目次

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 6
2.7.1.1.2 生物学的同等性 8
2.7.1.1.3 バイオアベイラビリティ及び食事の影響 8
2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション 9
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.2.1 溶出試験による検討 12
2.7.1.2.2 生物薬剤学試験 18
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.1.3.1 生物学的同等性 23
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ 23
2.7.1.3.3 食事の影響 23
2.7.1.4 参考文献 23
2.7.1.5 付録 24

表

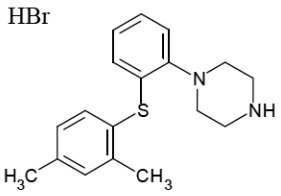
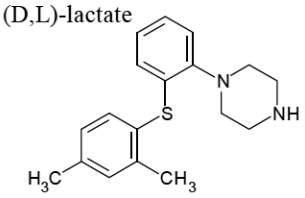
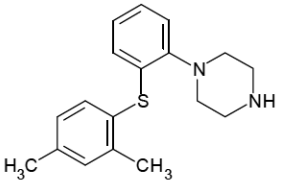
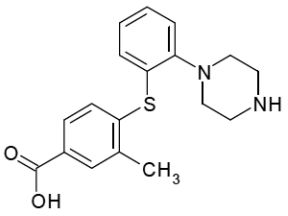
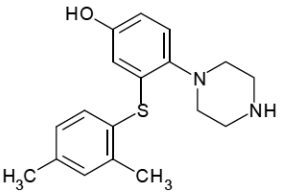
表 2.7.1.1-1　国内の臨床試験で用いた製剤の処方一覧 7
表 2.7.1.1-2　生物薬剤学的検討を実施した臨床試験 8
表 2.7.1.1-3　生体試料分析法 11
表 2.7.1.2-1　溶出試験条件（製剤 b 10 mg 錠及び製剤 e 10 mg 錠） 12
表 2.7.1.2-2　溶出試験条件（製剤 b 20 mg 錠及び製剤 e 20 mg 錠） 12
表 2.7.1.2-3　製剤 b 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号[redacted]）と製剤 e 10 mg 錠（試験製剤、ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性評価 13
表 2.7.1.2-4　製剤 b 20 mg 錠（標準製剤、ロット番号[redacted]）と製剤 e 20 mg 錠（試験製剤、ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性評価 14
表 2.7.1.2-5　溶出試験条件（製剤 d 10 mg 錠及び製剤 e 10 mg 錠） 15
表 2.7.1.2-6　製剤 d 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号[redacted]）と製剤 e 10 mg 錠（試験製剤、ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性評価 15
表 2.7.1.2-7　溶出試験条件（製剤 e 10 mg 錠及び 20 mg 錠） 16
表 2.7.1.2-8　製剤 e 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号[redacted]）と製剤 e 20 mg 錠（試験製剤、ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性評価 17
表 2.7.1.2-9　含量が異なる製剤間のヒト生物学的同等性（Vortioxetine-1001 試験） 18
表 2.7.1.2-10　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（10982 試験） 19

表 2.7.1.2-11　Lu AA21004 の速放錠（製剤 b）及び腸溶錠（製剤 c）を反復投与したときの 曝露量の比較（CPH-002 試験） 20
表 2.7.1.2-12　食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響（CPH-001 試験） 20
表 2.7.1.2-13　食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響（CPH-004 試験） 22
表 2.7.1.2-14　食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響（10272 試験） 22
表 2.7.1.5-付録-1　第 1 相試験で使用した Lu AA21004 速放錠と腸溶錠の要約 25
表 2.7.1.5-付録-2　第 2/3 相試験で使用した Lu AA21004 速放錠の要約 26

図

図 2.7.1.1-1　国内の臨床試験で用いた製剤の種類 6
図 2.7.1.2-1　Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値+SD）（CPH-004 試験） 21

略号一覧表

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度 - 時間曲線下面積）
AUC_{24}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours （0 時間から投与 24 時間後までの AUC）
AUC_{∞}	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 AUC）
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration （0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC）
CI	Confidence interval（信頼区間）
C_{max}	Maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
LS	Least squares（調整済み）
NA	Not applicable（該当せず）
PET	Positron emission tomography（ポジトロン断層撮影法）
SD	Standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2z}$	Terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	Time to maximum observed concentration（最高血漿中濃度到達時間）

Lu AA21004 及びその代謝物に関する国際単位系の単位（SI 単位）と慣用単位の換算係数

測定化合物	SI 単位	換算係数	慣用単位
Lu AA21004	nmol/L	0.29845	ng/mL
Lu AA34443	nmol/L	0.32843	ng/mL
Lu AA39835	nmol/L	0.31445	ng/mL

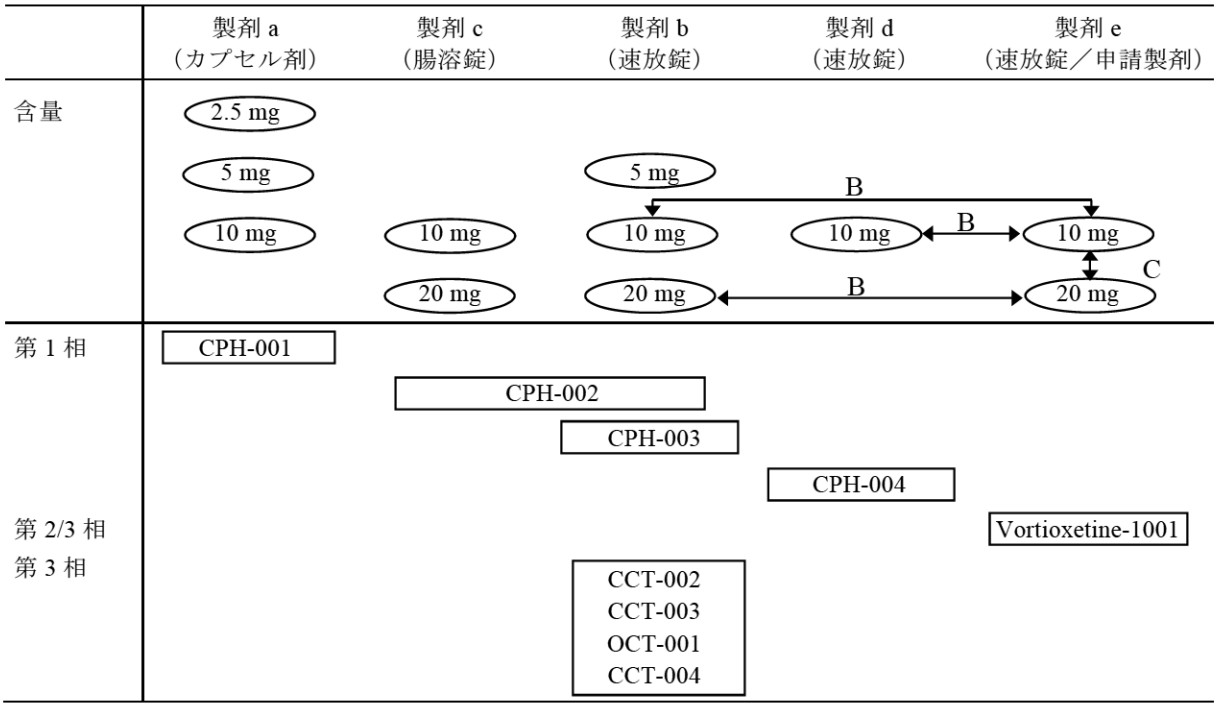
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

Lu AA21004 の国内臨床試験（国際共同治験を含む）では、5 種類の製剤（製剤 a、b、c、d 及び e）を使用した。国内で実施した第 1 相単回及び反復投与試験（CPH-001 試験）では、H. Lundbeck A/S 社で開発された速放錠を盲検化のために[redacted]とともに不透明の[redacted]に封入した製剤（製剤 a）を使用した（プラセボカプセルは乳糖水和物及び[redacted]のみ充填）。その後、海外で実施した第 1 相絶対的バイオアベイラビリティ試験（10982 試験）の結果から、本剤を腸溶化することにより忍容性が向上する可能性が考えられた。そのため、腸溶錠（製剤 c）及び対応する速放錠（製剤 b）を開発したが、製剤 b 及び c を用いたときの安全性、忍容性及び薬物動態を国内第 1 相反復投与（速放錠及び腸溶錠）試験（CPH-002 試験）で検討した結果、両剤の忍容性に明らかな違いはみられなかった。このことから、国内第 1 相高齢男女対象単回投与試験（CPH-003 試験）、国際共同第 2/3 相用量設定試験（CCT-002 試験）、国内第 3 相二重盲検比較試験（CCT-003 試験及び CCT-004 試験）及び国内長期投与試験（OCT-001 試験）では、すべて製剤 b を使用した。また、製剤 b のフィルムコーティング層の組成に軽微な変更を加えた製剤 d を用いて国内第 1 相食事の影響検討試験（CPH-004 試験）を実施した。その後、市販後の含量間の識別性を確保するため、製剤 b のフィルムコーティング層の組成に変更を加えた製剤 e を開発し申請製剤とした。申請製剤は 10 mg 錠と 20 mg 錠の 2 用量である。

国内の臨床試験で用いた製剤の種類を図 2.7.1.1-1 に、各製剤の処方一覧を表 2.7.1.1-1 に記載する。なお、各試験で使用した製剤のロット番号を表 2.7.1.5-付録-1（第 1 相試験）及び表 2.7.1.5-付録-2（第 2/3 相試験）に示す。



矢印で示した錠剤間のアルファベットは製剤の変更水準を示す。

図 2.7.1.1-1　国内の臨床試験で用いた製剤の種類

表 2.7.1.1-1　国内の臨床試験で用いた製剤の処方一覧

単位：mg/錠	製剤 a	製剤 b	製剤 c
処方内容			
Lu AA21004-HBr [a] (フリー体として)			
D-マンニトール 結晶セルロース			
ヒドロキシプロピルセルロース デンプングリコール酸ナトリウム [f] ステアリン酸マグネシウム タルク ヒプロメロース			
三二酸化鉄 黄色三二酸化鉄			

単位：mg/錠	製剤 d	製剤 e（申請製剤）	
処方内容		10 mg	20 mg
Lu AA21004-HBr [a] (フリー体として)		12.71 (10)	25.42 (20)
D-マンニトール 結晶セルロース			
ヒドロキシプロピルセルロース デンプングリコール酸ナトリウム [f] ステアリン酸マグネシウム タルク ヒプロメロース			
三二酸化鉄 黄色三二酸化鉄			

a. 有効成分は、臭化水素酸塩として含有する（塩換算係数：1.271）

f.

