

ネシーナ錠 6.25 mg、  
同錠 12.5 mg、同錠 25 mg

#### 2.6.4 薬物動態試験の概要文

武田薬品工業株式会社

## 目次

2.6.4	薬物動態試験の概要文	1
2.6.4.1	まとめ	1
2.6.4.1.1	分析法	2
2.6.4.1.2	吸収	2
2.6.4.1.3	分布	3
2.6.4.1.4	代謝	3
2.6.4.1.5	排泄	4
2.6.4.2	分析法（被験物質及びその定量法）	4
2.6.4.2.1	被験物質（標識体及び非標識体）	4
2.6.4.2.2	投与方法及び試料採取	5
2.6.4.2.3	定量法	5
2.6.4.3	吸収	6
2.6.4.3.1	バイオアベイラビリティ及び SYR-322Z、M-I 及び M-II の血漿中濃度	6
2.6.4.3.2	吸収率及び放射能の血漿中濃度推移	8
2.6.4.3.3	門脈吸収	10
2.6.4.3.4	リンパ吸収	11
2.6.4.3.5	線形性	11
2.6.4.3.6	[ <sup>14</sup> C]SYR-322 の Caco-2 細胞透過性	14
2.6.4.3.7	反復投与後の SYR-322Z の血漿中濃度推移	15
2.6.4.4	分布	15
2.6.4.4.1	臓器・組織内濃度	15
2.6.4.4.2	全身オートラジオグラフィー	16
2.6.4.4.3	メラニン親和性	19
2.6.4.4.4	血漿たん白質との結合	20
2.6.4.4.5	血球への分配	21
2.6.4.4.6	胎盤、胎児への移行	21
2.6.4.5	代謝	23
2.6.4.5.1	代謝経路	23
2.6.4.5.2	血漿中代謝物	23
2.6.4.5.3	尿、糞、胆汁中代謝物	24
2.6.4.5.4	生体内における光学異性体変換	25
2.6.4.5.5	凍結初代肝細胞による <i>in vitro</i> での代謝	25
2.6.4.5.6	CYP 分子種の同定	26
2.6.4.5.7	CYP 阻害	26
2.6.4.5.8	CYP3A 誘導	27
2.6.4.6	排泄	28
2.6.4.6.1	尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄	28
2.6.4.6.2	乳汁排泄	29

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
2.6.4.11	参考文献一覧 .....	31

略号一覧表

略号	一般名(略称)	化学名	化学構造式	由来
SYR-322	alogliptin benzoate, アログリプチン 安息香酸塩: 国内一般の名称	2-({6-[(3 <i>R</i> )-3-aminopiperidin-1-yl]- 3-methyl-2,4-dioxo-3,4- dihydropyrimidin-1(2 <i>H</i> )- yl)methyl}benzotrile monobenzoate		原薬
SYR-322Z	alogliptin : r-INN	2-({6-[(3 <i>R</i> )-3-aminopiperidin-1-yl]- 3-methyl-2,4-dioxo-3,4- dihydropyrimidin-1(2 <i>H</i> )- yl)methyl}benzotrile		フリー体
( <i>S</i> )-SYR-322	—	2-({6-[(3 <i>S</i> )-3-aminopiperidin-1-yl]- 3-methyl-2,4-dioxo-3,4- dihydropyrimidin-1(2 <i>H</i> )- yl)methyl}benzotrile		光学異性体
M-I	—	2-({6-[(3 <i>R</i> )-3-aminopiperidin-1-yl]- 2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin- 1(2 <i>H</i> )-yl)methyl}benzotrile		代謝物
M-II	—	<i>N</i> -{(3 <i>R</i> )-1-[3-(2-cyanobenzyl)-1- methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6- tetrahydropyrimidin-4-yl]piperidin- 3-yl}acetamide		代謝物

## 略 号 一 覧 表 (つづき)

略 号	略していない表現又は説明
AUC	血漿中濃度一時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
Caco-2 細胞	ヒト大腸癌由来細胞
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50%阻害濃度
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
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
P-gp	P-糖たん白質
Papp	透過係数
T1/2	半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

## 2.6.4.1 まとめ

SYR-322 の薬物動態試験成績の要約を以下に示す。

項目	成績		備考	
	ラット	イヌ		
吸収	血漿中濃度：単回			
	Tmax (hr)	0.7±0.3	0.9±0.3	
	Cmax (ng/mL)	68.1±9.8	244±97.6	
	T1/2 (hr)	3.4±0.3	3.6±3.8	
	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	368±57	991±121	
	BA <sup>1)</sup> (%)	35.8±7.1	85.7±4.9	
分布	組織内濃度：単回	腸壁>腎臓>>肝臓> 胃壁>膀胱>肺≒下 垂体>顎下腺>膵臓> 脾臓≒副腎>甲状腺 >ハーダー腺≒骨髄 >胸腺≒心臓≒皮膚> 骨格筋>精巣>血液 ≒血漿>眼球>大腿 骨>白色脂肪>脊髄 ≒脳	---	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 4 時間 (血漿中 <sup>14</sup>C 濃度のピーク時点) の結果</li> <li>総 <sup>14</sup>C</li> <li>残留性：なし</li> <li>メラニン親和性：あり</li> <li><sup>14</sup>C の胎児への移行性低い</li> </ul>
	たん白結合 (%)	25.2 ~ 52.0	23.5 ~ 46.3	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>in vitro</i> (限外ろ過法)</li> <li>ヒト: 28.2~38.4%</li> </ul>
	血球移行 (%)	35.0 ~ 41.2	23.0 ~ 38.1	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>in vivo</i> (ヘマトクリット法)</li> <li>3 mg/kg (SYR-322Z 換算値) 投与時の血液で検討</li> </ul>
代謝	血漿中組成 (%)			
	SYR-322Z	50.8	26.3	
	M-I	34.7	NC <sup>3)</sup>	
その他	14.5	73.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>経口投与</li> <li>ヒト肝主要代謝酵素 (<i>in vitro</i>) : CYP2D6 (M-I 生成)</li> <li>ラット：その他の成分に M-II を含む。</li> <li>イヌ：その他の成分に M-I を含む。M-II は検出されず。</li> <li>ラット、イヌ血漿に(S)-SYR-322Z は検出されず</li> </ul>	
排泄	排泄率 (% of dose)	[0-72 時間]	[0-120 時間]	
	尿	34.3±3.1	40.2±5.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>総 <sup>14</sup>C</li> <li>胆汁：胆管ろう形成ラット</li> <li>ラット、イヌ尿に(S)-SYR-322Z は検出されず</li> <li><sup>14</sup>C の一部は乳汁を介して排泄</li> </ul>
	糞	64.3±1.9	58.5±4.8	
	胆汁	30.3±2.7 <sup>4)</sup>	---	
薬物相互作用	ヒト CYP 阻害・誘導 ( <i>in vitro</i> )	CYP3A 阻害：IC50=78 μmol/L (ミダゾラム 1'-水酸化活性) CYP3A 誘導：100 μmol/L においてリファンピシン (10 μmol/L) の約 30%		

1) バイオアベイラビリティ。2) 検討せず。3) NC：計算せず。4) 24 時間のデータ  
 平均値±標準偏差 (ラット；n=3 又は 4、イヌ；n=4)。

SYR-322 の経口及び静脈内投与後の薬物動態学的評価を、ラット及びイヌを用いて検討した。ラット及びイヌは毒性試験で使用した動物種である。以下の非臨床薬物動態試験における投与形態は、毒性試験及び薬理試験で使用したものと同一又は類似したものである。

#### 2.6.4.1.1 分析法

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット及びイヌに投与した後、血液、組織、排泄物を採取し、血液から血漿を分離した。これらの試料中に含まれる放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。ラット及びイヌ生体試料中の SYR-322Z (SYR-322 フリー体) と代謝物は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) ーオンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて定量した。非標識の SYR-322 をラット及びイヌに投与したときの血漿中 SYR-322Z と代謝物は、高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量した。代謝物の構造は高速液体クロマトグラフィーーイオントラップ質量分析計を用いて同定した。

*In vitro* 試験反応液中の SYR-322Z 及び代謝物は、HPLCーオンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて測定した。

#### 2.6.4.1.2 吸収

SYR-322 をラットに経口投与すると、SYR-322Z の血漿中濃度は 0.7 時間 (T<sub>max</sub>) で最大値 (C<sub>max</sub> ; 68.1 ng/mL) に達し、その後は半減期 (T<sub>1/2</sub>) 3.4 時間で低下した。AUC(0-24)は 368 ng·hr/mL であった。イヌにおける経口投与後の SYR-322Z の T<sub>max</sub> は 0.9 時間であり、C<sub>max</sub> は 244 ng/mL であった。C<sub>max</sub> 到達後血漿中 SYR-322Z は 3.6 時間の T<sub>1/2</sub> で低下し、AUC(0-24) は 991 ng·hr/mL であった。

薬理活性を有する代謝物である M-I はラット血漿中に多く検出され、その T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 2.0 時間、33.6 ng/mL 及び 287 ng·hr/mL であった。また、ラット血漿中には M-II も検出された。イヌにおいても M-I は血漿中に多く検出されたが、M-II は定量限界未満であった。イヌ血漿中における M-I の T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 1.8 時間、115 ng/mL、4.2 時間及び 754 ng·hr/mL であった。

SYR-322 を経口及び静脈内投与した際の SYR-322Z の AUC から算出したバイオアベイラビリティ (BA) は、ラットで 35.8%、イヌで 85.7% であり、ラット及びイヌにおける経口吸収性は良好であった。

[<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口及び静脈内投与したときの総 <sup>14</sup>C の AUC 比からその吸収率を求めると、ラットで 61.1%、イヌで 88.6% と算出された。これら総 <sup>14</sup>C の吸収率の値と非標識体を用いた BA との比較から、ラットでは全身循環への到達に際して初回通過効果を受け、イヌでは初回通過効果をほとんど受けないと考えられた。

ラットにおいて、消化管内に投与された SYR-322 は主に門脈経路で吸収され、門脈への移行に際して代謝をほとんど受けないと考えられた。また、[<sup>14</sup>C]SYR-322 のリンパ経路での吸収はほとんどないと考えられた。

SYR-322 をラットに経口投与すると、3 から 100 mg/kg にかけて、投与量比を上回る SYR-322Z の血漿中濃度推移の上昇が認められた。また、SYR-322 をイヌに経口投与すると

SYR-322Z 及び M-I の血漿中濃度推移は、0.3 から 3 mg/kg にかけてほぼ線形であるが、3 から 30 mg/kg にかけては投与量比を上回る血漿中濃度推移の上昇が認められた。

Caco-2 細胞を用いて膜透過性を検討した結果、SYR-322 の膜透過性は低透過性を示すマンニトールと同程度であったことから、SYR-322 は低い透過性を有する化合物であると考えられた。また、排出比の値が陽性対照であるジゴキシニンに比べて小さかったことから、SYR-322Z の消化管内への排出における P-糖たん白質 (P-gp) の関与を判断することができなかった。

#### 2.6.4.1.3 分布

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与すると、胃壁、腸壁、精巣を除く検討した全ての組織及び血漿中の <sup>14</sup>C 濃度は、投与後 4 時間で C<sub>max</sub> に達した。投与後 4 時間での組織内 <sup>14</sup>C 濃度は、消化管を除いて腎臓で最も高い値を示し、次いで肝臓、胃壁、膀胱、肺、下垂体、顎下腺、膵臓、脾臓、副腎、甲状腺、ハーダー腺、骨髄、胸腺、心臓、皮膚、骨格筋、精巣、血液の順であった。これら組織内 <sup>14</sup>C 濃度はいずれも血漿中濃度よりも高く、[<sup>14</sup>C]SYR-322 及びその由来成分は広く組織に分布した。しかしながら、脳及び脊髄中の <sup>14</sup>C 濃度は血漿中よりも低かった。投与後 4 時間から 72 時間まで組織内 <sup>14</sup>C 濃度は徐々に低下し、<sup>14</sup>C が残留傾向を示す組織は認められなかった。同様の結果が [<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与した後の全身オートラジオグラフィからも確認された。

SYR-322Z 及びその代謝物はメラニン親和性を有し、有色ラットの眼球強膜内に残留する主成分は SYR-322Z であった。

ラット、イヌ及びヒトの血漿に 0.01~10 µg/mL の濃度範囲で添加した [<sup>14</sup>C]SYR-322 のたん白結合率は、それぞれ 25.2~52.0%、23.5~46.3% 及び 28.2~38.4% であった。また、ラット及びイヌに [<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与すると、SYR-322Z 及びその由来成分の一部は血球に移行することが明らかとなった。

妊娠 18 日目のラットに [<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与すると、<sup>14</sup>C 濃度は低いものの SYR-322Z 及びその由来成分の胎児血漿への移行が確認された。また、胎児血漿中の主要放射性成分は SYR-322Z であった。

#### 2.6.4.1.4 代謝

SYR-322 はラット及びイヌの体内で N-脱メチル化によって M-I に代謝された。ラットの生体試料中では N-アセチル化により生じる M-II も検出された。また、ラット及びイヌの生体内における SYR-322Z の光学異性体変換はほとんどないと考えられた。

ラットの血漿中総 <sup>14</sup>C に占める SYR-322Z 及び M-I の割合は、それぞれ 50.8 及び 34.7% (AUC(0-24)比、以下同じ) であり、これらがラット血漿中の主成分であった。イヌの血漿中総 <sup>14</sup>C に占める SYR-322Z の割合は、26.3% であり、イヌ血漿中では M-I を含むその他の代謝物の割合が 73.7% と多くを占めることがわかった。また、[<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた試験では、ラット及びイヌ血漿中 M-II は定量限界未満であった。

ラット尿中における総 <sup>14</sup>C に対する SYR-322Z 及び M-I の割合はそれぞれ 49.1 及び 27.1% であった。ラット糞中での SYR-322Z、M-I 及び M-II の割合はそれぞれ 72.9、12.7 及び 1.3% であった。また、胆汁中の SYR-322Z 及び M-I の割合は 19.9 及び 14.6% であった。



イヌ尿中の SYR-322Z 及び M-I の割合はそれぞれ 32.7 及び 18.0% であり、イヌ糞中の SYR-322Z 及び M-I の割合はそれぞれ 10.6 及び 10.7% であった。また、イヌの糞中には未同定の代謝物が量的に多く認められた。これらのことから、SYR-322 はイヌの体内に吸収された後、一部が SYR-322Z として尿中に排泄されるが、多くは未同定代謝物として糞中に排泄されると考えられた。

[<sup>14</sup>C]SYR-322 はラット凍結初代肝細胞により、M-I、M-II を含む複数の代謝物に代謝されたが、イヌ及びヒト凍結初代肝細胞ではほとんど代謝されなかった。また、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

各種ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた代謝試験の結果、M-I は主に CYP2D6 により、その他複数の代謝物は主に CYP3A4 により生成した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対する SYR-322 の阻害作用を調べた結果、SYR-322 は、調べた全ての CYP 分子種に対し顕著な直接阻害作用を示さず、IC<sub>50</sub> 値は 100 µmol/L 以上であった。一方、CYP3A4/5 に対しては、代謝由来阻害作用が認められ、IC<sub>50</sub> 値は 78 µmol/L であった。

ヒト初代肝細胞を用い、SYR-322 の各種 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5) 誘導作用を調べた結果、SYR-322 は CYP3A4/5 に対し弱い誘導作用を持つと考えられたが、その他の CYP 分子種への誘導作用は認められなかった。

#### 2.6.4.1.5 排泄

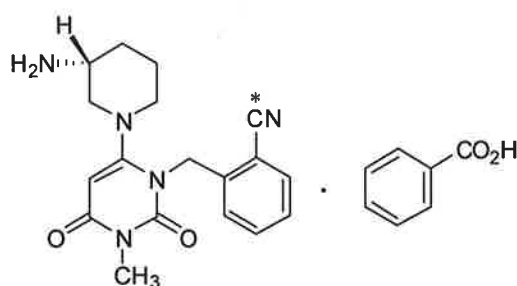
[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与すると、72 時間までに投与 <sup>14</sup>C 量の 34.3% が尿中に、64.3% が糞中に排泄された。[<sup>14</sup>C]SYR-322 を胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与すると、24 時間までで投与 <sup>14</sup>C 量の 30.3% が胆汁に排泄されたことから、ラット体内に吸収された SYR-322Z 及びその由来成分の排泄に対する尿及び胆汁の寄与はほぼ同等であると推測された。また、この放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与すると、投与 <sup>14</sup>C 量の 10.9 及び 11.3% が胆汁及び尿に排泄されたことから、胆汁に排泄された薬物由来成分は一部再吸収されると考えられた。イヌにおいては 120 時間までに、投与 <sup>14</sup>C 量の 40.2% が尿中に、58.5% が糞中に排泄された。いずれの動物種においても [<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与後の SYR-322Z 由来成分の排泄は定量的であり、主排泄経路は糞中であるが、尿中へも排泄されることが明らかとなった。

