目次

略号一覧表 5
2.6.4 薬物動態試験の概要文 11
2.6.4.1 まとめ 11
2.6.4.2 分析法 14
2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体） 14
2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取 14
2.6.4.2.3 定量法 15
2.6.4.3 吸収 16
2.6.4.3.1 バイオアベイラビリティー及び Lu AA21004 の血漿中濃度 16
2.6.4.3.2 吸収部位 18
2.6.4.3.3 門脈吸収 18
2.6.4.3.4 リンパ吸収 19
2.6.4.3.5 線形性 19
2.6.4.3.6 *In vitro* での細胞透過性 24
2.6.4.3.7 P-gp 基質 24
2.6.4.3.8 P-gp 阻害 24
2.6.4.4 分布 25
2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度 25
2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィー 27
2.6.4.4.3 メラニン親和性 31
2.6.4.4.4 血漿たん白質との結合 35
2.6.4.4.5 血球への分配 35
2.6.4.4.6 胎盤、胎児への移行 37
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 39
2.6.4.5.1 代謝経路 39
2.6.4.5.2 血漿中代謝物 40
2.6.4.5.3 尿、糞、胆汁中代謝物 42
2.6.4.5.4 *In vitro* 試験 43
2.6.4.6 排泄 46
2.6.4.6.1 尿、糞及び胆汁中への排泄 46
2.6.4.6.2 授乳ラット 47
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 48
2.6.4.7.1 BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3、に対する相互作用 48
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 49
2.6.4.8.1 ラット（腎臓、肝臓）及びマウス（肝臓）における結晶組成についての検討 49
2.6.4.8.2 イヌにおける毒性の発現機序に関する試験 50
2.6.4.9 考察及び結論 51

2.6.4.10 図表 52
2.6.4.11 参考文献一覧 52

表

表 2.6.4.2.3-1 ラット、イヌ血漿中における Lu AA21004 定量法の定量範囲、真度及び精度 15
表 2.6.4.3.1-1 Lu AA21004 をラット及びイヌに単回経口投与したときの Lu AA21004 の薬物動態パラメータ 16
表 2.6.4.3.2-1 [^{14}C]Lu AA21004 をラットの消化管ループ内に投与したときの放射能の血漿中濃度 18
表 2.6.4.3.3-1 [^{14}C]Lu AA21004 をラットの空腸ループ内に投与したときの門脈血漿中組成 18
表 2.6.4.3.3-2 [^{14}C]Lu AA21004 をラットの空腸ループ内に投与したときの空腸ループ壁及び空腸ループ内容物中組成 19
表 2.6.4.3.4-1 [^{14}C]Lu AA21004 のラットにおけるリンパ吸収 19
表 2.6.4.3.5-1 Lu AA21004 をラットに単回経口及び静脈内投与したときの Lu AA21004 の薬物動態パラメータ 20
表 2.6.4.3.5-2 Lu AA21004 をイヌに単回経口及び静脈内投与したときの Lu AA21004 の薬物動態パラメータ 22
表 2.6.4.3.8-1 Caco-2 細胞のジゴキシン輸送に及ぼす Lu AA21004 の阻害効果 24
表 2.6.4.3.8-2 MDR1 発現細胞のジゴキシン輸送に及ぼす Lu AA34443 の阻害効果 25
表 2.6.4.4.1-1 [^{14}C]Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度 26
表 2.6.4.4.4-1 [^{14}C]Lu AA21004 の血漿たん白結合（*in vitro*） 35
表 2.6.4.4.5-1 [^{14}C]Lu AA21004 のラット、イヌ、ヒトにおける血球移行（*in vitro*） 36
表 2.6.4.4.5-2 [^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌに単回経口投与したときの放射能の血液中/血漿中濃度比（*in vivo*） 37
表 2.6.4.5.2-1 [^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット、イヌ及びヒトに単回経口投与したときの Lu AA21004 及び代謝物の AUC 比較 41
表 2.6.4.5.2-2 Lu AA21004 をマウス、ラット、イヌ及びヒトに反復経口投与したときの Lu AA21004 及び代謝物の AUC 比較 42
表 2.6.4.5.3-1 [^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌに単回経口投与したときの尿、糞、胆汁中の代謝物組成 43
表 2.6.4.5.4.1-1 [^{14}C]Lu AA21004 の肝ミクロソームでの代謝 43
表 2.6.4.5.4.5-1 Lu AA21004 及び代謝物の CYP 阻害作用 45
表 2.6.4.5.4.6-1 Lu AA21004 のヒト CYP 誘導 46
表 2.6.4.6.1-1 [^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌに単回経口投与したときの尿、糞、胆汁への排泄 47

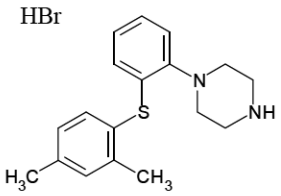
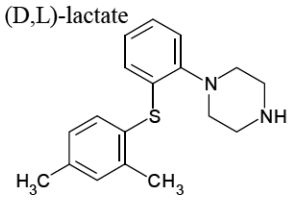
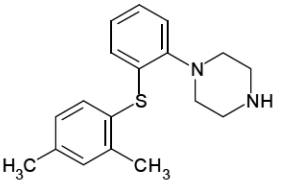
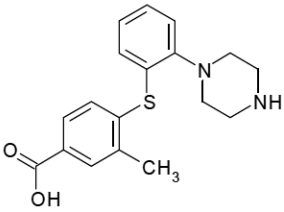
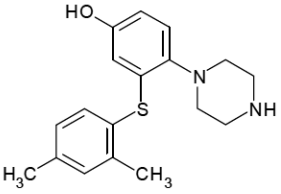
表 2.6.4.6.2-1 [^{14}C]Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの放射能の乳汁及び血漿中濃度 47
表 2.6.4.7.1-1 Lu AA21004 のトランスポーターに対する阻害効果 48
表 2.6.4.7.1-2 Lu AA34443 のトランスポーターに対する阻害効果 49
表 2.6.4.8.1-1 無毒性量の Lu AA21004 を投与した動物及び臨床最大用量を投与したヒトにおける排泄物中 Lu AA34443 の推定濃度 50

図

図 2.6.4.2.1-1 [^{14}C]Lu AA21004 の構造式 14
図 2.6.4.3.1-1 Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度 17
図 2.6.4.3.1-2 Lu AA21004 をイヌに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度 17
図 2.6.4.3.5-1 Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度 21
図 2.6.4.3.5-2 Lu AA21004 をラットに単回静脈内投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度 21
図 2.6.4.3.5-3 Lu AA21004 をイヌに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度 23
図 2.6.4.3.5-4 Lu AA21004 をイヌに単回静脈内投与したときの Lu A21004 の血漿中濃度 23
図 2.6.4.4.1-1 [^{14}C]Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度 27
図 2.6.4.4.2-1 [^{14}C]Lu AA21004 を白色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 28
図 2.6.4.4.2-2 [^{14}C]Lu AA21004 を白色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 29
図 2.6.4.4.2-3 [^{14}C]Lu AA21004 を白色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 30
図 2.6.4.4.3-1 [^{14}C]Lu AA21004 を有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 32
図 2.6.4.4.3-2 [^{14}C]Lu AA21004 を有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 33
図 2.6.4.4.3-3 [^{14}C]Lu AA21004 を有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 34
図 2.6.4.4.6-1 [^{14}C]Lu AA21004 を妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 38
図 2.6.4.4.6-2 [^{14}C]Lu AA21004 を妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 39

図 2.6.4.5.1-1　Lu AA21004 の推定代謝経路..... 40

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学名	化学構造式	由来
Lu AA21004-HBr	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide		原薬
Lu AA21004-(D,L)-lactate	ボルチオキセチン乳酸塩	1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (D,L)-lactate		原薬
Lu AA21004	ボルチオキセチン	1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine		フリー体
Lu AA34443	—			代謝物
Lu AA39835	—			代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
5-HT	serotonin	セロトニン
5-HTP	5-hydroxytryptophan	5-ヒドロキシトリプトファン
5-HTT	serotonin transporter	セロトニントランスポーター
5-HTx	serotonin receptor subtype x	セロトニン受容体サブタイプ X
α-BGTX	alpha-bungarotoxin	α-ブンガロトキシン
ACh	acetylcholine	アセチルコリン
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
A/G	albumin to globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AGP	α_1-acid glycoprotein	α_1酸性糖たん白質
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
aVF, aVL, aVR	augmented unipolar ECG lead	増大単極 ECG 誘導
AUC	area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-inf)	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t (hr)	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティー
BID	twice daily	1 日 2 回
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BP	blood pressure	血圧
BrdU	5-bromo-2-deoxyuridine	5-ブロモ-2-デオキシウリジン
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
BSEP	bile salt export pump	－
Caco-2	Human colon carcinoma	ヒト大腸がん由来細胞
Cdyn	dynamic lung compliance	動肺コンプライアンス
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIC_{50}	$cIC_{50}=IC_{50}/(1+S/Km)$, where S is the radio-substrate concentration and Km is the Michaelis-Menten rate constant for radio-substrate to the transporter	$cIC_{50}=IC_{50}/(1+S/Km)$：S は放射性基質濃度、Km はトランスポーターに対する放射性基質の Michaelis-Menten 定数
CLp	plasma clearance	血漿クリアランス
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CV5RL	precordial chest ECG lead	胸部 ECG 誘導
CYP	cytochrome P-450	チトクローム P450
DA	dopamine	ドーパミン
DAT	dopamine transporter	ドーパミントランスポーター
dLVP/dt	rate of change in left ventricular pressure	左心室内圧の変化率
DMSO	dimethyl sulfoxide (vehicle)	ジメチルスルホキシド（溶媒）
DRN	dorsal raphe nucleus	背側縫線核
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
ECAC	Executive Carcinogenicity Assessment Committee	がん原性試験評価委員会
ECG	electrocardiogram; electrocardiographic	心電図；心電図の

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ED_{50}	median effective dose	50%有効量
EMEA	European Medicines Agency	欧州医薬品審査庁
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLIPR	fluorometric imaging plate reader	蛍光測定画像解析用プレート・リーダー
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GD	Gestation Day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GTPγS	guanosine 5'-O-[gamma-thio]triphosphate	グアノシン 5'-O-[γ-チオ]三リン酸
h5-HTT	human serotonin transporter	ヒトセロトニントランスポーター
h5-HTx	human 5-HT receptor subtype x	ヒトセロトニン受容体サブタイプ X
HA	histamine	ヒスタミン
h β x	human beta-adrenergic receptor, subtype x	ヒト β-アドレナリン受容体、サブタイプ X
HBr	hydrobromide	臭化水素酸塩
hδ	human delta	ヒトデルタ-オピオイド受容体
HED	human equivalent dose	ヒト相当用量
HEK-293	human embryonic kidney - 293 variation	ヒト胎児由来腎臓細胞-293 変異株
HeLa	cell type in an immortal cell line derived from cervical cancer cells taken from human	ヒト由来子宮頚がん細胞から培養した不死化細胞株の細胞種
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流カリウムイオンチャンネル遺伝子
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
hμ	human μ	ヒトミュー-オピオイド受容体
hNAT	human noradrenaline transporter	ヒトノルアドレナリントランスポーター
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HP-β-CD	hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (vehicle)	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（溶媒）
Hgb	hemoglobin	ヘモグロビン
HR	heart rate	心拍数
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IA	intrinsic activity	内因活性
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IKr	rapid activating delayed rectifier potassium current	急速活性型遅延整流カリウム電流
IP	intraperitoneal(ly)	腹腔内
IV	intravenous(ly)	静脈内
Kb	Kb =IC_{50}/(1+ ([A]/ EC_{50})), where [A is the concentration of the agonist and EC_{50} is the EC_{50} of the agonist in this experiment	Kb =IC_{50}/(1+ ([A]/ EC_{50}))： [A]はアゴニスト濃度、EC_{50} は当該実験でのアゴニストの EC_{50} を示す
Ki	dissociation constant of an inhibitor	阻害剤の解離定数
LC	locus coeruleus	青斑核
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
LD	lactation day	哺育日数

