ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.4　薬物動態試験の概要文

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語 4
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.5 代謝 24
2.6.4.6 排泄 27
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 30
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 30
2.6.4.9 考察及び結論 30
2.6.4.10 図表 31

表一覧

表 2.6.4.1-1 試験一覧 5
表 2.6.4.2-1 標識体の比放射能及び放射化学的純度 9
表 2.6.4.2-2 各動物種血漿における AM-1977 及び AM2012-008 の定量範囲、真度及び精度 10
表 2.6.4.3-1 [^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータ 11
表 2.6.4.3-2 [^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータ 12
表 2.6.4.3-3 ラットを用いた毒性試験における単回(初回)投与後の AM-1977 の薬物動態 パラメータ 13
表 2.6.4.3-4 ラットを用いた毒性試験における反復投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ. 14
表 2.6.4.3-5 イヌを用いた毒性試験における単回(初回)投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 15
表 2.6.4.3-6 イヌを用いた毒性試験における反復投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 16
表 2.6.4.3-7 サルを用いた毒性試験における単回(初回)投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の薬物動態パラメータ 17
表 2.6.4.3-8 サルを用いた毒性試験における反復投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の薬物動態パラメータ 17
表 2.6.4.3-9 [^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を経口投与したラットの胆汁を別のラットに十二指腸内投与したときの総放射能の累積排泄率 18
表 2.6.4.4-1 [^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したときの組織中総放射能濃度 19
表 2.6.4.4-2 [^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回静脈内投与したときの組織中総放射能濃度 20
表 2.6.4.4-3 [^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下の有色ラットに単回経口投与したときの組織中総放射能濃度 21
表 2.6.4.4-4 [^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を妊娠ラットに経口投与したときの胎盤移行性 22
表 2.6.4.4-5 [^{14}C]AM-1977 のマウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中たん白結合率 23
表 2.6.4.4-6 [^{14}C]AM-1977 のサル及びヒトの血球移行率(*in vitro*) 23
表 2.6.4.4-7 [^{14}C]AM-1977 のラット及びイヌの血球移行率(*in vivo*) 24

表 2.6.4.5-1　ラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液中で[^{14}C] AM-1977 又は AM-1977(20 µmol/L)をインキュベーション(37°C、6 時間)したときに生成する代謝物 25
表 2.6.4.5-2　ラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁中で[^{14}C] AM-1977 又は AM-1977(20 µmol/L)をインキュベーション(37°C、6 時間)した際の代謝物生成速度 25
表 2.6.4.5-3　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに投与したときに検出された代謝物 26
表 2.6.4.5-4　[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに投与したときに検出された代謝物 27
表 2.6.4.6-1　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回投与したときの総放射能の 累積排泄率 28
表 2.6.4.6-2　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を、胆管カニューレを施した絶食下のラットに単回投与したときの総放射能の累積排泄率 28
表 2.6.4.6-3　[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回投与したときの総放射能の累積排泄率 29
表 2.6.4.6-4　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を授乳ラットに経口投与したときの血漿及び乳汁中の総放射能濃度、並びに薬物動態パラメータ 29

図一覧

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]AM-1977 の構造式 9
図 2.6.4.3-1　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移 11
図 2.6.4.3-2　[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中及び血中総放射能濃度推移 12
図 2.6.4.5-1　AM-1977 のラット、イヌ及びヒトにおける代謝経路 24

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	血漿中濃度曲線下面積
AUC_{inf}	無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_{0-24}	投与 0 から 24 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_{0-t}	定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
eq.	当量
HPLC-FL	高速液体クロマトグラフィー・蛍光検出器
HPLC-RAD	高速液体クロマトグラフィー・放射能検出器
LC-MS	高速液体クロマトグラフィー・質量分析計
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計
LSC	液体シンチレーションカウンター
PK	Phramacokinetics
S.D.	標準偏差
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TK	トキシコキネティクス
UK	未知代謝物

2.6.4.1　まとめ

AM-1977 の経口及び静脈内投与後の非臨床薬物動態試験を[^{14}C]AM-1977 及び非標識体の AM-1977 を用いて主にラット及びイヌで実施した。また、ラット、イヌ及びヒト由来の生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施した。薬物動態試験に用いた動物種はラット(SD)及びイヌ(ビーグル)であり、安全性薬理試験及び毒性試験と同じ動物種とした。薬物動態試験の投与経路は安全性薬理試験及び毒性試験と同様に経口及び静脈内投与とした。

試験には AM-1977 塩酸塩及び[^{14}C]AM-1977 塩酸塩を使用し、本文中の記載は AM-1977 及び[^{14}C]AM-1977 とした。また、投与量及び濃度はフリー体として数値を表記した。

表 2.6.4.1-1　試験一覧(1/2)

試験の種類	試験系		試験番号	資料番号
分析法及びバリデーション				
ラジオアイソトープ法	[^{14}C]AM-1977 合成		[redacted]	4.2.2.1-1
			[redacted]	4.2.2.1-2
			[redacted]	4.2.2.1-3
	[^{14}C]AM-1977 安定性		[redacted]	4.2.2.1-4
			[redacted]	4.2.2.1-5
HPLC-FL 法	ラット血漿(SD)		[redacted]	4.2.2.1-6
	ラット血漿(Long-Evans)		[redacted]	4.2.2.1-7
	ウサギ血漿		[redacted]	4.2.2.1-8
	イヌ血漿		[redacted]	4.2.2.1-9
	サル血漿		[redacted]	4.2.2.1-10
LC-MS/MS 法	ラット血漿(SD)		[redacted]	4.2.2.1-11
吸収				
単回投与時の吸収性 (標識体)	ラット	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.2-1
	イヌ	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.2-2
反復投与時の吸収性 (非標識体)	ラット	2 週間反復経口投与	A[redacted]SR03	4.2.3.2-1
		4 週間反復経口投与	A[redacted]SR04	4.2.3.2-2
		2 週間反復静脈内投与	[redacted]	4.2.3.2-3
		4 週間反復静脈内投与	[redacted]	4.2.3.2-4
	イヌ	2 週間反復経口投与	A[redacted]SD04	4.2.3.2-5
		4 週間反復経口投与	A[redacted]SD07	4.2.3.2-6
		2 週間反復静脈内投与	[redacted]	4.2.3.2-7
		4 週間反復静脈内投与	[redacted]	4.2.3.2-8
	サル	4 週間反復経口投与	[redacted]	4.2.3.2-9
腸肝循環	ラット	単回十二指腸内投与	[redacted]	4.2.2.2-3

表 2.6.4.1-1　試験一覧(2/2)

試験の種類	試験系		試験番号	資料番号
分布				
単回投与時の組織分布 (標識体)	ラット	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.3-1
有色ラット組織分布	有色ラット	単回経口投与	[redacted]	4.2.2.3-2
たん白結合				
たん白結合	マウス	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.3-4
	ラット、イヌ、 ヒト		[redacted]	4.2.2.3-5
妊娠又は授乳動物における試験				
胎盤移行性	妊娠ラット	単回経口投与	[redacted]	4.2.2.3-3
その他の分布試験				
血球への分配	サル、ヒト	*In vitro*	KP02F[redacted]07	4.2.2.3-6
	ラット	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.3-1
	イヌ	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.2-2
代謝				
代謝物検索 (血漿、尿、糞、胆汁)	ラット、イヌ	単回経口投与 単回静脈内投与	R02G[redacted]01	4.2.2.4-2
代謝物検索	ラット	単回経口投与 単回静脈内投与	R02G[redacted]03	4.2.2.4-3
In vitro における代謝	ラット、イヌ、 ヒト肝細胞	*In vitro*	R02G[redacted]02	4.2.2.4-1
排泄				
単回投与時の累積排泄	ラット	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.3-1
	イヌ	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.2-2
胆汁中排泄	ラット	単回経口投与 単回静脈内投与	[redacted]	4.2.2.3-1
乳汁移行性	授乳ラット	単回経口投与	[redacted]	4.2.2.5-1

2.6.4.1.1　分析法

放射性同位元素標識体を用いた薬物動態試験には、キノロン骨格に ^{14}C を導入した [^{14}C]AM-1977 を非標識 AM-1977 により希釈して使用した。総放射能濃度は LSC、各放射能成分の存在比率は HPLC-RAD を用いて測定した。生体試料中の総放射能濃度は AM-1977 濃度に換算して表示した。

毒性試験の TK 測定において、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿中 AM-1977 濃度、並びにラット及びサル血漿中 AM2012-008 濃度はバリデートされた HPLC-FL 又は LC-MS/MS により定量した。

2.6.4.1.2　吸収

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は 0.8 時間で C_{max} (2.44 μg eq. of AM-1977/mL)に達し、半減期 2.7 時間で消失した。非絶食下で経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は投与後 1.7 時間で C_{max} (0.928 μg eq. of AM-1977/mL)に達し、半減期 5.9 時間で消失した。食餌の摂取により、血漿中総放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の低下、並びに半減期の延長が認められた。絶食下で経口投与後、48 時間までに尿及び胆汁中へ排泄された総放射能はそれぞれ投与量の 7.0 及び 62.4 %であり、吸収率は 69 %以上と考えられた。

[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は 1.0 時間で C_{max} (0.987 μg eq. of AM-1977/mL)に達した。

ラットに単回及び反復経口投与したとき C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} に明確な雌雄差は認められなかったが、雄の AUC_{0-24} は雌より 1.2～1.8 倍高かった。

イヌに単回及び反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。同様に静脈内投与したときも C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加し明確な雌雄差は認められなかった。

サルに単回及び反復経口投与時の AM-1977 及び AM2012-008 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中に投与放射能の 60.7%が排泄された。この胆汁をラットに単回十二指腸内投与したとき、投与放射能のうち 38%が再吸収され、AM-1977 の腸肝循環が認められた。

2.6.4.1.3　分布

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したとき、血漿中の総放射能濃度は投与後 1 時間で最高濃度を示した。組織内の総放射能濃度はほとんどの組織で投与 1 時間後に最高濃度に達した。この時点では大脳、小脳及び延髄を除く多くの組織で血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、ほとんどの組織で総放射能濃度が検出限界未満となった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回静脈内投与したとき、血漿中の総放射能濃度は投与後 0.5 時間で最高濃度を示した。組織内の総放射能濃度はほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最高濃度に達した。この時点では大脳、小脳及び延髄を除く多くの組織で血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、ほとんどの組織で総放射能濃度が検出限界未満となった。これらの結果より、AM-1977 及びその由来成分は投与後、広く組織に分布することが明らかとなった。また、それらは時間経過に伴い消失し組織残留性を示さなかった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を有色ラットに経口投与したとき、眼球ブドウ膜の総放射能濃度は消失が遅く、AM-1977 及びその由来成分はメラニン親和性を有することが示唆された。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を妊娠ラットに経口投与したとき、母体及び胎児の組織中総放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度を示した。母体及び胎児の主要組織中の濃度は血漿より高い値を示した。全ての組織中の総放射能濃度は投与 24 時間後までに速やかに消失した。これらの結果より、AM-1977 及びその由来成分は速やかに胎児へ移行することが明らかとなった。母体及び胎児の組織へ分布した AM-1977 及びその由来成分は投与 24 時間後までに速やかに消失し、残留性を示さなかった。

[^{14}C]AM-1977(マウスでは 0.1 及び 5.0 μg/mL、ラット、イヌ及びヒトでは 1.0 及び 10.0 μg/mL)

を用いて、血漿中たん白結合率を限外ろ過法で測定した。その結果、AM-1977 のたん白結合率は 60.8～81.9 % となり、動物種差及び濃度依存性は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 をサル及びヒトの血液に添加して 37°C、30 分間インキュベーションし、AM-1977 の血球移行性を評価した。サルにおける総放射能の血球移行率は 55.4～56.5%、ヒトにおける総放射能の血球移行率は 52.7～54.0%であった。いずれも濃度依存性は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与及び静脈内投与したとき、並びに[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口及び静脈内投与したときの総放射能の血球移行率を測定した。ラットにおける総放射能の血球移行率は、経口投与後 1、6 及び 24 時間、静脈内投与後 0.5、6 及び 24 時間で、31.0～57.8%であった。イヌにおける総放射能の血球移行率は、経口投与後 1、6 及び 24 時間、静脈内投与後 0.5、6 及び 24 時間で 35.2～47.4%であった。以上の結果より、AM-1977 はラット、イヌ、サル及びヒトにおいて血球移行性を示し、種差は認められなかった。

2.6.4.1.4　代謝

[^{14}C]AM-1977 をラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液中に添加したとき、いずれの動物種においても、AM2012-008 及びグルクロン酸抱合体が生成した。AM2012-008 の生成速度はラット肝細胞で大きく、イヌ、ヒトの順であった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回で経口又は静脈内投与したとき、血漿中には主として未変化体及び AM2012-008 が認められた。尿中には未変化体及び AM2012-008、糞中には未変化体、胆汁中にはグルクロン酸抱合体が認められた。

[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回で経口又は静脈内投与したとき、血漿中には主として未変化体が、その他にグルクロン酸抱合体及び UK10 が認められた。尿中には主に AM2012-008 が、糞中には未変化体が認められた。

ラット及びイヌにおいて、AM-1977 の一部は、主として AM2012-008 又はグルクロン酸抱合体へ代謝され、AM2012-008 は尿中へ、グルクロン酸抱合体は主に胆汁中へ排泄された。

2.6.4.1.5　排泄

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 8.5%が尿中に、90.8%が糞中に排泄された。同様に、静脈内投与では 9.1%が尿中に、90.8%が糞中に排泄された。経口投与及び静脈内投与、共に投与後 48 時間までに、それぞれ投与放射能の 98.8%以上が尿糞中に排泄され、体内からの排泄は速やかであった。

また、[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を、胆管カニューレを施した絶食下のラットに単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与放射能の 62.4%が胆汁中に、7.0%が尿中に、16.4%が糞中にそれぞれ排泄された。同様に静脈内投与では、投与後 48 時間までに投与放射能の 71.8%が胆汁中に、8.2%が尿中に、14.3%が糞中にそれぞれ排泄された。以上の結果より、ラットの主要な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが明らかとなった。

[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに、投与放射能の 14.1%が尿中に、79.2%が糞中に排泄された。同様に、静脈内投与では、14.6%が尿中に、81.4%が糞中に排泄された。経口及び静脈内投与後 168 時間までに、それぞれ投与放射能の 94.7%以上が尿糞中に排泄された。以上の結果より、イヌもラット同様に主要な排泄経路は糞中排泄であることが明らかとなった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を授乳ラットに経口投与したとき、AM-1977 及びその由来成分は一部、乳汁中へ移行し、血漿中濃度と並行して減少し、排泄された。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　ラジオアイソトープ法

資料番号：4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3

放射性同位元素標識体を用いた薬物動態試験には、キノロン骨格に ^{14}C を導入した[^{14}C]AM-1977 を非標識 AM-1977 により希釈して使用した。総放射能濃度は LSC、各放射能成分の存在比率は HPLC-RAD を用いて測定した。生体試料中の総放射能濃度は AM-1977 濃度に換算して表示した。検出限界はバックグラウンドの 2 倍とした。

