

目次

略号一覧表	4
2.6.4 薬物動態試験の概要文	6
2.6.4.1 まとめ	6
2.6.4.1.1 分析法	7
2.6.4.1.2 吸収	7
2.6.4.1.3 分布	8
2.6.4.1.4 代謝	8
2.6.4.1.5 排泄	9
2.6.4.1.6 薬物動態学的相互作用	9
2.6.4.2 分析法（被験物質及びその定量法）	10
2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体）	10
2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取	10
2.6.4.2.3 分析法	10
2.6.4.3 吸収	12
2.6.4.3.1 ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度	12
2.6.4.3.2 総放射能の血漿中濃度推移及び吸収率	14
2.6.4.3.3 摂餌の影響	16
2.6.4.3.4 門脈吸収	16
2.6.4.3.5 胆汁中における ATL-962 の変換	16
2.6.4.3.6 線形性	17
2.6.4.3.7 反復投与後の ATL-962 由来成分の血漿中濃度推移	18
2.6.4.3.8 薬物動態の性差	18
2.6.4.4 分布	19
2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度	19
2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィー	23
2.6.4.4.3 メラニン親和性	26
2.6.4.4.4 血漿たん白質との結合	26
2.6.4.4.5 血球への分配	27
2.6.4.4.6 胎盤、胎児への移行	28
2.6.4.5 代謝	30
2.6.4.5.1 代謝経路	30
2.6.4.5.2 血漿中代謝物	30
2.6.4.5.3 尿、糞中代謝物	31
2.6.4.5.4 ATL-1143 の代謝に関与する CYP 分子種の検討	32
2.6.4.5.5 CYP 阻害	33
2.6.4.5.6 CYP 誘導	33
2.6.4.6 排泄	35
2.6.4.6.1 尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄	35

2.6.4.6.2	乳汁移行	36
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	37
2.6.4.7.1	血漿たん白を介した他剤との相互作用	37
2.6.4.7.2	P-gp 阻害	37
2.6.4.7.3	ATL-1143 及び ATL-1277 の OATP1B1 に対する阻害作用	38
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	40
2.6.4.9	考察及び結論	41
2.6.4.10	図表	42
2.6.4.11	参考文献一覧	43

表

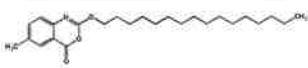
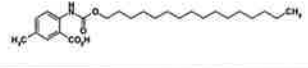
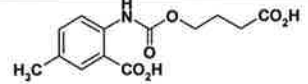
表 2.6.4.2.1-1	[¹⁴ C]ATL-962 の比放射能と放射化学的純度	10
表 2.6.4.2.3-1	試験で用いた非標識体定量法の定量範囲、真度及び精度	11
表 2.6.4.3.1-1	ATL-962 をラット及びイヌに単回経口投与したときの ATL-962 及び代謝物の薬物動態パラメータ	12
表 2.6.4.3.2-1	[¹⁴ C]ATL-962 をラット及びイヌに単回経口投与したときの 総放射能の薬物動態パラメータ	14
表 2.6.4.3.3-1	ATL-962 をイヌに単回経口投与したときの ATL-962 及び代謝物の 薬物動態パラメータに及ぼす影響	16
表 2.6.4.3.6-1	ATL-962 をラットに単回経口投与したときの ATL-962 及び代謝物の薬物動態パラメータ	17
表 2.6.4.3.6-2	ATL-962 をイヌに単回経口投与したときの ATL-962 及び代謝物の薬物動態パラメータ	18
表 2.6.4.4.1-1	[¹⁴ C]ATL-962 をラットに単回経口投与したときの総放射能の組織内濃度	19
表 2.6.4.4.1-2	[¹⁴ C]ATL-962 をラットに高用量単回経口投与したときの総放射能の組織内濃度	20
表 2.6.4.4.1-3	[¹⁴ C]ATL-962 をラットに高用量単回経口投与したときの代謝物の組織中組成	21
表 2.6.4.4.1-4	[¹⁴ C]ATL-962 を白色ラットに反復経口投与したときの総放射能の 組織内濃度	22
表 2.6.4.4.1-5	[¹⁴ C]ATL-962 を白色ラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与後の 組織からの総放射能の消失	23
表 2.6.4.4.3-1	[¹⁴ C]ATL-962 を白色及び有色ラットに経口投与したときの 眼球内総放射能濃度	26
表 2.6.4.4.4-1	[¹⁴ C]ATL-962 をラット、イヌに単回投与したときの 血漿たん白質結合 (in vivo)	27
表 2.6.4.4.4-2	ATL-1143 及び ATL-1277 のヒトにおける血漿たん白質との結合 (in vitro)	27
表 2.6.4.4.5-1	[¹⁴ C]ATL-962 をラット、イヌに単回投与したときの血球移行 (in vivo)	28

表 2.6.4.4.6-1	[¹⁴ C]ATL-962 を妊娠ラットに単回経口投与したときの胎盤通過	29
表 2.6.4.5.2-1	[¹⁴ C]ATL-962 を経口投与したラット及びイヌにおける 血漿中の代謝物組成	31
表 2.6.4.5.3-1	[¹⁴ C]ATL-962 を経口投与したラット及び イヌにおける尿及び糞中の代謝物組成.....	32
表 2.6.4.5.5-1	ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 のヒト CYP 活性に対する阻害作用.....	33
表 2.6.4.5.6-1	ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 のヒト CYP3A 活性誘導作用.....	34
表 2.6.4.6.1-1	[¹⁴ C]ATL-962 をラット、イヌに単回経口又は十二指腸内投与したときの総放射能の尿、糞及び胆汁中への排泄.....	35
表 2.6.4.6.2-1	[¹⁴ C]ATL-962 をラットに単回経口投与したときの乳汁移行	36
表 2.6.4.7.2-1	Caco-2 細胞の[³ H]ジゴキシン輸送に及ぼす ATL-962、ATL-1143、ATL-1277 及びキニジンの阻害効果	38

図

図 2.6.4.2.1-1	[¹⁴ C]ATL-962 の構造式.....	10
図 2.6.4.3.1-1	ATL-962 をラット (A) 及びイヌ (B) に単回経口投与時の ATL-962 及び代謝物の血漿中濃度推移	13
図 2.6.4.3.2-1	[¹⁴ C]ATL-962 をラット (A) 及びイヌ (B) に単回経口投与したときの 血漿中総放射能濃度推移	15
図 2.6.4.4.2-1	[¹⁴ C]ATL-962 を単回経口投与したときのラットの 全身オートラジオグラム	24
図 2.6.4.4.2-2	[¹⁴ C]ATL-962 を単回経口投与したときのラットの 全身オートラジオグラム	25
図 2.6.4.5.1-1	ATL-962 の推定代謝経路.....	30

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
ATL-962	cetilistat, セチリスタット： 国内一般的名称		原 薬
ATL-1143	—		代謝物
ATL-1277	—		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ALP	Alkaline Phosphatase [アルカリホスファターゼ]
AUC	Area under the plasma concentration - time curve [血漿中濃度-時間曲線下面積]
BA	Bioavailability [バイオアベイラビリティ]
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来の細胞株
Cmax	Maximum plasma drug concentration [最高血漿中濃度]
CMC	Carboxymethylcellulose [カルボキシメチルセルロース]
CYP	Cytochrome P450 [チトクローム P450]
ED50	50% effective dose [50%有効量]
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay [酵素免疫測定法]
GOT (AST)	Glutamic Oxaloacetic Transaminase [グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ] (Aspartate transaminase [アスパラギン酸トランスアミナーゼ])
GPT (ALT)	Glutamic Pyruvic Transaminase [グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ] (Alanine transaminase [アラニントランスアミナーゼ])
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
IC50	Half maximal (50%) inhibitory concentration [50%阻害濃度]
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸]
Papp	Apparent permeability coefficients [透過係数]
P-gp	P-glycoprotein [P-糖たん白質]
T1/2	Half - life [半減期]
Tmax	Time to reach Cmax [最高血漿中濃度到達時間]

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ATL-962 の薬物動態試験成績の要約を以下に示す。

項 目		成 績		備 考
		ラット	イヌ	
吸 収	血漿中濃度：単回			
	Tmax (h)	NC	3.0	・ 非標識体の結果
	Cmax (ng/mL)	NC	0.4	・ 投与量：4 mg/kg、非絶食
	T1/2 (h)	NC	NC	・ BA：ATL-962 としてほとんど吸収されなかった。
	AUC(0-168) (ng·h/mL)	NC	2.4	・ 高用量 (150 mg/kg) においても血漿中に ATL-962 はほとんど検出されなかった。
	BA (%)	0	NC	
分 布	組織内濃度：単回	血漿>血液>肺>胃壁>腸壁>心臓≡肝臓≡下垂体>腎臓>副腎>精巣>甲状腺≡褐色脂肪>顎下腺≡皮膚>骨髓≡脾臓>ハーダー腺≡舌下腺>脾臓≡前立腺>胸腺>白色脂肪≡骨格筋>大腿骨>眼球>脊髄≡脳	検討せず	・ 投与後 10 時間 (血漿中総放射能濃度のピーク時点) の結果 ・ 残留性：なし ・ メラニン親和性：なし ・ 放射能の胎児への移行性：あり
	血漿たん白結合 (%)	≥99.3	≥99.6	・ 4 mg/kg 経口投与時の血漿 (<i>in vivo</i> 、超遠心法、総放射能結合率) ・ ヒト血漿 (<i>in vitro</i> 、超遠心法)：ATL-1143 及び ATL-1277 は、いずれも 99.9%以上
	血球移行 (%)	0.0 ~ 3.8	0.2 ~ 6.2	・ 4 mg/kg 経口投与時の血液 (<i>in vivo</i> 、総放射能の血球移行率)
代 謝	血漿中組成 (%)	[0-96 時間]	[0-144 時間]	
	ATL-962	0.0	0.0	・ 経口投与 (4 mg/kg)
	ATL-1143	8.3	10.4	・ ATL-1143 の酸化代謝：複数の CYP と CYP 以外の代謝酵素が寄与
排 泄	ATL-1277	60.6	74.7	
	その他	31.1	14.9	
	<i>In vitro</i> CYP 阻害・誘導	・ 検討化合物と濃度：ATL-962 濃度≤0.03 μmol/L、ATL-1143 濃度≤3 μmol/L、ATL-1277 濃度≤30 μmol/L ・ ヒト CYP 阻害：ATL-1143 は、CYP2C9 のみに弱い阻害作用 (3 μmol/L で 23.6% の阻害率)、ATL-962 及び ATL-1277 は阻害作用なし ・ ヒト CYP3A 誘導：いずれの化合物も誘導作用なし		
薬 物 動 態 学 的 相 互 作 用	排泄率 (% of dose)	[0-120 時間]	[0-168 時間]	・ 総放射能
	尿	12.5 ± 3.8	23.2 ± 4.1	・ ラット、イヌ尿に ATL-962 は検出されず
	糞	84.3 ± 3.3	71.4 ± 4.2	・ 一部は乳汁へ移行
薬物動態学的相互作用		・ 血漿たん白を介した他剤との相互作用：相互作用なし ・ ヒト P-gp 阻害：阻害作用なし ・ ヒト Organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) 阻害：阻害作用なし		

NC：計算せず。

平均値±標準偏差 (ラット；n=3、イヌ；n=4)。

ATL-962 の経口投与後の薬物動態学的評価を、 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 及び非標識の ATL-962 を用いたラット及びイヌで実施した。また、ヒト由来の生体試料を用いて、*in vitro* 試験を実施した。ラット及びイヌは毒性試験及び薬理試験で使用した動物種である。なお、非臨床薬物動態試験ではいずれの動物種でも雄性の動物を用いた。以下の非臨床薬物動態試験における投与形態は、毒性試験及び薬理試験で使用したものと同一又は類似したものである。

2.6.4.1.1 分析法

$[^{14}\text{C}]$ ATL-962 をラット及びイヌに投与した後、血液、組織、排泄物、乳汁及び胎児組織等を採取した。血漿は血液から遠心分離法によって分離した。これらの試料中に含まれる総放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。ラット及びイヌ生体試料中の ATL-962 と代謝物は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて定量した。非標識の ATL-962 をラット及びイヌに投与したときの血漿中 ATL-962 と代謝物は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用いて定量した。代謝物の構造は液体クロマトグラフィーイオントラップ質量分析計を用いて同定した。

In vitro 試験反応液中の ATL-1143 及び代謝物は、HPLC-紫外吸光度検出器を用いて測定した。

2.6.4.1.2 吸収

ATL-962（4 mg/kg、以下、投与量は特に断らない限り 4 mg/kg とする）をラットに経口投与したときの、ATL-962 の血漿中濃度は定量下限未満であった。また、イヌにおける経口投与後の ATL-962 の C_{max} は 0.4 ng/mL であり、いずれの動物種においても ATL-962 の血漿中曝露量は非常に少なかった。一方、代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 はいずれの動物種の血漿中でも認められた。空腸ループ形成ラットに $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を投与した際に、門脈中に ATL-962 は検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 のみ検出されたことから、ATL-962 自体は体内にほとんど吸収されないことが明らかとなった。また、ATL-962 は胆汁に接触すると速やかに ATL-1143 へ加水分解された。以上の結果から、経口投与された ATL-962 の一部は消化管管腔内で胆汁の存在下で速やかに ATL-1143 へ加水分解され、一部はさらに ATL-1277 へ代謝された後、全身循環に至ると考えられた。

イヌを用いた吸収に対する摂餌の影響の検討では、ATL-962 の血漿中濃度は絶食及び飽食のいずれの条件においても低かったが、ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度は摂餌による影響を受け、飽食下において増加傾向が認められた。また、 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を投与したときの胆管ろう形成ラットの ATL-962 由来成分の吸収は無処置ラットに比べて低下していたことから、摂餌条件等の消化管管腔内の胆汁量を変化させる要因が ATL-1143 及び ATL-1277 の吸収に影響を与えると考えられた。

ATL-962 を投与量を変化させてラット及びイヌに経口投与しても、試験を実施した投与量範囲（4～150 mg/kg）では血漿中に ATL-962 はほとんど検出されなかった。

2.6.4.1.3 分布

[¹⁴C]ATL-962 をラットに経口投与すると、多くの組織において総放射能濃度は投与後 10 時間でピークとなった。この時点における総放射能濃度は血漿で最も高く、次いで血液、肺、胃壁、腸壁、心臓、肝臓、下垂体、腎臓、副腎、精巣、甲状腺、褐色脂肪、顎下腺、皮膚、骨髓、脾臓、ハーダー腺、舌下腺、脾臓、前立腺、胸腺、白色脂肪、骨格筋、大腿骨、眼球、脊髄の順であり、脳で最も低かった。各組織内の総放射能濃度は投与後 168 時間には低い値となり、336 時間では多くの組織で定量下限未満となった。同様の結果が [¹⁴C]ATL-962 をラットに経口投与した後の全身オートラジオグラフィーからも確認された。 [¹⁴C]ATL-962 を 2000 mg/kg の用量でラットに経口投与すると、血漿及び腸間膜リンパ節中の総放射能濃度は小腸壁と同程度であり、その推移も類似していた。肺、肝臓、腎臓における総放射能濃度については血漿中のそれよりも低かった。また、代謝物 ATL-1143 濃度は腸間膜リンパ節及び小腸壁、次いで血漿において高く、これら以外の組織では血漿中濃度よりも低かった。一方、血漿中主要代謝物である ATL-1277 濃度は血漿で最も高く、腸間膜リンパ節を含む組織ではいずれも血漿中濃度よりも低かった。 [¹⁴C]ATL-962 をラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与すると、総放射能の組織内濃度は徐々に上昇したが、投与 14 日で多くの組織の総放射能濃度はほぼ定常状態となった。反復投与終了後、組織内の総放射能濃度は速やかに低下した。ATL-962 及び ATL-962 由来成分はメラニン含有組織に対し親和性がないと考えられた。

ラット及びイヌに [¹⁴C]ATL-962 を経口投与したときの、総放射能の血漿たん白結合率はいずれも高く、投与後 1 から 48 時間までのラット及びイヌにおける血漿たん白結合率はそれぞれ 99.3%以上及び 99.6%以上であった。また、*in vitro* 試験の結果から血漿中の主成分である ATL-1143 及び ATL-1277 のヒト血漿たん白結合率は、いずれも 99.9%以上であり、ATL-1143 及び ATL-1277 はヒト血漿中でいずれも高いたん白結合率を示すことが明らかとなった。また、ラット及びイヌに [¹⁴C]ATL-962 を経口投与した際の ATL-962 由来成分はほとんど血球に移行しないことが明らかとなった。

妊娠 18 日目のラットに [¹⁴C]ATL-962 を経口投与すると、胎児血漿中の総放射能濃度が母体血漿中総放射能濃度と同程度まで上昇したことから、ATL-962 由来成分は胎盤を介し胎児へ移行すると考えられた。また、胎児血漿中の主成分は ATL-1277 であった。

2.6.4.1.4 代謝

経口投与された ATL-962 の一部はラット及びイヌの消化管管腔で胆汁の存在下で速やかに ATL-1143 へ加水分解された後に吸収され、アルキル側鎖が β 酸化を受け、ATL-1277 に代謝されると推定された。ラット及びイヌに [¹⁴C]ATL-962 を経口投与したときの血漿中総放射能に占める ATL-1143 及び ATL-1277 の割合は、それぞれ 8.3%及び 60.6% (ラット AUC(0-96) 比)、10.4%及び 74.7% (イヌ AUC(0-144)比) であり、ATL-1143 及び ATL-1277 がラット及びイヌ血漿中の主成分であった。

ラット尿中における投与量に対する ATL-1277 の割合 (括弧内は総放射能に対する割合) は 8.3 (76.9) %であり、ATL-962 及び ATL-1143 は定量下限未満であった。ラット糞中の ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 の割合はそれぞれ 35.9 (43.0) %、43.1 (51.6) %及び 1.5 (1.8) %であった。イヌ尿中の ATL-1277 の割合は 16.1 (79.3) %であり、ラット同様、ATL-962 及び ATL-1143 は定量下限未満であった。イヌ糞中の ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 の

割合はそれぞれ 14.6 (21.5) %、43.1 (63.6) %及び 5.1 (7.5) %であった。これらのことから、経口投与された ATL-962 は、一部が ATL-1277 として尿中に排泄されるが、多くは未吸収の ATL-962 と共に ATL-1143 として糞中に排泄されることが考えられた。

消化管管腔で生成し、体内に吸収される主成分と考えられる ATL-1143 を *in vitro* でヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現ミクロソームで代謝させたところ、ATL-1143 は、複数の CYP 分子種と CYP 以外の代謝酵素によって酸化代謝を受けることが示唆された。

各種ヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する ATL-962 (0.003、0.01 及び 0.03 $\mu\text{mol/L}$) 及び主代謝物である ATL-1143 (0.3、1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$)、ATL-1277 (3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を調べた。その結果、ATL-1143 が 3 $\mu\text{mol/L}$ で CYP2C9 に対して弱い阻害作用 (23.6% 阻害) を示したものの、その他の CYP に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。さらに、ATL-962、ATL-1277 は調べた全ての CYP に対してほとんど阻害作用を示さなかった。したがって、ATL-962 投与によって、併用薬の CYP による代謝が阻害される可能性は低いと考えられた。

ヒト初代肝細胞を用いて、ATL-962 (0.003、0.01 及び 0.03 $\mu\text{mol/L}$)、ATL-1143 (0.3、1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$)、ATL-1277 (3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) の CYP3A 誘導作用を調べた結果、いずれの化合物も CYP3A 誘導作用を示さなかった。したがって、ATL-962 投与によって併用薬の CYP3A による代謝が亢進する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.1.5 排泄

