

審議結果報告書

令和3年12月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リフヌア錠45mg
[一般名] ゲーファピキサントクエン酸塩
[申請者名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日

[審議結果]

令和3年12月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

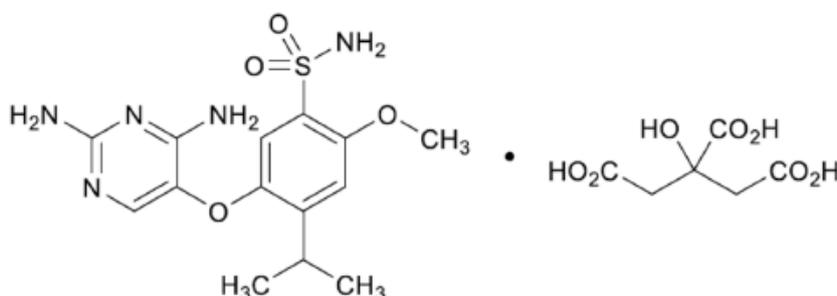
審査報告書

令和3年11月22日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] リフヌア錠 45 mg
[一般名] ゲーフアピキサントクエン酸塩
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日
[剤形・含量] 1錠中にゲーフアピキサントクエン酸塩 69.48 mg（ゲーフアピキサントとして 45 mg）を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₁₄H₁₉N₅O₄S•C₆H₈O₇

分子量： 545.52

化学名：

（日本名） 5-[(2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)オキシ]-2-メトキシ-4-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミド ークエン酸塩

（英名） 5-[(2,4-Diaminopyrimidin-5-yl)oxy]-2-methoxy-4-(propan-2-yl)benzene-1-sulfonamide monocitrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の難治性の慢性咳嗽に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、味覚関連事象の発現状況を含め、使用実態下における安全性等について製造販売後の調査等で更に検討し、得られた情報を医療関係者及び患者に対して提供する必要があると考える。

[効能又は効果]

難治性の慢性咳嗽

[用法及び用量]

通常、成人にはゲーファピキサントとして1回45 mgを1日2回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年11月2日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] リフヌア錠 45 mg
[一般名] ゲーファピキサントクエン酸塩
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日
[剤形・含量] 1錠中にゲーファピキサントクエン酸塩 69.48 mg (ゲーファピキサントとして 45 mg) を含有するフィルムコーティング錠
[申請時の効能・効果] 難治性又は原因不明の慢性咳嗽
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはゲーファピキサントとして1回45 mgを1日2回経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	28
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	55
10. その他	55

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「リフヌア錠 45 mg」の有効成分であるゲーファピキサントクエン酸塩は、Roche 社により創製された選択的 P2X3 受容体拮抗薬であり、P2X2/3 受容体に対しても拮抗作用を有する。

咳嗽は、基本的には気道内に貯留した分泌物や吸い込まれた異物を気道外に排除するための生体防御反応である。気管支の上皮間や上皮下などの気道壁表層に分布する知覚神経終末（咳受容体：有髄神経である A δ 線維や無髄神経である C 線維）が機械的又は化学的に過剰に刺激されると、迷走神経求心路を介して延髄の孤束核に存在する咳中枢に刺激が伝達され、肋骨筋や横隔膜に遠心性の収縮刺激が伝達されることで、咳嗽が発生する。

咳嗽は持続期間により、3 週間未満が急性咳嗽、3 週間以上 8 週間未満が遷延性咳嗽、8 週間以上が慢性咳嗽と区別され、急性咳嗽の主な原因疾患は感冒を含む気道の感染症であるのに対し、慢性咳嗽では咳喘息、アトピー咳嗽／咽頭アレルギー、胃食道逆流症等が原因疾患となる。咳嗽は病歴と検査結果に基づき原因疾患に対する特異的な治療が行われるが、原因疾患が不明又は原因疾患に対する治療に抵抗性を示す症例が少なからず存在する。本邦における慢性咳嗽の有病率は約 2%（Allergy International. 2012; 61: 573-81）、咳嗽専門外来で咳嗽治療中の患者の約 20% が治療抵抗性である（Allergy International 2019; 68: 478-85）と報告されている。

原因疾患によらない非特異的な咳嗽治療薬としては、中枢性鎮咳薬（麻薬性〔コデイン〕、非麻薬性鎮咳薬〔デキストロメトルファン等〕）と末梢性鎮咳薬（漢方薬等）が存在するが、中枢性鎮咳薬は生体防御機構としての咳も抑制し、便秘や眠気などの有害事象の頻度が高いなどの問題点から、できる限り使用を控えることが推奨されており、咳嗽治療薬へのニーズはいまだ満たされていない（診療ガイドライン）。

P2X3 受容体は、主に A δ 線維及び C 線維に発現する ATP 依存性イオンチャネルである。気道壁表層に分布する A δ 線維は機械的又は酸性の刺激に感受性を有し、貯留した分泌物や誤嚥から下気道を防御する役割がある。また、C 線維は、気道の粘膜上皮に神経終末を持ち、炎症又は化学刺激物質により気道粘膜細胞から放出された ATP によって活性化され、咳嗽が惹起されることが示唆されている（Physiol Rev 2016; 96: 975-1024）。ゲーファピキサントは P2X3 受容体に選択的に結合し、拮抗作用を示すことから、治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽の治療薬として臨床開発が進められた。

本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。海外においては、2021 年 10 月現在、米国、 、 及び において審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、熱分析（示差走査熱量分析、熱質量分析）、溶解性、吸湿性、分配係数、pH 及び解離定数（ピリミジニウム基及びスルホンアミド基）について検討されている。原薬には、5 種類の結晶形（ 、 、 、 及び ）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 のみが生成され、当該結晶形は室温条件下で安定であることが確認されている。なお、PPI 併用時の相対的バイオアベイラビリティの改善のため、原薬は熱力学的に安定であった無水物のクエン酸塩とされた（6.1.2 及び 6.1.3 参照）。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及び単結

晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を特定
- ・ 製造方法、規格及び試験方法により品質特性の管理方法を策定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法及び一時一事法に基づく重要工程パラメータの特定

重要工程として、[REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] を得る工程がそれぞれ設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）、[REDACTED]（HPLC）〕、水分、粒子径、[REDACTED]（電位差滴定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）+ファイバードラム	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき [REDACTED] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 69.48 mg（ゲーファピキサントとして 45 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、オパドライピンク（[REDACTED]）、カルナウパロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、滑沢混合、打錠、コーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、XXXXXXXXXXはXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXはXXXXXXXXXXに対して近赤外吸収スペクトル測定法により実施される工程内試験が RTRT として設定され、製剤の出荷判定に使用される。RTRT が出荷試験に適用できない場合、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づき規格試験が実施され、出荷判定がなされる。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニリデンからなるフィルム／アルミ箔）に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、P2X3 受容体に対する結合親和性、P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体に対する拮抗作用等を検討した *in vitro* 試験成績、並びに各種疼痛モデル等における作用を検討した *in vivo*

試験成績が提出された。副次的薬理試験として、各種受容体に対する阻害作用等を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系、心血管系、腎機能及び消化器系に対する影響を検討した試験の成績が提出された。なお、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体に対する拮抗作用 (CTD 4.2.1.1.1~3)

各種 P2X 受容体を発現させた CHO-K1 又は 1321N1 細胞において、 α, β -MeATP 等のアゴニスト誘発細胞内カルシウム流出に対するゲーファピキサントの IC₅₀ は表 4 のとおりであった。

表 4 各種 P2X 受容体に対するゲーファピキサントの阻害活性 (IC₅₀, nmol/L)

	ラット P2X3 ^{a)}	ヒト P2X3 ^{a)}	ヒト P2X2/3 ^{b)}	ヒト P2X1 ^{c)}	ヒト P2X2 ^{d)}	ヒト P2X4 ^{d)}	ラット P2X5 ^{d)}	ヒト P2X7 ^{e)}
フリー体	68	—	83	—	—	—	—	—
塩酸塩	79	28	257	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000

—: 検討なし

a) α, β -MeATP 1 μ mol/L 存在下、b) α, β -MeATP 5 μ mol/L 存在下、c) α, β -MeATP 0.5 μ mol/L 存在下、d) ATP 1 μ mol/L 存在下、e) ベンゾイルベンゾイル ATP 300 μ mol/L 存在下

ラット摘出脊髄後根神経節ニューロン及び節状神経節ニューロンを用いた voltage clamp 法による検討において、 α, β -MeATP (10 μ mol/L) 誘発一過性 P2X3 型電流及び持続性 P2X2/3 型電流に対し、ゲーファピキサントは伝達阻害作用を示し、ラット摘出脊髄後根神経節ニューロンにおける P2X3 型電流阻害の pKi 値は 8.3、節状神経節ニューロンにおける P2X2/3 型電流阻害の pKi 値は 6.9 であった。

HEK-293 細胞に発現させた遺伝子組換えヒト P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体を用いた電気生理学的試験において、ゲーファピキサントは α, β -MeATP 誘発膜電流の伝達を阻害し、P2X3 受容体 (α, β -MeATP 10 μ mol/L) 及び P2X2/3 受容体 (α, β -MeATP 100 μ mol/L) に対する K_D 値はそれぞれ約 140 及び 250 nmol/L と推定された。

3.1.2 完全フロイントアジュバント誘発機械的圧刺激に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

完全フロイントアジュバントにより慢性炎症及び機械的痛覚過敏を誘発させた雄性 SD ラットに対するゲーファピキサントの作用がランダルセリット法により検討された。

ゲーファピキサント (1、3、10 又は 30 mg/kg) 又は陽性対照の rofecoxib (5 mg/kg) を皮下投与したとき、溶媒投与群と比較して圧刺激に対する逃避反応がゲーファピキサント 30 mg/kg 群で 83%、rofecoxib 群で 97%減少した。

また、ゲーファピキサント (3、10、30 又は 100 mg/kg) を経口投与又は rofecoxib (5 mg/kg) を皮下投与したとき、溶媒投与群と比較して圧刺激に対する逃避反応がゲーファピキサント群で用量依存的に減少し (30 mg/kg で 52%、100 mg/kg で 84%)、rofecoxib 群では 72%減少した。

3.1.3 慢性絞扼損傷モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1.9)

雌性 SD ラットにゲーファピキサント (90 mg/kg) 又は陽性対照のガバペンチン (60 mg/kg) を 1 日 2 回 7 日間経口投与したとき、最終投与 14 時間後の坐骨神経結紮により生じた冷感アロディニア (冷水から 1 分間に足を持ち上げる回数により評価、以下同様) は、溶媒投与群と比較して、ゲーファピキサント群及びガバペンチン群でそれぞれ 32.4 及び 47.4%減少した。さらに 1 時間後にゲーファピキサント

(30 mg/kg) 又はガバペンチン (60 mg/kg) を追加皮下投与し、投与 30 分後に実施した同様の評価ではそれぞれ 49.6 及び 42.3%減少した。

また、ゲーファピキサント (90 mg/kg) 又はガバペンチン (60 mg/kg) を 1 日 2 回 7 日間経口投与した後の作用持続の検討では、最終投与 14、20 及び 38 時間後の冷感アロディニアが、溶媒投与群と比較して、ゲーファピキサント群でそれぞれ 34.5、25.9 及び 19.8%、ガバペンチン群でそれぞれ 40.5、37.1 及び 8.0%減少した。

