

## (5) 本薬の代謝物の作用について

機構は、本薬投与時に生成比率の高い代謝物や蓄積性の高い代謝物について、これら代謝物がどのような作用を示すのかを考察し、また、本薬の薬理作用（有効性及び安全性）に及ぼす影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒトに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 300mg を単回経口投与後 48 時間までの血漿中には本薬が最も多く認められ、投与後 72 時間では主に M-3 及び M-4 が認められ、その他の代謝物も認められたが、投与 24 時間までの代謝物の本薬に対する存在量の比は 0.2 未満であった（P013C1）。一方で、本薬 125mg 反復経口投与時の本薬に対する M-1 及び M-9 の  $\text{AUC}_{0-24}$  の比は、反復経口投与 7 日目では 0.04 及び 0.08 であった（P043）。また、本薬と本薬の代謝物の  $\text{NK}_1$  受容体におけるリガンド結合に対する  $\text{IC}_{50}$  値を勘案すると（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 ① *in vitro* 試験 i) 受容体等結合実験」の項参照）、本薬の有効性及び安全性に本薬の代謝物はほとんど影響を与えないと考えた。

機構は、本薬の代謝物は本薬よりも  $\text{NK}_1$  受容体に対する結合親和性が低く、血漿中濃度も低く推移すると考えられるため、申請者の回答を了承した。

## (6) 本薬の耐薬性及び依存性について

機構は、本薬は抗悪性腫瘍剤による治療の際に併用され、繰り返し投与される場合もあると考えられるため、耐性又は依存性を生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の耐性を検討した試験成績はない。ラットの 16 日間反復経口投与による肝代謝酵素誘導試験において、CYP2B 及び CYP3A の誘導が認められており（TT#96-613-0）、臨床試験（RC869A102）において本薬 40、80 及び 160mg を 28 日間反復経口投与後の血漿中濃度は単回投与時に比べ低下したため、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。しかし、本薬 125/80mg の 3 日間投与では、CYP3A4 の基質であるミダゾラムの血漿中濃度が本薬投与開始 8 日後に 0.8 倍に低下する程度の作用であった（P076）。また、本薬の海外臨床試験（P040C1、P052、P054 及び P071）において、第 2 コース以降も標準治療群に対する本薬併用時の効果は認められている傾向にある。

一方、アカゲザルの薬物弁別試験と薬物自己投与試験を実施しているが（申請者社内資料）、本薬の依存性を示唆する成績は認められなかった。

以上から、本薬が耐性及び依存性を生じる可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬は、本申請効能においては、投与期間が限定される抗悪性腫瘍剤投与時に併用されるため、長期間継続投与される可能性は低いと考える。海外第Ⅲ相臨床試験（P052、P054 及び P071）ではがん化学療法の最大第 7 コースまで本薬が投与されたが、第 2 コース以降も標準治療群に対する本薬併用時の効果は認められている傾向がある。以上より、本薬が耐性及び依存性を生じるリスクに関連する事象は現在までにないと考え、申請者の回答を了解した。

## 2) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ及びフェレットにおける本薬、本薬の  $^3\text{H}$  又は  $^{14}\text{C}$  標識体の経口又は静脈内投与時の薬物動態が検討され、また、ヒトにおける  $^{14}\text{C}$  標識体の経口投与時又は本薬の水溶性プロドラッグであるホスアプレピタントの  $^{14}\text{C}$  標識体の静脈内投与時の代謝が検討された。また、各動物種及びヒトにおける血漿タンパク結合、血球移行率及び代謝を検討する *in vitro* 試験が実施された。

放射能の測定には液体シンチレーション法又は HPLC 法が、本薬の未変化体及び代謝物の測定には LC/MS/MS 法が用いられた。

なお、特に言及しない限り *in vivo* 試験では雄性の動物が用いられた。

### (1) 吸収

#### ① 単回投与試験 (試験番号 Reference G-1、G-2 及び G-3 : 4.2.2.2.1~4.2.2.2.3)

マウス、ラット、イヌ及びフェレットにおける本薬単回経口又は単回静脈内投与時の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

<表 4 本薬単回経口又は静脈内投与時の薬物動態パラメータ>

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	BA (%)
マウス <sup>a)</sup>	p.o.	10	3/時点	4	2,175.7	14,328.1	—	—	—	42.4
	i.v.	2	3/時点	—	—	6,753.4	2.6 <sup>b)</sup>	4.9	1.2	—
ラット	p.o.	2	4	1-2 <sup>c)</sup>	232±53	1,026±243	—	—	—	39
		5	4	2 <sup>c)</sup>	392±89	2,927±748	—	—	—	46
		25	4	2-6 <sup>c)</sup>	1,386±514	14,332±11,568	—	—	—	—
		125	4	1-4 <sup>c)</sup>	1,616±426	11,919±3,606	—	—	—	—
	i.v.	0.2	4	—	—	201±52	2.7±0.4 <sup>d)</sup>	17.6±5.3	3.2±0.5	—
		2	4	—	—	2,658±335	3.2±0.4 <sup>d)</sup>	12.7±1.7	2.8±0.1	—
		5	3	—	—	6,377±1,242	2.4±0.4 <sup>d)</sup>	13.4±2.6	2.5±0.2	—
イヌ	p.o.	2	3	1-2 <sup>c)</sup>	485±77	5,869±655 <sup>e)</sup>	—	—	—	16
		32	3	4 <sup>c)</sup>	1,464±764	27,913±19,723 <sup>e)</sup>	—	—	—	—
	i.v.	0.2	3	—	—	1,266±95	5.7±1.4 <sup>d)</sup>	2.6±0.2	1.0±0.3	—
		0.5	3	—	—	3,786±1,117	7.3±2.6 <sup>d)</sup>	2.3±0.7	1.1±0.1	—
		2	3	—	—	37,613±8,037 <sup>e,f)</sup>	ND <sup>g)</sup>	0.9±0.2	0.9±0.1	—
フェレット	p.o.	1	3	3.3±1.2	326.7±69.2	5,150.7±1,660.2	—	—	—	45.4±11.3
	i.v.	0.5	3	—	—	5,619.4±448.9	9.7±0.9 <sup>h)</sup>	1.5±0.1	1.3±0.1	—

平均値±標準偏差、ND : not determined、— : データなし

a) 各時点の平均血漿中濃度から算出した値

b) 投与 4 時間後から 10 時間後の平均血漿中濃度を用いて算出

c) 1 例毎に得られた t<sub>max</sub> の範囲

d) 消失終末相を直線回帰して算出

e) AUC<sub>0-72</sub>

f) 非線形であったため、投与 72 時間後までのデータを用いて算出

g) 消失相が直線回帰できなかったため、算出せず

h) 投与 48 時間後から 72 時間後の血漿中濃度を用いて算出

#### ② 反復投与試験 (試験番号 TT #00-001-0、-1、TT #95-041-0、TT #98-127-0 及び TT #97-614-0 : 4.2.3.2-2、4.2.3.2-12、4.2.3.2-13 及び 4.2.3.2-15)

