ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.4　非臨床試験の概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 5
2.4.2　薬理試験 5
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.4　毒性試験 10
2.4.5　総括及び結論 15
2.4.6　参考文献 19

表目次

表 2.4.4-1　反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係 (発現投与量) 10
表 2.4.4-2　反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係 (無毒性量/無影響量) 11
表 2.4.4-3　生殖発生毒性試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比較 . 13

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
トルテロジン	Tolterodine tartrate：酒石酸トルテロジン(JAN) 国内外で承認されているムスカリン受容体拮抗薬
ダリフェナシン	Darifenacin hydrobromide：臭化水素酸ダリフェナシン(JAN) 海外で承認されているムスカリン受容体拮抗薬
A_{50}	アミオダロンにより蓄積する脂質量の 50%を蓄積させる濃度
Ames 試験	細菌を用いる復帰突然変異試験(医薬品 GLP)又は微生物を用いる変異原性試験(労働安全衛生法 GLP)
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度曲線下面積
BA	Bioavailability：生物学的利用能
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
BLQ	Below the limit of quantitation：定量下限未満
bpm	Beats per minute：1 分間あたりの心拍数(単位)
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate：環状アデノシン一リン酸
CHO or CHO-K1 細胞	Chinese hamster ovary cell：チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞
CL_p	Plasma clearance：血漿クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration： 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクロム P450
DBP	Diastolic blood pressure：拡張期血圧
EC_{50}	Half maximal (50%) effective concentration：50%有効濃度
EDC・HCl	1-Ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimide 塩酸塩
E_{max}	Maximum effect：最大効果(ここでは最大収縮抑制率)
FOB	Functional observation battery：機能観察総合評価
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
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell：ヒト胎児腎臓由来株化細胞
HepG2 細胞	Human hepatocellular carcinoma cell：ヒト肝癌由来株化細胞
hERG	Human ether-à-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流性カリウムチャネル遺伝子
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography-radioactivity detection：高速液体クロマトグラフィー・放射能検出法
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%抑制濃度
ICH	International council for harmonization of technical requirement for pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日、生審査発 1110 第 3 号)
ICH Q3A ガイドライン	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日、医薬審発第 1216001 号)

略語及び専門用語	用語の説明
ICH Q3B ガイドライン	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日、医薬審発第 0624001 号)
ICH S7A ガイドライン	「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日、医薬審発第 902 号)
ICH S7B ガイドライン	「ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT 間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日、薬食審査発第 1023 第 4 号)
^{125}I-CYP	^{125}I-cyanopindolol：^{125}I-シアノピンドロール
I_{Kr}	Rapidly activating delayed rectifier potassium current：急速活性型遅延整流性カリウム電流
I_{Ks}	Slowly activating delayed rectifier potassium current：緩徐活性型遅延整流性カリウム電流
I_{Na}	Sodium current：ナトリウム電流
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー
LSC	Liquid scintillation counting：液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
MBP	Mean blood pressure：平均血圧
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク
PR 間隔	PR interval on ECG, representing atrioventricular conduction time：12 誘導心電図の PR 間隔、房室伝導時間を示す
QRS 間隔	QRS complex on ECG, representing ventricular depolarization： 12 誘導心電図の QRS 波の間隔、心室伝導時間を示す
QT 間隔	QT interval on ECG, measured from beginning of QRS complex to end of T wave, representing electrical depolarization and repolarization of ventricles：12 誘導心電図の QT 間隔、QRS 波の開始から T 波終末点までの長さ、心室の電気的脱分極/再分極時間を示す
QTci 間隔	Individual corrected QT interval：Miyazaki の個体別補正により補正された QT 間隔
RR 間隔	RR interval on ECG, representing instantaneous heart rate：12 誘導心電図の RR 間隔、瞬間心拍数を示す
SBP	Systolic blood pressure：収縮期血圧
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoric acid P^2-β-D-glucopyranuronosyl ester：ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	UDP (Uridine 5'-diphosphoric acid)-glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vd_{ss}	Volume of distribution：分布容積

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　薬理試験計画の概要

効力を裏付ける試験として、ビベグロンのβアドレナリン受容体に対する親和性及び刺激作用並びに膀胱機能に対する作用を評価した。

副次的薬理試験として、164 種の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用、並びにリン脂質症を惹起する性質があるかどうかを評価した。

安全性薬理試験は ICH S7A 及び ICH S7B ガイドラインに準拠して、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系について評価した(GLP 試験、主要項目：一般症状観察、hERG 電流に対する作用及びアカゲザルテレメトリー法による心血管系並びに呼吸器系機能評価)。また、消化管運動に対する作用、反復投与による心血管系及び体温への作用、並びにビベグロンとムスカリン受容体拮抗薬の併用投与による心血管系への作用も評価した。

2.4.1.2　薬物動態試験計画の概要

ビベグロンを投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄の特徴を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルで *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。これらの試験で使用した動物種はいずれもビベグロンの薬理及び毒性試験で使用された種と同じであり、毒性試験と同様に臨床での投与経路である経口投与を主体とした。一部試験では、薬物動態を検討するため、他の投与経路を適宜選択した。

吸収については、ラット、イヌ及びサルで経口又は静脈内投与試験を実施した。

分布については、ラットを用いた経口投与後の定量的全身オートラジオグラフィーを実施した。さらに、胎盤通過性、血漿中タンパク結合率(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト)、血球移行率(ラット、イヌ、サル及びヒト)を検討した。

代謝については、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いて代謝物を検索し、また、ラット及びサルで経口又は静脈内投与後の代謝物を検索した。

排泄については、ラット及びサルで経口又は静脈内投与試験を実施した。さらに、ラットで腸肝循環及び乳汁中への排泄を検討した。

薬物動態学的薬物相互作用については、CYP 及びトランスポーターに関して検討した。

2.4.1.3　毒性試験計画の概略

マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、ラットを用いた光毒性試験、不純物の毒性試験、並びにムスカリン受容体拮抗薬との併用投与毒性試験を実施した。なお、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに基づき評価した結果、安全性確認の必要な不純物はなかったが、ICH M7 ガイドラインを参考に DNA 反応性不純物の評価を行った。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1　βアドレナリン受容体に対する結合作用及び刺激作用(*in vitro*)

ヒト β_1、β_2 又は β_3 アドレナリン受容体を安定発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて受容体結合実験を実施した結果、βアドレナリン受容体の放射性同位体リガンドである ^{125}I-CYP の結合に対して、ビベグロンのヒト β_1、β_2 及び β_3 アドレナリン受容体に対する IC_{50} 値はそれぞれ>20000、>20000 及び 193 nmol/L であり、ビベグロンはヒト β_3 アドレナリン受容体に対して高い親和性を示した(2.6.2.2.1.1)。

ヒト β_1、β_2 又は β_3 アドレナリン受容体を安定発現させた CHO 細胞を用いて、細胞内の cAMP 濃度を指標として各 β アドレナリン受容体サブタイプに対する刺激作用を評価した。ヒト β_3 アドレナリン受容体発現細胞におけるビベグロンの cAMP 上昇作用の EC_{50} 値は 1.1 nmol/L であり、その固有活性(完全作動薬であるイソプロテレノールの最大反応を 100%としたときの相対値)は 84%であった。ビベグロンのヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体発現細胞における cAMP 上昇作用の EC_{50} 値はともに>10000 nmol/L であり、ヒト β_1 又は β_2 に対するヒト β_3 アドレナリン受容体への選択性は 9000 倍を超えることが示された(2.6.2.2.1.2)。

