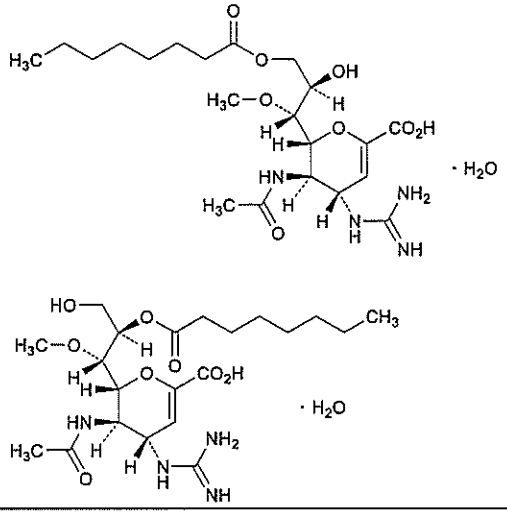
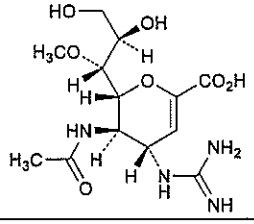
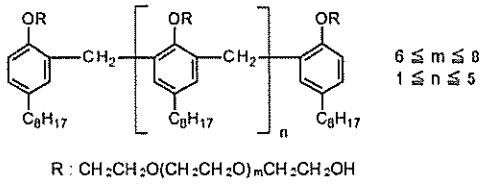
目次

1. 非臨床試験計画概略 3
2. 薬理試験 3
3. 薬物動態試験 3
4. 毒性試験 3
4.1 反復投与毒性試験 3
4.2 吸入投与毒性試験の無毒性量における安全域 4
4.3 その他の毒性試験 4
4.3.1 チロキサポールのラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験 4
4.3.2 チロキサポールの In Silico 変異原性評価 5
4.3.3 チロキサポールの生殖発生毒性評価 5
5. 総括及び結論 5
6. 参考文献一覧 6

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度−時間曲線下面積
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GLP	good laboratory practice	医薬品等の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

化合物一覧

名称	化学名	構造式
CS-8958（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、未変化体）	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*,2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489（ラニナミビル、活性代謝物）	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid	
チロキサポール（新添加剤）	Oxyethylated tertiary octylphenol formaldehyde polymer	

1. 非臨床試験計画概略

本申請にあたり、CS-8958 の非臨床試験として幼若ラットを用いた 4 週間反復吸入投与毒性試験を実施し、この試験において CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 の血漿中濃度を測定した。CS-8958 吸入粉末剤申請時に幼若ラット（27 日齢）を用いた毒性試験を実施しているが、ネブライザ用吸入剤はその製剤特性から、吸入粉末剤の使用経験が少ない低年齢の小児にも使用可能と考えられるため、本試験では、より若齢のラット（7 日齢）を用いた。また、CS-8958 ネブライザ用吸入剤の添加剤として含まれるチロキサポールが新添加剤に該当するため、医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）及びその事後相談の結果を踏まえ、チロキサポールのラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験、並びに DEREK Nexus 及び CASE Ultra による in silico 変異原性評価を実施した。チロキサポールの生殖発生毒性は、ラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験及び文献情報により評価した。

なお、幼若ラットを用いた 4 週間反復吸入投与毒性試験とチロキサポールのラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験はいずれも GLP 適合試験として実施した。

本申請にあたり、新たな薬理試験は実施しなかった。

既承認の CS-8958 吸入粉末剤と今回申請するネブライザ用吸入剤では剤形が異なるものの、いずれの製剤でも吸入投与される。吸入粉末剤申請時の薬物動態試験では CS-8958 を生理食塩液に溶解して経鼻あるいは経気管投与しており、これらの結果で CS-8958 ネブライザ用吸入剤を投与したときの薬物動態も評価可能と考えられるため、新たな薬物動態試験は実施しなかった。

2. 薬理試験

該当なし。

3. 薬物動態試験

毒性試験（4.1 参照）において、生理食塩液で懸濁した CS-8958（[redacted]mg/mL のチロキサポールを含有）を幼若ラット（7 日齢）に 4 週間反復吸入投与したときの CS-8958 は速やかに吸収され、R-125489 に変換された。CS-8958 及び R-125489 の曝露量は概ね用量に依存して増加した。両化合物の薬物動態パラメータに明確な性差は認められなかった。これらの結果は、ラットに CS-8958 を経鼻あるいは経気管投与したときの薬物動態や、ラットあるいは幼若ラット（27 日齢）に CS-8958-B20（原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末）を吸入投与したときの薬物動態（1.13.1.2.1-2 2.6.4 及び 2.6.7 参照）と概ね類似した結果であった。

4. 毒性試験

4.1 反復投与毒性試験

幼若ラットの 4 週間反復吸入投与毒性試験は、臨床での投与方法に準じて生理食塩液で懸濁した CS-8958（[redacted]mg/mL のチロキサポールを含有）を 1 日 1 回（1 時間）、4 週間反復吸

入投与した。

試験成績の要約を表 2.4.4.1-1 に示す。ラットへ投与可能な最大濃度のエアロゾルを 4 週間反復吸入投与した場合でも、一般状態、体重、摂餌量（離乳後）、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査、及び病理組織学的検査で CS-8958 に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、無毒性量は 18.2 mg/kg／日と結論した。血漿中薬物濃度測定群を別途設け、血漿中 R-125489 濃度を測定した結果、投与 28 日目の無毒性量での R-125489 の AUClast は、雄で 1430 ng·h/mL、雌で 2030 ng·h/mL であった。

