ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.4　薬物動態試験の概要文

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.4 分布 17
2.6.4.5 代謝 22
2.6.4.6 排泄 27
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 29
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 36
2.6.4.9 考察及び結論 36
2.6.4.10 図表 38
2.6.4.11 参考文献 39

表一覧

表 2.6.4.1-1 試験一覧 5
表 2.6.4.2-1 LC-MS/MS 法による各動物種血漿に対するビベグロンの定量範囲 10
表 2.6.4.3-1 ビベグロンを SD 系ラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ 11
表 2.6.4.3-2 ビベグロンをビーグル犬に単回経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ 12
表 2.6.4.3-3 ビベグロンをアカゲザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ 13
表 2.6.4.3-4 ビベグロンをカニクイザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度の薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4.3-5 ICR 系マウスを用いた毒性試験における反復経口投与後のビベグロンの薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4.3-6 SD 系ラットを用いた毒性試験における反復経口投与後のビベグロンの薬物動態パラメータ 15
表 2.6.4.3-7 カニクイザルを用いた毒性試験における反復経口投与後のビベグロンの薬物動態パラメータ 16
表 2.6.4.4-1 Long Evans 系ラットに[^{14}C]ビベグロン 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布 17
表 2.6.4.4-2 [^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を妊娠 SD 系ラットに経口投与したときの胎盤通過性 20
表 2.6.4.4-3 [^{3}H]ビベグロンのマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿タンパク結合率 21
表 2.6.4.4-4 [^{3}H]ビベグロンのラット、イヌ、サル及びヒトの血液/血漿濃度比 21
表 2.6.4.5-1 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム中で[^{3}H]ビベグロンをインキュベートしたときに生成した代謝物 23
表 2.6.4.5-2 ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞中で[^{3}H]ビベグロンをインキュベートしたときに生成した代謝物 24
表 2.6.4.5-3 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中で

ビベグロンを UDPGA 存在下でインキュベートしたときに生成した代謝物 24
表 2.6.4.5-4　ヒト UGT 発現系ミクロソーム中でビベグロンを UDPGA 存在下でインキュベートしたときに生成した代謝物 24
表 2.6.4.5-5　[^{14}C]ビベグロンを SD 系ラット(胆管カニュレーション処置)に投与したときに検出された代謝物 25
表 2.6.4.5-6　[^{14}C]ビベグロンをカニクイザル(胆管カニュレーション処置)に投与したときに検出された代謝物 26
表 2.6.4.6-1　[^{14}C]ビベグロンを SD 系ラット(胆管カニュレーション処置)に単回投与したときの胆汁、尿及び糞中放射能排泄率 27
表 2.6.4.6-2　[^{14}C]ビベグロンをカニクイザル(胆管カニュレーション処置)に単回投与したときの胆汁、尿及び糞中放射能排泄率 28
表 2.6.4.6-3　[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を経口投与した SD 系ラットの胆汁を十二指腸内投与したときの胆汁、尿及び糞中排泄率、並びに合計累積放射能排泄率 28
表 2.6.4.6-4　[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を哺育 SD 系ラットに経口投与したときの血漿及び乳汁中の放射能濃度、並びに薬物動態パラメータ 29
表 2.6.4.7-1　ビベグロンのヒト肝ミクロソーム中のチトクロム P450 分子種に対する阻害作用 29
表 2.6.4.7-2　ビベグロンのヒト肝ミクロソーム中の CYP3A4 の時間依存的阻害作用 30
表 2.6.4.7-3　ビベグロンの P-gp 基質性(*in vitro*) 33
表 2.6.4.7-4　ビベグロンの P-gp に対する基質性(*in vivo*) 34

図一覧

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]ビベグロン及び[^{3}H]ビベグロンの構造式 10
図 2.6.4.3-1　ビベグロンを SD 系ラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移 11
図 2.6.4.3-2　ビベグロンをビーグル犬に単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移 .. 12
図 2.6.4.3-3　ビベグロンをアカゲザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移 .. 13
図 2.6.4.3-4　ビベグロンをカニクイザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移 13
図 2.6.4.4-1　Long Evans 系ラットに[^{14}C]ビベグロンを単回経口投与したときの組織分布 19
図 2.6.4.5-1　ビベグロンのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける代謝経路 22
図 2.6.4.7-1　ビベグロンのヒト肝細胞中の CYP1A2 の mRNA 発現量への影響 30
図 2.6.4.7-2　ビベグロンのヒト肝細胞中の CYP3A4 の mRNA 発現量への影響 31
図 2.6.4.7-3　ビベグロンのヒト肝細胞中の CYP2B6 の mRNA 発現量への影響 31
図 2.6.4.7-4　ビベグロンの P-gp に対する阻害作用 32
図 2.6.4.7-5　ビベグロンの BCRP に対する阻害作用 32
図 2.6.4.7-6　ビベグロンの MATE 類に対する阻害作用 33
図 2.6.4.7-7　ビベグロンの BCRP に対する基質性 34
図 2.6.4.7-8　ビベグロンのヒト取り込みトランスポーターへの阻害作用 35
図 2.6.4.7-9　ビベグロンのヒト取り込みトランスポーターに対する基質性 36

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity：無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to last：投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
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
CHO-K1 細胞	Chinese hamster ovary cell：チャイニーズハムスター卵巣細胞
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
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell：ヒト胎児腎臓由来株化細胞
eq.	Equivalent：当量
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%阻害濃度
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
LLC-MDR1 細胞	MDR1-expression porcine kidney cell : MDR1 発現ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞
LLC-PK1 細胞	Porcine kidney cell：ブタ腎臓近位尿細管由来細胞
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
MDCK 細胞	Madin-Darby canine kidney cell：イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞
MDCK II 細胞	Madin-Darby canine kidney type II cell：イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型
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
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoric acid P^2-β-D-glucopyranuronosyl ester：ウリジン二リン

略語及び専門用語	用語の説明
	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

2.6.4.1　まとめ

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、モルモット、ウサギ、イヌ、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。

実施した試験の一覧を表 2.6.4.1-1 に示す。

表 2.6.4.1-1　試験一覧

試験の種類	試験系		試験番号	資料番号
分析法(バリデーション)				
LC-MS/MS 法	マウス血漿 ラット血漿 ウサギ血漿 サル血漿		SBP350	4.2.2.1-1 ～ 4.2.2.1-5
吸収				
単回投与時の吸収性	ラット イヌ サル	単回経口投与 単回静脈内投与	PK011	4.2.2.2-1
分布				
有色ラット組織分布 (標識体)	ラット	単回経口投与	[redacted]	4.2.2.3-1
タンパク結合 (標識体)	マウス ラット ウサギ イヌ サル ヒト	*in vitro*	PK002 PK012	4.2.2.4-1 4.2.2.3-2
血球移行性 (標識体)	ラット イヌ サル ヒト	*in vitro*	PK002	4.2.2.4-1
胎盤通過性 (標識体)	妊娠ラット	単回経口投与	[redacted]	4.2.2.3-3

表 2.6.4.1-1　試験一覧(続き)

試験の種類	試験系		試験番号	資料番号
代謝				
in vitro 代謝プロファイル (標識体)	ラット イヌ サル ヒト	肝ミクロソーム 肝細胞	PK002	4.2.2.4-1
	マウス ラット	肝ミクロソーム	PK006	4.2.2.4-2
in vitro 代謝プロファイル	マウス ラット モルモット ウサギ イヌ サル ヒト	肝ミクロソーム	－	4.2.2.4-4
in vitro 代謝プロファイル	ヒト UGT 発現系ミクロソーム (バキュロウィルス感染昆虫細胞由来)	UGT1A1 UGT1A3 UGT1A4 UGT1A6 UGT1A7 UGT1A8 UGT1A9 UGT1A10 UGT2B4 UGT2B7 UGT2B10 UGT2B15 UGT2B17	KP08P[redacted]02	4.2.2.4-5
in vivo 代謝プロファイル (標識体)	ラット サル	単回経口投与 単回静脈内投与	PK014	4.2.2.4-3
in vivo 代謝プロファイル	マウス	単回経口投与	－	4.2.2.4-6
排泄				
尿糞中排泄 (標識体)	ラット サル	単回経口投与 単回静脈内投与	PK014	4.2.2.4-3
腸肝循環 (標識体)	ラット	十二指腸内投与	[redacted]	4.2.2.5-1
乳汁移行性 (標識体)	哺育ラット	単回経口投与	[redacted]	4.2.2.5-2

表 2.6.4.1-1　試験一覧(続き)

試験の種類	試験系		試験番号	資料番号
薬物動態学的薬物相互作用				
CYP 阻害能	ヒト肝ミクロソーム	CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	PK002	4.2.2.4-1
CYP 誘導能	ヒト肝細胞	CYP1A2 CYP3A4	PK002	4.2.2.4-1
		CYP2B6	KP08[redacted]02	4.2.2.6-4
排泄トランスポーター阻害能	LLC-MDR1 細胞	P-gp	300975124	4.2.2.6-1
	MDCK 細胞	BCRP	[redacted]	4.2.2.4-5
	HEK293 細胞	MATE1 MATE2-K	[redacted]	4.2.2.4-6
排泄トランスポーター基質性	LLC-MDR1 細胞	P-gp	PK002	4.2.2.4-1
	マウス：*in vivo*	P-gp	PK003	4.2.2.6-2
	バキュロウィルス発現系	BCRP	PK007	4.2.2.6-3
取り込みトランスポーター阻害能	MDCKII 細胞	OATP1B1 OATP1B3 OCT1	PK007	4.2.2.6-3
	CHO-K1 細胞	OAT1 OAT3 OCT2		
取り込みトランスポーター基質性	MDCKII 細胞	OAT1 OAT3	PK007	4.2.2.6-3
	CHO-K1 細胞	OCT2		

2.6.4.1.1　分析法

放射性標識体のビベグロン投与時の生体試料中の放射能濃度は、LSC で測定し、試料中の各種関連化合物存在比率等は HPLC-RAD で測定した。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿中ビベグロン濃度は、LC-MS/MS 法により測定した。

2.6.4.1.2　吸収

ビベグロンを絶食下の雄性 SD 系ラットに単回経口投与(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)に達した。また、単回静脈内投与(0.25 mg/kg)したとき、ビベグロンの CL_p は 14 mL/min/kg、Vd_{SS} は 6.1 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 6.8 時間であった。BA は 20%であった。

ビベグロンを絶食下の雄性ビーグル犬に単回経口投与(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)に達した。単回静脈内投与(0.5 mg/kg)したとき、ビベグロンの CL_p は 15 mL/min/kg、Vd_{SS} は 12 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 13 時間であった。BA は 44%であった。

ビベグロンを絶食下の雄性アカゲザルに単回経口投与(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)に達した。単回静脈内投与(0.5 mg/kg)したとき、ビベグロンの CL_p は 17 mL/min/kg、Vd_{SS} は 15 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 15 時間であった。BA は 23%であった。

ビベグロンを絶食下の雄性カニクイザルに単回経口投与(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)に達した。静脈内投与(0.5 mg/kg)したとき、ビベグロンの CL_p は 20 mL/min/kg、Vd_{SS} は 9.4 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 7.4 時間であった。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は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。

2.6.4.1.3　分布

雄性 Long Evans 系ラットに[^{14}C]ビベグロン 5 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを実施した。経口投与後の[^{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。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の減少が緩徐であるため、メラニン色素への結合が示唆された。

妊娠 18 日目の SD 系ラットに[^{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。

[^{3}H]ビベグロンの血漿タンパク結合率は、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%、SD 系ラットで 80.1%、Dutch Belted 系ウサギで 93.3%、ビーグル犬で 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。

[^{3}H]ビベグロンの血液/血漿濃度比は、SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザル及びヒトで 0.7～1.1 であった。

2.6.4.1.4　代謝

SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザ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%(アカゲザル)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、M2 以外の代謝物ではカニクイザルでも認められた。

SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザ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% (アカゲザル)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、アカゲザル及びカクニイザルでも認められた。

ICR 系マウス、SD 系ラット、Dunkin-Hartley 系モルモット、New Zealand White 系ウサギ、ビーグル犬、カニクイザ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。

[^{14}C]ビベグロンを SD 系ラットに経口(10 mg/kg)及び静脈内(5 mg/kg)投与し、血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物を確認した。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、検出された代謝物の放射能はいずれも投与放射能の 10%未満であった。

[^{14}C]ビベグロンをカニクイザルに経口(25 mg/kg)及び静脈内(0.5 mg/kg)投与し、血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物を確認した。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。また、ICR 系マウスにビベグロンを経口投与(100 mg/kg)したときの血漿中には、M35 及び M36 が検出された。

2.6.4.1.5　排泄

[^{14}C]ビベグロンを SD 系ラットに経口(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、経口投与後でそれぞれ 25.9%、25.9%及び 32.6%、静脈内投与後でそれぞれ 30.0%、34.7%及び 18.9%であった。放射能の総回収率は、経口投与後で 85.7%、静脈内投与後で 86.7%であった。

[^{14}C]ビベグロンをカニクイザルに経口(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、経口投与後でそれぞれ 25.4%、13.4%及び 41.7%、静脈内投与後でそれぞれ 46.6%、31.1%及び 7.4%であった。放射能の総回収率は、経口投与後で 81.4%、静脈内投与で 86.6%であった。

[^{3}H]ビベグロンを用いて、SD 系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。

分娩後の哺育中 SD 系ラットに[^{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。

2.6.4.1.6　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} >100 μmol/L)、CYP3A4 の時間依存的阻害剤でもなかった。

ビベグロン(0.1～20 μmol/L)は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量や酵素活性を増大させなかった。また、ビベグロン(0.3～30 μmol/L)は CYP2B6 の mRNA 発現量を増大させなかった。

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} >100 μmol/L 又は IC_{50} >300 μmol/L)。MATE1、MATE2-K、OCT1 及び OCT2 に対し

て阻害作用を有し、IC_{50}はそれぞれ 6.54、84.7、23 及び 36 μmol/L であった。

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。

2.6.4.2　分析法

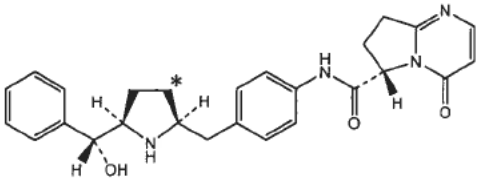
放射性同位元素標識体を用いた薬物動態試験の試料中放射能濃度は、LSC 及び HPLC-RAD を用いて測定した。

血漿中ビベグロン濃度は、LC-MS/MS 法で測定した。

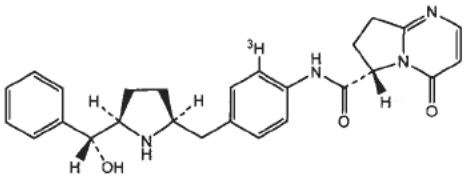
2.6.4.2.1　ラジオアイソトープ法

放射性同位元素標識体を用いた薬物動態試験には、[^{14}C]ビベグロン及び[^{3}H]ビベグロンをそのまま、又は非標識ビベグロンで希釈して使用した。放射能濃度は LSC、HPLC-RAD 及び定量的全身オートラジオグラフィーを用いて測定した。[^{14}C]ビベグロン及び[^{3}H]ビベグロンの放射性同位体の標識位置を図 2.6.4.2-1 に示す。

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]ビベグロン及び[^{3}H]ビベグロンの構造式



[^{14}C]ビベグロン
*：^{14}C 標識



[^{3}H]ビベグロン
^{3}H：トリチウム標識

2.6.4.2.2　LC-MS/MS 法

資料番号：4.2.2.1-1～4.2.2.1-5

毒性試験における ICR 系マウス、SD 系ラット、New Zealand White 系ウサギ及びカニクイザル血漿中ビベグロン濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で定量した。各定量法のバリデーションの結果は、薬物動態試験概要表にまとめて掲載した(2.6.5.2)。

表 2.6.4.2-1　LC-MS/MS 法による各動物種血漿に対するビベグロンの定量範囲

試料	化合物	定量範囲		分析当たりの血漿使用量(mL)
		(ng/mL)	(μmol/L)	
マウス血漿 (ICR)	ビベグロン	10.2～[redacted]	0.0229～[redacted]	[redacted]
ラット血漿 (SD)	ビベグロン	10.3～[redacted]	0.0232～[redacted]	[redacted]
ウサギ血漿 (New Zealand White)	ビベグロン	10.3～[redacted]	0.0232～[redacted]	[redacted]
サル血漿 (カニクイザル)	ビベグロン	10.3～[redacted]	0.0232～[redacted]	[redacted]

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ビベグロンの濃度推移及び吸収性

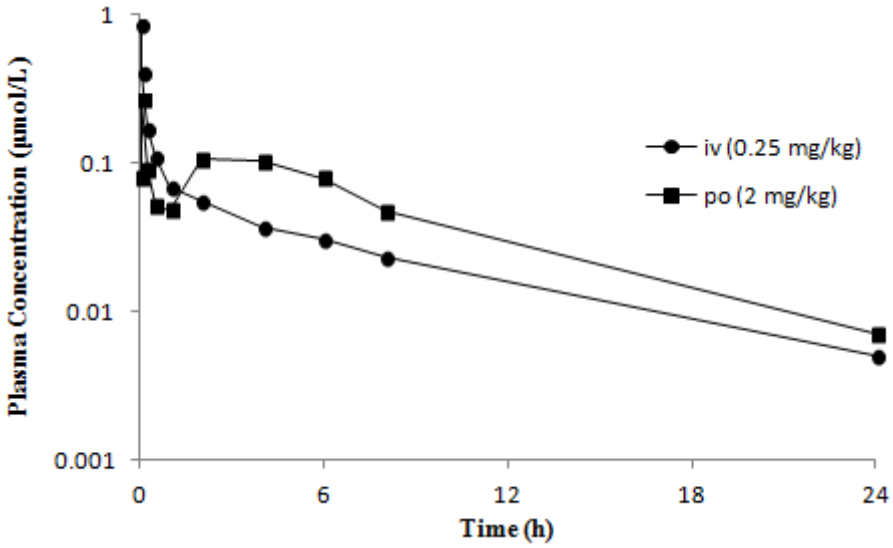
2.6.4.3.1.1　ラット

資料番号：4.2.2.2-1

ビベグロンを絶食下の雄性 SD 系ラットに単回経口投与(2 mg/kg)、又は単回静脈内投与(0.25 mg/kg)した(各群 3 例)ときの血漿中ビベグロン濃度を測定した。投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-1 に示す。

経口投与したとき、血漿中ビベグロンは 0.083 時間で C_{max} (0.265 µmol/L)に達した。静脈内投与したとき、ビベグロンの CL_p は 14 mL/min/kg、Vd_{SS} は 6.1 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 6.8 時間であった。BA は 20%であった(表 2.6.4.3-1)。

図 2.6.4.3-1　ビベグロンを SD 系ラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移



図中の各点は 3 例の平均値を示す。

表 2.6.4.3-1　ビベグロンを SD 系ラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	食餌	投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (µmol·h/L)	C_{max} (µmol/L)	t_{max} (h)	CL_p (mL/min/kg)	Vd_{SS} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
経口	絶食	2	1.08	0.265	0.083	—	—	—	20
静脈内	絶食	0.25	0.688	—	—	14	6.1	6.8	

平均値、n = 3
—：算出しなかった

2.6.4.3.1.2　イヌ

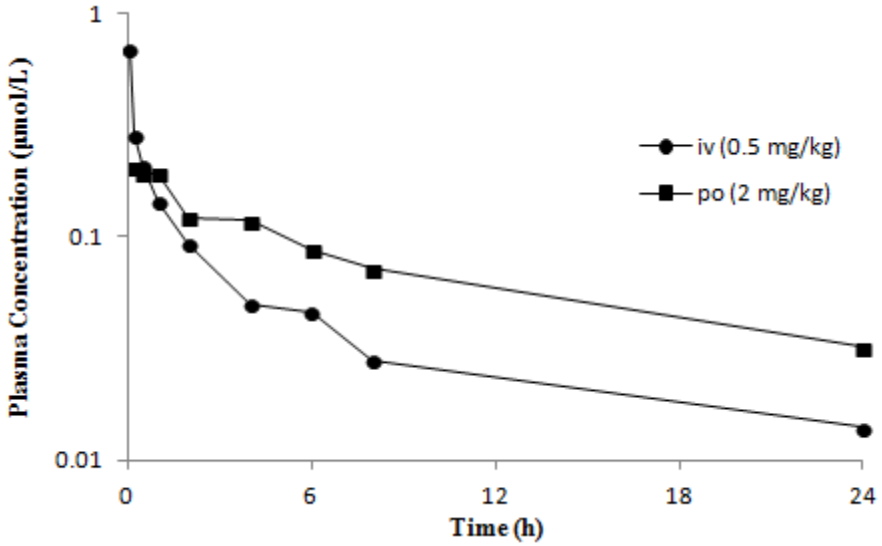
資料番号：4.2.2.2-1

ビベグロンを絶食下の雄性ビーグル犬に単回経口投与(2 mg/kg)、又は単回静脈内投与(0.5 mg/kg)した(各群 2 例)ときの血漿中ビベグロン濃度を測定した。投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-2 に示す。

経口投与したとき、血漿中ビベグロンは 0.25～1 時間で C_{max} (0.215 µmol/L)に達した。静脈内投与したとき、ビベグロンの CL_p は 15 mL/min/kg、Vd_{SS} は 12 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 13 時間であった。

