リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

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

興和株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.2.1 ピタバスタチン 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.3.1 ピタバスタチン 4
2.6.4.3.2 エゼチミブ 5
2.6.4.4 分布 5
2.6.4.4.1 ピタバスタチン 5
2.6.4.4.2 エゼチミブ 5
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 5
2.6.4.5.1 ピタバスタチン 5
2.6.4.5.2 エゼチミブ 6
2.6.4.6 排泄 6
2.6.4.6.1 ピタバスタチン 6
2.6.4.6.2 エゼチミブ 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.7.1 ピタバスタチン 7
2.6.4.7.2 エゼチミブ 7
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 8
2.6.4.8.1 ピタバスタチン 8
2.6.4.9 考察及び結論 8
2.6.4.10 図表 8
2.6.4.11 参考文献 8

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BA	Bioavailability	生物学的利用率
cMOAT	Canalicular multispecific organic anion transporter	胆管側膜有機アニオン輸送担体
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Km	Michaelis-Menten constant	ミカエリス-メンテン定数
LC-APCI-MS	Liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-大気圧化学イオン化質量分析
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ配合錠（以下、本剤）の有効成分であるピタバスタチンカルシウム水和物（以下、ピタバスタチン）及びエゼチミブは、単剤の非臨床の吸収、分布、代謝及び排泄について既に評価され、それぞれ承認されている（ピタバスタチン：平成 15 年 7 月 17 日承認取得、エゼチミブ：平成 19 年 4 月 18 日承認取得）。

評価済みの *in vitro*・*in vivo* の非臨床薬物動態試験結果から、両薬物間で相互作用が起こる可能性は低いことが推察された。実際、エゼチミブの承認申請時に評価されたピタバスチタンとの臨床薬物相互作用試験及び海外で実施されたピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用を検討する臨床試験（JW-PTZ-101 試験）では、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった [1)]。これらのことから、ピタバスタチン及びエゼチミブ単剤の非臨床薬物動態試験のデータは、本剤の承認申請に用いることができると考え、本剤の開発において新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

ピタバスタチン及びエゼチミブの非臨床での薬物動態プロファイルは、医薬品インタビューフォーム及び公表論文等に基づいて以下に記載する。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ピタバスタチン

生体試料中のピタバスタチン及びラクトン体は、メチル-*tert*-ブチルエーテルを用いて抽出した後、ピタバスタチンをメチルエステル誘導体に変換し、ラクトン体と共にカラムスイッチング HPLC 法により定量した。同様に、8-水酸化体（M-13）以外の代謝物は抽出後、メチルエステル誘導体とし、カラムスイッチング HPLC 法により、M-13 は抽出後、メチルエステル誘導体とし、LC-APCI-MS で定量した [2)]。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ピタバスタチン

ラット及びイヌにピタバスタチンカルシウムを単回静脈内投与（1 及び 0.1 mg/kg）又は単回経口投与（0.3～3 mg/kg 及び 0.1～1 mg/kg）したときの AUC から算出した BA は、ラットで 31～91%、イヌで 58～88%であった [3)]。

雄ラットにて作製した *in situ* 消化管ループを用いて検討したところ、ピタバスタチンの主たる吸収部位は十二指腸（投与後 0.5 及び 1 時間の吸収率：60.3～65.9%）及び大腸（34.4～51.6%）であることが示唆された。回腸（21.3～23.1%）からの吸収も認められたが、胃（8.6～14.4%）からの吸収は他の部位に比べ少なかった [4)]。

2.6.4.3.2 エゼチミブ

エゼチミブは消化管から吸収される際、小腸又は肝臓で初回通過効果を受け、広範かつ速やかにフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体（エゼチミブ抱合体）へと変換される [5]。初回通過効果で生成したエゼチミブ抱合体の大部分は胆汁を介して十二指腸へと排泄される [6]。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ピタバスタチン

ピタバスタチンの分布は肝臓に高い選択性を有することが示唆されている。雄ラットに ^{14}C-ピタバスタチンカルシウム 1 mg/kg を単回経口投与したときの、投与後 72 時間までの血漿、血液及び組織内の放射能濃度は、投与部位である消化管を除くと、肝臓中の放射能濃度は他の組織と比べて高く、投与後 30 分では血漿中放射能濃度の約 54 倍を示した。肝臓以外の全身組織への放射能分布は血漿中と同程度かそれ以下であった [7]。

