

2.6.4 薬物動態試験の概要文

目 次

目 次	2
表一覧	3
図一覧	3
略号一覧	4
1 まとめ	5
1.1 吸収, バイオアベイラビリティ, 及び薬物動態	5
1.2 分布	6
1.3 代謝	7
1.4 排泄	8
1.5 薬物相互作用	8
1.5.1 トランスポーター	8
1.5.2 代謝	10
2 分析法	12
2.1 同位体標識ビルダグリプチン	12
2.2 放射能の分析	13
2.3 未変化体の分析	13
2.4 代謝物の同定及び構造解析	14
3 吸収, バイオアベイラビリティ, 及び薬物動態	14
4 分布	19
4.1 組織及び臓器分布	19
4.2 血漿蛋白結合及び血球分布	19
4.3 胎盤移行	20
4.4 乳汁移行	20
5 代謝	20
5.1 <i>In vivo</i> 代謝	21
5.2 <i>In vitro</i> 代謝	28
6 排泄	29
7 薬物相互作用	30
7.1 トランスポーター	30
7.1.1 <i>In vitro</i> トランスポーター試験	30
7.1.2 <i>In vivo</i> トランスポーター試験	33

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

7.2	代謝	34
7.2.1	酵素阻害	34
7.2.2	酵素同定	35
7.2.3	酵素誘導	35
8	その他の薬物動態試験	36
9	参考資料	36

表一覧

Table 1-1	ビルダグリプチンの薬物動態及びトキシコキネティクス試験...	11
Table 3-1	種々の動物種に単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ	16
Table 3-2	種々の動物種に単回静脈内投与後の血漿中ビルダグリプチン濃度の薬物動態パラメータ	17
Table 3-3	種々の動物種に単回経口投与後の血漿中ビルダグリプチン濃度の薬物動態パラメータ	18
Table 5-1	種々の動物種にビルダグリプチンを経口投与したときの代謝物	21
Table 5-2	種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿 AUC%	24
Table 5-3	種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口投与したときの尿中代謝物	25
Table 5-4	種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口投与したときの糞中代謝物	26
Table 5-5	薬物動態試験における動物血漿中のヒト血漿代謝物曝露	27
Table 5-6	NOAEL における動物血漿中のヒト血漿代謝物曝露量外挿値	27
Table 6-1	種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口又は静脈内投与したときの未変化体及び総放射能排泄率	29

図一覧

Figure 2-1	メチレン- ¹⁴ C 及びカルボニル- ¹⁴ C ビルダグリプチンの化学構造	13
Figure 2-2	[¹³ C ₅ , ¹⁵ N]ビルダグリプチンの化学構造	13
Figure 5-1	すべての動物種におけるビルダグリプチンの代謝経路	23

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

略号一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the concentration-time curve (time 0 to last measurable time point)	薬物濃度－時間曲線下面積（ゼロ時点～測定可能な最終時点）
AUC _{0-inf}	area under the concentration-time curve (time 0 to infinity)	薬物濃度－時間曲線下面積（ゼロ時点～無限大）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
CL	clearance	クリアランス
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum drug concentration	最高薬物濃度
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
i.p.	intraperitoneal	腹腔内投与
i.v.	intravenous	静脈内投与
DPP-4	dipeptidylpeptidase-IV	ジペプチジルペプチダーゼ－4
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法
MRP	multi drug resistance associate protein	多剤耐性関連蛋白
NOAEL	no observed adverse effect	無毒性量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポータ
PB	phenobarbital	フェノバルビタール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PXR	pregnaneX receptor	プレグナン X 受容体
RIF	rifampicin	リファンピシン
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{max}	time taken to reach maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
UGT	uridinediphosphate glucuronic acid transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
V _{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
V _z	distribution volume at terminal elimination	終末消失相における分布容積

1 まとめ

ビルダグリプチンの吸収、分布、代謝、及び排泄は、主に $[^{14}\text{C}]$ 標識体を用いた *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験によって検討した。

2 項の分析法には、ビルダグリプチンの検討で使用した放射性標識化合物、動物試験、並びに生体試料中でのビルダグリプチン及びその代謝物の定量及び構造解析に用いた方法について記載した。

薬物動態の検討には、CD-1 マウス、HanWistar ラット、Long Evans hooded 有色ラット、Fischer344 DPP-4 欠損及び正常ラット、ビーグル犬、カニクイザル、及びニュージーランドホワイトウサギを使用した。各動物は、適切な飼育ケージに入れ、飼料と水を自由に摂取させた。動物には、Table 1-1に示した用量の経口又は静脈内投与を実施した。また、ヒトを対象とした臨床試験から得られた結果についても (Table 1-1) 、比較のために記載した。

投与後、各動物種から、経時的に血液又は血漿試料を採取するとともに、尿及び糞試料を採取した。マウスについては、採取した血液又は血漿試料をプールして使用した。乳汁試料 [Table 2.6.5.13D-R-00061-01] は分娩後のラットから採取した。有色ラット及び妊娠ラットの放射能分布は、全身オートラジオグラフィーにより定量的に検討した [Table-2.6.5.5A-R-000596] , [Table-2.6.5.5B-R-00029-1] , [Table-2.6.5.7-R-0000252] , [Table 2.6.5.5C-R-0000973]。ラット、イヌ、及びヒト血漿蛋白質へのビルダグリプチンの結合率は *in vitro* で限外濾過法により測定した [Table 2.6.5.6A-R-0001851]。ヒト血漿中の主代謝物である LAY151 (M20.7, 加水分解代謝物) のヒト血漿蛋白結合率も測定した [Table 2.6.5.6B-R-0001029]。

1.1 吸収、バイオアベイラビリティ、及び薬物動態

ビルダグリプチンは、すべての動物種において $t_{\max}=0.5\sim1.6$ 時間で速やかに吸収された。また、ビルダグリプチンの吸収率は高く、良好なバイオアベイラビリティ (45%~100%) が認められた [Table 2.6.5.3A-R-0000297-01] , [Table 2.6.5.3B-R-0000297-01] , [Table 2.6.5.3A-R-000182-03] , Table 2.6.5.3B-R-000182-03] , [Table 2.6.5.3A-R-000598-3] , [Table 2.6.5.3B-R-000598-3] , [Table 2.6.5.3A-R-0000296-01] , [Table 2.6.5.3B-R-0000296-01] , [Table 2.6.5.3A-R-0000850-02] , [Table 2.6.5.3B-R-0000850-02] , [Table 2.6.5.3A-R-000490-03] , [Table 2.6.5.3B-R-000490-03]。投与形態 (溶液、カプセルなど) は、ビルダグリプチンの吸収に影響しなかった。このことは、ビルダグリプチンが、水に対する溶解度が高く、Caco-2 膜透過性試験で中等度の透過性が認められたことと一致していた [Table 2.6.5.15A-Amendment No. 1 to R-0001519] , [Table 2.6.5.15A-R-0000315-01]。ヒトでの吸収率が高く (85%以上) 、バイオアベイラビリティが 85%であったことから、初回通過代謝は少ないことが示された [Table 2.6.5.3A-R-000490-03] , [Table 2.6.5.3B-R-000490-03] , [2.7.2 臨床薬理の概要文] , [2325 試験]。動物及びヒトのいずれにおいても、反復投与後の吸収は投与量及び投与頻度に依存せず、性差は認められなかった。ビルダグリプチンを静脈内投与したときの血漿/血液クリ

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

アランス (C_b/C_p 比=1) は、マウス、ラット、サル、イヌ、ウサギ、及びヒトでそれぞれ 3.5 L/h/kg, 2.9 L/h/kg, 1.4 L/h/kg, 1.3 L/h/kg, 1.6 L/h/kg, 及び 0.60 L/h/kg であり、それぞれ肝血流量 (Davies B and Morris T 1993) の 64.8%, 87.8%, 53.8%, 68.4%, 37.2%, 及び 50%であった。また、すべての動物種で分布容積が総体液量と比較して中等度～高値 (1.0～8.6 L/kg) を示したことから、組織に広範囲に分布することが示唆された。ビルダグリプチンの分布及び消失半減期は、ラットで 0.57 時間 (AUC の 82%) 及び 8.8 時間、イヌで 0.05 時間及び 0.9 時間 (AUC の 88%)、マウスで 0.26 時間 (AUC の 84%) 及び 1.5 時間、ウサギで 0.71 時間 (AUC の 94%) 及び 6.8 時間、サルで 0.84 時間 (AUC の 88%) 及び 4.9 時間であった。ヒトにビルダグリプチンを静脈内及び経口投与したときの終末相半減期は、動物と同様に短かったことから (1.6～2.8 時間)、本剤を反復投与しても蓄積する可能性は低いことが示唆された。このことは、ヒトにビルダグリプチンを 100 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復投与しても蓄積が認められなかったという臨床知見と一致していた[2.7.2 臨床薬理の概要文], [0102 試験]。

1.2 分布

ラット、イヌ、及びヒトにおいて、ビルダグリプチンは血漿と赤血球にほぼ等しく分布し、濃度依存性は認められなかった[Table 2.6.5.6A-R 1851]。ラット、イヌ、及びヒトにおけるビルダグリプチンの血漿蛋白結合率は低く (3.2%～9.3%)、血清蛋白結合率と血漿蛋白結合率はほぼ同等であった。主代謝物 LAY151 (M20.7) は、ヒト血漿蛋白にほとんど結合しなかった[Table 2.6.5.6B-R 1029]。ビルダグリプチン又は LAY151 (M20.7) の蛋白結合率が低かったことから、血漿蛋白結合における薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

[^{14}C]ビルダグリプチンを有色ラットに単回経口投与したとき、放射能は、有色ラットの組織に広く分布した[Table 2.6.5.5A-R 596]。100 mg/kg の用量で経口投与したとき、最も高い放射能濃度は投与 1～4 時間後に腎臓及び肝臓に認められた (血中濃度の 10～30 倍)。放射能濃度が血中濃度に比べて高かった組織 (10 倍未満) は、副腎、褐色脂肪、ハーダー腺、心臓、筋肉、脾臓、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、ブドウ膜であった。投与 48 時間後では、放射能はいずれの組織においても検出限界未満となった。[^{14}C]ビルダグリプチンを有色ラットに単回静脈内投与したとき、メラニン含有組織では高濃度の放射能が認められた。一方、脳放射能濃度が検出限界未満であったことから、ビルダグリプチンの血液脳関門透過性が低いことが示された。

組織分布パターンは正常ラットと妊娠ラットで類似していた[Table 2.6.5.7-R 10252]。妊娠ラットに経口投与した場合、母動物の肝臓、腎臓、脾臓、子宮、及び羊膜に最も高い組織中放射能濃度が認められた (血中濃度の 2.5～18 倍)。妊娠 17 日目の胎児において、脳、心臓、肝臓、及び肺に最も高い組織中放射能濃度が認められた (母動物の血中濃度の 3～5 倍)。投与 24 時間後までに、すべての胎児組織及び血中放射能濃度が最高値から 40%～80%低下したが、依然として母動物の血中濃度の 3～12 倍高い値を示した。

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

授乳中のラットに 150 mg/kg の用量で¹⁴C]ビルダグリプチンを単回経口投与したとき、未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められた[Table 2.6.5.13D-R 161-01]。AUC_{0-24h} 又は AUC_{0-inf} に基づく総放射能の乳汁:血漿 (M/P) 曝露比は約 4 であり、ラット乳汁中に血漿中より高濃度の未変化体が認められた。血漿及び乳汁中の代謝物プロファイルは類似していた。

1.3 代謝

すべての動物種において、ビルダグリプチンは主に代謝物として排泄された[Table 2.6.5.9A-R 00297-01], [Table 2.6.5.9B-R 00297-01], [Table 2.6.5.9C-R 182-03], [Table 2.6.5.9D-R 182-03], [Table 2.6.5.9I-R 598-3], [Table 2.6.5.9J-R 598-3], [Table 2.6.5.9G-R 00296-01], [Table 2.6.5.9H-R 00296-01], [Table 2.6.5.9K-R 00850-02], [Table 2.6.5.9L-R 00850-02], [Table 2.6.5.9M-R 490-03], [Table 2.6.5.9N-R 490-03], [Table 2.6.5.9O-R 490-03]。主代謝経路の 1 つは、すべての動物種においてシアノ基の加水分解によるカルボン酸代謝物 [LAY151 (M20.7)] 生成経路であった。LAY151 (M20.7) は DPP-4 活性に影響せず、薬理学的に不活性であった[2.6.2 薬理試験の概要文]。他の代謝経路は、アミド結合の加水分解により LBQ770 (M15.3, カルボン酸体) が生成する経路、アダマンチル環の水酸化 (M14.9), 及びグルクロン酸抱合 [BQS867 (M20.2)] などであった。すべての動物種において、代謝物プロファイルは静脈内投与後と経口投与後で類似していた。

