

オラデオカプセル 150mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

株式会社オーファンパシフィック

目次

略語及び略号一覧.....	4
1 非臨床試験戦略の概要.....	6
2 薬理試験.....	8
2.1 安全性薬理試験.....	8
3 薬物動態.....	10
3.1 吸収.....	10
3.1.1 単回投与試験.....	10
3.1.2 反復投与試験.....	10
3.2 分布.....	10
3.3 代謝.....	11
3.4 排泄.....	15
3.5 薬物相互作用試験.....	15
4 毒性試験.....	17
4.1 単回投与毒性試験.....	17
4.2 反復投与毒性試験.....	17
4.3 生殖発生毒性試験.....	18
4.4 光毒性.....	18
4.5 添加物.....	18
4.6 不純物.....	19
4.7 遺伝毒性試験.....	19
4.8 がん原性試験.....	19
5 統合概要及び結論.....	21
6 引用文献一覧.....	25

表一覧

表 3.3-1	ラット、サル、及びヒトに経口投与した後の ^[14C] BCX7353 の主要な代謝物（投与量の5%超）	14
表 3.5-1	BCX7353 によるヒト CYP450 アイソフォームの阻害.....	15
表 3.5-2	BCX7353 によるヒトトランスポーターの阻害	15
表 4.8-1	ラット 2 年間がん原性試験に基づき、BCX7353 を 150 mg で QD 投与した場合のヒトの安全域	19
表 4.8-2	マウスを用いた 6 ヶ月のがん原性試験に基づき、BCX7353 を 150 mg で QD 投与した場合のヒトの安全域	20
表 5-1	慢性毒性試験における動物の NOAEL 及び曝露量並びにヒト用量である 150 mg QD 投与の用量及び AUC に基づく安全域	24

図一覧

図 3.3-1	推定される ^[14C] BCX7353 の生体内変換経路	13
---------	---	----

略語及び略号一覧

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APD	action potential duration	活動電位持続時間
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC ₀₋₂₄	area under the concentration vs. time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the concentration vs. time curve over a dosing interval	1 投与間隔の濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMP	di-22:6-bis(monoacylglycerol) phosphate	di-22:6- ビス (モノアシルグリセロール) リン酸塩
Cav1.2	L-type voltage-dependent calcium channel	L 型電位依存性カルシウムチャンネル
CiPA	Comprehensive in vitro proarrhythmia assay	包括的 <i>in vitro</i> 催不整脈アッセイ
C _{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EC ₅₀	half-maximal effective concentration	50%効果濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
F	oral bioavailability (%)	経口投与時のバイオアベイラビリティ (%)
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GD	gestation day	妊娠日
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
GPCR	G-coupled protein receptor	G タンパク質共役受容体
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト遅延整流カリウムイオンチャンネル関連遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
LD	lactation day	授乳日
LE	Long Evans	Long Evans (ラット系統名)
M1		
M2		
M3	-BCX7353	- BCX7353
M5	-BCX7353	- BCX7353

略語・略号	省略しない表現 (英語)	省略しない表現 (日本語)
M6	BCX7353	BCX7353
M7	BCX7353-	BCX7353-
M8	-BCX7353	-BCX7353
M9	-BCX7353	BCX7353
M10	BCX7353-	BCX7353-
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤及び毒素化合物排出タンパク質
MTD	maximum-tolerated dose	最大耐量
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
Nav1.5	voltage-gated sodium channel, type V	電位依存性ナトリウムチャンネル、V型
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	p-glycoprotein	P糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLD	phospholipidosis	リン脂質症
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QD	once daily	1日1回
QT	electrocardiographic interval between the beginning of the Q wave and termination of the T wave, representing the time for both ventricular depolarization and repolarization to occur	Q波の始まりからT波の終わりまでの時間で、心室脱分極と再分極の両方が起こる時間を表す
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
放射性標識体A	[¹⁴ C]BCX7353; [¹⁴ C] in	[¹⁴ C]BCX7353 ; に [¹⁴ C] を導入
放射性標識体B	[¹⁴ C]BCX7353; [¹⁴ C] in	[¹⁴ C]BCX7353 ; に [¹⁴ C] を導入
SE	standard error	標準誤差
SN	salt nomenclature	塩による命名分法
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
TDI	time-dependent inhibitor	時間依存的阻害
T _{max}	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
WH	Wistar Han	Wistar Han

1 非臨床試験戦略の概要

BCX7353 (ベロトラルスタット塩酸塩; 1-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-(5-((1R)-(3-シアノフェニル)[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-5-カルボキシアミド二塩酸塩) は強力かつ選択的な血漿カリクレイン阻害剤であり、遺伝性血管性浮腫 (HAE) を有する成人及び青年患者における血管性浮腫の発作を抑制する治療としての承認を訴求している。ヒトでの用法・用量は 150 mg を 1 日 1 回 (QD)、有効成分を含有するカプセルとして投与される。BCX7353 は水に溶けやすく、動物における非臨床安全性評価では、溶液による経口投与が用いられた。BCX7353 の非臨床開発計画は、医薬品規制調和国際会議 (ICH) 及び米国食品医薬品局 (FDA) 並びに欧州医薬品庁の適切なガイダンスに従ってデザインされた。安全性に関する重要な薬理試験及び毒性試験は全て、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) に準拠し、経済協力開発機構加盟国で実施された。

BCX7353 の薬理作用は、効力を裏付ける試験及び副次的薬理 (PD) 試験で十分に評価し、この血漿カリクレイン阻害剤の効力及び選択性を評価した。BCX7353 は、ヒト、サル、及びラットの血漿カリクレインを同様の効力で阻害し、カリクレイン系における薬理が動物種間で類似していることを示唆し、BCX7353 の毒性評価におけるラット及びサルの使用を裏付けた。

ICH S7A ガイドラインの標準的な安全性薬理の評価 [中枢神経系 (CNS)、心血管系、呼吸器系及びヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル関連遺伝子 (hERG) を用いたチャンネルアッセイ] を行った。BCX7353 は hERG チャネルを阻害し、テレメトリー装置を装着した覚醒下のサルで、心拍数補正 QT 間隔 (QTc) を含む心電図 (ECG) 上の間隔を増加させることが示されたため、追加の *in vitro* 試験を実施して、ウサギ心筋プルキンエ線維における活動電位持続時間 (APD)、自律拍動するヒト心筋細胞における細胞外電位、並びに Nav1.5 (遅延)、Nav1.5 (ピーク) 及び Cav1.2 イオンチャネルに対する BCX7353 の影響を評価した。

BCX7353 について実施した薬理試験の概要表を、[m2.6.3、1 項](#)に示す。

マウス、ラット、ウサギ、及びサルを用いて、非臨床薬物動態 (PK) 及び BCX7353 の体内動態を検討した。広範囲にわたる試験では、ラット、サル及びヒトが同じように BCX7353 を吸収、代謝及び排泄することが確認され、これらの動物種が BCX7353 の毒性を評価するのに適切であることが裏付けられた。吸収、分布、代謝及び排泄を評価するための複数の試験が、異なる 2 種類の [¹⁴C]BCX7353 の放射性標識体を用いて実施された。放射性標識体 A において、 [¹⁴C] は ██████████ に導入され、*in vivo* 代謝試験では、この放射性核種の位置が代謝的に安定であることが示された。放射性標識体 B においては、 [¹⁴C] は ██████████ に組み込まれており、代謝試験では ██████████ の生成がみられ、この位置が代謝的に不安定であることが示された。ラット及びサルにおける BCX7353 の吸収及び体内動態について、放射性標識された異なる BCX7353 を用いた各試験のデータから総合的に把握した。

