目次

2.6.1 緒言 2

2.6.1 緒言

ベダキリンフマル酸塩は，ベダキリンのフマル酸塩であり，Tibotec 社（現 Janssen Research & Development 社）が創製したジアリルキノリン系の新規抗結核薬である。ベダキリンは新規作用機序を有し，*Mycobacterium tuberculosis*（*M. tuberculosis*）のアデノシン 5'-三リン酸（ATP）合成酵素を特異的に阻害する。エネルギー生成に必須である ATP 合成酵素を阻害することで，増殖期及び休眠期の結核菌のいずれに対しても強い殺菌活性を示す。ベダキリンの抗菌スペクトルはマイコバクテリウム属に特異的である。

承認申請における本薬の効能・効果及び用法・用量は，多剤耐性結核菌による多剤耐性肺結核の治療を目的として，投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400 mg を食直後に経口投与し，その後 3 週以降はベダキリンとして 1 回 200 mg を週 3 回，48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与するである。

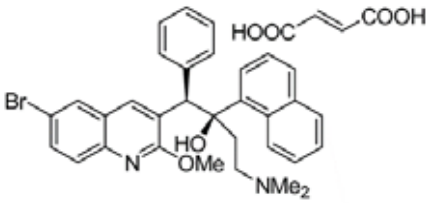
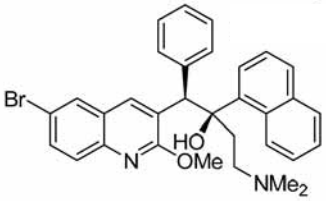
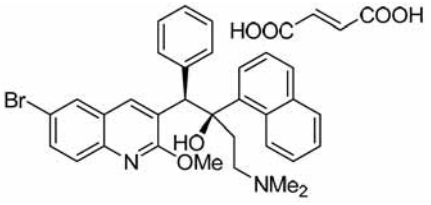


図 2.6.1-1 ベダキリンフマル酸塩の構造式

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 10
2.6.2.6 考察及び結論 10
2.6.2.7 図表 12
2.6.2.8 参考文献 12
2.6.3 薬理試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
ベダキリン	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
APD	action potential duration（活動電位持続時間）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
cTnI	cardiac troponin I（心筋トロポニン I）
EAD	early afterdepolarization（早期後脱分極）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
I_{Kr}	rapidly activating component of the delayed rectifier potassium current（急速活性型遅延整流カリウム電流）
I_{Ks}	slowly activating component of the delayed rectifier potassium current（緩徐活性型遅延整流カリウム電流）
MFLX	moxifloxacin（モキシフロキサシン）
rTp-Te	Tp-Te/QT 比
TdP	torsade de pointes
Tp-Te	time between peak and end of the T wave on ECG（心電図のT波のpeakからT波のendまでの間隔）
QTc	QT interval corrected
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

本項では，ベダキリンの副次的薬理試験及び安全性薬理試験について記載する。効力を裏付ける試験は【2.7.2.4】に記載した。

試験には，ベダキリン又はベダキリンフマル酸塩を用いた。さらに，ベダキリンの主代謝物，*N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）も各種 *in vitro* 安全性薬理試験で使用した。*In vivo* 試験の用量はフリー体換算値として示す。

2.6.2.1.1 副次的薬理試験

各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターとベダキリン 10 μmol/L（5.6 μg/mL）との *in vitro* 相互作用を検討した。ベダキリンは，ヒスタミン 2 受容体，ナトリウムチャネル及びドパミントランスポーターに対して相互作用（対照の特異的結合を>50%阻害）を示した。

2.6.2.1.2 安全性薬理試験

2.6.2.1.2.1 心血管系に及ぼす影響

急速活性型遅延整流カリウム電流（I_{Kr}）に対して，ベダキリン及び M2 は 0.03～3 μmol/L で濃度依存的に阻害を示し，50%阻害濃度（IC_{50}）はベダキリンが 0.37 μmol/L，M2 が 0.45 μmol/L であった。

緩徐活性型遅延整流カリウム電流（I_{Ks}）に対して，ベダキリンは 0.003 μmol/L 以上で最大 32%阻害し，M2 は 0.3 μmol/L 以上で最大 37%阻害した。

摘出モルモット右心房において，ベダキリンは 10 μmol/L まで有意な作用を示さなかった。M2 は 1 μmol/L 以上で収縮力をわずかに増加させた。

摘出ウサギランゲンドルフ灌流心において，ベダキリンは 10 μmol/L で冠血流量を減少させ，活動電位持続時間（APD）不安定性を増加させ，心室内伝導時間を遅延させた。ベダキリンの無作用量は 3 μmol/L と考えられる。

摘出ウサギ左心室 wedge 標本試験において，ベダキリンは 10 μmol/L まで，M2 は 1 μmol/L まで，有意な作用を示さなかった。

麻酔モルモットにおいて，ベダキリンは 0.16 mg/kg 以上の投与で心拍数を増加させ，0.64 mg/kg 以上の投与で QT 間隔を短縮させ，1.25 mg/kg 以上の投与で QT 間隔補正値（QTc 間隔）を短縮させた。また，1.25 mg/kg 以上の投与で血圧を一過性に上昇させた。

