

授乳中のラットに¹⁴C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射活性物質濃度は、血漿中濃度の約 2 倍であった。投与総量に対する乳汁中の放射活性物質量は、投与 3、6 及び 24 時間後で、それぞれ約 0.102%、0.086%及び 0.004%であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1~4.2.2.4.9)

肝スライスを用いた *In vitro* での代謝試験より、本薬の主な代謝経路は、メチレンデオキシベンジル環の開環によるカテコール体の生成、さらにグルクロン酸抱合及び O-メチル化反応を受ける経路であると考えられた。

マウスにおける血漿及び尿中の主要代謝物は、メチルカテコールグルクロン酸抱合体とカテコールグルクロン酸抱合体であり、糞中に排泄された放射活性物質の大部分は未変化体であった。

ラットでは、血漿中に微量の代謝物しか検出されず、放射活性物質の尿中排泄は 3%未満であり、胆汁中の主要代謝物は、カテコールグルクロン酸抱合体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体であった。糞中に検出されたメチルカテコール体及びカテコール体は、糞中細菌によってグルクロン酸抱合体が脱抱合されて形成されると考えられた。

イヌにおける血漿及び尿中の主要代謝物は、メチルカテコールグルクロン酸抱合体であった。静脈内投与後のイヌでメチルカテコールグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄が観察されており、ラットと同様に、糞中のメチルカテコール体及びカテコール体も、糞中細菌によるグルクロン酸抱合体の脱抱合により形成されると推測された。

本薬をマウス及びラットに 1 ヶ月間又はイヌに 1 年間連日経口投与し、本薬の肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を評価した。マウス及びラットへの高用量投与において、雌雄動物ともに肝薬物代謝酵素活性の上昇が観察され、イヌへの高用量では、雄でのみ総肝チトクロム P450 量が軽度増加した。いずれの動物種においても、承認申請用量に近い用量では、本薬は肝薬物代謝酵素の誘導も阻害も示さなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.5.1~4.2.2.5.4)

¹⁴C 標識体をマウス (400mg/kg、経口)、ラット (10mg/kg、経口) 及びイヌ (10mg/kg、静脈内及び経口) に単回投与したとき、投与後 168 時間 (マウスでは 96 時間) までに、投与放射能は、尿中に、マウスで約 4%、ラットで 4~6%、イヌで 17~31% (静脈内) 及び 8~25% (経口)、糞中に、マウスで約 95%、ラットで 97~98%、イヌで 67~70% (静脈内) 及び 63~84% (経口) 回収された。胆管カニューレを挿入したラットに¹⁴C 標識体 (約 60mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 72 時間で投与放射能の 85.7±1.2%が糞中に、6.1±0.5%が胆汁中に、0.8±0.4%が尿中に回収された。

いずれの動物種においても本薬の主排泄経路は糞中であると考えられた。また、一部未吸収のまま糞中に排泄されることが示唆された。

(5) 薬物動態学的相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、静脈内投与と比較した経口投与時の吸収挙動が動物種によって大きく異なった理由の説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。¹⁴C 標識体を単回経口投与した後の血漿中放射活性物質濃度に占める未変化体の割合 (AUC の比較) は、ラットの方がイヌよりも高く、ラットでは第 I 相の酸化的代謝速度が遅い可能性が示唆され、肝スライスを用いた *in vitro* 代謝試験成績からも支持された。以上より、両動物種における代謝速度の違いが吸収挙動の差をもたらした可能性が考えられた。なお、本薬は検討したすべての動物種 (ラット、マウス及びイヌ) 並びにヒトにおいて、CYP3A によるカテコール体への代謝、更にそれに引き続く第 II 相抱合代謝が主な代謝経路であり、代謝速度に差がある可能性はあるものの、代謝プロファイルには動物種間で本質的な差はないと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.1.3、4.2.3.1.4、4.2.3.1.5、4.2.3.1.6、4.2.3.1.7、4.2.3.1.8、4.2.3.1.9)