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]AM-1977 の構造式

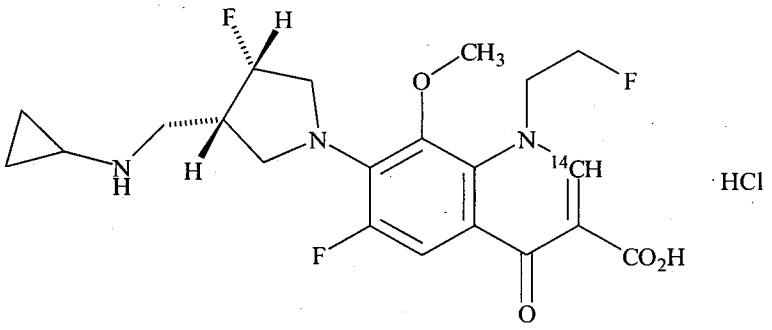


表 2.6.4.2-1　標識体の比放射能及び放射化学的純度

ロット番号	比放射能(MBq/mg)	放射化学的純度(%)
[redacted]	2.06	98.5
[redacted]	2.1	99.4
[redacted]	2.06	＞99.9

2.6.4.2.2　HPLC-FL 及び LC-MS/MS 法

資料番号：4.2.2.1-6、4.2.2.1-7、4.2.2.1-8、4.2.2.1-9、4.2.2.1-10、4.2.2.1-11

毒性試験の TK 測定において、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿中 AM-1977、並びにラット及びサル血漿中 AM2012-008 濃度はバリデートされた HPLC-FL 又は LC-MS/MS により定量した。ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿中において、AM-1977 は[redacted]°C でそれぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] 日間安定であった。AM2012-008 はラット及びサル血漿中において[redacted]°C で[redacted] 及び[redacted] 日間安定であった。

表 2.6.4.2-2　各動物種血漿における AM-1977 及び AM2012-008 の定量範囲、真度及び精度

方法	試料	化合物	定量範囲 (μg/mL)	日内再現性	
				真度(%)	精度(%)
HPLC-FL	ラット血漿 (SD)	AM-1977	0.100～[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ラット血漿 (Long-Evans)	AM-1977	0.100～[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ウサギ血漿	AM-1977	0.0100～[redacted]	[redacted]	[redacted]
	イヌ血漿	AM-1977	0.100～[redacted]	[redacted]	[redacted]
	サル血漿	AM-1977	0.0500～[redacted]	[redacted]	[redacted]
		AM2012-008	0.00500～[redacted]	[redacted]	[redacted]
LC-MS/MS	ラット血漿 (SD)	AM-1977	0.0500～[redacted]	[redacted]	[redacted]
		AM2012-008	0.00500～[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　AM-1977 の濃度推移及び吸収性

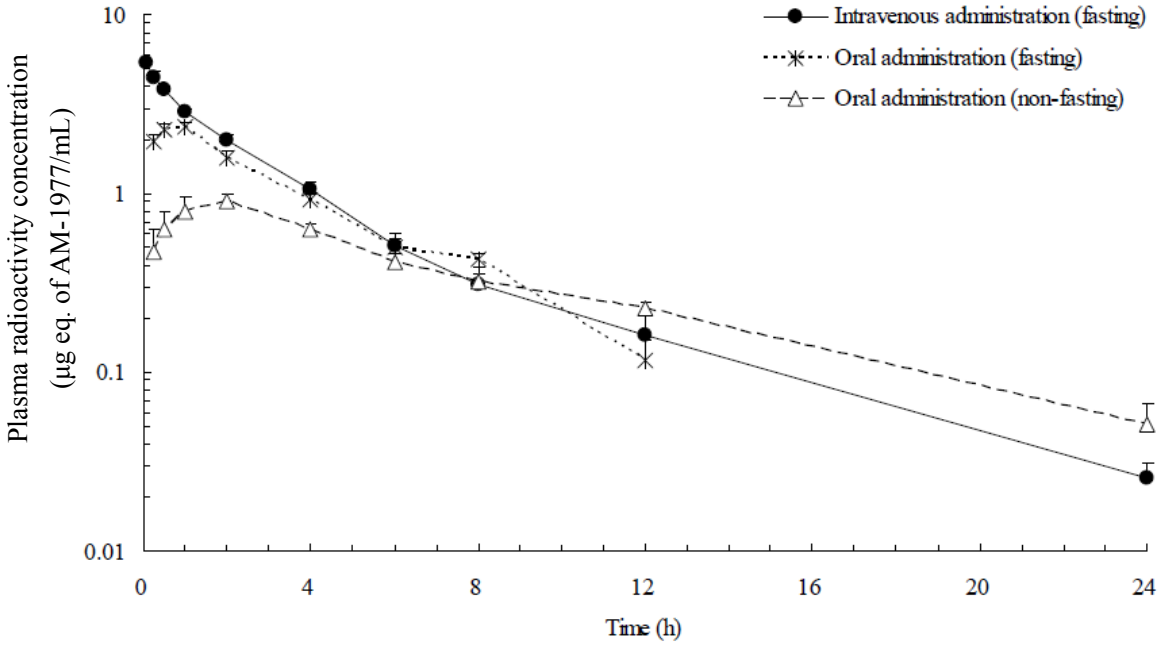
2.6.4.3.1.1　ラット

資料番号：4.2.2.2-1

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与、又は単回静脈内投与したとき、並びに非絶食下のラットに単回経口投与したときの血漿中総放射能濃度を測定した。各群とも 7 週齢、雄性の SD ラット、3 例とした。

絶食下、経口投与したとき、ラットの血漿中総放射能濃度は 0.8 時間で C_{max} (2.44 μg eq. of AM-1977/mL)に達し、半減期 2.7 時間で消失した。静脈内投与したとき、血漿中総放射能濃度は投与直後(0.083 h)で 5.46 μg eq. of AM-1977/mL に達した。また、血漿中総放射能の消失半減期は 4.3 時間であった。非絶食下で経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は投与後 1.7 時間で C_{max}(0.928 μg eq. of AM-1977/mL)に達し、半減期 5.9 時間で消失した。食餌の摂取により、血漿中総放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の低下、並びに半減期の延長が認められた(表 2.6.4.3-1)。絶食下で経口投与後、48 時間までに尿及び胆汁中へ排泄された総放射能は投与量の 7.0 及び 62.4%であり(2.6.4.6.1)、吸収率は 69 %以上と考えられた。

図 2.6.4.3-1　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移



平均値+ S.D.、n = 3

表 2.6.4.3-1　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与経路	食餌	C_{max} (μg eq. of AM-1977/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (μg eq. of AM-1977·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
経口	絶食	2.44± 0.12	0.8± 0.3	10.3± 0.7	2.7± 0.2
	非絶食	0.928± 0.103	1.7± 0.6	8.00± 0.75	5.9± 1.1
静脈内	絶食	—	—	14.1± 1.0	4.3± 0.2

平均値± S.D.、n = 3
— ：Not calculated

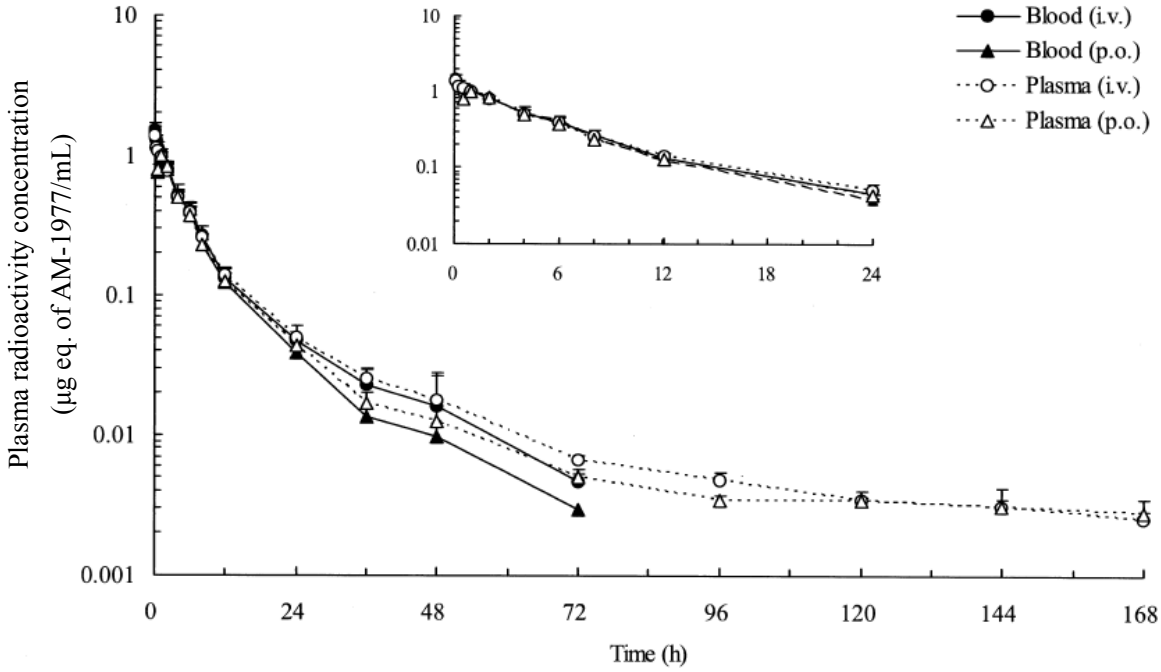
2.6.4.3.1.2　イヌ

資料番号：4.2.2.2-2

[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口投与、又は単回静脈内投与したときの血漿中及び血液中総放射能濃度を測定した。各群とも 8 箇月齢、雄性のビーグル犬、3 頭とした。

経口投与したとき、イヌの血漿中総放射能濃度は 1.0 時間で C_{max} (0.987 μg eq. of AM-1977/mL) に達した。血漿中総放射能の消失は二相性を示し、一相目(2～24 h)の半減期が 5.3 時間、二相目(36～168 h)の半減期が 55 時間であった。一方、静脈内投与後の血漿中総放射能濃度は、投与直後(0.083 h)で 1.38 μg eq. of AM-1977/mL を示した。また、血漿中総放射能の消失は二相性を示し、一相目(2～24 h)の半減期が 5.7 時間、二相目(36～168 h)の半減期が 43 時間であった(表 2.6.4.3-2)。

図 2.6.4.3-2　[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中及び血中総放射能濃度推移



平均値+ S.D.、n = 3

表 2.6.4.3-2　[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与経路	C_{max} (μg eq. of AM-1977/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (μg eq. of AM-1977·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
				2-24 h	36-168 h
経口	0.987± 0.104	1.0± 0.0	7.39± 0.77	5.3± 0.1	55± 12
静脈内	—	—	8.24± 0.60	5.7± 0.5	43± 11

平均値± S.D.、n = 3
— ：Not calculated

2.6.4.3.2　線形性

2.6.4.3.2.1　ラット

資料番号：4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4

ラットの毒性試験において TK 測定を実施した。単回(初回)投与及び反復投与したときの AM-1977 の薬物動態パラメータと投与量の関係、並びに反復投与による影響について検討した。6 週齢、雌雄の SD ラットを用い、各群の例数は表中に示した(表 2.6.4.3-3 及び表 2.6.4.3-4)。

単回及び反復経口投与したとき C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} に明確な雌雄差は認められなかったが、雄の AUC_{0-24} は雌より 1.2～1.8 倍高かった。

単回及び反復静脈内投与したとき C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} に明確な雌雄差は認められなかったが、雄の AUC_{0-24} は雌より 1.4～2.1 倍高かった。

反復投与したときの C_{max} 及び AUC の累積係数は、経口投与で 0.84～1.86、静脈内投与で 0.99～1.55 であり、AM-1977 の顕著な蓄積は認められなかった。

表 2.6.4.3-3　ラットを用いた毒性試験における単回(初回)投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

試験名/資料番号	投与方法	雌雄	投与量 (mg/kg) / *用量比* [a]	例数	t_{max} [b] (h)	C_{max} [b] (μg/mL)/ *C_{max} 比* [a]	AUC_{0-24} [b] (μg·h/mL)/ *AUC_{0-24} 比* [a]
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-1	経口	雄	20 / *1.00*	3	1.0	1.84 / *1.00*	10.1 / *1.00*
			80 / *4.00*	3	2.0	5.86 / *3.18*	50.8 / *5.03*
			300 / *15.0*	3	8.0	9.54 / *5.18*	167 / *16.5*
		雌	20 / *1.00*	3	1.0	2.01 / *1.00*	8.59 / *1.00*
			80 / *4.00*	3	1.0	5.50 / *2.74*	32.1 / *3.74*
			300 / *15.0*	3	2.0	8.93 / *4.44*	125 / *14.6*
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-3	静脈内	雄	10 / *1.00*	4	0.17	3.62 / *1.00*	6.32 / *1.00*
			30 / *3.00*	4	0.17	11.7 / *3.23*	22.8 / *3.61*
			100 / *10.0*	4	0.17	38.2 / *10.6*	95.8 / *15.2*
		雌	10 / *1.00*	4	0.17	3.28 / *1.00*	4.39 / *1.00*
			30 / *3.00*	4	0.17	11.3 / *3.45*	16.0 / *3.64*
			100 / *10.0*	4	0.17	38.9 / *11.9*	67.9 / *15.5*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-2	経口	雄	20 / *1.00*	3	1.0	2.03 / *1.00*	9.54 / *1.00*
			80 / *4.00*	3	2.0	6.28 / *3.09*	42.3 / *4.43*
			300 / *15.0*	3	2.0	11.4 / *5.62*	184 / *19.3*
		雌	20 / *1.00*	3	1.0	1.93 / *1.00*	7.15 / *1.00*
			80 / *4.00*	3	1.0	4.97 / *2.58*	30.4 / *4.25*
			300 / *15.0*	3	2.0	11.2 / *5.80*	134 / *18.7*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-4	静脈内	雄	10 / *1.00*	3	0.17	3.78 / *1.00*	6.63 / *1.00*
			30 / *3.00*	3	0.17	13.2 / *3.49*	23.9 / *3.60*
			100 / *10.0*	3	0.17	44.2 / *11.7*	97.6 / *14.7*
		雌	10 / *1.00*	3	0.17	3.44 / *1.00*	3.70 / *1.00*
			30 / *3.00*	3	0.17	12.7 / *3.69*	17.3 / *4.68*
			100 / *10.0*	3	0.17	40.9 / *11.9*	67.6 / *18.3*

a 各試験の最低用量に対する比
b 各時点の平均血漿中濃度推移から算出

表 2.6.4.3-4　ラットを用いた毒性試験における反復投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

