2.6.4 薬物動態試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 分析法 5
3 吸収 5
3.1 吸収，バイオアベイラビリティ，薬物動態 5
3.2 トキシコキネティクス 6
4 分布 10
5 代謝（動物間の比較） 10
6 排泄 11
7 薬物動態学的薬物相互作用 12
7.1 インダカテロール，及び MF の阻害又は誘導作用 12
7.2 インダカテロール，及び MF に対する相互作用 13
7.3 インダカテロール，及び MF 間の相互作用 14
8 その他の薬物動態試験 14
9 考察及び結論 14
10 参考文献 15

表 一 覧

Table 1-1 TK 試験一覧 4
Table 3-1 QMF149 を雌雄ラットに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄ラットの血清中インダカテロールの TK パラメータ 8
Table 3-2 QMF149 を雌雄ラットに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄ラットの血漿中 MF の TK パラメータ 8
Table 3-3 QMF149 を雌雄イヌに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄イヌの血清中インダカテロールの TK パラメータ 9
Table 3-4 QMF149 を雌雄イヌに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄イヌの血漿中 MF の TK パラメータ 9

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUC	the area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	the area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve from time zero to time 't'	0 時間から投与後時間 t までの血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
Cgut	concentration in the gut lumen	消化管腔内濃度
Cmax	maximum drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cmax,ss	maximum drug plasma (serum/blood) concentration at steady state	定常状態における最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
Fa	fraction absorbed	吸収率
Fabs	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FDC	fixed dose combination	固定用量配合剤
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
Ki	inhibition constant	阻害定数
LABA	long-acting berta-2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
T1/2	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

1 まとめ

QMF149 は，長時間作用性 β_2 刺激薬（long-acting berta-2 agonist，LABA）であるインダカテロール酢酸塩，及び吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）の固定用量配合剤（fixed dose combination，FDC）であり，維持療法として成人喘息患者に 1 日 1 回吸入投与する。

QMF149 は，単容量型ドライパウダー吸入器である Concept1 で投与される乳糖混合吸入粉末カプセルとして製剤化されている。

QMF149 の個々の成分であるインダカテロール（マレイン酸塩），及び MF は，単剤療法又は併用療法として本邦で使用されている。なお，インダカテロール及び MF の動物における薬物動態試験成績については，単剤及び配合剤での承認申請時に提出済みである。また，MF の非臨床の薬物動態評価はアズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入，200 µg 60 吸入申請時に MSD 株式会社によって実施されており，同社との契約によって当該資料の使用を許諾されている。

健康被験者を対象とした薬物間相互作用試験（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験）において，配合剤である QMF149 投与時の各成分の曝露量は，各成分を単剤投与時の曝露量と同等であることが示された。インダカテロール，及び MF は，代謝過程において相互作用（誘導又は阻害）はなく，能動輸送系においても相互作用を示さないと考えられる。

インダカテロール，及び MF の薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び代謝については，非臨床及び臨床において検討されている。以下の項に示した非臨床試験結果は，単剤又は配合剤の承認申請時に提出した試験報告書及び文献から引用したものである。今回実施した QMF149 の TK 試験の一覧をTable 1-1に示す。

Table 1-1 TK 試験一覧

動物種，系統	性別	試験の種類	QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）目標投与量（µg/kg/日）[a]	投与経路	投与期間	報告書番号
ラット，Sprague-Dawley	雌雄	反復投与毒性試験	120 /30，240 / 60，480 / 120，30 / 120，480 / 0，0 / 120，0 / 0	吸入	1 日 1 回，13 週間	SN 04146
イヌ，Beagle	雌雄	反復投与毒性試験	100 / 25，200 / 50，400 / 100，25 / 100，400 / 0，0 / 100，0 / 0	吸入	1 日 1 回，13 週間	SN 04147

a：インダカテロールの用量は遊離塩基として表示

Source：4.2.3.2-1-SN 04146，4.2.3.2-2-SN 04147

QMF149 を，ラット及びイヌに反復吸入投与した毒性試験において，血漿又は血清中インダカテロール及び MF を測定し，TK を検討した。いずれの種においてもインダカテロールと MF の曝露量は用量の増加に伴い増大した。また，反復投与により曝露量は経時的に増大し，性差はみられなかった。インダカテロール（Table 2.6.7.7A-SN 04146，Table 2.6.7.7B-SN 04147）及び MF

