

審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 タケプロン静注用 30mg

〔一 般 名〕 ランソプラゾール

〔申 請 者〕 武田薬品工業株式会社

〔申請年月日〕 平成 16 年 2 月 27 日

〔審 議 結 果〕

平成 18 年 8 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及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 18 年 8 月 16 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]	タケブロン静注用 30mg
[一 般 名]	ランソプラゾール
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 27 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にランソプラゾールを 30mg 含有する、用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤
[申 請 区 分]	1-(3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 8 月 16 日

[販 売 名] タケプロン静注用 30mg
[一 般 名] ランソプラゾール
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、第Ⅲ相臨床試験（CCT-302）において、本剤 30mg 1 日 2 回投与はヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬であるロキサチジン（以下、RXT）に対して、主要評価項目である 72 時間以内の止血率において非劣性が確認された。

安全性については、同試験において、対照群である RXT 群と大きな違いは見られず、忍容性が問題となるような有害事象は認められなかった。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

経口投与不可能な下記の疾患

出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変

【用法・用量】

通常、成人には、ランソプラゾールとして 1 回 30mg を、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液に混合して 1 日 2 回点滴静注する、或いは日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液 20mL に溶解して 1 日 2 回緩徐に静脈注射する。

審査報告 (1)

平成 18 年 7 月 28 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タケブロン静注用 30mg
〔一 般 名〕	ランソプラゾール
〔申 請 者〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 16 年 2 月 27 日
〔剤型・含量〕	1 バイアル中にランソプラゾールを 30mg 含有する、用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤
〔申請時効能・効果〕	経口投与不可能な下記の疾患 出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には、ランソプラゾールとして 1 回 30mg を、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液に混合して 1 日 2 回点滴静注する、或いは日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液 20mL に溶解して 1 日 2 回緩徐に静脈注射する。
〔特 記 事 項〕	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ランソプラゾール（以下、本薬）は、申請者において見出されたベンズイミダゾール骨格を有するプロトンポンプ阻害剤（以下、PPI）であり、胃酸分泌の最終過程でプロトンポンプとして働く壁細胞の酵素 H^+ , K^+ -ATPase を阻害することにより胃酸分泌を抑制する。本薬の経口剤は、1992 年 10 月「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群」を効能・効果として製造承認を取得し、2000 年 9 月に「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果及び用法・用量の追加、同年 12 月に「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎に対する維持療法」の用法・用量の追加の承認を取得した。また、2002 年 3 月には、水なしでも服用できる口腔内崩壊錠の剤型追加の承認を取得している。さらに、本薬 15mg の経口剤については、本年 6 月に「非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果及び用法・用量の追加の承認を取得した。

上部消化管出血において、pH 4 以上では血小板凝塊を破壊する作用のある胃液中のペプシンの活性が低下するが、pH が 4 以下に低下すると血小板凝集能の低下や凝集塊の再解離がみられることから、止血のための血小板機能を正常に維持するには、胃内 pH を高値に保つことが必要とされている。そのため、上部消化管出血の抑制のためには、胃酸分泌の抑制が重要とされ、本邦においては上部消化管出血に対し、これまで胃酸分泌の抑制作用を有する抗コリン剤及びヒスタミン H_2 受容体拮抗剤に加え、本薬と同様の PPI であるオメプラゾールナトリウム（以下、OPZ）の静脈内投与製剤が承認され、臨床使用されている。

本薬の注射剤（以下、本剤）は、経口剤よりも即効性が要求される、又は経口剤の投与が困難な「出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」の患者に対し、胃内 pH を上昇させることにより血小板凝集能及び血液凝固能等の患者が有する止血能力を十分に発揮できるよう

にすることを目的として開発が進められ、今般、新投与経路医薬品として製造承認申請（以下、本申請）が行われたものである。

なお、本剤については 1996 年に一度製造承認申請されたが取り下げられており、その後 CCT-302 試験等が追加実施された。また、本申請に関しては、生物学的同等性試験（CPH-301）及び臨床薬理試験（CPH-302、303 及び 304）の 4 試験が GCP 不適合となったため、評価資料から参考資料に変更され、その後再試験が実施された（CPH-311、312、313、314 及び 315）（GCP 不適合とした経緯については、「Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断」の項参照）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、既承認タケプロンカプセル 30 等と同じ有効成分ランソプラゾールを含有する、用時溶解して用いる注射剤である。

