

審議結果報告書

平成 19 年 8 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ケアロード錠 60 μ g、②アイトー錠 60 μ g

[一 般 名] ベラプロストナトリウム

[申 請 者] ①東レ株式会社、②科研製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 7 月 26 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 4 年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

医療事故防止の観点から、販売名を「ケアロード錠 60 μ g」及び「アイトー錠 60 μ g」から「ケアロード LA 錠 60 μ g」及び「ベラサス LA 錠 60 μ g」に変更することとした。

審査報告書

平成 19 年 7 月 18 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ケアロード錠 60 μ g (ケアロード LA 錠 60 μ g 変更予定)
②アイトー錠 60 μ g (プロサイリン SR 錠 60 から変更、今後、ベラサス LA 錠 60 μ g
に変更予定)
- [一 般 名] ベラプロストナトリウム
- [申 請 者] ①東レ株式会社
②科研製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日
- [剤型・含量] 1 錠中にベラプロストナトリウム 60 μ g 含有する徐放性の錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤型医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 優先審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 7 月 18 日

- [販 売 名] ①ケアロード錠 60 μ g (ケアロード LA 錠 60 μ g 変更予定)
②アイトー錠 60 μ g (プロサイリン SR 錠 60 から変更、今後、ベラサス LA 錠 60 μ g
に変更予定)
- [一 般 名] ベラプロストナトリウム
- [申 請 者] ①東レ株式会社
②科研製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)

[審査結果]

提出された資料から、肺動脈性肺高血圧症に対するベラプロストナトリウム徐放錠 (以下、本剤) の有効性及び安全性が示されたと判断する。

日本人原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者対象の任意漸増法による非盲検比較試験において、主要評価項目とした 0 週に対する 12 週 (または中止時) の 6 分間歩行距離の差について、有意な増加が認められた。安全性に関して、46 例全例に 391 件の有害事象が認められた。また、試験の実施時期が異なり、安全性に係る情報の収集方法に相違があるため、厳密とは言えないものの、同様の患者を対象とした本薬速放錠承認時の臨床試験成績と比較しても、徐放化に伴う新たな安全性上の懸念はみられないと判断した。さらに、徐放化による血漿中本薬濃度の C_{max} 低減が、過度な血漿中濃度の上昇に依存する副作用の発現を軽減できる可能性もあると判断した。本薬速放錠と本剤で用法・用量が異なることに起因する安全性上の問題に対しては、添付文書において十分注意喚起し、製造販売後に臨床試験及び全例調査を実施し、さらなる情報を収集する必要があるが、適正に使用されれば、承認の可否に影響するような懸念はないものと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目は、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと考え、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]

肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量]

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして 1 日 120 μ g を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状 (副作用) を十分観察しながら漸次増量する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 360 μ g までとし、2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 19 年 6 月 26 日

I. 申請品目

- [販売名] ①ケアロード錠 60 μ g
②プロサイリン SR 錠 60 (アイトー錠 60 μ g に変更予定)
- [一般名] ベラプロストナトリウム
- [申請者名] ①東レ株式会社
②科研製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日
- [剤型・含量] 1 錠中にベラプロストナトリウム 60 μ g 含有する経口剤
- [申請時効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症
- [申請時用法・用量] 通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして 1 日 120 μ g を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 360 μ g までとし、2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。
- [特記事項] 優先審査

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. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ベラプロストナトリウム(以下、本薬)は、東レ株式会社で合成された経口投与可能なプロスタグランジン I₂(以下、PGI₂)誘導体であり、抗血小板作用(血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用)、血管拡張作用、平滑筋細胞増殖抑制作用等を有する。本薬速放錠(ドルナー錠 20 μ g、プロサイリン錠 20)は、1992 年 1 月に「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」を効能・効果として承認され、1999 年 9 月に「原発性肺高血圧症」の効能・効果について追加承認された。

