

## 審議結果報告書

平成 19 年 11 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アマージ錠 2.5mg  
[一 般 名] ナラトリプタン塩酸塩  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日

### [審 議 結 果]

平成 19 年 10 月 22 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 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

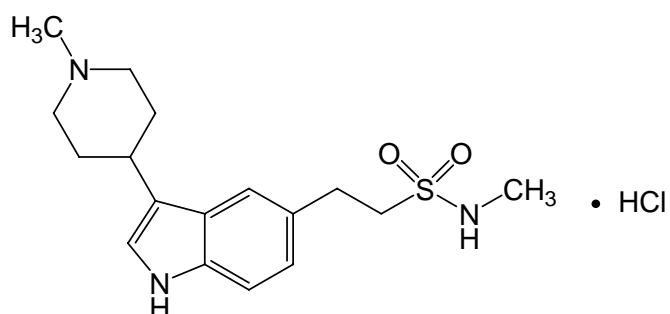
## 審査報告書

平成 19 年 10 月 12 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] アマージ錠 2.5mg  
[一般名] ナラトリプタン塩酸塩  
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日  
[剤型・含量] 1 錠中、ナラトリプタンとして 2.5mg 含有するフィルムコート錠  
[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：C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•HCl

分子量：371.93

化学名：(日本名) *N*-メチル-2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1*H*-インドール-5-イル]  
エタンスルホンアミド 一塩酸塩

(英名) *N*-Methyl-2-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-indol-5-yl]  
ethanesulfonamide monohydrochloride

[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 19 年 10 月 12 日

[販 売 名]           アマーヅ錠 2.5mg  
[一 般 名]           ナラトリプタン塩酸塩  
[申 請 者]           グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]       平成 18 年 4 月 28 日  
[特記事項]           なし

### [審査結果]

有効性については、日本人片頭痛患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目とした投与後 4 時間の片頭痛改善割合は、ナラトリプタン塩酸塩（以下、本薬）1mg 群及び 2.5mg 群でプラセボ群に対する優越性が認められた。

安全性については、1mg 群、2.5mg 群及びプラセボ群で有害事象発現率に大きな差はなく、臨床上特に問題となる副作用は認められなかった。

以上より、提出された資料から、本薬の有効性及び安全性が示されたと判断する。

また、海外臨床試験において、本薬 1mg 及び 2.5mg は、有効性についてはスマトリプタン 100mg（本邦の臨床用量である 50mg と同程度の有効性）よりも劣る傾向が認められ、特段、新規性は認められないが、安全性についてはスマトリプタンよりも有害事象発現率が低く、診療上新たな選択肢にはなり得るものと判断する。

なお、本薬 1mg 錠も申請されていたが、国内臨床試験では、1mg 群では頭痛の重症度にかかわらず、投与後 4 時間の頭痛改善の割合が 2.5mg に比して低い傾向にあること、片頭痛治療薬の標準的な評価指標である投与後 2 時間の片頭痛改善割合において、プラセボに対する優越性が認められないこと、安全性において 1mg と 2.5mg で差が認められなかったこと等から、本薬 1mg の必要性は認められず、平成 19 年 10 月 11 日に取下げ願が提出された。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本薬 2.5mg 錠について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

**【効能・効果】**   片頭痛

**【用法・用量】**   通常、成人にはナラトリプタンとして 1 回 2.5 mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から 4 時間以上あけること。ただし、1 日の総投与量を 5mg 以内とする。

## 審査報告（１）

平成 19 年 9 月 28 日

### I. 申請品目

- [販売名] アマージ錠 1mg、アマージ錠 2.5mg  
[一般名] ナラトリプタン塩酸塩  
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日  
[剤型・含量] 1 錠中、ナラトリプタンとして 1 又は 2.5mg 含有するフィルムコート錠  
[申請時効能・効果] 片頭痛  
[申請時用法・用量] 通常、成人にはナラトリプタンとして 1 回 2.5 mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。患者の症状によっては、ナラトリプタンとして 1 回 1mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から 4 時間以上あけること。ただし、1 日の総投与量を 5mg 以内とする。  
[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

ナラトリプタン塩酸塩（以下、本薬）は、英国グラクソ・ウエルカム社（現、英国グラクソ・スミスクライン社）で開発されたセロトニン（以下、5-HT）<sub>1B/1D</sub>受容体に選択的に作用し、血管を収縮するトリプタン系の経口片頭痛治療薬である。海外では、片頭痛を効能として 1997 年に英国で承認されたのを始め、2007 年 9 月現在、世界 70 カ国以上で承認されている。なお、本薬 1mg 錠については、米国とカナダでのみ承認されている。本邦では、19 年 に日本グラクソ株式会社（現、グラクソ・スミスクライン株式会社）が国内臨床開発を開始し、20 年から住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）により引き続き本薬の臨床開発が行われたが、20 年にグラクソ・スミスクライン株式会社に引き継がれ、2006 年 4 月に承認申請された。

#### 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>

本薬は、分子式  $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot HCl$ 、分子量 371.93 のインドール骨格を有する化合物である。分子内に不斉中心及びオレフィン二重結合を含まないことから、光学異性又は立体異性を示さない。