製剤は、原薬、賦形剤、緩衝剤及び pH 調整剤により構成される。製剤の処方設計に際し、本薬は ■ 領域で溶解度が低くかつ不安定であり、また比較的安定な ■ 水溶液中でも徐々に分解が進行することから、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤として開発された。溶解後の本薬の分解を抑制することを目的として溶解後の薬液の ■ に調整され、■ 剤として ■ が選択されている。開発初期に、凍結乾燥製剤を生理食塩液で溶解したときにわずかに濁りが認められたことから、初期の治験では製剤の溶解に ■ 専用溶解液が使用された。19 ■ 年 ■ 月に ■ に更新したところ、溶解液に生理食塩液を用いても濁りが認められなくなったことから、溶解液が生理食塩液に変更され、臨床薬理試験及び第Ⅲ相試験（CCT-302 試験）で使用された。なお、専用溶解液で溶解した薬液と生理食塩液で溶解した薬液について、生物学的同等性を確認する試験が実施されている（CPH-311 試験）。

本剤の用法は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈して点滴静注、あるいは生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 20mL に溶解して 1 日 2 回緩徐に静脈注射するとされていることから、輸液及び他の注射剤との適合性が検討されている。本剤を 5～200mL の生理食塩液に溶解したときの室温での安定性は、■ 時間後には残存率の ■ %前後の低下とその他の類縁物質のわずかな増加が認められたほかには変化は認められなかった。5%ブドウ糖注射液に溶解した時には、■ 時間後には ■ %程度の含量の低下とその他の類縁物質のわずかな増加が認められたほかには変化は認められなかった。溶解した薬液を保存する容器について、プラスチック容器とガラス容器のいずれについても安定性に差は認められていない。他の注射剤との配合については、■ 種類の注射剤について検討され、溶解後の本剤を 50mL の輸液中で他剤と配合したときに、ほとんどの注射剤では ■ に起因する本薬の分解によると推定される含量の低下が認められ、■ のみが配合可能とされている。

製剤は武田薬品工業株式会社光工場で製造される。製造工程は、本薬を ■ 溶液に溶解後、■ を加えて溶解する薬液調製工程、薬液の無菌ろ過工程、無菌操作法によるバイアルへの充填工程、凍結乾燥工程、巻締工程、目視検査工程及び包装工程より構成される。開発過程において製剤処方及び製法は変更されていない。■ 工程及び ■ 工程が重要工程と位置づけられ、■ 時間及び ■ 試験並びに ■ が管理項目とされている。製剤は光に対して若干不安定であるため、UV カットフィルムで被覆包装されている。

また、記載整備事項として、製剤の製造工程において重要工程と位置づけられている[]工程及び[]工程について、製剤の品質確保上重要な[]及び[]を申請資料中に具体的に記載するよう申請者に求め、適切に対応されたことから機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された薬理試験成績の概要>

本薬は従来の抗コリン薬やヒスタミン H_2 受容体拮抗薬とは作用機序が異なり、胃酸生成の最終段階でプロトンポンプとして機能している H^+ , K^+ -ATPase を阻害する胃酸分泌抑制薬である。効力を裏付ける試験として、本薬の静脈内投与における胃出血モデル及び胃粘膜損傷モデルに対する作用、並びに胃酸分泌に対する作用が、注射剤として臨床で使用されている OPZ 及び塩酸ロキサチジンアセタート（以下、RXT）と比較検討された。

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1-1)

本剤並びに OPZ 及び RXT の市販製剤を用い、各被験薬の希釈用溶媒が各被験薬の対照群として使用された。ラットには 2mL/kg を尾静脈から、イヌには 0.2mL/kg を慢性留置頸静脈カニューレから投与された。

