アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

マルホ株式会社

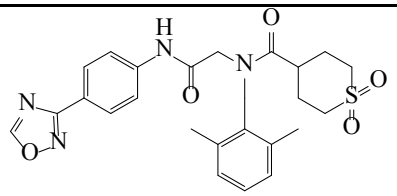
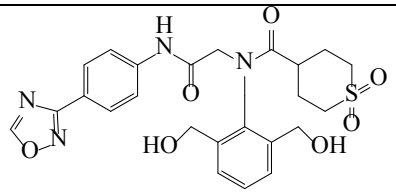
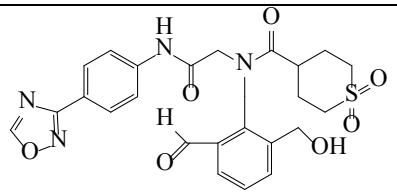
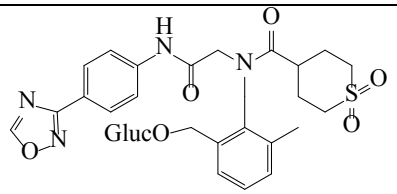
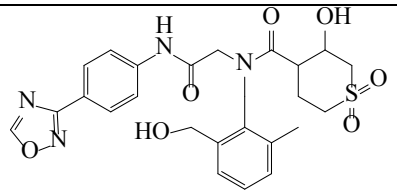
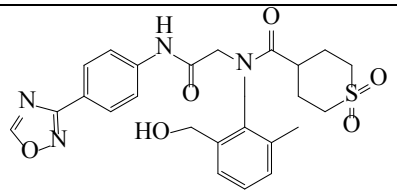
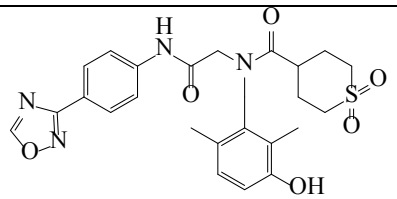
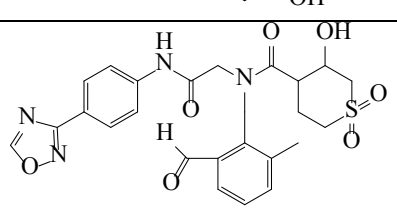
略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	一般名：アメナメビル
^{14}C-ASP2151	Carbon 14で標識したASP2151
^{14}C-YM15L	Carbon 14で標識したASP2151
A_e	Urinary excretion amount：未変化体尿中排泄量
$A_{e0\text{-}t}$	投与開始0時間後からt時間後までの未変化体尿中排泄量
$A_{e0\text{-}inf}$	投与開始0時間後から無限大時間までの未変化体尿中排泄量
AGP	α_1-Acid glycoprotein：α_1-酸性糖たん白質
AMP	Adenosine monophosphate：アデノシン一リン酸
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under the time-concentration curve：時間―濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	投与開始0時間後からt時間後までの時間―濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	投与開始0時間後から無限大時間までの時間―濃度曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性たん白質
BSEP	Bile salt export pump：胆汁酸排泄トランスポーター
C_{max}	Maximum drug concentration：最高血漿（血液）中濃度
CL_{int}	Intrinsic clearance：肝固有クリアランス
CL_R	Renal clearance：腎クリアランス
CL_{tot}	Total body clearance：全身クリアランス
CYP	Cytochrome P450：チトクロムP450
$E_2$17βG	Estradiol 17-β-D-glucronide：エストラジオール-17β-D-グルクロニド
E3S	Estrone 3-sulfate：エストロン-3-サルフェート
eq.	Equivalent of radioactivity：放射能の薬物等量
F	Bioavailability：生物学的利用能
f_e	Urinary excretion rate：尿中排泄率
HDL	High density lipoprotein：高比重リポたん白質
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
iv	Intravenous：静脈内
Ki	Inhibition constant：阻害定数
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometer / mass spectrometer：液体クロマトグラフタンデム質量分析計
LDL	Low density lipoprotein：低比重リポたん白質
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンタ

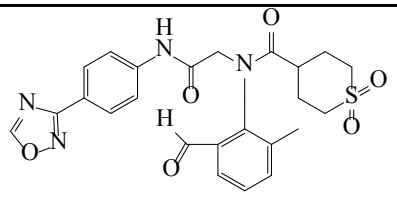
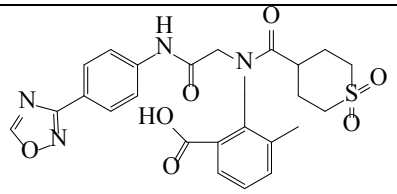
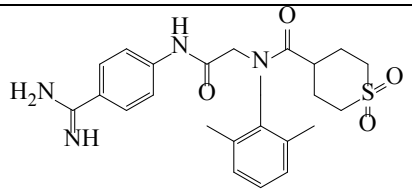
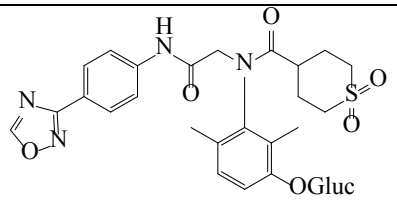
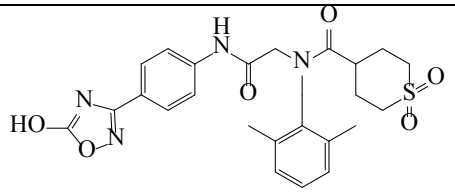
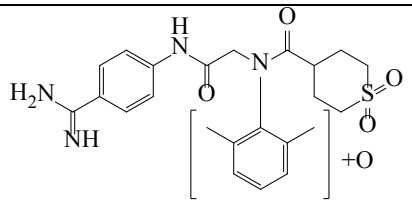
略号一覧

略号	省略していない表現
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein ：多剤、毒物排出たん白質
MDR	Multidrug resistance ：多剤耐性たん白質
MRP	Multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連たん白質
NA	Not applicable：非適用
NC	Not calculated：未算出
ND	Not Detected：未検出
NE	Not estimated：「未推定」、「推定せず」
NMR	Nuclear magnetic resonance analysis：核磁気共鳴分析
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apaparent permaebility coefficient, permeation coefficient：透過係数
PAH	p-Aminohippuric acid：パラアミノ馬尿酸
PEPT	Peptide transporter：ペプチドトランスポーター
Pgp	P-glycoprotein：P-糖たん白質
po	Per os：経口
SD	Standard deviation：標準偏差
T_{max}	Time to reach C_{max}：最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
URAT	Urate transporter：尿酸トランスポーター
Vd_{SS}	Distribution volume at steady state：定常状態における分布容積
V_{max}	Maximum velocity：最大速度

化学構造式一覧

略号	化学構造式	由来
ASP2151		原薬
R1 Mo1 AS2020139		代謝物
R2		代謝物
R3 Mo3		代謝物
R4		代謝物
R5 Mo4 AS1955888		代謝物
R6 Mo5 AS2357691		代謝物
R7		代謝物

化学構造式一覧

略号	化学構造式	由来
R8		代謝物
R9 Mo6		代謝物
R10 Mo7		代謝物
Mo2		代謝物
D1		代謝物
D2		代謝物

目次

頁

2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.4 分布 21
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 41
2.6.4.6 排泄 45
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 49
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 60
2.6.4.9 考察及び結論 62
2.6.4.10 図表 65

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ASP2151の非臨床薬物動態試験一覧は2.6.5.1に示した。*In vivo*試験の動物種としては、薬効薬理試験、安全性薬理試験及び毒性試験において選択されたマウス（ICR及びB6C3F1）、ラット（F344）及びイヌ（ビーグル）を使用し、*in vitro*たん白結合、血球移行性及び代謝の評価においては、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト由来の組織を使用した。被験物質の主要な投与経路は臨床投与経路である経口投与とし、一部の試験では主として生物学的利用率の評価のために静脈内投与、吸収部位の評価のために消化管内投与、腸肝循環の評価のために胆管内投与を設定した。

以下に、ASP2151の薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用）プロファイルについて要約した。

2.6.4.1.1 吸収

非標識のASP2151をマウス及びイヌに、それぞれ1～10 mg/kg及び0.3～3 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、C_{max}及びAUCはいずれの動物種においてもおおむね用量に比例して増加し、Fはマウスで約40～46%、イヌで約22～33%であった。T_{max}は用量に関わらず変化しなかった。マウス及びイヌを用いた反復投与毒性試験の一環として実施したトキシコキネティクス試験成績から、高投与量（マウスで250 mg/kg以上、イヌで30 mg/kg以上）の反復投与において血漿中未変化体濃度の減少が認められ、肝薬物代謝酵素の誘導が考えられた。また、ASP2151及び代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、ともにほぼ用量に比例して増加したが、250 mg/kgでは投与量比よりも低い増加であった。

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度は投与後1時間でC_{max}に達し、その後5.2（血液）及び2.5（血漿）時間の$t_{1/2}$で消失した。ラットに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後1時間でC_{max}に達した後、1.5時間の$t_{1/2}$で消失した。イヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度は、投与後2.7～3.3時間でC_{max}に達し、その後87（血液）及び16（血漿）時間の$t_{1/2}$で消失した。

マウスに消化管ループを作製して^{14}C-ASP2151を0.03 mg/loopの割合で投与したとき、注入後1時間における胃、小腸上部、小腸中部及び小腸下部における消化管吸収率はそれぞれ4.36、32.05、21.29及び16.48%であり、大腸からは吸収されなかった。この結果から、ASP2151は主に小腸から吸収されると考えられた。

2.6.4.1.2 分布

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、放射能濃度は多くの組織において投与後1時間でC_{max}に達した。投与後1時間における組織内濃度は、肝臓、小腸、ハーダー腺、腎臓、大腸の順で高かった。その後消失し、投与後24時間までにすべての組織においてC_{max}の2%以下まで低下した。また、全身オートラジオルミノグラフィーからも投与後24時間において放射能は体内からほぼ消失することが示された。有色マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、眼球中放射能の消失は他臓器に比べて緩徐であったことから、ASP2151のメラニン親和性が考えられたが、有色マウスの皮膚組織中放射能濃度は白色マウスのそれと大きな差はなかった。

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したときの放射能の組織内分布パ

ターンは、薬物由来の放射能が各組織内へ長期間滞留することがないことを示した。

イヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したとき、検討したすべての組織において放射能濃度は投与後4時間で最高値に達し、大腸、小腸、肝臓、腎臓、膵臓の順で高い濃度を示した。投与後24及び72時間の放射能の分布パターンは、投与後4時間と同様であり、多くの組織で血漿中濃度と同様に減少した。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に^{14}C-ASP2151を50～5000 ng/mLになるように添加したときの血漿たん白結合率は64.1～83.9%であり、種差は認められず、濃度上昇に伴う著しい変化はなかった。各種ヒト血漿たん白との結合率の結果から、ASP2151の主要結合たん白はヒト血清アルブミンであると推定された。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液に^{14}C-ASP2151を50～5000 ng/mLになるように添加したときの血球移行率は39.3～55.1%であり、種差は認められず、いずれの動物種の血球移行率も薬物濃度に依存しなかった。

妊娠12日目のマウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、母体の血漿中濃度と同等以上の放射能が胎盤及び胎児に検出され、薬物由来の放射能が胎盤関門を通過して胎児に移行することが示された。

分娩後10日目のマウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、乳児の肝臓、腎臓、心臓、肺、脳及び胃内の乳塊に放射能が検出された。このことは、薬物由来物質が乳汁を介して乳児の組織に分布することを示唆した。

2.6.4.1.3 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて^{14}C-ASP2151の*in vitro*代謝実験を行った。検討した種を問わず、ASP2151の代謝プロファイルは1種の主代謝物と数種類の副代謝物が認められる単純なパターンを示し、極めて類似していた。なお、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験から、ASP2151の代謝にはCYP2B6、2C19及びCYP3A4/5が関与することが示された。その中でもテストステロン6β水酸化活性と最も強い相関を示したことから、CYP3A4/5が主にASP2151の代謝に関与していると予想された。

ヒトの主代謝物は、未変化体におけるジメチルベンゼン基のメチル基が水酸化されたR5であった。ヒト尿及び糞中には、未変化体におけるジメチルベンゼン基のメチル基が2つ水酸化されたR1、R5のグルクロン酸抱合体であるR3、未変化体のジメチルベンゼン基が水酸化されたR6、R5の水酸基がホルミル化したR8及び未変化体のオキサジアゾール基がアミジノ化したR10が認められた。ラットの胆汁中には、ヒトで認められた代謝物に加え、R1の水酸基がホルミル化されたR2、R5のチアンスルホン基が水酸化されたR4、R4の水酸基がホルミル化されたR7及びR8のホルミル基が酸化されカルボン酸に置換したR9が認められた。マウスではR6のグルクロン酸抱合体が認められ、イヌでは未変化体の水酸化体及びR10の水酸化体が認められた。

2.6.4.1.4 排泄

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、尿及び糞中にはそれぞれ投与量の10.1及び90.5%の放射能が排泄された。胆管カニューレ処置したマウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、尿及び胆汁中にはそれぞれ投与量の11.8及び32.0%の放射能が排泄された。^{14}C-ASP2151を単回経口投与したドナーマウスの胆汁を別個体のマウスに十二指腸内投与し、腸肝

循環を検討した結果、投与後0～48時間における尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ4.2及び17.9%であり、胆汁中に排泄された^{14}C-ASP2151の再吸収率は22.1%であると推定された。

胆管カニューレ処置したラットに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、胆汁及び尿中にはそれぞれ投与量の26.32及び2.77%の放射能が排泄されたことから、約30%が消化管から吸収されることが示された。

イヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したとき、尿及び糞中にはそれぞれ投与量の7.7及び87.6%の放射能が排泄された。胆管カニューレ処置したイヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したとき、尿、胆汁及び糞中にはそれぞれ投与量の13.8、19.1及び55.6%の放射能が排泄された。尿及び胆汁中排泄の結果より、経口投与された^{14}C-ASP2151の約30%が消化管から吸収されることが示された。非標識のASP2151をイヌに単回静脈内投与したとき、未変化体の尿中排泄率は0.08であり、腎クリアランスは0.01 L/h/kgであった。

分娩後10日目の哺乳マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、ASP2151の乳汁への移行が認められたが、投与後24時間までに極めて低いレベルまで減少し、乳汁中に蓄積しなかった。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ASP2151のヒトCYP分子種に対する酵素誘導能をヒト肝細胞を用いて調べた。ヒト肝細胞にASP2151を添加した結果、CYP2B6、2C9、2C19及び3A4の誘導が示唆された。CYP1A2の誘導はないと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用い、ASP2151のCYP分子種に対する阻害活性を検討したところ、各分子種に対するIC_{50}は、CYP2C8に対しては69 μmol/L、その他は100 μmol/L以上で直接阻害作用を示した。また、時間依存的な阻害はなかった。IC_{50}が算出されたCYP2C8に対するK_i値は約32 μmol/Lであった。

ASP2151はPgpの基質ではあるが、Pgpに対して阻害作用は示さなかった。ASP2151はBCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE1及びMATE2-Kの基質ではないことが示されたが、BCRP、MATE1及びMATE2-Kに対する阻害作用を示し、IC_{50}はそれぞれ94.6、39.1及び47.0 μmol/Lであった。ASP2151はURAT1を用量依存的に阻害したが、100 μmol/Lにおいても50%阻害には達しなかった。ASP2151はPEPT1、PEPT2及びMRP2への阻害作用を示さなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識体

2.6.4.2.1.1 被験物質

報告書番号 [redacted]〔4.2.2.1-1〕、[redacted]〔4.2.2.1-2〕、[redacted]〔4.2.2.1-3〕、[redacted]〔4.2.2.1-4〕、[redacted]〔4.2.2.1-5〕、KE[redacted]197〔4.2.2.1-6〕、KE[redacted]234〔4.2.2.1-7〕

^{14}C-ASP2151は、[redacted] 薬物動態研究所（旧[redacted]）で合成され、必要に応じて精製して試験に用いた。化学構造及び標識位置を図 2.6.4-1に、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-1に示した。試験期間中の放射化学的純度は95%以上であることを確認した。

図 2.6.4-1 ^{14}C-ASP2151の合成経路、化学構造及び標識位置

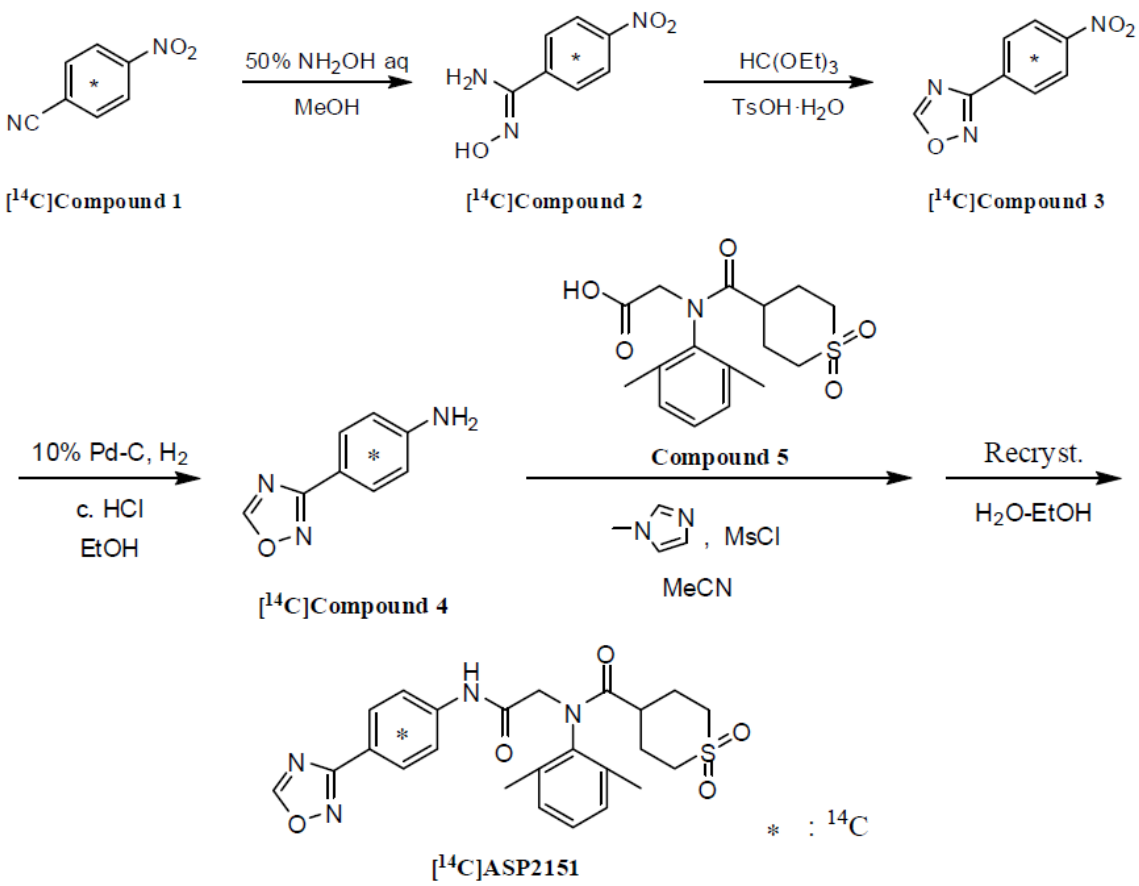


表 2.6.4-1 薬物動態試験に使用した^{14}C-ASP2151の比放射能と放射化学的純度

標識体	ロット番号	比放射能 (MBq/mg)	放射化学的純度 (%)
^{14}C-YM15L	[redacted]	2.18	98.8
^{14}C-ASP2151	[redacted]	2.23	99.1
	[redacted]	2.04	99.6
	[redacted]	2.21	99.4
	[redacted]	1.81	99.3
	[redacted]	2.04	99.1
	[redacted]	2.04	99.1

2.6.4.2.1.2 定量分析法

試料中の放射能は、試料を直接あるいは可溶化又は燃焼処理した後、LSCにより測定した。放射能の検出限界はバックグラウンド値の2倍とした。NDの場合は0として数値処理した。得られた放射能濃度はASP2151に換算して記載した。

2.6.4.2.2 非標識体

2.6.4.2.2.1 被験物質

*In vitro*及び*in vivo*試験あるいは分析の標品として用いたASP2151及びその代謝物は、山之内製薬株式会社及びアステラス製薬株式会社で合成した。

2.6.4.2.2.2 定量分析法

定量法の概要は2.6.5.2に示した。マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中ASP2151濃度はLC/MS/MSにより測定した。その定量下限は5 ng/mLであった。マウス、ラット及びイヌの血漿中代謝物（AS1955888）はLC/MS/MSにより測定し、定量下限は6 ng/mLであった。ラット及びイヌの尿中ASP2151濃度はLC/MS/MSにより測定し、定量下限は0.5 μg/mLであった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 マウス

2.6.4.3.1.1 マウス単回静脈内及び経口投与における血漿中未変化体濃度

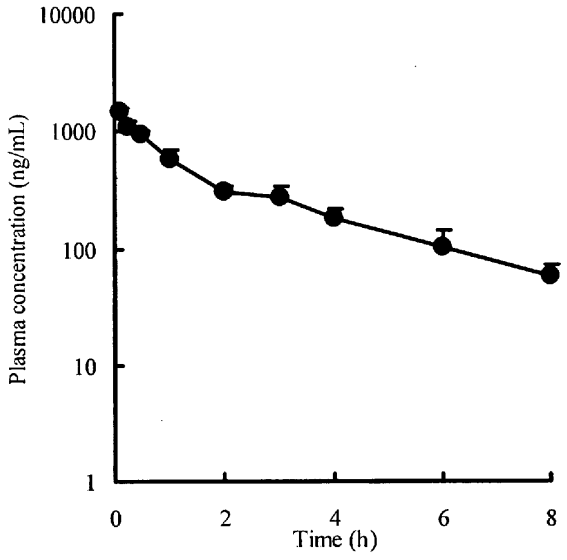
報告書番号　15L-ME-[redacted]　〔4.2.2.2-1〕（評価資料）

雄性マウス（ICR）にASP2151を単回静脈内及び経口投与し、血漿中のASP2151濃度を測定した。血漿中ASP2151濃度推移を図 2.6.4-2及び図 2.6.4-3に示し、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-2に示した。

ASP2151の3 mg/kgを静脈内投与したのち、血漿中ASP2151濃度は2.25時間の$t_{1/2}$で消失し、CL_{tot}は1.16 L/h/kgと低かった。また、Vd_{ss}は3.14 L/kgであった。

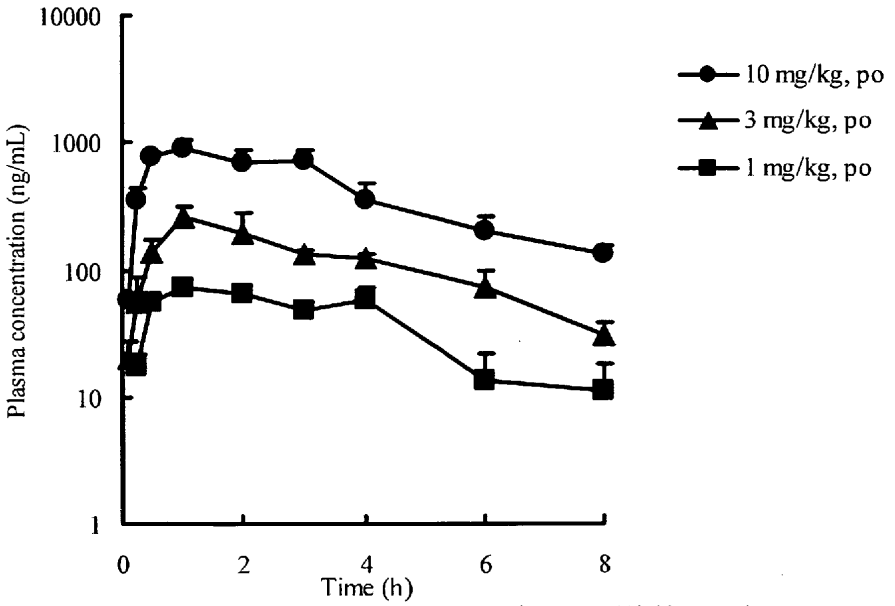
ASP2151の1、3及び10 mg/kgを単回経口投与した際の血漿中ASP2151濃度は、投与後1時間でC_{max}に達し、その値はそれぞれ72.03、264.69及び893.07 ng/mLであった。また、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ0.35、1.05及び3.97 μg·h/mLであった。単回経口投与後の血漿中ASP2151濃度はおおむね用量に比例して増加し、Fは40.45～46.07%であった。

図 2.6.4-2 雄性マウスにASP2151を単回静脈内投与した際の血漿中ASP2151濃度推移



（n=3、平均値 + SD）

図 2.6.4-3 雄性マウスにASP2151を単回経口投与した際の血漿中ASP2151濃度推移



（n=3、平均値 + SD）

表 2.6.4-2 雄性マウスにASP2151を単回静脈内及び経口投与した際の血漿中ASP2151の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg) 投与経路	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}8\ h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (L/h/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	F (%)
3, iv	-	2.40	2.59	-	2.25	1.16	3.14	-
1, po	72.03	0.32	0.35	1.00	-	-	-	40.45
3, po	264.69	0.95	1.05	1.00	-	-	-	40.48
10, po	893.07	3.52	3.97	1.00	-	-	-	46.07

（n=3、平均値）

2.6.4.3.1.2 マウス単回静脈内及び経口投与における血液及び血漿中放射能濃度

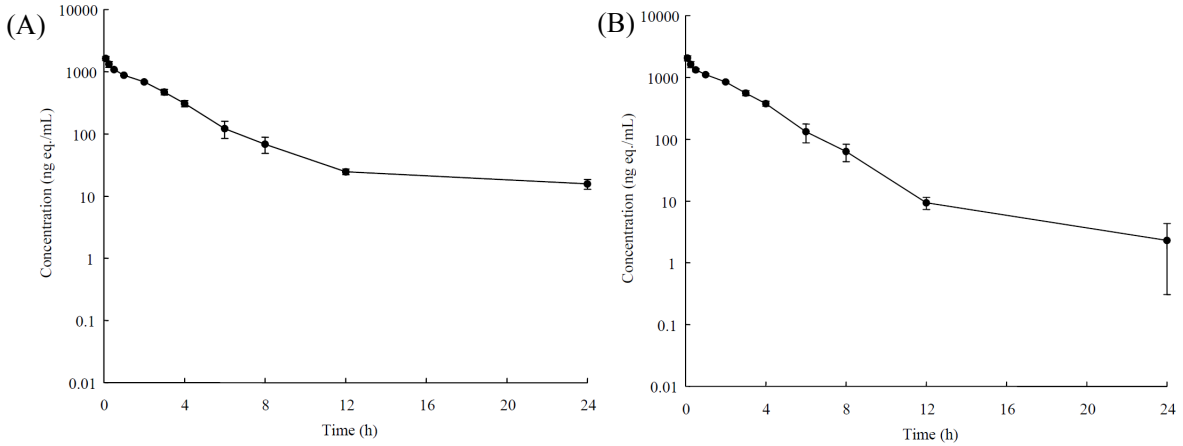
報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕（評価資料）

雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回静脈内及び経口投与し、血液及び血漿中の放射能濃度を測定した。静脈内及び経口投与後の放射能濃度推移を図 2.6.4-4及び図 2.6.4-5にそれぞれ示し、血液及び血漿における薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.6.4-3及び表 2.6.4-4に示した。

静脈内投与した際の血液及び血漿中放射能濃度は、それぞれ6.7及び3.2時間の$t_{1/2}$で消失し、血液及び血漿における$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ4137及び4548 ng eq.·h/mLであった。

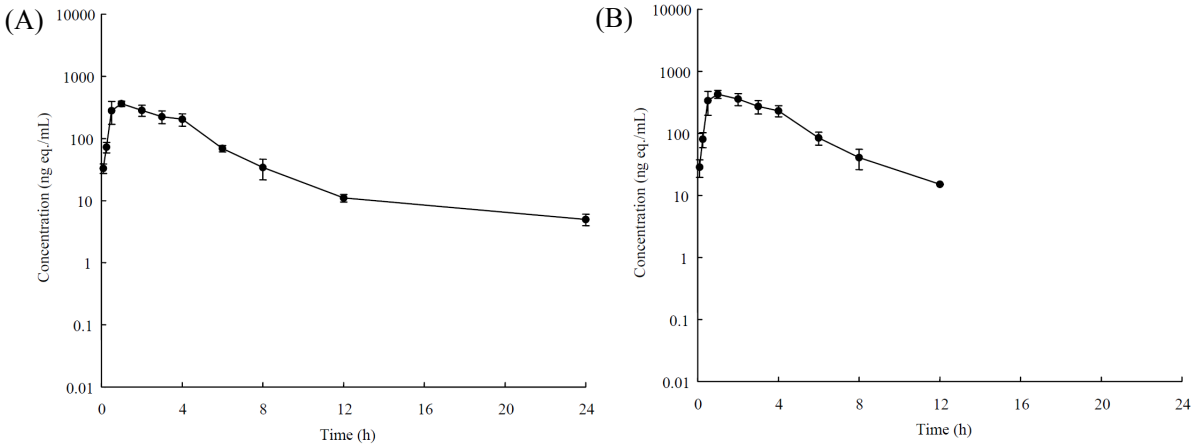
単回経口投与した際の血液及び血漿中放射能濃度は、投与後1時間でC_{max}に達し、その値はそれぞれ363及び429 ng eq./mLであった。その後、5.2（血液）及び2.5（血漿）時間の$t_{1/2}$で消失した。$AUC_{0\text{-}\infty}$は、それぞれ1606（血液）及び1822（血漿） ng eq.·h/mLであった。経口投与後のAUCを静脈内投与後のAUCで除したFは、血液で38.8%、血漿で40.1%と算出された。

図 2.6.4-4 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回静脈内投与した際の血液及び血漿中放射能濃度推移



(A)：血液
(B)：血漿
（n=3、平均値 ± SD）

図 2.6.4-5 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の血液及び血漿中放射能濃度推移



(A)：血液
(B)：血漿
（n=3、平均値 ± SD）

表 2.6.4-3 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回静脈内及び経口投与した際の血液中放射能濃度の薬物動態学的パラメータ

投与経路	C_{max} (ng eq./mL)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
iv	1885	3985	4137	-	6.7	-
po	363	1569	1606	1.0	5.2	38.8

薬物動態学的パラメータは3例の放射能濃度の平均値を用いて算出した。
静脈内投与におけるC_{max}はC_0の値を記載した。
AUC_{0-t}：0～24時間

表 2.6.4-4 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回静脈内及び経口投与した際の血漿中放射能濃度の薬物動態学的パラメータ

投与経路	C_{max} (ng eq./mL)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
iv	2393	4537	4548	-	3.2	-
po	429	1768	1822	1.0	2.5	40.1

薬物動態学的パラメータは3例の放射能濃度の平均値を用いて算出した。
静脈内投与におけるC_{max}はC_0の値を記載した。
AUC_{0-t}：0～12時間（po）、0～24時間（iv）

2.6.4.3.1.3 マウス4週間反復経口投与における血漿中未変化体濃度

報告書番号 15L-TX-[redacted]〔4.2.3.2-2〕（評価資料）

雌雄マウス（ICR）にASP2151の15、60及び250 mg/kg（投与容量10 mL/kg）、並びに500 mg/kg（投与容量20 mL/kg）を1日1回28日間反復経口投与した反復毒性試験における暴露量を表 2.6.4-5に示した。

血漿中ASP2151のC_{max}及び$AUC_{0-24\ h}$において、雌雄差はなかった。投与1日目のC_{max}は、60 mg/kg以下では用量に比例して増加したが、250 mg/kg以上では投与量比より低い増加を示した。$AUC_{0-24\ h}$は、ほぼ用量に比例して増加した。投与28日目のC_{max}及び$AUC_{0-24\ h}$は、60 mg/kg以下では用量に比例して増加したが、250 mg/kg以上では投与量比より低い増加を示した。また、250 mg/kg以上では反復投与により$AUC_{0-24\ h}$の低下が顕著だったため、高用量のASP2151反復投与により肝薬物代謝酵素が誘導される可能性が示唆された。

表 2.6.4-5 雌雄マウスにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL) 雄	C_{max} (ng/mL) 雌	$AUC_{0-24\ h}$ (ng·h/mL) 雄	$AUC_{0-24\ h}$ (ng·h/mL) 雌
po 4週間	15	1	2403	2482	7759	6703
		28	2503	2399	8290	7773
	60	1	11147	7980	35702	20939
		28	8197	10813	23234	31419
	250	1	30050	28228	172580	136157
		28	24498	17651	79162	81828
	500	1	49224	46771	241552	217013
		28	32124	22871	104687	117954

（n=3、平均値）

2.6.4.3.1.4 マウス4週間反復投与における血漿中未変化体及び代謝物濃度

報告書番号 15L-TX-[redacted]〔4.2.2.2-3〕（評価資料）

雌雄マウス（ICR）にASP2151の60、125及び250 mg/kgを1日1回28日間反復経口投与した反復毒性試験におけるASP2151及び代謝物（AS1955888）の暴露量をそれぞれ表 2.6.4-6及び表 2.6.4-7に示した。

血漿中ASP2151及び代謝物濃度のいずれにおいても、雌雄差はなかった。投与1日目のASP2151及び代謝物のC_{max}及び$AUC_{0-24\ h}$ともに、ほぼ用量に比例して増加したが、250 mg/kgでは投与量比

より低い増加を示した。また、ASP2151のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は反復投与により変化しなかったが、代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は反復投与により増加傾向を示した。なお、代謝物の$AUC_{0\text{-}24\ h}$はASP2151の13～31%であった。

表 2.6.4-6 雌雄マウスにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の未変化体の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
po 4週間	60	1	18415.24	13524.67	1.0	0.5	57898.91	36439.46
		14	18663.80	20435.69	0.5	0.5	49530.29	39270.60
		28	18301.83	17805.81	0.5	0.5	53203.17	43044.91
	125	1	34592.81	30990.44	0.5	0.5	132005.45	91935.65
		14	43793.45	29927.99	0.5	0.5	102886.83	77582.68
		28	35336.63	32864.75	0.5	0.5	104343.72	94127.92
	250	1	48658.05	45268.20	2.0	1.0	229818.09	187434.83
		14	49767.86	48766.91	1.0	1.0	174032.03	144750.21
		28	45881.33	45388.06	0.5	0.5	143641.22	143802.93

（n=3、平均値）

表 2.6.4-7 雌雄マウスにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の代謝物の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
po 4週間	60	1	1993.66	2153.18	1.0	2.0	7335.61	7059.55
		14	3263.93	3402.61	1.0	0.5	9466.20	8813.17
		28	2450.03	3058.32	1.0	1.0	9106.68	8601.80
	125	1	4439.26	5516.81	2.0	2.0	19261.18	18245.00
		14	7564.47	5992.73	1.0	2.0	26146.01	18591.52
		28	6607.41	7629.45	1.0	1.0	23989.53	22578.50
	250	1	6464.38	7337.58	2.0	2.0	34727.15	34908.43
		14	13265.85	15450.21	1.0	1.0	50200.47	43707.92
		28	11852.80	10654.65	2.0	2.0	44318.22	40796.78

（n=3、平均値）

2.6.4.3.1.5 吸収部位

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕（評価資料）

消化管ループ処置を施した雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151を0.03 mg/loopの割合で投与した。その際の各部位における吸収率を表 2.6.4-8に示した。

注入後1時間における胃、小腸上部、小腸中部及び小腸下部における消化管吸収率は、それぞれ4.36、32.05、21.29及び16.48%であり、ASP2151は主に小腸から吸収され大腸からは吸収されなかった。

表 2.6.4-8 雄性マウスの消化管ループに^{14}C-ASP2151を投与した際の吸収率

消化管	吸収率 (投与量に対する割合%)
胃	4.36 ± 2.57
小腸上部	32.05 ± 6.38
小腸中部	21.29 ± 5.12
小腸下部	16.48 ± 10.59
大腸	–0.17 ± 3.00

(n=3、平均値 ± SD)

2.6.4.3.2 ラット

2.6.4.3.2.1 ラット単回経口投与における血漿中放射能濃度

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-4〕(評価資料)

雄性ラット(F344)に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、血漿中の放射能濃度を測定した。血漿中放射能の薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-9に示した。

血漿中放射能濃度は投与後1時間でC_{max}に達し、その値は118 ng eq./mLであった。また、血漿中放射能濃度の$t_{1/2}$は1.5時間であり、投与後24時間では定量下限未満まで減少した。$AUC_{0\text{-}8\ h}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、それぞれ509及び520 ng eq.·h/mLであった。

表 2.6.4-9 雄性ラットに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の血漿中の薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータ	
C_{max} (ng eq./mL)	118
T_{max} (h)	1.0
$t_{1/2}$ (h)	1.5
$AUC_{0\text{-}8\ h}$ (ng eq.·h/mL)	509
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq.·h/mL)	520

パラメータは3例の平均放射能濃度から算出した。

2.6.4.3.2.2 ラット4週間反復投与における血漿中未変化体及び代謝物濃度

報告書番号 15L-TX-[redacted] 〔4.2.2.2-5〕(評価資料)

雌雄ラット(F344)にASP2151の60、125及び250 mg/kgを1日1回28日間反復経口投与した反復毒性試験におけるASP2151及び代謝物(AS1955888)暴露量を表 2.6.4-10及び表 2.6.4-11に示した。

ASP2151のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は雄よりも雌で、代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は雌よりも雄で、それぞれ高値を示した。また、ASP2151及び代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は、ともにほぼ用量に比例して増加したが、250 mg/kgでは投与量比よりも低い増加であった。反復投与によりASP2151の雌雄のC_{max}及び雄の$AUC_{0\text{-}24\ h}$は変化しなかったが、雌の$AUC_{0\text{-}24\ h}$は減少した。一方、代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は雌雄いずれも減少傾向を示した。ASP2151に対する代謝物の$AUC_{0\text{-}24\ h}$は、雄で30%以下、雌で5%以下であった。

表 2.6.4-10 雌雄ラットにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の未変化体の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
po 4週間	60	1	7768.07	14993.52	0.5	2.0	20455.11	99896.76
		14	10812.59	14390.58	1.0	1.0	25840.61	88038.19
		28	8382.06	12249.19	0.5	0.5	31294.86	80330.29
	125	1	13392.12	24896.73	0.5	2.0	48584.41	188408.58
		14	14612.42	25089.30	1.0	1.0	47781.15	165368.39
		28	15774.73	22003.81	1.0	1.0	64832.84	124387.04
	250	1	16955.23	29253.95	1.0	2.0	83116.81	261985.99
		14	17246.65	27472.19	1.0	1.0	66314.81	186302.19
		28	16914.42	23765.50	2.0	1.0	80937.41	169407.10

（n=3、平均値）

表 2.6.4-11 雌雄ラットにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の代謝物の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
po 4週間	60	1	1769.16	297.72	0.5	1.0	6001.37	1713.39
		14	1869.80	311.67	1.0	1.0	4974.36	1496.98
		28	1232.73	301.78	0.5	0.5	5203.33	1327.29
	125	1	2937.85	578.68	2.0	2.0	12675.53	3944.75
		14	2782.98	874.39	1.0	1.0	10522.30	4564.67
		28	2550.49	792.60	1.0	1.0	10372.05	3401.27
	250	1	4341.24	842.05	2.0	4.0	20237.14	7010.36
		14	3770.89	1331.98	1.0	1.0	14381.16	7597.09
		28	3016.78	995.32	1.0	1.0	13811.48	5708.03

（n=3、平均値）

2.6.4.3.3 イヌ

2.6.4.3.3.1 イヌ単回静脈内及び経口投与における血漿中未変化体濃度

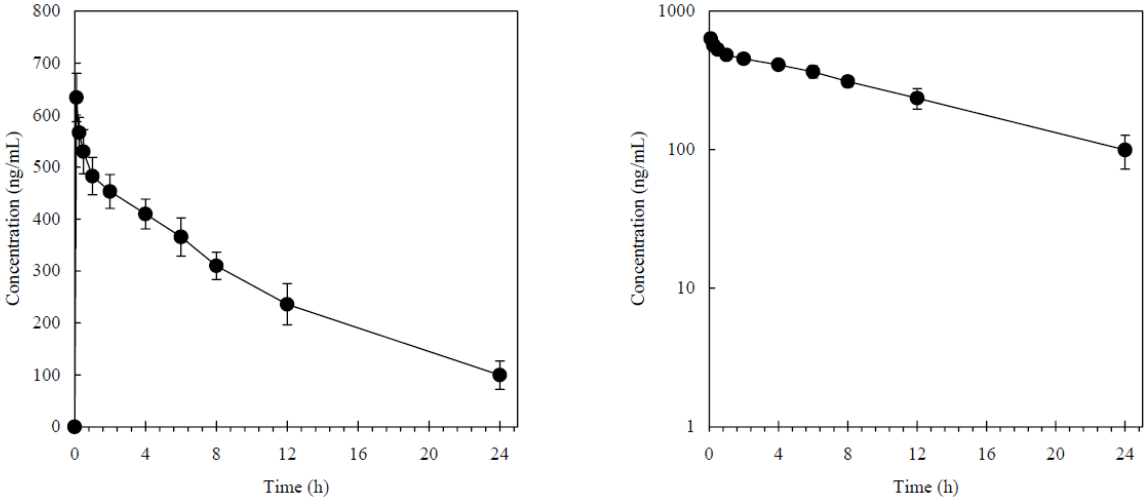
報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-6〕（評価資料）

雄性イヌ（ビーグル）にASP2151を単回静脈内及び経口投与し、血漿中のASP2151濃度を測定した。血漿中ASP2151濃度推移を図 2.6.4-6及び図 2.6.4-7に示し、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-12に示した。

