

シーブリ吸入用カプセル 50 µg

#### **2.6.4 薬物動態試験の概要文 (慢性閉塞性肺疾患)**

## 目 次

目 次 .....	2
表一覧 .....	3
図一覧 .....	3
略号一覧 .....	4
1 まとめ .....	5
2 分析法 .....	6
2.1 放射性標識 .....	6
2.2 放射能の分析 .....	7
2.3 代謝物の同定及び構造解析 .....	7
2.4 グリコピロニウムの定量 .....	7
3 吸収 .....	8
3.1 吸収及びバイオアベイラビリティ .....	8
3.2 血漿中濃度推移 .....	9
3.2.1 グリコピロニウム .....	9
3.2.2 エナンチオマー .....	11
3.3 トキシコキネティクス .....	12
4 分布 .....	13
4.1 <i>In vitro</i> 血球移行及び血漿中蛋白結合 .....	13
4.2 臓器及び組織への分布 .....	13
4.3 脳内移行性 .....	14
4.4 胎盤通過性 .....	14
5 代謝 (動物種間の比較) .....	15
5.1 代謝物同定 .....	15
5.2 <i>In vitro</i> 代謝 .....	16
5.3 <i>In vivo</i> 代謝 .....	17
6 排泄 .....	18
6.1 尿, 粣, 及び胆汁中への排泄 .....	18
6.2 乳汁移行 .....	19
7 薬物動態学的薬物間相互作用 .....	20
7.1 阻害及び誘導 .....	20
7.2 基質認識性 .....	21
8 その他の薬物動態試験 .....	21
8.1 ラット肺組織中グリコピロニウム濃度 .....	21
9 考察及び結論 .....	22
10 参考文献 .....	24

11 付表 .....	24
-------------	----

**表一覧**

Table 2-1	グリコピロニウム, M9, 及び各エナンチオマーの濃度測定法 .....	8
Table 3-1	マウス及びラットにグリコピロニウムを気管内又は吸入及び経口投与したときの PK パラメータ .....	9
Table 3-2	各動物種にグリコピロニウムを静脈内投与したときの PK パラメータ ....	10
Table 5-1	単回投与後の血漿中グリコピロニウム及び M9 の曝露量 .....	17
Table 6-1	[ <sup>14</sup> C] - 標識グリコピロニウムをマウス及びラットに単回投与したときの放射能及び未変化体の排泄 .....	19
Table 6-2	[ <sup>14</sup> C] - 標識グリコピロニウム単回静脈内投与後の血漿及び乳汁の PK パラメータ .....	20
Table 8-1	雌雄ラットにグリコピロニウムを反復吸入投与したときの肺組織中及び血漿中濃度及びその比 (吸入終了時) .....	21
Table 11-1	種々の動物を用いた薬物動態試験一覧 .....	24
Table 11-2	種々の動物を用いたトキシコキネティクス試験一覧.....	24
Table 11-3	<i>In vitro</i> 試験一覧.....	25

**図一覧**

Figure 2-1	放射性標識グリコピロニウムの化学構造式及び標識部位 .....	6
Figure 3-1	マウスに[ <sup>14</sup> C] - 標識グリコピロニウムを静脈内投与したときの放射能及び未変化体の血漿中濃度推移 .....	10
Figure 3-2	ラットに[ <sup>14</sup> C] - 標識グリコピロニウムを静脈内投与したときの放射能及び未変化体の血漿中濃度推移 .....	10
Figure 3-3	ラットにグリコピロニウム, QBA608, 及び QBA609 2 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中 QBA608 及び QBA609 濃度推移 .....	11
Figure 5-1	グリコピロニウムの推定代謝経路 .....	16
Figure 8-1	ラットにグリコピロニウムを 28 日間反復吸入投与したときの血漿中及び肺組織中濃度推移 .....	22

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

## 略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24時間）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BDC	bile duct cannulation	胆管カニュレーション
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FMO	flavin monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RA	high performance liquid chromatography with radioactivity detection	放射能検出高速液体クロマトグラフィー
LCS	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
MALDI	matrix-assisted laser desorption/ionization	マトリックス支援レーザー脱離イオン化法
MATE1	multidrug and toxic compound extrusion 1	—
MATE2K	multidrug and toxic compound extrusion 2K	—
MDR1	multidrug resistance 1	多剤耐性蛋白質 1
MRP2	multidrug resistance associated protein 2	多剤耐性関連蛋白質 2
MS	mass spectrometry	質量分析法
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OCT1	organic cation transporter-1	有機カチオントランスポーター1
OCT2	organic cation transporter-2	有機カチオントランスポーター2
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
T1/2	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
UGT	uridine glucuronic acid transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

## 1 まとめ

NVA237（臭化グリコピロニウム、以下グリコピロニウムと記載）のマウス、ラット、ウサギ、及びイヌにおける吸収、分布、代謝、及び排泄を $[^{14}\text{C}]$ -標識又は非標識グリコピロニウムを用い、*in vivo* 及び *in vitro* で検討した。試験一覧をTable 11-1、Table 11-2、及びTable 11-3に示す。薬物動態試験は毒性試験と同一の動物種及び系統を用いた。グリコピロニウムはエナンチオマーである QBA608 及び QBA609 の混合物（ラセミ体）であり、大部分の試験はラセミ体を用いて実施した。なお、投与量及び生体試料中グリコピロニウム濃度はフリー体濃度で記載した。

### 吸収

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、グリコピロニウムは速やかに循環血中に移行し、血漿中濃度は投与後 0.083 時間で最高値を示した。また、消失半減期 (T1/2) は約 11 時間であった。気管内投与したときの吸収率は 96.3%，バイオアベイラビリティ (BA) は 96% であった。また、ラットにグリコピロニウムを吸入投与したときの BA は約 45% であった。

トキシコキネティクス (TK) 試験でラット及びイヌにグリコピロニウムを吸入投与したとき、Tmax は吸入投与終了直後～終了後 1 時間であった。いずれの試験でも曝露量に明らかな性差は認められなかった。ラットに反復吸入投与したとき、肺組織中グリコピロニウム濃度は 2～3 週間で定常状態に達し、T1/2 は 20～26 時間であった。

グリコピロニウムは、エナンチオマーである QBA608 及び QBA609 の混合物（ラセミ体）であり、ラット生体内でキラル反転が起こることが確認された。

### 分布

血球移行及び血漿中蛋白結合率について *in vitro* で検討した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びヒト血液中の血球移行率は 0%～8% と低く、グリコピロニウムは主に血漿中に存在した。また、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びヒトでの血漿中蛋白結合率は低く、10～10000 ng/mL の範囲で 23%～49% であった。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、投与経路に関連した組織（気管及び肺）で高い放射能が認められた。また有色ラットにおいてメラニン含有組織に対する不可逆的な結合は認められなかった。いずれの動物種でも、グリコピロニウム及びその代謝物の脳内移行性及び胎盤通過性は低かった。

### 代謝

グリコピロニウムの代謝について *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた試験では、いずれの動物種でも同様の代謝物が認められた。肺及び小腸ミクロソーム並びに小腸 S9 画分を用いた試験では代謝物の生成は認められなかった。ラットにグリコピロニウムを気管内投与したとき、血漿中には主に未変化体及びカルボン酸誘導体の M9 が認められた。

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

## 排泄

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、投与量の約30%の放射能が尿中に、約60%の放射能が糞中に、主に未変化体として排泄された。マウス及びラットに $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウムを静脈内投与したとき、投与量の約70%の放射能が尿中に、約30%の放射能が糞中に、主に未変化体として排泄された。また、ラットでグリコピロニウム及びその代謝物の乳汁への移行が確認された。

## 薬物間相互作用

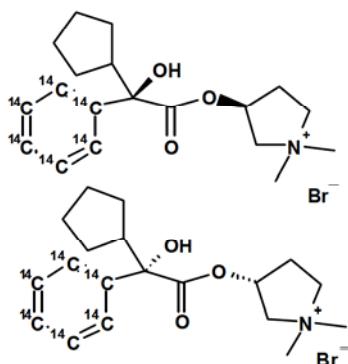
グリコピロニウムはヒトOCT2及びMATE1の基質であるため、これらのトランスポーターを阻害する薬剤と併用した場合、グリコピロニウムの尿細管分泌及びその薬物動態が影響を受ける可能性が示唆された。なお、臨床用量における濃度範囲ではCYP及びトランスポーターの阻害又は誘導は認められなかったことから、グリコピロニウムによる薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