① 胃出血抑制作用

48 時間絶食させたラットをペントバルビタールナトリウム麻酔下で食道及び幽門輪を結紮した後、被検薬物を投与し、3 分後にヒスタミン二塩酸塩（以下、ヒスタミン）30mg/kg 及び 2-デオキシ-D-グルコース（以下、2DG）200mg/kg の混液を皮下投与した。90 分後に体重の 1.8%にあたる血液を頸静脈カニューレより脱血し、その 50 分後に全血還血し、還血から 30 分後に胃を摘出した。残留胃液中のヘモグロビン量を測定し、胃出血量の指標としたところ、本剤、OPZ 及び RXT は胃出血量を抑制した (ID_{50} 値: それぞれ 0.47、3.0 及び 24.2mg/kg)。

② 胃粘膜損傷形成抑制作用

24 時間絶食させたラットに被験薬を投与し、3 分後にアスピリン (200mg/kg) またはインドメタシン (30mg/kg) を経口投与し、4 時間後に胃粘膜表面に惹起された損傷部位の長さを計測したところ、本剤、OPZ 及び RXT はアスピリン又はインドメタシンによる胃粘膜損傷を抑制した (ID_{50} 値: それぞれ 0.30、0.99 及び 4.6mg/kg (アスピリン胃粘膜損傷); それぞれ 2.0、12.7 及び 24.5mg/kg (インドメタシン胃粘膜損傷))。

③ 胃酸分泌抑制作用

ウレタン麻酔下のラットでは基礎胃酸分泌はほとんど観察されないため、無麻酔下で幽門輪結紮ラットの基礎胃酸分泌量を測定したところ、本剤、OPZ 及び RXT は基礎胃酸分泌量を抑制した (ID_{50} 値: それぞれ 0.70、2.2 及び 12.4mg/kg)。また、ウレタン麻酔下の幽門輪結紮ラットにおいてヒスタミンまたは 2DG 投与時に認められる胃酸分泌の亢進を、本剤、OPZ 及び RXT は抑制した (ID_{50} 値: それぞれ 0.17、0.51 及び 6.4mg/kg (ヒスタミン刺激時); それぞれ 2.2、4.0 及び 14.4mg/kg (2DG 刺激))。なお、2DG 刺激による胃酸分泌に対し、RXT は高用量においても部分的な抑制であった。

ハイデンハイン・ポーチ犬に被検薬物を投与し、その 0.5、3、6 及び 24 時間後ヒスタミン 30µg/kg を投与した後にポーチ胃から胃液を採取し、胃液量及び酸度から酸分泌量を求めた。各被検薬物は投与 0.5 時間後に最大抑制を示し、被検薬物投与 0.5 時間後における本剤、OPZ 及び RXT の ID_{50} 値はそれぞれ 0.14、0.16 及び 0.07mg/kg であった。

以上のことから、申請者は、本剤の静脈内投与は基礎胃酸分泌を抑制し、ヒスタミンによる胃酸分泌、並びに、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬である RXT は部分的な抑制作用しか示さなかった 2DG による胃酸分泌も強力に抑制する胃酸分泌抑制薬であることが示されたとし、また、胃酸分泌刺激下において脱血ショックによる出血を本剤が抑制したことから、侵襲ストレス時の胃出血における胃酸の関与及び胃内の pH を高値に維持することが胃出血の抑制に重要であることが示唆されたと考察している。

さらに、脱血ショック等、外科的侵襲時には防御系機能が損なわれるが (Gastroenterology 81: 732-735, 1981)、損傷粘膜の修復は酸性条件下では抑制されるため (Dig Dis Sci 28: 993-1000, 1983)、本剤により胃酸分泌を抑制して胃内の pH を上昇させることにより胃粘膜損傷形成抑制及び損傷粘膜の修復促進が期待できること、血液凝固系の重要なセリンプロテアーゼのカスケードは至適 pH が中性付近であり、pH5.4 以下では完全に停止すること、血小板凝集能も酸性条件下では低下すること、さらに至適 pH が 2~3 付近のペプシンによる凝集塊の溶解も起こることから、強力な胃酸分泌抑制作用を有する本剤の静脈内投与の上部消化管出血に対する有用性が期待できると考察した。