1 mg/kgを静脈内投与した際の血漿中ASP2151濃度における$t_{1/2}$は9.69時間であり、CL_{tot}は0.13 L/h/kgと低かった。

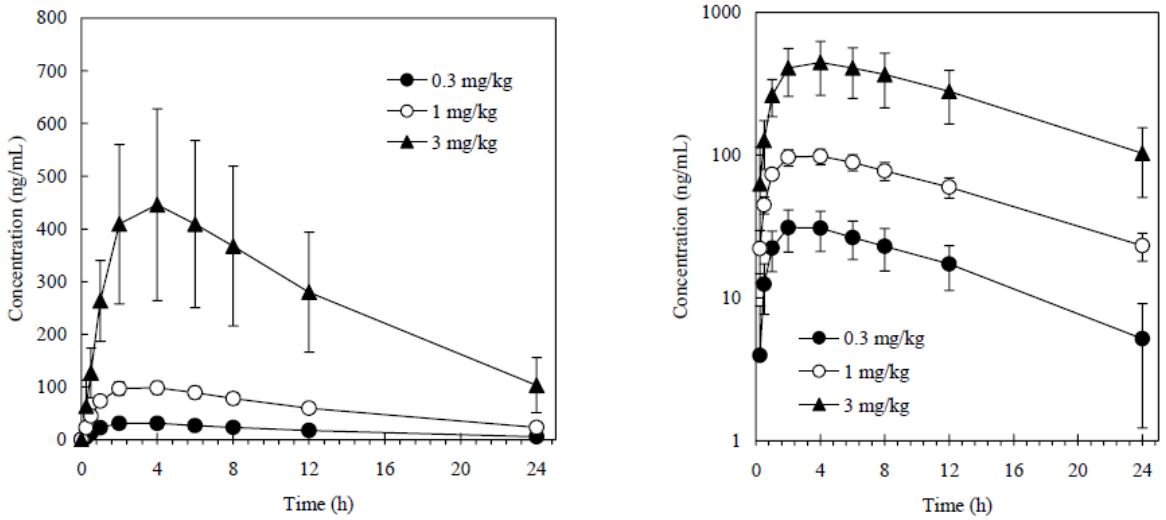
0.3、1及び3 mg/kgを単回経口投与した際の血漿中ASP2151濃度は、投与後2.5～3.5時間でC_{max}に達し、その後8.61～9.18時間の$t_{1/2}$で減少した。検討した用量範囲において、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$はおおむね用量に比例して増加したが、T_{max}及び$t_{1/2}$に用量依存的な変化は認められなかった。単回経口投与におけるFは21.85～33.13%であった。

図 2.6.4-6 雄性イヌにASP2151を単回静脈内投与した際の血漿中ASP2151濃度推移



（n=4、平均値 ± SD）

図 2.6.4-7 雄性イヌにASP2151を単回経口投与した際の血漿中ASP2151濃度推移



（n=4、平均値 ± SD）

表 2.6.4-12 雄性イヌにASP2151を単回静脈内及び経口投与した際の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg) 投与経路	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (L/h/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	F (%)
1, iv	-	6.43	7.87	-	9.69	0.13	1.74	-
0.3, po	31.29	0.41	0.51	2.50	8.78	-	-	21.85
1, po	98.27	1.45	1.76	3.50	9.18	-	-	23.08
3, po	450.54	6.54	7.87	3.50	8.61	-	-	33.13

（n=4、平均値）

2.6.4.3.3.2 イヌ単回経口投与における血液及び血漿中放射能濃度

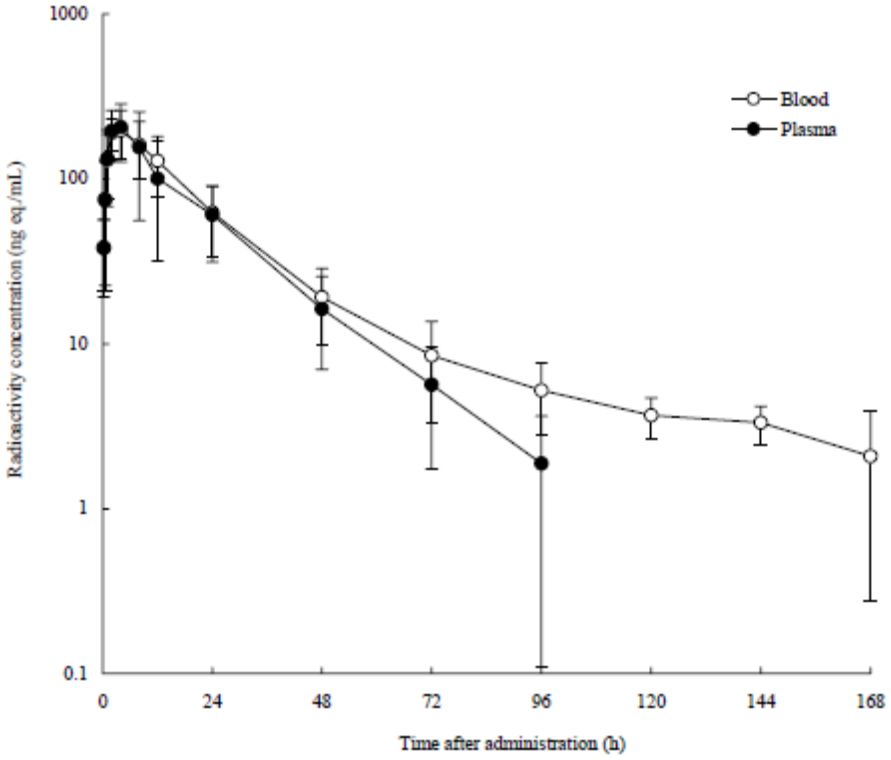
報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-7〕（評価資料）

雄性イヌ（ビーグル）に^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与し、血液及び血漿中の放射能濃度を測定した。血液及び血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-8に示し、薬物動態学的パラメータを表2.6.4-13に示した。

単回経口投与した際の血液及び血漿中放射能濃度は、投与後2.7～3.3時間でC_{max}に達し、その値はそれぞれ206及び207 ng eq./mLであった。その後、血液及び血漿中放射能濃度は、それぞれ87及び16時間の$t_{1/2}$で減少した。また、$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ5137及び4179 ng eq.·h/mLであった。

血液中の放射能は、投与後48時間まで血漿中の放射能とほぼ同様の推移を示し、それ以降は血漿中の放射能よりも高い値で推移した。

図 2.6.4-8 雄性イヌに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の血液及び血漿中放射能濃度推移



（n=3、平均値 ± SD）

表 2.6.4-13 雄性イヌに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の血液及び血漿中放射能濃度の薬物動態学的パラメータ

	C_{max} (ng eq./mL)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
血液	206 ± 58	4791 ± 1963	5137 ± 1820	2.7 ± 1.2	87 ± 48
血漿	207 ± 79	4117 ± 2169	4179 ± 2187	3.3 ± 1.2	16 ± 2

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.3.3.3 イヌ4週間反復経口投与における血漿中未変化体濃度

報告書番号 15L-TX-[redacted] 〔4.2.3.2-6〕（評価資料）

雌雄イヌ（ビーグル）にASP2151の3、10、30及び250 mg/kgを1日1回28日間反復経口投与した反復毒性試験における暴露量を表 2.6.4-14に示した。

雌雄ともにC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$（投与1及び28日）は用量に比例して増加したが、250 mg/kgの用量では投与量比よりも低い増加を示した。また、投与1日目と28日目を比較すると、30 mg/kg以上の投与量では反復投与によりC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$が低下する傾向がみられ、高用量のASP2151反復投与により肝薬物代謝酵素が誘導される可能性が考えられた。

表 2.6.4-14 雄性イヌにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
po 4週間	3	1	1176.3	1196.9	14894.2	15258.1
		28	1252.0	1234.1	16413.5	17630.1
	10	1	3781.2	4154.4	54990.3	55584.7
		28	4011.6	4457.6	58801.8	59043.6
	30	1	11354.0	11289.2	164949.7	156623.1
		28	9213.9	8311.5	116869.2	113669.4
	250	1	16173.5	17552.5	268415.8	272938.1
		28	12316.2	12215.7	195571.3	187703.9

（n=3、平均値）

2.6.4.3.3.4 イヌ4週間反復経口投与における血漿中未変化及び代謝物濃度

報告書番号 15L-TX-[redacted] 〔4.2.3.7.7-6〕（評価資料）

雌雄イヌ（ビーグル）にASP2151の3、10、60及び250 mg/kgを1日1回28日間反復経口投与した反復毒性試験における未変化体の暴露量を表 2.6.4-15に示し、代謝物（AS1955888）の暴露量を表 2.6.4-16に示した。

未変化体のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は、60 mg/kg（投与14日）と250 mg/kgの投与量を除き、おおむね用量に比例して増加した。60 mg/kgと250 mg/kg（投与1及び28日）のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$及び10 mg/kgと250 mg/kg（投与14日）のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$の増加量は、投与量比よりも小さかった。代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は雄における60 mg/kgと250 mg/kg（投与1及び28日）の投与量を除き、用量に比例して増加した。未変化体のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は、3～60 mg/kgの投与量範囲で反復投与による影響はなかった。しかし、250 mg/kgの投与量では投与1日目に対して投与14日目では低い傾向を示し、投与28日目においても同様の傾向を示した。代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ h}$は、反復投与による変化は認められなかった。未変化体に対する代謝物のAUCは5%未満であった。250 mg/kgの投与量における血漿中未変化体濃度は投与7日目以降減少する傾向を示した。

これらの結果は、3 mg/kg以上の投与量で認められたCYP含有量及びテストステロン6β水酸化活性の増加に関連すると考えられた。

表 2.6.4-15 雌雄イヌにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の未変化体の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
po 4週間	3	1	1346.74	1207.92	18147.05	16143.42
		14	1463.14	1571.42	20682.55	20693.10
		28	1493.24	1277.44	19488.86	17543.29
	10	1	4429.89	4371.40	60452.68	60752.52
		14	4021.52	4605.44	53856.02	63507.81
		28	4217.93	4070.62	55779.56	56499.85
	60	1	22616.30	17920.79	370032.23	282016.28
		14	9649.70	16567.63	131935.59	252891.99
		28	20219.77	17765.19	272977.22	244706.45
	250	1	27442.68	30358.48	425317.65	494801.30
		14	20413.01	26273.47	293854.49	362007.55
		28	23313.98	23772.29	329163.64	343078.54

(n=3、平均値、250 mg/kg群のみn=5)

表 2.6.4-16 雌雄イヌにASP2151を1日1回28日間反復経口投与した際の代謝物の暴露量

投与経路 期間	投与量 (mg/kg)	Day	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
po 4週間	3	1	5.21	4.96	17.46	25.50
		14	5.97	10.82	31.41	52.75
		28	6.41	8.52	32.88	29.19
	10	1	35.22	38.68	312.10	454.86
		14	31.86	61.13	286.46	655.85
		28	39.22	52.17	318.06	581.96
	60	1	407.44	272.84	6994.81	3399.72
		14	244.17	335.04	2407.79	3719.69
		28	742.71	412.13	7822.69	4041.35
	250	1	380.35	463.05	4821.40	7002.25
		14	531.52	709.33	4090.78	7635.75
		28	558.77	671.95	5223.26	8417.96

(n=3、平均値、250 mg/kg群のみn=5)

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

2.6.4.4.1.1 マウス単回経口投与における組織内放射能濃度

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕(評価資料)

雄性マウス(ICR)に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与した際の組織内放射能濃度を定量し、各組織への放射能分布及びその経時的変化を調べた。組織内放射能濃度を表 2.6.4-17に示した。

多くの組織において放射能濃度は投与後1時間で最高値に達し、放射能が速やかに組織へ分布すること示唆された。投与後1時間における組織内濃度は、肝臓>小腸>ハーダー腺>腎臓>大腸の順で高かった。その後、組織内の放射能は徐々に減少し、投与後24時間までに、肝臓、ハーダー腺、

血液、胃、腎臓、心臓及び肺を除いたすべての組織において放射能は定量下限未満まで減少した。

表 2.6.4-17 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）			
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	305.171 ± 98.920	365.021 ± 37.802	164.877 ± 46.492	7.083 ± 2.612
血漿	349.429 ± 105.728	422.060 ± 51.111	186.005 ± 56.444	ND
脳	25.889 ± 5.946	32.554 ± 3.185	18.046 ± 5.206	ND
脊髄	33.259 ± 7.855	41.573 ± 7.747	20.017 ± 3.048	ND
下垂体	864.954 ± 437.151	921.147 ± 67.757	590.335 ± 251.724	ND
眼球	153.344 ± 49.934	201.971 ± 13.994	103.021 ± 31.804	ND
ハーダー腺	1894.608 ± 532.105	2330.007 ± 159.141	1007.096 ± 298.541	13.363 ± 12.065
顎下腺	792.518 ± 263.056	968.861 ± 103.873	387.123 ± 132.832	ND
甲状腺	958.647 ± 396.145	895.889 ± 183.561	372.447 ± 184.426	ND
胸腺	387.350 ± 120.665	525.996 ± 23.351	232.713 ± 73.433	ND
心臓	824.476 ± 221.962	987.390 ± 79.713	418.825 ± 132.601	3.532 ± 0.865
肺	643.975 ± 185.553	681.453 ± 14.573	332.533 ± 120.333	2.035 ± 1.825
肝臓	8849.607 ± 3314.766	8452.746 ± 1029.441	3976.025 ± 969.492	21.170 ± 6.139
脾臓	527.083 ± 154.362	587.477 ± 56.663	274.842 ± 84.420	ND
膵臓	1126.292 ± 366.758	1228.337 ± 54.449	569.793 ± 194.911	ND
副腎	750.304 ± 331.779	1016.433 ± 186.560	333.203 ± 103.616	ND
腎臓	1875.915 ± 704.274	2084.869 ± 106.826	988.025 ± 292.968	4.225 ± 0.565
精巣上体	316.258 ± 94.504	402.057 ± 75.286	282.964 ± 57.265	ND
精巣	32.086 ± 4.871	74.989 ± 30.976	95.552 ± 13.481	ND
骨格筋	387.811 ± 110.546	449.902 ± 6.531	209.889 ± 62.510	ND
皮膚	210.155 ± 89.434	250.888 ± 26.407	139.769 ± 37.830	ND
脂肪	333.739 ± 112.648	417.039 ± 35.685	180.284 ± 50.232	ND
大腿骨	63.788 ± 12.864	117.278 ± 70.223	44.757 ± 16.806	ND
膀胱	318.925 ± 122.189	426.331 ± 29.167	287.712 ± 61.283	ND
胃	5479.039 ± 2071.314	1024.381 ± 30.373	826.592 ± 391.072	5.345 ± 0.613
小腸	5009.669 ± 607.223	6367.761 ± 1371.413	1673.015 ± 502.294	ND
大腸	500.132 ± 329.498	1244.477 ± 732.990	3061.716 ± 940.111	ND

（n=3、平均値 ± SD）
ND：未検出

2.6.4.4.1.2 マウス単回経口投与における全身オートラジオルミノグラフィー

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕（評価資料）

雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与した際の全身オートラジオルミノグラフィーの結果を図 2.6.4-9、図 2.6.4-10、図 2.6.4-11及び図 2.6.4-12に示した。

放射能は速やかに全身へ分布し、肝臓で最も高い放射能濃度が認められた。全身に移行した放射能は、投与後24時間では肝臓を除きほとんどの組織で消失した。なお、肝臓に残存した放射能は極めて低いレベルだった。

図 2.6.4-9 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後0.5時間の全身オートラジオルミノグラム

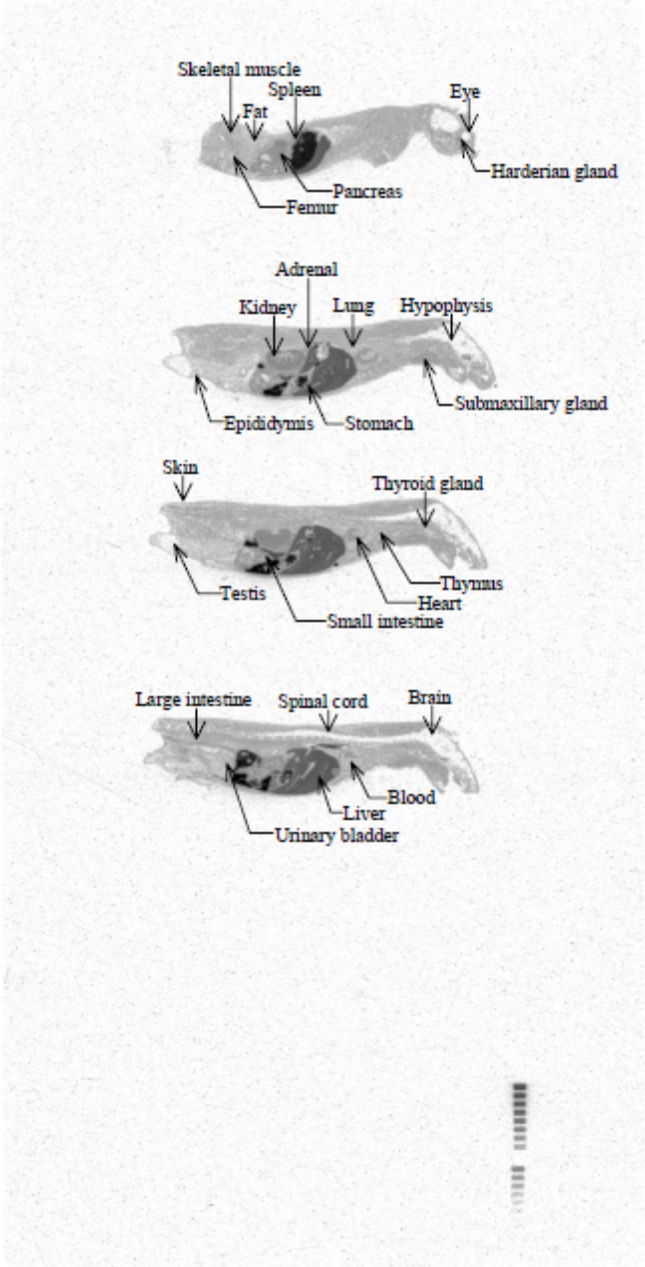


図 2.6.4-10 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後1時間の全身オートラジオルミノグラム

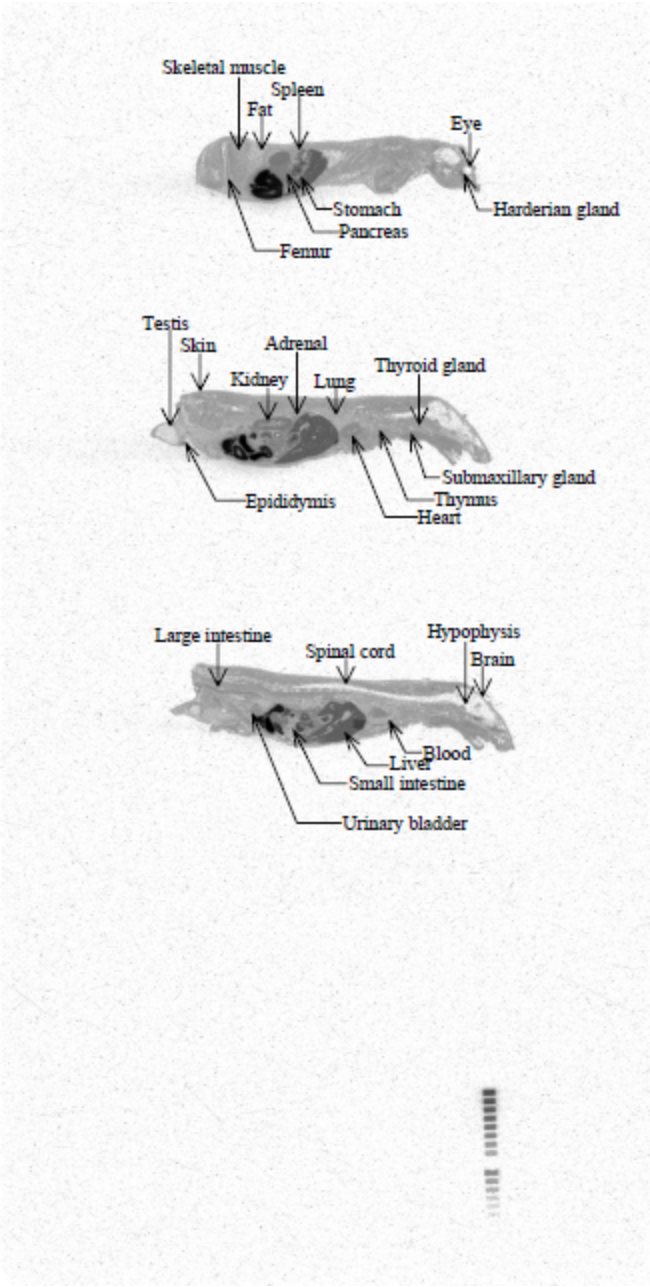


図 2.6.4-11 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後4時間の全身オートラジオルミノグラム

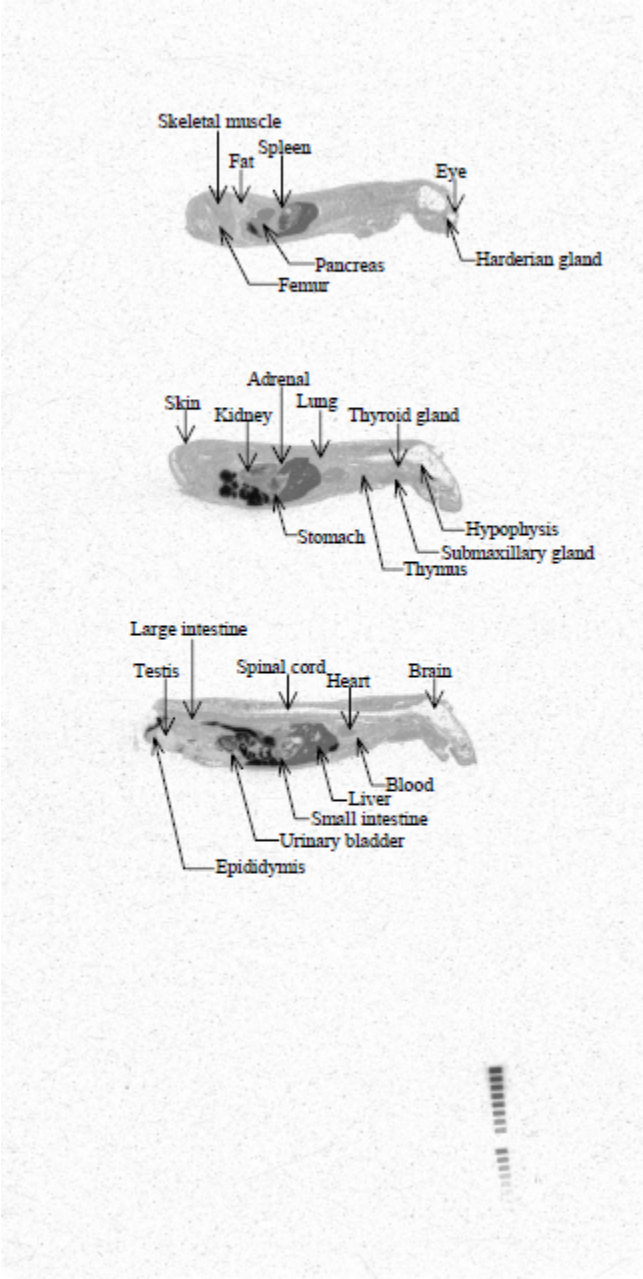
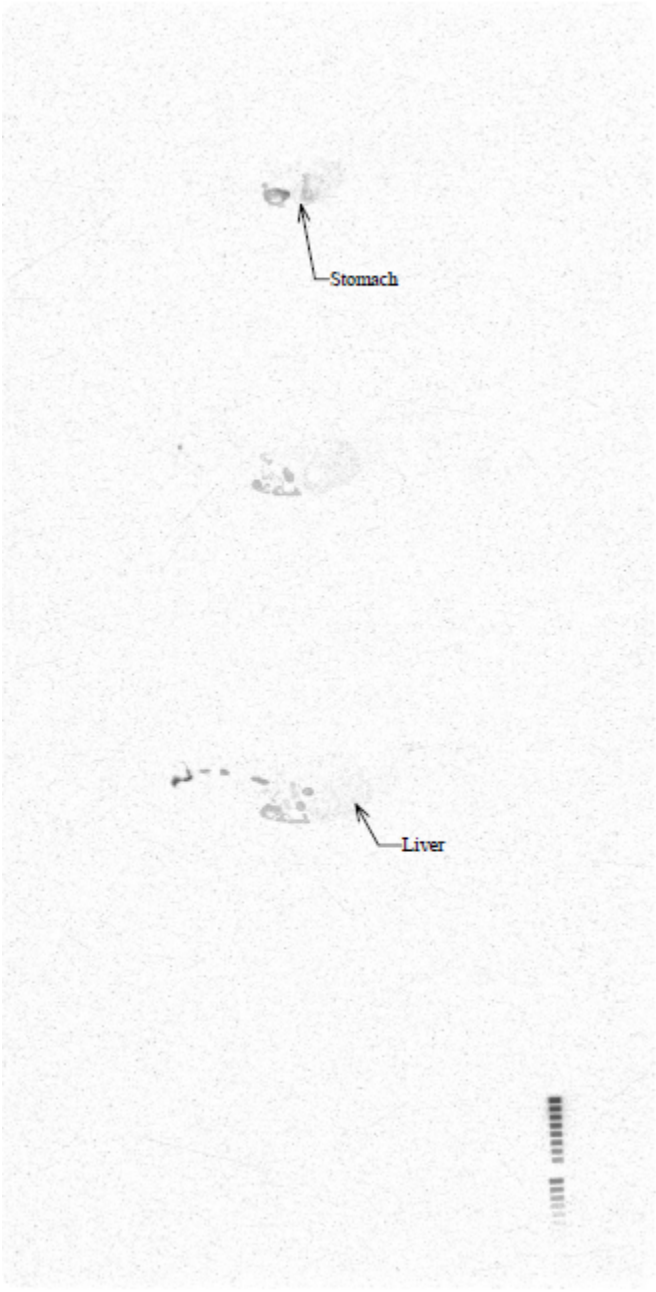


図 2.6.4-12 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後24時間の全身オートラジオルミノグラム



2.6.4.4.1.3 有色マウス単回経口投与における組織内放射能濃度

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-1〕（評価資料）

雄性の有色マウス（B6C3F1）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与した際の組織内放射能濃度を表 2.6.4-18に示した。

多くの組織において放射能濃度は投与後0.5～1時間で最高値に達した。その後、各組織の放射能濃度は漸減し、眼球を除く検討したすべての組織における投与後24時間の濃度はNDあるいは低値を示した。眼球中放射能濃度の消失は他の組織に比べ緩徐（$t_{1/2}$：192時間）であったが、投与後672時間においては検出限界未満となった。また、有色マウスに^{14}C-ASP2151を経口投与し、投与後24時間において全身オートラジオルミノグラフィーを実施したところ、ブドウ膜において放射能が検出された。

表 2.6.4-18 雄性の有色マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）			
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血漿	342 ± 41	387 ± 81	192 ± 50	ND
血液	334 ± 20	405 ± 80	205 ± 50	6.56 ± 0.30
大脳	36.8 ± 5.6	42.2 ± 8.0	19.6 ± 5.7	ND
小脳	42.7 ± 7.8	51.5 ± 20.3	22.9 ± 4.6	ND
下垂体	3047 ± 2170	1068 ± 814	466 ± 78	ND
眼球	395 ± 66	639 ± 113	772 ± 154	174 ± 11
顎下腺	1090 ± 115	1217 ± 47	618 ± 90	3.29 ± 1.18
甲状腺	4478 ± 4110	1460 ± 482	447 ± 169	ND
胸腺	687 ± 107	769 ± 103	424 ± 173	ND
心臓	1115 ± 77	1367 ± 279	713 ± 127	6.59 ± 1.21
肺	1849 ± 1618	1180 ± 242	548 ± 126	3.39 ± 0.96
大動脈	1943 ± 517	2579 ± 722	1091 ± 313	ND
肝臓	8300 ± 376	7994 ± 1617	4941 ± 408	16.4 ± 10.5
脾臓	693 ± 80	863 ± 78	414 ± 51	ND
膵臓	1681 ± 280	2039 ± 310	947 ± 211	2.26 ± 0.47
副腎	1667 ± 329	2400 ± 564	626 ± 142	ND
腎臓	2146 ± 272	2415 ± 457	1204 ± 222	8.05 ± 2.94
精巣上体	427 ± 133	801 ± 162	439 ± 50	8.64 ± 1.60
精巣	53.6 ± 10.5	104 ± 34	98.9 ± 18.5	ND
前立腺	541 ± 214	680 ± 49	475 ± 144	ND
骨格筋	521 ± 84	663 ± 179	356 ± 51	ND
皮膚	301 ± 86	400 ± 84	209 ± 44	ND
脂肪	495 ± 137	652 ± 82	390 ± 52	ND
膀胱	630 ± 151	727 ± 129	504 ± 256	ND
胃	8135 ± 6397	3431 ± 1991	1900 ± 442	56.9 ± 90.1
小腸	21130 ± 6587	14685 ± 2609	4753 ± 1572	198 ± 336
盲腸	2883 ± 3145	12980 ± 11024	24272 ± 4052	28.6 ± 16.7
大腸	1404 ± 162	2309 ± 234	11448 ± 1903	14.0 ± 14.6
骨	459 ± 79	565 ± 147	257 ± 79	ND
骨髄	1120 ± 756	1410 ± 272	601 ± 106	ND

（n=3、平均値 ± SD）

ND：未検出

2.6.4.4.1.4 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度

報告書番号　15L-ME-[redacted]〔4.2.2.3-2〕（評価資料）

雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度を表 2.6.4-19、表 2.6.4-20及び表 2.6.4-21に示した。

各組織の放射能濃度は投与7日後に定常状態に達した。また、単回投与時と同様、投与された放射能の消失は比較的早く、その大部分は投与後24時間又は168時間までに消失し、薬物由来放射能が各組織内に長期間滞留する傾向は認められなかった。また、中枢神経系内の放射能濃度は非常に低く、反復投与においても投与後24時間では検出限界未満だった。放射能の主な排泄経路は胆汁及び糞中排泄であり、腎臓排泄の寄与は低いと考えられた。最終投与後168時間における各組織内放射能濃度の総和は、投与した放射能の約0.04%であった。

表 2.6.4-19 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を1日1回1又は7日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）			
	1 日目		7 日目	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
血液	103 ± 24	0.00 ± 0.00	335 ± 48	13.0 ± 2.9
血漿	139 ± 32	0.00 ± 0.00	459 ± 62	3.05 ± 0.68
脳	10.5 ± 2.8	0.00 ± 0.00	34.7 ± 4.3	0.00 ± 0.00
脊髄	7.80 ± 1.84	0.00 ± 0.00	26.2 ± 5.3	0.00 ± 0.00
下垂体	548 ± 498	0.00 ± 0.00	917 ± 99	0.00 ± 0.00
眼球	42.2 ± 13.1	0.00 ± 0.00	137 ± 26	6.27 ± 1.17
ハーダー腺	551 ± 130	1.76 ± 3.05	1760 ± 80	8.13 ± 2.11
唾液腺	217 ± 45	0.297 ± 0.515	759 ± 123	2.74 ± 0.29
甲状腺	313 ± 115	0.00 ± 0.00	971 ± 165	0.00 ± 0.00
胸腺	141 ± 34	0.00 ± 0.00	500 ± 55	0.882 ± 1.530
心臓	445 ± 206	3.39 ± 5.87	1020 ± 80	5.69 ± 4.95
肺	326 ± 97	0.00 ± 0.00	909 ± 94	2.31 ± 3.99
大動脈	292 ± 30	0.00 ± 0.00	841 ± 234	0.00 ± 0.00
肝臓	2770 ± 60	19.0 ± 3.3	7500 ± 130	84.4 ± 15.1
脾臓	196 ± 35	0.00 ± 0.00	611 ± 62	0.00 ± 0.00
膵臓	415 ± 92	0.00 ± 0.00	1310 ± 110	0.00 ± 0.00
副腎	205 ± 93	0.00 ± 0.00	724 ± 250	0.00 ± 0.00
腎臓	672 ± 173	2.41 ± 2.11	1880 ± 100	9.53 ± 1.50
精巣上体	117 ± 23	0.941 ± 1.63	434 ± 50	6.78 ± 1.70
精巣	33.5 ± 2.6	0.00 ± 0.00	140 ± 6	0.00 ± 0.00
前立腺	175 ± 43	0.00 ± 0.00	611 ± 109	0.00 ± 0.00
骨格筋	152 ± 42	0.00 ± 0.00	450 ± 57	0.00 ± 0.00
皮膚	107 ± 23	0.00 ± 0.00	369 ± 77	0.00 ± 0.00
脂肪	91.2 ± 20.1	0.126 ± 0.219	306 ± 34	1.34 ± 0.38
膀胱	113 ± 20	0.00 ± 0.00	498 ± 178	0.00 ± 0.00
胃	1660 ± 160	0.00 ± 0.00	5060 ± 1740	7.39 ± 1.41
小腸	3540 ± 620	1.85 ± 3.20	6340 ± 760	6.51 ± 2.56
大腸	219 ± 51	47.5 ± 79.1	555 ± 72	4.17 ± 3.64
骨	89.6 ± 24.7	0.00 ± 0.00	293 ± 49	0.00 ± 0.00
骨髄	108 ± 95	0.00 ± 0.00	387 ± 33	0.00 ± 0.00

（n=3、平均値 ± SD）

表 2.6.4-20 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を1日1回14又は21日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）			
	14 日目		21 日目	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
血液	365 ± 30	16.9 ± 5.3	427 ± 59	34.6 ± 16.5
血漿	489 ± 36	3.14 ± 0.32	548 ± 88	5.44 ± 0.57
脳	36.2 ± 4.6	0.00 ± 0.00	40.1 ± 2.6	0.00 ± 0.00
脊髄	22.6 ± 4.4	0.00 ± 0.00	24.5 ± 1.9	0.00 ± 0.00
下垂体	974 ± 251	0.00 ± 0.00	933 ± 103	0.00 ± 0.00
眼球	135 ± 10	9.25 ± 0.84	163 ± 43	9.61 ± 0.83
ハーダー腺	1850 ± 190	16.5 ± 7.6	2240 ± 280	9.35 ± 4.25
唾液腺	839 ± 76	3.94 ± 0.45	890 ± 107	5.09 ± 0.68
甲状腺	873 ± 149	0.00 ± 0.00	815 ± 287	0.00 ± 0.00
胸腺	506 ± 11	3.37 ± 0.24	585 ± 32	2.20 ± 3.80
心臓	1200 ± 60	9.95 ± 0.79	1340 ± 210	9.96 ± 1.81
肺	975 ± 67	7.84 ± 0.70	1160 ± 120	13.4 ± 3.9
大動脈	1120 ± 200	3.65 ± 6.33	1160 ± 400	0.00 ± 0.00
肝臓	8790 ± 380	92.0 ± 9.4	9130 ± 1010	120 ± 7
脾臓	693 ± 45	6.26 ± 5.45	844 ± 180	14.3 ± 5.8
膵臓	1460 ± 90	0.00 ± 0.00	1760 ± 190	0.00 ± 0.00
副腎	903 ± 280	0.00 ± 0.00	993 ± 267	0.00 ± 0.00
腎臓	2170 ± 120	14.2 ± 1.3	2430 ± 60	17.7 ± 1.8
精巣上体	460 ± 23	11.4 ± 8.1	534 ± 71	7.63 ± 2.17
精巣	141 ± 24	6.30 ± 1.99	206 ± 94	5.56 ± 0.69
前立腺	727 ± 185	0.00 ± 0.00	709 ± 30	24.3 ± 42.1
骨格筋	560 ± 46	0.00 ± 0.00	645 ± 103	0.672 ± 1.16
皮膚	471 ± 32	1.22 ± 2.11	495 ± 71	5.60 ± 5.72
脂肪	354 ± 46	1.97 ± 0.41	411 ± 73	2.03 ± 0.42
膀胱	458 ± 42	1.09 ± 1.90	523 ± 91	0.00 ± 0.00
胃	4150 ± 1610	23.7 ± 22.3	5200 ± 550	11.3 ± 0.8
小腸	5800 ± 920	17.8 ± 14.6	7180 ± 2910	6.49 ± 0.92
大腸	604 ± 50	16.7 ± 6.4	692 ± 47	23.3 ± 33.4
骨	265 ± 10	0.00 ± 0.00	284 ± 31	0.00 ± 0.00
骨髄	875 ± 493	0.00 ± 0.00	596 ± 170	0.00 ± 0.00

（n=3、平均値 ± SD）

表 2.6.4-21 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を1日1回21日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）				
	21 日目				
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間	168 時間
血液	401 ± 74	427 ± 59	148 ± 25	34.6 ± 16.5	16.6 ± 6.1
血漿	504 ± 68	548 ± 88	165 ± 16	5.44 ± 0.57	0.00 ± 0.00
脳	33.2 ± 6.1	40.1 ± 2.6	10.9 ± 0.7	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
脊髄	20.1 ± 2.9	24.5 ± 1.9	10.6 ± 1.3	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
下垂体	1130 ± 190	933 ± 103	196 ± 107	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
眼球	126 ± 17	163 ± 43	69.2 ± 11.0	9.61 ± 0.83	1.70 ± 2.95
ハーダー腺	1900 ± 180	2240 ± 280	589 ± 78	9.35 ± 4.25	0.00 ± 0.00
唾液腺	907 ± 156	890 ± 107	252 ± 20	5.09 ± 0.68	2.06 ± 0.45
甲状腺	769 ± 81	815 ± 287	251 ± 19	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
胸腺	463 ± 72	585 ± 32	163 ± 20	2.20 ± 3.80	0.00 ± 0.00
心臓	1350 ± 190	1340 ± 210	340 ± 30	9.96 ± 1.81	0.00 ± 0.00
肺	1100 ± 180	1160 ± 120	264 ± 23	13.4 ± 3.9	1.99 ± 3.44
大動脈	872 ± 109	1160 ± 400	324 ± 26	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
肝臓	7700 ± 910	9130 ± 1010	3780 ± 350	120 ± 7	23.4 ± 6.0
脾臓	874 ± 160	844 ± 180	188 ± 18	14.3 ± 5.8	7.00 ± 6.12
膵臓	1600 ± 300	1760 ± 190	452 ± 54	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
副腎	923 ± 220	993 ± 267	207 ± 61	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
腎臓	2250 ± 360	2430 ± 60	779 ± 47	17.7 ± 1.8	4.23 ± 0.51
精巣上体	305 ± 60	534 ± 71	227 ± 25	7.63 ± 2.17	0.735 ± 1.27
精巣	73.9 ± 11.6	206 ± 94	121 ± 2	5.56 ± 0.69	0.00 ± 0.00
前立腺	530 ± 99	709 ± 30	320 ± 130	24.3 ± 42.1	0.00 ± 0.00
骨格筋	511 ± 87	645 ± 103	171 ± 22	0.672 ± 1.16	0.00 ± 0.00
皮膚	380 ± 60	495 ± 71	138 ± 8	5.60 ± 5.72	0.00 ± 0.00
脂肪	339 ± 115	411 ± 73	98.9 ± 13.0	2.03 ± 0.42	0.622 ± 0.121
膀胱	382 ± 47	523 ± 91	224 ± 87	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
胃	3460 ± 700	5200 ± 550	757 ± 408	11.3 ± 0.8	0.00 ± 0.00
小腸	8630 ± 2240	7180 ± 2910	4660 ± 2390	6.49 ± 0.92	0.00 ± 0.00
大腸	610 ± 137	692 ± 47	929 ± 278	23.3 ± 33.4	0.00 ± 0.00
骨	257 ± 34	284 ± 31	89.8 ± 6.3	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
骨髄	432 ± 69	596 ± 170	114 ± 15	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.4.1.5 イヌ単回経口投与における組織内放射能濃度

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-3〕（評価資料）

雄性イヌ（ビーグル）に^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与した際の組織内放射能濃度を定量し、各組織への放射能分布及びその経時的変化を調べた。組織内放射能濃度を表 2.6.4-22に示した。

検討したすべての組織において放射能濃度は投与後4時間で最高値に達し、大腸、小腸、肝臓、腎臓、膵臓の順で高い濃度を示した。投与後24及び72時間の放射能の分布パターンは、投与後4時間と同様であり、多くの組織で血漿中濃度と同様に減少した。また、投与後72時間までに各組織の濃度は、それぞれの最高値に対し2%以下に減少した。

表 2.6.4-22 雄性イヌに^{14}C-ASP2151を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）		
	4 時間	24 時間	72 時間
血漿	133	24.7	2.11
血液	142	27.8	4.98
大脳	40.3	6.86	ND
小脳	42.5	7.04	ND
脊髄	88.0	12.6	2.11
後根神経節	330	79.3	4.09
下垂体	339	80.0	6.74
涙液	147	25.1	ND
眼球	80.8	46.4	14.4
三叉神経節	292	56.5	4.45
甲状腺	495	70.5	6.42
心臓	423	69.9	4.84
肺	509	78.4	5.43
肝臓	2020	489	26.9
腎臓	785	134	8.63
副腎	472	65.7	4.15
脾臓	429	66.7	4.09
膵臓	768	126	6.36
胃	375	60.1	3.82
小腸	2420	115	4.22
大腸#	3462	2188	15.6
皮膚	279	71.5	8.52
坐骨神経	226	49.9	3.28
骨髄	370	48.1	5.30

(n=1)

#盲腸を含む

ND：未検出

2.6.4.4.2 たん白結合

2.6.4.4.2.1 血漿たん白結合

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-4〕（評価資料）

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿に^{14}C-ASP2151を添加し、限外濾過法により血漿たん白結合を調べた。*In vitro*における血漿たん白結合率を表 2.6.4-23に示した。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿たん白結合率は、検討した濃度範囲（50～5000 ng/mL）で薬物濃度に依存した変化は認められず、それぞれ75.3～77.3%、70.4～71.7%、64.1～68.3%、82.9～83.9%、72.6～73.7%及び75.0～75.3%であり、たん白結合に種差はないと判断した。

表 2.6.4-23 *In vitro*血漿たん白結合率

動物種	血漿たん白結合率（%）		
	50 ng/mL	500 ng/mL	5000 ng/mL
マウス	77.3	76.4	75.3
ラット	71.7 ± 1.2	71.4 ± 1.4	70.4 ± 2.1
モルモット	64.1 ± 4.8	68.3 ± 3.2	65.9 ± 0.1
ウサギ	83.0 ± 1.1	82.9 ± 0.2	83.9 ± 1.2
イヌ	72.6 ± 1.9	73.5 ± 0.5	73.7 ± 3.0
ヒト	75.0 ± 3.2	75.3 ± 2.8	75.0 ± 3.3

（マウス：n=1。その他の動物種：n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.4.2.2 結合たん白種

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-5〕（評価資料）

ヒト血清たん白（HSA、AGP、γ-グロブリン、HDL及びLDL）に^{14}C-ASP2151を添加し、限外濾過法によりたん白結合率を求めた。各種ヒト血清たん白に対する結合率を表 2.6.4-24に示した。

HSA、AGP、γ-グロブリン、HDL及びLDLに対するたん白結合率は、検討した濃度範囲（50～5000 ng/mL）で薬物濃度に依存した変化は認められず、それぞれ42.9～44.0%、6.6～7.5%、4.2～5.8%、22.1～24.1%及び15.7～18.6%であった。ASP2151は検討したたん白の中でHSAに対する結合率が最も高く、ヒト血清たん白の組成を考えるとASP2151は主にHSAに結合すると推定された。