[^{14}C]ATL-962 をラットに経口投与すると、総放射能は、120 時間までに排泄が終了し、尿、糞への排泄率はそれぞれ 12.5% 及び 84.3% であった。イヌにおいては投与後 168 時間までに、投与放射能の 23.2% が尿中に、71.4% が糞中に排泄された。したがって、いずれの動物種においても [^{14}C]ATL-962 を経口投与した後に、総放射能は定量的に排泄され、主排泄経路は糞中であることが明らかとなった。

[^{14}C]ATL-962 を授乳ラットに経口投与すると、ATL-962 由来成分の一部は乳汁へ移行すると考えられた。また、乳汁中の主成分は ATL-1277 であった。

2.6.4.1.6 薬物動態学的相互作用

ヒト血漿たん白との *in vitro* での結合において、ジアゼパム及びアスピリンの血漿中非結合型濃度はいずれも最大 1.1 倍増加したが、ワルファリン、イブプロフェン、フェニトイン、プロプラノロール、ジゴキシン、ピオグリタゾン、カンデサルタン及びプラバスタチンの血漿中非結合型濃度はほとんど変化しなかった。したがって、ATL-962 投与によって、血漿たん白質への薬物の競合結合を介した薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

Caco-2 細胞を用いた検討において ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 は P-gp に対する阻害作用を示さなかった。また、ヒト遊離肝細胞を用いた検討において ATL-1143 及び ATL-1277 は OATP1B1 に対する阻害作用を示さなかった。したがって、ATL-962 投与によって併用薬の P-gp 及び OATP1B1 を介した薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2 分析法（被験物質及びその定量法）

2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体）

[¹⁴C]ATL-962 は [REDACTED] で合成した。[¹⁴C]ATL-962 の構造式並びに合成時及び精製時の比放射能と放射化学的純度は下記のとおりである（図 2.6.4.2.1-1、表 2.6.4.2.1-1）。

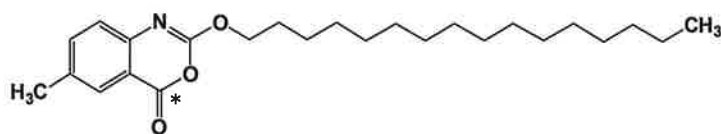


図 2.6.4.2.1-1 [¹⁴C]ATL-962 の構造式

*¹⁴C の標識位置

表 2.6.4.2.1-1 [¹⁴C]ATL-962 の比放射能と放射化学的純度

ロット番号	比放射能	放射化学的純度 (%)
[REDACTED]	2.03 MBq/mg	95.0 ~ 97.8
[REDACTED]	1.85 MBq/mg	97.5
[REDACTED]	714 KBq/mg	97.7

2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取

[¹⁴C]ATL-962 をラット及びイヌに投与した後、血液、組織、排泄物を採取し、血液から血漿を分離した。投与量は特に断らない限り 4 mg/kg とし、0.4% (w/v) ラウリル硫酸ナトリウム/5% (w/v) ヒプロメロースに懸濁して非絶食のラット及びイヌに経口投与した。被験物質を投与した後、ラットの尾静脈及びイヌの橈側皮静脈から血液を経時的採血、又はラットの腹大動脈から全採血し、血漿を分離した。尿及び糞の分別採取は代謝ケージを用いて行った。ラット呼気中の放射性二酸化炭素は、2-アミノエタノール-2-メトキシエタノール混液（1：2、容量比）に吸収させて捕集した。ラットの胆汁は総胆管にカニューレを挿入して採取した。ATL-962 の非標識体を用いたラット、イヌの経口投与試験においても、[¹⁴C]ATL-962 を用いた試験時と同様に、経口投与では 0.4% (w/v) ラウリル硫酸ナトリウム/5% (w/v) ヒプロメロースに ATL-962 を懸濁して試験を実施した。なお、2000 mg/kg の用量でラットに経口投与したときの組織内濃度推移の検討時には、0.1% w/v ラウリル硫酸ナトリウム添加 3.75% w/v ヒプロメロースを用いて懸濁した。また、非標識体を用いた試験におけるラット、イヌの試料には、[¹⁴C]ATL-962 を用いた試験時と同様の処置を施した。

2.6.4.2.3 分析法

(1) 標識体

[¹⁴C]ATL-962 を投与したラット及びイヌの生体試料中に含まれる総放射能は LSC で測定した。[¹⁴C]ATL-962 を用いた際の生体試料中の総放射能及び代謝物の濃度は全て ATL-962 換算値として記した。ラット及びイヌにおける生体試料中の ATL-962 及び代謝物は、HPLC-オンラインフローシンチレーションアナライザーにより定量した。また、代謝物の同定に

は液体クロマトグラフィーイオントラップ質量分析計を用いた。*In vitro* 試験反応液中の ATL-1143 及び代謝物は、HPLC-紫外吸光度検出器を用いて測定した。

(2) 非標識体

添付資料番号：4.2.2.1-1（評価）、4.2.2.1-2（評価）

ATL-962 を投与したラット及びイヌ血漿中の ATL-962 及び代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）は、LC-MS/MS を用いて定量した。

本定量法の定量範囲、真度及び精度を表 2.6.4.2.3-1 に示す。ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 はラット及びイヌの血漿中において-70°C で 45 日間安定であった。

表 2.6.4.2.3-1 試験で用いた非標識体定量法の定量範囲、真度及び精度

試料	測定対象	定量範囲	日内	
			真度	精度
ラット血漿	ATL-962	0.2 ～ 200 ng/mL	-2.8% ～ 10.0%	1.8% ～ 9.7%
	ATL-1143	10 ～ 10000 ng/mL	-6.8% ～ 3.0%	4.1% ～ 5.8%
	ATL-1277	10 ～ 10000 ng/mL	-10.0% ～ -1.3%	1.4% ～ 7.6%
イヌ血漿	ATL-962	0.2 ～ 200 ng/mL	-10.0% ～ -1.8%	4.6% ～ 12.0%
	ATL-1143	10 ～ 10000 ng/mL	-10.5% ～ 1.5%	1.4% ～ 11.1%
	ATL-1277	10 ～ 10000 ng/mL	-5.7% ～ 2.0%	2.6% ～ 5.1%

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度

添付資料番号：4.2.2.2-1（評価）、4.2.2.2-2（評価）

ATL-962 をラットに経口投与した時の ATL-962 の血漿中濃度は定量下限未満であった。また、イヌにおける経口投与後の ATL-962 の Cmax は 0.4 ng/mL であり、いずれの動物種においても ATL-962 の血漿中曝露量は非常に少なかった。一方、代謝物 ATL-1143 及び ATL-1277（2.6.4.5 参照）は血漿中で認められた。ラット血漿中における ATL-1143 の Tmax、Cmax、T1/2 及び AUC(0-168)はそれぞれ 4.0 時間、495.0 ng/mL、4.4 時間及び 4890.1 ng·h/mL であり、ATL-1277 の Tmax、Cmax、T1/2 及び AUC(0-168)はそれぞれ 8.0 時間、736.3 ng/mL、32.9 時間及び 36025.4 ng·h/mL であった（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-1A）。イヌ血漿中における ATL-1143 の Tmax、Cmax、T1/2 及び AUC(0-168)はそれぞれ 2.0 時間、2412.2 ng/mL、7.3 時間及び 34564.8 ng·h/mL であり、ATL-1277 の Tmax、Cmax、T1/2 及び AUC(0-168)はそれぞれ 30.0 時間、3423.6 ng/mL、48.5 時間及び 302416.6 ng·h/mL であった（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-1B）。

表 2.6.4.3.1-1 ATL-962 をラット及びイヌに単回経口投与したときの
ATL-962 及び代謝物の薬物動態パラメータ

動 物	化合物	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	AUC(0-168) (ng·h/mL)
ラット	ATL-962	NC	NC	NC	NC
	ATL-1143	4.0 ± 0.0	495.0 ± 160.3	4.4 ± 0.5	4890.1 ± 1774.9
	ATL-1277	8.0 ± 0.0	736.3 ± 152.2	32.9 ± 2.8	36025.4 ± 9659.7
イヌ	ATL-962	3.0 ± 3.4	0.4 ± 0.1	NC	2.4 ± 1.7
	ATL-1143	2.0 ± 0.0	2412.2 ± 546.6	7.3 ± 4.0	34564.8 ± 8569.0
	ATL-1277	30.0 ± 12.0	3423.6 ± 140.0	48.5 ± 15.9	302416.6 ± 64481.5

投与量、4 mg/kg。平均値±標準偏差（ラット；n=3、イヌ；n=4）。NC、計算せず。

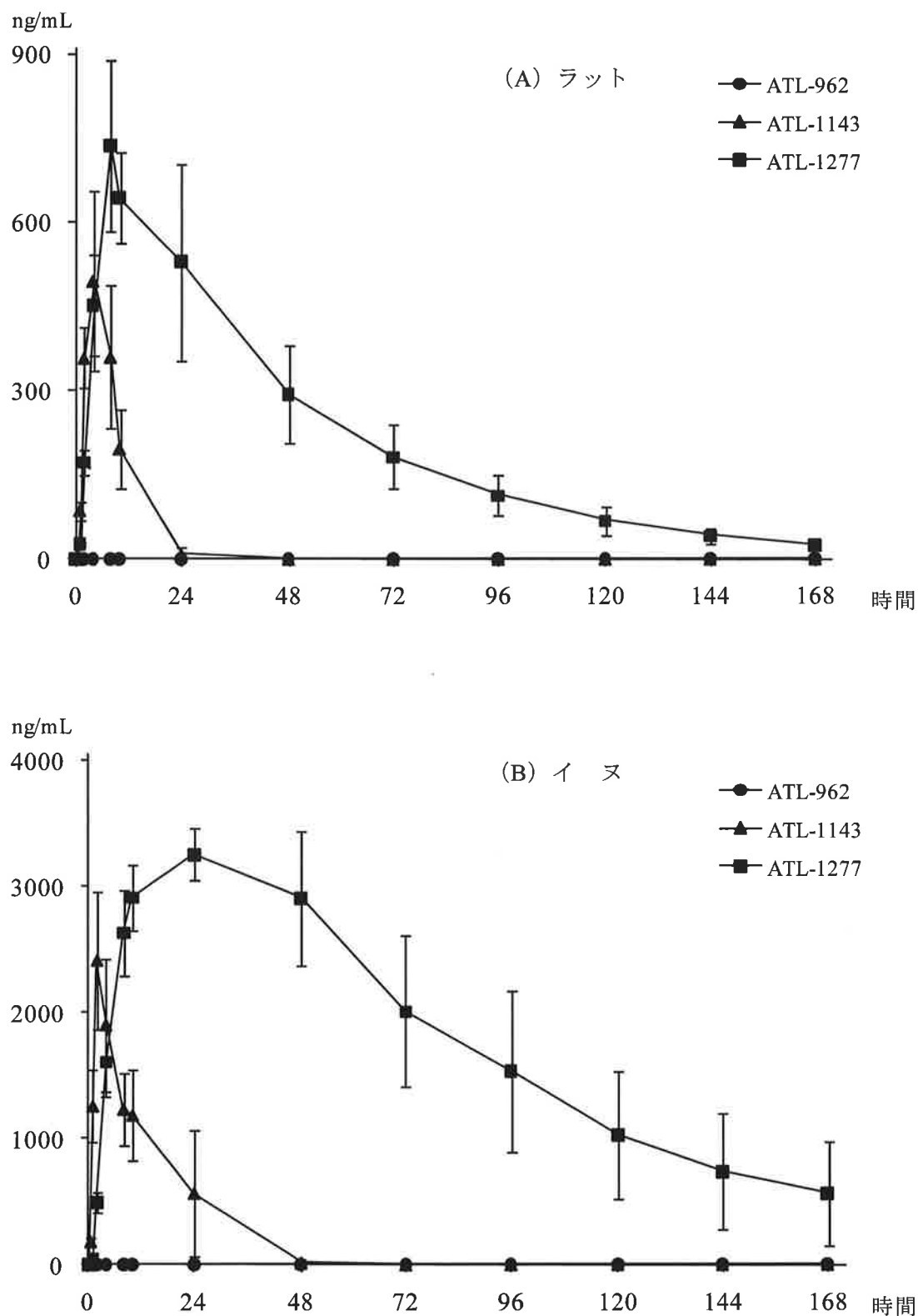


図 2.6.4.3.1-1 ATL-962 をラット (A) 及びイヌ (B) に単回経口投与時の
ATL-962 及び代謝物の血漿中濃度推移

投与量、4 mg/kg。

平均値±標準偏差 (ラット n=3、イヌ n=4)

2.6.4.3.2 総放射能の血漿中濃度推移及び吸収率

添付資料番号：4.2.2.2-3（評価）、4.2.2.2-4（評価）

[¹⁴C]ATL-962 をラットに経口投与すると、総放射能の血漿中濃度は 8.0 時間(T_{max})で C_{max} (4.211 µg/mL) に達し、その後は 31.7 時間の T_{1/2} で低下した。AUC(0-168)は 162.115 µg·h/mL であった（表 2.6.4.3.2-1、図 2.6.4.3.2-1A）。イヌに経口投与したときの総放射能の T_{max}、C_{max}、T_{1/2} 及び AUC(0-168)はそれぞれ 9.0 時間、8.289 µg/mL、36.0 時間及び 390.309 µg·h/mL であった（表 2.6.4.3.2-1、図 2.6.4.3.2-1B）。

[¹⁴C]ATL-962 をラット及びイヌに単回経口投与したときの尿排泄率から、それぞれ少なくとも ATL-962 由来成分が 12.8%及び 23.2%以上は吸収されたものと考えられた（表 2.6.4.6.1-1）。

ラットの血漿中の総放射能に占める ATL-1143 及び ATL-1277 の割合は、それぞれ 8.3%及び 60.6%(AUC 比、以下同じ)であり、イヌの血漿中総放射能に占める ATL-1143 及び ATL-1277 の割合は、それぞれ、10.4%及び 74.7%であった。これらのことから、ATL-1277 がラット及びイヌ血漿中の主成分であることが明らかになった。ラット及びイヌ血漿中 ATL-962 は定量下限未満であった（表 2.6.4.5.2-1、2.6.4.5.2 参照）。

**表 2.6.4.3.2-1 [¹⁴C]ATL-962 をラット及びイヌに単回経口投与したときの
総放射能の薬物動態パラメータ**

動 物	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC(0-168) (µg·h/mL)
ラット	8.0 ± 2.8	4.211 ± 0.867	31.7 ± 2.1	162.115 ± 31.963
イヌ	9.0 ± 1.2	8.289 ± 0.638	36.0 ± 5.0	390.309 ± 73.392

投与量、4 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。

C_{max}、AUC は ATL-962 換算値。

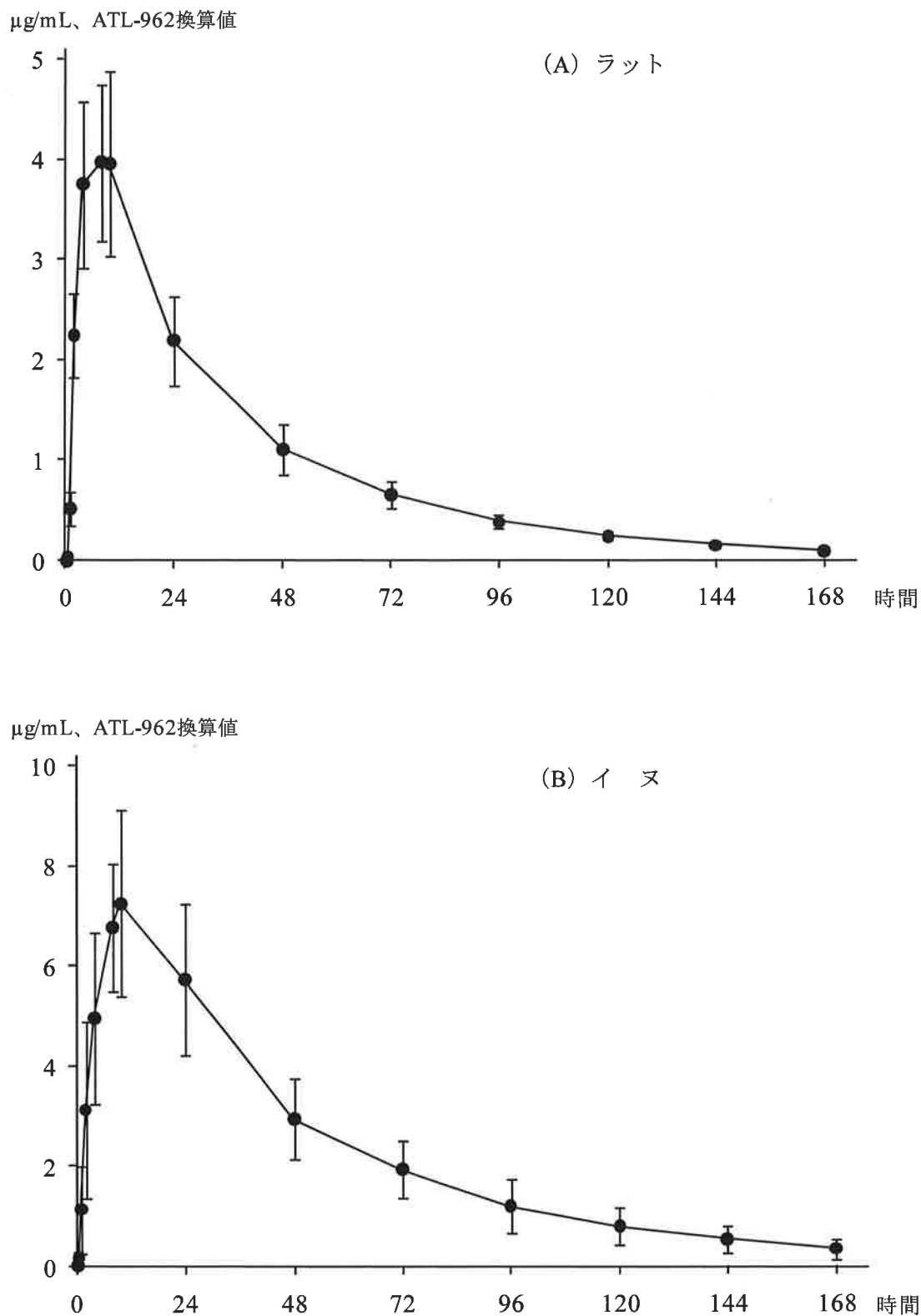


図 2.6.4.3.2-1 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 をラット (A) 及びイヌ (B) に単回経口投与したときの
血漿中総放射能濃度推移

投与量、4 mg/kg。総放射能; 平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=4)。

2.6.4.3.3 摂餌の影響

添付資料番号：4.2.2.2-2（評価）

ATL-962 をイヌに経口投与したときの血漿中 ATL-962 及び代謝物濃度推移に対する摂餌の影響を調べた。ATL-962 の血漿中濃度は絶食及び飽食のいずれの条件においても低かったが、ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度は摂餌による影響を受け、飽食下において増加傾向が認められた（表 2.6.4.3.3-1）。

表 2.6.4.3.3-1 ATL-962 をイヌに単回経口投与したときの ATL-962 及び代謝物の薬物動態パラメータに及ぼす影響

摂餌条件	化合物	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	AUC(0-168) (ng·h/mL)
絶食	ATL-962	NC	NC	NC	NC
	ATL-1143	30.0 ± 12.0	291.4 ± 168.0	NC	7230.2 ± 3444.9
	ATL-1277	48.0 ± 0.0	236.7 ± 148.6	44.1 ± 9.2	19103.9 ± 10312.0
飽食	ATL-962	3.0 ± 3.4	0.4 ± 0.1	NC	2.4 ± 1.7
	ATL-1143	2.0 ± 0.0	2412.2 ± 546.6	7.3 ± 4.0	34564.8 ± 8569.0
	ATL-1277	30.0 ± 12.0	3423.6 ± 140.0	48.5 ± 15.9	302416.6 ± 64481.5