肝ミクロソーム、遺伝子組換えチトクロム P450 (CYP) アイソザイム及び薬物トランスポーターを用いた *in vitro* 試験を実施して、薬物間相互作用 (DDI) の可能性を評価し、トランスポーターと CYP の相互作用における BCX7353 の加害者と被害者の立場について評価を行った。これらの試験では [m2.7.2](#) に記述されているように、臨床 DDI 試験の根拠となった。

BCX7353 の開発プログラムで実施した非臨床 PK 試験の概要表を [m2.6.5、1 項](#)に示す。

大部分が GLP に準拠した毒性試験の広範なプログラムが実施され、マウス、ラット、ウサギ、及びサルにおいて BCX7353 を経口投与した。大部分の反復投与試験はラット及びサルを用いて実施し、投与期間はそれぞれ最長 26 週間及び最長 39 週間であった。遺伝毒性

試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames）で変異原性を、ヒト末梢血リンパ球における染色体損傷を、*in vivo* ラット小核試験で染色体異常誘発能を評価する試験を実施した。ラットを用いた 2 年間試験、及びトランスジェニックマウス（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jc へミ接合；以下、Tg.rasH2 マウス）を用いた 6 ヶ月間試験でがん原性を評価した。マウスを用いたがん原性試験における用量については、FDA 発がん性評価委員会の合意を得たが、ラットのがん原性試験の用量については合意を得ていなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生（EFD）試験、雌雄ラットの受胎能試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生試験から成る生殖発生毒性の完全な評価が実施されている。

マウス線維芽細胞を用いて *in vitro* で光毒性を評価し、有色ラットのメラニン含有組織への [¹⁴C]BCX7353 の結合を評価した。

原薬又は製剤における不純物の適格性を確認するために特定の試験は実施しなかったが、13 週間のラット毒性試験及びサル毒性試験で、不純物の適格性は確認されたと考えられる。原薬の遺伝毒性の可能性のある 3 種の不純物について、Ames 試験により評価した。

BCX7353 の最終製剤には新規添加物は含まれていないため、添加物を評価する毒性試験は計画しなかった。

ヒト代謝試験で大量の循環代謝物は存在しないことが示されたため、特定の代謝物を評価するための追加の毒性試験は実施しなかった。

BCX7353 の開発プログラムで実施した非臨床毒性試験の概要を [m2.6.7、1 項](#) に示す。

要約すると、薬理試験、PK 試験及び毒性試験の包括的なプログラムにおいて BCX7353 は十分に評価された。

2 薬理試験

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験において、BCX7353 はヒトの血漿カリクレイン活性の強力かつ特異的な阻害剤であることが示され、単離酵素に対する阻害定数 (K_i) は 0.44 nM であった。また、BCX7353 はヒト、サル及びラットの活性化血漿中のカリクレイン活性も阻害し、50%効果濃度 (EC_{50}) の平均値は、それぞれ 5.4、5.2 及び 7.2 nM であった。その他の各種セリンプロテアーゼに対する BCX7353 の 50%阻害濃度 (IC_{50}) は、血漿カリクレインに対する BCX7353 の IC_{50} (0.88 nM) の約 4500 倍～56000 倍超であった。さらに、BCX7353 は HAE と診断された患者 14 例から採取したヒトの血漿中の血漿カリクレイン活性の強力な阻害剤であり、 EC_{50} の範囲は 11.7～20.0 nM、平均 [±標準誤差 (SE)] EC_{50} は 15.9 ± 0.57 nM であった。

BCX7353 はヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における高分子量キニノーゲン/プレカリクレイン依存性のブラジキニン産生の強力な阻害剤で、平均 (± SE) EC_{50} は 5.56 ± 1.2 nM である。

BCX7353 は内因系凝固経路の上流調節因子を阻害するため、ヒトの血漿及び様々な動物種の血漿を用いた血漿凝固アッセイ [プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)] により凝固に対する影響を評価した。ヒトの血漿を用いた標準的な凝固アッセイにおいて、BCX7353 で処理した結果、治療用量を超える非常に高い濃度でのみ PT 及び aPTT の延長が生じた [100 μ M (56.3 μ g/mL) 以下の濃度では PT の 2 倍の延長は認められず、73.4 M (41.3 μ g/mL) では aPTT の 2 倍の延長が認められた]。

2.1 安全性薬理試験

103 種の異なる G タンパク質共役受容体 (GPCR) との相互作用を評価した放射性リガンド結合試験において、BCX7353 は、カンナビノイド CB1、メラノコルチン MC5 及びソマトスタチン SST1 受容体を除く、全ての標的受容体に対する親和性 (K_i) が 3 μ M を上回った。前述の受容体に対する親和性は、それぞれ 1.56、1.92 及び 2.09 μ M であった。標的酵素における BCX7353 の効力 (K_i) が 0.44 nM である (すなわち、選択性が 3545 倍以上である) ことから、これらの GPCR との相互作用に関する懸念は低い。

BCX7353 は、ヒト胎児腎 293 細胞に遺伝子導入技術により発現した hERG チャンネルを IC_{50} 0.29 μ M で阻害することが示された。この所見は、包括的 *in vitro* 催不整脈アッセイイニシアチブで発表されたガイドライン (CIPA 2019 ; FDA 2019) に沿って実施した一連のイオンチャンネル試験により追跡調査した。評価したイオンチャンネルは、Nav1.5 (遅延)、Nav1.5 (ピーク)、Cav1.2 及び hERG であり、いずれも生理的温度付近 (32～34°C) で実施した。その結果、BCX7353 は hERG、遅延性 Nav1.5、ピーク Nav1.5 及び Cav1.2 をそれぞれ 0.2、0.1、2.4 及び 2.8 μ M の IC_{50} で阻害した。これらのデータの *in silico* モデル解析 (TD-DEV-20-7353-001 試験) では、BCX7353 が臨床的に意義のある血漿中濃度で不整脈に対して低リスクであることが示された。93.7 μ M ではウサギ心筋プルキンエ線維の APD に延長はみられなかった。

BCX7353 の ECG に及ぼす影響について、動物試験により評価した。テレメトリー装置を装着した覚醒下のサルを用いた試験では、15 mg/kg の単回投与による心血管系への有害な影響はなかった。50 及び 150 mg/kg の用量では、RR、PR、QRS 及び QTc を含む ECG 上の間隔が増加した。これらの影響は、最大増加率が対照と比較して概ね 11%未満であったことから、有害ではないと考えられた。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、最高用量 80 mg/kg/日までの 39 週間の投与期間中及び投与終了時に、BCX7353 は、心電図パラメータに対して定量的又は定性的な影響を及ぼさなかった。hERG を含む心筋イオンチャ

