

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

2.4 非臨床試験の概括評価

第一三共株式会社

目次

1.	非臨床試験計画概略	6
1.1	薬理試験	7
1.2	薬物動態試験	8
1.3	毒性試験	9
2.	薬理試験	11
2.1	効力を裏付ける試験	11
2.2	副次的薬理試験	12
2.3	安全性薬理試験	12
3.	薬物動態試験	12
3.1	吸収	12
3.2	分布	13
3.3	代謝	13
3.4	排泄	14
4.	毒性試験	14
4.1	単回投与毒性試験	14
4.2	反復投与毒性試験	14
4.3	遺伝毒性試験	15
4.4	がん原性試験	15
4.5	生殖発生毒性試験	16
4.6	局所刺激性試験	16
4.7	その他の毒性試験	17
4.7.1	光安全性試験	17
4.7.2	In vitro 溶血性試験	17
4.7.3	14日間反復投与毒性試験	17
4.7.4	代謝物の毒性試験	18
4.7.5	不純物の毒性試験	18
5.	総括及び結論	18
5.1	薬理試験	18
5.2	薬物動態試験	19
5.3	毒性試験	21
5.3.1	一般毒性	21
5.3.1.1	死亡及び致死用量で認められた腎毒性	21
5.3.1.2	投薬に関連したその他の毒性学的変化（体重及び摂餌量の減少）	22
5.3.1.3	薬理作用に関連した変化（利尿作用、血液濃縮、電解質変動、並びに腎臓及び副腎の変化）	22

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

5.3.2	遺伝毒性.....	22
5.3.3	がん原性.....	23
5.3.4	生殖発生毒性.....	23
5.3.5	光毒性.....	24
5.3.6	まとめ.....	24
6.	参考文献一覧.....	25

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

略語一覧

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve up to 24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve up from the time of dosing extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve up during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHL 細胞	Chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター肺組織由来細胞
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRE	creatinine	クレアチニン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ENaC	epithelial Na ⁺ channel	-
GR	glucocorticoid receptor	糖質コルチコイド受容体
hERG	human ether-á-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IP	inorganic phosphorus	無機リン
K	potassium	カリウム
MATE	multidrug and toxic compound extrusion transporter	多剤・毒性化合物排出トランスポーター
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
Na	sodium	ナトリウム
NaCl	sodium chloride	塩化ナトリウム
Na/K-ATPase	sodium-potassium adenosine triphosphatase	-
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
SGK-1	serum and glucocorticoid regulated kinase-1	-
T _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UN	urea nitrogen	尿素窒素
UV	ultraviolet light	紫外線
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

- : 該当する表記なし

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

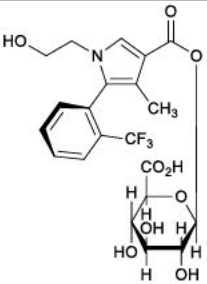
化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS-3150 (エサキセレン)	(5 <i>P</i>)-1-(2-hydroxyethyl)- <i>N</i> -[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	
¹⁴ C-CS-3150	(5 <i>P</i>)-1-(2-Hydroxyethyl)- <i>N</i> -[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-[4- ¹⁴ C]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	
R-413942 (M1、代謝物)	<i>N</i> -[4-(Methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	
A200-7709 (M2、代謝物)	((2 <i>P</i>)-4-{{4-(Methanesulfonyl)phenyl}carbamoyl}-3-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)acetic acid	
A200-5386 (M3、代謝物)	(5 <i>P</i>)-1-(2-Hydroxyethyl)-4-(hydroxymethyl)- <i>N</i> -[4-(methanesulfonyl)phenyl]-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	
A200-4164 (M4、代謝物)	2-[(2 <i>P</i>)-(4-{{4-(Methanesulfonyl)phenyl}carbamoyl}-3-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)]ethyl β-D-glucopyranosiduronic acid	
A200-7449 (M5、代謝物)	((2 <i>P</i>)-3-(Hydroxymethyl)-4-{{4-(methanesulfonyl)phenyl}carbamoyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)acetic acid	
A201-3079 (M6、代謝物)	2-((2 <i>P</i>)-4-{{4-(Methanesulfonyl)phenyl}carbamoyl}-3-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)ethyl hydrogen sulfate	

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキシセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般名	化学名	構造式
A214-4026 (M11、代謝物)	1-O-((5 <i>P</i>)-1-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl] carbonyl)-β-D-glucopyranuronic acid	

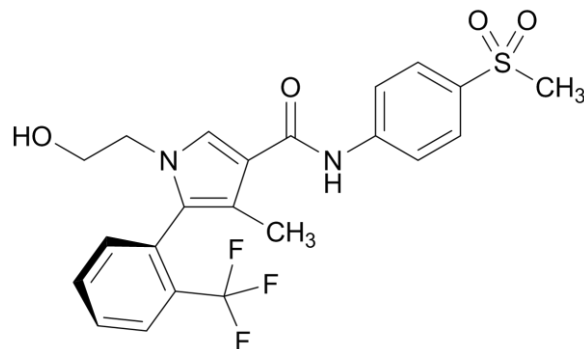
1. 非臨床試験計画概略

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンは、尿細管上皮細胞に存在する核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体 (MR) に結合することで、SGK-1 (serum and glucocorticoid regulated kinase-1)、ENaC (epithelial Na⁺ channel)、Na/K-ATPase (sodium-potassium adenosine triphosphatase) などの活性化・転写亢進を介して、尿中ナトリウム (Na) 及び水分の再吸収を促進するとともに尿中へのカリウム (K) 排泄を促進し、血中電解質量や循環血液量を調節していることが古くより知られている。この作用が過剰に持続することは循環血量の増加を来し、高血圧の一因となることが知られている^{1),2)}。これに加え近年ではアルドステロンが血管平滑筋細胞の MR に作用して酸化ストレスを亢進させ、血管抵抗性が増大することで血圧上昇を来すことも報告されている。また、MR は腎尿細管上皮細胞に加え、非上皮系細胞のメサンギウム細胞及び線維芽細胞などで発現し、アルドステロンによる MR 活性化が酸化ストレス増大、MAP キナーゼ活性化を介して細胞障害及び線維化を促進することが明らかになっている³⁾。

MR 拮抗薬は、尿細管の MR に対してアルドステロンに拮抗することで尿中 Na の再吸収を抑制し、降圧作用を示す^{4),5)}。既存の MR 拮抗薬であるスピロラクトン及びエプレレノンはステロイド構造を有している。スピロラクトンは MR 選択性が低く、性ホルモン関連有害事象 (女性化乳房など) が発現しやすいことが知られている。一方、エプレレノンの MR 選択性は改善されているが、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者及びクレアチニンクリアランス (Ccr) 50 mL/min 未満の中等度以上の腎機能障害患者に対しては、高 K 血症が高頻度に認められたため禁忌となっている^{6),7),8),9),10)}。

CS-3150 は第一三共株式会社が開発中の新規非ステロイド性 MR 拮抗薬で、MR を選択的に阻害することで降圧作用を示す経口の高血圧治療薬である。CS-3150 の構造式を図 2.4 1-1 に示す。CS-3150 は MR へのアルドステロンの結合を選択的かつ強力に阻害することで、既存の MR 拮抗薬より優れた降圧効果が期待されるとともに、腎保護作用が期待できる。安全性に関しては、CS-3150 が非ステロイド構造であること及び高い MR 選択性を有していることから、性ホルモンに関係した副作用リスクの軽減が期待できる。CS-3150 の薬理特性、薬物動態、及び非臨床安全性を明らかにするため以下の試験を計画した。

図 2.4 1-1 CS-3150 の化学構造



2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.1 薬理試験

CS-3150 の *in vitro* 薬効試験として MR 及び各種ステロイドホルモン受容体に対する結合性及び転写活性に対する作用を検討した。*In vivo* 薬効試験として、アルドステロンによる尿中 Na^+/K^+ 濃度比の低下に対する作用、Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける昇圧抑制作用及び腎保護作用並びにカニクイザルの尿中電解質に対する作用を検討した。また、副次的薬理試験として、CS-3150 の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用を *in vitro* で検討した。さらに、安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系、及び呼吸系への影響を *in vitro* あるいは *in vivo* にて評価した。CS-3150 の薬理試験の一覧を表 2.4.1 に示す。

