

2.6.1 緒言

2.6.1.1 デガレリクス酢酸塩の薬理学的特性

デガレリクス酢酸塩は GnRH レセプターに対し選択的かつ競合的な完全アンタゴニストとして作用することにより、下垂体からの LH の分泌抑制を介して精巣でのテストステロン産生を抑制し、速やかな血中テストステロン低下作用を示す。本薬は皮下投与により投与部位でゲルを形成する物理化学的性質を有しており、形成されたゲルから本薬が持続的に放出されることにより持続的な血中テストステロン低下作用を発揮する。これによりアンドロゲン依存性前立腺癌に対する抗腫瘍効果を示す。本薬はその作用機序により、GnRH アゴニストと異なり投与初期における一過性の血中アンドロゲン増加作用（テストステロンサージ）を認めない。

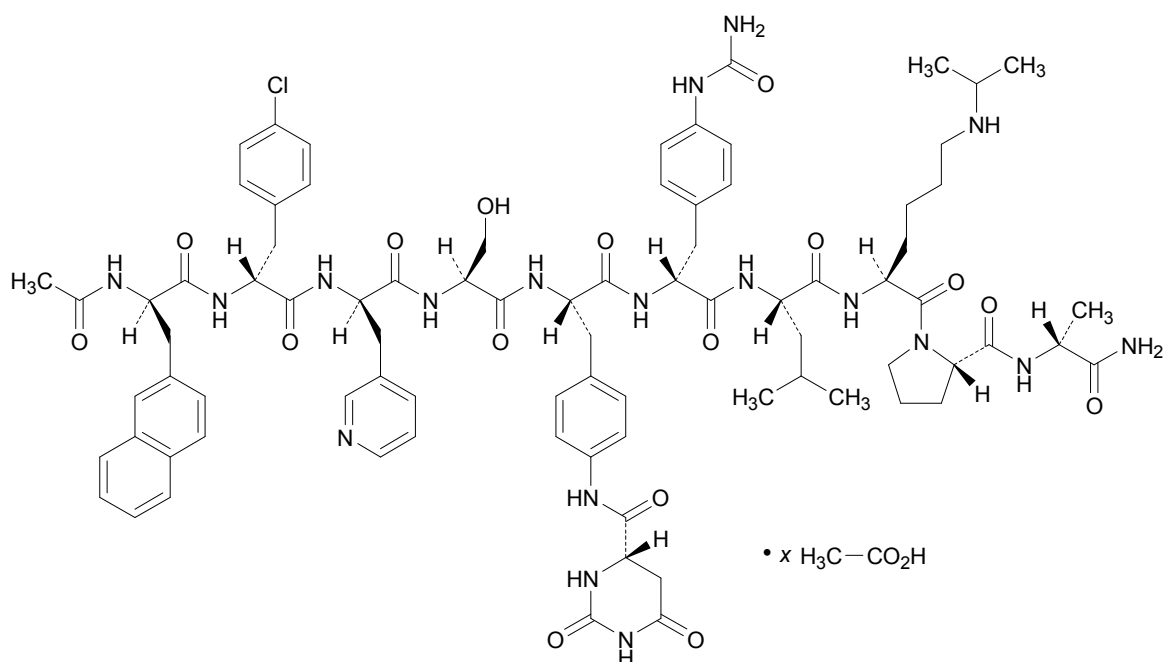


図 2.6.1-1 デガレリクス酢酸塩の化学構造式

2.6.1.2 デガレリクス酢酸塩の効能又は効果、用法及び用量

2.6.1.2.1 効能又は効果、用法及び用量

デガレリクス酢酸塩の今回の申請における効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。

効能又は効果

前立腺癌

用法及び用量

通常，成人にはデガレリクスとして，初回は240 mgを1カ所あたり120 mgずつ腹部2カ所に皮下投与する。2回目以降は，初回投与4週間後より，デガレリクスとして80 mgを維持用量とし，腹部1カ所に皮下投与し，4週間間隔で投与を繰り返す。

初回投与： 1カ所あたり，本剤120 mgバイアルに日本薬局方注射用水3.0 mLを注入し，溶解後速やかに3.0 mLを皮下投与する。（3.0 mLで溶解することにより，40 mg/mLとなる。）

2回目以降： 本剤80 mgバイアルに日本薬局方注射用水4.2 mLを注入し，溶解後速やかに4.0 mLを皮下投与する。（4.2 mLで溶解することにより，20 mg/mLとなる。）

目次

2.6.2	薬理試験の概要文	2
2.6.2.1	まとめ	3
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	7
2.6.2.2.1	<i>In vitro</i> における作用	7
2.6.2.2.2	<i>In vivo</i> における作用	8
2.6.2.3	副次的薬理試験	17
2.6.2.4	安全性薬理試験	18
2.6.2.4.1	コアバッテリー試験	18
2.6.2.4.2	フォローアップ試験	22
2.6.2.4.3	補足的安全性薬理試験	23
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	26
2.6.2.6	考察及び結論	26
2.6.2.6.1	作用機序及び薬理作用	26
2.6.2.6.2	安全性薬理作用	28
2.6.2.7	図表	33
2.6.2.8	参考文献	33

2.6.2 薬理試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.2- 1 に示す。

表 2.6.2- 1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
APD ₆₀	60%再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	90%再分極時の活動電位持続時間
C ₀	静脈内投与直後の血漿中濃度
CCK	コレシストキニン：Cholecystokinin
CGRP	カルシトニン遺伝子関連ペプチド：Calcitonin Gene-Related Peptide
C _{max}	最高血漿中濃度
COS-1 細胞	アフリカミドリザル腎臓由来細胞
dP/dt _{max+}	左心室内圧上昇の最大変化率
dP/dt _{max-}	左心室内圧下降の最大変化率
dP/dt.P ⁻¹	心筋収縮力の指標
EC ₅₀	50%有効濃度
Ferring 社	Ferring Pharmaceuticals 社
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン：Gonadotropin-Releasing Hormone, (pyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly CONH ₂)
GnRH-A	ヒト GnRH レセプターの合成基質 ((D-Ala ⁶ , N-Me-Leu ⁷ , Pro ⁹ -NH ₂)-GnRH)
HCO ₃ ⁻	炭酸水素イオン
HEK293 細胞	ヒト胎児腎臓由来細胞
hERG	ヒト ether-a-go-go-related gene
5-HT	セロトニン
IC ₅₀	50%阻害濃度
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IP3	イノシトール三リン酸：Inositol Triphosphate
K _i	阻害定数：Inhibition Constant
LH	黄体形成ホルモン：Luteinizing Hormone
NPY	神経ペプチド Y：Neuropeptide Y
NOAEL	無毒性量
pA ₂	アゴニスト単独の用量作用曲線を 2 倍だけ高濃度側に平行移動させるのに必要な競合的アンタゴニストのモル濃度の負対数値
PAF	血小板活性化因子：Platelet-Activating Factor
pCO ₂	二酸化炭素分圧
pO ₂	酸素分圧
SD	標準偏差
SEM	標準誤差
slope	Schild Plot における傾き
TFA	トリフルオロ酢酸
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
VIP	血管作動性腸管ペプチド：Vasoactive Intestinal Peptide

2.6.2.1 まとめ

デガレリクス酢酸塩は Ferring Pharmaceuticals 社 (Ferring 社) において創製された GnRH レセプターに対する競合的完全アンタゴニストである。本薬は 10 個のアミノ酸からなる水溶性ペプチドであり、皮下投与あるいは筋肉内投与すると、投与部位でゲルを形成する物理化学的性質を有している。形成されたゲルからデガレリクスが持続的に放出される。今回の申請にあたり、本薬の薬理学的特性を明らかにする目的で各種非臨床試験を実施した。なお、本項においてはいずれの試験もデガレリクス酢酸塩を投与または処置し、対照薬を含め投与量はすべてフリー体に換算して記載した。

効力を裏付ける試験

In vitro における作用

GnRH レセプターに対する結合親和性及び結合選択性

ヒト GnRH レセプターを発現させた COS-1 細胞の細胞膜画分を用いた結合実験において、デガレリクスのヒト GnRH レセプターへの特異的基質結合に対する IC_{50} 値は 1.61 nmol/L であった。また、 K_i 値は 1.68 ± 0.12 nmol/L (平均値 \pm 標準誤差) であった。GnRH レセプター以外に検討した 37 種類のいずれのレセプターに対しても、デガレリクスは 1000 nmol/L でほとんど影響を示さなかった。

GnRH レセプターに対するアンタゴニスト作用

ヒト GnRH レセプター及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した HEK293 細胞において、デガレリクスは競合的な完全アンタゴニストとして作用し、その pA_2 値は 9.24 ± 0.10 であった。この値は既存の GnRH アンタゴニストであるセトロレリクス、アザリン B 及びガニレリクスと同程度であった。

In vivo における作用

テストステロン低下作用

ラットにおける血中テストステロン低下作用

正常雄性ラットにデガレリクス酢酸塩を単回皮下投与すると、1 μ g/kg 以上の用量で血漿中テストステロン値は投与後 6 時間において有意に低下した。また、100 及び 300 μ g/kg の用量では、投与後それぞれ 24 及び 48 時間まで有意な血漿中テストステロン低下作用が持続した。3 及び 30 mg/kg を投与すると、血漿中テストステロン値は投与後それぞれ 12 及び 24 週まで全例のラットで定量下限未満 (<0.2 nmol/L) の値が持続した。

正常雄性ラットに本薬あるいは既存の GnRH アンタゴニストであるアバレリクス酢酸塩、アザリン B 酢酸塩及びガニレリクス TFA 塩をいずれも 2 mg/kg の用量で単回皮下投与すると、投与後 1 日でいずれの GnRH アンタゴニスト投与群も血漿中テストステロン値が同程度に低下した。そ

の後、アバレリクス酢酸塩、アザリン B 酢酸塩及びガニレリクス TFA 塩投与群の血漿中テストステロン値は、投与後 14 又は 28 日までに溶媒対照群と同程度に回復した。一方、本薬投与群では投与後 7～42 日の間、全例のラットで血漿中テストステロン値が去勢術群と同程度に低下し、投与後 56 日においても 8 例中 7 例では去勢術群と同程度であった。その後、投与後 70 日には溶媒対照群と同程度にまで回復した。

イヌにおける血中テストステロン低下作用

正常雄性イヌにデガレリクス酢酸塩を単回皮下投与（1 mg/kg，投与液濃度は 10～40 mg/mL）後、血清中テストステロン値が投与前値に回復するのを待って反復皮下投与（0.5～1.5 mg/kg，投与液濃度は 5 mg/mL）あるいは反復筋肉内投与（0.5 mg/kg，投与液濃度は 5 mg/mL）した。いずれの投与群においても血清中テストステロン値は速やかに定量下限未満（<0.2 nmol/L）に低下した。その後、血漿中デガレリクス濃度が 5 ng/mL 以上に維持されている限りにおいては、血清中テストステロン値は定量下限未満であった。

前立腺癌に対する抗腫瘍作用

アンドロゲン依存性ラット前立腺癌由来細胞 Dunning R-3327H を皮下移植したラットに、デガレリクス酢酸塩（1 mg/kg）を 1 カ月に 1 回反復皮下投与し、腫瘍増殖抑制作用を検討した。本薬投与群は、初回投与後 189 日（day 189）まで去勢術群と同程度の腫瘍体積の経時変化を示した。また、血漿中テストステロン値は本薬投与群，去勢術群ともに投与後 2 日（day 2）以降溶媒対照群と比較して低い値を示した。リユープロレリン酢酸塩（1.5 mg/kg）を 3 週に 1 回反復皮下投与すると、day 2 における血漿中テストステロン値は溶媒対照群，本薬投与群及び去勢術群と比較していずれも高い値を示したが、その後低下し、day 182 における血漿中テストステロン値は本薬投与群と去勢術群に対して同程度であり、有意な差は認められなかった。また、腫瘍体積に関してリユープロレリン酢酸塩投与群は、day 189 まで本薬投与群及び去勢術群と比較して有意な差は認められなかった。

アンドロゲン依存性のラット前立腺癌由来細胞である Dunning R-3327H を皮下移植したラットに、デガレリクス酢酸塩及び GnRH アゴニストであるトリプトレリン酢酸塩を投与し、腫瘍増殖抑制作用を検討した。本薬（1 mg/kg）を 1 カ月に 1 回反復皮下投与した群，トリプトレリン酢酸塩（1 mg/kg）を 1 日 1 回反復皮下投与した群及び去勢術群の腫瘍体積はいずれも溶媒対照群よりも小さく、また、経時変化は同様であった。試験最終日（day 100）に摘出した腫瘍重量はいずれの群も溶媒対照群と比較して有意に小さく、同程度であった。

アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌由来細胞である PAC120 を皮下に移植したマウスに、デガレリクス酢酸塩（2 mg/kg）を 2 週に 1 回（投与開始から 1, 13, 29 及び 43 日目）反復皮下投与し、腫瘍増殖抑制作用を検討した。本薬を投与した群及び去勢術群の相対的腫瘍体積（Relative Tumor Volume: 測定日の腫瘍体積／Day 1 の腫瘍体積）はいずれも溶媒対照群よりも有意に小さかった。

一方、アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌由来 PC-3 細胞を皮下に移植したマウスに、デガレリクス酢酸塩 (2 mg/kg) を同様に投与したところ、血漿中テストステロン値は有意に低下したものの、腫瘍体積及び重量には影響を与えなかった。

副次的薬理作用

副次的薬理試験に該当する試験は実施しなかった。

安全性薬理試験

本薬の初期の安全性薬理試験は 3 極で ICH S7A が合意される前又は合意された時期である 19 年～20 年に開始した。これらの安全性薬理試験の一部は GLP 基準に完全には準拠していないが、詳細な報告、試験責任者の署名及び生データの保管に関する情報を含めて GLP 基準の原則に従って実施された。初期の安全性薬理試験では中枢神経系、心血管系、呼吸系、自律神経系、消化管系及び尿排泄について検討した。これらの試験で用いた最高投与量は 3 mg/kg であったが、例外として Irwin 法による中枢神経系の検討では 30 mg/kg を用いた。これら初期の試験は PHA98XX, PHA99XX 及び PHA00XX の試験番号で識別されている。この初期の試験は後に ICH S7A コアバッテリー試験 (中枢神経系、心血管系、呼吸系) の実施により補完された。すなわち、これらのコアバッテリー試験は、他の皮下投与試験で中程度の副作用 (すなわち局所反応) を示す投与量を含む、より高い投与量で実施された。また、GnRH アンタゴニストの研究の歴史において、ヒスタミン遊離作用によるアナフィラキシー様副作用のために、初期の化合物の開発は中止されている^{1,2}。したがって、ヒスタミン遊離作用の弱さを本薬の選択クライテリアの一つとして用い、確認試験を安全性薬理試験の一部として提示している。

初期に実施した皮下投与での中枢神経系試験 (Irwin 法) において、マウスでは 10 mg/kg まで一過性の接触反応の亢進以外に明らかな影響は認められなかった。30 mg/kg では外部刺激に対する反応亢進がみられた (2.6.2.4.3.1.1 マウスの一般状態及び行動に対する作用)。ラットでは 0.3 ～30 mg/kg により外部刺激に対する反応亢進及び筋緊張の低下がみられ、3 及び 30 mg/kg では鎮静もみられた。運動量測定、回転棒検査及び電撃刺激痙攣閾値測定では検討した最高投与量である 3 mg/kg まで明らかな影響はみられなかった (2.6.2.4.3.1.2 ラットの一般状態及び行動、運動量、協調運動及び痙攣閾値に対する作用)。一方、新たに実施した皮下投与での中枢神経系試験 (Irwin 法) では、検討した最高投与量の 50 mg/kg まで影響は認められなかった (2.6.2.4.1.1 中枢神経系に及ぼす作用)。

hERG 電流測定試験及び単離したイヌ心プルキンエ線維標本を用いた活動電位測定試験のいずれにおいても、本薬は検討した最高濃度である 20 µg/mL まで影響を示さなかった (2.6.2.4.1.2.1 hERG 発現 HEK293 細胞を用いた hERG 電流に対する作用, 2.6.2.4.1.2.2 イヌ心プルキンエ線維の活動電位に対する作用)。無麻酔イヌの心血管系及び呼吸系、並びに麻酔イヌの心血管系に対して、皮下投与では、検討した最高投与量である 3 mg/kg までの単回投与で明らかな作用を示さなかった (2.6.2.4.1.2.3 麻酔イヌに皮下投与したときの心血管系に対する作用, 2.6.2.4.1.2.4 無麻酔イヌ

