2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 11
2.6.4.5 代謝 12
2.6.4.6 排泄 15
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 16
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 18
2.6.4.9 考察及び結論 18
2.6.4.10 図表 20
2.6.4.11 参考文献 20

表一覧

表 2.6.4-1. ウパダシチニブの血漿中代謝物プロファイル 13

図一覧

図 2.6.4-1. ［^{14}C］ウパダシチニブの化学構造 6
図 2.6.4-2. イヌにウパダシチニブ 1 mg/kg を静脈内又は経口投与後の血漿中ウパダシチニブ濃度推移（左）；イヌにウパダシチニブ 5 mg/kg を経口投与後の血漿中ウパダシチニブ濃度に及ぼす食事の影響（右） 9
図 2.6.4-3. Sprague-Dawley ラットにウパダシチニブを経口投与後の平均血漿中ウパダシチニブ濃度推移（左）；Sprague-Dawley ラットにウパダシチニブを反復経口投与後の投与量で標準化したウパダシチニブの AUC に及ぼす投与量の影響と性差（右） 10
図 2.6.4-4. イヌにウパダシチニブを反復経口投与後の投与量で標準化したウパダシチニブの C_{max}（左）及び AUC（右）に及ぼす投与量の影響 10
図 2.6.4-5. マウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿中で検出された代謝物に基づく，ウパダシチニブの推定代謝経路 13
図 2.6.4-6. 雄性ラットに［^{14}C］ウパダシチニブ 3 mg/kg を単回経口投与後の血漿の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム（左）；ヒト（男性）に［^{14}C］ウパダシチニブ 30 mg を経口投与後の血漿の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム（右） 15

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収，分布，代謝，排泄
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	brest cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CLp	plasma clearance	血漿クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESI	electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMO	flavin-containing monooxygenae	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
f_e	fraction of unchanged drug excreted in urine	未変化体の尿中排泄率
f_u	fraction unbound	非結合型分率
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography tandem mass spectrometory	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
IC_{50}	concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISR	incurred sample reanalysis	定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること
Ki	inhibition constant	阻害定数
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計数法
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
MDCK	Madin-Darby canine kidney	-
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	静的薬物速度論

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
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
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PO	per os	経口の
QD	once a day (Latin, quaque die)	1 日 1 回
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

注釈：本概要文では，申請品目ウパダシチニブ（国際一般名：upadacitinib）についての概要を記載する。本概要文の基となった各報告書中では，upadacitinib の他に，ABT-494 又は A-1293543 という名称でも記載されている。本概要文及び 2.6.5 薬物動態試験概要表においてウパダシチニブ（upadacitinib）は活性成分を示し，酒石酸塩又は遊離塩基の区別については個別に記載した。

2.6.4.1 まとめ

ウパダシチニブの単回投与後の薬物動態は，ラット（Sprague-Dawley），イヌ（ビーグル）及びカニクイザルを用いて検討した。反復投与後の薬物動態及び性差については，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウス，ラット，ウサギ（New Zealand White）及びイヌで評価した。放射性標識体［^{14}C］ウパダシチニブを用いた *in vivo* における吸収，分布，代謝，排泄（以下「ADME」）はラット及びイヌで検討し，ヒトにおいては吸収，代謝及び排泄を検討した。また，*in vitro* 試験として，ウパダシチニブの代謝及びトランスポーターに関する検討を行った。これらのデータから本薬の薬物動態に関する特徴を明らかにするとともに，臨床における薬物相互作用の可能性を予測した。

吸収

ラット，イヌ及びサルにおけるウパダシチニブの薬物動態プロファイルの全般的な特徴として，分布容積が大きいこと，消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）が 1.3–3.1 時間と短いこと，及び血漿クリアランスが中等度から高度であることが示された。ウパダシチニブを溶液として経口投与したとき，その吸収は穏やかであり，血漿中濃度は投与後約 1–2 時間でピークに達した。バイオアベイラビリティは，ラット（30.5%）では中等度であり，イヌ（76.8%）とサル（59.3%）ではラットよりも高かった。ラットにウパダシチニブの酒石酸塩を懸濁液として経口投与したときの曝露量は，遊離塩基を溶液として投与したときと同程度であった。また，イヌにおいても，溶液として経口投与後の血漿中ウパダシチニブの最高濃度（以下「C_{max}」）及び濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）は，酒石酸塩の場合と遊離塩基の場合で同程度であった。イヌに絶食下又は非絶食下で各溶液を経口投与したとき，非絶食動物では絶食動物と比べて C_{max} は約 1/3 であり，AUC は約 40%低かった。マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおける反復経口投与後の AUC には，投与 1 日目の値と比較して大きな差はなかった。マウス及びイヌでは，ウパダシチニブの曝露量に明らかな性差は認められなかったが，ラットでは，雌の AUC が雄よりも高かった。検討したすべての動物種において，経口投与量の増加に伴うウパダシチニブの C_{max} 及び AUC の増加は，用量比を上回った。

分布

ウパダシチニブの血漿タンパク結合率は低く，検討した濃度範囲（0.1–100 µmol/L）で濃度依存性は認められなかった。1 µmol/L における非結合型分率（以下「f_u」）の平均値は，ヒトでは 0.48 であり，検討した動物種間（マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト）で明らかな差はなか

った。ヒトにおいて，ウパダシチニブの赤血球への選択的な移行は認められなかった。ラットにおける組織分布について，定量的全身オートラジオグラフィー（以下「QWBA」）を用いて評価したところ，中枢神経系（以下「CNS」）及び眼の水晶体を除いて，大部分の組織に放射能が検出された。妊娠ラットでは，胎盤，子宮，羊膜嚢，卵巣及び乳腺に放射能の分布が認められ，胎児組織では経口投与後 4 時間まで放射能が検出された。

代謝及び排泄

ヒト循環血中の主成分は未変化体であり，血漿中代謝物として M4（主代謝物）及び M11（微量代謝物）が認められた。M4 は総薬物関連物質の 10%を超えることから，ICH 及び FDA のガイドラインに基づき，主代謝物として分類される。しかしながら，M4 は反応性アシルグルクロニドではない，グルクロン酸抱合体である。一般的に，第 II 相反応で生成する抱合体は水溶性が増し，薬理学的に不活性となることから，M4 に関して，代謝物の安全性の評価を実施する必要はないと考えられた。非臨床動物種（マウス，ラット及びイヌ）における代謝経路はヒトと同様であり，ヒトで検出されたすべての代謝物が非臨床動物種でも検出された。ラット，イヌ及びヒトにおけるウパダシチニブの消失過程は，主に胆汁 / 糞又は腎排泄によるものであり，肝代謝の寄与は副次的であった。

薬物動態学的薬物相互作用

ウパダシチニブは，臨床用量において，チトクロム P450（以下「CYP」）3A4 の弱い誘導薬であり，また，P 糖タンパク質（以下「P-gp」）及び乳癌耐性タンパク質（以下「BCRP」）の基質であった。

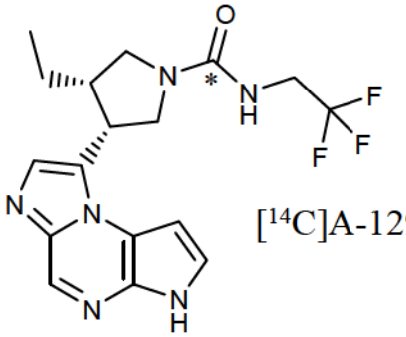
2.6.4.2 分析法

放射能標識［^{14}C］ウパダシチニブの調製

（R&D/11/1200［4.2.2.1-1 項］）

［^{14}C］ウパダシチニブの放射化学合成には，放射性 1,1'-カルボニルジイミダゾールを用いた。高速液体クロマトグラフィー（以下「HPLC」）による精製後の放射化学的純度は 98.5%よりも高く，比活性は 46.4 mCi/mmol であった。図 2.6.4-1 のアスタリスクは［^{14}C］ウパダシチニブの標識位置を示す。

図 2.6.4-1. ［^{14}C］ウパダシチニブの化学構造



［^{14}C］A-1293543

＊：^{14}C 標識位置

HPLC-MS/MS：薬物動態プロファイルを検討するための血漿中濃度測定

（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 01［4.2.2.1-2 項］）

最初の薬物濃度測定法は，ラット，イヌ及びサル血漿試料中のウパダシチニブを定量するために開発した。本法では，液-液抽出法を用いて血漿からウパダシチニブ及び内標準物質（構造類似体）を抽出し，高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下「HPLC-MS/MS」）を用いて定量した。実試料は，検量線用試料及び品質管理試料と同時に分析した。質量分析は，エレクトロスプレーイオン化（以下「ESI」）のイオン源を備えた [redacted] 質量分析計を用いて実施し，陽イオンモード，多重反応モニタリング（以下「MRM」）モードで検出した。ウパダシチニブ及び内標準物質のピーク面積は，[redacted] 又は [redacted] ソフトウェアを用いて求めた。