投与量、4 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。NC、計算せず。

2.6.4.3.4 門脈吸収

添付資料番号：4.2.2.2-5（評価）、4.2.2.2-6（評価）

[¹⁴C]ATL-962 を空腸ループ形成ラットに投与し、投与後 1～1.5 及び 1.5～2 時間までの門脈血を採取し放射能を含む成分の組成を調べたところ、投与後 2 時間までに ATL-962 は検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 のみ検出された。したがって、ATL-962 自体は体内にほとんど吸収されず、ATL-962 の代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 が門脈を経由して吸収されることが考えられた。

2.6.4.3.5 胆汁中における ATL-962 の変換

添付資料番号：4.2.2.2-7（評価）

[¹⁴C]ATL-962（1 µg/mL）をラット胆汁に添加すると、添加直後（0 分）に大部分の ATL-962 は ATL-1143 に変換された。その後、37℃ で 30 分間インキュベートしたが、ATL-1277 の生成は認められなかった。このことから、経口投与された ATL-962 の一部は胆汁が分泌されている消化管管腔で加水分解を受け、速やかに ATL-1143 に変換されることが考えられた。また、胆汁による ATL-1143 から ATL-1277 への変換は起こらないことも確認された。なお、糞中へ ATL-962 が排泄されることから（2.6.4.5.3 参照）、加水分解されずに消化管管腔内に残った ATL-962 は未吸収のまま消化管管腔で薬理作用を発現することが考えられた。

2.6.4.3.6 線形性

(1) ラット

添付資料番号：4.2.2.2-1（評価）

4、40 及び 150 mg/kg を経口投与したときの血漿中 ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 濃度の線形性について調べた（表 2.6.4.3.6-1）。ATL-962 は、いずれの投与量においても血漿中にほとんど検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 が検出された。ATL-1143 の Cmax は 4、40 及び 150 mg/kg 投与でそれぞれ 495.0、1875.2 及び 3572.9 ng/mL、AUC(0-168)はそれぞれ 4890.1、20408.2 及び 45845.5 ng・h/mL であり Cmax、AUC とともに投与量比より小さい比率で増加した。ATL-1143 はいずれの投与量においても投与後 48 時間で定量下限未満となった。一方、ATL-1277 の Cmax は 4、40 及び 150 mg/kg 投与でそれぞれ 736.3、4025.9 及び 9260.6 ng/mL、AUC(0-168)はそれぞれ 36025.4、166510.7 及び 450078.0 ng・h/mL であり ATL-1143 と同様に Cmax、AUC とともに投与量比より小さい比率で増加した。ATL-1143 及び ATL-1277 の T1/2 は投与量によって変化しなかった。

表 2.6.4.3.6-1 ATL-962 をラットに単回経口投与したときの ATL-962
及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	化合物	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	AUC(0-168) (ng・h/mL)
4	ATL-962	NC	NC	NC	NC
	ATL-1143	4.0 ± 0.0	495.0 ± 160.3	4.4 ± 0.5	4890.1 ± 1774.9
	ATL-1277	8.0 ± 0.0	736.3 ± 152.2	32.9 ± 2.8	36025.4 ± 9659.7
40	ATL-962	3.0 ¹⁾	0.3 ¹⁾	NC	NC
	ATL-1143	5.3 ± 2.3	1875.2 ± 802.5	3.7 ¹⁾	20408.2 ± 6218.2
	ATL-1277	8.7 ± 1.2	4025.9 ± 513.8	29.1 ± 6.4	166510.7 ± 15179.2
150	ATL-962	6.7 ± 4.2	1.9 ± 1.0	NC	35.4 ± 16.1
	ATL-1143	4.7 ± 3.1	3572.9 ± 518.9	3.3 ± 0.3	45845.5 ± 3484.9
	ATL-1277	8.0 ± 0.0	9260.6 ± 866.7	34.5 ± 0.5	450078.0 ± 56269.6

平均値 ± 標準偏差（n=3）。NC、計算せず。

1) n=2 の平均値。

(2) イヌ

添付資料番号：4.2.2.2-2（評価）

4、40 及び 150 mg/kg を経口投与したときの血漿中 ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 濃度の線形性について調べた（表 2.6.4.3.6-2）。ATL-962 は、いずれの投与量においても血漿中にほとんど検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 が検出された。ATL-1143 の Cmax は 4、40 及び 150 mg/kg 投与でそれぞれ 2412.2、11935.2 及び 16236.7 ng/mL、AUC(0-168)はそれぞれ 34564.8、195230.5 及び 296111.6 ng・h/mL であり Cmax、AUC とともに投与量比より小さい比率で増加した。一方、ATL-1277 の Cmax は 4、40 及び 150 mg/kg 投与でそれぞれ 3423.6、16554.7 及び 22781.9 ng/mL、AUC(0-168)はそれぞれ 302416.6、1359439.1 及び

2186468.1 ng·h/mL であり、ATL-1143 と同様に C_{max}、AUC とともに投与量比より小さい比率で増加した。ATL-1143 及び ATL-1277 の T_{1/2} は投与量によって変化しなかった。

**表 2.6.4.3.6-2 ATL-962 をイヌに単回経口投与したときの ATL-962
及び代謝物の薬物動態パラメータ**

投与量 (mg/kg)	化合物	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC(0-168) (ng·h/mL)
4	ATL-962	3.0 ± 3.4	0.4 ± 0.1	NC	2.4 ± 1.7
	ATL-1143	2.0 ± 0.0	2412.2 ± 546.6	7.3 ± 4.0	34564.8 ± 8569.0
	ATL-1277	30.0 ± 12.0	3423.6 ± 140.0	48.5 ± 15.9	302416.6 ± 64481.5
40	ATL-962	1.8 ± 0.5	1.7 ± 0.4	NC	9.0 ± 4.9
	ATL-1143	5.0 ± 2.0	11935.2 ± 1704.7	6.5 ± 2.0	195230.5 ± 61511.3
	ATL-1277	22.5 ± 18.4	16554.7 ± 8440.1	49.4 ± 10.2	1359439.1 ± 876615.8
150	ATL-962	5.0 ± 3.5	1.9 ± 0.6	NC	26.0 ± 10.2
	ATL-1143	3.5 ± 1.0	16236.7 ± 2226.7	4.7 ± 1.6 ¹⁾	296111.6 ± 94735.8
	ATL-1277	42.0 ± 23.0	22781.9 ± 8935.1	43.8 ± 11.0	2186468.1 ± 1237447.5

平均値±標準偏差 (n=4)。NC、計算せず。

1) n=3 の平均値。

2.6.4.3.7 反復投与後の ATL-962 由来成分の血漿中濃度推移

ATL-962 を反復投与したときの薬物動態への影響を毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果から考察した。

反復投与毒性試験について各採血時点の成績を比較した結果、血漿中主代謝物である ATL-1277 濃度は反復投与により上昇したが、ラットでは投薬第 14 週、イヌでは投薬第 4 週までに定常状態に達した (2.6.7.7 参照)。したがって、本薬をラット及びイヌに反復経口投与すると ATL-1277 濃度が上昇するが、その後定常状態に達し、吸収と排泄の収支が一致したと考えられたことから、それら成分が体内に残留し蓄積することはないと考えられる。

2.6.4.3.8 薬物動態の性差

ATL-962 を反復投与したときの薬物動態の性差を毒性試験の中で実施したトキシコキネティクスの結果から判断した。ラット及びイヌの反復投与毒性試験並びにラット及びマウスのがん原性試験の成績を比較した結果、ラットにおいて代謝物 ATL-1277 の血漿中濃度が雌で雄より高い傾向がみられたものの、イヌ及びマウスではいずれの代謝物濃度にも顕著な性差は認められなかった (2.6.7.3A 及び 2.6.7.3B 参照)。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度

添付資料番号：4.2.2.3-1（評価）、4.2.2.3-2（参考）、4.2.2.3-3（参考）、4.2.2.3-5（評価）

(1) 単回投与

[¹⁴C]ATL-962 をラットに単回経口投与し、組織内総放射能濃度の推移を調べた。総放射能の組織内濃度はいずれの組織においても血漿中濃度よりも低かったことから ATL-962 由来成分の組織移行性は低いと考えられた。多くの組織において総放射能濃度は投与後 10 時間でピークとなり、この時点における総放射能濃度は血漿、血液、肺、胃壁、腸壁、心臓、肝臓、下垂体、腎臓、副腎、精巣、甲状腺、褐色脂肪、顎下腺、皮膚、骨髄、膵臓、ハーダー腺、舌下腺、脾臓、前立腺、胸腺、白色脂肪、骨格筋、大腿骨、眼球、脊髄の順であり、脳で最も低かった。投与後 168 時間の組織内総放射能濃度はピーク時に比べて十分に低くなり、336 時間では多くの組織が定量下限未満となった（表 2.6.4.4.1-1）。

表 2.6.4.4.1-1 [¹⁴C]ATL-962 をラットに単回経口投与したときの総放射能の組織内濃度

組 織	放 射 能 濃 度 (μg/g, ATL-962換算値)						
	4時間	10時間	24時間	48時間	96時間	168時間	336時間
血 液 ¹⁾	2.748 ± 0.264	2.886 ± 0.796	1.962 ± 0.428	0.709 ± 0.074	0.348 ± 0.171	0.078 ± 0.093	0.003 ± 0.001
血 漿 ¹⁾	4.435 ± 0.284	4.623 ± 1.198	2.953 ± 0.469	1.130 ± 0.120	0.547 ± 0.261	0.118 ± 0.137	0.005 ± 0.002
脳	0.048 ± 0.002	0.046 ± 0.011	0.029 ± 0.006	0.012 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.001 ± 0.002	<LOQ
脊 髄	0.053 ± 0.012	0.051 ± 0.010	0.043 ± 0.012	0.021 ± 0.006	0.010 ± 0.005	0.002 ± 0.003	<LOQ
下 垂 体	0.725 ± 0.046	0.686 ± 0.153	0.450 ± 0.066	0.237 ± 0.048	0.156 ± 0.139	0.019 ± 0.032	<LOQ
眼 球	0.086 ± 0.008	0.094 ± 0.017	0.080 ± 0.032	0.038 ± 0.005	0.017 ± 0.009	0.004 ± 0.006	<LOQ
ハーダー腺	0.187 ± 0.017	0.357 ± 0.082	0.216 ± 0.041	0.093 ± 0.009	0.049 ± 0.022	0.011 ± 0.012	<LOQ
顎 下 腺	0.329 ± 0.020	0.457 ± 0.119	0.324 ± 0.051	0.126 ± 0.013	0.062 ± 0.030	0.013 ± 0.015	<LOQ
舌 下 腺	0.244 ± 0.007	0.357 ± 0.091	0.278 ± 0.084	0.096 ± 0.012	0.051 ± 0.021	0.008 ± 0.014	<LOQ
甲 状 腺	0.475 ± 0.089	0.493 ± 0.101	0.339 ± 0.042	0.136 ± 0.014	0.058 ± 0.051	<LOQ	<LOQ
胸 腺	0.133 ± 0.017	0.213 ± 0.039	0.161 ± 0.037	0.062 ± 0.007	0.031 ± 0.014	0.008 ± 0.009	<LOQ
心 臓	0.676 ± 0.020	0.698 ± 0.170	0.442 ± 0.119	0.155 ± 0.008	0.078 ± 0.038	0.018 ± 0.021	0.001 ± 0.000
肺	0.782 ± 0.026	1.022 ± 0.289	0.585 ± 0.093	0.255 ± 0.027	0.150 ± 0.069	0.045 ± 0.046	0.004 ± 0.002
肝 臓	0.754 ± 0.063	0.692 ± 0.159	0.278 ± 0.049	0.095 ± 0.008	0.047 ± 0.018	0.011 ± 0.009	<LOQ
脾 臓	0.346 ± 0.009	0.295 ± 0.052	0.173 ± 0.025	0.069 ± 0.004	0.034 ± 0.015	0.009 ± 0.009	0.001 ± 0.000
膵 臓	0.341 ± 0.005	0.418 ± 0.098	0.216 ± 0.024	0.080 ± 0.013	0.043 ± 0.020	0.009 ± 0.010	0.001 ± 0.001
副 腎	0.519 ± 0.039	0.560 ± 0.162	0.281 ± 0.044	0.108 ± 0.013	0.066 ± 0.031	0.014 ± 0.015	<LOQ
腎 臓	0.713 ± 0.074	0.650 ± 0.127	0.405 ± 0.122	0.153 ± 0.013	0.075 ± 0.029	0.019 ± 0.021	0.001 ± 0.000
精 巣	0.426 ± 0.037	0.535 ± 0.126	0.324 ± 0.059	0.122 ± 0.006	0.066 ± 0.031	0.015 ± 0.017	0.001 ± 0.000
前 立 腺	0.161 ± 0.014	0.287 ± 0.031	0.212 ± 0.029	0.072 ± 0.017	0.036 ± 0.017	0.008 ± 0.009	<LOQ
骨 格 筋	0.108 ± 0.006	0.170 ± 0.038	0.145 ± 0.026	0.059 ± 0.012	0.028 ± 0.014	0.007 ± 0.008	<LOQ
皮 膚	0.158 ± 0.008	0.455 ± 0.074	0.472 ± 0.199	0.265 ± 0.020	0.124 ± 0.055	0.032 ± 0.038	0.001 ± 0.000
白 色 脂 肪	0.132 ± 0.008	0.172 ± 0.037	0.216 ± 0.140	0.089 ± 0.025	0.038 ± 0.025	0.007 ± 0.008	<LOQ
褐 色 脂 肪	0.480 ± 0.034	0.492 ± 0.124	0.392 ± 0.112	0.142 ± 0.018	0.068 ± 0.033	0.016 ± 0.021	<LOQ
大 腿 骨	0.118 ± 0.019	0.125 ± 0.026	0.095 ± 0.073	0.034 ± 0.007	0.019 ± 0.010	0.005 ± 0.005	0.001 ± 0.001
骨 髄	0.487 ± 0.050	0.424 ± 0.082	0.255 ± 0.093	0.106 ± 0.004	0.043 ± 0.029	0.008 ± 0.014	<LOQ
胃 壁	1.583 ± 0.301	0.987 ± 0.169	0.512 ± 0.165	0.201 ± 0.011	0.065 ± 0.017	0.012 ± 0.012	0.001 ± 0.001
腸 壁	2.073 ± 0.332	0.788 ± 0.068	0.273 ± 0.045	0.089 ± 0.012	0.048 ± 0.022	0.012 ± 0.011	<LOQ

投与量、4 mg/kg。平均値±標準偏差 (n=3)。<LOQ、定量下限未満。

1) μg/mL。

(2) 高用量単回投与

[¹⁴C]ATL-962 をラットに 2000 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿、腸間膜リンパ節、肝臓、腎臓、肺及び小腸壁内総放射能濃度を測定した。血漿及び腸間膜リンパ節中の総放射能濃度は小腸壁と同程度であり、その推移も類似していた。肺、肝臓、腎臓における総放射能濃度については血漿中のそれよりも低く、ATL-962 及びその由来成分の組織分布性は高用量においても低いと考えられた（表 2.6.4.4.1-2）。また、これらの組織内代謝物濃度に

についても測定した。ATL-1143 濃度は腸間膜リンパ節及び小腸壁、次いで血漿において高く、腸間膜リンパ節及び小腸以外の組織内濃度は血漿中濃度よりも低かった。腸間膜リンパ節及び小腸における濃度は投与後 1 時間で最大値に達し、それぞれ 61.817 µg/g 及び 63.896 µg/g であった。また、血漿中 ATL-1143 濃度については投与後 3 時間で最大値に達し、28.076 µg/mL であった。一方、血漿中の主要代謝物である ATL-1277 濃度は血漿で最も高く、投与後 8 時間で最大値の 66.777 µg/mL に達した。腸間膜リンパ節を含む組織中濃度はいずれも血漿中濃度よりも低かった。さらに、血漿を含むこれら組織内における ATL-1143 及び ATL-1277 濃度は連投による蓄積性は示唆されなかった（表 2.6.4.4.1-3）。

表 2.6.4.4.1-2 [¹⁴C]ATL-962 をラットに高用量単回経口投与したときの総放射能の組織内濃度

組 織	放 射 能 濃 度 (µg/g, ATL-962換算値)					
	30分	1時間	3時間	8時間	24時間	48時間
血 漿 ¹⁾	5.581 ± 1.436	28.246 ± 3.246	76.298 ± 5.694	121.370 ± 25.378	76.786 ± 10.507	26.481 ± 3.270
肺	<LOQ	2.731 ± 0.498	11.961 ± 1.615	22.381 ± 5.495	15.617 ± 2.466	5.263 ± 0.241
肝 臓	<LOQ	4.472 ± 0.322	17.484 ± 1.081	23.760 ± 5.948	8.772 ± 2.143	2.301 ± 0.312
腎 臓	<LOQ	2.665 ± 0.136	10.452 ± 0.669	18.819 ± 2.641	9.511 ± 1.982	3.066 ± 0.403
小 腸 壁	30.455 ± 8.083	76.425 ± 15.007	51.451 ± 13.207	54.067 ± 17.085	7.277 ± 1.294	1.794 ± 1.579
腸間膜リンパ節	12.934 ± 7.860	61.817 ± 10.311	57.173 ± 1.512	75.871 ± 27.171	15.775 ± 1.786	<LOQ

投与量、2000 mg/kg。平均値±標準偏差 (n=3)。<LOQ、定量下限未満。

1) µg/mL。

表 2.6.4.4.1-3 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 をラットに高用量単回経口投与したときの代謝物の
組織中組成

組 織	化合物	濃 度 ($\mu\text{g/g}$, ATL-962換算値)					
		30分	1時間	3時間	8時間	24時間	48時間
血 漿 ¹⁾	総放射能	5.581 ± 1.436	28.246 ± 3.246	76.298 ± 5.694	121.370 ± 25.378	76.786 ± 10.507	26.481 ± 3.270
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	3.202 ± 1.473	21.323 ± 2.852	28.076 ± 20.529	14.255 ± 2.018	15.722 ± 2.485	4.311 ± 0.451
	ATL-1277	2.379 ± 0.445	5.979 ± 0.183	30.816 ± 2.277	66.777 ± 13.072	58.884 ± 8.875	20.468 ± 2.564
	そ の 他	0.000 ± 0.000	0.944 ± 0.265	17.406 ± 12.716	40.338 ± 10.430	2.180 ± 1.952	1.703 ± 0.372
肺	総放射能	<LOQ	2.731	11.961	22.381	15.617	5.263
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	<LOQ	<LOQ	11.961	12.859	2.830	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	<LOQ	7.062	6.981	2.555
	そ の 他	<LOQ	2.731	0.000	2.460	5.806	2.708
肝 臓	総放射能	<LOQ	4.472	17.484	23.760	8.772	2.301
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	<LOQ	4.472	9.549	13.573	1.989	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	4.095	10.187	4.961	<LOQ
	そ の 他	<LOQ	0.000	3.840	0.000	1.822	2.301
腎 臓	総放射能	<LOQ	2.665	10.452	18.819	9.511	3.066
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	<LOQ	2.665	4.342	6.377	1.543	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	4.272	6.965	4.045	3.066
	そ の 他	<LOQ	0.000	1.838	5.477	3.923	0.000
小 腸 壁	総放射能	30.455	76.425	51.451	54.067	7.277	1.794
	ATL-962	5.698	8.957	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	20.142	63.896	41.530	39.747	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	4.791	7.834	7.277	<LOQ
	そ の 他	4.615	3.572	5.130	6.486	0.000	1.794
腸間膜リンパ節	総放射能	12.934 ± 7.860	61.817 ± 10.311	57.173 ± 1.512	75.871 ± 27.171	15.775 ± 1.786	<LOQ
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4.403 ± 1.163	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	12.934 ± 7.860	61.817 ± 10.311	57.173 ± 1.512	56.531 ± 20.255	4.215 ± 4.377	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.116 ± 1.933	10.364 ± 3.532	<LOQ
	そ の 他	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	13.821 ± 6.451	1.196 ± 2.072	<LOQ