本薬速放錠投与時には、本薬の血中からの消失が早く(消失半減期約 1 時間)、一方、投与後の急峻な血中濃度上昇に伴う頭痛等の副作用の発現が懸念されるため、血中本薬濃度を目標とする濃度域で維持するためには 1 日 3~4 回の投与が必要であること、また、1 日用量の増加により治療効果が高まることから、本薬の血中濃度の持続化及び必要以上の急上昇の抑制並びに服用回数の低減及び 1 日服用量の増加を目的として本薬徐放錠(ケアロード錠 60 μ g、プロサイリン SR 錠 60:以下、本剤)が開発された。今般、原発性肺高血圧症(以下、PPH: Primary Pulmonary Hypertension)及び膠原病に伴う肺高血圧症(以下、CPH: Collagen Disease associated Pulmonary Hypertension)患者を対象とした臨床試験成績に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として、本剤の承認申請がなされた。

海外では、本薬速放錠は、PPH の効能・効果について、韓国、タイ及びインドネシアにおいて承認されているが、2007 年 6 月現在、本剤の外国における承認実績はない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

新たな資料は、提出されていない。

本剤の原薬は、既承認製剤である本薬速放錠と同一であり、原薬等登録原簿（登録番号218MF10447）に登録されている。また、本薬は、4種の光学異性体（2対のジアステレオマーの関係にあるBPS-314*d*とBPS-314*l*及びBPS-315*d*とBPS-315*l*）の混合物であり、本薬の薬理作用は主にBPS-314*d*に由来すると考えられた（「本薬速放錠初回承認時資料概要へ項」参照）。

(2) 製剤

本剤開発初期に、基剤であるポリエチレンオキシド 5000K（平均分子量500万）（以下、PEO：Polyethylene oxide）の配合比が異なる2処方を使用した製剤スクリーニング単回投与試験（「4.

(i) <提出された資料の概略> (2) 製剤スクリーニング単回投与試験」参照）が実施され、それ以降は、 %のPEOを配合した処方を使用した。第I相単回投与試験（100P1S02及び100P1S05試験）では、含量違いの製剤を使用した。なお、本剤に含有されているPEOは、新添加物であり、日局マクロゴールと同じくポリオキシエチレンとしての分子構造を有する、より重合度の高い化合物である。

本剤は、下記の工程により製造された。第1工程（予備混合/造粒）では、 を用いて、PEO、マクロゴール6000及びL-グルタミン酸を予備混合し、本薬を 添加し、造粒した。第2工程（乾燥/整粒）では、 を用いて、 造粒品を乾燥した後、 を用いて整粒した。第3工程（混合）では、 を用いて整粒品及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠用顆粒を得た。第4工程（打錠）では、 を用いて打錠した。第5工程（包装）では、Press Through Package（以下、PTP）包装機を用い、ポリ塩化ビニルフィルムに錠剤を充填し、アルミニウム箔を加熱シールして裁断後、アルミラミネート袋（以下、AL）に入れ、紙箱に詰めた。なお、第1、2、3及び4工程を重要工程とし、各々の工程を工程条件又は特性のモニタリングにより管理したが、重要中間体及び管理要件は設定しなかった。

規格及び試験方法に関して、性状（肉眼観察）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、HPLC））、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性、溶出性、定量法及び微生物限度を試験項目として、それぞれについて規格が設定された。

安定性試験として、長期保存試験（PTP/AL包装保存、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\pm 5\%\text{RH}$ 、24ヵ月（36ヵ月まで継続予定））、加速試験（PTP/AL包装保存、 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$ 、6ヵ月）、温度に対する苛酷試験（PTP/AL包装保存、 50 ± 2 及び $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、4週間）、湿度に対する苛酷試験（シャーレ（開放）保存、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\pm 5\%\text{RH}$ 、27日）及び光に対する苛酷試験（PTP/AL包装、PTPシート及びシャーレ（開放）保存、白色蛍光ランプ：120万lx・hr、近紫外蛍光ランプ：200W・hr/m²）が実施された。長期保存試験では、性状（肉眼観察、におい）、確認試験（紫外可視吸光度法）、純度試験（類縁物質）（HPLC）、定量、溶出性及び微生物限度が、加速試験では性

