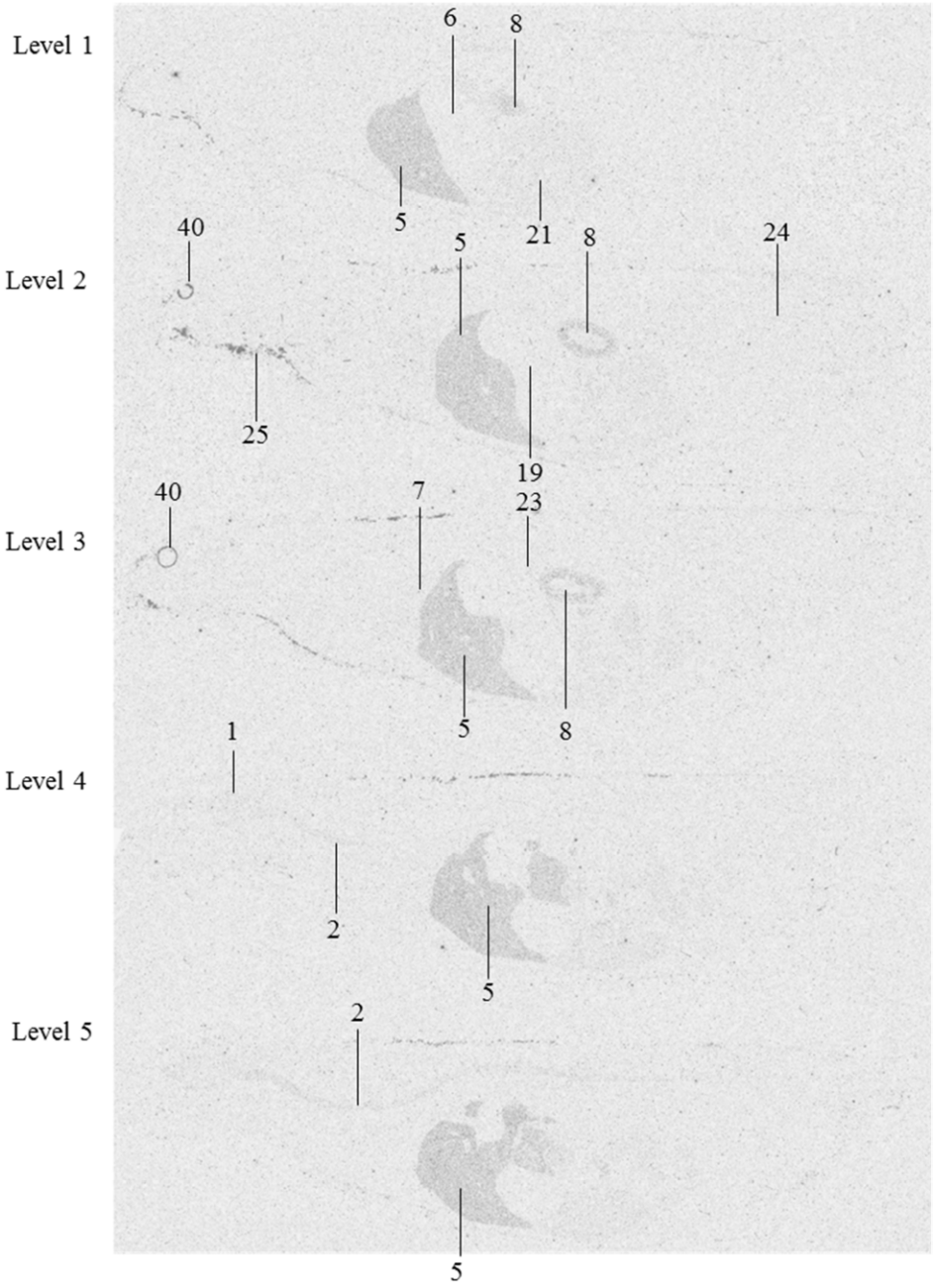


図 2.6.4.4.3-3 [^{14}C]Lu AA21004 を有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

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(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

2.6.4.4.4 血漿たん白質との結合

：添付資料番号 4.2.2.3-3（評価）、-4（評価）、-5（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を *in vitro* でマウス、ラット（Han Wistar 系及び Sprague Dawley 系）、ウサギ、イヌ、サル、ミニブタ、ヒトの血漿、ヒト血清アルブミン溶液及び α_1 酸性糖たん白質溶液に添加し、たん白結合率を調べた（表 2.6.4.4.4-1）。ヒトの血漿における[^{14}C]Lu AA21004 の *in vitro* たん白結合率は高く（98.2%-99.3%）、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける血漿たん白結合率（98.2%-99.9%）と同程度であった。Lu AA21004 のたん白結合率は 10～12,000 ng/mL の試験濃度範囲において、添加濃度には依存しなかった。

Lu AA34443 を *in vitro* でマウス、ラット（Han Wistar 系及び Sprague Dawley 系）、ウサギ、イヌ、ヒトの血漿、ヒト血清アルブミン溶液及び α_1 酸性糖たん白質溶液に添加し、たん白結合率を調べた。ヒトの血漿における Lu AA34443 の *in vitro* たん白結合率は中程度であり（70.8%-76.6%）、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおけるその代謝物の血漿たん白結合率（60.7%-73.2%）と同程度であった。また、Lu AA34443 のたん白結合率は、5～4500 ng/mL の試験濃度範囲において添加濃度に依存しなかった。

表 2.6.4.4.4-1　[^{14}C]Lu AA21004 の血漿たん白結合（*in vitro*）

試料	結合率（%）						
	試験濃度[1)]						
	10 ng/mL	50 ng/mL	100 ng/mL	500 ng/mL	3000 ng/mL	6000 ng/mL	12000 ng/mL
マウス血漿	---	-	99.9 ± 0.042	99.8 ± 0.078	99.6 ± 0.112	-	99.7 ± 0.166
ラット血漿（Han Wistar）	98.4 ± 0.096	-	99.7 ± 0.082	99.7 ± 0.080	99.4 ± 0.194	99.3 ± 0.456	99.0 ± 0.093
ラット血漿（Sprague Dawley）	99.1 ± 0.336	-	99.5 ± 0.152	99.5 ± 0.116	98.2 ± 1.58	99.4 ± 0.423	98.8 ± 0.201
ウサギ血漿	98.3 ± 0.215	-	99.5 ± 0.114	99.4 ± 0.089	99.3 ± 0.216	-	99.2 ± 0.305
イヌ血漿	98.4 ± 0.447	-	99.6 ± 0.139	99.5 ± 0.074	99.5 ± 0.377	-	99.1 ± 0.158
サル血漿	97.8 ± 0.075	-	99.3 ± 0.162	99.4 ± 0.171	99.3 ± 0.391	-	99.0 ± 0.069
ミニブタ血漿	96.9 ± 0.251	-	98.9 ± 0.287	98.9 ± 0.049	98.8 ± 0.395	-	98.2 ± 0.254
ヒト血漿	98.2 ± 0.246	98.3 ± 0.401	99.3 ± 0.253	99.2 ± 0.066	-	-	98.8 ± 0.123
ヒト血清アルブミン	85.1 ± 0.453	85.5 ± 0.757	95.7 ± 1.06	94.0 ± 3.30	-	-	91.3 ± 3.17
α1酸性糖たん白質	41.5 ± 26.1	45.9[2)]	81.7 ± 4.85	84.1 ± 6.26	-	-	70.6 ± 8.91

平衡透析法。3 回測定の平均値±標準偏差。---、データ得られず。-、実施せず。
1) 試験濃度は Lu AA21004 換算値。
2) 2 回測定の平均値。

2.6.4.4.5 血球への分配

：添付資料番号 4.2.2.3-6（評価）、-7（評価）、-8（評価）、-9（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を *in vitro* でラット、イヌ及びヒトの血液に添加し、[^{14}C]Lu AA21004 の血球移行率を調べた（10、100、1000 ng/mL）（表 2.6.4.4.5-1）。いずれの種においても Lu AA21004 は血球に移行し、移行率はヘマトクリット値よりも高い数値であった。しかしながら、その移行率は濃度に依存せず、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 65.9%-66.9%、74.4%-75.5%及び 65.4%-68.4%であった。

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*）

動　物	血液中濃度[1)] （ng/mL）	移行率 （%）
ラット	10	66.8
	100	65.9
	1000	66.9
イ　ヌ	10	75.5
	100	75.2
	1000	74.4
ヒ　ト	10	68.4
	100	67.1
	1000	65.4

ヘマトクリット法。3 回測定の平均値。
1) Lu AA21004 換算値。

[^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌにそれぞれ 100、40 及び 7.5 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能の血液中/血漿中濃度比を調べた（表 2.6.4.4.5-2）。マウス、ラット及びイヌにおける放射能の血液中/血漿中濃度比は 0.7～1.5 の範囲であり、[^{14}C]Lu AA21004 及びその由来成分が血球成分に血漿中濃度と同程度に分布することが示された。

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*）

動　物	投与後の時間 (hr)	血液中/血漿中濃度比	
		雄性	雌性
マウス	0.5	0.8	0.9
	1	0.8	0.9
	4	0.7	0.9
	24	1.2	1.5
ラット	2	0.9	0.9
	4	1.4	1.0
	8	0.9	0.8
	24	0.8	0.8
イ　ヌ	0.5	0.7	0.7
	2	0.7	0.7
	4	0.7	0.7
	8	0.7	0.7
	24	0.7	0.7

マウスは 3 例のプール試料の値。ラットは 2 例の平均値。イヌは 3 例の平均値。
投与量、Lu AA21004 としてマウス: 100 mg/kg、ラット: 40 mg/kg、イヌ: 7.5 mg/kg。

2.6.4.4.6 胎盤、胎児への移行

：**添付資料番号 4.2.2.3-8（評価）**

[^{14}C]Lu AA21004 を妊娠 19 日目の雌ラットに 40 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 2、4、8、24 時間における全身オートラジオグラムを作成した（図 2.6.4.4.6-1、図 2.6.4.4.6-2）。胎児組織中の放射能は母体組織よりも低いことが示唆されたものの、投与後 2、4、8 時間において胎児組織中に放射能が検出された。このことから、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。

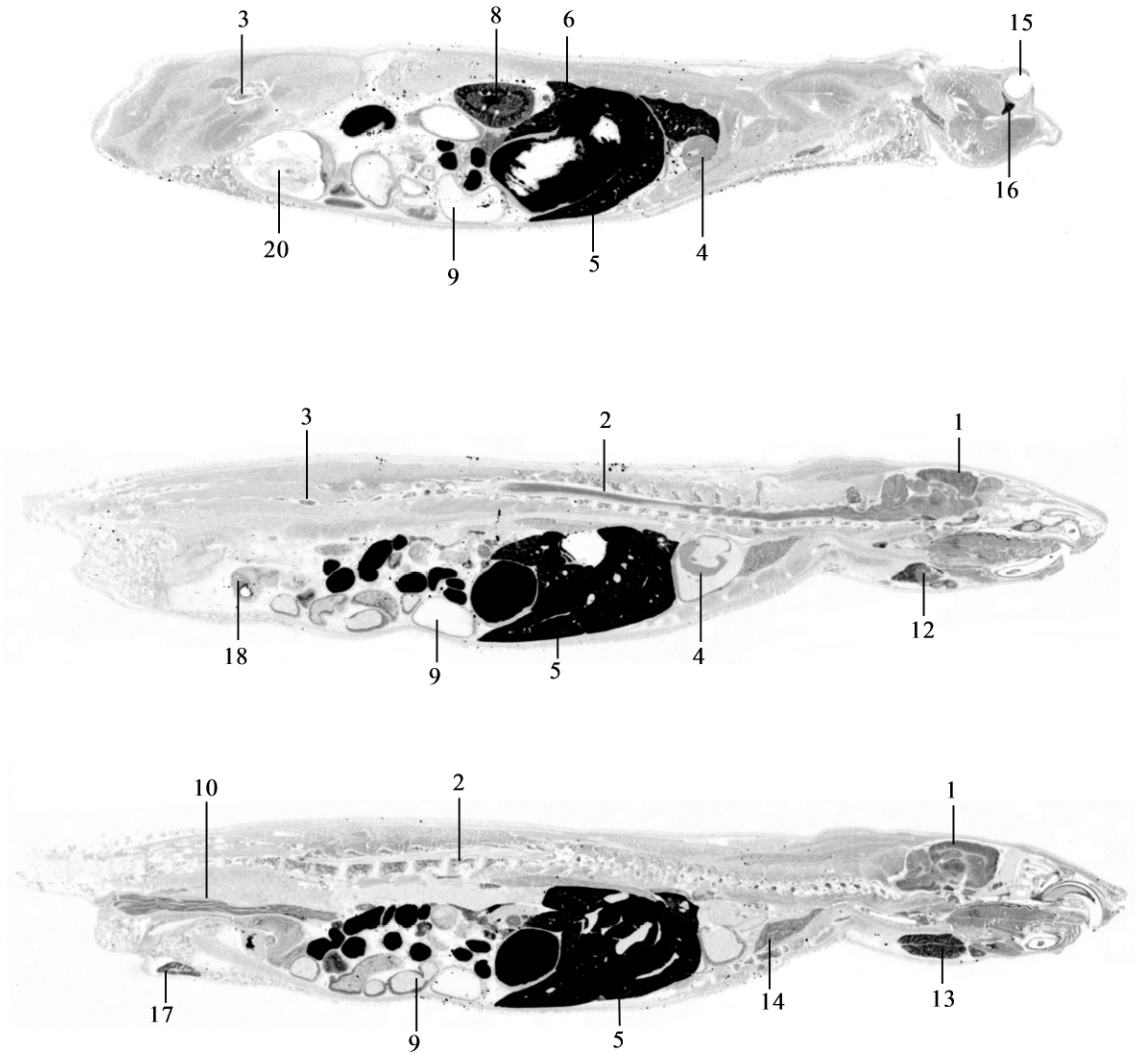


図 2.6.4.4.6-1 [^{14}C]Lu AA21004 を妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量、Lu AA21004 として 40 mg/kg。n=1。投与後 2 時間。