BA は 44%であった(表 2.6.4.3-2)。

図 2.6.4.3-2　ビベグロンをビーグル犬に単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移



図中の各点は 2 例の平均値を示す。

表 2.6.4.3-2　ビベグロンをビーグル犬に単回経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	食餌	投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μmol·h/L)	C_{max} (μmol/L)	t_{max} (h)	CL_p (mL/min/kg)	Vd_{SS} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
経口	絶食	2	2.31	0.215	0.25-1	—	—	—	44
静脈内	絶食	0.5	1.32	—	—	15	12	13	

平均値、n = 2
—：算出しなかった
t_{max} は範囲で示す

2.6.4.3.1.3　サル

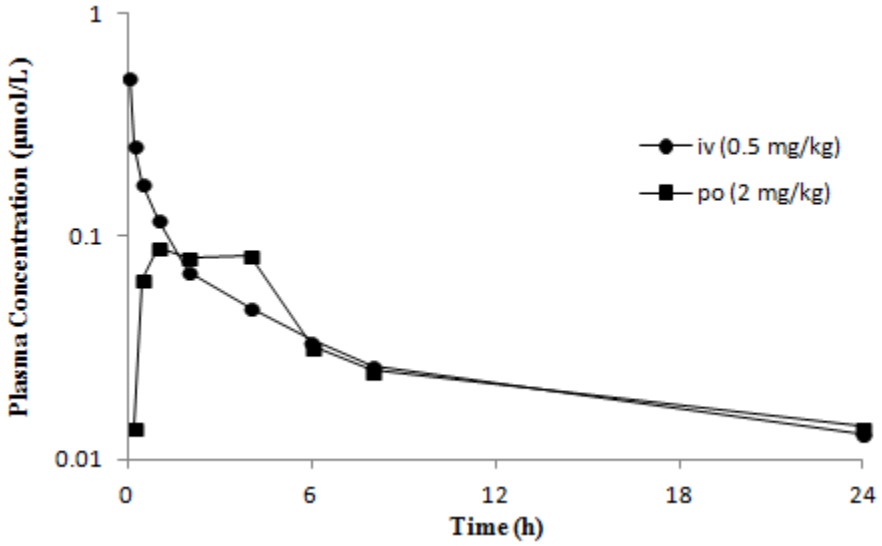
資料番号：4.2.2.2-1

ビベグロンを絶食下の雄性のアカゲザル及びカニクイザルに単回経口投与(2 mg/kg)、又は単回静脈内投与(0.5 mg/kg)した(各群 2 例)ときの血漿中ビベグロン濃度を測定した。投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-3 及び図 2.6.4.3-4 に示す。

アカゲザルでは、経口投与したとき、血漿中ビベグロンは 2～4 時間で C_{max} (0.102 μmol/L)に達した。静脈内投与したとき、ビベグロンの CL_p は 17 mL/min/kg、Vd_{SS} は 15 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 15 時間であった。BA は 23%であった(表 2.6.4.3-3)。

カニクイザルでは、経口投与したとき、血漿中ビベグロンは 0.25～1 時間で C_{max} (0.702 μmol/L)に達した。静脈内投与したとき、ビベグロンの CL_p は 20 mL/min/kg、Vd_{SS} は 9.4 L/kg であり、$t_{1/2}$ は 7.4 時間であった。BA は 46%であった(表 2.6.4.3-4)。

図 2.6.4.3-3　ビベグロンをアカゲザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移



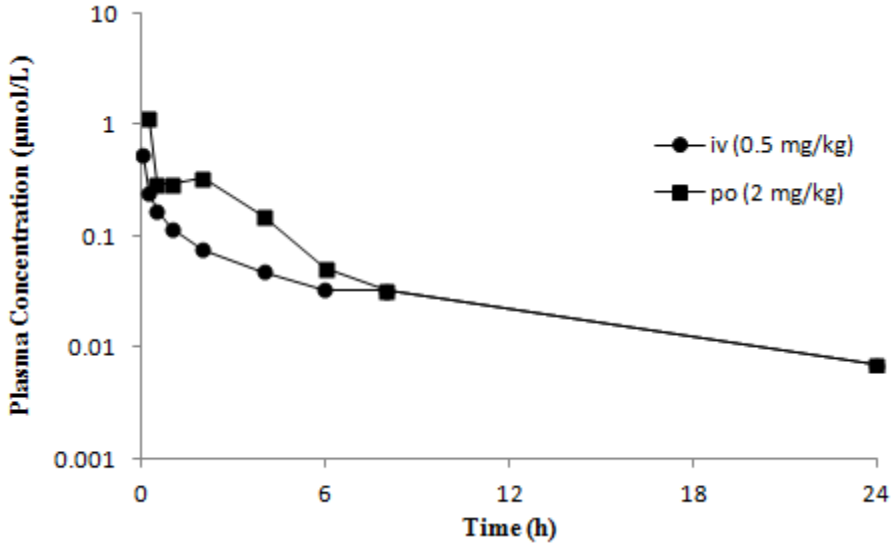
図中の各点は 2 例の平均値を示す。

表 2.6.4.3-3　ビベグロンをアカゲザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	食餌	投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μmol·h/L)	C_{max} (μmol/L)	t_{max} (h)	CL_p (mL/min/kg)	Vd_{SS} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
経口	絶食	2	1.07	0.102	2-4	—	—	—	23
静脈内	絶食	0.5	1.15	—	—	17	15	15	

平均値、n = 2
—：算出しなかった
t_{max} は範囲で示す

図 2.6.4.3-4　ビベグロンをカニクイザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移



図中の各点は 2 例の平均値を示す。

表 2.6.4.3-4　ビベグロンをカニクイザルに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度の薬物動態パラメータ

投与経路	食餌	投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μmol·h/L)	C_{max} (μmol/L)	t_{max} (h)	CL_p (mL/min/kg)	Vd_{SS} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
経口	絶食	2	1.75	0.702	0.25-1	—	—	—	46
静脈内	絶食	0.5	0.942	—	—	20	9.4	7.4	

平均値、n = 2
—：算出しなかった
t_{max} は範囲で示す

2.6.4.3.2　線形性

2.6.4.3.2.1　マウス

資料番号：4.2.3.2-1

ICR 系マウスにおけるビベグロンの薬物動態パラメータと投与量の関係について、毒性試験の TK 測定の結果から検討した(表 2.6.4.3-5)。

経口投与したとき C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い増加した。C_{max} は、低用量時で用量比以上の増加を示したが、用量の増加に伴い増加比は低下し、1000 mg/kg で用量比以下の増加であった。AUC 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。

最高用量の雄は途中死亡のため曝露の確認はできなかったが、その他の用量で血漿中ビベグロン濃度に明確な雌雄の差は見られなかった。

表 2.6.4.3-5　ICR 系マウスを用いた毒性試験における反復経口投与後のビベグロンの薬物動態パラメータ

試験名 /資料番号	性	投与量 (mg/kg) /*用量比*[a]	TK 実施時期	t_{max} (h)	C_{max} (μmol/L) /*用量比*[a]	$AUC_{0\text{-}24}$ (μmol·h/L) /*用量比*[a]
3 箇月反復経口投与試験 /4.2.3.2-1	雄	30 / *1.00*	5 週	1.0	5.47 / *1.00*	16.1 / *1.00*
		100 / *3.33*		1.0	34.3 / *6.27*	101 / *6.27*
		250 / *8.33*		1.0	73.6 / *13.5*	347 / *21.6*
		500 / *16.7*		1.0	154 / *28.2*	1210 / *75.2*
		1000 / *33.3*		-[b]	-[b] / -	-[b] / -
	雌	30 / *1.00*		0.50	4.80 / *1.00*	13.0 / *1.00*
		100 / *3.33*		0.50	43.0 / *8.96*	85.8 / *6.60*
		250 / *8.33*		1.0	72.9 / *15.2*	363 / *27.9*
		500 / *16.7*		0.50	141 / *29.4*	966 / *74.3*
		1000 / *33.3*		2.0	196 / *40.8*	1990 / *153*

各測定時点の平均値から算出
a：各試験の最低用量に対する比
b：途中死亡のためデータなし

2.6.4.3.2.2　ラット

資料番号：4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4

SD 系ラットにおけるビベグロンの薬物動態パラメータと投与量の関係について、毒性試験の TK 測定の結果から検討した(表 2.6.4.3-6)。

経口投与したとき C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は用量の増加に伴い増加した。C_{max} は、1000 mg/kg の高用量で用量比以下の増加であったが、他の用量では用量比以上に増加する傾向を示した。$AUC_{0\text{-}24}$ はすべての用量で用量比以上に増加する傾向を示した。いずれの用量でも、血漿中ビベグロン濃

度に明確な雌雄の差は見られなかった。

表 2.6.4.3-6　SD 系ラットを用いた毒性試験における反復経口投与後のビベグロンの薬物動態パラメータ

試験名/資料番号	性	投与量 (mg/kg) /*用量比*[a]	TK 実施時期	t_{max} (h)	C_{max} (μmol/L) /*用量比*[a]	AUC_{0-24} (μmol·h/L) /*用量比*[a]
14 日間反復経口投与試験 /4.2.3.2-2	雄	2 / *1.00*	2 週	2.0	0.122 / *1.00*	0.454 / *1.00*
		20 / *10.0*		2.0	10.1 / *82.8*	28.6 / *63.0*
		1000 / *500*		4.0	266 / *2180*	4950 / *10900*
	雌	2 / *1.00*		1.0	0.254 / *1.00*	1.14 / *1.00*
		20 / *10.0*		2.0	8.07 / *31.8*	32.7 / *28.7*
		1000 / *500*		4.0	315 / *1240*	5770 / *5060*
3 箇月反復経口投与試験 /4.2.3.2-3	雄	3 / *1.00*	13 週	2.0	0.589 / *1.00*	2.35 / *1.00*
		12 / *4.00*		2.0	2.64 / *4.48*	15.7 / *6.68*
		300 / *100*		2.0	114 / *194*	893 / *380*
	雌	3 / *1.00*		2.0	0.301 / *1.00*	2.07 / *1.00*
		12 / *4.00*		1.0	2.24 / *7.44*	14.4 / *6.96*
		300 / *100*		2.0	108 / *359*	725 / *350*
6 箇月反復経口投与試験 /4.2.3.2-4	雄	10 / *1.00*	13 週	2.0	1.49 / *1.00*	7.62 / *1.00*
		30 / *3.00*		0.50	11.4 / *7.65*	57.6 / *7.56*
		180 / *18.0*		4.0	39.3 / *26.4*	280 / *36.7*
	雌	10 / *1.00*		2.0	1.82 / *1.00*	10.2 / *1.00*
		30 / *3.00*		4.0	12.7 / *6.98*	81.5 / *7.99*
		180 / *18.0*		4.0	52.4 / *28.8*	383 / *37.5*

各測定時点の平均値から算出
a：各試験の最低用量に対する比

2.6.4.3.2.3　サル

資料番号：4.2.3.2-5、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7

カニクイザルにおけるビベグロンの薬物動態パラメータと投与量の関係、並びに反復投与による影響について、毒性試験における TK 測定の結果から検討した(表 2.6.4.3-7)。

経口投与したとき C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量の増加に伴い増加した。C_{max} 及び AUC_{0-24} ともに 100 mg/kg 以下の用量では用量比以上に増加し、300 mg/kg 以上の用量では用量比以下で増加した。

反復投与したときの PK パラメータの変化については、1000 mg/kg 投与時の雄で 3 週投与時に 3.09 倍の AUC_{0-24} の上昇が認められたが、その他の用量で、C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数は 0.541～1.79 であり、ビベグロンの顕著な蓄積は認められなかった。1000 mg/kg 投与時の雄で 3 週投与時には見られた曝露の上昇を除き、他の用量では血漿中ビベグロン濃度に明確な雌雄の差はなかった。

なお、1000 mg/kg の 4 週目データは、投与量を 360 mg/kg に下げる直前の 3 週目採血のデータであり、採血ポイントも 3 点(2、4 及び 24 時間)のみであった。雌は生存の 1 例のデータ、雄は 3 例のデータである。雄の 24 時間の濃度値は C_{max} の 52%を示していたことから AUC_{0-24} が高値になったと考えられる。動物が正常な生理状態ではなかったと考えられ(2.6.6.3.6)、ポイントも 3 点であることから、これらのデータは参考として取り扱う。

表 2.6.4.3-7　カニクイザルを用いた毒性試験における反復経口投与後のビベグロンの薬物動態パラメータ

試験名 /資料番号	性	投与量 (mg/kg) /*用量比*[a]	TK 実施 時期	t_{max} (h)	C_{max} (μmol/L) /*用量比*[a] /*累積係数*[b]	AUC_{0-24} (μmol·h/L) /*用量比*[a] /*累積係数*[b]
14 日間 反復経口 投与試験 /4.2.3.2-5	雄	12 / *1.00*	1 日	0.50	0.239 / *1.00* / -	0.858 / *1.00* / -
	雌	12 / *1.00*		0.75	0.606 / *1.00* / -	1.63 / *1.00* / -
	雄	12 / *1.00*	2 週	0.50	0.264 / *1.00* / *1.10*	0.712 / *1.00* / *0.830*
	雌	12 / *1.00*		0.75	0.343 / *1.00* / *0.566*	1.32 / *1.00* / *0.810*
3 箇月 反復経口 投与試験 /4.2.3.2-6	雄	12 / *1.00*	1 日	1.7	0.353 / *1.00* / -	1.65 / *1.00* / -
		36 / *3.00*		2.0	2.68 / *7.59* / -	13.9 / *8.42* / -
		120 / *10.0*		1.8	14.6 / *41.4* / -	91.1 / *55.2* / -
		1000 / *83.3*		2.8	53.9 / *153* / -	324 / *196* / -
	雌	12 / *1.00*		1.7	0.461 / *1.00* / -	2.58 / *1.00* / -
		36 / *3.00*		2.3	2.35 / *5.10* / -	13.4 / *5.19* / -
		120 / *10.0*		2.7	11.0 / *23.9* / -	68.8 / *26.7* / -
		1000 / *83.3*		2.8	37.0 / *80.3* / -	221 / *85.7* / -
	雄	12 / *1.00*	4 週	1.2	0.399 / *1.00* / *1.13*	1.83 / *1.00* / *1.11*
		36 / *3.00*		1.5	3.46 / *8.67* / *1.29*	14.9 / *8.14* / *1.07*
		120 / *10.0*		3.3	13.1 / *32.8* / *0.897*	84.1 / *46.0* / *0.923*
		1000[c] / *83.3*		3.3	57.7 / *145* / *1.07*	1000 / *546* / *3.09*
	雌	12 / *1.00*		1.3	0.377 / *1.00* / *0.818*	1.85 / *1.00* / *0.717*
		36 / *3.00*		1.2	3.52 / *9.34* / *1.50*	12.8 / *6.92* / *0.955*
		120 / *10.0*		1.7	10.4 / *27.6* / *0.945*	50.9 / *27.5* / *0.740*
		1000[c, e] / *83.3*		2.0	26.8 / *71.1* / *0.724*	327 / *177* / *1.48*
	雄	1000(360)[d] / *30.0*	7 週	1.2	30.3 / - / -	188 / - / -
	雌[e]	1000(360)[d] / *30.0*		4.0	23.7 / - / -	195 / - / -
	雄	12 / *1.00*	13 週	0.67	0.437 / *1.00* / *1.24*	1.84 / *1.00* / *1.12*
		36 / *3.00*		1.7	3.10 / *7.09* / *1.16*	12.8 / *6.96* / *0.921*
		120 / *10.0*		2.3	14.6 / *33.4* / *1.00*	85.7 / *46.6* / *0.941*
		1000(360)[d] / *30.0*		2.8	41.5 / *95.0* / *1.37*[f]	337 / 183 / *1.79*[f]
	雌	12 / *1.00*		1.7	0.467 / *1.00* / *1.01*	2.53 / *1.00* / *0.981*
		36 / *3.00*		0.50	3.63 / *7.77* / *1.54*	11.0 / *4.35* / *0.821*
		120 / *10.0*		0.83	13.5 / *28.9* / *1.23*	54.9 / *21.7* / *0.798*
		1000(360)[d, e] / *30.0*		4.0	29.2 / *62.5* / *1.23*[f]	194 / *76.7* / *0.995*[f]
9 箇月 反復経口 投与試験 /4.2.3.2-7	雄	25 / *1.00*	1 日	1.3	1.03 / 1.00 / -	5.96 / 1.00 / -
		100 / *4.00*		2.1	11.0 / 10.7 / -	74.4 / 12.5 / -
		300 / *12.0*		2.8	45.7 / 44.4 / -	276 / 46.3 / -
	雌	25 / *1.00*		2.8	2.44 / 1.00 / -	13.1 / 1.00 / -
		100 / *4.00*		2.5	17.4 / 7.13 / -	83.8 / 6.40 / -
		300 / *12.0*		1.8	35.6 / 14.6 / -	196 / 15.0 / -
	雄	25 / *1.00*	13 週	1.3	1.28 / *1.00* / 1.24	6.39 / *1.00* / 1.07
		100 / *4.00*		2.1	9.62 / *7.52* / 0.875	55.0 / *8.61* / 0.739
		300 / *12.0*		2.8	32.1 / *25.1* / 0.702	254 / *39.7* / 0.920
	雌	25 / *1.00*		0.88	2.25 / *1.00* / 0.922	7.25 / *1.00* / 0.553
		100 / *4.00*		2.5	9.42 / *4.19* / 0.541	55.1 / *7.60* / 0.658
		300 / *12.0*		2.5	31.1 / *13.8* / 0.874	236 / *32.6* / 1.20

平均値

a：各試験の最低用量に対する比

b：各用量における初回投与に対する比

c：投与量変更前の投与 3 週のデータ(採血ポイントは 2、4 及び 24 時間後のみ)

d：360 mg/kg 投与

e：雌 1 例のみのデータ

f：7 週時の曝露との比較

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布

資料番号：4.2.2.3-1

雄性 Long Evans 系ラットに[^{14}C]ビベグロン 5 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを実施した。投与後の[^{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。多くの組織では、投与後 2 時間で最高濃度に到達したが、消化器官を除いて、眼組織の一部、生殖組織、脈絡叢、膀胱及び気管では他の組織より遅れて投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 2 時間において、消化器官以外では肝臓、褐色脂肪及び腎皮質で高い放射能が検出された。その後、全身の組織内放射能濃度は時間とともに低下し、一部を除いた組織中放射能は投与後 168 時間までに定量下限未満まで低下し、血液中と同程度の速さで消失した。眼組織、精巣上体、髄膜、下垂体、包皮腺、唾液腺、皮膚、精巣及び甲状腺からの消失は血液に比べて緩やかであった。なお、水晶体及び中枢組織(脳下垂体を除く)では放射能が検出されなかった。眼の有色組織では放射能が緩徐に減少する一方、有色皮膚と白色皮膚からの消失にほとんど相違はなかった(表 2.6.4.4-1 及び図 2.6.4.4-1)。

表 2.6.4.4-1　Long Evans 系ラットに[^{14}C]ビベグロン 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布

組織/臓器	組織中放射能濃度(ng eq. to [^{14}C]ビベグロン/ g)							
	2 h	8 h	12 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h
副腎	1560	837	517	371	69.2	ND	ND	ND
動脈	1130	492	267	99.9	34.4	ND	ND	ND
胆汁	11800	3310	2030	828	ND	ND	ND	ND
血液	297	65.3	43.4	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
骨	115	43.6	44.2	54.0	BLQ	ND	ND	ND
骨髄	1060	740	422	123	BLQ	ND	ND	ND
小脳	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脈絡叢	1050	2430	1740	1480	287	ND	ND	ND
延髄	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
嗅脳	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
尿道球腺	1490	1130	501	211	49.6	ND	ND	ND
盲腸	868	1460	694	94.2	33.4	ND	ND	ND
横隔膜	1090	419	189	76.0	BLQ	ND	ND	ND
精巣上体	405	380	422	409	334	30.4	BLQ	ND
食道	834	404	193	111	38.8	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	1430	2620	2440	1350	196	44.4	BLQ	ND
眼球	182	274	253	491	399	367	329	307
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
ぶどう膜	1170	1710	1960	3240	2320	2180	2030	1980
白色脂肪	205	77.3	61.3	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
褐色脂肪	3000	1150	477	199	70.3	BLQ	ND	ND
ハーダー腺	790	1080	954	480	132	BLQ	ND	ND

表 2.6.4.4-1　Long Evans 系ラットに[^{14}C]ビベグロン 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布(続き)