状、純度試験（類縁物質）、定量及び溶出性が、湿度及び光に対する苛酷試験では性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、定量及び溶出性が、温度に対する苛酷試験では性状、純度試験（類縁物質）及び溶出性が設定された。

長期保存試験において24ヵ月まで、加速試験において6ヵ月まで、本剤は安定であった。光に対する苛酷試験においてPTP/AL包装保存では安定であったが、開放保存では外観がうすい黄色に変化し、120万lx・hr照射で類縁物質RS1*（本薬の類縁物質）が規格値（■%以下）を超えた。本剤は開放保存の苛酷条件下で光の影響を受けるものの、PTP/AL包装品は、長期保存試験24ヵ月時点におけるRS1*の測定値が■%以下であり、増加は認められず、長期保存試験結果（24ヵ月まで）より、36ヵ月時点までの有効期間の外挿が可能であると推定されたので、本剤の有効期間は36ヵ月と設定された。

<審査の概要>

機構は、溶出試験でパドル法の回転数として100rpmを選定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の溶出メカニズムを反映する試験条件を設定する際の検討で、本薬の溶出は、パドルの回転数に依存して速くなる傾向を示したが、200rpmでは、シンカーとの接触による■■■■等、パドルの攪拌力以外の機械的刺激が測定変動要因となると考え、試験条件として不適と判断した。次に、本薬の溶出とPEOの溶解について、50及び100rpmの攪拌条件下で検討し、PEOの■■■■の差が、溶解プロファイルに与える影響を評価した結果、本薬の溶出は、回転数の影響をわずかに受け、PEOの溶解は、100rpmでは顕著に促進された。これより、50及び100rpmにおける本薬の溶出プロファイルの差には、回転数に依存したPEOの■■■■の差も反映されていると考えられた。徐放剤においては過剰放出がリスクとなることから、PEOの■■■■の変動に伴う著しい溶出変動を検出するために、より強い攪拌力を与え、PEOの■■■■を誘起させたときに、一定の■■■■を保持し、過剰の本薬溶出を起こさないことが評価できる必要がある。以上より、■■■■の薬物拡散だけでなく、PEO■■■■による薬物放出の寄与を反映し、50rpmと比較して、■■■■の変動をより検出し易いと考えられる回転数100rpmを採用した。

機構は、ポリソルベート80を添加した状態で溶出性の規格を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。本剤の製剤設計として、消化管上部から下部での長時間にわたる吸収過程における徐放性及び持続吸収性を確保するため、溶出性の規格設定では、消化液のpHの影響を受けにくい0次溶出を示すことが評価及び確認できる試験法を確立することが必要であった。ポリソルベート80添加及び非添加における各pHでの本薬の溶出性を比較した結果、pH1.2において、非添加の場合、明らかに溶出率が低く、ばらつきが大きかった（10時間後の溶出率：■■±■■%（平均値±標準偏差）、以下同様）が、添加の場合は、時間の経過と共に溶出率が高くなり、ばらつきが小さかった（■■±■■%）。pH1.2のときの本薬の溶解度は■■mg/mLと、試験液条件として十分な溶解度であり、また、本剤の主要な製剤構成成分であるPEO、マクロゴール6000及びグルタミン酸は試験液中で■■■■することにより本薬を溶出することから、ポリソルベート80非添加のpH1.2の試験液で溶出率が低く、ばらつきが大きかった理由として、試験液からの回収の低さによるものと考えられ、本薬は酸性側で非解離状態であり、試験に使用した

