

日に変更され、20 mg/kg/日群の雄では生存率の低下のため少なくとも 92 週間、その他の群では 104 週間投与された。用量に関連した腫瘍発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと考えられている。

2) ラット 2 年間がん原性試験 (4.2.3.4.1.3)

ラット (雌雄各 65 例/群) に本薬 (酒石酸塩) (1、5 及び 15 mg/kg/日) を 104 週間強制反復経口投与したところ、用量に依存した発生率の増加を示す腫瘍は認められなかったが、剖検にて 5 mg/kg/日群の雄 1 例と 15 mg/kg/日群の雄 2 例に胸腔縦隔の腫瘍が認められ、病理組織検査の結果、褐色脂肪腫と診断された。5 mg/kg/日群の 1 例は良性腫瘍、15 mg/kg/日群の 2 例は悪性腫瘍と判断された。褐色脂肪腫の発生率に統計学的な有意差は認められていないが、ラットにおける自然発生は稀であるため、本薬投与との関連性は否定できないものと考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雌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)

雌ラット (20 例/群) に本薬 (██████塩) (0.3、3 及び 15 mg/kg/日) を交配前 14 日から交配中及び妊娠 7 日目まで強制反復経口投与すると、15 mg/kg/日群で活動性低下、妊娠期間中の体重増加抑制等が認められ、本試験における母体の一般毒性に対する無毒性量は 3 mg/kg/日、いずれの用量群においても受胎能及び初期胚発生に対する影響が認められなかったことから、雌受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられている。

② 雄ラット生殖能及び受胎能試験 (4.2.3.5.1.2)

雄ラット (20 例/群) に本薬 (██████塩) (0.3、3 及び 15 mg/kg/日) を交配前 28 日から交配中及びその後の計 65~66 日間強制反復経口投与すると、15 mg/kg/日群で活動性低下、体重減少等がみられ、本試験における雄動物の一般毒性に対する無毒性量は 3 mg/kg/日、いずれの用量群においても生殖能及び受胎能に対する影響が認められなかったことから、雄生殖能及び受胎能に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット (20 例/群) に本薬 (██████塩) (0.3、5 及び 15 mg/kg/日) を妊娠 6 日から 17 日まで強制反復経口投与すると、5 mg/kg/日以上用量群で流産及び摂餌量減少を伴った体重増加抑制が認められたが、妊娠黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表、内臓及び骨格に異常は認められなかった。母体の全身暴露量 (C_{max} 、 AUC_{0-24}) は用量に依存した増加がみられ、胎児の血清中濃度も用量に依存した増加が認められた。妊娠 20 日の胎児血清中濃度 (投与 2 時間後) は、母体血清中濃度と比べて約 1.4 倍高かった。以上より、本試験における母体の一般毒性に対する無毒性量は 0.3 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられている。

② ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠ウサギ (20 例/群) に本薬 (██████塩) (1、10 及び 30 mg/kg/日) を妊娠 7 日から 19 日ま

で強制反復経口投与すると、10 mg/kg/日以上用量群で活動性低下、浅速呼吸及び摂餌量減少等が認められ、30 mg/kg/日群では体重減少が認められた。その他、妊娠黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚数には投与による影響は認められなかった。また、30 mg/kg/日群で胎児体重及び胎盤重量の有意な減少が認められ、母体の体重及び摂餌量減少に関連した発達遅延と考えられている。その他、投与に関連した胎児の外表、内臓及び骨格異常は認められなかった。以上より、本試験における母体の一般毒性及び胎児に対する無毒性量はともに10 mg/kg/日と考えられている。

3) 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)

妊娠ラット (24 例/群) に本薬 () 塩 (0.3、3 及び 15 mg/kg/日) を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで強制経口投与すると、3 mg/kg/日以上用量群で体重増加量及び摂餌量減少、15 mg/kg/日群で流産、浅速呼吸、体重減少等が認められた。F₁ 出生児では 15 mg/kg/日群で体重減少 (雌雄)、聴覚性驚愕反応の亢進 (雄)、受胎率の軽度な低下 (雌雄) が認められた。なお、受胎が認められなかった雌雄を同一群内で受胎経験のある雌雄と再度交配させたが、この受胎率低下が雌雄のいずれに起因した変化であるのかを特定することはできなかった。また、出生児 F₁ 血清中に本薬が検出され、乳汁を介した暴露が確認された。以上より、本試験における F₀ 母体の無毒性量は一般毒性に対して 0.3 mg/kg/日、生殖毒性に対して 15 mg/kg/日、F₁ 出生児に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と考えられている。

(6) その他の毒性試験

1) 依存性試験

薬理試験において、本薬はニコチン受容体以外に薬物依存に関与すると考えられる受容体との相互作用を示さず (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)、ラット自己摂取試験では強化効果を有する可能性が示唆されたが、その作用はニコチンよりも弱かった (4.2.1.2.2)。また、ラットのレバー押し行動試験において耐性形成後の断薬による退薬症候は認められなかったこと (4.2.1.2.3)、サル経口 9 ヶ月反復投与毒性試験 (5 週間回復) では 0.4 mg/kg/日 (雌雄各 2 例) を 270~274 日投与し、その後 5 日間は休薬により観察したが退薬症候は認められなかったことから (4.2.3.2.13)、本薬には身体依存性はないと考えられている。