に皮下投与したときの心血管系及び呼吸系に対する作用)。一方、静脈内投与では、無麻酔イヌにおいて 0.03～0.3 mg/kg の単回投与で心血管系に顕著な変化はみられなかったが、1 mg/kg で一過性の血圧及び心拍数の増加、3 mg/kg で著明で一過性の血圧低下がみられた (2.6.2.4.1.2.5 無麻酔イヌに静脈内投与したときの心血管系及び呼吸系に対する作用)。麻酔イヌでは 1 mg/kg の 15 分間静脈内持続投与で一過性に心筋収縮能が増加した以外に、心血管系及び呼吸系に明らかな変化はみられなかったが、3 mg/kg では中等度の血圧低下、左心室収縮期圧低下及び一過性の心筋収縮能の増加が認められた (2.6.2.4.1.2.6 麻酔イヌに静脈内投与したときの心血管系及び呼吸系に対する作用)。無麻酔カニクイザルでは 20 mg/kg の 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与により、2 回目投与まで心血管系パラメータに影響は認められなかった。3 回目投与後の照明サイクル暗期に媒体投与の暗期で見られたような血圧及び心拍数の低下がみられず明期のレベルが維持されたが、投与前との比較では明らかな変化は認められなかった (2.6.2.4.1.2.7 無麻酔サルに皮下投与したときの心血管系に対する作用)。

ラットの呼吸系パラメータに対して、本薬は検討した最高投与量である 50 mg/kg までの皮下投与で影響を及ぼさなかった (2.6.2.4.1.2.8 及び 2.6.2.4.1.2.9 無麻酔ラットに皮下投与したときの呼吸系に対する作用)。

ラットの自律神経 (圧反射) (2.6.2.4.3.2 自律神経系に対する作用)、消化管輸送能 (2.6.2.4.3.3 消化器系に対する作用) 及び尿排泄 (2.6.2.4.3.4 尿排泄に対する作用) に対して、本薬は検討した最高投与量である 3 mg/kg までの皮下投与で影響を及ぼさなかった。

本薬は単離したラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を濃度依存的に亢進させた。本薬の作用はセトロレリクスよりも弱く、アバレリクスと同等か弱かった (2.6.2.4.3.5.1 及び 2.6.2.4.3.5.2 ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用)。ヒト摘出皮膚標本における本薬のヒスタミン遊離作用はガニレリクス、セトロレリクス及びアバレリクスと比べて弱かった (2.6.2.4.3.5.3 ヒト皮膚標本からのヒスタミン遊離に対する作用)。本薬はアザリン B 酢酸塩と同様にラットで皮膚血管透過性に影響を示さなかったが、セトロレリクス酢酸塩では顕著な血管透過性亢進が認められた (2.6.2.4.3.5.4 ラット皮膚血管透過性に対する作用)。イヌでは本薬の 20 mg/kg を 3 日間連続皮下投与すると、浮腫等ヒスタミン遊離に基づくと考えられる症状が認められた (2.6.2.4.3.5.5 イヌにおける忍容性)。

薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用に関する試験は検討しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* における作用

2.6.2.2.1.1 GnRH レセプターに対する結合親和性及び結合選択性

.....添付資料 4.2.1.1-1, 4.2.1.1-2 (参), 4.2.1.1-3

ヒト GnRH レセプターを発現させた COS-1 細胞から調製した細胞膜画分及び放射性合成基質である ^{125}I -GnRH-A を用いて、デガレリクスのヒト GnRH レセプターに対する結合親和性を検討した。デガレリクスはヒト GnRH レセプターに対する ^{125}I -GnRH-A (最終濃度 0.135 nmol/L) の結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 値は 1.61 nmol/L であった (4.2.1.1-1)。アバレリクス及び GnRH の本試験における IC_{50} 値はそれぞれ、0.75 nmol/L 及び 6.06 nmol/L であった。また、別試験においてデガレリクスのヒト GnRH レセプターに対する K_i 値は 1.68 ± 0.12 nmol/L (平均値 \pm 標準誤差) であった (4.2.1.1-2 (参))。

GnRH レセプター以外の 37 種類のレセプターを用いて、各レセプターの特異的放射性基質の結合に対するデガレリクスの影響を検討した。デガレリクスを 1000 nmol/L (ヒト GnRH レセプターに対する IC_{50} 値の約 600 倍) の濃度で作用させたところ、テストステロンレセプター、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターを含む検討したいずれのレセプターに対しても、特異的基質の結合に対する変化率は 30%未満であった (表 2.6.2-2)。

表 2.6.2-2 各種レセプターの特異的基質結合に対するデガレリクスの影響

レセプター	特異的結合 の変化率 (%)	レセプター	特異的結合 の変化率 (%)	レセプター	特異的結合 の変化率 (%)
Adenosine A1	-14	Endothelin ETB	+5	Oxytocin	-17
Adenosine A2	+13	Galanin	-9	PAF	+16
α 1-Adrenergic (non-selective)	-4	Histamine H1 (central)	-6	5-HT (non-selective)	+21
β 1-Adrenergic	-9	IP3	-4	Somatostatin	-4
β 2-Adrenergic	+4	Insulin	+26	Estrogen	-4
Bombesin	-5	Melatonin MT1	-5	Progesterone	+11
Bradykinin B2	-6	Muscarinic (non-selective)	+1	Testosterone	+3
CGRP	+7	Neurokinin NK1	+16	VIP	-1
CCK A	-4	Neurokinin NK2	-26	Vasopressin V1	+4
CCK B	-5	Neurokinin NK3	-9	Vasopressin V2	+7
Dopamine D1	-6	NPY (non-selective)	-3	Ca channel (L, verapamil site)	+9
Dopamine D2	+3	Neurotensin	+8		
Endothelin ETA	-2	Opiate (non-selective)	-10		

デガレリクスの濃度は 1000 nmol/L で評価した。

－は特異的基質に対する結合阻害作用，＋は結合促進作用を示す。

(添付資料 4.2.1.1-3 : Table 1 より改変)

2.6.2.2.1.2 GnRH レセプターに対するアンタゴニスト作用……………添付資料 4.2.1.1-4

ヒト GnRH レセプター及びヒト LH プロモーターによって制御されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した HEK293 細胞を用いて、デガレリクス及び既存の GnRH アンタゴニストであるセトロレリクス、アザリン B 及びガニレリクスの GnRH アンタゴニスト作用を検討した。

デガレリクスは GnRH による GnRH レセプター活性化の濃度反応曲線を、その最大反応を低下させることなく濃度依存的に高濃度側にシフトさせたことから、競合的な完全アンタゴニストとして作用した。ヒト GnRH レセプターに対する pA_2 値は 9.24 ± 0.10 であり、セトロレリクス、アザリン B 及びガニレリクスと同程度であった（表 2.6.2-3）。

表 2.6.2-3 デガレリクス、セトロレリクス、アザリン B 及びガニレリクスのヒト GnRH レセプターに対するアンタゴニスト作用

	デガレリクス	セトロレリクス	アザリン B	ガニレリクス
pA_2	9.24 ± 0.10	9.22 ± 0.08	9.07 ± 0.04	8.97 ± 0.11
slope	1.19 ± 0.06	1.13 ± 0.05	1.29 ± 0.02	1.21 ± 0.02

ヒト GnRH レセプター及びヒト LH プロモーターによって制御されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した HEK293 細胞を用いて、7 濃度（0.001～1000 nmol/L）の GnRH 存在下に各種濃度（0, 2, 5, 10, 20, 40 nmol/L）の被験物質（GnRH アンタゴニスト）を加え 37℃にて 5 時間培養した。レポーター活性はルシフェラーゼの蛍光強度により測定した。 pA_2 値及び slope 値は 2～3 試行の平均値±標準誤差として示す。

（添付資料 4.2.1.1-4：Table 4 より改変）

2.6.2.2.2 *In vivo* における作用

2.6.2.2.2.1 テストステロン低下作用

2.6.2.2.2.1.1 ラットにおける血中テストステロン低下作用

……………添付資料 4.2.1.1-5, 4.2.3.1-3, 4.2.1.1-6

正常雄性ラットを用いてデガレリクス酢酸塩の血中テストステロン低下作用及びその持続時間を検討した。

本薬（0.3～10 $\mu\text{g/kg}$ ）を正常雄性ラットに単回皮下投与したところ、投与後 6 時間において用量依存的な血漿中テストステロン低下作用を示した。最小有効用量は 1 $\mu\text{g/kg}$ であり、その用量において血漿中テストステロン値は溶媒対照群と比較して 71%低下した（図 2.6.2-1（A））。また、本薬（10～300 $\mu\text{g/kg}$ ）を単回皮下投与すると、100 及び 300 $\mu\text{g/kg}$ 群では、それぞれ投与後 24 及び 48 時間においても有意な血漿中テストステロン値の低下が認められた（図 2.6.2-1（B））。

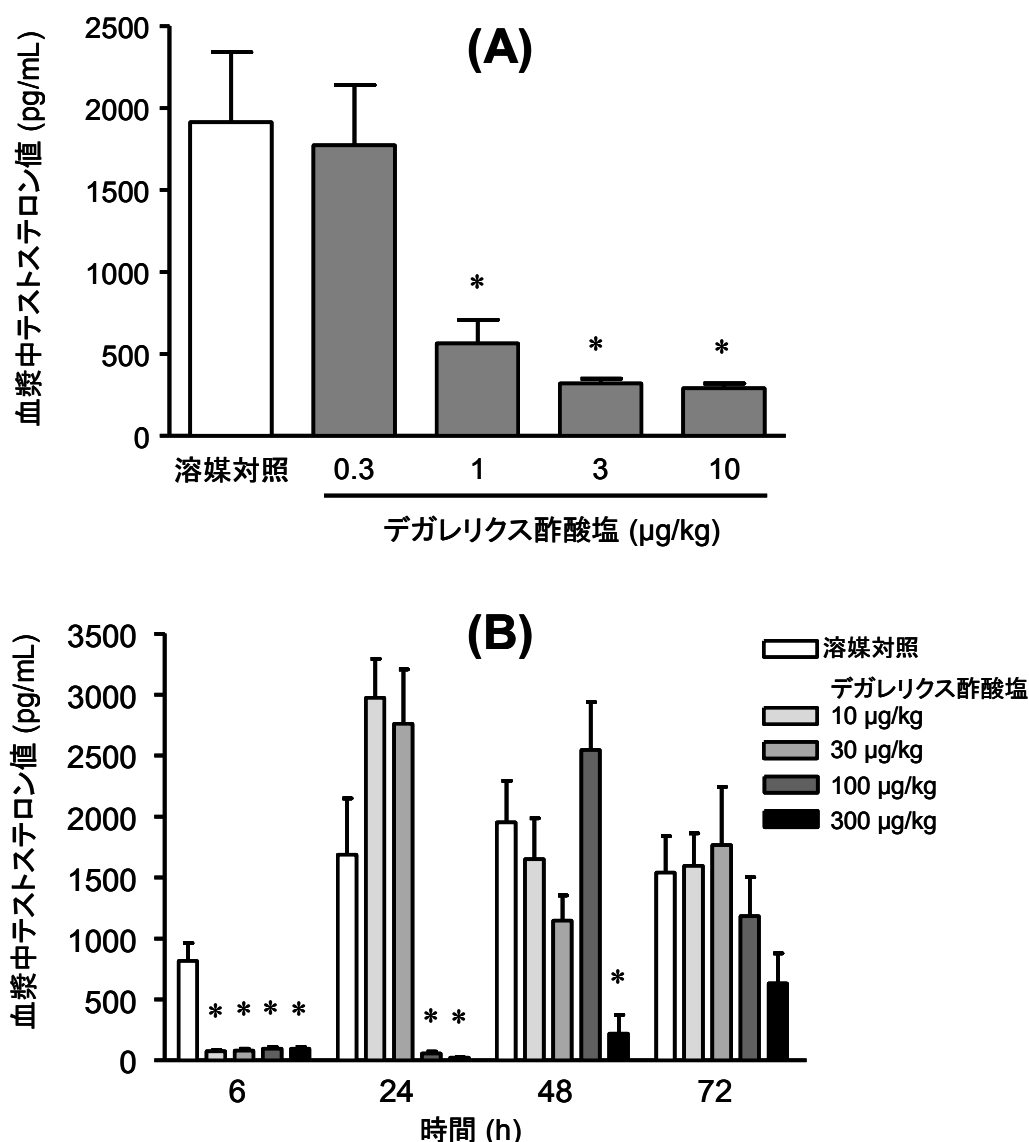


図 2.6.2-1 デガレリクス酢酸塩のラット血漿中テストステロン低下作用

(A) デガレリクス酢酸塩を雄性 SD ラット皮下単回投与後 6 時間に血液を採取し、血漿中テストステロン値をラジオイムノアッセイにより測定した。図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す。*は対照群に対する有意差を示す (*: $p<0.05$, Dunnett 検定)。

(B) デガレリクス酢酸塩を雄性 SD ラット皮下単回投与後 6, 24, 48, 72 時間に血液を採取し、血漿中テストステロン値をラジオイムノアッセイにより測定した。図中の各ポイントは 8 例の平均値±標準誤差を示す。*は各時間における溶媒対照群に対する有意差を示す (*: $p<0.05$, Dunnett 検定)

(添付資料 4.2.1.1-5 : SD ラット, 雄, Figure 1 及び Figure 2 より改変)

正常雄性ラットにデガレリクス酢酸塩 (0.03~30 mg/kg)を単回皮下投与し、血漿中テストステロン低下作用の持続性を検討した。本薬を 0.3, 3 及び 30 mg/kg 投与した群では、投与後 2 週間で溶媒対照群と比較して有意な血漿中テストステロン値及び LH 値の低下がみられた。3 及び 30 mg/kg 投与群では、血漿中テストステロン値は投与後それぞれ 12 及び 32 週まで有意に低下しており、その期間において、それぞれ 12 及び 24 週までは、すべての投与例 (8~20 例) で定量

下限未満 (<0.2 nmol/L) であった。その後血漿中テストステロン値は徐々に上昇し、3 及び 30 mg/kg 投与群では、それぞれ 20 及び 36 週で血漿中テストステロン値は溶媒対照群と同程度に回復し定量下限未満の値を示す動物はみられなくなった (表 2.6.2-4)。また、血漿中 LH 値は投与後それぞれ 12 及び 28 週 (ただし 20 週は除く) まで有意に低下していたが、その後溶媒対照群と同程度に回復した (表 2.6.2-5)。

表 2.6.2-4 デガレリクス酢酸塩単回皮下投与時の雄性ラット血漿中テストステロン値の推移 (36 週間)

デガレリクス酢酸塩投与量 (mg/kg)	血漿中テストステロン値 (nmol/L)										
	投与前 (週)	投与後 (週)									
	-1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36
0	2.0±1.58 (1/20)	2.9±2.50 (0/20)	2.4±1.14 (1/10)	1.4±0.89 (0/10)	3.0±4.17 (0/10)	1.7±0.80 (0/10)	1.4±0.46 (0/9)	1.3±1.00 (0/9)	1.3±0.57 (0/9)	1.6±0.92 (0/9)	1.6±1.18 (0/9)
0.03	3.4±2.10 (0/10)	6.5±4.61 ** (0/10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3	5.4±5.53 (0/10)	1.0±0.86 \$\$ (3/10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	4.5±2.47 (0/20)	BQL \$\$ (20/20)	BQL \$\$ (10/10)	BQL \$\$ (10/10)	BQL \$\$ (10/10)	2.3±1.03 (4/10)	1.7±0.65 (0/10)	3.8±3.50 (0/10)	2.6±1.90 (0/10)	1.7±1.17 (0/10)	2.7±1.48 (1/10)
30	3.3±2.40 (0/20)	BQL \$\$ (20/20)	BQL \$\$ (9/9)	BQL \$\$ (9/9)	BQL \$\$ (8/8)	BQL \$\$ (8/8)	BQL \$\$ (8/8)	BQL \$\$ (8/8)	0.5±0.42 \$\$ (5/8)	1.6±2.25 \$ (3/8)	2.5±1.98 (0/8)

表中の値は測定値が定量下限以上 (≥0.2 nmol/L) を示した個体の平均値±標準偏差を示す。

定量下限未満 (<0.2 nmol/L) の測定値を示した例数を a, 全測定例数を b として表中に (a/b) で表記する。

, \$, \$\$ は各測定日における溶媒対照群との有意差を示す (: p<0.01, Student-t 検定, 群内に定量下限未満の個体が存在しない場合に適応。\$: p<0.05, \$\$: p<0.01, Wilcoxon-Mann-Whitney 検定, 群内に定量下限未満の個体が存在する場合に適応)。BQL: Below Quantifiable Levels, 測定個体全例において測定値が定量下限未満 (<0.2 nmol/L) であったことを示す。

(添付資料 4.2.3.1.-3: CD ラット, 雄, Table 8A より改変)

表 2.6.2-5 デガレリクス酢酸塩単回皮下投与時の雄性ラット血漿中 LH 値の推移 (36 週間)