（Table 2.6.7.7A-SN 04146，Table 2.6.7.7B-SN 04147）を併用投与したときの TK パラメータは，単剤投与時のそれぞれの TK パラメータと同様であった。

2 分析法

動物及びヒトの血漿又は血清中のインダカテロール濃度は，液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）を用いてバリデートされた分析法により測定した。ヒト血漿中の定量下限（lower limit of quantification，LLOQ）は，臨床試験を通して，インダカテロールで 10 pg/mL 以下であった（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 1.4 項）。ラット及びイヌの血清中インダカテロールの LLOQ は，それぞれ 0.2 ng/mL 以下及び 0.1 ng/mL 以下であった。TK 試験及び臨床試験において，動物及びヒトの血漿又は血清中のインダカテロールの安定性に問題はなかった。

総放射能は液体シンチレーション及び定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。血漿及び排泄物中の代謝物パターンを，オンライン又はオフライン放射能測定器と組み合わせた高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography，HPLC）により分析した。代謝物構造解析は，液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）及び核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance，NMR）分光法を用いて実施した。

MF 単剤吸入剤の臨床開発では，MF の血漿中濃度は LC-MS を用いて LLOQ 50 pg/mL で測定されている（Affrime et al. 2000）。QMF149 の臨床試験において，MF の血漿中濃度は，より感度の高い LC-MS/MS を用いて LLOQ 0.250 pg/mL で測定した（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 1.4 項）。QMF149 の TK 試験におけるラット及びイヌの血漿中 MF の LLOQ は，いずれも 10 pg/mL であった。

3 吸収

3.1 吸収，バイオアベイラビリティ，薬物動態

インダカテロール

インダカテロールは検討したすべての動物種及びヒトにおいて経口投与後，最高血漿中薬物濃度到達時間（time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration，Tmax）0.5～2 時間で速やかに吸収された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-3.2.1 項-Table 3-2）。放射能データに基づく吸収率（fraction absorbed，Fa）は，経口投与においてラットで 20%～34%，マウスで 53%～58%，及びイヌで 72%であった。気管内投与においては，ラットで 78%～90%と明らかに高い値を示した。一方，経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（absolute bioavailability，Fabs）は，マウスで 1%，ラットで 0%（検出されず）と極めて低く，イヌでは 33%であったことから，経口投与ではイヌで約 54%，げっ歯類で 99%～100%の初回通過効果を受けることが示唆された。また，気管内投与時のバイオアベイラビリティはラット

で高く，肺からの吸収率と類似していたことから，肺吸収過程における初回通過効果はほとんどないことが示唆された。ラット及びイヌにおいて，吸入投与時のバイオアベイラビリティは，それぞれ約 12%及び 14%と推定された。

MF

ヒトにおいてアズマネックス（MF 市販製剤）の吸入器であるツイストヘラーと Concept1 で Fabs は同様で 10%未満と考えられる（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 3.1.2 項）。

3.2 トキシコキネティクス

QMF149 の非臨床安全性評価は，単剤開発時に実施された毒性プログラムに基づき行うとともに，QMF149 についての，毒性試験も実施した。ラット単回投与 PK 試験及びイヌ 4 週間毒性試験を吸入投与により実施し，インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の TK 及び毒性プロファイルを比較した。これらの試験の TK データを以下に要約する。