無麻酔イヌにおいて，ベダキリンは 20 mg/kg で全身血管抵抗の増加傾向，心拍出量の減少及び 1 回拍出量の減少傾向を示したが，心電図波形に影響を及ぼさなかった。

テレメトリー装着無麻酔イヌにおいて，ベダキリンは 10 mg/kg まで影響を及ぼさなかったが，40 mg/kg 以上で PQ 間隔を軽微に短縮させ，160 mg/kg で P 波幅を軽微に延長させた。

テレメトリー装着無麻酔イヌにおいて，ベダキリン 100 mg/kg とモキシフロキサシン（MFLX）100 mg/kg の併用投与で QTc 間隔の延長がみられたが，MFLX 100 mg/kg 単独投与と同程度の変化であった。

2.6.2.1.2.2 呼吸系に及ぼす影響

テレメトリー装着無麻酔イヌにおいて，ベダキリンは 160 mg/kg まで投与しても呼吸系に有意な影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.2.3 中枢神経系に及ぼす影響

ラット Irwin 変法において，ベダキリンは 200 mg/kg まで投与しても中枢神経系に有意な影響を及ぼさなかった。800 mg/kg で行動及び自律神経系への軽微な作用がみられた。遅発性神経毒性の懸念はなかった。

テレメトリー装着無麻酔イヌにおいて，ベダキリンは 160 mg/kg まで投与しても自発運動量に有意な影響を及ぼさなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

【2.7.2.4】に記載した。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 受容体結合試験

【評価資料 4.2.1.2.1】

ベダキリンと種々の受容体，イオンチャネル及びトランスポーターとの *in vitro* 相互作用を，10 μmol/L（5.6 μg/mL）の濃度で検討した。

ヒスタミン 2 受容体（87%），ナトリウムチャネル（71%）及びドパミントランスポーター（54%）との相互作用（対照の特異的結合を>50%阻害）が認められた。

他の受容体，チャネル及びトランスポーター（アデノシン受容体，アドレナリン受容体，アンジオテンシン受容体，コレシストキニン受容体，ドパミン受容体，エンドセリン受容体，ムスカリン受容体，ニューロキニン受容体，オピオイド受容体，セロトニン受容体，バソプレシン受容体，カルシウムチャネル，カリウムチャネル，塩素チャネル，又はノルエピネフリントランスポーター等）とベダキリンの相互作用は認められなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

ベダキリンの安全性薬理試験を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。

2.6.2.4.1 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 *In vitro* 試験

(1) I_{Kr} に及ぼす影響

【参考資料 4.2.1.3.1，参考資料 4.2.1.3.2，参考資料 4.2.1.3.3，参考資料 4.2.1.3.4】

ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子を発現させたヒト胎児腎細胞株（HEK293）を用いて，I_{Kr} に対するベダキリン及び M2 の作用をホールセルパッチクランプ法で検討した（0.01，0.03，0.1，0.3，1 及び 3 μmol/L，ベダキリン：0.006，0.02，0.06，0.2，0.6，1.7 μg/mL，M2：0.005，0.02，0.05，0.2，0.5，1.6 μg/mL）。

ベダキリンは，0.01 μmol/L（0.006 μg/mL）で I_{Kr} に対して有意な作用を示さなかったが，0.03～3 μmol/L で濃度依存的に I_{Kr} を阻害し，IC_{50} は 0.37 μmol/L（0.2 μg/mL）であった。

M2 は，0.01 μmol/L で I_{Kr} に対して有意な作用を示さなかったが，0.03～3 μmol/L で濃度依存的に I_{Kr} を阻害し，IC_{50} は 0.45 μmol/L（0.24 μg/mL）であった。

(2) I_{Ks} に及ぼす影響

【参考資料 4.2.1.3.5，参考資料 4.2.1.3.6】

ヒト KvLQT1/minK 遺伝子を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO）を用いて，I_{Ks} に対するベダキリン及び M2 の作用をホールセルパッチクランプ法で検討した［ベダキリン：0.003，0.1，1，3 及び 10 μmol/L（0.002，0.06，0.6，1.7 及び 5.6 μg/mL），M2：0.3，1 及び 3 μmol/L（0.2，0.5 及び 1.6 μg/mL）］。

ベダキリンは 0.003 μmol/L（0.002 μg/mL）以上で I_{Ks} を阻害し（最大 32%阻害），M2 は 0.3 μmol/L（0.2 μg/mL）以上で I_{Ks} を阻害した（最大 37%阻害）。

(3) 摘出モルモット右心房に及ぼす影響

【参考資料 4.2.1.3.7，参考資料 4.2.1.3.8，参考資料 4.2.1.3.9】

摘出モルモット右心房を用いて心筋の収縮率，収縮力及び有効不応期に対するベダキリン及び M2 の作用を，1，3 及び 10 μmol/L で検討した（ベダキリン：0.6，1.7 及び 5.6 μg/mL，M2：0.5，1.7 及び 5.4 μg/mL）。有効不応期は 10 μmol/L のみ検討した。

ベダキリン及び M2 は，10 μmol/L まで収縮率及び有効不応期に影響を及ぼさなかった。ベダキリンは収縮力に影響を及ぼさなかったが，M2 は 1，3 及び 10 μmol/L で収縮力を軽度に増加させた（1 μmol/L：98.9% vs 予測区間 80～95%，3 μmol/L：97.3% vs 予測区間 68～91%，10 μmol/L：97.8% vs 予測区間 61～90%）。