2) 光毒性試験 (4.2.3.7.7.1)

本薬はメラニン含有組織に蓄積すること (4.2.2.3.2) 及び 321 nm 付近の波長の紫外線を吸収することから、*in vivo* 光毒性試験が実施され、有色ラット (雄 5 例/群) に本薬 (酒石酸塩) 100 mg/kg/日を 3 日間強制経口投与し、紫外線照射したところ、光毒性に起因した皮膚反応は紫外線照射後 3 日間まで変化は認められなかったことから、本薬はラットにおいて光毒性を惹起しないと考えられている。

3) 塩の違いによる暴露量変化の検討 (4.2.3.7.7.6、4.2.3.7.7.7、4.2.3.7.7.8)

GLP 不適合試験であるが、初期に実施した毒性試験では、市販製剤である酒石酸塩とは異なる塩 () 塩又は () 塩) を使用しているため、塩の違いによる暴露量の影響について、ラット及びサルを用いて酒石酸塩、 () 塩及び () 塩の全身暴露量を比較した結果、塩の違いによる暴

露量の差は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、サル単回経口投与毒性試験で認められた心拍数及び心電図の異常と本薬との関連について申請者に説明を求めた。

申請者は、サル単回経口投与毒性試験（4.2.3.1.2）では、本薬3 mg/kg群の3/4例で投与4時間後に心拍数の減少及び心電図の変化（PR間隔及びP波持続時間の増加及びQT間隔の減少）が認められ、この時の血漿中濃度（ C_{4h} ）は47.6～56.5 ng/mLであったこと、心拍数の減少は、サル経口9ヵ月毒性及び5週間回復性試験（4.2.3.2.13）における本薬1.2 mg/kg/日群でも投与1日目の初回投与2～4時間後に認められたが、この群の投与3時間後の血漿中濃度（ C_{3h} ）範囲は18.8～46.7 ng/mLであり、心拍数及び心電図に変化が認められていない本薬0.4 mg/kg/日群の C_{3h} 範囲（20.3～35.4 ng/mL）と同程度であり、本薬0.4 mg/kg/日群では反復投与により暴露量が増加しても（ C_{3h} : 57.1～75.9 ng/mL）心拍数及び心電図に変化はみられなかったこと、サル経口10日間予備試験（4.2.3.2.5）では、本薬1 mg/kg/日においても心拍数及び心電図に変化は認められていないこと（ C_{3h} : 54.7～209 ng/mL）から、心拍数及び心電図の変化と血漿中濃度との関連性は明確ではないことを説明した。また申請者は、本薬の*in vitro*安全性薬理試験（4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3）では、本薬5 μ mol/L（1060 ng/mL）でhERG電流を6.2 %抑制すること、本薬10 μ mol/L（2110 ng/mL）は摘出イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に対して活動電位持続時間（APD₅₀及びAPD₉₀）を約5 %延長したのみで、10 μ mol/L（2110 ng/mL）までモルモット右心房の自発性心拍数及びヒスタミン誘発収縮に影響は認められなかったことを説明し、これらの濃度はサル単回経口投与毒性試験（4.2.3.1.2）で心拍数及び心電図に変化が認められた時の血漿中薬物濃度（47.6～56.5 ng/mL）にサルのタンパク結合率41 %を考慮した非結合型濃度（28.0～33.3 ng/mL）と、上記*in vitro*安全性薬理試験における最も低い本薬の濃度（hERG電流を6.2 %抑制した5 μ mol/L; 1060 ng/mL）を比較すると32倍の安全域が確保されており、サルで認められた変化が本薬の心血管系への直接作用による可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、ラットがん原性試験で認められた褐色脂肪腫に関して、本薬との関連性及びヒトへの外挿性について説明を申請者に求めた。

申請者は、褐色脂肪腫の発生機序は解明されていないが、褐色脂肪組織ではノルエピネフリンが脂肪酸の β 酸化の亢進を介して熱産生を生じ（Cannon B and Nedergaard J, *Physiol Rev*, 84: 277-359, 2004、Arch JRS et al, *Nature*, 309: 163-165, 1984、Chaudhry A and Granneman JG, *Am J Physiol*, 277: R147-153, 1999）、その際に腫瘍発生の一因である活性酸素の増加（Echtay KS et al, *Nature*, 415: 96-99, 2002）及びアポトーシスの抑制（Lindquist JM et al, *J Biol Chem*, 275: 22670-22677, 2000）を引き起こすことが知られており、ラットにニコチンを投与するとノルエピネフリンが増加することが報告されていること（Lupien JR and Bray GA, *Pharmacol Biochem Behav*, 29: 33-37, 1988）から、本試験で認められた褐色脂肪腫の発生は、本薬のニコチン受容体を介したノルエピネフリン放出の増加による褐色脂肪組織での活性酸素の増加及びアポトーシスの抑制が誘導されたことによる可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、ヒトではげっ歯類に比べて褐色脂肪組織の量及び熱産生能が低いこと（Lean MEJ et al, *Clin Sci*, 71: 291-297, 1986、Sell H et al, *Int J Biochem Cell Biol*, 36: 2098-2104, 2004）、ラットで褐色脂肪腫が認められた本薬の用量（5 mg/kg/日）は臨床推奨用量と比