ヒトで認められたすべての代謝物は、動物でも検出された。すべての動物種において、血漿中の主成分の 1 つは未変化体であった。マウス、ラット、イヌ、及びヒトにおける血漿中の主代謝物が LAY151 (M20.7) であったのに対して、ウサギでは LBQ770 (M15.3) であった。また、サルにおける主代謝物は BQS867 (M20.2) であり、総放射能 AUC の 71.5%を占めていた。マウスでは、この他に 2 種類の代謝物 M14.9 及び MG (親化合物のグルコース抱合体) が多く検出され、後者は他のいずれの動物種にも検出されなかった。排泄物中では、シアノ基の加水分解 [LAY151 (M20.7)] が主消失経路の 1 つであり、ラット、イヌ、サル、ウサギ、マウス、及びヒトでそれぞれ投与量の 23%~26%, 26%~32%, 6%~9%, 13%~22%, 11%~12%, 及び 57% を占めていた。その他の排泄物中の主代謝物は、イヌ、サル、ウサギ、及びマウスでそれぞれ LBQ770 (M15.3), BQS867 (M20.2), LBQ770 (M15.3), 及び MG であり、投与量の 10%~15%, 13%~19%, 25%~27%, 及び 7%~11%を占めていた。ヒトにおけるその他の消失経路は、アミド結合の加水分解 [LBQ770 (M15.3)], グルクロン酸抱合 [BQS867 (M20.2)], 水酸化 (M20.9, ジヒドロキシ代謝物), 及び酸化 (M21.6, 還開裂カルボン酸代謝物) であり、排泄物中にそれぞれ投与量の 3.7%, 4.4%, 1.0%, 及び 0.6%が含まれていた。

ヒト血漿中で認められた主要な代謝物 (LAY151, BQS867, LBQ770) について、動物の無毒性量 (NOAEL) におけるそれぞれの曝露量 (外挿値) とヒトに 100 mg を経口投与したときの曝露量を比較したところ、BQS867 (M20.2) の曝露量は、検討したすべての動物種において、ヒトに 100 mg を経口投与したときの曝露量より、1.2~15 倍高かった。また、LAY151 (M20.7) の

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

曝露量は、マウス、ラット、イヌ、及びウサギにおいてヒトに 100 mg を経口投与したときの曝露量より、2.0～7.8 倍高かったものの、サルにおいてはヒト曝露量の 0.14～0.15 倍であった。さらに、イヌ及びウサギにおける LBQ770 (M15.3) の曝露量はヒトに 100 mg を経口投与後の曝露量に比べて 25～195 倍高かったものの、サルにおいては、ヒト曝露量の 0.16～0.29 倍であった。

1.4 排泄

ヒトにおいて、放射能は主として腎臓を介して排泄され、尿中放射能排泄量は経口投与量の 85.4%を占めていた[Table 2.6.5.13H-R 490-03]。糞中放射能排泄量は投与量の 15%に相当し、尿と糞で完全に回収された。未変化体が尿中（投与量の 23%）及び糞中（投与量の 4.5%）に検出された。マウス、ラット、イヌ、ウサギ、及びサルを含むすべての動物種においても、尿中排泄が主な放射能排泄経路であり、静脈内投与した場合、それぞれ投与量の 61.7%, 47.6%, 72.4%, 81.1%, 及び 51.5%を占めていた[Table 2.6.5.13A-R 00297-01], [Table 2.6.5.13C-R 182-03], [Table 2.6.5.13F-R 598-3], [Table 2.6.5.13E-R 00296-01], [Table 2.6.5.13G-R 00850-02]。ビルダグリプチンを静脈内投与した場合、未変化体はマウス、ラット、及びサルで尿と糞の両方に排泄され、それぞれ総排泄量は約 38%, 41%, 及び 16%であった。イヌ及びウサギではそれぞれ投与量の約 19%及び 24%が尿中に排泄された。

1.5 薬物相互作用

1.5.1 トランスポータ

1.5.1.1 *In vitro* 試験

ビルダグリプチン及びその代謝物である LAY151 (M20.7) 及び BQS867 (M20.2) について、これらのトランスポータを介した薬物相互作用の可能性について検討した。Caco-2 膜透過性試験において、ビルダグリプチンは P-糖蛋白質 (P-gp) の基質であることが示された[Table 2.6.5.15A-Amendment No. 1 to R 01519], [Table 2.6.5.15A-R 00315-01], [Table 2.6.5.15B-R 00742]。Caco-2 細胞単層膜を用いた試験結果より、 $[^{14}\text{C}]$ ビルダグリプチンの見かけの膜透過性 (P_{app}) は中等度であった。また、LAY151 (M20.7) の見かけの膜透過性は低かった。ビルダグリプチンと LAY151 (M20.7) のいずれも、多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2) の基質でないことが示された。動物及びヒトにおけるビルダグリプチンの吸収率が高いことを考慮すると、P-gp に関与する薬物相互作用が吸収に影響する可能性は低いと考えられた。さらに、ビルダグリプチンは、主に代謝物として排泄され、未変化体の排泄量は比較的低い（ヒトにおける尿中排泄量 23%, 糞中排泄量 4.5%）ことから (Table 6-1), P-gp の阻害剤がビルダグリプチンの排泄に影響する可能性も低いと考えられた。

ビルダグリプチン, LAY151 (M20.7), 及び BQS867 (M20.2) が P-gp 若しくは乳癌耐性蛋白質 (BCRP) を過剰発現した細胞においてそれらを阻害する可能性について、フローサイトメトリ法を用いて検討した。[Table 2.6.5.15D-R 00298], [Table 2.6.5.15I-R 00631], [Table

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.5.15I-R [00633-01]。その結果、100 μ M の濃度までビルダグリプチン及びその代謝物の影響は認められず、*in vivo* でこれらの化合物が P-gp 若しくは BCRP による輸送に影響を及ぼす可能性は低いことが示された。この *in vitro* 試験結果は、ヒト薬物相互作用試験において、ビルダグリプチンがジゴキシン (P-gp 基質) の薬物動態に影響しなかったことと一致していた[2.7.2 臨床薬理の概要文]、[2332 試験]。さらに、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、200 μ M 以上の濃度まで MRP2 及び MRP4 の活性を阻害しなかった[Table 2.6.5.15E-R [00702]、[Table 2.6.5.15H-R [00741]。]

ビルダグリプチンと LAY151 (M20.7) のクリアランスにおけるヒト有機アニオントランスポーター (hOAT1 及び hOAT3) 、ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1 及び hOCT2) の影響について検討した [Table 2.6.5.15K-R [00684]、[Table 2.6.5.15J-R [00022]、[Table 2.6.5.15G-R [00739]。これらの試験結果より、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、これらのトランスポーターの阻害剤ではないことが示された。さらに、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、hOAT1、hOAT3、及び hOCT2 の基質でないことが示された。ビルダグリプチンは、hOCT1 の基質であったが、LAY151 (M20.7) は、基質とならなかった。P-gp の場合と同様に、hOCT1 の阻害剤はビルダグリプチンのクリアランスにおいて臨床的に重大な影響を与える可能性は低いと考えられた。

1.5.1.2 *In vivo* 試験

ラットにおいて、ビルダグリプチンと LAY151 (M20.7) の腎クリアランスは OATs の阻害剤であるプロベネシドの影響を受けなかったことより、これらは OATs の基質ではないと考えられた[Table 2.6.5.16A-R [00178]。LAY151 (M20.7) の腎クリアランスは、この試験における糸球体濾過率 (106 mL/h) 及び文献で報告されている値 (150~180 mL/h) (Gimemo 1996, Foote and Halstenson C 1998) と比較して大きな差はなかったことより、能動的な尿細管分泌は LAY151 (M20.7) のクリアランスにほとんど影響していないと考えられた。また、ビルダグリプチンの腎クリアランスについては、ラットの糸球体濾過率よりも 2 倍程度高かったことより、OATs 以外の腎トランスポーターがビルダグリプチンのクリアランスに影響していると考えられた。

ラットにおいて、ビルダグリプチンと LAY151 (M20.7) の腎クリアランスは、OCTs の阻害剤であるシメチジンの影響を受けなかった[Table 2.6.5.16B-R [00333]。シメチジン非存在下でビルダグリプチンの CL_R/GFR 比が 2.45 だったことより、尿細管分泌がビルダグリプチンの腎排泄に影響していると考えられた。しかしながら、LAY151 (M20.7) の CL_R/GFR 比はシメチジン非存在下で 1.45 であったことより尿細管分泌は LAY151 (M20.7) の腎排泄にほとんど影響しないことが示された。低用量と高用量にシメチジンを併用したとき、ビルダグリプチンの CL_R/GFR 比の変動は、対照群の $\pm 21\%$ 以内であったことより、ビルダグリプチンの腎排泄への OCTs の関与は低いと考えられた。LAY151 (M20.7) の CL_R/GFR 比はシメチジンの存在に関わらず大きな変動はなかった (13%以下) ことより、LAY151 (M20.7) は OCTs の基質ではないことが示された。

1.5.2 代謝

酵素阻害

ビルダグリプチン及びヒトでの主代謝物 [LAY151 (M20.7)] のヒトチトクローム P450 酵素活性又は UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 酵素活性阻害能について、プールしたヒト肝ミクロソームを用いて評価した [Table 2.6.5.12C-R-00326], [Table 2.6.5.12C-R-00739], [Table 2.6.5.12C-R-00492A], [Table 2.6.5.12C-R-00492B], [Table 2.6.5.12D-R-00493A], [Table 2.6.5.12D-R-00493B]。ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) のいずれについても、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, 及び CYP3A4/5 を含むチトクローム P450 酵素活性又は UGT1A1 酵素活性をほとんど阻害しなかった (IC_{50} 値 $>100 \mu M$)。ヒトに 50 mg の用量でビルダグリプチンを単回経口投与したときの血漿中における C_{max} (234 ng/mL, $0.77 \mu M$) が [0102 試験], これらの IC_{50} 値に比べてはるかに低いことから、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) はチトクローム P450 又は UGT1A1 によって代謝される併用薬の代謝クリアランスを阻害しないと考えられた。これらの *in vitro* 試験結果は、ヒト薬物相互作用試験において、ビルダグリプチンがシンバスタチン (CYP3A4), アムロジピン (CYP3A4) 又はワルファリン (CYP2C9) の薬物動態に影響しないことから確認された [2.7.2 臨床薬理の概要文], [2334 試験], [2333 試験], [2367 試験]。

酵素同定

ヒトにおいて、ビルダグリプチンは主として加水分解反応 (経口投与量の 57%) 及び未変化体の排泄 (経口投与量の 27.1%) を介して消失した。ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験 [Table 2.6.5.10B-R-001212] 及び DPP-4 欠損ラットを用いた *in vivo* 代謝試験 [Table 2.6.5.9E-R-00410-01], [Table 2.6.5.9F-R-00410-01] の結果より、シアノ基加水分解の約 20% が DPP-4 活性によるものである一方、ビルダグリプチンの加水分解にサイトゾル酵素も関与していると考えられた。また、ヒト肝ミクロソーム及び個々のチトクローム P450 アイソザイムを用いてビルダグリプチンの酸化的代謝について検討した結果 [Table 2.6.5.10C-R-00197], ビルダグリプチンのチトクローム P450 による代謝が代謝的に安定であったことから、ヒトでのビルダグリプチンの代謝クリアランスに、チトクローム P450 の基質及び阻害剤が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

酵素誘導

ビルダグリプチンの PXR 活性化能について、ヒト PXR CYP3A4 レポーター遺伝子アッセイ法を用いて *in vitro* で評価した [Table 2.6.5.12A-R-00659]。その結果、検討したいずれの濃度においても ($0.73 \sim 73 \mu M$)、ビルダグリプチンはヒト PXR を活性化しなかったことより、ビルダグリプチンが *in vivo* で PXR を介して CYP3A4 を誘導する可能性は低いと考えられた。

また、ビルダグリプチン ($1 \mu M$, $10 \mu M$, 及び $50 \mu M$) によるチトクローム P450, UGT1A1, ABCB1 (P-gp), 及び ABCC2 (MRP2) の酵素誘導について、ヒト非凍結初代肝細胞, ヒト凍結

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

初代肝細胞、及びヒト肝スライスの mRNA 量（リアルタイム-PCR）及び酵素活性（特異的プローム基質代謝）を測定して検討した[Table 2.6.5.12B-F, 01213]。その結果、ヒト初代肝細胞において、ビルダグリプチンは 50 μ M までの濃度範囲において チトクローム P450（CYP1A2, CYP2C8, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A）, UGT1A1, ABCB1（P-gp）, 及び ABCC2（MRP2）活性を概ね誘導しなかった。ビルダグリプチンは CYP2C9 の mRNA を誘導したものの、陽性対照であるリファンピシン（RIF）及びフェノバルビタール（PB）の 40%以内のレベルであり、CYP2C9 の酵素活性も上昇しなかった。これらのことより、ビルダグリプチンが、チトクローム P450 又は UGT1A1 酵素によって代謝される併用薬、若しくは ABCB1（P-gp）及び ABCC2（MRP2）によって能動輸送される併用薬のクリアランスを上昇させる可能性は低いと考えられた。

