

---

第2部 CTDの概要

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

---

---

## 2.4 非臨床試験の概括評価

ネキシウム<sup>®</sup>カプセル

ネキシウム<sup>®</sup>懸濁用顆粒分包

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

| 目次                                                         | 頁  |
|------------------------------------------------------------|----|
| 目次 .....                                                   | 2  |
| 略語及び専門用語一覧表 .....                                          | 4  |
| 2.4.1 非臨床試験計画概略 .....                                      | 5  |
| 2.4.1.1 緒言 .....                                           | 5  |
| 2.4.1.2 成人患者における D961H の経口使用のための非臨床試験プログラム .....           | 6  |
| 2.4.2 薬理試験 .....                                           | 6  |
| 2.4.3 薬物動態試験 .....                                         | 7  |
| 2.4.3.1 成熟動物における薬物動態 .....                                 | 7  |
| 2.4.3.2 新生児、幼若及び若齢動物における血漿蛋白結合 .....                       | 8  |
| 2.4.4 毒性試験 .....                                           | 8  |
| 2.4.4.1 単回及び反復投与毒性試験 .....                                 | 8  |
| 2.4.4.2 遺伝毒性試験 .....                                       | 8  |
| 2.4.4.3 がん原性試験 .....                                       | 9  |
| 2.4.4.4 生殖発生毒性試験 .....                                     | 9  |
| 2.4.4.5 幼若動物を用いた EPZ の試験 .....                             | 9  |
| 2.4.5 D961H を小児に使用するための非臨床試験成績の要約 .....                    | 10 |
| 2.4.5.1 EPZ を投与した新生児／幼若ラットとイヌのトキシコキネティクス .....             | 10 |
| 2.4.5.2 EPZ 投与新生児／幼若ラットとイヌの胃の病理組織学的検査 .....                | 12 |
| 2.4.5.2.1 血清ガストリン値と胃重量 .....                               | 12 |
| 2.4.5.2.2 胃の病理組織学的検査 .....                                 | 12 |
| 2.4.5.2.3 胃の形態計測 .....                                     | 12 |
| 2.4.5.2.4 EPZ 投与新生児／幼若ラットとイヌにおけるその他の毒性学的所見 .....           | 13 |
| 2.4.6 総括及び結論 .....                                         | 14 |
| 2.4.6.1 新生児／幼若動物を用いた EPZ 非臨床試験の評価 .....                    | 14 |
| 2.4.6.2 動物とヒトにおける EPZ 曝露量の比較 .....                         | 17 |
| 2.4.6.3 1～14 歳の小児患者の治療への経口用 D961H の適用に関する非臨床データからの結論 ..... | 19 |
| 2.4.7 参考文献 .....                                           | 21 |

## 2.4 非臨床試験の概括評価

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

# 表目次

|     |                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 1 | $C_{\max}/C_{ss,\max}$ 及び $AUC/AUC_T$ を指標とした EPZ を経口投与した場合の動物とヒト（小児患者）の曝露量の比較..... | 18 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----|

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

| 略語及び専門用語            | 用語の説明                                                                                                                                     |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADI                 | Acceptable daily intake : 1 日許容摂取量                                                                                                        |
| AUC                 | Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity : 投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積                                               |
| AUC <sub>t</sub>    | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time to last quantifiable concentration : 投与後最終測定可能時点 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| b <sub>5</sub>      | Cytochrome b <sub>5</sub> : チトムロム b <sub>5</sub>                                                                                          |
| C <sub>max</sub>    | Maximum (peak) plasma drug concentration : 最高血漿中濃度                                                                                        |
| C <sub>ss,max</sub> | Observed maximum plasma concentration at steady-state : 定常状態における最高血漿中濃度                                                                   |
| CL <sub>int</sub>   | Intrinsic clearance : 代謝固有クリアランス                                                                                                          |
| CNS                 | Central nervous system : 中枢神経系                                                                                                            |
| CYP                 | Cytochrome P450 enzyme(s) : チトクローム P450                                                                                                   |
| D961H               | Esomeprazole magnesium trihydrate : エソメプラゾールマグネシウム水和物                                                                                     |
| ECL-cells           | Enterochromaffin-like cells : 胃クロム親和性細胞様細胞                                                                                                |
| EPZ                 | Esomeprazole (the <i>S</i> -enantiomer of the racemate omeprazole) : エソメプラゾール (オメプラゾールの <i>S</i> 体)                                       |
| GI                  | Gastrointestinal : 消化管                                                                                                                    |
| H199/19             | The <i>R</i> -enantiomer of the racemate omeprazole : オメプラゾールの <i>R</i> 体                                                                 |
| MCH                 | Mean corpuscular haemoglobin : 平均赤血球ヘモグロビン量                                                                                               |
| MCHC                | Mean corpuscular haemoglobin concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度                                                                                |
| MCV                 | Mean corpuscular volume : 平均赤血球容積                                                                                                         |
| MPV                 | Mean platelet volume : 平均血小板容積                                                                                                            |
| MTD                 | Maximum tolerated dose : 最大耐用量                                                                                                            |
| OPZ                 | Omeprazole : オメプラゾール                                                                                                                      |
| PPB                 | Plasma protein binding : 血漿蛋白結合率                                                                                                          |
| PPI                 | Proton pump inhibitor : プロトンポンプ阻害薬                                                                                                        |
| RDW                 | Reticulocyte distribution width : 網赤血球容積粒度分布幅                                                                                             |
| TIBC                | Total iron binding capacity : 総鉄結合能                                                                                                       |
| TK                  | Toxicokinetic(s) : トキシコキネティクス (毒性試験における全体的曝露の評価)                                                                                          |
| t <sub>max</sub>    | Time of the C <sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間                                                                                                |
| UIBC                | Unsaturated iron binding capacity : 不飽和鉄結合能                                                                                               |
| プロトンポンプ             | Hydrogen/potassium adenosine triphosphatase : プロトン／カリウム－アデノシントリホスファターゼ (H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase)                           |

## 2.4.1 非臨床試験計画概略

### 2.4.1.1 緒言

エソメプラゾールマグネシウム水和物（以下、D961H）は、ラセミ体であるオメプラゾール（以下、OPZ）の一方の光学異性体（*S* 体）であるエソメプラゾール（以下、EPZ）を含有するプロトンポンプ阻害薬（以下、PPI）であり、AstraZeneca 社によって開発された。本剤は、2000 年 3 月にスウェーデンで承認されて以降、本邦及び海外主要国で承認されており、胃酸関連疾患の標準的な治療薬として世界各国で広く使用されている。なお、OPZ は「オメプラール®錠」及び「オメプラゾン®錠」という販売名にて本邦でも既に上市されている薬剤の主成分である。EPZ と OPZ は同一の作用機序、すなわち、両薬物とも胃酸生成の最終過程（胃酸分泌細胞である壁細胞の胃酸分泌細管に発現する  $H^+/K^+-ATPase$  [以下、プロトンポンプ]）を阻害することにより強力な胃酸分泌抑制効果を発揮する。ラセミ体である OPZ は、*S* 体の光学異性体である EPZ と *R* 体の光学異性体（以下、H199/19）が 1 : 1 の割合で混合されたものである。この EPZ と H199/19 は共に、胃酸分泌細管内で胃酸と反応することで全く同一の活性本体（光学不活性なスルフェンアミド体）に変換される。実際に *in vitro* 試験における両薬物のプロトンポンプ阻害作用は相互に異ならず、OPZ との比較でも相違ないという結果を得ている（ネキシウムカプセル承認時資料概要 [2011 年 7 月] 2.4.1.1 項参照）。

EPZ 及び OPZ の代謝においては、遺伝子多型が存在することが知られている CYP2C19 が主に関与し、その他 CYP3A4 も一部関与している。しかし、これらの酵素の寄与率は EPZ と OPZ で異なり、EPZ の代謝における CYP2C19 の寄与は OPZ と比較して少ない一方、CYP3A4 の寄与は大きい。したがって、EPZ は CYP2C19 の関与が OPZ と比較して少ないため、血漿中濃度及び胃酸分泌抑制作用に対する CYP2C19 の遺伝子型の影響が OPZ より小さく、安定した臨床効果が期待された（ネキシウムカプセル承認時資料概要 [2011 年 7 月] 2.5.1.1 項参照）。

本邦においては、D961H のカプセル剤であるネキシウム®カプセル 10 mg 及び同 20 mg が、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」等の効能・効果により製造販売承認を 2011 年 7 月に取得した。また、2012 年 6 月には「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」、2013 年 2 月には「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果の追加に係る一部変更承認を取得した。

