スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.6.4 薬物動態試験の概要文

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
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
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 5
2.6.4.5 代謝 5
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 11
2.6.4.9 考察及び結論 12
2.6.4.10 図表 12
2.6.4.11 参考文献 12

表

表 2.6.4-1. *in vitro* 薬物動態試験の一覧 4
表 2.6.4-2. ヒト肝ミクロソームにおける DRSP の CYP 分子種に対する阻害効果 6
表 2.6.4-3. ヒト凍結肝細胞における DRSP の CYP1A2 mRNA 発現量に対する影響 7
表 2.6.4-4. ヒト凍結肝細胞における DRSP の CYP2B6 mRNA 発現量に対する影響 7
表 2.6.4-5. ヒト凍結肝細胞における DRSP の CYP3A4 mRNA 発現量に対する影響 8
表 2.6.4-6. DRSP の CYP3A4 に対する誘導パラメーター 8
表 2.6.4-7. DRSP の各トランスポーターに対する阻害作用 11

図

図 2.6.4-1. ヒト血漿中における DRSP の代謝物 5
図 2.6.4-2. OATP1B1 及び 1B3 発現細胞並びにコントロール細胞における DRSP の細胞内取込み活性 10

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
BA	バイオアベイラビリティ	Bioavailability
BCRP	乳がん耐性タンパク	Breast cancer resistance protein
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DRSP	ドロスピレノン	Drospirenone
HEK	ヒト胎児由来腎臓	Human embryonic kidney
IC_{50}	50%阻害濃度	Concentration resulting in 50% of the maximum inhibition
MATE	–	Multidrug and toxin extrusion
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
OAT	有機アニオントランスポーター	Organic anion transporter
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド	Organic anion transport polypeptide
OCT	有機カチオントランスポーター	Organic cation transporter
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

スリンダ錠 28（以下、本剤）の有効成分であるドロスピレノン（DRSP）は、既承認薬に含まれる成分と同一のものであり、本邦においても豊富な使用実績がある。また、本剤の申請区分は（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）に該当することから、公表論文を基に DRSP の薬物動態について概説した。なお、本申請に当たって新たに実施した DRSP の *in vitro* 薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示した。

表 2.6.4-1. *in vitro* 薬物動態試験の一覧

試験の種類	試験系	被験物質	資料番号
代謝			
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	DRSP	4.2.2.4-1
CYP 誘導	ヒト肝細胞	DRSP	4.2.2.4-2
薬物相互作用			
トランスポーター基質性	トランスポーター発現細胞	DRSP	4.2.2.6-1
トランスポーターに対する阻害作用	ヒト大腸癌由来細胞株及びトランスポーター発現細胞	DRSP	4.2.2.6-2

CYP：シトクロム P450

2.6.4.2　分析法

該当資料なし。

2.6.4.3　吸収

DRSP を健康成人女性に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）の平均値は、76%であった [1)]。また、1～10 mg まで投与したとき、DRSP の薬物動態には線形性が認められた [1)]。DRSP 3 mg をエチニルエストラジオール 30 μg と 7 日間併用した際の血漿中 DRSP 濃度は、最高濃度の平均値が 60～87 ng/mL、トラフ濃度の平均値が 20～25 ng/mL であり、消失半減期は 25～33 hr であった [1)]。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　タンパク結合

DRSP のヒト血清タンパクへの結合率は 95～97%であり、主にアルブミンに結合していると考えられた [1)]。DRSP は sex-hormone-binding globulin や corticosteroid-binding globulin には結合しなかった [1)]。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　*in vitro* での代謝

DRSP の酸化的代謝物は主にシトクロム P450（CYP）3A4 によって生成したが、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP3A4 発現系においてほとんど代謝されなかった（4～7%）[2)]。また、ヒト肝細胞における主代謝物は CYP 非依存的に生成し、酸化的代謝物の生成は僅かであった [2)]。

2.6.4.5.2　*in vivo* における代謝

ヒト血漿中で認められた主要代謝物はカルボン酸体（ラクトン環の開環体）及び 4,5-ジヒドロ 3-硫酸抱合体であり、これらの代謝物は CYP 非依存的に生成した [1)]。