インダカテロール酢酸塩

QMF149 はインダカテロール酢酸塩を含有しており，これは承認済みのインダカテロールマレイン酸塩とは塩が異なる。吸入投与によるイヌ 4 週間毒性試験の結果を用いてインダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩の全身曝露を比較し，既存のインダカテロールマレイン酸塩の毒性データが利用可能であるかを検討した（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 8.2 項）。投与量 0.3 mg/kg での全身曝露量をインダカテロールの酢酸塩とマレイン酸塩で比較したところ，明らかな差は認められなかった（Table 2.6.7.17B-0970554）。

さらに塩の違いによる影響を検討するため，ラットに単回吸入投与したときの PK 試験も実施した（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 8.1 項）。その結果，同じ投与量での全身曝露量について，インダカテロールの酢酸塩とマレイン酸塩の間に明らかな差は認められなかった。また，肺組織中濃度についても明らかな差は認められなかった（Table 2.6.7.17A-0970557）。

喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩の比較試験においても同程度の全身曝露が確認された（5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験，「2.7.2 臨床薬理の概要」の 3.1.4.2 項）。

QMF149

インダカテロールマレイン酸塩と MF の TK について，ラット（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 3.1 項）及びイヌ（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 3.2 項）の 13 週間吸入投与毒性試験において，単剤投与又は異なる用量比で併用投与して評価した。

ラット 13 週間反復吸入投与毒性試験

QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）群として，4:1 比の低用量（120/30 µg/kg/日），中用量（240/60 µg/kg/日），高用量（480/120 µg/kg/日），及び 1:4 比の 30/120 µg/kg/日，単独群

としてインダカテロール 480 µg/kg/日及び MF 120 µg/kg/日の用量で，フローパスト型チャンバーを用いて雌雄ラットに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与し，血漿又は血清中薬物濃度を測定した。投与 1 日目及び 64 日目のインダカテロールの TK パラメータをTable 3-1に，MF の TK パラメータをTable 3-2に示す。

Table 3-1 QMF149 を雌雄ラットに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄ラットの血清中インダカテロールの TK パラメータ

試験日	目標投与量 QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）(μg/kg)	Tmax (h)		Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng•h/mL)		用量補正値 (1 μg/kg) AUC0-24h (ng•h/mL)/(μg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目	120 / 30	1.10	1.07	4.60	3.22	13.4	26.2	0.0833	0.203
	240 / 60	1.07	1.07	9.65	9.49	31.6	28.1	0.0725	0.0706
	480 / 120	1.07	1.08	21.1	14.9	54.4	45.2	0.0796	0.0561
	30 / 120	1.12	1.09	0.767	0.577	2.45	2.35	0.0912	0.0277
	480 / 0	1.07	1.07	11.8	13.1	30.3	31.1	0.0679	0.0580
64 日目	120 / 30	1.11	1.08	4.72	8.32	18.0	19.9	0.186	0.141
	240 / 60	1.07	1.12	10.9	16.9	34.7	41.1	0.169	0.145
	480 / 120	1.08	1.11	21.3	27.3	68.6	74.0	0.135	0.129
	30 / 120	1.07	1.07	1.14	1.94	4.62	6.05	0.152	0.178
	480 / 0	1.10	1.09	10.5	15.0	27.2	32.5	0.135	0.123

TK パラメータは，各時点雌雄各 3 例の平均濃度より算出

Source：Table 2.6.7.7A-SN 04146，4.2.3.2-1-SN 04146-Appendix 5

Table 3-2 QMF149 を雌雄ラットに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄ラットの血漿中 MF の TK パラメータ