表 2.4.1 薬理試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	記載場所
効力を裏付ける試験				
MR に対する結合性	放射性リガンド結合アッセイ (ラット MR)	<i>in vitro</i>	CS-3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1-1
MR 拮抗様式	放射性リガンド結合アッセイ (ラット MR)	<i>in vitro</i>	CS-3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1-2
各種ステロイドホルモン受容体に対する結合性	放射性リガンド結合アッセイ (ラット GR、ウサギ PR、ラット AR)	<i>in vitro</i>	CS-3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1-3
MR 及び各種ステロイドホルモン受容体の転写活性に対する作用	レポーターアッセイ (ヒト MR、ラット MR、ヒト GR、ヒト PR、ヒト AR)	<i>in vitro</i>	CS-3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1-4
代謝物 R-413942 の薬理活性	レポーターアッセイ (ヒト MR、ヒト GR、ヒト PR、ヒト AR)	<i>in vitro</i>	CS-3150 R-413942	4.2.1.1-5
アルドステロンによる尿中 Na^+/K^+ 濃度比の低下に対する作用	両副腎摘出ラット	単回経口	CS-3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1-6
Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける昇圧抑制作用及び腎保護作用	Dahl 食塩感受性高血圧ラット	反復経口	CS-3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1-7 4.2.1.1-8 4.2.1.1-9
カニクイザルの尿中電解質に対する作用	カニクイザル	単回経口	CS-3150 エプレレノン	4.2.1.1-10
副次的薬理試験				
受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用	受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素 (計 68 項目)	<i>in vitro</i>	CS-3150	4.2.1.2-1
安全性薬理試験				
hERG 電流 ^a	hERG 導入 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	CS-3150	4.2.1.3-1
乳頭筋活動電位 ^a	モルモット	<i>in vitro</i>	CS-3150	4.2.1.3-2
心血管系に及ぼす影響 ^a	カニクイザル	単回経口	CS-3150	4.2.1.3-3
中枢神経系に及ぼす影響 ^a	ラット	単回経口	CS-3150	4.2.1.3-4
呼吸系に及ぼす影響 ^a	ラット	単回経口	CS-3150	4.2.1.3-5

a の試験は医薬品 GLP 適合試験

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.2 薬物動態試験

CS-3150 の非臨床薬物動態試験として、分析法、吸収、分布、代謝、及び排泄に関する試験を実施した。これら試験の一部は、「新医薬品等の製造（輸入）承認申請に必要な薬物動態試験のガイドラインについて」（平成 3 年 1 月 29 日付 薬新薬第 6 号）及び「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」（平成 10 年 6 月 26 日付 医薬審第 496 号）に準拠した。

CS-3150 の非臨床薬物動態試験の一覧を表 2.4.2 に示す。

表 2.4.2 薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	記載場所
分析法				
投与液中安定性	マウス、ラット、ウサギ、 カニクイザル	—	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.1-1
血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度	マウス	—	CS-3150 R-413942	4.2.2.1-2
血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度	ラット	—	CS-3150 R-413942	4.2.2.1-3 4.2.2.1-4
血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度	ウサギ	—	CS-3150 R-413942	4.2.2.1-5
血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度	カニクイザル	—	CS-3150 R-413942	4.2.2.1-6
吸収				
血漿中濃度推移及び生物 学的利用率	ラット	単回経口 単回静脈内	CS-3150	4.2.2.2-1
血漿中濃度推移及び生物 学的利用率	カニクイザル	単回経口 単回静脈内	CS-3150	4.2.2.2-2
血漿及び血液中濃度推移	ラット	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.2-3
血漿及び血液中濃度推移	カニクイザル	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.2-4
分布				
全身オートラジオグラフィ	ラット（アルビノ）	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.3-1
組織中濃度	ラット（有色）	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.3-2
経胎盤移行	妊娠ラット	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.3-3
蛋白結合	血漿（ラット、カニクイザ ル、ヒト）	in vitro	CS-3150	4.2.2.3-4
血球移行	血液（ラット、イヌ、カニ クイザル、ヒト）	in vitro	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.3-5
代謝				
代謝物同定	ラット（血漿）	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-1 4.2.2.4-2
代謝物同定	カニクイザル（血漿）	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-3 4.2.2.4-4
代謝物同定	カニクイザル （尿、糞、胆汁）	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-5
代謝物分離定量	ラット（血漿、尿、糞）	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-6
代謝物分離定量	カニクイザル （血漿、尿、糞）	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-7
代謝物分離定量	カニクイザル （胆汁、尿、糞）	単回経口 単回静脈内	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-8

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	記載場所
代謝物分離定量	ラット、カニクイザル	反復経口	CS-3150	4.2.2.4-9
代謝物同定・定量	ラット (胆汁)	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-10
代謝物同定	肝臓ミクロソーム (ラット、サル、ヒト)	in vitro	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.4-11
排泄				
尿・糞排泄	ラット	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.5-1
尿・糞排泄	カニクイザル	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.5-2
胆汁排泄	カニクイザル	単回経口 単回静脈内	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.5-3
乳汁移行	授乳ラット	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.5-4
胆汁排泄	ラット	単回経口	¹⁴ C-CS-3150	4.2.2.5-5

1.3 毒性試験

CS-3150 の毒性試験として、反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及び光安全性試験を実施した。また、臨床試験に用いる CS-3150 注射用製剤の毒性を局所刺激性試験及び溶血性試験で評価した。さらに、CS-3150 の関連物質の細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。これらの試験は、「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」(平成元年 9 月 11 日 薬審 1 第 24 号)、「単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について」(平成 5 年 8 月 10 日 薬新薬第 88 号)、「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について」(平成 11 年 4 月 5 日 医薬審第 655 号)、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 26 日 厚生省令第 21 号)、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成 20 年 6 月 13 日 厚生労働省令第 114 号)、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令による改正後の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の取扱いについて」(平成 20 年 6 月 13 日 薬食発第 0613007 号)、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」(平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号)、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(平成 20 年 11 月 27 日 薬食審査発第 1127001 号)、「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について」(平成 9 年 4 月 14 日 薬審第 316 号)、「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について」(平成 12 年 12 月 27 日 医薬審第 1834 号)、「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて」(平成 11 年 11 月 1 日 医薬審第 1604 号)、「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」(平成 24 年 9 月 20 日 薬食審査発 0920 第 2 号)、「トキシコキネティクス (毒性試験における全身的暴露の評価) に関するガイダンスについて」(平成 8 年 7 月 2 日 薬審第 443 号)、アメリカ食品医薬品局 (FDA) の「非臨床試験の GLP (Good laboratory practices for nonclinical laboratory studies)」(21 CFR 58 1979 年 6 月)、「OECD の GLP (OECD Principles of Good Laboratory Practice)」(ENV/MC/CHEM(98)17 1998 年 1 月 21 日)、FDA 医薬品評価研究センター (CDER) の「光安全性試験に関するガイダンス (Guidance for Industry: photosafety testing)」(2003 年 5 月)、欧州医薬品庁 (EMA) の「光安全性試験に関する

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

るガイダンス (Note for guidance on photosafety testing) (CPMP/SWP/398/01 2002年6月27日)、経済協力開発機構 (OECD) の「テストガイドライン 432 (In vitro 3T3 NRU phototoxicity test)」(2004年4月13日)、欧州経済共同体 (EEC) の「理事会指令 67/548/EEC 試験方法 B.41 光毒性 (Council Directive 67/548/EEC; Annex V Testing method B.41 Phototoxicity)」(2000年)、「労働安全衛生規則 (昭和47年労働省令第32号) 第34条の3第2項の規定に基づき試験施設等が具備すべき基準」(昭和63年9月1日 労働省告示第76号、最終改正：平成28年4月18日 厚生労働省告示第208号)、「労働安全衛生法 (昭和47年法律第57号) 第57条の4第1項の規定に基づき厚生労働大臣の定める基準」(昭和63年9月1日 労働省告示第77号、最終改正：平成28年4月18日 厚生労働省告示第208号)、「有害性調査の基準の一部を改正する告示の施行について」(平成9年6月2日 基発第413号)、「微生物を用いる変異原性試験結果報告書様式の改正について」(平成9年9月29日 基発第653号)、及び「微生物を用いる変異原性試験の具体的手法及び試験結果の評価方法について」(平成11年2月8日 事務連絡、労働省労働基準局安全衛生部) に準拠して実施した。