1. 脳	2. 脊髄	3. 骨髄	4. 心臓
5. 肝臓	6. 脾臓	7. 肺	8. 腎臓
9. 腸	10. 直腸	11. ハーダー腺	12. 唾液腺
13. 下垂体	14. 胸腺	15. 眼球	16. 眼窩涙腺
17. 包皮腺	18. 胎盤	19. 子宮	20. 胎児
21. 糞			

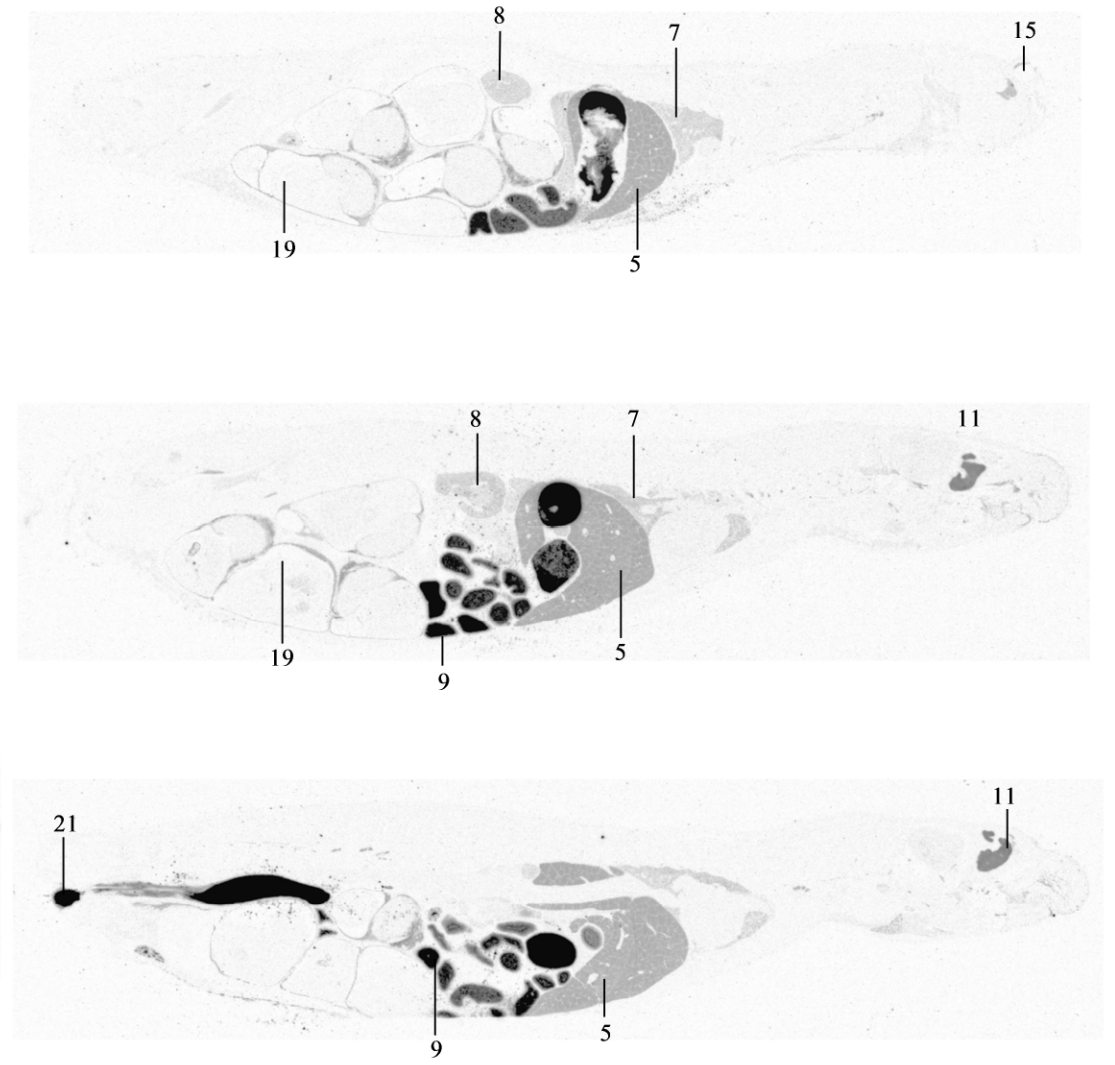


図 2.6.4.4.6-2 [^{14}C]Lu AA21004 を妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量、Lu AA21004 として 40 mg/kg。n=1。投与後 24 時間。

1. 脳	2. 脊髄	3. 骨髄	4. 心臓
5. 肝臓	6. 脾臓	7. 肺	8. 腎臓
9. 腸	10. 直腸	11. ハーダー腺	12. 唾液腺
13. 下垂体	14. 胸腺	15. 眼球	16. 眼窩涙腺
17. 包皮腺	18. 胎盤	19. 子宮	20. 胎児
21. 糞			

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 代謝経路

Lu AA21004 の推定代謝経路を図 2.6.4.5.1-1 に示す。

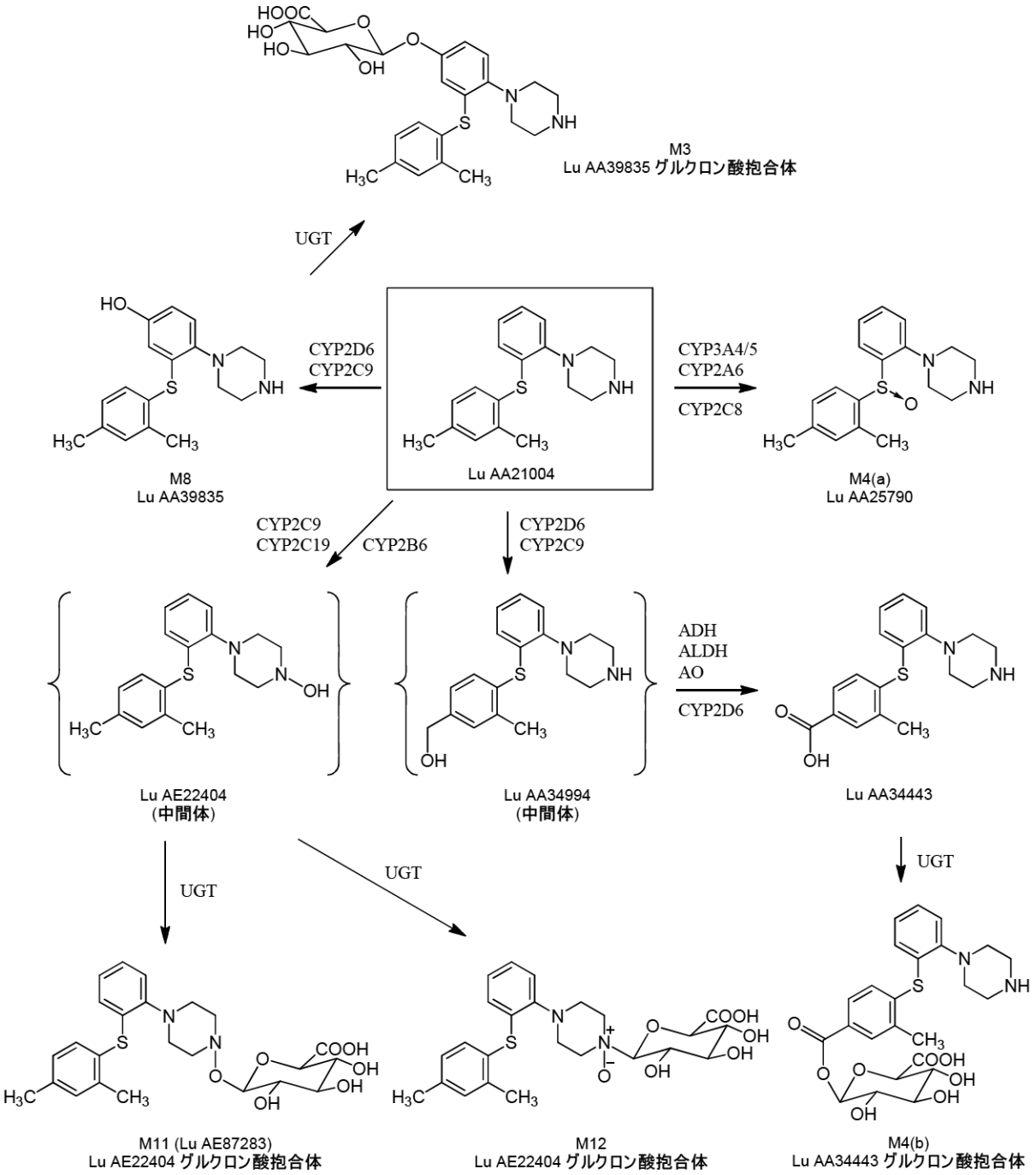


図 2.6.4.5.1-1　Lu AA21004 の推定代謝経路

括弧内に表記された中間体は *in vivo* 試験では検出されなかったが、*in vitro* 試験では認められた。

2.6.4.5.2 血漿中代謝物

: 添付資料番号 4.2.2.4-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）、-5（参考）、-6（参考）、-7（参考）、-8（参考）、-9（参考）、-10（参考）、-11（参考）

[^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌにそれぞれ 100、40 及び 7.5 mg/kg の用量で経口投与した後の血漿中の代謝物組成分析を行った（表 2.6.4.5.2-1）。マウス血漿中では Lu AA21004 及び Lu AA34443 が主に検出され、AUC(0-12)はそれぞれ 25306 及び 6050 ng·hr/mL であった。ラット血漿中では Lu AA34443 が主に検出され、AUC(0-24)は 15362 ng·hr/mL であ

った。ラット血漿中 Lu AA21004 の AUC(0-24)は 1331 ng·hr/mL であった。イヌの血漿中では Lu AA34443、M4(b)及び Lu AA21004 が主に検出され、血漿中 AUC(0-48)はそれぞれ 10717、6209 及び 5430 ng·hr/mL であった。これらのことから、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。

[^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌにそれぞれ 100、40 及び 7.5 mg/kg の用量で単回経口投与した後のマウス、ラット及びイヌ血漿中の Lu AA21004 並びに代謝物の AUC をそれぞれの無毒性量（NOAEL）である 50 mg/kg/日、10 mg/kg/BID 及び 7.5 mg/kg/日の用量で投与したときの AUC に換算し、同様にヒトに臨床最大用量の 20 mg で投与したときの血漿中代謝物の AUC を換算して AUC 比（AUC animal/AUC human）を算出した（表 2.6.4.5.2-1）。

これらの結果から、安全性評価で用いた少なくとも 1 つの動物種におけるこれら代謝物の曝露量が、臨床最大用量付近でヒトに投与されたときの代謝物の曝露量を超えていた、又は同程度であることが明らかとなった。

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

化合物	AUC[1]（ng·hr/mL、Lu AA21004換算値）				AUC比		
	マウス	ラット	イヌ	ヒト	マウス/ヒト	ラット/ヒト	イヌ/ヒト
Lu AA21004	25306	1331	5430	1926	16.4	0.9	7.0
M3	187	---	968	927	0.3	-	2.6
M4(b)	-	1519[2]	6209	2142	-	0.9[2]	7.2
Lu AA34443	6050	15362	10717	1561	4.8	12.3	17.2
Lu AA39835	---	406	1798	352	-	1.4	12.8
M12	41	---	1303	4470	-	-	0.7
M11	---	---	1067	1032	-	-	2.6

投与量、Lu AA21004 としてマウス: 100 mg/kg（AUC 比は 50 mg/kg/日）、ラット: 40 mg/kg（AUC 比は 10 mg/kg/BID）、イヌ: 7.5 mg/kg（AUC 比は 7.5 mg/kg/日）、ヒト: 50 mg/被験者（AUC 比は 20 mg/被験者）。
---、検出されず。-、計算せず。
1) マウス: 0-12 時間、ラット: 0-24 時間、イヌ: 0-48 時間、ヒト: 0-無限時間。
2) M4(a)を含有する可能性がある。

Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌ（いずれも雄）にそれぞれ NOAEL である 50 mg/kg/日、10 mg/kg/BID、及び 7.5 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与した後のマウス、ラット及びイヌ血漿中の Lu AA21004 並びにその代謝物濃度を測定し、AUC(0-24)を算出した（表 2.6.4.5.2-2）。マウス血漿中では Lu AA21004 及び Lu AA34443 が主に検出され、AUC(0-24)はそれぞれ 12700 及び 2060 ng·hr/mL であった。ラット血漿中では Lu AA34443 が主に検出され AUC(0-24)は 6600 ng·hr/mL であり、次いで Lu AA21004 が 360 ng·hr/mL の AUC(0-24)で検出された。イヌの血漿中では Lu AA34443 が主に検出され、AUC(0-24)は 9210 ng·hr/mL であった。さらにイヌ血漿中では Lu AA34443 に次いで M4(b)、Lu AA21004 が検出され、AUC(0-24)はそれぞれ 3640、3230 ng·hr/mL であった。

ヒトに 10 mg/被験者/日の用量で 14 日間反復経口投与したときの Lu AA21004 並びにその代謝物の AUC(0-24)を、臨床最大用量の 20 mg/被験者/日で投与したときの血漿中代謝物の

AUC 値に換算し、Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌにそれぞれ NOAEL である 50 mg/kg/日、10 mg/kg/BID、及び 7.5 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与した後のマウス、ラット及びイヌ血漿中の Lu AA21004 並びにその代謝物の AUC(0-24)との AUC 比（AUC animal/AUC human）を算出した（表 2.6.4.5.2-2）。

この結果から、反復投与においても安全性評価で用いた少なくとも 1 つの動物種におけるこれら代謝物の曝露量が、最高用量付近でヒトに投与されたときの代謝物の曝露量を超えていたことが明らかとなった。

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

化合物	AUC(0-24)（ng·hr/mL）				AUC比		
	マウス	ラット	イヌ	ヒト	マウス/ヒト	ラット/ヒト	イヌ/ヒト
Lu AA21004	12700	360	3230	347	18.3	0.5	4.7
M4(b)	728	-	3640	884	0.4	-	2.1
Lu AA34443	2060	6600	9210	281	3.7	11.7	16.4
Lu AA39835	146	10.3	35.2	11.8	6.2	0.4	1.5

投与量、Lu AA21004 としてマウス: 50 mg/kg/日（7 日間投与）、ラット: 10 mg/kg/BID（7 日間投与）、
イヌ: 7.5 mg/kg/日（7 日間投与）、ヒト: 10 mg/被験者/日（AUC 比は 20 mg/被験者/日、14 日間投与）。
-、計算せず。

2.6.4.5.3 尿、糞、胆汁中代謝物

：添付資料番号 4.2.2.4-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）、4.2.2.3-7（評価）、-8（評価）、-9（評価）、4.2.2.5-1（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌにそれぞれ 100、40 及び 7.5 mg/kg の用量で経口投与した後の排泄物中の代謝物組成分析を行った（表 2.6.4.5.3-1）。マウス尿中においては Lu AA34443 が投与量の 2.3/2.8%（雄/雌、以下同様）検出されたが、Lu AA21004 は検出されなかった。マウス糞中においては Lu AA34443 及び Lu AA39835 がそれぞれ投与量の 62.9/40.0%及び 4.5/22.7%検出された。Lu AA21004 のマウス糞中への排泄は 2.3/2.2%であった。

ラット尿中においては Lu AA34443 が投与量の 27.1/16.6%検出されたが、Lu AA21004 は検出されなかった。ラット糞中においては Lu AA34443 及び Lu AA39835 がそれぞれ投与量の 30.5/21.5%及び 8.0/29.7%検出された。Lu AA21004 のラット糞中への排泄は 2.7/2.8%であった。ラット胆汁中では Lu AA34443、Lu AA39835 及び M4（M4(a)及び M4(b)の両方又は一方）がそれぞれ投与量の 3.3%、2.7%及び 16.9%検出されたが、Lu AA21004 は検出されなかった。

イヌ尿中においては Lu AA34443、Lu AA39835 及び M4(b)がそれぞれ投与量の 11.3/15.5%、1.2/1.6%及び 6.4/7.0%検出された。Lu AA21004 のイヌ尿中への排泄は 0.1/0.2%であった。イヌ糞中においては Lu AA34443 及び Lu AA39835 がそれぞれ投与量の 30.9/27.4%及び 4.1/2.9%検出された。Lu AA21004 のイヌ糞中への排泄は 9.4/5.9%であった。

これらのことから、経口投与された Lu AA21004 は動物の体内で大部分が代謝され、主に Lu AA34443 として排泄されることが明らかになった。

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

化合物	代謝物組成（投与量に対する%）												
	マウス				ラット					イヌ			
	尿		糞		尿		糞		胆汁[1)]	尿[2)]		糞[3)]	
	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雄性	雌性	雄性	雌性
総放射能	4.6	5.8	83.4	81.9	31.3	21.4	60.9	70.9	45.7	26.2	35.3	63.2	51.7
Lu AA21004	---	---	2.3	2.2	---	---	2.7	2.8	---	0.1	0.2	9.4	5.9
Lu AA34443	2.3	2.8	62.9	40.0	27.1	16.6	30.5	21.5	3.3	11.3	15.5	30.9	27.4
Lu AA39835	---	---	4.5	22.7	---	---	8.0	29.7	2.7	1.2	1.6	4.1	2.9
M4[4)]	0.7	1.1	5.2	5.5	1.9	0.9	10.3	3.6	16.9	6.4	7.0	---	---
その他[5)]	1.6	1.9	8.5	11.5	2.3	3.9	9.4	13.3	22.8	7.2	11.0	18.8	15.5

投与量、Lu AA21004 としてマウス: 100 mg/kg、ラット: 40 mg/kg、イヌ: 7.5 mg/kg。
投与後 0-48 時間の試料。平均値（マウス: n=6、ラット及びイヌ: n=3）。
---、検出されず。
1) 胆管ろう形成ラット（n=4）。
2) 投与後 0-120 時間の試料。
3) 投与後 0-168 時間の試料。
4) マウス及びラットでは M4(a)及び M4(b)の両方又は一方。イヌでは M4(b)。
5) 総放射能から Lu AA21004 及び代謝物を差し引いて算出。

2.6.4.5.4 *In vitro* 試験

2.6.4.5.4.1 肝ミクロソームによる代謝

：添付資料番号 4.2.2.4-12（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 をマウス、雌雄ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームで代謝させると、いずれの動物種においても Lu AA34994 を含む複数の代謝物が認められた。ヒト肝ミクロソームでは、主代謝物として Lu AA34994 が認められたが、ヒト特異的な代謝物は認められなかった（表 2.6.4.5.4.1-1）。

表 2.6.4.5.4.1-1　[^{14}C]Lu AA21004 の肝ミクロソームでの代謝

動物種	総放射能に対する割合（%）					
	Lu AA21004	Lu AA34994	Lu AA34443	Lu AA39835	Lu AA25790	Lu AE22404
マウス	88.6	4.4	0.8	0.5	0.3	0.6
ラット（雄性）	80.4	5.0	0.3	0.6	0.6	3.3
ラット（雌性）	83.1	5.8	0.4	0.3	<LOQ	3.4
イヌ	84.4	1.4	<LOQ	0.1	<LOQ	3.5
サル	88.8	6.2	0.4	0.4	0.3	0.4
ヒト	86.0	6.5	0.8	0.8	0.7	0.5

[^{14}C]Lu AA21004: 10 µmol/L、反応時間: 60 分。
<LOQ: 定量下限未満。

2.6.4.5.4.2 肝細胞による代謝

：添付資料番号 4.2.2.4-13（参考）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ミニブタ及びヒトの凍結肝細胞を用いて、[^{14}C]Lu AA21004 の代謝物組成を調べた結果、ヒトでは主代謝物として Lu AA34443 が認めら

れたが、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。試験に用いた全ての動物種の中で、ウサギ肝細胞がヒトに最も近い代謝物組成を示し、サル肝細胞での代謝物組成がヒトと最も異なっていた。

2.6.4.5.4.3 CYP 分子種の同定

：添付資料番号 4.2.2.4-14（評価）、-15（評価）、-16（参考）、-17（参考）

個体別ヒト肝ミクロソームを用いて、[^{14}C]Lu AA21004 の代謝量と各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A11）の標準基質の代謝速度の相関を調べた結果、Lu AA21004 の消失量、Lu AA34994 の生成量及び Lu AA39835 の生成量は CYP2D6 活性と、Lu AA25790 の生成量は CYP3A4/5 活性と、Lu AE22404 の生成量は CYP2B6 活性と最も強い相関を示した。

[^{14}C]Lu AA21004 をヒト CYP 分子種発現ミクロソーム（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）で代謝させると、Lu AA21004 は主に CYP2D6 発現ミクロソームで代謝された。主代謝物として Lu AA34994 が認められた他、Lu AA34443、Lu AA39835 及び Lu AA25790 の生成も認められた。Lu AA21004 はその他種々の CYP 発現ミクロソームによる代謝も認められ、Lu AA34994 生成は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 発現ミクロソームで、Lu AA39835 生成は CYP2C9 及び CYP2C19 発現ミクロソームで、Lu AA25790 生成は CYP2A6、CYP2C19 及び CYP3A4 発現ミクロソームで、Lu AE22404 生成は CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 発現ミクロソームで認められた。

別途実施した同様の試験でも、Lu AA21004 の代謝には複数の CYP が関与することが示され、又 Lu AA34994 及び Lu AA39835 の生成には CYP2D6 と一部 CYP2C9 が、Lu AA25790 の生成には CYP3A4/5 及び CYP2A6 と一部 CYP2C8 が、Lu AE22404 の生成には CYP2C9 及び CYP2C19 と一部 CYP2B6 が関与することが示された。

2.6.4.5.4.4 Lu AA34994 から Lu AA34443 への代謝

：添付資料番号 4.2.2.4-16（参考）、-17（参考）

Lu AA34994（主代謝物 Lu AA34443 の生体内変換経路における中間体）に関与する酵素の検討を、ヒト肝 S9 画分及び阻害剤を用いて行った。Lu AA34994 から Lu AA34443 の生成は、アルデヒド酸化酵素が若干寄与したものの、主にアルコール脱水素酵素（ADH）及びアルデヒド脱水素酵素（ALDH）が関与していた。ヒト CYP2D6 発現ミクロソームの代謝により Lu AA34443 が認められたが、その寄与はわずかであると考えられた。

2.6.4.5.4.5 CYP 阻害

：添付資料番号 4.2.2.4-18（評価）、-19（評価）

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種の標準基質活性に対する Lu AA21004 及びその代謝物（Lu AA34443、Lu AA34994、Lu AA39835 及び Lu AA25790）の CYP 阻害作用を調べた（表 2.6.4.5.4.5-1）。また、ヒト肝ミクロソームとプレインキュベート（0、15 及び 30 分間）することによる標準基質代謝活性に対する影響も検討した。Lu AA21004 及びその代謝物は、CYP1A2 活性、CYP2A6 活性、CYP2B6 活性、CYP2D6 活性、CYP2E1 活性、又は CYP3A

活性（テストステロン代謝活性又はニフェジピン代謝活性）に対して全く阻害作用を示さなかった又は弱かった（IC_{50}>13-20 μmol/L）。

Lu AA39835 は CYP2C19 活性を阻害（Ki<1 μmol/L）、Lu AA21004 及び Lu AA39835 は CYP2C9 活性を阻害（それぞれ Ki≈15-30 μmol/L 及び Ki≈8 μmol/L）、Lu AA25790 は CYP3A によるミダゾラム代謝活性を阻害した（Ki≈9 μmol/L）。

また、CYP2C8 活性に対する Lu AA21004 及び Lu AA34443 の阻害作用を検討したが、Lu AA21004 及び Lu AA34443 は CYP2C8 活性を阻害し、Ki 値はそれぞれ 9.34 μmol/L 及び 4.24 μmol/L であった。

Lu AA21004 及びその代謝物に時間依存的な阻害作用は認められなかった。

表 2.6.4.5.4.5-1 Lu AA21004 及び代謝物の CYP 阻害作用

CYP 分子種	Ki 値（μmol/L）				
	Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA25790	Lu AA34994	Lu AA39835
CYP1A2	NI	NI	NI	NI	NI
CYP2A6	NI	NI	NI	NI	NI
CYP2B6	NI	NI	NI	NA	NI
CYP2C8	9.34	4.24	-	-	-
CYP2C9	15-30	NI	NI	NA	8
CYP2C19	NA	NI	NI	NI	<1
CYP2D6	NI	NI	NI	NI	NA
CYP2E1	NI	NI	NI	NI	NI
CYP3A（テストステロン）	NI	NI	NI	NI	NI
CYP3A（ミダゾラム）	NI	NI	9	NI	NI
CYP3A（ニフェジピン）	NI	NI	NI	NI	NI

NI: 阻害なし、又は IC_{50}>40 μmol/L（実施した最高濃度）。
NA: 適用せず。
-: 実施せず。
指標活性：エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化（CYP1A2）、クマリン 7-水酸化（CYP2A6）、*S*-メフェニトイン *N*-脱メチル化（CYP2B6）、パクリタキセル 6α-水酸化（CYP2C8）、*S*-ワルファリン 7-水酸化（CYP2C9）、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19）、ブフラロール 1'-水酸化（CYP2D6）、クロルゾキサゾン 6-水酸化（CYP2E1）、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A）、ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A）、ニフェジピン酸化（CYP3A）