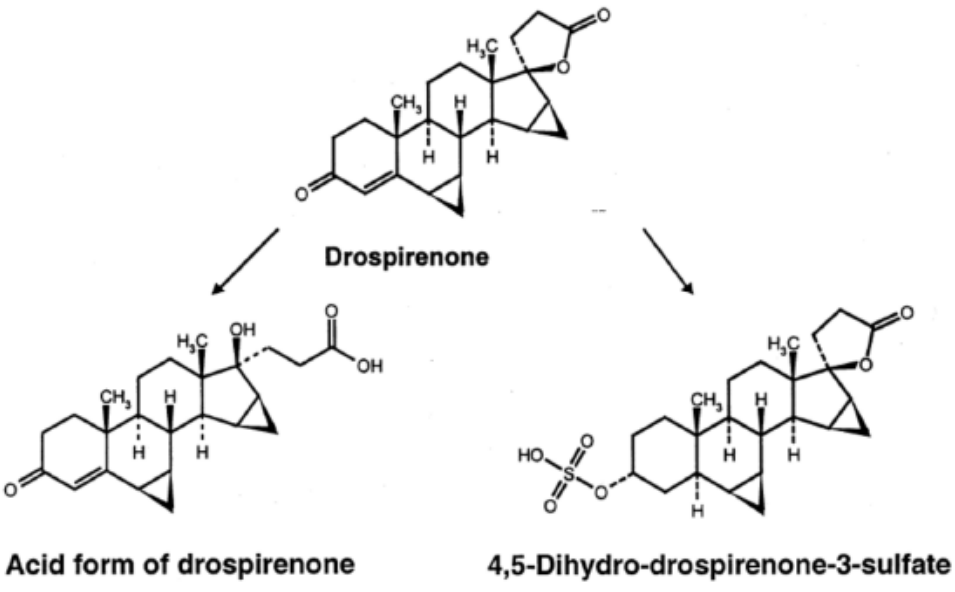


図 2.6.4-1. ヒト血漿中における DRSP の代謝物

文献 [1)] より引用

2.6.4.5.3　　CYP 阻害

評価資料 4.2.2.4-1（概要表 2.6.5.12.1）

各ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する DRSP（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害効果についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した。また、基質添加前にニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下で DRSP をヒト肝ミクロソーム中で 30 分間インキュベーションすることにより時間依存的阻害についても評価した。

DRSP は CYP2C19 に対して阻害作用を示し、その 50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.459 μmol/L であった（表 2.6.4-2）。その他の分子種に対する IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。DRSP の時間依存的阻害作用を検討した結果、いずれの分子種に対しても IC_{50} が低濃度側へシフトすることはなかったことから、時間依存的阻害作用はないと判断した。

DRSP の CYP2C19 に対する IC_{50} が 0.459 μmol/L であったことから、薬物相互作用ガイドライン [3]を基に臨床薬物相互作用が生じる可能性を評価した結果、R 値は 1.03 となり、DRSP が CYP2C19 を阻害することで併用薬に影響を与える可能性は低いことが示唆された。

表 2.6.4-2. ヒト肝ミクロソームにおける DRSP の CYP 分子種に対する阻害効果

分子種	基質	IC_{50} (μmol/L)	
		直接阻害	時間依存的阻害
CYP1A2	Phenacetin	>30	>30
CYP2B6	Bupropion	>30	>30
CYP2C8	Paclitaxel	>30	>30
CYP2C9	Diclofenac	>30	>30
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin	0.459	0.514
CYP2D6	Bufuralol	>30	>30
CYP3A	Midazolam	>30	>30
CYP3A	Testosterone	>30	>30

n = 2

2.6.4.5.4　　CYP 誘導

評価資料 4.2.2.4-2（概要表 2.6.5.12.2）

DRSP（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の酵素誘導能を評価するため、凍結ヒト肝細胞（3 ロット）に DRSP を 48 時間曝露した際の、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 量を定量した。各陽性対照物質として、オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）及びリファンピシン（CYP3A4）を、溶媒対照として 0.1%ジメチルスルホシキドを使用した。