試験名/資料番号	投与方法	雌雄	投与量 (mg/kg) / *用量比* [a]	投与日数	例数	t_{max} [b] (h)	C_{max} [b] (μg/mL)/ *累積係数* [c]	AUC_{0-24} [b] (μg·h/mL)/ *累積係数* [c]
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-1	経口	雄	20 / *1.00*	14	3	1.0	2.01 / *1.09*	11.3 / *1.12*
			80 / *4.00*		3	1.0	4.90 / *0.84*	60.6 / *1.19*
			300 / *15.0*		3	2.0	14.5 / *1.52*	217 / *1.30*
		雌	20 / *1.00*	14	3	1.0	1.99 / *0.99*	7.48 / *0.87*
			80 / *4.00*		3	1.0	5.51 / *1.00*	45.4 / *1.41*
			300 / *15.0*		3	2.0	10.9 / *1.22*	137 / *1.10*
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-3	静脈内	雄	10 / *1.00*	14	4	0.17	3.97 / *1.10*	7.70 / *1.22*
			30 / *3.00*		4	0.17	13.2 / *1.13*	26.3 / *1.15*
			100 / *10.0*		4	0.17	43.5 / *1.14*	102 / *1.06*
		雌	10 / *1.00*	14	4	0.17	3.89 / *1.19*	4.83 / *1.10*
			30 / *3.00*		4	0.17	11.8 / *1.04*	17.5 / *1.09*
			100 / *10.0*		4	0.17	43.8 / *1.13*	72.4 / *1.07*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-2	経口	雄	20 / *1.00*	28	3	1.0	2.46 / *1.21*	14.0 / *1.47*
			80 / *4.00*		3	2.0	6.50 / *1.04*	78.7 / *1.86*
			300 / *15.0*		3	8.0	19.1 / *1.68*	302 / *1.64*
		雌	20 / *1.00*	28	3	1.0	2.12 / *1.10*	9.86 / *1.38*
			80 / *4.00*		3	1.0	7.22 / *1.45*	48.2 / *1.59*
			300 / *15.0*		3	2.0	13.5 / *1.21*	170 / *1.27*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-4	静脈内	雄	10 / *1.00*	28	3	0.17	4.84 / *1.28*	10.3 / *1.55*
			30 / *3.00*		3	0.17	14.7 / *1.11*	32.3 / *1.35*
			100 / *10.0*		3	0.17	51.5 / *1.17*	126 / *1.29*
		雌	10 / *1.00*	28	3	0.17	3.41 / *0.99*	4.98 / *1.35*
			30 / *3.00*		3	0.17	13.2 / *1.04*	20.2 / *1.17*
			100 / *10.0*		3	0.17	49.2 / *1.20*	74.9 / *1.11*

a 各試験の最低用量に対する比
b 各時点の平均血漿中濃度推移から算出
c 各用量における初回投与に対する比

2.6.4.3.2.2　イヌ

資料番号：4.2.3.2-5、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7、4.2.3.2-8

イヌの毒性試験において TK 測定を実施した。単回(初回)投与及び反復投与したときの AM-1977 の薬物動態パラメータと投与量の関係、並びに反復投与による影響について検討した。6 箇月齢、雌雄のビーグル犬を用い、各群の例数は表中に示した(表 2.6.4.3-5 及び表 2.6.4.3-6)。

単回及び反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。

単回及び反復静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。

反復投与時の C_{max} 及び AUC の累積係数は、経口投与で 0.72～2.21、静脈内投与で 0.69～1.28 であり、AM-1977 の顕著な蓄積は認められなかった。

表 2.6.4.3-5　イヌを用いた毒性試験における単回(初回)投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

試験名 /資料番号	投与方法	雌雄	投与量 (mg/kg) / *用量比* [a]	例数	t_{max} [b] (h)	C_{max} [b] (μg/mL)/ *C_{max} 比* [a]	AUC_{0-24} [b] (μg·h/mL)/ *AUC_{0-24} 比* [a]
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-5	経口	雄	10 / *1.00*	3	4.7	1.43 / *1.00*	12.3 / *1.00*
			30 / *3.00*	3	5.3	2.56 / *1.79*	26.3 / *2.14*
			100 / *10.0*	5	4.0	7.68 / *5.37*	65.1 / *5.29*
		雌	10 / *1.00*	3	4.7	1.51 / *1.00*	15.0 / *1.00*
			30 / *3.00*	3	3.3	6.98 / *4.62*	58.1 / *3.87*
			100 / *10.0*	5	4.8	12.5 / *8.28*	147 / *9.80*
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-7	静脈内	雄	12.5 / *1.00*	3	0.33	5.77 / *1.00*	22.8 / *1.00*
			30 / *2.40*	3	0.33	19.4 / *3.36*	57.2 / *2.51*
			75 / *6.00*	5	0.33	58.2 / *10.1*	185 / *8.11*
		雌	12.5 / *1.00*	3	0.29	6.10 / *1.00*	20.7 / *1.00*
			30 / *2.40*	3	0.28	21.9 / *3.59*	57.0 / *2.75*
			75 / *6.00*	5	0.28	63.3 / *10.4*	183 / *8.84*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-6	経口	雄	10 / *1.00*	3	2.0	2.26 / *1.00*	11.3 / *1.00*
			30 / *3.00*	3	2.0	4.91 / *2.17*	34.7 / *3.07*
			100 / *10.0*	5	6.4	10.0 / *4.42*	131 / *11.6*
		雌	10 / *1.00*	3	2.0	2.33 / *1.00*	14.1 / *1.00*
			30 / *3.00*	3	3.3	4.92 / *2.11*	34.4 / *2.44*
			100 / *10.0*	5	3.2	8.84 / *3.79*	77.1 / *5.47*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-8	静脈内	雄	12.5 / *1.00*	3	0.27	5.84 / *1.00*	25.6 / *1.00*
			30 / *2.40*	3	0.27	21.3 / *3.65*	58.0 / *2.27*
			75 / *6.00*	5	0.26	63.4 / *10.9*	166 / *6.48*
		雌	12.5 / *1.00*	3	0.25	6.05 / *1.00*	24.4 / *1.00*
			30 / *2.40*	3	0.24	17.9 / *2.96*	58.8 / *2.41*
			75 / *6.00*	5	0.24	59.6 / *9.85*	181 / *7.42*

a 各試験の最低用量に対する比

b 平均値

イヌ毒性試験における静脈内投与は、持続注入にて実施。

表 2.6.4.3-6　イヌを用いた毒性試験における反復投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

試験名/資料番号	投与方法	雌雄	投与日数	投与量 (mg/kg) / *用量比* [a]	例数	t_{max} [b] (h)	C_{max} [b] (μg/mL)/ *累積係数* [c]	AUC_{0-24} [b] (μg·h/mL)/ *累積係数* [c]
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-5	経口	雄	14	10 / *1.00*	3	3.0	2.06 / *1.44*	15.1 / *1.23*
				30 / *3.00*	3	2.7	5.07 / *1.98*	34.5 / *1.31*
				100 / *10.0*	5	2.8	17.0 / *2.21*	130 / *2.00*
		雌	14	10 / *1.00*	3	4.0	1.09 / *0.72*	13.4 / *0.89*
				30 / *3.00*	3	2.0	6.92 / *0.99*	51.3 / *0.88*
				100 / *10.0*	5	2.8	18.2 / *1.46*	174 / *1.18*
2 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-7	静脈内	雄	14	12.5 / *1.00*	3	0.35	6.51 / *1.13*	28.0 / *1.23*
				30 / *2.40*	3	0.33	20.5 / *1.06*	72.1 / *1.26*
				75 / *6.00*	5	0.31	57.8 / *0.99*	236 / *1.28*
		雌	14	12.5 / *1.00*	3	0.30	5.74 / *0.94*	26.0 / *1.26*
				30 / *2.40*	3	0.29	19.0 / *0.87*	62.9 / *1.10*
				75 / *6.00*	5	0.27	54.6 / *0.86*	208 / *1.14*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-6	経口	雄	28	10 / *1.00*	3	2.0	2.12 / *0.94*	12.7 / *1.12*
				30 / *3.00*	3	4.0	4.58 / *0.93*	38.1 / *1.10*
				100 / *10.0*	5	3.6	11.8 / *1.18*	136 / *1.04*
		雌	28	10 / *1.00*	3	1.7	2.14 / *0.92*	13.2 / *0.94*
				30 / *3.00*	3	3.3	5.39 / *1.10*	38.7 / *1.13*
				100 / *10.0*	5	2.2	11.3 / *1.28*	94.8 / *1.23*
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-8	静脈内	雄	28	12.5 / *1.00*	3	0.32	5.98 / *1.02*	23.4 / *0.91*
				30 / *2.40*	3	0.31	14.7 / *0.69*	51.5 / *0.89*
				75 / *6.00*	5	0.28	52.3 / *0.82*	192 / *1.16*
		雌	28	12.5 / *1.00*	3	0.27	5.64 / *0.93*	24.3 / *1.00*
				30 / *2.40*	3	0.61	14.4 / *0.80*	71.8 / *1.22*
				75 / *6.00*	5	0.25	55.1 / *0.92*	197 / *1.09*

a 各試験の最低用量に対する比
b 平均値
c 各用量における初回投与に対する比
イヌ毒性試験における静脈内投与は、持続注入にて実施。

2.6.4.3.2.3　サル

資料番号：4.2.3.2-9

サルの毒性試験において TK 測定を実施した。単回(初回)投与及び反復投与したときの AM-1977 及び代謝物である AM2012-008 の薬物動態パラメータと投与量の関係、並びに反復投与による影響について検討した。3～4 歳齢、雌雄のカニクイザルを用い、各群の例数は表中に示した(表 2.6.4.3-7 及び表 2.6.4.3-8)。

単回(初回)及び反復経口投与時の AM-1977 及び AM2012-008 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。

反復投与したときの AM-1977 の C_{max} 及び AUC の累積係数は 1.15～1.84、AM2012-008 の C_{max} 及び AUC の累積係数は 0.717～1.33 であり、AM-1977 及び AM2012-008 の顕著な蓄積は認められなかった。

表 2.6.4.3-7　サルを用いた毒性試験における単回(初回)投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の薬物動態パラメータ

試験名/資料番号	投与方法	雌雄	投与量 (mg/kg) / *用量比* [a]	例数	測定対象	t_{max} [b] (h)	C_{max} [b] (μg/mL)/ *C_{max} 比* [a]	AUC_{0-24} [b] (μg·h/mL)/ *AUC_{0-24} 比* [a]
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-9	経口	雄	7.5 / *1.00*	3	AM-1977	1.3	2.45 / *1.00*	19.4 / *1.00*
					AM2012-008	1.3	0.229 / *1.00*	1.76 / *1.00*
			15 / *2.00*	3	AM-1977	2.0	5.87 / *2.40*	52.6 / *2.71*
					AM2012-008	1.7	0.362 / *1.58*	3.35 *1.90*
			30 / *4.00*	5	AM-1977	3.6	8.91 / *3.64*	101 / *5.21*
					AM2012-008	1.8	0.496 / *2.17*	5.71 / *3.24*
		雌	7.5 / *1.00*	3	AM-1977	1.0	2.93 / *1.00*	20.4 / *1.00*
					AM2012-008	1.0	0.279 / *1.00*	2.05 / *1.00*
			15 / *2.00*	3	AM-1977	1.7	5.59 / *1.91*	45.5 / *2.23*
					AM2012-008	1.7	0.352 / *1.26*	3.05 *1.49*
			30 / *4.00*	5	AM-1977	2.4	10.2 / *3.48*	94.6 / *4.64*
					AM2012-008	2.4	0.543 / *1.95*	5.53 / *2.70*

a 最低用量に対する比
b 平均値

表 2.6.4.3-8　サルを用いた毒性試験における反復投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の薬物動態パラメータ

試験名/資料番号	投与方法	投与日数	雌雄	投与量 (mg/kg) / *用量比* [a]	例数	測定対象	t_{max} [b] (h)	C_{max} [b] (μg/mL)/ *累積係数* [c]	AUC_{0-24} [b] (μg·h/mL)/ *累積係数* [c]
4 週間反復毒性試験 /4.2.3.2-9	経口	28	雄	7.5 / *1.00*	3	AM-1977	1.0	3.48 / *1.42*	35.6 / *1.84*
						AM2012-008	1.3	0.189 / *0.825*	2.29 / *1.30*
				15 / *2.00*	3	AM-1977	1.3	8.42 / *1.43*	91.6 / *1.74*
						AM2012-008	1.3	0.332 / *0.917*	4.45 / *1.33*
				30 / *4.00*	5	AM-1977	2.4	13.1 / *1.47*	158 / *1.56*
						AM2012-008	3.2	0.469 / *0.946*	7.06 / *1.24*
			雌	7.5 / *1.00*	3	AM-1977	1.0	3.38 / *1.15*	33.2 / *1.63*
						AM2012-008	1.0	0.200 / *0.717*	2.24 / *1.09*
				15 / *2.00*	3	AM-1977	1.7	7.57 / *1.35*	81.8 / *1.80*
						AM2012-008	1.7	0.303 / *0.861*	3.85 / *1.26*
				30 / *4.00*	5	AM-1977	2.2	13.5 / *1.32*	153 / *1.62*
						AM2012-008	3.0	0.464 / *0.855*	6.51 / *1.18*

a 最低用量に対する比
b 平均値
c 各用量における初回投与に対する比

2.6.4.3.2.4　腸肝循環

資料番号：4.2.2.2-3

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下の胆汁採取群のラットに単回経口投与し胆汁を回収した。回収した胆汁を絶食下の腸肝循環測定群のラットに単回十二指腸内投与し、胆汁、尿及び糞中の総放射能量を測定した(表 2.6.4.3-9)。各群とも 9 週齢、雄性の SD ラット、3 例とした。[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中に回収された総放射能は投与量の 60.7%であった。回収した胆汁をラットに十二指腸内投与したとき、投与 48 時間後までに尿、糞及び胆汁中に 7.7、61.7 及び 28.7%が排泄された。投与した胆汁中の総放射能量のうち、尿、胆汁、屍体及びケージ洗浄液をあわせた 38%が再吸収された。以上の結果より、経口投与された AM-1977 は腸肝循環することが明らかとなった。

表 2.6.4.3-9　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を経口投与したラットの胆汁を別のラットに十二指腸内投与したときの総放射能の累積排泄率

時間(h)	累積排泄率 (胆汁投与液の総放射能量に対する%)						
	尿	糞	胆汁	ケージ洗浄液	消化管内容物	屍体	総排泄率
0 – 8	—	—	16.4	—	—	—	16.4
0 – 24	7.0	52.4	26.3	0.3	—	—	86.0
0 – 48	7.7	61.7	28.7	0.3	1.6	1.4	101.5

平均値、n = 3
— ：Not applicable

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布

資料番号：4.2.2.3-1

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与し、投与後 168 時間までの組織中総放射能濃度を燃焼法により測定した(表 2.6.4.4-1)。7 週齢、雄性の SD ラットを用い、例数は測定時点ごとに 3 例とした。経口投与後の血漿中総放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度を示した。組織内総放射能濃度はほとんどの組織で投与後 1 時間に最高濃度に達した。このとき、消化管を除く組織では、肝臓及びハーダー腺で最も高い濃度が認められ、血漿中総放射能濃度の約 6 倍を示した。この時点では大脳、小脳及び延髄の中枢組織を除く多くの組織で血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、肝臓、骨、副腎、皮膚、大腸、白色脂肪及び腎臓を除く全ての組織の総放射能濃度が検出限界未満となった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回静脈内投与し、投与後 168 時間までの組織中総放射能濃度を燃焼法により測定した(表 2.6.4.4-2)。7 週齢、雄性の SD ラットを用い、例数は測定時点ごとに 3 例とした。静脈内投与後の血漿中総放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。組織内総放射能濃度はほとんどの組織で投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。このとき、消化管を除く組織では、肝臓及びハーダー腺で最も高い濃度が認められ、血漿中総放射能濃度の約 6 倍を示した。この時点では大脳、小脳及び延髄の中枢組織を除く多くの組織で血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、骨、肝臓、副腎、皮膚及び腎臓を除く全ての組織の総放射能濃度は検出限界未満となった。