デガレ リクス 酢酸塩 投与量 (mg/kg)	血漿中 LH 値 (ng/mL)										
	投与前 (週)	投与後 (週)									
	-1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36
0	2.1±0.47 (0/20)	2.6±0.46 (0/20)	2.7±0.55 (0/10)	1.9±0.48 (0/10)	1.7±0.32 (0/9)	1.6±0.22 (0/10)	1.4±0.41 (0/9)	1.4±0.21 (0/9)	1.2±0.19 (0/9)	1.3±0.24 (0/9)	1.5±0.17 (0/9)
0.03	2.6±1.31 (1/10)	2.6±0.41 (1/10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3	1.9±0.38 (0/10)	2.0±0.20 ** (0/10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2.4±0.78 (1/20)	1.9±0.25 \$\$ (1/20)	2.0±0.41 ** (0/10)	1.4±0.14 ** (0/10)	1.0±0.21 ** (0/10)	1.5±0.43 (0/10)	1.3±0.81 (0/10)	1.3±0.32 (0/10)	1.1±0.11 (0/10)	1.3±0.25 (0/10)	1.6±0.23 (0/10)
30	2.2±0.47 (0/20)	2.0±0.39 \$\$ (2/20)	2.0±0.22 ** (0/9)	1.3±0.16 ** (0/9)	1.0±0.10 ** (0/8)	1.0±0.12 ** (0/8)	1.0±0.18 (0/7)	0.9±0.05 \$\$ (4/8)	1.0±0.30 \$\$ (2/8)	1.4±0.64 (0/8)	1.9±0.73 (0/8)

表中の値は測定値が定量下限以上 (≥ 0.8 ng/mL) を示した個体の平均値 \pm 標準偏差を示す。

定量下限未満 (< 0.8 ng/mL) の測定値を示した例数を a, 全測定例数を b として表中に (a/b) で表記する。

*, **, \$\$ は各測定日における溶媒対照群との有意差を示す (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Student-t 検定, 群内に定量下限未満の個体が存在しない場合に適応。\$: $p < 0.01$, Wilcoxon-Mann-Whitney 検定, 群内に定量下限未満の個体が存在する場合に適応)

(添付資料 4.2.3.1-3 : CD ラット, 雄, Table 8B より改変)

正常雄性ラットにデガレリクス酢酸塩及び既存の GnRH アンタゴニストであるアバレリクス酢酸塩, ガニレリクス TFA 塩及びアザリン B 酢酸塩をいずれも 2 mg/kg の用量で単回皮下投与し, 血漿中テストステロン低下作用及び作用持続性を検討した。投与後 1 日における血漿中テストステロン値はいずれの GnRH アンタゴニスト投与群も同程度に低下していた。その後, アバレリクス酢酸塩, ガニレリクス TFA 塩及びアザリン B 酢酸塩投与群の血漿中テストステロン値は上昇し, 投与後 14~28 日までに溶媒対照群と同程度にまで回復した。本薬投与群の血漿中テストステロン値は投与後 7~42 日の間, 投与 8 例中 8 例のラットで去勢術群と同程度にまで低下し, 投与後 56 日においても 8 例中 7 例では去勢術群と同程度であった。また, 溶媒対照群との比較においても, 本薬は投与後 7~56 日まで, 投与後 35 日の測定を除いて, 血漿中テストステロン値を有意に低下させた。その後, 血漿中テストステロン値は次第に上昇し, 投与後 70 日には溶媒対照群と同程度にまで回復した (図 2.6.2-2)。

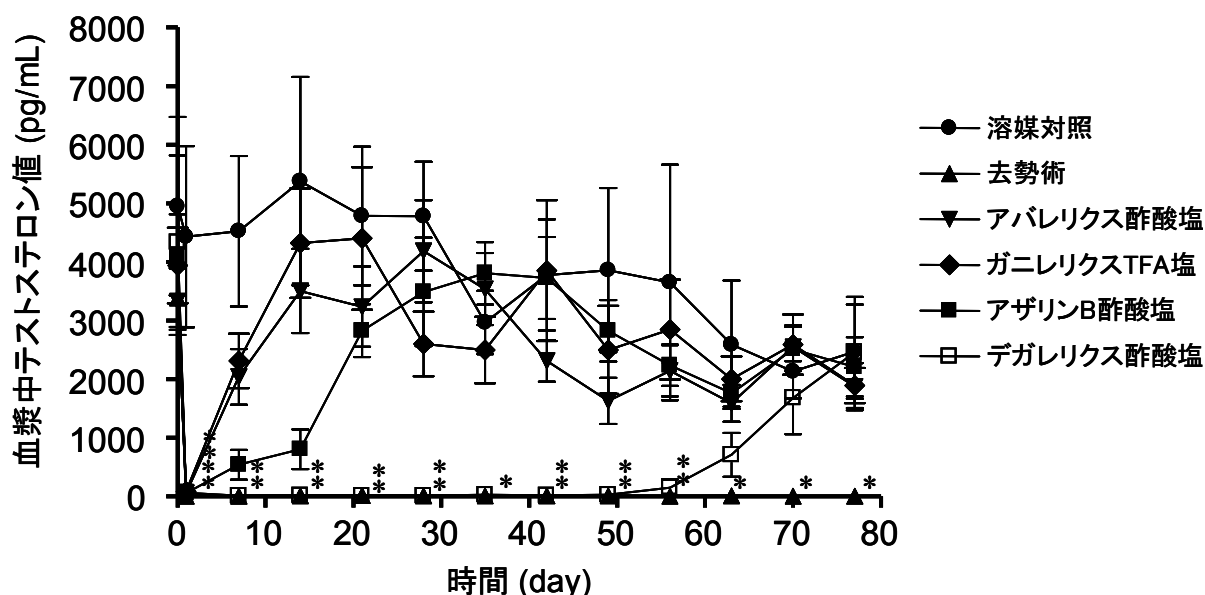


図 2.6.2-2 デガレリクス酢酸塩、アバレリクス酢酸塩、ガニレリクス TFA 塩及びアザリン B 酢酸塩の単回皮下投与時の雄性ラット血漿中テストステロン値の変動

デガレリクス酢酸塩、アザリン B 酢酸塩、ガニレリクス TFA 塩及びアバレリクス酢酸塩をそれぞれ 2 mg/kg の用量で雄性 SD ラットに単回皮下投与し、投与後 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 日の血液を採取し、血漿中テストステロン値をラジオイムノアッセイにより測定した。図中の各ポイントは 8 例の平均値±標準誤差を示す。* は各測定日における溶媒対照群に対する有意差を示す (*: $p < 0.05$, Bonferroni/Dunn 検定)。

(添付資料 4.2.1.1-6 : SD ラット, 雄, Figure 1 より改変)

2.6.2.2.2.1.2 イヌにおける血中テストステロン低下作用……………添付資料 4.2.1.1-7

正常雄性イヌにおけるデガレリクス酢酸塩による血清中テストステロン低下作用及び血漿中デガレリクス酢酸塩濃度について検討した。

本薬を 1 mg/kg (投与液濃度は 10~40 mg/mL) の用量で単回皮下投与した。その後、血清中テストステロン値が投与前値に回復するのを待って本薬を 0.5~1.5 mg/kg (投与液濃度は 5 mg/mL) の用量で反復皮下投与 (初回投与後、各群 (n=3) において定量下限以上の血清中テストステロン値が 1 例以上測定された日の 6 日後に 2 回目の投与)、又は 0.5 mg/kg (投与液濃度は 5 mg/mL) の用量にて反復筋肉内投与 (初回投与後、各群 (n=3) において定量下限以上の血清中テストステロン値が 1 例以上測定された日の 6 日後に 2 回目の投与を実施。合計 2 回投与) した。投与後血漿中デガレリクス濃度の増加がみられず、投与が適切でなかったと判断された 1 例を除外すると、すべての投与例で血清中テストステロン値は投与後 4 時間で定量下限未満 (< 0.2 nmol/L) もしくは 0.3 nmol/L 以下 (0.3 nmol/L が 1 例, 0.2 nmol/L が 1 例) に低下し、投与後 7 日にはすべての投与群で定量下限未満に達した。その後、経時的に血清中テストステロン値及び血漿中デガレリクス濃度を測定したところ、すべての投与例において血清中テストステロン値は最短でも投与後 21

日間に亘って定量下限未満であった。また、血漿中デガレリクス濃度が 5 ng/mL 以上に維持されているすべての投与例においては、血清中テストステロン値は定量下限未満であった(4.2.1.1-7)。

2.6.2.2.2.2 前立腺癌に対する抗腫瘍作用

……………添付資料 4.2.1.1-8, 4.2.1.1-9 (参), 4.2.1.1-11, 4.2.1.1-10 (参)

アンドロゲン依存性のラット前立腺癌由来細胞である Dunning R-3327H を皮下移植したラットを用いて、デガレリクス酢酸塩あるいはリュープロレリン酢酸塩の前立腺癌に対する抗腫瘍作用を検討した。

本薬 (1 mg/kg) を 1 カ月に 1 回反復皮下投与した。また、GnRH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩 (1.5 mg/kg) を 3 週に 1 回反復皮下投与し、それぞれの抗腫瘍作用を比較した。国内での申請においては、溶媒対照群で腫瘍体積が 10000 mm³ 以上となり、死亡例 (4 例/全 11 例) が発生する以前の期間 (投与後 189 日まで) で評価した。この期間における腫瘍体積の経時変化は本薬投与群、去勢術群及びリュープロレリン酢酸塩投与群で同程度であった (図 2.6.2-3 (A))。投与開始後 189 日 (day 189) における腫瘍体積は本薬投与群及び去勢術群は溶媒対照群と比較して有意に小さかったが、リュープロレリン酢酸塩投与群との比較では有意な差はみられなかった (図 2.6.2-3 (B))。

本薬投与群、去勢術群の投与後 2 日 (day 2) における血漿中テストステロン値は、いずれの投与前値 (day 0) よりも低下し、かつ溶媒対照群と比較して低い値を示した。これに対して、リュープロレリン酢酸塩投与群の day 2 における血漿中テストステロン値は、溶媒対照群、本薬投与群及び去勢術群のいずれと比較しても高い値を示した。それ以降 (day 30~182), リュープロレリン酢酸塩投与群の血漿中テストステロン値は低下し、溶媒対照群と比較して小さくなった。Day 182 においてはいずれの群の血漿中テストステロン値も溶媒対照群と比較して有意に低かった (図 2.6.2-3 (C), (D), いずれも参考値)。

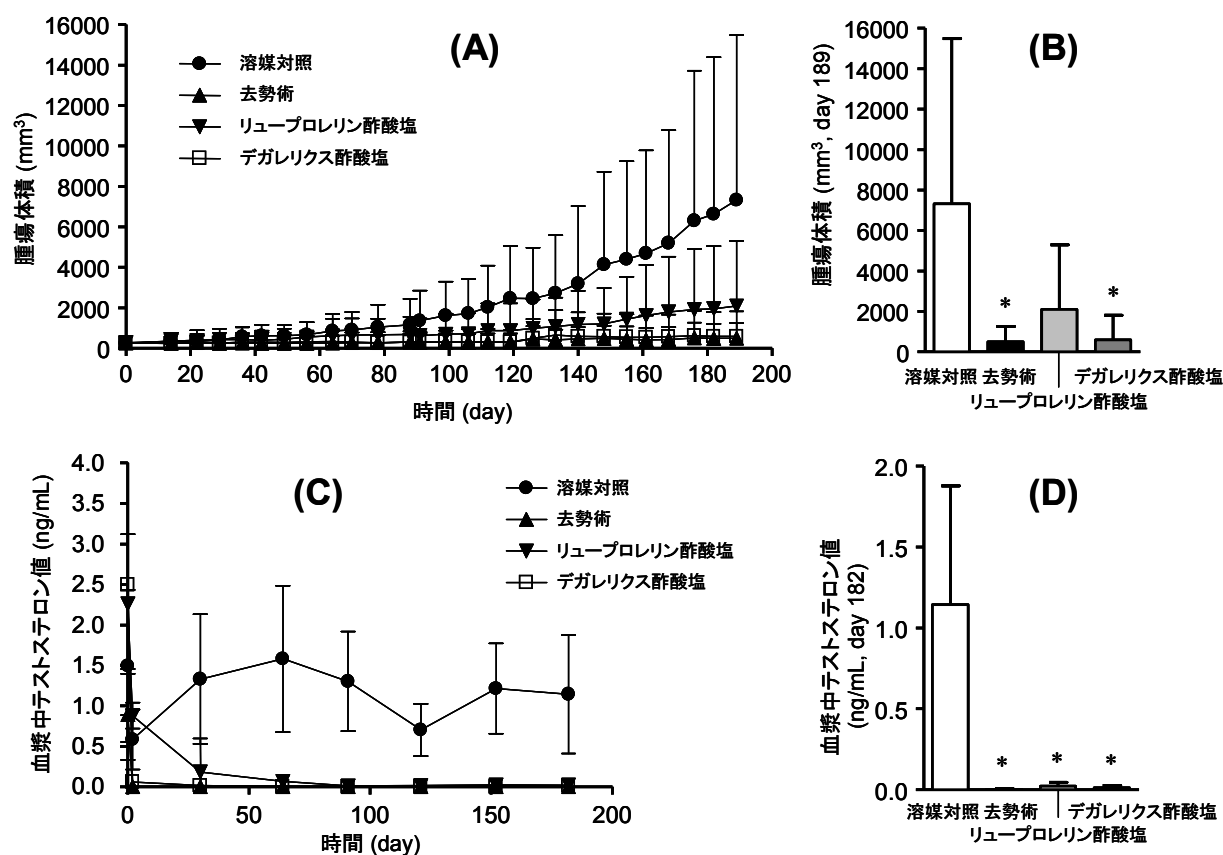


図 2.6.2-3 デガレリクス酢酸塩及びリュープロレリン酢酸塩のアンドロゲン依存性ラット前立腺癌由来細胞 Dunning R-3327H 担癌ラットにおける抗腫瘍作用

アンドロゲン依存性ラット前立腺癌由来細胞 Dunning R-3327H を雄性 Copenhagen ラットの皮下に移植後、各群の腫瘍平均体積が 248～276 mm³ となった時点でデガレリクス酢酸塩 (1 mg/kg) を 1 カ月に 1 回反復皮下投与、又はリュープロレリン酢酸塩 (1.5 mg/kg) を 3 週に 1 回反復皮下投与し、経時的に腫瘍体積を測定した。(A) は day 189 までの腫瘍体積の経時変化を、(B) は day 189 における腫瘍体積を示す。(C) は血漿中テストステロン値の経時変化を (参考値)、(D) は day 182 における血漿中テストステロン値を示す (参考値)。図中の各ポイント及び各カラムは 9～11 例の平均値±標準偏差を示す。*は各測定日における溶媒対照群に対する有意差を示す (*: p<0.05, Bonferroni/Dunn 検定)。

(添付資料 4.2.1.1-8 : Copenhagen ラット, 雄, Figure 3 及び Figure 2 より改変)

アンドロゲン依存性ラット前立腺癌由来細胞 Dunning R-3327H を皮下移植した担癌ラットを用いて、デガレリクス酢酸塩あるいは GnRH アゴニストであるトリプトレリン酢酸塩の抗腫瘍効果を検討した。

本薬 (1 mg/kg) を 1 カ月に 1 回反復皮下投与した群、トリプトレリン酢酸塩 (1 mg/kg) を 1 日 1 回反復皮下投与した群及び去勢術群の腫瘍体積は、いずれも溶媒対照群よりも小さく、また、経時変化は同様であった (図 2.6.2-4 (A))。最終測定日 (day 100) に摘出した腫瘍重量はいずれの群も溶媒対照群と比較して有意に小さく、同程度の大きさであった (図 2.6.2-4)。

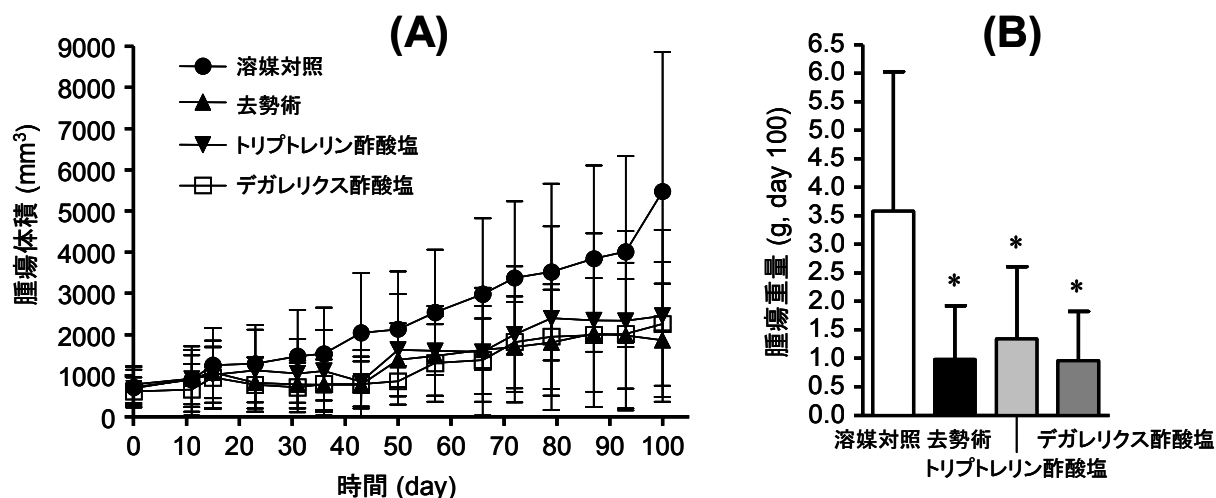


図 2.6.2-4 デガレリクス酢酸塩及びトリプトレリン酢酸塩のアンドロゲン依存性ラット前立腺癌由来細胞 Dunning R-3327H 担癌ラットにおける抗腫瘍作用