2.6.4.5.4.6 CYP 誘導

：添付資料番号 4.2.2.4-20（評価）

Lu AA21004 及び Lu AA34443 の誘導作用を、4 個体から調製されたヒト初代肝細胞を用いて検討した。Lu AA21004（最大 2.54 μmol/L）及び Lu AA34443（最大 20 μmol/L）を含む培地で 3 日間培養後、各種 CYP 活性測定及び mRNA 量の測定を行った（表 2.6.4.5.4.6-1）。

Lu AA21004 及び Lu AA34443 は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性及び mRNA 発現量にほとんど又は全く影響を与えなかった。陽性対照と比較すると、Lu AA21004 の誘導率は、全ての試験濃度でごくわずかであった（7%未満）。

表 2.6.4.5.4.6-1　Lu AA21004 のヒト CYP 誘導

添加化合物	添加濃度（μmol/L）	誘導倍率						
		CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4/5
DMSO	0.1%（v/v）	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Lu AA21004	0.0254	0.96[1)]	0.86[1)]	0.90[1)]	0.80[1)]	0.84[1)]	0.98[1)]	0.92[1)]
	0.254	1.00	0.99	1.06	1.01	0.96	1.06	1.03
	2.54	1.05	1.22	1.51	1.12	0.95	1.28	1.23
	25.4[2)]	0.60	0.47	1.37	0.77[3)]	0.56	0.55	1.26
Lu AA34443	0.2	0.93	0.95	0.88	0.83	0.88	0.86	0.94
	2	0.92	0.69	0.97	0.76	0.70	0.88	0.80
	20	0.97	0.82	1.15	1.27	0.75	0.92	1.01
オメプラゾール	100	18.80	0.29	5.43	2.83	1.22	0.82	2.08
デキサメサゾン	50	1.43	0.84	1.83[2)]	3.57	1.22	1.16	2.71
フェノバルビタール	750	2.23	1.41	11.3	3.76	1.52	1.76	5.03
リファンピシン	10	2.38	1.26	6.19	4.68	2.08	6.09	5.14

1) 2 個体での評価。
2) LDH の漏出を伴う肝細胞の形態変化が認められたため、評価には用いなかった。
3) 3 個体での評価。
CYP 活性での評価結果を記載。
陽性対照：オメプラゾール（CYP1A2）、デキサメサゾン、フェノバルビタール（CYP2A6、CYP2B6）、リファンピシン（CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5）

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿、糞及び胆汁中への排泄

：添付資料番号 4.2.2.3-7（評価）、-8（評価）、-9（評価）、4.2.2.5-1（評価）、-2（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 をマウス、ラット及びイヌにそれぞれ 100、40 及び 7.5 mg/kg の用量で経口投与し、放射能の尿及び糞中への排泄を調べた（表 2.6.4.6.1-1）。ラットについては胆汁中への排泄も調べた。マウスにおいては尿及び糞中にそれぞれ投与量の 12.5/14.7%（雄/雌、以下同様）及び 85.3/83.0%の放射能が排泄された。ラットにおいては尿及び糞中にそれぞれ投与量の 38.2/27.8%及び 63.3/75.3%の放射能が排泄された。[^{14}C]Lu AA21004 を胆管ろう形成ラットに 40 mg/kg の用量で経口投与したところ、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与量の 45.7%、43.0%及び 6.0%の放射能が排泄された。このことから、Lu AA21004 の消化管からの良好な吸収が示唆された。また、[^{14}C]Lu AA21004 を胆管ろう形成ラットに 40 mg/kg の用量で十二指腸内投与したときに採取した胆汁を別個体の胆管ろう形成ラットに十二指腸内投与したところ、投与後 24 時間までに胆汁、尿及び糞（消化管内容物含む）中にそれぞれ投与量の 32.6%、11.8%及び 59.2%の放射能が排泄された。このことから、胆汁中に排泄された放射能は一部再吸収されることが明らかとなった。また、イヌにおいては尿及び糞中にそれぞれ投与量の 27.5/38.1%及び 65.0/52.1%の放射能が排泄された。

したがって、いずれの動物種においても[^{14}C]Lu AA21004 を経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中であるが、尿中への排泄も寄与することが明らかとなった。

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

動物	投与量 (mg/kg)	時間 (hr)	性別	排泄率（投与量に対する%）						
				尿[1)]	糞	胆汁	呼気[2)]	屍体[3)]	その他[4)]	総排泄率
マウス	100	0-168	雄性	12.5	85.3	-	-	0.1	-	98.0
			雌性	14.7	83.0	-	-	0.0	-	97.7
ラット	40	0-168	雄性	38.2	63.3	-	0.0	0.1	-	101.6
			雌性	27.8	75.3	-	0.0	0.2	-	103.2
ラット[5)]	40	0-48	雄性	43.0	6.0	45.7	-	0.6	-	95.4
イヌ	7.5	0-336[6)]	雄性	27.5	65.0	-	-	-	0.1	92.7
			雌性	38.1	52.1	-	-	-	0.1	90.2

平均値（マウス: n=6、ラット及びイヌ: n=3）。投与量は Lu AA21004 換算値。
-、実施せず。
1) ケージ洗浄液を含む。
2) 呼気は雌雄各 1 例のラットから 0-48 hr まで採取。
3) 消化管を含む。
4) ケージ残屑。
5) 胆管ろう形成ラット（n=4）。
6) イヌの 168-336 hr のデータは 312-336 hr のデータからの外挿。

2.6.4.6.2 授乳ラット

：添付資料番号 4.2.2.3-8（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を出産直後のラットに 40 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 2、6、24、72 時間において乳汁及び血漿中の放射能濃度を調べた（表 2.6.4.6.2-1）。乳汁及び血漿中の放射能濃度はそれぞれ投与後 6 及び 2 時間後に Cmax である 2.69 及び 2.31 μg/mL に達し、その後放射能濃度は速やかに低下した。血漿中に対する乳汁中の放射能濃度は、投与後 2 時間から 72 時間まで 0.5-1.2 倍で推移した。これらのことから、ラットにおいて Lu AA21004 及びその由来成分は乳汁に移行し、一部は乳汁を介して排泄されることが明らかになった。

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

投与後の時間 (hr)	乳汁中濃度[1)] (μg/mL)	血漿中濃度[1)] (μg/mL)	乳汁/血漿
2	2.42	2.31	1.0
6	2.69	2.17	1.2
24	0.12	0.25	0.5
72	0.02	0.04	0.5

投与量、Lu AA21004 として 40 mg/kg。平均値（n=2）。
1) Lu AA21004 換算値。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

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

：添付資料番号 4.2.2.2-8（評価）

Lu AA21004 による各種トランスポーターに対する阻害作用を調べた（表 2.6.4.7.1-1）。Lu AA21004 の BCRP に対する阻害作用を検討するために、BCRP 発現細胞及び対照細胞をトランスウェル上で培養し、BCRP の標準基質の経細胞輸送に対する Lu AA21004（0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 μmol/L）の阻害作用を調べた。また、Lu AA21004 の BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用を検討するために、これらのトランスポーターの発現膜ベシクル又は発現細胞を用いて各分子種の標準基質の取込みに対する Lu AA21004（0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害作用を調べた。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。その他のトランスポーターに対して Lu AA21004 は阻害作用を示さなかった。

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

分子種	基質	IC_{50}（μmol/L）	残存活性 [1)]（%）
BCRP	[^{3}H]プラゾシン	-	64.3
BSEP	[^{3}H]タウロコール酸	-	106.6
OATP1B1	[^{3}H]$E_2$17βG	-	70.1
OATP1B3	[^{3}H]$E_2$17βG	-	79.2
OCT1	[^{14}C]メトホルミン	1.93	1.1
OCT2	[^{14}C]メトホルミン	12.3	20.8
MATE1	[^{14}C]メトホルミン	21.7	20.2
MATE2-K	[^{14}C]メトホルミン	43.7	45.8
OAT1	[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸	-	106.8
OAT3	[^{3}H]E3S	-	124.1

-：計算せず。
1) Lu AA21004 非添加時に対する相対活性。Lu AA21004 濃度：30 μmol/L(BCRP は 3 μmol/L)。

Lu AA21004 の代謝物である Lu AA34443 による各種トランスポーターに対する阻害作用を調べた（表 2.6.4.7.1-2）。Lu AA34443 の BCRP に対する阻害作用を検討するために、BCRP 発現細胞及び対照細胞をトランスウェル上で培養し、BCRP の標準基質の経細胞輸送に対する Lu AA34443（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害作用を調べた。また、Lu AA34443 の BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用を検討するために、これらのトランスポーターの発現膜ベシクル又は発現細胞を用いて各分子種の標準基質の取込みに対する Lu AA34443（0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害作用を調べた。その結果、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 AA34443 は阻害作用を示さなかった。

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

分子種	基質	IC_{50}（μmol/L）	残存活性 1)（%）
BCRP	[^{3}H]プラゾシン	-	95.7
BSEP	[^{3}H]タウロコール酸	-	109.5
OATP1B1	[^{3}H]$E_2$17βG	-	79.1
OATP1B3	[^{3}H]$E_2$17βG	-	105.4
OCT1	[^{14}C]メトホルミン	9.18	36.9
OCT2	[^{14}C]メトホルミン	-	83.5
MATE1	[^{14}C]メトホルミン	18.5	36.7
MATE2-K	[^{14}C]メトホルミン	-	79.7
OAT1	[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸	-	80.6
OAT3	[^{3}H]$E_1$3S	-	126.0

-：計算せず。
1) Lu AA34443 非添加時に対する相対活性。Lu AA34443 濃度：30 μmol/L

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

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

：添付資料番号 4.2.2.4-2（評価）、-3（評価）、4.2.2.7-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）

反復投与毒性試験において無毒性量（NOAEL）を上回る用量で Lu AA21004 をマウス及びラットに反復経口投与したとき、ラットの腎臓（尿細管/腎乳頭/糸球体内）及び肝臓（胆管内）並びにマウスの肝臓（胆嚢内）に結晶性物質が観察された（2.6.7.7C、2.6.7.7F）。しかしながらイヌではこれら臓器に結晶性物質は観察されなかった。4.2.3.7.3-1 で得られた試料を用いてラット腎臓及び肝臓断面切片中の結晶組成を調べた。その結果、これらの結晶は代謝物である Lu AA34443 及び M3（Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体）で構成されることがわかった。したがって、結晶形成には各組織においてこれらの代謝物の濃度が溶解度を上回って過度に上昇したことが起因すると考えられた。

M3 及びその脱抱合体の Lu AA39835 はマウス及びラットの排泄物中で検出された（マウスでは 4.7/22.8%（雄/雌、以下同様）、ラットでは 8.9/32.4%）が、ヒト尿中及び糞中ではほとんど検出されなかった〔2.7.2.2.2.1（5）〕。一方、結晶を構成する成分として同定された他の代謝物である Lu AA34443 は、マウス、ラット、イヌ及びヒトの尿中及び糞中に排泄された主代謝物であった。

このため、ラット、イヌ及びヒトの尿において主代謝物 Lu AA34443 の溶解度を検討した（pH 領域 5～9）（表 2.6.4.8.1-1）。最低溶解度はヒト尿では pH5.2 において 133 μg/mL、イヌ尿では pH5.9 において 199 μg/mL 及びラット尿では pH5.0 において 143 μg/mL であった。

Lu AA34443 の尿中濃度を薬物動態試験の結果及び文献値[1][2][3][4][5]における尿量を用いて推定した。ラットにおいて Lu AA34443 の推定尿中濃度が溶解度を超えたことから、このことがラットにおける結晶形成の一因となることが推測された。一方、イヌにおいては Lu AA34443 の推定尿中濃度は溶解度を下回り、イヌにおいて結晶形成が認められない結果を支持していると考えられた（2.6.6.9.1.4）。

これらの尿中 Lu AA34443 濃度の推定に基づいてヒトにおける結晶形成の可能性を推測した。その結果、ヒトに 20 mg/日の用量で Lu AA21004 を投与した場合、Lu AA34443 の尿中濃度は結晶を形成する溶解度と比較して 1/10～1/33 倍程度と推定された。

胆汁中での Lu AA34443 の溶解度は測定しなかったものの、文献[6][7][8][9]における記載から、胆汁中では Lu AA34443 の溶解度は更に上昇すると予測された。[^{14}C]Lu AA21004 を用いた薬物動態試験の結果及びヒト及び動物における胆汁量の文献値[1]から胆汁中 Lu AA34443 濃度を推定した（表 2.6.4.8.1-1）。ヒトにおける Lu AA34443 の胆汁中濃度の推定値は、マウス及びラットと比較してそれぞれ 1/23 倍及び 1/5 倍と算出された。

これらの結果から、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と判断された。

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

動　物	マウス	ラット	イヌ	ヒト
体重[1)]（kg）	0.02	0.25	10	70
NOAEL/臨床用量	50 mg/kg/日	10 mg/kg/BID	7.5 mg/kg/日	20 mg/日
投与量に対する尿中Lu AA34443の割合[2)]（%）	2	27	11	41[3)]
投与量に対する糞中Lu AA34443の割合[2)]（%）	63	31	31	24[3)]
尿量[4)]（mL/日）	0.68 - 8	6 - 50	200 - 1000	602 - 2002
胆汁量[1)]（mL/日）	2	23	120	350
尿中Lu AA34443の1日平均濃度[5)]（μg/mL）	3 - 29	27 - 225	8 - 41	4 -14
尿中Lu AA34443の最低溶解度（μg/mL）	---	143	199	133
胆汁中Lu AA34443の1日平均濃度[5)]（μg/mL）	315	67	194	14