2.7.1.1.2 生物学的同等性

開発段階における製剤の処方変更の生物学的同等性及び含量が異なる製剤間の生物学的同等性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審第 786 号 一部改正、平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号 一部改正及び平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）に従って検討した。

（1）開発段階における製剤の処方変更の生物学的同等性

製剤 b（10 mg 錠及び 20 mg 錠）を標準製剤としたとき、製剤 d（10 mg 錠）及び製剤 e（10 mg 錠及び 20 mg 錠）との同一含量製剤間の変更水準はそれぞれ B 水準となり、上記ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を検討した。

（2）含量が異なる製剤間の生物学的同等性

製剤 e（10 mg 錠及び 20 mg 錠）の含量が異なる製剤間の生物学的同等性は、10 mg 錠を標準製剤としたときの変更水準は C 水準となり、上記ガイドラインに従った溶出試験を実施したが、製剤 e 10 mg 錠と 20 mg 錠は生物学的に同等であるとみなすことができなかったため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従ってヒト生物学的同等性試験（Vortioxetine-1001 試験）により検討した。

2.7.1.1.3 バイオアベイラビリティ及び食事の影響

Lu AA21004 のバイオアベイラビリティ及び食事が薬物動態に及ぼす影響は第 1 相試験 5 試験において検討した。生物薬剤学的検討を実施した臨床試験の一覧を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　生物薬剤学的検討を実施した臨床試験

試験番号（実施地域）	検討内容	Lu AA21004 の用法及び用量		資料区分
10982（海外）	絶対的バイオアベイラビリティ	水溶液	静脈内投与：10 mg 単回投与（実際の用量は 8.8～9.2 mg）	参考資料
		製剤 3	経口投与：20 mg 単回投与	
CPH-002（国内）	速放錠と腸溶錠の相対的バイオアベイラビリティ	製剤 b 及び製剤 c	男性：20 及び 30 mg 反復投与 女性：10 及び 20 mg 又は 20 及び 30 mg 反復投与	評価資料
CPH-001（国内）	食事の影響（探索的）	製剤 a	2.5 mg 単回投与	評価資料
CPH-004（国内）	食事の影響	製剤 d	10 mg 単回投与	評価資料
10272（海外）	食事の影響（探索的）	製剤 1	50 mg 単回投与	参考資料

10982 試験では、Lu AA21004 を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。また、CPH-002 試験では、腸溶錠（製剤 c）の速放錠（製剤 b）に対する相対的バイオアベイラビリティを検討した。

Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす食事の影響については、CPH-001（製剤 a）及び海外第 1 相単回投与試験（10272 試験）（製剤 1）において探索的に検討し、さらに CPH-004 試験において製剤 d を用いて検討した。食事の影響の評価は、Lu AA21004 の AUC 及び C_{max} を対数変換した値に ANOVA を適用し、空腹時投与に対する食後投与の比とその両側 90%信頼区間を算出し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）で定める基準を参考に判断した。

2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション

（1）溶出率に関する分析

製剤 b（10 mg 錠及び 20 mg 錠）、製剤 d（10 mg 錠）及び製剤 e（10 mg 錠及び 20 mg 錠）の溶出試験方法を以下に示す。

試験液：溶出試験第 1 液、薄めた McIlvaine の緩衝液（pH5.0）

本品 1 個をとり、溶出試験液 900 mL を用い、溶出試験法パドル法により毎分 50 回転又は 100 回転で試験を行った。溶出試験開始 n 分後、溶出液 10 mL をとり、直ちに 37±0.5°C に加温した同容量の試験液を補った（最終時点は除く）。溶出液は孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 5 mL 以上を除き、次のろ液を試料溶液とした。

別に Lu AA21004-HBr 標準物質 約 13 mg（W_S mg）を精密に量り、移動相を加えて溶かし正確に 100 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液 A とした。同様に操作し標準溶液 B を調製した。

試料溶液及び標準溶液 5 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液 B の Lu AA21004 のピーク面積 A_{Tn} 及び As を自動積分法により測定し、次式により Lu AA21004 の表示量に対する溶出率を算出した。

［計算式］

$$\text{表示量に対する溶出率（%）} = \left(A_{Tn} \times 900 + \sum_{i=1}^{n-1} A_{T\,i} \times 10\right) \times \frac{W_S}{A_S} \times C_S \times \frac{1}{1.271} \times \frac{1}{F}$$

C_S：Lu AA21004-HBr 標準物質の含量（%）

F：希釈係数（10 mg：10000、20 mg：20000）

［試験条件］

検出器	：	紫外吸光光度計（測定波長: 226 nm）
カラム	：	Agilent Zorbax Eclipse plus Phenyl-Hexyl、2.1×50 mm, 1.8 μm
カラム温度	：	40°C
移動相	：	水／アセトニトリル混液（3：2）1000 mL にトリフルオロ酢酸 0.5 mL を加える。
流　量	：	Lu AA21004 のピークが 0.8 分以上 1.1 分以内に入るように調整する（通常 0.5 mL/min）。
面積測定時間	：	1.5 分

［システム適合性］

システムの性能	：	標準溶液 A 5 µL につき、上記の条件で操作するとき、Lu AA21004 ピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、5 以下である。
システムの再現性	：	標準溶液 A 5 µL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、Lu AA21004 のピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

試験液：溶出試験第 2 液、水

本品 1 個をとり、溶出試験液 900 mL を用い、溶出試験法パドル法により毎分 50 回転又は 100 回転で試験を行った。溶出試験開始 n 分後、溶出液 10 mL をとり、直ちに 37±0.5°C に加温した同容量の試験液を補った（最終時点は除く）。溶出液は孔径 0.45 µm のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 5 mL 以上を除き、次のろ液とアセトニトリルの等量をそれぞれ正確に量り、混ぜ合わせ、試料溶液とした。

別に Lu AA21004-HBr 標準物質 約 13 mg（W_S mg）を精密に量り、移動相を加えて溶かし正確に 100 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、アセトニトリル 25 mL を正確に加え、試験液を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液 A とした。同様に操作し標準溶液 B を調製した。

試料溶液及び標準溶液 5 µL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液 B の Lu AA21004 のピーク面積 A_{Tn} 及び As を自動積分法により測定し、次式により Lu AA21004 の表示量に対する溶出率を算出した。

［計算式］

$$\text{表示量に対する溶出率（%）} = \left(A_{Tn} \times 900 + \sum_{i=1}^{n-1} A_{T\,i} \times 10\right) \times \frac{W_S}{A_S} \times C_S \times \frac{1}{1.271} \times \frac{1}{F}$$

C_S：Lu AA21004-HBr 標準物質の含量（%）

F：希釈係数（10 mg：5000、20 mg：10000）

［試験条件］

検出器	：	紫外吸光光度計（測定波長: 226 nm）
カラム	：	Agilent Zorbax Eclipse plus Phenyl-Hexyl、2.1×50 mm, 1.8 µm
カラム温度	：	40°C
移動相	：	水／アセトニトリル混液（3：2）1000 mL にトリフルオロ酢酸 0.5 mL を加える。
流　量	：	Lu AA21004 のピークが 0.8 分以上 1.1 分以内に入るように調整する（通常 0.5 mL/min）。
面積測定時間	：	1.5 分

［システム適合性］

システムの性能（溶出試験第2液）	：	標準溶液 A 5 µL につき、上記の条件で操作するとき、Lu AA21004 ピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 1000 段以上、5 以下である。
システムの性能（水）	：	標準溶液 A 5 µL につき、上記の条件で操作するとき、Lu AA21004 ピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 800 段以上、5 以下である。
システムの再現性	：	標準溶液 A 5 µL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、Lu AA21004 のピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

また、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」（平成 7 年 7 月 20 日付 薬審第 755 号、平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号 一部改正）及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）」（平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号）を参考にして分析法バリデーションを実施し、特異性、直線性、真度及び併行精度において、使用した分析方法が妥当であることを確認した（添付資料番号：5.3.1.2-3）。

（2）生体試料分析法

：添付資料番号 5.3.2.3-1（評価）、5.3.2.3-2（評価）、5.3.2.3-3（評価）、5.3.2.3-4（評価）、5.3.2.3-5（評価）、5.3.2.3-6（評価）、5.3.2.3-7（評価）

CPH-001 試験、CPH-002 試験、CPH-003 試験、CPH-004 試験、CCT-002 試験、CCT-003 試験、CCT-004 試験及び Vortioxetine-1001 試験では、[redacted]においてヒト血漿中及び尿中の Lu AA21004 及びその代謝物 Lu AA34443、Lu AA39835 濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。生体試料分析法に関する要約を表 2.7.1.1-3 に示す。

表 2.7.1.1-3　生体試料分析法

試料	測定化合物	定量下限値 (ng/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
			真度（%）		精度（%）		
			日内	日間	日内	日間	
血漿	Lu AA21004	0.08	89.6～105.6	95.0～103.3	≤ 5.4	≤ 5.7	5.3.2.3-1 5.3.2.3-2
	Lu AA34443	0.2	91.7～110.5	93.8～106.3	≤ 6.3	≤ 7.4	
	Lu AA39835	0.04	89.2～107.2	92.5～105.0	≤ 4.9	≤ 5.4	
尿	Lu AA21004	10	92.4～112.0	97.3～104.0	≤ 5.5	≤ 6.7	5.3.2.3-3 5.3.2.3-4
	Lu AA34443	25	94.4～110.0	97.2～106.6	≤ 5.8	≤ 3.0	
	Lu AA39835	10	95.0～107.0	98.0～103.5	≤ 5.3	≤ 3.9	

血漿中 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 濃度の定量下限はそれぞれ 0.08、0.2 及び 0.04 ng/mL であり、尿中 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 濃度の定量下限はそれぞれ 10、25 及び 10 ng/mL であった。いずれの測定法も、真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から信頼性のある方法と判断した。また各測定対象化合物の保存安定性試験（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）の結果は、臨床試験において血漿及び尿を分析するまでの期間の安定性を保証する結果であった。

なお、海外で実施した 29 試験は [redacted] 社において生体試料分析を実施しており、そのうち、12 試験は [redacted] 社における逸脱行為の影響を受けた（全て参考資料）。その中で PET 試験（10985 試験、12260A 試験）がもっとも影響を受け、一部の血漿中濃度データを除外または注釈付きとした。それ以外の試験においては、いくつかの逸脱行為（Scientific Misconduct）が同定されたが、その中でもっとも多かったのはキャリーオーバーの評価であった。キャリーオーバーの影響は最大限に見積もっても日間変動の範囲内と考えられたことから、測定結果は妥当であり、試験成績の評価に影響しないと判断した（4.2.3.7.7-6）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験による検討

（1）開発段階における製剤の処方変更の生物学的同等性

① 製剤 b と製剤 e 間の溶出試験

：添付資料番号 5.3.1.2-2（評価）

製剤 b を標準製剤としたとき、製剤 e の処方は内核の処方が製剤 b と等しく、フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和は E 水準に相当するが、フィルム層が溶出に対して影響しないことを確認したことから、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」における変更水準は B 水準であった。したがって、上記ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を検討した。溶出試験条件を表 2.7.1.2-1 及び表 2.7.1.2-2 に示す。

溶出試験の結果を表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4 に示す。平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、試験製剤（製剤 e）の溶出挙動は標準製剤（製剤 b）と同等であったことから、製剤 b 10 mg 錠及び製剤 e 10 mg 錠、並びに製剤 b 20 mg 錠及び製剤 e 20 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

表 2.7.1.2-1　溶出試験条件（製剤 b 10 mg 錠及び製剤 e 10 mg 錠）

標準製剤	試験製剤	操作条件	試験液 [1)]	試験回数（ベッセル）	サンプリング時間（分）
製剤 b 10 mg 錠	製剤 e 10 mg 錠	パドル法 毎分 50 回転	pH1.2	12	10, 15, 20, 30, 45, 60
			pH5.0		10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360
			pH6.8		
			水		
		パドル法 毎分 100 回転	pH6.8		

1)　pH1.2：溶出試験第 1 液、pH5.0：薄めた McIlvaine の緩衝液（pH5.0）、pH6.8：溶出試験第 2 液

表 2.7.1.2-2　溶出試験条件（製剤 b 20 mg 錠及び製剤 e 20 mg 錠）

標準製剤	試験製剤	操作条件	試験液 [1)]	試験回数（ベッセル）	サンプリング時間（分）
製剤 b 20 mg 錠	製剤 e 20 mg 錠	パドル法 毎分 50 回転	pH1.2	12	10, 15, 20, 30, 45, 60
			pH5.0		10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360
			pH6.8		
			水		
		パドル法 毎分 100 回転	pH6.8		

