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 AA34994
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-18

Lu AA34994 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	13-20	NA	ND	なし
CYP2C9	*S*-ワルファリン 4-水酸化	40	NA	ND	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、NA: 適用せず、ND: 評価せず、-: 実施せず。
Lu AA34994: 0.05 - 40 μmol/L で実施した。

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 AA39835
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-18

Lu AA39835 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	8	8	線型混合型	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	7	<1	競合型	なし
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	34	NA	ND	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 AA39835: 0.05 - 40 μmol/L で実施した。

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 AA21004、Lu AA34443
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-20

Lu AA21004 及び Lu AA34443 のヒト CYP 誘導作用

試験タイプ		*in vitro* 誘導試験
試験系		ヒト初代肝細胞（4 個体）
被験物質濃度		0.0254、0.254、2.54、25.4 µmol/L（Lu AA21004）、0.2、2、20 µmol/L（Lu AA34443）
誘導期間		3 日間
評価活性		フェナセチン *O*-脱アルキル化（CYP1A2）、クマリン 7-水酸化（CYP2A6）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）、アモジアキン *N*-脱アルキル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4'-水酸化（CYP2C9）、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19）、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5）
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）

添加化合物	添加濃度（µmol/L）	誘導倍率 [1]						
		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 (n=2)	0.86 (n=2)	0.90 (n=2)	0.80 (n=2)	0.84 (n=2)	0.98 (n=2)	0.92 (n=2)
	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 (n=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[3]	50	1.43	0.84	1.83 (n=3)	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

追記：1) n 数に断りがない限り n=4 の平均値
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) デキサメサゾン（50 µmol/L）を CYP2A6 の陽性対照に使用予定であったが、フェノバルビタールに変更した。
mRNA 評価でも同様の誘導倍率が評価されている。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

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			
定量（対象）物質		総放射能				総放射能					総放射能			
定量法		LSC				LSC					LSC			
		累積排泄率 [1]（投与量に対する%）				累積排泄率 [1]（投与量に対する%）					累積排泄率 [1]（投与量に対する%）			
排泄経路		尿 [2]	糞	屍体 [3]	総排泄率	尿 [2]	糞	呼気 [4]	屍体 [3]	総排泄率	尿 [2]	糞	その他 [5]	総排泄率
時間	0-6 hr	1.7/0.7	-	-	---	12.6/9.0	-	-	-	---	1.2/1.5	-	-	---
	0-24 hr	10.2/13.0	73.9/76.9	-	84.1/89.9	33.4/24.5	46.1/47.7	-	-	79.5/72.2	16.0/6.0	31.3/9.9	-	47.3/15.9
	0-48 hr	11.9/13.9	83.4/81.9	-	95.3/95.8	37.0/26.7	60.9/70.9	0.0/0.0	-	97.9/97.6	25.5/32.6	56.9/35.5	-	82.4/68.1
	0-72 hr	12.3/14.3	84.3/82.6	-	96.6/96.9	37.5/27.1	62.8/74.8	-	-	100.3/101.9	26.6/36.3	61.0/47.5	-	87.6/83.8
	0-96 hr	12.4/14.4	84.6/82.8	-	97.0/97.2	37.8/27.3	63.1/75.1	-	-	100.9/102.4	27.0/37.2	61.8/49.4	-	88.8/86.6
	0-120 hr	12.5/14.5	84.8/82.9	-	97.3/97.4	37.9/27.5	63.2/75.2	-	-	101.1/102.7	27.3/37.6	62.6/50.6	-	89.9/88.2
	0-144 hr	12.5/14.6	85.2/83.0	-	97.7/97.6	38.1/27.6	63.2/75.2	-	-	101.3/102.8	27.3/37.8	62.8/51.3	-	90.1/89.1
	0-168 hr	12.5/14.7	85.3/83.0	0.1/0.0	98.0/97.7	38.2/27.8	63.3/75.3	-	0.1/0.2	101.6/103.2	27.4/38.0	63.2/51.7	0.1/0.1	90.7/89.7
	0-336 hr [6]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27.5/38.1	65.0/52.1	-	92.7/90.2
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					4.2.2.3-9			

追記：-：実施せず。---：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) 雄/雌。

2) ケージ洗浄液を含む。

3) 消化管を含む。

4) 呼気は雌雄各 1 例のラットから 0-48 hr まで採取。

5) ケージ残屑。

6) イヌ 168-336 hr のデータは 312-336 hr のデータからの外挿。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：[^{14}C]Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.5-1