(4) 摘出ウサギランゲンドルフ灌流心に及ぼす影響

【参考資料 4.2.1.3.10】

摘出ウサギランゲンドルフ灌流心を用いてベダキリンの電気生理学的作用を検討した。ベダキリンを 0.1，0.3，1，3 及び 10 μmol/L（0.06，0.2，0.6，1.7 及び 5.6 μg/mL）の各濃度で 10 分間灌流し，30%，60%及び 90%の活動電位持続時間（それぞれ APD_{30}，APD_{60} 及び APD_{90}），APD 不安定性，APD 逆頻度依存性，APD triangulation，催不整脈作用及び冠血流量を測定し，早期後脱分極（EAD），torsade de pointes（TdP），心室頻拍及び心室細動の発現を観測した。

ベダキリンは，0.3 μmol/L で 1/6 例に心室頻拍がみられたが濃度依存性はなく，3 μmol/L（1.7 μg/mL）まで APD_{60}，APD 不安定性，APD 逆頻度依存性及び APD triangulation に有意な作用を示さなかった。また，10 μmol/L（5.6 μg/mL）まで EAD 又は TdP はみられなかった。

ベダキリンは，10 μmol/L（5.6 μg/mL）で 3/6 例に冠血流量の減少，APD 不安定性の増加及び心室内伝導時間の遅延並びに 1/6 例に心室細動がみられた。

本試験の無作用量は 3 μmol/L（1.7 μg/mL）と考えられる。

(5) 摘出ウサギ左心室 wedge 標本に及ぼす影響

【参考資料 4.2.1.3.11，参考資料 4.2.1.3.12】

摘出ウサギ左心室 wedge 標本を用いてベダキリン及び M2 の電気生理学的作用を検討した。ベダキリン又は M2 を 0.01，0.1，1 及び 10 μmol/L の各濃度で 31 分間灌流し，QT 間隔，QRS 間隔，心電図の T 波の peak から T 波の end までの間隔（Tp-Te），Tp-Te/QT 比（rTp-Te），QRS 心拍依

存性，収縮力，EAD，TdP スコア，心室頻拍，心室細動及び in-excitability（電気刺激不反応）に及ぼす影響を検討した。

ベダキリン及び M2 は，10 μmol/L（それぞれ，5.6 及び 5.4 μg/mL）まで QRS 間隔，QRS 心拍依存性，Tp-Te，rTp-Te，TdP スコア及び収縮力に有意な影響を及ぼさなかった。また，EAD，心室頻拍，心室細動，電気刺激不反応及び TdP は認められなかった。

ベダキリンは，10 μmol/L（5.6 μg/mL）まで QT 間隔に有意な影響を及ぼさなかった。

M2 は，1 μmol/L（0.5 μg/mL）まで QT 間隔に有意な影響を及ぼさなかったが，10 μmol/L（5.4 μg/mL）で短縮がみられた。

2.6.2.4.1.2 *In vivo* 試験

(1) 麻酔モルモット

【参考資料 4.2.1.3.13】

麻酔モルモット（1 群雌 7 例）にベダキリン（0.16，0.32，0.64，1.25 及び 2.5 mg/kg）を 15 分間隔で累積静脈内投与し，心血行動態及び心電図に対する作用を検討した。

ベダキリンは，心電図の PQ 間隔，QRS 間隔及び心電図波形に影響を及ぼさなかった。0.16 mg/kg 以上の投与で心拍数の増加，0.64 mg/kg 以上の投与で QT 間隔の短縮，1.25 mg/kg 以上の投与で QTc 間隔の短縮がみられた。また，1.25 mg/kg 以上の投与で一過性の血圧上昇がみられた。

2.5 mg/kg を静脈内投与 6 分後の血漿中ベダキリン濃度（中央値）は 3.6 μg/mL であった。

(2) 無麻酔イヌ

【参考資料 4.2.1.3.14】

無麻酔イヌ（1 群雌 4 例）にベダキリン（20 mg/kg）を単回経口投与し，投与 240 分後までの心血行動態及び心電図に対する作用を検討した。

ベダキリンは，心拍数，血圧，二重積（心拍数×収縮期血圧），心筋収縮能，筋弛緩及び心電図波形に有意な影響を及ぼさなかった。ベダキリン投与群で全身血管抵抗の増加傾向（投与 195 分後に+28% vs 溶媒群−16%）がみられたが，血圧上昇は認められなかった。また，心拍出量の減少（投与 150 分後に−22% vs 溶媒群+3%）及び 1 回拍出量の減少傾向（投与 195 分後に−8% vs 溶媒群+10%）がみられた。

投与 120 分後及び 240 分後の血漿中ベダキリン濃度（中央値）は，それぞれ 1.58 及び 1.76 μg/mL であった。

(3) テレメトリー装着無麻酔イヌ

【評価資料 4.2.1.3.15】

テレメトリー装着イヌ（雄 4 例）にベダキリン（0，10，40 及び 160 mg/kg）を 6 日間隔で漸増しながら単回経口投与し，投与 12 時間後までの心血行動態及び心電図に対する作用を検討した。