DRSP は CYP1A2 に対して濃度依存的に mRNA レベルを増加させたが、その誘導倍率は 2 倍未満であること及び陽性対照による増加の 20%以下であったことから、DRSP は CYP1A2 に対す

る誘導能はないと判断した（表 2.6.4-3）。DRSP は CYP2B6 に対して濃度依存的な mRNA レベルの増加を示さなかったことから、CYP2B6 に対する誘導能はないと判断した（表 2.6.4-4）。DRSP は CYP3A4 に対し濃度依存的に mRNA レベルを上昇させ、その誘導倍率が 2 倍を超えていたため、DRSP は CYP3A4 に対する誘導能があると判断した（表 2.6.4-5）。

CYP3A4 の誘導作用について、薬物相互作用ガイドライン[3]を基に評価した結果、肝臓における R 値は 0.8 以上であり（表 2.6.4-6）、DRSP が肝臓において CYP3A4 を誘導することで併用薬に影響を与える可能性は低いことが示唆された。

表 2.6.4-3. ヒト凍結肝細胞における DRSP の CYP1A2 mRNA 発現量に対する影響

被験物質	濃度	誘導倍率[a]			陽性対照に対する誘導割合（%）		
	（μmol/L）	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
DRSP	0.1	1.17	0.877	0.950	0.1	−0.2	−0.1
	0.3	1.32	0.928	1.32	0.2	−0.1	0.3
	1	1.38	1.14	1.20	0.2	0.2	0.2
	3	1.46	1.22	1.27	0.3	0.4	0.3
	10	1.60	1.45	1.50	0.4	0.8	0.5
	30	1.72	1.59	1.95	0.5	1.0	1.0
Omeprazole	50	161	58.6	95.1	100.0	100.0	100.0

[a] コントロール（溶媒対照）に対する倍率、n= 3

表 2.6.4-4. ヒト凍結肝細胞における DRSP の CYP2B6 mRNA 発現量に対する影響

被験物質	濃度	誘導倍率[a]			陽性対照に対する誘導割合（%）		
	（μmol/L）	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
DRSP	0.1	1.03	0.777	1.00	0.6	−2.1	0.0
	0.3	1.09	1.03	1.22	1.8	0.3	2.0
	1	1.08	1.23	1.11	1.6	2.2	1.0
	3	1.08	1.39	1.35	1.6	3.7	3.2
	10	1.21	1.39	1.25	4.2	3.7	2.3
	30	1.10	0.737	1.07	2.0	−2.5	0.6
Phenobarbital	1000	6.06	11.5	11.9	100.0	100.0	100.0

[a] コントロール（溶媒対照）に対する倍率、n= 3

表 2.6.4-5. ヒト凍結肝細胞における DRSP の CYP3A4 mRNA 発現量に対する影響

被験物質	濃度 (μmol/L)	誘導倍率			陽性対照に対する誘導割合（%）		
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
DRSP	0.1	1.22	0.963	1.29	0.5	−0.2	0.5
	0.3	1.46	1.42	1.71	1.1	2.2	1.3
	1	1.77	2.01	2.21	1.8	5.4	2.2
	3	3.19	4.58	4.41	5.0	19.0	6.2
	10	4.98	7.44	7.90	9.1	34.3	12.5
	30	4.60	3.31	4.87	8.3	12.3	7.0
Rifampicin	10	44.6	19.8	56.3	100.0	100.0	100.0

[a] コントロール（溶媒対照）に対する倍率、n= 3

表 2.6.4-6. DRSP の CYP3A4 に対する誘導パラメーター

パラメーター	Lot 1	Lot 2	Lot 3
E_{max}	6.34	11.1	12.5
EC_{50}	5.89	7.03	8.07
R 値	0.93	0.90	0.91

$R = 1/\{1 + E_{max} \times 10 \times [I]/(EC_{50} + 10 \times [I])\}$

[I]：unbound C_{max}［非結合型分率：0.05、C_{max} = 49.5 ng/mL（LF111/1-A 試験 5.3.4.1-1 より引用）］