HPLC-MS/MS：規制に則った試験における血漿中濃度測定

（R&D/15/1224［4.2.2.1-3 項］，R&D/17/1214［4.2.2.1-4 項］，R&D/14/0336［4.2.2.1-5 項］，R&D/17/1280［4.2.2.1-6 項］，R&D/17/0840［4.2.2.1-7 項］，R&D/11/1317［4.2.2.1-8 項］，R&D/17/1123［4.2.2.1-9 項］）

マウス，ラット，ウサギ及びイヌ血漿中のウパダシチニブを定量するため，特異的かつ高感度の濃度測定法を開発し，FDA ガイダンス [1] 及び社内の標準操作手順書に従ってバリデーションを実施した（表 2.6.5.2，R&D/15/1224，R&D/17/1214，R&D/14/0336，R&D/17/1280，R&D/17/0840，R&D/11/1317，R&D/17/1123）。約-20°C で保存したときの凍結マトリックス（血漿）中ウパダシチニブの長期保存安定性は，マウスで 378 日間（R&D/17/1214），ラットで 748 日間（R&D/14/0336），ウサギで 631 日間（R&D/17/0840），及びイヌで 270 日間（R&D/17/1123）まで確認された。実試料を用いた incurred samples reanalysis（以下「ISR」）[2] の方法により，試料測定期間中に，動物種ごと / アッセイごとに少なくとも 1 回は分析の再現性があることを確認した。

バリデートされた全分析法に共通する塩析効果を利用した液-液抽出法では，少量かつ規定量の動物血漿を規定量の内標準溶液（アセトニトリル溶液）及び 5M 酢酸アンモニウム水溶液と混合した。遠心分離後，上清の一部をインジェクションプレートに移し，規定量の水で希釈して

HPLC-MS/MS に供した。全分析法で，内標準物質として安定同位体標識体（d4-ウパダシチニブ）を使用した。検出は MRM モードで行い，ウパダシチニブは m/z 381.3→256.3，d4-ウパダシチニブは m/z 385.3→260.3 に設定した。マトリックス成分と共に抽出された分析対象物質は，逆相カラムを用いたクロマトグラフィーにより分離した。分析はターボイオンスプレー・インターフェースを備えた [redacted] 質量分析計で行った。

マウス血漿の分析法では 0.516–1030 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数＞0.99）が認められ，定量下限は 0.516 ng/mL であった（R&D/15/1224）。ラット血漿の分析法では 0.00503–1.61 µg/mL（低濃度範囲）及び 0.112–50.1 µg/mL（高濃度範囲）の濃度範囲で直線性が認められ，定量下限は 5.03 ng/mL であった（R&D/14/0336）。ウサギ血漿の分析法では 3.97–2030 ng/mL の濃度範囲で直線性が認められ，定量下限は 3.97 ng/mL であった（R&D/17/0840）。イヌ血漿の分析法では 1.28–2010 ng/mL の範囲で直線性が認められ，定量下限は 1.28 ng/mL であった（R&D/11/1317）。

代謝物の同定及びプロファイリング

in vivo 試験の試料（胆汁，尿，糞及び血漿）及び *in vitro* 試験の試料（肝ミクロソーム，肝細胞及びヒト組換え薬物代謝酵素をインキュベーションした試料）に含まれる成分は HPLC で分離し，オンラインのラジオフロー検出器で検出し，MS/MS によって同定した。HPLC の溶出液を 1：4 の比率で分割し，一方はオンラインのラジオフロー検出器へ分岐させ，もう一方は放射能測定のために 96 ウェルプレートに集めた。ESI のイオン源を備えた [redacted] 質量分析計を用い，陽イオンモードで測定した。

放射能標識ウパダシチニブ及び代謝物（代謝物の合成標準品がある場合）は，ラジオクロマトグラムと HPLC-MS クロマトグラムの保持時間を照合すること，並びに *in vitro* 又は *in vivo* 試験から得られた代表的な試料における薬物関連成分の高分解能 MS^n フラグメンテーションパターンを合成標準品と照合することによって同定した。合成標準品が利用できない代謝物については，高分解能 MS^n データに基づき最も可能性が高い構造を提示した。

総放射能の測定

血漿，胆汁，尿，ケージ洗浄液及び *in vitro* 試験で得られた試料における総放射能濃度は，サンプル処理は特に行わず，液体シンチレーション計数法（以下「LSC」）により直接測定した。糞及び脂肪組織中の総放射能濃度は，ホモジネートの一定量を燃焼させた後，LSC により測定した。検討した他のすべての組織中の総放射能濃度は，組織に水を加えてホモジナイズし，1N 水酸化ナトリウムで溶解処理した後，LSC により測定した。

2.6.4.3 吸収

***In vitro* 透過性**

（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 19［4.2.2.2-1 項］）

ウパダシチニブの受動的細胞透過性を，汎トランスポーター阻害薬であるシクロスポリン A の存在下で，野生型 Madin-Darby canine kidney（以下「MDCK」）細胞を用いて評価した。ウパダシチニブの見かけの透過係数（以下「P_{app}」）は 8.1×10^{-6} cm/s であり，中等度から高度の受動的透過性を示した（表 2.6.5.3a，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 19）。

単回投与後の薬物動態

（R&D/12/257［4.2.2.2-2 項］，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 03［4.2.2.2-5 項］，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 05［4.2.2.2-8 項］）

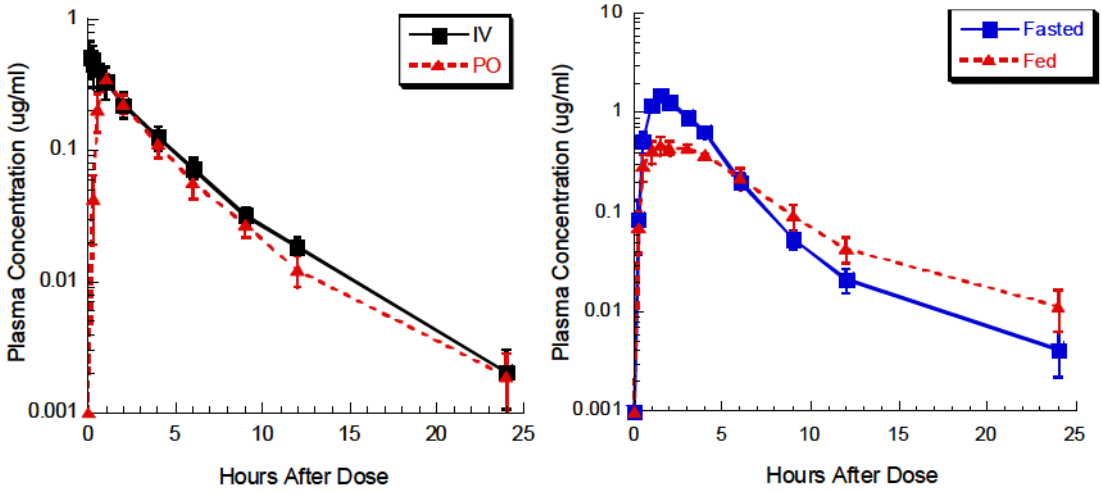
ウパダシチニブの単回投与後の薬物動態は，ラット（Sprague-Dawley），カニクイザル及びビーグル犬を用いて，静脈内投与及び経口投与で評価し（表 2.6.5.3b），CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウスでは経口投与で評価した（R&D/12/257）。

ウパダシチニブの薬物動態プロファイルは，血漿中 $t_{1/2}$ が 1.3 時間（サル）から約 3 時間（ラット及びイヌ）の範囲であることを特徴とし，定常状態における分布容積（以下「V_{ss}」）はいずれの動物種でも 1.6–2.6 L/kg と大きく，血漿クリアランス（以下「CL_p」）は，ラット（2.0 L/h•kg）で高かったが，サル（1.2 L/h•kg）及びイヌ（0.66 L/h•kg）ではラットよりも低かった。ラット，イヌ及びサルにウパダシチニブを溶液として経口投与したとき，ウパダシチニブは穏やかに吸収され，血漿中濃度は投与後約 1–2 時間でピークに達した。バイオアベイラビリティは，ラット（30.5%）では中等度であり，サル（59.3%）とイヌ（76.8%）ではラットよりも高かった（表 2.6.5.3b，R&D/12/257）。

ラットにウパダシチニブの酒石酸塩（5–50 mg/kg）を懸濁液として経口投与したときの曝露量は，遊離塩基（50 及び 60 mg/kg）を溶液として投与したときと同程度であった（表 2.6.5.3c，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 03）。また，イヌに遊離塩基又は酒石酸塩を 0.1–5 mg/kg の用量（遊離塩基換算）で溶液として経口投与したとき，C_{max} 及び AUC はいずれの場合も同程度であった（表 2.6.5.3c，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 05）。

イヌに絶食下又は非絶食下で各被験物質溶液を投与したとき，非絶食動物では絶食動物と比べて C_{max} は約 1/3 であり，AUC は約 40%低かった（図 2.6.4-2；表 2.6.5.3c，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 05）。イヌの消化管局所吸収モデルを用いた検討によると，腸管全体（空腸，回腸及び結腸）でウパダシチニブは良好な吸収を示し，結腸内投与時の AUC は経口投与時の値の 49.2%であった（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 05）。

