**2.4 の略号等一覧**

| 略語（略称） | 内　容 |
|---|---|
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| FF | フルチカゾンフランカルボン酸エステル |
| GALT | 腸管関連リンパ組織 |
| VI | ビランテロールトリフェニル酢酸塩 |

## 2.4. 非臨床試験の概括評価

### 2.4.1. 非臨床試験計画概略

本承認申請は「レルベアエリプタ」の「喘息」の小児用量の追加に関わる製造販売承認申請及び製造販売承認事項一部変更承認申請である。「レルベアエリプタ」は、吸入ステロイド薬であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）と長時間作動型 β2 刺激薬であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）との配合吸入粉末剤（FF/VI）である。

FF 及び VI の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験については、「アラミスト点鼻液」並びに「レルベアエリプタ」の承認申請時に提出した資料により既に評価されている。そのため、薬理試験及び薬物動態試験については、本承認申請に際し新たな試験は実施しなかった。一方、毒性試験については、FF 及び VI の幼若ラット及びイヌを用いたそれぞれ最長 14 日間及び 13 週間の反復吸入投与試験を実施した。

### 2.4.2. 薬理試験

該当資料なし

### 2.4.3. 薬物動態

該当資料なし

### 2.4.4. 毒性試験

FF 及び VI を小児喘息患者に併用投与したときの影響について検討するため、幼若ラット（投与開始時 21 日齢）及びイヌ（投与開始時 8 週齢）を用いた FF 及び VI の併用投与によるそれぞれ最長 14 日間及び 13 週間の吸入投与試験を実施した。いずれの試験においても、FF 及び VI の併用投与群だけでなく、FF 又は VI の単独投与群も設定した。

幼若動物を用いた FF 及び VI の併用投与試験における主要所見は、成熟動物を用いた試験と同様、副腎皮質ホルモン又は β2 刺激薬の投与後に予想されるものであり、副腎皮質ホルモンに関連する所見が多く認められた。幼若ラット又はイヌに FF を単独投与したときの所見の大部分は、成熟動物でも認められたものであった（表 2.6.6-2 及び表 2.6.6-3）。なお、表 2.6.6-3 の幼若イヌにおける所見は、特記しない限り、13 週間投与試験の結果を示す。

以下、FF を単独又は VI と併用投与した幼若イヌ 13 週間吸入投与試験で観察された所見のうち、両薬物の成熟イヌへの投与ではみられず、本試験でのみ認められた所見について、その詳細を示す。

**腎臓への影響**

イヌでは、副腎皮質ホルモン（プレドニゾン等）投与後又は自然発症性の副腎皮質機能亢進症を有する場合に糸球体変化及び蛋白尿が起こることが知られており[Waters, 1997]、FF を投与した成獣においても軽度の腎所見（塩基性尿細管等）が認められている（アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用：資料番号 WD2004/00523 及び WD2004/01625）。幼若イヌ（雌

雄）では、FF 単独群（59.9 μg/kg/日）及び FF/VI 併用群（18.6/19.1、57.8/62.0 及び 57.5/5.38 μg/kg/日）において、FF 投与時の成獣でみられた上述の変化に加えて、糸球体腎症及び尿細管空胞化が認められた。イヌでは、腎臓の形態形成は生後 3 週に完了し[Zoetis, 2003]、糸球体を含む腎臓の成熟及び機能発達は生後 15 週まで継続することが報告されている[Laroute, 2005; Goldsmith, 1986; Horster, 1971]。したがって、幼若イヌで観察された腎所見は、明らかな原因は不明であるものの、成獣でも認められた所見が増悪したことによる可能性、又は FF 等の副腎皮質ホルモンの全身への高曝露によって引き起こされる影響に対して、形態的若しくは機能的に発達途中の糸球体では、感受性がより高かったことによる可能性が示唆された。一方、FF の 7.07 μg/kg/日群（VI の 8.32 μg/kg/日と併用）では（この時の AUC0-t は、小児患者に 100 μg/日を投与したときの 4 倍）、腎所見は認められていない。

