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）

2.6.5 薬物動態試験概要表

株式会社三和化学研究所

目　次

2.6.5　薬物動態試験概要表 ····· 4
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 ····· 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 ····· 6
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 ····· 13
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 ····· 16
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 ····· 17
2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合 ····· 26
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験 ····· 27
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 ····· 31
2.6.5.9　薬物動態試験：*In vivo*における代謝 ····· 32
2.6.5.10　薬物動態試験：*In vitro*における代謝 ····· 37
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 ····· 38
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ····· 39
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 ····· 42
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄 ····· 44
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 ····· 45
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 ····· 53

略号一覧表

略号	略号内容
$AUC_{0\text{-}24h}$	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
$AUC_{0\text{-}t}$	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
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
HEK293	human embryonal kidney　ヒト胎児由来腎臓
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
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
LLOQ	Lower limit of quantification　定量下限
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
MDCK	Madin-Darby canine kidney　イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来
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
P_{app}	Apparent permeability coefficient　見かけの透過係数
PK	Pharmacokinetics　薬物動態
$t_{1/2}$	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

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

一覧表

被験物質：SK-1403

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
吸収						
血漿中濃度（単回投与）	ラット	静脈内	味の素製薬株式会社	T240-[redacted]E-104	4.2.2.2-1	評価
	イヌ	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-111	4.2.2.2-2	評価
			株式会社三和化学研究所	[redacted]00631	4.2.2.2-3	評価
血漿中濃度（反復投与）	ラット	静脈内	味の素製薬株式会社	[redacted]901	4.2.3.2-4	評価
			株式会社[redacted]	[redacted]7748	4.2.3.2-5	評価
			[redacted]	[redacted]7880	4.2.3.2-6	評価
	イヌ	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]7413	4.2.3.2-8	評価
			[redacted]	[redacted]7749	4.2.3.2-9	評価
				[redacted]7881	4.2.3.2-10	評価
分布						
組織分布	ラット	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-102	4.2.2.3-1	評価
全身オートラジオグラフィー	ラット	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-103	4.2.2.3-2	評価
定量的全身オートラジオグラフィー	有色ラット	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-113	4.2.2.3-3	評価
血漿タンパク結合	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ヒト	*in vitro*	株式会社[redacted]	[redacted]167-104	4.2.2.3-4	評価
血球移行性	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ヒト	*in vitro*	株式会社[redacted]	[redacted]167-104	4.2.2.3-4	評価
胎盤通過性	妊娠ラット	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-116	4.2.2.3-5	評価
代謝						
ラット試料中代謝物	ラット	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-106	4.2.2.4-3	参考
				[redacted]167-107	4.2.2.4-4	評価
イヌ試料中代謝物	イヌ	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-111	4.2.2.2-2	評価
in vitro 代謝	ラット，イヌ及びヒト肝細胞	*in vitro*	味の素製薬株式会社	T240-[redacted]E-106	4.2.2.4-1	評価
	ヒト肝細胞		株式会社[redacted]	[redacted]167-128	4.2.2.4-2	参考

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

一覧表

被験物質：SK-1403

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
排泄						
尿，糞及び呼気中排泄	ラット	静脈内	味の素製薬株式会社	T240-[redacted]E-102	4.2.2.5-1	評価
尿及び糞中排泄	イヌ	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-111	4.2.2.2-2	評価
胆汁中排泄	ラット	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-105	4.2.2.5-2	評価
乳汁排泄	授乳ラット	静脈内	株式会社[redacted]	[redacted]167-117	4.2.2.5-3	評価
薬物相互作用						
酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	株式会社[redacted]	[redacted]167-109	4.2.2.6-1	評価
酵素誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*	株式会社[redacted]	[redacted]167-115	4.2.2.6-2	評価
トランスポーター基質性	トランスポーター発現細胞	*in vitro*	株式会社[redacted]	[redacted]167-118	4.2.2.6-3	評価
トランスポーター阻害	トランスポーター発現細胞	*in vitro*	株式会社[redacted]	[redacted]167-118	4.2.2.6-3	評価
			[redacted]株式会社	[redacted]-1611-[redacted]	4.2.2.6-4	評価
その他						
アデニン誘発性腎不全ラットの薬物動態	ラット	静脈内	味の素製薬株式会社	T240-[redacted]E-105	4.2.2.7-1	評価
			株式会社[redacted]	[redacted]167-105 167-107	4.2.2.5-2 4.2.2.4-4	評価 評価
両腎摘ラットの血漿中濃度	ラット	静脈内	味の素製薬株式会社	K021-C2-003	4.2.2.7-2	参考
両腎摘イヌの血漿中濃度	イヌ	静脈内	味の素製薬株式会社	K021-C2-005	4.2.2.7-3	参考