1)　pH1.2：溶出試験第 1 液、pH5.0：薄めた McIlvaine の緩衝液（pH5.0）、pH6.8：溶出試験第 2 液

表 2.7.1.2-3　製剤 b 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と製剤 e 10 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の溶出挙動の同等性評価

回転数（rpm）	試験液	平均溶出率（%）							個々の溶出率		総合判定[*4]
		基準[*1]	判定法	時間（分）	標準製剤	試験製剤	差[*2]	判定	基準[*3]	判定	
50	pH 1.2	①	平均溶出率	15	85	86	－	適合	①	適合	適合
	pH 5.0	③a.	差	10 60	52 85	51 83	-1 -2	適合	①	適合	適合
	pH 6.8	③a.	差	10 300	39 85	40 84	1 -1	適合	①	適合	適合
	水	③b.	差	10 360	48 79	53 84	5 5	適合	②	適合	適合
100	pH 6.8[*5]	②	差	10 15	72 83	71 83	-1 0	適合	①	適合	適合

表 2.7.1.2-4　製剤 b 20 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と製剤 e 20 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の溶出挙動の同等性評価

回転数（rpm）	試験液	平均溶出率（%）							個々の溶出率		総合判定[*4]
		基準[*1]	判定法	時間（分）	標準製剤	試験製剤	差[*2]	判定	基準[*3]	判定	
50	pH 1.2	②	差	10 15	74 84	79 84	5 0	適合	①	適合	適合
	pH 5.0	③a.	差	15 240	43 84	44 83	1 -1	適合	①	適合	適合
	pH 6.8	③a.	差	15 300	41 84	41 83	0 -1	適合	①	適合	適合
	水	③a.	差	10 120	57 85	62 86	5 1	適合	①	適合	適合
100	pH 6.8[*5]	②	差	10 30	61 90	56 87	-5 -3	適合	①	適合	適合

*1: ①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合、以下のいずれかの基準に適合する。
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。
c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。
*2: 試験製剤の平均溶出率から標準製剤の平均溶出率を差し引いた値
*3: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。
①標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
②標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
③標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。
*4: 平均溶出率及び個々の溶出率が、共に適合の場合、適合と判断する。
*5: pH1.2、pH5.0、pH6.8 の試験液のうち、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択した。

② 製剤 d と製剤 e 間の溶出試験

：添付資料番号 5.3.1.2-2（評価）

製剤 d を標準製剤としたとき、製剤 e の処方は内核の処方が製剤 d と等しく、フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和は E 水準に相当するがフィルム層が溶出に対して影響しないことを確認したことから、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」における変更水準は B 水準であった。したがって、上記ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を検討した。溶出試験条件を表 2.7.1.2-5 に示す。

溶出試験の結果を表 2.7.1.2-6 に示す。平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、試験製剤（製剤 e）の溶出挙動は標準製剤（製剤 d）と

同等であったことから、製剤 d 10 mg 錠及び製剤 e 10 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

表 2.7.1.2-5　溶出試験条件（製剤 d 10 mg 錠及び製剤 e 10 mg 錠）

標準製剤	試験製剤	操作条件	試験液 1)	試験回数（ベッセル）	サンプリング時間（分）
製剤 d 10 mg 錠	製剤 e 10 mg 錠	パドル法 毎分 50 回転	pH1.2	12	10, 15, 20, 30, 45, 60
			pH5.0		10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360
			pH6.8		
			水		
		パドル法 毎分 100 回転	pH6.8		

1)　pH1.2：溶出試験第 1 液、pH5.0：薄めた McIlvaine の緩衝液（pH5.0）、pH6.8：溶出試験第 2 液

表 2.7.1.2-6　製剤 d 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と製剤 e 10 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の溶出挙動の同等性評価

回転数（rpm）	試験液	平均溶出率（%） 基準*1	判定法	時間（分）	標準製剤	試験製剤	差*2	判定	個々の溶出率 基準*3	判定	総合判定*4
50	pH 1.2	②	差	10	72	81	9	適合	①	適合	適合
				30	87	90	3				
	pH 5.0	③a.	差	10	46	51	5	適合	①	適合	適合
				90	86	87	1				
	pH 6.8	③a.	差	15	44	50	6	適合	①	適合	適合
				360	85	85	0				
	水	③b.	差	10	48	53	5	適合	②	適合	適合
				360	83	84	1				
100	pH 6.8*5	②	差	10	69	71	2	適合	①	適合	適合
				30	86	89	3				

*1: ①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合、以下のいずれかの基準に適合する。
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。
c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。
*2: 試験製剤の平均溶出率から標準製剤の平均溶出率を差し引いた値
*3: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。
①標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
②標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
③標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。
*4: 平均溶出率及び個々の溶出率が、共に適合の場合、適合と判断する。
*5: pH1.2、pH5.0、pH6.8 の試験液のうち、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択した。

（2）含量が異なる製剤間の生物学的同等性

① 製剤 e 10 mg 錠及び 20 mg 錠間の溶出試験

：添付資料番号 5.3.1.2-2（評価）

10 mg 錠を標準製剤としたとき、20 mg 錠の処方は、賦形剤として配合している内核部のマンニトールの含有率の差が 5.0%以上 10%未満であることから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における変更水準は C 水準であった。したがって、上記ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を検討した。溶出試験条件を表 2.7.1.2-7 に示す。

溶出試験の結果を表 2.7.1.2-8 に示す。個々の溶出率は溶出挙動の同等性の判定基準に適合したが、平均溶出率は判定基準に適合しなかったため、試験製剤（20 mg）の溶出挙動は標準製剤（10 mg）と同等と判定されなかった。以上の溶出試験結果から製剤 e 10 mg 錠及び 20 mg 錠は生物学的に同等とみなされなかったため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施した。

表 2.7.1.2-7　溶出試験条件（製剤 e 10 mg 錠及び 20 mg 錠）

標準製剤	試験製剤	操作条件	試験液 1)	試験回数（ベッセル）	サンプリング時間（分）
製剤 e 10 mg 錠	製剤 e 20 mg 錠	パドル法 毎分 50 回転	pH1.2	12	10, 15, 20, 30, 45, 60
			pH5.0		10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360
			pH6.8		
			水		
		パドル法 毎分 100 回転	pH6.8		

1)　pH1.2：溶出試験第 1 液、pH5.0：薄めた McIlvaine の緩衝液（pH5.0）、pH6.8：溶出試験第 2 液

表 2.7.1.2-8　製剤 e 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と製剤 e 20 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の溶出挙動の同等性評価

回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率(%)							個々の溶出率		総合判定[*4]
		基準[*1]	判定法	時間 (分)	標準製剤	試験製剤	差[*2] または f2 関数	判定	基準[*3]	判定	
50	pH 1.2	①	差	15	86	84	-2	適合	①	適合	適合
	pH 5.0	③a.	差	10 60	51 83	35 61	-16 -22	不適合	①	適合	不適合
			f2 関数	19 38 56 75	65 78 82 85	47 56 60 63	34	不適合			
	pH 6.8	③a.	差	10 360	40 85	30 86	-10 1	適合	①	適合	適合
	水	③b.	差	10 360	53 84	62 89	9 5	不適合	②	適合	適合
			f2 関数	9 18 26 35	48 64 68 71	56 72 76 79	55	適合			
100	pH 6.8[*5]	②	差	10 15	71 83	56 71	-15 -12	不適合	①	適合	適合
			f2 関数	15 30 45	83 89 91	71 87 92	57	適合			

*1: ①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合、以下のいずれかの基準に適合する。
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。
c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。

*2: 試験製剤の平均溶出率から標準製剤の平均溶出率を差し引いた値

*3: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。
①標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
②標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
③標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

*4: 平均溶出率及び個々の溶出率が、共に適合の場合、適合と判断する。

*5: pH1.2、pH5.0、pH6.8 の試験液のうち、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択した。

2.7.1.2.2 生物薬剤学試験

2.7.1.2.2.1 含量が異なる製剤間のヒト生物学的同等性試験（Vortioxetine-1001 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-2（評価）

本試験では、申請製剤（製剤 e）の 20 mg 錠 1 錠と 10 mg 錠 2 錠の生物学的同等性について、日本人の健康成人男性を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験により検討した。

各投与条件における Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC の LS mean 並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-9 に示す。

表 2.7.1.2-9　含量が異なる製剤間のヒト生物学的同等性（Vortioxetine-1001 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（20 mg 錠／10 mg 錠）[a]	
	20 mg 錠 (n=28)	10 mg 錠 (n=28)	点推定値	90%CI
C_{max} (ng/mL)	8.573	8.823	0.972	(0.937, 1.008)
AUC_{last} (h*ng/mL)	293.982	295.121	0.996	(0.967, 1.026)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	446.717	452.938	0.986	(0.941, 1.033)

a. C_{max} 及び AUC の各パラメータは自然対数変換した値を ANOVA により解析し、結果は逆対数変換した値を示した。
総括報告書 15.1 Table 15.2.1.1.3.1、Table 15.2.1.1.3.2（5.3.1.1-2）から引用

C_{max} 及び AUC のいずれについても、LS mean の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内にあり、申請製剤の 20 mg 錠 1 錠と 10 mg 錠 2 錠は生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ（10982 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-3（参考）

本試験では、外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 を単回静脈内及び経口投与し、絶対的バイオアベイラビリティを検討した。また、消化管での薬物の放出をコントロールできるカプセル（Enterion™カプセル）を用い、Lu AA21004 を小腸上部又は下部で放出したときの、速放錠を投与したときに対する相対的バイオアベイラビリティを検討した。さらに、放射性同位体（^{99m}Tc 及び ^{111}In）を用いたシンチグラフィーにより Lu AA21004 が胃排出能に及ぼす影響についても検討した。

試験デザインは 5 期の部分クロスオーバー試験とし、第 1～5 期に以下の薬剤を投与した。

第 1 期：^{99m}Tc-DTPA 標識水を単回経口投与し、その 6 時間後に ^{111}In-DTPA 標識水を単回経口投与

第 2 期：Lu AA21004 10 mg 錠（製剤 3：海外臨床試験で使用した製剤）2 錠及び ^{99m}Tc-DTPA 標識水を単回経口投与し、その 6 時間後に ^{111}In-DTPA 標識水を単回経口投与

第 3 期：Lu AA21004 溶液（10 mg、実際の用量は 8.8～9.2 mg）を単回静脈内投与（6 時間の持続静注）

第 4 又は 5 期：Lu AA21004 溶液（20 mg）を封入した Enterion™カプセル及び ^{99m}Tc-DTPA 標識水を単回経口投与し、薬剤を小腸上部又は下部で放出（クロスオーバー）

Lu AA21004 速放錠 20 mg を単回経口投与したとき、10 mg を単回静脈内投与したとき及び Enterion™カプセルを用いて 20 mg を小腸上部又は下部で放出させたときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.1.2-10 に示す。