雌雄ラットに本薬 5~750mg/kg/日を 1 日 2 回反復経口投与した時の投与 4 週後の薬物動態が検討された。用量比よりは小さいものの、用量の増加に伴い本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は増加した。また、雄に比べて雌で C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> が高い傾向を示した。

また、雌雄イヌに本薬 2~128mg/kg/日を 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復経口投与した時の投与 1 日目、13 週目及び 26 週目の薬物動態が検討された。用量比よりは小さいものの、用量の増加に伴い本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は増加した。また、投与第 1 日目の薬物動態パラメータと比較して、13 週及び 26 週目では  $AUC_{0-24}$  は約 1~6 倍高値を示し、蓄積性が認められた。

## (2) 分布

### ① 単回投与時の臓器及び組織分布（試験番号 Reference G-4 及び Y■AG002 : 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-5）

ラットに本薬の  $^{14}C$  標識体 2mg/kg を単回静脈内投与した時の、投与 24 時間後までの臓器・組織内放射能濃度が検討された。総ての臓器・組織において投与後 5 分~4 時間に最高放射能濃度を示し、時間の経過とともに消失した。また、多くの臓器・組織で血漿中濃度より高い放射能濃度が認められたことから、本薬の組織移行性が高いことが示唆された。

また、ラットに本薬の  $^{14}C$  標識体 5mg/kg を単回経口投与した時の、投与 72 時間後までの臓器・組織内放射能濃度が検討された。総ての臓器・組織において投与後 10 時間までに最高放射能濃度を示し、時間の経過とともに消失した。

なお、本薬の  $^{14}C$  標識体を静脈内投与した時の脳内の放射能濃度は投与後 5 分で血液中濃度の約 17%であり、また本薬の  $^{14}C$  標識体を経口投与した時の大脳、小脳、延髄及び脊髄における組織/血漿中放射能濃度比の最高値は 1.29~2.03 であったため、本薬は血液脳関門を透過することが認められた。

### ② 血漿タンパク結合と血球移行性（試験番号 Reference G-1 : 4.2.2.2-1）

ラット、イヌ及びヒト血漿における *in vitro* 血漿タンパク結合率及び血球移行性が検討された。本薬の  $^3H$  標識体 0.01~10 $\mu$ g/mL における血漿タンパク結合率は 98.9~99.7%であった。また、放射能の血液/血漿中濃度比はラット 0.73~0.75、イヌ 0.54~0.55 及びヒト 0.61~0.62 であり、本薬の  $^3H$  標識体の血球移行性は低いことが示唆された。

なお、申請者はヒト血漿中における本薬の主結合タンパクはアルブミンであると推測している。

### ③ ラットにおける胎盤通過性（試験番号 TT #97-736-0、TT #01-738-0 及び TT #97-737-0 : 4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-7 及び 4.2.3.5.2-11）

妊娠ラットに本薬 125、250、500 又は 1,000mg/kg/日を妊娠 6 日から 20 日まで反復経口投与した時、妊娠 20 日目の投与 4 時間後の胎児血漿中濃度は、各用量投与時の母動物血漿中濃度の 10~14%に相当した。また、妊娠ラットに本薬 1,000mg/kg を妊娠 6 日から 20 日まで 1 日 2 回反復経口投与した時、妊娠 20 日目の投与 8 又は 24 時間後の胎児血漿中濃度は、母動物血漿中濃度の約 9%又は 27%に相当した。

妊娠ウサギに本薬 5 又は 25mg/kg/日を妊娠 7 日から 21 日まで反復経口投与した時、妊娠 21 日目の投与 4 時間後の胎児血漿中濃度は、各用量投与時の母動物血漿中濃度の 34~56%に相当した。

④ ラットにおける乳汁移行性（試験番号 TT #98-709-0 及び TT #01-738-0 : 4.2.3.5.2-4 及び 4.2.3.5.2-7）

授乳ラットに本薬 125mg/kg/日を妊娠 15 日から出生 14 日後まで反復経口投与した時、出生 14 日目の投与 2 時間後の乳汁中濃度は、母動物血漿中濃度の 85.5%に相当した。また、授乳ラットに本薬 1,000mg/kg を妊娠 6 日から出生 14 日後まで 1 日 2 回反復経口投与した時、出生 14 日目の 1 回目投与 8 時間後の乳汁中濃度は、母動物血漿中濃度の約 90%に相当した。

⑤ 本薬投与時の P-糖タンパクへの影響

i) *in vitro* における検討（試験番号 Reference G-16 : 4.2.2.3-4）

Caco-2 細胞、KB-V1 細胞（P-糖タンパク〈以下、「P-gp」〉を過剰発現させた細胞）、KB-3-1 細胞（KB-V1 細胞の親株）、L-MDR1 細胞（ヒト MDR1 を導入した細胞）又は L-mdr1a（マウス mdr1a を導入した細胞）を用いて <sup>3</sup>H-標識体の経細胞輸送能又は細胞内蓄積量が検討され、<sup>3</sup>H-標識体は P-gp の基質であることが示唆された。

また、Caco-2 細胞、KB-V1 細胞及び KB-3-1 細胞を用いて P-gp の基質である <sup>3</sup>H-ビンブラスチンの輸送に対する本薬の影響が検討され、Caco-2 細胞において本薬は P-gp を阻害することが示唆されたが、阻害能は P-gp 阻害剤として知られているシクロスポリン A 及びベラパミルと比較して弱く、KB-V1 細胞及び KB-3-1 細胞における <sup>3</sup>H-ビンブラスチンの細胞内取込量に対し、本薬はほとんど阻害作用を示さなかった。