ベダキリンは 160 mg/kg まで心拍数及び血圧に対して影響を及ぼさなかった。また，心電図波形に対して 10 mg/kg で影響を及ぼさなかったが，40 及び 160 mg/kg では投与 1 時間後に PQ 間隔

の軽微な短縮（160 mg/kg で最大−5.4% vs 溶媒+6.8%）がみられ，160 mg/kg では投与 30 分後に P 波幅の軽微な延長（+6.6% vs 溶媒−5.6%）がみられた。

各用量の投与 6 時間後の血漿中ベダキリン濃度（平均値）は，10，40 及び 160 mg/kg でそれぞれ 0.8，1.8 及び 4.9 μg/mL，投与 6 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{6h}）はそれぞれ 5.0，10.1 及び 18.3 μg·h/mL であった。

(4) イヌ 2 及び 6 カ月間反復投与機序検討試験における心血管系への影響

【評価資料 4.2.3.2.12】

イヌ 2 及び 6 カ月間反復経口投与機序検討試験【2.6.6.3.12】において，心血管系への影響を詳細に検討した。

イヌ（1 群雌雄各 6 例）にベダキリンフマル酸塩を 2 又は 6 カ月間強制経口投与した。投与方法は，0，10 及び 40/20 mg/kg/日の用量で連日投与，又は 140 mg/kg の用量で週 2 回投与とした。2 カ月間投与後（2 カ月間投与群）に 1 群雌雄各 3 例，6 カ月間投与後（6 カ月間投与群）に残りの 1 群雌雄各 3 例を屠殺した。なお，状態悪化及び体重減少がみられたため，40 mg/kg/日群の投与量を投与 9 週に 20 mg/kg/日へ減量した。

投与 8 週に 40 mg/kg/日群で心拍数減少（最大 22%）による QT 間隔の延長（最大 25%）がみられ，QTc 間隔も軽微に延長した（Bazett，Fridericia 及び Van de Water 補正でそれぞれ最大 12，16 及び 15%）。しかし，20 mg/kg/日へ減量後の投与 13 週には，心拍数減少による QT 間隔の延長は小さくなり，QTc 間隔への影響は認められなかった。投与 6 カ月の心電図検査では本薬投与による変化は認められなかった。これらの変化は，バイオマーカー及び心臓の病理組織学的所見とともに観察された。バイオマーカーでは，40 mg/kg/日群の投与 9 週に心筋トロポニン I（cTnI）の増加（最大 5 倍）がみられ，心臓の変化に関連するものと考えられたが，20 mg/kg/日へ減量後の投与 6 カ月までに回復した。140 mg/kg 週 2 回投与群では，投与 6 カ月に cTnI の増加（最大 4 倍）がみられた。心臓の病理組織学的検査では，2 カ月間投与群の 40 mg/kg/日群で心室筋の軽微なリンパ・組織球性浸潤，心筋の軽微な単細胞変性がみられ，6 カ月間投与群の 40/20 mg/kg/日群及び 140 mg/kg 週 2 回投与群ではリンパ・組織球性浸潤を伴う単細胞変性，心室の心内膜下の線維化がみられた。

(5) イヌにおけるベダキリン及び MFLX 併用投与時の心血管系への影響

【評価資料 4.2.1.3.16】

無麻酔イヌを用いて，ベダキリンフマル酸塩と MFLX 塩酸塩の併用投与による心血管系に対する作用を検討した。MFLX は WHO から結核治療の第 2 選択薬として推奨されており，心血管系に影響を及ぼすことが知られている。

テレメトリー装着イヌに，100 mg/kg/日のベダキリンを 1 日 1 回 7 日間経口投与し，投与 7 日目にベダキリン投与約 15 分前に 100 mg/kg の MFLX を単回経口投与し，血行動態及び心電図に対する作用を検討した（表 2.6.2-1）。

表 2.6.2-1 投与デザイン

グループ	用量 (mg/kg ベダキリン/MFLX)	動物数	
		雄	雌
1	0/0	2	2
2	0/100	2	2
3	100/100	3	3

グループ 1：溶媒 A を 7 日間反復経口投与し，7 日目の投与約 15 分前に溶媒 B を単回投与
グループ 2：溶媒 A を 7 日間反復経口投与し，7 日目の投与約 15 分前に MFLX を単回投与
グループ 3：ベダキリンを 7 日間反復経口投与し，7 日目の投与約 15 分前に MFLX を単回投与
溶媒 A：ベダキリンの溶媒［40%hydroxypropyl-β-cyclodextrin，10% 1N HCl，水］，溶媒 B：MFLX の溶媒［0.5%sodium carboxymethyl cellulose，水］

ベダキリン 100 mg/kg を MFLX 100 mg/kg と併用投与しても，死亡例はみられず，体重，体温，血圧，心拍数，RR 又は PR 間隔，QRS 間隔，R 波幅及び心電図波形に影響を及ぼさなかった。ベダキリン 100 mg/kg の単独投与及び MFLX 100 mg/kg との併用投与では，嘔吐及び摂餌量減少がみられた。MFLX 100 mg/kg 単独群では，投与 7 日に対照群と比較して QTc 間隔の延長（17% 延長）がみられた（表 2.6.2-3）。QTc 間隔の延長は，ベダキリン 100 mg/kg と MFLX 100 mg/kg の併用群でもみられ，MFLX 100 mg/kg 単独投与と同程度の変化であった。しかし，個体別でみると，ベダキリン投与 6 日目の 3 例でベースラインと比較して QT 及び QTc 間隔のわずかな延長がみられ，投与 7 日の MFLX 100 mg/kg との併用投与で MFLX 100 mg/kg 単独群と比較して QT 及び QTc 間隔の延長がみられた。このことから，これら動物では併用投与による相加効果の可能性が考えられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.2-2 に，QTc 間隔を表 2.6.2-3 に示す。