E_{max}：maximal induction effect、EC_{50}：half-maximal effective concentration

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿糞排泄

DRSP はヒトに投与 10 日後にはほぼ完全に排泄されたが、未変化体としての尿及び糞への排泄は僅かであった [1)]。投与した約 38～47%がグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として尿中に排泄され、約 17～20%がグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として糞中に排泄された [1)]。

2.6.4.6.2　乳汁排泄

授乳期の女性 12 人に DRSP 4 mg を 7 日間 1 日 1 回投与した結果、血漿中 DRSP の 18.13%が母乳中に移行し、母乳中 DRSP の最高濃度は血漿中 DRSP 濃度の 17.55%だった。投与量の 0.11%に当たる 4478 ng が 24 時間で母乳中に移行した [4)]。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　トランスポーター基質性

評価資料 4.2.2.6-1（概要表 2.6.5.16.1）

DRSP の OATP1B1 及び 1B3 に対する基質性について、これらトランスポーターを発現させたヒト胎児由来腎臓（HEK）293 細胞及びベクターコントロール細胞を用いて、時間依存的（1、5 及び 10 分）並びに濃度依存的（1 及び 10 μmol/L）な細胞内への取込みを評価した。

DRSP の OATP1B1 及び 1B3 発現細胞への取込みは、いずれもコントロール細胞と同程度であった。また、OATP1B1 及び 1B3 の阻害剤であるリファンピシン処置によっても、取込みは変化しなかったことから、DRSP は OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないと判断した（図 2.6.4-2）。

