# ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

## 第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

塩野義製薬株式会社

# 目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.6.4 薬物動態の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.2.1 化合物 10
2.6.4.2.1.1 非標識化合物 10
2.6.4.2.1.2 標識化合物及び放射能測定法 10
2.6.4.2.2 定量法 12
2.6.4.2.2.1 ラット，サル及びウサギ血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法 12
2.6.4.2.2.2 ラット，サル，マウス及びフェレット血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法 12
2.6.4.2.2.3 ラット血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法 12
2.6.4.2.2.4 マウス血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法 12
2.6.4.3 吸収 14
2.6.4.3.1 ラットにおける単回投与時の吸収試験 14
2.6.4.3.1.1 ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中 S-033447 濃度 14
2.6.4.3.1.2 ラットにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性 14
2.6.4.3.1.3 ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性 15
2.6.4.3.1.4 ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度に及ぼす食餌の影響 16
2.6.4.3.1.5 ラットにおける S-033188 及び S-033447 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度の比較 16
2.6.4.3.2 幼若ラットにおける単回投与時の吸収試験 17
2.6.4.3.2.1 幼若ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 及び S-033188 濃度 17
2.6.4.3.2.2 幼若ラットにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度 18
2.6.4.3.3 サルにおける単回投与時の吸収試験 19
2.6.4.3.3.1 サルにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中 S-033447 濃度 19
2.6.4.3.3.2 サルにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性 20
2.6.4.3.3.3 サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性 21
2.6.4.3.3.4 サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度に及ぼす食餌の影響 21

2.6.4.3.3.5 サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度に及ぼす金属イオンの影響 22
2.6.4.3.4 薬効評価動物における単回投与時の吸収試験 23
2.6.4.3.4.1 感染モデルマウスにおける S-033188 単回経口投与後の S-033447 の血漿中濃度 23
2.6.4.3.4.2 フェレットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 及び S-033188 濃度 24
2.6.4.3.5 ラットにおける反復投与時の吸収試験 24
2.6.4.3.5.1 ラットにおける S-033188 2 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度 24
2.6.4.3.5.2 ラットにおける S-033188 4 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度 25
2.6.4.3.5.3 妊娠ラットにおける S-033188 反復 (妊娠 6 日から妊娠 17 日) 経口投与後の血漿中 S-033447 濃度 26
2.6.4.3.5.4 幼若ラットにおける S-033188 反復経口投与後の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度 27
2.6.4.3.6 ウサギにおける反復投与時の吸収試験 28
2.6.4.3.6.1 妊娠ウサギにおける S-033188 反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度 28
2.6.4.3.7 サルにおける反復投与時の吸収試験 28
2.6.4.3.7.1 サルにおける S-033188 2 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度 28
2.6.4.3.7.2 サルにおける S-033188 4 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度 29
2.6.4.4 分布 31
2.6.4.4.1 *In vitro* 試験 31
2.6.4.4.1.1 [$^{14}$C]-S-033447 のタンパク結合 31
2.6.4.4.1.2 [$^{14}$C]-S-033447 の血球移行性 31
2.6.4.4.2 *In vivo* 試験 31
2.6.4.4.2.1 有色ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の放射能の組織分布 31
2.6.4.4.2.2 妊娠ラット単回投与後の組織分布 32
2.6.4.4.2.3 ラット及びサルにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の放射能の血球移行性 32
2.6.4.5 代謝 34
2.6.4.5.1 *In vitro* 試験 34
2.6.4.5.1.1 血清，肝及び小腸における S-033188 の加水分解 34
2.6.4.5.1.2 凍結ヒト肝細胞 *in vitro* 代謝試験 34
2.6.4.5.1.3 ヒト肝ミクロソームを用いた S-033188 及び S-033447 のヒト CYP 酵素に対する阻害作用 35
2.6.4.5.1.4 凍結ヒト肝細胞を用いた S-033188 及び S-033447 のヒト CYP 酵素に対する誘導作用 35
2.6.4.5.1.5 ヒト肝ミクロソームを用いた S-033188 及び S-033447 のヒト UGT に対する阻害作用 36

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝試験 ..... 36
2.6.4.5.2.1 ラット代謝物検索 ..... 36
2.6.4.5.2.2 サル代謝物検索 ..... 36
2.6.4.5.2.3 ラット肝薬物代謝酵素に対する誘導作用 ..... 37
2.6.4.5.3 責任代謝酵素の同定 ..... 37
2.6.4.5.3.1 S-033188 の加水分解に関与する責任酵素の同定 ..... 37
2.6.4.5.3.2 S-033447 のグルクロン酸抱合反応に関与する責任代謝酵素の同定 ..... 38
2.6.4.5.3.3 S-033447 の酸化反応に関与する責任代謝酵素の同定 ..... 39
2.6.4.5.4 推定代謝経路 ..... 40
2.6.4.6 排泄 ..... 41
2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験 ..... 41
2.6.4.6.1.1 ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の尿糞胆汁中排泄 ..... 41
2.6.4.6.1.2 ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の腸肝循環 ..... 41
2.6.4.6.1.3 授乳ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の乳汁移行性 ..... 42
2.6.4.6.2 サルにおける排泄試験 ..... 42
2.6.4.6.2.1 サルにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の尿糞胆汁中排泄 ..... 42
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 44
2.6.4.7.1 ヒトトランスポーターに対する基質評価 ..... 44
2.6.4.7.2 ヒトトランスポーターを介した輸送に対する阻害評価 ..... 44
2.6.4.7.3 BSEP に対する阻害評価 ..... 45
2.6.4.7.4 S-033447 のタンパク結合部位 ..... 45
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 46
2.6.4.8.1 *In vitro* 溶解性 ..... 46
2.6.4.8.2 *In vitro* 膜透過性 ..... 46
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 47
2.6.4.9.1 S-033188 の体内動態について ..... 47
2.6.4.9.2 S-033188 の食事の影響について ..... 48
2.6.4.9.3 薬物代謝酵素を介した相互作用について ..... 49
2.6.4.9.4 トランスポーターを介した相互作用について ..... 50
2.6.4.9.5 幼若ラットにおける S-033188 体内動態の日齢変動について ..... 52
2.6.4.10 図表 ..... 54
2.6.4.11 参考文献 ..... 54

# 略号及び用語定義一覧表

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| AADAC | arylacetamide deacetylase | アリルアセタミドデアセチラーゼ |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | area under the concentration-time curve from time 0 to infinity | 時間0から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ | area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose | 時間0から24時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUCR | AUC variation rate | AUC変動率 |
| BA | bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| BCRP | breast cancer resistance protein | |
| BLQ | below the lower limit of quantification | 定量下限未満 |
| BSEP | bile salt export pump | 胆汁酸排出トランスポーター |
| CES | carboxyesterase | カルボキシエステラーゼ |
| $CL_{tot}$ | total clearance | 全身クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum concentration | 最高濃度 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| G | gestation day | 妊娠日 |
| GLP | Good Laboratory Practice | |
| HSA | human serum albumin | ヒト血清アルブミン |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| LC/MS/MS | high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 |
| MATE | multidrug and toxin extrusion | |
| N.C. | not calculated | |
| OAT | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| $P_{app}$ | permeability coefficient | みかけの膜透過係数 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク質 |
| PK | pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PK/PD | pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s) | 薬物動態/薬力学 |
| QWBA | quantitative whole-body. autoradiography | 定量的全身オートラジオグラフィ |
| Radio-HPLC | high performance liquid chromatography with radio-detector | 放射能検出機を接続した高速液体クロマトグラフィー |

| | | |
|---|---|---|
| S9 | | 9000 *g* 上清 |
| S.D. | standard deviation | 標準偏差 |
| $t_{1/2,z}$ | terminal elimination half-life | 終末相消失半減期 |
| T3 | triiodothyronine | トリヨードサイロニン |
| T4 | thyroxine | サイロキシン |
| $TCID_{50}$ | 50% tissue culture infectious dose | 50%組織培養感染量 |
| TK | toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| $T_{max}$ | time to maximum concentration | 最高濃度到達時間 |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyltransferase | ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 |
| $Vd_{ss}$ | volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |

## 2.6.4 薬物動態の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

S-033188 の薬物動態試験は薬理試験及び毒性試験あるいはいずれかの試験で用いたマウス，ラット，ウサギ，サル及びフェレットを用いて実施した．S-033188 はプロドラッグであることから，吸収に関する試験では S-033188 及び加水分解し生成した活性体 S-033447 を測定した．単回経口投与では，主に薬効用量での血漿中薬物動態及び食餌の影響を検討した結果，サルにおいて S-033447 の血漿中濃度に顕著な食餌の影響がみられた．S-033447 がその構造的特徴からキレート能を有し，食餌中金属イオンとのキレート形成が食餌の影響の原因となっている可能性を考慮し，各種金属イオン (カルシウム，マグネシウム及びアルミニウムの混合物並びに鉄) が S-033447 の血漿中薬物動態に与える影響について検討した．反復経口投与では，毒性試験に用いた用量での血漿中薬物動態を検討し，また，幼若ラットでは，単回経口又は静脈内投与後の S-033188 と S-033447 の血漿中薬物動態を調べた．分布に関する試験では，ラットに単回投与したときの定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA)，血清タンパク質への結合並びに血球細胞への分布を検討した．さらに，妊娠ラットにおける胎盤通過性についても検討した．代謝に関する試験では，S-033188 を単回経口投与した後のラット及びサルの *in vivo* 代謝物検索，S-033188 及び S-033447 のヒトの *in vitro* 代謝物検索と代謝経路の同定及び推定に加えて，S-033188 の加水分解，S-033447 のグルクロン酸抱合及び酸化的代謝にそれぞれ関与する責任酵素を探索した．排泄に関する試験では，ラット及びサルの尿糞胆汁中への排泄に加え，授乳ラットの乳汁移行性についても検討した．S-033188 及び S-033447 の薬物相互作用に関する試験では，ヒト肝チトクローム P450 (CYP) 酵素に対する *in vitro* 阻害作用及び *in vitro* 誘導作用に加え，ヒトトランスポーターに対する基質及び阻害評価を実施した．薬物動態の概要文に記載した試験のうち，反復経口投与毒性試験時に実施した血漿中動態評価と妊娠ラットにおける組織分布試験は Good Laboratory Practice (GLP) に準拠して実施し，その他の試験は信頼性基準下で実施した．

S-033188 を非絶食の感染モデルマウス (投与量：0.5～50 mg/kg) 及びラット (投与量：0.3～10 mg/kg) 並びに絶食のフェレット (投与量：10 及び 30 mg/kg) に単回経口投与したとき，血漿中 S-033447 の最高濃度到達時間 ($T_{max}$) は 0.5～2 時間であり，非絶食のサル (投与量：0.3～3 mg/kg) での $T_{max}$ は 2.17～5.33 時間と他の動物と比べ血漿中濃度の増加は緩やかであった．ラット及びサルでの S-033447 のバイオアベイラビリティ (BA) は 10%程度 (ラット：9.77%～14.7%，サル：10.4%～11.5%) であった．S-033188 を絶食のサルに各種金属イオンとともに 1 mg/kg で経口投与した時の S-033447 の最高濃度 ($C_{max}$) 及び時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) は S-033188 の単独投与における値と比較して，それぞれ 0.48～0.63 倍及び 0.49～0.63 倍となり，金属イオンの併用投与により S-033447 の血漿中濃度が減少することが示された．[$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与後のラット及びサルの血漿中では，放射能の AUC の大部分が活性体 S-033447 として存在しており (ラット：約 90%，サル：約 80%)，S-033188 はほとんどの時点で定量下限未満 (BLQ) であった．血漿中に S-033188 がほとんど検出されない理由として，小腸，門脈血及び肝臓を初回通過する過程で S-033188 がセリンエステラーゼ群，そのなかでもアリルアセタミドデアセチラーゼ (AADAC) により加水分解されているためで

あると考えられる．非絶食の動物に薬効用量の S-033188 (投与量，感染モデルマウス：0.5～50 mg/kg，ラット：0.3～10 mg/kg，サル：0.3～3 mg/kg) を単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の $C_{max}$，時間 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24hr}$) 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，用量に比例して増大し，体内動態は線形性を示した．また，非絶食の動物に S-033188 を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，絶食の動物における値と比較して低く，食餌により吸収性が低下することが示された (ラット：$C_{max}$；0.50 倍，$AUC_{0\text{-}24hr}$；0.82 倍，サル：$C_{max}$；0.18 倍，$AUC_{0\text{-}24hr}$；0.21 倍).

非絶食の幼若ラットに S-033188 を 3～30 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 10 日齢で最も高く，$C_{max}$ は 20 日齢と比べて 3～5 倍，30 日齢と比べて 6～8 倍の値であった．また，10 日齢の血漿中 S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 20 日齢と比べて 7～8 倍，30 日齢と比べて 16～24 倍の値であった．10 日齢のラットでは，血漿中 S-033447 の終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) の延長が認められ，20 及び 30 日齢と比べて 2～3 倍の値であった．また，10 日齢のラットにおいてのみ，血漿中に S-033188 が検出されたが，その $AUC_{0\text{-}24hr}$ は S-033447 の 0.02%～0.04%であった．

反復経口投与毒性試験で S-033188 を非絶食のラット (投与量：20～2000 mg/kg/日)，ウサギ (投与量：30～1000 mg/kg/日)，サル (投与量：1～200 mg/kg/日) に投与したとき，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量の増加とともに増大したが，増大の程度は用量比より小さかった．いずれの動物においても雌雄差はみられなかった．ラット及びウサギでは，反復投与により $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が減少する傾向が認められたが，サルでは，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が増加する傾向が認められた．

非絶食の有色ラットに [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与 (投与量：1 mg/kg) したとき，放射能濃度は大部分の組織において投与後 1～2 時間で最高濃度に到達した．最も高い放射能濃度を示した組織は小腸粘膜であり，続いて肝臓であった．いずれの組織中放射能濃度も投与後 336 時間には BLQ まで減少したことから，組織残留性はないと考えられる．また，メラニン含有組織への放射能残留性もないことが示された．[$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した妊娠ラットにおいて，放射能は胎盤を通過し，胎児に移行することが示されたものの，その濃度は，血液，骨，皮膚を除き母動物の同一組織と比べて約 50%以下の値であった．

非絶食のラット及びサルに [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与 (投与量，ラット：5 mg/kg，サル：3 mg/kg) した後の血漿中代謝物を検討したところ，主に S-033447 が認められ，その他の代謝物として S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出された．

[$^{14}$C]-S-033188 及び [$^{14}$C]-S-033447 を凍結ヒト肝細胞とインキュベートした後，放射能は主に S-033447 として存在し，主な *in vitro* 代謝物として，S-033447 グルクロナイド，S-033447 ピロール体，S-033447 ピロール体のグルクロナイド (推定) 及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出された．

組換えヒト代謝酵素を用いた検討から，主要な代謝物である S-033447 グルクロナイドの生成にはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A3 が関与していると考えられた．一方，S-033447 スルホキシド体の生成には，CYP3A4 が関与していることが確認された．

ラット及びサルにおける主排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であった．投与した放射能に

対する腸肝循環率はラットで0.9%であり，S-033188の体内動態に及ぼす影響は小さいことが示唆された．

S-033188及びS-033447によるヒトCYP酵素（CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6及びCYP3A4）に対する阻害作用並びにCYP1A2, CYP2B6及びCYP3A4に対する誘導能は低いことから，臨床においてこれら分子種の阻害及び誘導に起因する薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる．

S-033188及びS-033447は，P-糖タンパク質（P-gp）の基質ではあるが，breast cancer resistance protein（BCRP），有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3の基質ではなかった．一方，S-033188はP-gpを介した輸送に対して阻害能を示したが，BCRPを介した輸送に対しては阻害能を示さなかった，S-033447は，P-gp，BCRP，OATP1B1，有機カチオントランスポーター（OCT）1, multidrug and toxin extrusion（MATE）1及びMATE2-Kを介した輸送に対して阻害能を示したが，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，OCT2及び胆汁酸排出トランスポーター（BSEP）を介した輸送に対しては阻害能を示さなかった．

### 2.6.4.2 分析法

#### 2.6.4.2.1 化合物

##### 2.6.4.2.1.1 非標識化合物

試験に用いた S-033188，S-033447 及び代謝物の供給源を表 2.6.4.2-1 に示す.

