

審議結果報告書

平成 17 年 11 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] 硫酸クロピドグレル⁽¹⁾
プラビックス錠 25mg⁽²⁾、同 75mg⁽³⁾

[一般名] 硫酸クロピドグレル

[申請者] サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社⁽¹⁾
第一製薬株式会社^{(2)、(3)}

[申請年月日] 平成 16 年 2 月 24 日^{(1)、(3)}、平成 16 年 10 月 21 日⁽²⁾

[審議結果]

平成 17 年 11 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

用法・用量は以下のとおりとされた。

「通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」

審査報告書

平成 17 年 11 月 15 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] 1. 硫酸クロピドグレル
2. プラビックス錠 25mg
3. プラビックス錠 75mg

[一 般 名] 硫酸クロピドグレル

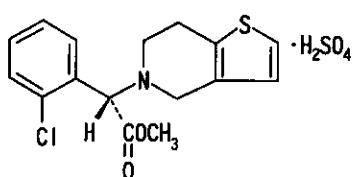
[申 請 者] 1. サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社、2.、3. 第一製薬株式会社

[申請年月日] 1.、3. 平成 16 年 2 月 24 日 (1. 医薬品輸入承認申請、3. 医薬品製造承認申請)
2. 平成 16 年 10 月 21 日 (医薬品製造承認申請)

[剤型・含量] 錠剤 : 1 錠中、クロピドグレルとして 25mg 又は 75mg 含有

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式 : C₁₆H₁₆ClNO₂S•H₂SO₄

分子量 : 419.90

化学名 : (日本名) (+)-(S)- 2-(2-クロロフェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル一硫酸塩

(英 名) (+)-(S)- methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno [3,2-c] pyridin-5-yl) acetate monosulfate

[特記事項] 迅速審査

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 17 年 11 月 15 日

- [販 売 名] 1. 硫酸クロピドグレル
2. プラビックス錠 25mg
3. プラビックス錠 75mg

- [一 般 名] 硫酸クロピドグレル

- [申 請 者] 1. サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社、2.、3. 第一製薬株式会社

- [申請年月日] 1.、3. 平成 16 年 2 月 24 日（1. 医薬品輸入承認申請、3. 医薬品製造承認申請）
2. 平成 16 年 10 月 21 日（医薬品製造承認申請）

〔審査結果〕

本薬（75mg、1日1回投与）の虚血性脳血管障害後の再発抑制に関する有効性について、最終の発症から8日以上の脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象とした52週間投与の第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（第Ⅲ相試験B）において、主要評価項目とした「非致死性または致死性の脳梗塞症」、「非致死性または致死性の心筋梗塞症」及び「その他の血管死」の複合エンドポイントに関し、類薬の塩酸チクロピジン（200mg、1日1回投与）に対する非劣性が認められた。安全性については、同試験において、主要評価項目として取り上げた副作用の複合エンドポイントでは塩酸チクロピジンに対する優越性が示された。しかしながら、発現した副作用の内容は両薬で類似しており、死亡も含めた重篤な有害事象発現率は本薬群で有意に高く、本薬の薬理作用に起因する可能性のある血小板・出血凝血障害の有害事象等も本薬群に多かった。本薬の用量については、安全性をより考慮した検討の余地があり、このため、市販後に本薬50mg/日と75mg/日の安全性を比較する臨床試験が実施される予定であるが、安全性に懸念のある症例（高齢、低体重、出血性素因を有する患者等）では50mg/日から投与すべき旨規定し、塩酸チクロピジンと同様に投与開始後の肝機能検査等に関する注意喚起等を添付文書中に記載した上で、本薬を虚血性脳血管障害後の再発抑制薬の選択肢の一つとすることは可能と判断した。

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

〔効能・効果〕

虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制

〔用法・用量〕

通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

審査報告（1）

平成 17 年 10 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 1. 硫酸クロピドグレル
2. プラビックス錠 25mg
3. プラビックス錠 75mg

[一 般 名] 硫酸クロピドグレル

[申 請 者] 1. サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社、2.、3. 第一製薬株式会社

[申請年月日] 1.、3. 平成 16 年 2 月 24 日（1. 医薬品輸入承認申請、3. 医薬品製造承認申請）
2. 平成 16 年 10 月 21 日（医薬品製造承認申請）

[剤型・含量] 錠剤：1錠中、クロピドグレルとして 25mg 又は 75mg 含有

[申請時効能・効果] 虚血性脳血管障害に伴う血管性事故のリスク低減

[申請時用法・用量] 通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。

[特記事項] 迅速審査

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見・開発の歴縄及び海外における使用状況等

硫酸クロピドグレル（以下、本薬）は、サノフィ社（現、サノフィ・サンテラボ社、フランス）で創製されたチエノピリジン骨格を有する抗血小板薬であり、同様にチエノピリジン骨格を有する類薬の塩酸チクロピジン（以下、チクロピジン）よりも強力な血小板凝集抑制作用を示す。なお、チクロピジンは、国内外の大規模臨床試験で脳卒中や一過性脳虚血発作（以下、TIA）後の血管性事故抑制に関してアスピリンよりも有効性に優れるとの成績（N Engl J Med 321: 501-507, 1989、Stroke 31: 1779-1784, 2000）が報告されているが、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝機能障害等の重篤な副作用が稀に発現することについて平成 11 年 6 月及び平成 14 年 7 月に緊急安全性情報が出されている。

本薬は、米国において、心筋梗塞症、虚血性脳血管障害及び末梢動脈疾患に関する効能・効果で平成 9 年に承認され、その後 106 の国及び地域で承認されている（平成 17 年 9 月現在）。また、急性冠症候群に関する効能・効果が 86 カ国で承認されている。

本邦における本薬の開発は、平成 ■ 年からサノフィ社、第一製薬株式会社（以下、第一製薬）及びサノフィ第一株式会社（現、サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社）の 3 社共同で行われ、平成 16 年 2 月に本薬（原体）及び 75mg 錠の承認申請がなされた。さらに、審査の過程での申請用法・用量の変更に伴い、25mg 錠の開発が行われ、平成 16 年 10 月に追加申請された。

なお、平成 16 年 2 月、日本脳卒中学会から厚生労働省宛に、本薬の早期承認に関する要望書が提出されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、分子式 $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ 、分子量 419.90 のチエノピリジン骨格を有する化合物である。当初、チクロピジンにカルボキシメチル基を導入したラセミ体として開発された。その後、光学分割が可能となり、S 体にのみ抗血小板活性があることが判明し、S 体のみが開発された。化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外及び赤外吸収スペクトル、 1H -及び ^{13}C -NMR 並びに粉末 X 線結晶構造解析により確認された。開発初期は Form I 原薬 (■系) を用いて臨床試験が実施されたが、その後、結晶多形の存在が判明し、製造上の利便性から Form II 原薬 (■系) が原薬として選択され、Form II 製剤が申請製剤である。なお、これらの結晶多形は、粉末 X 線回析パターン、赤外吸収スペクトル及び熱分析によって識別し得る。

(1) 原薬

規格及び試験方法として、原薬では性状（外観）、確認試験、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分及び含量（液体クロマトグラフ法による定量）が設定されている。

原薬の安定性試験としては、苛酷試験（加温：■℃/■日、加温湿：■℃/■%RH/■日、曝露：■/■日/総照度 ■万 lux·hr）、長期保存試験（25℃/60%RH/■ヶ月）及び加速試験（40℃/75%RH/6ヶ月）が実施された。苛酷試験以外の包装は、実生産ロットと同じポリエチレン二重袋/ポリエチレン製ドラムであった。苛酷試験では外観、純度試験及び含量が、長期保存試験及び加速試験では外観、確認試験、純度試験、水分及び含量が検討された。苛酷試験において加湿及び曝露により原薬の外観変化及び含量低下とともに類縁物質量の増加が認められたが、長期保存試験及び加速試験においては特に変化は認められなかった。したがって、原薬は湿度及び光の影響を受けるが、長期保存試験 3 年、加速試験 6 ヶ月の結果から、遮光気密容器中室温保存で 3 年間は安定であるとし、リテスト期間を 3 年とした。

(2) 製剤

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験及び含量（液体クロマトグラフ法による定量）が設定されている。

