

## 目次

2.4	非臨床試験の概括評価 .....	2
2.4.1	非臨床試験計画概略 .....	3
2.4.2	薬理試験.....	5
2.4.3	薬物動態試験 .....	6
2.4.4	毒性試験.....	11
2.4.5	総括及び結論 .....	19

## 表

表 2.4-1	略号及び用語の定義一覧.....	2
表 2.4-2	動物及びヒトでの定常状態における ASP8825 及び代謝物に対する曝露量.....	11
表 2.4-3	ASP8825 毒性試験プログラム .....	11
表 2.4-4	ASP8825 原薬に含まれる不純物のラット反復投与毒性試験に基づく安全域 .....	17
表 2.4-5	ASP8825 原薬に含まれる不純物のラット生殖発生毒性試験に基づく安全域 .....	18
表 2.4-6	ASP8825 原薬に含まれる不純物の遺伝毒性試験成績に基づく安全域 .....	19
表 2.4-7	毒性試験における各投与量での曝露量とヒト（日本人）に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時の血中 ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体）の曝露量の比較（安全域） .....	23
表 2.4-8	生殖発生毒性試験における NOAEL での曝露量とヒト（日本人）に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時の血中 ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体）の曝露量の比較（安全域） .....	24
表 2.4-9	ラットにおける膵臓腺房細胞腫瘍に対する NOAEL での曝露量とヒト（日本人）に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時のガバペンチン曝露量の比較（安全域） .....	25
表 2.4-10	安全性薬理試験の無作用量とヒト（日本人）に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時の血中 ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体） $C_{max}$ 及び AUC の比較.....	27
表 2.4-11	国内外臨床試験での発現率 1%以上の ASP8825 との関連性が否定できない有害事象（神経系障害の発現率） .....	28

## 図

図 2.4-1	ASP8825 の推定代謝経路 .....	10
---------	-----------------------	----

## 2.4 非臨床試験の概括評価

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.4-1 に示す。

表 2.4-1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
A11	Dopaminergic cells in posterior hypothalamus : 視床下部後部ドパミン作動性細胞群
APD	Action potential duration : 活動電位持続時間
AUC	Area under the blood (or plasma) concentration-time curve : 全血中 (又は血漿中) 濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>24h</sub>	AUC from the time of dosing to 24 h : 時間 0 から投与後 24 時間までの AUC
AUC <sub>inf</sub>	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase : 時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
AUC <sub>τ</sub>	AUC during the time interval between consecutive dosing : 投与間隔 τ 時間毎の AUC
BID	Bis In Die : 1 日 2 回投与
C <sub>max</sub>	Maximum concentration in blood : 最高全血中濃度
DRF	Dose range finding study : 投与量設定試験
EFD	Embryo-fetal developmental toxicity : 胚・胎児発生毒性
F <sub>0</sub>	Parental generation : 親世代
F <sub>1</sub>	First generation : 第 1 世代
FDA	Food and Drug Administration : 食品医薬品局
GABA	γ-aminobutyric acid : γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human <i>ether-a-go-go</i> related gene : ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IML	Intermediolateral cell column : 脊髄中間外側核
LAT	L-type amino acid transporter : L 型アミノ酸トランスポーター
MCT	Monocarboxylic acid transporter : モノカルボン酸トランスポーター
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level : 無毒性量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
RLS	Restless Legs Syndrome : レストレスレッグス症候群, 下肢静止不能症候群, むずむず脚症候群
S9	Supernatant fraction obtained from an organ homogenate by centrifuging at 9000 g : 9000 g 上清
SMVT	Sodium-dependent multivitamin transporter : ナトリウム依存性マルチビタミントランスポーター
UDS	Unscheduled DNA Synthesis : 不定期 DNA 合成

### 2.4.1 非臨床試験計画概略

ASP8825 は、米国 XenoPort 社によりガバペンチンの薬物動態上の欠点を克服する目的で創製されたガバペンチンのプロドラッグである。ガバペンチンは動物及びヒトにおいて小腸上部に存在しているトランスポーターのシステム L (LAT1) を介した能動輸送によって吸収されることが報告されている<sup>1-5)</sup>。このトランスポーターの飽和によって臨床用量でも吸収が飽和するため、投与量の増加に伴いバイオアベイラビリティが低下する。一方、ASP8825 はガバペンチンとは異なり、消化管内に広く存在している高容量輸送能のトランスポーターを介した能動輸送によって消化管から吸収され、生体内で速やかに加水分解を受けてガバペンチンに変換されるように設計されている。ASP8825 の薬理的、薬物動態学的及び毒性学的特徴を明らかにする目的で以下の各種試験を実施した。

#### 2.4.1.1 薬理試験

ASP8825 はガバペンチンのプロドラッグであり、生体内で速やかに加水分解されてガバペンチンを生成する。このことから、ASP8825 の薬効は生体内で生成されるガバペンチンに基づき発現すると考えられる。ガバペンチンについては、プラセボ対照の二重盲検比較試験を含む複数の臨床試験でレストレスレッグス症候群 (RLS) に対する治療効果が確認されている<sup>6-10)</sup>。

2011 年 10 月時点では、RLS の臨床病態を適切に反映する動物モデルが確立されていないため、今回の承認申請にあたり、本薬及びガバペンチンの効力を裏付けるための *in vivo* 試験は実施していない。本薬の RLS に対する作用機序については、ガバペンチンの薬理作用に関する公表文献を用いて考察した。

ASP8825 の副次的薬理試験として、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する ASP8825 の親和性を検討した。安全性薬理試験に関しては、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」(ICH ガイドライン S7A) に準拠して実施した。安全性薬理コアバッテリー試験として、ラットの中枢神経系に及ぼす作用、ラットの呼吸系に及ぼす作用を検討し、さらに心血管系に及ぼす作用について、サル 2 週間反復経口投与毒性試験における心電図検査、ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (hERG) チャネルを介するカリウム電流に対する作用 (hERG 試験) 並びにイヌ摘出心筋 Purkinje 線維の活動電位に及ぼす作用 (APD アッセイ) を検討した。いずれの試験も GLP 基準に従って実施した。

#### 2.4.1.2 薬物動態試験

ASP8825 の非臨床薬物動態の検討として、毒性試験で主として使用された動物種であるラット及びサルを用いて、一連の *in vivo* 及び *in vitro* 試験により ASP8825 の吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。すなわち、ASP8825 を静脈内及び経口投与したときの全血中における ASP8825、ガバペンチン及び代謝物であるガバペンチンラクタムを測定し、バイオアベイラビリティ及び薬物動態の投与量依存性を検討した。また、ASP8825 はプロドラッグ化部分に一個の不斉中心を有す

るラセミ体であり、生体内で加水分解を受けて光学的に不活性なガバペンチンに変換される。そこで、ラットに ASP8825 のエナンチオマーである S 体及び R 体を経口投与したときの全血中ガバペンチン濃度を比較し、立体選択性を検討した。<sup>14</sup>C-ASP8825 を経口投与したときのラットにおける放射能の組織分布や、ラット及びサルにおける放射能の尿及び糞中への排泄を調べることに より、薬物由来成分の体内動態を検討した。さらに、サルに <sup>14</sup>C-ASP8825 を経口投与したときの尿及び胆汁を介した薬物由来成分の排泄を検討した。ラット、サル及びヒトの各種組織より調製した試料を用いた *in vitro* 代謝試験、並びにラット及びサルの全血、尿あるいは胆汁中の代謝物検索及び構造推定を実施して、これらの動物種とヒトの間での代謝プロファイルの類似点及び相違点を明らかにした。

### 2.4.1.3 毒性試験

ASP8825 の毒性に関しては、ラット及びサルを用いた単回投与毒性、並びにマウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性を検討した。投与経路には、臨床投与経路である経口投与を選択した。遺伝毒性に関しては、細菌、ヒト末梢血リンパ球及びラットを用いて検討し、さらにラット肝不定期 DNA 合成 (UDS) 試験により評価した。がん原性に関しては、マウス及びラットを用いて検討した。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する影響についてはラットを、胚・胎児発生に関する影響についてはラット及びウサギを、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する影響についてはラットを用いて検討した。局所刺激性（皮膚及び眼粘膜）についてはウサギを用いて検討した。また、ASP8825 原薬中の主な不純物の毒性を検討した。不純物の一般毒性に関してはラットを用いて検討し、遺伝毒性に関しては細菌を用いて検討した。さらに、ラットにおけるガバペンチンの反復混餌投与 TK 試験においてガバペンチンの全身曝露量について検討した。これらの試験は一部の投与量設定試験あるいはパイロット試験を除いて GLP 基準に従って実施した。

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は FDA 医薬品毒性試験ガイダンスあるいは ICH ガイドラインに準拠して実施し、局所刺激性試験は OECD ガイドラインに従って実施した。

依存性試験については、ASP8825 の活性本体であるガバペンチン及び ASP8825 の薬理試験及び毒性試験の結果からこれを実施しなかった。すなわち、ASP8825 は、ガバペンチンと同様、ベンゾジアゼピン、ドパミン及びオピオイド受容体に対する親和性が低いことが示されており、また慢性毒性試験で反復投与後の休薬期間に異常行動及び退薬症候が認められなかったことから、依存性試験を実施していない。

代謝物の毒性試験については、ASP8825 のヒト経口投与時において生体内で速やかにガバペンチンに加水分解され、大部分が代謝されずにガバペンチンとして尿中に排泄されることから実施しなかった。

## 2.4.2 薬理試験

### 2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2011年10月時点では、RLSの臨床病態を適切に反映する動物モデルが確立されていないため、今回の承認申請にあたり、RLSの症状に対する本薬及びガバペンチンの作用を動物では検討していないが、ガバペンチンの作用機序及びガバペンチンの動物モデルにおける薬理作用を検討した公表文献から、本薬のRLSに対する作用機序について以下に考察した。

ASP8825は、生体内で速やかにガバペンチンに加水分解され、ヒトでの未変化体の最大血中濃度はガバペンチンと比較して極めて低い(2.7.2 臨床薬理試験)。このことから、ASP8825の薬効は生体内で生成されるガバペンチンに基づき発現すると考えられる。

ガバペンチンは電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し(2.6.2.2.1 電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するガバペンチンの親和性)、細胞内へのカルシウム流入を部分的に抑制すること(2.6.2.2.2 細胞内への $\text{Ca}^{2+}$ 流入に対するガバペンチンの作用)により、興奮性アミノ酸やモノアミン等の神経伝達物質の遊離を抑制する(2.6.2.2.3 神経伝達物質遊離に対するガバペンチンの作用)。ガバペンチンは、脊髄後角においてシグナル伝達の亢進あるいは異常が認められる神経因性疼痛のモデルにおいて鎮痛作用を示すこと(2.6.2.2.4 神経因性疼痛モデルにおけるガバペンチンの鎮痛作用)が報告されている。これには上述の作用機序、すなわち、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介して電位依存性カルシウムチャネルを抑制することにより、神経細胞の興奮性及びシナプス伝達を抑制することが関与すると考えられている<sup>11)</sup>。

RLSの病態生理の詳細については2011年10月時点で不明であるが、Clemensらは視床下部後部ドパミン作動性細胞群(A11)の機能低下がRLSの異常感覚発現に関与するという仮説を提唱した<sup>12)</sup>。この仮説の中では、同細胞群の機能低下がその投射部位である脊髄後角において過興奮をもたらし、求心性線維からのシグナル伝達の亢進あるいは異常を生じさせていると述べている。

RLS患者の脊髄後角における求心性線維からのシグナル伝達の亢進あるいは異常が生じていることは、RLS患者では健康成人と比べ屈筋反射を引き起こす刺激閾値が低下していること<sup>13)</sup>、また、RLS患者ではピンプリック刺激に対する痛覚過敏がみられたとの報告<sup>14)</sup>から示唆される。