急性毒性に関する情報は反復投与毒性試験から得られたため、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」(平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号)を踏まえ、単回毒性試験は実施しなかった。なお、「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて」(平成18年4月18日 薬食審査発第0418001号)に従い、得られた情報から免疫毒性の懸念がないと判断して、免疫毒性試験は実施しなかった。

CS-3150の毒性試験の一覧を表2.4.3に示す。

表 2.4.3 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	試験系	投与経路	被験物質	記載場所
反復投与毒性試験				
28日間 (28日間回復) 試験	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.2-1
3ヵ月間試験	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.2-2
6ヵ月間試験	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.2-3
28日間 (28日間回復) 試験	カニクイザル	経口	CS-3150	4.2.3.2-4
3ヵ月間試験	カニクイザル	経口	CS-3150	4.2.3.2-5
9ヵ月間試験	カニクイザル	経口	CS-3150	4.2.3.2-6
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、 大腸菌	in vitro	CS-3150	4.2.3.3.1-1
染色体異常試験	チャイニーズ ハムスター肺組織由来 細胞 (CHL 細胞)	in vitro	CS-3150	4.2.3.3.1-2
小核試験	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.3.2-1
がん原性試験				
14日間用量設定予備試験	マウス ^a	経口	CS-3150	4.2.3.4.1-1
3ヵ月間用量設定試験	マウス	経口	CS-3150	4.2.3.4.1-2

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン	ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg			
24 ヶ月間がん原性試験	マウス	経口	CS-3150	4.2.3.4.1-3
24 ヶ月間がん原性試験	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.4.1-4
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	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	ラット ^a	経口	CS-3150	4.2.3.5.2-1
	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.5.2-2
	ウサギ ^a	経口	CS-3150	4.2.3.5.2-3
	ウサギ	経口	CS-3150	4.2.3.5.2-4
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	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.5.3-1
局所刺激性試験				
単回静脈内投与後の投与部位刺激性試験	ラット	静脈内	CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤	4.2.3.6-1
その他の毒性試験				
In vitro 光安全性試験	Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	in vitro	CS-3150	4.2.3.7.7-1
In vivo 光安全性試験	ラット	経口	CS-3150	4.2.3.7.7-2
溶血性試験	ヒト末梢血	in vitro	CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤	4.2.3.7.7-3
14 日間反復投与毒性試験	ラット ^a	経口	CS-3150 非晶質	4.2.3.7.7-4
				4.2.3.7.7-5
14 日間反復投与毒性試験	カニクイザル ^a	経口	CS-3150 非晶質	4.2.3.7.7-6
				4.2.3.7.7-7
不純物の毒性試験 (復帰突然変異試験)	ネズミチフス菌、 大腸菌	in vitro	類縁物質A [*] b、	4.2.3.7.7-9
			類縁物質B [*] b、	4.2.3.7.7-10
			類縁物質C [*] b、	4.2.3.7.7-11
			類縁物質D [*] b、	4.2.3.7.7-12
			類縁物質E [*] b、	4.2.3.7.7-13
			類縁物質F [*] b、	4.2.3.7.7-14
			類縁物質G [*] b、	4.2.3.7.7-15
			類縁物質H [*] b、	4.2.3.7.7-16
			類縁物質I [*] b、	4.2.3.7.7-17
			類縁物質J [*] 、	4.2.3.7.7-18
			類縁物質K [*] b	4.2.3.7.7-19

a の試験は GLP 非適合試験、b の試験は安衛法 GLP 適合試験、その他は医薬品 GLP 適合試験

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

In vitro 受容体結合試験で、CS-3150 はスピロラクトン及びエプレレノンに比べ強力な MR 拮抗作用を示し、その 50% 阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 9.43、35.7、及び 713 nmol/L であった。さらに Scatchard 解析により、CS-3150 はスピロラクトン及びエプレレノン同様に競合的な MR 拮抗作用を示すと考えられた。一方、糖質コルチコイド受容体 (GR)、プロゲステロン受容体 (PR)、及びアンドロゲン受容体 (AR) に対する in vitro 受容体結合試験で CS-3150 は拮抗作用を示さなかった。

In vitro レポーターアッセイ試験で、CS-3150 はアルドステロンによるヒトの MR 活性化に対して濃度依存的な阻害作用を示した (IC_{50} : 3.7 nmol/L)。その阻害作用はスピロノラクトン (IC_{50} : 66 nmol/L) 及びエプレレノン (IC_{50} : 970 nmol/L) に比べ強力であった。CS-3150 の代謝物 R-413942 も MR 阻害作用を示したが、CS-3150 に比べその活性は弱かった。スピロノラクトンやエプレレノンは、ヒト GR、ヒト PR、及びヒト AR に対して阻害作用あるいは活性化作用を示したが、CS-3150 及び R-413942 はこれらのステロイドホルモン受容体に対する阻害及び活性化作用を示さなかった。これらの結果より、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ高い MR 選択性を有すると考えられた。

In vivo 試験において、CS-3150 (単回経口投与) は、両副腎摘出ラットにアルドステロンを皮下投与した際の尿中 Na^+/K^+ 濃度比の低下を 0.30~3 mg/kg の用量で有意に抑制した。また、Dahl 食塩感受性高血圧ラットの食塩負荷 (8% NaCl 含有餌) による血圧上昇を CS-3150 (1 日 1 回、7 週間反復経口投与) は 0.5 mg/kg 以上の用量で有意に抑制した。同モデルでの食塩負荷による尿中蛋白排泄量の増加も CS-3150 は用量依存的に抑制し、腎臓組織の病的変化 (糸球体硬化、尿細管障害、間質の線維化) も抑制した。さらに、CS-3150 を単回経口投与したカニクイザルでは、24 時間尿中 Na^+/K^+ 濃度比が 0.3 mg/kg 投与より有意に増加した。

これらの試験成績は、CS-3150 が MR を選択的に阻害する MR 拮抗薬であり、MR 拮抗作用による降圧作用及び腎保護作用を有することを示した。

2.2 副次的薬理試験

CS-3150 は 10 μ mol/L の濃度で受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素 (計 68 項目) に対して影響 (50%以上の阻害作用) を及ぼさなかった。

2.3 安全性薬理試験

CS-3150 は、ラットへの単回経口投与で 1000 mg/kg まで中枢神経系及び呼吸系に対し影響を及ぼさなかった。心血管系に対しては、10 μ mol/L 以上の濃度でヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 (hERG) 導入チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において hERG 電流の抑制を示した (IC_{50} : 27.8 μ mol/L)。しかし、モルモット乳頭筋標本の心筋活動電位には最高適用濃度である 2.24 μ mol/L まで影響を及ぼさなかった。また、CS-3150 はカニクイザルへの単回漸増経口投与で 1000 mg/kg まで心血管系に対し影響を及ぼさなかった。

これらの試験成績より、CS-3150 は中枢神経系、呼吸系、及び心血管系に対して、臨床上問題となる安全性薬理学的作用を示さないと判断した。

3. 薬物動態試験

3.1 吸収

ラットに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 は、投与 2.0~4.5 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) を示した後、6.05~6.90 時間の終末相の消失半減期 ($T_{1/2}$) で消失した。ラットでは 0.1~3 mg/kg の範囲で C_{max} 及び無限大時間までの血漿中濃度-時間

曲線下面積 (AUCinf) は投与量に応じて増加した。また、ラットに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回静脈内投与後の全身クリアランス (CL) 及び定常状態下の分布容積 (Vss) は、それぞれ 3.53~6.69 mL/min/kg 及び 1.47~2.49 L/kg であった。ラットに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率は、61.0%~127% であった。ラットに ¹⁴C-CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 2.5 時間に Cmax を示した後、10.5 時間の T_{1/2} で消失した。血液中放射能濃度は、概ね血漿中放射能濃度と並行して推移した。

