アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現又は説明
ASP2151	一般名：Amenamevir（アメナメビル）
ACV	Aciclovir：アシクロビル
AUC_{24h}	Area under the plasma concentration-time curve：投与開始0～24時間後の血漿中濃度–時間曲線下面積
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
HSV-1	Herpes simplex virus type 1：単純ヘルペスウイルス 1 型
HSV-2	Herpes simplex virus type 2：単純ヘルペスウイルス 2 型
Time above 100	100 ng/mL 以上の血漿中濃度を維持する 1 日内の時間
VZV	Varicella-zoster virus：水痘・帯状疱疹ウイルス

目次

頁
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 名称及び化学構造式 4
2.6.1.2 ASP2151の薬理作用 4
2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量 5

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

アメナメビル（ASP2151）は、水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）及び単純ヘルペスウイルス感染症の治療薬として開発されている非核酸構造の抗ヘルペスウイルス化合物である。本薬は、ウイルスのデオキシリボ核酸（DNA）複製に必須なウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性を阻害することを作用機序とする。

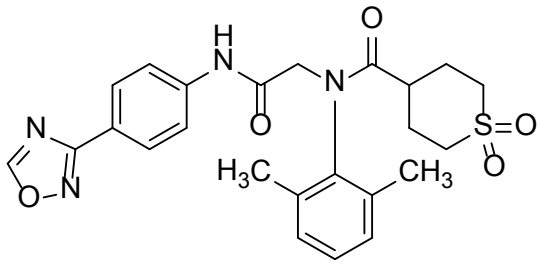
2.6.1.1 名称及び化学構造式

ASP2151の名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名：JAN　アメナメビル（日本名）、Amenamevir（英名）

化学名：*N*-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-(2-{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide

構造式：



分子式：$C_{24}H_{26}N_4O_5S$

分子量：482.55

2.6.1.2 ASP2151の薬理作用

ASP2151は水痘・帯状疱疹及び単純疱疹の原因ウイルスであるVZV、単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）及び単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）に対して、同効類薬であるアシクロビル（ACV）と比較して高い*in vitro*抗ウイルス活性を示した。さらに、ASP2151はACV耐性VZV及びHSV-1に対しても高い*in vitro*抗ウイルス活性を示した。

ASP2151はHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的アデノシン三リン酸分解酵素活性、ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を阻害した。また、ASP2151はVZV、HSV-1及びHSV-2のDNA複製を阻害した。これらの結果より、ASP2151はヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性を阻害することにより抗ウイルス活性を示すことが示唆された。

HSV-1及びHSV-2のASP2151に対する低感受性ウイルス出現頻度は、ACVに対するそれよりも明らかに低かった。また、HSV-1及びHSV-2のASP2151に対する低感受性ウイルスが出現するまでの時間もACVに対するそれよりも明らかに長かった。

帯状疱疹様の皮膚症状を有するマウスHSV-1皮膚感染モデル及び性器ヘルペス様の症状を有するモルモットHSV-2膣感染モデルに対して、ASP2151はバラシクロビルより優れる予防及び治療効果を示した。

マウスHSV-1皮膚感染モデルにおいて皮内ウイルス力価をほぼ検出限界値まで減少させるASP2151の血漿中トラフ濃度は約100 ng/mLと推測された。本モデルでのASP2151の皮内ウイルス力価減少効果は、投与開始0～24時間後の血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{24h}）及び100 ng/mL

以上の血漿中濃度を維持する1日内の時間（Time above 100）と高い相関が認められた。また、本剤の経口投与時に皮内ウイルス力価がほぼ検出限界値になるAUC_{24h}は60 μg×h/mL、Time above 100は21～24時間と推定された。

2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1に示す。

表 2.6.1-1 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

効能・効果	帯状疱疹
用法・用量	通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.2　薬理試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現又は説明
ASP2151	一般名：Amenamevir（アメナメビル）
R5	AS1955888-00：ASP2151 の代謝物
ACV	Aciclovir：アシクロビル
APD	Action potential duration：活動電位持続時間
APD_x	*x*%再分極時のAPD
APD_{x-y}	APD_y-APD_x
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
ATPase	Adenosine triphosphatase：アデノシン三リン酸分解酵素
AUC	Area under the lesion score-time curve：病変スコア–日数曲線下面積
AUC_{24h}	Area under the plasma concentration-time curve：投与開始0～24時間後の血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{Day0-21}$	Area under the lesion score-time curve：感染0～21日後までの皮膚病変スコア–日数曲線下面積
AZT	Azidothymidine：アジドチミジン
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EC_{50}	50% effective concentration：50% 有効濃度
$20EC_{50}$	20 × 50% effective concentration：50% 有効濃度の 20 倍濃度
ED_{50}	50% effective dose：50% 有効用量
FluV	Influenza virus：インフルエンザウイルス
GCV	Ganciclovir：ガンシクロビル
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
HCMV	Human cytomegalovirus：ヒトサイトメガロウイルス
HEF	Human embryonic fibroblast：ヒト胎児線維芽細胞株
HEK	Human Embryonic Kidney：ヒト胎児腎臓（細胞）
HeLa	ヒト子宮頸癌由来細胞株
hERG	human ether-a-go-go-related gene
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1：ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HSV-1	Herpes simplex virus type 1：単純ヘルペスウイルス 1 型
HSV-2	Herpes simplex virus type 2：単純ヘルペスウイルス 2 型
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度 2.6.2.2.1.4 宿主細胞に対する作用では、生細胞数を50%減少させる濃度
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration on Pharmaceuticals for Human Use：日米EU 医薬品規制調和国際会議
LOD	Lower limit of detection：検出限界値
MC	Methylcellulose：メチルセルロース
MDCK	Madin-Darby canine kidney cell：メイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞株

MRC-5	Human embryonic lung fibroblast：ヒト胎児肺由来正常線維芽細胞株
MT-4	ヒト T 細胞株
PEG 400	Polyethylene glycol 400：ポリエチレングリコール 400
PFU、pfu	Plaque forming unit：プラーク形成単位、pfuと同義
PK-PD	Pharmacokinetics-Pharmacodynamics：薬物動態的-薬力学的
RNA	Ribonucleic acid：リボ核酸
RSV	Respiratory syncytial virus：RSウイルス
Time above 100	100 ng/mL 以上の血漿中濃度を維持する 1 日内の時間
VACV	Valaciclovir：バラシクロビル
Vero	アフリカミドリザル腎臓細胞株
VZV	Varicella-zoster virus：水痘・帯状疱疹ウイルス

目次

頁
2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.2.3 副次的薬理試験 25
2.6.2.4 安全性薬理試験 25
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 26
2.6.2.6 考察及び結論 26
2.6.2.7 図表 28

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の概要を以下に示す。なお、副次的薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 *In vitro*抗ウイルス活性

ヒト胎児線維芽細胞株（HEF細胞）又はアフリカミドリザル腎臓細胞株（Vero細胞）に感染させた水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）、単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）及び単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）の実験室株、本邦臨床分離株及び米国臨床分離株のプラーク数を50% 減少させるASP2151濃度（50% 有効濃度：EC_{50}）は、それぞれ0.038～0.10 μmol/L、0.016～0.042 μmol/L及び0.023～0.12 μmol/Lであった。ASP2151のVZV、HSV-1及びHSV-2に対するEC_{50}は同効類薬であるアシクロビル（ACV）のそれと比較してそれぞれ1/31～1/76、1/4～1/78及び1/3～1/76であり、ASP2151はACVよりも高い抗ウイルス活性を示した。また、ASP2151はACV低感受性VZV及びHSV-1に対しても高い抗ウイルス活性を示したが、ASP2151はRSウイルス（RSV）、インフルエンザウイルス（FluV）、ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）及びヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）に対しては活性を示さなかった。なお、ヒト血漿中に検出されたASP2151主要代謝物であるAS1955888-00（R5）のVZV、HSV-1及びHSV-2に対するEC_{50}は、ASP2151のそれと比較してそれぞれ4、12及び8倍であった。

2.6.2.1.1.2 作用機序

ASP2151はHSV-1のヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のデオキシリボ核酸（DNA）依存的アデノシン三リン酸分解酵素（ATPase）活性を濃度依存的に阻害し、その50% 阻害濃度（IC_{50}）は0.078 μmol/Lであった。ASP2151はHSV-1ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性に対してそれぞれ0.1 μmol/L及び0.03 μmol/L以上の濃度で阻害作用を示した。また、ASP2151はVZV、HSV-1及びHSV-2のDNA複製を0.03 μmol/L以上の濃度で阻害し、VZVのDNA複製に対するIC_{50}は0.057 μmol/Lであった。

2.6.2.1.1.3 低感受性化

Vero細胞に感染させたHSV-1の1株及びHSV-2の3株にそれぞれの株に対するEC_{50}の20倍濃度（$20EC_{50}$）のASP2151を添加したとき、ASP2151に対する低感受性株出現頻度は1.30×10^{-6}～6.67×10^{-6}であり、$20EC_{50}$のACVを添加したときのそれよりも明らかに低かった。また、Vero細胞に感染させたHSV-1の4株及びHSV-2の4株にそれぞれの株に対する$20EC_{50}$のASP2151を添加した後のウイルス力価は1株を除き168時間まで検出限界以下であった。一方、$20EC_{50}$のACVを添加した後のウイルス力価はいずれの株においても168時間までに検出された。

2.6.2.1.1.4 *In vivo*抗ウイルス活性

帯状疱疹様の皮膚症状を有するマウスHSV-1皮膚感染モデルにASP2151及びバラシクロビル（VACV）を予防的に投与した場合の50% 有効用量（ED_{50}）は、それぞれ1.9 mg/kg及び27 mg/kgであり、ASP2151のED_{50}はVACVのそれの1/14であった。また、ASP2151（50 mg/kg、1日2回、5日間）を感染4日後から治療的に投与すると、感染0～21日後までの皮膚病変スコア–日数曲線下面

積（$AUC_{Day0-21}$）は、プラセボ投与の$AUC_{Day0-21}$よりも有意に低かった。一方、VACV（100 mg/kg、1日2回、5日間）を感染4日後から投与した場合の$AUC_{Day0-21}$はプラセボ投与のそれと差がなかった。

性器ヘルペス様の症状を有するモルモットHSV-2膣感染モデルに対するASP2151及びVACVの予防的投与のED_{50}はそれぞれ0.37 mg/kg及び68 mg/kgであり、ASP2151のED_{50}はVACVのそれの1/184であった。また、感染4日後からASP2151（1～30 mg/kg、1日2回、5日間）を治療的に投与したとき、3 mg/kg以上の投与により膣病変スコア–日数曲線下面積（AUC）は、プラセボ投与のそれと比較して有意に低かった。更に、ASP2151の10及び30 mg/kg投与群のAUCはVACVの300 mg/kg投与群のそれよりも有意に低かった。

2.6.2.1.1.5 Pharmacokinetics-Pharmacodynamics（PK-PD）解析

マウスHSV-1皮膚感染モデルの皮内ウイルス力価を検出限界値以下まで減少させるASP2151の血漿中トラフ濃度は約100 ng/mLと推測された。また、皮内ウイルス力価の減少効果は、投与開始0～24時間後の血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{24h}）及び100 ng/mL以上の血漿中濃度を維持する1日内の時間（Time above 100）と高い相関が認められ、ASP2151の経口投与時に皮内ウイルス力価がほぼ検出限界値になるAUC_{24h}は60 μg × h/mL、Time above 100は21～24時間と推定された。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験については、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響を評価した。これらの試験系・試験デザインは、ICHガイドラインに準拠しGLPを遵守した。