製剤の安定性試験としては、75mg 錠及び 25mg 錠について苛酷試験（加温：■℃/■日及び ■℃/■ヶ月、加温湿：■℃/■%RH/■日及び ■℃/■%RH/PTP 包装/■ヶ月、曝露:D65 ランプ/■保存期間は総照度が 120 万 lux·hr 以上になるまで）、長期保存試験（25℃/60%RH/■ヶ月）及び加速試験（40℃/75%RH/6ヶ月）が実施された。苛酷試験以外の試験に用いたサンプルの包装形態は、3 種類（PTP+アルミラップ包装（100 錠）、PTP+アルミラップ包装（140 錠）及びプラスチックボトル包装（500 錠））であった。75mg 錠及び 25mg 錠の苛酷試験では外観、確認試験、溶出試験、類縁物質、吸湿增量、含量、安定化剤及び硬度が、長期保存試験及び加速試験では外観、確認試験、水分、溶出試験、含量均一性試験、類縁物質、含量、安定化剤、硬度、結晶形及び微生物限度試験が検討された。長期保存試験は 36 ヶ月まで実施する予定である。75mg 錠及び 25mg 錠は、苛酷条件下で温度及び湿度の影響を受けるが、類縁物質の増加や溶出の遅延はわずかであることが確認された。75mg 錠の長期保存試験（■ヶ月）では特に変化は認められなかった。75mg 錠の加速試験並びに 25mg 錠の長期保存試験（■ヶ月）及び加速試験では、不純物量が若干増加した。また、先行して実施していた Form I 製剤の安定性試験結果では 3 年間安定であり、申請製剤（Form II 製剤）は Form I 製剤と同等の安定性を示している。

ることから、申請者は、75mg錠及び25mg錠の有効期間も3年間であると結論付けた。

<機構における審査の概略>

機構は、Form II原薬の製造がForm I原薬と比較して容易であれば、Form II原薬が優先的に生成されると考えるが、Form I原薬の開発が行われた理由及び結晶多形が判明する以前の原薬ロットについて純粋なForm I原薬であると断定できる根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。開発当初の結晶多形に関する研究では多形の存在が確認されなかっただため1種類の結晶形（Form I原薬）で開発を行った。最終晶析溶媒の[REDACTED]中のForm II原薬の溶解度は、Form I原薬よりわずかに低く、溶解度の高い方の結晶形が優先的に生成し、結晶多形の存在が発見されないまま開発が進められるケースは稀ではないと考える。また、Form I原薬とForm II原薬は粉末X線回析（検出限界[REDACTED]%）によって識別可能であり、Form II原薬の発見以前のすべての原薬について、粉末X線回析による品質試験を実施していないが、19[REDACTED]年及び19[REDACTED]年に製造された原薬7ロットについて粉末X線回析を行い、すべてForm I原薬の回析パターンに一致することを確認した。さらに、長期保存試験の36ヶ月を経過したForm I原薬中にForm II原薬が混在しないことを粉末X線回析によって確認した。したがって、結晶多形が判明する19[REDACTED]年以前に製造されたロットの原薬は、純粋なForm I原薬であると考える。

機構は、原薬の製造工程において光学分割に用いる化合物A*の光学純度が生成物の光学分割比率に影響を与える可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでの化合物A*の使用実績及び本原薬の製造実績では、化合物A*が旋光度の規格に適合していれば、原薬の光学純度に重大な影響を与えていない。また、原薬中の光学異性体含量は原薬規格により十分管理可能であることも踏まえ、現在設定されている化合物A*の光学純度は、旋光度による規格で十分管理できると考える。

機構は、原薬の類縁物質である類縁物質A*のロット分析値が最大でも[REDACTED]%であることから、類縁物質A*の規格値を[REDACTED]%と設定することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、より最近製造したロットの分析値を提出して、以下のように説明した。最近製造されたロットでの類縁物質A*の実績幅は、[REDACTED]%～[REDACTED]%であった。[REDACTED]%を示したロットは、標準書に従った定常生産による製造である。また、その他のロットの分析値は[REDACTED]%～[REDACTED]%を示していた。以上の最近の製造実績を考慮して、原薬中の類縁物質A*の規格値を[REDACTED]%と設定した。

機構は、類縁物質の合計についてロット分析での実測値が最大[REDACTED]%であることから、規格値を[REDACTED]%と設定することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当初、各類縁物質の規格値を合計して[REDACTED]となるところをより厳しく管理する意味で[REDACTED]%と設定したが、個別規定した類縁物質がすべて規格限度値のレベルとなる可能性は非常に低いと考え、最近の製造ロットの実測値に基づき再設定することとした。最近製造されたロットでの類縁物質の合計の実測値は最大[REDACTED]%であることから、類縁物質の合計の規格値を[REDACTED]%と設定した。

機構は、原薬の結晶形の純度を規格に設定する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日、医薬審発第568号）に従い考察ところ、Form I原薬及びForm II原薬とも遮光気密容器

*新薬承認情報提供時に置き換え

中室温保存で3年間安定であり、保存中の結晶転移も認められない。また、Form I 製剤及び Form II 製剤による生物学的同等性試験を実施し、両製剤は生物学的に同等であること、及び Form I 原薬と Form II 原薬は、同様の不純物プロファイルを有することを確認し、製剤の有効性及び安全性は、結晶形の影響を受けないと推測した。以上より、結晶形の純度について特に規格等で担保する必要性はないと考える。

機構は、原薬の規格の設定は妥当であると判断した。

機構は、開発途中に認められた製剤の外観変化の原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬と各種 [] 剤との配合変化を調べ、[] 成分のうち原薬と明らかな配合変化を示す成分は [] であることを確認した。一般的に [] [] は酸化された場合過酸化物が生じることが知られており、製剤の外観変化の本質は、原薬と [] との配合変化であると考察している。しかし、[] は本製剤の製造方法に用いている [] 法における [] 剤として不可欠な成分であるため、原薬と [] との配合変化を抑制する目的で [] に [] 剤として [] を添加した。実際に本対策を施したパイロットスケール製造品では、[] の経時的な外観変化がないことを確認した。また、コーティングについても、[] を含有しない処方のコーティングを [] に、[] を [] 剤として含有する処方によるコーティングを [] により、原薬と [] との [] を [] させ、コーティング [] において原薬と [] との配合変化は生じていないことも確認した。

機構は、製剤の確認試験が硫酸塩の定性反応のみであり、有効成分（本薬）の確認が定量法で用いられている高速液体クロマトグラフ法の相対保持時間のみで特異性が十分とは言い難いことから、原理の異なる確認試験の設定について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、紫外可視吸光度測定法による本薬の紫外吸収スペクトル（本薬のオルト位置換ベンゼン環に由来する吸収極大波長による確認）を追加設定すると回答した。

機構は、75mg 錠の類縁物質の規格値の設定において不適切な設定根拠（① 類縁物質B* の設定において、加速試験の結果及び構造決定の閾値を根拠としていること、② 類縁物質C* の規格値の設定において、実測値よりもかなり幅広く設定された原薬の規格値（[] %）にさらに測定時のバラツキの最大値を加算していること、③その他の個々の類縁物質の規格値の設定において、原薬での規格値から構造決定の閾値を考慮して規格値を広げていること、④類縁物質の合計の設定において、類縁物質の各規格値を加算して設定していること、⑤各類縁物質の規格値の設定において、結晶形の異なる Form I 製剤の安定性試験の結果を用いていること）について再考の上、類縁物質の規格値全般について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。類縁物質の規格値について、不適切な設定根拠及び Form I 製剤の試験結果に基づいている部分については削除し、Form II 製剤の安定性試験での実測値に基づく適切な設定根拠によって、75mg 錠の各類縁物質の規格値を再設定した。また、25mg 錠の各類縁物質の規格値についても、同様に設定根拠を見直し、各類縁物質の規格値を再設定した。

機構は、製剤の規格として水分の規格値を設定することの必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の分解物には、[] 分解物である 類縁物質D* 及び光学異

* 新薬承認情報提供時に置き換え

性体である類縁物質A* があり、その増加には錠剤中の水分が影響するため、製造過程では [REDACTED] 法を採用し、[REDACTED] 濃度 [REDACTED] w/v%のコーティング液を用いてフィルムコーティングを行っている。また、製造時には [REDACTED] と [REDACTED] に錠剤の乾燥減量を測定することで、製剤の初期水分量を管理している。さらに、流通条件下における品質保証を目的に、防湿包装としてPTP 包装にはアルミラップを施し、大入り包装には高密度ポリエチレンの材質を用いたプラスチックボトル包装を用いて、製剤中への水分の増加を防いでいる。これらの包装を施した製剤中の水分量は、長期保存試験及び加速試験においてほとんど変化が認められていない。以上のことから、製剤に水分の規格を設定する必要はないと判断した。

機構は、製剤の長期保存試験及び加速試験時に、各包装形態（PTP+アルミラップ（100錠及び140錠）及びプラスチックボトル（500錠））の試験開始時のデータを測定せずに、1種類の包装形態（PTP+アルミラップ（100錠））のみを試験開始時に測定し、そのデータを他の包装形態の試験開始時のデータとして用いることの妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期保存試験及び加速試験に用いた製剤はいずれも、温度が [REDACTED]℃、湿度が [REDACTED]±[REDACTED] %RH で管理された治験薬製造区域で製造し、包装を行った。75mg錠及び25mg錠それぞれ同一の3ロットを用いて、長期保存試験及び加速試験を同日に開始した。また、包装実施から安定性試験開始まで最長でも約 [REDACTED] カ月である。以上のことより、「PTP+アルミラップ（100錠）」の試験開始時のデータを「PTP+アルミラップ（140錠）」及び「プラスチックボトル（500錠）」の試験開始時のデータとして用いることは問題ないと判断した。