表 2.7.1.2-10　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（10982 試験）

パラメータ（単位）	平均値（%CV）			
	速放錠 20 mg 経口投与 (n=22)	10 mg 静脈内投与 (n=22)	20 mg 小腸上部放出 (n=20)	20 mg 小腸下部放出 (n=19)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	642 (35.5)	376 (28.0)	639 (39.3)	616 (38.3)
$C_{infusion}$ (ng/mL)	NA	4.95 (22.5)	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	6.36 (28.2)	5.35 (24.1)	7.13 (23.8)	6.72 (26.1)
t_{max} (h) [a]	16.0 (5.00, 24.0)	5.50 (4.50, 6.50)	10.0 (5.00, 16.0)	8.00 (4.00, 16.0)
$t_{1/2z}$ (h)	69.1 (28.9)	68.9 (31.5)	64.8 (27.4)	68.7 (34.4)

NA：該当せず
a. 中央値（最小,最大）
総括報告書 Panel 17、Panel 18、Panel 22、Panel 23（5.3.1.1-3）から引用

Lu AA21004 20 mg（10 mg 錠を 2 錠）経口投与及び 10 mg 静脈内投与時の AUC_{∞}から算出した絶対的バイオアベイラビリティは 74.9%（95%信頼区間：71.3%～78.8%）であった。

Lu AA21004 を小腸上部及び下部で放出させたときの、速放錠を経口投与したときに対する相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 102%（95%信頼区間：95.6%～110%）及び 97.0%（95%信頼区間：88.2%～107%）であった。この結果から、Lu AA21004 は小腸全体にわたって吸収されることが示唆された。

胃排出シンチグラフィーの結果から、Lu AA21004 20 mg を単回経口投与したとき、標識体の胃排出速度に統計学的に有意な影響はみられなかったが、小腸通過時間及び大腸到着時間には統計学的に有意な短縮がみられ、小腸通過時間及び大腸到着時間は Lu AA21004 投与時では標識体のみを投与したときに比べ約 1～2 時間短かった。

Lu AA21004 を小腸上部又は下部（胃通過後）で放出させたときの有害事象の発現頻度は、速放錠を投与したときに比べ低かった（2.7.6.2 参照）。

2.7.1.2.2.3 速放錠と腸溶錠の相対的バイオアベイラビリティ（CPH-002 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

10982 試験における有害事象の発現頻度の結果から、Lu AA21004 を腸溶製剤とすることで忍容性が向上する可能性が考えられた。そのため、本試験では日本人の健康成人男性及び女性被験者に Lu AA21004 の速放錠（製剤 b）又は腸溶錠（製剤 c）を反復投与し、腸溶錠の速放錠に対する相対的バイオアベイラビリティを検討するとともに、安全性及び忍容性を比較した。コホート F-1 では女性被験者に Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を 10 mg/日の用量で 7 日間、次いで 20 mg/日の用量で 7 日間投与し、コホート M-1 及び F-2 では男性及び女性被験者に Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を 20 mg/日の用量で 7 日間、次いで 30 mg/日の用量で 7 日間投与した。

速放錠又は腸溶錠を反復投与したときの、Day 14 における Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC_{24} を ANOVA により解析した結果を表 2.7.1.2-11 に示す。

表 2.7.1.2-11　Lu AA21004 の速放錠（製剤 b）及び腸溶錠（製剤 c）を反復投与したときの曝露量の比較（CPH-002 試験）

対象（用量）	パラメータ（単位）	LS mean [a]				LS mean の比（腸溶錠／速放錠）[a]	
		n	腸溶錠	n	速放錠	点推定値	90%CI
健康成人女性（10/20 mg）	C_{max} (ng/mL)	6	28.688	7	31.342	0.915	(0.657, 1.276)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	6	556.661	7	619.324	0.899	(0.613, 1.319)
健康成人女性（20/30 mg）	C_{max} (ng/mL)	7	39.356	6	47.638	0.826	(0.616, 1.108)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	7	782.941	6	969.874	0.807	(0.596, 1.094)
健康成人男性（20/30 mg）	C_{max} (ng/mL)	7	40.507	7	41.147	0.984	(0.609, 1.592)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	7	763.108	7	806.652	0.946	(0.562, 1.592)

a. C_{max} 及び AUC の各パラメータは自然対数変換した値を ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間を算出した。
総括報告書 Table 11.a、Table 11.b、Table 11.c、Table 11.j（5.3.1.2-1）から引用

女性被験者では、腸溶錠の C_{max} 及び AUC_{24} は速放錠に比べそれぞれ約 8.5%～約 17%及び約 10%～約 19%低かった。一方、男性被験者では、Lu AA21004 の曝露量について速放錠と腸溶錠の間で明らかな違いはみられなかった。

このことから、Lu AA21004 を速放錠又は腸溶錠として投与したときのバイオアベイラビリティに臨床的に意味のある差はないと考えた。

有害事象はすべて軽度であり、速放錠及び腸溶錠のいずれの製剤を用いた場合でも 30 mg/日まで良好な忍容性が認められた。また、有害事象の発現頻度についても製剤間で明らかな違いはみられなかった（2.7.6.3 参照）。

以上の結果から、30 mg/日までの用量で速放錠と腸溶錠の間に忍容性の違いがみられなかったことから、以降の第 2 及び第 3 相試験では速放錠（製剤 b）を使用することとした。

2.7.1.2.2.4 食事の影響

（1）探索的な検討（CPH-001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

本試験では、食事が Lu AA21004 の薬物動態に与える影響について探索的に検討した。本試験の Part A では日本人の健康成人男性に Lu AA21004（製剤 a）を 2.5～40 mg の用量で単回投与したが、2.5 mg の用量では空腹時単回投与に引き続き、14 日間以上の休薬の後、同用量を食後に単回投与した。

各投与条件における Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC の調整済み平均値並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-12 に示す。

表 2.7.1.2-12　食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響（CPH-001 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（食後／空腹時）[a]	
	食後（n=6）	空腹時（n=5）	点推定値	90%CI
C_{max} (ng/mL)	0.690	0.806	0.856	(0.760, 0.964)
AUC_{last} (h*ng/mL)	44.182	44.112	1.002	(0.882, 1.137)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	52.945	53.250	0.994	(0.872, 1.134)

a. C_{max} 及び AUC の各パラメータは自然対数変換した値を ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間を算出した。
総括報告書 Table 11.a、11.f（5.3.3.1-1）から引用

食後投与時の C_{max} は空腹時投与に比べ約 14%低く、C_{max} の調整済み平均値の比の 90%信頼区間の下限値は 0.80 をわずかに下回った。一方、AUC については、調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

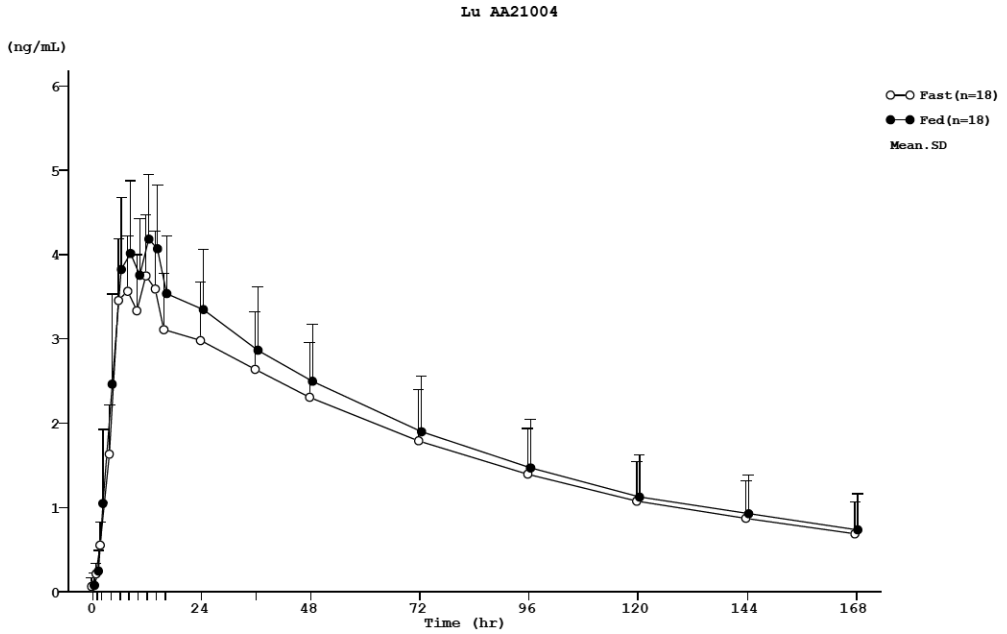
本試験における食事の影響は探索的な検討であるが、上記の結果から、食事は Lu AA21004（製剤 a）の薬物動態に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

（2）食事の影響（CPH-004 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

本試験では、製剤 d を用い、日本人の健康成人男性に Lu AA21004 を単回経口投与したときの薬物動態及び食事の影響を検討した。試験デザインとして 2 期 2 順のクロスオーバー法を採用し、Lu AA21004 10 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に投与した。

Lu AA21004 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度の経時推移を図 2.7.1.2-1 に、各投与条件における Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC の調整済み平均値並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-13 に示す。



総括報告書 Figure 11.a（5.3.1.1-1）から引用

図 2.7.1.2-1　Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値+SD）（CPH-004 試験）

表 2.7.1.2-13　食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響（CPH-004 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（食後／空腹時）[a]	
	食後 (n=18)	空腹時 (n=18)	点推定値	90%CI
C_{max} (ng/mL)	4.35	3.86	1.1258	(1.0822, 1.1712)
AUC_{last} (h*ng/mL)	303.16	277.05	1.0942	(1.0537, 1.1364)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	371.35	339.97	1.0923	(1.0457, 1.1409)

a. C_{max} 及び AUC の各パラメータは自然対数変換した値を ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
総括報告書 Table 11.f（5.3.1.1-1）から引用

C_{max} 及び AUC のいずれについても、調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

以上の結果から、食事は Lu AA21004（製剤 d）の薬物動態に影響を与えないことが示された。

（3）探索的な検討（10272 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

本試験では、食事が Lu AA21004 の薬物動態に与える影響について探索的に検討した。本試験では外国人の健康成人男性に Lu AA21004（製剤 1：初期の海外臨床試験で使用した錠剤）を 10～75 mg の用量で単回投与し、さらに、50 mg を空腹時投与、食後投与、空腹時投与の順で 3 期にわたり単回投与した。各投与の休薬期間は 2 週間以上とした。

空腹時及び食後に単回経口投与したときの Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC の調整済み平均値並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-14 に示す。

表 2.7.1.2-14　食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響（10272 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（食後／空腹時）[a]	
	食後 (n=5)	空腹時 (n=5)	点推定値	90%CI
C_{max} (ng/mL) [b]	17.37	16.68	1.0415	(0.8201, 1.3228)
AUC_{last} (h*ng/mL) [b]	934.77	879.66	1.0627	(0.9379, 1.2041)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [b]	1252.53	1185.27	1.0568	(0.9042, 1.2350)

a. C_{max} 及び AUC の各パラメータは自然対数変換した値を ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間を算出した。
b. SI 単位を従来の単位に換算した。
総括報告書 Panel 18（5.3.3.1-2）から引用

食後投与時の C_{max} は空腹時投与に比べ 4%高く、C_{max} の調整済み平均値の比の 90%信頼区間の上限値は 1.25 をわずかに上回った。一方、AUC については、調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

以上の結果から、食事は Lu AA21004（製剤 1）の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性

