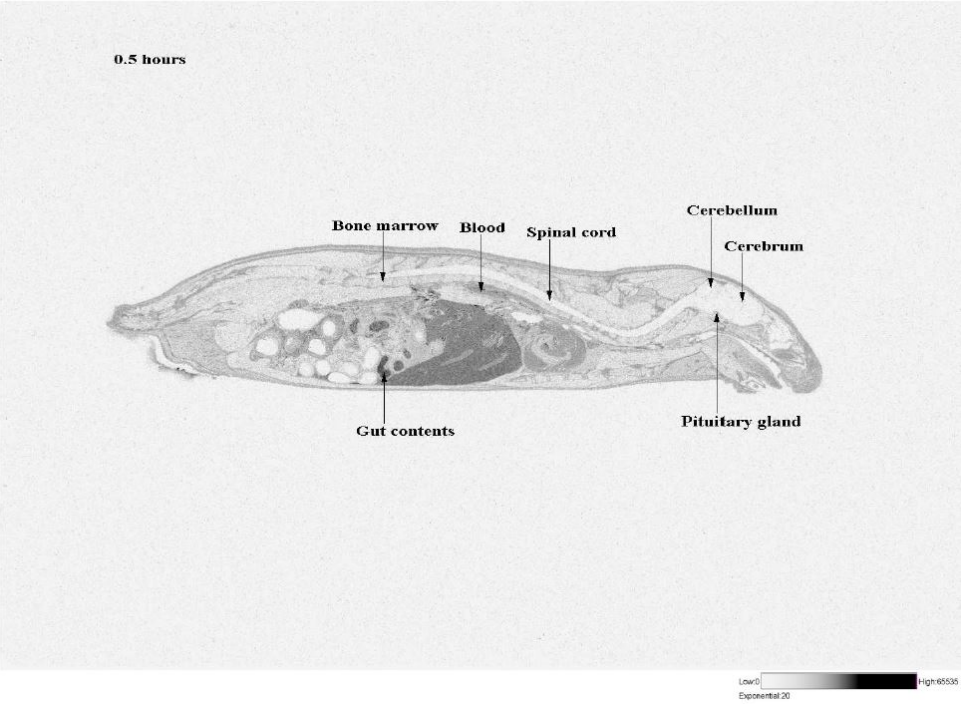
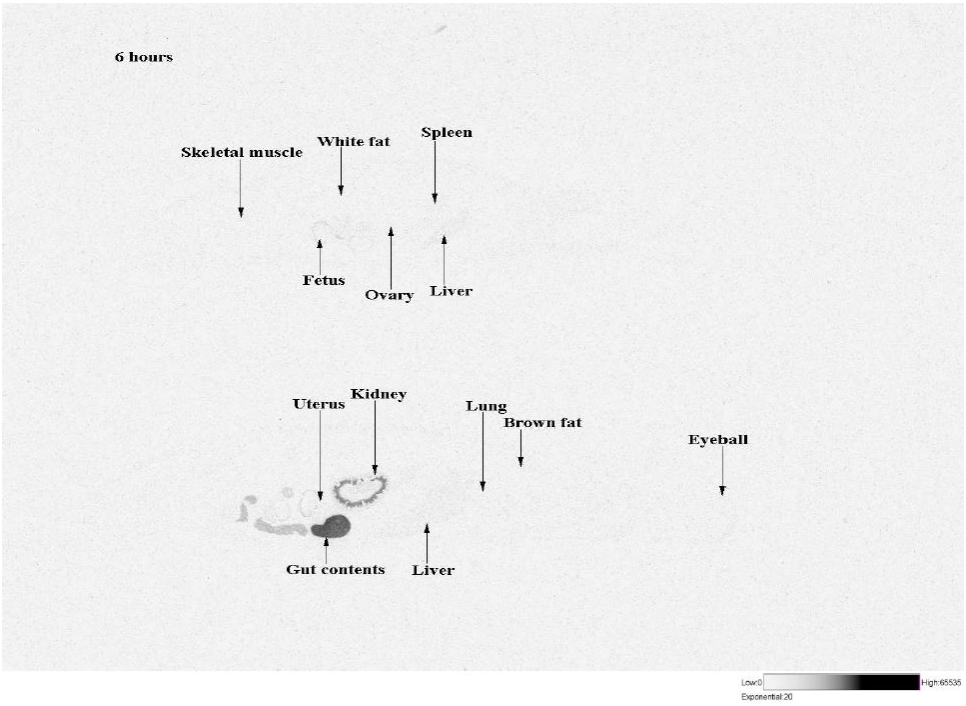


図 2.6.4.4－10　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム（続き）

Blood：血液，Bone marrow：骨髄，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Gut contents：消化管内容物，Pituitary gland：脳下垂体，Spinal cord：脊髄



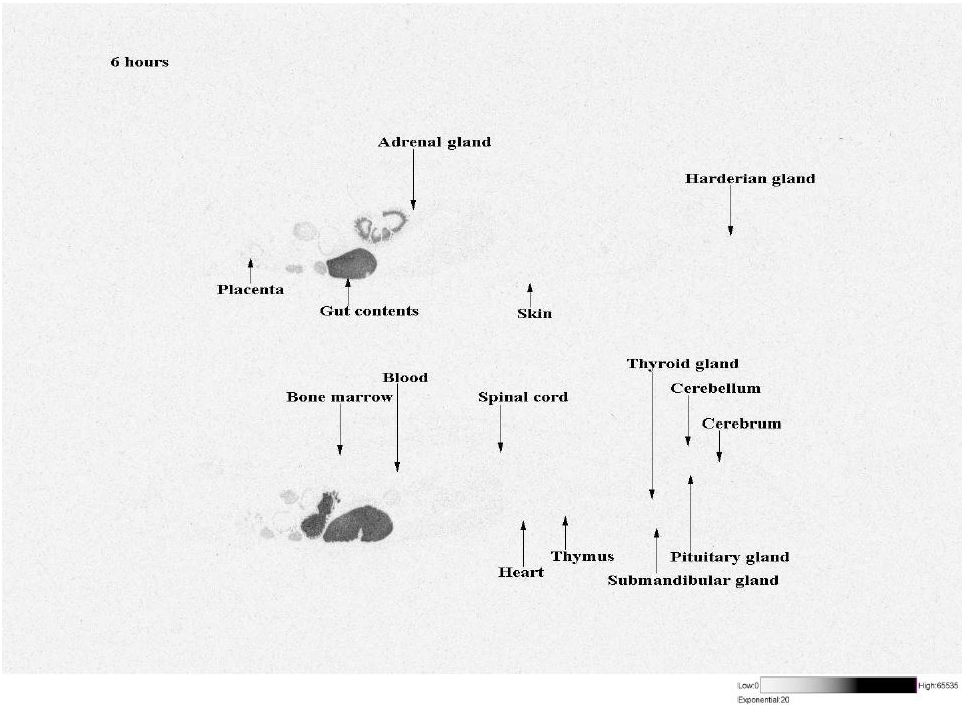
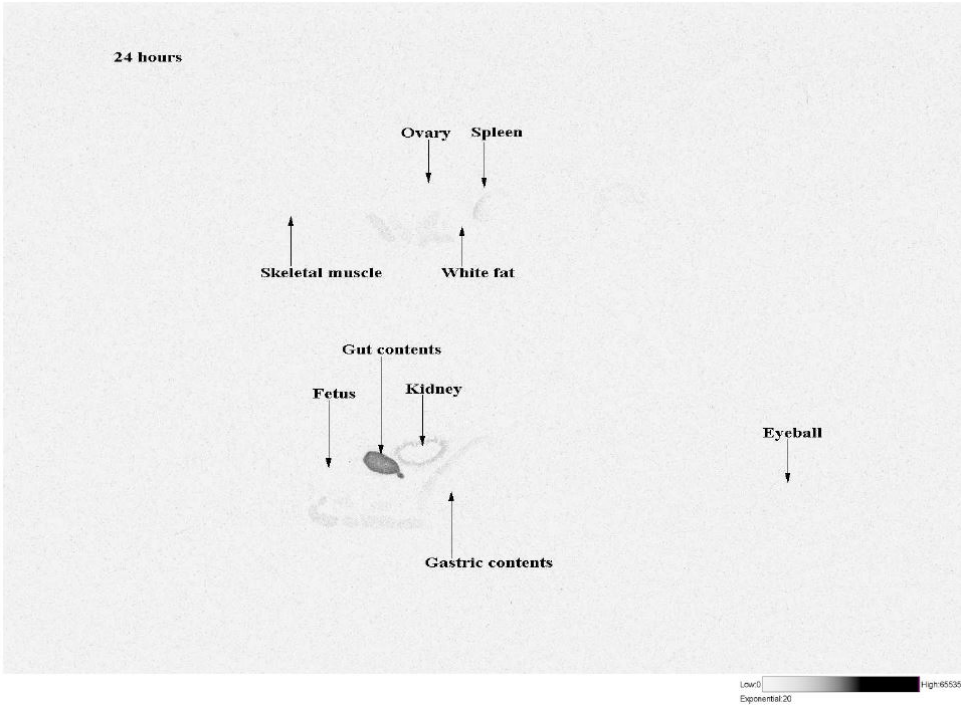


図 2.6.4.4－11　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム

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，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，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