アンドロゲン依存性ラット前立腺癌由来細胞 Dunning R-3327H を雄性 Copenhagen ラットの皮下に移植後、各群の腫瘍平均体積が 820~872 mm³ となった時点でデガレリクス酢酸塩 (1 mg/kg) を 1 カ月に 1 回反復皮下投与 (day 0, 32, 60), 又はトリプトレリン酢酸塩 (1 mg/kg) を 1 日に 1 回反復皮下投与し (day 0~90), 経的に腫瘍体積を測定した。(A) は腫瘍体積の経時変化を示す (B) は最終測定日 (day 100) における腫瘍重量を示す。図中の各ポイント及び各カラムは 8~10 例の平均値±標準偏差を示す。*は各測定日における溶媒対照群に対する有意差を示す (*: p<0.05, Bonferroni/Dunn 検定)。

(添付資料 4.2.1.1-9 (参): Copenhagen ラット, 雄, Figure 2 及び Figure 4 より改変)

アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌由来細胞 PAC120 を皮下移植した担癌マウスを用いて、デガレリクス酢酸塩の抗腫瘍効果を検討した。評価指標として、相対的腫瘍体積 (Relative Tumor Volume: 測定日の腫瘍体積/Day 1 の腫瘍体積) を用いた。なお、国内の申請においては、評価期間は投与開始時点 (Day 1) から、溶媒対照群で腫瘍体積が 2,000 mm³ 以上となり死亡例 (7 例/11 例) が発生する時点 (Day 43-45) までとした。

PAC120 腫瘍を皮下移植したマウスにデガレリクス酢酸塩 (2 mg/kg) を 2 週に 1 回反復皮下投与 (投与開始から 1, 13, 29 及び 43 日目) した群, 及び去勢術群の Day 43-45 における相対的腫瘍体積は、いずれも溶媒対照群よりも有意に小さかった (図 2.6.2-5)。

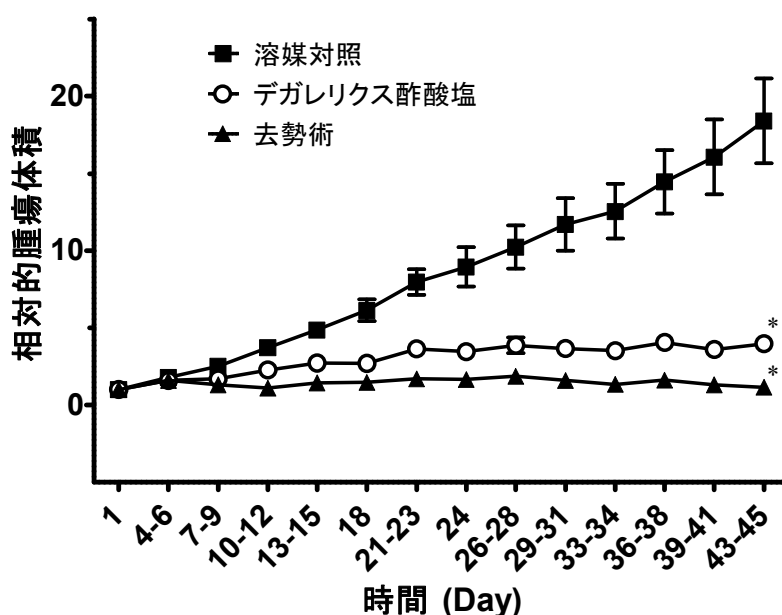


図 2.6.2-5 デガレリクス酢酸塩のアンドロゲン依存性ヒト前立腺癌由来細胞 PAC120 担癌マウスにおける抗腫瘍作用

アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌由来 PAC120 腫瘍を雄性 Swiss nude (nu/nu) マウス皮下に移植後、腫瘍体積が 136-293 mm³ となった時点で投与を開始した。デガレリクス酢酸塩 (2 mg/kg) は投与開始から 1, 13, 29 及び 43 日目に皮下投与し、経時的に腫瘍体積を測定した。各個体において、相対的腫瘍体積 (Relative Tumor Volume: 測定日の腫瘍体積/Day 1 の腫瘍体積) を算出し、評価指標とした。図中の各ポイントは 11 例 (去勢術群は 9 例) の平均値±標準誤差を、*は Day43-45 における溶媒対照群に対する有意差 (*: p<0.05, Student-Newman-Keuls 検定) を示す。

(添付資料 4.2.1.1-11 : Figure 5 より改変)

アンドロゲン非依存性のヒト前立腺癌由来細胞である PC-3 をマウスに皮下移植し、デガレリクス酢酸塩 (2 mg/kg) を 2 週に 1 回反復皮下投与したところ、本薬投与群の腫瘍体積は初回投与後 36 日までの間 (day 11~47), 溶媒対照群と同程度であり、腫瘍体積最終測定日翌日 (day 48) に摘出した腫瘍重量も溶媒対照群と同程度であった (図 2.6.2-6 (A), (B) (参))。Day 48 における血漿中テストステロン値は、溶媒対照群と比較して 90%以上低下していた (図 2.6.2-6 (C) (参))。

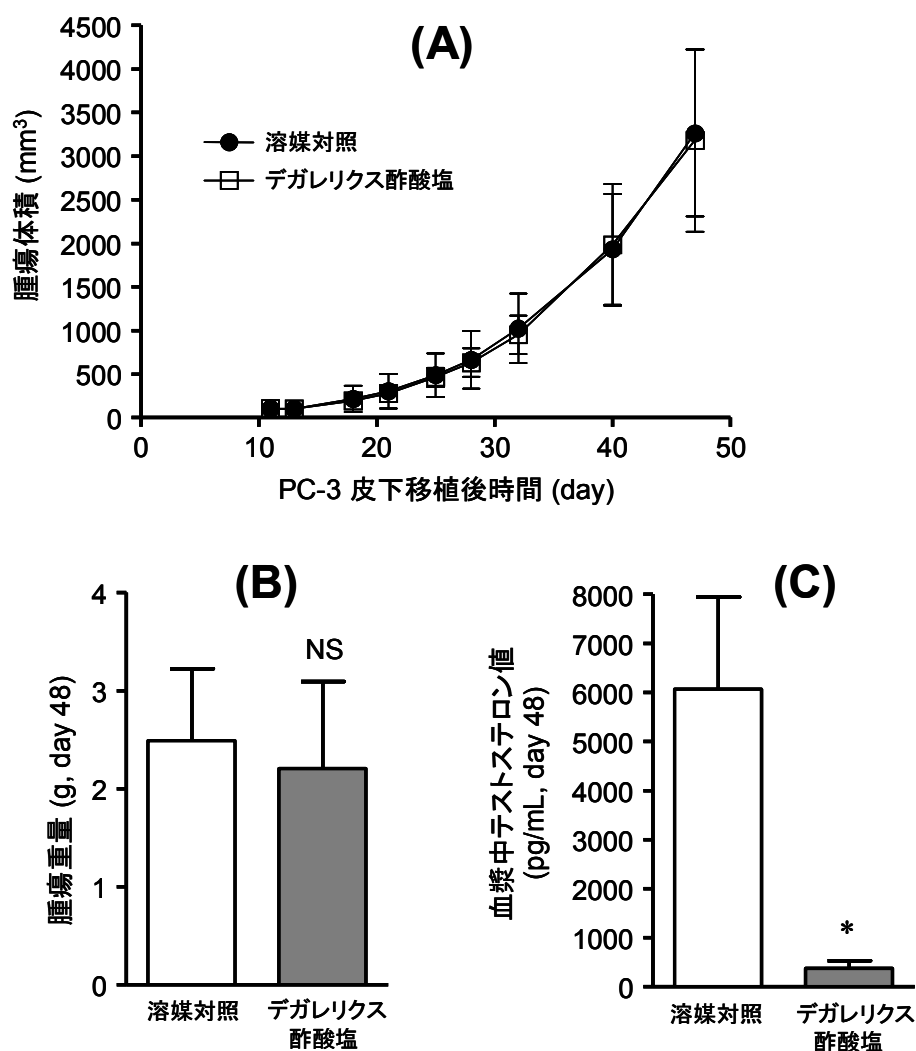


図 2.6.2-6 デガレリクス酢酸塩のアンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌由来細胞 PC-3 担癌マウスにおける抗腫瘍作用

アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌由来細胞 PC-3 を雄性 Swiss nude (nu/nu) マウス皮下に移植後、腫瘍体積が約 100 mm³ となった時点で投与を開始した。デガレリクス酢酸塩 (2 mg/kg) は 2 週に 1 回反復皮下投与し (day 11 及び 25)、経時的に腫瘍体積を測定した。また、腫瘍体積測定最終日 (day 47) の翌日に採血し、血漿中テストステロン値をラジオイムノアッセイにより測定した。(A) は腫瘍体積の経時変化を示す。(B) は腫瘍体積最終測定日の翌日 (day 48) における、腫瘍重量を示す。(C) は day 48 における血漿中テストステロン値を示す。図中の各ポイント及び各カラムは 10 例の平均値±標準偏差 ((A) 及び (B)) 又は平均値±標準誤差 ((C)) を示す。*は溶媒対照群に対する有意差を示す (*: p<0.05, Bonferroni/Dunn 検定)。NS は溶媒対照群に対する有意差が無いことを示す (Bonferroni/Dunn 検定)。

(添付資料 4.2.1.1-10 (参) : Figure 2, Figure 4 及び Figure5 より改変)

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 コアバッテリー試験

2.6.2.4.1.1 中枢神経系に及ぼす作用……………添付資料 4.2.1.3-1

雄性ラットにデガレリクス酢酸塩（0.5, 5 及び 50 mg/kg）又は溶媒（5%マンニトール水溶液）を皮下投与し、Irwin 法により一般状態及び行動の観察を行った。観察は投与前、投与後 5 時間まで及び 24 時間に経時的に行った。血漿中デガレリクス濃度測定用の採血を、観察終了後約 2 時間以内、すなわち、投与後約 26 時間に行った。いずれの投与量においても本薬投与に関連した影響は認められなかった。血漿中デガレリクス濃度は 0.5, 5 及び 50 mg/kg で、それぞれ、15, 53 及び 154 ng/mL であった。なお、ラットにおける 26 週間投与毒性試験では全く同じ方法（すなわち、同じバッチ、投与液濃度及び投与液量）で 50 mg/kg を投与したが、初回投与後の雄性ラットの C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ 267 ng/mL 及び 2 時間であり、投与後 24 時間の血漿中デガレリクス濃度は 138 ng/mL であった（2.6.6.3.6 ラットにおける 26 週間皮下投与毒性試験）。24 時間と 26 時間の血漿中濃度が類似していることから C_{max} も同程度であると考えられた。したがって、無作用量は 50 mg/kg（皮下投与）であり、 C_{max} は 267 ng/mL と推定された。

2.6.2.4.1.2 心血管系及び呼吸系に対する作用

2.6.2.4.1.2.1 hERG 発現 HEK293 細胞を用いた hERG 電流に対する作用

……………添付資料 4.2.1.3-2

hERG cDNA を安定的に発現させた HEK293 細胞を用い、パッチクランプ法により hERG 電流に対するデガレリクス（20 μ g/mL）の作用を検討した。本薬の 20 μ g/mL における hERG 電流の抑制率は 26.2%であった。また、溶媒（滅菌水）を処置した際の hERG 電流の抑制率は 17.6%で、本薬処置群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。

2.6.2.4.1.2.2 イヌ心プルキンエ線維の活動電位に対する作用……………添付資料 4.2.1.3-3

単離イヌ心プルキンエ線維標本を用いて、1 及び 0.5Hz で電気刺激したときの活動電位パラメータに対するデガレリクス（0.2, 2 及び 20 μ g/mL：溶媒、滅菌水）の影響を検討した。更に、3Hz 刺激時の活動電位最大立ち上がり速度に対する影響、すなわち、ナトリウムチャネルに対する影響も最高濃度のみで検討した。その結果、本薬は 1 及び 0.5Hz 刺激時の活動電位の静止膜電位、最大立ち上がり速度、活動電位振幅及び活動電位持続時間（APD₆₀ 及び APD₉₀）に影響を及ぼさなかった。また、3Hz 刺激時の活動電位の最大立ち上がり速度にも影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.2.3 麻酔イヌに皮下投与したときの心血管系に対する作用…………… 添付資料 4.2.1.3-4

雌雄各 3 例のハロセン麻酔イヌに溶媒 (5%マンニトール水溶液), デガレリクス の 0.003, 0.03, 0.3 及び 3 mg/kg を 30 分間隔で皮下投与し, 各種心血管パラメータに対する作用を検討した。以下のパラメータを測定した: 血圧, 心拍数, 心電図, 左心室内圧パラメータ (収縮期圧, 拡張末期圧, dp/dt_{max+} 及び dp/dt_{max-}), 心拍出量及び関連パラメータ (一回拍出量, 左心室仕事量及び総末梢血管抵抗), 肺動脈圧, 血流量及び血管抵抗 (冠動脈, 左腎動脈及び大腿動脈), 血液ガス (pO_2 , pCO_2 及び HCO_3^-), 動脈血 pH 及び血漿ヘモグロビン。心電図は第 II 誘導を測定し, 波形の間隔 (PR, QRS, QT 及び QTc) を計測した。QTc は Bazett の補正式により算出した。その結果, 統計学的に有意差のみられた変化として, 0.3 mg/kg のみで大腿動脈血管抵抗の減少, 3 mg/kg で収縮期左心室内圧, dp/dt_{max+} 及び左心室仕事量の減少が認められた。しかし, 大腿動脈血管抵抗の減少は軽度 (-7%) で用量依存性がなく, 本薬に起因している可能性は少ないと推察された。左心室内圧及びそれより算出されるパラメータの変化も 10%以下と軽度であり, 本薬に起因する変化というよりも, 麻酔薬のハロセンによる遅延性の心抑制に起因している可能性が高いと推察された。その他の測定パラメータには変化は認められなかった。したがって, 皮下投与による無作用量は 3 mg/kg 以上と推察された。

血漿中デガレリクス濃度測定用の試料を溶媒投与の直前及び各投与の 5 分後に採取した。最終投与 (3 mg/kg) 後 5 分の血漿中デガレリクス濃度は, 27~48 ng/mL の範囲であった。

2.6.2.4.1.2.4 無麻酔イヌに皮下投与したときの心血管系及び呼吸系に対する作用

…………… 添付資料 4.2.1.3-5

血圧測定用のアクセスポートを埋め込んだ無麻酔イヌにデガレリクス酢酸塩を皮下投与し, 血圧, 心拍数, 心電図及び呼吸数に及ぼす影響を検討した。雌雄各 1 例に 1 mg/kg, 別の雌雄各 1 例に 3 mg/kg を投与した (溶媒: 2.5%マンニトール水溶液)。呼吸数は胸郭の周りに装着した呼吸運動記録装置を介して測定した。心電図は第 I~III 誘導, aV_F , aV_R 及び aV_L を測定し, 第 II 誘導心電図より波形の間隔 (P, PR, QRS, ST, QT 及び QTc) 及び振幅 (P, Q, R, S, T, ST 及び R:T 比) を計測した。これらの測定は, 投与前及び投与後 4 時間まで, 並びに投与後経時的に 28 日まで行った。血漿中デガレリクス濃度測定用の採血は投与前, 投与後経時的に 28 日まで行った。その結果, 1 及び 3 mg/kg で血圧, 心拍数, 呼吸数及び心電図パラメータの間隔に明らかな変化は認められなかった。心電図波形の形状に軽度な変化 (例えば, 軽度な ST 低下や 2 相性 T 波の陰性部分の増強あるいは先鋭化 T 波等の T 波形の変化) が散見されたが, それらの形状又は程度は投与量及び発現時間と関連していなかった。1 mg/kg を投与した雄及び雌では t_{max} はそれぞれ投与後 24 及び 96 時間で, C_{max} は 46.2 及び 29.1 ng/mL であった。3 mg/kg を投与した雄及び雌では t_{max} はそれぞれ投与後 3 及び 96 時間で, C_{max} は 1.91 及び 40.3 ng/mL であった。