2.6.2.1.3.1 中枢神経系

マウスに単回経口投与した試験において、ASP2151は250 mg/kgまで一般状態及び行動に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.3.2 心血管系及び呼吸器系

ASP2151は、マウスに単回経口投与した試験において250 mg/kgまで一般状態及び行動に影響を及ぼさなかった。HEK293細胞を用いたhERGチャネル電流に対する作用については、ASP2151は3 μmol/L（1.45 μg/mL）まで影響はなく、30 μmol/L（14.5 μg/mL）で軽度な抑制（対照群と比較して11.4%抑制）を示した。また、モルモット摘出乳頭筋標本を用いた活動電位持続時間（APD）に対する作用については、ASP2151は3 μmol/L（1.45 μg/mL）まで影響はなく、30 μmol/L（14.5 μg/mL）でAPDの軽度な延長（3.9-6.2%）を示したが、APD_{90}とAPD_{30}の差はなかったことから、遅延整流性カリウムチャネル電流への影響はないものと考えられた。無麻酔イヌに単回経口投与した試験において、ASP2151は250 mg/kgまで心血管系及び呼吸器系に影響はなかった。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro*抗ウイルス活性

2.6.2.2.1.1 VZV、HSV-1及びHSV-2に対する抗ウイルス活性

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-1〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-2〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-3〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-4〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-5〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-6〕（評価資料）

(1) 試験方法

HEF細胞及びVero細胞にACVに感受性であるVZV、HSV-1及びHSV-2の実験室株、本邦臨床分離株及び米国臨床分離株を感染させた1又は3時間後にASP2151（0.00137～2.5 μmol/L）又はACV（0.00686～200 μmol/L）を添加し、VZVでは感染3日後、HSV-1及びHSV-2では感染2又は3日後にプラーク数を計測し、EC_{50}を算出した。

(2) 試験結果

HEF細胞に感染させたVZV、HSV-1及びHSV-2に対するASP2151のEC_{50}は、それぞれ0.038～0.10 μmol/L、0.016～0.042 μmol/L及び0.032～0.12 μmol/Lであった。Vero細胞に感染させたHSV-1及びHSV-2に対するASP2151のEC_{50}は、それぞれ0.022～0.036 μmol/L及び0.023～0.034 μmol/Lであった（表 2.6.2-1）。VZV、HSV-1及びHSV-2に対するASP2151のEC_{50}に顕著な差は認められず、ASP2151はVZV、HSV-1及びHSV-2に同程度の抗ウイルス活性を有することが示唆された。

一方、HEF細胞に感染させたVZV、HSV-1及びHSV-2 に対するACVのEC_{50}は、それぞれ1.3～5.9 μmol/L、0.080～0.17 μmol/L及び0.20～0.42 μmol/Lであった。Vero細胞に感染させたHSV-1及びHSV-2 に対するACVのEC_{50}は、それぞれ0.73～2.1 μmol/L及び1.4～2.6 μmol/Lであった（表 2.6.2-1）。

VZV、HSV-1及びHSV-2に対するASP2151のEC_{50}はACVのそれと比較して、それぞれ1/31～1/76、1/4～1/78及び1/3～1/76であり、ASP2151はACVよりも高い抗ウイルス活性を示した。

表 2.6.2-1 VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対する ASP2151 の *in vitro* 抗ウイルス活性

対象株			宿主細胞	EC_{50}（μmol/L）		効力比	参照箇所
				ASP2151	ACV	ACV/ ASP2151	
VZV	実験室株	CaQu株	HEF細胞	0.10	4.1	41	4.2.1.1-1 Table 1を改編
	本邦臨床分離株	Saitou株	HEF細胞	0.065	4.4	68	
		Takahashi株		0.078	5.9	76	
		Housen株		0.10	5.2	52	
		Tokumaru株		0.055	3.0	55	
	米国臨床分離株	Hunter株	HEF細胞	0.042	1.3	31	4.2.1.1-2 Table 1を改編
		Klein株		0.050	1.6	32	
		Mazzola株		0.038	1.8	47	
		Negg株		0.043	1.7	40	
HSV-1	実験室株	KOS株	HEF細胞	0.037	0.16	4	4.2.1.1-3 Table 1を改編
		KOS株	Vero細胞	0.027	2.1	78	4.2.1.1-4 Table 1を改編
		Miyama株		0.022	1.7	77	
	本邦臨床分離株	WT-51株	HEF細胞	0.042	0.15	4	4.2.1.1-3 Table 1を改編
		WT-51株	Vero細胞	0.030	0.73	24	4.2.1.1-4 Table 1を改編
		H-5株		0.028	1.4	50	
		Miyoshi株		0.036	1.5	42	
		Fujito株		0.029	1.0	34	
		Endo株		0.023	1.2	52	
	米国臨床分離株	CI-25株	HEF細胞	0.030	0.17	6	4.2.1.1-5 Table 1を改編
		CI-114株		0.018	0.092	5	
		CI-116株		0.016	0.080	5	
HSV-2	実験室株	G株	HEF細胞	0.056	0.41	7	4.2.1.1-3 Table 1を改編
		Lyon株		0.12	0.35	3	
		G株	Vero細胞	0.025	1.6	64	4.2.1.1-6 Table 1を改編
		Lyon株		0.034	2.6	76	
	本邦臨床分離株	Kondo株	HEF細胞	0.064	0.20	3	4.2.1.1-3 Table 1を改編
		Kondo株	Vero細胞	0.023	1.4	61	4.2.1.1-6 Table 1を改編
	米国臨床分離株	CI-27	HEF細胞	0.036	0.42	12	4.2.1.1-5 Table 1を改編
		CI-5243		0.032	0.20	6	

ASP2151：アメナメビル、添加薬物濃度：0.00137～2.5 μmol/L
ACV：アシクロビル、添加薬物濃度：0.00686～200 μmol/L

2.6.2.2.1.2 ACV低感受性VZV及びHSV-1に対する*in vitro*抗ウイルス活性

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-1〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-3〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-4〕（評価資料）

(1) 試験方法

HEF細胞又はVero細胞にVZV又はHSV-1のACV低感受性の実験室株（Kanno-Br株又はA4-3株）

を感染させた1又は3時間後にASP2151（0.0039～2.5 μmol/L）又はACV（0.39～400 μmol/L）を添加し、VZVでは感染3日後、HSV-1では感染2又は3日後にプラーク数を計測し、EC_{50}を算出した。

(2) 試験結果

HEF細胞に感染させたVZV及びHSV-1のACV低感受性株に対するASP2151のEC_{50}は、それぞれ0.082 μmol/L 及び0.068 μmol/Lであり、Vero細胞に感染させたHSV-1のACV低感受性株に対するASP2151のEC_{50}は0.026 μmol/Lであった（表 2.6.2-2）。一方、HEF細胞に感染させたVZV及びHSV-1のACV低感受性株に対するACVのEC_{50}はそれぞれ27 μmol/L及び120 μmol/L、Vero細胞に感染させたHSV-1のACV低感受性株に対するACVのEC_{50}は49 μmol/Lであった。

表 2.6.2-2 ACV低感受性VZV及びHSV-1に対するASP2151の*in vitro*抗ウイルス活性

対象株		宿主細胞	EC_{50}（μmol/L）		参照箇所
			ASP2151	ACV	
VZV	Kanno-Br株	HEF細胞	0.082	27	4.2.1.1-1 Table 1を改編
HSV-1	A4-3株	HEF細胞	0.068	120	4.2.1.1-3 Table 1を改編
HSV-1	A4-3株	Vero細胞	0.026	49	4.2.1.1-4 Table 1を改編

ASP2151：アメナメビル、添加薬物濃度：0.0039～2.5 μmol/L
ACV：アシクロビル、添加薬物濃度：0.39～400 μmol/L

2.6.2.2.1.3 RSV、FluV、HCMV及びHIV-1に対する*in vitro*抗ウイルス活性

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-7〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-8〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-9〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-10〕（参考資料）

(1) 試験方法

ヒト子宮頸癌由来細胞株（HeLa細胞）、メイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞株（MDCK細胞）又はヒト胎児肺由来正常線維芽細胞株（MRC-5細胞）にそれぞれRSV、FluV又はHCMVの実験室株（Long株、A/Ishikawa/7/82（H3N2）株又はAD-169株）を感染させた直後又は1時間後にASP2151（0.0488～25 μmol/L）、リバビリン（0.391～200又は0.781～400 μmol/L）又はガンシクロビル（GCV）（0.0488～25 μmol/L）を添加し、RSVでは3日後、FluVでは4日後、HCMVでは7日後にプラーク数を計測し、EC_{50}を算出した。また、ヒトT細胞株（MT-4細胞）にHIV-1のIIIB株を感染させた後にASP2151（0.024～25 μmol/L）又はアジドチミジン（AZT）（0.0038×10^{-3}～1 μmol/L）を添加し、4日後にMT-4細胞の死亡率を水溶性テトラゾリウム塩 （WST-1）法で、培養上清中のHIV-1 p24抗原量を酵素免疫測定法で測定した。

(2) 試験結果

RSV、FluV及びHCMVに対するASP2151のEC_{50}はいずれも25 μmol/Lより高かった。また、ASP2151はHIV-1に感染したMT-4細胞の死亡率及びHIV-1 p24抗原量に対して25 μmol/Lまで影響しなかった（表 2.6.2-3）。

表 2.6.2-3 RSV、FluV、HCMV及びHIV-1に対するASP2151の*in vitro*抗ウイルス活性

対象株		宿主細胞	抗ウイルス活性			参照箇所
				ASP2151	Ribavirin、GCV or AZT	
RSV	Long株	HeLa細胞	EC_{50}（μmol/L）	> 25	21（Ribavirin）	4.2.1.1-7 Table 1を改編
FluV	A/Ishikawa/7/82（H3N2）株	MDCK細胞	EC_{50}（μmol/L）	> 25	35（Ribavirin）	4.2.1.1-8 Table 1を改編
HCMV	AD-169株	MRC-5細胞	EC_{50}（μmol/L）	> 25	2.4（GCV）	4.2.1.1-9 Table 1を改編
HIV-1	IIIB株	MT-4細胞	Mortality	no effect	enhanced（AZT）	4.2.1.1-10 Figure 1及び2を改編
			p24 production	no effect	suppressed（AZT）	

ASP2151：アメナメビル、添加薬物濃度：0.024～25 μmol/L
Ribavirin：添加薬物濃度：0.391～400 μmol/L
GCV：ガンシクロビル、添加薬物濃度：0.0488～25 μmol/L
AZT：アジドチミジン、添加薬物濃度：0.0038×10^{-3}～1 μmol/L

2.6.2.2.1.4 宿主細胞に対する作用

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-11〕（評価資料）

(1) 試験方法

HEF細胞及びVero細胞にASP2151（3.125～200 μmol/L）又はACV（3.125～200 μmol/L）を添加し、3日後にニュートラルレッド法により生細胞数を測定し、生細胞数を50%減少させる濃度（IC_{50}）を算出した。