D961H は海外において、12～18 歳の小児に対しては 90 カ国以上（錠剤、カプセル剤、懸濁用顆粒剤）、1～11 歳の小児に対しては 70 カ国以上（懸濁用顆粒剤）で主に胃食道逆流症（逆流性食道炎及び症候性胃食道逆流症）の効能・効果で承認されている。本邦においても、胃食道逆流症のような胃酸関連疾患は小児にも認められており、小児薬物療法検討会議にて検討する薬物療法の候補として、日本小児栄養消化器肝臓学会より  $H_2$  受容体拮抗薬及び PPI に対する小児への開発要望が出されていた。これらのことから、D961H について小児患者に対する開発を検討することが望ましいと考え、D961H の小児患者を対象とした開発を計画し、ネキシウム®カプセルにおける小児の用法・用量追加のための一部変更承認申請、並びにネキシウム®懸濁用顆粒分包の製造販売承認申請を行うに至った。

### 2.4.1.2 成人患者における D961H の経口使用のための非臨床試験プログラム

EPZ は既に市販されている OPZ (ラセミ体) の単一光学異性体であるため、本薬に対しては限られた数の非臨床試験だけが必要であった。この非臨床試験の主目的は、OPZ の広範な非臨床成績の外挿の妥当性が説明できる選択された試験を実施することであった。この試験プログラムで強調すべき点は、EPZ の投与後に認められる影響だけでなく、多くの試験において対照薬として用いた OPZ と EPZ の直接比較である。経口用 D961H の最初の製造販売承認申請の申請・承認に引き続き、本薬の経口投与に関連した非臨床試験を追加実施し、報告されている。一連の試験プログラムで計画した全ての *in vivo* 試験は、成熟動物を用いて実施した。

経口用 D961H の非臨床試験プログラムは以下の試験により構成されている。

- *In vitro* 及び *in vivo* における効力を裏付ける試験（摘出ウサギ胃粘膜層及び単離ウサギ胃底腺を用いた *in vitro* 試験、並びに、*in vivo* にて単回経口投与したラット（2 試験）及びイヌ（1 試験）を用いた試験）
- マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験、ラットを用いた *in vivo* 薬物動態試験（2 試験）、イヌを用いた *in vivo* 薬物動態試験（2 試験）及びイヌを用いた代謝及び排泄試験
- マウス、ラット及びイヌ、並びに妊娠したラット及びウサギを用いた種々の毒性試験の一部として検討された多数のトキシコキネティックス（TK）試験
- ラットを用いた単回投与毒性試験（2 試験）TK を含むラット（4 試験）及びイヌ（1 試験）を用いた 3 カ月までの反復経口投与毒性試験
- EPZ（分解物含有及び非含有）の Ames 試験、ヒトの末梢血リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験、EPZ（分解物含有及び非含有）のラット及びマウス骨髄を用いた *in vivo* 染色体異常試験
- ラット（2 試験）及びウサギ（4 試験）を用いた胚・胎児毒性試験
- 用量設定試験（2 試験）を含む p53±ヘテロ接合型マウスを用いた OPZ の短期がん原性試験

これらの試験結果より、同等の全身曝露において、EPZ と OPZ は薬理学的及び毒性学的に類似していることが示された。したがって、OPZ の広範な非臨床データベースは EPZ の安全性評価にも使用可能であると考えられた。

### 2.4.2 薬理試験

EPZ について実施した *in vitro* 及び成熟動物を用いた *in vivo* における非臨床薬理試験結果の要約を以下に示す（ネキシウムカプセル承認時資料概要 [2011 年 7 月] 2.6.2 項参照）。

*In vitro* 試験で、EPZ は、摘出ウサギ胃粘膜層由来のプロトンポンプに対して阻害作用を示し、その作用は OPZ 及び OPZ の R 体 (H199/19) と同程度であった。また、単離ウサギ胃底腺におけるヒスタミン刺激胃酸産生に対して抑制作用を示し、その作用は OPZ 及び H199/19 と同程度であった。

*In vivo* 試験で、EPZ は胃瘻 SD 系ラットのペントガストリン及びカルバコール刺激胃酸分泌に対して抑制作用を示した（2 試験）。うち 1 試験において、H199/19 は OPZ 及び EPZ よりも有意に高い胃酸分泌抑制作用を示したが、この差は薬物のラットにおける全身曝露量（ $AUC_t$ ）の違いに起因していると考えられた。また、Heidenhain pouch ラブラドル犬のヒスタミン刺激胃酸分泌に対して抑制作用を示し、その効力は OPZ 及び H199/19 と同程度であり、これら 3 薬物間には全身曝露量（ $AUC$ ）の違いも認められなかった。

以上のことより、EPZ は OPZ 同様、胃壁細胞のプロトンポンプを阻害し、強力な胃酸分泌抑制作用を発揮することが示された。また、イヌの試験で観察されたように、全身曝露（ $AUC_t$  又は  $AUC$ ）が同じであれば、EPZ と OPZ の *in vivo* における効力にほとんど差は認められないことから、これまでに明らかにされた OPZ の薬効薬理作用を EPZ も同様に有していることが示唆された。さらに、一般薬理試験において、OPZ は臨床用量と比較して十分高用量まで投与されており、その薬理学的安全性が確認されている。OPZ の半量は EPZ と見なすことが可能であることから、EPZ の薬理学的安全性も既に確認されていると考えられる。

## 2.4.3 薬物動態試験

### 2.4.3.1 成熟動物における薬物動態

EPZ について実施した成熟動物を用いた薬物動態試験及び TK 試験結果の要約を以下に示す（ネキシウムカプセル承認時資料概要〔2011 年 7 月〕2.6.4 項参照）。

成熟ラット（4～12  $\mu\text{mol/kg}$ ）及び成熟イヌ（1～4  $\mu\text{mol/kg}$ ）に単回経口投与後の EPZ の血漿中濃度は、投与後それぞれ約 5 分及び約 1 時間以内に最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）に達した後、約 0.2 時間及び約 1 時間の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）で低下した。

成熟ラットに薬効用量の EPZ、OPZ 及び H199/19（OPZ の *R*-体）を単回経口投与したとき、EPZ、OPZ 及び H199/19 の曝露量は用量にほぼ比例して増加し、曝露量は  $H199/19 > OPZ > EPZ$  の順であった。成熟イヌに薬効用量の EPZ、OPZ 及び H199/19 を単回経口投与したとき、いずれの曝露量も用量にほぼ比例して増加したが、EPZ、OPZ 及び H199/19 の曝露量は同程度であった。

成熟ラットの 1 カ月間及び 3 カ月間反復経口投与毒性試験／TK 試験において、反復投与後の EPZ の曝露量は投与 1 日目と比べて低下又は増大する傾向があり、一定の傾向が得られなかった。成熟イヌの 3 カ月間反復経口投与毒性試験／TK 試験において、反復投与後の EPZ の曝露量は投与 1 日目と同程度であった。

成熟マウス、成熟ラット、成熟ウサギ、成熟イヌ及びヒト成人の肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、マウス、ラット及びウサギでは [ $^{14}\text{C}$ ]EPZ の 41～70% が代謝されたのに対し、イヌ及びヒトでは 17～37% であり、代謝率に種差が認められた。いずれの種でも主代謝物として、ピリジン環側鎖の水酸化体及びベンズイミダゾール環の 5-*O*-脱メチル体が認められた。成熟ラット及び成熟イヌの *in vivo* において、EPZ の生体内光学異性化はほとんど起こらなかった。

成熟イヌに [ $^{14}\text{C}$ ]EPZ を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 28% 及び 61% であった。

### 2.4.3.2 新生児、幼若及び若齢動物における血漿蛋白結合

新生児、幼若及び若齢のラット及びイヌにおける $[^{14}\text{C}]$ EPZ の血漿蛋白結合率はそれぞれ 89～95%及び 82～92%であり、共に成長に伴う明らかな変動は認められなかった。ヒト小児における $[^{14}\text{C}]$ EPZ の血漿蛋白結合率は 3～5 日齢で最も低く（91～93%）、1～9 カ月齢で上昇し（94～95%）、4～17 歳齢（96%）で成人（96～97%）とほぼ同程度であった。