ラット、イヌ及びアカゲザルの β_3 アドレナリン受容体をそれぞれ安定発現させた CHO 細胞を用いて、細胞内 cAMP 濃度を指標として各種動物の β_3 アドレナリン受容体に対するビベグロンの刺激作用を検討した結果、ビベグロンの cAMP 上昇作用の EC_{50} 値はラット、イヌ及びアカゲザルでそれぞれ、86、11 及び 1.7 nmol/L であり、ヒトと比較してアカゲザルでほぼ同程度であったが、イヌでは約 10 倍、ラットでは約 80 倍高値を示した。また、固有活性はラット、イヌ及びアカゲザルでそれぞれ 83、82 及び 108%であった(2.6.2.2.1.3)。

ビベグロンは 0.01～3 μmol/L で、フィールド電気刺激によるヒト摘出膀胱組織の収縮を濃度依存的に抑制した。ビベグロンの EC_{50} 値は 43 nmol/L であり、最大収縮抑制率(E_{max})は 64%であった(2.6.2.2.1.4)。

2.4.2.1.2　膀胱機能に対する作用(*in vivo*)

ケタミン麻酔下の雌性アカゲザルにおいて、ビベグロンの静脈内投与により 0.03 mg/kg から膀胱容量増加作用が認められた。排尿圧に対しては 0.3 mg/kg より低下作用が認められ、排尿圧に影響を与えるビベグロンの用量は膀胱容量に影響を与える用量より高用量であった。また、ビベグロンは過活動膀胱の既存の治療薬であるムスカリン受容体拮抗薬のトルテロジン及びダリフェナシン(国内未承認)との併用投与(静脈内投与)により、単剤と比べて膀胱容量を増加させた(2.6.2.2.2.1)。

無麻酔下の雌性カニクイザルにおいて、ビベグロン及びミラベグロンの静脈内投与は共に 0.1 mg/kg から膀胱容量増加作用が認められ、1 又は 3 mg/kg 付近で最大作用を示し、両薬剤の用量反応曲線はほぼ同じであった。また、ビベグロン及びミラベグロン共に、排尿圧に対してほとんど影響を与えなかった(2.6.2.2.2.2)。

2.4.2.2　副次的薬理試験

164 種の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対するビベグロンの作用を検討した結果、ヒトセロトニントランスポーターにおいてのみ 10 μmol/L の濃度で 89%の結合活性を示した。ヒトセロトニントランスポーターを発現させた HEK293 細胞におけるビベグロンのセロトニン取り込みに対する IC_{50} 値は>9.5 μmol/L であった(2.6.2.3.1)。

ビベグロンにリン脂質症を惹起する性質があるかどうかを評価するため、HepG2 細胞を用いてアミオダロン 10 μmol/L により蓄積する脂質量の 50%を蓄積させるビベグロンの濃度(A_{50})を算出した結果、A_{50} は>70 μmol/L であった(2.6.2.3.2)。

2.4.2.3　安全性薬理試験

ビベグロンの安全性薬理試験としてコアバッテリー試験、フォローアップ試験及び補足的安全性薬理試験を実施した。コアバッテリー試験は、ICH ガイドライン(ICH S7A 及び ICH S7B)に準拠して GLP 適合試験を実施した。また、フォローアップ試験及び補足的安全性薬理試験は非 GLP 試験として実施した。

2.4.2.3.1　コアバッテリー試験

2.4.2.3.1.1　中枢神経系に及ぼす影響

ビベグロン 2、20 及び 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与した毒性試験における投与 1 日目の SD 系ラットを用いた FOB において、2 mg/kg では一般症状及び行動に影響はみられなかった。20 mg/kg 以上の投与では自発運動量の減少、異常姿勢及び異常歩行、1000 mg/kg では、眼瞼閉鎖、筋緊張の低下、縮瞳、あえぎ呼吸、腹臥位及び体温低下が認められた(2.6.2.4.1.1)。

2.4.2.3.1.2　心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

2.4.2.3.1.2.1　hERG チャネルに対する作用

hERG チャネルを安定発現させた CHO-K1 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法で測定した hERG 電流をビベグロンは 101 µmol/L で 21%抑制した(2.6.2.4.1.2.1)。これは、心筋イオンチャネルに対する影響で評価した hERG 電流に対する作用と同程度であった(2.4.2.3.2.1)。

2.4.2.3.1.2.2　無麻酔アカゲザルを用いた心血管系及び呼吸器系に対する作用

無麻酔下のアカゲザルを用いた単回漸増経口投与テレメトリー試験で、ビベグロン 2.5、15 及び 135 mg/kg は、心拍数の増加、呼吸数の増加、体温の上昇を示した。呼吸数の増加は体温の上昇に伴う代謝促進により生じたものと考えられた。また、心拍数の増加に伴い 15 及び 135 mg/kg では PR 間隔の短縮がみられ、2.5、15 及び 135 mg/kg では QT 間隔の短縮がみられた。また、135 mg/kg のみ呼吸深度の増加、DBP の上昇及び QRS 間隔の延長が認められた。2.5、15 及び 135 mg/kg では溶媒対照群と比較して QTci 間隔(個体別補正)の延長が認められたが、用量に相関のない変化であった。これら QTci 間隔の延長は、心拍数の増加が大きいことから(≥50 bpm の増加)、不十分な QT 間隔の補正によるものと考えられた(2.6.2.4.1.2.2)。

2.4.2.3.2　フォローアップ試験

2.4.2.3.2.1　心筋イオンチャネル(I_{Kr}、I_{Ks} 及び I_{Na})に対する作用

ビベグロン 30 µmol/L は心筋細胞のイオン電流である hERG 電流(I_{Kr})及び緩徐活性型遅延整流性カリウム電流(I_{Ks})に対してほとんど抑制作用を示さなかったが、ナトリウム電流(I_{Na})に対しては、0.2 Hz の刺激時に 14%、3 Hz 時に 28%と頻度依存的な抑制を示した(2.6.2.4.2.1)。

2.4.2.3.2.2　ビベグロン反復経口投与による心血管系及び体温に対する作用

無麻酔下のアカゲザルを用いたテレメトリー試験で、ビベグロン 20 mg/kg の 4 日間反復経口投与による心血管系及び体温への影響を評価した。投与 1～4 日目の血圧パラメータ(SBP、DBP 及び MBP)に変化はみられなかった。投与 1 日目と投与 2～4 日目の比較からビベグロンの心拍数増加及び体温上昇作用に対する急性耐性(タキフィラキシー)が観察された。また、溶媒対照群と比較して、投与 1～4 日目の QTci 間隔への影響及び QT：RR 間隔の関係に変化がみられなかったことから、ビベグロンの 20 mg/kg を反復投与しても心室の脱分極/再分極に影響しないことが示唆された(2.6.2.4.2.2.1 及び 2.6.2.4.2.2.2)。

2.4.2.3.2.3　ビベグロンとムスカリン受容体拮抗薬の併用による影響

アカゲザルを用いたテレメトリー試験で、ビベグロン 20 mg/kg とムスカリン受容体拮抗薬(トルテロジン又はダリフェナシン)を併用経口投与し、心血管系への作用を評価した。