表 2.6.2-2 イヌにおけるベダキリン（7 日間反復投与）及び MFLX（投与 7 日に単回投与）投与後のベダキリン，M2 及び M3 の曝露量（平均値）

	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
ベダキリン	1	3.93	2.41	45.1	32.2
	6	5.00	4.77	89.9	83.0
	7	2.88	4.55	65.0	71.3
M2	1	0.39	0.31	8.00	5.89
	6	2.68	1.93	57.3	41.9
	7	3.01	2.69	65.3	49.5
M3	7	0.45	0.31	9.21	5.70
MFLX	7	15.9	12.4	287	171

表 2.6.2-3 投与 7 日の平均 QTc 間隔（平均値±標準誤差）

投与量 （ベダキリン/MFLX）	QTc 間隔（msec）	
	投与 7 日：1～8 時間	投与 7 日：10～24 時間
0/0 mg/kg (n=4)	226±6	223±10
0/100 mg/kg (n=4)	261±6	260±9
100/100 mg/kg (n=6)	269±5	269±7

2.6.2.4.2 呼吸系に及ぼす影響

【評価資料 4.2.1.3.15】

テレメトリー装着イヌ（雄 4 例）にベダキリン（0，10，40 及び 160 mg/kg）を 6 日間隔で漸増しながら単回経口投与し，投与 6 時間後までの呼吸系（呼吸数，1 回換気量，分時換気量）に対する作用を検討した。

ベダキリンは，160 mg/kg まで投与しても呼吸系に影響を及ぼさなかった。

各用量の投与 6 時間後の血漿中ベダキリン濃度（平均値）は，10，40 及び 160 mg/kg でそれぞれ 0.8，1.8 及び 4.9 μg/mL，AUC_{6h} はそれぞれ 5.0，10.1 及び 18.3 μg·h/mL であった。

2.6.2.4.3 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.3.1 ラットにおける一般症状及び行動（Irwin 変法）

【評価資料 4.2.1.3.17】

ラット（1 群雄 5 例）にベダキリン（50，200 及び 800 mg/kg）を単回経口投与し，投与後 7 日間の中枢神経系に対する作用を Irwin 変法で評価した。

死亡例はみられなかった。ベダキリンは，200 mg/kg まで投与しても影響を及ぼさなかったが，800 mg/kg で行動（自発運動量の増加，警戒性の亢進，驚愕反応の消失）及び自律神経系（閉眼，流涎，下痢，立毛）への軽微な作用がみられた。毒性学的所見は認められず，遅発性神経毒性の懸念はなかった。

2.6.2.4.3.2 イヌにおける自発運動量

【評価資料 4.2.1.3.15】

テレメトリー装着イヌ（雄 4 例）にベダキリン（0，10，40 及び 160 mg/kg）を 6 日間隔で漸増しながら単回経口投与し，投与 12 時間後までの自発運動量に対する作用を検討した。

ベダキリンは，160 mg/kg まで投与しても自発運動量に対して影響を及ぼさなかった。

各用量の投与 6 時間後の血漿中ベダキリン濃度（平均値）は，10，40 及び 160 mg/kg でそれぞれ 0.8，1.8 及び 4.9 μg/mL，AUC_{6h} はそれぞれ 5.0，10.1 及び 18.3 μg·h/mL であった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 副次的薬理試験

ベダキリンは，ヒスタミン 2 受容体，ナトリウムチャネル及びドパミントランスポーターに対して相互作用を示した。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

2.6.2.6.2.1 心血管系に及ぼす影響

ベダキリン及び M2 は，*in vitro* で I_{Kr} 及び I_{Ks} を阻害したが，*in vitro* 及び *in vivo* で心筋細胞の再分極を遅延させず，無麻酔イヌにおいて心電図波形に影響を及ぼさなかった。麻酔モルモットにおいて，ベダキリンは心拍数を増加させ，QT 間隔を短縮させた。摘出ウサギランゲンドルフ灌流心におけるベダキリンの無作用量は 3 μmol/L（1.7 μg/mL）であった。この試験では 0.3 μmol/L（0.2 μg/mL）の濃度で心室頻拍が 1/6 例にみられたが，濃度依存性はなかった。しかし，摘出ウサギ左心室 wedge 標本において，ベダキリンは 10 μmol/L（5.6 μg/mL）まで，M2 は 1 μmol/L（0.5 μg/mL）まで，有意な影響を及ぼさなかった。摘出ウサギランゲンドルフ灌流心において，ベダキリンは 10 μmol/L（5.6 μg/mL）で冠血流量を減少させたため，高濃度で血管収縮が生じる可能性がある。事実，麻酔モルモットにおいて，ベダキリンは 1.25 mg/kg 以上で一過性の血圧上昇を示した。無麻酔イヌにおいては，ベダキリンは同程度の曝露量（1.76 μg/mL）で全身血管抵抗の増加傾向を示したが，血圧を上昇させず，心電図波形にも影響を及ぼさなかった。