カニクイザルに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 は、投与後 2.5~3.5 時間に Cmax を示した後、9.57~13.0 時間の T_{1/2} で消失した。カニクイザルでは 0.1~3 mg/kg の範囲で Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加した。また、カニクイザルに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回静脈内投与後の CL 及び Vss は、それぞれ 2.79~3.69 mL/min/kg 及び 1.34~1.54 L/kg であった。カニクイザルに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率は、63.7%~73.8% であった。カニクイザルに ¹⁴C-CS-3150

(1 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 2.3 時間に Cmax を示した後、2 相性を示して減衰した。血液中放射能濃度は、概ね血漿中放射能濃度と並行して推移した。

3.2 分布

アルビノラットに ¹⁴C-CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与後、ほぼすべての組織に放射能の分布が認められた。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時点で血中濃度よりも低く、中枢への移行性は低いと考えられた。アルビノラットを用いた定量的オートラジオグラフィ試験で、多くの組織中放射能濃度は投与 48 時間後には定量下限未満であった。有色ラットを用いた組織摘出法の試験で、投与 336 時間後まで眼球に放射能が検出され、メラニン結合性が示唆されたが、その濃度は極めて低かった。

妊娠ラットに ¹⁴C-CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与した結果、放射能は胎盤を通過し、胎児へ分布することが示された。

ラット、サル、及びヒトでの CS-3150 (30~3000 ng/mL) の血漿蛋白結合率は 96.9%~99.0% であり、明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。ラット、イヌ、サル、及びヒトでの ¹⁴C-CS-3150 (30~3000 ng/mL) の血球移行率は、27.3%~39.9% であり、明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。

3.3 代謝

¹⁴C-CS-3150 をラットに単回経口投与後、血漿中では未変化体の CS-3150 が主に存在し、尿及び糞中の主代謝物はカルボン酸体 (M2) であった。一方、¹⁴C-CS-3150 をカニクイザルに単回経口投与すると、未変化体及びグルクロン酸抱合体 (M4) の血漿中濃度が高く、尿中には主に M4 が、糞中には主に未変化体が排泄された。胆管カニュレーションした雄性ラットに ¹⁴C-CS-3150 を単回経口投与すると、胆汁中には M2 が主に排泄された。胆管カニュレーションした雄性カニクイザルに ¹⁴C-CS-3150 を単回経口投与又は単回静脈内投与すると、

胆汁及び尿中には M4 が、糞中には未変化体が主に排泄された。これらの結果から、ラット及びカニクイザルの代謝には種差があることが示唆された。CS-3150 をラット及びカニクイザルに反復経口投与後、血漿中に加水分解体のアシルグルクロン酸抱合体 (M11) が検出された。

3.4 排泄

ラットに ^{14}C -CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与すると 24 時間後までに投与放射能の 74.9% が尿中及び糞中に排泄された。投与 168 時間後までに投与放射能の 95.2% が排泄され、91.4% が糞中に、3.9% が尿中に排泄された。カニクイザルに ^{14}C -CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与すると 96 時間後までに投与放射能の 90% 以上が尿中及び糞中に排泄された。投与 168 時間後までに投与放射能の 93.9% が排泄され、82.3% が糞中に、11.5% が尿中に排泄された。 ^{14}C -CS-3150 (1 mg/kg) を胆管カニューレションしたラットに単回経口投与すると、48 時間後までに投与放射能の 49.8% が胆汁中に排泄された。 ^{14}C -CS-3150 (1 mg/kg) を胆管カニューレションしたカニクイザルに単回経口又は静脈内投与すると、48 時間後までにそれぞれ投与放射能の 53.1% 及び 56.0% が胆汁中に排泄された。これらの結果から、ラット及びカニクイザルにおいて、胆汁を経た排泄が主排泄経路であることが示唆された。

授乳ラットに ^{14}C -CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した。

4. 毒性試験

CS-3150 の毒性を、反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及び光安全性試験で評価した。また、CS-3150 注射用製剤の局所刺激性試験及び溶血性試験を実施した。

4.1 単回投与毒性試験

CS-3150 の急性毒性に関する情報は反復投与毒性試験から得られたため、単回投与毒性試験は実施しなかった。CS-3150 に急性毒性はないと考えられた。

4.2 反復投与毒性試験

CS-3150 の反復経口投与毒性試験として、結晶の CS-3150 を用いてラットで 28 日間、3 ヶ月間、及び 6 ヶ月間、カニクイザルで 28 日間、3 ヶ月間、及び 9 ヶ月間の試験を実施した。また、この他にラット及びカニクイザルの 14 日間反復経口投与毒性試験を行った。この 14 日間反復経口投与毒性試験は非晶質の CS-3150 を用いていること、及び GLP 適合試験でないことから、その他試験として記載した。

これらの試験で投薬に起因した変化として、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制あるいは体重減少がみられた。また、カニクイザルの 14 日間反復経口投与毒性試験での瀕死及び死亡例では、末梢血尿素窒素 (UN) 及びクレアチニン (CRE) の高値を伴う尿細管上皮脂肪化及び再生が認められ、CS-3150 の標的臓器は腎臓と考えられた。さらに CS-3150 の薬理作用に関

連する変化として、末梢血及び尿の電解質の変化、尿量増加、尿浸透圧、尿 CRE、及び Ccr の低値、血液濃縮、並びに副腎球状帯細胞あるいは腎傍系球体細胞の肥大が認められた。

ラット 28 日間反復経口投与毒性試験（用量：0、3、10、100、及び 1000 mg/kg/日）では、100 mg/kg/日以上での雌雄で体重増加抑制あるいは体重減少、散発的な摂餌量の減少、並びに皮膚の変化（毛包、皮下組織、あるいは真皮の減少）が認められた。無毒性量（NOAEL）は雌雄で 10 mg/kg/日と判断した。ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、3、10、30、及び 100 mg/kg/日）では、30 mg/kg/日以上での雄で体重増加抑制及び散発的な摂餌量の減少、100 mg/kg/日の雌で体重増加抑制が認められた。NOAEL は、雄で 10 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と判断した。ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、3、30、及び 100 mg/kg/日）では、30 mg/kg/日以上での雌雄で体重増加抑制及び散発的な摂餌量の減少が認められた。NOAEL は雌雄で 3 mg/kg/日と判断した。

カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験（用量：0、10、30、100、及び 1000 mg/kg/日）では、1000 mg/kg/日の雄で体重減少、100 mg/kg/日以上での雌で摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重減少が認められた。NOAEL は、雄で 100 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と判断した。カニクイザル 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、10、100、及び 1000 mg/kg/日）では、1000 mg/kg/日の雄で体重減少及び消瘦、100 mg/kg/日以上での雌で体重減少が認められた。NOAEL は、雄で 100 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と判断した。カニクイザル 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、10、100、及び 300 mg/kg/日）では、100 mg/kg/日の雄 1 例で、投与 1 週目より持続的な体重減少が認められ、投与 6 週目より摂餌量減少、活動性の低下、低体温等の一般状態の悪化も観察され、投与 43 日目に瀕死剖検した。この動物では、腎臓の病理組織学的変化は観察されず、その他の臓器にも瀕死の原因と考えられる病理組織学的変化は認められなかった。その他の動物では、300 mg/kg/日で体重減少が認められたが、瀕死あるいは死亡は認められなかった。NOAEL は、雄で 10 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断した。

4.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺組織由来細胞（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験、及びラット骨髄を用いた小核試験を実施し、いずれも陰性の結果であったことから、CS-3150 は遺伝毒性を示さないと判断した。

4.4 がん原性試験

がん原性試験の用量設定試験として、マウス 14 日間及び 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験を実施した（14 日間試験用量：0、300、1000、及び 1500 mg/kg/日；3 ヶ月間試験用量：0、30、100、300、及び 1500 mg/kg/日）。3 ヶ月間がん原性用量設定試験では、1500 mg/kg/日の雌 3 例が投与 25 から 47 日目に死亡した。死亡例ではいずれも体重及び摂餌量の減少が認められ、剖検で低栄養を示唆する変化が認められた。生存例では、100 mg/kg/日以上及び 300 mg/kg/日以上でそれぞれ体重増加抑制及び摂餌量の減少、1500 mg/kg/日で腎臓の尿細