較して高いこと（約19倍³⁾）、ヒトでは喫煙によるニコチン暴露に関連した褐色脂肪腫の発生は報告されていないことから、本剤の投与によりヒトで褐色脂肪腫が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学に関する試験はすべて海外で実施され、バイオアベイラビリティに関する評価資料として1試験（5.3.1.2.1: A3051001）、食事の影響に関する評価資料として3試験（5.3.1.2.1: A3051001、5.3.1.2.2: A3051006、5.3.1.2.5: A3051042）、投与時期の影響に関する評価資料として2試験（5.3.1.2.1: A3051001、5.3.3.4.1: A3051015）及び製剤間の生物学的同等性試験の評価資料として3試験（5.3.1.2.2: A3051006、5.3.1.2.3: A3051026、5.3.1.2.4: A3051030）が提出された。生体試料中未変化体濃度はHPLC/MS/MS法（定量下限: 血漿中 ■ ng/mL、尿中 ■ ng/mL、唾液中 ■ ng/mL）により、バリデートされた方法で測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。なお、本剤は、海外初期第 I 相試験では ■ 塩内服液剤用散剤、海外前期第 II 相試験では ■ 塩錠、海外後期第 II 相試験では酒石酸塩錠及び海外第 III 相試験では酒石酸塩のフィルムコート錠が使用され、海外の市販製剤は酒石酸塩のフィルムコート錠であり、第 III 相試験使用製剤と成分組成は同一であるが、0.5 mg 錠では形状が、1 mg 錠では形状、コーティング剤中の ■ 及び ■ の組成比が異なっている。国内臨床試験では、海外第 III 相試験で使用されたフィルムコート錠が用いられ、海外市販製剤と同一製剤が市販される予定である。なお、これらの製剤間での生物学的同等性は以下の試験で確認されている。

(1) 相対的バイオアベイラビリティ

外国人健康成人（喫煙者）11 例（薬物動態評価例数: 10 例）を対象に、初期第 I 相試験使用製剤 2 mg 及び前期第 II 相試験使用製剤 1 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与し、相対的バイオアベイラビリティが交叉比較法により検討された。初期第 I 相試験使用製剤及び前期第 II 相試験使用製剤投与後の C_{max} はそれぞれ 9.61 ± 1.37 及び 9.37 ± 1.25 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 264 ± 70 及び 242 ± 60 ng·h/mL であった。 $AUC_{0-\infty}$ から算出した初期第 I 相試験使用製剤に対する前期第 II 相試験使用製剤の相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均値の比）とその 90% 信頼区間は 92.79% [85.02, 101.27] であり、両製剤は生物学的に同等と考えられている（5.3.1.2.1: A3051001）。

(2) 食事の影響

外国人健康成人（喫煙者）11 例（薬物動態評価例数: 10 例）を対象に、前期第 II 相試験使用製剤 1 mg 錠 2 錠を空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討された。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 102.30% [96.37, 108.59] 及び 95.15% [87.18, 103.84] で、い

³⁾ ラット 6 ヶ月毒性試験の 30 mg/kg/日の非結合形 AUC_{0-24} (17930 ng·h/mL) から推定した 5 mg/kg/日の非結合形 AUC_{0-24} (2988.3 ng·h/mL) と臨床推奨用量の非結合形 AUC_{0-24} (155 ng·h/mL) より算出。

ずれも 90 %信頼区間が 80~125 %の範囲内であることから、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響はないと考えられている。また、 t_{max} (中央値) はいずれも 4 時間、 $t_{1/2}$ は空腹時で 17.8 ± 3.8 時間、食後で 16.2 ± 3.3 時間であり、食事による影響は認められなかった (5.3.1.2.1: A3051001)。

外国人健康成人 15 例 (薬物動態評価例数: 14~15 例) を対象に、後期第 II 相試験使用製剤 1 mg 錠 1 錠を空腹時及び食後 (高脂肪食) に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討された。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 102.76 % [98.19, 107.54] 及び 96.11 % [87.77, 105.24] で、いずれも 90 %信頼区間が 80~125 %の範囲内であることから、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響はないと考えられている。また、 t_{max} (中央値) はいずれも 4 時間、 $t_{1/2}$ は空腹時で 19.8 ± 4.0 時間、食後で 18.0 ± 2.3 時間であり、食事による影響は認められなかった (5.3.1.2.2: A3051006)。

外国人健康成人 (喫煙者) 12 例 (全例が薬物動態評価例) を対象に、市販予定製剤 1 mg 錠 1 錠を空腹時及び食後 (高脂肪食) に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討された。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 100.96 % [96.88, 105.22] 及び 98.62 % [93.92, 103.57] で、いずれも 90 %信頼区間が 80~125 %の範囲内であることから、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響はないと考えられている。また、 t_{max} (中央値) はいずれも 3 時間、 $t_{1/2}$ は空腹時投与後で 19.0 ± 2.3 時間、食後投与後で 18.8 ± 2.6 時間であり、食事による影響は認められなかった (5.3.1.2.5: A3051042)。