以上より、本薬の活性本体であるガバペンチンは、脊髄後角において感覚神経終末に発現するカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介して神経伝達物質の遊離を抑制し求心性のシグナル伝達の亢進あるいは異常を正常化することで、異常感覚等のRLSの症状に対する治療効果を発揮すると推察される。

### 2.4.2.2 副次的薬理試験

各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対するASP8825の親和性を検討した。68種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに特異的なリガンドの結合に対するASP8825(10 $\mu\text{mol/L}$ )の阻害率は、いずれも50%未満であった(2.6.2.3.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性)。

### 2.4.2.3 安全性薬理試験

ASP8825 の安全性薬理を検討するために、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす作用について、*in vivo* 及び *in vitro* 試験を実施した。

中枢神経系では、ラットに ASP8825 を 750 mg/kg の投与量まで単回経口投与して Irwin の方法に準じて全身性行動・一般状態、自発運動あるいは運動機能を観察した (2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす作用)。250 mg/kg 以上で体筋緊張の低下、無関心、運動失調及び接触反応性の低下がみられた。これら症状は投与後 30 分から観察されて、投与後 90 分でピークに達した。その後、一般症状は次第に軽減し、その日のうちにほとんど消失した。観察された症状は、活性本体であるガバペンチンの薬理作用に関連するものと判断した。75 mg/kg 群では本薬の影響は認められなかった。

呼吸系では、ラットに ASP8825 を 750 mg/kg の投与量まで単回経口投与したが、呼吸器に及ぼす影響は認められなかった (2.6.2.4.2 呼吸系に及ぼす作用)。

心血管系では、*in vitro* の hERG チャンネルを介するカリウム電流に対する阻害作用 (hERG 試験)、イヌ摘出心筋 Purkinje 線維標本における活動電位持続時間に対する作用 (APD アッセイ) 及びサル2週間反復経口投与毒性試験におけるテレメトリー法心電図に対する影響を評価した (2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす作用)。hERG 試験においては 100 µmol/L (33 µg/mL) まで、イヌ摘出心筋 Purkinje 線維標本における APD アッセイでは 200 µg/mL の濃度まで影響を及ぼさず、無麻酔サルの心電図に対しても最高投与量である 2000 mg/kg の経口投与 (ガバペンチンの最高血中濃度：410-480 µg/mL) まで影響を及ぼさなかった。

## 2.4.3 薬物動態試験

### 2.4.3.1 分析法

ASP8825 はラット及びサルの血漿中で加水分解を受けてガバペンチンに変換されるため、血中 ASP8825、ガバペンチン及びガバペンチンラクタムの測定時には、採血直後に全血試料を氷冷し、メタノールを添加して除蛋白処理後、上清を分取して液体クロマトグラフィー—タンデムマスペクトロメトリーにより分析した。各定量法のバリデーション結果は、薬物動態試験概要表にまとめて掲載した (2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験)。

放射性標識体を用いた試験における生体試料中の放射能濃度は、試料に直接あるいは試料を可溶化処理した後、液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンターにより測定した。全血、尿、胆汁及び陰核腺試料中の放射活性物質は、放射能検出-高速液体クロマトグラフィーにより分析した。

### 2.4.3.2 吸収

ASP8825 をラット及びサルに 10, 20 及び 50 mg/kg 単回経口投与したとき、ガバペンチンの最高全血中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び時間 0 から無限時間まで外挿した全血中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{inf}$ ) は投与量の増大に伴いほぼ線形に増加した (2.6.5.4 単回経口投与後の全血・血漿中濃度)。このときの全血中ガバペンチンの  $AUC_{inf}$  とガバペンチンをラット及びサルに単回静脈内投与したときのガバペンチンの  $AUC_{inf}$  との比から分子量を考慮して算出したバイオアベイラビリティは、ラット及びサルでそれぞれ 62.5%~79.6% 及び 85.7%~97.6% といずれも高値であった。ガバペンチン又は  $^{14}C$ -ガバペンチンをサルに 10, 25 及び 50 mg/kg (ASP8825 のそれぞれ 19, 48 及び 96 mg/kg に相当) 単回経口投与したとき、ガバペンチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の増加は投与量比に対して低く、25 mg/kg 投与時のバイオアベイラビリティは 40.1% と報告されている<sup>5)</sup>。このことから、サルにおいて ASP8825 はガバペンチンに比較して経口吸収性が改善されていることが示唆された。ヒトにおいても ASP8825 経口投与時のガバペンチンの薬物動態はほぼ線形であった (2.7.2.3.5 用量依存性)。ASP8825 の消化管からの吸収機構を *in vitro* で評価した結果、ASP8825 はガバペンチンとは異なり、モノカルボン酸トランスポーター (MCT1) 及びナトリウム依存性マルチビタミントランスポーター (SMVT) を介した能動輸送並びに pH に依存した受動拡散によって消化管から吸収されると考えられた (2.7.2.2.1.1 各種トランスポーターに対する ASP8825 の基質/阻害性の検討)。このような吸収機構によって ASP8825 は線形の薬物動態を示したものと推察される。

ラット及びサルに ASP8825 を単回経口投与したときの全血中 ASP8825 の消失は速やかであり、 $AUC_{inf}$  はガバペンチンに比較して極めて低いこと、全血中ガバペンチン濃度は投与後 3 時間以内に最高値に達したことから、ASP8825 は経口投与後に速やかに加水分解を受けてガバペンチンに変換されることが示された (2.6.5.4 単回経口投与後の全血・血漿中濃度)。

ラットにおける 2 週間、3 カ月間及び 6 カ月間反復経口投与毒性試験 (2.6.7.7.B, E, G 反復投与毒性試験)、並びにサルにおける 2 週間、3 カ月間及び 9 カ月間反復経口投与毒性試験 (2.6.7.7.K, M, N 反復投与毒性試験) において、全血中 ASP8825、ガバペンチン又はガバペンチンラクタム濃度を測定し、曝露量の評価を行った。全体を通じて、いずれの動物種においても ASP8825 投与時のトキシコキネティクスに性差は認められなかった。ヒトでは、ASP8825 を経口投与したときの女性におけるガバペンチンの曝露量が男性より平均で若干高くなる傾向が認められたものの、ガバペンチンの薬物動態には顕著な性差はないと考えている (2.7.2.3.7.2 性差)。ラット及びサルにおける全血中 ASP8825 の  $AUC$  はガバペンチンに比較して極めて低く、消化管から吸収された ASP8825 がガバペンチンに加水分解されることが示された。いずれの動物種においても定常状態でのガバペンチンの  $AUC$  は投与量にほぼ比例して増加した。反復投与時の全血中ガバペンチンに蓄積性はほとんど認められなかった。

ラットに ASP8825 のエナンチオマーである S 体及び R 体を経口投与したとき、いずれも加水分解を受けて光学的に不活性なガバペンチンに変換された。S 体投与時の全血中ガバペンチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は R 体投与時と顕著な差が認められなかったことから、ASP8825 経口投与時のガバペンチンの生成量に明確な立体選択性はないと考えられた (2.6.5.5 光学異性体の単回経口投与後の全血中濃度)。ASP8825 の S 体及び R 体の各種組織調製液中での加水分解速度を比較した結果、

Caco-2 細胞の 9000 g 上清 (S9) 溶液, ヒト血漿及びヒト肝 S9 溶液中では S 体及び R 体の加水分解速度に顕著な差は認められなかった (2.6.5.11 *In vitro* での代謝)。これらの結果から, ヒトでもガバペンチンの生成量に明確な立体選択性は生じないものと推察された。

### 2.4.3.3 分布

白色ラットに  $^{14}\text{C}$ -ASP8825 を単回経口投与したとき, 雄雌のいずれもすべての組織で放射能濃度は投与後 2 時間に最高値を示した (2.6.5.7 単回投与後の組織分布)。放射能の組織内分布は雄雌で類似しており, 投与後 2 時間における放射能濃度は脾臓及び腎臓で血漿中濃度の 2.9~4.8 倍と比較的高い放射能が認められた。この結果は, ラットに  $^{14}\text{C}$ -ガバペンチンを単回経口投与した際の組織内放射能分布と類似していた<sup>5)</sup>。投与後 24 時間での放射能濃度は眼球では最高値の 10.3%~11.1%, その他の組織では最高値の 1.8%以下であった。有色ラットに  $^{14}\text{C}$ -ASP8825 を単回経口投与したとき, 投与後 6 時間における眼球, 皮膚 (有色) 及び皮膚 (白色) の放射能濃度は血漿中濃度のそれぞれ 0.8, 1.1 及び 0.9 倍であった (2.6.5.7 単回投与後の組織分布)。投与後 48 時間では眼球でのみ放射能が検出され, 最高値の 4.9%と比較的緩徐な消失が観察されたが, 投与後 72 時間では検出限界未満であった。また, ラットの 2 週間, 3 カ月間及び 6 カ月間反復経口投与毒性試験, 並びにサルの 2 週間, 3 カ月間及び 9 カ月間反復経口投与毒性試験で実施された眼科検査及び病理組織学的検査においては, 眼球における異常は認められなかった (2.6.6.3 反復投与毒性試験)。

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -ASP8825 を単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィーの結果は組織内放射能濃度測定の結果と概ね一致しており, 薬物由来成分の高濃度の分布及び残留性は認められなかった (2.6.4.4.2 単回経口投与後の全身オートラジオグラフィー)。雌ラットにおける全身オートラジオグラフィーの結果は生殖器を除き, 雄ラットのそれと類似していた。雌ラットの投与後 2 及び 6 時間において, 陰核腺で全血より高い放射能が認められた。投与後 24 及び 72 時間でも陰核腺に放射能が認められ, 放射能の緩徐な消失が観察されたが, 投与後 168 時間では放射能は検出されなかった。雌ラットの陰核腺ではガバペンチン及びガバペンチンラクタムが主として検出され, その他に未同定の代謝物がわずかに検出された (2.6.4.5.2 代謝物の構造推定)。ラットの 2 年間がん原性試験で実施された病理組織学的検査において, 陰核腺における異常は認められなかった (2.6.6.5 がん原性試験)。

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -ASP8825 を単回経口投与したとき, 胎盤及び胎児中放射能濃度は投与後 2, 6 及び 24 時間において血漿中濃度より高く, 薬物由来成分が胎盤を通過することが示された (2.6.5.9 妊娠又は授乳動物における試験)。授乳中のラットに  $^{14}\text{C}$ -ASP8825 を単回経口投与したとき, 投与後 2 及び 6 時間の乳汁中に放射能が認められたが, 投与後 24 時間では検出限界未満であった (2.6.5.9 妊娠又は授乳動物における試験)。投与後 6 時間の哺乳児の組織及び胃内の乳塊でも放射能が検出され, 薬物由来成分が乳汁を介して哺乳児へ移行する可能性が示唆された。

ラット, サル及びヒトにおける ASP8825 の血漿蛋白結合率は, ASP8825 が血漿中で不安定であるため評価を実施できなかった。ASP8825 のヒト血清アルブミンとの結合率は 5~100  $\mu\text{mol/L}$  (1.6

～32.9 µg/mL) の濃度範囲において 78%～87%であった (2.7.2.2.1.2 蛋白結合)。ガバペンチンのラット、サル及びヒト血漿蛋白結合率はいずれも 3%未満と低いことが報告されている<sup>5)</sup>。