Lu AA21004 の申請製剤は Lu AA21004 のフリー体として 10 mg 及び 20 mg 含有するフィルムコーティング錠（製剤 e）である。評価資料とした Lu AA21004 の国内の臨床試験（国際共同治験を含む）では、5 種類の製剤（製剤 a、b、c、d 及び e）を使用した（図 2.7.1.1-1）。そのうち、本剤の有効性を検討した試験（CCT-002、CCT-003 試験及び CCT-004 試験）では、いずれも製剤 b を使用した。製剤 b と製剤 e 間の変更水準は、10 mg 錠及び 20 mg 錠ともに水準 B であり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、製剤 b と製剤 e は同一含量の製剤間において溶出挙動が同等と判定されたため、生物学的に同等であった。

製剤 e（10 mg 及び 20 mg 錠）の含量が異なる製剤間の変更水準は水準 C であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した。溶出試験の結果から製剤 e の異なる含量の製剤は生物学的に同等であるとみなすことができなかったため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験（Vortioxetine-1001 試験）を実施した。生物学的同等性試験の結果から製剤 e の異なる含量の製剤は生物学的に同等であった。

2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ

10982 試験において、製剤 3（20 mg）を単回経口投与したときの Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であり、Lu AA21004 は経口投与後、大部分が体内に吸収されると考えられた。

10982 試験において、Lu AA21004 の速放錠を経口投与したとき、及び Lu AA21004 溶液を小腸上部又は下部で放出させたときのバイオアベイラビリティは同程度であった。また、CPH-002 試験において、Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を経口投与したときのバイオアベイラビリティにも明らかな違いはみられなかった。

以上の結果から、Lu AA21004 の吸収は、上部消化管において部位限定的なものではないと考えられた。

2.7.1.3.3 食事の影響

CPH-004 試験において、製剤 d を用いて食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、C_{max} 及び AUC のいずれについても、調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。なお、CPH-001 試験（製剤 a）及び 10272 試験（製剤 1）において、食事が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を探索的に検討した結果、C_{max} の調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内に収まらなかったが、AUC の調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

以上の結果から、本剤を経口投与したとき、食事は Lu AA21004 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.1.4 参考文献

該当無し。

2.7.1.5 付録

表 2.7.1.5-付録-1　第 1 相試験で使用した Lu AA21004 速放錠と腸溶錠の要約

Lu AA21004 速放錠及び腸溶錠 [a]	試験番号	試験の種類	ロット番号（含量）
製剤 a	CPH-001	単回及び反復投与時の薬物動態／食事の影響	[redacted]
製剤 b	CPH-003	高齢者の薬物動態	
製剤 b 及び製剤 c	CPH-002	反復投与時の薬物動態（速放錠と腸溶錠）／速放錠と腸溶錠の相対的バイオアベイラビリティ	
製剤 d	CPH-004	申請製剤の薬物動態／食事の影響	
製剤 e	Vortioxetine-1001	含量が異なる製剤間の生物学的同等性	
製剤 1	10272	単回投与時の薬物動態／食事の影響	
	10467	反復投与時の薬物動態	
	10985	白人における PET 占有率	
	11826A	オメプラゾールとの相互作用	
製剤 3	101、102、103、109、110、113、116、117、118	薬物相互作用	
	115	リファンピシンとの相互作用	
	104	QTc 間隔に対する影響	
	111	年齢、性別及び人種の影響	
	112	腎機能障害の影響	
	114	肝機能障害の影響	
	12689A	自動車運転能力に対する影響	
	10982	絶対的バイオアベイラビリティ	
	12260A	白人及び日本人における PET 占有率	
製剤 4	124	脳脊髄液中の神経伝達物質に対する影響	
	401	肝機能障害の影響	

a. 第 1 相試験で使用した速放錠及び腸溶錠の製剤（速放錠：製剤 a、製剤 b、製剤 d、製剤 e、製剤 1、製剤 3 及び製剤 4；腸溶錠：製剤 c）を示す。なお、海外の臨床試験では、製剤 3、製剤 3 と生物学的に同等である製剤 1、及び製剤 b とフィルムコーティング層の組成のみが異なる製剤 4 を用いた（製剤 3 と製剤 4 は生物学的に同等）。

表 2.7.1.5-付録-2　第 2/3 相試験で使用した Lu AA21004 速放錠の要約

Lu AA21004 速放錠 [a]	試験番号	ロット番号（含量）
製剤 b	CCT-002 CCT-003 CCT-004 OCT-001	[redacted]
製剤 1	11492A	
製剤 3	11984A 303 304 305 12541A 11985A 11492C 11984B 301	
製剤 4	13267A 315 316 317 13267B	

a. 第 2/3 相試験で使用した速放錠の製剤（製剤 b、製剤 1、製剤 3 及び製剤 4）を示す。なお、海外の臨床試験では、製剤 3、製剤 3 と生物学的に同等である製剤 1、及び製剤 b とフィルムコーティング層の組成のみが異なる製剤 4 を用いた（製剤 3 と製剤 4 は生物学的に同等）。

目次

略号一覧表 5
2.7.2 臨床薬理 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 9
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 12
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 17
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 51
2.7.2.3.1 概要 51
2.7.2.3.2 Lu AA21004 の薬物動態 51
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 55
2.7.2.3.4 内因性要因の影響 60
2.7.2.3.5 外因性要因の影響 63
2.7.2.3.6 Lu AA21004 の薬力学的作用 69
2.7.2.4 特別な試験 70
2.7.2.5 参考文献 70

表

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 9
表 2.7.2.1-2　薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験 10
表 2.7.2.2-1　Lu AA21004 のたん白非結合率 13
表 2.7.2.2-2　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-001 試験） 18
表 2.7.2.2-3　反復投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-001 試験） 19
表 2.7.2.2-4　速放錠及び腸溶錠反復投与時の Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-002 試験） 20
表 2.7.2.2-5　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（10272 試験） 21
表 2.7.2.2-6　試験コホートの概要（10467 試験） 22
表 2.7.2.2-7　反復投与時の最終投与日における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（10467 試験） 23
表 2.7.2.2-8　Lu AA21004 反復投与時の血小板中 5-HT 濃度（10467 試験） 24
表 2.7.2.2-9　[^{14}C]Lu AA21004 50 mg 単回投与時の Lu AA21004 及び総放射能の薬物動態学的パラメータ（10477 試験） 25
表 2.7.2.2-10　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-003 試験） 26
表 2.7.2.2-11　非高齢者及び高齢者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（111 試験） 27

表 2.7.2.2-12　男性及び女性における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（111 試験） 27
表 2.7.2.2-13　白人及び黒人における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（111 試験） 28
表 2.7.2.2-14　健康成人及び肝機能障害者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（114 試験） 28
表 2.7.2.2-15　健康成人及び肝機能障害者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（401 試験） 29
表 2.7.2.2-16　健康成人及び腎機能障害者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（112 試験） 30
表 2.7.2.2-17　Lu AA21004 を単独又は Bupropion と併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（117 試験） 31
表 2.7.2.2-18　Bupropion を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときの Bupropion の薬物動態学的パラメータの比較（117 試験） 32
表 2.7.2.2-19　Lu AA21004 を単独又はリファンピシンと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（115 試験） 32
表 2.7.2.2-20　Lu AA21004 を単独又はケトコナゾールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（103 試験） 33
表 2.7.2.2-21　Lu AA21004 を単独又はフルコナゾールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（103 試験） 34
表 2.7.2.2-22　オメプラゾールを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのオメプラゾールの薬物動態学的パラメータの比較（11826A 試験） 35
表 2.7.2.2-23　Lu AA21004 を単独又はオメプラゾールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（11826A 試験） 35
表 2.7.2.2-24　CYP 混合基質を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときの各基質の薬物動態学的パラメータの比較（101 試験） 36
表 2.7.2.2-25　経口避妊薬を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのエチルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態学的パラメータの比較（102 試験） 37
表 2.7.2.2-26　経口避妊薬を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのホルモン濃度の変化量の比較（102 試験） 37
表 2.7.2.2-27　ワルファリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのワルファリンの薬物動態学的パラメータの比較（109 試験） 38
表 2.7.2.2-28　ワルファリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのプロトロンビン時間の比較（109 試験） 39
表 2.7.2.2-29　ジアゼパムを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのジアゼパムの薬物動態学的パラメータの比較（113 試験） 40
表 2.7.2.2-30　Lu AA21004 を単独又はエタノールと併用投与したときの Digit Vigilance Speed のベースラインからの変化量の比較（110 試験） 41
表 2.7.2.2-31　Lu AA21004 を単独又はエタノールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（110 試験） 42

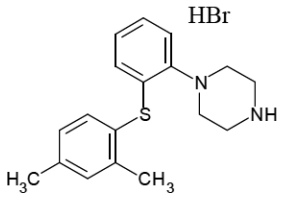
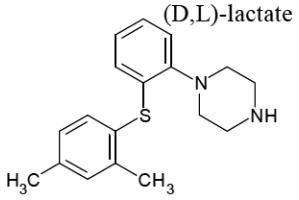
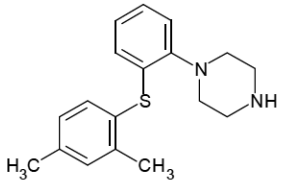
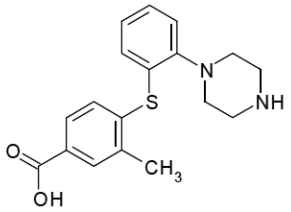
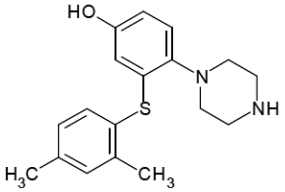
表 2.7.2.2-32　エタノールを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのエタノールの薬物動態学的パラメータの比較（110 試験）..... 42
表 2.7.2.2-33　アスピリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのアラキドン酸、ADP 及びコラーゲン誘発性血小板凝集の阻害率の比較（116 試験）..... 43
表 2.7.2.2-34　アスピリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのアスピリンの薬物動態学的パラメータの比較（116 試験）..... 44
表 2.7.2.2-35　Lu AA21004 を単独投与又はアスピリンと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（116 試験）..... 44
表 2.7.2.2-36　リチウムを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのリチウムの薬物動態学的パラメータの比較（118 試験）..... 45
表 2.7.2.2-37　各評価時点における QTcNi 間隔（Linear）の Lu AA21004 群又はモキシフロキサシン群とプラセボ群との差（104 試験）..... 46
表 2.7.2.2-38　反復投与時の Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（104 試験）..... 46
表 2.7.2.2-39　Lu AA21004 又はプラセボ投与時の SDLP の比較（片側非劣性検定）（12689A 試験）..... 47
表 2.7.2.2-40　Lu AA21004、ミルタザピン又はプラセボ投与時の SDLP の比較（両側検定）（12689A 試験）..... 47
表 2.7.2.2-41　Lu AA21004 反復投与時の縫線核における 5-HTT 占有率（10985 試験）..... 48
表 2.7.2.2-42　反復投与時の Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（12260A 試験）..... 49
表 2.7.2.2-43　白人及び日本人における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（12260A 試験）..... 49
表 2.7.2.2-44　Lu AA21004 反復投与時の縫線核における 5-HTT 占有率（12260A 試験）..... 49
表 2.7.2.2-45　Lu AA21004 又はプラセボ投与時の脳脊髄液中及び血漿中 5-HT 及び 5-HIAA の薬力学的パラメータのベースラインからの変化率（124 試験）..... 51
表 2.7.2.3-1　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（ノンコンパートメント法）..... 52
表 2.7.2.3-2　反復投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（ノンコンパートメント法）..... 52
表 2.7.2.3-3　Lu AA21004 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性（CPH-001 試験）..... 54
表 2.7.2.3-4　Lu AA21004 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性（10272 試験）..... 54
表 2.7.2.3-5　母集団薬物動態解析に用いた試験一覧..... 55
表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景..... 56
表 2.7.2.3-7　最終モデルから推定した Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値..... 57
表 2.7.2.3-8　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景..... 59