無麻酔下のアカゲザルの単回経口投与試験でビベグロン 20 mg/kg とトルテロジン 20 mg/kg の併用により、それぞれが持つ心血管系への作用に影響を及ぼすことはなかった(2.6.2.4.2.3.1)。

無麻酔下のアカゲザルの単回経口投与試験でビベグロン 20 mg/kg とダリフェナシン 20 mg/kg の併用により、血圧上昇がみられたことを除き、それぞれが持つ心血管系への作用に影響を及ぼすことはなかった(2.6.2.4.2.3.2)。

2.4.2.3.3　補足的安全性薬理試験

2.4.2.3.3.1　消化器系に及ぼす影響

ビベグロン 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与した SD 系ラットを用いた評価で、100 mg/kg までの経口投与ではラットの小腸輸送能に影響を与えなかったが、300 mg/kg では有意な抑制作用を示した(2.6.2.4.3.1)。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

薬物動態試験の薬物濃度は LC-MS/MS を用いて測定し、放射性同位元素標識体を用いた試験では LSC 及び HPLC-RAD も用いて測定した。毒性試験の TK 測定で、血漿中ビベグロン濃度はバリデートされた LC-MS/MS により定量した。

2.4.3.2　吸収

雄性 SD 系ラットにビベグロンを単回経口投与(2 mg/kg)したとき、血漿中ビベグロンは 0.08 時間で C_{max} (0.265 μmol/L)に達し、BA は 20%であった。

雄性ビーグル犬にビベグロンを単回経口投与(2 mg/kg)したとき、血漿中ビベグロンは 0.25～1 時間で C_{max} (0.215 μmol/L)に達し、BA は 44%であった。

雄性アカゲザルにビベグロンを単回経口投与(2 mg/kg)したとき、血漿中ビベグロンは 2～4 時間で C_{max} (0.102 μmol/L)に達し、BA は 23%であった。

雄性カニクイザルにビベグロンを単回経口投与(2 mg/kg)したとき、血漿中ビベグロンは 0.25～1 時間で C_{max} (0.702 μmol/L)に達し、BA は 46%であった。

ICR 系マウス、SD 系ラット及びカニクイザルを用いて経口投与で TK を検討したところ、血漿中曝露量は用量比以上に増加したが、用量の増加に伴い増加比は低下した。いずれの動物種でも血漿中ビベグロン濃度に明確な性差は認められず、顕著な蓄積も認められなかった(2.6.4.3.2)。

2.4.3.3　分布

有色ラットに[^{14}C]ビベグロン 5 mg/kg を単回経口投与したところ、[^{14}C]ビベグロンは速やかに吸収され、様々な組織へ広範囲に分布した(2.6.4.4.1)。多くの組織で、投与後 2 時間に最大濃度となった後、組織中放射能濃度は時間の経過とともに低下し、大部分の組織中放射能は投与後 168 時間までに BLQ まで低下したが、眼球、ぶどう膜、髄膜、包皮腺及び精巣は投与後 840 時間でも放射能を検出した。なお、脳室以外の中枢神経系組織では放射能が検出されなかったことから、ビベグロン及びその代謝物は血液脳関門を通過しにくいことが示唆された。また、眼の有色組織では放射能が緩徐に減少するため、メラニン色素への結合が示唆された。

妊娠ラットに[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を単回経口投与したところ、[^{3}H]ビベグロン由来の放射能は、血液胎盤関門を通過し胎児へ移行したが、その程度は低かった(2.6.4.4.2)。

[^{3}H]ビベグロンの血漿中タンパク結合率は、いずれの種でも検討した濃度範囲で一定であり、ICR 系マウスで 42.1%、rasH2 系マウスで 63.0%、ラットで 80.1%、ウサギで 93.3%、イヌで 59.9%、アカゲザルで 50.2%、カニクイザルで 44.1%及びヒトで 50.5%であった(2.6.4.4.3)。

[^{3}H]ビベグロンの血液/血漿濃度比は、ラット、イヌ、サル及びヒトで 0.7～1.1 であり、いずれ

の種でも検討した濃度範囲でほぼ一定であった(2.6.4.4.4)。

2.4.3.4　代謝

ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームでの[^{3}H]ビベグロンの代謝率は 4% (ヒト)～23%(サル)の範囲であり、ヒトで最も安定であった。ヒト肝ミクロソームで認められたすべての代謝物(M1～M6)がマウス、ラット、イヌ及びアカゲザルでも認められた(2.6.4.5.1)。

ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞での[^{3}H]ビベグロンの代謝率は 10% (ヒト)～36% (サル)の範囲であり、ヒトで最も安定であった。ヒト肝細胞では 3 種の酸化代謝物(M3、M4 及び M6)が認められ、それらはラット、イヌ及びサルでも認められた(2.6.4.5.1)。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用い、UDPGA 存在下でビベグロンを代謝したときの M35 及び M36 の生成を確認したところ、M35 はウサギ、イヌ、サル及びヒトで認められ、M36 はすべての動物種で認められた。また、ビベグロンをマウスに経口投与(100 mg/kg)したときの血漿中で M35 及び M36 が確認された。

[^{14}C]ビベグロンをラットに経口(10 mg/kg)及び静脈内(5 mg/kg)投与したとき、血漿中の主な放射能は未変化体であり、主要な代謝物は M17 であった。尿及び糞中でも主な放射能は未変化体であり、代謝物の排泄量は、いずれも投与放射能の 10%未満であった(2.6.4.5.2.1)。

[^{14}C]ビベグロンをサルに経口(25 mg/kg)及び静脈内(0.5 mg/kg)投与したとき、いずれの投与経路でも、血漿中の主な放射能は未変化体であり、主要な代謝物は M7 及び M17 であった。胆汁中放射能の半分程度が M31 であったが、尿及び糞中の主な放射能は未変化体であった(2.6.4.5.2.2)。

ヒトで検出された血漿中代謝物(M4、M7、M17、M35 及び M36)は非臨床試験で存在が確認され、M7 (*O*-グルクロン酸抱合体)及び M35 (*N*-カルバモイルグルクロン酸抱合体)はヒト血漿中でビベグロンに関連するすべての物質の曝露量の 10%を超える可能性があるが、いずれも毒性学的な懸念のないグルクロン酸抱合体であった。

2.4.3.5　排泄

[^{14}C]ビベグロンをラットに経口(10 mg/kg)又は静脈内(5 mg/kg)投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁、尿及び糞中の放射能回収率は、静脈内投与後でそれぞれ 30.0%、34.7%及び 18.9%、経口投与後でそれぞれ 25.9%、25.9%及び 32.6%であった。放射能の総回収率は、静脈内投与後では 86.7%、経口投与後では 85.7%であった(2.6.4.6.1.1)。

[^{14}C]ビベグロンをサルに経口(25 mg/kg)又は静脈内(0.5 mg/kg)投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁、尿及び糞中の放射能回収率は、静脈内投与後はそれぞれ 46.6%、31.1%及び 7.4%、経口投与後はそれぞれ 25.4%、13.4%及び 41.7%であった。放射能の総回収率は、静脈内投与後では 86.6%、経口投与後では 81.4%であった(2.6.4.6.1.2)。