3.1.4 麻酔ラット膀胱機能モデルでの排尿反射における作用 (CTD 4.2.1.1.12)

雌性 SD ラットの膀胱に生理食塩液を注入し排尿収縮を誘発した膀胱再充満モデルにおいて、生理食塩液注入開始時から排尿膀胱収縮までの時間は溶媒投与群と比較して、ゲーファピキサント 10 mg/kg 及び 30 mg/kg 静脈内投与群でそれぞれ 15.2%及び 36.4%増加した (陽性対照の WAY100635 [5-HT_{1A} アンタゴニスト] では 67%以上増加)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (CTD 4.2.1.2.2 及び 4.2.1.2.6)

73 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素について、ゲーファピキサント (10 µmol/L) による 50%以上の阻害作用は認められなかった。

3.2.2 各種キナーゼに対する作用 (CTD 4.2.1.2.3)

121 種類のキナーゼパネルを用いた検討において、ゲーファピキサント (10 µmol/L) はマウス白血病ウイルスがん遺伝子ホモログ 1 (ABL1) のみ 84%阻害した。一方、キナーゼパネルにおいて阻害が認められた ABL1 について、IC₅₀ 値の推定のためゲーファピキサント 40 µmol/L までの濃度範囲で検討した追加試験においては、活性阻害は認められなかった。

3.2.3 ラット自発運動に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1)

雄性 SD ラットにゲーファピキサント (30、100 及び 300 mg/kg) 又は陽性対照デシプラミン (30 mg/kg) を経口投与したとき、いずれの用量においてもゲーファピキサントは自発運動量に対する作用を示さず、デシプラミン群では溶媒対照群と比較して自発運動量が減少した。

3.3 安全性薬理試験

ゲーファピキサントの安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	hERG 導入 CHO-K1 細胞	hERG 電流	1、10、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	外向き及び内向きテール hERG カリウム電流に対する IC_{20} 、 IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ (35.4 $\mu\text{g/mL}$) 超	参考 4.2.1.3.1
	ビーグルイヌ (雌雄各 4 例)	心電図、心拍数、血圧、体温	15、70、200 mg/kg	経口	70 mg/kg 以上で心拍数 8~9%減少。すべての用量で血圧 2~7%低下 ^{a)} 。	4.2.1.3.3
呼吸系	Wistar ラット (雄 8 例)	呼吸数、一回換気量	100、500、1,680 mg/kg	経口	1,680 mg/kg で一回換気量が約 20%減少。	4.2.1.3.4
中枢神経系	Wistar ラット (雄 6 例)	Irwin 試験	100、500、2,000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.5
腎・泌尿器系	Wistar ラット (雄 10 例)	尿量、尿中電解質濃度	100、500、2,000 mg/kg	経口	2,000 mg/kg でナトリウム/クロライドの尿中総排泄量が一過性に増加、カリウムの尿中排泄量が一過性に減少。	参考 4.2.1.3.6
消化器系	Wistar ラット (雄 10 例)	胃内容排出、腸通過	100、500、2,000 mg/kg	経口	500 mg/kg 以上で胃内容排出量が減少。2,000 mg/kg で腸内移動距離が減少。	参考 4.2.1.3.7

a) 軽微かつ回復性が認められ、用量相関性も認めなかったことから、有害な変化ではないと判断

3.R 機構における審査の概略

申請者は、ゲーファピキサントの薬理作用について、以下のように説明している。

P2X3受容体及びP2X2/3受容体は主に感覚神経のC線維上及びA δ 線維上に発現し、刺激により放出されたATPが結合することにより各線維が活性化し咳を引き起こす (J Physiol 2012; 590: 4109-20、Physiol Rev 2016; 96: 975-1024)。

*in vitro*における検討では、ゲーファピキサントはP2X3受容体及びP2X2/3受容体に対して拮抗作用を示すが、他のP2Xのチャネルに対しては検討した濃度 (10 $\mu\text{mol/L}$) まで拮抗作用を示さなかった。また、非臨床咳嗽モデルにおいて誘発される咳は、ヒトで生じる自然咳嗽とは乖離しており臨床に直接応用できない可能性があることから (Respir Physiol Neurobiol 2021; 290: 103656)、本申請では非臨床咳嗽モデルを用いた評価は実施していないが、炎症性及び慢性神経障害性疼痛並びに膀胱機能を評価する複数の非臨床モデルにおける試験において、ゲーファピキサントによるP2X3受容体及びP2X2/3受容体を介して発現したと考えられる抗侵害防御反応及び排尿反射調節作用等が認められている。

機構は、提出された資料より、ゲーファピキサントによる P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体を介した生物活性抑制作用は示唆されており、P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体が病態形成に関与すると考えられる咳嗽に対するゲーファピキサントの効果は、薬理的観点から期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット、イヌ及びウサギにおける経口又は静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中及び乳汁中のゲーファピキサント濃度は LC-MS/MS (定量下限: マウス及びラット血漿 5 ng/mL、イヌ血漿 200 ng/mL、ウサギ血漿 50 ng/mL、ラット乳汁 10 ng/mL) により、試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、特に記載のない限り、投与量はゲーファピキサントとしての用量を示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (参考 CTD 4.2.2.2.1~2、4.2.2.2.4 及び 4.2.2.2.8)

ラット及びイヌにゲーファピキサントを単回経口又は静脈内投与したときのゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。ゲーファピキサント経口投与時の絶対的バイオアベイラビ

リティは、ラットで 38.3%、イヌで 81.5%であった。

表 6 ゲーファピキサント単回投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路・条件		投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)
ラット	絶食	静脈内	2	雌 3	—	1.25	—	29.5	4.22	4.38
		経口	2	雌 3	0.156	0.478	1.5	—	—	1.5
	食後	経口	100	雌 10	3.85	9.06	—	—	—	—
			250	雌 10	9.15	24.6	—	—	—	—
			500	雌 10	14.6	40.4	—	—	—	—
			1,000 ^{a)}	雌 10	21.0	117	—	—	—	—
			2,000 ^{a)}	雌 10	17.3	162	—	—	—	—
			3,000 ^{a)}	雌 10	16.0	180	—	—	—	—
			500	雄 10	9.08	27.6	—	—	—	—
			2,000	雄 10	9.44	45.8	—	—	—	—
イヌ	絶食	静脈内	0.5	雌 4	—	3.22±0.33	—	2.40±0.25	0.64±0.21	4.17±1.88
		経口	0.5	雌 4	0.535±0.153	2.60±0.33	1.00 [0.500, 2.00]	—	—	3.75±0.63
	食後	経口	25 ^{a)}	雌 2 雄 3	12.8±1.71	162±18.4	—	—	—	—
			300 ^{a)}	雌雄各 3	84.9±38.0	1,128±473	—	—	—	—

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値又は中央値 [最小値, 最大値]、— : 該当なし又は算出なし

a) 1日2回投与

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.4、4.2.3.2.10 及び 4.2.3.2.16)

マウス、ラット及びイヌにゲーファピキサントを反復経口投与したときのゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。いずれの動物種においてもゲーファピキサントの曝露量の増加は用量比を下回る傾向が認められ、一貫した性差は認められなかった。ラット及びイヌにおいて、反復投与によるゲーファピキサントの蓄積は認められなかった。

表 7 ゲーファピキサント反復経口投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	例数	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	13 週	雌雄各 3/時点	150	7.10	4.78	29.5	23.0
			500	12.3	9.08	48.8	47.1
			1,500	16.7	25.5	76.3	82.7
ラット	1 日目	雌雄各 3/時点	75	2.63	1.95	18.6	17.6
			225	5.34	7.29	37.6	41.8
			450	7.48	8.06	72.6	68.1
	26 週	雌雄各 3/時点	75	1.48	1.78	15.7	16.2
			225	2.97	4.84	28.9	38.7
			450	4.09	8.34	63.8	78.7
イヌ	1 日目	雌雄各 4	25	8.87±0.978	9.98±1.37	123±9.63	129±8.49
		雌雄各 6	50	20.2±4.08	18.2±4.95	250±45.8	232±41.2
		雌雄各 6	100	24.5±6.39	27.7±6.85	307±79.7	348±75.1
	27 週	雌雄各 4	25	7.85±1.76	7.80±0.730	105±12.3	112±13.0
		雄 5/雌 6	50	14.5±4.88	14.4±1.26	191±42.9	200±21.9
		雄 5/雌 6	100	20.9±3.39	27.4±7.06	309±59.7	343±85.5
	39 週	雄 3/雌 4	25	6.78±0.919	7.64±1.03	101±18.8	108±13.4
		雄 5/雌 6	50	11.8±2.02	15.1±3.22	188±44.4	215±38.3
		雌雄各 6	100	18.3±2.05	20.2±3.83	283±48.9	301±63.6

平均値又は平均値±標準偏差

a) マウス及びイヌでは 1日2回に分けて投与、ラットでは 1日3回に分けて投与

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (参考 CTD 4.2.2.2.10 及び 4.2.2.6.9~10)

ゲーファピキサントの Caco-2 細胞、MDCK II 細胞及びブタ腎臓近位尿細管由来上皮 (LLC-PK1) 細胞における頂端膜側から基底膜側への吸収方向の透過係数 (P_{appA→B}) はそれぞれ 0.63×10⁻⁶、2.2~2.4×10⁻⁶ 及び 0.99×10⁻⁶ cm/s であり (検討濃度はそれぞれ 100、0.1~1 及び 5 µmol/L)、ゲーファピキサントの

膜透過性は低いことが示唆された。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (参考 CTD 4.2.2.3.1~3)

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに、ゲーファピキサント ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布¹⁾が、定量的全身オートラジオグラフィにより検討された。

組織内放射能濃度は、投与 2 又は 6 時間後の時点で大部分の組織で最高となった後、速やかに消失し、投与 168 時間後の時点では、有色ラットの眼及びブドウ膜を除くすべての組織で検出限界未満であった。

投与 2 時間後の時点における放射能の組織/血漿中濃度比は、アルビノラットと有色ラットで類似していたが、ブドウ膜ではアルビノラットと比較して有色ラットで約 3 倍高く、ゲーファピキサントはメラニンと結合することが示唆された。

ラットにゲーファピキサント 90 mg/kg 単回経口投与、30 mg/kg 単回皮下投与又は 62.3 mg/kg 単回静脈内投与したときの中枢神経系への移行が評価され、いずれの投与経路・用量においても、脳/血漿中濃度比は約 0.05、脳脊髄液/血漿中非結合型濃度比は約 0.1 又はそれ未満であり、中枢神経系への移行はわずかであることが示唆された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (参考 CTD 4.2.2.3.5~8)

ゲーファピキサントの平衡透析法による血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲 (ヒト以外: 1~50 $\mu\text{mol/L}$ 、ヒト: 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) において、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 65.1~67.2%、51.2~53.0%、47.4~48.9%、58.1~59.2%及び 51.0~56.8%であった。また、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパク (0.5~5 $\mu\text{mol/L}$) に対する結合率は、それぞれ 68.4~87.3%及び 10.5~26.5%であった。

