

メサドン塩酸塩

CTD 第2部

2.4 非臨床試験の概括評価

帝國製薬株式会社

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
BA	Bioavailability	生物学的利用率
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EDDP	2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl pyrrolidine	2-エチリデン-1,5-ジメチル-3,3-ジフェニルピロリジン
EMDP	2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline	2-エチル-5-メチル-3,3-ジフェニル-1-ピロリン
NK 細胞	Natural killer 細胞	ナチュラルキラー細胞
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate	<i>N</i> -メチル-D-アスパラギン酸
QT（間隔）	-	心電図上の Q 波と T 波の間隔
$t_{1/2}$	Half-life of elimination	消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最大血中濃度到達時間
WSM	Water soluble metabolite	水溶性代謝物

目 次

2.4	非臨床試験の概括評価	3
2.4.1	非臨床試験計画概略	3
2.4.1.1	公表文献引用	3
2.4.2	薬理試験	3
2.4.2.1	効力を裏付ける試験	3
2.4.2.1.1	作用機序	3
2.4.2.1.2	鎮痛作用	3
2.4.2.1.3	モルヒネ耐性に対する作用	4
2.4.2.2	副次的薬理試験	4
2.4.2.3	安全性薬理試験	4
2.4.3	薬物動態試験	4
2.4.3.1	吸収	4
2.4.3.2	分布	5
2.4.3.3	代謝	5
2.4.3.4	排泄	5
2.4.4	毒性試験	5
2.4.4.1	単回投与毒性試験	5
2.4.4.2	反復投与毒性試験	5
2.4.4.3	遺伝毒性試験	6
2.4.4.4	がん原性試験	6
2.4.4.5	生殖発生毒性試験	6
2.4.4.6	その他の毒性試験	6
2.4.4.6.1	免疫毒性試験	6
2.4.4.6.2	依存性試験	7
2.4.5	総括及び結論	7

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 公表文献引用

メサドンの非臨床試験成績は薬理試験、薬物動態試験、毒性試験のいずれについてもすべて公表された科学・医学論文などから引用し、評価したものを用いた。文献検索は、広く医学・薬学分野で利用されるデータベースとして Pubmed 及び Embase を用いた。また、必要に応じて引用文献の参照を行った。薬理試験については、鎮痛作用及び一般的オピオイドでの作用について analgesic 及び opioid receptor などの検索語を用いて出力されたものの中から、広く認知されていると思われる作用を選択し記述した。安全性薬理試験については、ICH S7A ガイドラインに示される語句を入力して検索した。薬物動態試験については、pharmacokinetics, absorption, distribution, metabolism 及び excretion などの検索語を用いて検索を実施した。毒性試験については、広く毒理学分野で利用されるデータベースとして TOXNET を併用した。

安全性薬理試験及び毒性試験についてはそのほとんどが GLP 公布以前に実施されたものであり、また、GLP 適用・不適用の明記がされていないことからすべて不適用として記載している。これら非臨床試験で用いた資料はメサドンに関連した総説にも引用されているものも多く、また、結果に矛盾がないことから信頼性は高いと考えている。

メサドンは、長年にわたり海外では広く臨床で使用されており、動物及びヒトにおける薬理的、薬物動態学的及び毒性学的な背景は確立していることから、新たに非臨床試験や GLP 適用試験を追加実施する必要はないと考える。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 作用機序

メサドンの鎮痛薬としての主な作用機序は、オピオイド受容体を介するものである。メサドンの効力を裏付ける試験として、オピオイド受容体への結合親和性を評価した。ウシの脳・尾状核を用いた試験において、ラセミ体で投与されるメサドンのうち *l*-メサドンは、 μ オピオイド受容体に高い親和性を示した。オピオイド受容体を形質移入させた細胞を用いた評価においても、同様にメサドンの μ オピオイド受容体への高い選択性が示された。更に、侵害誘発活動に対し *dl*-メサドンは、ナロキソン可逆的な阻害作用を示し、抗侵害受容作用は主にオピオイド受容体を介したものであることが確認された。

2.4.2.1.2 鎮痛作用

鎮痛試験として、種々の疼痛モデルに対する評価を実施したところ、*l*-及び *dl*-メサドンは有意な疼痛反応抑制作用を示した。更に、脊髄神経部分結紮モデルを用いた機械刺激誘発性アロディニアと冷感刺激性アロディニアにおいて *l*-及び *dl*-メサドンは用量依存性の抗アロディニア作用を示した。メサドンの鎮痛力価はオキシコドンと同程度で、モルヒネ及びヒドロコドンよりも強かった。

