

2型糖尿病治療薬テネリグリプチンのヒト体内動態特性および変動予測に関する研究

仲丸 善喜

諸言： 医薬品を有効かつ安全に使用するためには、医薬品の体内動態を十分に理解する必要がある。ヒトや動物等の生体機能の情報と薬物固有の物理化学的および薬物動態学的情報から構成される生理学的薬物動態モデル (PBPK モデル) は、動態特性の把握、病態時あるいは他剤を併用した際の血中濃度変化予測に有用とされており、近年では、日米欧の各極の薬物相互作用に関するガイダンスにも PBPK モデルの利用が推奨されている。本研究では、テネリグリプチンのヒト由来の組織を用いた *in vitro* 薬物動態試験、ヒトマスバランス試験および強力なチトクロム P4503A4 (CYP3A4) ならびに P-糖たん白質 (P-gp) の阻害剤であるケトコナゾールとの臨床薬物相互作用試験を元に、ヒトにおける薬物動態特性を解明し、更に、その特性を反映した PBPK モデルによる、病態あるいは他剤併用時の薬物血中濃度の変動予測について検討した。

1. ヒトにおけるテネリグリプチンのマスバランスの解明

[¹⁴C]標識テネリグリプチンを用いたマスバランス試験において、投与された放射能は、投与後 216 時間までの尿中に 45.4%、糞中に 46.5%排泄された。代謝物プロファイリングの結果、未変化体として尿中に 14.8%、糞中に 26.1%が排泄され、尿糞中に排泄された代謝物の合計は 28.2%であり、テネリグリプチンの吸収率は 43~74%と推察された。吸収されたテネリグリプチンの約 20~43%が腎臓から排泄され、約 66~80%が代謝によって消失すると推定された。主に肝臓で発現している P450 およびフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) の各アイソフォーム発現系ミクロソームを用いた検討から、テネリグリプチンの代謝に関与する酵素は、CYP3A4, CYP2D6 および FMO3 であることが示された。ヒト肝ミクロソームにおけるテネリグリプチンの代謝は、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) により 47.0%阻害され、メチマゾール (FMO 阻害剤) によって 67.2%阻害された。一方、キニジン (CYP2D6 阻害剤) では阻害されなかった。肝臓におけるテネリグリプチン代謝に関与する CYP3A4 および FMO3 の寄与率は、それぞれ約 50%と推察され、体内からの消失に対する寄与率はそれぞれ 33~40%と考えられた。このような複数の酵素による代謝および腎臓からの排泄される薬物動態特性が、他剤との併用時や腎・肝障害による曝露量の変動が少ない要因と考えられた。

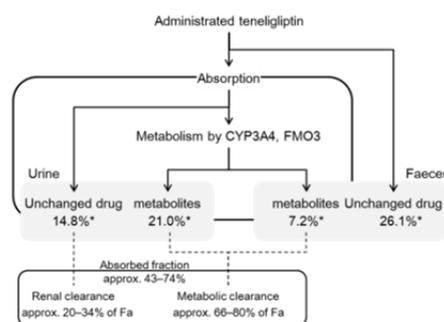


Figure 1 Elimination pathways of teneligliptin and the respective contribution in humans.

*Cumulative excretion ratio (% of dose) of unchanged drug or metabolites in urine and faeces up to 120 h after dosing. Fa indicates the absorbed fraction.

2. CYP3A4/P-gp 阻害剤ケトコナゾールのテネリグリプチンの血中動態に及ぼす影響

CYP3A4 および P-gp の基質であるテネリグリプチンが、CYP3A4/P-gp 阻害剤と併用した時のテネリグリプチンの血中動態変動を検証する為、これらの強力な阻害剤であるケトコ

ナゾールとの薬物相互作用試験を実施した。ケトコナゾール（400 mg）とテネリグリプチン（20 mg）を併用した時の C_{max} および AUC は、テネリグリプチン単独投与時と比較して、1.37 および 1.49 倍上昇した。一方、消失半減期に変化は認められず、ケトコナゾールによる影響は、テネリグリプチンの吸収過程における P-gp による汲み出しの阻害および消化管における CYP3A4 代謝の阻害によるものと推察された。

3. テネリグリプチンの PBPK モデルの構築

本研究では、PBPK モデル構築により、様々な状態（集団）における薬物血漿中濃度の予測を目的とした。目的を達成可能なソフトウェアとして、Simcyp™ Simulator Ver.13 を選択した。PBPK モデル

は生理学的な情報、薬物固有の物理化学的および薬物動態学的情報により構築される。テネリグリプチンの物理化学的情報は構造式からの計算値を用い、薬物動態学的情報は上記の *in vitro* 薬物動態試験および臨床試験結果を用いた。構築したテネリグリプチンの PBPK モデルは、各臨床試験における血漿中濃度推移を再現し、頑健性のあるモデルであると考えられた。本モデルを用いて、腎機能低下患者がテネリグリプチンと強力な CYP3A4 阻害剤を併用した複数の変動要因下における曝露量変化について検討した結果、腎機能正常患者がテネリグリプチン単独投与時の曝露量よりも 2 倍上昇することが予想された。テネリグリプチンの開発過程における臨床試験では検証されていないが、実際の臨床現場では、患者の状況に応じた注意が必要であると考えられた。

結論： 2 型糖尿病治療薬テネリグリプチンの体内消失には複数の肝代謝酵素と腎排泄機構が関与することを明らかにした。本薬のこれら薬物動態特性パラメータを反映させた PBPK モデルの構築と一部の実地臨床検証により、未検証の仮想集団における本薬体内動態変化の予測を可能とした。医薬候補品のヒト薬物動態特性を解明し、精緻化した PBPK モデルを利用する病態ないし他剤併用時の薬物血中濃度変化予測を可能とした本研究手法は、研究開発過程の動態変動リスク把握を通じた医薬品臨床試験の成功確度向上に貢献するのみならず、医薬品上市後の医療現場の適正使用の基盤構築に貢献できうるものと推察される。

本研究の誌上発表

1. Y Nakamaru, Y Hayashi, R Ikegawa, S Kinoshita, BP Madera, D Gunput, A Kawaguchi, M Davies, S Mair, H Yamazaki, T Kume, and M Suzuki (2014) Metabolism and disposition of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor teneligliptin in humans. *Xenobiotica* **44**: 242–253.
2. Y Nakamaru, Y Hayashi, M Sekine, S Kinoshita, J Thompson, A Kawaguchi, M Davies, H Jürgen Heuer, H Yamazaki, and K Akimoto (2014) Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin: an open-label study in healthy Caucasian subjects in Germany. *Clinical Therapeutics* **36**: 760–769.

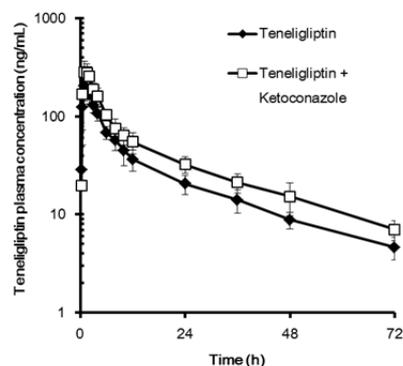


Figure 2 Plasma concentration-time profiles for teneligliptin after administration of teneligliptin (20 mg) alone and in combination with ketoconazole (400 mg). Each point represents the mean \pm standard deviation of data from 14 subjects.