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
Lead I, II, III	bipolar ECG leads	双極 ECG 誘導
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節試験
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
Lu AA21004	test article	被験物質
Lu AA25790	sulfoxide metabolite (M4(a))	スルホキシド体代謝物（M4(a)）
Lu AA34443	carboxylic acid metabolite	カルボン酸体代謝物
Lu AA34994	hydroxy intermediate (of Lu AA34443)	（Lu AA34443 の）ヒドロキシ中間体
Lu AA39835	hydroxy metabolite (M8)	ヒドロキシ体代謝物（M8）
Lu AE22404	N-hydroxy intermediate (for M11 and M12)	（M11 及び M12 の）*N*-ヒドロキシ中間体
LVP	left ventricular pressure	左心室内圧
M3	glucuronide of Lu AA39835	Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体
M4(a)	sulfoxide metabolite (Lu AA25790)	スルホキシド体代謝物（Lu AA25790）
M4(b)	acyl glucuronide of Lu AA34443	Lu AA34443 のアシルグルクロン酸抱合体
M8	hydroxy metabolite (Lu AA39835)	ヒドロキシ体代謝物（Lu AA39835）
M11	glucuronide of Lu AE22404	Lu AE22404 のグルクロン酸抱合体
M12	glucuronide of Lu AE22404	Lu AE22404 のグルクロン酸抱合体
MABP	mean arterial blood pressure	平均動脈血圧
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	Madin-Darby Canine Kidney 細胞
MDD	major depressive disorder	大うつ病性障害
MDR1	Multidrugresistance 1	多剤耐性たん白質
MED	minimally effective dose	最小有効量
MIST	metabolites in safety testing	代謝物の安全性試験
mPFC	medial prefrontal cortex	内側前頭前皮質
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
MS	mass spectrometry	質量分析
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NAS	nucleus accumbens	側坐核
NAT	noradrenaline transporter	ノルアドレナリントランスポーター
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NE	norepinephrine	ノルエピネフリン
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect level	無作用量
NOR	novel object recognition	新奇物体認識
OB	olfactory bulbectomized	嗅球摘出
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－
Papp	Permeation coefficient	透過係数
P peak/wave	ECG peak/wave in the PR interval	心電図 P 波
pCO_2	partial carbon dioxide pressure	二酸化炭素分圧
PCPA	4-chloro-DL-phenylalanine methyl ester hydrochloride	4-クロロ-DL-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩
Penh	enhanced pause, an index of airway constriction	エンハンスドポウズ、気道収縮の指標

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態（学）
PO	oral(ly)	経口
pO_2	partial oxygen pressure	酸素分圧
PQ interval	ECG interval representing conduction time through the cardiac atrium, atrioventricular node and the bundle of His	心電図 PQ 間隔：興奮が心房、房室結節及びヒス束を伝わる伝導時間を表す心電図間隔
PR interval	ECG interval representing conduction time through the cardiac atrium, atrioventricular node, the bundle of His and Purkinje fiber	心電図 PR 間隔：興奮が心房、房室結節、ヒス束及びプルキンエ繊維を伝わる伝導時間を表す心電図間隔
QRS axis	sum of vectors during cardiac depolarization	心電図 QRS 軸：心室脱分極期のベクトルの合計
QRS interval	ECG interval representing conduction time for ventricular depolarization	心電図 QRS 間隔：心室脱分極の伝導時間を表す心電図間隔
QT interval	ECG interval representing the conduction time for ventricular de- and re-polarization	心電図 QT 間隔：心室脱分極から再分極までの伝導時間を表す心電図間隔
QTc	QT interval corrected for HR	心拍数で補正した心電図 QT 間隔
QTcV	QT interval corrected for HR by the use of Van de Water's correction formula.	Van de Water の補正式を用いて、心拍数で補正した QT 間隔
R peak/wave	ECG peak/wave in the QRS complex	心電図 R 波：QRS 複合体のピーク／波
r5-HTx	rat 5-HT receptor subtype x	ラットのセロトニン受容体サブタイプ X
R_L	airway resistance	気道抵抗
rNa+	rat sodium ion	ラットにおけるナトリウムイオン
RR interval	ECG interval representing the time between two successive ECG complexes	心電図 RR 間隔：2 つの連続した心電図波形間の時間を表す心電図間隔
SA	spontaneous alternations	自発的交替行動
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SCN5A	cardiac sodium channel	心臓ナトリウムチャネル
SERT	serotonin transporter	セロトニントランスポーター
SNRI	serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor	セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
T1/2	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T wave	ECG wave representing cardiac ventricular repolarization	心電図 T 波：心室再分極を表す心電図波形
Tmax	time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
TOF-SIMS	time-of-flight secondary ion mass spectrometry	飛行時間型二次イオン質量分析法
UHP	ultra high purity	超高純度
USV	ultrasonic vocalization	超音波発声
UV	ultraviolet	紫外線
V_{10}	precordial chest ECG lead	標準胸部誘導
Vd	volume of distribution	分布容積

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VHip	ventral hippocampus	腹側海馬
VTA	ventral tegmental area	腹側被蓋野

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

Lu AA21004 の薬物動態試験成績の要約を以下に示す。

項　目		成　績			備　考
		マウス	ラット	イ　ヌ	
吸収	血漿中濃度：単回				・被験物質：Lu AA21004 ・投与量（Lu AA21004 換算値）：6 mg/kg（ラット）、0.75 mg/kg（イヌ） ・BA：AUC（PO/IV）比 ・吸収経路：主に門脈経由 ・線形性：ラット、イヌともに高用量で Cmax、AUC に投与量比以上の増加 ・ラット：リンパ吸収なし ・中程度もしくは高い細胞膜透過性 ・P-gp の良好な基質ではない
	Tmax（hr）	---[1)]	0.6±0.4	2.3±1.3	
	Cmax（ng/mL）	---[1)]	7.98±3.58	6.37±1.80	
	T1/2（hr）	---[1)]	4.0±0.4	6.0±0.5	
	AUC(0-24)（ng·hr/mL）	---[1)]	67.8±11.7	68.1±21.2	
	BA（%）	---[1)]	11.2	36.1±1.4	
	In vitro P-gp 阻害	・IC_{50} 値：4.14 µmol/L			
分布	組織内濃度：単回	---[1)]	肝臓＞肺＞腸壁＞腎臓＞副腎＞脾臓＞胃壁＞下垂体＞膀胱＞顎下腺＞ハーダー腺＞骨髄＝膵臓＞甲状腺＞心臓＞胸腺＞脳＞脊髄＞血漿＞皮膚＞血液＞骨格筋＞精巣＞脂肪＞眼球＞大腿骨	---[1)]	・被験物質：[^{14}C]Lu AA21004 ・投与量（Lu AA21004 換算値）：20 mg/kg ・投与後 2 時間（血漿中放射能濃度のピーク時点）の結果 ・残留性：なし ・メラニン親和性：あり ・ラット胎児への移行：あり
	たん白結合（%）*in vitro*	99.6-99.9	98.4-99.7（Han Wistar） 98.2-99.5（Sprague Dawley）	98.4-99.6	・ウサギ：98.3%-99.5% ・サル：97.8%-99.4% ・ミニブタ：96.9%-98.9% ・ヒト：98.2%-99.3%
	血球移行（%）*in vitro*	---[1)]	65.9-66.9	74.4-75.5	・ヒト：65.4%-68.4%
代謝	血漿中組成：単回 AUC（ng·h/mL）	[0-12 時間]	[0-24 時間]	[0-48 時間]	・被験物質：[^{14}C]Lu AA21004 ・投与量（Lu AA21004 換算値）：100 mg/kg（マウス）、40 mg/kg（ラット）、7.5 mg/kg（イヌ） ・主代謝物/主代謝酵素：Lu AA34994/CYP2D6（*in vitro*、ヒト肝ミクロソーム）
	Lu AA21004	25306	1331	5430	
	M4(b)	-[2)]	1519[3)]	6209	
	Lu AA34443	6050	15362	10717	
	Lu AA39835	-[4)]	406	1798	
	In vitro CYP 阻害	Ki 値：9.34 µmol/L（CYP2C8）、15-30 µmol/L（CYP2C9）			
	In vitro CYP 誘導	誘導作用なし（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5）			

項　目		成　績			備　考
		マウス	ラット	イ　ヌ	
排泄	排泄率 （% of dose）	[0－168 時間]	[0－168 時間]	[0－336 時間]	· 被験物質：[^{14}C]Lu AA21004 · 投与量（Lu AA21004 換算値）：100 mg/kg（マウス）、40 mg/kg（ラット）、7.5 mg/kg（イヌ） · 雄/雌 · 胆汁：胆管ろう形成ラット、0-48 時間の値 · ラット乳汁移行：あり
	尿	12.5/14.7	38.2/27.8	27.5/38.1	
	糞	85.3/83.0	63.3/75.3	65.0/52.1	
	胆汁	---[1)]	45.7	---[1)]	
薬物動態学的相互作用		· Lu AA21004 のトランスポーター阻害作用（IC_{50}）：OCT1（1.93 µmol/L）、OCT2（12.3 µmol/L）、MATE1（21.7 µmol/L）及び MATE2-K（43.7 µmol/L）			

1) 検討せず。2) 計算せず。3) M4(a)を含有する可能性がある。4) 検出されず。

Lu AA21004（1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine）及び放射能で標識した Lu AA21004（[^{14}C]Lu AA21004）を用い、動物における吸収、分布、代謝、排泄（ADME）並びに血中動態を評価した。経口投与及び静脈内投与試験においてはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）水溶液又はグルコースで等張化した HP-β-CD 水溶液として動物に投与した。毒性試験において用いた投与媒体は、薬物動態試験で使用したものと同じである。

薬物動態試験では New Zealand White 種ウサギを除き、毒性試験で用いた動物種及び系統で検討を実施した。使用した動物種及び系統としては、CD-1 マウス、Han Wistar 系、Sprague Dawley 系及び Lister Hooded 系ラット並びにイヌはビーグルを用いた。

経口吸収に関する試験では、Lu AA21004 若しくは[^{14}C]Lu AA21004 をラット、イヌに単回経口又は静脈内投与した際の Lu AA21004 及びその由来成分の全身循環への移行性並びに血中濃度推移に関する検討を実施した。また、*in vitro* での Caco-2 及び Madin-Darby Canine Kidney（MDCK）細胞を用いた Lu AA21004 の透過性についての検討も実施した。

[^{14}C]Lu AA21004 を経口投与した際のラットの尿中及び胆汁中への放射能排泄率から、Lu AA21004 の消化管からの良好な吸収が示唆された。しかしながら、ラット及びイヌにおける高いクリアランスを反映し、経口投与時のバイオアベイラビリティー（BA）はラットでは 11.2%、イヌでは 36.1%であった。なお、消失半減期（T1/2）はラット及びイヌでそれぞれ 4.0 及び 6.0 時間であった。Lu AA21004 はラットにおいて小腸及び大腸から門脈を介して未変化体として吸収されること、さらにはリンパ経路を介した吸収の寄与は小さいことが示唆された。

Lu AA21004 をラットに 2、6、20 mg/kg の用量で、イヌに 0.25、0.75、2.5 mg/kg の用量で単回経口投与し、Lu AA21004 の血漿中濃度推移における線形性を調べた。ラット、イヌ共に試験した投与量の範囲で概ね線形動態を示したが、ラット、イヌ共に最高用量においてやや投与量比を上回る血中動態を示した。

Lu AA21004 は MDCK 細胞を用いた *in vitro* 試験で中程度又は良好な膜透過性を示した。Multidrugresistance 1（MDR1）発現細胞を使用した *in vitro* 試験において、Lu AA21004 が P 糖たん白質（P-gp）の良好な基質ではないと考えられた。また、P-gp の輸送活性に対する Lu AA21004 の IC_{50} 値は 4.14 µmol/L でり、Lu AA34443 は阻害作用を示さなかった。

白色ラットを用いた[^{14}C]Lu AA21004 の組織分布試験において、放射能は経口投与後速やかに広く組織に分布し、顕著な残留性を示すことなく組織から消失することがわかった。同

様の結果がラットを用いた全身オートラジオグラムによる組織分布試験から得られた。また、有色ラットを用いた検討において放射能が眼球血管膜に認められたことから、Lu AA21004 及びその由来成分はメラニン親和性を有することがわかった。

Lu AA21004 の *in vitro* 血漿たん白結合率はマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトで高値を示し（98.2%～99.9%）、検討した濃度範囲において結合率に濃度依存性は認められなかった。さらに、Lu AA34443 の *in vitro* たん白結合率は、これらヒトを含めた動物種で未変化体よりも低く（60.7%～76.6%）、それら結合率は添加濃度に依存しなかった。また、[^{14}C]Lu AA21004 のラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血球移行率を調べた結果、いずれの種においても移行率はヘマトクリット値よりも高く、添加濃度に関わらずほぼ一定であった（65.4%～75.5%）。マウス、ラット及びイヌにおいて、[^{14}C]Lu AA21004 を経口投与した後の血液中放射能濃度は血漿中とほぼ同等であったことから、*in vivo* においても Lu AA21004 及びその由来成分は血球に移行すると考えられた。妊娠ラットを用いた試験により、Lu AA21004 及びその由来成分は胎盤を通過して胎児に移行することが示された。