*新薬承認情報公表時に置き換え

器具への吸着が原因であると推定された。以上より、ポリソルベート 80 を添加した状態で規格を設定したことは妥当と考えた。なお、ポリソルベート 80 を添加した試験液において、本剤が pH に依存しない溶出特性を示し、ポリソルベート 80 の添加は、錠剤からの本薬の溶出性に影響を及ぼさないことから、ポリソルベート 80 を添加した状態で規格を設定したことは妥当と考えた。

機構は、安定性試験の確認試験において、規格及び試験方法と異なる試験方法を用いた理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤から本薬を抽出し、紫外吸収スペクトルを測定するよりも、HPLC で原薬成分を分離し、紫外吸収スペクトルを測定する方が、より特異性の高い確認試験となる上、有機溶媒を用いた抽出操作を行う必要がなく試験操作の合理化が図れるため、試験法を変更した。なお、同時期に実施した紫外吸収スペクトル法及び HPLC の結果より、両試験方法により同等の結果が得られることが確認された。

機構は、以上の申請者の回答も踏まえて審査し、品質に関して、特段の問題はないと判断した。また、提出された資料より、新添加物である PEO の規格及び試験方法並びに本剤での使用量における安全性には特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 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) ヒト血小板凝集抑制作用の検討 (添付資料4.2.1.1-1)

ヒト全血に本薬 (0.048~0.38nmol/L) を添加した後に調製した多血小板血漿において、アデノシン2リン酸 (以下、ADP : Adenosine diphosphate) (1.5及び2.5 μ mol/L) 刺激血小板凝集は、本薬非添加時と比較して有意に抑制された (それぞれ0.048nmol/L以上及び0.095nmol/L以上の添加時、n=9)。

申請者は、本試験において、有意な作用が認められた全血添加時の最小有効本薬濃度 (0.048nmol/L : BPS-314*d*として5pg/mL) は、第 I 相単回投与試験 (100P1S06試験) において、健康成人に本剤120 μ gを投与した12時間後の血漿中濃度 (BPS-314*d*濃度の平均値 : 7.7pg/mL) とほぼ同じであり、投与後12時間にわたって血小板凝集抑制作用が観察されたことを裏付けていると考察している。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

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ADP惹起血小板凝集抑制作用と肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH：Pulmonary Arterial Hypertension）に対する有効性の関係について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。血小板凝集抑制作用は本剤のPAHに対する有効性を説明する機序の一つであると考えられるが、第Ⅱ相試験（100PHS01試験）において、本薬が右心機能を反映する6分間歩行距離、平均肺動脈圧及び全肺血管抵抗の低下等を改善したことには、血小板凝集抑制作用のみならず、肺血管拡張作用及び平滑筋増殖抑制作用も併せて複合的に関与したものと考えられ、ADP刺激を含む血小板凝集抑制作用がPAH治療における本薬の効果にどの程度寄与しているか推定するのは困難である。しかしながら、PAHの発症及び増悪には、血小板の凝集による微小血栓形成に起因する肺細血管の閉塞が関与し（Circulation 42: 1163-1184, 1970、Circulation 70: 580-587, 1984）、さらに、凝集した血小板から放出されるセロトニン及び血小板由来増殖因子は、肺動脈の攣縮、肺血管中膜の筋性肥大を介してPAHを増悪させる（Cardiovasc Res. 27: 1619-1623, 1993、Am J Physiol. 264: L100-106, 1993）。また、血小板から放出される、トロンボキサン_{A2}、血小板活性化因子等も肺細血管における血栓形成や肺血管のリモデリングに関与する（J Am Coll Cardiol. 43: 13S-24S, 2004）ため、血小板凝集を継続して抑制することにより、血栓形成のみならず、肺血管の攣縮や肺血管平滑筋細胞の増殖も抑制されるものとする。なお、本薬は、ADPだけでなく、コラーゲン及びアラキドン酸刺激血小板凝集（Jpn J Pharmacol. 47: 1-10, 1988）並びにズリ応力惹起血小板凝集及び血小板由来増殖因子放出（現代医療 24: 109-117, 1992）、P-セレクトリン発現（Prog Med. 19: 2817-2820, 1999）等も抑制する。