ベダキリンフマル酸塩を用いたイヌ 2 及び 6 カ月間反復投与機序検討試験において，投与 8 週に 40 mg/kg/日群で QTc 間隔延長がみられた。しかし，20 mg/kg/日へ減量後，投与 13 週には QTc 間隔の延長は認められなかった。投与 6 カ月目の検査では心電図波形への影響は認められなかった。心拍数及び QT 又は QTc 間隔の変化は，心筋毒性を示す血清 cTnI 濃度の増加及び心臓の病理組織学的変化（心筋の軽微な単細胞変性及び軽微なリンパ・組織球浸潤）とともに観察された。10 mg/kg/日の連日投与及び 140 mg/kg 週 2 回投与では，6 カ月間の投与期間中に QT 間隔又は心拍数への影響は認められなかった。140 mg/kg 週 2 回投与群では，40/20 mg/kg/日群と同様な心臓の病理組織学的所見がみられ，試験期間を通して cTnI 濃度の増加が認められた。イヌ 9 カ月間投与毒性試験（0，2，6，18 mg/kg/日）では，QT 間隔又は心拍数の変化並びに心臓の病理組織学的所見は認められなかった【2.6.6.3.13】。

テレメトリー装着イヌにおいて，ベダキリン 100 mg/kg/日（7 日間経口投与）と MFLX 100 mg/kg（投与 7 日に単回投与）を併用投与したが，MFLX 単独群と同程度の QTc 間隔延長を示した。

2.6.2.6.2.2 呼吸系に及ぼす影響

テレメトリー装着イヌにおいて，ベダキリンは 160 mg/kg まで投与しても呼吸系に影響を及ぼさなかった（ベダキリンの血漿中濃度 4.9 μg/mL）。

2.6.2.6.2.3 中枢神経系に及ぼす影響

ラット Irwin 変法において，ベダキリンは 200 mg/kg まで投与しても中枢神経系に影響を及ぼさなかった。また，遅発性神経毒性の懸念はなかった。

テレメトリー装着無麻酔イヌにおいて，ベダキリンは 160 mg/kg まで投与しても自発運動量に影響を及ぼさなかった（ベダキリンの血漿中濃度 4.9 μg/mL）。

2.6.2.6.3 まとめ

副次的薬理試験及び安全性薬理試験の結果から，ベダキリンが呼吸系及び中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

ベダキリン及び M2 は，低濃度から I_{Kr} 及び I_{Ks} 電流を阻害したが，*in vitro* 試験並びにモルモット及びイヌの *in vivo* 試験で心筋細胞の再分極遅延を示唆する結果は得られなかった。しかし，イヌ 2 及び 6 カ月間反復投与機序検討試験の高用量では QTc 間隔延長及び心筋細胞の軽微な変性が認められた。また，イヌにベダキリンと MFLX を併用投与した試験において，3 例でベダキリン投与 6 日目に QT 及び QTc 間隔のわずかな延長がみられた。

以上の安全性薬理試験及びイヌ 2 及び 6 カ月間反復投与機序検討試験の結果から，ヒトにおいてベダキリンが QT 間隔延長を誘発する可能性は否定できない。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

該当資料なし

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験

一覧表

被験物質：TMC207

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
2.7.2.4 に記載					
副次的薬理試験					
受容体結合	受容体, イオンチャネル, トランスポーター	*In vitro*	[redacted]	TMC207-870293	4.2.1.2.1
安全性薬理試験					
In vitro 試験					
心血管系	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	Janssen	TMC207-CPF989	4.2.1.3.1
	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	Janssen	TMC207-NC197	4.2.1.3.2
	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	Janssen	TMC207-NC202	4.2.1.3.3
	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	Janssen	TMC207-NC227	4.2.1.3.4
	KvLQT1/minK 発現 CHO	*In vitro*	Janssen	TMC207-NC198	4.2.1.3.5
	KvLQT1/minK 発現 CHO	*In vitro*	Janssen	TMC207-NC203	4.2.1.3.6
	摘出モルモット右心房	*In vitro*	Janssen	TMC207-4133606	4.2.1.3.7
	摘出モルモット右心房	*In vitro*	Janssen	TMC207-NC200	4.2.1.3.8
	摘出モルモット右心房	*In vitro*	Janssen	TMC207-NC204	4.2.1.3.9
	摘出ウサギランゲンドルフ灌流心	*In vitro*	[redacted]	TMC207-1893592	4.2.1.3.10
	摘出ウサギ左心室 wedge 標本	*In vitro*	[redacted]	TMC207-NC201	4.2.1.3.11
	摘出ウサギ左心室 wedge 標本	*In vitro*	[redacted]	TMC207-NC205	4.2.1.3.12
In vivo 試験					
心血管系	麻酔モルモット/Dunkin Hartley	静脈内投与	Janssen	TMC207-CPF732	4.2.1.3.13
心血管系	無麻酔イヌ/ beagle	経口	Janssen	TMC207-CPF761	4.2.1.3.14