管上皮細胞の再生が認められた。NOAEL は 30 mg/kg/日、最大耐量 (MTD) は 100 mg/kg/日と判断した。

マウス及びラット 24 ヶ月間反復経口投与が原性試験 (マウス試験用量 : 0、10、30、及び 100 mg/kg/日 ; ラット試験用量 : 0、3、10、及び 30 mg/kg/日) では、CS-3150 投与に起因する腫瘍はいずれの器官/組織にも認められなかった。マウスでは 100 mg/kg/日の雌で投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。非腫瘍性病変として、100 mg/kg/日の雌雄で腎尿管上皮細胞の再生及び硝子円柱が、また、10 mg/kg/日以上雄で小葉中心帯/中間帯及び限局性の肝細胞脂肪化が、いずれも用量依存性は明確ではないものの対照群と比較してより高い頻度で見られ、変化の程度もわずかに強くなった。ラットでは、30 mg/kg/日の雄で加齢性病変である慢性進行性腎症の程度の増悪がみられた。また、10 mg/kg/日以上雌雄で糞貯留を伴う大腸 (盲腸、結腸、及び直腸) の拡張が認められ、30 mg/kg/日の雌ではそれに伴う死亡が投与 90 週以降に多く認められた結果、生存率が対照群を下回った。糞貯留は投与期間後期 (投与 85 週以降) に認められたが、本剤の薬理作用である利尿作用が長期間、高曝露下で過剰に発現したことで、脱水症状が顕在化し発症した可能性が考えられた。

4.5 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (用量 : 0、10、30、及び 100 mg/kg/日) では、30 mg/kg/日以上雄、及び 100 mg/kg/日の雌で体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられた。また、100 mg/kg/日で軽度ながら有意な黄体数、着床数、及び生存胚数の有意な低値、並びに胎盤遺残率の高値がみられた。NOAEL は、雄及び雌の一般毒性に関してはそれぞれ 10 及び 30 mg/kg/日、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に関しては 30 mg/kg/日と判断した。

ラット (用量 : 0、100、300、及び 1000 mg/kg/日) 及びウサギ (用量 : 0、30、100、及び 300 mg/kg/日) 胚・胎児発生に関する試験を実施した結果、ラットでは 100 mg/kg/日以上、ウサギでは 300 mg/kg/日で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられたが、ラット及びウサギともに胚・胎児発生への影響は認められず、催奇形性もみられなかった。NOAEL は、母動物の一般毒性に関しては、ラット及びウサギでそれぞれ 100 mg/kg/日未満及び 100 mg/kg/日、母動物の生殖及び次世代発生への影響に関しては、それぞれ 1000 及び 300 mg/kg/日と判断した。

ラット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 (用量 : 0、10、30、及び 100 mg/kg/日) では、30 mg/kg/日以上母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少、並びに出生児の体重増加抑制が認められた以外に、投薬に起因した変化はみられなかった。NOAEL は母動物の一般毒性及び次世代発生に関しては 10 mg/kg/日、母動物の生殖に関しては 100 mg/kg/日と判断した。

4.6 局所刺激性試験

臨床試験に用いる CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤の投与部位刺激性評価のため、雄ラットを用

いた単回静脈内投与毒性試験（用量：0、0.025、及び0.05 mg/mL；投与速度：4 mL/時間；投与時間：1時間）を実施した。本試験条件下では、CS-3150 注射用製剤の投与濃度 0.05 mg/mL までラットの投与部位（尾部）に刺激性は認められなかった。

4.7 その他の毒性試験

4.7.1 光安全性試験

CS-3150 は紫外吸収スペクトルで 286 nm 付近に光吸収性を示すこと、及び有色動物の眼にメラニンへの親和性が示唆されたことから（2.6.4.4.2 参照）、EMA の「光安全性試験に関するガイダンス (Note for guidance on photosafety testing)」(CPMP/SWP/398/01 2002年6月27日)、OECD の「テストガイドライン 432 (In vitro 3T3 NRU phototoxicity test)」(2004年4月13日)、EEC の「理事会指令 67/548/EEC 試験方法 B.41 光毒性 (Council Directive 67/548/EEC; Annex V Testing method B.41 Phototoxicity)」(2000年) に準じて、2種の光安全性試験を実施した。その結果、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro 光安全性試験では陽性を示した。しかし、有色ラットに単回経口投与した in vivo 光安全性試験では、100 mg/kg まで紫外線 (UV) 照射によっても皮膚及び眼に投薬に起因した異常は認められなかったことから、CS-3150 が光毒性を誘発する可能性は低いと判断した。

4.7.2 In vitro 溶血性試験

臨床試験に用いる CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤の溶血性の有無を、5名の健康成人から採取した末梢血を用いた in vitro 試験（濃度：0.025 及び 0.05 mg/mL）で調べた。本試験条件下では、CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤は 0.025 及び 0.05 mg/mL の濃度でヒト血液に対する溶血作用を有しないと判断した。

4.7.3 14日間反復投与毒性試験

非晶質の CS-3150 を用い、ラット及びカニクイザル 14日間反復経口投与毒性試験を行った。

ラット試験（用量：0、3、10、30、及び 100 mg/kg/日）では、30 mg/kg/日以上以上の雌雄で体重増加抑制、30 mg/kg/日以上以上の雄及び 100 mg/kg/日の雌で摂餌量の減少が認められた。また、3 mg/kg/日以上で副腎球状帯細胞の肥大がみられたが、MR 阻害作用に対する代償性的アルドステロン産生亢進を反映した適応反応と考えられた。100 mg/kg/日で副腎球状帯細胞の空胞化、並びに前立腺上皮細胞の空胞化及び間質細胞浸潤が認められた。NOAEL は、10 mg/kg/日と判断した。

カニクイザル試験（用量：0、100、300、及び 2000 mg/kg/日）では、2000 mg/kg/日で雄 1例が投与 9日目に瀕死、雌 1例が投与 10日目に死亡したため、投与 10日目に同群全例を臨時剖検した。同群の動物では、顕著な摂餌量の減少及び軽度から重度の活動性の低下、尿円柱、及び腎機能パラメータの変動を伴う腎尿細管上皮細胞の脂肪化及び再生がみられたことから、死因は腎障害と考えられた。100 及び 300 mg/kg/日では、摂餌量及び体重の減少、

赤血球系パラメータの高値、UN、CRE、及び無機リン（IP）の高値、並びに血清電解質の変化が認められた。また、病理解剖学的検査で脾臓の萎縮及び皮下組織の脱水、病理組織学的検査で腎臓の遠位尿細管拡張及び傍糸球体細胞肥大、副腎球状帯細胞の肥大、並びに肝細胞好酸性化が認められた。腎臓及び副腎の変化はCS-3150の薬理作用に起因する変化、肝臓の変化は薬物代謝酵素活性の増加に伴う変化と考えられた。最低用量の100 mg/kg/日から摂餌量及び体重の減少がみられたことから、本試験ではNOAELは求まらなかった。

4.7.4 代謝物の毒性試験

R-413942（CS-3150のN-脱ヒドロキシエチル体）及びM11に関しては、ヒトでの曝露がCS-3150投与に関連する総曝露量の10%以下と考えられたことから、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」（平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号）に従い、これらの代謝物は非臨床試験で特徴づける必要はないと判断した。また、M4（CS-3150のO-グルクロナイド）は解毒抱合型の代謝物であり、毒性発現に關与する可能性は低いと考えられることから、非臨床試験で特徴づける必要はないと判断した。

4.7.5 不純物の毒性試験

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成27年11月10日 薬生審査発1110第3号）を参考に、遺伝子突然変異を引き起こす可能性があるCS-3150の関連物質 類縁物質^{A*}、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*、類縁物質F*、類縁物質G*、類縁物質H*、類縁物質I*、類縁物質J*、及び類縁物質K*の細菌を用いた復帰突然変異試験を実施したが、いずれも遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