単回投与毒性試験は、ラット (経口及び静脈内)、マウス (経口及び静脈内) 及びイヌ (経口) で実施された。経口投与では、いずれの動物でも死亡例は認められず、概略の致死量は 2000mg/kg 以上と判断されている。静脈内投与では、ラット予備試験では 62.5mg/kg で瀕死動物が認められたが、本試験では 37.5mg/kg でも死亡動物が認められた。マウス予備試験では 100mg/kg で死亡が認められたが、62.5mg/kg で死亡は認められず、本試験でも 62.5mg/kg で死亡は認められなかった。概略の致死量はラットで 37.5mg/kg、マウスで 100mg/kg と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、マウス 3 ヶ月 (2 試験)、ラット 1、3 及び 6 ヶ月、イヌ 1、3、6 及び 12 ヶ月で、いずれも経口投与で実施された。

1) マウス 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.1、4.2.3.2.2)

0、60、200 及び 400mg/kg/day で実施された。1 週間の投与予備試験で 1200mg/kg/day まで投与した結果、400mg/kg/day 以上で血漿中曝露レベルが増加しなかったことから、最高用量は 400mg/kg/day と設定された。一般状態の所見等は認められず、無毒性量は 400mg/kg/day と判断されている。

2) マウス 3 ヶ月間経口投与試験 (肝薬物代謝酵素誘導検討試験) (4.2.3.2.3)

0、60、200、400 及び 800mg/kg/day で実施された。2 週間の投与予備試験で明らかな血漿中本薬濃度に飽和が認められた 800mg/kg/day が本試験の最高用量と設定された。各群半数の動物を投与開始後 1 ヶ月目、残りを 3 ヶ月目に解剖し、肝臓を中心に検査した。投与 1 及び 3 ヶ月目に肝臓重量の増加がすべての投薬群で認められ、肝薬物代謝酵素誘導は、すべての投薬群で肝ミクロソーム酵素 (7-エトキシレゾルフィン-O-ジエチラーゼ (EROD : CYP1A の

誘導の指標)、ベンズフェタミン-N-ジメチラーゼ (BND : CYP2B の誘導の指標) 及び総チトクロム P450 量の増加が認められた。一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び肝臓以外の臓器を含めた病理組織学的検査では所見は認められず、無毒性量は 800mg/kg/day と判断されている。

3) ラット 1 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.4)

0、10、60 及び 400mg/kg/day で実施された。血液学的検査で赤血球パラメータの変化、白血球数の減少等が、血液生化学的検査で血中アルブミンの減少、血中総タンパクの減少等が、尿検査で尿中ナトリウムの増加等が、剖検で心臓重量の増加、胸腺重量の減少等が認められたが、いずれの所見も毒性学的意義は乏しいと判断され、無毒性量は 400mg/kg/day と判断されている。

4) ラット 6 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.5)

0、10、60 及び 400mg/kg/day で実施された。摂水量の増加、血液生化学的検査で血中総タンパク、アルブミンの減少等、尿検査で尿中ナトリウム濃度の減少、尿量の増加等、並びに病理組織学的検査で肝細胞内及びクッパー細胞内の褐色色素沈着、肝臓の限局性動脈炎、腸間膜の静脈炎・静脈周囲炎が認められた。1 ヶ月の休薬試験を 0 及び 400mg/kg/day で実施し、血中総タンパク、アルブミンの減少、肝細胞内及びクッパー細胞内の褐色色素沈着、並びに腸間膜の静脈炎・静脈周囲炎が認められた。60mg/kg/day で認められた肝細胞内及びクッパー細胞内の褐色色素沈着は対照群と程度や頻度が同程度であることから毒性と判断されず、400mg/kg/day で認められた所見が、毒性と判断された。腸間膜の静脈炎及び静脈周囲炎はいずれも軽微な変化で用量依存性は認められず、血液生化学的検査値の変化についても軽度の変化で用量依存性は認められず、摂水量の増加、及び尿検査値の変化は休薬試験により回復し、腎臓に病理組織学的変化を認めなかったことから、いずれも毒性と判断されず、無毒性量は 60mg/kg/day と判断されている。