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

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：SK-1403

CoA 番号	[redacted]	[redacted]
CTD における記載箇所	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2
標識化合物	[^{14}C]SK-1403	[^{14}C]SK-1403
ロット番号	[redacted]	[redacted]
保存条件	窒素ガス置換（合成時），遮光，気密，−70°C 以下	窒素ガス置換（合成時），遮光，気密，−70°C 以下
比放射能	5.97 MBq/mg	5.75 MBq/mg
放射能濃度	12.3 MBq/mL	13.6 MBq/mL
合成時放射化学的純度	99.1%	98.3%

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]-36217				T240-[redacted]E-101		
CTD における記載箇所	4.2.2.1-16				4.2.2.1-3		
動物種	マウス（系統：B6C3F1/Crl）				ラット［系統：Crl:CD（SD）］		
マトリックス	血漿				血漿		
検出法	LC-MS/MS				LC-MS/MS		
分析対象	SK-1403	M1	M2	M3	SK-1403	M1	M2
検量線範囲（ng/mL）	5.00～5000	1.00～1000	1.00～1000	2.00～1000	2.00～1000	2.00～500	2.00～500
希釈倍率	10，100，1000				20，200	20	20
分析単位内真度（%） LLOQ	83.2～99.4	89.6～101.0	93.2～106.0	94.5～104.0	101.0	101.1	104.5
分析単位内真度（%） LLOQ 以外	87.3～103.0	91.6～107.8	91.8～107.0	95.0～111.0	100.4～104.4	98.9～100.6	96.2～100.8
分析単位内精度（%） LLOQ	3.2～6.6	2.9～4.4	7.0～11.3	1.5～3.8	1.3	3.2	6.5
分析単位内精度（%） LLOQ 以外	2.3～4.3	1.8～6.3	1.0～4.9	1.8～6.8	1.7～3.4	2.3～2.8	3.5～5.8
分析単位間真度（%） LLOQ	89.8	96.6	99.5	100.5	99.6	106.2	99.3
分析単位間真度（%） LLOQ 以外	91.3～95.0	98.0～100.0	93.3～102.0	97.5～101.1	100.9～103.6	99.5～104.2	98.1～98.8
分析単位間精度（%） LLOQ	9.6	6.5	9.9	5.5	4.3	5.2	10.4
分析単位間精度（%） LLOQ 以外	4.7～7.5	3.2～8.1	2.3～4.6	4.3～7.5	2.4～4.4	2.9～3.8	4.2～6.5
保存安定性 短期保存 冷凍保存 凍結融解 前処理後試料中安定性	6 時間（氷浴中） 90 日間（−65°C 以下） 5 回（凍結：−65°C 以下，融解：氷浴中） 72 時間（SK-1403 及び M2）， 78 時間（M1 及び M3）（10°C 設定）				6 時間（氷浴中） 28 日間（−80°C 設定） 5 回（凍結：−80°C 設定，融解：氷浴中） 69 時間（4°C 設定）		

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]-31101	[redacted]-31102	
CTD における記載箇所	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	
動物種	ラット［系統：Crl:CD（SD）］	ラット［系統：Crl:CD（SD）］	
マトリックス	血漿	血漿	
検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
分析対象	SK-1403	M1	M2
検量線範囲（μg/mL）	0.100～100	0.0100～10.0	0.0100～10.0
希釈倍率	10，200	10，50	10，50
分析単位内真度（%）　LLOQ	96.0～101.0	94.6～110.0	96.6～106.0
分析単位内真度（%）　LLOQ 以外	96.0～101.5	93.5～108.0	93.0～102.3
分析単位内精度（%）　LLOQ	1.8～3.0	2.5～4.7	3.4～10.9
分析単位内精度（%）　LLOQ 以外	0.8～3.4	1.0～5.5	1.0～8.3
分析単位間真度（%）　LLOQ	98.4	105.0	103.0
分析単位間真度（%）　LLOQ 以外	98.0～99.8	96.6～101.8	96.5～99.3
分析単位間精度（%）　LLOQ	3.0	7.7	7.5
分析単位間精度（%）　LLOQ 以外	2.2～3.7	4.2～5.8	4.4～6.6
保存安定性			
短期保存	6 時間（氷浴中）	6 時間（氷浴中）	
冷凍保存	187 日間（−65°C 以下）	181 日間（−65°C 以下）	
凍結融解	5 回（凍結：−65°C 以下，融解：氷浴中）	5 回（凍結：−65°C 以下，融解：氷浴中）	
前処理後試料中安定性	49 時間（10°C 設定）	49 時間（10°C 設定）	