図 2.6.4-2. イヌにウパダシチニブ 1 mg/kg を静脈内又は経口投与後の血漿中ウパダシチニブ濃度推移（左）；イヌにウパダシチニブ 5 mg/kg を経口投与後の血漿中ウパダシチニブ濃度に及ぼす食事の影響（右）



Mean (±SEM)

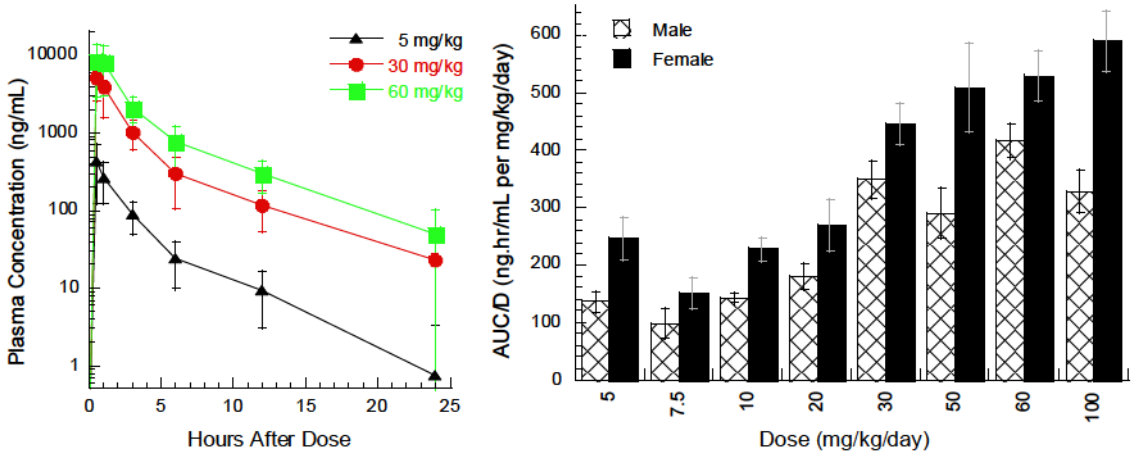
反復経口投与後の薬物動態

（R&D/17/0323［4.2.2.2-3 項］）

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウス，ラット（Sprague-Dawley），ウサギ（New Zealand White）及びビーグル犬を用いて，2 年間の反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス（以下「TK」）試験を実施した（表 2.6.7.3）。試験全体を通して，動物種ごとに薬物動態パラメータをプールし，固体化合物形態（酒石酸塩 v.s. 遊離塩基），投与剤形（溶液 v.s. 懸濁液）及び性別間の比較を行うとともに，反復投与が TK プロファイルに及ぼす影響を評価した（R&D/17/0323）。

ラットに，遊離塩基の溶液（酸性化 PEG-400：Tween 20）又は遊離塩基半水化物の水性懸濁液を経口投与したとき，曝露量は両処方間で同程度であった。一方，酒石酸塩の投与では，AUC がわずかに低い傾向が認められたものの，試験間のばらつきの範囲内であった。マウス，ラット，ウサギ及びイヌのいずれの動物種においても，反復経口投与後のウパダシチニブの AUC には，投与 1 日目の値と比較して大きな差はなかった（表 2.6.7.3）。マウス及びイヌでは，ウパダシチニブの曝露量に明らかな性差は認められなかったが，ラットでは，雌の AUC が雄よりも高かった（図 2.6.4-3［右］；表 2.6.7.3）。これらすべての動物種において，ウパダシチニブの用量増加に伴う C_{max} 及び AUC の増加は，用量比を上回った（図 2.6.4-4；表 2.6.7.3，R&D/17/0323）。この非線形性は，消失速度の変化によるものではなく，用量に関連した吸収メカニズムに起因すると考えられる。この仮説は，経口投与後の $t_{1/2}$ は用量間で同程度であるのに対して（図 2.6.4-3［左］），C_{max} は用量比を超えて増加していることから支持される。

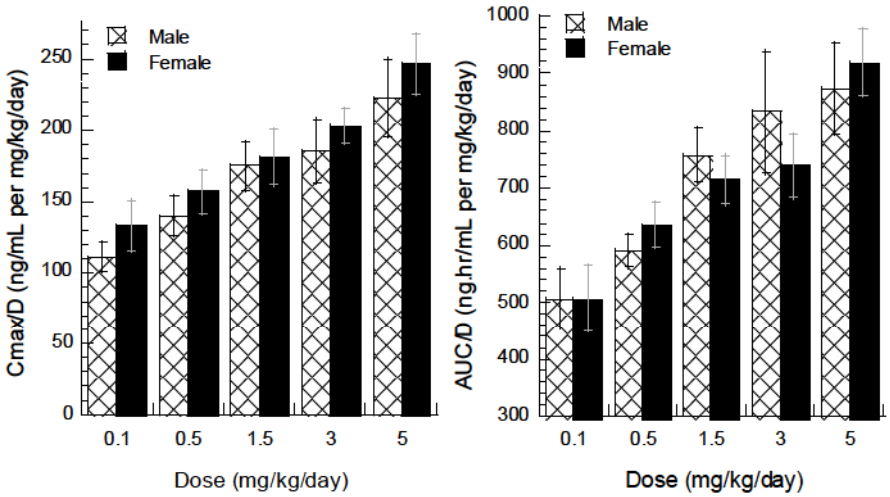
図 2.6.4-3. Sprague-Dawley ラットにウパダシチニブを経口投与後の平均血漿中ウパダシチニブ濃度推移（左）；Sprague-Dawley ラットにウパダシチニブを反復経口投与後の投与量で標準化したウパダシチニブの AUC に及ぼす投与量の影響と性差（右）



Left: Mean (±SD; males and females combined); data from R&D/15/0592

Right: Mean (±SEM) of values obtained from multiple studies; n= 30/24, 5/5, 16/16, 12/11, 18/18, 16/22, 18/23 and 10/10 males/females in the 5, 7.5, 10, 20, 30, 50, 60 and 100 mg/kg/day treatment groups, respectively.

図 2.6.4-4. イヌにウパダシチニブを反復経口投与後の投与量で標準化したウパダシチニブの C_{max}（左）及び AUC（右）に及ぼす投与量の影響



Mean (±SEM); n= 16/16, 24/24, 27/28, 8/8 and 16/16 female/male dogs for the 0.1, 0.5, 1.5, 3 and 5 mg/kg/day doses, respectively; AUCs obtained from R&D/11/517 (4w), R&D/11/1001 (4w) and R&D/12/324 (39w)

ラットにおける総放射能の吸収

（R&D/12/255［4.2.2.2-6 項］）

胆管カニューレを挿入した雄性ラットに［^{14}C］ウパダシチニブ 3 mg/kg を単回経口投与したときの，放射能の吸収量を評価した。尿及び胆汁中から回収された放射能の合計から，投与した放射能の少なくとも 63.7%が吸収されたと考えられた（表 2.6.5.13，R&D/12/255）。

2.6.4.4 分布

血漿タンパク結合及び血球移行性

（R&D/17/0325［4.2.2.3-1 項］）

ウパダシチニブの血漿タンパクへの結合を平衡透析法により測定した。検討した濃度範囲（0.1–100 µmol/L）で血漿タンパク結合率は低く，濃度依存性は認められなかった。1 µmol/L における f_u の平均値は，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトでそれぞれ 0.28，0.41，0.69，0.47 及び 0.48 であった。ヒトと動物との差は 2 倍以内であり，明らかな差はなかった（表 2.6.5.6，R&D/17/0325）。ウパダシチニブの血液 / 血漿濃度比は，マウス及びヒトではそれぞれ 0.99 及び 1.00 であり，ウパダシチニブの赤血球への選択的な移行は認められなかったが，ラット，イヌ及びサルにおける血液 / 血漿濃度比はそれぞれ 1.28，1.18 及び 1.31 とわずかに高かった（表 2.6.5.6，R&D/17/0325）。

ラットにおける組織分布

（R&D/14/1115［4.2.2.3-2 項］）

雄の有色ラット（Long-Evans）に［^{14}C］ウパダシチニブを経口投与し，放射能の組織分布を QWBA により評価した（表 2.6.5.5，R&D/14/1115）。［^{14}C］ウパダシチニブの組織への分布は投与後 0.5–4 時間で最も大きく，［^{14}C］ウパダシチニブ由来の放射能は，大部分の組織において投与後 0.5 時間で最高濃度となった。最も高い放射能濃度は，肝臓，ブドウ膜及び副腎に認められた。投与後 24 時間までに，放射能は大部分の組織でほぼ完全に消失したが，動脈壁，盲腸，ブドウ膜，眼，椎間板，腎臓，大腸，肝臓及び有色皮膚では，測定可能なレベルの放射能が検出された。これらの組織における放射能濃度は，投与後 48 時間から 168 時間を通して持続的に低下した。CNS 組織及び眼の水晶体では，いずれの測定時点でも，測定可能な放射能は検出されなかった。ブドウ膜において投与後 192 時間まで放射能が検出されたこと，並びに有色皮膚における放射能の消失が緩徐であったことから，メラニンとの明らかな親和性が示された。