#### 2.4.3.4 代謝

ASP8825 は各種緩衝液中でガバペンチンに変換されなかったことから、化学的に安定であることが示唆された (2.6.5.11 *In vitro* での代謝)。一方、ASP8825 は Caco-2 細胞の S9、ラット肝 S9 及びヒト肝 S9 の各調製液中で速やかにガバペンチンに変換された。これらの結果から、ASP8825 は消化管内腔では比較的安定であるが、腸上皮細胞や肝臓でガバペンチンに速やかに変換されると考えられた。さらに、ASP8825 はラット、サル及びヒトの血漿、小腸 S9、肺 S9、肝臓 S9 及び腎臓 S9 中で加水分解を受けてガバペンチンを生成したことから (2.6.5.11 *In vitro* での代謝)、様々な組織に分布しているエステラーゼによって加水分解を受けて、ガバペンチン、二酸化炭素、アセトアルデヒド及びイソ酪酸が生成するものと推察される。

<sup>14</sup>C-ASP8825 をラットに単回経口投与したとき、尿中に排泄された放射能の 98.6%以上はガバペンチン由来であり、ASP8825 は検出されなかった (2.6.4.5.2 代謝物の構造推定)。尿中放射能のガバペンチンラクタムに由来する割合は 0.4%未満であり、その他に高極性の代謝物がわずかに (1.1%以下) 認められた。サルに <sup>14</sup>C-ASP8825 を経口投与したとき、全血、尿及び胆汁中放射能のそれぞれ 88.8%以上、95.0%以上及び 89.3%以上がガバペンチン由来であった (2.6.5.10 *In vivo* での代謝)。その他に ASP8825 及びガバペンチンラクタムが認められたが、いずれもわずかであった。ヒトでも、<sup>14</sup>C-ASP8825 を単回経口投与したときの尿中に排泄された放射能の大部分がガバペンチン由来であった (2.7.2.2.2.1.3 海外マスバランス試験)。一方、ガバペンチンはラット、サル及びヒト経口投与時にほとんど代謝されずに尿中に排泄されることが報告されている<sup>5,15)</sup>。これらのことから、ASP8825 は動物及びヒト経口投与時において速やかにガバペンチンに変換された後、大部分が代謝されずにガバペンチンとして尿中に排泄されるものと考えられる。ASP8825 の推定代謝経路を図 2.4-1 に示す。

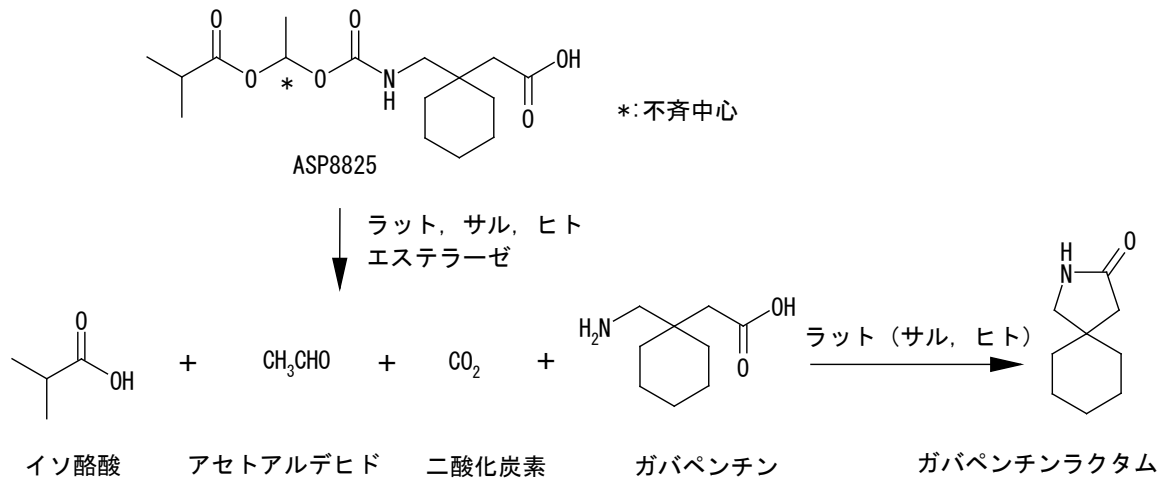


図 2.4-1 ASP8825 の推定代謝経路

#### 2.4.3.5 排泄

ラット及びサルに  $^{14}\text{C}$ -ASP8825 を経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中放射能排泄率はそれぞれ 96.7%及び 81.7%であり、糞中放射能排泄率は 0.8%及び 5.2%であった (2.6.5.14 尿・糞中累積排泄)。胆管にカニューレを挿入したサルに  $^{14}\text{C}$ -ASP8825 を経口投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁及び尿中放射能排泄率はそれぞれ 0.3%及び 87.9%であった (2.6.5.15 尿・胆汁中累積排泄)。これらの結果より、ラット及びサルにおける放射能の主排泄経路は尿中排泄であることが示された。ヒトでの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 94.1%及び 5.2%であり、ヒトにおいても主排泄経路は尿中排泄であった (2.7.2.2.2.1.3 海外マスバランス試験)。

#### 2.4.3.6 動物及びヒトにおける代謝物の曝露量の比較

ASP8825 はラット、サル及びヒト経口投与時において速やかにガバペンチンに変換された後、大部分がガバペンチンとして尿中に排泄された。これらの動物種及びヒトで同定された代謝物は活性本体のガバペンチン以外ではガバペンチンラクタムのみであった。ヒトにおいてガバペンチンラクタムは全血中に検出されている (2.7.2.2.2.1.2 第 I 相反復投与試験)。ガバペンチンラクタムはラットの全血及び尿中並びにサルの全血及び胆汁中にも代謝物として認められた (2.6.4.5.2 代謝物の構造推定)。2 週間反復経口投与毒性試験において、ラット及びサルは 1800 mg の ASP8825 を 1 日 2 回反復経口投与したヒト (健常成人) よりも十分に高い濃度の ASP8825、ガバペンチン及びガバペンチンラクタムに曝露されていることが確認された (表 2.4-2)。これらの動物種における代謝プロファイルは定性的かつ定量的にヒトをカバーするものであり、ラット及びサルは毒性試験に適した動物種であることが確認された。

表 2.4-2 動物及びヒトでの定常状態における ASP8825 及び代謝物に対する曝露量

種	ラット		サル		ヒト	
投与量	5000 mg/kg <sup>1)</sup> , 2 週間		2000 mg/kg <sup>2)</sup> , 2 週間		1800 mg BID <sup>3)</sup>	
測定対象	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>τ</sub> (µg·h/mL)
ASP8825	2.67	21.8	39.4	145	0.042	0.125
ガバペンチン	357	4280	445	4370	14.4	106
ガバペンチンラクタム	8.99	119	1.51	7.68	0.027	1.01

- 1): ラット 2 週間反復経口投与毒性試験 [XP007] での最高用量。  
 2): サル 2 週間反復経口投与毒性試験 [XP008] での最高用量。  
 3): 第 1 相反復投与試験 [XP073/CL-0002] での最高用量 (用量漸増反復経口投与時の 1800 mg 投与到達後の投与 6 日目)。

## 2.4.4 毒性試験

実施した毒性試験プログラムを表 2.4-3 に示した。

表 2.4-3 ASP8825 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
<b>急性毒性</b> 単回投与毒性試験 用量設定試験	経口 経口	ラット, カニクイザル ラット, カニクイザル
<b>反復投与毒性</b> 1 週間用量設定試験 2 週間毒性試験 3 カ月間毒性試験 6 カ月間毒性試験 9 カ月間毒性試験	経口 経口 経口 経口 経口	マウス, ラット, カニクイザル ラット, カニクイザル マウス, ラット, カニクイザル ラット カニクイザル
<b>遺伝毒性</b> 細菌を用いる復帰突然変異試験 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 ラットを用いる小核試験 ラット肝不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i> 経口 経口	<i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i> ヒト末梢血リンパ球 ラット ラット
<b>がん原性</b> 2 年間強制経口投与試験	経口	マウス, ラット
<b>生殖発生毒性</b> 受胎能と初期胚発生 胚・胎児発生 出生前及び出生後の発生/母体の機能	経口 経口 経口	ラット ラット, ウサギ ラット
<b>局所刺激性</b> 皮膚一次刺激性試験 眼粘膜一次刺激性試験	皮膚塗布 結膜囊点眼	ウサギ ウサギ
<b>その他の毒性</b> 不純物の毒性 2 週間反復投与毒性試験 細菌を用いる復帰突然変異試験 ガバペンチンの 7 日間投与 TK パイロット試験 ガバペンチンの 14 日間投与 TK 試験	経口 <i>in vitro</i> 混餌 混餌	ラット <i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i> ラット ラット

#### 2.4.4.1 単回投与毒性

Wistar ラット [XP079] あるいはカニクイザル [XP080] に ASP8825 を単回強制経口投与（用量：0, 2000, 5000 mg/kg）したが、いずれの動物でも死亡はなかった。2000 mg/kg 以上の主な所見は、ラットで活動性低下及び後肢の開脚姿勢、サルでは食欲低下であった。5000 mg/kg 投与の雄ラットでは流涎がみられ、サルでは網赤血球が軽度増加した。病理検査では、ラット（肉眼所見）、サル（病理組織学的検査）ともに異常は認められなかった。概略の致死量は、いずれの動物種でも 5000 mg/kg 以上と判断した（2.6.6.2 単回投与毒性試験）。

#### 2.4.4.2 反復投与毒性

マウス、ラット及びサルに ASP8825 を技術的に投与可能な最大投与量まで反復強制経口投与して毒性を検討した（2.6.6.3 反復投与毒性試験）。

マウスにおける3カ月間反復強制経口投与試験 [XP024]（用量：0, 500, 2000, 5000 mg/kg/day）では、2000 mg/kg/day 以上で認められた体重増加を除き、5000 mg/kg/day の用量まで投与に関連した影響は観察されなかった。無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 500 mg/kg/day と判断した。

ラットにおける2週間 [XP007]、3カ月間 [XP025] 及び6カ月間 [XP046] 反復投与毒性試験（用量：0, 500, 2000, 5000 mg/kg/day）では、5000 mg/kg/day まで重篤な毒性は観察されず忍容性が確認された。これらの試験では活動性の低下、流涎等の一般状態の変化、体重及び摂餌量の増加、臨床病理学的検査値の軽度な変動、腎臓、下顎腺、肝臓及び甲状腺の重量の変動とともに腎尿細管上皮に硝子滴沈着、慢性進行性腎症の増加、下顎腺顆粒管上皮における細胞質内顆粒の減少／枯渇及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められた。これらの変化のうち、流涎、体重増加及び小葉中心性肝細胞肥大は重篤ではないものの毒性と判断した。雄ラットのすべての試験の ASP8825 投与群で認められた尿細管上皮内硝子滴沈着は病理組織形態学的に  $\alpha 2\mu$ -グロブリン沈着を特徴とする雄ラット特異的な所見であり、ヒトへの外挿性はないと判断した。また、3カ月間 [XP025] 及び6カ月間 [XP046] 試験の 2000 mg/kg 以上の用量で認められた慢性進行性腎症の発現頻度の増加は  $\alpha 2\mu$ -グロブリン沈着に関連した所見と考えられた（2.6.6.9.1.2 腎臓の所見）。さらに、ラットの6カ月間試験の 2000 mg/kg/day 以上で認められた可逆的な下顎腺顆粒管上皮の細胞質内顆粒の減少／枯渇の発現機序の詳細は不明であるが、2年間のがん原性試験ではだ液腺に毒性所見は観察されておらず、げっ歯類特有の組織でみられたこの病変のヒトへの外挿性は乏しいと考えた。また残りの変化に関しても、薬理作用に基づく変化、用量相関性のない変化、生理的変動範囲内の変化、再現性がない変化、組織学的変化を伴わない変化あるいは二次的变化と考えられ、毒性学的意義の乏しい変化と判断した（2.6.6.9.1.1 反復投与毒性試験における毒性所見について）。肝臓で認められた小葉中心性肝細胞肥大は1カ月の休薬で回復性が認められた。これらのことから、2週間毒性試験の無毒性量（NOAEL）は、雌で認められた体重増加に基づいて、雄で 5000 mg/kg/day 及び雌で 2000 mg/kg/day、6カ月間毒性試験では、5000 mg/kg/day で流涎、体重増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、NOAEL は雌雄ともに 2000 mg/kg/day