5. 総括及び結論

5.1 薬理試験

受容体結合試験において、CS-3150はスピロラクトン及びエプレレノンに比べ強力なMR拮抗作用を示し、そのIC₅₀値はそれぞれ9.43、35.7、及び713 nmol/Lであった。Scatchard解析によりCS-3150はスピロラクトン及びエプレレノン同様に競合的なMR拮抗作用を示すと考えられた。一方、GR、PR、及びARに対する拮抗作用を示さなかった。レポーターアッセイ試験において、CS-3150はアルドステロンによるヒトMR活性化に対して阻害作用

（IC₅₀：3.7 nmol/L）を示し、その活性はスピロラクトン（IC₅₀：66 nmol/L）及びエプレレノン（IC₅₀：970 nmol/L）に比べ強かった。スピロラクトンやエプレレノンはMR以外のステロイドホルモン受容体（ヒトGR、ヒトPR、ヒトAR）に対して阻害作用あるいは活性化作用を示したが、CS-3150はいずれの受容体に対しても阻害作用及び活性化作用を示さなかった。CS-3150（単回経口投与）は、両副腎摘出ラットにアルドステロンを皮下投与した際の尿中Na⁺/K⁺濃度比の低下を0.3～3 mg/kgの用量で有意に抑制した。Dahl食塩感受性高血圧ラットでは、食塩負荷による血圧上昇をCS-3150（1日1回、7週間反復経口投与）は0.5 mg/kg

以上の用量で有意に抑制した。同モデルでは食塩負荷による尿中蛋白排泄量の上昇も用量依存的に抑制し、腎臓組織の病的変化（糸球体硬化、尿細管障害、及び間質の線維化）も抑制した。また、CS-3150 を単回経口投与したカニクイザルでは、0.3 mg/kg 以上の用量で、24 時間尿中 Na^+/K^+ 濃度比が有意に増加した。

これらの試験成績より、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ強力な MR 阻害作用とともに高い MR 選択性を示すことが明らかとなった。また、*in vivo* 試験では、スピロノラクトン及びエプレレノンよりも低用量で有意な昇圧抑制作用を示すとともに、尿中蛋白排泄量の増加抑制及び腎臓組織の病理変化の有意な抑制を示したことから、強い降圧効果とともに腎保護作用が期待できる。さらに、スピロノラクトンやエプレレノンは MR 以外のステロイドホルモン受容体（ヒト GR、ヒト PR、及びヒト AR）に対して阻害作用あるいは活性化作用を示したのに対して、CS-3150 はヒト GR、ヒト PR 及びヒト AR に対して阻害作用及び活性化作用を示さなかったことから、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンよりも性ホルモン受容体への作用に起因する副作用リスクは軽減できると考えられる。

副次的薬理試験では、CS-3150 は 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 68 項目）に対して影響（50%以上の阻害作用）を及ぼさなかった。

安全性薬理試験では、CS-3150 はラットへの単回経口投与で 1000 mg/kg まで中枢神経系及び呼吸系に対し影響を及ぼさなかった。心血管系に対しては、CS-3150 は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で hERG 導入 CHO 細胞において hERG 電流の抑制を示した (IC_{50} : 27.8 $\mu\text{mol/L}$)。一方、モルモット乳頭筋標本を用いた心筋活動電位実験では、最高適用濃度の 2.24 $\mu\text{mol/L}$ までいずれのパラメータにも変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた心血管系安全性薬理試験でも、最高投与量の 1000 mg/kg まで、血圧、心拍数、心電図パラメータ、心電図波形、体重、及び摂餌量に投薬に起因した変化は認められなかった。なお、カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験における 1000 mg/kg/日の雄の投与初日の C_{max} は 3420 ng/mL であり、臨床試験 (J202 試験; 5.3.5.4-1 参照) で 5 mg/日を投与したときの投与 27 日目の C_{max} の 95.98 ng/mL と比較して 35.6 倍高値であった。したがって、臨床で CS-3150 が QT 間隔及び QTc を延長するリスクは低いと判断した。これらの試験成績より、CS-3150 は中枢神経系、呼吸系、及び心血管系に対して、臨床上問題となる薬理作用を示さないと判断した。

5.2 薬物動態試験

ラット及びカニクイザルに CS-3150 を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率はいずれも 60%以上であり、良好であった。また、0.1~3 mg/kg の投与量範囲において、 C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加した。

アルビノラットに ^{14}C -CS-3150 を単回経口投与後、ほぼすべての組織に放射能の分布が認められた。ただし、大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時間で血中濃度よりも低く、中枢への移行性は低いと考えられた。アルビノラットを用いた定量的オートラジオグラフィ試験で、多くの組織中放射能濃度は投与 48 時間後に定量下限 (6.05 ng eq./g) 未満であった。有色ラットを用いた組織摘出法の試験において、投与 336 時間後まで眼球に放射能

が検出され、メラニン結合性が示唆されたが、その濃度は極めて低かった。ラット、サル、及びヒトの血漿蛋白結合率は 96.9%~99.0%であった。CS-3150 の血球移行率及び血漿蛋白結合率に明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。¹⁴C-CS-3150 を単回経口投与した授乳ラットの乳汁中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度よりも高かった。妊娠ラットに¹⁴C-CS-3150 を単回経口投与した結果から、CS-3150 が胎盤を経て胎児に移行していることが示唆された。

¹⁴C-CS-3150 をラットに単回経口投与後、血漿中では未変化体の CS-3150 が主に存在し、尿及び糞中の主代謝物は M2 であった。一方、¹⁴C-CS-3150 をカニクイザルに単回経口投与すると、未変化体及び M4 の血漿中濃度が高かった。未変化体は主に糞に、M4 は主に尿に排泄された。胆管カニューレションした雄性ラットに ¹⁴C-CS-3150 を単回経口投与すると、胆汁中には M2 が主に排泄された。胆管カニューレションした雄性カニクイザルに ¹⁴C-CS-3150 を単回経口投与又は単回静脈内投与すると、胆汁及び尿中には M4 が、糞中には未変化体が主に排泄された。これらの結果から、ラット及びカニクイザルの代謝には種差があることが示唆された。CS-3150 をラット及びカニクイザルに反復経口投与後、血漿中に加水分解体のアシルグルクロン酸抱合体 (M11) が検出された。ヒト肝ミクロソーム並びにヒトチトクローム P450 (CYP) あるいは UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種発現ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験から、CS-3150 の酸化代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与し、CS-3150 のグルクロン酸抱合代謝には UGT1A1、1A3、1A4、1A9、2B7、及び 2B15 が関与することが示された (2.7.2.2.1.4、2.7.2.2.1.5 参照)。

ラット及びカニクイザルに ¹⁴C-CS-3150 を単回経口投与後、放射能の大部分は糞中へと排泄され、尿中への排泄はわずかであった。¹⁴C-CS-3150 を胆管カニューレションラットに単回経口投与後、及び胆管カニューレションカニクイザルに単回経口投与又は単回静脈内投与後、放射能が速やかに胆汁中に排泄され、胆汁を経た排泄が主排泄経路であることが示唆された。

ヒト肝ミクロソーム又はヒト新鮮肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、CS-3150 は CYP3A4 に対する弱い直接阻害作用及び時間依存的阻害作用並びに弱い誘導作用を示したため、CYP3A4 基質に対する CS-3150 の薬物相互作用を検討する臨床試験を実施した結果、CS-3150 と CYP3A 基質との間に臨床的に意義のある薬物相互作用はないことが示唆された。(2.7.2.2.1.6、2.7.2.2.4 参照)。またヒト新鮮肝細胞を用いた CYP1A2 及び 2B6 に対する *in vitro* 誘導試験で、CS-3150 は CYP2B6 の弱い誘導作用を示したが、臨床における CS-3150 の血漿中濃度を考慮すると、臨床用量で CYP2B6 が誘導される可能性は低いと推察された。その他、主要な薬物代謝酵素 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 2E1、並びに UGT1A1 及び UGT2B7) 及び薬物トランスポーター (OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、BCRP、MATE1、及び MATE2-K) に対する CS-3150 の阻害作用は弱いと認められなかった。以上の結果から、CS-3150 が、薬物代謝酵素及びトランスポーターを介して併用薬の動態に大きな影響を与える可能性は低いことが示唆された (2.7.2.2.1.6 参照)。