## 2.4.4 毒性試験

EPZ について実施した成熟動物を用いた毒性試験結果の要約を以下に示す（ネキシウムカプセル承認時資料概要〔2011 年 7 月〕2.6.6 項参照）。

### 2.4.4.1 単回及び反復投与毒性試験

EPZ を用いて実施した毒性試験では、動物に単回及び反復経口投与したときの全身毒性は低いことが示された。ラットとイヌに反復投与した場合に共通して認められた変化は、このクラスの胃酸分泌抑制作用から予測されたもののみであった。高用量では、用量依存的な胃重量及び血清ガストリン濃度の増加を伴った胃の病理組織学的変化（ラットにおける用量依存的な主細胞の好酸性化又はイヌにおける萎縮、粘膜過形成、線維化及び胃腺の巣状壊死）がみられた。これらの変化は、OPZ や他のプロトンポンプ阻害薬（PPI）の高用量投与により過去に認められた変化や程度もほぼ一致しており、ガストリン刺激及び胃酸分泌阻害による結果と考えられた。ラットの反復投与でみられた他の特記すべき変化は、小球性貧血を示す軽度の血液学的変化（赤血球指数の低下）であった。EPZ 投与ラットにおける血清中の鉄濃度、総鉄結合能、不飽和鉄結合能及び鉄の体内貯蔵の変化から、観察された血液学的変化はおそらく鉄吸収の低下の結果として生じた、鉄欠乏に起因するものと考えられた。しかし、このような赤血球指数の低下は軽度で、高用量のみでみられ、また OPZ 投与後にも同様に認められた変化であった。同様の軽度な変化は妊娠ウサギでもみられたが、イヌではみられなかった。

これまでに実施した試験の結果から、全身曝露が同等であれば EPZ と OPZ は薬理学的及び毒性学的には類似していることが示されている。したがって、OPZ の広範な非臨床データベースは EPZ の安全性評価にも適用でき、また、EPZ の長期の反復投与やがん原性の評価はすでに実施した OPZ の試験結果を参考にできると考えられた。ラット又はイヌにおける OPZ の長期投与試験（6 カ月以上）でみられた毒性学的所見は、用量増加及び投与期間の延長によってその頻度及び程度が幾分増加した場合も、それぞれの動物種における EPZ 又は OPZ の短期投与試験（3 カ月）でみられた変化と、本質的に一致するものと考えられた。

### 2.4.4.2 遺伝毒性試験

EPZ と OPZ の遺伝毒性について種々の試験を実施した。*in vitro* 試験において EPZ は染色体異常誘発性を示した。同じ試験条件下で、ラセミ体である OPZ、OPZ の R-エナンチオマー及び LPZ（OPZ と同じクラスの胃酸分泌阻害薬）も染色体異常誘発性を示した。一方、マウスやラットの高濃度曝露の *in vivo* 染色体異常試験において、EPZ は染色体異常誘発作用を示さないことが確認された。これらの試験と過去に実施された OPZ の多くの遺伝毒性試験の成績を総合すると、EPZ と OPZ のいずれもヒトに対して遺伝毒性を示さないと考えられた。

### 2.4.4.3 がん原性試験

OPZ の 3 カ月間投与試験と比較した場合に、最長の反復投与試験で新たに追加して認められた唯一の変化はラットとイヌでみられた胃の腸クロム親和性細胞様細胞（ECL 細胞）の過形成であった。このような変化は薬物の直接作用の結果ではなく間接的な作用によることが明らかにされている。すなわち、ラットでは胃酸分泌抑制の持続が長期にわたる高ガストリン血症を誘発し、それによって ECL 細胞の過形成が生じ、やがては ECL 細胞由来のカルチノイドに進展する。ラットは、その薬理学的又は生理学的な発現機作に関わらず、胃酸減少と慢性的な高ガストリン血症に対して特に感受性が高く、この動物種ではカルチノイドが自然発生性にも観察される。直接的に作用するがん原性物質とは異なり、OPZ を 1 年投与したのちに 1 年休薬したラットでは胃にカルチノイドは認められなかった事実は、OPZ は遺伝毒性物質ではないことを示している。OPZ を長期投与したマウスやイヌ、並びに OPZ を 6 カ月投与した p53 ヘテロマウス及び C57BL/6 マウス（対照のマウス系統）のがん原性試験においてカルチノイドの発生はみられなかった。

### 2.4.4.4 生殖発生毒性試験

OPZ を用いて、胚・胎児毒性試験、受胎能並びに出生前及び出生後投与試験を含む多くの生殖発生毒性試験が既に実施されている。EPZ の経口投与のためのブリッジング試験として、EPZ と OPZ を比較するための経口投与による胚・胎児毒性試験をラット及びウサギを用いて実施した。更に、ラットを用いた出生前及び出生後投与試験を実施し、EPZ の胎児の骨への影響についても評価した。これらの生殖発生毒性試験では、OPZ や EPZ の投与に関連した生殖発生毒性リスクを示す結果はみられなかったことから、EPZ を用いた追加の生殖毒性試験は不要と判断した。

### 2.4.4.5 幼若動物を用いた EPZ の試験

EPZ の新生児/幼若動物を用いた 非臨床試験を実施した。これらの試験は、1 歳未満の乳児を含む比較対象臨床試験に先駆けて開始したが、小児における D961H の使用を担保する資料としても妥当と考えられる。

これらの非臨床計画には、新生児/幼若ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び新生児/幼若イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が含まれている。投与開始時においてラットは 7 日齢、イヌは 10 日齢であった。いずれの試験においても、投与期間終了後 3 カ月の休薬回復期間を設けた。胃粘膜における腸クロム親和性細胞様細胞（ECL-cells）の形態学的及び形態計測学的変化、並びに成熟動物を用いたこれまでの試験で知られている EPZ 投与によるその他の標的臓器/作用に特に重点を置いて評価した。幼若動物の発達に関するパラメータ及び血清中ガストリン値、種々の年齢の動物（新生児期から成熟期まで）を用いた EPZ の TK にも検討を加えた。主要な新生児/幼若ラット試験では、ラセミ体である OPZ を直接比較対照として含めた。更に、新生児/幼若ラットを用いた 1 カ月投与及び 1 カ月回復の予備試験、及び新生児/幼若及び若年成熟イヌを用いた 2 又は 3 カ月間投与による 2 つの補足毒性/TK 試験（回復期間を設けない）も実施した。これら 2 つの補足試験は、1 日 1 回又は 2 回 EPZ 投与後の EPZ の TK 及びチトクロム P450（CYP）活性並びに種々の年齢のイヌを用いた EPZ の *in vitro* 代謝を主眼に実施した。試験 900715 では、主要臓器の病理組織学的検査も実施した。更に、成長に伴う CYP 活性や EPZ の *in vitro* 代謝への影響を調べるために肝ミクロソーム試験には無処置幼若イヌも用いた。

これらの動物試験は、*in vitro* CYP 活性及び幼若イヌ由来の肝ミクロソームを用いた EPZ の代謝安定性検討、並びに様々な年齢のラット及びイヌ由来の血漿サンプルを用いた血漿中蛋白結合率の検討により補足された。

これらの新生児／幼若動物を用いた毒性試験／TK 試験の結果を、以下に要約する。

## 2.4.5 D961H を小児に使用するための非臨床試験成績の要約

### 2.4.5.1 EPZ を投与した新生児／幼若ラットとイヌのトキシコキネティクス

新生児／幼若ラット及びイヌのいずれにおいても EPZ の曝露量に個体間のばらつきが認められたが雌雄の曝露量はほぼ同程度であったので、TK 解析では雌雄のデータを合わせて解析した（試験 900127、900404、900186、900544、900715）。しかし、EPZ の最高用量である 800  $\mu\text{mol/kg}$  (280 mg/kg) の投薬期間終了時（投与 28 日目）の曝露量は、雌の幼若ラットの方が雄よりもわずかに高かった。一方、成熟ラットを用いた過去の試験では、EPZ と OPZ の両方ともに同じ用量では雄と比較して常に雌の方が高値を示した。したがって、投与期間終了時に認められたこのわずかな性差は、若齢ラットの成熟度（最終採血した生後 34 日にはほぼ成熟齢に到達）を反映したものと考えられる。

新生児／幼若ラットでは、EPZ 曝露量は概して用量比を超えて増加し、特に投与 28 日目では顕著であった（試験 900127、900404）。新生児／幼若イヌの最初の試験（試験 900186）では、投与 14 及び 28 日目の EPZ の曝露量は用量比を上回る増加であった。しかし、最高用量を 160 から 120  $\mu\text{mol/kg}$  (55 から 41 mg/kg) に下げる前の投与 92 日目では EPZ の曝露量はほぼ用量に比例して増加した。こうした変化は成熟動物を用いた EPZ の毒性試験でも認められた。