これらの結果より、AM-1977 及びその由来成分は投与後、広く組織に分布することが明らかとなった。また、それらは時間経過に伴い消失し組織残留性を示さなかった。

表 2.6.4.4-1　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したときの組織中総放射能濃度

臓器・組織	組織中総放射能濃度(μg eq. of AM-1977/mL or g)					
	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h	168 h
血漿	2.79 [1.000]	0.815 [1.000]	0.0294 [1.000]	ND	ND	ND
血液	2.91 [1.038]	0.789 [0.969]	0.0294 [1.000]	ND	ND	ND
大脳	0.422 [0.152]	0.133 [0.163]	ND	ND	ND	ND
小脳	0.416 [0.151]	0.158 [0.193]	ND	ND	ND	ND
延髄	0.447 [0.163]	0.148 [0.180]	ND	ND	ND	ND
下垂体	9.75 [3.587]	2.04 [2.499]	ND	ND	ND	ND
眼球	1.36 [0.487]	0.439 [0.539]	0.0316 [1.074]	ND	ND	ND
ハーダー腺	17.1 [6.110]	5.84 [7.239]	0.131 [4.524]	0.0119 [NC]	ND	ND
顎下腺	13.0 [4.825]	2.90 [3.580]	0.0612 [2.097]	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	6.43 [2.326]	1.62 [1.987]	0.0434 [1.492]	ND	ND	ND
甲状腺	5.29 [1.886]	1.68 [2.064]	0.203 [10.803]	ND	ND	ND
気管	4.79 [1.726]	1.28 [1.572]	0.0532 [1.827]	ND	ND	ND
胸腺	5.96 [2.144]	1.63 [1.995]	0.0287 [0.988]	ND	ND	ND
心臓	7.01 [2.535]	1.99 [2.444]	0.0471 [1.610]	ND	ND	ND
肺	10.3 [3.698]	2.44 [2.975]	0.0541 [1.870]	ND	ND	ND
肝臓	18.1 [6.509]	5.07 [6.226]	0.311 [10.685]	0.143 [NC]	0.119 [NC]	0.0407 [NC]
副腎	11.0 [3.954]	3.06 [3.742]	0.128 [4.353]	0.0883 [NC]	0.0934 [NC]	0.0336 [NC]
腎臓	12.8 [4.584]	4.21 [5.194]	0.185 [6.351]	0.0558 [NC]	0.0364 [NC]	0.0157 [NC]
脾臓	8.17 [2.934]	2.19 [2.687]	0.0691 [2.329]	0.0152 [NC]	ND	ND
膵臓	10.9 [3.996]	2.58 [3.142]	0.0633 [2.185]	ND	ND	ND
前立腺	6.69 [2.417]	1.70 [2.073]	0.0575 [1.992]	ND	ND	ND
精巣	1.90 [0.678]	1.27 [1.555]	0.0619 [2.136]	ND	ND	ND
精巣上体	3.92 [1.394]	1.48 [1.823]	0.0321 [1.103]	ND	ND	ND
精嚢	4.12 [1.470]	1.10 [1.354]	0.0198 [0.675]	ND	ND	ND
動脈	2.15 [0.775]	0.533 [0.652]	ND	ND	ND	ND
皮膚	4.06 [1.437]	1.90 [2.317]	0.130 [4.587]	0.0357 [NC]	0.0366 [NC]	0.0290 [NC]
骨格筋	5.54 [1.984]	1.63 [2.001]	0.0283 [0.967]	ND	ND	ND
骨	2.46 [0.900]	0.962 [1.178]	0.147 [5.046]	0.0985 [NC]	0.113 [NC]	0.0785 [NC]
骨髄	6.87 [2.460]	1.64 [1.992]	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	0.814 [0.292]	0.235 [0.289]	ND	ND	ND	0.0265 [NC]
褐色脂肪	4.84 [1.770]	1.69 [2.064]	0.0445 [1.524]	ND	ND	ND
膀胱	4.57 [1.631]	1.06 [1.330]	0.0250 [1.290]	ND	ND	ND
胃	59.8 [22.534]	2.59 [3.237]	0.0677 [2.312]	ND	ND	ND
小腸	20.0 [7.325]	10.1 [12.628]	0.263 [9.224]	0.0159 [NC]	ND	ND
盲腸	5.31 [1.878]	16.5 [20.318]	1.02 [35.495]	0.0827 [NC]	ND	ND
大腸	5.83 [2.095]	3.58 [4.401]	0.701 [24.455]	0.0614 [NC]	0.0363 [NC]	ND
アキレス腱	2.68 [0.979]	1.18 [1.441]	0.0274 [1.371]	ND	ND	ND

平均値、n = 3
ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]:組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

表 2.6.4.4-2　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回静脈内投与したときの組織中総放射能濃度

臓器・組織	組織中総放射能濃度(μg eq. of AM-1977/mL or g)					
	0.5 h	6 h	24 h	48 h	72 h	168 h
血漿	3.76 [1.000]	0.746 [1.000]	0.0204 [1.000]	ND	ND	ND
血液	3.78 [1.005]	0.649 [0.871]	0.0290 [2.344]	ND	ND	ND
大脳	0.635 [0.170]	0.104 [0.140]	ND	ND	ND	ND
小脳	0.634 [0.170]	0.103 [0.138]	ND	ND	ND	ND
延髄	0.695 [0.186]	0.116 [0.156]	ND	ND	ND	ND
下垂体	10.7 [2.852]	1.82 [2.441]	ND	ND	ND	ND
眼球	1.96 [0.524]	0.384 [0.516]	0.0281 [1.379]	ND	ND	ND
ハーダー腺	21.5 [5.774]	3.81 [5.118]	0.0694 [3.404]	0.0204 [NC]	ND	ND
顎下腺	17.1 [4.502]	2.72 [3.658]	0.0376 [1.841]	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	8.90 [2.374]	1.39 [1.860]	0.0233 [1.748]	ND	ND	ND
甲状腺	6.50 [1.732]	1.17 [1.574]	0.134 [10.305]	ND	ND	ND
気管	4.92 [1.300]	0.951 [1.278]	ND	0.0293 [NC]	ND	ND
胸腺	8.22 [2.191]	1.36 [1.832]	0.0129 [0.889]	ND	ND	ND
心臓	9.52 [2.533]	1.66 [2.233]	0.0281 [1.379]	ND	ND	ND
肺	14.4 [3.824]	2.08 [2.782]	0.0326 [1.613]	ND	ND	ND
肝臓	21.0 [5.578]	4.50 [6.049]	0.246 [12.272]	0.142 [NC]	0.0902 [NC]	0.0381 [NC]
副腎	16.1 [4.294]	2.71 [3.632]	0.158 [7.791]	0.110 [NC]	0.0785 [NC]	0.0675 [NC]
腎臓	16.2 [4.314]	3.86 [5.177]	0.163 [8.014]	0.0672 [NC]	0.0415 [NC]	0.0187 [NC]
脾臓	11.7 [3.123]	1.92 [2.570]	0.0486 [2.357]	0.00883 [NC]	ND	ND
膵臓	14.7 [3.880]	2.24 [3.013]	0.0284 [1.379]	ND	ND	ND
前立腺	10.1 [2.657]	1.54 [2.080]	0.0253 [1.222]	ND	ND	ND
精巣	2.20 [0.587]	1.33 [1.782]	0.0473 [2.367]	ND	ND	ND
精巣上体	5.02 [1.339]	1.18 [1.585]	0.0202 [0.989]	ND	ND	ND
精嚢	5.49 [1.460]	0.927 [1.243]	ND	ND	ND	ND
動脈	2.07 [0.543]	0.269 [0.360]	ND	ND	ND	ND
皮膚	5.67 [1.505]	1.86 [2.469]	0.0682 [3.333]	0.0901 [NC]	0.0600 [NC]	0.0413 [NC]
骨格筋	9.26 [2.470]	1.23 [1.644]	0.0158 [0.774]	ND	ND	ND
骨	3.23 [0.862]	0.875 [1.176]	0.161 [8.086]	0.112 [NC]	0.0979 [NC]	0.0907 [NC]
骨髄	10.0 [2.672]	1.57 [2.103]	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	1.09 [0.290]	0.173 [0.232]	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	6.92 [1.854]	1.21 [1.630]	0.0216 [1.059]	ND	ND	ND
膀胱	5.73 [1.509]	0.671 [0.893]	ND	ND	ND	ND
胃	15.1 [3.998]	2.25 [3.015]	0.0348 [1.688]	ND	ND	ND
小腸	25.5 [6.622]	4.24 [5.708]	0.0573 [2.771]	0.0104 [NC]	ND	ND
盲腸	7.80 [2.066]	27.5 [37.086]	0.274 [13.319]	0.0526 [NC]	ND	ND
大腸	7.95 [2.106]	5.57 [7.350]	0.206 [10.005]	0.0416 [NC]	ND	ND
アキレス腱	2.80 [0.739]	1.04 [1.396]	ND	ND	ND	ND

平均値、n = 3
ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]:組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

2.6.4.4.2　メラニン親和性

資料番号：4.2.2.3-2

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下の有色ラットに単回経口投与し、投与 1344 時間(56 日)後までの組織中総放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した(表 2.6.4.4-3)。8 週齢、雄性の Long-Evans ラットを用い、例数は測定時点ごとに 1 例とした。総放射能は経口投与の 1 時間後に広く全身に分布し、特に眼球のブドウ膜、肝臓及び腎臓で高い濃度を示した。全ての組織において投与 1 時間後に最高濃度を示した。組織中の総放射能濃度は経時的に減少し、投与 168 時間後には眼球ブドウ膜を除く全ての組織で定量下限未満まで消失した。[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を白色ラット(SD)に経口投与したときの組織分布試験(2.6.4.4.1)の結果と比較し、眼球を除く血液及び組織中の総放射能濃度は概ね一致した。一方、有色ラットの眼球ブドウ膜の総放射能濃度は消失が遅く、56 日後においても放射活性が検出された。また、皮膚の有色部の総放射能濃度は、白色部に比べ消失の遅れが認められたが、投与 168 時間後には定量下限未満まで減少した。以上の結果より、AM-1977 及びその由来成分はメラニン親和性を有することが示唆された。

表 2.6.4.4-3　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下の有色ラットに単回経口投与したときの組織中総放射能濃度

臓器・組織	組織中総放射能濃度(μg eq. of AM-1977/g)			
	1 h	24 h	168 h	1344 h
血液	3.05 [1.00]	BLQ	BLQ	BLQ
大脳	0.399 [0.13]	BLQ	BLQ	BLQ
眼球(ブドウ膜)	AUQ	72.8 [NC]	50.5 [NC]	31.9 [NC]
眼球内	0.351 [0.12]	0.286 [NC]	BLQ	BLQ
心臓	9.51 [3.12]	BLQ	BLQ	BLQ
肺	6.48 [2.12]	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	14.7 [4.82]	0.233 [NC]	BLQ	BLQ
腎臓	14.5 [4.75]	0.178 [NC]	BLQ	BLQ
副腎	12.6 [4.13]	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	10.9 [3.57]	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	1.88 [0.62]	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚(白色部)	4.91 [1.61]	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚(有色部)	3.94 [1.29]	0.938 [NC]	BLQ	BLQ
骨格筋	7.33 [2.40]	BLQ	BLQ	BLQ

各時点 n = 1
AUQ：定量上限以上
BLQ：定量下限未満
[ ]:組織中総放射能濃度の血液中総放射能濃度に対する比
NC：Not calculated

2.6.4.4.3　胎盤への移行性

資料番号：4.2.2.3-3

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を妊娠 18 日目のラットに経口投与したときの母体及び胎児の組織中総放射能濃度を燃焼法により測定した。雌性の SD ラットを用い、例数は測定時点ごとに 3 例とした。

母体及び胎児の組織中総放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度を示した。母体の主要臓器(肝臓、腎臓及び肺)中の濃度は血漿より高い値を示した。妊娠に関連する組織の卵巣、子宮、胎盤及び胎

膜中の濃度も血漿より高い値であった。全ての組織中の総放射能濃度は投与 24 時間後までに速やかに消失した。胎児の血液中濃度は母体と同レベルであった。胎児の主要臓器においても総放射能が検出されたが、母体に比べ低濃度であった。胎児で検出された総放射能は投与 24 時間後までに速やかに消失した。以上の結果より、妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]AM-1977 を経口投与すると、AM-1977 及びその由来成分は速やかに胎児へ移行することが明らかとなった。母体及び胎児の組織へ分布した AM-1977 及びその由来成分は投与 24 時間後までに速やかに消失し、残留性を示さなかった。

表 2.6.4.4-4　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を妊娠ラットに経口投与したときの胎盤移行性

	組織	組織中総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g)		
		1 h	6 h	24 h
母体	血液	0.696 [0.39]	0.315 [0.17]	ND
	血漿	0.862 [0.26]	0.382 [0.12]	ND
	脳	0.145 [0.01]	0.0790 [0.00]	ND
	心臓	2.78 [0.07]	1.40 [0.04]	0.0278 [0.00]
	肺	4.03 [0.12]	1.97 [0.06]	0.0343 [0.00]
	肝臓	5.68 [2.46]	2.98 [1.19]	0.160 [0.06]
	腎臓	5.05 [0.29]	2.61 [0.15]	0.0781 [0.00]
	乳腺	1.68	0.849	0.0277
	卵巣	1.88 [0.01]	0.846 [0.01]	0.0327 [0.00]
	子宮	1.51 [0.19]	0.831 [0.08]	0.0184 [0.00]
	胎盤	2.24 [0.03]	1.17 [0.01]	0.0313 [0.00]
	羊水	0.446	0.322	0.00763
	胎膜	4.06	2.35	0.104
胎児	全身	1.23 [0.05][a]	0.587 [0.02][a]	0.0234 [0.00][a]
	血液	0.593	0.301	ND
	脳	1.18 [0.00][a]	0.559 [0.00][a]	0.00660 [0.00][a]
	心臓	1.42 [0.00][a]	0.674 [0.00][a]	ND
	肺	1.38 [0.00][a]	0.689 [0.00][a]	0.0147 [0.00][a]
	肝臓	2.35 [0.01][a]	1.37 [0.01][a]	0.0554 [0.00][a]
	腎臓	1.27 [0.00][a]	0.691 [0.00][a]	ND

平均値、n = 3
[ ]: 投与量に対する組織中総放射能量(% of dose)
a: 胎児 1 匹あたりの分布率を算出
ND: Not detected

2.6.4.4.4　たん白結合

資料番号：4.2.2.3-4、4.2.2.3-5

[^{14}C]AM-1977(マウスでは 0.1 及び 5.0 μg/mL、ラット、イヌ及びヒトでは 1.0 及び 10.0 μg/mL)を用いて、血漿中たん白結合率を限外ろ過法(37°C インキュベーション 30 分後遠心)で測定した。各濃度 n = 3 で実験を行い、平均値を評価値とした。

AM-1977 のたん白結合率は 60.8～81.9%であり、動物種差及び濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4.4-5　[^{14}C]AM-1977 のマウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中たん白結合率