(2) 試験結果

HEF細胞及びVero細胞の生細胞数に対するASP2151及びACVのIC_{50}はいずれも200 μmol/Lより高かった（表 2.6.2-4）。

表 2.6.2-4 HEF細胞及びVero細胞の生細胞数に対するASP2151の作用
（4.2.1.1-11のTable 1を改編）

宿主細胞	IC_{50}（μmol/L）	
	ASP2151	ACV
HEF細胞	> 200	> 200
Vero細胞	> 200	> 200

ASP2151：アメナメビル、添加薬物濃度：3.125～200 μmol/L
ACV：アシクロビル、添加薬物濃度：3.125～200 μmol/L

2.6.2.2.1.5 VZV、HSV-1及びHSV-2に対するASP2151代謝物（R5）の*in vitro*抗ウイルス活性

報告書番号 PE[redacted]461〔4.2.1.1-12〕（評価資料）
PE[redacted]147〔4.2.1.1-13〕（評価資料）

(1) 試験方法

MRC-5細胞にVZV、HSV-1又はHSV-2の実験室株（F株、MS株又はWebster株）を感染させた60～80分後にASP2151（0.002～2.5 μmol/L）又はその主要代謝物であるR5（0.039～20 μmol/L）を添

加し、VZVでは感染3日後、HSV-1及びHSV-2では感染1日後にプラーク数を計測し、EC_{50}を算出した。

(2) 試験結果

ASP2151のVZV、HSV-1及びHSV-2に対するEC_{50}は、それぞれ0.175 μmol/L、0.021 μmol/L及び0.040 μmol/Lであった。一方、R5のVZV、HSV-1及びHSV-2に対するEC_{50}はそれぞれ0.762 μmol/L、0.258 μmol/L及び0.300 μmol/Lであった（表 2.6.2-5）。また、VZV、HSV-1及びHSV-2に対するR5のEC_{50}はASP215のそれと比較してそれぞれ4倍、12倍及び8倍であった。

表 2.6.2-5 VZV、HSV-1及びHSV-2に対するASP2151及び主要代謝物（R5）の*in vitro*抗ウイルス活性（4.2.1.1-13のTable 1を改編）

対象株		宿主細胞	EC_{50}（μmol/L）		効力比
			ASP2151	R5	R5/ASP2151
VZV	Webster株	MRC-5細胞	0.175	0.762	4
HSV-1	F株	MRC-5細胞	0.021	0.258	12
HSV-2	MS株	MRC-5細胞	0.040	0.300	8

ASP2151：アメナメビル、添加薬物濃度：0.002～2.5 μmol/L
R5：ASP2151 代謝物、添加薬物濃度：0.039～20 μmol/L

2.6.2.2.2 作用機序

2.6.2.2.2.1 HSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性阻害作用

〔4.2.1.1-14〕（参考資料）

(1) 試験方法

リコンビナントHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性に対するASP2151の阻害作用は、アデノシン三リン酸（ATP）の加水分解による無機リン酸の産生量を指標に測定し、IC_{50}を算出した。

(2) 試験結果

ASP2151はHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性を濃度依存的に阻害し、そのIC_{50}は0.078 μmol/Lであった。

2.6.2.2.2.2 HSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性阻害作用

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-15〕（評価資料）

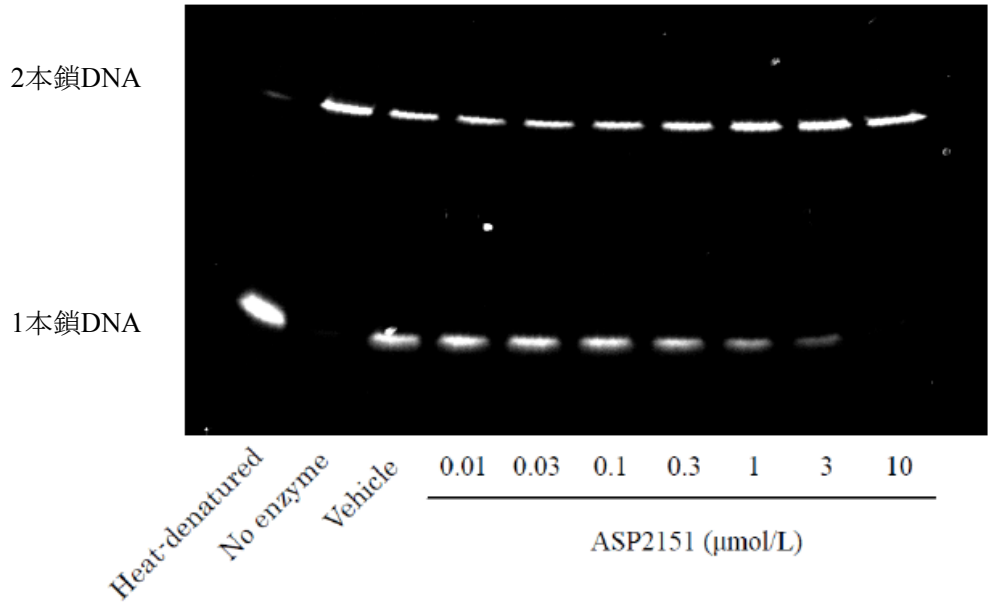
(1) 試験方法

リコンビナントHSV-1ヘリカーゼ･プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性に対するASP2151の阻害作用は、一本鎖DNA生成に対する阻害作用を電気泳動法により評価した。

(2) 試験結果

ASP2151はHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性を0.1 μmol/L以上の濃度で阻害した（図 2.6.2-1）。

図 2.6.2-1 ASP2151によるHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性阻害作用
（4.2.1.1-15のFigure 1を改編）



ポリアクリルアミドゲル電気泳動法の結果を示す。
上部には2本鎖DNA、下部には1本鎖DNAを示す。

2.6.2.2.2.3 HSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のプライマーゼ活性阻害作用

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-16〕（評価資料）

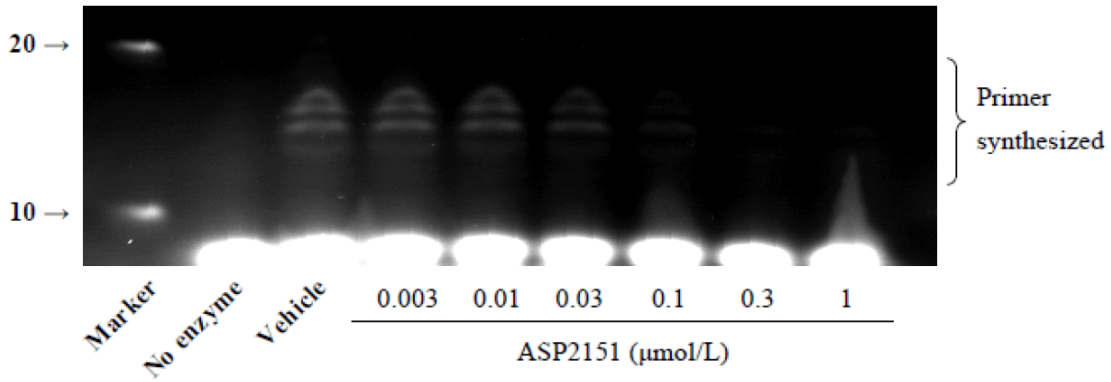
(1) 試験方法

リコンビナントHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のプライマーゼ活性に対するASP2151の阻害作用は、DNAオリゴヌクレオチドを鋳型とするリボ核酸（RNA）プライマー生成に対する阻害作用を電気泳動法により評価した。

(2) 試験結果

ASP2151はHSV-1ヘリカーゼ･プライマーゼ複合体のプライマーゼ活性を0.03 μmol/L以上の濃度で阻害した（図 2.6.2-2）。

図 2.6.2-2 ASP2151によるHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のプライマーゼ活性阻害作用
（4.2.1.1-16のFigure 1を引用）



ポリアクリルアミドゲル電気泳動法の結果を示す。
左端のレーンは10及び20ヌクレオチドを示す。

2.6.2.2.2.4 DNA複製阻害作用

〔4.2.1.1-14〕（参考資料）
報告書番号 15L-PH-[redacted] 〔4.2.1.1-17〕（評価資料）

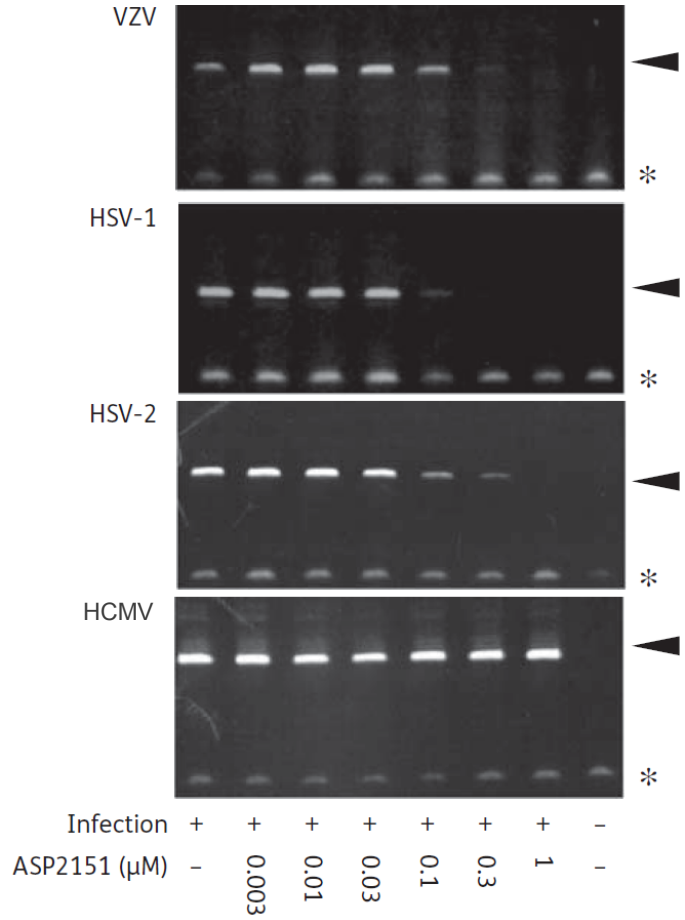
(1) 試験方法

HEF細胞にVZV、HSV-1、HSV-2及びHCMVを感染させ、ASP2151（0.003～1 μmol/L）を添加し、陰性対照である薬剤非添加群で明らかなプラークが発現するまでインキュベートした。各ウイルスに感染させた細胞よりDNAを抽出し、各ウイルス特異的なプライマーを用いてPCR法によりウイルス特異的DNA領域を増幅させ、電気泳動法により評価した。また、ASP2151とACVのVZV DNA複製阻害作用を比較するため、HEF細胞にVZVを感染させた1.5時間後にASP2151（0.01～1 μmol/L）又はACV（0.1～10 μmol/L）を添加し、感染3日後の細胞内VZVのDNA量をリアルタイムPCR法により測定した。各薬物添加群のDNA量は薬物非添加群を100%としてASP2151及びACVのIC_{50}を算出した。