SYR-322Z 由来成分の乳汁中への移行性は高く、一部が乳汁を介して排泄されると考えられた。また、乳汁中の主要成分は SYR-322Z であった。

### 2.6.4.2 分析法 (被験物質及びその定量法)

#### 2.6.4.2.1 被験物質 (標識体及び非標識体)

[<sup>14</sup>C]SYR-322 は [REDACTED] で合成されたもの、又は合成後に [REDACTED] で精製したものをを用いた。[<sup>14</sup>C]SYR-322 の構造式 (図 2.6.4.2.1-1) 並びに合成時及び精製時の比放射能と放射化学的純度 (表 2.6.4.2.1-1) は下記のとおりである。

[<sup>14</sup>C]SYR-322図 2.6.4.2.1-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 の構造式\*<sup>14</sup>C の標識位置表 2.6.4.2.1-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 の比放射能と放射化学的純度

ロット番号	比放射能 (MBq/mg)	放射化学的純度 (%)
■	■	■
■	■	■

SYR-322 は安息香酸塩であることから、SYR-322 フリー体を SYR-322Z と表記した。

#### 2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット及びイヌに投与した後、血液、組織、排泄物を採取し、血液から血漿を分離した。投与量は特に断らない限り 3 mg/kg (SYR-322Z 換算値) とし、0.5% メチルセルロース水溶液に溶解してラット及びイヌに経口投与した。また、静脈内投与は 1 mg/kg (SYR-322Z 換算値) の生理食塩水溶液として、軽麻酔下ラットの大腿静脈から、又はイヌの橈側皮静脈から投与した。被験物質を投与した後、ラットの尾静脈及びイヌの橈側皮静脈から血液を経時的、又はラットの腹大動脈から全採血し、血漿を分離した。尿及び糞の分別採取は代謝ケージを用いて行った。ラット呼気中の放射性 CO<sub>2</sub> は、エタノールアミン-メチルセルロース混液 (1:2、容量比) に吸収させて捕集した。ラットの胆汁は総胆管にカニューレを挿入して採取した。非標識体である SYR-322 を用いたラット、イヌの BA 試験及び経口投与線形性試験においても、[<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた試験時と同様に、経口投与では 0.5% メチルセルロース水溶液、静脈内投与では生理食塩水溶液として試験を実施した。さらに、これら非標識体を用いた試験におけるラット、イヌの試料には、[<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた試験時と同様の処置を施した。

#### 2.6.4.2.3 定量法

##### (1) 標識体

[<sup>14</sup>C]SYR-322 を投与したラット及びイヌの生体試料中に含まれる放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。[<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた際の生体試料中の放射能及び代謝物の濃度は全て SYR-322Z 換算値として記した。

ラット及びイヌにおける生体試料中の SYR-322Z 及び代謝物は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) - オンラインフローシンチレーションアナライザーにより定量した。

[<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた際の SYR-322Z と代謝物の定量限界は血漿、乳汁及び組織では  $\mu\text{g/mL}$  又は  $\mu\text{g/g}$ 、尿、糞及び胆汁中では投与量の % とした。

代謝物の同定は HPLC—イオントラップ質量分析計により行った。

*In vitro* 試験反応液中の SYR-322Z 及び代謝物は、HPLC—オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて測定した。

## (2) 非標識体

添付資料番号：4.2.2.1-1（評価）、4.2.2.1-2（評価）

SYR-322 を投与したラット及びイヌ血漿中の SYR-322Z 及び代謝物（M-I 及び M-II）は、LC/MS/MS を用いて定量した。

本定量法のバリデーションデータを表 2.6.4.2.3-1 に示す。SYR-322Z、M-I 及び M-II はラット及びイヌの血漿中において約-80℃で4週間安定であった。

表 2.6.4.2.3-1 バリデーションデータ

試料	測定対象	定量範囲	日内	
			真度	精度
ラット血漿	SYR-322Z	2.00~2000 ng/mL	-12.2% ~ -8.1%	2.3% ~ 9.3%
	M-I	0.500~500 ng/mL	-12.0% ~ 8.6%	5.1% ~ 13.4%
	M-II	0.500~500 ng/mL	-11.7% ~ 3.4%	3.9% ~ 6.0%
イヌ血漿	SYR-322Z	2.00~2000 ng/mL	-10.6% ~ 2.5%	5.3% ~ 12.4%
	M-I	0.500~500 ng/mL	-8.5% ~ 1.0%	3.4% ~ 10.6%
	M-II	0.500~500 ng/mL	-8.2% ~ 10.0%	5.1% ~ 9.5%

## 2.6.4.3 吸収

### 2.6.4.3.1 バイオアベイラビリティ及び SYR-322Z、M-I 及び M-II の血漿中濃度

添付資料番号：4.2.2.2-1（評価）、4.2.2.2-2（評価）

SYR-322 をラットに経口投与すると、SYR-322Z の血漿中濃度は 0.7 時間（T<sub>max</sub>）で最大値（C<sub>max</sub>；68.1 ng/mL）に達し、その後は半減期（T<sub>1/2</sub>）3.4 時間で低下した。AUC(0-24)は 368 ng·hr/mL であった（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-1A）。イヌにおける経口投与後の SYR-322Z の T<sub>max</sub> は 0.9 時間であり、C<sub>max</sub> は 244 ng/mL であった。C<sub>max</sub> 到達後、血漿中 SYR-322Z 濃度は 3.6 時間の T<sub>1/2</sub> で低下し、AUC(0-24)は 991 ng·hr/mL であった（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-1B）。

薬理活性を有する代謝物である M-I はラット血漿中に多く検出され、その T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 2.0 時間、33.6 ng/mL、及び 287 ng·hr/mL であった。ラット血漿中で M-I は SYR-322Z よりも消失が遅く T<sub>1/2</sub> は 4.0 時間であった。また、ラット血漿中には M-II も検出された（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-1A）。イヌにおいても M-I は血漿中に多く検出されたが、M-II は定量限界未満であった。イヌ血漿中における M-I の T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 1.8 時間、115 ng/mL、4.2 時間及び 754 ng·hr/mL であった（表 2.6.4.3.1-1、図 2.6.4.3.1-1B）。

経口及び静脈内投与した際の SYR-322Z の AUC 比から算出した BA は、ラットで 35.8%、イヌで 85.7%であり、ラット及びイヌにおける経口吸収性は良好であった（表 2.6.4.3.1-1）。

表 2.6.4.3.1-1 SYR-322 をラット及びイヌに単回経口投与したときの  
SYR-322Z 及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物	投与経路	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	化合物	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)		AUC(0-24) (ng·hr/mL)	BA <sup>2)</sup> (%)
						α	β		
ラット	経口	3	SYR-322Z	0.7 ± 0.3	68.1 ± 9.8	3.4 ± 0.3		368 ± 57	35.8 ± 7.1 <sup>3)</sup>
			M-I	2.0 ± 1.7	33.6 ± 1.4	4.0 ± 0.7		287 ± 28	-
			M-II	1.8 ± 1.9	1.63 ± 0.42	-		6 ± 2	-
	静脈内	1	SYR-322Z	-	329 ± 33 <sup>4)</sup>	0.2 ± 0.1	1.1 ± 0.2	343 ± 43	-
イヌ	経口	3	SYR-322Z	0.9 ± 0.3	244 ± 97.6	3.6 ± 3.8		991 ± 121	85.7 ± 4.9
			M-I	1.8 ± 1.5	115 ± 48.4	4.2 ± 0.7		754 ± 96	-
			M-II	-	N.D.	-		-	-
	静脈内	1	SYR-322Z	-	383 ± 36.3 <sup>4)</sup>	0.3 ± 0.1	1.2 ± 0.2	387 ± 55	-

平均値±標準偏差（ラット;n=3、イヌ;n=4）。-、計算せず。N.D.、検出不能。

1) SYR-322Z 換算値。

2)  $(AUC_{\text{経口}}/AUC_{\text{静脈内}}) \times (\text{投与量}_{\text{静脈内}}/\text{投与量}_{\text{経口}}) \times 100$ 。

3) 標準偏差は次式から求めた:

$$\text{標準偏差} = BA \times \left( (AUC_{\text{経口}} \text{の標準偏差}/AUC_{\text{経口}})^2 + (AUC_{\text{静脈内}} \text{の標準偏差}/AUC_{\text{静脈内}})^2 \right)^{1/2}$$

4) C5min。

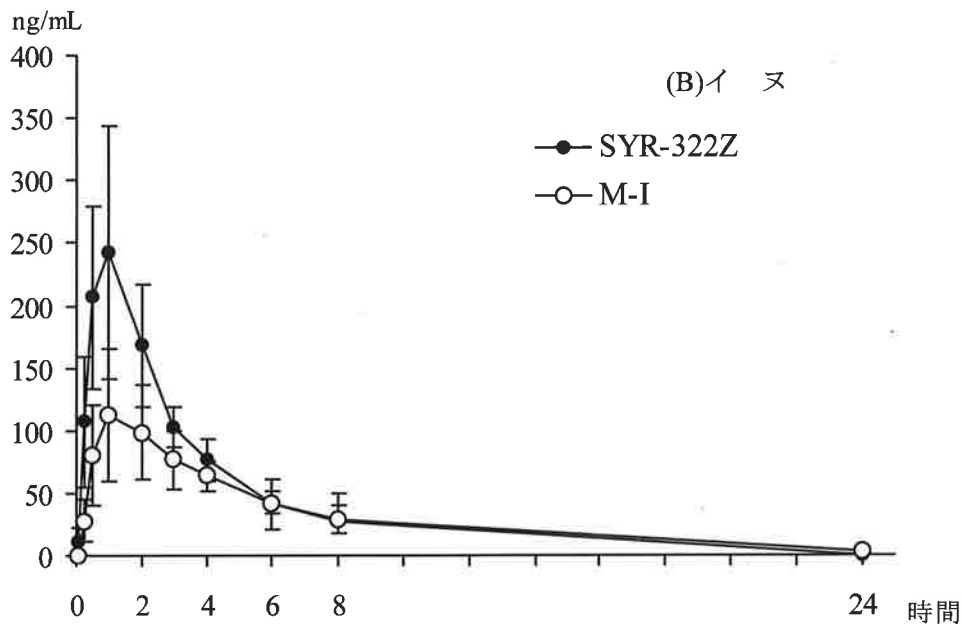
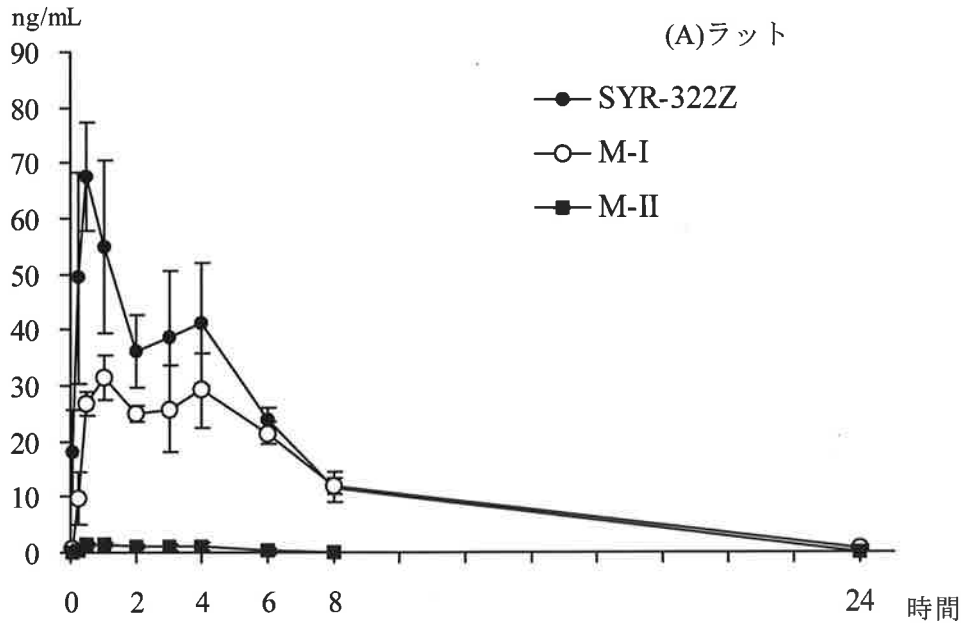


図 2.6.4.3.1-1 SYR-322 をラット(A)及びイヌ(B)に単回経口投与したときの  
SYR-322Z 及び代謝物の血漿中濃度

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。  
 平均値±標準偏差 (ラット n=3、イヌ n=4)。

#### 2.6.4.3.2 吸収率及び放射能の血漿中濃度推移

添付資料番号：4.2.2.2-3 (評価)、4.2.2.2-4 (評価)

$[^{14}\text{C}]$ SYR-322 をラットに経口投与すると、総  $^{14}\text{C}$  の血漿中濃度は 5.0 時間 (Tmax) で Cmax (0.145  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、その後は 4.9 時間の T1/2 で低下した。AUC(0-24)は 1.235  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

であった(表 2.6.4.3.2-1、図 2.6.4.3.2-1A)。イヌに経口投与したときの総<sup>14</sup>Cの T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 2.0 時間、0.653 µg/mL、6.7 時間及び 4.785 µg·hr/mL であった(表 2.6.4.3.2-1、図 2.6.4.3.2-1B)。

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット及びイヌに経口及び静脈内投与したときの総<sup>14</sup>Cの AUC 比からその吸収率を求めると、それぞれ 61.1 及び 88.6%と算出された(表 2.6.4.3.2-1)。非標識体を経口及び静脈内投与したときの SYR-322Z の AUC 比から算出した BA は、ラットで 35.8%、イヌで 85.7%であった(表 2.6.4.3.1-1)。これらの結果、ラットでは吸収率に比べて BA が低下することから、SYR-322 を経口投与すると、全身循環への到達に際して初回通過効果を受けると考えられた。一方、イヌでは全身循環への到達に際して初回通過効果をほとんど受けないと考えられた。

ラットの血漿中総<sup>14</sup>Cに占める SYR-322Z 及び M-I の割合は、それぞれ 50.8 及び 34.7%(AUC 比、以下同じ)であり、これらの成分がラット血漿中の主成分であった。イヌの血漿中総<sup>14</sup>Cに占める SYR-322Z の割合は、26.3%であった。 [<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた試験では、イヌ血漿中で M-I は投与後 2 及び 3 時間の時点においてのみ検出できる程度であったことから、AUC は算出しなかった。これらのことから、イヌ血漿中では M-I を含むその他の代謝物の割合が多くを占めることがわかった。ラット及びイヌ血漿中 M-II は定量限界未満であった(表 2.6.4.5.2-1、代謝物組成については 2.6.4.5.2 血漿中代謝物参照)。

**表 2.6.4.3.2-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット及びイヌに単回経口投与したときの総放射能の薬物動態パラメータ**

動物	投与経路	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> <sup>1)</sup> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC(0-24) <sup>1)</sup> (µg·hr/mL)	吸収率 <sup>2)</sup> (%)
ラット	経口	3	5.0 ± 1.7	0.145 ± 0.019	4.9 ± 0.2	1.235 ± 0.030	61.1 ± 4.1 <sup>3)</sup>
	静脈内	1	-	-	3.4 ± 0.3	0.674 ± 0.042	
イヌ	経口	3	2.0 ± 0.8	0.653 ± 0.148	6.7 ± 0.7	4.785 ± 1.012	88.6 ± 19.0 <sup>3)</sup>
	静脈内	1	-	-	5.3 ± 0.1	1.800 ± 0.061	

平均値±標準偏差(ラット;n=3、イヌ;n=4)。-、計算せず。

1) SYR-322Z 換算値。

2)  $(AUC_{\text{経口}}/AUC_{\text{静脈内}}) \times (投与量_{\text{静脈内}}/投与量_{\text{経口}}) \times 100$ 。

3) 標準偏差は次式から求めた:

$$\text{標準偏差} = \text{吸収率} \times \left( (AUC_{\text{経口}} \text{の標準偏差}/AUC_{\text{経口}})^2 + (AUC_{\text{静脈内}} \text{の標準偏差}/AUC_{\text{静脈内}})^2 \right)^{1/2}$$