投与量、2000 mg/kg。血漿及び腸間膜リンパ節は平均値±標準偏差 (n=3)。肺、肝臓、腎臓及び小腸の ATL-962 及び代謝物はプール試料の値 (n=3)。<LOQ、定量下限未満。

1) $\mu\text{g/mL}$ 。

(3) 反復投与

[¹⁴C]ATL-962 をラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与すると、総放射能の組織内濃度は徐々に上昇したが投与 14 日ではほぼ定常状態に達した（表 2.6.4.4.1-4）。総放射能の組織内濃度はいずれも血漿中濃度より低かった。投薬終了後、組織中の総放射能は速やかに消失した（表 2.6.4.4.1-5）。

表 2.6.4.4.1-4 [¹⁴C]ATL-962 を白色ラットに反復経口投与したときの総放射能の組織内濃度

組 織	放 射 能 濃 度 (μg/g, ATL-962換算値) ¹⁾					
	1日目	7日目	11日目	14日目	18日目	21日目
血 液 ²⁾	1.271 ± 0.319	2.185 ± 0.869	3.036 ± 0.874	3.352 ± 0.258	1.720 ± 0.478	2.391 ± 0.387
血 漿 ²⁾	2.039 ± 0.495	3.457 ± 1.297	4.827 ± 1.339	5.417 ± 0.334	2.689 ± 0.673	3.748 ± 0.694
脳	0.020 ± 0.006	0.031 ± 0.012	0.044 ± 0.011	0.050 ± 0.006	0.024 ± 0.006	0.036 ± 0.008
脊 髄	0.013 ± 0.001	0.022 ± 0.009	0.033 ± 0.007	0.027 ± 0.003	0.012 ± 0.004	0.022 ± 0.002
下 垂 体	0.324 ± 0.095	0.573 ± 0.272	0.899 ± 0.275	1.097 ± 0.222	0.399 ± 0.124	1.064 ± 0.506
眼 球	0.074 ± 0.035	0.101 ± 0.047	0.159 ± 0.058	0.177 ± 0.017	0.090 ± 0.014	0.117 ± 0.009
ハーダー腺	0.198 ± 0.083	0.310 ± 0.091	0.496 ± 0.155	0.510 ± 0.037	0.261 ± 0.055	0.388 ± 0.117
顎 下 腺	0.247 ± 0.059	0.410 ± 0.184	0.571 ± 0.173	0.604 ± 0.029	0.325 ± 0.066	0.437 ± 0.066
舌 下 腺	0.186 ± 0.043	0.305 ± 0.144	0.445 ± 0.151	0.488 ± 0.052	0.254 ± 0.037	0.309 ± 0.067
甲 状 腺	0.259 ± 0.076	0.328 ± 0.157	0.577 ± 0.052	0.672 ± 0.136	0.329 ± 0.052	0.390 ± 0.092
胸 腺	0.156 ± 0.083	0.230 ± 0.098	0.319 ± 0.105	0.345 ± 0.018	0.178 ± 0.046	0.226 ± 0.033
心 臓	0.262 ± 0.070	0.454 ± 0.167	0.623 ± 0.183	0.693 ± 0.085	0.339 ± 0.085	0.470 ± 0.100
肺	0.381 ± 0.097	0.807 ± 0.292	1.241 ± 0.470	1.300 ± 0.048	0.740 ± 0.218	1.012 ± 0.182
肝 臓	0.213 ± 0.038	0.319 ± 0.126	0.471 ± 0.141	0.502 ± 0.052	0.271 ± 0.075	0.382 ± 0.079
脾 臓	0.136 ± 0.032	0.243 ± 0.092	0.335 ± 0.110	0.375 ± 0.046	0.224 ± 0.055	0.294 ± 0.056
膵 臓	0.179 ± 0.059	0.293 ± 0.113	0.419 ± 0.117	0.434 ± 0.057	0.224 ± 0.057	0.317 ± 0.079
副 腎	0.198 ± 0.070	0.371 ± 0.151	0.520 ± 0.155	0.567 ± 0.018	0.311 ± 0.082	0.481 ± 0.108
腎 臓	0.279 ± 0.107	0.445 ± 0.166	0.675 ± 0.125	0.791 ± 0.070	0.423 ± 0.071	0.498 ± 0.125
精 巣	0.255 ± 0.072	0.417 ± 0.146	0.563 ± 0.145	0.667 ± 0.036	0.325 ± 0.076	0.460 ± 0.060
前 立 腺	0.156 ± 0.045	0.283 ± 0.086	0.368 ± 0.134	0.433 ± 0.111	0.180 ± 0.051	0.272 ± 0.024
骨 格 筋	0.100 ± 0.033	0.173 ± 0.072	0.226 ± 0.067	0.251 ± 0.021	0.118 ± 0.027	0.160 ± 0.033
皮 膚	0.386 ± 0.112	0.635 ± 0.239	0.934 ± 0.267	1.014 ± 0.122	0.527 ± 0.053	0.749 ± 0.153
白 色 脂 肪	0.194 ± 0.070	0.338 ± 0.154	0.514 ± 0.230	0.400 ± 0.111	0.239 ± 0.119	0.287 ± 0.032
褐 色 脂 肪	0.222 ± 0.047	0.400 ± 0.161	0.481 ± 0.204	0.628 ± 0.127	0.318 ± 0.083	0.407 ± 0.032
大 腿 骨	0.063 ± 0.026	0.098 ± 0.039	0.126 ± 0.034	0.144 ± 0.013	0.082 ± 0.028	0.088 ± 0.008
骨 髄	0.195 ± 0.053	0.322 ± 0.108	0.426 ± 0.086	0.493 ± 0.032	0.242 ± 0.078	0.389 ± 0.065
胃 壁	0.448 ± 0.197	0.941 ± 0.397	1.321 ± 0.152	1.205 ± 0.151	0.791 ± 0.381	0.901 ± 0.143
腸 壁	0.245 ± 0.084	0.305 ± 0.128	0.491 ± 0.099	0.488 ± 0.024	0.272 ± 0.053	0.374 ± 0.061

投与量、4 mg/kg（1 日 1 回 21 日間）。平均値±標準偏差（n=3）。

1) 各回投与 24 時間後の値。

2) μg/mL。

表 2.6.4.4.1-5 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を白色ラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与後の組織からの総放射能の消失

組 織	放 射 能 濃 度 ($\mu\text{g/g}$ 、ATL-962換算値)		
	最 終 投 与 後 の 日 数		
	1 日 目	7 日 目	14 日 目
血 液 ¹⁾	2.391 $\pm$ 0.387	0.112 $\pm$ 0.101	0.015 $\pm$ 0.012
血 漿 ¹⁾	3.748 $\pm$ 0.694	0.185 $\pm$ 0.170	0.024 $\pm$ 0.020
脳	0.036 $\pm$ 0.008	0.002 $\pm$ 0.002	<LOQ
脊 髄	0.022 $\pm$ 0.002	<LOQ	<LOQ
下 垂 体	1.064 $\pm$ 0.506	0.019 $\pm$ 0.032	<LOQ
眼 球	0.117 $\pm$ 0.009	0.006 $\pm$ 0.007	<LOQ
ハーパー腺	0.388 $\pm$ 0.117	0.019 $\pm$ 0.013	0.004 $\pm$ 0.003
顎 下 腺	0.437 $\pm$ 0.066	0.022 $\pm$ 0.018	0.005 $\pm$ 0.003
舌 下 腺	0.309 $\pm$ 0.067	0.015 $\pm$ 0.017	<LOQ
甲 状 腺	0.390 $\pm$ 0.092	<LOQ	<LOQ
胸 腺	0.226 $\pm$ 0.033	0.013 $\pm$ 0.010	0.003 $\pm$ 0.002
心 臓	0.470 $\pm$ 0.100	0.022 $\pm$ 0.017	0.004 $\pm$ 0.003
肺	1.012 $\pm$ 0.182	0.090 $\pm$ 0.081	0.014 $\pm$ 0.009
肝 臓	0.382 $\pm$ 0.079	0.035 $\pm$ 0.011	0.008 $\pm$ 0.003
脾 臓	0.294 $\pm$ 0.056	0.028 $\pm$ 0.013	0.016 $\pm$ 0.002
膵 臓	0.317 $\pm$ 0.079	0.017 $\pm$ 0.012	0.004 $\pm$ 0.002
副 腎	0.481 $\pm$ 0.108	0.059 $\pm$ 0.022	0.039 $\pm$ 0.007
腎 臓	0.498 $\pm$ 0.125	0.031 $\pm$ 0.024	0.006 $\pm$ 0.003
精 巢	0.460 $\pm$ 0.060	0.024 $\pm$ 0.019	0.006 $\pm$ 0.002
前 立 腺	0.272 $\pm$ 0.024	0.013 $\pm$ 0.008	0.003 $\pm$ 0.002
骨 格 筋	0.160 $\pm$ 0.033	0.009 $\pm$ 0.008	0.001 $\pm$ 0.002
皮 膚	0.749 $\pm$ 0.153	0.052 $\pm$ 0.047	0.008 $\pm$ 0.004
白 色 脂 肪	0.287 $\pm$ 0.032	0.032 $\pm$ 0.010	0.018 $\pm$ 0.004
褐 色 脂 肪	0.407 $\pm$ 0.032	0.032 $\pm$ 0.007	0.017 $\pm$ 0.014
大 腿 骨	0.088 $\pm$ 0.008	0.016 $\pm$ 0.008	0.010 $\pm$ 0.004
骨 髄	0.389 $\pm$ 0.065	0.023 $\pm$ 0.015	0.010 $\pm$ 0.002
胃 壁	0.901 $\pm$ 0.143	0.019 $\pm$ 0.015	0.003 $\pm$ 0.002
腸 壁	0.374 $\pm$ 0.061	0.026 $\pm$ 0.016	0.011 $\pm$ 0.001

投与量、4 mg/kg (1 日 1 回 21 日間)。平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3)。<LOQ、定量下限未満。

1) $\mu\text{g/mL}$ 。

2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィー

添付資料番号：4.2.2.3-4 (評価)

$[^{14}\text{C}]$ ATL-962 をラットに経口投与し、投与後 10、24、96 及び 168 時間の全身オートラジオグラムを作成した (図 2.6.4.4.2-1、図 2.6.4.4.2-2、投与後 10 及び 168 時間のみ図に示す)。経口投与後 10 時間で総放射能は全身に分布し、特に消化管で高い放射能が検出された。総放射能はほとんど全ての組織において投与後 10 時間で最も高くなり、投与後 168 時間にはほぼ消失した。この結果は、 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 をラットに単回経口投与後の組織内濃度測定試験 (2.6.4.4.1) の結果と一致した。

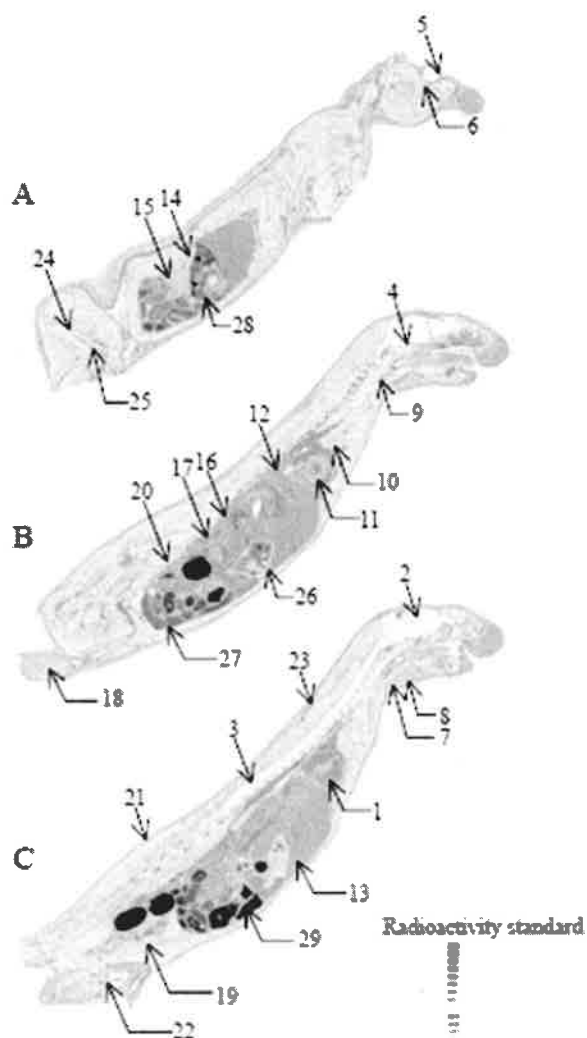


図 2.6.4.4.2-1 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を単回経口投与したときのラットの
全身オートラジオグラム

投与量、4 mg/kg。n=1。投与後 10 時間。

A: 左側面、B: 傍正中面、C: 正中面

- | | | |
|----------|----------|----------|
| 1. 血液 | 2. 脳 | 3. 脊髄 |
| 4. 下垂体 | 5. 眼球 | 6. ハーダー腺 |
| 7. 顎下腺 | 8. 舌下腺 | 9. 甲状腺 |
| 10. 胸腺 | 11. 心臓 | 12. 肺 |
| 13. 肝臓 | 14. 脾臓 | 15. 膵臓 |
| 16. 副腎 | 17. 腎臓 | 18. 精巣 |
| 19. 前立腺 | 20. 骨格筋 | 21. 皮膚 |
| 22. 白色脂肪 | 23. 褐色脂肪 | 24. 大腿骨 |
| 25. 骨髓 | 26. 胃 | 27. 腸 |
| 28. 胃内容物 | 29. 腸内容物 | |

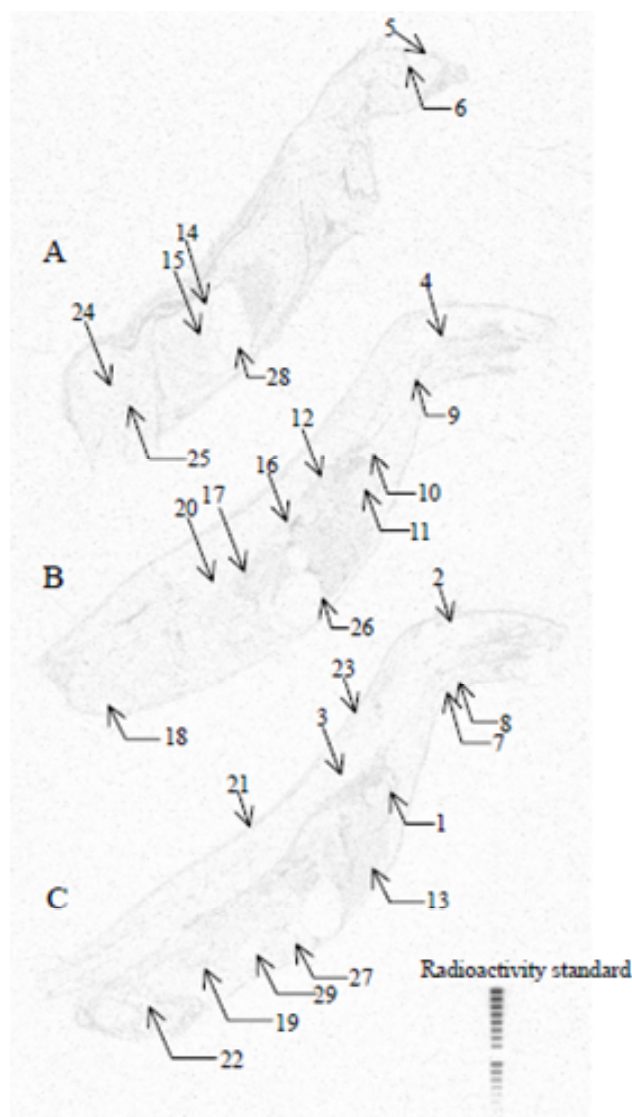


図 2.6.4.4.2-2 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を単回経口投与したときのラットの
全身オートラジオグラム

投与量、4 mg/kg。n=1。投与後 168 時間。

A: 左側面、B: 傍正中面、C: 正中面

- | | | |
|----------|----------|----------|
| 1. 血液 | 2. 脳 | 3. 脊髄 |
| 4. 下垂体 | 5. 眼球 | 6. ハーダー腺 |
| 7. 顎下腺 | 8. 舌下腺 | 9. 甲状腺 |
| 10. 胸腺 | 11. 心臓 | 12. 肺 |
| 13. 肝臓 | 14. 脾臓 | 15. 膵臓 |
| 16. 副腎 | 17. 腎臓 | 18. 精巣 |
| 19. 前立腺 | 20. 骨格筋 | 21. 皮膚 |
| 22. 白色脂肪 | 23. 褐色脂肪 | 24. 大腿骨 |
| 25. 骨髓 | 26. 胃 | 27. 腸 |
| 28. 胃内容物 | 29. 腸内容物 | |

2.6.4.4.3 メラニン親和性

添付資料番号：4.2.2.3-6（評価）

[¹⁴C]ATL-962 を有色ラットに単回経口投与したときの眼球中総放射能濃度は白色ラットにおける眼球中総放射能濃度と差がなかった。したがって、ATL-962 及び ATL-962 由来成分はメラニン含有組織に対し親和性がないと考えられる。

表 2.6.4.4.3-1 [¹⁴C]ATL-962 を白色及び有色ラットに経口投与したときの
眼球内総放射能濃度

動 物	時 間 (h)	放 射 能 濃 度 (ng/g、ATL-962換算値)			
		組 織			
		血 漿		眼 球	
白色ラット	6	1169	1040	154	102
	12	3219	3244	299	341
	24	1923	2229	122	117
	48	1775	2130	74.4	128
有色ラット	12	1565		209	
	24	1564		62.9	
	48	2274		106	

投与量、4 mg/kg。白色ラットは各 2 例/時点、有色ラットは各 1 例/時点。

2.6.4.4.4 血漿たん白質との結合

添付資料番号：4.2.2.3-7（評価）、4.2.2.3-8（評価）

(1) *in vivo*

ラット及びイヌに[¹⁴C]ATL-962 を経口投与したときの、血漿中の総放射能の血漿たん白質との結合率を調べた（表 2.6.4.4.4-1）。ラット及びイヌの血漿たん白結合率はいずれも高く、投与後 1 から 48 時間までの総放射能の血漿たん白結合率はそれぞれ 99.3%以上及び 99.6%以上で、ラット及びイヌに[¹⁴C]ATL-962 を経口投与した際の ATL-962 由来成分は血漿中で高いたん白結合率を示すことが明らかとなった。

表 2.6.4.4.4-1 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 をラット、イヌに単回投与したときの
血漿たん白質結合 (*in vivo*)

動 物	投与後の時間 (h)	結合率 (%)
ラット	1	99.3
	10	>99.9
	48	>99.9
イヌ	1	99.6
	10	99.8
	48	>99.9

超遠心法。投与量、4 mg/kg。

3 回測定の前平均値

プール試料（ラット；n=3、イヌ；n=4）。

(2) *in vitro*

血漿中の主成分である ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿たん白質との結合率を調べた。ヒトの血漿に 1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で添加した ATL-1143 のたん白結合率は、いずれも 99.9% であった（表 2.6.4.4.4-2）。また、ヒトの血漿に 4 及び 40 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で添加した ATL-1277 のたん白結合率は、いずれも 99.9%以上であった（表 2.6.4.4.4-2）。これらのことから、ATL-1143 及び ATL-1277 はヒト血漿中でいずれも高いたん白結合率を示すことが明らかとなった。

表 2.6.4.4.4-2 ATL-1143 及び ATL-1277 のヒトにおける血漿たん白質との結合 (*in vitro*)

化合物	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	結合率 (%)
ATL-1143	1	99.9
	10	99.9
ATL-1277	4	>99.9
	40	>99.9

