目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 3
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 3
2.6.6.4 遺伝毒性試験 3
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 3
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 4
2.6.6.8 その他の毒性試験 5
2.6.6.9 考察及び結論 5
2.6.6.10 図表 6
2.6.6.11 参考文献 6

毒性試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$C_{2\ min}$	plasma concentration at 2 minutes after the dose	投与後 2 分における血漿中薬物濃度
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
SD	Sprague Dawley	－

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ペランパネルは，抗てんかん薬として本邦において承認された経口製剤である。新薬承認申請のための非臨床安全性試験は，主に経口投与によって実施し提出済みである。今回，投与経路追加のため，新たに静脈内投与の毒性をサポートするための毒性試験として，ペランパネルの静脈内投与用製剤（ペランパネル 8 mg 注射剤）を用いて，単回及び 4 週間反復投与による局所刺激性試験と，in vitro 溶血性試験を実施した（表 2.6.6-1）。

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム

試験の種類と投与期間	投与経路	動物種	GLP の適否
局所刺激性試験			
単回投与 4 週間反復投与	静脈内 静脈内	ラット ラット	適 適
その他の毒性試験			
溶血性	in vitro	ヒト赤血球	適

GLP = Good Laboratory Practice.

局所刺激性試験

ラットを用いた単回及び 4 週間反復静脈内投与による局所刺激性試験では，ペランパネル 8 mg 注射剤をラットに 0.83 mg/kg 静脈内投与した結果，投与に起因した投与部位の変化はみられず，本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

その他の毒性試験

ヒト赤血球を用いたペランパネル 8 mg 注射剤の溶血性試験では，ペランパネルの最終濃度として 500 µg/mL でプラセボによる軽度の溶血性がみられたものの，250 µg/mL までの濃度では溶血性はみられなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

静脈内投与用製剤用として，新たに単回投与毒性試験は実施していない。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

静脈内投与用製剤用として，新たに反復投与毒性試験は実施していない。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

静脈内投与用製剤用として，新たに遺伝毒性試験は実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

静脈内投与用製剤用として，新たにがん原性試験は実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

静脈内投与用製剤用として，新たに生殖発生毒性試験は実施していない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ラットを用いた単回静脈内投与による局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6.1［試験番号 B170455］）

ラットを用いた単回静脈内投与による局所刺激性試験では，ペランパネル 8 mg 注射剤（復水後のペランパネル濃度として 1 mg/mL）を用い，雌雄 Sprague Dawley（SD）ラットにペランパネルとして 0.83 mg/kg を約 1 分かけて尾静脈内投与して，投与部位における局所障害性を評価した。対照群には，プラセボ（主成分：50%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）を同量（0.83 mL/kg）投与した。その結果，ペランパネル投与群で一過性に歩行異常や側臥位がみられたものの，投与後 8 時間までには消失した。投与に起因した死亡や体重への影響はみられず，投与部位の肉眼，及び病理組織学的検査において局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

トキシコキネティクス測定の結果を，表 2.6.6-2 にまとめた。$C_{2\,min}$ 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は雌の方が雄よりも高かった。

表 2.6.6-2 ラットにおけるペランパネルの暴露量

投与量 (mg/kg)	雄		雌	
	$C_{2\,min}$ (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)	$C_{2\,min}$ (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)
0.83	792	623	1010	1910

$C_{2\,min}$ 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は，4 例の動物の平均値を示す。

以上，ペランパネル 8 mg 注射剤をラットに 0.83 mg/kg 単回静脈内投与した結果，投与に起因した投与部位の変化はみられず，本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

2.6.6.7.2 ラットにおける静脈内投与による 4 週間反復投与局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6.2［試験番号 T17066］）

ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与による局所刺激性試験では，ペランパネル 8 mg 注射剤（復水後のペランパネル濃度として 0.5 mg/mL）を用い，雌 SD ラットにペランパネルとして 0.415 及び 0.83 mg/kg を，約 1 分間かけて 4 週間反復尾静脈内投与した際の投与部位における局所障害性を評価した。対照群には，プラセボ（主成分：25%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）を同量（1.66 mL/kg）投与するとともに，プラセボによる影響も考慮して，陰性対照群（生理食塩液）を設定した。