表 2.4.4.1-1　CS-8958 の反復吸入投与毒性試験成績

投与経路	動物種 [a]	投与期間	投与量 (mg/kg) [b]	無毒性量 (mg/kg／日)	資料番号
吸入	ラット	4 週間	0, 2.21, 5.55, 18.2	18.2	4.2.3.2-1

a: 1 群雌雄各 10 例
b: エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。対照群には、[redacted]mg/mL のチロキサポールを含有する生理食塩液のエアロゾルを吸入させた。

4.2　吸入投与毒性試験の無毒性量における安全域

幼若ラットの 4 週間反復吸入投与毒性試験の無毒性量での R-125489 の曝露とヒトでの R-125489 の曝露（CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与時）を比較した曝露比（安全域）を表 2.4.4.2-1 に示す。CS-8958 の投与可能最大量を吸入投与した際、CS-8958 に起因した毒性変化は認められなかった。無毒性量 18.2 mg/kg／日での R-125489 の AUC に基づき算出した安全域は、1.38～1.95 倍であった。

表 2.4.4.2-1　CS-8958 の反復吸入投与毒性試験における無毒性量と臨床推奨用量との活性代謝物 R-125489 の曝露比（安全域）

試験種類	動物種	投与期間	性	無毒性量 (mg/kg/日)	AUC (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	曝露比（安全域） AUC[a]	曝露比（安全域） Cmax[b]	資料番号
反復投与	幼若ラット	4 週間	雄	18.2	1430	130	1.38	4.89	4.2.3.2-1
			雌	18.2	2030	166	1.95	6.24	

a: 健康成人男性（日本人）を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号: CS8958-B-J109 [5.3.3.1-1]）で確認された、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 単回吸入投与後における血漿中 R-125489 の AUClast（1040 ng·h/mL）をもとに算出した。
b: 健康成人男性（日本人）を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号: CS8958-B-J109 [5.3.3.1-1]）で確認された、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 単回吸入投与後における血漿中 R-125489 の Cmax（26.60 ng/mL）をもとに算出した。

4.3　その他の毒性試験

4.3.1　チロキサポールのラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験

製剤の添加剤であるチロキサポールの毒性評価のため、ラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験を実施した。その結果、肺で肺胞内炎症細胞浸潤及び肺胞上皮の肥大、鼻腔で嗅上皮変性が認められた。これらはチロキサポールの投与経路である呼吸器に限定した変化であった。無毒性量は、[redacted]チロキサポール 2.5 mg/mL 含有生理食塩液を用いた 0.688 mg/kg／日であった。一方、[redacted]の

[redacted]であるチロキサポール 25 mg/mL 含有生理食塩液を用いた最高用量の 6.56 mg/kg／日まで、全身性の変化は認められなかった。

以上のことから、CS-8958 ネブライザ用吸入剤の単回吸入投与により、製剤に含まれるチロキサポールによる毒性が生じる懸念は小さいと考えられた。

4.3.2　チロキサポールの In Silico 変異原性評価

製剤の添加剤であるチロキサポールの変異原性評価のため、DEREK Nexus 及び CASE Ultra を用い、チロキサポールのネズミチフス菌及び大腸菌における変異原性を in silico 解析した。その結果、チロキサポールを非変異原性物質と判定した。

4.3.3　チロキサポールの生殖発生毒性評価

製剤の添加剤であるチロキサポールの生殖発生毒性評価は、ラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験及び文献情報により評価した。文献では、妊娠ラットの高曝露条件下で胎児致死が報告されており、チロキサポールのライソゾームへの作用が妊娠維持に影響したと考えられているが[1]、ラット 3 ヵ月間反復吸入毒性試験では、いずれの組織にもライソゾームへのチロキサポールの取り込みを示唆する所見が認められなかったことから、胎児への影響はないと考えられた。

5.　総括及び結論

毒性試験では、CS-8958 を投与可能最大量まで幼若ラットに 4 週間反復吸入投与したところ、CS-8958 に起因する毒性所見は認められなかった。無毒性量は 18.2 mg/kg／日と結論した。無毒性量 18.2 mg/kg／日でのヒトとの曝露比を R-125489 の AUC に基づき求めたところ、安全域は 1.38～1.95 倍であった。一方、CS-8958 ネブライザ用吸入剤に含まれる新添加剤であるチロキサポールのラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験では、投与経路である呼吸器に限定した変化が認められたものの、[redacted]である 0.688 mg/kg／日が無毒性量であり、[redacted]である最高用量の 6.56 mg/kg／日まで、全身性の変化は認められなかった。したがって、CS-8958 ネブライザ用吸入剤は、申請用法・用量において、吸入投与による呼吸器への影響も含め、重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、妊娠ラットのチロキサポール高曝露条件下でライソゾームへの作用を伴う胎児致死が報告されているが、ラット 3 ヵ月間反復吸入毒性試験では、いずれの組織にもライソゾームへのチロキサポールの取り込みを示唆する所見が認められなかったことから、胎児への影響はないと考えられた。DEREK Nexus 及び CASE Ultra を用いた in silico 変異原性評価で非変異原性物質と判定された。

以上のことから、CS-8958 の単回吸入投与により、小児に重篤な副作用が生じる可能性は低いと推測された。また、本剤に含まれるチロキサポールによる安全性への影響も小さいと考えられた。

6. 参考文献一覧

1. Schultz RL, Schultz PW. Morphological and histochemical changes in the rat conceptus following administration of a non-ionic detergent. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;122(3):874-7.