## (1) 原薬

原薬は下記の工程により製造された。第一工程（                    の合成）では、                    、                    及び                    を変性アルコールに溶解して      時間以上加熱還流し、得られた懸濁液を      °Cに冷却後、ろ過し、固形物を変性アルコール、続いて水で洗浄した後、減圧乾燥して                    を得た。第二工程（                    の合成）では、                    、                    、                    、                    、                    、                    及び                    を                    に                    に加えて攪拌し、      ～      °Cで      時間加熱した。得られた懸濁液を      °Cに冷却後、ろ過し、残留物を                    で洗浄し、水を加えた後、シクロヘキサンで洗浄した。                    、続いて水を加えた後、懸濁液を      °Cに冷却し、生成物をろ取し、                    混液、続いて水で洗浄した後、      °C以下で減圧乾燥して                    を得た。第三工程（                    の合成）では、                    を                    に溶解し、      mol/L 塩酸で pH を      以下に調整した後、                    触媒（      %                     混液を水に      %となるように加えたもの）存在下、      °Cで                    を行った。触媒をろ過によって取り除き、必要に応じてろ別した触媒を                    混液で洗浄し、洗浄液とろ液を合わせ、      °Cで活性炭処理を行った。混合物を      °Cに冷却し、活性炭をろ過によって取り除いた。必要に応じてろ別した活性炭を                    混液で洗浄し、洗浄液とろ液を合わせ、      mol/L 塩酸を加えた後、減圧濃縮した。これに酢酸エチルを加え、混合物を      °Cに冷却した。生成物をろ取し、酢酸エチル、続いて変性アルコールで洗浄し、粗製の本薬を得た。粗製の本薬は未乾燥のまま、又は      °C以下で減圧乾燥して次工程に使用した。第四工程（                    の精製）では、本薬の重量と変性アルコール/水混液の比率が      :       w/v となるように、粗製の本薬を変性アルコール/水混液に懸濁し、      °Cに加熱した。この液をろ過し、フィルターを加熱した変性アルコール/水混液で洗浄した洗浄液とろ液を合わせ、使用した粗製の本薬の重量と変性アルコールの比率が      :       w/v となるように、加熱した変性アルコールを追加し、      °Cに加熱した後、溶液を      °Cに冷却し、      時間以上放置した。析出した結晶をろ取し、変性アルコールで洗浄し、      °C以下で減圧乾燥して本薬の未粉碎結晶を得た。第五工程（粉碎工程）では、本薬の未粉碎品を粉碎し、第六工程（包装工程）では、粉碎した本薬をポリエチレン袋に入れた。

第二工程（                    の基本骨格を形成する                    への                    の                    反応）及び第三工程（                    の                    反応）が重要工程とされ、第二工程については中間体の管理値、第三工程については工程管理値が設定された。なお、重要中間体は設定されていない。

原薬の構造は、元素分析及び各種スペクトル分析（質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、IR）、<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル（以下、NMR）により確認された。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR 及び定性反応）、純度試験（重金属、類縁物質及び残留溶媒）、水分、強熱残分及び含量が設定された。

安定性試験として、二重のポリエチレン袋+ポリプロピレン容器保存下での長期保

存試験 (30°C/60%RH (28 ヶ月より 65%RHに変更) /36 ヶ月)、加速試験 (40°C/75%RH/6 ヶ月)、透明ガラスバイアル (密栓) 保存下での温度に対する苛酷試験 (60°C/1 ヶ月、2°C/3 ヶ月及び-20°C/1 ヶ月) 及び光に対する苛酷試験 (25°C/総照度: 約 840 万lx・hr、総近紫外放射エネルギー: 約 860W・hr/m<sup>2</sup>)、並びに透明ガラスバイアル (開栓) 保存下での湿度に対する苛酷試験 (40°C/75%RH/3 ヶ月) が実施された。測定項目として、すべての試験に性状、類縁物質、水分及び含量が設定され、長期保存試験及び加速試験については、粒子径も設定された。長期保存試験 (36 ヶ月時点)、加速試験、温度に対する苛酷試験及び湿度に対する苛酷試験においては、すべての測定項目において測定開始時と比べて経時変化は認められなかったが、光に対する苛酷試験では、性状の変化 (■色から■色への変色及び凝集物の生成) が認められた。以上の結果より、本薬を密閉容器中室温で遮光して保存した場合 ■年間は安定であると判断されることから、原薬のリテスト期間を ■年とした。

## (2) 標準物質

本薬標準品は下記のように合成、精製された。原薬製造工程の第二工程で得られた反応混合物に水を加え、固形物をろ取し、水で洗浄後減圧乾燥した。固形物を酢酸エチルに懸濁し、ろ取後減圧乾燥した。第三工程に準じた ■反応 (■後の活性炭処理は省略) を実施し本薬を得た後、十分に乾燥し、水で再結晶させた。再度 ■反応を行った後、単離した本薬を変性アルコール/水混液で ■回、更に水で ■回再結晶を行った。

規格及び試験方法として、性状 (肉眼観察)、確認試験 (IR及び<sup>1</sup>H-NMR)、純度試験 (類縁物質及び残留溶媒)、水分、強熱残分及び純度 (マスバランス法) が設定された。

## (3) 製剤

本薬の錠剤 (以下、本剤) は下記の工程により製造された。第一工程 (予備混合、粉碎) では、本薬及び結晶セルロースの一部を拡散式混合機で混合後、円錐型スクリーンミルに入れ粉碎した。第二工程 (混合、滑沢剤混合) では、粉碎品、残りの結晶セルロース、無水乳糖及び ■を拡散式混合機に入れ混合後、 ■を添加して混合し、第三工程 (打錠) では、第二工程で調製した滑沢剤混合品をロータリー打錠機で打錠した。第四工程 (フィルムコート) では、素錠をコーティング機に入れ、フィルムコーティング剤 (1mg 錠: ■、2.5mg 錠: ■) を精製水に分散させて調製した ■%コーティング液をスプレーした後、排気温度 ■°Cのエア中で乾燥した。第五工程 (中間製品保管) では中間製品の保管を行い、第六工程 (一次包装) では、press through pack (以下、PTP) 包装機を用い、アルミニウムシートに錠剤を充てんし、アルミニウム箔を加熱シールし、PTP シートを切断した。第七工程 (二次包装) で、PTP シートを紙箱に入れ、第八工程 (包装品の保管) で、包装品を保管した。なお、第三工程 (打錠) を重要工程と位置付け、得られる中間製品の管理値を設定し、品質を確認した。

規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、含量均一性試験〔液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）〕、溶出試験（回転バスケット法）及び含量（含量均一性試験の結果を引用）が設定された。