表 2.6.4.2-1　S-033188，S-033447 及び代謝物の供給源

| 名称 | 供給源 |
|---|---|
| S-033188 | 塩野義製薬 |
| S-033447 | 塩野義製薬 |
| S-033447 pyrrole | 塩野義製薬 |
| S-033447 rearranged | 塩野義製薬 |
| (12a*R*,11*R*)-S-033447 | 塩野義製薬 |
| (12a*S*,11*S*)-S-033447 | 塩野義製薬 |
| (12a*S*,11*R*)-S-033447 | 塩野義製薬 |

##### 2.6.4.2.1.2 標識化合物及び放射能測定法

評価資料 4.2.2.1-01，4.2.2.1-02

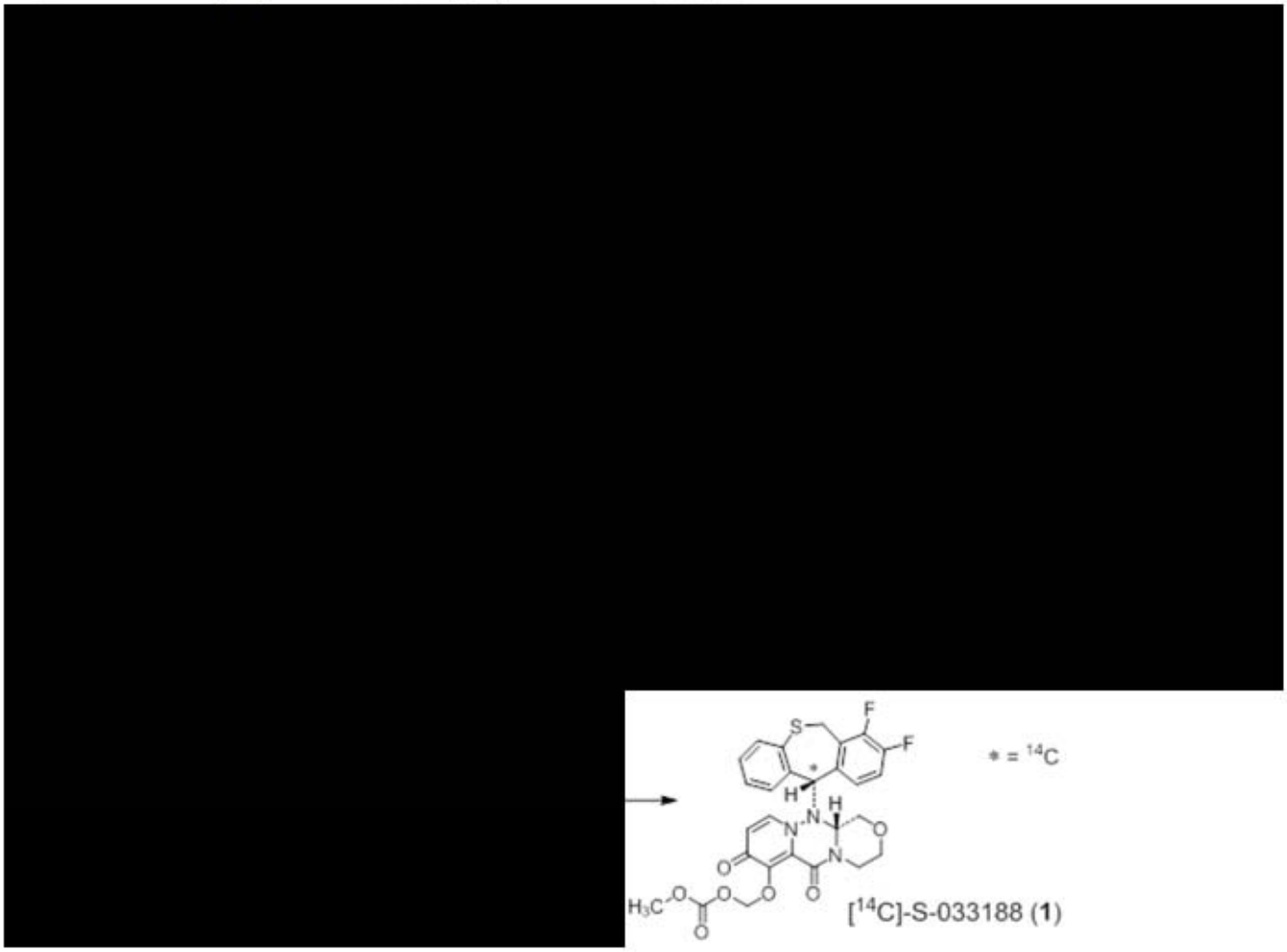
概要表 2.6.5.2.1

図 2.6.4.2-1 に示す経路で，チエピンの 11 位を $^{14}C$ 標識した [$^{14}C$]-S-033447 を合成し，その後，[$^{14}C$]-S-033447 から [$^{14}C$]-S-033188 を合成した．[$^{14}C$]-S-033188 及び [$^{14}C$]-S-033447 の特性（比放射能，放射化学的純度，化学的純度，性状及び供給源）を表 2.6.4.2-2 に示す.

表 2.6.4.2-2　[$^{14}C$]-S-033188 及び [$^{14}C$]-S-033447 の特性

| | [$^{14}C$]-S-033188 | | [$^{14}C$]-S-033447 | |
|---|---|---|---|---|
| ロット番号 | 20[redacted]-0047-039-01 | 20[redacted]-0221-006-01 | 20[redacted]-0047-031-01 | 20[redacted]-0221-025-01 |
| 比放射能 | 1.94 MBq/mg (52.4 μCi/mg) | 1.91 MBq/mg (51.6 μCi/mg) | 2.21 MBq/mg (59.8 μCi/mg) | 2.23 MBq/mg (60.2 μCi/mg) |
| 放射化学的純度 | ≥98.0% | ≥99.3% | ≥98.1% | ≥98.8% |
| 化学的純度 | ≥98.9% | ≥99.4% | ≥99.0% | ≥99.1% |
| 性状 | 結晶 | 結晶 | 結晶 | 結晶 |
| 供給源 | 塩野義製薬 | 塩野義製薬 | 塩野義製薬 | 塩野義製薬 |

図 2.6.4.2-1　[$^{14}$C]-S-033188 及び [$^{14}$C]-S-033447 の合成経路




[$^{14}$C]-S-033188 又は [$^{14}$C]-S-033447 を投与した各種動物から採取した試料は，以下のように処理し，各試料中放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定した．

血漿，胆汁及び尿は，シンチレーションカクテルと混合した．血液は，脱色後，組織溶解剤により溶解し，シンチレーションカクテルと混合した．また，糞又は腸管内容物は，50%メタノールと混合し，ホモジナイザーによりホモジナイズした上で，脱色後，ホモジネートを組織溶解剤により溶解し，シンチレーションカクテルと混合した．

液体シンチレーションカウンターの検出下限を 10 dpm/sample に設定した．QWBA では，ラジオルミノグラフィ法によりイメージングプレートを電子画像化し，電子画像を専用ソフトにより解析した．また，画像に組み込まれた放射能濃度の異なる $^{14}$C 標準品から検量線を作成し，組織中放射能濃度を算出した．なお，放射能濃度は，S-033447 当量で算出し，ng eq./mL 又は ng eq./g と表記した．

### 2.6.4.2.2 定量法

#### 2.6.4.2.2.1 ラット，サル及びウサギ血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法

評価資料 4.2.2.1-03

概要表 2.6.5.2.2，2.6.5.2.3，2.6.5.2.4

反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及び幼若ラットにおける薬物動態試験で用いた測定法では，ラット，サル及びウサギ血漿試料を除タンパク前処理し，S-033188 及び S-033447 を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) で定量した (添付資料 4.2.2.1-03)．定量下限は，0.00500 μg/mL に設定した．これらの測定法バリデーション試験では，いずれの動物血漿中濃度測定法についても，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び ±20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び ±15%以内であることを確認した．血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度の測定は，安定性が担保された保管期間内に実施した．

#### 2.6.4.2.2.2 ラット，サル，マウス及びフェレット血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法

評価資料 4.2.2.2-02，4.2.2.2-03，4.2.2.2-06，4.2.1.1-19，4.2.1.1-29

概要表 2.6.5.2.5，2.6.5.2.6，2.6.5.2.7，2.6.5.2.8

薬物動態試験及び薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験で用いた測定法では，ラット，サル，マウス及びフェレット血漿試料を除タンパク前処理し，S-033188 及び S-033447 を LC/MS/MS で定量した (ラット血漿：添付資料 4.2.2.2-02，4.2.2.2-06，サル血漿：添付資料 4.2.2.2-03，マウス血漿：添付資料 4.2.1.1-19，フェレット血漿：添付資料 4.2.1.1-29)．定量下限は，0.500 ng/mL に設定した．これらの測定法バリデーション試験では，いずれの動物血漿中濃度測定法についても，分析単位内の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び±15%以内であることを確認した．血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度の測定は，安定性が担保された保管期間内に実施した．

#### 2.6.4.2.2.3 ラット血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法

評価資料：4.2.2.1-04

概要表：2.6.5.2.9

幼若ラットにおける反復投与毒性試験で用いた測定法では，ラット血漿試料を除タンパク前処理し，S-033188 及び S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は，5.00 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は Envigo CRS Limited にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び±15%以内であることを確認した．血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度の測定は，安定性が担保された保管期間内に実施した．

#### 2.6.4.2.2.4 マウス血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法

評価資料：4.2.2.1-05

概要表：2.6.5.2.10

ヘアレスマウスにおける光毒性試験で用いた測定法では，マウス血漿試料を除タンパク前処理し，S-033188 及び S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は，0.00500 μg/mL に設定した．本測定法バリデーション試験では，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び±15%以内であることを確認した．血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度の測定は，安定性が担保された保管期間内に実施した．

### 2.6.4.3 吸収

#### 2.6.4.3.1 ラットにおける単回投与時の吸収試験

##### 2.6.4.3.1.1 ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.2.2-01

概要表 2.6.5.3.1

非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 1 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，血液及び血漿中放射能並びに血漿中 S-033447 の薬物動態 (PK) パラメータを求めた．なお，血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (< 0.960 ng/mL，標識率による補正後) であった．

[$^{14}$C]-S-033188 の吸収は速やかで，血漿中放射能濃度は投与後 0.813 時間 ($T_{max}$) で $C_{max}$ (20.6 ng eq./mL) に達し，その後，6.42 時間の $t_{1/2,z}$ で血漿から消失した (表 2.6.4.3-1)．血漿中 S-033447 濃度は放射能と同様，投与後 1.06 時間で $C_{max}$ (16.6 ng/mL) に達し，$t_{1/2,z}$ は 4.93 時間であった．血漿中 S-033447 及び放射能の $AUC_{0\text{-}24hr}$ はそれぞれ 121 ng·hr/mL 及び 135 ng eq.·hr/mL であり，血漿中放射能の約 90%は S-033447 として存在することが示された．血液及び血漿中放射能濃度は投与後の吸収過程及びその後の消失過程を含めて同様に推移し，投与後 24 時間の血液及び血漿中放射能濃度は，4 例中 1 例の血液 (1.68 ng eq./mL) を除いて，BLQ にまで減少したことから，血球中に特異的に残存する S-033188 関連化合物はないと判断した．

表 2.6.4.3-1　非絶食ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の血液及び血漿中放射能並びに血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters | Radioactivity | | S-033447 |
|---|---|---|---|
| | Blood | Plasma | Plasma |
| $C_{max}$ (ng eq./mL or ng/mL) | 20.8 ± 3.3 | 20.6 ± 3.1 | 16.6 ± 3.1 |
| $T_{max}$ (hr) | 0.813 ± 0.375 | 0.813 ± 0.375 | 1.06 ± 0.72 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 10.1 ± 5.5 | 6.42 ± 3.31 | 4.93 ± 1.47 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng eq.·hr/mL or ng·hr/mL) | 153 ± 16 | 135 ± 14 | 121 ± 17 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL or ng·hr/mL) | 200 ± 69 | 149 ± 38 | 123 ± 22 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ ratio (%) to Radioactivity[b] | – | – | 89.7 ± 7.2 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 4 rats given 1 mg/kg of [$^{14}$C]-S-033188.
The concentrations of radioactivity in blood and plasma were not detected at 24 hours after administration except in blood of one rat (1.68 ng eq./mL).

a　Radioactivity in blood, $t_{1/2\ (4\text{-}10\ hr,\ 6\text{-}10\ hr\ or\ 8\text{-}24\ hr)}$; in plasma, $t_{1/2\ (4\text{-}10\ hr\ or\ 6\text{-}10\ hr)}$; S-033447 in plasma, $t_{1/2\ (6\text{-}10\ hr)}$.

b　Calculated by following equation to each individual: $AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 in plasma / $AUC_{0\text{-}24hr}$ of radioactivity in plasma × 100

##### 2.6.4.3.1.2 ラットにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性

評価資料 4.2.2.2-02

概要表 2.6.5.3.3

非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 0.254 mg/kg (S-033188 0.3 mg/kg 相当) 又は

0.846 mg/kg (S-033188 1 mg/kg 相当) の用量の S-033447 を単回静脈内投与したときの血漿中 S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた．

静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度は速やかに減少し，0.254 及び 0.846 mg/kg における $t_{1/2,z}$ は，それぞれ 3.74 及び 4.03 時間であった (表 2.6.4.3-2)．$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に比例して増大し，各用量における $t_{1/2,z}$，全身クリアランス ($CL_{tot}$) 及び定常状態分布容積 ($Vd_{ss}$) はほぼ一定の値を示したことから，S-033447 を静脈内投与後の体内動態は，0.846 mg/kg まで線形であった．

表 2.6.4.3-2　ラットにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Dose of S-033447 (mg/kg) | |
|---|---|---|
| | 0.254 | 0.846 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 3.74 ± 0.27 | 4.03 ± 0.15 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 314 ± 38 | 985 ± 97 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 318 ± 29 | 974 ± 98 |
| $CL_{tot}$ (mL/hr/kg) | 819 ± 97 | 865 ± 83 |
| $Vd_{ss}$ (mL/kg) | 3690 ± 270 | 4040 ± 290 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 4 rats.

a　$t_{1/2,(4\text{-}8hr)}$ or $t_{1/2,(6\text{-}24hr)}$

### 2.6.4.3.1.3 ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性

評価資料 4.2.2.2-02

概要表 2.6.5.3.2

非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 0.3，1，3 又は 10 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与したときの血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，血漿中 S-033447 の PK パラメータを求めた．なお，血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (< 0.500 ng/mL) であった．

非絶食下で S-033188 を単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，0.3～10 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増大し，体内動態は線形であった (表 2.6.4.3-3)．また，S-033188 を各用量で経口投与後の S-033447 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と S-033447 を 0.254 mg/kg で静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (表 2.6.4.3-2) の比で算出される BA は 9.77%～14.7%であった．

表 2.6.4.3-3　非絶食ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Dose of S-033188 (mg/kg) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0.3 | 1 | 3 | 10 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.00 ± 0.00 | 1.25 ± 0.50 | 0.875 ± 0.250 | 0.875 ± 0.250 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4.82 ± 0.85 | 17.1 ± 4.9 | 68.9 ± 5.8 | 169 ± 34 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 34.7 ± 7.4 | 103 ± 20 | 468 ± 183 | 1110 ± 120 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 48.9 ± 21.2 | 101 ± 18 | 479 ± 195 | 1120 ± 120 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 10.4 ± 5.7 | 4.36 ± 0.57 | 4.02 ± 0.62 | 3.21 ± 0.10 |
| BA (%) | 10.9 ± 2.3 | 9.77 ± 1.93 | 14.7 ± 5.8 | 10.5 ± 1.1 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 4 rats.

BA was calculated by following equation: ($AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after oral administration / $AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after intravenous administration) × (dose for oral administration as S-033447 / 0.254 mg/kg for intravenous administration of S-033447) × 100

a　$t_{1/2,(4\text{-}10hr)}$ or $t_{1/2,(8\text{-}24hr)}$

### 2.6.4.3.1.4 ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度に及ぼす食餌の影響

評価資料 4.2.2.2-02

概要表 2.6.5.3.2

絶食又は非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 1 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与したときの血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，血漿中 S-033447 の PK パラメータを求めた．なお，血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (<0.500 ng/mL) であった．

非絶食下で S-033188 を 1 mg/kg で単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，絶食下での値と比べて，それぞれ約 0.50 倍及び 0.82 倍と食餌による血漿中曝露の減少 (食餌の影響) が確認された (表 2.6.4.3-4).

表 2.6.4.3-4　絶食又は非絶食ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Food condition | |
|---|---|---|
| | Fasted | Non-fasted |
| $T_{max}$ (hr) | 0.375 ± 0.144 | 1.25 ± 0.50 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 34.3 ± 13.8 | 17.1 ± 4.9 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 125 ± 11 | 103 ± 20 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 122 ± 13 | 101 ± 18 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 3.68 ± 0.84 | 4.36 ± 0.57 |
| BA (%) | 11.9 ± 1.0 | 9.77 ± 1.93 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 4 rats given 1 mg/kg of S-033188.
BA was calculated by following equation: ($AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after oral administration / $AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after intravenous administration) × (dose for oral administration as S-033447 / 0.254 mg/kg for intravenous administration of S-033447) × 100.
a　$t_{1/2,(4\text{-}10hr)}$, $t_{1/2,(6\text{-}10hr)}$, or $t_{1/2,(6\text{-}24hr)}$.