ラット及びイヌにおけるゲーファピキサント (0.3 $\mu\text{mol/L}$) の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 1.26 及び 0.83 であり、ヒトにおけるゲーファピキサント (0.1~5 $\mu\text{mol/L}$) の血液/血漿中濃度比は 1.06~1.18 であった。

4.2.3 胎児移行及び胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.4 及び 4.2.2.5.1)

妊娠ラットに妊娠 6 日目から 18 日目までゲーファピキサント 300 又は 675 mg/kg/日を反復経口投与したとき、妊娠 18 日目の投与 30 分後及び 1 時間後における胎児血漿中ゲーファピキサント濃度は、300 mg/kg/日投与群でそれぞれ 0.865 及び 0.798 $\mu\text{g/mL}$ 、675 mg/kg/日投与群でそれぞれ 1.04 及び 1.51 $\mu\text{g/mL}$ であり、母動物に対する胎児の血漿中ゲーファピキサント濃度の比は 0.151~0.206 であった。

妊娠ウサギに妊娠 7 日目から 20 日目までゲーファピキサント 400 又は 1,500 mg/kg/日を反復経口投与したとき、妊娠 20 日目の投与後 1 及び 2 時間における胎児血漿中ゲーファピキサント濃度は、400 mg/kg/日投与群でそれぞれ 3.81 及び 5.39 $\mu\text{g/mL}$ 、1,500 mg/kg/日投与群でそれぞれ 3.23 及び 5.30 $\mu\text{g/mL}$ であり、母動物に対する胎児の血漿中ゲーファピキサント濃度の比は 0.182~0.248 であった。

以上の結果から、ゲーファピキサントは胎盤を通過することが示唆された。

¹⁾ 有色ラットでは投与後 2~672 時間、アルビノラットでは投与 2 及び 168 時間後において検体が採取された。血漿、血液、大動脈、血液 (心臓)、脳 (全体)、小脳、大脳、延髄、脊髄、眼球、水晶体、ブドウ膜、非有色皮膚、有色皮膚、副腎皮質、副腎、副腎髄質、脳下垂体、甲状腺、腹部脂肪、褐色脂肪、盲腸粘膜、食道壁、大腸壁、口腔粘膜、小腸壁、胃壁、盲腸内容物、大腸内容物、小腸内容物、胃内容物、膀胱内容物、骨髄 (大腿部)、リンパ節 (頸部)、脾臓、胸腺、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、膀胱壁、横隔膜、心臓、筋肉 (大腿部)、精巣上体、前立腺、精囊、精巣、肺、鼻甲介、気管、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、膵臓、唾液腺、骨 (大腿部) について検討された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (参考 CTD 4.2.2.4.2~3 及び 4.2.2.4.5)

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソームとゲーファピキサント (1 µmol/L) を NADPH 存在下で 30 分間インキュベートしたとき、固有クリアランスはそれぞれ 4.51、7.88、2.24 及び 0.04 µL/min/mg であり²⁾、肝ミクロソームにおける代謝は遅いことが示唆された。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの凍結肝細胞とゲーファピキサント ¹⁴C 標識体 (10 µmol/L) を 48 時間インキュベートしたとき、酸化代謝物 (M6、M8、M9、M11、M12 及び M13)、グルクロン酸抱合体 (M5 及び M7) 及び M6 のグルクロン酸抱合体 (M1) が同定され、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

4.3.2 *in vivo* 試験 (参考 CTD 4.2.2.5.2)

ラット及びイヌにゲーファピキサント ¹⁴C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの各試料中の代謝物は表 8 のとおりであった。海外マスバランス試験 (6.2.1.3 参照) の結果、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

表 8 各種動物における代謝物プロフィール

動物種	用法・用量	例数	血漿中	胆汁中	糞中	尿中
ラット	20 mg/kg 単回経口	雄 3	投与 24 時間まで 未変化体、M4、M6、 M9、M13			
	20 mg/kg 単回経口	雄 3		投与 8 時間まで 未変化体、M1、M2、 M3、M4、M5、M6、 M7、M9	投与 48 時間まで 未変化体、M6、M9、 M10、M13	投与 24 時間まで 未変化体、M1、M4、 M6、M7、M8、M9、 M10、M11、M13
	2 mg/kg 単回静脈内	雄 3		投与 8 時間まで 未変化体、M2、M3、 M6、M9	投与 24 時間まで 未変化体、M6	投与 24 時間まで 未変化体、M4、M6、 M9、M11、M13
イヌ	1 mg/kg 単回経口	雄 3	投与 8 時間まで 未変化体、M8、M11、 M13	投与 24 時間まで 未変化体、M6	投与 24 時間まで 未変化体、M13	投与 24 時間まで 未変化体、M4、M7、 M11、M13

以上の代謝試験成績の検討から、ゲーファピキサントの代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

²⁾ 陽性対照としてプロプラノロール、ジアミノジフェニルスルホン、ベラパミルが用いられ、固有クリアランスはそれぞれ 44.3~1,322、18.6、431~695 µL/min/mg であった。

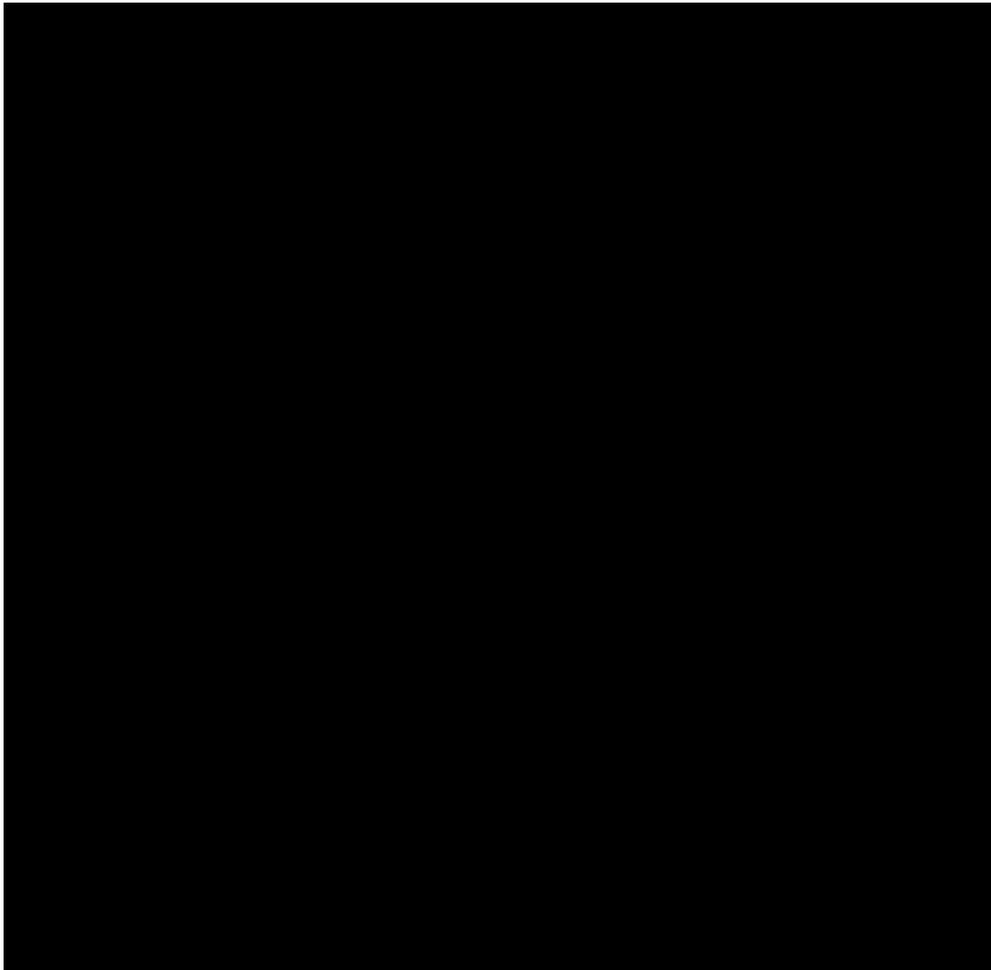


図1 ゲーファピキサントのラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄（参考 CTD 4.2.2.5.2）

胆管カニューレを挿入したラット（雄 3 例）にゲーファピキサント ^{14}C 標識体を単回静脈内投与（2 mg/kg）したとき、投与 72 時間後までの放射能の平均総回収率は 97.0%であり、尿中に 67.9%、糞中に 17.2%、胆汁中に 9.7%が排泄された。投与 24 時間後までの尿中では未変化体（96.2%）、M9（2.8%）及び M11（1.0%）、投与 24 時間後までの糞中では未変化体（95.5%）及び M6（4.5%）、投与 8 時間後までの胆汁中では未変化体（54.3%）、M2/M3（38.3%）及び M9（7.4%）が認められた。

胆管カニューレを挿入したラット（雄 3 例）にゲーファピキサント ^{14}C 標識体を単回経口投与（20 mg/kg）したとき、投与 72 時間後までの放射能の平均総回収率は 99.9%であり、糞中に 62.8%、尿中に 30.9%、胆汁中に 5.73%が排泄された。投与 48 時間後までの糞中では未変化体（98.7%）及び M6（1.3%）、投与 24 時間後までの尿中では未変化体（93.2%）、M9（5.4%）及び M11（1.4%）、投与 8 時間後までの胆汁中では未変化体（51.9%）、M2（28.6%）、M9（10.9%）、M3（5.1%）及び M1（3.5%）が認められた。

胆管カニューレを挿入したイヌ（雄 3 例）にゲーファピキサント ^{14}C 標識体を単回経口投与（1 mg/kg）したとき、投与 96 時間後までの放射能の平均総回収率は 98.5%であり、尿中に 71.9%、糞中に 15.6%、胆汁中に 5.57%が排泄された。投与 24 時間後までの尿中では未変化体（91.2%）及び M11（8.8%）、投与 24 時間後までの糞中では未変化体（100%）、投与 24 時間後までの胆汁中では未変化体（100%）が認められた。

以上の結果から、ゲーファピキサントの消失には腎排泄が大きく寄与することが示唆された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.1)

妊娠ラット (4例) に妊娠 6 日目から授乳 10 日目まで 300 又は 675 mg/kg/日の用量でゲーファピキサントを反復経口投与したとき、授乳 10 日目における投与 1 時間後のゲーファピキサント乳汁中濃度はそれぞれ 17.2 及び 31.1 µg/mL であり、血漿中ゲーファピキサント濃度に対する乳汁中濃度の比はそれぞれ 3.65 及び 4.05 であった。

以上の結果から、ゲーファピキサントは乳汁中に排泄されることが示唆された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (参考 CTD 4.2.2.6.3 及び 4.2.2.6.6~8)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対するゲーファピキサントの阻害作用が検討され³⁾、ゲーファピキサントの IC₅₀ は 100 µmol/L 超 (CYP2D6 以外) 又は 56 µmol/L (CYP2D6) であった。また、時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C9、3A4) 及び UGT1 の mRNA 発現量に対するゲーファピキサント (0.1~20 µmol/L) の誘導作用が検討され、CYP2B6 では 3 例中 2 例のドナー由来肝細胞で 2.3~2.9 倍の増加及び CYP3A4 では 3 例中 3 例のドナー由来肝細胞で 2.7~5 倍の増加が認められるとともに、CYP3A4 の酵素活性については 2.2~3.3 倍増加が認められた。申請者は、Correlation 法による評価結果⁴⁾を踏まえると、臨床用量⁵⁾においてゲーファピキサントが臨床的に意味のある CYP3A4 及び 2B6 の誘導を引き起こす可能性は低いと考える旨、説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (参考 CTD 4.2.2.2.10 及び 4.2.2.6.9~12)