ii) *in vivo* における検討（試験番号 Reference G-15 : 4.2.2.3-3）

正常マウス又は P-gp 欠損型マウスに本薬を経口又は静脈内投与した時の未変化体又は代謝物（M-1）の血漿中又は脳中曝露量は表 5 のとおりであった。

<表 5 正常又は P-gp 欠損マウスに本薬単回投与時の本薬又は M-1 の血漿中又は脳中曝露量>

投与量 (mg/kg)	投与経路	P-gp 表現型	併用薬	対象	AUC <sub>p</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	AUC <sub>brain</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/g)	AUC <sub>brain</sub> / AUC <sub>p</sub>
2.35	i.v.	+/+	–	本薬	2,433 <sup>b)</sup>	408.6 <sup>b)</sup>	0.17 <sup>c)</sup>
		-/-	–		2,310 <sup>b)</sup>	5,054 <sup>b)</sup>	2.2 <sup>c)</sup>
		+/+	–	代謝物	–	117.2 <sup>b)</sup>	–
		-/-	–		–	88.2 <sup>b)</sup>	–
5	p.o.	+/+	–	本薬	4,005.8 <sup>d)</sup>	211.7 <sup>d)</sup>	0.053 <sup>e)</sup>
			OND 0.5mg/kg p.o.		3,944.5 <sup>d)</sup>	211.3 <sup>d)</sup>	0.054 <sup>e)</sup>
		-/-	–		3,360.5 <sup>d)</sup>	3,419 <sup>d)</sup>	1.02 <sup>e)</sup>
			OND 0.5mg/kg p.o.		3,566.9 <sup>d)</sup>	3,377 <sup>d)</sup>	0.95 <sup>e)</sup>

AUC<sub>p</sub> : 血漿中曝露量、AUC<sub>brain</sub> : 脳中曝露量、OND : オンダンセトロン塩酸塩

a) 各時点における平均血漿中又は脳中濃度を用いて算出

b) AUC<sub>0-8</sub>

c) AUC<sub>brain 0-8</sub> / AUC<sub>p 0-8</sub>

d) AUC<sub>0-10</sub>

e) AUC<sub>brain 0-10</sub> / AUC<sub>p 0-10</sub>

また、正常マウスに本薬 0.5mg/kg 及び DEX 1mg/kg を単回静脈内併用投与した時の本薬の血漿中濃度及び脳内濃度については、本薬単独投与時と DEX 併用時ではほぼ同様であった。

⑥ *in vivo* における脳内移行性（試験番号 Reference G-12 : 4.2.2.3-2）

ラットに本薬の <sup>3</sup>H 標識体 2mg/kg を単回経口又は静脈内投与した時、投与 5 分～4 時間

後における本薬の脳/血漿中濃度比は、それぞれ 0.05～0.20 及び 0.17～0.26 であった。

フェレットに本薬の <sup>14</sup>C 標識体 3mg/kg を単回経口投与した時、投与 24 及び 48 時間後の本薬の脳/血漿中濃度比は、0.48～0.68 であった。

### (3) 代謝

#### ① 本薬の代謝物について

##### i) *in vitro* における検討 (試験番号 Reference G-1、G-6 及び G-9 : 4.2.2.2-1、4.2.2.4.2 及び 5.3.2.2-1)

ラット及びヒトの肝ミクロソーム又は初代培養肝細胞を用いて本薬の <sup>14</sup>C 標識体の代謝プロファイルが検討された。ラットとヒトではほぼ同様の代謝物の生成が認められ、極性の低い代謝物 5 種 (M-1、M-2、M-8、M-9 及び M-10)、極性の高い代謝物 3 種 (M-3、M-4 及び M-12) 及び非常に極性の高い代謝物 4 種 (L-596064 (M-16)、L-872939 (M-17)、L-294569 (M-18) 及び L-872712 (M-19)) が認められた。また、本薬の酸化代謝物に加え、4 種のグルクロン酸抱合体も認められた。

ヒト CYP3A4、CYP1A2 又は CYP2C19 を発現する Sf21 細胞において、非常に極性の高い代謝物 2 種 (L-858442 (M-13) 及び L-858443 (M-14)) も認められた。

以上より、本薬は主に N-脱アルキル化及び O-脱アルキル化により代謝されることが考えられた。

##### ii) *in vivo* における検討 (試験番号 Reference G-1、G-4、G-5、G-10 及び G-11 : 4.2.2.2-1、4.2.2.3-1、4.2.2.4-1、4.2.2.4-3 及び 4.2.2.4-4)

雌雄ラット (雄 : 経口及び静脈内投与、雌 : 経口投与)、イヌ (経口及び静脈内投与) 及びヒト (経口及びホスアプレピタントの静脈内投与 (試験番号 P013C1 : 5.3.3.1-6 参考資料<sup>†</sup>)) における本薬の代謝が検討された。

血漿中の代謝物について、ヒトでは経口及び静脈内投与 2～24 時間後では共に本薬未変化体が最も多く認められ、投与 36 又は 48 時間以降、各代謝物の存在割合が増加した。経口投与 18 時間後以降にピークが認められ、M-1～M-4、M-8～M-10 の計 7 種の代謝物が認められた。ラットでは経口投与 18 時間後まで本薬未変化体が最も多く認められ、投与 24 時間後で本薬未変化体、M-3 及び M-10 の濃度が高かった。イヌでは経口及び静脈内投与 8 時間後まで本薬未変化体の血漿中存在割合は 41%以上であり、投与 30 時間以降で徐々に低下した。代謝物では M-4 及び M-10 の濃度が相対的に高かった。

糞中及び尿中の代謝物について、静脈内投与後におけるヒト糞中では本薬未変化体及び M-10 が最も多く認められた。静脈内投与後におけるヒト尿中では M-13、M-16 及び M-18 が多く認められた。ラット及びイヌについてもヒトと類似していた。

#### ② 本薬の代謝に関与するヒト CYP 分子種 (試験番号 Reference G-9 : 5.3.2.2-1)

ヒト肝ミクロソーム、CYP 分子種選択的阻害剤及びヒト CYP 発現系細胞を用いて本薬の代謝に寄与する CYP 分子種が検討された。主に CYP3A4 が本薬の代謝に関与し、CYP1A2

<sup>†</sup> 18～50 歳の健康成人男性を対象に、本薬又はホスアプレピタントの <sup>14</sup>C 標識体単回経口又は静脈内投与時の薬物動態及びマスバランスが検討された海外臨床試験

及び CYP2C19 も関与する可能性が示唆された。

③ 本薬及び代謝物の CYP 分子種に対する阻害作用 (試験番号 Reference G-9 : 5.3.2.2-1)

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬及びヒト血漿中で存在量の多い代謝物 (M-1、M-3 及び M-4) のヒト CYP 代謝活性に対する阻害作用が検討された。表 6 及び表 7 に示すとおり、本薬は CYP3A4 を阻害し、CYP2C9 及び CYP2C19 をわずかに阻害することが示唆された。また、M-1 は各 CYP 分子種を阻害する傾向が認められた。