[^{14}C]Lu AA21004 を用いた検討から、血漿中の主成分はマウスでは Lu AA21004 及び Lu AA34443、ラットでは Lu AA34443、イヌでは Lu AA34443、M4(b)及び Lu AA21004 であることが明らかとなった。マウス、ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]Lu AA21004 を単回経口投与又は Lu AA21004 を反復経口投与したときの代謝物の全身曝露量を比較すると、安全性評価で用いた少なくとも 1 つの動物種における代謝物の曝露量は、臨床最大用量付近での曝露量以上又は同程度であったことが示された。また、経口投与された Lu AA21004 はマウス、ラット、イヌの体内で大部分が代謝され、主に Lu AA34443 として尿及び糞中に排泄されることが明らかとなった。

In vitro ではヒト肝 S9 画分、ヒト肝ミクロソーム及び様々な動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ミニブタ及びヒト）の肝細胞を用いて Lu AA21004 の代謝を検討した。Lu AA21004 は全ての動物種で代謝され、ヒト肝細胞では酸化代謝及びそれに続くグルクロン酸抱合によって 6 種類の代謝物が生成された。カルボン酸体 Lu AA34443 がヒトを含む全ての動物種における主代謝物であった。

In vitro 試験から、チトクローム P450（CYP）の 7 種類の分子種（CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 及び CYP2B6）が Lu AA21004 の代謝に関与していると考えられた。Lu AA21004 及び主代謝物 Lu AA34443 は CYP 分子種阻害作用を全く示さないか又はわずかに CYP 阻害作用を示したが、代謝物 Lu AA39835 は CYP2C19 活性を阻害し、Ki 値は 1 μmol/L 未満であった。Lu AA21004 及び主代謝物 Lu AA34443 の CYP 誘導作用をヒト肝細胞を用いて検討した結果、Lu AA21004 では 2.54 μmol/L まで、Lu AA34443 では 20 μmol/L までの濃度で CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性又は mRNA 量に対する影響はほとんど認められなかった。

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]Lu AA21004 を経口投与したときの排泄経路を検討した。マウス、ラット及びイヌにおける[^{14}C]Lu AA21004 及びその由来成分の主要排泄経路は糞であり、投与量に対する糞排泄の割合はそれぞれ 85.3/83.0%（雄/雌、以下同様）、63.3/75.3%及び 65.0/52.1%であった。放射能の尿排泄はマウス、ラット及びイヌでそれぞれ投与量の 12.5/14.7%、38.1/27.8%及び 27.5/38.1%であった。また、[^{14}C]Lu AA21004 及びその由来成分の一部は授乳ラットにおいて乳汁に移行し、乳汁を介して排泄されることが確認された。

Breast cancer resistance protein（BCRP）、bile salt export pump（BSEP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter（OCT）1、OCT2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K の発現ベシクル又は発現細胞を用いて、各トランスポーターに対する Lu AA21004 及びその代謝物 Lu AA34443 の阻害効果を検討した。その結果、Lu AA21004 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1.93、12.3、21.7 及び 43.7 μmol/L と算出された。また、Lu AA34443 は OCT1 及び MATE1 の輸送活性を阻害し、OCT1 及び MATE1 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 9.18 及び 18.5 μmol/L と算出された。その他のトランスポーターに対して Lu AA21004 及び Lu AA34443 は阻害作用を示さなかった。

反復経口投与後に齧歯類において認められた腎臓及び肝臓中の結晶成分を質量分析法で分析した結果、それらは代謝物の Lu AA34443 及び M3（Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体）で構成されており、それら成分による結晶形成は尿量及び胆汁量における種差、並びに Lu AA34443 及び M3 の生成及びそれに続く排泄動態における種差が原因であり、齧歯類特異的な所見であると判断された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体）

Lu AA21004 及び[^{14}C]Lu AA21004 を用いた。[^{14}C]Lu AA21004 の ^{14}C 標識位置を図 2.6.4.2.1-1 に示す。

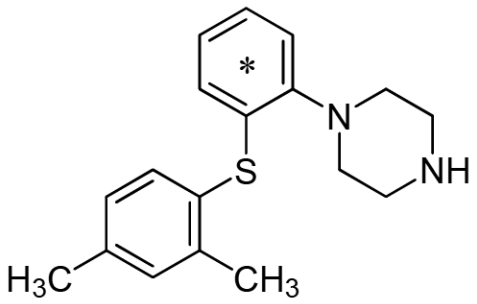


図 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]Lu AA21004 の構造式

（*：^{14}C の標識位置）

2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取

非標識の Lu AA21004 を投与する際には Lu AA21004 臭化水素酸塩を用い、経口投与時には 5%又は 15%HP-β-CD 溶液として強制経口投与した。静脈内投与においては、4.4%グルコース一水和物を含む等張の HP-β-CD 溶液として静脈内に投与した。非標識の Lu AA21004 を用いた薬物動態試験における投与量については Lu AA21004 換算値を記載した。また、非標識の Lu AA21004 及び代謝物を添加した際の添加濃度についてもフリー体換算値で記載した。

[^{14}C]Lu AA21004 を用いた経口投与試験では[^{14}C]Lu AA21004 臭化水素酸塩を用い、5%HP-β-CD 溶液又は 4.4%のグルコース又はグルコース一水和物を含む 10% HP-β-CD 溶液と

して強制的に経口投与した。また、[^{14}C]Lu AA21004 を用いた際の投与量、総放射能濃度及び代謝物の濃度は Lu AA21004 換算値として示した。

2.6.4.2.3 定量法

（1）標識体

血漿中及び排泄試験における生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。胆汁（ラットのみ）、尿、ケージ洗浄液についても液体シンチレータと直接混合し LSC を用いて放射能を測定した。糞中及びケージ残渣中の放射能濃度は、サンプルオキシダイザーによって試料を燃焼し、放射性二酸化炭素として回収した後 LSC を用いて測定した。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた生体試料中代謝物組成分析については、マウス、ラット及びイヌから採取した血漿、尿、胆汁（ラットのみ）及び糞試料を用いた。血漿試料は有機溶媒による除たん白法によって HPLC 注入用試料を調製、又はカラムスイッチング法で直接分析した。一方、尿及び胆汁試料はそのまま遠心分離した上清を、糞については高速溶媒抽出したものを HPLC 注入サンプルとした。いずれの試料についても HPLC に注入後、HPLC の溶出液を質量分析すると同時にスプリッターを用いて分画し、オフラインで放射能を検出した。

Lu AA21004 及びその由来成分の組織内濃度は、組織燃焼法を使用して測定した。ラットの全身凍結乾燥切片は、ラジオルミノグラフィシステムを用いて分析した。

In vitro の代謝物同定用試料は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法及びオンライン放射能検出器を使用して分析した。一部の酵素同定試験に関しては、定量的 LC/MS/MS 法を使用して Lu AA21004 の第 I 相反応主代謝物を分析した。一部の代謝物同定に関しては、分取クロマトグラフィーを使用して生体試料から代謝物を分離し、精製画分を核磁気共鳴法で分析した。

（2）非標識体

：**添付資料番号 4.2.2.1-1（評価）、-2（評価）**

Lu AA21004 を投与したラット及びイヌの血漿中 Lu AA21004 は、LC/MS/MS を用いて定量した。本定量法のバリデーションデータを表 2.6.4.2.3-1 に示す。Lu AA21004 はラット及びイヌの血漿中において-20°C でそれぞれ 29 及び 36 日間安定であった。

表 2.6.4.2.3-1　ラット、イヌ血漿中における Lu AA21004 定量法の定量範囲、真度及び精度

試料	定量範囲（ng/mL）	日内	
		真度（%）	精度（%）
ラット血漿	0.0800 ～ 80.0	88.8 ～ 98.9	0.7 ～ 9.4
イヌ血漿	0.0800 ～ 80.0	98.8 ～ 111.7	1.3 ～ 4.8

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 バイオアベイラビリティー及び Lu AA21004 の血漿中濃度

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）、-2（評価）

Lu AA21004 をラットに 6 mg/kg の用量で経口投与すると、Lu AA21004 の血漿中濃度は投与後 0.6 時間で最大値（Cmax、7.98 ng/mL）に達し、その後 4.0 時間の T1/2 で低下した（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-1）。AUC(0-24)は 67.8 ng·hr/mL であった。Lu AA21004 をイヌに 0.75 mg/kg の用量で経口投与すると、Lu AA21004 の血漿中濃度は投与後 2.3 時間で Cmax である 6.37 ng/mL に達し、その後 6.0 時間の T1/2 で低下した（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-2）。AUC(0-24)は 68.1 ng·hr/mL であった。

経口及び静脈内投与したときの Lu AA21004 の血漿中 AUC 比から算出した BA は、ラットで 11.2%、イヌで 36.1%であった。

表 2.6.4.3.1-1　Lu AA21004 をラット及びイヌに単回経口投与したときの Lu AA21004 の薬物動態パラメータ

動　物	投与経路	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	BA[1)] (%)
ラット	経　口	6	0.6 ± 0.4	7.98 ± 3.58	4.0 ± 0.4	67.8 ± 11.7	11.2
	静脈内	0.5	-	20.9 ± 5.4[2)]	3.2 ± 0.6	50.4 ± 8.1	-
イ　ヌ	経　口	0.75	2.3 ± 1.3	6.37 ± 1.80	6.0 ± 0.5	68.1 ± 21.2	36.1 ± 1.4
	静脈内	0.125	-	5.41 ± 1.05[2)]	5.0 ± 0.5	31.4 ± 9.7	-