### 2.6.4.3.1.5 ラットにおける S-033188 及び S-033447 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度の比較

評価資料 4.2.2.2-02

概要表 2.6.5.3.2，2.6.5.3.3

非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 1 mg/kg の用量の S-033188 又は 0.846 mg/kg (S-033188 1 mg/kg 相当) の用量の S-033447 を単回経口投与したときの血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，血漿中 S-033447 の PK パラメータを求めた．なお，血漿中 S-033188 濃度は全測定時点で BLQ (<0.500 ng/mL)であった．

非絶食下で S-033188 を 1 mg/kg で単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，非絶食下で S-033447 を 0.846 mg/kg で単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に比べてそれぞれ 20.5 倍及び 15.3 倍であった (表 2.6.4.3-5)．本結果から，S-033447 のプロドラッグ化により，S-033447 の血漿中曝露が増大したと考えている．

表 2.6.4.3-5　非絶食ラットにおける S-033188 又は S-033447 単回経口投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Dose (mg/kg) | |
|---|---|---|
| | S-033188 | S-033447 |
| | 1 | 0.846 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.25 ± 0.50 | 5.00 ± 2.58 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 17.1 ± 4.9 | 0.833 ± 0.064 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 103 ± 20 | 6.75 ± 2.70 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 101 ± 18 | N.C. |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 4.36 ± 0.57 | N.C. |
| BA (%) | 9.77 ± 1.93 | – |

Abbreviation: N.C., not calculated.
BA was calculated by following equation: ($AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after oral administration / $AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after intravenous administration) × (dose for oral administration as S-033447 / 0.254 mg/kg for intravenous administration of S-033447) × 100.
Data are expressed as the mean ± S.D. of 4 rats.
a　$t_{1/2,(4\text{-}10hr)}$

### 2.6.4.3.2 幼若ラットにおける単回投与時の吸収試験

#### 2.6.4.3.2.1 幼若ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 及び S-033188 濃度

評価資料 4.2.2.2-06

概要表 2.6.5.3.8

10，20 及び 30 日齢の非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに，それぞれ 3，10 又は 30 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与した後の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，血漿中 S-033447 及び S-033188 の PK パラメータを求めた．

S-033188 を 10 日齢のラットに投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，いずれの投与量においても 20 及び 30 日齢に比べて著しく大きく，$C_{max}$ は 20 日齢と比べて 3～5 倍，30 日と比べて 6～8 倍の値を示した．また，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 20 日齢と比べて 7～8 倍，30 日齢と比べて 16～24 倍の値を示した (表 2.6.4.3-6)．さらに，10 日齢のラットにおいて，$t_{1/2,z}$ の延長が認められ，20 及び 30 日齢のラットと比べて 2～3 倍の値を示した．

10 日齢のラットにおいてのみ血漿中に S-033188 が認められ，S-033188 を 3，10 又は 30 mg/kg の用量で投与した後の血漿中 S-033188 の $C_{max}$ は 4.82～14.8 ng/mL，また $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 2.91～17.6 ng·hr/mL であり，血漿中 S-033447 の $C_{max}$ (688～4570 ng/mL) 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ (9420～48100 ng·hr/mL) のそれぞれ 0.75%及び 0.04%未満と著しく小さい値であった．一方，20 及び 30 日齢のラットの全ての血漿試料において S-033188 は BLQ (< 0.500 ng/mL)であった．

表 2.6.4.3-6　非絶食の幼若ラットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 及び S-033188 の PK パラメータ

| Days of age (days) | Analytes | Dose of S-033188 (mg/kg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | S-033188 | 3 | 5.15 | 0.500 | NC | NC | 2.91 |
| | | 10 | 4.82 | 0.250 | 0.781 | 5.44 | 5.60 |
| | | 30 | 14.8 | 0.250 | 1.17 | 17.3 | 17.6 |
| 10 | S-033447 | 3 | 688 | 2.00 | 9.22 | 11200 | 9420 |
| | | 10 | 1880 | 4.00 | 7.45 | 26800 | 23800 |
| | | 30 | 4570 | 1.00 | 6.35 | 51800 | 48100 |
| 20 | S-033447 | 3 | 202 | 1.00 | 4.29 | 1470 | 1450 |
| | | 10 | 707 | 1.00 | 3.61 | 3520 | 3490 |
| | | 30 | 962 | 0.500 | 2.85 | 7670 | 7640 |
| 30 | S-033447 | 3 | 90.4 | 0.500 | 2.87 | 473 | 472 |
| | | 10 | 313 | 1.00 | 2.86 | 1490 | 1490 |
| | | 30 | 609 | 0.500 | 2.74 | 3160 | 3150 |

a　$t_{1/2,(0.5\text{-}4hr)}$, $t_{1/2,(4\text{-}24hr)}$, or $t_{1/2,(2\text{-}24hr)}$.

### 2.6.4.3.2.2 幼若ラットにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.2.2-07

概要表 2.6.5.3.9，2.6.5.3.10

非絶食の 10, 20 及び 30 日齢の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 0.254 mg/kg の用量の S-033447 を単回静脈内投与した後の血漿中 S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた．

S-033447 を 10 日齢のラットに投与した後の血漿中 S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は，20 及び 30 日齢に比べて著しく大きい値を示し，20 日齢と比べて 4 倍，30 日齢と比べて 10 倍の値を示した (表 2.6.4.3-7)．10 日齢のラットの $t_{1/2,z}$ は 20 及び 30 日齢と比べて 2～3 倍の値であり，$Vd_{ss}$ は 20 及び 30 日齢と比べて 0.36～0.53 倍であった．また，S-033188 を単回経口投与後の血漿中 S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ (表 2.6.4.3-6) との比で表される BA は，10 日齢のラットで高く，20 及び 30 日齢と比べて約 2 倍の値を示した (表 2.6.4.3-8)．これらの結果から，前述した 10 日齢における経口投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ の増大は 20 及び 30 日齢に比べて S-033447 の消失速度の低下，分布容積の減少及び S-033188 の経口吸収性が上昇したことに起因すると考えている．

表 2.6.4.3-7　非絶食幼若ラットにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| Days of age (days) | $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | $CL_{tot}$ (mL/hr/kg) | $Vd_{ss}$ (mL/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 7.77 | 1640 | 1460 | 155 | 1540 |
| 20 | 4.15 | 417 | 410 | 610 | 2920 |
| 30 | 2.33 | 171 | 190 | 1490 | 4230 |

Dose of single intravenous administration of S-033447 was 0.254 mg/kg.

a　Day 10 of age: $t_{1/2,(4\text{-}24hr)}$, Day 20 of age: $t_{1/2,(2\text{-}24hr)}$, Day 30 of age $t_{1/2,(2\text{-}8hr)}$.

表 2.6.4.3-8　非絶食幼若ラットにおける S-033188 単回経口投与後の S-033447 の BA

| Day of age (days) | BA (%) | | |
|---|---|---|---|
| | 3 mg/kg[a] | 10 mg/kg[a] | 30 mg/kg[a] |
| 10 | 68.3 | 49.0 | 31.6 |
| 20 | 35.3 | 25.3 | 18.4 |
| 30 | 27.7 | 26.1 | 18.5 |

BA was calculated by following equation: ($AUC_{0\text{-}inf}$ of S-033447 after oral administration / $AUC_{0\text{-}inf}$ of S-033447 after intravenous administration) × (dose for oral administration as S-033447 / 0.254 mg/kg for intravenous administration of S-033447) × 100.

a　Dose of single oral administration of S-033188

### 2.6.4.3.3 サルにおける単回投与時の吸収試験

#### 2.6.4.3.3.1 サルにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.2.2-03

概要表 2.6.5.3.4

非絶食の雄性カニクイザルに 3 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，血液及び血漿中放射能並びに血漿中 S-033447 の PK パラメータを求めた．また，血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (< 0.998 ng/mL，標識率による補正後) であった．

[$^{14}$C]-S-033188 を投与後の血漿中放射能濃度はラットに比べ緩やかに増加し，投与後 4.0 時間で $C_{max}$ (119 ng eq./mL) に達し，$t_{1/2,z}$ は 17.8 時間であった (表 2.6.4.3-9)．血漿中 S-033447 濃度は放射能と同様，投与後 4.0 時間で $C_{max}$ (92.9 ng/mL) に達し，$t_{1/2,z}$ は 16.7 時間であった．血漿中 S-033447 及び放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1640 ng·hr/mL 及び 1990 ng eq.·hr/mL であり，血漿中放射能の約 80%が S-033447 として存在していることが示された．血液及び血漿中の放射能濃度は評価最終時点である 48 時間においても認められたが (血液：12.7 ng eq./mL，血漿：11.0 ng eq./mL，これらの放射能濃度に差がなく，血液及び血漿中放射能濃度の $t_{1/2,z}$ も同じ (17.3～17.8 時間) であることから，血球中に特異的に残存する S-033188 関連化合物はないと判断した．

表 2.6.4.3-9　非絶食サルにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の血液及び血漿放射能並びに血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters | Radioactivity | | S-033447 |
|---|---|---|---|
| | Blood | Plasma | Plasma |
| $C_{max}$ (ng eq./mL. or ng/mL) | 118 ± 92 | 119 ± 98 | 92.9 ± 75.6 |
| $T_{max}$ (hr) | 4.0 ± 2.0 | 4.0 ± 2.0 | 4.0 ± 2.0 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 17.3 ± 2.7 | 17.8 ± 4.0 | 16.7 ± 3.7 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng eq.·hr/mL or ng·hr/mL) | 1950 ± 1000 | 1680 ± 820 | 1390 ± 800 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL or ng·hr/mL) | 2270 ± 1150 | 1990 ± 1020 | 1640 ± 1000 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ ratio (%) to Radioacitivity[b] | – | – | 80.0 ± 7.5 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 3 monkeys given 3 mg/kg of [$^{14}$C]-S-033188.

The concentrations of radioactivity in blood and plasma were detected at 48 hours after administration (blood: 12.7 ± 5.7 ng eq./mL, plasma: 11.0 ± 6.1 ng eq./mL)

a　$t_{1/2\ (12\text{-}48\ hr\ or\ 6\text{-}48\ hr)}$.

b　Calculated by following equation to each individual: $AUC_{0\text{-}inf}$ of S-033447 in plasma / $AUC_{0\text{-}inf}$ of radioactivity in plasma × 100

### 2.6.4.3.3.2 サルにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性

評価資料 4.2.2.2-04

概要表 2.6.5.3.6

非絶食の雄性カニクイザルに 0.254 mg/kg (S-033188 0.3 mg/kg 相当) 又は 0.846 mg/kg (S-033188 1 mg/kg 相当) の用量の S-033447 を単回静脈内投与したときの血漿中 S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた.

静脈内投与後の血漿中 S-033447 濃度は速やかに減少し，0.254 及び 0.846 mg/kg における $t_{1/2,z}$ は，それぞれ 12.0 及び 11.3 時間であった (表 2.6.4.3-10). 血漿中 S-033447 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に比例して増大し，各用量における $t_{1/2,z}$，$CL_{tot}$ 及び $Vd_{ss}$ はほぼ一定の値を示したことから，S-033447 を静脈内投与後の体内動態は，0.846 mg/kg まで線形であった.

表 2.6.4.3-10　非絶食サルにおける S-033447 単回静脈内投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Dose of S-033447 (mg/kg) | |
|---|---|---|
| | 0.254 | 0.846 |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 12.0 ± 0.8 | 11.3 ± 0.7 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 1050 ± 150 | 3480 ± 410 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 836 ± 116 | 2810 ± 320 |
| $CL_{tot}$ (mL/hr/kg) | 245 ± 36 | 245 ± 27 |
| $Vd_{ss}$ (mL/kg) | 3400 ± 550 | 3210 ± 370 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 3 monkeys.

a　$t_{1/2,(6\text{-}24hr)}$

### 2.6.4.3.3.3 サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度の用量相関性

評価資料 4.2.2.2-04

概要表 2.6.5.3.5

非絶食の雄性カニクイザルに 0.3，1 又は 3 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与したときの S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度を測定し，血漿中 S-033447 の PK パラメータを求めた．なお，血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (< 0.500 ng/mL)であった．

非絶食下で S-033188 を単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，0.3～3 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増大し，3 mg/kg までの用量範囲で体内動態は線形であることが示された (表 2.6.4.3-11)．また，S-033188 を各用量で経口投与後の S-033447 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と S-033447 を 0.254 mg/kg で静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (表 2.6.4.3-10) の比で算出される BA は 10.4%～11.5%であった．

表 2.6.4.3-11　非絶食サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Dose of S-033188 (mg/kg) | | |
|---|---|---|---|
| | 0.3 | 1 | 3 |
| $T_{max}$ (hr) | 2.17 ± 1.76 | 5.33 ± 3.06 | 3.33 ± 1.15 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5.81 ± 1.26 | 19.6 ± 4.2 | 57.6 ± 5.4 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 86.2 ± 11.8 | 309 ± 59 | 957 ± 118 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 158 ± 86 | 438 ± 112 | 1340 ± 150 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 19.6 ± 12.8 | 12.7 ± 2.0 | 12.5 ± 0.8 |
| BA (%) | 10.4 ± 1.4 | 11.1 ± 1.6 | 11.5 ± 1.3 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 3 monkeys.
BA was calculated by following equation to each individual: ($AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after oral administration / $AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after intravenous administration) × (dose for oral administration as S-033447 / 0.254 mg/kg for intravenous administration of S-033447) × 100.
a　$t_{1/2\ (8\text{-}24hr)}$.

### 2.6.4.3.3.4 サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度に及ぼす食餌の影響

評価資料 4.2.2.2-04

概要表 2.6.5.3.5

絶食 (投与後 10 時間に給餌) 又は非絶食の雄性カニクイザルに 1 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与したときの S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度を測定し，血漿中 S-033447 の PK パラメータを求めた．なお，血漿中 S-033188 濃度は全血漿試料で BLQ (< 0.500 ng/mL)であった．

非絶食下で S-033188 を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，絶食下のサルにおける値と比較して，それぞれ 0.18 倍及び 0.21 倍となり，顕著な食餌の影響が認められた (表 2.6.4.3-12)．

表 2.6.4.3-12　絶食又は非絶食サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Food condition | |
|---|---|---|
| | Non-fasted | Fasted |
| $T_{max}$ (hr) | 5.33 ± 3.06 | 2.67 ± 1.15 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 19.6 ± 4.2 | 108 ± 48 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 309 ± 59 | 1450 ± 610 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 438 ± 112 | 1770 ± 730 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 12.7 ± 2.0 | 9.32 ± 0.32 |
| BA (%) | 11.1 ± 1.6 | 50.6 ± 15.1 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 3 monkeys.
Dose of S-033188 was 1 mg/kg.
BA was calculated by following equation to each individual: ($AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after oral administration / $AUC_{0\text{-}24hr}$ of S-033447 after intravenous administration) × (dose for oral administration as S-033447 / 0.254 mg/kg for intravenous administration of S-033447) × 100.
a　$t_{1/2\ (8\text{-}24hr)}$.

### 2.6.4.3.3.5 サルにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度に及ぼす金属イオンの影響

評価資料 4.2.2.2-05

概要表 2.6.5.3.7

絶食 (投与後 8 時間に給餌) の雄性カニクイザルに 1 mg/kg の用量の S-033188 を単独又は各種金属イオン [マグネシウム及びアルミニウムの混合物，カルシウム，鉄又は第 1 相臨床試験 (2.7.1.2.1.1 項参照) で用いた高脂肪食中に含まれる金属イオン量を模した混合物] とともに単回経口投与したときの S-033447 の血漿中濃度を測定し，血漿中 S-033447 の PK パラメータを求めた．

各種金属イオンとともに単回経口投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与における値と比較してそれぞれ 0.48～0.63 倍及び 0.49～0.63 倍となり，金属イオンによる S-033447 の血漿中濃度の減少が認められ，その減少の割合は検討した全ての条件でおおむね同等であった (表 2.6.4.3-13).

表 2.6.4.3-13　絶食サルにおける S-033188 の単独又は各種金属イオンとの併用による単回経口投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Dosing condition of metal ion under fasted condition | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | S-033188 Alone | Calcium[a] | Mixture of magnesium and aluminum[b] | Iron[c] | Mixture of metal ion[d] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 80.1 ± 46.3 | 50.1 ± 17.2 (0.63) | 49.5 ± 20.1 (0.62) | 38.3 ± 12.5 (0.48) | 43.1 ± 18.6 (0.54) |
| $T_{max}$ (hr) | 2.33 ± 1.53 | 2.00 ± 0.00 | 2.00 ± 0.00 | 1.33 ± 0.58 | 2.67 ± 1.15 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 1220 ± 720 | 772 ± 247 (0.63) | 755 ± 308 (0.62) | 596 ± 217 (0.49) | 757 ± 356 (0.62) |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 3 monkeys.

The values in parenthesis represent the ratios of mean $C_{max}$ or $AUC_{0\text{-}inf}$ value to those in S-033188 alone.
Dose of S-033188 was 1 mg/kg.
Dose of each metal ion was calculated by normalizing the possible maximum clinical dose with body weight of 60 kg.

a　Calcium carbonate was dosed at 41.7 mg/kg.
b　Mixture of magnesium hydroxide (26.7 mg/kg) and aluminum oxide (14.9 mg/kg) was dosed.
c　Ferrous fumarate was dosed at 4.5 mg/kg.
d　Mixture of calcium carbonate (40.6 mg/kg), magnesium hydroxide (2.7 mg/kg), and ferrous fumarate (0.16 mg/kg) was dosed. These metal contents were mimicked for human food used for phase 1 clinical study (section 2.7.1.2.1.1).

### 2.6.4.3.4 薬効評価動物における単回投与時の吸収試験

#### 2.6.4.3.4.1 感染モデルマウスにおける S-033188 単回経口投与後の S-033447 の血漿中濃度

評価資料 4.2.1.1-19

概要表 2.6.3.2.22

雌性 BALB/c マウスに 2.0 $\log_{10}$ ($1.00 \times 10^2$) $TCID_{50}$ (非致死量) の A/WSN/33 (H1N1) 株を経鼻接種した 5 日後に 0.5，1.5，5，15 又は 50 mg/kg の用量の S-033188 を非絶食下で単回経口投与した後，投与 12 時間までの血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた．

血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，S-033188 の 0.5～15 mg/kg の単回経口投与の範囲で用量にほぼ比例して増大し，15 mg/kg までの用量範囲で体内動態は線形であることが示された (表 2.6.4.3-14)．50 mg/kg では $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比以下の値を示した．なお，50 mg/kg の投与後 2 時間の 1 例 (0.512 ng/mL) を除く全血漿試料で，血漿中 S-033188 濃度は BLQ (< 0.500 ng/mL) であった．

表 2.6.4.3-14　非絶食の感染モデルマウスにおける S-033188 の単回経口投与後の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | Dose of S-033188 (mg/kg) under non-fasted condition | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5 | 1.5 | 5 | 15 | 50 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5.05 | 14.3 | 45.7 | 175 | 284 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 2.00 |
| $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 2.24 | 2.56 | 2.45 | 2.26 | 3.14 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 22.7 | 66.1 | 252 | 670 | 1690 |
| $AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL) | 22.0 | 62.6 | 242 | 648 | 1580 |

a　0.5 mg/kg, $t_{1/2,\ 4\text{-}10\ hr}$; 1.5 to 50 mg/kg, $t_{1/2,\ 6\text{-}12\ hr}$.

