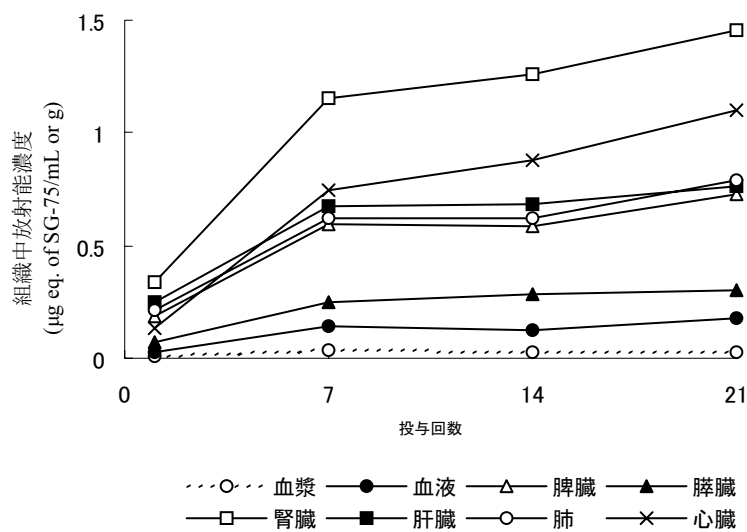


2) ラットに反復投与後の臓器・組織内濃度

(添付資料へー10：初回承認時資料の再提出)

SD 系雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg/day を 21 日間にわたって反復投与し、7 回、14 回、21 回投与後各 24 時間後における組織中放射能濃度について検討した。7 回、14 回、21 回投与後の副腎、腎臓、肝臓、肺、心臓、下垂体、精巣、胃等では、単回投与時と同様に、血漿よりも高い放射能の分布がみられた(表へ- 10)。また、精巣、胃を除く上記の組織においては 14 回、21 回と、投与回数が増すにつれて、わずかながら放射能が高くなる傾向がみられた(図へ- 16)。投与 2 時間後の主要組織中には SG-75 未変化体がほとんど存在していないこと、また、SG-75 はニコチンアミドに代謝され、生体内に取り込まれることが明らかにされている。したがって、反復投与時にみられる放射能の滞留傾向は、代謝物の一部が生体内に取り込まれ、生体成分として存在することによるものと考えられた。



図へ- 16 ラットに $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を反復静脈内投与した 24 時間後の組織中放射能濃度推移
各点は平均値 (n = 3)

表へ- 10 ラットに ^{14}C SG-75 1 mg/kg を反復静脈内投与した 24 時間後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (SG-75 換算 $\mu\text{g eq./g}$ あるいは $\mu\text{g eq./mL}$)		
	7 回投与	14 回投与	21 回投与
血液	0.146 $\pm$ 0.006	0.128 $\pm$ 0.011	0.174 $\pm$ 0.003
血漿	0.032 $\pm$ 0.001	0.027 $\pm$ 0.001	0.028 $\pm$ 0.001
前立腺	0.272 $\pm$ 0.037	0.243 $\pm$ 0.030	0.234 $\pm$ 0.022
精囊	0.237 $\pm$ 0.016	0.233 $\pm$ 0.031	0.287 $\pm$ 0.050
膀胱	0.462 $\pm$ 0.025	0.489 $\pm$ 0.029	0.558 $\pm$ 0.015
精巣上体	0.467 $\pm$ 0.023	0.534 $\pm$ 0.075	0.706 $\pm$ 0.071
腸間膜リンパ節	0.510 $\pm$ 0.044	0.503 $\pm$ 0.055	0.620 $\pm$ 0.075
腹腔内脂肪	0.102 $\pm$ 0.029	0.165 $\pm$ 0.024	0.110 $\pm$ 0.024
脾臓	0.598 $\pm$ 0.041	0.587 $\pm$ 0.070	0.732 $\pm$ 0.067
膵臓	0.252 $\pm$ 0.054	0.280 $\pm$ 0.073	0.302 $\pm$ 0.041
副腎	1.102 $\pm$ 0.072	1.095 $\pm$ 0.158	1.350 $\pm$ 0.116
腎臓	1.156 $\pm$ 0.099	1.257 $\pm$ 0.151	1.456 $\pm$ 0.111
肝臓	0.676 $\pm$ 0.051	0.679 $\pm$ 0.084	0.766 $\pm$ 0.018
胸腺	0.458 $\pm$ 0.028	0.443 $\pm$ 0.039	0.536 $\pm$ 0.048
肺	0.624 $\pm$ 0.043	0.618 $\pm$ 0.071	0.792 $\pm$ 0.075
心臓	0.749 $\pm$ 0.066	0.880 $\pm$ 0.060	1.103 $\pm$ 0.006
大動脈	0.342 $\pm$ 0.018	0.257 $\pm$ 0.063	0.513 $\pm$ 0.015
顎下腺	0.427 $\pm$ 0.023	0.431 $\pm$ 0.042	0.518 $\pm$ 0.032
甲状腺	0.432 $\pm$ 0.019	0.428 $\pm$ 0.026	0.525 $\pm$ 0.032
舌	0.519 $\pm$ 0.038	0.498 $\pm$ 0.052	0.754 $\pm$ 0.060
眼球	0.212 $\pm$ 0.010	0.234 $\pm$ 0.024	0.316 $\pm$ 0.009
脳	0.421 $\pm$ 0.100	0.534 $\pm$ 0.056	0.683 $\pm$ 0.05
下垂体	0.766 $\pm$ 0.024	1.065 $\pm$ 0.233	1.176 $\pm$ 0.232
皮膚	0.212 $\pm$ 0.025	0.226 $\pm$ 0.028	0.856*
筋肉	0.556 $\pm$ 0.042	0.735 $\pm$ 0.092	1.359 $\pm$ 0.503
骨髄	0.427 $\pm$ 0.031	0.378 $\pm$ 0.029	0.456 $\pm$ 0.029
骨	0.099 $\pm$ 0.022	0.058 $\pm$ 0.006	0.085 $\pm$ 0.012
精巣	0.364 $\pm$ 0.025	0.375 $\pm$ 0.050	0.356 $\pm$ 0.025
胃	0.559 $\pm$ 0.002	0.606 $\pm$ 0.053	0.577 $\pm$ 0.016
小腸	0.209 $\pm$ 0.052	0.329 $\pm$ 0.053	0.289 $\pm$ 0.020
大腸	0.270 $\pm$ 0.044	0.397 $\pm$ 0.077	0.330 $\pm$ 0.016

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差 (n = 3)、*: n = 2

3) 胎盤・胎児への移行性

(添付資料へー8、11：初回承認時資料の再提出)

妊娠 12 日目および 19 日目のラットについて ^{14}C SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の胎児移行性について検討した。妊娠 12 日目および 19 日目のラットのいずれの場合においても、雄性ラットの場合と同様に、副腎、腎臓、肝臓、肺、下垂体、胃等に血漿よりも高い放射能の分布がみられた。さらに、胎盤、卵巣、子宮等の生殖器ならびに胎児にも高濃度の放射能の分布がみられた。母獣血漿中放射能の消失に比べ、母獣組織および胎児中の放射能の消失は遅く、雄性ラットの場合と同様の分布、消失傾向が認められた。

胎児各組織中への放射能の移行性については、妊娠 19 日目のラットを用いて検討した。胎児の血液、腎臓、肝臓および脳中の放射能は、投与 0.5 時間後にそれぞれ 0.987、0.985、0.954 および 0.835 $\mu\text{g eq./g}$ と最高値を示し、以後、いずれの組織中放射能も母獣組織の場合と同様に、緩やかに消失した（表へ- 11）。この消失の遅延傾向は、代謝物の一部が生体内に取り込まれ、生体成分として存在することによるものと考えられた。