<表 6 本薬の各 CYP 分子種に対する阻害作用>

CYP 分子種	基質	基質濃度 (μM)	K <sub>i</sub> 値 (μM)	阻害様式
CYP2C9	(R/S) -ワルファリン 7-水酸化	5~200	108	非競合
CYP2C19	(S) -メフェニトイン 4-水酸化	10~200	66	競合
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	2~250	10	非競合
	ミダゾラム 4-水酸化	2~250	10	競合
	ジルチアゼム N-脱メチル化	5~200	11	競合
	テルフェナジン代謝	1~15	21	競合

<表 7 本薬及び主要代謝物の各 CYP 分子種に対する阻害作用>

CYP 分子種	基質	IC <sub>50</sub> 値 (μM)			
		本薬	M-1	M-3	M-4
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	>100	20~30	>100	>100
CYP2C9	トルプタミド 3-水酸化	>100	63	>100	>100
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	>100	75	>100	>100
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	>100	>100	>100	>100
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	2~4	30~35	>100	>100

④ 本薬の CYP 分子種に対する誘導作用 (試験番号 TT#96-613-0 : 4.2.3.7.3-4)

ラットに本薬 16 日間反復経口投与時の 7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin O-deethylase (EFCOD) 活性、CYP1A、2B、3A 及び 4A 含量、peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase (FACO) 活性が測定され、EFCOD 活性、CYP2B 及び CYP3A が誘導された。

⑤ 脳内代謝物について (試験番号 Reference G-12 : 4.2.2.3-2)

ラットに本薬の <sup>3</sup>H 標識体 2mg/kg を静脈内投与した時、投与 4 時間後の脳中には、本薬、M-1、M-9 及び M-10 が、投与後 24 時間では M-10 が主に認められた。

フェレットに本薬の <sup>14</sup>C 標識体 3mg/kg を単回経口投与した時、投与 48 時間後の脳中には主に本薬が認められ、M-1 及び M-9 も認められた。

(4) 排泄

① 尿、糞及び胆汁中排泄 (試験番号 Reference G-4 及び G-5 : 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.4-1)

ラット及びイヌに本薬の <sup>14</sup>C 標識体を単回経口又は単回静脈内投与した時の尿中及び糞中排泄率は表 8 のとおりであった。

<表 8 本薬単回投与時の尿及び糞中排泄率>

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	時点	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
ラット	経口	2	3	120 時間	29.5±1.61	57.8±1.03
	静脈内	2	3	120 時間	33.7±0.52	53.8±1.39
イヌ	経口	2	2	168 時間	42.5 及び 38.6 <sup>a)</sup>	41.4 及び 44.7 <sup>a)</sup>
	静脈内	1	2	168 時間	34.7 及び 40.8 <sup>a)</sup>	39.2 及び 39.0 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差

<sup>a)</sup> 各動物で認められた値

また、胆管カニューレを施したラットに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口投与した時の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は表 9 のとおりであった。

<表 9 胆管カニューレを施したラットに本薬単回投与時の尿、糞、及び胆汁中排泄率>

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	時点	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	胆汁中排泄率 (%)
経口	5	3	48 時間後	12.32±4.74	22.58±7.85	30.54±10.08
静脈内	2	3	48 時間後	18.14±3.33	4.39±1.69	42.26±2.70

平均値±標準偏差

#### (5) 薬物動態学的薬物相互作用について (試験番号 Reference G-15 : 4.2.2.3-3)

「(2) 分布 ⑤ 本薬投与時の P-糖タンパクへの影響 ii) *in vivo* における検討」の項参照。

#### <機構における審査の概略>

##### (1) 単回及び反復投与時の薬物動態と性差について

申請者は、各動物種における本薬の血漿中動態について、以下のように説明している。

ラット及びイヌに本薬を単回経口投与した時、本薬の用量の増加に伴って  $\text{AUC}_{0-\infty}$  及び  $\text{C}_{\text{max}}$  も増加したが、用量比未満の増加であった。本薬の水に対する溶解度が高くないため、高用量では消化管内で本薬の溶解が飽和することで本薬の吸収率が低下することに起因すると考えられた。

反復投与時の血漿中濃度推移について、単回経口投与時の血漿中濃度推移と直接比較した試験成績はないが、ラットに本薬 125mg/kg を 1 日 2 回 4 週間反復経口投与した時の  $\text{AUC}_{0-24}$  は本薬 125mg/kg を単回投与した時 (単回投与毒性試験 (TT#97-036-0)) の  $\text{AUC}_{0-24}$  より低い値であった。ラット 16 日間反復投与毒性試験で本薬 (5~125mg/kg/day) 経口投与により肝ミクロソーム中の CYP3A 量が上昇していることが確認されていることも勘案すると (「3) 毒性試験の概要 <提出された資料の概略> (7) その他の試験 ① ラット 16 日間反復投与による肝代謝酵素誘導試験」の項参照)、酵素誘導により本薬の代謝が亢進したことが示唆されると考える。

一方、イヌに対して、投与 13 週又は 26 週時の  $\text{AUC}_{0-24}$  は投与 1 日目に比べて約 1~6 倍上昇した。イヌではラットとは異なり代謝は亢進されず、反復投与によって代謝の飽和による蓄積性が認められたと考えられる。

なお、ヒトに単回経口投与した時、本薬の用量の増加に伴って  $\text{AUC}_{0-\infty}$  も用量に比例して増加したが、 $\text{C}_{\text{max}}$  は用量比より低い増加であり、また、28 日間反復経口投与した時には、7 日目以降の血漿中濃度の低下が認められている (「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 国内第 I 相単回投与試験 (RC869A101) 及び (3) 国内第 I 相反復投与試験 (RC869A102)」の項参照)。

機構は、ラット反復投与試験において雄に比べて雌で  $\text{C}_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}$  が高い傾向を示した原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットに本薬を経口又は静脈内投与した時に尿中で未変化体は検出されず、胆汁中では投与量の 5~7%認められた程度であったため、血漿中未変化体は主に代謝により消失すること

が示唆された。また、雌雄ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 100mg/kg を経口投与した時の血漿中未変化体濃度は雄に比べて雌で高く、投与 8 時間後までの各代謝物濃度 (M-1~M-4、M-9 及び M-10) は雄に比べて雌で低い傾向を示した。これらの代謝物はその構造から CYP によって生成するものと推察され、また、ラットは一般に CYP の代謝能に雌雄差 (雌と比較して雄で高い傾向) が認められると報告されていることから (Drug Metab Rev 30: 441-498, 1998)、ラットにおける本薬の雌雄差は CYP 代謝能の雌雄差に基づくものと推察された。

機構は、以下のように考える。

反復経口投与時の本薬の血漿中濃度推移 (種差及び性差) について、申請者の説明も理解可能であり、可能性の一つとして考えられるものの、これらのメカニズムは明確になっていないと考える。

