

---

## 第2部 CTDの概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

---

---

### 2.6.4 薬物動態試験の概要文

#### フォシーガ<sup>®</sup>

---

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する可能性があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び  
アストラゼネカ株式会社は本書の公  
開・開示に同意しております

目次	頁
目次 .....	2
略語及び専門用語一覧表 .....	4
2.6.4.1  まとめ.....	6
2.6.4.2  分析方法 .....	9
2.6.4.3  吸収 .....	11
2.6.4.3.1  吸収及びバイオアベイラビリティ .....	11
2.6.4.3.1.1 <i>In vitro</i> における吸収 .....	11
2.6.4.3.1.2 <i>In vivo</i> における吸収 .....	11
2.6.4.3.2  単回投与後の吸収 .....	12
2.6.4.3.2.1  ラット .....	12
2.6.4.3.2.2  イヌ .....	12
2.6.4.3.2.3  カニクイザル .....	12
2.6.4.4  分布 .....	13
2.6.4.4.1  分布容積 .....	13
2.6.4.4.2  血漿蛋白結合及び血球への分配 .....	13
2.6.4.4.3  組織内分布 .....	13
2.6.4.4.4  胎盤通過 .....	14
2.6.4.4.5  乳汁移行 .....	14
2.6.4.5  代謝 .....	15
2.6.4.5.1 <i>In vitro</i> 代謝 .....	15
2.6.4.5.2 <i>In vivo</i> 代謝 .....	17
2.6.4.5.2.1  マウス .....	19
2.6.4.5.2.2  ラット .....	19
2.6.4.5.2.3  イヌ .....	20
2.6.4.5.2.4  ヒト .....	20
2.6.4.6  排泄 .....	21
2.6.4.6.1  マウス .....	21
2.6.4.6.2  ラット .....	21
2.6.4.6.3  イヌ .....	22
2.6.4.6.4  ヒト .....	22
2.6.4.7  薬物動態学的薬物相互作用 .....	23
2.6.4.8  その他の薬物動態試験 .....	25

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

2.6.4.9	考察及び結論.....	25
2.6.4.10	図表 .....	29
2.6.4.11	参考文献.....	29

## 表目次

表 1	ラット、イヌ及びサルにおけるダパグリフロジンの薬物動態パラメータ .....	12
表 2	マウス、ラット、イヌ及びヒトで検出されたダパグリフロジンの代謝物 .....	18
表 3	マウス、ラット、イヌ及びヒトに <sup>14</sup> C]ダパグリフロジンを経口投与したときの放射能の排泄 .....	23

## 図目次

図 1	ダパグリフロジン及び内標準物質 BMS-419346 の化学構造式 .....	9
図 2	[ <sup>14</sup> C]ダパグリフロジンの化学構造式 .....	15
図 3	ダパグリフロジンの推定代謝経路 .....	17

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
APCI	atmospheric pressure chemical ionization : 大気圧化学イオン化
AUC <sub>0-t</sub>	area under the concentration vs time curve to time t after dosing, the last quantifiable timepoint : 時間 0 から最終測定可能時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	area under the concentration vs time curve extrapolated to infinity : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BDC	bile duct-cannulated : 胆管カニューレ挿入
BMS	Bristol-Myers Squibb : ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
CL <sub>p</sub>	total plasma clearance : 全身血漿クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum concentration : 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome(s) P450 : チトクローム P450
ESI	electrospray ionization : エレクトロスプレーイオン化
F	absolute bioavailability : 絶対バイオアベイラビリティ
GLP	Good Laboratory Practices : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour(s) : 時間
hOAT	human organic anion transporter : ヒト有機アニオントランスポーター
hOATP	human organic anion transporting polypeptide : ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド
hOCT	human organic cation transporter : ヒト有機カチオントランスポーター
IC <sub>50</sub>	concentration required for 50% inhibition : 50%阻害濃度
K <sub>i</sub>	inhibition constant : 阻害定数
K <sub>m</sub>	enzyme-substrate complex dissociation constant : 酵素-基質複合体の解離定数
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
min	minute(s) : 分
MRT	mean residence time : 平均滞留時間
m/z	mass-to-charge ratio : 質量電荷比
N	number : 数
NA	Not applicable : 該当せず
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PAMPA	Parallel Artificial Membrane Permeability Assay : 人工脂質膜透過性アッセイ
P <sub>c</sub>	permeability coefficient : 透過係数
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白

#### 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

略語及び専門用語	用語の説明
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor：ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PXR	pregnane X receptor：プレグナン X 受容体
QWBA	quantitative whole-body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィ
sec	second(s)：秒
SGLT2	sodium-dependant glucose transporter type 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
$t_{1/2}$	apparent terminal elimination half life：みかけの終末相消失半減期
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 diphosphoglucuronic acid：ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
$V_{max}$	maximum reaction velocity：最大反応速度
$V_{ss}$	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

薬物動態試験ではすべてダパグリフロジンプロピレングリコール水和物が用いられている。本概要文に記載されている投与量及び濃度はフリー体（ダパグリフロジン）に基づく数値である。

### 2.6.4.1 まとめ

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験を実施し、ダパグリフロジンの非臨床薬物動態を検討した。ダパグリフロジンの *in vitro* 特性、代謝物組成、動物及びヒトにおける薬物動態に関する概説を、既に報告している (Obermeier et al 2010)。トキシコキネティクス (TK) データについては、毒性試験の概要文を参照のこと。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) に適合した TK 試験において、マウス、ラット、ウサギ及びイヌから採取した血漿試料は、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 又は大気圧化学イオン化 (APCI) 法を用いた、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により分析し、ダパグリフロジン (BMS-512148) 及びその 2 種類の代謝物 [ダパグリフロジンの脱エチル化体 (BMS-511926) 及びヒトにおける主代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体 (BMS-801576)] の濃度を測定した。定量に用いたバリデートされた分析方法は、これらの分析対象物質の測定に関して高感度で、真度及び精度に優れた方法であった。GLP 非適合試験で得られた試料の分析にも、LC-MS/MS 法を用いた。

非臨床試験において動物にダパグリフロジンを経口投与したときの吸収は総じて速やかであり、投与後 0.6~1.9 時間 ( $t_{max}$ ) に最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に到達した (報告書 930005141)。ダパグリフロジンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、ラットで 84%、イヌで 83%、サルでは 25% であり (報告書 930005141)、ラット及びイヌでは経口吸収は良好であることが示され、ヒトに経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティが約 78% (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7 項参照) と高かったことと一致した。*In vitro* 試験データから、ダパグリフロジンは P-糖蛋白 (P-gp) の基質であることが示されたが、ダパグリフロジンの膜透過性は高く、ラット、イヌ及びヒトにおける経口吸収は良好であったことから、P-gp はダパグリフロジンの経口吸収を顕著に抑制する働きをしないと考えられる。

ラット及びサルにダパグリフロジンを静脈内投与したとき、みかけの終末相消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) はラットで 4.6 時間、サルでは 3.5 時間であり、全身血漿クリアランス ( $CL_p$ ) はラットで 4.8 mL/min/kg、サルでは 6.4 mL/min/kg であった。イヌにおけるダパグリフロジンの消失はラット及びサルに比べて緩やかであり、 $t_{1/2}$  は 7.4 時間、 $CL_p$  は 1.5 mL/min/kg であった (報告書 930005141)。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中、並びにサル血清中でのダパグリフロジンの *in vitro* 蛋白結合率は 91~95%、ヒト血漿中では 91% であった (報告書 930005141 及び 930042484)。健康被験者におけるダパグリフロジンの *ex vivo* 血漿蛋白結合率は約 92% であり、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者、及び肝機能障害を有する被験者での蛋白結合率と同程度であった (報告書 930036872 及び 930036777)。ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) に対してほとんど阻害活性を示さない 3-O-グルクロン酸抱合体 (薬理試験の概要文 2.6.2.2.1.3 項参照) の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中で 91~95% であり、ヒト血漿中では 89% であった (報告書 930042484)。ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるダパグリフロジンの *in vitro* 赤血球移行率は、10~37% と低かった (報告書 930005141 及び 930040777)。

ラット、イヌ及びサルにダパグリフロジンを投与したときの定常状態における分布容積 ( $V_{ss}$ ) は、ラットで 1.6 L/kg、イヌで 0.8 L/kg、サルでは 0.8 L/kg であり (報告書 930005141)、各種動物の血漿容量の文献値よりも大きかったことから、ダパグリフロジンは血管外に分布することが

示唆された。Long-Evans 系有色ラット及び Sprague-Dawley 系白色ラットでは、 $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを投与したときの放射能の組織内分布特性は類似しており、 $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジン由来の放射能は体内に広範に分布した。無限大時間までの放射能濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) の組織/血漿比は、腸管、肝臓及び腎皮質で高かった。放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の脳/血漿比は約 0.16 と低かった (報告書 930014671 及び 930036510)。

Sprague-Dawley 系妊娠ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを投与したとき、胎盤を含む母動物及び胎児の組織に放射能は速やかに移行した (報告書 930036510)。胎児の血液中放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、母動物の血液中放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の 64%であり、胎児の脳、腸管、腎臓及び肝臓中の放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、母動物の血液中放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の 80~129%であった。これらの結果から、ラットでは未変化体とその代謝物が胎盤を通過し、胎児が曝露されると考えられる。授乳中のラットに $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ並行して推移し (報告書 930034536)、乳汁中放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は血漿中放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  に比べて 24%低かった。また、ダパグリフロジンを投与したラットの乳汁中に本薬が検出された (毒性試験の概要文 2.6.6.6.3.1 項参照)。これらの結果から、ダパグリフロジンの投与を受けている女性から授乳中の乳児は、ダパグリフロジンとその代謝物に曝露されることが示唆された。

ダパグリフロジンの代謝の特徴は、多くの代謝物が生成することであり、ヒトで 10 種類、マウスでは 16 種類の代謝物が構造推定された (報告書 930020366)。主要な代謝反応は、グルクロン酸抱合化、酸化的脱アルキル化、及び分子内の様々な位置での酸化であり、これらの反応の組み合わせにより、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体の *O*-グルクロン酸抱合体が生成した。肝細胞において、ダパグリフロジンのグルタチオン付加体は検出されなかったことから、反応性代謝物が生成する可能性は低いと考えられる。

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞におけるダパグリフロジンの *in vitro* 代謝速度は、低い~中程度であった (報告書 930005141)。ヒト肝ミクロソームに比べてヒト腎ミクロソームで 3-*O*-グルクロン酸抱合体が速やかに生成したことから (報告書 930038580)、*in vivo* におけるヒトの主代謝物である 3-*O*-グルクロン酸抱合体は、腎臓と肝臓の両方で生成すると考えられる。3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成に関与する主代謝酵素は、ヒト UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A9 であったが、2-*O*-グルクロン酸抱合体の生成には UGT2B4 及び UGT2B7 が関与した (報告書 930034845)。

ダパグリフロジンは複数のヒトチトクローム P450 (CYP) 酵素により代謝され、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性が相対的に高かった (報告書 930005141)。しかしながら、ヒトではダパグリフロジンの消失に占める酸化的代謝の寄与は投与量の 10%未満であることから (報告書 930020366)、CYP 酵素による代謝はヒトでのダパグリフロジンの体内動態において重要な因子でないと考えられる。

ヒトを含むすべての動物種で、*in vivo* における代謝物組成は質的に類似しており、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。

マウス、ラット及びイヌに $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを経口投与したとき、胆汁 (ラットのみで検討)、尿中及び糞中に多くの代謝物が検出された (報告書 930020366)。投与量の 42~54%が代謝物として排泄されたが、単独で投与量の 30%以上存在する代謝物はなかった。動物で認められた代謝物の大部分 (88~98%) は、酸化的代謝産物 (酸化代謝物のグルクロン酸抱合体を含む) であり、ダパグリフロジンが直接グルクロン酸抱合化された代謝物は、全代謝物の 2~12%程度であった。マウス、ラット及びイヌ血漿中の放射能の主存在形態は未変化体であり、放射能の AUC の 65~85%を占めた。

ヒトにおける *in vivo* 代謝物組成は、動物の代謝物組成と量的に異なっていた（報告書 930020366）。 $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを投与したヒトでは、ダパグリフロジンは動物よりも代謝されやすく、投与量の約 74%が代謝物として排泄された。更に、ヒトでは酸化的代謝産物（酸化代謝物のグルクロン酸抱合体を含む）は全代謝物の約 10%であり、直接グルクロン酸抱合化された代謝物が全代謝物の約 90%を占めた。ヒトにおける主代謝物は 3-*O*-グルクロン酸抱合体であり、投与量の 61%に相当した。3-*O*-グルクロン酸抱合体はヒト血漿中の放射能の主存在形態でもあり、放射能の AUC の 42%を占め、未変化体が占める割合の 39%と同程度で存在した。ヒトの血漿中で検出されたその他の代謝物は、放射能の AUC に占める割合がいずれも 5%未満であった。3-*O*-グルクロン酸抱合体の *in vitro* 活性は未変化体の 0.05%未満であることから（薬理試験の概要文 2.6.2.2.1.3 項参照）、3-*O*-グルクロン酸抱合体は本薬の *in vivo* 活性にほとんど寄与しないと考えられる。ダパグリフロジンの代謝物に関する毒性試験は特に実施していない。しかしながら、ラット及びイヌを用いて GLP に適合した単回投与 TK 試験を実施し（毒性試験の概要文 2.6.6.8.4 項参照）、ダパグリフロジンを投与したときの血漿中 3-*O*-グルクロン酸抱合体濃度を測定して、当該試験結果を基に主要な反復投与毒性試験での無毒性量における曝露量を推定した結果、動物での 3-*O*-グルクロン酸抱合体の曝露量は、最高推奨臨床用量 10 mg におけるヒトでの曝露量とほぼ等しいか、それより大きいと考えられた。

ダパグリフロジンの消失には、胆汁中排泄、腎排泄及び代謝といった複数の経路が存在する。動物にダパグリフロジンを投与したとき、投与量の 6~15%が未変化体として尿中に排泄されたことから（報告書 930018804、930016284 及び 930015706）、ダパグリフロジンの腎排泄は副次的な消失経路と考えられたが、ヒトでの尿中排泄率は 1.2%であった（報告書 930020366）。ラットでは胆汁中排泄も副次的な消失経路であり、マウス及びヒトでも同様と考えると、未変化体の糞中排泄率から投与量の 11~15%程度に相当すると推察される。イヌでは糞中に投与量の 37%が未変化体として排泄されたが、イヌにダパグリフロジンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティが 80%を上回ったことを考慮すると、他の動物種に比べてイヌでは胆汁クリアランスが大きいと考えられる。代謝はダパグリフロジンの基本的な消失経路であり、特にヒトで代謝の寄与が大きく、投与量の 74%に相当した（報告書 930020366）。ダパグリフロジン及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体は、血液から近位尿細管へと有機アニオンを輸送するヒト有機アニオントランスポーター（hOAT）3 の基質であることが示された（報告書 930045130 及び 930053412）。ヒト尿中の主代謝物である 3-*O*-グルクロン酸抱合体が hOAT3 の基質であることから、本代謝物の尿中排泄に尿細管分泌も寄与する可能性が示唆された。

*In vitro* での検討から、ダパグリフロジンは CYP 阻害能又は誘導能を有しておらず（報告書 930005141、930020296 及び 930022078）、CYP 酵素の時間依存的な阻害もみられなかったことから（報告書 930053153）、CYP の基質となる薬物を併用投与してもダパグリフロジンが併用薬の代謝に影響する可能性は低いと考えられる。ダパグリフロジンは種々の CYP 酵素の基質となるが（報告書 930005141）、ヒトではダパグリフロジンの消失は酸化的代謝にほとんど依存しないことから、CYP 酵素の阻害剤又は誘導剤を併用投与しても、ダパグリフロジンの消失が影響を受ける可能性は低いと考えられる。ダパグリフロジンの消失は、3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成に大きく依存することから（報告書 930020366）、UGT1A9 の阻害剤又は誘導剤を併用投与すると、ダパグリフロジンの消失が影響を受ける可能性がある。実際に臨床相互作用試験では、メフェナム酸と併用投与するとダパグリフロジンの曝露量が 51%増加した（臨床薬理試験 2.7.2.2.3.3.2 項参照）。また、種々の薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを誘導するリファンピシンを併用投与したとき、ダパグリフロジンの曝露量が 22%低下した（臨床薬理試験 2.7.2.2.3.3.1 項参照）。ダパグリフロジンは UGT1A1 の基質ではなく（報告書 930034845）、ダパグリフロジンの UGT1A1 阻害作用も小さいと考えられた（報告書 930054594）。P-gp 及び他の腎臓及び肝臓の取



り込みトランスポーターを介した薬物間相互作用が起こる可能性はほとんどないと考えられる（報告書 930044841、930045130 及び 930053412）。

ヒトにおけるダパグリフロジンの主消失経路は、UGT1A9 によるグルクロン酸抱合化である。頻度は低いが酵素機能又は酵素発現の低下につながる可能性のある UGT1A9 の対立遺伝子多型がいくつか存在することが報告されている（Girard et al 2004）。UGT1A9\*1\*1（野生型）、UGT1A9\*1\*3 及び UGT1A9\*3\*3 の遺伝子型に分類したヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験成績では、ヒト血漿中の主代謝物である 3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成速度は UGT1A9\*1\*1 で 221 pmol/min/mg protein、UGT1A9\*1\*3 で 153 pmol/min/mg protein、UGT1A9\*3\*3 で 44.5 pmol/min/mg protein であったことから（報告書 930057146）、頻度の低い対立遺伝子変異型である UGT1A9\*1\*3 及び UGT1A9\*3\*3 がダパグリフロジンの代謝に関与すると、ダパグリフロジンの曝露量の患者間変動の一因となり得ると考えられた。UGT1A9 の遺伝子多型の影響については、臨床薬理試験 2.7.2.3.2.8 項で詳細に考察する。

## 2.6.4.2 分析方法

GLP 適合試験又は GLP 非適合試験から得られたラット肝ホモジネート（報告書 930014763）、マウス血漿（報告書 930009550 及び 930042361）、ラット血漿（報告書 930005285、930016600、930008051、930027473、930032059、930040368 及び 930005141）、ウサギ血漿（報告書 930008487）、イヌ血漿（報告書 930005294、930012938、930030598、930014633 及び 930005141）及びサル血漿（報告書 930005141）中のダパグリフロジン濃度、又はダパグリフロジンとその代謝物である脱エチル化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体の濃度を、バリデートされた LC-MS/MS 法により定量した。

薬物動態試験概要表 表 2.6.5.2.A に示すバリデートされた分析方法は、本薬の開発初期に実施した薬物動態試験及び毒性試験で用いた分析方法を応用したものである。開発初期における分析方法では、蛋白質沈殿（除蛋白）、酢酸アンモニウム緩衝液とアセトニトリルを移動相とする逆相 LC-MS/MS、及び ESI 質量分析を使用した（報告書 930005141）。ダパグリフロジン及び内標準物質として用いた BMS-419346 の化学構造式を図 1 に示す。

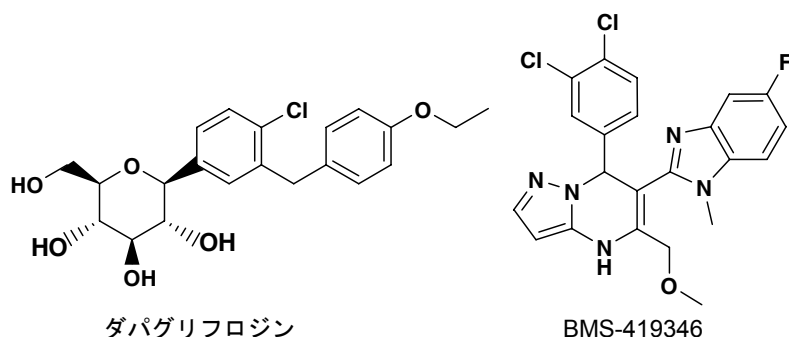


図 1 ダパグリフロジン及び内標準物質 BMS-419346 の化学構造式

ダパグリフロジン及びダパグリフロジンの脱エチル化体については、 $1/x$  で重み付けした二次回帰式に当てはめて  $0.016\sim 4.08\ \mu\text{g/mL}$  の広いレンジで測定した。正イオンモードで検出した多重反応モニタリング遷移は、ダパグリフロジンで質量電荷比 ( $m/z$ )  $426\rightarrow 167$ 、脱エチル化体では  $m/z\ 379\rightarrow 289$  とした。

バリデートされた分析方法はすべて、各分析対象物質の安定同位体を内標準物質として開発しており、ダパグリフロジンでは  $^{13}\text{C}_6$ -ダパグリフロジン、ダパグリフロジンの脱エチル化体では  $^{13}\text{C}_6$ -desethyl-dapagliflozin、ダパグリフロジンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体では  $^{13}\text{C}_6$ -dapagliflozin 3-*O*-glucuronide を用いた。初期の分析方法では液-液抽出法を用いたが（報告書 930005285 及び 930005294）、その後は固相抽出により前処理を行った後、グラジエント溶出法により逆相 LC-MS/MS で定量した。APCI 質量分析計を用いた 2 種類のバリデーション（報告書 930014763 及び 930040368）を除いて、その他のバリデーションでは検出器として ESI 質量分析計を用いた。水及びアセトニトリルをそれぞれ溶媒 A 及び溶媒 B として移動相とし、分析対象物質の負イオン化を促進した。ダパグリフロジン、脱エチル化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体の検量線の範囲は、動物種、マトリックス及び試験によって異なった。また、ダパグリフロジン、脱エチル化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体で用いた回帰モデルは、 $1/x$  又は  $1/x^2$  で重み付けした一次回帰式、 $1/x$  で重み付けした二次回帰式と様々であった。初期の分析方法では、正イオンモードでダパグリフロジンのアンモニウムイオン付加分子として検出し、ダパグリフロジンの定量には  $m/z\ 426\rightarrow 167$  の選択反応モニタリング遷移を用いた（報告書 930005285 及び 930005294）。分析方法を開発する過程で、負イオンモードで分析感度が非常に高くなったため、ダパグリフロジンを定量するのに検出する遷移を  $m/z\ 407\rightarrow 329$  とした（報告書 930008487、930012938、930030598、930014633 及び 930032059）。同様に、負イオンモードでダパグリフロジンの脱エチル化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体を定量するのに検出する遷移を、それぞれ  $m/z\ 379\rightarrow 289$  及び  $m/z\ 583\rightarrow 329$  とした（報告書 930008487、930005294、930012938、930014633、930032059 及び 930030598）。3-*O*-グルクロン酸抱合体を定量するのに感度が高い  $m/z\ 583\rightarrow 335$  の遷移では、ラットのマトリックスにおいて  $m/z\ 335$  で夾雑物が認められたことから、検出する遷移を  $m/z\ 583\rightarrow 329$  に変更した。試料はすべて、当該分析対象物質の長期的安定性が既知の期間内に分析した。動物種及びマトリックスに応じた各生体試料分析方法の詳細、及び動物種別のダパグリフロジン及び代謝物の長期安定性データを薬物動態試験概要表 表 2.6.5.2.A に示す。

複数のラット試験において、ダパグリフロジンの質量遷移状態にあるアイソバリックな未同定化合物がダパグリフロジンのピークの直後に溶出し、後の方の採血時点、特に投与 24 時間以降の血漿試料中に認められた。一方、イヌ及びマウスでは未知ピークは認められなかった。この未知ピークの大きさはダパグリフロジンのピークの約  $5\sim 20\%$  と小さく、ダパグリフロジンのピークの定量に影響を及ぼすことなく十分に分離された。この未知ピークの保持時間は、4 種類のジアステレオマーの合成標品の 1 つと一致したが、確実に同定できるほどの量が試料中に存在しなかったため、構造決定はできなかった。ラットで認められた未知ピークは、臨床試験で得られた検体中に存在したピークの保持時間及び大きさと類似した。臨床試験検体の検討では、分離された未知ピークがダパグリフロジンの曝露量の測定に著しい影響を及ぼすことはなかった（生体試料分析機関で報告書が保管されている）。

血漿又はその他のマトリックス中のダパグリフロジン、脱エチル化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体を分析するためにバリデートされた分析方法は、いずれも予め設定した判定基準 [検量線作成用標準試料の少なくとも 4 分の 3、及び QC 試料の少なくとも 3 分の 2 の測定値が各濃度の理論値の  $\pm 15\%$  以内（最低濃度の標準試料では  $\pm 20\%$  以内）] を満たした。

### 2.6.4.3 吸収

#### 2.6.4.3.1 吸収及びバイオアベイラビリティ

##### 2.6.4.3.1.1 *In vitro* における吸収

人工脂質膜透過性アッセイ (PAMPA) 法によるダパグリフロジンの透過係数 ( $P_c$ ) は pH 5.5 で 211 nm/sec、pH 7.4 では 238 nm/sec であり [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.A (報告書 930044841)]、ダパグリフロジンの膜透過性は高く、ヒトにおいて良好な吸収を示す化合物の  $P_c$  (Marino et al 2005) と同程度であった。また、P-gp を含む複数の排出及び取り込みトランスポーターを発現する Caco-2 細胞単層膜を用いて、ダパグリフロジンの双方向輸送を検討した。本モデルにおいて、2.7~50.5  $\mu$ M の濃度範囲でダパグリフロジンの吸収方向 (細胞の頂側膜側から側底膜方向) の  $P_c$  は 38~43 nm/sec、排出方向 (側底膜側から頂側膜方向) の  $P_c$  は 120~138 nm/sec であり、吸収方向と排出方向の  $P_c$  の比 (efflux ratio = 排出方向の  $P_c$  / 吸収方向の  $P_c$ ) は 2.9~3.8 であった。P-gp の阻害剤であるケトコナゾール又はシクロスポリン A 存在下では、この比が 1.5~1.7 に低下した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.B (報告書 930044841)]。これらのデータから、ダパグリフロジンは P-gp の基質であることが示された。しかしながら、ダパグリフロジンの膜透過性は良好であり、ラット、イヌ及びヒトにおける経口吸収も良好であったことから (本概要文 2.6.4.3.1.2 項)、P-gp がダパグリフロジンの経口吸収に対して抑制的に作用することはないと考えられる。

##### 2.6.4.3.1.2 *In vivo* における吸収

ダパグリフロジンを経口投与したときの吸収は速やかであり、 $t_{max}$  はラットで  $1.7 \pm 2.0$  時間、イヌで  $0.6 \pm 0.4$  時間、サルでは  $1.9 \pm 1.8$  時間であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.3.A、表 2.6.5.3.B 及び表 2.6.5.3.C (報告書 930005141)]。ラット及びイヌに経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは高く、ラットに 1 mg/kg を投与時で  $84 \pm 21\%$ 、イヌに 6.6 mg/kg を投与時では  $83 \pm 2\%$  であり (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.3.A 及び表 2.6.5.3.B)、ラット及びイヌにおけるダパグリフロジンの吸収は良好であると考えられた。サルにおける絶対バイオアベイラビリティはラット及びイヌに比べて低く、6 mg/kg を投与時で  $25 \pm 2\%$  であった (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.3.C)。サルにおける肝抽出率が比較的良かったことを考えると (本概要文 2.6.4.3.2.3 項)、サルにおけるダパグリフロジンの吸収率はラット及びイヌに比べて低いことが示唆された。健康被験者に [ $^{14}$ C]ダパグリフロジンを 50 mg の投与量で単回経口投与したマスバランス試験において、投与放射能の 75% が尿中に排泄されたことから [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.13.D (報告書 930017809)]、ヒトに経口投与したときの吸収率は少なくとも 75% と考えられた。このことは、ヒトに経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティが約 78% と高かったことと一致している (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7 項参照)。

ラット、イヌ及びサルにおけるダパグリフロジンの薬物動態パラメータを表 1 に要約する。

表 1 ラット、イヌ及びサルにおけるダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>p</sub> (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	F (%)
ラット (N=3)	動脈内	1	—	—	3.55±0.42	4.6±0.8	4.8±0.6	1.6±0.1	—
	経口	1	0.60±0.46	1.7±2.0	2.96±0.73	NC	—	—	84±21
イヌ (N=3)	静脈内	6.6	—	—	76.4±10.1	7.4±1.2	1.5±0.2	0.8±0.1	—
	経口	6.6	10.7±1.6	0.6±0.4	63.6±7.3	NC	—	—	83±2
サル (N=3)	静脈内	6	—	—	17.1±6.8	3.5±1.9	6.4±2.3	0.8±0.2	—
	経口	6	1.54±0.40	1.9±1.8	4.27±2.17	NC	—	—	25±2

表中の数値は平均値±標準偏差で示した。

NC：算出せず、—：該当せず

参照元：報告書 930005141 及び Obermeier et al 2010

### 2.6.4.3.2 単回投与後の吸収

#### 2.6.4.3.2.1 ラット

雄ラット3匹にダパグリフロジン 1 mg/kg を 10 分間かけて動脈内注入したときの血漿中動態を検討したところ [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.3.A (報告書 930005141)]、ダパグリフロジンは 4.6±0.8 時間の消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) で消失し、平均滞留時間 (MRT) は 5.6±0.9 時間であった。CL<sub>p</sub> は 4.8±0.6 mL/min/kg であり、ラットの肝血流量 (Davies and Morris 1993) の約 12%に相当した。

#### 2.6.4.3.2.2 イヌ

雄イヌ3匹にダパグリフロジン 6.6 mg/kg を 10 分間かけて静脈内注入したときの血漿中動態を検討したところ [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.3.B (報告書 930005141)]、イヌにおけるダパグリフロジンの消失はラットに比べて緩やかであり、t<sub>1/2</sub> は 7.4±1.2 時間、MRT は 9.3±0.7 時間であった。CL<sub>p</sub> は 1.5±0.2 mL/min/kg であり、イヌの肝血流量 (Davies and Morris 1993) の約 8%に相当した。イヌにダパグリフロジン 6.6 mg/kg を経口投与したときの腎クリアランスは 0.7 mL/min であった (Obermeier et al 2010)。