---、実施せず。
1) 文献値[1]
2) マウス、ラット、イヌは 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3 及び 4.2.2.4-4 からのデータ。
3) ヒト単回投与 ADME 試験（5.3.3.1-4）及び(4.2.2.4-5)からの結果に基づき算出。尿中 Lu AA34443 の投与量に対する割合は、0～360 時間において尿中に回収された投与量の 59%の放射能のうち、Lu AA34443 が 69%を占めると仮定して、0.69×59%=41%と算出。
糞中 Lu AA34443 の投与量に対する割合は、0～360 時間において糞中に回収された投与量の 26%の放射能のうち、Lu AA34443 が 92%を占めると仮定して、0.92×26%=24%と算出。
4) 文献値[1]-[5]
5) 尿中及び胆汁中 Lu AA34443 の 1 日平均濃度は用量比例を仮定して算出。
尿中 Lu AA34443 の 1 日平均濃度＝投与量×投与量に対する尿中 Lu AA34443 の割合／尿量
胆汁中 Lu AA34443 の 1 日平均濃度＝投与量×投与量に対する糞中 Lu AA34443 の割合／胆汁量

2.6.4.8.2 イヌにおける毒性の発現機序に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.7.5-1（参考）、-2（参考）

イヌの安全性試験で認められた痙攣反応が Lu AA34443 に起因する可能性を検討するために、イヌに Lu AA34443 を 2.1 mg/kg/時間の速度で 2 時間又は 4.2 mg/kg/時間の速度で 1 時間静脈内に注入し、イヌの反応を評価した。両試験における Lu AA34443 の平均 Cmax 値は、13 週間毒性試験で痙攣の認められた 2 匹のイヌ（2.6.6.3.6.2）における血漿中濃度よりも約 2 倍高かったが、痙攣反応は観察されなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット及びイヌに経口投与された Lu AA21004 の吸収は速やかであった。また静脈内投与時の血中濃度推移から、Lu AA21004 のこれら動物における全身のクリアランス及び分布容積は高値を示すことがわかった。これら Lu AA21004 の薬物動態学的特徴から Lu AA21004 は初回通過効果が高く、広く組織に分布するために Lu AA21004 及びその由来物質は良好な吸収性を示すものの BA はラットでは 11.2%、イヌでは 36.1%程度と低く算出されたと考えられた。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、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。ラット及びイヌにおける線形性試験では、検討した投与量の範囲で概ね線形動態を示したが、ラット、イヌとも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。MDR1 発現細胞株を使用した *in vitro* 試験において、Lu AA21004 は 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 であり、Lu AA34443 は阻害作用を示さなかった。

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。また、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た（98.2%～99.9%）。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かった（65.4%～75.5%）。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 を投与後のマウス血漿中では Lu AA21004 及び Lu AA34443 が、ラット血漿中では Lu AA34443 が、イヌ血漿中では Lu AA34443、M4(b)及び Lu AA21004 が主成分であった。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、糞中に排泄されることが明らかとなった。

In vitro 及び *in vivo* での Lu AA21004 の代謝試験は、Lu AA21004 が主に酸化及びグルクロン酸抱合によって代謝されることを示した。また *In vitro* 試験から、7 種類の CYP 分子種（CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 及び CYP2B6）が Lu AA21004 の代謝に関与すると考えられた。

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。

Lu AA21004 及びその代謝物 Lu AA34443 は、ヒト CYP 分子種に対して全く又はわずかな阻害作用しか示さなかったが、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。ヒト肝細胞を用いて Lu AA21004 及び Lu AA34443 の誘導作用を検討した結果、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性あるいは mRNA 量に対してほとんど影響を与えなかった。

[^{14}C]Lu AA21004 及びその由来成分は、マウス、ラット及びイヌにおいて経口投与後、糞中及び尿中の両方に排泄され、糞中排泄が尿排泄を上回った。これら動物における放射能の排泄はほぼ定量的であり、体内残留性は示さなかった。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。

Lu AA21004 及びその代謝物 Lu AA34443 の BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 に対する阻害効果を検討した結果、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。

以上、薬物動態試験において実施した動物種の全身循環での代謝物分析の結果から、毒性試験でのこれら動物種の全身暴露はヒトで検出された Lu AA21004 及びその代謝物の曝露量を上回ること、又は同程度であることが確認された。さらにこれら動物種を用いた薬物動態試験の成績から、これら動物種における Lu AA21004 の吸収、分布、代謝、排泄が考察可能であることが示された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献一覧

[1] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10(7):1093-5.

[2] Meneton P, Ichikawa I, Inagami T, Schnermann J. Renal physiology of the mouse. Am J Physiol Renal Physiol 2000;278(3):F339-51.

[3] The Mouse Phenome Database (MPD; phenome.jax.org): (Search for urine parameters) on https://phenome.jax.org/measures/44125/animaldata/58.

[4] The National BioResource Project for the Rat: Search for urine parameters (Oct 2011) on http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr/strainsx/urine_list.aspx.

[5] Swenson MJ. Duke's physiology of domestic animals, page 490, ninth edition. Comstock Publishing Company, Inc, Cornell University 1977.

[6] Yu JN, Zhu Y, Wang L, Peng M, Tong SS, Cao X, et al. Enhancement of oral bioavailability of the poorly water-soluble drug silybin by sodium cholate/phospholipid-mixed micelles. Acta Pharmacol Sin 2010;31(6):759-64.

[7] Mithani SD, Bakatselou V, TenHoor CN, Dressman JB. Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. Pharm Res 1996;13(1):163-7.

[8] Kalantzi L, Persson E, Polentarutti B, Abrahamsson B, Goumas K, Dressman JB, et al. Canine intestinal contents vs. simulated media for the assessment of solubility of two weak bases in the human small intestinal contents. Pharm Res 2006;23(6):1373-81.

[9] Persson EM, Gustafsson AS, Carlsson AS, Nilsson RG, Knutson L, Forsell P, et al. The effects of food on the dissolution of poorly soluble drugs in human and in model small intestinal fluids. Pharm Res 2005;22(12):2141-51.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.3.1 バイオアベイラビリティー 6
2.6.5.3.2 吸収部位 7
2.6.5.3.3 門脈吸収 8
2.6.5.3.4 リンパ吸収 9
2.6.5.3.5 投与量依存性 10
2.6.5.3.6 MDR1 発現細胞及び対照細胞透過性 12
2.6.5.3.7 P-gp 阻害 13
2.6.5.3.8 代謝物の P-gp 阻害 14
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 15
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 16
2.6.5.5.1 単回投与後の組織分布 16
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 18
2.6.5.7 薬物動態試験：授乳動物における試験 20
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 21
2.6.5.8.1 血球移行 21
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 25
2.6.5.9.1 単回投与後の血漿中の代謝物 25
2.6.5.9.2 反復投与後の血漿中の代謝物 26
2.6.5.9.3 排泄物中の代謝物 27
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 28
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 31
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 32
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 38
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 39
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 40
2.6.5.15.1 トランスポーターに対する相互作用 40
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 42
2.6.5.16.1 代謝物の pH 調整尿への飽和溶解性 42

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：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
分析法及びバリデーション						
ラット血漿	LC/MS/MS				4.2.2.1-1	評価
イヌ血漿	LC/MS/MS				4.2.2.1-2	評価
吸収						
血漿中濃度の線形性（バイオアベイラビリティー）	ラット	経口、静脈内			4.2.2.2-1	評価
血漿中濃度の線形性（バイオアベイラビリティー）	イヌ	経口、静脈内			4.2.2.2-2	評価
血漿中濃度	ヒト	経口、静脈内			5.3.1.1-3	参考
吸収部位	ラット	消化管ループ			4.2.2.2-3	評価
門脈吸収	ラット	空腸ループ			4.2.2.2-4	評価
門脈血漿中及び空腸中の代謝物	ラット	空腸ループ			4.2.2.2-5	評価
リンパ吸収	ラット	経口			4.2.2.2-6	評価
細胞透過性、P-gp 基質性	MDCK 細胞、MDR1 発現細胞	*in vitro*			4.2.2.2-7	評価
P-gp 阻害	Caco-2 細胞	*in vitro*			4.2.2.2-7	評価
代謝物の P-gp 阻害	MDR1 発現細胞	*in vitro*			4.2.2.2-8	評価
分布						
単回投与時の組織分布	ラット（白色）	経口			4.2.2.3-1	評価
単回投与時の組織分布（全身オートラジオグラフィー）	ラット（白色及び有色）	経口			4.2.2.3-2	評価
たん白結合	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ミニブタ、ヒト	*in vitro*			4.2.2.3-3	評価
	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト	*in vitro*			4.2.2.3-4	評価
					4.2.2.3-5	評価
血球移行	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*			4.2.2.3-6	評価
	マウス	*in vivo*（経口）			4.2.2.3-7	評価
	ラット	*in vivo*（経口）			4.2.2.3-8	評価
	イヌ	*in vivo*（経口）			4.2.2.3-9	評価
胎盤移行性	妊娠ラット	経口			4.2.2.3-8	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
代謝						
血漿中の代謝物の比較	マウス、ラット、イヌ、ヒト	経口	[redacted]		4.2.2.4-1	評価
血漿、尿、糞中の代謝物	マウス	経口			4.2.2.4-2	評価
血漿、尿、糞、胆汁中の代謝物	ラット	経口			4.2.2.4-3	評価
血漿、尿、糞中の代謝物	イヌ	経口			4.2.2.4-4	評価
血漿、尿、糞中の代謝物	ヒト	経口			4.2.2.4-5	参考
					5.3.3.1-4	参考
グルクロン酸抱合体の生合成	ウサギ、ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*			4.2.2.4-6	参考
反復投与時の血漿中代謝物	マウス	経口			4.2.2.4-7	参考
反復投与時の血漿中代謝物	ラット	経口			4.2.2.4-8	参考
					4.2.2.4-9	参考
反復投与時の血漿中代謝物	イヌ	経口			4.2.2.4-10	参考
反復投与時の血漿中代謝物	ヒト	経口			4.2.2.4-11	参考
					5.3.3.4-1	参考
In vitro 代謝試験	マウス、ラット、イヌ、サル、ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*			4.2.2.4-12	評価
In vitro 代謝試験	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、サル、ヒト凍結肝細胞	*in vitro*			4.2.2.4-13	参考
CYP 分子種同定	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*			4.2.2.4-14	評価
CYP 分子種同定	ヒト CYP 発現ミクロソーム	*in vitro*			4.2.2.4-15	評価
CYP 分子種同定	ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現ミクロソーム	*in vitro*			4.2.2.4-16	参考
					4.2.2.4-17	参考
代謝酵素同定	ヒト肝 S9、阻害剤	*in vitro*			4.2.2.4-16	参考
					4.2.2.4-17	参考
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*			4.2.2.4-18	評価
CYP 阻害（CYP2C8）	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*			4.2.2.4-19	評価
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*			4.2.2.4-20	評価
血漿中の代謝物の比較	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト	経口			4.2.2.4-21	参考

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
排泄						
尿、糞への排泄	マウス	経口	[redacted]		4.2.2.3-7	評価
尿、糞、呼気への排泄	ラット	経口			4.2.2.3-8	評価
尿、糞への排泄	イヌ	経口			4.2.2.3-9	評価
尿、糞、胆汁への排泄	ラット	経口			4.2.2.5-1	評価
腸肝循環	ラット	十二指腸内			4.2.2.5-2	評価
乳汁排泄	授乳ラット	経口			4.2.2.3-8	評価
薬物動態学的薬物相互作用						
トランスポーターへの阻害作用	SLC トランスポーター、BCRP および BSEP 発現細胞	*in vitro*			4.2.2.2-8	評価
その他						
結晶中構造解析	ラット	経口			4.2.2.7-1	参考
結晶中構造解析	ラット	経口			4.2.2.7-2	参考
Lu AA34443 溶解性試験	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*（尿）			4.2.2.7-3	参考
代謝物の単回投与	イヌ	静脈内			4.2.3.7.5-1	参考
代謝物の単回投与	イヌ	静脈内			4.2.3.7.5-2	参考

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：Lu AA21004

動物種	方法	測定対象	サンプル量（μL）	定量範囲（ng/mL）	定量下限（ng/mL）	日内		ドキュメント番号	添付資料番号
						真度（%）	精度（%）		
ラット	LC/MS/MS	Lu AA21004	30	0.0800 ～ 80.0	0.0800	88.8 ～ 98.9	0.7 ～ 9.4	[redacted]	4.2.2.1-1
イヌ	LC/MS/MS	Lu AA21004	30	0.0800 ～ 80.0	0.0800	98.8 ～ 111.7	1.3 ～ 4.8		4.2.2.1-2

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 バイオアベイラビリティー

被験物質：Lu AA21004

動物種	ラット	イヌ	ヒト
動物数/性別（雄/雌）	3/雄	4/雄	22/男女
給餌	非絶食	絶食	絶食
投与化合物	Lu AA21004	Lu AA21004	Lu AA21004
溶媒/投与形態	5%HP-β-CD 水溶液/溶液	5%HP-β-CD 水溶液/溶液	錠剤
投与方法	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	6	0.75	20 mg/被験者
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	Lu AA21004	Lu AA21004	Lu AA21004
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：			
Tmax（hr）	0.6	2.3	16.0 [2)]
Cmax（ng/mL）	7.98	6.37	6.36
T1/2（hr）	4.0	6.0	69.1
AUC(0-24)（ng·hr/mL）	67.8	68.1	642 [3)]
BA（%） [1)]	11.2	36.1	75.4
ドキュメント番号	[redacted]		
添付資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	5.3.1.1-3