表へ- 11 妊娠 19 日目ラットに ^{14}C SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与した後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (SG-75 換算 $\mu\text{g eq./g}$ あるいは $\mu\text{g eq./mL}$)			
	0.5 時間後	2 時間後	8 時間後	24 時間後
血液	1.366 $\pm$ 0.098	0.781 $\pm$ 0.056	0.099 $\pm$ 0.011	0.019 $\pm$ 0.001
血漿	1.578 $\pm$ 0.094	0.889 $\pm$ 0.055	0.092 $\pm$ 0.011	0.009 $\pm$ 0.001
膀胱	1.665 $\pm$ 0.156	1.678 $\pm$ 0.553	0.462 $\pm$ 0.079	0.094 $\pm$ 0.006
卵巣	1.206 $\pm$ 0.062	0.862 $\pm$ 0.029	0.405 $\pm$ 0.031	0.203 $\pm$ 0.009
腸間膜リンパ節	1.100 $\pm$ 0.055	0.824 $\pm$ 0.051	0.429 $\pm$ 0.050	0.171 $\pm$ 0.007
腹腔内脂肪	0.216 $\pm$ 0.018	0.130 $\pm$ 0.009	0.042 $\pm$ 0.006	0.029 $\pm$ 0.004
脾臓	1.091 $\pm$ 0.076	0.853 $\pm$ 0.020	0.442 $\pm$ 0.050	0.207 $\pm$ 0.014
膵臓	0.946 $\pm$ 0.061	0.609 $\pm$ 0.008	0.166 $\pm$ 0.006	0.081 $\pm$ 0.005
副腎	1.343 $\pm$ 0.055	0.926 $\pm$ 0.072	0.453 $\pm$ 0.044	0.324 $\pm$ 0.009
腎臓	1.873 $\pm$ 0.179	1.491 $\pm$ 0.120	0.573 $\pm$ 0.036	0.365 $\pm$ 0.038
肝臓	1.526 $\pm$ 0.066	1.238 $\pm$ 0.048	0.606 $\pm$ 0.081	0.216 $\pm$ 0.015
胸腺	1.003 $\pm$ 0.071	0.768 $\pm$ 0.038	0.320 $\pm$ 0.033	0.153 $\pm$ 0.010
肺	1.337 $\pm$ 0.133	1.082 $\pm$ 0.027	0.500 $\pm$ 0.051	0.222 $\pm$ 0.014
心臓	1.066 $\pm$ 0.071	0.711 $\pm$ 0.041	0.192 $\pm$ 0.016	0.106 $\pm$ 0.012
大動脈	0.939 $\pm$ 0.043	0.504 $\pm$ 0.062	0.144 $\pm$ 0.011	0.074 $\pm$ 0.008
顎下腺	1.046 $\pm$ 0.069	0.719 $\pm$ 0.031	0.216 $\pm$ 0.022	0.107 $\pm$ 0.006
甲状腺	1.107 $\pm$ 0.075	0.785 $\pm$ 0.020	0.254 $\pm$ 0.020	0.117 $\pm$ 0.008
舌	1.034 $\pm$ 0.085	0.702 $\pm$ 0.038	0.195 $\pm$ 0.015	0.099 $\pm$ 0.008
眼球	0.679 $\pm$ 0.059	0.540 $\pm$ 0.020	0.138 $\pm$ 0.014	0.038 $\pm$ 0.003
脳	0.760 $\pm$ 0.048	0.492 $\pm$ 0.022	0.163 $\pm$ 0.018	0.080 $\pm$ 0.004
下垂体	1.116 $\pm$ 0.052	0.904 $\pm$ 0.040	0.372 $\pm$ 0.042	0.171 $\pm$ 0.010
皮膚	0.846 $\pm$ 0.082	0.530 $\pm$ 0.032	0.124 $\pm$ 0.011	0.043 $\pm$ 0.004
筋肉	0.944 $\pm$ 0.055	0.616 $\pm$ 0.035	0.130 $\pm$ 0.014	0.053 $\pm$ 0.003
骨髄	1.052 $\pm$ 0.096	0.774 $\pm$ 0.029	0.324 $\pm$ 0.039	0.145 $\pm$ 0.003
骨	0.147 $\pm$ 0.005	0.127 $\pm$ 0.023	0.035 $\pm$ 0.003	0.015 $\pm$ 0.002
胎盤	1.038 $\pm$ 0.068	0.775 $\pm$ 0.031	0.304 $\pm$ 0.037	0.175 $\pm$ 0.008
子宮	0.685 $\pm$ 0.037	0.543 $\pm$ 0.037	0.180 $\pm$ 0.004	0.116 $\pm$ 0.009
胃	1.659 $\pm$ 0.240	1.094 $\pm$ 0.066	0.252 $\pm$ 0.023	0.156 $\pm$ 0.004
小腸	0.585 $\pm$ 0.048	0.553 $\pm$ 0.092	0.255 $\pm$ 0.050	0.103 $\pm$ 0.021
大腸	0.733 $\pm$ 0.071	0.826 $\pm$ 0.024	0.244 $\pm$ 0.013	0.124 $\pm$ 0.012
羊水	0.725 $\pm$ 0.079	0.450 $\pm$ 0.034	0.155 $\pm$ 0.018	0.010 $\pm$ 0.000
胎児	0.995 $\pm$ 0.072	0.806 $\pm$ 0.035	0.218 $\pm$ 0.007	0.095 $\pm$ 0.007
胎児血液	0.987 $\pm$ 0.080	0.678 $\pm$ 0.036	0.124 $\pm$ 0.014	0.055 $\pm$ 0.006
胎児腎臓	0.985 $\pm$ 0.085	0.762 $\pm$ 0.029	0.297 $\pm$ 0.026	0.111 $\pm$ 0.008
胎児肝臓	0.954 $\pm$ 0.087	0.738 $\pm$ 0.038	0.330 $\pm$ 0.033	0.127 $\pm$ 0.012
胎児脳	0.835 $\pm$ 0.063	0.591 $\pm$ 0.091	0.290 $\pm$ 0.022	0.134 $\pm$ 0.007
胎児残骸	0.953 $\pm$ 0.115	0.843 $\pm$ 0.272	0.266 $\pm$ 0.026	0.102 $\pm$ 0.004

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差 (n = 3)

4) 血清たん白質との結合

(添付資料へー19：初回承認時資料の再提出)

① *in vitro* たん白結合率

ラット、イヌおよびヒトの各血清たん白に対する SG-75 の結合率を限外濾過法により検討した。SG-75 濃度 1～100 µg/mL の範囲における結合率はラットで 59.0～82.0%、イヌで 20.8～31.6%、ヒトで 34.2～41.5%であった（表へ- 12）。

② *in vivo* たん白結合率

ラットおよびイヌに SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与し、得られた血清を用いてたん白結合率を検討した（表へ- 13）。ラットの場合、SG-75 濃度 0.31、1.23 µg/mL における結合率はそれぞれ 86.1、79.3%、イヌの場合、0.58、1.10 µg/mL の濃度でそれぞれ 17.9、15.9%であった。

表へ- 12 SG-75 の血清たん白結合率 *in vitro* 試験

動物種	SG-75 濃度 (µg/mL)		
	1	10	100
ラット	82.0 ± 1.1	80.4 ± 0.8	59.0 ± 0.8
イヌ	31.6 ± 2.6	25.6 ± 0.8	20.8 ± 5.5
ヒト	41.5 ± 2.7	36.7 ± 1.3	34.2 ± 1.8

数値は血清たん白結合率(%), 平均値 ± 標準誤差 (n=3) を示す。

表へ- 13 ラットおよびイヌにおける SG-75 の *in vivo* 血清たん白結合率試験

動物種	SG-75 濃度 (µg/mL)		動物種	SG-75 濃度 (µg/mL)	
	0.31 ± 0.03	1.23 ± 0.05		0.58 ± 0.02	1.10 ± 0.03
ラット	86.1 ± 1.7	79.3 ± 1.9	イヌ	17.9 ± 3.5	15.9 ± 4.9

数値は血清たん白結合率(%), 平均値 ± 標準誤差 (n=3) を示す。

ラット、イヌ、ヒトにおける SG-75 の血清たん白結合率には種差がみられたが、いずれの動物種においても強い結合はみられなかった。

(3) 代謝

(添付資料へー13～15、18、20～22：初回承認時資料の再提出、添付資料へー23)

1) 代謝物の検索及び代謝経路

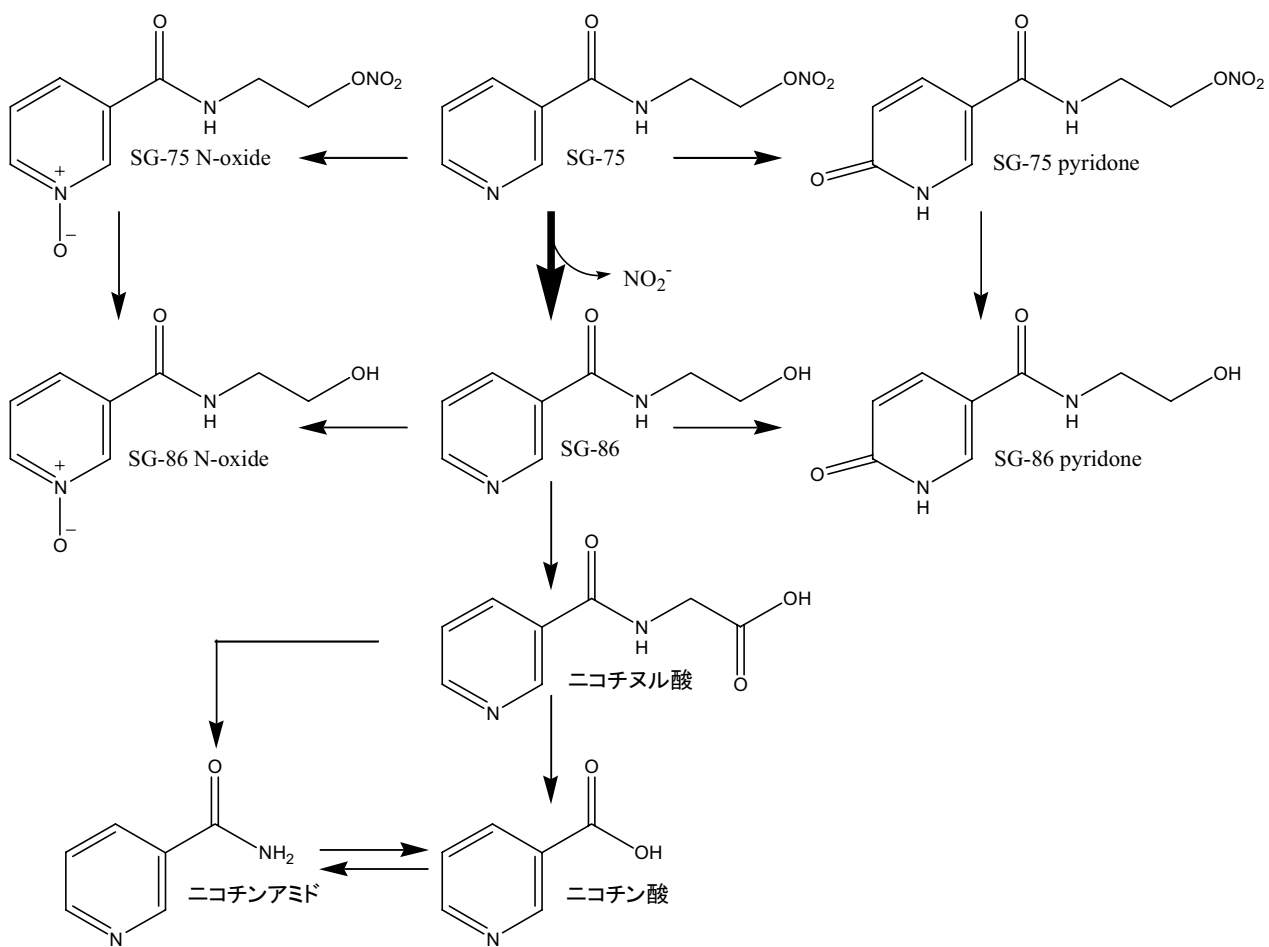
(添付資料へー13、18、21：初回承認時資料の再提出)

ラット、モルモット、イヌおよびヒトの尿中代謝物について同定および推定を実施した。

ラットに非標識 SG-75、d₃-SG-75 あるいは[¹⁴C]SG-75 を静脈内投与し、TLC、HPLC および GC-MS を用いて尿中代謝物の構造解析を試みた。ラットの尿中には、SG-75 の硝酸エステル部分が代謝された SG-86、さらに側鎖が酸化されたニコチヌル酸、ならびに SG-75 および SG-86 両者の各ニコチン酸部分が酸化された N-オキシド体およびピリドン体、さらに生体内成分としても存在するニコチンアミドおよびニコチン酸の存在が明らかとなった。

モルモットおよびイヌの尿中代謝物については、合成標品とのクロマトグラム上の比較等から、ラット同様の代謝物の存在を推定した（図へ- 17）。

健常成人男性に d₃-SG-75 6 mg/body/hr を 6 時間にわたって静脈内へ持続投与し、SG-75 の代謝物について検討した。尿中代謝物を各種のクロマトグラフィーにより分離精製し、GC-MS により、SG-75、SG-75 pyridone、SG-75 N-oxide、SG-86、SG-86 N-oxide、ニコチヌル酸およびニコチン酸等、7 種類の代謝物を同定した。ヒトにおける SG-75 の代謝経路もラット等と同様と推定された（図へ- 17）。SG-75 はニコチン酸あるいはニコチンアミドにまで代謝された後、一部は NAD、NADP として生体内に取り込まれているものと推察された。