(2) 副次的薬理試験/安全性薬理試験

副次的薬理試験及び安全性薬理試験成績は、本薬の経口剤の製造承認申請時に既に提出されており、本薬の高用量を経口投与しても (マウス: 1,000mg/kg、ラット: 300mg/kg)、中枢神経系、循環器系、腎機能及び消化器系に対して作用を示さず、高濃度 (10⁻⁴M) の本薬は摘出臓器を用いた *in vitro* 試験において明らかな影響を示さなかった。

さらに、今回、麻酔イヌに本薬を 10mg/kg まで静脈内投与した試験成績が提出されており、心血管系へ影響は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 効能を裏付ける試験の適切性について

機構は、効能を裏付ける各試験において、各被験薬で前処置した後脱血やヒスタミン等の投与の胃酸分泌刺激を与えているため、出血後の止血効果ではなく出血の予防効果を評価する系となっていると考えられ、本剤の申請効能・効果である出血を伴う上部消化器疾患に対する止血効果を十分に評価できていないと考えられたことから、当該試験により上部消化管の止血効果を評価できるとする理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬がインドメタシンによる胃出血に対して、止血効果を発揮した報告があること (薬理と治療 24: 1775-1790, 1996)、本申請の提出資料ではインドメタシンによる同様の実験は行っていないが、当該報告内で脱血ショックによる胃出血に対する予防効果を評価しており、本申請の提出資料の成績と同様な成績が得られたことから、胃出血に対する薬物の止血効果は評価できていると考えた。

機構は、ラットで予防的ではなく治療的な効果を検討したインドメタシンによる胃出血に対して、本薬が止血効果を示した報告もあり、その用量 (ID₅₀ 値 0.29mg/kg) も胃出血抑制作用を示した用量 (ID₅₀ 値: 0.3~2mg/kg) と近似していること (「(1) 効力を裏付ける試験」の項参照)、胃酸分泌抑制作用もみられていることから、胃内 pH の上昇により、凝血系が十分に機能すると考えられることから、回答を了承した。

(2) 安全性について

機構は、本剤は静脈内投与製剤であることから、血中濃度が経口投与時と比べて一時的に高値となるため、経口剤の申請時に提出された資料で、薬理学的安全性について十分検討されているか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与毒性試験において、30mg/kg まで投与しても特に問題のある所見は見いだせず、このときの投与直後の血中濃度 (C_0) はヒトに 30mg を静脈内投与したときの最大血中濃度 (C_{max}) より約 6~14 倍も高い濃度であった。以上のことから、ヒトに本剤を投与したときの最大血中濃度よりも十分に上回る血中濃度において急性の薬理作用はみられていないことから、臨床使用においても急性の薬理作用を示す可能性は低いと判断した。

機構は、静脈内投与であるため投与開始時においては十分に観察する必要があると考えるが、添付文書の「【使用上の注意】2.重要な基本的注意 (1)」に、「治療にあたっては経過を十分に観察する」旨を記載していることから、回答を了承した。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された薬物動態試験成績の概要>

ラット及びイヌを用いて本薬を静脈内投与した時の薬物動態が検討された。本薬の [^{14}C] 標識体 (以下、標識体) を用いた試験では生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定され、生体試料中の未変化体と代謝物は薄層クロマトグラフィー (TLC) により分別定量された。また、代謝物の同定は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計 (LC/MS/MS) により実施された。

(1) 血漿中濃度 (4.2.2.3-3)

① 本薬の標識体の単回静脈内投与試験 (4.2.2.3-3)

ラットに本薬の標識体 2mg/kg を静脈内投与したとき、未変化体は 0.3 ± 0.0 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で速やかに低下した。一方、イヌに本薬の標識体 2mg/kg を静脈内投与したとき、未変化体は 2 相性に低下し、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ、 0.4 ± 0.0 及び 2.4 ± 0.7 時間であった。

また、ラット及びイヌに本薬の標識体 0.5、2 及び 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の未変化体及び総放射能の血漿中濃度 (C_{5min})、並びに、投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) はそれぞれほぼ用量に比例して増加し、半減期 ($t_{1/2}$) は投与量に依存した変化がみられなかったことから、本薬 0.5~10mg/kg の用量範囲内でラット及びイヌの体内動態は線形であると考察されている。

② 本薬の標識体の反復静脈内投与試験 (4.2.2.3-3)