(2) 試験結果

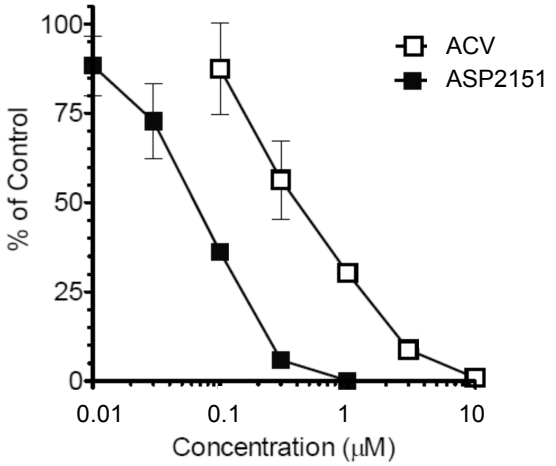
ASP2151は0.03 μmol/L以上の濃度でVZV、HSV-1及びHSV-2のDNA複製を阻害したが、ASP2151は1 μmol/LでもHCMVのDNA複製は阻害しなかった（図 2.6.2-3）。また、ASP2151及びACVはHEF細胞内VZVのDNA量を濃度依存的に減少させ（図 2.6.2-4）、そのIC_{50}はそれぞれ0.057 μmol/L及び0.44 μmol/Lであった。

図 2.6.2-3　ASP2151のVZV、HSV-1、HSV-2及びHCMV DNA複製阻害作用
（4.2.1.1-14のFigure 2(a)を改編）



ポリアクリルアミドゲル電気泳動法の結果を示す。
矢頭は各ウイルス特異的DNA領域のフラグメントを示す。
アスタリスク（*）はヒトβアクチンDNA領域のフラグメントを示す。

図 2.6.2-4 ASP2151及びACVのVZV DNA複製阻害作用（4.2.1.1-17のFigure 1を改編）



データは、薬物非添加群を100%とした時の薬物添加群のVZV DNA量（%）の平均値 ± 標準誤差（n=4）を示す。

ASP2151：アメナメビル、添加薬物濃度：0.01～1 μmol/L
ACV：アシクロビル、添加薬物濃度：0.1～10 μmol/L

2.6.2.2.3 低感受性化に関する検討

2.6.2.2.3.1 HSV-1及びHSV-2のASP2151又はACV低感受性ウイルス出現頻度

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-18〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-19〕（評価資料）

(1) 試験方法

Vero細胞にHSV-1の実験室株（KOS株）を1時間、HSV-2の実験室株（G株又はLyon株）又は本邦臨床分離株（Kondo株）を2時間以上感染させた後、ASP2151又はACVをそれぞれのHSV-1又はHSV-2に対する20EC_{50}を添加した。感染7日後に形成されたプラークを各薬剤に低感受性を示すウイルスにより形成されたものとして、その出現頻度を求めた。

(2) 試験結果

Vero細胞に感染させたHSV-1のASP2151低感受性ウイルス出現頻度は1.3×10^{-6}であり、ACV低感受性ウイルス出現頻度の0.86×10^{-3}と比較して、明らかに低かった。また、Vero細胞に感染させたHSV-2のG株、Lyon株及びKondo株において、ASP2151低感受性ウイルスの出現頻度はそれぞれ4.17×10^{-6}、6.67×10^{-6}及び3.51×10^{-6}であり、ACV低感受性ウイルスの出現頻度である8.43×10^{-2}、6.22×10^{-3}及び1.04×10^{-3}に比し、明らかに低かった（表 2.6.2-6）。

表 2.6.2-6 ASP2151又はACV低感受性HSV-1及びHSV-2の出現頻度
（4.2.1.1-18のTable 1及び4.2.1.1-19のTable 1及び2を改編）

対象株		ASP2151		ACV	
		$20EC_{50}$（μmol/L）	低感受性ウイルスの出現頻度	$20EC_{50}$（μmol/L）	低感受性ウイルスの出現頻度
HSV-1	KOS株	0.52	1.30×10^{-6}	42	0.86×10^{-3}
HSV-2	G株	0.50	4.17×10^{-6}	32	8.43×10^{-2}
	Lyon株	0.68	6.67×10^{-6}	52	6.22×10^{-3}
	Kondo株	0.46	3.51×10^{-6}	28	1.04×10^{-3}

ASP2151：アメナメビル
ACV：アシクロビル
$20EC_{50}$：各ウイルス株に対するEC_{50}の20倍濃度

2.6.2.2.3.2 HSV-1のASP2151又はACV低感受性ウイルス出現時間

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-20〕（評価資料）

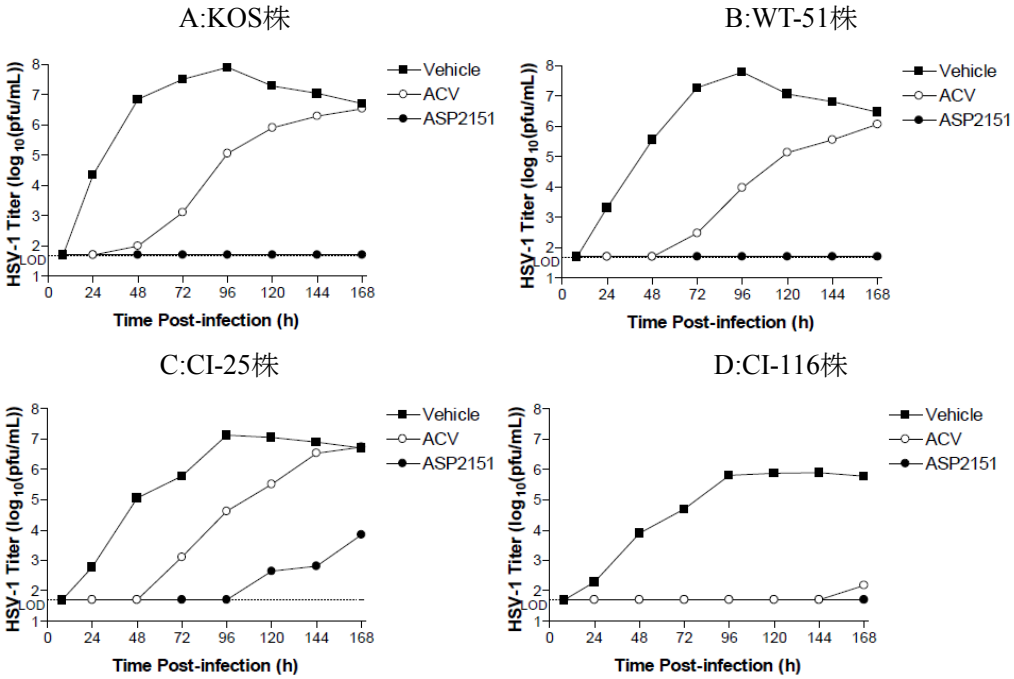
(1) 試験方法

Vero細胞にHSV-1の実験室株（KOS株）、本邦臨床分離株（WT-51株）又は米国臨床分離株（CI-25株又はCI-116株）を感染させた2～3時間後に、ASP2151又はACVをそれぞれのHSV-1に対する$20EC_{50}$を添加した。感染から8時間後、並びに24～168時間後まで24時間ごとにウイルス力価をプラーク法により測定し、形成されたプラークを各薬剤に低感受性を示すウイルスが出現したものとして、その出現までの時間を評価した。

(2) 試験結果

ASP2151を暴露したHSV-1の4株中3株（KOS株、WT-51株及びCI-116株）でウイルス力価は感染から168時間後まで検出限界値以下であった。また、ウイルス力価が検出されたHSV-1のCI-25株では、感染から120時間後にウイルス力価の増加が認められた（図 2.6.2-5）。一方、ACVを暴露したすべての株で感染から168時間後までにウイルス力価の増加が認められた。

図 2.6.2-5 HSV-1のASP2151又はACV低感受性ウイルス出現時間（4.2.1.1-20のFigure 1を改編）



ASP2151：アメナメビル、添加薬物濃度（$20EC_{50}$）：0.54 µmol/L（KOS 株）、0.60 µmol/L（WT-51 株）、0.18 µmol/L（CI-25 株）、0.20 µmol/L（CI-116 株）
ACV：アシクロビル、添加薬物濃度（$20EC_{50}$）：42 µmol/L（KOS 株）、15 µmol/L（WT-51 株）、16 µmol/L（CI-25 株）、19 µmol/L（CI-116 株）
$20EC_{50}$：各ウイルス株に対するEC_{50}の20倍濃度
LOD：ウイルス力価の検出限界値、1.7 Log_{10}（pfu/mL）

2.6.2.2.3.3 HSV-2のASP2151又はACV低感受性ウイルス出現時間

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-21〕（評価資料）

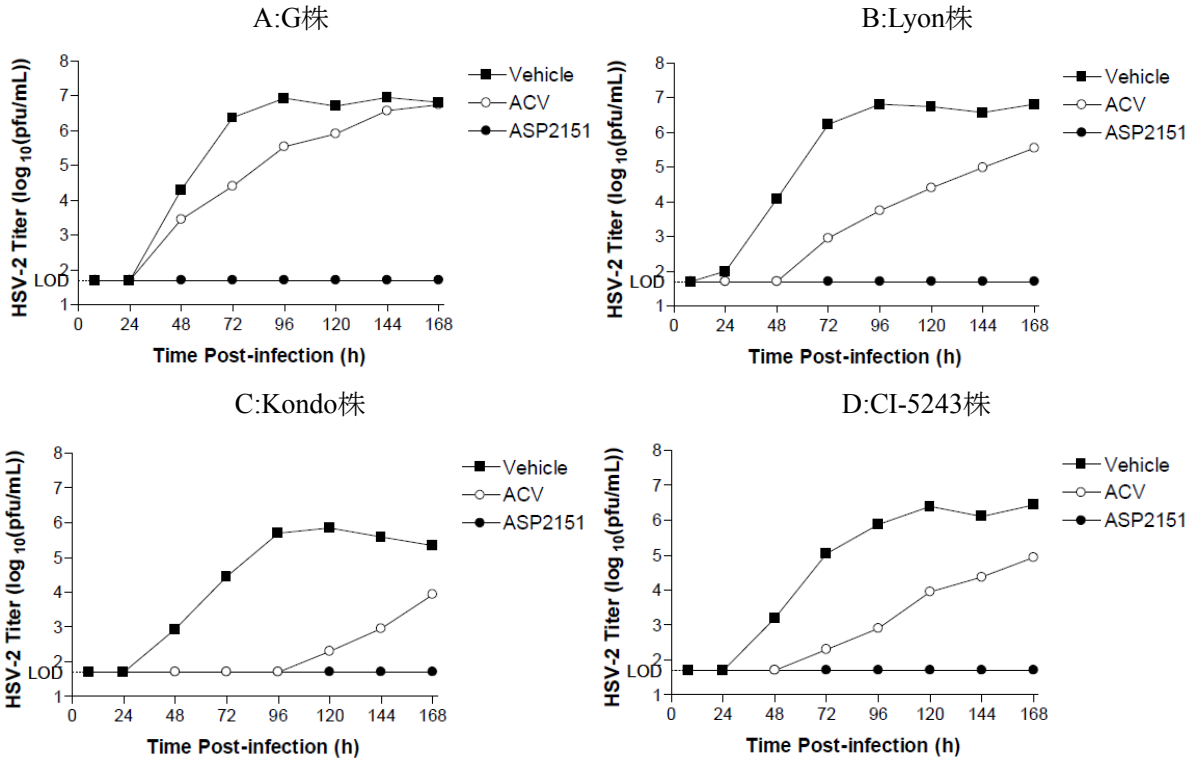
(1) 試験方法

Vero細胞にHSV-2の実験室株（G株又はLyon株）、本邦臨床分離株（Kondo株）及び米国臨床分離株（CI-5243株）を感染させた2～3時間後に、培地にASP2151又はACVをそれぞれのHSV-2に対する$20EC_{50}$を添加した。感染から8時間後、並びに24～168時間後まで24時間ごとにウイルス力価をプラーク法により測定し、形成されたプラークを各薬剤に低感受性を示すウイルスが出現したものとして、その出現までの時間を評価した。

