ウパシタ静注透析用25μgシリンジ
ウパシタ静注透析用50μgシリンジ
ウパシタ静注透析用100μgシリンジ
ウパシタ静注透析用150μgシリンジ
ウパシタ静注透析用200μgシリンジ
ウパシタ静注透析用250μgシリンジ
ウパシタ静注透析用300μgシリンジ

第2部（モジュール2）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

株式会社三和化学研究所

目　次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 10
2.6.4.1　まとめ 10
2.6.4.1.1　吸収 10
2.6.4.1.2　分布 10
2.6.4.1.3　代謝 11
2.6.4.1.4　排泄 11
2.6.4.1.5　薬物相互作用 11
2.6.4.1.6　その他の薬物動態試験 12
2.6.4.2　分析法 13
2.6.4.2.1　標識化合物［資料 4.2.2.1-1（参考資料），4.2.2.1-2（参考資料）］ 13
2.6.4.2.2　放射能の分析法 13
2.6.4.2.3　非標識化合物の分析法 13
2.6.4.3　吸収 16
2.6.4.3.1　単回投与時の血漿中濃度 16
2.6.4.3.1.1　ラットの血漿中濃度［資料 4.2.2.2-1］ 16
2.6.4.3.1.2　イヌの血漿中濃度［資料 4.2.2.2-2，4.2.2.2-3］ 18
2.6.4.3.2　反復投与時の血漿中濃度（TK 試験） 21
2.6.4.3.2.1　ラットの血漿中濃度[資料 4.2.3.2-4,4.2.3.2-5,4.2.3.2-6] 21
2.6.4.3.2.2　イヌの血漿中濃度［資料 4.2.3.2-8，4.2.3.2-9，4.2.3.2-10］ 21
2.6.4.4　分布 22
2.6.4.4.1　組織分布（アルビノラット）［資料 4.2.2.3-1］ 22
2.6.4.4.2　全身オートラジオグラフィー(アルビノラット)[資料 4.2.2.3-2] 25
2.6.4.4.3　定量的全身オートラジオグラフィー(有色ラット)[資料 4.2.2.3-3] 30
2.6.4.4.4　血漿タンパク結合（*in vitro*）［資料 4.2.2.3-4］ 36
2.6.4.4.5　血球移行性（*in vitro*）［資料 4.2.2.3-4］ 37
2.6.4.4.6　胎盤通過性［資料 4.2.2.3-5］ 38
2.6.4.5　代謝 52
2.6.4.5.1　肝細胞を用いた *in vitro* 代謝［資料 4.2.2.4-1，4.2.2.4-2（参考資料）］ 52
2.6.4.5.2　ラットにおける代謝［資料 4.2.2.4-3，4.2.2.4-4］ 53
2.6.4.5.3　イヌにおける代謝［資料 4.2.2.2-2］ 56
2.6.4.5.4　推定代謝経路［資料 4.2.2.4-4，4.2.2.2-2］ 57
2.6.4.6　排泄 58

2.6.4.6.1　尿糞及び呼気中排泄［資料 4.2.2.5-1, 4.2.2.2-2］ ····· 58
2.6.4.6.2　胆汁中排泄［資料 4.2.2.5-2］ ····· 59
2.6.4.6.3　乳汁中排泄［資料 4.2.2.5-3］ ····· 60
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 ····· 61
2.6.4.7.1　肝薬物代謝酵素に対する阻害作用［資料 4.2.2.6-1］ ····· 61
2.6.4.7.2　肝薬物代謝酵素に対する誘導作用［資料 4.2.2.6-2］ ····· 61
2.6.4.7.3　トランスポーターに対する基質性［資料 4.2.2.6-3］ ····· 61
2.6.4.7.4　トランスポーターに対する阻害作用[資料 4.2.2.6-3, 4.2.2.6-4] ····· 61
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 ····· 62
2.6.4.8.1　アデニン誘発性腎不全ラットの薬物動態［資料 4.2.2.7-1, 4.2.2.4-4, 4.2.2.5-2］ ····· 62
2.6.4.8.2　両腎摘ラットの血漿中濃度［資料 4.2.2.7-2（参考資料）］ ····· 64
2.6.4.8.3　両腎摘イヌの血漿中濃度［資料 4.2.2.7-3（参考資料）］ ····· 66
2.6.4.9　考察及び結論 ····· 67

表

表 2.6.4.2－1　薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験における分析法 ····· 14
表 2.6.4.3－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ（放射能） ····· 16
表 2.6.4.3－2　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ（SK-1403） ····· 17
表 2.6.4.3－3　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ（代謝物） ····· 17
表 2.6.4.3－4　雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ（放射能） ····· 18
表 2.6.4.3－5　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（SK-1403） ····· 19
表 2.6.4.3－6　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（代謝物） ····· 20
表 2.6.4.4－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 組織中放射能濃度 ····· 23
表 2.6.4.4－2　雌性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 組織中放射能濃度 ····· 24
表 2.6.4.4－3　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度 ····· 35
表 2.6.4.4－4　[^{14}C]SK-1403 の血漿タンパク結合率 ····· 36
表 2.6.4.4－5　[^{14}C]SK-1403 のヒト血漿タンパク画分におけるタンパク結合率 ···· 36

表 2.6.4.4－6　[14C]SK-1403 の血球移行率 ····· 37
表 2.6.4.4－7　妊娠 18 日目のラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与 したときの組織中放射能濃度 ····· 51
表 2.6.4.5－1　ラット，イヌ及びヒト肝細胞に[14C]SK-1403 を添加し 72 時間 インキュベーションしたときの SK-1403 及び代謝物割合 ····· 52
表 2.6.4.5－2　ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 血漿中 SK-1403 及び代謝物 ····· 53
表 2.6.4.5－3　ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 肝臓中 SK-1403 及び代謝物 ····· 54
表 2.6.4.5－4　ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 腎臓中 SK-1403 及び代謝物 ····· 54
表 2.6.4.5－5　ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 尿中 SK-1403 及び代謝物 ····· 54
表 2.6.4.5－6　ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 糞中 SK-1403 及び代謝物 ····· 55
表 2.6.4.5－7　胆管カニューレ処置したラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁中 SK-1403 及び代謝物 ····· 55
表 2.6.4.5－8　雄性イヌに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 血漿中 SK-1403 及び代謝物 ····· 56
表 2.6.4.5－9　雄性イヌに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 尿中 SK-1403 及び代謝物 ····· 56
表 2.6.4.5－10　雄性イヌに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 糞中 SK-1403 及び代謝物 ····· 56
表 2.6.4.6－1　雄性ラットに[14C]SK-1403 を 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの尿糞呼気中累積排泄率 ····· 58
表 2.6.4.6－2　雄性イヌに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの 尿糞中累積排泄率 ····· 58
表 2.6.4.6－3　胆管カニューレ処置したラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの胆汁，尿及び糞中累積排泄率 ····· 59
表 2.6.4.6－4　授乳中ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ ····· 60
表 2.6.4.8－1　アデニン誘発性腎不全雄性ラットに SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（SK-1403） ····· 62
表 2.6.4.8－2　胆管カニューレ処置したアデニン誘発性腎不全ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの胆汁，尿及び糞中累積排泄率 ····· 63
表 2.6.4.8－3　アデニン誘発性腎不全ラットに[14C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で 単回静脈内投与したときの胆汁中 SK-1403 及び代謝物 ····· 63
表 2.6.4.8－4　両腎摘雄性ラットに SK-1403 を単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ（SK-1403） ····· 64

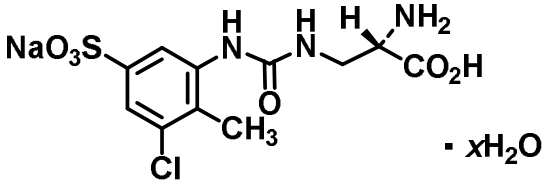
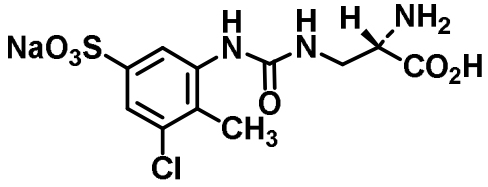
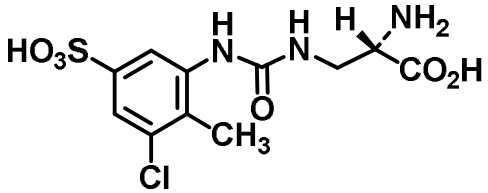
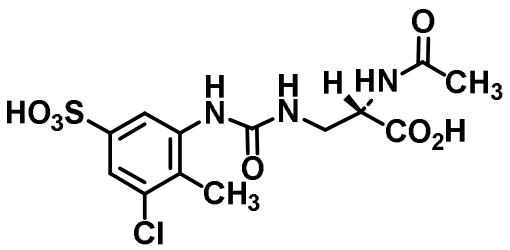
表 2.6.4.8－5　両腎摘雄性ラットに SK-1403 を単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ（代謝物） ····· 65
表 2.6.4.8－6　両腎摘雄性イヌに SK-1403 を単回静脈内投与したときの 薬物動態パラメータ（SK-1403） ····· 66

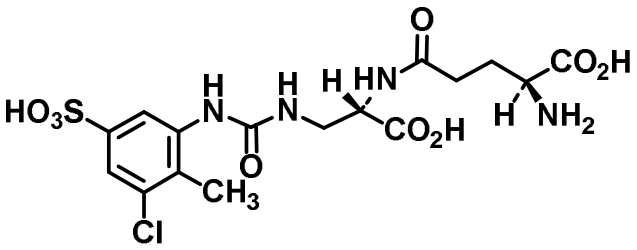
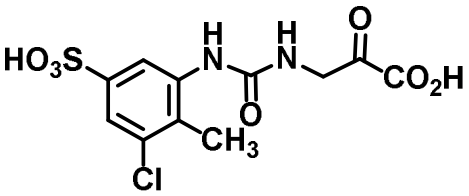
図

図 2.6.4.2－1　[^{14}C]SK-1403 の構造式及び標識位置 ····· 13
図 2.6.4.3－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの 血漿中放射能及び SK-1403 濃度推移 ····· 16
図 2.6.4.3－2　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの 血漿中 M1 及び M2 濃度推移 ····· 17
図 2.6.4.3－3　雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの 血漿中放射能濃度推移 ····· 18
図 2.6.4.3－4　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度推移 ····· 19
図 2.6.4.3－5　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 M1, M2 及び M3 濃度推移 ····· 20
図 2.6.4.4－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム ····· 26
図 2.6.4.4－2　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム ····· 27
図 2.6.4.4－3　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム ····· 28
図 2.6.4.4－4　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム ····· 29
図 2.6.4.4－5　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム ····· 31
図 2.6.4.4－6　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム ····· 32
図 2.6.4.4－7　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム ····· 33
図 2.6.4.4－8　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 168 時間の全身オートラジオグラム ····· 34
図 2.6.4.4－9　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム ····· 39
図 2.6.4.4－10　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム ····· 40
図 2.6.4.4－11　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム ····· 42

図 2.6.4.4－12　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム····· 43
図 2.6.4.4－13　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム····· 45
図 2.6.4.4－14　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム····· 47
図 2.6.4.4－15　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム····· 48
図 2.6.4.4－16　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム····· 49
図 2.6.4.5－1　SK-1403 の推定代謝経路····· 57
図 2.6.4.6－1　授乳中ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの 血漿及び乳汁中放射能濃度推移····· 60
図 2.6.4.8－1　アデニン誘発性腎不全雄性ラットに SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度推移····· 62
図 2.6.4.8－2　両腎摘雄性ラットに SK-1403 を単回静脈内投与したときの 血漿中 SK-1403 濃度推移····· 64
図 2.6.4.8－3　両腎摘雄性ラットに SK-1403 を単回静脈内投与したときの 血漿中 M1 及び M2 濃度推移····· 65
図 2.6.4.8－4　両腎摘雄性イヌに SK-1403 を単回静脈内投与したときの 血漿中 SK-1403 濃度推移····· 66

SK-1403 及び代謝物の構造一覧

略号，記号	項目	説明
SK-1403 ウパシカルセトナトリウム水和物 Upacicalcet Sodium Hydrate	化学名：	Monosodium 3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate 3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸一ナトリウム　水和物
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{13}ClN_3NaO_6S \cdot xH_2O$
	分子量：	-
SK-1403 脱水物 ウパシカルセトナトリウム Upacicalcet Sodium	化学名：	Monosodium 3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate 3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸一ナトリウム
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{13}ClN_3NaO_6S$
	分子量：	373.75
SK-1403 遊離体 ウパシカルセト Upacicalcet	化学名：	3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{14}ClN_3O_6S$
	分子量：	351.76
M1 SK-1403 遊離体のアセチル抱合体	化学名：	3-({[(2*S*)-2-Acetamido-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-({[(2*S*)-2-アセトアミド-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{13}H_{16}ClN_3O_7S$
	分子量：	393.80

略号，記号	項目	説明
M2 SK-1403 遊離体のグルタミン酸抱合体	化学名：	3-{[({(2*S*)-2-[(4*S*)-4-amino-4-carboxybutyl-1-oxo]amino}-2-carboxyethyl)carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-{[({(2*S*)-2-[(4*S*)-4-アミノ-4-カルボキシブチル-1-オキソ]アミノ}-2-カルボキシエチル)カルバモイル]アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{16}H_{21}ClN_4O_9S$
	分子量：	480.88
M3 SK-1403 遊離体の酸化的脱アミノ化体	化学名：	3-{[(2-Oxo-2-carboxyethyl)carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-{[(2-オキソ-2-カルボキシエチル)カルバモイル]アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{11}ClN_2O_7S$
	分子量：	350.73

SK-1403 については，特に断りのない限り投与量は SK-1403 脱水物（ウパシカルセトナトリウム）として，試料中の濃度は SK-1403 遊離体（ウパシカルセト）濃度として表記
ただし，*in vitro* 試験の SK-1403 添加濃度はウパシカルセトとしての濃度を示すが，タンパク結合率及び血球移行率のみウパシカルセトナトリウムとしての濃度で表記

略号一覧表

略号	略号内容
AUC	Area under the concentration-time curve　濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours　0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last time of measurable concentration　0 時間から測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳癌耐性タンパク
C_0	Plasma concentration at time zero　投与終了直後の血漿中濃度
CL_p	Plasma clearance　血漿クリアランス
C_{max}	Maximum drug concentration　最高薬物濃度
CYP	Cytochrome P450　シトクロム P450
ER	Efflux ratio　排出比
HPLC	High performance liquid chromatography　高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography coupled with a radioactivity detector　放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
HSA	Human serum albumin　ヒト血清アルブミン
Net ER	Net Efflux ratio　正味排出比
IC_{50}	50% inhibitory concentration　50%阻害濃度
LC-MS	Liquid chromatography/mass spectrometry　液体クロマトグラフィー／質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LSC	Liquid scintillation counter　液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein　多剤・毒物排出タンパク質
MDR1	Multidrug resistance gene 1　多剤耐性遺伝子（P 糖タンパク）
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide　有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
$t_{1/2}$	Elimination half-life　消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration　最高薬物濃度到達時間
TK	Toxicokinetics　トキシコキネティクス
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase　ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	Volume of distribution at steady state　定常状態における分布容積
α1-AGP	α1-acid glycoprotein　α1-酸性糖タンパク

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

薬理試験及び毒性試験で使用した動物種，系統及び品種を用いて SK-1403 の薬物動態試験を実施した。特に記載がない場合，ラットは Crl:CD(SD)系，イヌはビーグル犬を用いた。投与経路は臨床投与経路である静脈内投与とした。また，*in vitro* 試験は動物及びヒト由来試料並びにヒトの各種トランスポーター発現細胞を用いて検討した。

2.6.4.1.1　吸収

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能及び SK-1403 は，いずれの投与量においても二相性の消失を示した。$AUC_{0-\infty}$及び C_0 は投与量におおむね比例して増加した。SK-1403 の $t_{1/2}$ は 1.19～6.47 時間，CL_p は 261～355 mL/h/kg であった。

雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 103 時間であった。また，雄性イヌに SK-1403 を 1 mg/kg（遊離体換算）の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 2.26 時間，CL_p は 174 mL/h/kg であった。

雌雄ラットに SK-1403 を 10，100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したとき，SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，性差並びに反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24h} への明らかな影響は認められなかった。

雌雄イヌに SK-1403 を 3, 30 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与したとき，SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，性差並びに反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24h} への明らかな影響は認められなかった。

2.6.4.1.2　分布

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，組織中の放射能濃度は投与後 5 分又は 1 時間に最高濃度を示し，腎臓中放射能濃度が最も高く，次いで膀胱，肝臓，前立腺が高かった。組織中放射能は，血漿中放射能の消失に伴い，経時的に減少した。また，中枢神経系組織への移行はわずかであった。雌性ラットも同様の組織中放射能分布を示し，雌雄の生殖器への特異的な分布は見られなかった。

雄性有色ラット（Iar:Long-Evans）に[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 24 時間のメラニン含有組織（眼球，脈絡膜及び有色皮膚）に放射能は検出されず，[^{14}C]SK-1403 由来物質のメラニンへの親和性が低いことが示唆された。

[^{14}C]SK-1403 の血漿タンパクに対する結合率は，0.01～10 μg/mL の濃度範囲において，マウスで 4.4%～10.1%, ラットで 20.9%～24.0%, ウサギで 23.9%～26.9%, イヌで 21.3%～22.8%, ヒトで 44.2%～45.6%であった。また，HSA 及び α1-AGP に対する結合率は，それぞれ 39.6%～41.1%及び 0.9%～1.6%であった。

[^{14}C]SK-1403 の血球移行率は, 0.01～10 μg/mL の濃度範囲において, マウスで 6.9%～9.8%, ラットで 6.6%～9.9%，ウサギで 6.2%～8.7%，イヌで 7.0%～9.3%，ヒトで 5.5%～9.0%であった。

妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後

5 分～24 時間における胎児への放射能分布率は 0.0120%～0.0479%であった。

2.6.4.1.3　代謝

ラット，イヌ及びヒトの肝細胞に[^{14}C]SK-1403 を添加し 72 時間インキュベーションしたとき，試料中に SK-1403 が 98.77%～99.77%存在し，代謝物［M1（アセチル抱合体），M2（グルタミン酸抱合体）及び M3（酸化的脱アミノ化体）］が微量検出された。また，ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 1 時間における SK-1403 及び M1 の血漿中存在割合は 68.09%及び 18.32%，肝臓中存在割合は 64.46%及び 15.48%であった。投与後 1 時間における SK-1403 の腎臓中存在割合は 81.31%であった。投与後 24 時間までの尿中には主に M1 が検出され，排泄率は投与放射能の 98.5%であった。また，M3 が尿中にわずかに検出された。投与後 24 時間までの糞及び投与後 4 時間までの胆汁中に微量の SK-1403 及び M1 が検出された。雌性ラットも同様の存在割合であった。

雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 0.5，1，4 及び 6 時間の血漿中に SK-1403 が主に存在し，存在割合は 73.03%～88.70%であった。血漿中の代謝物は，M1 が投与後 0.5～4 時間に 1.20%～3.79%，M2 が投与後 1 時間に 0.92%存在した。投与後 24 時間までの尿中に投与放射能の 87.5%に相当する SK-1403 が検出され，糞中には微量の SK-1403 が検出された。

In vitro 及び *in vivo* による代謝を検討した結果，SK-1403 は，M1，M2 及び M3 に代謝されることが示された。

2.6.4.1.4　排泄

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 89.6%及び 6.4%が排泄された。呼気中に放射能は検出されなかった。また，雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 92.6%及び 2.6%が排泄された。以上のことから，ラット及びイヌにおける放射能の主排泄経路は腎臓であることが示された。

胆管カニューレ処置した雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁中にそれぞれ投与放射能の 96.4%，2.0%及び 3.2%が排泄された。雌性ラットも同様の排泄率を示し，放射能の排泄に性差は認められず，胆汁への放射能排泄は雌雄共にわずかであった。

授乳中ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，$AUC_{0-\infty}$の乳汁／血漿比は約 0.3 であった。

2.6.4.1.5　薬物相互作用

SK-1403 の薬物相互作用をヒト肝ミクロソーム，ヒト肝細胞及びトランスポーター発現細胞を用いて検討した。

SK-1403 は主要な肝薬物代謝酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A，UGT1A1 及び UGT2B7）に対する可逆的阻害は IC_{50}>100 μg/mL

であり，主要な CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用を示さなかった。また，SK-1403 は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった。SK-1403 は MDR1 及び BCRP の基質ではなく，各種トランスポーター（MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）に対する阻害作用を示さなかった。

これらのことから，SK-1403 は併用他剤との薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.1.6　その他の薬物動態試験

腎障害モデル動物を用いて，正常動物との薬物動態の比較を行った。

アデニン誘発腎不全雄性ラットに SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，正常ラットと比較して血漿中 SK-1403 の $AUC_{0-\infty}$は約 14 倍に増加，CL_p は約 1/13 に低下，$t_{1/2}$ は約 10 倍に延長した。

胆管カニューレ処置したアデニン誘発腎不全雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 24 時間までの尿，糞及び胆汁中にそれぞれ投与量の 55.8%，0.9%及び 22.2%の放射能が排泄され，胆管カニューレ処置した正常ラットと比較し放射能の尿中排泄が減少し，胆汁中への排泄が増加した。

両腎摘雄性ラットに SK-1403 を 0.1，1 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 の C_0 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量におおむね比例して増加した。SK-1403 を 1 mg/kg の用量で投与したとき，正常ラットと比較して血漿中 SK-1403 の $AUC_{0-\infty}$は約 28 倍に増加，CL_p は約 1/28 に低下，$t_{1/2}$ は約 18 倍に延長した。

両腎摘雄性イヌに SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，正常イヌと比較して，血漿中 SK-1403 の CL_p は約 1/24 に低下し，$t_{1/2}$ は 10 倍に延長した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物［資料 4.2.2.1-1（参考資料），4.2.2.1-2（参考資料）］

[^{14}C]SK-1403 は[redacted]株式会社で合成された。構造式及び標識位置(*)を図 2.6.4.2－1 に示した。比放射能は 5.97 及び 5.75 MBq/mg，試験使用時の放射化学的純度は 95.8%以上であった。

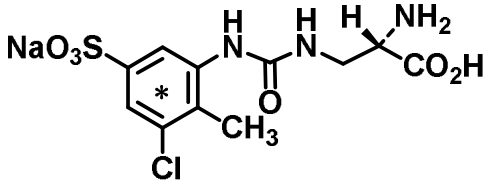


図 2.6.4.2－1 [^{14}C]SK-1403 の構造式及び標識位置

2.6.4.2.2 放射能の分析法

試料中の放射能量は，LSC にて測定し，測定値からバックグラウンド値を差し引いて算出した。放射能濃度は，[^{14}C]SK-1403 当量に換算して表示した（遊離体換算）。検出限界はバックグラウンドの 2 倍とした。有色ラットを用いた組織分布試験では，定量的全身オートラジオグラフィーにより組織中放射能を測定した（定量下限 15 ng eq./g）。代謝物の測定及び構造解析は HPLC-RAD 及び LC-MS にて行った。

2.6.4.2.3 非標識化合物の分析法

試験に用いた SK-1403 の含量（脱水物換算）は 99.9%以上であった。試験に用いた代謝物の純度は M1 が 99.8%以上，M2 が 98.1%以上，M3 は 98.2%であった。

マウス，ラット，ウサギ及びイヌ血漿中 SK-1403 及び代謝物濃度は LC-MS/MS を用いて測定した。分析法及び対象試験を表 2.6.4.2－1 に示した。評価項目である選択性，定量下限，検量線，真度及び精度，マトリックス効果，キャリーオーバー，希釈の妥当性，試料中安定性は，いずれの定量法においても基準を満たした。

表 2.6.4.2－1　薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験における分析法

分析法								対象試験	
血漿	資料番号	分析対象	定量範囲（ng/mL）	分析単位内				資料番号	試験の種類
				真度（%）		精度（%）			
				定量下限	定量下限以外	定量下限	定量下限以外		
ラット	4.2.2.1-3	SK-1403	2.00～1000	101.0	100.4～104.4	1.3	1.7～3.4	4.2.2.2-1	血漿中動態試験（[^{14}C] SK-1403）
		M1	2.00～500	101.1	98.9～100.6	3.2	2.3～2.8		
		M2	2.00～500	104.5	96.2～100.8	6.5	3.5～5.8		
イヌ	4.2.2.1-4 4.2.2.2-3	SK-1403	0.500～1000	99.0	95.9～102	9.0	2.2～3.2	4.2.2.2-3	血漿中動態試験（SK-1403）
		M1	1.00～1000	103	99.8～102	4.5	0.7～2.4		
		M2	1.00～1000	87.4	90.5～103	8.5	2.3～8.6		
		M3	1.00～1000	102	94.7～101	2.3	2.5～6.3		
ラット	4.2.2.1-5	SK-1403	100～100000	96.0～101.0	96.0～101.5	1.8～3.0	0.8～3.4	4.2.3.2-4	反復投与毒性試験：4 週間 TK 試験
	4.2.2.1-6	M1	10.0～10000	94.6～110.0	93.5～108.0	2.5～4.7	1.0～5.5		
		M2	10.0～10000	96.6～106.0	93.0～102.3	3.4～10.9	1.0～8.3		
	4.2.2.1-7 4.2.2.1-8	SK-1403	5.00～5000	94.2～116.2	90.8～102.0	6.9～10.2	2.0～8.3	4.2.3.2-5	反復投与毒性試験：13 週間
		M1	1.00～1000	87.6～104.0	90.5～101.9	4.5～9.4	1.2～6.0		
		M2	1.00～1000	92.1～106.0	87.4～103.5	8.5～10.8	0.7～12.2	4.2.3.2-6	反復投与毒性試験：26 週間
		M3	2.00～1000	86.0～107.0	88.5～105.8	6.1～14.3	1.5～12.3		
イヌ	4.2.2.1-9	SK-1403	100～100000	101.0～106.0	96.8～103.1	1.5～2.6	0.9～2.6	4.2.3.2-8	反復投与毒性試験：4 週間
	4.2.2.1-10	M1	10.0～10000	99.0～103.0	99.3～103.5	3.3～5.5	2.1～5.9		
		M2	10.0～10000	93.5～111.0	98.0～103.3	2.2～5.3	1.9～6.9		
	4.2.2.1-11 4.2.2.1-12	SK-1403	5.00～5000	98.2～99.6	87.0～103.5	6.3～6.8	1.8～5.5	4.2.3.2-9	反復投与毒性試験：13 週間
		M1	1.00～1000	87.6～102.0	85.1～102.5	4.7～9.6	2.5～5.4		
		M2	1.00～1000	91.9～102.0	91.4～102.0	1.5～9.7	1.8～6.8	4.2.3.2-10	反復投与毒性試験：39 週間
		M3	2.00～1000	89.0～96.0	91.3～104.8	4.5～9.9	2.2～5.7		

表 2.6.4.2−1　薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験における分析法（続き）

分析法								対象試験	
血漿	資料番号	分析対象	定量範囲（ng/mL）	分析単位内				資料番号	試験の種類
				真度（%）		精度（%）			
				定量下限	定量下限以外	定量下限	定量下限以外		
ウサギ	4.2.2.1-13 4.2.2.1-14	SK-1403	5.00～5000	92.0～99.8	96.0～104.5	0.9～8.2	1.2～8.7	4.2.3.5.2-4	生殖発生毒性：胚・胎児発生
		M1	1.00～1000	98.6～102.0	89.8～101.0	3.9～7.8	1.0～6.9		
		M2	1.00～1000	93.1～107.0	92.0～103.0	4.9～7.4	1.7～6.8		
		M3	2.00～1000	89.0～109.5	94.8～101.5	3.6～9.1	1.9～6.9		
ラット	4.2.2.1-15	SK-1403	5.00～5000	99.0	95.0～97.5	2.2	2.0～4.5	4.2.3.4.1-6	がん原性試験：13 週間用量設定
		M1	1.00～1000	105.0	99.0～110.6	7.0	2.6～3.7		
		M2	1.00～1000	101.0	94.0～100.0	8.1	2.3～5.6	4.2.3.4.1-7	がん原性試験：104 週間
		M3	2.00～1000	109.5	100.3～107.9	4.0	3.2～4.9		
マウス	4.2.2.1-16	SK-1403	5.00～5000	83.2～99.4	87.3～103.0	3.2～6.6	2.3～4.3	4.2.3.4.1-3	がん原性試験：13 週間用量設定
		M1	1.00～1000	89.6～101.0	91.6～107.8	2.9～4.4	1.8～6.3		
		M2	1.00～1000	93.2～106.0	91.8～107.0	7.0～11.3	1.0～4.9	4.2.3.4.1-4	がん原性試験：104 週間
		M3	2.00～1000	94.5～104.0	95.0～111.0	1.5～3.8	1.8～6.8		

ラットがん原性試験に用いた系統は F344/DuCrlCrlj，がん原性試験以外のラット試験の系統は Crl:CD(SD)

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与時の血漿中濃度

2.6.4.3.1.1　ラットの血漿中濃度［資料 4.2.2.2-1］

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中放射能は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 2.72，5.70 及び 5.85 時間であった。C_0 は 5690，16800 及び 50800 ng eq./mL，$AUC_{0-\infty}$ は 3560，9330 及び 26300 ng eq.·h/mL，CL_p は 266，306 及び 358 mL/h/kg であった。

血漿中 SK-1403 は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 1.19, 1.48 及び 6.47 時間であった。C_0 は 6200, 18100 及び 54100 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$ は 3630，9420 及び 26600 ng·h/mL，CL_p は 261，302 及び 355 mL/h/kg であった。

血漿中放射能及び SK-1403 の C_0 及び $AUC_{0-\infty}$ はおおむね用量比に従い増加した（図 2.6.4.3－1，表 2.6.4.3－1，表 2.6.4.3－2）。

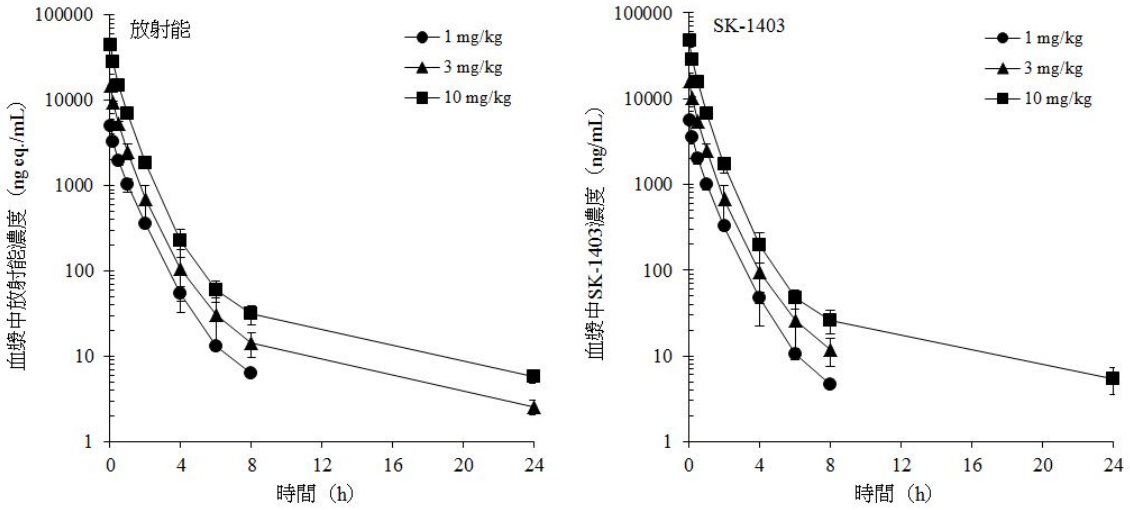


図 2.6.4.3－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの血漿中放射能及び SK-1403 濃度推移

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-1 より引用，改変］

表 2.6.4.3－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（放射能）

用量 (mg/kg)	C_0 (ng eq./mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/kg)
1	5690 ± 310	3560 ± 340	2.72 ± 2.56	266 ± 25
3	16800 ± 1700	9330 ± 1310	5.70 ± 0.62	306 ± 40
10	50800 ± 3300	26300 ± 1000	5.85 ± 0.48	358 ± 14

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-1 より引用，改変］

表 2.6.4.3－2　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（SK-1403）

用量 (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/kg)
1	6200 ± 430	3630 ± 350	1.19 ± 0.07	261 ± 24
3	18100 ± 1700	9420 ± 1150	1.48 ± 0.37	302 ± 35
10	54100 ± 700	26600 ± 1800	6.47 ± 1.69	355 ± 24

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-1 より引用，改変］

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中 M1 は投与後 0.500～0.833 時間に C_{max} を示した後，速やかに消失した。血漿中 M2 は投与後 0.122～0.167 時間に C_{max} を示した後，速やかに消失した（図 2.6.4.3－2，表 2.6.4.3－3）。

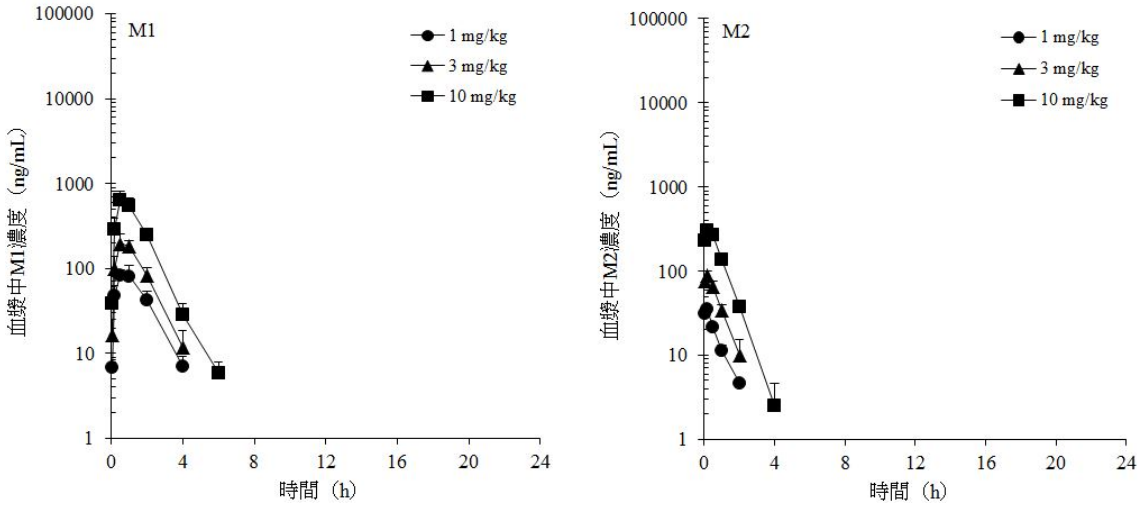


図 2.6.4.3－2　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの血漿中 M1 及び M2 濃度推移

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-1 より引用，改変］

表 2.6.4.3－3　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（代謝物）

用量 (mg/kg)	代謝物	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	M1	87.6 ± 18.6	0.833 ± 0.289	177 ± 49	0.843 ± 0.033
	M2	35.5 ± 1.9	0.122 ± 0.077	30.6 ± 2.4	0.682 ± 0.023
3	M1	202 ± 49	0.667 ± 0.289	386 ± 9	0.708 ± 0.132
	M2	89.1 ± 10.8	0.167 ± 0.000	84.9 ± 13.5	0.541 ± 0.121
10	M1	640 ± 181	0.500 ± 0.000	1180 ± 170	0.730 ± 0.074
	M2	305 ± 26	0.167 ± 0.000	353 ± 18	0.550 ± 0.067

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-1 より引用，改変］

2.6.4.3.1.2　イヌの血漿中濃度［資料 4.2.2.2-2，4.2.2.2-3］

雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中放射能は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 103 時間であった。C_0 は 5220 ng eq./mL，$AUC_{0-\infty}$は 5470 ng eq.·h/mL であった（図 2.6.4.3－3，表 2.6.4.3－4）。

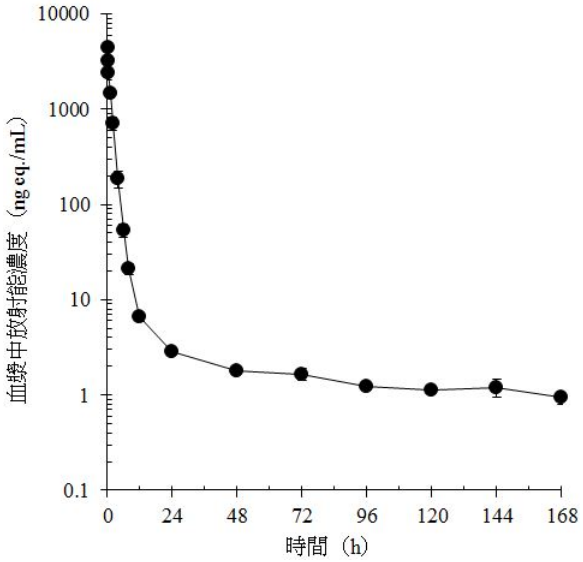


図 2.6.4.3－3　雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-2 より引用，改変］

表 2.6.4.3－4　雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（放射能）

用量 (mg/kg)	C_0 (ng eq./mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1	5220 ± 350	5470 ± 450	103 ± 11	173 ± 15	2200 ± 230

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-2 より引用，改変］

また，雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 2.26 時間であった。C_0 は 5330 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$ は 5800 ng·h/mL であった（図 2.6.4.3－4，表 2.6.4.3－5）。

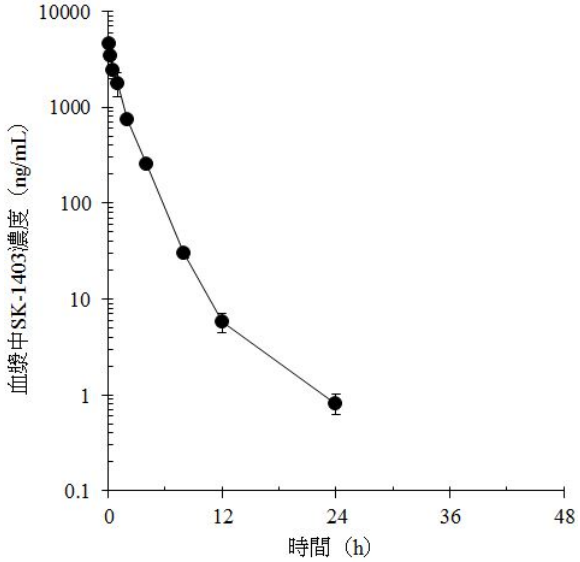


図 2.6.4.3－4　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度推移

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-3 より引用，改変］

表 2.6.4.3－5　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（SK-1403）

用量 a) (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1	5330 ± 560	5800 ± 600	2.26 ± 0.72	174 ± 18	272 ± 48

平均値±標準偏差（n=3）
a)：SK-1403 遊離体として
［資料 4.2.2.2-3 より引用，改変］

雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中 M1，M2 及び M3 は投与後 4.0，0.67 及び 4.0 時間に C_{max} を示したが，SK-1403 に対して低い濃度であった（図 2.6.4.3－5，表 2.6.4.3－6）。

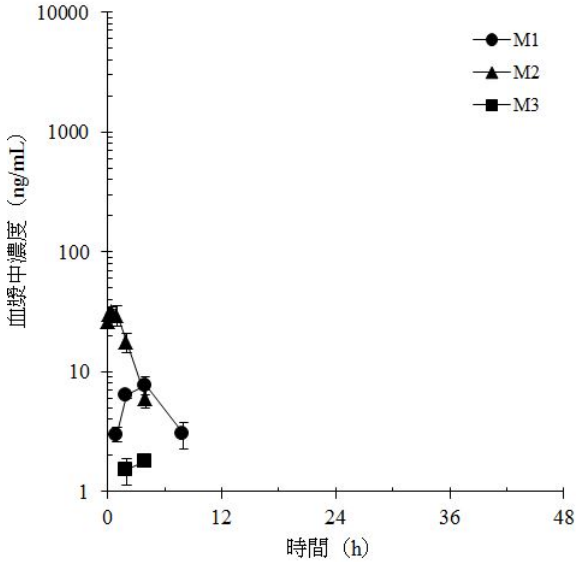


図 2.6.4.3－5　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 M1，M2 及び M3 濃度推移

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.2-3 より引用，改変］

表 2.6.4.3－6　雄性イヌに SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（代謝物）

用量 a) (mg/kg)	代謝物	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	M1	7.71 ± 1.33	4.0 ± 0.0	41.3 ± 6.4	NC
	M2	33.4 ± 1.8	0.67 ± 0.29	76.3 ± 9.1	1.48 b)
	M3	1.82 ± 0.16	4.0 ± 0.0	4.11 ± 0.73	NC

平均値±標準偏差（n=3）
a)：SK-1403 遊離体として
b)：平均値（n=2）
NC：算出せず
［資料 4.2.2.2-3 より引用，改変］

2.6.4.3.2　反復投与時の血漿中濃度（TK 試験）

2.6.4.3.2.1　ラットの血漿中濃度［資料 4.2.3.2-4，4.2.3.2-5，4.2.3.2-6］

雌雄ラットに SK-1403 を 10, 100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-t} はおおむね用量比に従い増加し，性差は認められなかった。最終投与における C_{max} 及び AUC_{0-t} は，初回投与に対して 1.4～1.9 倍及び 0.9～1.6 倍の増加を示した（表 2.6.7.7B）。

雌雄ラットに SK-1403 を 10，100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はおおむね用量比に従い増加し，性差は認められなかった。最終投与における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，初回投与に対して 1.1～1.8 倍及び 1.2～1.7 倍の増加を示した（表 2.6.7.7C）。

雌雄ラットに SK-1403 を 10，100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はおおむね用量比に従い増加し，性差は認められなかった。最終投与における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，初回投与に対して 1.2～1.5 倍及び 1.3～1.6 倍の増加を示した（表 2.6.7.7D）。

ラットに SK-1403 を 26 週間反復静脈内投与することによる SK-1403 の TK パラメータへの明らかな影響は見られず，SK-1403 の蓄積性はないと考えられた。

また，雌雄ラットに SK-1403 を 10，100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したとき，反復投与による M1，M2 及び M3 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} への明らかな影響は認められなかった（表 2.6.7.7D）。

2.6.4.3.2.2　イヌの血漿中濃度［資料 4.2.3.2-8，4.2.3.2-9，4.2.3.2-10］

雌雄イヌに SK-1403 を 3，30 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-t} はおおむね用量比に従い増加し，性差は認められなかった。最終投与における C_{max} 及び AUC_{0-t} は，初回投与に対して 0.9～1.4 倍及び 1.1～1.4 倍の増加を示した（表 2.6.7.7E）。

雌雄イヌに SK-1403 を 3, 30 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はおおむね用量比に従い増加し，性差は認められなかった。最終投与における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，初回投与に対して 0.9～1.0 倍及び 1.1～1.3 倍の増加を示した（表 2.6.7.7F）。

雌雄イヌに SK-1403 を 3, 30 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はおおむね用量比に従い増加し，性差は認められなかった。最終投与における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，初回投与に対して 0.7～1.0 倍及び 1.0～1.4 倍の増加を示した（表 2.6.7.7G）。

イヌに SK-1403 を 39 週間反復静脈内投与することによる SK-1403 の TK パラメータへの明らかな影響は見られず，SK-1403 の蓄積性はないと考えられた。

また，雌雄イヌに 3, 30 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与したとき，M1 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は増加する傾向（最大で 3 倍程度）を示したが，M2 及び M3 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} には反復投与による明らかな影響は認められなかった（表 2.6.7.7G）。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布（アルビノラット）[資料 4.2.2.3-1]

雌雄ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，1，3，6，24，48 及び 72 時間の各組織中放射能濃度を測定した。

雄性ラットに単回静脈内投与したとき，ほとんどの組織において放射能濃度は投与後 5 分に最高濃度を示したが，精嚢，前立腺及び膀胱は投与後 1 時間に最高濃度を示した。投与後 5 分の放射能濃度は，腎臓，腎皮質及び腎髄質が高く，次いで膀胱及び肝臓が高かった。投与後 1 時間の放射能濃度は，腎臓，腎皮質及び腎髄質が高く，次いで膀胱，肝臓及び前立腺が高かった。血漿中放射能が経時的に消失するのに伴い，組織中放射能も減少し，投与後 72 時間の組織中放射能は，検出されないか又は最高濃度の 0.5%以下となった。いずれの時点においても，中枢神経系組織への移行はわずかであった（表 2.6.4.4－1）。

雌性ラットに単回静脈内投与したとき，すべての組織中放射能濃度は投与後 5 分に最高濃度を示した。投与後 5 分の放射能濃度は，腎臓，腎皮質及び腎髄質が高く，次いで膀胱及び肝臓が高かった。投与後 1 時間の放射能濃度は，腎臓，腎皮質及び腎髄質が高く，次いで肝臓及び膀胱が高かった。血漿中放射能が経時的に消失するのに伴い，組織中放射能も減少し，投与後 72 時間の組織中放射能は，検出されないか又は最高濃度の 0.5%以下となった。いずれの時点においても，中枢神経系組織への移行はわずかであった。また，雌雄の生殖器への特異的な分布やその他の組織への分布に性差は認められなかった（表 2.6.4.4－2）。

表 2.6.4.4－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./mL or g）					
	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	72 時間
血漿	3650 ± 110	655 ± 94	62.2 ± 20.8	6.55 ± 0.71	1.06 ± 0.07	ND
血液	2390 ± 50	434 ± 86	41.3 ± 13.1	5.34 ± 0.46	0.911 ± 0.063	ND
大脳	47.3 ± 3.4	13.5 ± 1.3	6.07 ± 1.84	4.71 ± 2.00	ND	ND
小脳	67.6 ± 11.8	16.9 ± 2.7	7.94 ± 1.52	6.06 ± 1.64	0.845 ± 0.016	ND
脊髄	154 ± 37	33.2 ± 5.1	12.6 ± 2.6	9.85 ± 1.39	1.10 ± 0.22	ND
下垂体	674 ± 20	131 ± 27	26.6 ± 6.9	5.60 ± 5.21	ND	ND
眼球	386 ± 73	107 ± 2	16.4 ± 4.3	4.98 ± 3.07	ND	ND
外涙腺	708 ± 56	127 ± 16	21.1 ± 6.2	4.95 ± 0.53	0.804 ± 0.105	ND
ハーダー腺	539 ± 63	141 ± 42	21.6 ± 4.2	5.13 ± 0.31	0.885 ± 0.027	ND
耳下腺	916 ± 74	169 ± 30	22.2 ± 6.0	6.01 ± 1.01	1.06 ± 0.05	ND
顎下腺	764 ± 35	121 ± 12	18.8 ± 4.6	5.45 ± 0.06	0.469 ± 0.406	ND
舌下腺	670 ± 32	126 ± 20	19.3 ± 5.1	5.02 ± 0.11	ND	ND
頸部リンパ節	767 ± 38	166 ± 37	32.1 ± 5.1	9.94 ± 2.20	1.36 ± 0.18	ND
甲状腺	679 ± 41	143 ± 19	27.1 ± 7.4	10.2 ± 1.9	ND	ND
気管	1560 ± 20	270 ± 46	33.0 ± 11.9	5.49 ± 0.64	1.15 ± 0.10	ND
胸腺	413 ± 41	96.1 ± 12.0	16.3 ± 3.2	3.47 ± 0.30	0.493 ± 0.427	ND
心臓	701 ± 32	136 ± 19	15.9 ± 5.4	2.54 ± 0.25	ND	ND
肺	1160 ± 30	252 ± 34	44.4 ± 10.6	10.8 ± 1.9	1.27 ± 0.04	ND
大動脈	2650 ± 180	438 ± 36	50.9 ± 17.8	8.08 ± 0.61	ND	ND
肝臓	1740 ± 170	1660 ± 80	204 ± 46	22.7 ± 4.1	3.18 ± 0.53	1.19 ± 0.10
腎臓	29600 ± 300	6580 ± 1450	849 ± 168	138 ± 11	27.2 ± 3.2	7.63 ± 1.19
腎皮質	33100 ± 1400	7120 ± 1160	892 ± 241	116 ± 15	17.9 ± 2.9	5.17 ± 0.59
腎髄質	16000 ± 4300	4580 ± 680	504 ± 96	80.0 ± 3.8	23.2 ± 3.9	7.12 ± 3.63
副腎	583 ± 21	113 ± 17	16.5 ± 4.7	3.93 ± 0.54	ND	ND
脾臓	368 ± 18	98.8 ± 10.1	25.8 ± 4.6	9.30 ± 1.25	2.82 ± 0.37	1.77 ± 0.15
膵臓	823 ± 42	183 ± 25	28.9 ± 7.0	7.86 ± 1.43	0.553 ± 0.484	ND
食道	990 ± 37	199 ± 19	23.3 ± 6.7	8.35 ± 5.33	1.57 ± 0.91	ND
胃	684 ± 51	125 ± 19	16.5 ± 5.7	3.33 ± 0.23	0.853 ± 0.046	ND
小腸	228 ± 25	95.3 ± 28.8	79.7 ± 18.5	10.9 ± 2.4	0.839 ± 0.049	ND
盲腸	414 ± 25	93.4 ± 9.4	18.8 ± 5.3	46.6 ± 31.8	10.2 ± 6.4	0.860 ± 0.202
大腸	463 ± 92	125 ± 18	17.4 ± 4.5	67.3 ± 90.8	10.2 ± 8.2	0.577 ± 0.552
精巣上体	870 ± 202	212 ± 18	29.1 ± 12.4	7.12 ± 0.76	0.870 ± 0.096	ND
精巣	288 ± 21	120 ± 6	15.9 ± 4.9	3.91 ± 0.23	1.00 ± 0.18	ND
精嚢	859 ± 299	943 ± 1195	566 ± 870	17.7 ± 16.4	1.47 ± 0.35	0.814 ± 0.215
前立腺	688 ± 132	1450 ± 1290	364 ± 432	40.8 ± 40.9	1.98 ± 0.22	0.548 ± 0.483
膀胱	1970 ± 260	2170 ± 2350	789 ± 806	92.2 ± 72.4	2.78 ± 1.06	ND
白色脂肪	212 ± 29	42.1 ± 10.3	5.75 ± 1.74	1.70 ± 0.04	ND	ND
褐色脂肪	679 ± 28	120 ± 25	15.4 ± 5.0	3.83 ± 0.59	ND	ND
皮膚	1640 ± 60	288 ± 31	35.2 ± 9.7	7.06 ± 0.53	0.945 ± 0.060	ND
骨格筋	314 ± 17	50.3 ± 9.1	6.90 ± 2.64	1.70 ± 0.34	ND	ND
大腿骨	313 ± 88	90.2 ± 28.3	18.4 ± 3.8	9.55 ± 1.02	2.63 ± 0.44	1.38 ± 0.37
骨髄	371 ± 20	84.5 ± 6.6	16.5 ± 3.8	4.64 ± 0.87	1.53 ± 0.18	ND

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.3-1 より引用，改変］

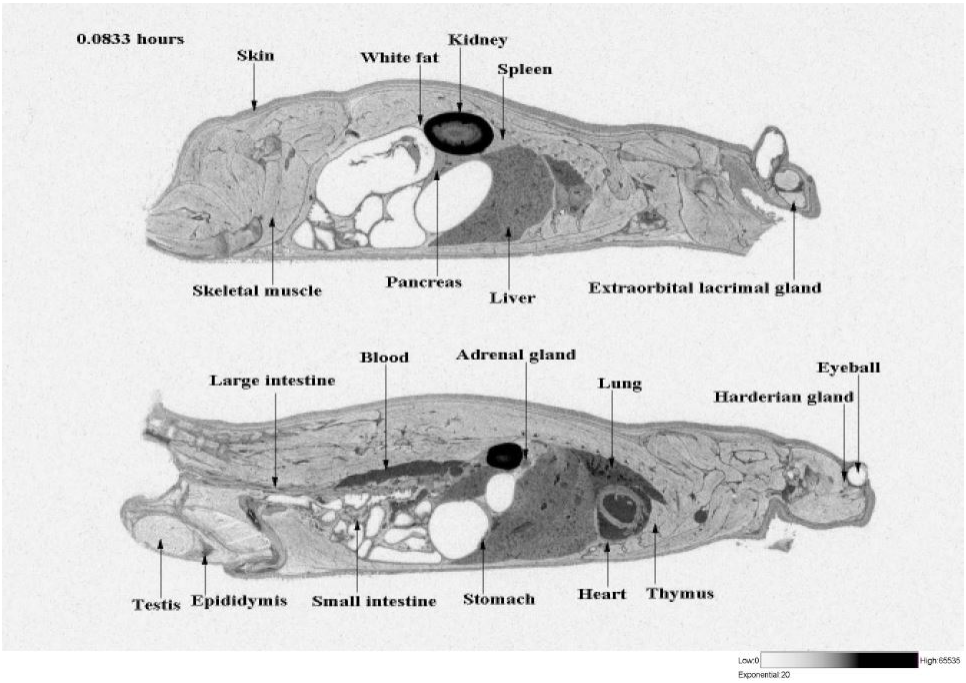
表 2.6.4.4－2　雌性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./mL or g）					
	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	72 時間
血漿	3650 ± 180	260 ± 33	12.0 ± 4.5	2.41 ± 0.41	0.513 ± 0.457	ND
血液	2430 ± 100	166 ± 28	8.70 ± 2.94	2.14 ± 0.31	0.473 ± 0.410	ND
大脳	37.9 ± 0.8	7.12 ± 0.64	6.09 ± 2.73	2.59 ± 0.27	ND	ND
小脳	63.5 ± 8.2	9.07 ± 0.52	6.28 ± 2.73	3.75 ± 0.36	0.557 ± 0.484	ND
脊髄	135 ± 2	20.1 ± 0.6	6.47 ± 0.67	5.28 ± 0.84	0.863 ± 0.160	ND
下垂体	709 ± 86	62.8 ± 13.8	11.2 ± 2.1	5.72 ± 4.98	ND	ND
眼球	310 ± 61	50.0 ± 5.2	7.04 ± 2.32	1.70 ± 0.10	ND	ND
外涙腺	516 ± 90	58.2 ± 8.6	7.20 ± 1.31	3.33 ± 0.78	0.499 ± 0.432	0.538 ± 0.467
ハーダー腺	674 ± 44	113 ± 29	14.8 ± 3.5	3.53 ± 0.27	0.896 ± 0.183	ND
耳下腺	1010 ± 110	81.7 ± 12.4	8.76 ± 1.01	3.76 ± 0.21	0.625 ± 0.553	ND
顎下腺	764 ± 45	66.4 ± 7.8	6.87 ± 1.52	3.34 ± 0.34	ND	ND
舌下腺	602 ± 41	58.2 ± 6.7	7.83 ± 1.21	3.11 ± 0.08	ND	ND
頸部リンパ節	817 ± 52	76.1 ± 2.2	14.8 ± 1.9	5.88 ± 0.90	1.46 ± 0.32	ND
甲状腺	697 ± 54	71.8 ± 5.1	10.1 ± 0.6	ND	ND	ND
気管	1490 ± 140	125 ± 17	10.2 ± 1.8	2.74 ± 0.14	ND	ND
胸腺	369 ± 21	50.3 ± 5.4	5.69 ± 0.92	1.86 ± 0.19	0.719 ± 0.024	ND
心臓	654 ± 31	49.3 ± 3.9	5.15 ± 1.16	1.43 ± 0.08	ND	ND
肺	1100 ± 40	134 ± 9	18.1 ± 4.3	5.33 ± 0.91	0.980 ± 0.150	ND
大動脈	2280 ± 80	184 ± 11	14.4 ± 2.4	4.72 ± 2.52	ND	ND
肝臓	1820 ± 30	947 ± 137	55.2 ± 22.8	9.38 ± 2.53	2.37 ± 0.12	1.18 ± 0.10
腎臓	31800 ± 2800	7010 ± 1290	511 ± 63	143 ± 35	33.0 ± 3.6	10.1 ± 1.3
腎皮質	36500 ± 600	5620 ± 970	364 ± 60	61.8 ± 12.3	21.2 ± 12.4	8.56 ± 0.57
腎髄質	18200 ± 1600	5560 ± 1420	323 ± 80	114 ± 14	25.6 ± 0.8	6.78 ± 1.62
副腎	541 ± 22	45.3 ± 1.5	5.46 ± 0.71	2.34 ± 0.31	ND	ND
脾臓	383 ± 27	54.1 ± 4.2	15.7 ± 1.2	6.77 ± 1.39	2.85 ± 0.59	1.40 ± 0.21
膵臓	816 ± 53	83.2 ± 13.8	15.5 ± 1.3	6.41 ± 2.96	0.520 ± 0.454	ND
食道	1010 ± 30	162 ± 87	46.0 ± 64.1	4.87 ± 1.98	0.871 ± 0.071	ND
胃	630 ± 58	71.3 ± 28.4	17.3 ± 15.3	2.59 ± 0.52	0.490 ± 0.424	ND
小腸	195 ± 10	69.7 ± 42.6	155 ± 82	6.77 ± 4.19	0.541 ± 0.475	0.980 ± 0.263
盲腸	424 ± 71	36.2 ± 5.8	19.2 ± 9.2	96.6 ± 28.6	4.88 ± 3.57	1.80 ± 1.52
大腸	565 ± 132	38.1 ± 5.0	9.68 ± 2.98	35.1 ± 26.9	15.9 ± 9.7	2.10 ± 1.91
子宮	1150 ± 260	117 ± 16	11.5 ± 1.8	4.30 ± 1.53	0.753 ± 0.116	0.421 ± 0.365
卵巣	1000 ± 60	94.3 ± 12.2	8.65 ± 2.58	2.95 ± 0.70	0.897 ± 0.137	ND
膀胱	2700 ± 1300	481 ± 219	20.5 ± 8.3	6.82 ± 3.26	1.10 ± 0.09	ND
白色脂肪	330 ± 47	30.0 ± 4.7	3.38 ± 0.91	1.40 ± 0.13	ND	ND
褐色脂肪	857 ± 67	57.9 ± 11.1	7.44 ± 1.55	1.74 ± 0.30	0.520 ± 0.450	ND
皮膚	1440 ± 110	128 ± 16	11.1 ± 2.5	3.73 ± 0.81	0.523 ± 0.462	0.676 ± 0.054
骨格筋	294 ± 21	22.2 ± 2.8	2.77 ± 0.50	1.34 ± 0.04	ND	ND
大腿骨	260 ± 51	43.6 ± 3.9	9.55 ± 1.61	5.94 ± 0.76	1.95 ± 0.21	1.16 ± 0.15
骨髄	365 ± 53	40.5 ± 8.2	8.80 ± 1.12	3.88 ± 0.19	1.92 ± 0.45	ND

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.3-1 より引用，改変］

2.6.4.4.2　全身オートラジオグラフィー（アルビノラット）[資料 4.2.2.3-2]

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，0.5，6 及び 24 時間のオートラジオグラムを作製した。投与後 5 分において腎皮質が最も高い放射能を示した。次いで肺及び血液に高い放射能が検出された。投与後 0.5 時間において，膀胱内尿及び腎皮質に高い放射能が示され，次いで腎髄質，肝臓，肺，皮膚及び血液の放射能が高かった。投与後 6 及び 24 時間では主に盲腸内容物，大腸内容物，膀胱内尿及び腎臓に放射能が検出され，各組織の放射能は経時的に減少した。いずれの時点においても脳，脊髄及び眼球への放射能の分布は低かった（図 2.6.4.4－1，図 2.6.4.4－2，図 2.6.4.4－3，図 2.6.4.4－4）。



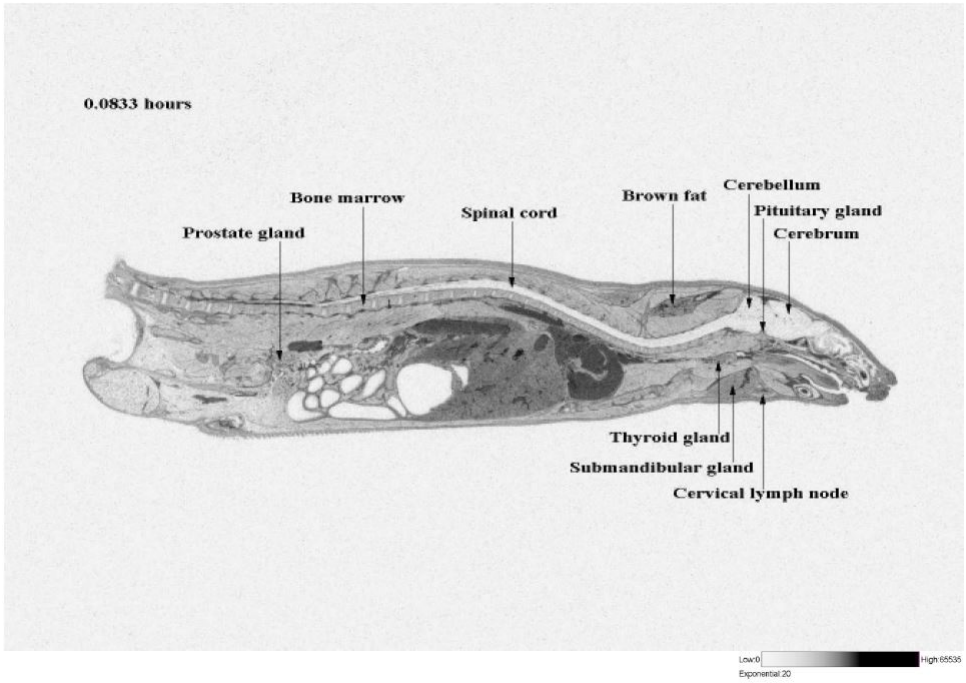


図 2.6.4.4－1　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Blood：血液，Bone marrow：骨髄，Brown fat：褐色脂肪，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Cervical lymph node：頸部リンパ節，Epididymis：精巣上体，Extraorbital lacrimal grand：外涙腺，Eyeball：眼球，Harderian gland：ハーダー腺，Heart：心臓，Kidney：腎臓，Large intestine：大腸，Liver：肝臓，Lung：肺，Pancreas：膵臓，Pituitary gland：下垂体，Prostate gland：前立腺，Skeletal muscle：骨格筋，Skin：皮膚，Small intestine：小腸，Spinal cord：脊髄，Spleen：脾臓，Stomach：胃，Submandibular gland：顎下腺，Testis：精巣，Thymus：胸腺，Thyroid gland：甲状腺，White fat：白色脂肪

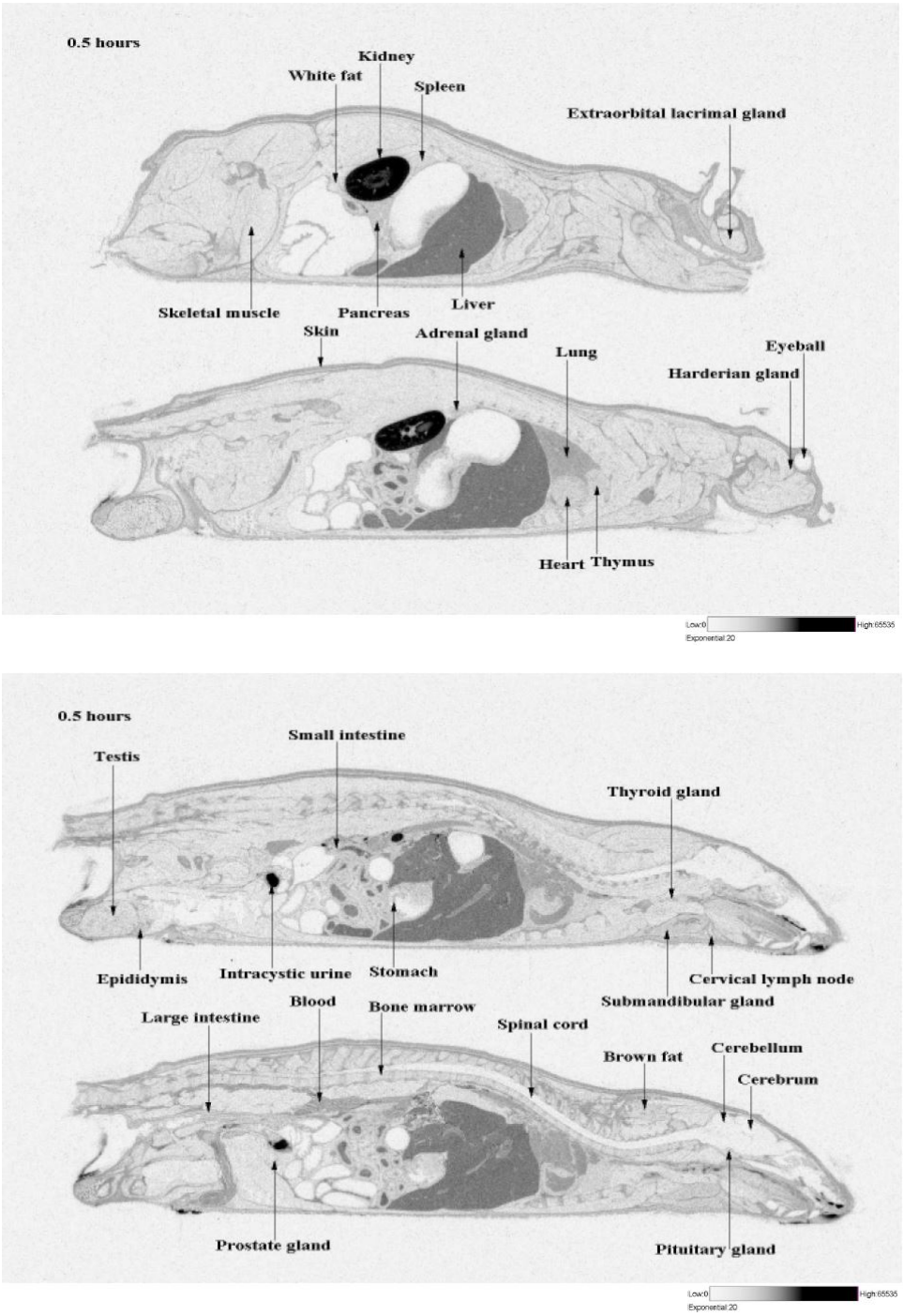


図 2.6.4.4－2　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Blood：血液，Bone marrow：骨髄，Brown fat：褐色脂肪，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Cervical lymph node：頸部リンパ節，Epididymis：精巣上体，Extraorbital lacrimal grand：外涙腺，Eyeball：眼球，Harderian gland：ハーダー腺，Heart：心臓，Intracystic urine：膀胱内尿，Kidney：腎臓，Large intestine：大腸，Liver：肝臓，Lung：肺，Pancreas：膵臓，Pituitary gland：下垂体，Prostate gland：前立腺，Skeletal muscle：骨格筋，Skin：皮膚，Small intestine：小腸，Spinal cord：脊髄，Spleen：脾臓，Stomach：胃，Submandibular gland：顎下腺，Testis：精巣，Thymus：胸腺，Thyroid gland：甲状腺，White fat：白色脂肪

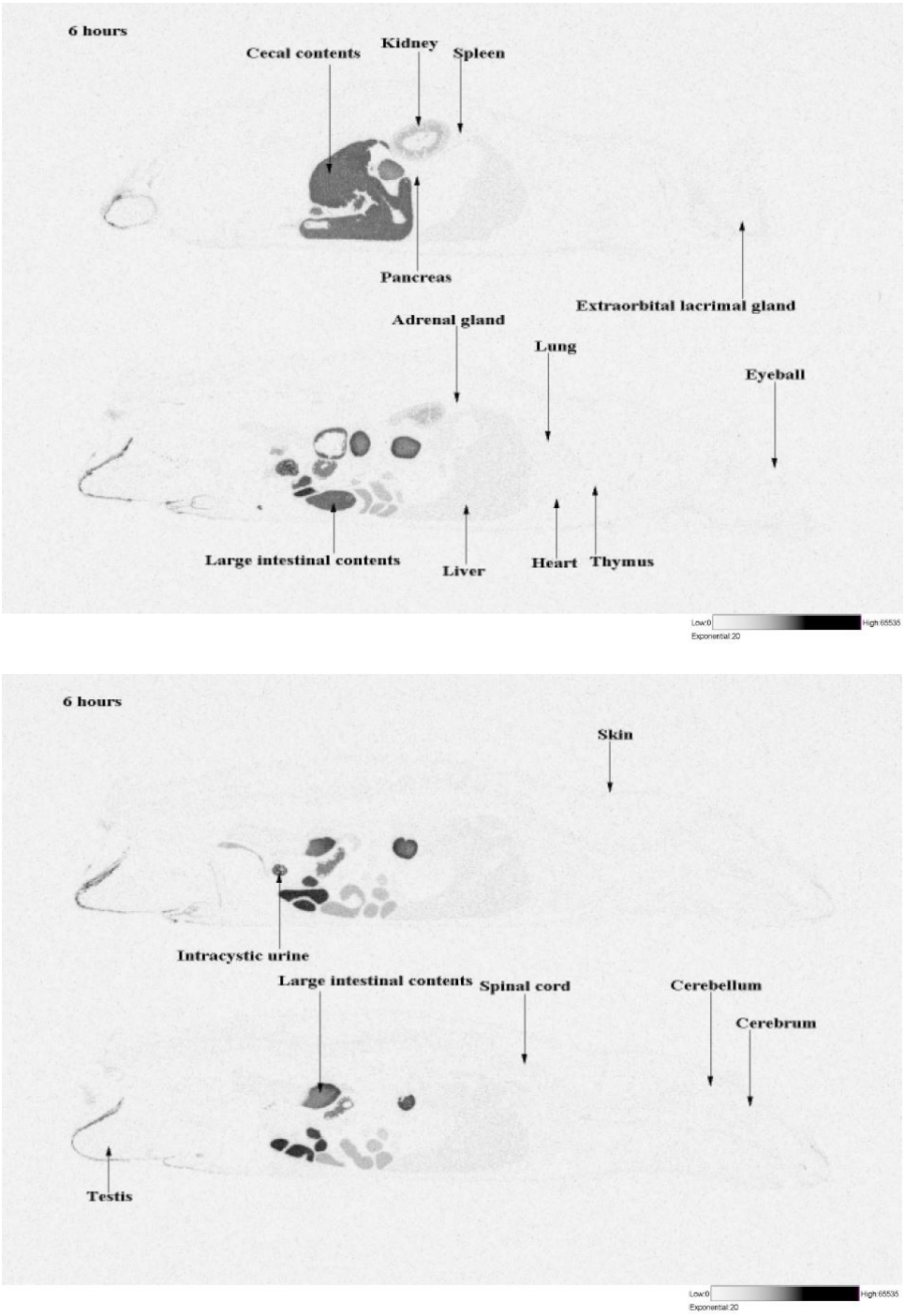


図 2.6.4.4－3　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Cecal contents：盲腸内容物，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Extraorbital lacrimal grand：外涙腺，Eyeball：眼球，Heart：心臓，Intracystic urine：膀胱内尿，Kidney：腎臓，Large intestinal contents：大腸内容物，Liver：肝臓，Lung：肺，Pancreas：膵臓，Skin：皮膚，Spinal cord：脊髄，Spleen：脾臓，Testis：精巣，Thymus：胸腺

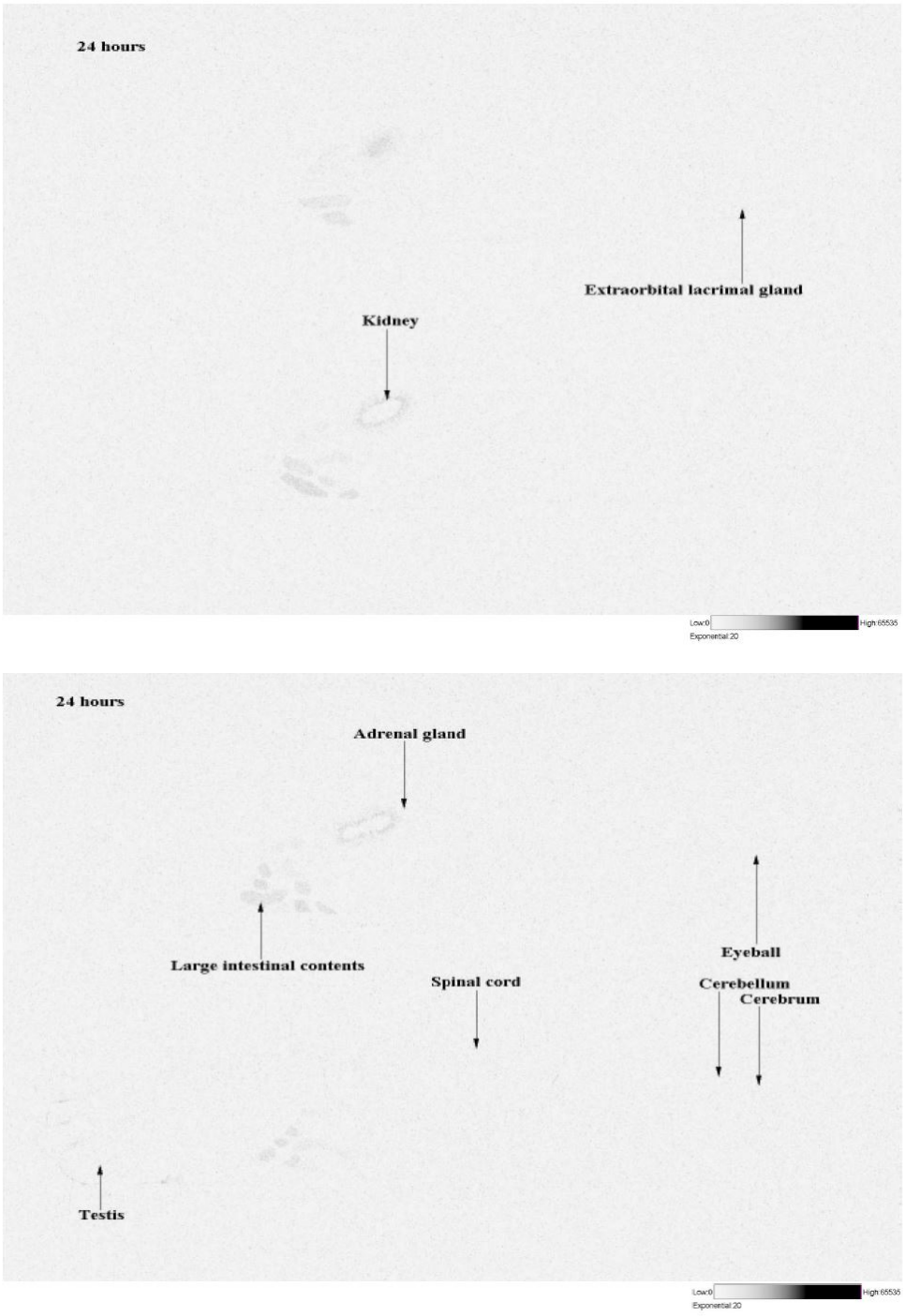
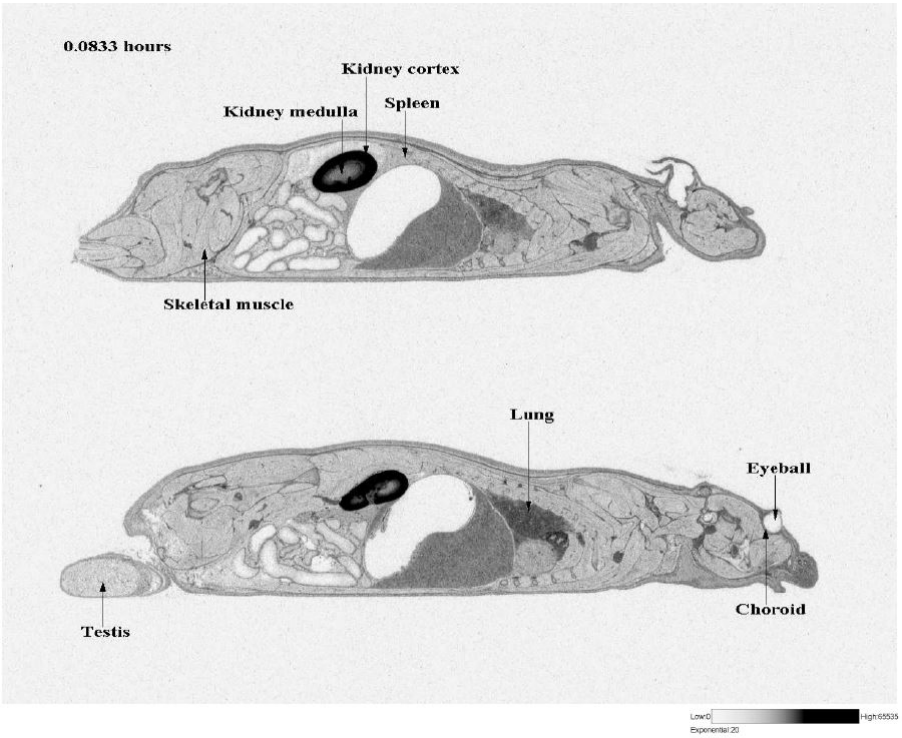


図 2.6.4.4－4　雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Extraorbital lacrimal grand：外涙腺，Eyeball：眼球，Kidney：腎臓，Large intestinal contents：大腸内容物，Spinal cord：脊髄，Testis：精巣

2.6.4.4.3　定量的全身オートラジオグラフィー（有色ラット）[資料 4.2.2.3-3]

雄性有色ラット（Iar:Long-Evans）に[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，6，24 及び 168 時間の各組織中放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィーで評価した。有色ラットにおいてもアルビノラット（2.6.4.4.1 及び 2.6.4.4.2）と同様の放射能分布を示し，経時的に放射能は消失した。眼球，脈絡膜及び有色皮膚中の放射能は血液中放射能と同様に減少し，投与後 24 時間以降に放射能は残存せず，[^{14}C]SK-1403 由来物質のメラニンに対する親和性は低いことが示唆された（図 2.6.4.4－5，図 2.6.4.4－6，図 2.6.4.4－7，図 2.6.4.4－8，表 2.6.4.4－3）。



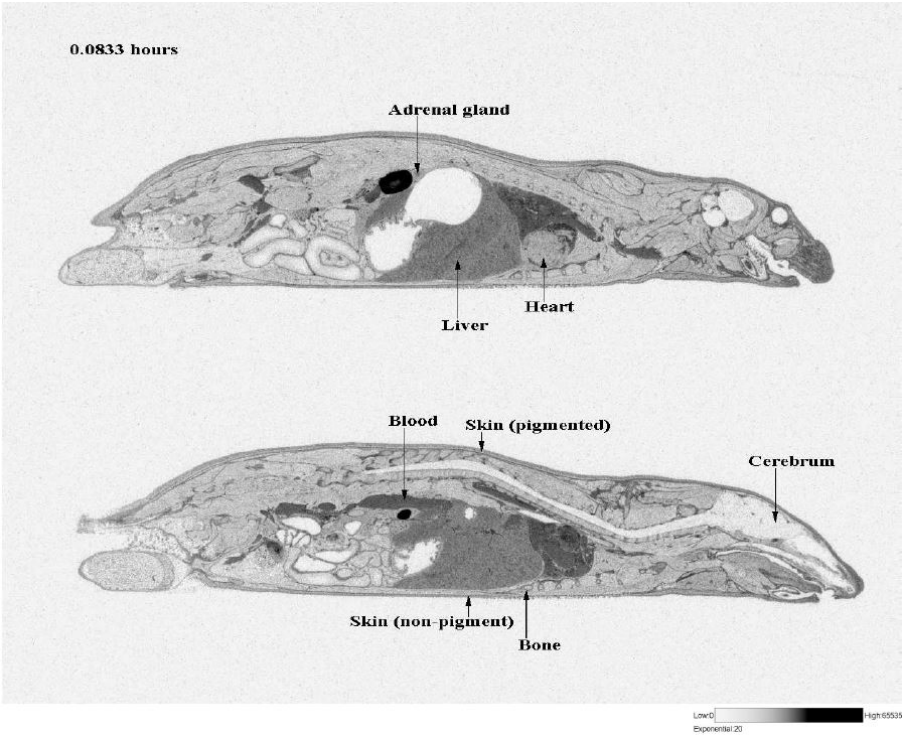
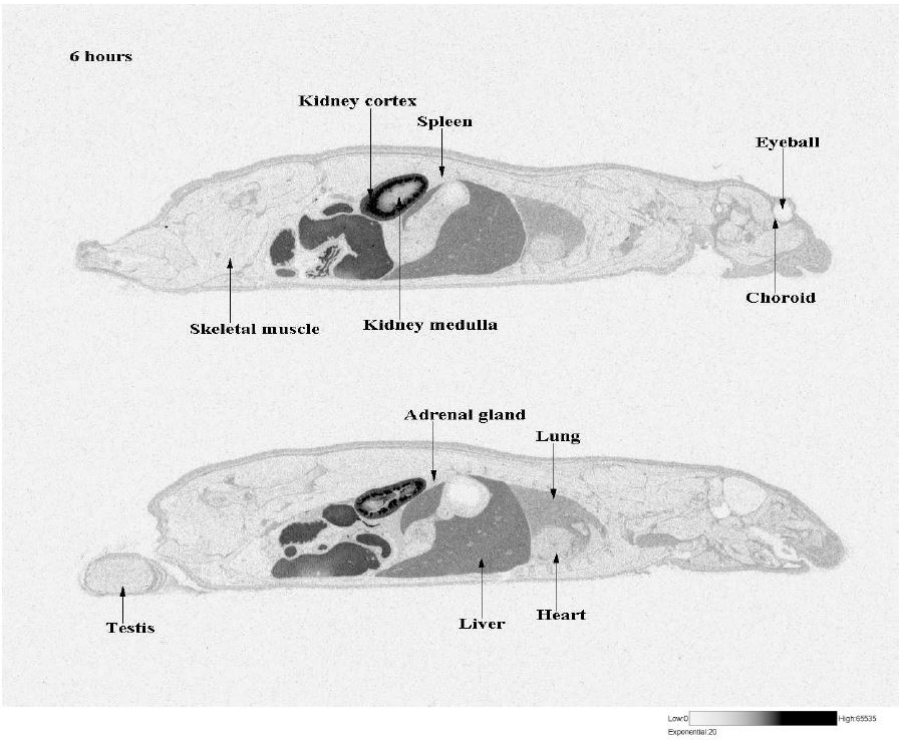


図 2.6.4.4－5　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム

Adernal gland : 副腎，Blood : 血液，Bone : 骨，Cerebrum : 大脳，Choroid : 脈絡膜，Eyeball : 眼球，Heart : 心臓，Kidney cortex : 腎皮質，Kidney medulla : 腎髄質，Liver : 肝臓，Lung : 肺，Skin (non-pigment) : 皮膚（白色部），Skin (pigmented) : 皮膚（有色部），Skeletal muscle : 骨格筋，Spleen : 脾臓，Testis : 精巣



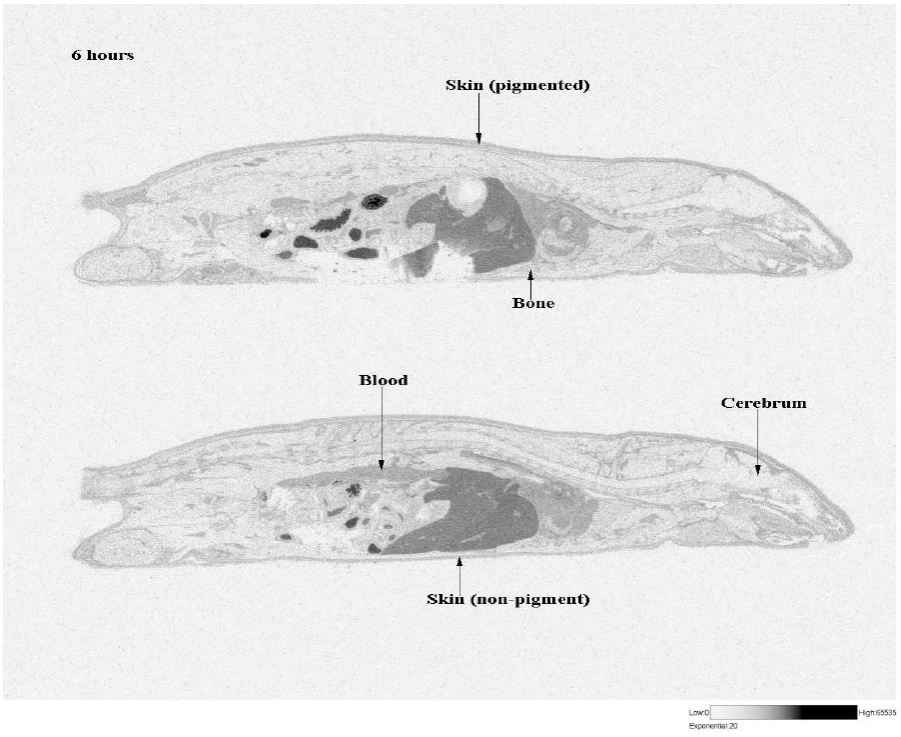
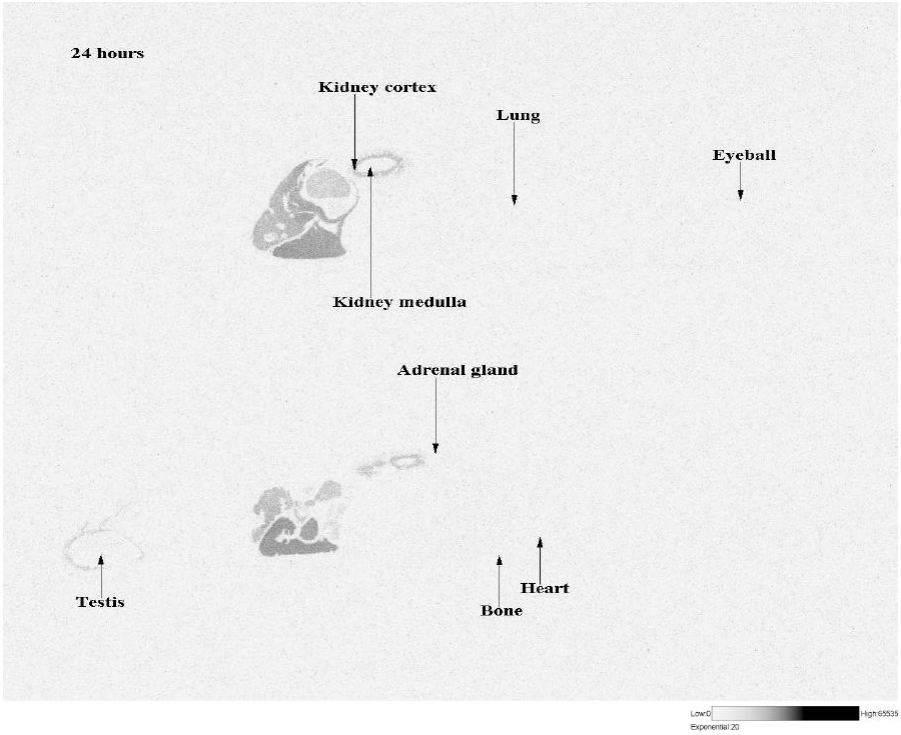


図 2.6.4.4－6　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム

Adernal gland : 副腎，Blood : 血液，Bone : 骨，Cerebrum : 大脳，Choroid : 脈絡膜，Eyeball : 眼球，Heart : 心臓，Kidney cortex : 腎皮質，Kidney medulla : 腎髄質，Liver : 肝臓，Lung : 肺，Skin (non-pigment) : 皮膚（白色部），Skin (pigmented) : 皮膚（有色部），Skeletal muscle : 骨格筋，Spleen : 脾臓，Testis : 精巣



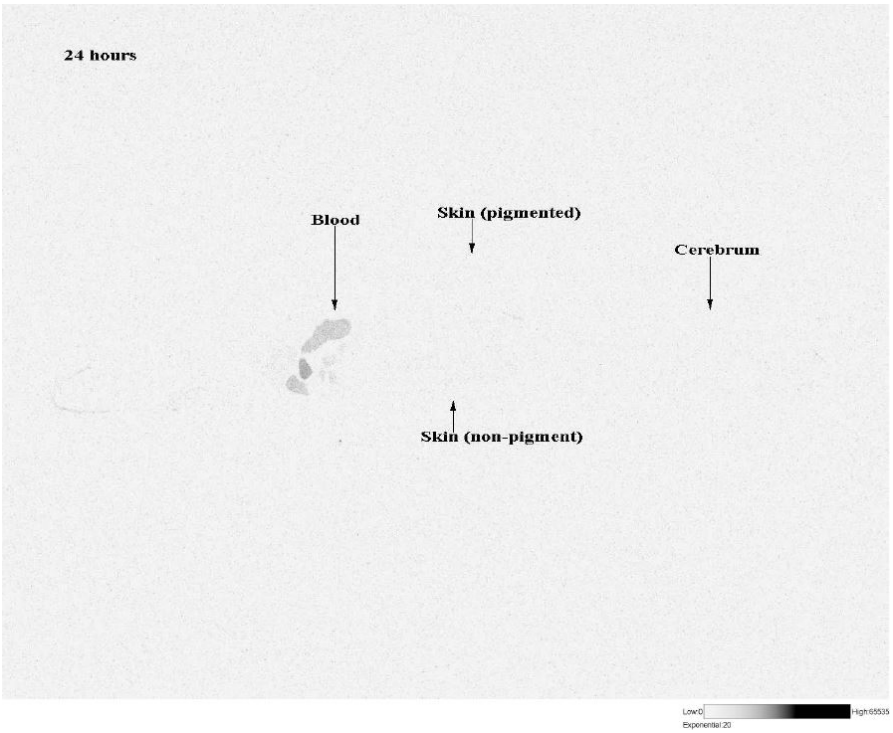
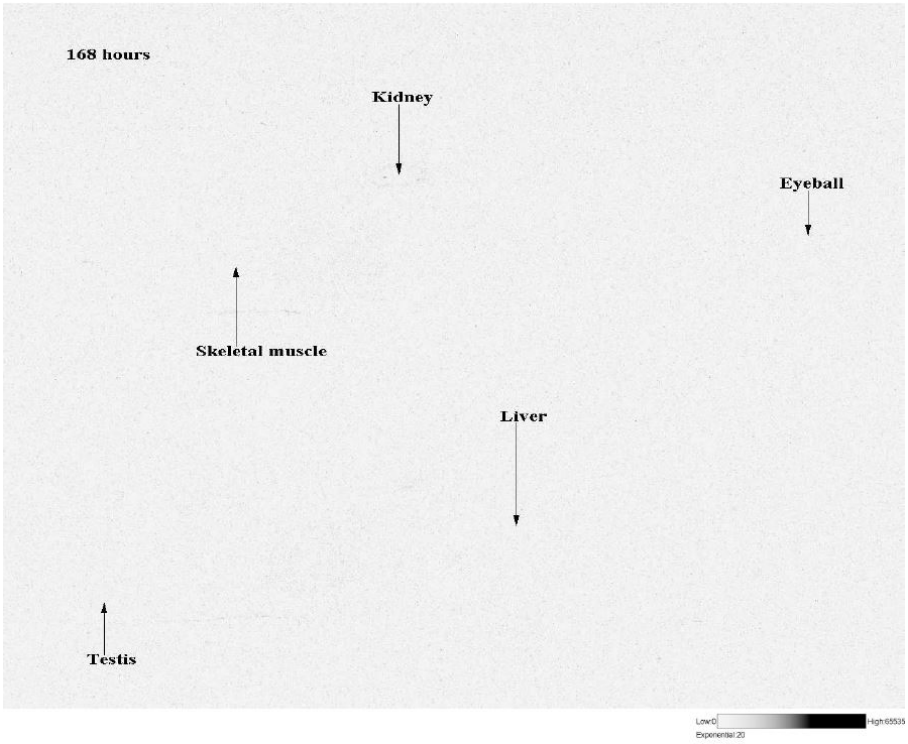


図 2.6.4.4－7　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム

Adernal gland：副腎，Blood：血液，Bone：骨，Cerebrum：大脳，Eyeball：眼球，Heart：心臓，Kidney cortex：腎皮質，Kidney medulla：腎髄質，Lung：肺，Skin (non-pigment)：皮膚（白色部），Skin (pigmented)：皮膚（有色部），Testis：精巣



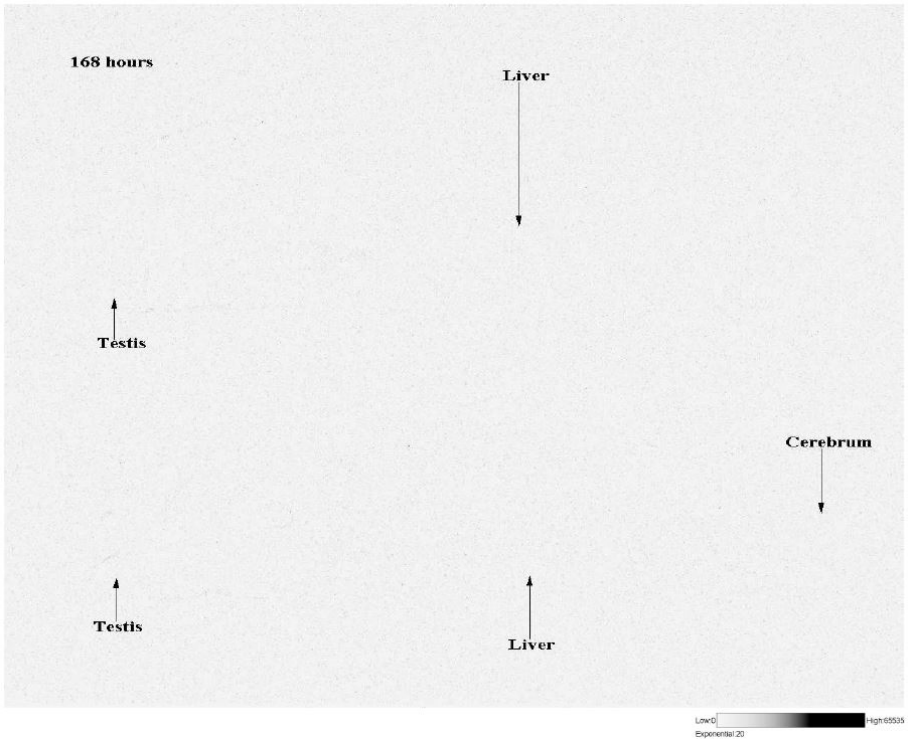


図 2.6.4.4－8　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 168 時間の全身オートラジオグラム

Cerebrum：大脳，Eyeball：眼球，Kidney：腎臓，Liver：肝臓，Skeletal muscle：骨格筋，Testis：精巣

表 2.6.4.4－3　雄性有色ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./mL or g）			
	5 分	6 時間	24 時間	168 時間
血液	3330	658	ND	ND
大脳	66.2	30.5	ND	ND
眼球	19.7	ND	ND	ND
脈絡膜	1320	379	ND	ND
心臓	755	201	ND	ND
肺	3490	695	ND	ND
肝臓	2040	1600	ND	ND
腎皮質	21100	7600	108	ND
腎髄質	3570	1020	ND	ND
副腎	1480	331	ND	ND
脾臓	638	134	ND	ND
精巣	235	109	ND	ND
白色皮膚	1030	259	ND	ND
有色皮膚	1150	300	ND	ND
骨格筋	348	57.0	ND	ND
骨	1770	250	ND	ND

n=1 データ
ND：検出されず
［資料 4.2.2.3-3 より引用，改変］

2.6.4.4.4　血漿タンパク結合（*in vitro*）［資料 4.2.2.3-4］

マウス（雄性），ラット（雄性），ウサギ（雌性），イヌ（雄性）及びヒト（健康成人男性）の血漿並びにヒト血漿タンパク画分（HSA 及び α1-AGP）を用いてタンパク結合率を平衡透析法にて評価した。

0.01～10 μg/mL の範囲における血漿タンパク結合率は，いずれの種もおおむね一定の値を示し，マウスは 4.4%～10.1%，ラットは 20.9%～24.0%，ウサギは 23.9%～26.9%，イヌは 21.3%～22.8%，ヒトは 44.2%～45.6%であった。HSA 及び α1-AGP に対する結合率は 39.6%～41.1%及び 0.9%～1.6%であり，SK-1403 は主に HSA に結合していることが示された。（表 2.6.4.4－4，表 2.6.4.4－5）。

表 2.6.4.4－4　[^{14}C]SK-1403 の血漿タンパク結合率

[^{14}C]SK-1403 (μg/mL)	タンパク結合率（%）				
	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト
0.01	10.1 ± 3.6	20.9 ± 3.3	26.9 ± 6.6	21.4 ± 4.3	45.6 ± 0.4
0.1	7.9 ± 1.0	21.8 ± 3.9	23.9 ± 0.7	22.8 ± 4.4	44.2 ± 2.3
1	10.0 ± 0.8	21.4 ± 2.2	24.5 ± 0.5	22.1 ± 4.5	44.7 ± 0.9
10	4.4 ± 1.7	24.0 ± 4.7	24.5 ± 1.4	21.3 ± 4.6	44.6 ± 1.0

平均値±標準偏差（n=3）
マウス及びラットはプール血漿を 3 例用いて評価，ウサギ，イヌ及びヒトは個体別血漿 3 例用いて評価
［資料 4.2.2.3-4 より引用，改変］

表 2.6.4.4－5　[^{14}C]SK-1403 のヒト血漿タンパク画分におけるタンパク結合率

[^{14}C]SK-1403 (μg/mL)	タンパク結合率（%）	
	HSA	α1-AGP
0.01	40.9 ± 1.4	1.0 ± 0.9
0.1	41.1 ± 0.6	1.4 ± 0.6
1	40.2 ± 0.5	1.6 ± 0.8
10	39.6 ± 0.6	0.9 ± 0.2

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.3-4 より引用，改変］

2.6.4.4.5　血球移行性（*in vitro*）［資料 4.2.2.3-4］

マウス（雄性），ラット（雄性），ウサギ（雌性），イヌ（雄性）及びヒト（健康成人男性）の血液を用いて血球移行率を評価した。

0.01～10 μg/mL の範囲における血球移行率は，いずれの種もおおむね一定の値を示し，マウスは 6.9%～9.8%，ラットは 6.6%～9.9%，ウサギは 6.2%～8.7%，イヌは 7.0%～9.3%，ヒトは 5.5%～9.0%であった（表 2.6.4.4－6）。

表 2.6.4.4－6　[^{14}C]SK-1403 の血球移行率

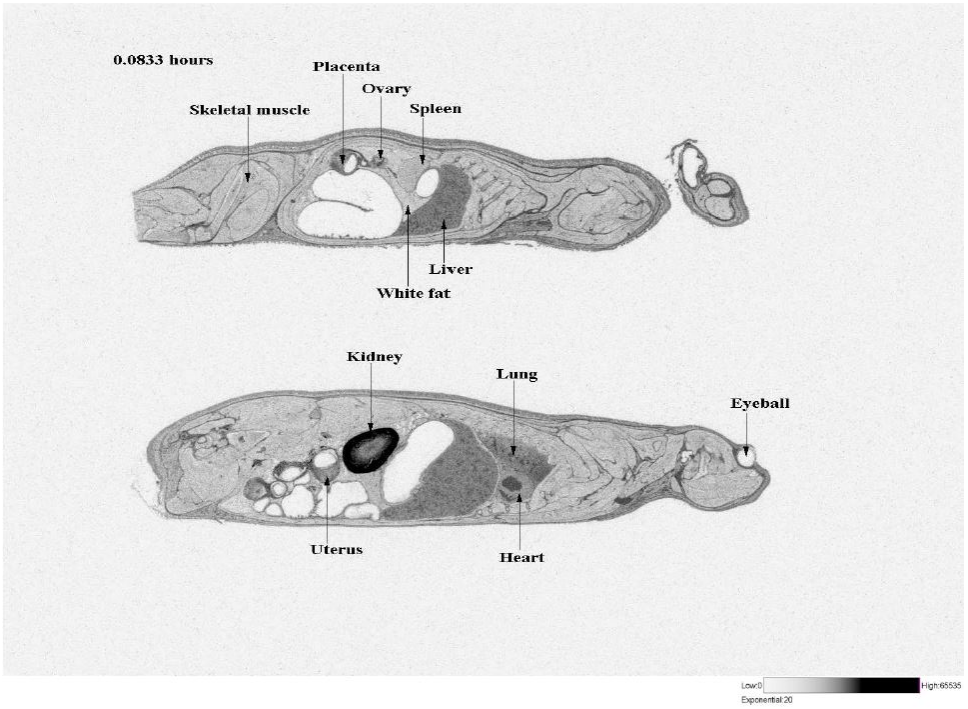
[^{14}C]SK-1403 (μg/mL)	血球移行率（%）				
	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト
0.01	6.9 ± 0.8	9.9 ± 1.9	8.4 ± 1.9	9.3 ± 1.2	9.0 ± 2.0
0.1	9.8 ± 2.2	7.4 ± 2.1	8.7 ± 0.4	7.2 ± 0.8	8.5 ± 0.2
1	8.1 ± 0.9	8.4 ± 1.3	6.4 ± 1.2	7.1 ± 0.5	7.7 ± 2.5
10	9.8 ± 1.7	6.6 ± 1.4	6.2 ± 1.4	7.0 ± 1.9	5.5 ± 0.8

平均値±標準偏差（n=3）
マウスはプール血液を 3 例用いて評価，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトは個体別血液 3 例用いて評価
［資料 4.2.2.3-4 より引用，改変］

2.6.4.4.6　胎盤通過性［資料 4.2.2.3-5］

器官形成期（妊娠 12 日目）及び周産期（妊娠 18 日目）のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，0.5，6 及び 24 時間のオートラジオグラムを作製した。妊娠 12 及び 18 日目ともに，投与後 5 分の胎盤に母動物血液と同程度の放射能が検出されたが，胎児への放射能分布はわずかであった。その他の組織は非妊娠ラット（2.6.4.4.1）と同様の組織分布を示し，組織中の放射能は経時的に消失した。（図 2.6.4.4－9，図 2.6.4.4－10，図 2.6.4.4－11，図 2.6.4.4－12，図 2.6.4.4－13，図 2.6.4.4－14，図 2.6.4.4－15，図 2.6.4.4－16）。

妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，0.5，6 及び 24 時間の各組織中放射能濃度を測定した。放射能は胎盤，羊膜及び羊水へ分布し，胎児への移行も認められた。胎児の組織中放射能は，投与後 0.5 時間又は 6 時間に最高濃度を示した後，減少を示した。投与後 5 分及び 0.5 時間における胎児組織／母動物血漿比は 0.000735～0.0226，投与後 6 時間及び 24 時間における胎児組織／母動物血漿比は 1.51～11.8 であった。投与後 5 分，0.5，6 及び 24 時間における胎児への放射能の分布率は 0.0267%，0.0479%，0.0227%及び 0.0120%であった。母動物のその他の組織は非妊娠ラット（2.6.4.4.1）と同程度の放射能分布を示した（表 2.6.4.4－7）。



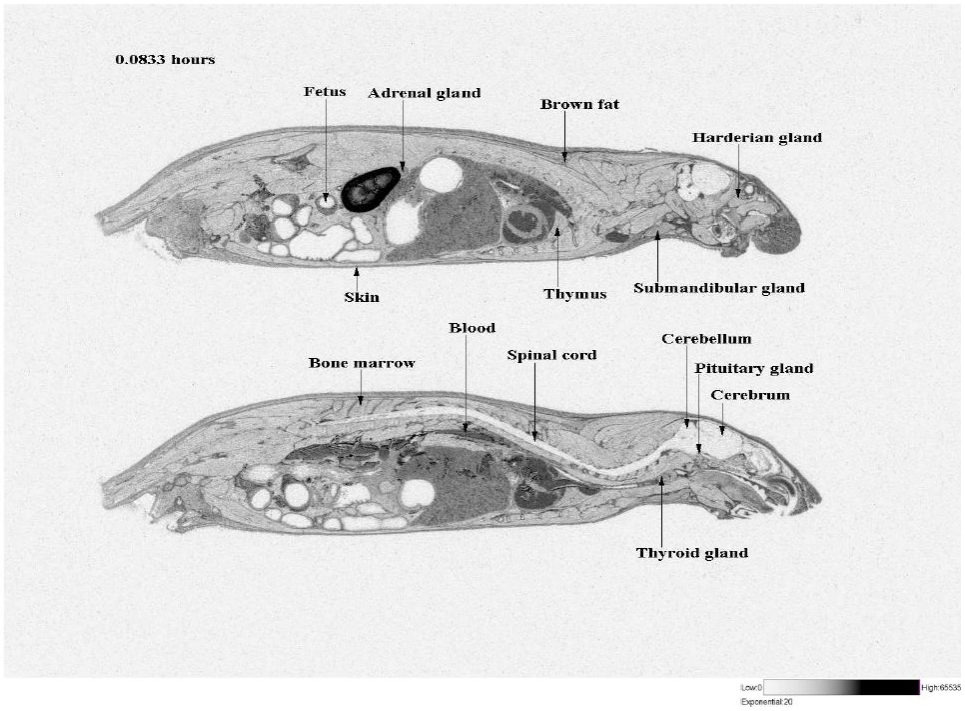
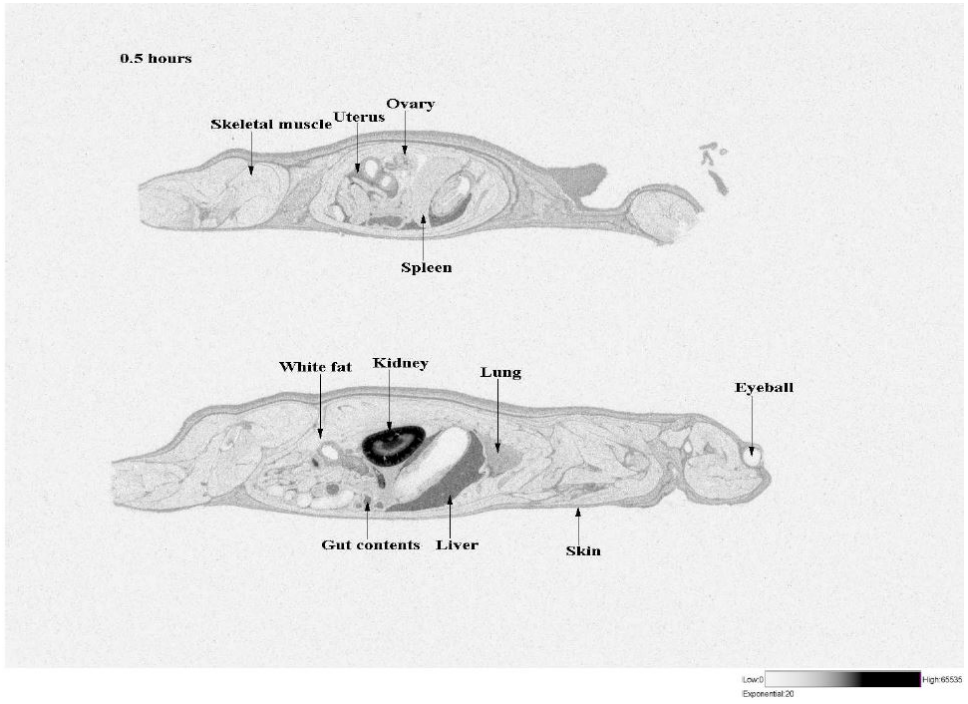


図 2.6.4.4－9　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム

Adrenal gland : 副腎，Blood : 血液，Bone marrow : 骨髄，Brown fat : 褐色脂肪，Cerebellum : 小脳，Cerebrum : 大脳，Eyeball : 眼球，Fetus : 胎児，Harderian gland : ハーダー腺，Heart : 心臓，Kidney : 腎臓，Liver : 肝臓，Lung : 肺，Ovary : 卵巣，Pituitary gland : 脳下垂体，Placenta : 胎盤，Skeletal muscle : 骨格筋，Skin : 皮膚，Spinal cord : 脊髄，Spleen : 脾臓，Submandibular gland : 顎下腺，Thymus : 胸腺，Thyroid gland : 甲状腺，Uterus : 子宮，White fat : 白色脂肪



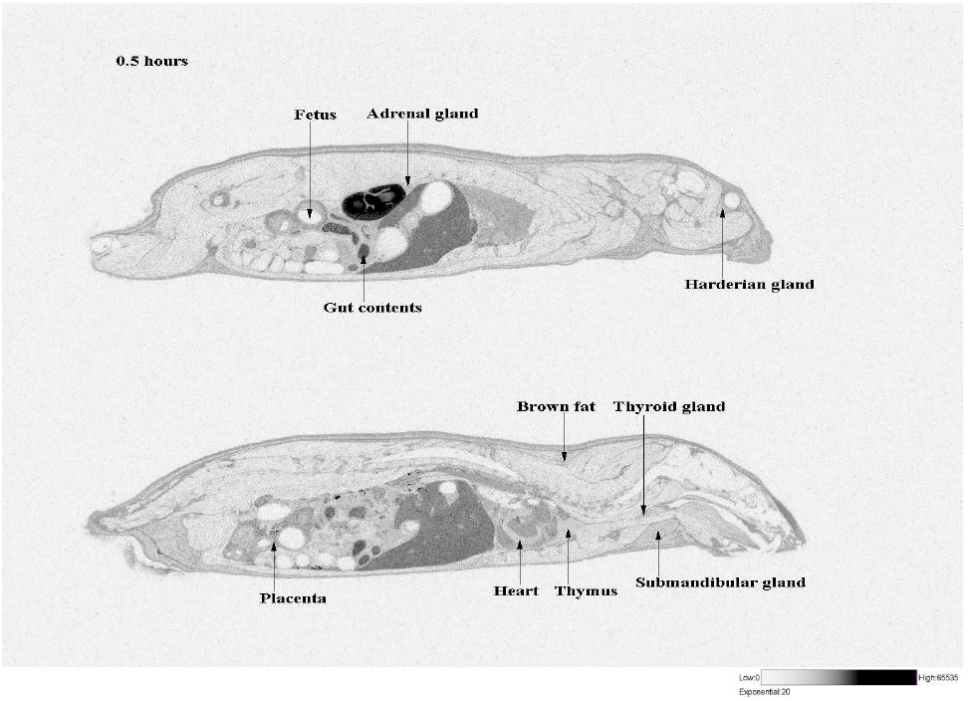


図 2.6.4.4－10　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Brown fat：褐色脂肪，Eyeball：眼球，Fetus：胎児，Gut contents：消化管内容物，Harderian gland：ハーダー腺，Heart：心臓，Kidney：腎臓，Liver：肝臓，Lung：肺，Ovary：卵巣，Placenta：胎盤，Skeletal muscle：骨格筋，Skin：皮膚，Spleen：脾臓，Submandibular gland：顎下腺，Thymus：胸腺，Thyroid gland：甲状腺，Uterus：子宮，White fat：白色脂肪