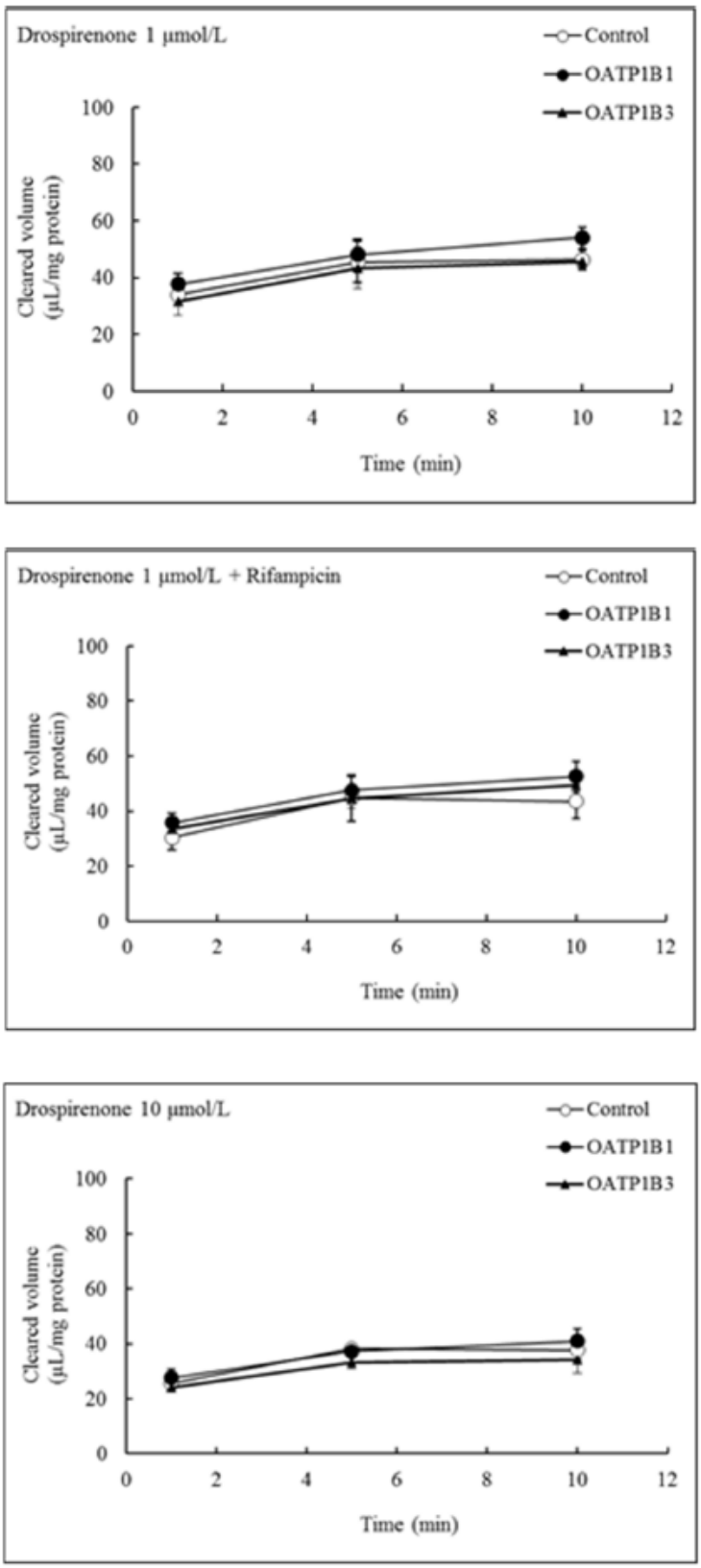


図 2.6.4-2. OATP1B1 及び 1B3 発現細胞並びにコントロール細胞における DRSP の細胞内取込み活性

2.6.4.7.2　　トランスポーターに対する阻害作用

評価資料 4.2.2.6-2（概要表 2.6.5.16.2）

各種トランスポーターをそれぞれ発現させた HEK293 細胞及び Caco-2 細胞を用い、典型的基質の輸送に対する影響を評価することで、DRSP の各種トランスポーターに対する阻害作用について評価した。

DRSP（0.15～50 μmol/L）は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び P-gp に対して濃度依存的な阻害を示し、その IC_{50} はそれぞれ 3.28、15.0、14.6、14.2、0.847、2.53、10.4 及び 1.21 μmol/L であった（表 2.6.4-7）。DRSP を 50 μmol/L 添加したとき、BCRP 基質の経細胞輸送活性はコントロールの 38.2%まで低下した。

各トランスポーターに対する阻害作用について、薬物相互作用ガイドライン[3)]を基に評価した結果、P-gp 以外のトランスポーターの R 値はカットオフ値を下回った。よって、DRSP がこれらトランスポーターを阻害することで薬物間相互作用を起こす可能性は低いと判断した。一方、P-gp において R 値は 36.1 とカットオフ値を上回った。

表 2.6.4-7. DRSP の各トランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	基質	IC_{50}（μmol/L）	R 値	カットオフ値
OATP1B1	[^{3}H]E2G	3.28	1.00	1.1
OATP1B3	[^{3}H]E2G	15.0	1.00	1.1
OAT1	[^{3}H]PAH	14.6	1.00	1.1
OAT3	[^{3}H]ES	14.2	1.00	1.1
OCT2	[^{14}C]Metformin	0.847	1.01	1.1
MATE1	[^{14}C]Metformin	2.53	1.00	1.02
MATE2-K	[^{14}C]Metformin	10.4	1.00	1.02
P-gp	[^{3}H]Digoxin	1.21	36.1	10
BCRP	[^{3}H]ES	NC	2.91[a]	10

平均値（n= 3）、NC：Not calculated、

[a] IC_{50} = 15 μmol/L として算出

E2G：estradiol 17β-D-glucuronide、PAH：*p*-aminohippurate、ES：estrone sulfate

OATP1B1 及び 1B3：$R = 1 + fu \times [I]_{inlet}/IC_{50}$

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：$R = 1 + fu \times C_{max}/IC_{50}$

P-gp 及び BCRP：$R = (Dose/250)/IC_{50}$

Dose：4 mg、fu：0.05（unbound fraction）、ka：0.01 (1/hr)、FaFg：1、Qh = 69.2 (L/hr/50 kg)