(3) 投与時期の影響

外国人健康成人 (喫煙者) 11 例 (薬物動態評価例数: 10 例) を対象に、前期第 II 相試験使用製剤 1 mg 錠 2 錠を朝 (午前 8 時) 及び夕方 (午後 8 時) の空腹時に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす投与時期の影響が交叉比較法により検討された。朝投与時に対する夕投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 99.09 % [93.32, 105.21] 及び 100.51 % [92.06, 109.75] で、いずれも 90 %信頼区間が 80~125 %の範囲内であることから、本薬の薬物動態に及ぼす投与時期の影響はないと考えられている (5.3.1.2.1: A3051001)。

外国人健康成人 (喫煙者) 44 例 (薬物動態評価例数: 38 例) を対象に、後期第 II 相試験使用製剤 1 mg 錠 2 錠を午前 (朝食後) 又は就寝時 (夜食後) に 7 日間反復経口投与し、本薬の定常状態の薬物動態に及ぼす投与時期の影響が交叉比較法により検討された。午前投与時に対する就寝時投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 97.92 % [94.35, 101.62] 及び 98.86 % [95.07, 102.81] で、いずれも 90 %信頼区間が 80~125 %の範囲内であることから、本薬の定常状態の薬物動態に及ぼす投与時期の影響はないと考えられている (5.3.3.4.1: A3051015)。

(4) 生物学的同等性

外国人健康成人 15 例 (全例が薬物動態評価例) を対象に、後期第 II 相試験使用製剤及び前期第 II 相試験使用製剤 1 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与し、後期第 II 相試験使用製剤と前期第 II 相試験使用製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。前期第 II 相試験使用製剤に対する後期第 II 相試験使用製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 101.53 % [97.15, 106.10] 及び 102.24 % [93.86, 111.38] で、いずれも 90 %信頼区間が 80~125 %の範囲内であることから、両製剤間の生物学的同等性が確認された (5.3.1.2.2: A3051006)。

外国人健康成人（喫煙者）14例（薬物動態評価例数：12例）を対象に、第Ⅲ相試験使用製剤0.5 mg錠1及び2錠、並びに後期第Ⅱ相試験使用製剤1 mg錠1錠を食後（非高脂肪食）に単回経口投与し、第Ⅲ相試験使用製剤と後期第Ⅱ相試験使用製剤の生物学的同等性及び第Ⅲ相試験使用製剤の用量比例性が交叉比較法により検討された。後期第Ⅱ相試験使用製剤に対する第Ⅲ相試験使用製剤（0.5 mg錠2錠）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、それぞれ105.59% [100.38, 111.08] 及び101.26% [94.61, 108.38] で、いずれも90%信頼区間が80~125%の範囲内であることから、両製剤間の生物学的同等性が確認された。また、第Ⅲ相試験使用製剤0.5 mg錠1及び2錠との間で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した（5.3.1.2.3: A3051026）。

外国人健康成人（喫煙者）12例（薬物動態評価例数：11~12例）を対象に、市販予定製剤1 mg錠1錠、第Ⅲ相試験使用製剤0.5 mg錠2錠及び後期第Ⅱ相試験使用製剤0.5 mg錠2錠を空腹時に単回経口投与し、市販予定製剤と第Ⅲ相試験使用製剤及び後期第Ⅱ相試験使用製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。第Ⅲ相試験使用製剤に対する市販予定製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、それぞれ93.05% [89.13, 97.15] 及び97.26% [91.73, 103.12]、後期第Ⅱ相試験使用製剤に対する市販予定製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、それぞれ99.90% [95.69, 104.29] 及び99.98% [94.30, 106.01] で、いずれも90%信頼区間が80~125%の範囲内であることから、市販予定製剤と第Ⅲ相試験使用製剤の間、及び市販予定製剤と後期第Ⅱ相試験使用製剤の間で生物学的同等性が確認された（5.3.1.2.4: A3051030）。

なお、同一製剤における含量が異なる錠剤間（後期第Ⅱ相試験使用製剤0.5及び1 mg錠、第Ⅲ相試験使用製剤（国内試験使用製剤）0.25、0.5及び1 mg錠、市販予定製剤0.5及び1 mg錠）の生物学的同等性は*in vitro* 溶出試験により確認されている（3.2.P.2）。

（ii）臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: A3051027、5.3.3.1.2: A3051041）、海外で健康成人を対象に実施された第Ⅰ相試験（5.3.3.1.3: 305-001、5.3.3.1.4: A3051012、5.3.3.1.5: A3051013、5.3.3.1.6: A3051004）、特別な集団に関する試験（5.3.3.3.1: A3051008、5.3.3.3.2: A3051009、5.3.3.3.3: A3051029）、健康成人を対象とした薬物相互作用試験（5.3.3.4.2: A3051010、5.3.3.4.3: A3051031、5.3.3.4.4: A3051032、5.3.3.4.5: A3051033、5.3.3.4.6: A3051034、5.3.3.4.7: A3051038）及び薬力学試験（5.3.4.1.1: A3051014、5.3.3.4.1: A3051015）の成績、母集団薬物動態（PPK）及び母集団薬物動態-薬力学（PPK-PD）解析に関する資料（5.3.3.5.1、5.3.3.5.2）、日本人と外国人の薬物動態比較に関する資料（5.3.3.3.4）等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた*in vitro* 試験の成績も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）ヒト生体試料における試験成績