2.6.2.4.1.2.5 無麻酔イヌに静脈内投与したときの心血管系及び呼吸系に対する作用

..... 添付資料 4.2.1.3-6

血圧測定用のアクセスポートを埋め込んだ雌雄各 2 例の無麻酔イヌにデガレリクス酢酸塩を静脈内投与し、血圧、心拍数、心電図及び呼吸数に及ぼす影響を検討した。呼吸数は胸郭の周りに装着した呼吸運動記録装置を介して測定した。心電図は第 I～III 誘導、 aV_F 、 aV_R 及び aV_L を測定し、第 II 誘導より波形の間隔 (P, PR, QRS, ST, QT 及び QTc) 及び振幅 (P, Q, R, S, T, ST 及び R:T 比) を計測した。全例に溶媒 (5% マンニトール水溶液) 及び本薬の 0.03 及び 0.3 mg/kg を投与した。1 例に 3 mg/kg を投与したところ著明な血圧低下がみられたことから、残りの 3 例については投与量を 1 mg/kg に減らした。薬物は 2 分間かけて静脈内に投与し、血漿中デガレリクス濃度測定用の採血を投与前及び投与終了時、並びに 3 mg/kg では心血管への影響のピーク時にも行った。0.03 mg/kg ではいずれのパラメータにも投与に関連した影響はみられなかった。0.3 mg/kg では、投与後 10 分に一過性で軽度な心拍数の低下 (15%) がみられた。1 mg/kg では、3 例中 2 例で投与後約 4～15 分の間に一過性の血圧上昇 (58%) 及び心拍数増加 (40%) が認められた。これらの動物では、1 例で鎮静及び振戦が投与後 30 分まで、他の 1 例で軽度な鎮静が投与後 2.5 時間まで観察された。3 mg/kg を投与した動物 (1 例) では、投与後 10～15 分にかけて著明な血圧の低下 (71%) がみられた。これに先立って、一過性の血圧の上昇 (約 24%) がみられた。心電図波形の間隔や振幅には投与に関連した変化はなかったが、投与後 2.5 及び 4 時間に低頻度の異所性拍動、すなわち、それぞれ早期 QRS 群が 1 回及び心室性期外収縮が 2 回みられた。心電図波形 (間隔及び振幅) に変化はなかった。この例では鎮静、排尿、振戦、血管拡張 (鼻口部周囲の発赤) 及び強直性痙攣 (1 回) が観察された。これらの症状は投与後約 15 分に認められ、鎮静はその後 60 分程度持続した。なお、呼吸数の増加が 1 及び 3 mg/kg で一過性に認められたが、一般状態の変化に起因した変化と推察された。投与終了時の平均血漿中デガレリクス濃度は 0.03、0.3 及び 1 mg/kg でそれぞれ 290、3210 及び 5373 ng/mL であった。3 mg/kg を投与した 1 例では投与終了時の血漿中デガレリクス濃度は 12900 ng/mL、心血管への影響のピーク時 (投与後 17 分) には 7970 ng/mL であった。

2.6.2.4.1.2.6 麻酔イヌに静脈内投与したときの心血管系及び呼吸系に対する作用

..... 添付資料 4.2.1.3-7

1 群 4 例のペントバルビタール麻酔イヌにデガレリクス酢酸塩の 1 mg/kg, 3 mg/kg 又は溶媒 (5% グルコース水溶液) を 15 分間かけて静脈内持続投与し、自発呼吸下に心血管及び呼吸系パラメータに対する作用を検討した。以下の血行動態及び呼吸系パラメータを投与後 120 分まで記録した：血圧、心拍数、心電図、平均大腿動脈血流量、左心室内圧パラメータ (拡張末期圧、収縮期圧、 $dP/dt_{\max+}$ 、 $dP/dt_{\max-}$ 及び $dP/dt.P^{-1}$)、心拍出量、1 回拍出量、呼吸数、一回換気量、分時換気量、呼気及び吸気時間、呼気及び吸気流量、動脈血ガス (炭酸ガス分圧及び酸素分圧)、過剰塩基、標準重炭酸イオン濃度、 $\% O_2$ 飽和度及び pH。心電図は第 I～III 誘導、 aV_F 、 aV_R 及び aV_L を測定し、

第 II 誘導より波形の間隔 (RR, PR, QRS, QT 及び QTc) を計測した。QTc は Fridericia 及び Van de Water の補正式を用いて算出した。大腿動脈のコンダクタンス及び総末梢血管抵抗も計算した。血漿中デガレリクス濃度及び血漿中ヒスタミン濃度測定のための採血も行った。1 mg/kg では、心筋収縮力の指標である $dP/dt.P^{-1}$ の増加が一過性に認められた。その他血圧及びそれに伴う左室内圧の一過性で軽度な低下およびその後の軽度な上昇もみられたが、これらの低下については 1 例で一過性に血圧が低下したことに主に起因し、この 1 例は被験物質投与前にも同様な変動を示したこと、並びに上昇についてはより高投与量である 3 mg/kg で認められないことから、本薬に起因する可能性は少ないと推察された。3 mg/kg では、 $dP/dt.P^{-1}$ の増加とともに、持続投与開始後 30 分間に中等度の血圧低下及び左心室収縮期圧低下が認められた。その他の心血管系及び呼吸系パラメータでは 3 mg/kg まで明らかな影響は認められなかった。血漿中ヒスタミン濃度は、1 mg/kg の持続投与開始後 90 及び 120 分に統計学的に有意に増加したが、3 mg/kg では有意な変化は認められず、心血管系の変化との明らかな相関は認められなかった。血漿中デガレリクスの C_{max} は 1 例を除き 15 分間の投与終了時にみられ、1 mg/kg では 1400~7980 ng/mL, 3 mg/kg では 4660~12700 ng/mL の範囲であった。最終採血ポイントである持続投与開始後 120 分で血漿中デガレリクス濃度は最低となり、1 mg/kg では 766~1550 ng/mL, 3 mg/kg では 1940~3820 ng/mL の範囲であった。

2.6.2.4.1.2.7 無麻酔サルに皮下投与したときの心血管系に対する作用………添付資料 4.2.1.3-8

既に実施されていたイヌでの心血管系に対する作用を調べる試験 (2.6.2.4.1.2.4 無麻酔イヌに皮下投与したときの心血管系及び呼吸系に対する作用) では、皮下投与での最高投与量は 3 mg/kg であったので、当該試験では無麻酔カニクイザルに 20 mg/kg を 3 回皮下投与したときの血圧、心拍数及び心電図に対する影響を検討した。なお、当初は他の心血管系試験と同様にイヌを試験に用いる動物種としていたが、事前に実施した忍容性試験 (2.6.2.4.3.5.5 イヌにおける忍容性) で、イヌは高い投与量の皮下投与でヒスタミン遊離に基づくと考えられる顕著な症状を示し評価は困難と考えられたため、サルを選択した。テレメトリー装置を埋め込んだ雄性サル 4 例を用い、第 1 日に溶媒 (5%マンニトール水溶液)、第 2~4 日に 3 日間連続でデガレリクス酢酸塩 20 mg/kg を毎日ほぼ同じ時間に皮下投与した。投与液量は 0.5 mL/kg とし、3 箇所投与部位に均等に皮下投与した (約 0.17 mL/kg/部位)。データの記録は投与前の最低 30 分から第 4 日の最終投与後約 24 時間まで行うとともに、第 6 及び 11 日に各例について短時間 (約 1 時間)、第 30 日に約 24 時間行った。血圧、心拍数及び心電図、並びに血漿中デガレリクス濃度を測定した。心電図は第 II 誘導を測定し、波形の間隔 (RR, PR, QRS, QT 及び QTc) を計測した。QTc は Fridericia の補正式 ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) 及び個体別の補正式 ($QTcQ = QT + \#(0.5-RR)$)、#はサルの各個体固有の補正值であり、溶媒を投与した日の心拍数の範囲で作成した RR 間隔に対する QT 間隔のプロットから得られた直線の傾きを示す) により算出した。その結果、一般状態については、20 mg/kg の 3 回投与後 24 時間 (第 4 日) に、4 例中 2 例で 3 箇所投与部位のうち各一箇所炎症が認められた他は、特に明らかな変化は認められなかった。溶媒投与では照明サイクルの暗期 (睡眠期) に血

圧及び心拍数は低下したが、3回目の20 mg/kg投与後、血圧及び心拍数は暗期（睡眠期）においても明期（覚醒期）と同様な値を維持し、溶媒投与時と比較して有意な差が認められた。この血圧への影響は、程度は弱いものの投与後30日の測定でも認められた。心電図に関し、3回目の20 mg/kg投与後に、心拍数への影響と連動して暗期にQTcFの短縮傾向がみられたものの、個体ごとの補正を行ったQTcQでは変化は認められず、心電図への影響はないものと推察された。 t_{\max} は大部分の場合本薬投与後の24時間であった。投与後24時間の血漿中デガレリクス濃度は第1、2及び3回目の投与後でそれぞれ71.8～804、110～1370及び220～1530 ng/mLの範囲であった。

2.6.2.4.1.2.8 無麻酔ラットに皮下投与したときの呼吸系に対する作用……添付資料4.2.1.3-9

無麻酔の雌雄ラットにデガレリクス酢酸塩（0.03、0.3及び3 mg/kg）又は溶媒（5%マンニトール水溶液）を皮下投与し、全身プレチスモグラフ法により呼吸系パラメータに対する作用を検討した。呼吸系パラメータ（呼吸数、最大呼気及び吸気流量、呼気及び吸気時間、気道抵抗及び一回換気量）は投与後4時間まで、及び遅発性の変化を検討するために投与後24時間（第2日）及び336時間（第15日）に30分間記録した。本薬（0.03、0.3及び3 mg/kg）はラットの呼吸系パラメータに影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.2.9 無麻酔ラットに皮下投与したときの呼吸系に対する作用……添付資料4.2.1.3-10

本試験では、前述の試験（2.6.2.4.1.2.8 無麻酔ラットに皮下投与したときの呼吸系に対する作用）よりも高い投与量までの皮下投与を行い、呼吸系への影響を検討した。雄性ラットにデガレリクス酢酸塩（0.5、5及び50 mg/kg）又は溶媒（5%マンニトール水溶液）を皮下投与し、プレチスモグラフ法により呼吸系パラメータを投与後240分まで測定した。以下のパラメータを測定した：呼吸数、一回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間（TE）、最大呼気流量（PEF）、最大吸気流量（PIF）、拡張時間（RT：呼気開始から一回換気量が30%になるまでの時間）及び気道抵抗の指標（ $Penh$ [$Penh = ((TE/RT)-1) \cdot (PEF/PIF)$]）。50 mg/kg投与例では血漿中デガレリクス濃度測定用の採血を投与後240分に行った。0.5、5及び50 mg/kg投与により、0.5及び50 mg/kgで吸気時間に統計学的に有意な変化がみられたが、変化の程度は非常に小さく、投与量依存的でないことから生物学的な意義はないものと考えられた。その他に統計学的に有意な変化は認められなかった。50 mg/kgにおける血漿中デガレリクス濃度は411 ng/mLであった。

2.6.2.4.2 フォローアップ試験

フォローアップ試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.4.3 補足的安全性薬理試験

2.6.2.4.3.1 中枢神経系に対する作用

2.6.2.4.3.1.1 マウスの一般状態及び行動に対する作用…………… 添付資料 4.2.1.3-11 (参)

デガレリクス酢酸塩 (0.3, 1, 3, 10 及び 30 mg/kg) 又は溶媒 (5%マンニトール水溶液) をマウスに皮下投与し, Irwin 法により中枢神経系に対する作用を検討した。その結果, 1~10 mg/kg で投与後 15 分に一過性にみられた接触反応の亢進を除き, 10 mg/kg まで明らかな影響はみられなかった。最高投与量の 30 mg/kg では, 外部刺激に対する反応亢進 (接触反応の亢進, 恐怖感の増加) 及び振戦が認められたが, 接触反応の亢進が投与後 24 時間の時点でも観察された以外は, いずれも投与後 30 分以内に消失した。

2.6.2.4.3.1.2 ラットの一般状態及び行動, 運動量, 協調運動及び痙攣閾値に対する作用

…………… 添付資料 4.2.1.3-12 (参)

デガレリクス酢酸塩をラットに皮下投与し, 一般状態及び行動の観察 (Irwin 法), 運動量測定, 回転棒検査及び電撃刺激痙攣閾値測定を行った。Irwin 法による一般状態及び行動の観察では, 本薬 (0.03, 0.3, 3 及び 30 mg/kg) 又は溶媒 (5%マンニトール水溶液) を投与した。0.03 mg/kg では一般状態に影響は認められなかったが, 0.3 mg/kg 以上で接触反応の亢進及び筋緊張の低下, 3 mg/kg 以上では恐怖感の増加及び軽度の鎮静がみられた。30 mg/kg におけるこれらの変化は, 接触反応の亢進が投与後 24 時間の時点でも認められた以外は, いずれも投与後 30 分又は 1 時間以内に消失した。運動量測定, 回転棒検査及び電撃刺激痙攣閾値測定では, 0.03, 0.3 及び 3 mg/kg を投与した。本薬は 3 mg/kg までラットの運動量及び回転棒検査による協調運動に明らかな影響を及ぼさなかった。電撃刺激痙攣閾値は 0.03 mg/kg で有意に高かったが, 0.3 及び 3 mg/kg では影響なく, 用量依存性は認められなかった。

2.6.2.4.3.2 自律神経系に対する作用…………… 添付資料 4.2.1.3-13

血圧測定用カテーテルを測定開始の約 24 時間前に埋め込んだ無麻酔正常血圧ラットにデガレリクス酢酸塩 (0.03, 0.3 及び 3 mg/kg) 又は溶媒 (5%マンニトール水溶液) を皮下投与し, ニトロプルシッド (1~50 µg/kg 静脈内投与) 及びフェニレフリン (1~25 µg/kg 静脈内投与) により誘発されるそれぞれ降圧及び昇圧による圧レセプター反射 (血圧-心拍数相関), フェニレフリン (1~25 µg/kg 静脈内投与) による血圧上昇を指標とした α アドレナリンレセプター, 及びセロトニン (3~30 µg/kg 静脈内投与) による徐脈及び降圧を指標としたそれぞれ 5-HT₃ 及び 5-HT₁ レセプターに対する作用を検討した。

その結果, 本薬は 3 mg/kg までニトロプルシッド, フェニレフリン及びセロトニンによる血圧及び心拍数変化に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.3.3 消化器系に対する作用……………添付資料 4.2.1.3-14

ラットの消化管輸送能に対するデガレリクス酢酸塩（0.03, 0.3 及び 3 mg/kg）皮下投与の影響を炭末法（10%炭末懸濁液の経口投与）により検討した。溶媒として 5%マンニトール水溶液を投与した。本薬は 3 mg/kg まで炭末の消化管移動率に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.3.4 尿排泄に対する作用 ……………添付資料 4.2.1.3-15

生理食塩液（50 mL/kg）負荷ラットの尿排泄に対するデガレリクス酢酸塩（0.03, 0.3 及び 3 mg/kg）皮下投与の影響を検討した。溶媒として 5%マンニトール水溶液を投与した。本薬は 3 mg/kg まで投与後 0～2.5 時間及び 2.5～5 時間の尿流量，尿 pH，ナトリウム，カリウム及びクロライドの尿中排泄量及び排泄率，リン及びカルシウムの尿中排泄量，糸球体ろ過量及び自由水クリアランスに影響を及ぼさず，投与後 5 時間に麻酔下に採取した膀胱内残尿量にも影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.3.5 ヒスタミン遊離に対する作用

2.6.2.4.3.5.1 ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用

……………添付資料 4.2.1.3-16（参）

単離したラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対するデガレリクス（300 µg/mL）の作用をアバレリクス及びセトロレリクスと比較した（表 2.6.2- 6）。本薬（300 µg/mL, 163 µmol/L）は肥満細胞からのヒスタミン遊離を 40%亢進した。アバレリクス（30～300 µg/mL）は濃度依存的にヒスタミン遊離を亢進し，50%亢進する濃度（EC₅₀）は 100 µg/mL（62 µmol/L）であった。セトロレリクス（100 µg/mL, 62 µmol/L）はヒスタミン遊離を 83%亢進した。

2.6.2.4.3.5.2 ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用

……………添付資料 4.2.1.3-17（参）

上記の試験（2.6.2.4.3.5.1 ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用）と同様な方法により，単離したラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対するデガレリクス（30～300 µg/mL）の作用を検討した（表 2.6.2- 6）。本薬（30～300 µg/mL）は濃度依存的にラット肥満細胞からのヒスタミン遊離を亢進し，EC₅₀ 値は 170 µg/mL（89 µmol/L）であった。セトロレリクスは 100 µg/mL（62 µmol/L）でヒスタミン遊離を 94%亢進させた。上記試験の成績と合わせ，ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する本薬の亢進作用はセトロレリクスより弱く，アバレリクスと同等あるいは弱いことが示唆された。

表 2.6.2-6 ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対するデガレリクス、アバレリクス及びセトロレリクスの作用（ベースライン値に対する相対的な増加%で表示）

濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	2 回目の試験 (2.6.2.4.3.5.2 項)		1 回目の試験 (2.6.2.4.3.5.1 項)		
	デガレリクス	セトロレリクス	デガレリクス	セトロレリクス	アバレリクス
30	18	-	-	-	32
100	37	94	-	83	62
300	69	-	40	-	73
EC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	170				100

- : 実施せず

2.6.2.4.3.5.3 ヒト皮膚標本からのヒスタミン遊離に対する作用

..... 添付資料 4.2.1.3-18 (参)