$[I]_{inlet} = C_{max} + (ka \times Dose \times FaFg/Qh)$、$C_{max}$ = 49.5 ng/mL

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

該当資料なし。

2.6.4.9　考察及び結論

DRSP の薬物動態について、公表論文を中心に評価した。DRSP を健康女性に経口投与したときの BA は 76%と経口吸収性は良好であると考えられた。DRSP は主に CYP 以外で代謝され、ヒト CYP3A4 発現系及びヒト肝ミクロソームにおいてほとんど代謝されない（4～7%）が、主要な CYP 分子種の中では主に CYP3A4 により酸化的代謝を受けると考えられた。DRSP をヒトに経口投与したとき、尿及び糞には未変化体はほとんど排泄されなかった。CYP 及び各トランスポーターに対する薬物相互作用を *in vitro* 試験で検討した結果、DRSP は CYP2C19 を除いた主要な CYP 分子種に対する阻害作用は示さず、OATP1B1 並びに 1B3 の基質ではなかった。CYP2C19 に対する阻害作用も、本剤を反復投与したときの最高血漿中濃度（C_{max}、49.5 ng/mL）を考慮すると、臨床上意義のある薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた。同様に、本剤を反復投与したときの血漿中濃度を考慮すると、DRSP は肝臓において CYP3A4 を誘導しないと考えられた。DRSP は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BCRP に対して阻害作用を示したが、薬物相互作用ガイドラインを基に算出した R 値はカットオフ値を下回ったことから、各種トランスポーターに対する阻害による薬物間相互作用を示さないと考えられた。一方で、P-gp に対する阻害作用に関して *in vitro* 試験結果からは薬物間相互作用の可能性については否定できなかった。しかしながら、DRSP は国内外での臨床使用実績が豊富にある中で、P-gp 基質との併用により併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性について注意喚起はされておらず、公表論文においても DRSP と P-gp との相互作用を示唆する結果は見られなかった。このことから、本剤の P-gp 阻害作用に起因して臨床上意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いことが推測された。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11　参考文献

1) Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38.【4.3-1】

2) Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS et al. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. Br J Clin Pharmacol. 2015 Dec;80(6):1399-410.【4.3-16】

3) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について [薬生薬審発 0723 第 6 号 (平成 30 年 7 月 23 日)].【4.3-17】

4) Melka D, Kask K, Colli E, Regidor PA. A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers. Womens Health (Lond). 2020 Jan-Dec;16:1745506520957192.【4.3-18】

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.6.5 薬物動態試験概要表

あすか製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 吸収：単回投与 5
2.6.5.4 吸収：反復投与 6
2.6.5.5 分布 7
2.6.5.6 タンパク結合 8
2.6.5.7 妊娠動物における試験 9
2.6.5.8 その他の分布試験 10
2.6.5.9 *In Vivo* における代謝 11
2.6.5.10 *In Vitro* における代謝 12
2.6.5.11 推定代謝経路 13
2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導／阻害 14
2.6.5.13 累積排泄 17
2.6.5.14 胆汁中排泄 18
2.6.5.15 乳汁中排泄 19
2.6.5.16 薬物相互作用 20
2.6.5.17 その他 22

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：Drospirenone

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
分析方法及びバリデーション	該当資料なし				
吸収	該当資料なし				
分布	該当資料なし				
代謝					
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	B[redacted]0667	4.2.2.4-1
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*	[redacted]	B[redacted]0668	4.2.2.4-2
排泄	該当資料なし				
薬物動態学的薬物相互作用					
トランスポーター基質性	トランスポーター発現細胞（HEK293）	*in vitro*	[redacted]	GE-1870-G	4.2.2.6-1
トランスポーターに対する阻害作用	ヒト大腸癌由来細胞株（Caco-2）	*in vitro*	[redacted]	GE-1869-G	4.2.2.6-2
	トランスポーター発現細胞（HEK293）	*in vitro*	[redacted]	GE-1869-G	4.2.2.6-2
その他	該当資料なし				

