スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.4 非臨床試験の概括評価

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 4
2.4.1.2 薬物動態試験 4
2.4.1.3 毒性試験 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 6
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.3.1 吸収 6
2.4.3.2 分布 6
2.4.3.3 代謝 6
2.4.3.3.1 *in vitro* 及び *in vivo* における代謝 6
2.4.3.3.2 CYP 阻害 7
2.4.3.3.3 CYP 誘導 7
2.4.3.4 排泄 7
2.4.3.4.1 尿糞排泄 7
2.4.3.4.2 乳汁移行 7
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.4.4 毒性試験 7
2.4.5 総括及び結論 8
2.4.5.1 薬理総括 8
2.4.5.2 非臨床薬物動態総括 8
2.4.6 参考文献一覧 8

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
ALP	アルカリホスファターゼ	Alkaline phosphatase
AR	アンドロゲン受容体	Androgen receptor
BA	バイオアベイラビリティ	Bioavailability
BCRP	乳がん耐性タンパク	Breast cancer resistance protein
BrdU	ブロモデオキシウリジン	Bromodeoxyuridine
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	Chinese hamster ovary
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DRSP	ドロスピレノン	Drospirenone
EC_{50}	50%効果濃度	Effective concentration producing 50% of the maximum response
ED_{50}	50%有効量	Effective dose producing 50% of the maximum response
eNOS	内皮一酸化窒素合成酵素	Endothelial nitric oxide synthase
ER	エストロゲン受容体	Estrogen receptor
GR	グルココルチコイド受容体	Glucocorticoid receptor
IC_{50}	50%阻害濃度	Concentration resulting in 50% of the maximum inhibition
ID_{50}	50%阻害用量	Dose resulting in 50% of the maximum inhibition
ID_{100}	100%阻害用量	Dose resulting in 100% of the maximum inhibition
LH	黄体形成ホルモン	Luteinizing hormone
MATE	–	Multidrug and toxin extrusion
MCP	単球走化性タンパク	Monocyte chemoattractant protein
MR	ミネラルコルチコイド受容体	Mineralocorticoid receptor
OAT	有機アニオントランスポーター	Organic anion transporter
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド	Organic anion transport polypeptide
OCT	有機カチオントランスポーター	Organic cation transporter
PAI	プラスミノーゲン活性化抑制因子	Plasminogen activator inhibitor
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PR	プロゲステロン受容体	Progesterone receptor

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　薬理試験

薬理試験については、科学文献において十分な非臨床データが公的に利用可能であると考えられるため、新たな非臨床試験は実施されていない。したがって、本申請の薬理試験は、全て科学文献に掲載されたデータに基づいている。

スリンダ錠 28（以下、本剤）の有効成分であるドロスピレノン（DRSP）のステロイドホルモン受容体に対する結合親和性は、特定の放射性標識リガンドを用いた多くの科学文献における評価から標準化合物の親和性との相対値としてまとめた[1)-5)]。また、ヒトステロイドホルモン受容体を発現したチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞において、ステロイドホルモン受容体に対する転写作用からアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用を評価した[6)]。*In vitro* における DRSP のプロゲステロン作用は、プロゲステロン受容体を内在的に発現するヒト乳癌由来 T47Dco 細胞のプロゲステロン応答性のアルカリホスファターゼ（ALP）活性及び遺伝子発現変化で評価した[7)]。*In vivo* における DRSP のプロゲステロン作用は、子宮内膜腺の発育促進、妊娠維持、排卵抑制及びエストロゲンによる子宮内膜増殖刺激に対する抑制などにより評価した[4),8),9)]。DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用は、ヒト冠動脈内皮細胞のアルドステロンによる心血管マーカー放出に対する抑制[10)]、ヒト臍帯血静脈内皮細胞の内皮一酸化窒素合成酵素（eNOS）発現増加[11)]、前駆脂肪細胞の脂肪細胞分化抑制[12)]、尿中ナトリウム及びカリウム排泄への影響[13)]及び高血圧自然発症ラットの血圧への影響[14)]により評価した。DRSP の抗アンドロゲン作用は、テストステロンによる副性器（精嚢、前立腺）の重量増加に対する抑制[8)]及び雄性胎児の雌化の誘導作用[4),8)]により評価した。