ヒト P-gp を発現させた Caco-2 細胞、MDCK II 細胞又は LLC-PK1 細胞及びヒト BCRP を発現させた膜小胞又は MDCK II 細胞を用いた検討⁶⁾の結果、ゲーファピキサントは P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示唆された。

ヒト OAT1、OAT3、OCT2 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、及びヒト OCT2 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞を用いた検討⁷⁾の結果、ゲーファピキサントは MATE1 及び MATE2-K の基質である可能性が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (参考 CTD 4.2.2.6.13~14)

ヒト P-gp を発現させた LCC-PK1 細胞、ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞、OCT1、OCT2 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞、ヒト OAT1、OAT3 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞及びヒト BCRP 又は BSEP を発現させた膜小胞を用いたゲーファピキサント (検討濃度 : 1~100 µmol/L [BCRP 以外] 又は 10~600 µmol/L [BCRP]) による薬物トランスポーターの阻害作

³⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : エファビレンツ、CYP2C8 : アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-メフェニトイン、CYP2D6 : デキストロメトトルファン、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4/5 : テストステロン、ミダゾラム

⁴⁾ ヒト肝細胞を培養し、Relative Induction Score 法で較正して CYP3A4 の誘導の可能性を評価したところ、ゲーファピキサントの臨床用量である 45 mg では、ミダゾラムの AUC の変化は予想されなかった。

⁵⁾ 慢性咳嗽患者に本剤 45 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのゲーファピキサントの C_{max} : 1.5 µmol/L

⁶⁾ 各トランスポーターに対する阻害薬として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp : Elacridar、ケトコナゾール、シクロスボリン A、BCRP : Ko143

⁷⁾ 各トランスポーターに対する阻害薬として用いられた化合物は次のとおりである。OAT1/OAT3 : プロベネシド、MATE1/OCT2 : キニジン、MATE2-K : pyrimethamine

用に対する検討⁸⁾の結果は表9のとおりであり、申請者は、臨床用量⁹⁾においてゲーファピキサントは臨床的に意味のあるトランスポーター阻害を示す可能性は低いと考える旨、説明している。

表9 ゲーファピキサントによる薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)	トランスポーター	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)
P-gp	>100 (4%)	OCT1	17.2 (84.2%)
BCRP	>600 (48.6%)	OCT2	94.7 (55.2%)
OATP1B1	35 (79.4%)	MATE1	34.7 (75.6%)
OATP1B3	97 (51.2%)	MATE2-K	31.5 (69.5%)
OAT1	>100 (-)	BSEP	>100 (7.2%)
OAT3	>100 (27.1%)	-	阻害なし

4.R 機構における審査の概略

申請者は、毒性試験で尿中にゲーファピキサントの結晶が認められたことから (5.R.1 参照)、ヒト尿中でのゲーファピキサントの溶解性について、以下のように説明している。

ラット及びイヌの毒性試験において尿中でゲーファピキサントの結晶が検出されたが (5.7.4 参照)、ヒトを対象とした 036 試験 (6.2.3 参照) における本剤 45 mg 投与時の尿中ゲーファピキサント濃度 (0.005 ~ 0.084 mg/mL) は、ヒト正常尿の pH の範囲である pH 5~7 での水に対するゲーファピキサントの溶解度 (約 0.13 mg/mL) より低かった⁹⁾。

機構は、以上の説明を了承した。また、提出された試験成績から、ゲーファピキサントの生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

ゲーファピキサントの毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、不純物に関する試験、光毒性試験、尿中結晶物質に関する試験) の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ゲーファピキサントの経口経路におけるマウス、ラット及びイヌを用いた単回投与試験により概略の致死量及び急性毒性が評価された (表 10)。マウス、ラット及びイヌとも死亡は認められず、概略の致死量はそれぞれ 2,000 mg/kg 超、2,000 mg/kg 超及び 1,000 mg/kg 超と判断された。急性症状として、イヌで嘔吐が認められたが、脳幹には P2X3 受容体の発現はほとんど認められないこと (Pharmacol Rev. 2006; 58: 58-86) 及びゲーファピキサントの中樞神経系への分布は極めて低いことから (4.2.1 参照)、中樞神経系への影響に関連する所見ではなく、毒性学的意義は低いと判断されている。

⁸⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp: ジゴキシシン、BCRP: メトトレキサート、OATP1B1: ビタバスタチン、OATP1B3: スルホプロモフタレイン、OAT1: Cidofovir、OAT3: エストロン-3-硫酸、OCT1/OCT2/MATE1/MATE2-K: メトホルミン、BSEP: タウロコール酸

⁹⁾ 健康成人を対象とした臨床試験において、ゲーファピキサントの平均尿中濃度が 0.03 mg/mL (022 試験、50 mg を 1 日 2 回) では 8 例全例で尿中結晶が認められず、0.14 mg/mL (007 試験、600 mg を 1 日 2 回) では 25 例中 4 例に尿中結晶が認められ、0.59 mg/mL (003 試験、1,800 mg を 1 日 2 回) では 8 例全例に尿中結晶が認められた。

表 10 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	0 ^{a)} 、100、500、2,000	2,000：白色便 ^{c)} (雌雄)、体重低値 (雌)	>2,000	4.2.3.1.1
雌雄ラット (Wistar)	経口	0 ^{a)} 、100、500、2,000	≥500：白色便 ^{c)} (雌雄) 2,000：膀胱結石、膀胱における移行上皮過形成・化膿性炎症・結晶・表在性壊死・平滑筋壊死 (雌)	>2,000	4.2.3.1.2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{b)} 、30、100、300、1,000	300：軟便、粘液便 (雄)、嘔吐 (雌雄) 1,000：摂餌量低値、無便 (雄)、嘔吐 (雌雄)	>1,000	4.2.3.7.7.11

a) [REDACTED]

b) [REDACTED]

c) 白色便は未吸収のゲーファピキサントによるものであり毒性と判断されていない。

5.2 反復投与毒性試験

ゲーファピキサントの経口経路におけるラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 11)。ゲーファピキサントの主な全身毒性又は異常所見として、尿中及び腎臓における結晶形成、結晶形成に関連した泌尿器系の死亡に至る傷害性変化と血中腎機能パラメータ異常、傷害性変化に関連した炎症反応を示唆する所見又は臨床パラメータの異常が認められた。なお、死亡例及び切迫屠殺例で認められた心筋変性・壊死等は、腎傷害に伴う一般状態悪化による二次的変化と判断されている。泌尿器系で認められた尿中の結晶性物質又は結石の主成分はゲーファピキサントであり (5.7.4 参照)、泌尿器系の傷害性変化を伴わず尿中結晶性物質のみ認められる場合は、有害性が低いと判断されている。ラットへの 26 週間反復投与における無毒性量 (225 mg/kg/日) 投与時の 26 週時における血中曝露量 (AUC_{0-24h} 及び C_{max}) はそれぞれ 33,800 ng・h/mL 及び 3,910 ng/mL (雌雄平均) であり、日本人の原因不明の慢性咳嗽患者にゲーファピキサントの臨床推奨用量 (45 mg を 1 日 2 回投与) を反復経口投与したときの血中曝露量 (AUC_{0-24h} : 7,664 ng・h/mL 及び C_{max} : 538 ng/mL、以下、「臨床曝露量」) の約 4 倍及び約 7 倍であった。

表 11 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	29日 (3回/日) + 回復 14日	0 ^{a)} 、300、500、675、900	<p>【死亡例】^{b)} 900：切迫屠殺 (雌 1/17 例)、体重・摂餌量低値、円背位、不規則呼吸、瞳孔散大、活動性低下、糞便量減少、削瘦、血中白血球・好中球数高値、血中 BUN・クレアチニン高値、腎臓退色、尿路肥厚、腎臓結晶沈着・好塩基性尿細管・リンパ球浸潤・間質線維化・腎盂拡張・腎盂炎症・尿細管拡張・尿細管円柱、尿路上皮過形成、尿管拡張・漿膜線維化・漿膜慢性炎症、膀胱壁出血・慢性炎症</p> <p>【生存例】 ≥300：尿中結晶性物質 (雌雄) ≥675：円背位、糞便量減少、体重低値、血中 BUN・クレアチニン高値、腎臓相対重量高値、腎臓拡張・結晶沈着・好塩基性尿細管・腎盂・尿細管拡張・腎臓間質性線維化・腎盂炎症・リンパ球浸潤、尿路上皮過形成、尿管拡張・漿膜慢性炎症・漿膜線維化 (雌) 900：腎臓退色、被膜慢性炎症・線維化・出血・血栓症、腎盂出血、尿管尿路上皮過形成・筋層過形成、膀胱壁慢性炎症・出血 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	雄：900 雌：500	4.2.3.2.8
雌雄ラット (Wistar)	経口	12週 (3回/日) + 回復 4週	0 ^{a)} 、225、450、675 (雌)、1,200 (雄)	<p>【死亡例】^{b)} 1,200：途中死亡 (2/12 例)、切迫屠殺 (2/12 例)、活動性低下、四肢及び耳介蒼白、運動失調、不規則呼吸、立毛、心筋変性・壊死、腎臓結晶性物質、尿細管変性、腎臓慢性炎症・乳頭壊死、腎盂拡張、脾臓リンパ球枯渇、前立腺炎症・萎縮、胸腺萎縮、尿管拡張・移行上皮過形成、膀胱拡張・出血・移行上皮過形成</p> <p>【生存例】 ≥225：尿中結晶 (雌雄)、血中リンパ球数低値^{c)} (雄) ≥450：顎下腺重量高値^{c)} (雌雄) 675：腎臓結石、尿潜血、尿中赤血球、腎臓重量高値、唾液腺空胞化^{d)} 1,200：血中白血球・好中球・単球数高値、血中 BUN・クレアチニン高値、体重・体重増加量低値、腎臓重量高値、尿潜血、尿中赤血球、唾液腺空胞化^{c)}、腎臓結石・腫大・退色・表面粗造、尿管結石・腫大、膀胱結石・腫大、腎臓結晶性物質・尿細管変性・炎症・乳頭壊死・腎盂拡張、尿管拡張・移行上皮細胞過形成、膀胱結晶性物質・拡張・移行上皮細胞過形成・出血・潰瘍</p> <p>回復期間 1,200：切迫屠殺 (1/5 例)、心筋変性・壊死、腎傷害に関連する毒性所見^{d)}</p>	450	4.2.3.2.9
雌雄ラット (Wistar)	経口	26週 (3回/日) + 回復 8週	0 ^{a)} 、75、225、450	<p>≥75：尿中結晶 (雌雄) ≥225：唾液腺重量高値^{c)} (雌雄)、血中トリグリセリド高値^{c)} (雄) ≥450：唾液腺腺房細胞空胞化^{c)}、腎乳頭尿細管内腔結晶様物質、尿細管炎症性拡張、血中白血球・好中球・単球・大型非染色細胞数高値、血中アルカリホスファターゼ^{c)}・アルブミン高値、血中 A/G 比低値、尿比重高値、尿中白血球・赤血球数高値、腎間質炎症、尿細管の結晶性物質・変性、尿管の拡張・炎症、膀胱移行上皮細胞過形成 (雌雄)、血中トリグリセリド高値^{c)}、尿中潜血・タンパク陽性 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	225	4.2.3.2.10