試験日	目標投与量 QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）(μg/kg)	Tmax (h)		Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng•h/mL)		用量補正値 (1 μg/kg) AUC0-24h (ng•h/mL)/(μg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目	120 / 30	1.50	1.11	1.61	3.86	9.05	18.5	0.333	0.305
	240 / 60	1.09	1.50	4.54	5.13	18.9	16.6	0.241	0.163
	480 / 120	1.07	1.07	8.36	10.6	37.6	36.2	0.233	0.191
	30 / 120	1.09	1.50	4.28	5.87	22.2	25.2	0.169	0.139
	0 / 120	1.07	1.17	11.1	11.0	40.1	49.4	0.279	0.253
64 日目	120 / 30	1.09	1.10	3.18	4.37	15.5	13.6	0.516	0.516
	240 / 60	1.08	1.09	5.93	8.54	22.9	23.1	0.481	0.517
	480 / 120	1.50	1.50	10.5	14.0	52.6	40.5	0.495	0.345
	30 / 120	1.50	1.50	11.6	12.9	60.9	60.1	0.572	0.345
	0 / 120	1.09	1.09	12.7	12.6	53.4	36.4	0.557	0.379

TK パラメータは，各時点雌雄各 3 例の平均濃度より算出

Source： Table 2.6.7.7A-SN 04146，4.2.3.2-1-SN 04146-Appendix 5

イヌ 13 週間反復吸入投与毒性試験

QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）群として，4:1 比の低用量（100/25 μg/kg/日），中用量（200/50 μg/kg/日），高用量（400/100 μg/kg/日），及び 1:4 比の 25/100 μg/kg/日，また，

単独群としてインダカテロール 400 µg/kg/日及び MF 100 µg/kg/日の用量でフェイスマスクを用いて雌雄イヌに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与し，血漿又は血清中薬物濃度を測定した。投与 1 日目及び 57 日目のインダカテロールの TK パラメータをTable 3-3に，MF の TK パラメータをTable 3-4に示す。

Table 3-3　QMF149 を雌雄イヌに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄イヌの血清中インダカテロールの TK パラメータ

試験日	目標投与量 QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）(µg/kg)	Tmax (h)		Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng•h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目	100 / 25	0.68	0.71	3.50	3.12	24.1	17.1
	200 / 50	0.66	0.67	7.14	6.25	34.0	40.6
	400 / 100	0.76	0.68	15.2	15.0	102	80.4
	25 / 100	0.68	0.66	0.49	0.53	2.82	4.41
	400 / 0	0.66	0.70	8.82	18.2	39.8	86.9
57 日目	100 / 25	0.52	0.55	2.26	1.81	13.5	14.3
	200 / 50	0.52	0.52	5.65	4.12	33.7	21.0
	400 / 100	0.52	0.52	9.84	10.5	63.1	65.3
	25 / 100	0.52	0.52	0.534	0.492	3.88	2.03
	400 / 0	0.52	1.62	5.82	2.11	39.8	23.2

平均値のデータ（n = 3 又は 4）

Source：Table 2.6.7.7B -SN 04147，4.2.3.2-2-SN 04147-Appendix 6-Table 7, 8

Table 3-4　QMF149 を雌雄イヌに 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与したときの雌雄イヌの血漿中 MF の TK パラメータ

試験日	目標投与用量 QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）(µg/kg)	Tmax (h)		Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng•h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目	100 / 25	0.68	0.71	0.361	0.359	1.44	1.04
	200 / 50	0.63	NA	0.621	NA	2.64	NA
	400 / 100	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	25 / 100	NA	0.66	NA	0.932	NA	3.43
	0 / 100	0.65	1.12	0.889	0.965	3.67	4.34
57 日目	100 / 25	0.52	0.55	0.277	0.176	1.23	0.776
	200 / 50	0.52	0.52	0.612	0.365	1.95	1.36
	400 / 100	0.52	0.52	1.15	1.18	4.12	5.15
	25 / 100	1.02	0.52	0.618	0.439	2.78	3.22
	0 / 100	0.52	0.52	0.582	1.33	2.96	6.27