ヒト血漿に本薬（ 塩）100 ng/mLを添加したとき、*in vitro* 血漿中の非結合型分率は $79.7 \pm 3.2\%$ であった。また、血液中濃度100及び400 ng/mLにおける血液/血漿中濃度比（B/P）は、それぞれ 1.00 ± 0.08 及び 1.00 ± 0.16 であった（5.3.2.1.1: DM-1998-526555-006）。

ヒト肝ミクロソーム (総チトクロム P450; 1 $\mu\text{mol/L}$) に本薬 (■塩) 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は培養時間 20 分までほとんど消失しなかったことから、チトクロム P450 による代謝は受けないと考えられている (5.3.2.2.1: DM-1998-526555-008)。

9 種の CYP 分子種の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬 (0.0952~30 $\mu\text{mol/L}$) による CYP 分子種の活性阻害について検討した結果、本薬は 30 $\mu\text{mol/L}$ で CYP3A を 25 % 阻害したが、他の分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1) には大きな影響は及ぼさなかった。本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ (6340 ng/mL) は最高推奨臨床用量 (1 mg 1 日 2 回) 投与時の C_{max} (9.2 ng/mL) の 600 倍以上に相当することから、本薬がチトクロム P450 の阻害による薬物相互作用を生じる可能性は低いものと考えられている (5.3.2.2.2: DM-2001-526555-045)。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 (酒石酸塩) 0.025~0.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、CYP3A4 及び CYP1A2 の酵素活性及び mRNA 量に及ぼす影響を検討したとき、CYP3A4 及び CYP1A2 の酵素活性は溶媒対照の 1.08~1.58 倍、mRNA 量は 0.99~1.79 倍であった。本薬 0.5 $\mu\text{mol/L}$ は最高推奨臨床用量投与時の C_{max} の約 10 倍に相当することから、本薬は CYP3A4 及び CYP1A2 のいずれの酵素活性も誘導しないものと考えられている (5.3.2.2.3: RR 764-04912)。

ヒト肝ミクロソーム分画に本薬 (酒石酸塩) 0.02~2 mmol/L を添加し、代謝物である N-カルバモイルグルクロン酸抱合体 (M4) の生成を検討したとき、生成速度は 2.1 pmol/min/mg であった。M4 の生成は 2 mmol/L まで飽和せず、 K_m 値は 2 mmol/L 以上と推定された。また、グルクロン酸トランスフェラーゼ (UGT) 発現系酵素に本薬 (酒石酸塩) 0.02~2 mmol/L を添加し、M4 の生成に関わる UGT 分子種を検討したとき、UGT2B7 の関与が認められ、生成速度は 2.5 pmol/min/mg とヒト肝ミクロソーム分画と類似していた。他の分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B15 及び 2B17) の関与は認められなかった (5.3.2.2.4: DM-2005-526555-076)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (喫煙者) 14 例 (各投与期 本剤 12 例、プラセボ 2 例、薬物動態評価例数: 11~12 例) を対象に、本剤 0.25、0.5、1 及び 2 mg を食後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態が交叉比較法により検討された。血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加し、0.25~2 mg の範囲で線形性を示した。 t_{max} は 2.4~3.1 時間であり、投与量によらずほぼ一定であった。 $t_{1/2}$ は 13.1~19.3 時間、累積尿中未変化体排泄率は、投与 48 時間後 (2 mg のみ 96 時間後) までで 63.5~70.3 % であった (5.3.3.1.1: A3051027)。

表 本剤単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		本剤群			
		0.25 mg (N=12)	0.5 mg (N=11)	1.0 mg (N=12)	2.0 mg (N=11)
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	算術平均	26.2	50.0	104	226
	標準偏差	3.88	5.88	10.8	46.9
C_{max} (ng/mL)	算術平均	1.32	2.45	4.97	9.96
	標準偏差	0.11	0.24	0.56	1.25
t_{max} (h)	算術平均	2.75	2.36	2.75	3.09
	標準偏差	1.06	0.92	0.75	1.38
$t_{1/2}$ (h)	算術平均	13.1	14.5	18.4	19.3
	標準偏差	2.10	2.40	3.15	2.17
尿中排泄率 (%)	算術平均	70.29	63.68	63.45	68.42
	標準偏差	14.32	15.53	15.87	14.70

日本人健康成人男性（喫煙者）24例（1群：本剤8例、プラセボ4例）を対象に、本剤0.5又は1mgを1日2回食後に14日間反復経口投与したとき、1回目投与後の C_{max} 及び AUC_{0-12} は投与量の増加に比例して増加し、血漿中未変化体濃度は投与4日目には定常状態に達した。反復投与後の $t_{1/2}$ は0.5及び1mg投与群でそれぞれ28.0及び24.2時間、 t_{max} （1回目投与後）はそれぞれ3.5及び3.1時間であった。投与1日目及び14日目の AUC_{0-12} から算出した蓄積係数は0.5及び1mg投与群ともに2.7であった。腎クリアランス（ CL_r ）は79.0～99.3 mL/minであり、投与量及び反復投与の影響はないと考えられている（5.3.3.1.2: A3051041）。