組織/臓器	組織中放射能濃度(ng eq. to [^{14}C]ビベグロン/ g)							
	2 h	8 h	12 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h
涙腺	1420	1830	1750	1320	323	48.5	BLQ	ND
腎臓	2630	1000	510	357	147	BLQ	ND	ND
腎皮質	2970	882	410	218	69.1	BLQ	ND	ND
腎髄質	2510	1090	655	430	208	BLQ	ND	ND
大腸	799	1200	353	266	58.4	BLQ	ND	ND
肝臓	8010	2110	842	286	99.3	BLQ	ND	ND
肺	970	532	369	142	37.7	ND	ND	ND
リンパ節	844	761	449	395	187	BLQ	ND	ND
髄膜	361	161	162	220	176	141	116	79.2
骨格筋	440	209	112	43.0	BLQ	BLQ	ND	ND
心筋	1180	538	270	99.3	BLQ	BLQ	ND	ND
鼻甲介	328	238	195	168	42.3	ND	ND	ND
膵臓	2220	1660	589	192	33.0	BLQ	ND	ND
骨膜	743	523	305	137	64.1	ND	ND	ND
下垂体	2720	2250	1980	1780	960	435	ND	ND
包皮腺	1100	1200	874[a]	1060	466[a]	462[a]	223[a]	71.6[a]
前立腺	473	835	364	103	BLQ	ND	ND	ND
唾液腺	1840	1600	795	483	479	117	BLQ	ND
精嚢	505	668	453	230	39.0	ND	ND	ND
皮膚(非有色)	460	364	244	144	29.8	33.6	ND	ND
皮膚(有色)	551	373	272	209	144	33.4	ND	ND
小腸	3130	966	444	122	32.8	ND	ND	ND
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	1840	787	494	275	106	BLQ	ND	ND
胃	1600	1270	855	313	58.6	ND	ND	ND
胃粘膜	3230	1750	1180	284	83.6	ND	ND	ND
精巣	153	194	182	257	218	120	81.8	37.6
胸腺	441	391	264	107	BLQ	ND	ND	ND
甲状腺	2510	2370	1510	652	126	52.6	ND	ND
気管	586	853	524	352	159	ND	ND	ND
膀胱	884	1970	354	135	32.5	ND	ND	ND
尿	14300	6590	683	329	BLQ	ND	ND	ND

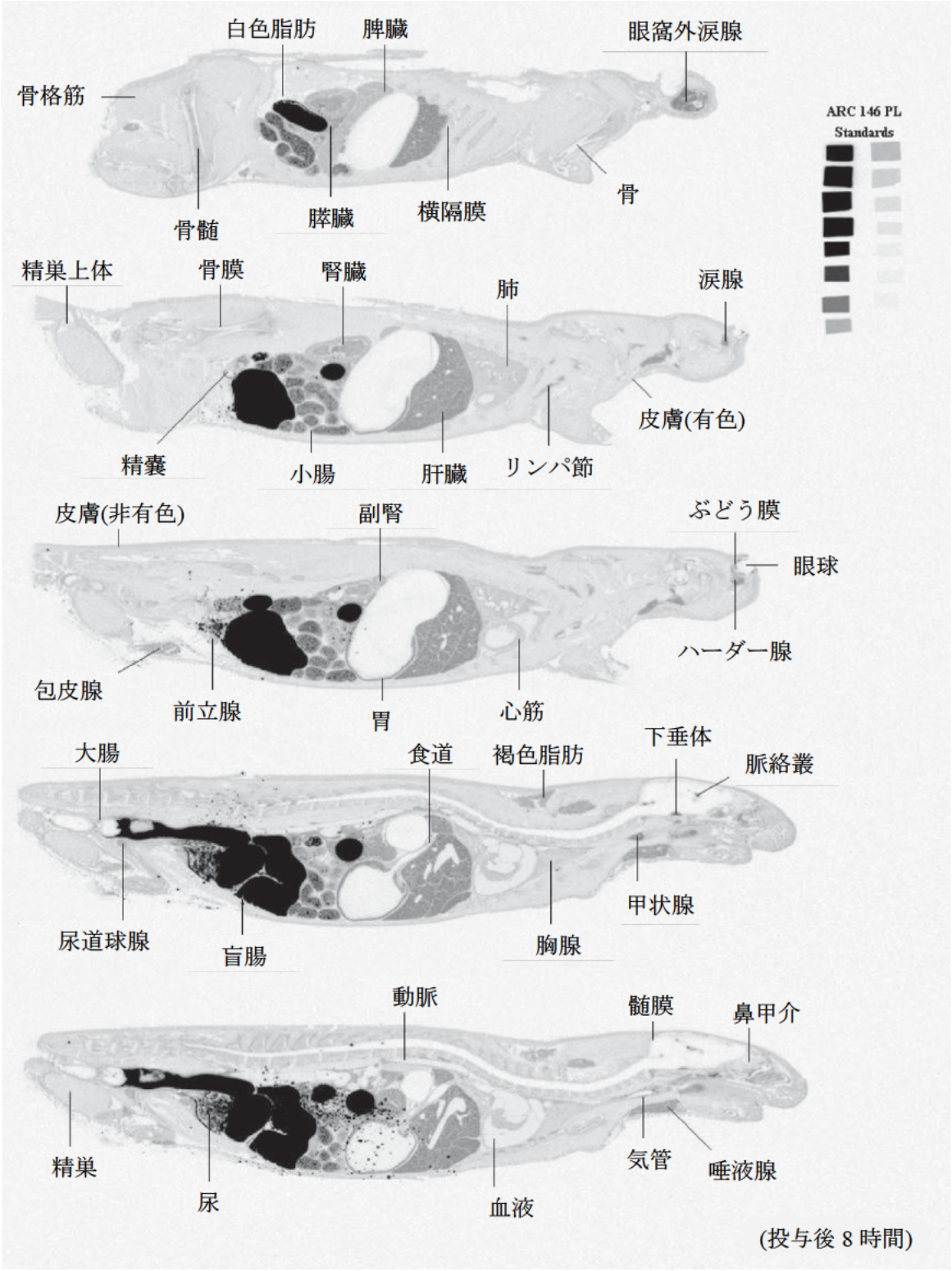
各時点 n = 1

BLQ：定量下限未満(<29.0 ng eq. to [^{14}C]ビベグロン/g)

ND：検出しなかった(バックグラウンドもしくは周囲組織との識別が不明瞭であった).

a：液体状の脂肪組織を含む

図 2.6.4.4-1　Long Evans 系ラットに[^{14}C]ビベグロンを単回経口投与したときの組織分布



2.6.4.4.2　胎盤通過性

資料番号：4.2.2.3-3

妊娠 18 日目の SD 系ラットに[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を絶食下単回経口投与したとき、母体組織中放射能濃度は速やかに上昇し、投与後 1 又は 4 時間に最高値を示した。この時、羊水、胎児

及び胎児組織中の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度より低かった。その後、胎膜を除いた胎児を含めた全ての組織で、放射能濃度は投与後 24 時間までに漸減した。投与後 1 時間から 24 時間までの全時点で、母体の肝臓及び腎臓中放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の 11～26 倍であった。一方、大脳では母体血漿中放射能濃度の 0.06～0.42 倍であった。投与後 1 時間の胎児の腎臓、肝臓、心臓、消化管、肺、全身及び血液中放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の 0.16～0.33 倍であった。また、脳の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の 0.03 倍であった。

投与後 4 時間の胎児の肝臓、腎臓及び消化管中放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度と同程度(0.77～0.84 倍)であった。心臓、肺、全身、血液、脳中放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の 0.10～0.66 倍であった。投与後 24 時間では、肺、消化管、腎臓、肝臓、全身及び心臓中放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の 1.8～2.8 倍を示した。脳中放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度と同程度(0.92 倍)であった。血液中放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の 0.69 倍であった。また、投与放射能に対して、胎児 1 匹あたりに分布した放射能は投与後 1 時間から 24 時間までの全時点で 0.01%以下であった(表 2.6.4.4-2)。

表 2.6.4.4-2　[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を妊娠 SD 系ラットに経口投与したときの胎盤通過性

組織/臓器		濃度(ng eq. to [^{3}H]ビベグロン/ g or mL)		
		1 時間	4 時間	24 時間
母体	血漿	669.78	575.39	57.75
	血液	492.86	439.13	48.74
	大脳	37.17 [0.00]	59.37 [0.00]	23.99 [0.00]
	心臓	2528.14 [0.07]	1914.04 [0.06]	417.88 [0.01]
	肺	2937.58 [0.09]	4368.58 [0.14]	1107.08 [0.03]
	肝臓	14548.53 [4.67]	13077.59 [4.37]	1437.06 [0.65]
	腎臓	7081.46 [0.44]	8087.46 [0.50]	1507.41 [0.10]
	副腎	4225.29 [0.01]	4775.09 [0.01]	2641.37 [0.01]
	子宮	1413.52 [0.16]	1778.12 [0.22]	660.62 [0.08]
	卵巣	1115.66 [0.00]	1737.95 [0.01]	641.04 [0.00]
	乳腺	1484.94	4618.87	1434.36
	胎盤	2765.11	2581.19	938.99
	胎膜	1290.82	4069.12	4515.30
	羊水	8.40	36.23	29.34
胎児	全身	112.83 [0.00]	300.22 [0.01]	102.10 [0.01]
	血液	104.59	130.80	39.75
	脳	16.85	59.06	53.03
	心臓	180.34	380.59	101.32
	肺	133.94	365.01	163.59
	肝臓	209.29	483.86	147.74
	腎臓	219.96	467.53	153.34
	消化管	172.82	442.10	158.82

平均値、n = 3

[ ]：投与放射能に対する組織中総放射能(% of dose)、胎児(全身)は 1 匹あたりの分布率

2.6.4.4.3　血漿タンパク結合

資料番号：4.2.2.4-1、4.2.2.3-2

[^{3}H]ビベグロンを用いて ICR 系マウス、rasH2 系マウス、SD 系ラット、Dutch Belted 系ウサギ、ビーグル犬、アカゲザル、カニクイザル及びヒト血漿でのビベグロンの *in vitro* 血漿タンパク結合率を平衡透析法により測定した。ビベグロンの血漿タンパク結合率はいずれの種でも 0.1～100 µmol/L の設定濃度範囲で一定しており、平均すると 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(表 2.6.4.4-3)。

表 2.6.4.4-3　[^{3}H]ビベグロンのマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿タンパク結合率

ビベグロン添加濃度 (µmol/L)	タンパク結合率(%)							
	マウス (ICR)	マウス (rasH2)	ラット (SD)	ウサギ (Dutch Belted)	イヌ (ビーグル)	サル (アカゲザル)	サル (カニクイザル)	ヒト
0.1	43.8	—	81.7	—	65.8	50.4	48.9	50.6
1	43.1	65	78.6	94	59.1	51.0	42.4	51.3
10	—	63	—	94	—	—	—	—
100	39.3	61	80.0	92	54.9	49.2	41.1	49.6
平均値	42.1	63.0	80.1	93.3	59.9	50.2	44.1	50.5

平均値、n=3
—：Not applicable

2.6.4.4.4　血球移行性

資料番号：4.2.2.4-1

[^{3}H]ビベグロンを用い、SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザル及びヒト新鮮血でのビベグロン血液/血漿濃度比を求めた。ビベグロンの血液/血漿濃度比は、0.1～10 µmol/L の濃度範囲で、ラットで 0.7～0.8、イヌで 0.9～1.0、サルで 1.0～1.1 及びヒトで 0.8～1.0 であった。血液/血漿濃度比はいずれの種でも検討した濃度範囲でほぼ一定あった(表 2.6.4.4-4)。

表 2.6.4.4-4　[^{3}H]ビベグロンのラット、イヌ、サル及びヒトの血液/血漿濃度比

血液中濃度 (µmol/L)	血液/血漿濃度比			
	ラット (SD)	イヌ (ビーグル)	サル (アカゲザル)	ヒト
0.1	0.7	1.0	1.1	0.9
1	0.8	1.0	1.0	1.0
10	0.7	0.9	1.0	0.8
平均値	0.7	1.0	1.0	0.9

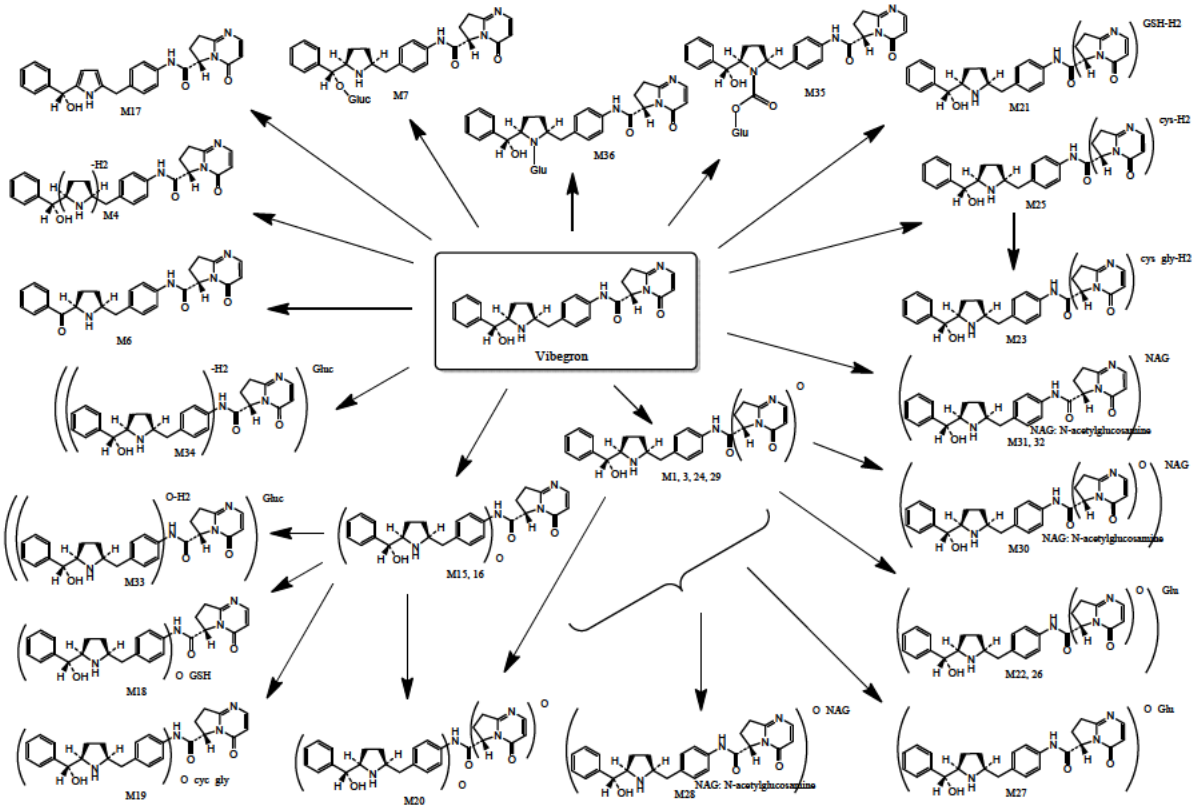
平均値、n=3

2.6.4.5　代謝

資料番号：4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6

ビベグロンを添加した C57B16 系マウス、ICR 系マウス、SD 系ラット、Dunkin-Hartley 系モルモット、New Zealand White 系ウサギ、ビーグル犬、アカゲザル、カニクイザル及びヒト *in vitro* 肝ミクロソーム又は肝細胞反応液中、ヒト UGT 発現系ミクロソーム反応液中、並びにビベグロンを投与した ICR 系マウス、SD 系ラット及びカニクイザル試料(血漿、尿、糞及び胆汁)で検出された代謝物を図 2.6.4.5-1 に示す。

図 2.6.4.5-1　ビベグロンのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける代謝経路



(4.2.2.4-2 Figure 3 及び 4.2.2.4-3 Figure 1 及び 2 を改変)

2.6.4.5.1　*in vitro* 代謝プロファイル

資料番号：4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5

SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザル及びヒトの肝ミクロソーム(0.25 mg protein/mL)でビベグロン(0.5 µmol/L)を NADPH 生成系存在下でインキュベート(37°C)したところ、1 時間あたりの代謝率は 4% (ヒト)～23% (アカゲザル)の範囲であり、ビベグロンはヒトで最も安定であった。

[^{3}H]ビベグロン(10 µmol/L)を SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザル、カニクイザル及びヒト肝ミクロソーム(1.5 mg protein/mL)で NADPH 生成系存在下 1 時間インキュベートしたところ、6 種の酸化代謝物(M1～M6)が確認された。また、測定条件を変更して実施した C57B16 系マウス及び SD 系ラット肝ミクロソームを用いた試験では M17 が確認された。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、カニクイザルでは M1、M3、M4、M5 及び M6 が認められた(表 2.6.4.5-1)。

表 2.6.4.5-1　マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム中で[^{3}H]ビベグロンをインキュベートしたときに生成した代謝物

代謝物	動物種						
	マウス[a] (C57B16)	ラット[a] (SD)	ラット[b] (SD)	イヌ[b] (ビーグル)	サル (アカゲザル[b])	サル (カニクイザル[b])	ヒト[b]
M1	+	+	+	+	+	+	+
M2	+	+	+	+	+	−	+
M3	+	+	+	+	+	+	+
M4	+	+	+	+	+	+	+
M5	+	+	+	+	+	+	+
M6	+	+	+	+	+	+	+
M7	−	−	−	−	−	−	−
M8	−	−	−	−	−	−	−
M9	−	−	−	−	−	−	−
M10	−	−	−	−	−	−	−
M17	+	+	−	−	−	−	−

a：PK006 (M17 が検出可能な測定条件を用いた)
b：PK002
+：代謝物の検出
−：検出限界未満

SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザル及びヒトの肝細胞でビベグロン(0.5 μmol/L)をインキュベート(37°C)したところ、1 時間あたりの代謝率は 10% (ヒト)～36% (アカゲザル)の範囲であり、ビベグロンはヒトで最も安定であった。

[^{3}H]ビベグロン(10 μmol/L)を SD 系ラット、ビーグル犬、アカゲザル、カクニイザル及びヒト肝細胞(1×10^6 cells/mL)と 3 時間インキュベートしたところ、ヒトで 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(表 2.6.4.5-2)。

表 2.6.4.5-2　ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞中で[^{3}H]ビベグロンをインキュベートしたときに生成した代謝物

代謝物	動物種				
	ラット (SD)	イヌ (ビーグル)	サル (アカゲザル)	サル (カニクイザル)	ヒト
M1	−	+	+	+	−
M2	−	−	−	−	−
M3	+	+	+	+	+
M4	+	+	+	+	+
M5	−	−	−	−	−
M6	+	+	+	+	+
M7	−	−	+	+	−
M8	−	−	+	+	−
M9	−	−	+	+	−
M10	−	−	+	+	−

+：代謝物の検出
−：検出限界未満

ICR 系マウス、SD 系ラット、Dunkin-Hartley 系モルモット、New Zealand White 系ウサギ、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソームで、UDPGA 存在下でビベグロン(10 μmol/L)を 1 及び 2 時間インキュベート(37°C)したところ、ウサギ、イヌ、サル及びヒトでは *N*-カルバモイルグルクロン酸抱合体(M35)が認められ、ヒトを含むすべての動物種で *N*-グルクロン酸抱合体(M36)が認められた(表 2.6.4.5-3)。

表 2.6.4.5-3　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中でビベグロンを UDPGA 存在下でインキュベートしたときに生成した代謝物

代謝物	動物種						
	マウス (ICR)	ラット (SD)	モルモット (Dunkin-Hartley)	ウサギ (New Zealand White)	イヌ (ビーグル)	カニクイザル	ヒト
M35	−	−	−	+	+	+	+
M36	+	+	+	+	+	+	+

+：代謝物の検出
−：検出限界未満

ヒト UGT 発現系ミクロソームで、ビベグロン(10 μmol/L)を 2 時間インキュベート(37°C)したところ、UGT1A3 で M35 が認められ、UGT1A1、1A3、1A4 及び 1A9 で M36 が認められた(表 2.6.4.5-4)。

表 2.6.4.5-4　ヒト UGT 発現系ミクロソーム中でビベグロンを UDPGA 存在下でインキュベートしたときに生成した代謝物

代謝物	UGT 分子種												
	1A1	1A3	1A4	1A6	1A7	1A8	1A9	1A10	2B4	2B7	2B10	2B15	2B17
M35	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
M36	+	+	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−

+：代謝物の検出
−：検出限界未満

2.6.4.5.2　*in vivo* 代謝プロファイル

2.6.4.5.2.1　ラット

資料番号：4.2.2.4-3

胆管カニュレーション処置した SD 系ラットに[^{14}C]ビベグロンを経口(10 mg/kg)及び静脈内(5 mg/kg)投与し、血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物を確認した。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、経口投与後 2、6 及び 24 時間の総放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ 85%、76%及び 67%であった。また、いずれの投与経路でも主要な代謝物は M17 であり、経口投与後 2、6 及び 24 時間の総放射能に対する M17 の割合はそれぞれ 11%、20%及び 30%であった。尿及び糞中でも主要な放射能は未変化体であり、経口投与及び静脈内投与時の代謝物はそれぞれ 16 及び 14 種検出された。尿及び糞中代謝物の放射能は、いずれも投与放射能の 10%未満であった(表 2.6.4.5-5)。