ラットに本薬の標識体 2 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、総放射能の AUC_{0-24h} 及び投与 24 時間後の濃度 (C_{min}) は上昇し、 $t_{1/2\beta}$ も延長する傾向を示したが、いずれも 5 日目ではほぼ定常状態に達した。定常状態での C_{min} は推測値よりも高かったが、その濃度が低いことから本薬をラットに反復静脈内投与しても未変化体及び代謝物が体内に高濃度に蓄積することはないと考察されている。

(2) 分布 (4.2.2.3-1 (参考資料) 及び 3)

① 血清タンパク質との結合及び血球への分配 (4.2.2.3-3)

本薬の標識体を 0.05、0.5 及び 5 μ g/mL になるように *in vitro* でラット及びイヌの血漿中に添加し、タンパク結合率を測定したところ、タンパク結合率はラット及びイヌで、それぞれ 95.4~95.5% 及び

94.2～95.5%であり、測定した範囲では濃度依存性はなかった。また、本薬の標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したときの（ラット：30 分、2 及び 6 時間；イヌ：15 分、2 及び 6 時間）未変化体とその代謝物のタンパク結合率はラットで 89.2～93.0%、イヌでは 74.1～83.5%であった。なお、ラット及びイヌ血清に本薬の標識体を添加（1μg/mL）したものを 80%エタノールで処理したとき、ほぼ定量的に（>95%）本薬が抽出されたことから、本薬と血清タンパク質との結合は可逆的であると考察されている。

本薬の標識体を 0.05、0.5 及び 5μg/mL になるように *in vitro* でラット及びイヌの血液に添加し、血球への移行を検討した。血球への移行率は、それぞれ 77.7～81.6%及び 30.8～33.5%であった。また、本薬の標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの（ラット：30 分、2 及び 6 時間；イヌ：15 分 2 及び 6 時間）未変化体と代謝物の血球への移行率は、ラットで 64.0～96.6%、イヌで 17.3～26.0%であった。

なお、ヒトにおける血漿蛋白質との結合及び血球への分配については、「4. 臨床に関する資料 1) *in vitro* ヒト生体試料試験 (1) 血清タンパク質との結合及び血球への分配」の項参照。

② 臓器・組織内濃度 (4.2.2.3-3)

ラットに本薬の標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後で既に大部分の組織において最高値を示したが、脂肪組織及び腸壁では投与 30 分後、甲状腺では投与 2 時間後にそれぞれ最高値を示した。放射能濃度は経時的に低下し、甲状腺を除いて 24～72 時間で減少した。

ラットに本薬の標識体 2mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したとき、投与 24 時間後の組織内放射能濃度は徐々に上昇し、投与終了までに脾臓を除く多くの組織ではほぼ定常状態に達した。最終投与 24 時間後の各組織内放射能濃度は甲状腺で最も高く、次いで、脾臓、肝臓、肺の順であり、眼球、脂肪組織、血漿で低かった。反復投与終了後の各組織内放射能濃度は半減期 7～31 日で低下し、顕著な残留性を示す組織は認められなかった。また、甲状腺の放射能濃度は反復投与 11 日目にほぼ定常状態に到達し、14 回投与終了後は 13.4 日の半減期で低下した。

③ 胃粘膜への移行 (4.2.2.3-1 (参考資料))

ラットに本薬の標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、胃粘膜及び胃筋肉層に血漿中より高濃度で移行し、血漿よりも持続性を示した。また、胃粘膜へは主に未変化体と代謝物 (M-I 及び M-VI) が移行した。

④ 胎盤・胎児への移行 (4.2.2.3-3)

妊娠 20 日目のラットに本薬の標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 15 分後で既に胎児血漿及び組織中に放射能が検出され、胎児血漿中の放射能濃度は母体血漿中よりも高かった。また、投与 2 時間後以降では胎盤、羊水及び胎児組織における標識体濃度も母体血漿中よりも高かった。

(3) 代謝 (4.2.2.3-1 (参考資料)、2 (参考資料) 及び 3)

① 代謝部位 (4.2.2.3-2 (参考資料))