2.6.5.2　　分析方法及びバリデーション試験

該当資料なし。

2.6.5.3　　吸収：単回投与

該当資料なし。

2.6.5.4　　吸収：反復投与

該当資料なし。

2.6.5.5 分布

該当資料なし。

2.6.5.6　　タンパク結合

該当資料なし。

2.6.5.7　　妊娠動物における試験

該当資料なし。

2.6.5.8 その他の分布試験

該当資料なし。

2.6.5.9 *In Vivo* における代謝

該当資料なし。

2.6.5.10　*In Vitro* における代謝

該当資料なし。

2.6.5.11　　推定代謝経路

該当資料なし。

2.6.5.12　薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1　CYP 阻害

被験物質：Drospirenone　CTD における記載箇所：4.2.2.4-1　試験番号：B[redacted]0667

試験系	ヒト肝ミクロソーム
被験物質濃度	0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L
反応時間	5～30 分間
反応温度	37°C
測定法	LC-MS/MS
測定対象物質	典型基質の代謝物
方法：各 CYP 分子種の典型基質をヒト肝ミクロソーム（0.1 mg protein/mL）中で所定時間インキュベートし、反応溶液中の代謝物を LC-MS/MS で定量することで、drospirenone の影響を評価した。また、基質添加前に NADPH 存在下で drospirenone をヒト肝ミクロソーム中で 30 分間インキュベートすることで、時間依存的阻害についても評価した。	

分子種	指標活性	IC_{50}（μmol/L）	
		直接阻害	時間依存的阻害
CYP1A2	Phenacetin *O*-脱エチル化	>30	>30
CYP2B6	Bupropion 水酸化	>30	>30
CYP2C8	Paclitaxel 6α-水酸化	>30	>30
CYP2C9	Diclofenac 4′-水酸化	>30	>30
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4′-水酸化	0.459	0.514
CYP2D6	Bufuralol 1′-水酸化	>30	>30
CYP3A(midazolam)	Midazolam 1′-水酸化	>30	>30
CYP3A(testosterone)	Testosterone 6β-水酸化	>30	>30

平均値（n = 2）

2.6.5.12.2　　CYP 誘導

被験物質：Drospirenone　CTD における記載箇所：4.2.2.4-2　試験番号：B[redacted]0668

試験系	ヒト肝細胞
被験物質濃度	0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L
反応時間	48 時間
測定法	RT-qPCR（mRNA）
方法：ヒト肝細胞を 24 ウェルプレートに播種後、24 時間培養した。その後、drospirenone を曝露して 48 時間培養後の CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 量を RT-qPCR で定量し、酵素誘導能を評価した。	

Drospirenone 濃度（µmol/L）	Fold change[a]								
	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
	HU8219[b]	HU8222[b]	HU8284[b]	HU8219[b]	HU8222[b]	HU8284[b]	HU8219[b]	HU8222[b]	HU8284[b]
0.1	1.17	0.877	0.950	1.03	0.777	1.00	1.22	0.963	1.29
0.3	1.32	0.928	1.32	1.09	1.03	1.22	1.46	1.42	1.71
1	1.38	1.14	1.20	1.08	1.23	1.11	1.77	2.01	2.21
3	1.46	1.22	1.27	1.08	1.39	1.35	3.19	4.58	4.41
10	1.60	1.45	1.50	1.21	1.39	1.25	4.98	7.44	7.90
30	1.72	1.59	1.95	1.10	0.737	1.07	4.60	3.31	4.87
E_{max}	–	–	–	–	–	–	6.34	11.1	12.5
EC_{50}	–	–	–	–	–	–	5.89	7.03	8.07

[a] 各 mRNA 量を溶媒対照（0.1% dimethyl sulfoxide）の mRNA 量で除した値
[b] 使用肝細胞ロット
平均値（n = 3）

2.6.5.12.2　　CYP 誘導（続き）

Drospirenone 濃度（μmol/L）	% of positive control [c]								
	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
	HU8219[b]	HU8222[b]	HU8284[b]	HU8219[b]	HU8222[b]	HU8284[b]	HU8219[b]	HU8222[b]	HU8284[b]
0.1	0.1	−0.2	−0.1	0.6	−2.1	0.0	0.5	−0.2	0.5
0.3	0.2	−0.1	0.3	1.8	0.3	2.0	1.1	2.2	1.3
1	0.2	0.2	0.2	1.6	2.2	1.0	1.8	5.4	2.2
3	0.3	0.4	0.3	1.6	3.7	3.2	5.0	19.0	6.2
10	0.4	0.8	0.5	4.2	3.7	2.3	9.1	34.3	12.5
30	0.5	1.0	1.0	2.0	−2.5	0.6	8.3	12.3	7.0