2.4.2.1.3 モルヒネ耐性に対する作用

メサドンは神経障害性疼痛モデルにおいて、耐性の獲得がモルヒネよりも緩慢であることが示された。また、モルヒネ耐性を獲得し、モルヒネ投与後も痛覚過敏を示すラットに対し、メサドンは鎮痛作用を示したことから、モルヒネとの交差耐性は不完全であることが示された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

dl-、*d-*及び*l-*メサドンはNMDA受容体のMK-801 結合部位に対し親和性を示し、NMDA受容体拮抗作用を持つことが示された。更に、*d-*メサドンはNMDAに拮抗して鎮痛作用を持つことが示された。また、メサドンにはセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害作用も確認されている。メサドンの催吐及び制吐作用について評価した結果、メサドン投与群ではモルヒネに見られる催吐作用は見られず、薬物誘発性の嘔吐を抑制した。

2.4.2.3 安全性薬理試験

中枢神経系に及ぼす影響に関して、メサドンの投与によって、自発運動量の変化、筋硬直、カタレプシー、協調運動の障害、接触及び聴覚刺激に対する過敏反応及び体温変動などが見られた。この作用はメサドン特有のものではなく、モルヒネ投与でも同様な症状が誘発された。

循環器系に対しては、覚醒下では昇圧作用が確認され、心拍数が低下した。ウサギの摘出心臓標本に対して%QTの有意な増加を示し、HERG 阻害においてもフェンタニルやブプレノルフィンと同じく薬物誘発性のQT 間隔延長作用を有することが確認された。

呼吸器系に対しては、呼吸抑制作用が見られ、有意な血液中の pO_2 と pH の低下と、 pCO_2 の増加が観察された。 pCO_2 の増加は血清中のメサドン濃度に相関することが示された。

消化器系に対しては、モルヒネと同様にラットの小腸輸送能を抑制し、摘出モルモット回腸の薬物誘発収縮反応の抑制及びウサギに対する糞便排泄抑制作用は、モルヒネよりも強いことが示唆された。

光学異性体の安全性薬理試験の結果、中枢神経系に及ぼす作用は、*l-*メサドンに強く見られた。循環器系に及ぼす影響として、*d-*及び*l-*メサドンのいずれにおいてもHERG 阻害作用が認められた。一方、呼吸器系に対する作用として、*l-*メサドンのみが抑制作用を示した。消化器系に及ぼす影響について、光学異性体間に大きな差はないと考えられた。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

ラットを用いた静脈内投与では、 $t_{1/2}$ は約1.5時間を示し、投与量の違いによる薬物動態パラメータに特に影響は認められず、線形性が確認された。経口投与でのBAは28.4%であり、 t_{max} は0.65時間と速やかに吸収された。雌雄比較を行ったラットの結果から、体内動態には性差があることが示唆された。

イヌを用いた静脈内投与では、 $t_{1/2}$ は1.53~4.5時間を示し、ラットと同様に速やかに血液中から消失することが確認された。

2.4.3.2 分布

ラットの経口、静脈内、及び皮下投与では、各投与経路共に投与後 30 分で肝臓、肺、腎臓に高い分布が認められた。投与後 30 分の肝臓での分布は経口>静脈内>皮下の順に高かった。しかし、投与後 24 時間には、すべての臓器で分布量は低下し、投与経路間による差はなかった。ラットの静脈内投与では、肺、腎臓、肝臓に対して、メサドンの高い組織移行性が示された。評価したすべての組織においてメサドン濃度は血液中濃度より高く、分布のしやすさは、肺>腎臓>肝臓>腸>筋肉>胎児>脳の順であった。ウサギにおいても組織中濃度は血液中濃度より高く、組織分布は肺、脾臓、腎臓において高かった。更に、イヌにおいてもメサドンは血液から各種臓器へ移行しやすく、肺、肝臓、脾臓、腎臓、心臓及び腸に分布しやすいことが示され、特に肺、腎臓、肝臓へ高く分布することが確認された。

血漿中たん白結合率は、ラットにおいて約 80%であった。メサドンのたん白結合には、 α_1 -酸性糖たん白の関与が示唆された。

2.4.3.3 代謝

メサドンは N-脱メチル化と環化によって、主に不活性代謝物の EDDP 及び EMDP に代謝されることが示された。ラットにおいては、更にヒドロキシル化による *p*-OH-EDDP、*p*-OH-EMDP の生成が確認された。