#### 2.6.4.3.2.3 カニクイザル

雄ザル3匹にダパグリフロジン 6 mg/kg を 10 分間かけて静脈内注入したときの血漿中動態を検討したところ [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.3.C (報告書 930005141)]、サルにおけるダパグリフロジンの消失速度はラットと類似しており、t<sub>1/2</sub> は 3.5±1.9 時間、MRT は 2.2±0.5 時間であった。CL<sub>p</sub> は 6.4±2.3 mL/min/kg であり、サルの肝血流量 (Davies and Morris 1993) の約 20%に相当した。サルにダパグリフロジン 6 mg/kg を経口投与したときの腎クリアランスは 5.7 mL/min であった (Obermeier et al 2010)。

## 2.6.4.4 分布

### 2.6.4.4.1 分布容積

ラット、イヌ及びサルにダパグリフロジンを 1、6.6 及び 6 mg/kg の投与量で動脈内又は静脈内投与したときの  $V_{ss}$  は、ラットで  $1.6 \pm 0.1$  L/kg、イヌで  $0.8 \pm 0.1$  L/kg、サルでは  $0.8 \pm 0.2$  L/kg であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.3.A、表 2.6.5.3.B 及び表 2.6.5.3.C (報告書 930005141)]。これらの値は、ラット、イヌ及びサルで報告されている血漿容量 [それぞれ 0.031、0.052 及び 0.045 L/kg (Davies and Morris 1993)] に比べて大きいことから、ダパグリフロジンは血管外に分布することが示唆された。

### 2.6.4.4.2 血漿蛋白結合及び血球への分配

2 時間インキュベーションした後のダパグリフロジンの赤血球移行率は低く、ラット、イヌ及びサルで 10~23%、ヒトでは 37% であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.8.A (報告書 930005141 及び 930040777)]。

0.5 及び 5  $\mu\text{g/mL}$  の 2 濃度でのダパグリフロジンの *in vitro* 血漿蛋白結合率は同程度であり、結合率の全体平均はマウスで 93%、ラットで 95%、ウサギで 94%、イヌで 93%、ヒトでは 91% であった。4.1  $\mu\text{g/mL}$  の濃度におけるサル血清蛋白結合率は 91% であった。ダパグリフロジンの 3-O-グルクロン酸抱合体 (BMS-801576) の *in vitro* 血漿蛋白結合率も 0.5 及び 5  $\mu\text{g/mL}$  の 2 濃度で同程度であり、結合率の全体平均はマウスで 91%、ラットで 93%、ウサギで 95%、イヌで 92%、ヒトでは 89% であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.6.A (報告書 930042484 及び 930005141)]。臨床試験で健康被験者から採取した検体でのダパグリフロジンの *ex vivo* 血漿蛋白結合率は約 92% であり (ダパグリフロジンの血漿中濃度は 0.042~0.582  $\mu\text{g/mL}$ )、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者、及び肝機能障害を有する被験者における *ex vivo* 血漿蛋白結合率 (ダパグリフロジンの血漿中濃度は 0.003~0.512  $\mu\text{g/mL}$ ) は健康被験者の値と同程度であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.6.B (報告書 930036872 及び 930036777)]。

### 2.6.4.4.3 組織内分布

Long-Evans 系雄ラット (有色) に [ $^{14}\text{C}$ ]ダパグリフロジン (26.6 mg/kg、109  $\mu\text{Ci/kg}$ ) を単回経口投与し、組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法を用いてダパグリフロジンの組織内分布を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.5.A (報告書 930014671)]。血漿中放射能濃度の最高値は 21.6  $\mu\text{g eq./g}$ 、組織中放射能濃度の  $t_{\text{max}}$  は概して 1~4 時間、 $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の血液/血漿比は約 0.6 であった。組織中放射能濃度と血漿中放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の比である組織/血漿比が 1 を上回る組織は、消化管 (胃及び腸)、副腎、肝臓、肺、膵臓、腎臓及び膀胱であった。 $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の組織/血漿比は、小腸、腎臓及び肝臓 (3.40~3.83) で大きく、脳、脂肪及び骨 (0.140~0.170) で小さかった。有色素皮膚における放射能の消失は、無色素皮膚に比べて速やかであった。

次に、Sprague-Dawley 系雌雄成熟ラット (白色) に [ $^{14}\text{C}$ ]ダパグリフロジン (約 22 mg/kg、約 130  $\mu\text{Ci/kg}$ ) を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) 法を用いて組織内分布を詳細に検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.5.B (報告書 930036510)]。雌雄ラットで組織内分布特性は類似しており、Long-Evans 系ラットを用いた試験結果 (薬物動態試験概要表

表 2.6.5.5.A) と類似していた。組織中放射能濃度の  $t_{max}$  は概して 1~4 時間であり、血液中放射能濃度は投与後 1 時間に最高値 (約 16  $\mu\text{g eq./g}$ ) を示した。組織中放射能濃度と血液中放射能濃度の  $AUC_{inf}$  の比である組織/血液比が 1.67 (Long-Evans 系ラットにおける  $AUC_{inf}$  の血液/血漿比が約 0.6 であったことから、 $AUC_{inf}$  の組織/血漿比はほぼ 1 に相当する) よりも大きかった組織は、褐色脂肪 (白色脂肪における比は 0.276~0.349)、副腎、盲腸、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、膵臓、大腸、小腸、下垂体、唾液腺、胃、甲状腺及び膀胱であった。放射能の  $AUC_{inf}$  の組織/血液比はハーダー腺 (雌のみ)、大腸、盲腸及び腎皮質 (6.21~15.2) で大きく、骨及び眼の水晶体 (0.075~0.158) で小さく、脳/血液比は 0.250~0.335 であった。試験期間を通して、組織中放射能濃度は徐々に低下し、投与後 168 時間では腎皮質及びハーダー腺に放射能が検出されたのみであった。

#### 2.6.4.4.4 胎盤通過

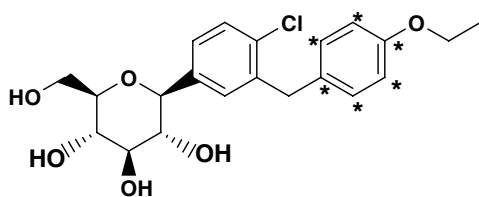
妊娠 18 日の Sprague-Dawley 系妊娠雌ラットに [ $^{14}\text{C}$ ]ダバグリフロジン (23 mg/kg、130  $\mu\text{Ci/kg}$ ) を単回経口投与し、QWBA により組織内分布を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.7.A (報告書 930036510)]。妊娠雌ラットにおける組織内分布特性は、非妊娠雌ラットの結果 (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.5.B) と類似していた。胎盤を含む母動物及び胎児の組織への放射能の移行は速やかで、組織中放射能濃度は投与後 0.5 時間で検出可能となり、概して投与後 4 時間に最高値を示した。組織中放射能濃度と血液中放射能濃度の  $AUC_{inf}$  の比である組織/血液比が 1.67 ( $AUC_{inf}$  の組織/血漿比がほぼ 1 に相当) よりも大きかった母動物の組織は、褐色脂肪 (白色脂肪における比は 0.168)、副腎、盲腸、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、膵臓、大腸、小腸、下垂体、唾液腺、胃、甲状腺、膀胱、子宮及び膈であった。 $AUC_{inf}$  の組織/血液比は盲腸、ハーダー腺及び腎皮質 (6.61~7.96) で大きく、骨及び眼の水晶体 (それぞれ 0.090 及び 0.014) で小さく、脳/血液比は 0.289 であった。投与後 96 時間において、母動物の組織からの放射能の消失は完全でなかった。胎児の血液中放射能濃度の  $AUC_{inf}$  は母動物の血液中放射能濃度の  $AUC_{inf}$  の 64% であり、投与後 24 時間では胎児及び母動物の血液中放射能濃度は同程度 (約 1  $\mu\text{g eq./g}$ ) であり、投与後 72 及び 96 時間ではいずれも定量限界 (0.132  $\mu\text{g eq./g}$ ) 未満となった。胎児の脳、腸管、腎臓及び肝臓中の放射能濃度の  $AUC_{inf}$  は、母動物の血液中放射能濃度の  $AUC_{inf}$  のそれぞれ 80、129、88 及び 113% であった。投与後 72 時間以降、胎児の脳、腎臓及び肝臓中の放射能濃度は定量限界未満であった。投与後 96 時間では、屠殺したラット 2 匹の胎児の腸管に 0.268 及び 0.478  $\mu\text{g eq./g}$  の濃度の放射能が残存した。以上の結果から、ラットにおいて未変化体とその代謝物が胎盤を通過し、胎児にまで移行することが示された。

#### 2.6.4.4.5 乳汁移行

授乳期の Sprague-Dawley 系雌ラットに [ $^{14}\text{C}$ ]ダバグリフロジン (5.2 mg/kg、163  $\mu\text{Ci/kg}$ ) を単回経口投与し、放射能の乳汁への移行を検討した。投与後 24 時間まで乳汁中放射能濃度は、母動物の血漿及び血液中放射能濃度とほぼ並行して推移し、乳汁中放射能の半減期 (4.48 時間) は血漿中放射能の半減期 (3.87 時間) とほぼ同程度であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.7.B (報告書 930034536)]。しかしながら、乳汁中放射能濃度は血漿中濃度に比べて低く、 $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の乳汁/血漿比はそれぞれ 0.55 及び 0.76 であった。生殖発生毒性試験において、投与後約 2 時間の乳汁中に血漿中濃度の約 1/2 のダバグリフロジンが検出された (毒性試験の概要文 2.6.6.6.3.1 項参照)。以上の結果から、ダバグリフロジンの投与を受けている女性から授乳中の乳児は、ダバグリフロジンとその代謝物に曝露される可能性が示唆された。

### 2.6.4.5 代謝

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞、並びに Aroclor 1254 で処理したラットの肝 9000 xg 上清画分を用いて、 $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンの *in vitro* 代謝を検討した。また、マウス、ラット、イヌ、ヒト及び胆管カニューレ挿入 (BDC) ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを経口投与した *in vivo* 代謝試験において、胆汁 (BDC ラットのみ)、血漿、尿及び糞中の代謝物の検索及び構造解析を行った。種々の代謝試験で使用した $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンの標識位置を図 2 に示す (図に示すように、芳香環のすべての炭素を放射性同位体で標識した)。



\*  $^{14}\text{C}$  の標識位置を示す

図 2  $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンの化学構造式

ダパグリフロジンの代謝物として、グルクロン酸抱合化を受けた 3-O-グルクロン酸抱合体 (BMS-801576、m15、総じてヒトで生成量が最も多い代謝物)、2-O-グルクロン酸抱合体 (BMS-805525、m10) 及び別の O-グルクロン酸抱合体 (m13) [m13 の正確な抱合位置は特定されていないが、3-O-グルクロン酸抱合体及び 2-O-グルクロン酸抱合体の抱合位置は核磁気共鳴分光法及び質量分析法により特定されている (報告書 930025764)]、酸化的脱アルキル化を受けた脱エチル化体 (BMS-511926、m8)、ベンジル水酸化体 (BMS-639432、m12)、カルボン酸体 (m7)、分子内の様々な位置が酸化を受けた水酸化体-1、-2、-3 (それぞれ m4、m9、m15a) 及びオキソ体-1、-2、-3 (それぞれ m11、m14、m16) が認められた。更に、これらの代謝反応の組み合わせにより、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1、-2、-3 (それぞれ m2、m3、m6a) 及び水酸化体の O-グルクロン酸抱合体-1、-2 (それぞれ m5、m6) が生成した。動物及びヒトにおいて同定された代謝物、又は構造推定された代謝物の構造式を図 3 及び薬物動態試験概要表 表 2.6.5.11.A に示す。なお、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。

#### 2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

非標識ダパグリフロジンを用いた予備検討から、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームにおけるダパグリフロジンの *in vitro* 代謝速度は低い～中程度であり、NADPH ( $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸) 存在下での代謝速度は 70~120 pmol/min/mg protein、UDPGA (ウリジン二リン酸グルクロン酸) 存在下での代謝速度は 10~60 pmol/min/mg protein であった。ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞におけるダパグリフロジンの代謝速度も 0~39 pmol/min/million cells と低い～中程度であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.A (報告書 930005141)]。  $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを用いた別の試験では、NADPH 存在下での肝ミクロソームにおけるダパグリフロジンの代謝速度は、マウス、サル、イヌ及びヒトで同程度であったが、ラットでは速かった (報告書 930020290)。

UDPGA 存在下で、ヒト肝、腎及び腸マイクロソームにおけるダパグリフロジンの代謝速度を検討した〔薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.A (報告書 930038580)〕。腎マイクロソームによる 3-O-グルクロン酸抱合体の生成速度 (184 pmol/min/mg protein) は、肝及び腸マイクロソーム (それぞれ 60.8 及び 1.69 pmol/min/mg protein) に比べて速かった。ヒト腎マイクロソームにおいて、3-O-グルクロン酸抱合体の固有クリアランス ( $V_{max}/K_m$ ; 1.66  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ ) は、2-O-グルクロン酸抱合体の固有クリアランス (0.0173  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ ) に比べてかなり大きかった。一方、2-O-グルクロン酸抱合体の生成速度は、肝マイクロソーム (2.80 pmol/min/mg protein) の方が腎及び腸マイクロソーム (それぞれ 1.34 及び 0.81 pmol/min/mg protein) よりも速かった。ヒト組織による代謝速度の違いは、UGT1A9 (3-O-グルクロン酸抱合体生成に関与する主要酵素、下記参照) の発現量が肝臓に比べて腎臓で多く、UGT2B7 (2-O-グルクロン酸抱合体生成に関与する主要酵素) の発現量が腎臓に比べて肝臓で多い (Nishimura and Naito 2006) ことと一致している。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝マイクロソーム並びに肝細胞を用いて、 $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンの *in vitro* 代謝を検討した〔薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.E (報告書 930020290)〕。LC-MS/MS により、水酸化体-1、水酸化体-3、ベンジル水酸化体、脱エチル化体、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1、3-O-グルクロン酸抱合体、及び 2-O-グルクロン酸抱合体の 7 種類の代謝物が同定又は構造推定された。すべての動物種とも、多くの小さな放射能ピークは未同定のままである。マウス及びサル肝マイクロソームではベンジル水酸化体が最も多く生成したが、マウス及びサル肝細胞では、脱エチル化体及び水酸化体-3 が多く生成した。ラット肝マイクロソーム及び肝細胞では、水酸化体-3 が最も多く生成した。イヌ肝マイクロソームでは水酸化体-3 及び脱エチル化体が多く生成したが、イヌ肝細胞では水酸化体-3 が最も多く生成した。ヒト肝マイクロソームではベンジル水酸化体及び脱エチル化体が多く生成したが、ヒト肝細胞では 3-O-グルクロン酸抱合体が最も多く生成した。*In vitro* において、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞とダパグリフロジンをインキュベートしたとき (報告書 930020290)、グルタチオン付加体は検出されなかったことから、反応性代謝物は生成しないことが示唆された。

ダパグリフロジンの *in vitro* 代謝には、複数の酵素が関与する。遺伝子組換え型ヒト酵素を用いた試験から、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 を含む複数の CYP 酵素にある程度のダパグリフロジン代謝活性が認められた。1 及び 10  $\mu\text{M}$  の濃度では、ダパグリフロジンの代謝活性は CYP1A1 が最も高く、100  $\mu\text{M}$  の濃度では CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 が相対的に高かった〔薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.B (報告書 930005141)〕。しかしながら、ヒトにおいてダパグリフロジンが酸化的代謝経路により消失する割合は投与量の 10%未満であることから〔薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.D (報告書 930020366)〕、ヒトにおけるダパグリフロジンの体内動態に CYP 酵素が重要な役割を果たしている可能性は低いと考えられる。

遺伝子組換え型ヒト UGT を用いた検討では、ヒト (*in vivo*) における主代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体の生成速度は、検討した UGT 分子種のうち UGT1A9 が他の分子種よりも約 100 倍速かった〔薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.C (報告書 930034845)〕。また、検討に用いた一連のヒト肝マイクロソームでは、3-O-グルクロン酸抱合体の生成と UGT1A9 活性との間に相関性が認められた。これらの結果から、3-O-グルクロン酸抱合体の生成に関与する主要な酵素は UGT1A9 であることが示された。また、同一試験の結果から、2-O-グルクロン酸抱合体の生成に関与する酵素は UGT2B4 及び UGT2B7 であることが示された。

UGT1A9\*1\*1 (野生型)、UGT1A9\*1\*3 及び UGT1A9\*3\*3 の遺伝子型に分類したヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験成績では、いずれの遺伝子型のヒト肝マイクロソームとも主代謝物は



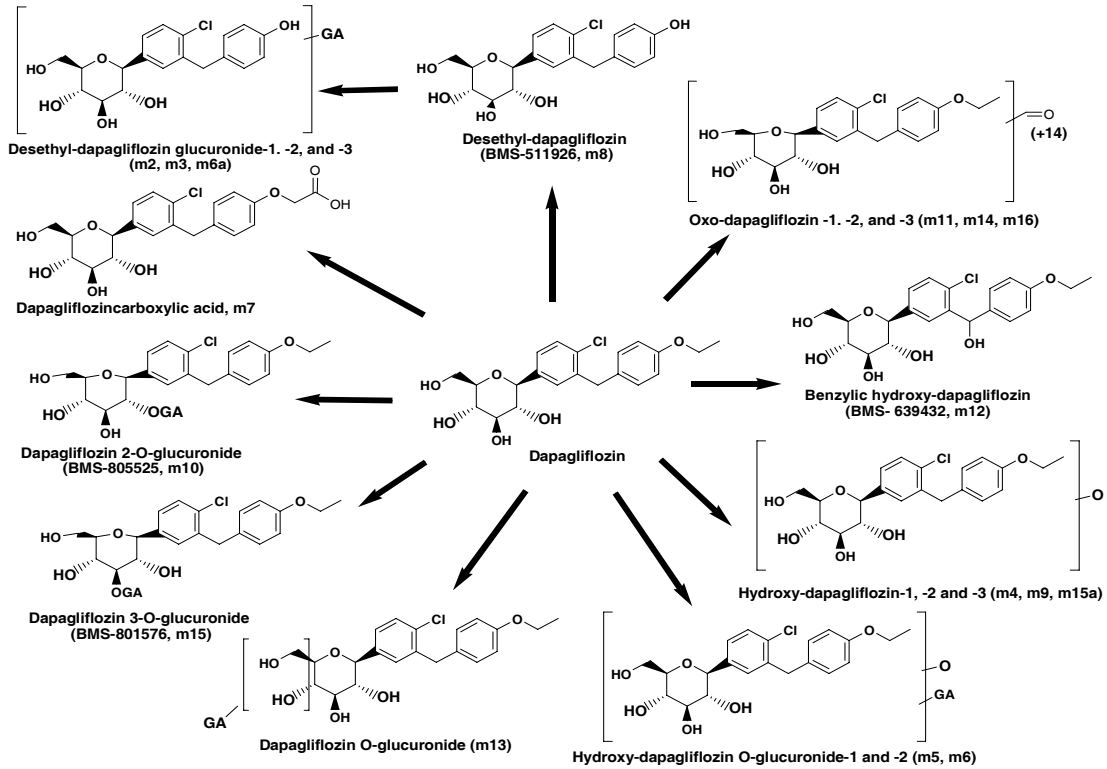
2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

3-O-グルクロン酸抱合体であり、3-O-グルクロン酸抱合体の生成速度は UGT1A9\*1\*1 で 221 pmol/min/mg protein (N=10)、UGT1A9\*1\*3 で 153 pmol/min/mg protein (N=6)、UGT1A9\*3\*3 で 44.5 pmol/min/mg protein (N=1) であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.D (報告書 930057146)]。頻度の低い対立遺伝子変異型である UGT1A9\*1\*3 及び UGT1A9\*3\*3 がダパグリフロジンの代謝に関与すると、ダパグリフロジンの曝露量の患者間変動の一因となり得ると考えられた。

2.6.4.5.2 In vivo 代謝

尿、糞及び血漿中の代謝物組成は、すべての動物種とも質的に同様であった。各種動物及びヒトで検出された代謝物を表 2 に、ダパグリフロジンの推定代謝経路を図 3 に示す。



参照元：報告書 930020290 及び 930020366

図 3 ダパグリフロジンの推定代謝経路

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 マウス、ラット、イヌ及びヒトで検出されたダパグリフロジンの代謝物

代謝物	マウス	ラット	イヌ	ヒト
Desethyl-dapagliflozin glucuronide-1 (m2) ダパグリフロジンの脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1	P, U, F	P, U, F, B	P, U, F	P, U, F
Desethyl-dapagliflozin glucuronide-2 (m3) ダパグリフロジンの脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-2	U	U, B	-	-
Hydroxy-dapagliflozin-1 (m4) ダパグリフロジンの水酸化体-1	P	U, B	-	-
Hydroxy-dapagliflozin <i>O</i> -glucuronide-1 (m5) ダパグリフロジンの水酸化体のグルクロン酸抱合体-1	U, F	U, B	-	-
Hydroxy-dapagliflozin <i>O</i> -glucuronide -2 (m6) ダパグリフロジンの水酸化体のグルクロン酸抱合体-2	P, U, F	P	P, U	-
Desethyl-dapagliflozin glucuronide-3 (m6a) ダパグリフロジンの脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-3	U	P, B, U	U	P, U
Dapagliflozin carboxylic acid (m7) ダパグリフロジンのカルボン酸体	P, U, F	P, U, F, B	P, U, F	P, U
Desethyl-dapagliflozin, BMS-511926 (m8) ダパグリフロジンの脱エチル化体	P, U, F	P, U, F, B	P, U, F	U, F
Hydroxy-dapagliflozin-2 (m9) ダパグリフロジンの水酸化体-2	P, U, F	P, U	P, U, F	U
Dapagliflozin 2- <i>O</i> -glucuronide, BMS-805525 (m10) ダパグリフロジンの2- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体	P, U, F	P, U, B	P, U	P, U
Oxo-dapagliflozin-1 (m11) ダパグリフロジンのオキシ体-1	U	U, F, B	U, F	-
Benzylic hydroxy-dapagliflozin, BMS-639432 (m12) ダパグリフロジンのベンジル水酸化体	P, U, F	P, U, F, B	P, U, F	P, U, F
Dapagliflozin <i>O</i> -glucuronide (m13) ダパグリフロジンのグルクロン酸抱合体	P, U, F	P, U, B	P, U	P, U
Oxo-dapagliflozin-2 (m14) ダパグリフロジンのオキシ体-2	P, U	B, U	-	-
Dapagliflozin 3- <i>O</i> -glucuronide, BMS-801576 (m15) ダパグリフロジンの3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体 <sup>a</sup>	P, U, F	P, U, B	P, U	P, U
Hydroxy-dapagliflozin-3 (m15a) ダパグリフロジンの水酸化体-3	P, U, F	P, F	-	-
Oxo-dapagliflozin-3 (m16) ダパグリフロジンのオキシ体-3	P, U, F	P, U, F, B	P, U, F	U, F

P：血漿で検出、U：尿で検出、B：胆汁で検出、F：糞で検出、-：検出されず

a ヒトにおける主代謝物

### 2.6.4.5.2.1 マウス

CD-1 系雄マウスに $^{14}\text{C}$ ダパグリフロジンを 200 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.A (報告書 930020366)]。投与後 120 時間にわたり採取した尿及び糞、並びに投与後 1、4、8 及び 24 時間に採血して得た血漿を用いて、代謝物の分析を行った。投与放射能の 39.2%が尿中に、41.0%が糞中に排泄された。

概して、マウスでは多数の微量代謝物 (16 種類が構造推定されている) が生成し、投与量の 53.6% (尿中に 27.2%、糞中に 26.4%) が代謝物として排泄された。認められた代謝反応は、グルクロン酸抱合化、脱アルキル化及び分子内の様々な位置での酸化であり、これらの反応の組み合わせにより、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体の *O*-グルクロン酸抱合体が生成した。投与量の約 47%が酸化的代謝 (酸化代謝物の約 15%はグルクロン酸抱合化も受けた) を受け、投与量の約 6%が直接グルクロン酸抱合化された。尿中及び糞中では、脱エチル化体、水酸化体-2 及びカルボン酸体が共溶出した放射能ピーク (尿で投与量の 14.5%、糞では 9.75%) が最も大きな代謝物ピークであったが、単一の代謝物ピークとしては、尿ではベンジル水酸化体 (投与量の 3.38%)、糞では水酸化体-3 (投与量の 6.51%) 及びベンジル水酸化体 (投与量の 5.85%) が多かった。

マウス血漿中の放射能の主存在形態は未変化体であり、時間 0 から最終測定可能時間  $t$  までの血漿中放射能濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-t}$ ) の 65%を占めた。血漿中に多数の微量代謝物が検出されたが、*O*-グルクロン酸抱合体、ベンジル水酸化体、及び共溶出した脱エチル化体/水酸化体-2/カルボン酸体の混合物が多く存在し、それぞれ血漿中放射能の  $\text{AUC}_{0-t}$  の 8.0、5.2 及び 4.4%を占めた。

### 2.6.4.5.2.2 ラット

Sprague-Dawley 系雄ラットに $^{14}\text{C}$ ダパグリフロジンを 25 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.B (報告書 930020366)]。投与後 168 時間にわたり採取した尿及び糞、並びに投与後 1、4、8 及び 24 時間に採血して得た血漿を用いて、代謝物の分析を行った。

概して、ラットでは多数の微量代謝物 (14 種類が構造推定されている) が生成し、投与量の 51.7% (尿中に 21.4%、糞中に 30.3%) が代謝物として排泄された。認められた代謝反応は、グルクロン酸抱合化、脱アルキル化及び分子内の様々な位置での酸化であり、これらの反応の組み合わせにより、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体の *O*-グルクロン酸抱合体が生成した。投与量の約 51%が酸化的代謝を受け (酸化代謝物の約 15%は更にグルクロン酸抱合化も受けた)、投与量の約 1%が直接グルクロン酸抱合化された。尿中及び糞中の主代謝物は脱エチル化体であり (尿では水酸化体-2 と共溶出した)、尿で投与量の 9.1%、糞では 19.3%に相当した。これ以外で、投与量の 5% (尿と糞の合計) 以上存在した代謝物は、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1 (7.5%)、ベンジル水酸化体 (7.2%、尿では *O*-グルクロン酸抱合体と共溶出した)、及びオキシ体-3 (5.0%) であった。

ラット血漿中の放射能の主存在形態は未変化体であり、血漿中放射能の  $\text{AUC}_{0-24}$  の 85%を占めた。血漿中に多数の微量代謝物が検出されたが、ベンジル水酸化体が最も多く存在し、血漿中放射能の  $\text{AUC}_{0-24}$  の 3.7%を占めた。

胆管カニューレを挿入した Sprague-Dawley 系雄ラット (以下、BDC ラット) に $^{14}\text{C}$ ダパグリフロジンを 20 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝についても検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.B (報告書 930025874)]。投与後 24 時間にわたり尿、糞及び胆汁を採取する

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

とともに（糞中の代謝物は検討しなかった）、投与後 0.5、1、4、8、24 時間に血漿を採取した。各採血時点の血漿を等容量ずつ混合し、プール血漿を調製した。BDC ラットに投与した放射能の 46.4%が尿中に、27.0%が胆汁中に、3.8%が糞中に排泄された。なお、無処置ラットにおける糞中排泄率は 49.0%であった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.B (報告書 930020366)]。

BDC ラットにおける尿中代謝物組成は無処置ラットの代謝物組成と類似したが、微量（投与量の 1.1%以下）のオキシ体-1 及び-2、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-2、並びに脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-3 も検出された。胆汁中代謝物は投与量の 25%に相当した。胆汁中で多かった代謝物は、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1（投与量の 5.4%）及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体（6.7%）であった。血漿中の代謝物組成は無処置ラットの代謝物組成と類似したが、水酸化体-2、水酸化体-3、カルボン酸体及び *O*-グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

### 2.6.4.5.2.3 イヌ

雄ビーグル犬に<sup>14</sup>Cダバグリフロジンを 25 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.C (報告書 930020366)]。投与後 168 時間にわたり採取した尿及び糞、並びに投与後 1、2、4、8 及び 12 時間に採血して得た血漿を用いて、代謝物の分析を行った。

概して、イヌにおけるダバグリフロジンの代謝量はマウス及びラットに比べて少なく、11 種類の微量代謝物が構造推定され、投与量の 42.4%（尿中に 13.9%、糞中に 28.5%）が代謝物として排泄された。認められた代謝反応は、グルクロン酸抱合化、脱アルキル化及び分子内の様々な位置での酸化であり、これらの反応の組み合わせにより、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体の *O*-グルクロン酸抱合体-2 が生成した。投与量の約 41%が酸化的代謝を受け（酸化代謝物の約 16%は更にグルクロン酸抱合化も受けた）、投与量の約 2%が直接グルクロン酸抱合化された。投与量の 5%（尿と糞の合計）以上存在した代謝物は、カルボン酸体（8.0%）、脱エチル化体（7.8%）及びオキシ体-3（13.7%）であった。

イヌ血漿中の放射能の主存在形態は未変化体であり、血漿中放射能の AUC<sub>0-12</sub> の 85%を占めた。血漿中に多数の微量代謝物が検出されたが、オキシ体-3 が最も多く存在し、血漿中放射能の AUC<sub>0-12</sub> の 4.0%を占めた。