表 2.6.4.5-5　[^{14}C]ビベグロンを SD 系ラット(胆管カニュレーション処置)に投与したときに検出された代謝物

各代謝物の放射能(血漿：試料中放射能に対する%、尿・糞・胆汁：投与放射能に対する%)													
試料	静脈内投与(5 mg/kg)							経口投与(10 mg/kg)					
	血漿				胆汁[a]	尿[a]	糞[a]	血漿			胆汁[a]	尿[a]	糞[a]
測定時間 (h)	0.25	1	4	24	0-24	0-24	0-48	2	6	24	0-24	0-24	0-48
M1	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	< 1	−	−
M3	−	−	−	−	3	1	1	−	−	−	2	< 1	−
M6	−	−	−	−	−	< 1	−	−	2	−	−	< 1	−
M7	−	−	−	−	< 1	−	−	−	−	−	1	−	−
M15	−	−	−	−	2	−	−	−	−	−	1	−	−
M16	−	−	−	−	1	1	−	−	−	−	< 1	1	−
M17	8	13	18	24	1	< 1	−	11	20	30	1	< 1	−
M18	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	< 1	−	−
M19	−	−	−	−	1	−	−	−	−	−	1	−	−
M20	−	−	−	−	2	−	−	−	−	−	1	−	−
M21	−	−	−	−	3	−	−	−	−	−	1	−	−
M22	−	−	7	5	4	1	−	−	−	−	4	3	−
M23	−	−	−	−	3	−	−	−	−	−	2	−	−
M24	−	−	−	−	4	1	1	−	−	−	3	1	3
M25	−	−	−	−	1	−	−	−	−	−	< 1	−	−
M26	−	−	−	−	−	< 1	−	−	−	−	−	<1	−
Others[b]	−	−	−	−	< 1	−	2	−	−	−	1	<1	2
ビベグロン	89	82	72	66	4	27	15	85	76	67	5	17	27
Total[c]	NA	NA	NA	NA	27	31	18	NA	NA	NA	23	22	32

a：合計回収率の 85%以上を回収する時間範囲とした
b：試料中の放射能存在比率が 5%以下の化合物を合計した量
c：各代謝物の放射能存在比率(投与放射能に対する各試料中放射能の%)を合計した量 (投与量に対して 1%以下の代謝物は合計に含めない)
−：検出限界未満
NA：not available

2.6.4.5.2.2　サル

資料番号：4.2.2.4-3

胆管カニュレーション処置カニクイザルに[^{14}C]ビベグロンを経口(25 mg/kg)及び静脈内(0.5 mg/kg)投与し、血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物を確認した。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、経口投与後 1～2 及び 4～8 時間の総放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ 41%及び 31%であった。また、いずれの投与経路でも主要な代謝物は M7 及び M17 であり、経口投与後 1～2 及び 4～8 時間の総放射能に対する M7 の割合はそれぞれ 18%及び 20%であり、M17 の割合はそれぞれ 10%及び 14%であった。いずれの投与経路でも胆汁中には未変化体以外にも種々の代謝物が存在しており、中でも、M31 が胆汁中放射能の半分程度を占めていた。一方で、尿及び糞中の主な放射能は未変化体であった(表 2.6.4.5-6)。

表 2.6.4.5-6　[^{14}C]ビベグロンをカニクイザル(胆管カニュレーション処置)に投与したときに検出された代謝物

各代謝物の放射能(血漿：試料中放射能に対する%、尿・糞・胆汁：投与放射能に対する%)											
試料	静脈内投与(0.5 mg/kg)						経口投与(25 mg/kg)				
	血漿			胆汁[a]	尿[a]	糞[a]	血漿		胆汁[a]	尿[a]	糞[a]
測定時間 (h)	0.25, 0.5[d]	1, 2[d]	4, 8[d]	0-24	0-24	0-72	1, 2[d]	4, 8[d]	0-24	0-24	0-48
M3	5	−	−	1	1	−	4	< 1	< 1	< 1	2
M4	−	−	−	−	−	−	1	3	−	−	−
M6	−	−	−	1	< 1	−	−	−	< 1	< 1	−
M7	5	8	8	−	−	−	18	20	−	1	−
M17	8	8	7	2	< 1	< 1	10	14	1	< 1	1
M22	−	−	−	1	−	−	5	6	< 1	1	−
M26	−	−	−	−	−	−	−	−	1	−	−
M27	−	−	−	1	−	−	−	−	1	−	−
M28	−	−	−	2	−	−	−	−	1	−	−
M29	−	−	−	1	−	−	−	−	< 1	−	−
M30	−	−	−	2	−	−	−	−	1	−	−
M31	9	7	5	18	−	−	6	2	21	< 1	−
M32	−	−	−	2	−	−	−	−	1	−	−
M33	−	−	−	−	−	−	−	−	−	< 1	−
M34	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	−
Others[b]	−	−	−	4	4	−	−	−	< 1	1	4
ビベグロン	50	42	50	8	22	7	41	31	7	7	30
Total[c]	NA	NA	NA	43	27	7	NA	NA	34	11	37

a：合計回収率の 85%以上を回収する時間範囲とした
b：試料中の放射能存在比率が 5%以下の化合物を合計した量
c：各代謝物の放射能存在比率(投与放射能に対する各試料中放射能の%)を合計した量 (投与量に対して 1%以下の代謝物は合計に含めない)
d：2 時点の試料をプール
−：検出限界未満
NA：not available

2.6.4.5.2.3　その他の試験

資料番号：4.2.2.4-6

日本人血漿中で検出された代謝物(M35 及び M36)について検討するために、ICR 系マウスにビベグロンを経口(100 mg/kg)投与したときの血漿中ビベグロン、M35 及び M36 濃度を測定した(半定量)。代謝物の AUC_{last} は、未変化体の AUC_{last} に対して M35 は 2%程度、M36 は 24%程度であった。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1　ラット

資料番号：4.2.2.4-3

胆管カニュレーション処置した SD 系ラットに[^{14}C]ビベグロンを経口(10 mg/kg)又は静脈内(5 mg/kg)投与し、胆汁、尿及び糞を採取しその放射能濃度を測定した。投与後 72 時間までの胆汁、尿及び糞中の平均放射能回収率は、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。経口投与及び静脈内投与いずれでも、尿及び糞中の主要成分は未変化体であり、胆汁中は未変化体以外にも種々の代謝物が存在した(表 2.6.4.5-5)。経口投与した[^{14}C]ビベグロンの 51%以上が吸収されることが示された(表 2.6.4.6-1)。

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]ビベグロンを SD 系ラット(胆管カニュレーション処置)に単回投与したときの胆汁、尿及び糞中放射能排泄率

投与方法	時間 (h)	各試料中排泄率(投与放射能に対する%)					
		胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	ケージ拭取り	総排泄率
静脈内投与 (5 mg/kg)	0 – 4	11.3	21.9	14.3	1.6	1.6	86.7
	4 – 8	7.3					
	8 – 24	8.8	9.4				
	24 – 48	2.1	2.6	3.7			
	48 – 72	0.5	0.8	0.8			
	0 – 72	30.0	34.7	18.9	3.2		
経口投与 (10 mg/kg)	0 – 4	8.6	13.8	29.9	1.1	0.2	85.7
	4 – 8	9.3					
	8 – 24	6.2	9.6				
	24 – 48	1.5	1.9	2.1			
	48 – 72	0.4	0.5	0.5			
	0 – 72	25.9	25.9	32.6	1.3		

平均値、n=3

2.6.4.6.1.2　サル

資料番号：4.2.2.4-3

胆管カニュレーション処置したカニクイザルに[^{14}C]ビベグロンを経口(25 mg/kg)又は静脈内投与(0.5 mg/kg)後、胆汁、尿及び糞を採取しその放射能濃度を測定した。投与後 72 時間までの胆汁、尿及び糞中の平均放射能回収率は、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。経口投与及び静脈内投与いずれでも、尿及び糞中の主要成分は未変化体であり、胆汁中には未変化体以外にも種々の代謝物が存在していた(表 2.6.4.5-6)。経口投与した[^{14}C]ビベグロンの 38%以上が吸収されることが示された(表 2.6.4.6-2)。

表 2.6.4.6-2　[^{14}C]ビベグロンをカニクイザル(胆管カニュレーション処置)に単回投与したときの胆汁、尿及び糞中放射能排泄率

投与方法	時間 (h)	各試料中排泄率(投与放射能に対する%)				
		胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	総排泄率
静脈内投与 (0.5 mg/kg)	0 – 4	23.1	22.9	2.9	1.6	86.6
	4 – 8	8.8				
	8 – 24	9.8	4.6			
	24 – 48	3.5	2.4	2.9		
	48 – 72	1.3	1.3	1.6		
	0 – 72	46.6	31.1	7.4	1.6	
経口投与 (25 mg/kg)	0 – 4	21.9	8.8	20.4	0.9	81.4
	4 – 8	9.0				
	8 – 24	4.7	3.1			
	24 – 48	1.3	1.2	15.2		
	48 – 72	0.4	0.3	6.2		
	0 – 72	25.4	13.4	41.7	0.9	

平均値、n=2 又は 3

2.6.4.6.2　腸肝循環

資料番号：4.2.2.5-1

胆管にカニュレーションを施した雄性 SD 系ラットに[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を絶食下単回経口投与して得られた胆汁を、ラットの十二指腸内に絶食下投与した。投与後 48 時間までに投与放射能の 7.5%が胆汁に、7.3%が尿中に、79.7%が糞中に排泄され、投与後 48 時間までの総排泄率は投与放射能の 98.4%であった。胆汁及び尿中への排泄率の合計から、投与した放射能の少なくとも約 15%が再吸収されたと考えられた(表 2.6.4.6-3)。

ラットでは[^{3}H]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。

表 2.6.4.6-3　[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を経口投与した SD 系ラットの胆汁を十二指腸内投与したときの胆汁、尿及び糞中排泄率、並びに合計累積放射能排泄率

時間 (h)	各試料中累積排泄率(胆汁投与液の総放射能に対する%)						
	胆汁	尿	糞	消化管内容物	ケージ洗浄液	屍体	総排泄率
0 – 8	5.1	4.0	40.3	1.6	0.0	2.3	98.4
0 – 24	7.2	6.1					
0 – 48	7.5	7.3	79.7				

平均値、n = 3

2.6.4.6.3　乳汁中への移行

資料番号：4.2.2.5-2

分娩後 10 日の哺育中の SD 系ラットに[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中の放射能濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は、投与後 9 時間で最高値に到達し、その濃度は

血漿中の C_{max} より低かった。乳汁からの消失は血漿と同様の推移を示し、投与後 24 時間の放射能濃度は最高値の約 1/4 であった(表 2.6.4.6-4)。最高濃度到達後の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 2 倍高値であった。

表 2.6.4.6-4　[^{3}H]ビベグロン 10 mg/kg を哺育 SD 系ラットに経口投与したときの血漿及び乳汁中の放射能濃度、並びに薬物動態パラメータ

	総放射能濃度 (ng eq. to [^{3}H]ビベグロン/mL)				PK パラメータ				
	時間(h)				C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng eq.·h/mL)	AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	1	4	12	24					
血漿	203.99	200.15	79.57	23.75	236.35	2	2450	1940[a]	9.5[a]
乳汁	77.53	127.51	174.75	44.91	175.41	9	2870	N.C.	N.C.
乳汁/血漿濃度比	0.38	0.64	2.20	1.89					

平均値、n=3
a：n=2
N.C.：Not calculated

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　CYP 阻害能

資料番号：4.2.2.4-1

ビベグロンのヒト CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)への阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。ビベグロン(0.03～100 μmol/L)はいずれのヒト CYP 分子種にも可逆的阻害作用は示さず(IC_{50}：>100 μmol/L)、CYP3A4 に時間依存的阻害作用も示さなかった(表 2.6.4.7-1 及び表 2.6.4.7-2)。

表 2.6.4.7-1　ビベグロンのヒト肝ミクロソーム中のチトクロム P450 分子種に対する阻害作用

CYP	指標とした反応	IC_{50} (μmol/L)	
		阻害剤	ビベグロン
1A2	Phenacetin *O*-Deethylation	0.0088 (α-Naphthoflavone)	>100
2B6	Bupropion Hydroxylation	0.82 (Ticlopidine)	>100
2C8	Amodiaquine *N*-Deethylation	0.14 (Montelukast)	>100
2C9	Diclofenac 4'-Hydroxylation	0.82 (Sulfaphenazole)	>100
2C19	*S*-Mephenytoin 4'-Hydroxylation	0.18 (Benzylnirvanol)	>100
2D6	Dextromethorphan *O*-Demethylation	0.077 (Quinidine)	>100
3A4	Midazolam 1'-Hydroxylation	0.031 (Ketoconazole)	>100
3A4	Testosterone 6β-Hydroxylation	0.025 (Ketoconazole)	>100

表 2.6.4.7-2　ビベグロンのヒト肝ミクロソーム中の CYP3A4 の時間依存的阻害作用

被験物質	濃度(μmol/L)	k_{obs} (min^{-1})
ビベグロン	10	0.002
	50	0.006
溶媒対照(methanol)	10	0.003
陽性対照(Mifepristone)	10	0.08

指標とする反応：Testosterone 6β-Hydroxylation
k_{obs}：不活性化速度定数

2.6.4.7.2　CYP 誘導能

資料番号：4.2.2.4-1、4.2.2.6-4

ビベグロンの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 への誘導能を、それぞれ Omeprazole、Phenobarbital 及び Rifampicin を陽性対照とし、凍結保存ヒト肝細胞を用いて確認した。ビベグロン(0.1～20 μmol/L)は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量(図 2.6.4.7-1 及び図 2.6.4.7-2)や酵素活性を増大させなかった。ビベグロン(0.3～30 μmol/L)は CYP2B6 の mRNA 発現量(図 2.6.4.7-3)を増大させなかった。

図 2.6.4.7-1　ビベグロンのヒト肝細胞中の CYP1A2 の mRNA 発現量への影響

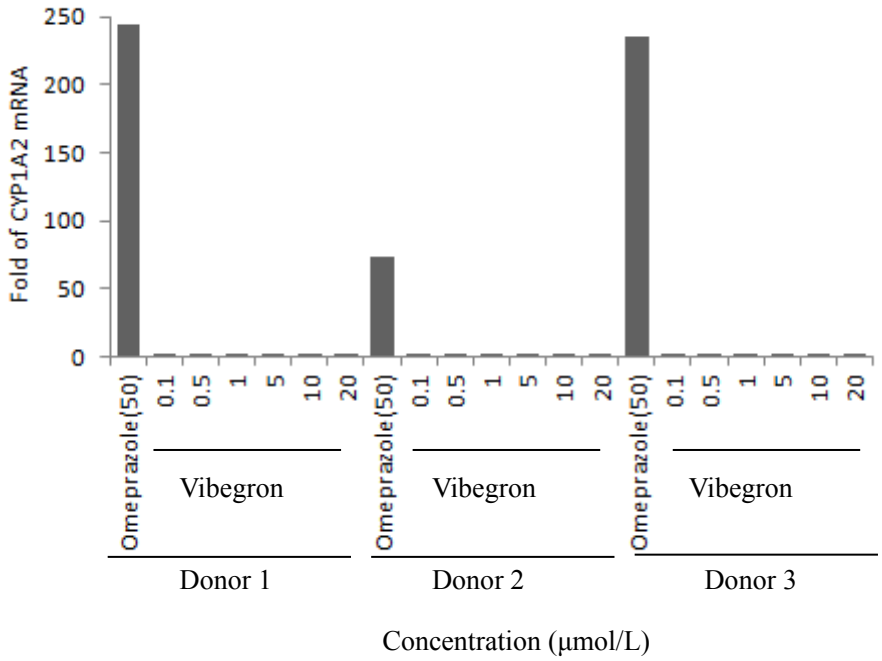


図 2.6.4.7-2　ビベグロンのヒト肝細胞中の CYP3A4 の mRNA 発現量への影響

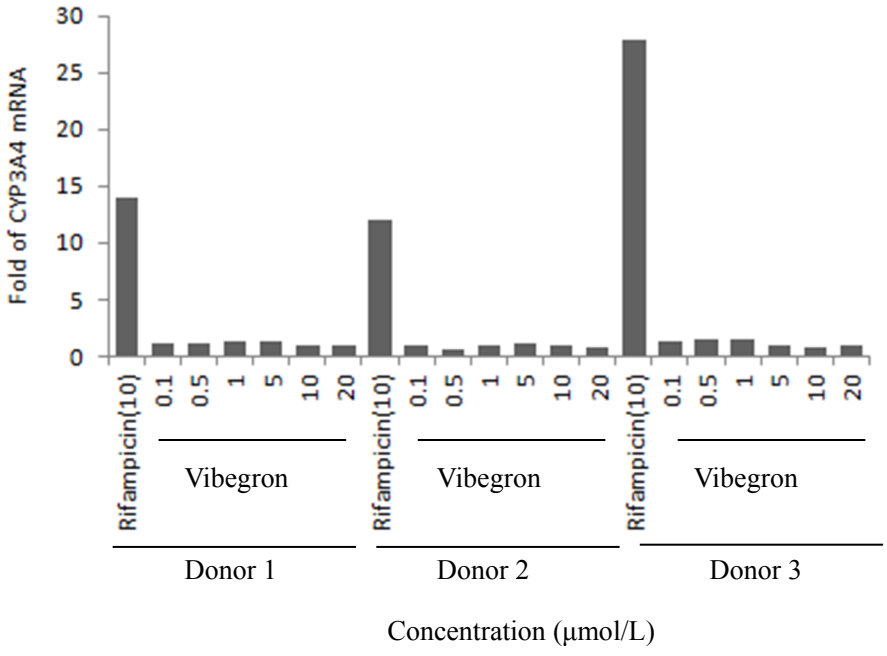
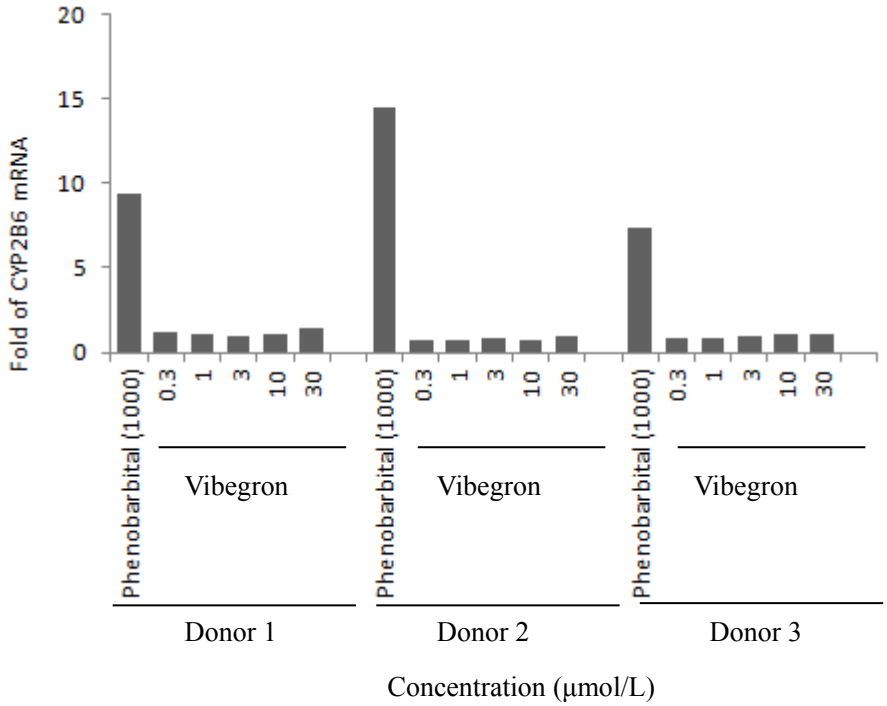


図 2.6.4.7-3　ビベグロンのヒト肝細胞中の CYP2B6 の mRNA 発現量への影響



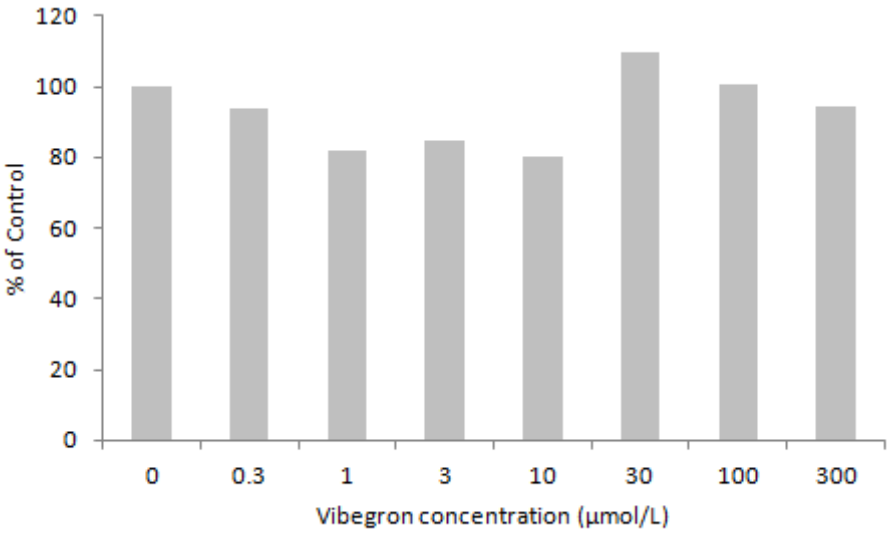
2.6.4.7.3　排泄トランスポーター阻害能

2.6.4.7.3.1　P-gp 阻害能

資料番号：4.2.2.6-1

ヒト MDR1 (P-gp)を発現させた LLC-PK1 細胞(LLC-MDR1 細胞)を用いて、ビベグロンの P-gp に対する阻害作用を典型基質(ジゴキシン)を用いて確認した。ビベグロン(0.3～300 μmol/L)は、P-gp を介した基質輸送を阻害しなかった(図 2.6.4.7-4)。