機構は、原則として安定性試験の試験開始時点で各包装形態の試料の測定を行うべきであり、今回の安定性試験の方法は好ましくないと考えるが、75mg錠及び25mg錠それぞれの安定性試験において同一のロットから3種の包装形態の試料を作成し、これらの試料について長期保存試験及び加速試験を同日に開始していることから、得られた試験結果を否定するほどの問題はなく、本薬の安定性は保証できると考えた。

機構は、有効期間を結晶形の異なる原薬を用いた製剤のデータを基に設定することは妥当でないので、Form II 製剤のデータを基に有効期間を設定するよう求めた。

申請者は、75mg錠については [REDACTED] カ月、25mg錠については [REDACTED] カ月までの長期保存試験結果を追加提出し、以下のように回答した。有効期間の設定において、Form I 製剤のデータは削除し、Form II 製剤のデータを基に再設定することとした。現在までに、長期保存試験結果として 75mg錠は [REDACTED] カ月、25mg錠は [REDACTED] カ月の結果を追加取得しており、その期間安定であることが確認できたので、これらの長期保存試験の結果を用い、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）にしたがって統計解析を行い、75mg錠では36カ月、25mg錠では30カ月を有効期間とした。25mg錠については、継続中の長期保存試験結果を用いて有効期間36カ月までの延長を検討する。

機構は、変更後の製剤の規格及び有効期間の設定については、妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

1) 効力を裏付ける試験

1)-1 薬効発現の機序

*新薬承認情報提供時に置き換え

① ADP 受容体の選択性的リガンド (2-MeS-ADP) を用いたラット血小板での受容体結合試験 (*ex vivo* 試験) (資料 4.2.1.1-6)

SD 系雌性ラットに、水 (対照)、本薬 0.77、3.83、7.66mg/kg 又は本薬の光学異性体・類縁物質E* (類縁物質A* の 1 硫酸塩) 7.66mg/kg を単回、もしくはチクロピジン 176mg/kg/日を 3 日間経口投与し、最終投与 2 時間後の血液から調製した洗浄血小板 (血小板数 1.25×10^9 個/mL) への ^3H -2-MeS-ADP の特異的結合量を測定した (n=3)。本薬は 0.77、3.83 及び 7.66mg/kg の単回経口投与で、血小板 ADP 受容体への ^3H -2-MeS-ADP の特異的結合量を減少させた。スキヤッチャード解析 (n=6) では、本薬は ADP 受容体の親和性 (Kd 値) に影響せずに ^3H -2-MeS-ADP の結合可能な受容体総数 (Bmax) を減少させ、非競合的阻害様式を示した。チクロピジンも ADP 受容体へのリガンド結合を減少させたが、抗血小板作用を示さない 類縁物質E* は減少させなかった。

② ラット血小板 *in vitro* 凝集抑制作用 (資料 4.2.1.1-1)

生理食塩液中又は本薬 0.5mM 存在下で、SD 系雌雄ラットより調製した多血小板血漿 (PRP) において、 $2.5\mu\text{M}$ ADP 惹起及び $10\mu\text{g}/\text{mL}$ コラーゲン惹起による凝集速度を比濁法により測定したところ、本薬はいずれのアゴニストに対しても血小板凝集を抑制しなかった。

③ クレアチニンリン酸/クレアチニンホスホキナーゼ (CP/CPK) 存在下での血小板凝集に対する作用 (資料 4.2.1.1-7)

SD 系雌性ラットに水 (対照) 又は本薬 15.3mg/kg を単回経口投与し、2 時間後の血液から調製した血小板 (ADP 及びコラーゲン惹起血小板凝集測定には PRP を、トロンビン惹起血小板凝集測定には洗浄血小板を用いた) において、ADP (0.5~ $10\mu\text{M}$) 惹起並びに血小板からの ADP 放出を介するコラーゲン (1~ $10\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び低濃度トロンビン ($0.1\text{U}/\text{mL}$) 惹起による凝集は本薬により消失したが、トロンビンは直接作用によっても血小板凝集を惹起するため、トロンビン濃度が上昇する ($0.2\sim 1\text{U}/\text{mL}$) に従い血小板凝集抑制作用は減弱した。一方、ADP スカベンジャーである CP/CPK 存在下 (*in vitro* で添加) においては、ADP、コラーゲン並びに低濃度トロンビン及び高濃度トロンビンに対する血小板凝集は、本薬投与非投与にかかわらず同様であった。

④ ウサギ血小板の cAMP 濃度変化に対する作用 (*ex vivo*) (資料 4.2.1.1-8)

NZW 系雄性ウサギ (n=10) に水 (対照) 又は本薬 19.2mg/kg を単回経口投与し、2 時間後の血液から PRP を得た。フォルスコリン刺激 ($10\mu\text{M}$ 、3 分間) による血小板内 cAMP 増加作用に対して $10\mu\text{M}$ ADP、 100nM 2-MeS-ADP 及び $10\mu\text{M}$ エピネフリンは抑制的な作用を示した。本薬は $10\mu\text{M}$ ADP 及び 100nM 2-MeS-ADP の作用を抑制したが、 $10\mu\text{M}$ エピネフリンによる cAMP 濃度低下には影響せず、本薬の血小板凝集抑制には ADP の受容体への作用を介することが示された。

⑤ 血小板に対する不可逆的作用 (血漿と血小板の交差組み合わせ試験) (資料 4.2.1.1-1)

SD 系雌性ラット (n=5) に水 (対照) 又は本薬 38.3 mg/kg を単回経口投与し、2 時間後の血液から血小板及び血漿を分離した。本薬投与又は非投与ラットの血漿にそれぞれの血小板を再懸濁したところ、本薬投与動物由来の血小板は、いずれの血漿に再懸濁しても $2.5\mu\text{M}$ ADP 刺激で凝集せず、非投与動物の血小板はいずれの血漿に再懸濁しても ADP により凝集した。したがって、本薬による血小板凝集抑制作用は血小板に対する不可逆的な作用と考えられる。

⑥ 薬効発現における肝臓での代謝の必要性 (資料 4.2.1.1-1)

SD 系雌性ラット (n=10) で門脈血が肝臓を通過しない門脈 - 頸静脈シャントモデルを作成し、生理食塩液 (対照) 又は本薬 19.2mg/kg を十二指腸内投与した。投与後 30 分の血液から血小板数 10^6 個/ μL の試料を調製して $5\mu\text{M}$ ADP 惹起による血小板凝集を測定したところ、本薬の血小板

* 新薬承認情報提供時に置き換え

凝集抑制作用は認められなかった。したがって、本薬の作用発現には肝臓での代謝が必要であると考えられる。

1)-2 経口投与による抗血小板作用

① ラット経口投与における ADP 惹起 *ex vivo* 血小板凝集作用の検討（資料 4.2.1.1-1）

SD 系雄性ラット (n=5) に水 (対照)、本薬 1.92、3.83、7.66、15.3mg/kg 又はチクロピジン 87.9mg/kg を、同雌性ラット (n=5) に水 (対照)、本薬 0.96、1.92、3.83、7.66mg/kg 又はチクロピジン 87.9mg/kg を単回経口投与した 2 時間後の血液から得た PRP を用いた 2.5μM ADP 惹起による血小板凝集は、本薬により用量依存的に抑制された。ED₅₀ は雄性ラットでは 10.3mg/kg (95%信頼区間 7.36～18.0mg/kg)、雌性ラットでは 3.07mg/kg (同 2.68～3.45mg/kg) であった。チクロピジンは本試験条件では血小板凝集抑制作用を示さなかった。また、SD 系雄性ラット (n=5) に水 (対照)、本薬 0.96、1.92、3.83、7.66mg/kg/日又はチクロピジン 87.9mg/kg/日を、同雌性ラット (n=5) に水 (対照)、本薬 0.48、0.96、1.92、3.83mg/kg/日又はチクロピジン 87.9mg/kg/日を 1 日 1 回 3 日間経口投与したときの 2.5μM ADP 惹起による血小板凝集における ED₅₀ は雄性ラットでは 3.07mg/kg (95% 信頼区間 2.68～3.52mg/kg)、雌性ラットでは 0.69mg/kg (同 0.54～0.84mg/kg) と増強され、チクロピジンも本試験条件では血小板凝集抑制作用を示した。さらに、SD 系雌性ラット (n=5) に水 (対照)、本薬 1.92 又は 7.66mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、6、16、24、48 及び 72 時間後の血液から得た血小板における 2.5μM ADP 惹起による凝集抑制効果は、投与 6 時間後が最大で、7.66mg/kg では投与後 72 時間後も有意であった (P<0.05 : Dunnett 検定)。