- a) XXXXXXXXXX
 b) ゲーファピキサント投与に関連した主な毒性所見のみ記載
 c) 関連する変化を伴わないこと等から毒性学的意義は低いと判断
 d) 投与期間中の切迫屠殺又は生存例に認められた腎傷害と同様な毒性所見

ゲーファピキサントの経口経路におけるイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 12)。ゲーファピキサントの主な全身毒性又は異常所見として、嘔吐、腎盂及び膀胱における結晶性物質及び結石、膀胱及び腎盂に炎症性変化が認められた。泌尿器系で認められた尿中の結晶性物質又は結石の主成分はゲーファピキサントであり (5.7.4 参照)、泌尿器系の傷害性変化を伴わない尿中結晶性物質のみ認められる場合は、有害性が低いと判断されている。

イヌへの 39 週間反復投与における無毒性量 (50 mg/kg/日) 投与時の血中曝露量 (AUC_{0-24h} 及び C_{max}) はそれぞれ 203,000 ng・h/mL 及び 13,600 ng/mL (雌雄平均) であり、臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 7,664 ng・h/mL

及び C_{max} : 538 ng/mL) のそれぞれ約 26 倍及び約 25 倍であった。

表 12 イヌ反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日)+ 回復 4 週	0 ^{a)} 、15、 70、300	300 : 嘔吐、白色便 [○] 、黄色便 [○] (雌雄) 回復性あり	300	4.2.3.2.14
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	12 週 (2 回/日) +回復 4 週	0 ^{b)} 、40、 100、200	≥100 : 膀胱慢性炎症 (雄)、腎盂炎症 (雌) 200 : 顔面腫脹 (雄)、腎・尿管・膀胱結石、腎臓慢性 活動性炎症、膀胱慢性炎症、膀胱移行上皮細胞過形成、 腎盂結石 (雌) 回復性あり	40	4.2.3.2.15
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週 (2 回/日) +回復 8 週	0 ^{b)} 、25、 50、100	≥25 : 尿中角柱状結晶、尿混濁 (雌雄) 100 : 尿中赤血球高値、腎皮質尿管限局性変性 (雄) 回復性あり	50	4.2.3.2.16

- a) [redacted]
b) [redacted]
c) ゲーフアピキサントが吸収されず排出されたものであり、毒性学的意義は低いと判断

5.3 遺伝毒性試験

ゲーフアピキサントの *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験が実施され (表 13)、ゲーフアピキサントの遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA1535、TA97、 TA98、TA100、 TA102	S9-/+	0 ^{a)} 、50、158、500、1,580、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.2
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、80、180、250 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.4
			S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、450、640、1,000 µg/mL		
			S9+ (5 時間)	0 ^{a)} 、400、800、1,600 µg/mL		
S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、450、640、1,000 µg/mL					
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雌雄ラット (Wistar) 骨髓	/	0 ^{b)} 、100、500、2,000 mg/kg/日 (1 回/日、2 日間経口)	陰性	4.2.3.3.2.1

- a) DMSO
b) [redacted]

5.4 がん原性試験

ゲーフアピキサントの Tg rasH2 ヘミ接合体 (tg/wt) (以下、「Tg rasH2」) マウスを用いた経口経路における 26 週間がん原性試験が実施され (表 14)、発がん性は認められなかった。対照群と比較してゲーフアピキサント投与群で発生頻度の高い傾向が認められた表 14 に示す腫瘍性病変について、試験施設における使用動物の背景値情報の範囲内であることから、ゲーフアピキサント投与との関連性は低いと判断されている。

非発がん量 (500 mg/kg/日) 投与時の AUC_{0-24h} は 33,500 ng・h/mL であり、臨床曝露量 (AUC_{0-24h} :

7,664 ng・h/mL) の約 4 倍であった。

表 14 Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					対照 I	対照 II	ゲーファピキサント				
					0 ^{a)}	0 ^{a)}	30	100	500		
匹	雌雄各 30	雌雄各 30	雌雄各 30	雌雄各 30	雌雄各 30						
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	26 週	腫瘍性病変					500	4.2.3.4.1.1		
			全身性/リンパ腫	雄	0	0	0			0	1
				雌	0	0	0			0	0
			肺/腺がん	雄	0	0	0			0	1
				雌	0	0	1			0	0
			全身性/血管肉腫	雄	2	7	2			2	4
				雌	0	1	1			4	1
			他所見								
			生存率	雄	97	93	97			100	93
				雌	100	100	97			93	97

a) ██████████ ██████████

ゲーファピキサントのラットを用いた経口経路における 2 年間がん原性試験が実施され (表 15)、発がん性は認められなかった。溶媒対照と比較してゲーファピキサント投与群で発生頻度の上昇傾向が認められた表 15 に示す腫瘍性病変については、使用動物の背景値の範囲内、統計学的に有意差を示さない、用量相関性がないこと等から、ゲーファピキサント投与との関連性は低いと判断されている。また、主な非増殖性病変として、慢性腎症、尿細管結晶性物質、腎臓移行上皮過形成、膀胱及び尿管における結晶性物質、管腔拡張、炎症並びに移行上皮過形成が認められた。

ゲーファピキサントの非発がん量 (300 mg/kg/日) における AUC_{0-24h} は 71,900 ng・h/mL (雌雄平均) であり、臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 7,664 ng・h/mL) の約 9 倍であった。

表 15 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					対照 I	対照 II	ゲーファピキサント				
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	30	100	300		
				匹	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60		
雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週	腫瘍性病変							300	4.2.3.4 1 2
			皮膚/悪性シュワン細胞腫	雄	1	0	1	4	1		
				雌	1	0	0	0	0		
			全身性/リンパ腫	雄	1	2	0	1	4		
				雌	2	3	2	5	0		
			副腎/褐色細胞腺腫 ^{c)}	雄	3	4	4	6	4		
				雌	0	1	2	3	0		
			皮膚/良性角化棘細胞腫	雄	0	0	3	0	2		
				雌	1	0	0	0	0		
			小腸/腺がん	雄	0	0	1	2	0		
				雌	0	0	1	0	0		
			膵臓/膵島腺腫	雄	2	0	1	3	1		
				雌	1	0	2	0	1		
			乳腺/腺がん	雄	0	0	0	0	0		
				雌	14	2	5	9	4		
			乳腺/線維腺腫	雄	0	0	1	0	0		
				雌	15	21	9	15	8		
			その他所見								
生存率 (%)	雄	60	75	60	65	37					
	雌	62	55	67	70	30					
300: 慢性腎症、腎臓尿管結晶・移行上皮過形成、膀胱結晶・炎症・移行上皮過形成、尿管結晶・拡張・炎症・移行上皮過形成、尿道結晶・拡張・炎症・移行上皮過形成、上皮小体主細胞過形成、胸骨・大腿骨の線維化、副腎球状層肥大、大動脈・軟部組織鈣質沈着、多発性動脈炎 (雌雄)											

a) ██████████

b) ██████████ ██████████ ██████████

c) 良性及び悪性褐色細胞腺腫の合算

5.5 生殖発生毒性試験

ゲーファピキサントの雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された (表 16)。ゲーファピキサント投与により受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され、催奇形性は認められなかった。その他の胎児への影響としてラットでは胎児体重低値が認められた。ウサギにおいて流産が認められたが、体重及び摂餌量低値等の母動物の全身毒性による二次的な影響と判断されている。ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量 (300 mg/kg/日) 投与時のゲーファピキサントの血中曝露量 (AUC_{0-24h}) は 53,000 ng・h/mL (妊娠 17 日時) であり、臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 7,664 ng・h/mL) の約 7 倍であった。ゲーファピキサントのラットを用いた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が実施され (表 16)、母動物の生殖能及び出生児に対する影響は認められなかった。ゲーファピキサント投与で認められた出生児の死亡は、母動物の全身毒性による哺育不良に起因するものであり、ゲーファピキサントの母動物の生殖能又は出生児に対する影響ではないと判断されている。

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	交配 28 日前～剖検前日 (3 回/日)	0 ^{a)} 、120、300、675	親動物： なし	親動物 (一般毒性)：675 (生殖能)：675	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (SD)	経口	交配 14 日前～妊娠 7 日 (3 回/日)	0 ^{a)} 、120、300、675	親動物： 675：軽度脱水、円背位、腎盂拡張 初期胚発生： なし	親動物 (一般毒性)：300 (生殖能)：675 初期胚発生：675	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～17 日 (3 回/日) 帝王切開： 妊娠 21 日	0 ^{a)} 、120、300、675	母動物： 675：体重増加量低値、摂餌量低値 胎児： 675：体重低値	親動物：300 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～19 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 29 日	0 ^{a)} 、100、400、1,500	母動物： 1,500：流産、体重・摂餌量低値 胎児： 影響なし	親動物：400 胚・胎児発生：1,500	4.2.3.5.2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (3 回/日)	0 ^{a)} 、120、300、675	母動物： 300：体重低値 675：死亡 (2/24 例)、切迫屠殺 (2/24 例)、円背位、脱水、立毛、活動性低下、体重低値、摂餌量低値、腎盂拡張、腎臓内側及び外側表面の黄斑・紅斑、結石を伴う尿管拡張、膀胱結石、膀胱膨脹 F1 出生児： 675：同腹児全例死亡 ^{b)}	母動物 (一般毒性)：120 (生殖能)：675 F1 出生児：675	4.2.3.5.3.1

- a) [REDACTED]
b) 母動物毒性に起因する哺育不良によるものであり、母動物の生殖能又は出生児に対するゲーファピキサントの影響ではないと判断されている。

5.6 局所刺激性試験

摘出ウシ角膜混濁及び透過性試験 (BCOP) 及び皮膚腐食性試験が実施され、いずれの試験においてもゲーファピキサントは非刺激性物質と判断されている (表 17)。

表 17 局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
BCOP	ウシ摘出角膜	ゲーファピキサント 20%溶液を、ウシ角膜上皮に 32°Cで 4 時間適用し、角膜混濁度及び透過性を評価	刺激性スコア：-0.14 非刺激性物質と判断	4.2.3.6.1
皮膚腐食性試験	MatTek EpiDerm™	ゲーファピキサント 100 mg を塗布し、1、4 及び 24 時間後に細胞の生存性を評価	MTT Effective Time-50：>24 時間 非刺激性物質と判断	4.2.3.6.2

5.7 その他の試験

5.7.1 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA) が実施され、皮膚感作性は認められなかった (表 18)。

表 18 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
LLNA	雌マウス (CBA/J)	両耳介背部にゲーファピキサント 5%、10%及び 25%溶液、陽性対照 [25% (v/v)ヘキシルシンナムアルデヒド] 並びに溶媒対照 (N,N-ジメチルホルムアミド) を 1 日 1 回、3 日間塗布	なし 皮膚感作性なしと判断	4.2.3.7.2.1