ラットの血液及び組織切片を用いて、本薬の標識体で *in vitro* 代謝試験を行ったところ、主に肝臓 (2.27μg/h/g 組織) と血液 (1.16μg/h/g 組織)、次いで腎臓 (0.57μg/h/g 組織) で代謝活性が認められたが、血漿では代謝されなかった。血液中で生成する代謝物の大部分は極性の高い未同定成分であった。また、本薬の標識体はラットの盲腸内容物によっても代謝活性を示したため (代謝活性：4.44μg/h/g 内容物)、胆汁から排泄された本薬由来成分は腸内細菌によっても代謝されると考察されている (腸肝循環については、「(4) 排泄 ② 胆汁排泄と腸肝循環」の項参照)。

② 血漿中代謝物 (4.2.2.3-1 (参考資料)、2 (参考資料) 及び 3)

本薬の標識体を静脈内投与したラットの排泄物から新たな代謝物 M-XI が検出された。

ラット及びイヌに本薬の標識体 2mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中総放射能の AUC に占める未変化体の割合はラット 28.6%及びイヌ 25.6%であった。ラット血漿中の代謝物としては M-XI (8.1%)、M-VI (3.2%)、M-III (2.6%)、イヌ血漿中の代謝物としては M-VI (2.6%)、M-XI (2.4%)、M-VII (2.4%)、M-II (2.2%) が比較的多く検出された。経口投与時においてラット及びイヌの血漿中には検出されなかった代謝物 M-II、M-V、M-VIII、及びイヌの血漿中には検出されなかった代謝物 M-III、M-IX は静脈内投与時において検出されたが、経口投与後のラット及びイヌの血漿中における主代謝物である M-X は静脈内投与後の血漿中にほとんど検出されなかった。未変化体と代謝物 M-I～M-IX 及び M-XI の合計はラットで総標識体の AUC_{0-24h} の 50.2%、イヌで 39.2%であった。

③ 組織内代謝物 (4.2.2.3-3)

ラットに本薬の標識体 2mg/kg を静脈内投与し、血漿、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓中の代謝物組成を検討したところ、測定した組織中には未変化体のほかに代謝物 M-I～M-IX 及び M-XI が検出された。腎臓では M-XI が最も多く存在しており、M-XI の主排泄経路が尿中であることに起因すると考えられた (「④ 尿、糞、胆汁中代謝物」の項参照)。

④ 尿、糞、胆汁中代謝物 (4.2.2.3-1 (参考資料) 及び 3)

本薬の標識体 2mg/kg を静脈内投与したラット及びイヌの尿、糞中に排泄された未変化体は極めて少なく、標識体の大部分は代謝物であったことから、本薬は体内でほぼ完全に代謝され、排泄されると考察された。投与量に対する代謝物の割合は、ラットの尿中で M-XI が 7.6%、M-VIII が 4.7%、M-IV が 2.1%及び M-IX が 1.6%であり、糞中で M-IV が 17.6%、M-IX が 2.8%、胆汁中では、M-IV が 10.3%、M-IX が 5.6%であった。一方、イヌの尿中では M-IV が 7.2%、M-IX が 3.3%、M-VIII が 1.5%、糞中で M-IV が 24.5%、M-II が 6.3%、M-IX が 6.0%検出された。また、これら動物の排泄物中には極性の高い未同定成分も多く検出された。経口投与時にのみ M-X が排泄物中に見い出された以外は、投与経路による排泄物中の代謝物組成に質的な差は認められなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.3-1 (参考資料) 及び 3)

① 尿、糞、呼気への排泄 (4.2.2.3-1 (参考資料) 及び 3)

本薬の標識体 2mg/kg を静脈内投与したラットにおける放射能の排泄は 72 時間でほぼ終了し、投与した放射能の 33.4%が尿中に、63.9%が糞中に排泄され、呼気中への排泄 (<0.1%) はほとんど認められなかった。また、イヌにおける放射能の排泄は 96 時間でほぼ終了し、尿及び糞中への排泄率はそれぞれ投与量の 32.4%及び 66.3%であった。したがって、本薬は主に胆汁を介して糞中に排泄されると判断された。ラット及びイヌに本薬を経口投与した時にも主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると推察されていることから、投与経路により本薬の排泄パターンが変化することはないと考察されている。