図へ- 17 ラット、イヌおよびヒトにおける SG-75 の推定代謝経路

2) 代謝物の生体内への取り込み

(添付資料へー14：初回承認時資料の再提出)

[¹⁴C]SG-75 を静脈内投与したモルモットの体内には投与後、長時間にわたって放射能が残存していることから、臓器内への放射能の分布と代謝物との関係について検討した。モルモットに[¹⁴C]SG-75 3 mg/kg を静脈内投与した場合、投与 24 時間後の肝臓中には投与放射能の 4.8%の放射能が残存し、少なくとも 6 種類の代謝物が確認された。その内の 2 種類は SG-86 およびニコチヌル酸であった。しかし、肝臓に分布した放射能の 50%以上は内因性物質である NAD、NADP あるいはニコチンアミドとして存在することが明らかとなった。したがって、投与後長時間にわたって放射能が滞留する理由の一つは SG-75 の代謝物が内因性物質に変換され、生体内へ取り込まれていることによるものと推察された。

3) 代謝部位

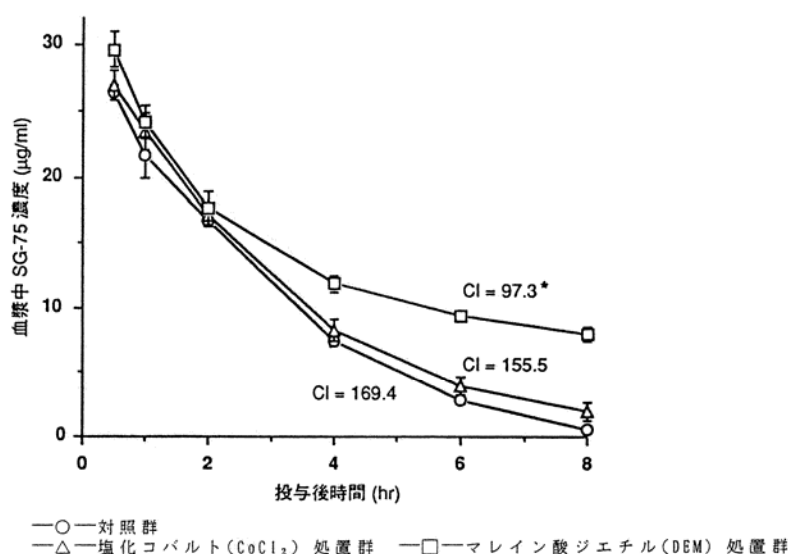
(添付資料へー15：初回承認時資料の再提出、添付資料参へー1)

ラット肝臓を用い、*in situ* 一回灌流法により SG-75 1 µg/mL を 20 mL/min の速度で灌流させ、SG-75 の肝臓における代謝について検討した。SG-75 の肝抽出率は 0.37、肝組織クリアランスは 443 mL/hr であった。体重あたりの肝組織クリアランスは 1,079.9 mL/hr/kg となり、*in vivo* 実験の結果から得られたラット全身クリアランス 1,142.5 mL/hr/kg とよい一致をみた。また、流出灌流液中には SG-75 の主代謝物である SG-86 が存在した。以上の事実から、SG-75 の主代謝部位は肝臓であることが明らかとなった。同様の結果は ¹⁴C-SG-75 の *in vitro* 代謝試験でも得られた (参へー1)。

4) 代謝酵素系の検討

(添付資料へー22：初回承認時資料の再提出)

SG-75 の主代謝物 SG-86 への脱ニトロ化反応に関与する代謝酵素系を明らかにする為、チトクローム P450 含量低下作用を持つ塩化コバルト (CoCl₂) あるいはグルタチオン含量低下作用を持つマレイン酸ジエチル (DEM) で前処置したラットに、SG-75 15 mg/kg を静脈内投与し、血漿中 SG-75 濃度推移におよぼすこれら阻害剤の影響について検討した (図へ- 18)。SG-75 の全身クリアランス (Cl_{total}) について、対照群と CoCl₂ 処置群の間には有意な差はみられず、チトクローム P450 の脱ニトロ化反応への関与は少ないものと考えられた。一方、DEM 処置群では SG-75 の Cl_{total} が対照群に比べ有意に減少した。このことから、DEM が SG-75 の代謝を阻害していることが明らかとなった。したがって、SG-75 の主代謝反応である SG-86 への脱ニトロ化反応には、ニログリセリン等の硝酸エステル系薬物の場合¹⁾と同様、グルタチオンの減少により阻害されるグルタチオン S-トランスフェラーゼが関与している可能性が推察された。



図へ- 18 各種阻害剤で前処置したラットに SG-75 15 mg/kg を静脈内投与した後の血漿中 SG-75 濃度推移におよぼすこれら阻害剤の影響

各点は平均値 ± 標準誤差 (n=4)、Cl は全身クリアランス (mL/hr/kg)、対照群に対する有意差 (*: p < 0.01)

5) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

(添付資料へー20：初回承認時資料の再提出、添付資料へー23)

① 薬物代謝酵素系への影響 *in vivo*

(添付資料へー20：初回承認時資料の再提出)

ラットに SG-75 1 mg あるいは 5 mg/kg を、それぞれ 1 日 1 回、7 日間あるいは 14 日間反復静脈内投与し、薬物代謝酵素系に対する影響について検討した。14 回反復静脈内投与時の結果を表へ- 14 に示した。1 mg/kg および 5 mg/kg の各 7 日間投与群、1 mg/kg の 14 日間投与群では、いずれも肝ミクロソームたん白量の減少が、また 1 mg/kg の 7 日および 14 日間投与群で肝 1 グラム当たりのアニリン水酸化酵素活性の低下が認められたが、いずれも用量依存的なものではなかった。したがって、上記の結果は薬物に起因するものではないと推察された。また、チトクローム P450 および b₅ 量、アミノピリン脱メチル化酵素活性、NADPH-チトクローム C 還元酵素活性、ヘムオキシゲナーゼ活性には、いずれの投与群においても何ら影響が認められなかった。今回用いた投与量の範囲および反復投与期間において、SG-75 のラット肝薬物代謝酵素系に対する影響は特にないものと考えられた。

表へ- 14 ラットに SG-75 を 14 回反復静脈内投与した時の肝薬物代謝酵素系におよぼす影響

	投与量 (mg/kg)		
	対照	1	5
チトクローム P450 含量 (nmol/mg protein)	0.988 ± 0.054 (100)	0.998 ± 0.026 (101.0)	1.160 ± 0.064 (117.4)
(nmol/ g liver)	26.121 ± 1.835 (100)	21.527 ± 1.456 (82.4)	28.197 ± 2.402 (108.0)
チトクローム b ₅ 含量 (nmol/mg protein)	0.331 ± 0.016 (100)	0.332 ± 0.009 (100.3)	0.368 ± 0.023 (111.2)
(nmol/g liver)	8.806 ± 0.830 (100)	7.138 ± 0.437 (81.1)	8.968 ± 0.846 (101.8)
アミノピリン脱メチル化酵素活性 (nmol/min/mg protein)	9.029 ± 0.622 (100)	8.538 ± 0.737 (94.6)	8.652 ± 0.884 (95.8)
(nmol/min/g liver)	239.4 ± 21.573 (100)	183.1 ± 16.067 (76.5)	211.3 ± 28.428 (88.3)
アニリン水酸化酵素活性 (nmol/min/mg protein)	0.612 ± 0.030 (100)	0.597 ± 0.018 (97.6)	0.674 ± 0.045 (110.1)
(nmol/min/g liver)	16.233 ± 1.336 (100)	12.817 ± 0.615* (79.0)	16.473 ± 1.819 (101.5)
NADPH-チトクローム C 還元酵素活性 (nmol/min/mg protein)	305.2 ± 23.799 (100)	268.9 ± 27.948 (88.1)	311.1 ± 40.734 (101.9)
(μmol/hr/g liver)	8.164 ± 0.995 (100)	5.749 ± 0.546 (70.4)	7.644 ± 1.023 (93.6)
ヘムオキシゲナーゼ活性 (nmol/hr/mg protein)	1.588 ± 0.117 (100)	2.021 ± 0.220 (127.3)	1.468 ± 0.178 (92.4)
(nmol/min/g liver)	41.961 ± 3.704 (100)	43.522 ± 5.033 (103.7)	34.960 ± 3.296 (83.3)
肝ミクロソームたん白含量 (%)	26.447 ± 1.432 (100)	21.519 ± 1.090* (81.4)	24.213 ± 1.076 (91.6)
体重(g)	248 ± 2.55 (100)	211 ± 18.19 (85.1)	228 ± 8.15* (91.9)
肝重量(g)	7.474 ± 0.161 (100)	6.244 ± 0.613 (83.5)	6.920 ± 0.315 (92.6)
相対肝重量比(%)	3.013 ± 0.050 (100)	2.951 ± 0.071 (97.9)	3.035 ± 0.079 (100.7)

数値は平均値 ± 標準誤差 (n = 5)、対照に対する有意差 (*: p < 0.05)

() 内の数値は対照に対する百分率、(添付資料へ-20 の表 3 および表 4 より改変)

② ヒトチトクローム P450 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 酵素阻害試験

(添付資料へ-23)

ヒトチトクローム P450 発現系ミクロソームを用い、CYP1A2、CYP2C9*1、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2E1 および CYP3A4 の各分子種に対する SG-75 および SG-86 の阻害作用（可逆的代謝酵素阻害）を検討し、IC₅₀ 値で評価した（表へ- 15）。また、併せて SG-75 および SG-86 の NADPH 生成系補酵素を含むミクロソームとのプレインキュベーション時間（0 および 10 分間）が阻害作用に及ぼす影響（不可逆的酵素阻害；Mechanism-based Inhibition）についても検討した。

SG-75 および SG-86 の阻害作用（可逆的代謝酵素阻害）については、各特異的阻害剤（陽性対照）での IC₅₀ 値は 0.01～3.8 μmol/L であるのに対し、SG-75 および SG-86 の各分子種に対する IC₅₀ 値はすべて 100 μmol/L（SG-75、21.1 μg/mL および SG-86、16.6 μg/mL：各分子量より算出）以上であった。

プレインキュベーション時間が阻害作用に及ぼす影響（不可逆的酵素阻害）については、陽性対照での IC₅₀ 値は 0.01～3.9 μmol/L であるのに対し、SG-75 および SG-86 の各分子種に対する IC₅₀ 値はすべて 100 μmol/L 以上であった。

急性心不全患者における SG-75 注持続投与中の血漿中濃度（全症例）における SG-75 の最高血漿中濃度は 12.6 μmol/L（2,663.2 ng/mL、添付資料ト-7）であり、IC₅₀ 値はこの 7.9 倍以上であり、通常到達し難い濃度と考えられた。したがって、SG-75 および SG-86 が各分子種を阻害し、これら分子種により代謝される他の併用薬物の代謝に影響を及ぼす可能性は少ないものと推察された。