ネルの阻害により、QTc を含む ECG 間隔を延長させる BCX7353 の可能性については、[m2.7.2](#) にまとめられた臨床試験で適切に評価されている。

ラットを用いた CNS 及び呼吸器系に対する安全性薬理試験では、BCX7353 が CNS 及び呼吸器系に影響を及ぼす可能性が低いことが示されている。各試験で評価した最高単回用量は 450 mg/kg であり、いずれの評価パラメータにも影響を及ぼさなかった。

結論として、非臨床薬理試験では、BCX7353 が血漿カリクレインの強力かつ特異的な阻害剤であることが確認され、十分な治療域を有することが示されている。

3 薬物動態

3.1 吸収

3.1.1 単回投与試験

Wistar Han (WH) ラットに経口投与後、BCX7353 は効率的に吸収され、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 2 時間であった。終末相消失は緩徐で、消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均は 18.5 時間であった。静脈内投与と比較した経口投与のバイオアベイラビリティ (%F) は 33% と推定された。

サルにおいて、経口投与した BCX7353 は T_{max} 2~6 時間で吸収された。終末相消失は緩徐で、消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均は 22.7 時間であった。静脈内投与と比較した %F は 45% と推定された。

3.1.2 反復投与試験

マウス、ラット、妊娠ラット、妊娠ウサギ及びサルを用いた一般毒性試験及び生殖毒性試験の一環として、反復投与後の BCX7353 の PK を評価した。マウス及びサルでは、BCX7353 曝露量 [最高血漿中濃度 (C_{max}) 又は 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24})] に性差は認められなかった。ラットを用いた 28 日間及び 13 週間試験では、データから雌の C_{max} 及び AUC_{0-24} が雄よりも高いことが示唆された。しかし、26 週間のラット試験及び 2 年間のラットがん原性試験では性差は認められなかった。これらの所見については、全ての試験において、ラットは、同一系統 (WH)、同一の供給元 () 及び同一の生物学的分析検査施設 () を使用したため、明確な説明は得られていない。ラット及び妊娠ウサギでは反復投与後に蓄積が認められたが、マウス及びサルでは認められなかった。胎児血漿中の C_{max} は母体血漿中の C_{max} の 5% (ラット) 及び 11% (ウサギ) のみであったが、妊娠ラット及びウサギにおいて BCX7353 の胎盤移行が認められた。ラットの母乳中の BCX7353 曝露量を評価した。授乳 (LD) 14 日目における BCX7353 の出生児血漿中 C_{max} は、母体血漿中 C_{max} の 5% 未満であった。

3.2 分布

BCX7353 を用いた *in vitro* 試験では、ラット、サル及びヒトの血漿タンパク結合率は約 99% であることが示された。

マスバランス及び分布試験は、2 種類の異なる標識体である [^{14}C]BCX7353 を用いて、有色 Long Evans (LE) 及びアルビノ WH の雄ラットを用いて実施した。ラットのいずれの系統においても、また 2 種類どちらの標識体でも放射能の分布に差は認められなかった。経口投与後、放射能は全組織に広く分布し、大部分の組織では投与後 8 時間までに最高放射能濃度に達した。放射能の最高濃度が最も高い組織には、肝臓、腎髄質、脾臓、副腎、腎臓、肺及び下垂体が含まれた。WH ラットと同様に、雄 LE ラットの全組織に放射能が広く分布していた。投与後 1440 時間では、眼のブドウ膜に最高濃度の放射能が定量され、[^{14}C]BCX7353 由来の放射能がメラニンに結合したことが示唆されたが、この時点では減少していることから可逆的な結合であることを示している。

3.3 代謝

In vitro 試験では、BCX7353の代謝は肝細胞及びS9分画において緩徐であったことから、*in vitro* での代謝物及び代謝経路の特定は困難であった。凍結保存肝細胞を用いた動物異種間試験では、BCX7353は、ヒト、サル、ラット、ウサギ及びマウスの肝細胞で120分間超安定しており、大きな種差は示唆されなかった。ヒト凍結保存肝細胞では少量の代謝が認められ、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 又はその組み合わせの生体内変換生成物として、4つの代謝物が同定された。

新鮮な単離した初代培養ラット及びヒト肝細胞を用いて、最長24時間BCX7353をインキュベートしたところ、推定代謝物を示している可能性のある12のクロマトグラフィーピークが得られた。ラットにおいて、主要ピークはXXXXXXXXXX (M2)、XXXXXXXXXX-BCX7353 (M3)、XXXXXXXXXX-BCX7353 (M9) 及び BCX7353-XXXXXXXXXX (M10) と同定され、相対存在量はそれぞれ24時間で総ピーク面積の3.76%、4.56%、2.63%及び3.23%を占めた。ヒト肝細胞では、M10、M2が最も多い成分であり、総ピーク面積の2.66%、2.18%を占める。

遺伝子組換えヒトCYPアイソザイムのパネルとインキュベートした結果、CYP2D6及びCYP3A4においてBCX7353の最大損失が認められ(それぞれ15.0%及び22.4%損失、うち約10%は非特異的であった)。遺伝子組換えCYP2D6及びCYP3A4とインキュベートした後の代謝物の同定により、9種類のBCX7353関連成分が確認され、それらはXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及びXXXXXXXXXX 又はその組み合わせにより生成されることが示唆された。

ラット及びサルを用いて、 $[^{14}\text{C}]$ BCX7353の*in vivo*での代謝を2種類のBCX7353の放射性標識体を用いて評価した。ラットに放射性標識体A(m2.6.4の図2.6.4.1-1)を単回経口投与したところ、血漿中に複数の放射能ピークが認められ、11種の代謝物が同定された。これら11種の代謝物のうち、総放射能の5%以上を占めるのは3種のみであった。これらは、BCX7353未変化体(総投与量の61%)、M3及びM9であり、それぞれ放射能総曝露量の13.5%及び13.0%を占める主要な循環代謝物であった。胆汁中には複数の代謝物が少量存在し、BCX7353未変化体としては投与量の0.3%未満を回収した。M3及びXXXXXXXXXX-BCX7353XXXXXXXXXX (M5)が最も豊富な2つの代謝物であり、それぞれ投与量の2.27%及び3.08%であった。BCX7353未変化体は糞中で回収された主要な成分であり、投与量の20.7%を占めた。M3、M5、BCX7353-XXXXXXXXXX (M7) 及びXXXXXXXXXX-BCX7353 (M8)は、糞中で特定された豊富な成分であり、それぞれ投与量の4.55%、4.89%、6.59%及び3.45%を占めた。低濃度のBCX7353未変化体(投与量の0.5%)が尿中で検出されたが、M3は尿中で最も多く、投与量の1.4%を占めた。

要約すると、ラットにおいて経口投与後、 $[^{14}\text{C}]$ BCX7353はXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及びXXXXXXXXXX 又はその組み合わせにより代謝された。