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は 99.5～99.6%であった。4%ヒト血清アルブミンに対する結合率は 99.5～99.6%、0.06%ヒト α_1 酸性糖蛋白に対する結合率は 94.3～94.9%であった [8]。

妊娠後期（妊娠 18 日目）のラットに ^{14}C-ピタバスタチンカルシウム 1 mg/kg を単回経口投与し、母体及び胎児中の組織内放射能濃度を測定したところ、胎児全身放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度と比較して低かった [9]。

ヒト冷凍肝細胞を用いて検討した ^{14}C-ピタバスタチンの取り込みは Michaelis-Menten 式に従う飽和性を示し、Km 値は 2.99 μmol/L であった。OATP2 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞への ^{14}C-ピタバスタチンの取り込みを評価したところ、OATP2 の関与が示唆された。また、ウェスタンブロット解析によるヒト肝細胞及び発現系での各トランスポーターの発現レベルの比較及びトランスポーター選択的阻害剤を用いた検討より、OATP1B1（OATP-C/OATP2）が肝への取り込みのトランスポーターであることが示され、その取り込みはシクロスポリン、リファンピシン等で阻害されることが *in vitro* 試験より示唆された [10)- 11)]。

2.6.4.4.2 エゼチミブ

血漿蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブが 99.5～99.8%、エゼチミブ抱合体は 87.8～92.0%であり、肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない [1)]。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 ピタバスタチン

ピタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖の β 酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝された（ラット、ウサギ、イヌ）[3),

[12]。ヒト血漿中ではピタバスタチン及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロパン酸誘導体（M-9）、8-水酸化体（M-13）がわずかに認められた。尿中ではピタバスタチン、ラクトン体、8-水酸化体（M-13）、これらの抱合体、及びデヒドロラクトン体（M-2）がいずれもわずかに認められた。なお、主代謝物であるラクトン体には活性は認められていない[3),13)]。

ピタバスタチンのラクトン体生成には、UGT が関与していることが認められた。ヒト由来の cDNA 発現系を用いた検討にて、ラクトン体生成に介在している UGT 分子種は主に UGT1A3 及び 2B7 であることが確認されている[14)-15)]。

ピタバスタチンは、発現系ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験にて、わずかに代謝され、8-水酸化体（M-13）を生じた。CYP 分子種は主に CYP2C9 であった[16)]。

2.6.4.5.2 エゼチミブ

エゼチミブは小腸又は肝臓で代謝される。主要代謝経路は、①フェノール性水酸基のグルクロン酸抱合であり、主要代謝物として活性を有するエゼチミブ抱合体が生成する。その他の代謝経路として、②ベンジル位水酸基のケトン化及びそのフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体､③ベンジル位水酸基のグルクロン酸抱合体の生成が確認されているが、いずれもごくわずかであった[1)]。

ヒト由来の cDNA 発現系を用いた検討より、エゼチミブからエゼチミブ抱合体への抱合化反応に介在している UGT 分子種は主に UGT1A1、1A3 及び 2B15 であることが確認されている[1)]。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ピタバスタチン

ピタバスタチンは尿中へはほとんど排泄されず、胆汁を介して排泄されると考えられる[17)]。

ラット、ウサギ、イヌ及びサルにピタバスタチンカルシウム 0.1～1.0 mg/kg を静脈内単回投与したときの、投与後 3 日又は 4 日までの尿及び糞中排泄率は、ラットでは尿中への排泄は認められず、投与量の約 40%が未変化体として糞中に排泄された。ウサギでは尿中に投与量の約 28%、糞中には投与量の約 15%の未変化体が排泄され、イヌでは尿中排泄は少なく、糞中に投与量の約 56%が未変化体として排泄された。サルでは尿中への排泄はほとんど認められず、糞中に投与量の約 5%が未変化体として排泄された[3)]。

ラット（A）に ^{14}C-ピタバスタチンカルシウム 1 mg/kg を単回経口投与後、胆管より採取した胆汁を別のラット（B）の十二指腸内へ投与した。ラット（B）にて、投与した放射能の 70%が 48 時間後までに胆汁中へ排泄され、本剤の腸肝循環が示唆された。また、胆管にカニューレを留置したイヌの胆汁を十二指腸側に灌流した状態と、体外に排出した状態でピタバスタチンカルシウム 0.1 mg/kg を静脈内に投与した場合、胆汁を十二指腸側に灌流