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

1) ラットは 0.5 mg/kg、イヌは 0.125 mg/kg 静脈内投与時の AUC(0-24)、ヒトは 10 mg/6 hr 静脈内投与時の AUC(0-inf)を用いて算出。

2) 中央値

3) AUC(0-inf)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.2 吸収部位

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-3

動物種	ラット				
動物数/性別（雄/雌）	3/雄				
給餌	絶食				
投与化合物	[^{14}C]Lu AA21004				
溶媒/投与形態	4.4%グルコース一水和物を含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液				
投与方法	消化管ループ内				
投与量（mg/kg）	8				
定量（対象）物質	総放射能				
定量法	LSC				
投与部位	胃	十二指腸	空腸	回腸	大腸
AUC(0-4)（μg·hr/mL、Lu AA21004 換算値）	0.260	10.622	12.948	14.238	7.666

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.3 門脈吸収

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-4、-5

動物種		ラット		
動物数/性別（雄/雌）		2/雄		
給餌		絶食		
投与化合物		[^{14}C]Lu AA21004		
溶媒/投与形態		4.4%グルコース一水和物を含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液		
投与方法		空腸ループ内		
投与量（mg/kg）		8		
定量（対象）物質		総放射能、[^{14}C]Lu AA21004		
定量法		HPLC 及び LSC		
測定時間		0-0.5、0.5-1、1-1.5 及び 1.5-2 時間		
		濃度（μg/mL、Lu AA21004 換算値）		
組織	時間（hr）	総放射能	Lu AA21004	その他
門脈血漿	0-0.5	1.215	1.171	0.044
	0.5-1	1.730	1.681	0.049
	1-1.5	1.842	1.808	0.034
	1.5-2	1.887	1.859	0.028

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.4 リンパ吸収

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-6

動物種		ラット			
動物数/性別（雄/雌）		4/雄			
給餌		非絶食			
投与化合物		[^{14}C]Lu AA21004			
溶媒/投与形態		4.4%グルコース一水和物を含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液			
投与方法		経口			
投与量（mg/kg）		40			
		累積回収率（投与量に対する%）			
回収経路		リンパ液	尿	糞 [1)]	総排泄率
時間	2 hr	0.1	----	----	-
	4 hr	0.2	15.9	----	-
	8 hr	0.3	30.1	----	-
	24 hr	0.4	40.2	57.9	98.4

追記：----：測定せず。-：計算せず。HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。
1) 消化管内容物を含む。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.5 投与量依存性

被験物質：Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-1

動物種	ラット			ラット		
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各投与量			3/雄/各投与量		
給餌	非絶食			非絶食		
投与化合物	Lu AA21004			Lu AA21004		
溶媒/投与形態	5%HP-β-CD 水溶液/溶液			4.4%グルコース一水和物を含む 5%HP-β-CD 水溶液/溶液		
投与方法	経口			静脈内		
投与量（mg/kg）	2、6、20			0.5、1.5、5		
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿			血漿		
定量（対象）物質	Lu AA21004			Lu AA21004		
定量法	LC/MS/MS			LC/MS/MS		
	投与量（mg/kg）					
PK パラメータ：	2	6	20	0.5	1.5	5
Tmax（hr）	1.5	0.6	2.0	-	-	-
Cmax[1)]（ng/mL）	3.47	7.98	46.1	20.9	52.0	244
T1/2（h）	3.7	4.0	3.8	3.2	3.4	3.1
AUC(0-24)（ng·hr/mL）	23.9	67.8	387	50.4	170	590
CLp（mL/hr/kg）	-	-	-	10500	8780	8750
Vss（mL/kg）	-	-	-	45700	41200	39000

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。-：評価せず。
1) 静脈内投与は C_{5min} の値。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.5 投与量依存性（続き）

被験物質：Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-2

動物種	イヌ			イヌ		
動物数/性別（雄/雌）	4/雄/各投与量			4/雄/各投与量		
給餌	絶食			絶食		
投与化合物	Lu AA21004			Lu AA21004		
溶媒/投与形態	5%HP-β-CD 水溶液/溶液			4.4%グルコース一水和物を含む 5%HP-β-CD 水溶液/溶液		
投与方法	経口			静脈内		
投与量（mg/kg）	0.25、0.75、2.5			0.125、0.375、1.25		
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿			血漿		
定量（対象）物質	Lu AA21004			Lu AA21004		
定量法	LC/MS/MS			LC/MS/MS		
	投与量（mg/kg）					
PK パラメータ：	0.25	0.75	2.5	0.125	0.375	1.25
Tmax（hr）	3.0	2.3	3.5	-	-	-
Cmax[1)]（ng/mL）	1.88	6.37	29.3	5.41	14.5	56.1
T1/2（hr）	5.9	6.0	6.1	5.0	5.1	5.5
AUC(0-24)（ng·hr/mL）	21.1	68.1	322	31.4	89.2	334
CLp（mL/hr/kg）	-	-	-	4130	4230	3750
Vss（mL/kg）	-	-	-	27100	28900	26800

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。-：評価せず。

1) 静脈内投与は C_{5min} の値。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.6 MDR1 発現細胞及び対照細胞透過性

被験物質：Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-7

試験タイプ	細胞透過性試験
試験系	MDR1 発現細胞及び対照細胞（MDCK 細胞）
被験物質	Lu AA21004
被験物質濃度	1、5、20 μmol/L
対照物質（濃度）	ジゴキシン（10 μmol/L）
定量（対象）物質	Lu AA21004 及びジゴキシン
定量法	LC/MS/MS

細胞	添加化合物		Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Papp 比	Net Papp 比 [1)]
	化合物	濃度（μmol/L）	Apical 側から Basal 側	Basal 側から Apical 側		
MDR1 発現細胞	Lu AA21004	1	5.29±1.17	16.5±1.53	3.13±0.750	2.93±1.56
		5	6.52±0.288	20.7±1.57	3.18±0.280	1.94±0.593
		20	14.4±0.920	21.0±1.94	1.46±0.164	1.25±0.203
	ジゴキシン	10	0.110±0.0221	13.4±0.792	122±25.6	5.88±1.82
対照細胞	Lu AA21004	1	1.64±0.576	1.75±0.570	1.07±0.511	
		5	2.77±0.160	4.54±1.31	1.64±0.483	
		20	7.06±0.654	8.29±0.565	1.17±0.135	
	ジゴキシン	10	0.0823±0.0118	1.71±0.283	20.7±4.55	

追記：平均値±標準偏差（Lu AA21004：n=6、ジゴキシン：n=4）。

1) MDR1 発現細胞の Papp 比/ 対照細胞の Papp 比

MDR1 発現細胞を Lu AA21004（1 μmol/L）とシクロスポリン A（10 μmol/L）又はケトコナゾール（20 μmol/L）存在下でインキュベーションした時、Lu AA21004 の Papp 比は約 53%低下した（3.6：1.7）。しかし、当該試験おける 1 μmol/L Lu AA21004 の Net Papp 比は、わずかに 1.98±0.539 であった。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.7 P-gp 阻害

被験物質：Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-7

試験タイプ		Caco-2 細胞透過性阻害試験			
試験系		Caco-2 細胞			
被験物質		Lu AA21004			
被験物質濃度		0.1-10 μmol/L			
対照物質		シクロスポリン A（10 μmol/L）、ケトコナゾール（20 μmol/L）			
定量（対象）物質		ジゴキシン			
定量法		LC/MS/MS			
阻害物質		Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Papp 比	IC_{50} (μmol/L)
化合物	添加濃度（μmol/L）	Apical 側から Basal 側	Basal 側から Apical 側		
非添加	0	1.29	20.6	15.9	4.14
Lu AA21004	0.1	1.03	14.0	13.5	
	0.25	1.21	12.2	10.1	
	0.5	1.05	14.8	14.1	
	1	1.11	15.2	13.6	
	2.5	1.23	10.4	8.47	
	5	1.63	10.9	6.70	
	10	2.44	11.9	4.89	
シクロスポリン A	10	4.15	4.20	1.01	-
ケトコナゾール	20	4.73	4.74	1.00	-

追記：ジゴキシン濃度：10 μmol/L。平均値（n=4）。-：評価せず。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.8 代謝物の P-gp 阻害

被験物質：Lu AA34443
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-8

試験タイプ		MDR1 発現細胞透過性阻害試験			
試験系		MDR1 発現細胞			
被験物質		Lu AA34443			
被験物質濃度		0.1-30 µmol/L			
基質		[^{3}H]ジゴキシン			
対照物質		ベラパミル			
定量（対象）物質		放射能			
定量法		LSC			
阻害物質		Papp 比		Net Papp 比 [1)]	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

追記：ジゴキシン濃度：1 µmol/L。平均値（n=3）

1) MDR1 発現細胞の Papp 比/ 対照細胞の Papp 比

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

反復投与後の血漿中代謝物組成については、2.6.5.9.2 に記載。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 単回投与後の組織分布

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.3-1

動物種	ラット				
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点				
給餌	非絶食				
投与化合物	[^{14}C]Lu AA21004				
溶媒/投与形態	4.4%グルコース一水和物を含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液				
投与方法	経口				
投与量（mg/kg）	20				
測定時間	2、8、24、72 及び 168 時間				
	濃度（μg/g 又は mL、Lu AA21004 換算値）				
組織/臓器	2 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
血液	1.785	0.674	0.096	0.034	0.020
血漿	1.934	0.756	0.101	0.016	<LOQ
脳	3.303	1.446	0.060	0.031	0.028
脊髄	2.294	1.563	0.145	0.050	0.054
下垂体	8.837	7.251	0.863	<LOQ	<LOQ
眼球	0.705	0.248	0.020	<LOQ	<LOQ
ハーダー腺	5.886	8.576	3.402	0.325	0.016
顎下腺	6.061	2.740	0.084	0.029	0.019
甲状腺	4.445	1.945	<LOQ	<LOQ	<LOQ
胸腺	3.464	2.097	0.077	0.015	0.006
心臓	3.661	1.195	0.073	0.035	0.021
肺	31.296	15.077	0.306	0.054	0.030
肝臓	41.045	16.741	2.674	0.985	0.353
脾臓	9.760	3.656	0.141	0.061	0.048
膵臓	5.588	1.727	0.084	0.032	0.023

追記：LOQ：定量下限値。HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5.1 単回投与後の組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.3-1

動物種	ラット				
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点				
給餌	非絶食				
投与化合物	[^{14}C]Lu AA21004				
溶媒/投与形態	4.4%グルコース一水和物を含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液				
投与方法	経口				
投与量（mg/kg）	20				
測定時間	2、8、24、72 及び 168 時間				
	濃度（μg/g 又は mL、Lu AA21004 換算値）				
組織/臓器	2 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
副腎	12.012	3.793	0.155	<LOQ	<LOQ
腎臓	18.027	6.662	0.656	0.261	0.145
精巣	1.489	1.765	0.590	0.037	0.012
骨格筋	1.624	0.708	0.026	0.008	<LOQ
皮膚	1.870	0.851	0.084	0.035	0.017
白色脂肪	0.827	0.257	0.014	<LOQ	<LOQ
大腿骨	0.568	0.256	0.027	<LOQ	<LOQ
骨髄	5.588	2.757	0.103	<LOQ	<LOQ
膀胱	6.568	15.018	0.091	<LOQ	<LOQ
胃壁	9.702	2.108	0.054	0.017	0.011
腸壁	22.020	13.182	0.482	0.035	<LOQ

追記：LOQ：定量下限値。HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.3-3

試験系		*In vitro*						
試料		マウス、ラット（Han Wistar、SD）、ウサギ、イヌ、サル、ミニブタ及びヒト血漿、ヒト血清アルブミン、α_1酸性糖たん白質						
試験化合物		[^{14}C]Lu AA21004						
試験方法		平衡透析法。3 回測定の平均値±標準偏差。						
		結合率（%）						
試験濃度[1]（ng/mL）		10	50	100	500	3000	6000	12000
血漿	マウス	---	-	99.9±0.042	99.8±0.078	99.6±0.112	-	99.7±0.166
	Han Wistar ラット	98.4±0.096	-	99.7±0.082	99.7±0.080	99.4±0.194	99.3±0.456	99.0±0.093
	SD ラット	99.1±0.336	-	99.5±0.152	99.5±0.116	98.2±1.58	99.4±0.423	98.8±0.201
	ウサギ	98.3±0.215	-	99.5±0.114	99.4±0.089	99.3±0.216	-	99.2±0.305
	イヌ	98.4±0.447	-	99.6±0.139	99.5±0.074	99.5±0.377	-	99.1±0.158
	サル	97.8±0.075	-	99.3±0.162	99.4±0.171	99.3±0.391	-	99.0±0.069
	ミニブタ	96.9±0.251	-	98.9±0.287	98.9±0.049	98.8±0.395	-	98.2±0.254
	ヒト	98.2±0.246	98.3±0.401	99.3±0.253	99.2±0.066	-	-	98.8±0.123
ヒト血清アルブミン		85.1±0.453	85.5±0.757	95.7±1.06	94.0±3.30	-	-	91.3±3.17
α_1酸性糖たん白質		41.5±26.1	45.9[2]	81.7±4.85	84.1±6.26	-	-	70.6±8.91