[^{3}H]ビベグロンを用いて、ラットで腸肝循環を検討したところ、少なくとも投与した放射能の約 15%が再吸収され、ビベグロン由来成分が腸肝循環を受けることが示唆された(2.6.4.6.2)。

分娩後の哺育中ラットに[^{3}H]ビベグロンを単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が認められたが、最高濃度は血漿中の C_{max} よりも低かった。乳汁中からの消失は血漿と同様の推移を示し、投与後 24 時間の乳汁中放射能濃度は最高濃度の約 1/4 であった(2.6.4.6.3)。

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

ビベグロンは、主なヒト CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)の可逆的阻害剤ではなく(IC_{50} 値 >100 μmol/L)、CYP3A4 の時間依存的阻害剤でもなかった(2.6.4.7.1)。ビベグロンは少なくとも 20 μmol/L まで CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増大さ

せなかった(2.6.4.7.2)。

ビベグロンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用を示さなかった(IC_{50} 値 >100 又は 300 µmol/L) (2.6.4.7.3 及び 2.6.4.7.5)。MATE1、MATE2-K、OCT1 及び OCT2 に対して阻害作用を有し、IC_{50} 値はそれぞれ 6.54、84.7、23 及び 36 µmol/L であったが、いずれも臨床における血漿中濃度に対して十分高かった(2.6.4.9)。また、ビベグロンは、BCRP、OAT1 及び OAT3 の基質ではなかったが、P-gp の基質であることが示唆された(2.6.4.7.4、2.6.4.7.5 及び 2.6.4.7.6)。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していないが、ラット及びカニクイザル(以下、サル)の反復投与毒性試験にて評価した。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床血中濃度との関係を表 2.4.4-1 及び表 2.4.4-2 に示す。

表 2.4.4-1　反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係 (発現投与量)

主な所見	動物種	投与期間	発現投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (µmol/L)	AUC_{0-24} (µmol·h/L)	臨床曝露量との比	
						C_{max}	AUC
心電図の変化 (QRS 及び PR 間隔の延長)	サル	3 箇月間	1000 [a]	50.0	833	442 [c] / 158 [d]	672 [c] / 318 [d]
			1000/360 [b]	38.4	302	340 [c] / 121 [d]	244 [c] / 115 [d]
		9 箇月間	300	31.6	245	280 [c] / 100 [d]	198 [c] / 94 [d]
器官重量の減少、器官の小型化、卵巣、子宮及び子宮頚部の委縮	ラット	3 箇月間	300	111	809	982 [c] /350 [d]	652 [c] / 309 [d]
肝臓の細胞浸潤	サル	3 箇月間	1000/360 [b]	38.4	302	340 [c] / 121 [d]	244 [c] / 115 [d]
		9 箇月間	300	31.6	245	280 [c] / 100 [d]	198 [c] / 94 [d]

a：投与開始後 3 週に実施(360 mg/kg に変更前)
b：投与開始後 3 週に投与量を変更(1000→360 mg/kg)
c：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.113 µmol/L)及び AUC_{0-24} (1.24 µmol·h/L)(009 試験、2.7.2.2.2.1.2)
d：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.317 µmol/L) 及び AUC_{0-24} (2.62 µmol·h/L)(推定値、2.7.2.3.2)

表 2.4.4-2　反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係 (無毒性量/無影響量)

主な所見	動物種	投与期間	無毒性量/無影響量 (mg/kg/日)	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	臨床曝露量との比	
						C_{max}	AUC
心電図の変化 (QRS 及び PR 間隔の延長)	サル	3 箇月間	120 [a]	14.0	70.3	124 [c] / 44 [d]	57 [c] / 27 [d]
		9 箇月間	100 [a]	9.52	55.0	84 [c] / 30 [d]	44 [c] / 21 [d]
器官重量の減少、器官の小型化、卵巣、子宮及び子宮頚部の委縮	ラット	3 箇月間	12 [a,b]	2.26	15.0	20 [c] / 7.1 [d]	12 [c] / 5.7 [d]
肝臓の細胞浸潤	サル	3 箇月間	120 [a]	14.0	70.3	124 [c] / 44 [d]	57 [c] / 27 [d]
		9 箇月間	100 [a]	9.52	55.0	84 [c] / 30 [d]	44 [c] / 21 [d]

a：無毒性量
b：無影響量
c：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.113 μmol/L)及び AUC_{0-24} (1.24 μmol·h/L)(009 試験、2.7.2.2.2.1.2)
d：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.317 μmol/L) 及び AUC_{0-24} (2.62 μmol·h/L)(推定値、2.7.2.3.2)

心血管系に関して、サルの反復投与毒性試験において、300 mg/kg 以上の群で心電図検査に変化がみられた。すなわち、サル 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.6)では、1000 mg/kg 群の雄で投与 1 時間後又は 24 時間後に心室伝導に対する影響として QRS 間隔の延長又は波形の変形、房室伝導障害として PR 間隔の延長が認められた。1000 mg/kg 群の雌では、不整脈に関連したと考えられる死亡も認められた。しかし、360 mg/kg に減量後では、明らかな心電図の変化はみられず、雄で投与 1 時間後に QRS 間隔の延長がみられたのみであった。心電図検査に変化がみられなかった 120 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ、124 及び 57 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 44 及び 27 倍であった。一方、サル 9 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.7)では、300 mg/kg 群で、試験期間を通して投与 2 時間後に QRS 間隔の延長がみられたが、一過性の変化で投与 24 時間後には消失した。心電図検査に変化がみられなかった 100 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ、84 及び 44 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 30 及び 21 倍であった。両試験では、死亡例が認められた 1000 mg/kg を含むいずれの用量でも、心拍数及び心臓の病理組織学的検査で、ビベグロン投与に関連した変化は認められなかった。また、安全性薬理試験(2.6.2.4.1.2)で、ビベグロンに心血管系への重篤な作用は認められなかった。以上から、ビベグロンのヒトの心血管系に対する安全性の懸念は小さいと考えられた。

器官重量、剖検及び病理組織学的検査では、ラット 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.3)において、300 mg/kg 群の雌雄で体重増加量の減少、腎臓及び下垂体重量の減少が認められた。300 mg/kg 群の雄では脾臓、肝臓及び前立腺重量の減少が、雌では卵巣重量の減少、子宮及び卵巣の小型化、並びに病理組織学的検査では卵巣、子宮及び子宮頚部の萎縮が認められた。この病理組織学的検査では、雌の生殖器で大きさに関連する変化しか認められていないことから、これら器官重量、剖検及び病理組織学的検査の変化は、体重増加量の減少に関連した二次的影響の可能性が考えられ、ビベグロンの直接的作用に関連した変化ではないと推察された。ラット 14 日間反復投与毒性試験(2.6.6.3.2)の 1000 mg/kg 群(C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 2611 及び 4395 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 931 及び 2080 倍)、及びラット 6 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.4)の 180 mg/kg 群(C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 406 及

び 268 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 145 及び 127 倍)の病理組織学的検査では変化が認められなかった。また、これらの変化はマウス及びサルでは認められなかった。さらに、雄及び雌ラットを用いた生殖発生毒性試験(受(授)胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験)の無影響量及び無毒性量が 300 mg/kg/日(C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ、雄 1009 及び 720 倍、雌 956 及び 585 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ、雄 360 及び 341 倍、雌 341 及び 277 倍)であった(2.6.6.6.1 及び 2.6.6.6.2)ことからも毒性学的意義の低い変化と考えられた。