平均値のデータ（n = 3 又は 4），NA：該当なし

Source：Table 2.6.7.7B-SN 04147，4.2.3.2-2-SN 04147-Appendix 6-Table 3, 4

いずれの動物種においても，インダカテロール及び MF の曝露量は用量の増加に伴い増大し，反復投与により経時的に増加した。曝露量に性差は認められなかった。インダカテロール（Table 2.6.7.7A-SN 04146，Table 2.6.7.7B-SN 04147）及び MF（Table 2.6.7.7A-SN 04146，Table 2.6.7.7B-SN 04147）を併用投与したときの TK パラメータは，単剤投与したときと同様であった。

4 分布

インダカテロール

インダカテロールの血漿蛋白結合率はラット，イヌのいずれの動物種及びヒトで高く，90.6%～96.2%であった。血球移行の割合はラットで 68.8%～74.2%，イヌで 52.5%～60.8%，及びヒトで 49.9%～58.4%であった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-4.1 項）。

定常状態における分布容積（distribution volume at steady state，Vss）は概して高く（マウスで 34 L/kg，ラットで 26 L/kg，及びイヌで 13 L/kg），ウサギでやや低かった（5.3 L/kg）。[^{3}H]インダカテロールをラットに投与したときの放射能は，脳，脊髄，及び精巣を除き，多くの組織に広範に分布した（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-4.2 項）。

インダカテロール及びその代謝物は妊娠ラットの胎盤を通過し，授乳ラットの乳汁中に速やかに移行した（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-4.3 項，2.6.4-5.3.4 項）。

MF

In vitro 試験において，ヒト血漿蛋白結合率は 99.0%～99.5%であった。

ヒトにおいて静脈内投与後の分布容積（Vss）は 152 L であった。MF は授乳ラットの乳汁中に移行した。

5 代謝（動物間の比較）

インダカテロール

インダカテロールの代謝について，マウス，ラット，イヌ，及びヒトの肝ミクロソーム又は肝スライスを用いた *in vitro* 試験，並びにマウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びヒトに静脈内，経口，又は気管内投与したときの *in vivo* 試験で検討した。その結果，水酸化，O-及び N-グルクロン酸抱合，並びに C-及び N-脱アルキル化反応が認められた（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.1 項）。ヒト肺ミクロソーム及びヒト肺スライスとのインキュベーションでは，明らかな代謝反応は認められなかった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.1 項）。

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びヒトにインダカテロールを経口，静脈内，又は気管内投与（ラットのみ）したときの血漿及び排泄物中には，未変化体及び水酸化体又はグルクロン酸抱合体が最も多く認められた。無処置ラットに静脈内投与したときの糞中に排泄された代謝物はい

ずれも投与量の 2.1%以下であったが，胆管カニュレーション処置ラットでは，投与量の 0.5%が未変化体として，68%がグルクロン酸抱合体として胆汁排泄された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.5-Table 2.6.5.9D）。

これらの結果に基づき，インダカテロールの代謝を以下に示す。

- ヒトにおいて，吸入されたインダカテロールは肺代謝を受けず吸収されると考えられる。
- いずれの動物種においても，吸収されたインダカテロールは，肝臓で水酸化体及びグルクロン酸抱合体に代謝され，その後，能動輸送系［多剤耐性関連蛋白質（multidrug resistance associated protein，MRP）2 を介すると思われる］により胆汁中へ排泄されると考えられる。さらに消化管内で腸内細菌による加水分解を受け，未変化体へ変換されると考えられる。
- 少なくともラットにおいては，肝臓での代謝がインダカテロールの主要な消失経路である。

MF

健康成人に[^{3}H]MF 1 mg を単回吸入投与したところ，MF の大部分が代謝された（Affrime et al. 2000）。MF は主に肝臓で代謝され，少なくとも一部はチトクローム P450（cytochrome P450，CYP）3A4 によって代謝される（McCormack and Plosker 2006）。

代謝経路には，MF の酵素による開裂（モメタゾンを生成），並びに MF 及びモメタゾンの C-6 及び C-21 における水酸化が認められた（Derendorf et al. 2002）。MF は，ヒト肺ホモジネートの S9 画分において *in vitro* でほとんど代謝されなかった（Sahasranaman et al. 2006）。