と判断した。一方、3 カ月間毒性試験では 500 mg/kg/day の用量から流涎が認められたことから、NOAEL は雌雄ともに 500 mg/kg/day 未満と判断した。

サルにおける 2 週間 [XP008]、3 カ月間 [XP026] 及び 9 カ月間 [XP047] 反復強制経口投与毒性試験（用量：0, 250, 500, 750, 1000, 2000 mg/kg/day）では 2000 mg/kg/day の用量まで毒性所見はみられなかった。NOAEL はいずれの試験でも 2000 mg/kg/day と判断した。

#### 2.4.4.3 遺伝毒性

*In vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性を標準的組み合わせ（細菌を用いる復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験，ラットを用いる小核試験）に加えて，ラット肝 UDS 試験により評価した。

細菌を用いる復帰突然変異試験，ラットを用いる小核試験及びラット肝 UDS 試験ではいずれも遺伝毒性はみられなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果のみ陽性であった。S9 代謝活性化系の非存在下では 1500 µg/mL 以上，存在下では 500 µg/mL 以上の ASP8825 濃度で染色体異常が認められた。この反応は本試験条件下でのインキュベーション期間に，ASP8825 が加水分解を受けてアセトアルデヒドが産生されたためと推定される。すなわち，本試験と同一条件下で ASP8825 を 3 時間インキュベーションした際には，S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で，それぞれ ASP8825 のおよそ 41%及び 76%が加水分解されてガバペンチンに変換された。ASP8825 はガバペンチンに変換される際に等モルのアセトアルデヒドが産生されることが推定されている（2.6.4.5.2 代謝物の構造推定）。また，ヒト培養リンパ球はアセトアルデヒド代謝能をほとんど持たないか，あるいは代謝能がないことが知られている<sup>16)</sup>。これらのことから，*in vitro* の本試験条件下ではインキュベーション期間中に産生されたアセトアルデヒドの曝露によって染色体異常陽性を示したものと推定された。アセトアルデヒドは *in vitro* では染色体異常誘発物質であるが<sup>16,17)</sup>，生体内では組織中に広く分布する aldehyde dehydrogenase によって容易に解毒されてしまう<sup>18)</sup>。ASP8825 はヒト培養リンパ球に対して染色体異常陽性を示したが，*in vivo* 小核試験，ラット肝 UDS 試験及び細菌を用いる復帰突然変異試験ではいずれも遺伝毒性はなかった。これら成績より，ASP8825 は生体内では遺伝毒性リスクが問題となる可能性は低いものと判断した（2.6.6.9.1.7 遺伝毒性試験）。

#### 2.4.4.4 がん原性

2 年間の強制経口投与がん原性試験を B6C3F1 マウス [XP050] 及び Wistar ラット [XP051] で実施した（ともに用量：0, 500, 2000, 5000 mg/kg/day）（2.6.6.5 がん原性試験）。ラットでは雌雄ともに 5000 mg/kg/day の用量で膵臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が増加した。雄では 2000 mg/kg/day の用量でも膵臓腺房細胞腫瘍が増加したが，500 mg/kg/day では影響は認められなかった。以上のことから，本薬のラットにおけるがん原性に対する NOAEL は 500 mg/kg/day と判断した。このラット腺房細胞腫瘍は，ヒトに多くみられる膵管癌とは生物学的にも病理組織形態学的にも異なるものであり<sup>19)</sup>，ラットに特異的な膵臓腺房細胞増殖機序によって発生するものと

推察される。しかしながら、その発現メカニズムは必ずしも明確でないことからヒトへの外挿性を完全に否定することは困難であり、十分な安全域が必要と考えられた。(2.6.6.9.1.8 がん原性試験)。活性本体のガバペンチンでも雄ラットに同様の膵臓腺房細胞腫瘍の発生が報告されているが、ラットに特異的な事象であることよりヒトでの発がんリスクは無視できるとの報告がある<sup>20)</sup>。なお、マウスでは雌雄ともに ASP8825 のがん原性は認められず、がん原性に対する NOAEL は 5000 mg/kg/day であった。

#### 2.4.4.5 生殖発生毒性

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [XP035] (用量：0, 200, 1000, 5000 mg/kg/day) においては、1000 及び 5000 mg/kg/day で雌雄ともに流涎が観察された。雌雄ともに交尾・受(授)胎能には影響はなかった。5000 mg/kg/day の雄では軟便/水様便が観察された。また、雌では一過性に妊娠中体重及び摂餌量が減少し、胎児死亡数の増加がみられた。本試験の NOAEL は、一般毒性に対しては雌雄ともに 200 mg/kg/day、雄の生殖能に対しては 5000 mg/kg/day、雌の生殖能及び初期胚発生に対しては 1000 mg/kg/day と判断した。なお、雌雄ともに交尾・受(授)胎能には影響は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験では、ラット [XP032] (用量：0, 200, 1000, 5000 mg/kg/day) 及びウサギ [XP034] (用量：0, 200, 500, 2500 mg/kg/day) とともに ASP8825 による催奇形性は認められなかった。ラットでは 1000 mg/kg/day 以上、ウサギでは 500 mg/kg/day 以上で流涎、異常便及び体重減少あるいは体重増加抑制が観察された。また、ラットでは胎児体重の低値が 5000 mg/kg/day で認められた。ウサギでは 2500 mg/kg/day において早産/流産がみられたが、胚・胎児発生には影響は認められなかった。なお、ウサギの投与量設定試験では胎児体重の低値が 5000 mg/kg/day で認められた。ガバペンチンでも 1500 mg/kg/day を妊娠ウサギに投与すると流産及び胚の着床後死亡の増加がみられている<sup>21)</sup>。ラットの器官形成期に投与した際の NOAEL は、母動物の一般毒性に対しては 200 mg/kg/day、母動物の生殖能に対しては 5000 mg/kg/day、並びに胚・胎児発生に対しては 1000 mg/kg/day と判断した。ウサギの NOAEL は、母動物の一般毒性に対しては 200 mg/kg/day、母動物の生殖能に対しては 500 mg/kg/day、並びに胚・胎児発生に対しては 2500 mg/kg/day と判断した。

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 [XP036] (用量：0, 200, 1000, 5000 mg/kg/day) では、1000 mg/kg/day 以上で流涎、被毛の汚れ等の一般症状とともに、主な母体毒性として体重減少等がみられた。また、1000 mg/kg/day 以上では出生児の生存性及び発育への影響が観察された。離乳後 F<sub>1</sub> の行動機能及び生殖能には影響は認められなかった。本試験における NOAEL は、母動物の一般毒性に対しては 200 mg/kg/day、生殖能に対しては 5000 mg/kg/day、F<sub>1</sub> 出生児の生存性・発育に対しては 200 mg/kg/day、並びに F<sub>1</sub> 出生児の行動・生殖能に対しては 5000 mg/kg/day と判断した (2.6.6.6 生殖発生毒性試験)。

#### 2.4.4.6 局所刺激性

NZW ウサギを用いて皮膚 [XP063] 及び眼粘膜 [XP064] に対する一次刺激性について、日本国内で一般に汎用されている OECD ガイドラインに準拠して実施した。

ASP8825 原薬をペースト状にしてウサギの皮膚に 4 時間貼付して一次刺激性を検討した結果、刺激性は認められなかった。原薬を溶解して 0.1 mL (46 mg) を結膜嚢内に点眼した後、継時的に観察して眼球への刺激性を検討した。ASP8825 を点眼した結膜には軽度ながら発赤、浮腫及び分泌物（眼脂）等がみられたが、7 日後に異常はなかった。ウサギ眼粘膜に対する刺激性は軽度と判定されたことより、原薬を取り扱いする際には目に入らないように注意が必要である（2.6.6.7 局所刺激性試験）。

#### 2.4.4.7 その他の毒性：不純物の毒性

毒性試験プログラムで使用した原薬のバッチ一覧を 2.6.7.4.A 被験物質（バッチ毎）一覧（その 1）及び 2.6.7.4.B 被験物質（バッチ毎）一覧（その 2）に示した。開発初期のバッチには含まれていなかった 0.10% を超える不純物（類縁物質C\* 及び 類縁物質B\*）の毒性について、不純物を含む原薬を用いたラットにおける 2 週間毒性試験 [それぞれ XP049 及び XP038] により検討した。その結果、いずれの試験においても毒性の増強あるいは新たな毒性の発現も認められなかった。ラット 3 カ月試験 [XP025] では NOAEL が 500 mg/kg/day 未満であったが、認められた変化は一過性の流涎等の軽微な変化であり、ラット反復投与毒性試験での NOAEL は 500 mg/kg/day 近傍と推定される。また、生殖発生毒性試験 [XP035, XP032 及び XP036] では、F<sub>0</sub> 雌雄の一般毒性に対する NOAEL は 200 mg/kg/day であった。そこでこれらの NOAEL に近い値あるいは NOAEL を基に安全域を見積もると、各ラット反復投与毒性試験において、500 mg/kg/day を経口投与時の不純物投与量は、臨床用量 600 mg としたときの 1 日不純物摂取量（投与量）の 15 倍から 155 倍（表 2.4-4）に相当し、安全域は 15 倍未満から 155 倍となった。また、生殖発生毒性試験における 200 mg/kg/day を経口投与時の、バッチ中含量が明確な不純物の投与量は、臨床における 1 日不純物摂取量の 10 倍以上（表 2.4-5）であった。このように、ラット反復投与毒性試験あるいは生殖発生毒性試験では臨床 1 日不純物摂取量より十分に高い用量まで各不純物に曝露されており、さらに不純物を含む原薬を用いたラット反復投与毒性試験 [XP038 及び XP049] では既知の毒性増強あるいは新規毒性は認められないこと、推定安全域は 10 倍以上であることから、各不純物の安全性は確認されていると考えられた。

毒性試験プログラムの一環として実施された *in vivo* 遺伝毒性試験としてラット小核試験 [XP015] 及びラット肝不定期 DNA 合成（肝 UDS）試験 [XP062]、並びに *in vitro* 評価として復帰突然変異試験 [XP014] 及び染色体異常試験 [XP013] が実施された。さらに、上述の 0.10% を超える不純物（類縁物質C\* 及び 類縁物質B\*）についての遺伝毒性に対する影響を検討するために、不純物を含む原薬を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験 [それぞれ XP048 及び XP029] が実施された。

\*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

*In vivo* 遺伝毒性試験ではいずれの試験成績も陰性であった。これらの試験に用いた ASP8825 バッチ中の不純物含量を基に不純物の最高用量を算出し、これらの値と臨床用量 600 mg 中に含まれる不純物量の比較を行った（表 2.4-6）。バッチ中含量が明確な不純物においては、臨床用量 600 mg 中に含まれる不純物の 160 倍以上と、十分な曝露レベルで毒性評価が実施されていた。

*In vitro* 評価では、各試験に用いた ASP8825 ロット中の不純物含量を基に、評価された不純物用量（濃度）を算出した。復帰突然変異試験では、1.5～15.5 µg/plate の用量ですべての不純物について評価が実施されており、陰性の結果であった。一方、染色体異常試験は 類縁物質B\* 及び XP17241 について最高濃度 2 µg/mL で評価が行われ、0.25 µg/mL まで陰性の成績が得られている。