In vitro 代謝試験から、CS-3150 は CYP3A4/5 及び複数の UGT 分子種により代謝されることが示されている (2.7.2.2.1.4、2.7.2.2.1.5 参照)。CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾ

ールと CS-3150 の薬物相互作用試験を実施した結果、血漿中 CS-3150 の AUC は単独投与と比較してイトラコナゾール併用では約 1.5 倍に増加したことから、イトラコナゾール等の CYP3A の強い阻害薬による CS-3150 の曝露の増加に注意が必要と考えられる (2.7.2.2.4.2 参照)。また、CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシンと CS-3150 の薬物相互作用試験を実施した結果、血漿中 CS-3150 の AUC 及び Cmax は単独投与と比較してリファンピシン併用ではそれぞれ 0.31 倍及び 0.66 倍に低下したことから、リファンピシン等の CYP3A の強い誘導薬により CS-3150 の代謝が促進され、曝露低下により薬効が減弱する恐れがある (2.7.2.2.4.4 参照)。

また Caco-2 細胞を用いた検討により、CS-3150 が P-gp 及び BCRP の基質であることが明らかになったが、CS-3150 の日本人健康成人男性における生物学的利用率は 89.0% と高かったため、臨床での P-gp 及び BCRP 阻害剤との併用により CS-3150 の薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられた (2.7.2.2.1.7、2.7.2.3.1.1 参照)。

5.3 毒性試験

CS-3150 の毒性を反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、及び光安全性試験で評価した。

5.3.1 一般毒性

5.3.1.1 死亡及び致死用量で認められた腎毒性

CS-3150 (非晶質) のカニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験で、2000 mg/kg/日の雌雄で投与 9 日目以降に瀕死あるいは死亡が認められた。これらの動物では末梢血 UN 及び CRE の高値を伴う尿細管上皮細胞の脂肪化及び再生が認められたことから、腎障害に起因した死亡と判断した。CS-3150 (結晶) のマウス 3 ヶ月間がん原性用量設定試験では、1500 mg/kg/日の雌 3/10 例が投与 25 日から 47 日目に死亡したが、死亡の原因と考えられる病理組織学的変化は観察されず、死因は CS-3150 の過量投与による体重及び摂餌量減少を伴う一般状態の悪化と考えられた。一方、1500 mg/kg/日の雌雄の生存例では、腎尿細管上皮細胞の再生が認められ、CS-3150 の標的臓器は腎臓と考えられた。これら 2 試験の致死用量 (腎毒性発現用量) における投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) は 721,000～1,210,000 ng·h/mL であり、臨床試験 (J202 試験; 5.3.5.4-1 参照) で 5 mg/日を反復投与したときの投与 27 日目の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{tau}) の 1409 ng·h/mL と比較して 510～860 倍高値であった。したがって、死亡及び腎毒性は臨床曝露に比べ著しく高い曝露下で起こる変化と考えられた。その他、CS-3150 (結晶) のカニクイザル 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験で、100 mg/kg/日の雄 1/4 例が投与 43 日目に瀕死に至り安楽死解剖を行った。この動物では、腎臓も含め死因となる病理組織学的変化は認められず、投与 1 週目から観察された持続的な体重減少に加え、瀕死解剖の数日前から観察された摂餌量の減少により一般状態が悪化し、瀕死に至ったと考えられた。高用量の 300 mg/kg/日の雌雄では同様の変化はみられず、明らかな用量相関性はみられなかった。また、CS-3150 (結晶) のカニクイザル 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、さらに高用量である 1000 mg/kg/日まで

瀕死及び死亡例は認められていないことから、カニクイザル 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験の 100 mg/kg/日の雄で投与 43 日目にみられた瀕死は偶発的なものである可能性が考えられた。

5.3.1.2 投薬に関連したその他の毒性学的変化（体重及び摂餌量の減少）

ラット、カニクイザル、及びマウスでの毒性変化として、ラットでは 30 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量減少が、カニクイザルでは 100 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少が、マウスでは 100 mg/kg/日以上及び 300 mg/kg/日以上でそれぞれ体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。これらの変化は、CS-3150 の利尿作用による脱水との関連が推察されたが、原因は不明であった。また、ラットでは 6 ヶ月、カニクイザルでは 9 ヶ月、及びマウスでは 3 ヶ月までの投与期間で明らかな増悪は観察されなかった。

5.3.1.3 薬理作用に関連した変化（利尿作用、血液濃縮、電解質変動、並びに腎臓及び副腎の変化）

ラット、カニクイザル、及びマウス反復経口投与毒性試験で摂水量あるいは尿量の増加、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、及びヘモグロビン濃度）の高値、末梢血 Na の低値や K の高値などの電解質の変化、並びに末梢血 UN 及び CRE の高値が認められた。また、カニクイザル 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験及びマウス 3 ヶ月間がん原性用量設定試験の 100 mg/kg/日以上で腎臓の傍糸球体細胞の肥大、マウス 24 ヶ月間がん原性試験の 10 mg/kg/日以上で腎臓傍糸球体細胞の過形成、30 mg/kg/日以上で腎動脈壁の肥厚が認められた。これらはいずれも CS-3150 の薬理作用（MR）阻害に関連した利尿作用及びそれに伴う血液濃縮、腎血流量の低下、並びにその代償性変化と考えられ、毒性学的意義は低いと判断した。

がん原性試験を含むラット、カニクイザル、及びマウスの反復経口投与毒性試験で共通して回復性のある副腎球状帯細胞の肥大、あるいは過形成が認められた。また、ラットでは 28 日及び 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験で 100 mg/kg/日以上、マウスでは 3 ヶ月間がん原性用量設定試験の 1500 mg/kg/日と同細胞の空胞化が認められた。ラットでの同細胞の空胞化は 28 日間の休薬で明らかな回復性がみられなかったが、休薬後にその形態変化の進行は認められなかった。また、同等の曝露が確認されたラットの 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験では同細胞の空胞化は認められず、長期投与により増悪しないことが確認された。これら副腎の変化は持続的な薬理作用（MR 阻害）に対する代償性のアルドステロン産生亢進を反映した変化と考えられた ^{11), 12), 13), 14)}。

5.3.2 遺伝毒性

遺伝毒性に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験、及びラット骨髄を用いた小核試験の結果がいずれも陰性であったことから、懸念はないと考えられた。また、CS-3150 の関連物質（合計 11 化合物）の復帰突然変異試験の結果もい

いずれも陰性で、これら関連物質による懸念もないと考えられた。

5.3.3 がん原性

マウス及びラット 24 ヶ月間反復経口投与がん原性試験で、CS-3150 投与に起因する腫瘍はいずれの器官／組織にもみられなかった。がん原性の認められなかった用量（マウス：100 mg/kg/日；ラット：30 mg/kg/日）における AUC_{0-24h} は、ヒトに 5 mg/日を反復投与したときの AUC_{tau}（1409 ng·h/mL）と比較して、それぞれ 250～332 倍及び 19.0～46.6 倍高値であった。

なお、マウスでは、非腫瘍性病変として腎尿管上皮細胞の再生及び硝子円柱の頻度及び程度が 100 mg/kg/日の雌雄で、また、小葉中心帯／中間帯及び限局性の肝細胞脂肪化の頻度及び程度が 10 mg/kg/日以上雄で、いずれも対照群と比較して軽度増悪した。腎臓の変化は 30 mg/kg/日では雌雄とも対照群と差がなかった。肝臓の変化は低用量から高用量まで頻度／程度ともに差がなく、投与用量あるいは曝露との相関性が明確ではなかった。さらに、壊死、炎症性変化、線維化などを伴わず、一般的に回復性のある変化と考えられたこと、及び 24 ヶ月間投与後に認められた変化であるが、生存率に悪影響を及ぼさなかったことなどから、毒性学的に重篤な変化ではないと考えられた^{15), 16)}。