放射性標識体Aのサルへの単回強制経口投与後、個々の試料採取時点又はプールした血漿試料のいずれにおいても、定量可能な親化合物であるBCX7353の未変化体はなかった。これらの結果は予想外で他の全ての評価に反するものであったため、さらなる精査を要した。この試験の実施に関しては、技術的な問題は特定されなかった。しかし、サルにおける他のPK、毒性試験、及び代謝試験のいくつかの試験では経口投与後に長時間にわたってBCX7353が血漿中で検出可能であることを示しており、この所見とは明らかに違っていた。

放射性標識体Bを用いたラット及びサルにおけるBCX7353の代謝も評価された。ラット及びサルにおいて、血漿及び尿中で特定された主な代謝物はXXXXXXXXXX 及びXXXXXXXXXX

であった。ラット及びサルのパールした血漿では、それぞれ (M2) は試料中の総放射能の 44.9%及び 41.7%、 : M1) は試料中の総放射能の 18.5%及び 11.5%であった。これらのデータから、 ことで が BCX7353 の代謝に関与していることが示唆される。また、これらの試験では、放射性標識体 B の [¹⁴C] の位置が、コア分子の代謝的に感受性の高い位置にあることが示された。

ヒトの血漿及び尿中に認められた BCX7353 の代謝物は定性的に評価された。250、350 及び 500 mg/回の用量で BCX7353 を複数日にわたって 1 日 1 回経口投与された健康被験者から採取した血漿試料中に、親化合物とともに 3 つの代謝物が検出された。検出された推定代謝物は、 M3) M9) 及び 又はその組み合わせ (M6、M7) により生成されたと仮定される。尿中で検出された主な代謝物は M2 であった。

以下の生体内変換図 (m2.6.4 の図 2.6.4.1-2) では、ラット、サル及びヒト (BCX7353-104 試験) における放射性標識体を用いた試験及びヒトを対象とした定性的な反復投与非放射性試験のデータを利用している。最も重要な推定代謝物 (投与量の 5%超) 及びその生成経路を示す。代謝物の相対濃度 (総投与量中の割合) 及びこれらが定量化されたマトリックスを表 3.3-1 に示す。

図 3.3-1 推定される $[^{14}\text{C}]$ BCX7353 の生体内変換経路

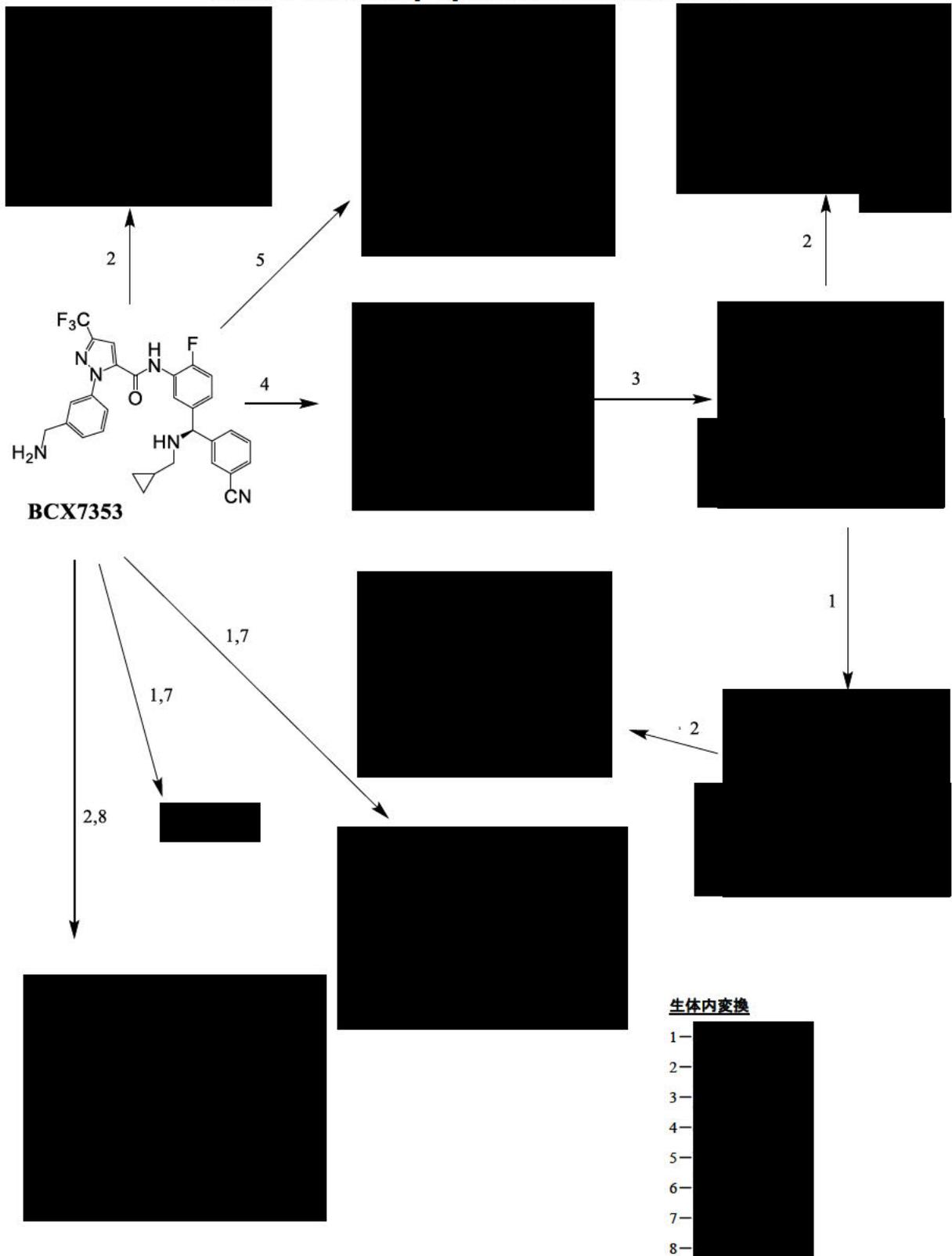


表 3.3-1 ラット、サル、及びヒトに経口投与した後の¹⁴C]BCX7353 の主要な代謝物
(投与量の 5%超)

代謝物名称	ラット				サル			ヒト ⁱ		
	血漿	尿	糞	胆汁	血漿	尿	糞	血漿	尿	糞便
M1- XXXXXXXXXX ^a	[18.5] ^c	34 ^c			[11.5] ^d	13.0 ^d				
M2- XXXXXXXXXX ^b	[44.9] ^c				[41.7] ^d	5.5 ^d			[11.4-49.4] ^h	
M3	13.5 ^e									
M5					13.1 ^f		10.5 ^f			
M6								7.8 ^g		
M7			6.5 ^c , 6.6 ^c		13.6 ^f		12.7 ^d , 10.2 ^f	5.0 ^g		6.3 ^g
M8							5.3 ^d			9.4 ^g
M9	13.0 ^e				7.3 ^f					
M10					34.6 ^f					
BCX7353	60.9 ^e		18.1 ^c , 20.7 ^e				15.6 ^d , 17.3 ^f	34.0 ^g		17.2 ^g
M68					6.3 ^f					
M70					5.2 ^f					
M71					7.6 ^f					
M84								7.6 ^g		
M85								5.6 ^g		