<外国人における成績>

外国人健康成人102例（男性98例、女性4例：このうち薬物動態評価例数は65例）を対象に、喫煙者にはプラセボ、本剤（XXXXXXXXXX塩内服液剤用散剤）0.01、0.03、0.1、0.3、1、3及び10mgを、非喫煙者にはプラセボ、0.01、0.03、0.1、0.3、1及び3mgをそれぞれ空腹時（朝）に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。喫煙者及び非喫煙者における薬物動態は同様であり、 C_{max} 到達後、1相性に消失した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加し、0.1～3mgの範囲で線形性を示した。10mg投与時（喫煙者のみ）における暴露量が低下した理由として、4例全例で発現した投与直後の嘔吐が影響したものと考えられている。非喫煙者では、3mgの2/4例で嘔吐が投与後間もなく認められた。

表 本剤単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（喫煙者）

投与量 (mg)	N		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.01	4	算術平均	NC	NC	NC	NC
		標準偏差	NC	NC	NC	NC
0.03	4	算術平均	0.750	0.165	NC	NC
		標準偏差	0.289	0.037	NC	NC
0.1	4	算術平均	1.50	0.468	9.52	14.8
		標準偏差	0.58	0.071	3.60	6.5
0.3	4	算術平均	1.63	2.35	37.9	14.4
		標準偏差	1.11	0.93	9.7	2.9
1.0	1		3.0	4.8	140	20.2
3.0	4	算術平均	4.00	13.8	299	16.6
		標準偏差	2.83	2.5	51	4.8
3.0 (朝, 食後, 高脂肪食)	4	算術平均	3.75	14.5	273	18.3
		標準偏差	0.50	0.58	52	3.4
3.0 (夕, 食後, 標準食)	4	算術平均	4.0	8.50	238	21.6
		標準偏差	1.6	1.91	57.5	6.84
3.0 (喫煙制限あり)	4	算術平均	3.00	14.0	288	16.5
		標準偏差	0.82	1.41	55	7.3
10	4	算術平均	4.25	13.0	303	19.5
		標準偏差	2.36	6.2	168	5.9

NC：血漿中濃度が全時点で定量限界値未満のため算出せず

表 本剤単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（非喫煙者）

投与量 (mg)	N		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.01	4	算術平均	NC	NC	NC	NC
		標準偏差	NC	NC	NC	NC
0.03	4	算術平均	2.00	0.135	NC	NC
		標準偏差	2.68	0.045	NC	NC
0.1	4	算術平均	3.13	0.825	12.6	13.3
		標準偏差	3.42	0.105	0.7	2.0
0.3	4	算術平均	1.75	1.90	31.4	12.6
		標準偏差	1.50	0.56	9.6	2.2
1.0	4	算術平均	3.00	6.20	102	13.6
		標準偏差	2.16	1.10	14	6.1

投与量 (mg)	N		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.0 (食後投与)	4	算術平均	2.63	5.70	97.7	11.1
		標準偏差	1.49	0.57	11.7	2.2
3.0	4	算術平均	3.13	10.8	223	20.5
		標準偏差	2.25	2.1	83	10.3

NC：血漿中濃度が全時点で定量限界値未満のため算出せず

また、喫煙者及び非喫煙者に対してそれぞれ3及び1 mgを食後(朝)に単回経口投与したとき、本薬投与後の薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。喫煙者に対して3 mgを食後(夕)に単回経口投与した場合にも差異はなく、本薬投与後の薬物動態に対する投与時期の影響は認められなかった。さらに、喫煙者に対して喫煙の制限下(投与8時間前から投与4時間後まで制限)で3 mgを空腹時(朝)に単回経口投与したとき、本薬投与後の薬物動態に対する喫煙の制限の影響は認められなかった(5.3.3.1.3: 305-001)。

外国人健康成人(喫煙者)44例(男性42例、女性2例、本剤群7~8例/群、プラセボ群11例(1日1回)又は3例(1日2回)/群)(薬物動態評価例数:30例)を対象に、本剤(酒石酸塩錠)1及び3 mgを1日1回空腹時、並びに2 mgを1日1回及び1 mgを1日2回食後に14日間反復経口投与したとき(1日1回投与群:第1日目、第4~17日目に本剤、第0日目、第2~3日目、第18~22日目にプラセボ、1日2回投与群:第1~14日目に本剤、第0日目、第15~18日目、第19日目(朝のみ)にプラセボ)、1日1回及び2回反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に比例して増加し、血漿中未変化体濃度は投与4日目には定常状態に達した。反復投与後の $t_{1/2}$ は23.8~31.5時間及び t_{max} は2~4時間であった。1日1回投与群では投与1日目及び17日目(3 mg投与群では嘔吐による中止のため11日目)の AUC_{0-24} から算出した蓄積係数は1.93~1.94、1日2回投与群では投与1日目及び14日目の AUC_{0-12} から算出した蓄積係数は2.85であった。 CL_r は88~155 mL/minであり、投与量及び反復投与の影響はないと考えられている。また、1 mgを1日2回反復投与したときの投与14日目の薬物動態は、1回目(0~12時間)と2回目(12~24時間)で同様であり、日内変動は認められなかった。なお、本試験では、当初、1、3及び5 mgを1日1回空腹時に反復投与する計画であったが、3 mg投与時に全例で嘔気及び嘔吐が発現したため、治験実施計画が変更され、5 mgの投与は実施されていない(5.3.3.1.3: 305-001)。