5) ラット 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.6)

0、60、100、400 及び 800mg/kg/day で実施され、対照群 (0mg/kg/day) の雌 1/40 例、及び 400mg/kg/day 群の雌 1/48 例が採血後に死亡し、死因は採血時のイソフルレン麻酔によるものと考えられた。血液学的検査で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、血液生化学的検査で血中トリグリセリド、アルブミン、カルシウム濃度の減少等、剖検で盲腸の液体内容物、肝臓、脾臓及び卵巣重量の増加、病理組織学的検査で心臓の限局性動脈周囲炎、及び肝臓等の動脈周囲炎が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査については、1 ヶ月時点で変化が認められたものの、3 ヶ月時点では認められず、盲腸の液状内容物について、病理組織学的変化は認められなかった。肝臓については、重量が増加したが、臨床検査値の変化や病理組織学的変化は認められず、脾臓及び卵巣についても重量が増加したが、病理組織学的変化は認められなかった。動脈周囲炎は、対照群でも認められる程度の変化であった。以上より、いずれも毒性と判断されなかった。なお、対照群、60 及び 800mg/kg/day 群で軽度の腹膜炎が認められ、その個体のうち 1 例で腸間膜動脈の動脈周囲炎が認められたが、腹膜炎は試験計画書で指定した採取組織ではなく、一部の動物での検討にとどまるが、腹膜炎に起因した炎症性反応との関連が考えられ、本薬との関連は低いものと判断された。以上の結果から、いずれも毒性と判断されなかったため、無毒性量は 800mg/kg/day と判断されている。

6) イヌ 1 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.10)

0、10、45 及び 200mg/kg/day で実施された。ビーグル犬の自然発症性かつ特発性疾患であり、コロニー単位で発現することが知られているビーグルペイン症候群を認めた。本試験の無毒性量は 45mg/kg/day と判断されている。

7) イヌ 6 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.11)

0、10、60 及び 400mg/kg/day で実施され、1 ヶ月試験と同様にビーグルペイン症候群の症状を呈した。本試験の無毒性量は雄 10mg/kg/day 未満、雌 10mg/kg/day と判断されている。イヌ 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間経口投与試験でみられた血管炎等の所見はビーグルペイン症候群の関連が考えられたこと、また、精巣で認められた所見が使用動物の性的成熟度が低いことが寄与していることが考えられ、ビーグルペイン症候群の発現頻度が低いコロニー由来の、性的に成熟したイヌを用いた再試験が実施されている。

8) イヌ 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.7)

0、10、60 及び 200mg/kg/day を雄のみで実施され、剖検で胸腺の小型化、肝臓、副腎重量の増加、胸腺重量の低下、病理組織学的検査で副腎束状帯の過形成、胆嚢上皮における顆粒状褐色色素沈着、胸腺のリンパ性萎縮、骨髄での造血の亢進、精巣の精細管上皮の変性等が認められた。胸腺の変化はストレスに起因するものと考えられたが、200mg/kg/day はすべての個体で胸腺の小型化と副腎の変化が認められたことから、本薬投与によるストレスの二次的变化と考えられた。また、骨髄での造血亢進については、本所見を呈した動物のうち 1 例は胃、盲腸及び直腸で軽度から中等度の潰瘍性の炎症、1 例は肝臓の組織球の類洞への浸潤、及び炎症性白血球像の所見が認められたことから、骨髄での造血亢進は、これら所見の二次的反応と考えられ、本薬との直接的な関連は不明であった。また、精巣の精細管上皮の変化が、対照群を含めたほぼすべての群で認められ、200mg/kg/day 以外は、その程度は同程度であった。3 ヶ月間の休薬試験が 0 及び 200mg/kg/day で実施されたが、精巣の精細管上皮の変化（精細管上皮の変性・空胞化、精子形成の低下・欠如、生殖細胞の喪失等）は完全には回復しなかった。肝臓重量の増加については病理組織学的変化がなかったことから毒性と判断されず、胆嚢上皮における顆粒性褐色色素沈着については軽度でかつ回復性があり毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 60mg/kg/day と判断されている。