表へ- 15 ヒトチトクローム P450 各分子種発現系ミクロソームでのプローブ基質代謝反応における SG-75

(a) および SG-86 (b) の 50%阻害濃度 (IC₅₀) の算出

(a-1) SG-75、Pre-incubation time: 0min

分子種	IC ₅₀ (μmol/L)	
	SG-75	Positive control #
CYP1A2	> 100	0.43
CYP2C9*1	> 100	0.14
CYP2C19	> 100	3.8
CYP2D6*1	> 100	0.013
CYP2E1	> 100	3.0
CYP3A4	> 100	0.041

(a-2) SG-75、Pre-incubation time: 10min

分子種	IC ₅₀ (μmol/L)	
	SG-75	Positive control #
CYP1A2	> 100	0.53
CYP2C9*1	> 100	0.16
CYP2C19	> 100	3.9
CYP2D6*1	> 100	0.012
CYP2E1	> 100	1.2
CYP3A4	> 100	0.049

数値は平均値 (n = 2) を示す。#: Positive control: CYP1A2: Furafullyline、CYP2C9*1: Sulfaphenazole、CYP2C19: Tranylcypromine、CYP2D6*1: Quinidine、CYP2E1: Diethyldithiocarbamic acid、CYP3A4: Ketoconazole

(b-1) SG-86、Pre-incubation time: 0min

分子種	IC ₅₀ (μmol/L)	
	SG-86	Positive control #
CYP1A2	> 100	0.43
CYP2C9*1	> 100	0.14
CYP2C19	> 100	3.8
CYP2D6*1	> 100	0.012
CYP2E1	> 100	3.0
CYP3A4	> 100	0.041

(b-2) SG-86、Pre-incubation time: 10min

分子種	IC ₅₀ (μmol/L)	
	SG-86	Positive control #
CYP1A2	> 100	0.55
CYP2C9*1	> 100	0.17
CYP2C19	> 100	3.8
CYP2D6*1	> 100	0.010
CYP2E1	> 100	1.1
CYP3A4	> 100	0.049

数値は平均値 (n = 2) を示す。#: Positive control: CYP1A2: Furafullyline、CYP2C9*1: Sulfaphenazole、CYP2C19: Tranylcypromine、CYP2D6*1: Quinidine、CYP2E1: Diethyldithiocarbamic acid、CYP3A4: Ketoconazole

(添付資料へ-23 の Table 1-2 および Table 2-2 より改変)

(4) 排泄

(添付資料へー12、13、16～18：初回承認時資料の再提出)

1) 尿、糞、胆汁及び呼気への排泄

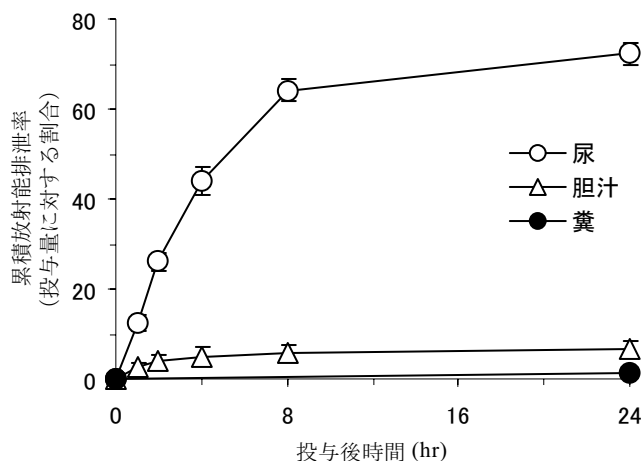
① ラット

(添付資料へー16：初回承認時資料の再提出)

胆管カニューレを施した SD 系雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 24 時間後の放射能の排泄について検討した。尿、糞および胆汁中へは、それぞれ投与放射能の 72.3%、1.5%および 6.6%が排泄された(図へ- 19)。放射能の一部は胆汁中排泄以外の経路から消化管内へ分泌されているものと考えられた。

これとは別に、 $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を単回投与し、7 日間にわたる放射能の尿中および糞中排泄について検討した。投与 7 日後までに投与放射能の 83.1%が尿中へ、4.3%が糞中へ排泄され、合計 87.4%が排泄された。

非標識 SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与し、HPLC により尿中および胆汁中排泄について検討した。投与 24 時間後の尿中には SG-75 および SG-86 として、それぞれ投与量の 0.2%および 40.7%が、また胆汁中へはそれぞれ 0.2%および 0.8%が排泄された。



図へ- 19 ラットに $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を静脈内投与した後の尿中、糞中および胆汁中累積放射能排泄率推移

各点は平均値 ± 標準誤差 (n=4)

② イヌ

(添付資料へー17：初回承認時資料の再提出)

雄性ビーグル犬に $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与し、7 日間にわたり尿中および糞中放射能排泄推移について検討した。投与 1 日後までの尿および糞中へは、それぞれ投与放射能の 47.7%および 2.0%が、7 日後までにはそれぞれ 60.1%および 3.3%が排泄され、7 日間の総排泄量は 63.3%に達した。

非標識 SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与し、尿中への排泄推移について検討した。投与後 24 hr までに SG-75 および SG-86 として、それぞれ投与量の 1.4%および 19.1%が排泄された。

2) 各種動物における代謝物の尿中排泄率

(添付資料へー13、18：初回承認時資料の再提出)

ラット、モルモットおよびイヌに $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg をそれぞれ静脈内投与し、Radio-HPLC を用いて代謝物の尿中排泄率について検討した。その結果を表へ- 16 に示した。いずれの動物種においても SG-86 が最も多く、尿中総代謝物の 54~62%を占めた。次いでニコチヌル酸が 10~14%、ニコチンアミドが 3~7%であり、SG-75 の排泄はわずかであった。

表へ- 16 各種動物に $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を静脈内投与後 6 時間までの各代謝物の尿中排泄率

代謝物	ラット*	モルモット*	イヌ**
SG-75	0.62 ± 0.44 (1.01)	n.d. (-)	0.34 (0.79)
SG-75 pyridone	0.57 ± 0.29 (0.94)	1.00 ± 0.11 (2.15)	n.d. (-)
SG-75 N-oxide	1.30 ± 0.91 (2.13)	2.52 ± 0.18 (5.47)	1.35 (3.15)
SG-86	36.78 ± 1.96 (62.45)	27.02 ± 1.01 (58.68)	22.94 (53.64)
SG-86 pyridone	1.11 ± 0.37 (1.88)	2.21 ± 0.49 (4.75)	0.71 (1.66)
SG-86 N-oxide	0.73 ± 0.08 (1.24)	0.70 ± 0.12 (1.55)	0.45 (1.05)
ニコチヌル酸	6.09 ± 1.22 (10.33)	6.51 ± 0.22 (14.14)	6.05 (14.15)
ニコチンアミド	2.71 ± 0.45 (4.63)	1.16 ± 0.05 (2.52)	3.19 (7.46)
ニコチン酸	1.04 ± 0.29 (1.78)	0.32 ± 0.02 (0.70)	n.d. (-)
ニコチンアミド N-オキシド	n.d. (-)	n.d. (-)	1.54 (3.61)
1-メチルニコチンアミド	n.d. (-)	n.d. (-)	0.91 (2.13)
その他	8.08 ± 1.27 (13.60)	4.76 ± 1.38 (10.03)	5.29 (12.36)

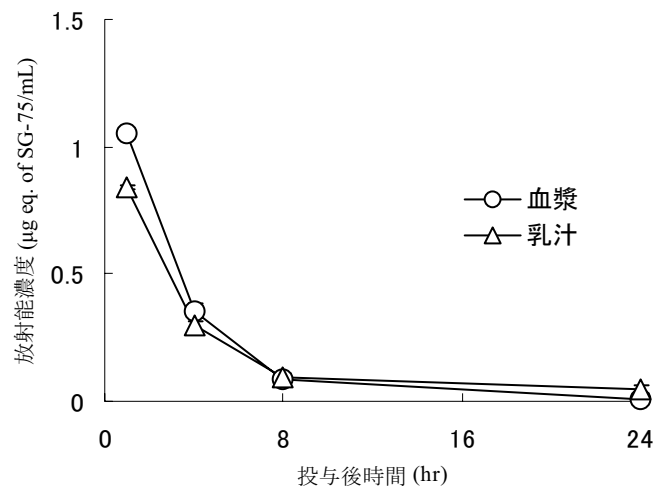
n.d.: 検出限界以下、数値は投与放射能に対する排泄率 (%)、平均値 ± 標準誤差、*: n = 3、**: n = 1

() 内の数値は尿中排泄放射能に対する百分率

3) 乳汁への移行

(添付資料へー12：初回承認時資料の再提出)

哺育中ラットに $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を単回静脈内投与し、乳汁中への移行性について検討した。投与1時間後の血漿中および乳汁中放射能濃度はそれぞれ 1.056 および 0.839 $\mu\text{g eq./mL}$ であり、24 時間後では、それぞれ 0.010 および 0.046 $\mu\text{g eq./mL}$ にまで減衰した（図へ- 20）。放射能は乳汁中に速やかに分布し、その後の濃度推移は血漿の場合と類似していることが明らかとなった。



図へ- 20 ラットに $[^{14}\text{C}]$ SG-75 1 mg/kg を静脈内投与した後の血漿中および乳汁中放射能濃度推移
各点は平均値 ± 標準誤差 (n=3)