(2) 試験結果

ASP2151を暴露したHSV-2のすべての株のウイルス力価は感染から168時間後まで検出限界値以下であった（図 2.6.2-6）。一方、ACVを暴露したHSV-2のすべての株で感染から168時間後までにウイルス力価の増加が認められた。

図 2.6.2-6 HSV-2のASP2151又はACV低感受性ウイルス出現時間（4.2.1.1-21のFigure 1を改編）



ASP2151：アメナメビル、20EC_{50}：0.50 µmol/L（G 株）、0.68 µmol/L（Lyon 株）、0.46 µmol/L（Kondo 株）、0.28 µmol/L（CI-5243 株）
ACV：アシクロビル、20EC_{50}：32 µmol/L（G 株）、52 µmol/L（Lyon 株）、28 µmol/L（Kondo 株）、22 µmol/L（CI-5243 株）
20EC_{50}：各ウイルス株に対するEC_{50}の20倍濃度
LOD：ウイルス力価の検出限界値、1.7 Log_{10}（pfu/mL）

2.6.2.2.4 *In vivo*抗ウイルス活性

2.6.2.2.4.1 マウスHSV-1皮膚感染モデルにおける予防効果

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-22〕（評価資料）

(1) 試験方法

雌性ヘアレスマウス（HR-1、7週齢）の背皮部にHSV-1の本邦臨床分離株（WT-51株、1.2×10^4 pfu/15 µL）を感染させた3時間後から、ASP2151溶液（0.3、1、3、10又は30 mg/kg）、VACV溶液（3、10、30又は100 mg/kg）又はプラセボ（0.5%メチルセルロース（MC）水溶液）を1日2回、5日間反復経口投与した。HSV-1感染により発症した皮膚病変の程度及び一般状態を感染17日後まで毎日スコア判定（0～7の8段階）し、スコアのAUCを算出した。また、得られたAUCからED_{50}を直線回帰法により算出した。

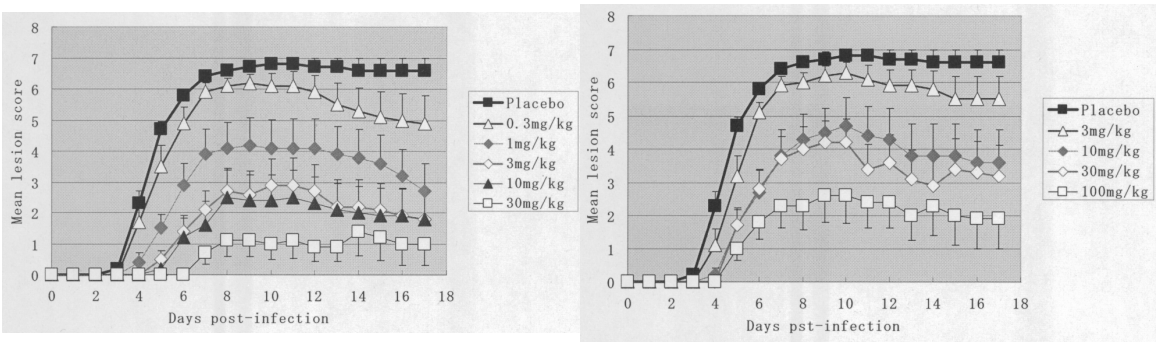
(2) 試験結果

マウスHSV-1皮膚感染モデルにおいて、ASP2151及びVACVは皮膚病変スコアの上昇を用量依存的に抑制した（図 2.6.2-7）。ASP2151は1 mg/kg以上及びVACVは10 mg/kg以上の投与群のAUCはプラセボ投与群のそれよりも有意に低かった（P<0.05、Dunnettの多重比較検定）（図 2.6.2-8）。ASP2151及びVACVのED_{50}（95% 信頼区間）は、それぞれ1.9（0.9～3.4）mg/kg及び27（14～74）mg/kg

であり、ASP2151のED_{50}はVACVのそれの1/14であった。

図 2.6.2-7 マウスHSV-1皮膚感染モデルにおけるASP2151及びVACVの予防効果
（4.2.1.1-22のFigure 2を改編）

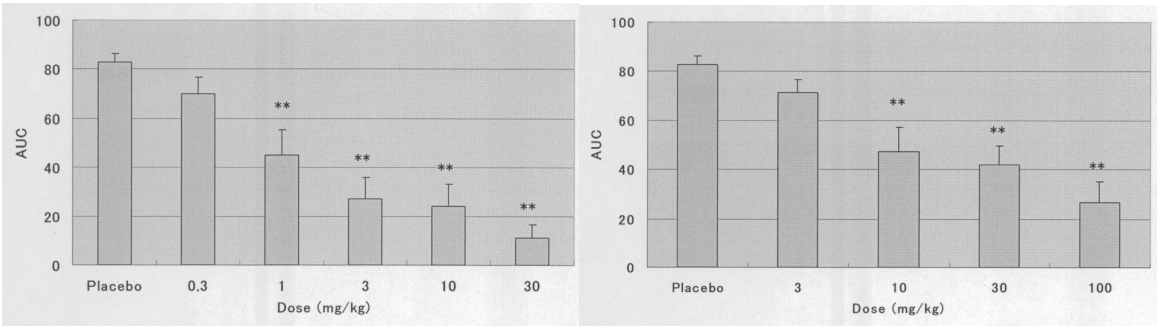
A：ASP2151 B：VACV



データは、皮膚病変スコアの平均値 ± 標準誤差（n=10）を示す。

図 2.6.2-8 マウスHSV-1皮膚感染モデルにおけるASP2151及びVACVの予防効果（AUC減少効果）
（4.2.1.1-22のFigure 3を改編）

A：ASP2151 B：VACV



データは、図 2.6.2-7から算出したAUCの平均値 + 標準誤差（n=10）を示す。
**P<0.01、対プラセボ群（Dunnettの多重比較検定）

2.6.2.2.4.2 マウスHSV-1皮膚感染モデルにおける治療効果

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-23〕（評価資料）

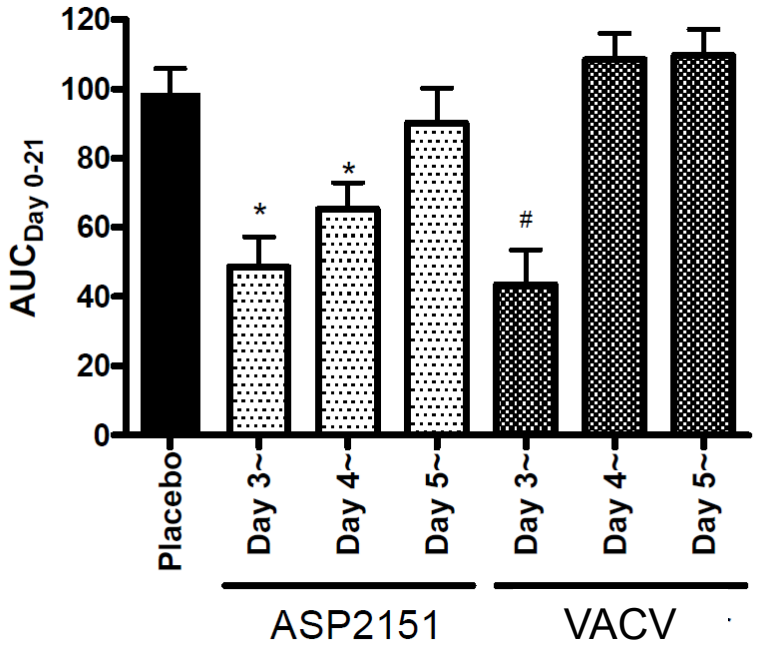
(1) 試験方法

雌性ヘアレスマウス（HR-1、8週齢）の背皮部にHSV-1の米国臨床分離株（CI-116株、3.8×10^7 pfu/mL）を感染させた3、4及び5日後から、ASP2151（50 mg/kg）又はVACV（100 mg/kg）を1日2回、5日間反復経口投与した。プラセボ群にはASP2151プラセボ（25%（w/v）Cremophor® EL及び25%（w/v）ポリエチレングリコール400（PEG 400）を含む水）及びVACVプラセボ（0.5% MC水溶液）を感染3日後から9日後まで投与し、ASP2151群にはASP2151に加えVACVプラセボを、VACV群にはVACVに加えASP2151プラセボを感染3日から9日後まで投与した。HSV-1感染により発症した皮膚病変の程度及び一般状態を感染21日後まで毎日スコア判定（0～7の8段階）し、皮膚病変スコアの$AUC_{Day0\text{-}21}$を算出した。

(2) 試験結果

ASP2151は感染3日後及び4日後からの投与群の皮膚病変スコアの$AUC_{Day0-21}$はプラセボ群のそれと比較して有意に低く（P<0.05、Dunnettの多重比較検定）、5日後からの投与群ではプラセボ群との差は認められなかった（図 2.6.2-9）。一方、VACVは感染3日後からの投与群の皮膚病変スコアの$AUC_{Day0-21}$は、プラセボ群のそれと比較して有意に低かったが（P<0.05、Dunnettの多重比較検定）、感染4日後及び5日後からの投与群ではプラセボ群との差が認められなかった。

図 2.6.2-9 マウスHSV-1皮膚感染モデルにおけるASP2151及びVACVの治療効果（$AUC_{Day0-21}$減少効果）（4.2.1.1-23のFigure 2を改編）



データは、皮膚病変スコアの$AUC_{Day0-21}$の平均値＋標準誤差（n=10）を示す。
ただし、感染3日後のVACV群及び感染5日後のASP2151群はn=9。
*P<0.05、対プラセボ群（Dunnettの多重比較検定）
#P<0.05、対プラセボ群（Dunnettの多重比較検定）

2.6.2.2.4.3 モルモットHSV-2腟感染モデルにおける予防効果

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-24〕（評価資料）

(1) 試験方法

雌性モルモット（Hartley、4週齢）の腟にHSV-2の実験室株（G株、1.25×10^5 pfu/mL）を感染させた3時間後から、ASP2151溶液（0.3、1、3、10又は30 mg/kg）、VACV溶液（30、100又は300 mg/kg）又はプラセボ（0.5% MC水溶液）を1日2回、5日間反復経口投与した。HSV-2感染により発症した腟病変の程度及び一般状態を感染21日後まで毎日スコア判定（0～6の7段階）し、そのAUCを算出した。得られたAUCからED_{50}を直線回帰法により算出した。