② ウサギ単回経口投与における ADP 惹起血小板凝集抑制作用の検討（資料 4.2.1.1-2）

NZW 系雌雄ウサギ (n=8) に水 (対照) 又は本薬 19.2mg/kg を単回経口投与した 2 時間後の血液から PRP を得た。10μM ADP 惹起による血小板凝集に対する抑制率は雄で 38.3%、雌で 40.8% であり、性差は認められなかった。

1)-3 経口投与による抗血栓作用

① ラット銅線留置 AV シャントモデル（資料 4.2.1.1-3）

頸動脈と頸静脈の間に銅線を留置したポリエチレンチューブ（シャント）を設置した SD 系雌性ラット (n=8) に水 (対照)、本薬 0.96、1.92、3.83 又は 7.66mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後にシャント内に 12 分間血流を維持した時、シャント内に形成された血栓の蛋白質量はすべての用量で有意に (P<0.05 : Dunnett 検定) 低下した。

② ラット中大脳動脈血栓モデル（資料 4.2.1.1-4）

Wistar 系雄性ラット (n=9～10) に水 (対照)、本薬 2.30 又は 7.66mg/kg を 1 日 2 回 2 日間経口投与した。側頭部から中大脳動脈 (MCA) を露出させ、血流安定後にローズベンガル 20mg/kg を大腿静脈より投与し MCA に緑色光 (540nm) を 8 分間照射して血栓を誘発し、MCA 閉塞時間を測定した。また、血栓誘発の翌日に摘出した脳切片の脳梗塞面積率を算出した。本薬はいずれの用量でも MCA の血栓による閉塞時間を短縮し、脳梗塞領域を縮小させた。

③ イヌ冠動脈周期的血流減少 (CFV) モデル（資料 4.2.1.1-5）

人工呼吸下に開胸した雌雄雑種イヌ (n=6～9) の左冠動脈前下行枝の内皮細胞を血管クランプで傷害するとともに血管を狭窄させ冠血流量を減少させた。冠動脈での周期的血流減少 (CFV : 周期的に発生した血小板血栓に起因する。) の発生を 1 時間確認した後、生理食塩液 (対照)、本薬 1.92、3.83mg/kg 又はアスピリン 5mg/kg を静脈内投与し、CFV の発生をさらに 2 時間観察し、CFV が完全に消失した例にはエピネフリンを静脈投与し、CFV 再誘発を観察した。本薬 1.92mg/kg

群は6例中3例において、本薬3.83mg/kg及びアスピリン5mg/kg群は全例においてCFV発生を抑制した。また、エピネフリンによりアスピリン投与群では6例中5例にCFVが再誘発されたが、本薬3.83mg/kg投与群では再誘発されなかった。なお、本薬は本試験系において心血行動態パラメータ（血圧、心室内圧、心拍出量、血流量及び心電図）には影響しなかった。

1)-4 凝固・止血に対する作用

① ラット血漿凝固時間（資料4.2.1.1-13）

SD系雌性ラット（n=10）に水（対照）又は本薬7.66mg/kgを単回経口投与した。陽性対照群にはヘパリン4mg/kgを皮下投与した。投与2時間後の血漿を用い、内因系凝固への作用は活性化部分トロンボプラスチン時間、外因系凝固への作用はプロトロンビン時間及び抗トロンビン活性はトロンビン時間により評価したところ、いずれにおいても本薬群と対照群間に差は認められなかった。一方、ヘパリン群ではすべての血漿凝固時間を延長した。

② ラット出血時間（資料4.2.1.1-14）

SD系雌性ラット（n=8）に水（対照）、本薬0.96、1.92、3.83又は7.66mg/kgを単回経口投与し、投与2時間後に尾端より35mmの部位に深さ1mmの傷を付けた後、15秒毎に出血を確認し、連続2回出血が認められない場合の最初に出血が認められなかった時点までを出血時間とした。対照群（388.1±29.4秒）に比し、本薬は3.83mg/kg以上の用量で出血時間を有意に（P<0.05：ノンパラメトリックDunnett検定）延長した。

1)-5 類縁物質、代謝物の効力に関する検討

① SR26334（主代謝物）及びSR25552（活性代謝物H4の前駆体）のラット*in vitro*血小板凝集に対する作用（資料4.2.1.1-9）

SD系雌性ラットより調製したPRPにおける5μM ADP惹起血小板凝集に対して0.1mM（最終濃度）のSR26334A（SR26334の1塩酸塩）又はSR25552B（SR25552の1硫酸塩）は抑制作用を示さなかった。

② 類縁物質A*、SR26334及びSR25552のラット*ex vivo*血小板凝集に対する作用（資料4.2.1.1-10）

SD系雌性ラット（n=8）に水（対照）、本薬15.3mg/kg、類縁物質E*（類縁物質A*の1硫酸塩）15.3mg/kg、SR26334A 17.9mg/kg又はSR25552B 15.5mg/kgを単回経口投与し、2時間後の血液からPRPを調製した。5μM ADP惹起血小板凝集を類縁物質E*及びSR26334Aは抑制しなかったが、本薬及びSR25552Bは抑制した。

以上より、SR25552がさらに代謝を受けて活性代謝物が生成されるものと推察された。

③ 活性代謝物H4のヒト血小板に対する作用

i) *in vitro* ^{33}P -2-MeS-ADP結合試験（資料4.2.1.1-11）

SR25552の光学活性体（S体及びR体）をヒト肝ミクロソームと共にインキュベートし、本薬の活性代謝物H4及びその光学異性体を精製した。ヒト血液由来のPRPにおけるH4又は光学異性体存在下の ^{33}P -2-MeS-ADPの血小板への特異的結合量（n=3）を検討したところ、H4のみ血小板ADP受容体への ^{33}P -2-MeS-ADPの特異的結合量を用量依存的に減少させ、IC₅₀は0.53μMであった。スキャッチャード解析においては、H4は ^{33}P -2-MeS-ADPのKd値に影響せずに最大結合量を減少させた。

ii) *in vitro* ADP惹起血小板凝集試験（資料4.2.1.1-11）

H4及びその光学異性体のヒトPRPにおける5μM ADP惹起血小板凝集に対する凝集抑制作用（n=4）を検討したところ、H4のみ用量依存的に血小板凝集を抑制した（IC₅₀=1.8μM）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

iii) P2Y₁₂ 発現 CHO 細胞の cAMP 濃度変化に対する作用（資料 4.2.1.1-12）

血小板 ADP 受容体 P2Y₁₂ を発現させた CHO 細胞を生理食塩液（溶媒）又は H4 (1.5μg/mL) 存在下で 10μM フォルスコリン刺激すると同時に、0.1 又は 1nM 2-MeS-ADP を添加したところ (n=9)、フォルスコリン刺激により増加した細胞内 cAMP 濃度は 0.1 及び 1nM 2-MeS-ADP により減少したが、H4 で前処理した細胞では cAMP 濃度減少が抑制された。

2) 副次的薬理試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3) 安全性薬理試験（非 GLP 一般薬理試験成績）

本薬の投与経路は、原則として経口投与とし、経口投与での最大投与量は、尿排泄実験 (383mg/kg) 及び 胃粘膜傷害実験 (766mg/kg) を除いて、臨床用量 (75mg/man : 約 1.5mg/kg) の約 100~130 倍 (153~192mg/kg) とした。必要な場合は、十二指腸内投与（最大用量：95.8 又は 192mg/kg）、静脈内投与（最大用量：15.3 又は 30mg/kg : 臨床予想血中濃度（約 4μg/mL）の約 40~75 倍に相当）又はマグヌス管内適用（最大終濃度： 3×10^{-5} 又は 6×10^{-5} M : 臨床予想血中濃度の約 3~6 倍に相当）により評価した。なお、本薬は投与後速やかに加水分解されるため、臨床予想血中濃度はカルボン酸体 SR26334 の濃度である。

①中枢神経系に対する作用（資料 4.2.1.3-1~6）

本薬は、47.9mg/kg 以上の経口投与でペントバルビタール麻酔時間の延長作用 (CD1 系雄性マウス)、95.8mg/kg 以上の経口投与で脳波の変化 (α 波成分の減少、β 波成分の増加； CD(SD)BR 系雄性ラット)、192mg/kg の経口投与で酢酸ライジングの抑制 (CD1 系雄性マウス) を示したが、多次元観察、自発運動量、協調運動、筋力、誘発痙攣、ホットプレート法による痛覚閾値、体温 (CD1 系雄性又は ddY 系雄性マウス) 及び中枢神経系作動薬による行動・症状変化 (CD1 系雄性マウス及び CD(SD)BR 系雄性ラット) に対しては最高投与量 192mg/kg でも影響を及ぼさなかった。