超遠心法。3 回測定の前平均値。

2.6.4.4.5 血球への分配

添付資料番号：4.2.2.2-4（評価）、4.2.2.3-9（評価）

ラット及びイヌに $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を経口投与したときの、血液中総放射能の血球移行率を調べた（表 2.6.4.4.5-1）。ラット及びイヌの血球移行率はいずれも低く、投与後 30 分から 72 時間までのおおの 0.0%～3.8%及び 0.2%～6.2%であった。このことから、ラット及びイヌに $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を経口投与した際の ATL-962 由来成分はほとんど血球に移行しないことが明らかとなった。

表 2.6.4.4.5-1 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 をラット、イヌに単回投与したときの血球移行 (*in vivo*)

動 物	投与後の時間 (h)	移行率 (%)
ラット	0.5	3.8 ± 1.7
	8	0.0 ± 0.0
	24	3.3 ± 1.4
	72	0.6 ± 1.0
イヌ	0.5	6.2 ± 1.9
	8	1.2 ± 1.5
	24	0.2 ± 0.5
	72	2.6 ± 1.2

ヘマトクリット法。投与量、4 mg/kg
平均値±標準偏差（ラット; n=3、イヌ; n=4）。

2.6.4.4.6 胎盤、胎児への移行

添付資料番号：4.2.2.3-10（評価）、4.2.2.3-11（評価）

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を経口投与したときの胎盤及び胎児への ATL-962 由来成分の移行について調べた（表 2.6.4.4.6-1）。母体血漿及び胎盤の総放射能濃度は投与後 6 時間でピークに達し、投与後 48 時間までに緩やかに低下した。一方、羊水、胎児血漿及び胎児ホモジネート中の総放射能濃度は投与後 48 時間まで緩やかに上昇した。胎児血漿中の総放射能濃度が母体血漿中の総放射能濃度と同程度まで上昇したことから、ATL-962 由来成分は胎盤を介し緩やかに胎児へ移行すると考えられた。

投与後 6 時間における母体血漿中では ATL-1143 及び ATL-1277 がそれぞれ総放射能の 9.2% 及び 57.6% 検出され、投与後 24 及び 48 時間の母体血漿中では ATL-1143 は定量下限未満となり、ATL-1277 がそれぞれ総放射能の 81.0% 及び 85.6% 検出された。一方、投与後 6 時間における胎児血漿中には、ATL-1143 及び ATL-1277 がそれぞれ総放射能の 13.0% 及び 49.4% 検出され、投与後 24 及び 48 時間の胎児血漿中では ATL-1143 は定量下限未満となり、ATL-1277 がそれぞれ総放射能の 80.5% 及び 88.2% 検出された。なお、ATL-962 は母体及び胎児血漿のいずれの採取時点においても検出されなかった。これらの結果から、妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を経口投与すると、ATL-962 由来成分は胎児血漿に移行し、胎児血漿中の主成分は ATL-1277 であることが明らかとなった。

表 2.6.4.4.6-1 [¹⁴C]ATL-962 を妊娠ラットに単回経口投与したときの胎盤通過

試 料	化合物	濃 度 (μg/mL、ATL-962換算値)			
		1時間	6時間	24時間	48時間
母体血漿	総放射能	1.099 ± 0.173 (100.0)	6.623 ± 0.670 (100.0)	2.179 ± 0.689 (100.0)	1.258 ± 0.366 (100.0)
	ATL-962	---	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	---	0.612 (9.2)	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	---	3.812 (57.6)	1.766 (81.0)	1.077 (85.6)
	そ の 他	-	2.199 (33.2)	0.413 (19.0)	0.181 (14.4)
胎 盤 ¹⁾	総放射能	0.164 ± 0.027	1.479 ± 0.161	1.127 ± 0.501	1.115 ± 0.158
羊 水	総放射能	0.001 ± 0.002	0.020 ± 0.006	0.216 ± 0.105	0.627 ± 0.074
胎児血漿	総放射能	0.009 ± 0.001 (100.0)	0.770 ± 0.138 (100.0)	3.416 ± 1.371 (100.0)	4.347 ± 0.695 (100.0)
	ATL-962	---	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	---	0.100 (13.0)	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	---	0.380 (49.4)	2.750 (80.5)	3.833 (88.2)
	そ の 他	-	0.290 (37.6)	0.666 (19.5)	0.514 (11.8)
胎 児 ¹⁾	総放射能	0.002 ± 0.002	0.129 ± 0.017	0.968 ± 0.410	1.445 ± 0.310

投与量、4 mg/kg。妊娠 18 日目のラット。<LOQ、定量下限未満。

---、測定せず。-、計算せず。

総放射能は平均値±標準偏差 (n=3)、ATL-962 及び代謝物はプール試料の値 (n=3)。

() 内は総放射能に対する%

1) μg/g。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 代謝経路

添付資料番号：4.2.2.4-1（評価）

経口投与された ATL-962 の一部は胆汁の存在下で消化管管腔内で速やかに ATL-1143 へ加水分解された後に吸収され、アルキル側鎖が β 酸化を受け、ATL-1277 に代謝されると推定された。（図 2.6.4.5.1-1）（2.6.4.3.4、2.6.4.3.5 参照）。

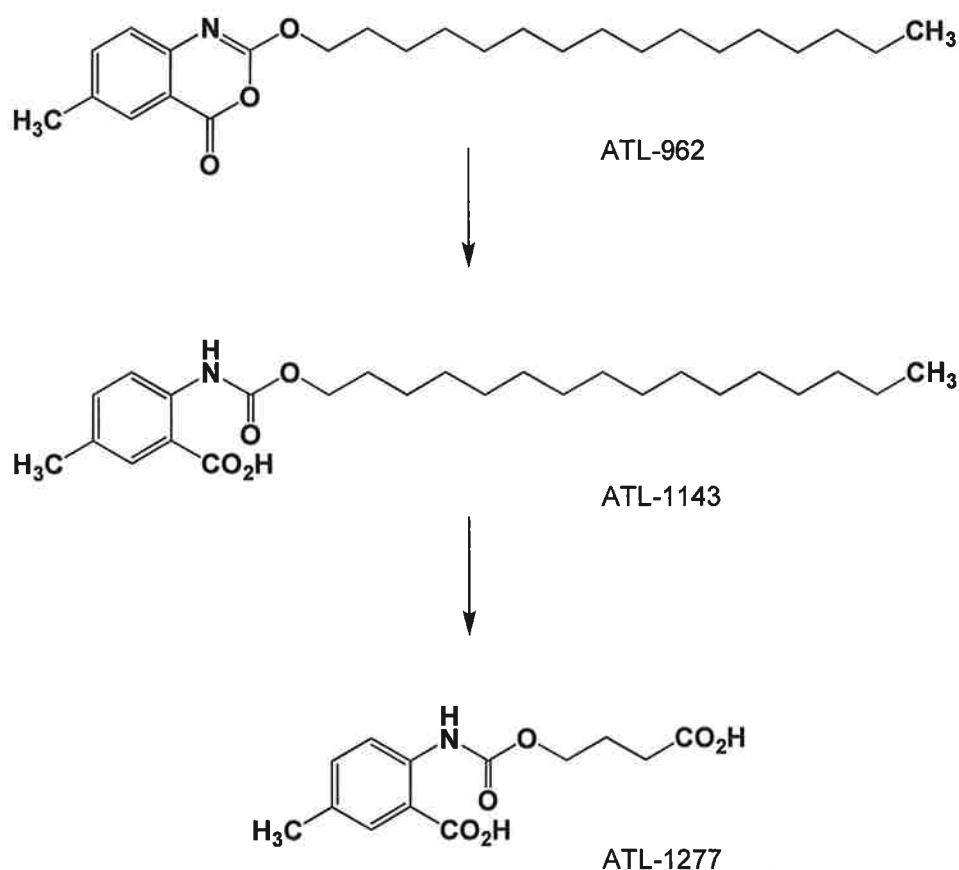


図 2.6.4.5.1-1 ATL-962 の推定代謝経路

2.6.4.5.2 血漿中代謝物

添付資料番号：4.2.2.4-2（評価）、4.2.2.4-3（評価）

$[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を経口投与後のラット及びイヌ血漿中の代謝物組成分析を行った（表 2.6.4.5.2-1）。その結果、ラット及びイヌの血漿中 ATL-962 はいずれも定量下限未満であった。ラット及びイヌの血漿中総放射能に占める ATL-1143 及び ATL-1277 の割合は、それぞれラット AUC(0-96)比では 8.3%及び 60.6%、イヌ AUC(0-144)比では 10.4%及び 74.7%であり、これらの成分がラット及びイヌ血漿中の主成分であった。

表 2.6.4.5.2-1 $[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を経口投与したラット及びイヌにおける
血漿中の代謝物組成

化 合 物	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ATL-962換算値) ¹⁾	
	ラット	イヌ
総放射能	142.93 (100.0)	380.46 (100.0)
ATL-962	NC (0.0)	NC (0.0)
ATL-1143	11.84 (8.3)	39.54 (10.4)
ATL-1277	86.64 (60.6)	284.13 (74.7)
そ の 他	44.45 (31.1)	56.79 (14.9)

投与量、4 mg/kg。NC、計算せず。

() 内の値は総放射能に対する%。

ATL-1143 及び ATL-1277 はプール試料の値 (n=4) を用いて算出。

1) ラット: 0-96 h、イヌ: 0-144 h。

2.6.4.5.3 尿、糞中代謝物

添付資料番号：4.2.2.4-4（評価）、4.2.2.4-5（評価）

$[^{14}\text{C}]$ ATL-962 を経口投与後のラット及びイヌ排泄物中の代謝物組成分析を行った（表 2.6.4.5.3-1）。その結果、ラット尿中における投与量に対する ATL-1277 の割合（括弧内は総放射能に対する割合）は 8.3（76.9）%であり、ATL-962 及び ATL-1143 は定量下限未満であった。ラット糞中の ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 の割合はそれぞれ 35.9（43.0）%、43.1（51.6）%及び 1.5（1.8）%であった。一方、イヌ尿中の ATL-1277 の割合は 16.1（79.3）%であり、ラット同様、ATL-962 及び ATL-1143 は定量下限未満であった。イヌ糞中の ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 の割合はそれぞれ 14.6（21.5）%、43.1（63.6）%及び 5.1（7.5）%であった。これらのことから、ATL-962 は、一部が ATL-1277 として尿中に排泄されるが、多くは未吸収の活性本体である ATL-962 と共に ATL-1143 として糞中に排泄されることが考えられた。

表 2.6.4.5.3-1 [¹⁴C]ATL-962 を経口投与したラット及び
イヌにおける尿及び糞中の代謝物組成

化 合 物	代 謝 物 組 成 (投与量に対する%)			
	ラ ッ ト		イ ヌ	
	尿 (0-72時間)	糞 (0-48時間)	尿 (0-96時間)	糞 (0-48時間)
総放射能	10.8 ± 3.2 (100.0)	83.5 ± 3.8 (100.0)	20.3 ± 3.2 (100.0)	67.8 ± 6.0 (100.0)
ATL-962	<LOQ (0.0)	35.9 ± 6.7 (43.0)	<LOQ (0.0)	14.6 ± 8.6 (21.5)
ATL-1143	<LOQ (0.0)	43.1 ± 5.6 (51.6)	<LOQ (0.0)	43.1 ± 1.9 (63.6)
ATL-1277	8.3 ± 2.3 (76.9)	1.5 ± 2.6 (1.8)	16.1 ± 2.3 (79.3)	5.1 ± 1.0 (7.5)
そ の 他	2.5 ± 0.9 (23.1)	3.0 ± 3.1 (3.6)	4.2 ± 1.2 (20.7)	5.1 ± 1.5 (7.4)

投与量、4 mg/kg。平均値±標準偏差（ラット；n=3、イヌ；n=4）。

<LOQ：定量下限未満。

() 内は総放射能に対する%。

2.6.4.5.4 ATL-1143 の代謝に関与する CYP 分子種の検討

添付資料番号：4.2.2.4-6（評価）、4.2.2.4-7（評価）

消化管管腔で胆汁との接触により生成し、体内に吸収される主成分と考えられる ATL-1143 を *in vitro* でヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現ミクロソームで代謝させて、ATL-1143 の酸化代謝に関与する CYP 分子種を検討した。

ATL-1143 (10 µmol/L) を 個体の個体別ヒト肝ミクロソームと反応させ、ATL-1143 の代謝と CYP 各分子種の指標活性との相関を調べた。ヒト肝ミクロソームとの反応によって、未同定代謝物 UK-1 及び UK-2 の生成が認められたが、ATL-1143 の消失量、UK-1 及び UK-2 の生成量はいずれの CYP 活性に対しても強い相関を示さず、ATL-1143 の消失、UK-1 及び UK-2 の生成と CYP2C8 活性との間 ($r = 0.7572, 0.6477, 0.6986$)、ATL-1143 の消失と CYP2E1 活性との間 ($r = 0.5355$) 及び UK-1 の生成と CYP4A11 活性との間 ($r = 0.5165$) に弱い相関が認められたのみであった。

一方、ATL-1143 (10 µmol/L) をヒト CYP 分子種発現ミクロソーム (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) と反応させた結果、CYP2A6 を除く全ての反応液中に UK-2 の生成が認められ、他に顕著な代謝物の生成は認められなかった。また、ATL-1143 の消失は CYP1A1、CYP2A6、CYP2C9、CYP4A11 で認められた。また、UK-2 は、陰性対照である CYP 分子種を発現させず、チトクローム P450 レダクターゼとチトクローム b5 レダクターゼのみを共発現させた control (Red+b5) 発現ミクロソームとの反応でも生成が確認された。

以上の結果から、ATL-1143 は複数の CYP と CYP 以外の代謝酵素によって酸化代謝を受けることが示唆された。

2.6.4.5.5 CYP 阻害

添付資料番号：4.2.2.4-8（評価）

各種ヒト CYP 分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する ATL-962（0.003、0.01 及び 0.03 $\mu\text{mol/L}$ ）及び主代謝物である ATL-1143（0.3、1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ ）及び ATL-1277（3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を調べた（表 2.6.4.5.5-1）。その結果、ATL-1143 が最高濃度である 3 $\mu\text{mol/L}$ で CYP2C9 に対して弱い阻害作用（23.6%阻害）を示したものの、その他の CYP に対してはほとんど阻害作用を示さず、また、ATL-962、ATL-1277 は調べた全ての CYP に対してほとんど阻害作用を示さなかった。したがって、ATL-962 投与によって、併用薬の CYP による代謝が阻害される可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4.5.5-1 ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

CYP 分子種	指標活性	最大阻害作用（阻害率：%） ¹⁾		
		ATL-962	ATL-1143	ATL-1277
CYP1A1	7-エトキシレゾルフィン <i>O</i> -脱エチル化	2.5	4.7	≤ 0
CYP1A2		≤ 0	0.2	≤ 0
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	0.9	1.3	≤ 0
CYP2B6	<i>S</i> -メフェニトイン <i>N</i> -脱メチル化	3.2	6.8	≤ 0
CYP2C8	パクリタキセル 6 α -水酸化	≤ 0	2.3	≤ 0
CYP2C9	トルブタミド 4'-水酸化	4.6	23.6	5.4
CYP2C19	<i>S</i> -メフェニトイン 4'-水酸化	≤ 0	4.2	1.6
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	≤ 0	≤ 0	0.4
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	≤ 0	2.5	≤ 0
CYP3A4	テストステロン 6 β -水酸化	8.6	7.2	5.9

1) ATL-962 0.03 $\mu\text{mol/L}$ 、ATL-1143 3 $\mu\text{mol/L}$ 及び ATL-1277 30 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の阻害率。

2.6.4.5.6 CYP 誘導

添付資料番号：4.2.2.4-9（評価）

ヒト凍結初代肝細胞を用いて ATL-962（0.003、0.01 及び 0.03 $\mu\text{mol/L}$ ）、ATL-1143（0.3、1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ ）、ATL-1277（3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ ）による CYP3A 誘導作用をテストステロン 6 β -水酸化活性を指標として調べた。その結果、いずれの化合物も、調べた濃度範囲で、CYP3A 誘導作用を示さなかった（表 2.6.4.5.6-1）。したがって、ATL-962 投与によって併用薬の CYP3A による代謝が亢進する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4.5.6-1 ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 のヒト CYP3A 活性誘導作用

添加化合物	添加濃度	CYP3A 誘導率 (%) ¹⁾	
		誘導期間 (日)	
		3	4
リファンピシン	10 µmol/L	100.0	100.0
ジメチルスルホキシド	0.1 vol %	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.8
ATL-962	0.003 µmol/L	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.9
	0.01 µmol/L	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.7
	0.03 µmol/L	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.8
ATL-1143	0.3 µmol/L	2.5 ± 1.1	2.3 ± 1.3
	1 µmol/L	2.7 ± 1.0	2.3 ± 1.2
	3 µmol/L	2.6 ± 1.0	2.3 ± 1.2
ATL-1277	3 µmol/L	2.6 ± 1.1	2.3 ± 1.3
	10 µmol/L	2.6 ± 1.0	2.4 ± 1.3
	30 µmol/L	2.6 ± 1.0	2.3 ± 1.2

1) 個体別に調製したヒト初代肝細胞 (3 ロット) を用い、テストステロン 6β-水酸化活性を指標に評価した。リファンピシンを曝露したヒト肝細胞の CYP3A 活性を 100%とした時の比活性をロット毎に算出し、平均値±標準偏差として示す。コントロールにはジメチルスルホキシドを用いた。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄

添付資料番号：4.2.2.2-4（評価）、4.2.2.5-1（評価）、4.2.2.5-2（評価）

[¹⁴C]ATL-962 をラットに経口投与すると、投与後 120 時間までに投与放射エネルギーの 12.5% が尿中に、84.3% が糞中に排泄された（表 2.6.4.6.1-1）。また、呼気への排泄は投与後 24 時間までで 0.1% 未満であった。[¹⁴C]ATL-962 を胆管ろう形成ラットに十二指腸内投与すると、投与後 24 時間までに投与放射エネルギーの 0.5% が尿中に、0.3% が胆汁中に排泄された。胆管ろう形成ラットの尿中排泄率は無処置ラットの尿中排泄率（投与後 24 時間の尿中排泄率は 6.2%）に比べて低く、ATL-962 由来成分の吸収の低下が見られた。ATL-962 は胆汁の存在下で消化管管腔内で速やかに ATL-1143 へ加水分解された後、体内に吸収されると考えられる

（2.6.4.3.4 及び 2.6.4.3.5 参照）。したがって、胆管ろう形成ラットでは消化管管腔内へ胆汁が供給されないために ATL-1143 の生成が低下し、ATL-962 由来成分の吸収が低下したと考えられた。イヌにおいては投与後 168 時間までに、投与放射エネルギーの 23.2% が尿中に、71.4% が糞中に排泄された（表 2.6.4.6.1-1）。したがって、いずれの動物種においても [¹⁴C]ATL-962 を経口投与後の ATL-962 由来成分の排泄は定量的であり、主排泄経路は糞中であることが明らかとなった。