新生児／幼若ラットにおける EPZ の  $t_{\text{max}}$  は、投与 1 日目（出生後 7 日）の方が投与 28 日目よりも幾分長い傾向がみられた（試験 900127、900404）。同様に、新生児／幼若イヌにおける投与 1 日目（生後 10 日）の  $t_{\text{max}}$  は、その後の投与日（投与 14～56 日に、14 日毎に投与）の  $t_{\text{max}}$  よりも長かった（試験 900544）。新生児／幼若イヌを用いた 3 カ月試験（試験 900715）では、イヌに EPZ を単回投与したとき、 $t_{\text{max}}$  の遅延（投与 0.67 時間後）が数例にみられたが、1 日 2 回投与時の 1 回目及び 2 回目投与後の最高血漿中 EPZ 濃度（それぞれ  $C_{\text{max}}$  及び  $C_{\text{max}2}$ ）は、いずれの投与日においても投与 0.33 時間後にみられた。新生児／幼若イヌを用いた別の 3 カ月間試験（試験 900186）では、投与期間中のいずれの投与日（14、28 及び 92 日）においても、 $t_{\text{max}}$  は 0.33 時間であった。

新生児／幼若ラット及びイヌの EPZ の TK 評価における特記すべき結果は、試験期間中における曝露量の著明な低下であった。新生児／幼若ラットの 2 試験（試験 900127、試験 900404）では、EPZ 又は OPZ を新生児期から離乳後まで 28 日間投与したとき、両化合物ともに投与 28 日目の  $C_{\text{max}}$  及び AUC は投与 1 日目（出生後 7 日）の 1/10 以下に低下した。

一方、成熟ラットを用いた EPZ の過去の毒性試験では、性差や試験間のばらつきがみられたものの、曝露量（ $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ ）は 3 カ月の投与期間中に増加の傾向がみられたのみで、概ね安定していた。新生児／幼若ラットの投与 1 日目の AUC は、投与 1 日後の TK 評価時の AUC 及び成熟ラットを用いた他の試験の AUC よりも高かった。新生児／幼若ラットの投与 1 日目と成熟ラット投与の投与 1 日目及び最終日では、 $C_{\text{max}}$  の著明な差はみられなかったが、成熟雄ラットでは低かつ

た（前述のように、同用量における成熟雌ラットの血漿中 EPZ 濃度は、成熟雄ラットに比べて常に高かった）。しかし、新生児／幼若ラットでは雌雄ともに投与期間終了時の  $C_{\max}$  及び AUC は、成熟雄ラットの低値にまで低下し、成熟雌ラットより低くなった。

新生児／幼若イヌでは、新生児／幼若ラットでみられたような明瞭な  $C_{\max}$  の低下はみられなかったが、各投与日における  $C_{\max}$  のばらつきは大きかった。幼若イヌにおける投与 1 日目の EPZ の  $C_{\max}$  は比較的低かったが、消失が遅かったため、他の投与日より高い AUC 値が認められた。幼若イヌでの AUC 値は投与 1 日～14 日に明らかに低下し、最終投与までの数週間に更に低下した。幼若イヌの最初の 2 試験では、投与期間終了時には AUC は投与 1 日目の 1/10～1/20 にまで低下した（試験 900186、900544）。試験 900544 の若齢イヌの投与 1 日目の  $C_{\max}$  及び AUC はいずれも新生児イヌと同程度であり、投与 1 日～14 日に同様の低下を示した。しかし、投与 14 日～56 日では、明らかな変化はみられず、投与期間終了時の AUC は投与 1 日目の約 40～60%であった。更に、投与開始時の新生児／幼若イヌの AUC は、今回及び過去の毒性試験における成熟イヌの AUC と同程度であった。

試験 900186 の新生児／幼若イヌ 3 カ月試験で認められた曝露量の低下を軽減するために、試験 900544 では 2 投与群の用量を投与 28 日から 50%増加させた。 $C_{\max}$  及び AUC は、増加用量での初回投与（投与 28 日目）では増加を示したが、その後の投与日では再び低下した。2 投与群のうちの 1 投与群の動物で一般状態の悪化がみられ、予定投与期間の終了前に屠殺したが、他の投与群の最終投与時の AUC は用量を 50%増加させたにもかかわらず、投与 1 日目の約 1/10 であった。

新生児／幼若イヌにおける EPZ 連日投与が曝露量に影響するか否かを検討するために、8 週間の EPZ 間欠投与群（14 日に 1 回投与）を追加した。間欠投与群における曝露量は、EPZ 同用量を 1 日 1 回投与した場合と同様であり、投与期間終了時の AUC は投与 1 日目の約 1/10 に低下した。これらの結果より、新生児／幼若イヌにおける曝露量の低下は EPZ 連日投与に起因するものではないことが示された。

過去の新生児／幼若イヌ試験と同様に、試験 900715 における EPZ の 2 投与群（80  $\mu\text{mol/kg}$  1 日 1 回投与群及び 80  $\mu\text{mol/kg}$  1 日 1 回／2 回投与群）でみられた最も明確な変化は、投与 1 日～91 日の顕著な EPZ 曝露量（AUC）の低下であった。1 日 1 回投与群の投与 91 日目の AUC は投与 1 日目の約 1/14 に低下し、その低下は主に投与 28～42 日の間にみられた。1 日 1 回投与群の  $C_{\max}$  も同様の低下がみられ、投与 91 日目の  $C_{\max}$  は投与 1 日目の約 1/5 に低下した。

1 日 1 回／2 回投与群では、投与 28 日目から EPZ 投与を 1 日 2 回投与（投与間隔は 4 時間）に増加したところ、予想どおりに曝露量（AUC）の増加が認められた。投与 28 日目（1 日 2 回投与の初回投与）を除いて、1 日 1 回／2 回投与群において、2 回目投与後の AUC 及び  $C_{\max}$  は 1 回目投与後よりも高かった。1 日 1 回／2 回投与群では用量比を上回る曝露量の増加を反映して、投与 91 日目の AUC は投与 1 日目の約 1/3 の低下に留まった（1 日 1 回投与群では約 1/14 に低下）。更に、1 日 1 回／2 回投与群の投与 28 日～91 日の  $C_{\max 2}$ （2 回目投与後の  $C_{\max}$ ）は投与 1 日及び 14 日目の  $C_{\max 1}$ （1 回目投与後の  $C_{\max}$ ）とほぼ同程度であり、1 日 1 回投与群の  $C_{\max}$  が投与 1 日～91 日で約 1/5 に低下したのと対照的であった。前日の 2 回目投与の有無にかかわらず、各投与日の  $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$  及び  $C_{\max 1}$ （1 回目投与と 2 回目投与の間の AUC 及び 1 回目投与の  $C_{\max}$ ）は、2 投与群でほぼ同程度であった。EPZ の 1 日 1 回投与を投与 28 日以後から 1 日 2 回に増量して 91 日間反復投与した後の  $C_{\max 2}$  及び AUC は、1 日 1 回投与群の投与 91 日目の  $C_{\max 1}$  及び AUC の約 5 倍に増加した。

## 2.4.5.2 EPZ 投与新生児／幼若ラットとイヌの胃の病理組織学的検査

### 2.4.5.2.1 血清ガストリン値と胃重量

最初の採血時（ラットで生後 14 日、イヌで生後 23 日又は 27 日）において、対照と比較して EPZ／OPZ 投与動物で血清ガストリン値の上昇がみられたが、この採血時点における上昇は中等度であった（試験 900127、900404、900186、900544、900715）。しかし、投与期間終了時には統計学的に有意なガストリン値の上昇がみられた（ラットでは約 3～8 倍、イヌでは約 10～100 倍に上昇）。回復期間中のガストリン値には、両動物種ともに対照群との間で明らかな差はみられなかった（試験 900127、900404、900186）。

幼若ラットでは、投与期間終了時の EPZ／OPZ 投与動物の胃の相対重量（対脳重量比）は軽度ながら明らかに増加した（試験 900127、900404）。回復期間後には対照群との間に胃重量の統計学的な有意差はみられなかった。幼若イヌでは、投与期間終了時の EPZ 投与群で明らかな胃重量の増加が認められた（試験 900186、900544、900715）。試験 900186 では、この胃重量増加の程度は回復期間終了時には減少したが、その時点での EPZ 投与動物の胃重量は依然として対照群よりも高かった。