しかし、① 臨床において、本薬の安全性に特段の問題は認められていないこと、② 臨床における本薬の投与期間は原則 3 日間 (最大 5 日間) であり、本薬が 5 日間を超える期間連続して投与される可能性は低いこと、③ ヒトにおいて本薬の血漿中濃度に性差は認められていないこと (海外 BA 試験 (P049: 参考資料<sup>‡</sup>)) から、本薬の反復投与時の薬物動態に種差及び性差が認められたことについて、現時点において更なる検討の必要性は低いと考えた。

## (2) P-gp を介した薬物相互作用の可能性について

申請者は、P-gp を介した薬物相互作用が生じる可能性について、以下のように説明している。

Caco-2 細胞、KB-V1 細胞及び L-MDR1 細胞等を用いて検討した *in vitro* 試験成績から、本薬は P-gp の基質であることが示唆された。そこで、Caco-2 細胞を用いてその輸送活性を検討したところ、頂端膜側から側底膜側 (吸収方向) への見かけの透過係数に対する側底膜側から頂端膜側 (排出方向) への見かけの透過係数 ( $P_{app}$ ) は、本薬で 2.3、P-gp の基質であるビンブラスチンで 7.1 であった。また、正常マウス及び P-gp 欠損型マウスで薬物動態を検討したが、血漿中の本薬曝露量についてほとんど差異は認められなかった。

以上より、本薬は P-gp の基質であるものの、P-gp の阻害作用を有する他剤との併用が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

また、本薬の P-gp に対する阻害作用について、Caco-2 細胞及び KB-V1 細胞を用いた *in vitro* 試験成績から、本薬は弱い P-gp 阻害作用を持つことが示唆されたが、P-gp の基質であるジゴキシンの血漿中濃度に影響が認められなかったことから (「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (10) ジゴキシンの海外薬物相互作用試験 (P047)」の項参照)、临床上重要な薬物間相互作用が起きる可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

*in vitro* 試験から本薬は P-gp の基質となり、P-gp を阻害する可能性が示唆されたものの、

<sup>‡</sup> 18~43 歳の健康成人男女を対象に、本薬 125mg 又は 80mg を空腹時及び食後単回経口時の薬物動態が検討された海外臨床試験 (049 試験の第 2 部)



P-gp の基質であるジゴキシンの薬物相互作用試験においてジゴキシンの血漿中濃度に影響を与えていないことから、本薬の P-gp 阻害能によって他剤の薬物動態に大きな影響を及ぼし、臨床上重要な薬物間相互作用が生じる可能性は低いことが示唆される。また、P-gp の阻害能を有する他剤との併用によって本薬の薬物動態が変動するか否かについては、P-gp 欠損マウスを用いた非臨床試験から本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いと推察される。

以上より、現時点で得られている情報からは P-gp を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられるものの、今後新たな知見が得られた場合には、医療機関に対して適切に情報提供していく必要があると考える。

### 3) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

毒性試験では、以下の方法で調製した試料が使用された。

処方 M： 本薬のマイクロ粒子（平均粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}^*$ ）を 0.5w/v%メチルセルロース/0.02w/v%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した試料

処方 NB： 本薬のナノ粒子（平均粒子径  $\blacksquare$  ~  $\blacksquare$  nm）をヒドロキシプロピルセルロース/ショ糖/ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁後、微結晶性セルロース球に  $\blacksquare$   $\blacksquare$  コーティングし、水に攪拌後、セルロース球を分離した試料

#### (1) 単回投与毒性試験（試験番号 TT#95-2686、TT#95-2687、TT#95-2688、TT#95-2689、TT#97-036-0、TT#96-107-0、TT#97-016-0、TT#97-072-0 及び TT#97-034-0 : 4.2.3.1-1、3~7:)

単回投与試験ではいずれも処方 M が投与された。

雌性マウスに経口及び腹腔内投与した時、並びに雌性ラットに経口投与した時の概略の致死量はいずれも 2,000mg/kg 超であったが、雌性ラットにおいて 2,000mg/kg を腹腔内投与した時に死亡例が認められたため、概略の致死量は 2,000mg/kg と判断されている。

イヌのトキシコキネティクス試験において、512mg/kg まで経口投与した時、死亡例は認められなかった。なお、32mg/kg 及び 256mg/kg (128mg/kg を 6 時間間隔で 2 回投与) で本薬の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}$ ) はプラトーに達したと判断されている。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて、処方 M 又は処方 NB を 1 日 1 回（以下、「SID」）又は 1 日 2 回（以下、「BID」）、いずれも強制経口投与することにより実施された。同用量投与では処方 NB の血漿中曝露量 (AUC) は処方 M と同程度か、やや上回る程度であった。

ラットを用いた試験でほとんどの本薬投与群に、肝臓及び甲状腺の重量増加、肝細胞肥大、並びに甲状腺の濾胞細胞過形成等（以下、「肝臓及び甲状腺の所見」と定義）が認められている。無毒性量は処方 NB では求められず、処方 M では 0.25mg/kg /day (53 週間) と判断されている。

ラットにおける本薬の最高 AUC は、処方 NB 1,500mg/kg/day (BID) 投与時 (5 週間) 及び 2,000mg/kg/day (BID) 投与時 (27 週間) において得られ (雌でそれぞれ 38.9、31.3 $\mu\text{g}$ ・

\*新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前:  $\mu\text{g}$ )

hr/mL)、このときの AUC はヒトの予定臨床用量 (125mg/body) における AUC (46 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) の約 0.7~0.8 倍であった。また、ラットの総ての試験において雌の AUC は雄より約 2~4.5 倍高かった。

イヌ投与試験では、体重増加抑制、前立腺、精巣及び卵巣の重量低下、精細管変性、胸腺萎縮等が認められた。無毒性量は処方 NB で 10mg/kg/day (5 及び 39 週間) と判断され、この時の AUC<sub>0-24</sub> (4 週時) は雄 259 $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び雌 281 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL であり、ヒトにおける予定臨床用量 (125mg/body) 投与時の AUC の約 6 倍であった。

このほか、サルを用いた静脈内投与試験も実施された。

主な個々の反復投与毒性試験の概略は以下のとおりである。

① ラット 5 週間経口投与試験 (試験番号 TT#97-060-0 及び TT#00-001-0、TT#00-001-1 : 4.2.3.2-1 及び 2)

処方 M を 0、250mg/kg/day (SID) 及び 0、500、1,000、2,000mg/kg/day (BID) 投与した試験、並びに処方 M を 0、250mg/kg/day (BID) 及び処方 NB を 0、10、250、500、1,000、1,500mg/kg/day (BID) 投与した試験の計 2 試験が実施された。