表 2.6.4.6.1-1 [¹⁴C]ATL-962 をラット、イヌに単回経口又は十二指腸内投与したときの総放射能の尿、糞及び胆汁中への排泄

動物	時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）			
		尿	糞	胆汁	総排泄率
ラット	8	2.2 ± 1.0	---	---	-
	24	6.2 ± 1.8	80.3 ± 5.4	---	86.5 ± 3.6
	48	9.2 ± 2.5	83.5 ± 3.8	---	92.7 ± 1.3
	72	10.8 ± 3.2	83.9 ± 3.6	---	94.7 ± 0.5
	96	11.9 ± 3.5	84.2 ± 3.4	---	96.1 ± 0.2
	120	12.5 ± 3.8	84.3 ± 3.3	---	96.8 ± 0.6
	144	12.8 ± 4.0	84.4 ± 3.3	---	97.2 ± 0.8
ラット ¹⁾	4	---	---	0.1 ± 0.1	-
	8	0.2 ± 0.1	---	0.2 ± 0.1	-
	24	0.5 ± 0.2	96.6 ± 1.4 ²⁾	0.3 ± 0.1	97.4 ± 1.6
イヌ	24	7.5 ± 2.6	14.8 ± 18.1	---	22.3 ± 16.0
	48	13.6 ± 2.4	67.8 ± 6.0	---	81.4 ± 5.0
	72	17.1 ± 2.4	70.4 ± 4.8	---	87.4 ± 2.6
	96	20.3 ± 3.2	70.9 ± 4.5	---	91.2 ± 1.9
	120	21.7 ± 3.4	71.2 ± 4.4	---	92.8 ± 1.1
	144	22.6 ± 3.8	71.3 ± 4.3	---	93.9 ± 0.9
	168	23.2 ± 4.1	71.4 ± 4.2	---	94.6 ± 0.5

投与量、4 mg/kg。平均値±標準偏差（ラット；n=3、イヌ；n=4）。

---、測定せず。-、計算せず。

1) 胆管ろう形成ラット（n=4；十二指腸内投与）。

2) 消化管内容物を含む。

2.6.4.6.2 乳汁移行

添付資料番号：4.2.2.5-3（評価）、4.2.2.5-4（評価）

[¹⁴C]ATL-962 を授乳ラットに経口投与後の総放射能の乳汁への移行及び放射能含有成分の組成を調べた（表 2.6.4.6.2-1）。血漿及び乳汁中総放射能濃度は投与後 6 時間にピークに達し、その後投与後 48 時間までに緩やかに低下した。ピーク時の血漿及び乳汁中総放射能濃度はそれぞれ 6.462 及び 1.283 µg/mL であり、投与後 48 時間には血漿及び乳汁中総放射能濃度は 1.571 及び 0.721 µg/mL まで低下した。

投与後 6 時間における母体血漿中では ATL-1143 及び ATL-1277 がそれぞれ総放射能の 10.3%及び 59.4%検出され、乳汁中にはそれぞれ総放射能の 41.2%及び 14.8%検出された。投与後 48 時間の母体血漿及び乳汁中では ATL-1143 は定量下限未満となり、ATL-1277 がそれぞれ総放射能の 87.8%及び 66.7%検出された。なお、ATL-962 は母体血漿及び乳汁のいずれの採取時点においても検出されなかった。これらのことから、経口投与された ATL-962 由来成分の一部が乳汁へ移行すると考えられた。また、乳汁中の放射能を含む成分の主成分は ATL-1277 であることが明らかとなった。

表 2.6.4.6.2-1 [¹⁴C]ATL-962 をラットに単回経口投与したときの乳汁移行

試 料	化合物	濃 度 (µg/mL、ATL-962換算値)			
		1時間	6時間	24時間	48時間
血 漿	総放射能	1.256 ± 0.231 (100.0)	6.462 ± 1.442 (100.0)	2.930 ± 0.647 (100.0)	1.571 ± 0.386 (100.0)
	ATL-962	---	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	---	0.666 (10.3)	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	---	3.840 (59.4)	2.302 (78.6)	1.380 (87.8)
	そ の 他	-	1.956 (30.3)	0.628 (21.4)	0.191 (12.2)
乳 汁	総放射能	0.038 ± 0.010 (100.0)	1.283 ± 0.323 (100.0)	0.953 ± 0.391 (100.0)	0.721 ± 0.329 (100.0)
	ATL-962	---	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	---	0.528 (41.2)	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	---	0.190 (14.8)	0.498 (52.3)	0.481 (66.7)
	そ の 他	-	0.565 (44.0)	0.455 (47.7)	0.240 (33.3)

投与量、4 mg/kg。出産 14 日目のラット。<LOQ、定量下限未満。

---、測定せず。-、計算せず。

総放射能は平均値±標準偏差（n=4）、ATL-962 及び代謝物はプール試料の値（n=4）。

（ ）内は総放射能に対する%。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 血漿たん白を介した他剤との相互作用

添付資料番号：4.2.2.6-1（評価）

臨床で本剤と併用される可能性のある薬物の中からワルファリン、イブプロフェン、ジアゼパム、フェニトイン、アスピリン、プロプラノロール、ジゴキシン、ピオグリタゾン、カンデサルタン及びプラバスタチンを選び、これらの薬剤の臨床有効血漿中濃度での血漿たん白結合率に与える ATL-1143 及び ATL-1277 の影響について *in vitro* で調べた。なお、ATL-962 は血漿中にほとんど検出されないことから、ATL-962 のこれら薬剤との相互作用は検討しなかった。

ATL-962 を日本人健康成人男子に 240 mg 反復投与したときの投与 15 日目の ATL-1143 の C_{max} 付近の濃度（352.83 ng/mL、2.7.6.3 参照）はジアゼパム及びアスピリンの非結合型濃度をそれぞれ 9.6%及び 9.9%増加させたが、それ以外の薬物の非結合型濃度はほとんど変化しなかった。一方、投与 15 日目の ATL-1277 の C_{max} 付近の濃度（11543.00 ng/mL、2.7.6.3 参照）はアスピリンの非結合型濃度を 8.0%増加させたが、それ以外の薬物の非結合型濃度はほとんど変化しなかった。

以上の結果から、ジアゼパム及びアスピリンの非結合型濃度は ATL-962 の投与によりいずれも最大 1.1 倍程度増加する可能性があるが、その他の血漿中非結合型濃度はほとんど変化しないと推測され、血漿たん白質への薬物の競合結合を介した薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.2 P-gp 阻害

添付資料番号：4.2.2.6-2（評価）

ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 の P-gp 阻害作用を検討するために、P-gp 基質である [³H]ジゴキシンの Caco-2 細胞透過性に及ぼす ATL-962（3、10 μmol/L）、ATL-1143（3、10、30 μmol/L）及び ATL-1277（3、10、30、100 μmol/L）の影響を調べた（表 2.6.4.7.2-1）。また、P-gp 阻害の陽性対照として [³H]ジゴキシンの Caco-2 細胞透過性に対するキニジンの影響を調べた。その結果、ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 添加時の [³H]ジゴキシンの頂端膜（apical（A））側から基底膜（basal（B））側及び B 側から A 側への透過係数（P_{app}）、並びに排出比（P_{app}B→A/P_{app}A→B）は、濃度に依存せずほぼ一定であった。したがって、ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 は P-gp を阻害しないと考えられた。

表 2.6.4.7.2-1 Caco-2 細胞の ^3H ジゴキシン輸送に及ぼす ATL-962、ATL-1143、ATL-1277 及びキニジンの阻害効果

阻害剤		P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} 比
化合物	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	Apical側からbasal側	Basal側からapical側	
-	0	1.55 ± 0.10	8.51 ± 0.34	5.5
ATL-962	3	1.66 ± 0.13	8.26 ± 0.36	5.0
	10	1.64 ± 0.13	7.95 ± 0.15	4.8
ATL-1143	3	1.56 ± 0.06	7.76 ± 0.27	5.0
	10	1.67 ± 0.05	8.33 ± 0.25	5.0
	30	1.70 ± 0.02	8.25 ± 0.53	4.9
ATL-1277	3	1.71 ± 0.06	8.17 ± 0.11	4.8
	10	1.75 ± 0.09	8.14 ± 0.20	4.7
	30	1.55 ± 0.09	7.87 ± 0.19	5.1
	100	1.43 ± 0.11	7.31 ± 0.05	5.1
キニジン	1	2.14 ± 0.22	6.98 ± 0.45	3.3
	3	2.78 ± 0.10	6.27 ± 0.26	2.3
	10	3.63 ± 0.11	4.85 ± 0.36	1.3
	30	3.71 ± 0.23	4.24 ± 0.15	1.1

^3H ジゴキシン濃度、3 $\mu\text{mol/L}$ 。平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3)。
Caco-2 細胞は 37°C でインキュベート。

2.6.4.7.3 ATL-1143 及び ATL-1277 の OATP1B1 に対する阻害作用

添付資料番号：4.2.2.6-3（評価）、4.2.2.6-4（評価）

ATL-1143 及び ATL-1277 の OATP1B1 に対する阻害作用を検討するために、OATP1B1 の基質である ^3H エストロン-3-硫酸（10 nmol/L）のヒト遊離肝細胞への取り込みに及ぼす ATL-1143 及び ATL-1277 の影響を調べた。OATP1B1 阻害の陽性対照として調べたシクロスポリン（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）添加時の ^3H エストロン-3-硫酸の取り込みクリアランスは、コントロールに対してそれぞれ 7.7%及び 6.5%に低下した。一方、1、10 $\mu\text{mol/L}$ の ATL-1143、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の ATL-1277 添加時の ^3H エストロン-3-硫酸の取り込みクリアランスは、コントロールに対して 88.6%、94.4%、91.7%及び 90.8%であった。この結果から ATL-1143 及び ATL-1277 は OATP1B1 を阻害しないと考えられた。

さらに、OATP1B1 の基質薬物である ^3H プラバスタチン（1 $\mu\text{mol/L}$ ）の取り込みに対する ATL-1143 及び ATL-1277 の影響を検討した。シクロスポリン（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）添加時の ^3H プラバスタチンの取り込みクリアランスは、コントロールに対して 21.1%及び 15.7%に低下した。一方、1、10 $\mu\text{mol/L}$ の ATL-1143、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の ATL-1277 添加時の ^3H プラバスタチンの取り込みクリアランスは、コントロールに対して 89.2%、97.3%、106.7%及び 98.7%

であった。この結果から、ATL-1143 及び ATL-1277 はプラバスタチンのヒト肝細胞への取り込みを阻害しないと考えられた。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

特記すべき試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット及びイヌに ATL-962 を経口投与したときの薬物動態を検討した結果、試験を実施した投与量範囲（4～150 mg/kg）では血漿中には ATL-962 はほとんど検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 が認められた。空腸ループ形成ラットに¹⁴C]ATL-962 を投与した際に、門脈中に ATL-962 は検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 のみ検出されたことから、ATL-962 自体は体内にほとんど吸収されないことが明らかとなった。また、胆汁中で ATL-962 が速やかに ATL-1143 に変換したことから、経口投与された ATL-962 の一部は胆汁の存在下で消化管管腔内で速やかに ATL-1143 へ加水分解された後に吸収され、アルキル側鎖が β 酸化を受け、ATL-1277 に代謝されると推定された。

[¹⁴C]ATL-962 をラットに経口投与すると、ほとんどの組織内において総放射能濃度は血漿中濃度よりも低く、脳が最も低かった。総放射能はほとんどの組織で投与後 336 時間に定量下限未満となった。[¹⁴C]ATL-962 を 2000 mg/kg/日の用量でラットに経口投与した場合、腸間膜リンパ節中の ATL-1143 及び ATL-1277 濃度は連投による蓄積性を示唆する傾向は認められなかった。また、反復投与終了後においても組織内の総放射能は速やかに低下し、特定の組織に対する蓄積性はないと考えられた。また、妊娠 18 日目のラットに[¹⁴C]ATL-962 を経口投与すると、ATL-962 由来成分が胎児へ移行することが確認された。

経口投与された ATL-962 は、一部が ATL-1277 として尿中に排泄されるが、多くは未吸収の ATL-962 と共に ATL-1143 として糞中に排泄されると考えられた。また、ATL-962 由来成分は乳汁へ移行することが確認された。

各種ヒト CYP 分子種に対する ATL-962 及び主代謝物である ATL-1143、ATL-1277 の阻害作用を調べた結果、ATL-1143 が最高濃度である 3 μmol/L で CYP2C9 に対して弱い阻害作用（23.6%阻害）を示したものの、その他の CYP に対してはほとんど阻害作用を示さず、また、ATL-962、ATL-1277 は調べた全ての CYP に対してほとんど阻害作用を示さなかった。また、ヒト初代肝細胞を用いて、ATL-962、ATL-1143、ATL-1277 の CYP3A 誘導作用を調べた結果、いずれの化合物も CYP3A 誘導作用を示さなかった。したがって、ATL-962 投与によって併用薬の CYP による代謝が阻害される可能性及び併用薬の CYP3A による代謝が亢進する可能性は低いと考えられた。

ATL-1143 及び ATL-1277 はヒト血漿中でいずれも 99.9%以上の高いたん白結合率を示すことが明らかとなった。ヒト血漿たん白質との *in vitro* での結合において、ATL-1143 及び ATL-1277 は、ジアゼパム及びアスピリンの非結合型濃度をいずれも最大 1.1 倍程度増加させる可能性はあるものの、血漿たん白質への薬物の競合結合を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

Caco-2 細胞を用いた検討において ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 は P-gp に対する阻害作用を示さなかった。また、ヒト遊離肝細胞を用いた検討において ATL-1143 及び ATL-1277 は OATP1B1 に対する阻害作用を示さなかった。したがって、ATL-962 投与によって併用薬の P-gp 及び OATP1B1 を介した薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

以上、非臨床薬物動態試験によって、ATL-962 は経口投与後一部消化管管腔内で ATL-1143 に加水分解されて吸収されるが、加水分解されずに消化管管腔内に残った ATL-962 は未吸収のまま消化管管腔で薬理作用を発現することが推定された。

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

該当なし。

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	4
2.6.5.3	薬物動態試験：単回投与後の吸収	5
2.6.5.4	薬物動態試験：反復投与後の吸収	9
2.6.5.5	薬物動態試験：組織分布	10
2.6.5.6	薬物動態試験：たん白結合	19
2.6.5.7	薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験	21
2.6.5.8	薬物動態試験：その他の分布試験（血球移行）	23
2.6.5.9	薬物動態試験：In vivo での代謝	24
2.6.5.10	薬物動態試験：In vitro での代謝	25
2.6.5.11	薬物動態試験：推定代謝経路	27
2.6.5.12	薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害	28
2.6.5.13	薬物動態試験：累積排泄	30
2.6.5.14	薬物動態試験：胆汁中排泄	31
2.6.5.15	薬物動態試験：薬物相互作用	32
2.6.5.16	薬物動態試験：その他	37

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

一覧表

被験物質：ATL-962

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 イヌ			ATL-962-10006 ATL-962-10007	4.2.2.1-1 4.2.2.1-2	評価 評価
吸収						
単回投与時の血漿中濃度 （非標識体）	ラット イヌ	経口 経口		ATL-962-10027 ATL-962-10047	4.2.2.2-1 4.2.2.2-2	評価 評価
単回投与時の血漿中濃度 （標識体）	ラット イヌ	経口 経口		ATL-962-10013 ATL-962-10031	4.2.2.2-3 4.2.2.2-4	評価 評価
単回投与時の血漿中濃度に及ぼす摂餌の影響	イヌ	経口		ATL-962-10047	4.2.2.2-2	評価
門脈吸収	ラット	空腸ループ		ATL-962-10102	4.2.2.2-5	評価
門脈吸収（分析）	ラット	空腸ループ		ATL-962-10103	4.2.2.2-6	評価
血漿中濃度の線形性	ラット イヌ	経口 経口		ATL-962-10027 ATL-962-10047	4.2.2.2-1 4.2.2.2-2	評価 評価
分布						
単回投与時の組織分布	ラット	経口		ATL-962-10045	4.2.2.3-1	評価
高用量単回投与時の組織分布	ラット	経口		ATL-962-10593	4.2.2.3-2	参考
高用量単回投与時の組織分布（分析）	ラット	経口		ATL-962-10594	4.2.2.3-3	参考
全身オートラジオグラフィー	ラット	経口		ATL-962-10067	4.2.2.3-4	評価
反復投与時の組織分布	ラット	経口		ATL-962-00081	4.2.2.3-5	評価
メラニン親和性	ラット	経口		ATL-962-00021	4.2.2.3-6	評価
たん白結合	ラット、イヌ ヒト	<i>in vivo</i> （経口） <i>in vitro</i>		ATL-962-10077 ATL-962-10081	4.2.2.3-7 4.2.2.3-8	評価 評価
血球移行	ラット イヌ	<i>in vivo</i> （経口） <i>in vivo</i> （経口）		ATL-962-10035 ATL-962-10031	4.2.2.3-9 4.2.2.2-4	評価 評価
胎盤移行性	妊娠ラット	経口		ATL-962-10049	4.2.2.3-10	評価
胎盤移行性（分析）	妊娠ラット	経口		ATL-962-10065	4.2.2.3-11	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

一覧表

被験物質：ATL-962

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 代謝物の構造解析 血漿中の代謝物 排泄物中の代謝物 <i>In vitro</i> 代謝試験 CYP 阻害 CYP 誘導	イヌ ラット イヌ ラット イヌ ヒト肝ミクロソーム ヒト CYP 発現ミクロソーム ヒト CYP 発現ミクロソーム ヒト初代肝細胞	経口 経口 経口 経口 経口 <i>in vitro</i> <i>in vitro</i> <i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	武田	ATL-962-10073 ATL-962-10037 ATL-962-10039 ATL-962-10038 ATL-962-10040 ATL-962-10053 ATL-962-10070 ATL-962-10022 ATL-962-10023	4.2.2.4-1 4.2.2.4-2 4.2.2.4-3 4.2.2.4-4 4.2.2.4-5 4.2.2.4-6 4.2.2.4-7 4.2.2.4-8 4.2.2.4-9	評価 評価 評価 評価 評価 評価 評価 評価 評価
排泄 単回投与時の排泄 胆汁排泄 乳汁移行 乳汁移行（分析）	ラット イヌ ラット 授乳ラット 授乳ラット	経口 経口 十二指腸内 経口 経口		ATL-962-10008 ATL-962-10031 ATL-962-10012 ATL-962-10050 ATL-962-10066	4.2.2.5-1 4.2.2.2-4 4.2.2.5-2 4.2.2.5-3 4.2.2.5-4	評価 評価 評価 評価 評価
薬物動態学的薬物相互作用 ヒト血漿たん白を介した他剤 との相互作用 Caco-2 阻害 肝取り込み阻害（硫酸エストロン） 肝取り込み阻害（プラバスタチン）	ヒト血漿たん白 Caco-2 細胞 ヒト凍結肝細胞 ヒト凍結肝細胞	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i> <i>in vitro</i> <i>in vitro</i>		ATL-962-10085 ATL-962-10105 ATL-962-10135 ATL-962-10136	4.2.2.6-1 4.2.2.6-2 4.2.2.6-3 4.2.2.6-4	評価 評価 評価 評価

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ATL-962
ドキュメント番号：ATL-962-10006、ATL-962-10007
添付資料番号：4.2.2.1-1、4.2.2.1-2

試料	方法	測定対象	サンプル量	定量範囲	定量下限	日内	
						真度	精度
ラット血漿	LC-MS/MS	ATL-962	50 µL	0.2 ～ 200 ng/mL	0.2 ng/mL	-2.8% ～ 10.0%	1.8% ～ 9.7%
		ATL-1143	50 µL	10 ～ 10000 ng/mL	10 ng/mL	-6.8% ～ 3.0%	4.1% ～ 5.8%
		ATL-1277	50 µL	10 ～ 10000 ng/mL	10 ng/mL	-10.0% ～ -1.3%	1.4% ～ 7.6%
イヌ血漿	LC-MS/MS	ATL-962	50 µL	0.2 ～ 200 ng/mL	0.2 ng/mL	-10.0% ～ -1.8%	4.6% ～ 12.0%
		ATL-1143	50 µL	10 ～ 10000 ng/mL	10 ng/mL	-10.5% ～ 1.5%	1.4% ～ 11.1%
		ATL-1277	50 µL	10 ～ 10000 ng/mL	10 ng/mL	-5.7% ～ 2.0%	2.6% ～ 5.1%