肝臓の細胞浸潤が、サル 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.6)の 1000/360 mg/kg 群の雌雄で単核細胞の浸潤がごく軽度又は軽度の変化として認められた。同試験では、ごく軽度の肝酵素活性(AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)及び ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ))の増加が 1000 mg/kg 群(投与量変更前)の雌雄でみられたが、雌では投与量の変更後(1000 mg/kg から 360 mg/kg)では認められなかった。120 mg/kg 群では、肝臓の細胞浸潤及び肝酵素活性の変化はみられず、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 124 及び 57 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 44 及び 27 倍であった。サル 9 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.7)では、肝臓のリンパ球及びその他の単核細胞の細胞浸潤がごく軽度の変化として 300 mg/kg 群の雌のみでみられ、雄では認められなかった。このとき肝酵素活性(AST 及び ALT)は認められなかった。100 mg/kg 群では肝臓の細胞浸潤がみられず、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ、84 及び 44 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 30 及び 21 倍であった。よって、肝臓の細胞浸潤は、肝酵素活性の変化を伴わない、若しくはごく軽度の酵素活性の増加を伴う、ごく軽度又は軽度の変化であることから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

なお、臨床用量における若年者と高齢者の曝露量比は、高齢者では最大で C_{max} が 1.88 倍、AUC_{0-24} が 1.45 倍に増加する可能性がある(2.7.2.3.3.2)が、高齢者に投与した場合も非臨床試験における臨床曝露量との安全域は担保されており、安全性には問題がないと考えられた。

マウス、ラット及びサルで血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査に変化が散見されたが、いずれも著明な変化ではなく、また、病理組織学的検査で関連した変化が認められなかったことから、器質学的変化を示さない毒性学的意義の低い変化と考えられた。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

In vitro 試験として Ames 試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄を用いた小核試験を実施した結果、すべて陰性であった。よって、ビベグロンは遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.4.4.4　がん原性試験

マウスがん原性試験(雄性：10、30 及び 90 mg/kg、雌性：15、50 及び 150 mg/kg)及びラットがん原性試験(雄性：3、10、20 及び 30 mg/kg、雌性：20、60 及び 180 mg/kg)では、ビベグロン投与群の死亡率は、対照群と比較して有意な変化はなく、腫瘍発生率の増加も認められなかった。よって、ビベグロンは、がん原性を示さないと考えられた。なお、マウスにおいて、雄(90 mg/kg)及び雌(150 mg/kg)の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比較し、雄でそれぞれ 262 及び 55 倍、雌でそれぞれ 520 及び 144 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、雄でそれぞれ 93 及び 26 倍、雌でそれぞれ 185 及び 68 倍であった。ラットにおいて、雄(30 mg/kg)及び雌(180 mg/kg)の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比較し、雄でそれぞれ 101 及び 46 倍、雌でそれぞれ 464 及び 309 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、雄でそれぞれ 36 及び 22 倍、雌でそれぞれ 165 及び 146 倍であった。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

各生殖発生毒性試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比較を表 2.4.4-3 に示す。

表 2.4.4-3　生殖発生毒性試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比較

毒性試験		無影響量/無毒性量 (mg/kg/日)	ビベグロン		臨床曝露量との比	
			C_{max} (μmol/L)	AUC (μmol·h/L)	C_{max}	AUC
雄性ラット授胎能及び着床までの初期胚発生	親動物(雄) 生殖機能 初期胚	10 [a, b] 300 [a, b] 300 [a, b]	1.49 [c] 114 [d] 114 [d]	7.62 [c] 893 [d] 893 [d]	13 [f] / 4.7 [g] 1009 [f] / 360 [g] 1009 [f] / 360 [g]	6.1 [f] / 2.9 [g] 720 [f] / 341 [g] 720 [f] / 341 [g]
雌性ラット受胎能及び着床までの初期胚発生	母動物 生殖機能 初期胚	300 [a, b] 300 [a, b] 300 [a, b]	108 [d]	725 [d]	956 [f] / 341 [g]	585 [f] / 277 [g]
ラット胚・胎児発生	母動物 胚・胎児 催奇形性	300 [a, b] 300 [a, b] 300 [a, b]	63.8	896	565 [f] / 201 [g]	723 [f] / 342 [g]
ウサギ胚・胎児発生	母動物 胚・胎児 催奇形性	100 [a, b] 100 [a, b] 300 [a, b]	211 211 359	929 929 2930	1867 [f] / 666 [g] 1867 [f] / 666 [g] 3177 [f] / 1132 [g]	749 [f] / 355 [g] 749 [f] / 355 [g] 2363 [f] / 1118 [g]
ラット出生前及び出生後の 発生並びに母体機能	母動物 生殖機能 出生児	30 [b] 100 [b] 100 [b]	2.66 [e] 23.5 [e] 23.5 [e]	29.8 [e] 289 [e] 289 [e]	24 [f] / 8.4 [g] 208 [f] / 74 [g] 208 [f] / 74 [g]	24 [f] / 11 [g] 233 [f] / 110 [g] 233 [f] / 110 [g]

a：無影響量
b：無毒性量
c：ラット 6 箇月間反復投与毒性試験からの外挿値(2.6.6.3.4)
d：ラット 3 箇月間反復投与毒性試験からの外挿値(2.6.6.3.3)
e：ラット胚・胎児発生に関する試験からの外挿値(2.6.6.6.3)
f: 日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.113 μmoL/L)及び $AUC_{0\text{-}24}$ (1.24 μmol·h/L)(009 試験、2.7.2.2.2.1.2)
g：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.317 μmol/L)及び $AUC_{0\text{-}24}$ (2.62 μmol·h/L)(推定値、2.7.2.3.2)

ラットの受(授)胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(2.6.6.6.1 及び 2.6.6.6.2)では、雌の 1000 mg/kg 群で受胎率の低値が認められたが、300 mg/kg 群で、雌雄の親動物の受(授)胎能を含む生殖機能及び初期胚発生に影響は認められなかった。300 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、臨床用量での全身曝露量と比較し、それぞれ雄で 1009 及び 720 倍、雌で 956 及び 585 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、雄でそれぞれ 360 及び 341 倍、雌でそれぞれ 341 及び 277 倍であった。親動物の一般毒性学的影響では、1000 mg/kg 群の雌で重篤な変化(死亡及び一般状態の悪化)がみられた。300 mg/kg 群では、雄で体重増加量の減少のみがみられ、雌では変化は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験において、ラットでは、300 mg/kg 群で、母動物の一般毒性、胚・胎児発生及び催奇形性にビベグロン投与による影響は認められなかった(2.6.6.6.3)。300 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、臨床用量での全身曝露量と比較し、それぞれ 565 及び 723 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 201 及び 342 倍であった。ウサギでは、300 mg/kg 群で母動物では摂餌量の減少がみられ、生存胎児では、母動物の摂餌量の減少に関連したと考えられる発育遅延(体重の減少及び不完全骨化の軽度増加)がみられたが、催奇形性は認められなかった(2.6.6.6.4)。催奇形性に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日で、C_{max} 及び