平均値±標準偏差（ラット; n=3、イヌ; n=4）。-、評価せず。投与量は Lu AA21004 換算値。

1)（$AUC_{経口}$×投与量$_{静脈内}$）／（$AUC_{静脈内}$×投与量$_{経口}$）×100。

2) C_{5min} の値。

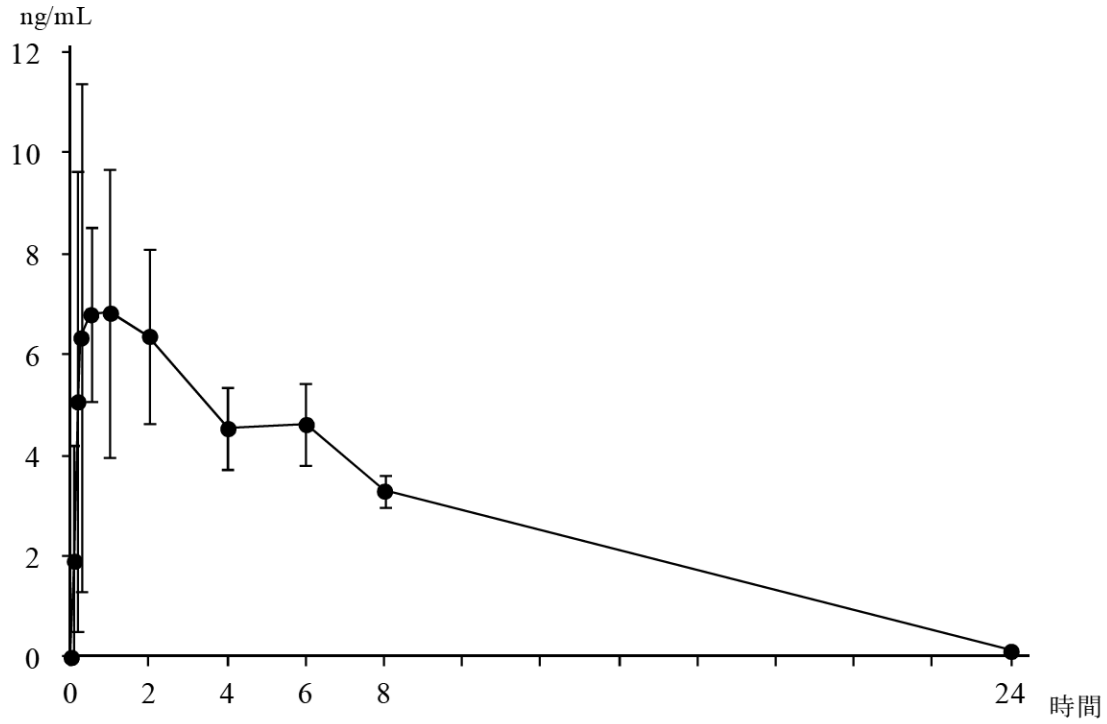


図 2.6.4.3.1-1　Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度

投与量、Lu AA21004 として 6 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。

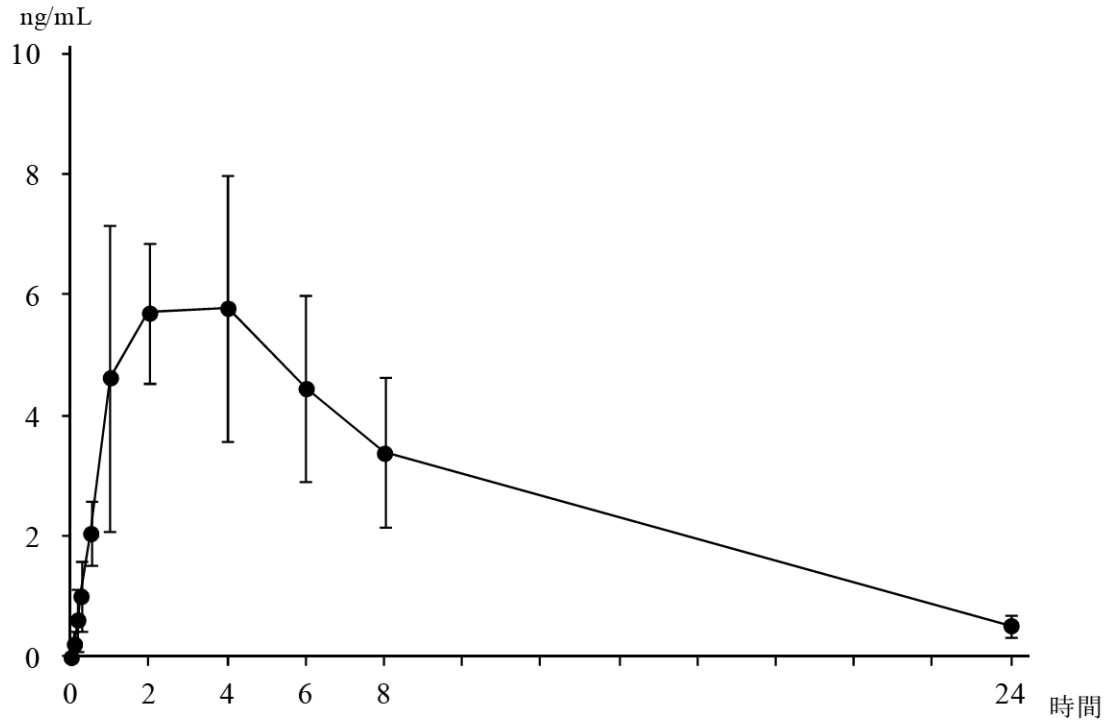


図 2.6.4.3.1-2　Lu AA21004 をイヌに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度

投与量、Lu AA21004 として 0.75 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。

2.6.4.3.2 吸収部位

：添付資料番号 4.2.2.2-3（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を胃、十二指腸、空腸、回腸及び大腸ループ形成ラットのそれぞれのループ内に 8 mg/kg の用量で投与し、放射能の血漿中濃度推移を調べた（表 2.6.4.3.2-1）。血漿中放射能の AUC(0-4)は回腸ループ投与群で最も高く、14.238 μg·hr/mL であった。次いで空腸、十二指腸、大腸、胃ループ内投与群の順で小さくなり、AUC(0-4)はそれぞれ 12.948、10.622、7.666、0.260 μg·hr/mL であった。したがって、Lu AA21004 は小腸及び大腸で吸収されると考えられた。

表 2.6.4.3.2-1　[^{14}C]Lu AA21004 をラットの消化管ループ内に投与したときの放射能の血漿中濃度

投与部位	AUC(0-4) （μg·hr/mL、Lu AA21004換算値）
胃	0.260 ± 0.181
十二指腸	10.622 ± 1.907
空腸	12.948 ± 1.635
回腸	14.238 ± 1.294
大腸	7.666 ± 1.779

投与量、Lu AA21004 として 8 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。

2.6.4.3.3 門脈吸収

：添付資料番号 4.2.2.2-4（評価）、-5（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を空腸ループ形成ラットに 8 mg/kg の用量でループ内投与し、投与後 2 時間までの門脈血を採取した（表 2.6.4.3.3-1、表 2.6.4.3.3-2）。門脈血漿中放射能濃度は投与後 1.5-2 時間が最も高かった。門脈血漿中における放射能の主成分は Lu AA21004 であり、さらに投与後 2 時間の空腸及び空腸内容物中の主成分も Lu AA21004 であった。以上の結果から、消化管内に投与された Lu AA21004 は長時間にわたって吸収され、消化管内及び門脈への移行に際して代謝をほとんど受けないと考えられた。

表 2.6.4.3.3-1　[^{14}C]Lu AA21004 をラットの空腸ループ内に投与したときの門脈血漿中組成

化合物	濃　度（μg/mL、Lu AA21004換算値）			
	0-0.5時間	0.5-1時間	1-1.5時間	1.5-2時間
総放射能	1.215（　100.0）	1.730（　100.0）	1.842（　100.0）	1.887（　100.0）
Lu AA21004	1.171（　96.4）	1.681（　97.2）	1.808（　98.2）	1.859（　98.5）
その他	0.044（　3.6）	0.049（　2.8）	0.034（　1.8）	0.028（　1.5）

投与量、Lu AA21004 として 8 mg/kg。平均値（n=2）。
（　）内は総放射能に対する%。

表 2.6.4.3.3-2　[^{14}C]Lu AA21004 をラットの空腸ループ内に投与したときの空腸ループ壁及び空腸ループ内容物中組成

化合物	代謝物組成（投与量に対する%）	
	空腸ループ壁	空腸ループ内容物
総放射能	24.0（　100.0）	47.5（　100.0）
Lu AA21004	23.9（　99.6）	47.5（　100.0）
その他	0.1（　0.4）	0.0（　0.0）

投与量、Lu AA21004 として 8 mg/kg。平均値（n=2）。
投与 2 時間後の値。（ ）内は総放射能に対する%。
LOQ、定量下限値。

2.6.4.3.4 リンパ吸収

：添付資料番号 4.2.2.2-6（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を胸管ろう形成ラットに 40 mg/kg の用量で経口投与し、リンパ液、尿及び糞への放射能の回収を調べた（表 2.6.4.3.4-1）。投与後 24 時間までにリンパ液中に投与量の 0.4%が回収され、尿及び糞中にそれぞれ 40.2%及び 57.9%が排泄された。したがって、ラットに経口投与された Lu AA21004 はリンパ経由ではほとんど吸収されないと考えられた。

表 2.6.4.3.4-1　[^{14}C]Lu AA21004 のラットにおけるリンパ吸収

時間（hr）	累積回収率（投与量に対する%）			
	リンパ液	尿	糞[1)]	総回収率
2	0.1 ± 0.1	---	---	-
4	0.2 ± 0.1	15.9 ± 2.7	---	-
8	0.3 ± 0.1	30.1 ± 2.2	---	-
24	0.4 ± 0.1	40.2 ± 2.8	57.9 ± 1.9	98.4 ± 1.1

投与量、Lu AA21004 として 40 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。
---、測定せず。-、計算せず。
1）消化管内容物を含む。

2.6.4.3.5 線形性

（1）ラット

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）

Lu AA21004 をラットに 2、6、20 mg/kg の用量で単回経口投与し、Lu AA21004 の血漿中濃度推移における線形性を調べた。静脈内投与については、0.5、1.5、5 mg/kg の単回投与で血

漿中濃度推移における線形性を調べた（表 2.6.4.3.5-1、図 2.6.4.3.5-1、図 2.6.4.3.5-2）。経口投与後の Lu AA21004 の血漿中濃度は 2、6、20 mg/kg 投与群でそれぞれ、投与後 1.5、0.6、2.0 時間に Cmax である、3.47、7.98、46.1 ng/mL に達した。その後、Lu AA21004 はそれぞれ 3.7、4.0、3.8 時間の T1/2 で消失した。AUC(0-24)はそれぞれ 23.9、67.8、387 ng·hr/mL であった。Lu AA21004 をラットに 0.5、1.5、5 mg/kg の用量で静脈内投与したときの血漿クリアランス（CLp）はそれぞれ 10500、8780、8750 mL/hr/kg、定常状態での分布容積（Vss）はそれぞれ 45.7、41.2、39.0 L/kg であった。また、静脈内投与時の T1/2 はそれそれ 3.2、3.4、3.1 時間であった。

経口投与において 2 から 6 mg/kg への 3 倍の投与量増加に対して Lu AA21004 の AUC(0-24)は 2.8 倍と概ね投与量比に応じて増加した。一方で、6 から 20 mg/kg への 3.3 倍の投与量増加に対し、AUC(0-24)は 5.7 倍と投与量比をやや上回る増加を示した。Tmax 及び T1/2 については 2 から 20 mg/kg にかけて顕著な変化は認められなかった。また、経口投与時の血漿中 Lu AA21004 濃度と同程度となる用量で検討した静脈内投与時の線形性試験では、AUC の増加は 1.5 から 5 mg/kg の範囲で投与量比に応じたものであり、CLp 及び Vss についても 1.5 から 5 mg/kg の範囲で顕著な用量依存性は認められなかった。

これらのことから、Lu AA21004 をラットに経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度推移は 2 から 20 mg/kg にかけて概ね線形であるが、6 から 20 mg/kg にかけては Lu AA21004 の吸収量の増加に起因する用量比をやや上回る血漿中濃度推移を示すと考えられた。

表 2.6.4.3.5-1　Lu AA21004 をラットに単回経口及び静脈内投与したときの Lu AA21004 の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	CL_p (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
経口	2	1.5 ± 0.9	3.47 ± 1.31	3.7 ± 0.5	23.9 ± 6.7	-	-
	6	0.6 ± 0.4	7.98 ± 3.58	4.0 ± 0.4	67.8 ± 11.7	-	-
	20	2.0 ± 0.0	46.1 ± 4.1	3.8 ± 0.7	387 ± 23	-	-
静脈内	0.5	-	20.9 ± 5.4[1)]	3.2 ± 0.6	50.4 ± 8.1	10500 ± 1700	45700 ± 8200
	1.5	-	52.0 ± 5.3[1)]	3.4 ± 0.2	170 ± 15	8780 ± 730	41200 ± 4700
	5	-	244 ± 121[1)]	3.1 ± 0.1	590 ± 134	8750 ± 2130	39000 ± 11000