②呼吸・循環器系に対する作用（資料 4.2.1.3-2, 7~9）

本薬は、47.9mg/kg 以上の十二指腸内投与で呼吸数及び呼吸流量の増加を、4.60mg/kg 以上の静脈内投与で呼吸数の増加及び大腿動脈の収縮を示した。また、95.8 又は 192mg/kg の十二指腸内投与で心拍出量の変化（増加後減少又は減少）、95.8mg/kg の十二指腸内投与又は 15.3mg/kg の静脈内投与で血圧低下、最大呼気速度の減少、心電図変化 (P 及び T 波の減高、一過性の ST 上昇) などが認められた（麻酔雌雄雑種イヌ）。しかし、別途静脈内投与で実施した検討では 10 又は 30mg/kg を投与しても呼吸循環動態に変化を認めなかった（麻酔雌雄雑種イヌ及び雄性ビーグル）。一方、覚醒ラット (Wistar 系雄性) では 15.3mg/kg 静脈内投与で血圧に変化を認めなかつたが、徐脈が認められた。NZW 系雄性ウサギ心臓 Purkinje 線維の活動電位に対して、本薬は最高濃度 (3×10^{-5} M) で静止膜電位及び活動電位振幅を減少させ、活動電位持続時間を短縮させた。

③自律神経系に対する作用（資料 4.2.1.3-10~12）

本薬は、192mg/kg の十二指腸内投与でセロトニン誘発気管収縮を抑制したが、静止時気管緊張度並びにアセチルコリン及びヒスタミン収縮には影響しなかつた（麻酔 Three Color 系雄性モルモット）。麻酔イヌ（雌雄雑種）における各種血圧反応は 95.8mg/kg の十二指腸内投与で影響されなかつた。本薬は、 6×10^{-6} M 以上の濃度で、回腸のニコチン、ヒスタミン及びセロトニン収縮 (Hartley 系雄性モルモット)、ヒスタミン気管収縮 (Hartley 系雄性モルモット)、KCl 大動脈収縮 (JW 系

雄性ウサギ)、心房自発性収縮力 (Hartley 系雄性モルモット) 及びオキシトシン子宮律動収縮 (Wistar-Imamichi 系雌性ラット) の抑制を示した。 6×10^{-5} M ではその他、回腸のアセチルコリン及びバリウム収縮 (Hartley 系雄性モルモット) の抑制、輸精管自発性収縮の惹起 (Hartley 系雄性モルモット)、心房自発性拍動数の抑制 (Hartley 系雄性モルモット) 並びにアセチルコリン気管収縮の抑制 (Hartley 系雄性モルモット) が見られた。Wistar-Imamichi 系雌性ラット子宮 (非妊娠及び妊娠) の自発性収縮は 6×10^{-6} M では収縮頻度が増加したが、 6×10^{-5} M では収縮力及び頻度ともに抑制された。ノルエピネフリン輸精管及び大動脈収縮 (Hartley 系雄性モルモット及び JW 系雄性ウサギ) 並びにイソプロテレノール心房収縮 (Hartley 系雄性モルモット) は 6×10^{-5} M においても影響されなかった。

④消化器系に対する作用 (資料 4.2.1.3-2, 13, 14)

本薬は、CD1 系雄性マウスの胃腸管輸送能には 192mg/kg 経口投与においても影響しなかったが、SD 系雌性ラットの胃内容物排出能を 153mg/kg 経口投与で抑制した。本薬 192mg/kg 十二指腸内投与は、CD(SD)BR 系雌性ラットの胃液分泌 (基礎及びペンタガストリン刺激) に影響しなかった。また、本薬は、230mg/kg 経口投与で Wistar 系雄性ラット胃体部に軽微な損傷を、766mg/kg では胃体部、幽門部及び十二指腸部にも損傷を惹起した。同時に評価したチクロピジンも 300 及び 1,000mg/kg 経口投与で消化管粘膜を障害し、特に胃幽門部に対する作用が強かった。

⑤その他の作用 (資料 4.2.1.3-15, 16)

本薬は、383mg/kg の経口投与で CD(SD)BR 系雌雄ラットの尿量を減少、尿中クレアチニン濃度を増加 (雄のみ) させ、15.3mg/kg 静脈内投与で JW 系雄性ウサギの腓骨神経刺激による前脛骨筋収縮を増強した。

⑥主代謝物 SR26334 の安全性薬理作用 (資料 4.2.1.3-15, 16)

SR26334 は、ddY 系雄性マウスの多次元観察、ヘキソバルビタール麻酔時間、痛覚 (酢酸ライジング法)、Wistar 系雄性ラットの循環器系及び胃内容物排出能並びに JW 系雄性ウサギの骨格筋収縮に対して、17.9mg/kg (塩換算 : 20mg/kg) 静脈内投与まで影響しなかった。また、NZW 系雄性ウサギ心臓 Purkinje 線維の活動電位に対しても、本薬は 3×10^{-5} M まで影響を及ぼさなかった。一方、同時に実施した本薬の 15.3mg/kg (塩換算 : 20mg/kg) 静脈内投与により、ヘキソバルビタール麻酔時間の延長、一過性の徐脈及び胃内容物排出能の抑制傾向を示した。

以上、本薬による作用は、いずれも臨床用量の約 12~250 倍の高用量で観察されるものであり、また、チクロピジンも類似の作用を示すが、これまでのところ当該作用に関連した重篤な副作用は報告されていない。

4) 薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<機構における審査の概要>

機構は、本薬の抗血小板及び抗血栓作用を検討した薬理試験の一部で類薬のチクロピジンを対照薬としなかった理由を尋ねたところ、申請者は、①ラットにおける単回投与後の血小板凝集の時間的推移の検討については、本薬の特性の検証を目的としたために対照薬を設定しなかった旨、②ラット銅線留置 AV シャントモデルでの検討では、チクロピジンは単回投与では血小板凝集を抑制しないことから対照薬として設定しなかった旨回答した。

機構は、①に関して、血小板凝集の時間的推移を類薬と比較することが可能であるか申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。チクロピジンに関する公表データによると、ラットにおいて 176mg/kg 単回経口投与後の低濃度 ADP (1.0 μ M) 惹起血小板凝集に対する抑制作用は持続的で投与後 3 時間でピークに達し、半減期 (以下、 $t_{1/2}$) は約 48 時間であることが示されている。一方、本薬では、7.66mg/kg 単回経口投与後 6 時間で最大凝集抑制 (86%) が認められ、投与後 48 時間ににおける凝集抑制率は約 54% であり、両薬剤ともに臨床においても同様の推移を示す可能性が推察される。

機構は、申請者に②の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。チクロピジンの単回投与における血小板凝集抑制作用を示した試験では、最終濃度 1 μ M 以下の低濃度 ADP が凝集惹起物質として用いられ、チクロピジン 8.79～176mg の単回投与によって ADP 惹起 *ex vivo* 血小板凝集が有意に抑制されるとされているが、今回の一連の試験で設定した 2.5 μ M ADP による凝集惹起条件下では雌雄ラットにおいてチクロピジン 87.9mg/kg 単回投与による有意な血小板凝集抑制効果は認められていない。この原因として、2.5 μ M ADP によって比較的強い血小板凝集が誘導されているために薬効が検出しにくいことが考えられる。また、過去に申請者が実施したラット AV シャントモデルでの試験において、チクロピジンは 176mg/kg 単回投与によっても血栓形成を抑制しなかったことから、87.9mg/kg 単回投与では有効性を示さないことが推察され、ラット AV シャント試験における有効性の根拠として、用いた条件 (2.5 μ M ADP 惹起) による血小板凝集抑制作用の検出感度も妥当であると考える。

機構は、ADP 惹起血小板凝集抑制作用を示さない用量のチクロピジンのような血小板凝集抑制剤がラット AV シャントモデルにおいても抗血栓作用を示さないとした根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ラット AV シャントモデルを用いて本薬の抗血栓作用を検討した基礎試験において、本薬の抗血栓用量は 2.5 μ M ADP 惹起 *ex vivo* 血小板凝集抑制用量とほぼ一致しており、有意な血小板凝集抑制作用を示さない本薬 0.96mg/kg の単回投与によるラット AV シャントモデルにおける血栓形成抑制率は 26% と低く、薬効の閾値に相当すると推察される。したがって、2.5 μ M ADP 惹起血小板凝集を有意に抑制しない薬剤 (用量) はラット AV シャントモデルにおいて確実な抗血栓作用を示さないと考えた。なお、2.5 μ M ADP 惹起血小板凝集を有意に抑制しないチクロピジン 176mg/kg 単回投与における血栓形成抑制率は 4% であり、有効性が認められなかった。

機構は、これらの回答は妥当であると判断した。

機構は、本薬連投時の作用増強過程のメカニズムの詳細を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ADP 受容体結合試験において、本薬 0.77、3.83、及び 7.66mg/kg の単回経口投与によるリガンド特異結合の低下率はそれぞれ 45、76、及び 81% であり、本薬 7.66mg/kg 以下の単回投与では血小板の ADP 受容体は本薬活性代謝物によって飽和されず、一部の受容体がフリーの状態で残っていると推察される。また、本薬の ADP 受容体に対する作用は不可逆的であり、無核である血小板では ADP 受容体がアップレギュレーションされる可能性は極めて低いと考えられることから、反復投与した場合フリーの受容体に本薬活性代謝物がさらに結合してフリーの受容体数が減少するため、低用量投与においても作用が増強し、より高用量の投与に相当する効果が得られるものと考えられる。したがって、一定回数以上の投与後は受容体に対する本薬活性代謝物の結合が最大値に達して効果が定常状態に達することが予測され、ヒトにお