安定性試験として、両面アルミニウムPTP包装保存下での長期保存試験（25℃/60%RH/24ヵ月）及び加速試験（40℃/75%RH/6ヵ月）、並びに褐色ガラス瓶（密栓）保存下での温度に対する苛酷試験（50℃/3ヵ月）、褐色ガラス瓶（開栓）保存下での湿度に対する苛酷試験（40℃/75%RH/3ヵ月）及びシャーレ（開放）保存下での光に対する苛酷試験（25℃/総照度：121.1万lx・hr、総近紫外放射エネルギー：308.9W・hr/m<sup>2</sup>）が実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の全測定時点において、性状（肉眼観察）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、溶出試験（回転バスケット法）及び含量（HPLC）が設定された。長期保存試験（24ヵ月時点）、加速試験、温度に対する苛酷試験では、すべての測定項目において測定開始時と比べて経時変化は認められなかったが、湿度に対する苛酷試験においては、類縁物質の成分数及び量の増加（類縁物質総量：1mg錠 ■■■%増加、2.5mg錠 ■■■%増加）、並びに含量の減少（1mg錠 ■■■%減少、2.5mg錠 ■■■%減少）が認められた。また、光に対する苛酷試験では、分解生成物の成分数及び量の増加（類縁物質総量：1mg錠 ■■■%増加）が認められた。以上の結果より、本剤は湿度及び光により品質に影響を受ける可能性が示唆されたが、両面アルミニウムPTP包装した本剤は長期保存条件（25℃/60%RH）及び加速条件（40℃/75%RH）でそれぞれ24ヵ月間及び6ヵ月間安定であった。これらの結果を踏まえ、本剤の両面アルミニウムPTP包装品は36ヵ月間安定であると推定できることから、有効期間は設定しなかった。なお、長期保存試験は、36ヵ月まで実施する予定である。

### <審査の概要>

機構は、原薬の製造工程で重要工程とされた第二及び第三工程について、これらの工程中の単離及び乾燥操作を重要操作としていない理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第二工程及び第三工程の単離及び乾燥工程で生じた類縁物質は、第四工程において除去されることから、最終的に原薬の品質に影響を及ぼすことはない判断し、これらの操作については重要操作に設定しなかった。

機構は、安定性試験における溶出試験で、測定時期によりばらつきがみられた理由及び2.5mg錠の長期保存試験における12ヵ月時の溶出率の最小値が規格値（■■■分間の溶出率■■■%以上）を下回った理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。回転バスケット法による溶出試験終了後、バスケット内に不溶性添加物の残留が認められたことから、測定時期によりばらつきが認められた理由及び2.5mg錠の長期保存試験12ヵ月時の最小値（■■■%）が規格値を下回った理由は、バスケット内に残留した結晶セルロース等の不溶性添加物が、内在する本薬の溶出を妨げたためと推定された。また、長期保存試験の溶出試験結果について、試験毎の相対標準偏差（%）を算出し、ばらつきの程度を検討したところ、製剤規格（1及び2.5mg）、ロット及び保存期間とばらつきの程度に相関性は認められず、不溶性添加物による本薬の溶出への影響は経時的に増大するものではないことが確認された。したがって、ばらつきの原因

と推定される不溶性添加物の残留は、保存による経時的な品質劣化により生じたものではないと判断した。また、2.5mg錠の長期保存試験 12 ヶ月時に規格値を下回る           %の溶出率が認められたが、合計 12 個の溶出試験結果は日局判定法 2 に適合することから、問題はないと判断した。

機構は、以上の回答を了承し、本薬の品質について特段の問題はないと判断した。

### 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) 5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に対する選択的親和性

##### ① 5-HT 受容体に対する親和性 (げっ歯類脳膜標品を用いた検討) (添付資料 4.2.1.1.1/ref)

本薬及び類薬であるスマトリプタンの 5-HT<sub>1B/1D</sub>、5-HT<sub>1A</sub>及び 5-HT<sub>3</sub>受容体に対する親和性について、それぞれモルモット線条体膜 [BMY7378 (5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト) 及び mesulergine (5-HT<sub>2C</sub>受容体アンタゴニスト) 存在下、リガンド: <sup>3</sup>H-5-HT]、ラット海馬膜標品 [リガンド: <sup>3</sup>H-8-hydroxy-(2-N,N-dipropylamino)-tetralin (5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト)、以下、<sup>3</sup>H-8-OH-DPAT] 及びラット嗅内皮質膜標品 (リガンド: <sup>3</sup>H-GR65630) を用いた受容体結合阻害試験において検討した。本薬及びスマトリプタンの 5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に対する親和性 [pKi値: 阻害定数 (Ki) の負の常用対数] は 8.1 及び 7.4、5-HT<sub>1A</sub>に対する親和性 [pIC<sub>50</sub>値: 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) の負の常用対数] は 7.1 及び 5.9、5-HT<sub>3</sub>受容体に対する親和性 (pKi値) は 5.9 及び 5.0 未満であった。

##### ② ヒト型 5-HT<sub>1B</sub>及び 5-HT<sub>1D</sub>受容体に対する親和性 (添付資料 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.3)

ヒト型の 5-HT<sub>1B</sub>受容体又は 5-HT<sub>1D</sub>受容体を発現させた CHO 細胞の膜標品 (リガンド: <sup>3</sup>H-5-HT) を用いた結合阻害試験において、5-HT<sub>1B</sub>及び 5-HT<sub>1D</sub>受容体に対する本薬の親和性 (pKi値) は、それぞれ 8.65 及び 8.64 であった。また、ヒト型 5-HT<sub>1A</sub>又は 5-HT<sub>3</sub>受容体を発現させた HEK-293 細胞の膜標品 (リガンド: 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対し <sup>3</sup>H-8-OH-DPAT、5-HT<sub>3</sub>受容体に対し <sup>3</sup>H-BRL43694) を用いた結合阻害試験において、5-HT<sub>1A</sub>及び 5-HT<sub>3</sub>受容体に対する本薬の親和性 (Ki値より算出した pKi値) は、それぞれ 7.64 及び 4.92 であった。