3. ヒトにおける成績

(1) 健康成人での薬物動態

1) 血漿中濃度

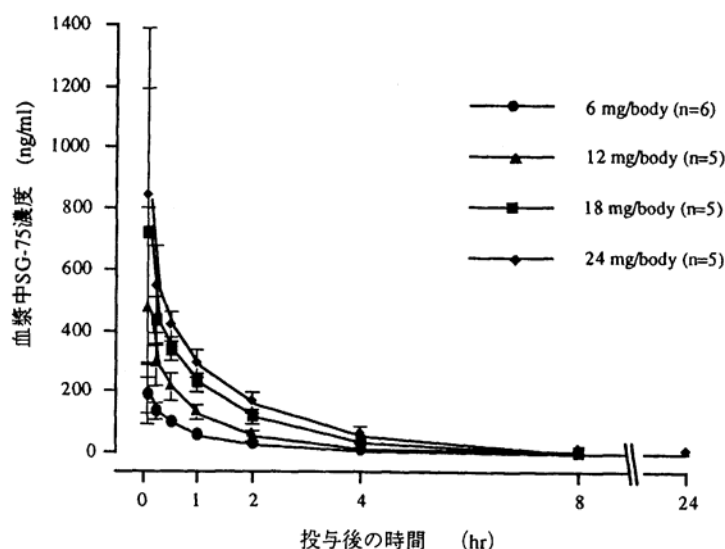
① 第 I 相試験（単回）

（添付資料トー1）

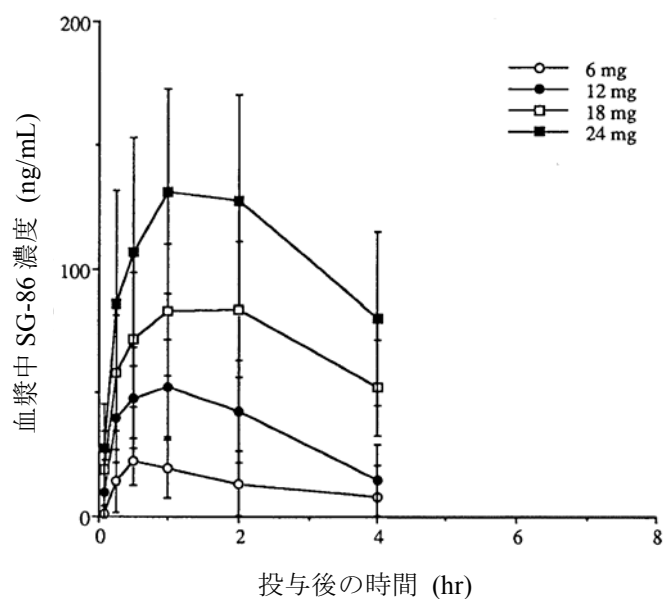
健康成人男性 6 例を対象に SG-75 注 6、12、18、24 mg を単回静脈内投与した際の SG-75 および主代謝物である SG-86 の血漿中濃度推移について検討した。このときの SG-75 および SG-86 の血漿中濃度推移を図へ- 21 および図へ- 22 に、SG-75 のファーマコキネティックパラメータを表へ- 17 および表へ- 18 に示した。

投与量の増加により、投与直後の血漿中 SG-75 濃度の平均値は増加した。 $T_{1/2}$ は投与量順に 1.14、2.52、1.10 および 1.17 hr であり、投与量の増加による $T_{1/2}$ の変化はほとんど見られなかった。 CL_{total} は投与量順に 34.5、30.5、24.0 および 24.9 L/hr と、投与量の増加に伴い減少する傾向を示したことから、SG-75 の体内動態は非線形であることが示された。また、被験者により血漿中濃度推移が大きく異なった。

主代謝物である SG-86 の血漿中濃度は高投与量群で投与後 5 分に血漿中に出現し、投与後 0.5～2 時間に最高血漿中濃度に到達した。その後 SG-75 と比較して緩慢に血漿中より消失し、8 時間以降はいずれの投与量においても検出されなかった。このときの AUC は投与量の増加割合より大きな増加を示した。



図へ- 21 健康成人に単回静脈内投与時の血漿中 SG-75 濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



図へ- 22 健康成人に単回静脈内投与時の血漿中 SG-86 濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

表へ- 17 健康成人に単回静脈内投与時の SG-75 のファーマコキネティックパラメータ

投与量 (mg/body)	n	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	CL _{total} (L/hr)	AUC (ng・hr/mL)	MRT (hr)	V _{ss} (L)
6	6	199.6±82.5	1.14±0.82	34.5±11.1	187.7±53.8	1.31±0.70	39.9±9.7
12	5	502.5±291.7	2.52±3.87	30.5±10.4	422.0±105.3	1.41±0.44	41.0±10.4
18	5	761.0±421.8	1.10±0.22	24.0±4.1	766.2±118.8	1.51±0.28	35.9±6.7
24	5	888.2±487.6	1.17±0.24	24.9±5.3	993.0±182.5	1.59±0.33	38.7±6.5

平均値±標準偏差

表へ- 18 健康成人に単回静脈内投与時の SG-86 のファーマコキネティックパラメータ

投与量 (mg/body)	n	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
6	6	82.7±64.1	23.7±9.4	0.9±0.6
12	5	173.8±96.9	53.7±20.5	0.9±0.2
18	5	386.3±132.5	84.0±27.1	1.6±0.5
24	5	592.3±206.4	135.3±42.0	1.4±0.5

平均値±標準偏差

② 海外第 I 相試験（単回）

（参考資料へー2）

健康成人 47 例に SG-75 注 20、28、39、54、74、103、144 および 200 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与した際の血漿中 SG-75 濃度を測定した。このときのファーマコキネティックパラメータを表へ- 19 に示した。SG-75 の $T_{1/2}$ は、0.73～1.2 hr で投与量が増加した場合においてもほぼ一定であったが、 CL_{total} は低下する傾向を示した。また、投与量で補正した C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は投与量間で有意（分散分析、 $p<0.05$ ）に異なり、線形性がみられなかった。

表へ- 19 健康成人に単回静脈内投与後のファーマコキネティックパラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	n	C_{max} (ng/mL)	Normalized C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng hr/mL)	Normalized AUC (ng hr/mL)	CL_{total} (L/hr/kg)	Vss (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)
20	8	63.8 $\pm$ 28.0	63.8 $\pm$ 28.0	30.7 $\pm$ 8.9	30.7 $\pm$ 8.9	0.706 $\pm$ 0.218	1.05 $\pm$ 0.65	1.2
28	8	68.5 $\pm$ 25.2	48.9 $\pm$ 18.0	35.7 $\pm$ 7.9	25.5 $\pm$ 5.7	0.822 $\pm$ 0.199	1.14 $\pm$ 1.40	0.74
39	8	143 $\pm$ 45	73.5 $\pm$ 23.1	69.1 $\pm$ 21.3	35.4 $\pm$ 10.9	0.612 $\pm$ 0.179	0.721 $\pm$ 0.383	1.1
54	7	150 $\pm$ 58	55.4 $\pm$ 21.6	72.4 $\pm$ 22.5	26.8 $\pm$ 8.3	0.810 $\pm$ 0.247	0.619 $\pm$ 0.094	0.77
74	8	245 $\pm$ 131	66.2 $\pm$ 35.3	114 $\pm$ 33	30.9 $\pm$ 9.0	0.707 $\pm$ 0.241	0.689 $\pm$ 0.208	1.0
103	8	394 $\pm$ 135	76.5 $\pm$ 26.3	213 $\pm$ 70	41.3 $\pm$ 13.6	0.541 $\pm$ 0.204	0.641 $\pm$ 0.208	1.2
144	8	619 $\pm$ 188	85.9 $\pm$ 26.1	333 $\pm$ 32	46.3 $\pm$ 4.5	0.437 $\pm$ 0.046	0.517 $\pm$ 0.063	0.76
200	8	889 $\pm$ 234	88.9 $\pm$ 23.4	464 $\pm$ 156	46.4 $\pm$ 15.6	0.498 $\pm$ 0.234	0.516 $\pm$ 0.146	0.73

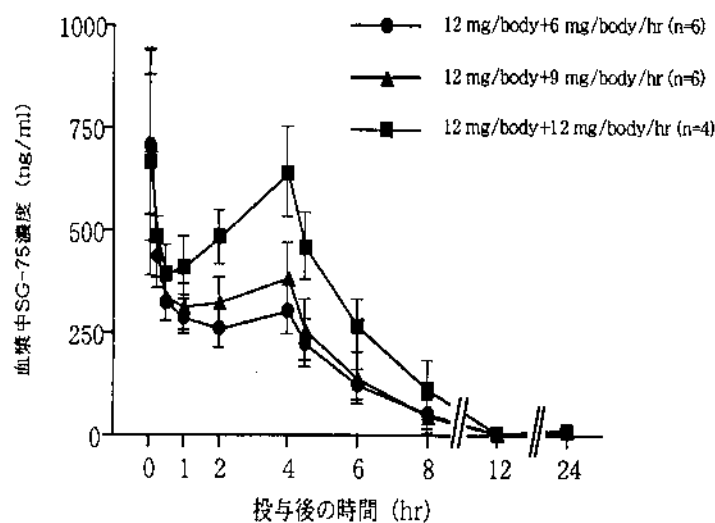
（平均値 $\pm$ 標準偏差）

③ 第 I 相試験（単回+持続）

（添付資料ト-2）

健康成人男性 6 例を対象に SG-75 注 12 mg を単回静脈内投与後、直後に 6、9、12 mg/hr の投与速度で 235 分間持続静脈内投与した際の血漿中 SG-75 濃度推移について検討した。このときの血漿中濃度推移を図へ-23 に、ファーマコキネティックパラメータを表へ-20 に示した。

SG-75 の血漿中濃度は静脈内投与直後に最高血漿中濃度を示し、その後 1 または 2 時間後まで減少した後、持続投与速度に応じて増加した。持続静脈内投与終了後 SG-75 は血漿から 1.72～2.01 hr の $T_{1/2}$ で消失した。このとき求められた CL_{total} は持続投与速度順に 18.5、21.8 および 17.1 L/hr であり、ほぼ一定であった。従って、体内動態に非線形性は認められなかった。



図へ-23 健康成人に単回+持続静脈内投与時の血漿中 SG-75 濃度推移（平均値±標準偏差）

表へ-20 健康成人に単回+持続静脈内投与時のファーマコキネティックパラメータ

投与量 (/body)	n	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CL_{total} (L/hr)	MRT (hr)	V_{ss} (L)
12 mg + 6 mg/hr	6	1.99±0.76	1,994.4±394.7	18.5±4.1	4.06±0.65	42.1±8.7
12 mg + 9 mg/hr	6	1.72±0.60	2,274.8±530.7	21.8±5.5	4.16±0.38	42.7±8.3
12 mg + 12 mg/hr	4	2.01±0.56	3,549.9±651.5	17.1±3.3	4.22±0.25	41.9±7.2

平均値±標準偏差

2) 尿中排泄

(添付資料トー1、2)

健康成人男性 6 例を対象に SG-75 注 6、12、18、24 mg を単回静脈内投与した際の SG-75 および主代謝物である SG-86 の尿中排泄率をそれぞれ表へ- 21 および表へ- 22 に示した。投与 24 時間後までに SG-75 は投与量順に 0.2%、0.3%、0.2%および 0.3%が尿中に排泄された。また、SG-86 は投与量順に 6.8%、6.9%、8.7%および 9.0%が尿中に排泄された。

同様に健康成人男性 6 例を対象に SG-75 注 12 mg を単回静脈内投与後、6、9、12 mg/hr の投与速度で 235 分間持続投与した際の SG-75 の投与 24 時間後までの SG-75 の尿中排泄率は投与速度順に 0.35%、0.28%および 0.33%であった（表へ- 23）。