図 2.6.4.7-4　ビベグロンの P-gp に対する阻害作用

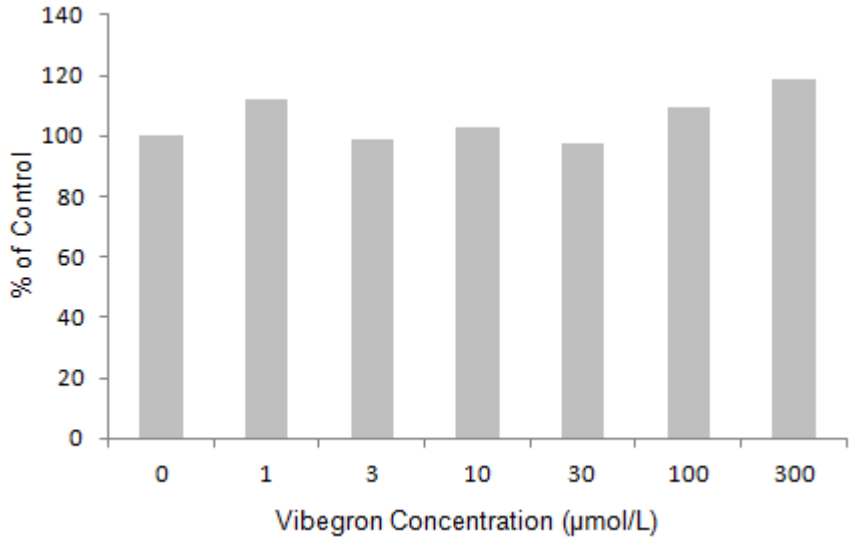


2.6.4.7.3.2　BCRP 阻害能

資料番号：4.2.2.6-5

ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて、ビベグロンの BCRP に対する阻害作用を典型基質(プラゾシン)を用いて確認した。ビベグロン(1～300 µmol/L)は、BCRP を介した基質輸送を阻害しなかった(図 2.6.4.7-5)。

図 2.6.4.7-5　ビベグロンの BCRP に対する阻害作用



2.6.4.7.3.3　MATE1 及び MATE2-K 阻害能

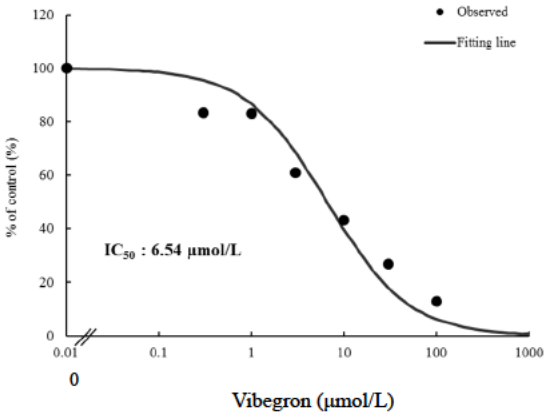
資料番号：4.2.2.6-6

ヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、ビベグロンの MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を典型基質(メトホルミン)を用いて確認した。ビベグロン(0.3～100 µmol/L)は、MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送の阻害作用を示し、IC_{50} はそれぞれ 6.54

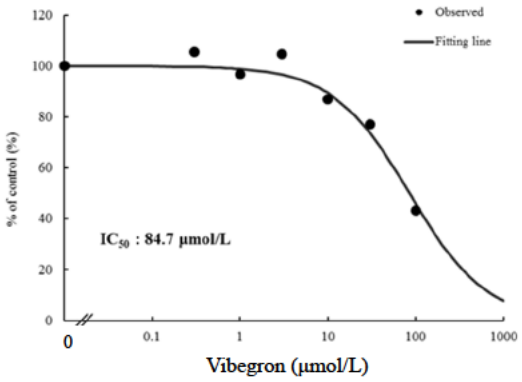
及び 84.7 µmol/L であった(図 2.6.4.7-6)。

図 2.6.4.7-6　ビベグロンの MATE 類に対する阻害作用

1) MATE1



1) MATE2-K



2.6.4.7.4　排泄トランスポーター基質性

2.6.4.7.4.1　P-gp 基質性

2.6.4.7.4.1.1　*in vitro*

資料番号：4.2.2.4-1

LLC-PK1 細胞及び LLC-MDR1 細胞を用いて、ビベグロンの経細胞輸送を検討した。LLC-MDR1 細胞の P-gp を介した輸送は、本検討条件では確認できなかった(表 2.6.4.7-3)。

表 2.6.4.7-3　ビベグロンの P-gp 基質性(*in vitro*)

	P_{app} B-A / P_{app} A-B ratio			$P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)
基質	濃度(µmol/L)	LLC-PK1	LLC-MDR1	LLC-PK1
ビベグロン	5	2.4	2.4	2.4
Verapamil	1	1.2	5.8	39

P_{app}：見かけの透過係数
P_{app} A-B：apical 側から basal 側への見かけの透過係数
P_{app} B-A：basal 側から apical 側への見かけの透過係数

2.6.4.7.4.1.2　*in vivo*

資料番号：4.2.2.6-2

CF-1 系マウスの野生型と P-gp 欠損型にそれぞれ、ビベグロン 2 mg/kg を経口投与した。投与後、血漿及び脳を採取して試料中ビベグロン濃度を測定し、P-gp の寄与を検討した。

P-gp 欠損型は野生型と比較して血漿中濃度が高いことから、ビベグロンは P-gp の基質であると考えられた。脳/血漿濃度比から P-gp の寄与を確認したが、野生型の脳中濃度が定量限界未満であったため、評価することができなかった。定量下限値を用いて脳/血漿濃度比を算出したが、P-gp 欠損型よりも高い値になるため、脳における P-gp の寄与を正確に評価することはできないと判断した(表 2.6.4.7-4)。

表 2.6.4.7-4　ビベグロンの P-gp に対する基質性(*in vivo*)

	時間 (h)	血漿中濃度 (nmol/L)	脳中濃度 (nmol/L)	脳/血漿濃度比
野生型	2	37.2	BLQ	—
	4	10.9	BLQ	—
	8	7.9	BLQ	—
P-gp 欠損型	2	179.5	42.5	0.2
	4	91.8	66.2	0.7
	8	58.6	53.9	0.9

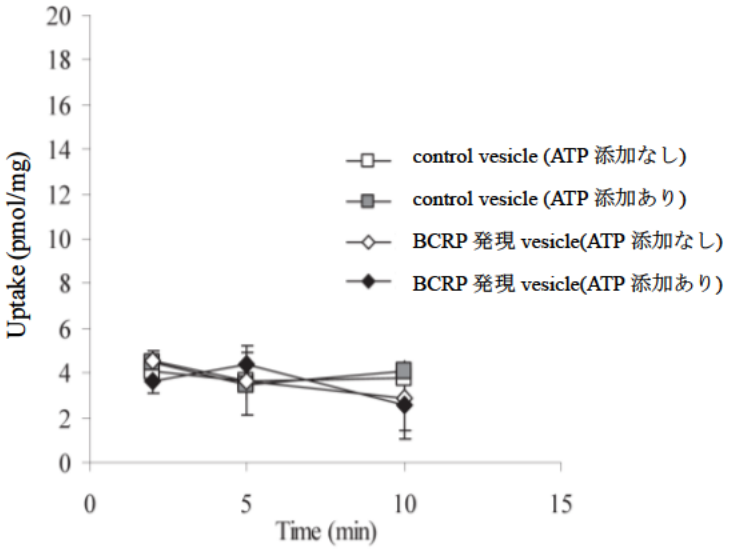
平均値、n = 3
BLQ：<15.9 nmol/L、脳中濃度
—：Not applicable

2.6.4.7.4.2　BCRP 基質性

資料番号：4.2.2.6-3

BCRP を発現した膜小胞への ATP 依存的取り込みについて[^{3}H]ビベグロン(1 µmol/L)を用いて検討した。その結果、[^{3}H]ビベグロンの取り込みは BCRP 発現の有無及び ATP の有無による影響を受けなかったことから、ビベグロンは BCRP の基質ではないことが示された(図 2.6.4.7-7)。

図 2.6.4.7-7　ビベグロンの BCRP に対する基質性



図中の各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

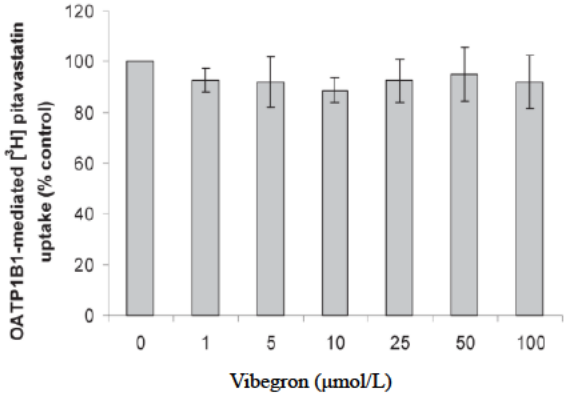
2.6.4.7.5　取り込みトランスポーター阻害能

資料番号：4.2.2.6-3

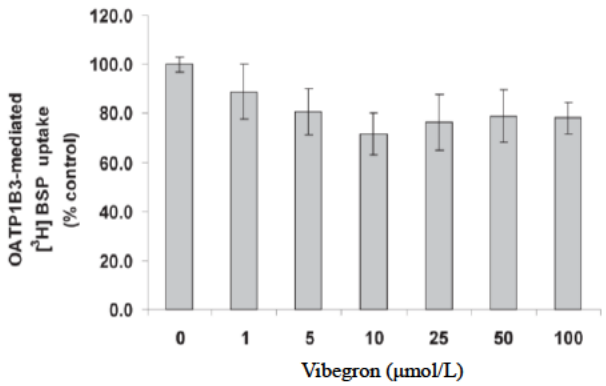
MDCKII 細胞又は CHO-K1 細胞にヒト肝取り込みトランスポーターの OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1、ヒト腎取り込みトランスポーターの OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させ、典型基質の取り込みに対するビベグロンの阻害能を確認した。ビベグロンは、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 への阻害作用を示さなかった(IC_{50}>100 µmol/L)が、OCT1 及び OCT2 に対する阻害作用を有し、IC_{50} はそれぞれ 23 及び 36 µmol/L であった(図 2.6.4.7-8)。

図 2.6.4.7-8　ビベグロンのヒト取り込みトランスポーターへの阻害作用

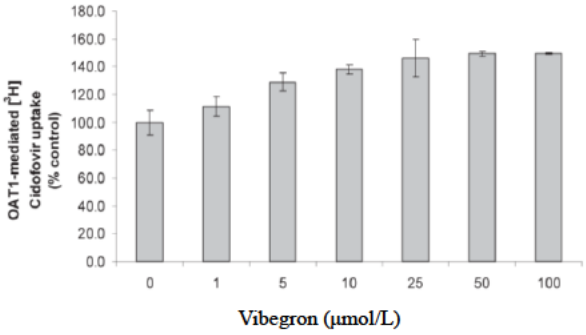
1) OATP1B1



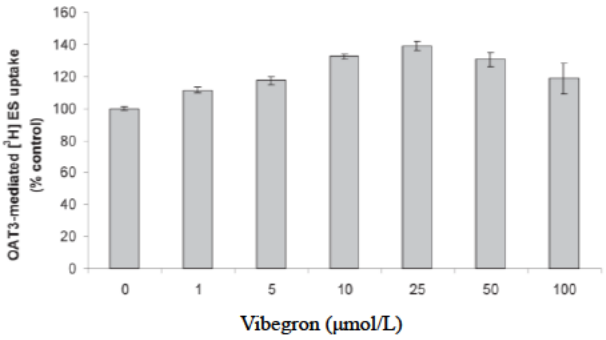
2) OATP1B3



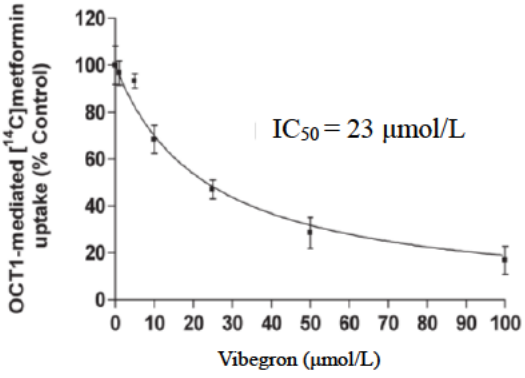
3) OAT1



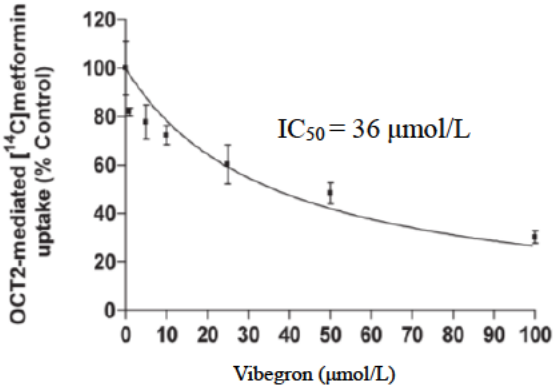
4) OAT3



5) OCT1



6) OCT2



図中の各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

2.6.4.7.6　取り込みトランスポーター基質性

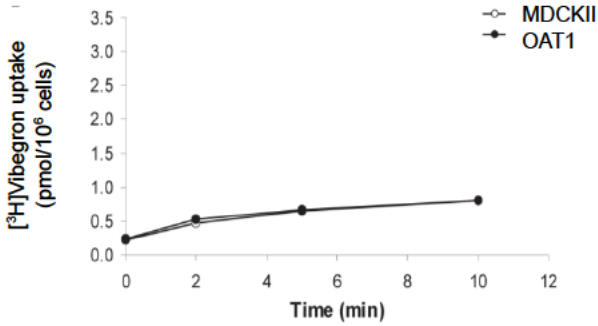
資料番号：4.2.2.6-3

MDCKII 細胞又は CHO-K1 細胞に発現させた OAT1、OAT3 及び OCT2 について、ビベグロンの基質性を確認した。OAT1 及び OAT3 では[^{3}H]ビベグロン(1 μmol/L)の取り込みは確認されなかっ

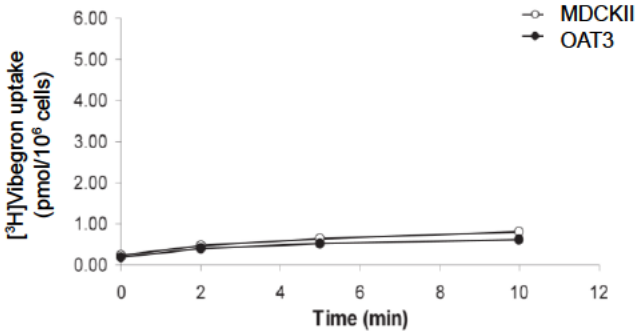
たことから、ビベグロンは OAT1 及び OAT3 の基質ではなかった。OCT2 では、非発現の CHO-K1 細胞での取り込みが見られたため、評価ができなかった(図 2.6.4.7-9)。

図 2.6.4.7-9　ビベグロンのヒト取り込みトランスポーターに対する基質性

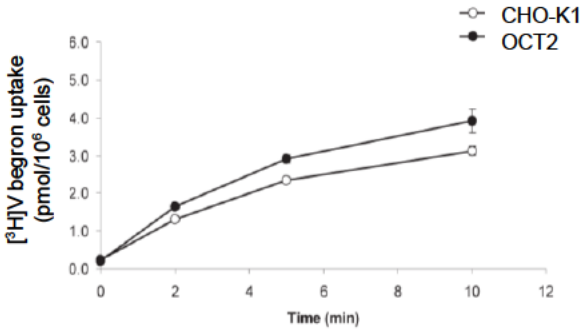
1) OAT1



2) OAT3



3) OCT2



図中の各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当資料なし

2.6.4.9　考察及び結論

ビベグロンの吸収、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、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。

ラット、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルにビベグロンを単回経口投与したときの t_{max} は 0.083～4 時間であり、吸収は速やかであった。BA はそれぞれ 20%、44%、23%及び 46%であった。

マウス、ラット及びサルにビベグロンを経口投与したとき、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、ラット及びサルにビベグロンを経口投与したとき、血漿中ビベグロン濃度に明確な性差は認められなかった。サルで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、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルにビベグロンを単回静脈投与したとき、CL_p はそれぞれ 14、15、17 及び 20 mL/min/kg であった。Vd_{SS} は、それぞれ 6.1、12、15 及び 9.4 L/kg であり、ビベグロンは各動物種で組織に分布し易い特徴が考えられた。

ラットに経口投与後の[^{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。

前述のように、ビベグロンの Vdss は各動物種で高値であったことからも矛盾の無い結果であった。ほとんどの組織中放射能は投与後 168 時間までに定量下限未満まで低下した。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。また、眼組織の一部、生殖器官、髄膜、下垂体、唾液腺及び甲状腺には比較的高分布かつ緩徐な消失が見られた。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。一般に塩基性化合物はメラニンに高い親和性を有するため、有色動物の眼組織に分布し、消失が緩徐であることが報告されている [1)]。ビベグロンも塩基性化合物であることからメラニンとの親和性によって有色ラットの眼組織へ分布し、緩徐に消失するものと考えられた。但し、実施した毒性試験において、いずれも眼科検査及び病理組織学的検査で眼及び視神経の異常は認められなかった。なお、同効類薬(β_3 アドレナリン受容体作動薬)のミラベグロンも同様に眼内メラニンへの結合が示唆され [2)]、ビベグロンの有色ラット眼組織への移行及び消失はミラベグロンと同様であった。

雄性ラットでビベグロン由来成分は生殖器官に高い分布が見られ、また、妊娠ラットでは、胎児と繋がる組織で比較的高い分布が見られたが、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。精巣、精巣上体及び包皮腺にビベグロン由来成分の高分布及び緩徐な消失が見られたが、雄性ラット反復経口投与毒性試験及び生殖発生毒性試験で生殖器官及び生殖機能に明らかな異常は見られなかった(2.6.6.3.2～2.6.6.3.4 及び 2.6.6.6.1)。妊娠ラットの胎膜でビベグロン由来成分は高分布及び緩徐な消失を示し、それに伴い羊水中からの消失も緩徐であったが、妊娠ラット胚・胎児発生に関する反復経口投与毒性試験で母体の生殖機能及び胎児発生に異常は見られなかった(2.6.6.6.3)。ラット眼及び生殖器官以外の組織では、甲状腺、唾液腺、及び下垂体で高分布かつ緩徐な消失が見られたが、目立った毒性兆候は見られなかった。したがって、ビベグロン由来成分が組織中に高値で分布しても、組織の生理的機能の異常を惹起するものではないと考えられる。ビベグロンの作用部位である膀胱では、血液中よりも高い放射能濃度であった。

[^{3}H]ビベグロンの *in vitro* 血漿タンパク結合率は、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。

[^{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あった。

[^{3}H]ビベグロンのラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームでの代謝率は、ヒトで最も低かった(4%)。ヒト肝ミクロソームで認められたすべての代謝物(M1～M6)は、他の動物種(マウス、ラット、イヌ及びアカゲザル)でも認められた。マウス及びラット肝ミクロソームでは M1～M6 に加えて、M17 が認められた。[^{3}H]ビベグロンのラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞での代謝率は、ヒトで最も低かった(10%)。ヒト肝細胞で認められた 3 種の酸化代謝物(M3、M4 及び M6)は、他の動物種(ラット、イヌ及びサル)でも認められた。

日本人の血漿中で検出されたグルクロン酸抱合体(M35 及び M36)について検討したところ、UDPGA 存在下のマウス、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たビベグロンの代謝反応では、ウサギ、イヌ、サル及びヒトで M35 が認められ、ヒトを含むすべての動物種で M36 が認められた。M35 及び M36 の生成に関与する UGT 分子種は、M35 では UGT1A3、M36 では UGT1A1、1A3、1A4 及び 1A9 であった。また、マウスにビベグロンを 100 mg/kg で経口投与したときの血漿中 M35 及び M36 の曝露量は、日本人高齢女性に 50 mg 経口投与したときの M35 及び M36 の推定存在量に対し、それぞれ 2.3 倍及び 130 倍であった。

[^{14}C]ビベグロンをラットに経口及び静脈内投与したときの代謝プロファイルに大きな違いは見られなかった。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

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、検出された代謝物の放射能は、いずれも投与放射能の 10%未満であった。[^{14}C]ビベグロンをサルに経口及び静脈内投与したときの代謝プロファイルに大きな違いは見られなかった。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。

ヒトで検出された血漿中代謝物(M4、M7、M17、M35 及び M36)は代謝を検討した *in vitro* 及び *in vivo* 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。

[^{14}C]ビベグロンをラットに経口及び静脈内投与したとき、いずれの投与経路でも放射能の大部分は、投与後 24 時間後までの尿及び糞中(胆汁含む)に排泄された。放射能回収率から、尿中への排泄と胆汁を介した糞中排泄の寄与は同程度であると考えられた。ラットでは経口投与した[^{14}C]ビベグロンの 52%以上が吸収されることが示された。

[^{14}C]ビベグロンをサルに経口及び静脈内投与したとき、いずれの投与経路でも放射能の大部分は投与後 24 時間までの尿及び糞中(胆汁を含む)に排泄された。サルでは胆汁を介した糞中排泄の割合の方が大きかった。サルでは、経口投与した[^{14}C]ビベグロンの 38%以上が吸収されることが示された。