2.4.1.2　薬物動態試験

DRSP は、既承認薬に含まれる成分と同一のものであり、本邦においても豊富な使用実績がある。また、本剤の申請区分は（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）に該当することから、公表論文を基に DRSP の薬物動態について概説した[1),15)-17)]。なお、本申請に当たって新たに DRSP の CYP に対する阻害作用、CYP に対する誘導作用、薬物トランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質特異性及び薬物トランスポーターに対する阻害作用についての *in vitro* 薬物動態試験を実施した。

2.4.1.3　毒性試験

本剤の申請区分は（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）に該当することから、毒性試験資料の添付は不要である。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

DRSP はプロゲステロン受容体（PR）及びミネラルコルチコイド受容体（MR）に対して高い結合親和性を示し、アンドロゲン受容体（AR）及びグルココルチコイド受容体（GR）に対しては結合親和性が弱く、エストロゲン受容体（ER）には結合しなかった[1)-5)]。ヒトステロイド受容体発現 CHO 細胞において、DRSP は PR に対して転写促進作用を示し、MR に対してはアルドステロンによる転写促進を抑制した。MR に対するアンタゴニスト作用は PR に対するアゴニスト作用を示す濃度と大きな差はなかった。DRSP はジヒドロテストステロンによる AR の転写促進を抑制し、AR に対してアンタゴニスト作用を示したが、その濃度は PR に対してアゴニスト作用を示す濃度よりも約 150～200 倍高かった。DRSP の GR 及び ER に対する活性は認められなかった[6)]。DRSP はプロゲステロン受容体を内在的に発現するヒト乳癌由来 T47Dco 細胞のプロゲステロン応答性の ALP 活性を上昇し、50%効果濃度（EC_{50}）は 3.38 ± 0.19 nmol/L であった。また、プロゲステロン応答性遺伝子の発現について、DRSP は 16 個の遺伝子発現を促進し、2 個の遺伝子発現を抑制した[7)]。以上の試験から、DRSP は天然のプロゲステロンと類似したプロゲスチンであることが確認された。

DRSP は 0.3 mg/匹/日以上の 5 日間皮下投与によりエストロゲン補充卵巣摘出ウサギの子宮内膜腺の発育を促進した[4),8)]。DRSP はエストロゲンの投与と共に 1 mg/匹/日以上の 7 日間皮下投与、3 mg/匹/日以上の 4 日間皮下投与、又は 0.5 mg × 6 回/匹/日の 4 日間経口投与により卵巣摘出妊娠ラットの妊娠を継続した[4),8)]。同様に、卵巣摘出妊娠マウスの妊娠も DRSP の 10 日間皮下投与により継続し、妊娠維持率における 50%有効用量（ED_{50}）は 25.8 mg/kg であった[9)]。正常ラットに DRSP を皮下投与すると排卵抑制［50%阻害用量（ID_{50}）：0.3～1.0 mg/匹/日］が見られたことから、視床下部－下垂体軸の抑制が示唆された。DRSP を経口投与した場合にも排卵抑制が認められ、皮下投与と同程度の ID_{50} であった[8)]。また、雄性カニクイサルに DRSP を 4 mg/kg/日で経口投与すると血清黄体形成ホルモン（LH）濃度及びテストステロン濃度が低下した[8)]。DRSP は、皮下投与によりエストロゲン補充卵巣摘出マウスの子宮内膜上皮細胞の増殖活性［ブロモデオキシウリジン（BrdU）取込み］を抑制［100%阻害用量（ID_{100}）：17.5 mg/kg/日］し、乳腺細胞の増殖活性を促進した（ED_{50}：50.5 mg/kg/日）。また、DRSP は、皮下投与によりエストロゲン補充卵巣摘出マウスの乳腺の側枝形成を促進した（ED_{50}：69.4 mg/kg/日）[9)]。これらの研究から、DRSP の *in vivo* におけるプロゲステロン作用が確認された。