### 2.6.4.3.4.2 フェレットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 及び S-033188 濃度

評価資料 4.2.1.1-29

概要表 2.6.3.2.37

絶食の雌性フェレットに 10 又は 30 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与した後の血漿中 S-033447 及び S-033188 濃度を測定し，PK パラメータを求めた．

S-033188 を 10 及び 30 mg/kg の用量で投与した後の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ は，それぞれ 66.6 及び 365 ng/mL を，$AUC_{0\text{-}inf}$ は，それぞれ 460 及び 3300 ng·hr/mL を示し，ともに用量比以上の増大を示した (表 2.6.4.3-15)．また，フェレット血漿中には S-033188 が検出され，10 及び 30 mg/kg 投与後の血漿中 S-033188 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，それぞれ 165 及び 298 ng/mL を，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は，それぞれ 715 及び 1260 ng·hr/mL を示した．

表 2.6.4.3-15　絶食のフェレットにおける S-033188 単回経口投与後の血漿中 S-033447 及び S-033188 の PK パラメータ

| | | Dose of S-033188 (mg/kg) | |
|---|---|---|---|
| | | 10 | 30 |
| PK parameters of S-033188 | $C_{max}$ (ng/mL) | 165 ± 179 | 298 ± 88 |
| | $T_{max}$ (hr) | 1.13 ± 0.63 | 0.875 ± 0.250 |
| | $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | NC | NC |
| | $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 715 ± 758 | 1260 ± 150 |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | NC | NC |
| PK parameters of S-033447 | $C_{max}$ (ng/mL) | 66.6 ± 14.6 | 365 ± 316 |
| | $T_{max}$ (hr) | 1.50 ± 0.58 | 2.00 ± 1.41 |
| | $t_{1/2,z}$ (hr)[a] | 6.91 ± 3.79[a] | 4.44 ± 0.67[a] |
| | $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | 421 ± 119 | 3240 ± 3240 |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 460 ± 130 | 3300 ± 3290 |

Data are expressed as the mean ± S.D. of 4 ferrets.
The values of $t_{1/2,z}$, and $AUC_{0\text{-}inf}$ of S-033188 were not calculated in all ferrets because elimination rate was not accurately evaluated from the plasma concentration-time profile.
a　$t_{1/2\ (6\text{-}24hr)}$.

### 2.6.4.3.5 ラットにおける反復投与時の吸収試験

### 2.6.4.3.5.1 ラットにおける S-033188 2 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.3.2-01

概要表 2.6.7.7.1

ラット 2 週間反復経口投与毒性試験において，Sprague-Dawley 系ラットに 20，200 又は 2000 mg/kg/日の用量の S-033188 を反復経口投与して，投与 1，7 及び 14 日目の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた (2.6.6.3.1 項参照)．血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (< 0.00500 μg/mL) であった．

血漿中 S-033447 の PK パラメータを表 2.6.4.3-16 に示す．血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$

は，用量の増加に伴い，用量比以下で増大した．これら PK パラメータに明らかな雌雄差は認められなかった．投与 7 日目では，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が投与 1 日目の 1/2～1/3 程度に減少したが，投与 14 日目では投与 7 日目と同程度であった．$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が減少した要因としては，S-033447 のグルクロン酸抱合や酸化的代謝 (2.6.4.5.2.1 項参照) に関与する UGT 酵素及び CYP 酵素活性が，この試験内の 2000 mg/kg/日投与群より得られた肝臓のミクロソーム中で上昇していることから (2.6.4.5.2.3 項参照)，S-033447 の代謝に関与する酵素が反復投与により誘導され，S-033447 の代謝が亢進したためと推測している．

表 2.6.4.3-16　S-033188 のラット 2 週間反復経口投与時の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 | | 200 | | 2000 | |
| | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Day 1 | 0.254 | 0.156 | 0.621 | 0.744 | 0.713 | 1.19 |
| | Day 7 | 0.163 | 0.121 | 0.224 | 0.248 | 0.340 | 0.515 |
| | Day 14 | 0.162 | 0.144 | 0.243 | 0.291 | 0.274 | 0.497 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | Day 1 | 1.40 | 1.03 | 5.68 | 6.48 | 7.99 | 15.2 |
| | Day 7 | 0.868 | 0.640 | 1.77 | 2.14 | 3.54 | 5.06 |
| | Day 14 | 0.872 | 0.853 | 2.00 | 3.40 | 3.34 | 5.47 |

Data are expressed as the mean of 4 animals/sex/group.

### 2.6.4.3.5.2 ラットにおける S-033188 4 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.3.2-02

概要表 2.6.7.7.2

ラット 4 週間反復経口投与毒性試験において，Sprague-Dawley 系ラットに 20，200 又は 2000 mg/kg/日の用量の S-033188 を反復経口投与して，投与 1, 14 及び 28 日目の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた (2.6.6.3.2 項参照)．血漿中 S-033188 濃度は，いずれの投与群においてもほとんどの測定時点で BLQ (< 0.00500 μg/mL) であった．

血漿中 S-033447 の PK パラメータを表 2.6.4.3-17 に示す．血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量の増加に伴い，用量比以下で増大した．これら PK パラメータに明らかな雌雄差は認められなかった．投与 14 日目では，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が投与 1 日目の 1/2～1/3 程度に減少したが，投与 28 日目では投与 14 日目と同程度であった．この $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が減少した要因としては，前述の通り，S-033447 の代謝に関与する酵素 (2.6.4.5.2.1 項参照) が，反復投与により誘導され，S-033447 の代謝が亢進したためと推測している (2.6.4.5.2.3 項参照)．

表 2.6.4.3-17　S-033188 のラット 4 週間反復経口投与時の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 | | 200 | | 2000 | |
| | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Day 1 | 0.240 | 0.189 | 0.713 | 0.730 | 1.03 | 1.24 |
| | Day 14 | 0.137 | 0.0848 | 0.195 | 0.229 | 0.307 | 0.305 |
| | Day 28 | 0.124 | 0.123 | 0.198 | 0.204 | 0.275 | 0.460 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | Day 1 | 1.34 | 0.990 | 5.90 | 6.18 | 11.1 | 17.3 |
| | Day 14 | 0.807 | 0.576 | 1.74 | 1.83 | 3.75 | 3.30 |
| | Day 28 | 0.817 | 0.722 | 1.66 | 1.72 | 3.40 | 4.76 |

Data are expressed as the mean of 4 animals/sex/group.

### 2.6.4.3.5.3 妊娠ラットにおける S-033188 反復 (妊娠 6 日から妊娠 17 日) 経口投与後の血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.3.5-02

概要表 2.6.7.13.1

ラット胚・胎児に関する試験において，妊娠 Sprague-Dawley 系ラットに 20，200 又は 1000 mg/kg/日の用量の S-033188 を胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間 (妊娠 6 日から妊娠 17 日：12 日間) 反復経口投与して，妊娠 6 日及び妊娠 17 日の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた (2.6.6.6.2 項参照)．母動物の血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (< 0.00500 μg/mL) であった．

母動物の血漿中 S-033447 の PK パラメータを表 2.6.4.3-18 に示す．妊娠 6 日の 20～1000 mg/kg/日投与群間並びに妊娠 17 日の 20 及び 200 mg/kg/日投与群間の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量の増加に伴い，用量比以下で増大した．妊娠 17 日の 1000 mg/kg/日投与群の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，200 mg/kg/日群とほぼ等しかった．1000 mg/kg/日投与群の妊娠 17 日の曝露は，妊娠 6 日の 1/2 程度に減少したが，20 及び 200 mg/kg/日投与群では，反復投与による影響は認められなかった．1000 mg/kg/日投与群で $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が減少した要因としては，ラット 2 週間反復経口投与毒性試験で前述したように，肝臓における薬物代謝酵素の誘導による S-033447 の代謝亢進であると推察している．

表 2.6.4.3-18　妊娠ラットにおける S-033188 反復経口投与時の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 20 | 200 | 1000 |
| | | Female | Female | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | G 6 | 0.214 | 0.739 | 1.25 |
| | G 17 | 0.324 | 0.622 | 0.621 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | G 6 | 1.26 | 6.49 | 15.3 |
| | G 17 | 1.88 | 6.18 | 7.17 |

Abbreviation: G: Gestation Day.
Mean value [n=4 (20 and 1000 mg/kg/day) or 5 (200 mg/kg/day)]

### 2.6.4.3.5.4 幼若ラットにおける S-033188 反復経口投与後の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度

評価資料 4.2.3.5-05

概要表 2.6.7.15.2.1

幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験において，Sprague-Dawley 系ラットに 20，200 又は 1000 mg/kg/日の用量の S-033188 を 10～49 日齢の 40 日間反復経口投与して， 10，30 及び 49 日齢での血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた (2.6.6.6.5.1 項参照).

血漿中 S-033118 の PK パラメータを表 2.6.4.3-19 に示す．10 日齢 (投与 1 日目) における血漿中 S-033188 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量の増加に伴い，用量比以上に増大した．これらの PK パラメータは，血漿中 S-033447 の曝露に比べて著しく小さい値を示した． 30 及び 49 日齢 (それぞれ投与 21 及び 40 日目) の血漿中 S-033188 濃度は，ほとんどの測定時点で BLQ (< 0.00500 µg/mL) であった．

血漿中 S-033447 の PK パラメータを表 2.6.4.3-20 に示す. 血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量の増加とともに増大したが，その程度は用量比より小さかった．これら PK パラメータに明らかな雌雄差は認められなかった．10 日齢における S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 30 及び 49 日齢に比べて著しく大きい値を示した．30 日齢と 49 日齢は同程度の曝露であり，前述したラット 2 週間反復経口投与毒性試験並びにラット 4 週間反復経口投与毒性試験の反復投与後と比較しても同程度の曝露であった．反復投与後の S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の著しい減少については，前述した幼若ラットの単回経口投与の結果で 10 日齢の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が 30 日齢に比べて著しく大きかったことから，ラットの加齢に伴う S-033188 の体内動態の変化が主な原因であると推察している．

表 2.6.4.3-19　幼若ラットにおける S-033188 反復経口投与時における血漿中 S-033188 の PK パラメータ

| PK Parameters of S-033188 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 | | 200 | | 1000 | |
| | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| $C_{max}$ (µg/mL) | Day 10 of age | 0.00774 | 0.00983 | 0.0284 | 0.0756 | 0.999 | 5.40 |
| | Day 30 of age | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] |
| | Day 49 of age | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (µg·hr/mL) | Day 10 of age | N.C.[b] | N.C.[b] | 0.154 | 0.450 | 2.08 | 5.65 |
| | Day 30 of age | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] |
| | Day 49 of age | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] | N.C.[a] |

Abbreviation: N.C., Not calculated.
Mean values for $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ were calculated using the mean plasma concentrations at each sampling point (n=3).
a　Mean plasma concentrations were not available at any sampling time.
b　Mean plasma concentration were available at fewer than three sampling times.

表 2.6.4.3-20　幼若ラットにおける S-033188 反復経口投与時における血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK Parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 | | 200 | | 1000 | |
| | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Day 10 of age | 2.14 | 2.29 | 7.02 | 7.09 | 8.24 | 9.69 |
| | Day 30 of age | 0.218 | 0.194 | 0.295 | 0.300 | 0.331 | 0.512 |
| | Day 49 of age | 0.109 | 0.104 | 0.295 | 0.382 | 0.248 | 0.282 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | Day 10 of age | 26.1 | 27.8 | 87.1 | 103 | 133 | 147 |
| | Day 30 of age | 1.23 | 0.844 | 2.42 | 2.74 | 3.59 | 5.98 |
| | Day 49 of age | 0.667 | 0.554 | 2.57 | 2.76 | 2.95 | 3.05 |

Mean values for $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ were calculated using the mean plasma concentrations at each sampling point (n=3).

### 2.6.4.3.6 ウサギにおける反復投与時の吸収試験

#### 2.6.4.3.6.1 妊娠ウサギにおける S-033188 反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.3.5-03

概要表 2.6.7.13.2

ウサギ胚・胎児発生に関する試験において，ニュージーランド白色種妊娠ウサギに 30，100 又は 1000 mg/kg/日の用量の S-033188 を胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間 (妊娠 7 日から妊娠 19 日：約 13 日間) 反復経口投与して，妊娠 7 日及び 19 日の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた (2.6.6.6.3 項参照)．母動物の血漿中 S-033188 濃度は，全測定時点で BLQ (< 0.00500 μg/mL) であった．

母動物の血漿中 S-033447 の PK パラメータを表 2.6.4.3-21 に示す．妊娠 7 及び 19 日の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量の増加に伴い，用量比以下で増大した．妊娠 19 日の曝露は妊娠 7 日に比べて同程度又は減少傾向を示した．

表 2.6.4.3-21　妊娠ウサギおける S-033188 反復経口投与時の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 30 | 100 | 1000 |
| | | Female | Female | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | G 7 | 0.586 | 1.24 | 1.83 |
| | G 19 | 0.485 | 0.883 | 1.35 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | G 7 | 6.29 | 14.4 | 35.6 |
| | G 19 | 4.60 | 9.26 | 20.9 |

Mean value [n=5 (30 and 1000 mg/kg/day) or 4 (100 mg/kg/day)].

### 2.6.4.3.7 サルにおける反復投与時の吸収試験

#### 2.6.4.3.7.1 サルにおける S-033188 2 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.3.2-03，4.2.3.2-04

概要表 2.6.7.7.3，2.6.7.7.4

サル 2 週間反復経口投与毒性試験 (2.6.6.3.3 項参照) では，20，60 又は 200 mg/kg/日の用量の

S-033188 を，サル 2 週間反復経口投与毒性試験 (追加) (2.6.6.3.4 項参照) では，3 又は 10 mg/kg/日の用量の S-033188 を，カニクイザルに 2 週間反復経口投与して，投与 1，7 及び 14 日目の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた．血漿中 S-033188 濃度は，いずれの投与群においても，ほとんどの時点で BLQ (< 0.00500 μg/mL) であった．

血漿中 S-033447 の PK パラメータを表 2.6.4.3-22 に示す．血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量の増加に伴い，ほぼ用量比以下で増大した．これらの PK パラメータに明らかな雌雄差は認められなかった．投与 7 及び 14 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与 1 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に比べ，3 及び 10 mg/kg/日の用量では，おおむね 1～1.5 倍程度に，また 20～200 mg/kg/日の用量では，おおむね 1.5～2 倍程度に増大したが，いずれの用量でも投与 14 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与 7 日目と同程度であった．反復投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加は，反復投与による曝露の積み重なりが影響しており，投与 7 から 14 日目に定常状態に達したと結論した．

表 2.6.4.3-22　S-033188 のサル 2 週間反復経口投与時の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 3 | | 10 | |
| | | Male | Female | Male | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Day 1 | 0.102 | 0.113 | 0.199 | 0.220 |
| | Day 7 | 0.143 | 0.153 | 0.281 | 0.293 |
| | Day 14 | 0.129 | 0.148 | 0.314 | 0.368 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | Day 1 | 1.28 | 1.43 | 3.24 | 3.31 |
| | Day 7 | 1.57 | 2.21 | 4.44 | 4.24 |
| | Day 14 | 1.56 | 1.89 | 4.53 | 4.28 |

Mean value (n=3).

| PK parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 | | 60 | | 200 | |
| | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Day 1 | 0.440 | 0.444 | 0.659 | 0.484 | 0.820 | 1.34 |
| | Day 7 | 0.656 | 0.525 | 1.14 | 0.487 | 1.27 | 1.62 |
| | Day 14 | 0.559 | 0.563 | 1.37 | 0.736 | 1.29 | 2.12 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | Day 1 | 6.73 | 6.57 | 10.4 | 8.00 | 13.4 | 21.4 |
| | Day 7 | 9.74 | 8.07 | 14.5 | 7.99 | 19.3 | 27.1 |
| | Day 14 | 9.46 | 7.79 | 19.8 | 10.5 | 22.4 | 37.2 |

Mean value [n=3 (20 and 60 mg/kg/day) or 5 (200 mg/kg/day)].

### 2.6.4.3.7.2 サルにおける S-033188 4 週間反復経口投与後の血漿中 S-033447 濃度

評価資料 4.2.3.2-05

概要表 2.6.7.7.5

サル 4 週間反復経口投与毒性試験において (2.6.6.3.5 項参照)，カニクイザルに 1，10 又は 100 mg/kg/日の用量の S-033188 を反復経口投与して，投与 1，14 及び 28 日目の血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度を測定し，PK パラメータを求めた．血漿中 S-033188 濃度は，いずれの投与

群においても全測定時点で BLQ (< 0.00500 μg/mL) であった.

血漿中 S-033447 の PK パラメータを表 2.6.4.3-23 に示す. 血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量の増加に伴い，用量比以下で増大した．これらの PK パラメータに明らかな雌雄差は認められなかった. 投与 14 及び 28 日目では, 投与 1 日目と同程度または増加傾向を示したが, 投与 28 日目では投与 14 日目と同程度の曝露であったことから, 反復投与期間の延長による $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の変動は認められなかった．また，4 週間反復経口投与した際の血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ と用量との関係性は, 前述したサル 2 週間反復経口投与した際のそれと類似していることから，再現性が認められた.