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%が再吸収されたため、[^{3}H]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。

哺育ラットに[^{3}H]ビベグロンを経口投与したとき、乳汁中に放射能が認められたが、乳汁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。最高濃度到達後の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 2 倍高値であった。

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}：>100 μmol/L)、CYP3A4 の時間依存的阻害剤でもなかった。また、ビベグロンは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増大させなかった。これらのことから、ビベグロンは CYP を介した相互作用薬として、薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

ビベグロンは、LLC-MDR1 細胞を用いた評価系においてビベグロン 5 μmol/L では、ヒトでの P-gp への基質性を示さなかったが、P-gp 欠損型マウスを用いた検討結果から、P-gp の基質であることが示唆された。また、BCRP の基質ではなかった。

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} ：>100 又は 300 μmol/L)。MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 6.54 及び 84.7 μmol/L であったが、それぞれの IC_{50} は、日本人若年男性に臨床推奨用量であるビベグロン 50 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿タンパク非結合型の C_{max} (約 0.054 μmol/L)の 100 倍を超える値であった。OCT1 及び OCT2 に対する IC_{50} はそれぞれ 23 及び 36 μmol/L であったが、それぞれの IC_{50} は、日本人若年男性に臨床推奨用量であるビベグロン 50 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿タンパク非結合型の C_{max} (約 0.054 μmol/L)の 400 倍を超える値であった。ビベグロンは OAT1 及び OAT3 の基質ではなかった。これらのことから、ビベグロンはトランスポーターを介した相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

2.6.4.10　図表

図表は各項の本文中の適切な場所に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

1) Ings RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev 1984;15:1183-1212.
[資料番号 4.3-11]

2) 医薬品インタビューフォーム．ベタニス錠 25 mg、50 mg、アステラス製薬株式会社.
[資料番号 4.3-12]

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.5　薬物動態試験の概要表

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 9
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 10
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 12
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 20
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 23
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 24
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 27
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 28
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 32
2.6.5.11 薬物動態試験：その他の代謝試験 34
2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路 35
2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 36
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄 41
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 44
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 53

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity：無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours : 投与 0 から 24 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to last：投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
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
BSP	Sulfobromophthalein：スルホブロモフタレイン
CHO-K1 細胞	Chinese hamster ovary cell：チャイニーズハムスター卵巣細胞
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
eq.	Equivalent：当量
ES	Estrone-3-sulfate：エストロン-3-硫酸
EtOH	Ethanol：エタノール
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell：ヒト胎児腎臓由来株化細胞
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
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultra-violet detection : 高速液体クロマトグラフィー・紫外可視分光法
HPMC	Hydroxypropyl methyl-cellulose
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%抑制濃度
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
LLC-MDR1 細胞	MDR1-expression porcine kidney cell : MDR1 発現ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞
LLC-PK1 細胞	Porcine kidney cell：ブタ腎臓近位尿細管由来細胞
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
MC	Methylcellulose：メチルセルロース
MDCK 細胞	Madin-Darby canine kidney cell:イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞
MDCKII 細胞	Madin-Darby canine kidney type II cell:イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞(II 型)
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
PAH	p-Aminohippuric acid：p-アミノ馬尿酸
PCR	Polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応

略語及び専門用語	用語の説明
PEG	Polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
SDS	Sodium dodecyl sulfate：ドデシル硫酸ナトリウム
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
TEA	Tetraethylammonium：テトラエチルアンモニウム
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
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

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系		実施施設	試験番号	資料番号
分析法(バリデーション)					
LC-MS/MS 法	マウス血漿 ラット血漿 ウサギ血漿 サル血漿	—	Merck & Co., Inc.	SBP350	4.2.2.1-1 ～ 4.2.2.1-5
吸収					
単回投与時の吸収性	ラット イヌ サル	単回経口投与 単回静脈内投与	Merck & Co., Inc.	PK011	4.2.2.2-1
分布					
有色ラット組織分布(標識体)	ラット	単回経口投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
タンパク結合 (標識体)	マウス ラット イヌ サル ヒト	*in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK002	4.2.2.4-1
	マウス ウサギ	*in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK012	4.2.2.3-2
妊娠又は授乳動物における試験					
胎盤通過性(標識体)	妊娠ラット	単回経口投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3
乳汁移行性(標識体)	哺育中ラット	単回経口投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-2
その他の分布試験					
血球移行性(標識体)	ラット イヌ サル ヒト	*in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK002	4.2.2.4-1

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表(続き)

代謝					
in vitro 代謝プロファイル (標識体)	ラット イヌ サル ヒト	肝ミクロソーム 肝細胞 *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK002	4.2.2.4-1
	マウス ラット	ミクロソーム *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK006	4.2.2.4-2
in vitro 代謝プロファイル	マウス ラット モルモット ウサギ イヌ サル ヒト	肝ミクロソーム *in vitro*	杏林製薬株式会社	－	4.2.2.4-4
in vitro 代謝プロファイル	UGT1A1 UGT1A3 UGT1A4 UGT1A6 UGT1A7 UGT1A8 UGT1A9 UGT1A10 UGT2B4 UGT2B7 UGT2B10 UGT2B15 UGT2B17	ヒト UGT 発現系ミクロソーム(バキュロウィルス感染昆虫細胞由来) *in vitro*	杏林製薬株式会社	KP08P[redacted]02	4.2.2.4-5

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表(続き)

代謝(続き)					
in vivo 代謝プロファイル (標識体)	ラット サル	単回経口投与 単回静脈内投与	Merck & Co., Inc.	PK014	4.2.2.4-3
その他の代謝試験					
in vivo 代謝プロファイル	マウス	単回経口投与	杏林製薬株式会社	—	4.2.2.4-6
排泄					
尿糞中排泄(標識体)	ラット サル	単回経口投与 単回静脈内投与	Merck & Co., Inc.	PK014	4.2.2.4-3
腸肝循環(標識体)	ラット	十二指腸内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-1
薬物動態学的薬物相互作用					
CYP 阻害能	CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	ヒト肝ミクロソーム *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK002	4.2.2.4-1
CYP 誘導能	CYP1A2 CYP3A4	凍結肝細胞 *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK002	4.2.2.4-1
	CYP2B6	凍結肝細胞 *in vitro*	杏林製薬株式会社	KP08R[redacted]02	4.2.2.6-4
排泄トランスポーター阻害能	P-gp	LLC-MDR1 細胞 *in vitro*	Merck & Co., Inc.	300975124	4.2.2.6-1
	BCRP	MDCK 細胞 *in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-5
	MATE1 MATE2-K	HEK293 細胞 *in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-6
排泄トランスポーター基質性	P-gp	LLC-MDR1 細胞 *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK002	4.2.2.4-1
		マウス *in vivo*	Merck & Co., Inc.	PK003	4.2.2.6-2
	BCRP	バキュロウィルス発現系 *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK007	4.2.2.6-3

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態学的薬物相互作用(続き)					
取り込みトランスポーター阻害能	OATP1B1 OATP1B3 OCT1 OAT1 OAT3 OCT2	MDCKII 細胞 CHO-K1 細胞 *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK007	4.2.2.6-3
取り込みトランスポーター基質性	OAT1 OAT3 OCT2	MDCKII 細胞 CHO-K1 細胞 *in vitro*	Merck & Co., Inc.	PK007	4.2.2.6-3

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1　各動物種血漿におけるビベグロンの定量範囲

方法	試料	化合物	定量範囲		日内再現性		試験番号	資料番号
			(ng/mL)	(μmol/L)	真度(%)	精度(%)		
LC-MS/MS	マウス血漿 (ICR)	ビベグロン	10.2 – [redacted]	0.0229～[redacted]	[redacted]	[redacted]	SBP 350	4.2.2.1-1
	ラット血漿 (SD)	ビベグロン	10.3 – [redacted]	0.0232～[redacted]	[redacted]	[redacted]	SBP 350	4.2.2.1-2
	ラット血漿 (SD, maternal)	ビベグロン	10.3 – [redacted]	0.0232～[redacted]	[redacted]	[redacted]	SBP 350	4.2.2.1-3
	ウサギ血漿 (New Zealand White, maternal)	ビベグロン	10.3 – [redacted]	0.0232～[redacted]	[redacted]	[redacted]	SBP 350	4.2.2.1-4
	サル血漿 (カニクイザル)	ビベグロン	10.3 – [redacted]	0.0232～[redacted]	[redacted]	[redacted]	SBP 350	4.2.2.1-5

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：ビベグロン

試験番号：PK011

資料番号：4.2.2.2-1

動物種/系統	ラット/ SD	イヌ/ビーグル	サル/アカゲザル	サル/カニクイザル
性別(雄/雌) /動物数	雄/ 3 匹	雄/ 2 匹	雄/ 2 匹	雄/ 2 匹
給餌	絶食	絶食	絶食	絶食
溶媒	0.02% SDS を含む 0.5% MC 溶液	0.02% SDS を含む 0.5% MC 溶液	0.02% SDS を含む 0.5% MC 溶液	0.02% SDS を含む 0.5% MC 溶液
投与方法	経口投与	経口投与	経口投与	経口投与
投与量(mg/kg)	2	2	2	2
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量(対象)物質	ビベグロン	ビベグロン	ビベグロン	ビベグロン
定量法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK パラメータ				
AUC_{inf} (μmol·h/L)	1.08	2.31	1.07	1.75
C_{max} (μmol/L)	0.265	0.215	0.102	0.702
t_{max} (h)	0.083	0.25 – 1	2 – 4	0.25 – 1
BA(%)	20	44	23	46

平均値 (t_{max} のみ範囲で表示)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン

試験番号：PK011

資料番号：4.2.2.2-1

動物種/系統	ラット/ SD	イヌ/ビーグル	サル/アカゲザル	サル/カニクイザル
性別(雄/雌) /動物数	雄/ 3 匹	雄/ 2 匹	雄/ 2 匹	雄/ 2 匹
給餌	絶食	絶食	絶食	絶食
溶媒	EtOH:PEG400:5 mmol/L acetate buffer (2:3:5)	EtOH:PEG400:H_2O (2:3:5)	EtOH:PEG400:H_2O (2:3:5)	EtOH:PEG400:H_2O (2:3:5)
投与方法	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与
投与量(mg/kg)	0.25	0.5	0.5	0.5
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量(対象)物質	ビベグロン	ビベグロン	ビベグロン	ビベグロン
定量法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK パラメータ:				
AUC_{inf} (μmol·h/L)	0.688	1.32	1.15	0.942
CL_p(mL/min/kg)	14	15	17	20
Vd_{SS}(L/kg)	6.1	12	15	9.4
$t_{1/2}$ (h)	6.8	13	15	7.4

平均値

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT#[redacted]-1099
資料番号：4.2.3.2-1

動物種/系統		マウス/ ICR									
性別(雄/雌) /動物数		雄及び雌/各 11 匹(各採血ポイントで 2～3 匹から採血)									
給餌		非絶食									
溶媒		10% PEG400 溶液									
投与方法		経口投与									
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿									
定量(対象)物質		ビベグロン									
定量法		LC-MS/MS									
毒性試験の投与期間		3 箇月									
投与量(mg/kg)		30		100		250		500		1000	
TK 実施時期	TK パラメータ	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5 週	t_{max} (h)	1.0	0.50	1.0	0.50	1.0	1.0	1.0	0.50	ID	2.0
	C_{max} (μmol/L)	5.47	4.80	34.3	43.0	73.6	72.9	154	141	ID	196
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	16.1	13.0	101	85.8	347	363	1210	966	ID	1990

各測定時点での平均値から算出
ID = insufficient data、データ不十分(途中死亡のため)

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT[redacted]-1065
資料番号：4.2.3.2-2

動物種/系統		ラット/ SD					
性別(雄/雌) /動物数		雄及び雌/各 10 匹(各採血ポイントで 2～4 匹から採血)					
給餌		非絶食					
溶媒		20% PEG400 水溶液					
投与方法		経口投与					
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿					
定量(対象)物質		ビベグロン					
定量法		LC-MS/MS					
毒性試験の投与期間		2 週					
投与量(mg/kg)		2		20		1000	
TK 実施時期	TK パラメータ	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2 週	t_{max} (h)	2.0	1.0	2.0	2.0	4.0	4.0
	C_{max} (μmol/L)	0.122	0.254	10.1	8.07	266	315
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	0.454	1.14	28.6	32.7	4950	5770

各測定時点での平均値から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT#[redacted]-6012
資料番号：4.2.3.2-3

動物種/系統		ラット/ SD					
性別(雄/雌) /動物数		雄及び雌/各 11 匹(各採血ポイントで 2～4 匹から採血)					
給餌		非絶食					
溶媒		20% PEG400 水溶液					
投与方法		経口投与					
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿					
定量(対象)物質		ビベグロン					
定量法		LC-MS/MS					
毒性試験の投与期間		3 箇月					
投与量(mg/kg)		3		12		300	
TK 実施時期	TK パラメータ	雄	雌	雄	雌	雄	雌
13 週	t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0
	C_{max} (μmol/L)	0.589	0.301	2.64	2.24	114	108
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	2.35	2.07	15.7	14.4	893	725

各測定時点での平均値から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT#[redacted]-6005
資料番号：4.2.3.2-4

動物種/系統		ラット/ SD					
性別(雄/雌) /動物数		雄及び雌/各 15 匹(各採血ポイントで 3～4 匹から採血)					
給餌		非絶食					
溶媒		20% PEG400 水溶液					
投与方法		経口投与					
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿					
定量(対象)物質		ビベグロン					
定量法		LC-MS/MS					
毒性試験の投与期間		6 箇月					
投与量(mg/kg)		10		30		180	
TK 実施時期	TK パラメータ	雄	雌	雄	雌	雄	雌
13 週	t_{max} (h)	2.0	2.0	0.50	4.0	4.0	4.0
	C_{max} (μmol/L)	1.49	1.82	11.4	12.7	39.3	52.4
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	7.62	10.2	57.6	81.5	280	383

各測定時点での平均値から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT#[redacted]-6011
資料番号：4.2.3.2-5

動物種/系統		サル/カニクイザル	
性別(雄/雌)/動物数		雄及び雌/各 2 匹	
給餌		非絶食	
溶媒		20% PEG400 水溶液	
投与方法		経口投与	
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿	
定量(対象)物質		ビベグロン	
定量法		LC-MS/MS	
毒性試験の投与期間		14 日	
投与量(mg/kg)		12	
TK 実施時期	TK パラメータ	雄	雌
1 日	t_{max} (h)	0.50	0.75
	C_{max} (μmol/L)	0.239	0.606
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	0.858	1.63
2 週	t_{max} (h)	0.50	0.75
	C_{max} (μmol/L)	0.264	0.343
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	0.712	1.32

平均値、n=2

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT#[redacted]-6013
資料番号：4.2.3.2-6

動物種/系統		サル/カニクイザル							
性別(雄/雌)/動物数		雄及び雌/各 3 匹							
給餌		非絶食							
溶媒		20% PEG400 水溶液							
投与方法		経口投与							
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿							
定量(対象)物質		ビベグロン							
定量法		LC-MS/MS							
毒性試験の投与期間		3 箇月							
投与量(mg/kg)		12		36		120		1000/360	
TK 実施時期	TK パラメータ	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日	t_{max} (h)	1.7	1.7	2.0	2.3	1.8	2.7	2.8	2.8
	C_{max} (μmol/L)	0.353	0.461	2.68	2.35	14.6	11.0	53.9	37.0
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	1.65	2.58	13.9	13.4	91.1	68.8	324	221
4 週	t_{max} (h)	1.2	1.3	1.5	1.2	3.3	1.7	3.3[a]	2.0[a]
	C_{max} (μmol/L)	0.399	0.377	3.46	3.52	13.1	10.4	57.7[a]	26.8[a]
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	1.83	1.85	14.9	12.8	84.1	50.9	1000[a]	327[a]
7 週	t_{max} (h)							1.2[b]	4.0[b]
	C_{max} (μmol/L)							30.3[b]	23.7[b]
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)							188[b]	195[b]
13 週	t_{max} (h)	0.67	1.7	1.7	0.50	2.3	0.83	2.8[b]	4.0[b]
	C_{max} (μmol/L)	0.437	0.467	3.10	3.63	14.6	13.5	41.5[b]	29.2[b]
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	1.84	2.53	12.8	11.0	85.7	54.9	337[b]	194[b]

平均値 n=3 (1000/360 群の雌は 3 週目以降 n=1)　a：投与 3 週のデータ(採血ポイントは 2、4 及び 24 時間後のみ)　b：投与量 360 mg/kg

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT#[redacted]-6050
資料番号：4.2.3.2-7

動物種/系統		サル/カニクイザル					
性別(雄/雌)/動物数		雄及び雌/各 4 匹					
給餌		非絶食					
溶媒		20% PEG400 水溶液					
投与方法		経口投与					
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿					
定量(対象)物質		ビベグロン					
定量法		LC-MS/MS					
毒性試験の投与期間		9 箇月					
投与量(mg/kg)		25		100		300	
TK 実施時期	TK パラメータ	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日	t_{max} (h)	1.3	2.8	2.1	2.5	2.8	1.8
	C_{max} (μmol/L)	1.03	2.44	11.0	17.4	45.7	35.6
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	5.96	13.1	74.4	83.8	276	196
13 週	t_{max} (h)	1.3	0.88	2.1	2.5	2.8	2.5
	C_{max} (μmol/L)	1.28	2.25	9.62	9.42	32.1	31.1
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	6.39	7.25	55.0	55.1	254	236

平均値、n=4

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収(続き)

被験物質：ビベグロン
試験番号：TT[redacted]-7170
資料番号：4.2.3.5.2-2

動物種/系統		ウサギ/ Dutch Belted		
性別(雄/雌) /動物数		雌/各 3 匹		
給餌		非絶食		
溶媒		20% PEG400 水溶液		
投与方法		経口投与		
試料(全血、血漿、血清、その他)		血漿		
定量(対象)物質		ビベグロン		
定量法		LC-MS/MS		
毒性試験の投与期間		妊娠 7～20 日		
投与量(mg/kg)		30	100	300
TK 実施時期	TK パラメータ	雌	雌	雌
妊娠 15 日	t_{max} (h)	1.2	0.83	1.2
	C_{max} (μmol/L)	79.0	211	359
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	280	929	2930

平均値、n=3

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

被験物質：[^{14}C]ビベグロン
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.3-1

試験系	*in vivo*							
動物種/系統	ラット/ Long Evans							
性別(雄/雌) /動物数	雄/ 1 匹 (各測定時点)							
給餌	絶食							
溶媒	0.5% MC 溶液							
投与方法	単回経口投与							
投与量(mg/kg)	5							
放射性核種	^{14}C							
測定法	定量的全身オートラジオグラフィー							
測定時間	2、8、12、24、48、168、336 及び 840 時間							
組織/臓器	濃度(ng eq. to [^{14}C]ビベグロン/g)							
	2 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	168 時間	336 時間	840 時間
副腎	1560	837	517	371	69.2	ND	ND	ND
動脈	1130	492	267	99.9	34.4	ND	ND	ND
胆汁	11800	3310	2030	828	ND	ND	ND	ND
血液	297	65.3	43.4	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
骨	115	43.6	44.2	54.0	BLQ	ND	ND	ND
骨髄	1060	740	422	123	BLQ	ND	ND	ND
小脳	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脈絡叢	1050	2430	1740	1480	287	ND	ND	ND
延髄	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
嗅脳	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
尿道球腺	1490	1130	501	211	49.6	ND	ND	ND

2.6.5.5 薬物動態試験：分布(続き)

組織/臓器	濃度(ng eq. to [^{14}C]ビベグロン/g)							
	2 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	168 時間	336 時間	840 時間
盲腸	868	1460	694	94.2	33.4	ND	ND	ND
横隔膜	1090	419	189	76.0	BLQ	ND	ND	ND
精巣上体	405	380	422	409	334	30.4	BLQ	ND
食道	834	404	193	111	38.8	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	1430	2620	2440	1350	196	44.4	BLQ	ND
眼球	182	274	253	491	399	367	329	307
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
ぶどう膜	1170	1710	1960	3240	2320	2180	2030	1980
白色脂肪	205	77.3	61.3	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
褐色脂肪	3000	1150	477	199	70.3	BLQ	ND	ND
ハーダー腺	790	1080	954	480	132	BLQ	ND	ND
涙腺	1420	1830	1750	1320	323	48.5	BLQ	ND
腎臓	2630	1000	510	357	147	BLQ	ND	ND
腎皮質	2970	882	410	218	69.1	BLQ	ND	ND
腎髄質	2510	1090	655	430	208	BLQ	ND	ND
大腸	799	1200	353	266	58.4	BLQ	ND	ND
肝臓	8010	2110	842	286	99.3	BLQ	ND	ND
肺	970	532	369	142	37.7	ND	ND	ND
リンパ節	844	761	449	395	187	BLQ	ND	ND
髄膜	361	161	162	220	176	141	116	79.2
骨格筋	440	209	112	43.0	BLQ	BLQ	ND	ND
心筋	1180	538	270	99.3	BLQ	BLQ	ND	ND
鼻甲介	328	238	195	168	42.3	ND	ND	ND

2.6.5.5 薬物動態試験：分布(続き)