DRSP（10 μmol/L）はヒト冠動脈内皮細胞におけるアルドステロンにより増加した心血管マーカー［E-セレクチン、単球走化性タンパク（MCP）-1 及びプラスミノーゲン活性化抑制因子（PAI）-1］の放出を減少させた[10)]。また、ヒト臍帯血静脈内皮細胞の eNOS 活性を上昇させた[11)]。マウス前駆脂肪細胞株（3T3-L1 及び 3T3-F442A）の分化中に DRSP（1～10 μmol/L）を曝露すると、脂肪分化とトリグリセリド蓄積が抑制された。アルドステロンによる 3T3-L1 の分化に対しても DRSP（1 μmol/L）は抑制した。また、DRSP（1 μmol/L）はヒト前駆脂肪細胞の分化も抑制した[12)]。DRSP は 3.3 mg/kg 以上の経口投与により、副腎摘出ラットへのアルドステロン持続投与による尿中 Na^+排泄量減少及び尿中 K^+尿中排泄量増加（尿中 Na^+/K^+比の低下）を抑制した[13)]。高血圧自然発症ラットにおいて、DRSP は 10 mg/匹の 27 日間皮下投与で収縮期血圧を低

下させた[14]。これらの研究から、DRSP は MR に対するアンタゴニスト効果により心臓血管系に対する有益な作用や抗脂肪形成効果を発揮することが示唆された。

DRSP は 10 mg/匹/日の皮下投与により去勢ラットのテストステロンによる精嚢重量及び前立腺重量の増加をそれぞれ 79.6%及び 74.5%抑制した[8]。また、DRSP を妊娠ラットに 3 mg/匹/日以上皮下投与すると抗アンドロゲン作用に起因すると考えられる雄性胎児の雌性化（肛門性器間距離及び尿生殖洞の長さの短縮）が認められた[4),8)]。

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当なし。

2.4.2.3　安全性薬理試験

該当なし。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　吸収

DRSP を健康成人女性に経口投与したときのバイオアベイラビリティ（BA）は 76%であった[1)]。また、薬物動態には 1～10 mg の範囲で線形性が認められた[1)]。

2.4.3.2　分布

DRSP はヒトにおいて主にアルブミンに結合し、ヒト血清中タンパク結合率は 95～97%であった[1)]。

2.4.3.3　代謝

2.4.3.3.1　*in vitro* 及び *in vivo* における代謝

DRSP は、ヒト肝ミクロソーム及びヒトシトクロム P450（CYP）3A4 発現系ではほとんど代謝されず、ヒト肝細胞における主代謝物は CYP 非依存的に生成した[15)]。ヒト血漿中での主代謝物はカルボン酸体（ラクトン環の開環体）及び 4,5-ジヒドロ 3-硫酸抱合体であった[1)]。

2.4.3.3.2　　CYP 阻害

DRSP は CYP2C19 に対し阻害作用を示し、その 50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.459 μmol/L であった。その他の分子種に対する IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。DRSP はいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用は示さなかった（4.2.2.4-1）。薬物相互作用ガイドライン [16]に基づいて評価した結果、DRSP は臨床において CYP2C19 阻害に基づく併用薬との相互作用を起こす可能性は低いことが示唆された。

2.4.3.3.3　　CYP 誘導

DRSP は CYP1A2 及び 2B6 に対する誘導能はなかった。一方、CYP3A4 に対しては誘導能を示した（4.2.2.4-2）が、薬物相互作用ガイドライン [16]に基づいて評価した結果、臨床上 CYP3A4 を誘導することで併用薬に影響を与える可能性は低いことが示唆された。

2.4.3.4　　排泄

2.4.3.4.1　　尿糞排泄

ヒトに投与した DRSP は投与 10 日後にはほぼ完全に排泄されたが、未変化体としての尿及び糞への排泄は僅かであった [1]。投与した約 38～47%がグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として尿中に排泄され、約 17～20%がグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として糞中に排泄された [1]。

2.4.3.4.2　　乳汁移行

授乳期の女性 12 人に DRSP 4 mg を 7 日間 1 日 1 回投与した結果、血漿中 DRSP の 18.13%が母乳中に移行し、母乳中 DRSP の最高濃度は血漿中 DRSP 濃度の 17.55%であった [17]。

2.4.3.5　　薬物動態学的薬物相互作用

DRSP は OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないことが示唆された（4.2.2.6-1）。DRSP は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び P-gp に対して濃度依存的な阻害を示した（4.2.2.6-2）。また、DRSP（50 μmol/L）存在下で BCRP 基質の経細胞輸送活性はコントロールの 38.2%まで低下した。しかしながら、薬物相互作用ガイドライン [16]に基づいて評価した結果、P-gp 以外のトランスポーターにおいては臨床上併用薬に影響を及ぼす可能性は低いと考えらえた。