追記：---：データ得られず。-：実施せず。SD：Sprague Dawley。

1) Lu AA21004 換算値。

2) 2 回測定の平均値。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合（続き）

被験物質：Lu AA34443
ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.3-4、-5

試験系		*In vitro*						
試料		マウス、ラット（Han Wistar、SD）、ウサギ、イヌ及びヒト血漿、ヒト血清アルブミン、α_1酸性糖たん白質						
試験化合物		Lu AA34443						
試験方法		平衡透析法。3 回の測定の平均値±標準偏差。						
測定方法		LC/MS/MS						
		結合率（%）						
試験濃度[1]（ng/mL）		5	10	50	100	300	1000	4500
血漿	マウス	66.5±1.05	-	-	64.7±3.15	63.6±1.44	66.4±4.94	67.5±1.29
	Han Wistar ラット	63.6±2.01	-	-	65.1±0.948	64.1±2.04	64.6±0.948	66.9±3.65
	SD ラット	62.0±1.55	-	-	62.9±4.78	60.7±0.781	64.8±2.32	64.1±3.62
	ウサギ	71.1±1.52	-	-	69.9±1.94	70.4±1.07	73.2±1.37	72.5±2.17
	イヌ	67.2±3.55	-	-	70.0±0.984	61.2±8.82	70.4±0.979	68.6±3.72
	ヒト	70.8±3.43	74.2±1.68	74.9±2.12	76.0±1.94	-	-	76.6±0.964
ヒト血清アルブミン		65.7±2.43	66.7±0.405	66.0±0.410	65.3±2.46	-	-	67.0±1.69
α_1酸性糖たん白質		8.28±2.13	10.9±1.96	11.7±2.56	11.8±0.622	-	-	10.6±7.42

追記：-：実施せず。SD：Sprague Dawley。

1) Lu AA34443 換算値。

2.6.5.7 薬物動態試験：授乳動物における試験

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.3-8

乳汁排泄

動物種	ラット			
授乳期間/動物数	記載なし/2/各測定時点			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	4.4%グルコースを含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg）	40			
定量（対象）物質	総放射能			
定量法	LSC			
	濃度（μg/mL、Lu AA21004 換算値）			
時間（hr）	2	6	24	72
乳汁	2.42	2.69	0.12	0.02
血漿	2.31	2.17	0.25	0.04
乳汁/血漿	1.0	1.2	0.5	0.5

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.3-6

試験系	*In vitro*	
方法	ヘマトクリット法。3 回の測定の平均値。	
試料	血液	
動物種	試験濃度 [1)]（ng/mL）	移行率（%）
ラット	10 - 1000	65.9 – 66.9
イヌ	10 - 1000	74.4 – 75.5
ヒト	10 - 1000	65.4 – 68.4

1) Lu AA21004 換算値

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8.1 血球移行（続き）

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004

試験系	*In vivo*					
試験法	LSC 測定による放射能の血液中/血漿中濃度比					
動物種	マウス			ラット		
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点、3/雌/各測定時点			2/雄/各測定時点、2/雌/各測定時点		
給餌	非絶食			非絶食		
投与化合物	[^{14}C]Lu AA21004			[^{14}C]Lu AA21004		
溶媒/投与形態	5%HP-β-CD 水溶液/溶液			4.4%グルコースを含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液		
投与方法	経口			経口		
投与量（mg/kg）	100			40		
	濃度 1)（μg/mL、Lu AA21004 換算値）		濃度比 1)	濃度 1)（μg/mL、Lu AA21004 換算値）		濃度比 1)
投与後の時間（hr）	全血液	血漿	血液：血漿	全血液	血漿	血液：血漿
0.5	9.96/8.85	12.94/9.99	0.8/0.9	-	-	-
1	7.65/6.48	9.56/7.47	0.8/0.9	-	-	-
2	-	-	-	2.63/1.58	2.96/1.70	0.9/0.9
4	4.85/4.65	6.49/5.15	0.7/0.9	3.54/1.96	2.48/1.96	1.4/1.0
8	-	-	-	1.98/1.3	2.23/1.54	0.9/0.8
24	0.46/0.27	0.39/0.18	1.2/1.5	0.23/0.29	0.29/0.38	0.8/0.8
ドキュメント番号	[redacted]					
添付資料番号	4.2.2.3-7			4.2.2.3-8		

追記：-：実施せず。HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

1) 雄/雌。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8.1 血球移行（続き）

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004

試験系	*In vivo*		
試験法	LSC 測定による放射能の血液中/血漿中濃度比		
動物種	イヌ		
動物数/性別（雄/雌）	3/雄、3/雌		
給餌	絶食		
投与化合物	[^{14}C]Lu AA21004		
溶媒/投与形態	5%HP-β-CD 水溶液/溶液		
投与方法	経口		
投与量（mg/kg）	7.5		
	濃度 [1]（μg/mL、Lu AA21004 換算値）		濃度比 [1]
投与後の時間（hr）	全血液	血漿	血液：血漿
0.25	0.09/0.06	0.14/0.09	0.6/0.7
0.5	0.44/0.40	0.63/0.61	0.7/0.7
0.75	0.86/0.88	1.26/1.35	0.7/0.7
1	1.18/1.38	1.68/1.97	0.7/0.7
2	1.79/2.03	2.49/2.86	0.7/0.7
4	1.83/1.78	2.59/2.70	0.7/0.7
6	1.57/1.68	2.01/2.41	0.8/0.7
8	1.23/1.57	1.82/2.17	0.7/0.7
24	0.74/0.93	1.10/1.38	0.7/0.7
48	0.24/0.43	0.34/0.63	0.7/0.7
72	0.12/0.19	0.15/0.26	0.8/0.7
96	0.08/0.13	0.09/0.17	0.9/0.8
120	0.07/0.10	0.08/0.12	0.9/0.8
144	0.06/0.08	0.06/0.10	1.0/0.8
168	0.05/0.07	0.06/0.09	0.8/0.8
ドキュメント番号	[redacted]		
添付資料番号	4.2.2.3-9		

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

1) 雄/雌。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8.1 血球移行（続き）

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004

試験系	*In vivo*		
試験法	LSC 測定による放射能の血液中/血漿中濃度比		
動物種	イヌ		
動物数/性別（雄/雌）	3/雄、3/雌		
給餌	絶食		
投与化合物	[^{14}C]Lu AA21004		
溶媒/投与形態	5%HP-β-CD 水溶液/溶液		
投与方法	経口		
投与量（mg/kg）	7.5		
	濃度 [1]（μg/mL、Lu AA21004 換算値）		濃度比 [1]
投与後の時間（hr）	全血液	血漿	血液：血漿
216	0.04/0.06	0.04/0.07	1.0/0.9
264	0.03/0.05	0.03/0.05	1.0/1.0
312	0.04/0.05	0.03/0.05	1.3/1.0
360	0.03/0.04	0.03/0.05	1.0/0.8
ドキュメント番号	[redacted]		
添付資料番号	4.2.2.3-9		

追記：HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。

1) 雄/雌。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

2.6.5.9.1 単回投与後の血漿中の代謝物

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-1

動物種	マウス		ラット		イヌ		ヒト
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点		1/雄/各測定時点		3/雄		6/男性
給餌	非絶食		非絶食		絶食		絶食
投与化合物	[^{14}C]Lu AA21004		[^{14}C]Lu AA21004		[^{14}C]Lu AA21004		[^{14}C]Lu AA21004
溶媒/投与形態	5%HP-β-CD 水溶液/溶液		4.4%グルコースを含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液		5%HP-β-CD 水溶液/溶液		3%HP-β-CD 水溶液/溶液
投与方法	経口		経口		経口		経口
投与量（mg/kg）	100		40		7.5		50 mg/被験者
測定対象物質	AUC(0-12) [1)]	AUC 比 [2)]	AUC(0-24) [1)]	AUC 比 [3)]	AUC(0-48) [1)]	AUC 比 [4)]	AUC(0-inf) [1)]
Lu AA21004	25306	16.4	1331	0.9	5430	7.0	1926
M3	187	0.3	---	-	968	2.6	927
M4(b)	-	-	1519[5)]	0.9[5)]	6209	7.2	2142
Lu AA34443	6050	4.8	15362	12.3	10717	17.2	1561
Lu AA39835	---	-	406	1.4	1798	12.8	352
M12	41	-	---	-	1303	0.7	4470
M11	---	-	---	-	1067	2.6	1032

追記：---：検出されず。-：計算せず。inf：無限時間。HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。
M3：Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体。M4(a)：Lu AA25790。M4(b)：Lu AA34443 のグルクロン酸抱合体。M11 及び M12：Lu AE22404 のグルクロン酸抱合体。

1) ng·hr/mL、Lu AA21004 換算値。
2) （50 mg/kg/日の用量で投与したマウスにおける AUC(0-12)の換算値）/（20 mg/被験者/日の用量で投与したヒトにおける AUC(0-inf)の換算値）。
3) （10 mg/kg/BID の用量で投与したラットにおける AUC(0-24)の換算値）/（20 mg/被験者/日の用量で投与したヒトにおける AUC(0-inf)の換算値）。
4) （7.5 mg/kg/日の用量で投与したイヌにおける AUC(0-48)の換算値）/（20 mg/被験者/日の用量で投与したヒトにおける AUC(0-inf)の換算値）。
5) M4(a)を含有する可能性がある。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝（続き）

2.6.5.9.2 反復投与後の血漿中の代謝物

被験物質：Lu AA21004

動物種	マウス		ラット		イヌ		ヒト
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点		3/雄/各測定時間群 [1]		3/雄		28/男女合計
給餌	非絶食		非絶食		絶食		絶食
投与化合物	Lu AA21004		Lu AA21004		Lu AA21004		Lu AA21004
溶媒/投与形態	15%HP-β-CD 水溶液/溶液		4.4%グルコース一水和物を含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液		5%HP-β-CD 水溶液/溶液		Lu AA21004 10 mg 錠を封入し、乳糖一水和物及びステアリン酸マグネシウムを充填したカプセル
投与方法	経口		経口		経口		経口
投与量（mg/kg）	50		10		7.5		10 mg/被験者
投与回数	7 回（7 日間、1 回/日）		14 回（7 日間、2 回/日）		7 回（7 日間、1 回/日）		14 回（14 日間、1 回/日）
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿		血漿		血漿		血漿
定量法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS
採取時点	投与前、1、2、4、8、12、24 時間		1、2、3、5、8、10、24 時間		投与前、1、2、4、8、10、24 時間		投与前、1、2、3、4、6、8、10、12、24 時間
測定対象物質	AUC(0-24)[2]（ng·hr/mL）	AUC 比 [4]	AUC(0-24)[2]（ng·hr/mL）	AUC 比 [5]	AUC(0-24)[2]（ng·h/rmL）	AUC 比 [6]	AUC(0-24)[3]（ng·h/rmL）
Lu AA21004	12700	18.3	360	0.5	3230	4.7	347
M4(b)[7]	728	0.4	-	-	3640	2.1	884
Lu AA34443	2060	3.7	6600	11.7	9210	16.4	281
Lu AA39835	146	6.2	10.3	0.4	35.2	1.5	11.8
ドキュメント番号	[redacted]						
添付資料番号	4.2.2.4-7		4.2.2.4-8、-9		4.2.2.4-10		4.2.2.4-11

追記: -：計算せず。HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。
M4(b)：Lu AA34443 のグルクロン酸抱合体。

1) 測定時間群 1：1、5、24 時間。測定時間群 2：2、8 時間。測定時間群 3：3、10 時間。
2) 投与 7 日目の値。3) 投与 14 日目の値。
4) （50 mg/kg/日の用量で反復投与したマウスにおける 7 日目の AUC(0-24)）/（20 mg/被験者/日の用量で反復投与したヒトにおける 14 日目の AUC(0-24)の換算値）。
5) （10 mg/kg/BID の用量で反復投与したラットにおける 7 日目の AUC(0-24)）/（20 mg/被験者/日の用量で反復投与したヒトにおける 14 日目の AUC(0-24)の換算値）。
6) （7.5 mg/kg/日の用量で反復投与したイヌにおける 7 日目の AUC(0-24)）/（20 mg/被験者/日の用量で反復投与したヒトにおける 14 日目の AUC(0-24)の換算値）。
7) アルカリ加水分解後の Lu AA34443 と未処理時の Lu AA34443 の差として測定。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝（続き）