ヒト摘出皮膚標本からのヒスタミン遊離に対するデガレリクス (3, 30 及び 300 $\mu\text{g/mL}$) の作用を検討した (表 2.6.2-7)。ヒト摘出皮膚標本からのヒスタミン遊離を, デガレリクスは 3, 30 及び 300 $\mu\text{g/mL}$ (1.6, 16, 及び 158 $\mu\text{mol/L}$) でそれぞれ-2%, 3%及び 27%亢進させた。同様にアバレリクス (3, 30 及び 300 $\mu\text{g/mL}$) は 300 $\mu\text{g/mL}$ (179 $\mu\text{mol/L}$) で 362%, セトロレリクス (3, 30 及び 300 $\mu\text{g/mL}$) は 30 $\mu\text{g/mL}$ (19 $\mu\text{mol/L}$) で 404%, ガニレリクス (1, 10 及び 100 $\mu\text{g/mL}$) は 100 $\mu\text{g/mL}$ (54 $\mu\text{mol/L}$) で 84%ヒスタミン遊離を亢進させた。この結果から, 本薬のヒト皮膚におけるヒスタミン遊離作用は, アバレリクス, セトロレリクス及びガニレリクスより弱いことが示唆された。

表 2.6.2-7 ヒト皮膚標本からのヒスタミン遊離に対するデガレリクス、アバレリクス、セトロレリクス及びガニレリクスの作用（ベースライン値に対する相対的な増加%で表示）

濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	デガレリクス	アバレリクス	セトロレリクス	ガニレリクス
1	-	-	-	6
3	-2	56	67	-
10	-	-	-	7
30	3	143	404	-
100	-	-	-	84
300	27	362	279	-

- : 実施せず

2.6.2.4.3.5.4 ラット皮膚血管透過性に対する作用 添付資料 4.2.1.3-19

デガレリクス酢酸塩 (1 及び 3 mg/部位) をラットの背部皮膚に皮内投与したときの皮膚血管透過性に対する影響を, アザリン B 酢酸塩及びセトロレリクス酢酸塩と比較検討した。血管透過性は静脈内投与したエバンスブルーの血管からの漏出を指標とした。ラットの皮膚血管透過性に対して, 本薬 (1 及び 3 mg/部位) の皮内投与は 3 mg/部位まで影響を及ぼさなかった。同様に, アザリン B 酢酸塩 (1 及び 3 mg/部位) も 3 mg/部位まで影響を及ぼさなかったが, セトロレリクス酢酸塩 (0.1 mg/部位) では血管透過性の顕著な亢進が認められた。

2.6.2.4.3.5.5 イヌにおける忍容性……………添付資料 4.2.1.3-20 (参)

初期に実施した心血管系試験では皮下投与の最高投与量は 3 mg/kg であったことから、ICH S7A コアバッテリー試験として心血管系への影響をみる前に、イヌにより高い投与量を皮下投与した際の忍容性を検討した。1 例の雄性イヌにデガレリクス酢酸塩を 20 mg/kg, 40 mg/kg, 60 mg/kg, 60 mg/kg, 60 mg/kg の順に 1 日 1 回皮下投与する試験を行ったが、最初の 60 mg/kg の投与後、口腔粘膜の潰瘍性あるいは浮腫性炎症、耳の丘疹性炎症、頸部の浮腫等ヒスタミン遊離に起因すると思われる症状が認められ、その時点で投与は中止された。もう 1 例の雄性イヌに 20 mg/kg を 3 日間反復皮下投与したところ、2 回目投与以降に頸部の浮腫及び後肢の振戦が認められた。イヌはヒスタミンに対する感受性が高いことが知られている^{3,4}。一方、サルでは 50 mg/kg/4 週の 12 カ月反復皮下投与毒性試験でヒスタミン遊離に基づくと考えられる臨床症状は認められなかった(2.6.6.3.11 カニクイザルにおける 12 カ月皮下投与毒性試験)。これらの結果から、高投与量の皮下投与で実施する心血管系試験(2.6.2.4.1.2.7 無麻酔サルに皮下投与したときの心血管系に対する作用)では、ヒスタミン遊離による二次的な心血管系への影響がなく本薬の心血管系への直接作用を評価できると思われる、サルを選択した。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 作用機序及び薬理作用

デガレリクス酢酸塩は Ferring 社において創製された GnRH レセプターに対する競合的完全アンタゴニストである。本薬は 10 個のアミノ酸からなる水溶性ペプチドであり、皮下投与あるいは筋肉内投与をすると、投与部位でゲルを形成する物理化学的性質を有している。本薬の薬理学的性質を明らかにする目的で実施された各種非臨床動物試験(マウス、ラット及びイヌ)においては、投与部位で形成されたゲルからデガレリクスが持続的に放出されることにより、薬理作用が長期間持続する。今回の申請にあたり、本薬の薬理学的特性を示す各種非臨床試験を実施した。

デガレリクスはヒト GnRH レセプターへの GnRH-A の特異的結合を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 1.61 nmol/L であった(添付資料 4.2.1.1-1)。同じ実験条件下で求めたアバレリクスと GnRH の IC₅₀ 値は、それぞれ 0.75 及び 6.06 nmol/L であった。デガレリクスの GnRH レセプターに対する K_i 値は 1.68 ± 0.12 nmol/L であった(添付資料 4.2.1.1-2 (参))。GnRH レセプター以外の 37 種の各種レセプターに対する結合親和性を検討したところ、デガレリクスは GnRH レセプターに対する IC₅₀ 値の約 600 倍の濃度である 1000 nmol/L において、検討したいずれのレセプターに対しても、特異的基質の結合に対する変化率は 30%未満であった(表 2.6.2-2)。GnRH レセプター依存性のルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した HEK293 を用いて *in vitro* 機能評価試験を行った

ところ、デガレリクスは GnRH による濃度反応曲線とその最大反応を変化させることなく高濃度側にシフトさせた。その pA_2 値は 9.24 ± 0.10 であり、既存の GnRH アンタゴニスト（セトロレリクス、アザリン B、ガニレリクス）と同程度であった（表 2.6.2-3）。以上の結果より、デガレリクスは GnRH レセプターに対する選択的かつ競合的な完全アンタゴニストであることが示された。

ラットにおいて、デガレリクス酢酸塩は単回皮下投与により $1 \mu\text{g/kg}$ 以上の用量で有意な血漿中テストステロン低下作用を示し、その持続時間は用量に応じて延長した（図 2.6.2-1）。 3 mg/kg で投与後 2～12 週まで、また、 30 mg/kg で投与後 2～24 週まで、すべての投与例（8～20 例）で血漿中テストステロン値が定量下限未満（ $<0.2 \text{ nmol/L}$ ）にまで低下した。その後血漿中テストステロン値は徐々に上昇し、溶媒対照群値と同程度まで回復したが、回復に要する時間も用量が高い程長かった（表 2.6.2-4）。本薬 3 及び 30 mg/kg 投与群の血漿中 LH 値は、それぞれ血漿中テストステロン値が低値を示すのとはほぼ一致する期間において、溶媒対照群と比較して有意に低い値を示した（表 2.6.2-5）。本薬の血漿中テストステロン低下作用を既存の GnRH アンタゴニストであるアザリン B 酢酸塩、ガニレリクス TFA 塩、アバレリクス酢酸塩と比較したところ、いずれの投与群も 2 mg/kg の用量において、投与後 1 日で血漿中テストステロン値を同程度に低下させたが、溶媒対照群とはほぼ同程度に回復するまでの時間は、本薬が既存のアザリン B 酢酸塩、ガニレリクス TFA 塩、アバレリクス酢酸塩よりも長かった（図 2.6.2-2）。以上の結果より、ラットにおいて本薬は単回皮下投与により、投与後速やかに血漿中テストステロン値を低下させ、その作用は既存の GnRH アンタゴニストと比較してより持続的であることが明らかとなった。この持続的な血漿中テストステロン低下作用は、皮下投与部位で形成されたデガレリクスのゲルからデガレリクスが持続的に放出されることによるものと考えられた。また、本薬の血漿中テストステロン低下作用は可逆的であることも示された。

イヌにおいて、デガレリクス酢酸塩を皮下投与又は筋肉内投与したところ、投与したいずれの動物においても血清中テストステロン値が定量下限未満（ $<0.2 \text{ nmol/L}$ ）に低下した。これら動物の血清中テストステロン値と血漿中デガレリクス濃度を経時的に測定すると、血清中テストステロン値が定量下限未満の動物の血漿中デガレリクス濃度は少なくとも 5 ng/mL を維持していた（添付資料 4.2.1.1-7）。以上の結果より、イヌにおいては血漿中デガレリクス濃度が 5 ng/mL 以上に維持されていれば、定量下限未満の血清中テストステロン値の低下を期待できると考えられた。

アンドロゲン依存性ラット前立腺癌細胞 Dunning R-3327H 癌ラットを用いた試験において、デガレリクス酢酸塩（ 1 mg/kg ）を 1 カ月に 1 回反復皮下投与した群は、去勢術群と同程度の血漿中テストステロン低下作用（図 2.6.2-3 (C), (D), いずれも参考値）及び抗腫瘍作用を示した（図 2.6.2-3 (A), (B)）。既存の GnRH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩（ 1.5 mg/kg ）を 3 週に 1 回反復皮下投与した群は、投与後 2 日において溶媒対照群、本薬投与群及び去勢術群よりも高い血漿中テストステロン値を示した。その後徐々に本薬投与群及び去勢術群と同程度にまで低下した（図 2.6.2-3 (C), (D), いずれも参考値）。リュープロレリン酢酸塩は GnRH アゴニストであり、臨床において投与初期にテストステロンサージを引き起こすことが知られている⁵。本試験において、リュープロレリン酢酸塩投与群の血漿中テストステロン値の低下が本薬投与群及び去

勢術群と比較して遅い理由としてテストステロンサージによる可能性が考えられた。しかしながら、リュープロレリン酢酸塩投与群は本薬投与群及び去勢術群と同程度の抗腫瘍作用が認められ、最終評価日における腫瘍体積を比較するとリュープロレリン酢酸塩投与群と本薬投与群及び去勢術群の間には統計学的な有意な差は認められなかった（図 2.6.2-3 (A), (B)）。このことから本試験において、リュープロレリン酢酸塩投与群は血漿中テストステロン値の低下は遅かったが、抗腫瘍作用に及ぼす影響は少ないと考えられた。同じくアンドロゲン依存性ラット前立腺癌細胞 Dunning R-3327H 担癌ラットにおいて、既存の GnRH アゴニストであるトリプトレリン酢酸塩

(1 mg/kg) の 1 日 1 回反復皮下投与群、デガレリクス酢酸塩 (1 mg/kg) の 1 カ月に 1 回反復皮下投与群及び去勢術群の腫瘍増殖に対する作用を検討したところ、いずれの群も同程度の抑制効果を示した（図 2.6.2-4 (A), (B)）。アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌由来細胞 PAC120 担癌マウスを用いた試験においても、去勢術群と同様に、本薬 (2 mg/kg) は 2 週に 1 回（投与開始から 1, 13, 29 及び 43 日目）の反復皮下投与により腫瘍増殖を有意に抑制した（図 2.6.2-5）。一方、アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌由来細胞 PC-3 担癌マウスを用いた試験において、デガレリクス酢酸塩 (2 mg/kg) は、試験最終日の血漿中テストステロン値を溶媒対照群と比較して 90%以上低下させたものの、腫瘍増殖抑制作用は示さなかった（図 2.6.2-6 (参)）。以上の結果より、本薬はアンドロゲン依存性前立腺癌に対して、テストステロン低下作用に基づき、去勢術及び既存の GnRH アゴニスト（リュープロレリン酢酸塩及びトリプトレリン酢酸塩）と同程度の抗腫瘍作用を示すと考えられた。

以上をまとめると、デガレリクス酢酸塩は GnRH レセプターに対して選択的かつ競合的な完全アンタゴニストとして作用することにより、動物において単回皮下投与後 24 時間以内に血中テストステロン値を去勢術と同程度にまで速やかに低下させ、その作用は 2 mg/kg で 1 カ月以上持続することが示された。また、本薬は反復皮下投与することにより更に持続的な血中テストステロン低下作用を示すことが可能であり、その作用によって、アンドロゲン依存性前立腺癌に対する抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。したがって、本薬は血中テストステロン低下作用に基づく前立腺癌の内分泌療法剤として、既存の GnRH アゴニストと同等の抗腫瘍効果を示す薬物になり得ると考えられた。

2.6.2.6.2 安全性薬理作用

初期に実施された中枢神経系試験 (Irwin 法) では、マウス及びラットへの本薬皮下投与により、30 mg/kg で外部刺激に対する反応性亢進（接触反応の亢進及び恐怖感の増加）等が認められた

(2.6.2.4.3.1.1 マウスの一般状態及び行動に対する作用, 2.6.2.4.3.1.2 ラットの一般状態及び行動、運動量、協調運動及び痙攣閾値に対する作用)。これらの変化の多くは投与後 30 分又は 1 時間以内に消失した。ラットへの 2 週間皮下投与毒性試験 (2.6.6.3.2 ラットにおける 2 週間皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験) において、0.03～3 mg/kg の初回投与における t_{max} は 1～4 時間であり、上記の症状変化と血漿中デガレリクス濃度との推移は必ずしも相関していない可能性も推察された。一方、その後実施された中枢神経系試験 (Irwin 法) では、より高い投与量である 50 mg/kg

までをラットに皮下投与したが、一般状態及び行動に明らかな影響は認められなかった

(2.6.2.4.1.1 中枢神経系に及ぼす作用)。この初期に実施された試験とその後実施された試験との結果の相違についての理由は明らかでないが、その後実施された試験と同様に、マウス及びラットに 100 mg/kg までの投与量で 2 週間に 1 回それぞれ 13 週間及び 26 週間皮下投与した毒性試験 (2.6.6.3.1 マウスにおける 13 週間皮下投与毒性試験, 2.6.6.3.6 ラットにおける 26 週間皮下投与毒性試験), 並びにサルに 50 mg/kg までの投与量で 4 週間に 1 回 12 カ月間皮下投与した毒性試験 (2.6.6.3.11 カニクイザルにおける 12 カ月皮下投与毒性試験) においても、中枢作用を示唆する所見は認められなかった。無麻酔イヌの心血管系及び呼吸系試験において、本薬の 1 mg/kg 以上の静脈内投与で鎮静や振戦が認められたが、1 mg/kg 静脈内投与直後の血漿中デガレリクス濃度 (C_0) は 5373 ng/mL であり、申請用法・用量におけるヒトの推定 C_{max} と 77 倍の乖離がみられた。また、本薬は皮下投与によりラットの運動量及び回転棒検査による協調運動に対して 3 mg/kg まで影響を及ぼさず、電撃刺激痙攣閾値に対しても、用いた最低投与量である 0.03 mg/kg では有意に高かったものの、より高い投与量の 0.3 及び 3 mg/kg では変化なく、用量依存性のある影響を及ぼさなかった。以上の成績より、本薬は中枢神経系に対して顕著な作用を示さないものと推察された。

hERG 試験において、本薬は 20 µg/mL の濃度で 26.2% の hERG 電流抑制作用を示したが、溶媒投与 (抑制率: 17.6%) との間に統計学的な有意差は認められなかった。この濃度と申請用法・用量におけるヒトの推定 C_{max} との間には 286 倍の乖離があった。また、本薬は 20 µg/mL までの濃度でイヌ心プルキンエ線維標本の活動電位に影響を及ぼさなかった。心血管系に関する *in vivo* 試験としては、ハロセン麻酔イヌ及び無麻酔イヌへの皮下投与試験、ペントバルビタール麻酔イヌ及び無麻酔イヌへの静脈内投与試験、並びに無麻酔サルへの皮下試験を実施した。イヌへの皮下投与試験では、ハロセン麻酔イヌにおいて本薬は検討した最高投与量である 3 mg/kg まで血圧、心拍数、心電図、左心室内圧、左心室内圧最大立ち上がり速度、心拍出量、冠動脈血流量、腎動脈血管抵抗及び大腿動脈血管抵抗等の心血管系パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。無麻酔イヌにおいても、本薬は検討した最高投与量である 3 mg/kg まで血圧、心拍数及び心電図に明らかな影響を及ぼさなかった。なお、無麻酔イヌにおいて軽度の ST 低下や T 波形変化 (QT 間隔には変化なし) 等が散見されたが、投与量や発現時間との関連はみられず、本薬投与に起因する変化である可能性は少ないものと推察された。一方、静脈内投与試験では、ペントバルビタール麻酔イヌにおいて、本薬の 1 mg/kg 以上で心収縮力の指標である $dP/dt.P^{-1}$ の増加、3 mg/kg で中等度の血圧低下及び左心室収縮期圧低下が認められた。また、無麻酔イヌにおいて、0.3 mg/kg で一過性の軽度の心拍数減少、1 mg/kg で一過性の血圧上昇及び心拍数増加、3 mg/kg で一過性の血圧上昇に続く顕著な血圧低下等が認められた。心血管系に影響がみられたペントバルビタール麻酔イヌにおける 1 mg/kg 及び無麻酔イヌにおける 0.3 mg/kg の C_0 はそれぞれ 1400~7980 ng/mL 及び 3210 ng/mL であった。なお、ペントバルビタール麻酔イヌへの静脈内投与では、認められた循環器変化と血漿中ヒスタミン濃度との間に明らかな相関は認められなかったが、無麻酔イヌでヒ