（続く）

一覧表

被験物質：TMC207

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
心血管系，呼吸系及び自発運動量[a]	無麻酔イヌ/ beagle	経口	[redacted]	TMC207-Exp6115	4.2.1.3.15
心血管系[a]	無麻酔イヌ/ beagle	経口	[redacted]	TMC207-1408-008	4.2.1.3.16
中枢神経系 (Irwin 変法)[a]	ラット/Sprague Dawley	経口	Janssen	TMC207-Exp6201	4.2.1.3.17
薬力学的薬物相互作用試験					
該当資料なし					

[a]：GLP 適合試験, CHO: チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株, HEK293: ヒト胎児腎細胞株, hERG: ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.7.2.4 に記載

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：TMC207

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	記載箇所
受容体結合	受容体, イオンチャネル, トランスポーター	*In vitro*	10 µmol/L	2	阻害：ヒスタミン 2 受容体 (87%), ナトリウムチャネル (71%), ドパミントランスポーター (54%)	不適	4.2.1.2.1

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：TMC207

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	記載箇所
心血管系	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	TMC207 0.1, 0.3, 3 µmol/L (0.06 - 1.7 µg/mL) (溶媒: 0.1% DMSO)	3-4	I_{Kr} 電流阻害 0.1 µmol/L: 14% 0.3 µmol/L: 19% 3 µmol/L: 36% (% net effect)	不適	4.2.1.3.1
心血管系	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	TMC207 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 µmol/L (0.006 - 1.7 µg/mL) (溶媒: 0.3% DMSO)	5	I_{Kr} 電流阻害 (IC_{50}: 0.37 µmol/L = 0.2 µg/mL) 0.01 µmol/L: 6% 0.03 µmol/L: 11% 0.1 µmol/L: 27% 0.3 µmol/L: 47% 1 µmol/L: 65% 3 µmol/L: 79% (% net effect) 3 µmol/L 作用時の回収率は 39%	不適	4.2.1.3.2
心血管系	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	M2 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 µmol/L (0.005 - 1.6 µg/mL) (溶媒: 0.3% DMSO)	5	I_{Kr} 電流阻害 (IC_{50}: 0.92 µmol/L) 0.01 µmol/L: 6% 0.03 µmol/L: 12% 0.1 µmol/L: 17% 0.3 µmol/L: 31% 1 µmol/L: 55% 3 µmol/L: 84% (% net effect) 1 及び 3 µmol/L 作用時の回収率はそれぞれ 0.5 及び 0.6%	不適	4.2.1.3.3

（続く）

被験物質：TMC207

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	記載箇所
心血管系	hERG 発現 HEK293	*In vitro*	M2 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 µmol/L (0.005 - 1.6 µg/mL) (溶媒: 0.3% DMSO)	5-7	I_{Kr} 電流阻害 (IC_{50}: 0.45 µmol/L= 0.24 µg/mL) 0.01 µmol/L: 8% 0.03 µmol/L: 9% 0.1 µmol/L: 21% 0.3 µmol/L: 31% 1 µmol/L: 68% 3 µmol/L: 90% (% net effect) 0.03, 0.3 及び 3 µmol/L 作用時の回収率はそれぞれ 5, 11 及び 17%	不適	4.2.1.3.4
心血管系	KvLQT1/minK 発現 CHO	*In vitro*	TMC207 0.003, 0.1, 1, 3, 10 µmol/L (0.002 - 5.6 µg/mL) (溶媒: 0.3% DMSO)	5-6	I_{Ks} 電流阻害 0.003 µmol/L: 13% 0.1 µmol/L: 20% 1 µmol/L: 27% 3 µmol/L: 32% 10 µmol/L: 26% (% net effect) 0.1, 1, 3 及び 10 µmol/L 作用時の回収率はそれぞれ 22, 44, 45 及び 51%	不適	4.2.1.3.5
心血管系	KvLQT1/minK 発現 CHO	*In vitro*	M2 0.3, 1, 3 µmol/L (0.2 - 1.6 µg/mL) (溶媒: 0.3% DMSO)	5-6	I_{Ks} 電流阻害 0.3 µmol/L: 10% 1 µmol/L: 17% 3 µmol/L: 37% (% net effect) 3 µmol/L 作用時の回収率は 0.6%	不適	4.2.1.3.6
心血管系	摘出モルモット右心房	*In vitro*	TMC207 1, 3, 10 µmol/L (0.6 - 5.6 µg/mL) (溶媒: 0.01 - 0.1% DMSO)	3F	心筋の収縮率及び収縮力に影響なし ERF に影響なし	不適	4.2.1.3.7