表 2.6.4.3-23　S-033188 のサル 4 週間反復経口投与時の血漿中 S-033447 の PK パラメータ

| PK parameters of S-033447 | | Dose of S-033188 (mg/kg/day) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | | 10 | | 100 | |
| | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Day 1 | 0.0507 | 0.0523 | 0.236 | 0.189 | 0.496 | 0.449 |
| | Day 14 | 0.0667 | 0.0694 | 0.277 | 0.285 | 0.876 | 0.627 |
| | Day 28 | 0.0515 | 0.0527 | 0.242 | 0.229 | 0.714 | 0.642 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL) | Day 1 | 0.555 | 0.589 | 3.43 | 2.66 | 8.96 | 7.68 |
| | Day 14 | 0.632 | 0.740 | 4.14 | 3.69 | 14.8 | 10.2 |
| | Day 28 | 0.527 | 0.456 | 3.05 | 3.14 | 11.6 | 9.06 |

Mean value [n=3 (1 and 10 mg/kg/day) or 5 (100 mg/kg/day)]

### 2.6.4.4 分布

#### 2.6.4.4.1 *In vitro* 試験

##### 2.6.4.4.1.1 [$^{14}$C]-S-033447 のタンパク結合

評価資料 5.3.2.1-01

概要表 2.6.5.6.1

絶食下の雄性 Sprague-Dawley 系ラット，雄性カニクイザル及びヒト (男性) から採取した血清を用いて，[$^{14}$C]-S-033447 (濃度：50～1000 ng/mL) の *in vitro* タンパク結合率を，37℃ で平衡透析法により測定した．

[$^{14}$C]-S-033447 の血清タンパク結合率は，ラット，サル及びヒトにおいて，それぞれ 91.9%～92.1%，85.0%～89.5%及び 92.9%～93.9%であった．また，いずれの種においても，[$^{14}$C]-S-033447 の濃度による影響は認められなかった．さらに，ヒト血清における [$^{14}$C]-S-033447 の主結合タンパクを検討した結果，ヒト血清アルブミン (HSA) への結合率は 91.2%～92.1%であり，$\alpha_1$-酸性糖タンパク質 (52.2%～59.3%) 及び γ-グロブリンへの結合率 (23.6%～38.1%) よりも高値を示したことから，主結合タンパクはアルブミンであることが明らかとなった．

##### 2.6.4.4.1.2 [$^{14}$C]-S-033447 の血球移行性

評価資料 5.3.2.1-01

概要表 2.6.5.6.2

絶食下の雄性 Sprague-Dawley 系ラット，雄性カニクイザル及びヒト (男性) から採取した新鮮血液を用いて，[$^{14}$C]-S-033447 (濃度：50～1000 ng/mL) の血漿及び血球間の分配について検討した．

[$^{14}$C]-S-033447 の血球移行率は，ラット，サル及びヒトの血液でそれぞれ 57.1%～59.6%，50.4%～52.9%及び 48.5%～54.4%であった．また，いずれの種においても，[$^{14}$C]-S-033447 の濃度による差は認められなかった．

#### 2.6.4.4.2 *In vivo* 試験

##### 2.6.4.4.2.1 有色ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の放射能の組織分布

評価資料 4.2.2.3-01

概要表 2.6.5.5.1

非絶食の雄性有色ラット (Long-Evans 系) に 1 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与したときの放射能の組織 (メラニン含有組織を含む) 分布を，QWBA により検討した．また，血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定した．

血漿中放射能濃度は，投与後 1 時間に $C_{max}$ (12.9 ng eq./mL) に達した後，投与後 24 時間には検出下限まで減少しており，前述した非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに [$^{14}$C]-S-033188 を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度と類似した推移を示した．血漿中放射能濃度と同様に多くの組織中放射能は投与後 1 又は 2 時間で $C_{max}$ に到達した．移行性は，多くの組織において良好であり，その放射能濃度は，小腸粘膜が最も高く (3350 ng eq./g)，続いて肝臓 (879 ng eq./g)，胃粘膜 (197 ng eq./g)，腎臓皮質 (144 ng eq./g) の順であった．大脳，小

脳及び脊髄などの中枢系組織中放射能濃度は測定したいずれの時点でも BLQ (< 8.51 ng eq./g) であった．各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し，投与後 24 時間で大部分の組織が BLQ まで減少した．骨中及び肝臓中放射能濃度の消失半減期が 63.3 及び 12.9 時間と長かったが，いずれの組織中放射能濃度も投与後 336 時間には BLQ まで減少したことから，残留性はないと考えられる．メラニンを含有するブドウ膜中や有色皮膚中の放射能濃度は投与後 2～8 時間に 21.1～170 ng eq./g に到達し，投与後 24 時間には BLQ となった．これらの結果からメラニン含有組織への放射能の移行性は他組織と同様であり，残留性は低いと判断した．

### 2.6.4.4.2.2 妊娠ラット単回投与後の組織分布

評価資料 4.2.2.3-02

概要表 2.6.5.7.1

非絶食の妊娠 18 日の雌性 Sprague-Dawley 系ラットに，1 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与したときの放射能の組織分布を QWBA により検討した．また，血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定した．

血漿中放射能濃度は投与 2 時間に $C_{max}$ (29.3 ng eq./mL) に達し，投与後 24 時間には検出下限まで減少した．血漿中放射能濃度と同様に多くの組織中放射能濃度は投与後 2 又は 8 時間に $C_{max}$ に到達したが，肝臓の放射能濃度は，投与後 1 時間で $C_{max}$ (2670 ng eq./g) に達した．肝臓を含む多くの組織では，投与後 8 時間以降の消失は速やかで，投与後 24 時間までに BLQ 又は定量下限付近まで減少した．一方，骨の放射能濃度は評価最終時点である投与後 48 時間に $C_{max}$ (170 ng eq./g) に達したが，前述したように，有色ラット単回経口投与後の組織分布の結果では，投与後 336 時間までに骨中放射能濃度は BLQ まで減少することが確認されており，妊娠ラットにおいても同様に減少するものと考えられる．

胎児の組織中に放射能が検出されたが，その濃度は，血液，骨，皮膚を除き母動物の同一組織と比べて約 50%以下の値であったことから，S-033188 由来の放射能は胎盤を通過し胎児に分布するが，胎児の各組織への移行性は母動物と比べて低い傾向にあると考えられる．胎児の骨では投与後 48 時間に $C_{max}$ に達するが (327 ng eq./g)，母動物同様，その後減少して行くものと考えられる．また，骨を除く全組織では，投与後 24 時間に BLQ まで減少したことから，胎児の各組織における放射能の残留性は低いと考えている．

### 2.6.4.4.2.3 ラット及びサルにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の放射能の血球移行性

評価資料 4.2.2.2-01，4.2.2.2-03

概要表 2.6.5.6.3，2.6.5.6.4

非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラット及び雄性カニクイザルに 1 及び 3 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 をそれぞれ，単回経口投与した後の血液を用いて，放射能の血球移行性について検討した．

血球移行率はラット (投与後 15 分～24 時間) で 34.2%～49.5%, サル (投与後 15 分～48 時間) で 38.4%～52.3%と比較的高い血球移行性を示したが，前述したように，ラット及びサル血液中放射能は時間とともに減少し顕著な遅延は認められていないことから，S-033188 及びその関連

化合物の血球への残留性は低いと判断した.

### 2.6.4.5 代謝

#### 2.6.4.5.1 *In vitro* 試験

##### 2.6.4.5.1.1 血清，肝及び小腸における S-033188 の加水分解

評価資料 5.3.2.2-01

概要表 2.6.5.10.1

各種動物において S-033188 を単回経口投与した際，血漿中に S-033188 はほとんど検出されず，活性体である S-033447 が検出された．そこで，S-033188 から S-033447 への変換に関与すると考えられる加水分解作用について検討した．[$^{14}$C]-S-033188 をヒト，Sprague-Dawley 系ラット及びカニクイザルの血清並びにヒト，Sprague-Dawley 系ラット及びカニクイザルの肝 9000 *g* 上清 (S9) 及び小腸 S9 に反応させたときの [$^{14}$C]-S-033447 の生成率を算出した．

ヒト血清に [$^{14}$C]-S-033188 を 10 µmol/L，ヒト肝 S9 及び小腸 S9 に 100 µmol/L の濃度で添加し，1 時間反応した後の [$^{14}$C]-S-033447 の生成率はそれぞれ 71.6%，100%及び 81.8%であり，ラット及びサル血清並びにラット及びサル肝 S9 においても同等の生成率 (87.1%～100%) を示すことから，S-033188 はヒト，ラット及びサル血清並びに肝臓において，速やかに加水分解されることが示唆された．一方，ラット及びサル小腸 S9 における [$^{14}$C]-S-033447 の生成率はそれぞれ 51.1%及び 43.0%であったことから，S-033188 はラット及びサル小腸と比較して，ヒト小腸で加水分解されやすいことが示唆された．

以上の結果から，S-033188 は，ヒト，ラット及びサルの生体内においても，血清，肝臓及び小腸で加水分解されると結論した．また，ヒト，ラット及びサルに S-033188 を単回経口投与後の血漿中に S-033188 が検出されなかったのは，小腸，門脈血及び肝臓を通過したときに速やかに加水分解されたためであることが示唆された．

##### 2.6.4.5.1.2 凍結ヒト肝細胞 *in vitro* 代謝試験

評価資料 5.3.2.2-03

概要表 2.6.5.10.3

ヒトで生成する可能性のある代謝物を検討するために，凍結ヒト肝細胞に [$^{14}$C]-S-033188 及び [$^{14}$C]-S-033447 を 5 及び 50 µmol/L の濃度で添加し，37°C で 4 時間反応させた．

5 µmol/L で反応後の放射能は，いずれにおいても主に S-033447 として存在した [放射能検出機を接続した高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC) 測定試料の総ピーク面積の約 85%～89% (約 85%～89% of run in Radio-HPLC sample)]．加えて，S-033447 グルクロナイド，S-033447 ピロール体のグルクロナイド (推定) 及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出されたが，それぞれの生成量は最大でも 2% of run in Radio-HPLC sample であった．また，50 µmol/L で反応させたときは上記代謝物に加えて，S-033447 ピロール体，S-033447 二酸化体 (推定) 及び S-033447 ケトン体 (推定) が検出された．以上より，ヒトにおいて S-033188 は S-033447 へ加水分解され，その後に酸化やグルクロン酸抱合などの代謝を受けることが明らかとなった．

### 2.6.4.5.1.3 ヒト肝ミクロソームを用いたS-033188及びS-033447のヒトCYP酵素に対する阻害作用

評価資料 5.3.2.2-06

概要表 2.6.5.12.1

S-033188 及び S-033447 の肝 CYP 阻害能を評価するため，S-033188 又は S-033447 を 0.1～100 μmol/L の濃度でヒト肝ミクロソームに添加して，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 (基質：ミダゾラム及びテストステロン) 活性に対する濃度及び時間依存的な阻害作用について検討した．

S-033188 は，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4 を濃度依存的に阻害し，その 50%阻害濃度 ($IC_{50}$) は CYP2B6 では 46.0 μmol/L，CYP2C8 では 63.2 μmol/L，CYP3A4 では 50.2 μmol/L (基質：テストステロン) 及び 23.2 μmol/L (基質：ミダゾラム) であった．その他の分子種に対する $IC_{50}$ は >100 μmol/L であった．また，いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害を示さなかった．

S-033447 は CYP2B6 及び CYP3A4 を濃度依存的に阻害し，その $IC_{50}$ は CYP2B6 では 29.3 μmol/L 及び CYP3A4 では 43.2 μmol/L (基質：ミダゾラム) であった．その他の分子種及び CYP3A4 (基質：テストステロン) に対する $IC_{50}$ は >100 μmol/L であった．また，いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害を示さなかった．

第 1 相単回投与試験の結果より，S-033188 を 40 mg/日 [申請用法用量は，「体重 80 kg 未満の成人には 40 mg/日，また体重 80 kg 以上の成人には 80 mg/日」であるが，母集団薬物動態パラメータを用いて $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をベイジアン法により推定した結果，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は体重 40～80 kg と 80 kg 以上の患者間で類似していたため，本項では 40 mg/日のデータを用いて記載する (2.7.2.3.3.1 項参照)．] で投与したときの S-033447 の $C_{max}$ は 0.123 μg/mL (0.25 μmol/L) (2.7.2.2.1.1 項参照) であり，この $C_{max}$ は各 CYP 分子種に対する $IC_{50}$ より著しく低いことから，CYP 阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された．

### 2.6.4.5.1.4 凍結ヒト肝細胞を用いたS-033188及びS-033447のヒトCYP酵素に対する誘導作用

評価資料 5.3.2.2-07

概要表 2.6.5.12.2

S-033188 及び S-033447 の CYP 誘導能を評価するため，S-033188 又は S-033447 を凍結ヒト肝細胞 (3 ロット) の培養液中に添加して，72 時間曝露した後の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量並びに酵素活性を測定した．

S-033188 及び S-033447 を 0.1～60 μmol/L の濃度でそれぞれヒト肝細胞に曝露させたところ，S-033188 は 10 μmol/L 以上で，S-033447 は 60 μmol/L において細胞毒性が認められたことから，それぞれ 0.1～3 μmol/L 及び 0.1～30 μmol/L の濃度で CYP 誘導評価を実施した．S-033188 を 3 μmol/L まで曝露させた結果，各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性は，媒体対照を処理した細胞と比較していずれも 2 倍未満であったことから，評価濃度範囲において S-033188 による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用はないと考えられる．一方，S-033447 の曝露により，各 CYP 分子種の mRNA 発現量はいずれも濃度依存的な上昇傾向を示した．CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の上昇は，30 μmol/L においてそれぞれ媒体対

照を処理した細胞の2倍前後に上昇させたものの (CYP1A2: 1.48～2.51 倍, CYP2B6: 0.901～2.22 倍，CYP3A4: 1.62～2.53 倍)，これらの誘導作用は陽性対照である 50 μmol/L オメプラゾール (CYP1A2)，1000 μmol/L フェノバルビタール (CYP2B6) 及び 10 μmol/L リファンピシン (CYP3A4) の誘導作用の 20%未満であった．また，S-033447 を 30 μmol/L まで曝露した細胞の酵素活性は，媒体対照を処理した細胞の活性と比べ 2 倍未満であった．以上のことから，ヒトでの CYP 誘導を介した薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された．

#### 2.6.4.5.1.5 ヒト肝ミクロソームを用いた S-033188 及び S-033447 のヒト UGT に対する阻害作用

評価資料 5.3.2.2-08

概要表 2.6.5.12.3

UGT 阻害能を評価するため，S-033188 (0.1～100 μmol/L) 又は S-033447 (0.03～30 μmol/L) をヒト肝ミクロソームに添加した際の，UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 及び UGT2B15 活性への濃度依存的な阻害作用について検討した．

S-033188 は，UGT2B15 を濃度依存的に阻害し，その $IC_{50}$ は 94 μmol/L であった．また，UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 及び UGT2B7 に対する $IC_{50}$ は >100 μmol/L であった．一方，S-033447 は，全ての UGT 分子種に対して $IC_{50}$ は >30 μmol/L であった．以上のことから，ヒトにおける UGT 阻害能を介した薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された．

### 2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝試験

#### 2.6.4.5.2.1 ラット代謝物検索

評価資料 4.2.2.4-01

概要表 2.6.5.9.1

非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 5 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与し，血漿，尿，胆汁及び糞中代謝物を検討した．

血漿中放射能は主に S-033447 として存在し (約 80～90% of run in Radio-HPLC sample)，代謝物として，S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体 (1 種) が検出された．それぞれの代謝物の存在量は，S-033447 の約 1/10 以下であった．尿中には S-033447，S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出されたが，いずれも極めて低い排泄率であった．胆汁中には S-033447 の他，主な代謝物として S-033447 グルクロナイド，S-033447 スルホキシド体 (2 種) 及び S-033447 ピロール体のグルクロナイド (推定) が検出された．糞中の放射能の大部分は S-033447 であり (約 70% of dose)，その他，S-033447 ピロール体及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出された．

#### 2.6.4.5.2.2 サル代謝物検索

評価資料 4.2.2.4-02

概要表 2.6.5.9.2

非絶食の雄性カニクイザルに 3 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した後の，血漿，尿，胆汁及び糞中代謝物を検討した．

血漿中放射能は主に S-033447 として存在し (約 60～80% of run in Radio-HPLC sample)，主な代謝物として S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出された．それぞれの代謝物の存在量は，S-033447 の約 1/3 以下であった．尿中には S-033188 及び S-033447 に加えて主な代謝物として，S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出された．胆汁中には S-033447 の他，主な代謝物として S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体 (2 種)，S-033447 ピロール体のグルクロナイド (推定) が検出され，最も多い S-033447 グルクロナイドの存在量 (約 5% of dose) は S-033447 の約 4 倍であった．糞中の大部分は S-033447 であり (約 60% of dose)，その他，S-033188，S-033447 ピロール体，S-033447 スルホキシド体 (2 種) 及び S-033447 酸化体 (2 種，推定) が検出された．これらの代謝物は，2 種の S-033447 酸化体を除いて前述したラット代謝物検索においても認められた．

#### 2.6.4.5.2.3 ラット肝薬物代謝酵素に対する誘導作用

評価資料 4.2.2.4-03

概要表 2.6.5.12.4

雌雄 Sprague-Dawley 系ラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験 (2.6.6.3.1 項参照) で 2000 mg/kg の用量の S-033188 を 2 週間反復経口投与したラットの肝臓から肝ミクロソームを調製し，CYP 含量，CYP 活性及び UGT 活性を測定した．ラット CYP 活性の指標として，7-エトキシレゾルフィン脱エチル化反応 (CYP1A)，テストステロン 16β 水酸化反応 (CYP2B)，テストステロン 16α 水酸化反応 (CYP2C，雄のみ)，及びテストステロン 6β 水酸化反応 (CYP3A) 並びに UGT 活性の指標として，*p*-ニトロフェノールグルクロン酸抱合反応，トリヨードサイロニン (T3) グルクロン酸抱合反応，及びサイロキシン (T4) グルクロン酸抱合反応を用いた．