被験物質：ATL-962

動物種	ラット			イヌ			イヌ		
動物数/性別（雄/雌）	3/雄			4/雄			4/雄		
給餌	非絶食			飽食			絶食		
投与化合物	ATL-962			ATL-962			ATL-962		
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液			0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液			0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液		
投与方法	経口			経口			経口		
投与量（mg/kg）	4			4			4		
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿			血漿			血漿		
定量（対象）物質	ATL-962	ATL-1143	ATL-1277	ATL-962	ATL-1143	ATL-1277	ATL-962	ATL-1143	ATL-1277
定量法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK パラメータ：									
Tmax（h）	-	4.0	8.0	3.0	2.0	30.0	-	30.0	48.0
Cmax（ng/mL）	-	495.0	736.3	0.4	2412.2	3423.6	-	291.4	236.7
Tl/2（h）	-	4.4	32.9	-	7.3	48.5	-	-	44.1
AUC(0-168）（ng・h/mL）	-	4890.1	36025.4	2.4	34564.8	302416.6	-	7230.2	19103.9
ドキュメント番号	ATL-962-10027			ATL-962-10047					
添付資料番号	4.2.2.2-1			4.2.2.2-2					

追記：-：計算せず。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3B 標識体

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

動物種	ラット	イヌ	ヒト
動物数/性別（雄/雌）	4/雄	4/雄	6/男性
給餌	非絶食	飽食	絶食
投与化合物	[¹⁴ C]ATL-962	[¹⁴ C]ATL-962	[¹⁴ C]ATL-962
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液	-/カプセル
投与方法	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	4	4	150 mg
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	総放射能	総放射能	総放射能
定量法	LSC	LSC	LSC
PK パラメータ：			
Tmax（h）	8.0	9.0	7.00
Cmax（μg/mL）	4.211	8.289	1.67 ¹⁾
T1/2（h）	31.7	36.0	51.1
AUC（μg・h/mL）	162.115	390.309	96.8 ²⁾
（算出時間-h）	0-168	0-168	0-∞
ドキュメント番号	ATL-962-10013	ATL-962-10031	QGUY/2001/ATL-962-01
添付資料番号	4.2.2.2-3	4.2.2.2-4	5.3.3.1-4

追記：Cmax 及び AUC は ATL-962 換算値。

1) μg/g。

2) μg・h /g。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3C 門脈吸収

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10102, ATL-962-10103

添付資料番号：4.2.2.2-5, 4.2.2.2-6

動物種		ラット				
動物数/性別（雄/雌）		1/雄				
給餌		非絶食				
投与化合物		[¹⁴ C]ATL-962				
溶媒/投与形態		0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液				
投与方法		空腸ループ内				
投与量（mg/kg）		4				
定量（対象）物質		総放射能、[¹⁴ C]ATL-962、[¹⁴ C]ATL-1143、[¹⁴ C]ATL-1277				
定量法		LSC 及び HPLC—オンラインフローシンチレーションアナライザー				
測定時間		0-0.5、0.5-1、1-1.5 及び 1.5-2 時間				
		濃度（μg/mL、ATL-962 換算値）				
組織	時間（h）	総放射能	ATL-962	ATL-1143	ATL-1277	その他
門脈血漿	0-0.5	0.026	-	-	-	-
	0.5-1	0.068	-	-	-	-
	1-1.5	0.180	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.180
	1.5-2	0.259	<LOQ	<LOQ	0.151	0.108

追記：-：測定せず。<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3D 投与量依存性

被験物質：ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10027, ATL-962-10047

添付資料番号：4.2.2.2-1, 4.2.2.2-2

動物種		ラット			イヌ		
動物数/性別（雄/雌）		3/雄/各投与量			4/雄/各投与量		
給餌		非絶食			飽食		
投与化合物		ATL-962			ATL-962		
溶媒/投与形態		0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液			0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液		
投与方法		経口			経口		
投与量（mg/kg）		4、40、150			4、40、150		
試料（全血、血漿、血清、その他）		血漿			血漿		
定量（対象）物質		ATL-962、ATL-1143、ATL-1277			ATL-962、ATL-1143、ATL-1277		
定量法		LC-MS/MS			LC-MS/MS		
		投与量（mg/kg）					
PK パラメータ：		4	40	150	4	40	150
Tmax（h）	ATL-962	-	3.0 ¹⁾	6.7	3.0	1.8	5.0
	ATL-1143	4.0	5.3	4.7	2.0	5.0	3.5
	ATL-1277	8.0	8.7	8.0	30.0	22.5	42.0
Cmax（ng/mL）	ATL-962	-	0.3 ¹⁾	1.9	0.4	1.7	1.9
	ATL-1143	495.0	1875.2	3572.9	2412.2	11935.2	16236.7
	ATL-1277	736.3	4025.9	9260.6	3423.6	16554.7	22781.9
T1/2（h）	ATL-962	-	-	-	-	-	-
	ATL-1143	4.4	3.7 ¹⁾	3.3	7.3	6.5	4.7 ²⁾
	ATL-1277	32.9	29.1	34.5	48.5	49.4	43.8
AUC(0-168) （ng・h/mL）	ATL-962	-	-	35.4	2.4	9.0	26.0
	ATL-1143	4890.1	20408.2	45845.5	34564.8	195230.5	296111.6
	ATL-1277	36025.4	166510.7	450078.0	302416.6	1359439.1	2186468.1

追記：-：計算せず。

1) n=2 の値。2) n=3 の値。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

特記すべき試験は実施していない。

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10045

添付資料番号：4.2.2.3-1

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

2.6.5.5A 単回投与後の組織分布

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]ATL-962						
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液						
投与方法	経口						
投与量（mg/kg）	4						
測定時間	4、10、24、48、96、168 及び 336 時間						
	濃度（µg/g 又は mL、ATL-962 換算値）						
組織/臓器	4 h	10 h	24 h	48 h	96 h	168 h	336 h
血液	2.748	2.886	1.962	0.709	0.348	0.078	0.003
血漿	4.435	4.623	2.953	1.130	0.547	0.118	0.005
脳	0.048	0.046	0.029	0.012	0.006	0.001	<LOQ
脊髄	0.053	0.051	0.043	0.021	0.010	0.002	<LOQ
下垂体	0.725	0.686	0.450	0.237	0.156	0.019	<LOQ
眼球	0.086	0.094	0.080	0.038	0.017	0.004	<LOQ
ハート腺	0.187	0.357	0.216	0.093	0.049	0.011	<LOQ
顎下腺	0.329	0.457	0.324	0.126	0.062	0.013	<LOQ
舌下腺	0.244	0.357	0.278	0.096	0.051	0.008	<LOQ
甲状腺	0.475	0.493	0.339	0.136	0.058	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.133	0.213	0.161	0.062	0.031	0.008	<LOQ
心臓	0.676	0.698	0.442	0.155	0.078	0.018	0.001
肺	0.782	1.022	0.585	0.255	0.150	0.045	0.004
肝臓	0.754	0.692	0.278	0.095	0.047	0.011	<LOQ

追記：<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5A 単回投与後の組織分布（続き）

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10045

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]ATL-962						
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液						
投与方法	経口						
投与量（mg/kg）	4						
測定時間	4、10、24、48、96、168 及び 336 時間						
	濃度（μg/g 又は mL、ATL-962 換算値）						
組織/臓器	4 h	10 h	24 h	48 h	96 h	168 h	336 h
脾臓	0.346	0.295	0.173	0.069	0.034	0.009	0.001
膵臓	0.341	0.418	0.216	0.080	0.043	0.009	0.001
副腎	0.519	0.560	0.281	0.108	0.066	0.014	<LOQ
腎臓	0.713	0.650	0.405	0.153	0.075	0.019	0.001
精巣	0.426	0.535	0.324	0.122	0.066	0.015	0.001
前立腺	0.161	0.287	0.212	0.072	0.036	0.008	<LOQ
骨格筋	0.108	0.170	0.145	0.059	0.028	0.007	<LOQ
皮膚	0.158	0.455	0.472	0.265	0.124	0.032	0.001
白色脂肪	0.132	0.172	0.216	0.089	0.038	0.007	<LOQ
褐色脂肪	0.480	0.492	0.392	0.142	0.068	0.016	<LOQ
大腿骨	0.118	0.125	0.095	0.034	0.019	0.005	0.001
骨髓	0.487	0.424	0.255	0.106	0.043	0.008	<LOQ
胃壁	1.583	0.987	0.512	0.201	0.065	0.012	0.001
腸壁	2.073	0.788	0.273	0.089	0.048	0.012	<LOQ

追記：<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5.B 高用量単回投与時の組織分布

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10593, ATL-962-10594

添付資料番号：4.2.2.3-2, 4.2.2.3-3

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					
溶媒/投与形態		0.1%ラウリル硫酸ナトリウム及び3.75%ヒプロメロース/懸濁液					
投与方法		経口					
投与量（mg/kg）		2000					
定量（対象）物質		総放射能、[¹⁴ C]ATL-962、[¹⁴ C]ATL-1143、[¹⁴ C]ATL-1277					
定量法		LSC 及び HPLC-LSC					
		濃度（μg/g 又は mL、ATL-962 換算値）					
時間（h）		0.5	1	3	8	24	48
血漿	総放射能	5.581	28.246	76.298	121.370	76.786	26.481
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	3.202	21.323	28.076	14.255	15.722	4.311
	ATL-1277	2.379	5.979	30.816	66.777	58.884	20.468
	その他の代謝物	0.000	0.944	17.406	40.338	2.180	1.703
肺	総放射能	<LOQ	2.731	11.961	22.381	15.617	5.263
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	<LOQ	<LOQ	11.961	12.859	2.830	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	<LOQ	7.062	6.981	2.555
	その他の代謝物	<LOQ	2.731	0.000	2.460	5.806	2.708
肝臓	総放射能	<LOQ	4.472	17.484	23.760	8.772	2.301
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	<LOQ	4.472	9.549	13.573	1.989	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	4.095	10.187	4.961	<LOQ
	その他の代謝物	<LOQ	0.000	3.840	0.000	1.822	2.301

追記：<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5.B 高用量単回投与時の組織分布（続き）

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10593, ATL-962-10594

添付資料番号：4.2.2.3-2, 4.2.2.3-3

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					
溶媒/投与形態		0.1%ラウリル硫酸ナトリウム及び 3.75%ヒプロメロース/懸濁液					
投与方法		経口					
投与量（mg/kg）		2000					
定量（対象）物質		総放射能、[¹⁴ C]ATL-962、[¹⁴ C]ATL-1143、[¹⁴ C]ATL-1277					
定量法		LSC 及び HPLC-LSC					
		濃度（μg/g、ATL-962 換算値）					
時間（h）		0.5	1	3	8	24	48
腎臓	総放射能	<LOQ	2.665	10.452	18.819	9.511	3.066
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	<LOQ	2.665	4.342	6.377	1.543	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	4.272	6.965	4.045	3.066
	その他の代謝物	<LOQ	0.000	1.838	5.477	3.923	0.000
小腸壁	総放射能	30.455	76.425	51.451	54.067	7.277	1.794
	ATL-962	5.698	8.957	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	20.142	63.896	41.530	39.747	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	4.791	7.834	7.277	<LOQ
	その他の代謝物	4.615	3.572	5.130	6.486	0.000	1.794
腸間膜リンパ節	総放射能	12.934	61.817	57.173	75.871	15.775	<LOQ
	ATL-962	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4.403	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	12.934	61.817	57.173	56.531	4.215	<LOQ
	ATL-1277	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.116	10.364	<LOQ
	その他の代謝物	0.000	0.000	0.000	13.821	1.196	<LOQ

追記：<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5C 反復投与後の組織分布

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-00081

添付資料番号：4.2.2.3-5

各回投与 24 時間後

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]ATL-962					
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg/日）	4					
投与回数	21					
測定時間	1、7、11、14、18、21 日目（各回投与 24 時間後）					
	濃度（μg/g 又は mL、ATL-962 換算値）					
組織/臓器	1 日目	7 日目	11 日目	14 日目	18 日目	21 日目
血液	1.271	2.185	3.036	3.352	1.720	2.391
血漿	2.039	3.457	4.827	5.417	2.689	3.748
脳	0.020	0.031	0.044	0.050	0.024	0.036
脊髄	0.013	0.022	0.033	0.027	0.012	0.022
下垂体	0.324	0.573	0.899	1.097	0.399	1.064
眼球	0.074	0.101	0.159	0.177	0.090	0.117
ハーダー腺	0.198	0.310	0.496	0.510	0.261	0.388
顎下腺	0.247	0.410	0.571	0.604	0.325	0.437
舌下腺	0.186	0.305	0.445	0.488	0.254	0.309
甲状腺	0.259	0.328	0.577	0.672	0.329	0.390
胸腺	0.156	0.230	0.319	0.345	0.178	0.226
心臓	0.262	0.454	0.623	0.693	0.339	0.470
肺	0.381	0.807	1.241	1.300	0.740	1.012
肝臓	0.213	0.319	0.471	0.502	0.271	0.382

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5C 反復投与後の組織分布（続き）

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-00081

添付資料番号：4.2.2.3-5

各回投与 24 時間後（続き）

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]ATL-962					
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg/日）	4					
投与回数	21					
測定時間	1、7、11、14、18、21 日目（各回投与 24 時間後）					
	濃度（μg/g 又は mL、ATL-962 換算値）					
組織/臓器	1 日目	7 日目	11 日目	14 日目	18 日目	21 日目
脾臓	0.136	0.243	0.335	0.375	0.224	0.294
膵臓	0.179	0.293	0.419	0.434	0.224	0.317
副腎	0.198	0.371	0.520	0.567	0.311	0.481
腎臓	0.279	0.445	0.675	0.791	0.423	0.498
精巣	0.255	0.417	0.563	0.667	0.325	0.460
前立腺	0.156	0.283	0.368	0.433	0.180	0.272
骨格筋	0.100	0.173	0.226	0.251	0.118	0.160
皮膚	0.386	0.635	0.934	1.014	0.527	0.749
白色脂肪	0.194	0.338	0.514	0.400	0.239	0.287
褐色脂肪	0.222	0.400	0.481	0.628	0.318	0.407
大腿骨	0.063	0.098	0.126	0.144	0.082	0.088
骨髓	0.195	0.322	0.426	0.493	0.242	0.389
胃壁	0.448	0.941	1.321	1.205	0.791	0.901
腸壁	0.245	0.305	0.491	0.488	0.272	0.374

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5C 反復投与後の組織分布（続き）

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-00081

添付資料番号：4.2.2.3-5

反復投与時の組織からの消失

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]ATL-962		
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液		
投与方法	経口		
投与量（mg/kg/日）	4		
投与回数	21		
測定時間	1、7、14 日目（投与終了後）		
	濃度（μg/g 又は mL、ATL-962 換算値）		
組織/臓器	1 日目	7 日目	14 日目
血液	2.391	0.112	0.015
血漿	3.748	0.185	0.024
脳	0.036	0.002	<LOQ
脊髄	0.022	<LOQ	<LOQ
下垂体	1.064	0.019	<LOQ
眼球	0.117	0.006	<LOQ
ハーパー腺	0.388	0.019	0.004
顎下腺	0.437	0.022	0.005
舌下腺	0.309	0.015	<LOQ
甲状腺	0.390	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.226	0.013	0.003
心臓	0.470	0.022	0.004
肺	1.012	0.090	0.014
肝臓	0.382	0.035	0.008

追記: <LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5C 反復投与後の組織分布（続き）

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-00081

添付資料番号：4.2.2.3-5

反復投与時の組織からの消失（続き）

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]ATL-962		
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液		
投与方法	経口		
投与量（mg/kg/日）	4		
投与回数	21		
測定時間	1、7、14日目（投与終了後）		
	濃度（μg/g 又は mL、ATL-962 換算値）		
組織/臓器	1日目	7日目	14日目
脾臓	0.294	0.028	0.016
脾臓	0.317	0.017	0.004
副腎	0.481	0.059	0.039
腎臓	0.498	0.031	0.006
精巣	0.460	0.024	0.006
前立腺	0.272	0.013	0.003
骨格筋	0.160	0.009	0.001
皮膚	0.749	0.052	0.008
白色脂肪	0.287	0.032	0.018
褐色脂肪	0.407	0.032	0.017
大腿骨	0.088	0.016	0.010
骨髓	0.389	0.023	0.010
胃壁	0.901	0.019	0.003
腸壁	0.374	0.026	0.011

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5D メラニン親和性

被験物質：[¹⁴C]ATL-962
ドキュメント番号：ATL-962-00021
添付資料番号：4.2.2.3-6

動物種	白色ラット								有色ラット					
動物数/性別（雄/雌）	2/雄/各測定時点								1/雄/各測定時点					
給餌	非絶食								非絶食					
投与化合物	[¹⁴ C]ATL-962								[¹⁴ C]ATL-962					
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液								0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液					
投与方法	経口								経口					
投与量（mg/kg）	4								4					
測定時間	6、12、24 及び 48 時間								12、24、48、96、168 及び 336 時間					
	濃度（ng/g、ATL-962 換算値）								濃度（ng/g、ATL-962 換算値）					
組織/臓器	6 h		12 h		24 h		48 h		12 h	24 h	48 h	96 h	168 h	336 h
血漿	1169	1040	3219	3244	1923	2229	1775	2130	1565	1564	2274	1739	325	29.4
眼球	154	102	299	341	122	117	74.4	128	209	62.9	106	82.1	14.2	3.14

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10077

添付資料番号：4.2.2.3-7

試験系	<i>In vivo</i>	
方法	超遠心法、3 回測定の平均値。	
動物種	ラット	イヌ
動物数/性別（雄/雌）	3/雄	4/雄
給餌	非絶食	飽食
投与化合物	[¹⁴ C]ATL-962	[¹⁴ C]ATL-962
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液
投与方法	経口	経口
投与量（mg/kg）	4	4
動物種	投与後の時間（h）	結合率（%）
ラット	1	99.3
	10	>99.9
	48	>99.9
イヌ	1	99.6
	10	99.8
	48	>99.9

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合（続き）

被験物質：ATL-1143, ATL-1277
ドキュメント番号：ATL-962-10081
添付資料番号：4.2.2.3-8

試験系	<i>In vitro</i>	
試料	ヒト、血漿	
試験化合物	ATL-1143、ATL-1277	
方法	超遠心法。3回の測定の平均値。	
化合物	試験濃度 (μg/mL)	結合率 (%)
ATL-1143	1, 10	99.9
ATL-1277	4, 40	>99.9

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10049, ATL-962-10065

添付資料番号：4.2.2.3-10, 4.2.2.3-11

胎盤移行性

動物種		ラット			
妊娠日数/動物数		妊娠 18 日目/各測定時 3 動物			
投与化合物		[¹⁴ C]ATL-962			
溶媒/投与形態		0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液			
投与方法		経口			
投与量 (mg/kg)		4			
定量 (対象) 物質		総放射能、[¹⁴ C]ATL-962、[¹⁴ C]ATL-1143、[¹⁴ C]ATL-1277			
定量法		LSC 及び HPLC—オンラインフローシンチレーションアナライザー			
		濃度 (µg/mL 又は g、ATL-962 換算値)			
時間 (h)		1	6	24	48
母体血漿	総放射能	1.099	6.623	2.179	1.258
	ATL-962	----	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	----	0.612	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	----	3.812	1.766	1.077
	その他の代謝物	-	2.199	0.413	0.181
胎盤	総放射能	0.164	1.479	1.127	1.115
胎児血漿	総放射能	0.009	0.770	3.416	4.347
	ATL-962	----	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	----	0.100	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	----	0.380	2.750	3.833
	その他の代謝物	-	0.290	0.666	0.514
胎児	総放射能	0.002	0.129	0.968	1.445
羊水	総放射能	0.001	0.020	0.216	0.627

追記：----：測定せず。-：計算せず。

<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

被験物質：[¹⁴C]ATL-962
ドキュメント番号：ATL-962-10050, ATL-962-10066
添付資料番号：4.2.2.5-3, 4.2.2.5-4