##### ③ 5-HT<sub>1A</sub>受容体機能に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.1/ref)

本薬は、30nMまでモルモット摘出回腸電気刺激収縮に影響を及ぼさなかったが、100nM~30µMでは濃度依存的な収縮抑制作用を示し、20%抑制を示す薬物濃度 (以下、ED<sub>20</sub>値) は 1.8µMであった。一方、8-OH-DPATのED<sub>20</sub>値は 20nMであり、その活性は本薬の約 90 倍であった。

##### ④ 各種受容体、取込み部位及びチャネルに対する親和性 (添付資料 4.2.1.1.1/ref)

各組織標品を用いた放射性リガンド結合阻害試験 (本薬 0.1、10 及び 100µM添加) において、5-HT<sub>1</sub>以外の各種受容体、取込み部位及びチャネルに対する本薬の親和性は、pIC<sub>50</sub>値で最大 5.2 であり、5-HT<sub>1B</sub>及び 5-HT<sub>1D</sub>受容体に対する親和性と比較し



た場合、ほとんど無視できるものと考えられた。

## 2) 頭部血管に対する収縮作用

### ① イヌ摘出脳動脈に対する収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.4)

ビーグル犬より摘出した脳底動脈又は中大脳動脈から、内皮を除去したリング標本を作製し、ケタンセリン (5-HT<sub>2</sub>アンタゴニスト) 存在下で 5-HT の累積投与により誘発される収縮反応を等尺性に記録した。標本を洗浄後、本薬又はスマトリプタンを累積投与し、収縮率 (5-HT による最大収縮に対する割合) 及び最大反応の 50% を誘発する濃度 (EC<sub>50</sub> 値)、及び 5-HT に対する相対活性比 (5-HT の EC<sub>50</sub> 値 / 本薬又はスマトリプタンの EC<sub>50</sub> 値) を検討した。

イヌ摘出脳底動脈及び中大脳動脈に対して、本薬は 10<sup>-8</sup> M より濃度依存的な収縮作用を示し、その EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.11 (95% 信頼区間 0.06~0.18、以下同様) μM 及び 0.07 (0.05~0.10) μM であった。脳底動脈及び中大脳動脈に対する本薬及びスマトリプタンの最大収縮反応はともに 5-HT と同程度であり、相対活性比は、脳底動脈ではそれぞれ 1/1.5 及び 1/4.9、中大脳動脈ではそれぞれ 1/1.7 及び 1/4.5 であった (n=3~4)。

以上より、本薬のこれらの動脈における収縮活性は 5-HT と同程度、スマトリプタンの約 3 倍であると考えられた。

### ② イヌの頸動脈血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、本薬 (累積静脈内投与: 1~300 μg/kg) は、3 μg/kg 以上で頸動脈血流量低下を伴った用量依存的な頸動脈血管抵抗増加作用を示し、最大増加の 50% を増加させる累積投与量 (CD<sub>50</sub> 値) は 19±3 μg/kg (平均値±標準誤差、以下同様) であった。スマトリプタンの CD<sub>50</sub> 値は 39±8 μg/kg であり、本薬の活性はスマトリプタンの約 2 倍であった。なお、本薬は、拡張期動脈血圧及び気道内圧に対して、ほとんど影響を及ぼさなかったが、心拍数は用量依存的に低下させた (n=4~6)。

### ③ イヌの頸動脈血管床における血管収縮作用の持続時間 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) に、本薬 180 μg/kg 又はスマトリプタン 290 μg/kg (いずれも CD<sub>50</sub> 値の 10 倍量) を静脈内投与後、頸動脈血管抵抗を 15 分毎に 4 時間後まで測定した。本薬投与後、頸動脈血管抵抗は速やかに増加し、投与 4 時間後において最大増加の 40% 以上の血管抵抗増加が認められたが、動脈血圧にはほとんど影響を及ぼさなかった。本薬及びスマトリプタンにより頸動脈血管抵抗の増加量が最大値の 50% にまで低下する時間 (RT<sub>50</sub> 値) (平均値±標準誤差) は、それぞれ 78±8 分間及び 55±14 分間であり、作用持続時間は同程度であった (n=3~4)。

### ④ 十二指腸内投与によるイヌ頸動脈血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) に、本薬 180 μg/kg 又はスマトリプタン 290 μg/kg (いずれも CD<sub>50</sub> 値の 10 倍量) を十二指腸内投与後、頸動脈血管抵抗を 15 分毎に 3 時間後まで測定した。本薬投与後、頸動脈血管抵抗は増加し、投与 30 分以内に最大値の 50% に達したが、最大反応は静脈内投与時の約 60% であった。スマトリプタン投与後、頸動脈血管抵抗は 40 分以内に最大値の 50% に達したが、最大反応は静脈

内投与時の約 45%であった。以上のように、本薬は十二指腸内投与により頸動脈血管床において血管収縮作用を発現し、その作用発現時間はスマトリプタンと比較して早かった (n=3~7)。

### 3) 頭部以外の血管に対する収縮作用

#### ① ヒト摘出冠動脈収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.6)

心臓移植を受ける患者より摘出した心外膜冠動脈 (右冠動脈、左冠動脈前下行枝及び冠動脈回旋枝) から作製したリング標本において、5-HTの累積投与により誘発される収縮反応を等尺性に記録した。標本を洗浄後、本薬又はスマトリプタンの累積投与による収縮変化を測定した。本薬は 100nM以上で、当該リング標本に対して収縮作用を示し、EC<sub>50</sub>値 [170nM (n=4、7 標本中 3 標本の最大収縮反応は 5-HTの 6%以下でEC<sub>50</sub>値算出不能)]は、5-HTより低値であった。最大収縮反応は 5-HTの 33%、プロスタグランジンF<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) の 18%であった。一方、スマトリプタンによる収縮作用のEC<sub>50</sub>値は 730nMであり、最大収縮反応は 5-HTの 21%であった。また、本薬 (10~30μM) は 5-HT (10μM) による収縮反応に影響を及ぼさなかった (n=7)。