外国人健康成人(喫煙者)18例(薬物動態評価例数:17例)を対象に、本剤(酒石酸塩錠)2 mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は、投与3.9時間後に最高値(7.9 ± 1.6 ng/mL)に達し、 $AUC_{0-\infty}$ は 233 ± 64 ng·h/mL及び $t_{1/2}$ は 21.0 ± 3.7 時間であった(5.3.3.1.4: A3051012)。

外国人健康成人(喫煙者)20例(薬物動態評価例数:19例)を対象に、本剤(酒石酸塩錠)1 mgを1日2回食後に14日間反復経口投与したとき、14日目の1回目投与後の血漿中未変化体濃度は、投与3時間後(中央値)に最高値(10.8 ± 2.6 ng/mL)に達し、 AUC_{0-24} は 208 ± 45 ng·h/mLであった($t_{1/2}$ は未算出)。定常状態における AUC_{0-24} は男性と比較して女性でより高値を示したが、体重調整後では有意差は認められなかった(5.3.3.1.5: A3051013)。

外国人健康成人男性6例(喫煙者3例、非喫煙者3例)を対象に、 ^{14}C 標識体(本薬)1 mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中総放射能の大部分は未変化体(投与192時間後までに回収された放射能の90.8%)として検出され、代謝物としてM4(N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、3.8%)、M5(N-ホルミル体、0.9%)、M7(ヘキソース抱合体、3.5%)及びM3c(推定ラクタム体、1.1%)が認められた。また、投与された放射能のほとんどは尿中に排泄され(87.1%)、糞中への

排泄率は1%未満であった。尿中に回収された放射能の大部分は未変化体(91.6%)として検出され、代謝物としてM3b(ヒドロキシ体、3.3%)及びM4(4.1%)が認められた。本薬の代謝及び排泄は、喫煙者と非喫煙者で大きな差は認められなかった(5.3.3.1.6: A3051004)。

(3) 内因性要因の検討

1) 腎機能の影響

種々の腎機能障害を有する外国人被験者24例(薬物動態評価例数:6例/群)を対象に、本剤(酒石酸塩錠)0.5mgを1日1回空腹時に12日間反復経口投与し、糸球体濾過速度(GFR)により軽度($50\text{ mL/min} < \text{GFR} \leq 80\text{ mL/min}$)、中等度($30\text{ mL/min} \leq \text{GFR} \leq 50\text{ mL/min}$)、重度($\text{GFR} < 30\text{ mL/min}$)及び透析患者(週に3回以上の透析を必要とする患者)に分けて薬物動態が評価された。中等度、重度腎機能障害者及び透析患者では、腎機能正常被験者($\text{GFR} < 80\text{ mL/min}$)6例と比較して AUC_t はそれぞれ1.5、2.1及び2.7倍増加し、腎機能の低下に伴って有意に増加した。 CL/F は腎機能の低下に伴って低下し、重度腎機能障害者の終末相の $t_{1/2}$ (56.1時間)は、腎機能正常被験者(34.4時間)と比較して延長した。また、透析患者において、3時間透析後の CL/F は 210 mL/min 、本薬の除去率は0.44であり、血液透析は腎機能正常被験者と同等の排泄効果があると考えられている。なお、腎機能の程度を問わず、みかけの分布容積(V_{dss}/F)(253~327L)及び最終投与3時間後の血漿中非結合型分率(85.3~89.2%)はほぼ一定であった(5.3.3.3.1: A3051008)。

2) 年齢の影響

外国人健康高齢者(喫煙者)(65~75歳)24例(本剤8例/群、プラセボ4例/群)を対象に、本剤(酒石酸塩錠)1mgを1日1回又は2回(最終日は1回)空腹時に7日間反復経口投与したとき、1日1回投与群の投与1日目及び7日目の C_{max} はそれぞれ 3.9 ± 0.5 及び $7.0 \pm 1.2\text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-24} はそれぞれ 55.2 ± 9.8 及び $126 \pm 32\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、1日2回投与群の C_{max} (1回目投与後)はそれぞれ 3.3 ± 0.6 及び $8.9 \pm 1.8\text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-12} はそれぞれ 30.4 ± 5.6 及び $88.4 \pm 19.9\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。血漿中未変化体濃度は投与4日目には定常状態に達した。 t_{max} (中央値)は2~3時間、 CL_r は $92\sim 130\text{ mL/min}$ 、反復投与後の $t_{1/2}$ は1日1回及び2回投与群でそれぞれ 27.5 ± 5.9 及び 29.2 ± 7.9 時間であった。これらの結果から健康高齢喫煙者の薬物動態において投与量及び反復投与の影響はなく、健康成人喫煙者と同様であると考えられている。なお、本剤1mg1日1回及び2回単回投与3時間後の血漿中非結合型分率はそれぞれ 91.6 ± 4.6 及び $90.4 \pm 6.6\%$ であった(5.3.3.3.2: A3051009)。

外国人青少年(喫煙者)(12~17歳)27例(本剤0.5mg群10例及び1mg群12例、プラセボ群5例)を対象に、本剤(酒石酸塩フィルムコート錠)0.5及び1mgを食後に単回経口投与したとき、 C_{max} はそれぞれ 3.0 ± 0.5 及び $6.4 \pm 1.5\text{ ng/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 50.6 ± 13.3 及び $106 \pm 24.3\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、投与量の増加に比例して増加した。 t_{max} (中央値)はそれぞれ3及び4時間、 CL_r はそれぞれ116及び 103 mL/min 、 $t_{1/2}$ はいずれの用量も10.9時間であった。また、投与48時間後までの尿中には未変化体が59~61%の割合で排泄された。青少年喫煙者の $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び CL_r は健康成人と同様であったが、血漿中未変化体濃度は高く推移し、 $t_{1/2}$ は短かった。この差は、青少年における分布容積が健康成人と比較して小さいことに起因したものと考えられている(5.3.3.3.3: A3051029)。