[c] 陽性対照物質の fold change に対する割合
陽性対照物質：omeprazole（CYP1A2、50 μmol/L）、phenobarbital（CYP2B6、1000 μmol/L）、rifampicin（CYP3A4、10 μmol/L）

2.6.5.13　　累積排泄

該当資料なし。

2.6.5.14　　胆汁中排泄

該当資料なし。

2.6.5.15　　乳汁中排泄

該当資料なし。

2.6.5.16　　薬物相互作用

2.6.5.16.1　　トランスポーター基質性

被験物質：Drospirenone　CTD における記載箇所：4.2.2.6-1　　試験番号：GE-1870-G

試験系	OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞
被験物質濃度	1 及び 10 µmol/L
反応時間	1、5 及び 10 分間
反応温度	37°C
測定法	LC-MS/MS
測定対象物質	Drospirenone
方法：drospirenone の OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞への時間依存的（1、5 及び 10 分間）及び濃度依存的（1 及び 10 µmol/L）な細胞内への取込みを検討した。また、rifampicin による阻害作用を併せて検討した。	

Drospirenone 濃度 (µmol/L)	Rifampicin 濃度 (µmol/L)	Incubation time (min)	Cleared volume (µL/mg protein)		
			Vector control	OATP1B1	OATP1B3
1	−	1	34.0 ± 1.5	37.6 ± 3.9	31.6 ± 4.8
		5	45.4 ± 7.3	48.0 ± 5.4	43.4 ± 7.4
		10	46.2 ± 3.3	54.0 ± 3.8	45.6 ± 2.4
1	10	1	30.3 ± 4.3	35.7 ± 3.4	33.4 ± 4.4
		5	44.8 ± 8.4	47.6 ± 4.9	44.5 ± 3.6
		10	43.5 ± 6.2	52.6 ± 5.5	49.4 ± 5.0
10	−	1	25.7 ± 2.0	27.6 ± 3.1	24.2 ± 1.8
		5	38.1 ± 1.8	37.2 ± 1.8	33.3 ± 2.5
		10	37.7 ± 3.3	41.0 ± 4.4	34.1 ± 4.7

平均値 ± SD（n = 3）
−：適用外

2.6.5.16.2　　トランスポーターに対する阻害作用

被験物質：Drospirenone　CTD における記載箇所：4.2.2.6-2　試験番号：GE-1869-G

試験系	OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞、Caco-2 細胞（P-gp、BCRP）
被験物質濃度	0.15、0.5、1.5、5、15 及び 50 µmol/L
測定法	LSC
測定対象物質	[^{3}H]E2G（OATP1B1 及び OATP1B3）、[^{3}H]PAH（OAT1）、[^{3}H]ES（OAT3）、[^{14}C]metformin（OCT2、MATE1 及び MATE2-K）、[^{3}H]digoxin（P-gp）、[^{3}H]ES（BCRP）、
方法：各トランスポーターを発現させた HEK293 細胞及び Caco-2 細胞を用いて各トランスポーター基質の輸送に対する drospirenone の阻害作用を検討した。	

Drospirenone 濃度	% of control[a]								
（µmol/L）	OATP1B1	OATP1B3	OAT1	OAT3	OCT2	MATE1	MATE2-K	P-gp	BCRP
0.15	107.3	101.6	95.7	99.5	89.0	97.4	106.4	73.0	113.5
0.5	84.2	92.5	90.0	91.3	58.6	87.3	98.3	73.0	127.4
1.5	73.6	100.1	90.5	90.9	36.9	62.6	91.6	45.4	155.2
5	39.5	83.1	70.1	70.6	17.1	34.3	68.1	22.4	127.4
15	11.6	47.8	54.3	49.8	5.1	8.7	40.6	12.5	79.5
50	1.3	14.2	21.6	24.8	0.9	2.5	11.9	9.2	38.2
IC_{50}	3.28	15.0	14.6	14.2	0.847	2.53	10.4	1.21	NC[b]

[a] 平均値（n＝3）

[b] Not calculated

E2G：estradiol 17β-D-glucuronide、PAH：*p*-aminohippurate、ES：estrone sulfate

2.6.5.17　　その他

該当資料なし。