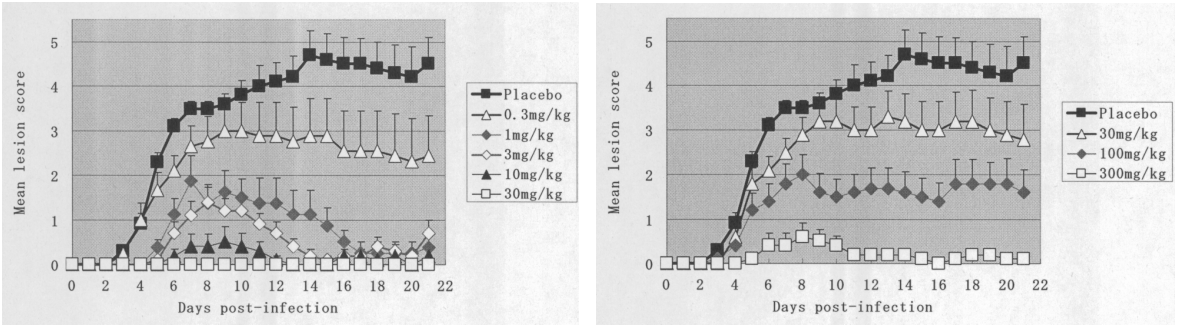
(2) 試験結果

モルモットHSV-2腟感染モデルにおいて、ASP2151及びVACVは腟病変スコアの上昇を用量依存的に抑制した（図 2.6.2-10）。ASP2151は0.3 mg/kg以上の投与群及びVACVは100 mg/kg以上の投与

群のAUCはプラセボ群のそれと比較して有意に低かった（P < 0.05、Dunnettの多重比較検定）（図2.6.2-11）。また、ASP2151及びVACVのED_{50}（95%信頼区間）は、それぞれ0.37（0.082～0.82）mg/kg及び68（40～100）mg/kgであり、ASP2151のED_{50}はVACVのそれの約1/184であった。

図 2.6.2-10 モルモットHSV-2腟感染モデルにおけるASP2151及びVACVの予防効果（4.2.1.1-24のFigure 2を改編）

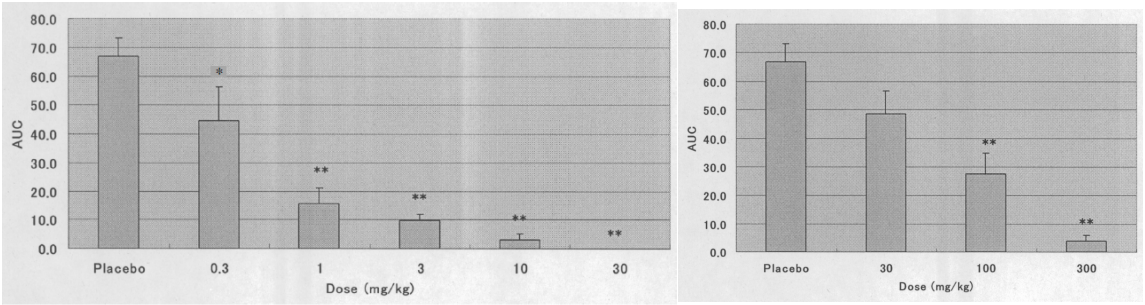
A：ASP2151　　B：VACV



データは、腟病変スコアの平均値 + 標準誤差（n=10）を示す。
ただし、ASP2151 1 mg/kg群はn=8、ASP2151 0.3 mg/kg群はn=9。

図 2.6.2-11　モルモットHSV-2腟感染モデルにおけるASP2151及びVACVの予防効果（AUC減少効果）（4.2.1.1-24のFigure 3を改編）

A：ASP2151　　B：VACV



データは、図 2.6.2-10より算出したAUCの平均値 + 標準誤差（n=10）を示す。
ただし、ASP2151 1 mg/kg群はn=8、ASP2151 0.3 mg/kg群はn=9。
**P<0.01、*P<0.05対プラセボ（Dunnettの多重比較検定）

2.6.2.2.4.4 モルモットHSV-2腟感染モデルにおける治療効果

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-25〕（評価資料）

(1) 試験方法

雌性モルモット（Hartley、4週齢）の腟にHSV-2の実験室株（G株、1.25×10^5 pfu/mL）を感染させた4日後から、ASP2151溶液（1、3、10又は30 mg/kg）、VACV溶液（30，100又は300 mg/kg）又はプラセボ（0.5% MC水溶液）を1日2回、5日間反復経口投与した。HSV-2感染により発症した腟病変の程度及び一般状態を感染9日後まで毎日スコア判定（0～6の7段階）し、AUCを算出した。

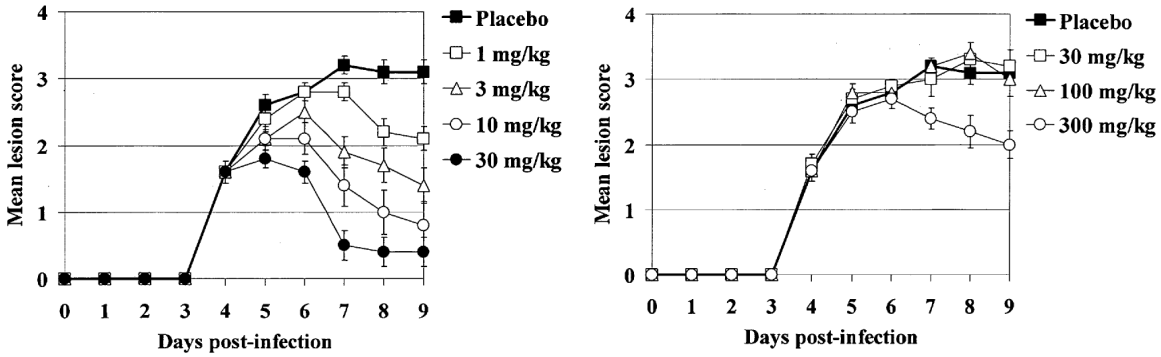
(2) 試験結果

モルモットHSV-2腟感染モデルの病変発症後、ASP2151の1 mg/kgから30 mg/kgの投与により腟病

変スコアの上昇を用量依存的に抑制したが、VACVは300 mg/kgのみで膣病変スコアの上昇を抑制した（図 2.6.2-12）。また、ASP2151の3 mg/kg以上の投与群及びVACVの300 mg/kg投与群のAUCはプラセボ群のそれと比較して有意に低かった（P<0.05、Dunnettの多重比較検定）（図 2.6.2-13）。更に、ASP2151の10 mg/kg及び30 mg/kg投与群のAUCは、VACV 300 mg/kg投与群のそれよりも有意に低かった（P<0.05、Tukey検定）。

図 2.6.2-12 モルモットHSV-2膣感染モデルにおけるASP2151及びVACVの治療効果
（4.2.1.1-25のFigure 2を改編）

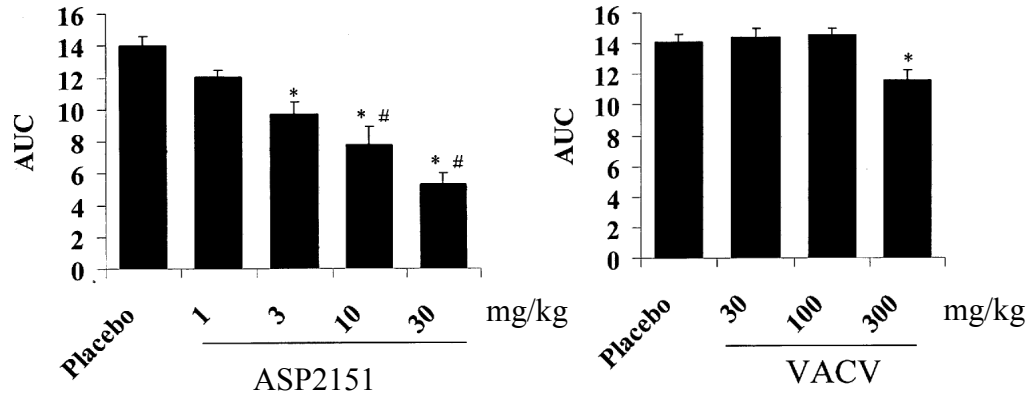
A：ASP2151　　B：VACV



データは、膣病変スコアの平均値 ± 標準誤差（n=10）を示す。

図 2.6.2-13 モルモットHSV-2膣感染モデルにおけるASP2151及びVACVの治療効果
（AUC減少効果）（4.2.1.1-25のFigure 3を改編）

A：ASP2151　　B：VACV



データは、図 2.6.2-12より算出したAUCの平均値 + 標準誤差（n=10）を示す。
*P<0.05、対プラセボ（Dunnettの多重比較検定）
#P<0.05、対VACV 300 mg/kg（Tukey検定）

2.6.2.2.4.5 モルモットHSV-2膣感染モデルにおける膣内HSV-2ウイルス力価減少効果

報告書番号 15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-26〕（評価資料）

(1) 試験方法

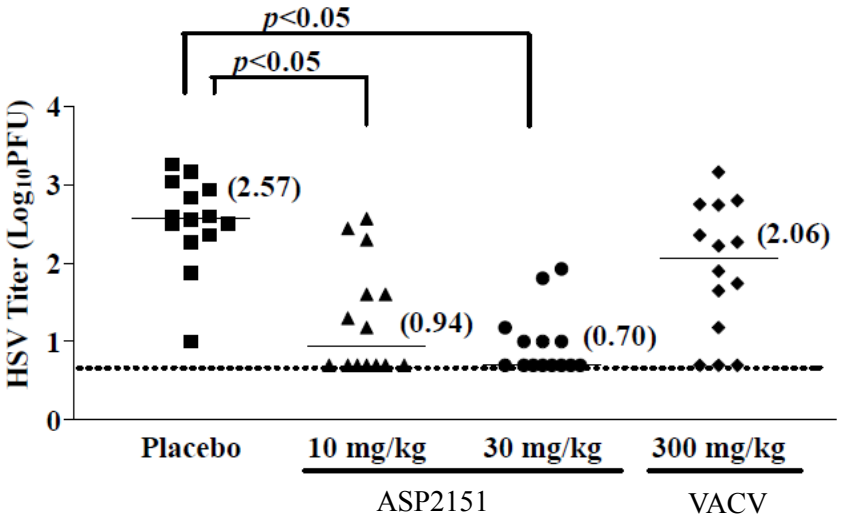
雌性モルモット（Hartley、3週齢）の膣にHSV-2の実験室株（G株、1.25×10^5 pfu/mL）を感染させた4日後から、ASP2151溶液（10又は30 mg/kg）、VACV溶液（300 mg/kg）又はプラセボ（0.5% MC

水溶液）を1日2回、1日間経口投与した。HSV-2感染5日後（投与翌日）における膣内HSV-2ウイルス力価をプラーク法により測定した。

(2) 試験結果

ASP2151の10 mg/kg及び30 mg/kg投与群のHSV-2ウイルス力価はプラセボ群のそれと比較して有意に低かった（P<0.05、Steel検定）（図 2.6.2-14）。一方、VACVの300 mg/kg投与群のHSV-2ウイルス力価はプラセボ群のそれとの間に有意差は認められなかった。

図 2.6.2-14 モルモットHSV-2膣感染モデルにおけるASP2151及びVACVの膣病変発症後投与での膣内HSV-2ウイルス力価減少効果（4.2.1.1-26のFigure 4を改編）



各点は、各個体の膣内HSV-2ウイルス力価（n=14）を示す。
実線及び括弧内は、HSV-2ウイルス力価の中央値を示す。
破線は、ウイルス力価の検出限界値（0.7 Log_{10} PFU）を示す。
P<0.05、対プラセボ（Steel検定）

2.6.2.2.5 PK-PD解析

2.6.2.2.5.1 マウスHSV-1皮膚感染モデルにおけるASP2151のPK-PD解析

報告書番号15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-27〕（評価資料）
15L-PH-[redacted]〔4.2.1.1-28〕（評価資料）