胎盤通過性

（R&D/16/1391［4.2.2.3-3 項］）

妊娠 18 日目のラット（Sprague-Dawley）に［^{14}C］ウパダシチニブ 10 mg/kg を経口投与したとき，放射能の胎盤通過はごくわずかであり，胎児への曝露が認められた時間は限られていた。投与後 0.5 時間では，放射能は胎児の血液中及び測定したすべての胎児組織中で検出された。脳及び脊髄を除くすべての胎児組織中の放射能濃度は，投与後 4 時間まで測定可能であり，その後は，投与後 8 時間までに定量下限未満に低下した。母体においても，投与後 0.5–4 時間では大

部分の組織で放射能が検出された。羊水，母体の脳室周囲以外の CNS 組織，骨，目の水晶体及び白色脂肪では，最初の測定時点を除く全測定時点で放射能は検出されなかった。胎盤，子宮，羊膜嚢，卵巣及び乳腺では，それぞれ投与後 4，12，24，24 及び 48 時間まで測定可能なレベルの放射能が検出された。最終測定時点（投与後 72 時間）までに，放射能は腎臓及び肝臓を除くすべての母体組織から消失した。（表 2.6.5.7，R&D/16/1391）。

2.6.4.5 代謝

***in vitro* における代謝：薬物代謝酵素**

（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 09［4.2.2.4-2 項］，
R&D/12/256［4.2.2.4-3 項］）

組換えヒト CYP 酵素及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（以下「FMO」）との *in vitro* インキュベーションにより，ウパダシニチブの代謝に関与する酵素を検討した。ウパダシチニブは主として CYP3A4 によって代謝され，また，寄与の程度は小さいものの，CYP2D6 及び CYP3A5 によっても代謝されることが示された（表 2.6.5.10a / b，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 09，R&D/12/256）。

ウパダシチニブの生体内変換

（R&D/16/0480［4.2.2.4-4 項］，R&D/12/255［4.2.2.2-6 項］，R&D/16/1392［4.2.2.4-5 項］，
R&D/15/0801［4.2.2.4-7 項］，R&D/15/0181［4.2.2.4-8 項］，R&D/12/256［4.2.2.4-3 項］）

肝細胞及び市販ヒト組換え薬物代謝酵素（[redacted]）を用いた *in vitro* 代謝試験並びに *in vivo* 代謝試験により，マウス，ラット，イヌ及びヒトにおけるウパダシチニブの生体内変換について検討した。これらの動物種における代謝物を同定した結果，ウパダシチニブの主な代謝経路は，1）イミダゾピロロピラジン部分又はエチルピロリジン部分における酸化 / ヒドロキシル化（M1，M2，M10），2）酸化に続くグルクロン酸抱合（M3，M4），3）二次酸化（M6，M8），4）ピラジン部分の酸化に続く開環（M11）であった。マウス，ラット，イヌ及びヒトにおけるウパダシチニブの代謝プロファイルは，*in vivo* と *in vitro* でほぼ同様であったが，トリフルオロエチル基の脱離を伴う *N*-脱アルキル化（M7）は *in vitro* でのみ観察された。すべての動物種において，未変化体が循環血漿中の主要成分（ヒトでは血漿中総放射能の 79.4%以上；表 2.6.5.9b）であった。ヒト血漿中の主代謝物は，グルクロン酸抱合体の代謝物 M4 であった。FDA 2016 MIST ガイダンス[3] と ICH M3（R2）ガイドライン[4] に従い，この代謝物 M4（第 II 相代謝の抱合体）に関するこれ以上の評価は実施していない。M11 はヒト血漿中における微量代謝物であり，検討したすべての非臨床動物種の血漿中でも認められた（表 2.6.4-1）。ウパダシチニブの血漿中代謝物に関する推定代謝経路の簡略図を図 2.6.4-5 に示した。完全な推定代謝経路は表 2.6.5.11 に示した。

表 2.6.4-1. ウパダシチニブの血漿中代謝物プロファイル

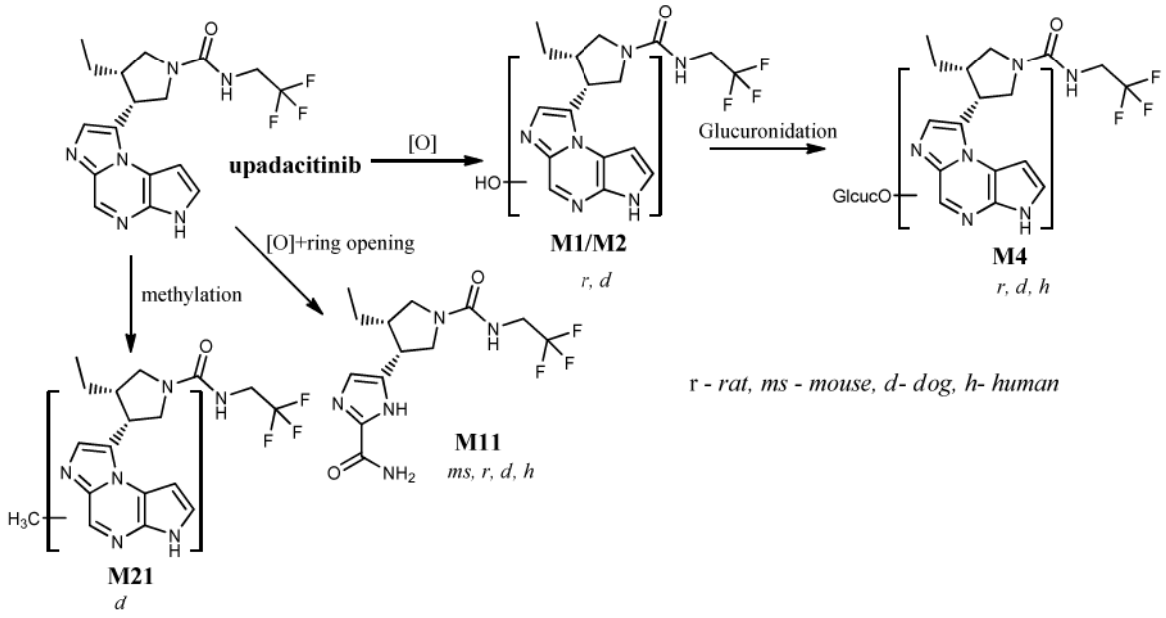
Metabolite	Mouse (a)	Rat (b)	Dog (c)	Human (d)
Upadacitinib (parent drug)	**major**	**major**	**major**	**major**
M1 (monohydroxy)			minor	
M2 (monohydroxy)			minor	
M4 (monohydroxy & glucuroide)			minor	**major**
M11 (oxidation & ring opening)	**major**	**major**	minor	minor
M21 (methylation)			minor	

Designations of major and minor reflect regulatory guidelines, where major is defined as > 10% of total drug related materials in plasma and minor is defined as < 10% of total drug related materials in plasma.

(**a**) 30 mg/kg PO × 5 days; (**b**) 3 mg/kg PO; (**c**) 5 mg/kg PO; (**d**) M13-548: 30 mg PO

表 2.6.5.9b

図 2.6.4-5. マウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿中で検出された代謝物に基づく，ウパダシチニブの推定代謝経路



***in vivo* における代謝：マウスにおけるウパダシチニブの代謝**

（R&D/16/0480［4.2.2.4-4 項］）

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic（野生型）マウスに，ウパダシチニブ 30 mg/kg/day を 5 日間反復経口投与し，雌雄の各採血時点の血漿を等量で混合した。その後，Hamilton 法に従ってプール血漿（以下「AUC-pooled 血漿」）試料とした。この AUC-pooled 血漿試料中の代謝物プロファイル

を検索した。血漿中の主要成分は未変化体であり，雌雄いずれにおいても，血漿中に検出された代謝物は M11 のみであった（表 2.6.5.9b，R&D/16/0480）。

***in vivo* における代謝：ラットにおけるウパダシチニブの代謝**

（R&D/12/255［4.2.2.2-6 項］，R&D/16/1392［4.2.2.4-5 項］，
A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 21［4.2.2.4-7 項］）