ラットに本薬の標識体を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、総放射能は投与終了後 168 時間で総投与量の 34.1%が尿中に、58.5%が糞中に、合わせて 92.6%排泄されたことから、反復静脈内投与してもほぼ完全に排泄され、残留性はないと判断された。

② 胆汁排泄と腸肝循環 (4.2.2.3-3)

胆管ろう形成ラットに本薬の標識体 2mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 24 時間で投与した放射能の 81.6%が胆汁に排泄された。この胆汁 (10mL/kg) を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与すると、投与後 24 時間で投与した放射能の 29.0%が胆汁に、18.9%が尿に、合わせて 47.9%排泄され

たことから、本薬及びその代謝物はラットの胆汁に排泄され、その一部は腸肝循環すると判断されている。

③ 乳汁、乳腺への移行 (4.2.2.3-3)

出産後 14 日目のラットに本薬の標識体を静脈内投与したとき、乳汁及び乳腺中に放射能が検出されたことから、乳汁及び乳腺中への移行が認められた。未変化体は乳汁中では投与後 6 時間、乳腺中では 2 時間まで検出され、その濃度は血漿中の濃度とほぼ同じであった。

<機構における審査の概略>

機構は、今回新たにラット及びイヌに検出された代謝物 M-XI について、その詳細と経口投与時との代謝の差異及び薬理活性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。M-XI は本薬のベンズイミダゾール部分がグルタチオン抱合を受け、グルタチオンがメルカプツール酸に変換されて生成されたものと推測している。経口投与時にも代謝産物として存在したと考えられるが、探索を行っておらず、投与経路の違いによる生成量の差異は不明である。M-XI の薬理作用については検討していないが、類薬であるラベプラゾールのメルカプツール酸抱合体にも薬理活性がないことから、M-XI にも薬理活性がないと推察した。なお、健康高齢者を対象とした臨床薬理試験（試験番号 CPH-050（参考資料）：5.3.3.3-1）において、本剤 15mg を静脈内投与した際、M-XI は尿中で僅かに検出されたものの（ $0.04 \pm 0.07\%$ ）、血清中には検出されなかった。

機構は、類薬であるラベプラゾールのメルカプツール酸抱合体に薬理作用がないことから、M-XI にも薬理作用がないとは断言できないものの、ヒトに本剤 15mg を静脈内投与した際の血清中で M-XI は検出限界以下であること、本申請における臨床試験において特異的な有害事象がみられていないことから、静脈内投与時に M-XI に由来する、臨床的に問題となる薬理活性あるいは毒性が発生するとは考えにくいため、回答を了承した。

3) 毒性試験

<提出された毒性試験結果の概略>

本薬については、経口剤であるタケプロンカプセル 30 等が既に製造販売承認を取得していることから、今回新たに提出された毒性に関する資料は、静脈内投与での単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験である。

(1) 単回投与毒性試験（ラット・マウス・イヌ：4.2.3.1-1～6）

単回静脈内投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて行われており、概略の致死量は、溶解液に塩酸 0.14mg/5mL を含む生理食塩液を用いた場合、マウス雄 167～218mg/kg、雌 218mg/kg 以上、ラット雄 167mg/kg 以上、雌 128～167mg/kg であった。溶解液としてマクロゴール 400 を含有する溶解液（以下、専用溶解液）（マクロゴール 400 1,500mg/5mL 含有）を用いた場合、マウス雄 58～75mg/kg、雌 98～128mg/kg、ラット雄 75～98mg/kg、雌 58～75mg/kg であり、溶解液に 2 倍量の専用溶解液（同 3,000mg/10mL）を用いた場合、マウス雄雌 58～75mg/kg、ラット雄 44～58mg/kg、雌 58～75mg/kg であった。イヌでは溶解液に専用溶解液（同 1,500mg/5mL）を用いて用量漸増法による試験が実施され、概略の致死量は雌雄 120mg/kg 以上であった。生理食塩液を用いた場合と比べ、専用溶解液を用いた場合の概略の致死量が低下しており、この差はマクロゴール 400 による毒性を示していると申請者は考察している。

(2) 反復投与毒性試験

① ラット 4 週 (4.2.3.2-1 (参考資料))