#### ② イヌの各種血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、本薬又はスマトリプタンを 15 分毎に静脈内投与 (累積投与 : 1~1,000μg/kg) し、大腿動脈、冠動脈回旋枝及び椎骨動脈の血流量より血管抵抗を算出した。本薬は、大腿動脈及び椎骨動脈血管床における血管抵抗を用量依存的に増加させたが、それぞれの最大増加率は 63 及び 62%であり、頸動脈血管床における最大増加率と比較してそれぞれ 60.6 及び 34.4%と低かった。冠動脈血管床での最大増加率は 33% (頸動脈血管床における最大増加率の 17.9%) と更に低かった。また、スマトリプタンによっても同様の傾向が認められた (n=3~5)。

#### ③ 冠動脈内投与によるイヌ冠動脈血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、本薬又はスマトリプタンを 15 分毎に冠動脈回旋枝内投与 (累積投与 : 0.1~1,000μg/kg) し、その末梢側の血流量より血管抵抗を算出した。本薬 100μg/kg 以下では、冠動脈血流量はほとんど変化しなかった。300μg/kg では、投与直後に冠動脈血流量が一過性に増加 (12.7±1.8→25.0±3.0mL/分 (平均値±標準誤差、以下同様)) し、冠動脈血管抵抗が 46.0±11.0%減少したが、投与 15 分後においては、心拍数の軽度減少及び冠動脈血管抵抗の軽度増加が認められ、静脈内投与時と同様の変化となった (n=3)。

#### ④ イヌ冠動脈血管床での血管抵抗増加作用における自律神経の関与 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、アトロピン 0.5mg/kg 及びプロプラノロール 1mg/kg を静脈内投与した後、本薬を 15 分毎に静脈内投与 (累積投与 : 0.1~1,000μg/kg) し、冠動脈回旋枝の血流量により血管抵抗を算出した。本薬は心拍数にほとんど影響を及ぼさず、冠動脈血管抵抗は軽度に減少したことから、本薬の冠動脈血管抵抗増加作用は冠動脈に対する直接作用ではなく、迷走神経系及び交感神経系を介した心拍数減少に起因する可能性が示唆された (n=3)。

⑤ ラットにおける三叉神経刺激誘発血漿蛋白漏出に対する抑制作用（添付資料 4.2.1.1.7）

麻酔下のAH/A雄ラット（190～220g）に、<sup>125</sup>Iで標識したアルブミンを大腿静脈内投与した5分後に右側の三叉神経節を5分間電気刺激した。硬膜を摘出し、非刺激側硬膜に対する刺激側硬膜の放射能の比を血漿蛋白漏出の指標とした。本薬 0.1～10μg/kg又はスマトリプタン 1～100μg/kgは電気刺激15分前に大腿静脈内投与し、溶媒対照群に対する血漿蛋白漏出の抑制率を算出した。本薬は 10μg/kgで三叉神経刺激による血漿蛋白漏出を抑制し、本薬及びスマトリプタンが血漿蛋白漏出を50%抑制するために必要な用量（ID<sub>50</sub>値）は4.1及び4.0μg/kgと同程度であった。なお、本薬は非刺激側硬膜及び頭蓋外組織における血漿蛋白漏出に影響を及ぼさなかった（n=4～15）。

⑥ ネコにおける上矢状静脈洞刺激時の三叉神経活動抑制作用（添付資料 4.2.1.1.8/ref）

脳定位固定した麻酔下のネコ（2.6±0.5kg：平均値±標準偏差、以下同様）に、本薬 30及び100μg/kgを大腿静脈内投与し、上矢状静脈洞刺激により第二頸髄に誘発される誘発電位及び発火確率を5分間隔で40分間測定した。本薬は誘発電位を用量依存的に抑制し、発火確率は、投薬前の0.7±0.1から、30及び100μg/kgでそれぞれ0.4±0.1及び0.3±0.1に低下させたが、発火潜時には影響を及ぼさなかった。また、本薬 100μg/kgによる発火確率低下作用は、GR127935（5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体拮抗薬）100μg/kgにより抑制された（n=4～5）。

⑦ 代謝物の薬理活性（添付資料 4.2.1.1.9/ref）

イヌ伏在静脈から作成したラセン標本において、アトロピン、ケタンセリン及びメピラミン存在下、5-HTにより誘発される収縮反応に対する本薬のヒト血漿中及び尿中における主代謝物である5N-酸化体の相対活性比（5-HTのEC<sub>50</sub>値／本薬の代謝物のEC<sub>50</sub>値）は1/173、最大収縮反応は5-HTの13%であったが、ピペリジノン体は非活性であった。また、その他の代謝物（水酸化ピペリジノン体、α-水酸化N-脱メチル体及びα-水酸化体）の相対活性比は最大1/23、最大収縮反応は5-HTの82%であった。なお、これらの代謝物は5-HT<sub>1</sub>受容体拮抗作用を示さなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 侵害受容性疼痛に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.1/ref）

本薬 10及び30mg/kgの皮下投与（ラット及びモルモットでのpaw pressure法、マウスでのtail flick法及びhot plate法）並びに10及び30μg/bodyのくも膜下投与（マウスでのtail flick法及びhot plate法）は、侵害受容性疼痛に影響を及ぼさなかった（各群n=6～8）。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.1, 4.2.1.3.2）

雄ラットに本薬 25、50及び100mg/kgを経口投与、又は6、12及び24mg/kgを静脈内投与したとき、経口投与では50mg/kg以上で反応性低下、自発運動低下及び腹臥位