胆管カニューレを挿入したラットに［^{14}C］ウパダシチニブ 3 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し，代謝物プロファイルを検索した。静脈内投与後，投与量の 60.8%（胆汁中：24.6%，尿中：18.9%，糞中：9.6%，ケージ洗浄液中：7.7%）が未変化体として回収され，投与量の 29.3%が代謝物として排泄された。経口投与後，投与量の 56.3%（胆汁中：18.5%，尿中：8.9%，糞中：21.4%，ケージ洗浄液中：7.5%）が未変化体として回収され，投与量の 37.4%が代謝物として排泄された。これらのデータから，ウパダシチニブの消失には，未変化体の排泄及び代謝の両方が寄与していることが示唆された。排泄された各代謝物（M1，M2，M3，M4，M6，M10 及び M11）は，いずれも投与量の 10%未満であった（表 2.6.5.9c）。経口投与後の AUC-pooled 血漿試料中では，未変化体が循環血漿中の主要成分であり，血漿中総放射能の 84.8%を占めた。血漿中に検出された代謝物は M11 のみであり，血漿中総放射能の 15.2%であった（図 2.6.4-6；表 2.6.5.9b，R&D/12/255）。ラットに 50 mg/kg/day の用量で 26 週間反復経口投与したときの M4 の AUC の推定値は，［^{14}C］ウパダシチニブを用いたヒト ADME 試験で得られた値よりも約 1.5 倍高かった（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 21）。

授乳中のラット（Sprague-Dawley）に［^{14}C］ウパダシチニブ 10 mg/kg を単回経口投与したとき，血漿中では未変化体が主要成分（血漿中総放射能の 82.8%）であり，代謝物（M1，M2，M11 及び M22）の割合は低かった。乳汁中の放射能プロファイルは血漿中と類似しており，放射能の大部分を未変化体（乳汁中総放射能の 96.7%）が占め，代謝物（M1，M2，M11 及び M22）の割合は低く，いずれも乳汁中総放射能の 2%未満であった（表 2.6.5.9b，R&D/16/1392）。

***in vivo* における代謝：イヌにおけるウパダシチニブの代謝**

（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 21［4.2.2.4-6 項］，
R&D/15/0801［4.2.2.4-7 項］）

雄性ビーグル犬に［^{14}C］ウパダシチニブ 5 mg/kg を単回経口投与したとき，血漿中の主要成分は未変化体（87.7%）であり，微量代謝物として M1，M2，M4，M11 及び M21（N-メチル化体）が検出された（表 2.6.5.9b）。糞中では，投与量の 20.6%が未変化体として回収された。糞中に検出された代謝物のうち最も多かったのは M2 であり，投与量の 9.5%を占めた。糞中に検出されたその他の微量代謝物（M1，M3，M11，M20［未変化体のグルクロン酸抱合体］，M21 及びいくつかの未知成分［Unk1–Unk4］）は，いずれも投与量の 6%以下であった（表 2.6.5.9c）。尿中では，投与量の 36.2%が未変化体として回収された。尿中に検出された代謝物のうち最も多かったのは M2 であり，投与量の 4.2%を占めた。尿中に検出されたその他の微量代謝物（M1，M3，M4，M11，M19，M20 及び M21）は，いずれも投与量の 2%未満であった（表 2.6.5.9c，R&D/15/0801）。イヌに 1.5 mg/kg/day の用量で 39 週間反復経口投与したとき，M4 の血漿中曝

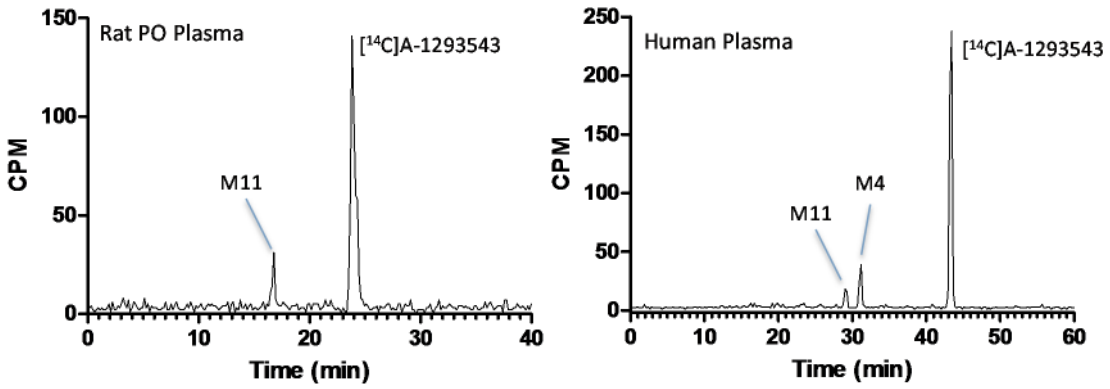
露量は，［^{14}C］ウパダシチニブを用いたヒト ADME 試験で得られた値よりも低かった（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 21）。

***in vivo* における代謝：ヒトにおけるウパダシチニブの代謝**

（R&D/15/0181［4.2.2.4-8 項］）

健康成人男子被験者 4 名に，［^{14}C］ウパダシチニブ 30 mg を即放性溶液製剤として単回経口投与し，ウパダシチニブの代謝物プロファイルを検討した。血漿中の薬物由来放射能の主要成分は未変化体であり，総放射能の 79.4%を占めた（図 2.6.4-6［右］；表 2.6.5.9b）。血漿中には M4 及び M11 も検出され，それぞれ血漿中総放射能の 13.4%及び 7.1%を占めた。糞中では，投与量の 38.5%が未変化体として回収された（表 2.6.5.9c）。糞中で最も多かった代謝物は M11 であり，投与量の 6.2%を占めた。尿中では，投与量の 23.6%が未変化体として回収された（表 2.6.5.9c）。尿中で最も多かった代謝物は M4 であり，投与量の 9.6%を占めた。尿中で検出された他の微量代謝物（M2，M3，M6 / M8，M10，M11）は，いずれも投与量の 4%未満であった。以上より，尿及び糞中では，投与量の約 33%が代謝物として回収され，投与量の約 62%が未変化体として回収された（R&D15/0181）。

図 2.6.4-6. **雄性ラットに［^{14}C］ウパダシチニブ 3 mg/kg を単回経口投与後の血漿の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム（左）；ヒト（男性）に［^{14}C］ウパダシチニブ 30 mg を経口投与後の血漿の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム（右）**



Note: retention time shift is due to different LC separation conditions used in the analysis of rat and human plasma.

2.6.4.6 排泄

ラットにおけるウパダシチニブの排泄

（R&D/12/255［4.2.2.2-6 項］，R&D/16/1391［4.2.2.3-3 項］）

ラットに［^{14}C］ウパダシチニブ 3 mg/kg を単回静脈内及び経口投与し，尿中，糞中及び胆汁中への放射能の排泄を検討した（表 2.6.5.13，R&D/12/255）。放射能の平均総回収率は，静脈内

投与時では 96.0%，経口投与時では 96.8%であった。静脈内投与したラットでは，平均で胆汁中に 49.7%，尿中に 23.7%が回収され，［^{14}C］ウパダシチニブ及び薬物由来放射能は主として胆汁排泄を介して消失することが示唆された。また，投与量の 11.3%は胆汁を介さず糞中に排泄された。同様に，経口投与したラットでは，平均で胆汁中に 52.6%，尿中に 11.1%，糞中に 22.5%が回収され（表 2.6.5.13），吸収された放射能は主に胆汁中に排泄されたことが示された。

授乳中のラット（Sprague-Dawley）に［^{14}C］ウパダシチニブ 10 mg/kg を経口投与したとき，乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max}（6880 ng-eq/g）に到達した後，2.8 時間の $t_{1/2}$ で経時的に低下した。乳汁中放射能濃度は投与後 24 時間（38.9 ng-eq/g）まで測定可能であった（表 2.6.5.7，R&D/16/1391）。乳汁中放射能の投与後 0 時間から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）は血漿中放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ よりも 31 倍高かった。

イヌにおけるウパダシチニブの排泄

（R&D/15/0801［4.2.2.4-7 項］）

雄性ビーグル犬 3 例に［^{14}C］ウパダシチニブ 5 mg/kg を経口投与し，尿中及び糞中への放射能の排泄を検討した。放射能の総回収率は 105.7 ± 8.7%（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であり，そのうち 54.6 ± 11.5%が糞中に，46.9 ± 6.1%が尿中に回収された（表 2.6.5.13，R&D/15/0801）。

ヒトにおけるウパダシチニブの排泄

（R&D/15/0180［4.2.2.5-1 項］）

健康成人男子被験者 4 名に［^{14}C］ウパダシチニブ 30 mg を即放性溶液製剤として単回経口投与し，尿中及び糞中への放射能の排泄を検討した。投与後 216 時間までの放射能の総回収率は，95.9 ± 2.75%（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であった。そのうち，53.4 ± 10.8%が糞中に，42.6 ± 13.6%が尿中に回収された（表 2.6.5.13，R&D/15/0180）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ウパダシチニブの潜在的な薬物相互作用の予測は，FDA ドラフトガイダンス（2017 年）[5] 及び EMA 薬物相互作用ガイドライン（2013 年）[6] に基づいて行った。