動物種	血漿中濃度 (μg/mL)	結合率 (%)
マウス	0.1	60.8
	5.0	61.6
ラット	1.0	75.3
	10.0	74.7
イヌ	1.0	81.9
	10.0	78.8
ヒト	1.0	74.0
	10.0	71.2

平均値、n = 3

2.6.4.4.5　血球への分配

資料番号：4.2.2.2-2、4.2.2.3-1、4.2.2.3-6

[^{14}C]AM-1977 をサル及びヒトの血液に添加して 37°C、30 分間インキュベーションし、AM-1977 の血球移行性を評価した。

サルにおける総放射能の血球移行率は 55.4～56.5%、ヒトにおける総放射能の血球移行率は 52.7～54.0%であった。いずれも濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4.4-6　[^{14}C]AM-1977 のサル及びヒトの血球移行率(*in vitro*)

動物種	血液中濃度 (μg/mL)	血球移行率 (%)	Blood /Plasma ratio
サル	0.1	55.6	1.1
	1	56.5	1.1
	10	55.4	1.1
ヒト	0.1	54.0	1.0
	1	52.7	1.0
	10	53.0	1.0

平均値、n = 3

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与及び静脈内投与したとき、並びに[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口投与及び静脈内投与したときの総放射能の血球移行率を測定した。各群ともラットは 7 週齢、雄性の SD ラット、3 例とした。イヌは 8 箇月齢、雄性のビーグル犬、3 頭とした。

ラットにおける総放射能の血球移行率は、経口投与後 1、6 及び 24 時間、静脈内投与後 0.5、6 及び 24 時間で、31.0～57.8%であった。イヌにおける総放射能の血球移行率は、経口投与後 1、6 及び 24 時間、静脈内投与後 0.5、6 及び 24 時間で 35.2～47.4%であった。

以上の結果より、AM-1977 はラット及びイヌ(*in vivo*)並びにサル及びヒト(*in vitro*)において血球移行性を示し、種差は認められないと考えられた。

表 2.6.4.4-7　[^{14}C]AM-1977 のラット及びイヌの血球移行率(*in vivo*)

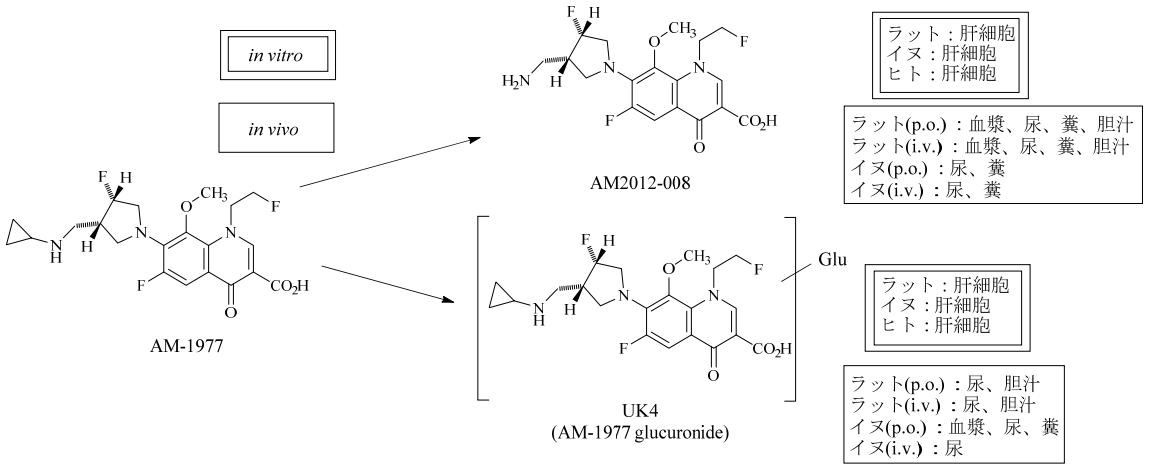
動物種 [投与方法]	投与後の時間 (h)	移行率 (%)
ラット [経口]	1	42.8
	6	37.3
	24	40.3
ラット [静脈内]	0.5	38.9
	6	31.0
	24	57.8*
イヌ [経口]	1	43.7
	6	47.4
	24	35.2
イヌ [静脈内]	0.5	45.6
	6	46.0
	24	37.3

平均値、n = 3、ただし、*の箇所のみ n = 2

2.6.4.5　代謝

AM-1977 を添加したラット、イヌ及びヒト *in vitro* 肝細胞懸濁液中、並びに AM-1977 を投与したラット及びイヌ血漿、尿、糞及び胆汁(胆汁はラットのみ)において検出された代謝物を以下に示す。

図 2.6.4.5-1　AM-1977 のラット、イヌ及びヒトにおける代謝経路



(Glu：グルクロン酸、UK4 は推定構造を示す)

2.6.4.5.1　*In vitro* 代謝

資料番号：4.2.2.4-1

[^{14}C]AM-1977 又は AM-1977(20 μmol/L)をラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液に添加し、37°C で6時間インキュベートしたときに生成する代謝物を HPLC-RAD 又は LC-MS を用いて検出した。

[^{14}C]AM-1977 をラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液中に添加したとき、いずれの動物種においても、AM2012-008 及び UK4 が生成した(表 2.6.4.5-1)。ただし、ヒト肝細胞での UK4 の生成は LC-MS のみで検出された。AM2012-008 の生成速度はラット肝細胞で大きく、イヌ、ヒトの順であった(表 2.6.4.5-2)。

表 2.6.4.5-1　ラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液中で[^{14}C] AM-1977 又は AM-1977(20 μmol/L)をインキュベーション(37°C、6 時間)したときに生成する代謝物

Components	Hepatocytes		
	ラット	イヌ	ヒト
AM2012-008	√/√	√/√	√/√
UK4	√/√	√/√	—/√

√：代謝物の検出 (HPLC-RAD により検出 / LC-MS により検出)
—：Not detected

表 2.6.4.5-2　ラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁中で[^{14}C] AM-1977 又は AM-1977(20 μmol/L)をインキュベーション(37°C、6 時間)した際の代謝物生成速度

測定法	HPLC-RAD		
動物種	ラット	イヌ	ヒト
	代謝物の生成速度(pmol/10^{6}cells/h)		
AM2012-008	23500.0	11533.3	5866.7
UK4	13800.0	9300.0	—

プールした肝細胞からの評価値
—：Not determined

2.6.4.5.2　*In vivo* 代謝

資料番号：4.2.2.4-2、4.2.2.4-3

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回で経口又は静脈内投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物について、HPLC-RAD で測定した。また、[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回で経口又は静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中代謝物について、HPLC-RAD で測定した。各群ともラットは 7 週齢、雄性の SD ラット、3 例とした。イヌは 8 箇月齢、雄性のビーグル犬、3 頭とした。

ラット血漿中には、経口投与時、静脈内投与時共に、主として未変化体及び AM2012-008 が認められた。経口及び静脈内投与後の尿中には未変化体及び AM2012-008 が、糞中には未変化体が、胆汁中には UK4 がそれぞれ認められた(表 2.6.4.5-3)。UK4 は、β-グルクロニダーゼ処理により AM-1977 を生成したこと、また、LC-MS を用いた分子量の測定結果より、AM-1977 のグルクロン酸抱合体であると推定された。

イヌ血漿中には、経口投与時及び静脈内投与時ともに、主として未変化体が、その他に UK10 及び不純物　物質G*　が認められた。加えて、経口投与後の血漿中には UK4 が認められた。経口及び静脈内投与後の尿中には主に AM2012-008 が、糞中には未変化体が認められた(表 2.6.4.5-4)。

ラット及びイヌにおいて、AM-1977 の一部は、主として AM2012-008 又はグルクロン酸抱合体

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

(UK4)へ代謝され、AM2012-008は尿中へ、グルクロン酸抱合体は主に胆汁中へ排泄された。

表 2.6.4.5-3　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kgを絶食下のラットに投与したときに検出された代謝物

動物種	ラット									
投与方法	静脈内投与					経口投与				
試料	血漿[a]		尿[a]	糞[a]	胆汁[a]	血漿[a]		尿[a]	糞[a]	胆汁[a]
採取時間(h)	1	6	0-24	0-24	0-24	1	6	0-24	0-24	0-24
AM-1977	96.04	98.03	3.6	75.5	7.7	97.97	100.00	3.2	74.2	6.1
AM2012-008	1.78	1.97	2.7	7.3	5.3	2.03	ND	3.2	7.5	3.0
物質G* [b]	ND	ND	ND	ND	1.4	ND	ND	ND	ND	ND
UK1	ND	ND	ND	0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK2	ND	ND	ND	ND	0.9	ND	ND	ND	ND	1.1
UK3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK4	ND	ND	0.3	ND	44.2	ND	ND	0.3	ND	41.7
UK5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK6	ND	ND	1.1	ND	ND	ND	ND	1.1	ND	ND
UK7	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	ND
UK8	ND	ND	0.3	1.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK9	2.17	ND	0.3	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	ND
UK10	ND	ND	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.1
UK11	ND	ND	ND	ND	9.7	ND	ND	ND	ND	2.9
UK12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.5
Total	99.99	100.00	8.9	85.1	69.2	100.00	100.00	8.4	81.7	58.4

平均値、n = 3

a 血漿: % of radioactivity in plasma、尿、糞及び胆汁: % of dose

b[^{14}C]AM-1977 原末(Lot No. [redacted])中の不純物

ND : Not detected

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.6.4.5-4　[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに投与したときに検出された代謝物

動物種	イヌ							
投与方法	静脈内投与				経口投与			
試料	血漿[a]		尿[a]	糞[a]	血漿[a]		尿[a]	糞[a]
採血時間(h)	1	6	0-72	0-72	1	6	0-72	0-72
AM-1977	91.61	88.01	2.0	59.2	82.96	84.42	1.5	50.7
AM2012-008	ND	ND	7.4	17.5	ND	ND	7.2	15.9
物質G* [b]	8.39	ND	ND	ND	11.97	9.48	ND	ND
UK1	ND	ND	ND	1.3	ND	ND	ND	1.4
UK2	ND	ND	0.3	ND	ND	ND	0.3	ND
UK3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.7
UK4	ND	ND	2.1	ND	5.07	ND	2.3	3.7
UK5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK6	ND	ND	1.5	ND	ND	ND	1.6	ND
UK7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK9	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	ND
UK10	ND	11.99	0.8	1.8	ND	6.10	0.6	3.0
UK11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	ND
UK12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total	100.00	100.00	14.5	79.8	100.00	100.00	14.0	78.4

平均値、n = 3
a 血漿: % of radioactivity in plasma、尿及び糞: % of dose
b[^{14}C]AM-1977 原末(Lot No. [redacted])中の不純物
ND : Not detected
*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿、糞及び胆汁への排泄

資料番号：4.2.2.2-2、4.2.2.3-1

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与、又は単回静脈内投与したときの尿、糞、呼気及びケージ洗浄液中総放射能量を測定した(表 2.6.4.6-1)。各群とも 7 週齢、雄性の SD ラット、3 例とした。ラットの経口投与では、投与後 168 時間までに投与放射能の 8.5%が尿中に、90.8%が糞中に排泄された。同様に、静脈内投与では 9.1%が尿中に、90.8%が糞中に排泄された。また、呼気中には検出されなかった。経口投与及び静脈内投与、共に投与後 48 時間までに、それぞれ投与放射能の 98.8%以上が尿糞中に排泄され、体内からの排泄は速やかであった。

また、[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を、胆管カニューレを施した絶食下のラットに単回で経口及び静脈内投与したときの胆汁、尿及び糞中への総放射能の排泄率を測定した(表 2.6.4.6-2)。各群とも 7 週齢、雄性の SD ラット、3 例とした。経口投与後の総放射能は、投与後 48 時間までに投与量の 62.4%が胆汁中に、7.0%が尿中に、16.4%が糞中にそれぞれ排泄された。静脈内投与後の総放射能は、投与後 48 時間までに投与量の 71.8%が胆汁中に、8.2%が尿中に、14.3%が糞中にそれぞれ排泄された。

以上の結果より、ラットの主要な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが明らかとなった。

[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口投与、又は単回静脈内投与したときの尿及び

糞中総放射能濃度を測定した(表 2.6.4.6-3)。各群とも 8 箇月齢、雄性のビーグル犬、3 頭とした。イヌの経口投与では投与後 168 時間までに、投与放射能の 14.1%が尿中に、79.2%が糞中に排泄された。同様に、静脈内投与では、14.6%が尿中に、81.4%が糞中に排泄された。経口及び静脈内投与後 168 時間までに、それぞれ投与放射能の 94.7%以上が尿糞中に排泄された。以上の結果より、イヌもラット同様に主要な排泄経路は糞中排泄であることが明らかとなった。

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回投与したときの総放射能の累積排泄率

投与方法	時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)				
		尿	糞	呼気	ケージ洗浄液	総排泄率
経口投与	0 - 24	8.3	81.7	ND	0.3	90.4
	0 - 48	8.4	90.1	ND	0.3	98.8
	0 - 72	8.5	90.6	ND	0.3	99.4
	0 - 120	8.5	90.8	ND	0.3	99.6
	0 - 168	8.5	90.8	ND	0.3	99.6
静脈内投与	0 - 24	8.9	85.1	ND	0.2	94.3
	0 - 48	9.0	90.1	ND	0.3	99.4
	0 - 72	9.1	90.6	ND	0.3	99.9
	0 - 120	9.1	90.7	ND	0.3	100.1
	0 - 168	9.1	90.8	ND	0.3	100.2

平均値、n = 3
ND：Not detected

表 2.6.4.6-2　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を、胆管カニューレを施した絶食下のラットに単回投与したときの総放射能の累積排泄率

投与方法	時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)					
		尿	糞	胆汁	ケージ洗浄液	その他 [a]	総排泄率
経口投与	0 – 2	—	—	6.6	—	—	6.6
	0 – 4	—	—	28.4	—	—	28.4
	0 – 8	—	—	47.5	—	—	47.5
	0 – 24	5.7	8.6	58.4	2.7	—	75.3
	0 – 48	7.0	16.4	62.4	3.5	9.7	99.1
静脈内投与	0 - 2	—	—	20.8	—	—	20.8
	0 - 4	—	—	39.4	—	—	39.4
	0 - 8	—	—	57.8	—	—	57.8
	0 - 24	7.8	10.0	69.3	1.9	—	88.9
	0 - 48	8.2	14.3	71.8	2.2	5.0	101.5

平均値、n = 3
—：Not determined
a 屍体、消化管内容物、小腸、大腸を含む

表 2.6.4.6-3　[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回投与したときの総放射能の累積排泄率

投与方法	時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)			
		尿	糞	ケージ洗浄液	総排泄率
経口投与	0 - 24	12.0	47.3	0.7	60.1
	0 - 48	13.4	70.6	1.1	85.0
	0 - 72	14.0	78.3	1.1	93.4
	0 - 120	14.1	79.1	1.2	94.4
	0 - 168	14.1	79.2	1.4	94.7
静脈内投与	0 - 24	11.8	37.0	0.9	49.7
	0 - 48	13.9	71.8	1.1	86.8
	0 - 72	14.4	79.7	1.2	95.3
	0 - 120	14.5	81.2	1.3	97.0
	0 - 168	14.6	81.4	1.3	97.2