動物種		ラット（胆管ろう形成）				
動物数/性別（雄/雌）		4/雄				
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				
		累積排泄率（投与量に対する%）				
排泄経路		尿 [1)]	糞	胆汁	屍体 [2)]	総排泄率
時間	0-0.5 hr	-	-	0.0	-	---
	0-1 hr	-	-	0.4	-	---
	0-2 hr	-	-	4.6	-	---
	0-4 hr	-	-	15.8	-	---
	0-8 hr	-	-	29.9	-	---
	0-24 hr	40.3	4.3	44.4	-	89.0
	0-48 hr	43.0	6.0	45.7	0.6	95.4

追記：-：実施せず。----：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) ケージ洗浄液を含む。

2) 消化管を含む。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 トランスポーターに対する相互作用

被験物質：Lu AA21004
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-8

試験系	BCRP 発現細胞、BSEP 発現膜ベシクル、OATP1B1 発現細胞、OATP1B3 発現細胞、OCT1 発現細胞、OCT2 発現細胞、MATE1 発現細胞、MATE2-K 発現細胞、OAT1 発現細胞、OAT3 発現細胞、			
被験物質	Lu AA21004			
被験物質濃度	BCRP：0.01～3 μmol/L BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3：0.03～30 μmol/L			
定量（対象）物質	放射能			
定量法	LSC			
分子種	基質	基質濃度（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	残存活性 [1)]（%）
BCRP	[^{3}H]プラゾシン	0.01	-	64.3
BSEP	[^{3}H]タウロコール酸	2	-	106.6
OATP1B1	[^{3}H]$E_2$17βG	50	-	70.1
OATP1B3	[^{3}H]$E_2$17βG	50	-	79.2
OCT1	[^{14}C]メトホルミン	10	1.93	1.1
OCT2	[^{14}C]メトホルミン	10	12.3	20.8
MATE1	[^{14}C]メトホルミン	10	21.7	20.2
MATE2-K	[^{14}C]メトホルミン	10	43.7	45.8
OAT1	[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸	1	-	106.8
OAT3	[^{3}H]E3S	0.05	-	124.1

追記：
-：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）。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15.1 トランスポーターに対する相互作用（続き）

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

試験系	BCRP 発現細胞、BSEP 発現膜ベシクル、OATP1B1 発現細胞、OATP1B3 発現細胞、OCT1 発現細胞、OCT2 発現細胞、MATE1 発現細胞、MATE2-K 発現細胞、OAT1 発現細胞、OAT3 発現細胞、			
被験物質	Lu AA34443			
被験物質濃度	BCRP：0.1～30 μmol/L、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3、：0.03～30 μmol/L			
定量（対象）物質	放射能			
定量法	LSC			
分子種	基質	基質濃度（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	残存活性 [1]（%）
BCRP	[^{3}H]プラゾシン	0.01	-	95.7
BSEP	[^{3}H]タウロコール酸	2	-	109.5
OATP1B1	[^{3}H]$E_2$17βG	50	-	79.1
OATP1B3	[^{3}H]$E_2$17βG	50	-	105.4
OCT1	[^{14}C]メトホルミン	10	9.18	36.9
OCT2	[^{14}C]メトホルミン	10	-	83.5
MATE1	[^{14}C]メトホルミン	10	18.5	36.7
MATE2-K	[^{14}C]メトホルミン	10	-	79.7
OAT1	[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸	1	-	80.6
OAT3	[^{3}H]E3S	0.05	-	126.0

追記：
-：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

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 代謝物の pH 調整尿への飽和溶解性

被験物質：Lu AA34443
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.7-3

試験系	*In vitro*				
試料	ラット、イヌ、ヒトのブランク尿				
試験化合物	Lu AA34443				
試験方法	Lu AA34443 をブランク尿に添加した後、37°C で pH 調整（pH 5-9）。平衡化後にろ過してろ液中の Lu AA34443 濃度を測定				
分析方法	LC/MS/MS、X 線回折装置				
ラット		イヌ		ヒト	
飽和溶液の pH	飽和溶液濃度（ng/mL）	飽和溶液の pH	飽和溶液濃度（ng/mL）	飽和溶液の pH	飽和溶液濃度（ng/mL）
4.99	157000	5.06	232000	5.02	133000
5.01	169000	4.96	272000	5.04	194000
5.02	143000	5.04	266000	5.02	188000
---	-	5.91	239000	6.00	136000
6.13	161000	5.89	199000	6.10	213000
---	-	5.92	260000	6.08	161000
7.69	153000	7.14	240000	7.07	167000
7.75	167000	7.00	272000	7.03	225000
8.14	203000	6.92	271000	7.09	184000
8.055	172000	7.72	235000	8.14	190000
7.95	148000	7.97	269000	7.96	253000
8.16	183000	8.01	263000	8.08	194000
8.90	278000	8.92	312000	8.90	221000
8.95	344000	8.99	449000	8.93	260000
8.93	290000	8.98	403000	8.91	269000

追記：---：データ得られず。-：評価せず。