CYP 含量は，媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) 対照群と比べて，S-033188 投与群の雄では 1.8 倍，雌では 1.6 倍であった．CYP1A 活性は雌雄ともに変動は認められず，CYP2C 活性 (雄のみ) はわずかな低下を示すものの大きな変動はないことから，CYP1A 及び CYP2C の誘導はないと判断した．一方，CYP2B 活性は雄で 3.3 倍，雌で 4.6 倍であり，CYP3A 活性は雄で 3.3 倍，雌で 31 倍であり，CYP2B 及び CYP3A の誘導が認められた．*p*-ニトロフェノールグルクロン酸抱合活性は媒体対照群と比べて，S-033188 投与群の雄で 1.1 倍，雌で 1.4 倍であったが，T3 グルクロン酸抱合活性は雄で 2.3 倍，雌で 2.4 倍であり，T4 グルクロン酸抱合活性は雄で 4.4 倍，雌で 5.5 倍であり，UGT の誘導も認められた．

### 2.6.4.5.3 責任代謝酵素の同定

#### 2.6.4.5.3.1 S-033188 の加水分解に関与する責任酵素の同定

評価資料 5.3.2.2-02

概要表 2.6.5.10.2

S-033188 から S-033447 への変換に関与する加水分解酵素を明らかにするために，ヒト肝 S9 及び小腸 S9 における [$^{14}$C]-S-033188 の加水分解阻害試験を行った．なお，評価に用いた各阻害剤の濃度を括弧内に記載した．

まず，一般的なエステラーゼの阻害剤を用いて，エステラーゼの阻害剤共存下又は非共存下で

ヒト肝 S9 又は小腸 S9 に [$^{14}$C]-S-033188 を 100 μmol/L の濃度で添加し，1 時間反応した後の S-033447 の生成率を基に阻害率を算出した．その結果，非特異的セリンエステラーゼ阻害剤である eserine (100 μmol/L)，paraoxon (100 μmol/L)，diisopropyl fluorophosphate (100 μmol/L) 及び phenylmethylsulfonyl fluoride (1000 μmol/L) 共存下における阻害率は 49.9%～100%と S-033188 の加水分解が阻害された．一方，カルシウム依存性 A-エステラーゼの阻害剤である EDTA (1000 μmol/L) 及びアリルエステラーゼ阻害剤である 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (100 μmol/L) 共存下における阻害率は 0.5%～9.0%であり，S-033188 の加水分解は阻害されなかった．以上の結果から，S-033188 の加水分解にはセリンエステラーゼが関与していると結論した．

次に，セリンエステラーゼに分類されるコリンエステラーゼ，カルボキシエステラーゼ (CES) 及び AADAC の阻害剤を用いて，阻害剤共存下又は非共存下でヒト肝 S9 又は小腸 S9 に [$^{14}$C]-S-033188 を 100 μmol/L の濃度で添加し，1 時間反応した後の S-033447 の生成率を基に阻害率を算出した．その結果，CES 及び AADAC の阻害剤である bis(4-nitrophenyl) phosphate (100 μmol/L) 共存下における阻害率は 83.3%～92.9%であり，S-033188 の加水分解は阻害されたが，コリンエステラーゼ阻害剤である tetraisopropyl pyrophosphoramide (100 μmol/L) 共存下における阻害率は 0.9%～4.5%であり，S-033188 の加水分解は阻害されなかった．以上の結果から，S-033188 の加水分解には CES 及び/又は AADAC が関与していると結論した．

さらに，CES1，CES2 及び AADAC の選択的阻害剤を用いて，阻害剤共存下又は非共存下でヒト肝 S9 又は小腸 S9 に [$^{14}$C]-S-033188 を 100 μmol/L の濃度で添加し，1 時間反応した後の S-033447 の生成率を基に阻害率を算出した．その結果，CES1 阻害剤である digitonin (100 μmol/L) 共存下における阻害率は −0.6%～0.5%であり，S-033188 の加水分解は阻害されず，CES2 阻害剤であるテルミサルタン (100 μmol/L) 共存下における阻害率は 9.0%～13.2%とわずかに阻害されるのみであった．一方，CES2 及び AADAC 阻害剤であるビンブラスチン (100 μmol/L) 共存下における阻害率は 45.9%～75.6%であり，S-033188 の加水分解は阻害された．以上の結果から，S-033188 の加水分解には AADAC が関与していると結論した．

#### 2.6.4.5.3.2 S-033447 のグルクロン酸抱合反応に関与する責任代謝酵素の同定

評価資料 5.3.2.2-04

概要表 2.6.5.10.4

前述したように，ラット及びサル *in vivo* 代謝物検索の結果で，S-033447 の代謝にグルクロン酸抱合反応が大きく関与していたことから，組換えヒト UGT 分子種を用いて，S-033447 のグルクロン酸抱合反応に関与する責任代謝酵素を検討した．組換えヒト UGT 分子種 (UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 及び UGT2B15) に [$^{14}$C]-S-033447 を 5 又は 50 μmol/L の濃度で添加し，1 時間反応させた後の S-033447 グルクロナイドを検出した．その結果，UGT1A3 と反応させたときのみ S-033447 グルクロナイドが検出された．以上のことから，S-033447 のグルクロン酸抱合反応には，主に UGT1A3 が関与していると結論した．

### 2.6.4.5.3.3 S-033447 の酸化反応に関与する責任代謝酵素の同定

評価資料 5.3.2.2-05

概要表 2.6.5.10.5

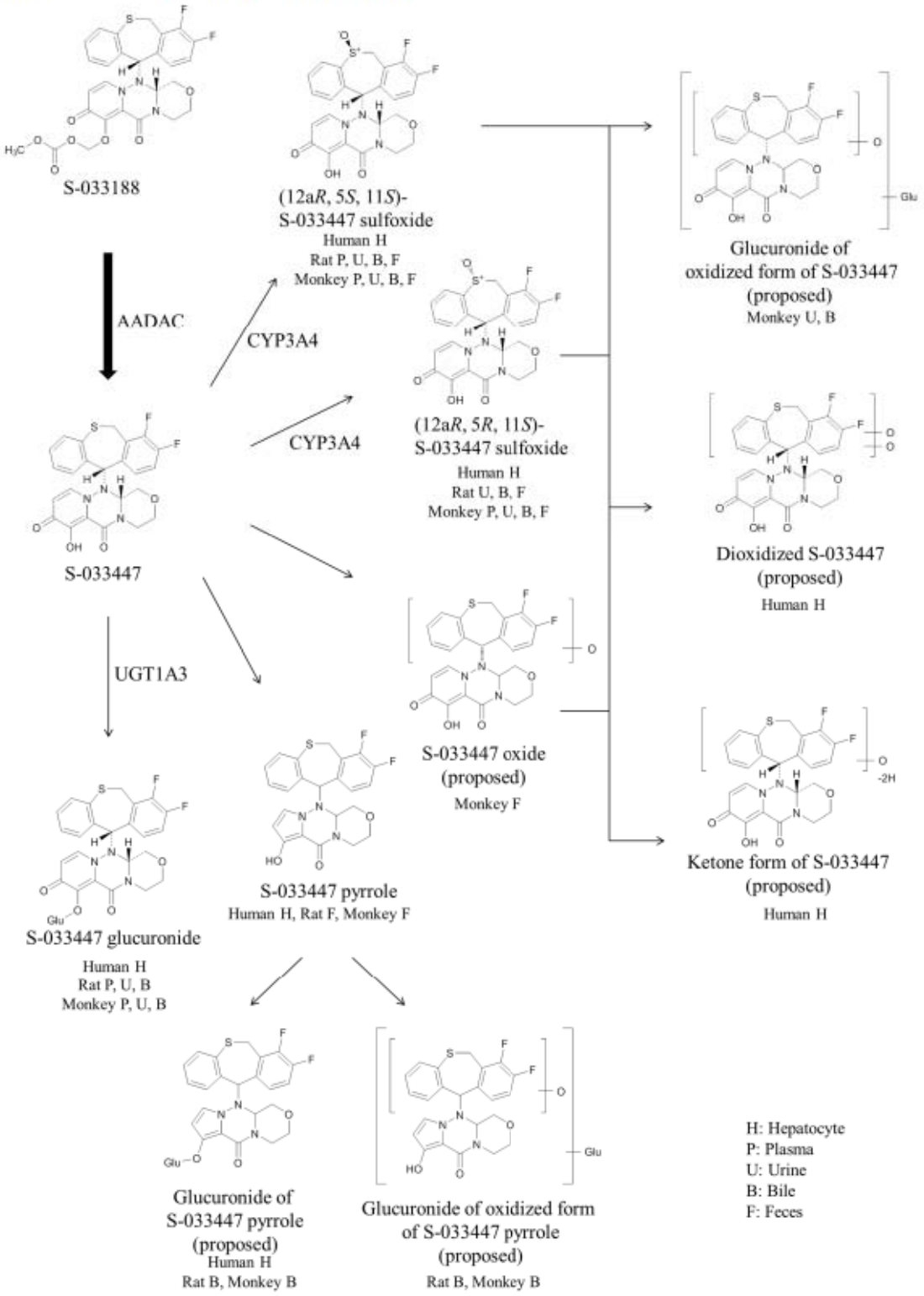
前述したように，ヒト肝細胞 *in vitro* 並びにラット及びサル *in vivo* 代謝物検索で S-033447 スルホキシド体が確認されたことから，ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種に対する阻害剤並びに組換えヒト CYP 分子種を用いて，S-033447 の酸化反応に関与する責任代謝酵素を検討した．ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種に対する阻害剤 (α-naphthoflavone，チオテパ，モンテルカスト，スルファフェナゾール，benzylnirvanol，キニジン及びケトコナゾール) の共存下で [$^{14}$C]-S-033447 を 50 μmol/L の濃度で添加し，90 分間反応させた後の (12a*R*, 5*S*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体及び (12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体を測定した．その結果，CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール共存下で (12a*R*, 5*S*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体及び (12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体の生成が阻害され (阻害率: それぞれ 74.2%及び 77.3%)，その他の分子種に対する阻害剤を共存させたときの阻害率 (最大 16.8%) と比べて顕著であった．さらに，組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4) に [$^{14}$C]-S-033447 を 50 μmol/L の濃度で添加し，90 分間反応させた後の (12a*R*, 5*S*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体及び (12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体を測定した．その結果，他の CYP 分子種に比べ CYP3A4 との反応において，より多くのスルホキシド体が生成した．

以上のことから，S-033447 の酸化的代謝には，主に CYP3A4 が関与していると結論した．

### 2.6.4.5.4 推定代謝経路

ヒト *in vitro* 代謝物並びにラット及びサル *in vivo* 代謝物の検索結果から推定した S-033188 の主な代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す.

図 2.6.4.5-1　S-033188 の推定代謝経路



## 2.6.4.6 排泄

### 2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験

#### 2.6.4.6.1.1 ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の尿糞胆汁中排泄

評価資料 4.2.2.5-01

概要表 2.6.5.13.1，2.6.5.14.1

非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 1 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した後の尿及び糞中排泄を検討した．

無処置ラットにおいて，投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は，それぞれ投与量の 0.4%及び 96.6%であった．投与後 168 時間までの投与放射能の総回収率は 97.1%であった．したがって，ラットでは [$^{14}$C]-S-033188 及びその代謝物の主排泄経路は糞中であり，尿中への排泄は非常に少ないことが明らかとなった．

胆管カニュレーションを施した非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 1 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した後の尿，糞及び胆汁中排泄を検討した．

投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁中への放射能の排泄率は，それぞれ投与量の 0.6%，55.7%及び 18.5%であり，投与放射能の総回収率 (消化管内容物含む) は 95.2%であった．尿及び胆汁中への放射能の排泄率の和から [$^{14}$C]-S-033188 の吸収率は約 19%と算出された．これらの結果から，ラットでは吸収された [$^{14}$C]-S-033188 の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると結論した．

ラットに [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した結果，投与した S-033188 の内，約 80%が未吸収のまま糞中に排泄されるにも関わらず，前述したように，糞中に S-033188 が認められなかったことから，S-033188 は消化管管腔内でも加水分解を受けることが示唆された．

#### 2.6.4.6.1.2 ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の腸肝循環

評価資料 4.2.2.5-02

概要表 2.6.5.14.3

胆管カニュレーションを施した雄性 Sprague-Dawley 系ラットを用い，ドナーラットの胆汁がレシピエントラットの十二指腸管腔内に流入するように連結後，ドナーラットに 1 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を，単回経口投与した後の放射能の腸肝循環について検討した．

投与した放射能の 1.4%がドナーラットの胆汁を介してレシピエントラットに再吸収され，腸肝循環率はレシピエントラットに移行した放射能 (投与した放射能の 21.2%) の 4.2% (投与した放射能の 0.9%) であった．ラットに [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した後の胆汁には主に S-033447 グルクロナイドが存在するが，前述したように，糞中にはグルクロナイドは存在しないことから，胆汁に排泄された S-033447 グルクロナイドが消化管管腔内で加水分解を受け，S-033447 となって糞中に排泄又は一部再吸収されることが示唆された．これらの結果から，[$^{14}$C]-S-033188 を経口投与したラットの体内動態に及ぼす腸肝循環の影響が認められるが，腸肝循環率はドナーラットに投与した放射能に対して 0.9%であり，その影響は小さいと考えている．

### 2.6.4.6.1.3 授乳ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の乳汁移行性

評価資料 4.2.2.3-03

概要表 2.6.5.7.2

非絶食の授乳雌性 Sprague-Dawley 系ラットに，1 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与したときの放射能の乳汁移行性を検討した．

表 2.6.4.6-1 に示すように，授乳ラットの血漿中は，投与後 1 時間に $C_{max}$ に到達し (34.9 ng eq./mL)，投与後 24 時間には検出下限未満まで減少した．乳汁中放射能濃度は，投与後 2 時間以降から減少し，投与後 4 及び 8 時間における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は約 7 で同じであることから，血漿中放射能濃度と同じ速度で減少し，投与後 24 時間には検出下限未満まで減少した．以上の結果から，S-033188 及びその代謝物は乳汁中に移行するが，その後血漿中濃度と同様に消失し，乳汁中に残留しないと考えている．

表 2.6.4.6-1　授乳ラットにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与時の血漿及び乳汁中放射能濃度

| Time (hr) | Radioactivity [ng eq./mL] | | Radioactivity concentration ratio (Milk/Plasma) |
|---|---|---|---|
| | Milk | Plasma | |
| 1 | 79.6 ± 29.6 | 34.9 ± 6.8 | 2.33 ± 0.86 |
| 2 | 124 ± 52 | 24.3 ± 4.7 | 5.11 ± 1.61 |
| 4 | 109 ± 43 | 15.7 ± 3.2 | 6.94 ± 2.16 |
| 8 | 57.7 ± 15.0 | 8.06 ± 1.96 | 7.39 ± 2.17 |
| 24 | N.D. | N.D. | N.C. |

Abbreviation: N.D., not detected (milk: < 4.78 ng·eq./mL, plasma: < 4.02 ng·eq./mL), N.C. : Not calculated
Data are expressed as the mean ± S.D. of 5 rats given 1 mg/kg of [$^{14}$C]-S-033188.

### 2.6.4.6.2 サルにおける排泄試験

### 2.6.4.6.2.1 サルにおける [$^{14}$C]-S-033188 単回経口投与後の尿糞胆汁中排泄

評価資料 4.2.2.2-03

概要表 2.6.5.13.2，2.6.5.14.2

非絶食の雄性カニクイザルに 3 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与したときの，尿及び糞中排泄を検討した．

無処置サルにおいて，投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は，それぞれ投与量の 1.0%及び 94.4%であった．投与後 168 時間までの投与放射能の総回収率 (ケージ洗浄分含む) は 96.5%であった．したがって，サルにおける [$^{14}$C]-S-033188 の主排泄経路は糞中であり，尿中への排泄は少ないことが明らかとなった．

胆管カニュレーションを施した非絶食下の雄性カニクイザルに，3 mg/kg の用量の [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した後の尿，糞及び胆汁中排泄を検討した．

投与後 72 時間までの尿，糞及び胆汁中への放射能の排泄率は，それぞれ投与量の 1.2%，89.5%及び 8.5%であり，投与放射能の総回収率 (消化管内容物及びケージ洗浄分を含む) は 99.6%であった．尿及び胆汁中への放射能の排泄率の和から [$^{14}$C]-S-033188 の吸収率は約 10%と算出さ

れた．これらの結果から，ラットと同様にサルにおいても吸収された [$^{14}$C]-S-033188 の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると結論した．

サルに [$^{14}$C]-S-033188 を単回経口投与した結果，投与した S-033188 の内，約 90%が未吸収のまま糞中に排泄されるにも関わらず，前述したように，糞中に S-033188 が認められなかったことから，S-033188 は消化管管腔内でも加水分解を受けることが示唆された．

### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

#### 2.6.4.7.1 ヒトトランスポーターに対する基質評価

評価資料 5.3.2.2-09

概要表 2.6.5.15.1，2.6.5.15.2

S-033188 及び S-033447 が P-gp 及び BCRP に対する基質であるか否かを検討するために，P-gp 及び BCRP を発現する Caco-2 細胞（ヒト結腸直腸腺癌由来株化細胞）を用いて，[$^{14}$C]-S-033188 及び [$^{14}$C]-S-033447 の膜透過性をベラパミル（P-gp 阻害剤），Ko143 (BCRP 阻害剤) 存在下もしくは非存在下で評価した．

阻害剤非存在下で，[$^{14}$C]-S-033188 の 2 又は 10 μmol/L での細胞の頂側膜側（管腔側）から基底膜側（血管側）へのみかけの膜透過係数 ($P_{app}$) に対する基底膜側から頂側膜側への $P_{app}$ の比率 ($P_{app}$ ratio) は，それぞれ 6.2 及び 4.4 であった．同様に，[$^{14}$C]-S-033447 の 2 及び 10 μmol/L の濃度での $P_{app}$ ratio は，ともに 6.3 であった．また，ベラパミル存在下でのみ [$^{14}$C]-S-033188 及び [$^{14}$C]-S-033447 の $P_{app}$ ratio は顕著に減少した．したがって，S-033188 及び S-033447 は P-gp の基質であるが BCRP の基質でないと判断した．

S-033447 が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かを検討するために，OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞（ヒト胎児腎臓株化細胞）及び親細胞における [$^{14}$C]-S-033447 の細胞内取り込み量を評価した．1 又は 5 μmol/L における [$^{14}$C]-S-033447 の OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞への取り込み量は典型的阻害剤のリファンピシン存在下又は非存在下において対照細胞と差はみられなかった．したがって，S-033447 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないと判断した．

#### 2.6.4.7.2 ヒトトランスポーターを介した輸送に対する阻害評価

評価資料 5.3.2.2-10

概要表 2.6.5.15.3，2.6.5.15.4

S-033188 の P-gp 及び BCRP を介した典型的基質輸送に対する阻害作用の有無を Caco-2 細胞を用いて評価した．さらに，S-033447 の P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を介した典型的基質輸送に対する阻害作用を Caco-2 細胞もしくは OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて評価した．

S-033188 (濃度：0.994～78.1 μmol/L) 及び S-033447 (濃度：0.282～20.9 μmol/L) の P-gp を介した輸送に対する阻害作用を評価した結果，$IC_{50}$ はそれぞれ 8.75 及び > 20.9 μmol/L であった．S-033188 (濃度：0.994～78.1 μmol/L) 及び S-033447 (濃度：0.282～20.9 μmol/L) の BCRP を介した輸送に対する阻害作用を評価した結果，$IC_{50}$ はそれぞれ > 78.1 及び 7.10 μmol/L であった．

OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K を介した輸送に対する S-033447 の阻害作用の有無を 0.398～20.4 μmol/L (OATP1B1, OATP1B3, OAT3 及び OCT2), 0.439～20.4 μmol/L (OAT1)，0.294～19.8 μmol/L (OCT1) 又は 0.193～22.7 μmol/L (MATE1 及び MATE2-K) の濃度範囲で評価した．その結果，S-033447 は OATP1B1，OCT1，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示し，その $IC_{50}$ はそれぞれ 6.81，6.52，11.2 及び 1.91 μmol/L で

あった (表 2.6.4.7-1). OATP1B3, OCT2, OAT1 及び OAT3 に対しては，評価した最高濃度においても 50%以上の阻害作用は認められず，$IC_{50}$ は >20.4 μmol/L であった.