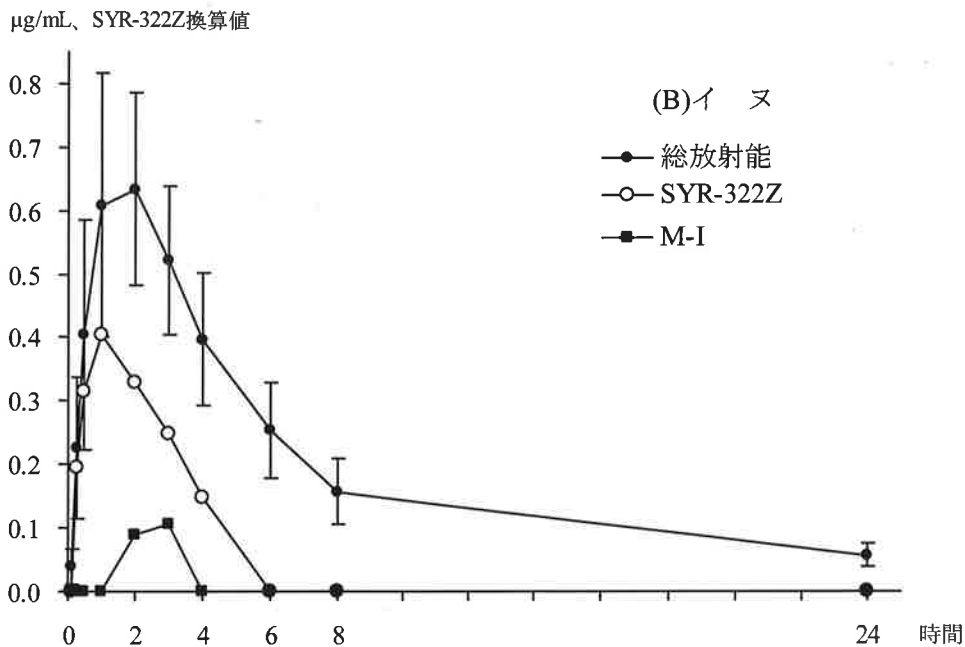
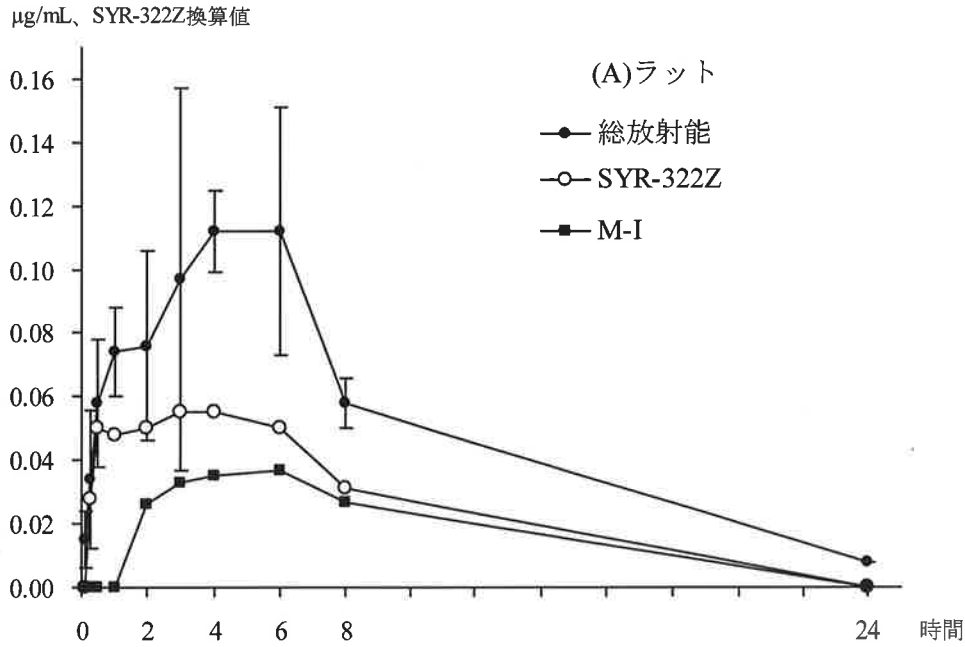


図 2.6.4.3.2-1  $[^{14}\text{C}]$ SYR-322 をラット(A)及びイヌ(B)に単回経口投与したときの  
総放射能、SYR-322Z 及び M-I の血漿中濃度推移

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。総放射能;平均値±標準偏差 (ラット n=3、イヌ n=4)。  
SYR-322Z 及び M-I;プール試料 (ラット n=3、イヌ n=4) の値。

2.6.4.3.3 門脈吸収

添付資料番号 : 4.2.2.2-5 (評価)、4.2.2.2-6 (評価)

$[^{14}\text{C}]$ SYR-322 を空腸ルーブ形成ラットに投与し、投与後 2 時間までの門脈血を採取した(表 2.6.4.3.3-1)。門脈血漿中  $^{14}\text{C}$  濃度は投与後 0.5 時間が最も高く、その後 1 時間から 2 時間に

かけて低下した。しかしながら、投与後2時間においても門脈血漿中に<sup>14</sup>Cが検出された。門脈血漿中における<sup>14</sup>Cの主成分は分析した全ての時点でSYR-322Zであり、さらに投与後2時間の空腸ホモジネート中の主成分もSYR-322Zであった。

このことから、消化管内に投与されたSYR-322は比較的長時間にわたって吸収され、消化管内及び門脈への移行に際して代謝をほとんど受けないと考えられた。

**表 2.6.4.3.3-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 を空腸ルーブ形成ラットに投与したときの門脈血漿及び空腸中の代謝物組成**

化合物	濃度 (µg/mL、SYR-322Z換算値)			
	門脈血漿			空腸 <sup>1)</sup>
	0.5時間	1時間	2時間	2時間
総放射能	1.403 (100.0)	0.711 (100.0)	0.293 (100.0)	26.484 (100.0)
SYR-322Z	1.279 ( 91.2)	0.711 (100.0)	0.293 (100.0)	26.039 ( 98.3)
M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
その他	0.124 ( 8.8)	<LOQ	<LOQ	0.445 ( 1.7)

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z換算値)。LOQ、定量限界値。

( ) 内の値は総放射能に対する%。

1) µg/g。

#### 2.6.4.3.4 リンパ吸収

添付資料番号：4.2.2.2-7 (評価)

[<sup>14</sup>C]SYR-322 を胸管ろう形成ラットに経口投与し、本化合物のリンパ吸収について調べた。経口投与後24時間までのリンパ液中に回収された<sup>14</sup>Cは、投与<sup>14</sup>C量の0.1%未満であった。一方、投与後24時間までの糞への排泄は47.2%であり、尿への排泄は50.5%であり、投与後24時間までで胃内容物には投与<sup>14</sup>C量の0.1%未満、また腸内容物には投与<sup>14</sup>C量の1.9%が存在したことから尿、糞及び消化管内容物の<sup>14</sup>C回収量は定量的であった。

これらの結果から、[<sup>14</sup>C]SYR-322はリンパ経由ではほとんど吸収されないと考えられた。

#### 2.6.4.3.5 線形性

##### (1) ラット

添付資料番号：4.2.2.2-1 (評価)

SYR-322のラットにおける単回及び反復投与時の無毒性用量は非常に高いことから、3、30及び100 mg/kgを経口投与したときの血漿中SYR-322Z、M-I及びM-II濃度の線形性について調べた(表2.6.4.3.5-1)。薬効用量付近である3 mg/kgにて経口投与したときの血漿中SYR-322ZのC<sub>max</sub>及びAUC(0-24)は、それぞれ68.1 ng/mL及び368 ng·hr/mLであった。3 mg/kg投与時に比べ30及び100 mg/kg投与時におけるこれらパラメータは投与量比を超えて上昇し、30 mg/kg投与時のC<sub>max</sub>及びAUC(0-24)はそれぞれ1430 ng/mL及び7484



ng·hr/mL、100 mg/kg 投与時ではそれぞれ 6330 ng/mL 及び 40501 ng·hr/mL となった。SYR-322Z の AUC(0-24)における投与量比を超えた上昇は、投与量あたりの AUC 値 (AUC/Dose、 $10^6$  kg·hr/mL) の上昇に反映されており、3、30 及び 100 mg/kg におけるそれらの値は、それぞれ 123、250 及び 405 であった。一方、SYR-322Z の T<sub>max</sub> は投与量に依存した顕著な変化は認められず、3 から 100 mg/kg において 0.7 から 0.8 時間であった。T<sub>1/2</sub> についても顕著な変化は認められず、3 から 100 mg/kg において 3.4 から 4.1 時間であった。

M-I の動態学的パラメータについては、3 から 30 mg/kg にかけては SYR-322Z と類似した変化が認められ、3 mg/kg における C<sub>max</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 33.6 ng/mL 及び 287 ng·hr/mL であったが、30 mg/kg ではそれぞれ 499 ng/mL 及び 4461 ng·hr/mL まで投与量比を上回る上昇を示した。また M-I の AUC/Dose ( $10^6$  kg·hr/mL) は、3 から 30 mg/kg にかけて 95 から 149 まで増加した。しかしながら、30 から 100 mg/kg にかけて M-I の C<sub>max</sub> 及び AUC(0-24)の上昇は投与量比を下回り、100 mg/kg における C<sub>max</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 991 ng/mL 及び 11072 ng·hr/mL となった。また、100 mg/kg における AUC/Dose ( $10^6$  kg·hr/mL) は 111 であった。M-I の T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> については 3 から 100 mg/kg にかけて顕著な変化は認められなかった。

ラット血漿中で M-II は SYR-322Z 及び M-I に比べて低濃度で推移したが、3 から 30 mg/kg にかけて C<sub>max</sub> は 1.63 から 36.1 ng/mL、AUC(0-24)は 6 から 205 ng·hr/mL まで投与量比を超えた上昇が認められた。また、AUC/Dose ( $10^6$  kg·hr/mL) は 2 から 7 まで増加した。100 mg/kg における C<sub>max</sub> 及び AUC(0-24)はそれぞれ 145 ng/mL 及び 990 ng·hr/mL であり、AUC/Dose ( $10^6$  kg·hr/mL) は 10 であったことから、30 から 100 mg/kg にかけては、これら動態学的パラメータは概ね投与量比の変化であると考えられた。また、M-II の T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> には顕著な変化は認められなかった。

これらのことから、SYR-322 をラットに経口投与すると SYR-322Z の血漿中濃度推移は、3 から 100 mg/kg にかけて投与量比以上の上昇が認められ、30 から 100 mg/kg にかけては M-I への代謝が飽和傾向にあると推測された。

表 2.6.4.3.5-1 SYR-322 をラットに単回経口投与したときの SYR-322Z、M-I  
及び M-II の薬物動態パラメータ

投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	化合物	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	AUC/Dose (10 <sup>-6</sup> kg·hr/mL)
3	SYR-322Z	0.7 ± 0.3	68.1 ± 9.8	3.4 ± 0.3	368 ± 57	123 ± 19
	M-I	2.0 ± 1.7	33.6 ± 1.4	4.0 ± 0.7	287 ± 28	95 ± 9
	M-II	1.8 ± 1.9	1.63 ± 0.42	-	6 ± 2	2 ± 1
30	SYR-322Z	0.8 ± 0.3	1430 ± 380	3.4 ± 0.4	7484 ± 1159	250 ± 39
	M-I	2.3 ± 1.5	499 ± 42	4.1 ± 0.4	4461 ± 612	149 ± 20
	M-II	1.0 ± 0.0	36.1 ± 4.9	4.7 ± 0.5	205 ± 52	7 ± 2
100	SYR-322Z	0.8 ± 0.3	6330 ± 1250	4.1 ± 0.6	40501 ± 7410	405 ± 74
	M-I	2.7 ± 0.6	991 ± 33	5.5 ± 1.3	11072 ± 720	111 ± 8
	M-II	1.3 ± 0.6	145 ± 37	4.9 ± 1.0	990 ± 199	10 ± 2

平均値±標準偏差 (n=3)。-、計算せず。 3 mg/kg のデータは表 2.6.4.3.1-1 においても使用。

1) SYR-322Z 換算値。

## (2) イヌ

### 添付資料番号：4.2.2.2-2 (評価)

SYR-322 のイヌにおける 13 週間の反復投与毒性試験において、30 mg/kg にて一過性又は極めて軽微な顔面腫脹、体重増加抑制が認められていることから、30 mg/kg を最高用量とし、0.3、3 及び 30 mg/kg を経口投与したときの血漿中 SYR-322Z 及び M-I 濃度の線形性について調べた (表 2.6.4.3.5-2)。薬効用量付近である 3 mg/kg にて経口投与したときの血漿中 SYR-322Z の Cmax 及び AUC(0-24)は、それぞれ 244 ng/mL 及び 991 ng·hr/mL であった。0.3 mg/kg 投与時の Cmax 及び AUC(0-24)はそれぞれ 25.2 ng/mL 及び 89 ng·hr/mL であり、0.3 及び 3 mg/kg における AUC/Dose (10<sup>-6</sup> kg·hr/mL) はそれぞれ 298 及び 330 とほぼ一定であったことから、0.3 から 3 mg/kg にかけて SYR-322Z のイヌにおける動態学的パラメータは線形であると考えられた。M-I についても SYR-322Z と同様に 0.3 から 3 mg/kg にかけてはほぼ線形と考えられ、Cmax は 10.2 から 115 ng/mL、AUC(0-24)は 63 から 754 ng·hr/mL と概ね投与量比に応じた上昇が認められた。また AUC/Dose (10<sup>-6</sup> kg·hr/mL) はそれぞれ 211 及び 252 でほぼ一定であった。SYR-322Z の T1/2 については、0.3 から 3 mg/kg にかけて 1.9 から 3.6 時間まで延長傾向が認められたが、3 mg/kg 投与時において顕著な個体差が認められたことから、0.3 から 3 mg/kg にかけての T1/2 延長は投与量の増加に依存した変化とは判断しなかった。また、SYR-322Z 及び M-I の Tmax 並びに M-I の T1/2 については、0.3 から 3 mg/kg にかけて投与量に依存した顕著な変化は認められなかった。

一方、3 から 30 mg/kg にかけて SYR-322Z の Cmax 及び AUC(0-24)には投与量比を超えた上昇が認められ、30 mg/kg における Cmax 及び AUC(0-24)の値はそれぞれ 3470 ng/mL 及び 32896 ng·hr/mL となった。また、M-I についても SYR-322Z と同様の変化が認められ、30

mg/kg における Cmax 及び AUC(0-24)の値はそれぞれ 1600 ng/mL 及び 19018 ng·hr/mL となった。SYR-322Z 及び M-I の AUC/Dose ( $10^{-6}$  kg·hr/mL) の値はそれぞれ 1097 及び 634 であり、共に 3 mg/kg 投与時に比べて増加する傾向が認められ、T1/2 には顕著な変化は認められなかったものの、Tmax に遅延傾向が認められた。

これらのことから、SYR-322 をイヌに経口投与すると SYR-322Z 及び M-I の血漿中濃度推移は、0.3 から 3 mg/kg にかけてほぼ線形であるが、3 から 30 mg/kg にかけては SYR-322Z 及び M-I の消失遅延に起因すると推測される投与量比を上回る血漿中濃度推移の上昇が認められることがわかった。

表 2.6.4.3.5-2 SYR-322 をイヌに単回経口投与したときの SYR-322Z 及び M-I の薬物動態パラメータ

投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	化合物	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	AUC/Dose ( $10^{-6}$ kg·hr/mL)
0.3	SYR-322Z	1.0 ± 0.7	25.2 ± 5.74	1.9 ± 0.4	89 ± 22	298 ± 74
	M-I	1.3 ± 0.5	10.2 ± 2.81	3.6 ± 1.1	63 ± 25	211 ± 83
3	SYR-322Z	0.9 ± 0.3	244 ± 97.6	3.6 ± 3.8	991 ± 121	330 ± 40
	M-I	1.8 ± 1.5	115 ± 48.4	4.2 ± 0.7	754 ± 96	252 ± 32
30	SYR-322Z	2.8 ± 0.5	3470 ± 1060	3.6 ± 0.8	32896 ± 6057	1097 ± 202
	M-I	3.3 ± 0.5	1600 ± 389	5.6 ± 1.4	19018 ± 1916	634 ± 64

平均値 ± 標準偏差 (n=4)。 3 mg/kg のデータは表 2.6.4.3.1-1 においても使用。

1) SYR-322Z 換算値。

#### 2.6.4.3.6 [<sup>14</sup>C]SYR-322 の Caco-2 細胞透過性

添付資料番号 : 4.2.2.2-8 (評価)