平均値、n = 3

2.6.4.6.2　乳汁中への排泄

資料番号：4.2.2.5-1

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を授乳ラットに経口投与したときの乳汁中の総放射能濃度を測定した。分娩後 11 日目の雌性の SD ラット、3 例とした。血漿及び乳汁中の総放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度を示し、以降、経時的に減少した。乳汁中の総放射濃度は血漿中より 4～11 倍高い推移を示した。乳汁中の総放射能濃度は血漿中と並行して減少し、両者の $t_{1/2}$ は同様の値を示した。以上の結果より、AM-1977 及びその由来成分は一部、乳汁中へ排泄されることが明らかとなった。

表 2.6.4.6-4　[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を授乳ラットに経口投与したときの血漿及び乳汁中の総放射能濃度、並びに薬物動態パラメータ

時間 (h)	総放射能濃度(μg eq. of AM-1977/mL)		乳汁/血漿　濃度比
	血漿	乳汁	
1	1.08	4.37	4.046
2	0.572	2.79	4.878
4	0.297	2.10	7.071
8	0.158	1.75	11.076
24	0.0246	0.227	9.228
PK パラメータ			
C_{max} (μg eq. of AM-1977/mL)	1.08	4.37	NA
t_{max} (h)	1.0	1.0	NA
$t_{1/2}$ (h)	5.66	6.02	NA
AUC_{0-t} (μg eq. of AM-1977·h/mL)	4.60	34.1	NA
AUC_{inf} (μg eq. of AM-1977·h/mL)	4.81	36.2	NA

平均値、n = 3
NA：Not applicable

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

非臨床の薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する薬物動態試験はない。

2.6.4.9　考察及び結論

AM-1977 をラットに経口投与したとき吸収率は 69%以上であり、経口吸収性は良好と考えられた。ラットに単回及び反復経口投与したとき C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} に明確な雌雄差は認められなかったが、雄の $AUC_{0\text{-}24}$ は雌より 1.2～1.8 倍高かった。静脈内投与したときも $AUC_{0\text{-}24}$ に同様の性差が認められており、性差は全身からの消失過程に起因すると考えられる。

イヌに単回及び反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。同様に静脈内投与したときも C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加し明確な雌雄差は認められなかった。

サルに単回及び反復経口投与時の AM-1977 及び AM2012-008 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。AM-1977 をラット、イヌ及びサルに 4 週間反復投与しても顕著な蓄積は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 をラットに経口及び静脈内投与したとき、血漿中の総放射能濃度は投与後、速やかに最高濃度を示した。同時にほとんどの組織において、組織内の総放射能濃度は最高濃度に達し、血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、ほとんどの組織で総放射能濃度が検出限界未満となった。このことから、AM-1977 及びその由来成分は投与後、広く組織に分布することが明らかとなった。また、それらは時間経過に伴い消失し組織残留性を示さなかった。同様に妊娠ラットに経口投与したとき、AM-1977 及びその由来成分は速やかに胎児へ移行した。母体及び胎児の組織へ分布した AM-1977 及びその由来成分は投与 24 時間後までに速やかに消失し、残留性を示さなかった。有色ラットに経口投与したとき、眼球ブドウ膜の総放射能濃度は消失が遅く、AM-1977 及びその由来成分はメラニン親和性を有することが示唆された。しかしながら、緩慢にも消失を示すことから当該組織への分布は不可逆的な蓄積ではないと考えられた。

[^{14}C]AM-1977 をラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液中に添加したとき、いずれの動物種においても、AM2012-008 及びグルクロン酸抱合体が生成した。AM2012-008 の生成速度はラット肝細胞で大きく、イヌ、ヒトの順であった。ラット及びイヌの生体内において、AM-1977 の一部は、主として AM2012-008 又はグルクロン酸抱合体へ代謝され、AM2012-008 は尿中へ、グルクロン酸抱合体は主に胆汁中へ排泄された。

[^{14}C]AM-1977 をラット及びイヌに経口又は静脈内投与したとき、速やかに尿又は糞中に排泄された。尿中への排泄率は小さく、主要な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中に投与量の 60.7%が排泄された。この胆汁をラットに単回十二指腸内投与したとき、投与量のうち 38%が再吸収された。すなわち、AM-1977 をラットに経口投与したとき、投与量の 23%が腸肝循環により再吸収されると考えられた。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を授乳ラットに経口投与したときの結果より、AM-1977 及びその由来成分の一部は乳汁中へ移行し、血漿中濃度と並行して減少し、排泄された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.5　薬物動態試験の概要表

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 8
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 11
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 20
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 28
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 29
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 32
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 34
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 36
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 37
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 38
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 39
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 41
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 42
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 42

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	血漿中濃度曲線下面積
AUC_{0-t}	定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_{inf}	無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_{0-24}	投与 0 から 24 時間までの血漿中濃度曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
eq.	当量
HPLC-FL	高速液体クロマトグラフィー・蛍光検出器
HPLC-RAD	高速液体クロマトグラフィー・放射能検出器
LC-MS	高速液体クロマトグラフィー・質量分析計
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計
LSC	液体シンチレーションカウンター
PK	ファーマコキネティクス
$t_{1/2}$	見かけの半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TK	トキシコキネティクス
UK	未知代謝物

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
分析法及びバリデーション					
ラジオアイソトープ法	[^{14}C]AM-1977 合成		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-1
	[^{14}C]AM-1977 合成		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-2
	[^{14}C]AM-1977 合成		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-3
	[^{14}C]AM-1977 安定性		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-4
	[^{14}C]AM-1977 安定性		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-5
HPLC-FL 法	ラット血漿(SD)		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-6
	ラット血漿(Long-Evans)		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-7
	ウサギ血漿		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-8
	イヌ血漿		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-9
	サル血漿		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-10
LC-MS/MS 法	ラット血漿(SD)		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-11
吸収					
単回投与時の吸収性 (標識体)	ラット	単回経口投与、単回静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
	イヌ	単回経口投与、単回静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
腸肝循環	ラット	単回十二指腸内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-3
反復投与時の吸収性 (非標識体)	ラット	2 週間反復経口投与	杏林製薬株式会社	A[redacted]SR03	4.2.3.2-1
		4 週間反復経口投与	杏林製薬株式会社	A[redacted]SR04	4.2.3.2-2
		2 週間反復静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-3
		4 週間反復静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
吸収					
反復投与時の吸収性	イヌ	2 週間反復経口投与	杏林製薬株式会社	A[redacted]SD04	4.2.3.2-5
(非標識体)		4 週間反復経口投与	杏林製薬株式会社	A[redacted]SD07	4.2.3.2-6
		2 週間反復静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-7
		4 週間反復静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-8
	サル	4 週間反復経口投与	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-9
分布					
単回投与時の組織分布	ラット	単回経口投与、	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
(標識体)		単回静脈内投与	[redacted]		
有色ラット組織分布	ラット(Long-Evans)	単回経口投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-2
たん白結合					
たん白結合	マウス	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-4
			[redacted]		
	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-5
			[redacted]		
妊娠又は授乳動物における試験					
胎盤移行性	妊娠ラット	単回経口投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3
乳汁移行性	授乳ラット	単回経口投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-1

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
その他の分布試験					
血球への分配	サル、ヒト	*in vitro*	杏林製薬株式会社	KP02[redacted]07	4.2.2.3-6
	ラット	単回経口投与、 単回静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
	イヌ	単回経口投与、 単回静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
代謝					
In vivo における代謝	ラット、イヌ	単回経口投与、 単回静脈内投与	杏林製薬株式会社	R02G[redacted]01	4.2.2.4-2
	ラット	単回経口投与、 単回静脈内投与	杏林製薬株式会社	R02G[redacted]03	4.2.2.4-3
In vitro における代謝	ラット、イヌ、ヒト肝細胞	*in vitro*	杏林製薬株式会社	R02G[redacted]02	4.2.2.4-1
排泄					
単回投与時の累積排泄	ラット	単回経口投与、 単回静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
	イヌ	単回経口投与、 単回静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
胆汁中排泄	ラット	単回経口投与、 単回静脈内投与	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

方法	試料	測定対象	定量範囲 (μg/mL)	日内再現性		資料番号
				真度(%)	精度(%)	
HPLC-FL	ラット血漿 (SD)	AM-1977	0.100～[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-6
	ラット血漿 (Long-Evans)	AM-1977	0.100～[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-7
	ウサギ血漿	AM-1977	0.0100～[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-8
	イヌ血漿	AM-1977	0.100～[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-9
	サル血漿	AM-1977	0.0500～[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-10
		AM2012-008	0.00500～[redacted]	[redacted]	[redacted]	
LC-MS/MS	ラット血漿 (SD)	AM-1977	0.0500～[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-11
		AM2012-008	0.00500～[redacted]	[redacted]	[redacted]	

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　放射性同位元素標識体を用いた薬物動態試験

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.2-1

動物種 / 系統	ラット / SD		
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 3		
給餌	絶食	非絶食	絶食
溶媒 / 投与形態	水溶液	水溶液	$MgCl_2$ 含有生理食塩液
投与方法	経口投与	経口投与	静脈内投与
投与量 (mg/kg)	10	10	10
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿	血漿	血漿
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.10 MBq/mg	^{14}C / 2.10 MBq/mg	^{14}C / 2.10 MBq/mg
定量（対象）物質	総放射能	総放射能	総放射能
定量法	LSC	LSC	LSC
PK パラメータ(平均値):			
t_{max} (h)	0.8	1.7	—
C_{max} (µg eq. of AM-1977/mL)	2.44	0.928	—
AUC_{inf} (µg eq. of AM-1977·h/mL)	10.3	8.00	14.1
$t_{1/2}$ (h)	2.7	5.9	4.3

— ：Not calculated

2.6.5.3.1　放射性同位元素標識体を用いた薬物動態試験（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.2-2

動物種 / 系統	イヌ / ビーグル	
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 3	
給餌	絶食	絶食
溶媒 / 投与形態	水溶液充填カプセル	$MgCl_2$ 含有生理食塩液
投与方法	経口投与	静脈内投与
投与量 (mg/kg)	2	2
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿	血漿
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg	^{14}C / 2.06 MBq/mg
定量（対象）物質	総放射能	総放射能
定量法	LSC	LSC
PK パラメータ(平均値):		
t_{max} (h)	1.0	—
C_{max} (µg eq. of AM-1977/mL)	0.987	—
AUC_{inf} (µg eq. of AM-1977·h/mL)	7.39	8.24
$t_{1/2}$ (h) [投与後 2-24 h]	5.3	5.7
$t_{1/2}$ (h) [投与後 36-168 h]	55	43

— ：Not calculated

2.6.5.3.2　腸肝循環

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.2-3

動物種 / 系統	ラット / SD						
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 3						
給餌	絶食						
溶媒 / 投与形態	胆汁投与液						
投与方法	十二指腸内投与						
投与量 (mg/kg)	10						
試料(全血，血漿，血清，その他)	尿、糞、胆汁						
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg						
定量（対象）物質	総放射能						
定量法	LSC						
	累積排泄率 (胆汁投与液の総放射能量に対する%、平均値)						
	尿	糞	胆汁	ケージ洗浄液	消化管内容物	屍体	総排泄率
0 – 8 時間	—	—	16.4	—	—	—	16.4
0 – 24 時間	7.0	52.4	26.3	0.3	—	—	86.0
0 – 48 時間	7.7	61.7	28.7	0.3	1.6	1.4	101.5

— ：Not applicable

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-1

動物種 / 系統	ラット / SD											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	注射用水懸濁液											
投与方法	経口投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	20				80				300			
投与日数 (日)	1		14		1		14		1		14	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	8.0	2.0	2.0	2.0
C_{max} (μg/mL)	1.84	2.01	2.01	1.99	5.86	5.50	4.90	5.51	9.54	8.93	14.5	10.9
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	10.1	8.59	11.3	7.48	50.8	32.1	60.6	45.4	167	125	217	137

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-2

動物種 / 系統	ラット/ SD											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	注射用水懸濁液											
投与方法	経口投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	20				80				300			
投与日数 (日)	1		28		1		28		1		28	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	8.0	2.0
C_{max} (µg/mL)	2.03	1.93	2.46	2.12	6.28	4.97	6.50	7.22	11.4	11.2	19.1	13.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg·h/mL)	9.54	7.15	14.0	9.86	42.3	30.4	78.7	48.2	184	134	302	170

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-3

動物種 / 系統	ラット / SD											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 4											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	$MgCl_2$ 含有生理食塩液											
投与方法	静脈内投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	10				30				100			
投与日数 (日)	1		14		1		14		1		14	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
C_{max} (μg/mL)	3.62	3.28	3.97	3.89	11.7	11.3	13.2	11.8	38.2	38.9	43.5	43.8
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	6.32	4.39	7.70	4.83	22.8	16.0	26.3	17.5	95.8	67.9	102	72.4

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-4

動物種 / 系統	ラット/ SD											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	$MgCl_2$ 含有生理食塩液											
投与方法	静脈内投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	10				30				100			
投与日数 (日)	1		28		1		28		1		28	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
C_{max} (µg/mL)	3.78	3.44	4.84	3.41	13.2	12.7	14.7	13.2	44.2	40.9	51.5	49.2
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg·h/mL)	6.63	3.70	10.3	4.98	23.9	17.3	32.3	20.2	97.6	67.6	126	74.9

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与時の（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-5

動物種 / 系統	イヌ / ビーグル											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3(10 及び 30 mg/kg 投与群)、各 5(100 mg/kg 投与群)											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	カプセル											
投与方法	経口投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	10				30				100			
投与日数 (日)	1		14		1		14		1		14	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	4.7	4.7	3.0	4.0	5.3	3.3	2.7	2.0	4.0	4.8	2.8	2.8
C_{max} (μg/mL)	1.43	1.51	2.06	1.09	2.56	6.98	5.07	6.92	7.68	12.5	17.0	18.2
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	12.3	15.0	15.1	13.4	26.3	58.1	34.5	51.3	65.1	147	130	174

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-6

動物種 / 系統	イヌ / ビーグル											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3(10 及び 30 mg/kg 投与群)、各 5(100 mg/kg 投与群)											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	カプセル											
投与方法	経口投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	10				30				100			
投与日数 (日)	1		28		1		28		1		28	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	1.7	2.0	3.3	4.0	3.3	6.4	3.2	3.6	2.2
C_{max} (μg/mL)	2.26	2.33	2.12	2.14	4.91	4.92	4.58	5.39	10.0	8.84	11.8	11.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	11.3	14.1	12.7	13.2	34.7	34.4	38.1	38.7	131	77.1	136	94.8

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-7

動物種 / 系統	イヌ / ビーグル											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3(12.5 及び 30 mg/kg 投与群)、各 5(75 mg/kg 投与群)											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	$MgCl_2$ 含有生理食塩液											
投与方法	静脈内投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	12.5				30				75			
投与日数 (日)	1		14		1		14		1		14	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	0.33	0.29	0.35	0.30	0.33	0.28	0.33	0.29	0.33	0.28	0.31	0.27
C_{max} (µg/mL)	5.77	6.10	6.51	5.74	19.4	21.9	20.5	19.0	58.2	63.3	57.8	54.6
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg·h/mL)	22.8	20.7	28.0	26.0	57.2	57.0	72.1	62.9	185	183	236	208