いては、連続投与 5 日目以降の血小板凝集抑制効果がほぼ一定に達することが示されている。機構は、これらの回答を了承した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本薬の薬物動態は、動物（ラット、ヒヒ）及びヒトを対象に非標識体及び¹⁴C-標識体を用いて検討された。

1) 吸収（添付資料 4.2.2.2-1～8）

雄性ラット及び雄性ヒヒにそれぞれ本薬の¹⁴C-標識体 10 及び 5mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能の最高濃度到達時間（以下、t_{max}）はラットで 6 時間、ヒヒで 2 時間（以下同順）、血漿中最高濃度（以下、C_{max}）は 5.2μg eq./g 及び 1.2μg eq./mL、血漿中放射能の t_{1/2} は 20.4 及び 107.9 時間であった。

本薬（非標識体）25mg/kg を単回経口投与した雌雄ラットにおいて、未変化体の C_{max}（雄: 0.001μg/mL、雌: 0.013μg/mL、以下同順）及び無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面性（以下、AUC_{0-inf}）（0.002 及び 0.03μg·h/mL）は、雌性ラットで高く、t_{max} は雌雄ともに投与後 1 時間であった。また、本薬 19.2mg/kg を静脈内投与した時の未変化体の AUC_{0-inf}（0.25 及び 0.99μg·h/mL）との比較から求めた本薬のバイオアベイラビリティはそれぞれ約 1 及び 3% であった。本薬の加水分解生成物（SR26334）の C_{max}（5.4 及び 19.6μg/mL）及び AUC_{0-inf}（74 及び 240μg·h/mL）も、雌性ラットで高く、SR26334 の t_{1/2} は、雄性ラットで 6.5 時間及び雌性ラットで 8.6 時間であった。一方、本薬 25mg/kg を単回経口投与した雄性ヒヒでは、血漿中に未変化体はほとんど検出されず、SR26334 の血漿中濃度は、投与後 3 時間に C_{max}（8.8μg/mL）に達し、AUC_{0-96h} は 33.5μg·h/mL、t_{1/2} は 15.7 時間であった。

雄性ラット及び雄性ヒヒに本薬の¹⁴C-標識体 5mg/kg をそれぞれ 21 日間及び 14 日間、1 日 1 回反復経口投与した時、各回投与後 24 時間ににおける血漿中放射能濃度は、ラットでは 0.22～0.40μg eq./mL、ヒヒでは 0.25～1.07μg eq./mL であり、ヒヒにおいて経日的に顕著に上昇する傾向を示した。しかし、ヒヒにおける血漿中 SR26334 濃度（投与後 24 時間ににおいて定量限界以下）には反復投与による変動は認められなかった。

本薬の¹⁴C-標識体 5mg/kg をラットの消化管ループ（胃、十二指腸、空腸及び回腸）内に注入後 1 時間ににおいて、放射能の吸収率は胃で 11.6±3.8%、十二指腸で 58.9±19.2%、空腸で 63.9±13.3% 及び回腸で 65.5±3.1% であり、主に小腸部位から吸収されることが示された。

2) 分布（添付資料 4.2.2.3-1～7）

雄性ラットに本薬の¹⁴C-標識体 5mg/kg を単回経口投与した時、組織中放射能濃度は投与後 0.25～2 時間に C_{max} に達し、吸収部位である消化管壁以外では肝臓で最も高く、中枢移行性は低かった。放射能濃度の t_{1/2} は 6～68 時間であり、投与後 96 時間ににおいて肝臓、腎臓、動脈壁、全血液及び肺における放射能は血漿中より高かった。なお、本薬の分布に性差は認められなかった。また、全身オートラジオグラムにおいても、投与後 72 時間で肝臓、腎臓及び腸管内容物に放射能の分布が認められた。有色ラット（Long Evans）では、葡萄膜（メラニン含有組織）において投与後 4 時間に C_{max} に達し、肝臓と同レベルであった。それ以外の組織への移行は白色ラットと同様であった。

雄性ラットに本薬の¹⁴C-標識体 5mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、各組織内放射

能濃度は経日的に上昇し、13日目以降にはほぼ定常状態に達した。最終投与後168時間においても、甲状腺、大動脈壁、肝臓及び腎臓で血液より高い放射能が検出された。肺、腎臓、肝臓及び心臓における $t_{1/2}$ は62～181時間であった。

雄性ヒビにおける本薬の血漿蛋白結合率は約98%であり、雌雄ラット及び雄性ヒビにおけるSR26334の血漿蛋白結合率はいずれも90%以上と高く、その結合の大部分は可逆的であった。また、ヒビにおける本薬の血球結合率は19%であり、雌雄ラット及び雄性ヒビにおけるSR26334の血球結合率は7～12%であった。

妊娠11日目及び19日目のラットに本薬の¹⁴C-標識体5mg/kgを単回経口投与した時、妊娠11日目及び19日目のいずれにおいても胎盤通過性が認められたが、母動物血漿中放射能濃度に対する胎児組織内放射能濃度の比は0.4以下であった。

3) 代謝（添付資料4.2.2.4-1～13、参考資料5.3.3.1-20）

本薬の¹⁴C-標識体5又は10mg/kgを単回経口投与した雌雄ラットの血漿中にはSR26334及び未知代謝物が、雄性ヒビではSR26334及びそのグルクロン酸抱合体が検出された。雄性ラットの尿中には、SR26334、そのテトラヒドロピリジン環が酸化されたSR26576、S-オキサイド体の抱合体及び多数の極性代謝物が検出されたが、投与後24時間までの各代謝物の排泄率は、いずれも投与量の1%以下であった。雄性ヒビでは、SR26334（投与後24時間までの排泄率：投与量の5.3%、以下同様）、そのグルクロン酸抱合体（1.9%）、SR26576（1.8%）が検出された。ラットの胆汁中には、SR26334（約1%）、そのグルクロン酸抱合体（約7%）及びS-オキサイド体のグルタチオン抱合体（約34%）が検出され、S-オキサイド体のN-アセチルシステイン抱合体及びグリシルシステイン抱合体も検出された。ヒビの胆汁中には、SR26334のグルクロン酸抱合体（約40%）及びSR26334（約6%）が検出された。未変化体は、尿中及び胆汁中には検出されなかった。

本薬の¹⁴C-標識体をラットの血漿中に添加した時、雄性ラットでは30分以内に100%が、雌性ラットでは2時間で80%がエステラーゼによりSR26334に代謝されたが、エステラーゼ阻害剤（フッ化カリウム）の添加によりSR26334への代謝が抑制された。一方、ヒビ及びヒトの血漿中では本薬は4時間以上安定であった。また、ラット、ヒビ及びヒトの肝ミクロソームでは、本薬の代謝により、SR26334の他に、本薬のS-オキサイド体の二量体や本薬の2-オキソ体であるSR25552、そのチオラクトン環が開裂したH4、さらにそのチオール基が酸化されてチオケトン体となったSR26586が検出された。以上の試験成績より、本薬の主代謝経路として、1) エステル部分の加水分解によりSR26334を生成する経路、及び2) チオフェン環の酸化によりS-オキサイド体を生成する経路が推定された。また、これら代謝物のうちH4のみが、in vitroにおいて血小板ADP受容体に対する2-MeS-ADP結合並びに血小板凝集を阻害した。

雌雄ラットに本薬を25、100及び400mg/kg/日で111日間反復経口投与した結果、肝ミクロソーム中の総P450含量は変化しなかったが、100又は400mg/kg/日投与群において、アミノピリンN-脱メチル化酵素活性の減少並びにテストステロン及びp-ニトロフェノールを基質としたグルクロン酸抱合酵素活性の増加が認められた。

4) 排泄（添付資料4.2.2.2-6、4.2.2.4-2、4.2.2.5-1～8）

雌雄ラット及び雄性ヒビに本薬の¹⁴C-標識体5mg/kgを単回経口投与した時、投与後144時間までの尿及び糞への放射能の累積排泄率は、雄性ラットで投与量のそれぞれ14及び79%、雌性ラットではそれぞれ22及び72%、雄性ヒビではそれぞれ37及び54%であった。また、雄性ラット及び雄性ヒビに¹⁴C-標識体5mg/kgをそれぞれ21及び14日間反復投与した時、最終投与後の尿及

び糞中への放射能の累積排泄率は、ラットでは総投与量のそれぞれ 9.3 及び 81.2%、ヒヒではそれぞれ 27.0 及び 56.2% であった。

雌雄ラットの十二指腸内に本薬の ^{14}C -標識体 5mg/kg を投与した時の放射能の胆汁排泄率は、投与後 48 時間までで、雄では 74%、雌では 79% であった。胆汁中へ排泄された放射能の 20% 以上が腸管から再吸収された。