CYP 及び他の酵素を介した相互作用

（A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 09［4.2.2.4-2 項］，R&D/17/0324［4.2.2.6-1 項］，R&D/16/1011［4.2.2.6-2 項］，R&D/17/0322［4.2.2.6-4 項］，R&D/12/774［5.3.3.xx 項］，R&D/13/1061［5.3.3.xx 項］，R&D/16/1463［5.3.3.xx 項］）

in vitro において，ウパダシチニブは主として CYP3A4 により代謝され，寄与の程度は小さいものの CYP2D6 及び CYP3A5 によっても代謝される（表 2.6.5.10a，A-1293543 Drug Metabolism Memo No. 09）。したがって，CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬との併用によって，ウパダシニチブの曝露量が影響を受けることが予測される。この予測は，ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）との併用投与でウパダシチニブの C_{max} 及び AUC が増加（約 1.7 倍）したこと

（R&D/12/774），並びにリファンピシン（強い CYP3A4 誘導薬）の反復投与後にウパダシチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 50%及び 60%減少したことと一致している（R&D/13/1061）。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害試験によると，ウパダシチニブは 50%阻害濃度（以下「IC_{50}」）40.3 µmol/L で CYP2C9 を阻害し，IC_{50} 181 µmol/L（ミダゾラムを基質とした場合）及び 212 µmol/L（テストステロンを基質した場合）で CYP3A4 を阻害した。CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19 及び CYP2D6 に対する直接阻害は認められなかった（$IC_{50} > 250$ µmol/L）（表 2.6.5.12a，R&D/17/0324）。また，*in vitro* においてウパダシチニブ濃度 50 µmol/L まで検討したところ，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 に対する時間依存的阻害は認められなかった（表 2.6.5.12a，R&D/17/0324）。CYP2C9 及び CYP3A4 に対する可逆的阻害を予測するために，基本モデルに従って計算すると，R_1 値 < 1.02 及び $R_{1,gut}$ 値 < 11 であったことから，ウパダシチニブによる CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害は臨床的に重要ではないと考えられた（R&D/17/0322）。

ウパダシチニブは，ヒト肝細胞において CYP3A4，CYP2B6 及び CYP1A2 の伝令リボ核酸（以下「mRNA」）発現を誘導した。CYP1A2 の mRNA 誘導では用量依存的な増加はわずかであった（陽性対照の 20%未満；表 2.6.5.12b，R&D/16/1011）。臨床での CYP 誘導を予測するために，基本モデルと静的薬物速度論（以下「MSPK」）モデルに基づき計算すると，3 名のドナー肝細胞における CYP3A4 では R_3 値 < 0.8 及び AUCR 値 $\leq$ 0.80 であったことから，ウパダシチニブは CYP3A4 に対する弱い誘導薬であると考えられた。このことは，ウパダシチニブ 30 mg の反復投与との併用で，CYP3A の感受性の高い基質であるミダゾラムの C_{max} 及び AUC がわずかに減少（26%）したことと一致している（R&D/16/1463）。一方，ウパダシチニブは CYP2B6 に対する誘導薬ではないと考えらえた。

トランスポーターを介した相互作用

（R&D/16/0380［4.2.2.6-3 項］，R&D/15/0180［4.2.2.5-1 項］，R&D/13/1061［5.3.3.4-1 項］，R&D/17/0317［5.3.3.4-2 項］）

ウパダシチニブは，有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1，1B3 又は有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）1 の基質ではない（表 2.6.5.15a，R&D/16/0380）。このことは，リファンピン（OATP 阻害薬）の単回投与によって，ウパダシチニブの曝露量が影響されなかったことと一致している（R&D/13/1061）。

ウパダシチニブは，OATP1B1 を阻害するが（$IC_{50} = 48$ µmol/L），OATP1B3 又は OCT1 を阻害しない（$IC_{50} > 30$ µmol/L）（表 2.6.5.15b，R&D/16/0380）。ヒトに 30 mg を 1 日 1 回（以下「QD」）投与したときの曝露量から，臨床用量においてウパダシチニブは肝トランスポーターである OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 を阻害しないと予測された（R 値 < 1.1 及び $IC_{50} > 25 \cdot I_{in,max,u}$）。これらの予測と一致して，ウパダシチニブの定常状態（30 mg 投与）において，併用投与されたロスバスタチン又はアトルバスタチン（いずれも OATP の基質）の曝露量は増加しなかった（R&D/17/0317）。

ウパダシチニブは，排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質である（表 2.6.5.15a，R&D/16/0380）。

ウパダシチニブは P-gp（IC_{50} = 510 µmol/L），BCRP（IC_{50} = 120 µmol/L）及び胆汁酸塩排出ポンプ（以下「BSEP」；IC_{50} = 220 µmol/L）を阻害する（表 2.6.5.15b，R&D/16/0380）。排出トランスポーター阻害の決定樹[5,6]に基づいて計算したところ，$I_{gut}/IC_{50} < 10$ 又は $IC_{50} > 0.1 \cdot$ 用量/250 mL（阻害定数［以下「K_i」］に代わり，IC_{50} を用いた）であり，ウパダシチニブは腸管腔内の P-gp 及び BCRP を阻害しないと予測された。また，他の組織部位においても，ウパダシチニブはこれらのトランスポーターを阻害しないと予測された（$IC_{50} > 50 \cdot I_{max,u}$［$K_i$ に代わり，IC_{50} を用いた］）。これらの予測は，ウパダシチニブの定常状態（30 mg 投与）において，併用投与されたロスバスタチン（BCRP の基質）の曝露量が増加しなかったことと一致している（R&D/17/0317）。また，ウパダシチニブは BSEP を *in vitro* で阻害するが，この阻害は臨床的には重要ではないと予測された（$IC_{50} > 50 \cdot I_{max,u}$）。

第 I 相試験における未変化体の尿中排泄率（以下「f_e」）は，広範囲の用量（1–48 mg）にわたって 25%未満であり，腎排泄は主要な消失経路ではないことが示された（総クリアランスの 25%未満）[5]（表 2.6.5.9c，R&D15/0181）。したがって，FDA の医薬品ドラフトガイダンス（2017 年）[5]及び薬物相互作用に関する EMA ガイドライン（2013 年）[6]に基づき，*in vitro* における腎トランスポーターの基質に関する検討は特に実施しなかった。

ウパダシチニブは，有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）3，multidrug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 及び MATE2K をそれぞれ 35 µmol/L，10 µmol/L 及び 10 µmol/L の IC_{50} で阻害するが，OCT2 及び OAT1 を阻害しない（$IC_{50} > 30$ µmol/L）（表 2.6.5.15b，R&D/16/0380）。ウパダシチニブ 30 mg を QD で経口投与したとき，$I_{max,u}/IC_{50} < 0.1$（OCT2，OAT1，OAT3），$I_{max,u}/IC_{50} < 0.02$（MATE1 及び MATE2K），並びに $IC_{50} > 50 \cdot I_{max,u}$（OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2K）であったことから，腎トランスポーターに関する薬物相互作用が生じることはないと予測された[5,6]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット，イヌ及びサルにおけるウパダシチニブの薬物動態プロファイルは，大きな分布容積（1.6–2.6 L/kg），短い血漿中 $t_{1/2}$（1.3–3.1 時間），中等度から高度の血漿クリアランスを特徴とした。バイオアベイラビリティはラット（30.5%）で中等度であり，サル（59.3%）とイヌ（76.8%）ではラットよりも高かった。イヌに絶食下又は非絶食下で溶液製剤を投与したとき，非絶食動物では絶食動物と比べて C_{max} は約 1/3 であり，AUC は約 40%低かった。

マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおける反復経口投与後のウパダシチニブの AUC には，投与 1 日目の値と比較して大きな差はなかった。マウス及びイヌでは，ウパダシチニブの曝露量に明らかな性差は認められなかったが，ラットでは，雌の AUC が雄よりも高かった。検討したすべての動物種において，経口投与量の増加に伴うウパダシチニブの C_{max} 及び AUC の増加は，

用量比を上回った。これは，消失速度の変化によるものではなく，吸収メカニズムに関連すると考えられた。この仮説は，経口投与後の $t_{1/2}$ は用量間で同程度であるのに対して，C_{max} は用量比を超えて増加していることから支持される。

ウパダシチニブの血漿タンパク結合率は低く，薬物濃度が 1 µmol/L のときの f_u は，マウスでは 0.28，ラットでは 0.41，イヌでは 0.69，サルでは 0.47，及びヒトでは 0.48 であった。有色ラットに［^{14}C］ウパダシチニブを経口投与すると，血液脳関門を有する CNS 組織及び眼の水晶体を除く大部分の組織に，薬物由来の放射能が広範に分布した。最も高い放射能濃度は，肝臓，ブドウ膜及び副腎に認められた。投与後 24 時間までに，放射能は大部分の組織でほぼ完全に消失したが，動脈壁，ブドウ膜及び椎間板では，最終測定時点の投与後 192 時間まで測定可能なレベルの放射能が検出された。ブドウ膜に投与後 192 時間まで放射能が検出されたことから，メラニンに対する明らかな親和性が示された。妊娠ラットへの［^{14}C］ウパダシチニブの経口投与では，胎盤，子宮，羊膜嚢，卵巣及び乳腺に放射能が分布し，胎児組織では経口投与後 4 時間まで放射能が検出された。