平均値±標準偏差（n=3）。-、評価せず。投与量は Lu AA21004 換算値。
1) C_{5min} の値。

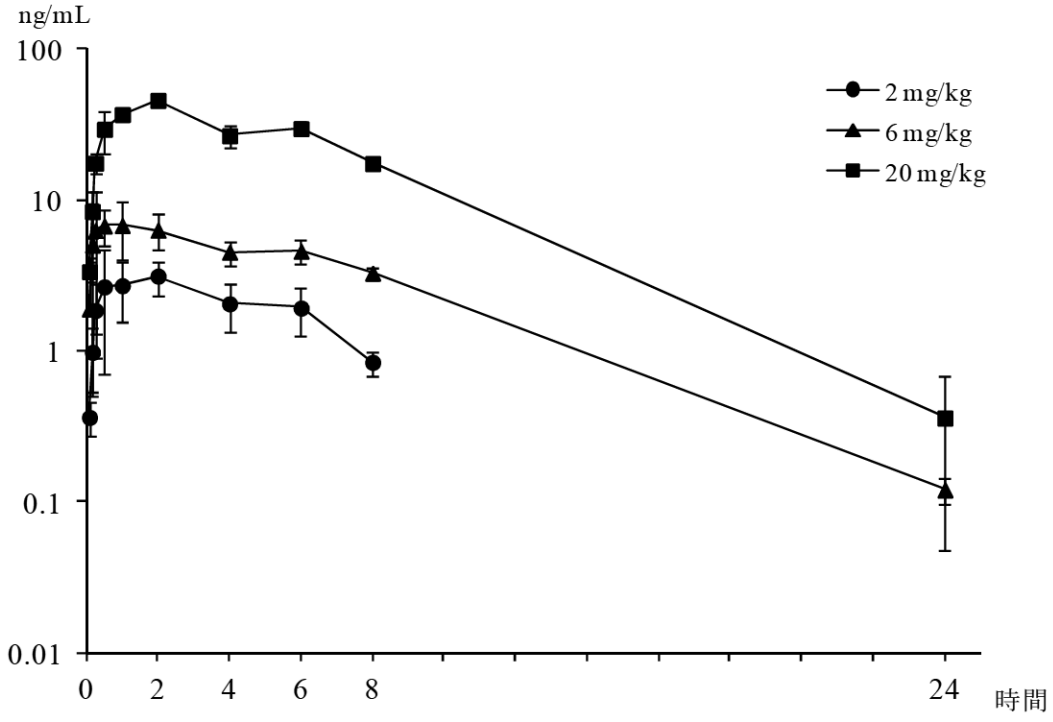


図 2.6.4.3.5-1　Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度

投与量、Lu AA21004 として 2、6、20 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。

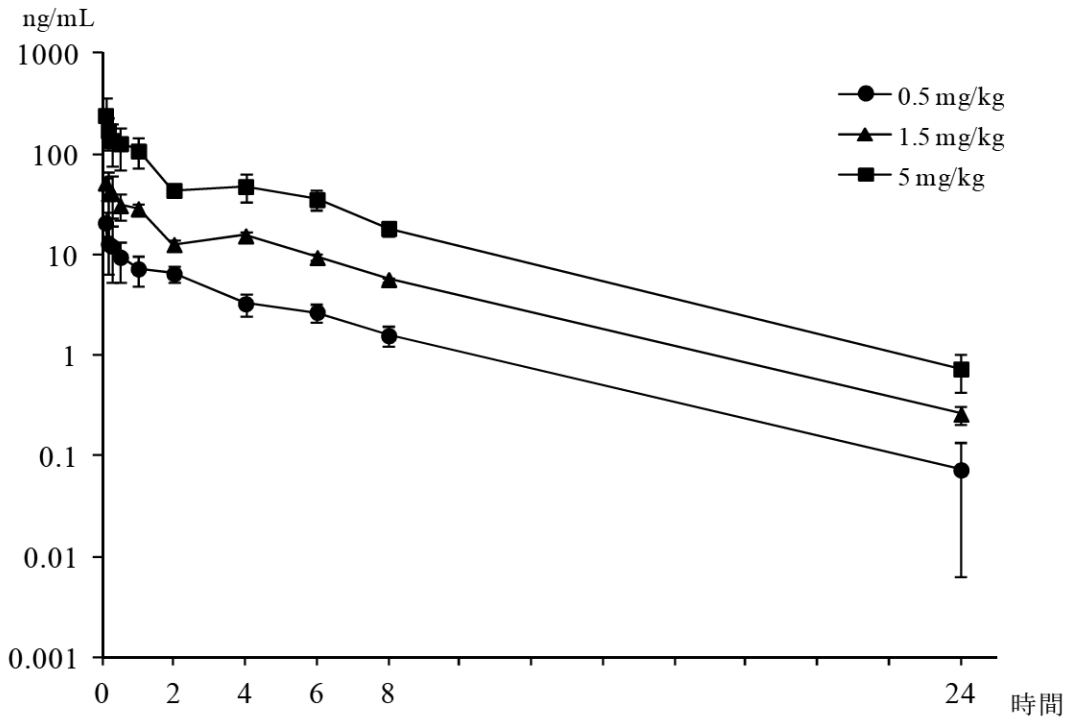


図 2.6.4.3.5-2　Lu AA21004 をラットに単回静脈内投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度

投与量、Lu AA21004 として 0.5、1.5、5 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。

（2）イヌ

：添付資料番号 4.2.2.2-2（評価）

Lu AA21004 をイヌに 0.25、0.75、2.5 mg/kg の用量で単回経口投与し、Lu AA21004 の血漿中濃度推移における線形性を調べた。静脈内投与については、0.125、0.375、1.25 mg/kg の単回投与で血漿中濃度推移における線形性を調べた（表 2.6.4.3.5-2、図 2.6.4.3.5-3、図 2.6.4.3.5-4）。経口投与後の Lu AA21004 の血漿中濃度は 0.25、0.75、2.5 mg/kg 投与群でそれぞれ、投与後 3.0、2.3、3.5 時間に Cmax である 1.88、6.37、29.3 ng/mL に達した。その後、Lu AA21004 はそれぞれ 5.9、6.0、6.1 時間の T1/2 で消失した。AUC(0-24)は 21.1、68.1、322 ng·hr/mL であった。Lu AA21004 をイヌに 0.125、0.375、1.25 mg/kg の用量で静脈内投与したときの CLp はそれぞれ 4130、4230、3750 mL/hr/kg、Vss はそれぞれ 27.1、28.9、26.8 L/kg であった。また、静脈内投与時の T1/2 はそれぞれ 5.0、5.1、5.5 時間であった。

経口投与において、0.25 から 0.75 mg/kg への 3 倍の投与量増加に対して Lu AA21004 の AUC(0-24)はほぼ線形の 3.2 倍の増加を示した。一方で、0.75 から 2.5 mg/kg への 3.3 倍の投与量増加に対し、AUC(0-24)は用量比をやや上回る 4.7 倍の増加を示した。経口投与時の血漿中 Lu AA21004 濃度と同程度となる用量で検討した静脈内投与時の線形性試験では、AUC の増加は投与量比に応じたものであり、CLp 及び Vss に顕著な用量依存性は認められなかった。

これらのことから、Lu AA21004 をイヌに経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度推移は 0.25 から 2.5 mg/kg にかけて概ね線形であるが、0.75 から 2.5 mg/kg にかけては Lu AA21004 の吸収量の増加に起因する投与量比をやや上回る血漿中濃度推移を示すと考えられた。

表 2.6.4.3.5-2　Lu AA21004 をイヌに単回経口及び静脈内投与したときの Lu AA21004 の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	CL_p (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
経口	0.25	3.0 ± 1.2	1.88 ± 0.38	5.9 ± 0.4	21.1 ± 4.3	-	-
	0.75	2.3 ± 1.3	6.37 ± 1.80	6.0 ± 0.5	68.1 ± 21.2	-	-
	2.5	3.5 ± 1.9	29.3 ± 10.1	6.1 ± 0.6	322 ± 98	-	-
静脈内	0.125	-	5.41 ± 1.05[1)]	5.0 ± 0.5	31.4 ± 9.7	4130 ± 1350	27100 ± 8100
	0.375	-	14.5 ± 5.6[1)]	5.1 ± 0.8	89.2 ± 23.3	4230 ± 1130	28900 ± 9000
	1.25	-	56.1 ± 8.0[1)]	5.5 ± 0.8	334 ± 87	3750 ± 1030	26800 ± 6900

平均値±標準偏差（n=4）。-、評価せず。投与量は Lu AA21004 換算値。
1) C_{5min} の値。

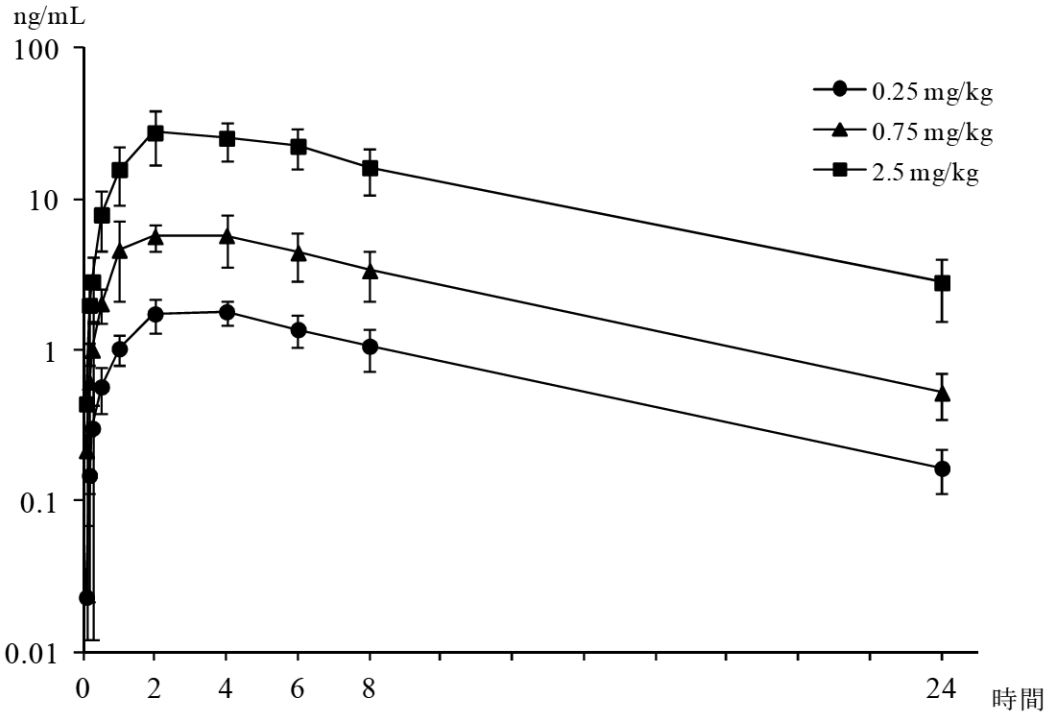


図 2.6.4.3.5-3　Lu AA21004 をイヌに単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度

投与量、Lu AA21004 として 0.25、0.75、2.5 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。

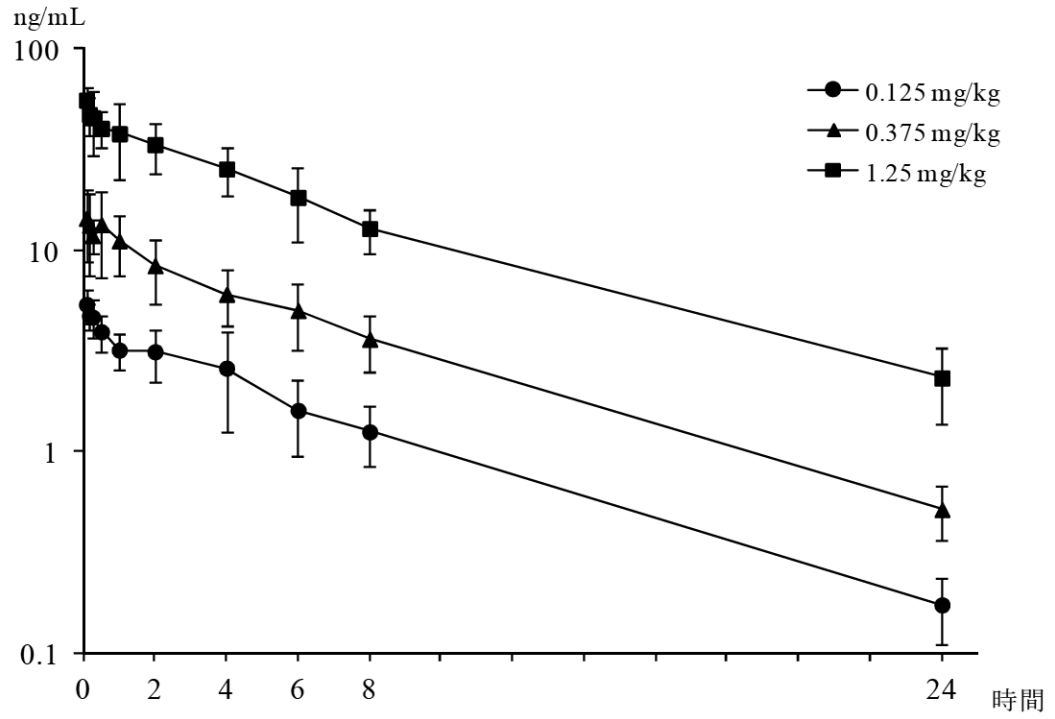


図 2.6.4.3.5-4　Lu AA21004 をイヌに単回静脈内投与したときの Lu A21004 の血漿中濃度

投与量、Lu AA21004 として 0.125、0.375、1.25 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。

2.6.4.3.6 *In vitro* での細胞透過性

：添付資料番号 4.2.2.2-7（評価）

Lu AA21004（20 μmol/L）の *in vitro* での透過性は、MDCK 細胞を用いて測定した。頂端膜（apical（A））側から基底膜（basal（B））側への透過係数（Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec））は 7.06 であり、この数値を高透過性化合物であるプロプラノロールの 13.5 と比較した結果、Lu AA21004 は中程度又は高い膜透過性を有する化合物と考えられた。

2.6.4.3.7 P-gp 基質

：添付資料番号 4.2.2.2-7（評価）

トランスウェル上に培養した MDR1 発現細胞及び対照細胞を用いて、Lu AA21004 の P-gp による基質認識性を Papp 比（$Papp_{B\rightarrow A}/Papp_{A\rightarrow B}$）及び Net Papp 比（MDR1 発現細胞の Papp 比/対照細胞の Papp 比）により評価した結果、Lu AA21004 は P-gp の良好な基質ではないと考えられた。