乳汁移行

動物種		ラット			
授乳期間/動物数		出産 14 日目/各測定時 4 動物			
給餌		非絶食			
溶媒/投与形態		0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液			
投与方法		経口			
投与量 (mg/kg)		4			
定量（対象）物質		総放射能、[¹⁴ C]ATL-962、[¹⁴ C]ATL-1143、[¹⁴ C]ATL-1277			
定量法		LSC 及び HPLC—オンラインフローシンチレーションアナライザー			
		濃度 (µg/mL、ATL-962 換算値)			
時間 (h)		1	6	24	48
血漿	総放射能	1.256	6.462	2.930	1.571
	ATL-962	----	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	----	0.666	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	----	3.840	2.302	1.380
	その他の代謝物	-	1.956	0.628	0.191
乳汁	総放射能	0.038	1.283	0.953	0.721
	ATL-962	----	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	ATL-1143	----	0.528	<LOQ	<LOQ
	ATL-1277	----	0.190	0.498	0.481
	その他の代謝物	-	0.565	0.455	0.240

追記：----：測定せず。-：計算せず。
<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（血球移行）

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10035, ATL-962-10031

添付資料番号：4.2.2.3-9, 4.2.2.2-4

試験系	<i>In vivo</i>	
試験系及び方法	ヘマトクリット法	
動物種	ラット	イヌ
動物数/性別（雄/雌）	3/雄	4/雄
給餌	非絶食	飽食
投与化合物	[¹⁴ C]ATL-962	[¹⁴ C]ATL-962
溶媒/投与形態	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液	0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5%ヒプロメロース/懸濁液
投与方法	経口	経口
投与量（mg/kg）	4	4
動物種	投与後の時間（h）	移行率（%）
ラット	0.5	3.8
	8	0.0
	24	3.3
	72	0.6
イヌ	0.5	6.2
	8	1.2
	24	0.2
	72	2.6

追記：ラット 3 例、イヌ 4 例の平均値。

2.6.5.9 薬物動態試験：In vivo での代謝

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

動物種			ラット				イヌ		
動物数/性別（雄/雌）			血漿：4/雄 尿、糞 3/雄				4/雄		
給餌状態			非絶食				飽食		
投与化合物			[¹⁴ C]ATL-962				[¹⁴ C]ATL-962		
溶媒/投与形態			0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液				0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液		
投与方法			経口				経口		
投与量（mg/kg）			4				4		
動物種	試料	計測期間	試料中の投与量 に対する%	試料中の化合物組成（%）				ドキュメント番号	添付資料番号
				ATL-962	ATL-1143	ATL-1277	その他の代謝物		
ラット	血漿	0-96 h	----	-	8.3	60.6	31.1	ATL-962-10037	4.2.2.4-2
	尿	0-72 h	10.8	-	-	76.9	23.1	ATL-962-10038	4.2.2.4-4
	糞	0-48 h	83.5	43.0	51.6	1.8	3.6		
イヌ	血漿	0-144 h	----	-	10.4	74.7	14.9	ATL-962-10039	4.2.2.4-3
	尿	0-96 h	20.3	-	-	79.3	20.7	ATL-962-10040	4.2.2.4-5
	糞	0-48 h	67.8	21.5	63.6	7.5	7.4		

追記：-：試料採取・測定を実施したものの、測定時点の値が全てLOQとなった場合。
----：計算せず。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝

被験物質：ATL-1143

ドキュメント番号：ATL-962-10053

添付資料番号：4.2.2.4-6

ヒト肝ミクロソームによる ATL-1143 の代謝試験

試験系	個体別ヒト肝ミクロソーム (■ 個体分)			
反応時間	40 分			
基質濃度	10 µmol/L			
ミクロソームたん白濃度	■ mg protein/mL			
CYP 分子種	指標活性	相関係数 (r) ¹⁾		
		ATL-1143 消失	UK-1 生成	UK-2 生成
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	0.0001	-0.1529	0.2509
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	-0.1361	-0.2901	0.1040
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	0.0951	0.0145	0.1325
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	0.7572	0.6477	0.6986
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化活性	0.1259	0.0545	0.1104
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	-0.2284	-0.0847	-0.3107
CYP2D6	デキストロメトルファン O-脱メチル化	-0.0475	-0.0531	-0.1927
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	0.5355	0.4555	0.4414
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	0.2042	0.0816	0.0468
CYP4A11	ラウリン酸 12-水酸化	0.4444	0.5165	0.2451

1) ATL-1143 の消失量及び各代謝物生成量の対数値と CYP 各分子種の指標活性の対数値 (n=■) を用いて各 CYP 分子種との相関係数 (r) を求めた。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（続き）

被験物質：ATL-1143
ドキュメント番号：ATL-962-10070
添付資料番号：4.2.2.4-7

ヒト CYP 発現ミクロソームによる ATL-1143 の代謝試験

試験系	ヒト CYP 発現ミクロソーム	
反応時間	40 分	
基質濃度	10 µmol/L	
CYP 濃度	■ pmol P450/mL	
	ATL-1143 の相対消失量及び UK-2 の相対生成量 (%) ¹⁾	
CYP 分子種	ATL-1143	UK-2
CYP1A1	11.2	100.0
CYP1A2	0.0	24.4
CYP2A6	100.0	<LOQ
CYP2B6	0.0	41.2
CYP2C8	0.0	9.7
CYP2C9	57.7	8.8
CYP2C19	0.0	15.3
CYP2D6	0.0	37.6
CYP2E1	0.0	13.0
CYP3A4	0.0	45.3
CYP4A11	88.0	29.5
Control (Red + b5)	0.0	19.4

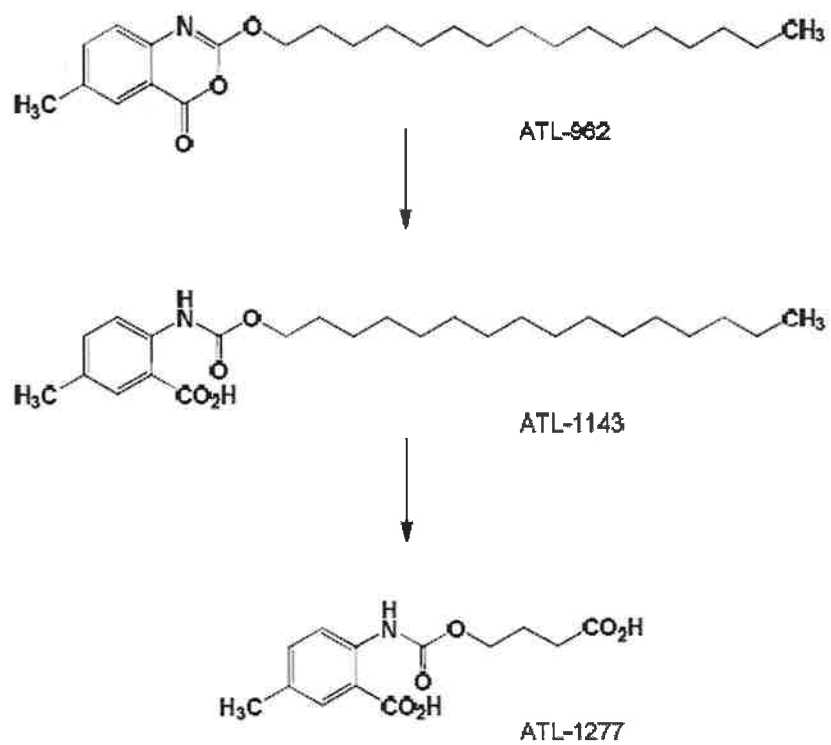
1) ATL-1143 消失量及び UK-2 生成量が最大の CYP 分子種での値を 100%とした時の、各 CYP 分子種における相対比率 (%) を求めた。
<LOQ: 定量下限未満。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10073

添付資料番号：4.2.2.4-1



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：ATL-962, ATL-1143, ATL-1277

ドキュメント番号：ATL-962-10022

添付資料番号：4.2.2.4-8

ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 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 CYP 発現ミクロソーム			
被験物質濃度	ATL-962: 0.003, 0.01, 0.03 µmol/L、ATL-1143: 0.3, 1, 3 µmol/L、ATL-1277: 3, 10, 30 µmol/L			
CYP 分子種	指標活性	最大阻害作用（阻害率：％） ¹⁾		
		ATL-962	ATL-1143	ATL-1277
CYP1A1	7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化	2.5	4.7	≤ 0
CYP1A2		≤ 0	0.2	≤ 0
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	0.9	1.3	≤ 0
CYP2B6	S-メフェニトイン N-脱メチル化	3.2	6.8	≤ 0
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	≤ 0	2.3	≤ 0
CYP2C9	トルブタミド 4'-水酸化	4.6	23.6	5.4
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	≤ 0	4.2	1.6
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	≤ 0	≤ 0	0.4
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	≤ 0	2.5	≤ 0
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	8.6	7.2	5.9

1) ATL-962 0.03 µmol/L、ATL-1143 3 µmol/L 及び ATL-1277 30 µmol/L 添加時の阻害率。

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：ATL-962, ATL-1143, ATL-1277

ドキュメント番号：ATL-962-10023

添付資料番号：4.2.2.4-9

ATL-962、ATL-1143 及び ATL-1277 のヒト CYP3A 活性誘導作用

試験タイプ	In vitro 誘導試験		
試験系	ヒト初代肝細胞（凍結保存、3 個体別）		
被験物質濃度	ATL-962: 0.003, 0.01, 0.03 µmol/L、ATL-1143: 0.3, 1, 3 µmol/L、ATL-1277: 3, 10, 30 µmol/L		
誘導期間	3、4 日間		
陽性対照	リファンピシン		
評価活性	テストステロン 6β-水酸化活性		
添加化合物	添加濃度	CYP3A 誘導率 (%) ¹⁾	
		誘導期間（日）	
		3	4
リファンピシン	10 µmol/L	100.0	100.0
ジメチルスルホキシド	0.1 vol%	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.8
ATL-962	0.003 µmol/L	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.9
	0.01 µmol/L	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.7
	0.03 µmol/L	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.8
ATL-1143	0.3 µmol/L	2.5 ± 1.1	2.3 ± 1.3
	1 µmol/L	2.7 ± 1.0	2.3 ± 1.2
	3 µmol/L	2.6 ± 1.0	2.3 ± 1.2
ATL-1277	3 µmol/L	2.6 ± 1.1	2.3 ± 1.3
	10 µmol/L	2.6 ± 1.0	2.4 ± 1.3
	30 µmol/L	2.6 ± 1.0	2.3 ± 1.2

1)リファンピシンを曝露したヒト肝細胞のテストステロン 6β-水酸化活性を 100%とした時の比活性を個別に算出し、その平均値±標準偏差を示した。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10008, ATL-962-10031

添付資料番号：4.2.2.5-1, 4.2.2.2-4

動物種		ラット			イヌ		
動物数/性別（雄/雌）		3/雄			4/雄		
給餌		非絶食			飽食		
投与化合物		[¹⁴ C]ATL-962			[¹⁴ C]ATL-962		
溶媒/投与形態		0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液			0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液		
投与方法		経口			経口		
投与量（mg/kg）		4			4		
定量（対象）物質		総放射能			総放射能		
定量法		LSC			LSC		
		累積排泄率（投与量に対する%）			累積排泄率（投与量に対する%）		
排泄経路		尿	糞	総排泄率	尿	糞	総排泄率
時間	0-8 h	2.2	----	-	----	----	-
	0-24 h	6.2	80.3	86.5	7.5	14.8	22.3
	0-48 h	9.2	83.5	92.7	13.6	67.8	81.4
	0-72 h	10.8	83.9	94.7	17.1	70.4	87.4
	0-96 h	11.9	84.2	96.1	20.3	70.9	91.2
	0-120 h	12.5	84.3	96.8	21.7	71.2	92.8
	0-144 h	12.8	84.4	97.2	22.6	71.3	93.9
	0-168 h	13.1	84.4	97.4	23.2	71.4	94.6

追記：ラットの排泄は120時間までに完了したものと判断した。

-：計算せず。----：測定せず。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：[¹⁴C]ATL-962

ドキュメント番号：ATL-962-10012

添付資料番号：4.2.2.5-2

動物種		ラット			
動物数/性別（雄/雌）		4/雄			
給餌		非絶食			
溶媒/投与形態		0.4%ラウリル硫酸ナトリウム及び5%ヒプロメロース/懸濁液			
投与方法		十二指腸内投与			
投与量（mg/kg）		4			
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	糞 ¹⁾	胆汁	総排泄率
時間	0-4 h	----	----	0.1	-
	0-8 h	0.2	----	0.2	-
	0-24 h	0.5	96.6	0.3	97.4

追記：-：計算せず。----：測定せず。

1) 消化管内容物を含む。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15A ヒト血漿たん白を介した他剤との相互作用

被験物質：ATL-1143

ドキュメント番号：ATL-962-10085

記載箇所：4.2.2.6-1

試験名：併用剤のヒト血漿たん白結合に及ぼす ATL-1143 の影響

試験系		In vitro たん白結合		
方法		超遠心法。3 回の測定の前平均値。		
被験物質		ATL-1143		
試料		ヒト、血漿		
被験物質濃度		0 (コントロール) 、1 µg/mL		
併用剤		ワルファリン、イブプロフェン、ジアゼパム、フェニトイン、アスピリン、プロプラノロール、ジゴキシン、ピオグリタゾン、カンデサルタン、プラバスタチン		
化合物	添加濃度 (µg/mL)	併用剤の非結合型の濃度 (ng/mL、各化合物換算値)		相対濃度 (%)
		コントロール	ATL-1143 添加	
ワルファリン	0.5	5	5	100.0
イブプロフェン	15	99	101	102.0
ジアゼパム	10	230	252 ¹⁾	109.6
フェニトイン	2	167	164	98.2
アスピリン	50	18515	20350 ²⁾	109.9
プロプラノロール	0.05	12	12	100.0
ジゴキシン	0.01	7	6	85.7
ピオグリタゾン	2	10	11	110.0
カンデサルタン	0.1	1	1	100.0
プラバスタチン	0.1	49	50	102.0

追記：1) $p \leq 0.01$: Dunnet の多重比較によるコントロールに対する有意確率。2) $p \leq 0.05$: Dunnet の多重比較によるコントロールに対する有意確率。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15A ヒト血漿たん白を介した他剤との相互作用（続き）

被験物質：ATL-1277

ドキュメント番号：ATL-962-10085

記載箇所：4.2.2.6-1

試験名：併用剤のヒト血漿たん白結合に及ぼす ATL-1277 の影響

試験系		In vitro たん白結合		
方法		超遠心法。3 回の測定の平均値。		
被験物質		ATL-1277		
試料		ヒト、血漿		
被験物質濃度		0（コントロール）、10 µg/mL		
併用剤		ワルファリン、イブプロフェン、ジアゼパム、フェニトイン、アスピリン、プロプラノロール、ジゴキシン、ピオグリタゾン、カンデサルタン、プラバスタチン		
化合物	添加濃度（µg/mL）	併用剤の非結合型の濃度（ng/mL、各化合物換算値）		相対濃度（%）
		コントロール	ATL-1277 添加	
ワルファリン	0.5	5	5	100.0
イブプロフェン	15	99	99	100.0
ジアゼパム	10	230	238	103.5
フェニトイン	2	167	168	100.6
アスピリン	50	18515	19995 ¹⁾	108.0
プロプラノロール	0.05	12	12	100.0
ジゴキシン	0.01	7	7	100.0
ピオグリタゾン	2	10	11	110.0
カンデサルタン	0.1	1	1	100.0
プラバスタチン	0.1	49	49	100.0

追記：1) p≤0.05：Dunnet の多重比較によるコントロールに対する有意確率。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15B Caco-2 細胞膜透過に対する阻害効果

被験物質：ATL-962、ATL-1143、ATL-1277

ドキュメント番号：ATL-962-10105

記載箇所：4.2.2.6-2

試験名：Caco-2 細胞の ^3H ジゴキシン輸送への阻害効果

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		ATL-962、ATL-1143、ATL-1277		
被験物質濃度		ATL-962：3、10 $\mu\text{mol/L}$ 、ATL-1143：3-30 $\mu\text{mol/L}$ 、ATL-1277：3-100 $\mu\text{mol/L}$		
対照物質（濃度）		キニジン（1-30 $\mu\text{mol/L}$ ）		
反応時間		0、1、2 時間		
反応温度		37°C		
定量（対象）物質		^3H ジゴキシン		
定量法		LSC		
阻害剤		P_{app} ($\times 10^{-6} \text{ cm/sec}$)		P_{app} 比
化合物	添加濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	Apical 側から Basal 側	Basal 側から Apical 側	
-	0	1.55	8.51	5.5
ATL-962	3	1.66	8.26	5.0
	10	1.64	7.95	4.8
ATL-1143	3	1.56	7.76	5.0
	10	1.67	8.33	5.0
	30	1.70	8.25	4.9
ATL-1277	3	1.71	8.17	4.8
	10	1.75	8.14	4.7
	30	1.55	7.87	5.1
	100	1.43	7.31	5.1
キニジン	1	2.14	6.98	3.3
	3	2.78	6.27	2.3
	10	3.63	4.85	1.3
	30	3.71	4.24	1.1

追記： ^3H ジゴキシン濃度：3 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C ヒト肝細胞への取り込みに対する阻害効果

被験物質：ATL-1143、ATL-1277

ドキュメント番号：ATL-962-10135

記載箇所：4.2.2.6-3

試験名：ヒト肝細胞の ^3H 硫酸エストロン取り込みへの阻害効果

試験タイプ		ヒト肝細胞取り込み阻害試験	
試験系		ヒト肝細胞	
被験物質		ATL-1143、ATL-1277	
被験物質濃度		ATL-1143：1、10 $\mu\text{mol/L}$ 、ATL-1277：10、100 $\mu\text{mol/L}$	
対照物質（濃度）		シクロスポリン A（1、10 $\mu\text{mol/L}$ ）	
反応時間		20、60 秒	
定量（対象）物質		^3H 硫酸エストロン	
定量法		LSC	
化合物	添加濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ）	取り込みクリアランス（ $\mu\text{L/min/mg protein}$ ）	Control に対する割合（%）
Control	0	58.8	-
ATL-1143	1	52.1	88.6
	10	55.5	94.4
ATL-1277	10	53.9	91.7
	100	53.4	90.8
シクロスポリン A	1	4.5	7.7
	10	3.8	6.5

追記： ^3H 硫酸エストロン濃度：10 nmol/L。

取り込みクリアランスは反応時間 20 秒及び 60 秒の取り込み量の平均値から算出。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C ヒト肝細胞への取り込みに対する阻害効果

被験物質：ATL-1143、ATL-1277

ドキュメント番号：ATL-962-10136

記載箇所：4.2.2.6-4

試験名：ヒト肝細胞の $[^3\text{H}]$ プラバスタチン取り込みへの阻害効果

試験タイプ		ヒト肝細胞取り込み阻害試験	
試験系		ヒト肝細胞	
被験物質		ATL-1143、ATL-1277	
被験物質濃度		ATL-1143：1、10 $\mu\text{mol/L}$ 、ATL-1277：10、100 $\mu\text{mol/L}$	
対照物質（濃度）		シクロスポリン A（1、10 $\mu\text{mol/L}$ ）	
反応時間		20、90 秒	
定量（対象）物質		$[^3\text{H}]$ プラバスタチン	
定量法		LSC	
化合物	添加濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ）	取り込みクリアランス（ $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ ）	Control に対する割合（%）
Control	0	22.3	-
ATL-1143	1	19.9	89.2
	10	21.7	97.3
ATL-1277	10	23.8	106.7
	100	22.0	98.7
シクロスポリン A	1	4.7	21.1
	10	3.5	15.7

追記： $[^3\text{H}]$ プラバスタチン濃度：1 $\mu\text{mol/L}$ 。

取り込みクリアランスは反応時間 20 秒及び 90 秒の取り込み量の平均値から算出。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

特記すべき試験は実施していない。