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]-36201，[redacted]-36202				[redacted]-36216			
CTD における記載箇所	4.2.2.1-7，4.2.2.1-8				4.2.2.1-15			
動物種	ラット［系統：Crl:CD（SD）］				ラット（系統：F344/DuCrlCrlj）			
マトリックス	血漿				血漿			
検出法	LC-MS/MS				LC-MS/MS			
分析対象	SK-1403	M1	M2	M3	SK-1403	M1	M2	M3
検量線範囲（ng/mL）	5.00～5000	1.00～1000	1.00～1000	2.00～1000	5.00～5000	1.00～1000	1.00～1000	2.00～1000
希釈倍率	10，100，1000（M2 のみ 10，100）				評価せず			
分析単位内真度（%）　LLOQ	94.2～116.2	87.6～104.0	92.1～106.0	86.0～107.0	99.0	105.0	101.0	109.5
分析単位内真度（%）　LLOQ 以外	90.8～102.0	90.5～101.9	87.4～103.5	88.5～105.8	95.0～97.5	99.0～110.6	94.0～100.0	100.3～107.9
分析単位内精度（%）　LLOQ	6.9～10.2	4.5～9.4	8.5～10.8	6.1～14.3	2.2	7.0	8.1	4.0
分析単位内精度（%）　LLOQ 以外	2.0～8.3	1.2～6.0	0.7～12.2	1.5～12.3	2.0～4.5	2.6～3.7	2.3～5.6	3.2～4.9
分析単位間真度（%）　LLOQ	105.4	96.7	98.9	95.5	評価せず			
分析単位間真度（%）　LLOQ 以外	93.5～98.4	95.0～99.3	94.3～98.0	93.8～96.8				
分析単位間精度（%）　LLOQ	11.8	10.2	10.9	13.7				
分析単位間精度（%）　LLOQ 以外	5.6～6.7	2.7～6.4	6.5～9.8	3.5～10.9				
保存安定性 短期保存 冷凍保存 凍結融解 前処理後試料中安定性	6 時間（氷浴中） 183 日間（−15°C 以下及び−65°C 以下） 5 回（凍結：−15°C 以下及び−65°C 以下，融解：氷浴中） 78 時間（M3 のみ 31 時間）（10°C 設定）				6 時間（氷浴中） SK-1403 は 90 日間，M1～M3 は 93 日間（−65°C 以下） 5 回（凍結：−65°C 以下，融解：氷浴中） 評価せず			

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]-31103	[redacted]-31104	
CTD における記載箇所	4.2.2.1-9	4.2.2.1-10	
動物種	イヌ（品種：ビーグル）	イヌ（品種：ビーグル）	
マトリックス	血漿	血漿	
検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
分析対象	SK-1403	M1	M2
検量線範囲（μg/mL）	0.100～100	0.0100～10.0	0.0100～10.0
希釈倍率	10，200	10，50	10，50
分析単位内真度（%）　LLOQ	101.0～106.0	99.0～103.0	93.5～111.0
分析単位内真度（%）　LLOQ 以外	96.8～103.1	99.3～103.5	98.0～103.3
分析単位内精度（%）　LLOQ	1.5～2.6	3.3～5.5	2.2～5.3
分析単位内精度（%）　LLOQ 以外	0.9～2.6	2.1～5.9	1.9～6.9
分析単位間真度（%）　LLOQ	103.0	102.0	102.0
分析単位間真度（%）　LLOQ 以外	99.5～101.0	100.0～102.0	99.5～101.3
分析単位間精度（%）　LLOQ	3.0	4.5	8.3
分析単位間精度（%）　LLOQ 以外	2.2～3.0	3.8～4.5	2.9～5.0
保存安定性			
短期保存	6 時間（氷浴中）	6 時間（氷浴中）	
冷凍保存	180 日間（−65°C 以下）	181 日間（−65°C 以下）	
凍結融解	5 回（凍結：−65°C 以下，融解：氷浴中）	5 回（凍結：−65°C 以下，融解：氷浴中）	
前処理後試料中安定性	51 時間（10°C 設定）	50 時間（10°C 設定）	