**眼への影響**

幼若イヌの FF 単独群（59.9 μg/kg/日）及び FF/VI 併用群（18.6/19.1、57.8/62.0 及び 57.5/5.38 μg/kg/日）において、眼漏を時折伴う眼球突出が観察された。FF の成獣を用いた最長 39 週間投与試験では認められなかったが、ヒトではクッシング症候群患者[Morgan, 1958]やプレドニゾン等の外因性副腎皮質ホルモン投与後[VanDalen, 1989]に、ラットではコルチコステロン投与後[Aterman, 1958]に眼球突出が報告されており、本所見のイヌにおける発現は予想されないものではなく、副腎皮質ホルモンによるクラスエフェクトと考えられた。FF の 7.07 μg/kg/日（VI の 8.32 μg/kg/日との併用）を投与した幼若イヌでは、眼球突出はみられず、このときの曝露量は、小児患者に 100 μg/日を投与したときの 4 倍であった。また、この群では、漿液性眼漏の発生頻度の高値（試験開始前又は対照群と比較して）も認められなかった。

**骨への影響**

幼若イヌの FF 単独群（59.9 μg/kg/日）及び FF/VI 併用群（18.6/19.1、57.8/62.0 及び 57.5/5.38 μg/kg/日）において、胸骨及び大腿骨の成長軟骨帯の萎縮並びに成長板の菲薄化がみられた。本所見は FF を成熟イヌに投与したときには観察されていないが、コルチゾン又はプレドニゾロンファルネシル酸エステルを投与したラットで成長板の菲薄化が報告されており[Leininger, 1990; Okazaki, 1992]、また、グルココルチコイドは成長板軟骨細胞に直接的に作用するだけでなく、成長ホルモンによる成長を抑制させることが知られている[Klaus, 2000]。FF を投与した幼若イヌでは、成長板への影響と関連して大腿骨及び胸骨における海綿骨の骨量及び骨細胞の減少並びに成長抑制（体長及び体高の低値）がみられ、骨における変化も副腎皮質ホルモンによる影響として知られている[Gronowicz, 1995; Hirayama, 2002]。これらのことから、上記所見は、副腎皮質ホルモンによるクラスエフェクトと考えられた。FF の 18.6 μg/kg/日（VI の 19.1 μg/kg/日との併用）を投与したときの AUC0-t は、小児患者に 100 μg/日を投与したときの 13 倍であった。

**肺への影響**

幼若イヌの FF 単独群（59.9 μg/kg/日）及び FF/VI 併用群（7.07/8.32、18.6/19.1、57.8/62.0 及び 57.5/5.38 μg/kg/日）において、肺の気管支／細気管支／肺胞に炎症性変化がみられ、細気管支上皮の空胞化が認められた。電子顕微鏡及び免疫組織化学的検査により、空胞化は細胞内の脂質蓄積によるものであることが判明した。また、FF 単独群（59.9 μg/kg/日）及び FF/VI 併用群（18.6/19.1、57.8/62.0 及び 57.5/5.38 μg/kg/日）において、気管支／細気管支上皮の肥厚及び／又は血管周囲単核細胞浸潤がみられ、FF 単独群（59.9 μg/kg/日）及び FF/VI 併用群（57.8/62.0 及び 57.5/5.38 μg/kg/日）では、細気管支／肺胞の鉱質沈着も認められた。また、これらの変化に伴って肺胞出血及び／又はマクロファージ集簇が時折認められた。これらの炎症性変化は、FF の免疫抑制作用により、動物が呼吸器感染症に罹患しやすくなったためと考えらえる。このことは、FF 単独群（59.9 μg/kg/日）で一般状態悪化により早期死亡した雌 1 例の肺から大腸菌が分離され、FF/VI 併用群（57.8/62.0 及び 57.5/5.38 μg/kg/日）の雌 2 例において肺胞に微生物（微細構造的にニューモシスチス属に一致）が確認されたことからも支持される。同様の呼吸器の組織学的所見は、FF を投与した成熟イヌの試験でもみられており（アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用：資料番号 WD2004/00523、WD2003/00645）、また、他の副腎皮質ホルモン投与時においても観察されている[Lewis, 2013]。これらのことから、上記の呼吸器の組織学的所見は、FF を含む副腎皮質ホルモンのクラスエフェクトに関連したものと考えられる。

**全身曝露量**

幼若イヌを用いた 13 週間投与試験で得られた FF の全身曝露量（AUC0-t）は、小児喘息患者に FF の 100 μg/日を投与したときの 4～34 倍であった（表 2.6.6-4）。VI については、小児喘息患者に 25 μg/日を投与したときの 56～487 倍の全身曝露が確認された（表 2.6.6-5）。