5.7.2 不純物の毒性評価

ゲーファピキサントの原薬及び製剤の不純物（不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*及び不純物F*）について、Derek Nexus、Sarah Nexus及びCase Ultraを用いた評価から、いずれも非変異原性不純物と判断されている。また、これらの不純物について、ラット反復経口投与毒性試験が実施され、毒性所見は認められなかった（表19）。

表19 不純物に関する試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4週及び13週 (1回/日)	0 ^{a)} 、50 ^{b)}	なし	50	4.2.3.7.6.1

a) ██████████

b) 不純物の投与量は、原薬中に含有される各不純物（規格値上限）のヒト曝露量と比較して、不純物A* : 5倍、不純物B* : 3.5倍、不純物C及びD* : 2.2倍、不純物E* : 2倍、不純物F* : 6.4倍。

5.7.3 光毒性試験

ゲーファピキサントは240～340 nmの紫外線領域で光吸収性を示すことから、ゲーファピキサントの*in vitro*光毒性試験が実施され、陰性と判断されている（表20）。なお、本剤のヒトへの投与において、光毒性を示唆する有害事象の発生は認められていない（7.R.3参照）。

表20 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 ^{a)} 、0.49、1.23、3.07、7.68、19.20、48、120、300 µg/mL、UVA 5 J/cm ² 照射	光毒性なし	参考 4.2.3.7.7.1

a) 3%DMSO含有PBS

5.7.4 尿中結晶物質に関する試験

ラット及びイヌ反復投与毒性試験（5.2参照）及びラットがん原性試験（5.4参照）で認められた尿中結晶の由来について、反復投与毒性試験（ラット [CTD 4.2.3.2.8]¹⁰⁾及びイヌ [CTD 4.2.3.2.12]¹¹⁾）及び表21の試験で検討され、その主成分はゲーファピキサントであった。

表21 結晶尿の評価に関する試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
単回経口投与試験	雌雄ラット (Wistar)	2,000 mg/kgを投与後、0～6時間及び6～24時間の尿検体中の結晶物質についてラマン顕微分光解析を実施。	尿中結晶性成分とゲーファピキサントのスペクトルが一致。	参考 4.2.3.7.7.4
結晶尿を評価するための単回経口投与試験	雌雄イヌ (ビーグル)	試験初日に溶媒 ^{a)} を投与後、翌日70 mg/kgを投与、その後0～6時間後及び6～24時間後の尿検体中の結晶物質についてラマン顕微分光解析を実施。	尿中結晶性成分とゲーファピキサントのスペクトルが一致。	参考 4.2.3.7.7.8

a) ██████████

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 尿中結晶による腎機能への影響について

申請者は、げっ歯類及び非げっ歯類に共通して認められた腎臓、尿管及び膀胱でのゲーファピキサント

¹⁰⁾ 膀胱から採取した結石検体をフーリエ変換赤外分光法により分析したところ、ゲーファピキサントで構成されていた。

¹¹⁾ 膀胱から採取した結石検体をフーリエ変換赤外分光法により分析したところ、ゲーファピキサントと尿マトリックス（高分子成分及び細胞破片）の混合物から構成されていた。

ト由来の結晶性物質に関連した泌尿器の傷害性について、臨床用法・用量投与時のヒト尿中ゲーファピキサント濃度及びゲーファピキサントの尿中溶解度を踏まえると（4.R 参照）、臨床推奨用量での投与時にヒト尿中に結晶性物質を生じる可能性は低く、臨床使用時における腎機能への影響の懸念は低いと説明している。

機構は、申請者の説明に加え、動物で認められたゲーファピキサント血中濃度依存的な尿中結晶との関連性が考えられる泌尿器系の傷害性所見は一定の安全域を有することから（5.2 参照）、本剤がヒト腎機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、本剤のヒト腎機能への影響については、臨床試験における腎機能パラメータの変動等も踏まえて検討する必要があると考える（7.R.3.2 参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、生物学的同等性試験、相対的バイオアベイラビリティ試験等が提出された。

本剤の臨床開発で用いられた製剤は表 22 のとおりであり、第Ⅲ相試験製剤と市販用製剤の生物学的同等性は 040 試験により評価された（6.1.1 参照）。なお、第Ⅲ相試験製剤は、XXXXXXXXXX製剤のXXXXXXXXXX並びにXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの処方を変更した製剤であり、*in vitro* 溶出試験¹²⁾により、製剤間の溶出挙動の同等性が確認されている。

表 22 臨床開発に用いられた製剤

	剤形	有効成分		臨床試験
XXXXXXXXXX 製剤 1	XXXXXXXXXX	ゲーファピキサント クエン酸塩	XXXXXXXXXX	第 I 相 (001 試験)
XXXXXXXXXX 製剤 2	7.5、30、50、100 及び 300 mg 錠		XXXXXXXXXX	第 I 相 (001、007、及び 020 試験) 第 II 相 (010 試験)
XXXXXXXXXX 製剤 3	7.5、20 及び 50 mg 錠		XXXXXXXXXX	第 I 相 (020、022、024、025 及び 026 試験) 第 II 相 (010 及び 012 試験)
XXXXXXXXXX 製剤	50 mg 錠		XXXXXXXXXX	第 I 相 (024 及び 025 試験)
第Ⅲ相試験製剤	15 及び 45 mg 錠		XXXXXXXXXX	第 I 相 (036、040 及び 044 試験) 第 II 相 (033 試験) 第Ⅲ相 (027、030 及び 038 試験)
市販用製剤	15 及び 45 mg 錠		XXXXXXXXXX	第 I 相 (040 試験)

ヒトの血漿中、尿中及び透析液中のゲーファピキサント濃度は、LC-MS/MS により測定された（定量下限：血漿中 [1.00 又は 10.0 ng/mL]、尿中 [10.0 ng/mL 又は 1.00 µg/mL] 透析液中 [100 pg/mL]）。なお、特に記載のない限り、投与量はゲーファピキサントとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.7：040 試験 [20XXXX年XX月～20XXXX年XX月]）

外国人健康成人を対象とした無作為化非盲検 2 処置 2 期クロスオーバーデザインにより、空腹時に第Ⅲ相試験製剤又は市販用製剤を 45 又は 15 mg 単回経口投与したときの生物学的同等性が検討され、結果は表 23 のとおりであった。第Ⅲ相試験製剤投与時に対する市販用製剤投与時の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%CI は、いずれも事前に規定された生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

¹²⁾ 試験液（日局溶出試験第 1 液、薄めた McIlvaine 緩衝液（pHXXXX）、日局溶出試験第 2 液、水）を用いたXXXXXXXXXX [XXXX 回転 / 分、試験液（900 mL）XXXXXXXXXX 及びXXXXXXXXXX 各 12 錠] により検討された。

表 23 本剤単回経口投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

製剤	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	第Ⅲ相試験製剤に対する幾何平均値の比 [90%CI]		
							C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
45 mg 錠	第Ⅲ相試験製剤	45	19	463±136	3.41±0.672	3.57±0.684	2.00 [1.00, 3.00]		
	市販用製剤	45	20	431±127	3.28±0.781	3.43±0.797	1.77 [1.00, 4.01]	0.95 [0.86, 1.04]	0.97 [0.93, 1.01]
15 mg 錠	第Ⅲ相試験製剤	15	20	139±32	0.988±0.204	1.10±0.220	1.51 [1.02, 3.00]		
	市販用製剤	15	19	142±33.5	0.996±0.175	1.11±0.186	2.00 [1.07, 3.00]	1.02 [0.96, 1.08]	1.02 [0.97, 1.06]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験 (参考 CTD 5.3.1.2.3 : 020 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康成人を対象とした部分無作為化非盲検 6 処置 6 期クロスオーバー試験により、中脂肪食後に 製剤 2 を 50 mg 又は 製剤 3 を 25¹³⁾若しくは 50 mg、1 日 2 回 2 日間反復経口投与したときの相対バイオアベイラビリティ及びゲーファピキサントの薬物動態に対する制酸薬の影響¹⁴⁾が検討された。結果は表 24 及び表 25 のとおりであり、単独投与時のゲーファピキサントの曝露量は製剤間で類似していた。また、 を含まない 製剤 2 では制酸薬の併用によるゲーファピキサントの曝露量の低下が認められたが、 を加えた 製剤 3 では臨床的に意味のある影響は認められなかった。

表 24 製剤反復投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

群	製剤 (投与条件)	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	C _{min} (ng/mL)
A	製剤 3 (中脂肪食後)	25	13	257±42.9	1.72±0.276	2.00 [1.00, 3.00]	70.7±15.9
B	製剤 3 (中脂肪食後)	50	13	510±51.2	3.58±0.498	2.00 [2.00, 5.00]	145±32.4
C	製剤 2 (中脂肪食後)	50	13	519±92.0	3.61±0.555	2.00 [2.00, 3.00]	150±29.1
D	製剤 3 (中脂肪食後、制酸薬併用)	25	13	231±40.5	1.78±0.277	3.00 [1.01, 5.01]	76.5±17.9
E	製剤 3 (中脂肪食後、制酸薬併用)	50	13	577±125	3.88±0.571	2.00 [1.00, 5.00]	160±32.9
F	製剤 2 (中脂肪食後、制酸薬併用)	50	13	329±124	2.66±1.04	3.00 [2.00, 8.00]	126±55.0

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

表 25 投与条件間のゲーファピキサントの薬物動態パラメータの比較

検討項目	試験群	対照群	対照群に対する試験群の幾何平均値の比 [90%CI]	
			C _{max}	AUC _{tau}
製剤 2 に対する製剤 3 の相対バイオアベイラビリティ	B	C	0.992 [0.902, 1.09]	0.993 [0.906, 1.09]
製剤 2 に対する制酸薬の影響	F	C	0.602 [0.547, 0.662]	0.692 [0.631, 0.759]
製剤 3 に対する制酸薬の影響	25 mg	D	A	0.898 [0.817, 0.987]
	50 mg	E	B	1.11 [1.01, 1.22]

6.1.3 相対的バイオアベイラビリティ試験 (参考 CTD 5.3.1.2.5 : 025 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康成人を対象とした非盲検 5 処置 5 期投与順序固定試験により、 製剤 3 及び 製剤 2 を 50 mg 単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティ並びにゲーファピキサントの薬物動態に対する食事の影響¹⁵⁾、制酸薬の影響¹⁶⁾等が検討された。結果は表 26 及び表 27 のとおりであり、製剤間での単独投与時のゲーファピキサントの曝露量は、高脂肪食後投与では類似していたが、空腹時投与では 製剤 3 と比較して 製剤 2 で高い傾向が認められた。また、 製剤 2 に対する食事及び制酸薬併用による影響は認められなかった。