等の行動抑制、100mg/kg で眼瞼下垂及び常同行動も認められた。静脈内投与では、24mg/kg の静脈内投与で 50mg/kg 以上の経口投与と同様の行動抑制が認められた (n=3)。

雌雄イヌに本薬 0.3、1 及び 3mg/kg を経口投与、又は 0.3 及び 1mg/kg を静脈内投与したとき、経口投与では、0.3mg/kg 以上で散瞳、1mg/kg 以上で咆哮の増加、後肢の硬直及び後肢の脱力、3mg/kg で放屁、脱糞の増加、皮膚の紅潮、角膜斑点、易刺激性及び運動失調が認められた。静脈内投与では、0.3mg/kg 以上で散瞳、咆哮の増加及び後肢の硬直、1mg/kg で放屁、下痢、放尿数の増加、皮膚の紅潮及び後肢の強直・協調運動障害が認められた。なお、血液生化学的検査及び直腸温度については、両投与経路のいずれの用量においても影響は認められなかった (n=2、雌雄各 1 例)。

雌雄マーモセットに本薬 3、10 及び 30mg/kg を経口投与、又は 0.3、1 及び 3mg/kg を静脈内投与したとき、経口投与では、10mg/kg 以上で散瞳、後肢の運動失調及び自発運動低下、30mg/kg で鎮静が認められた。静脈内投与では、1mg/kg 以上で後肢の運動失調及び自発運動低下、3mg/kg で嘔吐及び散瞳が認められた (n=2)。

雄マウスのペントバルビタール誘発睡眠に対しては、本薬 10mg/kg までの経口投与による影響は認められなかった (n=10)。

## 2) 心血管系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.3, 4.2.1.3.4, 4.2.1.3.5)

雄イヌに本薬 0.1、0.3 及び 1mg/kg を経口投与したとき、0.1mg/kg 以上で動脈血圧及び脈圧の上昇が認められ、0.3mg/kg 以上で心拍数の増加が認められた。心電図に対しては 1mg/kg まで影響を及ぼさなかった (n=4)。

Human ether-a-go-go-related gene (hERG) 発現 T.HEK 細胞において、本薬 19.1、60.4、191 及び 604 $\mu$ M は用量依存的に hERG 電流を抑制し、その 25% 及び 50% 阻害濃度 (以下、IC<sub>25</sub> 及び IC<sub>50</sub>) はそれぞれ 85.6 及び 320 $\mu$ M であった (n=4)。

イヌ摘出プルキンエ線維において、本薬 1、10 及び 100 $\mu$ M を適用したとき、10 $\mu$ M 以上で 60% 再分極時間の短縮が認められ、100 $\mu$ M で 90% 再分極時間の短縮並びに最大脱分極速度及び活動電位高の低下が認められた。静止膜電位に対しては 100 $\mu$ M まで影響を及ぼさなかった (n=4)。

## 3) 呼吸系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.6)

雄ラットの呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対して、本薬 (経口投与) は、340mg/kg まで影響を及ぼさなかった (n=6)。

## (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。

### < 審査の概要 >

機構は、本薬の各種受容体、取り込み部位及びチャネルに対する親和性に関する *in vitro* での検討 (添付資料 4.2.1.1.1/ref) に関し、それらの発現組織における *in vivo* での本薬の濃度を踏まえ、本薬の 5-HT<sub>1</sub> 受容体以外を介する薬理学的作用の発現による副作用等の発現の可能性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のような回答した。予定 1 回最大臨床用量 2.5mg (2.5mg/50kg=0.05mg/kg)

の 200 倍量である 10mg/kg の本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体をラットに経口投与した時、投与 1 時間後の組織濃度は、心臓 ( $1.01\mu\text{g eq/g}=3.0\mu\text{M}$ 、1g を約 1mL として モル濃度に換算、以下同様)、肺 ( $2.0\mu\text{M}$ )、肝臓 ( $10.3\mu\text{M}$ )、腎臓 ( $7.6\mu\text{M}$ )、副腎 ( $6.9\mu\text{M}$ )、脾臓 ( $9.4\mu\text{M}$ )、胃壁 ( $10.8\sim 11.0\mu\text{M}$ )、小腸壁 ( $6.1\mu\text{M}$ ) 等であった。投与量と組織内濃度の関係に直線性があると仮定すると、予定 1 回最大臨床用量  $2.5\text{mg}$  ( $2.5\text{mg}/50\text{kg}=0.05\text{mg}/\text{kg}$ ) をラットに経口投与した際のこれらの組織内濃度は、心臓で  $0.015\mu\text{M}$  ( $3.0\mu\text{M}\times 1/200$ 、以下同様)、肺で  $0.01\mu\text{M}$ 、肝臓で  $0.052\mu\text{M}$ 、腎臓で  $0.038\mu\text{M}$ 、副腎で  $0.035\mu\text{M}$ 、脾臓で  $0.047\mu\text{M}$ 、胃壁で  $0.054\sim 0.055\mu\text{M}$ 、小腸壁で  $0.031\mu\text{M}$  となる。本薬の  $5\text{-HT}_1$  受容体以外の各種受容体、取り込み部位、チャネルに対する  $\text{pIC}_{50}$  値は  $<4\sim 5.2$  ( $\text{IC}_{50}$  値として  $6.3\sim >100\mu\text{M}$ ) であり、最も高かった胃壁における組織濃度  $0.054\sim 0.055\mu\text{M}$  の 100 倍以上に相当する。また、日本人健康成人男性に本薬  $2.5\text{mg}$  を経口投与した際の  $\text{C}_{\text{max}}$  は  $7.87\text{ng}/\text{mL}$  であり、ヒト蛋白結合率が約 29% であることから、本薬の最高血漿中非結合型濃度は  $5.59\text{ng}/\text{mL}$  ( $17\text{nM}$ ) と考えられる。本薬の  $5\text{-HT}_1$  受容体以外の各種受容体、取り込み部位、チャネルに対する  $\text{IC}_{50}$  値 ( $6.3\sim >100\mu\text{M}$ ) はヒトにおける最高血漿中非結合型濃度 ( $17\text{nM}$ ) の 300 倍以上高い濃度に相当する。以上のことから、ヒトにおいて本薬は  $5\text{-HT}_1$  受容体以外の各種受容体、取り込み部位、チャネルを介した副作用を発現する可能性は極めて低いと考えられる。