肝臓及び甲状腺の所見の他、処方 M の 250mg/kg/day (SID) 及び 500mg/kg/day (BID) 以上の雄で下垂体前葉の空胞変性が、処方 NB の本薬投与群に肝臓及び甲状腺腫大、肝細胞空胞変性が認められた。下垂体前葉の空胞変性及び甲状腺濾胞細胞過形成については、器質的な変化を伴うことから毒性と判断され、無毒性量は処方 M で 250mg/kg/day 未満、処方 NB で 10mg/kg/day 未満と判断されている。

これら 2 試験において、処方 NB の 1,500mg/kg/day (BID) 群が最も高い AUC<sub>0-24</sub> (4 週時) を示したが (雄 11.3 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL 及び雌 38.9 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)、雌性ラットにおいてもヒトの予定臨床用量 (125mg/body) における AUC (46 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) の約 0.8 倍であった。

② ラット 14 週間経口投与試験 (試験番号 TT#95-032-0 及び TT#95-627-0 : 4.2.3.2-4 及び 5 及び TT#97-117-0 及び TT#96-051-0 : 4.2.3.2-6 及び 7)

処方 M を 0、5、25、125mg/kg/day 及び 0、0.2、1、5mg/kg/day (SID) 投与した試験、0、125、250、500、1,000mg/kg/day (SID) 投与した試験、並びに 0、10、50、250、500mg/kg/day (BID) 投与した試験の 4 試験が実施され、肝臓及び甲状腺の所見の他、25mg/kg/day (SID) 及び 10mg/kg/day (BID) 以上で甲状腺の重量増加及び濾胞細胞空胞変性等が認められ、器質的な変化を伴うことから毒性と判断された。無毒性量は 5mg/kg/day (SID) と判断されている。

5mg/kg/day 経口投与時の AUC<sub>0-24</sub> (13 週時) は雄 1.79 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL 及び雌 4.03 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL であり、ヒトへの予定臨床用量 (125mg/day) を投与した場合のそれぞれ 0.04 及び 0.09 倍であった。

125mg/kg/day (SID) で AUC<sub>0-24</sub> (13 週時) がプラトーに達し (雄 3.79 $\mu$ g $\cdot$ h/mL、雌 8.67 $\mu$ g $\cdot$ h/mL)、250mg/kg/day (BID) で AUC<sub>0-24</sub> (13 週時) がプラトーに達した (雄 6.04 $\mu$ g $\cdot$ h/mL、雌 27.3 $\mu$ g $\cdot$ h/mL)。

③ ラット 27 週間経口投与試験 (試験番号 TT#01-092-0 : 4.2.3.2-8)

処方 NB 0 (0.5%メチルセルロース水溶液対照)、0 (NB の媒体対照)、250、1,000、

2,000mg/kg/day (BID) を投与する試験が実施され、本薬投与群で肝臓及び甲状腺の所見の他、肝細胞空胞変性、単細胞性壊死、多核肝細胞等がみられた。無毒性量は、250mg/kg/day 未満と判断されている。

2,000mg/kg/day (BID) 投与時の AUC<sub>0-24</sub> (13 週時) は雄 8.02 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL 及び雌 31.3 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL であり、雌性ラットにおいてもヒトの予定臨床用量 (125mg/body) における AUC の約 0.7 倍であった。

④ ラット 53 週間経口投与試験 (試験番号 TT#97-071-0 : 4.2.3.2-9)

処方 M 0、0.25、25、250mg/kg/day を投与する試験が実施され、25mg/kg/day 以上で肝臓及び甲状腺の所見が認められ、無毒性量は 0.25mg/kg/day と判断されている。

⑤ イヌ 14 及び 53 週間経口投与試験 (試験番号 TT#95-041-0 及び TT#97-614-0 : 4.2.3.2-12 及び 15)

処方 M 0、2、8、32mg/kg/day を 14 週間及び 0、4、16、32mg/kg/day を 53 週間投与する試験が実施され、いずれの試験でも本薬投与の影響は認められず、無毒性量は 32mg/kg/day と判断されている。

32mg/kg/day 投与時の本薬の AUC<sub>0-24</sub> (13 週時) は雄 119.54 $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び雌 181.79 $\mu$ g $\cdot$ h/mL であった。

⑥ イヌ 5 及び 39 週間経口投与試験 (試験番号 TT#99-082-0、TT#99-082-1 及び TT#00-103-0 : 4.2.3.2-11 及び 14)

処方 NB 0、10、50、250、500、1,000、1,500mg/kg/day (BID) を 5 週間及び 0、10、50、250、1,000mg/kg/day (BID) を 39 週間投与する試験が実施された。

5 週間投与試験では 250 mg/kg/day 以上で体重減少、摂餌量低下、精巣重量低下、精細管変性、前立腺及び胸腺の萎縮、50mg/kg/day 以上で前立腺及び卵巣重量低下が認められた。39 週間投与試験では 1,000mg/kg/day 群で肝重量増加、250 mg/kg/day 以上で前立腺重量低下、50mg/kg/day 以上で体重増加抑制、摂餌量低下、コレステロール及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」 : alkaline phosphatase) の増加、精細管変性、前立腺の萎縮が認められた。無毒性量はいずれも 10mg/kg/day (BID) と判断され、その時の AUC<sub>0-24</sub> (4 週時) は雄 259 $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び雌 281 $\mu$ g $\cdot$ h/mL であり、ヒトの予定臨床投与量 (125mg/body) における AUC の約 6 倍であった。また、1,000mg/kg/day 以上で AUC<sub>0-24</sub> (4 週時) はプラトーに達した (1,000mg/kg/day 投与時 : 雄 1,620 $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び雌 1,240 $\mu$ g $\cdot$ h/mL)。

⑦ サル 17 日間静脈内投与試験 (試験番号 TT#98-162-0 : 4.2.3.2-16)

アカゲザルに本薬 0、80、160、240 $\mu$ g/kg/day が静脈内投与されたが、本薬の影響は認められず、無毒性量は 240 $\mu$ g/kg/day と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (試験番号 TT#95-8043、TT#95-8045、TT#98-8309、TT#98-8313、TT#95-8426、TT#95-8433、TT#95-8669、TT#95-8672 及び TT#98-8608 : 4.2.3.3.1-1~4 及び 4.2.3.3.2-1:)

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いるアルカリ溶出試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いる染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いる小核試験が実施されたが、いずれの試験においても陰性と判断された。