さらに、*in silico* 解析（DEREK version 12）において不純物の構造から遺伝毒性の危険性予測を行った結果、いずれの不純物とも復帰突然変異試験で陽性を示す危険性のある構造はなく、発がん性を示す構造もなかった。一方、類縁物質A\* 及び XP17241 に染色体異常誘発性を示す危険構造が認められ、これは ASP8825 自体も持つアセトアルデヒド構造であった。ASP8825 は染色体異常試験で陽性となったが、その機序は加水分解により生じたアセトアルデヒドによるものと考えられた（2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験）ことから、両不純物（類縁物質A\* と XP17241）も加水分解されることにより、染色体異常を誘発する可能性があると考えられた。一方、ASP8825 においても、ラット小核試験及びラット肝 UDS 試験では陰性であり、両不純物においても同様の試験成績が得られることが予測され、ASP8825 の *in vivo* での遺伝毒性リスクは低いと考えられた。

なお、当初想定していた効果不十分な場合の用量範囲の上限である 1200 mg、及び当初想定していた 1 日最大臨床用量 1500 mg を投与した場合の不純物に対する安全域も表 2.4-4、表 2.4-5 及び表 2.4-6 に示した。

\*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.4-4 ASP8825 原薬に含まれる不純物のラット反復投与毒性試験に基づく安全域

不純物	申請規格含量 (%)	反復投与毒性試験で使用了原薬バッチ				ヒトにおける投与量		安全域 (倍) <sup>3)</sup>
		Lot No.	不純物含量 (%)	試験番号	不純物投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg/day)	ASP8825 (mg)	不純物 <sup>2)</sup> (mg/kg/day)	
XP11039	≤ [ ]	XN-001-3	0.12	XP025	0.6	600	[ ]	<60.0
						1200	[ ]	<30.0
						1500	[ ]	<24.0
類縁物質B*	≤ [ ]	XN-001-3	0.10	XP025	0.5	600	[ ]	<50.0
						1200	[ ]	<25.0
						1500	[ ]	<20.0
類縁物質C*	≤ [ ]	XN-001-10	0.31	XP046	1.55	600	[ ]	155.0
						1200	[ ]	77.5
						1500	[ ]	62.0
XP22088	≤ [ ]	XN-001-3	0.03	XP025	0.15	600	[ ]	<15.0
						1200	[ ]	<7.5
						1500	[ ]	<6.0
類縁物質A*	≤ [ ]	XN-001-10	0.18	XP046	0.9	600	[ ]	45.0
						1200	[ ]	22.5
						1500	[ ]	18.0
XP22058	≤ [ ]	XN-001-10	0.08	XP046	0.4	600	[ ]	40.0
						1200	[ ]	20.0
						1500	[ ]	16.0
XP17241	≤ [ ]	2892.A.03.1	0.09	XP007	0.45	600	[ ]	90.0
						1200	[ ]	45.0
						1500	[ ]	36.0

- 1) : ASP8825 を 500 mg/kg/day (ラット反復投与毒性試験 [XP007, XP025 あるいは XP046] の最小毒性用量) の投与量で経口投与した際の各不純物投与量。  
 2) : ヒト体重 60 kg とした場合の 1 日当たりの不純物投与量。  
 3) : (ラット反復投与毒性試験 [XP007, XP025 あるいは XP046] における最小毒性用量での不純物量) ÷ (ヒトにおける不純物投与量)。

\* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.4-5 ASP8825 原薬に含まれる不純物のラット生殖発生毒性試験に基づく安全域

不純物	申請規格含量 (%)	生殖発生毒性試験で使用了した原薬バッチ			ヒトにおける投与量		安全域 (倍) <sup>3)</sup>	
		Lot No.	不純物含量 (%)	試験番号	不純物投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg/day)	ASP8825 (mg)		不純物 <sup>2)</sup> (mg/kg/day)
XP11039	≤ [redacted]	XN-001-7	<0.1	XP035, XP032, XP036	<0.2	600	[redacted]	<20.0
						1200	[redacted]	<10.0
						1500	[redacted]	< 8.0
類縁物質B*	≤ [redacted]	XN-001-7	<0.1	XP035, XP032, XP036	<0.2	600	[redacted]	<20.0
						1200	[redacted]	<10.0
						1500	[redacted]	< 8.0
類縁物質C*	≤ [redacted]	XN-001-7	0.2	XP035, XP032, XP036	0.4	600	[redacted]	40.0
						1200	[redacted]	20.0
						1500	[redacted]	16.0
XP22088	≤ [redacted]	XN-001-7	<0.05	XP035, XP032, XP036	<0.1	600	[redacted]	<10.0
						1200	[redacted]	< 5.0
						1500	[redacted]	< 4.0
類縁物質A*	≤ [redacted]	XN-001-7	0.1	XP035, XP032, XP036	0.2	600	[redacted]	10.0
						1200	[redacted]	5.0
						1500	[redacted]	4.0
XP22058	≤ [redacted]	XN-001-7	-	XP035, XP032, XP036	-	600	[redacted]	NA
						1200	[redacted]	NA
						1500	[redacted]	NA
XP17241	≤ [redacted]	XN-001-7	<0.05	XP035, XP032, XP036	<0.1	600	[redacted]	<20.0
						1200	[redacted]	<10.0
						1500	[redacted]	< 8.0

- : 品質試験時には同定されていなかったため含量及び投与量は不明。NA : 該当せず。

- 1) : ASP8825 を 200 mg/kg/day (ラット生殖発生毒性試験 [XP035, XP032 及び XP036] の F<sub>0</sub> 動物に対する一般毒性の NOAEL) の投与量で経口投与した際の各不純物投与量。
- 2) : ヒト体重 60 kg とした場合の 1 日当たりの不純物投与量。
- 3) : (ラット生殖発生毒性試験 [XP035, XP032 及び XP036] における F<sub>0</sub> 動物に対する一般毒性の NOAEL での不純物量) ÷ (ヒトにおける不純物投与量)。

\* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.4-6 ASP8825 原薬に含まれる不純物の遺伝毒性試験成績に基づく安全域

不純物	申請規格含量 (%)	in vivo 遺伝毒性試験で使用した原薬バッチ				ヒトにおける投与量		安全域 (倍) <sup>4)</sup>
		Lot No.	不純物含量 (%)	評価した不純物最高用量 <sup>1)</sup> (mg/kg/day)	試験番号 <sup>2)</sup>	ASP8825 (mg)	不純物 <sup>3)</sup> (mg/kg/day)	
XP11039	█	2892.A.03.2, XN-001-10	<0.1	<2	XP015, XP062	600	█	<200.0
						1200		<100.0
						1500		<80.0
類縁物質B*	█	2892.A.03.2	0.1	2	XP015	600	█	200.0
						1200		100.0
						1500		80.0
類縁物質C*	█	XN-001-10	0.31	6.2	XP062	600	█	620.0
						1200		310.0
						1500		248.0
XP22088	█	XN-001-10	<0.05	<1	XP062	600	█	<100.0
						1200		<50.0
						1500		<40.0
類縁物質A*	█	XN-001-10	0.18	3.6	XP062	600	█	180.0
						1200		90.0
						1500		72.0
XP22058	█	XN-001-10	0.08	1.6	XP062	600	█	160.0
						1200		80.0
						1500		64.0
XP17241	█	2892.A.03.2	0.1	2	XP015	600	█	400.0
						1200		200.0
						1500		160.0

1) : 試験結果が陰性であったため、最高投与量 (2000 mg/kg/day) での不純物用量を示す。

2) : XP015 は小核試験, XP062 は肝 UDS 試験成績を表す。

3) : ヒト体重 60 kg とした場合の 1 日最大不純物摂取量。

4) : (遺伝毒性試験における不純物最高用量) ÷ (ヒトにおける不純物投与量)。

#### 2.4.4.8 その他の毒性：ガバペンチンを混餌投与した際の曝露量

ガバペンチンを雄ラットに 14 日間混餌投与 [XP102] (0, 1000 及び 2000 mg/kg/day) した際の血中ガバペンチン濃度を測定し、血中及び血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータを算出した。なお、血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータについては、7 日間混餌投与パイロット TK 試験 [XP100] (0, 1000 及び 2000 mg/kg/day) において得られた、血中ガバペンチン濃度から血漿中濃度への換算式を用いた。その結果、投与 14 日における、1000 及び 2000 mg/kg/day 群の血中の AUC<sub>24h</sub> は各々 1090 及び 1500 µg·hr/mL であり、血漿中ガバペンチンの AUC<sub>24h</sub> は各々 1300 及び 1780 µg·hr/mL であった。本試験で得られた血漿中ガバペンチン曝露量は、ガバペンチンのラットがん原性試験において報告のある 1000 及び 2000 mg/kg/day 投与時の曝露量<sup>22)</sup>と同等であった。

#### 2.4.5 総括及び結論

ASP8825 はガバペンチンのプロドラッグであり、生体内で速やかに加水分解されてガバペンチンを生成する。このことから、本薬の薬効は生体内で生成されるガバペンチンに基づき発現すると考えられる。

\* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

ガバペンチンは、抗てんかん薬あるいは神経因性疼痛の治療薬として、世界 90 以上の国と地域で承認されている。ガバペンチンは興奮性神経の前シナプスに存在する電位依存性カルシウムチャネルの  $\alpha_2\delta$  サブユニットに結合してカルシウムイオンの流入を部分的に抑制し、神経伝達物質の遊離を抑制することにより、興奮性神経のシナプス伝達を減弱することが主要な作用機序であると考えられている<sup>23)</sup>。このほか、ガバペンチンは、脳内  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 量の増加<sup>24)</sup> 及び GABA トランスポーターの活性化<sup>25)</sup>により GABA 神経機能を亢進させると考えられている<sup>23)</sup>。

RLS の病態生理の詳細については 2011 年 10 月時点で不明であるが、ドパミン神経機能の障害が関与することが示唆されている。Clemens らは、視床下部後部ドパミン作動性細胞群 (A11) の機能低下が RLS の異常感覚発現に関与するという仮説を提唱した<sup>12)</sup>。すなわち、①A11 は直接の投射及び背側縫線核ニューロンの抑制を介した間接的な経路によって、交感神経節前線維の起始核である脊髄中間外側核 (IML) を抑制していることから、A11 の機能低下が直接的及び間接的に IML における交感神経活動の増大をもたらすことにより骨格筋における痛み等を伝達する求心性神経の活動を増大させる、②A11 は脊髄後角に投射して感覚入力を抑制しているため、A11 の機能低下は脊髄後角において筋の求心性線維からのシグナル伝達の亢進あるいは異常を引き起こす、さらに、③A11 は上行性に前頭前野を抑制しているため、その機能低下は前頭前野における体性感覚を増大させる、と考えられる。これらのうち、ガバペンチンは脊髄後角において感覚神経終末に発現するカルシウムチャネル  $\alpha_2\delta$  サブユニット<sup>26)</sup>への結合を介して興奮性の神経伝達をシナプス前性に抑制することにより<sup>27-29)</sup>、A11 の機能低下に起因するシグナル伝達の亢進あるいは異常を正常化し、RLS の症状に対する治療効果を発揮すると推察される。なお、ヒトにガバペンチンを経口投与したときに、脳内 GABA 量が増加することが報告されているが<sup>24)</sup>、RLS の症状に対する治療効果における関与は不明である。

RLS に対するガバペンチンの臨床効果については、プラセボ対照の二重盲検比較試験を含む複数の臨床試験で報告されている<sup>6-10)</sup>。しかしながら、ガバペンチンを患者へ経口投与した際の血中濃度には大きな個人差があることが知られていることから<sup>30,31)</sup>、患者によってはガバペンチンが治療に必要な血中濃度に到達していない可能性が推察される。ASP8825 は、このようなガバペンチンの欠点を改良するためにプロドラッグ化された化合物である。