機構は、申請者の考察は妥当なものとする。

機構は、本薬を反復投与した時の頭部動脈反応性の変化の有無を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を臨床で推奨される時間間隔で反復投与し、頭部動脈反応性の変化及び本薬を反復連日投与した場合の頭部動脈反応性の変化を検討する非臨床試験は実施していないが、類薬であるスマトリプタン  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  をイヌに 6 日間静脈内投与した後、7 日目に麻酔下でスマトリプタン ( $1\sim 300\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を累積静脈内投与したときの頸動脈血管抵抗増加作用は、未処置動物に同用量を累積静脈内投与したときの増加作用と同程度であり、頭部動脈反応性は減弱しないことが示されている (イミグラン注 3 申請資料、添付資料ホ-16)。

機構は、以下のように考える。提出された薬理試験成績より本薬は片頭痛に対して、類薬のように選択的効果を示すことは予想できる。しかしながら、本薬の累積投与又は反復投与が本薬の血管反応性に及ぼす影響は直接検討されていないことから、それらの投与方法の妥当性については、薬理的に考察できないため、臨床試験成績から判断する必要がある。

## (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

##### 1) 単回経口投与

雌雄ラット ( $n=3$ ) に本薬  $10\text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与したとき、本薬の血漿中濃度推移に雌雄差はみられず、雄ラットにおいて、投与 4 時間後に最高血漿中濃度 (以下、 $\text{C}_{\text{max}}$  :  $202\text{ng}/\text{mL}$ ) に達し、3.4 時間の消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$ ) で減少、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) は  $1,670\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。バイオアベイラビリティ (以下、BA) は雄で 38.7%、雌で 38.2% であった。雌雄イヌ ( $n=4$ ) に本薬  $1\text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与したとき、本薬の血漿中濃度推移に雌雄

差はみられず、雄イヌにおいて、投与 0.25～0.5 時間後に $C_{max}$  (316ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  3.5 時間で減少、 $AUC_{0-\infty}$ は 1,271ng·hr/mLであった。BAは雄で 74.8%、雌で 61.9%であった。雌雄イヌ (n=4) に $^{14}C$ で標識した本薬 0.75mg/kgを単回経口投与したとき、未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は放射能の $AUC_{0-\infty}$ の約 40%であった。

## 2) 単回静脈内投与

雌雄ラット (n=3) に本薬 10mg/kgを単回静脈内投与したとき、雄性ラットにおける $t_{1/2}$ は 1.6 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 4,320ng·hr/mL、全身クリアランス(以下、CL)は 38.6mL/min/kgであった。雌雄イヌ (n=4) に本薬 1mg/kgを単回静脈内投与したとき、雄イヌにおける $t_{1/2}$ は 3.4 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 1,705ng·hr/mL、CLは 9.9mL/min/kgであった。なお、両動物とも雌雄差はみられず、ラット及びイヌにおける本薬の分布容積 (Vd) は、それぞれ約 6 及び 3L/kgであり、いずれも総体液量(それぞれ 0.67 及び 0.60L/kg) (Pharm. Res. 10: 1093-1095, 1993) よりも大きかった。雄ラット (n=3～4) に $^{14}C$ で標識した本薬 1mg/kgを単回静脈内投与したとき、未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は放射能の $AUC_{0-\infty}$ の約 67%であり、血漿中には主に未変化体が存在すると考えられた。

## 3) 反復経口投与

雌雄ラット (n=1～2) に 10～340mg/kg/日を 24 日間、雌雄イヌ (n=2) に 1～5mg/kg/日を 43 日間経口投与したときの曝露量 ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ) は、いずれも投与量の増加に伴って増加した。ラットでの投与 24 日後の曝露量は投与初日の 2 倍以下、イヌでの投与 43 日の曝露量は投与初日と同程度であったことから、ラット及びイヌで反復経口投与による蓄積性はないと考えられた。また、両動物とも雌雄の曝露量は同程度であった。

## (2) 分布

### 1) 組織内放射能

雄白色ラット (n=3) に $^{14}C$ で標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したときの放射能は、大部分の組織で投与 15 分～1 時間後に最大となった。投与 15 分後の放射能は、胃及び腸管内容物 (>70 $\mu$ g eq./g) で最も高く、次いで膀胱内容物 (16.15 $\mu$ g eq./g)、肝臓 (6.38 $\mu$ g eq./g) 及び腎臓 (3.11 $\mu$ g eq./g) の順であり、血液中放射能 (0.17～0.41 $\mu$ g eq./g) よりも高かった。精巣における放射能は投与 24 時間後に最大 (1.29  $\mu$ g eq./g) となったが、脳内放射能はいずれの時点でも定量下限 (0.11 $\mu$ g eq./g) 未満であった。放射能は経時的に低下し、投与 168 時間後にはすべての組織で定量下限 (0.11 $\mu$ g eq./g) 未満であったことから、放射能の残留性はないと考えられた。

雄有色ラット (n=3) に $^{14}C$ で標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、投与 1 時間後の組織内放射能分布は、眼球内放射能 (2.01 $\mu$ g eq./g) を除き、白色ラットとほぼ同じであった。眼球内放射能はブドウ膜に分布し、投与 24 時間後に最大 (2.56 $\mu$ g eq./g) となり、 $t_{1/2}$ は約 90 日と算出され、放射能はメラニン含有組織に残留することが示された。雄有色ラット (n=1) に $^{14}C$ で標識した本薬 2 mg/kgを単回静脈内投与したときの放射能は、経口投与と同様に大部分の組織に広範に分布し、投与 168 時間後までに大部分の組織から消失した。また、眼球では経口投与と同様に放射能 (投与 168 時間後で 0.75 $\mu$ g eq./g) が確認された。