実際、健康成人において、本剤120 μ g単回投与により最大約50%のADP惹起血小板凝集抑制が投与後12時間までみられ、PAH患者において、本剤120～180 μ gの1日2回投与によって6分間歩行の改善や、肺血行動態の改善が認められており（第Ⅱ相試験（100PHS01試験））、同様の関係が類薬でも認められている（Eur Respir J. 19: 518-524, 2002、NEJM. 342: 1866-1870, 2000）。

機構は、申請者が「本薬は血管平滑筋細胞及び血小板の細胞内サイクリックアデノシン1リン酸を上昇させることにより、肺血管の拡張作用、抗血小板作用、肺血管中膜の筋性肥大抑制作用をもたらす、PAHに対して有効性を示す」と主張していることも踏まえ、本剤120 μ gを投与後の血小板凝集抑制以外の本薬の作用の持続性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。*In vitro* 試験におけるヒト血小板凝集抑制作用（効能追加承認時資料ホー6）、ヒト平滑筋細胞増殖（肺血管中膜の筋性肥大に関与）抑制作用（効能追加承認時資料ホー7）並びにヒト肺血管拡張作用（イヌ肺血管拡張作用（効能追加承認時資料ホー5）及びヒトとイヌの薬理作用の効力比（Prostaglandins 29: 673-688, 1985）より推定）は、本剤120 μ g食後投与時の最低血漿中濃度（以下、 C_{min} ）（BPS-314dとして約7pg/mL、第Ⅰ相反復投与試験（100P1S03試験））と、本剤の最大用量180 μ g食後7日間反復投与時の7日目の最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）（BPS-314dとして約70pg/mL）の濃度範囲でいずれもBPS-314dの濃度依存的に認められた。なお、食後7日間反復投与時の7日目の C_{max} は第Ⅰ相単回投与試験（100P1S02試験）及び100P1S05試験より本剤食後投与時の C_{max} に線形性が認められていることを基に、第Ⅰ相反復投与試験（100P1S03試験）成績より算出した。また、第Ⅰ相単回投与試験（100P1S06試験）における、血小板二次凝集抑制率と血漿中BPS-314d濃度の関係の一次回帰直線は、*in vitro*における血小板凝集抑制作用－濃度曲線と近似していた。さらに、PAH患者に本薬速放錠40 μ gを食後単回投与した際の肺血管抵抗低下率（肺血管拡張作用を反映）（J Cardiovasc Pharmacol. 45: 286-289, 2005）と、第Ⅰ相反復投与試験（100P1S03試験）における本剤1回目投与後の血漿中

BPS-314d濃度についてのピアソンの相関係数は0.94であり、一次回帰直線は*in vitro*のBPS-314d濃度－肺血管拡張作用曲線上又はその延長上に見られたことから、本作用は本剤 120 μ g 投与後 12 時間程度持続すると推察された。

一方、肺血管中膜の筋性肥大を惹起する平滑筋細胞増殖に対する本薬の抑制作用については、*in vitro*での最小有効濃度は算出されていないが、検討最小濃度（BPS-314dとして30pg/mL）で、約57%の抑制が認められており、本濃度は、本剤 120 μ g 食後7日間反復投与7日目での投与2及び4時間後の血漿中濃度（BPS-314dとして35.4及び29.4pg/mL：第1相反復投与試験（100PIS03試験）から算出）付近であることから、*in vivo*において少なくとも投与後2時間以上本作用の持続が期待できる。