表 2.6.4.7-1　各トランスポーターに対する S-033188 及び S-033447 の阻害活性

| Transporters | Cells | Substrates (concentrations) | $IC_{50}$ (μmol/L) |
|---|---|---|---|
| S-033188 | | | |
| P-gp | Caco-2 | [$^{3}$H]-Digoxin (1 μmol/L) | 8.75 |
| BCRP | Caco-2 | [$^{3}$H]-ES (0.1 μmol/L) | >78.1 |
| S-033447 | | | |
| P-gp | Caco-2 | [$^{3}$H]-Digoxin (1 μmol/L) | >20.9 |
| BCRP | Caco-2 | [$^{3}$H]-ES (0.1 μmol/L) | 7.10 |
| OATP1B1 | OATP1B1 発現 HEK293 | [$^{3}$H]-$E_2$17βG (0.05 μmol/L) | 6.81 |
| OATP1B3 | OATP1B3 発現 HEK293 | [$^{3}$H]-$E_2$17βG (0.05 μmol/L) | >20.4 |
| OAT1 | OAT1 発現 HEK293 | [$^{3}$H]-PAH (1 μmol/L) | >20.4 |
| OAT3 | OAT3 発現 HEK293 | [$^{3}$H]-ES (0.05 μmol/L) | >20.4 |
| OCT1 | OCT1 発現 HEK293 | [$^{14}$C]-Metformin (10 μmol/L) | 6.52 |
| OCT2 | OCT2 発現 HEK293 | [$^{14}$C]-Metformin (10 μmol/L) | >20.4 |
| MATE1 | MATE1 発現 HEK293 | [$^{14}$C]-Metformin (10 μmol/L) | 11.2 |
| MATE2-K | MATE2-K 発現 HEK293 | [$^{14}$C]-Metformin (10 μmol/L) | 1.91 |

Abbreviations: ES, estrone sulfate; $E_2$17βG, estradiol 17β- D-glucuronide; PAH, para-aminohippuric acid.

### 2.6.4.7.3 BSEP に対する阻害評価

評価資料 5.3.2.2-11

概要表 2.6.5.15.5

S-033447 の BSEP を介した典型的基質の輸送に対する阻害作用を，BSEP 発現 Sf9 細胞 (昆虫細胞) から調製した細胞膜ベシクルを用いて評価した.

BSEP の基質である [$^{3}$H]-タウロコール酸 (濃度：1 μmol/L) の輸送に対する S-033447 (濃度：0.472～78.0 μmol/L) の阻害作用を評価した結果，いずれの濃度においても BSEP 活性は阻害されず，その $IC_{50}$ は >78.0 μmol/L であった.

### 2.6.4.7.4 S-033447 のタンパク結合部位

評価資料 5.3.2.1-02

概要表 2.6.5.15.6，2.6.5.15.7

ヒト血清における [$^{14}$C]-S-033447 の主結合タンパクを *in vitro* で検討した結果，アルブミンであった (2.6.4.4.1.1 項参照). そこで，HSA における S-033447 の結合部位を，[$^{14}$C]-S-033447 並びに各結合部位にそれぞれ特異的に結合するワルファリン (部位 I)，ジアゼパム (部位 II) 及びジゴキシン (部位 III) を用いて検討した.

HSA と [$^{14}$C]-S-033447 を反応させた系に，ワルファリン (濃度：1～100 μg/mL)，ジアゼパム (濃度：1～100 μg/mL) あるいはジゴキシン (濃度：0.001～0.1 μg/mL) を共存させた置換試験では，[$^{14}$C]-S-033447 のタンパク結合率は変化しなかった. また，HSA と [$^{14}$C]-ワルファリン，[$^{14}$C]-

ジアゼパムあるいは [$^{3}$H]-ジゴキシンを反応させた系に，S-033447 (濃度：0.1～10 µg/mL) を共存させた置換試験においても，[$^{14}$C]-ワルファリン，[$^{14}$C]-ジアゼパムあるいは [$^{3}$H]-ジゴキシンのタンパク結合率は変化しなかった．以上の条件においてタンパク結合率は変化せず，HSA に対する S-033447 の結合サイトは明らかにならなかったが，申請用法用量 (S-033188：40 mg/日) における S-033447 の $C_{max}$ (0.123 µg/mL) (2.7.2.2.1.1 項参照) の約 100 倍の濃度を添加した場合及びワルファリン，ジアゼパム及びジゴキシンの有効濃度の 100 倍の濃度を添加した場合において，各薬物または S-033447 のタンパク結合率が変化しなかったことから，S-033447 のタンパク結合を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示唆された．

### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

#### 2.6.4.8.1 *In vitro* 溶解性

参考資料 4.2.2.7-01
概要表 2.6.5.16.1

Biopharmaceutics Classification System (BCS) のガイドライン [12] を参考に，37°C，pH 1.0，6.8 及び 7.5 における S-033188 及び S-033447 の溶解度を shake-flask 法により測定した．この試験は予備試験として実施した．

S-033188 の溶解度は pH 1.0，6.8 及び 7.5 において一定であり，0.0192～0.0223 mg/mL であった．S-033447 の溶解度は pH 依存的であり，最も低い溶解度は pH 7.5 において 0.00143 mg/mL，最も高い溶解度は pH 1.0 において 0.0128 mg/mL であった．S-033188 及び S-033447 の溶解度は申請用法用量である 40 mg を 250 mL の水に溶解したときの濃度 (0.16 mg/mL) を下回ることから，S-033188 及び S-033447 は低溶解性の化合物に分類されると判断した．

#### 2.6.4.8.2 *In vitro* 膜透過性

参考資料 4.2.2.7-01
概要表 2.6.5.16.2

BCS のガイドライン [12] を参考に，2.80 µmol/L の S-033188 及び S-033447 を 37°C で 15，30 及び 45 分間インキュベート時の Caco-2 細胞系による *in vitro* 膜透過性を検討した．S-033188 及び S-033447 並びに参照化合物であるミノキシジル及びアテノロールの頂側膜側から基底膜側への $P_{app}$ を算出した．この試験は予備試験として実施した．

S-033188 及び S-033447 の頂側膜側から基底膜側への $P_{app}$ は，それぞれ 5.09 及び $0.809 \times 10^{-6}$ cm/sec であり，S-033188 は高膜透過性の化合物に分類されるミノキシジルの値 ($4.88 \times 10^{-6}$ cm/sec) より大きく，S-033447 はミノキシジルの値 ($5.28 \times 10^{-6}$ cm/sec) より小さいが，中膜透過性の化合物に分類されるアテノロールの値 ($0.146 \times 10^{-6}$ cm/sec) より大きかった．したがって，S-033188 及び S-033447 はそれぞれ高膜透過性及び中膜透過性の化合物に分類されると判断した．

### 2.6.4.9 考察及び結論

#### 2.6.4.9.1 S-033188 の体内動態について

非絶食下のラット及びサルに 1 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与したとき (2.6.4.3.1.3 項及び 2.6.4.3.3.3 項参照)，血漿中 S-033447 の $T_{max}$ はそれぞれ 1.25 及び 5.33 時間であり，サル血漿中濃度はラットの血漿中濃度と比べ緩やかな増加を示した．絶食下のラット及びサルにおける S-033447 の BA はそれぞれ 11.9%及び 50.6%であるが，非絶食下での BA はそれぞれ 9.77%及び 11.1%であり，ラット及びサルにおいて食餌の影響が認められ，特にサルにおいて顕著であった (2.6.4.3.1.4 項及び 2.6.4.3.3.4 項参照)．なお，S-033188 をラット及びサルに経口投与した後の血漿中 S-033188 濃度はほとんどの時点で BLQ であった．血漿中に S-033188 がほとんど検出されない理由として，S-033188 のほとんどが小腸，門脈血及び肝臓を通過する過程で S-033447 に加水分解されたためと考えられる．この加水分解反応に関わる責任代謝酵素は AADAC であることが示された (2.6.4.5.3.1 項参照)．

[$^{14}$C]-S-033188 を有色ラットに単回経口投与後の組織分布試験において (2.6.4.4.2.1 項参照)，放射能はラット組織に幅広く分布した．また，骨及び肝臓を除く組織における放射能濃度は投与後 24 時間で BLQ まで減少し，骨及び肝臓中放射能濃度も 336 時間には BLQ まで減少した．ラットに S-033188 を経口投与した後の血漿中に S-033188 は認められないことから，各組織には S-033447 及びその代謝物が分布するが，これらは組織には残留しないと判断した．妊娠ラットにおいて胎児の組織中に放射能が検出されたことから (2.6.4.4.2.2 項参照)，S-033447 及びその代謝物が胎盤を通過し，胎児に移行することが示されたが，血液，骨，皮膚を除いてその放射能濃度は母動物の同一組織に比べて半分以下の値を示し，さらに骨を除く全組織は投与後 24 時間に BLQ まで減少したことから，残留性は低いと考えている．

[$^{14}$C]-S-033188 を用いたラット及びサルでの代謝物検索において (2.6.4.5.2.1 項及び 2.6.4.5.2.2 項参照)，S-033188 は S-033447 に加水分解され，さらに，S-033447 スルホキシド体，S-033447 グルクロナイド及び S-033447 ピロール体に代謝されることが示された．ヒトマスバランス試験において，血漿では S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体の一つ [(12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体] が認められ，その曝露はそれぞれ血漿中総曝露に相当する血漿中放射能の 16.4%及び 1.5%であった (2.7.2.2.1.2 項)．血漿中 S-033447 グルクロナイドは，血漿中放射能の 10%を超えていたことから，「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」 [1] の基準に従って，S-033447 グルクロナイドの安全性について考慮する必要があると考えられた．しかし，S-033447 グルクロナイドは S-033447 の水酸基が抱合された *O*-グルクロナイドであり，「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスに関する質疑応答集(Q&A)」 [2] に「多くのグルクロナイドは，アシルグルクロナイド等の化学的転移を起こす例を除いて，懸念がない」と記述されている通り，毒性の懸念が低い代謝物であると考えられる．サルの代謝物検索において，血漿中 S-033447 グルクロナイドは血漿中放射能の 2.5%～18.8%認められ，S-033447 は血漿中放射能の 60.9%～83.0%認められたことから，S-033447 グルクロナイドは S-033447 に対して 3.0%～30.9%存在すると算出された．S-033188 のサルにおける 2 週間反復経口投与毒性試験の最大用量 (200 mg/kg) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ (22.4～37.2 μg·hr/mL) (2.6.4.3.7.1 項参照) とサ

ル血漿中におけるグルクロナイドの存在比率 (S-033447 比率の 3.0%～30.9%) の 3.0%を用いると, S-033447 グルクロナイドは, 少なくともサル血漿中に 672 ng·hr/mL 存在すると算出された. したがって，ヒトマスバランス試験において [$^{14}$C]-S-033188 を 40 mg の用量で経口投与後の血漿中放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ (3830 ng· hr/mL) とヒト血漿中におけるグルクロナイドの存在比率 (放射能比率の 16.4%) から算出される S-033447 グルクロナイドの血漿中曝露 (627 ng· hr/mL) と同等以上の S-033447 グルクロナイドがサルに 200 mg/kg で 2 週間反復経口投与毒性試験を実施したときに血漿中に曝露していたと考えられる. したがって, S-033447 グルクロナイドの安全性は，サルにおいて評価できていると考えられる．また，ヒトマスバランス試験における S-033447 スルホキシド体の血漿中曝露は放射能曝露の 1.5%であり，ラット及びサル血漿中における 2 種の S-033447 スルホキシド体の曝露の和 (6.5%～9.2%及び 14.5%～16.1%) と比べて低かった．この結果から，ヒトでは，ラット及びサルとは異なり，S-033447 の代謝にグルクロン酸抱合反応が大きく関与し，酸化反応の寄与は小さいと考えている．このグルクロン酸抱合反応及び酸化反応に関わる責任代謝酵素を確認した結果，それぞれ UGT1A3 及び CYP3A4 が関与していることが明らかとなった (2.6.4.5.3.2 項及び 2.6.4.5.3.3 項参照).

[$^{14}$C]-S-033188 をラット及びサルに単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であった (2.6.4.6.1.1 項及び 2.6.4.6.2.1 項参照). [$^{14}$C]-S-033188 を授乳ラットに単回経口投与した後の放射能は，乳汁中にも排泄されたが，血漿中放射能と同様に消失した (2.6.4.6.1.3 項参照). 投与した放射能に対する腸肝循環率はラットで 0.9%であり，ラットにおいて S-033447 の腸肝循環がその体内動態に与える影響は小さいことが示唆された (2.6.4.6.1.2 項参照). 腸肝循環は胆汁に排泄された S-033447 グルクロナイドが消化管で加水分解を受け，S-033447 となって再吸収されることで起こると考えられるため，S-033447 グルクロナイドの生成の割合が大きいヒトにおいては，腸肝循環が S-033447 の体内動態に与える影響はラットに比べて大きくなる可能性が示唆された.

### 2.6.4.9.2 S-033188 の食事の影響について

ラット及びサルにおいて S-033447 の血漿中濃度に食餌の影響が認められた．また，第 1 相臨床試験で高脂肪食を摂取したヒトに 40 mg の用量で S-033188 懸濁剤を単回経口投与したときの S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，絶食下の値に比べてそれぞれ 0.33 倍及び 0.59 倍であり，ヒトにおいても食事の影響があることが示された (2.7.1.2.1.1 項参照).

S-033188 が加水分解を受けることにより生成される S-033447 の構造中には水酸基及びケトン基が隣接する部位があり，この部位が金属イオンとキレートを形成すると考えられる．そのため，ヒトで認められた食事の影響は，消化管腔内で加水分解を受け変換された S-033447 が，高脂肪食中に含まれる金属イオン (カルシウム：975 mg，マグネシウム：67 mg，鉄：3.2 mg) とキレートを形成し，S-033447 の膜透過性又は溶解度が低下することによって生じていると考えた．このことを検証するため，S-033188 を絶食下のサルに各種金属イオン (マグネシウム及びアルミニウムの混合物，カルシウム，鉄並びに第 1 相臨床試験で用いた高脂肪食中の金属イオン含量を模した混合物) とともに経口投与したときの血漿中 S-033447 濃度を評価した．その結果，各種金属イオンと併用投与時の S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は S-033188 単独投与時の値

に比べてそれぞれ 0.48～0.63 倍及び 0.49～0.63 倍であった (2.6.4.3.3.5 項参照). また, 第 1 相臨床試験で用いた高脂肪食中の金属イオン含量を再現した混合物と併用投与したときの S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は単独投与時と比べてそれぞれ 0.54 倍及び 0.62 倍であり, 臨床における食事の影響 (それぞれ 0.33 倍及び 0.59 倍) と同程度であったことから, 臨床で認められた食事の影響には食事中の金属イオンが大きく関与していると推察している.