トランスウェル上で培養した Caco-2 細胞を用いて、[<sup>14</sup>C]SYR-322 (3 μmol/L) の頂端膜 (apical (A)) 側から基底膜 (basolateral (B)) 側及び B 側から A 側への輸送について検討した。対照は高透過化合物として [<sup>3</sup>H]ベラパミル、低透過化合物として [<sup>14</sup>C]マンニトール、P-gp の基質として [<sup>3</sup>H]ジゴキシンを用い、透過係数 (Papp ( $\times 10^{-6}$  cm/sec)) 及び排出比 (PappB→A/PappA→B) により評価した。SYR-322、ベラパミル、マンニトール及びジゴキシンの Papp は A から B の方向についてそれぞれ 0.888~1.23、24.1~26.4、0.555~0.645 及び 0.678~0.825、B から A の方向については 0.907~1.53、20.7~24.9、0.574~0.622 及び 2.66~3.15 であり、透過性はマンニトールと同等であったことから、SYR-322 は低い膜透過性を有する化合物であると推測された。一方、排出比は SYR-322 及びジゴキシンについてそれぞれ 0.7~1.7 及び 3.8~3.9 であり SYR-322 の排出比が陽性対照であるジゴキシンと比べて小さかったこと、また排出比の値が 1 前後であり、かつ時点により異なる値となったことから SYR-322 の消化管内への排出に及ぼす P-gp の関与は判断できなかった。

#### 2.6.4.3.7 反復投与後の SYR-322Z の血漿中濃度推移

SYR-322 を反復投与したときの薬物動態への影響は、毒性試験の中で実施したトキシコキネティクスの結果から判断した。同一試験内における反復投与期間中の血漿中濃度値 (CTD2.6.7.7 参照) の変動及び投与期間の異なる複数の毒性試験における最長採血時点でのデータ (AUC に関しては CTD2.6.7.3A p7~11、Cmax に関しては CTD2.6.7.3B p12~16 参照) のうち、同一用量での成績を比較した結果、試験した全ての動物種及び投与量で反復投与後の AUC 又は Cmax の変動に一定の傾向は認められなかった。したがって、SYR-322 の薬物動態は反復投与の影響を受けないと考えられた。

#### 2.6.4.4 分布

##### 2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度

###### 添付資料番号：4.2.2.3-1 (評価)

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与し、組織内 <sup>14</sup>C 濃度の推移を調べた。胃壁、腸壁、精巣を除く検討した全ての組織及び血漿中の <sup>14</sup>C 濃度は、投与後 4 時間で Cmax に達した (表 2.6.4.4.1-1)。投与後 4 時間での組織内 <sup>14</sup>C 濃度は、消化管を除いて腎臓で最も高い値を示し、次いで肝臓、胃壁、膀胱、肺、下垂体、顎下腺、膵臓、脾臓、副腎、甲状腺、ハーダー腺、骨髄、胸腺、心臓、皮膚、骨格筋、精巣、血液の順であった。これら組織内 <sup>14</sup>C 濃度はいずれも血漿中濃度 (0.102 µg/mL) よりも高く、[<sup>14</sup>C]SYR-322 及びその由来成分は広く組織に分布した。しかしながら、脳及び脊髄中の <sup>14</sup>C 濃度は血漿中よりも低かった。投与後 4 時間以後、投与後 72 時間まで組織内 <sup>14</sup>C 濃度は徐々に低下し、<sup>14</sup>C が残留傾向を示す組織は認められなかった。

表 2.6.4.4.1-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度

組 織	総放射能濃度 (μg/g、SYR-322Z換算値)				
	1時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血液 <sup>1)</sup>	0.084 ± 0.011	0.103 ± 0.028	0.040 ± 0.004	0.007 ± 0.000	0.002 ± 0.001
血漿 <sup>1)</sup>	0.090 ± 0.003	0.102 ± 0.028	0.042 ± 0.005	0.007 ± 0.001	0.002 ± 0.001
脳	0.010 ± 0.002	0.015 ± 0.003	0.008 ± 0.001	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000
脊髄	0.012 ± 0.003	0.017 ± 0.000	0.010 ± 0.001	<LOQ	<LOQ
下垂体	0.385 ± 0.038	0.870 ± 0.209	0.677 ± 0.148	<LOQ	<LOQ
眼球	0.056 ± 0.006	0.091 ± 0.009	0.046 ± 0.002	0.005 ± 0.001	<LOQ
ハーパー腺	0.233 ± 0.010	0.359 ± 0.042	0.144 ± 0.010	0.011 ± 0.001	0.004 ± 0.002
顎下腺	0.388 ± 0.041	0.611 ± 0.085	0.312 ± 0.026	0.015 ± 0.003	0.003 ± 0.002
甲状腺	0.251 ± 0.021	0.400 ± 0.058	0.146 ± 0.018	0.027 ± 0.024	<LOQ
胸腺	0.166 ± 0.015	0.246 ± 0.026	0.137 ± 0.006	0.019 ± 0.004	0.002 ± 0.000
心臓	0.188 ± 0.036	0.241 ± 0.054	0.111 ± 0.005	0.016 ± 0.003	0.005 ± 0.003
肺	0.775 ± 0.089	0.877 ± 0.049	0.633 ± 0.027	0.173 ± 0.012	0.045 ± 0.008
肝臓	1.715 ± 0.259	1.760 ± 0.725	0.871 ± 0.133	0.157 ± 0.018	0.038 ± 0.007
脾臓	0.404 ± 0.042	0.465 ± 0.106	0.253 ± 0.021	0.032 ± 0.001	0.006 ± 0.002
膵臓	0.392 ± 0.079	0.504 ± 0.126	0.226 ± 0.041	0.020 ± 0.004	0.005 ± 0.003
副腎	0.421 ± 0.052	0.459 ± 0.100	0.195 ± 0.009	0.018 ± 0.003	<LOQ
腎臓	2.622 ± 0.137	3.028 ± 0.531	2.163 ± 0.086	0.905 ± 0.161	0.119 ± 0.026
精巣	0.042 ± 0.006	0.120 ± 0.004	0.132 ± 0.005	0.073 ± 0.007	0.016 ± 0.002
骨格筋	0.086 ± 0.004	0.143 ± 0.027	0.064 ± 0.004	0.003 ± 0.000	<LOQ
皮膚	0.117 ± 0.010	0.152 ± 0.030	0.084 ± 0.002	0.014 ± 0.001	0.005 ± 0.001
白色脂肪	0.026 ± 0.005	0.044 ± 0.006	0.021 ± 0.003	<LOQ	<LOQ
大腿骨	0.051 ± 0.022	0.070 ± 0.012	0.019 ± 0.005	<LOQ	<LOQ
骨髄	0.264 ± 0.028	0.350 ± 0.052	0.158 ± 0.017	0.012 ± 0.003	<LOQ
膀胱	0.452 ± 0.164	0.980 ± 0.434	0.529 ± 0.066	0.056 ± 0.006	0.022 ± 0.010
胃壁	2.021 ± 0.356	1.246 ± 0.375	0.231 ± 0.042	0.025 ± 0.005	0.005 ± 0.002
腸壁	4.046 ± 0.617	3.342 ± 1.819	1.866 ± 0.029	0.113 ± 0.015	0.025 ± 0.002

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。平均値±標準偏差 (n=3)。LOQ、定量限界値。

1) μg/mL。

#### 2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィー

##### 添付資料番号：4.2.2.3-2 (評価)

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与したときの全身オートラジオグラムを作成した (図 2.6.4.4.2-1、図 2.6.4.4.2-2、投与後 4 及び 24 時間のみ図に示す)。経口投与後 1 時間で <sup>14</sup>C は全身に分布し、特に消化管及び腎臓で高い <sup>14</sup>C 活性が検出された。<sup>14</sup>C はほとんど全ての組織において投与後 4 時間で C<sub>max</sub> に達し、投与後 24 時間には全ての組織で <sup>14</sup>C 活性は減少した。投与後 72 時間に腎臓で低い <sup>14</sup>C 活性が検出されたが、他のほとんど全ての組織では <sup>14</sup>C は極微量に検出されただけであった。脳及び脊髄では、全ての時点で <sup>14</sup>C 活性はほとんど検出されなかった。この結果は、[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに単回経口投与後の組織内濃度測定試験 (2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度) と一致した。

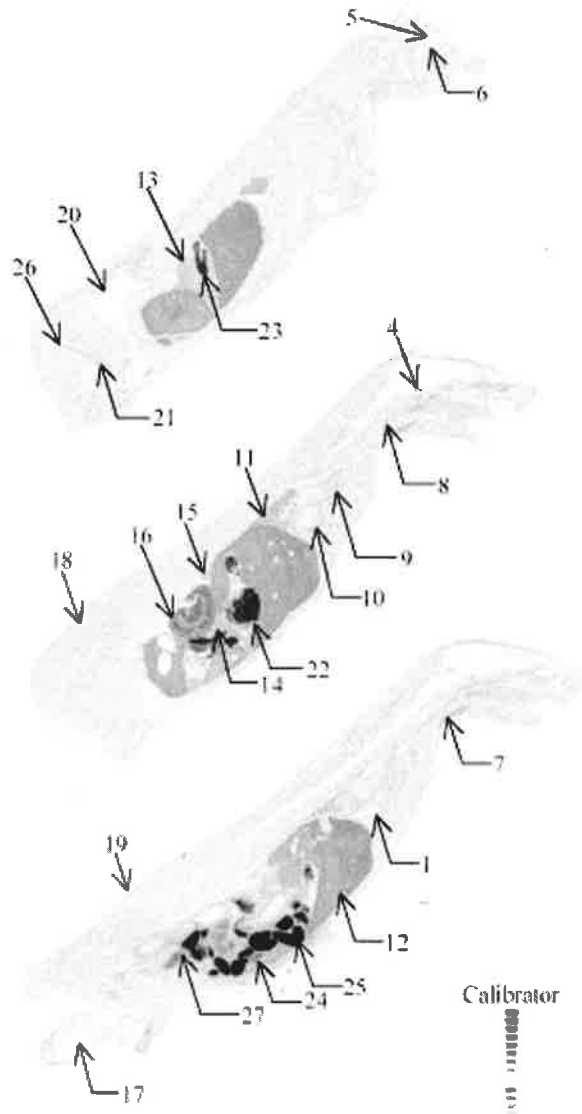


図 2.6.4.4.2-1  $[^{14}\text{C}]$ SYR-322 を経口投与したラットの全身オートラジオグラム

投与量：3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。投与後 4 時間。

- |          |           |          |
|----------|-----------|----------|
| 1. 血液    | 4. 下垂体    | 5. 眼球    |
| 6. ハーダー腺 | 7. 顎下腺    | 8. 甲状腺   |
| 9. 胸腺    | 10. 心臓    | 11. 肺    |
| 12. 肝臓   | 13. 脾臓    | 14. 膵臓   |
| 15. 副腎   | 16. 腎臓    | 17. 精巣   |
| 18. 骨格筋  | 19. 皮膚    | 20. 白色脂肪 |
| 21. 骨髄   | 22. 胃粘膜   | 23. 胃内容物 |
| 24. 小腸   | 25. 小腸内容物 | 26. 大腿骨  |
| 27. 膀胱   |           |          |

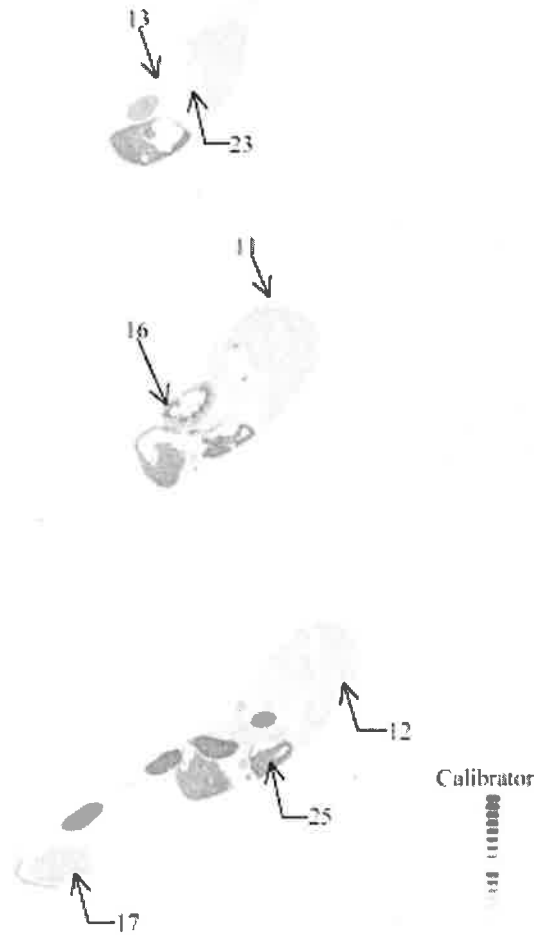


図 2.6.4.4.2-2  $[^{14}\text{C}]$ SYR-322 を経口投与したラットの全身オートラジオグラム

投与量：3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。投与後 24 時間。

- |           |        |          |
|-----------|--------|----------|
| 11. 肺     | 12. 肝臓 | 13. 脾臓   |
| 16. 腎臓    | 17. 精巣 | 23. 胃内容物 |
| 25. 小腸内容物 |        |          |

## 2.6.4.4.3 メラニン親和性

## 添付資料番号：4.2.2.3-1（評価）、4.2.2.3-3（評価）

[ $^{14}\text{C}$ ]SYR-322 を経口投与した有色ラットの眼球内及び血漿中  $^{14}\text{C}$  濃度を測定し、白色ラットにおける臓器・組織内濃度の結果（2.6.4.4.1）と比較した（図 2.6.4.4.3-1）。白色ラットの眼球内濃度は血漿中濃度とほぼ同等の値を示し、血漿中濃度の低下に伴って低下した。一方、有色ラットの眼球内濃度は、血漿中濃度に比べて高く、投与後 24 時間で最大値に達した後ゆるやかに低下したが、検討した投与後 8 週まで残留した。また、投与後 24、168 時間及び 8 週間において有色ラットの眼球組織を分割し、水晶体、硝子体及び強膜中の濃度を測定した結果、全ての時点において  $^{14}\text{C}$  は強膜中に限局して分布することがわかった。さらに、投与後 24 及び 168 時間における眼球強膜内放射性成分の組成について調べた結果、両時点における  $^{14}\text{C}$  の約 70% が SYR-322Z であった。

以上の結果から、SYR-322Z 及びその由来成分はメラニン親和性を有し、眼球強膜内に残留する主成分は SYR-322Z であると考えられた。

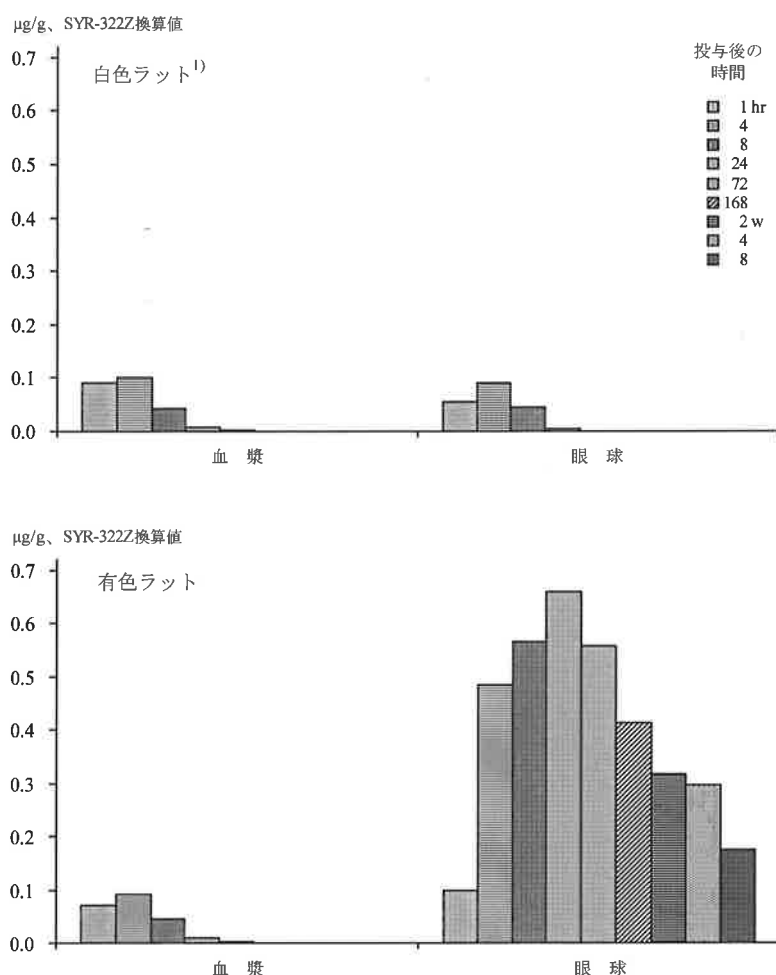


図 2.6.4.4.3-1 [ $^{14}\text{C}$ ]SYR-322 を白色及び有色ラットに経口投与したときの放射能の眼球組織内濃度

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。平均値 (n=3)。血漿:  $\mu\text{g/mL}$ 。