機構は、以下のように考える。申請者が考える本薬の作用機序のうち、本剤投与による作用持続に関する検討は血小板凝集抑制作用でしか検討されていないが、本剤投与後12時間後においても本薬の重要な作用機序の一つと考えられる血小板凝集抑制作用については、病態の増悪等の抑制に十分であるか不明であるものの、持続していることが示されている。また、様々な試験成績を総合した検討からではあるが、血漿中濃度－作用関係と有効濃度の検討より、血小板凝集抑制以外にも、本薬の肺血管拡張作用及び平滑筋細胞増殖抑制作用が、本薬速放錠投与時よりも長く、一定時間以上維持される可能性が示唆されており、本剤による本薬徐放化の意義は推定可能である。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収（添付資料4.2.2.7-2）

イヌに本剤及び本薬速放錠をそれぞれ180 μ g 絶食下経口投与した時、本薬のC_{max}はそれぞれ573 \pm 512pg/mL（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び6,750 \pm 4,090pg/mLであり、本剤投与時、本薬速放錠と比較して1/10未満に低下し、血漿中本薬濃度の平均滞留時間（以下、MRT）及び平均滞留時間の分散（以下、VRT）は本薬速放錠投与時と比較して本剤投与時では5倍程度の増加が認められた。一方、本剤及び本薬速放錠の投与後24時間までの血漿中本薬濃度－曲線下面積（以下、AUC）（AUC_{0-24hr}、以下、時間（期間）については同様に表示）は3,380 \pm 3,180及び3,790 \pm 1,890pg \cdot hr/mLであり、本薬速放錠に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティ（以下、相対的BA）は94.1 \pm 71.6%であった。非絶食下経口投与した時、本剤及び本薬速放錠のAUC_{0-24hr}はそれぞれ887 \pm 692及び2,040 \pm 730pg \cdot hr/mLに低下し、本薬速放錠（非絶食下投与）に対する相対的BAも41.1 \pm 30.6%に低下した。非絶食下経口投与では血漿中濃度推移パターンの個体間のばらつきも大きくなり、投与後24時間までの血漿中濃度時間曲線の1次モーメント下面積（以下、AUMC_{0-24hr}）は3,300 \pm 3,430pg \cdot hr²/mL及び3,730 \pm 4,330pg \cdot hr²/mLと平均値よりも標準偏差の方が大きい値を示した。

(2) 分布

新たな資料は提出されていない。

(3) 代謝

新たな資料は提出されていない。

(4) 排泄

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

イヌにおいて、本剤の本薬速放錠に対する相対的 BA の平均は 94.1%であり、MRT の延長及び VRT の増加も認められたことから、徐放化により、 C_{max} は低下しても、吸収量は低下させずに血漿中濃度が維持されることが示された。しかしながら、ヒトにおける本薬速放錠に対する本剤の相対的 BA は 63%と、イヌと比較して低くなっており、本薬の徐放化の臨床的意義については、詳細に検討する必要があると考える（「4. (i) <審査の概要>」参照）。

(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

新たな資料は提出されていない。

(2) 反復投与毒性試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.2-1）

マウスにおける小核試験が新たに実施された。マウスに本薬 20mg/kg（陰性対照群：注射用水、陽性対照群：シクロホスファミド 50mg/kg）を単回経口投与した結果、小核を有する多染性赤血球数及び正染色性赤血球に対する多染性赤血球の割合について、陰性対照群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかったこと（陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球が統計学的に有意に増加）から、本薬はマウス骨髄細胞に対して小核発現を誘発しないと考えられた。

(4) がん原性試験

新たな資料は提出されていない。

(5) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6-1-1、-2 及び-3、4.2.3.7.6-2-1-1、-2 及び-3、4.2.3.7.6-2-1-4、-5 及び-6）