（続く）

被験物質：TMC207

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	記載箇所
心血管系	摘出モルモット右心房	*In vitro*	TMC207 1, 3, 10 µmol/L (0.6 - 5.6 µg/mL) (溶媒: 0.01 - 0.1% DMSO)	6F	心筋の収縮率及び収縮力に影響なし ERF に影響なし 10 µmol/L 作用時の回収率は 51%	不適	4.2.1.3.8
心血管系	摘出モルモット右心房	*In vitro*	M2 1, 3, 10 µmol/L (0.5 - 5.4 µg/mL) (溶媒: 0.01 - 0.1% DMSO)	3F	1, 3 及び 10 µmol/L で収縮力は, ベースラインのそれぞれ 98.9, 97.3 及び 97.8 % であった（それぞれの 95%予測区間：80 - 95, 68 - 91, 61 - 90） 収縮率及び ERF に影響なし 10 µmol/L 作用時の回収率は 19%	不適	4.2.1.3.9
心血管系	摘出ウサギランゲンドルフ灌流心	*In vitro*	TMC207 0.1, 0.3, 1, 3, 10 µmol/L (0.06 - 5.6 µg/mL) (溶媒: 0.1% DMSO)	6F	0.1, 0.3, 1, 3 µmol/L: APD_{60}, APD triangulation, APD 逆頻度依存性に影響なし 10 µmol/L: ↑ APD 不安定性, ↓冠血流量, ↑ 心室内伝導時間 (3/6), 心室細動 (1/6)	不適	4.2.1.3.10
心血管系	摘出ウサギ左心室 wedge 標本	*In vitro*	TMC207 0.01, 0.1, 1, 10 µmol/L (0.006 - 5.6 µg/mL) (溶媒: 0.1% DMSO)	6F	QT 間隔, QRS 間隔, QRS 心拍依存性, Tp-Te, rTp-Te, TdP スコア及び FC に影響なし EAD, 電気刺激不反応, 心室頻拍, 心室細動及び TdP なし	不適	4.2.1.3.11
心血管系	摘出ウサギ左心室 wedge 標本	*In vitro*	M2 0.01, 0.1, 1, 10 µmol/L (0.005 - 5.4 µg/mL) (溶媒: 0.1% DMSO)	6F	10 µmol/L: ↓ QT 間隔 (-12% net effect). QRS 間隔, QRS 心拍依存性, Tp-Te, rTp-Te, TdP スコア及び FC に影響なし EAD, 電気刺激不反応, 心室頻拍, 心室細動及び TdP なし	不適	4.2.1.3.12

（続く）

被験物質：TMC207

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	記載箇所
心血管系	麻酔モルモット/Dunkin Hartley	静脈内累積 15分間隔	TMC207 0.16, 0.32, 0.64, 1.25, 2.5 mg/kg (溶媒: 20%HP-β-CD)	7F	PQ間隔, QRS間隔及びECG波形に影響なし 0.16 mg/kg投与開始時: 心拍数増加 0.64 mg/kg投与開始時: QT間隔短縮 1.25 mg/kg投与開始時:一過性の血圧上昇, QTc間隔短縮 中央値 C_{max} = 3.6 µg/mL (2.5 mg/kg投与後)	不適	4.2.1.3.13
心血管系	無麻酔イヌ/beagle	経口	TMC207 20 mg/kg (溶媒: 20%HP-β-CD)	4F	全身血管抵抗増加, 1回拍出量及び心拍出量減少 中央値 C_{max} = 1.8 µg/mL (投与4時間後)	不適	4.2.1.3.14
心血管系, 呼吸系, 自発運動量	無麻酔イヌ/beagle	経口	TMC207 0, 10, 40, 160 mg/kg (溶媒: 40%HP-β-CD)	4M	自発運動量に影響なし 10 mg/kg: 影響なし 40, 160 mg/kg: 僅かなPQ間隔短縮 160 mg/kg: P波幅延長 10, 40及び160 mg/kgの C_{6h}は, それぞれ0.8, 1.8及び4.9 µg/mL, $AUC_{0\text{-}6h}$は, それぞれ5.0, 10.1及び18.3 µg.h/mL	適	4.2.1.3.15
心血管系	無麻酔イヌ/beagle	経口 TMC207 7日間反復 MFLX単回投与 (7日目)	TMC207 100 mg/kg (溶媒: 40%HP-β-CD) MFLX 100 mg/kg (溶媒: 0.5% sodium carboxymethyl-cellulose)	2M/2F: 0/0 2M/2F: 0/MFLX 3M/3F: TMC207/MFLX	死亡例なし 体重, 体温, 血圧, 心拍数, RR間隔, PR間隔, QRS間隔, R波幅に影響なし 0/MFLX, TMC207/MFLX投与7日目：QT及びQTc間隔延長(約15%) 3例で, TMC207の6日間単独投与でQT及びQTc間隔の延長, 7日目にTMC207及びMFLX併用投与でMFLX単独投与と比較して高いQT及びQTc間隔延長	適	4.2.1.3.16
中枢神経系	ラット/Sprague Dawley	経口	TMC207 0, 50, 200, 800 mg/kg (溶媒: 40%HP-β-CD)	5M	全用量で, 死亡例及び遅発性神経毒性作用なし 50及び200 mg/kg: 影響なし 800 mg/kg: 自発運動量の増加, 警戒性の亢進, 驚愕反応の消失, 自律神経系への影響, 体温低下, 呼吸数低下	適	4.2.1.3.17

APD: 活動電位持続時間, CHO: チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株, C_{max}: 最高血漿中濃度, DMSO = dimethylsulfoxide, EAD: 早期後脱分極, ECG: 心電図, ERF: 有効不応期, F: 雌, GLP = good laboratory practice, HEK293: ヒト胎児腎細胞株, hERG: ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子, HP-β-CD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrine, IC_{50}: 50%阻害濃度, I_{Kr}: 急速活性型遅延整流カリウム電流, I_{Ks}: 緩徐活性型遅延整流カリウム電流, M:雄, MFLX:モキシフロキサシン, net effect: 対照群の値で補正した正味の値, TdP = torsade des pointes

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし