

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.6.1 緒言

杏林製薬株式会社

目次

2.6.1.1	緒言	3
2.6.1.2	参考文献	4

2.6.1.1 緒言

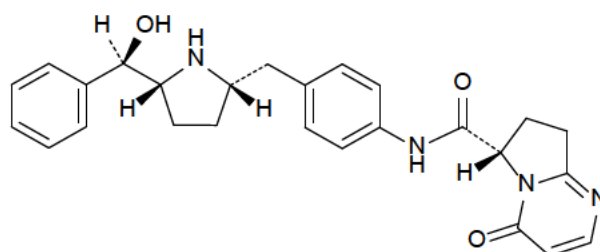
ビベグロンはヒト β_3 アドレナリン受容体選択的作動薬であり、Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc.(米国)によって過活動膀胱に対する新規経口治療薬として創製され、国内では杏林製薬が開発を進めた。

一般名：INN vibegron

JAN ビベグロン (日本名)、Vibegron (英名)

化学名：(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

構造式：



分子式：C₂₆H₂₈N₄O₃

分子量：444.53

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ことが報告されている¹⁾。 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²⁾。

ビベグロンはヒト β_3 アドレナリン受容体に選択的に結合し、ヒト β_3 アドレナリン受容体発現細胞の cAMP 濃度を上昇させた。また、ヒト摘出膀胱組織の電気刺激による収縮に対して、濃度依存的な収縮抑制作用を示した。無麻酔サルを用いた検討では、ビベグロンは排尿圧に影響しない用量で、膀胱容量増加作用を示した。

以上から、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、ビベグロンは排尿機能にほとんど影響することなく、過活動膀胱の症状を改善することが期待される。

本剤の申請時の効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果：過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

用法・用量：通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

2.6.1.2 参考文献

- 1) 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]
- 2) Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavie-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]

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.6.2 薬理試験の概要文

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表	3
2.6.2.1 まとめ	5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	9
2.6.2.3 副次的薬理試験	13
2.6.2.4 安全性薬理試験	14
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	20
2.6.2.6 考察及び結論	20
2.6.2.7 図表	25
2.6.2.8 参考文献	25

表一覧

表 2.6.2.1-1 効力を裏付ける試験の一覧表	5
表 2.6.2.1-2 副次的薬理試験の一覧表	5
表 2.6.2.1-3 安全性薬理試験の一覧表(補足的安全性薬理試験を含む)	6
表 2.6.2.2-1 ヒト β アドレナリン受容体サブタイプに対するビベグロンの結合作用	9
表 2.6.2.2-2 ヒト β アドレナリン受容体サブタイプに対するビベグロンの刺激作用	9
表 2.6.2.2-3 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	10
表 2.6.2.2-4 ビベグロン及びムスカリン受容体拮抗薬の併用投与による膀胱容量への効果	13
表 2.6.2.4-1 ビベグロンの心拍数、QT 間隔、呼吸数及び体温への作用	15
表 2.6.2.4-2 ビベグロンの心筋細胞イオン電流に対する抑制作用	16
表 2.6.2.4-3 ビベグロン反復投与による心拍数、PR 間隔及び QT 間隔への作用	16
表 2.6.2.4-4 ビベグロン反復投与による心拍数への作用	18
表 2.6.2.4-5 ビベグロンとトルテロジン併用投与及びトルテロジン単剤投与による心血管パラ メータへの作用	19
表 2.6.2.4-6 ビベグロンとダリフェナシン併用投与及びダリフェナシン単剤投与による QT 間 隔及び QTci 間隔への作用	20

図一覧

図 2.6.2.2-1 ヒト摘出膀胱組織におけるフィールド電気刺激収縮に対するビベグロンの影響 ...	10
図 2.6.2.2-2 ビベグロンの膀胱容量、排尿圧、膀胱コンプライアンスに対する作用	12
図 2.6.2.2-3 ビベグロンによる膀胱容量増大作用及び血清中グリセロール濃度上昇作用と血漿 中濃度の関係	12
図 2.6.2.2-4 ビベグロン及びミラベグロンの膀胱容量及び排尿圧に対する作用	13
図 2.6.2.4-1 ビベグロンの QT : RR 間隔プロット(投与 1~4 日目)	17

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
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after administration: 投与後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度曲線下面積
bpm	Beats per minute : 1 分間あたりの心拍数(単位)
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate : 環状アデノシンーリン酸
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
C _{max}	Maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
DBP	Diastolic blood pressure : 拡張期血圧
EC ₅₀	Half maximal (50%) effective concentration : 50%有効濃度
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
hKCNE1	Human voltage-gated potassium channel subfamily E member 1 : ヒト電位依存性カリウムチャネル遺伝子 β サブユニット遺伝子
hKCNQ1	Human voltage-gated potassium channel subfamily Q member 1 : ヒト電位依存性カリウムチャネル α サブユニット遺伝子
hNav1.5	Human cardiac voltage-gated sodium channel subunit : ヒトナトリウムチャネル遺伝子
IA	Intrinsic activity : 固有活性
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
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
i.v.	Intravenous injection : 静脈内投与

略語及び専門用語	用語の説明
MBP	Mean blood pressure : 平均血圧
mmHg	Millimeter Hg : ミリメートル水銀柱(血圧の単位)
msec	Millisecond : ミリ秒
PEG400	Polyethylene glycol 400 : ポリエチレングリコール 400
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、心室の電氣的脱分極/再分極時間を示す
QTcF 間隔	Corrected QT interval (QTc) (Fridericia's correction formula) : 補正された QT 間隔(Fridericia 補正)
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 _{max}	Time to reach C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間

2.6.2.1 まとめ

本薬の薬理学的特性を明らかにする目的で、以下の各種試験を実施した。

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、オフターゲット及びリン脂質症への影響を評価した。また、安全性薬理試験では、中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び消化器系について評価した。さらに、過活動膀胱の治療薬であるムスカリン受容体拮抗薬とビベグロンの併用投与による心血管系への作用も検討した。

以下に、実施した試験の一覧を表 2.6.2.1-1、表 2.6.2.1-2 及び表 2.6.2.1-3 に示す。

表 2.6.2.1-1 効力を裏付ける試験の一覧表

試験の種類	試験系	試験番号	資料番号
β アドレナリン受容体 に対する結合作用及び 刺激作用(<i>in vitro</i>)	ヒト、アカゲザル、イヌ、ラット β アドレナリン受容体発現 CHO 細胞	PD001	4.2.1.1-1
	ヒト摘出膀胱	■	4.2.1.1-2
膀胱機能に対する作用 (<i>in vivo</i>)	麻酔下アカゲザル	PD005	4.2.1.1-3
		PD010	4.2.1.1-4
	無麻酔下カニクイザル	■	4.2.1.1-5

表 2.6.2.1-2 副次的薬理試験の一覧表

試験の種類	試験系	試験番号	資料番号
オフターゲット及び リン脂質症への影響	各種受容体、酵素、イオンチャネル 及びトランスポーター	■	4.2.1.2-1
	HEK293 細胞(ヒトセロトニントランス ポーター)、 HepG2 細胞(リン脂質症)	PD008	4.2.1.2-2
	カリウムチャネル	■	4.2.1.2-3

表 2.6.2.1-3 安全性薬理試験の一覧表(補足的安全性薬理試験を含む)

試験の種類	試験系	試験番号	資料番号
コアバッテリー試験			
中枢神経系			
中枢神経系に対する作用	SD 系ラット FOB 法	TT# ■-1065	4.2.3.2-2
心血管系及び呼吸器系			
hERG チャネルに対する作用	遺伝子導入/発現 CHO 細胞	TT# ■-4709	4.2.1.3-1
心血管系及び呼吸器系に対する作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	TT# ■-5605	4.2.1.3-2
フォローアップ試験			
心血管系			
各種イオン電流に対する作用 (Patch Xpress アッセイ)	hERG、hKCNQ1/hKCNE1 及び hNav1.5 遺伝子導入/発現 CHO 又は HEK293 細胞	TT# ■-3098	4.2.1.3-3
ビベグロンの反復投与及び ビベグロン/トルテロジンの併用 による作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	TT# ■-5855	4.2.1.3-4
		TT# ■-5858	4.2.1.3-5
	アカゲザル 血漿中濃度測定	TT# ■-1047	4.2.1.3-6
		TT# ■-1072	4.2.1.3-7
ビベグロン/トルテロジンの併用 及びトルテロジン単剤投与による作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	TT# ■-5856	4.2.1.3-8
ビベグロン/ダリフェナシンの併用 及びダリフェナシン単剤投与による作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	TT# ■-5859	4.2.1.3-9
	アカゲザル 血漿中濃度測定	TT# ■-1081	4.2.1.3-10
補足的安全性薬理試験			
消化器系			
ラット小腸輸送能に対する作用	SD 系ラット	■	4.2.1.3-11

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

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。

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 上昇作用は弱く、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。

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、固有活性はそれぞれ 83、82 及び 108%であった。

ビベグロンは $0.01 \sim 3 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 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。

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は膀胱容量を用量依存的に増加させ、排尿圧に与える影響はより高用量であった。

過活動膀胱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)の単剤投与(静脈内投与)は膀胱容量を用量依存的に増加させた。ビベグロンとトルテロジン又はダリフェナシンとの併用により、単剤と比べて膀胱容量を増加させた。

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。

2.6.2.1.2 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、 $10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ のビベグロンはヒトセロトニントランスポーターに対してのみ 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 細胞のセロトニン取り込みに対するビベグロンの 50%阻害濃度(IC_{50} 値)は $>9.5 \text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。

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 $10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ のアミオダロン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 $>70 \text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。

2.6.2.1.3 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

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)に準拠した GLP 適合試験として実施し、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。

2.6.2.1.3.1 コアバッテリー試験

ビベグロン(2、20 及び 1000 mg/kg)を単回経口投与した SD 系ラットを用いた FOB において、20 mg/kg 以上で自発運動量の減少、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。

hERG チャン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 $\mu\text{mol/L}$ で 21%抑制した。

無麻酔下のアカゲザルを用いたテレメトリー試験で、単回経口投与したビベグロン 2.5、15 及び 135 mg/kg は心拍数の増加、呼吸数の増加及び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 投与では 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 投与のみ、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 投与では 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。

2.6.2.1.3.2 フォローアップ試験

ビベグロン 30 $\mu\text{mol/L}$ 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。

アカゲザルにビベグロン 20 mg/kg を 4 日間反復経口投与した試験で、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、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、ビベグロンの 20 mg/kg を反復投与しても心室の脱分極/再分極に影響がないことが確認された。

アカゲザルを用いたテレメトリー試験で、ビベグロン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)の併用経口投与による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 の併用投与により、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。

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。ダリフェナシン単剤投与後に血圧の上昇はみられなく、併用投与時の上昇の原因は明らかではない。

2.6.2.1.3.3 補足的安全性薬理試験

ビベグロンは 100 mg/kg までの経口投与でラットの小腸輸送能に影響を与えなかったが、300 mg/kg では有意な抑制を示した。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 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*)

ビベグロンのヒト β アドレナリン受容体サブタイプに対する効力及び選択性、並びに各種動物の β_3 アドレナリン受容体に対する効力を評価するため、以下の *in vitro* 試験を実施した。

2.6.2.2.1.1 ヒト β アドレナリン受容体に対する結合作用

資料番号 4.2.1.1-1

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 細胞の膜画分を用いて受容体結合試験を実施し、ビベグロンの IC_{50} 値を測定した。その結果、 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_3 アドレナリン受容体に対する IC_{50} 値は 193 nmol/L であった。一方、ビベグロンはヒト 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(表 2.6.2.2-1)。

表 2.6.2.2-1 ヒト β アドレナリン受容体サブタイプに対するビベグロンの結合作用

被験薬	IC_{50} 値(nmol/L)		
	β_1 受容体	β_2 受容体	β_3 受容体
ビベグロン	>20000	>20000	193 $\pm$ 41

β_1 、 β_2 は 2 例の平均値、 β_3 は 5 例の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

(資料番号 4.2.1.1-1、Table 1 を改変)

2.6.2.2.1.2 ヒト β アドレナリン受容体に対する刺激作用

資料番号 4.2.1.1-1

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 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。cAMP 上昇作用の EC_{50} 値とイソプロテレノールの最大反応を 100%としたときのそれぞれの相対値(固有活性)を算出した。

ビベグロンのヒト β_3 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 1.1 nmol/L であり、その最大活性は完全作動薬であるイソプロテレノールの 84%であった。40%ヒト血清存在下においても、その活性は血清非存在下と同様な値を示し(EC_{50} 値は 1.7 nmol/L、固有活性は 102%)、本薬の血漿タンパク結合率が低いことと一致した(2.6.4.4.3)。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 上昇作用は弱く、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(表 2.6.2.2-2)。

表 2.6.2.2-2 ヒト β アドレナリン受容体サブタイプに対するビベグロンの刺激作用

被験薬	40% 血清	β_1 受容体		β_2 受容体		β_3 受容体	
		EC_{50} 値 (nmol/L)	IA (%)	EC_{50} 値 (nmol/L)	IA (%)	EC_{50} 値 (nmol/L)	IA (%)
ビベグロン	－	>10000	5	>10000	7	1.1 $\pm$ 0.5	84
	＋	N/A	N/A	N/A	N/A	1.7 $\pm$ 0.9	102

IA(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。

N/A：該当データなし

EC_{50} 値： β_1 、 β_2 は 3 例の平均値、 β_3 は 7(－40% serum)及び 15(+40% serum)例の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

(資料番号 4.2.1.1-1、Table 1 を改変)

2.6.2.2.1.3 各種動物における β_3 アドレナリン受容体刺激作用

資料番号 4.2.1.1-1

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刺激作用を検討した。cAMP 上昇作用の EC_{50} 値と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(固有活性)をそれぞれ算出した。結果を表 2.6.2.2-3 に示す。ビベグロンの EC_{50} 値はアカゲザルではヒト (1.1 nmol/L) と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、ヒトと比べて高い値を示した。ラット、イヌ及びアカゲザルの固有活性はそれぞれ 83、82 及び 108%であった。

また、ラットとアカゲザルでは、各種動物に対応した 40%血清存在下で、 β_3 アドレナリン受容体の刺激作用に対する血清の影響を評価したところ、それらの活性は血清非存在下と同様な値を示し、血清の影響はほとんど認められなかった。

表 2.6.2.2-3 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

動物種	40% 血清	EC_{50} 値(nmol/L)	IA (%)
ラット	－	86 ± 35	83
	＋	122 ± 33	89
イヌ	－	11 ± 4.2	82
アカゲザル	－	1.7 ± 1.0	108
	＋	3.1 ± 1.3	98

IA(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。

EC_{50} 値：ラットは 8 (－40%血清)及び 6(+40%血清)例の、イヌは 8 例の、アカゲザルは 7 例の平均値±標準誤差を示す。

(資料番号 4.2.1.1-1、Table 2 を改変)

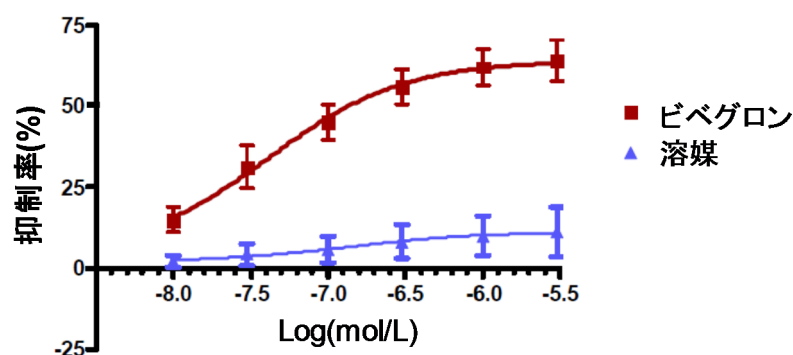
2.6.2.2.1.4 ヒト膀胱片の電気刺激収縮に対する作用

資料番号 4.2.1.1-2

ヒト摘出膀胱組織を用いて、ビベグロンの膀胱収縮抑制作用を検討した。

ヒト摘出膀胱組織において、ビベグロンは 0.01～3 $\mu\text{mol/L}$ で濃度依存的にフィールド電気刺激誘発収縮を抑制し、 EC_{50} 値は 43 nmol/L、 E_{max} は 64%であった(図 2.6.2.2-1)。

図 2.6.2.2-1 ヒト摘出膀胱組織におけるフィールド電気刺激収縮に対するビベグロンの影響



図中の各点は 6 例の平均値±標準誤差を示す。

(資料番号 4.2.1.1-2、Figure 2 を改変)

2.6.2.2.2 膀胱機能に対する作用(*in vivo*)

アカゲザル及びカニクイザルを用いてビベグロンの膀胱機能に対する影響を評価した。

2.6.2.2.2.1 アカゲザルの膀胱機能に対する作用

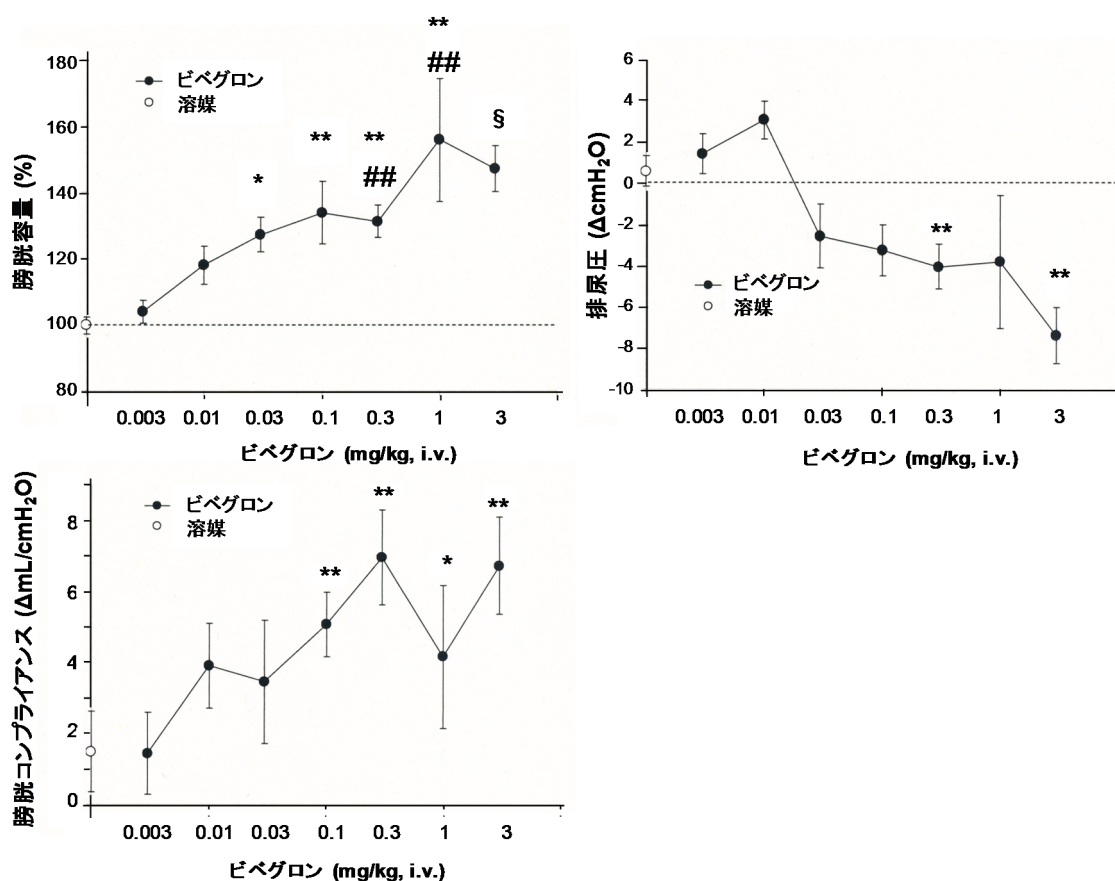
資料番号 [4.2.1.1-3](#)、[4.2.1.1-4](#)

ケタミン麻酔下の雌性アカゲザルを用いて、ビベグロンの静脈内投与後の膀胱機能に対する影響を膀胱内圧測定法(シストメトリー法)で検討した。 β_3 アドレナリン受容体の活性化は脂肪組織における脂肪分解を誘導するため¹⁾、膀胱への影響に加え、尿流動態の薬理的なサロゲートマーカーとして、血清中グリセロールも測定した。

ビベグロンは用量依存的に膀胱容量を増加させた。ビベグロンの有意に膀胱容量を増大させる最小用量(最小薬効量)は 0.03 mg/kg であり、最大膀胱容量はベースライン(薬物投与前値)から $156 \pm 19\%$ 増加した。排尿圧は 0.3 及び 3 mg/kg で有意に低下し、膀胱コンプライアンスは 0.1 mg/kg 以上で有意に上昇した([図 2.6.2.2-2](#))。ビベグロンは血清グリセロール濃度も用量依存的に増加させた。膀胱容量増加及び血清中グリセロール濃度上昇に関する EC_{50} 値は血漿中ビベグロン濃度からそれぞれ 2.9 及び 9.9 nmol/L と算出された([図 2.6.2.2-3](#))。

ビベグロンとムスカリン受容体拮抗薬の併用効果を検討するために、アカゲザルを用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を行った。トルテロジン及びダリフェナシンの単剤投与は膀胱容量を用量依存的に増加させた。ビベグロンとトルテロジン又はダリフェナシンとの併用により、単剤と比べて膀胱容量の増加を示した([表 2.6.2.2-4](#))。

図 2.6.2.2-2 ビベグロンの膀胱容量、排尿圧、膀胱コンプライアンスに対する作用



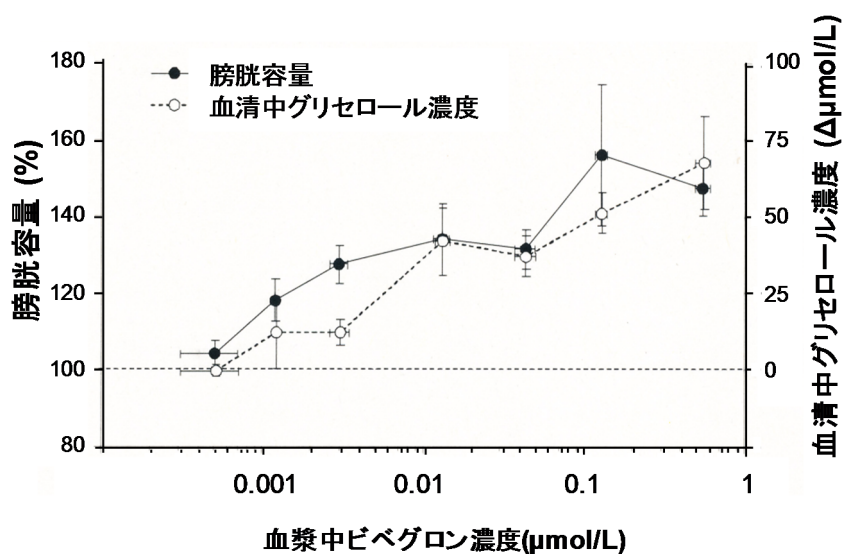
図中の各点は 5-6 例の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

*, **はベースラインに対する有意差を示す(* P <0.05、** P <0.01、反復測定分散分析)。

###は溶媒群に対する有意差を示す(### P <0.01、Dunnett 型多重比較)。

§は $n=5$ であるため検定未実施。(資料番号 4.2.1.1-3、Figure 1 を改変)

図 2.6.2.2-3 ビベグロンによる膀胱容量増大作用及び血清中グリセロール濃度上昇作用と血漿中濃度の関係



図中の各点は 5-6 例の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。(資料番号 4.2.1.1-3、Figure 2 を改変)

表 2.6.2.2-4 ビベグロン及びミスカリン受容体拮抗薬の併用投与による膀胱容量への効果

		ビベグロン (mg/kg, i.v.)						
		0	0.003	0.01	0.03	0.1	0.3	1
トルテロジン (mg/kg, i.v.)	0	—	4.1±3.5	18.0±5.7	27.3±5.1	33.9±9.5	—	55.9±18.5
	0.01	10.7±5.0	26.7±4.9	31.0±6.3	—	—	—	—
	0.03	16.8±13.9	35.5±9.3	36.4±4.0	43.4±6.8	—	—	—
	0.1	40.3±9.8	—	—	62.9±8.3	56.8±8.1	—	69.6±14.6
ダリフェナシン (mg/kg, i.v.)	0	—	4.1±3.5	18.0±5.7	27.3±5.1	33.9±9.5	31.3±5.0	—
	0.01	8.9±7.1	—	13.7±4.0	23.7±3.3	—	—	—
	0.03	18.3±8.6	—	—	37.1±9.4	43.3±12.6	—	—
	0.1	29.4±8.9	—	—	—	58.0±19.5	68.7±20.9	—

数値は 5-6 例のベースラインからの増加量(%)の平均値±標準誤差を示す。—: 該当データなし
(資料番号 4.2.1.1-4、Table 2 及び 3 を改変)

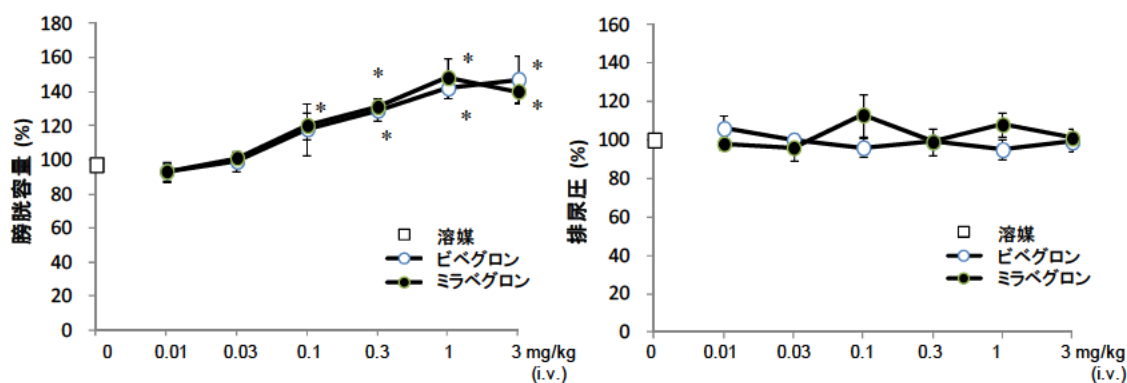
2.6.2.2.2.2 カニクイザルの膀胱機能に対する作用

資料番号 4.2.1.1-5

無麻酔下の雌性カニクイザルを用いて、ビベグロン及びミラベグロンと同じ作用メカニズムを有するミラベグロンの静脈内投与後の膀胱機能に対する作用をシストメトリー法で検討した。

ビベグロン及びミラベグロン共に 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(図 2.6.2.2-4)。

図 2.6.2.2-4 ビベグロン及びミラベグロンの膀胱容量及び排尿圧に対する作用



図中の各点は 6 例の平均値±標準誤差を示す。
*は溶媒群に対する有意差を示す(*P<0.05、Steel 検定)。
(資料番号 4.2.1.1-5、Fig 1 及び 2 を改変)

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 オフターゲットへの影響

資料番号 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3

164 種類の受容体、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 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で 89%の結合活性を示した。セロトニントランスポーターに対する作用を更に評価するために、ヒトセロトニントランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用いて、セロトニンの取り込み機能を測定したところ、ビベグロンのセロトニン取り込みに対する 50%阻害濃度(IC₅₀ 値)は>9.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2.6.2.3.2 リン脂質症への影響

資料番号 4.2.1.2-2

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 細胞を用いて蛍光リン脂質の蓄積誘導能を検討した。ヒト及び動物でリン脂質症を引き起こすことが知られているアミオダロンを基準に²⁾、10 $\mu\text{mol/L}$ のアミオダロン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 $>70 \mu\text{mol/L}$ であった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 コアバッテリー

ICH S7A 及び S7B ガイドラインに準拠してビベグロンの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響について GLP 適合試験を実施した。

2.6.2.4.1.1 中枢神経系に及ぼす影響

資料番号 4.2.3.2-2

SD 系ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験で、ビベグロン 2、20 及び 1000 mg/kg の投与 1 日目の各群雌性 6 匹を用いて FOB により中枢神経系への影響を評価した。FOB による観察は、 t_{max} と推定されるビベグロンの投与 2 時間後に実施した。溶媒対照群には 20%PEG400 水溶液を投与した。

2 mg/kg 投与では一般症状及び行動に影響はみられなかった。20 及び 1000 mg/kg では自発運動量(区画移動数及び立ち上がり回数)の減少、異常姿勢(20 mg/kg で円背位 3/6 例、1000 mg/kg で円背位 5/6 例、寄り掛かり 1/6 例及び／又は平伏姿勢 1/6 例)及び異常歩行(20 mg/kg で 1/6 例、1000 mg/kg で 5/6 例)がみられた。1000 mg/kg では、眼瞼閉鎖(2/6 例)、筋緊張の低下(3/6 例)、縮瞳(3/6 例)、あえぎ呼吸(1/6 例)、腹臥位(1/6 例)及び溶媒対照群と比較して 2.3°C の体温低下が認められた。

2.6.2.4.1.2 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.2.1 hERG チャネルに対する作用

資料番号 4.2.1.3-1

hERG チャネルを安定発現させた CHO-K1 細胞を用いてビベグロン 31 及び 101 $\mu\text{mol/L}$ (濃度補正前 30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 、100 $\mu\text{mol/L}$ は灌流液への溶解性から最大濃度に設定)の hERG 電流に対する作用をホールセルパッチクランプ法により検討した。その結果、ビベグロン 31 $\mu\text{mol/L}$ で hERG 電流抑制作用はみられなかったが、101 $\mu\text{mol/L}$ で 21%の抑制を示した。本試験の結果は PatchXpress アッセイの hERG 電流に対する作用と同程度であった(2.6.2.4.2.1)。

2.6.2.4.1.2.2 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

資料番号 4.2.1.3-2

アカゲザル(雄 2 匹、雌 2 匹)にビベグロン 2.5、15 及び 135 mg/kg を単回漸増経口投与し、心血管系及び呼吸器系機能、並びに体温への影響をテレメトリー法で評価した。変化量はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した。主な結果を表 2.6.2.4-1 に示す。

ビベグロン 2.5、15 及び 135 mg/kg 投与により、心拍数の増加、呼吸数の増加、体温の上昇が認められた。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 間隔に -19% 及び -10% 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。2.5、15 及び 135 mg/kg では QTcI 間隔(個体別補正)

の延長も認められたが、用量増加に伴ってさらに延長する傾向は認められなかった。いずれの投与量も心拍数の増加が大きいことから(≥ 50 bpm の増加)、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。135 mg/kg でのみ、DBP で+19%の上昇、呼吸深度で+103%の増加及び QRS 間隔で+12%の延長が認められた。

ビベグロンを 2.5、15 及び 135 mg/kg を単回経口投与したときの $C_{\max}$ (平均)は、それぞれ 0.0598、0.744 及び 11.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、 AUC_{0-24} (平均)は、それぞれ 0.521、4.25 及び 102 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。

表 2.6.2.4-1 ビベグロンの心拍数、QT 間隔、呼吸数及び体温への作用

用量	心拍数	QT 間隔	QTci 間隔	呼吸数	体温
2.5 mg/kg	+53 bpm (+38%)	-39 msec (-17%)	+23 msec (+9%)	+7 回/min (+24%)	+0.4°C
15 mg/kg	+82 bpm (+57%)	-45 msec (-20%)	+24 msec (+9%)	+5 回/min (+14%)	+0.3°C
135 mg/kg	+112 bpm (+79%)	-82 msec (-34%)	+15 msec (+6%)	+8 回/min (+31%)	+0.4°C

変化量(%変化量)はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した。N=4 の平均値

2.6.2.4.2 フォローアップ試験

ビベグロンの心血管系に対する影響及び抗コリン薬との併用投与による心血管系に対する影響についてフォローアップ試験を非 GLP 試験として実施した。

2.6.2.4.2.1 心筋細胞イオンチャネル(I_{Kr} 、 I_{Ks} 及び I_{Na})に対する作用

資料番号 4.2.1.3-3

hERG 遺伝子(I_{Kr} : hERG 電流)、hKCNQ1/hKCNE1 遺伝子(I_{Ks} : 緩徐活性型遅延整流性カリウム電流)及び hNav1.5 遺伝子(I_{Na} : ナトリウム電流)をそれぞれ導入/発現させた CHO 又は HEK293 細胞を用いて、ビベグロンの心筋細胞イオンチャネルに対する影響を PatchXpress アッセイで検討した。

ビベグロン 30 $\mu\text{mol/L}$ は I_{Kr} 及び I_{Ks} に対してほとんど抑制作用を示さなかった。 I_{Na} に対しては、0.2 Hz 刺激時に 14%、3 Hz 時に 28%と頻度依存的な抑制を示した(表 2.6.2.4-2)。

表 2.6.2.4-2 ビベグロンの心筋細胞イオン電流に対する抑制作用

電流	刺激頻度(Hz)	濃度($\mu\text{mol/L}$)	抑制率(%)
I_{Kr}	0.05	3	1 ± 4
		10	-2 ± 9
		30	6 ± 4
I_{Ks}	0.05	30	-4
I_{Na}	3	3	6
		10	13
		30	28
	0.2	30	14

I_{Kr} は 4 例の平均値 $\pm$ 標準偏差、 I_{Ks} 及び I_{Na} は 2 例の平均値を示す。

2.6.2.4.2.2 ビベグロン反復投与における影響

2.6.2.4.2.2.1 ビベグロン反復投与による心血管系及び体温に対する作用(1)

資料番号 4.2.1.3-4、4.2.1.3-6

無麻酔下のアカゲザル(雄 3 匹、雌 1 匹)を用いてビベグロン 20 mg/kg を反復経口投与(投与 1~4 日)し、心血管パラメータ及び体温に対する作用をテレメトリー試験で検討した。変化量はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した。主な結果は表 2.6.2.4-3 に示す。

ビベグロン 20 mg/kg の投与 1 日目は、心拍数の持続的な最大+74 bpm (+60%)の増加、心拍数の増加に伴う PR 間隔の-21 msec (-22%)の短縮及び QT 間隔の-53 msec (-20%)の短縮が投与 0~20 時間後に認められたが、血圧には影響しなかった。また、体温で+0.6°C の上昇も投与 1.5~20 時間後にみられた。投与 1 日目に認められた持続的な心拍数の増加及び体温の上昇は、ビベグロン単回投与テレメトリー試験で観察された心拍数の増加及び体温の上昇の結果と一致した(2.6.2.4.1.2.2)。投与 2~4 日目の投与 0~20 時間後に心拍数の増加がみられたが、ピーク時の変化の程度は投与 1 日目より小さかった。同様に、PR 間隔及び QT 間隔の短縮の程度も投与 1 日目より小さかった。また、投与 2~4 日目では、体温に変化はみられなかった。よって、ビベグロン 20 mg/kg の反復投与により、これらのパラメータに対する急性耐性(タキフィラキシー)を生じたと考えられた。また、反復投与 1~4 日目では、溶媒対照群と比較して QTc_i 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(図 2.6.2.4-1)、ビベグロンの 20 mg/kg を反復投与しても心室の脱分極/再分極に影響がないことが示された。また、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。

テレメトリー試験とは異なるアカゲザルを用いてビベグロン 20 mg/kg を 4 日間反復経口投与し血漿中濃度を測定した。その結果、ビベグロン投与 1 日目と投与 4 日目の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} に差異はみられなかった (2.6.3.4.2)。

表 2.6.2.4-3 ビベグロン反復投与による心拍数、PR 間隔及び QT 間隔への作用

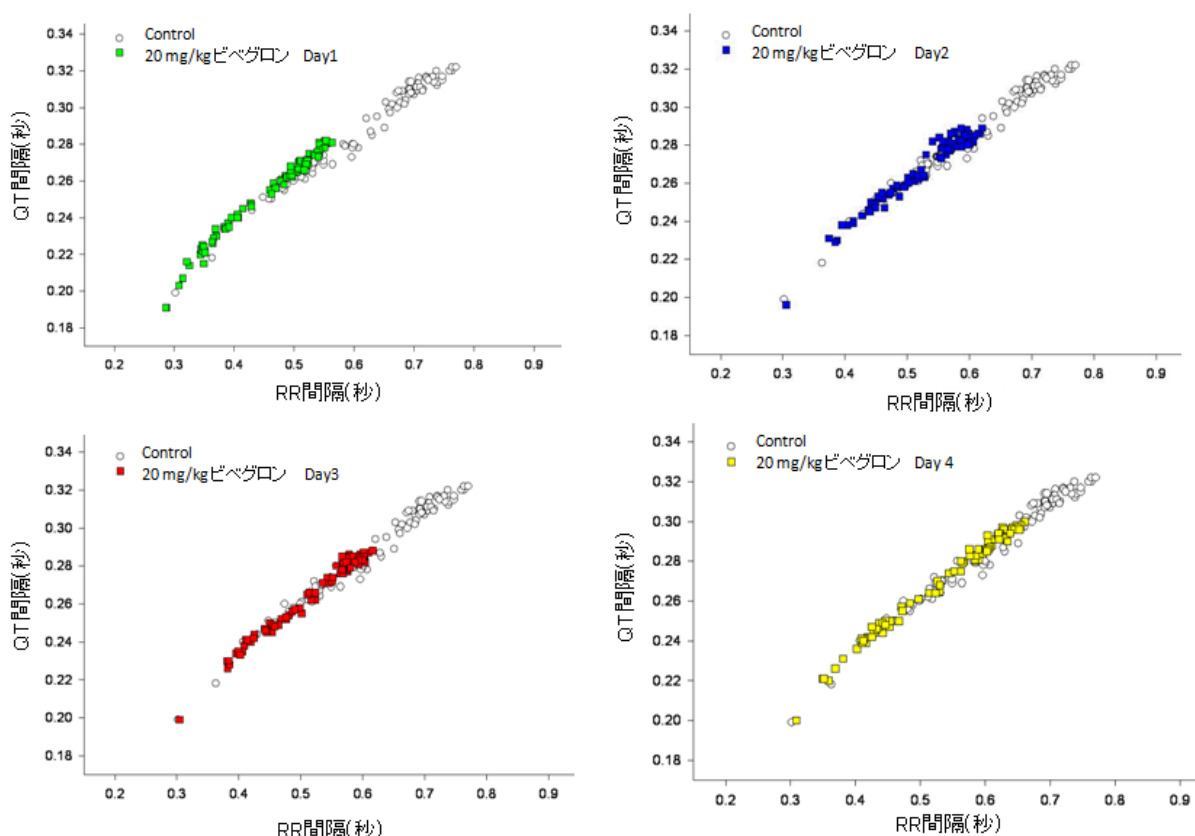
	心拍数	PR 間隔	QT 間隔
Day 1	+74 bpm (+60%)	-21 msec (-22%)	-53 msec (-20%)
Day 2	+36 bpm (+29%)	-13 msec (-13%)	-34 msec (-13%)
Day 3	+39 bpm (+32%)	-14 msec (-14%)	-33 msec (-13%)
Day 4	+57 bpm (+46%)	-13 msec (-14%)	-45 msec (-17%)

N=4 の平均値

ビベグロン : 20 mg/kg 経口投与

変化量(%変化量)はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した

図 2.6.2.4-1 ビベグロンの QT : RR 間隔プロット(投与 1~4 日目)



投与 0~20 時間後の 15 分ごとのデータをプロットした(N=4)
(資料番号 4.2.1.3-4、Figure 19、20、21 及び 22 を改変)

2.6.2.4.2.2.2 ビベグロン反復投与による心血管系及び体温に対する作用(2)

資料番号 4.2.1.3-5

無麻酔下のアカゲザル(雄 4 匹)で ビベグロン 20 mg/kg 反復経口投与(投与 1~4 日)によるタキフィラキシー発現をテレメトリー試験で検討した。変化量はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した。

ビベグロン 20 mg/kg の投与 1 日目では、心拍数の+69 bpm (+70%)の増加及び体温の+0.6°C の上昇がみられ、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の項(2.6.2.4.1.2.2)及びビベグロン反復投与による心血管系及び体温に対する作用(1)の項(2.6.2.4.2.2.1)の試験と同様な作用を示した。この心拍数の増加には QT 間隔で-50 msec (-17%)の短縮を伴っていたが、QTci 間隔の変化は溶媒対照群と同程度であり、QT : RR 間隔の関係に影響はみられなかった。ビベグロン 20 mg/kg の反復投与 2~4 日目の心拍数では、+35 bpm~+47 bpm (+36%~+48%)の増加(表 2.6.2.4-4)がみられ、これら心拍数変化の程度は投与 1 日より小さく、ビベグロン 20 mg/kg を反復投与することにより、心拍数への作用に対するタキフィラキシーが確認された。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。

表 2.6.2.4-4 ビベグロン反復投与による心拍数への作用

	心拍数
Day 1	+69 bpm (+70%)
Day 2	+47 bpm (+48%)
Day 3	+35 bpm (+36%)
Day 4	+37 bpm (+37%)

ビベグロン 20 mg/kg 反復経口投与 N=4 の平均値
変化量(%変化量)はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した

2.6.2.4.2.3 ビベグロンとムスカリン受容体拮抗薬との併用

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とトルテロジン又はダリフェナシンとの併用経口投与による心血管系への影響を評価した。なお、ビベグロン 20 mg/kg は、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 日目の血漿中ビベグロン濃度の $C_{\max}$: 0.113 $\mu\text{mol/L}$ (2.7.2.2.1.2)及び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 $C_{\max}$: 0.317 $\mu\text{mol/L}$ (2.7.2.3.2)以上が推定される用量として設定した。

2.6.2.4.2.3.1 ビベグロンとトルテロジンの併用投与による影響

資料番号 4.2.1.3-8

アカゲザル(雄 1 匹、雌 3 匹)を用いてビベグロン 20 mg/kg とトルテロジン 20 mg/kg の単回併用投与による心血管系への作用を評価した。また、併用投与と比較するためにトルテロジン 20 mg/kg の単剤投与も実施した。なお、変化量はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した。主な結果は表 2.6.2.4-5 に示す。

併用投与により心拍数の増加がみられ、心拍数増加に伴い PR 間隔の短縮及び QT 間隔の短縮もみられた。また、投与 0~24 時間後に QTc_i 間隔の延長がみられ、QT : RR 関係の分布が左及び上方へ推移したことから、ビベグロン 20 mg/kg とトルテロジン 20 mg/kg の併用投与により QT/QTc 間隔は延長することが示された。トルテロジンの単剤投与でも心拍数の増加を示したが、併用投与時の変化よりも小さかった。この心拍数の増加は PR 間隔の軽度短縮を伴ったが、QT 間隔は延長が認められた。QTc_i 間隔に大幅な延長がみられ、QT : RR 関係の分布が併用投与と同様に左及び上方へ推移したことから、併用投与による QT/QTc 間隔の延長はトルテロジンに起因したものと考えられた。なお、併用投与時に QTc_i 間隔の延長が軽度になったのはビベグロンに起因した心拍数増加に伴って QT 間隔が短縮し、補正を行ったが、心拍数変化の程度が大きいために個体別心拍数補正法を用いても QT 間隔を十分に補正できないことによるものと考えられた。また、併用投与ではビベグロンに起因すると考えられる体温上昇(+0.7°C、+2%)も観察された。

併用投与から約 0~24 時間後に SBP、DBP 及び MBP の上昇がみられた。また、トルテロジンの単剤経口投与により SBP、DBP 及び MBP の上昇が認められた。これら単剤投与による血圧変化は、併用投与後に認められた変化と同様な変化であり、トルテロジンに起因したものと考えられた。

なお、ビベグロン 20 mg/kg とトルテロジン 20 mg/kg の併用経口投与試験は、ビベグロン 20 mg/kg の 4 日間反復経口投与後の 5 日目にも実施しており、同様な結果が得られている(2.6.3.4.2)。

表 2.6.2.4-5 ビベグロンとトルテロジン併用投与及びトルテロジン単剤投与による心血管パラメータへの作用

	SBP	DBP	MBP	心拍数	PR 間隔	QT 間隔	QTci 間隔
ビベグロン/ トルテロジン併用	+10 mmHg (+10%)	+9 mmHg (+12%)	+9 mmHg (+10%)	+99 bpm (+107%)	-18 msec (-20%)	-62 msec (-20%)	+22 msec (+8%)
トルテロジン単剤	+15 mmHg (+14%)	+11 mmHg (+16%)	+13 mmHg (+15%)	+29 bpm (+31%)	-5 msec (-5%)	+30 msec (+10%)	+57 msec (+20%)

N=4 の平均値

併用：ビベグロン 20 mg/kg とトルテロジン 20 mg/kg 併用投与

トルテロジン単剤：トルテロジン 20 mg/kg 投与

変化量(%変化量)はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した

2.6.2.4.2.3.2 ビベグロン及びダリフェナシンの併用投与による影響

資料番号 4.2.1.3-9

アカゲザル(雄 2 匹、雌 2 匹)を用いてビベグロン 20 mg/kg とダリフェナシン 20 mg/kg の単回併用投与による心血管系への作用を評価した。併用投与と比較するためにダリフェナシン 20 mg/kg の単剤投与も実施した。変化量はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した。主な結果は表 2.6.2.4-6 に示す。

併用投与により、投与直後から心拍数で+64 bpm (+83%)の増加がみられ約 20 時間まで持続したが、ダリフェナシン単剤投与では心拍数への影響はみられなかった。併用投与による心拍数への影響は、ビベグロンの試験(2.6.2.4.1.2.2、2.6.2.4.2.2.1、2.6.2.4.2.2.2 及び 2.6.2.4.2.3.1)と同様であったことから、ビベグロンに起因したものと考えられた。併用投与では心拍数の増加に伴って、投与 0～2.5 時間後に PR 間隔で-18 msec (-19%)の短縮及び投与 0～16 時間後に QT 間隔の短縮も認められた。また、QTci 間隔の顕著な延長が投与 3～24 時間後にみられ、QT : RR 関係の分布が左及び上方向に推移したことから、ビベグロンとダリフェナシンの併用投与により QT/QTc 間隔を延長することが確認された。ダリフェナシンの単剤投与でも、QT 間隔及び QTci 間隔の延長がみられ、QT : RR 関係の分布は左及び上方値へ推移した。併用投与による QTci 間隔及び QT : RR 関係の分布への影響は、ダリフェナシンの単剤投与時と同様であったことから、QT/QTc 間隔の延長はダリフェナシンによるものと考えられた。

併用投与で 0.5～6 時間後に SBP で-16 mmHg (-14%)の低下及び MBP で-10 mmHg (-10%)の低下が、投与 8～16 時間後に SBP で+12 mmHg (+10%)の上昇及び MBP で+15 mmHg (+16%)の上昇が、投与 6～16 時間後に DBP で+16 mmHg (+22%)の上昇がみられた。SBP の低下以外の血圧パラメータ変化には個体間でバラツキがみられた。ダリフェナシン 20 mg/kg の単剤投与で認められた血圧への影響は、投与 1.5～4 時間後の SBP で-10 mmHg (-9%)の低下のみであった。ダリフェナシン単剤投与後にみられた SBP の低下は、併用投与による SBP の変化と程度及び持続時間ともほぼ同様であったことから、併用投与時にみられた血圧低下はダリフェナシンによるものと考えられた。ダリフェナシン単剤投与後に血圧の上昇はみられなく、併用投与時の血圧上昇の原因は明らかではない。

表 2.6.2.4-6 ビベグロンとダリフェナシン併用投与及びダリフェナシン単剤投与による QT 間隔及び QTci 間隔への作用

	QT 間隔	QTci 間隔
ビベグロン/ ダリフェナシン併用	-54 msec (-17%)	+31 msec (+11%)
ダリフェナシン単剤	+33 msec (+10%)	+24 msec (+9%)

N=4 の平均値

併用：ビベグロン 20 mg/kg とダリフェナシン 20 mg/kg の併用投与

ダリフェナシン単剤：ダリフェナシン 20 mg/kg 投与

変化量(%変化量)はすべて時間に対応した溶媒対照群との比較から算出した

2.6.2.4.3 補足的安全性薬理試験

ビベグロンの消化器系に及ぼす影響についての補足的安全性薬理試験を非 GLP 試験として実施した。

2.6.2.4.3.1 消化器系に及ぼす影響

資料番号 4.2.1.3-11

ビベグロンの 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与した SD 系ラット、各群雄性 10 匹を用いた小腸輸送能試験で、溶媒対照群の消化管移行率 65.2%に対しビベグロン 300 mg/kg は 42.1%と有意な抑制作用を示した。一方、100 mg/kg までは消化管輸送能に影響しなかった。よって、ビベグロンは消化管運動に 100 mg/kg まで影響しないと考えられた。

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 薬理作用及び作用機序

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刺激作用を示し、固有活性は 84%であった。ヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対するビベグロンの刺激作用は、 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 及び 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ことが報告されている³⁾。また、 β_3 アドレナリン受容体は G_s 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 濃度を上昇させることが報告されている⁴⁾。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。

ビベグロンの各種動物 β_3 アドレナリン受容体発現細胞における cAMP 濃度上昇作用の EC_{50} 値

はアカゲザルとヒト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、ヒトと比べて高い値を示した(表 2.6.2.2-3)。ヒト、アカゲザル及びカニクイザル間の β_3 アドレナリン受容体のアミノ酸配列は高度に保存されており、膜貫通領域内を構成するアミノ酸配列の同一性(%)はヒト-アカゲザル間、ヒト-カニクイザル間及びアカゲザル-カニクイザル間でそれぞれ 96、96 及び 100%である (National Center for Biotechnology Information : NCBI の Needleman-Wunsch Global Sequence Alignment Tool, BLASTP 2.3.1+を用いて算出)。これらのことから、ビベグロンのヒト、アカゲザル及びカニクイザルの β_3 アドレナリン受容体に対する刺激作用及び親和性に種差はほとんど認められないものと考えられた。

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} 値は血漿中ビベグロン濃度から 2.9 nmol/L と算出された。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、サロゲートマーカーとして測定した血清中グリセロール濃度上昇作用の EC_{50} 値(血漿中ビベグロン濃度から 9.9 nmol/L)と類似していた。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は共に 0.1 mg/kg から膀胱容量増加作用が認められ、両薬剤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。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。 β_3 アドレナリン受容体作動薬が排尿圧に影響を与えにくい理由として、排尿期に副交感神経終末より放出されるアセチルコリンがムスカリン M_2 受容体を刺激し、それに伴う膀胱平滑筋細胞内のアデニレートシクラーゼ活性の抑制が、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の膀胱弛緩作用を抑制した可能性が考えられているので⁹⁾、ビベグロンについても同様なメカニズムで排尿圧に影響を与えずに膀胱容量を増大させたと考えられた。

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。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(2.7.2.2.1.2)、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 アドレナリン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 アドレナリン受容体へ作用している可能性は低いと考えられる。加えて、実施したすべてのオフターゲットに対して 9.5 μ mol/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刺激以外の受容体、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。

以上より、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。

2.6.2.6.2 安全性薬理

2.6.2.6.2.1 ビベグロン

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。

雌性ラットを用いた FOB において 20 mg/kg 以上の投与($C_{\max}$: $\geq 8.07 \mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : $\geq 32.7 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)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) $C_{\max}$: $0.113 \mu\text{mol/L}$ 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)) $C_{\max}$: $0.317 \mu\text{mol/L}$ (2.7.2.3.2)と比較すると 25 倍以上の曝露により影響が認められた。 β_3 アドレナリン受容体に対する親和性の種差(ヒト 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} 値は 1.1 nmol/L 及びラット β_3 アドレナリン受容体発現細胞による EC_{50} 値は 86 nmol/L 、2.6.2.2.1.2 及び 2.6.2.2.1.3)を考慮すると、ラット 20 mg/kg の曝露量はヒト曝露量の 1 倍以下の乖離と考えられた。しかし、ラットの 3 箇月間反復毒性試験では 300 mg/kg/日($C_{\max}$: $111 \mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : $809 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ は、臨床用量の全身曝露量 $C_{\max}$: $0.113 \mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : $1.24 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ のそれぞれ 982 倍及び 652 倍に相当し、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) $C_{\max}$: $0.317 \mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : $2.62 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ (2.7.2.3.2)のそれぞれ 350 倍及び 309 倍に相当)まで投与しても、中枢神経系へ持続的作用を示す変化はみられなかった(2.6.6.3.3)。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($C_{\max}$: $31.6 \mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : $245 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ は、臨床用量の全身曝露量 $C_{\max}$: $0.113 \mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : $1.24 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 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) $C_{\max}$: $0.317 \mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : $2.62 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ のそれぞれ 100 倍及び 94 倍に相当)を投与しても、中枢神経系へ持続的作用を示す変化はみられなかった(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。

なお、臨床試験(008 試験及び T301 試験)において、ビベグロン投与による神経系障害の有害事象の発現割合はプラセボ群とほぼ同様であることから(2.7.4.2.1.1.1.1 及び 2.7.4.2.1.1.1.2)、ビベグロンが中枢神経系に対し臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ビベグロンの *in vitro* 及び *in vivo* 試験において明らかな QT/QTc 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($101 \mu\text{mol/L}$ で 21%の抑制)。無麻酔下のアカゲサルでは 135 mg/kg($C_{\max} \leq 11.7 \mu\text{mol/L}$)までの単回経口投与で QTci 間隔の延長 (+6~+9%)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($\geq 50 \text{ bpm}$ の増加)、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 以上の群($C_{\max} \geq 0.744 \mu\text{mol/L}$)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。無麻酔下のアカゲサルを用いた 20 mg/kg の反復経口投与試験では、投与 1 日目に持続的な心拍数の増加及び体温の上昇が認められたが、これはアカゲサルを用いたビベグロン単回投与テレメトリー試験で観察された心拍数の増加及び体温の上昇と一致していた(2.6.2.4.1.2.2)。投与 2~4 日目のビベグロン 20 mg/kg の反復投与では、投与 1 日目と比較して心拍数増加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確認された。

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血漿中濃度測定試験では、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($C_{\max}$ 及び AUC_{0-24})に差異はみられなかった(2.6.3.4.2)。これらのことから、無麻酔下のアカゲザルで観察された用量に相関のない QTci 間隔の延長は、ビベグロンの投与に関連した変化ではないと考えられた。

アカゲザルではビベグロンの 135 mg/kg 投与で、QRS 間隔の+12%延長もみられた(2.6.2.4.1.2.2)。QRS 延長を示した曝露量は、臨床用量の全身曝露量($C_{\max}$: 0.113 $\mu\text{mol/L}$)と比較して 104 倍の乖離が認められ、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値 $C_{\max}$: 0.317 $\mu\text{mol/L}$)と比較して 37 倍の乖離が認められた。PatchXpress アッセイ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(3 箇月及び 9 箇月間反復投与毒性試験 : 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、血漿中濃度($C_{\max}$)が $\geq 31.6 \mu\text{mol/L}$ (300 mg/kg/日投与)で QRS 間隔の顕著な延長及び Coved 型の S 波など QRS 波に明らかな変形が認められた。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も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なかった。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 $C_{\max}$: 9.52 $\mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : 55.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ は、臨床用量の全身曝露量($C_{\max}$: 0.113 $\mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : 1.24 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)の 84 倍及び 44 倍であり、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値 $C_{\max}$: 0.317 $\mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : 2.62 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) (2.7.2.3.2)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⁶⁾。そのため、ビベグロンによりアカゲザルでは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感受性の差による可能性が考えられた。

テレメトリー試験での呼吸器系の測定において 135 mg/kg で呼吸深度の増加が認められた。本現象は臨床用量の全身曝露量($C_{\max}$: 0.113 $\mu\text{mol/L}$)と比較して 104 倍の乖離があり、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)($C_{\max}$: 0.317 $\mu\text{mol/L}$)と比較して 37 倍の乖離があった。

β_3 アドレナリン受容体は消化管にも存在することが知られており、ラットでもその消化管運動への関与が報告されている⁷⁾。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($C_{\max}$: 111 $\mu\text{mol/L}$)から換算すると、臨床用量の全身曝露量($C_{\max}$: 0.113 $\mu\text{mol/L}$)と比較して 982 倍の曝露で、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値 $C_{\max}$: 0.317 $\mu\text{mol/L}$)と比較して 350 倍の曝露で消化管運動抑制作用を示した。消化管運動は多種多様な受容体及び生理活性物質で複雑に制御されており、 β_3 アドレナリン受容体はそのうちの 1 つであり、ヒト消化管に存在することは知られている⁸⁾が、実際のヒト消化管機能に β_3 アドレナリン受容体作動薬がどの程度の影響を与えるかについての報告は少なく、詳細は分かっていない。しかしながら、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(β_3 アドレナリン受容体を介した cAMP 上昇作用の EC_{50} 値はヒト : 1.1 nmol/L 及びラット : 86 nmol/L、2.6.2.2.1.2 及び 2.6.2.2.1.3)を考慮しても、ラット 300 mg/kg の曝露量は臨床用量の全身曝露量($C_{\max}$)と 13 倍の乖離があり、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値、 $C_{\max}$)と 4.5 倍の乖離があると考えられた。

なお、臨床試験(008 試験及び T301 試験)において、ビベグロン投与による胃腸障害の有害事象の発現割合はプラセボ群と同様であり(2.7.4.2.1.1.1.1 及び 2.7.4.2.1.1.1.2)、ラットで観察された消化管運動抑制作用が臨床問題となる可能性は低いと考えられた。

2.6.2.6.2.2 ビベグロンとムスカリン受容体拮抗薬の併用

過活動膀胱の治療のために使用されている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たテレメトリー試験で心血管系への作用を検討した。

無麻酔下のアカゲザルの単回投与試験で、ビベグロン 20 mg/kg とトルテロジン 20 mg/kg の併用投与後に、QTc_i 間隔の延長及び QT : RR 関係の分布に左及び上方への推移が認められた。トルテロジン 20 mg/kg 単剤投与では QTc_i 間隔に大幅な延長がみられ、QT : RR 関係の分布への影響が併用投与と同様であったことから、併用による QT/QTc 間隔の延長はトルテロジンに起因したものと考えられた。なお、併用投与時の QTc_i 間隔の延長がトルテロジン単剤投与よりも軽度になったのは、ビベグロンに起因した心拍数増加によるものであり、個体別心拍数補正法を用いても心拍数増加に伴って短縮した QT 間隔を十分に補正できなかったためと考えられた。また、ビベグロン 20 mg/kg とトルテロジン 20 mg/kg の併用投与により SBP、DBP 及び MBP の上昇が認められた(2.6.2.4.2.3.1)。トルテロジン 20 mg/kg 単剤投与でも同程度の血圧上昇が認められたことから(2.6.2.4.2.3.1)、併用投与時に認められた SBP、DBP 及び MBP の上昇はトルテロジンに起因したものと考えられた。よって、ビベグロンとトルテロジン併用投与による QT/QTc 間隔の延長及び血圧に対する影響はトルテロジンに起因したものであり、薬物相互作用ではないと考えられた。

ビベグロン 20 mg/kg とダリフェナシン 20 mg/kg の併用投与により、投与直後から心拍数で+64 bpm (+83%)の増加がみられ約 20 時間まで持続したが、ダリフェナシン 20 mg/kg の単回投与では、心拍数への影響はみられなかった(2.6.2.4.2.3.2)。併用投与による心拍数への影響は、ビベグロンの試験(2.6.2.4.1.2.2、2.6.2.4.2.2.1、2.6.2.4.2.2.2 及び 2.6.3.4.2)と同様であったことから、ビベグロンに起因したものと考えられた。併用投与では心拍数の増加に伴って、PR 間隔の短縮、QT 間隔の短縮も認められた。また、QTc_i 間隔の顕著な延長がみられ、QT : RR 関係の分布が左及び上方に推移したことから、ビベグロンとダリフェナシンの併用投与では QT/QTc 間隔を延長することが確認された。ダリフェナシンの単剤投与では、QT 間隔での延長及び QTc_i 間隔の延長がみられ、QT : RR 関係の分布は左及び上方へ推移した。併用投与による QTc_i 間隔 及び QT : RR 関係の分布への影響は、ダリフェナシンの単剤投与時と同様であったことから、QT/QTc 間隔の延長はダリフェナシンによるものと考えられた。

併用投与で 0.5～6 時間後に SBP 及び MBP の低下が、投与 8～16 時間後に SBP 及び MBP の上昇が、投与 6～16 時間後に DBP の上昇がみられた。SBP の低下以外の血圧パラメータ変化には個体間でバラツキがみられた。ダリフェナシン 20 mg/kg の単剤投与で認められた血圧への影響は、投与 1.5～4 時間後の SBP の低下のみであった。ダリフェナシン単剤投与後にみられた SBP の低下は、併用投与による SBP の変化と程度及び持続時間ともほぼ同様であったことから、併用投与時にみられた血圧低下はダリフェナシンによるものと考えられた。ダリフェナシン単剤投与後に血圧の上昇はみられなく、併用投与時の血圧上昇の原因は明らかではない。

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である。しかし、β₃ 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⁹⁾、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、ラット及びカンクイザルでは影響が少ないことが示されている^{9), 10), 11)}。心拍数増加作用には反復投与でタキフィラキシーが観察されたことから、ヒトで心拍数への影響がみられた場合でも反復投与により減弱する可能性も考えられた。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)。

2.6.2.7 図表

本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 1) Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, De Ponti F. The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. *Pharmacol Res.* 2009;59: 221-234. [資料番号 4.3-1]
- 2) Bhandari N, Figueroa DJ, Lawrence JW, Gerhold DL. Phospholipidosis assay in HepG2 cells and rat or rhesus hepatocytes using phospholipid probe NBD-PE. *Assay Drug Dev Technol.* 2008;6: 407-419. [資料番号 4.3-2]
- 3) 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]
- 4) Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavie-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]
- 5) Takasu T, Ukai M, Sato S, Matsui T, Nagase I, Maruyama T, et al. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321: 642-647. [資料番号 4.3-5]
- 6) 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]
- 7) 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]
- 8) Anthony A, Schepelmann S, Guillaume JL, Strosberg AD, Dhillon AP, Pounder RE, et al. Localization of the beta(beta)3-adrenoceptor in the human gastrointestinal tract: an immunohistochemical study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:519-525. [資料番号 4.3-16]
- 9) 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]
- 10) 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]
- 11) Maruyama I, Tatemichi S, Goi Y, Maruyama K, Hoyano Y, Yamazaki Y, et al. Effects of ritobegron (KUC-7483), a novel selective β 3-adrenoceptor agonist, on bladder function in cynomolgus monkey. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342:163-168. [資料番号 4.3-10]

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.6.3 薬理試験の概要表

杏林製薬株式会社

目次

略号及び専門用語一覧表.....	3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....	5
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....	7
2.6.3.3 副次的薬理試験.....	7
2.6.3.4 安全性薬理試験.....	7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	17

略号及び専門用語一覧表

略号及び専門用語	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
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度曲線下面積
bpm	Beats per minute : 1 分間あたりの心拍数(単位)
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
C _{max}	Maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
DBP	Diastolic blood pressure : 拡張期血圧
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
HEK-293 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
hKCNE1	Human voltage-gated potassium channel subfamily E member 1 : ヒト電位依存性カリウムチャネル遺伝子 β サブユニット遺伝子
hKCNQ1	Human voltage-gated potassium channel subfamily Q member 1 : ヒト電位依存性カリウムチャネル α サブユニット遺伝子
5-HM	5-Hydroxymethyl metabolite of tolterodine : トルテロジン 5 ヒドロキシメチル代謝物
hNav1.5	Human cardiac voltage-gated sodium channel subunit : ヒトナトリウムチャネル遺伝子
I _{Kr}	Rapid potassium current : 急速活性型遅延整流性カリウム電流
I _{Ks}	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
MBP	Mean blood pressure : 平均血圧
mmHg	Millimeter Hg : ミリメートル水銀柱(血圧の単位)
msec	Millisecond : ミリ秒
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
PEG400	Polyethylene glycol 400 : ポリエチレングリコール 400
QRS 間隔	QRS complex on ECG, representing ventricular depolarization : 12 誘導心電図の QRS 波間隔、心室伝導時間を示す

略号及び専門用語一覧表 (続き)

略号及び専門用語	用語の説明
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、心室の電氣的脱分極/再分極時間を示す
QTcF 間隔	Corrected QT interval (QTc), (Fridericia's correction formula) : 補正された QT 間隔(Fridericia 補正)
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
SBP	Systolic blood pressure : 収縮期血圧
t _{max}	Time to reach C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
β アドレナリン受容体に対する結合作用 及び刺激作用(<i>in vitro</i>)	ヒト、アカゲザル、イヌ、 ラット β アドレナリン受容 体発現 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	Merck & Co., Inc.	PD001	4.2.1.1-1
	ヒト摘出膀胱	<i>in vitro</i>	■	■	4.2.1.1-2
膀胱機能に対する作用(<i>in vivo</i>)	麻酔下アカゲザル	静脈内投与	Merck & Co., Inc.	PD005	4.2.1.1-3
	無麻酔下カニクイザル	静脈内投与	■	PD010	4.2.1.1-4
				■	4.2.1.1-5
副次的薬理試験					
オフターゲット及びリン脂質症への影響	各種受容体、酵素、 イオンチャネル及び トランスポーター	<i>in vitro</i>	■	■	4.2.1.2-1
	HEK293 細胞(ヒトセロトニ ントランスポーター)、 HepG2 細胞(リン脂質症)	<i>in vitro</i>	Merck & Co., Inc.	PD008	4.2.1.2-2
	カリウムチャネル	<i>in vitro</i>	■	■	4.2.1.2-3
安全性薬理試験(コアバッテリー試験)					
中枢神経系					
中枢神経系に対する作用	SD 系ラット FOB 法	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT# ■-1065	4.2.3.2-2
心血管系					
hERG チャネルに対する作用	遺伝子導入/発現 CHO-K1 細胞	<i>in vitro</i>	Merck & Co., Inc.	TT# ■-4709	4.2.1.3-1
心血管系及び呼吸器系					
心血管系及び呼吸器系に対する作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT # ■-5605	4.2.1.3-2

2.6.3.1 薬理試験：一覧表(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
安全性薬理試験(フォローアップ試験)					
心血管系					
各種イオン電流に対する作用 (PatchXpress アッセイ)	hERG、hKCNQ1/hKCNE1 及び hNav1.5 遺伝子を導 入/発現させた CHO 又は HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	Merck & Co., Inc.	TT#-3098	4.2.1.3-3
ビベグロンの反復投与及び ビベグロン/トルテロジンの併用による作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT#-5855	4.2.1.3-4
	アカゲザル 血漿中濃度測定	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT#-5858	4.2.1.3-5
	アカゲザル 血漿中濃度測定	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT#-1047	4.2.1.3-6
	アカゲザル 血漿中濃度測定	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT#-1072	4.2.1.3-7
ビベグロン/トルテロジンの併用及び トルテロジン単剤投与による作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT#-5856	4.2.1.3-8
ビベグロン/ダリフェナシンの併用及び ダリフェナシン単剤投与による作用	無麻酔下アカゲザル テレメトリー	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT#-5859	4.2.1.3-9
	アカゲザル 血漿中濃度測定	経口投与	Merck & Co., Inc.	TT#-1081	4.2.1.3-10
安全性薬理試験(補足的安全性薬理試験)					
消化器系					
ラット小腸輸送能に対する作用	SD 系ラット	経口投与	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	4.2.1.3-11

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験結果は 2.6.2.2 に記載した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験結果は 2.6.2.3 に記載した。

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 コアバッテリー試験

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	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	試験番号(資料番号)
中枢神経系	FOB 法による評価	SD 系ラット	経口	2、20 及び 1000 mg/kg	雌 6	<u>2 mg/kg</u> : 影響なし <u>20 及び 1000 mg/kg</u> : 区画移動数減少(-38%、-60%) 立ち上がり回数減少(-50%、-73%) 異常姿勢(3/6 例(円背位)、6/6 例(円背位 5/6 例、寄り掛かり 1/6 例及び／又は平伏姿勢 1/6 例)) 異常歩行(1/6 例(不安定歩行及び後肢つま先歩行)、5/6 例(3/6 不安定歩行、3/6 後肢つま先歩行)) <u>1000 mg/kg</u> : 眼瞼閉鎖(2/6 例) 筋緊張低下(3/6 例) 縮瞳(3/6 例) あえぎ呼吸(1/6 例) 腹臥位(1/6 例) 体温低下(-2.3°C)	適	TT#-1065 (4.2.3.2-2)

2.6.3.4.1. コアバッテリー試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量又は添加濃度	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号(資料番号)
心血管系	カリウム電流(I _{Kr})	hERG チャンネル発現 CHO-K1 細胞	in vitro	30 及び 100 (濃度補正後 31 及び 101) μmol/L	n=4～5	101 μmol/L : 21%抑制	適	TT#-4709 (4.2.1.3-1)
心血管系及び呼吸器系	テレメトリー 単回投与評価： ビベグロン	無麻酔 アカゲザル	経口	2.5、15 及び 135 mg/kg	雄 2 雌 2	2.5、15 及び 135 mg/kg : 心拍数増加(+38%、+57%、+79%) 呼吸数増加(+24%、+14%、+31%) 体温上昇(+0.4℃、+0.3℃、+0.4℃) QT 間隔短縮(-17%、-20%、-34%)	適	TT#-5605 (4.2.1.3-2)
						15 及び 135 mg/kg : PR 間隔短縮(-19%、-10%)		
						135 mg/kg : DBP 上昇(+19%)、呼吸深度増加(+103%) QRS 間隔延長(+12%)		
						TK パラメータ(平均値) :		
用量 (mg/kg)	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)					
2.5	0.0598	0.521	1.1					
15	0.744	4.25	1.1					
135	11.7	102	2.5					

2.6.3.4.2 フォローアップ試験

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量及び添加濃度	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号(資料番号)
心血管系	PatchXpress アッセイ	hERG、 hKCNQ1/hKC NE1 及び hNav1.5 チャネ ルを発現させ た CHO 又は HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	I_{Kr} : 3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ I_{Ks} : 30 $\mu\text{mol/L}$ I_{Na} : 3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$	I_{Kr} : n=4 I_{Ks} : n=2 I_{Na} : n=2	<u>I_{Kr} (0.05 Hz : 3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) :</u> それぞれ 1、-2 及び 6%抑制 <u>I_{Ks} (0.05 Hz : 30 $\mu\text{mol/L}$) :</u> -4%抑制 <u>I_{Na} (3 Hz : 3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) :</u> それぞれ 6、13 及び 28%抑制 <u>I_{Na} (0.2 Hz : 30 $\mu\text{mol/L}$) :</u> 14%抑制	否	TT# XXXX -3098 (4.2.1.3-3)
心血管系	テレメトリー 反復投与評 価：ビベグロン 併用評価： ビベグロン /トルテロジン	無麻酔 アカゲザル	経口	投与 1~4 日： ビベグロン 20 mg/kg/日 投与 5 日： ビベグロン 20 mg/kg /トルテロジン 20 mg/kg	雄 3 雌 1	投与 1 日：心拍数増加(+60%) PR 間隔短縮(-22%) QT 間隔短縮(-20%) 体温上昇(+0.6°C) 投与 2 日：心拍数増加(+29%) PR 間隔短縮(-13%) QT 間隔短縮(-13%) 投与 3 日：心拍数増加(+32%) PR 間隔短縮(-14%) QT 間隔短縮(-13%) 投与 4 日：心拍数増加(+46%) PR 間隔短縮(-14%) QT 間隔短縮(-17%) 投与 5 日：SBP 上昇(+19%) DBP 上昇(+22%) MBP 上昇(+21%) 心拍数増加(+29%) PR 間隔短縮(-13%) QTci 間隔延長(+10%)	否	TT# XXXX -5855 (4.2.1.3-4)

2.6.3.4.2 フォローアップ試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	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	試験番号(資料番号)
心血管系	テレメトリー 反復投与評価： ビベグロン 併用評価： ビベグロン /トルテロジン	無麻酔 アカゲザル	経口	投与 1～4 日： ビベグロン 20 mg/kg/日 投与 5 日： ビベグロン 20 mg/kg /トルテロジン 5 mg/kg	雄 4	投与 1 日： 心拍数増加(+69 bpm、+70%) PR 間隔短縮(-7 msec、-8%) QT 間隔短縮(-50 msec、-17%) 体温上昇(+0.6℃) QTci 間隔に影響なし 投与 2～4 日： 心拍数増加(各投与日で+47、+35、+37 bpm) QT 間隔短縮(各投与日で-35、-30、-35 msec) QTci 間隔に影響なし 投与 5 日： 心拍数増加(+45 bpm、+46%) QT 間隔短縮(-39 msec、-13%)	否	TT#-5858 (4.2.1.3-5)

2.6.3.4.2 フォローアップ試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	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	試験番号																							
血漿中濃度	アカゲザルの血漿中濃度測定 試験1 反復投与評価： ビベグロン 併用評価： ビベグロン /トルテロジン 試験2 単剤投与評価： 溶媒/トルテロジン	アカゲザル	経口	試験1 投与1～4日： ビベグロン 20 mg/kg/日 反復投与 投与5日： ビベグロン 20 mg/kg /トルテロジン 20 mg/kg 併用投与 試験2 溶媒/トルテロジン 20 mg/kg 単回投与	試験1 雄2 雌2 試験2 雄2 雌2	試験1 投与1日：ビベグロンの血漿中 TK パラメータ	否	TT# XXXX -1047 (4.2.1.3-6)																							
						<table><tr><th>ビベグロン (mg/kg/日)</th><th>性別</th><th>C_{max} (μmol/L)</th><th>AUC₀₋₂₄ (μmol・h/L)</th><th>t_{max} (h)</th></tr><tr><td rowspan="3">20</td><td>雄</td><td>0.225</td><td>3.11</td><td>2.3</td></tr><tr><td>雌</td><td>0.400</td><td>3.83</td><td>1.3</td></tr><tr><td>合算</td><td>0.312</td><td>3.47</td><td>1.8</td></tr></table>			ビベグロン (mg/kg/日)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)	20	雄	0.225	3.11	2.3	雌	0.400	3.83	1.3	合算	0.312	3.47	1.8					
						ビベグロン (mg/kg/日)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)																			
						20			雄	0.225	3.11	2.3																			
									雌	0.400	3.83	1.3																			
									合算	0.312	3.47	1.8																			
						平均値、合算：雌雄合算																									
						投与4日：ビベグロンの血漿中 TK パラメータ																									
						<table><tr><th>ビベグロン (mg/kg/日)</th><th>性別</th><th>C_{max} (μmol/L)</th><th>AUC₀₋₂₄ (μmol・h/L)</th><th>t_{max} (h)</th></tr><tr><td rowspan="3">20</td><td>雄</td><td>0.372</td><td>3.27</td><td>0.5</td></tr><tr><td>雌</td><td>0.432</td><td>3.26</td><td>0.5</td></tr><tr><td>合算</td><td>0.402</td><td>3.27</td><td>0.5</td></tr></table>			ビベグロン (mg/kg/日)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)	20	雄	0.372	3.27	0.5	雌	0.432	3.26	0.5	合算	0.402	3.27	0.5	平均値、合算：雌雄合算				
						ビベグロン (mg/kg/日)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)																			
						20			雄	0.372	3.27	0.5																			
									雌	0.432	3.26	0.5																			
									合算	0.402	3.27	0.5																			
						投与5日：併用投与時のビベグロンの血漿中 TK パラメータ																									
						<table><tr><th>ビベグロン/ Tol (mg/kg)</th><th>性別</th><th>C_{max} (μmol/L)</th><th>AUC₀₋₂₄ (μmol・h/L)</th><th>t_{max} (h)</th></tr><tr><td rowspan="3">20/20</td><td>雄</td><td>0.257</td><td>3.32</td><td>1.3</td></tr><tr><td>雌</td><td>0.205</td><td>3.24</td><td>2.3</td></tr><tr><td>合算</td><td>0.231</td><td>3.28</td><td>1.8</td></tr></table>			ビベグロン/ Tol (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)	20/20	雄	0.257	3.32	1.3	雌	0.205	3.24	2.3	合算	0.231	3.28	1.8	平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン				
						ビベグロン/ Tol (mg/kg)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)																			
						20/20			雄	0.257	3.32	1.3																			
									雌	0.205	3.24	2.3																			
									合算	0.231	3.28	1.8																			
						投与5日：併用投与時のトルテロジンの血漿中 TK パラメータ																									
						<table><tr><th>ビベグロン/ Tol (mg/kg)</th><th>性別</th><th>C_{max} (μmol/L)</th><th>AUC₀₋₂₄ (μmol・h/L)</th><th>t_{max} (h)</th></tr><tr><td rowspan="3">20/20</td><td>雄</td><td>0.688</td><td>10.3</td><td>7.0</td></tr><tr><td>雌</td><td>0.939</td><td>13.9</td><td>3.8</td></tr><tr><td>合算</td><td>0.813</td><td>12.1</td><td>5.4</td></tr></table>			ビベグロン/ Tol (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)	20/20	雄	0.688	10.3	7.0	雌	0.939	13.9	3.8	合算	0.813	12.1	5.4	平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン				
						ビベグロン/ Tol (mg/kg)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)																			
						20/20			雄	0.688	10.3	7.0																			
									雌	0.939	13.9	3.8																			
									合算	0.813	12.1	5.4																			
投与5日：併用投与時の5-HM の血漿中 TK パラメータ																															
<table><tr><th>ビベグロン/ Tol (mg/kg)</th><th>性別</th><th>C_{max} (μmol/L)</th><th>AUC₀₋₂₄ (μmol・h/L)</th><th>t_{max} (h)</th></tr><tr><td rowspan="3">20/20</td><td>雄</td><td>0.0670</td><td>1.04</td><td>7.0</td></tr><tr><td>雌</td><td>0.0798</td><td>1.30</td><td>3.8</td></tr><tr><td>合算</td><td>0.0734</td><td>1.17</td><td>5.4</td></tr></table>	ビベグロン/ Tol (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)	20/20	雄	0.0670	1.04	7.0	雌	0.0798	1.30	3.8	合算	0.0734	1.17	5.4	平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン												
ビベグロン/ Tol (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)																											
20/20	雄	0.0670	1.04	7.0																											
	雌	0.0798	1.30	3.8																											
	合算	0.0734	1.17	5.4																											

2.6.3.4.2 フォローアップ試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	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	試験番号
血漿中濃度	試験 2 単剤投与評価： 溶媒/トルテロジン	アカゲザル	経口	試験 2 溶媒/トルテロジン 20 mg/kg 単回投与	試験 2 雄 2 雌 2	試験 2 トルテロジンの血漿中 TK パラメータ					否	TT# ■■ -1047 (4.2.1.3-6) (続き)
						溶媒/Tol (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)		
						0/20	雄	0.318	4.46	7.0		
							雌	0.237	3.20	7.0		
							合算	0.278	3.83	7.0		
						平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン 溶媒：20%PEG-400(ビベグロンの媒体)						
						5-HM の血漿中 TK パラメータ						
						溶媒/Tol (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)		
						0/20	雄	0.0608	0.795	5.5		
							雌	0.0712	0.891	2.0		
合算	0.0643	0.827	4.3									
平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン 溶媒：20%PEG-400(ビベグロンの媒体)												

2.6.3.4.2 フォローアップ試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	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	試験番号				
血漿中濃度	アカゲザルの血漿中濃度測定 試験 1 反復投与評価： ビベグロン 併用評価： ビベグロン /トルテロジン 試験 2 単剤投与評価： 媒体/トルテロジン	アカゲザル	経口	試験 1 投与 1～4 日： ビベグロン 20 mg/kg/日 反復投与 投与 5 日： ビベグロン 20 mg/kg /トルテロジン 5 mg/kg 併用投与 試験 2 媒体/トルテロジン 5 mg/kg 単回投与	試験 1 雄 2 雌 2 試験 2 雄 1 雌 3	試験 1 投与 1 日：ビベグロンの血漿中 TK パラメータ	否	TT# XXXX -1072 (4.2.1.3-7)				
						ビベグロン (mg/kg/日)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)
						20			雄	0.185	2.92	4.5
									雌	0.282	3.00	1.3
									合算	0.234	2.96	2.9
						平均値、合算：雌雄合算 被験物質の調製ミスにより、3/4 例で投与量が予定の 141%となった 投与 4 日：ビベグロンの血漿中 TK パラメータ						
						ビベグロン (mg/kg/日)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)
						20			雄	0.195	2.31	0.75
									雌	0.236	2.27	1.0
									合算	0.215	2.29	0.88
						平均値、合算：雌雄合算						
						投与 5 日：併用投与時のビベグロンの血漿中 TK パラメータ						
						ビベグロン/ Tol (mg/kg)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)
						20/5			雄	0.183	2.83	1.5
									雌	0.199	2.40	0.75
									合算	0.191	2.62	1.1
						平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン						
						投与 5 日：併用投与時のトルテロジンの血漿中 TK パラメータ						
						ビベグロン/ Tol (mg/kg)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)
						20/5			雄	0.124	1.71	5.5
雌	0.126	1.95	3.8									
合算	0.125	1.83	4.6									
平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン												

2.6.3.4.2 フォローアップ試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象となる組織	試験項目	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	試験番号
血漿中濃度	試験 2 単剤投与評価： 媒体/トルテロジン	アカゲザル	経口	試験 2 媒体/トルテロジン 5 mg/kg 単回投与	試験 2 雄 1 雌 3	試験 2 トルテロジンの血漿中 TK パラメータ					否	TT# -1072 (4.2.1.3-7) (続き)
						媒体/Tol (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)		
						0/5	雄	0.0547	0.746	7.0		
							雌	0.0637	0.662	6.0		
							合算	0.0614	0.683	6.3		
平均値、合算：雌雄合算、Tol：トルテロジン 媒体：20%PEG-400(ビベグロンの媒体)												
心血管系	テレメトリー	無麻酔 アカゲザル	経口	投与 1： ビベグロン 20 mg/kg /トルテロジン 20 mg/kg 単回併用投与	雄 1 ・雌 3	投与 1： SBP 上昇(+10%) DBP 上昇(+12%) MBP 上昇(+10%) 心拍数増加(+107%) PR 間隔短縮(−20%) QT 間隔短縮(−20%) QTci 間隔延長(+8%) 体温上昇(+2%)					否	TT# -5856 (4.2.1.3-8)
	併用評価： ビベグロン /トルテロジン					投与 2： SBP 上昇(+14%) DBP 上昇(+16%) MBP 上昇(+15%)心拍数増加(+31%) PR 間隔短縮(−5%) QT 間隔延長(+10%)QTci 間隔延長(+20%)						
	単剤投与評価： トルテロジン			投与 2： トルテロジン 20 mg/kg								

2.6.3.4.2 フォローアップ試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象 となる組織	試験項目	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	試験番号
心血管系	テレメトリー 併用評価： ビベグロン /ダリフェナシ ン 単剤投与評価： ダリフェナシ ン	無麻酔 アカゲ ザル	経口	投与1： ビベグロン 20 mg/kg /ダリフェナシ ン 20 mg/kg 投与2： ダリフェナシ ン 20 mg/kg	雌 2 雄 2	投与1： 心拍数増加(+83%) PR 間隔短縮(-19%) QT 間隔短縮(-17%) QTci 間隔延長(+11%) 投与 30 分～6 時間後：SBP 低下(-14%) MBP 低下(-10%) 投与 8～16 時間後：SBP 上昇(+10%) MBP 上昇(+16%) 投与 6～16 時間後：DBP 上昇(+22%) 投与2： QT 間隔延長(+10%) QTci 間隔延長(+9%) 投与 1.5～4 時間後：SBP 低下(-9%)	否	TT# XXXX -5859 (4.2.1.3-9)

2.6.3.4.2 フォローアップ試験(続き)

被験物質：ビベグロン

評価対象 となる組織	試験項目	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	試験番号 (資料番号)				
血漿中濃度	アカゲザルの 血漿中濃度測定 試験 1 併用評価： ビベグロン /ダリフェナシン 試験 2 単剤投与評価： 媒体/ダリフェナ シン	アカゲ ザル	経口	試験 1 ビベグロン 20 mg/kg/ダリフェナ シン 20 mg/kg 併用投与 試験 2 媒体/ダリフェナ シン 20 mg/kg 単回投与	試験 1 雄 2 雌 2 試験 2 雄 2 雌 2	試験 1 併用投与時のビベグロンの血漿中 TK パラメータ	否	TT# XXXX -1081 (4.2.1.3-10)				
						ビベグロン/ Dar (mg/kg)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)
						20/20			雄 雌 合算	0.359 0.297 0.328	5.06 4.37 4.71	3.0 4.5 3.8
						平均値、合算：雌雄合算、Dar：ダリフェナシン						
						併用投与時のダリフェナシンの血漿中 TK パラメータ						
						ビベグロン/ Dar (mg/kg)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)
						20/20			雄 雌 合算	0.0454 0.0519 0.0486	0.586 0.780 0.683	7.0 7.0 7.0
						平均値、合算：雌雄合算、Dar：ダリフェナシン						
						試験 2 ダリフェナシンの血漿中 TK パラメータ						
						媒体/Dar (mg/kg)			性別	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{max} (h)
						0/20			雄 雌 合算	0.0672 0.0598 0.0635	0.550 0.650 0.600	2.3 4.0 3.1
						平均値、合算：雌雄合算、Dar：ダリフェナシン 媒体：20%PEG-400(ビベグロンの媒体)						

2.6.3.4.3 補足的安全性薬理試験

被験物質：ビベグロン

評価対象 となる組織	試験項目	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	試験番号 (資料番号)
消化器系	小腸輸送能	SD 系 ラット	経口	30、100 及び 300 mg/kg	雄 10	30 及び 100 mg/kg : 影響なし 300 mg/kg : 消化管移行率抑制(溶媒群 65.2%に対して 300 mg/kg 群 42.1%に抑制)	否	■ (4.2.1.3-11)

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし