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　薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1　まとめ 3
2.6.4.2　分析法 3
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.3.1　エゼチミブ 3
2.6.4.3.2　ロスバスタチン 3
2.6.4.4　分布 4
2.6.4.4.1　エゼチミブ 4
2.6.4.4.2　ロスバスタチン 4
2.6.4.5　代謝 4
2.6.4.5.1　エゼチミブ 5
2.6.4.5.2　ロスバスタチン 5
2.6.4.6　排泄 5
2.6.4.6.1　エゼチミブ 5
2.6.4.6.2　ロスバスタチン 5
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 6
2.6.4.7.1　エゼチミブ 6
2.6.4.7.2　ロスバスタチン 6
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9　参考文献 7

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under plasma concentration vs time curve from time 0 to 24 hours	0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
HMG-CoA	3-hyroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
LC-MS/MS	Liquid chromatographic(y)/tandem mass spectrometric(y)	高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性蛋白1
MRP2	Multidrug resistance associated protein 2	多剤耐性関連蛋白2
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
UGT	Uridine 5’-diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン5’-二リン酸-グルクロン酸転移酵素

C Confidential

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（以下、本剤）の有効成分であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムは、単剤の非臨床の吸収、分布、代謝及び排泄並びに安全性について既に評価され、それぞれ承認されている（エゼチミブ：平成19年4月18日承認取得、ロスバスタチン：平成17年1月19日承認取得）。

In vitro 及び in vivo 薬物動態試験結果から、エゼチミブとロスバスタチンとの間で臨床的に意味のある薬物動態学的な薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示されたことから、本製造販売承認申請に際して、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与又は本剤を単独投与した非臨床薬物動態試験は、新たに実施しなかった。

エゼチミブ及びロスバスタチンの非臨床での薬物動態プロファイルはエゼチミブの初回申請資料及び公表論文に基づいて以下に述べる。

2.6.4.2　分析法

バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法により、マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のエゼチミブ及び総エゼチミブ濃度を定量した。各分析法が使用された非臨床試験及び各分析法バリデーション試験の一覧を[資料1.13.1.1の2.6.5.2.1 項]に示す。

2.6.4.3　吸収

エゼチミブ又はロスバスタチン単剤の新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。また、エゼチミブとロスバスタチンを併用投与した非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.3.1　エゼチミブ

すべての動物種で、エゼチミブを経口投与した際、エゼチミブは全身循環血液中に入る前に抱合体に代謝され、主にフェノール性水酸基におけるエゼチミブグルクロン酸抱合体 SCH 60663（エゼチミブ抱合体）となる[資料1.13.1.1の2.6.4.9 項]。エゼチミブ単剤投与した際と同様に、すべての動物種で、エゼチミブ抱合体の全身曝露量は、エゼチミブの曝露量より著しく大きかった[資料1.13.1.1の2.6.4.9 項]。

2.6.4.3.2　ロスバスタチン

ラットにロスバスタチン1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、ロスバスタチンのクリアランスは16.2 mL/min/kg、分布容積は7.4 L/kg、消失半減期は6.2時間であった。ラットにロスバスタチン5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後1時間に最高血漿中濃度（C_{max}）0.25 µM に到達し、生物学的利用率は約14%であった[資料4.3: PK1]。

イヌにロスバスタチン10 mg を絶食下、低脂肪食又は高脂肪食摂食後に単回経口投与したとき、

C Confidential

空腹時と比較して、低脂肪食摂食後に投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ はそれぞれ52%及び43%低かった[資料4.3: PK2]。高脂肪食摂取後に投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ はそれぞれ65%及び72%低かった[資料4.3: PK2]。

2.6.4.4　分布

エゼチミブ又はロスバスタチン単剤の新たなタンパク結合試験及び分布試験は実施しなかった。また、エゼチミブとロスバスタチンの併用によるタンパク結合試験及び分布試験は実施しなかった。

2.6.4.4.1　エゼチミブ

ラットに^{14}C-エゼチミブを1 mg/kg の用量で単回経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験で、投与した^{14}C-エゼチミブに由来した放射能は消化管及び消化管内容物中で総じて高かった。消化管以外の組織では、肝臓及び腸間膜リンパ節に最も高い放射能濃度が認められ、血漿中放射能濃度と比較した場合、それぞれ13倍及び5.4倍高い値を示した[資料1.13.1.1の2.6.4.4.1.1項]。

ヒトを含む動物種においてエゼチミブの蛋白結合率は総じて高く、99.0%～99.8%であった。一方、エゼチミブ抱合体の蛋白結合率は、エゼチミブと比較して低い値であり、81%～92%であった[資料1.13.1.1の2.6.4.4.2 項]。

2.6.4.4.2　ロスバスタチン

ラットに^{14}C-ロスバスタチンを5 mg/kg の用量で単回経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験で、投与した^{14}C-ロスバスタチンに由来した放射能は肝臓に最も多く分布し、投与後48時間までの血漿中放射能濃度に対する肝臓中放射能濃度比は8～25であった[資料4.3: PK3]。肝臓以外のほとんどの組織中の放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して同程度か低く、投与後120時間では放射能は肝臓中のみで検出された。いずれの採取時点においても大脳、小脳、脊髄、下垂体、眼球、甲状腺、骨髄及び大動脈中の放射能濃度は検出限界未満であった[資料4.3: PK3]。

ロスバスタチンの蛋白結合率はヒトでは88%で、主要な結合蛋白はアルブミンであった[資料4.3: PK4]。

ロスバスタチンは、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、1B3及び2B1並びに多剤耐性蛋白1（MDR1）、多剤耐性関連蛋白2（MRP2）、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である[資料4.3: PK5]。

2.6.4.5　代謝

エゼチミブ又はロスバスタチン単剤の新たな in vitro 及び in vivo 代謝試験は実施しなかった。また、エゼチミブとロスバスタチンの併用による in vitro 及び in vivo 代謝試験は実施しなかった。

C Confidential

2.6.4.5.1　　エゼチミブ

エゼチミブはウリジン5’-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、1A3及び2B15を介してフェノール性グルクロン酸抱合体に代謝される[資料1.13.1.2の2.7.2.2.2.2　項]。

2.6.4.5.2　　ロスバスタチン

ロスバスタチンの代謝をin vitro及びin vivoで検討したところ、ヒト肝ミクロソーム又はチトクロムP450（CYP）発現系ミクロソームにより^{14}C-ロスバスタチンはほとんど代謝されなかった。ヒト培養肝細胞を用いた検討では^{14}C-ロスバスタチンは3日間で5%～50%代謝された程度であった。肝細胞の代謝によりN-脱メチル体のみが生成し、N-脱メチル体の生成には主にCYP2C9が関与しており、CYP2C19及びCYP3A4もわずかに関与していた[資料4.3: PK6]。

ラットに^{14}C-ロスバスタチンを経口投与したとき、胆汁中放射能の88.3%及び糞中放射能の87.5%は未変化体であった。残りの放射能の構成成分は、ロスバスタチン代謝物である5S-ラクトン体、ペンテン酸誘導体及びペンテン酸誘導体のタウリン抱合体であり、それぞれ胆汁中及び糞中放射能の3%未満であった[資料4.3: PK3]。

ヒト血漿中でロスバスタチンの N-脱メチル体及び5S-ラクトン体が検出されたが、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害活性の推移がロスバスタチン未変化体の血漿中濃度推移と類似していたことから、これら代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害活性はわずかであることが示された[資料4.3: PK6] [資料4.3: PK7]。

非日本人健康成人に20 mg（50 μCi）の^{14}C-ロスバスタチンを単回経口投与したとき、尿及び糞中での主要な放射能由来成分は未変化体であり、投与量の4.9%及び76.8%が未変化体であった。尿及び糞中での主要な代謝物は、血漿中と同様に N-脱メチル体及び5S-ラクトン体であった[資料4.3: PK6]。

2.6.4.6　　排泄

エゼチミブ又はロスバスタチン単剤の新たな排泄試験は実施しなかった。また、エゼチミブとロスバスタチンを併用投与した際の排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.6.1　　エゼチミブ

ラット及びイヌに^{14}C-エゼチミブをそれぞれ1及び5 mg/kg で静脈内及び経口投与したとき、投与放射能の大部分は糞中に排泄された。糞中に排泄された放射能は、胆汁中に排泄された放射能又は未吸収の薬物由来と考えられる。ラット及びイヌの尿中排泄率は、それぞれ1.5%未満及び1%未満であったが[資料1.13.1.1の2.6.4.6.1　項]、ヒトの尿中排泄率は約11%で、ラット及びイヌよりも高かった。

2.6.4.6.2　　ロスバスタチン

ラットに^{14}C-ロスバスタチン5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後168時間までに投与放射

C Confidential

能の98%は糞中に、0.4%は尿中に排泄された。胆管カニューレしたラットに^{14}C-ロスバスタチン5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後48時間までに投与放射能の55.1%は胆汁中に、0.5%は尿中に排泄された[資料4.3: PK3]。

非日本人健康成人に20 mg（50 μCi）の^{14}C-ロスバスタチンを単回経口投与したとき、投与放射能の90%は糞中に、10%は尿中に排泄された[2.7.2.3.2.2.1 項] [資料4.3: PK6]。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 及び in vivo 薬物動態試験結果から、エゼチミブとロスバスタチンとの間に臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された。

非臨床試験で予想されたように、エゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用で反復投与した臨床薬物相互作用試験（P03317試験）で、エゼチミブとロスバスタチンの薬物動態にそれぞれ臨床的に意味のある薬物相互作用はみられなかった[2.7.2.2.1 項]。

2.6.4.7.1　エゼチミブ

In vitro 試験においてエゼチミブは CYP3A4及び2C8の阻害剤である可能性が示されたが、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験では、エゼチミブは CYP1A2、2C8/9、2D6及び3A4並びにN-アセチルトランスフェラーゼの阻害剤又は誘導剤ではないことが示された[資料4.3: PK8]。ただし、エゼチミブではなくエゼチミブのグルクロン酸抱合体は OATP1B1（IC_{50} = 0.15 μM）、1B3（IC_{50} = 0.26 μM）及び2B1（IC_{50} = 0.14 μM）を介した輸送を阻害することが確認された[資料4.3: PK9]。しかし、エゼチミブと OATP1B1基質（ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン及びロスバスタチン）との臨床薬物相互作用試験では、エゼチミブとこれらのスタチン系薬剤との間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった[資料4.3: PK10]。

エゼチミブは UGT1A1及び P-糖蛋白（P-gp）の基質であり、エゼチミブのグルクロン酸抱合体は P-gp、MRP2及び OATP1B1の基質であることが確認された[資料4.3: PK9] [資料4.3: PK11] [資料4.3: PK12] [資料4.3: PK13] [資料4.3: PK14] [資料4.3: PK15]。OATP1B1を介した輸送の阻害は、エゼチミブをシクロスポリン又はリファンピシン併用により単回投与した際、総エゼチミブ濃度が上昇した理由の1つである可能性がある[資料4.3: PK8] [資料4.3: PK15]。

エゼチミブは、分布容積が小さい化合物ではなく、経口投与され、腎排泄はわずかであることから[2.6.4.4.1 項] [2.6.4.6.1 項]、蛋白結合を介した薬物相互作用により臨床的に意味のある変化を起こす可能性のある薬物ではないと考えられる。

2.6.4.7.2　ロスバスタチン

ロスバスタチンは主に未変化体として胆汁中に排泄されることで消失する。また、ロスバスタチンの消失には CYP2C9による代謝もわずかに関与している。In vitro 及び in vivo データから、ロスバスタチンは基質、阻害剤又は誘導剤として、CYP を介した臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないことが示された[資料4.3: PK6]。

ロスバスタチンの薬物動態には OATP 及び BCRP を含む複数のトランスポーターが関与してお

C Confidential

り[資料4.3: PK5] [資料4.3: PK16]、ロスバスタチンを gemfibrozil [資料5.4: CPD12]又はシクロスポリン[資料5.4: CPD11]と併用投与した際に薬物動態学的な薬物相互作用が認められた。ロスバスタチンが薬物トランスポーター及び UGT に対して臨床的に意味のある阻害作用を引き起こすことは知られていない。

ロスバスタチンは、分布容積が小さい化合物ではなく、経口投与され、腎排泄はわずかであることから[2.6.4.4.2 項] [2.6.4.6.2 項] [資料4.3: PK4]、蛋白結合を介した薬物相互作用により臨床的に意味のある変化を起こす可能性のある薬物ではないと考えられる。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9　参考文献

[資料 4.3: PK1] Basu S, Jana S, Patel VB, et al. Effects of piperine, cinnamic acid and gallic acid on rosuvastatin pharmacokinetics in rats. Phytother Res. 2013; 27: 1548-56.

[資料 4.3: PK2] Baek IH, Kwon KI, Kim MS. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin after Administration of a Single Oral Dose in Dogs. Drug Res. 2013; 63: 145-9.

[資料 4.3: PK3] Nezasa K, Takao A, Kimura K, et al. Pharmacokinetics and disposition of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in rat. Xenobiotica. 2002; 32: 715-27.

[資料 4.3: PK4] Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al. Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease. Clin Med Insights Cardiol. 2012; 6: 17-33.

[資料 4.3: PK5] Kitamura S, Maeda K, Wang Y, et al. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. Drug Metab Dispos. 2008; 36: 2014-23.

[資料 4.3: PK6] Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. Clin Ther. 2003; 25: 2822-35.

[資料 4.3: PK7] Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers. Clin Ther. 2003; 25: 2215-24.

[資料 4.3: PK8] Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 467-94.

C Confidential

[資料 4.3: PK9] Oswald S, König J, Lütjohann D, et al. Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1. Pharmacogenet Genomics. 2008; 18: 559-68.

[資料 4.3: PK10] Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 565-81.

[資料 4.3: PK11] Oswald S, Koll C, Siegmund W. Disposition of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in mdr1a/b (-/-) mice. J Pharm Sci. 2007; 96: 3478-84.

[資料 4.3: PK12] Oswald S, Haenisch S, Fricke C, et al. Intestinal expression of P-glycoprotein (ABCB1), multidrug resistance associated protein 2 (ABCC2), and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 predicts the disposition and modulates the effects of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in humans. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79: 206-17.

[資料 4.3: PK13] Oswald S, Scheuch E, Cascorbi I, et al. A LC-MS/MS method to quantify the novel cholesterol lowering drug ezetimibe in human serum, urine and feces in healthy subjects genotyped for SLCO1B1. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006; 830: 143-50.

[資料 4.3: PK14] Oswald S, Westrup S, Grube M, et al. Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe in multidrug resistance-associated protein 2-deficient rats. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 318: 1293-9.

[資料 4.3: PK15] Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, et al. Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe are influenced by single-dose coadministration of rifampin, an inhibitor of multidrug transport proteins. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 477-85.

[資料 4.3: PK16] Huang L, Wang Y, Grimm S. ATP-dependent transport of rosuvastatin in membrane vesicles expressing breast cancer resistance protein. Drug Metab Dispos. 2006; 34: 738-42.

[資料 5.4: CPD11] Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. Clin Pharmacol Ther. 2004; 76: 167-77.

[資料 5.4: CPD12] Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2004; 75: 455-63.

C Confidential