AUC_{0-24} は臨床用量の全身曝露量と比較し、それぞれ 3177 及び 2363 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 1132 及び 1118 倍であった。母動物及び胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量は 100 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比較し、それぞれ 1867 及び 749 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 666 及び 355 倍であった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験(2.6.6.6.5)では、母動物への影響として、500 mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少、死産率の増加傾向、全児死亡、全児死亡の影響と考えられる 4 日生存率と離乳率の低値が認められた。出生児への影響としては、体重及び体重増加量の減少、発育分化の遅延及び機能検査での影響(反射反応の低下傾向)が認められた。なお、出生児の発育分化及び機能検査に対する影響は、体重減少に起因した二次的影響である可能性が考えられた。母動物の生殖機能及び出生児に関する無毒性量は 100 mg/kg/日であり、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床用量の全身曝露量と比較し、それぞれ 208 及び 233 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 74 及び 110 倍であった。

以上、生殖発生毒性試験では、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して、ビベグロンによる特異的な毒性又は催奇形性は認められず、無影響量及び無毒性量での高い臨床曝露量比が確認された。親動物でも一般毒性及び生殖機能に特異的又は重篤な毒性はみられなかった。したがって、ビベグロン投与が生殖発生毒性に対し、影響を及ぼす懸念は小さいと考えられた。

2.4.4.6　その他の毒性試験

2.4.4.6.1　光毒性試験

有色ラットに 30 及び 300 mg/kg を 3 日間反復経口投与し、最終投与後に紫外線を照射した結果、皮膚反応、眼科検査及び病理組織学的検査(眼及び視神経)に光毒性を示す変化は認められなかった。よって、ビベグロンは光毒性誘発作用を示さないと考えられた。

2.4.4.6.2　不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに基づき、安全性確認が必要な不純物はなかった。

ICH M7 ガイドラインを参考に原薬製造工程由来の不純物及び製剤中の分解生成物について、文献調査及びコンピュータによる毒性評価(Derek Nexus:4.1.0、Nexus 2.0.0)を実施した(2.3.S.3.2)。出発物質(*物質E 及び *物質F)、合成中間体(*物質G、 *物質H、 *物質I、 *物質J 、 *物質K 、 *物質L 、 *物質M 、 *物質N 、 *物質O 、 *物質P 、 *物質B 、 *物質R 及び *物質D)、原薬中の不純物(*物質T)については Ames 試験を行った。 *物質G 、 *物質H 、 *物質I 、 *物質J 、 *物質K 、 *物質L 、 *物質N 、 *物質R 及び *物質T は Ames 試験陰性であり、変異原性を有さないと判断したが、その他は陽性であった。ただし *物質D は、Ames 試験で代謝活性化系存在下の TA1535 株のみ陽性を示し、その他の菌株では陰性であった。さらに、*in vivo* 遺伝子突然変異試験の結果が陰性であったことから、 *物質D は非変異原性不純物と判断した。 *物質D 以外の Ames 試験陽性の不純物は、ICH M7 ガイドラインを参考に対応することとした(2.3.S.3.2)。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.4.4.6.3　ムスカリン受容体拮抗薬との併用毒性試験

ビベグロンとトルテロジンの併用投与時の毒性を評価し、長期併用使用(12 週間以上)を担保することを目的として、カニクイザルの 3 箇月間反復併用投与毒性試験(ビベグロン/トルテロジン：0/1、0/5、100/1、100/3 及び 100/5 mg/kg)を実施した(2.6.6.8.3)。

併用投与群では、散瞳、尿量増加、腹部膨満、アルブミンのごく軽度減少、心拍数の散発的/

一過性の減少及び褐色脂肪のごく軽度の増加がみられた。散瞳及び尿量増加はトルテロジンに、褐色脂肪のごく軽度の増加はビベグロンの薬理作用に関連した変化と考えられた。その他は継続的な変化ではなく、程度が軽度であり、病理組織学的検査で変化がみられていないことから、併用投与群で認められた変化は、薬理作用若しくは毒性学的意義の低い変化と考えられた。

なお、100/5 mg/kg の雄 1 例では、投与 2 週の投与後に、QT 及び QTc の延長、PR 間隔の延長及び心拍数の減少が認められた。この雄 1 例は、投与とは関連のない原因で心電図検査後に死亡しており(逆流した胃内容物の肺への誤嚥により、投与 10 日目の投与前に死亡)、心電図検査前から一般状態の悪化(摂餌量の減少、食欲不振及び糞便量の減少)がみられていたため、状態悪化が心拍数及び PR 間隔に影響した可能性が考えられた。また、QT 及び QTc 間隔の延長は、トルテロジン投与による影響[1)]と考えられた。

ビベグロン単独投与のサル 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.6)の無毒性量は、雌雄ともに 120 mg/kg/日であり、ビベグロン/トルテロジン併用投与の無毒性量である 100/3 mg/kg/日(雄)及び 100/5 mg/kg/日(雌)と比べ、明らかな差異はなかった。以上、ビベグロン及びトルテロジンの併用投与によって、未知の毒性あるいは毒性の増悪は認められなかった。

2.4.5　総括及び結論

ビベグロンの非臨床試験を実施し、明らかになった特徴を以下に示す。

2.4.5.1　薬理試験

2.4.5.1.1　効力を裏付ける試験

受容体結合実験より、ビベグロンはヒト β_3 アドレナリン受容体に高い結合作用を示した。一方、β_1 及び β_2 アドレナリン受容体にはほとんど結合しなかった。ビベグロンはヒト β_3 アドレナリン受容体に対して強い刺激作用を示したが、ヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対する刺激作用は、β_3 アドレナリン受容体に対する刺激作用に比べ非常に弱かった。以上より、ビベグロンは β_3 アドレナリン受容体に選択的に結合し、刺激作用を示すことが明らかとなった(2.6.2.2.1.1、2.6.2.2.1.2)。

ヒトの膀胱弛緩には β_3 アドレナリン受容体が関与していると報告されている[2)]。また、β_3 アドレナリン受容体は Gs タンパク質共役型受容体であり、β_3 アドレナリン受容体の刺激がアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させると報告されている[3)]。ビベグロンはヒト β_3 アドレナリン受容体発現細胞の cAMP 濃度を上昇させ(2.6.2.2.1.2)、かつ、ヒト摘出膀胱組織のフィールド電気刺激による収縮に対して、濃度依存的な抑制作用を示し、その EC_{50} 値は 43 nmol/L であった(2.6.2.2.1.4)。ヒト β_1、β_2 及び β_3 アドレナリン受容体発現細胞におけるビベグロンの cAMP 濃度上昇作用の EC_{50} 値はそれぞれ>10000、>10000 及び 1.1 nmol/L であることから、ビベグロンは β_3 アドレナリン受容体刺激作用によって膀胱弛緩作用を引き起こしたと考えられた。

麻酔下アカゲザルにおいて、ビベグロンは用量依存的に膀胱容量を増大させ、ベースラインから最大反応の 50%まで膀胱容量を増加させる EC_{50} 値(血漿中ビベグロン濃度から算出)は 2.9 nmol/L であった(2.6.2.2.2.1)。この濃度は、アカゲザル β_3 アドレナリン受容体発現細胞を用いた cAMP 濃度上昇試験における EC_{50} 値 1.7 nmol/L とほぼ一致した。したがって、ビベグロンは β_3 アドレナリン受容体刺激作用によって膀胱容量増大作用を誘発するものと考えられた。無麻酔下カニクイザルにおいて、ビベグロン及び類薬のミラベグロンの用量反応曲線はほぼ同じであったことから、ビベグロンはミラベグロンと同程度の膀胱容量増大作用を示すことが明らかとなった(2.6.2.2.2.2)。また、両薬剤共に排尿圧にはほとんど影響を与えなかったことから、ビベグロンは、ミラベグロン同様、排尿期に膀胱収縮力を低下させにくいことが示された。