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-8

動物種 / 系統	イヌ / ビーグル											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3(12.5 及び 30 mg/kg 投与群)、各 5(75 mg/kg 投与群)											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	$MgCl_2$ 含有生理食塩液											
投与方法	静脈内投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	12.5				30				75			
投与日数 (日)	1		28		1		28		1		28	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	0.27	0.25	0.32	0.27	0.27	0.24	0.31	0.61	0.26	0.24	0.28	0.25
C_{max} (µg/mL)	5.84	6.05	5.98	5.64	21.3	17.9	14.7	14.4	63.4	59.6	52.3	55.1
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg·h/mL)	25.6	24.4	23.4	24.3	58.0	58.8	51.5	71.8	166	181	192	197

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.3.2-9

動物種 / 系統	カニクイザル											
性別(雄/雌) / 動物数	雄及び雌 / 各 3(7.5 及び 15 mg/kg 投与群)、各 5(30 mg/kg 投与群)											
給餌	非絶食											
溶媒 / 投与形態	水溶液											
投与方法	経口投与											
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿											
定量（対象）物質	AM-1977											
定量法	HPLC-FL											
投与量 (mg/kg)	7.5				15				30			
投与日数 (日)	1		28		1		28		1		28	
TK パラメータ [a]:	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t_{max} (h)	1.3	1.0	1.0	1.0	2.0	1.7	1.3	1.7	3.6	2.4	2.4	2.2
C_{max} (µg/mL)	2.45	2.93	3.48	3.38	5.87	5.59	8.42	7.57	8.91	10.2	13.1	13.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg·h/mL)	19.4	20.4	35.6	33.2	52.6	45.5	91.6	81.8	101	94.6	158	153

a：平均血漿中濃度から算出

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　単回経口投与時の組織分布

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-1

動物種 / 系統	ラット/ SD					
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 3 各測定時点					
給餌	絶食					
溶媒 / 投与形態	水溶液					
投与方法	経口投与					
投与量 (mg/kg)	10					
放射性核種	^{14}C					
比放射能 (MBq/mg)	2.06					
測定時間	1、6、24、48、72 及び 168 時間					
	総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値)					
組織/臓器	1 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
血漿	2.79 [1.000]	0.815 [1.000]	0.0294 [1.000]	ND	ND	ND
血液	2.91 [1.038]	0.789 [0.969]	0.0294 [1.000]	ND	ND	ND
大脳	0.422 [0.152]	0.133 [0.163]	ND	ND	ND	ND
小脳	0.416 [0.151]	0.158 [0.193]	ND	ND	ND	ND
延髄	0.447 [0.163]	0.148 [0.180]	ND	ND	ND	ND
下垂体	9.75 [3.587]	2.04 [2.499]	ND	ND	ND	ND
眼球	1.36 [0.487]	0.439 [0.539]	0.0316 [1.074]	ND	ND	ND
ハーダー腺	17.1 [6.110]	5.84 [7.239]	0.131 [4.524]	0.0119 [NC]	ND	ND

ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]：組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

2.6.5.5.1　単回経口投与時の組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-1

	総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値)					
組織/臓器	1 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
顎下腺	13.0 [4.825]	2.90 [3.580]	0.0612 [2.097]	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	6.43 [2.326]	1.62 [1.987]	0.0434 [1.492]	ND	ND	ND
甲状腺	5.29 [1.886]	1.68 [2.064]	0.203 [10.803]	ND	ND	ND
気管	4.79 [1.726]	1.28 [1.572]	0.0532 [1.827]	ND	ND	ND
胸腺	5.96 [2.144]	1.63 [1.995]	0.0287 [0.988]	ND	ND	ND
心臓	7.01 [2.535]	1.99 [2.444]	0.0471 [1.610]	ND	ND	ND
肺	10.3 [3.698]	2.44 [2.975]	0.0541 [1.870]	ND	ND	ND
肝臓	18.1 [6.509]	5.07 [6.226]	0.311 [10.685]	0.143 [NC]	0.119 [NC]	0.0407 [NC]
副腎	11.0 [3.954]	3.06 [3.742]	0.128 [4.353]	0.0883 [NC]	0.0934 [NC]	0.0336 [NC]
腎臓	12.8 [4.584]	4.21 [5.194]	0.185 [6.351]	0.0558 [NC]	0.0364 [NC]	0.0157 [NC]
脾臓	8.17 [2.934]	2.19 [2.687]	0.0691 [2.329]	0.0152 [NC]	ND	ND
膵臓	10.9 [3.996]	2.58 [3.142]	0.0633 [2.185]	ND	ND	ND
前立腺	6.69 [2.417]	1.70 [2.073]	0.0575 [1.992]	ND	ND	ND
精巣	1.90 [0.678]	1.27 [1.555]	0.0619 [2.136]	ND	ND	ND
精巣上体	3.92 [1.394]	1.48 [1.823]	0.0321 [1.103]	ND	ND	ND
精嚢	4.12 [1.470]	1.10 [1.354]	0.0198 [0.675]	ND	ND	ND
動脈	2.15 [0.775]	0.533 [0.652]	ND	ND	ND	ND
皮膚	4.06 [1.437]	1.90 [2.317]	0.130 [4.587]	0.0357 [NC]	0.0366 [NC]	0.0290 [NC]

ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]：組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

2.6.5.5.1　単回経口投与時の組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-1

	総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値)					
組織/臓器	1 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
骨格筋	5.54 [1.984]	1.63 [2.001]	0.0283 [0.967]	ND	ND	ND
骨	2.46 [0.900]	0.962 [1.178]	0.147 [5.046]	0.0985 [NC]	0.113 [NC]	0.0785 [NC]
骨髄	6.87 [2.460]	1.64 [1.992]	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	0.814 [0.292]	0.235 [0.289]	ND	ND	ND	0.0265 [NC]
褐色脂肪	4.84 [1.770]	1.69 [2.064]	0.0445 [1.524]	ND	ND	ND
膀胱	4.57 [1.631]	1.06 [1.330]	0.0250 [1.290]	ND	ND	ND
胃	59.8 [22.534]	2.59 [3.237]	0.0677 [2.312]	ND	ND	ND
小腸	20.0 [7.325]	10.1 [12.628]	0.263 [9.224]	0.0159 [NC]	ND	ND
盲腸	5.31 [1.878]	16.5 [20.318]	1.02 [35.495]	0.0827 [NC]	ND	ND
大腸	5.83 [2.095]	3.58 [4.401]	0.701 [24.455]	0.0614 [NC]	0.0363 [NC]	ND
アキレス腱	2.68 [0.979]	1.18 [1.441]	0.0274 [1.371]	ND	ND	ND

ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]：組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

2.6.5.5.2　単回静脈内投与時の組織分布

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-1

動物種 / 系統	ラット/ SD					
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 3 各測定時点					
給餌	絶食					
溶媒 / 投与形態	$MgCl_2$ 含有生理食塩液					
投与方法	静脈内投与					
投与量 (mg/kg)	10					
放射性核種	^{14}C					
比放射能 (MBq/mg)	2.06					
測定時間	0.5、6、24、48、72 及び 168 時間					
	総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値)					
組織/臓器	0.5 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
血漿	3.76 [1.000]	0.746 [1.000]	0.0204 [1.000]	ND	ND	ND
血液	3.78 [1.005]	0.649 [0.871]	0.0290 [2.344]	ND	ND	ND
大脳	0.635 [0.170]	0.104 [0.140]	ND	ND	ND	ND
小脳	0.634 [0.170]	0.103 [0.138]	ND	ND	ND	ND
延髄	0.695 [0.186]	0.116 [0.156]	ND	ND	ND	ND
下垂体	10.7 [2.852]	1.82 [2.441]	ND	ND	ND	ND
眼球	1.96 [0.524]	0.384 [0.516]	0.0281 [1.379]	ND	ND	ND
ハーダー腺	21.5 [5.774]	3.81 [5.118]	0.0694 [3.404]	0.0204 [NC]	ND	ND

ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]：組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

2.6.5.5.2　単回静脈内投与時の組織分布 (続き)

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-1

	総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値)					
組織/臓器	0.5 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
顎下腺	17.1 [4.502]	2.72 [3.658]	0.0376 [1.841]	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	8.90 [2.374]	1.39 [1.860]	0.0233 [1.748]	ND	ND	ND
甲状腺	6.50 [1.732]	1.17 [1.574]	0.134 [10.305]	ND	ND	ND
気管	4.92 [1.300]	0.951 [1.278]	ND	0.0293 [NC]	ND	ND
胸腺	8.22 [2.191]	1.36 [1.832]	0.0129 [0.889]	ND	ND	ND
心臓	9.52 [2.533]	1.66 [2.233]	0.0281 [1.379]	ND	ND	ND
肺	14.4 [3.824]	2.08 [2.782]	0.0326 [1.613]	ND	ND	ND
肝臓	21.0 [5.578]	4.50 [6.049]	0.246 [12.272]	0.142 [NC]	0.0902 [NC]	0.0381 [NC]
副腎	16.1 [4.294]	2.71 [3.632]	0.158 [7.791]	0.110 [NC]	0.0785 [NC]	0.0675 [NC]
腎臓	16.2 [4.314]	3.86 [5.177]	0.163 [8.014]	0.0672 [NC]	0.0415 [NC]	0.0187 [NC]
脾臓	11.7 [3.123]	1.92 [2.570]	0.0486 [2.357]	0.00883 [NC]	ND	ND
膵臓	14.7 [3.880]	2.24 [3.013]	0.0284 [1.379]	ND	ND	ND
前立腺	10.1 [2.657]	1.54 [2.080]	0.0253 [1.222]	ND	ND	ND
精巣	2.20 [0.587]	1.33 [1.782]	0.0473 [2.367]	ND	ND	ND
精巣上体	5.02 [1.339]	1.18 [1.585]	0.0202 [0.989]	ND	ND	ND
精嚢	5.49 [1.460]	0.927 [1.243]	ND	ND	ND	ND
動脈	2.07 [0.543]	0.269 [0.360]	ND	ND	ND	ND
皮膚	5.67 [1.505]	1.86 [2.469]	0.0682 [3.333]	0.0901 [NC]	0.0600 [NC]	0.0413 [NC]

ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]：組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

2.6.5.5.2　単回静脈内投与時の組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-1

	総放射能濃度（μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値）					
組織/臓器	0.5 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
骨格筋	9.26 [2.470]	1.23 [1.644]	0.0158 [0.774]	ND	ND	ND
骨	3.23 [0.862]	0.875 [1.176]	0.161 [8.086]	0.112 [NC]	0.0979 [NC]	0.0907 [NC]
骨髄	10.0 [2.672]	1.57 [2.103]	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	1.09 [0.290]	0.173 [0.232]	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	6.92 [1.854]	1.21 [1.630]	0.0216 [1.059]	ND	ND	ND
膀胱	5.73 [1.509]	0.671 [0.893]	ND	ND	ND	ND
胃	15.1 [3.998]	2.25 [3.015]	0.0348 [1.688]	ND	ND	ND
小腸	25.5 [6.622]	4.24 [5.708]	0.0573 [2.771]	0.0104 [NC]	ND	ND
盲腸	7.80 [2.066]	27.5 [37.086]	0.274 [13.319]	0.0526 [NC]	ND	ND
大腸	7.95 [2.106]	5.57 [7.350]	0.206 [10.005]	0.0416 [NC]	ND	ND
アキレス腱	2.80 [0.739]	1.04 [1.396]	ND	ND	ND	ND

ND：Not detected
NC：Not calculated
[ ]:組織中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比

2.6.5.5.3　有色ラット組織分布

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-2

動物種 / 系統	ラット/ Long-Evans			
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 1 各測定時点			
給餌	絶食			
溶媒 / 投与形態	注射用水			
投与方法	経口投与			
投与量 (mg/kg)	10			
放射性核種	^{14}C			
比放射能 (MBq/mg)	2.06			
定量法	全身オートラジオグラフィー			
測定時間	1、24、168 及び 1344 時間			
	総放射能濃度 (µg eq. of AM-1977/ g、平均値)			
組織/臓器	1 時間	24 時間	168 時間	1344 時間
血液	3.05 [1.00]	BLQ	BLQ	BLQ
大脳	0.399 [0.13]	BLQ	BLQ	BLQ
眼球(ブドウ膜)	AUQ	72.8 [NC]	50.5 [NC]	31.9 [NC]
眼球内	0.351 [0.12]	0.286 [NC]	BLQ	BLQ
心臓	9.51 [3.12]	BLQ	BLQ	BLQ
肺	6.48 [2.12]	BLQ	BLQ	BLQ

AUQ：定量上限以上
BLQ：定量下限未満
[ ]:組織中総放射能濃度の血液中総放射能濃度に対する比
NC:Not calculated

2.6.5.5.3　有色ラット組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.3-2

組織/臓器	1 時間	24 時間	168 時間	1344 時間
肝臓	14.7 [4.82]	0.233 [NC]	BLQ	BLQ
腎臓	14.5 [4.75]	0.178 [NC]	BLQ	BLQ
副腎	12.6 [4.13]	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	10.9 [3.57]	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	1.88 [0.62]	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚(白色部)	4.91 [1.61]	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚(有色部)	3.94 [1.29]	0.938 [NC]	BLQ	BLQ
骨格筋	7.33 [2.40]	BLQ	BLQ	BLQ

AUQ：定量上限以上
BLQ：定量下限未満
[ ]:組織中総放射能濃度の血液中総放射能濃度に対する比
NC:Not calculated

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-4、4.2.2.3-5

試験系	*In vitro*	
試料	血漿	
試験方法	限外ろ過法、n = 3	
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.10 MBq/mg(4.2.2.3-4), 2.06 MBq/mg(4.2.2.3-5)	
定量(対象)物質	総放射能	
定量法	LSC	
	AM-1977 添加濃度 (μg/mL)	結合率 (%、平均値)
マウス血漿	0.1	60.8
	5.0	61.6
ラット血漿	1.0	75.3
	10.0	74.7
イヌ血漿	1.0	81.9
	10.0	78.8
ヒト血漿	1.0	74.0
	10.0	71.2

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1　胎盤移行性

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.3-3

動物種 / 系統	妊娠 18 日目のラット/ SD		
性別(雄/雌) / 動物数	雌 / 3 各測定時点		
給餌	非絶食		
溶媒 / 投与形態	注射用水		
投与方法	経口投与		
投与量 (mg/kg)	10		
放射性核種	^{14}C		
比放射能 (MBq/mg)	2.06		
定量法	LSC		
測定時間	1、6 及び 24 時間		
	総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値)		
組織/臓器	1 時間	6 時間	24 時間
母体　血液	0.696 [0.39]	0.315 [0.17]	ND
血漿	0.862 [0.26]	0.382 [0.12]	ND
脳	0.145 [0.01]	0.0790 [0.00]	ND
心臓	2.78 [0.07]	1.40 [0.04]	0.0278 [0.00]
肺	4.03 [0.12]	1.97 [0.06]	0.0343 [0.00]
肝臓	5.68 [2.46]	2.98 [1.19]	0.160 [0.06]
腎臓	5.05 [0.29]	2.61 [0.15]	0.0781 [0.00]

[ ]: 投与量に対する組織中総放射能量(% of dose)