スタミンに基づくと推察される一般状態の変化が認められていることから、イヌでの心血管系の変化にヒスタミンが関与している可能性は否定出来ないものと思われた。

無麻酔サルにおいて、本薬は 20 mg/kg の 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与により 2 回目投与まで血圧、心拍数及び心電図に明らかな影響を及ぼさなかった。3 回目投与後の照明サイクル暗期では、媒体投与時の暗期にみられるような血圧及び心拍数の低下が認められず、明期に近い値が維持された。しかし、投与前値から比較して明らかな変動はなく、血圧及び心拍数の暗期における維持が本薬の心血管系への直接作用である可能性は少ないものと推察された。無麻酔サルへの 20 mg/kg の 3 日間反復皮下投与において、 t_{max} は概ね投与後 24 時間に認められたが、3 回目投与後 24 時間の血漿中デガレリクス濃度は 220～1530 ng/mL であり、申請用法・用量におけるヒトの推定 C_{max} との間には 3～22 倍の乖離があった。

サルの 12 カ月皮下投与毒性試験 (2.6.6.3.11 カニクイザルにおける 12 カ月皮下投与毒性試験) ではヒスタミン遊離に基づくと考えられる症状は認められておらず、サルはイヌよりもヒスタミン遊離に基づく二次的循環器作用の影響を受け難いことが推察される。上記の無麻酔サルの成績より、臨床において本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性は少ないものと考えられた。

ラットのプレチスモグラフ法による呼吸系試験において、本薬は 50 mg/kg までの皮下投与で呼吸数、一回換気量、分時換気量、最大呼気流量、最大吸気流量、呼気時間、吸気時間及び気道抵抗等の呼吸パラメータに影響を及ぼさなかった。また、無麻酔イヌにおいて、本薬は 3 mg/kg までの皮下投与で呼吸数に影響を及ぼさなかった。静脈内投与では本薬は 1 及び 3 mg/kg で呼吸数を一過性に増加させたが、同時に認められた循環動態や一般状態の変化に起因した変化であることが推察された。ペントバルビタール麻酔イヌでは、本薬は 3 mg/kg までの静脈内投与で呼吸数、一回換気量、分時呼気量、呼気及び吸気時間、呼気及び吸気流量及び動脈血ガス等の呼吸パラメータに影響を及ぼさなかった。

その他、本薬の 3 mg/kg までの皮下投与は、ニトロプルシッド、フェニレフリン及びセロトニンの静脈内投与によるラットの血圧及び心拍数変化に影響を及ぼさず、圧レセプター反射、 α レセプター及び 5-HT₁/5-HT₃ レセプターに影響を与えないことが示唆された。また、本薬は 3 mg/kg までの皮下投与により、ラットの消化管輸送能及び尿排泄に影響を及ぼさなかった。

GnRH アンタゴニストについては、過去、強いヒスタミン遊離作用を示す複数の化合物が知られている。そこで、本薬のヒスタミン遊離に及ぼす影響を、他の比較的ヒスタミン遊離作用が弱いとされている GnRH アンタゴニスト (アバレリクス酢酸塩、セトロレリクス酢酸塩、ガニレリクス酢酸塩及びアザリン B 酢酸塩) と比較した。In vitro 試験として、ラット腹腔肥満細胞及びヒト皮膚標本におけるヒスタミン遊離作用を検討した。ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を、本薬は 300 μ g/mL (163 μ mol/L) で 40%、アバレリクスは 300 μ g/mL (185 μ mol/L) で 73%、セトロレリクスは 100 μ g/mL (62 μ mol/L) で 83%それぞれ亢進させた。ヒスタミン遊離を 50%亢進する濃度 (EC₅₀) は、本薬では 170 μ g/mL (89 μ mol/L)、アバレリクスでは 100 μ g/mL (62 μ mol/L) であった (表 2.6.2- 6)。また、ヒト皮膚標本からのヒスタミン遊離を、本薬は 300 μ g/mL (158 μ mol/L) で 27%、アバレリクスは 300 μ g/mL (179 μ mol/L) で 362%、セトロレリクスは 30 μ g/mL (19 μ mol/L) で

404%, ガニレリクスは 100 µg/mL (54 µmol/L で 84%亢進させた (表 2.6.2- 7)。このように, *in vitro* における本薬のヒスタミン遊離作用は, アバレリクス, セトロレリクス及びガニレリクスよりも弱かった。上記のラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する本薬の EC₅₀ 値 (170 µg/mL, 89 µmol/L) と申請用法・用量におけるヒトの推定 C_{max} (70 ng/mL) との間には 2429 倍の乖離があった (表 2.6.2- 8)。 *In vivo* でのラット皮膚血管透過性試験では, 本薬及びアザリン B 酢酸塩は 3 mg/部位の皮内投与で血管透過性に影響を及ぼさなかった。一方, セトロレリクス酢酸塩は 0.1 mg/部位で血管透過性を亢進させた。また, イヌの忍容性試験では, 本薬を 20, 40, 60, 60 及び 60 mg/kg の順に 1 日 1 回皮下投与, 並びに 20 mg/kg の 3 日間反復皮下投与することにより浮腫等のヒスタミン遊離に基づくと考えられる症状が認められたが, 一般的にイヌはヒスタミンに対する感度が高い動物種であることが知られている^{3,4}。これらのことからサルでヒスタミン遊離作用を検討したところ, サルの心血管系試験では 20 mg/kg の 3 日間反復皮下投与で, 投与部位の一部に炎症が認められた他は, ヒスタミン遊離を示唆する変化は認められなかった。更に, 最高投与量 50 mg/kg/4 週で実施したサル 12 カ月間皮下投与毒性試験 (2.6.6.3.11 カニクイザルにおける 12 カ月皮下投与毒性試験) においてもヒスタミン遊離に基づくと考えられる症状は認められなかった。サルへの 20 mg/kg 3 日間反復皮下投与における血漿中デガレリクス濃度は 220~1530 ng/mL であり, 申請用法・用量におけるヒトの推定 C_{max} との間には 3~22 倍の乖離があった。以上の成績より, 本薬のヒスタミン遊離作用は, 他の GnRH アンタゴニストと同等あるいは弱いことが示唆された。

表 2.6.2-8 主な安全性薬理試験における各評価指標とその曝露量, 並びにヒトでの推定曝露量との比率に関する概括表

試験	指標	投与量	<i>in vitro</i> 又は 週血漿中濃度	ヒト C_{max} との 比率
海外第 III 相試験 〔CS21〕を基にし た推定値	申請用法・ 用量	初回用量 240 mg 維持用量 80 mg/4 週	推定 C_{max} = 70 ng/mL	1
安全性薬理試験				
ラット, 中枢神経 系 (Irwin)	無作用量	50 mg/kg 皮下投与	267 ng/mL ^{a)}	3.8
hERG 試験	無作用濃度	NA	20 µg/mL	286
イヌ, 心プルキン エ線維	無作用濃度	NA	20 µg/mL	286
麻酔イヌ, 心血管 系	無作用量	3 mg/kg 皮下投与	27~ 48 ng/mL	0.4~0.69
無麻酔イヌ, 心血 管系, 呼吸系	無作用量	3 mg/kg 皮下投与	1.91~40.3 ng/mL	0.03~0.58
麻酔イヌ, 心血管 系, 呼吸系	無作用量	≤ 1 mg/kg 静脈内投 与	≤ 1400 ng/mL	≤ 20
無麻酔イヌ, 心血 管系, 呼吸系	無作用量	0.03 mg/kg 静脈内 投与	290 ng/mL	4.1
サル, 心血管系	無作用量	20 mg/kg 皮下投与 × 3 日間	220~1530 ng/mL	3~22
ラット, 呼吸系	無作用量	50 mg/kg 皮下投与	411 ng/mL	5.9
ラット腹腔肥満細 胞, ヒスタミン遊 離	EC ₅₀	NA	170 µg/mL	2429
ラット, 皮膚血管 透過性	血管透過性 の増加なし	3 mg/部位 皮内投与	NE	NE
イヌ, 忍容性 (ヒスタミン遊離 を示唆する反応)	作用発現量	≤ 20 mg/kg 皮下投与 × 3 日間	NE	NE

NA: 該当せず, NE: 実施せず

a) ラットにおける 26 週間皮下投与毒性試験 (2.6.6.3.6 ラットにおける 26 週間皮下投与毒性試験) の初回投与後の C_{max} を使用した。

主な安全性薬理試験における各評価指標とその曝露量, 並びにヒトでの推定曝露量との比率に関する概括を表 2.6.2-8 に示す。本薬は非臨床試験で良好な安全性薬理プロファイルを示した。

中枢神経系試験 (Irwin 法) 及び呼吸系試験は, 反復皮下投与毒性試験で中等度の投与部位の反応を示す高投与量 (50 mg/kg) まで実施されたが, 無作用量 (50 mg/kg) での血漿中デガレリクス濃度と申請用法・用量でのヒトの推定 C_{max} との乖離はそれぞれわずかに 3.8 倍及び 5.9 倍であった。これは, 本薬の投与量の増加に伴う C_{max} の増加が投与量の増加比率に比べて小さかったことによるが, その理由として本薬が皮下投与によりゲルを形成する特性を有することが関係している可能性も推察される。なお, 反復投与後により高い血漿中デガレリクス濃度が得られている毒性試験 (2.6.6.3.10 カニクイザルにおける 2 週間皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験) でも中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する症状は認められなかった。心血管系に関して, イヌへの皮下投与では検討した最高投与量 (3 mg/kg) での血漿中デガレリクス濃度は申請用法・用量での

ヒトの推定 C_{max} に十分に達しなかった。イヌへの静脈内投与では心血管系に影響が認められたが、イヌではヒスタミン遊離の影響を否定出来ないと考えられた。ヒスタミンによる二次的な心血管系作用が少ないと思われる無麻酔サルへの 20 mg/kg の 3 日間反復皮下投与では心血管系に明らかな影響は認められなかった。この無麻酔サル試験で得られた血漿中デガレリクス濃度及び hERG 電流並びにイヌ心プルキンエ線維の活動電位に影響を及ぼさなかった濃度 (20 µg/mL) と申請用法・用量におけるヒトの推定 C_{max} との乖離はそれぞれ 3~22 倍及び 286 倍であった。

ラット腹腔肥満細胞における本薬のヒスタミン遊離作用の EC_{50} 値は申請用法・用量でのヒトの推定 C_{max} の 2429 倍であり、本薬のヒスタミン遊離作用は他剤と比較して同等または弱いことが示唆された。以上のように、本薬は良好な安全性薬理プロファイルを有していると考えられた。

以上の結果より、本薬は選択的かつ競合的な GnRH 完全アンタゴニストとして作用することによって、皮下投与後速やかかつ持続的な血中テストステロン低下作用を示し、アンドロゲン依存性前立腺癌に対して抗腫瘍作用を示すと考えられた。また、本薬は良好な安全性薬理学的プロファイルを有していた。

2.6.2.7 図表

図表は各項の本文中の適切な場所に挿入した。

2.6.2.8 参考文献

- 1 Phillips A, Hahn DW, McGuire JL, Ritchie D, Capetola RJ, Bowers C, et al. Evaluation of the anaphylactoid activity of a new LHRH antagonist. Life Sci. 1988;43:883-888.
- 2 Hahn DW, McGuire JL, Vale WW, Rivier J. Reproductive/endocrine and anaphylactoid properties of an LHRH-antagonist, ORF 18260 [Ac-DNAL¹(2), 4FDPhe², D-Trp³, D-Arg⁶]-GnRH. Life Sci. 1985;37:505-514.
- 3 Mori K, Maru C, Takasuna K. Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro. J Pharm Pharmacol. 2000;52:577-584.
- 4 Hisatomi A, Kimura M, Maeda M, Matsumoto M, Ohara K, Noguchi H. Toxicity of polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60 (HCO-60) in experimental animals. J Toxicol Sci. 1993;18 Suppl III: 1-9.
- 5 Van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: Rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? Urology 2008;71(6):1001-1006.

目次

2.6.3	薬理試験の概要表	2
2.6.3.1	薬理試験：一覧表	2
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3	副次的薬理試験	9
2.6.3.4	安全性薬理試験	10
2.6.3.5	薬理学的薬物相互作用試験	15

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

2.6.3.1.1 薬理試験：一覧表（その1）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
効力を裏付ける試験 レセプター結合親和性	ヒト GnRH レセプター	<i>in vitro</i>	Ferring Research Institute Inc.	PHA-02	4.2.1.1-1
	ヒト GnRH レセプター	<i>in vitro</i>	Ferring Research Ltd.	PHA-16	4.2.1.1-2（参）
	レセプター結合選択性	<i>in vitro</i>		PHA-02	4.2.1.1-3
	アンタゴニスト作用	<i>in vitro</i>	Ferring Research Institute Inc.	PHA-01	4.2.1.1-4
<u>テストステロン低下作用</u> ラットにおける作用	ラット, SD	皮下投与		PHA9818	4.2.1.1-5
	ラット, CD	皮下投与		TOX-04	4.2.3.1-3
	イヌにおける作用	皮下投与		PHA-07	4.2.1.1-6
		皮下投与 筋肉内投与		FRG053	4.2.1.1-7
<u>前立腺癌に対する抗腫瘍作用</u> アンドロゲン依存性前立腺癌に 対する作用	Dunning R-3327H 細胞を皮下移植したラット, Copenhagen	皮下投与		PHA-01	4.2.1.1-8
	PAC120 細胞を皮下移植したマウス, Swiss nude(nu/nu)	皮下投与		PHA-02	4.2.1.1-9（参）
		皮下投与		PHA-19 (Study B)	4.2.1.1-11
	PC-3 細胞を皮下移植したマウス, Swiss nude(nu/nu)	皮下投与		PHA-13	4.2.1.1-10（参）
アンドロゲン非依存性前立腺癌に 対する作用					

2.6.3.1.1 薬理試験：一覧表（その2）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
副次的薬理試験 実施せず					
安全性薬理試験 <u>コアバッテリー試験（中枢神経系）</u> - 一般状態及び行動観察（Irwin 法） ^a	ラット，SD	皮下投与	■	2372	4.2.1.3-1
<u>コアバッテリー試験（心血管系及び呼吸系）</u> - hERG 電流 ^a - 活動電位 ^a - 血圧，心拍数，心電図，左心室内圧，心拍出量，大腿動脈血流量等 ^a - 血圧，心拍数，心電図，呼吸数 ^a - 血圧，心拍数，心電図，呼吸数 ^a - 血圧，心拍数，心電図，左心室内圧，大腿動脈血流量，呼吸数，呼吸流量，血液ガス等 ^a - 血圧，心拍数，心電図 ^a	hERG cDNA を発現させた HEK293 細胞 単離イヌ心プルキンエ線維 イヌ，ビーグル イヌ，ビーグル イヌ，ビーグル イヌ，ビーグル サル，カニクイ	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i> 皮下投与 皮下投与 静脈内投与 静脈内投与 皮下投与	■ ■ ■ ■	PHA0204 PHA0203 PHA9904 PHA0004 PHA0005 TOX0118 TOX0402	4.2.1.3-2 4.2.1.3-3 4.2.1.3-4 4.2.1.3-5 4.2.1.3-6 4.2.1.3-7 4.2.1.3-8
<u>コアバッテリー試験（呼吸系）</u> - プレチスモグラフィ法 ^a - プレチスモグラフィ法 ^a	ラット，Wistar ラット，SD	皮下投与 皮下投与	■ ■	PHA9906 PHA0401	4.2.1.3-9 4.2.1.3-10

a：GLP 陳述書を含む報告書

2.6.3.1.1 薬理試験：一覧表（その3）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
補足的安全性薬理試験 - 中枢神経系 - 一般状態及び行動観察（Irwin 法） - 一般状態及び行動観察（Irwin 法） - 自律神経系 ^a - 消化器系 ^a - 尿排泄 ^a - ヒスタミン遊離 - 腹腔内肥満細胞 - 腹腔内肥満細胞 - ヒト皮膚 - 皮膚血管透過性 ^a - イヌ忍容性	マウス, NMRI ラット, Wistar ラット, Wistar ラット, Wistar ラット, Wistar ラット, SD, 単離した腹腔内肥満細胞 ラット, SD, 単離した腹腔内肥満細胞 ヒト皮膚 ラット, Wistar イヌ, ビーグル	皮下投与 皮下投与 皮下投与 皮下投与 皮下投与 In vitro In vitro In vitro 皮内投与 皮下投与	 	PHA9801 PHA9814 PHA9905 PHA9902 PHA9903 PHA9813 PHA9901 P&M-486-INT PHA11 DRSC1042	4.2.1.3-11（参） 4.2.1.3-12（参） 4.2.1.3-13 4.2.1.3-14 4.2.1.3-15 4.2.1.3-16（参） 4.2.1.3-17（参） 4.2.1.3-18（参） 4.2.1.3-19 4.2.1.3-20（参）
薬理学的薬物相互作用試験 実施せず					

a：GLP 陳述書を含む報告書

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験（その 1）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験項目	動物／標本 (例数)	投与 方法	試験成績			添付資料番号 (報告書番号)
			デガレリクス酢酸塩		比較薬	
			濃度	結果		
In vitro における作用						
ヒト GnRH レセプターに対する結合親和性及び結合選択性	ヒト GnRH レセプター	in vitro	0.001～1000 nmol/L	IC ₅₀ : 1.61 nmol/L	<u>アバレリクス</u> IC ₅₀ : 0.75 nmol/L <u>GnRH</u> IC ₅₀ : 6.06 nmol/L	4.2.1.1-1 (PHA-02)
	ヒト GnRH レセプター	in vitro	0.01～1000 nmol/L	K _i : 1.68 ± 0.12 nmol/L		4.2.1.1-2 (参) (PHA-16)
	GnRH レセプター以外の 37 種類のレセプター	in vitro	1000 nmol/L	GnRH レセプター以外の 37 種類のレセプターへの特異的基質の結合に対する変化率は 30%未満であった。		4.2.1.1-3 (PHA-02)
GnRH レセプターに対するアンタゴニスト作用	ヒト GnRH レセプター及び LH プロモーターにより制御されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した HEK293 細胞	in vitro	2, 5, 10, 20, 40 nmol/L	pA ₂ : 9.24 ± 0.10 slope : 1.19 ± 0.06	<u>セトロレリクス</u> pA ₂ : 9.22 ± 0.08 , slope : 1.13 ± 0.05 <u>アザリン B</u> pA ₂ : 9.07 ± 0.04 , slope : 1.29 ± 0.02 <u>ガニレリクス</u> pA ₂ : 8.97 ± 0.11 , slope : 1.21 ± 0.02	4.2.1.1-4 (PHA-01)

2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験（その2）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験項目	動物／標本 (例数)	試験成績			添付資料番号 (報告書番号)
		デガレリクス酢酸塩		比較薬	
		投与方法 及び用量	結果		
In vivo における作用					
テストステロン低下作用					
ラットにおける血中テストステロン低下作用					
血漿中テストステロン低下作用及び作用持続性	ラット, SD, 雄, (8)	0.3, 1, 3, 10 µg/kg (投与液量は 0.4 mL/kg), 単回皮下投与 10, 30, 100, 300 µg/kg (投与液量は 0.4 mL/kg), 単回皮下投与	血漿中テストステロン値: 投与後 6 時間において 1 µg/kg 以上で溶媒対照群と比較して有意に低下した。 血漿中テストステロン値: 100 及び 300 µg/kg で溶媒対照群と比較して有意な低下が, それぞれ 24 及び 48 時間持続した。		4.2.1.1-5 (PHA9818)
血漿中テストステロン及び LH 低下作用及び作用持続性	ラット, CD, 雄, (8~20)	0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg (投与液量は 0.4 mL/kg), 単回皮下投与	血漿中テストステロン値: 3 及び 30 mg/kg でそれぞれ投与後 12 及び 24 週まで全投与例で定量下限未満 (<0.2 nmol/L) の値が持続した。 血漿中 LH 値: 3 及び 30 mg/kg でそれぞれ投与後 12 及び 28 週まで溶媒対照群と比較して有意に低下した (ただし, 30 mg/kg の 20 週は除く)。		4.2.3.1-3 (TOX04)

2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験（その3）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験項目	動物／標本 (例数)	試験成績			添付資料番号 (報告書番号)
		デガレリクス酢酸塩		比較薬	
		投与方法 及び用量	結果		
In vivo における作用（続き）					
テストステロン低下作用（続き）					
ラットにおける血中テストステロン低下作用（続き）					
血漿中テストステロン低下作用及び作用持続性	ラット, SD, 雄, (8)	2 mg/kg（投与液量は 20 μL/ラット), 単回皮下投与	血漿中テストステロン値：投与後 1～56 日まで溶媒対照群と比較して有意な低下が持続し(ただし投与後 35 日を除く), 投与後 70 日に溶媒対照群と同程度に回復した。	アバレリクス酢酸塩, アザリン B 酢酸塩, ガニレリクス TFA 塩 いずれも 2 mg/kg（投与液量は 20 μL/ラット), 単回皮下投与 血漿中テストステロン低下作用及び持続性：いずれも投与後 1 日でデガレリクス酢酸塩と同程度に低下後, 投与後 14～28 日までに溶媒対照群と同程度に回復した。	4.2.1.1-6 (PHA-07)
イヌにおける血中テストステロン低下作用					
血清中テストステロン低下作用及び作用持続性	イヌ, ビーグル, 雄 (3)	1 mg/kg（投与液濃度 10～40 mg/mL）を単回皮下投与後, 0.5, 1, 1.5 mg/kg（投与液濃度 5 mg/mL）で反復皮下投与, もしくは 0.5 mg/kg（投与液濃度は 5 mg/mL）で反復筋肉内投与	血清中テストステロン値：2 例を除き全ての投与例で投与後 4 時間に定量下限未満（<0.2 nmol/L）に低下した。いずれの投与例も定量下限未満の値は最短でも 21 日間持続した。 血漿中デガレリクス濃度が 5 ng/mL 以上に維持されているすべての投与例で, 血清中テストステロン値は定量下限未満であった。		4.2.1.1-7 (FRG053)

2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験（その4）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験項目	動物／標本 (例数)	試験成績			添付資料番号 (報告書番号)
		デガレリクス酢酸塩		比較薬	
		投与方法 及び用量	結果		
In vivo における作用（続き）					
前立腺癌に対する抗腫瘍作用					
腫瘍増殖抑制作用 及び血漿中テストステロン低下作用 （day 189 までで評価）	Dunning R-3327H 細胞を皮下移植したラット, Copenhagen, 雄, (9～11)	1 mg/kg（投与液量は 80 μL/kg）, 1 カ月に 1 回反復皮下投与	腫瘍体積の経時変化：去勢術と同程度であった。 Day 189 の腫瘍体積：溶媒対照群と比較して有意に低下し, 去勢術群と同程度であった。 血漿中テストステロン値：経時変化は去勢術と同程度であった。 Day182 の血漿中テストステロン値（参考値）：溶媒対照群と比較して有意に低下し, 去勢術群と同程度であった。	リュープロレリン酢酸塩 1.5 mg/kg（投与液量は 2 mL/kg）, 3 週間に 1 回反復皮下投与 腫瘍体積の経時変化及び day189 の腫瘍重量:デガレリクス酢酸塩投与群と同程度であった。 Day 182 の血漿中テストステロン値（参考値）：溶媒対照群と比較して有意に低下し, 去勢術群と同程度であった。	4.2.1.1-8 (PHA-001)
腫瘍増殖抑制作用	Dunning R-3327H 細胞を皮下移植したラット, Copenhagen, 雄, (8～10)	1 mg/kg（投与液量は 80 μL/kg）, 1 カ月に 1 回反復皮下投与	腫瘍体積の経時変化：去勢術群と同程度であった。 Day 100 の腫瘍重量:溶媒対照群と比較し有意に低下し, 去勢術群と同程度であった。	トリプトレリン酢酸塩 1 mg/kg, 1 日 1 回反復皮下投与（day 0～90） 腫瘍体積の経時変化:去勢術群と同程度であった。 Day 100 の腫瘍重量：溶媒対照群と比較し有意に低下し, 去勢術群と同程度であった。	4.2.1.1-9（参） (PHA-002)

2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験（その5）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

試験項目	動物／標本 (例数)	試験成績			添付資料番号 (報告書番号)
		デガレリクス酢酸塩		比較薬	
		投与方法 及び用量	結果		
In vivo における作用（続き）					
前立腺癌に対する抗腫瘍作用（続き）					
腫瘍増殖抑制作用	PAC120 細胞を皮下移植したマウス, Swiss nude (nu/nu), 雄, (9～11)	2 mg/kg（投与液量は 50 μL/マウス）, 投与開始から 1, 13, 29 及び 43 日目に皮下投与	相対腫瘍体積（Relative Tumor Volume）: Day 43-45 において溶媒対照群と比較し有意に小さかった。		4.2.1.1-11 (PHA-19 Study B)
腫瘍増殖抑制作用及び血漿中テストステロン低下作用	PC-3 細胞を皮下移植したマウス, Swiss nude (nu/nu), 雄, (10)	2 mg/kg（投与液量は 50 μL/ラット）, 2 週間に 1 回反復皮下投与	腫瘍体積の経時変化：溶媒対照群と同程度であった。 Day 48 の腫瘍重量：溶媒対照群と同程度であった。 Day 48 の血漿中テストステロン値：溶媒対照群と比較して有意に 90%以上低下していた。		4.2.1.1-10（参） (PHA-13)

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 コアバッテリー試験（その1）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物 数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号 (報告書番号)
中枢神経系 -一般状態及び行動観察 (Irwin 法)	ラット, SD	皮下投与	0 (無処置), 0 (溶媒), 0.5, 5, 50 mg/kg	雄: 6	いずれの薬物投与群及び無処置又は溶媒対照群 の間に有意な差はなかった。	適	4.2.1.3-1 (2372)
心血管系 -hERG 電流	hERG cDNA を発 現させた HEK293 細胞	<i>In vitro</i>	0, 20 µg/mL	—	抑制率 26.2%。なお, 溶媒処置時の抑制率は 17.6% で統計学的に有意な差はなかった。	適	4.2.1.3-2 (PHA0204)
心血管系 -活動電位	単離イヌ心プル キンエ線維	<i>In vitro</i>	0, 0.2, 2, 20 µg/mL	—	いずれの濃度においても影響なし。	適	4.2.1.3-3 (PHA0203)
心血管系 -血圧, 心拍数, 心電 図, 左心室内圧, 心拍 出量, 大腿動脈血流量 等	麻酔下のイヌ, ビーグル	皮下投与	0, 0.003, 0.03, 0.3, 3 mg/kg (いずれの動 物もすべての投与量 を投与)	雄: 3 雌: 3	いずれの投与量においても影響なし。	適	4.2.1.3-4 (PHA9904)
心血管系及び呼吸系 -血圧, 心拍数, 心電 図, 呼吸数	無麻酔イヌ, ビー グル	皮下投与	1, 3 mg/kg	雄: 1 雌: 1	いずれの投与量においても影響なし。	適	4.2.1.3-5 (PHA0004)
心血管系及び呼吸系 -血圧, 心拍数, 心電 図, 呼吸数	無麻酔イヌ, ビー グル	静脈内投 与	0, 0.03, 0.3 mg/kg (い ずれも 4 例), 3 mg/kg (1 例), 1 mg/kg (残りの 3 例)	雄: 2 雌: 2	0.03 mg/kg: 影響なし。 0.3 mg/kg: 10 分に軽度で一過性の心拍数の低下。 1 mg/kg: 4~15 分に一過性の心拍数と血圧の上 昇。心電図の変化なし。 3 mg/kg: 最初に投与した 1 例で著明な血圧の低 下。このため, 残りの 3 例には 1 mg/kg を投与し た。2.5 時間に 1 回早期 QRS 群, 4 時間に 2 回心 室性期外収縮がみられた。	適	4.2.1.3- 6 (PHA0005)

2.6.3.4.1 コアバッテリー試験（その2）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物 数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号 (報告書番号)
心血管系及び呼吸系 -血圧, 心拍数, 心電 図, 左心室内圧, 大 腿動脈血流量, 呼吸 数, 呼吸流量, 血液 ガス等	麻酔下のイヌ, ビーグル	静脈内持続 投与(15分)	0, 1, 3 mg/kg	雄: 4	1 mg/kg: 心収縮力のパラメータである dP/dt.P ⁻¹ の一過性増加。 3 mg/kg: 30 分間中等度の血圧低下, 左心室収 縮期圧低下及び dP/dt.P ⁻¹ の一過性増加。	適	4.2.1.3-7 (TOX0118)
心血管系 -血圧, 心拍数, 心電 図	サル, カニクイ	皮下投与	0, 20 mg/kg (1 日 1 回 3 日間連続投与)	雄: 4	最初の 2 回の投与後には影響はなかった。しか し, 3 回目の投与後, 照明サイクルの暗期(睡 眠期)に血圧と心拍数が予想されるレベルまで 低下せず, 明期(覚醒期)に認められるレベル で持続した。	適	4.2.1.3-8 (TOX0402)
呼吸系 -プレチスモグラフ法 (呼吸数, 呼吸流量, 換気量, 気道抵抗等)	ラット, Wistar	皮下投与	0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg	雄: 6 雌: 6	いずれの投与量においても影響なし。	適	4.2.1.3-9 (PHA9906)
呼吸系 -プレチスモグラフ法 (呼吸数, 呼吸流量, 換気量, Penh 等)	ラット, SD	皮下投与	0, 0.5, 5, 50 mg/kg	雄: 8	明らかな影響なし。	適	4.2.1.3-10 (PHA0401)

2.6.3.4.2 安全性薬理フォローアップ試験

安全性薬理フォローアップ試験は実施しなかった。

2.6.3.4.3 補足的安全性薬理試験（その 1）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物 数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号 (報告書番号)
中枢神経系, - 一般状態及び行動観察 (Irwin 法)	マウス, NMRI	皮下投与	0, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg	雄: 3	0.3 mg/kg: 影響なし。 1~10 mg/kg: 15 分に触反応の亢進。 30 mg/kg: 30 分及び 24 時間に触反応の亢進; 30 分に恐怖感の増加; 30 分に振戦。	不適	4.2.1.3-11 (参) (PHA9801)
中枢神経系, 安全性プロファイル - 一般状態及び行動観察 (Irwin 法)	ラット, Wistar	皮下投与	0, 0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg	雄: 4	0.03 mg/kg: 影響なし。 0.3 mg/kg: 30 分に触反応の亢進; 15 分に筋緊張低下。 3 mg/kg: 30 分に触反応の亢進と恐怖感の増加; 15 及び 30 分に鎮静; 15 及び 30 分に筋緊張の低下。 30 mg/kg: 15, 30, 60 分及び 24 時間に触反応の亢進; 15 分に恐怖感の増加; 30 分に鎮静; 30 分に筋緊張の低下。	不適	4.2.1.3-12 (参) (PHA9814)
- 運動量測定			0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg	雄: 10	いずれの投与量においても影響なし。		
- 回転棒検査			0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg	雄: 10	いずれの投与量においても影響なし。		
- 電撃刺激痙攣閾値測定			0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg	雄: 15	0.03 mg/kg: 統計学的に有意な閾値の上昇(23%); 1 例死亡。 0.3 mg/kg: 統計学的に有意な影響なし。 3 mg/kg: 統計学的に有意な影響なし; 2 例死亡。		

2.6.3.4.3 補足的安全性薬理試験（その2）

被験物質：デガレリクス酢酸塩

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物 数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号 (報告書番号)
自律神経系 -ニトロプルシッド, フェニレフリン, セ ロトニン投与時の血 圧, 心拍数変動	ラット, Wistar	皮下投与	0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg	雄: 6 雌: 6	いずれの投与量においても影響なし。	適	4.2.1.3-13 (PHA9905)
消化器系 -炭末輸送能	ラット, Wistar	皮下投与	0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg	雄: 6 雌: 6	いずれの投与量においても影響なし。	適	4.2.1.3-14 (PHA9902)
尿排泄（生理食塩液 負荷） -尿量, 尿中電解質等	ラット, Wistar	皮下投与	0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg	雄: 6 雌: 6	いずれの投与量においても影響なし。	適	4.2.1.3-15 (PHA9903)

2.6.3.4.3 補足的安全性薬理試験（その3）

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物 数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号 (報告書番号)
ヒスタミン遊離 - 腹腔内肥満細胞	ラット, SD, 単離 した腹腔内肥満 細胞	<i>In vitro</i>	300 µg/mL	—	デガレリクス : 300 µg/mL (163 µmol/L) で 40% 遊離促進。 アバレリクス : EC ₅₀ は 100 µg/mL (62 µmol/L)。 セトロレリクス : 100 µg/mL (62 µmol/L) で 83% 遊離促進。	不適	4.2.1.3-16 (参) (PHA9813)
- 腹腔内肥満細胞	ラット, SD, 単離 した腹腔内肥満 細胞	<i>In vitro</i>	30, 100, 300 µg/mL	—	デガレリクス : EC ₅₀ は 170 µg/mL (89 µmol/L)。 セトロレリクス : 100 µg/mL (62 µmol/L) で 94% 遊離。	不適	4.2.1.3-17 (参) (PHA9901)
- ヒト皮膚	ヒト皮膚	<i>In vitro</i>	3, 30, 300 µg/mL	—	デガレリクスではアバレリクス, セトロレリクス及びガニレリクスよりもヒスタミン遊離活性は弱かった。	不適	4.2.1.3-18 (参) (P&M-486-IN T20)
- 皮膚血管透過性	ラット, Wistar	皮内投与	0, 1, 3 mg/部位	雌 : 8	デガレリクス : 影響なし。 アザリン B : 影響なし。 セトロレリクス : 0.1 mg/部位で著明な影響あり。	適	4.2.1.3-19 (PHA11)
- イヌ忍容性	イヌ, ビーグル	皮下投与	20 mg/kg を 3 日間連続, 又は 20, 40, 60, 60, 60 mg/kg の順に 1 日 1 回投与	雄 : 1	ヒスタミン遊離と矛盾しない臨床症状 (すなわち, 皮下の浮腫等) がみられた。	不適	4.2.1.3-20 (参) (DRSC1042)

2.6.3.5 薬理学的薬物相互作用試験

薬理学的薬相互作用試験は実施しなかった。