### 2.4.5. 総括及び結論

FF 及び VI を幼若イヌに最長 13 週間吸入投与した結果、両薬物の成熟イヌへの投与ではみられず、本試験でのみ認められた所見は、腎臓、眼、骨及び肺への影響であった。これらの所見は、成熟イヌではみられなかったが、本試験において VI 単独群では認められず、FF 単独群及び FF/VI 併用群でともに観察されたことから、FF に関連したものと考えられた。これらの所見を含め、FF 及び VI を併用投与した幼若イヌで観察された変化は、どちらか一方の化合物を単独投与したときに予想されるクラスエフェクトであり、併用投与による新たな毒性は認められなかった。なお、上記所見（肺への影響を除く）が認められたときの FF の曝露量（AUC0-t）は、小児患者に FF の 100 μg/日を投与したときの 13 倍以上に相当する（表 2.6.6-4）。肺への影響については、FF の最小用量（7.07 μg/kg/日）からみられており、無影響量は求めることはできなかったが、認められた所見はいずれも軽微な変化であり、本用量を投与したときの曝露量は、小児患者に FF の 100 μg/日を投与したときの 4 倍であった。また、イヌ 14 日間投与用量設定試験では、FF/VI の 43.1/26.8 μg/kg/日群において、FF 単独群と比較して、GALT（回腸）におけるリンパ組織の萎縮の程度がわずかに増強していたが、13 週間投与試験では、FF 単独群又は VI との併用群で同程度であった。これらのことから、

予定している用法・用量での小児喘息患者への投与において、FF/VI の併用投与により新たに懸念すべき毒性学的又は臨床的に意義のある変化が発現する可能性は低いと考えられた。

### 2.4.6. 参考文献

Aterman K. Exophthalmos in Cushings's Syndrome. Br Med J. 1958;2:975.

Goldsmith DI, Jodorkovsky RA, Sherwinter J, et al. Glomerular capillary permeability in developing canines. American J Physiol. 1986;251:F528-31.

Gronowicz GA, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease beta 1-integrin levels. Endocrinology. 1995;136:598-608.

Hirayama T, Sabokbar A, Athanasou NA. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. J endocrinol. 2002;175:155-63.

Horster M, Valtin H. Postnatal development of renal function: Micropuncture and clearance studies in the dog. J Clin Invest. 1971;50:779-95.

Klaus G, Jux C, Fernandez P, et al. Suppression of growth plate chondrocyte proliferation by corticosteroids. Pediatr Nephrol. 2000;14:612-5.

Laroute V, Chetboul V, Roche L, et al. Quantitative Evaluation of Renal Function in Healthy Beagle Puppies and Mature Dogs. Research in Veterinary Science. 2005;79:161-7.

Leininger JR, Riley MGI. Pathology of the Fischer rat. London:Academic Press; 1990:222.

Lewis DJ, McKevitt TP. Chapter 11 - Respiratory system. In: Sahota PS, Popp JA, Hardisty JF, Gopinath C, editor. Toxicologic Pathology: Nonclinical Safety Assessment:CRC Press; 2013:367-419.

Morgan DC, Mason AS. Exophthalmos in Cushing's Syndrome. Br Med J. 1958;23:481-3.

Okazaki S, Yamazaki E, Tamura K, et al. A 13-week subcutaneous toxicity study of prednisolone farnesylate (PNF) in rats. J Toxicol Sci. 1992;17(Suppl 3):1-48.

VanDalen JTW, Sherman MD. Corticosteroid-induced exophthalmos. Documenta Ophthalmologica. 1989;72:273-7.

Waters CB, Adams LG, Scott-Moncrieff JC, et al. Effects of Glucocorticoid Therapy on Urine Protein-to-Creatinine Ratios and Renal Morphology in Dogs. J Vet Intern Med. 1997;11:172-7.

Zoetis T, Hurtt ME. Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development. Birth Defects Research. 2003;68:111-20.

アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用／アラミスト点鼻液 27.5μg 120 噴霧用．フルチカゾン

フランカルボン酸エステル. 2009 年 4 月 22 日. WD2004/00523.

アラミスト点鼻液 27.5 μg 56 噴霧用／アラミスト点鼻液 27.5 μg 120 噴霧用. フルチカゾン フランカルボン酸エステル. 2009 年 4 月 22 日. WD2004/01625.

アラミスト点鼻液 27.5 μg 56 噴霧用／アラミスト点鼻液 27.5 μg 120 噴霧用. フルチカゾン フランカルボン酸エステル. 2009 年 4 月 22 日. WD2003/00645.