(1) 試験方法

雌性ヘアレスマウス（HR-1、8週齢）の背皮部にHSV-1の本邦臨床分離株（WT51株、2.1×10^8 pfu/mL）を感染させた2～3時間後よりASP2151を25% Cremophor®EL/25% PEG 400水溶液として1日総用量（1、3、10、30及び100 mg/kg/day）を1日1回、2回分割又は3回分割して5日間反復経口投与した。投与終了翌日（感染5日後）に病変部位の皮膚を採取し、プラーク法により皮内ウイルス力価を測定した。また、ヘアレスマウスにASP2151を単回投与したときの血漿中濃度推移から皮内ウイルス力価と相関する血漿中ASP2151のPK-PDパラメータを解析した。

(2) 試験結果

ヘアレスマウスの背皮部に感染させたHSV-1のウイルス力価はASP2151の1日総用量に応じて減少し（表 2.6.2-7）、ASP2151 30 mg/kg/dayの1日3回分割投与又は100 mg/kg/dayの1日2回分割投与により皮内ウイルス力価がほぼ検出限界値に達した。ヘアレスマウスにASP2151を単回投与したときの血漿中濃度推移の成績を用いたシミュレーションにより（報告書番号4.2.1.1-27）、これらの用法・用量でのASP2151の血漿中トラフ濃度は約100 ng/mLと推定された。

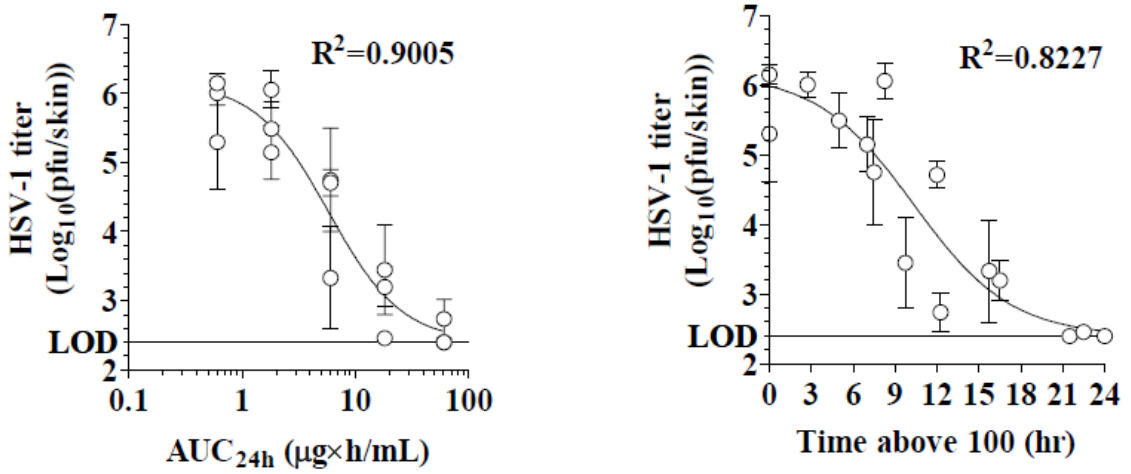
ASP2151投与による皮内HSV-1ウイルス力価の減少は、ASP2151のAUC_{24h}及びTime above 100と高い相関（R^2値はそれぞれ0.9005及び0.8227）を示し（図 2.6.2-15）、皮内ウイルス力価がほぼ検出限界値に達するときのAUC_{24h}は60 μg × h/mL、Time above 100は21～24時間と推定された。

表 2.6.2-7 ASP2151の分割投与による皮内HSV-1ウイルス力価抑制効果（4.2.1.1-28のTable 1を改編）

投与方法	1日総用量（mg/kg/day）	HSV-1ウイルス力価（Log_{10}（pfu/skin））
1日1回	Vehicle	6.22 ± 0.13
	1	6.01 ± 0.18
	3	5.49 ± 0.39
	10	4.75 ± 0.75
	30	3.45 ± 0.65
	100	2.74 ± 0.28
1日2回分割	Vehicle	6.03 ± 0.23
	1	6.15 ± 0.14
	3	5.15 ± 0.39
	10	4.71 ± 0.19
	30	3.20 ± 0.29
	100	2.40 ± 0.00
1日3回分割	Vehicle	6.24 ± 0.17
	1	5.30 ± 0.68
	3	6.06 ± 0.26
	10	3.33 ± 0.74
	30	2.46 ± 0.06
	100	2.40 ± 0.00

データは、HSV-1ウイルス力価を平均値 ± 標準誤差（n=5）で示す。
ただし、Vehicleの1日2回分割投与群はn=4。
ウイルス力価の検出限界値は2.4 Log_{10}（pfu/skin）。

図 2.6.2-15 皮内 HSV-1 ウイルス力価と AUC_{24h} 及び Time above 100 との相関解析
（4.2.1.1-28 の Figure 5 を改編）



データは、ASP2151の1日1回、2回分割及び3回分割投与後の各PKパラメータ（AUC_{24h}及びTime above 100）におけるHSV-1ウイルス力価を平均値±標準誤差（n=5）で示す。
LOD：ウイルス力価の検出限界値、2.4 Log_{10}（pfu/skin）。

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 一般症状及び行動に及ぼす影響

報告書番号 15L-PT-[redacted]〔4.2.1.3-4〕（評価資料）

(1) 試験方法

6週齢のICRマウス（雄）にASP2151を10、50及び250 mg/kgの用量で単回経口投与した。投与後30分、1、2、4、8及び24時間にIrwinの方法に従って観察した。

(2) 試験結果

ASP2151投与による影響は認められなかった。

2.6.2.4.2 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 hERG電流に及ぼす影響

報告書番号 15L-PT-[redacted]〔4.2.1.3-1〕（評価資料）

(1) 試験方法

hERG（human ether-a-go-go related gene）を安定発現させたHEK293細胞にASP2151を0.3、3及び30 μmol/Lの用量で適用し、hERG電流量の変化をパッチクランプ法により測定した。

(2) 試験結果

ASP2151は0.3及び3 μmol/LではhERG電流に影響を及ぼさなかった。30 μmol/LではhERG電流を軽度に抑制（対照群と比較して11.4%）した。

2.6.2.4.2.2 モルモット摘出乳頭筋を用いた心筋活動電位持続時間に及ぼす作用

報告書番号 15L-PT-[redacted]〔4.2.1.3-2〕（評価資料）

(1) 試験方法

モルモット摘出乳頭筋標本にASP2151を0.3、3及び30 μmol/Lの用量で適用し、静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度、30%、60%及び90%再分極時活動電位持続時間（APD_{30}、APD_{60}及びAPD_{90}）、並びに再分極時の活動電位持続時間の差（APD_{30-90}、APD_{30-60}及びAPD_{60-90}）をガラス微小電極法により検討した。

(2) 試験結果

ASP2151は0.3及び3 μmol/Lでは全てのパラメータに影響を及ぼさなかった。30 μmol/LではAPD_{30}/APD_{60}/APD_{90}はそれぞれ6.2%/4.7%/3.9%延長した。但し、APD_{30-90}は-0.4%であり、APD_{30-90}への影響は認められていないことから、遅延整流性カリウムチャネル電流への影響はないものと考えられた。

2.6.2.4.2.3 無麻酔イヌを用いた心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

報告書番号 15L-PT-[redacted]〔4.2.1.3-3〕（評価資料）

(1) 試験方法

17～18カ月齢のビーグル犬（雄）に無麻酔、無拘束下でASP2151を10、50及び250 mg/kgの用量で単回経口投与（漸増法）し、投与後30分、1、2、3、4、6、8及び24時間に血圧、心拍数、心電図、呼吸速度、体温を評価した。また、投与後1、2、3、4、8及び24時間に血液を採取し、血液ガス、血中電解質を評価した。ASP2151の血中濃度についても併せて評価した。

(2) 試験結果

50 mg/kg以上で投与後3時間に血中カリウムの一過性の減少がみられたものの、ASP2151投与による心血管系及び呼吸器系の変化は認められなかった。

最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値は10、50、250 mg/kg投与群でそれぞれ3394.7、9847.1、24163.2 ng/mLであった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用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 効力を裏付ける試験に関する考察

HEF細胞又はVero細胞に感染させたVZV、HSV-1及びHSV-2に対するASP2151のEC_{50}は、それぞれ0.038～0.10 μmol/L、0.016～0.042 μmol/L及び0.023～0.12 μmol/Lであった。また、ASP2151のVZV、HSV-1及びHSV-2に対するEC_{50}はACVのそれと比較して、それぞれ1/31～1/76、1/4～1/78及び1/3～1/76であり、ASP2151はACVよりも高い抗ウイルス活性を示した。また、ASP2151はACV低感受性VZV及びHSV-1に対しても高い抗ウイルス活性を示した。なお、ヒト血漿中に検出されたASP2151主要代謝物であるR5にも抗ウイルス活性が認められたが、R5のVZV、HSV-1及びHSV-2に対するEC_{50}はASP2151のそれと比較してそれぞれ4、12及び8倍であった。

HSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性に対するASP2151のIC_{50}は0.078 μmol/Lであった。また、ASP2151はHSV-1のヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を、それぞれ0.1 μmol/L及び0.03 μmol/L以上の濃度で阻害した。更に、ASP2151はVZV、HSV-1及びHSV-2のDNA複製を0.03 μmol/L以上の濃度で阻害し、VZVに対するIC_{50}は0.057 μmol/Lであった。これらの結果より、ASP2151はヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性を阻害することにより抗ウイルス活性を示すことが示唆された。

HSV-1及びHSV-2のASP2151に対する低感受性ウイルス出現頻度は、いずれも約10^{-6}と低率であり、ACVに対するそれよりも明らかに低かった。また、HSV-1及びHSV-2のASP2151に対する低感受性ウイルスが出現するまでの時間もACVに対するそれよりも明らかに長かった。

マウスHSV-1皮膚感染モデル及びモルモットHSV-2膣感染モデルに対して、ASP2151は高い予防及び治療効果を示した。これらの感染モデルに対するASP2151の予防的投与におけるED_{50}はそれぞれ1.9 mg/kg及び0.37 mg/kgであり、VACVのED_{50}と比較してそれぞれ1/14及び1/184であった。

これらの結果から、ASP2151はVZV、HSV-1及びHSV-2に対して高い抗ウイルス活性を示し、本薬低感受性化の可能性も低く、帯状疱疹及び単純疱疹に対して高い治療効果を示すと考える。また、マウスHSV-1皮膚感染モデルにおいて皮内ウイルス力価をほぼ検出限界値まで減少させるASP2151の血漿中トラフ濃度は約100 ng/mLと推測された。本モデルでのASP2151の皮内ウイルス力価減少効果はAUC_{24h}及びTime above 100と高い相関が認められ、本剤の経口投与時に皮内ウイルス力価がほぼ検出限界値になるAUC_{24h}は60 μg × h/mL、Time above 100は21～24時間と推定された。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験に関する考察

中枢神経系に対する影響を検討した安全性薬理試験では、マウスにASP2151を250 mg/kgまで単回経口投与したところ、中枢神経系に対する影響は認められず、ASP2151の臨床使用において危惧すべき中枢神経症状が発現する可能性は低いと考えられた。

HEK293細胞を用いてhERGチャネル電流に対する作用を検討したところ、ASP2151は30 μmol/L（14.5 μg/mL）でhERGチャネル電流を阻害したものの、その程度は軽度であった（対照群と比較して11.4%）。