これらのことから、ヒトにおいて SG-75 は尿中にはほとんど排泄されず SG-86 に代謝された後、尿中排泄または代謝により消失することが示された。

表へ- 21 健康成人に単回静脈内投与後の SG-75 尿中排泄率

Dose (mg)	n	Time (hr)				
		0-3	0-6	0-9	0-12	0-24
6	6	0.2±0.2	0.2±0.2	0.2±0.2	0.2±0.2	0.2±0.2
12	5	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1
18	5	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1
24	5	0.2±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1

(単位：% of dose、平均値±標準偏差)

表へ- 22 健康成人に単回静脈内投与後の SG-86 尿中排泄率

Dose (mg)	n	Time (hr)				
		0-3	0-6	0-9	0-12	0-24
6	6	4.7±2.8	5.9±3.4	6.7±4.0	6.8±4.1	6.8±4.1
12	5	5.2±2.1	6.1±2.4	6.5±2.9	6.6±2.9	6.9±2.7
18	5	5.5±1.5	7.8±2.2	8.1±2.3	8.2±2.3	8.7±2.3
24	5	4.2±1.4	7.8±2.5	8.4±2.9	8.5±3.0	9.0±3.2

(単位：% of dose、平均値±標準偏差)

表へ- 23 健康成人に単回+持続静脈内投与時の SG-75 尿中排泄率

Dose (単回投与+持続投与)	n	Time (hr)	
		0-4	0-24
12 mg+6 mg/hr	6	0.25±0.06	0.35±0.07
12 mg+9 mg/hr	6	0.18±0.07	0.28±0.10
12 mg+12 mg/hr	4	0.21±0.04	0.33±0.08

(単位：% of dose、平均値±標準偏差)

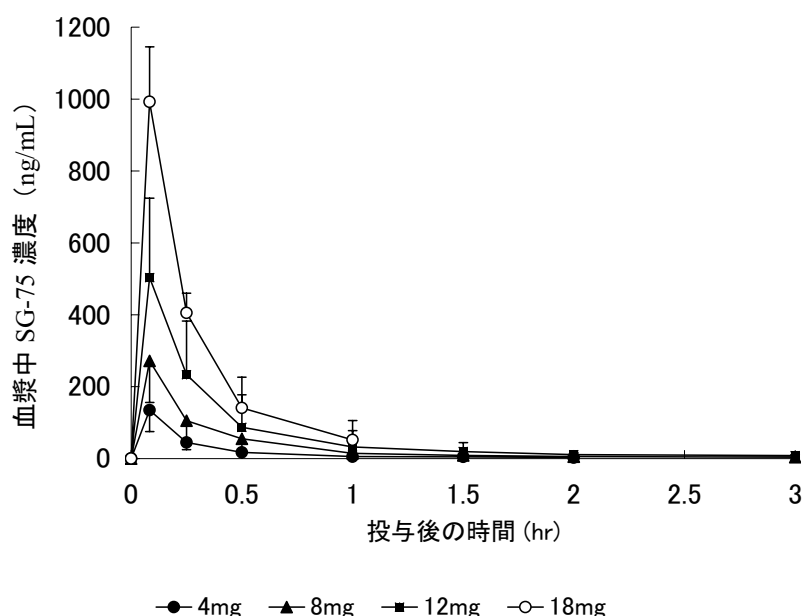
(2) 患者での薬物動態

① 前期第Ⅱ相試験（単回）

（添付資料ト－3）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）31例を対象に SG-75 注 4、8、12 および 18 mg を静脈内投与した際の血漿中 SG-75 濃度推移を図へ-24 に、このときのファーマコキネティックパラメータを表へ-24 に示した。

血漿中 SG-75 濃度は、投与直後から速やかに減少したが、被験者によって緩慢に減少する例も見られた。投与 1 時間後の血漿中 SG-75 濃度は大きな個体間差が見られ、特に投与量 12 mg で顕著であった。投与量の増加による CL_{total} の変化は小さく、いずれの用量間においても統計的な有意差は認められなかった（Tukey の多重比較、 $p>0.05$ ）。また、MRT も採血が 1 時間で終了した 18 mg 群を除いて大きな変化が認められなかったことから、体内動態は線形であるものと判断された。



図へ-24 急性心不全患者に単回静脈内投与時の血漿中 SG-75 濃度推移（平均値±標準偏差）

表へ-24 急性心不全患者に単回静脈内投与時のファーマコキネティックパラメータ

Dose (mg)	n	kel (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (ng hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng hr/mL)	CL_{total} (L/hr)	MRT (hr)	V_{ss} (L)
4	6	1.385 ± 2.351	2.10 ± 2.41	38.4 ± 9.4	52.6 ± 12.6	80.2 ± 21.4	2.15 ± 2.89	152.3 ± 185.7
8	7	0.736 ± 0.545	1.48 ± 1.05	94.4 ± 45.6	104.0 ± 43.7	91.7 ± 44.4	1.13 ± 0.92	125.0 ± 147.5
12	7	0.471 ± 0.364	2.18 ± 1.47	185.9 ± 117.6	207.8 ± 112.1	69.9 ± 27.5	1.43 ± 1.17	112.2 ± 109.7
18*)	7	3.237 ± 1.227	0.25 ± 0.13	274.3 ± 37.9	301.8 ± 74.1	62.3 ± 12.8	0.34 ± 0.18	19.4 ± 5.5

（平均値±標準偏差）

*) : 1 時間までの血漿中濃度より算出した

② 海外第Ⅱ相試験（単回）

（参考資料へー3）

うっ血性心不全患者 24 例を対象に SG-75 注 158、251、398 および 630 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与した際の血漿中 SG-75 濃度を測定した。このときのファーマコキネティックパラメータを表へ- 25 に示した。SG-75 の $T_{1/2}$ および CL_{total} は投与量が増加しても変化が見られず、うっ血性心不全患者における SG-75 の体内動態は線形であると考えられた。また、患者間におけるファーマコキネティックパラメータには大きな個体間差が見られた。

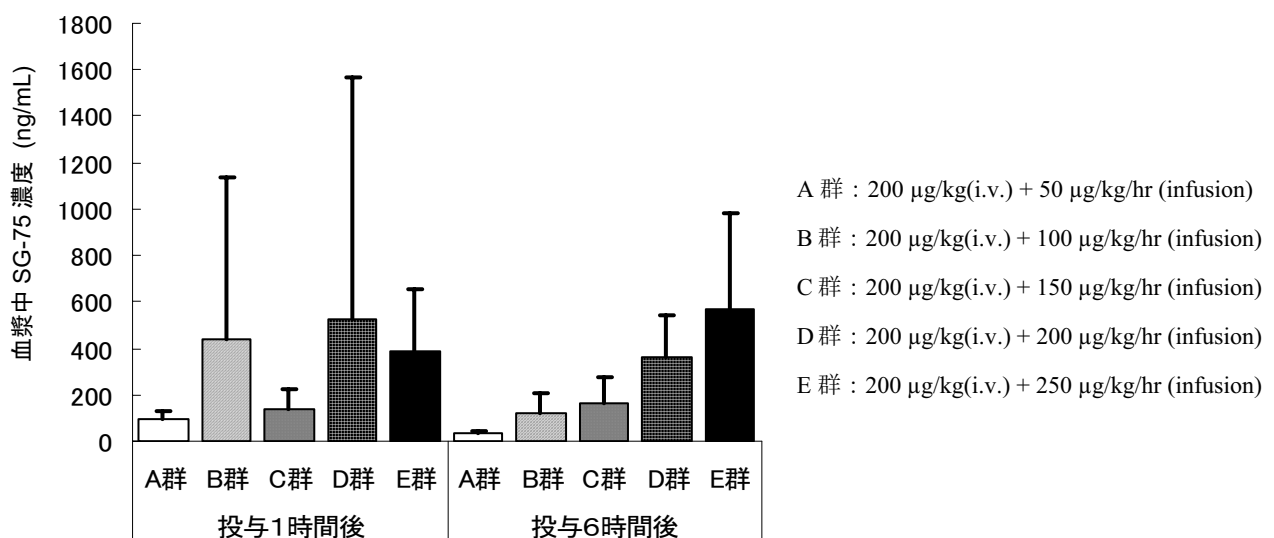
表へ- 25 うっ血性心不全患者に単回静脈内投与時のファーマコキネティックパラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (L/hr/kg)	Vss (L/kg)
158	6	738 $\pm$ 240	0.11 $\pm$ 0.07	264 $\pm$ 79.7	8.6	0.65 $\pm$ 0.23	2.4 $\pm$ 1.0
251	5	1,195 $\pm$ 785	0.08 $\pm$ 0.00	424 $\pm$ 98.4	5.8	0.62 $\pm$ 0.13	1.3 $\pm$ 0.9
398	5	2,209 $\pm$ 555	0.10 $\pm$ 0.04	981 $\pm$ 310	9.0	0.44 $\pm$ 0.13	1.2 $\pm$ 0.4
630	6	2,303 $\pm$ 1031	0.11 $\pm$ 0.04	1268 $\pm$ 336	8.3	0.52 $\pm$ 0.12	1.2 $\pm$ 0.5

③ 前期第Ⅱ相試験（単回＋持続）

（添付資料ト－4）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）51例を対象に SG-75 注 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与後に 50、100、150、200 および 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で持続静脈内投与した際の、投与 1 および 6 時間後の血漿中 SG-75 濃度を図へ- 25 に示した。投与 1 および 6 時間後の血漿中濃度はいずれも患者間の個体差が大きいことが示された。また、投与 6 時間後の血漿中 SG-75 濃度は投与量順に 34.0 ± 13.2 、 116.3 ± 93.8 、 163.0 ± 113.8 、 364.7 ± 178.0 および 567.7 ± 418.3 ng/mL （いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差）と投与量の増加に伴い、血漿中 SG-75 濃度の増加が認められた。

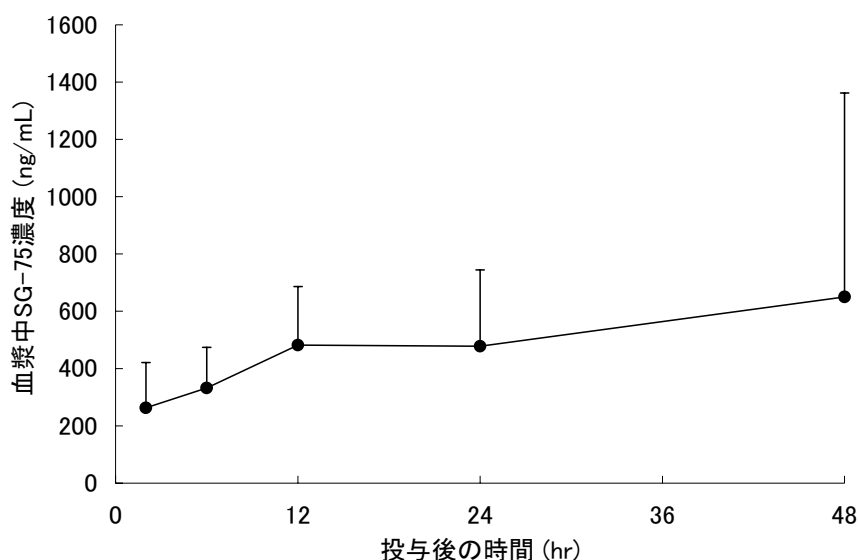


図へ- 25 急性心不全患者に単回＋持続静脈内投与時の血漿中 SG-75 濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差）