### 2.6.4.5.2.4 ヒト

健康男性被験者 6 例に<sup>14</sup>Cダバグリフロジン 50 mg（125 µCi）を内用液として単回経口投与したときの代謝を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.D (報告書 930020366)]。投与後 1、4、12 時間に採血して得た血漿、及び投与後 0～312 時間に採取した尿及び糞を用いて、代謝物の分析を行った。

概して、ヒトではダバグリフロジンはマウス、ラット又はイヌに比べて代謝されやすく、投与量の 73.7%（尿中に 72.0%、糞中に 1.65%）が代謝物として排泄されたが、生成した代謝物の数は少なかった（10 種類が構造推定されている）。認められた代謝反応は、グルクロン酸抱合化、脱アルキル化及び分子内の様々な位置での酸化であり、これらの反応の組み合わせにより、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体が生成した。投与量の約 8%が酸化的代謝を受け（酸化代謝物の約 35%は更にグルクロン酸抱合化も受けた）、投与量の約 66%が直接グルクロン酸抱合化された。検討した他の動物種とは異なり、ヒトにおける主代謝物は 3-*O*-グルクロン酸抱合体であり、投与量の 60.7%が尿中に排泄された。3-*O*-グルクロン酸抱合体以外で投与量の 5%以上存在した代謝物は、2-*O*-グルクロン酸抱合体（5.4%）のみであった。

ヒト血漿中の $^{14}\text{C}$ ダパグリフロジン由来の放射能の主存在形態は 3-O-グルクロン酸抱合体であり、血漿中放射能の  $\text{AUC}_{0-12}$  に占める割合は 42%と、未変化体の占める割合の 39%と同程度であった。ヒトと動物では代謝物の存在比が異なり、動物では血漿中放射能に占める 3-O-グルクロン酸抱合体の割合は 2.2%以下であり、放射能の主存在形態は未変化体であった。ヒト血漿中には、血漿中放射能の 5%を超える他の代謝物は存在しなかった。

3-O-グルクロン酸抱合体の *in vitro* におけるヒト SGLT2 阻害活性は、未変化体の 0.05%未満であることから（薬理試験の概要文 2.6.2.2.1.3 項参照）、本代謝物が *in vivo* での活性に寄与する可能性は低いと考えられる。ダパグリフロジンの代謝物を用いた毒性試験は実施していない。しかしながら、ラットで 150 mg/kg（6 カ月間反復投与試験における最高用量）、イヌでは 120 mg/kg（12 カ月間反復投与試験における最高用量）の投与量で GLP に適合した単回投与 TK 試験を実施し（毒性試験の概要文 2.6.6.8.4 項参照）、ダパグリフロジンを投与したときの 3-O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定して、当該試験結果を基に主要な反復投与毒性試験での無毒性量における曝露量を推定した結果、本代謝物の曝露量は最高推奨臨床用量 10 mg におけるヒトでの曝露量とほぼ等しいか、それより大きいと考えられた。

## 2.6.4.6 排泄

ダパグリフロジンの消失には、代謝、胆汁中排泄及び腎排泄といった複数の消失経路が存在するが、代謝が主要な消失経路である。

### 2.6.4.6.1 マウス

CD-1 系雄マウスに $^{14}\text{C}$ ダパグリフロジンを 200 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄を検討した〔薬物動態試験概要表 表 2.6.5.13.A（報告書 930018804）〕。投与後 120 時間までに投与放射能の 90.2%が回収され（尿中に 39.2%、糞中に 41.0%、屍体に 0.25%、ケージ洗浄液/付着物に 9.76%）、尿中及び糞中総排泄量の 73%が投与後 24 時間以内に、93%が投与後 48 時間以内に排泄された。代謝物の検討では（薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.A）、投与量の 10.3%が未変化体として尿中に排泄されたことから、腎クリアランスがマウスにおけるダパグリフロジンの消失経路の 1 つであると考えられた。投与量の 12.1%が未変化体として糞中に排泄されたが、胆汁中排泄を介して糞中に排泄されたのか、あるいは未吸収の薬物がそのまま糞中に排泄されたのかは不明である。代謝物は尿及び糞の両方に排泄された（それぞれ投与量の 27.2%及び 26.4%）。投与量の 53.6%が代謝物として排泄されたことから、マウスにおいてダパグリフロジンの消失に占める代謝の寄与は、腎排泄及び胆汁中排泄よりも大きいと考えられた。

### 2.6.4.6.2 ラット

Sprague-Dawley 系雄ラットに $^{14}\text{C}$ ダパグリフロジンを 26 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄を検討した〔薬物動態試験概要表 表 2.6.5.13.B（報告書 930016284）〕。投与後 168 時間までに投与放射能の 93.9%が回収され（尿中に 39.8%、糞中に 49.0%、屍体に 0.38%、ケージ洗浄液/付着物に 4.72%）、尿中及び糞中総排泄量の 80%が投与後 24 時間以内に、97%が投与後 48 時間以内に排泄された。ラットにおける代謝物の検討では（薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.B）、投与量の 14.6%が未変化体として尿中に排泄されたことから、腎クリアランスがラットにおけるダパグリフロジンの消失経路の 1 つであることが示された。

[<sup>14</sup>C]ダパグリフロジンを 20 mg/kg の投与量で BDC ラットに単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 2%が未変化体として胆汁中に排泄された [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.14 (報告書 930025874)]。無処置ラットでは投与量の 10.8%が未変化体として糞中に排泄されており (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.B)、未変化体の糞中排泄には胆汁中排泄が関与していることが示唆された。胆管を結紮すると放射能の糞中排泄率は 3.8%に低下したことから、ラットに経口投与後に未吸収のまま糞中に排泄される割合は非常に小さく、糞中に排泄された未変化体の大部分は胆汁排泄を介したものであると推察された。無処置ラットでは、代謝物は尿及び糞の両方に排泄された (それぞれ投与量の 21.4%及び 30.3%)。投与量の 51.7%が代謝物として排泄されたことから、ラットにおいてダパグリフロジンの消失に占める代謝の寄与は、腎排泄及び胆汁中排泄よりも大きいことが示された。

### 2.6.4.6.3 イヌ

雄ビーグル犬に [<sup>14</sup>C]ダパグリフロジンを 24 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.13.C (報告書 930015706)]。投与後 168 時間までに投与放射能の 99.4%が回収され (尿中に 21.6%、糞中に 72.3%、ケージ洗浄液/付着物に 5.50%)、尿中及び糞中総排泄量の 61%が投与後 24 時間以内に、91%が投与後 48 時間以内に排泄された。代謝物の検討 (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.C) では、投与量の 6.4%が未変化体として尿中に排泄されたことから、イヌにおいて腎排泄は副次的な消失経路であることが示された。このことは、イヌにおける腎クリアランスが 0.7 mL/min (Obermeier et al 2010) であった薬物動態試験の結果と一致する。投与量の 37.0%が未変化体として糞中に排泄されたが、胆汁中排泄を介して糞中に排泄されたのか、あるいは未吸収の薬物がそのまま糞中に排泄されたのかは不明である。しかしながら、ダパグリフロジンを経口投与したときのバイオアベイラビリティは 83%であったことから (本概要文 表 1)、経口投与後に吸収されなかった薬物の割合は投与量の 17%以下と考えられ、投与量の 20%以上が胆汁中排泄により消失した可能性が示唆された。代謝物は尿及び糞の両方に排泄された (それぞれ投与量の 13.9%及び 28.5%)。投与量の 42.4%が代謝物として排泄されたことから、イヌにおいてダパグリフロジンの消失に占める代謝の寄与は、腎排泄及び胆汁中排泄よりも大きいことが示された。

### 2.6.4.6.4 ヒト

健康男性被験者に [<sup>14</sup>C]ダパグリフロジン 50 mg を単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄を検討した [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.13.D (報告書 930017809)]。投与後 312 時間までに投与放射能の 96%が回収され (尿中に 75%、糞中に 21%)、尿中及び糞中総排泄量の 76%が投与後 24 時間以内に、89%が投与後 48 時間以内に排泄された。代謝物の検討 (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.D) では、投与量の 1.2%が未変化体として尿中に排泄されたことから、ヒトにおいて腎排泄は副次的な消失経路であることが示された。投与量の 15.4%が未変化体として糞中に排泄されたが、胆汁中排泄を介して糞中に排泄されたのか、あるいは未吸収の薬物がそのまま糞中に排泄されたのかは不明である。代謝物は主に尿中に排泄され (投与量の 72% ; 投与量の 60.7%は 3-O-グルクロン酸抱合体として排泄)、糞中代謝物は投与量のわずか 1.7%であった。投与量の 73.7%が代謝物として排泄されたことから、ヒトにおいてダパグリフロジンの消失に占める代謝の寄与は腎排泄及び胆汁中排泄よりも大きく、マウス、ラット及びイヌと比べてもヒトでは代謝の寄与が大きいと考えられた。

形質転換 MDCK 及び HEK-293 腎細胞を用いた *in vitro* 試験から、ダパグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体は hOAT1 及びヒト有機カチオントランスポーター2 (hOCT2) の基質にはならないが、hOAT3 の基質となる ( $K_m$  値はそれぞれ  $>100 \mu\text{M}$ 、 $115 \mu\text{M}$ ) ことが示唆された [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.E (報告書 930045130) 及び表 2.6.5.16.G (報告書 930053412)]。概してグルクロン酸抱合体は糸球体で濾過されるが、*in vitro* 試験の結果から、血液から近位尿細管へ有機アニオンを輸送 (尿細管分泌) する hOAT3 (Lee and Kim 2004) も、3-O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄に関与する可能性のあることが示唆された。

マウス、ラット、イヌ及びヒトに $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを経口投与したときの尿中、胆汁中及び糞中放射能の回収率を表 3 に要約する。

表 3 マウス、ラット、イヌ及びヒトに $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを経口投与したときの放射能の排泄

動物種	投与量	採取期間	放射能の平均回収率 (投与放射能に対する%)			
			尿	胆汁	糞	合計
マウス	200 mg/kg	0-120 h	39.2	NA	41.0	90.2 <sup>a</sup>
ラット	26 mg/kg	0-168 h	39.8±4.74 <sup>b</sup>	NA	49.0±5.07 <sup>b</sup>	93.9 <sup>a</sup>
BDC ラット	20 mg/kg	0-24 h	46.4	27.0	3.8	86.5 <sup>a</sup>
イヌ	24 mg/kg	0-168 h	21.6±4.58 <sup>b</sup>	NA	72.3±1.68 <sup>b</sup>	99.4 <sup>a</sup>
ヒト	50 mg	0-312 h	75±9.0 <sup>b</sup>	NA	21±8.8 <sup>b</sup>	96

<sup>a</sup> ケージ洗浄液/付着物及び屍体 (マウス及びラット) 又は屍体 (BDC ラット) から回収された放射能を含む

<sup>b</sup> 数値は平均値±標準偏差 (ラット N=3、イヌ N=3、ヒト N=6) で示した。また、マウス (N=5) 及び BDC ラット (N=3) については、プールした尿中、糞中及び胆汁中の放射能回収率を示した。

NA: 該当せず

## 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

開発初期に実施した試験では、ダパグリフロジン及び脱エチル化体によるヒト肝ミクロソーム中の CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 阻害の  $\text{IC}_{50}$  値は、ダパグリフロジンでいずれも  $40 \mu\text{M}$  よりも大きく、脱エチル化体では  $100 \mu\text{M}$  よりも大きかった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.12.A (報告書 930005141)]。その後の詳細な検討では、ダパグリフロジンによるヒト肝ミクロソーム中の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 阻害の  $\text{IC}_{50}$  値は、いずれも  $45 \mu\text{M}$  よりも大きかった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.12.A (報告書 930020296)]。更に別の試験では、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の時間依存的な阻害はみられず、 $\text{IC}_{50}$  値はいずれも  $40 \mu\text{M}$  よりも大きかった (報告書 930053153)。*In vitro* では、主に肝臓及び腸管に存在する核内受容体で、CYP3A4 (及び CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9) やある種の第 II 相薬物代謝酵素 (UGT 等) 及び P-gp を含む幾つかの薬物トランスポーターの誘導に重要な役割を果たしているプレグナン X 受容体 (PXR) の転写を、ダパグリフロジンは  $25 \mu\text{M}$  の濃度まで活性化しなかった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.12.B (報告書 930005141)]。また、ヒト肝細胞中の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 活性を、ダパグリフロジンは  $20 \mu\text{M}$  の濃度まで誘導しなかった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.12.C (報告書 930022078)]。全般的に見れば、これらの濃度は 2 型糖尿病患者にダパグリフロジン  $10 \text{ mg}$  を 1 日 1 回投与したときの定常状態における血漿中総ダパグリフロジン濃度 (結合型+非結合型薬物濃度) の  $C_{\text{max}}$  値である  $0.47 \mu\text{M}$  (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.2.1 項参照) よ

りも十分に高いことから、ダパグリフロジンが CYP の基質となる薬物の代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

ダパグリフロジンは、種々の CYP 酵素の基質となり、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性が相対的に高かった [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.B (報告書 930005141)]。しかしながら、ヒトにダパグリフロジンを投与したとき、酸化代謝経路により消失する割合は投与量の 10%未満であることから (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.D)、CYP 代謝酵素の阻害又は誘導によってダパグリフロジンの体内動態に臨床的意義のある変化が生じる可能性は低いと考えられる。

ダパグリフロジンは種々の UGT 酵素 (UGT1A9、UGT2B4 及び UGT2B7) の基質にもなる [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.C (報告書 930034845)]。ヒトにおけるダパグリフロジンの消失は、UGT1A9 (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.C) が関与する 3-O-グルクロン酸抱合体の生成に大きく依存するとともに (薬物動態試験概要表 表 2.6.5.9.D)、各種の *in vitro* 試験データから、UGT1A9 を阻害するとダパグリフロジンの消失が影響を受けることが示唆されている。メフェナム酸 [UGT1A9 及び UGT2B の阻害剤 (Gaganis et al 2007)] 及びニフルム酸 [UGT1A9 の特異的阻害剤 (Mano et al 2006)] は、ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え型 UGT1A9 による 3-O-グルクロン酸抱合体の生成を阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は肝ミクロソームでそれぞれ 1.17 µM 及び 0.091 µM、遺伝子組換え型 UGT1A9 で 0.426 µM 及び 0.067 µM であった (報告書 930034845)。メフェナム酸 (負荷用量として 500 mg、維持用量として 250 mg を 6 時間毎に投与) とダパグリフロジン (10 mg) を併用投与した臨床薬物相互作用試験では、ダパグリフロジン単独投与時と比較して、メフェナム酸と併用投与するとダパグリフロジンの AUC<sub>inf</sub> が 51%増加した (臨床薬理試験 2.7.2.2.3.3.2 項参照)。また、ヒト腎ミクロソームによる 3-O-グルクロン酸抱合体の生成はニフルム酸及びプロポフォル [UGT1A9 に対する親和性の高い基質 (Mano et al 2004)] によって阻害され、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.4 µM、133 µM であった (報告書 930038580)。更に、UGT1A9 が誘導されると、ダパグリフロジンの消失が促進されることも考えられる。種々の薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを誘導することが知られているリファンピシン (定常状態に達するまで 1 日用量 600 mg を投与) とダパグリフロジン (10 mg) を併用投与した臨床薬物相互作用試験では、ダパグリフロジン単独投与時と比較して、リファンピシンと併用投与するとダパグリフロジンの AUC<sub>inf</sub> が 22%低下した (臨床薬理試験 2.7.2.2.3.3.1 項参照)。非臨床試験では、他の UGT1A9 基質の代謝に及ぼすダパグリフロジンの影響を検討していない。しかしながら、ヒト肝ミクロソーム、腎ミクロソーム及び遺伝子組換え型 UGT1A9 による 3-O-グルクロン酸抱合体生成の K<sub>m</sub> 値はそれぞれ 98.9 µM、479 µM 及び 67.4 µM であることから [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.10.A (報告書 930038580 及び 930034845)]、ダパグリフロジンは UGT1A9 に対する親和性が低い基質であり、それ故に有効治療濃度で UGT1A9 を競合的に阻害する可能性は低いと考えられる。

ダパグリフロジンは薬物トランスポーターの一つである P-gp の弱い基質となるが、膜透過性は高いことから [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.A 及び表 2.6.5.16.B (報告書 930044841)]、P-gp の阻害剤によってダパグリフロジンの吸収及び排出が影響を受ける可能性はほとんどないと考えられる。ダパグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体は P-gp を阻害しなかったことから [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.C (報告書 930044841)]、ダパグリフロジンを併用投与しても P-gp の基質となる薬物の吸収又は排出に影響しないと推察された。P-gp の基質として一般的に知られているジゴキシシン (0.25 mg) とダパグリフロジン (負荷用量として 20 mg、維持用量として 10 mg を 1 日 1 回投与) を併用投与した臨床薬物相互作用試験では、ダパグリフロジンと併用投与しても、ジゴキシシンの体内動態に変動は認められなかった (臨床薬理試験 2.7.2.2.3.2.4 項参照)。



形質転換 MDCK 及び HEK-293 腎細胞を用いた *in vitro* 試験データから、ダパグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体は腎臓の取り込みトランスポーターである hOAT1 又は hOCT2 の阻害剤とはならないが、hOAT3 の阻害剤 (IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 33 µM、100 µM) となることが示された [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.F (報告書 930045130)]。更に、ダパグリフロジンは肝臓の取り込みトランスポーターであるヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド (hOATP) 1B1 及び hOATP1B3 の阻害剤 (IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 69 µM、8 µM) となることが示された [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.H (報告書 930053412)]。しかしながら、これらの IC<sub>50</sub> 値は、2 型糖尿病患者にダパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるダパグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体の血漿中総濃度 (結合型+非結合型濃度) の C<sub>max</sub> 値 [(それぞれ 0.47 µM、0.54 µM (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.2 項参照))、又は腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者にダパグリフロジン 20 mg を 1 日 1 回投与したときの C<sub>max</sub> 値 [それぞれ約 1.25 µM、1.86 µM (臨床薬理試験 2.7.2.2.2.1 項参照)] よりも十分に高いことから、ダパグリフロジンを併用投与しても、hOAT3、hOATP1B1 及び hOATP1B3 の基質となる薬物の体内動態が影響を受ける可能性は低いと考えられる。

ダパグリフロジンは、治療係数の小さい幾つかの薬物のクリアランスに重要となる UGT1A1 の基質ではない (報告書 930034845)。ダパグリフロジンは UGT1A1 の弱い阻害剤であるが、IC<sub>50</sub> 値は 50 µM よりも大きいことから [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.D (報告書 930054594)]、ダパグリフロジンの *in vivo* における UGT1A1 の阻害作用は小さく、ダパグリフロジンを併用投与しても UGT1A1 の基質となる薬物の体内動態が影響を受ける可能性は低いと考えられる。

形質転換 HEK-293 腎細胞を用いた *in vitro* 試験データから、ダパグリフロジンは肝臓の取り込みトランスポーターである hOATP1B1 及び hOATP1B3 の基質ではないことが示唆された [薬物動態試験概要表 表 2.6.5.16.G (報告書 930053412)]。

#### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

疾患モデル動物を用いた薬物動態試験は実施されていない。

#### 2.6.4.9 考察及び結論

ラット、イヌ及びサルにダパグリフロジンを経口投与したときの吸収は速やかであり、サル以外の動物種では絶対バイオアベイラビリティは高かった。また、ヒトにおける絶対バイオアベイラビリティも高かった (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7 項参照)。 *In vitro* データから、ダパグリフロジンは薬物トランスポーターの一つである P-gp の基質となると考えられた。しかしながら、ダパグリフロジンの膜透過性は高く、大部分の動物種で経口吸収は良好であったことから、P-gp がダパグリフロジンの経口吸収に対して抑制的に作用することはないと考えられる。ラット及びイヌにおける CL<sub>p</sub> は肝血流量のそれぞれ 12%及び 8%に相当したのに対して、サルの CL<sub>p</sub> は肝血流量の約 20%に相当したことから、サルにおけるバイオアベイラビリティが低い要因の一つとして初回通過効果による肝クリアランスが大きいことが考えられるが、サルでは吸収率が低い可能性もある。

ラット及びサルにおけるダパグリフロジンの t<sub>1/2</sub> は約 4 時間であったが、イヌでの t<sub>1/2</sub> は 7.4 時間とラット及びサルに比べて消失が緩やかであったことから、毒性試験で用いた 1 日 1 回の投与

法は妥当であったと考えられる。動物における  $t_{1/2}$  値、及び健康被験者にダパグリフロジン 10 mg を単回投与したときの  $t_{1/2}$  が 12.9 時間であったことは（臨床薬理試験 2.7.2.2.2.1 項参照）、ヒトに 1 日 1 回投与する薬剤の特性と矛盾しない。

マウスにおけるトキシコキネティクス試験では、ダパグリフロジンの曝露量は雌が雄より約 1.6～4 倍高かった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 項参照）。同様にラットでは、ダパグリフロジンの曝露量は 150 mg/kg/日以下では概して雌が雄より高かった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.2 項参照）。マウス及びラットにおいて認められたダパグリフロジンの曝露量の性差の原因は不明である。

ダパグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体の血漿又は血清蛋白結合率は約 89～95%と、すべての動物種で同程度であった。ダパグリフロジンのヒトにおける血漿蛋白結合率は、腎機能障害及び肝機能障害による影響を受けず、健康被験者と 2 型糖尿病患者でも同程度であった。したがって、蛋白結合率の変動によってダパグリフロジンの体内動態が変化する可能性は低いと考えられる。

ラット、イヌ及びサルにおけるダパグリフロジンの  $V_{ss}$  値は血漿容量に比べて大きいことから（本概要文 2.6.4.4.1 項）、ダパグリフロジンは血管外まで分布することが示唆された。ラットにおいて、ダパグリフロジン由来物質（未変化体及び代謝物）は速やかに組織に分布し、多くの組織で放射能濃度の組織/血漿比が 1 より大きく、組織/血漿比は腸管、肝臓、腎皮質で最も高かった。ダパグリフロジン由来物質の脳/血漿比は約 0.16 であったことから、血液脳関門透過性は低かった。妊娠ラットでは、 $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジン由来の放射能は速やかに胎盤及び胎児組織に移行したことから、ダパグリフロジンとその代謝物が胎盤を通過することが示唆された。授乳中のラットに $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジンを投与したときの乳汁中放射能濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、母動物血漿中濃度の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の 76%であった。生殖発生毒性試験において、投与後約 2 時間のラットの乳汁中にダパグリフロジンが検出された（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 項参照）。これらのラットでの試験結果から、ダパグリフロジン投与を受けている女性の胎児及び授乳中の乳児のいずれとも、ダパグリフロジン由来物質に曝露される可能性が示唆された。

ダパグリフロジンの代謝の特徴として、酸化及びグルクロン酸抱合化により多数の代謝物が生成する。酸化的代謝には複数の CYP 酵素が関与するが、ヒトにおけるダパグリフロジンの消失に占める酸化的代謝の寄与は投与量の 10%未満であったことから、CYP 酵素による代謝がヒトでのダパグリフロジンの体内動態において重要な因子となる可能性は低いと考えられる。ダパグリフロジンのグルクロン酸抱合化には複数の UGT 酵素が関与するが、ヒトでの主代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体の生成に関与する主要な酵素は UGT1A9 であった。

ダパグリフロジンの *in vivo* 代謝物組成は、すべての動物種とも質的に類似しており、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。しかしながら、動物とヒトでは代謝物組成に量的な差が認められた。マウス、ラット及びイヌでは、投与量の 42～54%が代謝物として排泄され、酸化的代謝物が多く生成し、ダパグリフロジンが直接グルクロン酸抱合化された代謝物は全代謝物の 2～12%程度であった。投与量の 30%を超えて存在する代謝物はなかった。動物血漿中の $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジン由来の放射能の主存在形態は未変化体であり（放射能の AUC の 65～85%）、血漿中放射能の 15～35%が代謝物に相当するが、放射能の AUC の 8%を超えて存在する代謝物はなかった。一方、ヒトではダパグリフロジンは動物よりも代謝されやすく（投与量の 74%）、未変化体の直接グルクロン酸抱合化（全代謝物の約 90%）に比べて酸化的代謝の寄与は極めて小さかった（酸化代謝物のグルクロン酸抱合体を含めて、全代謝物の約 10%に酸化的代謝が関与）。ダパグリフロジンの 3-O-グルクロン酸抱合体は動物では微量代謝物であったが、ヒトでは投与量の 61%に相当した。更に、ヒト血漿中放射能に占める 3-O-グルクロン酸抱合体の割合は 42%と未変化体と同

程度であったのに対して、マウス、ラット及びイヌでは2.2%以下であった。ダパグリフロジンの代謝物を用いた毒性試験は特に実施していない。しかしながら、ラットで150 mg/kg（6カ月間反復投与試験における最高用量）、イヌでは120 mg/kg（12カ月間反復投与試験における最高用量）の投与量でGLPに適合した単回投与TK試験を実施し（毒性試験の概要文2.6.6.8.4項参照）、ダパグリフロジンを投与したときの血漿中の3-O-グルクロン酸抱合体濃度を測定して、当該試験結果を基に主要な反復投与毒性試験での無毒性量における曝露量を推定した結果、動物での3-O-グルクロン酸抱合体の曝露量は、最高推奨臨床用量10 mgにおけるヒトでの曝露量とほぼ等しいか、それよりも大きいと考えられた。

ヒト血漿中で3-O-グルクロン酸抱合体は多く存在するが、SGLT2に対する3-O-グルクロン酸抱合体の*in vitro*阻害活性は未変化体の0.05%未満であり、最高推奨臨床用量10 mgを投与したときの血漿中濃度（臨床薬理試験2.7.2.2.1.2.2項参照）又は腎機能障害を有する糖尿病患者にダパグリフロジン20 mgを投与したときの血漿中濃度（臨床薬理試験2.7.2.2.2.1.4項参照）に比べてかなり高い20 µMの濃度において、促進拡散型グルコース輸送体であるGLUT1及びGLUT4に対する3-O-グルクロン酸抱合体の阻害作用はごくわずかであった（薬理試験の概要文2.6.2.3.1項参照）。一方、ダパグリフロジンの脱エチル化体のSGLT2に対する*in vitro*阻害活性は未変化体と同程度であったが（薬理試験の概要文2.6.2.2.1.3項参照）、<sup>14</sup>Cダパグリフロジンを投与したヒトの血漿中に脱エチル化体は検出されず（報告書930020366）、ヒト初回投与試験（臨床薬理試験2.7.2.2.1.3.2項参照）において特異的分析法により非常に低濃度の脱エチル化体が検出されたのみであり、ダパグリフロジン500 mg投与後の脱エチル化体のAUC<sub>inf</sub>は未変化体の約1%であった。これらの結果から、概してダパグリフロジンの代謝物は*in vivo*薬理活性に寄与しないと考えられる。

ヒトにおけるダパグリフロジンの消失は3-O-グルクロン酸抱合体の生成に依存することから、3-O-グルクロン酸抱合体の生成量の変動はダパグリフロジンの曝露量に影響を及ぼす可能性がある。主としてヒトの腎臓に発現するUGT1A9（Nishimura and Naito 2006）が3-O-グルクロン酸抱合体の生成に関与するが、*in vitro*データでは3-O-グルクロン酸抱合体は腎臓と肝臓の両方で生成した。一般に、肝臓は薬物代謝を担う主要臓器と考えられるが、一方で腎臓は肝臓に比べて重量は小さく、UDPGA濃度が低く（Cappiello et al 1991）、ミクロソーム収量も少ないため（Knights and Miners 2010）、代謝クリアランスに占める寄与は小さいと考えられる。しかしながら、*in vitro*試験ではヒト腎臓においてグルクロン酸抱合体化を受ける基質の固有クリアランスはヒト肝臓と同程度かそれ以上であり（Tsoutsikos et al 2004、Bowalgaha and Miners 2001）、腎臓のUGTは幾つかの薬物の全身クリアランス及び腎臓での代謝クリアランスに不可欠なものであることを裏付ける証拠が提唱されている（Knights and Miners 2010）。したがって、ダパグリフロジンのグルクロン酸抱合体化に対する腎臓と肝臓の寄与の程度は不明であるが、腎臓における3-O-グルクロン酸抱合体の生成がダパグリフロジンの体内動態において重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

ダパグリフロジンの消失には、胆汁中排泄、腎排泄及び代謝といった複数の経路が存在する。代謝はダパグリフロジンの基本的な消失経路であり、特にヒトで代謝の寄与が大きく、投与量の74%に相当する。経口投与すると動物で投与量の6~15%が、ヒトでは1.2%が未変化体として尿中に排泄されたことから、腎排泄はダパグリフロジンの副次的な消失経路と考えられる。ラットでは胆汁中排泄も副次的な消失経路であり、マウス及びヒトでも同様と考え、未変化体の糞中排泄率から投与量の11~15%程度に相当すると推察される。イヌに経口投与したとき、未変化体の糞中排泄率は37%と比較的高かった。糞中排泄に対する胆汁中排泄の寄与の程度を直接導くことはできないが、イヌに経口投与したときの吸収は良好であったことから、他の動物種に比べてイヌでは胆汁中排泄が重要であると考えられ、投与量の20%以上に相当すると推察される。代

謝物の消失に関しては、胆汁中排泄はヒト（投与量の1.7%が代謝物として糞中に排泄）に比べて動物（投与量の26～30%が代謝物として糞中に排泄）で非常に重要な経路と考えられた。

ヒトにおけるダパグリフロジンの消失は3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成に依存することから、UGT1A9を介した薬物間相互作用が起こる可能性も考えられる。メフェナム酸（ $IC_{50}=0.426\ \mu\text{M}$ ）、ニフルム酸（ $IC_{50}=0.067\ \mu\text{M}$ ）及びプロポフォル（ $IC_{50}=44\ \mu\text{M}$ ）は、*in vitro*でUGT1A9による3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成を阻害した（報告書930034845）。また、臨床薬物相互作用試験では、メフェナム酸と併用投与するとダパグリフロジンの曝露量が51%増加した（臨床薬理試験2.7.2.2.3.3.2項参照）。その他に、UGT1A9の阻害薬として $\beta$ -エストラジオール（ $IC_{50}=2.1\ \mu\text{M}$ ）（Mano et al 2004）やケトコナゾール（ $K_i=32\ \mu\text{M}$ ）（Yong et al 2005）が知られている。抗癌剤ネクサバル<sup>®</sup>（ソラフェニブ）と併用すると薬物相互作用が起こる可能性もあり、ネクサバル<sup>®</sup>の米国における添付文書（Nexavar<sup>®</sup> Prescribing Information 2009）では「ネクサバル<sup>®</sup>はUGT1A9を阻害し（ $K_i=2\ \mu\text{M}$ ）、併用するとUGT1A9の基質となる薬剤の全身曝露量が増加する可能性がある」と記載されている。これらの薬物は*in vitro*でUGT1A9を阻害することが確認されているが、UGT1A9の阻害薬及びプローブ基質を用いて実施された臨床試験がほとんどないため、臨床的な影響に関する情報はほとんど得られていない。更に、*in vitro*試験ではフィブラート系薬剤やRezulin<sup>®</sup>（トログリタゾン）のようなペルオキシソーム増殖因子活性化受容体PPAR $\alpha$ 及びPPAR $\gamma$ に作用する薬物によりUGT1A9が誘導されることが報告されており（Barbier et al 2003）、これらの薬物と併用投与するとダパグリフロジンの曝露量が低下する可能性がある。その他の核内ホルモン受容体もUGT1A9の発現を調節している可能性はあるが、1つの特定の経路が発現を支配しているか否かは不明である（Mackenzie et al 2010）。プレグナンX受容体（PXR）のリガンドであるリファンピシンと併用投与すると、ミコフェノール酸の曝露量が低下することが報告されているものの（Naesens et al 2006）、UGT1A9の基質となる薬物に対する誘導剤の影響について検討した臨床試験の報告例はほとんどない。臨床薬物相互作用試験において、リファンピシンと併用投与するとダパグリフロジンの曝露量が22%低下したが（臨床薬理試験2.7.2.2.3.3.1項参照）、リファンピシンにより誘導されたダパグリフロジンの消失経路は特定されておらず、種々の薬物トランスポーター及びUGT1A9を含む酵素が誘導された可能性が考えられる（Naesens et al 2006、Soars et al 2004）。最後に、頻度は低いが酵素機能又は酵素発現の低下につながる可能性のあるUGT1A9の対立遺伝子多型がいくつか存在することが報告されており（Girard et al 2004）、UGT1A9依存性の消失を示す他の薬物〔例えばflavopiridol（Villeneuve et al 2003）、SN-38（Camptosar<sup>®</sup>（イリノテカン）の代謝物）（Paoluzzi et al 2004）及びMyfortic<sup>®</sup>（ミコフェノール酸）（van Schaik et al 2009）〕で報告されているように、UGT1A9の遺伝子多型により曝露量に患者間変動が生じる可能性がある。*In vitro*における検討では、UGT1A9\*3の変異を有する被験者から得たヒト肝ミクロソームでは、3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成速度が低下した（報告書930057146）。UGT1A9の遺伝子多型の影響については、臨床薬理試験2.7.2.3.2.8項で詳細に考察する。

UGT1A9を介した相互作用以外で、ダパグリフロジンで薬物間相互作用が起こる可能性は非常に低いと考えられる。ヒトにダパグリフロジンを投与したとき、酸化的代謝経路により消失する割合は投与量の10%未満であり、CYP酵素の誘導又は阻害によってダパグリフロジンの消失に影響を受ける可能性は低いと考えられる。更に、ダパグリフロジンはCYP酵素の阻害や誘導を起こさず、時間依存的なCYP酵素の阻害もみられないことから、ダパグリフロジンを併用投与してもCYP酵素の基質となる薬物の代謝に影響する可能性は低いと考えられる。同様に、ダパグリフロジンはP-gpを阻害せず、P-gpの弱い基質にしかならないことから、P-gpを介した薬物間相互作用が起こる可能性もほとんどないと考えられる。臨床薬物相互作用試験では、ダパグリフロジンとジゴキシンを併用投与しても、ジゴキシンの体内動態に変動は認められなかった（臨床

薬理試験 2.7.2.2.3.2.4 項参照)。ダパグリフロジンは UGT1A1 の弱い阻害剤であるが、*in vivo* における UGT1A1 の阻害作用は小さいと推察される。ダパグリフロジンとその 3-O-グルクロン酸抱合体は hOAT3、hOATP1B1 及び hOATP1B3 の阻害剤となるが、その IC<sub>50</sub> 値は臨床での最高血漿中濃度よりも十分に高いことから、ダパグリフロジンを併用投与しても hOAT3、hOATP1B1 及び hOATP1B3 の基質となる薬物の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる。

以上のように、ダパグリフロジンを動物に経口投与したときの吸収は良好で、バイオアベイラビリティは高く、組織に広範に分布した。ダパグリフロジンの消失には、代謝、胆汁中排泄及び腎排泄といった複数の経路が存在している。ダパグリフロジンの *in vivo* 代謝物組成は、すべての動物種において質的に類似しており、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。マウス、ラット及びイヌ血漿中では未変化体が主存在形態であったのに対し、ヒト血漿中の主存在形態は 3-O-グルクロン酸抱合体であり、3-O-グルクロン酸抱合体の生成がダパグリフロジンの消失の大部分を占めた。非臨床毒性試験では、3-O-グルクロン酸抱合体の曝露量は十分に得られていた。その一方で、3-O-グルクロン酸抱合体は SGLT2 の阻害活性をほとんど示さないと考えられる。UGT1A9 又は P-gp の阻害剤又は誘導剤との併用投与時に、薬物間相互作用が起こる可能性が考えられたが、用量調節を必要とするような薬物間相互作用はヒトでは認められていない。

#### 2.6.4.10 図表

図表は本文中に含めた。

#### 2.6.4.11 参考文献

##### Barbier et al 2003

Barbier O, Villeneuve L, Bocher V, Fontaine C, Torra IP, Duhem C, et al. The UDP-glucuronosyltransferase 1A9 enzyme is a peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  target gene. J Biol Chem 2003; 278: 13975-83.

##### Bowalgaha and Miners 2001

Bowalgaha K, Miners JO. The glucuronidation of mycophenolic acid by human liver, kidney, and jejunum microsomes. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 605-9.

##### Cappiello et al 1991

Cappiello M, Giuliani L, Pacifici GM. Distribution of UDP-glucuronosyltransferase and its endogenous substrate uridine 5'-diphosphoglucuronic acid in human tissues. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41:345-50.

##### Davies and Morris 1993

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993; 10: 1093-5.

#### Gaganis et al 2007

Gaganis P, Miners JO, Knights KM. Glucuronidation of fenamates: kinetic studies using human kidney cortical microsomes and recombinant UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and 2B7. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1683-91.

#### Girard et al 2004

Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q, et al. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 501-15.

#### Knights and Miners 2010

Knights KM, Miners JO. Renal UDP-glucuronosyltransferases and the glucuronidation of xenobiotics and endogenous mediators. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 63-73.

#### Lee and Kim 2004

Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 137-66.

#### Mackenzie et al 2010

Mackenzie PI, Hu DG, Gardner-Stephen DA. The regulation of UDP-glucuronosyltransferase genes by tissue-specific and ligand-activated transcription factors. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 99-109.

#### Mano et al 2004

Mano Y, Usui T, Kamimura H. Effects of  $\beta$ -estradiol and propofol on the 4-methylumbelliferone glucuronidation in recombinant human UGT isozymes 1A1, 1A8 and 1A9. *Biopharm Drug Dispos* 2004; 25: 339-44.

#### Mano et al 2006

Mano Y, Usui T, Kamimura H. *In vitro* inhibitory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on 4-methylumbelliferone glucuronidation in recombinant human UDP-glucuronosyltransferase 1A9 -potent inhibition by niflumic acid. *Biopharm Drug Dispos* 2006; 27: 1-6.

#### Marino et al 2005

Marino AM, Yarde M, Patel H, Chong S, Balimane PV. Validation of the 96 well Caco-2 cell culture model for high throughput permeability assessment of discovery compounds. *Int J Pharm* 2005; 297: 235-41.

#### Miners et al 2010

Miners JO, Mackenzie PI, Knights KM. The prediction of drug-glucuronidation parameters in humans: UDP-glucuronosyltransferase enzyme-selective substrate and inhibitor probes for reaction phenotyping and *in vitro* – *in vivo* extrapolation of drug clearance and drug-drug interaction potential. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 196-208.

#### Naesens et al 2006

Naesens M, Kuypers DR, Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, Verbeke K, et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 509-21.

#### Nexavar® Prescribing Information 2009

Nexavar® Prescribing Information [Nexavar® web site]. February, 2009. Available at <http://www.nexavar-us.com>. Accessed 17-June-2010.

#### Nishimura and Naito 2006

Nishimura M, Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human phase I metabolizing enzymes except for cytochrome P450 and phase II metabolizing enzymes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006; 21: 357-74.

#### Obermeier et al 2010

Obermeier M, Yao M, Khanna A, Koplowitz B, Zhu M, Li W, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 405-14.

#### Paoluzzi et al 2004

Paoluzzi L, Singh AS, Price DK, Danesi R, Mathijssen RH, Verweij J, et al. Influence of genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9 on the in vivo glucuronidation of SN-38. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 854-60.

#### Soars et al 2004

Soars MG, Petullo DM, Eckstein JA, Kasper SC, Wrighton SA. An assessment of UDP-glucuronosyltransferase induction using primary human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 140-8.

#### Tsoutsikos et al 2004

Tsoutsikos P, Miners JO, Stapleton A, Thomas A, Sallustio BC, Knights KM. Evidence that unsaturated fatty acids are potent inhibitors of renal UDP-glucuronosyltransferases (UGT): kinetic studies using human kidney cortical microsomes and recombinant UGT1A9 and UGT2B7. *Biochem Pharmacol* 2004; 67:191-9.

#### van Schaik et al 2009

van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Schmidt J, Budde K, et al. UGT1A9 -275T>A/ -2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 319-27.

#### Villeneuve et al 2003

Villeneuve L, Girard H, Fortier LC, Gagné JF, Guillemette C. Novel functional polymorphisms in the UGT1A7 and UGT1A9 glucuronidating enzymes in Caucasian and African-American subjects and their impact on the metabolism of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and flavopiridol anticancer drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 117-28.

#### 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

#### Yong et al 2005

Yong WP, Ramirez J, Innocenti F, Ratain MJ. Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes. Clin Cancer Res 2005; 11: 6699-704.

#### Yu et al 2006

Yu C, Ritter JK, Krieg RJ, Rege B, Karnes TH, Sarkar MA. Effect of chronic renal insufficiency on hepatic and renal UDP-glucuronyltransferases in rats. Drug Metab Dispos 2006; 34: 621-7.



---

## 第 2 部 CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

---

---

### 2.6.5 薬物動態試験概要表

フォシーガ<sup>®</sup>

---

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する可能性があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び  
アストラゼネカ株式会社は本書の公  
開・開示に同意しております

目次	頁
目次 .....	2
略語及び専門用語一覧表 .....	5
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 .....	7
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 .....	10
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 .....	20
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 .....	23
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 .....	24
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 .....	36
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 .....	38
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 .....	44
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo .....	45
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro .....	51
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 .....	59
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 .....	60
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 .....	65
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 .....	70
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用薬物動態試験：薬物相互作用 .....	71
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 .....	72

## 表目次

表 2.6.5.1.A	薬物動態試験：一覧表	7
表 2.6.5.2.A	非臨床薬物動態試験における分析対象物質の分析方法一覧表	10
表 2.6.5.2.B	非臨床薬物動態試験における分析対象物質の分析方法及び定量下限並びに代謝物の同定法（下線部）の一覧表	13
表 2.6.5.3.A	薬物動態：単回投与後の吸収（ラット）	20
表 2.6.5.3.B	薬物動態：単回投与後の吸収（イヌ）	21
表 2.6.5.3.C	薬物動態：単回投与後の吸収（サル）	22
表 2.6.5.5.A	薬物動態：組織内分布（有色雄ラット）	24
表 2.6.5.5.B	薬物動態：組織内分布（雄ラット：定量的全身オートラジオグラフィ）	28
表 2.6.5.6.A	薬物動態：血漿蛋白結合（ <i>in vitro</i> における蛋白結合）	36
表 2.6.5.6.B	薬物動態：血漿蛋白結合（ <i>ex vivo</i> における蛋白結合）	37
表 2.6.5.7.A	薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（組織内分布）	38
表 2.6.5.7.B	薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（乳汁移行）	43
表 2.6.5.8.A	薬物動態：その他の分布試験（血球移行）	44
表 2.6.5.9.A	薬物動態： <i>In vivo</i> における代謝（マウス）	45
表 2.6.5.9.B	薬物動態： <i>In vivo</i> における代謝（ラット）	47
表 2.6.5.9.C	薬物動態： <i>In vivo</i> における代謝（イヌ）	49
表 2.6.5.9.D	薬物動態： <i>In vivo</i> における代謝（ヒト）	50
表 2.6.5.10.A	薬物動態： <i>In vitro</i> における代謝（代謝速度）	51
表 2.6.5.10.B	薬物動態： <i>In vitro</i> における代謝（チトクローム P450 反応のフェノタイプピング）	54
表 2.6.5.10.C	薬物動態： <i>In vitro</i> における代謝（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ反応のフェノタイプピング）	55
表 2.6.5.10.D	薬物動態： <i>In vitro</i> における代謝（グルクロン酸抱合化に対する UGT1A9 対立遺伝子変異型の影響）	57
表 2.6.5.10.E	薬物動態： <i>In vitro</i> における代謝（代謝物組成）	58
表 2.6.5.11.A	薬物動態：推定代謝経路	59
表 2.6.5.12.A	薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（チトクローム P450 の阻害）	60
表 2.6.5.12.B	薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（hPXR 転写活性化アッセイ）	63
表 2.6.5.12.C	薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝細胞におけるチトクローム P450 の誘導）	64
表 2.6.5.13.A	薬物動態：排泄（マウス）	65
表 2.6.5.13.B	薬物動態：排泄（ラット）	66
表 2.6.5.13.C	薬物動態：排泄（イヌ）	67
表 2.6.5.13.D	薬物動態：排泄（ヒト）	68
表 2.6.5.14.A	薬物動態：胆汁中排泄	70
表 2.6.5.16.A	薬物動態：その他（PAMPA を用いた膜透過性）	72
表 2.6.5.16.B	薬物動態：その他（Caco-2 細胞における P-糖蛋白による輸送）	73
表 2.6.5.16.C	薬物動態：その他（P-糖蛋白の阻害）	74
表 2.6.5.16.D	薬物動態：その他（UGT1A1 阻害）	75
表 2.6.5.16.E	薬物動態：その他（hOAT1、hOAT3 及び hOCT2 による輸送）	76
表 2.6.5.16.F	薬物動態：その他（hOAT1、hOAT3 及び hOCT2 の阻害）	77

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.G	薬物動態：その他（hOAT1、hOAT3、hOCT2、hOATP1B1 及び hOATP1B3 の基質） .....	78
表 2.6.5.16.H	薬物動態：その他（hOATP1B1 及び hOATP1B3 の阻害） .....	80

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC <sub>0-t</sub>	area under the concentration vs time curve to time t after dosing, the last quantifiable timepoint : 時間 0 から最終測定可能時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	area under the concentration vs time curve extrapolated to infinity : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BDC	bile duct-cannulated : 胆管カニューレ挿入
BMS	Bristol-Myers Squibb : ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
CL <sub>p</sub>	total plasma clearance : 全身血漿クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum concentration : 最高血漿中濃度
CV	coefficient of variance : 変動係数
CYP	cytochrome(s) P450 : チトクローム P450
DNA	deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
EDTA	ethylenediamine tetraacetic acid : エチレンジアミン四酢酸
F	absolute bioavailability : 絶対バイオアベイラビリティ
GLP	Good Laboratory Practices : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour(s) : 時間
hOAT	human organic anion transporter : ヒト有機アニオントランスポーター
hOATP	human organic anion transporting polypeptide : ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド
hOCT	uman organic cation transporter : ヒト有機カチオントランスポーター
IC <sub>50</sub>	concentration required for 50% inhibition : 50%阻害濃度
K <sub>m</sub>	enzyme-substrate complex dissociation constant : 酵素-基質複合体解離定数
LC-MS	liquid chromatography with mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
min	minute(s) : 分
MRT	mean residence time : 平均滞留時間
MS/MS	tandem mass spectrometry : タンデム質量分析
N	number : 数
NA	Not applicable : 該当せず
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculated : 算出せず
PAMPA	parallel artificial membrane permeability assay : 人工脂質膜透過性アッセイ
Pc	permeability coefficient : 透過係数

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

略語及び専門用語	用語の説明
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s) : 薬物動態
PXR	pregnane X receptor : プレグナン X 受容体
QWBA	quantitative whole-body autoradiography : 定量的全身オートラジオグラフィ
sec	second(s) : 秒
$t_{1/2}$	apparent terminal elimination half life : みかけの終末相消失半減期
$t_{max}$	time to reach $C_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase : UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
$V_{max}$	maximum reaction velocity : 最高反応速度
$V_{ss}$	volume of distribution at steady state : 定常状態における分布容積

薬物動態試験ではすべてダパグリフロジンプロピレングリコール水和物が用いられている。本概要表に記載されている投与量及び濃度はフリー体（ダパグリフロジン）に基づく数値である。

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

### 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5.1.A 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	被験物質：ダパグリフロジン	
				試験番号 / 報告書番号	記載場所
<b>吸収</b>					
<i>In vitro</i> 透過性	PAMPA	NA	BMS-W	NA / 930044841	4.2.2.7.1
<i>In vitro</i> 透過性	Caco-2 細胞	NA	BMS-W	NA / 930044841	4.2.2.7.1
P-糖蛋白の基質	Caco-2 細胞	NA	BMS-W	NA / 930044841	4.2.2.7.1
単回投与 PK	ラット	経口、動脈内	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
単回投与 PK	イヌ	経口、静脈内	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
単回投与 PK	サル	経口、静脈内	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
<b>分布</b>					
<i>In vitro</i> 血漿蛋白結合	マウス、ラット、 イヌ、サル、ヒト血漿	NA	BMS-L	NA / 930042484	4.2.2.3.1
<i>Ex vivo</i> 血漿蛋白結合	ヒト血漿	経口	BMS-L	MB102007 / 930036872	5.3.2.1.1
				MB102027 / 930036777	5.3.2.1.2
<i>In vitro</i> 赤血球への分布	ラット、イヌ、サル血液	NA	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
<i>In vitro</i> 赤血球への分布	ヒト血液	NA	BMS-L	NA / 930040777	5.3.2.1.3
組織内分布	ラット	経口	■	MBA00131 / 930014671	4.2.2.3.2
組織内分布、QWBA	ラット	経口	■	NA / 930036510	4.2.2.3.3
乳汁への移行	ラット	経口	■	NA / 930034536	4.2.2.3.4

BMS-L：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（Lawrenceville, NJ）、BMS-W：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（Wallingford, CT）、

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.1.A 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号 / 報告書番号	記載場所
<b>代謝</b>					
<i>In vitro</i> 代謝	肝、腎及び小腸ミクロソーム、肝細胞	NA	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
				NA / 930020290	4.2.2.4.1
UGT 反応のフェノタイピング ダバグリフロジンのグルクロン酸抱合化に対する UGT1A9 対立遺伝子変異型の影響	組換え型 UGT	NA	BMS-L	NA / 930038580	5.3.2.2.1
	ヒト肝ミクロソーム	NA	BMS-L	NA / 930034845	5.3.2.2.2
<i>In vivo</i> 代謝物組成	ヒト肝ミクロソーム	NA	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
				NA / 930057146	5.3.2.2.8
<i>In vivo</i> 代謝物組成	組換え型 CYP	NA	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
	マウス、ラット、イヌ、ヒト	経口	BMS-L	NA / 930020366	4.2.2.4.2
<i>In vivo</i> 代謝物組成	ヒト尿	経口	BMS-L	NA / 930025764	5.3.2.3.1
<i>In vivo</i> 代謝物組成	BDC ラット	経口	BMS-L	NA / 930025874	4.2.2.4.3
<b>排泄</b>					
<sup>14</sup> C マスバランス	マウス	経口	■	NA / 930018804	4.2.2.5.1
<sup>14</sup> C マスバランス	ラット	経口	■	NA / 930016284	4.2.2.5.2
<sup>14</sup> C マスバランス	BDC ラット	経口	BMS-L	NA / 930025874	4.2.2.4.3
<sup>14</sup> C マスバランス	イヌ	経口	■	NA / 930015706	4.2.2.5.3
<sup>14</sup> C マスバランス	ヒト	経口	■	MBA00211 / 930017809	5.3.2.3.2
ダバグリフロジンの 3-O-グルクロン酸抱合体の OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質	ヒト腎細胞	NA	BMS-L	NA / 930045130	5.3.2.3.3

BMS-L：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（Lawrenceville, NJ）、



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.1.A 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号 / 報告書番号	記載場所
<b>薬物動態学的薬物相互作用</b>					
ダバグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体の P-糖蛋白の阻害	Caco-2 細胞	NA	BMS-W	NA / 930044841	4.2.2.7.1
ダバグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体の OAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害	ヒト腎細胞	NA	BMS-L	NA / 930045130	5.3.2.3.3
CYP の誘導	ヒト初代培養肝細胞	NA	■	NA / 930022078	5.3.2.2.3
PXR トランス活性化	HepG2/C3A 細胞	NA	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
CYP の阻害	ヒト肝ミクロソーム	NA	BMS-L	NA / 930005141	4.2.2.2.1
CYP の阻害	ヒト肝ミクロソーム	NA	BMS-L	NA / 930020296	5.3.2.2.4
CYP の阻害	ヒト肝ミクロソーム	NA	BMS-L	NA / 930053153	5.3.2.2.5
UGT1A1 の阻害	ヒト肝ミクロソーム	NA	BMS-L	NA / 930054594	5.3.2.2.6
ダバグリフロジンの OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質又は OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害	ヒト及びイヌ腎細胞	NA	BMS-L	NA / 930053412	5.3.2.2.7

BMS-L：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（Lawrenceville, NJ）、BMS-W：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（Wallingford, CT）、

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2.A 非臨床薬物動態試験における分析対象物質の分析方法一覧表

動物種	報告書番号 [記載場所]	分析対象物質	マトリックス	分析方法	回帰モデル、 重み付け	検量線 範囲 (ng/mL)	精度 日間変動 (%CV)	精度 日内変動 (%CV)	真度 (% Deviation)	安定性 (RT, F/T, LTS)	分析方法を 使用した試験 番号
マウス	930009550 [4.2.2.1.2]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 1.8	± 12.6	RT=24 時間 F/T=ND LTS=216 日 (-20°C)	DN06024
		D	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 2.2	± 14.5		
	930042361 [4.2.2.1.3]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	50-2000	≤ 2.8	≤ 3.6	± 3.3	RT=24 時間 F/T=3 サイクル LTS=ND	DN06072
ラット	930005285 [4.2.2.1.4]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	二次式、 重み=1/x	50-2000	≤ 2.9	≤ 8.5	± 1.7	RT=24 時間 F/T=3 サイクル LTS=35 日 (-20°C)	DN03049 DN03086
		D	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	二次式、 重み=1/x	50-2000	≤ 3.3	≤ 9.2	± 4.9		
	930016600 [4.2.2.1.5]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 3.1	± 9.1	LTS=805 日 (-20°C)	DN05030 DN05081
		D	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 2.4	± 12.1		
	930008051 [4.2.2.1.6]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	≤ 4.7	≤ 6.9	± 2.9	ND	DN04014 DN04043 DN04052 DN05081 DN06019
		D	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	≤ 2.5	≤ 3.7	± 1.9		
930027473 [4.2.2.1.7]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	5-2000	≤ 2.9	≤ 3.5	± 4.4	RT=24 時間 F/T=3 サイクル LTS=267 日 (-20°C)	DN09008 DN09009 DN06073	

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

動物種	報告書番号 [記載場所]	分析対象物質	マトリックス	分析方法	回帰モデル、 重み付け	検量線 範囲 (ng/mL)	精度 日間変動 (%CV)	精度 日内変動 (%CV)	真度 (% Deviation)	安定性 (RT, F/T, LTS)	分析方法を 使用した試 験番号
ラット	930032059 [4.2.2.1.8]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	20-10000	≤ 2.6	≤ 3.0	± 3.6	RT=24 時間 F/T=3 サイクル LTS=222 日 (-20°C)	DN08040
		3OG	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	4-1000	≤ 1.8	≤ 10.7	± 5.0		
	930040368 [4.2.2.1.9]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	5-2000	≤ 2.1	≤ 5.9	± 2.7	RT=24 時間 F/T=5 サイクル LTS=99 日 (-20°C)	DN10025
	930014763 [4.2.2.1.1]	Dapa	胎児 ホモジネート	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	1-100	≤ 4.3	≤ 5.3	± 3.2	RT=24 時間 F/T=4 サイクル LTS=64 日 (-20°C)	DN05081
D		胎児 ホモジネート	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	1-100	≤ 1.7	≤ 3.5	± 5.0			
ウサギ	930008487 [4.2.2.1.10]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 5.8	± 10.2	RT=24 時間 F/T=ND LTS=33 日 (-20°C)	DN04051
		D	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 5.6	± 5.0		
イヌ	930005294 [4.2.2.1.11]	Dapa	血漿 (K <sub>3</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 9.5	± 10.8	LTS=21 日 (-20°C)	DN03050
		D	血漿 (K <sub>3</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 13.4	± 5.4		

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

動物種	報告書番号 [記載場所]	分析対象物質	マトリックス	分析方法	回帰モデル、 重み付け	検量線 範囲 (ng/mL)	精度 日間変動 (%CV)	精度 日内変動 (%CV)	真度 (% Deviation)	安定性 (RT, F/T, LTS)	分析方法を 使用した試 験番号
イヌ	930014633 [4.2.2.1.14]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 6.5	± 1.9	ND	DS06014
		D	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 6.1	± 4.9		
	930012938 [4.2.2.1.12]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 6.7	± 2.3	LTS=406 日 (-20°C)	DN04041 DN05031
		D	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x	50-2000	ND	≤ 4.4	± 4.4		
	930030598 [4.2.2.1.13]	Dapa	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	20-10000	≤ 3.6	≤ 2.2	± 4.6	RT=24 時間 F/T=3 サイクル LTS=371 日 (-20°C)	DN08039
		3OG	血漿 (K <sub>2</sub> EDTA)	LC- MS/MS	一次式、 重み=1/x <sup>2</sup>	4-1000	≤ 4.6	≤ 3.8	± 3.3		

ND：測定せず、RT：室温安定性、F/T：凍結・融解安定性、LTS：長期安定性。

Dapa：ダパグリフロジン、D：desethyl-dapagliflozin (BMS-511926；ダパグリフロジンの脱エチル化体)、3OG：dapagliflozin 3-O-glucuronide (BMS-801576；ダパグリフロジンの3-O-グルクロン酸抱合体)。

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.2.B 非臨床薬物動態試験における分析対象物質の分析方法及び定量下限並びに代謝物の同定法（下線部）の一覧表

試験の種類	動物種及びマトリックス	分析対象物質	分析方法及び同定法	定量下限又は検量線の最低濃度	報告書番号	記載場所
<i>In vitro</i> 透過性	人工脂質膜	ダパグリフロジン	LC/MS		930044841	4.2.2.7.1
P-糖蛋白の基質	Caco-2 細胞	ダパグリフロジン	LC-MS/MS	5 nM		
単回投与 PK	ラット	ダパグリフロジン	LC-MS/MS	39 nM (16 ng/mL)	930005141	4.2.2.2.1
	イヌ	ダパグリフロジン、脱エチル化体	LC-MS/MS	39 nM (16 ng/mL)		
	サル					
<i>In vitro</i> 赤血球への分布	ラット、イヌ及びサル血液	ダパグリフロジン	LC-MS/MS	39 nM (16 ng/mL)	930005141	4.2.2.2.1
	ヒト血液	ダパグリフロジン	LC-MS/MS	0.5 µM	930040777	5.3.2.1.3
<i>In vitro</i> 血漿蛋白結合	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿	ダパグリフロジン、3-O-グルクロン酸抱合体	LC-MS/MS	1 ng/mL	930042484	4.2.2.3.1
<i>In vitro</i> 血清蛋白結合	サル血清	ダパグリフロジン	LC-MS/MS	39 nM (16 ng/mL)	930005141	4.2.2.2.1
<i>Ex vivo</i> 血漿蛋白結合	ヒト血漿	ダパグリフロジン	LC-MS/MS	1 ng/m	930036872	5.3.2.1.1
					930036777	5.3.2.1.2
組織内分布	ラット	放射能	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法	バックグラウンド放射能の2倍以下	930014671	4.2.2.3.2
組織内分布、QWBA	ラット（雌雄）	放射能	定量的全身オートラジオグラフィ法	0.132 µg eq./g	930036510	4.2.2.3.3
乳汁への移行	雌ラット	放射能	液体シンチレーション計数法	バックグラウンド放射能の2倍以下	930034536	4.2.2.3.4

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

試験の種類	動物種及びマトリックス	分析対象物質	分析方法及び同定法	定量下限又は検量線の最低濃度	報告書番号	記載場所
In vitro 代謝	ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム	ダパグリフロジン	HPLC-UV (非標識体を使用した Parent depletion アッセイ)		930005141	4.2.2.2.1
	ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム並びにヒト肝細胞	ダパグリフロジン	LC-MS (非標識体を使用した Parent depletion アッセイ)			
	Aroclor 1254 で処理したラット肝 9000 x g 上清画分	脱エチル化体及びベンジル水酸化体	代謝物の分離に HPLC/マイクロプレートシンチレーション計数法 <u>LC-MS/MS により構造解析</u>			
	マウス、サル、イヌ及びヒト肝ミクロソーム並びに肝細胞	ダパグリフロジン	HPLC/液体シンチレーション計数法			
	ラット肝細胞	Hydroxy-dapagliflozin-1 and -3, benzylic hydroxy-dapagliflozin, desethyl-dapagliflozin, dapagliflozin 2-O-glucuronide, dapagliflozin 3-O-glucuronide, desethyl-dapagliflozin glucuronide-1	代謝物の定量に HPLC/液体シンチレーション計数法 <u>LC-MS/MS により構造解析</u>		930020290	4.2.2.4.1

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

試験の種類	動物種及びマトリックス	分析対象物質	分析方法及び同定法	定量下限又は検量線の最低濃度	報告書番号	記載場所
In vitro 代謝	ヒト肝、腎及び小腸マイクロソーム	2-O-グルクロン酸抱合体及び3-O-グルクロン酸抱合体	LC-MS/MS	2-O-グルクロン酸抱合体：2 nM、 3-O-グルクロン酸抱合体：10 nM	930038580	5.3.2.2.1
	ヒト腎マイクロソーム	3-O-グルクロン酸抱合体	LC-MS/MS	10 nM		
CYP 反応のフェノタイピング	チトクローム P450 分子種組換え発現系	ダバグリフロジン	LC-MS/MS	39 nM (16 ng/mL)	930005141	4.2.2.2.1
UGT 反応のフェノタイピング	ヒト肝マイクロソーム及び組換え型 UGT1A9	3-O-グルクロン酸抱合体	LC-MS/MS <u>LC-MS/MS 及び核磁気共鳴分光法により構造解析</u>	10 nM	930034845	5.3.2.2.2
		2-O-グルクロン酸抱合体及び3-O-グルクロン酸抱合体	LC-MS/MS	2 nM		
ダバグリフロジンのグルクロン酸抱合化に対する UGT1A9 対立遺伝子変異型の影響	遺伝子型で分類したヒト肝マイクロソーム	3-O-グルクロン酸抱合体	LC-MS/MS	2 nM	930057146	5.3.2.2.8
In vivo 代謝物組成	マウス	放射能	HPLC-放射能検出器 <u>LC-MS/MS により構造解析</u>	/	930020366	4.2.2.4.2
	ラット					
	イヌ					
	ヒト					

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

試験の種類	動物種及びマトリックス	分析対象物質	分析方法及び同定法	定量下限又は検量線の最低濃度	報告書番号	記載場所
In vivo 代謝物組成	BDC ラット	放射能	HPLC/液体シンチレーション計数法 <u>LC-MS/MS により構造解析</u>		930025874	4.2.2.4.3
	ヒト尿	2-O-グルクロン酸抱合体及び3-O-グルクロン酸抱合体	<u>核磁気共鳴分光学方法及び質量分析法で構造解析</u>		930025764	5.3.2.3.1
<sup>14</sup> C マスバランス	マウス	放射能	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法		930018804	4.2.2.5.1
	ラット	放射能	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法		930016284	4.2.2.5.2
	BDC ラット	放射能, ダパグリフロジン	液体シンチレーション計数法		930025874	4.2.2.4.3
	イヌ	放射能	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法		930015706	4.2.2.5.3
	ヒト	放射能	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法		930017809	5.3.2.3.2



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

試験の種類	動物種及びマトリックス	分析対象物質	分析方法及び同定法	定量下限又は検量線の最低濃度	報告書番号	記載場所
CYP の阻害	ヒト CYP 発現系ミクロソーム	3-Cyano-7-ethoxycoumarin, 7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin, 3-Cyano-7-ethoxycoumarin, 3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin, 7-Benzoyloxy-4-trifluoromethylcoumarin, Resorufin benzyl ether	蛍光検出法 (検量線は作成せず、ピーク面積比により定量)		930005141	4.2.2.2.1
	ヒト肝ミクロソーム	Acetaminophen	LC-MS/MS	0.025 $\mu\text{M}$	930020296	5.3.2.2.4
		7-Hydroxycoumarin	LC-MS/MS	10 nM		
		Hydroxybupropion	LC-MS/MS	2.5 nM		
		6 $\alpha$ -Hydroxypaclitaxel	LC-MS/MS	0.2 nM		
		4'-Hydroxydiclofenac	LC-MS/MS	0.025 $\mu\text{M}$		
		4'-Hydroxymephenytion	LC-MS/MS	0.025 $\mu\text{M}$		
		Dextrorphan	LC-MS/MS	0.025 $\mu\text{M}$		
		1'-Hydroxymidazolam	LC-MS/MS	0.0005 $\mu\text{M}$		
		6 $\beta$ -Hydroxytestosterone	LC-MS/MS	0.060 $\mu\text{M}$		

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

試験の種類	動物種及びマトリックス	分析対象物質	分析方法及び同定法	定量下限又は検量線の最低濃度	報告書番号	記載場所
CYP の阻害	ヒト肝ミクロソーム	Acetaminophen	LC-MS/MS	(試料シグナル (内標準物質に校正) と溶媒対照シグナルとの比として阻害率 (%) を算出)	930053153	5.3.2.2.5
		4-Hydroxybupropion	固相抽出後 MS/MS			
		N-Desethylamodiaquine	固相抽出後 MS/MS			
		4'-Hydroxydiclofenac	固相抽出後 MS/MS			
		4'-Hydroxymephenytoin	固相抽出後 MS/MS			
		Dextromethorphan	固相抽出後 MS/MS			
		1'-Hydroxymidazolam	固相抽出後 MS/MS			
		6 $\beta$ -Hydroxytestosterone	LC-MS/MS			
PXR トランス活性化	HepG2/C3A 細胞	レポーター遺伝子	ルシフェラーゼアッセイシステム、化学発光法アッセイ	(対照との比を求めるアッセイ法のため、定量下限は該当しない。)	930005141	4.2.2.2.1
CYP の誘導	ヒト肝細胞	Acetaminophen	LC-MS/MS	1.00 ng/mL	930022078	5.3.2.2.3
		Hydroxybupropion	LC-MS/MS	1.00 ng/mL		
		6 $\beta$ -Hydroxytestosterone	LC-MS/MS	5 ng/mL		
UGT1A1 の阻害	ヒト肝ミクロソーム	Estradiol 3-O-glucuronide	LC-MS/MS	10 nM	930054594	5.3.2.2.6
ダバグリフロジン及び3-O-グルクロン酸抱合体の P-糖蛋白の阻害	Caco-2 細胞	[ <sup>3</sup> H]ジゴキシン	LC-MS/MS	5 nM	930044841	4.2.2.7.1

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

試験の種類	動物種及びマトリックス	分析対象物質	分析方法及び同定法	定量下限又は検量線の最低濃度	報告書番号	記載場所
3-O-グルクロン酸抱合体の OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質	MDCK 細胞及び HEK-293 細胞	[ <sup>14</sup> C]3-O-グルクロン酸抱合体	液体シンチレーション計数法		930045130	5.3.2.3.3
ダバグリフロジン及び 3-O-グルクロン酸抱合体の OAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害		[ <sup>3</sup> H]p-Aminohippuric, [ <sup>3</sup> H]Estrone-3-sulfate, [ <sup>3</sup> H]1-Methyl-4-phenylpyridinium	液体シンチレーション計数法			
ダバグリフロジンの OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質又は OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害	MDCK 細胞及び HEK-293 細胞	[ <sup>3</sup> H]ダバグリフロジン	液体シンチレーション計数法		930053412	5.3.2.2.7
	HEK-293 細胞	[ <sup>3</sup> H]Estradiol-17β-D-glucuronide, [ <sup>3</sup> H]Cholecystokinin	液体シンチレーション計数法			

BDC：胆管カニューレ挿入、PAMPA：人工脂質膜透過性アッセイ

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

### 2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5.3.A 薬物動態：単回投与後の吸収（ラット）

		被験物質：ダパグリフロジン
		GLP 適合：不適
		試験番号 / 報告書番号：NA / 930005141
		記載場所：4.2.2.2.1
動物種 / 系統：	ラット / Sprague-Dawley	
性別 / 動物数：	雄 / 1 投与量当たり 3 匹	
給餌：	絶食	
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 / エタノール (45 : 45 : 10) / 溶液	
試料：	血漿	
分析（対象）物質：	ダパグリフロジン	
分析方法：	LC-MS/MS	
投与経路：	動脈内（10 分間持続注入）	経口
投与量：	1 mg/kg	1 mg/kg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	NA	0.60 ± 0.46
t <sub>max</sub> (h)	NA	1.7 ± 2.0
AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	3.55 ± 0.42	2.96 ± 0.73
CL <sub>p</sub> (mL/min/kg)	4.8 ± 0.6	NA
V <sub>ss</sub> (L/kg)	1.6 ± 0.1	NA
t <sub>1/2</sub> (h)	4.6 ± 0.8	NC
MRT (h)	5.6 ± 0.9	NA
F (%)	NA	84 ± 21
[追加情報] NA：該当せず、NC：算出せず、値は平均値±標準偏差で示した。		

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.3.B 薬物動態：単回投与後の吸収（イヌ）

		被験物質：	ダパグリフロジン
		GLP 適合：	不適
		試験番号 / 報告書番号：	NA / 930005141
		記載場所：	4.2.2.2.1
動物種 / 系統：	ビーグル犬		
性別 / 動物数：	雄 / 3 匹（クロスオーバー試験）		
給餌：	絶食		
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 / エタノール（45 : 45 : 10） / 溶液		
試料：	血漿		
分析（対象）物質：	ダパグリフロジン、ダパグリフロジンの脱エチル化体		
分析方法：	LC-MS/MS		
投与経路：	静脈内（10 分間持続注入）	経口	
投与量：	6.6 mg/kg	6.6 mg/kg	
$C_{max}$ (µg/mL)	NA	10.7 ± 1.6	
$t_{max}$ (h)	NA	0.6 ± 0.4	
$AUC_{inf}$ (µg·h/mL)	76.4 ± 10.1	63.6 ± 7.3	
$CL_p$ (mL/min/kg)	1.5 ± 0.2	NA	
$V_{ss}$ (L/kg)	0.8 ± 0.1	NA	
$t_{1/2}$ (h)	7.4 ± 1.2	NC	
MRT (h)	9.3 ± 0.7	NA	
F (%)	NA	83 ± 2	
<p>[追加情報] NA：該当せず、NC：算出せず、値は平均値±標準偏差で示した。          いずれの試料中にも、ダパグリフロジンの脱エチル化体は検出されなかった。経口投与後 48 時間以内に、投与量の 3.4±0.2%が未変化体として尿中に排泄された。腎クリアランスは 0.7 mL/min であった（Obermeier et al 2010）。</p> <p>Obermeier et al 2010          Obermeier M, Yao M, Khanna A, Koplowitz B, Zhu M, Li W, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. Drug Metab Dispos 2010; 38: 405-14.</p>			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.3.C 薬物動態：単回投与後の吸収（サル）

		被験物質：	ダパグリフロジン
		GLP 適合：	不適
		試験番号 / 報告書番号：	NA / 930005141
		記載場所：	4.2.2.2.1
動物種 / 系統：	カニクイザル		
性別 / 動物数：	雄 / 3 匹（クロスオーバー試験）		
給餌：	絶食		
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 / エタノール（45 : 45 : 10） / 溶液		
試料：	血漿		
分析（対象）物質：	ダパグリフロジン、ダパグリフロジンの脱エチル化体		
分析方法：	LC-MS/MS		
投与経路：	静脈内（10 分間持続注入）	経口	
投与量：	6 mg/kg	6 mg/kg	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	NA	1.54 ± 0.40	
t <sub>max</sub> (h)	NA	1.9 ± 1.8	
AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	17.1 ± 6.8	4.27 ± 2.17	
CL <sub>p</sub> (mL/min/kg)	6.4 ± 2.3	NA	
V <sub>ss</sub> (L/kg)	0.8 ± 0.2	NA	
t <sub>1/2</sub> (h)	3.5 ± 1.9	NC	
MRT (h)	2.2 ± 0.5	NA	
F (%)	NA	25 ± 2	
<p>[追加情報] NA：該当せず、NC：算出せず、値は平均値±標準偏差で示した。                  ダパグリフロジンの脱エチル化体は経口投与後 24 時間まで検出された。                  経口投与後 48 時間以内に、投与量の 3.8±0.3%が未変化体として尿中に排泄された。腎クリアランスは 5.7 mL/min であった（Obermeier et al 2010）。</p>			

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

### 2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

薬理量を反復投与したときの吸収については検討していない。反復投与トキシコキネティクスデータについては、毒性試験の概要文を参照のこと。

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

## 2.6.5.5 薬物動態試験：分布

表 2.6.5.5.A 薬物動態：組織内分布（有色雄ラット）

		被験物質： [14C]ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： MBA00131 / 930014671 記載場所： 4.2.2.3.2						
動物種 / 系統：	ラット / Long-Evans							
性別 / 動物数：	雄 / 1 時点当たり 3 匹							
給餌：	絶食							
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10, v/v) / 溶液							
投与方法：	強制経口							
投与量 (mg/kg)：	26.6 (109 µCi/kg)							
放射性核種：	14C							
比放射能：	4.06 µCi/mg							
計測時間：	1、4、12、24、48、96、168 時間							
分析方法：	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法							
	放射能濃度 (µg eq./g)							
投与後時間：	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間	
脂肪	5.43 ± 3.26	2.86 ± 0.418	0.584 ± 0.181	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
副腎	53.8 (N=2)	41.0 ± 6.60	6.59 ± 2.49	0.730 ± 0.267	0.0380 ± 0.066	BLQ	BLQ	
血液	12.5 ± 5.65	11.3 ± 1.54	2.24 ± 0.645	0.237 ± 0.068	BLQ	BLQ	BLQ	
骨 (大腿骨)	2.17 ± 0.873	2.79 ± 0.360	0.624 ± 0.125	0.0259 ± 0.045	BLQ	BLQ	BLQ	
骨髄 (大腿骨)	14.1 ± 4.81	14.6 ± 1.85	2.72 ± 0.857	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
脳	0.992 ± 0.322	2.71 ± 0.139	1.14 ± 0.200	0.165 ± 0.037	BLQ	BLQ	BLQ	
盲腸	21.0 ± 10.4	33.9 ± 7.81	31.6 ± 20.2	2.83 ± 2.17	0.455 ± 0.273	0.012 ± 0.020	BLQ	
眼	5.03 ± 2.60	4.61 ± 2.75	1.19 ± 0.273	0.290 ± 0.055	0.073 ± 0.007	0.030 ± 0.053	BLQ	
心臓	19.7 ± 7.58	17.1 ± 1.93	3.70 ± 1.04	0.405 ± 0.106	0.050 ± 0.004	0.015 ± 0.026	BLQ	



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.A 薬物動態：組織内分布（有色雄ラット）（続き）

投与後時間：	放射能濃度（ $\mu\text{g eq./g}$ ）						
	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間
大腸	21.6 ± 2.86	21.5 ± 7.41	27.8 ± 4.66	2.92 ± 1.18	0.271 ± 0.031	0.017 ± 0.018	BLQ
小腸	99.9 ± 27.0	62.6 ± 16.4	11.6 ± 4.68	1.03 ± 0.185	0.136 ± 0.098	0.013 ± 0.023	BLQ
腎臓	57.3 ± 17.2	53.2 ± 9.75	17.3 ± 4.57	2.60 ± 0.476	1.16 ± 0.045	0.455 ± 0.119	0.193 ± 0.033
肝臓	67.8 ± 22.7	61.0 ± 5.13	12.0 ± 3.96	1.34 ± 0.326	0.268 ± 0.025	0.097 ± 0.010	0.0491 ± 0.014
肺	20.1 ± 6.60	19.3 ± 2.02	4.36 ± 1.60	0.536 ± 0.207	0.071 ± 0.019	0.024 ± 0.009	0.0245 ± 0.033
膵臓	24.5 ± 9.73	25.9 ± 3.61	5.31 ± 1.34	0.779 ± 0.181	0.077 ± 0.005	BLQ	BLQ
血漿	21.6 ± 9.00	18.3 ± 2.73	3.93 ± 1.35	0.321 ± 0.100	BLQ	BLQ	BLQ
骨格筋（胸筋）	8.92 ± 4.58	11.9 ± 1.15	2.93 ± 0.668	0.346 ± 0.043	BLQ	BLQ	BLQ
骨格筋（大腿部）	7.65 ± 4.11	12.4 ± 2.67	3.24 ± 0.713	0.326 ± 0.078	BLQ	BLQ	BLQ
無色素皮膚	7.06 ± 2.95	8.87 ± 0.781	2.70 ± 0.768	0.370 ± 0.136	0.073 ± 0.127	0.116 ± 0.200	0.0633 ± 0.110
有色素皮膚	6.83 ± 3.80	8.19 ± 1.33	2.04 ± 0.623	0.139 ± 0.241	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	12.3 ± 4.43	10.3 ± 1.09	2.31 ± 0.625	0.215 ± 0.064	0.017 ± 0.029	BLQ	BLQ
胃	108 ± 73.7	14.3 ± 5.37	2.54 ± 0.911	0.352 ± 0.086	0.043 ± 0.011	0.00890 ± 0.0154	0.0166 ± 0.0288
精巣	1.40 ± 0.435	4.44 ± 0.581	3.61 ± 0.455	0.730 ± 0.057	0.076 ± 0.015	BLQ	0.0133 ± 0.0230
甲状腺	30.7 (N=2)	14.7 ± 3.13	3.70 ± 6.41	0.491 ± 0.219	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱	12.4 ± 3.92	19.1 ± 6.30	8.91 ± 5.78	0.377 ± 0.105	0.015 ± 0.0264	BLQ	BLQ

[追加情報] BLQ：定量限界未満（バックグラウンド放射能の2倍以下）、値は平均値±標準偏差（N=3）又は平均値（N=2）で示した。  
<sup>[14C]</sup>ダパグリフロジンの放射化学的純度は99.7%、非標識ダパグリフロジンの純度は81.1%であった。

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.A 薬物動態：組織内分布（有色雄ラット）

プールデータから算出した パラメータ	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ )	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h}/\text{g}$ )	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h}/\text{g}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
脂肪	5.43	1	28.9	31.8	3.4
副腎	53.8	1	413	413	4.9
血液	12.5	1	111	112	3.6
骨（大腿骨）	2.79	4	26.1	26.2	2.9
骨髄（大腿骨）	14.6	4	139	143	4.3
脳	2.71	4	29.3	30.4	4.9
盲腸	33.9	4	612	612	9.1
眼	5.03	1	55.9	56.9	23.5
心臓	19.7	1	180	180	16.2
大腸	27.8	12	502	502	10.0
小腸	99.9	1	684	684	11.8
腎臓	57.3	1	703	716	47.1
肝臓	67.8	1	632	636	50.3
肺	20.1	1	204	207	85.2
膵臓	25.9	4	259	260	6.0
血漿	21.6	1	185	187	3.4
骨格筋（胸筋）	11.9	4	115	117	3.9
骨格筋（大腿部）	12.4	4	118	120	3.8
無色素皮膚	8.87	4	108	116	80.7
有色素皮膚	8.19	4	79.9	80.6	3.4
脾臓	12.3	1	108	109	5.2
胃	108	1	329	330	37.2
精巣	4.44	4	79.7	79.8	6.6
甲状腺	30.7	1	182	185	4.1
膀胱	19.1	4	226	226	4.1

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.A 薬物動態：組織内分布（有色雄ラット）

	組織／血漿比		組織／血液比 <sup>a</sup>	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
脂肪	0.251	0.170	0.434	0.284
副腎	2.49	2.21	4.30	3.69
血液	0.579	0.599	1.00	1.00
骨（大腿骨）	0.129	0.140	0.223	0.234
骨髓（大腿骨）	0.676	0.765	1.17	1.28
脳	0.125	0.163	0.217	0.271
盲腸	1.57	3.27	2.71	5.46
眼	0.233	0.304	0.402	0.508
心臓	0.912	0.963	1.58	1.61
大腸	1.29	2.68	2.22	4.48
小腸	4.63	3.66	7.99	6.11
腎臓	2.65	3.83	4.58	6.39
肝臓	3.14	3.40	5.42	5.68
肺	0.931	1.11	1.61	1.85
膵臓	1.20	1.39	2.07	2.32
血漿	1.00	1.00	1.73	1.67
骨格筋（胸筋）	0.551	0.626	0.952	1.04
骨格筋（大腿部）	0.574	0.642	0.992	1.07
無色素皮膚	0.411	0.620	0.710	1.04
有色素皮膚	0.379	0.431	0.655	0.720
脾臓	0.569	0.583	0.984	0.973
胃	5.00	1.76	8.64	2.95
精巣	0.206	0.427	0.355	0.713
甲状腺	1.42	0.989	2.46	1.65
膀胱	0.884	1.21	1.53	2.02

a 試験報告書中に組織／血液比は記載されていない。表 2.6.5.5.B に示した定量的全身オートラジオグラフィ法の結果と比較するために、組織／血液比を算出した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雄ラット：定量的全身オートラジオグラフィ）

		被験物質： [14C]ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930036510 記載場所： 4.2.2.3.3						
動物種 / 系統：	ラット / Sprague-Dawley							
性別 / 動物数：	雌雄 / 1 時点各 1 匹							
給餌：	絶食							
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液							
投与方法：	強制経口							
投与量：	22 mg/kg (127~128 µCi/kg)							
放射性核種：	14C							
比放射能：	5.72 µCi/mg							
計測時間：	0.5、1、4、8、24、72、96、168 時間							
分析方法：	定量的全身オートラジオグラフィ法							
雄	放射能濃度 (µg eq./g)							
投与後時間：	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	96 時間	168 時間
褐色脂肪	14.7	52.5	23.0	8.30	0.905	BLQ	BQL	BLQ
白色脂肪	3.89	4.23	3.13	1.11	0.273	BLQ	BQL	BLQ
副腎	54.2	64.0	43.0	14.6	1.76	BQL	BQL	BLQ
胆汁 (胆管中)	65.1	141	151	34.9	BQL	BLQ	BQL	BLQ
心臓血	13.3	16.2	12.6	4.64	0.609	BLQ	BQL	BLQ
骨	1.91	1.80	1.31	0.571	0.162	BLQ	BQL	BLQ
骨髄	14.7	20.3	13.4	4.09	0.713	BLQ	BQL	BLQ
脳 (小脳)	0.858	1.65	3.06	2.24	0.199	BLQ	BQL	BLQ
脳 (大脳)	0.544	1.11	1.79	1.42	0.180	BLQ	BQL	BLQ
脳 (全体)	0.676	1.49	2.53	1.98	0.221	BLQ	BQL	BLQ
脳 (髄質)	0.843	1.60	2.90	2.29	0.272	BLQ	BQL	BLQ
盲腸	19.1	86.4	120	38.5	9.92	BLQ	BQL	BLQ
精巣上体	1.13	3.04	17.5	7.63	1.60	BLQ	BQL	BLQ
食道	11.9	16.3	14.3	6.98	0.583	BLQ	BQL	BLQ
眼 (全体)	1.46	2.69	3.22	0.678	0.277	BQL	BQL	BLQ

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雄ラット：定量的全身オートラジオグラフィ）（続き）

雄	放射能濃度 (μg eq./g)								
	投与後時間：	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	96 時間	168 時間
眼（水晶体）		BQL	0.354	0.654	0.316	0.308	BLQ	BQL	BLQ
眼（ブドウ膜）		4.96	7.88	8.74	2.25	0.521	BLQ	BQL	BLQ
ハーダー腺		12.6	34.4	43.9	15.4	5.08	1.08	0.600	0.290
心臓		28.9	32.1	24.4	8.87	1.17	BLQ	BQL	BLQ
腎臓（全体）		46.0	60.4	45.3	17.6	3.85	0.740	0.459	0.212
大腸		17.3	43.9	17.3	42.4	14.2	BQL	BQL	BLQ
肝臓		74.3	83.4	54.2	18.4	2.08	BQL	BQL	BLQ
肺		20.7	20.1	18.4	7.18	1.05	BQL	BQL	BLQ
リンパ節		7.70	12.6	14.2	5.44	0.625	BQL	BQL	BLQ
乳腺		5.73	10.2	9.32	3.80	0.344	BLQ	BQL	BLQ
膵臓		36.6	47.3	35.9	14.4	1.98	BQL	BQL	BLQ
下垂体		14.6	30.9	18.4	11.3	0.778	BLQ	BQL	BLQ
前立腺		3.46	13.0	10.7	5.29	0.828	BLQ	BQL	BLQ
腎皮質		59.4	73.5	59.1	24.9	5.31	1.22	0.786	0.338
腎髄質		32.7	41.1	33.5	11.4	2.54	0.405	0.174	BQL
唾液腺		26.0	40.2	34.1	14.1	4.28	BQL	BQL	BLQ
精囊		2.82	9.92	7.12	2.75	0.310	BQL	BQL	BLQ
骨格筋		8.47	13.1	15.0	6.02	0.954	BQL	BQL	BLQ
皮膚		4.13	10.5	7.98	4.56	0.632	BQL	BQL	BLQ
小腸		71.3	43.2	65.4	21.9	3.66	BLQ	BQL	BLQ
脊髄		0.895	2.01	3.27	2.78	0.576	BLQ	BQL	BLQ
脾臓		17.4	23.5	18.3	7.00	0.797	BQL	BQL	BLQ
胃		27.6	44.2	28.5	10.7	1.17	BLQ	BQL	BLQ
精巣		0.595	1.31	4.39	2.98	1.27	BQL	BQL	BLQ
胸腺		5.03	9.94	13.5	5.16	0.518	BLQ	BQL	BLQ
甲状腺		25.0	31.0	24.6	10.7	1.21	BLQ	BQL	BLQ
膀胱		13.1	67.4	49.3	5.09	0.568	BLQ	BQL	BLQ

[追加情報] BLQ：定量限界未満（0.132 μg eq./g）、BQL：試料なし（オートラジオグラム上で定量できるほど組織を目視で確認できず）。

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雌ラット：定量的全身オートラジオグラフィー）

雌 投与後時間：	放射能濃度 (μg eq./g)							
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	96 時間	168 時間
褐色脂肪	27.5	54.0	43.7	21.5	1.94	BQL	BLQ	BLQ
白色脂肪	2.06	8.31	4.46	1.64	0.262	BQL	BLQ	BLQ
副腎	26.3	62.8	46.4	23.0	2.24	BLQ	BLQ	BLQ
胆汁（胆管中）	92.6	64.1	44.5	34.2	5.63	BLQ	BLQ	BLQ
心臓血	6.41	15.6	12.5	6.56	0.725	BLQ	BLQ	BLQ
骨	0.904	2.07	1.17	0.719	BQL	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	8.43	16.9	18.5	7.84	0.694	BLQ	BLQ	BLQ
脳（小脳）	0.484	1.97	4.45	3.03	0.285	BLQ	BLQ	BLQ
脳（大脳）	0.265	1.19	2.94	2.19	0.296	BLQ	BLQ	BLQ
脳（全体）	0.454	1.75	3.94	2.97	0.327	BLQ	BLQ	BLQ
脳（髄質）	0.495	1.91	4.81	3.46	0.396	BLQ	BLQ	BLQ
盲腸	3.67	22.9	117	83.4	9.75	BLQ	BLQ	BLQ
食道	6.06	15.5	14.5	10.9	1.05	BLQ	BLQ	BLQ
眼（全体）	1.25	3.22	4.06	1.76	0.386	BLQ	BLQ	BLQ
眼（水晶体）	0.251	0.294	0.719	0.428	0.146	BLQ	BLQ	BLQ
眼（ブドウ膜）	3.11	11.6	9.13	5.50	1.85	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	9.96	30.5	76.0	34.5	9.87	3.61	2.73	1.13
心臓	15.3	37.4	32.6	14.4	1.44	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓（全体）	27.6	52.1	66.7	20.9	3.09	0.566	0.250	0.263
大腸	8.31	23.7	28.3	20.8	19.1	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	30.9	73.2	57.7	20.0	2.53	BQL	BQL	BLQ
肺	9.36	22.6	19.2	9.49	0.983	BLQ	BLQ	BLQ
リンパ節	4.81	16.9	19.9	8.68	0.869	BQL	BLQ	BLQ

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雌ラット：定量的全身オートラジオグラフィ）（続き）

雌 投与後時間：	放射能濃度 (µg eq./g)							
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	96 時間	168 時間
乳腺	2.36	7.05	7.62	3.41	0.404	BLQ	BLQ	BLQ
卵巣	12.3	34.9	26.8	11.6	1.32	BQL	BLQ	BLQ
膵臓	21.0	39.7	39.9	17.8	2.23	BQL	BLQ	BLQ
下垂体	15.3	27.9	29.9	17.3	1.40	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	34.8	70.2	80.3	28.6	4.52	1.15	0.594	BQL
腎髄質	24.2	40.6	52.5	15.5	2.03	0.233	BQL	BQL
唾液腺	15.5	42.1	63.6	30.9	7.32	0.323	BQL	BLQ
骨格筋	2.17	12.5	17.1	7.77	0.860	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	1.93	6.87	8.74	4.79	0.697	0.392	BLQ	BLQ
小腸	22.8	46.3	45.7	26.2	3.40	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	0.450	1.45	4.92	3.28	0.694	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	10.3	22.9	21.4	8.74	0.865	BQL	BLQ	BLQ
胃	9.48	28.4	32.9	15.4	1.57	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	3.88	11.5	18.8	7.57	0.896	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	14.8	35.6	29.2	20.9	2.06	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱	8.87	17.5	45.1	7.77	2.64	BLQ	BLQ	BLQ
子宮	5.05	21.0	16.9	8.17	0.693	BLQ	BLQ	BLQ
膣	8.26	14.6	13.4	7.27	0.773	BLQ	BLQ	BLQ

[追加情報] BLQ：定量限界未満（0.132 µg eq./g）、BQL：試料なし（オートラジオグラム上で定量できるほど組織を目視で確認できず）。

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雄ラット：定量的全身オートラジオグラフィー）

プールデータから算出したパラメータ	C <sub>max</sub> (μg eq./g)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (μg eq.·h/g)	AUC <sub>inf</sub> (μg eq.·h/g)	t <sub>1/2</sub> (h)	組織／血液比	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
褐色脂肪	52.5	1	239	244	4.5	3.24	2.02
白色脂肪	4.23	1	31.3	33.4	5.9	0.261	0.276
副腎	64.0	1	404	415	4.5	3.95	3.42
胆汁（胆管中）	151	4	823	1020	3.3	9.32	8.45
心臓血	16.2	1	117	121	4.8	1.00	1.00
骨	1.91	0.5	14.8	16.2	6.6	0.118	0.134
骨髄	20.3	1	125	129	5.0	1.25	1.07
脳（小脳）	3.06	4	31.9	33.3	4.9	0.189	0.275
脳（大脳）	1.79	4	20.9	22.4	5.8	0.110	0.185
脳（全体）	2.53	4	28.5	30.3	5.5	0.156	0.250
脳（髄質）	2.90	4	33.0	35.3	5.7	0.179	0.291
盲腸	120	4	963	1060	6.7	7.41	8.72
精巣上体	17.5	4	142	155	6.1	1.08	1.28
食道	16.3	1	138	142	4.4	1.01	1.17
眼（全体）	3.22	4	24.0	26.3	6.7	0.199	0.217
眼（水晶体）	0.654	4	8.5	19.1	25.3	0.040	0.158
眼（ブドウ膜）	8.74	4	67.4	71.3	5.6	0.540	0.588
ハーダー腺	43.9	4	565	586	53.9	2.71	4.84
心臓	32.1	1	229	237	4.9	1.98	1.95
腎臓（全体）	60.4	1	585	602	55.5	3.73	4.96
大腸	43.9	1	637	1040	18.6	2.71	8.58
肝臓	83.4	1	513	526	4.4	5.15	4.34
肺	20.7	0.5	172	180	5.3	1.28	1.48
リンパ節	14.2	4	119	123	4.6	0.877	1.02



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雄ラット：定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

プールデータから算出したパラメータ	C <sub>max</sub> (µg eq./g)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (µg eq.·h/g)	AUC <sub>inf</sub> (µg eq.·h/g)	t <sub>1/2</sub> (h)	組織／血液比	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
乳腺	10.2	1	82.3	84.4	4.3	0.630	0.696
膵臓	47.3	1	349	362	5.0	2.92	2.99
下垂体	30.9	1	209	214	4.3	1.91	1.76
前立腺	13.0	1	110	116	5.7	0.802	0.959
腎皮質	73.5	1	803	828	53.3	4.54	6.83
腎髄質	41.1	1	377	382	18.5	2.54	3.15
唾液腺	40.2	1	356	397	7.1	2.48	3.28
精囊	9.92	1	65.5	67.4	4.6	0.612	0.556
骨格筋	15.0	4	133	140	5.3	0.926	1.15
皮膚	10.5	1	88.4	93.4	5.5	0.648	0.771
小腸	71.3	0.5	531	557	5.1	4.40	4.59
脊髄	3.27	4	43.4	49.9	7.7	0.202	0.412
脾臓	23.5	1	170	175	4.6	1.45	1.44
胃	44.2	1	274	281	4.4	2.73	2.31
精巣	4.39	4	55.7	76.6	11.6	0.271	0.632
胸腺	13.5	4	107	110	4.4	0.833	0.910
甲状腺	31.0	1	239	248	4.8	1.91	2.04
膀胱	67.4	1	308	310	3.3	4.16	2.56

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雌ラット：定量的全身オートラジオグラフィー）

プールデータから算出したパラメータ	C <sub>max</sub> (μg eq./g)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (μg eq.·h/g)	AUC <sub>inf</sub> (μg eq.·h/g)	t <sub>1/2</sub> (h)	組織／血液比	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
褐色脂肪	54.0	1	429	441	4.5	3.46	3.30
白色脂肪	8.31	1	45.0	46.6	4.8	0.533	0.349
副腎	62.8	1	468	482	4.6	4.03	3.61
胆汁（胆管中）	92.6	0.5	633	687	6.6	5.94	5.15
心臓血	15.6	1	128	134	4.9	1.00	1.00
骨	2.07	1	9.40	14.1	4.6	0.133	0.106
骨髄	18.5	4	158	163	4.3	1.19	1.22
脳（小脳）	4.45	4	43.7	45.8	4.9	0.285	0.343
脳（大脳）	2.94	4	32.0	34.5	5.9	0.188	0.258
脳（全体）	3.94	4	42.1	44.7	5.4	0.253	0.335
脳（髄質）	4.81	4	49.8	53.0	5.4	0.308	0.397
盲腸	117	4	1160	1240	5.5	7.48	9.29
食道	15.5	1	169	177	5.1	0.994	1.33
眼（全体）	4.06	4	37.9	41.2	6.2	0.260	0.309
眼（水晶体）	0.719	4	8.2	10.0	9.1	0.046	0.075
眼（ブドウ膜）	11.6	1	118	140	8.8	0.744	1.05
ハーダー腺	76.0	4	1200	1300	57.1	4.87	9.70
心臓	37.4	1	301	311	4.5	2.40	2.33
腎臓（全体）	66.7	4	611	613	19.9	4.28	4.59
大腸	28.3	4	504	2020	55.7	1.81	15.2
肝臓	73.2	1	507	523	4.7	4.69	3.92
肺	22.6	1	188	195	4.7	1.45	1.46
リンパ節	19.9	4	170	176	4.5	1.28	1.32

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.5.B 薬物動態：組織内分布（雌ラット：定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

プールデータから算出したパラメータ	C <sub>max</sub> (μg eq./g)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (μg eq.·h/g)	AUC <sub>inf</sub> (μg eq.·h/g)	t <sub>1/2</sub> (h)	組織／血液比	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
乳腺	7.62	4	68.4	71.2	4.8	0.488	0.533
卵巣	34.9	1	255	264	4.8	2.24	1.98
膵臓	39.9	4	370	385	4.9	2.56	2.88
下垂体	29.9	4	295	304	4.5	1.92	2.27
腎皮質	80.3	4	808	829	24.5	5.15	6.21
腎髄質	52.5	4	429	431	9.5	3.37	3.23
唾液腺	63.6	4	727	732	9.9	4.08	5.48
骨格筋	17.1	4	146	152	4.7	1.10	1.14
皮膚	8.74	4	112	118	16.2	0.560	0.887
小腸	46.3	1	480	506	5.4	2.97	3.79
脊髄	4.92	4	53.0	60.1	7.1	0.315	0.450
脾臓	22.9	1	188	194	4.4	1.47	1.45
胃	32.9	4	293	303	4.6	2.11	2.27
胸腺	18.8	4	150	156	4.7	1.21	1.17
甲状腺	35.6	1	342	358	5.1	2.28	2.68
膀胱	45.1	4	264	289	6.8	2.89	2.16
子宮	21.0	1	161	165	4.4	1.35	1.24
膣	14.6	1	136	142	4.9	0.936	1.06

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

## 2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

表 2.6.5.6.A 薬物動態：血漿蛋白結合 (*in vitro* における蛋白結合)

		被験物質 ダパグリフロジン、 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体	
		試験番号/ 報告書番号： NA / 930042484	
		記載場所： 4.2.2.3.1	
試験系：		ダパグリフロジン又はダパグリフロジンの 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体 (BMS-801576) を添加した血漿試料 (最終濃度 0.5 及び 5 µg/mL)	
分析対象物質、試験系及び分析方法：		ダパグリフロジン及び 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体、平衡透析法、LC-MS/MS	
		血漿蛋白結合率 (0.5 及び 5 µg/mL の 2 濃度のデータを合算、N=6)	
動物種	性別	ダパグリフロジン	3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体
マウス	報告なし	92.8 ± 1.20	91.2 ± 1.38
ラット	報告なし	95.1 ± 0.77	93.4 ± 1.08
ウサギ	報告なし	94.2 ± 0.52	94.7 ± 0.56
イヌ	報告なし	93.1 ± 0.96	91.9 ± 0.83
ヒト	報告なし	91.0 ± 0.65	89.1 ± 1.88
[追加情報] NA：該当せず、値は平均値±標準偏差で示した。検討した 2 濃度の結果を合算して、上記の値を得た (N=6)。限外ろ過法を用いた別の試験では、カニクイザル血清中のダパグリフロジン (濃度 10 µM (4.1 µg/mL)) の <i>in vitro</i> 蛋白結合率は 91.0±3.1%であった (報告書 930005141)。			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.6.B 薬物動態：血漿蛋白結合（ex vivo における蛋白結合）

被験物質：	ダパグリフロジン				
試験番号 / 報告書番号：	MB102007 / 930036872（腎機能障害者）				
	MB102027 / 930036777（肝機能障害者）				
記載場所：	5.3.2.1.1 / 5.3.2.1.2				
試験系：	健康被験者、腎機能が正常又は腎機能障害を有する糖尿病患者にダパグリフロジン 50 mg を投与後 1.5 時間に採取した血漿試料、並びに健康被験者、肝機能障害を有する被験者にダパグリフロジン 10 mg を投与後 1.5 時間に得た血漿試料。				
分析対象物質、試験系及び分析方法：	ダパグリフロジン、平衡透析法、LC-MS/MS				
	健康被験者	腎機能障害の程度（糖尿病患者）			
		正常	軽度	中等度	重度
被験者数（例）	6	4	4	7	4
血漿蛋白結合率（%）	92.3 ± 1.6	93.1 ± 1.7	94.6 ± 1.1	93.0 ± 0.7	92.4 ± 2.4
	健康被験者	肝機能障害の程度			
		軽度	中等度	重度	
被験者数（例）	6	6	6	6	
血漿蛋白結合率（%）	92.1 ± 1.9	91.1 ± 2.3	93.4 ± 0.8	91.6 ± 4.1	
[追加情報] 値は平均値±標準偏差で示した。ダパグリフロジン血漿中濃度は、健康被験者で 0.042～0.582 µg/mL、糖尿病患者で 0.104～0.512 µg/mL、肝機能障害被験者で 0.003～0.213 µg/mL であった。					

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

## 2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.7.A 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（組織内分布）

		被験物質： [14C]ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930036510 記載場所： 4.2.2.3.3						
動物種 / 系統：	ラット / Sprague-Dawley							
性別 / 動物数：	雌（妊娠、妊娠 18 日） / 1 時点当たり 1 匹							
給餌：	絶食							
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水（90：10） / 溶液							
投与方法：	強制経口							
投与量：	23 mg/kg（130 µCi/kg）							
放射性核種：	14C							
比放射能：	5.72 µCi/mg							
計測時間：	0.5、1、4、8、24、72、96 時間（投与後 168 時間に動物を屠殺する予定であったが、投与後 96 時間に安楽死させた）							
分析方法：	定量的全身オートラジオグラフィ法							
		放射能濃度（µg eq./g）						
投与後時間：	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	96 時間	96 時間 <sup>a</sup>
褐色脂肪	10.4	13.2	25.4	11.3	2.02	BQL	BLQ	BQL
白色脂肪	0.405	1.04	3.35	0.831	0.208	BQL	BQL	BQL
副腎	20.8	27.9	49.4	18.7	3.85	BLQ	0.177	BLQ
胆汁（胆管中）	33.0	23.9	72.6	28.9	7.86	BQL	BQL	BQL
心臓血	8.02	9.07	15.0	6.15	1.07	BQL	BQL	BQL
骨	0.447	1.13	1.74	0.212	0.171	BQL	BQL	BQL
骨髓	5.80	9.58	19.6	7.01	1.40	BQL	BQL	BQL
脳（小脳）	0.851	0.868	2.36	2.41	0.507	BQL	BQL	BQL
脳（大脳）	0.513	0.549	1.34	1.64	0.394	BQL	BQL	BQL
脳（全体）	0.668	0.766	2.31	2.20	0.518	BQL	BQL	BQL
脳（髄質）	0.615	0.808	2.21	2.41	0.634	BQL	BQL	BQL

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.7.A 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（組織内分布）（続き）

投与後時間：	放射能濃度 (µg eq./g)							
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	96 時間	96 時間 <sup>a</sup>
盲腸	9.62	14.2	22.9	98.7	9.80	BQL	BQL	BQL
食道	7.27	7.51	13.2	6.60	1.19	BQL	BQL	BQL
眼（全体）	0.606	1.44	3.14	0.937	0.200	BLQ	BQL	BQL
眼（水晶体）	0.137	0.172	0.362	0.176	BLQ	BQL	BQL	BQL
眼（ブドウ膜）	2.12	3.50	8.89	3.49	0.865	BQL	BQL	BQL
胎児血液	1.31	2.92	8.91	3.65	1.11	BQL	BQL	BQL
胎児脳	0.480	1.59	8.59	6.37	1.25	BQL	BQL	BQL
胎児腸管	0.927	2.86	10.2	6.23	1.67	0.435	0.478	0.268
胎児腎臓	1.92	3.97	11.8	6.12	1.23	BQL	BQL	BQL
胎児肝臓	2.41	4.65	14.6	7.39	1.80	BQL	BQL	BQL
ハーダー腺	9.15	17.8	56.1	29.4	8.79	3.09	3.51	4.36
心臓	12.0	17.0	27.0	13.9	2.55	BQL	BQL	BQL
腎臓（全体）	27.8	31.2	60.2	21.0	6.15	0.971	0.866	0.835
大腸	6.72	11.8	31.3	49.0	5.13	0.715	0.179	BQL
肝臓	27.9	33.4	63.4	23.1	3.89	0.181	BLQ	0.149
肺	7.30	11.3	25.7	9.16	1.82	BQL	BQL	BQL
リンパ節	3.38	8.73	22.3	7.74	1.43	BQL	BQL	BQL
乳腺	4.66	7.20	18.4	6.81	1.45	BQL	BLQ	BLQ
卵巣	11.2	13.1	34.0	12.2	2.06	BQL	0.315	BLQ
脾臓	16.4	22.0	50.2	18.1	3.73	BQL	BLQ	BQL
下垂体	12.2	14.8	28.0	15.5	2.07	BQL	BQL	BQL
胎盤	6.14	9.51	20.4	7.25	1.50	BQL	BLQ	BQL
腎皮質	27.5	37.2	72.2	27.1	8.52	1.73	1.59	1.82
腎髄質	28.2	27.1	52.0	16.0	4.32	0.520	0.407	0.398

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.7.A 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（組織内分布）（続き）

投与後時間：	放射能濃度 (µg eq./g)							
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	96 時間	96 時間 <sup>a</sup>
唾液腺	13.2	21.4	43.4	22.6	8.39	0.284	0.284	0.493
骨格筋	2.34	6.04	16.4	7.14	1.42	BQL	BLQ	BQL
皮膚	1.22	3.04	9.47	3.32	0.698	0.146	0.260	BLQ
小腸	56.0	30.5	33.5	29.0	3.63	BQL	BQL	0.220
脊髄	0.728	0.864	1.98	2.47	0.896	BQL	BQL	BQL
脾臓	7.20	10.8	21.6	8.20	1.47	BQL	BQL	BQL
胃	47.1	94.9	42.5	16.5	2.15	BQL	BQL	BQL
胸腺	4.26	7.47	14.0	8.76	1.37	BQL	BQL	BQL
甲状腺	14.5	15.8	31.1	17.5	2.68	BQL	BQL	BQL
膀胱	17.6	4.98	36.2	9.13	2.26	1.20	BQL	BQL
子宮	3.43	10.1	29.5	9.82	6.23	BQL	0.383	BLQ
膣	3.98	5.45	15.2	8.53	5.05	BQL	BQL	0.414
<p>[追加情報] BLQ：定量限界未満 (0.132 µg eq./g)、BQL：試料なし（オートラジオグラム上で定量できるほど組織を目視で確認できず）。</p> <p>a 投与後 168 時間に動物を屠殺する計画であったが、予定よりも早く出産したため、投与後 96 時間に出産した後に安楽死させた。</p>								



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.7.A 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（組織内分布）

プールデータから算出したパラメータ	C <sub>max</sub> (μg eq./g)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (μ eq.·h/g)	AUC <sub>inf</sub> (μg eq.·h/g)	t <sub>1/2</sub> (h)	組織／血液比	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
褐色脂肪	25.4	4	222	239	5.7	1.69	1.74
白色脂肪	3.35	4	21.5	23.0	5.6	0.223	0.168
副腎	49.4	4	496	500	13.9	3.29	3.65
胆汁（胆管中）	72.6	4	616	688	6.8	4.84	5.02
心臓血	15.0	4	129	137	5.5	1.00	1.00
骨	1.74	4	10.8	12.3	7.8	0.116	0.090
骨髄	19.6	4	154	165	5.6	1.31	1.20
脳（小脳）	2.41	8	34.5	40.9	8.4	0.161	0.299
脳（大脳）	1.64	8	23.2	29.2	10.0	0.109	0.213
脳（全体）	2.31	4	32.8	39.5	8.7	0.154	0.289
脳（髄質）	2.41	8	35.5	45.2	10.1	0.161	0.330
盲腸	98.7	8	923	1090	9.7	6.58	7.96
食道	13.2	4	125	135	6.0	0.880	0.988
眼（全体）	3.14	4	22.4	23.9	5.5	0.209	0.175
眼（水晶体）	0.362	4	1.9	1.9	NC	0.024	0.014
眼（ブドウ膜）	8.89	4	73.7	81.2	6.4	0.593	0.593
胎児血液	8.91	4	76.9	87.9	7.3	0.594	0.642
胎児脳	8.59	4	95.9	109	7.1	0.573	0.795
胎児腸管	10.2	4	162	177	31.7	0.680	1.29
胎児腎臓	11.8	4	109	120	6.3	0.787	0.876
胎児肝臓	14.6	4	137	154	6.9	0.973	1.13
ハーダー腺	56.1	4	904	994	25.3	3.74	7.26
心臓	27.0	4	262	284	6.0	1.80	2.08
腎臓（全体）	60.2	4	658	670	16.3	4.01	4.90
大腸	49.0	8	659	664	15.1	3.27	4.85
肝臓	63.4	4	562	563	10.9	4.23	4.11
肺	25.7	4	199	213	5.6	1.71	1.55

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.7.A 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（組織内分布）（続き）

プールデータから算出したパラメータ	C <sub>max</sub> (μg eq./g)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (μg eq.·h/g)	AUC <sub>inf</sub> (μg eq.·h/g)	t <sub>1/2</sub> (h)	組織／血液比	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
リンパ節	22.3	4	165	176	5.4	1.49	1.28
乳腺	18.4	4	145	156	5.8	1.23	1.14
卵巣	34.0	4	323	329	16.4	2.27	2.41
膵臓	50.2	4	393	422	5.7	3.35	3.08
下垂体	28.0	4	265	281	5.4	1.87	2.05
胎盤	20.4	4	159	171	5.7	1.36	1.25
腎皮質	72.2	4	874	904	19.0	4.81	6.61
腎髄質	52.0	4	502	509	16.6	3.47	3.71
唾液腺	43.4	4	589	593	13.1	2.89	4.33
骨格筋	16.4	4	138	149	6.0	1.09	1.09
皮膚	9.47	4	92.3	95.8	19.3	0.631	0.700
小腸	56.0	0.5	539	542	13.0	3.73	3.96
脊髄	2.47	8	38.6	58.8	15.0	0.165	0.430
脾臓	21.6	4	173	184	5.5	1.44	1.35
胃	94.9	1	466	481	4.8	6.33	3.51
胸腺	14.0	4	145	156	6.0	0.933	1.14
甲状腺	31.1	4	302	324	5.7	2.07	2.37
膀胱	36.2	4	309	348	25.3	2.41	2.54
子宮	29.5	4	412	423	18.5	1.97	3.09
膣	15.2	4	187	286	14.2	1.01	2.09

[追加情報] NC：算出せず。膣を除いて、投与後 96 時間の測定時点の 2 濃度は、薬物動態パラメータの算出の際に平均化した。膣については、出産によりコンタミネーションが生じる可能性があるため、投与後 96 時間に出産した後に安楽死させたラットの濃度データを除いて、投与後 24 時間までの濃度データを基に薬物動態パラメータを算出した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.7.B 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験（乳汁移行）

		被験物質： $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930034536 記載場所： 4.2.2.3.4			
動物種 / 系統：	ラット / Sprague-Dawley (授乳動物)				
性別 / 動物数：	雌 / 1 時点当たり 3 匹				
給餌：	非絶食				
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液				
投与方法：	強制経口				
試料：	血漿、血液及び乳汁				
出産後日数：	8 又は 9				
投与量：	5.2 mg/kg (163 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ )、単回投与				
分析 (対象) 物質：	放射能				
計測時間：	0.5、1、2、6、12、24 時間				
分析方法：	液体シンチレーション計数法				
	$t_{\text{max}}$ (h)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{\text{inf}}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
血漿	2	2.67	3.87	27.7	28.2
血液	2	1.70	3.94	17.7	18.0
乳汁	2	1.48	4.48	20.9	21.5
乳汁/血漿比	NA	0.554	NA	0.755	0.762
[追加情報] NA：該当せず、 $C_{\text{max}}$ 及び $\text{AUC}_{\text{inf}}$ の乳汁/血漿比はそれぞれ 0.55 及び 0.76 であった。					

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

表 2.6.5.8.A 薬物動態：その他の分布試験（血球移行）

被験物質：ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号：NA / 930005141, 930040777 記載場所：4.2.2.2.1 / 5.3.2.1.3					
試験系：	10 μM（ラット、イヌ、サル）又は5 μM（ヒト）の濃度のダパグリフロジンを含む新鮮プール血液、 <i>in vitro</i> (N=3)				
試験系及び分析方法：	37°Cでインキュベーション、遠心分離により血漿を分離、LC-MS/MS法により血漿及び血液を分析				
インキュベーション 時間 (h)：	C <sub>b</sub> /C <sub>p</sub>		赤血球移行率 (%)		ヘマトクリット [HCT]
	0.5	2	0.5	2	
ラット	0.57 ± 0.03	0.71 ± 0.14	微量	10 ± 17	0.38
イヌ	0.58 ± 0.06	0.61 ± 0.06	8 ± 9	13 ± 8	0.47
サル	0.71 ± 0.13	0.73 ± 0.09	19 ± 13	23 ± 10	0.44
インキュベーション 時間 (h)：	0		2		0.44
	0.80 ± 0.024	0.88 ± 0.046	30.4 ± 2.1	36.7 ± 3.3	
ヒト					
[追加情報] NA：該当せず、C <sub>b</sub> ：血液中濃度、C <sub>p</sub> ：血漿中濃度。 赤血球移行率 (%) = 100 x [C <sub>b</sub> - C <sub>p</sub> (1 - HCT)] / C <sub>b</sub>					

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

表 2.6.5.9.A 薬物動態：In vivo における代謝（マウス）

動物種 / 系統：		マウス / CD-1																
性別 / 動物数：		雄 / 動物 5 匹のプール試料																
溶媒 / 投与形態：		ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液																
投与方法：		強制経口																
投与量：		200 mg/kg、420 $\mu$ Ci/kg																
放射性核種：		$^{14}$ C																
比放射能：		2.33 $\mu$ Ci/mg																
		被験物質： $^{14}$ C]ダパグリフロジン																
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930020366																
		記載場所： 4.2.2.4.2																
	試料採取 時点又は 期間 (h)	代謝物組成（血漿：総放射能に対する%、尿及び糞：投与量に対する%）																
		TRA	Dapa	H1	H3	BH	Oxo2	Oxo3	CO <sub>2</sub> H, D, H2	OG	2OG	3OG	DG1	DG2	DG3	HG1	HG2	All Metabs
血漿	1	NA	80.7	1.8	0.8	3.9	0.4	0.2	1.8	5.0	0.4	2.3	0.5	ND	ND	ND	0.8	18.3
	4	NA	73.5	1.4	0.5	4.5	0.2	0.1	3.2	10.0	0.6	2.9	0.5	ND	ND	ND	1.2	25.9
	8	NA	70.2	0.1	0.4	5.4	0.3	0.3	4.8	9.2	0.6	2.5	0.3	ND	ND	ND	1.5	26.3
	24	NA	52.7	2.0	0.3	11.2	0.3	0.0	15.9	5.8	0.3	2.5	1.9	ND	ND	ND	1.6	44.2
	AUC <sub>0-t</sub>	100	65.1	0.9	0.5	5.2	0.3	0.1	4.4	8.0	0.5	2.2	0.5	NA	NA	NA	1.2	23.8
尿 糞	0~120	39.2	10.3	ND	0.02	3.38	0.24	MS	14.5	1.72	0.38	1.56	1.13	1.81	0.30	0.84	1.26	27.2
	0~120	41.0	12.1	ND	6.51	5.85	ND	0.24	9.75	1.11	0.44	0.99	0.56	ND	ND	0.46	0.52	26.4

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

[追加情報] NA：該当せず、ND：検出せず、TRA：総放射能、MS：質量分析計でのみ検出。

Dapa：Dapagliflozin、H1, H2 及び H3：Hydroxy-dapagliflozin-1, -2 及び-3、BH：Benzylic hydroxy-dapagliflozin (BMS-639432)、Oxo2 及び Oxo3：Oxo-dapagliflozin-2 及び-3、CO<sub>2</sub>H：Dapagliflozin carboxylic acid、D：Desethyl-dapagliflozin (BMS-511926)、OG：Dapagliflozin *O*-glucuronide、2OG：Dapagliflozin 2-*O*-glucuronide (BMS-805525)、3OG：Dapagliflozin 3-*O*-glucuronide (BMS-801576)、DG1, DG2 及び DG3：Desethyl-dapagliflozin glucuronide-1, -2, 及び-3、HG1 及び HG2：Hydroxy-dapagliflozin *O*-glucuronide-1 及び-2、All Metabs：検出された全代謝物の総和。代謝物の構造式については表 2.6.5.11.A を参照のこと。  
総計で投与放射能の 90.2%が回収された。尿中及び糞中の代謝物は、投与量の 53.6%に相当した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.9.B 薬物動態：In vivo における代謝（ラット）

		被験物質： [ <sup>14</sup> C]ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930020366 記載場所： 4.2.2.4.2																	
動物種 / 系統：		ラット / Sprague-Dawley																	
性別 / 動物数：		雄 / 1 時点又は期間当たり 3 匹																	
溶媒 / 投与形態：		ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液																	
投与方法：		強制経口																	
投与量：		25 mg/kg、100 μCi/kg																	
放射性核種：		<sup>14</sup> C																	
比放射能：		4.37 μCi/mg																	
		代謝物組成（血漿：総放射能に対する%、尿及び糞：投与量に対する%）																	
	試料採取時点 又は期間 (h)	TRA	Dapa	H1	H2	D	H3	BH	OG	Oxo3	CO <sub>2</sub> H	2OG	3OG	DG1	DG3	HG1	HG2	All Metabs	
血漿	1	NA	88.8	ND	ND	1.1	0.4	2.5	0.9	1.5	0.0	1.3	0.2	1.2	ND	ND	MS	9.5	
	4	NA	88.5	ND	ND	1.2	0.4	3.2	0.5	1.0	0.0	0.8	0.2	1.5	MS	ND	MS	10.0	
	8	NA	83.5	ND	0.2	1.6	0.3	4.8	0.7	0.8	0.0	0.4	0.4	2.3	ND	ND	ND	13.8	
	24	NA	69.2	ND	0.7	0.8	0.7	6.2	1.7	1.3	0.0	1.1	1.0	3.9	ND	ND	ND	22.3	
	AUC <sub>0-24</sub>	100	84.9	NA	0.2	1.2	0.4	3.7	0.7	1.1	0.1	0.8	0.4	1.8	NA	NA	NA	10.4	
尿	0~168	39.8	14.6	0.82	---9.1---	ND	---	3.6---	0.82	0.43	0.23	0.89	5.3	ND	0.26	ND	21.4		
糞	0~168	49.0	10.8	ND	ND	19.3	MS	3.6	ND	4.2	1.1	ND	ND	2.2	ND	ND	30.3		
[追加情報] NA：該当せず、ND：検出されず、TRA：総放射能、MS：質量分析計でのみ検出。 Dapa：Dapagliflozin、H1, H2 及び H3：Hydroxy-dapagliflozin-1, -2 及び-3、D：Desethyl-dapagliflozin (BMS-511926)、 BH：Benzylic hydroxy-dapagliflozin (BMS-639432)、OG：Dapagliflozin O-glucuronide、Oxo3：Oxo-dapagliflozin-3 CO <sub>2</sub> H：Dapagliflozin carboxylic acid、2OG：Dapagliflozin 2-O-glucuronide (BMS-805525)、3OG：Dapagliflozin 3-O-glucuronide (BMS-801576)、DG1 及び DG3：Desethyl-dapagliflozin glucuronide-1 及び-3、HG1 及び HG2：Hydroxy-dapagliflozin O-glucuronide-1 及び-2、 All Metabs：検出された全代謝物の総和。代謝物の構造式については表 2.6.5.11.A を参照のこと。 尿中では、Hydroxy-dapagliflozin-2 と desethyl-dapagliflozin が共溶出し、benzylic hydroxy-dapagliflozin と dapagliflozin O-glucuronide も共溶出した。総計で投与放射能の 93.9%が回収された。尿中及び糞中の代謝物は、投与量の 51.7%に相当した。																			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.9.B 薬物動態：In vivo における代謝（ラット）（続き）

		被験物質： $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930025874 記載場所： 4.2.2.4.3																	
動物種 / 系統：		ラット / Sprague-Dawley (胆管カニューレ挿入ラット)																	
性別 / 動物数：		雄 / 3 匹																	
溶媒 / 投与形態：		ポリエチレングリコール 400 / 水 / エタノール (45 : 45 : 10) / 溶液																	
投与方法：		強制経口																	
投与量：		20 mg/kg、100 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$																	
放射性核種：		$^{14}\text{C}$																	
比放射能：		9.77 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$																	
	試料採取 時点又は 期間 (h)	代謝物組成 (血漿：総放射能に対する%、尿及び胆汁：投与量に対する%)																	All Metabs
血漿	0.5~24	NA	65	ND	8	ND	ND	4	ND	1	ND	6	6	3	ND	ND	ND	35	
尿	0~24	46.4	14.5	0.94	2.8	0.35	0.90	1.0	0.46	5.4	0.16	2.1	4.6	9.1	0.15	1.1	0.74	31.9	
胆汁	0~24	27.0	2.0	0.61	2.2	0.11	1.81	2.4	0.36	0.51	0.10	2.9	6.7	5.4	0.07	0.24	0.30	25.0	
糞	0~24	3.8	糞中代謝物は検討していない																
[追加情報] NA：該当せず、ND：検出されず、TRA：総放射能、 Dapa：Dapagliflozin、H1：Hydroxy-dapagliflozin-1、BH：Benzylic hydroxy-dapagliflozin (BMS-639432)、Oxo1、Oxo2 及び Oxo3：Oxo-dapagliflozin-1、-2 及び-3、CO <sub>2</sub> H：Dapagliflozin carboxylic acid、D：Desethyl-dapagliflozin (BMS-511926)、OG：Dapagliflozin <i>O</i> -glucuronide、2OG：Dapagliflozin 2- <i>O</i> -glucuronide (BMS-805525)、3OG：Dapagliflozin 3- <i>O</i> -glucuronide (BMS-801576)、DG1、DG2 及び DG3：Desethyl-dapagliflozin glucuronide-1、-2 及び-3、HG1：Hydroxy-dapagliflozin <i>O</i> -glucuronide-1、All Metabs：検出された全代謝物の総和。 代謝物の構造式については表 2.6.5.11.A を参照のこと。 投与後 0.5、1、4、8 及び 24 時間に採取した血漿を等容量ずつ混合し、分析用のプール血漿とした。総計で投与放射能の 86.5%が回収された。尿中及び胆汁中の代謝物は、投与量の 56.9%に相当した。																			



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.9.C 薬物動態：In vivo における代謝（イヌ）

		被験物質： [ <sup>14</sup> C]ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930020366 記載場所： 4.2.2.4.2														
動物種 / 系統：	ビーグル犬															
性別 / 動物数：	雄 / 3匹															
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液															
投与方法：	経口 (カプセル投与)															
投与量：	25 mg/kg、10 μCi/kg															
放射性核種：	<sup>14</sup> C															
比放射能：	0.40 μCi/mg															
		代謝物組成 (血漿：総放射能に対する%、尿及び糞：投与量に対する%)														
	試料採取時点 又は期間 (h)	TRA	Dapa	H2	BH	OG	Oxo3	CO <sub>2</sub> H	D	2OG	3OG	DG1	DG3	HG2	All Metabs	
血漿	1	NA	91.2	0.2	0.7	1.0	2.0	0.2	0.3	0.5	1.8	1.0	ND	MS	7.8	
	2	NA	84.7	0.3	1.2	1.9	4.3	0.6	0.6	0.9	2.3	1.8	ND	ND	14.3	
	4	NA	80.7	0.6	1.5	2.7	5.2	1.1	0.9	1.1	2.4	2.1	ND	MS	17.9	
	8	NA	81.2	0.6	1.5	3.0	3.7	1.8	0.9	1.2	2.1	2.2	ND	ND	17.1	
	12	NA	81.7	0.6	1.5	3.1	2.9	2.2	1.0	0.9	2.0	2.2	ND	ND	16.7	
	AUC <sub>0-12</sub>	100	84.7	0.5	1.4	2.5	4.0	1.2	0.8	1.0	2.1	2.0	NA	NA	15.5	
尿 糞	0~168	21.6	6.4	0.61	---1.7---		2.6	0.42	0.91	0.41	1.1	3.3	2.13	0.65	13.9	
	0~168	72.3	37.0	0.86	1.7	ND	11.1	7.6	6.9	ND	ND	0.47	ND	ND	28.5	
[追加情報] NA：該当せず、ND：検出されず、TRA：総放射能、MS：質量分析計でのみ検出。 Dapa：Dapagliflozin、H2：Hydroxy-dapagliflozin-2、BH：Benzylic hydroxy-dapagliflozin (BMS-639432)、OG：Dapagliflozin O-glucuronide、 Oxo3：Oxo-dapagliflozin-3、CO <sub>2</sub> H：Dapagliflozin carboxylic acid、D：Desethyl-dapagliflozin (BMS-511926)、 2OG：Dapagliflozin 2-O-glucuronide (BMS-805525)、3OG：Dapagliflozin 3-O-glucuronide (BMS-801576)、DG1 及び DG3：Desethyl- dapagliflozin glucuronide-1 及び-3、HG2：Hydroxy-dapagliflozin O-glucuronide-2、All Metabs：検出された全代謝物の総和。 代謝物の構造式については表 2.6.5.11.A を参照のこと。尿中では、benzylic hydroxy-dapagliflozin と dapagliflozin O-glucuronide が共溶出した。 総計で投与放射能の 99.4%が回収された。尿中及び糞中の代謝物は、投与量の 42.4%に相当した。																

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.9.D 薬物動態：In vivo における代謝（ヒト）

		被験物質： [ <sup>14</sup> C]ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930020366 記載場所： 4.2.2.4.2												
動物種 / 系統：		ヒト / NA												
性別 / 動物数：		男性 / 6例												
溶媒 / 投与形態：		ポリエチレングリコール 400 / 水 (30 : 70) / 溶液												
投与方法：		経口 (シリンジ投与)												
投与量：		50 mg、125 μCi												
放射性核種：		<sup>14</sup> C												
比放射能：		2.1 μCi/mg												
		代謝物組成 (血漿：総放射能に対する%、尿及び糞：投与量に対する%)												
	試料採取時点 又は期間 (h)	TRA	Dapa	H2	BH	OG	Oxo3	CO <sub>2</sub> H	D	2OG	3OG	DG1	DG3	All Metabs
血漿	1	NA	43.3	ND	3.7	0.1	ND	0.5	ND	5.3	41.8	1.3	0.9	53.8
	4	NA	35.5	ND	6.2	0.1	ND	0.4	ND	4.6	45.3	3.2	1.3	61.0
	12	NA	37.6	ND	9.7	0.4	ND	0.4	ND	2.9	36.3	2.9	0.9	53.5
	AUC <sub>0-12</sub>	100	39.1	NA	3.8	1.8	NA	0.4	NA	4.6	42.4	2.3	1.1	56.4
尿	0~312	75.0	1.2	0.25	---2.4---		0.24	0.27	0.18	5.4	60.7	0.95	1.6	72.0
糞	0~312	21.0	15.4	ND	0.74	ND	0.27	ND	0.56	ND	ND	0.08	ND	1.65
[追加情報] NA：該当せず、ND：検出されず、TRA：総放射能 Dapa：Dapagliflozin、H2：Hydroxy-dapagliflozin-2、BH：Benzylic hydroxy-dapagliflozin (BMS-639432)、OG：Dapagliflozin <i>O</i> -glucuronide、 Oxo3：Oxo-dapagliflozin-3、CO <sub>2</sub> H：Dapagliflozin carboxylic acid、D：Desethyl-dapagliflozin (BMS-511926)、 2OG：Dapagliflozin 2- <i>O</i> -glucuronide (BMS-805525)、3OG：Dapagliflozin 3- <i>O</i> -glucuronide (BMS-801576)、DG1 及び DG3：Desethyl- dapagliflozin glucuronide-1 及び-3、All Metabs：検出された全代謝物の総和。代謝物の構造式については表 2.6.5.11.A を参照のこと。 尿中では、benzylic hydroxy-dapagliflozin と dapagliflozin <i>O</i> -glucuronide が共溶出した。総計で投与放射能の 96.0%が回収された。尿中及び糞 中の代謝物は、投与量の 73.7%に相当した。尿中の dapagliflozin 2- <i>O</i> -glucuronide 及び dapagliflozin 3- <i>O</i> -glucuronide のグルクロン酸抱合部位 は、核磁気共鳴分光法及び質量分析法により決定した（報告書 930025764（記載場所 5.3.2.3.1））。														

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro

表 2.6.5.10.A 薬物動態：In vitro における代謝（代謝速度）

被験物質： ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930005141 記載場所： 4.2.2.2.1				
試験系：	NADPH 1 mM 存在下でダパグリフロジン 3 μM と肝ミクロソーム 1 mg/mL を 37°C で 10 分間インキュベートした。また、ウリジン二リン酸グルクロン酸 30 mM 存在下で、ダパグリフロジン 10 μM と肝ミクロソームを 37°C で 60 分間インキュベートした。LC-MS 又は HPLC-UV 検出法によりダパグリフロジンを定量した。 ダパグリフロジン 3 μM とラット、イヌ及びサル各 1 匹から得た肝細胞、又は 6 名の提供者のプールヒト肝細胞と、37°C で 1 時間インキュベートした。LC-MS によりダパグリフロジンを定量した。			
肝ミクロソームにおける代謝速度 (pmol/min/mg protein)				
	ラット	イヌ	サル	ヒト
酸化	100	70	90	120
グルクロン酸抱合化	40	10	30	60
肝細胞における代謝速度 (pmol/min/million cells)				
	代謝活性は検出されず		39	24
			代謝活性は検出されず	
[追加情報] NA：該当せず、ミクロソームの値は平均値 (N=2) で示した。NADPH：β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸。 [ <sup>14</sup> C]ダパグリフロジンを用いた別の試験では（報告書 930020290（記載場所 4.2.2.4.1））、NADPH 存在下で肝ミクロソームとインキュベートし、HPLC 溶出液の一部を採取して液体シンチレーション計数法によりダパグリフロジンの代謝速度を比較したところ、マウス、サル、イヌ及びヒトではほぼ同程度であったが、ラットでは速かった。				

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.10.A 薬物動態：In vitro における代謝（代謝速度）（続き）

		被験物質： ダパグリフロジン		
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930034845		
		記載場所： 5.3.2.2.2		
試験系：	ウリジン二リン酸グルクロン酸 (2 mM) 存在下でダパグリフロジン 4~360 $\mu$ M をヒト肝ミクロソーム (0.2 mg/mL) 又は組換え型 UGT1A9 (0.5 mg/mL) と 37°C で 15 分間インキュベートした。LC-MS/MS 法により 3-O-グルクロン酸抱合体 (BMS-801576 ; m15) を定量した。			
		3-O-グルクロン酸抱合体の生成		
		$K_m$ ( $\mu$ M)	$V_{max}$ (pmol/min/mg protein)	$V_{max}/K_m$ ( $\mu$ L/min/mg protein)
	組換え型 UGT1A9	67.4	289	4.28
	ヒト肝ミクロソーム	98.9	254	2.57
[追加情報] NA : 該当せず、UGT : UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ。				

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.10.A 薬物動態：In vitro における代謝（代謝速度）（続き）

	被験物質： ダパグリフロジン			
	試験番号 / 報告書番号： NA / 930038580			
	記載場所： 5.3.2.2.1			
試験系：	ウリジン二リン酸グルクロン酸（2 mM）存在下でダパグリフロジン 100 μM（反応速度論試験では 5~3200 μM）をヒト肝、腎及び腸ミクロソーム（0.25 mg/mL）と 37°C で 15 分間インキュベートした。LC-MS/MS 法により 2-O-グルクロン酸抱合体（BMS-805525 ; m10）及び 3-O-グルクロン酸抱合体（BMS-801576 ; m15）を定量した。			
	2-O-グルクロン酸抱合体の生成			
	生成速度 (pmol/min/mg protein)	K <sub>m</sub> (μM)	V <sub>max</sub> (pmol/min/mg protein)	V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub> (μL/min/mg protein)
ヒト肝ミクロソーム	2.80	NC	NC	NC
ヒト腎ミクロソーム	1.34	1119	19.4	0.0173
ヒト腸ミクロソーム	0.81	NC	NC	NC
	3-O-グルクロン酸抱合体の生成			
	生成速度 (pmol/min/mg protein)	K <sub>m</sub> (μM)	V <sub>max</sub> (pmol/min/mg protein)	V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub> (μL/min/mg protein)
ヒト肝ミクロソーム	60.8	NC	NC	NC
ヒト腎ミクロソーム	184	479	794	1.66
ヒト腸ミクロソーム	1.69	NC	NC	NC
[追加情報] NA：該当せず、NC：算出せず。				

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.10.B 薬物動態：In vitro における代謝（チトクローム P450 反応のフェノタイピング）

		被験物質： ダパグリフロジン												
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930005141												
		記載場所： 4.2.2.2.1												
試験の種類：	cDNA 発現ヒトチトクローム P450 分子種を用いて、ダパグリフロジンの代謝速度を測定することにより、ダパグリフロジンの代謝に関与する主要な P450 分子種を同定した。													
方法：	ダパグリフロジンを Supersomes™（チトクローム P450 分子種組換え発現系）100 pmol/mL 及び NADPH 1 mM と 37°C で 30 分間インキュベートした。LC-MS/MS 法によりダパグリフロジンを定量した。													
ダパグリフロジン濃度	CYP：	代謝速度 (pmol/min/pmol CYP)												
		1A1	1A2	1B1	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	4A11
1 μM		0.24	0.02	ND	ND	0.02	ND	0.03	0.02	0.08	ND	0.02	ND	0.03
10 μM		1.25	0.38	0.29	0.39	0.09	0.65	0.66	ND	0.40	ND	0.16	0.05	ND
100 μM		0.71	4.40	ND	2.20	ND	ND	3.87	ND	5.74	2.06	4.05	2.19	0.49
[追加情報] NA：該当せず、CYP：チトクローム P450、NADPH：β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、ND：ダパグリフロジンの代謝活性は検出されず。														

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.10.C 薬物動態：In vitro における代謝（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ反応のフェノタイピング）

		被験物質： ダパグリフロジン											
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930034845											
		記載場所： 5.3.2.2.2											
試験の種類：	cDNA 発現ヒト UDP-GT 分子種を用いて、2-O-グルクロン酸抱合体（BMS-805525 ; m10）及び 3-O-グルクロン酸抱合体（BMS-801576 ; m15）の生成量を測定することにより、ダパグリフロジンのグルクロン酸抱合体化に関与する主要な UGT 分子種を同定した。												
方法：	UDP-グルクロン酸（2 mM）存在下でダパグリフロジン（5 又は 100 μM）を組換え型 UGT 分子種（0.5 mg/mL）と 37°C で 15 分間インキュベートした。LC-MS/MS 法によりダパグリフロジンのグルクロン酸抱合体を定量した。												
ダパグリフロジン濃度	UDP-GT :	15 分間インキュベーション後の 2-O-グルクロン酸抱合体濃度 (nM)											
		1A1	1A3	1A4	1A6	1A7	1A8	1A9	1A10	2B4	2B7	2B15	2B17
5 μM (N=2)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.09	4.89	ND	ND
100 μM (N=3)		ND	2.09 ± 0.44	2.24 ± 0.27	ND	ND	4.69 ± 0.59	2.69 ± 0.38	ND	9.04 ± 0.05	29.2 ± 6.02	ND	ND
ダパグリフロジン濃度	UDP-GT :	15 分間インキュベーション後の 3-O-グルクロン酸抱合体濃度 (nM)											
		1A1	1A3	1A4	1A6	1A7	1A8	1A9	1A10	2B4	2B7	2B15	2B17
5 μM (N=2)		3.07	3.58	ND	8.57	ND	5.91	420	ND	ND	2.13	ND	ND
100 μM (N=3)		22.6 ± 1.7	53.1 ± 1.2	ND	ND	28.1 ± 0.67	18.8 ± 0.83	2400 ± 37.8	ND	ND	13.2 ± 3.1	ND	ND
[追加情報] NA：該当せず、UDP-GT：UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ、ND：ダパグリフロジンの代謝活性は検出されず。値は平均値又は平均値±標準偏差で示した。													
阻害剤を用いた検討では、メフェナム酸（UGT1A9 及び UGT2B7 の阻害剤）及びニフルム酸（UGT1A9 の特異的阻害剤）は、UDP-グルクロン酸存在下でダパグリフロジン 100 μM をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、3-O-グルクロン酸抱合体の生成を阻害した（IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.17±0.68 μM 及び 0.091±0.029 μM）。組換え型 UGT1A9 でも同様な結果が得られた（IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.426±0.151 μM 及び 0.067±0.01 μM）。													
別の試験では、ヒト腎ミクロソームによる 3-O-グルクロン酸抱合体の生成は、ニフルム酸（IC <sub>50</sub> 値は 0.4±0.029 μM）及びプロポフォル（UGT A9 に親和性の高い基質、IC <sub>50</sub> 値は 133±11.4 μM）により阻害された（報告書 930038580（記載場所：5.3.2.2.1））。													

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.10.C 薬物動態：In vitro における代謝（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ反応のフェノタイプング）

		被験物質： ダパグリフロジン													
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930034845													
		記載場所： 5.3.2.2.2													
試験の種類：	提供者	15 名から得たヒト肝ミクロソームを用いて、2-O-グルクロン酸抱合体（BMS-805525；m10）、3-O-グルクロン酸抱合体（BMS-801576；m15）及び特異的な UGT 分子種により抱合化を受けることが知られている基質のグルクロン酸抱合化に関与する UGT 分子種を同定するとともに、代謝速度との相関性を検討した。													
方法：	UDP-グルクロン酸（2 mM）存在下でダパグリフロジン（30 μM）をミクロソーム（0.2 mg/mL）と 37°C で 15 分間インキュベートした。LC-MS/MS 法によりダパグリフロジンのグルクロン酸抱合体を定量した。														
		生成速度（pmol/min/mg protein <sup>a</sup> ）													
提供者：	124	130	138	19	48	50	55	57	69	71	74	79	81	90	91
Dapa 2-O-Gluc	0.211	0.345	0.118	0.334	0.345	0.222	0.211	0.252	0.338	0.157	0.363	0.326	0.213	0.192	0.286
Dapa 3-O-Gluc	7.32	14.7	6.17	9.08	9.08	9.20	9.88	11.6	9.68	13.0	9.53	11.8	9.35	12.2	7.76
AZT-Gluc	768	1520	649	1100	1290	985	1460	1070	1740	788	1260	1570	908	888	928
EE-Gluc	910	376	237	263	1070	709	1030	1700	719	1150	1800	909	224	678	1140
Bili-Gluc	134	54.1	47.6	33.0	84.3	97.5	100	131	97.9	139	201	83.4	29.2	108	182
E-Gluc	20.8	10.9	6.87	9.67	24.1	23.3	29.2	46.5	26.4	27.2	64.6	27.8	6.11	19.5	30.9
Prop-Gluc	72.1	176	64.5	82.4	114	142	114	139	133	147	111	123	110	119	83.6
a Bili-Gluc では mol/min/mg、E-Gluc では nmol/min/mg															
[追加情報] NA：該当せず、UGT：UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ。															
Dapa 2-O-Gluc：2-O-グルクロン酸抱合体、Dapa 3-O-Gluc：3-O-グルクロン酸抱合体、AZT-Gluc：3'-Azido-3'-deoxythymidine glucuronide、EE-Gluc：エチニルエストラジオール-グルクロニド、Bili-Gluc：ビリルビン-グルクロニド、E-Gluc：エストラジオール-グルクロニド、Prop-Gluc：プロポフォール-グルクロニド。															
UGT2B7 が関与する 2-O-グルクロン酸抱合体の生成は、AZT glucuronide の生成と相関した（ $r^2 = 0.55$ 、 $p < 0.01$ ）。UGT1A9 が関与する 3-O-グルクロン酸抱合体の生成は、プロポフォール-グルクロニドの生成と相関した（ $r^2 = 0.746$ 、 $p < 0.001$ ）。															



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.10.D 薬物動態：In vitro における代謝（グルクロン酸抱合化に対する UGT1A9 対立遺伝子変異型の影響）

		被験物質： ダパグリフロジン	
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930057146	
		記載場所： 5.3.2.2.8	
試験の種類：	遺伝子型（UGT1A9*1*1（野生型）、UGT1A9*1*3 及び UGT1A9*3*3）により分類したヒト肝ミクロソームを用いて、2-O-グルクロン酸抱合体（BMS-805525；m10）及び 3-O-グルクロン酸抱合体（BMS-801576；m15）の生成速度を測定することにより、ダパグリフロジンのグルクロン酸抱合化に対する UGT1A9 対立遺伝子変異型の影響を検討した。		
方法：	UDP-グルクロン酸（2 mM）存在下でダパグリフロジン（100 μM）を遺伝子型により分類したヒト肝ミクロソーム（0.25 mg/mL）と 37°C で 5、10、20 及び 30 分間インキュベートした。LC-MS/MS 法によりダパグリフロジンのグルクロン酸抱合体を定量した。プロポフォル（130 μM）を陽性対照として用いた。		
		グルクロン酸抱合体の生成速度（pmol/min/mg protein）	
UGT1A9 対立遺伝子変異型	3-O-グルクロン酸抱合体	プロポフォル-グルクロニド	
UGT1A9*1*1 (N = 10)	221	2720	
UGT1A9*1*3 (N = 6)	153	1820	
UGT1A9*3*3 (N = 1)	44.5	141	
<p>[追加情報] NA：該当せず、UGT：UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ、値は幾何平均値で示した。                  遺伝子型により分類したヒト肝ミクロソームでは、3-O-グルクロン酸抱合体（BMS-801576；m15）が主代謝物であった。したがって、2-O-グルクロン酸抱合体 BMS-805525；m10）の生成速度は測定していない。ダパグリフロジンの 3-O-グルクロン酸抱合体の生成速度は、検討した UGT1A9 の対立遺伝子変異型にかかわらずプロポフォルのグルクロン酸抱合化と相関した (<math>r^2 &gt; 0.932</math>)。</p>			

2.6.5 薬物動態試験概要表

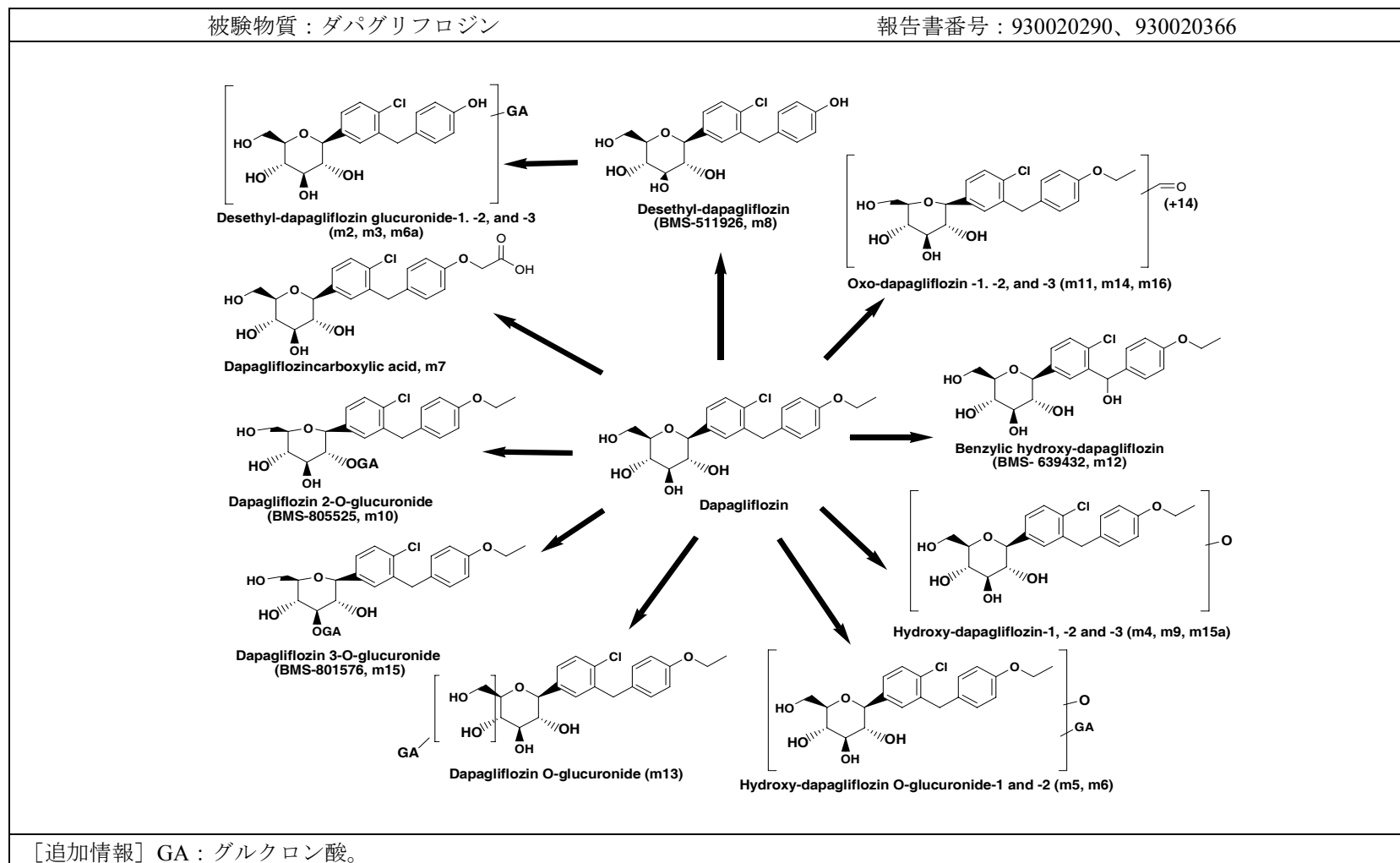
一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.10.E 薬物動態：In vitro における代謝（代謝物組成）

試験系：		肝ミクロソーム（NADPH 存在下で <sup>14</sup> Cダパグリフロジン 10 μM と 30 分間インキュベート）及び肝細胞（ <sup>14</sup> Cダパグリフロジン 30 μM と 3 時間インキュベート）									
放射性核種：		<sup>14</sup> C									
分析方法：		HPLC の溶出画分を集めて TopCount アナライザーで放射能を測定することにより、代謝物を定量した。LC-MS/MS 法により構造解析を行った。									
		被験物質： <sup>14</sup> Cダパグリフロジン									
		試験番号 / 報告書番号： NA/930020290									
		記載場所： 4.2.2.4.1									
		試料中放射能に占める割合 (%)									
		マウス		ラット		イヌ		サル		ヒト	
代謝物		M	H	M	H	M	H	M	H	M	H
H1 (m4)		ND	0.17	ND	1.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
H3 (m15a)		1.3	6.1	18.9	26.1	3.6	13.5	1.3	11.0	0.5	0.89
BH (m12)		7.1	3.8	5.3	3.7	1.7	0.8	7.1	1.5	3.4	0.75
D (m8)		1.4	6.8	4.9	2.2	3.1	0.7	1.4	0.4	2.1	0.6
2OG (m10)		ND	1.09	ND	0.61	ND	0.55	ND	0.11	ND	0.51
3OG (m15)		ND	2.0	ND	2.7	ND	1.0	ND	2.0	ND	2.13
DG1 (m2)		ND	0.22	ND	2.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Others		0.4	0.3	3.4	0.5	2.5	1.3	0.4	1.1	0.3	0.2
ダパグリフロジン		84.2	73.6	60.8	49.7	86.5	75.6	84.2	74.7	89.1	90.2
<p>[追加情報] NA：該当せず、ND：検出されず、M：ミクロソーム、H：肝細胞。  H1 及び H3：Hydroxy-dapagliflozin-1 及び-3、BH：Benzylic hydroxy-dapagliflozin（BMS-639432）、D：Desethyl-dapagliflozin（BMS-511926）、2OG：Dapagliflozin 2-O-glucuronide（BMS-805525）、3OG：Dapagliflozin 3-O-glucuronide（BMS-801576）、DG1：Desethyl-dapagliflozin glucuronide-1。代謝物の構造式については表 2.6.5.11.A を参照のこと。  Aroclor 1254 で処理したラット肝 9000 xg 上清画分では、desethyl-dapagliflozin 及び benzylic hydroxy-dapagliflozin が生成した（報告書 930005141（記載場所：4.2.2.2.1））。</p>											

### 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

表 2.6.5.11.A 薬物動態：推定代謝経路



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

## 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

表 2.6.5.12.A 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（チトクローム P450 の阻害）

試験系：		被験物質： ダバグリフロジン、脱エチル化体	
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930005141	
		記載場所： 4.2.2.2.1	
インキュベーション時間：		記載なし	
濃度：		記載なし	
分析方法：		蛍光検出法	
		IC <sub>50</sub> (μM)	
酵素	基質	ダバグリフロジン	脱エチル化体
CYP1A2	3-Cyano-7-ethoxycoumarin	> 40	> 100
CYP2C9	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin	> 40	> 100
CYP2C19	3-Cyano-7-ethoxycoumarin	> 40	> 100
CYP2D6	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin	> 40	> 100
CYP3A4	7-Benzoyloxy-4-trifluoromethylcoumarin	> 40	> 100
CYP3A4	Resorufin benzyl ether	> 40	> 100
[追加情報] NA：該当せず、CYP：チトクローム P450、IC <sub>50</sub> ：50%阻害濃度。			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.12.A 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（チトクローム P450 の阻害）（続き）

試験系：		NADPH (10 mM) 存在下で、ダバグリフロジン及び特異的 CYP プローブ基質 ( $K_m$ にほぼ相当する濃度を使用) をプールヒト肝ミクロソーム (0.05~0.25 mg/mL) と 37°C でインキュベートした。分析性能を確認するために、分子種特異的なプローブ基質を陽性対照として用いた。	
インキュベーション時間：	5~40 分		
濃度：	0.0045~45 $\mu$ M		
分析方法：	LC-MS/MS		
		被験物質： ダバグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930020296 記載場所： 5.3.2.2.4	
酵素	測定反応	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
		ダバグリフロジン	陽性対照
CYP1A2	フェナセチン <i>O</i> -脱エチル化	> 45	0.0065 ( $\alpha$ -ナフトフラボン)
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 45	0.077 (トラニルシプロミン)
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 45	465 (オルフェナドリン)
CYP2C8	パクリタキセル 6 $\alpha$ -水酸化	> 45	0.11 (モンテルカスト)
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 45	0.55 (スルファフェナゾール)
CYP2C19	(S)-メフェニトイン 4'-水酸化	> 45	0.40 (N-3-benzylnirvanol)
CYP2D6	デキストロメトルファン <i>O</i> -脱メチル化	> 45	0.096 (キニジン)
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	> 45	0.040 (ケトコナゾール)
CYP3A4	テストステロン 6 $\beta$ -水酸化	> 45	0.042 (ケトコナゾール)
[追加情報] NA：該当せず、CYP：チトクローム P450、IC <sub>50</sub> ：50%阻害濃度。			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.12.A 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（チトクローム P450 の阻害）（続き）

試験系：		被験物質： ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930053153 記載場所： 5.3.2.2.5	
インキュベーション時間：		NADPH (1 mM) と 30 分間のプレインキュベーションを実施した後又はプレインキュベーションせずに、ダパグリフロジン及び特異的 CYP プローブ基質をプールヒト肝ミクロソーム (0.05~0.25 mg/mL) と 37°C でインキュベートした。分子種特異的なプローブ基質を陽性対照として用いた。	
濃度：		5~15 分間	
分析方法：		0.002~40 μM (10 濃度)	
		固相抽出後 MS/MS 又は LC-MS/MS	
		IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	
酵素	測定反応	プレインキュベーション無し	30 分間プレインキュベーション
CYP1A2	フェナセチン <i>O</i> -脱エチル化	> 40 (-1)	> 40 (1)
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 40 (20)	> 40 (18)
CYP2C8	アモジアキン <i>N</i> -脱エチル化	> 40 (10)	> 40 (9)
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 40 (6)	> 40 (5)
CYP2C19	( <i>S</i> )-メフェニトイン 4'-水酸化	> 40 (10)	> 40 (10)
CYP2D6	デキストロメトルファン <i>O</i> -脱メチル化	> 40 (0)	> 40 (8)
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	> 40 (-5)	> 40 (-14)
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	> 40 (3)	> 40 (4)
[追加情報] NA：該当せず、CYP：チトクローム P450、IC <sub>50</sub> ：50%阻害濃度。			
a IC <sub>50</sub> 値が 40 μM よりも大きい場合は、40 μM の濃度で認められた平均阻害率 (%) を括弧内に示した。			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.12.B 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（hPXR 転写活性化アッセイ）

		被験物質：ダパグリフロジン	
		記載場所：4.2.2.1	
		試験番号 / 報告書番号：NA / 930005141	
方法：	ヒト PXR 及びルシフェラーゼ・レポータープラスミドを形質転換した HepG2/C3A 細胞を用いて、ヒト PXR 転写活性化アッセイを実施した。		
インキュベーション時間：	24 時間		
濃度：	0.1～25 μM（ダパグリフロジン）		
分析方法：	ルシフェラーゼアッセイシステム、化学発光法アッセイ		
リファンピシン		ダパグリフロジン	
濃度（μM）	コントロール活性に対する割合（%）	濃度（μM）	コントロール活性に対する割合（%）
0	100	0	100
0.1	200	0.1	206
1	1500	1	187
5	3100	10	125
10	3700	25	91
[追加情報] NA：該当せず、PXR：プレグナン X 受容体。リファンピシンは PXR の活性化を介してヒトチトクローム P450 を誘導することが知られている。			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.12.C 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝細胞におけるチトクローム P450 の誘導）

試験系：		被験物質： ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930022078 記載場所： 5.3.2.2.3				
肝細胞処理時間：		提供者 3 名から得たヒト肝細胞とインキュベートした。プローブ基質の代謝を測定することにより、肝細胞から調製したミクロソーム中のチトクローム P450 活性を検討した。				
濃度：		3 日				
プローブ基質インキュベーション時間		0.2、2、20 μM				
分析方法：		14～60 分間				
		LC-MS/MS				
処置	Adjusted Positive Control (%)					
	フェナセチン O-脱アルキル化 (CYP1A2)		ブプロピオン水酸化 (CYP2B6)		テストステロン 6β-水酸化 (CYP3A4/5)	
	反応速度	mRNA 含量	反応速度	mRNA 含量	反応速度	mRNA 含量
ダパグリフロジン (0.2 μM)	4.56 ± 4.07	3.27 ± 1.26	3.27 ± 13.5	0.79 ± 2.57	< 0	0.80 ± 9.42
ダパグリフロジン (2 μM)	4.80 ± 3.20	3.53 ± 1.07	1.07 ± 12.6	1.60 ± 1.57	< 0	0.60 ± 4.50
ダパグリフロジン (20 μM)	4.41 ± 5.84	4.80 ± 2.31	0.03 ± 11.3	2.39 ± 2.44	2.52 ± 10.8	3.80 ± 10.3
3-MC (2 μM)	100	100	NA	NA	NA	NA
フェノバルビタール (1000 μM)	NA	NA	100	100	NA	NA
リファンピシン (10 μM)	NA	NA	NA	NA	100	100
[追加情報] NA：該当せず、CYP：チトクローム P450、3-MC：3-メチルコラントレン、値は平均値±標準偏差 (N=3) で示した。						
Adjusted positive control = 100 x $\frac{(\text{value in dapagliflozin-treated cells}) - (\text{value in vehicle-treated cells})}{(\text{value in positive control-treated cells}) - (\text{value in vehicle-treated cells})}$						



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

### 2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

表 2.6.5.13.A 薬物動態：排泄（マウス）

		被験物質： $[^{14}\text{C}]$ ダバグリフロジン		
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930018804		
		記載場所： 4.2.2.5.1		
動物種 / 系統：	マウス / CD-1			
性別 / 動物数：	雄 / 5 匹			
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液			
投与方法：	強制経口			
投与量：	200 mg/kg			
分析 (対象) 物質：	放射能、 $^{14}\text{C}$			
比放射能：	2.33 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$			
分析方法：	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法			
		回収率 (投与量に対する%)		
時間	尿	糞	尿 + 糞	
0~24 時間	33.6	25.3	58.9	
24~48 時間	3.73	11.9	15.6	
48~72 時間	1.66	2.72	4.38	
72~96 時間	0.13	0.69	0.82	
96~120 時間	0.07	0.43	0.50	
0~120 時間	39.2	41.0	80.2	
[追加情報] NA：該当せず。総計で投与量の 9.76%がケージ洗浄液/付着物から回収された。屍体残存率は 0.25%であった。放射能の総回収率は、投与量の 90.2%であった。				

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.13.B 薬物動態：排泄（ラット）

		被験物質： $[^{14}\text{C}]$ ダバグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930016284 記載場所： 4.2.2.5.2		
動物種 / 系統：	ラット / Sprague-Dawley			
性別 / 動物数：	雄 / 3 匹			
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液			
投与方法：	強制経口			
投与量：	26 mg/kg			
分析（対象）物質：	放射能、 $^{14}\text{C}$			
比放射能：	4.37 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$			
分析方法：	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法			
	回収率（投与量に対する%）			
時間	尿	糞	尿 + 糞	
0～24 時間	35.8 ± 4.80	34.8 ± 5.08	70.6 ± 1.45	
24～48 時間	2.54 ± 0.49	12.9 ± 1.04	15.5 ± 0.64	
48～72 時間	0.46 ± 0.22	0.51 ± 0.14	0.97 ± 0.32	
72～96 時間	0.46 ± 0.29	0.36 ± 0.15	0.82 ± 0.19	
96～120 時間	0.19 ± 0.09	0.20 ± 0.14	0.38 ± 0.23	
120～144 時間	0.26 ± 0.17	0.11 ± 0.02	0.37 ± 0.17	
144～168 時間	0.18 ± 0.15	0.05 ± 0.01	0.22 ± 0.14	
0～168 時間	39.8 ± 4.74	49.0 ± 5.07	88.8 ± 1.06	
[追加情報] NA：該当せず。総計で投与量の 4.72%がケージ洗浄液/付着物から回収された。屍体残存率は 0.38%であった。放射能の総回収率は投与量の 93.9%であった。				

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.13.C 薬物動態：排泄（イヌ）

		被験物質： $[^{14}\text{C}]$ ダバグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA / 930015706 記載場所： 4.2.2.5.3		
動物種 / 系統：	ビーグル犬			
性別 / 動物数：	雄 / 3 匹			
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (90 : 10) / 溶液			
投与方法：	経口 (カプセル)			
投与量：	24 mg/kg			
分析 (対象) 物質：	放射能、 $^{14}\text{C}$			
比放射能：	0.40 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$			
分析方法：	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法			
		回収率 (投与量に対する%)		
時間		尿	糞	尿 + 糞
0~24 時間		16.9 ± 3.71	40.0 ± 7.54	56.9 ± 3.88
24~48 時間		3.52 ± 0.81	25.4 ± 5.29	28.9 ± 5.66
48~72 時間		0.88 ± 0.28	4.96 ± 1.42	5.84 ± 1.61
72~96 時間		0.22 ± 0.06	1.37 ± 0.26	1.59 ± 0.20
96~120 時間		0.07 ± 0.03	0.46 ± 0.04	0.53 ± 0.02
120~144 時間		0.04 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.13 ± 0.03
144~168 時間		0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.05	0.05 ± 0.06
0~168 時間		21.6 ± 4.58	72.3 ± 1.68	93.9 ± 2.91
[追加情報] NA：該当せず。総計で投与量の 5.50%がケージ洗浄液/付着物から回収された。放射能の総回収率は投与量の 99.4%であった。				

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.13.D 薬物動態：排泄（ヒト）

		被験物質： $[^{14}\text{C}]$ ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： MBA00211 / 930017809 記載場所： 5.3.2.3.2		
動物種 / 系統：	ヒト / NA			
性別 / 動物数：	男性 / 6例			
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 (30 : 70) / 溶液			
投与方法：	経口 (シリンジ投与)			
投与量：	50 mg、125 $\mu\text{Ci}$			
分析 (対象) 物質：	$^{14}\text{C}$			
比放射能：	2.1 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$			
分析方法：	組織燃焼法及び液体シンチレーション計数法			
		回収率 (投与量に対する%)		
時間	尿	糞	尿 + 糞	
0~12 時間	58 ± 6.2	NA	NA	
12~24 時間	9.5 ± 2.0	NA	NA	
0~24 時間	67.3 ± 6.57	5.7 ± 10.0	72.9 ± 6.84	
24~48 時間	4.6 ± 1.5	7.9 ± 6.4	12.5 ± 6.32	
48~72 時間	1.9 ± 1.5	2.2 ± 2.3	4.08 ± 2.17	
72~96 時間	0.56 ± 0.57	2.8 ± 6.0	3.35 ± 6.23	
96~120 時間	0.32 ± 0.47	1.6 ± 3.5	1.97 ± 3.90	
120~144 時間	0.12 ± 0.14	1.0 ± 1.9	1.16 ± 1.97	
[追加情報] NA：該当せず。				

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.13.D 薬物動態：排泄（ヒト）（続き）

時間	回収率（投与量に対する%）		
	尿	糞	尿 + 糞
144～168 時間	0.042 ± 0.065	0.0067 ± 0.016	0.048 ± 0.062
168～192 時間	0.0058 ± 0.014	0.0093 ± 0.0023	0.0068 ± 0.014
192～216 時間	BLQ	0.13 ± 0.29	0.13 ± 0.29
216～240 時間	BLQ	BLQ	BLQ
240～264 時間	BLQ	0.018 ± 0.045	0.018 ± 0.045
264～288 時間	BLQ	0.0020 ± 0.0049	0.0020 ± 0.0049
288～312 時間	BLQ	BLQ	BLQ
0～312 時間	75 ± 9.0	21 ± 8.8	96 ± 1.8

[追加情報] BLQ：定量限界未満。

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

### 2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

表 2.6.5.14.A 薬物動態：胆汁中排泄

		被験物質： $^{14}\text{C}$ ダパグリフロジン						
		試験番号 / 報告書番号： NA / 930025874						
		記載場所： 4.2.2.4.3						
動物種 / 系統：	ラット / Sprague-Dawley (胆管カニューレ挿入ラット)							
性別 / 動物数：	雄 / 3匹							
溶媒 / 投与形態：	ポリエチレングリコール 400 / 水 / エタノール (45 : 45 : 10) / 溶液							
投与方法：	強制経口							
投与量：	20 mg/kg、100 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$							
放射性核種：	$^{14}\text{C}$							
比放射能：	9.77 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$							
分析方法：	液体シンチレーション計数 / LC-MS/MS 法							
回収率 (投与量に対する%)								
	尿		胆汁		糞		計	
時間	TRA	ダパグリ フロジン	TRA	ダパグリ フロジン	TRA	ダパグリ フロジン	TRA	ダパグリ フロジン
0~24 時間	46.4	14.5	27.0	2.0	3.8	測定せず	77.2	16.5 <sup>a</sup>
[追加情報] NA：該当せず、TRA：総放射能、値は平均値で示した。屍体残存率は9.2%、放射能の総回収率は投与量の86.5%であった。								
a 糞中のダパグリフロジンは含まれていない。								

### 2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用薬物動態試験：薬物相互作用

非臨床薬物相互作用試験は実施していないが、本概要表の表 2.6.5.10.B 及び表 2.6.5.6.A、表 2.6.5.12.A、表 2.6.5.12.B 及び表 2.6.5.12.C、表 2.6.5.16.A、表 2.6.5.16.B 及び表 2.6.5.16.C、表 2.6.5.16.D、表 2.6.5.16.F 及び表 2.6.5.16.H に、臨床薬物間相互作用の可能性に関する *in vivo* 及び *in vitro* 試験成績を記載している。

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

### 2.6.5.16 薬物動態試験：その他

表 2.6.5.16.A 薬物動態：その他（PAMPA を用いた膜透過性）

		被験物質：ダパグリフロジン
		記載場所：4.2.2.7.1
		試験番号 / 報告書番号：NA / 930044841
方法：	ダパグリフロジンを 96 穴 PAMPA プレートでインキュベートした後、LC/MS 法により試料を分析した。ダパグリフロジンの濃度を 100 $\mu$ M とし、室温で 4 時間インキュベートした。	
ドナー溶液 pH	透過係数 (nm/sec)	回収率 (%)
5.5	211 $\pm$ 56	57 $\pm$ 1
7.4	238 $\pm$ 25	54 $\pm$ 3
[追加情報] NA：該当せず、PAMPA：人工脂質膜透過性アッセイ、値は平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。		



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.B 薬物動態：その他（Caco-2 細胞における P-糖蛋白による輸送）

被験物質： ダパグリフロジン 記載場所： 4.2.2.7.1 試験番号 / 報告書番号： NA / 930044841					
方法： ダパグリフロジン（設定濃度 3.7~100 μM）単独あるいは P-gp 阻害薬であるケトコナゾール又はシクロスポリン A と共に Caco-2 細胞とインキュベートし、Caco-2 細胞単層膜の膜透過性（吸収方向（A-to-B）と排出方向（B-to-A））を pH 7.4 で測定した。LC-MS/MS 法により試料を分析した。					
ダパグリフロジン実測濃度	A-to-B Pc (nm/sec)	B-to-A Pc (nm/sec)	B-to-A / A-to-B 比	A-to-B 回収率 (%)	B-to-A 回収率 (%)
2.7 μM	≤ 41	131 ± 8	≥ 3.0	61.4 ± 7.1	66.5 ± 13.0
6.5 μM	43 ± 11	120 ± 8	2.9	58.6 ± 12.2	65.6 ± 15.5
18.3 μM	37 ± 13	122 ± 12	3.5	60.5 ± 7.6	61.6 ± 8.4
50.5 μM	38 ± 8	138 ± 4	3.8	61.7 ± 6.7	64.3 ± 9.1
ダパグリフロジン（2.2 μM）単独	56 ± 12	232 ± 8	4.2	84.8 ± 2.4	86.9 ± 17.9
ダパグリフロジン（2.8 μM）+ ケトコナゾール（20 μM）	60 ± 3	101 ± 2	1.7	75.7 ± 6.9	68.9 ± 4.3
ダパグリフロジン（3.0 μM）+ シクロスポリン A（20 μM）	57 ± 14	86 ± 10	1.5	79.9 ± 8.0	86.2 ± 12.2
[追加情報] NA：該当せず、P-gp：P-糖蛋白、Pc：透過係数、回収率及び Pc は平均値 ± 標準偏差で示した。					

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.C 薬物動態：その他（P-糖蛋白の阻害）

方法：	被験物質： ダパグリフロジン 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体 試験番号 / 報告書番号： NA / 930044841 記載場所： 4.2.2.7.1	
	ダパグリフロジン（設定濃度 0.2～100 μM）又は 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体（設定濃度 0.2～100 μM）存在下又は非存在下で、Caco-2 細胞モデルを用いて [ <sup>3</sup> H]-ジゴキシン（5 μM）の吸収方向及び排出方向の膜透過性を検討した。検討した実測濃度はダパグリフロジンで 0.19～57.6 μM、3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体で 0.14～20.1 μM であった。LC-MS/MS 法により試料を分析した。P-gp 阻害に対する陽性対照として、シクロスポリン A を用いた。	
	P-gp の阻害率 (%)	P-gp 阻害の IC <sub>50</sub>
ダパグリフロジン	9.2 ± 13.2 <sup>a</sup>	> 57.6 μM
3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体	-9.5 <sup>b</sup>	> 20.1 μM
[追加情報] NA：該当せず、P-gp：P-糖蛋白、IC <sub>50</sub> ：50%阻害濃度。 a 値は平均値±標準偏差で示した。 b 値は最高濃度 20.1 μM における 1 回測定の結果を示した。 報告書中に記載はないが、シクロスポリン A の IC <sub>50</sub> 値は 3.4 μM であった。		

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.D 薬物動態：その他（UGT1A1 阻害）

	被験物質： ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA/ 930054594 記載場所： 5.3.2.2.6
方法：	ウリジン二リン酸グルクロン酸（2 mM）存在下でダパグリフロジンとβ-エストラジオール（濃度 30 μM、UGT1A1 の代表的基質）をプールヒト肝ミクロソーム（0.5 mg/mL）と 37°C でインキュベートした。アタザナビルを陽性対照として用いた。
インキュベーション時間：	15 分間
濃度：	0.0122～50 μM（7 濃度）
分析方法：	LC-MS/MS 法によりエストラジオール 3-O-グルクロニドを定量した。
	エストラジオール 3-O-グルクロン酸抱合化に対する IC <sub>50</sub>
ダパグリフロジン	> 50 μM
アタザナビル	0.98 μM
[追加情報] NA：該当せず、UGT：UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ、IC <sub>50</sub> ：50%阻害濃度。	

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.E 薬物動態：その他（hOAT1、hOAT3 及び hOCT2 による輸送）

被験物質： $[^{14}\text{C}]$ 3-O-グルクロン酸抱合体 試験番号 / 報告書番号： NA / 930045130 記載場所： 5.3.2.3.3					
方法：	hOAT1、hOAT3 又は hOCT2 の阻害薬の存在下又は非存在下で、hOAT1 を形質転換した MDCK 細胞、hOAT3 又は hOCT2 を形質転換した HEK-293、及びトランスポーター未導入の細胞を $[^{14}\text{C}]$ 3-O-グルクロン酸抱合体 (5 $\mu\text{M}$ ) と 5 分間インキュベートした。洗浄処理後に細胞を溶解し、 $[^{14}\text{C}]$ 3-O-グルクロン酸抱合体の細胞取り込み量を液体シンチレーション計数法により測定した。				
hOAT1	阻害剤：	—		Bromosulphophthalein (50 $\mu\text{M}$ )	
	細胞の種類：	モック細胞	hOAT1 形質転換細胞	モック細胞	hOAT1 形質転換細胞
	$[^{14}\text{C}]$ 3OG 取り込み (pmol/mg/5 min)：	75.9 $\pm$ 15.5	58.7 $\pm$ 7.2	62.2 $\pm$ 10.2	54.8 $\pm$ 12.8
hOAT3	阻害剤：	—		Bromosulphophthalein (50 $\mu\text{M}$ )	
	細胞の種類：	モック細胞	hOAT3 形質転換細胞	モック細胞	hOAT3 形質転換細胞
	$[^{14}\text{C}]$ 3OG 取り込み (pmol/mg/5 min)：	69.8 $\pm$ 3.4	525 $\pm$ 89	57.5 $\pm$ 10.8	74.0 $\pm$ 11.0
hOCT2	阻害剤：	—		イミプラミン (200 $\mu\text{M}$ )	
	細胞の種類：	モック細胞	hOCT2 形質転換細胞	モック細胞	hOCT2 形質転換細胞
	$[^{14}\text{C}]$ 3OG 取り込み (pmol/mg/5 min)：	57.7 $\pm$ 3.4	67.3 $\pm$ 6.5	61.2 $\pm$ 5.0	73.5 $\pm$ 5.0
[追加情報] NA：該当せず、値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した (N=3)。3OG：3-O-グルクロン酸抱合体 (BMS-801576)、hOAT：ヒト有機アニオントランスポーター、hOCT：ヒト有機カチオントランスポーター、—：阻害剤なし、値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (N=3) で示した。hOAT3 で結果が陽性であったことから、1、5、10、25、50、100 及び 200 $\mu\text{M}$ の濃度の $[^{14}\text{C}]$ 3-O-グルクロン酸抱合体を 2 分間インキュベートして詳細に検討した結果、 $K_m$ 値は 115 $\mu\text{M}$ であった。					

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.F 薬物動態：その他（hOAT1、hOAT3 及び hOCT2 の阻害）

被験物質： ダパグリフロジン 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体 試験番号 / 報告書番号： NA / 930045130 記載場所： 5.3.2.3.3			
方法：	ダパグリフロジン又は 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体（濃度 0.25、1、5、10、25、50 及び 100 $\mu$ M）存在下又は非存在下で、hOAT1 を形質転換した MDCK 細胞及び hOAT3 又は hOCT2 を形質転換した HEK-293 細胞を 1 $\mu$ M の濃度の基質（hOAT1 の基質として [ $^3$ H]p-aminohippurate、hOAT3 の基質として [ $^3$ H]estrone-3-sulfate、及び hOCT2h の基質として [ $^3$ H]1-methyl-4-phenylpyridinium）と 5 分間インキュベートした。洗浄処理後に細胞を溶解し、基質の細胞取り込み量を液体シンチレーション計数法により測定した。		
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		
	hOAT1	hOAT3	hOCT2
ダパグリフロジン 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体	阻害なし <sup>a</sup> > 100 <sup>b</sup>	33 $\pm$ 3.9 100 $\pm$ 17	阻害なし <sup>a</sup> 阻害なし <sup>a</sup>
[追加情報] NA：該当せず、hOAT：ヒト有機アニオントランスポーター、hOCT：ヒト有機カチオントランスポーター、IC <sub>50</sub> ：50%阻害濃度 a 100 $\mu$ M の濃度における阻害率は 10%未満。 b 100 $\mu$ M の濃度における阻害率は 29%。			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.G 薬物動態：その他 (hOAT1、hOAT3、hOCT2、hOATP1B1 及び hOATP1B3 の基質)

方法：		被験物質： [3H]ダパグリフロジン			
		記載場所： 5.3.2.2.7			
		試験番号 / 報告書番号： NA/ 930053412			
		hOAT1、hOAT3、hOCT2、hOATP1B1 又は hOATP1B3 の阻害薬の存在下又は非存在下で、hOAT1 を形質転換した MDCK 細胞、hOAT3、hOCT2、hOATP1B1 又は hOATP1B3 を形質転換した HEK-293、及びトランスポーター未導入の細胞を[3H]ダパグリフロジン (5 nM 及び 1 µM) と 5 分間インキュベートした。洗浄処理後に細胞を溶解し、[3H]ダパグリフロジンの細胞取り込み量を液体シンチレーション計数法により測定した。			
hOAT1	阻害剤：	—		Bromosulphophthalein (50 µM)	
	細胞の種類：	モック細胞	hOAT1 形質転換細胞	モック細胞	hOAT1 形質転換細胞
	[3H]Dapa 取り込み [5 nM]	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0	0.7 ± 0
	(pmol/mg/5 min): [1 µM]	105 ± 8	115 ± 7	128 ± 18	129 ± 5
hOCT2	阻害剤：	—		イミプラミン (200 µM)	
	細胞の種類：	モック細胞	hOCT2 形質転換細胞	モック細胞	hOCT2 形質転換細胞
	[3H]Dapa 取り込み [5 nM]	0.6 ± 0	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0	0.6 ± 0
	(pmol/mg/5 min): [1 µM]	114 ± 14	102 ± 5	118 ± 11	102 ± 10
hOAT3	阻害剤：	—		Bromosulphophthalein (50 µM)	
	細胞の種類：	モック細胞	hOAT3 形質転換細胞	モック細胞	hOAT3 形質転換細胞
	[3H]Dapa 取り込み [5 nM]	1.0 ± 0	1.7 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1
	(pmol/mg/5 min): [1 µM]	133 ± 8	203 ± 36	120 ± 11	130 ± 24
[追加情報] NA：該当せず、Dapa：ダパグリフロジン、hOAT：ヒト有機アニオントランスポーター、hOCT：ヒト有機カチオントランスポーター、hOATP：ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド、—：阻害剤なし、値は平均値±標準偏差 (N=3) で示した。 hOAT3 で結果が陽性であったことから、0.005、1、5、10、25、50、100 及び 250 µM の濃度の[3H]ダパグリフロジンを 2 分間インキュベートして詳細に検討した結果、K <sub>m</sub> 値は>100 µM であった。					

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.G 薬物動態：その他（hOAT1、hOAT3、hOCT2、hOATP1B1 及び hOATP1B3 の基質）（続き）

hOATP1B1	阻害剤：	—		Bromosulphophthalein (50 µM)	
	細胞の種類：	モック細胞	hOATP1B1 形質転換細胞	モック細胞	hOATP1B1 形質転換細胞
	[ <sup>3</sup> H]Dapa 取り込み [5 nM]	0.6 ± 0	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0	0.6 ± 0
	(pmol/mg/5 min): [1 µM]	110 ± 14	112 ± 4	121 ± 17	115 ± 12
hOATP1B3	阻害剤：	—		Bromosulphophthalein (50 µM)	
	細胞の種類：	モック細胞	hOATP1B3 形質転換細胞	モック細胞	hOATP1B3 形質転換細胞
	[ <sup>3</sup> H]Dapa 取り込み [5 nM]	0.5 ± 0	0.5 ± 0	0.6 ± 0	0.6 ± 0
	(pmol/mg/5 min): [1 µM]	103 ± 6	123 ± 5	122 ± 14	144 ± 15
[追加情報] Dapa：ダパグリフロジン、hOATP：ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド、—：阻害剤なし、値は平均値±標準偏差 (N=3) で示した。					

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2.6.5.16.H 薬物動態：その他（hOATP1B1 及び hOATP1B3 の阻害）

方法：	被験物質： $[^3\text{H}]$ ダパグリフロジン 試験番号 / 報告書番号： NA/930053412 記載場所： 5.3.2.2.7	
	ダパグリフロジン（濃度 0.02、0.10、0.39、1.56、6.25、25 及び 100 $\mu\text{M}$ ）存在下又は非存在下で、hOATP1B1 又は hOATP1B3 を形質転換した HEK-293 細胞を 1 $\mu\text{M}$ の濃度の基質（hOATP1B1 の基質として $[^3\text{H}]$ エストラジオール-17 $\beta$ -D-グルクロニド、及び hOATP1B3 の基質として $[^3\text{H}]$ cholecystokinin octapeptide）と 5 分間インキュベートした。洗浄処理後に細胞を溶解し、基質の細胞取り込み量を液体シンチレーション計数法により測定した。	
	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	
	hOATP1B1	hOATP1B3
ダパグリフロジン	69.3 $\pm$ 7.5	8.0 $\pm$ 5.2
[追加情報] NA：該当せず、hOATP：ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド、IC <sub>50</sub> ：50%阻害濃度、値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (N=3) で示した。		