表 2.6.4-24 各種ヒト血清たん白に対する結合率

たん白種	たん白結合率（%）		
	50 ng/mL	500 ng/mL	5000 ng/mL
HSA	42.9 ± 1.7	44.0 ± 0.6	43.0 ± 0.3
AGP	7.0 ± 1.5	7.5 ± 0.8	6.6 ± 0.3
γ-グロブリン	4.2 ± 2.5	5.8 ± 0.7	5.7 ± 0.5
HDL	22.1 ± 0.4	24.1 ± 1.1	24.1 ± 0.2
LDL	15.7 ± 2.4	17.5 ± 1.6	18.6 ± 0.9
混合溶液	-	57.7 ± 0.8	-

（n=3、平均値 ± SD）

混合溶液はHSA、AGP、γ-グロブリン、HDL及びLDLを40 : 1 : 10 : 3 : 3の割合で含む溶液

2.6.4.4.3 血球移行性

2.6.4.4.3.1 *In vitro*

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-6〕（評価資料）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血液に^{14}C-ASP2151を添加し、*in vitro*における血球移行率を調べた。*In vitro*における血球移行率を表 2.6.4-25に示した。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血球移行率は、検討した濃度範囲（50～5000 ng/mL）で薬物濃度に依存した変化は認められず、それぞれ46.9～48.9%、43.3～51.9%、39.3～40.9%、52.2～55.1%及び46.7～49.5%であり、血球移行性に種差はないと判断した。

表 2.6.4-25 *In vitro*血球移行率

動物種	血球移行率（%）		
	50 ng/mL	500 ng/mL	5000 ng/mL
マウス	46.9 ± 4.9	47.6 ± 1.1	48.9 ± 2.2
ラット	43.3 ± 2.0	43.5 ± 0.2	51.9 ± 1.3
ウサギ	39.6 ± 2.1	39.3 ± 1.2	40.9 ± 0.8
イヌ	55.1 ± 3.6	53.4 ± 0.9	52.2 ± 1.3
ヒト	46.8 ± 0.9	49.5 ± 5.2	46.7 ± 2.7

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.4.3.2 *In vivo*

2.6.4.4.3.2.1 マウス単回静脈内及び経口投与における血球移行性

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕（評価資料）

雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回静脈内及び経口投与して経時的な血球移行率を測定した。*In vivo*における血球移行率を表 2.6.4-26に示した。

*In vivo*での血球移行率は静脈内及び経口投与後0.25～8時間まで31.5～48.8%であった。

表 2.6.4-26 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回静脈内及び経口投与した際の血球移行率

時間 (h)	血球移行率（%）	
	静脈内投与	経口投与
0.1	30.2 ± 3.7	54.3 ± 6.9
0.25	31.5 ± 8.6	39.9 ± 2.0
0.5	35.7 ± 2.9	34.1 ± 4.0
1	33.0 ± 2.0	35.8 ± 1.2
2	34.6 ± 1.3	34.3 ± 2.8
3	34.1 ± 1.7	32.2 ± 3.3
4	33.2 ± 5.1	34.3 ± 2.1
6	40.0 ± 2.6	33.9 ± 5.5
8	48.8 ± 1.3	31.8 ± 5.8
12	79.6 ± 2.7	20.9 ± 12.4
24	87.1*	53.6#

（n=3、平均値 ± SD。*：n=2、平均値。#：n=1）

2.6.4.4.3.2.2 イヌ単回経口投与における血球移行性

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-7〕（評価資料）

雄性イヌ（ビーグル）に^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与し、血液及び血漿中の放射能濃度を測定した。*In vivo*における血球移行率を表 2.6.4-27に示した。

投与後96時間までの血球移行率は41.0～72.9%であった。

表 2.6.4-27 雄性イヌに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の血球移行率

時間 (h)	血球移行率 (%)
0.25	44.2 ± 5.2
0.5	43.9 ± 6.2
1	41.8 ± 4.5
2	41.0 ± 7.0
4	41.1 ± 3.8
8	51.3 ± 16.8
12	58.1 ± 14.1
24	42.3 ± 2.8
48	51.3 ± 1.2
72	60.5 ± 3.6
96	72.9*
120	NC
144	NC
168	NC

（n=3、平均値 ± SD。*：n=2）

NC：未算出

2.6.4.4.4 胎盤通過試験

2.6.4.4.4.1 妊娠マウス単回経口投与における組織内放射能濃度

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-7〕（評価資料）

妊娠12日目の雌性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。母体組織及び胎児への放射能分布を表 2.6.4-28に示した。

多くの組織において放射能濃度は投与後1時間で最高値に達し、母体組織及び胎児への速やかな分布が示唆された。投与後1時間における母体の組織内濃度は、肝臓>腎臓>脾臓>心臓の順で高かった。胎盤及び胎児においても母体の血漿中と同等以上の放射能が検出され、薬物由来放射能が胎盤関門を通過して胎児に移行することが示された。

表 2.6.4-28 妊娠12日目の雌性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）			
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	235 ± 43	291 ± 43	98.1 ± 22.9	4.07 ± 1.04
血漿	292 ± 58	349 ± 45	108 ± 28	0.00 ± 0.00
脳	15.8 ± 3.1	23.4 ± 6.0	5.83 ± 5.21	0.00 ± 0.00
心臓	767 ± 210	966 ± 174	291 ± 79	0.00 ± 0.00
肺	1210 ± 610	745 ± 96	234 ± 57	0.00 ± 0.00
肝臓	3510 ± 720	4270 ± 690	1150 ± 160	35.4 ± 8.0
腎臓	1210 ± 350	1460 ± 190	470 ± 131	10.1 ± 1.9
脾臓	435 ± 117	540 ± 51	161 ± 58	0.00 ± 0.00
膵臓	1020 ± 250	1260 ± 130	316 ± 58	1.55 ± 2.68
卵巣	462 ± 141	624 ± 80	153 ± 42	0.00 ± 0.00
子宮	342 ± 97	554 ± 77	256 ± 67	17.5 ± 6.6
羊水	30.2 ± 8.5	68.6 ± 12.7	41.4 ± 15.2	1.34 ± 0.27
胎盤	489 ± 150	945 ± 262	755 ± 365	72.7 ± 23.7
乳腺	355 ± 93	456 ± 43	133 ± 38	0.00 ± 0.00
胎児	165 ± 44	331 ± 79	151 ± 39	3.93 ± 0.21

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.4.4.2 妊娠マウス単回経口投与における全身オートラジオグラフィー

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-7〕（評価資料）

妊娠16日目の雌性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより分布を調べた。経時的な全身オートラジオグラムを図 2.6.4-13、図 2.6.4-14、図 2.6.4-15及び図 2.6.4-16に示した。

全身オートラジオグラムの結果は、組織内放射能濃度の結果と同様で、母体及び胎児の組織に広く分布し、多くの組織で投与後1時間に最大濃度に達し、その後経時的に減少した。

図 2.6.4-13 妊娠16日目の雌性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後0.5時間の全身オートラジオグラム

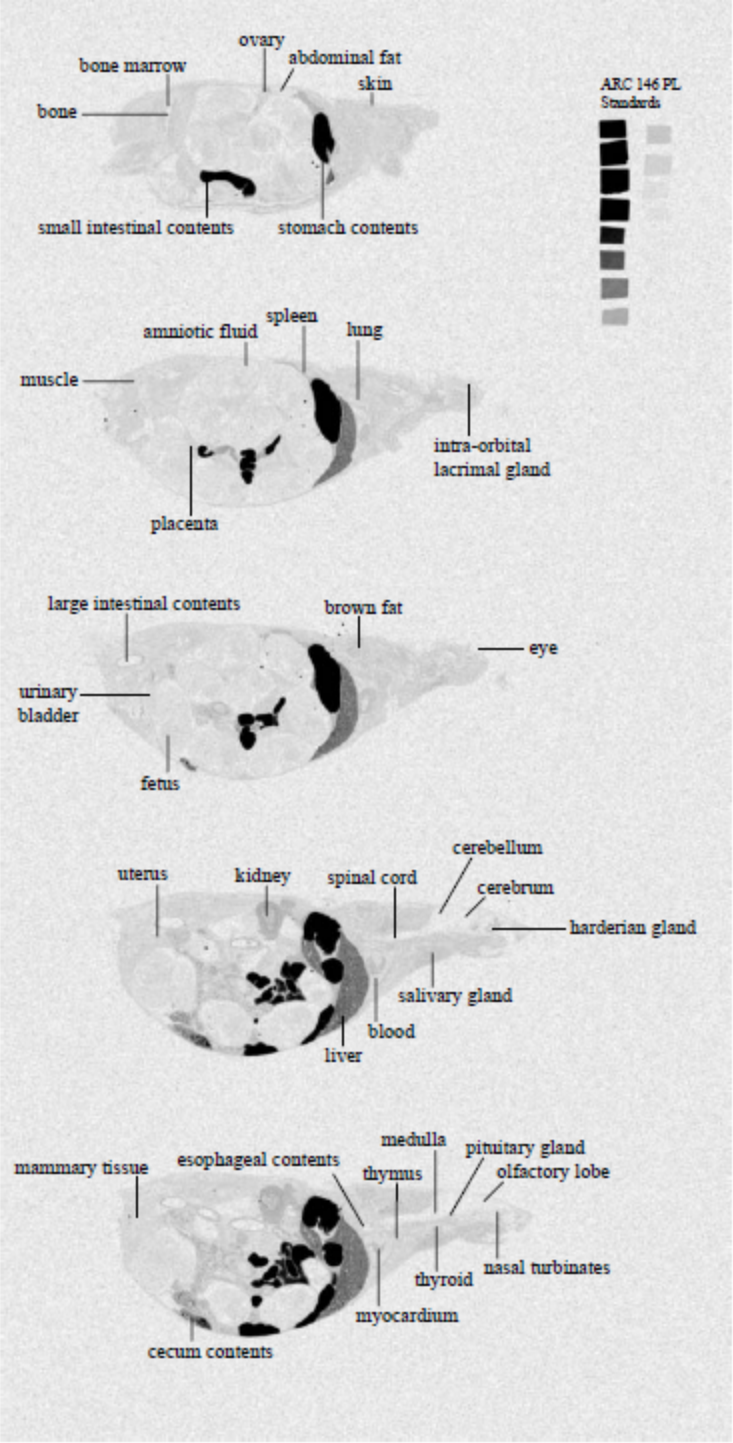


図 2.6.4-14 妊娠16日目の雌性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後1時間の全身オートラジオグラム

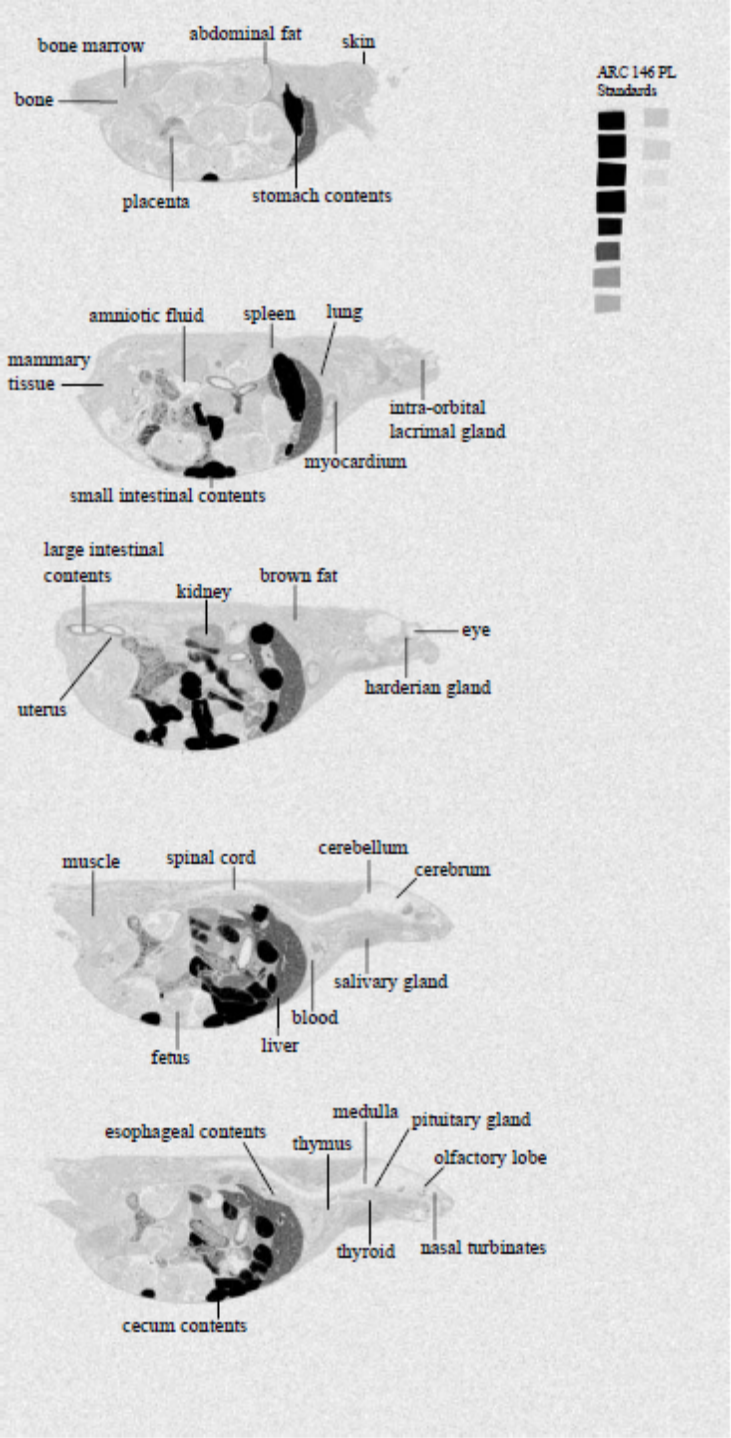


図 2.6.4-15 妊娠16日目の雌性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後4時間の全身オートラジオグラム

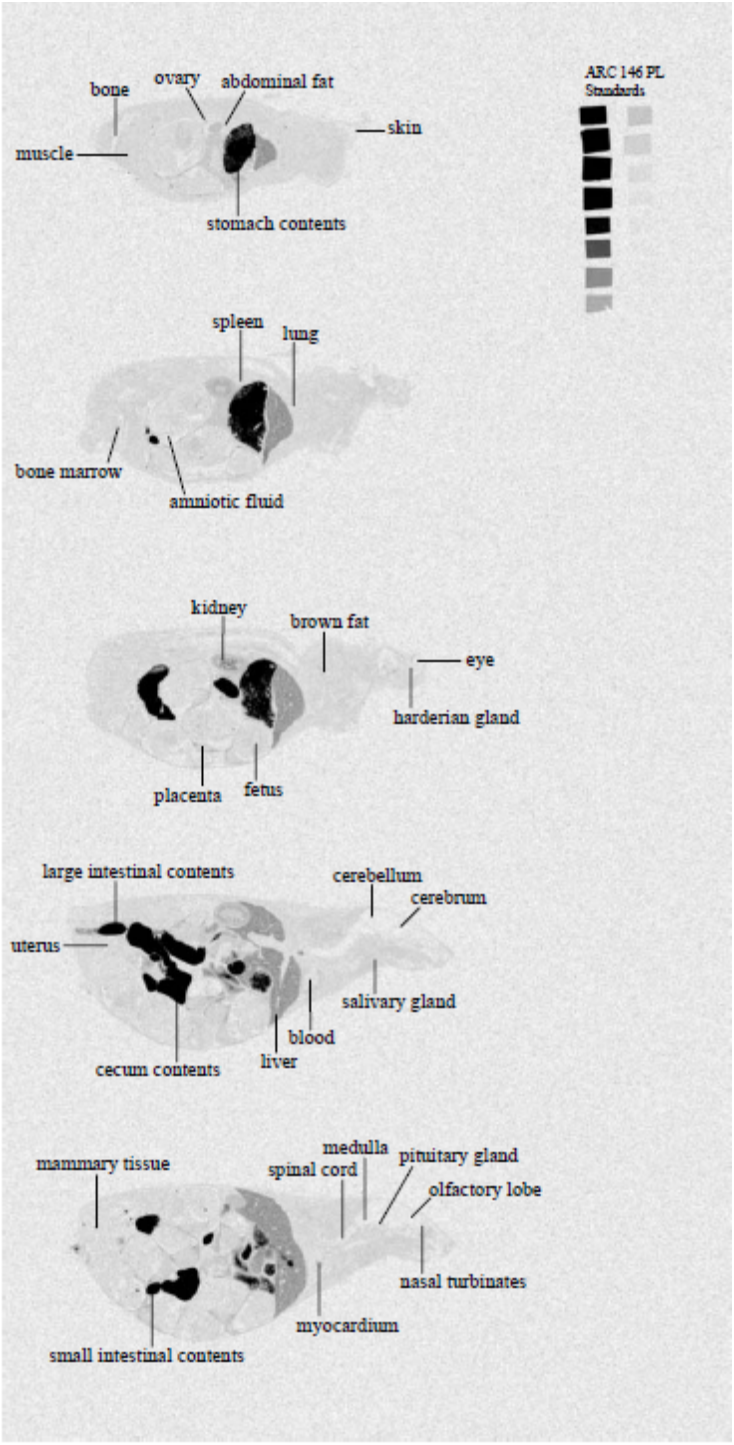
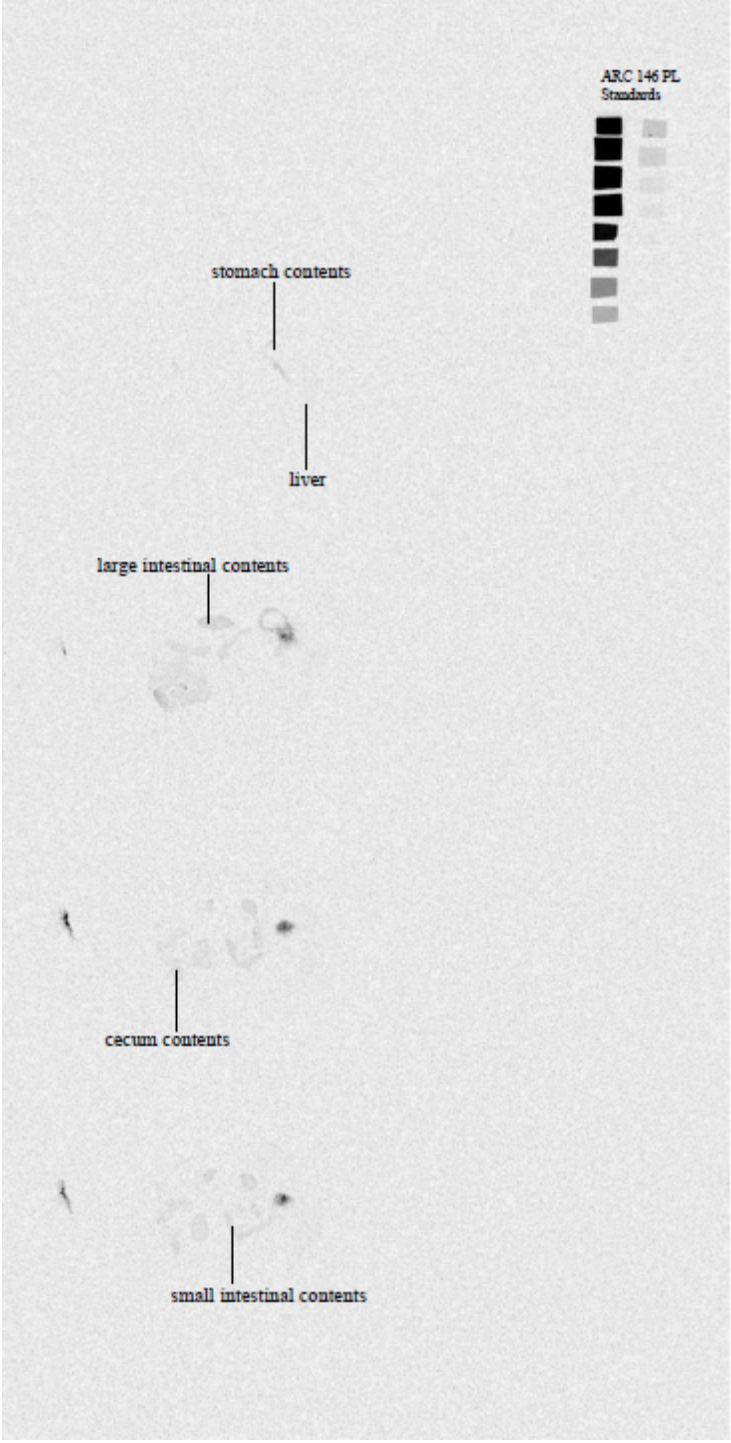


図 2.6.4-16 妊娠16日目の雌性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与後24時間の全身オートラジオグラム



2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 *In vitro*

2.6.4.5.1.1 肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-1〕（評価資料）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームに^{14}C-ASP2151を終濃度10 μmol/Lとなるように添加し、37℃で60分間インキュベートした。ミクロソーム非存在下においてASP2151の代謝物が認められなかったことから、^{14}C-ASP2151は化学的に安定であることが示された。また、検討した各種の肝ミクロソームにおいて1種類の主代謝物と数種類の副代謝物が認められる単純なパターンを示し、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

2.6.4.5.1.2 凍結肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験

報告書番号 15L–ME-[redacted] 〔4.2.2.4-1〕（評価資料）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト凍結肝細胞に^{14}C-ASP2151を終濃度10 μmol/Lとなるように添加し、37℃で6時間インキュベートした。肝細胞非存在下においてASP2151の代謝物が認められなかったことから、^{14}C-ASP2151は化学的に安定であることが示された。ヒト肝細胞におけるASP2151の代謝プロファイルは、肝ミクロソームでの代謝プロファイルと同様であった。ヒト肝細胞で認められた主代謝物は、肝ミクロソームで認められた主代謝物と同一の代謝物と推定された。この主代謝物は、他の種においては主又は副代謝物として確認された。また、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

2.6.4.5.1.3 肝ミクロソームにおけるASP2151の*in vitro*代謝安定性

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-2〕（評価資料）

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームにASP2151を終濃度50 ng/mLになるように添加し、ASP2151の濃度を経時的に測定することによりASP2151の*in vitro*代謝安定性を検討した。これらの種において算出された*in vitro* CL_{int}の値を表 2.6.4-29に示した。

雌性ラットではASP2151の代謝活性が低すぎてCL_{int}が算出できなかったが、ASP2151の*in vitro*代謝クリアランスは、ラット（雄）>ウサギ（雌）>ヒト（男性）>マウス（雄）>モルモット（雌）≥イヌ（雄）>ラット（雌）の順で高かった。

表 2.6.4-29 ASP2151の*in vitro*肝固有クリアランス

肝ミクロソーム	肝固有クリアランス（CL_{int}） (mL/min/mg protein)
マウス、雄	0.00447
ラット、雄	0.0814
ラット、雌	算出不能
モルモット、雌	0.00166
ウサギ、雌	0.0207
イヌ、雄	0.00143
ヒト、男性	0.00735

CL_{int}は3時点（雌性モルモット、雄性イヌ）又は4時点（その他）のデータから算出した。

2.6.4.5.1.4 ASP2151代謝に関与するCYP分子種の同定

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-3〕（評価資料）

ヒト肝ミクロソームを用いてASP2151の代謝に関与するCYP分子種を検討した。ヒト肝ミクロソームにASP2151を終濃度20 ng/mLになるように添加し、37℃で0.5時間インキュベートした。ASP2151の代謝活性は、反応液中ASP2151の減少量から算出した。ASP2151の代謝活性及びCYP分子種の特異的活性との相関を表 2.6.4-30に示した。

ASP2151の代謝活性は、CYP2B6の代表的なマーカーであるS-メフェニトインN-脱メチル化活性（r^2=0.3578、p=0.0144）、CYP2C19のマーカーであるS-メフェニトイン4'-水酸化活性（r^2=0.3489、p=0.0160）、CYP3A4/5のマーカーであるテストステロン6β-水酸化活性（r^2=0.9236、p<0.0001）と相関を示したことから、ヒト肝ミクロソームにおいてCYP2B6、2C19及び3A4/5がASP2151の代謝に関与していることが示唆された。その中でも、テストステロン6β-水酸化活性と最も強い相関を示したことから、主としてCYP3A4/5がASP2151の代謝に関与していると推定された。

表 2.6.4-30 CYP酵素主要分子種の酵素活性とASP2151代謝活性の相関

CYP 分子種	代謝活性	r^2	p
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin *O*-dealkylation	0.009177	0.7242
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	0.2175	0.0686
CYP2B6	*S*-Mephenytoin *N*-demethylation	0.3578	0.0144
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	0.1967	0.0853
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	0.1144	0.2002
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylation	0.3489	0.0160
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	0.06818	0.3286
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	0.09541	0.2444
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	0.9236	<0.0001
CYP4A11	Lauric acid 12-hydroxylation	0.05157	0.3977

r^2: 決定係数、p: two-tailed p-value

2.6.4.5.1.5 R5（代謝物）の生成に関与するCYP分子種の同定

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-4〕（評価資料）

R5の生成に関与する酵素反応速度定数（K_m及びV_{max}）を算出するために、ヒト肝ミクロソームに終濃度1～100 μmol/LになるようにASP2151を添加し、37℃で30分間インキュベートした。得られたK_m及びV_{max}の値は、それぞれ90.95 μmol/L及び0.8583 nmol/min/mg proteinであった。

R5の生成に最も強い相関がCYP3A4/5（テストステロン及びミダゾラム）活性に認められ、CYP2B6（メフェニトイン）活性及びCYP2C8（パクリタキセル）活性に優位な相関が認められた。しかし、偏相関解析の結果、CYP2B6及びCYP2C8の関与は否定された。また、特異的なCYP阻害剤とインキュベートした結果からも、ケトコナゾールによる阻害作用が最も強く、R5の生成にはCYP3A4/5が関与することが示された。

ミクロソームたん白とASP2151の結合率は、31.30～33.60%であり、結合率の平均値（32.57%）を算出した非結合型のK_m及びV_{max}はそれぞれ61.53 μmol/L及び0.8599 nmol/min/mgであった。

2.6.4.5.2 *In vivo*

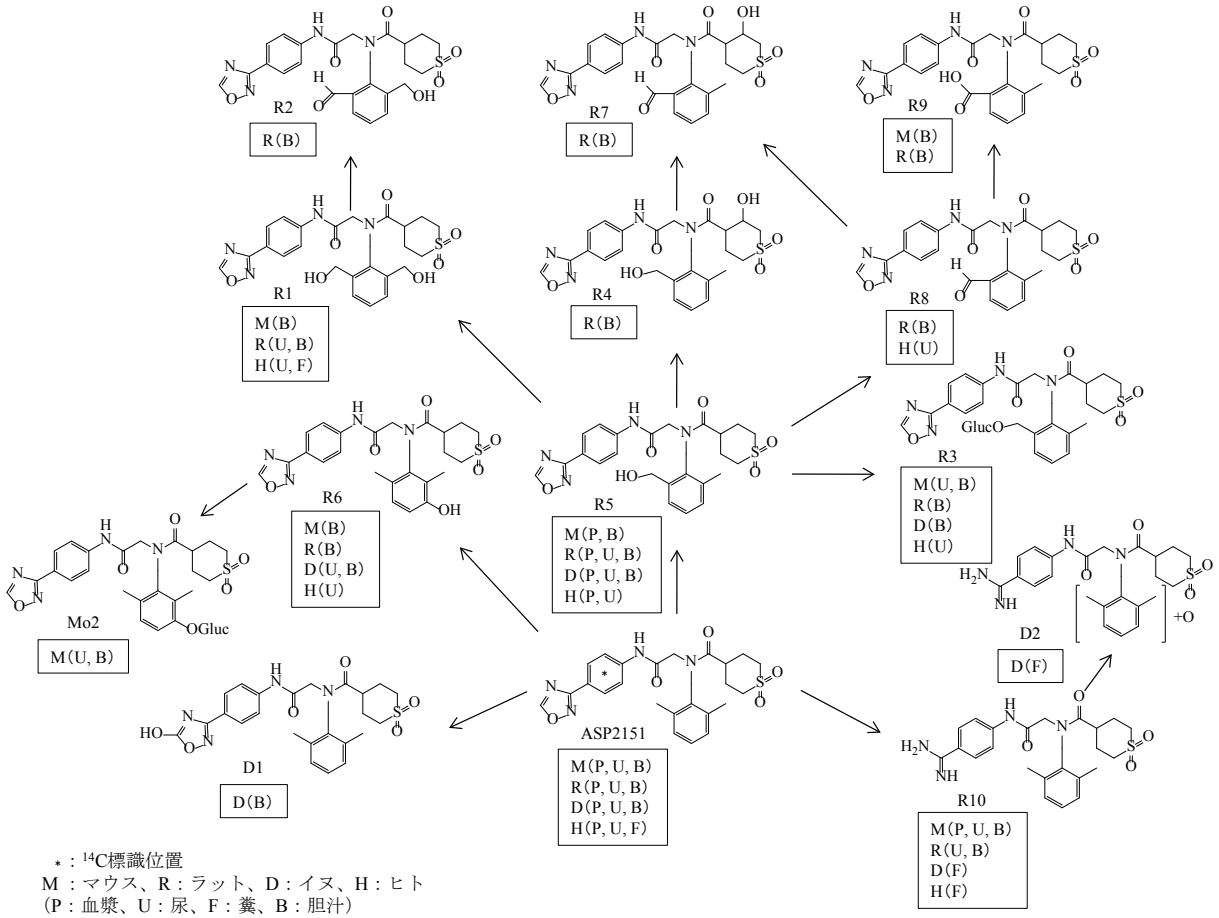
2.6.4.5.2.1 推定代謝経路

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-5〕、15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-6〕、15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-7〕、15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-8〕、15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-9〕（評価資料）

ASP2151の推定代謝経路を図 2.6.4-17に示した。

ヒトの主代謝物は、未変化体におけるジメチルベンゼン基のメチル基が水酸化されたR5であった。ヒト尿及び糞中には、未変化体におけるジメチルベンゼン基のメチル基が2つ水酸化されたR1、R5のグルクロン酸抱合体であるR3、未変化体のジメチルベンゼン基が水酸化されたR6、R5の水酸基がホルミル化したR8及び未変化体のオキサジアゾール基がアミジノ化したR10が認められた。ラットの胆汁中には、ヒトで認められた代謝物に加え、R1の水酸基がホルミル化したR2、R5のチアンスルホン基が水酸化されたR4、R4の水酸基がホルミル化したR7及びR8のホルミル基がカルボン酸に置換したR9が認められた。マウスではR6のグルクロン酸抱合体が認められ、イヌでは未変化体の水酸化体及びR10の水酸化体が認められた。

図 2.6.4-17 ASP2151の推定代謝経路



2.6.4.5.2.2 マウス単回経口投与後の代謝物分析

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.4-5〕（評価資料）

雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与した際の血漿、尿及び胆汁中の代謝物プロファイルを調べ、ASP2151の推定代謝経路を図 2.6.4-17に示した。

血漿中には主に未変化体が存在し、尿中には未変化体の他、複数の代謝物（Mo2、Mo3及びMo7）が存在し、胆汁中には未変化体の他、複数の代謝物（Mo1、Mo2、Mo3、Mo4、Mo5、Mo6及び

Mo7）が存在した。Mo2はMo5のグルクロン酸抱合体と推定された。

2.6.4.5.2.3 ラット単回経口投与後の代謝物分析

報告書番号　15L-ME-[redacted]〔4.2.2.4-5〕（評価資料）及び15L-ME-[redacted]〔4.2.2.4-6〕（評価資料）

雄性ラット（F344）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与した際の血漿、尿及び胆汁中の代謝物プロファイルを調べ、ASP2151の推定代謝経路図を図 2.6.4-17に示した。

血漿中には主に未変化体及びR5が存在し、尿中には未変化体の他、複数の代謝物（R1、R5及びR10）が存在し、胆汁中には未変化体の他、複数の代謝物（R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9及びR10）が存在した。

2.6.4.5.2.4 イヌ単回経口投与後の代謝物分析

報告書番号　15L-ME-[redacted]〔4.2.2.4-7〕（評価資料）及び15L-ME-[redacted]〔4.2.2.4-8〕（評価資料）

雄性イヌ（ビーグル）に^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与した際の血漿、尿及び胆汁中代謝物プロファイルを調べ、ASP2151の推定代謝経路図を図 2.6.4-17に示した。また、糞中の代謝物プロファイルを胆汁中と比較した。

血漿中には主に未変化体が存在し、非常に低いレベルでR5及びUP1が存在した。投与後72時間までに投与した放射能の7.0%が尿中に排泄され、測定したどの時点においても尿中には未変化体とUU4が存在した。未変化体及びUU4の投与量に対する割合はそれぞれ3.8及び1.9%であった。投与後72時間までに投与した放射能の19.1%が胆汁中に排泄され、測定したどの時点においてもUB9、UB8、次いで未変化体の順に多く存在した。UB9、UB8及び未変化体の投与量に対する割合はそれぞれ8.8、4.2及び1.8%であった。投与後72時間までに投与した放射能の84.8%が糞中に排泄され、測定したどの時点においても主にUF2及びUF1が存在した。UF2及びUF1の投与量に対する割合はそれぞれ74.0及び9.4%であった。胆汁及び糞中の未知代謝物の構造をLC/MS/MSにより推定したところ、UB8、UB9、UF1及びUF2はそれぞれR3、ASP2151の一酸化物、R10の一酸化物及びR10と同定された。更にNMRによりUB9の酸化部位が同定された。糞中の代謝物構成は胆汁中とは全く異なり、且つ^{14}C-ASP2151をイヌに経口投与した際には未吸収の^{14}C-ASP2151も存在するにもかかわらず糞中には未変化体が存在しなかったことから、ASP2151は腸内細菌によって分解されることが示唆された。

2.6.4.5.2.5 ヒト単回経口投与後の代謝物分析

報告書番号　15L-ME-[redacted]〔4.2.2.4-9〕（評価資料）

健康成人男性に^{14}C-ASP2151の200 mgを単回経口投与した際の血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを確認し、ASP2151の推定代謝経路図を図 2.6.4-17に示した。また、未知代謝物の構造をLC/MS/MSで推定した。

血漿中には未変化体及びAS1955888（R5）が存在した。血漿中ASP2151濃度は投与後1時間に最高濃度739.5 ng eq./mLを示し、投与後12時間には271.0 ng eq./mLまで減少した。R5濃度は投与後4時間に最高濃度54.8 ng eq./mLを示し、投与後12時間には検出限界未満まで減少した。

投与後48時間までに投与した放射能の20.27%が尿中に排泄され、尿中には未変化体、AS2020139（R1）、R5、AS2357691（R6）及び未知代謝物（UK-U1、UK-U2、UK-U3及びUK-U4並びに未同定代謝物）が存在した。未変化体、R1、R5、R6、UK-U1、UK-U2、UK-U3、UK-U4及び未同定代謝物の投与量に対する割合はそれぞれ11.15、0.08、7.49、0.22、0.21、0.35、0.13、0.43及び0.21%

であった。

投与後72時間までに投与した放射能の70.69%が糞中に排泄され、糞中には未変化体及び2種類の未知代謝物（UK-F1及びUK-F2）が存在した。未変化体、UK-F1、UK-F2及び未同定代謝物の投与量に対する割合は、それぞれ0.06、21.03、49.06及び0.55%であった。

尿中及び糞中の未知代謝物の構造をLC/MS/MSにより推定したところ、UK-U1は同定できなかったが、UK-U2及びUK-U3はそれぞれR3及びR8、UK-U4はR5及びR6とは異なる部分が酸化されたASP2151の一酸化物と同定された。糞中のUK-F1は、酸化部位が異なるR10の一酸化物の混合物、UK-F2は、R10と同定された。

2.6.4.5.3 酵素誘導及び阻害

2.6.4.7 項「薬物相互作用」に記載した。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄

2.6.4.6.1.1 マウス単回経口投与における尿及び糞中排泄

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕（評価資料）

雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、尿及び糞中放射能濃度を測定して尿及び糞中排泄率を算出した（表 2.6.4-31）。

投与後24時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ8.87及び88.26%であり、投与された放射能は主に糞中に排泄された。また、投与された放射能は投与後24時間までにほぼすべてが排泄された。

表 2.6.4-31 雄性マウスに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の尿及び糞中累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）			総排泄率（投与量に対する%）
	尿	糞	ケージ	
0 – 6	5.31 ± 4.08	-	-	NE
24	8.87 ± 5.34	88.26 ± 5.65	-	97.12 ± 4.40
48	9.64 ± 5.38	90.07 ± 5.50	-	99.72 ± 3.74
72	9.94 ± 5.48	90.38 ± 5.34	-	100.32 ± 3.40
96	10.06 ± 5.47	90.46 ± 5.32	0.11 ± 0.12	100.63 ± 3.17

（n=4、平均値 ± SD）

-：未採取

NE：Not estimated、未推定

2.6.4.6.1.2 イヌ静脈内及び経口投与における未変化体の尿中排泄

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-6〕（評価資料）

雄性イヌ（ビーグル）にASP2151の1 mg/kgを単回静脈内し、尿中未変化体濃度を測定してA_e、f_e及びCL_Rを算出した。また、ASP2151の0.3、1及び3 mg/kgを経口投与し、A_e及びf_eを算出した。尿中未変化体の薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-32に示した。

静脈内投与した際の$A_{e0\text{-}t}$、$A_{e0\text{-}inf}$、f_e及びCL_Rはそれぞれ、0.93 mg、0.95 mg、0.08及び0.01 L/h/kgであった。経口投与した際の$A_{e0\text{-}t}$は0.3、1及び3 mg/kgの用量でそれぞれ0.02、0.03及び0.87 mgであった。経口投与した際の$A_{e0\text{-}inf}$は3 mg/kgの用量で0.97 mgであり、それ以下の濃度では消失相の測

定値が不十分であったため算出しなかった。

表 2.6.4-32 雄性イヌにASP2151を単回静脈内及び経口投与した際の尿中未変化体の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg) 投与経路	Ae_{0-t} (mg)	Ae_{0-inf} (mg)	f_e	CL_R (L/h/kg)
1, iv	0.93	0.95	0.08	0.01
0.3, po	0.02	NC	NC	NC
1, po	0.03	NC	NC	NC
3, po	0.87	0.97	0.03	NC

（n=3、平均値）
NC：未算出
Ae_{0-t}：0～36時間（iv）、0～8時間（0.3, po）、0～8時間（1, po）、0～36時間（3, po）

2.6.4.6.1.3 イヌ単回経口投与における尿及び糞中排泄

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-7〕（評価資料）

雄性イヌ（ビーグル）に^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与し、尿及び糞中放射能濃度を測定して尿及び糞中排泄率を算出した（表 2.6.4-33）。

投与後24時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ3.1及び46.8%であった。投与された放射能の多くは投与後72時間までに排泄され、尿及び糞中排泄率はそれぞれ7.4及び84.8%であり、大部分は糞中に排泄された。投与後168時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ7.7及び87.6%であり、投与された放射能の95.3%が排泄された。

表 2.6.4-33 雄性イヌに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の尿及び糞中累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
	尿	糞	
0 – 6	0.0 ± 0.0	-	0.0 ± 0.0
24	3.1 ± 2.7	46.8 ± 41.4	49.9 ± 43.9
48	7.0 ± 1.6	69.8 ± 17.8	76.8 ± 16.4
72	7.4 ± 1.7	84.8 ± 5.7	92.2 ± 4.1
96	7.6 ± 1.9	86.5 ± 3.5	94.1 ± 1.9
120	7.7 ± 2.0	87.5 ± 2.2	95.1 ± 0.8
144	7.7 ± 2.0	87.5 ± 2.3	95.2 ± 0.9
168	7.7 ± 2.0	87.6 ± 2.2	95.3 ± 0.8

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

2.6.4.6.2.1 マウス単回経口投与における胆汁中排泄

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕（評価資料）

胆管カニューレ処置した雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、胆汁及

び尿中濃度の測定により胆汁及び尿中排泄率を算出した（表 2.6.4-34）。

投与後48時間までの胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ32.0及び11.8%（合計43.8%）であり、投与された放射能の約40%が吸収された。吸収された放射能は主に胆汁経由で糞中に排泄されると考えられた。

表 2.6.4-34 雄性マウスに単回経口投与した際の胆汁及び尿中累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
	胆汁	尿	
0 – 6	21.14 ± 10.19	5.43 ± 2.50 [1)]	25.21 ± 13.40
24	31.50 ± 10.48	10.32 ± 2.28	41.82 ± 12.73
48	32.04 ± 9.99	11.79 ± 1.43	43.83 ± 11.13

（n=4、平均値 ± SD）
1) n=3

2.6.4.6.2.2 マウス単回十二指腸内投与における胆汁中排泄

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-2〕（評価資料）

胆管カニューレ処置した雄性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、胆汁を24時間採取した。胆管カニューレ処置した別の雄性マウス（ICR）の十二指腸にドナーマウスより採取した胆汁を投与し、胆汁及び尿中濃度を測定して腸肝循環について検討した。胆汁及び尿中累積排泄率を表 2.6.4-35に示した。

投与後48時間までの胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ17.9及び4.2%（合計22.1%）であり、投与された放射能の約22%が吸収されたことから、投与されたASP2151の一部は腸肝循環により再吸収されることが示された。

表 2.6.4-35 雄性マウスに単回十二指腸投与した際の胆汁及び尿中累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
	胆汁	尿	
0 – 6	12.36 ± 2.15	1.64 ± 0.26 [1)]	13.60 ± 2.92
24	17.83 ± 1.23	4.18 ± 1.34	22.01 ± 0.42
48	17.87 ± 1.18	4.22 ± 1.41	22.09 ± 0.54

（n=4、平均値 ± SD）
1) n=3

2.6.4.6.2.3 ラット単回経口投与における胆汁中排泄

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-4〕（評価資料）

胆管カニューレ処置した雄性ラット（F344）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、胆汁及び尿中濃度を測定して胆汁及び尿中排泄率を算出した（表 2.6.4-36）。

投与後72時間までに胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ26.32及び2.77%（合計29.09%）であったことから、投与された放射能の少なくとも約29%が吸収され、主に胆汁中に排泄することが示された。また、投与後6時間までに投与された放射能の大部分が排泄されたことから、投与された放射

能は比較的に早く排泄されることが示された。

表 2.6.4-36 雄性ラットに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の胆汁及び尿中累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		総排泄率（投与量に対する%）
	胆汁	尿	
0 – 6	19.14 ± 1.36	0.62 ± 0.15	19.76 ± 1.38
24	24.92 ± 2.66	2.23 ± 0.48	27.16 ± 2.78
48	26.09 ± 2.79	2.70 ± 0.81	28.79 ± 2.90
72	26.32 ± 2.87	2.77 ± 0.88	29.09 ± 2.96