9) イヌ 6 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.8)

空のゼラチンカプセル（プラセボ対照）、XXXXXXXXXX（溶媒対照）、10、60、200 及び 400mg/kg/day で実施された。400mg/kg/day 群の雄 1/6 例がパルボウイルス感染症と診断され切迫殺された。一般状態の変化として異常便（軟便、液状便、白色便及び黄色便）が認められ、病理組織学的検査では対照群を含めた全群の雄の精巣で所見が認められ、60mg/kg/day 以上では対照群と比べその発現頻度及び程度が増加した。プラセボ対照、溶媒対照及び 400mg/kg/day で実施した 1 ヶ月の休薬試験では、400mg/kg/day 群の雄で精巣重量の減少等がみられ、精巣や精巣上体の変化は完全には回復していなかった。便の異常については、体重への影響及び消化器官の病理組織学的変化が認められないことから毒性学的に重要な所見とは考えられず、60mg/kg/day 以上で認められた精巣所見に基づき、無毒性量は雄 10mg/kg/day、雌 400mg/kg/day と判断されている。

10) イヌ 12 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.9)

0、25、100 及び 400mg/kg/day で実施された。100mg/kg/day 群の雌 1/5 例と 400mg/kg/day 群の雌 1/5 例で好中球数減少及び血小板数減少が認められ、投与中止により好中球数は回復したが、再投与により好中球数は再び減少した。しかし、これら個体の骨髄で、好中球前駆細胞や巨核球の産生の阻害を示唆する変化は認められなかった。一般状態の変化で体重減少、肝チトクロム P450 総量の増加、肝臓重量の増加、精巣重量の減少、用量依存的な精巣の小型化、病理組織学的検査で精細管の萎縮、及び精巣上体の無精子症を伴う変化が認められた。雄ではすべての投薬群の精巣に病理組織学的変化が認められたこと、雌では 100mg/kg/day 以上で体重減少、血液学的異常が認められたことから、無毒性量は雄 25mg/kg/day 未満、雌 25mg/kg/day と判断されている。雄で無毒性量が求められていないが、イヌ 6 ヶ月間経口投与試験の 60mg/kg/day 群とイヌ 12 ヶ月間経口投与試験の 25mg/kg/day 群の AUC はほぼ同様であり、両試験での精巣所見に明らかな相違が認められなかったことから、本薬の長期投与毒性は評価されたものと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、及びラット経口投与による小核試験が実施されたが、いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

0 (対照 1 群)、0 (対照 2 群)、10、60 及び 400mg/kg/day で 2 年間経口投与により実施され、肝細胞腺腫の発現頻度が高い値を示したが、関連する非腫瘍性病変や前癌病変は認められなかった。一般的に非遺伝毒性物質で肝ミクロソーム酵素誘導を有する薬剤は、マウスにおける肝細胞腫瘍を誘発させることが知られており、本試験で発生した肝細胞腺腫は、本薬との直接作用による可能性は低いと考えられる。その他の腫瘍性変化として、各種臓器で血管肉腫が認められたが、有意な増加ではなく、その組織型及び発現頻度も自然発生の範囲内であった。肺の肺胞・細気管支腺腫及び腺癌、ハーダー氏腺腺腫、子宮の内膜間質ポリープ及び肉腫、組織球性肉腫、悪性リンパ腫等が認められたが、いずれも発現頻度は低く、自然発生性に発現する組織型及び発現頻度の範囲内であった。以上の結果から、本試験においてマウスにおけるがん原性は認められないと考えられた。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