2.4.3.4 排泄

ラットにおけるメサドンの、投与後 24 時間までの胆汁中及び尿中への総排泄率は、経口、静脈内及び皮下投与において、それぞれ 35.8、91.8 及び 80.0%であった。各投与経路共に胆汁中に EDDP と、そのグルクロン酸抱合体と推測される WSM が代謝物として排泄された。ラットにおける主な排泄経路は胆汁中であり、その排泄は時間的にも速やかなものであることが示された。

イヌにおいては尿中排泄がラットより多く、主たる排泄経路は胆汁中及び尿中であることが示された。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験では、メサドンの急性毒性の用量と発現の関係は投与経路による程度の違いが見られた。また、その毒性症状は他のオピオイドに類似することが示された。経口投与は他の経路に比べて高い LD₅₀ 値を示し、過量投与による呼吸機能の抑制の結果、死亡することが示唆された。光学異性体別の急性毒性は *d*-メサドンよりも *l*-メサドンにやや強く現れることが考えられた。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

マウスにおいて反復投与初期には自発運動の亢進や過敏行動などが確認されたが、徐々に耐性が見られた。マウス混餌投与の試験では、メサドンが関係したと思われる明らかな病理組織学的所見は認められなかった。ラット及びイヌの試験から、反復投与時の毒性症状はモルヒネに類似

し、わずかに強い症状が現れる可能性が示唆された。また、ラットにおいて肝臓での変化が認められたが、投与の休止で回復し、イヌでは心電図に用量依存的な変化が生じることが示唆されたが、器質的な変化は伴わなかった。サルに臨床用量を想定して経口反復投与を行った際に、行動的、血液学的、血液生化学的及び肝機能において明らかな変化は認められなかったが、反復投与終了後にナロキソンを投与した際に退薬症候の発現が確認された。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では、復帰突然変異試験、遺伝子変換試験、ラット骨髄染色体異常誘発試験及び伴性劣性致死試験において、メサドンの遺伝毒性への影響は認められなかったが、マウスに対する優性致死誘発作用が認められ、さらに、DNA 修復試験及びマウスリンフォーマ TK 試験において弱い陽性反応が疑われたため、メサドンの遺伝毒性への影響は否定できないと結論づけられた。

2.4.4.4 がん原性試験

マウス及びラットで実施されたがん原性試験では、メサドンに起因すると明確に考えられる腫瘍性病変は認められず、がん原性はないと判断された。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄性ラットへの投与により用量依存的な産仔の死亡率の増加、雌性ラットへの投与により親動物の死亡率の増加と同腹仔数の減少、雄性ハムスターでは交尾行動の抑制が確認されている。胚・胎児発生に関する試験では、マウスにおいてメサドン投与（20 mg/kg/日）によって母動物の体重と摂餌量が減少し、吸収胚数の増加と生存胎児数の減少が見られた。また、胎児において、骨化異常が認められたものの、外表及び内臓の明らかな形成異常を認めず、用量相関性もなかったことから催奇形性を示さないと結論づけられている。ラット及びウサギにおいては、器官形成期に経口投与されたメサドンは催奇形性を示していないが、ハムスターにおいては外脳などの中枢神経系に影響を及ぼす可能性が示唆されている。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では、マウス及びラットにおいて産仔の生存率低下及び発達抑制が見られ、ラット親動物に経口投与した試験においては、次世代の生殖能力にも影響が認められたが、直接暴露による影響も考えられた。ラットにおいて出産時までメサドンを母動物に皮下投与した際、母動物に身体依存性が見られ、出生児においても体重減少、自発運動量の減少及び退薬症候が認められた。

2.4.4.6 その他の毒性試験

2.4.4.6.1 免疫毒性試験

免疫毒性試験では、メサドンが免疫系に作用する可能性が示唆されている。ラットでは体液性免疫を亢進させ、脾臓、腹膜及び肺において NK 細胞活性を抑制する可能性が示唆されたが、T 細胞依存性抗体産生能には影響は見られていない。一方、マウスにおいては脾細胞増殖能の低下、細胞傷害性 T リンパ球活性の亢進及び NK 細胞活性の亢進が認められ、細網内皮系の貪食活性が

用量依存的に低下した。しかし、宿主抵抗性の試験では、いずれの動物種にもメサドンの影響が認められていない。免疫機能に及ぼす影響について *d*-メサドンが *l*-メサドンよりも脾臓リンパ球の活性化を抑制したが、単離後のリンパ球に対しては、光学異性体間の反応に差は見られなかった。