### 2.4.5.2.2 胃の病理組織学的検査

胃粘膜の光学顕微鏡による形態学的検査において、いずれの動物にも胃での ECL 細胞の過形成や他の病理組織学的変化はみられなかった（試験 900127、900404、900186、900715）。したがって、EPZ／OPZ を同様に投与した成熟ラットやイヌでみられた胃粘膜の変化は、これらの若齢の動物では認められなかった。形態計測（2.4.5.2.3項）で認められた ECL 細胞のパラメータ値の軽度の増加は、顕微鏡検査では検出感度が低く検出できなかった。

### 2.4.5.2.3 胃の形態計測

新生児期から離乳時を経て成熟期までの試験期間には、若齢動物における顕著な成長や発達の時期が含まれる。対照群と投薬群のいずれの胃の相対重量（対脳重量比）及び容積も、投与期間終了時から回復期間終了時まで増加したが（試験 900127、900404、900186）、これは正常な成長によるものであった。これらの試験における胃の病理組織学的検査結果は、このことを勘案して評価する必要があった。更に、大部分のパラメータ値で比較的大きな個体間のばらつきが認められ、組織採取用の群内動物数も限られていた。投与期間終了時及び回復期間終了時の対照動物の全ての ECL 細胞パラメータ値を比較したとき、幼若ラット及びイヌのいずれも加齢によって胃の ECL 細胞の絶対数が明らかに増加することが示された（試験 900127、900404、900186）。

形態計測の結果、EPZ を投与した幼若ラットの 1 カ月間の投与期間終了時の ECL 細胞パラメータ値に軽度の増加が、両性（特に雄）において認められた（試験 900127、900404）。試験 900404 の OPZ 投与ラットでも同様の増加傾向がみられた。しかし、投与期間終了時のいずれの投与群においても、胃容積及び胃粘膜厚に（対照群と比較して）顕著な変化はみられなかった。試験 900127 及び 900404 の回復期間後には、予想どおりに EPZ 投与動物の ECL 細胞パラメータ値は再び対照群の値と同程度に戻ったが、試験 900404 の OPZ 投与動物の ECL 細胞容積分率と断面密度には、対照群に比べて軽度ではあるが統計学的に有意な増加がみられた。これに対応して、胃容積積と胃粘膜厚にも、軽度ではあるが統計学的に有意な増加が同群の雄にみられたが、雌には認められなかった。

幼若イヌでは対照群と比較したとき、投与期間終了時に EPZ 投与群の胃容積（組織）に増加がみられた（試験 900186）。認められた容積増加はこれらの動物の胃の重量増加と対応しており、同採取時期の EPZ 投与群の統計学的に有意な粘膜厚の増加との間にも相関がみられた。粘膜厚の増加は非常にわずかであり、光学顕微鏡による検出は困難であった。ECL 細胞パラメータ値は個体間のばらつきが大きく、また、同じ群内や異なる群間においてもばらつきがみられており、これらの値は慎重に評価すべきものであった。これらの差はわずかであり統計学的には有意ではなかったが、投与期間終了時の EPZ 投与動物の胃当りの総 ECL 細胞数には増加傾向がみられた。しかし、胃容積に対する相対的 ECL 細胞数は全ての群で同じで、投与群における ECL 細胞数と胃容積の両方が、同時に軽度増加したことを反映した結果と考えられる。EPZ の 80  $\mu\text{mol/kg}$  (28 mg/kg) を投与した児動物の胃容積は、回復期間終了時でも対照群に比べ依然として大きかったが、他の形態計測パラメータ値には対照動物と投薬動物の間で明確な差は認められなかった。

#### 2.4.5.2.4 EPZ 投与新生児／幼若ラットとイヌにおけるその他の毒性学的所見

EPZ の最高用量（ラット：800  $\mu\text{mol/kg}$  [280 mg/kg]、イヌ：160  $\mu\text{mol/kg}$  [55 mg/kg]）（それぞれ試験 900127、900186）は、幼若動物における最大耐用量（MTD）及び動物数と検討期間を考慮して選択した。しかし、実際は当齢の動物を用いた主毒性試験でのこれらの最高用量は、MTD を明らかに超えており、両種動物で中枢神経系への作用、体重増加抑制及び死亡が認められた（試験 900127、900404、900186）。ラット試験の投与期間中に途中死亡がみられたため、投与期間及び回復期間の終了時に評価のための十分な生存動物数が得られるように、最高用量群に新生児ラットを追加した（試験 900127、900404）。幼若イヌでは、一般状態への影響がみられたため（試験 900186）、投与期間の最後の 1 カ月は最高用量を 160 から 120  $\mu\text{mol/kg}$  (55 から 41 mg/kg) に下げた。投与 28 日目に（この投与期間中に血漿中の EPZ 濃度や総曝露量が低下）、投与量を 80 から 120  $\mu\text{mol/kg}$  (28 から 41 mg/kg) へ、又は、120 から 180  $\mu\text{mol/kg}$  (41 から 62 mg/kg) に増量したが、曝露量の増加はみられず、明確な一般症状の発現もみられなかった（試験 900544）。

しかし、投与 28 日に 80  $\mu\text{mol/kg}$  (28 mg/kg) を 1 日 2 回投与して（4 時間間隔）、1 日当りの投与量を 80 から 160  $\mu\text{mol/kg}$  (28 から 56 mg/kg) に増量させたが十分な忍容性が示された（試験 900715）。これらの動物に死亡の発現はなく、また、一般症状変化もほとんどみられず、体重減少や成長抑制もみられなかった。更に、投与期間の後半の EPZ 曝露については、80  $\mu\text{mol/kg}$  投与を投与期間中継続した動物と比較して、高い  $C_{\text{max}}$  と AUC 値が維持された。

新生児／幼若動物に観察された他の唯一の一般症状は、若齢ラットの被毛汚染（様々な部位における赤色、褐色及び／又は黄色の変色）であった（試験 900127、900404）。これは EPZ の 800  $\mu\text{mol/kg}$  (280 mg/kg) を投与した殆どの動物で離乳前に観察され、雄の数例では離乳後にも散見された。尿や糞便の赤色化又は暗色化は、非常に高い用量の OPZ や EPZ を投与した成熟動物において観察されており、この被毛汚染はおそらくは尿中や糞便中に存在する EPZ の着色代謝物や分解物によって生じた着色尿／糞便の被毛への付着によるものと考えられた。試験番号 900715 の 1 日 2 回投与群を除いて、高用量の EPZ を投与したラットとイヌの幼若動物に 10～20%の体重増加量低下がみられた。イヌでは同様の成長パラメータの軽度抑制が投与期間の初期にもみられた。これらの変化は回復期間の終了時までには完全に回復することが示された（試験 900127、900404、900186）。

ラットでは、発育中の動物の離乳前後の身体的及び反射学的な発達並びに離乳後の行動学的達成度と視覚機能について詳細な検査／観察を実施した（試験 900404）。イヌでは、詳細な一般状

態観察及び体重と成長のモニタリング（試験 900186、900544、900715）に加えて、新生児／幼若ラットと同様の哺育行動、身体的及び反射学的な発達、離乳前後の行動及び神経学的検査（試験 900715）といった検査／観察によって児動物の発達を調べた。これらの検査ではいずれの投与群や動物種でも EPZ 投与の影響は認められなかった。

ラットとイヌの幼若動物に共通してみられた他の変化は、軽度の小球性低色素性貧血を示唆する血液学的検査及び臨床生化学検査値にみられた。それらは、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球指数（MCV、MCH、MCHC、RDW）の低下、血小板数、平均血小板容積（MPV）、網状赤血球数、総鉄結合能（TIBC）及び不飽和鉄結合能（UIBC）の増加並びに血清中鉄濃度の変化（増加と減少）であった。これらの変化は投与期間終了時の全ての EPZ／OPZ 群で、用量及び投与期間に相関してみられ、また、すべてが回復期間終了後には完全に回復することが示された（試験 900127、900404、900186、900544、900715）。

EPZ を投与した 1 種または 2 種動物では、投与期間終了時に肝臓重量増加が散見され、胸腺と脾臓重量の低下もみられた（試験 900127、900404、900544、900715）。試験 900127 で高用量の EPZ を投与したラットのうちのごく限られた例の胸腺萎縮を除いて、これらの器官の重量変化と顕微鏡検査結果の間には相関はなかった。ほとんどの場合、これらの重量変化は休薬によって完全に回復した。