0 (対照 1 群)、0 (対照 2 群)、10、60、400mg/kg/day で 2 年間経口投与により実施され、下垂体腺腫、肝細胞腺腫、睪島細胞腫、甲状腺の濾胞腺腫及び C 細胞腺腫、乳腺の線維腺腫及び腺癌並びに子宮の腺癌及び間質ポリープ等が認められたが、いずれの腫瘍性病変も発現頻度や発生時期は対照群と同様で統計学的有意差もなく、自然発生頻度の範囲内であったことから、本薬投与に起因した変化ではないと考えられた。以上の結果から、本試験において、ラットにおけるがん原性は認められないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス胚・胎児発生試験、ラット胚・胎児発生試験、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が実施された。胚・胎児発生試験でウサギを用いなかった理由として、本薬をウサギに投与したときのバイオアベイラビリティが低いこと、本薬のマウスにおける代謝及び薬物動態がヒトと類似していること、マウスでの胚・胎児発生に関する試験において背景データも蓄積されていることから、本薬の胚・胎児発生に関する毒性を評価する動物種としてマウスを用いることは妥当と考えられた。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

0、10、60 及び 400mg/kg/day で実施され、60mg/kg/day 群の雄 1/22 例が一般状態に変化を示さず死亡し、剖検でも異常が認められなかった。しかし、400mg/kg/day 群を含む他の動物において同様な死亡は認められなかったことから、本薬に起因する死亡ではないと判断された。F₀雄動物で被毛の汚れが認められた他、毒性学的な所見は認められていない。F₀雌動物は、交配前及び交配後の体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、400mg/kg/day 群では有意に減少した。それ以外に着床数、黄体数等に変化は認められず、無毒性量は F₀雄の一般毒性、生殖能 400mg/kg/day、F₀雌の一般毒性 60mg/kg/day、及び F₀雌の生殖能 400mg/kg/day と判断されている。

2) マウス胚・胎児発生試験 (4.2.3.5.2.1)

0、60、200 及び 1000mg/kg/day で実施された。先に行われたマウス 3 ヶ月間投与試験で、血漿中本薬濃度は 200~800mg/kg/day 間で飽和が認められたことから、本試験の最高用量として 1000mg/kg/day が設定された。1000mg/kg/day 群の F₀雌 1/30 例が体温低下、活動性低下、被毛の汚れ等が観察された後死亡した。剖検では死因に関連するような異常は認められず、正常に発育した 10 個の胚を認めた。同群の他の個体で同様の一般状態や剖検所見で異常が認められなかったことから、死亡は本薬投与に起因するものではないと判断された。また、60mg/kg/day と 200mg/kg/day で流産が各 1 例、60mg/kg/day で早産が 1 例認められたが、1000mg/kg/day では認められなかったことから、本薬に直接起因するものではないと判断された。胎児の外表異常、骨格異常及び骨格変異が対照群 (0mg/kg/day) を含めたすべての群で認められたが、発現頻度が対照群と同等又は背景データの範囲内であり、用量依存性も認められないことから、本薬投与による関連は低いと考えられた。無毒性量は F₀雌、F₁胎児とも 1000mg/kg/day と判断されている。

3) ラット胚・胎児発生試験 (4.2.3.5.2.2)

0、60、200 及び 1000mg/kg/day で実施され、対照群の F₀雌 1/25 例が尾根部近くの外傷のため切迫殺された。体重増加抑制及び摂餌量減少がほぼすべての投薬群で認められ、1000mg/kg/day 群の F₀雌では有意であった。剖検所見、胎児の異常、内臓変異及び骨格変異は、発現頻度が対照群と同程度又は背景データの範囲内であり、用量依存性もなく、無毒性量は F₀雌の一般毒性 200mg/kg/day、F₀雌の生殖毒性 1000mg/kg/day 及び F₁胎児 1000mg/kg/day と判断されている。

4) 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 (4.2.3.5.3.1)

0、60、200 及び 1000mg/kg/day で実施され、200mg/kg/day 以上の F₀雌で妊娠中の摂餌量減少が認められ、1000mg/kg/day では有意であったことから、1000mg/kg/day で認められた妊娠