6 排泄

インダカテロール

ヒトに[^{14}C]インダカテロールを経口投与後の放射能は主に糞中に排泄され，投与後 312 時間までに投与量の 85.3%を占めた（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-6.1 項-Table 6-1）。放射能の尿中排泄は投与量の 9.7%であり，尿糞合わせて 95.0%と高い回収率を示した。尿中に未変化体が少量（投与量の 0.34%）認められたが，糞中には多く（投与量の 54.4%）認められた。投与経路にかかわらず，ヒトと同様に，検討したすべての動物種（マウス，ラット，イヌ，及びウサギ）で糞中排泄が主要な排泄経路であった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-6.1 項-Table 6-1）。静脈内投与では，未変化体が尿及び糞中に排泄された（マウスで 38.0%，イヌで 40.4%，ウサギで 58.3%，及びラットで 59.7%）。いずれの動物種でも，尿中の未変化体は投与量の 2%未満であり，インダカテロールの主要な排泄経路は糞中排泄であることが示された。ラットでは，静脈内投与後 24 時間以内に胆汁中に投与量の 68%がグルクロン酸抱合体として排泄された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.3.3 項-Table 5-3）。

静脈内投与後のインダカテロールの T1/2 は，マウスで 5.7 時間，ラットで 7.9 時間，ウサギで 10.9 時間，及びイヌで 20 時間であった。ラットに気管内投与したときの T1/2（8.1 時間）は，静脈内投与したときと同様であった。

健康被験者にインダカテロールを 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの，定常状態時の累積係数より求めた有効半減期は，39.8～49.1 時間であった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.7.2-3.1.4 項）。

静脈内投与後のインダカテロールのクリアランスは，マウス（9.4 L/h/kg）及びラット（3.7 L/h/kg）で高く，ウサギ（1.3 L/h/kg）及びイヌ（1.0 L/h/kg）で中程度であった。

MF

健康被験者にツイストヘラーを用いて[^{14}C]MF を投与したとき，投与量の 74%が糞中に排泄され，その大部分は嚥下された薬物由来であった。尿中排泄率は投与量の 8%であり，呼気中排泄率は 0%～14%であった（Affrime et al. 2000）。

健康被験者に静脈内投与したときの MF の T1/2 は 4.45 時間であり，クリアランスは 53.5 L/h であった（Affrime et al. 2000）。

QMF149 の試験（5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験）において，ツイストヘラー又は Concept1 を用いたときの吸入投与後の T1/2 は同様であった（平均 T1/2：11.5～13.2 時間）。

7 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 インダカテロール，及び MF の阻害又は誘導作用

ヒトにおいて，反復吸入時の最高用量（インダカテロール 150 µg，及び MF 320 µg）を反復吸入したときの定常状態における最高血漿中薬物濃度（maximum drug plasma concentration at steady state，Cmax,ss）は，それぞれ約 1.0 nM，及び約 0.4 nM であった（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験）。投与されたインダカテロールの 73%が嚥下されたと仮定すると（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.7.6-QAB149A2106 試験），インダカテロールの消化管腔内濃度（concentration in the gut lumen，Cgut）は約 0.8 µM と推定された。MF については，Concept1 によって吸入投与された量の 60%が嚥下されたと仮定すると，Cgut は約 0.8 µM と推定された。

In vitro 阻害試験において，インダカテロールは，代謝酵素 CYP1A2，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，及び CYP3A4/5 を阻害する可能性は低いことが示唆された。また，トランスポーターである有機アニオントランスポーター（organic anion transporter，OAT）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（organic cation transporter，OCT）1，OCT2，有機アニオントランスポーターポリペプチド（organic anion transporting polypeptide，OATP）1B1，OATP1B3，多剤・毒性化合物排出（multidrug and toxin extrusion，MATE）1，及び MATE2-K についても阻害する可能性はほとんどないことが示唆された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7 項， 1.13.1-2-ウルティブロ吸入用カプセル CTD 2.6.4-7 項）。上記試験におい