ラットでは、非腫瘍性病変として 30 mg/kg/日の雄で、加齢性病変である慢性進行性腎症の程度の増悪が認められたが、アルドステロン受容体拮抗薬や利尿薬などの薬剤投与で報告されているラット特有の変化で¹⁷⁾、CS-3150 の薬理作用が長期間持続したことにより誘発されたヒトへの外挿性のない変化と判断した。一方、10 mg/kg/日以上で糞貯留を伴う大腸（盲腸、結腸、及び直腸）の拡張が剖検で認められ、病理組織学的変化として腸管内腔の拡張、筋層／粘膜筋板の肥厚及び粘膜のび慢性の過形成を伴う例も認められた。糞貯留は投与期間後期（投与 85 週以降）に認められ、30 mg/kg/日の雌ではそれに伴う死亡が投与 90 週以降に多くみられた結果、生存率が低下した。この変化は、本剤の薬理作用である利尿作用が長期間、高曝露下で過剰に発現したことで、脱水症状が顕在化し発症した可能性が考えられた。

5.3.4 生殖発生毒性

生殖発生毒性試験では、親動物や出生児の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少が認められたが、CS-3150 による催奇形性はみられなかった。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、100 mg/kg/日で有意な黄体数、着床数及び生存胚数の低値、並びに胎盤遺残率の高値がみられ、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に対する NOAEL は 30 mg/kg/日であった。NOAEL での AUC_{0-24h} は、ヒトに 5 mg/日を投与したときの AUC_{tau}（1409 ng·h/mL）と比較して 21.5 倍高値であった。

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児発生に対する影響は認められず、催奇形性もなかった。母動物生殖機能及び次世代発生の NOAEL は、ラット及びウサギでそれぞれ 1000 及び 300 mg/kg/日であり、その曝露量はヒトに 5 mg/日を投与したときと比較して、19.1～128 倍高値であった。

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

ラット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、母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び出生児の体重増加抑制が認められた以外に、母動物及び出生児に被験物質投与に起因した変化はみられなかった。母動物生殖機能の NOAEL は 100 mg/kg/日、次世代発生の NOAEL は 10 mg/kg/日であった。次世代発生の NOAEL における曝露量は、ヒトの 5 mg/日の曝露量と比較して、10.1 倍高値であった。

5.3.5 光毒性

CS-3150 は Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro 光安全性試験で陽性を示したが、有色ラットを用いた in vivo 光安全性試験では 100 mg/kg 単回経口投与後の UV 照射によっても皮膚及び眼に投薬に起因した異常は認められなかったことから、CS-3150 が臨床で光毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

5.3.6 まとめ

ラット、カニクイザル、及びマウスに CS-3150 を反復経口投与した場合の主な毒性は、摂餌量の減少を伴う体重減少あるいは体重増加抑制、及び腎毒性（腎尿細管上皮細胞の再生）であり、腎毒性はヒトの臨床用量（5 mg/日）と比べて 510～860 倍高曝露下でのみ認められた。薬理作用に関連した変化として、利尿作用、血液濃縮、末梢血 K の高値などの電解質の変化、並びに腎臓及び副腎の病理変化が認められた。CS-3150 は遺伝毒性、発がん性、及び光毒性のリスクは低く、生殖発生毒性試験でも催奇形性はみられなかった。ヒトに 5 mg/日を反復投与したときの曝露量と各毒性試験の NOAEL における曝露量との比較を表 2.4.5-1 に示す。ラット、カニクイザル、及びマウスにおける安全域は体重及び摂餌量への影響に関しては 4.83～127 倍、ラット 28 日間反復経口投与毒性試験に特異的にみられた皮膚所見に関しては 15.0～19.7 倍、マウス及びラット発がん性に関しては 19.0～332 倍、ラット及びウサギ生殖発生毒性に関しては 10.1～128 倍であった。

以上、CS-3150 の毒性試験の成績から、いずれの毒性所見に対しても十分な安全域があり、臨床で重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

表 2.4.5-1 CS-3150 の毒性試験における NOAEL と安全域

試験種	NOAEL (mg/kg/日)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	安全域 (倍)
ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験	雌雄：3	雄：6810 ^{a)} 雌：9950 ^{a)}	雄：4.83 雌：7.06
カニクイザル 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験	雄：10 雌：100	雄：7210 ^{b)} 雌：27,100 ^{b)}	雄：5.12 雌：19.2
マウス 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（がん原性用量設定試験）	雌雄：30	雄：166,000 ^{c)} 雌：179,000 ^{c)}	雄：118 雌：127
マウス 24 ヶ月間反復経口投与がん原性試験	雌雄：100 ^{d)}	雄：352,000 ^{e)} 雌：468,000 ^{e)}	雄：250 雌：332
ラット 24 ヶ月間反復経口投与がん原性試験	雌雄：30 ^{d)}	雄：26,800 ^{e)} 雌：65,700 ^{e)}	雄：19.0 雌：46.6

2.4 非臨床試験の概括評価

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌雄の生殖機能及び初期胚発生： 30	雄：24,200 ^{d)} 雌：52,400 ^{e)}	雄：17.2 雌：37.2
ラット胚・胎児発生に関する試験	母動物生殖機能及び次世代発生： 1000	180,000 ^{h)}	128
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	母動物生殖機能及び次世代発生： 300	26,900 ⁱ⁾	19.1
ラット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	母動物生殖機能：100 次世代発生：10	母動物生殖機能： 52,700 ^{j)} 次世代発生： 14,300 ^{j)}	母動物生殖機能： 37.4 次世代発生： 10.1
ヒト臨床試験（J202 試験）	5 mg/日 ^{k)}	1409 ^{d)}	1.00

- a): 投与 182 日目
 b): 投与 273 日目
 c): 投与 91 日目
 d): 投薬起因性の腫瘍発生が認められなかった投与用量
 e): 投与 26 週目
 f): 投与 28 日目
 g): 妊娠 7 日目
 h): 妊娠 17 日目
 i): 妊娠 18 日目
 j): 出産 21 日目
 k): J202 試験（5.3.5.4-1 参照）における投与用量
 l): 投与 27 日目

6. 参考文献一覧

- 柴田洋孝, 伊藤裕. ミネラルコルチコイド受容体活性化の分子機構の最新の知見. 医学のあゆみ. 2012;243(3):219-24.
- 猿田享男編著. 選択的アルドステロンブロッカーのすべて. 先端医学社; 2009.
- 西山成, 日下隆, 北島博之. アルドステロンによって生じる臓器障害と酸化ストレス:特に腎障害作用について. 薬学雑誌. 2007;127(9):1331-7
- Sato A. Mineralocorticoid receptor antagonists: their use and differentiation in Japan. Hypertens Res. 2013;36:185-90.
- Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. J Hypertens. 2013;31(1):3-15.
- Pelliccia F, Patti G, Rosano G, et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2014;177(1):219-28.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. J Hypertens. 2016;34(1):11-9.
- Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. Heart Fail Rev. 2005;10(1):23-9.
- アルダクトン A 細粒 10%/アルダクトン A 錠 25 mg/アルダクトン A 錠 50 mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2012 Oct.

- 10) セララ錠 25 mg/セララ錠 50 mg/セララ錠 100 mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2016 Dec.
- 11) Eplerenone, NDA No. 21437, S-000, p.63-8.
- 12) Chong C, Hamid A, Yao T, et al. Regulation of aldosterone secretion by mineralocorticoid receptor-mediated signaling. *J Endocrinol.* 2017;232(3) :525-34.
- 13) Greaves P. Endocrine glands. In:Histopathology of preclinical toxicity studies. 4th ed. CA: Academic Press; 2012. p.751-4.
- 14) Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The endocrine glands. In:Atlas of experimental toxicological pathology. MA: MTP Press Ltd; 1987. p.104-8.
- 15) 高橋道人. CS-3150 の 24 ヶ月間反復経口投与によるマウスを用いるがん原性試験で見られた肝臓における非腫瘍性病変に関して [エキスパートレポート]. (2017 年 10 月 25 日)
- 16) Maronpot RR. Review of Lesions and Opinion on the Hepatic Lipidosis Response in Male B6C3F1 Mice at the End of Two Years of Exposure to CS-3150 [エキスパートレポート]. (2017 年 11 月 7 日)
- 17) Hard GC, Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. *Toxicol Pathol.* 2004;32(2):171-80.