2.6.4.3.8 P-gp 阻害

：添付資料番号 4.2.2.2-7（評価）、-8（評価）

Lu AA21004 の P-gp 阻害作用を調べるために、P-gp 基質であるジゴキシンの Caco-2 細胞透過性への影響を検討した（表 2.6.4.3.8-1）。また、P-gp 阻害の陽性対照としてシクロスポリン A（10 μmol/L）及びケトコナゾール（20 μmol/L）の影響を調べた。Caco-2 細胞をトランスウェル上に培養し、ジゴキシン（10 μmol/L）の A 側から B 側及び B 側から A 側への輸送に及ぼす Lu AA21004（0、0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10 μmol/L）の影響を調べ、Papp 比（$Papp_{B\rightarrow A}/Papp_{A\rightarrow B}$）によって評価した。各濃度における Papp 比はそれぞれ 15.9、13.5、10.1、14.1、13.6、8.47、6.70 及び 4.89 となり、Lu AA21004 の添加濃度の上昇に伴って低下したことから、Lu AA21004 は P-gp 輸送活性を阻害すると考えられ、P-gp に対する IC_{50} 値は 4.14 μmol/L と算出された。

表 2.6.4.3.8-1　Caco-2 細胞のジゴキシン輸送に及ぼす Lu AA21004 の阻害効果

阻害物質		Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Papp比	IC_{50}（μmol/L）
化合物	濃度（μmol/L）	Apical側からbasal側	Basal側からapical側		
非添加	0	1.29 ± 0.0675	20.6 ± 0.737	15.9	4.14
Lu AA21004	0.1	1.03 ± 0.180	14.0 ± 0.773	13.5	
	0.25	1.21 ± 0.236	12.2 ± 1.16	10.1	
	0.5	1.05 ± 0.148	14.8 ± 0.930	14.1	
	1	1.11 ± 0.0741	15.2 ± 0.613	13.6	
	2.5	1.23 ± 0.192	10.4 ± 1.07	8.47	
	5	1.63 ± 0.103	10.9 ± 0.565	6.70	
	10	2.44 ± 0.125	11.9 ± 0.537	4.89	
シクロスポリンA	10	4.15 ± 0.379	4.20 ± 0.539	1.01	-
ケトコナゾール	20	4.73 ± 0.392	4.74 ± 0.214	1.00	-

ジゴキシン濃度、10 μmol/L。平均値（n=4）。-、評価せず。

Lu AA21004 の代謝物である Lu AA34443 の P-gp 阻害作用を調べるために、P-gp 基質であるジゴキシンの MDR1 発現細胞での透過性への影響を検討した（表 2.6.4.3.8-2）。P-gp 阻害の陽性対照としてベラパミル（30 μmol/L）の影響を調べた。MDR1 発現細胞及び対照細胞をトランスウェル上に培養し、ジゴキシン（1 μmol/L）の A 側から B 側及び B 側から A 側への輸送に及ぼす Lu AA34443（0、0.1、0.3、1、3、10、30 μmol/L）の影響を調べ、Net Papp 比（MDR1 発現細胞の Papp 比/対照細胞の Papp 比）によって評価した。その結果、Lu AA34443 は P-gp の輸送活性に対して阻害作用を示さなかった。

表 2.6.4.3.8-2　MDR1 発現細胞のジゴキシン輸送に及ぼす Lu AA34443 の阻害効果

阻害物質		Papp 比		Net Papp 比	残存活性（%）
化合物	添加濃度(μmol/L)	対照細胞	MDR1 発現細胞		
非添加	0	1.3	25.8	19.8	100.0
Lu AA34443	0.1	1.0	22.1	22.1	111.6
	0.3	1.5	23.3	15.5	78.3
	1	1.3	19.3	14.8	74.7
	3	1.2	19.8	16.5	83.3
	10	1.4	22.1	15.8	79.8
	30	1.7	25.1	14.8	74.7
ベラパミル	30	1.2	1.6	1.3	6.6

ジゴキシン濃度：1 μmol/L。平均値（n=3）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度

：添付資料番号 4.2.2.3-1（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 をラットに 20 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 2、8、24、72 及び 168 時間における放射能の組織内濃度を調べた（表 2.6.4.4.1-1、図 2.6.4.4.1-1）。血漿中及び膀胱、ハーダー腺、精巣以外のほとんど全ての組織における放射能濃度は投与後 2 時間で Cmax に達した。投与後 2 時間における放射能の組織内濃度は肝臓で最も高く、次いで肺、腸壁、腎臓、副腎、脾臓、胃壁、下垂体、膀胱、顎下腺、ハーダー腺、骨髄、膵臓、甲状腺、心臓、胸腺、脳、脊髄の順であった。これら組織内放射能濃度はいずれも血漿中濃度（1.934 μg equiv./mL）よりも高く、[^{14}C]Lu AA21004 及びその由来成分は広く組織に分布することがわかった。また、組織からの放射能の消失は速やかで、顕著な残留性を示す組織はなかった。

表 2.6.4.4.1-1　[^{14}C]Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度

組織	放射能濃度（μg/g、Lu AA21004換算値）				
	2時間	8時間	24時間	72時間	168時間
血液[1)]	1.785 ± 0.538	0.674 ± 0.190	0.096 ± 0.014	0.034 ± 0.002	0.020 ± 0.001
血漿[1)]	1.934 ± 0.584	0.756 ± 0.238	0.101 ± 0.016	0.016 ± 0.002	<LOQ
脳	3.303 ± 1.651	1.446 ± 0.255	0.060 ± 0.009	0.031 ± 0.007	0.028 ± 0.001
脊髄	2.294 ± 1.136	1.563 ± 0.244	0.145 ± 0.027	0.050 ± 0.012	0.054 ± 0.005
下垂体	8.837 ± 4.410	7.251 ± 1.609	0.863 ± 0.346	<LOQ	<LOQ
眼球	0.705 ± 0.308	0.248 ± 0.036	0.020 ± 0.003	<LOQ	<LOQ
ハーダー腺	5.886 ± 2.634	8.576 ± 1.191	3.402 ± 0.889	0.325 ± 0.120	0.016 ± 0.015
顎下腺	6.061 ± 2.065	2.740 ± 0.651	0.084 ± 0.018	0.029 ± 0.006	0.019 ± 0.003
甲状腺	4.445 ± 2.625	1.945 ± 0.240	<LOQ	<LOQ	<LOQ
胸腺	3.464 ± 1.476	2.097 ± 0.308	0.077 ± 0.015	0.015 ± 0.002	0.006 ± 0.005
心臓	3.661 ± 1.732	1.195 ± 0.241	0.073 ± 0.009	0.035 ± 0.005	0.021 ± 0.002
肺	31.296 ± 10.749	15.077 ± 3.922	0.306 ± 0.059	0.054 ± 0.006	0.030 ± 0.004
肝臓	41.045 ± 13.013	16.741 ± 2.342	2.674 ± 0.296	0.985 ± 0.096	0.353 ± 0.033
脾臓	9.760 ± 4.113	3.656 ± 0.612	0.141 ± 0.022	0.061 ± 0.007	0.048 ± 0.006
膵臓	5.588 ± 2.582	1.727 ± 0.460	0.084 ± 0.013	0.032 ± 0.004	0.023 ± 0.003
副腎	12.012 ± 5.762	3.793 ± 0.716	0.155 ± 0.031	<LOQ	<LOQ
腎臓	18.027 ± 4.309	6.662 ± 1.490	0.656 ± 0.066	0.261 ± 0.016	0.145 ± 0.011
精巣	1.489 ± 0.587	1.765 ± 0.268	0.590 ± 0.129	0.037 ± 0.014	0.012 ± 0.001
骨格筋	1.624 ± 0.665	0.708 ± 0.088	0.026 ± 0.005	0.008 ± 0.007	<LOQ
皮膚	1.870 ± 0.755	0.851 ± 0.148	0.084 ± 0.018	0.035 ± 0.008	0.017 ± 0.005
白色脂肪	0.827 ± 0.199	0.257 ± 0.052	0.014 ± 0.025	<LOQ	<LOQ
大腿骨	0.568 ± 0.065	0.256 ± 0.022	0.027 ± 0.004	<LOQ	<LOQ
骨髄	5.588 ± 1.909	2.757 ± 0.874	0.103 ± 0.031	<LOQ	<LOQ
膀胱	6.568 ± 0.276	15.018 ± 3.394	0.091 ± 0.079	<LOQ	<LOQ
胃壁	9.702 ± 3.020	2.108 ± 0.107	0.054 ± 0.008	0.017 ± 0.002	0.011 ± 0.001
腸壁	22.020 ± 4.867	13.182 ± 1.648	0.482 ± 0.142	0.035 ± 0.009	<LOQ

投与量、Lu AA21004 として 20 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。LOQ、定量下限値。
1) μg/mL、Lu AA21004 換算値。

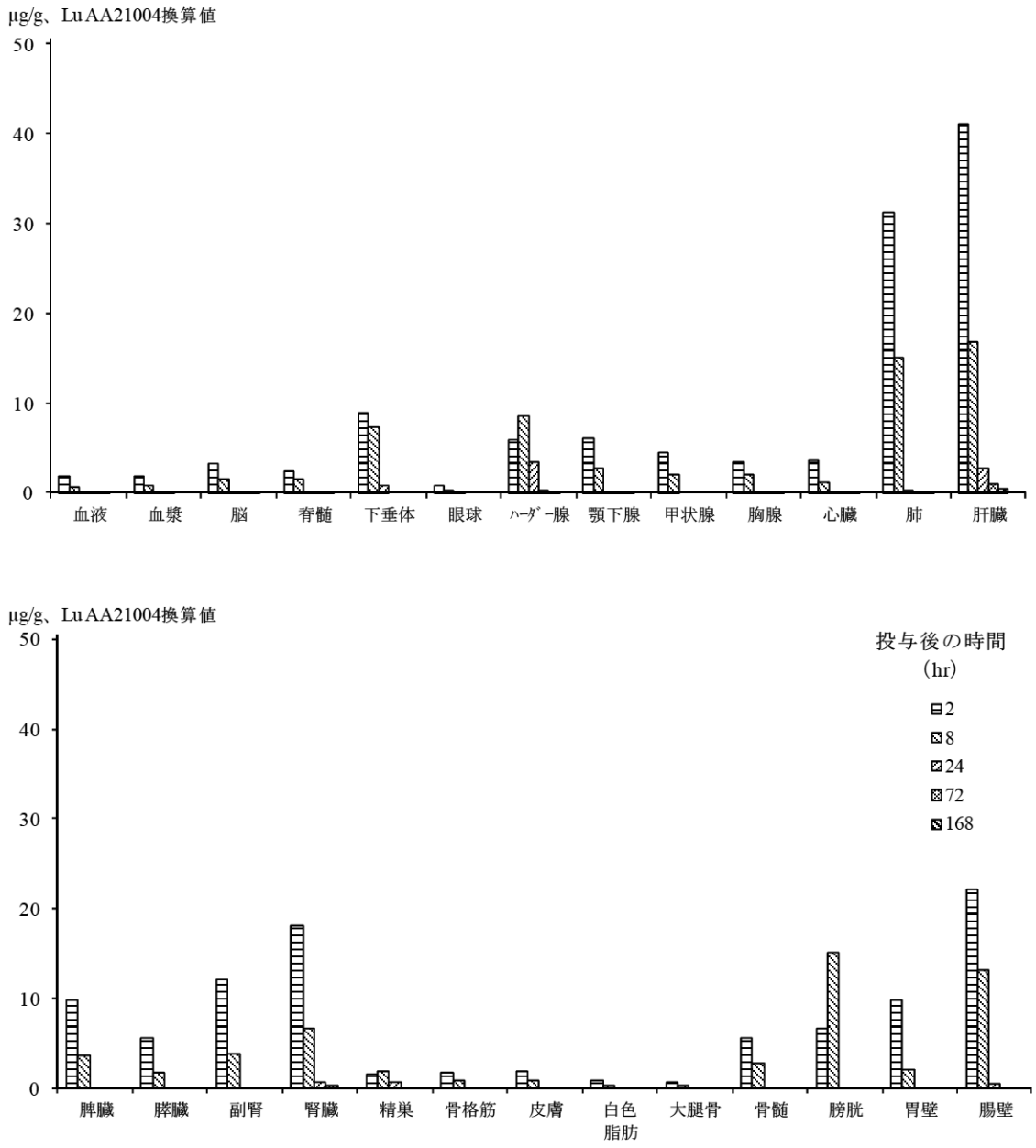


図 2.6.4.4.1-1　[^{14}C]Lu AA21004 をラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度