て算出された 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration，IC50）又は阻害定数（inhibition constant，Ki）は，いずれも申請用量の Cmax,ss より顕著に高い値を示した。さらに，P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）の *in vitro* 阻害試験でインダカテロールは阻害作用を示さなかった。また，MRP2 及び乳癌耐性蛋白質（breast cancer resistance protein，BCRP）の *in vitro* 阻害試験において，阻害作用を示さなかった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7.2 項）。以上の結果から，インダカテロールは，主要な CYP 代謝酵素によって主に消失する薬物，又は，トランスポーターによって吸収又は体内動態が影響を受けている薬物のクリアランスを変化させる可能性は低いと考えられる。

インダカテロールについて，ヒト初代肝細胞における肝酵素［CYP1A1，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4，CYP3A5，ウリジン 5'-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ（uridine diphosphate-glucuronosyltransferase，UGT）1A1］及び MRP2 の誘導能を検討した。その結果，検討した試験において，いずれの化合物も誘導能を示さなかった。また，インダカテロールは P-gp の誘導能も認められなかった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7.1 項，7.2 項）。

MF の CYP2C8，CYP2B6，OATP1B1，OATP1B3，及び P-gp に対する阻害作用を検討した（Walksy et al. 2005，Walsky et al. 2006，De Bruyn et al. 2013，Winter et al. 2008）。算出した IC50 値は 0.30～6.0 µM であり，MF の臨床における血漿中非結合型濃度と比較すると阻害作用が生じる可能性はほとんどないと考えられた（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験）。

インダカテロール，及び／又は MF の *in vivo* での自己誘導能については，動物に反復投与したときの TK データ，及びヒトに反復投与したときの PK データからないことが確認されている（「2.7.2 臨床薬理の概要」の 3.2 項）。

7.2 インダカテロール，及び MF に対する相互作用

ヒトにおいてインダカテロールは主に代謝後に糞中へ排泄されると考えられる（5 項及び6 項参照）。また，CYP3A4 及び UGT1A1 が主な代謝酵素と考えられる（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.2 項，CTD 2.7.2-3.1.3 項）。インダカテロールは P-gp の基質と考えられる（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7.2 項）。臨床試験において，CYP3A4 及び P-gp の阻害剤であるケトコナゾール，エリスロマイシン，又はベラパミルの併用投与により，インダカテロールの AUC は 1.35～2.00 倍増加した（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.7.2-3.3.2 項）。

MF の吸入投与後の血漿中濃度は非常に低く，臨床的に問題となる薬物間相互作用は生じないと考えられる。MF は CYP3A4 の基質であり，強力な CYP3A4 阻害薬（たとえば，ケトコナゾール）を併用すると，MF の曝露量が増加する可能性がある。しかしながら，CYP3A4 阻害剤存在下での MF の曝露量の増加の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられる。

7.3 インダカテロール，及び MF 間の相互作用

インダカテロール，及び MF は，いずれも臨床的に問題となるような阻害又は誘導作用を有しておらず，同時に投与しても互いに影響しないと考えられる（7.1 項及び7.2 項参照）。ヒトにおいて，インダカテロール，及び MF の定常状態における PK は，単剤投与時と併用投与時で同様であったことから，2 剤の間での相互作用はないことが示された（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験，「2.7.2 臨床薬理の概要」の 3.2 項）。

8 その他の薬物動態試験

該当なし。

9 考察及び結論

インダカテロール，及び MF の PK 及び体内分布について，動物及びヒトの *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で検討した。