表 2.7.2.3-9　最終モデルから推定した Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値 59
表 2.7.2.3-10　健康成人、日本人 MDD 患者及び海外で実施した MDD 又は GAD 患者を対象とした母集団薬物動態解析のパラメータ比較 60
表 2.7.2.3-11　日本人男性及び女性における Lu AA21004 の曝露量 61
表 2.7.2.3-12　日本人の健康成人男性及び健康高齢男性における Lu AA21004 の曝露量 62

図

図 2.7.2.2-1　Lu AA21004 の推定代謝経路 15
図 2.7.2.2-2　単回投与時の Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値+SD）（CPH-001 試験） 18
図 2.7.2.2-3　単回投与時の Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値）（10272 試験） 21
図 2.7.2.2-4　反復投与時の最終投与日における Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値）（10467 試験） 23
図 2.7.2.2-5　[^{14}C]Lu AA21004 50 mg 単回投与時の総放射能回収率（10477 試験） 25
図 2.7.2.3-1　Lu AA21004 の CL/F と CYP2D6 の代謝能の関係 58
図 2.7.2.3-2　併用薬が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響 65
図 2.7.2.3-3　Lu AA21004 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響 67
図 2.7.2.3-4　健康成人の縫線核の 5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度の関係（10985 及び 12260A 試験） 70

略号一覧表

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid（5-ヒドロキシインドール酢酸）
5-HT	5-hydroxytryptamine（セロトニン）
5-HTT	5-hydroxytryptamine transporter（セロトニントランスポーター）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{12}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours postdose（0 時間から投与 12 時間後までの AUC）
AUC_{24}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose（0 時間から投与 24 時間後までの AUC）
AUC_{∞}	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 AUC）
AUCINR	Area under the INR-time curve from time 0 to 24 hours postdose（0 時間から投与 24 時間後までの国際標準比－時間曲線下面積）
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC）
AUEC	Area under the effect curve（効果－時間曲線下面積）
$AUEC_{24}$	Area under the effect-time curve from time 0 to 24 hours postdose（0 時間から投与 24 時間後までの AUEC）
BCRP	Breast cancer resistance protein
BID	Bis in die（1 日 2 回）
BMI	Body mass index（体格指数）
BSEP	Bile salt export pump
Caco-2	Human colonic adenocarcinoma（ヒト結腸癌由来細胞）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CLcr	Creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL/F	Apparent clearance after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	Maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
CSF	Cerebrospinal fluid（脳脊髄液）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Eytochrome P450（チトクローム P450）
[^{11}C] -DASB	^{11}C-3-amino-4-[2-[(di(methyl)amino)methyl]phenyl]sulfanylbenzonitrile
EC_{50}	Half-maximal effective concentration（50%効果濃度）
EM	Extensive metabolizer（代謝能が高い人）
E_{max}	Maximum drug-induced effect（最大薬理効果）
ESRD	End-stage renal disease（末期腎不全）
FSH	Follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
[I]	Concentration of inhibitor（阻害剤の濃度）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IM	Intermediate metabolizer（代謝能が EM と PM の中間型の人）
INR	International normalized ratio（国際標準比）
INR_{Max}	Maximum observed INR（国際標準比の最大値）
Ka	Absorption rate constant（吸収速度定数）
Ki	Dissociation constant of inhibitor（阻害剤の解離定数）
LH	Luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
LS	Least squares（調整済み）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDD	Major depressive disorder（大うつ病性障害）
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NA	Not applicable（該当せず）

略号	略していない表現又は説明
NC	Not calculated（算出せず）
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PET	Positron emission tomography〔ポジトロン断層撮影法（陽電子断層撮影法）〕
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PM	Poor metabolizer（代謝能が低い人）
QD	Quaque die（1 日 1 回）
QTc	QT interval corrected by heart rate（心拍数で補正した QT 間隔）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SDLP	Standard deviation of lateral position（走行位置のずれの標準偏差）
SDS	Standard Deviation of Speed（走行速度の標準偏差）
SHBG	Sex hormone-binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
SI	International System of Units（国際単位系）
SSRI/SNRI	Selective serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor （選択的セロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）
$t_{1/2z}$	Terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	Time to reach Cmax（最高血漿中濃度到達時間）
UM	Ultra-extensive metabolizer（EM よりも著しく代謝能が高い人）
V2/F	Volume of distribution for the central compartment（見かけの中央コンパートメントの分布容積）
V3/F	Volume of distribution for the peripheral compartment（見かけの末梢コンパートメントの分布容積）
V_{ss}	Volume of distribution at steady state（定常状態での分布容積）
V_z/F	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

Lu AA21004 及びその代謝物に関する国際単位系の単位（SI 単位）と慣用単位の換算係数

測定化合物	SI 単位	換算係数	慣用単位
Lu AA21004	nmol/L	0.29845	ng/mL
Lu AA34443	nmol/L	0.32843	ng/mL
Lu AA39835	nmol/L	0.31445	ng/mL

2.7.2 臨床薬理

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

Lu AA21004 の非臨床試験として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により Lu AA21004 の吸収、分布、代謝及び薬物相互作用を評価した（表 2.7.2.1-1）。詳細は 2.6.4 に示した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

試験番号	主要目的
9LUNDDKP2GLPS102 4.2.2.2-7	Lu AA21004 の細胞透過性、P-gp 基質及び Lu AA21004 による P-gp 阻害
XS-0479 4.2.2.2-8	Lu AA21004 及び Lu AA34443 のトランスポーター輸送活性に対する阻害作用
188752 4.2.2.3-3	Lu AA21004 の血漿たん白結合
194258 4.2.2.3-4	Lu AA34443 の血漿たん白結合
14-801-020 4.2.2.3-6	Lu AA21004 の血球移行率
B449-004-026 4.2.2.4-12	肝ミクロソームによる Lu AA21004 の代謝
10431 4.2.2.4-13	肝細胞による Lu AA21004 の代謝
B451-004-028 4.2.2.4-14	個体別ヒト肝ミクロソームによる活性相関試験（CYP 分子種同定）
B450-004-027 4.2.2.4-15	ヒト CYP 発現ミクロソームによる代謝（CYP 分子種同定）
10291 4.2.2.4-16	*in vitro* 代謝酵素同定試験
12424 4.2.2.4-17	*in vitro* 代謝酵素同定試験
11068 4.2.2.4-18	Lu AA21004 及びその代謝物の CYP 活性に対する影響（阻害作用）
XT085076 4.2.2.4-19	Lu AA21004 及び Lu AA34443 のヒト CYP2C8 活性に対する阻害作用
XT073035 4.2.2.4-20	Lu AA21004 及び Lu AA34443 のヒト CYP 誘導作用

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

Lu AA21004 の薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、第 1 相試験 28 試験（国内：4 試験、海外：24 試験）を実施した。これら試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験

試験番号（実施地域） 添付資料番号	試験の種類	Lu AA21004 の用法及び用量 [a, b]		資料区分
健康被験者における薬物動態の検討				
CPH-001（国内） 5.3.3.1-1	国内第 1 相単回及び反復投与試験	単回投与	2.5、5、10、20 又は 40 mg	評価資料
		反復投与	男性：5、10 又は 20 mg 女性：5 又は 10 mg	
CPH-002（国内） 5.3.1.2-1	国内第 1 相反復投与（速放錠及び腸溶錠）試験	反復投与	男性：20 及び 30 mg 女性：10 及び 20 mg 又は 20 及び 30 mg	評価資料
10272（海外） 5.3.3.1-2	海外第 1 相単回投与試験	単回投与	10、20、30、50 又は 75 mg	参考資料
10467（海外） 5.3.3.1-3	海外第 1 相反復投与試験	反復投与	成人男性:20、40 又は 60 mg 成人女性：60 及び 40 mg 高齢男女：20 mg 成人女性:10、20 及び 40 mg 成人女性：2.5 又は 5 mg	参考資料
10477（海外） 5.3.3.1-4	マスバランス	単回投与	[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg（経口溶液）	参考資料
10982（海外） 5.3.1.1-3	絶対的バイオアベイラビリティ	単回投与	予備試験：5 mg（静脈内投与） 本試験：10 mg（静脈内投与） 20 mg（経口投与）	参考資料
内因性要因の検討				
CPH-003（国内） 5.3.3.3-1	高齢者の薬物動態	単回投与	10 mg	評価資料
111（海外） 5.3.3.3-2	年齢、性別及び人種の影響	単回投与	10 mg	参考資料
		反復投与	10 mg	
114（海外） 5.3.3.3-3	肝機能障害の影響	単回投与	10 mg	参考資料
401（海外） 5.3.3.3-4	高度肝機能障害の影響	単回投与	5 mg	参考資料
112（海外） 5.3.3.3-5	腎機能障害の影響	単回投与	10 mg	参考資料
外因性要因の検討				
CPH-004（国内） 5.3.1.1-1	食事の影響	単回投与	10 mg	評価資料
117（海外） 5.3.3.4-1	Bupropion との薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
115（海外） 5.3.3.4-2	リファンピシンとの薬物相互作用	反復投与	20 mg	参考資料
103（海外） 5.3.3.4-3	ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
11826A（海外） 5.3.3.4-4	オメプラゾールとの薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
101（海外） 5.3.3.4-5	Indiana cocktail との薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
102（海外） 5.3.3.4-6	経口避妊薬との薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
109（海外） 5.3.3.4-7	ワルファリンとの薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
113（海外） 5.3.3.4-8	ジアゼパムとの薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
110（海外） 5.3.3.4-9	エタノールとの薬物相互作用	単回投与	20 又は 40 mg	参考資料

表 2.7.2.1-2　薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験（続き）

試験番号（実施地域） 添付資料番号	試験の種類	Lu AA21004 の用法及び用量 [a, b]		資料区分
116（海外） 5.3.3.4-10	アスピリンとの薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
118（海外） 5.3.3.4-11	リチウムとの薬物相互作用	反復投与	10 mg	参考資料
健康被験者における薬力学的作用の検討				
104（海外） 5.3.4.1-1	QT/QTc 間隔に対する影響	反復投与	10 又は 40 mg	参考資料
12689A（海外） 5.3.4.1-2	自動車運転能力に対する影響	反復投与	10 mg	参考資料
10985（海外） 5.3.4.1-3	白人における 5-HTT 及び 5-HT_{1A}受容体占有率	反復投与	2.5、10、30 又は 60 mg	参考資料
12260A（海外） 5.3.4.1-4	白人及び日本人における 5-HTT 占有率	反復投与	2.5、5 又は 20 mg	参考資料
124（海外） 5.3.4.1-5	脳脊髄液中の神経伝達物質に対する影響	反復投与	20 mg	参考資料

a. 投与経路は、特に記載のない限り、いずれも経口投与とした。
b. 用法はいずれも 1 日 1 回投与とした。

健康成人における Lu AA21004 の薬物動態を検討する試験として、単回又は反復投与試験 7 試験を実施した。なお、バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験（10272、10982、CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）の詳細は 2.7.1.2.2 に記載した。

薬物動態に影響を及ぼす内因性要因を検討する試験として 5 試験を実施し、年齢、性別、人種、肝機能障害及び腎機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼす外因性要因を検討する試験として 12 試験を実施し、Lu AA21004 と Bupropion、リファンピシン、ケトコナゾール／フルコナゾール、オメプラゾール、Indiana cocktail（CYP 混合基質）、経口避妊薬、ワルファリン、ジアゼパム、エタノール、アスピリン及びリチウムとの薬物動態学的又は薬力学的薬物相互作用を評価した。

