチジンの臨床用量を踏まえた形での考察を求めたところ、臨床用量も考慮された考察がなされ、ファモチジン、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と変更された。また、血清ガストリン値に及ぼす影響が小さかったとした根拠が明確でないことから、その記載について削除させた。

<結論>

以上のような審議の結果、承認して差し支えないとの結論に達し、特別部会に上程することとした。