#### (4) がん原性試験

##### ① マウス 105 週間経口投与試験 (試験番号 TT#98-016-0、TT#98-016-2 : 4.2.3.4.1-10)

ICR マウスに処方 M 0 (対照 1)、0 (対照 2)、2.5、25、125、500mg/kg/day (0.5% <w/v> メチルセルロース/0.02% <w/v> ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁) が強制経口投与されたが、本薬に関連した腫瘍の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、25mg/kg/day 以上で小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められた。

##### ② マウス 105 週間経口投与試験 (試験番号 TT#01-124-0、TT#01-124-2 : 4.2.3.4.1-12)

ICR マウスに処方 NB 0 (対照 1)、0 (対照 2)、500、1,000、2,000mg/kg/day (ヒドロキシプロピルセルロース/ショ糖/ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁) が強制経口投与され、本薬投与群で肝細胞癌、500 及び 1,000mg/kg/day 群の雌で肝細胞腺腫の発生増加が認められた。非腫瘍性病変として、全本薬投与群で小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められた。

##### ③ ラット 106 週間経口投与試験 (試験番号 TT#97-134-0 及び TT#98-047-0 : 4.2.3.4.1-15 及び 17)

SD ラットに処方 M 0 (対照 1)、0 (対照 2)、0.1、0.5、2mg/kg/day (BID) が強制経口投与されたが、本薬に関連した腫瘍及び非腫瘍性病変の増加および発生は認められなかった。

SD ラットに処方 M 0 (対照 1)、0 (対照 2)、10、50、250mg/kg/day (BID) が強制経口投与され、甲状腺の濾胞細胞腺腫 (雌雄 250mg/kg/day 群) 及び濾胞細胞腺癌 (雄 250mg/kg/day 群)、肝細胞腺腫 (雄 250mg/kg/day 群及び雌 50mg/kg/day 以上) の増加が認められた。非腫瘍性病変として、250mg/kg/day 群で慢性腎炎、本薬投与群で肝臓及び甲状腺の所見の他、肝臓の小葉周辺性線維化及び単細胞性壊死、巣状肝細胞好酸性変化、胆管過形成等が認められた。

##### ④ ラット 106 週間経口投与試験 (試験番号 TT#01-105-0 : 4.2.3.4.1-19)

SD ラットに処方 NB 0 (対照 1)、0 (対照 2)、10、250、1,000、2,000mg/kg/day (BID) が強制経口投与され、甲状腺の濾胞細胞腺癌 (雄 1,000mg/kg/day 以上)、濾胞細胞腺腫 (雄 2,000mg/kg/day 及び雌 250mg/kg/day 以上)、肝細胞癌 (雌 250mg/kg/day 以上)、肝細胞腺腫 (雌の本薬投与群) の増加が認められた。非腫瘍性病変として、250mg/kg/day 以上の雌で慢性腎炎等、処方 M の 106 週間投与試験と同様の所見が認められた。

#### (5) 生殖発生毒性試験

反復経口投与毒性試験と同様、処方 M と処方 NB が強制経口投与された。なお、ラットにおいて処方 M と処方 NB の胎盤通過性 (4.2.3.5.2.-3 及び 6) 及び乳汁移行性 (4.2.3.5.2.-

7) が、並びにウサギにおいて処方 M の胎盤通過性 (4.2.3.5.2-11) が検討され、胎盤通過性及び乳汁移行性が示唆されている。

**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 (試験番号 TT#97-734-0、TT#01-737-0、TT#96-729-0、TT#01-735-0 : 4.2.3.5.1-1~4)**

処方 M が雄性ラットに 0、25、125、250mg/kg/day (交配前 28 日~解剖前日の計 51~53 日間)、又は雌性ラットに 0、5、25、250mg/kg/day (交配前 14 日~妊娠 7 日まで) 投与されたが、本薬の影響は認められず、雌雄いずれについても親動物の一般毒性及び生殖能における無毒性量は 250mg/kg/day と判断されている。

また、処方 NB 0 (0.5%メチルセルロース水溶液対照)、0 (媒体対照)、2,000mg/kg/day (BID) が投与 (雄性ラットは交配前 29 日~解剖前日の計約 8 週間、雌性ラットは交配前 14 日~妊娠 7 日まで) されたが、本薬の影響は認められず、雌雄いずれについても親動物の一般毒性及び生殖能における無毒性量は 2,000mg/kg/day (BID) と判断された。

**② ラット離乳後評価を伴う胚・胎児発生に関する試験 (試験番号 TT#96-717-0 及び TT#01-736-0 : 4.2.3.5.2-2 及び 5)**

妊娠ラットに処方 M 0、5、25、250mg/kg/day が妊娠 6 日~20 日まで (妊娠末期解剖群) 又は妊娠 6 日~哺育 21 日まで (自然分娩群) それぞれ投与されたが、本薬投与群の母動物の肝臓重量増加の他は本薬の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性で 5mg/kg/day 未満、生殖能で 250mg/kg/day、F1 胎児、F1 及び F2 出生児でいずれも 250mg/kg/day と判断されている。

また、妊娠ラットに処方 NB 0 (0.5%メチルセルロース水溶液対照)、0 (媒体対照)、2,000mg/kg/day (BID) が、妊娠 6 日~20 日まで (妊娠末期解剖群) 又は妊娠 6 日~哺育 21 日まで (自然分娩群) それぞれ投与され、2,000mg/kg/day の総ての母動物から得られた F1 胎児で小眼球が 0.29% (1/347 匹)、多指が 0.29% (1/347 匹) に認められたが、いずれも試験施設背景値 (小眼球 : 0~0.28 %、多指 : 0~0.33 % (1996 年~2001 年)) の範囲内であることから、自然発生性の変化であり、本薬投与との関連性はないと考察されている。その他、本薬の影響は認められず、母動物の一般毒性、生殖能、F1 胎児、F1 及び F2 出生児の無毒性量はいずれも 2,000mg/kg/day (BID) と判断されている。

**③ ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (試験番号 TT#96-716-0 : 4.2.3.5.2-10)**

妊娠ウサギに処方 M 0、1、5、25mg/kg/day (18 匹/群) が妊娠 7 日~20 日まで投与され、F0 雌で体重減少、摂餌量減少が認められた。5mg/kg/day 群の母動物から得られた胎児で心室中隔欠損、大動脈狭窄等の内臓異常が 1.52% (2/132 匹) に認められたが、25mg/kg/day 群では認められなかったことから、自然発生による変化であると考察されている。また、全投与群の胎児で大静脈後尿管が 0.72~3.0% (1/138 匹~4/132 匹) に認められたが、発現率について用量相関性がなく、試験施設背景値 (0.0~3.54% (1991 年~1996 年)) の範囲内であることから、自然発生性の変化であり、本薬投与との関連性はないと考察されている。無毒性量は母動物の一般毒性で 5mg/kg/day、母動物の生殖能及び F1 胎児で 25mg/kg/day と判断されている。