1) 168 時間、2、4 及び 8 週間は測定せず。



## 2.6.4.4.4 血漿たん白質との結合

添付資料番号：4.2.2.3-4（評価）

ラット、イヌ及びヒトの血漿に 0.01～10 µg/mL の濃度で添加した<sup>14</sup>C]SYR-322 のたん白結合率は、それぞれ 25.2～52.0%、23.5～46.3%及び 28.2～38.4%であった（表 2.6.4.4.4-1）。これらのことから、SYR-322 のラット、イヌ及びヒトの血漿におけるたん白結合率は添加濃度の上昇に依存して低下する傾向が認められたが、結合率が低いことから添加濃度に依存した結合率の変動が血漿中の SYR-322Z の濃度推移に及ぼす影響は低いと考えられた。

表 2.6.4.4.4-1 <sup>14</sup>C]SYR-322 のラット、イヌ及びヒトにおける  
血漿たん白質との結合 (*in vitro*)

動物	血漿中濃度 <sup>1)</sup> (µg/mL)	結合率 (%)
ラット	0.01	52.0
	0.1	36.2
	1	33.0
	10	25.2
イヌ	0.01	46.3
	0.1	27.2
	1	24.9
	10	23.5
ヒト	0.01	38.4
	0.1	32.3
	1	29.2
	10	28.2

限外ろ過法。3 回測定の平均値。

1) SYR-322Z 換算値。

## 2.6.4.4.5 血球への分配

添付資料番号：4.2.2.2-4（評価）、4.2.2.3-1（評価）

ラット及びイヌに $^{14}\text{C}$ SYR-322 を経口投与したときの、血液中 $^{14}\text{C}$ の血球移行率を調べた（表 2.6.4.4.5-1）。ラットでは投与後 1 時間から 24 時間までの $^{14}\text{C}$ の血球移行率は 35.0~41.2% でほぼ一定であった。イヌでの血球移行率は、投与後 1 時間では 38.1%、投与後 8 時間で 23.0% であり、経時的に低下する傾向を示した。

以上の結果から、ラット及びイヌに $^{14}\text{C}$ SYR-322 を経口投与すると、SYR-322Z 及びその由来成分の一部は血球に移行することが明らかとなった。

表 2.6.4.4.5-1  $^{14}\text{C}$ SYR-322 のラット及びイヌにおける血球移行 (*in vivo*)

動物	投与後の時間 (hr)	移行率 (%)
ラット	1	35.0 ± 5.0
	4	41.2 ± 1.0
	8	37.6 ± 3.1
	24	40.9 ± 5.3
イヌ	1	38.1 ± 3.1
	2	36.1 ± 3.7
	6	28.8 ± 4.3
	8	23.0 ± 4.4

ヘマトクリット法。

平均値±標準偏差（ラット;n=3、イヌ;n=4）。

投与量、3 mg/kg（SYR-322Z 換算値）。

## 2.6.4.4.6 胎盤、胎児への移行

添付資料番号：4.2.2.3-5（評価）、4.2.2.3-6（評価）

妊娠 18 日目のラットに $^{14}\text{C}$ SYR-322 を経口投与したときの胎盤及び胎児への SYR-322Z 由来成分の移行について調べた（表 2.6.4.4.6-1）。母体血漿を含めた組織の中で、全ての採取時点において胎盤が最も高い $^{14}\text{C}$ 濃度を示した。また、羊水を除く各組織中の $^{14}\text{C}$ 濃度は投与後 4 時間でピークに達した。その後各組織中の $^{14}\text{C}$ 濃度は投与後 48 時間までに速やかに低下し、残留性を示す組織はなかった。羊水、胎児血漿及び胎児ホモジネート中の $^{14}\text{C}$ 濃度は、胎盤及び母体血漿中濃度に比べて低かったことから、SYR-322Z 及びその由来成分は胎盤には移行しやすいものの、胎児への移行性は低いと考えられた。

さらに、投与後 4 時間における母体血漿中では SYR-322Z 及び M-I がそれぞれ総 $^{14}\text{C}$ の 73.6 及び 12.8% 検出されたが、M-II は検出されなかった。投与後 8 時間の母体血漿中では M-I の存在比が上昇し、SYR-322Z 及び M-I がそれぞれ 49.2 及び 41.0% 検出されたが、投与後 24 時間では両者とも速やかに消失し、定量限界未満となった。一方、投与後 4 時間における胎児血漿中には、SYR-322Z 及び M-II がそれぞれ 70.3 及び 29.7% 検出されたが、投与後 8 時間では SYR-322Z が 64.8% 検出された他は、M-I、M-II 共に定量限界未満であった。これらの

結果から、妊娠 18 日目のラットに $^{14}\text{C}$ SYR-322 を経口投与すると、 $^{14}\text{C}$ 濃度は低いものの SYR-322Z 及びその由来成分は胎児血漿に移行し、胎児血漿中の主要放射性成分は SYR-322Z であることがわかった。

表 2.6.4.4.6-1  $^{14}\text{C}$ SYR-322 を妊娠ラット（18 日目）に経口投与したときの放射能の母体血漿、胎盤、羊水、胎児血漿及び胎児組織中濃度

試料	化合物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、SYR-322Z換算値)				
		30分	4時間	8時間	24時間	48時間
母体血漿	総放射能	0.146 ± 0.029 (100.0)	0.191 ± 0.053 (100.0)	0.054 ± 0.001 (100.0)	0.009 ± 0.001 (100.0)	0.004 ± 0.000 (100.0)
	SYR-322Z	0.095 (65.3)	0.141 (73.6)	0.027 (49.2)	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.024 (12.8)	0.022 (41.0)	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.051 (34.7)	0.026 (13.6)	0.005 (9.9)	0.009 (100.0)	0.004 (100.0)
胎盤 <sup>1)</sup>	総放射能	0.229 ± 0.068	0.639 ± 0.067	0.263 ± 0.062	0.024 ± 0.002	0.006 ± 0.001
胎児血漿	総放射能	0.030 ± 0.006 (100.0)	0.057 ± 0.017 (100.0)	0.023 ± 0.003 (100.0)	0.004 ± 0.000 (100.0)	0.001 ± 0.001 (100.0)
	SYR-322Z	<LOQ	0.040 (70.3)	0.015 (64.8)	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	0.017 (29.7)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.030 (100.0)	<LOQ	0.008 (35.2)	0.004 (100.0)	0.001 (100.0)
胎児 <sup>1)</sup>	総放射能	0.046 ± 0.012	0.136 ± 0.031	0.058 ± 0.007	0.009 ± 0.001	0.003 ± 0.001
羊水	総放射能	0.008 ± 0.001	0.037 ± 0.008	0.046 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.002 ± 0.000

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。妊娠 18 日目のラット。LOQ、定量限界値。

総放射能は平均値±標準偏差 (n=3)、SYR-322Z 及び代謝物はプール試料の値 (n=3)。

( ) 内は総放射能に対する%。

1)  $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

## 2.6.4.5 代謝

## 2.6.4.5.1 代謝経路

添付資料番号：4.2.2.4-1（評価）

SYR-322 はラット及びイヌの体内で *N*-脱メチル化によって M-I に代謝された。ラットの生体試料中では *N*-アセチル化による M-II も検出された。

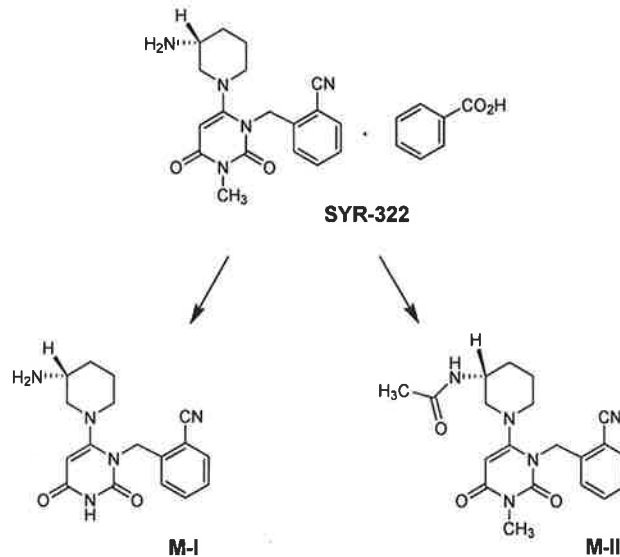


図 2.6.4.5.1-1 SYR-322 の推定代謝経路

## 2.6.4.5.2 血漿中代謝物

添付資料番号：4.2.2.4-2（評価）、4.2.2.4-3（評価）

[<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与後のラット及びイヌ血漿中の代謝物組成分析を行った（表 2.6.4.5.2-1）。ラットの血漿中総 <sup>14</sup>C に占める SYR-322Z 及び M-I の割合は、それぞれ 50.8 及び 34.7%（AUC(0-24)比、以下同じ）であり、これらの成分がラット血漿中の主成分であった（表 2.6.4.5.2-1）。イヌの血漿中総 <sup>14</sup>C に占める SYR-322Z の割合は、26.3%であった。  
[<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた試験では、イヌ血漿中で M-I は投与後 2 及び 3 時間の時点においてのみ検出できる程度であったことから、AUC は算出しなかった。これらのことから、イヌ血漿中では M-I を含むその他の代謝物の割合が 73.7%と多くを占めることがわかった（表 2.6.4.5.2-1）。[<sup>14</sup>C]SYR-322 を投与した際の血漿中放射性成分を分析した結果、ラット及びイヌの血漿中 M-II は定量限界未満であった。

表 2.6.4.5.2-1  $[^{14}\text{C}]$ SYR-322 を経口投与したラット及びイヌにおける  
血漿中の放射能組成

化合物	AUC(0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、SYR-322Z換算値)	
	ラット	イヌ
総放射能	1.235 ( 100.0 )	4.785 ( 100.0 )
SYR-322Z	0.627 ( 50.8 )	1.259 ( 26.3 )
M-I	0.429 ( 34.7 )	-
M-II	N.D.	N.D.
その他	0.179 ( 14.5 )	3.526 ( 73.7 )

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。

-、試料採取を行わなかった場合、計算する予定がなかった場合又はパラメータ算出が出来なかった場合。

N.D.、試料採取・測定を実施したものの、測定時点の値が全て LOQ となった場合。

( ) 内の値は総放射能に対する%。

総放射能は平均値 (ラット; n=3、イヌ; n=4)。SYR-322Z、M-I 及び M-II はブール試料の値 (ラット; n=3、イヌ; n=4) から算出。

#### 2.6.4.5.3 尿、糞、胆汁中代謝物

##### 添付資料番号 : 4.2.2.4-4 (評価)、4.2.2.4-5 (評価)

$[^{14}\text{C}]$ SYR-322 を経口投与後のラット及びイヌ排泄物中の代謝物組成分析を行った (表 2.6.4.5.3-1)。ラット尿中における総  $^{14}\text{C}$  に対する SYR-322Z 及び M-I の割合 (括弧内は投与量に対する割合) はそれぞれ 49.1 (16.8) %、27.1 (9.3) % であり、M-II は検出されなかった。ラット糞中の SYR-322Z、M-I 及び M-II の割合はそれぞれ 72.9 (46.8) %、12.7 (8.2) % 及び 1.3 (0.8) % であった。また、胆汁中の SYR-322Z 及び M-I の割合は 19.9 (6.0) % 及び 14.6 (4.4) % であったことから、糞中の SYR-322Z は未吸収成分が一部含まれると考えられた。これらのことから、SYR-322 はラットの体内に吸収された後、SYR-322Z 及びその由来成分として尿、胆汁に排泄され、尿中に排泄された成分の約半分は SYR-322Z であることがわかった。

イヌ尿中の SYR-322Z 及び M-I の割合はそれぞれ 32.7 (13.0) % 及び 18.0 (7.1) % であり、イヌ糞中の SYR-322Z 及び M-I の割合はそれぞれ 10.6 (6.1) % 及び 10.7 (6.2) % であった。イヌ排泄物中に M-II は検出されなかった。また、イヌの糞中には未同定の代謝物が量的に多く認められた。これらのことから、SYR-322 はイヌの体内に吸収された後、一部が SYR-322Z として尿中に排泄されるが、多くは未同定代謝物として糞中に排泄されると考えられた。

表 2.6.4.5.3-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口又は十二指腸内投与したラット及びイヌにおける尿、糞及び胆汁中の代謝物組成

化合物	代謝物組成(投与量に対する%)				
	ラット			イヌ	
	尿 (0-48時間)	糞 (0-48時間)	胆汁 <sup>1)</sup> (0-24時間)	尿 (0-72時間)	糞 (0-72時間)
総放射能	34.2 (100.0)	64.2 (100.0)	30.3 (100.0)	39.7 (100.0)	57.7 (100.0)
SYR-322Z	16.8 (49.1)	46.8 (72.9)	6.0 (19.9)	13.0 (32.7)	6.1 (10.6)
M-I	9.3 (27.1)	8.2 (12.7)	4.4 (14.6)	7.1 (18.0)	6.2 (10.7)
M-II	N.D.	0.8 (1.3)	N.D.	N.D.	N.D.
その他	8.1 (23.8)	8.5 (13.2)	19.8 (65.4)	19.6 (49.4)	45.4 (78.8)

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。プール試料の値 (ラット; n=3、イヌ; n=4)。

N.D.、検出されず。

( ) 内は総放射能に対する%。

1) 胆管ろう形成ラット (n=4; 十二指腸内投与)。

#### 2.6.4.5.4 生体内における光学異性体変換

##### 添付資料番号：4.2.2.4-6 (評価)

[<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与したラット及びイヌの血漿及び尿中における SYR-322Z の光学異性体である (S)-SYR-322 の割合を調べた結果、検討した生体試料中では (S)-SYR-322 は定量限界未満であった。このことから、ラット及びイヌの生体内における光学異性体変換はほとんどないと考えられた。

#### 2.6.4.5.5 凍結初代肝細胞による *in vitro* での代謝

##### 添付資料番号：4.2.2.4-7 (評価)

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット、イヌ及びヒト凍結初代肝細胞で代謝させた (表 2.6.4.5.5-1)。ラット凍結初代肝細胞では M-I、M-II を含む複数の代謝物に代謝されたが、イヌ及びヒト凍結初代肝細胞ではほとんど代謝されなかった。また、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

表 2.6.4.5.5-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 の凍結初代肝細胞による代謝

動物種		残存率 (%)
ラット		79.2
イヌ		96.3
ヒト	Lot No. ■■■ (男性)	99.2
	Lot No. ■■■ (女性)	96.4
	Lot No. ■■■ (女性)	99.1

[<sup>14</sup>C]SYR-322 基質濃度: 10 μmol/L  
6 時間インキュベーションした。

#### 2.6.4.5.6 CYP 分子種の同定

添付資料番号 : 4.2.2.4-8 (評価)

[<sup>14</sup>C]SYR-322 (10 μmol/L) をヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) を発現させたバキュロウイルス感染昆虫細胞由来ミクロソームと反応させた結果、M-I は主に CYP2D6 により、その他複数の代謝物は主に CYP3A4 により生成した。

#### 2.6.4.5.7 CYP 阻害

添付資料番号 : 4.2.2.4-9 (評価)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP に対する SYR-322 (0.1~100 μmol/L) の阻害作用を調べた (表 2.6.4.5.7-1)。CYP 活性は、フェナセチン *O*-脱エチル化 (CYP1A2)、パクリタキセル 6α-水酸化 (CYP2C8)、ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9)、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化 (CYP2C19)、デキストロメトルフアン *O*-脱メチル化 (CYP2D6)、テストステロン 6β-水酸化 (CYP3A4/5) 及びミダゾラム 1'-水酸化 (CYP3A4/5) を指標とした。それぞれの基質と SYR-322 を反応系に添加した後に NADPH 産生系を加えることで反応を開始する方法で直接阻害作用を調べた。その結果、SYR-322 は調べた全ての CYP に対し顕著な直接阻害作用は示さず IC<sub>50</sub> 値は 100 μmol/L 以上であった。また、SYR-322 と NADPH 産生系を反応系に添加し、前反応を約 30 分間行った後にそれぞれの基質を加えることで反応を開始する方法で代謝由来阻害作用を調べた結果、100 μmol/L ではテストステロン 6β-水酸化に対し 46%、ミダゾラム 1'-水酸化に対し 56%の阻害作用を示し、テストステロン 6β-水酸化に対する IC<sub>50</sub> 値は 100 μmol/L 以上、ミダゾラム 1'-水酸化に対する IC<sub>50</sub> 値は 78 μmol/L と算出された。以上の結果から SYR-322 は CYP3A4/5 に対し弱い阻害作用を持つと考えられた。