略語：ADME=吸収、分布、代謝及び排泄、XXXXXXXXXX PK=薬物動態、QWBA=定量的全身オートラジオグラフィー。

データは、親化合物又は代謝物として回収された放射エネルギーの割合 (%) である。投与量の 5%超を示す値のみを提供し、放射性標識体 A (ラット、サル及びヒト) 及び放射性標識体 B (ラット及びサル) を用いた試験のデータを示す。

[] データは、プールした試料中の放射能の割合 (%) を示す。

M3、M5、M7、M8、M9 及び M10 の識別については標準物質を用いて確認した。

^a XXXXXXXXXX : ラットを用いた XXXXXXXXXX-0611 試験では RP88 (血漿) 及び RU118 (尿)、サルを用いた XXXXXXXXXX-0612 試験では CP88 (血漿) 及び CU119 (尿)

^b XXXXXXXXXX : ラットを用いた XXXXXXXXXX-0611 試験では RP150 (血漿)、サルを用いた XXXXXXXXXX-0612 試験では CP151 (血漿) 及び CU149 (尿)。

^c XXXXXXXXXX-0611 試験 : ラットにおける放射性標識体 B を用いた BCX7353 のマスバランス及び QWBA。

^d XXXXXXXXXX-0612 試験 : サルにおける放射性標識体 B を用いた BCX7353 のマスバランス及び QWBA。

^e XXXXXXXXXX1969 試験 : 放射性標識体 A を用いてラットに¹⁴C]BCX7353 を単回経口投与した後の PK、ADME。

^f XXXXXXXXXX4069 試験 : 放射性標識体 A を用いてサルに¹⁴C]BCX7353 を経口投与した後の吸収、代謝及び排泄。

^g XXXXXXXXXX2461 試験 : BCX7353-104 試験を裏付ける¹⁴C]BCX7353 の単回経口投与後の選択したヒトの血漿、尿及び糞便試料中の BCX7353 の代謝物のプロファイリング及び代謝物の同定。

^h ヒト尿中濃度の値 (XXXXXXXXXX3049 試験) は、BCX7353-101 試験で投与を受けた被験者 12 例の値の範囲である。データはクロマトグラフィー上のピーク総面積の割合 (%) である。

ⁱ ヒトのデータは、放射性薬物曝露の割合 (%) を示す。

3.4 排泄

[¹⁴C]BCX7353 を用いてラット及びサルにおける BCX7353 の排泄を評価した。放射性標識体 A を投与したラットにおける尿中及び糞中の放射能の平均累積排泄率はそれぞれ 2.5% 及び 94% であった。胆管カニューレを挿入したラットでは、投与後 96 時間までに投与量の 22.6% が胆汁中で回収された。サルにおける排泄はラットと同様で、放射性標識体 A の単回経口投与後、投与放射能の 4.2% が尿に、85.3% が糞中にそれぞれ排泄された。ラット及びサルのいずれにおいても、糞中の主成分は BCX7353 未変化体であった。

に [¹⁴C] を組み込んだ放射性標識体 B を用いたとき、ラット及びサルにおける排泄プロファイルは異なっていた。ラットにおける尿中及び糞中の放射能の平均累積排泄量は、それぞれ投与量の 41.1% 及び 44.7% であり、サルではそれぞれ 24.1% 及び 59.6% であった。ラット及びサルの尿中では、が唯一の主要代謝物であったが、ラット及びサルの糞中ではこれらの抱合体が総放射能の 5% 未満であり、BCX7353 未変化体が主要成分であった。従って、後の 及び (それぞれ M2 及び M1) の主な排泄経路は尿である。

結論として、2 種類の放射性標識体を用いた試験から、ラット及びサルにおける BCX7353 の排泄では、胆汁中、糞中及び尿中排泄の経路が重要であることが示された。

3.5 薬物相互作用試験

プールしたヒト肝ミクロソームを用いて CYP 酵素の阻害を評価し、BCX7353 が μM 以下の濃度でアイソフォームの一部を阻害することが示された (表 3.5-1)。

表 3.5-1 BCX7353 によるヒト CYP450 アイソフォームの阻害

	1A2	2A6	3A(ミダゾラム基質)	3A(テストステロン基質)	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1
BCX7353 IC ₅₀ (μM)	>10	>10	2.5	2.2	>10	>10	0.24	0.36	2.3	>10

略語：IC₅₀=50%阻害濃度

さらなる試験では、BCX7353 が CYP3A の時間依存的阻害剤 (TDI) である可能性が高いことが分かったが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 の TDI ではなかった。

凍結保存ヒト肝細胞における CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、及び CYP3A4/5 の CYP 酵素活性及びメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) 発現を測定することで、CYP 酵素の誘導を検討した。ドナー 3 例の肝細胞培養物を評価した。BCX7353 の非細胞毒性の最高濃度は 2.66 μM であり、少なくとも 1 つの CYP1A2 及び CYP2B6 培養物において、CYP 酵素活性及び/又は mRNA 濃度が 2 倍超増加し、CYP3A4/5 酵素活性ではなく 2 倍超の CYP3A4 の mRNA 活性が認められた。これらの *in vitro* 試験では、BCX7353 がヒト CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の弱い誘導因子であることが示唆されている。

主要なヒトトランスポーターの阻害剤及び基質としての BCX7353 を評価した。IC₅₀ 推定値 < 10 μM のトランスポーターを表 3.5-2 にまとめる。

表 3.5-2 BCX7353 によるヒトトランスポーターの阻害

	P-gp	MATE1	MATE2-K
BCX7353 IC ₅₀ (μM)	0.49	3.53	4.6

略語：IC₅₀=50%阻害濃度、MATE=多剤・毒素化合物排出タンパク質、P-gp=P 糖タンパク質。

BCX7353 の以下のトランスポーターに対する IC_{50} は 10 μ M 超である：乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1、有機カチオントランスポーター (OCT) ポリペプチド 2 及び OATP1A2、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3 及び OATP2B、多剤耐性タンパク質 2、並びに胆汁塩輸出タンパク質。

BCX7353 は P 糖タンパク質 (P-gp) 及び BCRP の基質であるが、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、多剤・毒素化合物排出タンパク質 (MATE) 1 及び MATE2-K の基質ではない。

CYP の阻害及び誘導、トランスポーターの阻害により、あるいは薬物トランスポーターの基質であることにより、BCX7353 の DDI を引き起こす可能性は、[m2.7.2](#) にまとめた臨床試験で適切に評価されている。

4 毒性試験

4.1 単回投与毒性試験

ラットにおける BCX7353 の単回経口投与後の概略の致死量は雄 750 mg/kg 超、雌 750 mg/kg であった。最大耐量 (MTD) は 450 mg/kg であり、高用量で死亡及び体重増加の抑制が生じた。サルでは、300~750 mg/kg の単回投与後の死亡はなかった。500 及び 750 mg/kg の高用量では重度な嘔吐及び可逆的な体重減少が生じたため、MTD は 300 mg/kg である。

4.2 反復投与毒性試験

WH ラット及びカニクイザルを用いた BCX7353 の反復経口投与による毒性学的評価を、それぞれ最長 26 週間及び 39 週間の投与期間で実施した。サルを用いて 39 週間の 2 試験を実施した。最初の試験では、最高用量 20 mg/kg/日で毒性は認められなかった。そのため、本試験は高用量の 30、55 及び 80 mg/kg/日を用いて繰り返し行った。