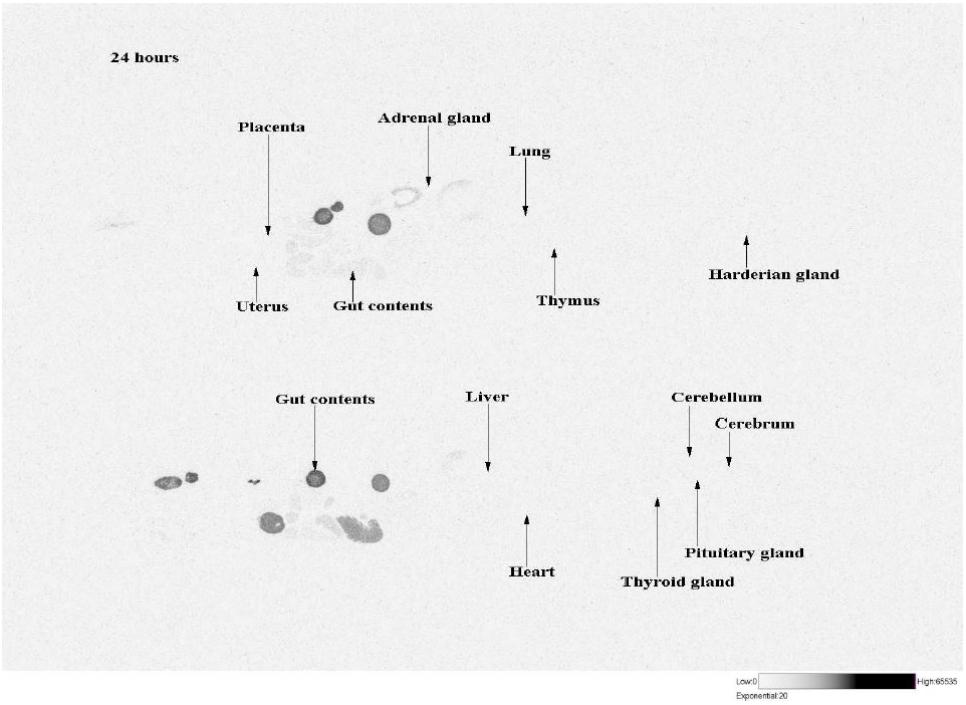


図 2.6.4.4－12　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Eyeball：眼球，Fetus：胎児，Gut contents：消化管内容物，Gastric contents：胃内容物，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，Spleen：脾臓，Thymus：胸腺，Thyroid gland：甲状腺，Uterus：子宮，White fat：白色脂肪

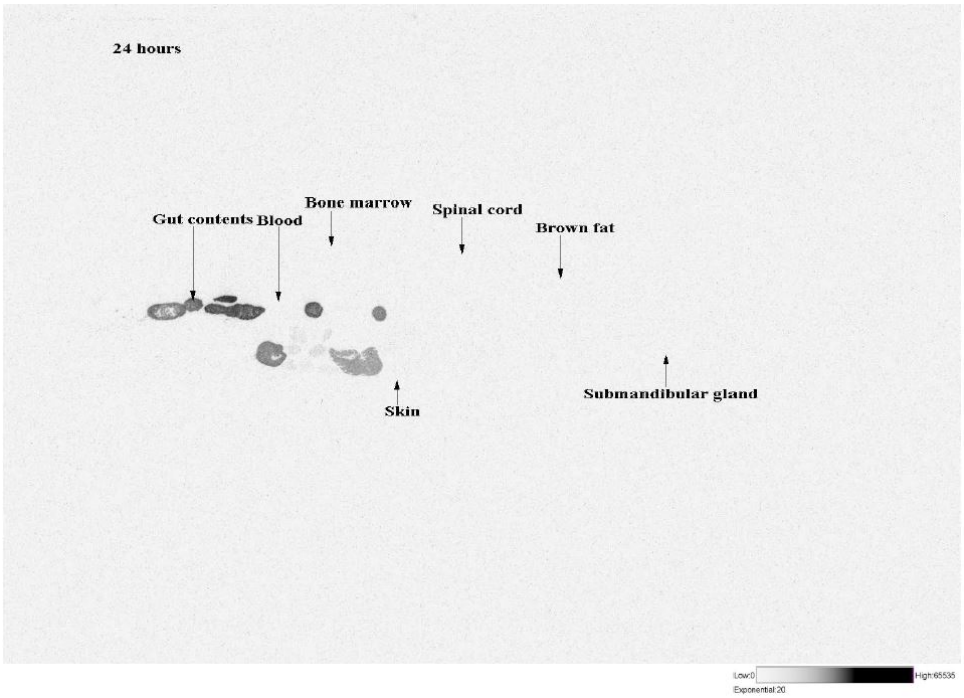


図 2.6.4.4－12　妊娠 12 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム（続き）

Blood：血液, Bone marrow：骨髄, Brown fat：褐色脂肪, Gut contents：消化管内容物, Skin：皮膚, Spinal cord：脊髄, Submandibular gland：顎下腺

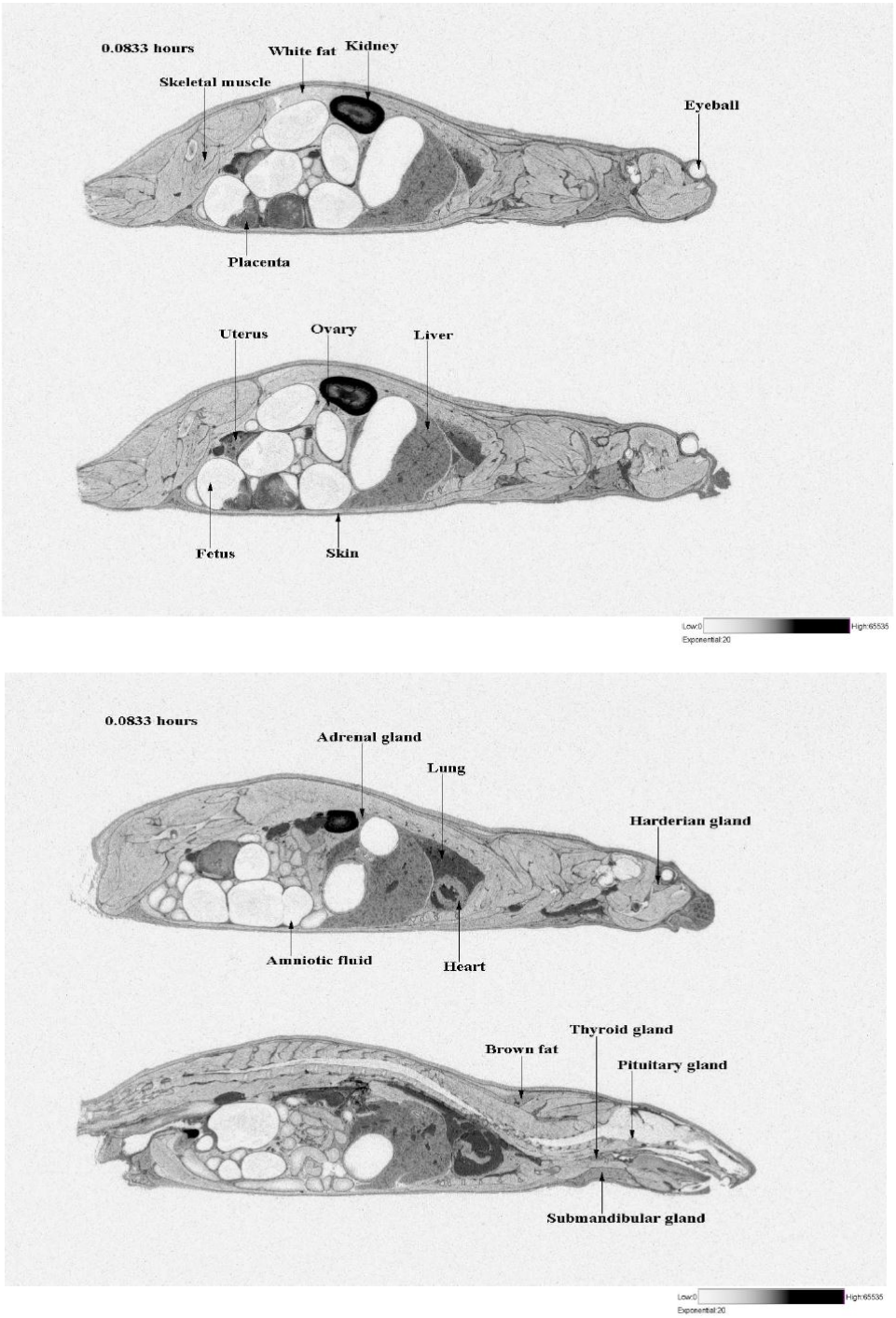


図 2.6.4.4－13　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Amniotic fluid：羊水，Brown fat：褐色脂肪，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，Submandibular gland：顎下腺，Thyroid gland：甲状腺，Uterus：子宮，White fat：白色脂肪