表 2.6.4.5.7-1 SYR-322 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

CYP 分子種	指標活性	直接阻害作用		代謝由来阻害作用	
		IC50 ( $\mu\text{mol/L}$ )	最大阻害 <sup>1)</sup> (阻害率、%)	IC50 ( $\mu\text{mol/L}$ )	最大阻害 <sup>1)</sup> (阻害率、%)
CYP1A2	フェナセチン <i>O</i> -脱エチル化	> 100	NA	> 100	13
CYP2C8	パクリタキセル 6 $\alpha$ -水酸化	> 100	NA	> 100	NA
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	NA	> 100	NA
CYP2C19	<i>S</i> -メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	4.2	> 100	6.2
CYP2D6	デキストロメトर्फアン <i>O</i> -脱メチル化	> 100	27	> 100	27
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	> 100	1.2	78 $\pm$ 11	56
CYP3A4/5	テストステロン 6 $\beta$ -水酸化	> 100	0.9	> 100	46

1) SYR-322 100  $\mu\text{mol/L}$  添加時の阻害活性。NA: 100  $\mu\text{mol/L}$  で阻害が認められなかった。

## 2.6.4.5.8 CYP3A 誘導

## 添付資料番号 : 4.2.2.4-10 (評価)

ヒト初代肝細胞を用い、SYR-322 (1、10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ ) を 3 日間曝露した肝細胞からミクロソームを調製し、その各種 CYP 活性 (CYP1A2: 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化、CYP2B6: プロピオン水酸化、CYP2C9: ジクロフェナク 4'-水酸化、CYP2C19: *S*-メフェニトイン 4'-水酸化、CYP3A4/5: テストステロン 6 $\beta$ -水酸化) を調べた。CYP 活性はジメチルスルホキシド (終濃度: 0.1%) を 3 日間曝露した肝細胞のミクロソームでの活性と比較し、評価した (表 2.6.4.5.8-1)。テストステロン 6 $\beta$ -水酸化活性は、SYR-322 の濃度に応じて増加したが、その他の活性に変動は認められなかった。SYR-322 によるテストステロン 6 $\beta$ -水酸化活性の増加は、100  $\mu\text{mol/L}$  曝露時にジメチルスルホキシド曝露時の 5.88 倍であり、CYP3A4/5 を誘導することが知られているリファンピシン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を曝露した場合の 21.3 倍と比較して、約 30% と弱いものであった。この結果から SYR-322 は CYP3A4/5 に対し弱い誘導作用を持つと考えられた。

表 2.6.4.5.8-1 SYR-322 のヒト CYP 活性誘導作用

添加化合物	添加 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	誘導倍率 <sup>1)</sup>				
		CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4/5
ジメチルスルホキシド	0.1 vol %	1.00 $\pm$ 0.33	1.00 $\pm$ 0.32	1.00 $\pm$ 0.29	1.00 $\pm$ 0.69	1.00 $\pm$ 0.96
SYR-322	1	1.06 $\pm$ 0.21	0.994 $\pm$ 0.060	0.986 $\pm$ 0.083	1.02 $\pm$ 0.12	1.90 $\pm$ 1.55
	10	1.04 $\pm$ 0.08	0.939 $\pm$ 0.039	0.930 $\pm$ 0.018	0.868 $\pm$ 0.177	2.54 $\pm$ 2.36
	100	1.11 $\pm$ 0.24	0.949 $\pm$ 0.166	1.11 $\pm$ 0.11	1.02 $\pm$ 0.28	5.88 $\pm$ 5.34
オメプラゾール <sup>2)</sup>	100	40.8 $\pm$ 25.0 <sup>4)</sup>	5.75 $\pm$ 2.44	1.52 $\pm$ 0.42	1.90 $\pm$ 0.85	5.65 $\pm$ 4.70
フェノバルビタール <sup>3)</sup>	750	2.50 $\pm$ 0.54	5.95 $\pm$ 3.19	1.62 $\pm$ 0.26	3.14 $\pm$ 1.29	18.8 $\pm$ 13.2 <sup>4)</sup>
リファンピシン <sup>3)</sup>	10	2.70 $\pm$ 0.89	3.11 $\pm$ 1.31	2.35 $\pm$ 0.61	6.74 $\pm$ 2.98	21.3 $\pm$ 15.4 <sup>4)</sup>

CYP1A2: 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化, CYP2B6: プロピオン水酸化, CYP2C9: ジクロフェナク 4'-水酸化, CYP2C19: *S*-メフェニトイン 4'-水酸化, CYP3A4/5: テストステロン 6 $\beta$ -水酸化1) ヒト肝臓 3 個体分から個別に調製した肝細胞での評価結果の平均値 $\pm$ 標準偏差

2) CYP1A2 の陽性対照

3) CYP3A4/5 の陽性対照

4)  $p \leq 0.05$  (Dunnett 検定)



## 2.6.4.6 排泄

## 2.6.4.6.1 尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄

添付資料番号：4.2.2.2-4（評価）、4.2.2.5-1（評価）、4.2.2.5-2（評価）、  
4.2.2.5-3（評価）

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与すると、投与後 72 時間までに投与 <sup>14</sup>C 量の 34.3% が尿中に、64.3% が糞中に排泄された（表 2.6.4.6.1-1）。また、呼気への排泄は投与後 24 時間までで 0.1% 未満であった。[<sup>14</sup>C]SYR-322 を胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与すると、投与後 24 時間までで投与 <sup>14</sup>C 量の 30.3% が胆汁に排泄され、糞中にも 27.5% は排泄されたことから、ラット体内に吸収された SYR-322Z 由来成分の排泄に対する尿、胆汁の寄与はほぼ同等であり、ラット糞中の <sup>14</sup>C を含む成分には未吸収の SYR-322Z が含まれると推測された。また、この放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与（10 mL/kg）すると、投与 <sup>14</sup>C 量の 10.9 及び 11.3% が胆汁及び尿に排泄された。このことより胆汁に排泄された薬物由来成分は一部再吸収されることが明らかとなった。イヌにおいては投与後 120 時間までに、投与 <sup>14</sup>C 量の 40.2% が尿中に、58.5% が糞中に排泄された（表 2.6.4.6.1-1）。

したがって、いずれの動物種においても[<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与後の SYR-322Z 由来成分の排泄は定量的であり、主排泄経路は糞中であるが、尿中にも排泄されることが明らかとなった。

表 2.6.4.6.1-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット及びイヌに経口又は十二指腸内投与したときの放射能の尿、糞及び胆汁中への排泄

動物	時間 (hr)	累積排泄率 (投与量に対する%)			
		尿	糞	胆汁	総排泄率
ラット	4	12.2 ± 3.1	---	---	-
	8	24.7 ± 2.8	---	---	-
	24	33.3 ± 2.9	59.3 ± 5.7	---	92.6 ± 4.4
	48	34.2 ± 3.1	64.2 ± 2.0	---	98.3 ± 1.8
	72	34.3 ± 3.1	64.3 ± 1.9	---	98.6 ± 1.7
ラット <sup>1)</sup>	2	---	---	7.4 ± 1.0	-
	4	22.6 ± 6.2	---	19.2 ± 1.3	-
	8	35.5 ± 6.2	---	26.7 ± 2.0	-
	24	43.9 ± 5.6	27.5 ± 6.7 <sup>2)</sup>	30.3 ± 2.7	101.7 ± 1.0
イヌ	4	11.3 ± 8.3	---	---	-
	8	29.1 ± 4.4	---	---	-
	24	38.0 ± 5.3	22.2 ± 24.2	---	60.2 ± 23.5
	48	39.4 ± 5.4	55.3 ± 5.1	---	94.7 ± 2.3
	72	39.7 ± 5.5	57.7 ± 4.7	---	97.4 ± 0.9
	96	40.0 ± 5.4	58.3 ± 4.8	---	98.3 ± 0.9
	120	40.2 ± 5.4	58.5 ± 4.8	---	98.7 ± 1.0

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。平均値±標準偏差 (ラット; n=3、イヌ; n=4)。

---、測定せず。-、計算せず。

1) 胆管ろう形成ラット (n=4; 十二指腸内投与)。

2) 消化管内容物を含む。

## 2.6.4.6.2 乳汁排泄

## 添付資料番号：4.2.2.5-4（評価）、4.2.2.5-5（評価）

[<sup>14</sup>C]SYR-322 を授乳ラットに経口投与後の <sup>14</sup>C の乳汁への排泄及びその代謝物組成を調べた（表 2.6.4.6.2-1）。乳汁中及び血漿中 <sup>14</sup>C 濃度は投与後 0.5 時間にピークに達し、その後投与後 48 時間までに速やかに低下した。ピーク時の乳汁中及び血漿中 <sup>14</sup>C 濃度はそれぞれ 0.316 及び 0.170 µg/mL であり、その後投与後 24 時間まで乳汁中濃度がほぼ 2 倍のまま推移した。投与後 48 時間には乳汁中及び血漿中 <sup>14</sup>C 濃度は共に 0.003 µg/mL となり同等の値まで低下した。

血漿中及び乳汁中の <sup>14</sup>C 濃度が C<sub>max</sub> に達した投与後 0.5 時間には SYR-322Z が、それぞれ総 <sup>14</sup>C の 88.4 及び 89.0% 検出されたが、M-I 及び M-II は定量限界未満であった。その後乳汁中の M-I の存在比が上昇し、投与後 8 時間では SYR-322Z 及び M-I がそれぞれ 51.9 及び 40.4% 検出されたが、投与後 24 時間までには速やかに消失し、SYR-322Z、M-I 及び M-II はいずれも検出されなかった。

これらのことから、SYR-322Z 由来成分の乳汁中への移行性は高く、一部が乳汁を介して排泄されると考えられた。また、乳汁中の主要成分は SYR-322Z であることがわかった。

表 2.6.4.6.2-1 [<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与したラットにおける乳汁排泄

試料	化合物	濃度 (µg/mL、SYR-322Z 換算値)				
		30分	4時間	8時間	24時間	48時間
血漿	総放射能	0.170 ± 0.027 (100.0)	0.116 ± 0.009 (100.0)	0.043 ± 0.001 (100.0)	0.006 ± 0.001 (100.0)	0.003 ± 0.000 (100.0)
	SYR-322Z	0.150 (88.4)	0.116 (100.0)	0.043 (100.0)	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.020 (11.6)	<LOQ	<LOQ	0.006 (100.0)	0.003 (100.0)
乳汁	総放射能	0.316 ± 0.101 (100.0)	0.236 ± 0.012 (100.0)	0.107 ± 0.005 (100.0)	0.012 ± 0.004 (100.0)	0.003 ± 0.001 (100.0)
	SYR-322Z	0.281 (89.0)	0.159 (67.2)	0.056 (51.9)	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.072 (30.4)	0.043 (40.4)	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.035 (11.0)	0.006 (2.4)	0.008 (7.7)	0.012 (100.0)	0.003 (100.0)

投与量、3 mg/kg (SYR-322Z 換算値)。出産 14 日目のラット。LOQ、定量限界値。

総放射能は平均値 ± 標準偏差 (n=3)、SYR-322Z 及び代謝物はプール試料の値 (n=3)。

( ) 内は総放射能に対する%。

#### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

特記すべき試験は実施していない。

#### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

特記すべき試験は実施していない。

#### 2.6.4.9 考察及び結論

SYR-322 をラットに経口投与すると、SYR-322Z の血漿中濃度は 0.7 時間 (Tmax) で Cmax (68.1 ng/mL) に達し、AUC(0-24)は 368 ng·hr/mL であった。イヌにおける経口投与後の SYR-322Z の血漿中濃度は 0.9 時間 (Tmax) で Cmax (244 ng/mL) に達した。薬理活性を有する代謝物である M-I はラット血漿中に多く検出され、また、ラット血漿中には M-II も検出された。イヌにおいても M-I は血漿中に多く検出されたが、M-II は定量限界未満であった。経口及び静脈内投与した際の SYR-322Z の AUC 比から算出した BA は、ラットで 35.8%、イヌで 85.7% であり、ラット及びイヌ共に経口吸収性は良好であった。

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット及びイヌに経口及び静脈内投与したときの総 <sup>14</sup>C の AUC 比からその吸収率を求めると、それぞれ 61.1 及び 88.6% と算出された。上記の吸収率と BA の比較から、ラットでは全身循環への到達に際して初回通過効果を受け、イヌでは初回通過効果をほとんど受けないと考えられた。

消化管内に投与された SYR-322 は主に門脈経路で吸収され、門脈への移行に際して代謝をほとんど受けないと考えられた。また、[<sup>14</sup>C]SYR-322 はリンパ経路ではほとんど吸収されないと考えられた。

SYR-322 をラットに経口投与すると SYR-322Z は、3 から 100 mg/kg にかけて投与量比を上回る血漿中濃度推移の上昇が認められ、30 から 100 mg/kg にかけては M-I への代謝が飽和傾向にあると推測された。また、SYR-322 をイヌに経口投与すると SYR-322Z 及び M-I の血漿中濃度推移は、0.3 から 3 mg/kg にかけてほぼ線形であるが、3 から 30 mg/kg にかけて SYR-322Z 及び M-I の消失遅延に起因すると推測される、投与量比を上回る血漿中濃度推移の上昇が認められた。

Caco-2 細胞を用いた検討の結果、SYR-322Z は低い膜透過性を有する化合物と推定されたが、SYR-322Z の消化管内への排出に対する P-gp の関与は判断できなかった。

[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与すると、血漿を含むほとんどの組織中の <sup>14</sup>C 濃度は投与後 4 時間で Cmax に達した。投与後 4 時間での組織内 <sup>14</sup>C 濃度は、消化管を除いて腎臓で最も高い値を示し、次いで肝臓、胃壁、膀胱、肺、下垂体、顎下腺、膵臓、脾臓、副腎、甲状腺、ハーダー腺、骨髄、胸腺、心臓、皮膚、骨格筋、精巣、血液の順であった。これら組織内 <sup>14</sup>C 濃度はいずれも血漿中濃度よりも高く、[<sup>14</sup>C]SYR-322 及びその由来成分は広く組織に分布したが、脳及び脊髄中の <sup>14</sup>C 濃度は血漿中よりも低かった。また、<sup>14</sup>C が残留傾向を示す組織は認められなかった。同様の結果が、[<sup>14</sup>C]SYR-322 をラットに経口投与後の全身オートラジオグラフィーからも確認された。

SYR-322Z 及びその由来成分はメラニン親和性を有し、有色ラットの眼球強膜内に残留する主成分は SYR-322Z であると考えられた。

ラット、イヌ及びヒトの血漿に 0.01~10 µg/mL の濃度で添加した<sup>14</sup>C]SYR-322 のたん白結合率は、それぞれ 25.2~52.0%、23.5~46.3%及び 28.2~38.4%であった。また、ラット及びイヌに<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与すると、SYR-322Z 及びその由来成分の一部は血球に移行することが明らかとなった。

妊娠 18 日目のラットに<sup>14</sup>C]SYR-322 を経口投与すると、低濃度ながら主に SYR-322Z として胎児血漿中に移行することがわかった。

SYR-322 はラット及びイヌの体内で *N*-脱メチル化によって M-I に代謝された。ラットの生体試料中では *N*-アセチル化による M-II も検出された。ラットの血漿中総 <sup>14</sup>C に占める SYR-322Z 及び M-I の割合は、それぞれ 50.8 及び 34.7% (AUC(0-24)比、以下同じ) であり、これらがラット血漿中の主成分であった。イヌの血漿中総 <sup>14</sup>C に占める SYR-322Z の割合は、26.3% であり、イヌ血漿中では M-I を含むその他の代謝物の割合が 73.7% と多くを占めることがわかった。また、<sup>14</sup>C]SYR-322 を用いた試験では、ラット及びイヌの血漿中 M-II は定量限界未満であった。

SYR-322 はラットの体内に吸収された後、SYR-322Z 及びその由来成分として尿、胆汁に排泄され、尿中に排泄された成分の約半分は SYR-322Z であることがわかった。また、イヌでは体内に吸収された SYR-322 は、一部が SYR-322Z として尿中に排泄されるが、多くは未同定代謝物として糞中に排泄されると考えられた。

<sup>14</sup>C]SYR-322 は、ラット凍結初代肝細胞により、M-I 及び M-II を含む複数の代謝物に代謝されたが、イヌ及びヒト凍結初代肝細胞ではほとんど代謝されなかった。また、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

各種ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた代謝試験の結果、M-I は主に CYP2D6 により、その他複数の代謝物は主に CYP3A4 により生成した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対する SYR-322 の阻害作用を調べた結果、SYR-322 は、CYP3A4/5 に対し弱い阻害作用を持つと考えられたが、その他の CYP 分子種に対する阻害作用は認められなかった。

ヒト初代肝細胞を用い、SYR-322 の各種 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5) 誘導作用を調べた結果、SYR-322 は CYP3A4/5 に対し弱い誘導作用を持つと考えられたが、その他の CYP 分子種への誘導作用は認められなかった。