## 2.4.6 総括及び結論

### 2.4.6.1 新生児／幼若動物を用いた EPZ 非臨床試験の評価

新生児／幼若動物を用いたこれらのすべての試験において、詳細な TK 評価を実施した（試験 900127、900404、900186、900544、900715）。ラット及びイヌの児動物において概して認められた用量比を超える EPZ 曝露量の増加は、EPZ の消失過程の飽和に起因する可能性が高いと考えられた。投与 1 日目における新生児ラットでの AUC 値は、同じ用量を単回あるいは反復経口投与した成熟ラットにおける値よりも高かった（試験 900404）。このことは、恐らく 7 日齢ラットが比較的未成熟なことに由来すると考えられた。イヌでは、80  $\mu\text{mol/kg}$  (28 mg/kg) を新生児イヌに毎日経口投与したときの初回投与後の AUC 及び  $C_{\text{max}}$  値は、成熟イヌにおける値と著明な差はみられなかった（試験 900186、900544、900715）。新生児イヌの発達は、新生児ラットよりも早く、用いた日齢のイヌでは、新生児ラットに比べて未成熟な消化管及び代謝能力が EPZ の吸収及び消失に及ぼす影響が比較的小さかった可能性が考えられる。

幼若ラット及びイヌのいずれにおいても、曝露量が投与期間中に次第に低下したが、この現象には加齢に伴う発達に起因する消失の変化（試験 900127、900404、900186、900544、900715）や EPZ の曝露自体による消失への影響が関与している可能性がある。しかし、EPZ 投与幼若イヌから採取された肝ミクロソームを用いた *in vitro* 実験において、対照と比べて EPZ クリアランスは増加しなかったことから（試験 26154）、本概要文で要約した試験から上記の低下の理由を結論づけることはできなかった。EPZ を 1 日 1 回投与した児動物から採取したミクロソームにおいて、総 CYP450 量及び CZXH 活性の増加傾向及び EROD 活性の明らかな増加が認められた。このことは、EPZ 投与により他の CYP 活性は低下したものの、少なくともいくつかの代謝酵素活性が誘導されたことを示している（試験 900544、900715）。しかし、これらの肝酵素への影響、EPZ クリアランスへの影響の欠除及び AUC 値の低下は、14 日間に 1 回しか投与されなかった児動物（試験 900544）及び投与 28 日から 1 日 2 回投与された児動物（試験 900715）でも認められた。

これらの所見は、時間経過に伴う曝露量の低下は酵素誘導によってのみ生ずるという説明と矛盾する。

EPZ の反復投与による曝露量の低下は、投与開始後 2 週間では新生児／幼若及び若齢成熟イヌで同様であった（試験 900544）。その後この曝露量の低下は、幼若イヌでは 3 カ月の投与期間中続いたが、若齢成熟イヌではさらなる低下は認められなかった。この持続的な曝露量低下にもかかわらず、3 カ月の投与期間終了時での高ガストリンレベル（対照群 75 pg/mL に対して 3200 pg/mL）から明らかなように（試験 900186）、EPZ の主たる薬理作用（胃酸分泌抑制）は、投与期間を通じて幼若イヌにおいて最大と思われた。1 日 1 回投与の初回用量を上げる又は投与期間中に 1 日 1 回投与の投与量を上げることによって投与期間中の総曝露量を増加させることを試みたが、EPZ の曝露量は一過性にしか増加せず、一方で幼若イヌの忍容性は許容できない程度まで悪化した。したがって、これらの試験に用いた用量における  $C_{max}$  値及び総薬物負荷 は、MTD での曝露量に近いかそれを超えるレベルであった。

EPZ の投与量を投与 28 日から 80  $\mu\text{mol/kg}$  (28 mg/kg) の 1 日 2 回（4 時間間隔）に増加（すなわち 80 から 160  $\mu\text{mol/kg}$ 、28 から 55 mg/kg）したとき（試験 900715）、総曝露量（AUC 値）は予想どおり増加した。特に、1 日 2 回投与したときの AUC 及び  $C_{max}$  値 はいずれも 1 日 1 回投与したときの値より高く、曝露量は用量比を超える結果となった。投与 28 日から 1 日 2 回投与したときの投与期間終了時における AUC 値は、投与期間を通じて 1 日 1 回投与したときの値と比較し、非常に高い値を示した。しかし、AUC<sub>(0-4h)</sub> 及び  $C_{max1}$  値（1 回目投与と 2 回目投与の間の AUC 値及び 1 回目投与後の  $C_{max}$  値）は、前日に 2 回目投与が行われていたかどうかに関わらず、いずれの採血日においても 2 つの EPZ 投与群（1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群）でかなり類似していた。投与 28 日からの 1 日 1 回から 1 日 2 回への投与量の増加によって、投与 91 日での曝露量（ $C_{max}$  及び AUC 値）は、試験期間を通じて同用量の EPZ を 1 日 1 回投与したときの約 5 倍高い値を示した。したがって、この 1 日 2 回投与群の  $C_{max2}$  及び AUC 値は十分に高く、幼若動物とヒト乳児の間の適切な安全域をもたらした。

ここで要約した投与期間中の血漿中 EPZ 濃度低下の理由に関わらず、新生児から離乳を超える期間における加齢に伴う代謝活性の上昇は、ラット及びイヌでの文献報告と一致していた（Mannerling 1985; Tanaka et al 1998）。動物種の違いにより、幼若動物試験（特に離乳前動物での成績）のみに基づいて、ヒトの 1～2 歳児の動態を予測することは困難である。種々の器官の成熟の程度及び速度は、動物種間でかなり異なり、ヒト小児は、出生時でさえ、新生児／幼若動物と比較して十分に発達している。これまでに動物（成熟及び幼若）及びヒト臨床（成人及び小児）において実施した EPZ 及び OPZ の試験結果から得られた知見、特に治療血中濃度及び薬物動態学的特質に関する知見から、ヒト小児への外挿が可能になると考えられる。

これら幼若動物を用いた毒性試験成績から、新生児／幼若ラット及びイヌに EPZ を投与した場合でも、成熟動物で以前に観察された毒性と比較して予期しなかった毒性及びその他の影響もみられないことが明らかとなった。しかし、これらの試験での最高用量（ラット：800  $\mu\text{mol/kg}$  [280 mg/kg]、イヌ：160  $\mu\text{mol/kg}$  [55 mg/kg]）では、1 日 1 回投与での投与期間の初期に中枢神経症状及び死亡がみられ（試験 900127、900404、900186、900544、900715）、これらの用量は明らかに新生児動物での MTD を超えていた。これらの一般症状及びそれに伴う死亡は、新生児動物で長時間持続した高い血漿中 EPZ 濃度に起因すると考えられた。新生児動物において投与期間初期にこれらの高用量でみられた高い血漿中 EPZ 濃度は、成熟動物で急性毒性（中枢神経症状）がみられた濃度範囲に十分収まっていた。成熟動物ではこれらの用量/曝露量で死亡はみられなかったが、高濃度の EPZ への持続的な曝露によって、若齢動物の吸乳行動に対する影響が持続し、摂餌及び摂水が繰り返し阻害された結果、成熟動物ではみられなかった新生児動物での一般状態

悪化につながった可能性が考えられる。上記の用量よりも低いラット：270  $\mu\text{mol/kg}$  (93 mg/kg)、イヌ：80  $\mu\text{mol/kg}$  (28 mg/kg) 投与では、投与期間を通じて高い忍容性を示した。

上記の考察は、EPZ を 1 日 1 回投与した場合に限定される。イヌ兎動物を用いた最初の 2 試験において（試験 900186、900544）、顕著な毒性徴候が 120/160/180  $\mu\text{mol/kg}$  (41/55/62 mg/kg) の 1 日 1 回投与でみられたが、4 時間間隔での 1 日 2 回投与（80  $\mu\text{mol/kg}$  2 回）により投与 28 日から投与量を 160  $\mu\text{mol/kg}$  (55 mg/kg) に増加させた場合には、一般症状及び体重への悪影響はみられなかった（試験 900715）。したがって、初期の試験でみられた毒性徴候は、1 日曝露量（AUC 値）よりむしろ EPZ の  $C_{\text{max}}$  値 に依存している可能性が高いと考えられた。