させることで未変化体の消失半減期の延長及び AUC の増大が確認された[7), 18)]。本剤の比較的長い血中半減期は未変化体の腸肝循環が関与しているものと考えられる。

2.6.4.6.2 エゼチミブ

ヒトにおける主排泄経路は、腸肝循環を伴う胆汁排泄による糞中排泄である。エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合を受け、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される[19)-20)]。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 ピタバスタチン

ピタバスタチンは、CYP 分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9 の基質のトルブタミド、及び CYP3A4 の基質のテストステロンの代謝に影響を与えなかった[8)]。ヒト肝ミクロソームを用いた試験にて、ピタバスタチンの代謝反応はフィブラート系薬剤で軽度の阻害を受けたが、未変化体の変動はわずかであった[21)]。

ピタバスタチンカルシウムは高濃度（0.3 μg/mL 以上）でジギトキシンの血漿蛋白結合を阻害することが認められたが、臨床血漿中濃度域である 0.03～0.1 μg/mL で結合阻害は認められなかった。また、ワルファリン、ジアゼパム、プロプラノロール、ニトレンジピン、グリベンクラミドの血漿蛋白結合を阻害しなかった。一方、ワルファリン、フェニルブタゾン、フェニトイン、フロセミド、ジアゼパム、イブプロフェン、ジギトキシン、ニトレンジピン、グリベンクラミド、ベザフィブラート、ゲムフィブロジル及びシプロフィブラート存在下で、ピタバスタチンの血漿蛋白結合率はこれらの影響を受けなかった。以上より、ピタバスタチンは血漿蛋白結合を介する薬物相互作用の影響を受けにくいものと考えられた[8), 21)]。

2.6.4.7.2 エゼチミブ

In vitro 試験にてエゼチミブは 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[1)]。一方、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 μmol/L）、1B3（IC_{50}= 0.26 μmol/L）及び 2B1（IC_{50} = 0.14 μmol/L）を介した輸送を阻害することが確認された[22)]。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[23)]。

エゼチミブは UGT1A1 及び 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[22), 24)-28)]。エゼチミブを OATP1B1

の阻害剤であるシクロスポリン又はリファンピシンと併用単回投与した際、総エゼチミブ濃度の上昇が認められている [1), 28)]。

エゼチミブは、分布容積が小さい化合物ではなく、経口投与された際の腎排泄はわずかであることから、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 [19)]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 ピタバスタチン

肝障害時の薬物動態を四塩化炭素肝障害モデルラットを用いて評価した。ピタバスタチン経口投与時の AUC は肝障害の重症度（AST 及び ALT 値の上昇）に応じて増加した [29)]。

2.6.4.9 考察及び結論

ピタバスタチン及びエゼチミブの薬物動態プロファイルは、それぞれの承認申請時に詳細に検討され、明らかにされている。両薬剤の主要な代謝酵素は共に UGT であるが、複数の分子種が関与することから、UGT を介した薬物相互作用は起こしにくいと考えられる。また、UGT 以外の消失過程で競合することはないと推察され、相互に薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。実際、エゼチミブの承認申請時に評価されたピタバスチタンとの臨床薬物相互作用試験では、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった [1)]。また、海外で実施された臨床試験（JW-PTZ-101 試験）からも、ピタバスタチン及びエゼチミブの間で臨床的に意味のある薬物相互作用はないと考えられた（資料 2.7.6.2 参照）。これらのことから、ピタバスタチン及びエゼチミブ単剤の非臨床薬物動態試験のデータは、本剤の承認申請に用いることができると考え、本剤の開発において新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.10 図表

該当なし。

2.6.4.11 参考文献

1) Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (5): 467-94.
2) リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料：定量分析法（平成 15 年 7 月 17 日承認、ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄 1.(2)）興和株式会社.
3) Fujino H, Kojima J, Yamada Y, Kanda H, Kimata H. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor HMG-CoA reductase (4): interspecies variation in laboratory animals and humans. Xenobio Metabol Dispos. 1999; 14 (2): 79-91.

4) リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料：吸収部位（平成 15 年 7 月 17 日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 2.(1)-2)）興和株式会社.
5) Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos. 2002; 30 (4): 430-7.
6) Heek MV, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. Br J Pharmacol. 2000; 129 (8): 1748-54.
7) Kimata H, Fujino H, Koide T, Yamada Y, Tsunenari Y, Yanagawa Y. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor HMG-CoA reductase (1): Absorption, distribution, metabolism and excretion in rats. Xenobio Metabol Dispos. 1998; 13 (5): 484-98.
8) Fujino H, Yamada I, Kojima J, Hirano M, Matsumoto M, Yoneda M. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (5): In vitro metabolism and plasma protein binding in animals and human. Xenobio Metabol Dispos. 1999; 14 (6): 415-24
9) Fujino H, Morikawa S, Kanda H, Kimata H. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (3) : Foeto placental transfer and mammary excretion after oral administration in rats. Xenobio Metabol Dispos. 1998; 13 (5): 508-15.
10) Fujino H, Nakai D, Nakagomi R, Saito M, Tokui T, Kojima J. Metabolic stability and uptake by human hepatocytes of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase. Arzneimittelforschung/DrugRes. 2004; 54 (7): 382-8.
11) Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. Drug Metab Dispos. 2006; 34 (7): 1229-36.
12) Kojima J, Fujino H, Abe H, Yoshimura M, Kanda H, Kimata H. Identification of metabolites of NK-104, an HMG-CoA reductase inhibitor, in rat, rabbit and dog bile. Biol Pharm Bull. 1999; 22 (2): 142-50.
13) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg, リバロ錠 4 mg, リバロ OD 錠 1 mg, リバロ OD 錠 2 mg, リバロ OD 錠 4 mg 医薬品インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 31 版）.
14) Fujino H, Yamada I, Shimada S, Yoneda M, Kojima J. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. Xenobiotica. 2003; 33 (1): 27-41.
15) Schirris TJJ, Ritschel T, Bilos A, Smeitink JAM, Russel FGM. Statin lactonization by uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs). Mol Pharm. 2015; 12 (11): 4048-55.
16) Fujino H, Yamada I, Shimada S, Nagao T, Yoneda M. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme a reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. Arzneimittelforschung. 2002; 52 (10): 745-53.
17) リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料：胆汁中排泄（平成 15 年 7 月 17 日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 2.(4)-2)）興和株式会社.

18) Kojima J, Ohshima T, Yoneda M, Sawada H. Effect of Biliary Excretion on the Pharmacokinetics of Pitavastatin (NK-104) in Dogs. Xenobio Metabol and Dispos. 2001; 16 (6): 497-502.
19) Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos. 2002; 30 (4): 430-7.
20) 藤原豊博. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ（ゼチーア）錠の基礎と臨床. 薬理と治療. 2008; 36: 81-116.
21) Fujino H, Shimada S, Yamada I, Hirano M, Tsunenari Y, Kojima J. Studies on the interaction between fibrates and statins using human hepatic microsomes. Arzneimittelforschung/DrugRes. 2003; 53 (10): 701-7.
22) Oswald S, König J, Lütjohann D, Giessmann T, Kroemer HK, Rimmbach C, et al. Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1. Pharmacogenet Genomics. 2008; 18 (7): 559-68.
23) Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80 (6): 565-81.
24) Oswald S, Koll C, Siegmund W. Disposition of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in mdr1a/b (-/-) mice. J Pharm Sci. 2007; 96 (12): 3478-84.
25) Oswald S, Haenisch S, Fricke C, Sudhop T, Remmler C, Giessmann T, 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 (3): 206-17.
26) Oswald S, Scheuch E, Cascorbi I, Siegmund W. 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. 2006; 830: 143-50.
27) Oswald S, Westrup S, Grube M, Kromer HK, Weitschies W, Siegmund W. Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe in multidrug resistance-associated protein 2-deficient rats. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 318 (3): 1293-9.
28) Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, Wegner D, Rosskopf D, Weitschies W, 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 (5): 477-85.
29) リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料：肝障害時の薬物動態（平成 15 年 7 月 17 日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 2.(5)-1））興和株式会社.

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.6

非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5

薬物動態試験概要表

興和株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3

2.6.5 薬物動態試験概要表

該当なし。