3種の不純物① RS2*、RS3* 及び RS4* それぞれ■、■及び■%、② RS1* ■%及び③ RS5* ■%を含有させた本薬 0.04、0.2 及び 1mg/kg/day をラットに 14 日間反復経口投与し、本薬単独群と比較した結果、毒性所見は同様であった。ネズミチフス菌及び大腸菌を用いて復帰突然変異試験を実施した結果、用量依存的な復帰変異コロニー数の増加はなく、陰性と判断された。また、新生チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験においても、染色体構造異常の出現頻度増加は認められず、陰性と判断された。

*新薬承認情報公表時に置き換え

<機構の審査の概要>

新たに実施された毒性試験及び既承認の本薬速放錠における毒性試験成績より、本剤の安全性に大きな問題はないと判断された。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態を検討するために、本薬及びBPS-314dの血漿中並びに尿中濃度が測定された。定量限界は、ガスクロマトグラフ/質量分析（以下、GC-MS）法ではBPS-314dについて血漿で2.1pg/mL（製剤スクリーニング単回投与試験（S100STP01試験）において5pg/mLと設定）であり、高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析（以下、LC-MS/MS）法では本薬、BPS-314dともに血漿で5pg/mL、尿で20pg/mLであった。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) Caco-2 培養細胞による *in vitro* 膜透過性（添付資料 3.2.P.2.1.1.9）

酢酸緩衝液（pH4.0 及び 5.0）及び HBSS（Hank's balanced salts solution）-10mmol/L HEPES（N-[2-Hydroxyethyl] piperazine N'-[2-ethane-sulfonic acid]）緩衝液（pH7.4）中の Caco-2 細胞において、本薬 ³H-標識体（10μmol/L）の累積細胞膜透過量は、pH4.0>5.0>7.4 の順で大きくなり、本薬が分子型で存在する割合が高い酸性領域において、中性領域よりも膜透過性が高くなることが示唆された。

2) 代謝に関与するチトクローム P450（以下、CYP）分子種（添付資料 5.3.2.2-1）

本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定に、昆虫細胞に発現させたヒト CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11）を用いて検討した。本薬は CYP2C8 により、添加量の約 3%とわずかな代謝を受けたが、その他の分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11）では代謝されなかった。

3) 酵素誘導及び阻害（添付資料 5.3.2.2-2 及び-3）

本薬 1、10 及び 100μmol/L 存在下、ヒト肝細胞を 72 時間インキュベートした後、フェナセチン脱エチル化活性（CYP1A2）、トルブタミド水酸化活性（CYP2C9）、S-メフェニトイン水酸化活性（CYP2C19）及びニフェジピン水酸化活性（CYP3A4）のいずれの上昇も認められなかった。

本薬 1μmol/L 存在下、ヒト肝ミクロソームと 7 種の CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に対する 8 種の指標基質（CYP3A4 に対しては 2 種の基質）を 5～20 分間インキュベートした後、酵素活性の残存率はそれぞれ 102.09%（CYP1A2）、101.29%（CYP2A6）、99.68%（CYP2C8）、103.88%（CYP2C9）、94.67%（CYP2C19）、100.26%（CYP2D6）並びに 97.05 及び 107.45%（CYP3A4）であった。

(2) 製剤スクリーニング単回投与試験（S100STP01試験、添付資料 5.3.3.1-1）

健康成人男性 16 例（各群 8 例）に、PEO 配合比 ■■■% の候補製剤（STP-1）又は PEO 配合

比■%の候補製剤 (STP-2) 120 μ g を空腹時に経口投与した時、STP-1 投与時の BPS-314d の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、いずれも STP-2 投与時の約 2 倍であった。被験者別の投与 4 及び 8 時間後の血漿中 BPS-314d は、STP-1 群では 8 例全てにおいて検出されたのに対して、STP-2 群では投与 4 時間後で 1/8 例、投与 8 時間後で 3/8 例において検出されなかった。

以上より、BA 及び持続性の点で優れた STP-1 (本剤) を開発製剤として以降の臨床試験に用いた。

(3) 健康成人における薬物動態 (単回投与)