反復投与試験では、ラット及びサルにおける BCX7353 毒性の主要標的臓器が肝臓であることが示された。ラットにおいて、13 週間及び 26 週間試験で評価した最高用量で胆管過形成が認められたが、発現率及び重症度が限定的であること、血液生化学検査値の変化がないこと、及び観察された病理組織学的所見より有害ではないと判断された。病理組織学的変化は門脈三管に限定された軽微で「典型的な」胆管過形成であり、ラットでは有害ではないと判断される可能性があり、ヒトにおける懸念はほとんどない (Hailey, Nold et al. 2014)。30、55 及び 80 mg/kg/日の用量で評価したサルを用いた 39 週間試験では、肝細胞肥大が認められ、トランスアミナーゼ値の上昇を伴っていた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) の上昇は、投与 1 及び 3 ヶ月後に最大となり、投与後 39 週には低下した。慢性毒性試験における無毒性量 (NOAEL) は、ラットで 20 mg/kg/日、サルで 30 mg/kg/日であった。また、概して肝臓に影響を及ぼす用量より高用量で腎臓も標的臓器であり、28 日間試験ではラットにおいて尿細管再生及び空胞化が認められ、サルにおいて尿細管過形成及び/又は単核細胞浸潤が観察された。ラット及びサルを用いた亜慢性毒性試験及び慢性毒性試験における一貫した所見として、肝臓、肺、小腸、脾臓及びリンパ節を含む複数の器官及び組織における泡沫状/空胞化マクロファージが認められ、リン脂質症 (PLD) の探索的バイオマーカーである di-22:6-bis (モノアシルグリセロール) リン酸塩 (BMP) の尿中濃度上昇を伴っていた。空胞化マクロファージ及び尿中 BMP 上昇より PLD が示唆され、ラット 13 週間毒性試験において肝臓の電子顕微鏡検査で確認された。

28 日間試験では、最高用量で骨格筋線維変性 (ラット及びサル) 及び心筋線維変性 (ラットのみ) が認められた。これらの作用は、ラットでは 20 mg/kg/日以下、サルでは 80 mg/kg/日の用量での長期間の試験では認められず、クレアチンキナーゼアイソザイムに変化は認められなかった。

ラットでは、高用量における臨床所見として、可聴呼吸、浅速呼吸及び呼吸困難が高頻度で認められ、時には喘ぎ呼吸が認められた。26 週間試験では鼻腔の病理組織学的変化 (鼻腔及び嗅上皮変性) が認められ、胃に関連する逆流に続発する局所刺激と矛盾がなかった。この上気道系の刺激は鼻腔内の BCX7353 に起因すると考えられ、被験物質の全身作用によるものではないと考えられた。20 mg/kg/日を超える用量を評価したラット試験では、時には死亡 (28 日間及びがん原性試験)、並びに瀕死状態及び死亡に先行する臨床所見として、しばしば可聴呼吸及び呼吸困難が認められた。ラット及びマウスのがん原性試験でも鼻上皮の炎症が認められ、後者試験では強制経口投与に関連する逆流及び BCX7353 の刺

激に続発するものと考えられた。これらの臨床徴候はサル又はウサギ（EFD 試験）において報告はなく、カプセルによる BCX7353 のヒトへの投与に関連するとは考えられない。

4.3 生殖発生毒性試験

完了した一連の試験から、BCX7353 による生殖発生毒性の懸念は低いことが示唆される。妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた EFD の本試験では、最高用量（ラットでは 75 mg/kg/日、ウサギでは 100 mg/kg/日）において、両動物種に体重減少及び摂餌量の減少が認められ、ウサギでは死亡が確認されたことから、母動物毒性が示された。最高用量で母体毒性が認められたが、いずれの動物種においても胎児毒性や催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギでは全用量で BCX7353 の胎盤移行が認められたが、母体の C_{max} と比較して、胎児の最大平均血漿中濃度はラットでは 7%、ウサギでは 11%であったため限定的であると考えられた。

雌雄ラットを用いた受胎能試験では、最高用量の 45 mg/kg/日では、雄（交配前の 28 日間から 63 日目の安楽死まで継続）又は雌〔交配前の 14 日間から妊娠日（GD）7 日目まで継続〕の受胎能及び生殖能に対する影響は認められなかった。しかし、雄では 45 mg/kg/日に有害な体重増加抑制が認められたため、親動物に対する NOAEL は 25 mg/kg/日であった。

出生前及び出生後の発生に対する BCX7353 の影響を評価するため、GD 6～LD 20 に 45 mg/kg/日までの用量で QD 投与した。母動物では、45 mg/kg/日で投与に関連する影響として妊娠期間中及び授乳期間中に体重増加抑制が認められ、授乳期間中及び生後 28 日目に F1 出生児の体重低下が認められた。これら後者の影響は有害であると考えられた。母動物では、妊娠率、分娩パラメータ、同腹児数、離乳前の F1 出生児の発育（身体、感覚、反射検査）、性比、生存率及び臨床所見に対する BCX7353 の影響は認められなかった。試験対象の F1 動物では、体重、性成熟、臨床所見、行動（観察された自発運動、学習及び記憶を含む）、生殖能/受胎能、GD 13 の子宮着床データ及び肉眼所見に影響は認められなかった。従って、母動物に対する NOAEL は 25 mg/kg/日であり、F1 動物に対する NOAEL は最高用量である 45 mg/kg/日であった。母乳中の BCX7353 への曝露が、LD 14 での出生児血漿を評価することで確認され、全ての用量での最高血中濃度は、母動物の C_{max} の 5%未満であった。

4.4 光毒性

BCX7353 は、マウス 3T3 細胞を用いたアッセイでは光毒性を示さず、また、有色ラットのメラニン含有組織に不可逆的に結合しなかった。これらの試験の結果から、光毒性の懸念はないことが示唆された。

4.5 添加物

新規添加物はなく、製剤中の添加物の適格性を確認する毒性試験は不要であった。

4.6 不純物

原薬及び製剤中の不純物については、一般毒性試験で適格性が確認されている、もしくは ICH ガイドラインを満たす適切な濃度で管理されているため、適格性を確認する特別な毒性試験は不要であった。3種の不純物は適格性の限度である 0.15%未満で管理されている。これら3種の不純物は、サル13週間毒性試験のデータにより安全性が確認されている（表5；m2.6.6）

4.7 遺伝毒性試験

サルモネラ菌及び大腸菌を用いて変異原性を評価した試験並びにヒト末梢血リンパ球を用いて染色体損傷を評価した試験において、BCX7353は陰性であった。また、*in vivo* ラット小核試験においても BCX7353は陰性であった。従って、BCX7353に関連する遺伝毒性は懸念されない。

BCX7353の原薬中の2種の不純物 C* 及び A* は、細菌を用いる復帰突然変異 (Ames) 試験で、陰性であった。不純物 D* は、Ames 試験で陽性であることが判明したため、ヒトへの曝露量が ICH 限界値の 1.5 µg/日を下回るよう薬剤の製造過程で管理されている。