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号		[redacted]-36203，[redacted]-36204				[redacted]00327（希釈倍率のみ[redacted]00631）			
CTD における記載箇所		4.2.2.1-11，4.2.2.1-12				4.2.2.1-4，4.2.2.2-3			
動物種		イヌ（品種：ビーグル）				イヌ（品種：ビーグル）			
マトリックス		血漿				血漿			
検出法		LC-MS/MS				LC-MS/MS			
分析対象		SK-1403	M1	M2	M3	SK-1403	M1	M2	M3
検量線範囲（ng/mL）		5.00～5000	1.00～1000	1.00～1000	2.00～1000	0.500～1000	1.00～1000	1.00～1000	1.00～1000
希釈倍率		10，100，1000				10，100			
分析単位内真度（%）	LLOQ	98.2～99.6	87.6～102.0	91.9～102.0	89.0～96.0	99.0	103	87.4	102
	LLOQ 以外	87.0～103.5	85.1～102.5	91.4～102.0	91.3～104.8	95.9～102	99.8～102	90.5～103	94.7～101
分析単位内精度（%）	LLOQ	6.3～6.8	4.7～9.6	1.5～9.7	4.5～9.9	9.0	4.5	8.5	2.3
	LLOQ 以外	1.8～5.5	2.5～5.4	1.8～6.8	2.2～5.7	2.2～3.2	0.7～2.4	2.3～8.6	2.5～6.3
分析単位間真度（%）	LLOQ	98.8	93.8	96.7	92.0	96.9	104	97.9	104
	LLOQ 以外	90.0～101.5	91.4～98.0	95.3～97.8	96.3～98.5	94.8～102	99.7～101	96.3～102	96.2～102
分析単位間精度（%）	LLOQ	6.1	9.7	8.2	7.4	10.5	6.7	12.6	8.9
	LLOQ 以外	2.8～4.1	4.6～7.2	3.9～4.5	4.7～5.6	2.6～5.5	2.4～6.9	3.8～9.8	3.8～8.2
保存安定性									
短期保存		6 時間（氷浴中）				24 時間（室温），4 時間（氷冷中），24 時間（4°C 設定）			
冷凍保存		180 日間（−15°C 以下及び−65°C 以下）				31 日間（−80°C 設定）			
凍結融解		5 回（凍結：−15°C 以下及び−65°C 以下，融解：氷浴中）				5 回（凍結：−80°C 設定，融解：室温）			
前処理後試料中安定性		72 時間（10°C 設定）				75 時間（4°C 設定）			

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号		[redacted]-36205，[redacted]-36206			
CTD における記載箇所		4.2.2.1-13，4.2.2.1-14			
動物種		ウサギ（系統：Kbl:NZW）			
マトリックス		血漿			
検出法		LC-MS/MS			
分析対象		SK-1403	M1	M2	M3
検量線範囲（ng/mL）		5.00～5000	1.00～1000	1.00～1000	2.00～1000
希釈倍率		10，100，1000			
分析単位内真度（%）	LLOQ	92.0～99.8	98.6～102.0	93.1～107.0	89.0～109.5
	LLOQ 以外	96.0～104.5	89.8～101.0	92.0～103.0	94.8～101.5
分析単位内精度（%）	LLOQ	0.9～8.2	3.9～7.8	4.9～7.4	3.6～9.1
	LLOQ 以外	1.2～8.7	1.0～6.9	1.7～6.8	1.9～6.9
分析単位間真度（%）	LLOQ	97.2	100.0	101.0	98.0
	LLOQ 以外	96.5～100.0	91.8～96.5	98.0～99.5	98.0～99.8
分析単位間精度（%）	LLOQ	6.2	5.4	8.2	10.8
	LLOQ 以外	2.5～5.8	3.9～5.2	2.8～6.9	2.8～5.7
保存安定性					
短期保存		6 時間（氷浴中）			
冷凍保存		181 日間（−15°C 以下及び−65°C 以下）			
凍結融解		5 回（凍結：−15°C 以下及び−65°C 以下，融解：氷浴中）			
前処理後試料中安定性		76 時間（10°C 設定）			