2.6.5.9.3 排泄物中の代謝物

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004

動物種			マウス		ラット			イヌ		
動物数/性別（雄/雌）			6/雄、6/雌		3/雄、3/雌			3/雄、3/雌		
給餌			非絶食		非絶食			絶食		
投与化合物			[^{14}C]Lu AA21004		[^{14}C]Lu AA21004			[^{14}C]Lu AA21004		
溶媒/投与形態			5%HP-β-CD 水溶液/溶液		4.4%グルコースを含む 10%HP-β-CD 水溶液/溶液			5%HP-β-CD 水溶液/溶液		
投与方法			経口		経口			経口		
投与量（mg/kg）			100		40			7.5		
動物種	試料	計測期間	投与量に対する%[1]						ドキュメント番号	添付資料番号
			総放射能	Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA39835	M4[2]	その他の代謝物[3]		
マウス	尿	0-48 hr	4.6/5.8	---/---	2.3/2.8	---/---	0.7/1.1	1.6/1.9	[redacted]	4.2.2.4-2、4.2.2.3-7
	糞	0-48 hr	83.4/81.9	2.3/2.2	62.9/40.0	4.5/22.7	5.2/5.5	8.5/11.5		
ラット	尿	0-48 hr	31.3/21.4	---/---	27.1/16.6	---/---	1.9/0.9	2.3/3.9		4.2.2.4-3、4.2.2.3-8、4.2.2.5-1
	糞	0-48 hr	60.9/70.9	2.7/2.8	30.5/21.5	8.0/29.7	10.3/3.6	9.4/13.3		
	胆汁[4]	0-48 hr	45.7	---	3.3	2.7	16.9	22.8		
イヌ	尿	0-120 hr	26.2/35.3	0.1/0.2	11.3/15.5	1.2/1.6	6.4/7.0	7.2/11.0		4.2.2.4-4、4.2.2.3-9
	糞	0-168 hr	63.2/51.7	9.4/5.9	30.9/27.4	4.1/2.9	---/---	18.8/15.5		

追記：---：検出されず。HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。投与量は Lu AA21004 換算値。
M4(a)：Lu AA25790。M4(b)：Lu AA34443 のグルクロン酸抱合体。

1) 雄/雌。
2) マウス及びラットでは M4(a)及び M4(b)の両方又は一方。イヌでは M4(b)。
3) 総放射能から Lu AA21004 及び代謝物を差引いて算出。
4) 雄性胆管ろう形成ラット 4 例の平均値。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-12

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームによる[^{14}C]Lu AA21004 の代謝

試験系	肝ミクロソーム（プール）						
反応時間	60 分						
基質濃度	10 µmol/L						
ミクロソームたん白濃度	0.5 mg protein/mL（ヒト）、0.02 mg protein/mL（マウス及びサル）、0.05 mg protein/mL（雌雄ラット及びイヌ）						
	マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームによる[^{14}C]Lu AA21004 の代謝						
	総放射能に対する割合（%）						
動物種	Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA34994	Lu AA39835	Lu AA25790	Lu AE22404	その他
マウス	88.6	0.8	4.4	0.5	0.3	0.6	4.8
ラット（雄性）	80.4	0.3	5.0	0.6	0.6	3.3	9.8
ラット（雌性）	83.1	0.4	5.8	0.3	<LOQ	3.4	7.0
イヌ	84.4	<LOQ	1.4	0.1	<LOQ	3.5	10.6
サル	88.8	0.4	6.2	0.4	0.3	0.4	3.5
ヒト	86.0	0.8	6.5	0.8	0.7	0.5	4.7

追記：<LOQ: 定量下限未満。

[^{14}C]Lu AA21004（20.4 µmol/L）をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、サル及びヒト凍結肝細胞（2.0×10^6 viable cells/mL）を用い CO_2 インキュベーター内で 3 時間反応すると、サル以外では Lu AA34443 が主代謝物として認められた。サルでは、Lu AA34994 及び Lu AA34443 が主代謝物として認められた（添付資料番号：4.2.2.4-13）。

Lu AA34994 から Lu AA34443 への代謝には主にアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素が関与していると考えられた（添付資料番号：4.2.2.4-16、-17）。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-14

[^{14}C]Lu AA21004 の代謝量と CYP 分子種特異的活性との相関

試験系	個体別ヒト肝ミクロソーム（16 個体）
反応時間	60 分
基質濃度	10 µmol/L
ミクロソームたん白濃度	0.5 mg protein/mL

	[^{14}C]Lu AA21004 の代謝量と CYP 分子種特異的活性との相関						
CYP 分子種	指標活性	相関係数（*r*）					
		Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA34994	Lu AA39835	Lu AA25790	Lu AE22404
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	-0.3465	-0.0862	-0.4301	-0.3750	0.1151	-0.1230
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	-0.0874	-0.4344	-0.1973	-0.2267	0.1108	0.3407
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	0.3156	-0.0428	0.1552	0.1301	0.4368	0.5732
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	0.1107	0.0666	-0.0879	-0.0860	0.5649	0.2220
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	0.0202	0.0897	-0.0056	0.0913	0.1559	-0.2388
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	0.0741	0.1177	-0.2691	-0.0211	0.3218	0.3468
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	0.8825	0.7203	0.9674	0.8917	0.1512	0.3182
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	-0.2724	-0.1274	-0.4352	-0.3209	0.3155	-0.0543
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	0.3792	0.3682	0.1008	0.1442	0.8793	0.3550
CYP4A11	ラウリン酸 12-水酸化	0.0901	0.2226	0.0385	0.1231	0.0563	-0.0019

追記：基質濃度 8 及び 50 µmol/L で同様の試験を行った結果、Lu AA34994 生成及び Lu AA39835 生成は CYP2D6 活性及び CYP2C9 活性との相関が、Lu AA25790 生成は CYP2A6 活性、CYP2B6 活性、CYP2E1 活性及び CYP3A4/5 活性との相関が、Lu AE22404 生成は CYP2A6 活性、CYP2B6 活性、CYP2C9 活性、CYP2C19 活性及び CYP3A4/5 活性との相関が認められた（添付資料番号：4.2.2.4-16、-17）。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-15

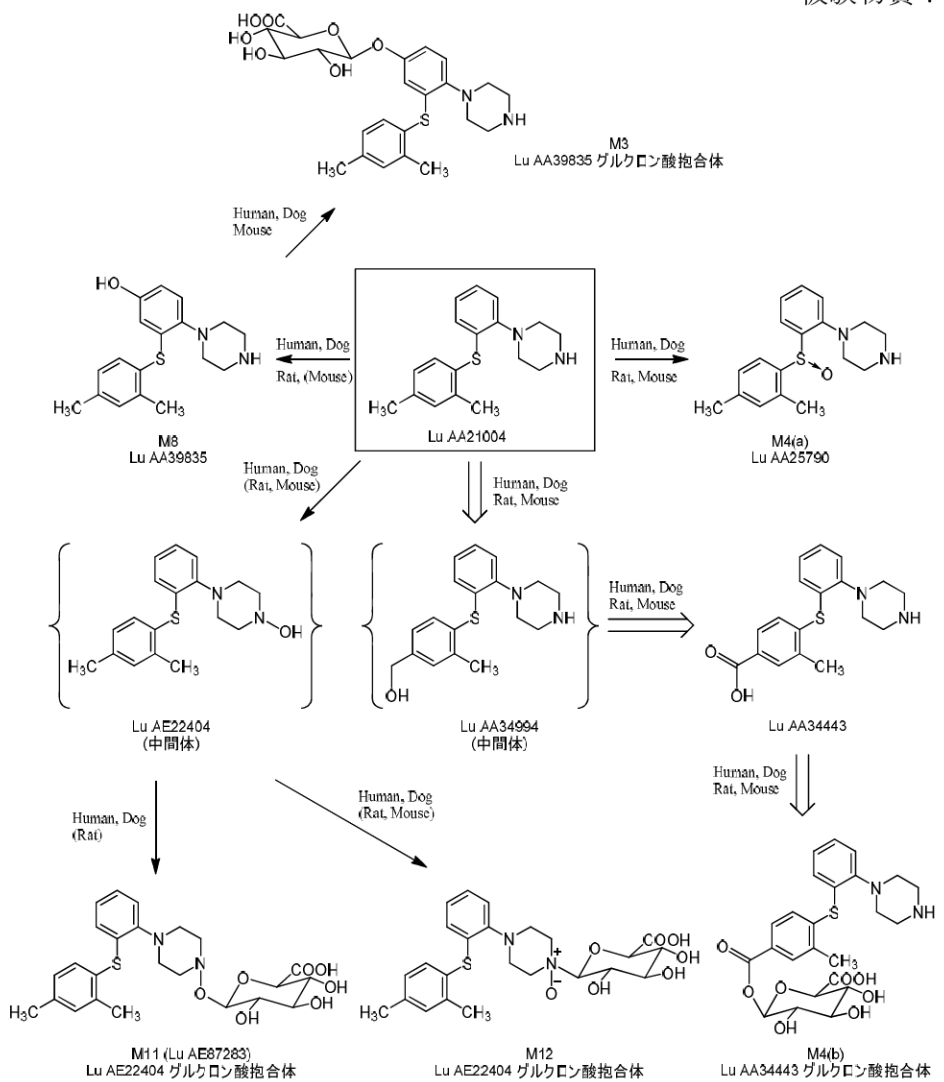
ヒト CYP 発現ミクロソームによる[^{14}C]Lu AA21004 の代謝

試験系	ヒト CYP 発現ミクロソーム					
反応時間	5 分（CYP2D6）又は 60 分（その他の CYP 分子種）					
基質濃度	10 µmol/L					
ミクロソームたん白濃度	10 pmol P450/mL（CYP2D6）又は 50 pmol P450/mL（その他の CYP 分子種）					
	ヒト CYP 発現ミクロソームによる[^{14}C]Lu AA21004 の代謝					
CYP 分子種	Lu AA21004 の消失速度又は代謝物の生成速度（pmol/h/pmol P450）					
	Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA34994	Lu AA39835	Lu AA25790	Lu AE22404
CYP1A2	4.6	<LOD	0.9	<LOD	<LOQ	0.8
CYP2A6	0.2	<LOD	0.3	<LOD	0.3	<LOD
CYP2B6	17.8	<LOQ	0.1	<LOD	<LOQ	9.3
CYP2C8	2.5	<LOD	0.7	<LOD	<LOQ	0.8
CYP2C9	5.3	<LOD	1.3	0.9	<LOQ	0.9
CYP2C19	27.3	1.5	3.5	2.1	0.3	1.8
CYP2D6	1002.6	38.4	601.2	231.6	15.6	<LOD
CYP2E1	0.7	<LOD	0.1	<LOD	<LOQ	<LOD
CYP3A4	10.7	0.4	1.5	<LOQ	2.2	0.7

追記：<LOD: 検出下限未満、<LOQ: 定量下限未満。
CYP2D6 について 50 pmol P450/mL、60 min で試験した結果、主代謝物は Lu AA34443 であった。
基質濃度 8 及び 50 µmol/L で同様の試験を行った結果、Lu AA34994 及び Lu AA39835 生成は、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 発現ミクロソームで、Lu AA25790 生成は、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP3A4 発現ミクロソームで、Lu AE22404 生成は CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 発現ミクロソームで認められた（添付資料番号：4.2.2.4-16、-17）。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：Lu AA21004



括弧内に表記された中間体は *in vivo* 試験では検出されなかったが、*in vitro* 試験では認められた。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

被験物質：Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.4-18、-19

Lu AA21004 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

試験タイプ		*in vitro* 阻害試験			
試験系		ヒト肝ミクロソーム			
CYP 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)	阻害様式	時間依存的阻害
CYP1A2	エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化	NI	-	-	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2B6	*S*-メフェニトイン *N*-脱メチル化	NI	-	-	なし
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	14	9.34	非競合	なし
CYP2C9	*S*-ワルファリン 4-水酸化	15	15-30	線型混合型	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	41	NA	ND	なし
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	テストステロン 6β-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	ミダゾラム 1'-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	ニフェジピン酸化	NI	-	-	なし

追記：NI: 阻害なし又は IC_{50} > 40 μmol/L、NA: 適用せず、ND: 評価せず、-: 実施せず。
Lu AA21004: 0.05 – 40 μmol/L で実施した（CYP2C8 のみ：0.1-100 μmol/L）。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：Lu AA34443
ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.4-18、-19

Lu AA34443 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

試験タイプ		*in vitro* 阻害試験			
試験系		ヒト肝ミクロソーム			
CYP 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)	阻害様式	時間依存的阻害
CYP1A2	エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化	NI	-	-	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2B6	*S*-メフェニトイン *N*-脱メチル化	NI	-	-	なし
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	7.1	4.24	混合型	なし
CYP2C9	*S*-ワルファリン 4-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	テストステロン 6β-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	ミダゾラム 1'-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	ニフェジピン酸化	NI	-	-	なし

追記：NI: 阻害なし又は IC_{50} > 40 μmol/L、-: 実施せず。
Lu AA34443: 0.05 – 40 μmol/L で実施した（CYP2C8 のみ：0.1-100 μmol/L）。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：Lu AA25790
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-18

Lu AA25790 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

試験タイプ		*in vitro* 阻害試験			
試験系		ヒト肝ミクロソーム			
CYP 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)	阻害様式	時間依存的阻害
CYP1A2	エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化	NI	-	-	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2B6	*S*-メフェニトイン *N*-脱メチル化	NI	-	-	なし
CYP2C9	*S*-ワルファリン 4-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	NI	-	-	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	テストステロン 6β-水酸化	NI	-	-	なし
CYP3A	ミダゾラム 1'-水酸化	14	9	線型混合型	なし
CYP3A	ニフェジピン酸化	NI	-	-	なし

追記：NI: 阻害なし又は IC_{50} > 40 μmol/L、-: 実施せず。
Lu AA25790: 0.05 – 40 μmol/L で実施した。