ラット及びサルを用いた種々の検討により、ASP8825 の吸収、分布、代謝及び排泄における特徴を明らかにした。これらの動物での薬物動態試験において、ASP8825 は経口投与後に消化管より良好に吸収され、生体内で速やかに加水分解を受けてガバペンチンに変換されることが示された。このときの全血中ガバペンチンの薬物動態はほぼ線形を示した。ヒトでも ASP8825 経口投与時のガバペンチンの薬物動態はほぼ線形であった。また、ASP8825 経口投与時の血中ガバペンチン濃度はガバペンチン投与時と比較して個体間差が小さいことが報告されている<sup>32)</sup>。以上のことから、ASP8825 は RLS の治療においてガバペンチンに比較して優れた臨床効果を発揮することが期待される。

ラットに <sup>14</sup>C-ASP8825 を経口投与したときの放射能の組織内分布は雄雌で類似しており、脾臓及び腎臓で比較的高い放射能が認められた。この結果は、ラットに <sup>14</sup>C-ガバペンチンを経口投与

したときの組織内放射能分布と類似していた<sup>5)</sup>。ラットの眼球及び陰核腺で放射能の緩徐な消失が観察されたが、毒性試験ではこれらの組織からの緩徐な消失に関連すると考えられる所見は認められなかった。ASP8825 はラット、サル及びヒトにおいてガバペンチンに変換された後、ガバペンチン経口投与時と同様、大部分が代謝されずにガバペンチンとして尿中に排泄された。

ラット及びサルでの代謝物の曝露量をヒトと比較した結果、いずれの動物種もヒトより十分に高い濃度のガバペンチン及びガバペンチンラクタムに曝露されていることが確認されたことから、ガバペンチン及びガバペンチンラクタムの毒性は、ラット及びサルの毒性試験において十分評価されていると考えられた。

毒性試験全体を通して、経口投与時において ASP8825 は生体内で速やかに加水分解を受けて活性本体であるガバペンチンの高い血中濃度が得られたが、ラットにおける脾臓腫瘍の増加を除き、いずれの動物種においても、死亡を含め、重篤な毒性所見はみられず、忍容性は良好であった。ASP8825 の反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、あるいは生殖発生毒性等の毒性試験プログラムで認められた主たる所見は、ガバペンチンで報告されている所見<sup>20)</sup>と概ね一致していた。なお、マウス 3 カ月試験、ラット 2 週間試験、ラット 3 カ月試験あるいはラット 6 カ月試験で認められ、NOAEL を規定した主所見である流涎及び体重の増加に関しては、いずれも軽微な変化で薬理作用に伴う変化と考えられるものの、複数の動物種あるいは各試験でほぼ共通して認められ、投与量との関連も示唆されることから毒性と判断した。体重増加に関しては、本剤の海外臨床試験においても、本剤との関連性が否定できない有害事象として体重増加が確認されており（2.7.4.10 付録、表 2.7.4.10-6 海外臨床試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象）、添付文書にて注意喚起されている（1.8.3.1 使用上の注意）。

反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における曝露量と臨床試験での曝露量との比較を表 2.4-7 及び表 2.4-8 に示した。

動物種ごとに最長の反復投与毒性試験の NOAEL での ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体）の血中曝露量を、1 日 600 mg をヒトに反復経口投与 [XP073/CL-0002] したときの血中曝露量と比較した場合、マウス 3 カ月試験ではそれぞれ 0.1 倍及び 3.1 倍、ラット 6 カ月試験ではそれぞれ 214.3 倍及び 41.6 倍、サル 9 ヶ月試験ではそれぞれ 1292.9 倍及び 95.5 倍高かった。マウスでは ASP8825（未変化体）に対する安全域が 1 未満であったが、NOAEL を規定した毒性は 2000 mg/kg/day 以上で認められた軽度な体重増加であり、その他には明らかな毒性所見は 5000 mg/kg/day [ASP8825（未変化体）の臨床曝露量との乖離は 12.8 倍] まで認められなかった。なお、ラット 3 カ月試験では 500 mg/kg/day 以上で流涎が認められ NOAEL が得られなかったが、流涎は一過性かつ軽度な変化であった。ラット生殖発生毒性試験においては 1000 mg/kg/day 以上で流涎及び体重減少が認められ、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 200 mg/kg/day であった。これら生殖発生試験の一般毒性に対する NOAEL と最大臨床用量 600 mg における ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体）曝露量の比較では、安全域はそれぞれ 31.7 及び 5.5 倍であった。一方、ウサギでは妊娠中母動物の一般毒性に対する安全域はそれぞれ 33.3 及び 8.8 倍であった。なお、当初想定していた効果不十分な場合の用量範囲の上限である 1200 mg、及び当初想定していた 1 日最大臨床用量 1500 mg を投与した場合の安全域も表 2.4-7 に示す。

ラット及びウサギ生殖発生毒性試験における、前述の F<sub>0</sub> の一般毒性以外の NOAEL での ASP8825 (未変化体) 及びガバペンチン (活性本体) の曝露量と、ヒトに 1 日 600 mg を反復経口投与したときの曝露量とを比較した。雌雄ラットの生殖能及び初期胚発生を合わせて考えるとそれぞれ 195.2 から 759.5 倍及び 28.0 から 93.8 倍、ラットの妊娠中母動物の生殖能及び胚・胎児発生を合わせて考えるとそれぞれ 195.2 から 759.5 倍及び 28.0 から 93.8 倍、F<sub>1</sub> 出生児の生存性・発育に対する安全域はそれぞれ 31.7 及び 5.5 倍、母動物の生殖能及び F<sub>1</sub> 出生児の行動・生殖能を合わせて考えるとそれぞれ 759.5 及び 93.8 倍であった。一方、ウサギでは母動物の生殖能及び胚・胎児発生を合わせて考えるとそれぞれ 37.4 から 78.8 倍及び 26.7 から 86.1 倍であった。なお、当初想定していた効果不十分な場合の用量範囲の上限である 1200 mg、及び当初想定していた 1 日最大臨床用量 1500 mg を投与した場合の安全域も表 2.4-8 に示す。

これらの安全域からも示されるように、ラットでは、妊娠動物は非妊娠動物よりも低用量で毒性が発現し、母体毒性が発現する用量で胚・胎児/新生児毒性が発現したこと、加えて胎盤透過性及び乳汁中へのガバペンチン移行も報告されていることより、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人、あるいは授乳中の婦人への投与は慎重にする必要があると考えられたことから、母体毒性、胎盤透過性及び乳汁移行性について、本剤の添付文書においても注意喚起を行うこととした。

ラットにおいて 2000 mg/kg/day 以上で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が認められた。これはガバペンチンでも認められている変化<sup>33)</sup>であり、*in vitro* の実験ではガバペンチンを高濃度に曝露された正常ラット膵臓腺房細胞は DNA 合成が増加することが報告されている<sup>34)</sup>。このことから、ASP8825 の長期投与によって膵臓腺房細胞増殖を刺激する何らかの間接的な機序の介在により、ラットに特徴的である自然発生腫瘍の発生が促進したことが示唆された。しかしながら、その発生機序は明確ではなく、ヒトへの外挿性を完全に否定することは困難であり、十分な安全域が必要と考えられた。ラット 6 カ月試験の曝露量データを使用し、ラットのがん原性に対する NOAEL (500 mg/kg/day) での曝露量と、1 日 600 mg を経口投与時のヒトにおける血中 ASP8825 (未変化体) 及びガバペンチン (活性本体) 曝露量を比較した場合、安全域はそれぞれ 52.9 倍及び 10.3 倍であった (表 2.4-7)。また、ASP8825 による膵臓腺房細胞腫瘍の発現増加はガバペンチンの作用に基づくと考えられることから、ガバペンチンのラットがん原性試験で膵臓腺房細胞腫瘍の増加が認められなかった 1000 mg/kg/day<sup>35)</sup>におけるガバペンチン曝露量から安全域を求めることも可能と考えられた。ガバペンチンを 14 日間混餌投与した試験の 1000 mg/kg/day 群の曝露量 (2.4.4.8 その他の毒性：ガバペンチンを混餌投与した際の曝露量) と、最大臨床用量 600 mg の曝露量を比較した際、血中ガバペンチンでは 30.9 倍、血漿中ガバペンチンでは 32.5 倍となり、比較的高い安全域が確保された (表 2.4-9)。一方、マウスでは 5000 mg/kg/day (NOAEL) までがん原性は認められず、マウス 3 カ月試験の曝露量データを使用し、マウスのがん原性の NOAEL と最大臨床用量 600 mg の血中 ASP8825 (未変化体) 及びガバペンチン (活性本体) 曝露量を比較した場合には、安全域はそれぞれ 12.8 倍及び 45.9 倍であった (表 2.4-7)。これらの安全域は添付文書に明記されている。なお、当初想定していた効果不十分な場合の用量範囲の上限である 1200 mg、及び当初

想定していた 1 日最大臨床用量 1500 mg を投与した場合の、がん原性に対する安全域も表 2.4-7 及び表 2.4-9 に示す。

表 2.4-7 毒性試験における各投与量での曝露量とヒト(日本人)に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時の血中 ASP8825 (未変化体) 及びガバペンチン (活性本体) の曝露量の比較 (安全域)

動物種	試験 (試験番号)	投与量 (mg/kg/ day)	血中 ASP8825				血中ガバペンチン			
			AUC <sup>1)</sup> (µg·hr/mL)	曝露量比 <sup>2)</sup>			AUC <sup>1)</sup> (µg·hr/mL)	曝露量比 <sup>2)</sup>		
				600 mg	1200 mg	1500 mg		600 mg	1200 mg	1500 mg
マウス	3 カ月 (XP024)	<u>500</u>	0.004	0.1	0.05	0.04	109	3.1	1.6	1.2
		2000	0.078	1.9	1.1	0.8	591	16.7	8.9	6.7
		5000	0.539	12.8	7.3	5.2	1620	45.9	24.4	18.3
ラット	3 カ月 <sup>3)</sup> (XP025)	500	2.60	61.9	35.1	25.0	462	13.1	7.0	5.2
		2000	7.00	166.7	94.6	67.3	1590	45.0	23.9	18.0
		5000	29.5	702.4	398.6	283.7	5290	149.9	79.7	59.9
	6 カ月 (XP046)	500	2.22	52.9	30.0	21.3	362	10.3	5.5	4.1
		<u>2000</u>	9.00	214.3	121.6	86.5	1470	41.6	22.1	16.6
		5000	22.6	538.1	305.4	217.3	3130	88.7	47.1	35.4
	EFD <sup>4)</sup> (XP032)	<u>200</u>	1.33	31.7	18.0	12.8	195	5.5	2.9	2.2
		1000	8.20	195.2	110.8	78.8	988	28.0	14.9	11.2
		5000	31.9	759.5	431.1	306.7	3310	93.8	49.8	37.5
サル	3 カ月 (XP026)	500	10.8	257.1	145.9	103.8	775	22.0	11.7	8.8
		1000	22.3	531.0	301.4	214.4	1550	43.9	23.3	17.6
		<u>2000</u>	54.4	1295.2	735.1	523.1	2670	75.6	40.2	30.2
	9 カ月 (XP047)	250	4.42	105.2	59.7	42.5	442	12.5	6.7	5.0
		1000	33.4	795.2	451.4	321.2	1740	49.3	26.2	19.7
		<u>2000</u>	54.3	1292.9	733.8	522.1	3370	95.5	50.8	38.2
ウサギ	EFD <sup>4)</sup> (XP034)	<u>200</u>	1.40	33.3	18.9	13.5	311	8.8	4.7	3.5
		500	1.57	37.4	21.2	15.1	944	26.7	14.2	10.7
		2500	3.31	78.8	44.7	31.8	3040	86.1	45.8	34.4
ヒト	臨床試験 (XP073/ CL-0002)	10 <sup>5)</sup>	0.042 <sup>6)</sup>	1.0	NA	NA	35.3 <sup>6)</sup>	1.0	NA	NA
		20 <sup>5)</sup>	0.074 <sup>7)</sup>	NA	1.0	NA	66.4 <sup>7)</sup>	NA	1.0	NA
		25 <sup>5)</sup>	0.104 <sup>6)</sup>	NA	NA	1.0	88.3 <sup>6)</sup>	NA	NA	1.0