## 2 分析法

### 2.1 放射性標識

放射性標識グリコピロニウムはノバルティスファーマ社の同位体研究所（バーゼル、スイス）において合成された。 $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウムの化学構造式と標識位置をFigure 2-1に示す。 $[^{14}\text{C}]$ -放射標識化合物の同定はプロトン核磁気共鳴( $^1\text{H-NMR}$ )及び質量分析法(MS)により行い、化学的及び放射化学的純度は高速液体クロマトグラフィー(放射能検出又は紫外検出)及び質量分析法により評価した(4.2.2.1-21-DMPK R0600086-01, 4.2.2.1-22- DMPK R0900301, 4.2.2.1-23- DMPK R0900938, 4.2.2.1-24- DMPK R1000660)。

**Figure 2-1 放射性標識グリコピロニウムの化学構造式及び標識部位**



Source: 4.2.2.1-21- DMPK R0600086-01, 4.2.2.1-22- DMPK R0900301, 4.2.2.1-23- DMPK R0900938, 4.2.2.1-24- DMPK R1000660

一部の試験では標識位置の異なる $[^{14}\text{C}]$ -標識化合物を用いている（鍵和田他 1973, Proakis and Harris 1978）。

## 2.2 放射能の分析

生体試料（血液、血漿、尿及び糞）中放射能は液体シンチレーション計測（LSC）により測定した。臓器及び組織内の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により測定した（2.6.5.5A-DMPK R1000073, 2.6.5.5B-DMPK R0900674, 2.6.5.5C-DMPK R1000618）。

## 2.3 代謝物の同定及び構造解析

放射能検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC-RA）により、げつ歯類 *in vivo* 試験（血漿、尿、糞、乳汁又は胆汁中），*in vitro* 代謝試験（肝細胞又はミクロソーム中），及び Caco-2 透過性試験（レシーバーコンパートメント中）の代謝物パターンを得た。グリコピロニウム及び代謝物 M9 の臓器内及び組織内分布は MALDI イメージング法により評価した。代謝物構造解析は、液体クロマトグラフィー-質量分析法（LC-MS），液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS），及び合成標準化合物との比較により実施した（2.6.5.9A-DMPK R1000073, 2.6.5.9B-DMPK R0900674, 2.6.5.9C-DMPK R1000618）。

## 2.4 グリコピロニウムの定量

血漿中グリコピロニウム（ラセミ体），代謝物 M9，及びグリコピロニウムの各エナンチオマー（QBA608 及び QBA609）濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法により測定し，フリー体濃度（一部の試験では臭化物塩濃度）として算出した（2.6.5.2A-DMPK R0600354C, 2.6.5.2B-DMPK R0600354D, 2.6.5.2C-DMPK R0600354F, 2.6.5.2D-DMPK R0600354H, 2.6.5.2E-DMPK R0600354I, 2.6.5.2F-DMPK R0600354I-01, 2.6.5.2G-101454, 2.6.5.2H-ARA/05, 2.6.5.2I-851688, 2.6.5.2J-852647, 2.6.5.2K-DMPK R0500922, 2.6.5.2L-DMPK R0500922A, 2.6.5.2M-DMPK R0500922B, 2.6.5.2N-DMPK R0900210, 2.6.5.2O-DMPK R1100006A, 2.6.5.2P-DMPK R1100006B）。

グリコピロニウムは、マウス血漿中では-18°C 及び-70°C で少なくとも 10 週間，ラット血漿中では-18°C で少なくとも 13 カ月 3 週間及び-20°C で少なくとも 24 週間，ウサギ血漿中では-18°C で少なくとも 1 カ月，イヌ血漿中では-18°C で少なくとも 2 年 1 カ月及び-20°C で少なくとも 8 週間までの安定性が確認されている。M9 はラット血漿中では-15°C で少なくとも 29 日間，マウス血漿中では-15°C で少なくとも 32 日間，QBA608 及び QBA609 はイヌ血漿中では-18°C で少なくとも 7 カ月，ラット血漿中では-18°C で少なくとも 6 カ月までの安定性が確認されている（2.6.5.2A-DMPK R0600354C, 2.6.5.2B-DMPK R0600354D, 2.6.5.2C-DMPK R0600354F, 2.6.5.2D-DMPK R0600354H, 2.6.5.2E-DMPK R0600354I, 2.6.5.2I-851688, 2.6.5.2J-852647, 2.6.5.2M-DMPK R0500922B, 2.6.5.2O-DMPK R1100006A, 2.6.5.2P-DMPK R1100006B）。

使用した濃度測定法の概要をTable 2-1に示す。

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

**Table 2-1 グリコピロニウム、M9、及び各エナンチオマーの濃度測定法**

測定対象物質	試料	検出方法	定量下限 (ng/mL)	報告書番号
グリコピロニウム (ラセミ 体)	マウス血漿	LC-MS/MS	0.1	DMPK R0600354F DMPK R0900210
グリコピロニウム (ラセミ 体)	ラット血漿	LC-MS/MS	0.1	DMPK R0600354D DMPK R0600354D-01 101454 ARA/05 <sup>a)</sup> 851688 <sup>a)</sup> DMPK R0500922A
グリコピロニウム (ラセミ 体)	ウサギ血漿	LC-MS/MS	0.1	DMPK R0500922B
グリコピロニウム (ラセミ 体)	イヌ血漿	LC-MS/MS	0.1	DMPK R0600354C DMPK R0600354C-01 DMPK R0600354C-02 852647 <sup>a)</sup> DMPK R0500922
M9	ラット血漿	LC-MS/MS	0.2	DMPK R1100006A
M9	マウス血漿	LC-MS/MS	0.2	DMPK R1100006B
QBA608 及び QBA609	イヌ血漿	LC-MS/MS	1	DMPK R0600354H
QBA608 及び QBA609	ラット血漿	LC-MS/MS	1	DMPK R0600354I DMPK R0600354I-01

Source: 2.6.5.2A-DMPK R0600354C, 2.6.5.2B-DMPK R0600354D, 2.6.5.2C-DMPK R0600354F, 2.6.5.2D-DMPK R0600354H, 2.6.5.2E-DMPK R0600354I, 2.6.5.2F-DMPK R0600354I-01, 2.6.5.2G-101454, 2.6.5.2H-ARA/05, 2.6.5.2I-851688, 2.6.5.2J-852647, 2.6.5.2K-DMPK R0500922, 2.6.5.2L-DMPK R0500922A, 2.6.5.2M-DMPK R0500922B, 2.6.5.2N-DMPK R0900210, 2.6.5.2O-DMPK R1100006A, 2.6.5.2P-DMPK R1100006B

a) 臭化物塩濃度を算出している (フリーアイド濃度からの換算係数は 1.251)。

### 3 吸収

マウス及びラットにグリコピロニウムを気管内又は吸入、静脈内、及び経口投与したときの薬物動態 (PK) について検討した (マウス : 2.6.5.3A-DMPK R1000073, ラット : 2.6.5.3A-DMPK R0900674, DMPK R1000618)。

#### 3.1 吸収及びバイオアベイラビリティ

マウス及びラットに [<sup>14</sup>C] - 標識又は非標識グリコピロニウムを気管内又は吸入及び経口投与したときの PK パラメータを Table 3-1 に示す。

ラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、グリコピロニウムは速やかに循環血中に移行し、血漿中濃度は投与後 0.083 時間に最高値を示した。T<sub>1/2</sub> は 11 時間であった。放射能の AUC から算出した肺の吸収率は 96.3% であり、ほぼ全量が肺から吸収された。気管内投与時の BA は 96% であり、肺の初回通過効果はないと考えられる。ラットにグリコピロニウムを吸入投与したとき、気管内投与と同様吸収は速やかであり、血漿中濃度は吸入投与終了直後に最高値を示した。雄性ラットにグリコピロニウム 0.07, 0.17, 及び 0.5 mg/kg を吸入投与したときの BA は 36%~50% (平均約 45%) であった。

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

マウス及びラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを経口投与したとき、吸収率はそれぞれ約 11%及び 22%，BA はいずれも約 1%であった。BA と吸収率との差からげっ歯類では経口投与後の肝初回通過効果が大きいことが示唆された。

ヒトの吸入投与時の BA は約 40%であり、げっ歯類と同程度であった[2.7.1-3.1 項]。なお、Caco-2 透過性試験の結果から、ヒト消化管の吸収率は 30%未満と予測されている（2.6.5.15A-DMPK R1000635）。