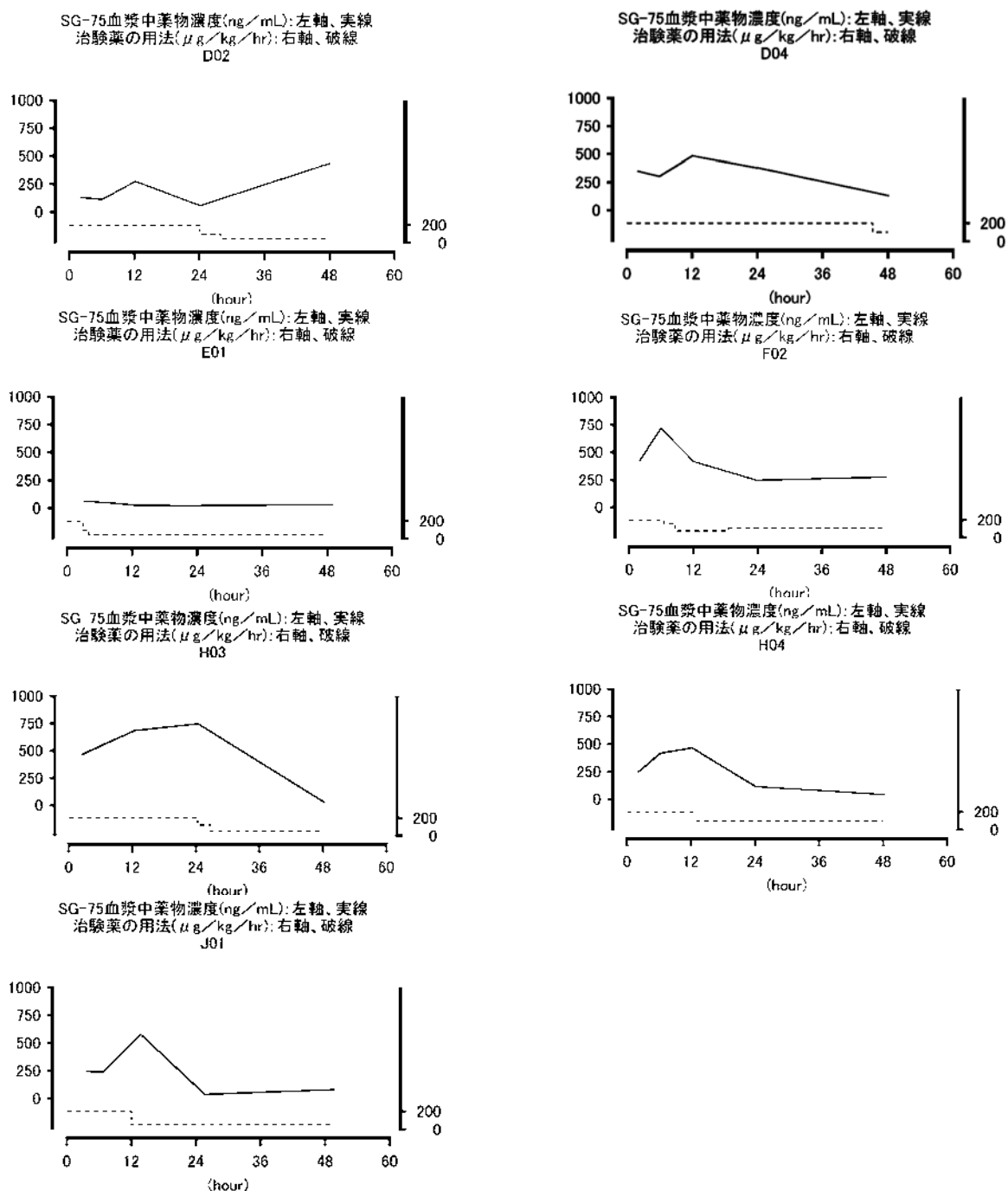
④ 第Ⅲ相試験（長時間）

（添付資料ト－7）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）23 例に SG-75 注 200 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与後 50～200 $\mu\text{g/kg/hr}$ の速度で 48 時間持続静脈内投与を行った。このとき持続投与開始から 48 時間まで、投与速度が 200 $\mu\text{g/kg/hr}$ の速度で一定であった患者（14 例）の血漿中 SG-75 濃度推移を図へ- 26 に示した。また投与期間中に、血圧低下または頭痛により治験薬を 50～200 $\mu\text{g/kg/hr}$ の範囲内で減量した個々の症例の血漿中 SG-75 濃度推移を図へ- 27 に示した。血漿中 SG-75 濃度は投与開始後 12 時間で $482.22 \pm 203.97 \text{ ng/mL}$ （平均値±標準偏差）に到達した。その後時間経過とともに上昇し、投与開始後 48 時間で $649.97 \pm 711.88 \text{ ng/mL}$ となり、最も高い被験者で 2,663.23 ng/mL であった。また、各個体間の血漿中 SG-75 濃度の変動係数（CV）は 109.52%と大きいことから、同一の投与量でも血漿中 SG-75 濃度の個体間差は大きいことが示された。また、減量した症例の結果から血圧低下または頭痛の発生と血漿中 SG-75 濃度との間に関連性は見いだせなかった。



図へ- 26 急性心不全患者に単回（200 $\mu\text{g/kg}$ ）＋持続静脈内投与時（200 $\mu\text{g/kg/hr}$ ）の血漿中 SG-75 濃度推移（平均値±標準偏差）

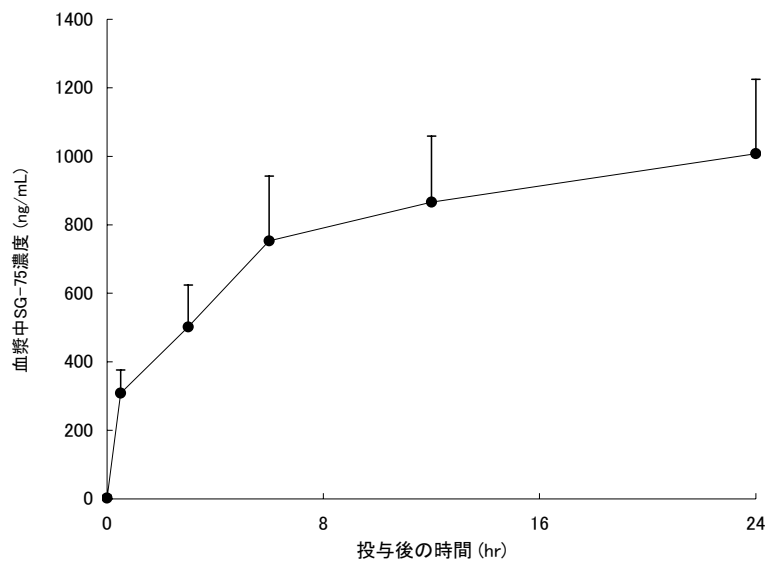


図～27 急性心不全患者に単回(200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) + 持続静脈内投与時(50～200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)の血漿中 SG-75 濃度(投与期間中に投与速度を変更した症例)

⑤ 海外臨床薬理試験

(参考資料トー1)

うっ血性心不全患者 24 例に対し投与開始 3 時間以内に肺動脈楔入圧が投与前値から少なくとも 30% 低下させる SG-75 注の用量を決定し、その後同一用量にて 24 時間まで持続静脈内投与（投与量範囲 122.71~461.85 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、平均 281.25 $\mu\text{g/kg/hr}$ ）した。その際の血漿中 SG-75 濃度推移を図へ-28 に示した。血漿中 SG-75 濃度は投与 6 時間後には $711.67 \pm 244.39 \text{ ng/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）を示し、投与後 24 時間後では $1,020.91 \pm 349.83 \text{ ng/mL}$ であった。



図へ-28 うっ血性心不全患者に持続静脈内投与時の血漿中 SG-75 濃度推移（平均値 $\pm$ 標準偏差）

(3) 海外試験との比較

SG-75 の体内動態について、健康成人における単回静脈内投与試験を対象として日本人と欧米人におけるファーマコキネティックパラメータを比較した（表へ- 26）。比較に当たり日本人の結果は平均体重を 60 kg として、体重あたりの CL_{total} および V_{ss} を求め、ほぼ同一と考えられる投与量（国内：12 mg、海外：200 $\mu\text{g/kg}$ ）での比較を行った。

日本人および欧米人における CL_{total} はそれぞれ 0.508 L/hr/kg および 0.498 L/hr/kg であり、 V_{ss} はそれぞれ 0.683 L/kg および 0.516 L/kg であった。このことから CL_{total} および V_{ss} には日本人と欧米人ではほとんど差がないことが示された。また、日本人および欧米人いずれにおいても投与量の増加に伴い CL_{total} が減少し、体内動態が非線形であることから、SG-75 の健康成人における体内動態は日本人と欧米人で類似していると考えられた。

同様に、心不全患者における単回静脈内投与試験のファーマコキネティックパラメータについて比較した結果を表へ- 27 に示した。なお、海外では国内に相当する投与量（200 $\mu\text{g/kg}$ ）がないため、投与量 158 および 251 $\mu\text{g/kg}$ での結果と比較を行った。 CL_{total} は日本人の 1.17 L/hr/kg に対して欧米人では 0.65 および 0.62 L/kg（投与量順、以下同じ）であった。 V_{ss} は日本人の 1.87 L/kg に対して欧米人では 2.4 および 1.3 L であった。この結果から、 V_{ss} はほぼ同様な値を示したものの、 CL_{total} は日本人と欧米人で異なった。これは心不全患者の血漿中濃度の最終測定時点が国内と海外の試験ではそれぞれ 3 時間および 24 時間と異なり、海外試験では消失のより遅い相の解析が可能であったために値が異なったものと考えられた。従って、ファーマコキネティックパラメータによる比較は困難であると考えられた。

しかし、心不全患者では日本人および欧米人いずれも健康成人と比較して非線形性が見られなくなり V_{ss} が大きくなったこと、血漿中濃度の個体間差が大きかったことから、体内動態の特性はほぼ同様の傾向であることが考えられた。