**(6) 局所刺激性試験 (試験番号 TT#96-4272、TT#96-4275 及び TT#96-2584 : 4.2.3.6-1~3、参考資料)**

ウシ角膜を用いた *in vitro* 試験、ウサギ眼粘膜刺激性試験及びウサギ皮膚刺激性試験が実施され、ウシ角膜を用いた *in vitro* 試験で軽度な眼刺激性が認められたが、ウサギを用いた試験では眼刺激性及び皮膚刺激性は有しないと判断されている。

**(7) その他の試験**

ラットにおいて、本薬の肝代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン (チロキシン) のクリアランスについて検討するための以下の試験が実施されている。

**① ラット 16 日間反復投与による肝代謝酵素誘導試験 (試験番号 TT#96-613-0 : 4.2.3.7.3-4)**

ラットに処方 M 0、5、25、125mg/kg/day が経口投与され、肝重量の増加 (雄 25mg/kg/day 以上及び雌 5mg/kg/day 以上)、軽度の小葉中心性肝細胞肥大 (雄 5mg/kg/day 以上及び雌 25mg/kg/day 以上) が認められた。また、5、25 及び 125mg/kg/day 投与時の肝臓中濃度 (最終投与の 24 時間後) は、それぞれ 1,036ng/g、2,728ng/g 及び 11,734ng/g であった。

雌ラットでは、投与 1 日目と比較して、投与 14 日目の AUC 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ 51~70%、及び 45~65%と、低下が認められた。

肝代謝酵素活性測定の結果、本薬投与群で 7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin *O*-deethylase (EFCOD) 活性、CYP2B 及び CYP3A が誘導された。Peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase (FACO) 活性、CYP1A、CYP4A については意義のある変化は認められなかった。

各投与群における肝ミクロソームの代謝速度は、媒体対照群に比べて、雄では約 4.1~4.7 倍、雌では 22~25 倍の高値を示したことから、肝の本薬代謝が総ての用量群で誘導されたと考察されている。

**② ラット 5 週間反復投与による甲状腺ホルモン測定及びチロキシンのクリアランス試験 (試験番号 TT#98-153-0 : 4.2.3.7.3-5)**

ラットに処方 M 0、0.5、250mg/kg/day (BID) が経口投与され、250mg/kg/day 群で肝臓及び甲状腺重量の増加が認められた。

投与開始前、投与第 2 及び 4 週に血清中の T3、T4、TSH 濃度が測定され、T3 及び T4 に変化は認められなかったが、250mg/kg/day 群で TSH が高値になり、雄の上昇幅が雌に比べて高かった (250mg/kg/day 投与時 : 雄 112% (第 2 週) 及び 92% (第 4 週)、雌 58% (第 2 週) 及び 73% (第 4 週))。

本薬投与 24 日目に <sup>123</sup>I-チロキシン単回静脈内投与後の血漿クリアランスが測定され、対照群に比べて 250mg/kg/day 群で血漿クリアランスは雄 91%及び雌 80%の高値を示し、チロキシン分布容積は雄 51%及び雌 81%の上昇が認められた。

250mg/kg/day 群で認められた甲状腺重量増加と TSH 高値は、チロキシンのクリアランス速度の上昇に伴う代償性反応と考察されている。

**<機構における審査の概略>**

## (1) 毒性試験と臨床投与量での曝露量について

機構は、反復投与毒性試験で高い血漿中曝露量が得られていないため、実施された毒性試験から本薬の毒性が評価可能と判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

処方 M (SID) によるラット反復投与毒性試験 (TT#95-032-0、TT#95-627-0、TT#96-051-0 及び TT#97-071-0) では、十分な曝露量が得られなかったため、処方 M (BID) 又は平均粒子径が小さい本薬を使用した処方 NB による反復投与毒性試験を行った。その結果、ラット 5 週間及び 27 週間反復投与毒性試験 (TT#00-001-0、TT#00-001-1 及び TT#01-092-0) においてヒトにおける予定臨床用量投与時の約 0.7~0.8 倍の AUC が得られ、臨床投与時と同程度の曝露量が得られたと考える。これらの反復投与毒性試験の投与期間 (5 週間又は 27 週間) は、臨床投与期間 (最長 5 日間) に比べて長期であることから、ラットにおける毒性評価は可能と考える。

また、イヌ反復投与毒性試験 (TT#99-082-0、TT#99-082-1) での無毒性量は 10mg/kg/day であり、その時の AUC は、ヒトにおける予定臨床用量投与時の AUC を約 6 倍上回っていた。

以上から、ラット及びイヌによる毒性試験から本薬の毒性は評価可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

ラット反復経口投与毒性試験では技術的に可能な最高用量を投与しても高い曝露量が得られなかったが、本薬の肝代謝酵素誘導などがみられていることから、投与による影響は見られていると考える。また、イヌ反復経口投与毒性試験では約 6 倍を超える曝露量で生殖器官への影響が認められ、その発現メカニズムについては不明であった (「(2) 生殖器官への影響について」の項参照)。

しかし、本薬の投与期間は抗悪性腫瘍剤投与後の最大 5 日間までであること、及び 1 日目本薬 125mg、2 及び 3 日目本薬 80mg 投与終了後 3 日目の血漿中では本薬はほぼ消失していること (P067) を考慮すると、毒性評価は可能と考えた。

## (2) 生殖器官への影響について

機構は、イヌで認められた生殖器官 (精巣、前立腺及び卵巣) に対する影響について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

イヌの 5 週間反復経口投与試験で卵胞数の減少が 1 例 (1,500mg/kg/day (BID) 群) に認められた。卵巣には NK<sub>1</sub> 受容体のリガンドが存在し、ホルモン分泌等に関与している報告があるが (Peptides 27: 736-742, 2006)、当該試験において下垂体及び子宮等に変化は認められず、ラット反復経口投与毒性試験では卵巣への影響は認められなかったことから、本薬が性ホルモン分泌に関与し生殖器に影響を及ぼした可能性は低く、イヌで認められた卵巣の所見は体重増加抑制に伴う二次的変化の可能性が考えられる。

また、精巣及び前立腺には NK<sub>1</sub> 受容体が分布しているため (Eur J Pharmacol 494: 233-9, 2004)、本薬が NK<sub>1</sub> 受容体に拮抗することにより、精巣及び前立腺に影響を及ぼす可能性が考えられる。さらに、*in vitro* 試験で SP はライディッチ細胞の LH 受容体を増加または減