(4) 母集団薬物動態(PPK)解析

国内試験（第Ⅰ相 5.3.3.1.1: A3051027、5.3.3.1.2: A3051041、後期第Ⅱ相 5.3.5.1.1: A3051046）及び海外試験（第Ⅰ相 5.3.3.3.1: A3051008、5.3.3.3.2: A3051009、5.3.4.1.1: A3051014、5.3.3.4.1 (5.3.4.1.3) : A3051015、前期第Ⅱ相 5.3.5.1.8: A3051002（参考）、後期第Ⅱ相 5.3.5.1.2: A3051007、第Ⅲ相 5.3.5.1.4: A3051028、5.3.5.1.5: A3051036、5.3.5.1.7: A3051037）で得られた血漿中本薬未変化体濃度データ（全被験者男性 1335 名、女性 1032 名、総時点数 23308、日本人男性 381 名、女性 108 名、総時点数 3373）を基に、PPK 解析が実施された。その結果、 $CL/F = \theta_{CL/F} \cdot \theta_{Black} \cdot \theta_{Japanese} \cdot \theta_{Other} \cdot (CRCL/100)^{\theta_{CRCL}}$ 、 $V2/F = \theta_{V2/F} \cdot \theta_{Black} \cdot \theta_{Japanese} \cdot \theta_{Other} \cdot (体重/70)^{\theta_{体重}} \cdot (年齢/45)^{\theta_{年齢}}$ 、 $V3/F = \theta_{V3/F} \cdot (体重/70)^1$ 、 $Q/F = \theta_{Q/F} \cdot (体重/70)^{0.75}$ （V2/F: 中央コンパートメントのみかけの分布容積、V3/F: 末梢コンパートメントのみかけの分布容積、Q/F: コンパートメント間のみかけのクリアランス、CRCL: Cockcroft-Gault 式から算出した糸球体濾過速度）というモデルが構築され、CRCL が CL/F に、体重が V2/F に最も影響することが推定されたが、本薬の薬物動態に対する人種及び年齢の影響は大きくないと考えられている（5.3.3.5.1、5.3.3.5.2）。

（5）日本人及び外国人における薬物動態の比較

日本人及び外国人における薬物動態を比較するため、健康成人男性を対象に、本剤 0.5、1 及び 2 mg を単回投与した国内試験（5.3.3.1.1: A3051027）及び海外試験（5.3.1.2.1: A3051001、5.3.1.2.2: A3051006、5.3.3.1.4: A3051012、5.3.1.2.3: A3051026、5.3.1.2.5: A3051042）の成績が比較された。その結果、日本人の平均血漿中濃度は外国人と比較して高く推移し、 C_{max} は 1 mg 投与時で約 20 %、2 mg 投与時で約 30 % 高値を示したが、各用量における血漿中濃度の分布に大きな差は認められなかった。また、本剤 1 mg 1 日 2 回反復投与後の血漿中濃度を国内試験（5.3.3.1.2: A3051041）及び海外試験（5.3.3.1.3: 305-001）で比較したとき、日本人の C_{max} は外国人と比較して約 20 % 高値であったが、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び蓄積係数は同様であったことから、両民族間の薬物動態は大きく異なるものではないと考えられている（5.3.3.3.4）。

日本人及び外国人の併合データを用いた PPK 解析の結果から、日本人の CL/F 及び V2/F の母集団平均値は外国人（白人）と比較してそれぞれ 9 及び 28 % 低くなると推定されたが、 $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-24, ss}$ はそれぞれ 14 及び 10 % 大きくなると予測されている。また、PPK 解析結果を用いて、本剤 1 mg 1 日 2 回反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移をシミュレートしたとき、推定された血漿中濃度推移の平均値及びその 95 % 信頼区間は日本人と外国人でほぼ重なっており、臨床用量の範囲で両民族間の薬物動態は大きく異なるものではないと考えられている（5.3.3.5.1）。

（6）薬物動態学的薬物相互作用

1) シメチジン

外国人健康成人（喫煙者）12 例を対象に、1 日目に本剤（酒石酸塩錠）2 mg を単独経口投与後 7 日間以上休薬し、シメチジン（300 mg を 1 日 4 回 5 日間）を単独又は本剤（シメチジン投与開始 2 日目朝 2 mg 単回）と併用投与したとき、併用時における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、単独投与時と比較してそれぞれ 3.0 及び 29.0 % 増加、投与 48 時間後までの CL_r は 25.1 % 低下した。また、投与 48 時間後までの尿中未変化体排泄率は 57 % から 52 % に低下し、CL/F の幾何平均値は約 22 % 低下した。 $t_{1/2}$ は大半の被験者において 3~6 時間延長した。本剤 2 mg 単回投与後の血漿中非結合型分率は 93.5 ± 7.7 % であった。また、本試験でシメチジンのトラフ濃度が測定されており、本剤の投与