（n=4、平均値 ± SD）

2.6.4.6.2.4 イヌ単回経口投与における胆汁中排泄

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.2-7〕（評価資料）

胆管カニューレ処置した雄性イヌ（ビーグル）に^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与し、尿、胆汁及び糞中濃度を測定して尿、胆汁及び糞中排泄率を算出した（表 2.6.4-37）。

投与後24時間までの尿、胆汁及び糞中排泄率はそれぞれ6.2、12.6及び3.5%であった。投与後72時間までに投与された放射能の排泄はほぼ終了し、尿、胆汁及び糞中排泄率はそれぞれ13.8、19.1及び55.6%であった。尿及び胆汁中排泄から投与された放射能の少なくとも約30%が消化管から吸収されることが明らかになった。

表 2.6.4-37 雄性イヌに^{14}C-ASP2151を単回経口投与した際の尿、胆汁及び糞中累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）			総排泄率（投与量に対する%）
	尿	胆汁	糞	
0 – 6	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.9	-	0.9 ± 0.9
24	6.2 ± 2.2	12.6 ± 3.4	3.5 ± 6.0	22.3 ± 9.0
48	11.6 ± 1.0	18.0 ± 1.7	37.3 ± 32.6	67.0 ± 34.1
72	13.8 ± 1.8	19.1 ± 1.4	55.6 ± 9.4	88.6 ± 8.9

（n=3、平均値 ± SD）
-：未採取

2.6.4.6.3 乳汁排泄

2.6.4.6.3.1 乳汁移行

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.3-7〕（評価資料）

分娩後10日目の雌性マウス（ICR）に^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与し、乳汁、血液及び血漿中放射能濃度を測定して乳汁、血液及び血漿への移行性及び経時的変化について検討した。乳汁、血液及び血漿中放射能濃度を表 2.6.4-38に示した。

乳汁及び血漿中の放射能濃度は投与後1時間に最高濃度に達し、その後放射能濃度は減少し、投与後24時間までに極めて低いレベルまで減少した。乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に減少し、乳汁中に蓄積しなかった。乳汁中放射能濃度の血漿に対する割合は0.712～1.18の範囲であった。

表 2.6.4-38 分娩後10日目の雌性マウスに単回経口投与した際の乳汁、血液及び血漿中放射能濃度

時間 (h)	放射能濃度 (ng eq./g)		
	乳汁	血液	血漿
0.5	319 ± 18 (0.712)	347 ± 36	464 ± 100
1	573 ± 22 (1.18)	383 ± 30	486 ± 25
4	96.8 ± 14.3 (1.16)	68.3 ± 7.5	83.1 ± 6.8
24	1.34 ± 0.19 (NA)	4.37 ± 0.42	0.00 ± 0.00

（n=3、平均 ± SD）括弧内は対血漿比（平均値）を示す。
NA：非適用

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 酵素誘導

2.6.4.7.1.1 *In vitro*酵素誘導試験

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-1〕（評価資料）

ASP2151のヒトCYP分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4）に対する酵素誘導能を調べるために、最終濃度1、10及び100 µmol/LのASP2151をヒト肝細胞に暴露して酵素活性及びmRNAレベルを測定した。ASP2151の酵素活性を表 2.6.4-39に示し、mRNAレベルを表 2.6.4-40に示した。

ASP2151にはCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に誘導能があることが示唆された。CYP2C19の誘導活性はCYP3A4に比べ弱かった。因みにCYP1A2を誘導する能力はないと考えられた。

表 2.6.4-39 ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP活性に及ぼす影響

適用薬物	濃度	誘導率 (%)			
		Phenacetin *O*-dealkylation (CYP1A2)	Diclofenac 4′-hydroxylation (CYP2C9)	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation (CYP2C19)	Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4/5)
Dimethyl sulfoxide	0.1%	0	0	0	0
ASP2151	1 µmol/L	0.108 ± 0.379	11.8 ± 5.3	1.70 ± 0.31	26.1 ± 8.4
ASP2151	10 µmol/L	1.06 ± 0.63	19.5 ± 29.7	8.14 ± 2.79	65.7 ± 22.0
ASP2151	100 µmol/L	1.85 ± 0.70	44.0 ± 24.4	12.6 ± 2.8	63.3 ± 14.0
Omeprazole	100 µmol/L	100	ND	ND	ND
Rifampin	10 µmol/L	ND	100	100	100

（3ロットのヒト肝細胞、平均値 ± SD）
ND：検出限界未満

$$\text{誘導率} = \frac{(\text{activity in test article group - activity in vehicle control})}{(\text{activity in positive control - activity in vehicle control})} \times 100$$

陽性対照（positive control）：CYP1A2：omeprazole
CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5：rifampin
溶媒対照（vehicle control）：Dimethyl sulfoxide

表 2.6.4-40 ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP mRNAレベルに及ぼす影響

適用薬物	濃度	誘導率 (%)			
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Dimethyl sulfoxide	0.1%	0	0	0	0
ASP2151	1 μmol/L	NA	6.56 ± 2.80	NA	6.13 ± 6.28
ASP2151	10 μmol/L	0.0625 ± 0.0836	48.7 ± 4.8	0.0887 ± 6.6926	52.8 ± 15.9
ASP2151	100 μmol/L	0.219 ± 0.120	125 ± 23	79.4 ± 15.6	139 ± 37
Omeprazole	100 μmol/L	100	ND	ND	ND
Rifampin	10 μmol/L	ND	100	100	100

（3ロットのヒト肝細胞、平均値 ± SD）

NA：Not applicable、非適用

ND：検出限界未満

$$\text{誘導率} = \frac{(\text{activity in test article group - activity in vehicle control})}{(\text{activity in positive control - activity in vehicle control})} \times 100$$

陽性対照（positive control）：CYP1A2：omeprazole

CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5：rifampin

溶媒対照（vehicle control）：Dimethyl sulfoxide

2.6.4.7.1.2 CYP2B6の*in vitro*酵素誘導試験

報告書番号 KE[redacted]173 〔4.2.2.6-2〕（評価資料）

ASP2151のCYP2B6に対する酵素誘導能を調べるために、最終濃度2、20及び200 μmol/LのASP2151をヒト肝細胞に暴露して酵素活性及びmRNAレベルを測定した。ASP2151の酵素活性を表 2.6.4-41に示し、mRNAレベルを表 2.6.4-42に示した。

その結果、ASP2151はCYP2B6を誘導する能力があることが示唆された。

表 2.6.4-41 ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP2B6活性に及ぼす影響

適用薬物	濃度(μmol/L)	酵素活性	
		Fold induction	% positive control
Phenobarbital	1000	5.5 ± 1.9	100.0
ASP2151	2	1.4 ± 0.1	10.8 ± 4.0
	20	1.9 ± 0.3	21.4 ± 3.2
	200	2.9 ± 0.3	46.3 ± 15.7

（n=3、平均値 ± SD）

表 2.6.4-42 ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP2B6 mRNAに及ぼす影響

適用薬物	濃度 (μmol/L)	遺伝子発現量	
		Fold induction	% positive control
Phenobarbital	1000	18.3 ± 3.3	100.0
ASP2151	2	1.9 ± 0.2	4.9 ± 0.5
	20	4.5 ± 0.5	20.8 ± 3.1
	200	4.8 ± 2.9	21.1 ± 13.4

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.7.2 酵素阻害

2.6.4.7.2.1 *In vitro*酵素阻害試験

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-3〕（評価資料）

ヒト肝ミクロソームにASP2151（最終濃度0.1、0.3、1、3、10、30及び100 μmol/L）と主要なCYP分子種であるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5の基質を添加し、37℃で所定時間インキュベートした。また、ASP2151の時間依存的な阻害作用を検討するため30分間プレインキュベートした際の阻害作用も確認した。各CYP分子種の典型的阻害剤を添加し、評価系の確認を行った。ヒトCYP酵素主要分子種に対するASP2151のIC_{50}を表2.6.4-43に示した。

検討した実験条件では、ASP2151はCYP2C8に対する直接阻害作用を示し、IC_{50}は69 μmol/Lであった。その他のCYP分子に対しては弱い阻害作用（IC_{50}>100 μmol/L）又は阻害作用はないことを示した。また、各CYP分子種に対するASP2151の時間依存的な阻害作用は弱かった。

表 2.6.4-43 ヒトCYP主要分子種に対するASP2151のIC_{50}値

CYP分子種	代謝活性	直接阻害	時間依存的阻害
		IC_{50} (μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	> 100	> 100
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 100	> 100
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation	69	> 100
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	> 100	> 100
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation	> 100	> 100
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	> 100	> 100
CYP2E1	Chlozoxazone 6-hydroxylation	> 100	> 100
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	> 100	> 100
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	> 100	> 100

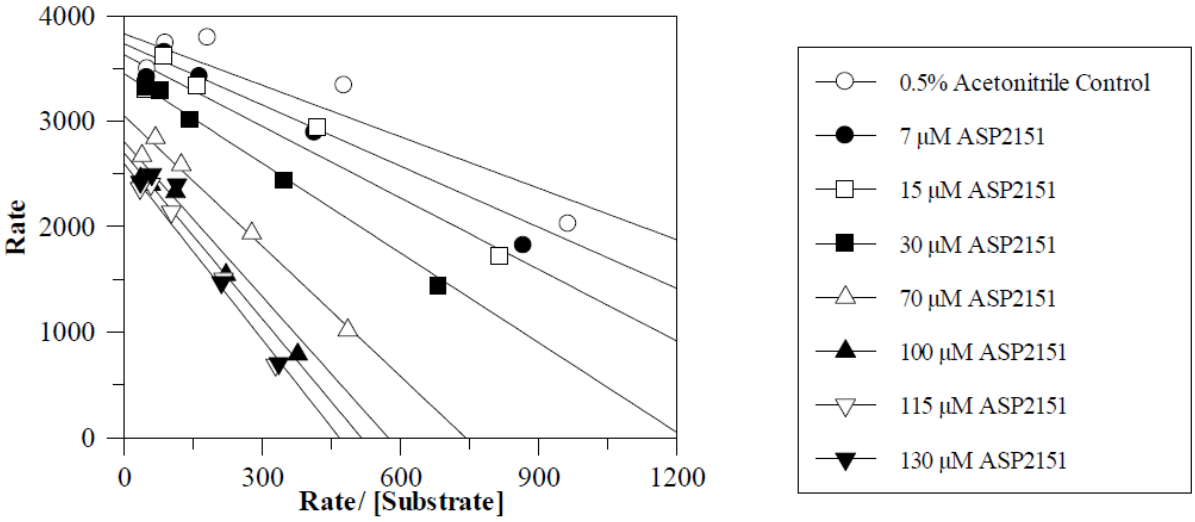
2.6.4.7.2.2 CYP2C8の*in vitro*酵素阻害試験

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-4〕（評価資料）

ヒト肝ミクロソームにASP2151（最終濃度7～130 μmol/L）とCYP2C8の基質（Amodiaquine、K_m=6.4 μmol/L、0.3K_m、K_m、3K_m、6K_m及び10K_m）を添加し37℃で5分間インキュベートした。基質代謝物の生成量を測定して酵素活性を算出し、阻害様式及びKi値を検討した。Eadie-Hofsteeプロットを図 2.6.4-18に示した。

ASP2151はCYP2C8に対して混合型阻害を示し、そのKi値は約32 μmol/Lであった。

図 2.6.4-18 Eadie-Hofsteeプロット



2.6.4.7.3 トランスポーター

2.6.4.7.3.1 ヒトMDR1発現細胞を用いた経細胞輸送

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-5〕（評価資料）

ASP2151及びMDR1阻害剤の併用による影響を調べるために、ヒトMDR1の発現ベクターを導入したブタ腎上皮LLC-PK1細胞を用いて^{14}C-ASP2151の経細胞輸送を検討した。^{14}C-ASP2151（最終濃度0.5及び2.5 µmol/L）を阻害剤とともに暴露した際の見かけの吸収速度を表 2.6.4-44に示した。

MDR1発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送は、apicalからbasal方向に比べて、basalからapical方向で高値を示した。一方、MDR1非発現細胞（コントロール細胞）では、両方向の経細胞輸送に差は認められなかった。また、MDR1発現細胞におけるASP2151経細胞輸送の方向性は、MDR1阻害剤（ベラパミル及びケトコナゾール）により減少した。以上の結果から、ASP2151はMDR1の基質であることが示された。

表 2.6.4-44 MDR1発現細胞を介したASP2151の経細胞輸送

被験物質	濃度 (µmol/L)	阻害剤	コントロール細胞 P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			MDR1発現細胞 P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			Net Flux ratio
			Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	
^{14}C-ASP2151	0.5	-	14.7 ± 1.2	18.3 ± 1.0	1.2	2.94 ± 0.54	36.3 ±2.2	12.3	10.3
	2.5	-	15.2 ± 0.8	18.1 ± 0.9	1.2	2.69 ± 0.36	34.7 ± 2.1	12.9	10.8
	0.5	Verapamil	15.9 ± 0.4	19.5 ± 0.8	1.2	16.2 ± 0.4	23.6 ± 1.3	1.5	1.3
	2.5	(30 µmol/L)	14.9 ± 0.5	18.6 ± 0.8	1.2	14.2 ± 0.9	22.5 ± 1.6	1.6	1.3
	0.5	Ketoconazole	15.6 ± 0.7	19.5 ± 0.9	1.3	14.4 ± 1.2	22.4 ± 0.4	1.6	1.2
	2.5	(10 µmol/L)	15.0 ± 0.9	19.0 ± 1.0	1.3	14.3 ± 0.5	23.3 ± 1.6	1.6	1.2
^{3}H-Digoxin	1	-	1.18 ± 0.06	1.70 ± 0.19	1.4	0.375 ± 0.036	9.90 ± 0.37	26.4	18.9
^{14}C-Mannitol	1	-	0.529 ± 0.036	0.422 ± 0.032	0.8	1.42 ± 0.16	1.61 ± 0.19	1.1	1.4

（n=3、平均値 ± SD）

Net Flux Ratio = P_{app} ratio (MDR1発現細胞) / P_{app} ratio (コントロール細胞)

2.6.4.7.3.2 ビンブラスチンのヒトPgpを介した経細胞輸送におけるASP2151の阻害作用

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-6〕（評価資料）

ヒトPgpを発現したMadin-Darbyイヌ腎臓細胞（MDCKII-MDR1）を用いてPgpの標準基質であるビンブラスチンの経細胞輸送に対するASP2151の阻害作用を検討した。ベラパミル又はASP2151存在下で120分間インキュベートした際のビンブラスチンのbasalからapicalへの経細胞輸送の割合を表 2.6.4-45に示した。

ビンブラスチンのPgpを介した経細胞輸送に対して、ASP2151（16及び200 μmol/L）は阻害作用を示さなかった。一方、Pgp阻害剤であるベラパミル（200 μmol/L）はビンブラスチンの経細胞輸送を阻害した。以上の結果から、ASP2151にPgpに対する阻害作用は認められなかった。

表 2.6.4-45 ベラパミル又はASP2151存在下におけるビンブラスチンの経細胞輸送

被験物質	Transport rate (DPM/min)	P_I	P_I/P_0 ratio
^{3}H-vinblastine (control)	257.0 ± 29.9	162.4 (=P_0)	1.00
^{3}H-vinblastine + 200 μmol/L (+/–)-verapamil	94.6 ± 2.5	0	0.00
^{3}H-vinblastine + 20 μmol/L (+/–)-verapamil	259.6 ± 7.9	165.0	1.02
^{3}H-vinblastine + 200 μmol/L ASP2151	323.7 ± 5.1	229.1	1.41
^{3}H-vinblastine + 16 μmol/L ASP2151	331.4 ± 17.6	236.8	1.46

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.7.3.3 ヒトBCRP発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送及びBCRPに対する阻害作用

報告書番号 KE[redacted]338 〔4.2.2.6-7〕（評価資料）

ヒトBCRPを発現したMadin-Darbyイヌ腎臓細胞（MDCK）を用いてASP2151の経細胞輸送及びBCRPに対する阻害作用を評価した。ASP2151のBCRPを介した経細胞輸送の結果を表 2.6.4-46、BCRP基質（^{3}H-プラゾシン）の経細胞輸送に対するASP2151の阻害作用の検討結果を表 2.6.4-47に示した。

BCRP発現細胞と非発現細胞（コントロール細胞）におけるASP2151の輸送は同程度であり、BCRP阻害剤（Ko143）による影響も認められなかったことから、ASP2151はBCRPの基質ではないことが示された。また、ASP2151はBCRPを介した^{3}H-プラゾシンの輸送を阻害したことから、BCRPに対する阻害作用を有し、そのIC_{50}は94.6 μmol/Lであることが示された。

表 2.6.4-46 BCRP発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	コントロール細胞			BCRP発現細胞			Net Flux ratio
			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			
			Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	
^{14}C-ASP2151	1	-	5.03 ± 0.04	38.3 ± 0.2	7.61	4.68 ± 0.22	39.2 ±1.6	8.38	1.10
	3	-	4.67 ± 0.23	37.9 ± 2.5	8.12	4.18 ± 0.14	39.7 ± 1.7	9.50	1.17
	10	-	5.32 ± 0.35	36.1 ± 1.6	6.79	4.70 ± 0.11	35.8 ± 0.4	7.62	1.12
	3	Ko143 (0.1 μmol/L)	5.57 ± 0.44	37.0 ± 2.4	6.64	5.05 ± 0.06	39.2 ± 1.0	7.76	1.17
^{3}H-Prazosin	0.01	-	17.1 ± 1.1	22.0 ± 0.7	1.24	5.04 ± 0.11	38.0 ± 0.7	7.54	6.08
	0.01	Ko143 (0.1 μmol/L)	16.2 ± 0.8	22.5 ± 0.9	1.39	15.2 ± 1.1	23.9 ± 1.3	1.57	1.13
^{14}C-Mannitol	10	-	0.130 ± 0.018	0.124 ± 0.021	-	0.0935 ± 0.0108	0.0849 ± 0.0057	-	-

(n=3、平均値 ± SD)

Net Flux Ratio = P_{app} ratio (BCRP発現細胞) / P_{app} ratio (コントロール細胞)

表 2.6.4-47 BCRP基質（プラゾシン）の経細胞輸送に対するASP2151の阻害作用

被験物質	阻害剤	濃度 (μmol/L)	コントロール細胞			BCRP発現細胞			Net Flux ratio	Remaining activity (%)
			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)				
			Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio		
^{3}H-Prazosin	-	-	20.2 ± 0.4	23.8 ± 0.7	1.18	6.71 ± 0.41	46.7 ± 3.0	6.96	5.90	100.0
	ASP2151	1	17.1 ± 1.7	22.6 ± 2.7	1.32	6.22 ± 0.83	40.6 ± 6.9	6.53	4.95	80.6
		10	18.8 ± 0.8	24.6 ± 2.5	1.31	6.58 ± 0.38	48.5 ± 5.3	7.37	5.63	94.5
		30	20.3 ± 0.4	24.5 ± 1.4	1.21	8.12 ± 0.46	46.5 ± 1.9	5.73	4.74	76.3
		100	23.5 ± 1.2	21.2 ± 0.3	0.902	14.2 ± 0.4	34.2 ± 0.2	2.41	2.67	34.1
		200	20.6 ± 1.4	18.4 ± 3.2	0.893	16.7 ± 0.8	22.7 ± 2.1	1.36	1.52	10.6
	Ko143	0.1	20.0 ± 1.0	23.9 ± 2.3	1.20	18.6 ± 0.7	20.5 ± 0.7	1.10	0.917	–1.7
^{14}C-Mannitol	-	-	0.416 ± 0.055	0.116 ± 0.040	-	0.400 ± 0.137	0.184 ± 0.029	-	-	-
	ASP2151	200	0.189 ± NC	0.0807 ± 0.0187	-	0.321 ± 0.104	0.111 ± 0.018	-	-	-

(n=3、平均値 ± SD)

Net Flux Ratio = P_{app} ratio (BCRP発現細胞) / P_{app} ratio (コントロール細胞)

NC：未算出

2.6.4.7.3.4 ヒトMRP2を導入したベシクルにおけるASP2151の取込み

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-8〕（評価資料）

ヒトMRP2をコードするバキュロウイルスを導入した昆虫Sf9細胞由来ベシクルを用いて^{14}C-ASP2151の取込みの時間依存性を評価した結果を表 2.6.4-48に示した。

ASP2151はATP依存的な取込みとAMP依存的な取込みに差はない（p>0.05）ことから、MRP2トランスポーターの基質として認識されないことが示唆された。

表 2.6.4-48 MRP2発現Sf9ベシクルにおける時間依存的な取込み

被験物質		Uptake							
		Control				MRP2			
		1 min	5 min	15 min	30 min	1 min	5 min	15 min	30 min
^{14}C-ASP2151 0.5 μmol/L	ATP dependent								
	pmol/mg protein1	8.2	6.5	2.2	7.2	15.0	15.4	11.1	7.6
	pmol/mg protein2	7.6	3.6	6.5	5.8	17.9	12.6	10.4	10.8
	pmol/mg protein3	6.9	2.9	12.5	6.1	15.4	7.9	3.7	4.7
	AMP dependent								
	pmol/mg protein1	4.4	5.1	4.7	10.4	10.8	11.5	6.5	1.2
	pmol/mg protein2	6.1	10.4	6.9	4.0	11.5	15.4	5.8	6.5
	pmol/mg protein3	5.8	6.5	6.1	2.2	14.7	14.7	6.2	10.1
	Mean (ATP-AMP)	2.2	–3.0	1.2	0.9	3.8	–1.9	2.2	1.8
	SD (ATP-AMP)	1.1	3.3	5.36	4.4	2.6	4.3	4.1	5.5
	t test (SAS)*	0.0297	0.1952	0.7220	0.7579	0.0665	0.4889	0.3989	0.6024
^{14}C-ASP2151 5 μmol/L	ATP dependent								
	pmol/mg protein1	68.9	66.3	73.2	79.4	78.9	85.5	85.8	73.0
	pmol/mg protein2	76.9	83.6	93.1	67.6	73.3	66.2	89.3	85.4
	pmol/mg protein3	64.4	70.2	90.7	96.8	103.6	79.0	93.2	90.0
	AMP dependent								
	pmol/mg protein1	71.9	54.9	90.1	80.1	73.0	53.1	95.4	73.0
	pmol/mg protein2	73.3	60.6	87.6	65.1	113.8	69.4	98.9	113.8
	pmol/mg protein3	77.6	58.4	89.4	64.4	81.5	77.6	117.8	91.9
	Mean (ATP-AMP)	–4.2	15.4	–3.3	11.4	–4.1	10.2	–14.6	–10.1
	SD (ATP-AMP)	7.0	9.6	11.0	17.2	26.9	15.9	12.7	22.2
	t test (SAS)*	0.3570	0.0487	0.6222	0.3140	0.8017	0.3281	0.1153	0.4753
^{3}H-$E_2$17βG 50 μmol/L	ATP dependent								
	pmol/mg protein1	287.4	497.4	624.0	666.6	750.9	2756.1	5000.6	6130.4
	pmol/mg protein2	264.7	464.2	688.2	844.6	932.2	3246.0	5755.7	6497.3
	pmol/mg protein3	271.3	488.8	675.6	764.5	851.0	3151.8	5898.6	6481.8
	AMP dependent								
	pmol/mg protein1	103.5	196.5	320.0	372.6	166.4	304.5	450.3	372.2
	pmol/mg protein2	142.4	266.0	318.3	448.2	175.6	342.3	469.4	641.7
	pmol/mg protein3	127.7	247.7	340.7	394.3	217.4	362.8	623.6	628.1
	Mean (ATP-AMP)	150.0	246.8	336.3	353.6	658.2	2714.8	5037.2	5822.5
	SD (ATP-AMP)	22.8	39.9	36.2	97.2	94.8	261.7	491.8	257.1
	t test (SAS)*	0.0003	0.0004	0.0000	0.0033	0.0003	0.0000	0.0000	0.0000

*：ATP依存及びAMP依存のUptakeにおけるStudent's unpaired t test

2.6.4.7.3.5 ヒトMRP2に対するASP2151の阻害作用

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-9〕（評価資料）

ヒトMRP2をコードするバキュロウイルスを導入した昆虫Sf9細胞由来ベシクルを用いてMRP2基質 $E_2$17βGの輸送に対するASP2151の阻害作用を評価した結果を表 2.6.4-49に示した。

その結果、ASP2151は検討したいずれの濃度においても、MRP2を発現したSf9細胞由来ベシクルにおける$E_2$17βGの輸送を阻害しなかった。

表 2.6.4-49 MRP2発現Sf9ベシクルにおける基質輸送に対するASP2151の阻害作用

トランスポーター	Radiolabeled probe substrate	% of Control Uptake					
		ASP2151 (μmol/L)					Positive controls*
		1	3	10	30	100	
MRP2	^{3}H-$E_2$17βG	100.3 ± 7.1	98.9 ± 6.7	94.9 ± 2.3	98.6 ± 5.0	103.0 ± 5.1	26.0 ± 1.0

（n=3、平均値 ± SD）*シクロスポリン A：300 μmol/L

2.6.4.7.3.6 ヒトOATP1B1、OATP1B3及びOCT2発現細胞におけるASP2151の取込み

報告書番号 KE[redacted]245 〔4.2.2.6-10〕（評価資料）

ヒトOAT1B1、OATP1B3及びOCT2を発現したヒト胎児腎細胞（HEK293）を用いて^{14}C-ASP2151の取込み実験を行った。各トランスポーター発現細胞における時間依存的なASP2151の取込みの結果を表 2.6.4-50に示した。

いずれの取込み時間においても、トランスポーターを発現する細胞と発現しない細胞（コントロール細胞）でのASP2151の取込み量は同程度であった。この結果から、ASP2151はOATP1B1、OATP1B3及びOCT2の基質ではないことが示唆された。

表 2.6.4-50 OATP1B1、OATP1B3及びOCT2発現細胞におけるASP2151の取込み量

トランスポーター	被験物質	阻害剤	時間 (min)	Cleared volume (μL/mg protein)	
				Control cells	Expressing cells
OATP1B1	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	32.5 ± 5.1	29.2 ± 5.2
			2	38.2 ± 2.3	43.1 ± 5.7
			5	48.7 ± 2.9	48.6 ± 3.7
		Rifampicin (10 μmol/L)	1	33.2 ± 4.4	33.9 ± 1.5
			2	43.8 ± 4.9	45.0 ± 5.2
			5	50.2 ± 6.8	57.2 ± 6.3
	^{3}H-$E_2$17βG (50 μmol/L)	-	2	0.388 ± 0.169	98.1 ± 5.1
OATP1B3	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	32.5 ± 5.1	30.6 ± 2.5
			2	38.2 ± 2.3	37.5 ± 7.7
			5	48.7 ± 2.9	48.8 ± 4.3
		Rifampicin (10 μmol/L)	1	33.2 ± 4.4	33.1 ± 4.4
			2	43.8 ± 4.9	37.3 ± 4.6
			5	50.2 ± 6.8	49.4 ± 3.8
	^{3}H-$E_2$17βG (50 μmol/L)	-	2	0.388 ± 0.169	21.9 ± 2.1
OCT2	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	34.7 ± 4.2	25.9 ± 3.1
			2	41.3 ± 7.5	37.3 ± 6.1
			5	53.0 ± 7.0	51.0 ± 7.0
		Quinidine (300 μmol/L)	1	30.5 ± 4.5	24.4 ± 2.6
			2	30.9 ± 3.1	32.6 ± 5.3
			5	47.8 ± 6.8	45.3 ± 4.1
	^{14}C-Metformin (10 μmol/L)	-	2	0.819 ± 0.075	65.4 ± 3.6

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.7.3.7 ヒトOAT1及びOAT3発現細胞におけるASP2151の取込み

報告書番号 KE[redacted]245 〔4.2.2.6-10〕（評価資料）

ヒトOAT1及びOAT3を発現したマウス近位尿細管由来S2細胞にを用いて^{14}C-ASP2151の取込み実験を行った。各トランスポーター発現細胞における時間依存的なASP2151の取込みの結果を表2.6.4-51に示した。

いずれの取込み時間においても、トランスポーターを発現する細胞と発現しない細胞（コントロール細胞）でのASP2151の取込み量は同程度であった。この結果から、ASP2151はOAT1及びOAT3の基質ではないことが示唆された。

表 2.6.4-51 OAT1及びOAT3発現細胞におけるASP2151の取込み量

トランスポーター	被験物質	阻害剤	時間 (min)	Cleared volume (μL/mg protein)	
				Control cells	Expressing cells
OAT1	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	57.7 ± 3.3	59.8 ± 11.4
			2	78.3 ± 5.4	66.9 ± 3.1
			5	102 ± 11	70.5 ± 3.4
		Probenecid (100 μmol/L)	1	59.0 ± 5.0	59.5 ± 9.7
			2	82.2 ± 6.4	73.4 ± 5.1
			5	98.0 ± 2.6	72.4 ± 3.9
	^{3}H-PAH (1 μmol/L)	-	2	1.30 ± 0.49	24.4 ± 0.6
OAT3	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	57.7 ± 3.3	60.1 ± 5.9
			2	78.3 ± 5.4	67.9 ± 8.3
			5	102 ± 11	88.7 ± 15.0
		Probenecid (100 μmol/L)	1	59.0 ± 5.0	68.7 ± 13.8
			2	82.2 ± 6.4	63.0 ± 5.1
			5	98.0 ± 2.6	82.2 ± 7.3
	^{3}H-E3S (50 μmol/L)	-	2	1.57 ± 0.25	22.2 ± 3.2

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.7.3.8 ヒトBSEP発現ベシクルによるASP2151の取込み

報告書番号 KE[redacted]338 〔4.2.2.6-7〕（評価資料）

ヒトBSEP発現ベシクルを用いて^{14}C-ASP2151の取込みの時間依存性を評価した結果を表2.6.4-52に示した。

BSEPを介したASP2151の取込みは認められず、BSEP阻害剤（シクロスポリンA）による影響も認められなかったことから、ASP2151はBSEPの基質ではないことが示唆された。

表 2.6.4-52 BSEP発現ベシクルにおけるASP2151の時間依存的な取込み

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	ATP-dependent substrate transport activity (pmol/mg protein/ min)		BSEP-mediated substrate transport activity (pmol/mg protein/min)
			BSEP vesicles	Control Vesicles	
^{14}C-ASP2151	20	-	15.1	25.0	0
	20	Cyclosporin A (30 μmol/L)	27.1	65.6	0
	60	-	0	0	0
	60	Cyclosporin A (30 μmol/L)	44.0	0	44.0
	200	-	0	0	0
^{3}H-Taurocjolic acid	2	-	28.5	2.94	25.6
	2	Cyclosporin A (30 μmol/L)	6.09	1.64	4.45

2.6.4.7.3.9 ヒトBSEP/Bsep（胆汁酸塩排出ポンプ）のタウロコール酸輸送活性へのASP2151の阻害作用

報告書番号 15L-ME-[redacted] 〔4.2.2.6-11〕（評価資料）

^{14}C-ASP2151存在又は非存在下でラット、イヌ及びヒトBSEP/Bsep発現ベシクルとタウロコール酸をインキュベートした際のタウロコール酸の残存輸送活性を表 2.6.4-53に示した。

ASP2151は100 μmol/Lまでの濃度で、検討したいずれのBSEP/Bsepベシクルのタウロコール酸活性も阻害しなかった（媒体対照群の91.4%以上の活性が残っていた）。

表 2.6.4-53 ラット、イヌ及びヒトBSEP/Bsepベシクルのタウロコール酸輸送活性へのASP2151の阻害作用

動物種	Remaining activity (%)					
	ASP2151 (μmol/L)					Positive control*
	1	3	10	30	100	
Rat	109.1	98.0	92.4	98.7	107.8	16.1
Dog	91.4	93.0	97.4	105.6	115.2	7.0
Human	113.9	116.3	118.0	111.4	96.4	34.3

*シクロスポリンA：10 μmol/L

2.6.4.7.3.10 ヒトMATE1及びMATE2-K発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送及び両トランスポーターの阻害作用

報告書番号 KE[redacted]338 〔4.2.2.6-7〕（評価資料）

ヒトMATE1及びMATE2-Kを発現したヒト胎児腎細胞（HEK293）を用いて、^{14}C-ASP2151の細胞内取込み及びASP2151による両トランスポーターの阻害を評価した。各トランスポーター発現細胞におけるASP2151の細胞内取込みの結果を表 2.6.4-54に、MATE1及びMATE2-Kの基質（メトホルミン）の細胞内取込みに対するASP2151の影響の結果を表 2.6.4-55に示した。

ASP2151の取込み量はMATE1及びMATE2-K発現細胞と非発現細胞（コントロール細胞）間で差はなく、両トランスポーターの阻害剤（ピリメタミン）の影響もないことから、ASP2151はMATE1及びMATE2-Kの基質ではないことが示唆された。また、ASP2151はMATE1及びMATE2-Kを介した^{14}C-Metforminの取込みを阻害したことから、MATE1及びMATE2-Kに対する阻害作用を有し、その

IC_{50}はそれぞれ39.1及び47.0 μmol/Lであることが示された。

表 2.6.4-54 MATE1及びMATE2-K発現細胞におけるASP2151の取込み量

トランスポーター	被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	時間 (min)	Uptake amount (pmol/ mg protein)		
					Expressing cells	Control cells	Transporter-mediated uptale
MATE1	^{14}C-ASP2151	1	-	2	19.5 ± 2.5	29.7 ± 0.7	–10.2
				5	35.0 ± 0.3	33.1 ± 1.6	1.90
				10	36.0 ± 2.4	35.0 ± 2.0	1.00
		3	-	2	83.3 ± 3.0	81.5 ± 3.4	1.80
				5	93.3 ± 2.2	103 ± 4	–9.70
				10	56.4 ± 3.1	58.6 ± 2.6	–2.20
		10	-	2	285 ± 15	296 ± 21	–11.0
				5	339 ± 27	313 ± 14	26.0
				10	210 ± 24	214 ± 17	–4.00
		3	Pyrimethamine (1 μmol/L)	2	86.1 ± 2.8	84.0 ± 1.0	2.10
				5	103 ± 5	101 ± 2	2.00
				10	110 ± 3	119 ± 6	–9.00
	^{14}C-Metformin	20	-	5	217 ± 6	21.5 ± 1.7	196
		20	Pyrimethamine (1 μmol/L)	5	18.0 ± 2.2	11.2 ± 0.6	6.80
MATE2-K	^{14}C-ASP2151	1	-	2	33.9 ± 0.4	29.2 ± 0.6	4.70
				5	32.4 ± 0.7	27.6 ± 1.6	4.80
				10	38.8 ± 1.7	33.3 ± 2.0	5.50
		3	-	2	107 ± 5	87.5 ± 2.3	19.5
				5	106 ± 4	85.3 ± 3.5	20.7
				10	127 ± 6	118 ± 8	9.00
		10	-	2	359 ± 2	317 ± 19	42.0
				5	395 ± 14	353 ± 28	42.0
				10	497 ± 14	402 ± 18	95.0
		3	Pyrimethamine (1 μmol/L)	2	107 ± 5	89.0 ± 3.9	18.0
				5	129 ± 5	106 ± 1	23.0
				10	140 ± 5	118 ± 8	22.0
	^{14}C-Metformin	5	-	2	17.3 ± 0.8	3.01 ± 0.13	14.3
		5	Pyrimethamine (1 μmol/L)	2	3.47 ± 0.23	1.43 ± 0.09	2.04

（n=3、平均値 ± SD）

表 2.6.4-55 MATE1及びMATE2-K発現細胞における^{14}C-Metforminの取込みに対するASP2151の阻害作用

トランスポーター	阻害剤	濃度 (μmol/L)	Uptake amount (pmol/ mg protein) P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)			Remaining activity (%)
			Expressing cells	Control cells	Transporter-mediated uptale	
MATE1	-	-	256 ± 23	15.8 ± 1.3	240	100.0
	ASP2151	1	262 ± 21	15.9 ± 1.0	246	102.5
		10	196 ± 12	13.0 ± 1.1	183	76.3
		30	144 ± 4	13.4 ± 1.7	131	54.6
	-	100	59.0 ± 1.1	12.2 ± 2.0	46.8	19.5
	-	200	101 ± 18	11.6 ± 0.1	89.4	37.3
	Pyrimethamine	1	13.1 ± 1.0	9.20 ± 0.66	3.90	1.6
MATE2-K	-	-	39.3 ± 2.3	2.86 ± 0.20	36.4	100.0
	ASP2151	1	32.6 ± 1.7	2.40 ± 0.23	30.2	83.0
		10	30.4 ± 1.2	2.25 ± 0.34	28.2	77.5
		30	24.6 ± 0.6	1.68 ± 0.16	22.9	62.9
	-	100	10.5 ± 0.4	1.47 ± 0.12	9.03	24.8
	-	200	7.53 ± 0.34	1.49 ± 0.21	6.04	16.6
	Pyrimethamine	1	6.04 ± 0.50	1.50 ± 0.08	4.54	12.5

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.7.3.11 ヒトPEPT1、PEPT2及びURAT1に対するASP2151の阻害作用

報告書番号 15L-ME-[redacted]〔4.2.2.6-9〕（評価資料）

ヒトPEPT1、PEPT2及びURAT1発現細胞の各基質に対するASP2151の阻害作用を表 2.6.4-56に示した。

ASP2151はURAT1を安定発現するHEK293細胞における尿酸（URAT1の標準基質）の細胞内取込みをわずかに阻害したが、検討した最高濃度においても50%阻害に達していなかった。

ASP2151は検討したいずれの濃度においても、PEPT1及びPEPT2を安定発現するCHO細胞におけるグリシルサルコシン（PEPT1及びPEPT2の標準基質）の取込みを阻害しなかった。

表 2.6.4-56 URAT1、PEPT1及びPEPT2発現細胞における各基質の輸送に対するASP2151の阻害作用

トランスポーター	Radiolabeled probe substrate	% of Control Uptake					
		ASP2151 (μmol/L)					Positive controls*
		1	3	10	30	100	
URAT1	^{14}C-uric acid	104.3 ±6.9	97.7 ± 5.6	81.7 ± 4.2	66.1 ± 1.8	62.0 ± 2.2	1.5 ± 0.7
PEPT1	^{3}H-glycylsarcosine	89.3 ± 14.8	87.2 ± 2.8	88.1 ± 3.4	92.1 ± 5.6	95.2 ± 6.9	10.1 ± 1.0
PEPT2	^{3}H-glycylsarcosine	107.0 ± 3.9	90.8 ± 5.1	103.9 ± 5.4	96.3 ± 6.2	92.8 ± 1.2	7.1 ± 0.7

*ベンズブロマロン：300 μmol/L（URAT1）、バラシクロビル：10 mmol/L（PEPT1及びPEPT2）

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 血漿中における配座異性体の割合

報告書番号 15L-ME-[redacted]〔4.2.2.7-1〕（評価資料）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿に終濃度1 μg/mLになるようにASP2151を添加し、

37℃で0、6、15、30、45、60、120及び240分間インキュベートし、*in vitro*における配座異性体の割合を算出した。*In vitro*におけるマイナーな配座異性体の割合を表 2.6.4-57に示した。

インキュベーションしなかったサンプル中には、マイナーな配座異性体の割合は極めて少量であったことから、ASP2151中にはマイナーな配座異性体はほとんど含まれないと考えられた。無限大時間における血漿中のマイナーな配座異性体の割合はイヌ、ヒト、ラット、マウス、次いでウサギの順に高く、その値はそれぞれ0.148、0.124、0.111、0.0969及び0.0643であった。平衡到達時間は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中でそれぞれ53.5、62.1、50.3、60.8及び57.5分であり、検討した種間でほぼ同程度であった。

表 2.6.4-57 血漿中ASP2151の配座異性体の割合

動物種	パラメータ			
	A	B	Y	T (minutes)
マウス	0.0660	0.00708	0.0969	53.5
ラット	0.0560	0.00702	0.111	62.1
ウサギ	0.0728	0.00500	0.0643	50.3
イヌ	0.0548	0.00950	0.148	60.8
ヒト	0.0596	0.00844	0.124	57.5

$Y = B / (A + B)$

$T = -\ln(1 - 0.98) / (A + B)$

A：メジャーな配座異性体の反応速度定数

B：マイナーな配座異性体の反応速度定数

Y：無限大時間におけるマイナーな配座異性体の割合

T：平衡到達時間

2.6.4.8.2 イヌ単回経口投与における配座異性体の割合

報告書番号 15L-ME-[redacted]〔4.2.2.7-2〕（評価資料）

イヌ（ビーグル）にASP2151の100 mg/kgを単回経口投与した際の*in vivo*における配座異性体の割合を算出した。*In vivo*におけるマイナーな配座異性体の割合を表 2.6.4-58に示した。

全配座異性体のピーク面積に対するマイナーな配座異性体のピーク面積の割合として算出したイヌ血漿中のマイナーな配座異性体の割合は投与後0.25から24時間までの間で0.127～0.201であった。投与後0.5から24時間の時点ではマイナーな配座異性体の割合はほぼ一定であったことから、イヌ血漿中では投与後0.5時間までにマイナーな配座異性体の割合は定常状態に達すると考えられた。

表 2.6.4-58 イヌ血漿中におけるマイナーな配座異性体の割合

時間 (h)	マイナーな配座異性体の割合
0.25	0.201 ± 0.085
0.5	0.140 ± 0.009
1.0	0.131 ± 0.006
2.0	0.131 ± 0.004
4	0.131 ± 0.003
8	0.131 ± 0.008
24	0.127 ± 0.012

（n=3、平均値 ± SD）

2.6.4.9 考察及び結論

マウス及びイヌにASP2151を経口投与した際、ASP2151は消化管から吸収され、生物学的利用能はそれぞれ約40～46%及び約22～33%であった。ASP2151は主に肝臓で代謝され、胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。マウスにASP2151を21日間反復経口投与したときの放射能の組織内分布パターンは、薬物由来の放射能が特定の組織に長期間滞留することがないことを示した。妊娠マウスに^{14}C-ASP2151を経口投与した際には、胎盤及び胎児にも母体の血漿中濃度と同等以上の放射能が検出され、ASP2151は胎盤関門を介し胎児に移行することが示された。授乳期のマウスに^{14}C-ASP2151を経口投与した際の乳児組織における放射能はASP2151が乳汁を介して乳児に移行することを示唆した。マウス及びイヌのトキシコキネティクス試験成績からは、高投与量でのC_{max}及びAUCの非線形性及び反復投与による肝薬物代謝酵素の誘導が考えられた。