¹³⁾ 50 mg 錠を半割して投与された。

¹⁴⁾ 制酸薬の影響は、オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回の前投与により検討された。

¹⁵⁾ 食事の影響は、高脂肪食 (919 kcal : 総カロリーに対する脂質の占める割合約 57%) を用いて検討された。

¹⁶⁾ 制酸薬の影響は、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回の前投与により検討された。

表 26 単回投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

群	製剤 (投与条件)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{max} (h)
A	製剤 3 (空腹時投与)	14	351±152	3.18±1.12	3.47±0.976 ^{a)}	3.00 [2.00, 3.00]
B	製剤 (空腹時投与)	13	417±95.1	3.78±0.666	3.98±0.661	2.00 [1.00, 4.00]
C	製剤 (高脂肪食後)	13	383±68.0	3.62±0.470	3.82±0.434	2.00 [1.00, 4.00]
D	製剤 (空腹時投与、制酸薬併用)	11	377±62.3	3.58±0.511	3.80±0.507	3.00 [1.00, 4.00]
E	製剤 3 (高脂肪食後)	10	379±52.2	3.66±0.473	3.85±0.455	3.00 [2.00, 4.00]

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 12 例

表 27 投与条件間のゲーファピキサントの薬物動態パラメータの比較

検討項目	試験群	対照群	対照群に対する試験群の幾何平均値の比 [90%CI]			
			C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}	
製剤 3 に対する 製剤の 相対バイオアベイラビリティ	空腹時投与	B	A	1.32 [1.00, 1.76]	1.26 [1.02, 1.57]	1.16 [0.99, 1.35]
	高脂肪食後	C	E	1.00 [0.91, 1.09]	0.98 [0.92, 1.05]	0.98 [0.93, 1.04]
製剤 3 に対する食事の影響	E	A	1.23 [0.92, 1.65]	1.24 [0.99, 1.55]	1.14 [0.97, 1.34]	
製剤に対する食事の影響	C	B	0.93 [0.83, 1.04]	0.96 [0.89, 1.04]	0.96 [0.90, 1.04]	
製剤に対する制酸薬の影響	D	B	0.91 [0.82, 1.02]	0.96 [0.88, 1.04]	0.97 [0.90, 1.05]	

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人、腎機能障害を有する被験者又は高齢者を対象とした試験及び薬物動態相互作用試験の成績、母集団薬物動態解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.1、4.2、4.3 及び 4.5 項に記載した。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はゲーファピキサントとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1 : 001 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康成人を対象に、製剤 1 を 10~1,800 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与したときのゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。ゲーファピキサントの曝露量は、10~450 mg の用量において概ね用量比例性を示したが、900 及び 1,800 mg の用量において用量比を下回る増加を示した。

表 28 単回投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL _r (L/h)	F _e (%)
10	8	0.0715±0.0181	0.590±0.141	0.607±0.138	6.94±1.22	1.50 [1.00, 2.00]	9.75±1.88	53.1±8.92
30	8	0.274±0.0811	1.94±0.256	1.97±0.248	8.09±1.32	1.50 [1.00, 2.00]	6.95±1.05	40.9±6.67
100	8	0.652±0.208	5.27±1.30	5.37±1.29	9.18±1.94	1.25 [1.00, 2.00]	8.74±2.27	40.4±9.31
200	8	1.32±0.348	10.3±2.80	10.5±2.85	8.56±1.19	1.00 [1.00, 2.00]	10.2±1.25 ^{a)}	46.6±11.9 ^{a)}
300	8	2.15±0.706	15.3±4.52	15.6±4.55	9.27±1.59	1.50 [1.00, 1.50]	8.34±1.62	38.1±8.25
450	8	3.89±1.27	23.4±5.27	23.7±5.47	8.23±1.50	1.50 [1.00, 3.00]	9.28±3.88	45.0±23.7
900	8	5.76±0.452	35.7±6.86	36.1±6.85	8.09±0.891	1.00 [0.500, 1.50]	8.75±3.48	31.0±8.56
1,800	8	8.70±2.45	48.7±13.5	49.3±13.6	8.44±1.07	1.00 [0.500, 2.00]	8.23±4.66	20.3±11.1

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 7 例

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.4 : 022 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康成人を対象に、製剤 3 7.5~50 mg 又はプラセボを食後に 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときのゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。ゲーファピキサントの曝露量は検討した用量範囲において概ね用量比例性を示し、7 及び 14 日目における曝露量は類似していた。

表 29 反復投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	CL _r (L/h)	F _e (%)
7.5	1日目	8	60.3±14.8	0.361±0.0741	2.50 [1.50, 3.01]	—	—
	7日目	8	74.5±11.5	0.519±0.0805	2.00 [1.50, 3.00]	—	—
	14日目	8	73.7±12.7	0.511±0.106 ^{a)}	2.51 [1.50, 5.00]	8.69±1.54	59.9±13.6
15	1日目	8	124±20.6	0.859±0.0870 ^{b)}	3.00 [2.00, 5.00]	—	—
	7日目	8	173±23.7	1.21±0.159	2.46 [1.69, 3.02]	—	—
	14日目	8	171±27.4	1.22±0.201 ^{a)}	2.00 [1.99, 5.01]	8.29±1.97	65.5±6.04
30	1日目	8	238±22.8	1.54±0.156	2.00 [1.50, 3.02]	—	—
	7日目	8	317±44.3	2.16±0.348	2.00 [1.50, 3.00]	—	—
	14日目	8	322±40.4	2.17±0.335	2.03 [1.50, 3.00]	8.39±1.55	59.6±6.37
50	1日目	8	383±68.6	2.54±0.412 ^{b)}	3.00 [2.00, 5.00]	—	—
	7日目	8	511±91.7	3.81±0.607	3.00 [2.00, 3.00]	—	—
	14日目	8	488±83.6	3.76±0.558 ^{a)}	3.00 [3.00, 5.00]	8.31±2.22	61.4±14.5

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出なし

a) 7例、b) 6例

6.2.1.3 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1.5：028 試験 [20 年 月～20 年 月]）

外国人健康成人（6例）を対象に、ゲーファピキサント ¹⁴C 標識体 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中放射能及びゲーファピキサントの t_{max}（中央値 [範囲]）はいずれも 1.5 [1.0, 4.0] 時間であり、血漿中放射能に占めるゲーファピキサントの割合は AUC_{last} で 88±3%であった。投与 120 時間後までの放射能の総回収率は 98.9%であり、尿中に 76.4%、糞中に 22.6%が排泄された。尿中（投与 48 時間後まで）には、投与量の 64%が未変化体として排泄され、その他に M5（4.2%）、M13（4.0%）、M11（1.8%）、M1（1.6%）、M8（0.5%）が認められた。糞中（投与 168 時間後まで）には、投与量の 20%が未変化体として排泄され、その他に M13（0.8%）、M5（0.7%）、M6（0.5%）、M11（0.3%）が認められた。また、尿中及び糞中に投与量の約 14%が代謝物として排泄された。

6.2.1.4 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.6：024 試験 [20 年 月～20 年 月]）

日本人健康成人を対象に、製剤 3 を 15、30、50、100 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与又は食後に 1 日 2 回 15 日間反復経口投与したときの薬物動態が評価され、ゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 30 及び表 31 のとおりであった。空腹時に単回投与したときのゲーファピキサントの曝露量は検討した用量範囲において用量比を下回る増加を示し、食後に反復投与したときのゲーファピキサントの曝露量は検討した用量範囲において概ね用量比例性を示した。

表 30 単回投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
15	6	181±36.2	1.11±0.251	1.25±0.278	5.84±1.42	1.75 [1.00, 2.00]	12.5±2.71	102±17.3
30	6	313±62.1	2.25±0.229	2.49±0.300	7.75±1.60	1.50 [1.00, 3.00]	12.2±1.55	135±24.1
50	6	224±105	1.70±0.739	1.93±0.777	8.46±2.26	2.00 [1.00, 3.00]	30.7±15.8	350±133
100	6	363±238	2.71±1.61	3.02±1.69	8.95±1.96	2.00 [2.00, 4.00]	41.8±19.1	564±321

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

表 31 反復投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	CL _r (L/h)	F _e (%)
15	1日目	6	128±25.0	0.841±0.0904	3.00 [1.50, 4.00]	—	—
	15日目	6	167±26.0	1.23±0.170	2.50 [1.50, 3.00]	7.93±1.24	85.1±8.95
30	1日目	6	273±59.4	1.73±0.229	3.00 [1.50, 3.00]	—	—
	15日目	6	360±34.8	2.43±0.182	1.75 [1.00, 3.00]	7.93±0.735	86.3±8.36
50	1日目	6	465±73.2	2.66±0.374	3.50 [1.50, 4.00]	—	—
	15日目	5	572±56.0	4.02±0.407	4.00 [3.00, 4.00]	7.79±0.754	88.0±6.96

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出なし

また、**■**製剤を 50 mg 単回経口投与したときのゲーファピキサントの薬物動態に対する食事の影響が検討され、結果は表 32 のとおりであった。

表 32 単回経口投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	空腹時投与に対する幾何平均値の比 [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
空腹時投与	14	498±104	4.14±0.934	4.34±0.925	1.50 [1.50, 4.00]			
高脂肪食後投与	14	436±65.5	3.76±0.716	3.96±0.675	2.50 [1.50, 4.00]	0.88 [0.82, 0.95]	0.91 [0.86, 0.97]	0.92 [0.87, 0.97]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 高齢者を対象とした試験（参考 CTD 5.3.3.3.1：007 試験 [20■年■月～20■年■月]）

高齢者を含む外国人健康成人を対象に、**■**製剤 2 を用いてゲーファピキサントの薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響が検討された。300 mg を食後に 1 日 2 回 7 日間、その後 600 mg を食後に 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときの定常状態におけるゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。ゲーファピキサントの曝露量は、非高齢者（18～55 歳）と比較して高齢者（65～80 歳）で、また、男性と比較して女性で高くなる傾向が認められたが、回帰分析の結果、eGFR をモデルに加えるとゲーファピキサントの曝露量に対する年齢及び性別の影響は認められなかった。

表 33 反復投与時の定常状態におけるゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

年齢	性別	測定日	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	t _{max} (h)
18～55 歳	男性	7 日目	8	2.37±0.367	17.6±3.30	3.00 [2.00, 5.00]
		21 日目	7	3.89±0.876	29.4±8.20	3.00 [2.00, 5.00]
	女性	7 日目	8	2.45±0.573	19.7±5.18	5.00 [2.00, 5.00]
		21 日目	8	4.65±1.50	34.0±10.8	3.00 [2.00, 5.00]
65～80 歳	男性	7 日目	6	2.81±0.282	22.8±2.57 ^{a)}	3.00 [3.00, 5.00]
		21 日目	5	3.64±0.844	31.1±4.88	4.99 [3.00, 8.00]
	女性	7 日目	5	3.16±0.542	24.4±2.71	3.00 [3.00, 3.10]
		21 日目	5	5.59±0.444	38.8±3.98	3.00 [3.00, 3.00]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 5 例

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験（参考 CTD 5.3.3.3.2：026 試験 [20■年■月～20■年■月]）

腎機能障害を有する外国人被験者を対象に、**■**製剤 3 50 mg を空腹時に単回経口投与したときのゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 34 のとおりであり、腎機能低下に伴うゲーファピキサント曝露量の増加及び血液透析によるゲーファピキサント除去が示唆された。