<sup>14</sup>C]SYR-322 をラット及びイヌに経口投与すると、いずれの動物種においても SYR-322Z 由来成分の排泄は定量的であり、主排泄経路は糞中であるが、尿中にも排泄されることが明らかとなった。また、SYR-322Z 由来成分の乳汁中への移行性は高く、一部が乳汁を介して排泄されると考えられた。また、乳汁中の主要成分は SYR-322Z であることがわかった。

#### 2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

#### 2.6.4.11 参考文献一覧

該当なし。

ネシーナ錠 6.25 mg、  
同錠 12.5 mg、同錠 25 mg

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

武田薬品工業株式会社

## 目次

2.6.5	薬物動態試験概要表 .....	1
2.6.5.1	薬物動態試験：一覧表 .....	1
2.6.5.2	分析方法及びバリデーション試験 .....	3
2.6.5.3	薬物動態試験：単回投与後の吸収 .....	4
2.6.5.4	薬物動態試験：反復投与後の吸収 .....	8
2.6.5.5	薬物動態試験：組織分布 .....	9
2.6.5.6	薬物動態試験：たん白結合 .....	12
2.6.5.7	薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 .....	13
2.6.5.8	薬物動態試験：その他の分布試験（血球移行） .....	15
2.6.5.9	薬物動態試験： <i>In vivo</i> での代謝 .....	16
2.6.5.10	薬物動態試験： <i>in vitro</i> での代謝 .....	17
2.6.5.11	薬物動態試験：推定代謝経路 .....	19
2.6.5.12	薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 .....	20
2.6.5.13	薬物動態試験：累積排泄 .....	22
2.6.5.14	薬物動態試験：胆汁中への排泄 .....	23
2.6.5.15	薬物動態試験：薬物相互作用 .....	24
2.6.5.16	薬物動態試験：その他 .....	25

## 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：SYR-322

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
吸収 単回投与時の血漿中濃度 (非標識体、バイオアベイラビリティ ー) 単回投与時の血漿中濃度 (標識体、吸収率) 門脈吸収 門脈血漿中及び空腸中の代謝物 リンパ吸収 血漿中濃度の線形性 Caco-2 細胞透過性	ラット イヌ	経口、静脈内 経口、静脈内	[Redacted]	SYR-322/00249	4.2.2.2-1	評価
				SYR-322/00250	4.2.2.2-2	評価
	ラット イヌ	経口、静脈内 経口、静脈内	[Redacted]	SYR-322/00129	4.2.2.2-3	評価
				SYR-322/00134	4.2.2.2-4	評価
	ラット	空腸ループ	[Redacted]	SYR-322/00256	4.2.2.2-5	評価
	ラット	空腸ループ	[Redacted]	SYR-322/00257	4.2.2.2-6	評価
	ラット	経口	[Redacted]	SYR-322/00184	4.2.2.2-7	評価
	ラット イヌ	経口、静脈内 経口、静脈内	[Redacted]	SYR-322/00249	4.2.2.2-1	評価
				SYR-322/00250	4.2.2.2-2	評価
Caco-2 細胞	<i>in vitro</i>	[Redacted]	SYR-322/00123	4.2.2.2-8	評価	
分布 単回投与時の組織分布 全身オートラジオグラフィー メラニン親和性 眼球強膜中の代謝物 たん白結合 血球移行 胎盤移行性 母体血漿中及び胎児血漿中の代謝物	ラット	経口	[Redacted]	SYR-322/00130	4.2.2.3-1	評価
	ラット	経口	[Redacted]	SYR-322/00258	4.2.2.3-2	評価
	ラット	経口	[Redacted]	SYR-322/00130	4.2.2.3-1	評価
	ラット	経口	[Redacted]	SYR-322/00137	4.2.2.3-3	評価
	ラット、イヌ、ヒト	<i>in vitro</i>	[Redacted]	SYR-322/00135	4.2.2.3-4	評価
	ラット	<i>in vivo</i> (経口)	[Redacted]	SYR-322/00130	4.2.2.3-1	評価
	イヌ	<i>in vivo</i> (経口)	[Redacted]	SYR-322/00134	4.2.2.2-4	評価
	妊娠ラット	経口	[Redacted]	SYR-322/00246	4.2.2.3-5	評価
	妊娠ラット	経口	[Redacted]	SYR-322/00254	4.2.2.3-6	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：SYR-322

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
代謝						
代謝物の構造解析	ラット	経口	武田	SYR-322/00122	4.2.2.4-1	評価
血漿中の代謝物	ラット	経口、静脈内	██████████	SYR-322/00180	4.2.2.4-2	評価
	イヌ	経口、静脈内	██████████	SYR-322/00181	4.2.2.4-3	評価
胆汁及び排泄物中の代謝物	ラット	経口、十二指腸内	██████████	SYR-322/00182	4.2.2.4-4	評価
	イヌ	経口	██████████	SYR-322/00183	4.2.2.4-5	評価
光学異性体変換の確認	ラット、イヌ	経口	██████████	SYR-322/00136	4.2.2.4-6	評価
<i>In vitro</i> 代謝試験	ラット、イヌ、ヒト凍結初代肝細胞	<i>in vitro</i>	██████████	SYR-322/00478	4.2.2.4-7	評価
CYP 分子種同定	ヒト CYP 発現マイクロソーム	<i>in vitro</i>	██████████	SYR-322/00473	4.2.2.4-8	評価
CYP 阻害	ヒト肝マイクロソーム	<i>in vitro</i>	██████████	SYR-322/00029	4.2.2.4-9	評価
CYP 誘導	ヒト初代肝細胞	<i>in vitro</i>	██████████	SYR-322/00115	4.2.2.4-10	評価
排泄						
単回投与時の排泄	ラット	経口	██████████	SYR-322/00131	4.2.2.5-1	評価
	イヌ	経口、静脈内	██████████	SYR-322/00134	4.2.2.2-4	評価
単回投与時の胆汁排泄	ラット	十二指腸内	██████████	SYR-322/00132	4.2.2.5-2	評価
腸肝循環	ラット	十二指腸内	██████████	SYR-322/00133	4.2.2.5-3	評価
乳汁排泄	授乳ラット	経口	██████████	SYR-322/00185	4.2.2.5-4	評価
乳汁中の代謝物	授乳ラット	経口	██████████	SYR-322/00255	4.2.2.5-5	評価



### 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：SYR-322

ドキュメント番号：SYR-322/00247, SYR-322/00248

添付資料番号：4.2.2.1-1, 4.2.2.1-2

試料	方法	測定対象	サンプル量	定量範囲	定量下限	日内	
						真度	精度
ラット血漿	LC/MS/MS	SYR-322Z	50 µL	2.00 ~ 2000 ng/mL	2.0 ng/mL	-12.2% ~ -8.1%	2.3% ~ 9.3%
		M-I		0.500 ~ 500 ng/mL	0.5 ng/mL	-12.0% ~ 8.6%	5.1% ~ 13.4%
		M-II		0.500 ~ 500 ng/mL	0.5 ng/mL	-11.7% ~ 3.4%	3.9% ~ 6.0%
イヌ血漿	LC/MS/MS	SYR-322Z	50 µL	2.00 ~ 2000 ng/mL	2.0 ng/mL	-10.6% ~ 2.5%	5.3% ~ 12.4%
		M-I		0.500 ~ 500 ng/mL	0.5 ng/mL	-8.5% ~ 1.0%	3.4% ~ 10.6%
		M-II		0.500 ~ 500 ng/mL	0.5 ng/mL	-8.2% ~ 10.0%	5.1% ~ 9.5%

### 2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

#### 2.6.5.3A バイオアベイラビリティ

被験物質：SYR-322

動物種	ラット			イヌ		
動物数/性別 (雄/雌)	3/雄			4/雄		
給餌	非絶食			非絶食		
投与化合物	SYR-322			SYR-322		
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液			0.5%メチルセルロース/溶液		
投与方法	経口			経口		
投与量(mg/kg)	3			3		
試料 (全血、血漿、血清、その他)	血漿			血漿		
定量 (対象) 物質	SYR-322Z	M-I	M-II	SYR-322Z	M-I	M-II
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：						
Tmax(hr)	0.7	2.0	1.8	0.9	1.8	-
Cmax(ng/mL)	68.1	33.6	1.63	244	115	N.D.
T1/2(hr)	3.4	4.0	-	3.6	4.2	-
AUC(0-24)(ng·hr/mL)	368	287	6	991	754	-
BA(%) <sup>1)</sup>	35.8	-	-	85.7	-	-
ドキュメント番号	SYR-322/00249	SYR-322/00249	SYR-322/00249	SYR-322/00250	SYR-322/00250	SYR-322/00250
添付資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	4.2.2.2-2	4.2.2.2-2

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。

-：計算せず。

N.D.：検出不能。

1) 静脈内投与(1 mg/kg, SYR-322Z 換算値)時の AUC(0-24)を用いて算出。

### 2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

#### 2.6.5.3B 吸収率

被験物質： $[^{14}\text{C}]$ SYR-322

動物種	ラット	イヌ	ヒト
動物数/性別（雄/雌）	3/雄	4/雄	8/男性
給餌	非絶食	非絶食	絶食
投与化合物	$[^{14}\text{C}]$ SYR-322	$[^{14}\text{C}]$ SYR-322	$[^{14}\text{C}]$ SYR-322
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液	0.5%メチルセルロース/溶液	水/溶液
投与方法	経口	経口	経口
投与量(mg/kg)	3	3	25 mg
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	総放射能	総放射能	総放射能
定量法	LSC	LSC	LSC
PKパラメータ：			
Tmax(hr)	5.0	2.0	2.50 <sup>1)</sup>
Cmax( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.145	0.653	0.151
T1/2(hr)	4.9	6.7	---
AUC(0-24)( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	1.235	4.785	1.816 <sup>2)</sup>
吸収率(% <sup>4)</sup> )	61.1	88.6	75.59 <sup>3)</sup>
ドキュメント番号	SYR-322/00129	SYR-322/00134	SYR-322-ADME-014
添付資料番号	4.2.2.2-3	4.2.2.2-4	5.3.3.1-4

追記：投与量、Cmax 及び AUC(0-24)は SYR-322Z 換算値。---：計算せず。

1) 中央値。

2) 0-120 時間。

3) 尿中累積排泄率。

4) 静脈内投与(1 mg/kg, SYR-322Z 換算値)時の AUC(0-24)を用いて算出。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3C 門脈吸収

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322  
 ドキュメント番号：SYR-322/00256, SYR-322/00257  
 添付資料番号：4.2.2.2-5, 4.2.2.2-6

動物種	ラット					
動物数/性別（雄/雌）	1/雄					
給餌	非絶食					
投与化合物	[ <sup>14</sup> C]SYR-322					
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液					
投与方法	空腸ループ内					
投与量（mg/kg）	3					
定量（対象）物質	総放射能、[ <sup>14</sup> C]SYR-322Z、[ <sup>14</sup> C]M-I、[ <sup>14</sup> C]M-II					
定量法	LSC 及び HPLC—オンラインフローシンチレーションアナライザー					
測定時間	0.5、1 及び 2 時間					
濃度（μg/mL 又は g、SYR-322Z 換算値）						
組織	時間（hr）	総放射能	SYR-322Z	M-I	M-II	その他
門脈血漿	0.5	1.403	1.279	<LOQ	<LOQ	0.124
	1	0.711	0.711	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	0.293	0.293	<LOQ	<LOQ	<LOQ
空腸ループ	2	26.484	26.039	<LOQ	<LOQ	0.445

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。

LOQ：定量限界値。

### 2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

#### 2.6.5.3D 投与量依存性

被験物質：SYR-322

ドキュメント番号：SYR-322/00249, SYR-322/00250

添付資料番号：4.2.2.2-1, 4.2.2.2-2

動物種		ラット			イヌ		
動物数/性別（雄/雌）		3/雄/各投与量			4/雄/各投与量		
給餌		非絶食			非絶食		
投与化合物		SYR-322			SYR-322		
溶媒/投与形態		0.5%メチルセルロース/溶液			0.5%メチルセルロース/溶液		
投与方法		経口			経口		
投与量(mg/kg)		3、30、100			0.3、3、30		
試料（全血、血漿、血清、その他）		血漿			血漿		
定量（対象）物質		SYR-322Z、M-I、M-II			SYR-322Z、M-I、M-II		
定量法		LC/MS/MS			LC/MS/MS		
		投与量 (mg/kg)					
PK パラメータ：		3	30	100	0.3	3	30
Tmax(hr)	SYR-322Z	0.7	0.8	0.8	1.0	0.9	2.8
	M-I	2.0	2.3	2.7	1.3	1.8	3.3
	M-II	1.8	1.0	1.3	-	-	-
Cmax(ng/mL)	SYR-322Z	68.1	1430	6330	25.2	244	3470
	M-I	33.6	499	991	10.2	115	1600
	M-II	1.63	36.1	145	N.D.	N.D.	N.D.
T1/2(hr)	SYR-322Z	3.4	3.4	4.1	1.9	3.6	3.6
	M-I	4.0	4.1	5.5	3.6	4.2	5.6
	M-II	-	4.7	4.9	-	-	-
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	SYR-322Z	368	7484	40501	89	991	32896
	M-I	287	4461	11072	63	754	19018
	M-II	6	205	990	-	-	-

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。

-：計算せず。N.D.：検出不能。

#### 2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

特記すべき試験は実施していない。

## 2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

### 2.6.5.5A 単回投与後の組織分布

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322  
 ドキュメント番号：SYR-322/00130  
 添付資料番号：4.2.2.3-1

動物種	ラット				
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点				
給餌	非絶食				
投与化合物	[ <sup>14</sup> C]SYR-322				
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液				
投与方法/投与量	経口/3 (mg/kg)				
測定時間	1、4、8、24 及び 72 時間				
	濃度（ $\mu\text{g/g}$ 又は mL、SYR-322Z 換算値）				
組織/臓器	1hr	4hr	8hr	24hr	72hr
血液	0.084	0.103	0.040	0.007	0.002
血漿	0.090	0.102	0.042	0.007	0.002
脳	0.010	0.015	0.008	0.002	0.001
脊髄	0.012	0.017	0.010	<LOQ	<LOQ
下垂体	0.385	0.870	0.677	<LOQ	<LOQ
眼球	0.056	0.091	0.046	0.005	<LOQ
ハーダー腺	0.233	0.359	0.144	0.011	0.004
顎下腺	0.388	0.611	0.312	0.015	0.003
甲状腺	0.251	0.400	0.146	0.027	<LOQ
胸腺	0.166	0.246	0.137	0.019	0.002
心臓	0.188	0.241	0.111	0.016	0.005
肺	0.775	0.877	0.633	0.173	0.045
肝臓	1.715	1.760	0.871	0.157	0.038

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。LOQ：定量限界値。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5A 単回投与後の組織分布（続き）

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322  
 ドキュメント番号：SYR-322/00130  
 添付資料番号：4.2.2.3-1

動物種	ラット				
動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点				
給餌	非絶食				
投与化合物	[ <sup>14</sup> C]SYR-322				
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液				
投与方法/投与量	経口/3 (mg/kg)				
測定時間	1、4、8、24 及び 72 時間				
	濃度（µg/g、SYR-322Z 換算値）				
組織/臓器	1hr	4hr	8hr	24hr	72hr
脾臓	0.404	0.465	0.253	0.032	0.006
膵臓	0.392	0.504	0.226	0.020	0.005
副腎	0.421	0.459	0.195	0.018	<LOQ
腎臓	2.622	3.028	2.163	0.905	0.119
精巣	0.042	0.120	0.132	0.073	0.016
骨格筋	0.086	0.143	0.064	0.003	<LOQ
皮膚	0.117	0.152	0.084	0.014	0.005
白色脂肪	0.026	0.044	0.021	<LOQ	<LOQ
大腿骨	0.051	0.070	0.019	<LOQ	<LOQ
骨髄	0.264	0.350	0.158	0.012	<LOQ
膀胱	0.452	0.980	0.529	0.056	0.022
胃壁	2.021	1.246	0.231	0.025	0.005
腸壁	4.046	3.342	1.866	0.113	0.025

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。LOQ：定量限界値。



2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（続き）

2.6.5.5Bメラニン親和性

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322  
 ドキュメント番号：SYR-322/00130  
 添付資料番号：4.2.2.3-1

動物種	白色ラット					有色ラット									
	動物数/性別（雄/雌）	3/雄/各測定時点					3/雄/各測定時点								
給餌	非絶食					非絶食									
投与化合物	[ <sup>14</sup> C]SYR-322					[ <sup>14</sup> C]SYR-322									
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液					0.5%メチルセルロース/溶液									
投与方法	経口					経口									
投与量（mg/kg）	3					3									
測定時間	1、4、8、24及び72時間					1、4、8、24、72、168時間及び2、4、8週									
	濃度（μg/mL又はg、SYR-322Z換算値）					濃度（μg/mL又はg、SYR-322Z換算値）									
組織/臓器	1hr	4hr	8hr	24hr	72hr	1hr	4hr	8hr	24hr	72hr	168hr	2w	4w	8w	
血漿	0.090	0.102	0.042	0.007	0.002	0.072	0.092	0.045	0.009	0.002	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
眼球	0.056	0.091	0.046	0.005	<LOQ	0.100	0.485	0.565	0.658	0.558	0.414	0.318	0.297	0.176	