**Table 3-1 マウス及びラットにグリコピロニウムを気管内又は吸入及び経口投与したときの PK パラメータ**

PK パラメータ	マウス 経口	ラット 経口	ラット 気管内	ラット 吸入
実投与量 (mg/kg)	26.9	33.5	2.09	0.07
Tmax (h)	0.5	0.083	0.083	0 <sup>a)</sup>
Cmax (ng/mL)	2.41	106±7	1328±653	2.93
AUC (ng·h/mL)	10.1	63±5	459±88	6.70
AUC interval (h)	0-8	0-48	0-48	0-24
T1/2 (h)	1.31	na	11.1±0.824	na
吸収率 (% of dose)	~11.4 <sup>b)</sup>	22.4±11.6 <sup>b)</sup>	96.3 <sup>c)</sup>	nd
BA (% of dose)	0.625	0.819	96.0	49.6 <sup>d)</sup>
報告書番号	DMPK R1000073	DMPK R1000618	DMPK R1000618	0670435

Source : 2.6.5.3A-DMPK R1000073, 1000618, 2.6.7.10E-0670435

平均 (±標準偏差) , Tmax は中央値

nd : not determined, na : not available

a) : 60 分間の吸入投与終了直後

b) : 総放射能の尿中及び胆汁中排泄データから算出 (経口投与時／静脈内投与時)

c) : 総放射能の AUC 値から算出 (気管内投与時／静脈内投与時)

d) : DMPK R0900674 試験の iv 投与時の AUCinf/dose を用いて算出

## 3.2 血漿中濃度推移

### 3.2.1 グリコピロニウム

各動物種に [<sup>14</sup>C] - 標識又は非標識グリコピロニウムを静脈内投与したときの PK パラメータを Table 3-2 に示す。また、マウス及びラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを静脈内投与したときの放射能及び未変化体の血漿中濃度推移を Figure 3-1 及び Figure 3-2 に示す。静脈内投与後、血漿中未変化体濃度は速やかに減少し、T1/2 は、マウス及びイヌで約 4 時間、ラットで 23 時間であった。また、マウス及びラットの血漿中放射能の T1/2 はそれぞれ 77 時間及び 42 時間であった。マウス、ラット、及びイヌの分布容積 (Vss) は、それぞれ 4.5 L/kg, 11.9 L/kg, 及び 5.4 L/kg, 全身血漿クリアランス (CLp) は 15.5 L/h/kg, 5.4 L/h/kg, 及び 3.2 L/h/kg であった。

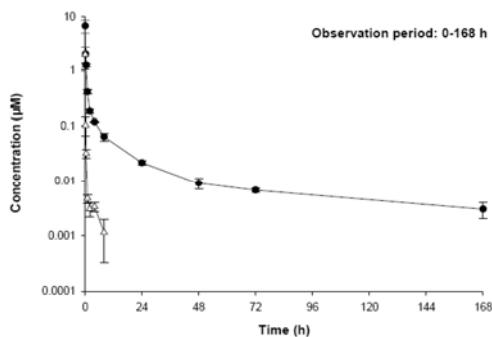
## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

**Table 3-2** 各動物種にグリコピロニウムを静脈内投与したときのPKパラメータ

PKパラメータ	マウス	ラット	イヌ
実投与量 (mg/kg)	3.18	4.12	1.0
AUC (ng·h/mL)	191	787 ± 201	330
AUC interval (h)	0-8	0-48	0-24
Vss (L/kg)	4.5	11.9 ± 7.4	5.4
T1/2 (h)	3.9	23 ± 12	4.4
CLp (L/h/kg)	15.5	5.4 ± 1.5	3.2
報告書番号	DMPK R1000073	DMPK R0900674	0510129

Source : 2.6.5.3C-DMPK R1000073, DMPK R0900674, 2.6.3.2-0510129

平均±標準偏差

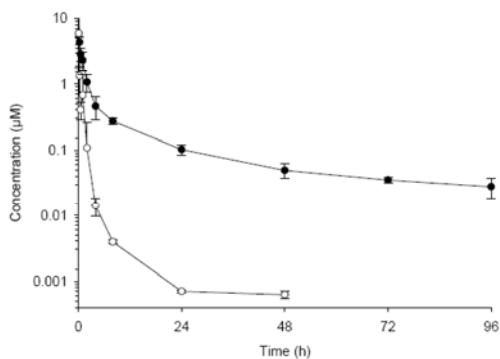
**Figure 3-1** マウスに[<sup>14</sup>C]-標識グリコピロニウムを静脈内投与したときの放射能及び未変化体の血漿中濃度推移

Source : 4.2.2.5-1-DMPK R1000073

平均±標準偏差

N=3

● : 総放射能, △ : 未変化体

**Figure 3-2** ラットに[<sup>14</sup>C]-標識グリコピロニウムを静脈内投与したときの放射能及び未変化体の血漿中濃度推移

Source : 4.2.2.5-2-DMPK R0900674

平均±標準偏差

N=3

● : 総放射能, ○ : 未変化体

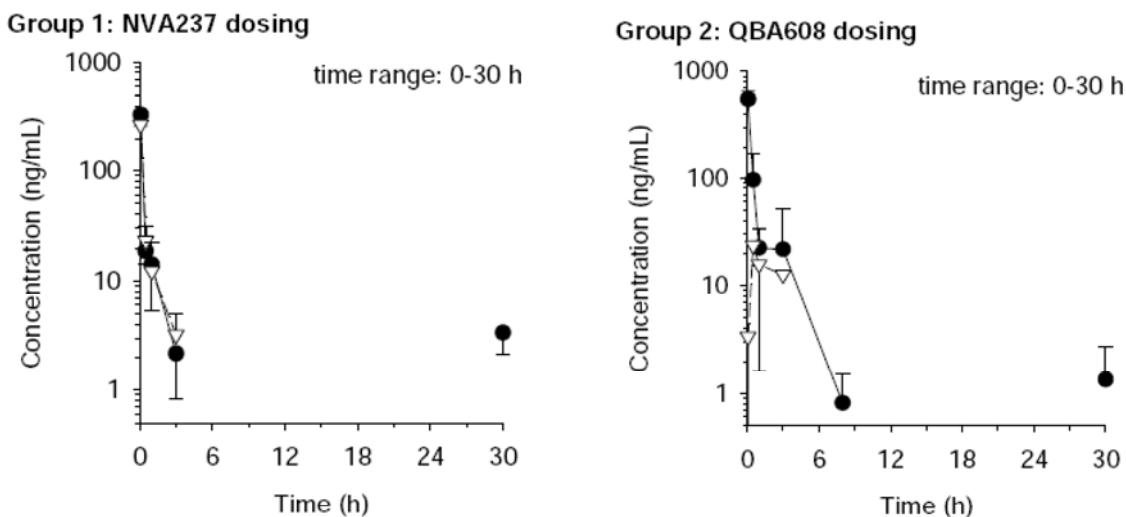
### 3.2.2 エナンチオマー

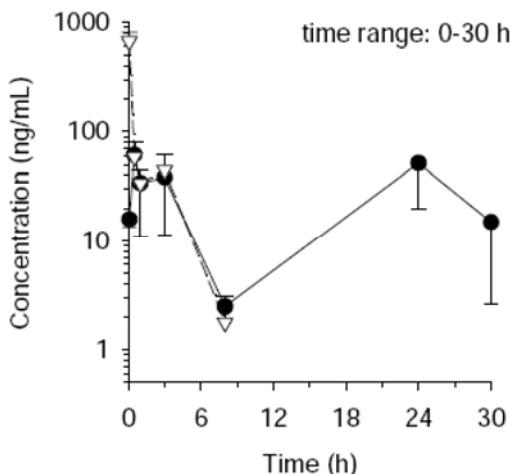
ラットにグリコピロニウム、及び各エナンチオマー（QBA608 及び QBA609） $2\text{ mg/kg}$  を静脈内投与したときの、QBA608 及び QBA609 の PK プロファイルについて検討した（2.6.5.3E-DMPK R0800219）。血漿中濃度推移を Figure 3-3 に示す。

グリコピロニウムを静脈内投与したとき、各エナンチオマーの血漿中濃度は速やかに低下し、同様の血漿中濃度推移を示した。AUC<sub>0-3h</sub> の比（QBA608/QBA609）は 1.18 であり、全身曝露量はほぼ同程度であった。QBA608 及び QBA609 をそれぞれ静脈内投与したとき、投与後 0.5~8 時間の両化合物の血漿中濃度は同程度であった。したがって、一方のエナンチオマーを投与したとき生体内でキラル反転が生じ、見かけの平衡状態に達していると考えられる。なお、血漿中にグリコピロニウムのジアステレオマー（QBI596 及び QBI597）は認められなかった（2.6.5.2F-DMPK R0600354I-01）。

イヌを用いた反復吸入投与毒性試験で、投与 28 日目の血漿中 QBA608 及び QBA609 濃度を測定した（2.6.7.7E-R0670548）。両エナンチオマーの血漿中濃度推移は同様であり、血漿中濃度比（QBA608/QBA609）は投与終了時及び投与終了後 0.5 時間でそれぞれ 1.13~1.15 及び 1.22~1.24 であった。

**Figure 3-3** ラットにグリコピロニウム、QBA608、及び QBA609  $2\text{ mg/kg}$  を静脈内投与したときの血漿中 QBA608 及び QBA609 濃度推移



**Group 3: QBA609 dosing**

Source : 4.2.2.2-1-DMPK R0800219

平均±標準偏差

● : QBA608, ▽ : QBA609

### 3.3 トキシコキネティクス

ラット及びイヌを用いた吸入投与毒性試験で、グリコピロニウムの TK を評価した。また、マウス経口投与毒性試験、ラット皮下投与毒性試験、ラット（吸入投与及び皮下投与）及びウサギ（吸入投与）を用いた生殖発生毒性試験、マウス（経口投与）及びラット（吸入投与）を用いたがん原性試験の TK についても評価した。いずれの毒性試験においても、グリコピロニウム投与群でグリコピロニウムの曝露が認められた。TK 試験の詳細は[2.6.7.2 項]及び[2.6.7.3 項]に示す。

ラット及びイヌにグリコピロニウムを吸入投与したとき、性別及び用量にかかわらず大部分の個体で Tmax は吸入投与終了直後～終了後 1 時間であった。一方、ウサギに吸入投与したときの Tmax は 2～7 時間であった。Cmax 及び AUC はいずれの動物種でもほぼ用量依存的に比例して増加した。ラット、イヌ、及び妊娠ウサギにグリコピロニウムを反復吸入投与したとき、用量補正した AUC<sub>0-24h</sub> の比（最終投与／初回投与）はラットで 1.3～2.1（52 週間／初回、2.6.7.10E-0670435），イヌで 1.2～3.8（39 週間／初回、2.6.7.7E-0670548），妊娠ウサギで 3.9～5.0（妊娠 19 日／妊娠 7 日、2.6.7.11-0680005）であった。また、いずれの動物種においても、吸入投与後の曝露量に明らかな性差は認められなかった。

マウスを用いたがん原性試験（2.6.7.10D-0770668）で、グリコピロニウムを 10～100 mg/kg の用量で 22 週間経口投与したときの血漿中グリコピロニウム及びカルボン酸誘導体 M9 を測定した。いずれの用量でも M9 の曝露が認められ、曝露量は用量に依存して増加した。

## 4 分布

### 4.1 *In vitro* 血球移行及び血漿中蛋白結合

血球移行率(%)は10~10000 ng/mLの範囲で、マウス0%，ラット8.3%，ウサギ3.3%，イヌ3.7%，ヒト0.3~1.6%であり、濃度に依存しなかった（2.6.5.6-DMPK R0600252，DMPK R1000650，DMPK R1000447）。

血漿中蛋白結合率は10~10000 ng/mLの範囲で、マウス23%~25%，ラット27%~30%，イヌ25%~29%，ウサギ30%~45%，ヒトで27%~49%であり、いずれの種でも同程度だった（2.6.5.6-DMPK R0600252，DMPK R1000650，DMPK R1000447）。また、ヒトについてより低濃度(1~10 ng/mL)で評価したところ、血漿中蛋白結合率は38%~41%であった。なお、ヒト血清アルブミンとの結合率は約20%であり、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質との結合は認められなかった。ヒトでは高濃度で非結合率が増加する傾向が認められたものの、ヒトにグリコピロニウム50 μgを1日1回反復吸入投与したときのCmaxは0.166 ng/mL(≈0.5 nM)であり（[2.7.2-2.2.1.1項]），*in vitro*試験で用いた濃度と比較して十分に低い値であった。したがって、臨床で濃度依存的な非結合型の増加が起こる可能性は低いと考えられる。

### 4.2 臓器及び組織への分布

マウス及びラットを用いて、 $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウムの組織内分布試験を実施した（マウス：2.6.5.5A-DMPK R1000073，ラット：2.6.5.5B-DMPK R0900674，2.6.5.5C-DMPK R1000618）。また、イヌを用いた薬物動態試験が実施されている（Proakis and Harris 1978）。

#### マウス組織内分布試験（DMPK R1000073）

マウスに $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウム3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、多くの臓器及び組織でTmaxは投与後0.25時間であった。投与後24時間でほとんどの臓器及び組織で放射能が検出可能であり、投与後168時間では眼（脈絡膜），ハーダー腺、及び肝臓でのみ放射能が検出された。T1/2は多くの臓器及び組織で4~16時間と算出された。また、 $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウム25 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後24時間で放射能濃度が血液より高かったのは、胆汁、腸壁、陰茎、胃及び肝臓だった。投与後168時間では、肝臓でのみ放射能が検出可能だった。静脈内投与後と経口投与後の組織内分布に大きな差は認められなかった。

#### ラット組織内分布試験（静脈内：DMPK R0900674、気管内及び経口：DMPK R1000618）

アルビノラットに $[^{14}\text{C}]$ -標識グリコピロニウム1.7 mg/kgを単回気管内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、褐色脂肪、胃、及び精嚢を除く大部分の臓器及び組織でTmaxは投与後0.25~1時間であった。投与経路に関連した組織（肺及び気管），次いで肝臓及び腎臓では高い放射能が認められ、投与後0.25~1時間の肺及び気管／血液中放射能濃度比は14~75、肝臓及び腎臓／血液中放射能濃度比は11~26であった。多くの臓器及び組織において、放

#### CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

射能は比較的速やかに消失し  $T_{1/2}$  は約 4~24 時間であった。なお、肺、気管、及び腎臓からの放射能の消失は遅く、投与後 168 時間でも放射能濃度が定量可能であった。肺におけるグリコピロニウムの濃度推移の詳細は8.1項に記載した。

アルビノラットに [ $^{14}\text{C}$ ] - 標識グリコピロニウム 4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに分布し、食道以外の臓器及び組織で  $T_{\max}$  は投与後 0.25 又は 1 時間であった。放射能濃度が高かった臓器及び組織は肝臓 ( $C_{\max}$ : 69.8 nmol/g, 以下同様) 及び腎臓 (24.6~28.8 nmol/g) であり、眼 (硝子体, 0.177 nmol/g), 骨塩 (0.211 nmol/g) では低かった。また、有色ラットとアルビノラットでは、メラニン含有組織を除くほとんどの臓器及び組織で同様の分布が認められた。有色ラットではアルビノラットと比較して投与後 24 時間にメラニン含有組織で高い放射能濃度が認められたが、投与後 168 時間には放射能濃度が低下したことから、結合は可逆的と考えられる。

アルビノラットに [ $^{14}\text{C}$ ] - 標識グリコピロニウム 30 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は胃、食道、小腸及び結腸壁、血液、肺、腎臓、及び肝臓でのみ検出可能であった。いずれの臓器及び組織でも放射能濃度は投与後 72 時間以降、定量下限未満であった。放射能が検出された臓器及び組織のうち、食道、小腸壁、及び胃の  $T_{\max}$  は投与後 0.25 時間であったが、血液、肺、及び肝臓は 4 時間、結腸壁は 24 時間と遅く、吸収が遅いことが示唆された。投与後 0.25 時間の胃及び小腸の放射能濃度は約 160 及び 120 nmol/g と高く、肝臓及び腎臓の放射能濃度は約 5 及び 2~4 nmol/g と低かった。また MS イメージング解析の結果、他の組織と比較してすべての測定時点 (投与後 0.25, 1, 4, 24 時間) で、胃及び消化管で高レベルのグリコピロニウムが検出された。

### 4.3 脳内移行性

イヌでの [ $^{14}\text{C}$ ] - 標識グリコピロニウムの脳内移行性は低く、0.1 mg/kg 静脈内投与後の脳脊髄液／血清中濃度比は 0.1 であった (Proakis and Harris 1978)。同様にマウス及びラットでも脳内移行性は低く、 [ $^{14}\text{C}$ ] - 標識グリコピロニウム静脈内投与後の脳／血液中放射能濃度比はマウスで 0.08、ラットでは脳内放射能濃度は定量下限未満であった (2.6.5.5A-DMPK R1000073, 2.6.5.5B-DMPK R0900674)。

### 4.4 胎盤通過性

グリコピロニウムの胎盤通過性について妊娠ウサギを用いて検討した (2.6.7.13B-0870597)。妊娠ウサギに妊娠 7 日目から 19 日目までグリコピロニウム 0.4, 1.3, 及び 3.5 mg/kg を 1 日 1 回吸入投与したとき、いずれの用量でも最終吸入投与後 25~26 時間の胎児中グリコピロニウム濃度は定量下限未満であった。また、マウス及びイヌでもグリコピロニウム及びその代謝物の胎盤通過性が低いことが報告されている (鍵和田他 1973, Proakis and Harris 1978)。

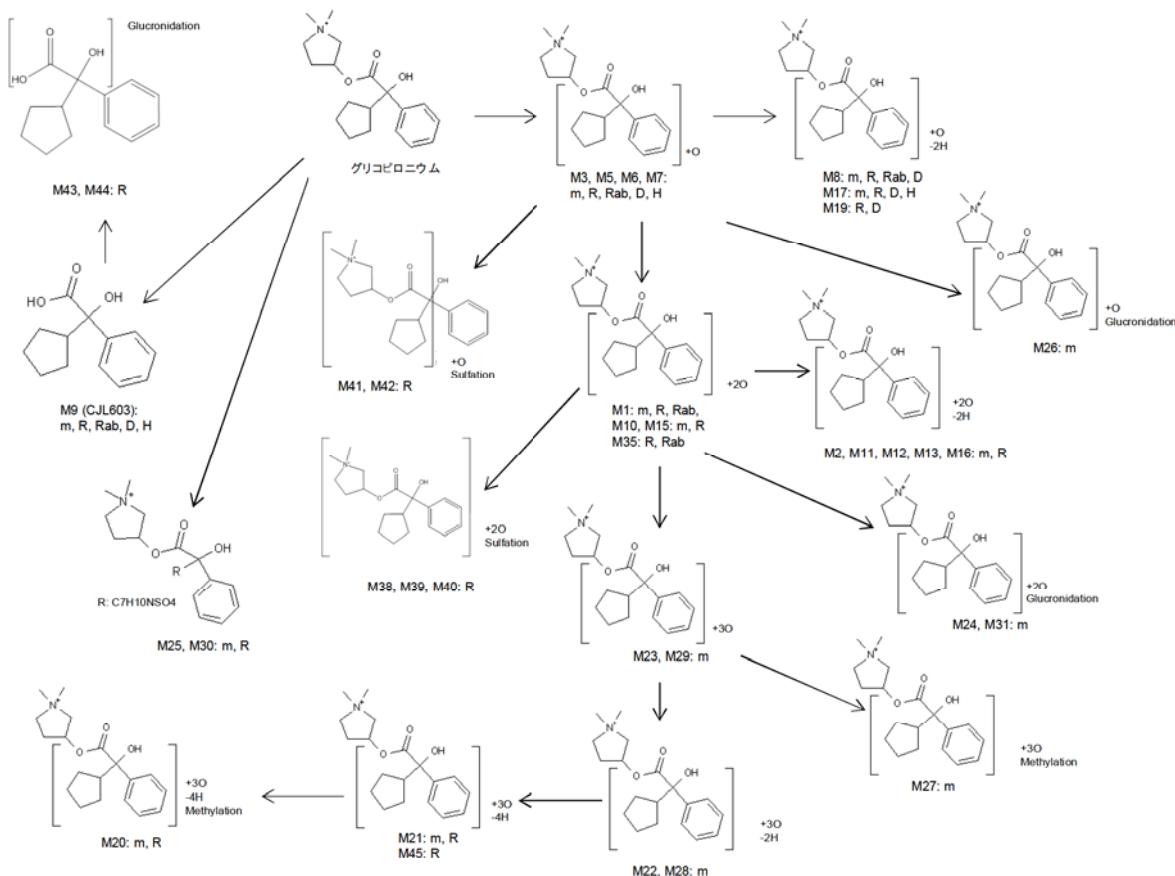
## 5 代謝（動物種間の比較）

### 5.1 代謝物同定

グリコピロニウムの *in vitro* 代謝について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞、ラット、イヌ、及びヒト肺ミクロソーム、ラット及びヒト小腸ミクロソーム並びに小腸 S9 画分を用いて検討した（2.6.5.10A-DMPK R0600285, DMPK R1000397, DMPK R1000562）。[<sup>14</sup>C]-標識グリコピロニウムの *in vivo* 代謝について、マウス（3 mg/kg 静脈内投与、25 mg/kg 経口投与）及びラット（1.7 mg/kg 気管内投与、4 mg/kg 静脈内投与、30 mg/kg 経口投与）で検討した（2.6.5.9A-DMPK R1000073, 2.6.5.9B-DMPK R0900674, 2.6.5.9C-DMPK R1000618）。推定代謝経路をFigure 5-1に示す。

グリコピロニウムの代謝物として、シクロペンタン及びフェニル環の水酸化体（M3, M5, M6, M7, M1, M10, M15, M35, M23, M29）及びその脱水素体（M8, M17, M19, M2, M11, M12, M13, M16, M22, M28, M21, M45），並びにエステル結合の加水分解によるカルボン酸誘導体 M9 が認められた。また第 II 相反応として、水酸化体及び M9 のグルクロロン酸抱合並びに水酸化体の硫酸抱合が認められた。肝ミクロソームと肝細胞の代謝プロファイルは類似しており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。また、いずれの動物種においても直接グルクロロン酸抱合体又はグルタチオン付加生成物は認められなかった。ラット、イヌ、及びヒト肺ミクロソームにおいて代謝物は認められず、ラット及びヒト小腸ミクロソーム並びに S9 画分においても代謝物は認められなかった（2.6.5.10B-DMPK R0600285, DMPK R1000562）。また Caco-2 透過性試験において M9 の生成について検討したところ、M9 はレシーバー側の総放射能量の 1%未満とごくわずかであった（2.6.5.15A-DMPK R1000635）。

Figure 5-1 グリコピロニウムの推定代謝経路



Source : 4.2.2.4-1-DMPK R0600285, 4.2.2.4-2-DMPK R1000397, 4.2.2.4-6-DMPK R1000562, 4.2.2.5-1-DMPK R1000073, 4.2.2.5-2-DMPK R0900674, 4.2.2.5-3-DMPK R1000618 を基に作成

m: mouse, R: rat, Rab: rabbit, D: dog, H: human  
*in vitro* 試験は>1% of total area の代謝物を記載

## 5.2 *In vitro* 代謝

肝ミクロソームにおけるグリコピロニウムの固有クリアランスは、マウスで 169 μL/min/mg protein, ラットで 1174 μL/min/mg protein, ウサギで 902 μL/min/mg protein, イヌで 6 μL/min/mg protein, 及びヒトで 2 μL/min/mg protein であり、マウス、ラット、及びウサギで高かった（2.6.5.10F-DMPK R0600285, 2.6.5.10G-DMPK R1000562）。また、肝細胞における固有クリアランスから外挿した肝クリアランスはマウスで 59 mL/min/kg, ラットで 36~45 mL/min/kg, ウサギで 37 mL/min/kg, イヌで 3 mL/min/kg, 及びヒトで 1 mL/min/kg（血流速度の約 4%）であった（2.6.5.10H-DMPK R1000397）。

ラット肺ミクロソーム及びラット、イヌ、及びヒト肝細胞を用い、グリコピロニウムの 2 つのエナンチオマーである QBA608 及び QBA609 の代謝的キラル反転について検討した（2.6.5.10C-DMPK R1000375, 2.6.5.10D-DMPK R0800737）。いずれの条件下でもキラル反転は認められず、肝細胞における両化合物の固有クリアランスに差は認められなかった。

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

グリコピロニウムの代謝に関する分子種について、遺伝子組み換えヒト CYP 及び FMO を用いて検討した（2.6.5.10E-DMPK R0600683）。CYP2D6 次いで CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C18, 2C19 及び 3A4 でわずかに代謝物の生成が認められたが、代謝速度が低すぎるため各分子種のパラメータは算出できなかった。また、CYP1A1, 1B1, 2A6, 2C8, 2E1, 2J2, 3A5, 3A7, 4A11, 4F2, 4F3A, 4F3B, 4F12, 及び 19 又は FMO1, FMO3 及び FMO5 とのインキュベーションによりグリコピロニウムの代謝物は生成しなかった。

マウス、ラット、及びヒト血液及び血漿を用いて、グリコピロニウムの安定性について検討した（2.6.5.10G-DMPK R1000562）。いずれの動物種でも血漿中でグリコピロニウムの分解が認められ、28 時間インキュベーション後の M9 の生成率はマウス、ラット、及びヒトでそれぞれ 16%, 13%，及び 31% であった。なお、コントロール（リン酸緩衝液）での M9 生成率は 8.5% であった。

### 5.3 *In vivo* 代謝

#### 血漿中代謝物

マウス及びラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを単回投与したときの未変化体及び M9 の曝露量を Table 5-1 に示す。ラットに気管内投与したとき、未変化体及び M9 の曝露量は同程度であった。また、静脈内投与したときの血漿中曝露量は未変化体が主であり、経口投与したときは大部分が M9 であった（総放射能 AUC の約 80%）。なお、経口投与後のラット胃内で M9 が検出されたことから、M9 の生成には、血漿中の分解に加えて全身循環に入る前の加水分解が関与している可能性が考えられる。

**Table 5-1 単回投与後の血漿中グリコピロニウム及び M9 の曝露量**

種 投与経路	マウス			ラット	
	静脈内	経口	静脈内	経口	気管内
投与量 (mg/kg)	3	25	4	30	1.7
AUC interval	0-8h	0-24h	0-48h	0-48h	0-24h
未変化体	0.503 (19)	0.179 (0.25)	5.62 (30)	6.72 (11)	1.12 (27)
M9	0.611 (23)	64.9 (90)	3.78 (20)	49.4 (79)	1.11 (26)
報告書番号	DMPK R1000073			DMPK R1000618	

Source : 2.6.5.9A-DMPK R1000073, 2.6.5.9C-DMPK R1000618

括弧内は総放射能 AUC に対する割合 (%)

単位 :  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$

#### 尿中及び糞中代謝物

マウスに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを単回静脈内投与したとき、尿中には未変化体が最も多く認められた（2.6.5.9A-DMPK R1000073）。また代謝物として M1, M2/M29, M5, M6/M16/M17, M7, M8, 及び M10/M11/M28 などの水酸化体及びその脱水素体が認められた（い

#### CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

---

ずれも投与量の 3%未満）。同様に、糞中でも未変化体が最も多く、代謝物として M1, M3, M5, M7, 及び M8 が認められた（いずれも投与量の 3%未満）。

ラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを単回気管内及び静脈内投与したとき、尿中には主に未変化体が認められ、代謝物として M1, M2, M5, M7, M8, 及び M10 などの水酸化体及びその脱水素体が認められた（2.6.5.9B-DMPK R0900674, 2.6.5.9C-DMPK R1000618）。同様に糞中でも未変化体が最も多く、代謝物として M1, M2, M5, M7, M8, M10 及び M15 などが認められた（いずれも投与量の 2%未満）。また、カルボン酸誘導体の M9, M9 のグルクロン酸抱合体（M43/M44），及び O-硫酸抱合体の M42 が認められた。

## 6 排泄

### 6.1 尿、糞、及び胆汁中への排泄

[<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムをマウス及びラットに単回投与したときの未変化体及び放射能の排泄の要約を Table 6-1 に示す。また胆汁中への排泄を検討するため、胆管カニューレ挿入ラット（BDC ラット）を用いて試験を実施した。

ラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、放射能の尿中及び糞中排泄率（投与量に対する割合）は約 30%及び約 60%であり、放射能は主に糞中に排泄された。なお、未変化体の尿中及び糞中排泄率は約 10%及び約 30%であった。また、マウス及びラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを静脈内投与したときの放射能の尿中（マウスはケージ洗浄液も含む）及び糞中排泄率はそれぞれ約 70%及び約 30%であった。静脈内投与後の放射能の主な排泄経路は腎であり、未変化体の尿中及び糞中排泄率はマウスで約 40%及び約 20%，ラットで約 35%及び約 10%であった。ラットに気管内投与したときの肺の吸収率は 96.3%，BA が 96%であることから、気管内投与後の尿中及び糞中の排泄率は静脈内投与後と同様の傾向を示すと考えられるが、ラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを気管内投与したとき放射能は主に糞中に排泄された。これは本投与群で気管内投与後、胃内に移行したグリコピロニウムの割合が大きかったためと考えられる。また、経口投与したとき放射能の 90%以上が糞中に排泄され、尿中への排泄は 4%程度とごくわずかであった。これはげっ歯類で認められた経口投与時の低い吸収率に一致する結果であった。なお、BDC ラットに [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムを静脈内又は経口投与したとき、投与後 48 時間までに胆汁中に排泄された放射能は約 7%であった。

**Table 6-1** [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウムをマウス及びラットに単回投与したときの放射能及び未変化体の排泄

	マウス	マウス	ラット	BDC ラット	BDC ラット	ラット	ラット
実投与(mg/kg), 投与経路	3.18, iv	26.9, po	4.09, iv	4 <sup>a)</sup> , iv	29.4, po	29.7, po	1.6, it
尿中排泄							
放射能, 0-24 h (% dose)	31.7±14.5	3.32±2.02	62.6±10.1	66.0±9.56	12.9±8.54	2.05±0.08	24.0±15.6
放射能, 0-168 h (% dose)	32.2±15.1	3.67±1.72	65.7±9.3	67.5±10.6 <sup>b)</sup>	13.7±8.61 <sup>b)</sup>	4.06±0.31	28.4±15.7
未変化体, 0-48 h (% dose)	41 <sup>c)</sup>	0.3 <sup>c)</sup>	34.6	31.8	0.08	0.1	10.5
糞中排泄							
放射能, 0-24 h (% dose)	17.5±9.3	85.5±2.22	6.12±8.01	0.03±0.05	0.36±0.30	20.1±11.4	23.6±24.4
放射能, 0-168 h (% dose)	29.0±7.4	91.6±2.72	28.3±3.85	3.34±3.31 <sup>b)</sup>	41.4±5.25 <sup>b)</sup>	95.8±2.37	56.0±12.0
未変化体, 0-168 h (% dose)	18.7	62.2	7.39 <sup>d)</sup>	1.87 <sup>b)</sup>	37.6 <sup>b)</sup>	81.4 <sup>e)</sup>	32.0 <sup>e)</sup>
胆汁中排泄							
放射能, 0-48 h (% dose)	NA	NA	NA	7.27±4.44	6.27±5.17	NA	NA
未変化体, 0-48 h (% dose)	NA	NA	NA	0.07	0.15	NA	NA
屠体, 放射能	0.15±0.02	0.04±0.0	1.13±0.33	4.43±1.91	2.44±1.65	0.07±0.07	0.92±0.43
ケージ洗浄液, 放射能	36.0±11.6	5.63±0.90	3.46±3.24	8.70±2.28	2.06±0.20	0.93±0.22	6.79±5.47
回収率 (% dose):	97.3±9.4	101.0±0.5	98.5±2.8	95.0±2.10	99.5±2.92	101±2.61	92.1±6.05
報告書番号	DMPK R1000073	DMPK R1000073	DMPK R1000618	DMPK R0900674	DMPK R1000618	DMPK R1000618	DMPK R1000618

Source : 2.6.5.9A-DMPK R1000073, 2.6.5.9B-DMPK R0900674, 2.6.5.9C-DMPK R1000618

平均±標準偏差, NA : not available

a) : 予定用量, b) : 0~48 時間, c) : ケージ洗浄液を尿中排泄として算出, 0~24 時間, d) : 0~96 時間, e) : 0~72 時間

BDC : 胆管カニューレ挿入ラット

## 6.2 乳汁移行

授乳中のラットに[<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウム 4 mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及びその代謝物の乳汁への移行について検討した (2.6.5.7-DMPK R1000614)。血漿及び乳汁中の PK パラメータを Table 6-2 に示す。放射能は速やかに乳汁中に移行し、投与後 1 時間で Cmax に到達した。乳汁中放射能の約 40%は未変化体であった。投与後 1 時間以降、乳汁中グリコピロニウム濃度は母動物の血漿中濃度より 6.5~15 倍高く、未変化体の乳汁／血漿中曝露量比は 11.3 であった。

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

**Table 6-2** [<sup>14</sup>C] - 標識グリコピロニウム単回静脈内投与後の血漿及び乳汁の PK パラメータ

パラメータ	血漿		乳汁	
	総放射能	未変化体	総放射能	未変化体
Cmax (μM)	3.57	0.990	5.75	2.00
Tmax (h)	0.25	0.25	1	1
AUC0-72h (μM·h)	12.7	3.54	102	40.0
乳汁／血漿濃度比* (範囲)	—	—	4.16～10.0	6.5～14.6
乳汁／血漿 (AUC0-72h)	—	—	8.03	11.3

Source : 2.6.5.7-DMPK R10000614

血漿サンプル採取：投与前、投与後 0.25, 1, 3, 8, 24, 48, 72 時間

乳汁サンプル採取：投与前、投与後 0.25, 1, 24, 48, 72 時間

\*：投与後 1, 24, 48 時間の乳汁／血漿中濃度比

## 7 薬物動態学的薬物間相互作用

### 7.1 阻害及び誘導

グリコピロニウムの CYP に対する阻害能について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した (2.6.5.12A-DMPK R0600082, 2.6.5.12B-DMPK R1000619)。グリコピロニウム 200 μMまでの濃度範囲では、CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 及び 2E1 に対する阻害作用は認められなかった。CYP2D6 及び 3A4 に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 100±10 μM 及び 230±40 μM であった。

種々のトランスポーター発現細胞を用いて、グリコピロニウムの阻害能について検討した。グリコピロニウムは乳癌耐性蛋白質 (BCRP), 多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2) 又は多剤耐性蛋白質 1 (MDR1) に対する阻害作用を示さなかった (2.6.5.15B-DMPK R0800472)。一方で、ヒト有機カチオントランスポーター OCT1 及び OCT2 に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 47 ± 61 μM 及び 17 ± 1.1 μM であった (2.6.5.15C-DMPK R0800473)。

CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 及び 3A4 の活性に対する誘導能並びに CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, UGT1A1, MDR1 及び MRP2 の mRNA に対する誘導能について、ヒト肝細胞を用いて検討した (2.6.5.12C-DMPK R0800502)。50 nM までの濃度範囲では、各種代謝酵素及びトランスポーターの誘導は認められなかった。

ヒトにグリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回反復吸入投与したときの Cmax (166 pg/mL ≈ 0.5 nM, [2.7.2-2.2.1.1 項]) は、各代謝酵素及びトランスポーターの IC<sub>50</sub> を大きく下回ることから、グリコピロニウムが併用薬に対し、各種代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

## 7.2 基質認識性

ヒト肝細胞及び Caco-2 細胞を用いた実験から、グリコピロニウムは肝臓又は腸管の能動的取り込み及び排出トランスポーターの基質ではないことが確認された（2.6.5.15F-DMPK R0800705, 2.6.5.15A-DMPK R1000635）。

グリコピロニウムは OCT1 及び OCT2 の基質と同定され、 $K_m$  はそれぞれ  $125 \mu\text{M}$  及び  $119 \mu\text{M}$  であった（2.6.5.15D-DMPK R0800758）。また、グリコピロニウムは MATE1 の基質であるが、MATE2K の基質ではないことが示された（2.6.5.15E-DMPK R0900807）。

## 8 その他の薬物動態試験

### 8.1 ラット肺組織中グリコピロニウム濃度

グリコピロニウムをラットに  $0.1 \text{ mg/kg}/\text{日}$  の用量で 4 週間反復吸入投与したときの血漿中及び肺組織中グリコピロニウム濃度を測定した（2.6.5.4-DMPK R1070398）。投与 28 日目の吸入終了時及び投与後 24 時間の肺組織中濃度は投与 1 日目と比較して 1.7~2.8 倍であった。投与後 24 時間の肺組織中濃度は吸入終了時（Cmax）の 24%~30% であったが、血漿中濃度は投与後 11 時間で Cmax（血漿）の 20%~30%，投与後 24 時間には定量下限未満であったことから、肺からの消失は循環血中からの消失よりも遅いことが示唆された（Figure 8-1）。肺組織中グリコピロニウムの  $T_{1/2}$  は 20~26 時間と算出され、最終投与後 120 時間の肺組織中濃度は Cmax（肺組織）の 2% 未満であった。投与 1 日目及び 28 日日の投与終了時の肺組織中濃度は、血漿中濃度より 1800~3700 倍高かった（Table 8-1）。肺組織中濃度は投与開始後 2~3 週間で定常状態に達し、曝露量に明らかな性差は認められなかった。

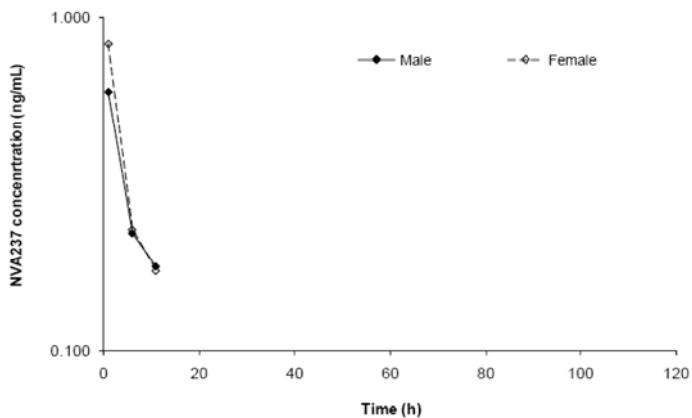
**Table 8-1 雌雄ラットにグリコピロニウムを反復吸入投与したときの肺組織中及び血漿中濃度及びその比（吸入終了時）**

性	投与日	肺組織中濃度 (ng/g)	血漿中濃度 (ng/mL)	濃度比 (肺／血漿)
雄	1	984	0.519	1896
	28	2230	0.600	3717
雌	1	898	0.508	1768
	28	2520	0.835	3018

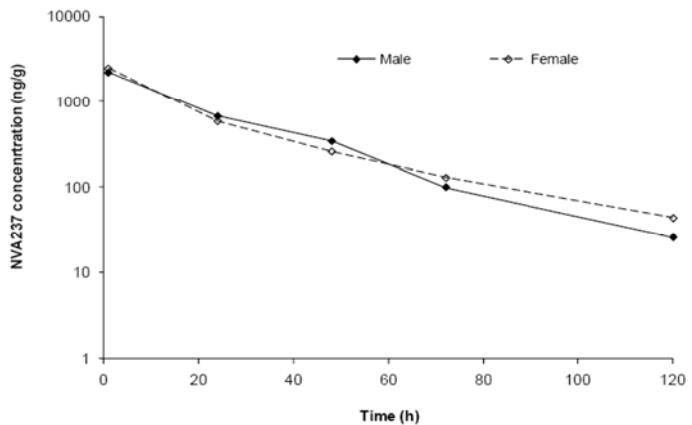
Source : 2.6.5.4-DMPK R1070398

**Figure 8-1 ラットにグリコピロニウムを 28 日間反復吸入投与したときの血漿中及び肺組織中濃度推移**

### 血漿



### 肺



Source : 4.2.2.7-1-DMPK R1070398

◆ : 雄, ◇ : 雌

## 9 考察及び結論

マウス, ラット, ウサギ, 及びイヌにおけるグリコピロニウムの吸收, 分布, 代謝, 及び排泄について, [<sup>14</sup>C]-標識及び非標識グリコピロニウムを用いて検討した。

ラットにグリコピロニウムを気管内投与したとき肺の吸収率及び BA はいずれも約 96%と高く, グリコピロニウムはほぼ全量肺から吸収され, 初回通過効果を受けずに循環血中に移行することが示唆された。また, 血漿中グリコピロニウム濃度は投与後 0.083 時間に最高値を示しており, その吸収は速やかであると考えられる。同様に, 吸入投与したときの吸収も速やかであり, BA は約 45%であった。なお, 四級アンモニウムであるグリコピロニウムは消化管から吸収されにくくことが予想され, マウス及びラットに経口投与したときの吸収率は約 10%~20%と低値であつ

#### CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

---

た。以上のことから、吸入投与したときにグリコピロニウムの一部が嚥下された場合も、グリコピロニウムの血漿中曝露量に対する消化管吸収の寄与は小さいと考えられる。

ラットにグリコピロニウムを反復吸入投与したときの肺組織中濃度は血漿中濃度と比較して1800～3700倍高かった。また、グリコピロニウムの肺組織中からの消失は循環血中からの消失と比較して遅かった。これらの結果は、<sup>[14]C</sup>-標識グリコピロニウムを用いた組織内分布試験の結果と一致していた。

TK 試験においてラット及びイヌにグリコピロニウムを吸入投与したとき、T<sub>max</sub> は投与終了直後～終了後 1 時間と吸収は速やかであった。いずれの TK 試験でも曝露量に明らかな性差は認められなかった。同様に、カルボン酸誘導体 M9 についても血漿中曝露量に明らかな性差は認められなかった。

*In vitro* 及び *in vivo* 試験において、グリコピロニウムの代謝物としてシクロペンタン及びフェニル環の水酸化体及びその脱水素体、並びにエステル結合の加水分解によるカルボン酸誘導体が認められた。肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 試験ではヒト特異的な代謝物は認められず、肺ミクロソーム、小腸ミクロソーム及び小腸 S9 画分では代謝物は認められなかった。また、ラットに<sup>[14]C</sup>-標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、未変化体及び M9 の血漿中曝露量は同程度であった。

ラットに<sup>[14]C</sup>-標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、投与量の約 30%の放射能が尿中に、約 60%の放射能が糞中に、いずれも主に未変化体として排泄された。なお、放射能の排泄は速やかであり、未変化体及び代謝物が体内に蓄積される可能性は低いと考えられた。

いずれの動物種でも、グリコピロニウム及びその代謝物の脳内移行性及び胎盤通過性は低かった。また、ラットでグリコピロニウム及びその代謝物の乳汁中への移行が認められた。

グリコピロニウムの酸化的代謝には複数の CYP 分子種が関与していることから、特定の CYP 阻害薬によりグリコピロニウムの代謝が直ちに影響を受けることはないと考えられる。また、グリコピロニウムによる各種代謝酵素及びトランスポーターの阻害及び誘導について *in vitro* で検討したところ、ヒト血漿中グリコピロニウム濃度で阻害及び誘導が生じる可能性は低いことが示唆された。グリコピロニウムの腎排泄において OCT2 及び MATE1 による尿細管分泌が示唆されたが、これらのトランスポーターの阻害剤であるシメチジンとの薬物間相互作用をヒトで評価した結果、グリコピロニウムの薬物動態に臨床上問題となる変化は認められなかった [2.7.2-2.1.5 項]。以上のことから、ヒトでグリコピロニウム 50 µg を 1 日 1 回吸入投与したとき、臨床上問題となる薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考える。

## 10 参考文献

[Proakis A and Harris B (1978)] Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood-brain and placental barriers in anesthetized dogs. Anesthesiology; 48:339-44.

[鍵和田和男, 荘子知志, 鎌須賀輝男, 他(1973)] 抗コリン剤 Glycopyrrolate の代謝 (第 2 報) マウスにおける吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究. 応用薬理; 7(6):889-901.

## 11 付表

**Table 11-1 種々の動物を用いた薬物動態試験一覧**

動物種, 系統	性別	試験の目的 測定時点	用量 (mg/kg/day)	投与経路	投与期間	試験番号/ 報告書番号	添付資料番号
マウス, BALB/CBy x C57BL/6 F1	雄	ADME	3 25	静脈内 経口	単回	DMPK R1000073	4.2.2.5-1
ラット, Wistar Han	雄	ADME	4 30 1.3	静脈内 経口 気管内	単回	DMPK R0900674	4.2.2.5-2
ラット, Wistar Han	雄	ADME	4 30 1.7	静脈内 経口 気管内	単回	DMPK R1000618	4.2.2.5-3
ラット, Wistar Han	雄	PK	NVA237 : 2 QBA608 : 2 QBA609 : 2	静脈内	単回	DMPK R0800219	4.2.2.2-1
ラット, Wistar Han	雌雄	PK	0.1	吸入	1 日 1 回 4 週間	DMPK R1070398	4.2.2.7-1
ラット, Wistar Han	雌	乳汁移行	4	静脈内	単回	DMPK R1000614	4.2.2.5-4

**Table 11-2 種々の動物を用いたトキシコキネティクス試験一覧**

動物種, 系統	性別	試験の目的 測定時点	用量 (mg/kg/day)	投与 経路	投与期間	試験番号/ 報告書番号	添付資料番号
マウス, CD-1	雌雄	用量設定毒性試 験	30, 100, 300	経口	1 日 1 回, 1 週間	0770666	4.2.3.4.2-1
マウス, CB6F1	雌雄	用量設定毒性試 験	30, 75, 150	経口	1 日 1 回, 4 週間	0770669	4.2.3.4.2-2
マウス, CB6F1	雌雄	用量設定毒性試 験	225, 300	経口	1 日 1 回, 4 週間	0970010	4.2.3.4.2-3
マウス, CByB6F1- Tg(HRAS)2Jic	雌雄	がん原性試験 22 週目	雄 : 75 雌 : 100	経口	1 日 1 回, 26 週 間	0770668	4.2.3.4.2-4
ラット, Wistar Han	雌雄	毒性試験	0.08, 0.49, 3.39	吸入	1 日 1 回, 4 週間	848192	4.2.3.2-2

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

動物種、系統	性別	試験の目的 測定時点	用量 (mg/kg/day)	投与 経路	投与期間	試験番号／ 報告書番号	添付資料番 号
ラット, Wistar Han	雌雄	毒性試験 (中間)	0.09, 0.58, 3.56	吸入	1日1回, 13週間	0580297	4.2.3.2-3
ラット, Wistar Han	雌雄	毒性試験	0.07, 0.54, 3.98	吸入	1日1回, 26週間	0580297	4.2.3.2-4
ラット, Wistar Han	雌雄	がん原性試験	0.06, 0.17, 0.45	吸入	1日1回, 104週間	0670435	4.2.3.4.1-1
ラット, Wistar Han	雌	胚・胎児発生に 関する試験	0.09, 0.54, 3.05	吸入	1日1回, 妊娠6 妊娠6日目, 17 日目	0680006	4.2.3.5.2-1
ラット, Wistar Han	雌雄	用量設定毒性試 験	0.5, 1.5, 5	皮下	1日1回, 2週間	0870723	4.2.3.2-6
ラット, Wistar Han	雌雄	受胎能及び初期 胚発生に関する 試験	0.15, 0.5, 1.5	皮下	1日1回 雄: 交配前4週 間及び交配期2 週間～剖検前日 交配期前日 雄: 試験25日 雌: 試験11日	0870596	4.2.3.5.1-1
ウサギ, New Zealand White	雌	胚・胎児発生に 関する用量設定 試験	0.08, 0.56, 1.92, 3.60	吸入	1日1回, 妊娠7日目から 妊娠7日目, 19 日目	0680005	4.2.3.5.2-2
ウサギ, New Zealand White	雌	胚・胎児発生に 関する試験	0.4, 1.3, 3.5	吸入	1日1回, 妊娠7日目から 妊娠19日目	0870597	4.2.3.5.2-3
イヌ, Beagle	雌雄	毒性試験	0.03, 0.08, 0.25	吸入	1日1回, 4週間	852241	4.2.3.2-8
イヌ, Beagle	雌雄	毒性試験	0.02, 0.09, 0.27	吸入	1日1回, 39週間	0670548	4.2.3.2-9

Table 11-3 *In vitro* 試験一覧

試験の種類	動物種／分子種	報告書番号	添付資料番号
血漿中蛋白結合, 血球移行	ラット, イヌ, ヒト	DMPK R0600252	4.2.2.3-2
血漿中蛋白結合, 血球移行	ウサギ	DMPK R1000650	4.2.2.3-3
血漿中蛋白結合, 血球移行	マウス	DMPK R1000447	4.2.2.3-2
代謝物解析 (肝及び肺ミクロソーム, 肝細胞)	肝及び肺ミクロソーム: ラッ ト, イヌ, ヒト 肝細胞: ラット, ヒト	DMPK R0600285 DMPK R0600285-01 DMPK R0600285-02	4.2.2.4-1
代謝物解析 (肝細胞)	マウス, ラット, イヌ, ウサ ギ, イヌ, 及びヒト	DMPK R1000397	4.2.2.4-2
代謝物解析 (肺ミクロソーム, 対象 化合物: QBA608 及び QBA609)	ラット	DMPK R1000375	4.2.2.4-3

## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

試験の種類	動物種／分子種	報告書番号	添付資料番号
代謝物解析 (肝細胞, 対象化合物 : QBA608 及び QBA609)	ラット, イヌ, 及びヒト	DMPK R0800737	4.2.2.4-4
代謝物解析 (肝ミクロソーム, 小腸ミクロソーム及び小腸 S9)	肝ミクロソーム : マウス及びウサギ 小腸ミクロソーム及び S9 : ラット及びヒト	DMPK R1000562	4.2.2.4-6
血液及び血漿中安定性	血液及び血漿 : マウス, ラット, 及びヒト		
代謝酵素同定	ヒト (CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5, 3A7, 4A11, 4F2, 4F3A, 4F3B, 4F12, 19, FMO1, FMO3, FMO5)	DMPK R0600683	4.2.2.4-5
代謝酵素阻害	ヒト (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5)	DMPK R0600082	4.2.2.6-1
代謝酵素阻害	ヒト (CYP2B6)	DMPK R1000619	4.2.2.6-2
代謝酵素及びトランスポーター誘導	ヒト (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 及び CYP3A4 の代謝活性並びに CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, MDR1 及び MRP2 の mRNA)	DMPK R0800502	4.2.2.6-3
トランスポーター阻害	MDR1, MRP2, BCRP	DMPK R0800472	4.2.2.6-4
トランスポーター阻害	OCT1, OCT2	DMPK R0800473	4.2.2.6-5
トランスポーター基質認識性	OCT1, OCT2	DMPK R0800758	4.2.2.6-6
トランスポーター基質認識性	MATE1, MATE2K	DMPK R0900807	4.2.2.6-7
肝細胞取り込み	ヒト	DMPK R0800705	4.2.2.6-8
膜透過性	Caco-2	DMPK R1000635	4.2.2.6-9