ヒト血漿にASP2151を添加した際のたん白結合率は約75%であり、主にアルブミンと結合した。

*In vitro*代謝実験の結果から、ASP2151は主にCYP3A4により代謝されることが示された。マウス及びラットの代謝物プロファイルはヒトの代謝プロファイルと類似しており、これらの動物種はASP2151の有効性及び安全性を評価するのに適切な動物種であると考えられた。

ASP2151の薬物代謝における薬物相互作用に関しては、*in vitro*試験の結果から、ASP2151はCYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する誘導能があり、一方、ASP2151はCYP2C8を阻害することが示された。そのため、臨床試験において薬物相互作用試験を実施した（5.3.3.4-1～5.3.3.4-9）。トランスポーターを介した薬物相互作用に関しては、ASP2151はPgpの基質であったが、200 μmol/Lまでの濃度でPgpに対する阻害作用を示さなかった。ASP2151はBCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE1及びMATE2-Kの基質ではないことが示されたが、BCRP、MATE1、MATE2-Kに対する阻害作用を示し、IC_{50}はそれぞれ94.6、39.1、47.0 μmol/Lであった。肝臓等とともに消化管にも発現しているBCRPに関しては、臨床投与量である400 mgを投与した際の平均C_{max}はIC_{50}の1/100以下と考えられ、また、溶解度を考慮した消化管内のASP2151濃度もIC_{50}の約1/100程度と考えられたことから、臨床試験は不要と判断した。主に腎臓に発現しているMATE1、MATE2-Kに関しては、臨床投与量である400 mgを投与した際の平均C_{max}はIC_{50}よりも小さいと考えられたことから、臨床試験は不要と判断した。

2.6.4.9.1 吸収

非標識のASP2151をマウス及びイヌに、それぞれ1～10 mg/kg及び0.3～3 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、C_{max}及びAUCはいずれの動物種においてもおおむね用量に比例して増加し、Fはマウスで約40～46%、イヌで約22～33%であった。T_{max}は用量に関わらず変化しなかった。マウ

ス及びイヌを用いた反復投与毒性試験の一環として実施したトキシコキネティクス試験成績から、高投与量（マウスで250 mg/kg以上、イヌで30 mg/kg以上）の反復投与において血漿中未変化体濃度の減少が認められ、肝薬物代謝酵素の誘導が考えられた。また、ASP2151及び代謝物のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、ともにほぼ用量に比例して増加したが、250 mg/kgでは投与量比よりも低い増加であった。

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度は投与後1時間でC_{max}に達し、その後5.2（血液）及び2.5（血漿）時間の$t_{1/2}$で消失した。ラットに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後1時間でC_{max}に達した後、1.5時間の$t_{1/2}$で消失した。イヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度は、投与後2.7～3.3時間でC_{max}に達し、その後87（血液）及び16（血漿）時間の$t_{1/2}$で消失した。

マウスに消化管ループを作製して^{14}C-ASP2151を0.03 mg/loopの割合で投与したとき、注入後1時間における胃、小腸上部、小腸中部及び小腸下部における消化管吸収率はそれぞれ4.36、32.05、21.29及び16.48%であり、大腸からは吸収されなかった。この結果から、ASP2151は主に小腸から吸収されると考えられた。

2.6.4.9.2 分布

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、放射能濃度は多くの組織において投与後1時間でC_{max}に達した。投与後1時間における組織内濃度は、肝臓、小腸、ハーダー腺、腎臓、大腸の順で高かった。その後消失し、投与後24時間までにすべての組織においてC_{max}の2%以下まで低下した。また、全身オートラジオルミノグラフィーからも投与後24時間において放射能は体内からほぼ消失することが示された。有色マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、眼球中放射能の消失は他臓器に比べて緩徐であったことから、ASP2151のメラニン親和性が考えられたが、有色マウスの皮膚組織中放射能濃度は白色マウスのそれと大きな差はなかった。

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したときの放射能の組織内分布パターンは、薬物由来の放射能が各組織内へ長期間滞留することがないことを示した。

イヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したとき、検討したすべての組織において放射能濃度は投与後4時間で最高値に達し、大腸、小腸、肝臓、腎臓、膵臓の順で高い濃度を示した。投与後24及び72時間の放射能の分布パターンは、投与後4時間と同様であり、多くの組織で血漿中濃度と同様に減少した。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に^{14}C-ASP2151を50～5000 ng/mLになるように添加したときの血漿たん白結合率は64.1～83.9%であり、種差は認められず、濃度上昇に伴う著しい変化はなかった。各種ヒト血漿たん白との結合率の結果から、ASP2151の主要結合たん白はヒト血清アルブミンであると推定された。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液に^{14}C-ASP2151を50～5000 ng/mLになるように添加したときの血球移行率は39.3～55.1%であり、種差は認められず、いずれの動物種の血球移行率も薬物濃度に依存しなかった。

妊娠12日目のマウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、母体の血漿中濃度と同等以上の放射能が胎盤及び胎児に検出され、薬物由来の放射能が胎盤関門を通過して胎児に移行することが示された。

分娩後10日目のマウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、乳児の肝臓、腎臓、

心臓、肺、脳及び胃内の乳塊に放射能が検出された。このことは、薬物由来物質が乳汁を介して乳児の組織に分布することを示唆した。

2.6.4.9.3 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて^{14}C-ASP2151の*in vitro*代謝実験を行った。検討した種を問わず、ASP2151の代謝プロファイルは1種の主代謝物と数種類の副代謝物が認められる単純なパターンを示し、極めて類似していた。なお、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験から、ASP2151の代謝にはCYP2B6、2C19及びCYP3A4/5が関与することが示された。その中でもテストステロン6β水酸化活性と最も強い相関を示したことから、CYP3A4/5が主にASP2151の代謝に関与していると予想された。

ヒトの主代謝物は、未変化体におけるジメチルベンゼン基のメチル基が水酸化されたR5であった。ヒト尿及び糞中には、未変化体におけるジメチルベンゼン基のメチル基が2つ水酸化されたR1、R5のグルクロン酸抱合体であるR3、未変化体のジメチルベンゼン基が水酸化されたR6、R5の水酸基がホルミル化したR8及び未変化体のオキサジアゾール基がアミジノ化したR10が認められた。ラットの胆汁中には、ヒトで認められた代謝物に加え、R1の水酸基がホルミル化されたR2、R5のチアンスルホン基が水酸化されたR4、R4の水酸基がホルミル化されたR7及びR8のホルミル基が酸化されカルボン酸に置換したR9が認められた。マウスではR6のグルクロン酸抱合体が認められ、イヌでは未変化体の水酸化体及びR10の水酸化体が認められた。

2.6.4.9.4 排泄

マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、尿及び糞中にはそれぞれ投与量の10.1及び90.5%の放射能が排泄された。胆管カニューレ処置したマウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、尿及び胆汁中にはそれぞれ投与量の11.8及び32.0%の放射能が排泄された。^{14}C-ASP2151を単回経口投与したドナーマウスの胆汁を別個体のマウスに十二指腸内投与し、腸肝循環を検討した結果、投与後0～48時間における尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ4.2及び17.9%であり、胆汁中に排泄された^{14}C-ASP2151の再吸収率は22.1%であると推定された。

胆管カニューレ処置したラットに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、胆汁及び尿中にはそれぞれ投与量の26.32及び2.77%の放射能が排泄されたことから、約30%が消化管から吸収されることが示された。

イヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したとき、尿及び糞中にはそれぞれ投与量の7.7及び87.6%の放射能が排泄された。胆管カニューレ処置したイヌに^{14}C-ASP2151の1 mg/kgを単回経口投与したとき、尿、胆汁及び糞中にはそれぞれ投与量の13.8、19.1及び55.6%の放射能が排泄された。尿及び胆汁中排泄の結果より、経口投与された^{14}C-ASP2151の約30%が消化管から吸収されることが示された。非標識のASP2151をイヌに単回静脈内投与したとき、未変化体の尿中排泄率は0.08であり、腎クリアランスは0.01 L/h/kgであった。

分娩後10日目の哺乳マウスに^{14}C-ASP2151の3 mg/kgを単回経口投与したとき、ASP2151の乳汁への移行が認められたが、投与後24時間までに極めて低いレベルまで減少し、乳汁中に蓄積しなかった。

2.6.4.9.5 薬物動態学的相互作用

ASP2151のヒトCYP分子種に対する酵素誘導能をヒト肝細胞を用いて調べた。ヒト肝細胞にASP2151を添加した結果、CYP2B6、2C9、2C19及び3A4の誘導が示唆された。CYP1A2の誘導はないと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用い、ASP2151のCYP分子種に対する阻害活性を検討したところ、各分子種に対するIC_{50}は、CYP2C8に対しては69 μmol/L、その他は100 μmol/L以上で直接阻害作用を示した。また、時間依存的な阻害はなかった。IC_{50}が算出されたCYP2C8に対するK_i値は約32 μmol/Lであった。

ASP2151はPgpの基質ではあるが、Pgpに対して阻害作用は示さなかった。ASP2151はBCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE1及びMATE2-Kの基質ではないことが示されたが、BCRP、MATE1及びMATE2-Kに対する阻害作用を示し、IC_{50}はそれぞれ94.6、39.1及び47.0 μmol/Lであった。ASP2151はURAT1を用量依存的に阻害したが、100 μmol/Lにおいても50%阻害には達しなかった。ASP2151はPEPT1、PEPT2及びMRP2への阻害作用を示さなかった。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.5　薬物動態試験概要表

マルホ株式会社

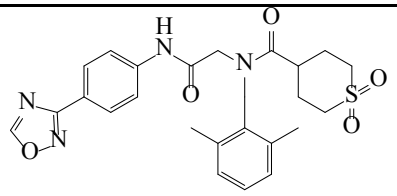
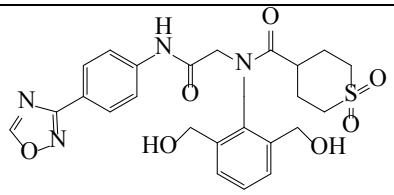
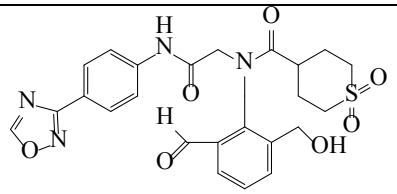
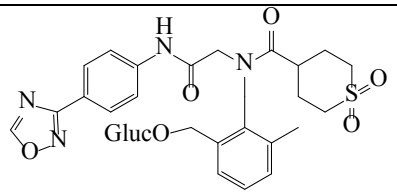
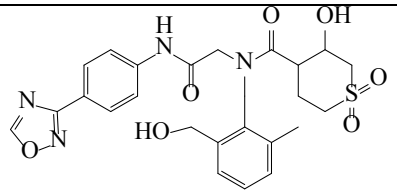
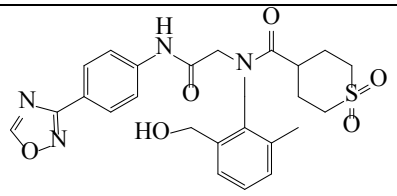
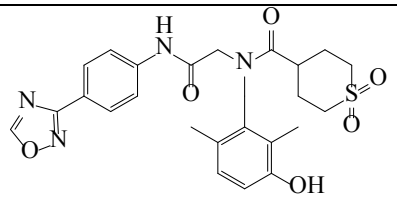
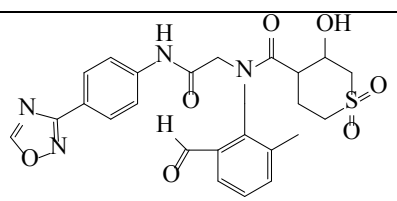
略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	一般名：アメナメビル
^{14}C-ASP2151	Carbon 14で標識したASP2151
^{14}C-YM15L	Carbon 14で標識したASP2151
A_e	Urinary excretion amount：未変化体尿中排泄量
$A_{e0\text{-}t}$	投与開始0時間後からt時間後までの未変化体尿中排泄量
$A_{e0\text{-}inf}$	投与開始0時間後から無限大時間までの未変化体尿中排泄量
AGP	α_1-Acid glycoprotein：α_1-酸性糖たん白質
AMP	Adenosine monophosphate：アデノシン一リン酸
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under the time-concentration curve：時間―濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	投与開始0時間後からt時間後までの時間―濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	投与開始0時間後から無限大時間までの時間―濃度曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性たん白質
BLQ	Below the limit of quantification：定量下限未満
BSEP	Bile salt export pump：胆汁酸排泄トランスポーター
C_{max}	Maximum drug concentration：最高血漿（血液）中濃度
CL_{int}	Intrinsic clearance：肝固有クリアランス
CL_R	Renal clearance：腎クリアランス
CL_{tot}	Total body clearance：全身クリアランス
CYP	Cytochrome P450：チトクロムP450
$E_2$17βG	Estradiol 17-β-D-glucronide：エストラジオール-17β-D-グルクロニド
E3S	Estrone 3-sulfate：エストロン-3-サルフェート
eq.	Equivalent of radioactivity：放射能の薬物等量
F	Bioavailability：生物学的利用能
f_e	Urinary excretion rate：尿中排泄率
HDL	High density lipoprotein：高比重リポたん白質
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography with radioactivity detection：放射能検出器付液体クロマトグラフ
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
iv	Intravenous：静脈内
Ki	Inhibition constant：阻害定数
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometer / mass spectrometer：液体クロマトグラフタンデム質量分析計
LDL	Low density lipoprotein：低比重リポたん白質
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限

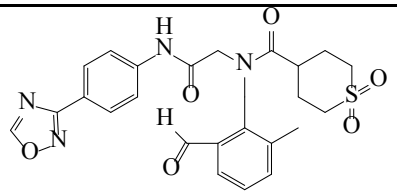
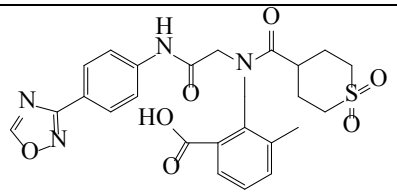
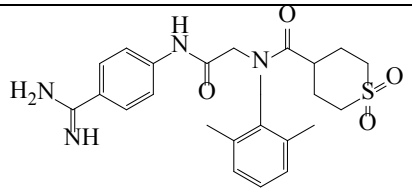
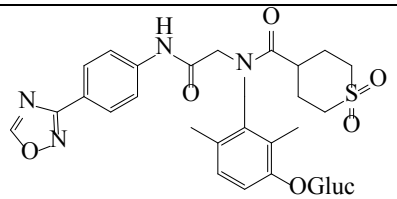
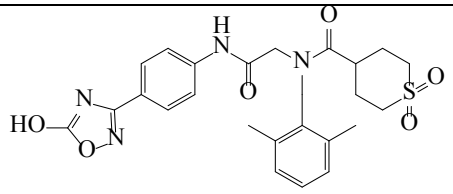
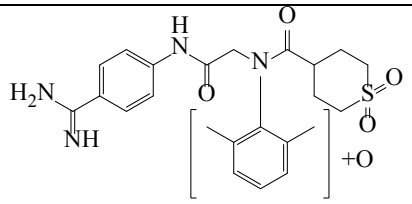
略号一覧

略号	省略していない表現
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein ：多剤、毒物排出たん白質
MDR	Multidrug resistance ：多剤耐性たん白質
MRP	Multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連たん白質
NA	Not applicable：非適用
NC	Not calculated：未算出
ND	Not Detected：未検出
NE	Not estimated：「未推定」、「推定せず」
NMR	Nuclear magnetic resonance analysis：核磁気共鳴分析
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apaparent permaebility coefficient, permeation coefficient：透過係数
PAH	p-Aminohippuric acid：パラアミノ馬尿酸
PEPT	Peptide transporter：ペプチドトランスポーター
Pgp	P-glycoprotein：P-糖たん白質
po	Per os：経口
T_{max}	Time to reach C_{max}：最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
URAT	Urate transporter：尿酸トランスポーター
Vd_{SS}	Distribution volume at steady state：定常状態における分布容積
V_{max}	Maximum velocity：最大速度

化学構造式一覧

略号	化学構造式	由来
ASP2151		原薬
R1 Mo1 AS2020139		代謝物
R2		代謝物
R3 Mo3		代謝物
R4		代謝物
R5 Mo4 AS1955888		代謝物
R6 Mo5 AS2357691		代謝物
R7		代謝物

化学構造式一覧

略号	化学構造式	由来
R8		代謝物
R9 Mo6		代謝物
R10 Mo7		代謝物
Mo2		代謝物
D1		代謝物
D2		代謝物

目次

頁

2.6.5 薬物動態試験概要表 7
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 7
2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験 13
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 16
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK） 22
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 30
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 44
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 46
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 54
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 57
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 73
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 81
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 82
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 88
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 91
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 95
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 112

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表 被験物質：ASP2151

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
標識化合物					
^{14}C-YM15L の合成	－	－	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-1
^{14}C-ASP2151 の精製	－	－	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-2
^{14}C-ASP2151 中間体の合成	－	－	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-3
^{14}C-ASP2151 の合成	－	－	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-4
^{14}C-ASP2151 の合成	－	－	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-5
^{14}C-ASP2151 の精製	－	－	[redacted]	KE[redacted]197	4.2.2.1-6
^{14}C-ASP2151 の精製	－	－	[redacted]	KE[redacted]234	4.2.2.1-7
分析方法					
分析方法及びバリデーション	マウス血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-8
分析方法及びバリデーション	ウサギ・マウス血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-9
分析方法及びバリデーション	マウス血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-10
分析方法及びバリデーション	マウス血漿（代謝物）	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-11
分析方法及びバリデーション	ラット血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-12
分析方法及びバリデーション	ラット血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-13
分析方法及びバリデーション	ラット尿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-14
分析方法及びバリデーション	ラット血漿（代謝物）	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-15
分析方法及びバリデーション	ウサギ血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-16
分析方法及びバリデーション	イヌ血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-17
分析方法及びバリデーション	イヌ血漿	－	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-18

2.6.5.1 薬物動態試験（つづき）： 一覧表 被験物質：ASP2151

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
分析方法					
分析方法及びバリデーション	イヌ尿	−	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-19
分析方法及びバリデーション	イヌ血漿（代謝物）	−	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.1-20
吸収					
単回投与時の血漿中濃度	マウス	静脈内及び経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-1
単回投与時の血液及び血漿中濃度並びに吸収部位	マウス	静脈内及び経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-2
反復投与時の血漿中濃度	マウス	経口／28 日間	[redacted]	15L-TX-[redacted]	4.2.2.2-3
単回投与時の血漿中濃度	ラット	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-4
反復投与時の血漿中濃度	ラット	経口／28 日間	[redacted]	15L-TX-[redacted]	4.2.2.2-5
単回投与時の血漿中濃度	イヌ	静脈内及び経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-6
単回投与時の血液及び血漿中濃度	イヌ	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-7
分布					
単回投与時の組織内分布	マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-2
単回投与時の全身オートラジオルミノグラフィー	マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-2

2.6.5.1 薬物動態試験（つづき）： 一覧表 被験物質：ASP2151

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
分布					
単回投与時の組織内分布	有色マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-1
反復投与時の組織内分布	マウス	経口／21 日間	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-2
単回投与時の組織内分布	イヌ	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-3
血漿たん白結合	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-4
血漿たん白結合（結合種）	ヒト血清たん白	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-5
血球移行性	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血液	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-6
単回投与時の血球移行性	マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-2
単回投与時の血球移行性	イヌ	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-7
妊娠動物又は哺育中の動物における試験（胎盤胎児移行性）	マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-7
代謝					
In vitro 代謝	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-1

2.6.5.1 薬物動態試験（つづき）： 一覧表 被験物質：ASP2151

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
代謝					
In vitro 代謝	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-2
In vitro 代謝	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-3
In vitro 代謝	ヒト CYP isoform	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-4
In vivo 代謝	マウス及びラット	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-5
In vivo 代謝	ラット	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-6
In vivo 代謝	イヌ	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-7
In vivo 代謝	イヌ	経口／2 回/日（1 日）	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-8
In vivo 代謝	ヒト	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.4-9
排泄					
単回投与時の尿糞中排泄	マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-2
単回投与時の尿中排泄	イヌ	静脈内及び経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-6
単回投与時の尿糞中排泄	イヌ	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-7
単回投与時の胆汁中排泄	マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-2

2.6.5.1 薬物動態試験（つづき）： 一覧表 被験物質：ASP2151

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
排泄					
単回投与時の胆汁及び尿中排泄	マウス	十二指腸内／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-2
単回投与時の胆汁中排泄	ラット	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-4
単回投与時の胆汁中排泄	イヌ	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.2-7
妊娠動物又は哺育中の動物における試験（乳汁排泄）	マウス	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.3-7
薬物動態学的相互作用					
In vitro 酵素誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-1
In vitro 酵素誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	KE[redacted]173	4.2.2.6-2
In vitro 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-3
In vitro 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-4
トランスポーター	MDR1 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-5
トランスポーター	MDCKII-MDR1	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-6
トランスポーター	MDCK 及び HEK293、BSEP ベシクル	*In vitro*	[redacted]	KE[redacted]338	4.2.2.6-7
トランスポーター	MRP2 ベシクル	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-8

2.6.5.1 薬物動態試験（つづき）： 一覧表 被験物質：ASP2151

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
薬物動態学的相互作用					
トランスポーター	CHO 及び HEK293 細胞	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-9
トランスポーター	HEK293 及び S_2 細胞	*In vitro*	[redacted]	KE[redacted]245	4.2.2.6-10
トランスポーター	ラット、イヌ及びヒト Bsep/BSEP ベシクル	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.6-11
その他の薬物動態試験					
配座異性体	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿	*In vitro*	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.7-1
配座異性体	イヌ	経口／単回	[redacted]	15L-ME-[redacted]	4.2.2.7-2

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験 標準物質：ASP2151 及び AS1955888

動物種	マウス (ICR)	マウス (ICR) ウサギ (NZW)	マウス (ICR)	マウス (ICR)	ラット (F344)
報告書番号	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted]	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)
CTD 中の記載箇所	4.2.2.1-8	4.2.2.1-9	4.2.2.1-10	4.2.2.1-11	4.2.2.1-12
定量物質	ASP2151	ASP2151	ASP2151	AS1955888	ASP2151
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
検出方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内標準物質	d_6-ASP2151	d_6-ASP2151	d_6-ASP2151	d_4-AS1955888	d_6-ASP2151
定量範囲	5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL	6-2000 ng/mL	5-1000 ng/mL
真度（%）					
LLOQ (conc.)	1.80 (5)	−	–12.65 (5)	–3.2 (6)	–0.60 (5)
LQC (conc.)	6.47 (15)	−	–2.87 (15)	–3.6 (18)	–0.13 (15)
MQC (conc.)	9.20 (75)	−	–2.15 (75)	–1.2 (160)	1.39 (75)
ULOQ 又は HQC (conc.)	6.68 (750)	−	–3.91 (750)	–3.2 (1400)	–3.57 (750)
精度（%）					
LLOQ (conc.)	3.34 (5)	−	5.17 (5)	3.3 (6)	5.43 (5)
LQC (conc.)	3.19 (15)	−	3.08 (15)	2.1 (18)	2.40 (15)
MQC (conc.)	2.44 (75)	−	1.75 (75)	2.0 (160)	0.91 (75)
ULOQ 又は HQC (conc.)	2.78 (750)	−	1.60 (750)	1.1 (1400)	0.59 (750)
安定性					
室温	24時間	−	24時間	24時間	24時間
冷蔵 (4°C)	24時間	−	–	24時間	24時間
冷凍 (–20°C)	7日	183日	93日	68日	14日

1)：トキシコキネティクス試験でのみ適用

2.6.5.2 薬物動態試験：分析法及びバリデーション試験（つづき） 標準物質：ASP2151 及び AS1955888

動物種	ラット (F344)	ラット (SD)	ラット (F344)	ラット (F344)	ウサギ (NZW)	イヌ (ビーグル)
報告書番号	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)
CTD 中の記載箇所	4.2.2.1-13	4.2.2.1-14	4.2.2.1-14	4.2.2.1-15	4.2.2.1-16	4.2.2.1-17
定量物質	ASP2151	ASP2151	ASP2151	AS1955888	ASP2151	ASP2151
試料	血漿	尿	尿	血漿	血漿	血漿
検出方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内標準物質	d_6-ASP2151	d_6-ASP2151	d_6-ASP2151	d_4-AS1955888	d_6-ASP2151	d_6-ASP2151
定量範囲	5-1000 ng/mL	0.5-100 µg/mL	0.5-100 µg/mL	6-2000 ng/mL	5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL
真度（%）						
LLOQ (conc.)	−	–2.0 (0.5)	–2.0 (0.5)	2.3 (6)	3.60 (5)	0.20 (5)
LQC (conc.)	−	–2.7 (1.5)	–8.7 (1.5)	0.2 (18)	7.33 (15)	1.20 (15)
MQC (conc.)	−	0.5 (7.5)	–3.9 (7.5)	1.0 (160)	4.33 (75)	–0.72 (75)
ULOQ 又は HQC (conc.)	−	–5.0 (75)	–7.9 (75)	0.9 (1400)	6.88 (750)	–4.37 (750)
精度（%）						
LLOQ (conc.)	−	2.0 (0.5)	2.0 (0.5)	3.4 (6)	2.70 (5)	3.19 (5)
LQC (conc.)	−	0.7 (1.5)	2.9 (1.5)	2.5 (18)	5.16 (15)	4.28 (15)
MQC (conc.)	−	1.6 (7.5)	3.3 (7.5)	2.3 (160)	3.30 (75)	2.12 (75)
ULOQ 又は HQC (conc.)	−	1.2 (75)	3.8 (75)	2.6 (1400)	1.66 (750)	1.48 (750)
安定性						
室温	−	24時間	−	24時間	24時間	24 時間
冷蔵 (4°C)	−	24時間	−	24時間	24時間	24 時間
冷凍 (–20°C)	92日	312日	−	69日	7日	7日

1)：トキシコキネティクス試験でのみ適用

2.6.5.2 薬物動態試験：分析法及びバリデーション試験（つづき） 標準物質：ASP2151 及び AS1955888

動物種	イヌ (ビーグル)	イヌ (ビーグル)	イヌ (ビーグル)
報告書番号	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)	15L-ME-[redacted] 1)
CTD 中の記載箇所	4.2.2.1-18	4.2.2.1-19	4.2.2.1-20
定量物質	ASP2151	ASP2151	AS1955888
試料	血漿	尿	血漿
検出方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内標準物質	d_6-ASP2151	d_6-ASP2151	d_4-AS1955888
定量範囲	5-1000 ng/mL	0.5-100 μg/mL	6-2000 ng/mL
真度（%）			
LLOQ (conc.)	−	4.0 (0.5)	4.3 (6)
LQC (conc.)	−	4.7 (1.5)	0.3 (18)
MQC (conc.)	−	–1.1 (7.5)	–2.4 (160)
ULOQ 又は HQC (conc.)	−	–3.9 (75)	–2.9 (1400)
精度（%）			
LLOQ (conc.)	−	7.7 (0.5)	1.4 (6)
LQC (conc.)	−	6.4 (1.5)	1.7 (18)
MQC (conc.)	−	3.5 (7.5)	2.2 (160)
ULOQ 又は HQC (conc.)	−	7.8 (75)	1.5 (1400)
安定性			
室温	−	24時間	24時間
冷蔵 (4°C)	−	24時間	24時間
冷凍 (–20°C)	183日	14日	68日

1)：トキシコキネティクス試験でのみ適用

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与			被験物質：ASP2151
2.6.5.3.1 マウス単回静脈内及び経口投与における血漿中未変化体濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-1
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/5 mL/kg（静脈内）、 1、3及び10 mg/10 mL/kg（経口）
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群27匹（各時点3匹）	試料	血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	ASP2151
投与方法	静脈内及び経口、絶食	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]）
投与液濃度	0.6 mg/mL（静脈内）、 0.1、0.3及び1 mg/mL（経口）	測定時間	投与後0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、6及び8時間

結果

血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ[1)]	静脈内	経口		
投与量	3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	2.59	0.35	1.05	3.97
AUC_{0-8h} (μg·h/mL)	2.40	0.32	0.95	3.52
Vd_{ss} (L/kg)	3.14	–	–	–
CL_{tot} (L/h/kg)	1.16	–	–	–
$t_{1/2}$ (h)	2.25	–	–	–
C_{max} (ng/mL)	–	72.03	264.69	893.07
T_{max} (h)	–	1.00	1.00	1.00
F (%)	–	40.45	40.48	46.07

1) 平均血漿中濃度より算出

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.3.2 マウス単回静脈内及び経口投与における血液及び血漿中放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2

動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/6.69 MBq/5 mL/kg（静脈内）、 3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg（経口）
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群33匹（各時点3匹）	試料	血液及び血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	静脈内及び経口、絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.6 mg/1.338 MBq/mL（静脈内）、 0.3 mg/0.669 MBq/mL（経口）	測定時間	投与後0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12及び24時間

結果

血液又は血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ[1)]	静脈内		経口	
	血液	血漿	血液	血漿
C_0又はC_{max} (ng eq./mL)	1885	2393	363	429
T_{max} (h)	–	–	1.0	1.0
$t_{1/2}$ (h)	6.7	3.2	5.2	2.5
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	3985	4537	1569	1768
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	4137	4548	1606	1822
F (%)	–	–	38.8	40.1

1) 平均放射能濃度より算出、血液：t = 24h、血漿：t = 12h（po）、24h（iv）

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.3.3 マウスにおける吸収部位			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	0.03 mg/0.0669 MBq/0.1 mL (0.1 g)/loop
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群3匹	試料	血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	消化管ループ内、絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	投与後1時間

結果

投与部位	血漿中放射能濃度 (ng eq./mL)	投与部残存放射能 (% of dose)	吸収率 (% of dose)
胃	BLQ	95.64 ± 2.57	4.36 ± 2.57
小腸上部	116.393 ± 40.138	67.95 ± 6.38	32.05 ± 6.38
小腸中部	75.525 ± 14.975	78.71 ± 5.12	21.29 ± 5.12
小腸下部	64.857 ± 51.528	83.52 ± 10.59	16.48 ± 10.59
大腸	5.810 ± 2.445	100.17 ± 3.00	–0.17 ± 3.00

BLQ: 定量下限未満

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.3.4 ラット単回経口投与における血漿中放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-4
動物種／系統	ラット／F344	投与量	3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／15匹（各時点3匹）	試料	血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	投与後0.5、1、4、8及び24時間

結果

血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ[1)]	
C_{max} (ng eq./mL)	118
T_{max} (h)	1.0
$t_{1/2}$ (h)	1.5
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng eq.·h/mL)	509
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq.·h/mL)	520

1) 平均放射能濃度より算出

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与			被験物質：ASP2151
2.6.5.3.5 イヌ単回静脈内及び経口投与における血漿中未変化体濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-6
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	1 mg/1 mL/kg（静脈内）、 0.3、1及び3 mg/5 mL/kg（経口）
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群4匹	試料	血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	ASP2151
投与方法	静脈内及び経口、絶食	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]）
投与液濃度	1 mg/mL（静脈内）、 0.06、0.2及び0.6 mg/mL（経口）	測定時間	投与後0、0.1、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間（静脈内） 投与後0、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間（経口）

結果

血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ	静脈内	経口		
投与量	1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	6.43 ± 0.78	0.41 ± 0.18	1.45 ± 0.21	6.54 ± 2.56
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	7.87 ± 1.35	0.51 ± 0.16	1.76 ± 0.29	7.87 ± 3.28
Vd_{ss} (L/kg)	1.74 ± 0.05	–	–	–
CL_{tot} (L/h/kg)	0.13 ± 0.02	–	–	–
$t_{1/2}$ (h)	9.69 ± 1.54	8.78 ± 1.39	9.18 ± 1.02	8.61 ± 1.13
C_{max} (ng/mL)	–	31.29 ± 9.93	98.27 ± 12.05	450.54 ± 182.78
T_{max} (h)	–	2.50 ± 1.00	3.50 ± 1.00	3.50 ± 1.00
F (%)	–	21.85 ± 7.32	23.08 ± 6.73	33.13 ± 1.00

n=4、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.3.6 イヌ単回経口投与における血液及び血漿中放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-7
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	1 mg/2.21 MBq/5 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／3匹	試料	血液及び血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.2 mg/0.442 MBq/mL	測定時間	投与後0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144及び168時間

結果

血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ	血液	血漿
C_{max} (ng eq./mL)	206 ± 58	207 ± 79
T_{max} (h)	2.7 ± 1.2	3.3 ± 1.2
$t_{1/2}$ (h)	87 ± 48	16 ± 2
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	4791 ± 1963	4117 ± 2169
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	5137 ± 1820	4179 ± 2187

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）			被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.1 マウス4週間反復経口投与における血漿中未変化体濃度			報告書番号：15L-TX-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.3.2-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	15、60、250及び500 mg/10 or 20 mL/kg/day
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各群40匹（各時点3匹）	試料	血漿
溶媒／投与形態（製剤）	5%(w/v) TC-5溶液	測定対象物	ASP2151
投与方法	経口、1回/日、28日間	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]、[redacted]）
投与液濃度	1.5、6及び25 mg/mL	測定時間	Day1：投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day28：投与後0.5、1、2、4、8及び24時間

結果

	血漿中ASP2151のTKパラメータ[1)]						
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
15	1	2403	2482	0.5	0.5	7759	6703
	28	2503	2399	0.5	1	8290	7773
60	1	11147	7980	1	0.5	35702	20939
	28	8197	10813	0.5	0.5	23234	31419
250	1	30050	28228	1	1	172580	136157
	28	24498	17651	0.5	0.5	79162	81828
500	1	49224	46771	1	0.5	241552	217013
	28	32124	22871	1	0.5	104687	117954

1) 平均血漿中濃度より算出

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）			被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.2 マウス4週間反復経口投与における血漿中未変化及び代謝物濃度			報告書番号：15L-TX-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-3
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	60、125及び250 mg/10 mL/kg/day
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各時点3匹	試料	血漿、雌雄別に各時点の3個体の血漿を混合して測定
溶媒／投与形態（製剤）	5%(w/v) TC-5溶液	測定対象物	ASP2151及びAS1955888
投与方法	経口、1回/日、28日間	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]、[redacted]）
投与液濃度	6、12.5及び25 mg/mL	測定時間	Day1：投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day14：投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day28：投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間

結果

	血漿中ASP2151のTKパラメータ						
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
60	1	18415.24	13524.67	1.0	0.5	57898.91	36439.46
	14	18663.80	20435.69	0.5	0.5	49530.29	39270.60
	28	18301.83	17805.81	0.5	0.5	53203.17	43044.91
125	1	34592.81	30990.44	0.5	0.5	132005.45	91935.65
	14	43793.45	29927.99	0.5	0.5	102886.83	77582.68
	28	35336.63	32864.75	0.5	0.5	104343.72	94127.92
250	1	48658.05	45268.20	2.0	1.0	229818.09	187434.83
	14	49767.86	48766.91	1.0	1.0	174032.03	144750.21
	28	45881.33	45388.06	0.5	0.5	143641.22	143802.93

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）	被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.2 マウス4週間反復経口投与における血漿中未変化及び代謝物濃度（つづき）	報告書番号：15L-TX-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.2-3

結果

	血漿中AS1955888のTKパラメータ						
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
60	1	1993.66	2153.18	1.0	2.0	7335.61	7059.55
	14	3263.93	3402.61	1.0	0.5	9466.20	8813.17
	28	2450.03	3058.32	1.0	1.0	9106.68	8601.80
125	1	4439.26	5516.81	2.0	2.0	19261.18	18245.00
	14	7564.47	5992.73	1.0	2.0	26146.01	18591.52
	28	6607.41	7629.45	1.0	1.0	23989.53	22578.50
250	1	6464.38	7337.58	2.0	2.0	34727.15	34908.43
	14	13265.85	15450.21	1.0	1.0	50200.47	43707.92
	28	11852.80	10654.65	2.0	2.0	44318.22	40796.78

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）			被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.3 ラット4週間反復経口投与における血漿中未変化及び代謝物濃度			報告書番号：15L-TX-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-5
動物種／系統	ラット／F344	投与量	60、125及び250 mg/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各時点3匹	試料	血漿、雌雄別に各時点の3個体の血漿を混合して測定
溶媒／投与形態（製剤）	5%(w/v) TC-5溶液	測定対象物	ASP2151及びAS1955888
投与方法	経口、1回/日、28日間	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]、[redacted]、[redacted]）
投与液濃度	6、12.5及び25 mg/mL	測定時間	Day1：投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day14：投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day28：投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間

結果

	血漿中ASP2151のTKパラメータ						
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
60	1	7768.07	14993.52	0.5	2.0	20455.11	99896.76
	14	10812.59	14390.58	1.0	1.0	25840.61	88038.19
	28	8382.06	12249.19	0.5	0.5	31294.86	80330.29
125	1	13392.12	24896.73	0.5	2.0	48584.41	188408.58
	14	14612.42	25089.30	1.0	1.0	47781.15	165368.39
	28	15774.73	22003.81	1.0	1.0	64832.84	124387.04
250	1	16955.23	29253.95	1.0	2.0	83116.81	261985.99
	14	17246.65	27472.19	1.0	1.0	66314.81	186302.19
	28	16914.42	23765.50	2.0	1.0	80937.41	169407.10

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）	被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.3 ラット4週間反復経口投与における血漿中未変化及び代謝物濃度（つづき）	報告書番号：15L-TX-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.2-5

結果

	血漿中AS1955888の薬物動態パラメータ						
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
60	1	1769.16	297.72	0.5	1.0	6001.37	1713.39
	14	1869.80	311.67	1.0	1.0	4974.36	1496.98
	28	1232.73	301.78	0.5	0.5	5203.33	1327.29
125	1	2937.85	578.68	2.0	2.0	12675.53	3944.75
	14	2782.98	874.39	1.0	1.0	10522.30	4564.67
	28	2550.49	792.60	1.0	1.0	10372.05	3401.27
250	1	4341.24	842.05	2.0	4.0	20237.14	7010.36
	14	3770.89	1331.98	1.0	1.0	14381.16	7597.09
	28	3016.78	995.32	1.0	1.0	13811.48	5708.03

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）			被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.4 イヌ4週間反復経口投与における血漿中未変化体濃度			報告書番号：15L-TX-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.3.2-6
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	3、10、30及び250 mg/10 mL/kg/day
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各群3匹	試料	血漿
溶媒／投与形態（製剤）	5%(w/v) TC-5溶液	測定対象物	ASP2151
投与方法	経口、1回/日、28日間	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]、[redacted]）
投与液濃度	0.3、1、3及び25 mg/mL	測定時間	Day1：投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day28：投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間

結果

	血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ						
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	1	1176.3 ± 103.5	1196.9 ± 111.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	14894.2 ± 1796.9	15258.1 ± 2525.5
	28	1252.0 ± 114.2	1234.1 ± 143.3	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6	16413.5 ± 2552.0	17630.1 ± 2177.4
10	1	3781.2 ± 353.7	4154.4 ± 689.7	2.7 ± 1.2	2.0 ± 0.0	54990.3 ± 4145.0	55584.7 ± 6290.7
	28	4011.6 ± 347.9	4457.6 ± 885.1	1.7 ± 0.6	2.3 ± 1.5	58801.8 ± 2390.7	59043.6 ± 7872.4
30	1	11354.0 ± 1780.1	11289.2 ± 1798.9	3.6 ± 0.9	2.4 ± 0.9	164949.7 ± 23461.9	156623.1 ± 27078.3
	28	9213.9 ± 929.4	8311.5 ± 2554.9	2.6 ± 1.3	2.6 ± 1.3	116869.2 ± 9878.8	113669.4 ± 34814.5
250	1	16173.5 ± 1953.3	17552.5 ± 1999.3	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	268415.8 ± 29958.0	272938.1 ± 38468.4
	28	12316.2 ± 2063.2	12215.7 ± 2606.5	3.6 ± 0.9	3.6 ± 0.9	195571.3 ± 31932.6	187703.9 ± 36319.0

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）			被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.5 イヌ4週間反復経口投与における血漿中未変化及び代謝物濃度			報告書番号：15L-TX-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.3.7.7-6
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	3、10、60及び250 mg/10 mL/kg/day
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各群3匹又は5匹(250 mg/kg群のみ)	試料	血漿
溶媒／投与形態（製剤）	5%(w/v) TC-5溶液	測定対象物	ASP2151及びAS1955888
投与方法	経口、1回/日、28日間	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]、[redacted]、[redacted]）
投与液濃度	0.3、1、6及び25 mg/mL	測定時間	Day1：投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day14：投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間 Day28：投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間

結果

		血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ					
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	1	1346.74 ± 95.10	1207.92 ± 49.51	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	18147.05 ± 687.24	16143.42 ± 760.87
	14	1463.14 ± 56.23	1571.42 ± 77.14	3.3 ± 1.2	1.7 ± 0.6	20682.55 ± 2321.67	20693.10 ± 532.88
	28	1493.24 ± 36.40	1277.44 ± 137.44	1.0 ± 0.0	1.5 ± 0.9	19488.86 ± 1136.51	17543.29 ± 831.09
10	1	4429.89 ± 362.17	4371.40 ± 254.03	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6	60452.68 ± 3801.92	60752.52 ± 2853.09
	14	4021.52 ± 311.76	4605.44 ± 188.65	2.0 ± 0.0	2.7 ± 1.2	53856.02 ± 5552.86	63507.81 ± 4603.11
	28	4217.93 ± 462.86	4070.62 ± 412.99	1.3 ± 0.6	2.0 ± 0.0	55779.56 ± 8316.87	56499.85 ± 6566.82
60	1	22616.30 ± 1970.35	17920.79 ± 4292.63	3.3 ± 1.2	3.3 ± 1.2	370032.23 ± 39962.22	282016.28 ± 71608.30
	14	9649.70 ± 920.12	16567.63 ± 2042.97	3.3 ± 1.2	2.0 ± 0.0	131935.59 ± 9984.11	252891.99 ± 26875.37
	28	20219.77 ± 2745.44	17765.19 ± 634.86	1.0 ± 0.0	1.7 ± 0.6	272977.22 ± 25582.25	244706.45 ± 15961.37
250	1	27442.68 ± 5755.99	30358.48 ± 10034.52	3.6 ± 0.9	4.0 ± 0.0	425317.65 ± 96898.33	494801.30 ± 150428.95
	14	20413.01 ± 3482.22	26273.47 ± 7605.06	2.8 ± 1.1	2.6 ± 1.3	293854.49 ± 47682.56	362007.55 ± 122759.02
	28	23313.98 ± 6532.58	23772.29 ± 5705.15	2.2 ± 1.1	2.2 ± 1.1	329163.64 ± 84602.22	343078.54 ± 104638.19

n=3、250 mg/kg群のみn=5、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（TK）	被験物質：ASP2151固体分散体
2.6.5.4.4 イヌ4週間反復経口投与における血漿中未変化及び代謝物濃度（つづき）	報告書番号：15L-TX-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.3.7.7-6