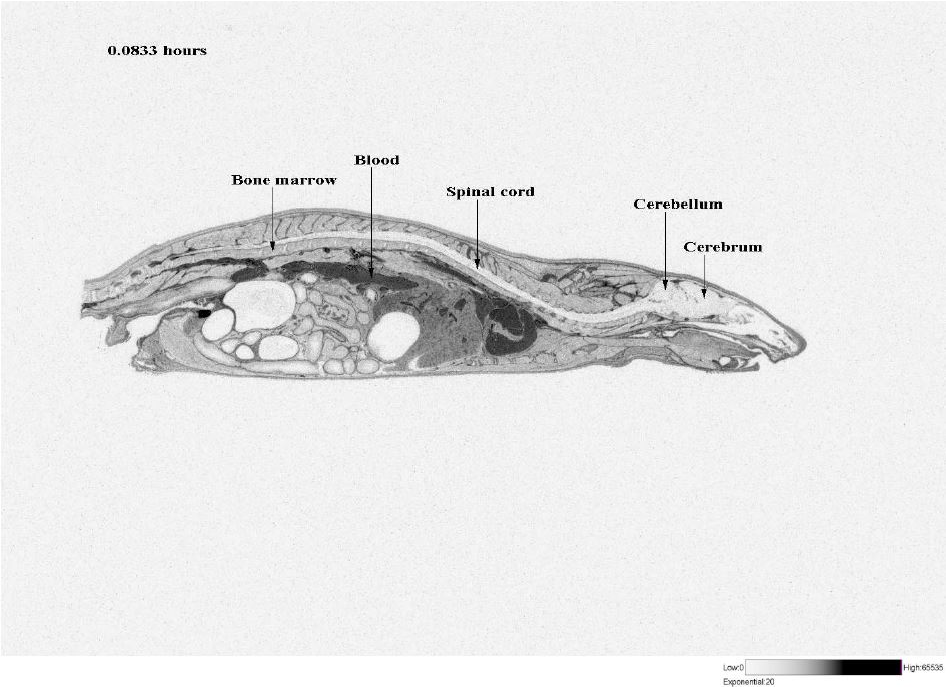


図 2.6.4.4－13　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 5 分の全身オートラジオグラム（続き）

Blood：血液，Bone marrow：骨髄，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Spinal cord：脊髄

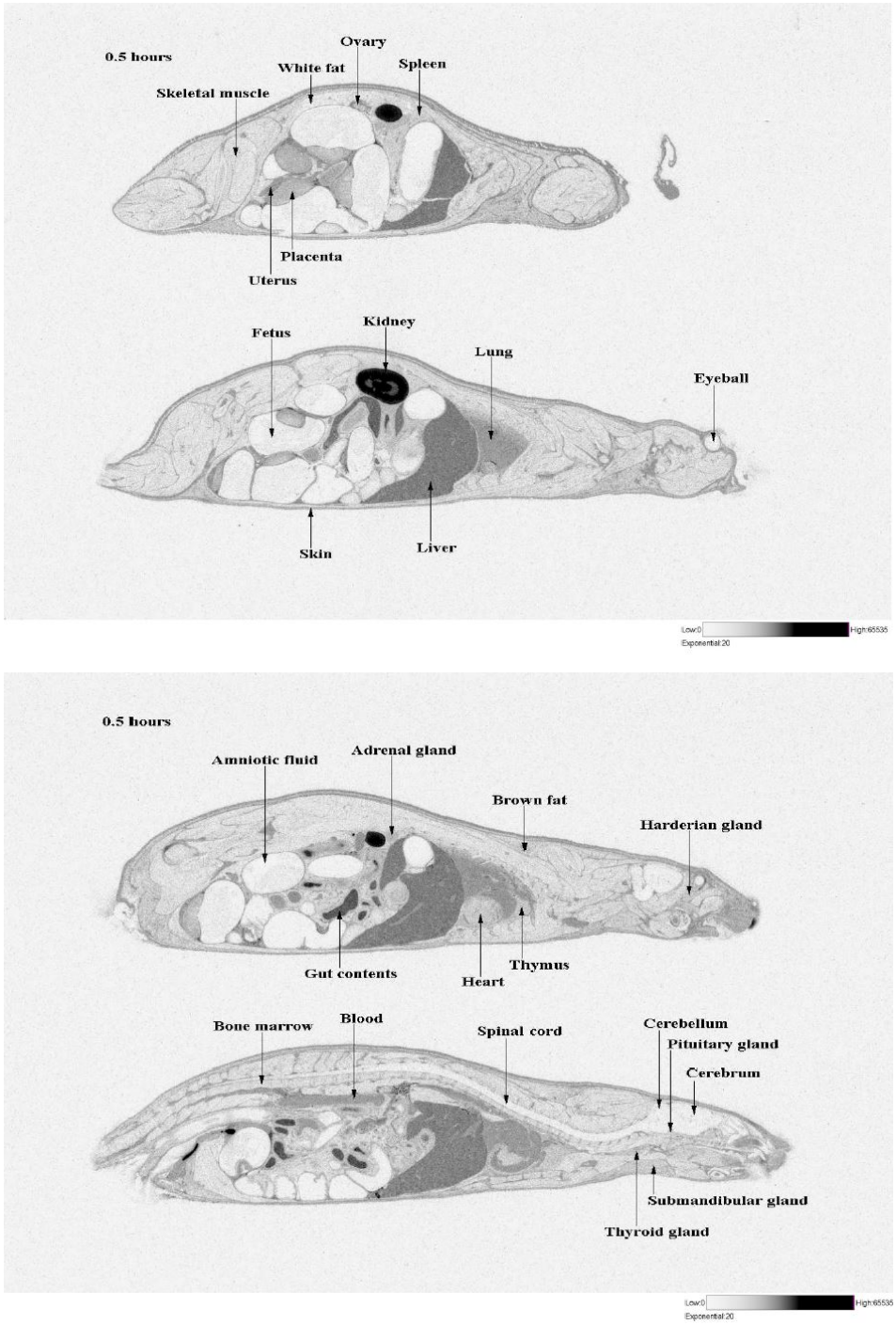
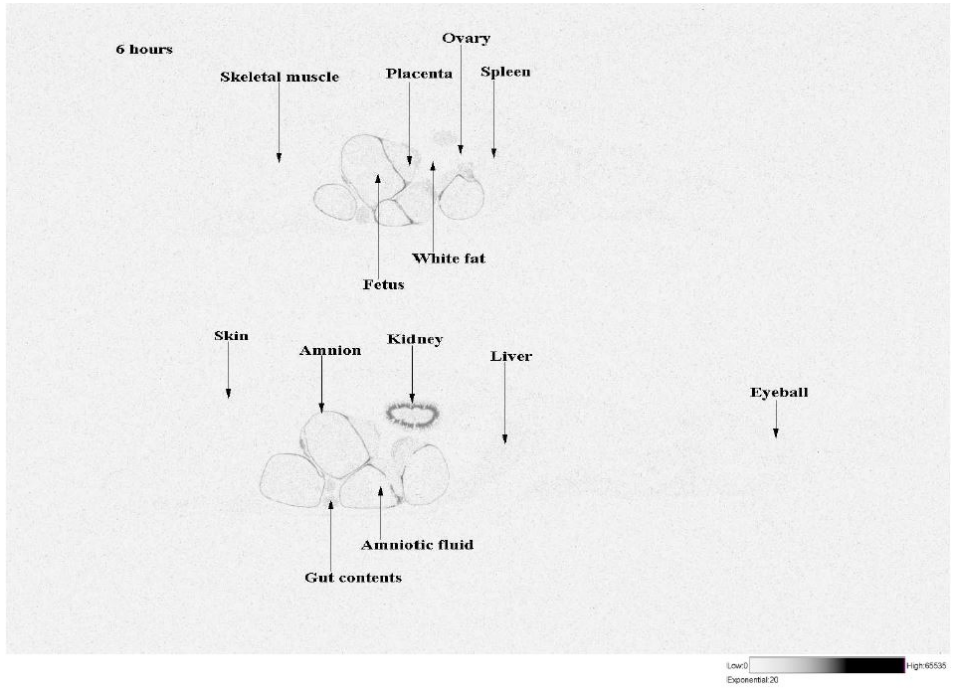


図 2.6.4.4－14　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Amniotic fluid：羊水，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，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，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



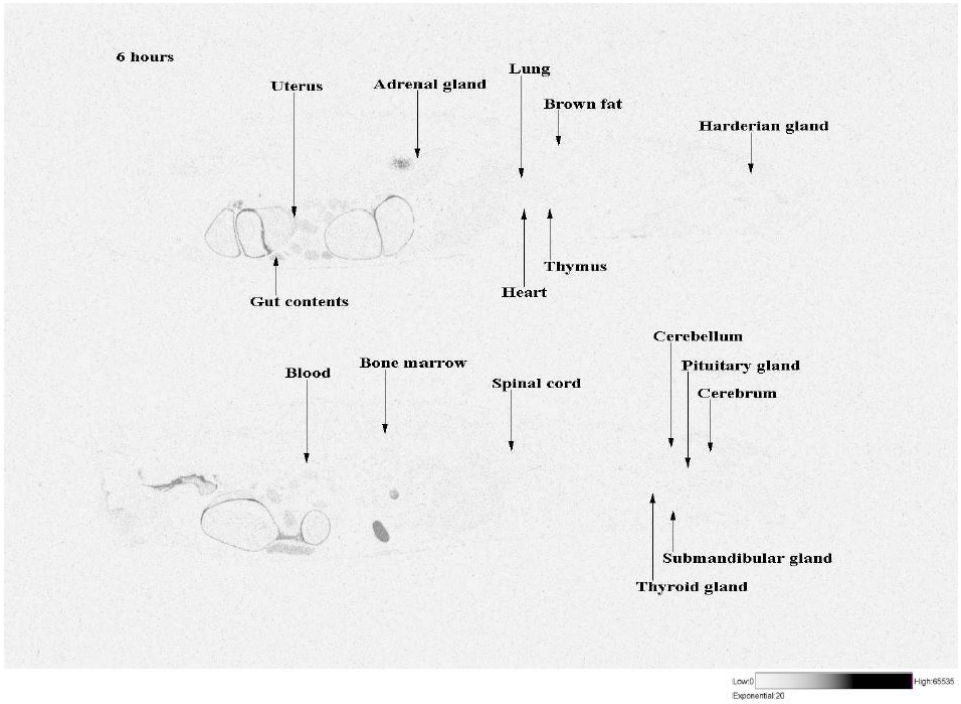
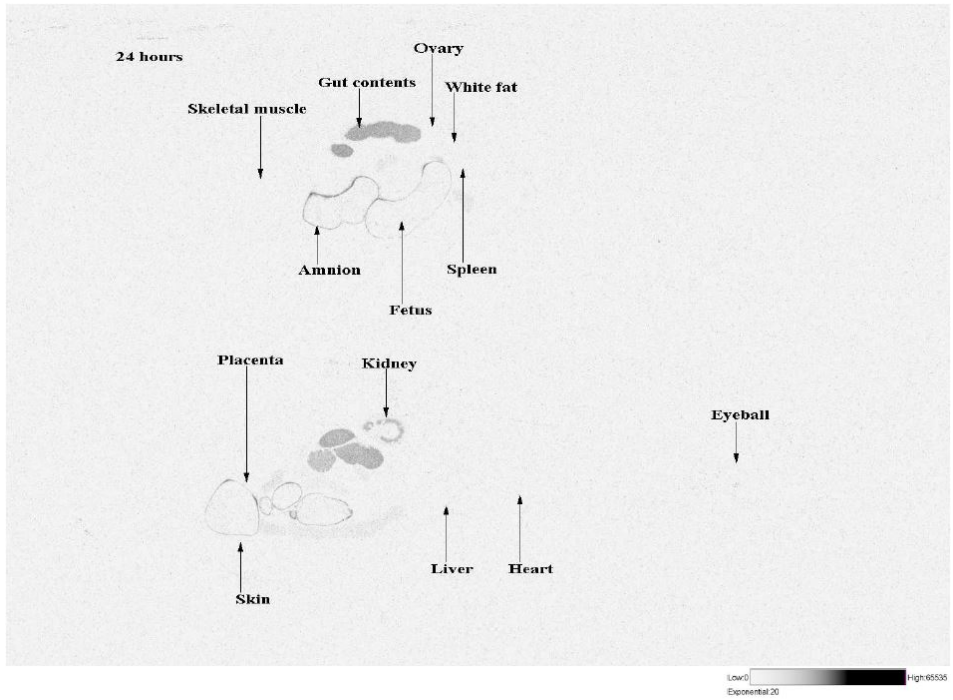


図 2.6.4.4－15　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 6 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland：副腎，Amnion：羊膜，Amniotic fluid：羊水，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，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，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



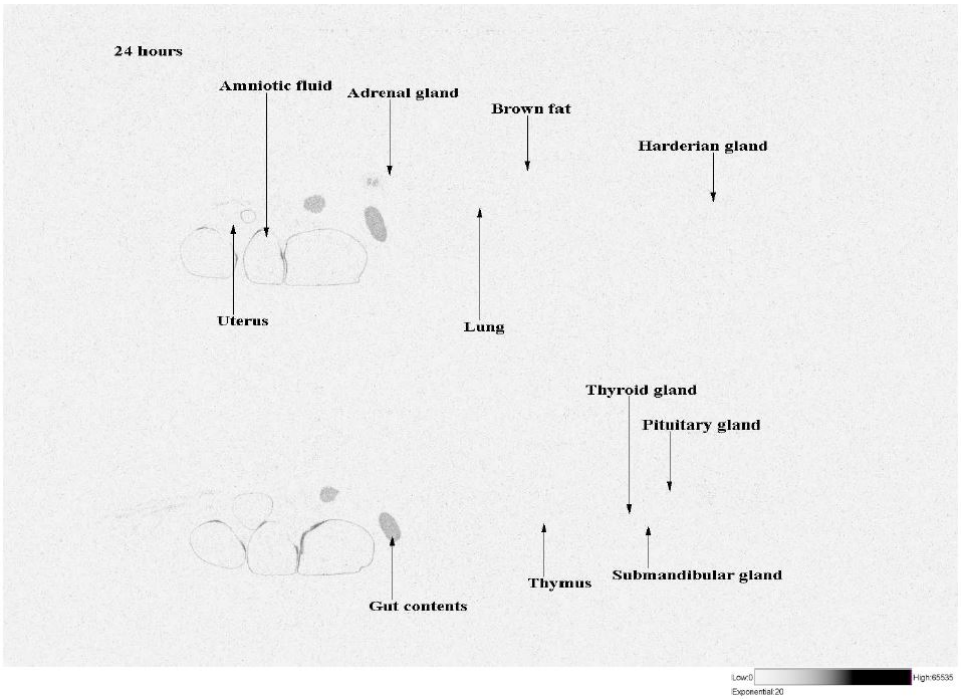


図 2.6.4.4－16　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム

Adrenal gland : 副腎，Amnion : 羊膜，Amniotic fluid : 羊水，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，Pituitary gland : 脳下垂体，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

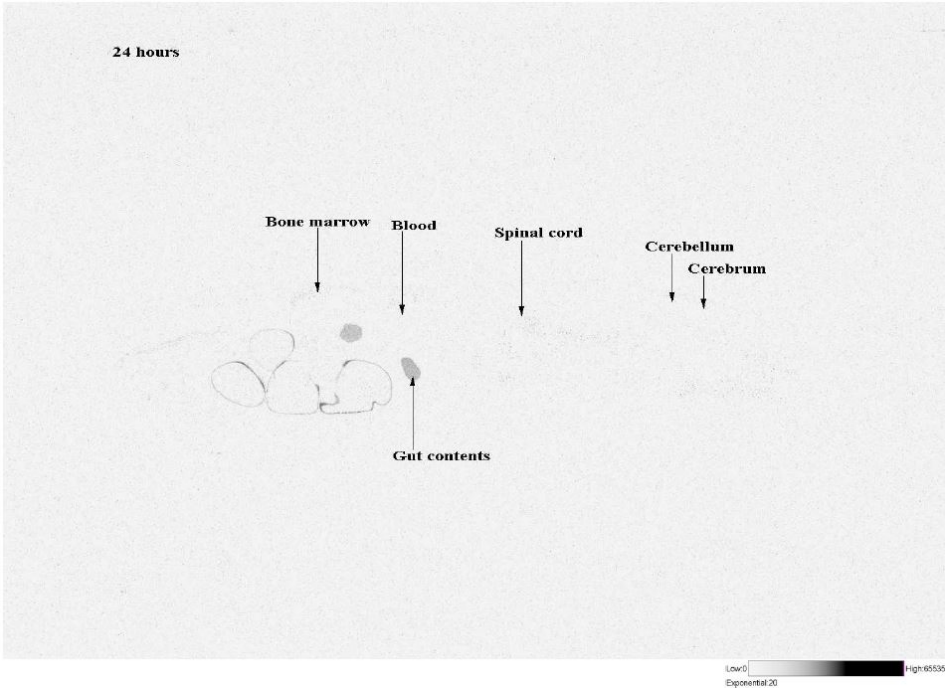


図 2.6.4.4－16　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後 24 時間の全身オートラジオグラム（続き）

Blood：血液，Bone marrow：骨髄，Cerebellum：小脳，Cerebrum：大脳，Gut contents：消化管内容物，Spinal cord：脊髄

表 2.6.4.4－7　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の組織中放射能濃度

		組織中放射能濃度（ng eq./mL or g）			
		5 分	0.5 時間	6 時間	24 時間
母動物	血漿	4370 ± 340	1410 ± 180	5.64 ± 0.54	0.956 ± 0.039
	血液	3070 ± 280	923 ± 155	4.92 ± 0.38	0.945 ± 0.075
	大脳	53.1 ± 5.4	20.7 ± 3.4	3.56 ± 0.35	ND
	小脳	73.6 ± 9.9	27.3 ± 4.5	4.82 ± 0.77	1.14 ± 0.34
	脊髄	197 ± 93	48.2 ± 7.2	6.07 ± 0.95	1.05 ± 0.17
	下垂体	906 ± 122	318 ± 30	6.75 ± 2.57	ND
	眼球	512 ± 70	232 ± 37	2.96 ± 0.52	ND
	ハーダー腺	717 ± 135	380 ± 54	7.75 ± 2.96	1.23 ± 0.15
	顎下腺	796 ± 134	244 ± 39	3.52 ± 0.54	0.456 ± 0.395
	舌下腺	704 ± 121	231 ± 33	3.90 ± 0.51	ND
	甲状腺	935 ± 183	297 ± 59	6.68 ± 2.97	ND
	胸腺	561 ± 47	248 ± 18	3.52 ± 0.34	0.581 ± 0.508
	心臓	805 ± 127	256 ± 27	2.57 ± 0.24	ND
	肺	1440 ± 130	623 ± 37	13.8 ± 3.2	1.92 ± 0.36
	大動脈	2430 ± 360	863 ± 155	6.80 ± 0.48	ND
	肝臓	1740 ± 220	2010 ± 190	18.8 ± 1.8	2.89 ± 0.13
	腎臓	35000 ± 8100	30300 ± 2300	529 ± 57	95.3 ± 19.9
	子宮	1710 ± 190	662 ± 95	45.2 ± 12.2	6.56 ± 1.03
	卵巣	1070 ± 150	385 ± 68	3.34 ± 0.19	0.944 ± 0.130
	胎盤	781 ± 98	322 ± 40	32.9 ± 2.3	8.21 ± 1.21
	羊膜	164 ± 27	330 ± 79	1050 ± 280	596 ± 567
	羊水	0.783 ± 0.736	3.18 ± 3.68	5.11 ± 3.66	9.90 ± 2.00
胎児	全身	20.1 ± 5.9 (0.0267 ± 0.0098)	29.7 ± 4.6 (0.0479 ± 0.0079)	14.6 ± 1.6 (0.0227 ± 0.0030)	5.23 ± 1.26 (0.0120 ± 0.0037)
	血液	26.7 ± 3.3	31.9 ± 4.7	15.2 ± 2.6	4.80 ± 0.21
	脳	3.21 ± 0.44	5.22 ± 0.52	9.59 ± 1.05	3.98 ± 0.43
	心臓	11.5 ± 1.6	15.3 ± 2.5	8.49 ± 0.76	2.66 ± 0.02
	肺	11.2 ± 0.8	15.8 ± 2.4	8.89 ± 1.76	3.31 ± 0.36
	肝臓	6.64 ± 0.22	12.0 ± 0.7	14.8 ± 1.4	3.77 ± 0.49
	腎臓	19.3 ± 1.6	30.4 ± 5.3	27.5 ± 4.3	11.3 ± 2.2
	消化管	12.1 ± 0.9	16.6 ± 2.0	9.86 ± 2.04	5.06 ± 0.54

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出されず
括弧内の数値は投与量に対する分布率（%）
［資料 4.2.2.3-5 より引用，改変］

2.6.4.5　代謝

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）］

ラット，イヌ及びヒト肝細胞に[^{14}C]SK-1403 を 100 μg/mL となるよう添加し 72 時間インキュベーションしたときの SK-1403 及び代謝物存在割合を評価した。いずれの種においても SK-1403 は 98%以上存在した。ラット及びイヌで M1（アセチル抱合体）がわずかに検出された。イヌ及びヒトで M2（グルタミン酸抱合体）がわずかに検出された。ラット，イヌ及びヒトで M3（酸化的脱アミノ化体）がわずかに検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった（表 2.6.4.5－1）。

表 2.6.4.5－1　ラット，イヌ及びヒト肝細胞に[^{14}C]SK-1403 を添加し 72 時間インキュベーションしたときの SK-1403 及び代謝物割合

分析対象物質		肝細胞		
		ラット	イヌ	ヒト
試料中存在割合（%）	SK-1403	98.77 ± 0.11	99.77 ± 0.03	99.15 ± 0.07
	M1	1.08 ± 0.08	0.10 ± 0.02	ND
	M2	ND	0.04 ± 0.02	0.15 ± 0.01
	M3	0.14 ± 0.04	0.09 ± 0.01	0.70 ± 0.06

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.4-1 及び 4.2.2.4-2 より引用，改変］

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］

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たときの血漿，肝臓，腎臓，尿，糞及び胆汁中の代謝物を評価した。

投与後 1 時間における雄性ラットの SK-1403 及び代謝物の血漿中存在割合は，SK-1403 が 68.09%，M1 が 18.32%であった。肝臓中存在割合は SK-1403 が 64.46%，M1 が 15.48%，腎臓中存在割合は SK-1403 が 81.31%であった。投与後 24 時間までの雄性ラットの尿中に，投与放射能の 98.5%に相当する M1 が検出された。投与後 24 時間までの糞中に，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比を示し，ラットの代謝物の種類や存在割合に性差は認められなかった。（表 2.6.4.5－2，表 2.6.4.5－3，表 2.6.4.5－4，表 2.6.4.5－5，表 2.6.4.5－6）。

また，胆管カニューレ処置した雌雄ラットの投与後 4 時間までの胆汁に微量の SK-1403 及び M1 が検出された（表 2.6.4.5－7）。

表 2.6.4.5－2　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血漿中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 1 時間	
		雄	雌
血漿中存在割合（%）	RPM1	trace	ND
	RPM2	trace	trace
	RPM3	trace	trace
	RPM4	trace	ND
	RPM5	ND	trace
	M1	18.32	18.15
	SK-1403	68.09	66.15
	RPM10	ND	trace
	その他	9.05	9.58

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.4-4 より引用，改変］

表 2.6.4.5－3　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肝臓中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 1 時間	
		雄	雌
肝臓中存在割合 (%)	M1	15.48	14.89
	SK-1403	64.46	58.61
	RLM3	trace	ND
	RLM6	trace	ND
	その他	17.59	24.71

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.4-4 より引用，改変］

表 2.6.4.5－4　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腎臓中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 1 時間	
		雄	雌
腎臓中存在割合 (%)	RKM1	trace	ND
	RKM2	trace	trace
	RKM3	trace	trace
	RKM4	1.11	1.70
	RKM5	1.28	1.04
	RKM6	ND	trace
	RKM7	1.70	3.07
	SK-1403	81.31	81.46
	RKM9	trace	ND
	RKM10	1.21	1.23
	その他	11.49	9.99

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.4-4 より引用，改変］

表 2.6.4.5－5　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尿中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 0～24 時間	
		雄	雌
尿中排泄率 (投与放射能に対する%)	M3	2.9	2.9
	M1	98.5	110.0
	SK-1403	trace	trace
	RUM6	trace	trace
	RUM7	trace	ND
	RUM8	ND	trace
	RUM9	trace	trace
	RUM10	trace	trace
	総放射能	103.9	116.2

3 例試料をプールし分析　　trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.4-4 より引用，改変］

表 2.6.4.5－6　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糞中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 0～24 時間	
		雄	雌
糞中排泄率 （投与放射能に対する%）	RFM1	trace	ND
	M1	2.3	0.7
	SK-1403	1.6	1.8
	RFM4	trace	trace
	その他	0.9	0.7
	総放射能	4.9	3.3

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.4-4 より引用，改変］

表 2.6.4.5－7　胆管カニューレ処置したラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 0～4 時間	
		雄	雌
胆汁中排泄率 （投与放射能に対する%）	M2	trace	trace
	M1	1.8	0.7
	SK-1403	0.8	0.7
	総放射能	3.0	1.7

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
［資料 4.2.2.4-4 より引用，改変］

2.6.4.5.3　イヌにおける代謝［資料 4.2.2.2-2］

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，尿及び糞中の代謝物を評価した。

投与後 0.5, 1, 4 及び 6 時間における雄性イヌの SK-1403 及び代謝物の血漿中存在割合は，SK-1403 が 73.03%～88.70%，M1 が 3.79%以下であった（表 2.6.4.5－8）。

投与後 24 時間までの雄性イヌの尿中に投与放射能の 87.5%に相当する SK-1403 が検出された。投与後 24 時間までの糞中に微量の SK-1403 が検出された（表 2.6.4.5－9，表 2.6.4.5－10）。

表 2.6.4.5－8　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 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後			
		0.5 時間	1 時間	4 時間	6 時間
血漿中存在割合（%）	DPM1	trace	ND	ND	ND
	M2	trace	0.92	trace	ND
	DPM3	trace	trace	trace	ND
	M1	1.20	1.20	3.79	trace
	SK-1403	88.70	87.67	75.68	73.03
	その他	7.62	7.60	13.89	16.10

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
ND：検出されず
［資料 4.2.2.2-2 より引用，改変］

表 2.6.4.5－9　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尿中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 0～24 時間
尿中排泄率（投与放射能に対する%）	DUM1	trace
	M2	trace
	SK-1403	87.5
	DUM4	trace
	総放射能	90.6

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
［資料 4.2.2.2-2 より引用，改変］

表 2.6.4.5－10　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糞中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 0～24 時間
糞中排泄率（投与放射能に対する%）	DFM1	trace
	SK-1403	1.6
	その他	0.2
	総放射能	1.9

3 例試料をプールし分析
trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）
［資料 4.2.2.2-2 より引用，改変］

2.6.4.5.4　推定代謝経路［資料 4.2.2.4-4，4.2.2.2-2］

SK-1403 の推定代謝経路を図 2.6.4.5－1 に示した。ラット及びイヌにおける *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験の結果，SK-1403 の主な代謝経路はアセチル抱合，グルタミン酸抱合及び酸化的脱アミノ化であることが示された。

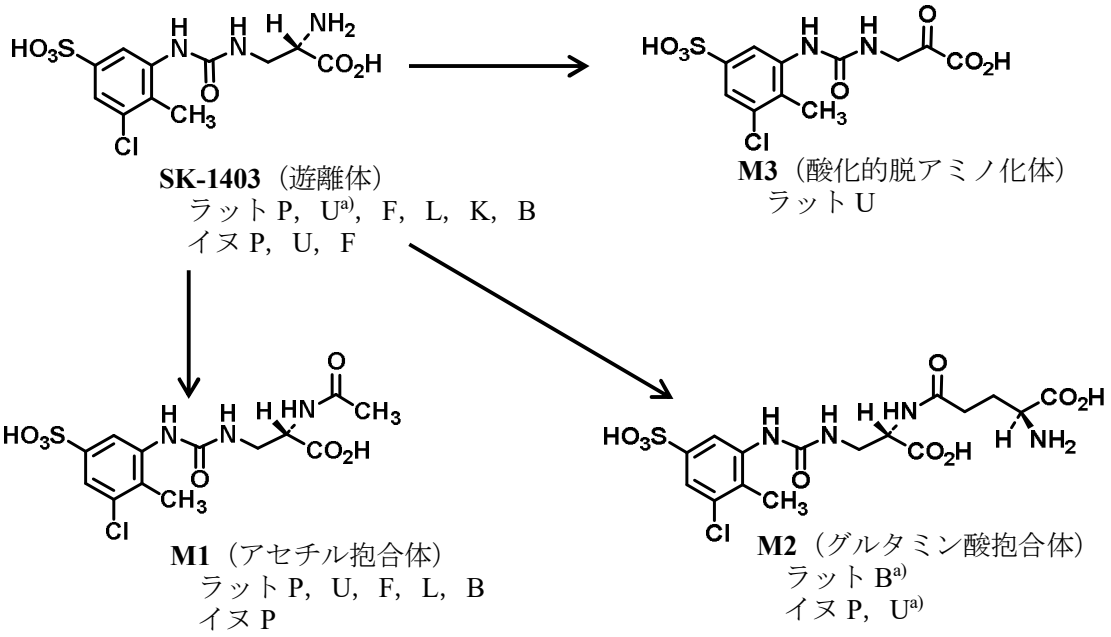


図 2.6.4.5－1　SK-1403 の推定代謝経路

P：血漿，U：尿，F：糞，L：肝臓，K：腎臓，B：胆汁
a)：trace（定量不可，面積値 100～500 cpm）

2.6.4.6　排泄

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］

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の放射能の尿，糞及び呼気中排泄を検討した。投与後 168 時間（呼気は 48 時間）までの尿糞及び呼気中累積排泄率は，それぞれ投与量の 89.6%，6.4%及び 0.0%であった（表 2.6.4.6－1）。

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放射能の尿及び糞中排泄を検討した。投与後 168 時間までの尿及び糞中累積排泄率は，それぞれ投与量の 92.6%及び 2.6%であった（表 2.6.4.6－2）。

ラット及びイヌの主排泄経路は腎臓であり，投与放射能の大部分は投与後 24 時間までに排泄された。

表 2.6.4.6－1　雄性ラットに[^{14}C]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

時間（h）	累積排泄率（投与放射能に対する%）			
	尿	糞	呼気	合計
0～8	80.2 ± 5.6	NA	NA	80.2 ± 5.6
0～24	88.7 ± 3.8	5.4 ± 1.7	0.0 ± 0.0	94.1 ± 2.2
0～48	89.2 ± 3.4	6.2 ± 2.3	0.0 ± 0.0	95.4 ± 1.3
0～72	89.4 ± 3.3	6.3 ± 2.4	−	95.7 ± 1.1
0～120	89.5 ± 3.3	6.4 ± 2.4	−	95.8 ± 1.1
0～168	89.6 ± 3.2	6.4 ± 2.5	−	96.0 ± 1.0
ケージ洗浄液（168 h）				0.2 ± 0.1
屍体（168 h）				0.1 ± 0.1

平均値±標準偏差（n=3）
NA：評価項目として適用外
−：投与後 48 時間において呼気中放射能が検出限界未満となったため，72 時間以降の試料は採取せず
［資料 4.2.2.5-1 より引用，改変］

表 2.6.4.6－2　雄性イヌに[^{14}C]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

時間（h）	累積排泄率（投与放射能に対する%）		
	尿	糞	合計
0～8	85.7 ± 4.9	NA	85.7 ± 4.9
0～24	90.6 ± 1.7	1.9 ± 0.5	92.5 ± 1.3
0～48	91.5 ± 1.0	2.5 ± 0.1	94.0 ± 0.9
0～72	91.8 ± 1.0	2.5 ± 0.2	94.3 ± 0.8
0～96	92.0 ± 0.9	2.6 ± 0.1	94.5 ± 0.8
0～120	92.2 ± 0.8	2.6 ± 0.2	94.8 ± 0.6
0～144	92.2 ± 0.6	2.6 ± 0.2	94.8 ± 0.5
0～168	92.6 ± 0.4	2.6 ± 0.2	95.2 ± 0.3

平均値±標準偏差（n=3）
NA：評価項目として適用外
［資料 4.2.2.2-2 より引用，改変］

2.6.4.6.2　胆汁中排泄［資料 4.2.2.5-2］

胆管カニューレ処置した雌雄ラットに，[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの放射能の尿，糞及び胆汁中排泄を検討した。投与後 24 時間までの尿，糞及び胆汁中累積排泄率は，雄性ラットでそれぞれ投与量の，96.0%，1.5%及び 3.2%，雌性ラットでそれぞれ 100.6%，1.7%及び 1.8%であった。投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁中累積排泄率は，雄性ラットでそれぞれ投与量の 96.4%，2.0%及び 3.2%，雌性ラットでそれぞれ 101.1%，2.2%及び 1.8%であった。胆汁排泄率は低く明らかな性差は認められなかった（表 2.6.4.6－3）。

表 2.6.4.6－3　胆管カニューレ処置したラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの胆汁，尿及び糞中累積排泄率

性	時間 (h)	累積排泄率（投与放射能に対する%） 尿	糞	胆汁	合計
雄	0～4	84.5 ± 7.7	NA	3.0 ± 0.8	87.5 ± 8.5
	0～8	93.6 ± 1.2	NA	3.2 ± 0.8	96.7 ± 0.7
	0～24	96.0 ± 1.5	1.5 ± 0.9	3.2 ± 0.8	100.8 ± 1.3
	0～48	96.4 ± 1.2	2.0 ± 1.1	3.2 ± 0.8	101.6 ± 0.9
雌	0～4	32.2 ± 55.8	NA	1.7 ± 0.1	33.9 ± 55.9
	0～8	98.5 ± 4.2	NA	1.7 ± 0.1	100.3 ± 4.3
	0～24	100.6 ± 5.1	1.7 ± 1.9	1.8 ± 0.2	104.1 ± 3.5
	0～48	101.1 ± 5.7	2.2 ± 2.2	1.8 ± 0.2	105.1 ± 4.0

平均値±標準偏差（n=3）
NA：評価項目として適用外
尿はケージ洗浄液を含む
［資料 4.2.2.5-2 より引用，改変］

2.6.4.6.3　乳汁中排泄［資料 4.2.2.5-3］

授乳中ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与し，血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した。血漿中放射能は投与後速やかに消失し，C_0 は 5740 ng eq./mL，$t_{1/2}$ は 0.892 時間，$AUC_{0-\infty}$は 3310 ng eq.·h/mL であった。乳汁中放射能は，投与後 2 時間に最高濃度（157 ng eq./mL）を示し，$t_{1/2}$ は 4.14 時間，$AUC_{0-\infty}$は 1010 ng eq.·h/mL であった。$AUC_{0-\infty}$の乳汁／血漿比は約 0.3 と低値であったが，SK-1403 由来物質が乳汁中へ移行することが示された（図 2.6.4.6－1，表 2.6.4.6－4）。

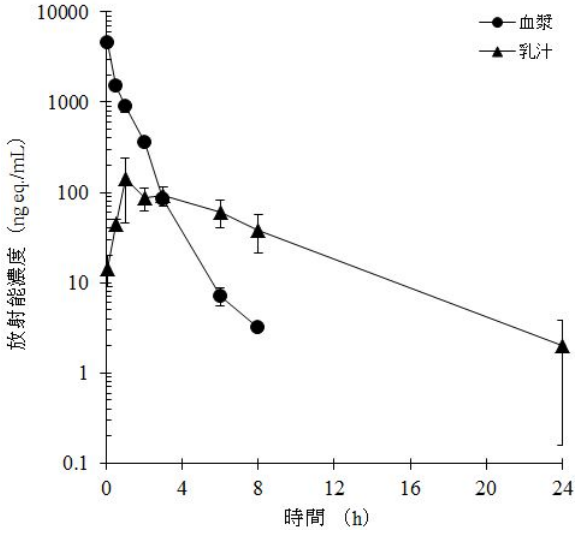


図 2.6.4.6－1　授乳中ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度推移

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.5-3 より引用，改変］

表 2.6.4.6－4　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薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	血漿	乳汁
C_0（ng eq./mL）	5740 ± 430	NA
C_{max}（ng eq./mL）	NA	157 ± 86
T_{max}（h）	NA	2.00 ± 1.00
$t_{1/2}$（h）	0.892 ± 0.137	4.14 [a]
AUC_{0-t}（ng eq. h/mL）	3300 ± 240	847 ± 314
$AUC_{0-\infty}$（ng eq. h/mL）	3310 ± 240	1010 [a]

平均値±標準偏差（n=3），a：平均値（n=2）
NA：評価項目として適用外
［資料 4.2.2.5-3 より引用，改変］

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

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］

SK-1403（100 μg/mL）が肝薬物代謝酵素（CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6，CYP2E1，CYP3A，UGT1A1 及び UGT2B7）の各典型基質の代謝に与える影響について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。

可逆的阻害の検討において，SK-1403 は CYP2E1 に対して 100 μg/mL で 50%程度の阻害を示した以外は，CYP 分子種及び UGT 分子種に対して阻害作用を示さなかった。CYP2E1 については 30～500 μg/mL の濃度範囲で追加検討した結果，濃度依存的な阻害作用を示し，50%阻害濃度（IC_{50}）は 106 μg/mL であった。以上の結果より，評価したすべての CYP 分子種及び UGT 分子種に対する SK-1403 の可逆的阻害は IC_{50}>100 μg/mL であった。

また，時間依存的な阻害の検討において，SK-1403 はすべての CYP 分子種において，プレインキュベーションによる阻害の増強が認められなかったため，時間依存的阻害作用を有さないことが示された。

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］

ヒト肝細胞（3 ドナー）を用いて，SK-1403（0.1, 1 及び 5 μg/mL）を 72 時間曝露したときの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素誘導能を mRNA 発現量を指標として評価した。その結果，SK-1403 は 5 μg/mL までいずれの CYP 分子種に対しても誘導率が 1.46 以下（対溶媒対照群）であり，誘導作用を示さなかった。

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］

MDR1 発現細胞を用いて，[^{14}C]SK-1403 の MDR1 に対する基質認識性を検討した。[^{14}C]SK-1403（1 及び 5 μg/mL）の頂端膜側（A）から基底膜側（B）への透過性と，反対方向（B から A）の透過性と比較し，ER［(B から A への膜透過係数）／（A から B への膜透過係数)］を算出した。その値を非発現細胞の ER を用いて補正し，Net ER［(MDR1 発現細胞の ER）／（コントロール細胞の ER)］を算出した結果，[^{14}C]SK-1403 の Net ER は 1.27 以下であり，SK-1403 は MDR1 の基質ではないことが示された。

BCRP 発現細胞を用いて，MDR1 と同様に[^{14}C]SK-1403（1 及び 5 μg/mL）の Net ER［(BCRP 発現細胞の ER）／（コントロール細胞の ER)］を算出した結果，[^{14}C]SK-1403 の Net ER は 1.05 以下であり，SK-1403 は BCRP の基質ではないことが示された。

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］

各種トランスポーター（MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）を介した各典型基質の輸送に対する SK-1403（0.1，0.5，1，2 及び 5 μg/mL）の阻害作用について，トランスポーター発現細胞を用いて検討した結果，SK-1403 は 5 μg/mL までいずれのトランスポーターに対しても阻害活性を示さなかった（IC_{50} > 5 μg/mL）。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

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］

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，血漿中 SK-1403 は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 11.8 時間，C_0 は 10100 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$は 50000 ng·h/mL であった（図 2.6.4.8－1，表 2.6.4.8－1）。

正常ラットの 1 mg/kg 群（2.6.4.3.1.1）と比較して，アデニン誘発性腎不全ラットの血漿中 SK-1403 の $AUC_{0-\infty}$は約 14 倍に増加，CL_p は約 1/13 に減少，$t_{1/2}$ は約 10 倍に延長した。

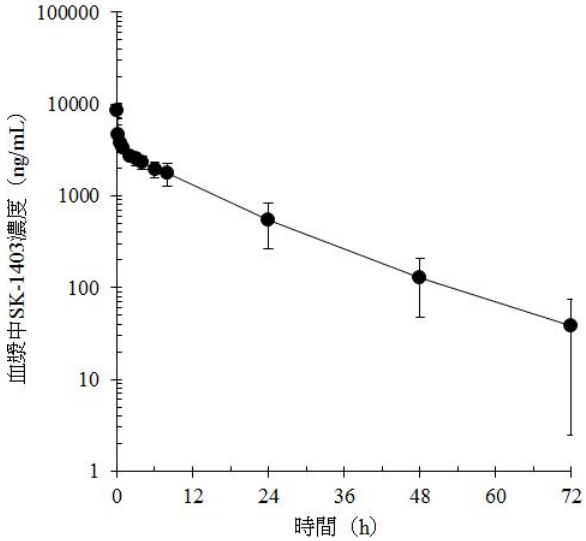


図 2.6.4.8－1　アデニン誘発性腎不全雄性ラットにSK-1403を1 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度推移

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.7-1 より引用，改変］

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）

用量 (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/kg)
1	10100 ± 2500	50000 ± 15400	11.8 ± 1.9	19.9 ± 5.2

平均値±標準偏差（n=3）
［資料 4.2.2.7-1 より引用，改変］

胆管カニューレ処置したアデニン誘発性腎不全雌雄ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿，糞及び胆汁中への放射能排泄を検討した。投与後 24 時間までの尿，糞及び胆汁中累積排泄率は，雄性ラットでそれぞれ投与量の 55.8%，0.9%及び 22.2%，雌性ラットでそれぞれ 55.8%，1.7%及び 16.0%であった。投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁中累積排泄率は，雄性ラットでそれぞれ投与量の 64.0%，3.4%及び 25.1%，雌性ラットでそれぞれ 90.3%，5.7%及び 6.4%であった（表 2.6.4.8－2）。

正常ラット（2.6.4.6.2）と比較して，アデニン誘発性腎不全ラットの尿中排泄率は低下し，胆汁排泄率は増加した。

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[^{14}C]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

性	時間 (h)	累積排泄率（投与放射能に対する%） 尿	糞	胆汁	合計
雄	0～4	10.1 ± 9.1	NA	6.0 ± 1.8	16.1 ± 8.6
	0～8	28.1 ± 4.5	NA	11.9 ± 3.9	40.1 ± 0.6
	0～24	55.8 ± 5.6	0.9 ± 0.6	22.2 ± 8.0	78.9 ± 3.4
	0～48	64.0 ± 10.2	3.4 ± 1.2	25.1 ± 8.8	92.4 ± 1.6
雌	0～4	16.9 ± 15.0	NA	2.9 ± 2.6	19.9 ± 15.0
	0～8	34.1 ± 19.9	NA	7.3 ± 5.8	41.4 ± 17.4
	0～24	55.8 ± 24.2	1.7 ± 2.5	16.0 ± 11.3	73.6 ± 18.1
	0～48	90.3	5.7	6.4	102.4

平均値±標準偏差（n=3）
NA：評価項目として適用外
尿はケージ洗浄液を含む
投与後 48 時間の雌性ラットは n=1 データ（48 時間の試料採取前に 2 例死亡）
［資料 4.2.2.5-2 より引用，改変］

胆管カニューレ処置したアデニン誘発性腎不全雌雄ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 24 時間までの雄性及び雌性ラットの胆汁中に SK-1403 が 11.0%及び 10.2%，M1 が 9.1%及び 5.1%排泄された（表 2.6.4.8－3）。

表 2.6.4.8－3　アデニン誘発性腎不全ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁中 SK-1403 及び代謝物

分析対象物質		投与後 0～24 時間 雄	雌
胆汁中排泄率（投与放射能に対する%）	M2	1.5	ND
	M1	9.1	5.1
	SK-1403	11.0	10.2
	総放射能	22.2	16.0

3 例試料をプールし分析
ND：検出されず
［資料 4.2.2.4-4 より引用，改変］

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）］

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 は二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は 17.5，20.9 及び 20.1 時間であった。C_0 は 696，6810 及び 72300 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$ は 8300，103000 及び 910000 ng·h/mL であった。C_0 及び $AUC_{0-\infty}$ は，おおむね用量比に従い増加した（図 2.6.4.8－2，表 2.6.4.8－4）。

正常ラットの 1 mg/kg 群（2.6.4.3.1.1）と比較して，両腎摘ラットの血漿中 SK-1403 の $AUC_{0-\infty}$ は約 28 倍に増加，CL_p は約 1/28 に減少，$t_{1/2}$ は約 18 倍に延長した。

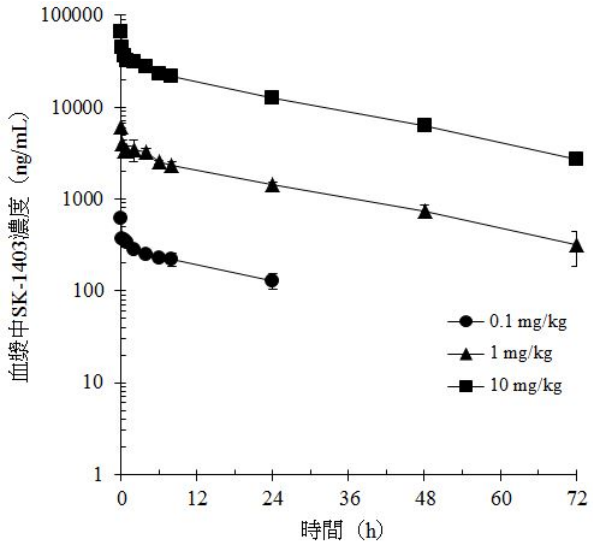


図 2.6.4.8－2　両腎摘雄性ラットに SK-1403 を単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度推移

平均値±標準偏差（n=3～4）
［参考資料 4.2.2.7-2 より引用，改変］

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）

用量 (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/kg)
0.1	696 ± 78	8300 ± 1630	17.5 ± 2.9	11.7 ± 2.5
1	6810 ± 750	103000 ± 14000	20.9 ± 2.2	9.30 ± 1.13
10	72300 ± 5200	910000 ± 23000	20.1 ± 0.7	10.3 ± 0.3

平均値±標準偏差（n=3～4）
［参考資料 4.2.2.7-2 より引用，改変］

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 M1 は投与後 7.33～16.0 時間に C_{max} を示した後，緩やかに消失した。血漿中 M2 は，投与後 2.25～6.67 時間に C_{max} を示した後，緩やかに消失した（図 2.6.4.8－3，表 2.6.4.8－5）。

正常ラットの 1 mg/kg 群（2.6.4.3.1.1）と比較して，両腎摘ラットの血漿中 M1 の C_{max} は約 5.9 倍，$AUC_{0\text{-}t}$ は約 100 倍に増加した。血漿中 M2 の C_{max} は約 6.2 倍，$AUC_{0\text{-}t}$ は約 140 倍に増加した。

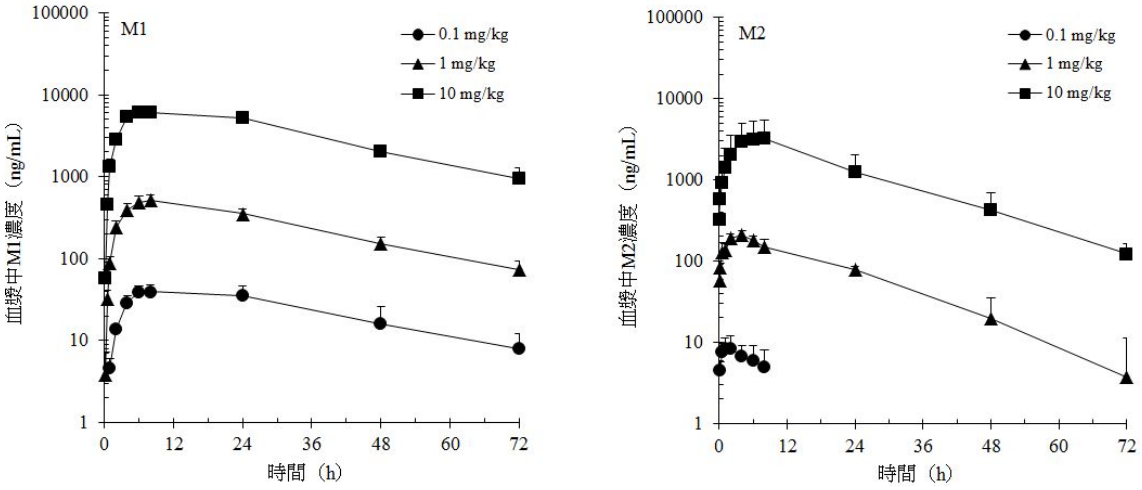


図 2.6.4.8－3　両腎摘雄性ラットに SK-1403 を単回静脈内投与したときの血漿中 M1 及び M2 濃度推移

平均値±標準偏差（n=3～4）
［資料 4.2.2.7-2 より引用，改変］

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）

用量 (mg/kg)	代謝物	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)
0.1	M1	41.4 ± 8.7	16.0 ± 9.2	1680 ± 480
	M2	9.40 ± 2.87	2.25 ± 1.26	53.2 ± 20.6
1	M1	515 ± 75	8.00 ± 0.00	17800 ± 3200
	M2	220 ± 11	3.50 ± 1.00	4320 ± 1020
10	M1	6300 ± 530	7.33 ± 1.15	249000 ± 16000
	M2	4430 ± 520	6.67 ± 1.15	109000 ± 12000

平均値±標準偏差（n=3～4）
［資料 4.2.2.7-2 より引用，改変］

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）］

両腎摘雄性イヌに SK-1403 を 0.1 及び 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 25.2 及び 22.6 時間であった。C_0 は 685 及び 8050 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$ は 16200 及び 132000 ng·h/mL であった。C_0 及び $AUC_{0-\infty}$ はおおむね用量比に従い増加した（図 2.6.4.8－4，表 2.6.4.8－6）。

SK-1403 遊離体として 1 mg/kg の用量で投与した正常イヌ（2.6.4.3.1.2）と比較して，SK-1403 を 1 mg/kg の用量で投与した両腎摘イヌの血漿中 SK-1403 の CL_p は約 1/24 に低下，$t_{1/2}$ は 10 倍に延長した。

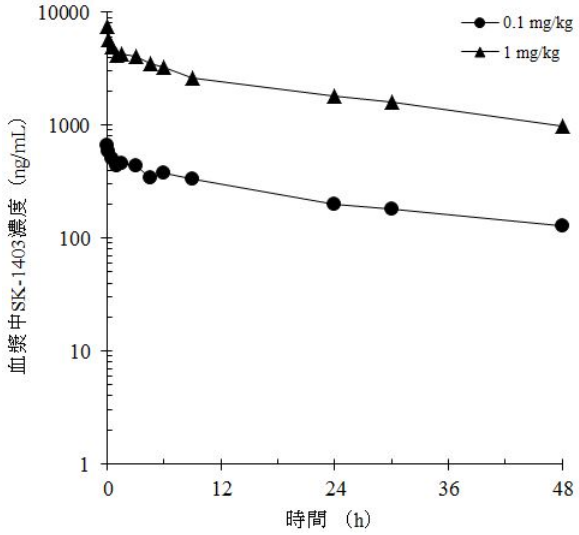


図 2.6.4.8－4　両腎摘雄性イヌに SK-1403 を単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度推移

0.1 mg/kg は n=1，1 mg/kg は平均値（n=2）
［資料 4.2.2.7-3 より引用，改変］

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）

用量 (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/kg)
0.1	685	16200	25.2	5.82
1	8050	132000	22.6	7.13

0.1 mg/kg は 1 例，1 mg/kg は平均値（n=2）
［資料 4.2.2.7-3 より引用，改変］

2.6.4.9　考察及び結論

[^{14}C]SK-1403 をラット及びイヌに単回静脈内投与したとき，血漿中放射能と SK-1403 の濃度推移はほぼ一致し，血漿中放射能の主要構成成分は未変化体であることが示唆された。ラットの血漿中薬物動態は，1～10 mg/kg の範囲において線形性を示した。

SK-1403 をラット及びイヌに反復静脈内投与したとき，SK-1403 及び代謝物の TK パラメータに性差は認められなかった。また，最終投与時の SK-1403 の C_{max} 及び AUC は初回投与時と比べて大きな変動がないことから，SK-1403 に蓄積性はないと考えられた。

[^{14}C]SK-1403 をラットに単回静脈内投与したとき，様々な組織に広範囲に分布した。ほとんどの組織中放射能は投与後 72 時間までに定量限界以下まで低下した。中枢神経系組織への放射能の移行はわずかであったことから，SK-1403 及びその代謝物は血液脳関門を通過しにくいことが示唆された。また，[^{14}C]SK-1403 を有色ラットに単回静脈内投与した結果，メラニンへの親和性を示さなかった。

妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したとき，SK-1403 由来物質がわずかに胎児へ移行したものの経時的に消失し，投与後 24 時間の胎児の放射能分布率は 0.0120%と低く，胎児への残留性がないことが明らかとなった。

SK-1403 の血漿タンパク結合率は，全動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト）において 50%以下であった。ヒト血漿タンパク結合率は HSA 結合率と同程度であったことから，SK-1403 は主に HSA に結合していることが示された。

SK-1403 はラット，イヌ及びヒト肝細胞を用いた代謝試験でほとんど代謝されず，ヒト特異的な代謝物は認められなかった。また，ラット及びイヌの *in vivo* 代謝物検索を行い，SK-1403 の主な代謝経路は，アセチル抱合，グルタミン酸抱合及び酸化的脱アミノ化であることが示された。

[^{14}C]SK-1403 をラット及びイヌに単回静脈内投与したとき，放射能の大部分は投与後 24 時間までに尿中に排泄された。また，腎障害モデルラット及びイヌに SK-1403 を単回静脈内投与したとき，正常動物と比べ CL_p が大きく低下し，$t_{1/2}$ が遅延した。これらのことから，SK-1403 の主排泄経路は腎臓であることが示された。また，授乳中ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したとき，SK-1403 由来物質が乳汁へ移行することが示された。

SK-1403 は，主要な CYP 及び UGT 分子種に対する可逆的阻害の IC_{50} が 100 μg/mL より高く，主要な CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用は示さなかった。最大臨床用量（300 μg）における推定 C_{max}（42.4 ng/mL）（2.7.2.3.2.2）が IC_{50} より十分低いことから，SK-1403 が併用他剤の代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。また，SK-1403 は酵素誘導試験で 5 μg/mL まで誘導作用を示さず，併用他剤の代謝に影響を与える可能性は低いと考えられた。

SK-1403 は，ヒトトランスポーター発現系細胞を用いた検討で，MDR1 及び BCRP の基質ではないことが示され，MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対して 5 μg/mL まで阻害作用を示さなかった（IC_{50}>5 μg/mL）。最大臨床用量における推定 C_{max} は IC_{50} より十分低いことから，SK-1403 が併用他剤とトランスポーターを介した薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。