投与量、Lu AA21004 として 20 mg/kg。平均値（n=3）。血液、血漿: μg/mL、Lu AA21004 換算値。

2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィー

：添付資料番号 4.2.2.3-2（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を白色ラットに 20 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 2、8、24、72、168、336、504 時間における全身オートラジオグラムを作成した（図 2.6.4.4.2-1、図 2.6.4.4.2-2、図 2.6.4.4.2-3）。放射能は投与後 2 時間の時点で既に広く組織に分布し、特に肝臓及び消化管で高い放射能が認められた。組織からの放射能の消失は速やかで、顕著な残留性を示す組織はなかった。これら全身オートラジオグラムの結果は組織摘出法によって検討した [^{14}C]Lu AA21004 をラットに経口投与したときの組織内放射能濃度推移の結果（2.6.4.4.1 項 臓器・組織内濃度）と一致した。

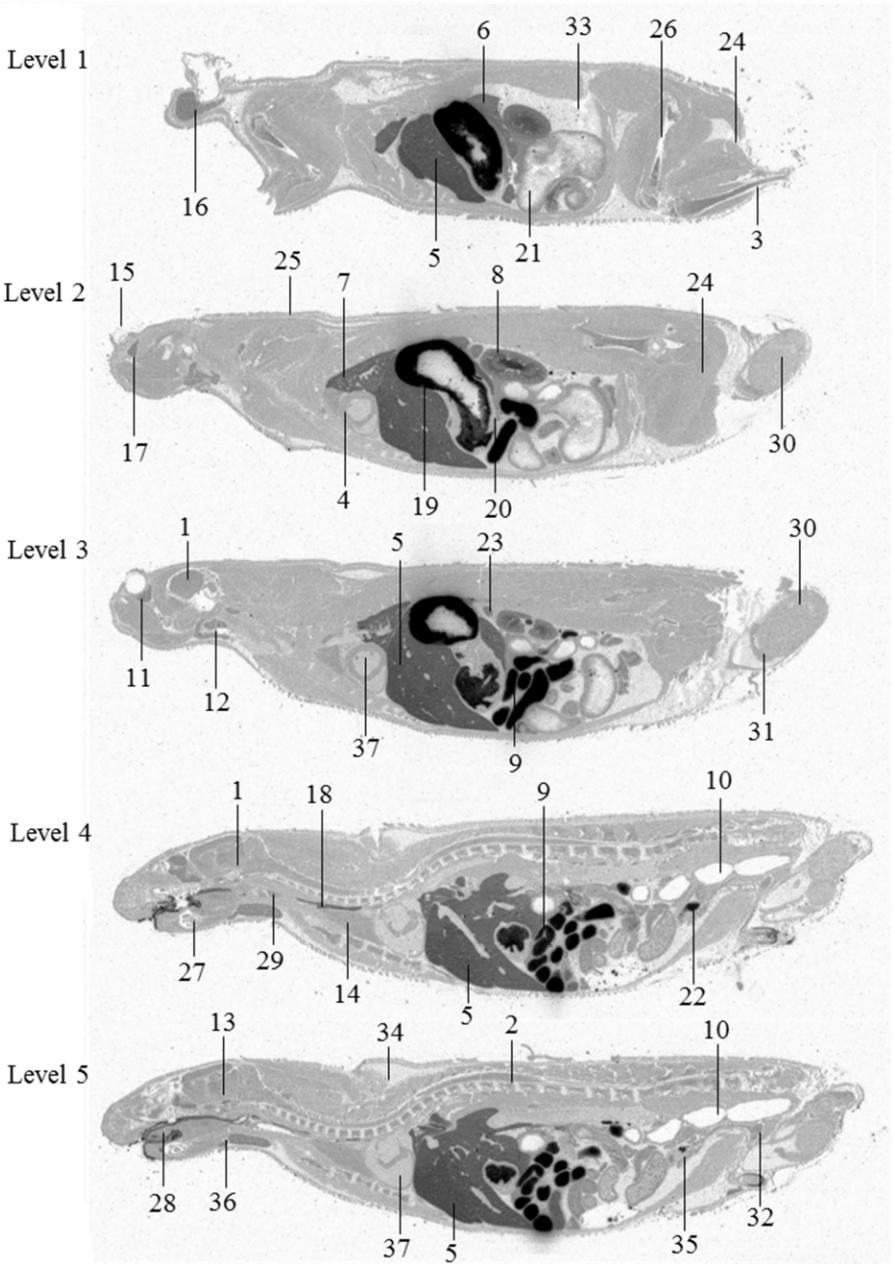


図 2.6.4.4.2-1 [^{14}C]Lu AA21004 を白色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量、Lu AA21004 として 20 mg/kg。n=1。投与後 2 時間。

1. 脳	2. 脊髄	3. 骨髄	4. 心筋
5. 肝臓	6. 脾臓	7. 肺	8. 腎臓
9. 小腸	10. 大腸	11. ハーダー腺	12. 唾液腺
13. 下垂体	14. 胸腺	15. 眼球	16. 眼窩外涙腺
17. 眼窩内涙腺	18. 食道	19. 胃	20. 膵臓
21. 盲腸	22. 膀胱	23. 副腎	24. 筋肉
25. 皮膚	26. 骨	27. 歯髄	28. 舌
29. 甲状腺	30. 精巣	31. 副睾丸	32. 尿道球腺
33. 白色脂肪	34. 褐色脂肪	35. 前立腺	36. リンパ節
37. 心血	38. 陰茎		

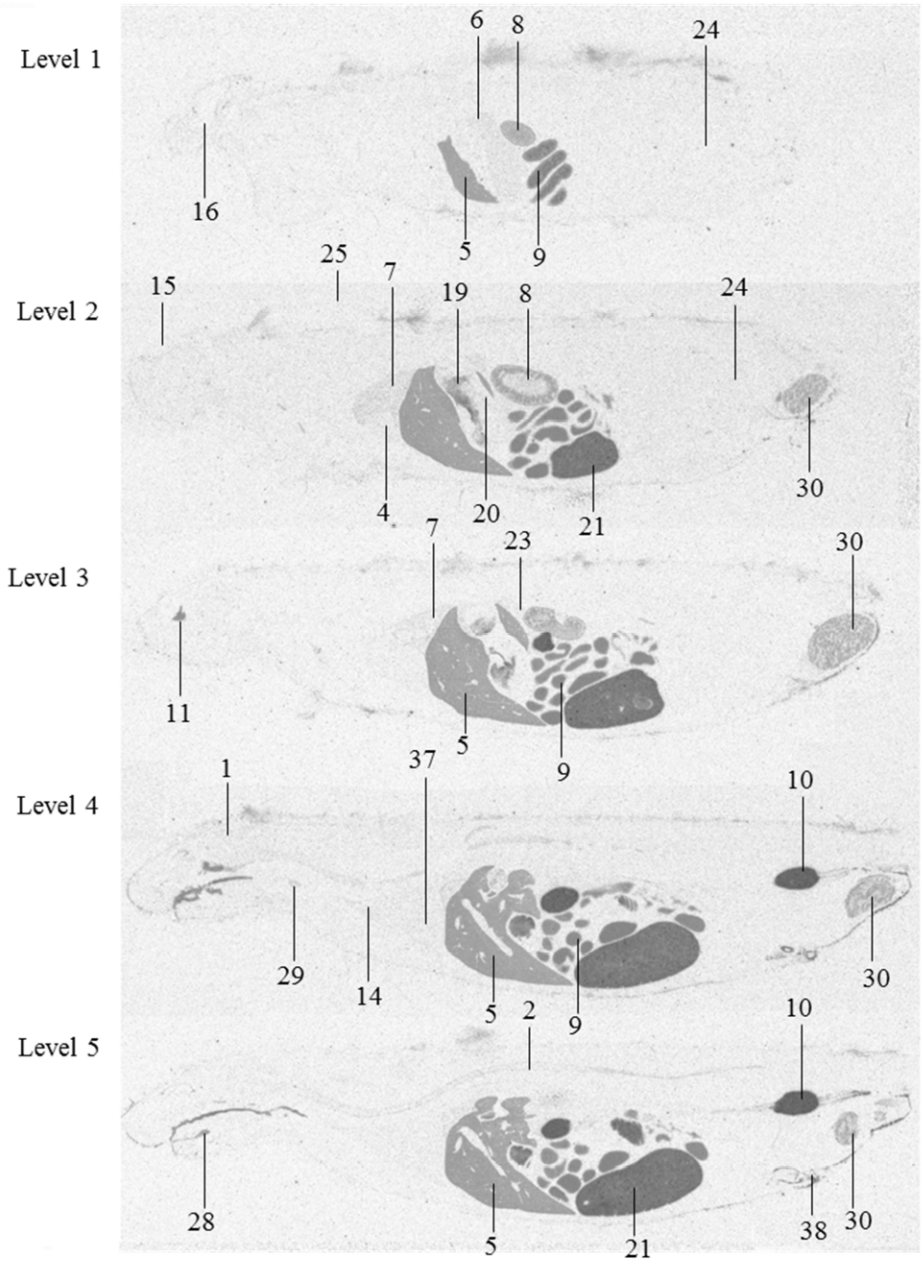


図 2.6.4.4.2-2 [^{14}C]Lu AA21004 を白色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量、Lu AA21004 として 20 mg/kg。n=1。投与後 24 時間。

1. 脳	2. 脊髄	3. 骨髄	4. 心筋
5. 肝臓	6. 脾臓	7. 肺	8. 腎臓
9. 小腸	10. 大腸	11. ハーダー腺	12. 唾液腺
13. 下垂体	14. 胸腺	15. 眼球	16. 眼窩外涙腺
17. 眼窩内涙腺	18. 食道	19. 胃	20. 膵臓
21. 盲腸	22. 膀胱	23. 副腎	24. 筋肉
25. 皮膚	26. 骨	27. 歯髄	28. 舌
29. 甲状腺	30. 精巣	31. 副睾丸	32. 尿道球腺
33. 白色脂肪	34. 褐色脂肪	35. 前立腺	36. リンパ節
37. 心血	38. 陰茎		

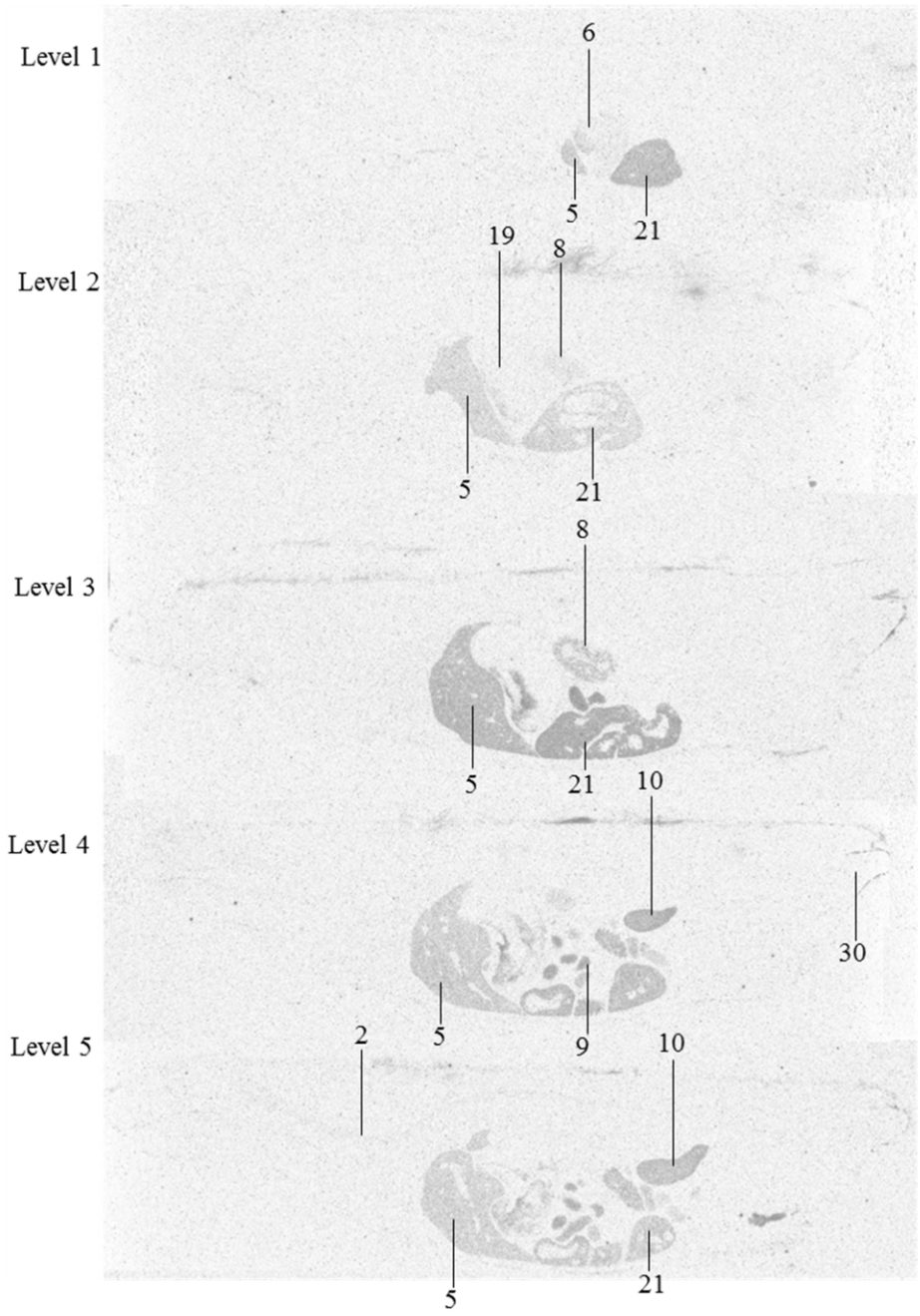


図 2.6.4.4.2-3 [^{14}C]Lu AA21004 を白色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量、Lu AA21004 として 20 mg/kg。n=1。投与後 168 時間。