これらの試験では最高用量においても、上記の一般症状以外の毒性所見は殆どみられなかった。ラット及びイヌのいずれにおいても、投与期間終了時における最高用量で体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、血清ガストリンの増加、胃重量の軽度増加が認められた（試験 900127、900404、900186、900544、900715）。これらいずれの変化も以前に成熟動物でみられており、その殆どが EPZ 又は OPZ の過剰な薬理作用の直接的及び間接的影響と一致していた。また、いずれの変化も休薬期間中に減弱し、回復期間終了時までに対照群の値とほぼ同等になった（試験 900127、900404、900186）。

幼若ラット及びイヌの両方で認められた貧血は、鉄欠乏症によるものであると考えられ、更にこれは、胃の pH 上昇による二次的な作用として、食事からの鉄吸収が低下したことによる可能性が高いと考えられる。第一鉄から第二鉄（吸収型）への変換は、胃の pH が上昇しているときには阻害される（Golubov et al 1991）ことから、EPZ 及び OPZ を投与すると、その酸分泌阻害剤としての作用により、哺乳期動物において母乳からの鉄吸収率が低下する可能性がある。したがって、鉄要求量が高く、貯蔵鉄が少なく、食事（母乳）中の鉄含量が少ない、これらの新生児／幼若動物において、貧血は予想される作用である（Geigy 1981 ; Goodman and Gilman 1990）。

幼若動物が離乳し、必要量を超える鉄を含む食事を制限なく自由に摂取できるようになると、貯蔵鉄量が改善し、赤血球系細胞が再生されると予測される。事実、投与期間終了時点の幼若ラットでは、血清鉄、不飽和鉄結合能（UIBC）及び総鉄結合能（TIBC）の上昇が認められ、体内での鉄の動員が示唆されている。また、若齢イヌの肝臓及び脾臓における鉄沈着（ヘモジデリン）量についても検討した。しかし、3 カ月間の投与後に剖検を行った対照群及び投与群のイヌのいずれについても、貯蔵鉄は全くみられず、この若齢集団における通常の発達状況を反映している可能性が高いと考えられた。一方、回復期間終了時（約 6 カ月齢）に剖検を行ったイヌでは、大部分の動物で脾臓にヘモジデリン沈着が認められたが、肝臓では認められず、対照群の動物と投与群の動物の間で差は認められなかった。

高用量の EPZ 又は OPZ を投与した成熟ラット、新生児ラット及び妊娠ウサギにおいて、過去に同様の血液学的検査所見及び貯蔵鉄の動員が認められており、成熟イヌに非常に高用量の OPZ を 3 カ月間経口投与した単一試験において、程度は低いものの類似の所見が認められている（試験 81012）。

いずれの動物においても、胃標本の光学顕微鏡（形態学的）検査において、ECL 細胞過形成及びその他の胃の病理組織学的変化は認められず、胃の変化が認められたのは形態計測観察のみであった（試験 900127、900404、900186）。EPZ を投与した幼若ラットにおいて、すべての ECL 細胞パラメータが同程度に増加したことから、この影響は、軽度ではあるが投与によって実際に生じた ECL 細胞過形成を反映しており、高ガストリン血症による二次的な変化と考えられた。また、これらの変化が光学顕微鏡検査では検出されなかったことから、ECL 細胞過形成は限局性でなく、びまん性であったと考えられた。さらに、投与期間終了時の EPZ 投与群の動物で胃重量、胃容積及び粘膜厚が増加したが、胃当たりの総 ECL 細胞数は増加傾向を示しただけであったこ

とから、ECL 細胞の増殖が特に亢進したわけではなく、（ガストリン濃度上昇の結果としての）胃粘膜のすべての細胞タイプに対する一般的な増殖作用に起因する変化であることが示唆された。これらの変化の程度も非常に軽微であり、光学顕微鏡検査で検出することはできなかった。投与期間終了時に変化のみられた ECL 細胞及び他のパラメータの殆どは、ラット及びイヌともに 3 カ月の回復期間終了後に対照群 と の差がみられなくなった。

形態計測で認められた軽度な変化はいずれも、発達過程にある動物の年齢に依存した成長の観点から検討できるものと考えられた。また、投与期間及び回復期間終了時にみられた ECL 細胞の変化は、統計学的有意差が認められたものの、実際的には軽微なものであった。

#### 2.4.6.2 動物とヒトにおける EPZ 曝露量の比較

ヒト小児患者へ EPZ を経口投与したときの平均  $C_{ss,max}$  及び  $AUC_t$  値を、動物を用いた反復投与毒性試験で認められた  $C_{max}$  又は  $AUC$  の中央値と比較した結果を **Error! Reference source not found.** に示した。EPZ 曝露量の比較では、新生児／幼若及び成熟ラット及びイヌの無毒性量における  $C_{max}$  及び  $AUC$  値を、成熟ラット及びイヌに関しては、最高用量／曝露量での 3 カ月間反復投与により、軽度な毒性が稀にしかみられなかったことから最高用量における  $C_{max}$  及び  $AUC$  値も用いた。ヒトに関しては、1～14 歳の日本人小児患者に EPZ の 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回 5 日間以上反復経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC$  値（試験 D961TC00002）を用いた（2.6.6 項、表 14 参照）。

動物とヒトとの間で曝露量を比較する場合、動物種間差は安全域の算出に影響することから、種々の動物種における血漿蛋白結合率（PPB）を考慮することが重要である。新生児／幼若動物における EPZ の PPB はラットで約 90%、イヌで約 85～90%であると算出されている（ZEN/12）。EPZ のヒトでの PPB は約 96%（小児、試験 ZEN/46）であると算出されている。したがって、血漿中非結合型濃度はラット、イヌ及びヒトのそれぞれにおいて、総血漿中濃度測定値の約 10%、10～15%及び 4%になる。総 EPZ 濃度及び非結合型濃度の両方について、曝露量を比較した（表 1）。

表 1  $C_{max}/C_{ss,max}$  及び  $AUC/AUC_{\tau}$  を指標とした EPZ を経口投与した場合の動物とヒト（小児患者）の曝露量の比較

| 動物とヒトとの比較                          | 曝露量比                                       |        |                                                     |        |
|------------------------------------|--------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------|--------|
|                                    | $C_{max}/C_{ss,max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ ) |        | $AUC/AUC_{\tau}$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) |        |
|                                    | 総濃度                                        | 非結合型濃度 | 総濃度                                                 | 非結合型濃度 |
| 新生児ラット, 投与 1 日, 試験 900404          |                                            |        |                                                     |        |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   | 21                                         | 58     | 23                                                  | 65     |
| 幼若ラット, 投与 28 日, 試験 900404          |                                            |        |                                                     |        |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   | 13                                         | 31     | 6.0                                                 | 15     |
| 成熟ラット, 3 カ月投与（無毒性量）, 試験 97477      | 2.6                                        | 5.3    | 0.7                                                 | 1.4    |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟ラット, 3 カ月投与（最高用量）試験 97477        | 49                                         | 141    | 21                                                  | 65     |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   |                                            |        |                                                     |        |
| 新生児イヌ, 投与 1 日, 試験 900715           | 17                                         | 70     | 14                                                  | 57     |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   |                                            |        |                                                     |        |
| 幼若イヌ, 投与 91 日, 試験 900715           | 12                                         | 45     | 4.0                                                 | 17     |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟イヌ, 3 カ月投与（無毒性量）試験 97103         | 6.9                                        | 22     | 2.4                                                 | 7.9    |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟イヌ, 3 カ月投与（最高用量）試験 97103         | 33                                         | 99     | 13                                                  | 38     |
| 小児 (1 歳以上、体重 20 kg 未満) 患者, 10 mg   |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟ラット, 3 カ月投与（無毒性量）試験 97477        | 1.2                                        | 2.4    | 0.5                                                 | 0/9    |
| 小児 (1-11 歳、体重 20 kg 以上) 患者, 20 mg  |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟ラット, 3 カ月投与（最高用量）試験 97477        | 22                                         | 63     | 14                                                  | 43     |
| 小児 (1-11 歳、体重 20 kg 以上) 患者, 20 mg  |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟イヌ, 3 カ月投与（無毒性量）試験 97103         | 3.1                                        | 10     | 1.6                                                 | 5.2    |
| 小児 (1-11 歳、体重 20 kg 以上) 患者, 20 mg  |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟イヌ, 3 カ月投与（最高用量）試験 97103         | 15                                         | 44     | 9.0                                                 | 25     |
| 小児 (1-11 歳、体重 20 kg 以上) 患者, 20 mg  |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟ラット, 3 カ月投与（無毒性量）試験 97477        | 2.3                                        | 4.6    | 0.8                                                 | 1.6    |
| 小児 (12-14 歳、体重 20 kg 以上) 患者, 20 mg |                                            |        |                                                     |        |
| 成熟ラット, 3 カ月投与（最高用量）試験 97477        | 42                                         | 123    | 25                                                  | 77     |
| 小児 (12-14 歳、体重 20 kg 以上) 患者, 20 mg |                                            |        |                                                     |        |