4.8 がん原性試験

BCX7353の潜在的ながん原性を評価するため、2試験を実施した。Tg.rasH2 マウスの6ヵ月間試験では、BCX7353はいずれの用量でもがん原性を示さなかった。最高用量は 50 mg/kg/日であり、曝露量 (AUC₀₋₂₄) はヒト用量の 150 mg より 9.6 倍高かった。ラットの2年間試験では開始時の BCX7353の用量は3、8、20及び60 mg/kg/日であったが、60 mg/kg/日群では過剰な毒性及び死亡が認められたため、用量を 40 mg/kg/日に減量した。60 mg/kg/日群は、毒性の持続及び死亡のため、その後中止された。20 mg/kg/日までの BCX7353にがん原性は認められなかった。20 mg/kg/日の曝露量は、ヒトに 150 mg を QD 投与したときの 4.0 倍であった（表 4.8-1）20 mg/kg/日群の雄で軽度な良性多中心性血管腫の発現率がわずかに高く、腸間膜リンパ節で最も高頻度に認められた。血管腫の発現は偶発的なものであると考えられ、被験物質との関連性はなく、ヒトの安全性評価には関係しないと判断された（[161 試験 Final Pathology Working Group Report](#)）。

ラット（表 4.8-1）及びマウス（表 4.8-2）のがん原性試験における用量及び曝露量に基づく安全域を算出し、それがヒトへの 150 mg QD 投与を支持すると考えられた。

表 4.8-1 ラット2年間がん原性試験に基づき、BCX7353を150 mgでQD投与した場合のヒトの安全域

試験	ラット用量 (mg/kg)	ラット HED (mg/kg)	ラット AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) ^a	ヒト用量である 150 mg の安全域	
				用量 2.5 mg/kg ^b	AUC _{tau} 2850 ng·h/mL ^c
104週間ラット (161 試験)	20	3.2	11500	1.3	4.0

略語：AUC₀₋₂₄=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{tau}=1 投与間隔の濃度-時間曲線下面積、HED=ヒト等価用量、QD=1日1回。

^a 52週目からの両性統合データ

^b 60 kg (ヒト体重) に基づく

° BCX7353-106 試験で得られたヒト曝露（算術平均値）

表 4.8-2 マウスを用いた6カ月のがん原性試験に基づき、BCX7353を150 mgでQD投与した場合のヒトの安全域

試験	マウス用量 (mg/kg)	マウス HED (mg/kg)	マウス AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) ^a	ヒト用量である 150 mgの安全域	
				用量 2.5 mg/kg ^b	AUC _{tau} 2850 ng·h/mL ^c
26週間マウス (XXXXXXXXXX 3905 試験)	50	4.1	27450	1.6	9.6

略語：AUC₀₋₂₄=0時間から24時間までの濃度時間曲線下面積、AUC_{tau}=1投与間隔の濃度-時間曲線下面積、HED=ヒト等価用量、QD=1日1回。

^a 182日目からの両性複合データ

^b 60 kg（ヒト体重）に基づく

° BCX7353-106 試験で得られたヒト曝露（算術平均値）

及び 4%である。生殖発生毒性試験で、BCX7353 は胎盤移行し、母乳中に存在することが示された。

BCX7353 を用いた臨床 PK 試験 (m2.7.2 に要約) では、ヒトにおける吸収、代謝及び排泄の特性はラット及びサルに類似していることが示された。BCX7353 は効率的に吸収され、反復投与で蓄積し、ゆっくりと消失する。放射性標識体 A を用いたヒトを対象とした放射性標識試験 (BCX7353-104 試験) では、主要な循環代謝物はなく、投与量の 10%超のものはなかった (表 3.3-1)。経口投与後の主要な代謝物は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXにより生成された。同定された 1 種の代謝物 (M6) がヒトの血漿中で検出され、2 種の未特定代謝物 (M84 及び M85) がヒトの血漿及び尿で検出された。M6 はラット及びサルの尿及び糞便中で検出され、M84 及び M85 は動物マトリックスでは検出されなかった。これらはヒトにおける主要な循環代謝物ではなく (それぞれ放射能薬物曝露量の 7.8%、7.7%及び 5.6%)、これらの代謝物の安全性に対する懸念は低い。その他の非臨床代謝試験では、XXXXXXXXXXがヒトマトリックスで発生したため、ラット及びサルと同様であることが示された。ヒトにおける BCX7353 の排泄は、ラット及びサルと同等であり、主に主要成分の未変化体を有する糞を介して排泄される。尿中排泄量は極めて限定的であり、投与量の 5%が回収され、そのうち約半数は未変化体 BCX7353 であった。

非臨床試験では、CYP の阻害及び誘導、トランスポーターの阻害により、及び薬物トランスポーターの基質であることにより、BCX7353 が DDI を引き起こす可能性があることが示された。これらの所見は臨床試験で適切に評価され、m2.7.2 に要約されている。用量 150 mg での BCX7353 は、CYP2C9 及び CYP2C19 の弱い阻害剤であり、CYP3A4 及び CYP2D6 の中等度の阻害剤である。BCX7353 は *in vitro* では CYP3A4 の誘導剤及び阻害剤であるが、*in vivo* では主に阻害剤であると考えられる。BCX7353 は BCRP の臨床的阻害剤ではなく、P-gp の基質である。

ラット及びサルを用いた毒性試験では、両動物種において肝臓が主要な毒性の標的臓器であることが明らかになった。ラットでは、最高用量で非有害な可逆性胆管過形成が認められ、肝臓及び肝外胆管の泡沫マクロファージと共に認められた。病理組織学的検査において観察された門脈三管に限定的な「典型的な」胆管過形成は、ラットでは有害ではないと判断される可能性があり、ヒトに対する懸念はほとんどない (Hailey, Nold et al. 2014)。がん原性試験では胆管腫瘍は認められなかった。胆管内の色素性又は泡沫状マクロファージ及び尿中 BMP 濃度の上昇は潜在的 PLD と一致しており、13 週間試験でラット肝臓の電子顕微鏡検査により確認された。リンパ節、脾臓、小腸にも泡沫状及び/又は色素性マクロファージが認められた。PLD に対する推定バイオマーカーである用量に関連した BMP 尿中濃度の増加は、13 週間、26 週間 (ラット) 及び 39 週間 (サル) 試験で認められた。

サルでは、55 mg/kg/日以上用量で 39 週間投与後に可逆的な肝細胞肥大及び肝重量の増加が認められ、1 ヶ月間の投与後にいずれの用量で ALT 及び AST の増加が認められたが、最終剖検時に低濃度と判定されたことから、投与期間中に低下しており、13 週間の回復期間終了時までには正常濃度となった。