授乳中ラットに本薬の ^{14}C -標識体 5mg/kg を単回経口投与したところ、乳汁中の放射能濃度は投与後 2 時間に Cmax (2.61 $\mu\text{g eq./g}$) に達し、投与後 48 時間では 0.23 $\mu\text{g eq./g}$ であった。乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.3~3.1 倍であった。

<機構における審査の概要>

本薬は代謝活性化が必要なプロドラッグであるが、初回通過効果が大きく血漿中に未変化体はほとんど検出されないこと、及び複数の代謝経路により代謝されるが、活性代謝物は化学的に不安定であり定量法が確立されていないため、本薬の薬物動態については非活性代謝物について検討されていることから、機構は、本薬の動態を非活性代謝物の動態により評価することの妥当性について検討を行った。

1) 本薬の代謝活性化経路及び代謝酵素

機構は、本薬の活性代謝物生成に関する代謝経路及び代謝酵素について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の活性代謝物 H4 の生成経路は、本薬の酸化過程で生成される S-オキサイド体から分子内転位反応により 2-オキソ体 SR25552 が生成し、そのチオエステル部分が加水分解され、活性代謝物 H4 が生成すると考えられる。本薬の代謝には、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP3A4 の関与が確認され、また CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2E1 も関与する可能性が示唆された。また、S-オキサイド体の生成には、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の関与が示唆された。さらに、予備的検討ではあるが、ヒト肝ミクロソーム及び各種ヒト CYP 発現系を用いて、SR25552 から H4 の生成が比較検討され、SR25552 からの H4 の生成に、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7 の関与が示唆されている。

2) 本薬の薬物動態の評価について

機構は、非活性体 SR26334 の測定意義について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬はラット、ヒヒ、ヒトのいずれにおいても速やかに代謝を受けるため、血漿中に未変化体はほとんど検出されず、血漿中に検出される代謝物は主に SR26334 であった（本薬の ^{14}C -標識体経口投与時の血漿中における SR26334 の放射能に対する割合は、雄ラットでは投与後 2 時間で 87%、ヒヒでは投与後 2 時間で 81%、ヒトでは投与後 1 時間で 85%）。また、活性代謝物 H4 及びその前駆体である 2-オキソ体 SR25552 は、本薬の ^{14}C -標識体を投与したラット、ヒヒ及びヒトの血漿等 *in vivo* 系では検出されなかった。したがって、SR26334 の定量により、本薬の吸収（PK 試験、生物学的同等性試験、食事の影響、制酸剤の影響）を評価することは妥当と考える。ただし、SR26334 は薬理活性を示さないことから、薬物相互作用試験等の薬効評価を伴う試験においては、SR26334 の定量に加え、血小板凝集試験も併せて実施している。

機構は、活性体 H4 を含む酸化的代謝による代謝物の測定及び定量状況について尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。本薬投与後の血漿中に検出される代謝物は主に SR26334 で

あり、活性代謝物 H4 及び SR25552 は *in vivo* では検出されなかった。SR25552 は、*in vitro* 試験にて血漿に添加後速やかに分解されることが確認されている。H4 は、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において得られたのみであり、化学的に不安定なため生体試料中濃度測定及びその定量法確立のための標品は得られておらず、H4 を含む酸化的代謝により生成する代謝物の生体試料中濃度の定量は実施されていない。

機構は、定量が困難であるにもかかわらず、H4 が血小板凝集抑制の主要な関与因子とされていることから、ヒトの血漿、尿及び胆汁中代謝物の測定における H4 並びに H4 の関連化合物である SR25552 及び SR26586 の検出限界を尋ね、ラット ADP 惹起血小板凝集抑制試験の成績における H4 の濃度から、*in vivo* において H4 が血小板凝集抑制に関与する可能性について考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。¹⁴C-標識体投与時のラット、ヒビ及びヒト試料中の H4、SR25552、SR26586 を含む代謝物の検出限界は、ヒトの血漿及び尿でそれぞれ 0.6 及び 0.5 μM、ヒビの血漿では 0.4 μM、ラットの血漿及び胆汁では 1.4 及び 2.9 μM（他の代謝物の定量値及びそのピーク高さから算出したクロピドグレル換算値）であった。本薬を投与した動物あるいはヒトの乏血小板血漿において血小板凝集抑制作用が認められないことから（Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2: 35-42, 1996）、活性代謝物 H4 は血小板との反応性が高く、生成量のほとんどが血小板に結合し、血小板に結合しなかったものは不安定で血漿中に速やかに分解されると考えられる。H4 の *in vitro* における血小板凝集抑制作用及び血小板 ADP 受容体への ³³P-2-MeS-ADP 結合阻害作用の IC₅₀ が、それぞれ 1.8 及び 0.53 μM と比較的高い値となった（「3. (1) 薬理試験成績の概要」の項参照）理由として、H4 が不安定でその活性が低く見積もられたことによると推察される。

3) 本薬の血漿中における安定性について

機構は、ヒト及びヒビの血漿中における本薬の安定性がラットと異なることについて考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の加水分解は、フッ化カリウムにより阻害されることから、カルボキシエステラーゼが関与すると考えられる。ラット及びマウスでは、肝臓中にて生成されたカルボキシエステラーゼがゴルジ体を経て血漿中に分泌される分子種が存在する。本薬の加水分解に関するカルボキシエステラーゼの分子種については未検討であるが、ヒト及びヒビ血漿中には存在せずラット血漿中に存在するエステラーゼにより本薬が加水分解されるために、本薬はラット血漿中で不安定であるのに対し、ヒト及びヒビ血漿中では安定であると推定される。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いた経口及び静脈内投与、ヒビを用いた経口投与により実施された。

マウス経口投与試験（本薬 1,500～3,500mg/kg）において、雌雄マウスとともに 2,000mg/kg 以上で死亡が認められ、概略の致死量は雌雄ともに 2,000mg/kg であった。

ラット経口投与試験（雌 1,500～3,500mg/kg、雄 2,000～3,500mg/kg）において、雄で 2,000mg/kg 以上、雌で 1,500mg/kg 以上で死亡が認められ、概略の致死量は雄で 2,000mg/kg、雌で 1,500mg/kg であり、雌で毒性がわずかに強い傾向が認められた。両動物種とも、投与直後に自発運動低下、呼吸促迫、虚脱及び流涎が観察され、死亡例ではチアノーゼ及び呼吸抑制がみられた。剖検によ

り、生存例では腎皮質褪色、死亡例では出血を伴う消化管のびらん及び肺のうっ血が認められた。組織学的検査ではマウスの死亡例に腎尿細管壞死が認められた。

マウス静脈内投与試験（20～300mg/kg）において、雌雄ともに140mg/kg以上で投与後1時間以内に死亡が認められ、概略の致死量は雌雄ともに140mg/kgであった。

ラット静脈内投与試験（20～300mg/kg）において、雄で100mg/kg以上、雌で50mg/kg以上で投与後1時間以内に死亡が認められ、概略の致死量は雄で100mg/kg、雌で50mg/kgであった。両動物種ともに、投与時疼痛、四肢蒼白、神経過敏、労作性呼吸及びチアノーゼが観察された。剖検では、死亡例に肺のうっ血が認められた。

ヒヒ経口投与試験（500～3,000mg/kg）において、雄では3,000mg/kgでも死亡は観察されなかつたが、雌では3,000mg/kgで1/1例の死亡（投与24時間後）が認められ、概略の致死量は、雄では3,000mg/kg以上、雌では3,000mg/kgであった。主たる所見として、嘔吐、虚脱が投与8時間まで、呼吸困難及び黒色下痢便が投与3日までみられた。剖検では、生存例において胃粘膜の瘢痕形成が、死亡例で胃粘膜の黒色、表面粗造が観察された。

反復投与毒性試験としてラット混餌及び経口投与、ヒヒ経口投与試験が実施された。

ラット経口3ヵ月間反復投与試験（25、100、400mg/kg/日）において、本薬の対照群には蒸留水が、比較対照としてチクロピジン92.9mg/kg/日が投与された。チクロピジンの対照群には10%アラビアゴムが投与された。また、各群の雌雄各10匹を用いて6週間回復試験が実施された。

投薬に関連すると考えられる死亡が100mg/kg/日の雌雄で1/25例、400mg/kg/日の雌で3/25例及び雄で4/25例認められた。本薬の刺激性に起因すると推察される喉頭気管炎、食道穿孔又は気管支肺炎が疑われた。本薬のすべての用量群で薬理作用によると考えられる血小板の増加がみられた。主たる所見として、100mg/kg/日以上ではナトリウム及びクロールの増加、肝細胞の軽度肥大、肝重量の増加（雌）が、400mg/kg/日では肝重量の増加、流涎、体重増加の軽度抑制、摂餌量の軽度減少（雌）、ヘモグロビンの減少、カリウム、血漿コレステロール、ALP（雄）及びGGTの増加（雄）、尿pHの低下並びに肝細胞滑面小胞体の増加が認められた。本薬400mg/kg/日におけるこれら変化の発生頻度は、チクロピジン92.9mg/kg/日と同程度であった。なお、これらの変化はいずれも6週間休薬後に回復した。主代謝物SR26334の尿中排泄量は投与量に伴って増加し、本薬の全身曝露が確認された。また、雌のほうが雄よりも高値であったが、これは代謝能の性差によるものと考えられた。したがって、無毒性量は雌雄ともに25mg/kg/日と判断された。