モルモット摘出乳頭筋標本を用いて、活動電位持続時間（APD）に対する作用を検討したところ、30 μmol/L（14.5 μg/mL）で、APDは軽度に延長した（3.9-6.2%）ものの、APD_{90}とAPD_{30}の差に影響は認められていないことから、遅延整流性カリウムチャネル電流への影響はないものと考えられた。

イヌに最大250 mg/kgまで単回経口投与したテレメトリー試験において、ASP2151は250 mg/kgまでQT間隔を延長させず、また、呼吸器系に対しても影響を及ぼさなかった。50 mg/kg以上で血中カリウムの一過性の減少が認められたものの、心血管系及び呼吸器系への影響は認められていないことから安全性上の懸念は小さいものと考えられた。

なお、本剤の臨床使用における用法用量は400 mg、1日1回を予定しているが、日本人を対象としたThourough QT試験（M522101-J22）では、2400 mgの単回投与までQT間隔に延長は認められていない。

以上より、ASP2151は中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して臨床使用上問題となる作用は有さないと判断された。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.3　薬理試験概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現又は説明
ASP2151	一般名：Amenamevir（アメナメビル） 別名：YM-372151、YM15L
ASP2151固体分散体	ASP2151及びhydroxypropylmethylcellulose 2910をそれぞれ1 : 3の割合で含む物質
5% HPMC溶液	hydroxypropylmethylcellulose 2910をリン酸二水素カリウム及び水酸化ナトリウムより調製した日本薬局方崩壊試験法第2液に溶解して5 w/v%としたもの（5%hydroxypropylmethylcellulose 2910日本薬局方崩壊試験法第2液溶液）
YM-382986	YM-372151 の誘導体
APD	活動電位持続時間
APD_x	*x*%再分極時のAPD
APD_{30-90}	APD_{90}-APD_{30}
AUC_{0-24h}	Area under the plasma concentration time curve：投与開始0～24時間後の血漿中濃度–時間曲線下面積
C_{max}	maximal plasma concentration： 最高血漿中濃度
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
HCMV	Human cytomegalovirus：ヒトサイトメガロウイルス
HEK	Human embryonic kidney：ヒト胎児腎臓（細胞）
hERG	human ether-a-go-go-related gene
HSV-1	Herpes simplex virus type 1：単純ヘルペスウイルス 1 型
HSV-2	Herpes simplex virus type 2：単純ヘルペスウイルス 2 型
VZV	Varicella-zoster virus：水痘・帯状疱疹ウイルス

目次

頁

2.6.3 薬理試験の概要表 4
2.6.3.1 薬理試験 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 9
2.6.3.3 副次的薬理試験 10
2.6.3.4 安全性薬理試験 11
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用 12

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表　被験物質：アメナメビル

試験の種類	試験系 ウイルス	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号又は 報告年	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
*In vitro*抗ウイルス活性					
Inhibitory Effect of YM-372151 on Varicella Zoster Virus Replication by the Plaque Reduction Method	Varicella Zoster Virus（VZV）	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-1
Inhibitory Effect of YM15L and Acyclovir on the Replication of VZV US Clinical Isolates in HEF cells Using the Plaque Reduction Method	VZV	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-2
Inhibitory Effect of YM-372151 and Acyclovir on Herpes Simplex Virus Replication in HEF Cells by the Plaque Reduction Method	Herpes Simplex Virus Type 1（HSV-1）及びType 2（HSV-2）	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-3
Inhibitory Effect of YM-372151 on Herpes Simplex Virus Type 1 Replication by the Plaque Reduction Method	HSV-1	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-4
Inhibitory Effect of YM15L and Acyclovir on the Replication of HSV-1 and -2 US Clinical Isolates in HEF Cells Using the Plaque Reduction Method	HSV-1及びHSV-2	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-5
Inhibitory Effect of YM-372151 on Herpes Simplex Virus Type 2 Replication by the Plaque Reduction Method	HSV-2	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-6
Inhibitory Effect of YM-372151, YM-382986, and Ribavirin on Respiratory Syncytial Virus Replication by the Plaque Reduction Method	Respiratory Syncytial Virus	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-7
Inhibitory Effect of YM-372151, YM-382986, and Ribavirin on Influenza Virus Replication by the Plaque Reduction Method	Influenza Virus	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-8

一覧表　被験物質：アメナメビル

試験の種類	試験系 ウイルス	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号又は 報告年	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
Inhibitory Effect of YM-372151, YM-382986, and Ganciclovir on Human Cytomegalovirus Replication by the Plaque Reduction Method	Human Cytomegalovirus（HCMV）	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-9
Effect of ASP2151 on Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in MT-4 Cells	Human Immunodeficiency Virus Type 1	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-10
Effects of YM-372151 and Acyclovir on the Number of Viable Cells in Vero Cells and HEF Cells	－	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-11
Inhibitory Effect of AS1955888-00, an ASP2151 Metabolite on Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2, and Varicella Zoster Virus Replication by the Plaque Reduction Method	VZV、HSV-1及びHSV-2	*In vitro*	[redacted]	PE[redacted]461	4.2.1.1-12
Inhibitory Effect of AS1955888-00, an ASP2151 Metabolite on Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2, and Varicella Zoster Virus Replication by the Plaque Reduction Method (Analysis of the EC_{50} Values)	－	－	Maruho Co., Ltd.	PE[redacted]147	4.2.1.1-13
作用機序					
ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2	VZV、HSV-1、HSV-2及びHCMV	*In vitro*	－	2010	4.2.1.1-14
Inhibitory Effect of ASP2151 on the DNA Helicase Activity of the HSV-1 Helicase-primase Complex	HSV-1	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-15
Inhibitory Effect of ASP2151 on the Primase Activity of the HSV-1 Helicase-primase Complex	HSV-1	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-16
Inhibitory Effect of YM15L and Acyclovir on the Quantity of Varicella Zoster Virus DNA in Infected Cells	VZV	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-17

一覧表　被験物質：アメナメビル

試験の種類	試験系 ウイルス	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号又は 報告年	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
低感受性化					
Comparison of Frequency of YM15L-resistant Herpes Simplex Virus Type 1 with that of ACV-resistant Virus	HSV-1	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-18
Frequency of ASP2151- or Acyclovir-resistant Mutants in Herpes Simplex Virus Type 2 Strains	HSV-2	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-19
Replication of HSV-1 in Vero Cells under Treatment with ASP2151 or Acyclovir	HSV-1	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-20
Replication of HSV-2 in Vero Cells under Treatment with ASP2151 or Acyclovir	HSV-2	*In vitro*	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-21
*In vivo*抗ウイルス活性					
Efficacy of Acute Oral Treatment with YM-372151 or Valacyclovir against Cutaneous Infection with Herpes Simplex Virus Type 1 in Hairless Mice	HR-1マウス HSV-1	*In vivo* 経口	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-22
Difference in Antiviral Efficacy between ASP2151 and Valacyclovir in Mice Broadly Infected with HSV-1	HR-1マウス HSV-1	*In vivo* 経口	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-23
Effect of Oral Treatment with YM-372151 or Valacyclovir against Primary Genital Infection with Herpes Simplex Virus Type 2 in Guinea Pigs	Hartleyモルモット HSV-2	*In vivo* 経口	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-24
Comparison of the Inhibitory Effect of YM-372151 with Valacyclovir against Primary Genital Infection of Herpes Simplex Virus Type 2 in Guinea Pigs when Oral Treatment Is Started after the Appearance of Genital Symptoms	Hartleyモルモット HSV-2	*In vivo* 経口	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-25

一覧表　被験物質：アメナメビル

試験の種類	試験系 ウイルス	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号又は 報告年	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
Effect of YM-372151 or Valacyclovir on Genital Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) Titers in Primary Genital Infections of HSV-2 in Guinea Pigs when Oral Treatment Is Started after the Appearance of Genital Symptoms	Hartleyモルモット HSV-2	*In vivo* 経口	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-26
Pharmacokinetics-Pharmacodynamics					
Plasma Concentration of ASP2151 after Oral Administration to the Hairless Mice	HR-1マウス	*In vivo* 経口	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-27
Effects of Dose-fractionation on the Anti-viral Efficacy of ASP2151 in the HSV-1-infected Hairless Mice	HR-1マウス HSV-1	*In vivo* 経口	[redacted]	15L-PH-[redacted]	4.2.1.1-28

一覧表　被験物質：アメナメビル

試験の種類	試験系 動物/細胞 （性別、例数/群）	投与方法	投与量[a)]	実施施設	試験番号	CTDにおける 記載箇所
副次的薬理試験						
副次的薬理試験は実施しなかった。						
安全性薬理試験						
中枢神経系（一般症状及び行動）に及ぼす影響	ICRマウス （♂、6/group）	経口 単回	10、50、250 mg/kg	[redacted]	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-4
hERG電流に及ぼす影響	hERGチャネル発現 HEK293細胞	*In vitro*	0.3、3、30 μmol/L	[redacted]	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-1
心筋活動電位に及ぼす影響 （ガラス微小電極法）	Hartleyモルモット 摘出乳頭筋 （♂、5/group）	*In vitro*	0.3、3、30 μmol/L	[redacted]	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-2
血圧、心拍数、心電図、呼吸器系に及ぼす影響（無麻酔、テレメトリー法）	ビーグル犬 （♂、4/group）	経口 単回	10、50、250 mg/kg	[redacted]	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-3
薬力学的相互作用試験						
薬力学的相互作用試験は実施しなかった。						

a): 経口投与の試験では、ASP2151固体分散体を使用した。また、経口投与液の媒体には5% HPMC溶液を用いた。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2の図表を参照する。

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

被験物質：アメナメビル

評価対象となる組織	動物/細胞	投与方法	投与量[a)]	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
中枢神経系（一般症状及び行動に及ぼす影響）	ICRマウス	経口単回	10、50、250 mg/kg	雄、6/群	影響なし。	適	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-4
hERG電流	hERGチャネル発現HEK293 細胞	*In vitro*	0.3、3、30 µmol/L	5/群	30 µmol/Lで軽度な抑制が認められた（阻害率 : 18.6%、媒体群の阻害率をもとにした補正値：11.4%）。	適	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-1
心筋活動電位（ガラス微小電極法）	Hartleyモルモット摘出乳頭筋	*In vitro*	0.3、3、30 µmol/L	雄、5/群	30 µmol/L で APD_{30}/APD_{60}/APD_{90} はそれぞれ、6.2%、4.7%、3.9%の延長が認められた。但し、トリアンギュレーション解析では、APD_{30-90} に影響は認められなかった（-0.4%）。	適	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-2
血圧、心拍数、心電図、呼吸器系（無麻酔、テレメトリー法）	ビーグル犬	経口単回	10、50、250 mg/kg	雄、4/群	50 mg/kg以上で投与後3時間に血漿中カリウムの一過性の減少がみられたが、心血管系及び呼吸系に影響は認められなかった。	適	15L-PT-[redacted]	4.2.1.3-3

トキシコキネティクス

投与量 (mg/kg):	10	50	250
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	51931.7	159372.2	425283.3
C_{max} (ng/mL)	3394.7	9847.1	24163.2

a): 経口投与の試験では、ASP2151固体分散体を使用した。また、経口投与液の媒体には5% HPMC溶液を用いた。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。