組織/臓器	濃度(ng eq. to [^{14}C]ビベグロン/g)							
	2 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	168 時間	336 時間	840 時間
膵臓	2220	1660	589	192	33.0	BLQ	ND	ND
骨膜	743	523	305	137	64.1	ND	ND	ND
下垂体	2720	2250	1980	1780	960	435	ND	ND
包皮腺	1100	1200	874[a]	1060	466[a]	462[a]	223[a]	71.6[a]
前立腺	473	835	364	103	BLQ	ND	ND	ND
唾液腺	1840	1600	795	483	479	117	BLQ	ND
精嚢	505	668	453	230	39.0	ND	ND	ND
皮膚	460	364	244	144	29.8	33.6	ND	ND
皮膚(有色)	551	373	272	209	144	33.4	ND	ND
小腸	3130	966	444	122	32.8	ND	ND	ND
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	1840	787	494	275	106	BLQ	ND	ND
胃	1600	1270	855	313	58.6	ND	ND	ND
胃粘膜	3230	1750	1180	284	83.6	ND	ND	ND
精巣	153	194	182	257	218	120	81.8	37.6
胸腺	441	391	264	107	BLQ	ND	ND	ND
甲状腺	2510	2370	1510	652	126	52.6	ND	ND
気管	586	853	524	352	159	ND	ND	ND
膀胱	884	1970	354	135	32.5	ND	ND	ND
尿	14300	6590	683	329	BLQ	ND	ND	ND

BLQ：定量下限未満(<29.0 ng eq. to [^{14}C]ビベグロン/g).
ND：検出しなかった(バックグラウンドもしくは周囲組織との識別が不明瞭だった).
a：液体状の脂肪組織を含む

2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合

被験物質：[^{3}H]ビベグロン
試験番号：PK012、PK002
資料番号：4.2.2.3-2、4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*							
試料	血漿							
試験方法	平衡透析法、n = 3							
放射性核種/比放射能	^{3}H							
定量(対象)物質	総放射能							
測定法	LSC							
	タンパク結合率(%)							
ビベグロン添加濃度 (μmol/L)	マウス (ICR)	マウス (rasH2)	ラット (SD)	ウサギ (Dutch Belted)	イヌ (ビーグル)	アカゲザル	カニクイザル	ヒト
0.1	43.8	—	81.7	—	65.8	50.4	48.9	50.6
1	43.1	65	78.6	94	59.1	51.0	42.4	51.3
10	—	63	—	94	—	—	—	—
100	39.3	61	80.0	92	54.9	49.2	41.1	49.6
平均値	42.1	63.0	80.1	93.3	59.9	50.2	44.1	50.5

平均値
— ：Not applicable

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1　胎盤通過性

被験物質：[^{3}H]ビベグロン
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.3-3

試験系	*in vivo*					
動物種/系統	妊娠 18 日目のラット/ SD					
性別(雄/雌) /動物数	雌/ 3 (各測定時点)					
給餌	絶食					
溶媒	10% SDS 及び 0.5% MC 水溶液の混液					
投与方法	経口投与					
投与量(mg/kg)	10					
放射性核種/比放射能	^{3}H / 688 GBq/mmol					
定量法	LSC					
測定時間	1、4 及び 24 時間					
組織/臓器	濃度(ng eq. to ビベグロン/ g or mL)			母体血漿中放射能に対する比		
	1 時間	4 時間	24 時間	1 時間	4 時間	24 時間
母体　血漿	669.78	575.39	57.75	1.00	1.00	1.00
血液	492.86	439.13	48.74	0.74	0.76	0.84
大脳	37.17 [0.00]	59.37 [0.00]	23.99 [0.00]	0.06	0.10	0.42
心臓	2528.14 [0.07]	1914.04 [0.06]	417.88 [0.01]	3.77	3.33	7.24
肺	2937.58 [0.09]	4368.58 [0.14]	1107.08 [0.03]	4.39	7.59	19.17
肝臓	14548.53 [4.67]	13077.59 [4.37]	1437.06 [0.65]	21.72	22.73	24.88
腎臓	7081.46 [0.44]	8087.46 [0.50]	1507.41 [0.10]	10.57	14.06	26.10
副腎	4225.29 [0.01]	4775.09 [0.01]	2641.37 [0.01]	6.31	8.30	45.74
子宮	1413.52 [0.16]	1778.12 [0.22]	660.62 [0.08]	2.11	3.09	11.44
卵巣	1115.66 [0.00]	1737.95 [0.01]	641.04 [0.00]	1.67	3.02	11.10
乳腺	1484.94	4618.87	1434.36	2.22	8.03	24.84

2.6.5.7.1 胎盤通過性 (続き)

組織/臓器		濃度(ng eq. to ビベグロン/ g or mL)			母体血漿中放射能に対する比		
		1 時間	4 時間	24 時間	1 時間	4 時間	24 時間
母体	胎盤	2765.11	2581.19	938.99	4.13	4.49	16.26
	胎膜	1290.82	4069.12	4515.30	1.93	7.07	78.19
	羊水	8.40	36.23	29.34	0.01	0.06	0.51
胎児	全身	112.83 [0.00]	300.22 [0.01]	102.10 [0.01]	0.17	0.52	1.77
	血液	104.59	130.80	39.75	0.16	0.23	0.69
	脳	16.85	59.06	53.03	0.03	0.10	0.92
	心臓	180.34	380.59	101.32	0.27	0.66	1.75
	肺	133.94	365.01	163.59	0.20	0.63	2.83
	肝臓	209.29	483.86	147.74	0.31	0.84	2.56
	腎臓	219.96	467.53	153.34	0.33	0.81	2.66
	消化管	172.82	442.10	158.82	0.26	0.77	2.75

平均値、n = 3

[ ] : 投与放射能に対する組織中総放射能(% of dose)、胎児(全身)は 1 匹あたりの分布率

2.6.5.7.2　乳汁移行性

被験物質：[^{3}H]ビベグロン
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.5-2

試験系	*in vivo*								
動物種/系統	分娩後 10 日の哺育中ラット/ SD								
性別(雄/雌) /動物数	雌/ 3								
給餌	非絶食								
溶媒	10% SDS 及び 0.5% MC 水溶液の混液								
投与方法	経口投与								
投与量(mg/kg)	10								
試料	血漿及び乳汁								
放射性核種/比放射能	^{3}H / 688 GBq/mmol								
定量(対象)物質	総放射能								
定量法	LSC								
	総放射能濃度(ng eq. to ビベグロン/mL)				PK パラメータ				
	時間(h)				C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{inf}	$t_{1/2}$
	1	4	12	24	(ng eq./mL)	(h)	(ng eq.·h/mL)	(ng eq.·h/mL)	(h)
血漿	203.99	200.15	79.57	23.75	236.35	2	2450	1940[a]	9.5[a]
乳汁	77.53	127.51	174.75	44.91	175.41	9	2870	N.C.	N.C.
乳汁/血漿　濃度比	0.38	0.64	2.20	1.89					

平均値、n＝3
a：n＝2
N.C.：Not calculated

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1　血球移行性

被験物質：[^{3}H]ビベグロン

試験番号：PK002

資料番号：4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*			
試料	血液、n = 3			
放射性核種	^{3}H			
定量(対象)物質	総放射能			
定量法	LSC			
血液/血漿濃度比				
血液中濃度(μmol/L)	ヒト	ラット(SD)	イヌ(ビーグル)	サル(アカゲザル)
0.1	0.9	0.7	1.0	1.1
1	1.0	0.8	1.0	1.0
10	0.8	0.7	0.9	1.0
平均値	0.9	0.7	1.0	1.0

平均値、n=3

2.6.5.9　薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

被験物質：[^{3}H]ビベグロン
試験番号：PK002
資料番号：4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*									
試料	肝ミクロソーム					凍結肝細胞				
タンパク濃度	1.5 mg/mL					-				
細胞数	-					1×10^6 cells/mL				
添加薬物	[^{3}H]ビベグロン									
放射性核種 /比放射能	^{3}H / 11.90, 14.51 Ci/mmol									
基質濃度	10 µmol/L									
測定法	HPLC-RAD									
反応時間	1 時間					3 時間				
動物種	ラット (SD)	イヌ (ビーグル)	サル (アカゲザル)	サル (カニクイザル)	ヒト	ラット (SD)	イヌ (ビーグル)	サル (アカゲザル)	サル (カニクイザル)	ヒト
M1	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−
M2	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−
M3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
M4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
M5	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−
M6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
M7	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−
M8	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−
M9	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−
M10	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−

＋：検出
−：検出限界未満

2.6.5.9　薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 (2)

被験物質：[^{3}H]ビベグロン
試験番号：PK006
資料番号：4.2.2.4-2

試験系	*in vitro*	
試料	肝ミクロソーム	
タンパク濃度	1.5 mg/mL	
添加薬物	[^{3}H]ビベグロン	
放射性核種 /比放射能	^{3}H / 20.64 mCi/mg	
基質濃度	10 μmol/L	
測定法	HPLC-RAD	
反応時間	1 時間	
動物種	マウス (C57B16)	ラット (SD)
M1	+	+
M2	+	+
M3	+	+
M4	+	+
M5	+	+
M6	+	+
M17	+	+

+：検出

2.6.5.9　薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 (3)

被験物質：ビベグロン

試験番号：-

資料番号：4.2.2.4-4

試験系	*in vitro*						
試料	肝ミクロソーム						
タンパク濃度	1.5 mg/mL						
添加薬物	ビベグロン						
試験条件	UDPGA 存在下						
基質濃度	10 μmol/L						
測定法	LC-MS/MS						
反応時間	1 及び 2 時間						
動物種	マウス (ICR)	ラット (SD)	モルモット (Dunkin -Hartley)	ウサギ (New Zealand White)	イヌ (ビーグル)	カニクイザル	ヒト
M35	−	−	−	+	+	+	+
M36	+	+	+	+	+	+	+

+：検出

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 (4)

被験物質：ビベグロン
試験番号：KP08F[redacted]02
資料番号：4.2.2.4-5

試験系	*in vitro*												
試料	ヒト UGT 発現系ミクロソーム (バキュロウィルス発現系)												
タンパク濃度	1 mg/mL												
添加薬物	ビベグロン												
試験条件	UDPGA 存在下												
基質濃度	10 μmol/L												
測定法	LC-MS/MS												
反応時間	2 時間												
分子種	1A1	1A3	1A4	1A6	1A7	1A8	1A9	1A10	2B4	2B7	2B10	2B15	2B17
M35	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
M36	+	+	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−

+：検出

2.6.5.10　薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

被験物質：[^{14}C]ビベグロン

試験番号：PK014

資料番号：4.2.2.4-3

試験系	*in vivo*												
動物種/系統/性別/動物数	ラット/ SD (胆管カニューレ処置) / 雄 / 3							ラット/ SD (胆管カニューレ処置) / 雄 / 3					
投与方法/投与量(mg/kg)	静脈内投与 / 5							経口投与 / 10					
溶媒	EtOH:PEG400:50 mmol/L sodium acetate buffer (2:5:3)							EtOH:0.5% HPMC (1:9)					
放射性核種	^{14}C							^{14}C					
定量(対象)物質/定量法	放射能(^{14}C) / HPLC-RAD							放射能(^{14}C) / HPLC-RAD					
各代謝物の放射能(血漿：試料中放射能に対する%、尿・糞・胆汁：投与放射能に対する%)													
試料	血漿				胆汁 [a]	尿 [a]	糞 [a]	血漿			胆汁 [a]	尿 [a]	糞 [a]
測定時間(h)	0.25	1	4	24	0-24	0-24	0-48	2	6	24	0-24	0-24	0-48
M1	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	< 1	−	−
M3	−	−	−	−	3	1	1	−	−	−	2	< 1	−
M6	−	−	−	−	−	< 1	−	−	2	−	−	< 1	−
M7	−	−	−	−	< 1	−	−	−	−	−	1	−	−
M15	−	−	−	−	2	−	−	−	−	−	1	−	−
M16	−	−	−	−	1	1	−	−	−	−	< 1	1	−
M17	8	13	18	24	1	< 1	−	11	20	30	1	< 1	−
M18	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	< 1	−	−
M19	−	−	−	−	1	−	−	−	−	−	1	−	−
M20	−	−	−	−	2	−	−	−	−	−	1	−	−
M21	−	−	−	−	3	−	−	−	−	−	1	−	−
M22	−	−	7	5	4	1	−	−	−	−	4	3	−
M23	−	−	−	−	3	−	−	−	−	−	2	−	−
M24	−	−	−	−	4	1	1	−	−	−	3	1	3
M25	−	−	−	−	1	−	−	−	−	−	< 1	−	−
M26	−	−	−	−	−	< 1	−	−	−	−	−	<1	−
Others[b]	−	−	−	−	< 1	−	2	−	−	−	1	<1	2
ビベグロン	89	82	72	66	4	27	15	85	76	67	5	17	27
Total[c]	NA	NA	NA	NA	27	31	18	NA	NA	NA	23	22	32

a：合計回収率の 85%以上を回収する時間範囲とした　b：試料中の放射能存在比率が 5%以下の化合物を合計した量

c：各代謝物の放射能存在比率(投与放射能に対する各試料中放射能の%)を合計した量(投与量に対して 1%以下の代謝物は合計に含めない)　−：検出限界未満　NA：not available

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝(続き)

被験物質：[^{14}C]ビベグロン

試験番号：PK014

資料番号：4.2.2.4-3

試験系	*in vivo*										
動物種/系統/性別/動物数	サル/カニクイザル(胆管カニューレ処置) /雄/ 2						サル/カニクイザル(胆管カニューレ処置) /雄/ 3				
投与方法/投与量(mg/kg)	静脈内投与/ 0.5						経口投与/ 25				
溶媒	EtOH:PEG400:H_2O (2:5:3)						EtOH:0.5% HPMC (1:9)				
放射性核種	^{14}C						^{14}C				
定量(対象)物質/定量法	放射能(^{14}C) / HPLC-RAD						放射能(^{14}C) / HPLC-RAD				
各代謝物の放射能(血漿：試料中放射能に対する%、尿・糞・胆汁：投与放射能に対する%)											
試料	血漿			胆汁 [a]	尿 [a]	糞 [a]	血漿		胆汁 [a]	尿 [a]	糞 [a]
測定時間(h)	0.25, 0.5[d]	1, 2 [d]	4, 8 [d]	0-24	0-24	0-72	1, 2 [d]	4, 8 [d]	0-24	0-24	0-48
M3	5	−	−	1	1	−	4	< 1	< 1	< 1	2
M4	−	−	−	−	−	−	1	3	−	−	−
M6	−	−	−	1	< 1	−	−	−	< 1	< 1	−
M7	5	8	8	−	−	−	18	20	−	1	−
M17	8	8	7	2	< 1	< 1	10	14	1	< 1	1
M22	−	−	−	1	−	−	5	6	< 1	1	−
M26	−	−	−	−	−	−	−	−	1	−	−
M27	−	−	−	1	−	−	−	−	1	−	−
M28	−	−	−	2	−	−	−	−	1	−	−
M29	−	−	−	1	−	−	−	−	< 1	−	−
M30	−	−	−	2	−	−	−	−	1	−	−
M31	9	7	5	18	−	−	6	2	21	< 1	−
M32	−	−	−	2	−	−	−	−	1	−	−
M33	−	−	−	−	−	−	−	−	−	< 1	−
M34	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	−
Others[b]	−	−	−	4	4	−	−	−	< 1	1	4
ビベグロン	50	42	50	8	22	7	41	31	7	7	30
Total[c]	NA	NA	NA	43	27	7	NA	NA	34	11	37

a：合計回収率の 85%以上を回収する時間範囲とした　b：試料中の放射能存在比率が 5%以下の化合物を合計した量

c：各代謝物の放射能存在比率(投与放射能に対する各試料中放射能の%)を合計した量(投与量に対して 1%以下の代謝物は合計に含めない)　d：2 時点の試料をプール

−：検出限界未満　NA：not available

2.6.5.11　薬物動態試験：その他の代謝試験

被験物質：ビベグロン

試験番号：-

資料番号：4.2.2.4-6

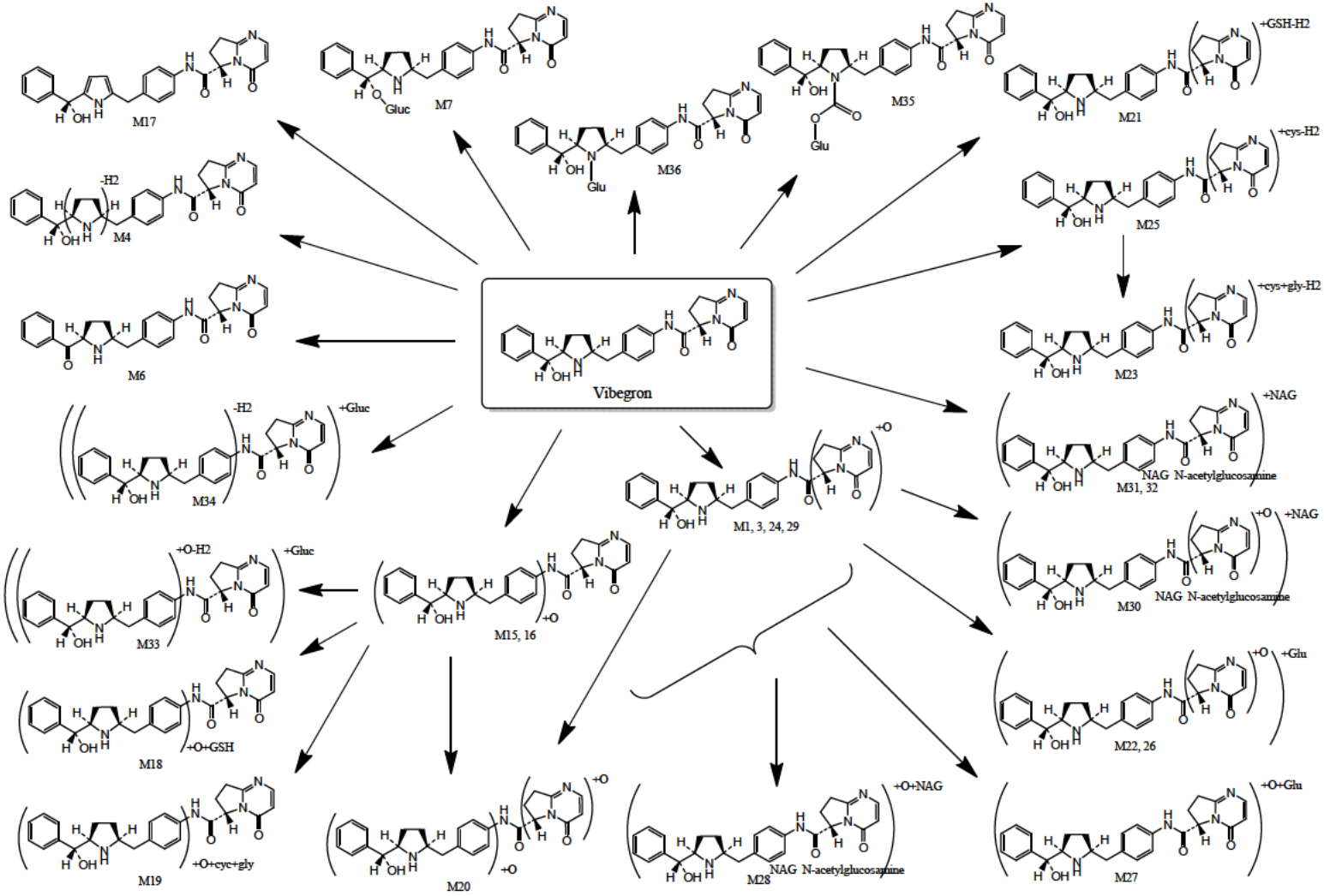
試験系	*in vivo*		
動物種/系統/性別/動物数	マウス/ICR 系/雄/ 2		
投与方法/投与量(mg/kg)	経口投与/ 100		
溶媒	PEG400:H_2O (1:9)		
定量(対象)物質/定量法(半定量的)	ビベグロン、M35、M36 /LC-MS/MS 及び HPLC-UV		
試料	血漿		
薬物動態パラメータ	C_{max} (μmol/L)	t_{max} (h)	AUC_{last}[a] (μmol·h/L)
ビベグロン	15.8	1.5	51.3
M35	0.466	0.8	1.07
M36	5.05	1.5	12.5

平均値、n = 2

a：t = 8 h (ビベグロン), t = 4 or 8 h (M35), t = 4 h (M36)

2.6.5.12　薬物動態試験：推定代謝経路

ビベグロンの代謝経路



4.2.2.4-2　Figure 3 及び 4.2.2.4-3 Figure1 及び 2 を改変

2.6.5.13　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

2.6.5.13.1　チトクロム P450 分子種に対する阻害作用

被験物質：ビベグロン
試験番号：PK002
資料番号：4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*		
試料	ヒト肝ミクロソーム		
検討濃度	0.03～100 μmol/L の間で 8 点設定(ビベグロン)		
定量法	LC-MS/MS		
CYP	指標とした反応	IC_{50} (μmol/L)	
		阻害剤	ビベグロン
1A2	Phenacetin *O*-Deethylation	0.0088 (α-Naphthoflavone)	>100
2B6	Bupropion Hydroxylation	0.82 (Ticlopidine)	>100
2C8	Amodiaquine *N*-Deethylation	0.14 (Montelukast)	>100
2C9	Diclofenac 4'-Hydroxylation	0.82 (Sulfaphenazole)	>100
2C19	*S*-Mephenytoin 4'-Hydroxylation	0.18 (Benzylnirvanol)	>100
2D6	Dextromethorphan *O*-Demethylation	0.077 (Quinidine)	>100
3A4	Midazolam 1'-Hydroxylation	0.031 (Ketoconazole)	>100
3A4	Testosterone 6β-Hydroxylation	0.025 (Ketoconazole)	>100