表へ- 26 国内と海外試験における健康成人のファーマコキネティックパラメータ

		n	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	CL_{total} (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
国内	第 I 相試験（単回）	5	200 [12 mg]	0.508 [30.5 L/hr]	0.683 [41.0 L]
海外	第 I 相試験（単回）	8	200	0.498	0.516

国内の結果は平均体重 60 kg として換算 [カッコ内は換算前の値]

数値は平均値

表へ- 27 国内と海外試験における心不全患者のファーマコキネティックパラメータ

		n	投与量 (μg/kg)	CL _{total} (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)
国内	前期第Ⅱ相試験（単回）	7	200 [12 mg]	1.17 [69.9 L/hr]	1.87 [112.2 L]
海外	第Ⅱ相試験（単回）	6	158	0.65	2.4
海外	第Ⅱ相試験（単回）	5	251	0.62	1.3

国内の結果は平均体重 60 kg として換算 [カッコ内は換算前の値]

数値は平均値

(4) 曝露量－作用解析

血漿中 SG-75 濃度と肺動脈楔入圧の低下の関連性について検討を行った。

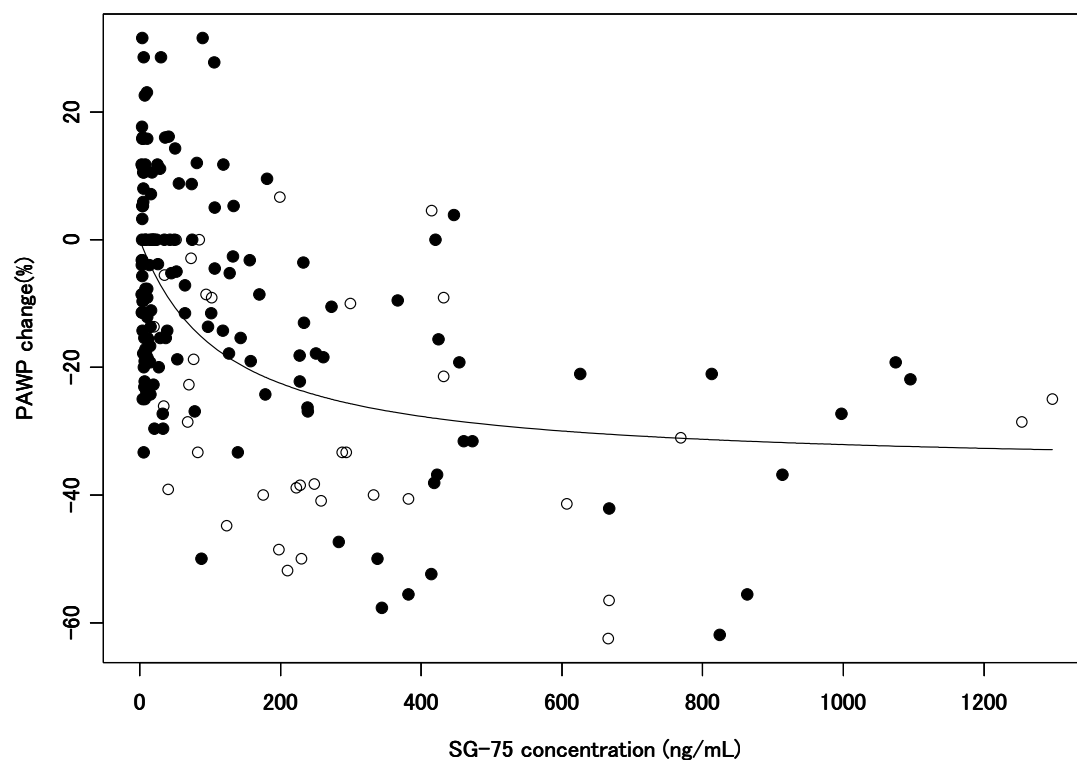
前期第Ⅱ相試験（単回）と前期第Ⅱ相試験（単回＋持続）の血漿中 SG-75 濃度と肺動脈楔入圧の変化率を用いて、血漿中 SG-75 濃度と肺動脈楔入圧との関連性について E_{max} モデル（式-1）による解析を行った。なお、解析は個体間変動を考慮した非線形混合効果モデルによって実施した。

$$\text{肺動脈楔入圧（変化率）} = \frac{-E_{\max} \times \theta^a}{EC_{50} + \text{血漿中SG-75濃度}} \times \text{血漿中SG-75濃度} \quad (\text{式-1})$$

血漿中 SG-75 濃度と肺動脈楔入圧の変化率は E_{max} モデルに対する当てはめは良好であり、ここから求められた E_{max} および EC₅₀ はそれぞれ 35.9% および 119.3 ng/mL であった（図へ- 29, 表へ- 28）。

この結果から、肺動脈楔入圧を 30% 低下させるための血漿中 SG-75 濃度は 603.4 ng/mL と算出された。

この解析結果と、前期第Ⅱ相試験（単回）における、12 mg 投与群の血漿中濃度推移から求めた薬物動態パラメータから、SG-75 注を 0, 50, 100, 150 および 200 μg/kg の用量で単回静脈内投与し、引き続き 200 μg/kg/hr の速度で持続静脈内投与した時の肺動脈楔入圧の変化についてシミュレーションを行い、その結果を図へ- 30 に示した。この結果から SG-75 注は単回静脈内投与を行わず持続静脈内投与のみの場合では、肺動脈楔入圧が 20% 以上低下するまでに約 1.97 時間必要であると推察された。一方、単回投与 100 μg/kg 以下では、肺動脈楔入圧の低下が一過性に 20% 未満まで減弱することが推定され、150 μg/kg 以上の投与量では投与直後から安定した肺動脈楔入圧の低下が得られた。

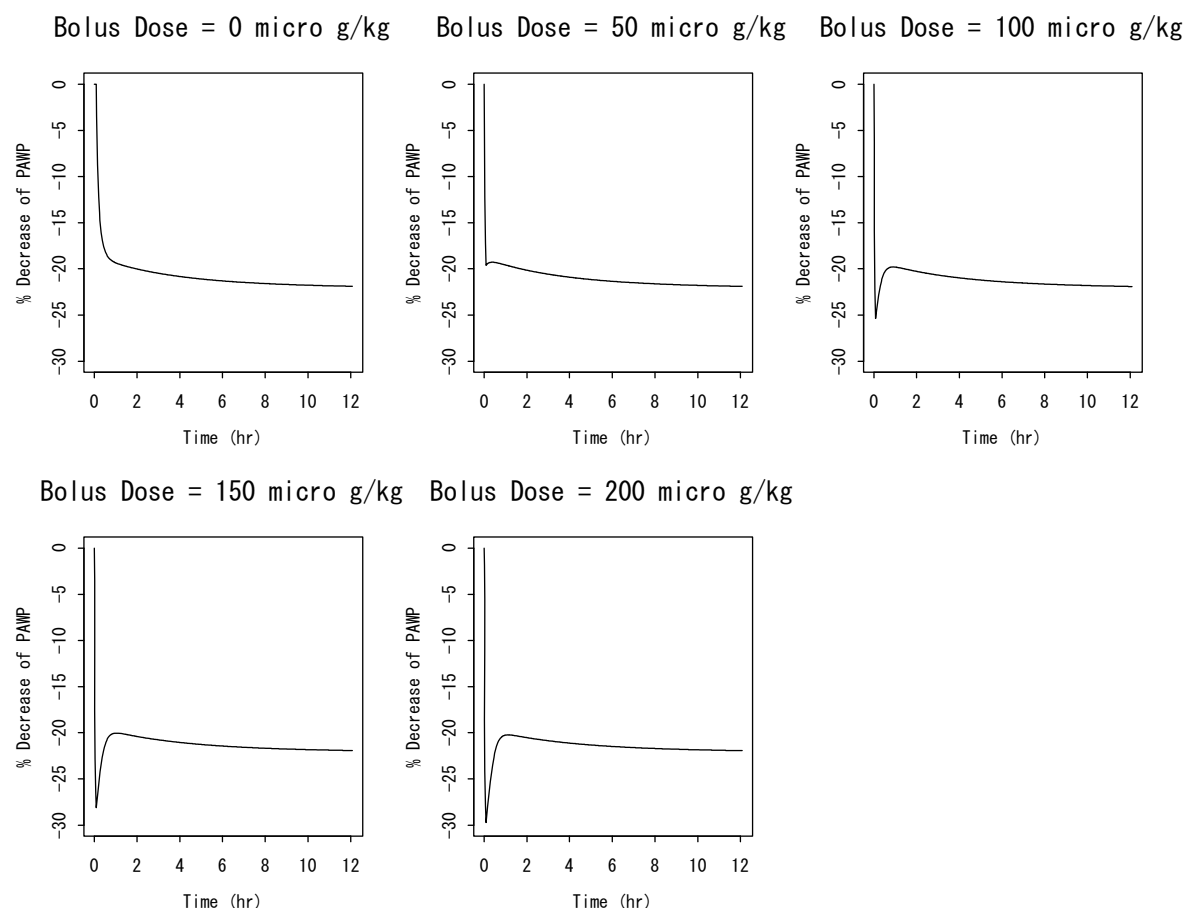


図へ- 29 血漿中 SG-75 濃度と肺動脈楔入圧（変化率）との関連性

●：前期第Ⅱ相試験（単回）、○：前期第Ⅱ相試験（単回＋持続）

表へ- 28 $E_{\max}$ モデルによる血漿中 SG-75 濃度-肺動脈楔入圧（変化率）解析結果

	Estimate	S.E.	95% CI
$E_{\max}$ (%)	35.9	4.4	27.1 ~ 44.8
EC_{50} (ng/mL)	119.3	12.1	95.1 ~ 143.4



図へ- 30 単回投与の投与量を変化させたときの肺動脈楔入圧の変化

(5) 薬物相互作用

1) ヒトチトクローム P450 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 酵素阻害試験

(添付資料へ-23)

代謝の項で示したとおり、ヒトチトクローム P450、主要 6 分子種の発現系ミクロソームを用い、これら分子種に対する SG-75 および SG-86 の阻害作用を検討した（表へ- 15）。いずれの分子種に対しても阻害作用は認められなかった。

急性心不全患者を対象とした SG-75 注持続投与中の血漿中濃度（全症例）における SG-75 の最高血漿中濃度は 12.6 $\mu\text{mol/L}$ (2,663.2 ng/mL、添付資料ト-7) であり、本試験により得られた IC_{50} 値はこの 7.9 倍以上となり、通常到達し難い濃度と考えられた。したがって、SG-75 および SG-86 が各分子種を阻害し、これら分子種により代謝される他の併用薬物の代謝に影響を及ぼす可能性は少ないものと推察された。

4. 引用文献

- 1) Keen JH, Habig WH, Jakoby WB. Mechanism for the several activities of the glutathione S transferases. J Biol Chem 1976;251(20):6183-6188.