1) 単回投与試験 (100P1S01 試験、添付資料 5.3.3.1-2)

健康成人男性 12 例 (各群 6 例) に、本剤 120 μ g 及び本薬速放錠 40 μ g をクロスオーバー法 (休薬期間 11 日間) にて空腹時単回投与した。本剤及び本薬速放錠投与時の本薬の C_{max} はそれぞれ 97.1 \pm 30.8 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 485.6 \pm 184.2pg/mL、AUC は 1,352 \pm 402 (投与 48 時間後まで) 及び 717 \pm 269pg \cdot hr/mL (投与 24 時間後まで)、BPS-314d の C_{max} は 27.7 \pm 10.3 及び 184.3 \pm 81.3pg/mL、AUC は 234 \pm 90 (投与 48 時間後まで) 及び 159 \pm 51pg \cdot hr/mL (投与 24 時間後まで) であった。また、本剤投与時の BPS-314d の MRT は、本薬速放錠投与時より約 9 倍長くなり、血漿中濃度の持続が確認された。一方、本薬速放錠に対する本剤の相対的 BA は、最終採血時点までの本薬及び BPS-314d の血漿中濃度から算出するとそれぞれ 63 及び 49% であり、徐放化により低下した。

本剤の投与 48 時間後までの本薬及び BPS-314d の累積尿中排泄率 (0.653 及び 0.593%) は、本薬速放錠投与後 (0.926 及び 0.836%) に比べて有意に少なかった。一方、投与 4 時間後までの本薬及び BPS-314d の累積尿中排泄率は、本剤では 0.078 及び 0.092%、本薬速放錠では 0.776 及び 0.793% であった。

2) 食事の影響 (100P1S02 試験、添付資料 5.3.3.1-3)

健康成人男性 24 例 (各群 6 例) に、本剤 120 又は 180 μ g を食後 30 分又は空腹時、クロスオーバー法 (休薬期間 13 日間) にて単回投与した。本剤 120 μ g 食後及び空腹時投与の本薬濃度の C_{max} はそれぞれ 178.5 \pm 74.3pg/mL (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 113.2 \pm 41.7pg/mL、 AUC_{0-48hr} は 1,076 \pm 322 及び 1,073 \pm 383pg \cdot hr/mL であり、BPS-314d の C_{max} は 56.0 \pm 19.1 及び 35.1 \pm 15.9 pg/mL、 AUC_{0-48hr} は 233 \pm 74 及び 214 \pm 125pg \cdot hr/mL であった。 C_{max} 及び AUC_{0-48hr} の食後/空腹時の比の 90% 信頼区間は、1.222 \sim 2.249 及び 1.010 \sim 1.769 であった。また、本剤 180 μ g 食後及び空腹時投与の本薬の C_{max} は 264.5 \pm 112.9 及び 177.4 \pm 69.2pg/mL、 AUC_{0-48hr} は 1,989 \pm 847 及び 2,242 \pm 1,078pg \cdot hr/mL であり、BPS-314d の C_{max} は 77.0 \pm 41.6 及び 42.3 \pm 16.0pg/mL、 AUC_{0-48hr} は 360 \pm 195 及び 355 \pm 216pg \cdot hr/mL であった。 C_{max} 及び AUC_{0-48hr} の食後/空腹時の比の 90% 信頼区間は、1.310 \sim 2.198 及び 0.861 \sim 1.278 であった。以上の結果から、本剤の薬物動態は食事の有無による影響を受けると判断された。

(4) 健康成人における薬物動態 (反復投与)

1) 1 日 2 回反復投与試験 (100P1S03 試験、添付資料 5.3.3.1-4)

健康成人男性 12 例 (各群 6 例) に、本剤 120 μ g を 1 日 2 回及び本薬速放錠 40 μ g を 1 日 3 回、いずれも食後 30 分に 7 日間、クロスオーバー法 (休薬期間 14 日間) にて投与した。