その結果，0.415 mg/kg 以上で歩行異常がみられ，0.83 mg/kg ではさらに側臥位がみられた。いずれも薬理作用に基づく投与直後の一過性の症状であり，投与後 1 時間には消失した。その他，体重・摂餌量，血液学的検査値，血液生化学検査値に変化はなく，投与部位の肉眼及び病理組織学的検査において，局所刺激性を示唆する変化は観察されなかった。

トキシコキネティクス測定では，投与量の増加に伴い $C_{2\,min}$ が上昇した。一方，$AUC_{(0\text{-}24h)}$は，

0.415 mg/kg 投与の 1 例でクリアランスの低値を示したことにより，両投与群で同程度の値を示した。また，4 週間反復投与によって $C_{2\,min}$ 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ の有意な変化はみられなかった。

表 2.6.6-3 ラットにおけるペランパネルの暴露量

性	雌	
投与量 (mg/kg)	0.415	0.83
$C_{2\,min}$ (ng/mL)		
投与 1 日	474±79	866±289
投与 28 日	498±111	936±91
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)		
投与 1 日	1070±490	1240±250
投与 28 日	1000±570	976±254

$C_{2\,min}$ 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は，4 例の動物の平均値 ±SD を示す。

以上，ペランパネル 8 mg 注射剤のラットを用いた 4 週間反復静脈内投与による局所刺激性試験では，0.83 mg/kg まで投与に起因した投与部位の変化はみられず，本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 溶血性試験（添付資料 4.2.3.7.7.1［試験番号 ES17018］）

ペランパネル 8 mg 注射剤（復水後のペランパネル濃度として 1 mg/mL）の溶血性について，ヒト赤血球を用いて in vitro で等量混合により評価した。その結果，ペランパネル 8 mg 注射剤の 2 倍希釈（ペランパネルの最終濃度として 250 µg/mL）まで，あるいはプラセボ群（P-E2007-V 8 mg プラセボ製剤，50%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）の 2 倍希釈（25%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）まで溶血はみられなかった。一方，未希釈のペランパネル 8 mg 注射剤試験溶液（ペランパネルの最終濃度として 500 µg/mL）で軽度の溶血性がみられたが，未希釈のプラセボ溶液でも同等の溶血性がみられたことから，プラセボによる変化と考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

投与経路追加のため，新たに静脈内投与の毒性をサポートするための毒性試験として，ペランパネル 8 mg 注射剤を用いて，ラットを用いた単回及び 4 週間反復投与による局所刺激性試験と，ヒト赤血球を用いた in vitro 溶血性試験を実施した。

その結果，局所刺激性試験では，静脈内投与に起因した投与部位の変化はみられず，本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。また，溶血性試験では，未希釈のペランパネル 8 mg 注射剤試験溶液（ペランパネルの最終濃度として 500 µg/mL）は，プラセボ（主成分として 50%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）同様に軽度の溶血性を示すものの，2 倍希釈（250 µg/mL）までの濃度では溶血性はみられなかった。ペランパネル 2 mg 注射剤に含まれるスルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムの濃度は 15.8%であり，ペランパネル 8 mg 注射剤の 2 倍希釈液の 25%より低く，溶血性のポテンシャルは低いと考えられた。さらに臨床では，生理食塩液等で希釈投与すること，投与後血管内で

速やかに拡散すること，実際に 050 試験において 12 mg を 30 分間で投与した際の C_{max} 値が 454 ng/mL であったことを考慮すると，臨床上，溶血性は問題にならないと考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