## 2) 血漿蛋白結合

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に<sup>14</sup>Cで標識した本薬（50～1,000ng/mL）を添加したときの*in vitro*血漿蛋白結合率は、20.7～36.7%であり、本薬は主に非結合型で存在することが示された（n=2）。

## 3) 血球移行

ラット及びイヌの血液に<sup>14</sup>Cで標識した本薬（50～1,000ng/mL）を添加したときの血球移行率は、48～57%であった。また、放射能の血球結合は可逆的であった。（n=1）

## 4) 胎児移行

妊娠 12 及び 19 日のラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 1mg/kgを単回経口投与したときの放射能は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示された（n=3）。

# (3) 代謝

## 1) 血漿及び尿中代謝物

マウス及びラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを、ウサギ及びイヌに 1mg/kgを単回経口投与したときの血漿及び尿中代謝物を検討した（n=1～2）。その結果、投与 1 時間後の血漿中に、マウス及びラットでは未変化体のみが、イヌでは未変化体及びN-酸化体が検出された。一方、ウサギでは 1 例は未変化体のみが、もう 1 例は $\alpha$ -水酸化体のみが検出された。マウス、ラット及びイヌでは、投与 24 時間後までの尿中の主な成分は未変化体であり、その他に $\alpha$ -水酸化体、N-酸化体、N-脱メチル体、ペペリジノン体等が検出された。ウサギにおける尿中の主な成分は $\alpha$ -水酸化体であり、次いで $\alpha$ -水酸化 N-脱メチル体及び未変化体が多かった。

## 2) 糞及び胆汁中代謝物

雌雄ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの糞中の主な成分は未変化体であり、その他に 4 種類の代謝物（1 種類は投与量の約 6%、残りの 3 種類は 2%未満）が確認された。

<sup>14</sup>Cで標識した本薬 0.75mg/kgを経口投与した雌雄イヌでは、投与 24 時間後までの糞中放射能は雄で約 9%、雌で約 6%と低く、代謝物は同定できなかったが、単回静脈内投与では、未変化体とN-酸化体が検出された。

胆管カニューレーション処置したラットに<sup>14</sup>C標識した本薬 1mg/kgを単回皮下投与したとき、胆汁中放射能の約 1/3～1/2 が未変化体であった。イヌの胆汁中には 6 種類以上の代謝物が確認され、このうちの 1 種類はN-酸化体であり、その他に未同定の代謝物も確認された。

## 3) 酵素誘導

雌雄ラットに本薬 170～300mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与したとき、CYP1A1 の蛋白量は本薬群の方が溶媒対照群よりも概して高かった。また、CYP3A の蛋白量は溶媒対照群よりも低下したが、他の分子種に酵素誘導を示す変化は認められなかった（n=2）。

## 4) N-ニトロソ誘導體への変換

アミン系化合物は酸性下で亜硝酸と反応し、N-ニトロソ化合物を生成することから、*in vivo*でのN-ニトロソ誘導體への変換を検討した。その結果、0.1%の亜硝酸ナトリウ

ム添加飼料を 8 日間給餌したラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 5~90mg/kgを単回経口投与したとき、投与直後~15 分後の胃内にN-ニトロソ誘導体が確認されたが、ラット 6 ヶ月経口投与毒性試験及びラットがん原性試験において、胃腸管及び肝臓で発がん性を示す所見は認められなかった (n=1) ((iii)<提出された資料の概略> (4) 参照)。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿及び糞中排泄

雌雄ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の約 24~31%及び約 44~52%、投与 96 時間後ではそれぞれ約 27~33%及び約 61~63%であり、また、放射能の排泄に雌雄差は認められなかった。雄有色ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 2mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の約 70 及び 23%であった。以上より、ラットの体内に吸収された放射能の主排泄経路は尿であると考えられた。

雌雄イヌに<sup>14</sup>C標識した本薬 0.75mg/kgを単回経口及び静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の約 50~58%及び約 6~16%、投与 96 時間後では、それぞれ約 64~69%及び約 20~25%であり、放射能の排泄に経口及び静脈内投与の相違及び雌雄差は認められなかった。また、イヌでの放射能の主排泄経路はラットと同様に尿であることが示された。

##### 2) 胆汁排泄

胆管カニュレーション処置 (以下、BDC) 雄ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬 1mg/kgを、BDC雄イヌに 0.75mg/kgを単回皮下投与したときの放射能は、投与 24 時間後までの胆汁中に投与量の約 9%、糞中には約 10~17%排泄された。以上より、BDCラット及びイヌの糞中に排泄された放射能の大部分は消化管分泌によるものと考えられた。

##### 3) 乳汁移行

分娩 10 日の授乳ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与 2 時間後に最高値 (1.946µg eq./mL) を示し、血漿中放射能 (0.535µg eq./mL) よりも高く、投与 24 時間後には 0.081µg eq./mLとなった。

#### <審査の概要>

ラットでは静脈内投与と経口投与とで本薬の尿糞中への排泄率が異なるのに対して、イヌでは静脈内投与と経口投与で尿糞中への排泄率が同程度であったことから、機構は、本薬の主な排泄経路について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを経口投与したときの投与 24 時間後までの放射能は糞中に雄で約 52%、雌で約 44%排泄されたことから、ラットでの放射能の主排泄経路は糞であると考えられた。しかしながら、雄ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 2mg/kgを静脈内投与、1mg/kgを皮下投与したときの投与 24 時間後までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ約 70 及び 63%であったことから、ラットの体内に吸収された放射能は主に尿中を介して排泄されると考えられた。一方、イヌに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 0.75mg/kgを経口、静脈内及び皮下投与したときの投与 24 時間後までの





















































































































