CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁

略号及び用語の定義 2
2.6.4　薬物動態の概要文 3
2.6.4.1　まとめ 3
2.6.4.2　分析法 3
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.4　分布 4
2.6.4.5　代謝 4
2.6.4.6　排泄 5
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用 6
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9　考察及び結論 7

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与後0時間から無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過速度
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter	－
MRP	Multidrug resistance associated protein	多剤耐性蛋白
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PEPT	Peptide transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	消失半減期
V_{dSS}	Distribution volume at steady state	定常状態時の分布容積

Confidential

2.6.4　薬物動態の概要文

2.6.4.1　まとめ

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg（以下、本配合剤）は、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン）及び Na^+/グルコース共輸送担体2（SGLT2）阻害薬であるイプラグリフロジン L-プロリン（以下、イプラグリフロジン）の2つの糖尿病治療薬の有効成分を含有する配合剤である。本配合剤の製造販売承認申請にあたり、新規の非臨床薬物動態試験は実施しなかった。以下に、シタグリプチン及びイプラグリフロジンのそれぞれ単剤での既存の非臨床試験成績を基に、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与時の薬物動態学的相互作用について考察する。

2.6.4.2　分析法

該当なし。

2.6.4.3　吸収

シタグリプチン：

雄ラットにシタグリプチンを0.5、2及び5 mg/kg、雌ラットに2 mg/kg で単回静脈内投与した際、雄ラットの平均血漿クリアランスは40～48 mL/min/kg であり、雌ラットでは67 mL/min/kg であった。雌雄ラットにおける定常状態時の分布容積は7～9 L/kg、消失半減期は約2時間であった。

雄ラットにシタグリプチンを2、20、60及び180 mg/kg で経口投与した際、シタグリプチンは速やかに吸収され、ほとんどの用量で投与後0.5～2時間に最高血漿中濃度（C_{max}）0.21～27.8 μM に達した [資料1.13.1.1.1の2.6.4.3 項]。シタグリプチンの消失半減期（$t_{1/2}$）は2.1～4.0時間であった。シタグリプチンの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は2～180 mg/kg の用量範囲で用量比をわずかに上回って増加したことから、消失が飽和している可能性が示された。雄性ラットに2 mg/kg で経口投与した際のバイオアベイラビリティは59%であった。

イヌにシタグリプチンを0.5及び1.5 mg/kg で単回静脈内投与した際、平均血漿クリアランス、分布容積及び消失半減期は、それぞれ約9 mL/min/kg、3 L/kg 及び4時間であった。イヌにシタグリプチンを0.4、1.6、10及び30 mg/kg で単回経口投与したとき、AUC は用量に比例して増加し、検討した用量範囲では、シタグリプチンの吸収及び消失が飽和しないことが示された。経口投与時の生物学的利用率は、0.4 mg/kg で89%、1.6 mg/kg で97%であった。

イプラグリフロジン：

ラット及びカニクイザルにイプラグリフロジンを0.3 mg/kg で単回静脈内投与した際、ラット及びカニクイザルの血漿クリアランスは、それぞれ0.433 L/hr/kg（7.2 mL/min/kg）及び0.252 L/hr/kg（4.2 mL/min/kg）、分布容積はそれぞれ1.68 L/kg 及び2.32 L/kg であった。

ラット及びカニクイザルにイプラグリフロジンを0.3、1及び3 mg/kg で単回経口投与した際、イプラグリフロジンは速やかに吸収され、投与後0.5～2時間以内に C_{max}（ラット：114～832 ng/mL、

Confidential

カニクイザル：133～1358 ng/mL）に達した（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.4 項）。イプラグリフロジンの $t_{1/2}$はラットで3.61～4.43時間、カニクイザルで8.65～10.1時間であった。イプラグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は0.1～3 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。バイオアベイラビリティは、ラットで72%～91%、カニクイザルで約75%であった。

2.6.4.4　分布

シタグリプチン：

ラットに^{14}C-シタグリプチンを2 mg/kg で単回静脈内又は5 mg/kg で経口投与した際、放射能は速やかかつ広く全身に分布し、すべての組織から速やかに消失した。シタグリプチンはラット及びウサギの胎盤を通過した。また、シタグリプチンはラット乳汁中に分泌されることが示されている[資料1.13.1.1.1の2.6.4.6 項]。

In vitro にて、シタグリプチン（0.02～200 μM）のラット及びヒト平均血漿蛋白結合率は33%及び38%であった[資料1.13.1.1.1の2.6.4.4 項]。

雄性ラットにシタグリプチンを0.5、2及び5 mg/kg で静脈内投与した際、シタグリプチンの定常状態時の分布容積（V_{dss}）は7.4～8.8 L/kg であった[資料1.13.1.1.1の2.6.4.3 項]。

イプラグリフロジン：

ラットに^{14}C-イプラグリフロジンを1 mg/kg で単回経口投与した際、放射能は速やかに吸収され、大部分の組織に広く分布した（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.5.1 項）。いずれの組織においても放射能濃度は、速やかに減少し、投与後24時間の濃度は大部分の組織で最高値の10%未満であった（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.5.1 項）。妊娠ラットに^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与した際、胎盤及び胎児で放射能が検出され、イプラグリフロジン由来成分が胎盤を通過して胎児へ移行することが示された（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.5.5 項）。また、イプラグリフロジン由来成分が乳汁中に分泌することが示されている（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.5.6 項）。

In vitro にて、イプラグリフロジン（0.05～200 μg/mL）の血漿蛋白結合率は、ラットで94.6%～96.1%、カニクイザルで93.2%～95.3%及びヒトで94.6%～96.5%であった（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.5.7 項）。

ラット及びカニクイザルにイプラグリフロジンを0.3 mg/kg で静脈内投与した際、イプラグリフロジンの V_{dss} はラットで1.68 L/kg 及びカニクイザルで2.32 L/kg であった（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.4 項）。

2.6.4.5　代謝

シタグリプチン：

ラットの in vivo 代謝試験にて、ラットに^{14}C-シタグリプチンを20 mg/kg で単回経口投与した際、シタグリプチンはほとんど代謝を受けず、シタグリプチン未変化体は、尿中では99%、胆汁中では74%を占めた。血漿中では未変化体が主な^{14}C-シタグリプチン由来の放射性成分であり、投与後1、4及び8時間では放射能の87%～92%を占めた。血漿中から微量の代謝物が検出されたが、放射

Confidential

能の5%以下であった [資料1.13.1.1.1の2.6.4.5 項]。

ヒトにおいてシタグリプチンは主に未変化体として排泄され、ラットと同様な傾向を示した（投与した放射能の16%が代謝物として尿及び糞中に排泄）[資料1.13.1.1.1の2.7.2.2.1.3.4 項]。ヒト血漿中では未変化体が主要構成成分であり、投与後1及び18時間では78%～90%を占めた。ヒトで検出された代謝物はすべて動物中で検出されている[資料1.13.1.1.1の2.6.4.5.4 項]。

イプラグリフロジン：

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソームあるいは凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝物プロファイル試験での結果、ヒトで認められた代謝物は検討したいずれかの動物種においても認められた（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.6 項）。ラット、カニクイザル及びヒトの in vivo 試料を用い、種々の分析法を用いて、イプラグリフロジンの代謝物を検索し、計7種の代謝物の構造を同定した。構造を同定した代謝物のうち、グルコース又はベンゾチオフェン環のグルクロン酸抱合体の4代謝物及び硫酸抱合体の1代謝物がヒト血漿中において認められた（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.1.6.1 項）。また、ヒトに^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与した際、ヒト血漿中の主成分は未変化体（$AUC_{0\text{-last}}$の49%）であり、次いで M2（2'-*O*-β-グルクロン酸抱合体）及び M4（3'-*O*-β-グルクロン酸抱合体）が認められ、尿中の主成分は M2、糞中の主成分は未変化体及び M3（6'-*O*-β-グルクロン酸抱合体）であった（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.3.1.5 項）。ヒト血漿、尿及び糞中代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体に由来したことから、イプラグリフロジンはヒトにおいて主にグルクロン酸抱合代謝を受けると考えられた。

2.6.4.6　　排泄

シタグリプチン：

ラットに^{14}C-シタグリプチン2 mg/kg を静脈内投与した際、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ投与量の54%及び40%であり、経口投与後（5 mg/kg）の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ投与量の37%及び59%であった[資料1.13.1.1.1の2.6.4.6 項]。ラットでの放射能の胆汁中排泄率は、静脈内投与（2 mg/kg）及び経口投与（5及び20 mg/kg）でいずれも投与量の21%～29%であった。また、ラットでシタグリプチン由来の放射能は尿及び糞中に概して同程度に排泄された。ヒトでは尿中により多く排泄され、尿中に投与量の87%、糞中に13%が排泄された。

ラットにて蛋白結合率で補正したシタグリプチンの腎クリアランス（CL_R）は34 mL/min/kg と算出され、この値はラットの糸球体濾過速度（GFR、約5 mL/min/kg）を上回っていることより、尿細管からの能動的分泌の関与が示唆された[資料1.13.1.1.1の2.6.4.3 項]。また、ヒトの CL_R（平均430 mL/min）も標準的な GFR（約125 mL/min）を上回り、ヒトにおいても尿細管からの能動的分泌の関与が示唆された[資料1.13.1.1.1の2.7.2.2.1.1.1 項]。

イプラグリフロジン：

ラット及びカニクイザルに^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与した際、投与後168時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、ラットではそれぞれ投与量の13.2%及び86.9%、カニク

Confidential

イザルではそれぞれ投与量の44.7%及び48.4%であった（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.7 項）。ラットにおける放射能の主消失経路は糞中排泄であるが、カニクイザルにおいては、尿及び糞中にほぼ同程度の放射能が排泄されることが示された。これに対して、ヒトに^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与したとき、投与後144 時間までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ67.9%及び32.7%であり、ヒトでは尿中排泄の寄与の方が大きかった（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.2.1.1.3 項）。胆管カニュレーションを施したラット及びカニクイザルに^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与したときの投与後72時間までの胆汁中放射能排泄率はそれぞれ投与量の83.6%及び32.3%、尿中放射能排泄率はそれぞれ投与量の13.7%及び45.6%であり、投与した^{14}C-イプラグリフロジンのそれぞれ97.3%以上及び77.8%以上が吸収されることが示された（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.4.7.2 項）。また、ラットにおいてはイプラグリフロジン由来成分の腸肝循環も認められた。

2.6.4.7　　薬物動態学的相互作用

イプラグリフロジンの申請時に既に臨床でシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物相互作用試験を実施しており、シタグリプチンとイプラグリフロジンの血漿中濃度に薬物相互作用は認められなかった（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.2.1.4.5 項）。したがって、本製造販売承認申請にあたり、シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用投与した非臨床 in vivo 試験は実施していない。また、in vitro でのシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物動態学的相互作用を検討した試験は実施していない。

シタグリプチン：

ヒトでのシタグリプチンの代謝には主にチトクロム P450（CYP）3A4が関与し、一部 CYP2C8も関与した。シタグリプチンは、検討した最大濃度100 μM でも CYP 活性（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4）を阻害せず[資料1.13.1.1.1の2.6.4.5.7 項]、さらに10 μM でも CYP3A4活性を誘導しなかった[資料1.13.1.1.1の2.6.4.5.8 項]。シタグリプチンの臨床用量50 mg を日本人健康被験者に反復投与した際の定常状態時の血漿 C_{max} は401 nM であり[資料1.13.1.1.1の2.7.2.2.1.2.1 項]、臨床で想定される血漿中濃度範囲では、CYP を阻害及び誘導しないと考えられる。

シタグリプチンは、in vitro にてヒト P-糖蛋白（P-gp）及び腎の有機アニオントランスポーター（OAT）3の基質であったが、有機カチオントランスポーター（OCT）2、OAT1及びペプチドトランスポーター（PEPT）1の基質ではなかった。シタグリプチンは、P-gp 及び OAT1を介した輸送を阻害しなかったが（250及び500 μM）、OAT3を介した輸送に対しては弱い阻害作用を示した（IC_{50}: 160 μM）。

イプラグリフロジン：

ヒト肝ミクロソーム及びヒト UGT 発現系を用いてイプラグリフロジンの代謝に関与する代謝酵素を検討した結果、イプラグリフロジンの代謝には UGT2B7が主に関与していると考えられ、UGT2B4、2B7及び1A9も寄与することが示唆された。

C Confidential

イプラグリフロジンは、in vitro にてヒト P-gp の基質であり、P-gp、乳癌耐性蛋白（BCRP）、多剤耐性蛋白（MRP）2、multidrug and toxin extrusion transporter（MATE）1、MATE2-K、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2を介した輸送を阻害しなかった（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.1.4 項及び2.7.2.2.1.5 項）。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9　考察及び結論

ラット又はカニクイザルにて経口投与後のシタグリプチン及びイプラグリフロジンは、いずれも速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは比較的良好であった。シタグリプチンの血漿蛋白結合率は低いことから、蛋白結合の置換によってそれぞれの薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられる。また、シタグリプチンはその消失過程にて代謝の関与は小さく、主に腎排泄により消失し、尿細管からの能動的分泌の関与が示唆された。シタグリプチンの腎排泄には P-gp 及び OAT3の関与が示唆された。一方、イプラグリフロジンは、主にグルクロン酸抱合化反応による代謝により消失することが示唆された。両薬剤の消失過程が異なる事から、いずれの薬剤も消失過程で競合することはなく、それぞれの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、イプラグリフロジンは P-gp 及び OAT3を阻害しないことから、トランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与において、いずれの薬剤もそれぞれのクリアランスに影響を及ぼすとは考えにくく、両薬剤の併用により薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられる（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.1.4 項及び2.7.2.2.1.5 項）。健康成人男女におけるシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物相互作用試験（CL-0066試験）（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.1.4.5 項）にて、両薬剤を併用投与してもシタグリプチンとイプラグリフロジンのそれぞれの薬物動態が変化しなかったことより、ヒトにおいて両薬剤併用時に薬物動態学的相互作用は認められないことが示された。

以上より、シタグリプチン及びイプラグリフロジン単剤の承認申請に含めた非臨床薬物動態試験のデータは、本申請に用いることができると考えられ、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

C Confidential