インダカテロール，及び MF は，代謝経路において相互作用（誘導又は阻害）の可能性はなく，能動輸送系を共有していないと考えられる。

ラット及びイヌに QMF149 を吸入投与したとき，インダカテロール，又は MF の曝露量は用量の増加に伴い増大し，性差は認められなかった。2 剤を併用投与したときの各薬物の TK パラメータは，単剤で投与したときと同様であった。QMF149 を用いた 13 週間投与 TK 試験では，インダカテロールと MF との間に相互作用は認められなかった。

ラットにインダカテロールの酢酸塩又はマレイン酸塩を吸入投与したときのインダカテロールの全身又は肺組織曝露に明らかな違いは認められなかった。同様に，イヌに反復吸入投与したときのインダカテロールの全身曝露にも明らかな違いは認められなかった。

妊娠ラットにおいて，インダカテロール及びその代謝物，並びに MF の胎盤通過性が認められた。これら 3 つの化合物はいずれも授乳ラットの乳汁中に移行した。

インダカテロールは主に代謝後に胆汁中へ排泄されると考えられる。インダカテロールの主要代謝経路は，水酸化，O-及び N-グルクロン酸抱合，並びに C-及び N-脱アルキル化であった。MF は，主に肝臓で代謝され，一部は CYP3A4 により代謝された。代謝経路として，フランカルボン酸エステルの酵素による開裂（モメタゾンを生成），並びに MF 及びモメタゾンの C-6 及び C-21 の水酸化が認められた。

QMF149 をヒトに反復吸入投与したとき，インダカテロール，及び MF 間で相互作用は認められなかった（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験）。インダカテロール又は MF の代謝に関与する CYP3A4 の阻害剤，あるいはインダカテロールの体内動態に影響を及ぼす P-gp 阻害剤を除き，QMF149 と併用する薬剤との薬物間相互作用の可能性は極めて低いと考えられる。

10 参考文献

Affrime MB, Cuss F, Padhi D, et al. (2000) Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol; 40(11):1227-36. (available upon request)

De Bruyn T, van Westen GJ, Ijzerman AP, et al. (2013) Structure-based identification of OATP1B1/3 inhibitors. Mol Pharmacol; 83:1257-67. (available upon request)

Derendorf H, Daley-Yates PT, Pierre LN et al. (2002) Bioavailability and metabolism of mometasone furoate: Pharmacology versus methodology. J Clin Pharmacol; 42:383-7. (available upon request)

McCormack PL and Plosker GL (2006) Inhaled mometasone furoate: A review of its use in persistent asthma in adults and adolescents. Drugs; 66:1151-68. (available upon request)

Sahasranaman S, Issar M, Hochhaus G (2006) Metabolism of mometasone furoate and biological activity of the metabolites. Drug Metab Dispos; 34:225-33. (available upon request)

Walsky RL, Gaman EA, Obach RS (2005) Evaluation of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. J Clin Pharmacol; 45:68-78. (available upon request)

Walsky RL, Astuccio AV, Obach RS (2006) Evaluation of 227 drugs for *in vitro* inhibition of cytochrome P450 2B6. J Clin Pharmacol; 46:1426-38. (available upon request)

Winter SS, Lovato DM, Khawaja HM et al. (2008) High-throughput screening for daunorubicin-mediated drug resistance identifies mometasone furoate as a novel ABCB1-reversal agent. J Biomol Screen; 13:185-93. (available upon request)

2.6.5 薬物動態試験概要表

目　次

目　次 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧 3
2.6.5.2　薬物動態試験：分析方法 4
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 5
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 6
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 7
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 8
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠動物における試験 9
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 10
2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* における代謝 11
2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro* における代謝 12
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 13
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 14
2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄 15
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄 16
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 17
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 18

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

該当試験なし。

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

該当試験なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

該当試験なし。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当試験なし

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当試験なし。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当試験なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験

該当試験なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当試験なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝

該当試験なし。

2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝

該当試験なし。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当試験なし。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当試験なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

該当試験なし。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当試験なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当試験なし。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当試験なし。