追記：投与量はSYR-322Z換算値。  
 LOQ：定量限界値。

### 2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322  
ドキュメント番号：SYR-322/00135

試験系		<i>in vitro</i>		
方法		限外ろ過法。3回の測定の平均値。		
動物種	試料	試験濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	結合率 (%)	添付資料番号
ラット	血漿	0.01 ~ 10	25.2 ~ 52.0	4.2.2.3-4
イヌ	血漿	0.01 ~ 10	23.5 ~ 46.3	4.2.2.3-4
ヒト	血漿	0.01 ~ 10	28.2 ~ 38.4	4.2.2.3-4

追記：濃度は SYR-322Z 換算値。

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： $[^{14}\text{C}]$ SYR-322

ドキュメント番号：SYR-322/00246, SYR-322/00254

添付資料番号：4.2.2.3-5, 4.2.2.3-6

胎盤移行性

動物種	ラット					
妊娠日数/動物数	妊娠 18 日目/各測定時 3 動物					
投与化合物	$[^{14}\text{C}]$ SYR-322					
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	3					
定量 (対象) 物質	総放射能、 $[^{14}\text{C}]$ SYR-322Z、 $[^{14}\text{C}]$ M-I、 $[^{14}\text{C}]$ M-II					
定量法	LSC 及び HPLC—オンラインフローシンチレーションアナライザー					
	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ 又は g, SYR-322Z 換算値)					
時間 (hr)	0.5	4	8	24	48	
母体血漿	総放射能	0.146	0.191	0.054	0.009	0.004
	SYR-322Z	0.095	0.141	0.027	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.024	0.022	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他の代謝物	0.051	0.026	0.005	0.009	0.004
胎盤	総放射能	0.229	0.639	0.263	0.024	0.006
胎児血漿	総放射能	0.030	0.057	0.023	0.004	0.001
	SYR-322Z	<LOQ	0.040	0.015	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	0.017	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他の代謝物	0.030	<LOQ	0.008	0.004	0.001
胎児	総放射能	0.046	0.136	0.058	0.009	0.003
羊水	総放射能	0.008	0.037	0.046	0.009	0.002

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。

LOQ：定量限界値。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322

ドキュメント番号：SYR-322/00185,SYR-322/00255

添付資料番号：4.2.2.5-4, 4.2.2.5-5

乳汁排泄

動物種	ラット					
授乳期間/動物数	出産 14 日目/3					
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	3					
定量 (対象) 物質	総放射能、[ <sup>14</sup> C]SYR-322Z、[ <sup>14</sup> C]M-I、[ <sup>14</sup> C]M-II					
定量法	LSC 及び HPLC—オンラインフローシンチレーションアナライザー					
	濃度 (µg/mL、SYR-322Z 換算値)					
時間 (hr)		0.5	4	8	24	48
血漿	総放射能	0.170	0.116	0.043	0.006	0.003
	SYR-322Z	0.150	0.116	0.043	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他の代謝物	0.020	<LOQ	<LOQ	0.006	0.003
乳汁	総放射能	0.316	0.236	0.107	0.012	0.003
	SYR-322Z	0.281	0.159	0.056	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.072	0.043	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他の代謝物	0.035	0.006	0.008	0.012	0.003

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。

LOQ：定量限界値。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（血球移行）

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322  
 ドキュメント番号：SYR-322/00130, SYR-322/00134  
 添付資料番号：4.2.2.3-1, 4.2.2.2-4

試験系	<i>in vivo</i>	
試験系及び方法	ヘマトクリット法	
動物種	ラット	イヌ
動物数/性別（雄/雌）	3/雄	4/雄
給餌	非絶食	非絶食
投与化合物	[ <sup>14</sup> C]SYR-322	[ <sup>14</sup> C]SYR-322
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液	0.5%メチルセルロース/溶液
投与方法	経口	経口
投与量(mg/kg)	3	3
動物種	投与後の時間 (hr)	移行率 (%)
ラット	1	35.0
	4	41.2
	8	37.6
	24	40.9
イヌ	1	38.1
	2	36.1
	6	28.8
	8	23.0

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。ラット 3 例、イヌ 4 例の平均値。

2.6.5.9 薬物動態試験：In vivo での代謝

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322

ドキュメント番号：SYR-322/00180, SYR-322/00181,  
SYR-322/00182, SYR-322/00183

動物種		ラット		イヌ				
動物数/性別 (雄/雌)		3/雄		4/雄				
給餌状態		非絶食		非絶食				
投与化合物		[ <sup>14</sup> C]SYR-322		[ <sup>14</sup> C]SYR-322				
溶媒/投与形態		0.5%メチルセルロース/溶液		0.5%メチルセルロース/溶液				
投与方法		経口*		経口				
投与量 (mg/kg)		3		3				
動物種	試料	計測期間	試料中の投与量 に対する%	試料中の化合物組成 (%)				添付資料番号
				SYR-322Z	M-I	M-II	その他の代謝物	
ラット	血漿	0-24hr	---	50.8	34.7	-	14.5	4.2.2.4-2
	尿	0-48hr	34.2	49.1	27.1	-	23.8	4.2.2.4-4
	糞	0-48hr	64.2	72.9	12.7	1.3	13.2	4.2.2.4-4
	胆汁	0-24hr	30.3	19.9	14.6	-	65.4	4.2.2.4-4
イヌ	血漿	0-24hr	---	26.3	---	-	73.7	4.2.2.4-3
	尿	0-72hr	39.7	32.7	18.0	-	49.4	4.2.2.4-5
	糞	0-72hr	57.7	10.6	10.7	-	78.8	4.2.2.4-5

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。イヌ血漿中のその他の成分には M-I を含む。

\*：胆汁採取のため十二指腸内投与。

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

---：試料採取を行わなかった場合、計算する予定がなかった場合又はパラメータ算出が出来なかった場合。

2.6.5.10 薬物動態試験： *in vitro* での代謝

被験物質： [<sup>14</sup>C] SYR-322  
 ドキュメント番号： SYR-322/00478  
 添付資料番号： 4.2.2.4-7

ラット、イヌ及びヒト肝細胞による [<sup>14</sup>C] SYR-322 の *in vitro* 代謝試験

試験系	凍結初代肝細胞				
反応時間	1、2、4、6 時間				
基質濃度	10 μmol/L				
細胞数	2.5× 10 <sup>5</sup> cell/500 μL/ウェル				
ラット、イヌ及びヒト凍結初代肝細胞による SYR-322 の代謝					
動物種	代謝量及び代謝物生成量 (pmol/ウェル)				
	SYR-322	M-I	M-II	その他	
ラット	962.5 (79.2)*	375.0	130.0	117.5	
イヌ	180.0 (96.3)*	160.0	0.000	0.000	
ヒト	Lot No. ■ (男性)	40.00 (99.2)*	0.000	5.000	0.000
	Lot No. ■ 女性)	172.5 (96.4)*	ND	55.00	62.50
	Lot No. ■ 女性)	40.00 (99.1)*	7.500	27.50	0.000

1、2、4、6 時間反応させ、最も培養時間の長い 6 時間のデータを記載した。

\*：( )内の数値はインキュベーション 0 時間を 100%としたときの残存率 (%)を示す。

ND：検出されず。

2.6.5.10 薬物動態試験： *in vitro* での代謝（続き）

被験物質： [<sup>14</sup>C] SYR-322  
 ドキュメント番号： SYR-322/00473  
 添付資料番号： 4.2.2.4-8

ヒト CYP 発現マイクロソームによる [<sup>14</sup>C] SYR-322 の *in vitro* 代謝試験

試験系	ヒト CYP 発現バキュロウイルス感染昆虫細胞マイクロソーム						
反応時間	60 分						
基質濃度	10 μmol/L						
CYP 濃度	100 pmol P450/mL						
	SYR-322 の消失速度又は代謝物の生成速度 (pmol/hr/pmol P450)						
CYP 分子種	SYR-322	M-I	UK-A	UK-B	UK-C	UK-D	UK-E
CYP1A1	0.4	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0
CYP1A2	0.7	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
CYP2A6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2
CYP2B6	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1
CYP2C8	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1
CYP2C9	0.5	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1
CYP2C19	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1
CYP2D6	1.8	0.6	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
CYP2E1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
CYP3A4	2.9	0.0	1.0	0.2	0.3	0.2	0.6

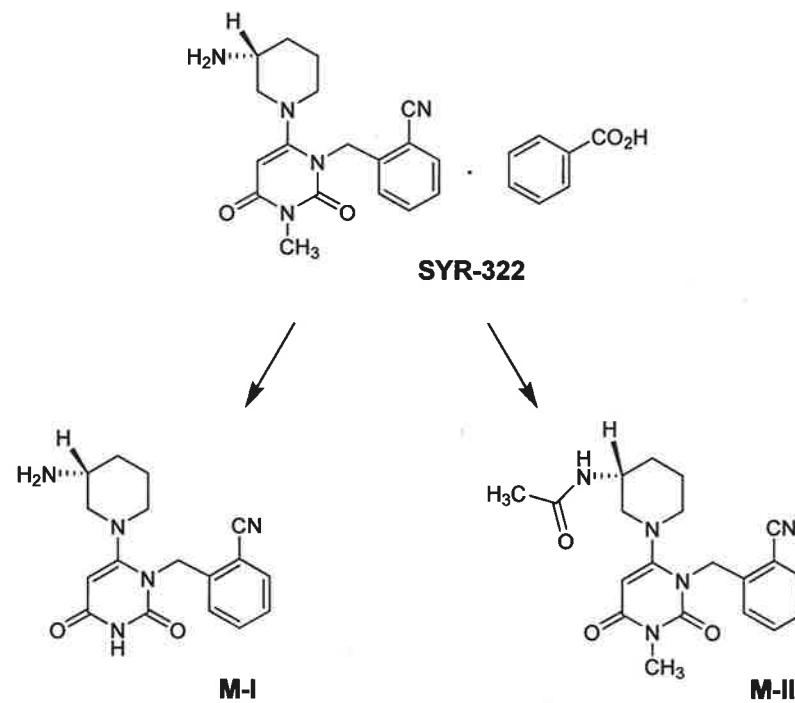


### 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322

ドキュメント番号：SYR-322/00122

添付資料番号：4.2.2.4-1



### 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

被験物質：SYR-322  
ドキュメント番号：SYR-322/00029  
添付資料番号：4.2.2.4-9

#### ヒト CYP 活性に対する SYR-322 の阻害作用

試験タイプ	in vitro 阻害試験				
試験系	ヒト肝ミクロソーム				
CYP 分子種	指標活性	直接阻害作用 <sup>1)</sup>		代謝由来阻害作用 <sup>2)</sup>	
		IC50 ( $\mu\text{mol/L}$ )	最大阻害作用 <sup>3)</sup> (阻害率、%)	IC50 ( $\mu\text{mol/L}$ )	最大阻害作用 <sup>3)</sup> (阻害率、%)
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	> 100	NA	> 100	13
CYP2C8	パクリタキセル 6 $\alpha$ -水酸化	> 100	NA	> 100	NA
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化活性	> 100	NA	> 100	NA
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	4.2	> 100	6.2
CYP2D6	デキストロメトルファン O-脱メチル化	> 100	27	> 100	27
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	> 100	1.2	78 $\pm$ 11	56
CYP3A4/5	テストステロン 6 $\beta$ -水酸化	> 100	0.9	> 100	46

- 1) 基質と SYR-322 を反応系に添加した後に NADPH 産生系を加えて反応開始。  
 2) SYR-322 と NADPH 産生系を反応系に添加し、前反応を約 30 分間行った後に基質を加え反応を開始。  
 3) SYR-322 100  $\mu\text{mol/L}$  添加時の阻害活性。  
 NA：100  $\mu\text{mol/L}$  で阻害は認められなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（続き）

被験物質：SYR-322  
ドキュメント番号：SYR-322/00115  
添付資料番号：4.2.2.4-10

SYR-322 によるヒト肝細胞での CYP 誘導作用

試験タイプ	In vitro 誘導試験					
試験系	ヒト初代肝細胞 (3 個体別)					
被験物質濃度	1、10、100 μmol/L					
誘導期間	3 日間					
陽性対照	オメプラゾール (CYP1A2)、フェノバルビタール (CYP3A4/5)、リファンピシン (CYP3A4/5)					
評価活性 (CYP 分子種)	7-エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化 (CYP1A2)					
	プロピオン水酸化 (CYP2B6)					
	ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9)					
	S-メフェニトイン 4'-水酸化 (CYP2C19)					
	テストステロン 6β-水酸化 (CYP3A4/5)					
添加化合物	添加濃度	誘導倍率 <sup>1)</sup>				
		CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4/5
ジメチルスルフォキシド	0.1 vol %	1.00 ± 0.33	1.00 ± 0.32	1.00 ± 0.29	1.00 ± 0.69	1.00 ± 0.96
SYR-322	1 μmol/L	1.06 ± 0.21	0.994 ± 0.060	0.986 ± 0.083	1.02 ± 0.12	1.90 ± 1.55
	10 μmol/L	1.04 ± 0.08	0.939 ± 0.039	0.930 ± 0.018	0.868 ± 0.177	2.54 ± 2.36
	100 μmol/L	1.11 ± 0.24	0.949 ± 0.166	1.11 ± 0.11	1.02 ± 0.28	5.88 ± 5.34
オメプラゾール	100 μmol/L	40.8 ± 25.0*	5.75 ± 2.44	1.52 ± 0.42	1.90 ± 0.85	5.65 ± 4.70
フェノバルビタール	750 μmol/L	2.50 ± 0.54	5.95 ± 3.19	1.62 ± 0.26	3.14 ± 1.29	18.8 ± 13.2*
リファンピシン	10 μmol/L	2.70 ± 0.89	3.11 ± 1.31	2.35 ± 0.61	6.74 ± 2.98	21.3 ± 15.4*

1) ヒト肝臓 3 個体分から個別に調製した肝細胞での評価結果の平均値±標準偏差

\* : p<0.05 (Dunnett 検定)

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

被験物質： $[^{14}\text{C}]$ SYR-322  
 ドキュメント番号：SYR-322/00131, SYR-322/00134  
 添付資料番号：4.2.2.5-1, 4.2.2.2-4

動物種		ラット			イヌ		
動物数/性別 (雄/雌)		3/雄			4/雄		
給餌		非絶食			非絶食		
投与化合物		$[^{14}\text{C}]$ SYR-322			$[^{14}\text{C}]$ SYR-322		
溶媒/投与形態		0.5%メチルセルロース/溶液			0.5%メチルセルロース/溶液		
投与方法		経口			経口		
投与量 (mg/kg)		3			3		
定量 (対象) 物質		総放射能			総放射能		
定量法		LSC			LSC		
		累積排泄率 (投与量に対する%)			累積排泄率 (投与量に対する%)		
排泄経路		尿	糞	総排泄率	尿	糞	総排泄率
時間	0-4hr	12.2	----	-	11.3	----	-
	0-8hr	24.7	----	-	29.1	----	-
	0-24hr	33.3	59.3	92.6	38.0	22.2	60.2
	0-48hr	34.2	64.2	98.3	39.4	55.3	94.7
	0-72hr	34.3	64.3	98.6	39.7	57.7	97.4
	0-96hr	34.3	64.4	98.7	40.0	58.3	98.3
	0-120hr	34.3	64.4	98.7	40.2	58.5	98.7

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。ラットの排泄は 72 時間までに完了したものと判断した。

--: 計算せず。

----: 測定せず。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中への排泄

被験物質：[<sup>14</sup>C]SYR-322  
 ドキュメント番号：SYR-322/00132  
 添付資料番号：4.2.2.5-2

動物種	ラット				
動物数/性別（雄/雌）	4/雄				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース/溶液				
投与方法	十二指腸内投与				
投与量（mg/kg）	3				
定量（対象）物質	総放射能				
定量法	LSC				
	累積排泄率（投与量に対する%）				
排泄経路		尿	糞 <sup>1)</sup>	胆汁	総排泄率
時間	0-2hr	----	----	7.4	-
	0-4hr	22.6	----	19.2	-
	0-8hr	35.5	----	26.7	-
	0-24hr	43.9	27.5	30.3	101.7

追記：投与量は SYR-322Z 換算値。

--：計算せず。

----：測定せず。

1) 消化管内容物を含む。

**2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用**

特記すべき試験は実施していない。

#### 2.6.5.16 薬物動態試験：その他

特記すべき試験は実施していない。