結果

	血漿中AS1955888の薬物動態パラメータ						
	Day	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	1	5.21 ± 4.80	4.96 ± 8.59	1.0 ± NC	4.0 ± NC	17.46 ± 26.33	25.50 ± 44.17
	14	5.97 ± 5.34	10.82 ± 6.14	2.0 ± NC	1.3 ± 0.6	31.41 ± 28.36	52.75 ± 40.05
	28	6.41 ± 5.84	8.52 ± 3.34	1.0 ± NC	2.8 ± 2.0	32.88 ± 29.86	29.19 ± 31.17
10	1	35.22 ± 15.72	38.68 ± 8.89	1.7 ± 0.6	2.7 ± 1.2	312.10 ± 191.13	454.86 ± 104.87
	14	31.86 ± 20.38	61.13 ± 11.80	1.5 ± 0.9	3.3 ± 1.2	286.46 ± 185.92	655.85 ± 151.28
	28	39.22 ± 20.16	52.17 ± 9.00	1.5 ± 0.9	3.3 ± 1.2	318.06 ± 182.56	581.96 ± 88.93
60	1	407.44 ± 229.36	272.84 ± 100.60	6.7 ± 2.3	4.0 ± 0.0	6994.81 ± 4533.03	3399.72 ± 1429.78
	14	244.17 ± 218.25	335.04 ± 169.47	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	2407.79 ± 1945.88	3791.69 ± 1472.77
	28	742.71 ± 464.68	412.13 ± 88.70	2.3 ± 1.5	3.0 ± 1.7	7822.69 ± 4677.67	4041.35 ± 482.12
250	1	380.35 ± 133.84	463.05 ± 204.35	4.0 ± 0.0	4.8 ± 1.8	4821.40 ± 1767.56	7002.25 ± 3790.21
	14	531.52 ± 352.21	709.33 ± 385.00	3.6 ± 0.9	4.0 ± 0.0	4090.78 ± 1881.12	7635.75 ± 5151.22
	28	558.77 ± 182.04	671.95 ± 358.80	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	5223.26 ± 1525.71	8417.96 ± 4901.16

n=3、250 mg/kg群のみn=5、平均値 ± 標準偏差、NC：算出せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.1 マウス単回経口投与における組織内放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点3匹	試料	下表に示した組織
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	投与後0.5、1、4及び24時間

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血液	305.171 ± 98.920	0.9 ± 0.0	365.021 ± 37.802	0.9 ± 0.0	164.877 ± 46.492	0.9 ± 0.1	7.083 ± 2.612	NC
血漿	349.429 ± 105.728	1.0 ± 0.0	422.060 ± 51.111	1.0 ± 0.0	186.005 ± 56.444	1.0 ± 0.0	BLQ	NC
脳	25.889 ± 5.946	0.1 ± 0.0	32.554 ± 3.185	0.1 ± 0.0	18.046 ± 5.206	0.1 ± 0.0	BLQ	NC
脊髄	33.259 ± 7.855	0.1 ± 0.0	41.573 ± 7.747	0.1 ± 0.0	20.017 ± 3.048	0.1 ± 0.0	BLQ	NC
下垂体	864.954 ± 437.151	2.4 ± 0.6	921.147 ± 67.757	2.2 ± 0.3	590.335 ± 251.724	3.1 ± 1.1	BLQ	NC
眼球	153.344 ± 49.934	0.4 ± 0.0	201.971 ± 13.994	0.5 ± 0.1	103.021 ± 31.804	0.6 ± 0.0	BLQ	NC
ハーダー腺	1894.608 ± 532.105	5.4 ± 0.2	2330.007 ± 159.141	5.6 ± 0.5	1007.096 ± 298.541	5.4 ± 0.2	13.363 ± 12.065	NC
顎下腺	792.518 ± 263.056	2.3 ± 0.1	968.861 ± 103.873	2.3 ± 0.4	387.123 ± 132.832	2.1 ± 0.2	BLQ	NC
甲状腺	958.647 ± 396.145	2.7 ± 0.5	895.889 ± 183.561	2.1 ± 0.4	372.447 ± 184.426	2.0 ± 0.8	BLQ	NC
胸腺	387.350 ± 120.665	1.1 ± 0.1	525.996 ± 23.351	1.3 ± 0.1	232.713 ± 73.433	1.2 ± 0.1	BLQ	NC
心臓	824.476 ± 221.962	2.4 ± 0.1	987.390 ± 79.713	2.4 ± 0.3	418.825 ± 132.601	2.2 ± 0.1	3.532 ± 0.865	NC
肺	643.975 ± 185.553	1.9 ± 0.1	681.453 ± 14.573	1.6 ± 0.2	332.533 ± 120.333	1.8 ± 0.2	2.035 ± 1.825	NC
肝臓	8849.607 ± 3314.766	24.9 ± 2.7	8452.746 ± 1029.441	20.1 ± 2.4	3976.025 ± 969.492	21.7 ± 2.3	21.170 ± 6.139	NC

n=3、平均値 ± 標準偏差、BLQ: 定量下限未満、NC: 血漿中濃度が定量下限未満のため計算せず、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.1 マウス単回経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
脾臓	527.083 ± 154.362	1.5 ± 0.0	587.477 ± 56.663	1.4 ± 0.1	274.842 ± 84.420	1.5 ± 0.1	BLQ	NC
膵臓	1126.292 ± 366.758	3.2 ± 0.4	1228.337 ± 54.449	2.9 ± 0.4	569.793 ± 194.911	3.0 ± 0.1	BLQ	NC
副腎	750.304 ± 331.779	2.1 ± 0.4	1016.433 ± 186.560	2.4 ± 0.4	333.203 ± 103.616	1.8 ± 0.2	BLQ	NC
腎臓	1875.915 ± 704.274	5.3 ± 0.4	2084.869 ± 106.826	5.0 ± 0.4	988.025 ± 292.968	5.3 ± 0.5	4.225 ± 0.565	NC
精巣上体	316.258 ± 94.504	0.9 ± 0.0	402.057 ± 75.286	0.9 ± 0.1	282.964 ± 57.265	1.6 ± 0.2	BLQ	NC
精巣	32.086 ± 4.871	0.1 ± 0.0	74.989 ± 30.976	0.2 ± 0.1	95.552 ± 13.481	0.5 ± 0.1	BLQ	NC
骨格筋	387.811 ± 110.546	1.1 ± 0.1	449.902 ± 6.531	1.1 ± 0.1	209.889 ± 62.510	1.1 ± 0.1	BLQ	NC
皮膚	210.155 ± 89.434	0.6 ± 0.1	250.888 ± 26.407	0.6 ± 0.1	139.769 ± 37.830	0.8 ± 0.0	BLQ	NC
脂肪	333.739 ± 112.648	0.9 ± 0.1	417.039 ± 35.685	1.0 ± 0.1	180.284 ± 50.232	1.0 ± 0.1	BLQ	NC
大腿骨	63.788 ± 12.864	0.2 ± 0.0	117.278 ± 70.223	0.3 ± 0.2	44.757 ± 16.806	0.2 ± 0.1	BLQ	NC
膀胱	318.925 ± 122.189	0.9 ± 0.2	426.331 ± 29.167	1.0 ± 0.1	287.712 ± 61.283	1.6 ± 0.3	BLQ	NC
胃	5479.039 ± 2071.314	16.0 ± 5.2	1024.381 ± 30.373	2.5 ± 0.4	826.592 ± 391.072	5.0 ± 2.9	5.345 ± 0.613	NC
小腸	5009.669 ± 607.223	15.4 ± 5.8	6367.761 ± 1371.413	15.0 ± 1.6	1673.015 ± 502.294	10.0 ± 5.1	BLQ	NC
大腸	500.132 ± 329.498	1.4 ± 0.8	1244.477 ± 732.990	2.9 ± 1.6	3061.716 ± 940.111	18.4 ± 10.6	BLQ	NC

n=3、平均値 ± 標準偏差、BLQ: 定量下限未満、NC: 血漿中濃度が定量下限未満のため計算せず、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.2 有色マウス単回経口投与における組織内放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-1
動物種／系統	マウス／B6C3F1	投与量	3 mg/6.54 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点3匹	試料	下表に示した組織
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.654 MBq/mL	測定時間	投与後0.5、1、4及び24時間（30組織）、 投与後168、336、504及び672時間（血液、血漿、眼球及び皮膚）

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	342 ± 41	1.00	387 ± 81	1.00	192 ± 50	1.00	ND	NC
血液	334 ± 20	0.98	405 ± 80	1.05	205 ± 50	1.07	6.56 ± 0.30	NC
大脳	36.8 ± 5.6	0.11	42.2 ± 8.0	0.11	19.6 ± 5.7	0.10	ND	NC
小脳	42.7 ± 7.8	0.12	51.5 ± 20.3	0.13	22.9 ± 4.6	0.12	ND	NC
下垂体	3047 ± 2170	8.91	1068 ± 814	2.76	466 ± 78	2.43	ND	NC
眼球	395 ± 66	1.15	639 ± 113	1.65	772 ± 154	4.02	174 ± 11	NC
顎下腺	1090 ± 115	3.19	1217 ± 47	3.14	618 ± 90	3.22	3.29 ± 1.18	NC
甲状腺	4478 ± 4110	13.09	1460 ± 482	3.77	447 ± 169	2.33	ND	NC
胸腺	687 ± 107	2.01	769 ± 103	1.99	424 ± 173	2.21	ND	NC
心臓	1115 ± 77	3.26	1367 ± 279	3.53	713 ± 127	3.71	6.59 ± 1.21	NC
肺	1849 ± 1618	5.41	1180 ± 242	3.05	548 ± 126	2.85	3.39 ± 0.96	NC
大動脈	1943 ± 517	5.68	2579 ± 722	6.66	1091 ± 313	5.68	ND	NC

n=3、平均値 ± 標準偏差、ND:未検出、NC: 血漿中濃度が定量下限未満のため計算せず、T/P：組織/血漿、対血漿比は平均値より算出

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.2 有色マウス単回経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-1

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
肝臓	8300 ± 376	24.27	7994 ± 1617	20.66	4941 ± 408	25.73	16.4 ± 10.5	NC
脾臓	693 ± 80	2.03	863 ± 78	2.23	414 ± 51	2.16	ND	NC
膵臓	1681 ± 280	4.92	2039 ± 310	5.27	947 ± 211	4.93	2.26 ± 0.47	NC
副腎	1667 ± 329	4.87	2400 ± 564	6.20	626 ± 142	3.26	ND	NC
腎臓	2146 ± 272	6.27	2415 ± 457	6.24	1204 ± 222	6.27	8.05 ± 2.94	NC
精巣上体	427 ± 133	1.25	801 ± 162	2.07	439 ± 50	2.29	8.64 ± 1.60	NC
精巣	53.6 ± 10.5	0.16	104 ± 34	0.27	98.9 ± 18.5	0.52	ND	NC
前立腺	541 ± 214	1.58	680 ± 49	1.76	475 ± 144	2.47	ND	NC
骨格筋	521 ± 84	1.52	663 ± 179	1.71	356 ± 51	1.85	ND	NC
皮膚	301 ± 86	0.88	400 ± 84	1.03	209 ± 44	1.09	ND	NC
脂肪	495 ± 137	1.45	652 ± 82	1.68	390 ± 52	2.03	ND	NC
膀胱	630 ± 151	1.84	727 ± 129	1.88	504 ± 256	2.63	ND	NC
胃	8135 ± 6397	23.79	3431 ± 1991	8.87	1900 ± 442	9.90	56.9 ± 90.1	NC
小腸	21130 ± 6587	61.78	14685 ± 2609	37.95	4753 ± 1572	24.76	198 ± 336	NC
盲腸	2883 ± 3145	8.43	12980 ± 11024	33.54	24272 ± 4052	126.42	28.6 ± 16.7	NC
大腸	1404 ± 162	4.11	2309 ± 234	5.97	11448 ± 1903	59.63	14.0 ± 14.6	NC
骨	459 ± 79	1.34	565 ± 147	1.46	257 ± 79	1.34	ND	NC
骨髄	1120 ± 756	3.27	1410 ± 272	3.64	601 ± 106	3.13	ND	NC

n=3、平均値 ± 標準偏差、ND:未検出、NC: 血漿中濃度が定量下限未満のため計算せず、T/P：組織/血漿、対血漿比は平均値より算出

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.2 有色マウス単回経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-1

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比								$t_{1/2}$ (h)
試料採取時間	168時間		336時間		504時間		672時間		
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	
血漿	－	NC	－	NC	－	NC	－	NC	NA
血液	ND	NC	－	NC	－	NC	－	NC	NA
眼球	37.9 ± 0.7	NC	16.7 ± 4.5	NC	11.3 ± 2.8	NC	ND	NC	192
皮膚	－	NC	－	NC	－	NC	－	NC	NA

n=3、平均値 ± 標準偏差、ND:未検出、NC: 血漿中濃度が定量下限未満のため計算せず、T/P：組織/血漿、対血漿比は平均値より算出

－: 前の時点がNDのため測定せず、NA: 非適用

2.6.5.5 薬物動態試験：分布			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.3 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg /10 mL/kg、約171 μCi/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点3匹	試料	下表に示した組織
溶媒／投与形態（製剤）	0.5%メチルセルロース溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、1回/1日、21日間	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/mL	測定時間	Day1、7及び14：投与後1及び24時間 Day21：投与後0.5、1、4、24及び168時間

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
	Day1				Day7			
試料採取時間	1時間		24時間		1時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血液	103 ± 24	0.742 ± 0.057	0.00 ± 0.00	NA	335 ± 48	0.730 ± 0.036	13.0 ± 2.9	4.29 ± 0.54
血漿	139 ± 32	－	0.00 ± 0.00	－	459 ± 62	－	3.05 ± 0.68	－
脳	10.5 ± 2.8	0.0752 ± 0.0028	0.00 ± 0.00	NA	34.7 ± 4.3	0.0756 ± 0.0018	0.00 ± 0.00	NA
脊髄	7.80 ± 1.84	0.0563 ± 0.0010	0.00 ± 0.00	NA	26.2 ± 5.3	0.0572 ± 0.0103	0.00 ± 0.00	NA
下垂体	548 ± 498	3.66 ± 2.57	0.00 ± 0.00	NA	917 ± 99	2.03 ± 0.41	0.00 ± 0.00	NA
眼球	42.2 ± 13.1	0.301 ± 0.023	0.00 ± 0.00	NA	137 ± 26	0.300 ± 0.062	6.27 ± 1.17	2.08 ± 0.27
ハーダー腺	551 ± 130	3.98 ± 0.18	1.76 ± 3.05	NA	1760 ± 80	3.90 ± 0.62	8.13 ± 2.11	2.66 ± 0.34
唾液腺	217 ± 45	1.57 ± 0.05	0.297 ± 0.515	NA	759 ± 123	1.65 ± 0.16	2.74 ± 0.29	0.932 ± 0.230
甲状腺	313 ± 115	2.33 ± 1.01	0.00 ± 0.00	NA	971 ± 165	2.14 ± 0.45	0.00 ± 0.00	NA
胸腺	141 ± 34	1.02 ± 0.08	0.00 ± 0.00	NA	500 ± 55	1.09 ± 0.03	0.882 ± 1.530	0.852 ± NA
心臓	445 ± 206	3.25 ± 1.54	3.39 ± 5.87	NA	1020 ± 80	2.23 ± 0.16	5.69 ± 4.95	2.52 ± NA

n=3、平均値 ± 標準偏差、NA: 非適用、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.3 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-2

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
	Day1				Day7			
試料採取時間	1時間		24時間		1時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
肺	326 ± 97	2.33 ± 0.15	0.00 ± 0.00	NA	909 ± 94	1.99 ± 0.24	2.31 ± 3.99	1.87 ± NA
大動脈	292 ± 30	2.18 ± 0.54	0.00 ± 0.00	NA	841 ± 234	1.82 ± 0.37	0.00 ± 0.00	NA
肝臓	2770 ± 60	20.6 ± 4.2	19.0 ± 3.3	NA	7500 ± 130	16.5 ± 2.1	84.4 ± 15.1	28.3 ± 5.6
脾臓	196 ± 35	1.43 ± 0.15	0.00 ± 0.00	NA	611 ± 62	1.33 ± 0.04	0.00 ± 0.00	NA
膵臓	415 ± 92	3.00 ± 0.10	0.00 ± 0.00	NA	1310 ± 110	2.88 ± 0.16	0.00 ± 0.00	NA
副腎	205 ± 93	1.61 ± 0.88	0.00 ± 0.00	NA	724 ± 250	1.55 ± 0.33	0.00 ± 0.00	NA
腎臓	672 ± 173	4.85 ± 0.32	2.41 ± 2.11	NA	1880 ± 100	4.17 ± 0.73	9.53 ± 1.50	3.18 ± 0.49
精巣上体	117 ± 23	0.850 ± 0.042	0.941 ± 1.63	NA	434 ± 50	0.948 ± 0.021	6.78 ± 1.70	2.30 ± 0.68
精巣	33.5 ± 2.6	0.251 ± 0.068	0.00 ± 0.00	NA	140 ± 6	0.309 ± 0.053	0.00 ± 0.00	NA
前立腺	175 ± 43	1.26 ± 0.05	0.00 ± 0.00	NA	611 ± 109	1.33 ± 0.10	0.00 ± 0.00	NA
骨格筋	152 ± 42	1.09 ± 0.05	0.00 ± 0.00	NA	450 ± 57	0.982 ± 0.060	0.00 ± 0.00	NA
皮膚	107 ± 23	0.779 ± 0.062	0.00 ± 0.00	NA	369 ± 77	0.798 ± 0.069	0.00 ± 0.00	NA
脂肪	91.2 ± 20.1	0.660 ± 0.015	0.126 ± 0.219	NA	306 ± 34	0.667 ± 0.016	1.34 ± 0.38	0.442 ± 0.094
膀胱	113 ± 20	0.826 ± 0.069	0.00 ± 0.00	NA	498 ± 178	1.07 ± 0.23	0.00 ± 0.00	NA
胃	1660 ± 160	12.5 ± 3.6	0.00 ± 0.00	NA	5060 ± 1740	10.8 ± 2.2	7.39 ± 1.41	2.57 ± 0.98
小腸	3540 ± 620	26.6 ± 7.4	1.85 ± 3.20	NA	6340 ± 760	13.9 ± 1.9	6.51 ± 2.56	2.21 ± 0.90

n=3、平均値 ± 標準偏差、NA: 非適用、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.3 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-2

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
	Day1				Day7			
試料採取時間	1時間		24時間		1時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
大腸	219 ± 51	1.60 ± 0.35	47.5 ± 79.1	NA	555 ± 72	1.21 ± 0.07	4.17 ± 3.64	2.32 ± NA
骨	89.6 ± 24.7	0.652 ± 0.158	0.00 ± 0.00	NA	293 ± 49	0.638 ± 0.050	0.00 ± 0.00	NA
骨髄	108 ± 95	1.06 ± NA	0.00 ± 0.00	NA	387 ± 33	0.857 ± 0.162	0.00 ± 0.00	NA

n=3、平均値 ± 標準偏差、NA: 非適用、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.3 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-2

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
	Day14				Day21			
試料採取時間	1時間		24時間		1時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血液	365 ± 30	0.747 ± 0.028	16.9 ± 5.3	5.49 ± 1.95	427 ± 59	0.782 ± 0.036	34.6 ± 16.5	6.24 ± 2.77
血漿	489 ± 36	－	3.14 ± 0.32	－	548 ± 88	－	5.44 ± 0.57	－
脳	36.2 ± 4.6	0.0739 ± 0.0044	0.00 ± 0.00	NA	40.1 ± 2.6	0.0740 ± 0.0066	0.00 ± 0.00	NA
脊髄	22.6 ± 4.4	0.0460 ± 0.0060	0.00 ± 0.00	NA	24.5 ± 1.9	0.0451 ± 0.0039	0.00 ± 0.00	NA
下垂体	974 ± 251	1.98 ± 0.44	0.00 ± 0.00	NA	933 ± 103	1.73 ± 0.31	0.00 ± 0.00	NA
眼球	135 ± 10	0.276 ± 0.014	9.25 ± 0.84	2.96 ± 0.27	163 ± 43	0.294 ± 0.034	9.61 ± 0.83	1.78 ± 0.30
ハーダー腺	1850 ± 190	3.78 ± 0.11	16.5 ± 7.6	5.15 ± 1.83	2240 ± 280	4.12 ± 0.44	9.35 ± 4.25	1.78 ± 0.94
唾液腺	839 ± 76	1.72 ± 0.09	3.94 ± 0.45	1.27 ± 0.25	890 ± 107	1.63 ± 0.06	5.09 ± 0.68	0.952 ± 0.230
甲状腺	873 ± 149	1.78 ± 0.18	0.00 ± 0.00	NA	815 ± 287	1.52 ± 0.64	0.00 ± 0.00	NA
胸腺	506 ± 11	1.04 ± 0.09	3.37 ± 0.24	1.08 ± 0.03	585 ± 32	1.08 ± 0.13	2.20 ± 3.80	1.20 ± NA
心臓	1200 ± 60	2.46 ± 0.08	9.95 ± 0.79	3.19 ± 0.36	1340 ± 210	2.46 ± 0.06	9.96 ± 1.81	1.83 ± 0.24
肺	975 ± 67	2.00 ± 0.08	7.84 ± 0.70	2.51 ± 0.26	1160 ± 120	2.14 ± 0.17	13.4 ± 3.9	2.45 ± 0.60
大動脈	1120 ± 200	2.32 ± 0.60	3.65 ± 6.33	3.53 ± NA	1160 ± 400	2.17 ± 0.92	0.00 ± 0.00	NA
肝臓	8790 ± 380	18.1 ± 1.6	92.0 ± 9.4	29.4 ± 3.2	9130 ± 1010	16.9 ± 2.8	120 ± 7	22.2 ± 2.7
脾臓	693 ± 45	1.42 ± 0.02	6.26 ± 5.45	3.17 ± NA	844 ± 180	1.53 ± 0.12	14.3 ± 5.8	2.59 ± 0.92
膵臓	1460 ± 90	3.00 ± 0.26	0.00 ± 0.00	NA	1760 ± 190	3.23 ± 0.18	0.00 ± 0.00	NA
副腎	903 ± 280	1.83 ± 0.45	0.00 ± 0.00	NA	993 ± 267	1.79 ± 0.19	0.00 ± 0.00	NA

n=3、平均値 ± 標準偏差、NA: 非適用、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.3 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-2

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比							
	Day14				Day21			
試料採取時間	1時間		24時間		1時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
腎臓	2170 ± 120	4.45 ± 0.15	14.2 ± 1.3	4.52 ± 0.28	2430 ± 60	4.51 ± 0.56	17.7 ± 1.8	3.26 ± 0.25
精巣上体	460 ± 23	0.943 ± 0.024	11.4 ± 8.1	3.49 ± 2.16	534 ± 71	0.980 ± 0.101	7.63 ± 2.17	1.44 ± 0.57
精巣	141 ± 24	0.288 ± 0.032	6.30 ± 1.99	1.99 ± 0.49	206 ± 94	0.389 ± 0.213	5.56 ± 0.69	1.04 ± 0.24
前立腺	727 ± 185	1.48 ± 0.30	0.00 ± 0.00	NA	709 ± 30	1.31 ± 0.19	24.3 ± 42.1	13.3 ± NA
骨格筋	560 ± 46	1.14 ± 0.03	0.00 ± 0.00	NA	645 ± 103	1.18 ± 0.06	0.672 ± 1.16	0.366 ± NA
皮膚	471 ± 32	0.965 ± 0.023	1.22 ± 2.11	1.05 ± NA	495 ± 71	0.911 ± 0.140	5.60 ± 5.72	1.49 ± NA
脂肪	354 ± 46	0.724 ± 0.052	1.97 ± 0.41	0.630 ± 0.125	411 ± 73	0.766 ± 0.202	2.03 ± 0.42	0.380 ± 0.112
膀胱	458 ± 42	0.937 ± 0.054	1.09 ± 1.90	0.945 ± NA	523 ± 91	0.956 ± 0.079	0.00 ± 0.00	NA
胃	4150 ± 1610	8.65 ± 3.81	23.7 ± 22.3	7.20 ± 6.13	5200 ± 550	9.57 ± 0.94	11.3 ± 0.8	2.09 ± 0.14
小腸	5800 ± 920	11.9 ± 1.7	17.8 ± 14.6	5.45 ± 3.94	7180 ± 2910	13.7 ± 6.8	6.49 ± 0.92	1.21 ± 0.30
大腸	604 ± 50	1.24 ± 0.14	16.7 ± 6.4	5.22 ± 1.15	692 ± 47	1.27 ± 0.11	23.3 ± 33.4	6.46 ± NA
骨	265 ± 10	0.544 ± 0.038	0.00 ± 0.00	NA	284 ± 31	0.521 ± 0.025	0.00 ± 0.00	NA
骨髄	875 ± 493	1.77 ± 0.96	0.00 ± 0.00	NA	596 ± 170	1.11 ± 0.41	0.00 ± 0.00	NA

n=3、平均値 ± 標準偏差、NA: 非適用、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.3 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-2

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比									
	Day21									
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間		168時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血液	401 ± 74	0.793 ± 0.039	427 ± 59	0.782 ± 0.036	148 ± 25	0.888 ± 0.068	34.6 ± 16.5	6.24 ± 2.77	16.6 ± 6.1	NA
血漿	504 ± 68	－	548 ± 88	－	165 ± 16	－	5.44 ± 0.57	－	0.00 ± 0.00	－
脳	33.2 ± 6.1	0.0655 ± 0.0041	40.1 ± 2.6	0.0740 ± 0.0066	10.9 ± 0.7	0.0658 ± 0.0021	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
脊髄	20.1 ± 2.9	0.0399 ± 0.0024	24.5 ± 1.9	0.0451 ± 0.0039	10.6 ± 1.3	0.0644 ± 0.0095	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
下垂体	1130 ± 190	2.26 ± 0.50	933 ± 103	1.73 ± 0.31	196 ± 107	1.24 ± 0.80	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
眼球	126 ± 17	0.252 ± 0.032	163 ± 43	0.294 ± 0.034	69.2 ± 11.0	0.417 ± 0.031	9.61 ± 0.83	1.78 ± 0.30	1.70 ± 2.95	NA
ハーダー腺	1900 ± 180	3.79 ± 0.17	2240 ± 280	4.12 ± 0.44	589 ± 78	3.56 ± 0.26	9.35 ± 4.25	1.78 ± 0.94	0.00 ± 0.00	NA
唾液腺	907 ± 156	1.79 ± 0.11	890 ± 107	1.63 ± 0.06	252 ± 20	1.53 ± 0.10	5.09 ± 0.68	0.952 ± 0.230	2.06 ± 0.45	NA
甲状腺	769 ± 81	1.55 ± 0.34	815 ± 287	1.52 ± 0.64	251 ± 19	1.52 ± 0.08	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
胸腺	463 ± 72	0.917 ± 0.068	585 ± 32	1.08 ± 0.13	163 ± 20	0.990 ± 0.106	2.20 ± 3.80	1.20 ± NA	0.00 ± 0.00	NA
心臓	1350 ± 190	2.69 ± 0.19	1340 ± 210	2.46 ± 0.06	340 ± 30	2.06 ± 0.04	9.96 ± 1.81	1.83 ± 0.24	0.00 ± 0.00	NA
肺	1100 ± 180	2.17 ± 0.19	1160 ± 120	2.14 ± 0.17	264 ± 23	1.60 ± 0.04	13.4 ± 3.9	2.45 ± 0.60	1.99 ± 3.44	NA
大動脈	872 ± 109	1.74 ± 0.23	1160 ± 400	2.17 ± 0.92	324 ± 26	1.96 ± 0.19	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
肝臓	7700 ± 910	15.3 ± 1.6	9130 ± 1010	16.9 ± 2.8	3780 ± 350	22.9 ± 1.0	120 ± 7	22.2 ± 2.7	23.4 ± 6.0	NA
脾臓	874 ± 160	1.73 ± 0.19	844 ± 180	1.53 ± 0.12	188 ± 18	1.14 ± 0.04	14.3 ± 5.8	2.59 ± 0.92	7.00 ± 6.12	NA
膵臓	1600 ± 300	3.19 ± 0.55	1760 ± 190	3.23 ± 0.18	452 ± 54	2.73 ± 0.11	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
副腎	923 ± 220	1.84 ± 0.43	993 ± 267	1.79 ± 0.19	207 ± 61	1.26 ± 0.38	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA

n=3、平均値 ± 標準偏差、NA: 非適用、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.3 マウス反復経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-2

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比									
	Day21									
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間		168時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
腎臓	2250 ± 360	4.45 ± 0.28	2430 ± 60	4.51 ± 0.56	779 ± 47	4.72 ± 0.19	17.7 ± 1.8	3.26 ± 0.25	4.23 ± 0.51	NA
精巣上体	305 ± 60	0.601 ± 0.043	534 ± 71	0.980 ± 0.101	227 ± 25	1.37 ± 0.07	7.63 ± 2.17	1.44 ± 0.57	0.735 ± 1.27	NA
精巣	73.9 ± 11.6	0.147 ± 0.019	206 ± 94	0.389 ± 0.213	121 ± 2	0.738 ± 0.072	5.56 ± 0.69	1.04 ± 0.24	0.00 ± 0.00	NA
前立腺	530 ± 99	1.05 ± 0.13	709 ± 30	1.31 ± 0.19	320 ± 130	1.90 ± 0.64	24.3 ± 42.1	13.3 ± NA	0.00 ± 0.00	NA
骨格筋	511 ± 87	1.01 ± 0.08	645 ± 103	1.18 ± 0.06	171 ± 22	1.03 ± 0.04	0.672 ± 1.16	0.366 ± NA	0.00 ± 0.00	NA
皮膚	380 ± 60	0.754 ± 0.043	495 ± 71	0.911 ± 0.140	138 ± 8	0.836 ± 0.056	5.60 ± 5.72	1.49 ± NA	0.00 ± 0.00	NA
脂肪	339 ± 115	0.664 ± 0.167	411 ± 73	0.766 ± 0.202	98.9 ± 13.0	0.597 ± 0.033	2.03 ± 0.42	0.380 ± 0.112	0.622 ± 0.121	NA
膀胱	382 ± 47	0.758 ± 0.028	523 ± 91	0.956 ± 0.079	224 ± 87	1.40 ± 0.70	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
胃	3460 ± 700	6.83 ± 0.49	5200 ± 550	9.57 ± 0.94	757 ± 408	4.47 ± 2.13	11.3 ± 0.8	2.09 ± 0.14	0.00 ± 0.00	NA
小腸	8630 ± 2240	17.4 ± 5.4	7180 ± 2910	13.7 ± 6.8	4660 ± 2390	27.8 ± 12.6	6.49 ± 0.92	1.21 ± 0.30	0.00 ± 0.00	NA
大腸	610 ± 137	1.20 ± 0.14	692 ± 47	1.27 ± 0.11	929 ± 278	5.70 ± 1.91	23.3 ± 33.4	6.46 ± NA	0.00 ± 0.00	NA
骨	257 ± 34	0.510 ± 0.018	284 ± 31	0.521 ± 0.025	89.8 ± 6.3	0.545 ± 0.025	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA
骨髄	432 ± 69	0.856 ± 0.080	596 ± 170	1.11 ± 0.41	114 ± 15	0.687 ± 0.038	0.00 ± 0.00	NA	0.00 ± 0.00	NA

n=3、平均値 ± 標準偏差、NA: 非適用、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.4 イヌ単回経口投与における組織内放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-3
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	1 mg /2.21 MBq/5 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／3匹（各時点1匹）	試料	下表に示した組織
溶媒／投与形態（製剤）	20% HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.2 mg/0.442 MBq/mL	測定時間	投与後4、24及び72時間

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比					
試料採取時間	4時間		24時間		72時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血漿	133	1.0	24.7	1.0	2.11	1.0
血液	142	1.1	27.8	1.1	4.98	2.4
大脳	40.3	0.3	6.86	0.3	ND	NC
小脳	42.5	0.3	7.04	0.3	ND	NC
脊髄	88.0	0.7	12.6	0.5	2.11	1.0
後根神経節	330	2.5	79.3	3.2	4.09	1.9
下垂体	339	2.5	80.0	3.2	6.74	3.2
涙液	147	1.1	25.1	1.0	ND	NC
眼球	80.8	0.6	46.4	1.9	14.4	6.8
三叉神経節	292	2.2	56.5	2.3	4.45	2.1
甲状腺	495	3.7	70.5	2.9	6.42	3.0
心臓	423	3.2	69.9	2.8	4.84	2.3
肺	509	3.8	78.4	3.2	5.43	2.6

ND:未検出、NC: 定量下限未満のため計算せず、T/P：組織/血漿

2.6.5.5 薬物動態試験：分布	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.5.4 イヌ単回経口投与における組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-3

結果

	放射能濃度 (ng eq./g or mL)／対血漿比					
試料採取時間	4時間		24時間		72時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
肝臓	2020	15.2	489	19.8	26.9	12.7
腎臓	785	5.9	134	5.4	8.63	4.1
副腎	472	3.5	65.7	2.7	4.15	2.0
脾臓	429	3.2	66.7	2.7	4.09	1.9
膵臓	768	5.8	126	5.1	6.36	3.0
胃	375	2.8	60.1	2.4	3.82	1.8
小腸	2420	18.2	115	4.7	4.22	2.0
大腸#	3462	26.0	2188	88.6	15.6	7.4
皮膚	279	2.1	71.5	2.9	8.52	4.0
坐骨神経	226	1.7	49.9	2.0	3.28	1.6
骨髄	370	2.8	48.1	1.9	5.30	2.5

T/P：組織/血漿、#：盲腸を含む

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合			被験物質：^{14}C-ASP2151	
2.6.5.6.1 血漿たん白結合（*in vitro*）			報告書番号：15L-ME-[redacted]	
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-4	
試験系	*in vitro*		終濃度	50、500及び5000 ng/mL
試料	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿		測定対象物	^{14}C
方法	^{14}C-ASP2151を終濃度50～5000 ng/mLとなるように試料に溶解させ、室温で60分、その後37°Cで10分インキュベートして、限外濾過法によりたん白結合率を算出した。		測定法	液体シンチレーションカウンタ

結果

	薬物濃度 (ng/mL)	動物種					
		マウス	ラット	モルモット	ウサギ	イヌ	ヒト
たん白結合率 (%)	50	77.3 ± NA	71.7 ± 1.2	64.1 ± 4.8	83.0 ± 1.1	72.6 ± 1.9	75.0 ± 3.2
	500	76.4 ± NA	71.4 ± 1.4	68.3 ± 3.2	82.9 ± 0.2	73.5 ± 0.5	75.3 ± 2.8
	5000	75.3 ± NA	70.4 ± 2.1	65.9 ± 0.1	83.9 ± 1.2	73.7 ± 3.0	75.0 ± 3.3

n=3、平均値 ± 標準偏差（マウスはプール血漿を用いたためn=1）、NA：非適用

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合		被験物質：^{14}C-ASP2151	
2.6.5.6.2 結合たん白種（*in vitro*）		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.3-5	
試験系	*in vitro*	終濃度	50、500及び5000 ng/mL
試料	HSA、AGP、γ-グロブリン、HDL及びLDL	測定対象物	^{14}C
方法	^{14}C-ASP2151を終濃度50～5000 ng/mLとなるように試料に添加し、37°Cで10分インキュベートして、限外濾過法によりたん白結合率を算出した。	測定法	液体シンチレーションカウンタ

結果

	薬物濃度 (ng/mL)	たん白種					
		HSA	AGP	γ-グロブリン	HDL	LDL	混合液
たん白結合率 (%)	50	42.9 ± 1.7	7.0 ± 1.5	4.2 ± 2.5	22.1 ± 0.4	15.7 ± 2.4	
	500	44.0 ± 0.6	7.5 ± 0.8	5.8 ± 0.7	24.1 ± 1.1	17.5 ± 1.6	57.7 ± 0.8
	5000	43.0 ± 0.3	6.6 ± 0.3	5.7 ± 0.5	24.1 ± 0.2	18.6 ± 0.9	

n=3、平均値 ± 標準偏差、混合溶液はHSA、AGP、γ-グロブリン、HDL及びLDLを40 : 1 : 10 : 3 : 3の割合で含む溶液

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：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.1 妊娠マウスに単回経口投与した際の組織内放射能濃度			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg /10 mL/kg、約165 μCi/kg
性別（雄/雌）／動物数	雌（妊娠12日目）／各時点3匹	試料	下表に示した組織
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、非絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/mL	測定時間	投与後0.5、1、4及び24時間

結果

	放射能濃度 (ng eq./g)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血液	235 ± 43	0.804 ± 0.026	291 ± 43	0.832 ± 0.016	98.1 ± 22.9	0.917 ± 0.034	4.07 ± 1.04	NA
血漿	292 ± 58	－	349 ± 45	－	108 ± 28	－	0.00 ± 0.00	－
脳	15.8 ± 3.1	0.0542 ± 0.0017	23.4 ± 6.0	0.0663 ± 0.0096	5.83 ± 5.21	0.0728 ± NA	0.00 ± 0.00	NA
心臓	767 ± 210	2.60 ± 0.25	966 ± 174	2.76 ± 0.17	291 ± 79	2.71 ± 0.06	0.00 ± 0.00	NA
肺	1210 ± 610	4.17 ± 1.84	745 ± 96	2.14 ± 0.05	234 ± 57	2.19 ± 0.07	0.00 ± 0.00	NA
肝臓	3510 ± 720	12.0 ± 0.3	4270 ± 690	12.2 ± 1.1	1150 ± 160	11.1 ± 2.2	35.4 ± 8.0	NA
腎臓	1210 ± 350	4.09 ± 0.43	1460 ± 190	4.19 ± 0.02	470 ± 131	4.36 ± 0.15	10.1 ± 1.9	NA
脾臓	435 ± 117	1.48 ± 0.15	540 ± 51	1.56 ± 0.06	161 ± 58	1.47 ± 0.14	0.00 ± 0.00	NA
膵臓	1020 ± 250	3.46 ± 0.24	1260 ± 130	3.64 ± 0.22	316 ± 58	2.98 ± 0.24	1.55 ± 2.68	NA
卵巣	462 ± 141	1.57 ± 0.24	624 ± 80	1.80 ± 0.23	153 ± 42	1.43 ± 0.25	0.00 ± 0.00	NA
子宮	342 ± 97	1.16 ± 0.11	554 ± 77	1.59 ± 0.05	256 ± 67	2.38 ± 0.16	17.5 ± 6.6	NA
羊水	30.2 ± 8.5	0.102 ± 0.010	68.6 ± 12.7	0.197 ± 0.025	41.4 ± 15.2	0.379 ± 0.041	1.34 ± 0.27	NA

NA：非適用、T/P：組織/血漿

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：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.1 妊娠マウスに単回経口投与した際の組織内放射能濃度（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7

結果

	放射能濃度 (ng eq./g)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
胎盤	489 ± 150	1.64 ± 0.21	945 ± 262	2.67 ± 0.44	755 ± 365	6.80 ± 1.54	72.7 ± 23.7	NA
乳腺	355 ± 93	1.20 ± 0.09	456 ± 43	1.32 ± 0.18	133 ± 38	1.23 ± 0.03	0.00 ± 0.00	NA
胎児	165 ± 44	0.563 ± 0.069	331 ± 79	0.943 ± 0.125	151 ± 39	1.40 ± 0.01	3.93 ± 0.21	NA

NA：非適用、T/P：組織/血漿

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：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.2 妊娠マウスに単回経口投与した際の全身オートラジオグラフィー			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/10 mL/kg、約165 μCi/kg
性別（雄/雌）／動物数	雌（妊娠16日目）／各時点1匹	試料	下表に示した組織
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、非絶食	測定法	全身オートラジオグラフィー
投与液濃度	0.3 mg/mL	測定時間	投与後0.5、1、4及び24時間

結果

	放射能濃度 (ng eq./g)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
血液	167	0.625	234	0.729	85.5	0.566	ND	NA
大脳	25.3	0.0948	34.6	0.108	BLQ	NA	ND	NA
小脳	BLQ	NA	31.4	0.0978	BLQ	NA	ND	NA
嗅葉	35.4	0.133	29.5	0.0919	BLQ	NA	ND	NA
髄質	BLQ	NA	BLQ	NA	BLQ	NA	ND	NA
下垂体	528	1.98	600	1.87	BLQ	NA	ND	NA
脊髄	BLQ	NA	24.5	0.0763	BLQ	NA	ND	NA
眼	36.0	0.135	76.1	0.237	BLQ	NA	ND	NA
眼（水晶体）	BLQ	NA	BLQ	NA	ND	NA	ND	NA
ハーダー腺	696	2.61	1370	4.27	270	1.79	ND	NA
眼窩外涙腺	NR	NA	NR	NA	425	2.81	NR	NA
眼窩内涙腺	392	1.47	497	1.55	NR	NA	ND	NA
鼻甲介	94.7	0.355	198	0.617	107	0.709	ND	NA

BLQ: 定量下限未満、ND: 未検出、NA: 非適用、NR: 切片に存在なし、T/P：組織/血漿

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：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.2 妊娠マウスに単回経口投与した際の全身オートラジオグラフィー（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7

結果

	放射能濃度 (ng eq./g)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
唾液腺	540	2.02	904	2.82	314	2.08	ND	NA
甲状腺	358	1.34	461	1.44	ND	NA	ND	NA
胸腺	290	1.09	428	1.33	144	0.954	ND	NA
心筋	591	2.21	930	2.90	382	2.53	ND	NA
肺	376	1.41	529	1.65	215	1.42	ND	NA
横隔膜	765	2.87	1130	3.52	452	2.99	ND	NA
肝臓	3510	13.1	4420	13.8	2090	13.8	BLQ	NA
副腎	NR	NA	NR	NA	310	2.05	ND	NA
脾臓	355	1.33	526	1.64	185	1.23	ND	NA
膵臓	779	2.92	1170	3.64	513	3.40	ND	NA
胆嚢	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA
胆汁	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA
食道	175	0.655	564	1.76	1210	8.01	ND	NA
食道内容物	BLQ	－	358	－	2090	－	ND	NA
胃	1190	4.46	1010	3.15	915	6.06	ND	NA
胃内容物	49700	－	34600	－	28600	－	2320	－
小腸	3040	11.4	1870	5.83	1310	8.68	ND	NA
小腸内容物	110000	－	109000	－	36900	－	191	－

BLQ: 定量下限未満、ND: 未検出、NA: 非適用、－: 未算出、NR: 切片に存在なし、T/P：組織/血漿

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：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.2 妊娠マウスに単回経口投与した際の全身オートラジオグラフィー（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7