1. 脳	2. 脊髄	3. 骨髄	4. 心筋
5. 肝臓	6. 脾臓	7. 肺	8. 腎臓
9. 小腸	10. 大腸	11. ハーダー腺	12. 唾液腺
13. 下垂体	14. 胸腺	15. 眼球	16. 眼窩外涙腺
17. 眼窩内涙腺	18. 食道	19. 胃	20. 膵臓
21. 盲腸	22. 膀胱	23. 副腎	24. 筋肉
25. 皮膚	26. 骨	27. 歯髄	28. 舌
29. 甲状腺	30. 精巣	31. 副睾丸	32. 尿道球腺
33. 白色脂肪	34. 褐色脂肪	35. 前立腺	36. リンパ節
37. 心血	38. 陰茎		

2.6.4.4.3 メラニン親和性

：添付資料番号 4.2.2.3-2（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を有色（Lister Hooded 系）ラットに 20 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 2、8、24、72、168、336、504 時間における全身オートラジオグラムを作成した（図 2.6.4.4.3-1、図 2.6.4.4.3-2、図 2.6.4.4.3-3）。有色ラットの眼球血管膜には投与後 2 時間において放射能が明確に認められ、投与後 504 時間においても放射能が検出された。一方、白色ラットの眼球には検討したいずれの時点においても顕著な放射能は認められず（2.6.4.4.2 項　全身オートラジオグラフィー）、組織摘出法による検討においても眼球内放射能濃度は血漿中濃度よりも低く、血漿中濃度の低下に伴って速やかに低下した（2.6.4.4.1 項　臓器・組織内濃度）。したがって、Lu AA21004 及びその由来成分はメラニン親和性を有すると考えられた。

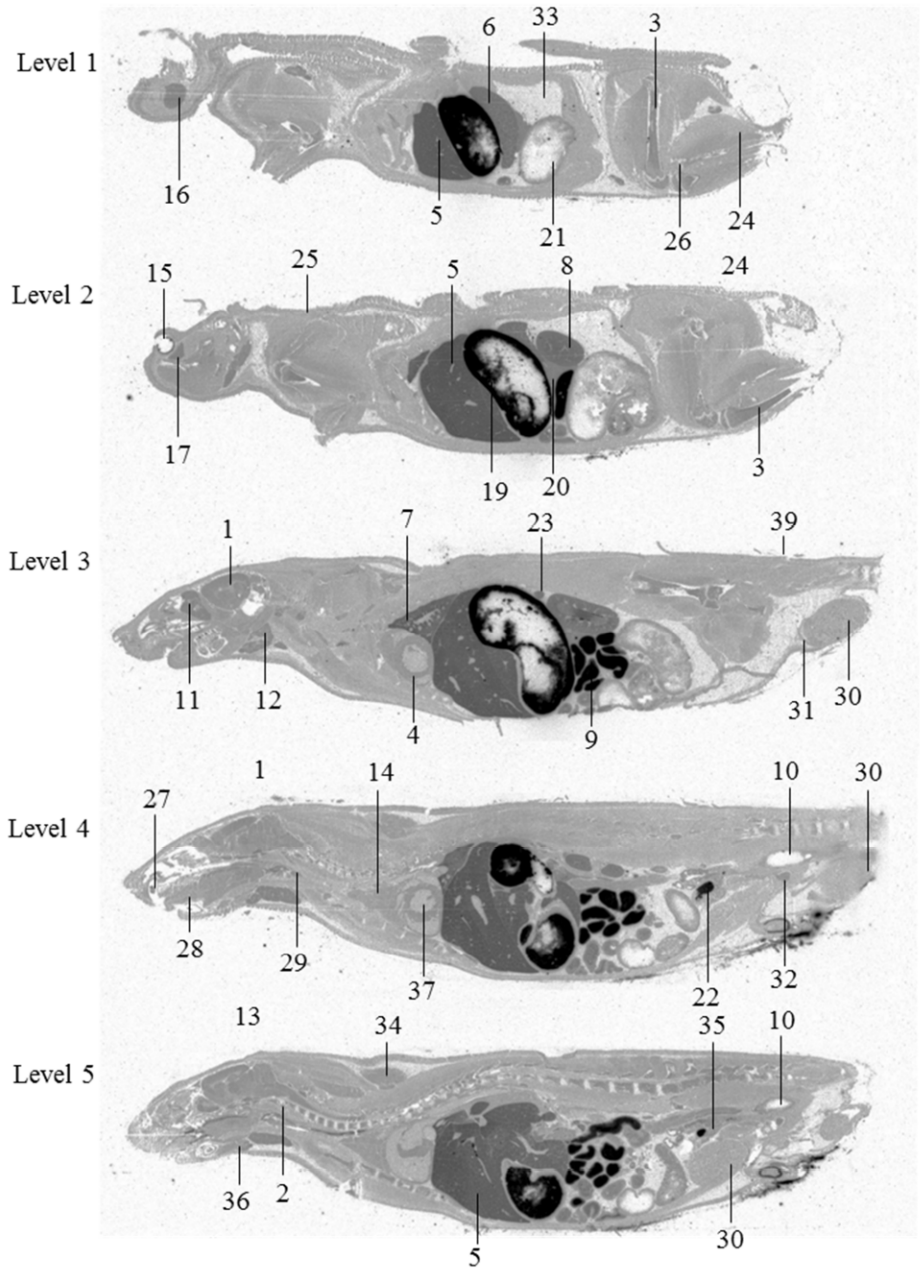


図 2.6.4.4.3-1 [^{14}C]Lu AA21004 を有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量、Lu AA21004 として 20 mg/kg。n=1。投与後 2 時間。

1. 脳	2. 脊髄	3. 骨髄	4. 心筋
5. 肝臓	6. 脾臓	7. 肺	8. 腎臓
9. 小腸	10. 大腸	11. ハーダー腺	12. 唾液腺
13. 下垂体	14. 胸腺	15. 眼球	16. 眼窩外涙腺
17. 眼窩内涙腺	18. 食道	19. 胃	20. 膵臓
21. 盲腸	22. 膀胱	23. 副腎	24. 筋肉
25. 皮膚(有色)	26. 骨	27. 歯髄	28. 舌
29. 甲状腺	30. 精巣	31. 副睾丸	32. 尿道球腺
33. 白色脂肪	34. 褐色脂肪	35. 前立腺	36. リンパ節
37. 心血	38. 陰茎	39. 皮膚（白色）	40. 眼球血管膜

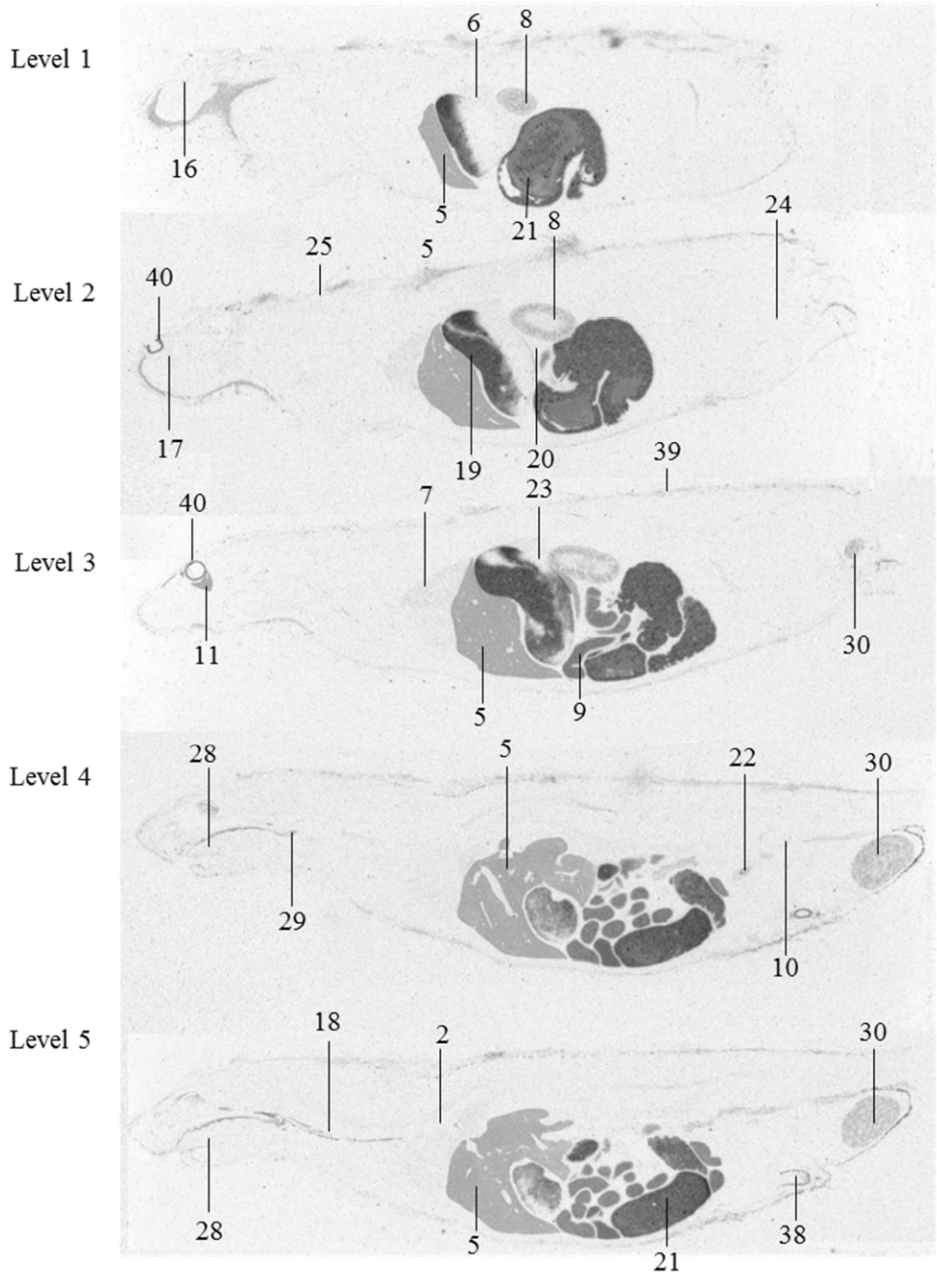


図 2.6.4.4.3-2 [^{14}C]Lu AA21004 を有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量、Lu AA21004 として 20 mg/kg。n=1。投与後 24 時間。

1. 脳	2. 脊髄	3. 骨髄	4. 心筋
5. 肝臓	6. 脾臓	7. 肺	8. 腎臓
9. 小腸	10. 大腸	11. ハーダー腺	12. 唾液腺
13. 下垂体	14. 胸腺	15. 眼球	16. 眼窩外涙腺
17. 眼窩内涙腺	18. 食道	19. 胃	20. 膵臓
21. 盲腸	22. 膀胱	23. 副腎	24. 筋肉
25. 皮膚(有色)	26. 骨	27. 歯髄	28. 舌
29. 甲状腺	30. 精巣	31. 副睾丸	32. 尿道球腺
33. 白色脂肪	34. 褐色脂肪	35. 前立腺	36. リンパ節
37. 心血	38. 陰茎	39. 皮膚（白色）	40. 眼球血管膜