肝細胞及び市販ヒト組換え薬物代謝酵素（[redacted]）を用いた *in vitro* 代謝試験並びに *in vivo* 代謝試験により，マウス，ラット，イヌ及びヒトにおけるウパダシチニブの生体内変換について検討した。ヒトにおけるウパダシチニブの代謝経路は，1）イミダゾピロロピラジン部分又はエチルピロリジン部分における酸化 / ヒドロキシル化（M1，M2，M10），2）酸化に続くグルクロン酸抱合（M3，M4），3）二次酸化（M6，M8）及び 4）ピラジン部分の酸化に続く開環（M11）であった。ヒトでは，未変化体が循環血漿中の主要成分であり，主代謝物はグルクロン酸抱合体 M4 であることが明らかとなった。代謝物 M4 は第 II 相代謝の抱合体であることから，FDA MIST ガイダンス（2016）[3] 及び ICH M3（R2）ガイドライン[4] に基づき，更なる評価は実施しなかった。M11 はヒト血漿中における微量代謝物であり，検討したすべての非臨床動物種の血漿中でも認められた。マウス，ラット及びイヌを含む非臨床動物種における代謝経路はヒトと同様であり，ヒトで検出されたすべての代謝物が非臨床動物種でも検出された。

ラットでは，ウパダシチニブ及び代謝物は，主として胆汁を介して糞中に排泄され，腎排泄は副次的であった。イヌ及びヒトでは，糞中排泄だけでなく尿排泄も同様に主要な排泄経路であった。ヒトでは，投与量の約 62%が未変体として，残りは代謝物として排泄された。ラットとイヌも同様の排泄パターンを示した。したがって，ラット，イヌ及びヒトにおけるウパダシチニブの消失過程は，主に胆汁 / 糞又は腎排泄によるものであり，肝代謝の寄与は副次的である。

ウパダシチニブは主に CYP3A4 によって代謝される。臨床試験において，ウパダシニチブの曝露量は，ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）との併用投与で約 1.7 倍増加し，リファンピン（強い CYP3A4 誘導薬）の反復投与後では約 60%減少した。*in vitro* で，ウパダシチニブは CYP2C9 及び CYP3A4 を阻害した。しかしながら，基本モデルに従って可逆的阻害の可能性を予測したところ，ウパダシチニブによる CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害は臨床的には重要ではないと考えられた。ウパダシチニブはヒト肝細胞において，CYP3A4，CYP2B6 及び CYP1A2 の mRNA 発現を誘導した。CYP1A2 の mRNA 誘導では用量依存的な増加はわずかであった（陽性

対照の 20%未満）。徐放性製剤を用いたウパダシチニブ 30 mg の反復経口投与との併用で，CYP3A の感受性の高い基質であるミダゾラムの C_{max} 及び AUC にわずかな減少（26%）が認められた。MSPK モデルに基づき検討したところ，ウパダシチニブは臨床では CYP2B6 を誘導しないと予測された。

ウパダシチニブは OATP1B1，1B3 又は OCT1 の基質ではないが，P-gp 及び BCRP の基質である。

ウパダシチニブは，OATP1B1 を阻害するが，OATP1B3 又は OCT1 を阻害しない。ヒトにウパダシチニブ 30 mg を徐放性製剤として QD 投与したときの曝露量から，臨床用量においてウパダシチニブは肝トランスポーターである OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 を阻害しないと予測された。この予測と一致して，ウパダシチニブの定常状態（30 mg の QD 投与）において，併用投与されたロスバスタチン又はアトルバスタチン（いずれも OATP の基質）の曝露量は増加しなかった。

ウパダシチニブは P-gp，BCRP 及び BSEP の阻害薬であるが，臨床では腸管腔内の P-gp 及び BCRP を阻害せず，また，他の組織部位においてもこれらのトランスポーターを阻害しないと予測された。この予測は，ウパダシチニブの定常状態（30 mg の QD 投与）において，併用投与されたロスバスタチン（BCRP の基質）の曝露量が増加しなかったことと一致している。ウパダシチニブは，*in vitro* で BSEP を阻害するが，この阻害は臨床的には重要ではないと予測された。

第 I 相試験では，f_e は広範囲の用量（1–48 mg）で 25%未満であり，腎排泄は主要な消失経路ではないことが示されている（総クリアランスの 25%未満）。徐放性製剤を用いた 30 mg QD 投与時の臨床曝露量から，臨床用量においてウパダシチニブは腎トランスポーターの OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2K を阻害しないと予測された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に示す。

2.6.4.11 参考文献

1. FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.
2. Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res 2007;24:1962-73.
3. FDA. Safety Testing of Drug Metabolites - Guidance for Industry. 2016.
4. Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. M3 (R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Current Step 4 version, dated 11 June 2009.

5. FDA. Guidance for Industry. In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies. 2017.
6. EMA. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2012.

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3a 薬物動態試験：吸収－*In vitro* 透過性 6
2.6.5.3b 薬物動態試験：単回投与後の吸収 7
2.6.5.3c 薬物動態試験：単回投与後の吸収－剤形及び投与量の影響 8
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 10
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 11
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合及び全血中分布 15
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 16
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 21
2.6.5.9a 薬物動態試験：*In vivo* における代謝 22
2.6.5.9b 薬物動態試験：*In vivo* における代謝－血漿中代謝物 23
2.6.5.9c 薬物動態試験：*In vivo* における代謝－排泄物中代謝物 24
2.6.5.10a 薬物動態試験：*In vitro* における代謝 26
2.6.5.10b 薬物動態試験：*In vitro* における代謝－代謝物プロファイリング 28
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 29
2.6.5.12a 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害 30
2.6.5.12b 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 32
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 35
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 37
2.6.5.15a 薬物動態試験：薬物相互作用－トランスポーターの基質としての評価 38
2.6.5.15b 薬物動態試験：薬物相互作用－トランスポーターの阻害 39
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 40

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD No.
Absorption	MDCK-WT cells	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	1293543-memo-19	4.2.2.2-1
	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wild type mice	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/257; 1293543-memo-20	4.2.2.2-2 4.2.2.2-4
	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wild type mice	p.o. (multiple dose)	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0323	4.2.2.2-3
	Sprague-Dawley rats	i.v., p.o.	AbbVie Bioresearch Center, Worcester, MA; AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/257; 1293543-memo-03	4.2.2.2-2 4.2.2.2-5
	Sprague-Dawley rats	p.o. (multiple dose)	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0323	4.2.2.2-3
	Sprague-Dawley rats	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/255	4.2.2.2-6
	New Zealand white rabbits	p.o. (multiple dose)	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0323	4.2.2.2-3
	Beagle dogs	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/257; 1293543-memo-05	4.2.2.2-2 4.2.2.2-8
	Beagle dogs	p.o. (multiple dose)	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0323	4.2.2.2-3
	Cynomolgus monkeys	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/257; 1293543-memo-04	4.2.2.2-2 4.2.2.2-7
	Human (M13-401)	p.o.	[redacted]	M13-401	5.3.3.1-1

Table continues on next page…

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD No.
Distribution	Mouse, rat, dog, monkey, human plasma	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0325	5.3.3.1-1
	Mouse, rat, dog, monkey, human whole blood	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0325	5.3.3.1-1
	Long Evans (pigmented) rats	p.o.	[redacted]	R&D/14/1115	4.2.2.3-2
	Pregnant Sprague-Dawley rats	p.o.	[redacted]	R&D/16/1391	4.2.2.3-3
Metabolism	Mouse, rat, dog, monkey, human hepatocytes; recombinant CYP isoforms	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/256	4.2.2.4-3
	Mouse, rat, dog, monkey, human hepatocytes	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	1293543-memo-06	4.2.2.4-1
	Recombinant CYP and FMO isoforms	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	1293543-memo-09	4.2.2.4-2
	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (Wild-type) Mouse	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0480	4.2.2.4-4
	Sprague-Dawley rats	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/255	4.2.2.2-6
	Lactating Sprague-Dawley rats	p.o.	[redacted] AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/1391; R&D/16/1392	4.2.2.3-3 4.2.2.4-5
	Sprague-Dawley rats and beagle dogs	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1293543-memo-21	4.2.2.4-6
	Beagle dogs	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/0801	4.2.2.4-7
	Human (M13-548)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/0181	4.2.2.4-8

Table continues on next page…

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD No.
Excretion	Sprague-Dawley rats	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/255	4.2.2.2-6
	Lactating Sprague-Dawley rats	p.o.	[redacted]	R&D/16/1391	4.2.2.3-3
	Beagle dogs	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/0801	4.2.2.4-7
	Human (M13-548)	p.o.	[redacted]	R&D/15/0180	4.2.2.5-1
Pharmacokinetic Drug Interactions	Human liver microsomes (inhibition)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0324	4.2.2.6-1
	Human hepatocytes (induction)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/1011	4.2.2.6-2
	Transporter interactions (substrate, inhibition)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0380	4.2.2.6-3
	Drug interactions	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/17/0322	4.2.2.6-4
Other					

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)