麻酔下アカゲザルにおいて、ビベグロンとトルテロジン又はダリフェナシンの併用投与は単剤投与に比べて膀胱容量を増大させることが確認された(2.6.2.2.2.1)。したがって、ビベグロン及びムスカリン受容体拮抗薬の併用投与では、単剤投与よりも有効性が増大する可能性が期待される。

日本人健康成人男性にビベグロンの 50 mg(臨床用量)を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の投与 14 日目のビベグロンの C_{max} は 113 nmol/L であり(2.7.2.2.2.1.2)、ヒトでのタンパク結合率(50.5%)を考慮すると非結合型濃度は 56 nmol/L と推察される。なお、日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を同条件で投与したときの C_{max} の推定値は 317 nmol/L (2.7.2.3.2) である。ヒト β_3 アドレナリン受容体に対するビベグロンの cAMP 濃度上昇作用の EC_{50} 値は 1.1 nmol/L であり、C_{max} は EC_{50} 値と比較して 50 倍の値を示すことから、ビベグロンは臨床用量で十分な β_3 刺激作用を発揮できるものと考えられる。また、ビベグロンの β_1 及び β_2 受容体発現細胞における cAMP 濃度上昇作用の EC_{50} 値は共に 10000 nmol/L 以上であることから、臨床用量において、ビベグロンが β_1 及び β_2 受容体へ作用している可能性は低いと考えられる。さらに、検討したすべてのオフターゲットに対して 9.5 μmol/L 以上の濃度でもほとんど影響を及ぼさなかったことから、臨床用量では β_3 アドレナリン受容体以外の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターを介した作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

以上、薬効薬理試験の結果から、ビベグロンは膀胱平滑筋に存在する β_3 アドレナリン受容体を選択的に刺激し、膀胱を弛緩させることで、蓄尿期に効果を発揮すると考えられた。また、ビベグロンは排尿期に膀胱収縮力を低下させにくいことが考えられるので、排尿機能を悪化させずに過活動膀胱の症状を改善することが期待される。

2.4.5.1.2　安全性薬理試験

雌性ラットを用いた FOB において 20 mg/kg 投与で自発運動の低下、異常姿勢及び異常歩行が認められ、1000 mg/kg 投与では、さらに眼瞼閉鎖、筋緊張の低下、縮瞳、あえぎ呼吸、腹臥位及び体温低下が認められた。日本人健康成人男性に 14 日間反復投与した際の投与 14 日目の曝露量(以下、臨床用量の全身曝露量)C_{max} と比較すると 71 倍以上の曝露により影響が認められ、日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を同条件で投与したときの推定値(以下、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値))C_{max} と比較すると 25 倍以上の曝露により影響が認められた。しかし、ラットの 3 箇月間反復毒性試験では 300 mg/kg/日(C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、臨床用量の全身曝露量での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のそれぞれ 982 倍及び 652 倍に相当、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のそれぞれ 350 倍及び 309 倍に相当)まで投与しても、また、カニクイザルの 9 箇月反復投与毒性試験では 300 mg/kg/日(C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、臨床用量の全身曝露量での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のそれぞれ 280 倍及び 198 倍に相当し、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のそれぞれ 100 倍及び 94 倍に相当)まで投与しても、中枢神経系への持続的作用を示す変化はみられなかった(2.6.6.3.3 及び 2.6.6.3.7)。さらに、ラットを用いた組織分布試験(2.6.4.4.1)で中枢移行性が低いことが示されており、ラット FOB でみられた症状は中枢神経系を介した作用ではないと考えられた。

ビベグロンの *in vitro* 及び *in vivo* 試験において明らかな QT/QTci 間隔の延長及びその徴候はみられなかった。ビベグロンは弱い hERG 電流抑制作用を示した。無麻酔下のアカゲサルテレメトリー試験では 135 mg/kg までの単回経口投与で QTci 間隔の延長が観察されたが、用量に相関のない変化であった。ビベグロン投与による心拍数の変化が大きいことから、これら QTci 間隔の延長は QT 間隔の補正が不十分なことによるものと考えられた。また、15 mg/kg 以上の投与で心拍数は大きく増加し、その変化に持続性が認められたが、血圧の低下は伴わなかった。アカゲザルに対する 20 mg/kg の反復投与試験では、投与 2～4 日目で投与 1 日目と比較して心拍数への作用の

減弱及び体温への影響がみられなくなるタキフィラキシーが確認された。また、反復投与 1～4 日目では、溶媒対照群と比較して QTci 間隔への影響及び QT：RR 間隔の関係に変化がみられなかったことから(2.6.2.4.2.2.1)、ビベグロン 20 mg/kg を反復投与しても心室の脱分極/再分極に対して影響がないことが示された。なお、テレメトリー試験とは異なるアカゲザルを用いたビベグロン 20 mg/kg の 4 日間反復経口投与による薬物動態試験では、投与 1 日目と比較して投与 4 日目のビベグロンの全身曝露量に差異はみられなかった(2.6.2.4.2.2.1 及び 2.6.3.4.2)。これらのことから、ビベグロン投与に関連した心血管系の変化としてはアカゲザルで認められた心拍数増加が考えられた。

アカゲザルではビベグロンの 135 mg/kg 投与で QRS 間隔の延長もみられた。心筋イオンチャネルに対する影響でビベグロンは頻度依存的に心臓のナトリウムチャネルを阻害したことから(2.6.2.4.2.1)、高用量投与時にアカゲザルで認められた QRS 間隔の延長は、心拍数の増加によるナトリウムチャネル抑制の増強により生じたものと考えられた。カニクイザルの反復投与毒性試験(2.6.6.3.6 及び 2.6.6.3.7)では、心拍数に変化はみられなかったが、300 mg/kg 投与で QRS 間隔の顕著な延長及び Coved 型の S 波など QRS 波に変化が認められた。これらの変化には QT 間隔の顕著な延長は伴っておらず、動物の活動性、行動及び一般状態に変化はみられなかった。また、心臓に病理組織学的な変化はみられておらず、9 箇月間反復投与毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg/日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、臨床用量の全身曝露量での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のそれぞれ 84 倍及び 44 倍であり、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定量)の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のそれぞれ 30 倍及び 21 倍であった。なお、アカゲザルのアドレナリン受容体作動薬による心拍数への作用は、カニクイザルよりも高感受性である [4]。そのため、アカゲザルではビベグロンにより大きな心拍数増加作用が観察されたが、カニクイザルでは心拍数への変化がみられなかったのは、この感受性の差による可能性が考えられた。