4.2.2.4-1 Table 1 を改変

2.6.5.13.2　CYP3A4 の時間依存的阻害作用

被験物質：ビベグロン
試験番号：PK002
資料番号：4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*	
試料	ヒト肝ミクロソーム	
指標とする反応	Testosterone 6β-hydroxylation	
定量方法	LC-MS/MS	
被験物質	濃度(μmol/L)	k_{obs} (min^{-1})
ビベグロン	10	0.002
	50	0.006
溶媒対照(methanol)	10	0.003
陽性対照(Mifepristone)	10	0.08

k_{obs}：不活性化速度定数

2.6.5.13.3　CYP3A4 の誘導能

被験物質：ビベグロン
試験番号：PK002
資料番号：4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*												
試料	凍結肝細胞												
曝露時間	48 時間(被験物質溶液交換頻度：24 時間毎)												
測定法	LC-MS/MS (Testosterone 6β-hydroxylase activity) リアルタイム PCR (mRNA)												
誘導剤 (被験物質)	添加濃度 (μmol/L)	Donor 1				Donor 2				Donor 3			
		hCYP3A4 mRNA		Testosterone 6β-hydroxylase activity		hCYP3A4 mRNA		Testosterone 6β-hydroxylase activity		hCYP3A4 mRNA		Testosterone 6β-hydroxylase activity	
		Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]
Rifampicin	10	13.9	100.0	9.1	100.0	12.0	100.0	4.8	100.0	27.8	100.0	12.1	100.0
ビベグロン	0.1	1.2	1.7	0.7	n.r.	1.0	n.r.	0.9	n.r.	1.3	1.1	1.2	1.5
	0.5	1.1	0.7	0.6	n.r.	0.6	n.r.	0.8	n.r.	1.5	1.8	1.1	0.7
	1	1.4	2.9	0.6	n.r.	0.9	n.r.	0.9	n.r.	1.5	1.8	1.1	0.9
	5	1.3	2.4	0.6	n.r.	1.1	0.9	0.7	n.r.	1.0	0.0	0.9	n.r.
	10	0.9	n.r.	0.5	n.r.	0.9	n.r.	0.6	n.r.	0.7	n.r.	0.7	n.r.
	20	1.0	0.2	0.4	n.r.	0.8	n.r.	0.5	n.r.	0.9	n.r.	0.8	n.r.

a：溶媒対照に対する増加倍率の平均値.
b：溶媒対照で補正した陽性対照(Rifampicin)に対する誘導率
n.r.：溶媒対照以下の値のため欠損値

2.6.5.13.4　CYP1A2 の誘導能

被験物質：ビベグロン

試験番号：PK002

資料番号：4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*												
試料	凍結肝細胞												
曝露時間	48 時間(被験物質溶液交換頻度：24 時間毎)												
測定法	LC-MS/MS (Phenacetin *O*-deethylation activity) リアルタイム PCR (mRNA)												
誘導剤 (被験物質)	添加濃度 (μmol/L)	Donor 1				Donor 2				Donor 3			
		hCYP1A2 mRNA		Phenacetin *O*-deethylation Activity		hCYP1A2 mRNA		Phenacetin *O*-deethylation Activity		hCYP1A2 mRNA		Phenacetin *O*-deethylation Activity	
		Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]
Omeprazole	50	244.6	100.0	43.0	100.0	73.2	100.0	19.1	100.0	235.9	100.0	30.6	100.0
ビベグロン	0.1	0.8	n.r.	1.1	0.2	0.8	n.r.	1.1	0.6	0.9	0.0	1.2	0.7
	0.5	0.7	n.r.	1.0	n.r.	0.8	n.r.	1.0	0.0	1.1	0.0	1.5	1.6
	1	1.3	0.1	0.9	n.r.	0.7	n.r.	1.3	1.5	1.3	0.1	0.9	n.r.
	5	1.1	0.0	0.8	n.r.	0.9	n.r.	1.0	0.0	1.0	0.0	1.4	1.3
	10	0.9	n.r.	0.7	n.r.	0.8	n.r.	1.2	1.1	0.8	n.r.	1.3	1.1
	20	0.9	0.0	1.0	0.1	1.1	0.1	1.1	0.8	1.0	0.0	1.7	2.3

a：DMSO 含有溶媒対照に対する増加倍率の平均値.

b：溶媒対照で補正した陽性対照(Omeprazole)に対する誘導率

n.r.：溶媒対照以下の値のため欠損値

2.6.5.13.5　CYP2B6 の誘導能

被験物質：ビベグロン
試験番号：KP08F[redacted]02
資料番号：4.2.2.6-4

試験系	*in vitro*						
試料	凍結肝細胞						
曝露時間	48 時間(被験物質溶液交換頻度：24 時間毎)						
測定法	リアルタイム PCR (mRNA)						
誘導剤 (被験物質)	添加濃度 (μmol/L)	Donor 1		Donor 2		Donor 3	
		hCYP2B6 mRNA		hCYP2B6 mRNA		hCYP2B6 mRNA	
		Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]
Phenobarbital	50	9.39	100.0	14.44	100.0	7.35	100.0
ビベグロン	0.3	1.16	1.9	0.76	-1.8	0.80	-3.2
	1	1.03	0.4	0.69	-2.3	0.82	-2.9
	3	0.94	-0.8	0.79	-1.6	0.96	-0.6
	10	1.10	1.2	0.78	-1.6	1.12	1.9
	30	1.48	5.8	0.98	-0.1	1.04	0.6

a：DMSO 含有溶媒対照に対する増加倍率の平均値.
b：溶媒対照で補正した陽性対照(Phenobarbital)に対する誘導率

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄

2.6.5.14.1　尿糞中累積排泄率

被験物質：[^{14}C]ビベグロン
試験番号：PK014
資料番号：4.2.2.4-3

試験系	*in vivo*											
動物種/系統	ラット/ SD (胆管カニューレ処置)											
性別(雄/雌) / 動物数	雄/各 3											
投与方法	静脈内投与						経口投与					
投与量(mg/kg)	5						10					
溶媒/投与形態	EtOH:PEG400:50 mmol/L sodium acetate buffer (2:5:3) / 溶液						EtOH:0.5% HPMC (1:9) / 溶液					
放射性核種	^{14}C						^{14}C					
定量(対象)物質	総放射能						総放射能					
定量法	LSC						LSC					
	排泄率(投与放射能に対する%)						排泄率(投与放射能に対する%)					
測定試料	胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	ケージ拭取り	総排泄率	胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	ケージ拭取り	総排泄率
0 - 4 時間	11.3	21.9	14.3	1.6	1.6	86.7	8.6	13.8	29.9	1.1	0.2	85.7
4 - 8 時間	7.3						9.3					
8 - 24 時間	8.8	9.4					6.2	9.6				
24 - 48 時間	2.1	2.6	3.7				1.5	1.9	2.1			
48 - 72 時間	0.5	0.8	0.8				0.4	0.5	0.5			
0 - 72 時間	30.0	34.7	18.9	3.2			25.9	25.9	32.6	1.3		

平均値、n = 3

2.6.5.13.1　尿糞中累積排泄率(続き)

被験物質：[^{14}C]ビベグロン
試験番号：PK014
資料番号：4.2.2.4-3

試験系	*in vivo*									
動物種/系統	サル/カニクイザル(胆管カニューレ処置)									
性別(雄/雌)/動物数	雄/各 2 又は 3									
投与方法	静脈内投与					経口投与				
投与量(mg/kg)	0.5					25				
溶媒	EtOH:PEG400: H_2O (2:5:3)					EtOH:0.5% HPMC (1:9)				
放射性核種	^{14}C					^{14}C				
定量(対象)物質	総放射能					総放射能				
定量法	LSC					LSC				
	排泄率(投与放射能に対する%)					排泄率(投与放射能に対する%)				
測定試料	胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	総排泄率	胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	総排泄率
0 - 4 時間	23.1	22.9	2.9	1.6	86.6	21.9	8.8	20.4	0.9	81.4
4 - 8 時間	8.8					9.0				
8 - 24 時間	9.8	4.6				4.7	3.1			
24 - 48 時間	3.5	2.4	2.9			1.3	1.2	15.2		
48 - 72 時間	1.3	1.3	1.6			0.4	0.3	6.2		
0 - 72 時間	46.6	31.1	7.4	1.6		25.4	13.4	41.7	0.9	

平均値、n = 2 又は 3

2.6.5.14.2　腸肝循環

被験物質：[^{3}H]ビベグロン
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.5-1

試験系	*in vivo*						
動物種/系統	ラット / SD (胆管カニューレ処置)						
性別(雄/雌) /動物数	雄 / 3 (胆汁採取時：雄/3)						
給餌	絶食						
溶媒	胆汁投与液(胆汁採取時：10% SDS 及び 0.5% MC 水溶液の混液)						
投与方法	十二指腸内投与(胆汁採取時：経口投与)						
投与量	1 mL/約 0.044 MBq / body (胆汁採取時：10 mg/14.8 MBq/kg)						
試料	胆汁、尿、糞、消化管内容物、ケージ洗浄液、屍体						
放射性核種 /比放射能	^{3}H / 688 GBq/mmol						
定量(対象)物質	総放射能						
定量法	LSC						
	累積排泄率 (胆汁投与液の総放射能に対する%)						
測定試料	胆汁	尿	糞	消化管内容物	ケージ洗浄液	屍体	総排泄率
0 – 8 時間	5.1	4.0	40.3	1.6	0.0	2.3	98.4
0 – 24 時間	7.2	6.1					
0 – 48 時間	7.5	7.3	79.7				

平均値、n = 3

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1　排泄トランスポーターの基質性

2.6.5.15.1.1　P-gp 基質性の検討(*in vitro*)

被験物質：ビベグロン

試験番号：PK002

資料番号：4.2.2.4-1

試験系	*in vitro*				
細胞種	LLC-PK1 細胞、LLC-MDR1 細胞、LLC-Mdr1a 細胞				
測定方法	LC-MS/MS				
基質	濃度 (μmol/L)	P_{app} B-A / P_{app} A-B ratio			$P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)
		LLC-PK1	LLC-MDR1	LLC-Mdr1a	LLC-PK1
ビベグロン	5	2.4	2.4	1.8	2.4
Verapamil (陽性対照)	1	1.2	5.8	6.2	39

P_{app}：見かけの透過係数

P_{app} A-B：apical 側から basal 側への見かけの透過係数

P_{app} B-A：basal 側から apical 側への見かけの透過係数

2.6.5.15.1.2　P-gp 基質性の検討(*in vivo*)

被験物質：ビベグロン

試験番号：PK003

資料番号：4.2.2.6-2

試験系	*in vivo*			
動物種	CF-1 マウス(野生型、P-gp 欠損型)			
投与量	2 mg/kg			
投与媒体	0.5% MC			
被験物質	ビベグロン			
測定方法	LC-MS/MS			
	時間 (h)	血漿中濃度 (nmol/L)	脳中濃度 (nmol/L)	脳/血漿濃度比
野生型	2	37.2	BLQ	—
	4	10.9	BLQ	—
	8	7.9	BLQ	—
P-gp 欠損型	2	179.5	42.5	0.2
	4	91.8	66.2	0.7
	8	58.6	53.9	0.9

平均値、n = 3

BLQ：定量下限未満(<15.9 nmol/L、脳中濃度)

—：Not applicable

2.6.5.15.1.3　BCRP 基質性

被験物質：[^{3}H]ビベグロン
試験番号：PK007
資料番号：4.2.2.6-3

試験系	*in vitro*
細胞膜ベシクル	ヒト BCRP を発現させた Spodoptera Frungiperda (Sf9)の細胞膜ベシクル
基質/濃度	[^{3}H]ビベグロン/ 1 μmol/L
陽性対照	[^{3}H] Methotrexate
溶媒	0.25 mol/L sucrose, 10 mmol/L Tris-HCl buffer (pH7.4), 10 mmol/L $MgCl_2$
反応条件	タンパク濃度：2 mg protein/mL、ATP の有り無し
結果	コントロールベシクルに比較して、BCRP を発現しているベシクルにおける[^{3}H]ビベグロンの取込みには、ATP 依存性や、顕著な増加は見られなかった。当該試験の結果からは、ビベグロンは BCRP の基質ではないと考えられた。なお、[^{3}H] Methotrexate は BCRP 発現ベシクルにおいて、ATP 依存性が見られており、試験系は適切であることが確認できた。

2.6.5.15.2　排泄トランスポーターの阻害能

2.6.5.15.2.1　P-gp 阻害能

被験物質：ビベグロン
試験番号：300975124
資料番号：4.2.2.6-1

試験系	*in vitro*			
細胞種	LLC-PK1 細胞、LLC-MDR1 細胞			
基質/濃度	[^{3}H] Digoxin / 0.1 µmol/L			
阻害剤濃度(µmol/L)	P_{app} B-A / P_{app} A-B Ratio		% Net Transport	% of Control
	LLC-PK1 細胞	LLC-MDR1 細胞		
No inhibitor	2.7	14.5	4.98%	100.0%
0.3	—	15.5	4.67%	93.7%
1	—	15.2	4.09%	82.1%
3	—	16.3	4.22%	84.7%
10	—	13.8	4.00%	80.4%
30	—	13.0	5.47%	109.8%
100	—	14.8	5.02%	100.7%
300	—	13.4	4.70%	94.3%
10 µmol/L cyclosporine (Positive Control)	—	1.8	1.45%	29.0%

Inhibitor：ビベグロン
—：Not applicable
P_{app} A-B：apical 側から basal 側への見かけの透過係数
P_{app} B-A：basal 側から apical 側への見かけの透過係数

2.6.5.15.2.2　BCRP 阻害能

被験物質：ビベグロン
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.6-5

試験系	*in vitro*				
細胞	ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞				
基質/濃度	[^{3}H] Prazosin / 0.01 μmol/L				
陽性対照	Ko143				
溶媒	10 % Fetal bovine serum を含む Dulbecco's modified Eagle's medium-low glucose				
反応条件	細胞数：1.25×10^{5}cell/well、反応時間：1 時間				
阻害剤濃度. (μmol/L)	BCRP/MDCK cells	Mock/MDCK cells	NFR	Remaining activity (%)	Inhibition (%)
	$P_{app, B\ to\ A}/P_{app, A\ to\ B}$	$P_{app, B\ to\ A}/P_{app, A\ to\ B}$			
No inhibitor	7.22	1.07	6.75	100.0	–
1	8.10	1.09	7.43	111.8	−11.8
3	7.83	1.17	6.69	99.0	1.0
10	8.04	1.16	6.93	103.1	−3.1
30	7.68	1.16	6.62	97.7	2.3
100	8.52	1.17	7.28	109.2	−9.2
300	8.51	1.09	7.81	118.4	−18.4
0.1 μmol/L Ko143 (Positive Control)	1.26	1.32	0.955	−0.8	100.8

Inhibitor：ビベグロン
P_{app}：見かけの透過係数
P_{app} A-B：apical 側から basal 側への見かけの透過係数
P_{app} B-A：basal 側から apical 側への見かけの透過係数

2.6.5.15.2.3　MATE1 阻害能

被験物質：ビベグロン
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.6-6

試験系	*in vitro*			
細胞	ヒト MATE1 を発現させた HEK293 細胞			
基質/濃度	[^{14}C] Metformin / 10 μmol/L			
溶媒	Hanks' balanced salt solution (pH8.5)			
反応条件	反応時間：5 分間			
阻害剤濃度. (μmol/L)	Uptake clearance (μL/min/mg protein)		% of control	IC_{50} (μmol/L)
	Control cells	MATE1-expressing cells		
No inhibitor	0.153	6.13	100.0	
0.3	0.136	5.12	83.4	6.54
1	0.169	5.13	83.0	
3	0.122	3.76	60.9	
10	0.136	2.72	43.2	
30	0.0999	1.71	26.9	
100	0.105	0.882	13.0	
0.03–10 μmol/L Cimetidine (Positive Control)				1.02

Inhibitor：ビベグロン

2.6.5.15.2.4　MATE2-K 阻害能

被験物質：ビベグロン
試験番号：[redacted]
資料番号：4.2.2.6-6

試験系	*in vitro*			
細胞	ヒト MATE2-K を発現させた HEK293 細胞			
基質/濃度	[^{14}C] Metformin / 10 μmol/L			
溶媒	Hanks' balanced salt solution (pH8.5)			
反応条件	反応時間：5 分間			
阻害剤濃度. (μmol/L)	Uptake clearance (μL/min/mg protein)		% of control	IC_{50} (μmol/L)
	Control cells	MATE2-K-expressing cells		
No inhibitor	0.175	3.25	100.0	
0.3	0.157	3.40	105.5	84.7
1	0.192	3.17	96.8	
3	0.166	3.39	104.8	
10	0.158	2.83	86.9	
30	0.120	2.49	77.1	
100	0.111	1.44	43.2	
0.3–100 μmol/L Cimetidine (Positive Control)				6.20

Inhibitor：ビベグロン

2.6.5.15.3　取り込みトランスポーター基質性

被験物質：ビベグロン

試験番号：PK007

資料番号：4.2.2.6-3

試験系	*in vitro*
細胞種	各種トランスポーターを発現させた MDCKII 細胞又は CHO-K1 細胞
基質/濃度	[^{3}H]ビベグロン / 1 μmol/L
陽性対照	OAT1：[^{3}H] PAH、OAT3：[^{3}H] ES、OCT2：[^{14}C] TEA
溶媒	Hank's Balanced Salt Solution with 10 mmol/L HEPES, pH 7.4
反応条件	細胞数：0.4×10^{6}cell/well、反応時間：10 分(OAT1、OAT3、OCT2)
結果	OAT1　：OAT1 を発現した MDCKII 細胞と発現していない MDCKII 細胞との間で、[^{3}H]ビベグロンの取込みは顕著な違いを示さなかった。なお、[^{3}H] PAH の取込みは、明らかな差が認められたので、試験系は適切であることが確認された。 OAT3　：OAT3 を発現した MDCKII 細胞と発現していない MDCKII 細胞との間で、[^{3}H]ビベグロンの取込みは顕著な違いを示さなかった。なお、[^{3}H] ES の取込みは、明らかな差が認められたので、試験系は適切であることが確認された。 OCT2　：OCT2 を発現した CHO-K1 細胞と発現していない CHO-K1 細胞との間で、[^{3}H]ビベグロンの取込みはわずかな差を示した。しかし、非発現の CHO-K1 細胞での取り込みが見られたため、評価できなかった。なお、[^{14}C] TEA の取込みは、明らかな差が認められたので、試験系は適切であることが確認された。

2.6.5.15.4　取り込みトランスポーター阻害能

被験物質：ビベグロン
試験番号：PK007
資料番号：4.2.2.6-3

試験系	*in vitro*
細胞種	各種トランスポーターを発現させた MDCKII 細胞又は CHO-K1 細胞
阻害剤/濃度	ビベグロン/ 1-100 μmol/L
典型基質	OATP1B1:[^{3}H] Pitavastatin、OATP1B3:[^{3}H] BSP、OAT1：[^{3}H] Cidofovir、OAT3：[^{3}H] ES、OCT1 及び OCT2：[^{14}C] Metformin
溶媒	Hank's Balanced Salt Solution with 10 mmol/L HEPES, pH 7.4
反応条件	細胞数：0.4×10^{6}cell/well、反応時間：5 分(OATP1B1、OATP1B3)又は 10 分(OAT1、OAT3、OCT1、OCT2)
結果	OATP1B1　：ビベグロン 100 μmol/L においても、OATP1B1 を介する[^{3}H] Pitavastatin の取込みの阻害は認められなかった。なお、10 μmol/L Cyclosporin A にて、[^{3}H] Pitavastatin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OATP1B3　：ビベグロン 100 μmol/L においても、OATP1B3 を介する[^{3}H] BSP の取込みの阻害は認められなかった。なお、10 μmol/L Cyclosporin A にて、[^{3}H] BSP の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OAT1　　：ビベグロン 100 μmol/L においても、OAT1 を介する[^{3}H] Cidofovir の取込みの阻害は認められなかった。なお、1000 μmol/L Probenecid にて、[^{3}H] Cidofovir の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OAT3　　：ビベグロン 100 μmol/L においても、OAT3 を介する[^{3}H] ES の取込みの阻害は認められなかった。なお、1000 μmol/L Probenecid にて、[^{3}H] ES の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OCT1　　：ビベグロンは、OCT1 を介する[^{14}C] Metformin の取込みを阻害し、そのときの IC_{50} は 23.3±2.9 μmol/L であった。なお、100 μmol/L Quinidine にて、[^{14}C] Metformin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。 OCT2　　：ビベグロンは、OCT2 を介する[^{14}C] Metformin の取込みを阻害し、そのときの IC_{50} は 36.1±5.7 μmol/L であった。なお、100 μmol/L Quinidine にて、[^{14}C] Metformin の取込みは完全に阻害されたので、試験系は適切であることが確認された。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当試験なし