Matrix	Analyte	Species	Extraction	Separation	Detection	Linear Range	LLOQ	Report Number	CTD No.
Plasma	A-1293543	Rat, Dog, Monkey	LLE	RP-HPLC	MS/MS	0.0076 to 3.03 µg/mL	~5 ng/mL	1293543-memo-01	4.2.2.1-2
Plasma	A-1293543	Mouse	SA-LLE	RP-HPLC	MS/MS	0.516 ng/mL to 1030 ng/mL	0.516 ng/mL	R&D/15/1224 R&D/17/1214	4.2.2.1-3 4.2.2.1-4
Plasma	A-1293543	Rat	SA-LLE	RP-HPLC	MS/MS	5.03 ng/mL to 1610 ng/mL 0.112 µg/mL to 50.1 µg/mL	5.03 ng/mL 0.112 µg/mL	R&D/14/0336 R&D/17/1280	4.2.2.1-5 4.2.2.1-6
Plasma	A-1293543	Rabbit	SA-LLE	RP-HPLC	MS/MS	3.97 ng/mL to 2030 ng/mL	3.97 ng/mL	R&D/17/0840	4.2.2.1-7
Plasma	A-1293543	Dog	SA-LLE	RP-HPLC	MS/MS	1.28 ng/mL to 2010 ng/mL	1.28 ng/mL	R&D/11/1317 R&D/17/1123	4.2.2.1-8 4.2.2.1-9

LLOQ – lower limit of quantitation

Extraction: LLE: liquid/liquid extraction with organic solvent; SA-LLE: salt assisted liquid-liquid extraction

RP-HPLC – reversed phase high performance liquid chromatography

2.6.5.3a 薬物動態試験：吸収－*In vitro* 透過性

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)
Study No. 1293543-memo-19

Type of Study: *In vitro* permeability

Study: *In vitro* permeability of upadacitinib in MDCK-Wild Type (WT) cells with 10 µM cyclosporine A

Test compound	Concentration	AB P_{app} (× 10^{-6} cm/sec)
Upadacitinib	3 µM	8.1
Quinidine	1 µM	20
Atenolol	1 µM	0.52
Propranolol	1 µM	5.9
Verapamil	1 µM	10
Cimetidine	1 µM	1.1
Metoprolol	1 µM	41

Additional Information: data provided as Mean (n = 2); P_{app} – apparent permeability, AB – Apical to Basolateral

2.6.5.3b 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)

Species		Sprague-Dawley Rat	Beagle Dog	Cynomolgus Monkey	Human
Gender (M/F)		M	M/F	F	M/F
Number of Animals		3, 3	2, 3	6, 6	6
Feeding Condition		fasted	fasted	fasted	fasted
Vehicle/Formulation		(a)/solution	(a)/solution	(a)/solution	capsule
Dosing Route		IV, PO	IV, PO	IV, PO	PO
Dose		3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	12 mg
Sample		plasma	plasma	plasma	plasma
Analyte		A-1293543	A-1293543	A-1293543	A-1293543
Assay		HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK Parameters					
IV:	$t_{1/2}$ (hr)°	3.0	3.1	1.3	
	V_{ss} (L/kg)	2.2 (0.7)	2.6 (1.0)	1.6 (0.4)	
	CL_p (L/hr•kg)	2.0 (0.3)	0.66 (0.22)	1.2 (0.44)	
	$AUC_{0\text{-}inf}$(µg•hr/mL)	1.55 (0.228)	1.61 (0.549)	0.947 (0.296)	
PO:	$t_{1/2}$ (hr)°	5.2	2.8	3.3	12.1
	C_{max} (µg/mL)	0.095 (0.022)	0.349 (0.053)	0.134 (0.055)	0.0829 (0.0121)
	T_{max} (hr)	2.2 (1.4)	1.0 (0.0)	1.9 (0.9)	1.2 (0.4)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•hr/mL)	0.472 (0.184)	1.24 (0.353)	0.562 (0.171)	0.331 (0.0498)
	F (%)	30.5 (11.8)	76.8 (21.9)	59.3 (18.1)	
Study No.		R&D/12/257	R&D/12/257	R&D/12/257	M13-401 Group 4

Additional Information: data provided as Mean (SD); °half-life provided as the harmonic mean.

(a) DMSO: PEG-400 (10:90, by volume) or PEG-400: Tween 20 (70:30, by volume) (0.5–1 mL/kg)

2.6.5.3c 薬物動態試験：単回投与後の吸収－剤形及び投与量の影響

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)

Study No. 1293543-memo-03

Study: Effect of formulation, salt form and dose on the A-1293543 pharmacokinetics Sprague-Dawley rats

Vehicle (composition by volume)	Form	Dose	Vol	M/F	C_{max}	C_{max}/D	T_{max}	$t_{1/2}$	$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC/D	n
Tween 20: PEG400 (30:70)	base	50	2	F	2.21 (1.03)	0.044	1.0 (0.9)	2.4	5.93 (3.83)	0.119	3
Tween 20: PEG400 (30:70; acidified)	base	60	2	F	9.40 (5.05)	0.157	0.6 (0.4)	3.8	28.3 (10.3)	0.472	3
Tween 20: PEG400 (30:70)	base	200	2	F	13.4 (8.79)	0.067	1.5 (0.9)	4.1	63.5 (19.8)	0.318	3
Tween 20: PEG400 (30:70; acidified)	base	250	2	F	29.2 (16.1)	0.117	1.2 (0.8)	1.7	215 (152)	0.862	3
Tween 20: PEG400 (30:70; acidified)	base	300	2	F	33.8 (7.19)	0.113	2.7 (1.2)	5.1	341 (68.0)	1.14	3
0.2% HPMC in water	tartrate	5	2	M	0.235 (0.102)	0.047	0.25 (0.0)	6.8	0.954 (0.406)	0.191	3
0.2% HPMC in water	tartrate	10	2	M	0.618 (0.209)	0.062	3.2 (5.1)	3.3	2.13 (1.90)	0.213	3
0.2% HPMC in water	tartrate	25	2	M	1.84 (0.521)	0.074	0.75 (0.43)	3.8	5.79 (2.72)	0.231	3
0.2% HPMC in water	tartrate	50	2	M	3.53 (0.685)	0.071	0.5 (0.0)	3.6	10.7 (3.98)	0.215	3

Mean (SD); A-1293543 dose in mg base/kg; Vol (dose volume in mL/kg); C_{max} (µg/mL); C_{max}/D (µg/mL per mg/kg); T_{max} (hr); $t_{1/2}$ (hr; harmonic mean); $AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•hr/mL); AUC/D (µg•hr/mL per mg/kg); plasma concentrations of A-1293543 determined by HPLC-MS/MS

Form: free base (base) vs. tartrate co-crystal (tartrate)

2.6.5.3c 薬物動態試験：単回投与後の吸収－剤形及び投与量の影響（続き）

Test Article: Upadacitinib (A-1293543; ABT-494)

Study No. 1293543-memo-05

Study: Effect of formulation, food, dose and dose volume on the A-1293543 pharmacokinetics in beagle dogs

Formulation	Food	Dose	Vol	C_{max}	C_{max}/D	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC	AUC/D	F	n
DMSO: PEG-400 (10:90)	N	1	0.5	0.349 (0.053)	0.349	1.0 (0.0)	2.8	1.24 (0.354)	1.24	76.8 (21.9)	3
PEG-400: Tween 20 (70:30; acidified)	N	1	2	0.209 (0.022)	0.209	1.7 (0.6)	4.8	0.870 (0.190)	0.870	53.9 (11.8)	3
PEG-400: Tween 20 (70:30; acidified)	N	5	2	1.53 (0.158)	0.305	1.5 (0.0)	3.7	5.31 (0.975)	1.06	65.8 (12.1)	3
PEG-400: Tween 20 (70:30; acidified)	**Y**	5	2	0.504 (0.152)	0.101	2.8 (1.3)	5.0	3.23 (0.577)	0.646	40.0 (7.1)	3
0.2% HPMC§	**Y**	0.1	1	0.0071 (0.0032)	0.071	2.5 (1.3)	3.1	0.061 (0.038)	0.607	37.6 (23.7)	3
0.2% HPMC§	**Y**	0.5	1	0.069 (0.030)	0.138	1.0 (0.0)	2.9	0.264 (0.005)	0.528	32.7 (0.6)	3
0.2% HPMC§	N	1.5	1	0.540 (0.089)	0.360	0.8 (0.6)	3.1	1.72 (0.613)	1.15	71.1 (25.3)	3

Data provided as Mean (SD); Dose (mg base/kg); Vol – dose volume in mL/kg; C_{max} (µg/mL); C_{max}/D (µg/mL per mg/kg); T_{max} (hr); $t_{1/2}$ (hr; harmonic mean); AUC (µg•hr/mL); AUC/D (µg•hr/mL per mg/kg); HPMC – hydroxypropylmethylcellulose; § tartrate co-crystal

All formulations administered as solutions; the solutions were placed in a capsule prior to dosing

Food: dose administered to fasted animals (N) or to dogs provided food ~30 minutes prior to dosing (Y)