表 34 単回投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度 ^{a)}	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	CL/F (L/hr)	t _{1/2} (h)	幾何平均値の比 [90%CI] ^{b)}		
							C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
正常	6	173±95.7	2.00±1.23	2.28±1.16	25.7±9.42	13.9±5.30			
中等度	6	338±127	5.93±1.95	6.45±1.91	8.30±2.25	18.6±3.62	2.09 [1.22, 3.56]	3.23 [2.01, 5.20]	2.98 [2.01, 4.41]
重度	6	311±137	7.63±3.08	9.97±4.08	5.81±2.47	39.2±29.4	1.89 [1.10, 3.25]	4.08 [2.49, 6.70]	4.43 [2.82, 6.96]
末期腎不全	6	281±92.5	7.79±2.74	9.99±3.61	5.67±2.28	33.3±5.68	1.76 [1.06, 2.94]	4.21 [2.58, 6.86]	4.50 [2.91, 6.95]
血液透析下	6	228±87.1	6.46±2.64	8.59±4.19	7.00±3.09	33.9±7.95	0.80 [0.56, 1.15]	0.82 [0.59, 1.13]	0.83 [0.57, 1.21]

平均値±標準偏差

a) 正常：eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上、中等度：eGFR 30～59 mL/min/1.73 m²、重度：eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満、末期腎不全：週 3 回の血液透析を要する。

b) 中等度及び重度腎機能障害並びに末期腎不全（非透析下）は、腎機能正常に対する比。末期腎不全（血液透析下）は、末期腎不全（非透析下）に対する比。

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討

本剤と MATE1/2-K の阻害剤である pyrimethamine 又は OATP1B の基質であるピタバスタチンを併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として 2 試験¹⁷⁾が実施された。ゲーファピキサント又は併用薬の薬物動態パラメータは表 35 及び表 36 のとおりであり、申請者は、併用薬の MATE1/2-K 阻害作用及び本剤の OATP1B 阻害作用を介した薬物相互作用の懸念は低く、本剤の臨床使用において、本剤又は併用薬の用量調節は不要である旨、説明している。

表 35 ゲーファピキサントの薬物動態パラメータに対する pyrimethamine 併用の影響 (036 試験)

用量 ^{a)}		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL/F (L/hr)	t _{1/2} (h)	CL _r (L/hr)	非併用時に対する幾何平均値の比 [90%CI]		
pyrimethamine	本剤								C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
—	45 mg	12	434±168	3.44±0.546	3.63±0.564	12.6±1.70	7.90±2.52	8.25±1.34			
50 mg	45 mg	12	429±156	4.32±0.783	4.52±0.749	10.2±1.66	10.6±2.24	5.86±1.31	0.99 [0.90, 1.08]	1.25 [1.19, 1.31]	1.24 [1.19, 1.30]

平均値±標準偏差

a) 用法はすべて単回経口投与

表 36 ピタバスタチンの薬物動態パラメータに対する本剤投与の影響 (044 試験)

用量 ^{a)}		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/hr)	t _{1/2} (h)	非併用時に対する幾何平均値の比 [90%CI]		
本剤	ピタバスタチン							C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
—	1 mg	20	19.3±7.63	45.2±21.0	48.5±22.2	24.6±10.2	15.1±4.59			
45 mg	1 mg	20	18.6±6.93	44.3±20.6	47.0±21.1	25.1±9.70	13.1±4.16	0.98 [0.90, 1.07]	0.98 [0.94, 1.03]	0.97 [0.93, 1.02]

平均値±標準偏差

a) 用法は、本剤 1 日 2 回反復経口投与、ピタバスタチン単回経口投与

6.2.4 血漿中薬物濃度－反応モデリングによる QT 間隔延長リスクの評価 (参考 CTD 5.3.5.3.1～2)

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 2 試験 (001 試験及び 007 試験) のデータに基づき、線形混合効果モデルに基づく血漿中薬物濃度－反応解析が実施された。当該解析の結果、001 試験においてゲーファピキサント 1,800 mg 単回経口投与時の C_{max} の幾何平均値 (8,168 ng/mL) における予測 ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcF の 90%CI の上限 (それぞれ 7.66 及び 6.63 ms) は 10 ms を下回った。また、007 試験においてゲーファピキサント 600 mg 1 日 2 回 14 日間反復経口投与時の C_{max} の幾何平均値 (3,481 ng/mL) における予測 ΔΔQTcF の 90%CI の上限 (0.68 ms) は 10 ms を下回った。

申請者は以上の結果から、臨床用量でゲーファピキサントを投与したときの QT 間隔延長リスクは低いと説明している。

6.3 母集団薬物動態解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1)

健康成人又は慢性咳嗽患者を対象とした国内外の臨床試験 9 試験¹⁸⁾から得られた 1,618 例 8,886 測定点のデータを用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。

ゲーファピキサントの薬物動態は、ラグタイムのある 1 次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより記述され、共変量として CL/F に対して eGFR、年齢、体重及び性別、V_c/F に対して年齢、性別及び体重、k_a (吸収速度定数) に対して食事条件 (██████████ 製剤 3 投与時のみ) が選択され、これらを組み込んだモデルが最終モデルとされた¹⁹⁾。

最終モデルにより推定された、027 試験に組み入れられた日本人及び外国人の慢性咳嗽患者に本剤

¹⁷⁾ 参考 CTD 5.3.3.4.1 : 036 試験 [2019 年 3 月～2019 年 4 月]、参考 CTD 5.3.3.4.2 : 044 試験 [2019 年 7 月～2019 年 9 月]

¹⁸⁾ 第 I 相試験 (011、020、022、024、025 及び 026 試験)、第 II 相試験 (012 試験) 並びに第 III 相試験 (027 及び 030 試験)

¹⁹⁾ 共変量として、CL/F に対して eGFR、年齢、体重、性別、人種 (白人/アジア人/黒人/その他) 及び民族性 (ヒスパニック/非ヒスパニック/その他)、V_c/F に対して年齢、体重、性別、人種及び民族性、吸収遅延時間及び k_a に対して食事条件、PPI 併用の有無及び製剤が検討された。

15 mg 又は 45 mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態におけるゲーファピキサントの薬物動態パラメータは、表 37 のとおりであった。また、組み込まれた共変量のうち、ゲーファピキサントの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を与える共変量は、重度腎機能障害の有無であった。

表 37 027 試験に組み入れられた日本人及び外国人の慢性咳嗽患者の定常状態におけるゲーファピキサントの薬物動態パラメータ（事後推定値）

用法・用量	人種	例数	AUC _{tau} (µg·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
1 日 2 回	日本人	6	1.36±0.276	180±29.4	63.8±18.2
15 mg 経口投与	日本人	238	1.46±0.418	185±38.9	73.3±30.8
	外国人	238	1.46±0.418	185±38.9	73.3±30.8
1 日 2 回	日本人	14	3.91±0.771	544±83.8	170±52.6
45 mg 経口投与	日本人	229	4.41±1.27	559±122	220±90.4
	外国人	229	4.41±1.27	559±122	220±90.4

平均値±標準偏差

6.4 曝露量－反応解析（参考 CTD 5.3.5.3.3）

慢性咳嗽患者を対象とした 027 試験（7.2.1 参照）及び 030 試験（7.2.2 参照）から得られた有効性に係るデータ並びに母集団薬物動態解析（6.3 参照）に基づく AUC_{tau} の個別推定値を用いて、曝露量－反応解析が実施された。咳嗽頻度は、時間に依存して減少するプラセボ効果を考慮した最大効果（E_{max}）モデルにより記述され、本剤投与の最大効果の 50% の薬効を示す AUC_{tau}（EAUC₅₀）は 2.65 µg·h/mL と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

日本人及び外国人健康成人対象の 024 試験（6.2.1.4 参照）及び 025 試験（6.1.3 参照）において、XXXXXXXXXX 製剤 3 又は XXXXXXXXXX 製剤 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態は、空腹時及び高脂肪食後投与のいずれにおいても日本人及び外国人で類似していた。

また、国内外の臨床試験データに基づく母集団薬物動態解析（6.3 参照）において、最終モデルで推定した日本人と外国人の慢性咳嗽患者に本剤 15 mg 及び 45 mg を反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータに顕著な差はなかった（表 37）。

以上より、本剤の薬物動態について、日本人と外国人の被験者間で臨床的に意義のある差は認められていない。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における本剤の用量調節について

申請者は、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における本剤の用量調節の必要性について、以下のように説明している。

肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、ゲーファピキサントの消失における肝代謝又は肝排泄の寄与は 20% を下回ることから（6.2.1.3 参照）、ゲーファピキサントの曝露量に対する肝機能障害の影響はないと考えられる。したがって、肝機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要である。

ゲーファピキサントの消失には腎排泄が大きく寄与することが示唆（4.4.1 参照）されており、腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.2 参照）の結果、腎機能障害の程度に応じてゲーファピキ

サントの曝露量が増加する傾向が認められた。また、母集団薬物動態解析（6.3 参照）に基づく、腎機能障害の重症度別のゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 38 のとおりであった。

以上より、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者においては、臨床的に重要な曝露量の増加は想定されないことから本剤の用量調節は不要と考える。一方、重度の腎機能障害を有する患者においては、慢性咳嗽患者における有効性及び安全性に関して臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限値（ゲーファピキサントの AUC : 2.0 倍）²⁰⁾に近いことから、本剤の用法・用量を 45 mg 1 日 1 回とすることが適切であると考えられる。

表 38 本剤 45 mg を反復経口投与した時の腎機能障害の重症度別の定常状態におけるゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

用法	腎機能障害の重症度 ^{a)}	例数	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
					AUC _{0-24h}	C _{max}
1 日 2 回	正常	670	3.82 [3.73, 3.91]	508 [498, 519]		
	軽度	817	4.47 [4.37, 4.58]	554 [543, 565]	1.17 [1.14, 1.20]	1.09 [1.06, 1.12]
	中等度	2246	5.57 [5.44, 5.71]	644 [631, 657]	1.46 [1.42, 1.50]	1.27 [1.24, 1.30]
	重度	126	7.22 [7.05, 7.39]	785 [769, 802]	1.89 [1.84, 1.94]	1.54 [1.5, 1.58]
1 日 1 回	重度	126	7.29 [7.12, 7.47]	524 [515, 534]	0.954 [0.93, 0.98]	1.03 [1.0, 1.06]

幾何平均 [95%CI]

a)正常：eGFR 90 mL/min/1.73m²以上、軽度：eGFR 60 mL/min/1.73m²以上 90 mL/min/1.73m²未満、中等度：eGFR 30 mL/min/1.73m²以上 60 mL/min/1.73m²未満、重度：eGFR 15 mL/min/1.73m²以上 30 mL/min/1.73m²未満

なお、透析を必要とする末期の腎不全患者については、尿量及び透析治療レジメンが経時的に変わり、患者間で多様であることから曝露量を予測することは難しく、現時点で当該患者における用法・用量の設定を可能とする十分なデータは得られていないが、026 試験（6.2.2.2 参照）において安全性上の懸念は認められていない。

機構は、以上の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 39 に示す試験成績が提出された。

²⁰⁾ 非臨床試験において尿路での薬物結晶化に関連する有害所見が認められた（5.R.1 参照）が、007 試験（6.2.2.1 参照）において 45 mg 1 日 2 回投与時の AUC の 5 倍の曝露量まで尿中に三重リン酸塩に類似した結晶は認められなかった。しかし、その曝露量での長期投与経験は得られていないため、変動許容範囲の上限値は保守的に 2 倍（AUC: 8.29 μg·hr/mL に相当）とされた。