Table 1-1 ビルダグリプチンの薬物動態及びトキシコキネティクス試験

動物種	放射性トレーサー	投与量 (mg/kg)	投与形態	投与経路	投与期間	Source
マウス	^{14}C	125	溶液	静脈内	単回	[R 00297-01]
	^{14}C	250	溶液	経口	単回	[R 00297-01]
	—	50/日	溶液	経口	反復	7042]
	—	100/日	溶液	経口	反復	80160]
	—	250/日	溶液	経口	反復	80160] [7042]
	—	500/日	溶液	経口	反復	80160]
	—	750/日	溶液	経口	反復	7042]
	—	1000/日	溶液	経口	反復	80160]
	—	1500/日	溶液	経口	反復	7042]
ラット	^{14}C	100	溶液	静脈内	単回	[R 182-03]
	^{14}C	100	溶液	経口	単回	[R 182-03]
	—	25/日	溶液	経口	反復	7029]
	—	50/日	溶液	経口	反復	7074]
	—	150/日	溶液	経口	反復	7029]
	—	250/日	溶液	経口	反復	7074]
	—	500/日	溶液	経口	反復	7079]
	—	900/日	溶液	経口	反復	7029] [7074]
イヌ	^{14}C	3	溶液	静脈内	単回	[R 598-3]
	^{14}C	6	カプセル	経口	単回	[R 598-3]
	—	5/日	カプセル	経口	反復	70130] [7075]
	—	15/日	カプセル	経口	反復	70130]
	—	25/日	カプセル	経口	反復	7075]
	—	40/日	カプセル	経口	反復	70130]
	—	75/日	カプセル	経口	反復	7075]
ウサギ	^{14}C	15	溶液	静脈内	単回	[R 00296-01]
	^{14}C	30	溶液	経口	単回	[R 00296-01]
	—	15/日	溶液	経口	反復	7109]

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

動物種	放射性 トレーサー	投与量 (mg/kg)	投与形態	投与 経路	投与期間	Source
サル	—	50/日	溶液	経口	反復	[R 00850-02]
	—	150/日	溶液	経口	反復	[R 00850-02]
	¹⁴ C	20	溶液	静脈内	単回	[R 00850-02]
	¹⁴ C	40	溶液	経口	単回	[R 00850-02]
	—	0.3/日	溶液	経口	反復	[R 00850-02]
	—	1/日	溶液	経口	反復	[R 00850-02]
	—	3/日	溶液	経口	反復	[R 00850-02]
ヒト	¹⁴ C	20/日	溶液	経口	反復	[R 00850-02]
	¹⁴ C	100 mg	溶液	経口	単回	[R 00850-02]
	—	1.16 mg/kg ^a	溶液	経口	単回	[R 00850-02]
	—	25 mg	溶液	静脈内	単回	[2325 試験]
	—	0.37 mg/kg ^c	錠剤	経口	単回	[2325 試験]
	—	50 mg	錠剤	経口	単回	[2325 試験]
	—	0.74 mg/kg ^b	錠剤	経口	単回	[2337 試験]
	—	100 mg	錠剤	経口	単回	[2337 試験]
	—	50 mg ^d	カプセル	経口	反復	[0102 試験]
	—	100 mg ^e	カプセル	経口	反復	[0102 試験]

— 非標識体

^a 経口用量 100 mg, 平均体重 86 kg (n=4)。^b 経口用量 50 mg, 平均体重 68 kg (n=13)。^c 静脈内用量 25 mg, 平均体重 68 kg (n=13)。^d 50 mg 1 日 1 回投与。^e 100 mg 1 日 1 回投与。

2 分析法

2.1 同位体標識ビルダグリプチン

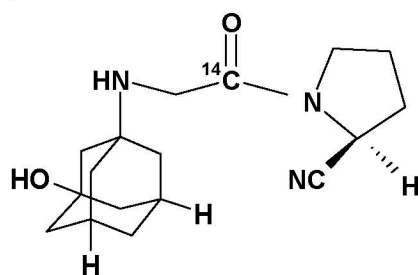
[¹⁴C]ビルダグリプチン及び安定同位体標識ビルダグリプチン[M+6]は Novartis Pharmaceuticals (East Hanover, NJ) で合成した。 [¹⁴C]ビルダグリプチンは、2 箇所の異なる位置[メチレン-¹⁴C 及びカルボニル-¹⁴C]で標識した (Figure 2-1)。合成は、出発原料として、bromo-1-[¹⁴C]acetyl bromide[R 00506]又は bromo-2-[¹⁴C]acetyl bromide[R 00506]を用いて実施した。いずれを用いた場合もプロリンアミドを標識ブロモアセチルブロミドでアシル化し、得られたブロモ化合物の脱水反応によりプロモニトリルを生成させた。塩基存在下、hydroxyadamantylamine を用いたプロモニトリルの誘導体化により合成し、これをフラッシュクロマトグラフィにより精製して [¹⁴C]ビルダグリプチンを得た。

ビルダグリプチンの安定同位体標識体[M+6]の化学構造を Figure 2-2 に示す[R 00608]。出発原料として[M+6]L-proline をメタノール中で Amberlyst 15 イオン交換樹脂 (陽イオン交換樹脂) に吸着させた。この樹脂表面上で、吸着 L-プロリンを吸着エステルに変換させ、

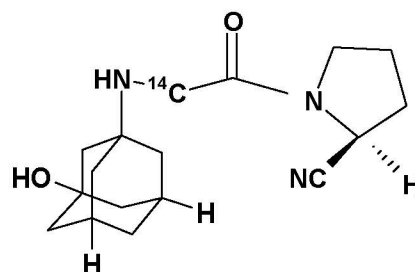
CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

メタノール中、アンモニアガスを用いて、アミド化して、標識プロリンアミド[M+6]を生成させた。残りの合成は ^{14}C ビルダグリプチンの調製と同じ方法で実施した。

Figure 2-1 メチレン- ^{14}C 及びカルボニル- ^{14}C ビルダグリプチンの化学構造

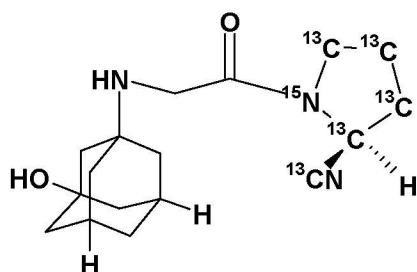


カルボニル- ^{14}C ビルダグリプチン



メチレン- ^{14}C ビルダグリプチン

Figure 2-2 $^{13}\text{C}_6, ^{15}\text{N}$ ビルダグリプチンの化学構造



[M+6]ビルダグリプチン

合成した ^{14}C -及び[M+6]-ビルダグリプチンは質量分析 (MS) 及びクロマトグラフィにより確認した[R032], [R0506], [R1735], [R0608]。高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 又は薄層クロマトグラフィ (TLC) により測定した ^{14}C ビルダグリプチンの放射化学的純度は 97% 以上であった。また, HPLC により測定した[M+6]ビルダグリプチンの純度は 96%以上であった。

2.2 放射能の分析

放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定した。試料の分析は適切なシンチレータ溶液を用いて、試料の一部を採取して直接計測するか、ホモジネートを調製した後に風乾し、試料燃焼装置を使用して燃焼したもの又は可溶化したものを計測した。一部の代謝物プロファイル実験では、マイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて HPLC により分画したフラクション中の放射能を測定した。

2.3 未変化体の分析

動物及びヒト生体試料中の未変化体濃度は, LC-MS/MS 法又は HPLC-放射能検出法により測定した [Table 2.6.5.2A-R00297-01], [Table 2.6.5.2A-R0182-03], [Table 2.6.5.2A-R0598-3], [Table 2.6.5.2A-R00296-01], [Table 2.6.5.2A-R00850-02], [Table 2.6.5.2B-R01525A], [Table 2.6.5.2C-R01525B], [Table 2.6.5.3A-R00410-01], [Table 2.6.5.3C-R00410-01], [Table

2.6.5.9A-R-00297-01], [Table 2.6.5.9B-R-00297-01], [Table 2.6.5.9C-R-0182-03], [Table 2.6.5.9D-R-0182-03], [Table 2.6.5.9E-R-00410-01], [Table 2.6.5.9F-R-00410-01], [Table 2.6.5.9G-R-00296-01], [Table 2.6.5.9H-R-00296-01], [Table 2.6.5.9I-R-0598-3], [Table 2.6.5.9J-R-0598-3], [Table 2.6.5.9K-R-00850-02], [Table 2.6.5.9L-R-00850-02], [Table 2.6.5.9M-R-0490-03], [Table 2.6.5.9N-R-0490-03], [Table 2.6.5.9O-R-0490-03]。

2.4 代謝物の同定及び構造解析

血漿及び尿糞中の代謝物の同定及び構造解析は LC-MS/MS 及び HPLC-放射能検出法により実施した[Table 2.6.5.9A-R-00297-01], [Table 2.6.5.9B-R-00297-01], [Table 2.6.5.9C-R-0182-03], [Table 2.6.5.9D-R-0182-03], [Table 2.6.5.9E-R-00410-01], [Table 2.6.5.9F-R-00410-01], [Table 2.6.5.9G-R-00296-01], [Table 2.6.5.9H-R-00296-01], [Table 2.6.5.9I-R-0598-3], [Table 2.6.5.9J-R-0598-3], [Table 2.6.5.9K-R-00850-02], [Table 2.6.5.9L-R-00850-02], [Table 2.6.5.9M-R-0490-03], [Table 2.6.5.9N-R-0490-03], [Table 2.6.5.9O-R-0490-03]。

3 吸収、バイオアベイラビリティ、及び薬物動態

検討したすべての動物種における放射能濃度の薬物動態パラメータをTable 3-1に、未変化体の薬物動態パラメータをTable 3-2及びTable 3-3に示す。

ビルダグリプチンは $t_{\max}=0.5\sim 1.6$ 時間で速やかに吸収され、吸収率は高く、すべての動物種で良好なバイオアベイラビリティ (45%~100%) が認められた(Table 3-3) [Table 2.6.5.3A-R-00297-01], [Table 2.6.5.3B-R-00297-01], [Table 2.6.5.3A-R-0182-03], [Table 2.6.5.3B-R-0182-03], [Table 2.6.5.3A-R-0598-3], [Table 2.6.5.3B-R-0598-3], [Table 2.6.5.3A-R-00296-01], [Table 2.6.5.3B-R-00296-01], [Table 2.6.5.3A-R-00850-02], [Table 2.6.5.3B-R-00850-02], [Table 2.6.5.3A-R-0490-03], [Table 2.6.5.3B-R-0490-03]。吸収が溶液及びカプセルなどの投与形態に左右されることはなかった。これらの知見は、水に対する溶解度が高く、*in vitro* Caco-2 膜透過性試験で中等度の透過性が認められたことと一致していた[Table 2.6.5.15A-Amendment No.1 to R-01519], [Table 2.6.5.15A-R-00315-01]。ヒトでの吸収率が高く (85%以上)、バイオアベイラビリティが 85%であったことから、初回通過代謝は少ないことが示された[Table 2.6.5.3A-R-0490-03], [Table 2.6.5.3B-R-0490-03], [2.7.2 臨床薬理の概要文]。ラットに 100 mg/kg の用量で [^{14}C]ビルダグリプチンを経口投与したとき[Table 2.6.5.3A-R-0182-03], [Table 2.6.5.3B-R-0182-03], ビルダグリプチンは速やかに吸収され、吸収率は 65%~69%であると推定され、バイオアベイラビリティは中等度 (45%) であった。マウス、サル、イヌ、及びウサギにそれぞれ 250 mg/kg, 40 mg/kg, 6 mg/kg, 及び 30 mg/kg の用量で経口投与した場合にも[Table 2.6.5.3A-R-00297-01], [Table 2.6.5.3B-R-00297-01], [Table 2.6.5.3A-R-00850-02], [Table 2.6.5.3B-R-00850-02], [Table 2.6.5.3A-R-0598-3], [Table 2.6.5.3B-R-0598-3], [Table 2.6.5.3A-R-00296-01],

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

[Table 2.6.5.3B-F 00296-01], 吸収は速やかであり, 吸収率は高い (85%~100%) と推定され, 経口投与時のバイオアベイラビリティも高かった (67%~100%)。

各動物種に経口投与したときの放射能の全身曝露をTable 3-1に示す。投与量で標準化したヒト血漿中総放射能濃度の AUC はマウス, ラット, ウサギ, サル, 及びイヌに比べてそれぞれ 6.9 倍, 6 倍, 2.5 倍, 1.5 倍, 及び 1.1 倍高く, 体重で標準化した血漿クリアランスが動物種の中でヒトが最も小さいとする allometric scaling による予測と一致していた (Table 3-2)。

Table 3-1 種々の動物種に単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	マウス	ラット	サル	イヌ	ウサギ	ヒト
血液						
投与量 ^a	250	100	40	6	30	1.16 (100 mg)
t _{max} ^b	0.5	0.5	2.0±1.7	1.5±0.87	1.7±0.58	2.0±1.4
C _{max} /投与量 ^c	177	57	450±124	468±73	417±41	405±75
AUC _{0-168h} /投与量 ^d	796	632 ^e	2210±203 ^f	9450±940	1983±364 ^f	3320±1360
見かけの終末相 t _{1/2} ^b	N.A.	19	4.8±0.3	69±15	13±5.2	5.1±2.5
血漿						
投与量 ^a	250	100	40	6	30	1.16 (100 mg)
t _{max} ^b	0.5	1	2.0±1.7	1.5±2.9	1.7±0.58	2.1±1.3
C _{max} /投与量 ^c	182	80	778±393	547±59	467±65	512±132
AUC _{0-168h} /投与量 ^d	748	864 ^e	3450±820 ^g	4830±423	2087±467 ^f	5170±1390
見かけの終末相 t _{1/2} ^b	N.A.	24	7.3±4.1	82±17	16± 7.2	4.6±0.3
Source	[Table 2.6.5.3B-R00297-01]	[Table 2.6.5.3B-R00182-03]	[Table 2.6.5.3B-R000850-02]	[Table 2.6.5.3B-R000598-3]	[Table 2.6.5.3B-R0000296-01]	[Table 2.6.5.3B-R0000490-03]

N.A.; 該当なし

^a単位; mg/kg^b単位; h^c単位; (ng-eq/mL)/(mg/kg)^d単位; (ng-eq·h/mL)/(mg/kg)^eAUC_{0-96h}/投与量^fAUC_{0-inf}/投与量^gAUC_{0-48h}/投与量

ビルダグリプチンを静脈内投与したときの血漿／血液クリアランス (C_b/C_p 比=1) は、マウス、ラット、サル、イヌ、ウサギ、及びヒトでそれぞれ 3.5 L/h/kg, 2.9 L/h/kg, 1.4 L/h/kg, 1.3 L/h/kg, 1.6 L/h/kg, 及び 0.60 L/h/kg であり、それぞれ肝血流量 (Davies B and Morris T 1993) の 64.8%, 87.8%, 53.8%, 68.4%, 37.2%, 及び 50%であった。定常状態における分布容積はラットで高く (8.6 L/kg), マウス (2.3 L/kg), イヌ (1.6 L/kg), ウサギ (2.0 L/kg), サル (2.6 L/kg), ヒト (1.0 L/kg) で中等度であった。これらの値が総体液量より大きかったことから、組織に広範囲に分布することが示された。ビルダグリプチンは 2 相性の血漿中濃度推移を示し、血漿中消失半減期はラットで 0.57 時間 (AUC の 82%) 及び 8.8 時間、イヌで 0.05 時間及び 0.9 時間 (AUC の 88%), マウスで 0.26 時間 (AUC の 84%) 及び 1.5 時間、ウサギで 0.71 時間 (AUC の 94%) 及び 6.8 時間、サルで 0.84 時間 (AUC の 88%) 及び 4.9 時間であった (Table 3-2)。動物と同様、ヒトに静脈内投与及び経口投与したときの終末相半減期が短かったことから (1.7~2.8 時間)、本剤を反復投与しても蓄積する可能性は低いと考えられた。

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

Table 3-2 種々の動物種に単回静脈内投与後の血漿中ビルダグリプチン濃度の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	マウス	ラット	サル	イヌ	ウサギ	ヒト
投与量 ^a	125	100	20	3	15	0.37 (25 mg)
AUC _{0-inf} ^b	35900	34100	14300	2410	9590	648
AUC _{0-inf} /投与量 ^c	287	341	715	803	639	1750
CL ^d	3.5	2.9	1.4	1.3	1.6	0.60
V _{ss} ^e	2.3	8.6	2.6	1.6	2.0	1.0
t _{1/2, α} ^f	0.26	0.57	0.84	0.05	0.71	N.A.
t _{1/2, β} ^f	1.5	8.8	4.9	0.89	6.8	1.67
AUC%, α	84	82	88	13	94	N.A.
AUC%, β	16	18	12	88	6	N.A.
Source	[Table 2.6.5.3C-R00297-01]	[Table 2.6.5.3C-R00182-03]	[Table 2.6.5.3C-R000850-02]	[Table 2.6.5.3C-R000598-3]	[Table 2.6.5.3C-R000296-01]	[2.7.2 臨床薬理の概要文], [2325 試験]

N.A.; 該当なし

^a単位; mg/kg^b単位; ng·h/mL^c単位; (ng·h/mL)/(mg/kg)^d単位; L/h/kg^e単位; L/kg^f単位; h

動物及びヒトにビルダグリプチンを経口投与した場合、ビルダグリプチンは見かけの終末相半減期 0.97～9.2 時間で消失した (Table 3-3)。すべての動物種で 0.5～1.6 時間後に C_{max} に達したことから、速やかに吸収されることが示された。血漿中ビルダグリプチン濃度を投与量で標準化した C_{max} 及び AUC 値から判断して、放射能に関して得られた知見と一致して、検討したすべての動物種に比べてヒト曝露量は高い (1.4～9.2 倍) と考えられた。

Table 3-3 種々の動物種に単回経口投与後の血漿中ビルダグリプチン濃度の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	マウス	ラット	サル	イヌ	ウサギ	ヒト	ヒト
投与量 ^a	250	100	40	6	30	1.16 (100 mg)	0.74 (50 mg)
t _{max} ^b	0.5	0.5	1.6±2.1	1.50±0.87	0.92±0.95	1.1±0.6	1.50
C _{max} ^c	29400	3680	7380±3410	1490±244	6910±1460	397±92	245±65.7
C _{max} /投与量 ^d	118	36.8	185±85	248±41	230±49	342±79	331±89
AUC _{0-inf} ^e	67600	15200	26500±9190	5210±55.1	12900±206	1610±460	1100±280
AUC _{0-inf} /投与量 ^f	270	152	663±230	868±9	430±7	1390±397	1490±378
見かけの終末相 t _{1/2} ^g	N.A.	5.5	9.2±7.2	0.97±0.14	7.0±0.7	2.8±1	2.13±0.722
CL/F	N.A.	N.A.	1.6±0.5 ^g	1.2±0.06 ^g	N.A.	65.2±15.5 ^h	N.A.
V _z /F ⁱ	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	269±125	N.A.
吸収率 ^j	100	65～69	100	95～97	85～100	>85	N.A.
バイオアベイラビリティ ^j	94	45	92.1±31.8	100	67±11	N.A.	85.3±10.8
Source	[Table 2.6.5.3A-R00297-01]	[Table 2.6.5.3A-R00182-03]	[Table 2.6.5.3A-R000850-02]	[Table 2.6.5.3A-R000598-3]	[Table 2.6.5.3A-R000296-01]	[Table 2.6.5.3A-R000490-03]	[2.7.2 臨床薬理の概要文], [2325 試験]

N.A.; 該当なし

^a単位; mg/kg^b単位; h^c単位; ng/mL^d単位; (ng/mL)/(mg/kg)^e単位; ng·h/mL^f単位; (ng·h/mL)/(mg/kg)^g単位; L/h/kg^h単位; L/hⁱ単位; L^j単位; %

雌雄マウス（50～1500 mg/kg/日）[Table 2.6.7.7A0007042]，雌雄ラット（50～900 mg/kg/日）[Table 2.6.7.7D0007074]，（25～900 mg/kg/日）[Table 2.6.7.7F0007029]，及び雌雄イヌ（5～75 mg/kg/日）[Table 2.6.7.7I0007075]，（5～40 mg/kg/日）[Table 2.6.7.7K00070130]を用いた4週間，13週間，26又は52週間反復投与毒性試験において[2.6.6 毒性試験の概要文]，ビルダグリプチンの曝露量は概ね用量に比例して増加し，蓄積又は性差は見られなかった。ヒトにビルダグリプチン（100 mg）を1日1回10日間反復投与しても蓄積は認められず，曝露量は用量に概ね比例した[2.7.2 臨床薬理の概要文]，[0102 試験]。

4 分布

4.1 組織及び臓器分布

ラットの分布容積 (V_{ss}) が大きかった (8.6 L/kg) ことと一致して、薬物由来放射能は有色ラットの大部分の組織に広く分布した[Table 2.6.5.5B-R 29-1]。用量 100 mg/kg を有色ラットに単回静脈内投与したとき、5 分後に腎臓で最高放射能濃度が検出された (血中濃度の 5.9~27 倍)。肝臓、心臓、脾臓、肺、膵臓、唾液腺、リンパ節、及び骨髄中の放射能濃度も血中濃度 (70.3 µg-eq/g) に比べて高かった。すべての組織において、放射能濃度は投与 1 及び 4 時間後には低下したが、例外として、ブドウ膜では、投与 5 分後のバックグラウンド濃度から投与 4 時間後に 11.0 µg-eq/g まで上昇した。投与 96 時間後までに、皮膚及びブドウ膜を除くすべての組織で、組織中放射能濃度が定量限界未満にまで低下したことから、ビルダグリプチン及びその代謝物がメラニンと親和性が高いことが示唆された。脳/血液中濃度比がすべての時点で低かったことから (<0.12)、薬物由来放射能の血液脳関門透過性が低いことが示された。

用量 100 mg/kg を有色ラットに単回経口投与した場合[Table 2.6.5.5A-R 596]、放射能濃度は投与 1~4 時間後に腎臓及び肝臓で最高値に達した (血中濃度の 10~30 倍)。投与 4 時間後において放射能濃度が血中濃度 (2.55 µg-eq/g) に比べて高かった組織は、副腎 (皮質及び髓質)、褐色脂肪、ハーダー腺、心臓、筋肉、膵臓、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、ブドウ膜であった。ブドウ膜、皮膚、唾液腺、及び膵臓を除く大部分の組織で、放射能濃度は投与 8 時間後までに急速に低下した。胃壁、小腸、及び結腸壁でも比較的高い放射能濃度が認められたが、これはおそらく胃、小腸、及び結腸内容物中の大量の放射能が拡散したことによるものであると考えられた。結腸壁 (55.3 µg-eq/g)、腎臓髓質 (8.86 µg-eq/g)、及びブドウ膜 (11.0 µg-eq/g) など一部の組織については投与 24 時間後まで放射能が測定可能であった。投与 48 時間後及び 2 週間後まで、いずれの組織及び体液中にも放射能が検出されなかったことから、組織蓄積がないことが示された。 [^{14}C]ビルダグリプチン由来放射能が脳中に認められず、さらに、精巣中に 1 時点 (4 時間後) のみで非常に低い濃度 (2.63 µg-eq/g) が検出されたことから、血液脳関門及び血液精巣関門の通過は極わずかであるか、全くないことが示された。

また、100 mg/kg の用量で有色ラットに経口投与したときの、皮膚中ビルダグリプチン濃度を LC-MS/MS で測定した[Table 2.6.5.5C-R 0973]。皮膚中のビルダグリプチンの曝露量 ($\text{AUC}_{0-168\text{h}}$) は、白色皮膚及び有色皮膚でそれぞれ 9980 ng·h/g 及び 53000 ng·h/g であった。これらの結果は、前述した薬物由来放射能がメラニン親和性を示した結果と一致した。

4.2 血漿蛋白結合及び血球分布

ラット、イヌ、及びヒトにおいて、検討した濃度範囲 10~10000 ng/mL でビルダグリプチンは、血球分布及び血漿蛋白結合は濃度の影響を受けなかった[Table 2.6.5.6A-R 1851]。検討したすべての動物種でビルダグリプチンは血漿と赤血球にほぼ等しく分布した。限外濾過法により測定した [^{14}C]ビルダグリプチンの蛋白結合率はラット、イヌ、及びヒトで低く、それぞれ 8.1%, 3.2%,

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

及び 9.3%であり [Table 2.6.5.6A-R 1851] , 血清蛋白結合率と血漿蛋白結合率はほぼ同等であった。ヒト血漿中で主代謝物 LAY151 (M20.7) の結合が検出されなかったことから、血漿蛋白結合においてビルダグリプチンとの薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた [Table 2.6.5.6B-R 1029]。

In vitro 細胞内取り込み試験から、イヌ及びヒト末梢血単核細胞 (PBMC) 中の細胞内^[14C]ビルダグリプチン濃度を推定した [Table 2.6.5.15C-R 00542]。細胞内^[14C]ビルダグリプチン濃度が細胞外インキュベーション緩衝液に比べてわずかに低かったことから、細胞内画分に^[14C]ビルダグリプチンは高濃度に蓄積しないことが示された。

4.3 胎盤移行

妊娠 10 日目及び 17 日目のラットに 750 mg/kg の用量で^[14C]ビルダグリプチンを単回経口投与したとき [Table 2.6.5.7-R 00252] , 母動物の肝臓、腎臓、脾臓、子宮、及び羊膜に最も高い組織中放射能濃度が認められた (血中濃度の 2.5~18 倍)。妊娠 10 日目において、筋肉、肺、心臓、及び着床痕中の放射能濃度は血中濃度と同程度又はやや高かった (1.2~2.5 倍)。妊娠 10 日目及び 17 日目において、羊水、脳、及び白色脂肪中の放射能濃度はすべて対応する血中濃度未満であった。妊娠 17 日目の胎児において、脳、心臓、肝臓、及び肺に最も高い放射能濃度が認められた (母動物の血中濃度の 3~5 倍)。妊娠 17 日目において、投与 24 時間後までに、すべての胎児組織及び血中放射能濃度が最高値から 40%~80%低下したが、その値は母動物の血中濃度の 3~12 倍を示した。

4.4 乳汁移行

授乳中のラットに 150 mg/kg の用量で^[14C]ビルダグリプチンを単回経口投与したとき、未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められた [Table 2.6.5.13D-R 161-01]。AUC_{0-24h} 又は AUC_{0-inf} に基づく総放射能の乳汁:血漿 (M/P) 曝露比は約 4 であり、ラット乳汁中に血漿中より高濃度の未変化体が認められた。血漿及び乳汁中の代謝物プロファイルは類似していた。ラット血漿及びラット乳汁中の主代謝物は、ヒト循環血中の主代謝物と同じ LAY151 (M20.7) であった。

5 代謝

マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル、及びヒトにおけるビルダグリプチンの代謝について検討した [Table 2.6.5.9A-R 00297-01] , [Table 2.6.5.9B-R 00297-01] , [Table 2.6.5.9C-R 182-03] , [Table 2.6.5.9D-R 182-03] , [Table 2.6.5.9I-R 598-3] , [Table 2.6.5.9J-R 598-3] , [Table 2.6.5.9G-R 00296-01] , [Table 2.6.5.9H-R 00296-01] , [Table 2.6.5.9K-R 00850-02] , [Table 2.6.5.9L-R 00850-02] , [Table 2.6.5.9M-R 490-03] , [Table 2.6.5.9N-R 490-03] , [Table 2.6.5.9O-R 490-03]。検討したすべての動物種について、血漿中及び排泄物中で同定された代謝物を Table 5-1 に、推定代謝経路を Figure 5-1 に示した。また、血漿及び排泄物中のビルダグリプチン及び代謝物の定量結果を Table 5-2, Table 5-3, Table 5-4, Table 5-5, 及び Table 5-6 に示した。

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

5.1 *In vivo* 代謝

すべての動物種において、ビルダグリプチンは主として代謝により消失した。主代謝経路の 1 つはすべての動物種において、シアノ基の加水分解によりカルボン酸代謝物 [LAY151 (M20.7)] が生成する経路であった。その他の主要な代謝経路には、アミド結合の加水分解により LBQ770 (M15.3, カルボン酸体) が生成する経路、アダマンチル環の水酸化 (M14.9), 及びグルクロン酸抱合 [BQS867 (M20.2)] などが示唆された。検討したすべての動物種において、代謝プロファイルは静脈内投与後と経口投与後で類似していた。

Table 5-1 種々の動物種にビルダグリプチンを経口投与したときの代謝物

代謝物 ^a	動物種及び試料別の代謝物存在状況					
	マウス	ラット	ウサギ ^b	イヌ	サル	ヒト
MA	血漿, 尿	—	—	—	—	—
M14.2	—	—	—	血漿, 尿, 糞	—	—
M14.9	血漿, 尿, 糞	尿, 糞	血漿, 尿	—	血漿, 尿, 糞	—
M15.3	血漿 (痕跡量)	尿, 糞	血漿, 尿	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞
M16.7	血漿, 尿, 糞	尿, 糞	—	血漿, 尿, 糞	尿, 糞	—
M1	血漿, 尿, 糞	—	—	—	尿, 糞	—
MB, MC ^c	血漿, 尿, 糞 (痕跡量)	—	—	—	—	—
M17.4	—	—	—	尿, 糞	—	—
M17.7	—	—	—	血漿, 尿, 糞	—	—
M18.6	血漿 (痕跡 量), 尿, 糞	糞	尿	—	尿, 糞	—
M2A, M2B ^d	—	—	—	—	血漿, 尿, 糞	—
M20.9, MD ^e	血漿 ^f , 尿, 糞	—	—	血漿, 尿, 糞	—	尿
MG	血漿, 尿, 糞	—	—	—	—	—
M20.2	血漿, 尿, 糞 (痕跡量)	血漿, 尿	血漿, 尿	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿
M20.7	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞
M21.6	血漿	—	血漿, 尿	血漿, 尿, 糞	—	尿
ビルダグリプ チン	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞
MH	血漿, 尿, 糞	—	—	—	—	—
MI	血漿	—	—	—	—	—

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

動物種及び試料別の代謝物存在状況						
代謝物 ^a	マウス	ラット	ウサギ ^b	イヌ	サル	ヒト
ME	血漿（痕跡量），尿，糞	—	—	—	—	—
MF	血漿（痕跡量），尿，糞	—	—	—	—	—
Source	[Table 2.6.5.9A-R 00297-01], [Table 2.6.5.9B-R 00297-01]	[Table 2.6.5.9C-R 182-03], [Table 2.6.5.9D-R 182-03]	[Table 2.6.5.9G-R 00296-01], [Table 2.6.5.9H-R 00296-01]	[Table 2.6.5.9I-R 598-3], [Table 2.6.5.9J-R 598-3]	[Table 2.6.5.9K-R 00850-02], [Table 2.6.5.9L-R 00850-02]	[Table 2.6.5.9M-R 490-03], [Table 2.6.5.9N-R 490-03], [Table 2.6.5.9O-R 490-03]

— 検出されず。

^a 化学構造についてはFigure 5-1参照。DPP-4 阻害活性については，M15.3，M20.2，及びM20.7 についてのみ検討されており，M20.2 はビルダグリプチンと同等のDPP-4 阻害活性（ヒト血漿DPP-4 でIC₅₀ = 4 nM，ヒト組み換えDPP-4 で6 nM）が認められたが，M20.7 については，阻害活性は極めて弱く（IC₅₀ = 745 μM），M15.3 には阻害活性は認められなかった。その他の代謝物のDPP-4 阻害活性は評価していない。

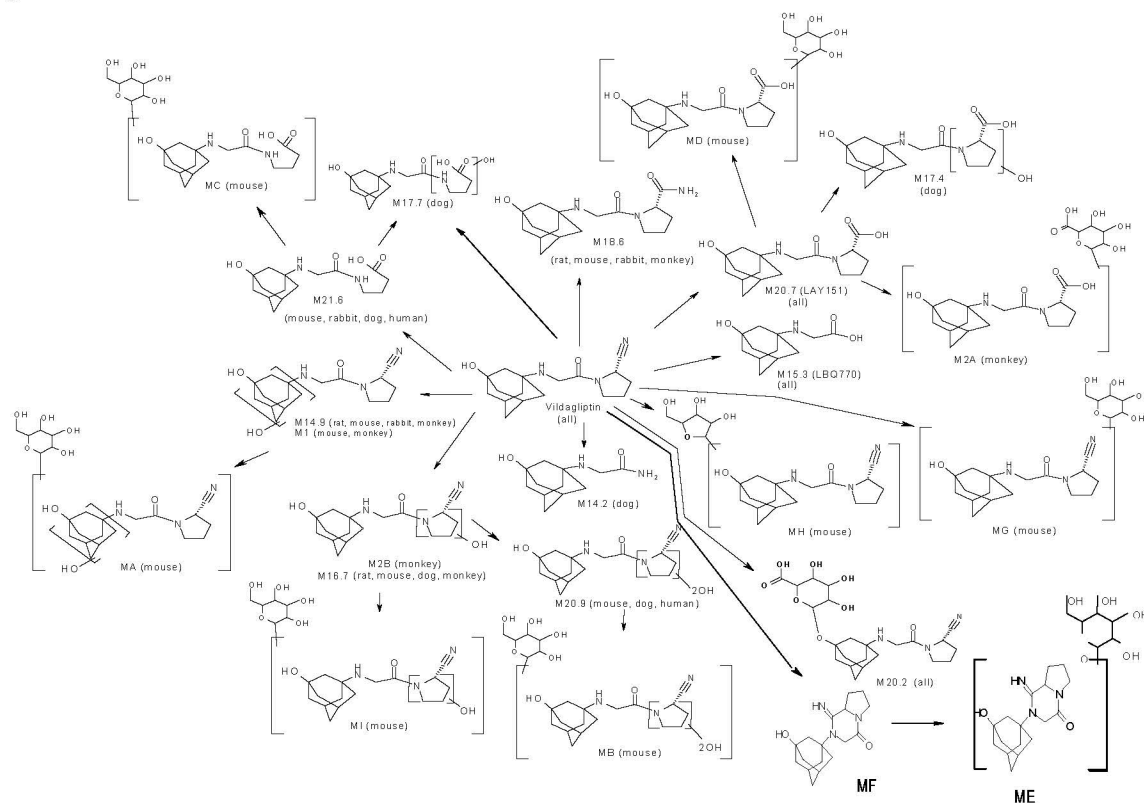
^b ウサギの糞試料は，分析しなかった。

^{c,d} 成分分離が不十分。

^e 成分分離が不十分で，イヌとヒトではM20.9 のみが検出された。

^f 成分分離が不十分で，マウスではM21.6 及びME も同時に検出された。

Figure 5-1 すべての動物種におけるビルダグリプチンの代謝経路



Source [Table 2.6.5.11]

ヒトに経口投与したとき [Table 2.6.5.9-M-R-490-03], ビルダグリプチンは速やかに代謝され、放射能の全身曝露は主として未変化体（総放射能 AUC の 25.7%）及び LAY151（M20.7, 総放射能 AUC の 54.9%）によるものであった。この他に認められた血漿中の代謝物は BQS867（M20.2）と LBQ770（M15.3）であり、それぞれ総放射能の 9.3%及び 8.1%を占めていた。LAY151（M20.7）、BQS867（M20.2）、及び LBQ770（M15.3）の見かけの半減期はそれぞれ、5.4 時間、2.4 時間、及び 3.7 時間と短かったことより、反復投与による蓄積はないと予想された。ヒト同様、すべての動物種において、未変化体は経口投与後の血漿中に認められ、総放射能 AUC の 19.7%～45.9%を占めていた。この他の主要な代謝物は LAY151（M20.7）、LBQ770（M15.3）、及び BQS867（M20.2）であった。マウス、ラット、及びイヌに経口投与したとき、血漿中の主代謝物は LAY151（M20.7）であり、それぞれ総放射能 AUC の 16.9%、53.9%、及び 33.0%を占めていた [Table 2.6.5.9A-R-00297-01], [Table 2.6.5.9C-R-00182-03], [Table 2.6.5.9I-R-598-3]。イヌにおけるその他の主要な代謝物は LBQ770（M15.3, AUC の 26.3%）であった。サル及びウサギに経口投与したとき [Table 2.6.5.9K-R-00850-02], [Table 2.6.5.9G-R-00296-01], 血漿中の主代謝物はそれぞれ BQS867（M20.2, 総放射能 AUC の 71.5%）及び LBQ770（M15.3, 総放射能 AUC の 53.4%）であった。マウスでは、この他に 2 種類の代謝物 M14.9（総放射能 AUC

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

の 12.5%) 及び MG (親化合物のグルコース抱合体, 総放射能 AUC の 9.2%) が検出された。MG は, 他の動物種には検出されなかった。

Table 5-2 種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿 AUC%

代謝物 ^a	ビルダグリプチン及び血漿中代謝物の AUC%					
	マウス (250 mg/kg)	ラット (100 mg/kg)	ウサギ (30 mg/kg)	イヌ (6 mg/kg)	サル (40 mg/kg)	ヒト (1.16 mg/kg)
MA	4.02	—	—	—	—	—
M14.2	—	—	—	2.7	—	—
M14.9	12.5	—	8.56	—	1.64	—
M15.3	痕跡量	—	53.4	26.3	0.78	8.11
M16.7	0.189	—	—	2.9	—	—
MB, MC ^b	0.558	—	—	—	—	—
M17.7	—	—	—	3.1	—	—
M2A, M2B ^c	—	—	—	—	0.66	—
M20.9, MD ^d	1.76 ^e	—	—	2.2	—	—
MG	9.17	—	—	—	—	—
M20.2	3.76	5.98	0.91	1.4	71.5	9.27
M20.7	16.9	53.9	7.44	33.0	4.90	54.9
M21.6	痕跡量 ^e	—	0.48	1.3	—	—
ビルダグリ プチン	45.9	31.7	22.3	22.8	19.7	25.7
Source	[Table 2.6.5.9A-R 00297-01]	[Table 2.6.5.9C-R 182-03]	[Table 2.6.5.9G-R 00296-01]	[Table 2.6.5.9I-R 598-3]	[Table 2.6.5.9K-R 00850-02]	[Table 2.6.5.9M-R 490-03]

— 検出されず。

^a 化学構造についてはFigure5-1参照。

^{b,c} 成分分離が不十分。

^d 成分分離が不十分で, イヌでは M20.9 のみが検出された。

^e 成分分離が不十分で, マウスでは M21.6 及び ME も同時に検出された。

ヒトにおいて, ビルダグリプチンは主として代謝によって消失し (投与量の>65%), 主代謝反応はシアノ基の加水分解であった [LAY151 (M20.7), 排泄物中に投与量の 56.5%]。その他の代謝物は BQS867 (M20.2, 4.4%), LBQ770 (M15.3, 3.7%), M20.9 (1.0%), 及び M21.6 (0.6%) などであった。ヒトにおける酸化代謝物 (M20.9 及び M21.6) の尿中排泄量の総量は, 1.6%程度であったことから, チトクローム P450 の関与は低いことが示唆された。

ラットにおける主代謝経路は加水分解であり, 経口投与量の 26%が排泄物中に回収された。その他に BQS867 (M20.2), M14.9, 及び LBQ770 (M15.3) などが含まれていた。イヌにおける主代謝物は加水分解物である LAY151 (M20.7) 及び LBQ770 (M15.3) であり, それぞれ経口投与量の約 26%及び 15%が排泄物中に回収された。サルにおける主代謝物は, BQS867 (M20.2) 及び LAY151 (M20.7) であり, それぞれ経口投与量の 19%及び 6%が排泄物中に回収された。ウサ

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

ギにおける主代謝物は、LBQ770 (M15.3) 及び LAY151 (M20.7) であり、それぞれ経口投与量の 27%及び 13%が排泄物中に回収された。マウスにおける主代謝物は LAY151 (M20.7) 及び MG (親化合物のグルコース抱合体) であり、それぞれ経口投与量の 12%及び 11%が排泄物中に回収された。

Table 5-3 種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口投与したときの尿中代謝物

代謝物 ^a	排泄率 (対投与量%)					
	マウス (250 mg/kg) (0-48 h)	ラット (100 mg/kg) (0-48 h)	ウサギ (30 mg/kg) (0-48 h)	イヌ (6 mg/kg) (0-48 h)	サル (40 mg/kg) (0-72 h)	ヒト (1.16 mg/kg) (0-48 h)
MA	1.61	—	—	—	—	—
M14.2	—	—	—	1.00	—	—
M14.9	7.99	0.6	2.28	—	0.34	—
M15.3	—	1.2	27.2	14.6	0.19	3.40
M16.7	0.14	0.6	—	1.21	0.11	—
M1	0.45	—	—	—	0.08	—
MB, MC ^b	0.66	—	—	—	—	—
M17.4	—	—	—	1.24	—	—
M17.7	—	—	—	4.38	—	—
M18.6	0.39	—	0.23	—	0.14	—
M2A, M2B ^c	—	—	—	—	0.38	—
M20.9, MD ^d	3.79	—	—	3.76	—	0.95
MG	10.6	—	—	—	—	—
M20.2	2.57	1.5	0.43	0.88	12.9	4.40
M20.7	9.33	19.1	12.8	23.7	3.65	49.6
M21.6	—	—	1.04	1.92	—	0.64
ビルダグリプチン	34.4	15.5	17.7	13.6	7.00	22.6
MH	0.37	—	—	—	—	—
Source	[Table 2.6.5.9B-R 00297-01]	[Table 2.6.5.9D-R 182-03]	[Table 2.6.5.9H-R 00296-01]	[Table 2.6.5.9J-R 598-3]	[Table 2.6.5.9L-R 00850-02]	[Table 2.6.5.9N-R 490-03]

— 検出されず。

^a 化学構造についてはFigure 5-1参照。試料採取時間を括弧内に示す。

^{b, c} 成分分離が不十分。

^d 成分分離が不十分で、イヌ及びヒトでは M20.9 のみが検出された。

Table 5-4 種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口投与したときの糞中代謝物

代謝物 ^a	排泄率（対投与量%）					
	マウス (250 mg/kg) (0-48 h)	ラット (100 mg/kg) (0-48 h)	ウサギ ^b (30 mg/kg) (0-168 h)	イヌ (6 mg/kg) (0-48 h)	サル (40 mg/kg) (0-72 h)	ヒト (1.16 mg/kg) (0-96 h)
MA	—	—	N.A.	—	—	—
M14.2	—	—	N.A.	0.12	—	—
M14.9	3.94	1.5	N.A.	—	1.03	—
M15.3	—	1.0	N.A.	0.64	0.22	0.26
M16.7	0.09	0.7	N.A.	0.13	0.10	—
M1	0.12	—	N.A.	—	0.17	—
MB, MC ^c	痕跡量	—	N.A.	—	—	—
M17.4	—	—	N.A.	0.70	—	—
M17.7	—	—	N.A.	0.47	—	—
M18.6	0.55	1.5	N.A.	—	0.27	—
M2A, M2B ^d	—	—	N.A.	—	0.42	—
M20.9, MD ^e	1.36	—	N.A.	1.52	—	—
MG	0.31	—	N.A.	—	—	—
M20.2	痕跡量	—	N.A.	0.05	5.62	—
M20.7	2.88	6.4	N.A.	2.25	2.64	6.89
M21.6	—	—	N.A.	0.13	—	—
ビルダグ リプチン	17.3	40.5	N.A.	0.31	8.33	4.54
MH	0.05	—	N.A.	—	—	—
Source	[Table 2.6.5.9B- R 00297-01]	[Table 2.6.5.9D-R 182-03]	[Table 2.6.5.9H- R 00296-01]	[Table 2.6.5.9J-R 598-3]	[Table 2.6.5.9L-R 00850-02]	[Table 2.6.5.9O-R 490-03]

— 検出されず。

N.A. 該当なし。

^a 化学構造についてはFigure 5-1参照。試料採取時間を括弧内に示す。^b ウサギの糞試料は、分析しなかった。^{c, d} 成分分離が不十分。^e 成分分離が不十分で、イヌでは M20.9 のみが検出された。

ヒトで認められたすべての代謝物が動物でも確認された。主代謝物はカルボン酸代謝物 [LAY151 (M20.7) 及び LBQ770 (M15.3)] 及びグルクロン酸抱合体 [BQS867 (M20.2)] であった。ヒトでは見られなかった 4 種類の代謝物 M14.9 (アダマンチル環の水酸化), M16.7 (ピロリジン環の水酸化), M1 (アダマンチル環のモノ水酸化), 及び M18.6 (シアノ基の加水分解によって生じたアミド代謝物) が、複数の動物種で検出された。マウスのみで、MG (ビルダグリプチンのグルコース抱合体), MA (M14.1 のグルコース抱合体), MH (ビルダグリプチンのリボース抱合体である可能性が高い), MI (M16.7 のもう 1 つのグルコース抱合体),

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

MD [LAY151 (M20.7) のグルコース抱合体] , MB, 及び MC (それぞれ M20.9 及び M21.6 のグルコース抱合体) など, 7 種類の代謝物が検出され, MG 及び MH を除くすべてが副次的代謝物であった。M14.2 (アミド代謝物) 及び M17.7 (M21.6 のピロリジン環の開裂によって生じるモノヒドロキシ酸代謝物) はイヌでのみ検出された。

経口毒性／薬理試験で得られた NOAEL における動物の全身曝露量を Table 5-6 に示した。NOAEL におけるビルダグリプチン代謝物の曝露量 (Table 5-6) は, 動物に経口投与した薬物動態試験のデータ (Table 5-5) に基づいて, 投与量範囲内の薬物動態が線形であると仮定して外挿した。マウス, ラット, イヌ, サル, 及びウサギを含むすべての毒性／薬理試験動物種において, NOAEL における BQS867 (M20.2) の曝露量は, ヒトに 100 mg を単回経口投与したときの曝露量より, 1.2~15 倍高かった。また, LAY151 (M20.7) の曝露量は, マウス, ラット, イヌ, 及びウサギにおいてヒトに 100 mg を単回経口投与したときの曝露量より, 2.0~7.8 倍高かったものの, サルにおいてはヒト曝露量の 0.14~0.15 倍であった。さらに, イヌ及びウサギにおける LBQ770 (M15.3) の曝露量はヒトに 100 mg を経口投与後の曝露量に比べて 25~195 倍高かったものの, サルにおいては, ヒト曝露量の 0.16~0.29 倍であった。ラット及びマウスにおいて, LBQ770 (M15.3) は血漿中にほとんど又は全く検出されなかったが, 排泄物中ではラット (投与量の 2.2%) とヒト (投与量の 3.7%) で同等に検出された。

Table 5-5 薬物動態試験における動物血漿中のヒト血漿代謝物曝露

代謝物	マウス (250 mg/kg)	ラット (100 mg/kg)	ウサギ (30 mg/kg)	イヌ (6 mg/kg)	サル (40 mg/kg)	ヒト (1.16 mg/kg)
AUC _{0-last} (µg-eq·h/mL)						
M15.3	—	—	29.1 (0-12h)	4.89 (0-12h)	1.05 (0-24h)	0.49 (0-168h)
M20.2	6.60 (0-24h)	2.88 (0-12h)	0.50 (0-12h)	0.26(0-12h)	96.6 (0-24h)	0.56 (0-168h)
M20.7	29.7 (0-24h)	26.0 (0-12h)	4.60 (0-12h)	6.15 (0-12h)	6.62 (0-24h)	3.31 (0-168h)
C _{max} (µg-eq/mL)						
M15.3	—	—	6.43	1.06	0.21	0.055
M20.2	3.42	0.90	0.20	0.08	17.6	0.091
M20.7	2.63	3.39	0.83	0.72	0.44	0.23
Source	[R00297-01]	[R0182-03]	[R00296-01]	[R0598-3]	[R00850-02]	[R0490-03]

— 検出されず。

Table 5-6 NOAEL における動物血漿中のヒト血漿代謝物曝露量外挿値

代謝物	マウス ^a (100 mg/kg)	ラット ^b (25 mg/kg)	ウサギ ^c (50 mg/kg)	イヌ ^d (15 mg/kg)	サル ^e (3 mg/kg)	ヒト ^f (1.16 mg/kg)
AUC (µg-eq·h/mL)						
M15.3	—	—	48.5	12.2	0.079	0.49
M20.2	2.64	0.72	0.83	0.65	7.25	0.56
M20.7	11.9	6.5	7.66	15.4	0.50	3.31

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

代謝物	マウス ^a (100 mg/kg)	ラット ^b (25 mg/kg)	ウサギ ^c (50 mg/kg)	イヌ ^d (15 mg/kg)	サル ^e (3 mg/kg)	ヒト ^f (1.16 mg/kg)
$C_{\max}$ (μg-eq/mL)						
M15.3	—	—	10.7	2.65	0.016	0.055
M20.2	1.37	0.23	0.33	0.20	1.32	0.091
M20.7	1.05	0.85	1.38	1.80	0.033	0.23
ヒト曝露倍数 AUC ^f						
M15.3	—	—	99	25	0.16	1
M20.2	4.7	1.3	1.5	1.2	12.9	1
M20.7	3.6	2.0	2.3	4.7	0.15	1
ヒト曝露倍数 $C_{\max}$ ^f						
M15.3	—	—	195	48	0.29	1
M20.2	15	2.5	3.6	2.2	14.5	1
M20.7	4.6	3.7	6.0	7.8	0.14	1

— 検出されず。

^a マウスのがん原性試験における NOAEL 用量[2.6.6 毒性試験の概要文], [30160]。

^b ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL 用量[2.6.6 毒性試験の概要文], [7029]。

^c ウサギを用いた胚・胎児発生に関する反復経口投与試験における NOAEL 用量[2.6.6 毒性試験の概要文], [7109]。

^d イヌを用いた反復経口毒性試験における死亡所見に関する NOAEL 用量[70130]。

^e サルを用いた 13 週間反復経口試験における NOAEL 用量[2.6.6 毒性試験の概要文], [70701]。

^f 用量 100 mg におけるヒト代謝物曝露量[Table 2.6.5.9M-F, 490-03]。

5.2 *In vitro* 代謝

ラット、イヌ、サル、及びヒト肝スライスにおける主代謝経路は加水分解とグルクロン酸抱合であった[Table 2.6.5.10A-F, 050-01]。LAY151 (M20.7) が主代謝物であった *in vivo* 試験結果とは対照的に、ラット肝スライスでは主としてグルクロン酸抱合体 [BQS867 (M20.2)] が生成した。イヌ肝スライスによる [¹⁴C]ビルダグリプチンの代謝では、加水分解産物 (カルボン酸体) 及び酸化的代謝産物の両方が生成した。M16.7 及び M20.9 が生成する酸化的代謝経路はイヌ肝スライスのみで認められた。ラット肝スライス同様、サルにおける主代謝経路はグルクロン酸抱合体 BQS867 (M20.2) の生成であったのに対して、ヒト肝スライスによる主代謝経路は、2 種類のカルボン酸代謝物が生成する加水分解経路 [LAY151 (M20.7), LBQ770 (M15.3)] と、これよりはるかに量的に少ないが、親化合物のグルクロン酸抱合体 [BQS867 (M20.2)] が生成する経路であった。単一標本について検討したとき、基質濃度が低い場合 (5 μM) の総代謝速度はラット>イヌ~サル>ヒトの順番であり、ラット、イヌ、サル、及びヒトのクリアランスがそれぞれ 2.9 L/h/kg, 1.3 L/h/kg, 1.4 L/h/kg, 及び 0.6 L/h/kg であった *in vivo* 所見と一致していた。基質濃度が高い (20 μM) 場合、総代謝速度はラット、イヌ、サルで同等であり、ヒト肝スライスではこれより 2 倍遅かった。

6 排泄

種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを単回投与したときの尿及び糞中排泄をTable 6-1に示す。ヒトの場合、放射能は主として腎臓を介して排泄され、投与量の 85.4%を占めていた [Table 2.6.5.13H-R 490-03]。糞中放射能排泄は投与量の 15%に相当し、尿と糞で完全に回収された。未変化体が尿中（投与量の 23%）及び糞中（投与量の 4.5%）に検出された。

すべての動物種において、静脈内投与した場合の主排泄経路は尿中排泄であり、マウス、ラット、イヌ、ウサギ、及びサルでそれぞれ 61.7%、47.6%、72.4%、81.1%、及び 51.5%を占めていた [Table 2.6.5.13A-R 00297-01]、[Table 2.6.5.13C-R 182-03]、[Table 2.6.5.13F-R 598-3]、[Table 2.6.5.13E-R 00296-01]、[Table 2.6.5.13G-R 00850-02]。ラットを除くすべての動物種において、経口投与後の排泄パターンは静脈内投与後と類似していた。両投与経路において、尿中排泄に比べて糞中排泄は少なく、マウスで投与量の 22.3%~30.7%、サルで 16.1%~19.8%、イヌで 6.74%~11.3%、ウサギで 4.9%~11.9%であった。ラットでは、薬物由来放射能は尿と糞にそれぞれ 40.7%及び 57.3%が排泄された。ラットの吸収率は他の動物種に比べて低かったことより、吸収されなかった放射能が糞中に排泄されたことによるものと考えられた。

静脈内投与した場合、未変化体はマウス、ラット、及びサルで尿と糞の両方に排泄され、それぞれ総排泄量は約 38%、41%、及び 16%であった。イヌ及びウサギではそれぞれ投与量の約 19%及び 24%が尿中に排泄された。

サルを除くすべての動物種において、薬物由来放射能は 24 時間以内に速やかに排泄され、その排泄率は投与量の 63%~98%に相当した。サルでは、有意な量の放射能（投与量の 30%~34%）がケージ洗液中に回収されたことから、0 時間~24 時間以内の尿中放射能排泄率を求めることはできなかった。静脈内投与後の回収率はサル（投与量の 68%）を除いて、その他ヒトを含むすべての動物種で良好であった（投与量の 81%~100%）。

Table 6-1 種々の動物種に放射性標識ビルダグリプチンを経口又は静脈内投与したときの未変化体及び総放射能排泄率

			排泄率（対投与量%）						
動物種	投与量 mg/kg	投与 経路	尿		糞		合計		
			放射能	未変化 体	放射能	未変化 体	放射能	放射能	
			0-24 h	0-168 h	0-48 h	0-24 h	0-168 h	0-48 h	0-168 h
マウス	125	静脈内	57.2	61.7	29.4	15.6	22.3	8.83	86.5
	250	経口	72.7	77.5	34.4	25.5	30.7	17.3	111
ラット	100	静脈内	41.6	47.6 ^c	21.3	23.2	32.2 ^c	19.7	80.9
	100	経口	36.5	40.7 ^c	15.5	45.0	57.3 ^c	40.5	100
イヌ	3	静脈内	66.4	72.4	18.9	1.08	6.74	a	83.5
	6	経口	58.4	69.0	13.6	4.96	11.3	0.31	88.4
ウサギ	15	静脈内	72.1	81.1	23.5	1.59	4.9	a	86.3
	30	経口	56.7	68.7	17.7	5.97	11.9	a	81.3

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

			排泄率（対投与量％）						
			尿		糞				合計
動物種	投与量 mg/kg	投与 経路	放射能		未変化 体	放射能		未変化 体	放射能
サル	20	静脈内	12.5	51.5 ^b	11.3 ^{b, d}	7.71	16.1	4.86 ^d	68.2
	40	経口	16.0	60.4 ^b	16.5 ^{b, d}	11.7	19.8	8.33 ^d	82.4
ヒト	1.16	経口	72.7	85.4	22.6	9.93	14.8	4.54 ^c	100

Source: [Table 2.6.5.9B-R 00297-01], [Table 2.6.5.13A-R 00297-01], [Table 2.6.5.9D-R 0182-03], [Table 2.6.5.13C-R 0182-03], [Table 2.6.5.9J-R 0598-3], [Table 2.6.5.13F-R 0598-3], [Table 2.6.5.9H-R 00296-01], [Table 2.6.5.13E-R 00296-01], [Table 2.6.5.9L-R 00850-02], [Table 2.6.5.13G-R 00850-02], [Table 2.6.5.9N-R 0490-03], [Table 2.6.5.9O-R 0490-03], [Table 2.6.5.13H-R 0490-03]

^a 糞試料については、分析しなかった。

^b ケージ洗液中に投与量の 30.1～33.8%に相当する量の放射能が回収された。

^c 0-96h

^d 0-72h

7 薬物相互作用

7.1 トランスポータ

7.1.1 *In vitro* トランスポータ試験

7.1.1.1 P-glycoprotein (P-gp) 及び Caco-2 膜透過性試験

P-gp を過剰発現する MDA435 T0.3 細胞を用いて、P-gp を介したローダミン-123 排出に対するビルダグリプチン及びその代謝物である LAY151 (M20.7) 及び BQS867 (M20.2) の阻害作用についてフローサイトメトリー法により検討した [Table 2.6.5.15D-R 00298], [Table 2.6.5.15I-R 00631], [Table 2.6.5.15I-R 00633-01]。ビルダグリプチンは濃度 100 µM [ヒトに 50 mg を経口投与したときの C_{max} は 234 ng/mL (0.77 µM) [2.7.2 臨床薬理の概要文], [0102 試験]]まで、P-gp によるローダミン-123 排出を阻害せず、ビルダグリプチン、LAY151 (M20.7) , 及び BQS867 (M20.2) が P-gp 基質の薬物動態に影響する可能性は低いと考えられた。

[¹⁴C]ビルダグリプチン及び [¹⁴C]LAY151 (M20.7) を用いて、ヒト Caco-2 細胞単層膜モデルにおけるビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) の *in vitro* 膜透過性及びトランスポータ相互作用について検討した [Table 2.6.5.15A-Amendment No.1 to R 01519], [Table 2.6.5.15A-R 00315-01], [Table 2.6.5.15B-R 00742]。粘膜側から基底膜側及び基底膜側から粘膜側への [¹⁴C]ビルダグリプチンの見かけの膜透過性はそれぞれ $5.8 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$ 及び $32 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$ であった。P-gp 阻害剤である LY335979 (1 µM) 存在下では、両方向の見かけの膜透過性がほぼ同等であり (約 $9 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$) , ビルダグリプチンは中等度の膜透過性であると推測された。P-gp との見かけの K_m 値が 0.5 mM 以上であると推定されたことから、ビルダグリプチンの P-gp に対する親和性は低いと考えられた。Caco-2 膜透過性で示されたビルダグリプチンの受動拡散による膜透過性は中等度であり、*in vivo* においてビルダグリプチンの吸収率が良好であったこととは一致しなかった。

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

また、ヒト薬物相互作用試験において、ビルダグリプチンはジゴキシン（P-gp 基質）の薬物動態に影響しなかった[2.7.2 臨床薬理の概要文]、[2332 試験]。

動物及びヒトにおけるビルダグリプチンの吸収率が高いことを考慮すると、P-gp に関与する薬物相互作用が吸収に影響する可能性は低いと考えられた。また、ヒトにおける主要なクリアランス経路は、代謝であった。さらに、ヒトにおける未変化体の腎排泄は、投与量の 23%程度であり、糞中における未変化体の排泄率は 4.5%であったことより（Table 6-1）、P-gp の阻害剤がビルダグリプチンの排泄に影響する可能性は低いと考えられた。

これらのことより、ビルダグリプチンの薬物動態が P-gp 阻害剤の併用投与による影響を受けたり、P-gp によって輸送される併用薬の薬物動態にビルダグリプチンが影響する可能性は低いと考えられた。

Caco-2 膜透過性試験において、 $[^{14}\text{C}]\text{LAY151}$ （M20.7）の粘膜側から基底膜側方向及び基底膜側から粘膜側方向の膜透過性は同程度であったことより、LAY151（M20.7）は、Caco-2 細胞に発現している P-gp 及び MRP などの排出トランスポータの基質ではないことが示された[Table 2.6.5.15B-R-00742]。 $[^{14}\text{C}]\text{LAY151}$ （M20.7）の見かけの膜透過性は $4 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$ であったことより、LAY151（M20.7）の膜透過性は低いことが示された。粘膜側から基底膜側への $[^{14}\text{C}]\text{LAY151}$ （M20.7）の膜透過性がプロトングラジエントによって増加しなかったことより、LAY151（M20.7）の輸送に Pept1 又は Pept2 は関与していないことが予想された。

7.1.1.2 Breast cancer resistance protein (BCRP)

ビルダグリプチン、LAY151（M20.7）、及び BQS867（M20.2）が、BCRP を過剰発現させた卵巣癌由来細胞において、Bodipy FL prazosin（BDP）の排出を阻害する可能性についてフローサイトメトリーを用いて検討した[Table 2.6.5.15F-R-00714-01]、[Table 2.6.5.15I-R-00631]、[Table 2.6.5.15I-R-00633-01]。いずれの化合物も、100 μM の濃度まで BDP の排出を阻害しなかったことより、ビルダグリプチン若しくはこれらの代謝物が BCRP を介した能動輸送に影響する可能性は低いと考えられた。

7.1.1.3 Multi-drug resistance associated protein (MRP)

ビルダグリプチンと LAY151（M20.7）が、MRP2 を阻害する可能性について、ヒト MRP2 を安定発現させた MDCKII 細胞を用いて検討した[Table 2.6.5.15E-R-00702]。MRP2 の基質として $[^{14}\text{C}]\text{バルサルタン}$ を使用した。ビルダグリプチン又は LAY151（M20.7）存在下若しくは非存在下において放射能の細胞蓄積を比較した結果、ビルダグリプチン又は LAY151（M20.7）存在下において、 $[^{14}\text{C}]\text{バルサルタン}$ の細胞蓄積はコントロールと比較して増加しなかった。このことより、*in vitro* においてビルダグリプチン及び LAY151（M20.7）は MRP2 の輸送活性を阻害しないと考えられた。

ビルダグリプチン又は LAY151（M20.7）が MRP4 を阻害する可能性についてヒト MRP4 を発現した反転膜小胞を用いて検討した[Table 2.6.5.15H-R-00741]。ビルダグリプチン又は LAY151

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

(M20.7) の阻害活性については、MRP4 基質プローブとして $[^3\text{H}]$ エストラジオール 17 β グルクロン酸抱合体 ($[^3\text{H}]\text{E}_217\beta\text{G}$, 0.1 μM) を用いて評価した。ビルダグリプチン又は LAY151 (M20.7) 存在下若しくは非存在下で ATP 依存的な放射能の膜小胞蓄積について比較した結果、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、MRP4 を介した ATP 依存的な $[^3\text{H}]\text{E}_217\beta\text{G}$ の反転膜小胞への取り込みを阻害しなかった。この結果より、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、*in vitro* において MRP4 の輸送活性を阻害しないと考えられた。

7.1.1.4 Human organic anion transporter (hOAT)

ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) と hOAT1 との相互作用について cRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞を用いて検討した[Table 2.6.5.15K-R-00684]。cRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞における hOAT1 を介した輸送活性は、 $[^3\text{H}]\text{p}$ -アミノ馬尿酸塩及びプロベネシドをそれぞれ基質及び阻害剤として用いた。その結果、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、hOAT1 の基質又は阻害剤とならないことが示唆された。

ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) の hOAT3 との相互作用については、hOAT3 cDNA を導入した哺乳類細胞を使用した[Table 2.6.5.15J-R-00022]。 $[^{14}\text{C}]$ ビルダグリプチンの若しくは $[^{14}\text{C}]$ LAY151 (M20.7) の hOAT3 導入細胞とコントロール細胞における時間依存的な蓄積を比較検討した。その結果、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) のいずれも hOAT3 の基質とならないことが示された。また、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) を用いた阻害評価試験を実施した。これらの化合物を 100 μM の濃度で添加したとき、hOAT3 の基質である ^3H -エストロン-3-硫酸塩の取り込みをそれぞれ 22%及び 21%程度阻害した。しかしながら、ヒトに 50 mg の用量で単回経口投与したときのビルダグリプチンの $C_{\max}$ は 234 ng/mL (0.77 μM) [2.7.2 臨床薬理の概要文], [0102 試験]であり、ヒトに 100 mg の用量で単回経口投与したときの LAY151 (M20.7) の $C_{\max}$ は 274~2725 ng/mL (0.90~8.98 μM) [2337 試験]といずれも *in vitro* 試験において添加した濃度と比較して低いことより、*in vitro* 試験において認められたビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) による hOAT3 の阻害が、臨床的に重要な影響を与える可能性は低いと考えられた。

これらの試験結果より、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、hOAT3 の基質又は阻害剤にはならないと考えられた。

7.1.1.5 Human organic cation transporter (hOCT)

ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) が hOCT1 の基質又は阻害剤となる可能性について cRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞を用いて *in vitro* で検討した[Table 2.6.5.15K-R-00684]。LAY151 (M20.7) は hOCT1 によって輸送されなかったが、ビルダグリプチンは、見かけの K_m 値 139 $\pm$ 90 μM で輸送された。ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) のいずれも hOCT1 の輸送活性を阻害しなかった。cRNA を導入した卵母細胞において hOCT1 の輸送活性は、 $[^{14}\text{C}]$ テトラエチルアンモニウム及びプラゾシンをそれぞれ基質及び阻害剤として用いて確認した。

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

ヒトにおいて、hOCT1 は、腎臓よりも肝臓に主として発現していることから、このビルダグリプチンの輸送活性は、ビルダグリプチンの腎排泄には影響しないと予想された。

ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) と hOCT2 との関連について、hOCT2 導入哺乳類細胞を用いて検討した [Table 2.6.5.15G-R 00739]。取り込み活性は、 $[^{14}\text{C}]$ ビルダグリプチン及び $[^{14}\text{C}]$ LAY151 (M20.7) の hOCT2 若しくはベクタープラスミドを導入した細胞における時間依存的な蓄積をモニタリングすることによって検討した。試験系の確認のために hOCT2 の基質である $[^{14}\text{C}]$ メトフォルミン若しくは $[^{14}\text{C}]$ テトラエチルアンモニウムを取り込み試験を並行して実施した。これらの試験の結果より、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) のいずれも hOCT2 発現細胞において能動的に輸送されないことが示された。ビルダグリプチン若しくは LAY151 (M20.7) の阻害能は、各化合物を最終濃度 10, 50, 100, 250, 及び 500 μM で加えたときの OCT2 の基質である $[^{14}\text{C}]$ メトフォルミンの取り込みへの影響について検討した。この結果より、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、いずれも hOCT2 を阻害しないことが示された。これらの *in vitro* 試験の結果より、ビルダグリプチン若しくは LAY151 (M20.7) は、hOCT2 の基質若しくは阻害剤ではないと考えられた。

7.1.2 *In vivo* トランスポータ試験

7.1.2.1 プロベネシドを用いたラットにおける *in vivo* 薬物相互作用試験

In vivo における薬物相互作用について、雄性ラットに 15 mg/kg の用量で $[^{14}\text{C}]$ ビルダグリプチン若しくは $[^{14}\text{C}]$ LAY151 (M20.7) を、15 mg/kg の用量のプロベネシドと併用又は非併用でそれぞれ静脈内投与した後、それぞれを 5 mg/h/kg の用量でインフュージョンして検討した [Table 2.6.5.16A-R 00178]。その結果、ラットにおいて、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) の定常状態における血漿中濃度 (C_{ss}) は主に OAT1 及び OAT3 を介した尿細管分泌の阻害剤であるプロベネシドの存在下及び非存在下で同程度であった。ラットにおいて、プロベネシドは、ビルダグリプチンと LAY151 (M20.7) の腎クリアランス (CL_R) に対して大きな影響を与えなかった。したがって、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、OAT 基質ではないと考えられた。LAY151 (M20.7) の腎クリアランスは、この試験で求めた糸球体濾過率 (GFR) (106 mL/h) 若しくは文献で報告されている値 (150~180 mL/h) (Gimeno 1996, Foote and Halstenson C, 1998) と大きな差はなかったことより、LAY151 (M20.7) のクリアランスにおいて能動的な尿細管分泌はあまり影響していないと考えられた。ビルダグリプチンの腎クリアランスは、ラットにおける GFR より 2 倍程度高かったことより、OAT 以外の腎トランスポータがビルダグリプチンのクリアランスに含まれていると考えられた。

7.1.2.2 シメチジンを用いたラットにおける *in vivo* 薬物相互作用試験

In vivo における薬物相互作用について、雄性ラットに 15 mg/kg の用量で $[^{14}\text{C}]$ ビルダグリプチン若しくは $[^{14}\text{C}]$ LAY151 (M20.7) を、30 mg/kg i.v. ボーラス投与又は 24 mg/kg/h i.v. 持続投与

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

(低用量) 若しくは 100 mg/kg i.p., 100 mg/kg i.v. ボーラス投与又は 111 mg/kg/h i.v. 持続投与 (高用量) のシメチジンと併用又は非併用でそれぞれ静脈内投与して検討した[Table 2.6.5.16B-R00333]。

その結果、血漿中ビルダグリプチンの AUC は、OCTs の阻害剤であるシメチジンを低用量及び高用量で併用したとき、対照群と比較して、それぞれ 0.8 倍及び 1.3 倍しか変化しなかったことより、OCTs は、ビルダグリプチンの薬物動態にほとんど影響しないことが示唆された。シメチジン非存在下でビルダグリプチンの CL_R/GFR 比は 2.45 だったことより、尿細管分泌はビルダグリプチンの腎排泄に影響していると考えられた。OCTs の阻害剤であるシメチジンを低用量及び高用量で併用投与したとき、ビルダグリプチンの CL_R/GFR 比は対照群の $\pm 21\%$ の変動しか示さなかったことより、OCTs はビルダグリプチンの腎排泄にあまり関与していないことが示唆された。

血漿中における LAY151 (M20.7) の AUC は、低用量及び高用量のシメチジンを併用しても増加しなかった (それぞれ対照群の 0.7 倍及び 1.1 倍) ことより、シメチジンは LAY151 (M20.7) の薬物動態にほとんど影響しないことが示唆された。シメチジン非存在下において、LAY151 (M20.7) の CL_R/GFR 比は 1.45 だったことより、尿細管分泌は LAY151 (M20.7) の腎排泄にあまり影響していないと考えられた。シメチジンの存在下及び非存在下に関わらず、LAY151 (M20.7) CL_R/GFR 比は大きく変動しなかった (13%以下) ことから、LAY151 (M20.7) は OCTs によって輸送されないと考えられた。

7.2 代謝

7.2.1 酵素阻害

ビルダグリプチン及びヒトでの主代謝物 [LAY151 (M20.7)] のヒトチトクローム P450 酵素活性及び UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) 阻害能について、プールしたヒト肝ミクロソームを用いて評価した[Table 2.6.5.12C-R00326], [Table 2.6.5.12C-R00739], [Table 2.6.5.12C-R00492A], [Table 2.6.5.12C-R00492B], [Table 2.6.5.12D-R00493A], [Table 2.6.5.12D-R00493B]。チトクローム P450 又は UGT1A1 によって選択的に代謝されることが知られている数種のプローブ基質の *in vitro* 代謝に対する影響を検討することにより、その阻害能を測定した。これらの測定に用いたプローブ基質の濃度は報告されている K_m 値以下とし、プローブ基質の代謝は特異的代謝物の生成を LC-MS/MS 法で分析することにより評価した。ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) のいずれについても、濃度 100 μM まで検討した場合、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 を含むチトクローム P450 酵素活性をほとんど、若しくは全く阻害しなかった。同様にビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) は、いずれについても UGT1A1 酵素活性を阻害しなかった。検討した最高濃度のビルダグリプチンによって CYP2D6 活性のみが軽度 (約 30%) 阻害された。さらに、ヒトに用量 50 mg を単回経口投与したときの血漿 C_{max} (234 ng/mL, 0.77 μM) は、ビルダグリプチン及びヒトでの主代謝物 LAY151 (M20.7) による *in vitro* チトクローム P450 酵素阻害結果から推定された IC_{50} 値

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

(>100 μ M) に比べてはるかに低い値であった。したがって、ビルダグリプチン及び LAY151 (M20.7) がチトクローム P450 酵素によって代謝される併用薬の代謝クリアランスを阻害するとは考えにくい。これらの *in vitro* 試験結果は、ビルダグリプチンがシンバスタチン (CYP3A4) , アムロジピン (CYP3A4) 又はワルファリン (CYP2C9) の薬物動態に影響しないことを明らかにしたヒト薬物相互作用試験における所見により裏付けられている[2.7.2 臨床薬理の概要文], [2334 試験], [2333 試験], [2367 試験]。

7.2.2 酵素同定

ヒトにおいて、ビルダグリプチンは主として加水分解反応及び未変化体の排泄によって消失した。チトクローム P450 によると推測される酸化的代謝物は微量であり、投与量の 1.6%程度であった[Table 2.6.5.9N-R-0490-03]。

チトクローム P450 の関与が低いことを確認するために、ヒト肝ミクロソーム及び個々のチトクローム P450 発現系ミクロソームを用いて、47 μ M でのビルダグリプチンの酸化的代謝について検討した[Table 2.6.5.10C-R-00197]。その結果、NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソーム中において、 $[^{14}\text{C}]$ ビルダグリプチンはチトクローム P450 によってほぼ代謝されないことが示された。結論として、ヒトでのビルダグリプチンの代謝クリアランスにチトクローム P450 の基質及び阻害剤が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

加水分解反応に関与する酵素を特定するため、NADPH 非存在下、DPP-4 酵素を含むヒト肝、腎、及び小腸ミクロソーム (Noriyuki 1989, Takahiro 1992, Ruediger 1996, Hua 1997, Stange 2000) とともにビルダグリプチンをインキュベートした[Table 2.6.5.10B-R-01212]。すべてのミクロソーム画分でビルダグリプチンから主代謝物 LAY151 (M20.7) への変換能が示された。ヒト肝ミクロソームと比較して、ヒト腎及び小腸ミクロソームによるビルダグリプチンの加水分解動態は異なっていた。算出された総臓器クリアランス (肝臓及び腎臓, >2 L/h) が見かけの血漿クリアランス (CL/F, 65.2 L/h) に比べてはるかに小さかったことから[Table 2.6.5.3A-R-0490-03], ビルダグリプチンの加水分解反応に他の臓器又は同じ組織内のサイトゾル酵素が関与している可能性が示唆された。さらに、ヒト腎及び小腸ミクロソームは、LAH234 (ビルダグリプチンの D-エナンチオマー, 非常に弱い DPP-4 阻害剤) に比べてビルダグリプチンに対して高い加水分解能を示すのに対して、ヒト肝ミクロソームはエナンチオマー選択性を示さなかったことから、肝臓内に加水分解反応を行う別の酵素が存在する可能性が示唆された。さらに、未変化体及び LAY151 (M20.7) の曝露に関する DPP-4 欠損ラットと正常ラットとの比較から、シアノ基加水分解反応に対する DPP-4 酵素の寄与が約 20%に過ぎないことが示唆された[Table 2.6.5.9 E-R-00410-01], [Table 2.6.5.9 F-R-00410-01]。

7.2.3 酵素誘導

In vitro 試験において[Table 2.6.5.12A-R-00659], CYP3A4 レポーター遺伝子アッセイ法におけるビルダグリプチン (0.73 μ M, 1.5 μ M, 3.3 μ M, 7.3 μ M, 15 μ M, 36 μ M 又は 73 μ M) による

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

PXR 活性化レベルは、溶媒対照と比較して、それぞれ 1.02 倍、0.968 倍、1.07 倍、0.943 倍、1.12 倍、1.13 倍、及び 1.15 倍であった[R00659]。したがって、CYP3A4 レポーター遺伝子アッセイ法において、検討したいずれの濃度においても、ビルダグリプチンはヒト PXR を活性化しなかった。ビルダグリプチンが *in vivo* で PXR を介して CYP3A4 を誘導することはないと思われる。

ビルダグリプチン (1 μ M, 10 μ M, 50 μ M) によるチトクローム P450, UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1, ABCB1 (P-gp), 及び ABCC2 (MRP2) の mRNA 誘導について、ヒト非凍結初代肝細胞, ヒト凍結初代肝細胞, 及びヒト肝スライスを用いて最大 72 時間の処理を行って検討した[Table 2.6.5.12B-R01213]。その結果、ビルダグリプチンは CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 又は CYP3A 活性を誘導しないことが明らかになった。ビルダグリプチンは、CYP2B6 活性を誘導したものの、陽性対照であるリファンピシン (RIF) 又はフェノバルビタール (PB) の誘導レベルの 40%を超えることはなかった。ビルダグリプチンが *in vivo* でこれらの P450 活性を誘導する可能性は低いと考えられた。ヒト非凍結初代肝細胞, ヒト凍結初代肝細胞, 及びヒト肝スライスを用いた試験の少なくともいずれかひとつの試験において、ビルダグリプチンは CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, 及び CYP3A4 の mRNA を用量依存的に誘導した。しかしながら、ビルダグリプチンは CYP2C9 の mRNA を誘導したものの、その程度は陽性対照である RIF 及び PB の 40%以内であり、CYP2C9 の酵素活性も上昇しなかった。この試験において、ビルダグリプチンが CYP2C19 又は UGT1A1 の mRNA を誘導することはない (2 倍未満), ABCB1 (P-gp), 及び ABCC2 (MRP2) の mRNA 誘導レベルは低く、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。結論として、これらのチトクローム P450 又は UGT1A1 によって代謝される併用薬, 若しくは ABCB1 (P-gp) 及び ABCC2 (MRP2) によって *in vivo* で能動輸送される併用薬のクリアランスをビルダグリプチンが上昇させる可能性は低いと考えられた。

8 その他の薬物動態試験

該当資料なし。

9 参考資料

Davies B and Morris T (1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharmaceutical Research*; 10(7): 1093-5. (available upon request)

Foot E and Halsteson C (1998) Effects of probenecid and cimetidine on renal disposition of ofloxacin in rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 42(2): 456-8. (available upon request)

Gimeno M, Martinez M, Granero L, et al. (1996) Influence of probenecid on the renal excretion mechanism of Cefadroxil. *Drug Metabolism and Disposition*; 24(2): 270-3. (available upon request)

Hua F, Wenmao M, Christaine K, et al. (1997) Domain-specific N-glycosylation of the membrane glycoprotein dipeptidylpeptidase IV (CD26) influences its subcellular trafficking, biological stability, enzyme activity and protein folding. *European Journal of Biochemistry*; 246(1): 243-51. (available upon request)

CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

- Noriyuki S, Katsuhiko F, Minoru H, et al. (1989) Subcellular localization of dipeptidyl peptidase IV in rat kidney and small intestine. *Acta Histochem. Cytochem*; 22(4): 479-86. (available upon request)
- Ruediger H, Hua F, Werner R (1996) Rapid isolation of endosomes from BHK cells: identification of DPP IV (CD26) in endosomes. *Experimental Cell Research*; 226(2): 398-401. (available upon request)
- Stange T, Kettmann U, Holzhausen HJ (2000) Immunoelectron microscopic demonstration of the membrane proteases aminopeptidase N/CD13 and dipeptidyl peptidase IV/CD26 in normal and neoplastic renal parenchymal tissues and cells. *European Journal of Histochemistry*; 44(2): 157-64. (available upon request)
- Takahiro K, Masaru H, Toyoko I, et al. (1992) Purification and characterization of dipeptidyl peptidase IV in rat liver lysosomal membranes. *Journal of Biochemistry (Tokyo)*; 111(6):770-7. (available upon request)