結果

	放射能濃度 (ng eq./g)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
大腸	318	1.19	752	2.34	754	4.99	ND	NA
大腸内容物	740	－	580	－	84400	－	171	－
盲腸	ND	NA	910	2.83	787	5.21	ND	NA
盲腸内容物	556	－	2030	－	65600	－	161	－
腎臓	955	3.58	1370	4.27	747	4.95	ND	NA
腎皮質	976	3.66	1400	4.36	699	4.63	ND	NA
腎髄質	931	3.49	1360	4.24	887	5.87	ND	NA
膀胱	202	0.757	330	1.03	470	3.11	ND	NA
尿	NR	－	NR	－	1300	－	NR	－
筋肉	286	1.07	408	1.27	215	1.42	ND	NA
骨	56.7	0.212	BLQ	NA	27.2	0.180	ND	NA
骨髄	285	1.07	459	1.43	199	1.32	ND	NA
脂肪（腹部）	139	0.521	133	0.414	50.7	0.336	ND	NA
脂肪（褐色）	535	2.00	666	2.07	371	2.46	ND	NA
皮膚	146	0.547	370	1.15	102	0.675	ND	NA
包皮腺	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA
卵巣	647	2.42	NR	NA	627	4.15	ND	NA
乳房組織	238	0.891	376	1.17	164	1.09	ND	NA

BLQ: 定量下限未満、ND: 未検出、NA: 非適用、－: 未算出、NR: 切片に存在なし、T/P：組織/血漿

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：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.2 妊娠マウスに単回経口投与した際の全身オートラジオグラフィー（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7

結果

	放射能濃度 (ng eq./g)／対血漿比							
試料採取時間	0.5時間		1時間		4時間		24時間	
組織／器官	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
子宮	264	0.989	305	0.950	196	1.30	ND	NA
羊水	39.0	0.146	26.5	0.826	25.9	0.172	ND	NA
胎盤	304	1.14	565	1.76	270	1.79	ND	NA
胎児	148	0.554	290	0.903	175	1.16	ND	NA
胎児肝臓	267	1.00	489	1.52	314	2.08	ND	NA

BLQ: 定量下限未満、ND: 未検出、NA: 非適用、－: 未算出、T/P：組織/血漿

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：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.3 授乳マウスに単回経口投与した際の子動物における組織分布			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7
授乳マウス及び投与方法に関する事項			
動物種／系統	マウス／ICR	投与方法	経口、非絶食
性別（雄/雌）／動物数	雌（分娩後約10日目）／9匹	投与液濃度	0.3 mg/mL
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	投与量	3 mg /10 mL/kg、約165 μCi/kg
乳児マウス及び測定法に関する事項			
動物数	27匹（3匹／母動物）	測定対象物	^{14}C
試料	下表に示した乳児マウスの組織	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
測定時間	母動物に対する投与後20時間		

結果

	放射能濃度 (ng eq./g)				
組織／器官	Pool Number [a)]			平均値	標準偏差
	1	2	3		
血液	BLQ	BLQ	BLQ	0.00	0.00
脳	1.03	1.12	BLQ	0.718	0.623
心臓	3.01	3.82	2.27	3.03	0.77
腎臓	3.77	4.04	3.11	3.64	0.48
肝臓	7.35	7.92	5.81	7.03	1.10
肺	1.98	2.91	1.95	2.28	0.55
母乳 [b)]	5.65	19.7	9.17	11.5	7.3
血漿	BLQ	BLQ	BLQ	0.00	0.00

a) 母動物3匹の乳児マウス各3匹、計9匹分の組織を混合したもの、b) 胃から得られた母乳、BLQ：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			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.7.4 マウス単回経口投与における乳汁移行			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-7
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg /10 mL/kg、約165 μCi/kg
性別（雄/雌）／動物数	雌（分娩後10日目）／各時点3匹	試料	下表に示した組織
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、非絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ、 サンプルオキシダイザー
投与液濃度	0.3 mg/mL	測定時間	乳汁、血液及び血漿：投与後0.5、1、4及び24時間

結果

時間 (h)	放射能濃度 (ng eq./g)		
	乳汁	血液	血漿
0.5	319 ± 18 (0.712)	347 ± 36	464 ± 100
1	573 ± 22 (1.18)	383 ± 30	486 ± 25
4	96.8 ± 14.3 (1.16)	68.3 ± 7.5	83.1 ± 6.8
24	1.34 ± 0.19 (NA)	4.37 ± 0.42	0.00 ± 0.00

n=3、平均 ± 標準偏差、括弧内は対血漿比（平均値）を示す。NA：非適用

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験			被験物質：^{14}C-ASP2151		
2.6.5.8.1 血球移行性（*in vitro*）			報告書番号：15L-ME-[redacted]		
			CTD中の記載箇所：4.2.2.3-6		
試験系	*in vitro*		終濃度	50、500及び5000 ng/mL	
試料	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血液		測定対象物	^{14}C	
方法	^{14}C-ASP2151を終濃度50～5000 ng/mLとなるように試料に添加し、37°Cで30分インキュベートして、血液及び血漿中濃度を測定し、血球移行率を算出した。		測定法	液体シンチレーションカウンタ、サンプルオキシダイザー	

結果

	薬物濃度 (ng/mL)	動物種				
		マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト
血球移行率 (%)	50	46.9 ± 4.9	43.3 ± 2.0	39.6 ± 2.1	55.1 ± 3.6	46.8 ± 0.9
	500	47.6 ± 1.1	43.5 ± 0.2	39.3 ± 1.2	53.4 ± 0.9	49.5 ± 5.2
	5000	48.9 ± 2.2	51.9 ± 1.3	40.9 ± 0.8	52.2 ± 1.3	46.7 ± 2.7

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.8.2 マウスに単回静脈内及び経口投与した際の血球移行性（*in vivo*）			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/6.69 MBq/5 mL/kg（静脈内）、 3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg（経口）
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群33匹（各時点3匹）	試料	血液及び血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	静脈内及び経口、絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.6 mg/1.338 MBq/mL（静脈内）、 0.3 mg/0.669 MBq/mL（経口）	測定時間	投与後0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12及び24時間

結果

時間 (h)	血球移行率 (%)	
	静脈内投与	経口投与
0.1	30.2 ± 3.7	54.3 ± 6.9
0.25	31.5 ± 8.6	39.9 ± 2.0
0.5	35.7 ± 2.9	34.1 ± 4.0
1	33.0 ± 2.0	35.8 ± 1.2
2	34.6 ± 1.3	34.3 ± 2.8
3	34.1 ± 1.7	32.2 ± 3.3
4	33.2 ± 5.1	34.3 ± 2.1
6	40.0 ± 2.6	33.9 ± 5.5
8	48.8 ± 1.3	31.8 ± 5.8
12	79.6 ± 2.7	20.9 ± 12.4
24	87.1*	53.6#

n=3、平均値 ± 標準偏差、*：n=2、平均値、#：n=1

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.8.3 イヌに単回経口投与した際の血球移行性（*in vivo*）			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-7
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	1 mg/2.21 MBq/5 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／3匹	試料	血液及び血漿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.2 mg/0.442 MBq/mL	測定時間	投与後0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144及び168時間

結果

時間 (h)	血球移行率 (%)
0.25	44.2 ± 5.2
0.5	43.9 ± 6.2
1	41.8 ± 4.5
2	41.0 ± 7.0
4	41.1 ± 3.8
8	51.3 ± 16.8
12	58.1 ± 14.1
24	42.3 ± 2.8
48	51.3 ± 1.2
72	60.5 ± 3.6
96	72.9*
120	NC
144	NC
168	NC

n=3、平均値±標準偏差、*：n=2、平均値、NC：算出せず

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.1 マウス単回経口投与後の代謝物分析			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.4-5
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／ 血漿採取：3匹/時点 尿採取：4匹 胆汁採取：4匹	試料	血漿、尿及び胆汁（15L-ME-061で採取されたサンプル）
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	HPLC-RAD、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	血漿：投与後0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、6及び8時間 尿：投与後0-6、6-24、24-48、48-72及び72-96時間 胆汁：投与後0-6、6-24及び24-48時間

結果

血漿

代謝物	総放射能に対する割合 (%)								
	時間 (h)								
	0.1	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8
未知代謝物	18.8	13.1	5.6	8.3	5.2	6.1	8.0	17.8	14.6
R5	－	－	－	－	5.2	5.3	6.1	－	－
R10	－	5.2	－	－	－	－	－	－	－
ASP2151	76.8	79.2	88.8	84.2	86.9	83.5	82.8	76.4	85.4

各時点のサンプルを混合して測定、－：5%未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.1 マウス単回経口投与後の代謝物分析（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.4-5

結果

尿

代謝物	総放射能に対する割合 (%)				
	時間 (h)				
	0-6	6-24	24-48	48-72	72-96
未知代謝物	－	18.1	13.4	8.5	9.7
R3	9.0	7.0	－	5.4	6.6
R10	7.7	32.1	40.2	34.2	41.1
Mo2	14.7	8.8	7.0	10.9	7.0
ASP2151	61.6	30.4	31.0	38.5	31.8

胆汁

代謝物	総放射能に対する割合 (%)		
	時間 (h)		
	0-6	6-24	24-48
未知代謝物(Ca.6)	－	23.0	－
未知代謝物 (Ca.9)	－	－	7.7
R1	5.0	5.3	10.1
R3	15.4	15.8	21.4
R5	19.8	11.4	9.0
R6	7.4	－	－
R9	－	－	10.1
R10	－	5.6	14.1
Mo2	29.3	22.0	22.7
ASP2151	12.8	－	－

Ca：リテンションタイム、各時点のサンプルを混合して測定、－：5%未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.2 ラット単回経口投与後の代謝物分析			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.4-5

動物種／系統	ラット／F344	投与量	3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／ 血漿採取：3匹/時点 尿採取：4匹 胆汁採取：4匹	試料	血漿、尿及び胆汁（15L-ME-060で採取されたサンプル）
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	HPLC-RAD、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	血漿：投与後0.5、1及び4時間 尿：投与後0-6、6-24、24-48及び48-72時間 胆汁：投与後0-6、6-24、24-48及び48-72時間

結果

血漿

代謝物	総放射能に対する割合 (%)		
	時間 (h)		
	0.5	1	4
R5	33.1	36.2	43.4
ASP2151	66.9	63.8	47.8

各時点のサンプルを混合して測定

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*				被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.2 ラット単回経口投与後の代謝物分析（つづき）				報告書番号：15L-ME-[redacted]
				CTD中の記載箇所：4.2.2.4-5
結果				
尿				
代謝物	総放射能に対する割合 (%)			
	時間 (h)			
	0-6	6-24	24-48	48-72
未知代謝物 (Ca.6)	－	5.4	14.3	10.5
未知代謝物 (Ca.9)	－	7.4	14.3	7.0
未知代謝物 (Ca.13)	5.0	－	5.1	－
R1	9.8	7.9	－	－
R5	56.8	47.4	9.8	5.0
R10	－	9.5	53.6	65.2
ASP2151	12.5	7.0	－	－

Ca：リテンションタイム、各時点のサンプルを混合して測定、－：5%未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*				被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.2 ラット単回経口投与後の代謝物分析（つづき）				報告書番号：15L-ME-[redacted]
				CTD中の記載箇所：4.2.2.4-5
結果				
胆汁				
代謝物	総放射能に対する割合 (%)			
	時間 (h)			
	0-6	6-24	24-48	48-72
未知代謝物(Ca.9)	－	－	8.1	10.5
R1	26.3	20.5	－	－
R3	7.3	7.6	－	－
R4	11.2	8.5	－	－
R5	32.9	16.9	－	－
R9	7.6	9.3	－	－
R10	－	25.4	86.3	87.5
ASP2151	5.0	－	－	－

Ca：リテンションタイム、各時点のサンプルを混合して測定、－：5%未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.3 イヌ単回経口投与後の代謝物分析			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.4-7
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	血漿、尿及び糞：1 mg/2.21 MBq/5 mL/kg 胆汁：1 mg/1.81 MBq/5 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／15匹（各時点3匹）	試料	血漿、尿、糞及び胆汁 （15L-ME-048で採取されたサンプル）
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	HPLC-RAD、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	血漿、尿及び糞採取群：0.2 mg/0.442 MBq/mL 胆汁採取群：0.2 mg/0.362MBq/mL	測定時間	血漿：投与後0.5、1、4、8及び24時間 尿：投与後0-24、24-48及び48-72時間 胆汁：投与後0-6、6-24、24-48及び48-72時間 糞：投与後0-24、24-48及び48-72時間

結果

血漿

代謝物	総放射能に対する割合 (%)				
	時間 (h)				
	0.5	1	4	8	24
ASP2151	100.0	99.6	98.9	98.7	98.2
R5	ND	ND	0.5	ND	ND
UP1	ND	ND	0.6	1.0	1.8
その他	ND	0.4	ND	0.3	ND

ND：検出限界未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.3 イヌ単回経口投与後の代謝物分析（つづき）			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.4-7
結果			
尿			
代謝物	総放射能に対する割合 (%)		
	時間 (h)		
	0-24	24-48	48-72
ASP2151	72.3	38.6	58.5
R5	2.2	2.3	ND
R6	ND	1.0	ND
UU1	ND	3.4	3.3
UU2	1.2	3.0	2.6
UU3	2.8	3.7	6.8
UU4	9.9	40.6	26.8
UU5	1.7	3.1	ND
UU6	0.9	ND	ND
UU7	1.3	ND	ND
UU8	6.2	4.0	ND
その他	1.5	0.3	2.0

ND：検出限界未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.3 イヌ単回経口投与後の代謝物分析（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.4-7

結果

胆汁

代謝物	総放射能に対する割合 (%)			
	時間 (h)			
	0-6	6-24	24-48	48-72
ASP2151	9.6	7.4	11.3	16.6
R5	4.5	3.5	4.7	5.5
R6	2.0	1.5	1.5	0.5
UB1	ND	ND	0.5	0.5
UB2	1.3	1.0	1.4	1.5
UB3	2.7	4.5	0.8	13.1
UB4	ND	1.1	7.5	ND
UB5	1.7	2.1	2.1	1.2
UB6	3.5	3.8	2.9	1.4
UB7	2.9	2.7	2.1	0.8
UB8	23.1	19.0	25.9	32.2
UB9	48.3	51.8	37.7	26.4
その他	0.4	1.6	1.6	0.3

ND：検出限界未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.3 イヌ単回経口投与後の代謝物分析（つづき）			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.4-7
結果			
糞			
代謝物	総放射能に対する割合 (%)		
	時間 (h)		
	0-24	24-48	48-72
ASP2151	ND	ND	ND
UF1	7.3	12.8	20.5
UF2	91.1	85.5	78.0
UF3	0.5	0.6	0.6
その他	1.1	1.1	0.9

ND：検出限界未満

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.4 ヒト単回経口投与後の代謝物分析			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.4-9
動物種／系統	ヒト／アジア及び白人	投与量	200 mg/1.77 MBq/200 mL
性別（雄/雌）／動物数	男性／アジア人1人、白人5人	試料	血漿、尿及び糞（15L-CL-007で採取されたサンプル）
溶媒／投与形態（製剤）	8%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	HPLC-RAD
投与液濃度	1 mg/mL	測定時間	血漿：投与後0.5、1、4、8及び12時間 尿：投与後0-4、4-8、8-12、12-24、24-36及び36-48時間 糞：投与後0-24、24-48及び48-72時間

結果

血漿

代謝物	総放射能に対する割合 (%)				
	時間 (h)				
	0.5	1	4	8	12
ASP2151	80.0	74.2	77.0	68.2	76.1
R5	3.4	5.3	7.1	7.0	NC
その他	16.5	20.5	15.8	24.8	23.9

NC：定量下限未満のため未算出

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.4 ヒト単回経口投与後の代謝物分析（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.4-9

結果

尿

代謝物	総放射能に対する割合 (%)					
	時間 (h)					
	0-4	4-8	8-12	12-24	24-36	36-48
ASP2151	58.6	53.3	56.7	53.2	51.8	50.7
R1	0.4	0.6	0.3	0.5	NC	NC
R5	34.2	37.9	35.9	38.0	40.5	40.4
R6	0.9	1.2	1.1	1.8	NC	NC
UK-U1	0.7	0.9	1.0	1.2	2.5	NC
UK-U2	1.5	2.1	1.8	1.9	1.5	NC
UK-U3	0.6	0.7	0.6	0.6	0.9	NC
UK-U4	2.3	2.3	2.0	2.0	2.0	NC
その他	0.8	1.1	0.4	0.8	0.7	8.9

NC：定量下限未満のため未算出

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*	被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.9.4 ヒト単回経口投与後の代謝物分析（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.4-9

結果

糞

代謝物	総放射能に対する割合 (%)					
	被験者番号：6013			プールサンプル		
	時間 (h)					
	0-24	24-48	48-72	0-24	24-48	48-72
ASP2151	24.9	NC	NC	0.2	NC	NC
R1	1.4	NC	NC	NC	NC	NC
R5	9.1	NC	NC	NC	NC	NC
UK-F1	12.6	79.2	80.6	17.4	29.8	51.4
UK-F2	48.1	17.8	19.4	82.1	68.8	48.0
UK-F3	1.0	NC	NC	NC	NC	NC
その他	2.8	3.0	0.0	0.3	1.4	0.6

NC：定量下限未満のため未算出

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*					
2.6.5.9.5 マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける*in vivo*代謝物分析					
動物種／系統		マウス／ICR	ラット／F344	イヌ／ビーグル	ヒト／アジア人、白人
被験物質		^{14}C-ASP2151	^{14}C-ASP2151	^{14}C-ASP2151	^{14}C-ASP2151
投与方法		経口、単回、絶食	経口、単回、絶食	経口、単回、絶食	経口、単回、絶食
試料		血漿、尿、胆汁	血漿、尿、胆汁	血漿、尿、糞、胆汁	血漿、尿、糞
放射性核種		^{14}C			
測定法		HPLC-RAD			
測定時間		0-96時間	0-72時間	0-168時間	0-336時間
報告書番号 （サンプル入手先）		15L-ME-[redacted] (15L-ME-[redacted])	15L-ME-[redacted]、15L-ME-[redacted] (15L-ME-[redacted])	15L-ME-[redacted]、15L-ME-[redacted] (15L-ME-[redacted])	15L-ME-[redacted] (15L-CL-[redacted])
CTD中の記載箇所		4.2.2.4-5	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
結果					
組織	代謝物	代謝物の有無			
血漿	Mo2	ND	ND	ND	ND
	R1	ND	ND	ND	ND
	R2	ND	ND	ND	ND
	R3	ND	ND	ND	ND
	R4	ND	ND	ND	ND
	R5	○	○	○	○
	R6	ND	ND	ND	ND
	R7	ND	ND	ND	ND
	R8	ND	ND	ND	ND
	R9	ND	ND	ND	ND
	R10	○	ND	ND	ND
	ASP2151	○	○	○	○
	未知代謝物	○	ND	○	○

ND：未検出

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*					
2.6.5.9.5 マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける*in vivo*代謝物分析（つづき）					
動物種／系統		マウス／ICR	ラット／F344	イヌ／ビーグル	ヒト／アジア人、白人
結果					
組織	代謝物	代謝物の有無			
尿	Mo2	○	ND	ND	ND
	R1	ND	○	ND	○
	R2	ND	ND	ND	ND
	R3	○	ND	ND	○
	R4	ND	ND	ND	ND
	R5	ND	○	○	○
	R6	ND	ND	○	○
	R7	ND	ND	ND	ND
	R8	ND	ND	ND	○
	R9	ND	ND	ND	ND
	R10	○	○	ND	ND
	ASP2151	○	○	○	○
	未知代謝物	○	○	○	○

ND：未検出

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*					
2.6.5.9.5 マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける*in vivo*代謝物分析（つづき）					
動物種／系統		マウス／ICR	ラット／F344	イヌ／ビーグル	ヒト／アジア人、白人
結果					
組織	代謝物	代謝物の有無			
糞	Mo2	－	－	ND	ND
	D2	－	－	○	ND
	R1	－	－	ND	○
	R2	－	－	ND	ND
	R3	－	－	ND	ND
	R4	－	－	ND	ND
	R5	－	－	ND	○
	R6	－	－	ND	ND
	R7	－	－	ND	ND
	R8	－	－	ND	ND
	R9	－	－	ND	ND
	R10	－	－	○	ND
	ASP2151	－	－	ND	○
	未知代謝物	－	－	○	○

ND：未検出

－：未実施

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*					
2.6.5.9.5 マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける*in vivo*代謝物分析（つづき）					
動物種／系統		マウス／ICR	ラット／F344	イヌ／ビーグル	ヒト／アジア人、白人
結果					
組織	代謝物	代謝物の有無			
胆汁	Mo2	○	ND	ND	－
	D1	ND	ND	○	－
	R1	○	○	ND	－
	R2	ND	○	ND	－
	R3	○	○	○	－
	R4	ND	○	ND	－
	R5	○	○	○	－
	R6	○	○	○	－
	R7	ND	○	ND	－
	R8	ND	○	ND	－
	R9	○	○	ND	－
	R10	○	○	ND	－
	ASP2151	○	○	○	－
	未知代謝物	○	○	○	－

ND：未検出

－：未実施

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：^{14}C-ASP2151	
2.6.5.10.1 肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-1	
試験系	*in vitro*	終濃度	10 μmol/L
試料	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム	測定対象物	^{14}C
方法	^{14}C-ASP2151を終濃度10 μmol/Lとなるように試料に添加し、37°Cで0、5、10、30及び60分インキュベート	測定法	液体シンチレーションカウンタ、HPLC-RAD
結果			
ミクロソーム非存在下において、ASP2151の代謝物が認められなかったことから、非酵素的に生成される代謝物はないことが示された。また、検討した種間においてASP2151の代謝プロファイルは1種類の主代謝物と数種類の副代謝物が認められる単純なパターンを示し、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。			

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：^{14}C-ASP2151	
2.6.5.10.2　凍結肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-1	
試験系	*in vitro*	終濃度	10 μmol/L
試料	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト凍結肝細胞	測定対象物	^{14}C
方法	^{14}C-ASP2151を終濃度10 μmol/Lとなるように試料（約2×10^6 cells/mL）に添加し、37°Cで0、3及び6時間インキュベート	測定法	液体シンチレーションカウンタ、HPLC-RAD
結果			
肝細胞非存在下において、ASP2151の代謝物が認められなかったことから、非酵素的に生成される代謝物はないことが示された。ヒト肝細胞におけるASP2151の代謝プロファイルは、ミクロソームでの代謝プロファイルと同様であり、ヒト肝細胞で認められた主代謝物は、ミクロソームで認められた主代謝物と同一の代謝物と推定された。この主代謝物は、他の種においては、主又は副代謝物として確認された。また、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。			

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：ASP2151	
2.6.5.10.3 肝ミクロソームにおけるASP2151の*in vitro*代謝安定性		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-2	
試験系	*in vitro*	終濃度	50 ng/mL
試料	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム	測定対象物	ASP2151
方法	ASP2151を終濃度50 ng/mLとなるように試料に添加し、37°Cで0 – 90分インキュベート	測定法	LC/MS/MS

結果

肝ミクロソーム	肝固有クリアランス (CL_{int}) (mL/min/mg protein)
マウス、雄	0.00447
ラット、雄	0.0814
ラット、雌	算出不能
モルモット、雌	0.00166
ウサギ、雌	0.0207
イヌ、雄	0.00143
ヒト、男性	0.00735

CL_{int}は3時点（雌性モルモット、雄性イヌ）又は4時点（その他）のデータから算出した。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：ASP2151	
2.6.5.10.4 ASP2151代謝に関するCYP分子種の同定		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-3	
試験系	*in vitro*	終濃度	20 ng/mL
試料	ヒト肝ミクロソーム	測定対象物	ASP2151
方法	ASP2151を終濃度20 ng/mLとなるように試料に添加し、37°Cで0及び0.5時間インキュベート	測定法	LC/MS/MS

結果

CYP分子種	代謝活性	r^2	p
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin *O*-dealkylation	0.009177	0.7242
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	0.2175	0.0686
CYP2B6	*S*-Mephenytoin *N*-demethylation	0.3578	0.0144
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	0.1967	0.0853
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	0.1144	0.2002
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylation	0.3489	0.0160
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	0.06818	0.3286
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	0.09541	0.2444
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	0.9236	<0.0001
CYP4A11	Lauric acid 12-hydroxylation	0.05157	0.3977

r^2: 決定係数、p: two-tailed p-value

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：ASP2151	
2.6.5.10.5 R5（代謝物）の生成に関与するCYP分子種の同定		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-4	
試験系	*in vitro*	測定対象物	AS1955888 (R5)
試料	ヒト肝ミクロソーム	測定法	LC/MS/MS
終濃度	1、5、10、25、50及び100 μmol/L		
方法	ヒト肝ミクロソームにASP2151を終濃度1 – 100 μmol/Lの範囲で添加し、37°Cで30分インキュベート後、反応液中のR5濃度をLC/MS/MSにより測定した。		
結果			
R5の生成に最も強い相関がCYP3A4/5（テストステロン及びミダゾラム）活性に認められ、CYP2B6（メフェニトイン）活性及びCYP2C8（パクリタキセル）活性に優位な相関が認められた。しかし、偏相関解析の結果、CYP2B6及びCYP2C8の関与は否定された。			

R5の生成に関与する偏相関解析の結果

	残存CYP酵素活性		影響を除外したCYP酵素活性		r^2
	CYP分子種	CYP酵素活性	CYP分子種	CYP酵素活性	
1	CYP2B6	*S*-Mephenytoin *N*-demethylation	CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	0.0487
2	CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	CYP2B6	*S*-Mephenytoin *N*-demethylation	0.9491
3	CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	0.0049
4	CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	0.9519
5	CYP2B6	*S*-Mephenytoin *N* -demethylation	CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	0.0296
6	CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	CYP2B6	*S*-Mephenytoin *N*-demethylation	0.5830
7	CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	0.0067
8	CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	0.6318

r^2：相関係数、ミクロソームたん白濃度：0.5 mg/mL（終濃度）

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：ASP2151	
2.6.5.10.5 R5（代謝物）の生成に関与するCYP分子種の同定（つづき）		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-4	
試験系	*in vitro*	測定対象物	AS1955888 (R5)
試料	ヒトCYP発現系ミクロソーム	測定法	LC/MS/MS
終濃度	10 μmol/L		
方法	ヒトCYP発現系ミクロソームにASP2151を終濃度10 μmol/Lで添加し、37°Cで30分インキュベート後、反応液中のR5濃度をLC/MS/MSにより測定した。		
結果			
R5はCYP3A4のみで生成された。			
CYP発現系ミクロソームを用いたASP2151の代謝に関与する分子種の推定			

CYP分子種	R5濃度 (ng/mL)
CYP1A2	ND
CYP2A6	ND
CYP2B6	ND
CYP2C8	ND
CYP2C9*1	ND
CYP2C19	ND
CYP2D6*1	ND
CYP2E1	ND
CYP3A4	2687.92

ミクロソームたん白濃度：0.5 mg/mL（終濃度）、ND：検出限界未満

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：ASP2151	
2.6.5.10.5 R5（代謝物）の生成に関与するCYP分子種の同定（つづき）		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-4	
試験系	*in vitro*	測定対象物	AS1955888 (R5)
試料	ヒトCYP発現系ミクロソーム	測定法	LC/MS/MS
終濃度	10 μmol/L		
方法	ヒトCYP発現系ミクロソームにASP2151を終濃度10 μmol/Lで添加し、特異的なCYP阻害剤とともに37℃で30分インキュベート後、反応液中のR5濃度をLC/MS/MSにより測定した。		
結果			
特異的なCYP阻害剤とインキュベートした結果からも、ケトコナゾールによる阻害作用が最も強く、R5の生成にはCYP3A4が関与することが示された。			
阻害剤の影響			

Inhibitor：終濃度 (CYP isoform)	Remaining activity (%)
α-Naphthoflavone：0.02 μmol/L (CYP1A2)	104.5
Tranylcypromine：2 μmol/L (CYP2A6)	100.8
Sertraline：100 μmol/L (CYP2B6)	21.1
Ticlopidine：1 μmol/L (CYP2B6)	101.5
Quercetin：5 μmol/L (CYP2C8)	80.3
Sulfaphenazole：3 μmol/L (CYP2C9)	97.7
Omeprazole：50 μmol/L (CYP2C19)	80.0
Quinidine：4 μmol/L (CYP2D6)	93.5
4-Methylpyrazole：20 μmol/L (CYP2E1)	102.3
Ketoconazole[#] ：1 μmol/L (CYP3A4)	<8.2

#：定量下限（40 ng/mL）から残存活性を算出した。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*		被験物質：^{14}C-ASP2151	
2.6.5.10.5 R5（代謝物）の生成に関与するCYP分子種の同定（つづき）		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.4-4	
試験系	*in vitro*	測定対象物	^{14}C-ASP2151
試料	ヒトCYP発現系ミクロソーム	測定法	液体シンチレーションカウンタ
終濃度	1、10及び50 µmol/L		
方法	ヒト肝ミクロソームに^{14}C-ASP2151を終濃度1、10及び50 µmol/Lで添加し、37°Cで30分インキュベート後、反応液中の^{14}C-ASP2151濃度及び限外ろ過後の^{14}C-ASP2151濃度を液体シンチレーションカウンタにより測定してたん白結合率を算出した。		

結果

ミクロソームたん白との結合率

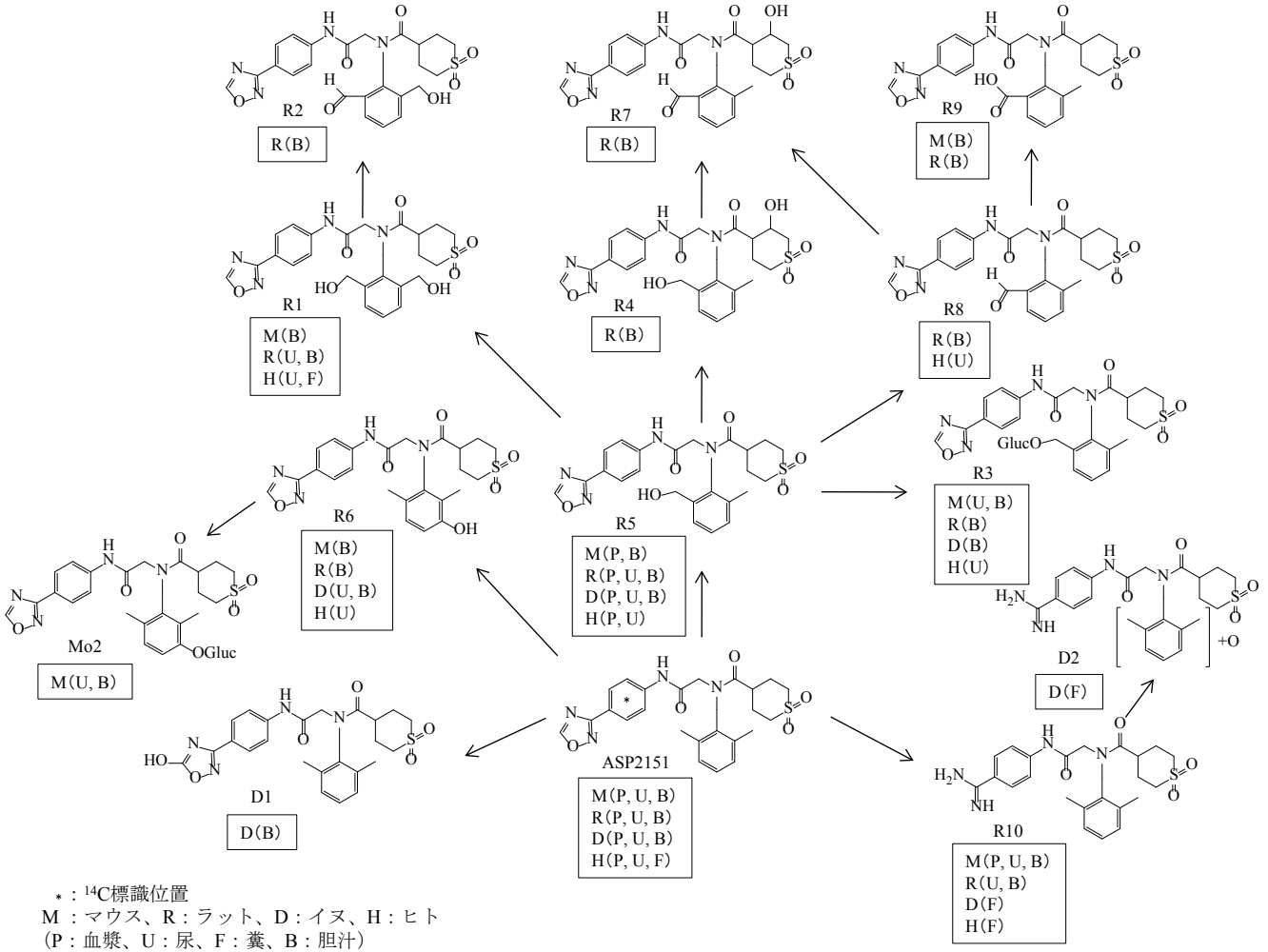
^{14}C-ASP2151終濃度 (µmol/L)	ミクロソームたん白結合率 (%)	平均ミクロソームたん白結合率 (%)
1	33.60	32.57
10	32.80	
50	31.30	

R5の生成に関与する酵素反応速度定数

基質（型）	代謝物	K_m^* (µmol/L)	V_{max}^* (nmol/min/mg protein)
ASP2151 (結合型+遊離型)	R5	90.95	0.8583
ASP2151 (遊離型)	R5	61.53	0.8599

*：WinNonlin Ver. 4.0で算出、ミクロソームたん白濃度：0.5 mg/mL（終濃度）

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路



*：^{14}C標識位置
M：マウス、R：ラット、D：イヌ、H：ヒト
（P：血漿、U：尿、F：糞、B：胆汁）

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：ASP2151、Omeprazole、Rifampin
2.6.5.12.1 *In vitro*酵素誘導試験			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-1
試験系	*in vitro*	終濃度	ASP2151：1、10及び100 μmol/L、Omeprazole：100 μmol/L、Rifampin：10 μmol/L
試料	ヒト肝細胞	評価項目	酵素活性及びmRNA発現量
測定対象物	モデル基質（代謝物）	測定方法	LC/MS/MS
方法	ヒト肝細胞（3ロット）にASP2151を添加し、37°Cで3日間インキュベートした後、肝薬物代謝酵素の誘導（CYP1A2、2C9、2C19及び3A4）をモデル基質の代謝活性及び各CYP mRNAの発現量をRT-PCRで評価した。		
結果			
ASP2151はCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を誘導する能力があることが示唆された。また、本試験結果からはCYP1A2を誘導する能力はないと考えられた。			

ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP活性に及ぼす影響

適用薬物	濃度	誘導率 (% of positive control)			
		Phenacetin *O*-dealkylation (CYP1A2)	Diclofenac 4′-hydroxylation (CYP2C9)	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation (CYP2C19)	Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4/5)
Dimethyl sulfoxide	0.1%	0	0	0	0
ASP2151	1 μmol/L	0.108 ± 0.379	11.8 ± 5.3	1.70 ± 0.31	26.1 ± 8.4
ASP2151	10 μmol/L	1.06 ± 0.63	19.5 ± 29.7	8.14 ± 2.79	65.7 ± 22.0
ASP2151	100 μmol/L	1.85 ± 0.70	44.0 ± 24.4	12.6 ± 2.8	63.3 ± 14.0
Omeprazole	100 μmol/L	100	ND	ND	ND
Rifampin	10 μmol/L	ND	100	100	100

n=3、平均値 ± 標準偏差

ND：検出限界未満

$$\text{誘導率} = \frac{(\text{activity in test article group - activity in vehicle control})}{(\text{activity in positive control - activity in vehicle control})} \times 100$$

陽性対照（positive control）：CYP1A2：omeprazole

CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5：rifampin

溶媒対照（vehicle control）：Dimethyl sulfoxide

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：ASP2151
2.6.5.12.1 *In vitro*酵素誘導試験（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.6-1

結果

ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP mRNAレベルに及ぼす影響

適用薬物	濃度	誘導率 (% of positive control)			
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Dimethyl sulfoxide	0.1%	0	0	0	0
ASP2151	1 µmol/L	NA	6.56 ± 2.80	NA	6.13 ± 6.28
ASP2151	10 µmol/L	0.0625 ± 0.0836	48.7 ± 4.8	0.0887 ± 6.6926	52.8 ± 15.9
ASP2151	100 µmol/L	0.219 ± 0.120	125 ± 23	79.4 ± 15.6	139 ± 37
Omeprazole	100 µmol/L	100	ND	ND	ND
Rifampin	10 µmol/L	ND	100	100	100

n=3、平均値 ± 標準偏差

NA：非適用

ND：検出限界未満

$$\text{誘導率} = \frac{(\text{activity in test article group - activity in vehicle control})}{(\text{activity in positive control - activity in vehicle control})} \times 100$$

陽性対照（positive control）：CYP1A2：omeprazole

CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5：rifampin

溶媒対照（vehicle control）：Dimethyl sulfoxide

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：ASP2151
2.6.5.12.1 *In vitro*酵素誘導試験（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.6-1

結果

ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP mRNA発現量

適用薬物	濃度	Fold induction			
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19**	CYP3A4
Dimethyl sulfoxide	0.1%	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
ASP2151	1 µmol/L	0.828 ± 0.272	1.26 ± 0.235	0.943 ± 0.195	1.22 ± 0.141
ASP2151	10 µmol/L	1.38 ± 0.557	2.76 ± 0.972	1.20 ± 0.478	3.71 ± 0.845
ASP2151	100 µmol/L	1.88 ± 0.569	5.80 ± 3.23#*	4.34 ± 3.42	8.30 ± 2.57#*
Omeprazole	100 µmol/L	396 ± 241#	2.45 ± 1.10	4.21 ± 2.20	2.50 ± 1.74
Rifampin	10 µmol/L	1.47 ± 0.189	4.61 ± 1.87	5.43 ± 4.63	6.88 ± 3.70#

#：Significantly different from 0.1% Dimethyl sulfoxide according to Dunnett's Method ($p < 0.05$) with positive controls.

*：Significantly different from 0.1% Dimethyl sulfoxide according to Dunnett's Method ($p < 0.05$) without positive controls.

**：Significance found among treatment groups (0.1% Dimethyl sulfoxide is the vehicle control) according to Kruskal-Wallis One Way Analysis on Ranks ($p < 0.05$) but unable to specify the groups that statistically differ from the other groups according to Dunnett's Method with positive controls.