NOAEL を太字下線で示した。NA : 該当せず。

1) : 定常状態の AUC<sub>inf</sub>, AUC<sub>24h</sub> 又は AUC<sub>τ</sub>。

2) : 毒性試験の曝露量とヒトでの曝露量の比を示す。

3) : NOAEL は 500 mg/kg/day 未満。

4) : 胚・胎児発生に関する試験 (EFD) では、母体の一般毒性に対する NOAEL を太字下線で示した。

5) : ヒトへの投与量 600, 1200 あるいは 1500 mg をヒト体重 60 kg とした際の投与量。

6) : 健康な日本人成人に 1 回 1800 mg を 1 日 2 回経口投与時の定常状態の AUC<sub>τ</sub> から推定された値 [(600 mg AUC 推定値) = (1800 mg AUC) × 600 ÷ 1800; (1500 mg AUC 推定値) = (1800 mg AUC) × 1500 ÷ 1800]。

7) : 健康な日本人成人に 1 回 1200 mg を 1 日 2 回経口投与した際の定常状態の AUC<sub>τ</sub> 値。

表 2.4-8 生殖発生毒性試験における NOAEL での曝露量とヒト（日本人）に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時の血中 ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体）の曝露量の比較（安全域）

試験種類 [試験番号]	評価項目	NOAEL (mg/kg/ day)	血中 ASP8825 <sup>1)</sup>				血中ガバペンチン <sup>1)</sup>			
			AUC <sup>1)</sup> (µg·hr/ mL)	安全域			AUC <sup>1)</sup> (µg·hr/ mL)	安全域		
				600 mg	1200 mg	1500 mg		600 mg	1200 mg	1500 mg
ラット 受胎能 [XP035]	雄生殖能	5000	31.9	759.5	431.1	306.7	3310	93.8	49.8	37.5
	雌生殖能 初期胚発生	1000	8.20	195.2	110.8	78.8	988	28.0	14.9	11.2
	F <sub>0</sub> 一般毒性	200	1.33	31.7	18.0	12.8	195	5.5	2.9	2.2
ラット 胚・胎児 発生 [XP032]	F <sub>0</sub> 生殖能 催奇形性	5000	31.9	759.5	431.1	306.7	3310	93.8	49.8	37.5
	胚・胎児発生	1000	8.20	195.2	110.8	78.8	988	28.0	14.9	11.2
	F <sub>0</sub> 一般毒性	200	1.33	31.7	18.0	12.8	195	5.5	2.9	2.2
ウサギ 胚・胎児 発生 [XP034]	催奇形性 胚・胎児発生	2500	3.31	78.8	44.7	31.8	3040	86.1	45.8	34.4
	F <sub>0</sub> 生殖能	500	1.57	37.4	21.2	15.1	944	26.7	14.2	10.7
	F <sub>0</sub> 一般毒性	200	1.40	33.3	18.9	13.5	311	8.8	4.7	3.5
ラット 周産期・ 生後発育 [XP036]	F <sub>0</sub> 生殖能 F <sub>1</sub> 行動・ 生殖能	5000	31.9	759.5	431.1	306.7	3310	93.8	49.8	37.5
	新生児毒性 F <sub>0</sub> 一般毒性	200	1.33	31.7	18.0	12.8	195	5.5	2.9	2.2
ヒト 臨床試験 [XP073/ CL-0002]		10 <sup>2)</sup>	0.042 <sup>3)</sup>	1.0	NA	NA	35.3 <sup>3)</sup>	1.0	NA	NA
		20 <sup>2)</sup>	0.074 <sup>4)</sup>	NA	1.0	NA	66.4 <sup>4)</sup>	NA	1.0	NA
		25 <sup>2)</sup>	0.104 <sup>3)</sup>	NA	NA	1.0	88.3 <sup>3)</sup>	NA	NA	1.0

1)：安全域算出に、ラットにおける胚・胎児発生試験（0, 200, 1000, 5000 mg/kg/day）[XP032] 及びウサギにおける胚・胎児発生試験（0, 200, 500, 2500 mg/kg/day）[XP034] における ASP8825 及びガバペンチン定常状態の AUC<sub>24h</sub> (µg·hr/mL)を用いた。

2)：ヒトへの投与量 600, 1200 あるいは 1500 mg をヒト体重 60 kg とした際の投与量。

3)：健康な日本人成人に 1 回 1800 mg を 1 日 2 回経口投与時の定常状態の AUC<sub>τ</sub> から推定された値。

$$[(600 \text{ mg AUC 推定値}) = (1800 \text{ mg AUC}) \times 600 \div 1800; (1500 \text{ mg AUC 推定値}) = (1800 \text{ mg AUC}) \times 1500 \div 1800]$$

4)：健康な日本人成人に 1 回 1200 mg を 1 日 2 回経口投与した際の定常状態の AUC<sub>τ</sub> 値。

表 2.4-9 ラットにおける膵臓腺房細胞腫瘍に対する NOAEL での曝露量とヒト（日本人）に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時のガバペンチン曝露量の比較（安全域）

動物種	試験 (試験番号)	投与量 (mg/kg/ day)	血中ガバペンチン			血漿中ガバペンチン				
			AUC <sup>1)</sup> (µg·hr/mL)	曝露量比 <sup>2)</sup>			AUC <sup>1)</sup> (µg·hr/mL)	曝露量比 <sup>2)</sup>		
				600 mg	1200 mg	1500 mg		600 mg	1200 mg	1500 mg
ラット	14 日間 混餌投与 (XP102)	1000 <sup>3)</sup>	1090	30.9	16.4	12.3	1300 <sup>4)</sup>	32.5	18.3	13.0
		2000 <sup>3)</sup>	1500	42.5	22.6	17.0	1780 <sup>4)</sup>	44.5	25.0	17.8
	6 カ月 (XP046)	500 <sup>5)</sup>	362	10.3	5.5	4.1	NA	NA	NA	NA
		2000	1470	41.6	22.1	16.6	NA	NA	NA	NA
		5000	3130	88.7	47.1	35.4	NA	NA	NA	NA
ヒト	臨床試験 (XP073/ CL-0002)	10 <sup>6)</sup>	35.3 <sup>7)</sup>	1.0	NA	NA	40 <sup>7)</sup>	1.0	NA	NA
		20 <sup>6)</sup>	66.4 <sup>8)</sup>	NA	1.0	NA	71.2 <sup>8)</sup>	NA	1.0	NA
		25 <sup>6)</sup>	88.3 <sup>9)</sup>	NA	NA	1.0	100 <sup>9)</sup>	NA	NA	1.0

NA：該当せず。

1)：定常状態の AUC<sub>24h</sub> 又は AUC<sub>τ</sub>。

2)：毒性試験の曝露量とヒトでの曝露量の比を示す。

3)：ガバペンチン投与量。膵臓腺房細胞腫瘍に対する NOAEL を太字下線で示した。

4)：[(血漿中ガバペンチン濃度) = 0.55 + 1.18 × (全血中ガバペンチン濃度)] の換算式から算出された血漿中濃度を用いて計算された AUC。

5)：ASP8825 のラットがん原性試験における NOAEL。

6)：臨床投与量 600, 1200 あるいは 1500 mg をヒト体重 60 kg とした際の投与量。

7)：健康な日本人成人に 1 回 1800 mg を 1 日 2 回経口投与時の定常状態 AUC<sub>τ</sub> [XP073/CL-0002] からの推定値。  
[(600 mg AUC 推定値) = (1800 mg AUC) × 600 ÷ 1800]。

8)：健康な日本人成人に 1 回 1200 mg を 1 日 2 回経口投与時の定常状態 AUC<sub>τ</sub> [XP073/CL-0002]。

9)：健康な日本人成人に 1 回 1800 mg を 1 日 2 回経口投与時の定常状態 AUC<sub>τ</sub> [XP073/CL-0002] からの推定値。  
[(1500 mg AUC 推定値) = (1800 mg AUC) × 1500 ÷ 1800]。

白色ラットに <sup>14</sup>C-ASP8825 を単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィーにおいて、膵臓、腎臓、陰核腺及び膀胱で全血より高い放射能濃度が投与後 2 及び 6 時間で認められた（2.6.4.4.2 単回経口投与後の全身オートラジオグラフィー）。また、白色ラット及び有色ラットのいずれにおいても <sup>14</sup>C-ASP8825 を単回経口投与したときの眼球において放射能の緩徐な消失が認められており（2.6.4.4.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度）、投与後 24 時間における眼球中放射能濃度は全血又は血漿中放射能濃度の約 8～12 倍であった。

各毒性試験の最高用量群におけるガバペンチン並びに ASP8825 の曝露レベルを、最大臨床用量 600 mg 投与時の曝露レベルと比較すると、ASP8825 投与時のガバペンチン（活性本体）あるいは ASP8825（未変化体）の曝露量は、いずれの動物種においてもヒトを上回っていた（表 2.4-7 及び 2.4-8）。このように、ヒトでの曝露レベルを上回る本薬を各種動物に長期間反復投与しても、ヒトへの外挿性に乏しいラットの腎臓病変を除き、腎臓、陰核腺、膀胱及び眼球の機能及び形態に異常所見は認められなかったことから、ヒトへ本薬を投与したときにこれら組織に副作用が現れる可能性は低いと判断した。しかしながら、ラットにおける眼への分布に加えて、本薬がガバペンチンのプロドラッグであり、海外臨床試験で眼障害の発現が高い傾向がみられていることから、

本剤の添付文書においても、ガバペンチン製剤の添付文書と同様に眼に関する注意喚起を行うこととした。また、ASP8825 投与の膵臓への影響は、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では全く認められなかった（2.6.6.3 反復投与毒性試験）。一方、ラットがん原性試験において膵臓腺房細胞腫瘍の発生頻度が増加した。ASP8825 投与により高濃度のガバペンチンが膵臓に分布し、膵臓腺房細胞の増殖に関する弱いプロモータ作用を発揮し、ラットの自然発生性の膵臓腺房細胞腫瘍の発現を増加させた可能性が示唆された。その発生機序はガバペンチンと同様と考えられ、十分な安全域も存在することから、ヒトでラットと同様な影響が生じる可能性は低いものと考えられた（2.6.6.9.1.8 がん原性試験）。