ラット 4 週静脈内投与毒性試験は 0 (生理食塩液)、0 (マンニトール溶液)、3、10 及び 30mg/kg/day で行われ、薬理作用に起因する胃重量の増加等が投薬群の全ての用量で認められた。また、30mg/kg/day 群で血清総コレステロール値の高値、肝薬物代謝酵素アミノピリン-N-脱メチル化酵素活性の高値、胸腺重量の低値が認められ、10mg/kg/day 以上の群で胸腺の矮小化が認められた。30mg/kg/day において認められた胸腺の変化は毒性と判断され、10mg/kg/day 群で認められた胸腺の矮小化は、病理組織学的変化を認めなかったこと、胸腺重量の低値が認められなかったことから毒性と判断されず、無毒性量は 10mg/kg/day と判断されている。

② イヌ 4 週 (4.2.3.2-3 (参考資料))

イヌ 4 週静脈内投与毒性試験は 0 (生理食塩液)、0 (マンニトール溶液)、3、10 及び 30mg/kg/day で行われ、30mg/kg/day 群で投与局所の腫脹及び投与直後に耳介及び可視粘膜の紅潮、胃粘膜の軽度の肥厚が認められた。10mg/kg/day 以上の群で投与局所の血栓形成、本薬の薬理作用に起因する胃の壁細胞及び主細胞の単細胞壊死が認められ、また、投薬群の全ての用量で投与部位の浮腫が認められた。胃の壁細胞及び主細胞の単細胞壊死については、器質的変化であることから毒性と判断され、無毒性量は 3mg/kg/day と判断されている。

③ ラット 13 週 (4.2.3.2-2)

ラット 13 週静脈内投与毒性試験は 0 (生理食塩液)、0 (専用溶解液)、3、10、30、60mg/kg/day で行われ、60mg/kg/day 群の雄 10 匹中 3 匹で投与直後に呼吸困難を呈して死亡した。ラット単回静脈内投与毒性試験の概略の致死量に相当する投与量であることから、本薬による影響と判断されている。また、薬理作用に起因する胃主細胞分泌顆粒の好酸性増加、主細胞の肥大及び過形成などが投薬群の全ての用量で認められた。60mg/kg/day 群で一過性の呼吸不整、自発運動減少及び腹臥、体重増加抑制、摂餌量減少、血小板数の高値、ヘモグロビン濃度の低値、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、血中アルブミンの高値、LDH の高値、総蛋白及び総コレステロールの高値、肝薬物代謝酵素活性の高値、肝臓及び肺重量の高値、肝細胞の肥大が見られ、30mg/kg/day 以上の群で胸腺の矮小及び重量低値、血中 CK 値の高値、肝細胞の色素沈着が認められ、全ての投薬群の雄と 30mg/kg/day 以上の群の雌において病理組織学的検査で胸腺の萎縮が認められた。3 及び 10mg/kg/day 群の雄で認められた病理組織学的検査における胸腺の萎縮は、器質的変化を伴っておらず、胸腺重量の低値も認められなかったことから毒性と判断されず、30mg/kg/day 以上の群で胸腺重量の低値及び胸腺萎縮が見られたことから、無毒性量は 10mg/kg/day と判断されている。

④ イヌ 13 週 (4.2.3.2-4 及び 5)

イヌ 13 週静脈内投与毒性試験は 0 (マンニトール溶液)、3、10 及び 30mg/kg/day で行われ、30mg/kg/day 群の雌雄それぞれ 4 匹中 2 匹が摂餌量減少、消瘦、貧血、アルブミン及び A/G 比の低下を示し、病理組織学的には大動脈、食道、甲状腺、肺、胸腺、十二指腸等にフィブリノイド壊死を伴う限局性の動脈炎が認められ、心筋の線維化並びに肝臓、脾臓及び腎臓におけるアミロイド沈着を伴っていた。これらの変化については、ビーグル犬において特定のコロニーに発現することや、過度のストレスによって発現することが知られている特発性壊死性動脈炎症候群 (Beagle pain syndrome) と考察されている。

この考察を裏付けるため再試験を 0 (生理食塩液)、0 (マクロゴール 400 含有溶解液)、3、10 及び