β_3 アドレナリン受容体は消化管にも存在すると知られており、ラットでもその消化管運動への関与が報告されている [5]。ビベグロン 300 mg/kg を経口投与したラットで小腸輸送能を抑制することが確認された。ラット 3 箇月反復経口投与毒性試験の 300 mg/kg/日での曝露量から換算すと、臨床用量の全身曝露量 C_{max} と比較して 982 倍で、高齢女性の臨床用量の全身曝露量の C_{max} と比較して 350 倍の曝露で消化管運動抑制作用を示した。また、ビベグロンの β_3 アドレナリン受容体に対する親和性の種差を考慮すると、ラット 300 mg/kg の曝露量は臨床用量の全身曝露量(C_{max})の 13 倍があり、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(C_{max})の 4.5 倍の乖離があると考えられ、ヒトでビベグロンが消化管運動に影響する可能性は低いと考えられた。

以上、安全性薬理試験の結果から、ビベグロンの投与で観察された主な作用は心拍数の増加と考えられる。しかし、β_3 アドレナリン受容体作動薬の心拍数増加作用には種差があることが知られており [6]、イヌ及びアカゲザルでは顕著な心拍数増加作用を示すが、ラット及びカニクイザルでは影響が少ないことが示されている [6),7),8]。したがって、ビベグロンは安全性薬理学的に臨床使用上大きな問題となる作用はないと考えられる。なお、臨床試験では、ビベグロン 400 mg の投与により QTc 間隔及び 12 誘導心電図結果で臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められておらず(2.7.6.2.16)、臨床用量 50 mg 投与における脈拍数増加の変化は軽度(約 1 bpm)であった(2.7.4.4.1)。

2.4.5.2　薬物動態試験

ビベグロンはラット、イヌ、及びサルに経口投与された後、速やかに吸収された。BA は 20%～46%であり、動物種間で大きく異ならなかった。

マウス、ラット及びサルにおいて、投与量の増加と比例しない血漿中曝露量の上昇が見られ、いずれの動物種でも血漿中曝露量は用量比以上に増加したが、用量の増加に伴い増加比は低下した。マウス、ラット及びサルにおいて、ビベグロンの血漿中濃度に明確な性差は認められなかった。サルに反復経口投与したとき、ビベグロンの血漿中濃度に明確な蓄積性は認められなかった。

ラットにおいて、ビベグロンは様々な組織へ広範囲に分布したが、ほとんどの組織から消失することが確認された。脳室以外の中枢神経系組織では放射能が検出されなかったことからビベグロンやその代謝物は血液脳関門を通過し難いことが示唆された。眼の有色組織では放射能が緩徐に減少するため、メラニン色素への結合が示唆された。妊娠ラットでは胎児と繋がる組織で放射能が検出されたが、血液胎盤関門を通過し胎児へ移行する程度は低いと考えられた。ビベグロン由来成分はラット乳汁中に移行したが、時間の経過により漸減した。このようにビベグロンは多くの組織に分布し、また、比較的分布の程度が大きい組織及び消失が緩徐な組織も認められたが、毒性学的所見との関連性は認められなかった。

ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、ビベグロンはヒトで最も代謝的に安定であり、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞で認められたすべての代謝物はいずれかの動物種に認められた。マウス、ラット及びサルを用いた *in vivo* 試験により、血漿中の主な成分は未変化体であり、ヒトの血漿中で検出されたすべての代謝物はいずれかの動物種の血漿中で確認された。

ビベグロン由来成分の排泄経路は、ラットでは尿中及び胆汁を介した糞中の割合が同程度であり、サルでは胆汁を介した糞中の割合の方が大きかった。ラットにおいて、ビベグロン由来成分は腸肝循環を受けることが示唆された。

In vitro 試験より、ビベグロンは主要ヒト CYP 分子種及びヒトトランスポーター分子種に対する阻害作用の程度は小さく、また、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能も認められなかった。すなわち、ビベグロンは CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.5.3　毒性試験

反復投与毒性試験では、心血管系への影響、雌性生殖器への影響及び肝臓への影響がみられたが、いずれも薬理作用又は毒性学的意義の低い変化であり、ヒトへの安全性に対する懸念は小さいと考えられた。

遺伝毒性試験では、いずれの試験でも陰性であり、ビベグロンは遺伝毒性を示さないと考えられた。

がん原性試験では、腫瘍発生率の増加は認められず、また、遺伝毒性を示さなかったことから、ビベグロンはがん原性を示さないと考えられた。

生殖発生毒性試験では、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して、ビベグロンによる特異的な毒性又は催奇形性は認められず、無影響量及び無毒性量での高い臨床曝露量比が確認された。親動物でも一般毒性及び生殖機能に特異的又は重篤な毒性はみられなかった。妊娠ラットではビベグロンの胎児移行がみられ、哺育ラットでは乳汁中への移行が認められたが、母動物の血漿中濃度よりも低かった(2.6.4.4.2 及び 2.6.4.6.3)。胎児及び出生児への影響については、生殖発生毒性試験で評価しており、安全性についての懸念が小さいことが確認されている。以上から、ビベグロン投与が生殖発生毒性に対し影響を及ぼす懸念は小さく、臨床使用上問題とはならないと考えられた。

光毒性試験では、光毒性を示唆する変化は認められず、ビベグロンは光毒性誘発作用を示さないと考えられた。

不純物では、ICH M7 ガイドラインを参考にした評価を実施し、原薬製造工程由来の不純物及び製剤中の分解生成物のうち、 *物質D は Ames 試験で陽性を示したが、*in vivo* 遺伝子突然変異試験の結果は陰性であったことから、 *物質D は非変異原性不純物と判断した。 *物質D 以外の Ames 試験陽性の不純物は、ICH M7 ガイドラインを参考に対応することとした。

以上、ビベグロンは安全な毒性プロファイルを示すことから、患者に臨床用量で投与する場合、安全性の担保は可能と判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.4.6　参考文献

1) 医薬品インタビューフォーム. デトルシトールカプセル 2 mg、4 mg、ファイザー株式会社. [資料番号　4.3-15]
2) Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of beta3-adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. J Smooth Muscle Res 2000;36:21-32. [資料番号　4.3-3]
3) Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. Science 1989; 245: 1118-1121 [資料番号　4.3-4]
4) Fitzgerald L, Fanelli P, Magee M, Keller W, Reynolds D, Deng M, et al. Comparison of cardiovascular parameter sensitivities in telemeterized rhesus versus Cynomolgus monkeys. Poster presented at the Safety Pharmacology Society Meeting; Phoenix, Arizona, U.S.A.: October 2012. [資料番号　4.3-6]
5) Manara L, Croci T, Landi M. Beta 3-adrenoceptors and intestinal motility. Fundam Clin Pharmacol. 1995;9:332-342. [資料番号　4.3-7]
6) Shen YT, Cervoni P, Claus T, Vatner SF. Differences in beta 3-adrenergic receptor cardiovascular regulation in conscious primates, rats and dogs. J Pharmacol Exp Ther. 1996;278:1435-1443. [資料番号　4.3-8]
7) Hom GJ, Forrest MJ, Bach TJ, Brady E, Candelore MR, Cascieri MA, et al. Beta(3)-adrenoceptor agonist-induced increases in lipolysis, metabolic rate, facial flushing, and reflex tachycardia in anesthetized rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2001;297:299-307. [資料番号　4.3-9]
8) Maruyama I, Tatemichi S, Goi Y, Maruyama K, Hoyano Y, Yamazaki Y, et al. Effects of ritobegron (KUC-7483), a novel selective β3-adrenoceptor agonist, on bladder function in cynomolgus monkey. J Pharmacol Exp Ther. 2012;342:163-168. [資料番号　4.3-10]