ND: Not detected

2.6.5.7.1　胎盤移行性（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.3-3

	総放射能濃度 (μg eq. of AM-1977/mL or g、平均値)		
組織/臓器	1 時間	6 時間	24 時間
母体　乳腺	1.68	0.849	0.0277
卵巣	1.88 [0.01]	0.846 [0.01]	0.0327 [0.00]
子宮	1.51 [0.19]	0.831 [0.08]	0.0184 [0.00]
胎盤	2.24 [0.03]	1.17 [0.01]	0.0313 [0.00]
羊水	0.446	0.322	0.00763
胎膜	4.06	2.35	0.104
胎児　全身	1.23 [0.05][a]	0.587 [0.02][a]	0.0234 [0.00][a]
血液	0.593	0.301	ND
脳	1.18 [0.00][a]	0.559 [0.00][a]	0.00660 [0.00][a]
心臓	1.42 [0.00][a]	0.674 [0.00][a]	ND
肺	1.38 [0.00][a]	0.689 [0.00][a]	0.0147 [0.00][a]
肝臓	2.35 [0.01][a]	1.37 [0.01][a]	0.0554 [0.00][a]
腎臓	1.27 [0.00][a]	0.691 [0.00][a]	ND

[ ]: 投与量に対する組織中総放射能量(% of dose)

a: 胎児 1 匹あたりの分布率を算出

ND: Not detected

2.6.5.7.2　乳汁移行性

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.5-1

動物種 / 系統	授乳ラット / SD		
性別(雄/雌) / 動物数	雌 / 3		
給餌	非絶食		
溶媒 / 投与形態	注射用水		
投与方法	経口投与		
投与量 (mg/kg)	10		
試料(全血，血漿，血清，その他)	血漿、乳汁		
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg		
定量（対象）物質	総放射能		
定量法	LSC		
	総放射能濃度(μg eq. of AM-1977/mL、平均値)		
時間(h)	血漿	乳汁	乳汁/血漿　濃度比
1	1.08	4.37	4.046
2	0.572	2.79	4.878
4	0.297	2.10	7.071
8	0.158	1.75	11.076
24	0.0246	0.227	9.228
PK パラメータ			
C_{max} (μg eq. of AM-1977/mL)	1.08	4.37	NA
t_{max} (h)	1.0	1.0	NA
$t_{1/2}$ (h)	5.66	6.02	NA
AUC_{0-t} (μg eq. of AM-1977·h/mL)	4.60	34.1	NA
AUC_{inf} (μg eq. of AM-1977·h/mL)	4.81	36.2	NA

NA: Not applicable

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1　血球への分配

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.3-6

試験系	*In vitro*		
試料	血液		
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg		
定量(対象)物質	総放射能		
定量法	LSC		
動物種	血液中濃度 (μg/mL)	血球移行率 (%、平均値)	Blood /Plasma ratio (平均値)
サル	0.1	55.6	1.1
	1	56.5	1.1
	10	55.4	1.1
ヒト	0.1	54.0	1.0
	1	52.7	1.0
	10	53.0	1.0

2.6.5.8.1　血球への分配（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.2-2、4.2.2.3-1

試験系	*In vivo*											
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg											
定量(対象)物質	総放射能											
動物種 / 系統	ラット/ SD						イヌ / ビーグル					
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 各 3						雄 / 各 3					
給餌	絶食						絶食					
溶媒 / 投与形態	水溶液			$MgCl_2$ 含有生理食塩液			水溶液			$MgCl_2$ 含有生理食塩液		
投与方法	経口投与			静脈内投与			経口投与			静脈内投与		
投与量 (mg/kg)	10			10			2			2		
時間 (h)	1	6	24	0.5	6	24	1	6	24	0.5	6	24
移行率 (%、平均値)	42.8	37.3	40.3	38.9	31.0	57.8[a]	43.7	47.4	35.2	45.6	46.0	37.3
添付資料番号	4.2.2.3-1						4.2.2.2-2					

a: n=2

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.4-2、4.2.2.4-3

動物種 / 系統	ラット/ SD									
性別 / 動物数	雄 / 3					雄 / 3				
給餌	絶食					絶食				
溶媒及び投与形態	$MgCl_2$ 含有生理食塩液					水溶液				
投与方法	静脈内投与					経口投与				
投与量(mg/kg)	10					10				
放射性核種 / 比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg　(血漿のみ ^{14}C/2.1 MBq/mg)					^{14}C / 2.06MBq/mg　(血漿のみ ^{14}C/2.1 MBq/mg)				
定量(対象)物質 / 定量法	放射能(^{14}C) / HPLC-RAD					放射能(^{14}C) / HPLC-RAD				
試料	血漿		尿	糞	胆汁	血漿		尿	糞	胆汁
測定時間(h)	1	6	0-24	0-24	0-24	1	6	0-24	0-24	0-24
各代謝物の放射能量[a](血漿：試料中放射能量に対する%、尿・糞・胆汁：投与放射能に対する%)										
AM-1977	96.04	98.03	3.6	75.5	7.7	97.97	100.00	3.2	74.2	6.1
AM2012-008	1.78	1.97	2.7	7.3	5.3	2.03	ND	3.2	7.5	3.0
物質G+ *	ND	ND	ND	ND	1.4	ND	ND	ND	ND	ND
UK1	ND	ND	ND	0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK2	ND	ND	ND	ND	0.9	ND	ND	ND	ND	1.1
UK3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK4	ND	ND	0.3	ND	44.2	ND	ND	0.3	ND	41.7
UK5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK6	ND	ND	1.1	ND	ND	ND	ND	1.1	ND	ND
UK7	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	ND
UK8	ND	ND	0.3	1.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK9	2.17	ND	0.3	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	ND
UK10	ND	ND	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.1
UK11	ND	ND	ND	ND	9.7	ND	ND	ND	ND	2.9
UK12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.5
Total	99.99	100.00	8.9	85.1	69.2	100.00	100.00	8.4	81.7	58.4

*[^{14}C]AM-1977 塩酸塩原末(Lot No. [redacted])中の不純物
a：全個体分をプールした試料からの評価値
ND：Not detected

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* (続き)

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.4-2

動物種 / 系統	イヌ / ビーグル							
性別 / 動物数	雄 / 3				雄 / 3			
給餌	絶食				絶食			
溶媒及び投与形態	$MgCl_2$ 含有生理食塩液				水溶液			
投与方法	静脈内投与				経口投与			
投与量(mg/kg)	2				2			
放射性核種 / 比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg				^{14}C / 2.06 MBq/mg			
定量(対象)物質 / 定量法	放射能(^{14}C) / HPLC-RAD				放射能(^{14}C) / HPLC-RAD			
試料	血漿		尿	糞	血漿		尿	糞
測定時間(h)	1	6	0-72	0-72	1	6	0-72	0-72
各代謝物の放射能量[a](血漿：試料中放射能量に対する%、尿・糞・胆汁：投与放射能に対する%)								
AM-1977	91.61	88.01	2.0	59.2	82.96	84.42	1.5	50.7
AM2012-008	ND	ND	7.4	17.5	ND	ND	7.2	15.9
物質G+*	8.39	ND	ND	ND	11.97	9.48	ND	ND
UK1	ND	ND	ND	1.3	ND	ND	ND	1.4
UK2	ND	ND	0.3	ND	ND	ND	0.3	ND
UK3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.7
UK4	ND	ND	2.1	ND	5.07	ND	2.3	3.7
UK5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK6	ND	ND	1.5	ND	ND	ND	1.6	ND
UK7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
UK9	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	ND
UK10	ND	11.99	0.8	1.8	ND	6.10	0.6	3.0
UK11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	ND
UK12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total	100.00	100.00	14.5	79.8	100.00	100.00	14.0	78.4

*[^{14}C]AM-1977 塩酸塩原末(Lot No. [redacted])中の不純物
a：全個体分をプールした試料からの評価値
ND：Not detected

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

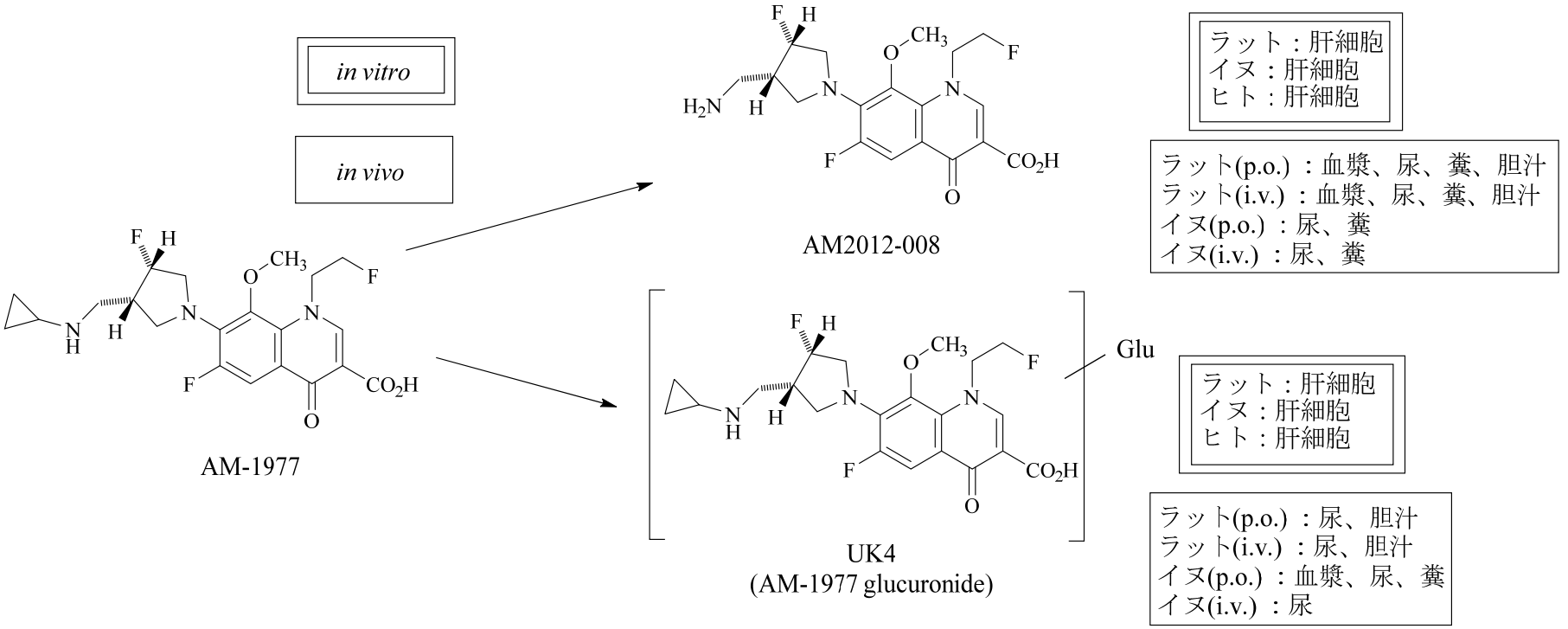
被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.4-1

試験系	凍結肝細胞		
反応時間	6 時間		
基質濃度	20 µmol/L		
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg		
定量（対象）物質	AM2012-008、UK4		
測定法	HPLC-RAD		
	代謝物の生成速度 [a](pmol/10^{6}cells/h)		
動物種	ラット	イヌ	ヒト
AM2012-008	23500.0	11533.3	5866.7
UK4	13800.0	9300.0	—

—：Not determined
a：プールした肝細胞からの評価値

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

AM-1977 のラット、イヌ及びヒトにおける代謝経路
(Glu：グルクロン酸、UK4 は推定構造を示す)



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当試験なし。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.3-1

動物種 / 系統	ラット/ SD									
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 各 3									
給餌	絶食									
投与量 (mg/kg)	10									
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg									
定量（対象）物質	総放射能									
定量法	LSC									
溶媒 / 投与形態	水溶液					$MgCl_2$ 含有生理食塩液				
投与方法	経口投与					静脈内投与				
	累積排泄率 (投与量に対する%、平均値)					累積排泄率 (投与量に対する%、平均値)				
	尿	糞	呼気	ケージ洗浄液	総排泄率	尿	糞	呼気	ケージ洗浄液	総排泄率
0 - 24 時間	8.3	81.7	ND	0.3	90.4	8.9	85.1	ND	0.2	94.3
0 - 48 時間	8.4	90.1	ND	0.3	98.8	9.0	90.1	ND	0.3	99.4
0 - 72 時間	8.5	90.6	ND	0.3	99.4	9.1	90.6	ND	0.3	99.9
0 - 120 時間	8.5	90.8	ND	0.3	99.6	9.1	90.7	ND	0.3	100.1
0 - 168 時間	8.5	90.8	ND	0.3	99.6	9.1	90.8	ND	0.3	100.2

ND：Not detected

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄（続き）

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩
資料番号：4.2.2.2-2

動物種 / 系統	イヌ / ビーグル							
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 各 3							
給餌	絶食							
投与量 (mg/kg)	2							
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg							
定量（対象）物質	総放射能							
定量法	LSC							
溶媒 / 投与形態	水溶液充填カプセル				$MgCl_2$ 含有生理食塩液			
投与方法	経口投与				静脈内投与			
	累積排泄率 (投与量に対する%、平均値)				累積排泄率 (投与量に対する%、平均値)			
	尿	糞	ケージ洗浄液	総排泄率	尿	糞	ケージ洗浄液	総排泄率
0 - 24 時間	12.0	47.3	0.7	60.1	11.8	37.0	0.9	49.7
0 - 48 時間	13.4	70.6	1.1	85.0	13.9	71.8	1.1	86.8
0 - 72 時間	14.0	78.3	1.1	93.4	14.4	79.7	1.2	95.3
0 - 120 時間	14.1	79.1	1.2	94.4	14.5	81.2	1.3	97.0
0 - 168 時間	14.1	79.2	1.4	94.7	14.6	81.4	1.3	97.2

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

被験物質：[^{14}C]AM-1977 塩酸塩

資料番号：4.2.2.3-1

動物種 / 系統	ラット/ SD									
性別(雄/雌) / 動物数	雄 / 各 3									
給餌	絶食									
投与量 (mg/kg)	10									
放射性核種 /比放射能	^{14}C / 2.06 MBq/mg									
定量（対象）物質	総放射能									
定量法	LSC									
溶媒 / 投与形態	水溶液					$MgCl_2$ 含有生理食塩液				
投与方法	経口投与					静脈内投与				
	累積排泄率 (投与量に対する%、平均値)					累積排泄率 (投与量に対する%、平均値)				
	尿	糞	胆汁	ケージ洗浄液	総排泄率	尿	糞	胆汁	ケージ洗浄液	総排泄率
0 – 2 時間	—	—	6.6	—	6.6	—	—	20.8	—	20.8
0 – 4 時間	—	—	28.4	—	28.4	—	—	39.4	—	39.4
0 – 8 時間	—	—	47.5	—	47.5	—	—	57.8	—	57.8
0 – 24 時間	5.7	8.6	58.4	2.7	75.3	7.8	10.0	69.3	1.9	88.9
0 – 48 時間	7.0	16.4	62.4	3.5	89.3	8.2	14.3	71.8	2.2	96.5
屍体					1.7					1.1
消化管内容物					1.8					0.2
小腸					0.2					0.1
大腸					6.0					3.6
総排泄率					99.1					101.5

— ：Not determined

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当試験なし。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当試験なし。