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：ASP2151、Phenobarbital
2.6.5.12.2 *In vitro*酵素誘導試験（CYP2B6）				報告書番号：KE[redacted]173
				CTD中の記載箇所：4.2.2.6-2
試験系	*in vitro*	終濃度	ASP2151：2、20及び200 µmol/L、Phenobarbital：1000 µmol/L	
試料	ヒト肝細胞	評価項目	酵素活性及びmRNA発現量	
方法	ヒト肝細胞（3ロット）にASP2151を添加し、37℃で3日間インキュベートした後、肝薬物代謝酵素の誘導（CYP2B6）をモデル基質の代謝活性及び各CYP mRNAの発現量で評価した。			

結果

ASP2151はCYP2B6を誘導する能力があることが示唆された。

ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP2B6活性に及ぼす影響

適用薬物	濃度 (µmol/L)	酵素活性	
		Fold induction	% positive control
Phenobarbital	1000	5.5 ± 1.9	100.0
ASP2151	2	1.4 ± 0.1	10.8 ± 4.0
ASP2151	20	1.9 ± 0.3	21.4 ± 3.2
ASP2151	200	2.9 ± 0.3	46.3 ± 15.7

ヒト肝細胞におけるASP2151のCYP2B6 mRNAに及ぼす影響

適用薬物	濃度 (µmol/L)	遺伝子発現量	
		Fold induction	% positive control
Phenobarbital	1000	18.3 ± 3.3	100.0
ASP2151	2	1.9 ± 0.2	4.9 ± 0.5
ASP2151	20	4.5 ± 0.5	20.8 ± 3.1
ASP2151	200	4.8 ± 2.9	21.1 ± 13.4

n=3、平均値 ± 標準偏差

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：ASP2151
2.6.5.12.3 *In vitro*酵素阻害試験			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-3
試験系	*in vitro*	終濃度	0.1、0.3、1、3、10、30及び100 μmol/L
試料	ヒト肝ミクロソーム	評価項目	IC_{50}
方法	ヒト肝ミクロソームにASP2151と主要なCYP分子種であるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5の基質を添加し、37°Cで所定時間インキュベートした。また、ASP2151の時間依存的な阻害作用を検討するため30分間プレインキュベートした際の阻害作用も確認した。		

結果

ASP2151はCYP2C8に対する直接阻害作用を示し、IC_{50}は69 μmol/Lであった。その他のCYP分子に対しては弱い阻害作用（IC_{50}>100 μmol/L）又は阻害作用はないことを示した。また、各CYP分子種に対するASP2151の時間依存的な阻害作用は弱かった。

CYP分子種	代謝活性	直接阻害	時間依存的阻害
		IC_{50} (μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	> 100	> 100
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 100	> 100
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation	69	> 100
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	> 100	> 100
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4´-hydroxylation	> 100	> 100
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	> 100	> 100
CYP2E1	Chlozoxazone 6-hydroxylation	> 100	> 100
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	> 100	> 100
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	> 100	> 100

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：ASP2151
2.6.5.12.4 *In vitro*酵素阻害試験（CYP2C8）			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-4
試験系	*in vitro*	終濃度	7、15、30、70、100、115及び130 μmol/L
試料	ヒト肝ミクロソーム	評価項目	阻害様式及びKi値
方法	ヒト肝ミクロソームにASP2151（最終濃度7～130 μmol/L）とCYP2C8の基質（Amodiaquine、K_m=6.4 μmol/L、0.3K_m、K_m、3K_m、6K_m及び10K_m）を添加し37℃で5分間インキュベートした。基質代謝物の生成量を測定して酵素活性を算出し、阻害様式及びKi値を検討した。		
結果			
ASP2151はCYP2C8に対して混合型阻害を示し、そのKi値は約32 μmol/Lであった。			

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.13.1 マウス単回経口投与における尿及び糞中排泄			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／4匹	試料	尿、糞及びケージ洗浄液
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	サンプルオキシダイザー、液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	尿：投与後0-6、6-24、24-48、48-72及び72-96時間 糞：投与後0-24、24-48、48-72及び72-96時間

結果

	累積排泄率 (投与量に対する%)			総排泄率 (投与量に対する%)
時間 (h)	尿	糞	ケージ洗浄液	
0-6	5.31 ± 4.08	－	－	NE
-24	8.87 ± 5.34	88.26 ± 5.65	－	97.12 ± 4.40
-48	9.64 ± 5.38	90.07 ± 5.50	－	99.72 ± 3.74
-72	9.94 ± 5.48	90.38 ± 5.34	－	100.32 ± 3.40
-96	10.06 ± 5.47	90.46 ± 5.32	0.11 ± 0.12	100.63 ± 3.17

n=4、平均値 ± 標準偏差、－：未採取、NE：Not estimated

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄			被験物質：ASP2151
2.6.5.13.2 イヌ静脈内及び経口投与における未変化体の尿中排泄			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-6
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	1 mg/1 mL/kg（静脈内）、 0.3、1及び3 mg/5 mL/kg（経口）
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群4匹	試料	尿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	ASP2151
投与方法	静脈内及び経口、絶食	測定法	LC/MS/MS（測定法報告書番号：15L-ME-[redacted]）
投与液濃度	1 mg/mL（静脈内）、 0.06、0.2及び0.6 mg/mL（経口）	測定時間	投与前（–12-0時間）、投与後0-4、4-8、8-12、12-24及び24-36時間

結果

投与量 (mg/kg)／投与経路	$Ae_{0\text{-}t}$ (mg)	$Ae_{0\text{-}inf}$ (mg)	f_e	CL_R (L/h/kg)
1／iv	0.93 ± 0.40	0.95 ± 0.37	0.08 ± 0.03	0.01 ± 0.00
0.3／po	0.02 ± 0.02	NC	NC	NC
1／po	0.03 ± 0.04	NC	NC	NC
3／po	0.87 ± 0.79	0.97 ± 0.94	0.03 ± 0.02	NC

n=4、平均値 ± 標準偏差、NC：未算出

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.13.3 イヌ単回経口投与における尿及び糞中排泄			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-7
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	1 mg/2.21 MBq/5 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／3匹	試料	尿及び糞
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.2 mg/0.442 MBq/mL	測定時間	尿：投与後0-6、6-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144及び144-168時間 糞：投与後0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144及び144-168時間

結果

	累積排泄率 (投与量に対する%)		総排泄率 (投与量に対する%)
時間 (h)	尿	糞	
0-6	0.0 ± 0.0	No Sample	0.0 ± 0.0
-24	3.1 ± 2.7	46.8 ± 41.4	49.9 ± 43.9
-48	7.0 ± 1.6	69.8 ± 17.8	76.8 ± 16.4
-72	7.4 ± 1.7	84.8 ± 5.7	92.2 ± 4.1
-96	7.6 ± 1.9	86.5 ± 3.5	94.1 ± 1.9
-120	7.7 ± 2.0	87.5 ± 2.2	95.1 ± 0.8
-144	7.7 ± 2.0	87.5 ± 2.3	95.2 ± 0.9
-168	7.7 ± 2.0	87.6 ± 2.2	95.3 ± 0.8

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.14.1 マウス単回経口投与における胆汁中排泄			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／4匹	試料	胆汁及び尿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	胆汁：投与後0-6、6-24及び24-48時間 尿：投与後0-6、6-24及び24-48時間

結果

	累積排泄率 (投与量に対する%)		総排泄率 (投与量に対する%)
時間 (h)	胆汁	尿	
0-6	21.14 ± 10.19	5.43 ± 2.50 [1)]	25.21 ± 13.40
-24	31.50 ± 10.48	10.32 ± 2.28	41.82 ± 12.73
-48	32.04 ± 9.99	11.79 ± 1.43	43.83 ± 11.13

n=4、平均値 ± 標準偏差、1) n=3

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.14.2 マウス単回十二指腸投与における胆汁中排泄			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-2
動物種／系統	マウス／ICR	投与量	0.1 mL/body
性別（雄/雌）／動物数	雄／4匹	試料	胆汁及び尿
溶媒／投与形態（製剤）	ドナーマウスより採取した胆汁	測定対象物	^{14}C
投与方法	十二指腸内、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
測定時間	胆汁：投与後0-6、6-24及び24-48時間 尿：投与後0-6、6-24及び24-48時間		

結果

	累積排泄率 (投与量に対する%)		総排泄率 (投与量に対する%)
時間 (h)	胆汁	尿	
0-6	12.36 ± 2.15	1.64 ± 0.26 [1)]	13.60 ± 2.92
-24	17.83 ± 1.23	4.18 ± 1.34	22.01 ± 0.42
-48	17.87 ± 1.18	4.22 ± 1.41	22.09 ± 0.54

n=4、平均値 ± 標準偏差、1) n=3

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.14.3 ラット単回経口投与における胆汁中排泄			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-4
動物種／系統	ラット／F344	投与量	3 mg/6.69 MBq/10 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／4匹	試料	胆汁及び尿
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.3 mg/0.669 MBq/mL	測定時間	胆汁：投与後0-6、6-24、24-48及び48-72時間 尿：投与後0-6、6-24、24-48及び48-72時間

結果

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)		総排泄率 (投与量に対する%)
	胆汁	尿	
0-6	19.14 ± 1.36	0.62 ± 0.15	19.76 ± 1.38
-24	24.92 ± 2.66	2.23 ± 0.48	27.16 ± 2.78
-48	26.09 ± 2.79	2.70 ± 0.81	28.79 ± 2.90
-72	26.32 ± 2.87	2.77 ± 0.88	29.09 ± 2.96

n=4、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中			被験物質：^{14}C-ASP2151
2.6.5.14.4 イヌ単回経口投与における胆汁中排泄			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.2-7
動物種／系統	イヌ／ビーグル	投与量	1 mg/1.81 MBq/5 mL/kg
性別（雄/雌）／動物数	雄／3匹	試料	尿、胆汁及び糞
溶媒／投与形態（製剤）	20%(w/v)HPCD溶液	測定対象物	^{14}C
投与方法	経口、絶食	測定法	液体シンチレーションカウンタ
投与液濃度	0.2 mg/0.362 MBq/mL	測定時間	尿及び胆汁：投与後0-6、6-24、24-48及び48-72時間 糞：投与後0-24、24-48、48-72時間

結果

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)			総排泄率 (投与量に対する%)
	尿	胆汁	糞	
0-6	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.9	-	0.9 ± 0.9
-24	6.2 ± 2.2	12.6 ± 3.4	3.5 ± 6.0	22.3 ± 9.0
-48	11.6 ± 1.0	18.0 ± 1.7	37.3 ± 32.6	67.0 ± 34.1
-72	13.8 ± 1.8	19.1 ± 1.4	55.6 ± 9.4	88.6 ± 8.9

n=3、平均値 ± 標準偏差、-：未採取

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用			被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-Digoxin及び^{14}C-Mannitol
2.6.5.15.1 ヒトMDR1発現細胞を用いた経細胞輸送			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-5
試験系	*in vitro*	終濃度	^{14}C-ASP2151：0.5及び2.5 μmol/L ^{3}H-Digoxin及び^{14}C-Mannitol：1 μmol/L
試料	ブタ腎上皮LLC-PK1細胞	測定対象物	^{14}C、^{3}H
評価項目	見かけの吸収速度	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	MDR1の発現ベクターを導入したブタ腎上皮LLC-PK1細胞を用いて^{14}C-ASP2151（最終濃度0.5及び2.5 μmol/L）の経細胞輸送を検討した。		
結果			
MDR1発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送は、apicalからbasal方向に比べて、basalからapical方向で高値を示した。一方、MDR1非発現細胞（コントロール細胞）では、両方向の経細胞輸送に差は認められなかった。また、MDR1発現細胞におけるASP2151経細胞輸送の方向性は、MDR1阻害剤（ベラパミル及びケトコナゾール）により減少した。以上の結果から、ASP2151はMDR1の基質であることが示された。			

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	コントロール細胞 P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			MDR1発現細胞 P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			Net Flux ratio
			Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	
^{14}C-ASP2151	0.5	-	14.7 ± 1.2	18.3 ± 1.0	1.2	2.94 ± 0.54	36.3 ± 2.2	12.3	10.3
	2.5	-	15.2 ± 0.8	18.1 ± 0.9	1.2	2.69 ± 0.36	34.7 ± 2.1	12.9	10.8
	0.5	Verapamil (30 μmol/L)	15.9 ± 0.4	19.5 ± 0.8	1.2	16.2 ± 0.4	23.6 ± 1.3	1.5	1.3
	2.5		14.9 ± 0.5	18.6 ± 0.8	1.2	14.2 ± 0.9	22.5 ± 1.6	1.6	1.3
	0.5	Ketoconazole (10 μmol/L)	15.6 ± 0.7	19.5 ± 0.9	1.3	14.4 ± 1.2	22.4 ± 0.4	1.6	1.2
	2.5		15.0 ± 0.9	19.0 ± 1.0	1.3	14.3 ± 0.5	23.3 ± 1.6	1.6	1.2
^{3}H-Digoxin	1	-	1.18 ± 0.06	1.70 ± 0.19	1.4	0.375 ± 0.036	9.90 ± 0.37	26.4	18.9
^{14}C-Mannitol	1	-	0.529 ± 0.036	0.422 ± 0.032	0.8	1.42 ± 0.16	1.61 ± 0.19	1.1	1.4

n=3、平均値 ± 標準偏差、Net Flux Ratio = P_{app} ratio (MDR1発現細胞) / P_{app} ratio (コントロール細胞)

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用			被験物質：^{3}H-vinblastine
2.6.5.15.2 ビンブラスチンのヒトPgpを介した経細胞輸送におけるASP2151の阻害作用			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-6
試験系	*in vitro*	終濃度	^{3}H-vinblastine：1 μmol/L
試料	Madin-Darbyイヌ腎臓細胞（MDCKII-MDR1）	測定対象物	^{3}H
評価項目	^{3}H-vinblastineの経細胞輸送	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	Pgpを発現したMadin-Darbyイヌ腎臓細胞（MDCKII-MDR1）を用いて、Pgpの標準基質であるビンブラスチンの経細胞輸送に対するASP2151の阻害作用を検討するため、阻害剤であるベラパミル又はASP2151存在下で120分間インキュベートした際のビンブラスチンのbasalからapicalへの経細胞輸送の割合を評価した。		

結果

ビンブラスチンのPgpを介した経細胞輸送に対して、ASP2151（16及び200 μmol/L）は阻害作用を示さなかった。一方、Pgp阻害剤であるベラパミル（200 μmol/L）はビンブラスチンの経細胞輸送を阻害した。以上の結果から、ASP2151にPgpに対する阻害作用は認められなかった。

被験物質	Transport rate (DPM/min)	P_I	P_I/P_0 ratio
^{3}H-vinblastine (control)	257.0 ± 29.9	162.4 (=P_0)	1.00
^{3}H-vinblastine + 200 μmol/L (+/–)-verapamil	94.6 ± 2.5	0	0.00
^{3}H-vinblastine + 20 μmol/L (+/–)-verapamil	259.6 ± 7.9	165.0	1.02
^{3}H-vinblastine + 200 μmol/L ASP2151	323.7 ± 5.1	229.1	1.41
^{3}H-vinblastine + 16 μmol/L ASP2151	331.4 ± 17.6	236.8	1.46

n=3、平均値 ± 標準偏差、DPM：disintegration per minute

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用				被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-Prazosin、^{14}C-Mannitol
2.6.5.15.3 ヒトBCRP発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送及びBCRPに対する阻害作用				報告書番号：KE[redacted]338
				CTD中の記載箇所：4.2.2.6-7
試験系	*in vitro*	終濃度	経細胞輸送：^{14}C-ASP2151：1、3及び10 μmol/L、^{3}H-Prazosin：0.01 μmol/L ^{14}C-Mannitol：10 μmol/L 阻害実験：ASP2151；1、10、30、100及び200 μmol/L	
試料	Madin-Darbyイヌ腎臓細胞（MDCK）	評価項目	^{14}C-ASP2151、^{3}H-Prazosin及び^{14}C-Mannitolの経細胞輸送	
測定対象物	^{14}C、^{3}H	測定方法	液体シンチレーションカウンタ	
方法	ヒトBCRPを発現したMadin-Darbyイヌ腎臓細胞（MDCK）を用いて、ASP2151の経細胞輸送及びBCRPに対する阻害作用を評価した。			

結果

BCRP発現細胞と非発現細胞（コントロール細胞）におけるASP2151の輸送は同程度であり、BCRP阻害剤（Ko143）による影響も認められなかったことから、ASP2151はBCRPの基質ではないことが示された。

BCRP発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	コントロール細胞 P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			BCRP発現細胞 P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			Net Flux ratio
			Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	
^{14}C-ASP2151	1	-	5.03 ± 0.04	38.3 ± 0.2	7.61	4.68 ± 0.22	39.2 ±1.6	8.38	1.10
	3	-	4.67 ± 0.23	37.9 ± 2.5	8.12	4.18 ± 0.14	39.7 ± 1.7	9.50	1.17
	10	-	5.32 ± 0.35	36.1 ± 1.6	6.79	4.70 ± 0.11	35.8 ± 0.4	7.62	1.12
	3	Ko143 (0.1 μmol/L)	5.57 ± 0.44	37.0 ± 2.4	6.64	5.05 ± 0.06	39.2 ± 1.0	7.76	1.17
^{3}H-Prazosin	0.01	-	17.1 ± 1.1	22.0 ± 0.7	1.24	5.04 ± 0.11	38.0 ± 0.7	7.54	6.08
	0.01	Ko143 (0.1 μmol/L)	16.2 ± 0.8	22.5 ± 0.9	1.39	15.2 ± 1.1	23.9 ± 1.3	1.57	1.13
^{14}C-Mannitol	10	-	0.130 ± 0.018	0.124 ± 0.021	-	0.0935 ± 0.0108	0.0849 ± 0.0057	-	-

n=3、平均値 ± 標準偏差、Net Flux Ratio = P_{app} ratio (BCRP発現細胞) / P_{app} ratio (コントロール細胞)

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用	被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-Prazosin、^{14}C-Mannitol
2.6.5.15.3 ヒトBCRP発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送及びBCRPに対する阻害作用（つづき）	報告書番号：KE[redacted]338
	CTD中の記載箇所：4.2.2.6-7

結果

ASP2151はBCRPを介した^{3}H-プラゾシンの輸送を阻害したことから、BCRPに対する阻害作用を有し、そのIC_{50}は94.6 μmol/Lであることが示された。

BCRP基質（プラゾシン）の経細胞輸送に対するASP2151の阻害作用

被験物質	阻害剤	濃度 (μmol/L)	コントロール細胞			BCRP発現細胞			Net Flux ratio	Remaining activity (%)
			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)				
			Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio	Apical to basal	Basal to apical	P_{app} ratio		
^{3}H-Prazosin	-	-	20.2 ± 0.4	23.8 ± 0.7	1.18	6.71 ± 0.41	46.7 ± 3.0	6.96	5.90	100.0
	ASP2151	1	17.1 ± 1.7	22.6 ± 2.7	1.32	6.22 ± 0.83	40.6 ± 6.9	6.53	4.95	80.6
		10	18.8 ± 0.8	24.6 ± 2.5	1.31	6.58 ± 0.38	48.5 ± 5.3	7.37	5.63	94.5
		30	20.3 ± 0.4	24.5 ± 1.4	1.21	8.12 ± 0.46	46.5 ± 1.9	5.73	4.74	76.3
		100	23.5 ± 1.2	21.2 ± 0.3	0.902	14.2 ± 0.4	34.2 ± 0.2	2.41	2.67	34.1
		200	20.6 ± 1.4	18.4 ± 3.2	0.893	16.7 ± 0.8	22.7 ± 2.1	1.36	1.52	10.6
	Ko143	0.1	20.0 ± 1.0	23.9 ± 2.3	1.20	18.6 ± 0.7	20.5 ± 0.7	1.10	0.917	–1.7
^{14}C-Mannitol	-	-	0.416 ± 0.055	0.116 ± 0.040	-	0.400 ± 0.137	0.184 ± 0.029	-	-	-
	ASP2151	200	0.189* ± NC	0.0807 ± 0.0187	-	0.321 ± 0.104	0.111 ± 0.018	-	-	-

n=3、平均値 ± 標準偏差、*：n=2、NC：未算出、Net Flux Ratio = P_{app} ratio (BCRP発現細胞) / P_{app} ratio (コントロール細胞)

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用			被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-$E_2$17βG
2.6.5.15.4 ヒトMRP2を導入したベシクルにおけるASP2151の取込み			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-8
試験系	*in vitro*	終濃度	^{14}C-ASP2151：0.5及び5 μmol/L、^{3}H-$E_2$17βG：50 μmol/L
試料	昆虫Sf9細胞由来ベシクル	測定対象物	^{14}C、^{3}H
評価項目	^{14}C-ASP2151及び^{3}H-$E_2$17βGの取込み	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	MRP2をコードするバキュロウイルスを導入した昆虫Sf9細胞由来ベシクルを用いて、^{14}C-ASP2151の取込みの時間依存性を評価した。		

結果

ASP2151はATP依存的な取込みとAMP依存的な取込みに差はない（p>0.05）ことから、MRP2トランスポーターの基質として認識されないことが示唆された。

被験物質		Uptake							
		Control				MRP2			
		1 min	5 min	15 min	30 min	1 min	5 min	15 min	30 min
ASP2151	ATP dependent								
0.5 μmol/L	pmol/mg protein1	8.2	6.5	2.2	7.2	15.0	15.4	11.1	7.6
	pmol/mg protein2	7.6	3.6	6.5	5.8	17.9	12.6	10.4	10.8
	pmol/mg protein3	6.9	2.9	12.5	6.1	15.4	7.9	3.7	4.7
	AMP dependent								
	pmol/mg protein1	4.4	5.1	4.7	10.4	10.8	11.5	6.5	1.2
	pmol/mg protein2	6.1	10.4	6.9	4.0	11.5	15.4	5.8	6.5
	pmol/mg protein3	5.8	6.5	6.1	2.2	14.7	14.7	6.2	10.1
	Mean (ATP-AMP)	2.2	–3.0	1.2	0.9	3.8	–1.9	2.2	1.8
	SD (ATP-AMP)	1.1	3.3	5.36	4.4	2.6	4.3	4.1	5.5
	t test (SAS)*	0.0297	0.1952	0.7220	0.7579	0.0665	0.4889	0.3989	0.6024

*：ATP依存及びAMP依存のUptakeにおけるStudent’s unpaired t test

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用	被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-$E_2$17βG
2.6.5.15.4 ヒトMRP2を導入したベシクルにおけるASP2151の取込み（つづき）	報告書番号：15L-ME-[redacted]
	CTD中の記載箇所：4.2.2.6-8

結果

被験物質		Uptake							
		Control				MRP2			
		1 min	5 min	15 min	30 min	1 min	5 min	15 min	30 min
ASP2151 5 μmol/L	ATP dependent								
	pmol/mg protein1	68.9	66.3	73.2	79.4	78.9	85.5	85.8	73.0
	pmol/mg protein2	76.9	83.6	93.1	67.6	73.3	66.2	89.3	85.4
	pmol/mg protein3	64.4	70.2	90.7	96.8	103.6	79.0	93.2	90.0
	AMP dependent								
	pmol/mg protein1	71.9	54.9	90.1	80.1	73.0	53.1	95.4	73.0
	pmol/mg protein2	73.3	60.6	87.6	65.1	113.8	69.4	98.9	113.8
	pmol/mg protein3	77.6	58.4	89.4	64.4	81.5	77.6	117.8	91.9
	Mean (ATP-AMP)	–4.2	15.4	–3.3	11.4	–4.1	10.2	–14.6	–10.1
	SD (ATP-AMP)	7.0	9.6	11.0	17.2	26.9	15.9	12.7	22.2
	t test (SAS)*	0.3570	0.0487	0.6222	0.3140	0.8017	0.3281	0.1153	0.4753
^{3}H-$E_2$17βG 50 μmol/L	ATP dependent								
	pmol/mg protein1	287.4	497.4	624.0	666.6	750.9	2756.1	5000.6	6130.4
	pmol/mg protein2	264.7	464.2	688.2	844.6	932.2	3246.0	5755.7	6497.3
	pmol/mg protein3	271.3	488.8	675.6	764.5	851.0	3151.8	5898.6	6481.8
	AMP dependent								
	pmol/mg protein1	103.5	196.5	320.0	372.6	166.4	304.5	450.3	372.2
	pmol/mg protein2	142.4	266.0	318.3	448.2	175.6	342.3	469.4	641.7
	pmol/mg protein3	127.7	247.7	340.7	394.3	217.4	362.8	623.6	628.1
	Mean (ATP-AMP)	150.0	246.8	336.3	353.6	658.2	2714.8	5037.2	5822.5
	SD (ATP-AMP)	22.8	39.9	36.2	97.2	94.8	261.7	491.8	257.1
	t test (SAS)*	0.0003	0.0004	0.0000	0.0033	0.0003	0.0000	0.0000	0.0000

*：ATP依存及びAMP依存のUptakeにおけるStudent's unpaired t test

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用			被験物質：^{3}H-$E_2$17βG
2.6.5.15.5　ヒトMRP2に対するASP2151の阻害作用			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-9
試験系	*in vitro*	終濃度	ASP2151：1、3、10、30及び100 μmol/L、^{3}H-$E_2$17βG：50 μmol/L
試料	昆虫Sf9細胞由来ベシクル	測定対象物	^{3}H
評価項目	^{3}H-$E_2$17βG の取込み	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	MRP2をコードするバキュロウイルスを導入した昆虫Sf9細胞由来ベシクルを用いて、MRP2基質（$E_2$17βG）の輸送に対するASP2151の阻害作用を検討した。		

結果

ASP2151は検討したいずれの濃度においても、MRP2を発現したSf9細胞由来ベシクルにおける$E_2$17βGの輸送を阻害しなかった。

Transporter	Radiolabeled probe substrate	% of Control Uptake					
		ASP2151 (μmol/L)					Positive controls*
		1	3	10	30	100	
MRP2	^{3}H-$E_2$17βG	100.3 ± 7.1	98.9 ± 6.7	94.9 ± 2.3	98.6 ± 5.0	103.0 ± 5.1	26.0 ± 1.0

n=3、平均値 ± 標準偏差、* シクロスポリン A：300 μmol/L

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用				被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-$E_2$17βG、^{14}C-Metformin
2.6.5.15.6 ヒトOATP1B1、OATP1B3及びOCT2発現細胞におけるASP2151の取込み				報告書番号：KE[redacted]245
				CTD中の記載箇所：4.2.2.6-10
試験系	*in vitro*	終濃度	^{14}C-ASP2151：1 μmol/L、^{3}H-$E_2$17βG：50 μmol/L、^{14}C-Metformin：10 μmol/L	
試料	ヒト胎児腎細胞（HEK293）	評価項目	^{14}C-ASP2151、^{3}H-$E_2$17βG及び^{14}C-Metforminの取込み	
測定対象物	^{14}C、^{3}H	測定方法	液体シンチレーションカウンタ	
方法	OATP1B1、OATP1B3及びOCT2を発現したヒト胎児腎細胞（HEK293）を用いて、^{14}C-ASP2151の取込み実験を行い、各トランスポーター発現細胞における時間依存的なASP2151の取込み量を評価した。			

結果

いずれの取込み時間においても、トランスポーターを発現する細胞と発現しない細胞（コントロール細胞）でのASP2151の取込み量は同程度であったことから、ASP2151はOATP1B1、OATP1B3及びOCT2の基質ではないと示唆された。

トランスポーター	被験物質	阻害剤	時間 (min)	Cleared volume (μL/mg protein)	
				Control cells	Expressing cells
OATP1B1	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	32.5 ± 5.1	29.2 ± 5.2
			2	38.2 ± 2.3	43.1 ± 5.7
			5	48.7 ± 2.9	48.6 ± 3.7
		Rifampicin (10 μmol/L)	1	33.2 ± 4.4	33.9 ± 1.5
			2	43.8 ± 4.9	45.0 ± 5.2
			5	50.2 ± 6.8	57.2 ± 6.3
	^{3}H-$E_2$17βG (50 μmol/L)	-	2	0.388 ± 0.169	98.1 ± 5.1
OATP1B3	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	32.5 ± 5.1	30.6 ± 2.5
			2	38.2 ± 2.3	37.5 ± 7.7
			5	48.7 ± 2.9	48.8 ± 4.3
		Rifampicin (10 μmol/L)	1	33.2 ± 4.4	33.1 ± 4.4
			2	43.8 ± 4.9	37.3 ± 4.6
			5	50.2 ± 6.8	49.4 ± 3.8
	^{3}H-$E_2$17βG (50 μmol/L)	-	2	0.388 ± 0.169	21.9 ± 2.1

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用	被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-$E_2$17βG、^{14}C-Metformin
2.6.5.15.6 ヒトOATP1B1、OATP1B3及びOCT2発現細胞におけるASP2151の取込み（つづき）	報告書番号：KE[redacted]245
	CTD中の記載箇所：4.2.2.6-10

結果

トランスポーター	被験物質	阻害剤	時間 (min)	Cleared volume (μL/mg protein)	
				Control cells	Expressing cells
OCT2	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	34.7 ± 4.2	25.9 ± 3.1
			2	41.3 ± 7.5	37.3 ± 6.1
			5	53.0 ± 7.0	51.0 ± 7.0
		Quinidine (300 μmol/L)	1	30.5 ± 4.5	24.4 ± 2.6
			2	30.9 ± 3.1	32.6 ± 5.3
			5	47.8 ± 6.8	45.3 ± 4.1
	^{14}C-Metformin (10 μmol/L)	-	2	0.819 ± 0.075	65.4 ± 3.6

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用			被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-PAH、^{3}H-E3S
2.6.5.15.7 ヒトOAT1及びOAT3発現細胞におけるASP2151の取込み			報告書番号：KE[redacted]245
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-10
試験系	*in vitro*	終濃度	ASP2151：1 μmol/L、^{3}H-PAH：1 μmol/L、^{3}H-E3S：50 μmol/L
試料	マウス近位尿細管由来S2細胞	評価項目	^{14}C-ASP2151、^{3}H-PAH及び^{3}H-E3Sの取込み
測定対象物	^{14}C、^{3}H	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	OAT1及びOAT3を発現したマウス近位尿細管由来S2細胞を用いて、^{14}C-ASP2151の取込み実験を行い、各トランスポーター発現細胞における時間依存的なASP2151の取込み量を評価した。		

結果

いずれの取込み時間においても、トランスポーターを発現する細胞と発現しない細胞（コントロール細胞）でのASP2151の取込み量は同程度であった。この結果から、ASP2151はOAT1及びOAT3の基質ではないと示唆された。

トランスポーター	被験物質	阻害剤	時間 (min)	Cleared volume (μL/mg protein)	
				Control cells	Expressing cells
OAT1	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	57.7 ± 3.3	59.8 ± 11.4
			2	78.3 ± 5.4	66.9 ± 3.1
			5	102 ± 11	70.5 ± 3.4
		Probenecid (100 μmol/L)	1	59.0 ± 5.0	59.5 ± 9.7
			2	82.2 ± 6.4	73.4 ± 5.1
			5	98.0 ± 2.6	72.4 ± 3.9
	^{3}H-PAH (1 μmol/L)	-	2	1.30 ± 0.49	24.4 ± 0.6
OAT3	^{14}C-ASP2151 (1 μmol/L)	-	1	57.7 ± 3.3	60.1 ± 5.9
			2	78.3 ± 5.4	67.9 ± 8.3
			5	102 ± 11	88.7 ± 15.0
		Probenecid (100 μmol/L)	1	59.0 ± 5.0	68.7 ± 13.8
			2	82.2 ± 6.4	63.0 ± 5.1
			5	98.0 ± 2.6	82.2 ± 7.3
	^{3}H-E3S (50 μmol/L)	-	2	1.57 ± 0.25	22.2 ± 3.2

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用			被験物質：^{14}C-ASP2151、^{3}H-Taurocholic acid
2.6.5.15.8 ヒトBSEP発現ベシクルによるASP2151の取込み			報告書番号：KE[redacted]338
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-7

試験系	*in vitro*	終濃度	^{14}C-ASP2151：20、60及び200 μmol/L、^{3}H-Taurocholic acid：2 μmol/L
試料	ヒトBSEP発現ベシクル	測定対象物	^{14}C、^{3}H
評価項目	^{14}C-ASP2151及び^{3}H-Taurocholic acidの取込み	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	ヒトBSEP発現ベシクルを用いて^{14}C-ASP2151の取込みの時間依存性を評価した。		

結果

BSEPを介したASP2151の取込みを認められず、BSEP阻害剤（シクロスポリンA）による影響も認められなかったことから、ASP2151はBSEPの基質ではないことが示唆された。

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	ATP-dependent substrate transport activity (pmol/mg protein/ min)		BSEP-mediated substrate transport activity (pmol/mg protein/ min)
			BSEP vesicles	Control Vesicles	
^{14}C-ASP2151	20	-	15.1	25.0	0
	20	Cyclosporin A (30 μmol/L)	27.1	65.6	0
	60	-	0	0	0
	60	Cyclosporin A (30 μmol/L)	44.0	0	44.0
	200	-	0	0	0
^{3}H-Taurocholic acid	2	-	28.5	2.94	25.6
	2	Cyclosporin A (30 μmol/L)	6.09	1.64	4.45

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用			被験物質： ^{3}H-Taurocholic acid
2.6.5.15.9 ヒトBSEP/Bsep（胆汁酸塩排出ポンプ）のタウロコール酸輸送活性へのASP2151の阻害作用			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.6-11
試験系	*in vitro*	終濃度	ASP2151 : 1、3、10、30及び100 µmol/L、^{3}H-Taurocholic acid : 2 µmol/L
試料	ラット、イヌ及びヒトBSEP/Bsep発現ベシクル	測定対象物	^{3}H
評価項目	^{3}H-Taurocholic acidの取込み	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	ASP2151存在又は非存在下でラット、イヌ及びヒトBSEP/Bsep発現ベシクルとタウロコール酸をインキュベートした際のタウロコール酸の残存輸送活性を評価した。		

結果

ASP2151は100 µmol/Lまでの濃度で、検討したいずれのBSEP/Bsepベシクルのタウロコール酸活性も阻害しなかった（媒体対照群の91.4%以上の活性が残っていた）。

動物種	Remaining activity (%)					
	ASP2151 (µmol/L)					Positive control*
	1	3	10	30	100	
Rat	109.1	98.0	92.4	98.7	107.8	16.1
Dog	91.4	93.0	97.4	105.6	115.2	7.0
Human	113.9	116.3	118.0	111.4	96.4	34.3

*シクロスポリンA：10 µmol/L

<table>
<tr><td colspan="3">2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用</td><td>被験物質：^{14}C-ASP2151、^{14}C-Metformin</td></tr>
<tr><td colspan="3">2.6.5.15.10　ヒトMATE1及びMATE2-K発現細胞におけるASP2151の取込み及び両トランスポーターの阻害作用</td><td>報告書番号：KE[redacted]338</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td>CTD中の記載箇所：4.2.2.6-7</td></tr>
<tr><td>試験系</td><td>in vitro</td><td>終濃度</td><td>取込み実験：^{14}C-ASP2151：1、3、10 µmol/L、^{14}C-Metformin：20及び5 µmol/L
阻害実験：ASP2151：1、10、30、100及び200 µmol/L</td></tr>
<tr><td>試料</td><td>ヒト胎児腎細胞（HEK293）</td><td>評価項目</td><td>^{14}C-ASP2151及び^{14}C-Metforminの取込み</td></tr>
<tr><td>測定対象物</td><td>^{14}C</td><td>測定方法</td><td>液体シンチレーションカウンタ</td></tr>
<tr><td>方法</td><td colspan="3">MATE1及びMATE2-Kを発現したヒト胎児腎細胞（HEK293）を用いて、^{14}C-ASP2151の細胞内取込み及びASP2151による両トランスポーターの阻害を評価した。</td></tr>
<tr><td colspan="4">結果</td></tr>
<tr><td colspan="4">ASP2151の取込み量はMATE1及びMATE2-K発現細胞と非発現細胞（コントロール細胞）間で差はなく、両トランスポーターの阻害剤（ピリメタミン）の影響もないことから、ASP2151はMATE1及びMATE2-Kの基質ではないことが示唆された。また、ASP2151はMATE1及びMATE2-Kを介した^{14}C-Metforminの取込みを阻害したことから、MATE1及びMATE2-Kに対する阻害作用を有し、そのIC$_{50}$はそれぞれ39.1及び47.0 µmol/Lであることが示された。</td></tr>
</table>

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用				被験物質：^{14}C-ASP2151、^{14}C-Metformin
2.6.5.15.10 ヒトMATE1及びMATE2-K発現細胞におけるASP2151の取込み及び両トランスポーターの阻害作用（つづき）				報告書番号：KE[redacted]338
				CTD中の記載箇所：4.2.2.6-7
試験系	*in vitro*	終濃度	取込み実験：^{14}C-ASP2151：1、3、10 μmol/L、^{14}C-Metformin：20 μmol/L	
試料	ヒト胎児腎細胞（HEK293）	評価項目	^{14}C-ASP2151及び^{14}C-Metforminの取込み	

結果

MATE1発現細胞におけるASP2151の取込み量

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	時間 (min)	Uptake amount (pmol/ mg protein)		
				Expressing cells	Control cells	Transporter-mediated uptake
^{14}C-ASP2151	1	-	2	19.5 ± 2.5	29.7 ± 0.7	–10.2
			5	35.0 ± 0.3	33.1 ± 1.6	1.90
			10	36.0 ± 2.4	35.0 ± 2.0	1.00
	3	-	2	83.3 ± 3.0	81.5 ± 3.4	1.80
			5	93.3 ± 2.2	103 ± 4	–9.70
			10	56.4 ± 3.1	58.6 ± 2.6	–2.20
	10	-	2	285 ± 15	296 ± 21	–11.0
			5	339 ± 27	313 ± 14	26.0
			10	210 ± 24	214 ± 17	–4.00
	3	Pyrimethamine (1 μmol/L)	2	86.1 ± 2.8	84.0 ± 1.0	2.10
			5	103 ± 5	101 ± 2	2.00
			10	110 ± 3	119 ± 6	–9.00
^{14}C-Metformin	20	-	5	217 ± 6	21.5 ± 1.7	196
		Pyrimethamine (1 μmol/L)	5	18.0 ± 2.2	11.2 ± 0.6	6.80

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用				被験物質：^{14}C-ASP2151、^{14}C-Metformin
2.6.5.15.10 ヒトMATE1及びMATE2-K発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送及び両トランスポーターの阻害作用（つづき）				報告書番号：KE[redacted]338
				CTD中の記載箇所：4.2.2.6-7
試験系	*in vitro*	終濃度	取込み実験：^{14}C-ASP2151：1、3、10 μmol/L、^{14}C-Metformin：5 μmol/L	
試料	ヒト胎児腎細胞（HEK293）	評価項目	^{14}C-ASP2151及び^{14}C-Metforminの取込み	

結果

MATE2-K発現細胞におけるASP2151の取込み量

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	時間 (min)	Uptake amount (pmol/ mg protein)		
				Expressing cells	Control cells	Transporter-mediated uptake
^{14}C-ASP2151	1	-	2	33.9 ± 0.4	29.2 ± 0.6	4.70
			5	32.4 ± 0.7	27.6 ± 1.6	4.80
			10	38.8 ± 1.7	33.3 ± 2.0	5.50
	3	-	2	107 ± 5	87.5 ± 2.3	19.5
			5	106 ± 4	85.3 ± 3.5	20.7
			10	127 ± 6	118 ± 8	9.00
	10	-	2	359 ± 2	317 ± 19	42.0
			5	395 ± 14	353 ± 28	42.0
			10	497 ± 14	402 ± 18	95.0
	3	Pyrimethamine (1 μmol/L)	2	107 ± 5	89.0 ± 3.9	18.0
			5	129 ± 5	106 ± 1	23.0
			10	140 ± 5	118 ± 8	22.0
^{14}C-Metformin	5	-	2	17.3 ± 0.8	3.01 ± 0.13	14.3
		Pyrimethamine (1 μmol/L)	2	3.47 ± 0.23	1.43 ± 0.09	2.04

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用				被験物質：^{14}C-ASP2151、^{14}C-Metformin
2.6.5.15.10 ヒトMATE1及びMATE2-K発現細胞におけるASP2151の経細胞輸送及び両トランスポーターの阻害作用（つづき）				報告書番号：KE[redacted]338
				CTD中の記載箇所：4.2.2.6-7
試験系	*in vitro*	終濃度	ASP2151：1、10、30、100及び200 μmol/L ^{14}C-Metformin：5（MATE2-K）及び20（MATE1） μmol/L	
試料	ヒト胎児腎細胞（HEK293）	評価項目	^{14}C-Metforminの取込み	
結果				

MATE1及びMATE2-K発現細胞における^{14}C-Metforminの取込みに対するASP2151の阻害作用

トランスポーター	阻害剤	濃度 (μmol/L)	Uptake amount (pmol/ mg protein)			Remaining activity (%)
			Expressing cells	Control cells	Transporter-mediated uptake	
MATE1	-	-	256 ± 23	15.8 ± 1.3	240	100.0
	ASP2151	1	262 ± 21	15.9 ± 1.0	246	102.5
		10	196 ± 12	13.0 ± 1.1	183	76.3
		30	144 ± 4	13.4 ± 1.7	131	54.6
		100	59.0 ± 1.1	12.2 ± 2.0	46.8	19.5
		200	101 ± 18	11.6 ± 0.1	89.4	37.3
	Pyrimethamine	1	13.1 ± 1.0	9.20 ± 0.66	3.90	1.6
MATE2-K	-	-	39.3 ± 2.3	2.86 ± 0.20	36.4	100.0
	ASP2151	1	32.6 ± 1.7	2.40 ± 0.23	30.2	83.0
		10	30.4 ± 1.2	2.25 ± 0.34	28.2	77.5
		30	24.6 ± 0.6	1.68 ± 0.16	22.9	62.9
		100	10.5 ± 0.4	1.47 ± 0.12	9.03	24.8
		200	7.53 ± 0.34	1.49 ± 0.21	6.04	16.6
	Pyrimethamine	1	6.04 ± 0.50	1.50 ± 0.08	4.54	12.5

n=3、平均値 ± 標準偏差

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用		被験物質：^{14}C-uric acid、^{3}H-glycylsarcosine	
2.6.5.15.11 ヒトPEPT1、PEPT2及びURAT1に対するASP2151の阻害作用		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.6-9	
試験系	*in vitro*	終濃度	ASP2151：1、3、10、30及び100 µmol/L ^{14}C-uric acid：10 µmol/L ^{3}H-glycylsarcosine：30 µmol/L
試料	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO） ヒト胎児腎細胞（HEK293）	測定対象物	^{14}C、^{3}H
評価項目	各基質の取込み	測定方法	液体シンチレーションカウンタ
方法	URAT1、PEPT1及びPEPT2発現細胞の各基質に対するASP2151の阻害作用を評価した。		

結果

ASP2151はURAT1を安定発現するHEK293細胞における尿酸（URAT1の標準基質）の細胞内取込みをわずかに阻害したが、検討した最高濃度においても50%阻害に達していなかった。

ASP2151は検討したいずれの濃度においても、PEPT1及びPEPT2を安定発現するCHO細胞におけるグリシルサルコシン（PEPT1及びPEPT2の標準基質）の取込みを阻害しなかった。

Transporter	Radiolabeled probe substrate	% of Control Uptake					
		ASP2151 (µmol/L)					Positive controls*
		1	3	10	30	100	
URAT1	^{14}C-uric acid	104.3 ±6.9	97.7 ± 5.6	81.7 ± 4.2	66.1 ± 1.8	62.0 ± 2.2	1.5 ± 0.7
PEPT1	^{3}H-glycylsarcosine	89.3 ± 14.8	87.2 ± 2.8	88.1 ± 3.4	92.1 ± 5.6	95.2 ± 6.9	10.1 ± 1.0
PEPT2	^{3}H-glycylsarcosine	107.0 ± 3.9	90.8 ± 5.1	103.9 ± 5.4	96.3 ± 6.2	92.8 ± 1.2	7.1 ± 0.7

*ベンズブロマロン：300 µmol/L（URAT1）、バラシクロビル：10 mmol/L（PEPT1及びPEPT2）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他		被験物質：ASP2151	
2.6.5.16.1 血漿中における配座異性体の割合		報告書番号：15L-ME-[redacted]	
		CTD中の記載箇所：4.2.2.7-1	
試験系	*in vitro*	終濃度	1 µg/mL
試料	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿	測定対象物	ASP2151
方法	各血漿に終濃度1 µg/mLになるようにASP2151を添加し、37°Cで0、6、15、30、45、60、120及び240分間インキュベートし、*in vitro*における配座異性体の割合を算出した。	測定法	LC/MS/MS

結果

ASP2151中にはマイナーな配座異性体はほとんど含まれないと考えられた。無限大時間における血漿中のマイナーな配座異性体の割合はイヌ、ヒト、ラット、マウス、次いでウサギの順に高く、その値はそれぞれ0.148、0.124、0.111、0.0969及び0.0643であった。平衡到達時間は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中でそれぞれ53.5、62.1、50.3、60.8及び57.5分であり、検討した種間でほぼ同程度であった。

動物種	パラメータ			
	A	B	Y	T (minutes)
マウス	0.0660	0.00708	0.0969	53.5
ラット	0.0560	0.00702	0.111	62.1
ウサギ	0.0728	0.00500	0.0643	50.3
イヌ	0.0548	0.00950	0.148	60.8
ヒト	0.0596	0.00844	0.124	57.5

$Y = B / (A + B)$

$T = -\ln(1 - 0.98) / (A + B)$

A：メジャーな配座異性体の反応速度定数

B：マイナーな配座異性体の反応速度定数

Y：無限大時間におけるマイナーな配座異性体の割合

T：平衡到達時間

2.6.5.16 薬物動態試験：その他			被験物質：ASP2151
2.6.5.16.2 イヌ単回経口投与における配座異性体の割合			報告書番号：15L-ME-[redacted]
			CTD中の記載箇所：4.2.2.7-2
動物種／系統	イヌ／ビーグル	試料	血漿
性別（雄/雌）／動物数	雄／3匹	測定対象物	ASP2151
溶媒／投与形態（製剤）	ASP2151 tablet 100 mg	測定法	LC/MS/MS
投与方法	経口、絶食	測定時間	投与後0.25、0.5、1、2、4、8及び24時間
投与量	100 mg/body		

結果

イヌ血漿中のマイナーな配座異性体の割合は投与後0.25から24時間までの間で0.127～0.201であった。投与後0.5から24時間の時点ではマイナーな配座異性体の割合はほぼ一定であったことから、イヌ血漿中では投与後0.5時間までにマイナーな配座異性体の割合は定常状態に達すると考えられた。

時間 (h)	マイナーな配座異性体の割合
0.25	0.201 ± 0.085
0.5	0.140 ± 0.009
1	0.131 ± 0.006
2	0.131 ± 0.004
4	0.131 ± 0.003
8	0.131 ± 0.008
24	0.127 ± 0.012

n=3、平均値 ± 標準偏差