2.4.4　　毒性試験

該当なし。

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　薬理総括

避妊効果の作用機序として、排卵抑制、子宮内膜の菲薄化による受精卵の着床抑制、子宮頸管粘液の粘稠変化による精子通過抑制が知られており、これらの作用はプロゲステロンが関与している。*In vitro* 試験の結果から、DRSP はプロゲステロンと同様の作用プロファイルを有することが確認できた。また、*in vivo* における DRSP の抗ゴナドトロピン作用、排卵抑制作用に関する各試験結果から、DRSP は主として視床下部-下垂体系へのネガティブフィードバック作用により、下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制し、排卵を抑制する作用により避妊効果を発揮することが示唆された。加えて、DRSP はエストロゲンによる子宮内膜の増殖を抑制することが示されている。したがって、ヒトにおいても月経開始から服用することで卵胞期のエストラジオールによる子宮内膜増殖を抑制し、その結果黄体期に子宮内膜が菲薄化することで受精卵の着床を抑制する作用が期待される。

2.4.5.2　非臨床薬物動態総括

DRSP の薬物動態について、公表論文を中心に評価した。DRSP を健康女性に経口投与したときの BA は 76%であり経口吸収性は良好であった。DRSP は主に CYP 以外で代謝され、DRSP をヒトに経口投与したとき、尿及び糞には未変化体はほとんど排泄されなかった。また、DRSP は乳汁中に移行すると考えられた。

DRSP は *in vitro* における CYP 及び各種トランスポーターとの薬物相互作用試験において、CYP2C19 及び OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、BCRP 及び P-gp に対する阻害作用、並びに CYP3A4 に対する誘導作用を示した。しかしながら、薬物相互作用ガイドラインに基づいた評価及び DRSP の臨床使用実績を考慮すると臨床上意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.6　参考文献一覧

1) Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38.【4.3-1】

2) Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. Contraception. 1996 Oct;54(4):243-51.【4.3-2】

3) Pollow K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Möbus V. Dihydrospirorenone(ZK30595): a novel synthetic progestagen-characterization of binding to different receptor proteins. Contraception. 1992 Dec;46(6):561-74.【4.3-3】

4) Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. Steroids. 2003 Nov;68(10-13):891-905.【4.3-4】

5) Breiner M, Romalo G, Schweikert HU. Inhibition of androgen receptor binding by natural and synthetic steroids in cultured human genital skin fibroblasts. Klin Wochenschr. 1986 Aug 15;64(16):732-7.【4.3-5】

6) van Diepen HA, Lam TW, Kuil CW. Nomegestrol acetate: steroid receptor transactivation profile in Chinese hamster ovary cells and ovulation inhibition in rat and monkey. Contraception. 2011 Aug;84(2):199-204.【4.3-6】

7) Bray JD, Jelinsky S, Ghatge R, Bray JA, Tunkey C, Saraf K, et al. Quantitative analysis of gene regulation by seven clinically relevant progestins suggests a highly similar mechanism of action through progesterone receptors in T47D breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Dec;97(4):328-41.【4.3-7】

8) Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. Contraception. 1995 Feb;51(2):99-110.【4.3-8】

9) Otto C, Fuchs I, Altmann H, Klewer M, Walter A, Prelle K, et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. Endocrinology. 2008 Aug;149(8):3952-9.【4.3-9】

10) Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. Climacteric. 2009 Feb;12(1):80-7.【4.3-10】

11) Simoncini T, Fu XD, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Hum Reprod. 2007 Aug;22(8):2325-34.【4.3-11】

12) Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V, et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. Endocrinology. 2011 Jan;152(1):113-25.【4.3-12】

13) Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. Arzneimittelforschung. 1985;35(2):459-71.【4.3-13】

14) Berger V, Beier S, Elger W, Müller U, Stock G. Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats. Contraception. 1992 Jul;46(1):83-97.【4.3-14】

15) Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS et al. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. Br J Clin Pharmacol. 2015 Dec;80(6):1399-410.【4.3-16】

16) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について [薬生薬審発 0723 第 6 号 (平成 30 年 7 月 23 日)].【4.3-17】

17) Melka D, Kask K, Colli E, Regidor PA. A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers. Womens Health (Lond). 2020 Jan-Dec;16:1745506520957192.【4.3-18】