該当せず。

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 2
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧 3
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 4
2.6.7.5 単回投与毒性試験 5
2.6.7.6 反覆投与毒性試験：重要な試験以外の試験 5
2.6.7.7 反覆投与毒性試験：重要な試験 5
2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験 5
2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験 5
2.6.7.10 がん原性試験 5
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 5
2.6.7.12 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 5
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 5
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：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 5
2.6.7.15 新生児を用いた試験 5
2.6.7.16 局所刺激性試験 6
2.6.7.17 その他の毒性試験：溶血性試験 7

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ペランパネル

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
局所刺激性試験	ラット/SD	静脈内	単回	0, 0.83	適	[redacted]	B170455	4.2.3.6.1
	ラット/SD	静脈内	4 週間	0, 0.415, 0.83	適	Eisai	T17066	4.2.3.6.2
その他の毒性試験：溶血性試験	ヒト赤血球	in vitro	Incubation: 0, 90 minutes	0, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 µg/mL	適	[redacted]	ES17018	4.2.3.7.7.1

Eisai = Eisai Co., Ltd., GLP = Good Laboratory Practice, [redacted] = [redacted], [redacted] = [redacted] (現 [redacted]),
SD = Sprague Dawley.
－：該当せず。
a：特に記載のない限り，投与量は mg/kg として示した。

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ペランパネル

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
単回局所刺激性	ラット	静脈内投与	0, 0.83	適	B170455	4.2.3.6.1
4 週間反復局所刺激性	ラット	静脈内投与	0, 0.415, 0.83	適	T17066	4.2.3.6.2

GLP = Good Laboratory Practice.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧

被験物質：ペランパネル

定常状態における $C_{2\ min}$ 値

投与量	動物種	ラット	
	性別	投与日	雌
0.415		28	498±111
0.83		28	936±91

$C_{2\ min}$ は，4 例の動物の平均値 ±SD を示す。

定常状態における $AUC_{(0\text{-}24h)}$ 値

投与量	動物種	ラット	
	性別	投与日	雌
0.415		28	1000±570
0.83		28	976±254

$AUC_{(0\text{-}24h)}$ は，4 例の動物の平均値 ±SD を示す。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ペランパネル

バッチ（ロット）番号	含有量（mg/vial）	純度（%）	不純物（%）	試験番号	試験の種類，動物種
[redacted]	8.4	[redacted]	≤[redacted] (HPLC)	B170455	単回局所刺激性，ラット
				ES17018	溶血性，ヒト赤血球
[redacted]	8.15	[redacted]	≤[redacted] (HPLC)	T17066	4 週間反復局所刺激性，ラット

2.6.7.5 単回投与毒性試験
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

静脈内投与用製剤用として，新たに単回あるいは反復投与毒性試験は実施していない。

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験
2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験

静脈内投与用製剤用として，新たに in vitro あるいは in vivo 遺伝毒性試験は実施していない。

2.6.7.10 がん原性試験

静脈内投与用製剤用として，新たにがん原性試験は実施していない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験
2.6.7.12 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
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：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
2.6.7.15 新生児を用いた試験

静脈内投与用製剤用として，新たに生殖発生毒性試験あるいは新生児を用いた試験は実施していない。

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：ペランパネル

動物種／系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特筆すべき所見	試験番号
ラット /SD	静脈内投与（プラセボ主成分：50%スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム含有，約 1 分かけて尾静脈内投与）	単回	0, 0.83	雌雄各 6	0.83:　歩行異常，側臥位	B170455
ラット /SD	静脈内投与（プラセボ主成分：25%スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム含有，約 1 分かけて尾静脈内投与）	4 週間	0, 0.415, 0.83	雌 10	≥0.415:　歩行異常 0.83:　側臥位	T17066

SD = Sprague Dawley.

2.6.7.17 その他の毒性試験：溶血性試験

被験物質：ペランパネル

動物種／系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量	サンプル数	特筆すべき所見	試験番号
ヒト 赤血球	in vitro （プラセボ主成分：50%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）	Incubation; 0, 90 minutes	0, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 µg/mL	5/group	≤250:　溶血性なし 500:　軽度の溶血性（未希釈のプラセボ溶液でも同等の溶血性あり）	ES17018

－：該当せず。