ASP8825 の各安全性薬理試験の無作用量における血中 ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体）の  $C_{max}$  及び AUC 値とヒト（日本人）に本薬を 600 mg 経口投与時のそれらを比較した場合、中枢神経系に対しては、ASP8825（未変化体）でそれぞれ 15.9 及び 11.4 倍、ガバペンチン（活性本体）でそれぞれ 3.5 及び 1.6 倍の安全域であった。呼吸系及び心血管系に対する影響については、ASP8825 及びガバペンチンを合わせて考えると  $C_{max}$  及び AUC ベースでそれぞれ 30 倍以上及び 19 倍以上の安全域が認められた（表 2.4-10）。ASP8825 の活性本体であるガバペンチンのラット中枢神経系に対する安全域は広くはないが、ラット中枢神経に対する影響はガバペンチンの薬理作用に関連した所見と考えられた。また本薬の国内外臨床試験では、傾眠あるいは浮動性めまい等の神経系障害（表 2.4-11）が認められており、ラットにおける中枢神経系に対する影響と関連している可能性が示唆されるが、これらの臨床所見はほとんどが軽度であり、投与開始後比較的早期に認められる傾向にあることから、本剤投与早期の発現に注意することで安全性が確保できると考えられる。なお、類薬であるガバペンチンと本薬の安全性薬理試験で認められた影響及び臨床における有害事象の発現状況は同等であり（2.7.4.9.3 ガバペンチン錠（ガバペン®錠）との安全性比較）、本薬に特異的な作用は認められなかった。一方、ASP8825（未変化体）の中枢神経系に対する安全域は  $C_{max}$  及び AUC ベースでそれぞれ 15.9 及び 11.4 倍であったことから、ASP8825（未変化体）の作用が臨床で生じる可能性は低いと考えられた。また、ラットあるいはサルにおける呼吸系及び心血管系に対する影響は最高投与量まで認められず、ヒトの薬物動態パラメータと比較しても安全域は ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体）のいずれの場合も  $C_{max}$  及び AUC ベースでそれぞれ 30 倍以上及び 19 倍以上であり、安全性薬理試験の結果からはヒトで呼吸器及び心血管系に対して副作用が生じる可能性は低いと考えられた。なお、当初想定していた効果不十分な場合の用量範囲の上限である 1200 mg、及び当初想定していた 1 日最大臨床用量 1500 mg を投与した場合の、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する安全域も表 2.4-10 に示す。

表 2.4-10 安全性薬理試験の無作用量とヒト（日本人）に 600, 1200 及び 1500 mg 投与時の血中 ASP8825（未変化体）及びガバペンチン（活性本体） $C_{max}$  及び AUC の比較

動物種 試験種 (試験番号)	投与量 (mg/kg)	血中 ASP8825				血中ガバペンチン			
		上段： $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) 下段：AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	安全域			上段： $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) 下段：AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	安全域		
			600 mg	1200 mg	1500 mg		600 mg	1200 mg	1500 mg
ラット 中枢神経系 (XP010)	75	0.223 <sup>1)</sup>	15.9	10.1	6.4	16.7 <sup>1)</sup>	3.5	2.0	1.4
		0.480 <sup>1)</sup>	11.4	6.5	4.6	55.5 <sup>1)</sup>	1.6	0.8	0.6
ラット 呼吸系 (XP016)	750	0.902 <sup>2)</sup>	64.4	41.0	25.8	144.6 <sup>2)</sup>	30.1	17.2	12.1
		2.235 <sup>2)</sup>	53.2	30.2	21.5	690 <sup>2)</sup>	19.5	10.4	7.8
サル 心血管系 (XP008)	2000	33.0 <sup>3)</sup>	2357.1	1500.0	942.9	343 <sup>3)</sup>	71.5	40.9	28.6
		138 <sup>3)</sup>	3285.7	1864.9	1326.9	3900 <sup>3)</sup>	110.5	58.7	44.2
ヒト (XP073/ CL-0002)	10 <sup>4)</sup>	0.014 <sup>5)</sup>	1.0	NA	NA	4.8 <sup>5)</sup>	1.0	NA	NA
		0.042 <sup>5)</sup>	1.0	NA	NA	35.3 <sup>5)</sup>	1.0	NA	NA
	20 <sup>4)</sup>	0.022 <sup>6)</sup>	NA	1.0	NA	8.39 <sup>6)</sup>	NA	1.0	NA
		0.074 <sup>6)</sup>	NA	1.0	NA	66.4 <sup>6)</sup>	NA	1.0	NA
	25 <sup>4)</sup>	0.035 <sup>5)</sup>	NA	NA	1.0	12.0 <sup>5)</sup>	NA	NA	1.0
		0.104 <sup>5)</sup>	NA	NA	1.0	88.3 <sup>5)</sup>	NA	NA	1.0

NA：該当せず。

- 1)：胚・胎児発生に関する試験 [XP032] で 200 mg/kg を妊娠ラットに単回経口投与した際（妊娠 7 日）の薬物動態パラメータから推定された値 [75 mg/kg  $C_{max}$  or AUC 推定値 = (200 mg/kg  $C_{max}$  or AUC<sub>24h</sub>) × 75 ÷ 200]。
- 2)：2 週間反復投与毒性試験 [XP007] で雌雄ラットに 500 mg/kg を単回（初回）経口投与した際の薬物動態パラメータから推定された値 [750 mg/kg  $C_{max}$  or AUC 推定値 = (500 mg/kg  $C_{max}$  or AUC<sub>inf</sub>) × 750 ÷ 500]。
- 3)：2 週間反復投与毒性試験 [XP008] で雌雄サルに 2000 mg/kg を単回（初回）経口投与時の  $C_{max}$  及び AUC<sub>inf</sub>。
- 4)：ヒトに 600, 1200 及び 1500 mg 投与時のヒト体重 60 kg とした際の投与量。
- 5)：健康な日本人成人に 1 回 1800 mg を 1 日 2 回経口投与時の定常状態の  $C_{ss, max}$  あるいは AUC<sub>τ</sub> から推定された値 [(600 mg  $C_{max}$  or AUC 推定値) = (1800 mg  $C_{max}$  or AUC) × 600 ÷ 1800; (1500 mg  $C_{max}$  or AUC 推定値) = (1800 mg  $C_{max}$  or AUC) × 1500 ÷ 1800]。
- 6)：健康な日本人成人に 1 回 1200 mg を 1 日 2 回経口投与した際の定常状態の  $C_{ss, max}$  あるいは AUC<sub>τ</sub> 値。

表 2.4-11 国内外臨床試験での発現率 1%以上の ASP8825 との関連性が否定できない有害事象（神経系障害の発現率）

MedDRA/J ver. 12.0 器官分類／症状	国内臨床試験				海外臨床試験		
	CL-0003		CL-0005	国内合計	短期投与試験		長期試験
	プラセボ (n=116)	600-1200mg 合計 (n=353)	900-1500mg (n=182)	600-1500mg 合計 (n=535)	プラセボ (n=312)	600-2400mg 合計 (n=642)	600-1800mg (n=573)
<b>神経系障害</b>	30(25.9%)	164(46.5%)	126(69.2%)	290(54.2%)	59(18.9%)	299(46.6%)	214(37.3%)
浮動性めまい	8(6.9%)	93(26.3%)	84(46.2%)	177(33.1%)	12(3.8%)	119(18.5%)	62(10.8%)
傾眠	19(16.4%)	92(26.1%)	75(41.2%)	167(31.2%)	18(5.8%)	155(24.1%)	112(19.5%)
頭痛	6(5.2%)	19(5.4%)	6(3.3%)	25(4.7%)	21(6.7%)	55(8.6%)	24(4.2%)
鎮静	0	0	0	0	3(1.0%)	21(3.3%)	16(2.8%)
平衡障害	0	1(0.3%)	2(1.1%)	3(0.6%)	2(0.6%)	15(2.3%)	7(1.2%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	2(0.6%)	1(0.2%)	18(3.1%)
注意力障害	0	3(0.8%)	1(0.5%)	4(0.7%)	1(0.3%)	8(1.2%)	3(0.5%)
嗜眠	0	0	0	0	0	7(1.1%)	3(0.5%)

発現例数 (%)

国内臨床試験（CL-0003 及び CL-0005）の本剤投与例合計，海外短期投与試験（XP053, XP052, XP081, XP045, XP083）の本剤投与例合計又は海外長期投与試験（XP055）のいずれかで発現率が 1%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象を示した。ただし，XP083 試験のうち，プラセボ／ジフェンヒドラミン群は除く。

以上，薬理学的，薬物動態学的及び毒性学的検討により，ASP8825 は経口吸収が良好であり，生体内で速やかにガバペンチンに変換されることが示され，RLS の症状に対する治療効果を発現することが期待された。さらに，その臨床用量においてはヒトで重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられた。

### 参考文献

- 1) Uchino H, Kanai Y, Kim DK, Wempe MF, Chairoungdua A, Morimoto E, et al. Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition. *Mol Pharmacol.* 2002;61:729-37.
- 2) Kriel RL, Birnbaum AK, Cloyd JC, Ricker BJ, Jones Saete C, Caruso KJ. Failure of absorption of gabapentin after rectal administration. *Epilepsia.* 1997;38:1242-4.
- 3) Stevenson CM, Kim J, Fleisher D. Colonic absorption of antiepileptic agents. *Epilepsia.* 1997;38:63-7.
- 4) Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res.* 1993;10:276-81.
- 5) Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos.* 1995;23:441-8.
- 6) Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of

- restless legs syndrome with gabapentin: A double-blind, cross-over study. *Neurology*. 2002;59:1573-9.
- 7) Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:104-8.
  - 8) Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20:148-51.
  - 9) Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin®). *Sleep*. 1996;19:224-6.
  - 10) Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology*. 2001;57:1717-9.
  - 11) Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharmacol Sci*. 2006;100:471-86.
  - 12) Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*. 2006;67:125-30.
  - 13) Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology*. 2000;54:1609-15.
  - 14) Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain*. 2004;127:773-82.
  - 15) Vollmer KO, Türck D, Bockbrader HN, Busch JA, Chang T, Welling PG, et al. Summary of neurontin (gabapentin) clinical pharmacokinetics. *Epilepsia*. 1992;33(Suppl. 3):77.
  - 16) Lambert B, He SM. DNA and chromosome damage induced by acetaldehyde in human lymphocytes *in vitro*. *Ann NY Acad Sci*. 1988;534:369-76.
  - 17) Böhlke JU, Singh S, Goedde HW. Cytogenetic effects of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. *Hum Genet*. 1983;63:285-9.
  - 18) Yoshida A, Rzhetsky A, Hsu LC, Chang C. Human aldehyde dehydrogenase gene family. *Eur J Biochem*. 1998;251:549-57.
  - 19) Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies- interpretation and relevance in drug safety evaluation. 3rd ed. London: Elsevier Ltd. 2007. pp520-9.
  - 20) Radulovic LL, Taylor CP, Walker RM. The preclinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of gabapentin. *Drugs of today*. 1995;31:597-611.
  - 21) ガバペン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6 生殖発生毒性試験, 37.
  - 22) ガバペン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.7 毒性試験概要表, 111.
  - 23) 国原峯男, 佐瀬真一, 荒川明雄. 新規抗てんかん薬ガバペンチン (ガバペン®). *日薬理誌*. 2007;129:299-307.
  - 24) Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2000;41:675-80.
  - 25) Whitworth TL, Quick MW. Upregulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated  $\gamma$ -aminobutyric acid derivatives. *Biochem Soc Trans*. 2001;29:736-41.

- 26) Taylor CP, Garrido R. Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel  $\alpha_2$ -delta ( $\alpha_2$ - $\delta$ ) type 1 protein. *Neuroscience*. 2008;155:510-21.
- 27) Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer HU. Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels. *Neuropharmacology*. 2004;46:743-9.
- 28) Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain*. 2003;105:133-41.
- 29) Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain*. 2000;85:405-14.
- 30) Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998;31:91-9.
- 31) Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res*. 2000;40:123-7.
- 32) Cundy KC, Sastry S, Luo W, Zou J, Moors TL, Canafax DM. Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:1378-88.
- 33) Sigler RE, Gough AW, de La Iglesia FA. Pancreatic acinar cell neoplasia in male Wistar rats following 2 years of gabapentin exposure. *Toxicol*. 1995;98:73-82.
- 34) Dethloff L, Barr B, Bestervelt L, Bulera S, Sigler R, LaGattuta M, et al. Gabapentin-induced mitogenic activity in rat pancreatic acinar cells. *Toxicol Sci*. 2000;55:52-9.
- 35) ガバペン<sup>®</sup>錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.5 がん原性試験, 26-30.