Lu AA21004 の薬力学的作用を検討する試験として、QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討する試験、自動車運転能力に及ぼす影響を検討する試験、5-HTT 占有率を検討する試験及び脳脊髄液中の神経伝達物質に対する影響を検討する試験を実施した。また、海外第 1 相反復投与試験（10467 試験）において安全性及び PK に加え、Lu AA21004 が血小板中 5-HT、血清中コルチゾール、血清中プロラクチン及び瞳孔径に及ぼす影響を検討した。

さらに、健康成人及び大うつ病性障害患者を対象とした母集団薬物動態解析を実施し、母集団薬物動態パラメータを推定するとともに、薬物動態に影響を及ぼす因子を検討した。

表 2.7.2.1-2 に示した第 1 相試験において、Lu AA21004 は 1,065 例の被験者に投与された。被験者の内訳は健康成人（非高齢者）が 951 例、健康高齢者が 59 例、肝機能障害者が 22 例、腎機能障害者が 33 例であった。

Lu AA21004 の用量は、単回投与試験では 2.5～75 mg、反復投与試験では 2.5～60 mg/日の範囲であった。反復投与試験における Lu AA21004 の用法はすべての試験で 1 日 1 回投与とした。

大部分の第 1 相試験では Lu AA21004 の錠剤又は錠剤を封入したカプセル剤を使用したが、一部の試験では注射剤（10982 試験）及び経口溶液（10477 及び 10982 試験）を使用した。また、国内で実施した CPH-002 試験では、Lu AA21004 の速放錠と腸溶錠の薬物動態及び安全性を比較した。

薬物動態の評価対象としては、Lu AA21004 未変化体に加え、主要代謝物である Lu AA34443 及び Lu AA39835 を評価した。ただし、Lu AA34443 は不活性代謝物であること、また、Lu AA39835 は活性代謝物であるものの、ヒトにおける血漿中濃度はごく微量であり、非臨床試験の結果から血液脳関門を通過しないことが示されているため（2.6.2）、本モジュールでは主として Lu AA21004 未変化体の薬物動態について記載し、Lu AA34443 及び Lu AA39835 については、総括報告書及び個々の試験のまとめに示した。

Lu AA21004 の代謝には CYP2D6、CYP2C9 及び CYP2C19 が関与していることから、12689A 試験を除くすべての試験でこれら CYP 分子種の遺伝子多型を検討した（10272、CPH-002、CPH-003 及び CPH-004 試験では CYP2D6 及び CYP2C19 のみ）。また、遺伝子多型が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響は健康成人における母集団薬物動態解析において検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 吸収

（1）*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* での細胞透過性は、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、高透過性化合物であるプロプラノロールの 13.5 との比較において、Lu AA21004 は中程度又は高い膜透過性を有すると考えられた。

（2）P-gp 基質

：**添付資料番号 4.2.2.2-7（評価）**

MDR1-MDCK 細胞及び MDCK 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-MDCK の Papp 比/MDCK 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。

（3）P-gp 阻害

：**添付資料番号 4.2.2.2-7、4.2.2.2-8（評価）**

Lu AA21004 の P-gp 阻害作用について、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。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）の影響を検討した。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）の影響を検討し、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 と算出した。一方、Lu AA34443 は P-gp 輸送活性に対して阻害作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.2 分布

（1）*In vitro* での血漿たん白結合

：**添付資料番号 4.2.2.3-3、4.2.2.3-4（評価）**

[^{14}C]Lu AA21004 を *in vitro* でヒトの血漿、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、平衡透析法によりたん白結合率を評価した。

ヒトの血漿における[^{14}C]Lu AA21004 の *in vitro* たん白結合率は 98.2%～99.3%であり、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。なお、各添加濃度のたん白結合率については 2.6.4.4 に記載した。

Lu AA34443 を *in vitro* でヒトの血漿、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、たん白結合率を評価した。

ヒトの血漿における Lu AA34443 の *in vitro* たん白結合率は 70.8～76.6%であり、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。

（2）*Ex vivo* での血漿たん白結合

：**添付資料番号 5.3.3.3-3、5.3.3.3-4、5.3.3.3-5、5.3.4.1-5（参考）**

健康成人、肝機能障害者及び腎機能障害者の投与前検体を用いて、*ex vivo* での[^{14}C]Lu AA21004 の血漿たん白結合率を平衡透析法により検討した。Lu AA21004 のたん白非結合率を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1　Lu AA21004 のたん白非結合率

試験	対象	平均値（%CV）
124	健康成人 (n=12)	1.68 (11.85)
114	健康成人 (n=16)	0.91 (19.23)及び 1.06 (14.82) [a]
	軽度肝機能障害者 (n=8)	1.00 (28.84)
	中等度肝機能障害者 (n=8)	0.90 (13.32)
401	健康成人 (n=6)	0.96 [b]
	高度肝機能障害者 (n=6)	0.88 [b]
112	健康成人 (n=32)	1.02, 1.10 (13.02, 22.09) [c]
	軽度腎機能障害者 (n=8)	1.02 (27.81)
	中等度腎機能障害者 (n=8)	1.04 (15.07)
	高度腎機能障害者 (n=8)	0.99 (19.70)
	末期腎不全者 (n=8)	0.88 (19.31)

a. 軽度及び中等度の肝機能障害者と背景をマッチングさせたそれぞれの健康成人群の平均値（%CV）
b. 事後に計算した（たん白非結合率=100-たん白結合率の平均値）
c. 軽度、中等度及び高度の腎機能障害者並びに末期腎不全者と背景をマッチングさせたそれぞれの健康成人群の平均値及び%CV の範囲

124 試験：総括報告書 Table 15.2.1.4（5.3.4.1-5）から引用
114 試験：総括報告書改訂版 1 Table 15.2.6.1（5.3.3.3-3）から引用
401 試験：総括報告書 Table 15.2.6.1（5.3.3.3-4）から引用
112 試験：総括報告書 Table 15.2.1.2（5.3.3.3-5）から引用

健康成人における Lu AA21004 のたん白非結合率は 0.91%～1.68%であった。また、軽度、中等度及び高度の肝機能障害者、軽度、中等度及び高度の腎機能障害者並びに ESRD と健康成人との間に明らかな違いは認められなかった。

（3）血球移行率

：添付資料番号 4.2.2.3-6（評価）

[^{14}C]Lu AA21004 を *in vitro* でヒトの血液に添加し、[^{14}C]Lu AA21004 の血球移行率を評価した（10、100、1000 ng/mL）。Lu AA21004 の血球移行率は、濃度に依存せず 65.4%～68.4%であり、ヘマトクリット値よりも高い数値であった。

2.7.2.2.1.3 代謝

Lu AA21004 の推定代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示す。

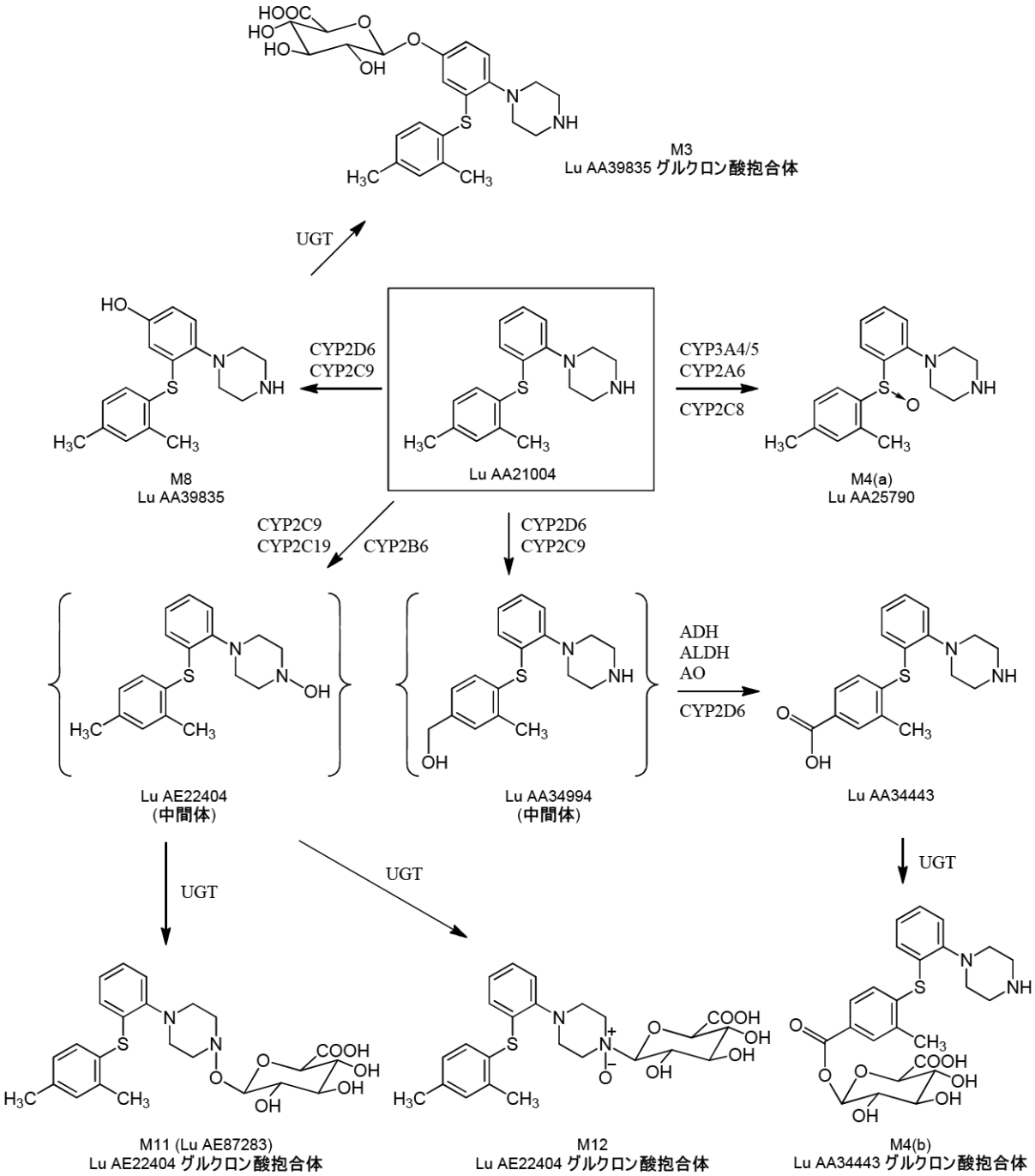


図 2.7.2.2-1　Lu AA21004 の推定代謝経路

（1）肝ミクロソーム及び肝細胞による代謝

：添付資料番号 4.2.2.4-12（評価）、4.2.2.4-13（参考）

[^{14}C]Lu AA21004 をヒト肝ミクロソームで代謝させたとき、主代謝物として Lu AA34994 が認められ、ヒト肝細胞で代謝させると主代謝物として Lu AA34443 が認められた。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

（2）代謝酵素の同定

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

Lu AA21004 の消失量、Lu AA34994 の生成量及び Lu AA39835 の生成量は CYP2D6 活性、Lu AA25790 の生成量は CYP3A4/5 活性、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 が認められたほか、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、Lu AA39835 生成は CYP2C9 及び CYP2C19 発現ミクロソーム、Lu AA25790 生成は CYP2A6、CYP2C19 及び CYP3A4 発現ミクロソーム、Lu AE22404 生成は CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 発現ミクロソームにより認められた。