2.4.4.6.2 依存性試験

ラット及びアカゲザルを用いた試験から、メサドンには精神依存性及び身体依存性が確認された。ラットで見られた精神依存性試験では、メサドンの増強効果はモルヒネよりも弱いと推測された。依存性については、*l*-メサドンにのみ確認された。

2.4.5 総括及び結論

メサドンはモルヒネなどのオピオイド作動薬と同様にオピオイド受容体に作用することで鎮痛作用を示し、その鎮痛作用は主に μ オピオイド受容体の活性を介した中枢性のものである。種々の動物モデルにおいて示された鎮痛作用は、モルヒネよりも強く、特に *l*-メサドンが強い効力を持つことが明らかにされている。更に、モルヒネの鎮痛効果に対して耐性が見られた後も、メサドンは鎮痛効果を示した。

加えて、*dl*-、*d*-及び *l*-メサドンはいずれも NMDA 受容体に対する結合作用を有する。*d*-メサドンには NMDA 誘発侵害反応の抑制効果が確認され、ほかのオピオイドに見られない鎮痛作用、例えば、がん性の神経障害性疼痛に対する鎮痛作用を持つことが期待される。また、メサドンにはセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害作用も確認されているが、鎮痛への寄与の程度は明らかではない。

安全性薬理試験で確認された作用は、モルヒネなどの従来から臨床の現場で用いられているオピオイド作動薬と同様のもので、主には自発運動量の低下及び呼吸抑制が見られた。更に、フェンタニルやブプレノルフィンと同様に、QT 間隔の延長作用も確認された。安全性薬理試験で確認された中枢性及び呼吸抑制の作用は *l*-メサドンに由来し、一方、*d*-メサドンが QT 間隔の延長作用を起こしやすい可能性も示唆された。

動物へのメサドンの経口投与において、速やかに吸収され、血中からの消失も速やかであった。メサドン投与時の体内分布は肺、腎臓及び肝臓で高い値を示した。吸収されたメサドンの各臓器への移行は速やかであり、全身に広く分布し、血漿中濃度の低下に応じて消失した。血漿中のたん白結合については、炎症時に増加する α_1 -酸性糖たん白の関与が示された。炎症性疾患は、臨床的に広く認められることから、メサドンの鎮痛効果はたん白結合により変化する可能性が考えられた。その他、メサドンの代謝については N-脱メチル化と環化によって、主に不活性代謝物の EDDP 及び EMDP に代謝されると考えられた。

毒性試験において、動物への暴露状況を確認するためにトキシコキネティクスを同時に評価した試験は少ない。今回採用した毒性試験では、鎮痛用量や LD₅₀ を勘案した投与量の設定がなされ、また、用量依存的な毒性所見の確認された試験も多いことから、毒性の評価にあたり十分な

投与量で実施されたと考えた。

急性毒性試験において認められる死亡の主な要因は、呼吸抑制によるものであり、*l*-メサドンで強く現れる。メサドンは既に海外において臨床使用されているが、過量投与で呼吸抑制が起こることが知られ、警告されている。

反復投与毒性試験で認められた肝臓での変化は、投与の休止で回復した。一方、器質的変化を伴わない用量依存的な心電図の変化を生じることが示唆されている。

遺伝毒性に対して、試験結果のほとんどは陰性であったが、陽性反応が認められた試験もあることから、影響を否定できないと考えた。

がん原性試験の結果からは、今回の試験条件ではメサドンにはがん原性が認められず、またその他の明らかな毒性を持たないと考えられた。

一方、生殖発生毒性試験については、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験及び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のいずれにおいてもメサドンが影響すると思われる所見が得られている。特に、胚・胎児発生に関する試験においては、用量の増加に伴って胚吸収及び胎児に中枢性の異常が見られた。これらは親動物が死亡する事例が出るような条件で実施されており、親動物の状態変化が影響を与えたものと考えられた。

オピオイド受容体作動薬については、依存性を生じることが知られており、アメリカでは Schedule II に分類される合成オピオイドであり、程度の差はあるものの、他のオピオイドと同様に乱用、依存性に関する注意が必要であることが指摘されている。しかし、これはモルヒネと比較すると弱く、また、メサドンが長時間作用し退薬症候の発現が遅いという特性を利用して、海外ではオピオイド依存症治療に長年にメサドンが用いられている。このことから、適切なメサドンの使用は、依存性を生じにくいと考えられる。

以上の非臨床試験の結果から、メサドンを適切な管理の下で使用する場合、現在市販されているオピオイドで報告されていない新たな安全性上の問題は生じないと考えられる。また、メサドンは鎮痛薬として臨床的有用性が期待できるものとする。