ラット混餌52週反復投与毒性試験（7.66、26.8、123mg/kg/日）において、123mg/kgで体重増加抑制（雌）、血漿コレステロールの増加、肝相対重量増加、肝細胞肥大（雌5/20例）、肝細胞質内小体形成（雄5/20例）が認められた。なお、この小体はリン脂質及び中性脂肪染色陽性で、電子顕微鏡的検査では1/4例で膜性同心円構造物として観察された。主代謝物SR26334の尿中排泄量は投与量の増加に伴って増加し、本薬の全身曝露が確認された。また、雌が雄よりも高値であったが、これは代謝能の性差によると考えられた。無毒性量は雌雄ともに26.8mg/kg/日と判断された。

ヒヒ経口3ヵ月間反復投与試験（25、100、400mg/kg/日）において、本薬の対照群には蒸留水が、比較対照としてチクロピジン92.9mg/kg/日が投与された。チクロピジンの対照群には10%アラビアゴムが同様に経口投与された。また、各群の雌雄各3匹を用いて6週間の回復性試験が実施された。すべての用量群で薬理作用によるものと考えられる血小板凝集抑制がみられた。主た

る所見として、400mg/kg/日で、嘔吐、軽度の体重増加抑制（雄）、一過性の心拍数の減少、QT時間の延長（QTcには変化なし）、BSPクリアランスの一時的な低下、尿のpH低下と比重増加、胃噴門部のびらん（雌雄各1例）及び肝重量増加傾向が認められた。また、100mg/kg/日以上の雌で軽微で一過性の心拍数の減少が認められた。なお、チクロピジン92.9mg/kg/日でも、QT時間延長（QTcには変化なし）、心拍数減少、尿のpH低下と比重増加及び肝重量増加がみられた。これらの変化は、いずれも6週間休薬後に回復した。主代謝物SR26334の濃度は投与量の増加に伴って増加し、本薬の全身曝露が確認された。無毒性量は雌で25mg/kg/日、雄で100mg/kg/日と判断された。

遺伝毒性試験は *in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験、V-79細胞を用いた遺伝子突然変異（HPRT）試験及び *in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された。その結果、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は認められなかった。

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た。マウス混餌78週投与及びラット混餌104週投与がん原性試験（7.66、26.8、76.6mg/kg/日）の結果、7.66mg/kg/日群の雌雄及び26.8mg/kg/日群の雌で、肺胞上皮由来の腺がんが認められたが、いずれにおいても本薬に起因するがん原性、自然発生腫瘍に対する発生頻度に影響はなく、また、腫瘍発生までの期間の短縮も認められなかった。なお、高用量の76.6mg/kg/日は臨床投与量（75mg/man/日として計算）の約50倍に相当する。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施された。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（25、100又は400mg/kg/日）において、雄ラットに交配前71日から雌の分娩まで、また雌ラットに交配前15日から妊娠20日あるいは分娩後25日まで経口反復投与した。各群2/3の母動物については妊娠20日に胎児検査を行い、残り1/3の母動物は分娩させ、雌雄親動物の受胎能及び着床までの初期胚発生、F₁世代の成長、生殖機能及び受胎能、並びにF₂世代の離乳までの発育に対する影響が検討された。

400mg/kg/日投与の雄親動物において2/34例は投与第9週又は第14週に立毛、蒼白又は呼吸困難を示したため、屠殺した。親動物において、100mg/kg/日以上で流涎及び授乳期の摂水量増加（雌）、400mg/kg/日ではさらに蒼白化、体重増加量減少、妊娠から授乳期の摂餌量減少（雌）及び交配前から授乳期にかけての摂水量増加（雌）が認められた。また、雄では体重減少に起因した生殖器の相対重量の増加がみられた。しかし、交尾率、授胎率等の生殖機能に投薬の影響は認められなかった。

F₁出生児では、100mg/kg/日以上で離乳前後の軽度体重減少、400mg/kg/日では性周期の異常が認められた。胎児（F₁、F₂）及びF₂出生児には影響は認められなかった。したがって、F₀雌雄の一般毒性に対する無毒性量は25mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は400mg/kg/日であり、次世代に対する無毒性量は、F₁出生児で25mg/kg/日、胎児（F₁、F₂）及びF₂出生児では400mg/kg/日と判断した。

ラット胚・胎児発生に関する試験（25、120、500mg/kg/日）において、雌ラットに妊娠6日から17日まで経口反復投与した。母動物では、120mg/kg/日以上で流涎、500mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量の減少並びに摂水量の増加が認められた。しかし、母動物の分娩・哺育能力などの生殖機能及び胎児（F₁）に投薬の影響は認められなかった。出生児（F₁）では、500mg/kg/日で離乳後の体重減少（雌）が認められた。しかし、出生児（F₁）の行動機能、生殖機能及び胎児（F₂）に

本薬の影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は、胎児（F₁、F₂）では500mg/kg/日、出生児（F₁）では120mg/kg/日と判断した。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（30、100、300mg/kg/日）において、雌に妊娠6日から18日まで経口反復投与した。母動物では、300mg/kg/日で投与初期の体重減少が認められた。胎児では、生存率、成長及び形態発達に影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は、母動物で300mg/kg/日、胎児で300mg/kg/日と判断した。

本薬の全身曝露を確認するため、本薬30、100、300mg/kg/日を雌ウサギに妊娠6日から18日まで経口反復投与し、妊娠6日及び18日の投与後1、4及び24時間の主代謝物SR26334の血漿中濃度をHPLC法で測定した。その結果、SR26334濃度は投与量に従って増加し、本薬の全身曝露が確認された。なお、反復投与によるSR26334の蓄積は認められなかった。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（25、100、400mg/kg/日）において、雌ラットに妊娠15日から分娩25日まで経口反復投与した。母動物では、100mg/kg/日で流涎及び授乳期の体重、摂餌量と摂水量の減少が認められた。400mg/kg/日でも同じ変化がみられたが、妊娠後期の摂水量は増加した。出生児では、400mg/kg/日で離乳後の体重減少（雌）が認められた。出生児の行動、発育、生殖能力及び胎児（F₂）には投薬の影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は、母動物で25mg/kg/日、F₁出生児で100mg/kg/日、F₂胎児で400mg/kg/日と判断した。

抗原性試験について、モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応誘発試験の結果、本薬に抗原性は認められなかった。

ラット免疫毒性試験（5～10、100mg/kg/日）について、4週間経口反復投与した結果、本薬の免疫毒性は認められなかった。

代謝物の毒性試験としては、SR26334Aを静脈内単回投与した時のLD₅₀は、雄マウスで400mg/kg以上、雌マウスで336mg/kg、雄ラットで400mg/kg以上、雌ラットで454mg/kgであった。また、復帰突然変異試験を行った結果は陰性であった。

不純物の毒性試験としては、類縁物質F*を経口単回投与した時のLD₅₀は、雌雄マウスで2,950mg/kg、雄ラットで3,240mg/kg、雌ラットで2,240mg/kg以上4470mg/kg未満であった。類縁物質E*を経口単回投与した時のLD₅₀値は、雌雄マウスで1,124mg/kg、雄ラットで1,299mg/kg、雌ラットで1,343mg/kgであった。類縁物質G*を経口単回投与した時のLD₅₀は、雌雄マウスで958mg/kg以上1,920mg/kg未満、雄ラットで958mg/kg以上1,920mg/kg未満、雌ラットで1,350mg/kgであった。

2%類縁物質E*又は0.5%類縁物質H*を含有した本薬をラットに経口2週間反復投与すると、本薬500mg/kg/日の毒性は不純物添加により軽度に増強されたが、25mg/kg/日では不純物添加の影響は認められなかった。

不純物の遺伝毒性試験として、類縁物質E*及び類縁物質G*を単独で用いて復帰突然変異試験が実施された。さらに、2%類縁物質E*又は0.5%類縁物質H*を含有した本薬を用いて復帰突然変異試験、*in vitro*染色体異常試験及びマウス小核試験が実施された。その結果、類縁物質G*及び類縁物質H*の遺伝毒性は陰性と判断した。一方、類縁物質E*は、単独処理、本薬添加処理ともに復帰突然変異試験で陰性であったが、2%類縁物質E*を含有した本薬の染色体異常試験では、陽性判定基準に達しない極めて軽度の増加が構造異常誘発率で認められたが、マウス小核試験では陰性であった。

申請者は、本薬の安全性に特段の問題はないと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え