### 2.6.4.9.3 薬物代謝酵素を介した相互作用について

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において, S-033188 及び S-033447 による, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 並びに UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 及び UGT2B15 の濃度依存的な阻害能を検討した. S-033188 は CYP2B6, CYP2C8 及び CYP3A4 (基質：ミダゾラム及びテストステロン) 並びに UGT2B15 に対する阻害能を有し, それぞれの $IC_{50}$ は 46.0, 63.2, 23.2 及び 50.2 並びに 94 μmol/L であった. また, S-033447 は CYP2B6 及び CYP3A4 (基質：ミダゾラム) に対する阻害能を有し, それぞれの $IC_{50}$ は 29.3 及び 43.2 μmol/L であった. なお, 上記以外の分子種に対する S-033188 及び S-033447 の阻害は認められず, 時間依存的な阻害については上記いずれの CYP 分子種についても認められなかった (2.6.4.5.1.3 項参照). S-033188 及び S-033447 が阻害能を示した代謝酵素について, 静的薬物速度論モデルを用いて申請用法用量 (40 mg/日) で S-033188 を経口投与後における基質薬の AUC 変動率 (AUCR) を算出したところ, 1.00～1.15 であり,「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」[3] の判断基準 (AUCR < 1.25) に従うと, 申請用法用量において S-033188 及び S-033447 は各代謝酵素の阻害剤となる可能性は低いと考えられた. しかしながら CYP3A4 の基質となる薬物は市場に多く存在し, S-033188 と併用する可能性が高いため, CYP3A4 については *in vivo* での相互作用リスクを臨床で確認するのが望ましいと判断し, CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験を実施した(2.7.2.2.4.1 項参照). その結果, S-033188 の併用投与によってミダゾラムの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に有意な変動がないことが確認された.

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において S-033188 及び S-033447 による CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導能を検討した結果, S-033188 による酵素誘導は認められなかった (2.6.4.5.1.4 項参照). 一方, S-033447 による各分子種の mRNA に対する誘導能が認められたことから, 媒体対照群に対して 2 倍以上の酵素誘導を示した分子種について $E_{max}$ 及び $EC_{50}$ を算出した. さらに,「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」[3] にあるカットオフ基準としての R 値を算出した結果, 0.92～0.99 であり, 臨床薬物相互作用試験を不要と判断する基準値である 0.9 よりも大きかったことから, S-033188 及び S-033447 が誘導剤として作用する可能性は低いと考えられた. 以上の結果より, S-033188 及び S-033447 が各薬物代謝酵素の基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えている.

ヒトマスバランス試験の血漿を用いた代謝物検索の結果, S-033447, S-033447 グルクロナイド及び (12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体が主に検出され, 総 AUC に対する割合はそれぞれ, 82.2%, 16.4%及び 1.5%であった (2.7.2.2.1.2 項参照). S-033447 グルクロナイドの生成又は (12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体の生成に関与する責任代謝酵素について検討した結

果，それぞれ UGT1A3 又は CYP3A4 が関与することが示された (2.6.4.5.3.2 項及び 2.6.4.5.3.3 項参照)．(12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体のヒト血漿中濃度に占める割合は小さいことから，CYP3A4 阻害剤が S-033447 のヒト血漿中濃度に与える影響は小さいものと考えられる．一方，S-033447 グルクロナイドは S-033447 の主代謝物であり，S-033447 の消失全体の 25%以上を占める可能性があるため，S-033188 及び S-033447 の代謝に及ぼす UGT1A3 阻害剤の影響を検討する臨床薬物相互作用試験を実施した (2.7.2.2.4.4 項参照)．非選択的 UGT 阻害剤であるプロベネシドとの併用による S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は単独投与時に比べてそれぞれ 0.79 倍及び 0.75 倍であり，プロベネシドによる UGT 阻害に起因した S-033447 の血漿中濃度の増加は認められないことから，UGT 阻害剤の併用による S-033447 の血漿中濃度の増加は起こらないと判断した (2.7.2.2.4.4 項参照)．

### 2.6.4.9.4 トランスポーターを介した相互作用について

S-033188 はヒト血漿中にほとんど認められず，薬物の肝臓 (OATP1B1 及び OATP1B3) 及び腎臓 (OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) への移行に関わるトランスポーターの阻害により S-033188 の体内動態は変動しないと考えられるため，薬物の消化管吸収に影響を及ぼすトランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質評価を実施した．また，S-033447 については，ヒトマスバランス試験において腎臓を介した尿中への排泄量は 3.28%と微量であり，薬物の腎臓への移行に関わるトランスポーターの阻害により S-033447 の体内動態は変動しないと考えられるため，P-gp 及び BCRP 並びに薬物の肝臓への移行に関わるトランスポーターの基質評価を実施した．

*In vitro* トランスポーター基質評価の結果，S-033188 は P-gp の基質であるが，BCRP の基質ではなかった．また，S-033447 は P-gp の基質であるが，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった (2.6.4.7.1 項参照)．S-033188 及び S-033447 はともに P-gp の基質であったため，P-gp の阻害剤であるイトラコナゾールが S-033188 及び S-033447 の体内動態に及ぼす影響を検討する臨床薬物相互作用試験 (2.7.2.2.4.2 項参照) を実施した．その結果，イトラコナゾール併用時の血漿中 S-033188 濃度は大部分の健常成人において BLQ (< 0.100 ng/mL) であり，単独投与時と変わらなかった．S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与時に比べてそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍であり，変動は小さかった (2.7.2.2.4.2 項参照)．以上のことから，S-033188 及び S-033447 の体内動態が P-gp の阻害剤となる併用薬によって変動する可能性は低いと判断した．

S-033188 及び S-033447 の各トランスポーターを介した典型的基質輸送に対する阻害結果を表 2.6.4.9-1 に示す．なお，臨床試験において S-033188 は血漿中でほとんど認められず，S-033188 による薬物の肝臓及び腎臓への移行に関わるトランスポーターの阻害作用は臨床上問題にならないと考えられるため，*in vitro* 評価は不要であると判断した．

*In vitro* トランスポーター阻害評価，並びに「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」 [3] に基づき薬物相互作用の可能性を判断した結果，S-033188 は消化管の P-gp を，S-033447 は消化管の P-gp 又は BCRP を阻害することにより薬物相互作用が惹起される可能性が考えられた (2.6.4.7.2 項参照)．そこで，S-033188 併用投与が P-gp の基質であるジゴキシンあるいは BCRP の基質であるロスバスタチンの体内動態に及ぼす影響を検討す

る臨床薬物相互作用試験を実施した (2.7.2.2.4.5 項参照). その結果, S-033188 を申請用法用量 (80 mg/日) で併用投与時のジゴキシンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は単独投与時に比べてそれぞれ 1.0 倍及び 0.86 倍の値を示し, S-033188 併用投与によるジゴキシンの体内動態はほとんど変動しなかった (2.7.2.2.4.5 項参照). また, ロスバスタチンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は単独投与時に比べてそれぞれ 0.82 倍及び 0.83 倍の値を示し, S-033188 併用投与によるロスバスタチンの体内動態はほとんど変動しなかった. 以上の結果より, S-033188 及び S-033447 が臨床において P-gp 及び BCRP の基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えている.

S-033447 の OATP1B1, OCT1, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用が認められるが, 表 2.6.4.9-1 に示す通り, 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」[3] にあるカットオフ基準値を満たすことから, これらのトランスポーターの基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えている.

表 2.6.4.9-1　　S-033188 及び S-033447 による各トランスポーター阻害作用のまとめ

| Transporter | $IC_{50}$ (μmol/L) | MHLW Guideline | | | Clinical DDI Study (substrate) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Equation * | Cutoff Value | DDI potential | |
| S-033188 | | | | | |
| P-gp | 8.75 | $[I]_2/IC_{50}$ : 32.0 | ≥10 | Yes | Performed (digoxin) |
| BCRP | > 78.1 | $[I]_2/IC_{50}$ : <3.58 | ≥10 | No | Performed (rosuvastatin) |
| S-033447 | | | | | |
| P-gp | > 20.9 | $[I]_1/IC_{50}$ : <0.0122 | ≥0.1 | No | Performed (digoxin) |
| | | $[I]_2/IC_{50}$ : <13.4 | ≥10 | Yes | |
| BCRP | 7.10 | $[I]_1/IC_{50}$ : 0.0358 | ≥0.1 | No | Performed (rosuvastatin) |
| | | $[I]_2/IC_{50}$ : 39.4 | ≥10 | Yes | |
| OATP1B1 | 6.81 | $1 + ([I]_{u,inlet,max}/IC_{50})$ : 1.01 | ≥1.25 | No | – |
| OATP1B3 | > 20.4 | $1 + ([I]_{u,inlet,max}/IC_{50})$ : <1.003 | | No | – |
| OAT1 | > 20.4 | $1+(C_{max,u}/IC_{50})$ : <1.001 | ≥1.25 | No | – |
| OAT3 | > 20.4 | $1+(C_{max,u}/IC_{50})$ : <1.001 | | No | – |
| OCT2 | > 20.4 | $1+(C_{max,u}/IC_{50})$ : <1.001 | | No | – |
| MATE1 | 11.2 | $1+(C_{max,u}/IC_{50})$ : 1.00 | | No | – |
| MATE2K | 1.91 | $1+(C_{max,u}/IC_{50})$ : 1.01 | | No | – |
| OCT1 | 6.52 | No criterion | – | – | – |
| BSEP | > 78.0 | No criterion | – | – | – |

* 計算式に用いた S-033188 及び S-033447 の薬物動態パラメータを下記に示す.

| Parameter | Value | Unit | Comment/Source |
|---|---|---|---|
| Molecular Weight (S-033188) | 571.55 | - | Free form of S-033188 |
| Molecular Weight (S-033447) | 483.49 | - | Free form of S-033447 |
| Dose | 40 | mg | Proposed clinical dose |
| Molar dose | 70.0 | μmol | 40 mg as S-033188/571.55 × 1000 |
| $[I]_1$ ($C_{max,plasma}$) | 0.254 | μmol/L | 123 ng/mL as S-033447 at 40 mg in Ph1 SAD study (1510T0811) (Section 2.7.2.2.1.1) |
| $[I]_2$ | 280 | μmol/L | Molar dose/250 mL × 1000 |
| $R_b$ | 1.22 | - | In vitro concentration ratios of blood to plasma of [$^{14}$C]-S-033447 in human at 50 ng/mL (Section 2.6.4.4.1.2) |
| $f_{u,p}$ | 0.071 | - | In vitro serum protein binding ratios of [$^{14}$C]-S-033447 in human at 50 ng/mL (Section 2.6.4.4.1.1) |
| $f_{u,b}$ | 0.0582 | - | $f_{u,p} / R_b$ |
| $C_{max,u}$ | 0.0180 | μmol/L | $f_{u,p} \times C_{max,plasma}$ |
| $k_a$ | 0.0203 | $min^{-1}$ | Estimated based on the data in BA/FE study, 1.22 $hr^{-1}$[4] |
| $F_a \cdot F_g$ | 1 | - | Worst-case [3] |
| $Q_h$ | 1617 | mL/min | 97 L/hr [3] |
| $[I]_{u,inlet,max}$ | 0.0692 | μmol/L | $f_{u,b} \times (C_{max,plasma} \times R_b + F_a \cdot F_g \times k_a \times$ Molar dose$/Q_h \times 1000)$ |

Abbreviations: $[I]_1$, maxinmum total plasma concentration ($C_{max,plasma}$); $[I]_2$, molar dose/250 mL; $R_b$, the ratio of concentration in blood to plasma; $f_{u,p}$, the unbound fraction in plasma; $f_{u,b}$, the unbound fraction in blood; $C_{max,u}$, maxinmum unbound plasma concentration; $k_a$, the first order absorption rate constant; $F_a$, the fraction absorbed after oral administration; $F_g$, the fraction available after intestinal metabolism; $Q_h$, the total hepatic blood flow; $[I]_{u,inlet,max}$, the unbound hepatic inlet concentration.

### 2.6.4.9.5 幼若ラットにおける S-033188 体内動態の日齢変動について

10，20 及び 30 日齢の非絶食の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに S-033188 を単回経口投与したとき，10 日齢のラットの血漿中 S-033447 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 20 及び 30 日齢の値に比べて著しく大きく，BA の増大が認められた (2.6.4.3.2.1 項及び 2.6.4.3.2.2 項参照)．また，S-033447 を単回静脈内投与したとき，10 日齢のラット血漿中 S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 20 及び 30 日齢の値に比べて大きく，$t_{1/2,z}$ の延長及び $Vd_{ss}$ の減少が認められた (2.6.4.3.2.2 項参照)．以上の結果は，S-033188 投与後の S-033447 曝露にラットの日齢変動があることを示しており，その要因として経口吸収性，消失能及び分布容積の変動が関与していると考えられる．また，成獣ラットにおいて S-033447 は主に肝代謝によって体内から消失するため，消失の変動については肝代謝能の変動に起因することが推察された．

まず，経口吸収性の日齢変動に関して，腸管還流法を用いた各種脂肪酸の膜透過性評価の結果が報告されており[5]，18 及び 25 日齢のラットに比べ，消化管が未成熟な 9 日齢のラットでは脂肪酸の膜透過性が高いことが示されている．このことから，同様のメカニズムが 10 日齢のラットにおける S-033188 の経口吸収性に影響し，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を増加させた要因の一つであると推察している．また，消失過程に関与していると考えられる代謝能の日齢変動については，ラット肝臓における UGT 酵素活性及び CYP 酵素活性は若日齢ほど低いという報告がある[6, 7]．ラットにおいて S-033447 の消失には S-033447 グルクロナイド及び S-033447 スルホキシド体への代謝が関与し，それらの代謝には UGT 酵素や CYP 酵素が寄与していると考えている．

したがって，10 日齢のラットで認められた $t_{1/2,z}$ の延長は S-033447 の代謝に関与する UGT 酵素活性及び CYP 酵素活性が若日齢ほど低いことに起因していると推察している．さらに，分布に関しては，各臓器重量の体重に対する比を 35～200 日齢のラットに対して測定した結果，若日齢の低体重のラットほど体重に対する各臓器重量の割合が大きくなると報告されている [8]. したがって，10 日齢のラットにおいて，体重に対する血液量が 20 及び 30 日齢のラットに比べて少ないと推察されるため，体重あたりの用量で投与したときの血漿中濃度は 10 日齢で高くなり，$Vd_{ss}$ の減少に繋がったと考えている．以上の様なラットで認められた吸収，代謝及び分布に関する現象がヒトにおいても生じる可能性について以下に考察した．

哺乳類の生誕時における消化管の成熟度は妊娠期間に依存するという報告があり，ヒトはラットに比べてより成熟して生まれるため，ヒト新生児の消化管はラットのそれに比べてより成熟していると考えられている [9]．また，ヒトにおいて S-033447 の消失に関与する代謝酵素である UGT 酵素は生後 2～30 ヵ月で，CYP3A4 酵素は生後 12 ヵ月で成人と同程度の活性を示すとの報告がある [10, 11]．このことから，生後 30 ヵ月以降の小児では S-033447 の代謝に関わる酵素活性はおおむね成人と同程度であり，消化管での吸収過程及び代謝による消失過程が成人と比較して大きく異なるとは考えにくい．一方，生後 30 ヵ月以下の小児において，代謝酵素の未成熟により血漿中濃度が増加する可能性がある．分布に関しては若年齢の小児であるほど，体重に占める体液及び脂肪の量が多く，体重あたりの用量で投与したときの血漿中濃度は小児の方が減少しやすいとの報告がある [10]．以上のことから，代謝酵素活性が未成熟である生後 30 ヵ月未満の小児を除けば，小児において血漿中濃度が成人に比べて顕著に増加する可能性は低いものと考えている．

実際に，12 歳未満の小児を対象とした第 3 相試験 (2.7.2.2.2.3 項参照) において，体重に応じて S-033188 を体重 5 kg 以上 10 kg 未満，10 kg 以上 20 kg 未満，20 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上の小児に，それぞれ 5 mg，10 mg，20 mg，40 mg の用量 (0.5～1 mg/kg) で経口投与した後の S-033447 の血漿中濃度は，第 3 相試験 (2.7.2.2.2.2 項参照) において青少年及び成人に体重 40 kg 以上 80 kg 未満の患者には 40 mg，80 kg 以上の患者には 80 mg の用量で経口投与したときの値と類似していた (2.7.2.3.4.3 項参照). 以上のように，幼若ラットにおいて日齢による血漿中濃度の変動が認められたが，その現象はラット特有の現象であると考えられ，代謝酵素が未成熟である生後 30 ヵ月未満の小児を含めてヒトで S-033447 の血漿中濃度が年齢により顕著に変動する可能性は低いと考えている．

### 2.6.4.10 図表

図表は，本文中の適切な場所に記載した．

### 2.6.4.11 参考文献


1. 厚生労働省医薬食品局審査管理課．医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス．平成 22 年 2 月 19 日．
2. 厚生労働省医薬食品局審査管理課．「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 (Q&A). 平成 24 年 8 月 16 日．
3. 厚生労働省医薬食品局審査管理課．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)．平成26年7月8日．
4. Ishibashi T. Model-Based Pharmacokinetic Analysis of S-033188/S-033447. Shionogi Co., Ltd.; 2016.
5. Meddings JB, Theisen S. Development of rat jejunum: lipid permeability, physical properties, and chemical composition. Am J Physiol 1989; 256 (5 Pt 1): G931-40.
6. Asaoka Y, Sakai H, Sasaki J, et al. Changes in the Gene Expression and Enzyme Activity of Hepatic Cytochrome P450 in Juvenile Sprague-Dawley Rats. J Vet Med Sci 2010; 72 (4): 471-9.
7. Watkins JB, Klaassen CD. Development of UDP-Glucuronosyltransferase Activity Toward Digitoxigenin-monodigitoxoside in Neonatal Rats. Drug Metab Dispos 1985; 13 (2): 186-91.
8. 田所 作太郎，栗原 嘉雄他．ラットの体重と臓器重量について．北関東医学 1962; 12: 250-65.
9. Walthall K., Cappon GD. Postnatal development of the gastrointestinal system: a species comparison. Birth Defects Research (Part B) 2005; 74: 132-56.
10. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Advanced Drug Delivery Reviews 2003; 55: 667-86.
11. Gladtke E. The importance of pharmacokinetics for paediatrics. Eur J Pediatr 1979; 131: 85-91.
12. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. May 2015.