表 1  $C_{max}/C_{ss,max}$  及び  $AUC/AUC_T$  を指標とした EPZ を経口投与した場合の動物とヒト（小児患者）の曝露量の比較

| 動物とヒトとの比較                        | 曝露量比                                       |        |                                                |        |
|----------------------------------|--------------------------------------------|--------|------------------------------------------------|--------|
|                                  | $C_{max}/C_{ss,max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ ) |        | $AUC/AUC_T$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) |        |
|                                  | 総濃度                                        | 非結合型濃度 | 総濃度                                            | 非結合型濃度 |
| 成熟イヌ, 3 カ月投与（無毒性量）試験 97103       | 6.0                                        | 19     | 2.9                                            | 9.4    |
| 小児（12-14 歳、体重 20 kg 以上）患者, 20 mg |                                            |        |                                                |        |
| 成熟イヌ, 3 カ月投与（最高用量）試験 97103       | 29                                         | 86     | 15                                             | 45     |
| 小児（12-14 歳、体重 20 kg 以上）患者, 20 mg |                                            |        |                                                |        |

D961H の 10 mg を投与した 1 歳以上（体重 20 kg 未満）の日本人小児患者での曝露量と新生児及び幼若動物並びに成熟動物での無毒性量における曝露量を比較したときの曝露量比（総血漿中濃度を用いて算出）は、 $C_{max}$  で日本人小児患者の約 2.6～21 倍、AUC では約 0.7～23 倍であった。また、成熟動物での最高用量における曝露量と比較したときの曝露量比は  $C_{max}$  で約 33～49 倍、AUC で約 13～21 倍であった。D961H の 20 mg を投与した 1～11 歳又は 12～14 歳（体重 20 kg 以上）の日本人小児患者での曝露量と成熟動物での無毒性量における曝露量を比較したときの曝露量比は、 $C_{max}$  で約 1.2～6.0 倍、AUC で約 0.5～2.9 倍であった。また、成熟動物での最高用量における曝露量と比較したときの曝露量比は  $C_{max}$  で約 15～42 倍、AUC で約 9.0～25 倍であった。非結合型濃度を用いて比較した場合は、上記の曝露量比はいずれも約 2.5～4 倍更に増加した。

#### 2.4.6.3 1～14 歳の小児患者の治療への経口用 D961H の適用に関する非臨床データからの結論

OPZ に関する膨大な非臨床及び臨床成績と適切に関連づけられた EPZ の非臨床情報及び動物とヒトとの EPZ 曝露量比較により十分な安全域が認められたことから、EPZ の 20 又は 40 mg を成人に 1 日 1 回長期経口投与することに問題がないことが以下の理由からすでに結論されている。

- EPZ の経口投与毒性試験において認められた所見は、最高用量においても僅かであり、かつ比較的軽度であった。
- 非臨床試験の EPZ 投与後に認められた影響は、いずれも OPZ 投与後にも認められるものであった。
- 曝露量が同等である場合、EPZ と OPZ の薬理学的及び毒性学的プロファイルに大きな違いはみられなかった。
- 動物で軽度な毒性がみられたときの  $C_{max}$  及び AUC 値と、ヒト成人に EPZ を投与したときの値の間に十分な安全性が認められた。
- OPZ をヒトに経口及び静脈内投与した膨大な臨床経験及び D961H の臨床試験成績から、いずれの薬剤も安全であることが明らかになっている。

新生児／幼若動物を用いた非臨床試験で得られた成績を以下に示す。

- 初回投与日の AUC 値（ $C_{max}$  値は除く）は、単回又は反復投与のいずれにおいても新生児ラットの方が成熟ラットよりかなり高かった。このことは、ラットの出生時における発

達度がイヌやヒトに比べてはるかに遅れていることから、7日齢のラットの未成熟に起因すると考えられた。一方、新生児及び成熟イヌでは、このような投与期間の初期における曝露量の差はみられなかった。したがって、新生児ラットでみられた上記の結果は、推奨 D961H 用量での小児における臨床曝露量には当てはまらなないと考えられた。

- 新生児／幼若ラット及びイヌともに EPZ 曝露量は、投与期間中、特に離乳時前後で著しく減少したにもかかわらず、投与期間終了時点において、これらの動物のガストリン濃度が高かったことから示されるように、EPZ の主な薬理作用（胃酸分泌抑制）は投与期間全体を通して高く維持されたと考えられた。各器官が成熟する程度や速度は、動物種によりかなり異なり、1 年齢の小児の発達度は、新生児／幼若動物と比較して高い。新生児動物におけるこの曝露量低下は、臨床上問題となるとは考えられなかった。
- 新生児期以降、哺乳期及び離乳後のラット又はイヌに EPZ を投与したとき、成熟動物で過去に認められた影響からは予測できない毒性及びその他の影響は認められなかった。
- 新生児／幼若ラット及びイヌのいずれにおいても、最高用量の EPZ の投与初期に中枢神経系の毒性徴候及び死亡が認められた。このときの血漿中濃度では過去に成熟動物で中枢神経系の毒性徴候が認められた（但し、死亡を除く）ときの血漿中濃度範囲内であったが、幼若動物において繰り返し観察された脱水／飢餓状態などが、これらの動物の全身状態不良及び死亡の一因になったと考えられる。小児での最高血漿中 EPZ 濃度は毒性がみられた上記の濃度より著しく低く、臨床上問題となるとは考えられなかった。
- EPZ を投与した幼若ラット及びイヌにおいて、軽度の小球性低色素性貧血が認められた（鉄吸収が低下した結果としての鉄欠乏症によると考えられる）。このような貧血所見は、EPZ 又は OPZ のきわめて高い用量を経口投与した成熟ラット及び妊娠ウサギにおいて既に観察され、さらに程度は弱いものの成熟イヌでも認められた。したがって、この貧血所見は、過去に成熟動物で認められたときと比較して、幼若動物でより顕著であったが、予測された影響であった。また、用量（曝露量）及び時間に依存することが明らかになったが、休薬回復期間終了時まで完全に回復した。小児患者における治療用量での D961H 曝露量は、新生児／幼若動物での値よりかなり低く、特に幼若毒性試験の投与期間初期における曝露量及び非結合型 D961H 濃度を用いた比較において低かった。したがって、治療用量の D961H を投与した小児患者で、同様の貧血が発生するリスクは低いと考えられる。
- ECL 細胞数の変化の程度は軽度であり、これ以外の胃の病理組織学的変化が全く認められなかったことから、新生児／幼若のラット及びイヌに EPZ を投与したときの胃粘膜の増殖性変化に対する感受性は、成熟動物と比較して高くないことが示された。
- これらの幼若動物毒性試験において、小児集団に特異的なリスクを示すような他の所見はみられなかった。

青年及び成人における経口用 D961H の臨床使用の妥当性を裏付ける既存の資料に加えて、新生児／幼若動物を用いた EPZ の非臨床試験を実施した結果、D961H の推奨経口用量を投与した 1～14 歳の小児患者において、成人で認められている投与に起因する影響を超えるリスクはないものと考えられる。

## 2.4.7 参考文献

### Geigy 1981

Geigy. Scientific Tables, Vol 1:255. Ed C Lentner. Ciba Geigy, Basel, 1981.

### Golubov et al 1991

Golubov J, Flanagan P, Adams P. Inhibition of iron absorption by omeprazole in a rat model. Dig Dis Sci 1991;36(4):405-8.

### Goodman and Gilman 1990

Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8<sup>th</sup> edition. Pergamon press, 1990:1286.

### Mannering 1985

Mannering GJ. Drug metabolism in the newborn. Federation Proc 1985;44: 2302-08.

### Tanaka et al 1998

Tanaka E, Narisawa C, Nakamura H, Sawa Y, Etoh H, Tadano K et al. Changes in the enzymatic activities of beagle liver during maturation as assessed both *in vitro* and *in vivo*. Xenobiotica 1998;28(8):795-802.