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、Lu AA34994 及び Lu AA39835 の生成には CYP2D6 及び一部 CYP2C9、Lu AA25790 の生成には CYP3A4/5 及び CYP2A6 並びに一部 CYP2C8、Lu AE22404 の生成には CYP2C9 及び CYP2C19 並びに一部 CYP2B6 が関与することが示された。

Lu AA34994 から Lu AA34443 の生成は、アルデヒド酸化酵素がわずかに寄与したものの、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。

（3）CYP 阻害

：添付資料番号 4.2.2.4-18（評価）、4.2.2.4-19（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 阻害作用を検討した。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の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 活性を阻害し（Ki<1 μmol/L）、Lu AA21004 及び Lu AA39835 は CYP2C9 活性を阻害した（それぞれ Ki≈15-30 μmol/L 及び Ki≈8 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。

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 であったが、臨床用量における Lu AA21004 及びその代謝物の血漿中濃度より著

しく高かった。なお、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）が、この代謝物はヒト血漿中には認められていない。

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。

（4）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培養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 量を測定した。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、すべての試験濃度において 7%未満と低かった。

2.7.2.2.1.4 相互作用

（1）BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用

：添付資料番号 4.2.2.2-8（評価）

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。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 と算出した。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 と算出した。しかしながら、これら IC_{50} 値は臨床使用において予想される C_{max} に比べ十分高く、*in vivo* において他剤に影響を与えることはないと考えられた。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。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態の検討

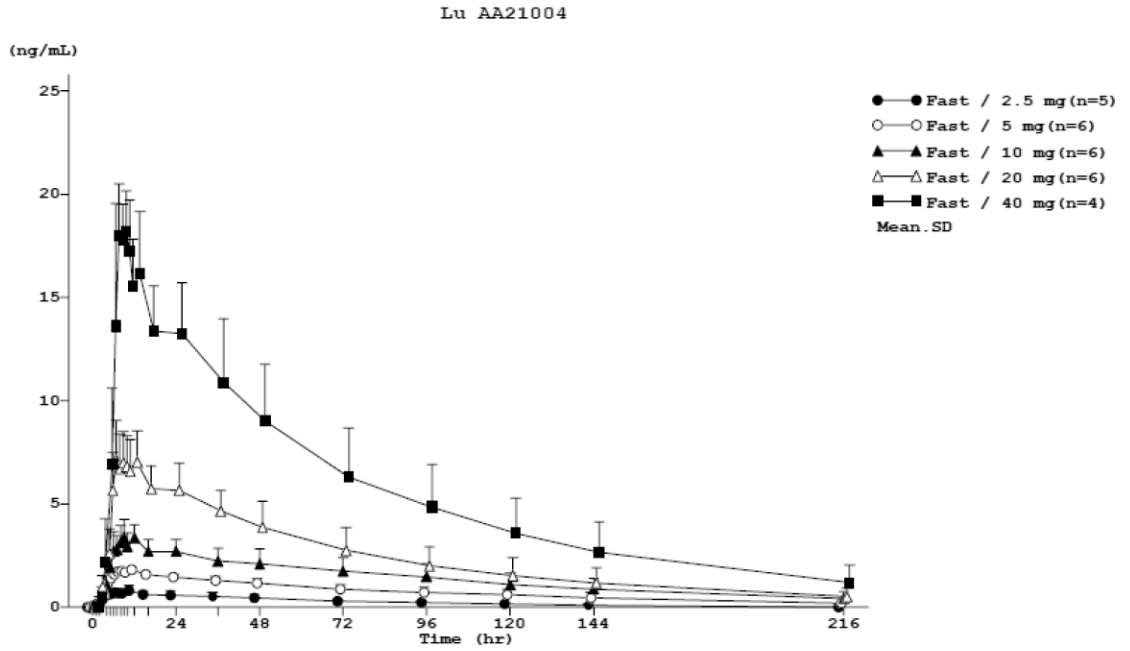
（1）単回及び反復投与時の薬物動態（CPH-001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

日本人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 を単回又は反復投与し、安全性及び薬物動態を検討した。Part A では Lu AA21004 を 2.5、5、10、20 又は 40 mg の用量で男性に空腹時単回投与した。また、2.5 mg の用量では空腹時単回投与後に 14 日間以上の休薬期間を置いた後、食後単回投与を行い、食事が薬物動態に与える影響を探索的に検討した。Part B では Lu AA21004 を男性には 5、10 及び 20 mg/日、女性には 5 及び 10 mg/日の用量で 12 日間反復投与した。薬物動態評価用の採血は、Part A では投与 216 時間後まで、Part B では最終投与 192 時間後まで実施した。採尿は、Part A では投与 48 時間後まで、Part B では最終投与 120 時間後まで実施した。

Lu AA21004 2.5～40 mg を単回投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。なお、食事が薬物動態に及ぼす影響については 2.7.1.2 に記載した。

Lu AA21004 を 2.5～40 mg の用量で男性に単回投与したとき、t_{max} の中央値は 6～12 時間であり、吸収は比較的緩やかであった。用量比例性の検討では、Lu AA21004 の AUC_{∞}及び C_{max} は概ね用量に比例して増加した。$t_{1/2z}$ の平均値は 48.9～69.4 時間、CL/F の平均値は 29.6～50.0 L/h であり、用量に相関した変化はみられなかった。V_z/F の平均値は 2609～3414 L であった。



総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-2　単回投与時の Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値+SD）（CPH-001 試験）

表 2.7.2.2-2　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-001 試験）

	平均値（SD）					
パラメータ（単位）	2.5 mg 空腹時 (n=5)	2.5 mg 食後 (n=6)	5 mg 空腹時 (n=6)	10 mg 空腹時 (n=6)	20 mg 空腹時 (n=6)	40 mg 空腹時 (n=4)
C_{max} (ng/mL)	0.84 (0.26)	0.72 (0.16)	1.87 (0.09)	3.52 (0.77)	7.68 (1.70)	19.43 (2.39)
t_{max} (h) [a]	12.0 (6, 12)	10.5 (6, 12)	10.5 (7, 12)	10.5 (6, 12)	9.0 (6, 12)	6.0 (5, 8)
AUC_{last} (h*ng/mL)	47.08 (18.04)	46.25 (12.25)	157.1 (48.10)	298.6 (116.36)	511.7 (181.92)	1200 (380.00)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	56.54 (20.75)	54.98 (14.08)	188.1 (68.32)	348.1 (153.52)	560.2 (228.39)	1308 (475.47)
$t_{1/2z}$ (h)	48.92 (7.22)	49.58 (6.26)	69.44 (20.83)	66.04 (20.03)	55.10 (16.00)	56.55 (13.00)
CL/F (L/h)	50.03 (20.01)	48.39 (13.78)	29.62 (10.33)	35.23 (19.17)	41.39 (17.55)	33.97 (13.08)
V_z/F (L)	3412 (1030.7)	3414 (875.94)	2738 (415.47)	2935 (606.57)	2987 (523.73)	2609 (482.19)

a. 中央値（最小, 最大）

総括報告書 Table 11.a（5.3.3.1-1）から引用

Lu AA21004 5～20 mg/日を反復投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。

Lu AA21004 を 5～20 mg/日の用量で男性及び女性に反復投与したとき、血漿中 Lu AA21004 濃度は投与回数に伴って上昇した。男性に 5 mg/日及び 20 mg/日並びに女性に 10 mg/日の用量で反復投与したとき、Lu AA21004 の血漿中濃度は Day 12 までにほぼ定常状態に達し、Day 12 における $AUC_{24,ss}$ は Day 1 に比べ 3.9～5.3 倍であった。男性に 10 mg/日及び女性に 5 mg/日の用量で反復投与したとき、Day 12 においてもトラフ値の上昇がみられた。このとき、Day 12 における $AUC_{24,ss}$ は Day 1 に比べ 6.0～6.2 倍上昇した。

反復投与したときの Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} は、男性に 5 mg/日及び 10 mg/日の用量で投与したときの比較では概ね用量比と同程度の増加がみられたが、男性に 10 mg/日及び 20 mg/日並びに女性に 5 mg/日及び 10 mg/日の用量で投与したときの比較では用量比を下回る増加であった。男性に 5 mg/日及び 10 mg/日並びに女性に 5 mg/日の用量で投与したときの CL/F_{ss} の平均値は 20.2～33.1 L/h であったが、男性に 20 mg/日及び女性に 10 mg/日の用量で投与したときの CL/F_{ss} は 51.5～69.9 L/h であった。

Lu AA21004 を反復投与したとき、投与 120 時間後までの累積尿中排泄率（Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の合計）は 17%～20%であった。尿中には主として Lu AA34443 が排泄され、Lu AA21004 及び Lu AA39835 の累積尿中排泄率は用量の 0.1%未満であった。

表 2.7.2.2-3　反復投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-001 試験）

		平均値（SD）				
		男性			女性	
	パラメータ（単位）	5 mg (n=6)	10 mg (n=6)	20 mg (n=6)	5 mg (n=5)	10 mg (n=6)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	1.81 (0.24)	4.28 (1.31)	6.54 (1.49)	2.72 (0.42)	3.41 (1.40)
	t_{max} (h) [a]	12.0 (7, 16)	12.0 (8, 24)	8.5 (7, 12)	12.0 (7, 12)	11.0 (5, 24)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	31.58 (4.99)	70.99 (19.89)	109.8 (22.97)	47.05 (6.58)	53.30 (22.89)
Day 12	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	8.01 (2.57)	21.15 (4.05)	21.38 (7.73)	13.54 (4.36)	13.84 (7.72)
	$t_{max,ss}$ (h) [a]	8.0 (7, 12)	8.0 (6, 12)	8.0 (6, 10)	8.0 (1, 8)	8.0 (7, 8)
	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	162.9 (47.51)	431.7 (76.02)	432.6 (170.57)	284.5 (102.46)	294.8 (166.04)
	$t_{1/2z}$ (h)	58.00 (15.21)	65.06 (13.28)	56.76 (16.98)	79.83 (26.92)	58.04 (23.34)
	CL/F_{ss} (L/h)	33.14 (10.28)	23.80 (4.40)	51.47 (16.62)	20.17 (9.45)	69.92 (94.77)
	V_z/F_{ss} (L)	2597 (272.84)	2229 (579.85)	3962 (974.83)	2082 (362.03)	3674 (2083.6)
	$R_{ac(Cmax)}$	4.398 (1.1090)	5.074 (0.57176)	3.236 (0.68559)	4.988 (1.5044)	3.863 (1.4792)
	$R_{ac(AUC)}$	5.181 (1.3940)	6.247 (0.88450)	3.891 (1.0190)	6.001 (1.9739)	5.253 (2.1991)

a. 中央値（最小, 最大）
総括報告書 Table 11.i、Table 11.l（5.3.3.1-1）から引用

（2）反復投与時の薬物動態（速放錠と腸溶錠）（CPH-002 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

日本人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を反復投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。コホート F-1（女性）では Lu AA21004 を 10 mg/日の用量で 7 日間、次いで 20 mg/日の用量で 7 日間投与した。コホート M-1（男性）及び F-2（女性）では、Lu AA21004 を 20 mg/日の用量で 7 日間、次いで 30 mg/日の用量で 7 日間投与した。薬物動態評価用の採血は Day 14 の最終投与 120 時間後まで実施した。

Lu AA21004 の速放錠及び腸溶錠を反復投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。