臨床試験では、バイタルサイン、有害事象のモニタリング及び臨床検査の安全性評価を通じて肝機能を慎重にモニタリングした。ヒト初回投与第 1 相臨床試験 (BCX7353-101 試験) では最大 1000 mg の単回投与及び最大 500 mg [塩 (SN) として表される BCX7353 二塩酸塩の分子量と比較] の反復投与を評価した。第 2 相臨床試験では、28 日間にわたって、350、250、125 及び 62.5 mg の用量 [塩 (SN) として表される BCX7353 二塩酸塩の総重量として表示] を評価した。追加の臨床薬理試験では、最大 350 mg [SN] QD × 14 日間の投与が実施されている。第 3 相試験は進行中であり、96 週間の予定期間における 110 及び 150 mg QD (BCX7353 フリー体の分子量と比較) を評価している。無症候性の ALT 増加及び AST 増加が低頻度で認められ、肝機能障害のエビデンスは認められなかった。健康被験

者を対象とした反復投与臨床試験では、>150 mg QD の用量でのみ ALT>3×ULN の上昇が認められた。HAE 被験者を対象とした臨床試験では、ALT 及び AST の上昇は、過去のアンドロゲン経験を有する被験者でほぼ認められており、HAE 治療のために外因性アンドロゲン剤の投与歴がある被験者は、外因性アンドロゲンに曝露していない被験者と比較して、ベースライン時及び投与中に ALT 及び AST 異常の割合が高かった。さらに、アンドロゲン曝露量とアンドロゲン中止と BCX7353 の開始との時間的関連性は、どちらもトランスアミナーゼ上昇に関連する。所見の概要を m2.7.4 に示す。

腎臓は、ラット及びサルを用いた 28 日間の試験で用いた最高用量での標的臓器であり、39 週間のサル試験では 30~80 mg/kg/日の用量で評価された。バイタルサイン、有害事象のモニタリング、標準的な腎臓の臨床検査の安全性評価（クレアチニン、尿素、電解質、尿検査）並びに、尿中アルブミン/クレアチニン比を評価することで得られる糸球体の変化率、及び腎尿管細管損傷の好中性ゼラチナーゼ関連のリポカリンに対する実験的なバイオマーカーをモニタリングすることで、潜在的な腎毒性をヒト臨床試験において慎重に評価した。腎毒性に関連する安全性シグナルは認められていない（m2.7.4 参照）。

泡沫及び/又は空胞化マクロファージにより表現される PLD が、肝臓、肺、小腸、脾臓及びリンパ節を含むラット及びサル両方の複数の組織及び臓器に認められた。PLD は、推定バイオマーカーの尿中濃度 BMP を測定することにより動物で評価された。BMP は一般的に用量依存的に増加したが、BMP は低用量で増加し、病理組織学的検査との相関はなかった。PLD は単独としては有害ではないと考えられ、毒性を伴わず、この現象を引き起こす承認済みの製品がある。米国 FDA（20 年 月 日の 会議、20 年 月 日付の議事録）及び EU EMA（20 年 月 日付けの 会議議事録）との合意後は、BMP は第 3 相臨床試験又は長期安全性試験の一環としてはモニタリングされなかった。PLD は毒性発現ではなく、ヒトで簡単に測定できないため、末端臓器毒性をモニタリングする。これまでのヒトにおける試験では、PLD を示唆する事象は認められていない。m2.7.4 を参照。

高用量の BCX7353 はラットの呼吸系に影響を及ぼし、可聴呼吸及び呼吸困難が認められており、これらは BCX7353 の刺激性による鼻滲出液及び上皮性変性を引き起こす強制経口投与に関連する胃逆流に関連すると考えられる。これらの作用は、カプセルによる BCX7353 のヒトへの投与に関連するとは考えられない。

幼若動物における毒性試験は実施されていないが、慢性毒性試験の動物の年齢が青年期の用量の裏付けとなる。そのため、ラットを用いた 26 週間試験での投与は 10 週齢で開始し、サルを用いた 39 週間試験では、年齢中央値 2 歳 10 ヶ月（162 試験）、3 歳 3 ヶ月間（292 試験）で投与を開始した。ヒトでの年齢に置き換えると、ラットは約 14 歳、サルは 12 歳である（Hood 2012）。

以上を要約すると、BCX7353 の毒性学的影響は、ラットを用いた 26 週間まで及びサルを用いた 39 週間までの一般毒性試験で十分に評価されている。慢性毒性試験における NOAEL 及び曝露量に基づく安全域が算出され、ヒトへの 150 mg QD 投与を支持すると考えられる（表 5-1）。

表 5-1 慢性毒性試験における動物の NOAEL 及び曝露量並びにヒト用量である 150 mg QD 投与の用量及び AUC に基づく安全域

試験	NOAEL (mg/kg)	HED (mg/kg)	NOAEL における AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	ヒト用量 150 mg の安全域	
				用量 2.5 mg/kg ^a	AUC _{tau} 2850 ng·h/mL ^b
26 週間ラット (■ 291 試験)	20	3.2	9710	1.3	3.4
39 週間サル (■ 162 試験)	30	9.7	3950	3.9	1.4

^a 60 kg (ヒト体重) に基づく

^b BCX7353-106 試験で得られたヒト曝露量 (算術平均値)

これらの毒性試験では、ラット及びサルの小腸、肺、脾臓、リンパ組織に PLD が認められた主要標的臓器が肝臓及び腎臓であることを特定した。呼吸器系は高用量で影響を受け、強制経口投与に関連する胃逆流後の鼻腔における BCX7353 の刺激作用が呼吸困難を引き起こすという間接的な影響である可能性が高い。28 日間試験における高用量は、骨格及び心(ラットのみ)筋変性の所見と関連しており、長期間の試験では観察されなかった。

生殖発生毒性、光毒性及び遺伝毒性に関する懸念はない。また、がん原性試験において、トランスジェニックマウス 6 ヶ月間試験及びラット 2 年間試験では BCX7353 に関連する腫瘍の増加は認められず、BCX7353 の 150 mg を QD 投与したヒトにおける発がん性の懸念は低いことが示唆された。

結論として、非臨床開発プログラムは、BCX7353 の薬理学、PK、薬物体内動態及び毒性を十分に評価し、HAE を有する成人及び青年患者における血管性浮腫発作の抑制治療としての BCX7353 の承認を支持する。

6 引用文献一覧

- 1) CiPA. (2019, 2019). "CiPA." Retrieved 11 June 2020, 2020, from <https://cipaproject.org/>.
- 2) FDA. (2019, 18 September 2019). "Recommended voltage protocols to study drug-cardiac ion channel interactions using recombinant cell lines." Retrieved 10 June 2020, 2020, from <https://www.fda.gov/media/131157/download>.
- 3) Hailey, J. R., J. B. Nold, R. H. Brown, J. M. Cullen, J. C. Holder, H. L. Jordan, D. Ennulat and R. T. Miller (2014). "Biliary proliferative lesions in the Sprague-Dawley rat: adverse/non-adverse." Toxicol Pathol **42**(5): 844-854.
- 4) Hood, R. D. E. (2012). "Developmental and Reproductive Toxicology, A Practical Approach."
- 5) Johannesen, L., J. Vicente, J. W. Mason, C. Sanabria, K. Waite-Labott, M. Hong, P. Guo, J. Lin, J. S. Sorensen, L. Galeotti, J. Florian, M. Ugander, N. Stockbridge and D. G. Strauss (2014). "Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil." Clin Pharmacol Ther **96**(5): 549-558.