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：SK-1403

試験番号	T240-[redacted]E-104					
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1					
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）					
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群 3					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液					
投与方法	静脈内					
投与量	1，3，10 mg/kg（投与放射能量 5.97，17.91，59.7 MBq/kg）					
試料	血漿					
分析対象物質	放射能（^{14}C）			SK-1403		
分析法	LSC			LC-MS/MS		
PK パラメータ：	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
C_0（ng eq./mL）	5690 ± 310	16800 ± 1700	50800 ± 3300	NA	NA	NA
AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）	3550 ± 340	9310 ± 1310	26300 ± 1000	NA	NA	NA
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	3560 ± 340	9330 ± 1310	26300 ± 1000	NA	NA	NA
C_0（ng/mL）	NA	NA	NA	6200 ± 430	18100 ± 1700	54100 ± 700
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	NA	NA	NA	3620 ± 350	9400 ± 1150	26600 ± 1900
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	NA	NA	NA	3630 ± 350	9420 ± 1150	26600 ± 1800
$t_{1/2}$（h）	2.72 ± 2.56	5.70 ± 0.62	5.85 ± 0.48	1.19 ± 0.07	1.48 ± 0.37	6.47 ± 1.69
$t_{1/2, 4-8h}$（h）	1.30 ± 0.11	1.53 ± 0.37	1.50 ± 0.42	1.19 ± 0.07	1.48 ± 0.37	1.40 ± 0.13
CL_p（mL/h/kg）	266 ± 25	306 ± 40	358 ± 14	261 ± 24	302 ± 35	355 ± 24

平均値±標準偏差（n=3）
NA：評価項目として適用外

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	T240-[redacted]E-104					
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1					
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）					
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群 3					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液					
投与方法	静脈内					
投与量	1，3，10 mg/kg（投与放射能量 5.97，17.91，59.7 MBq/kg）					
試料	血漿					
分析対象物質	M1			M2		
分析法	LC-MS/MS			LC-MS/MS		
PK パラメータ：	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
t_{max}（h）	0.833 ± 0.289	0.667 ± 0.289	0.500 ± 0.000	0.122 ± 0.077	0.167 ± 0.000	0.167 ± 0.000
C_{max}（ng/mL）	87.6 ± 18.6	202 ± 49	640 ± 181	35.5 ± 1.9	89.1 ± 10.8	305 ± 26
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	177 ± 49	386 ± 9	1180 ± 170	30.6 ± 2.4	84.9 ± 13.5	353 ± 18
$t_{1/2}$（h）	0.843 ± 0.033	0.708 ± 0.132	0.730 ± 0.074	0.682 ± 0.023	0.541 ± 0.121	0.550 ± 0.067

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-111	[redacted]00631			
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2	4.2.2.2-3			
動物種／品種	イヌ／ビーグル	イヌ／ビーグル			
性別（雄/雌）／動物数	雄／3	雄／3			
給餌	非絶食	絶食			
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液	生理食塩液／溶液			
投与方法	静脈内	静脈内			
投与量	1 mg/kg （投与放射能量 5.75MBq/kg）	1 mg/kg（SK-1403 遊離体として）			
試料	血漿	血漿			
分析対象物質	放射能（^{14}C）	SK-1403	M1	M2	M3
分析法	LSC	LC-MS/MS			
PK パラメータ：					
C_0（ng eq./mL）	5220 ± 350	NA	NA	NA	NA
C_0（ng/mL）	NA	5330 ± 560	NA	NA	NA
t_{max}（h）	NA	NA	4.0 ± 0.0	0.67 ± 0.29	4.0 ± 0.0
C_{max}（ng/mL）	NA	NA	7.71 ± 1.33	33.4 ± 1.8	1.82 ± 0.16
AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）	5330 ± 430	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	5470 ± 450	NA	NA	NA	NA
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	NA	5800 ± 600	41.3 ± 6.4	76.3 ± 9.1	4.11 ± 0.73
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	NA	5800 ± 600	NC	90.9（平均値，n=2）	NC
$t_{1/2}$（h）	103 ± 11	2.26 ± 0.72	NC	1.48（平均値，n=2）	NC
CL_p（mL/h/kg）	173 ± 15	174 ± 18	NA	NA	NA
V_{ss}（mL/kg）	2200 ± 230	272 ± 48	NA	NA	NA

平均値±標準偏差（n=3）

NC：算出せず　　NA：評価項目として適用外

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：SK-1403

ラット反復投与後の吸収については 2.6.7.7B，2.6.7.7C，2.6.7.7D に，イヌ反復投与後の吸収については 2.6.7.7E，2.6.7.7F，2.6.7.7G に記載（CTD における記載箇所 4.2.3.2-4，4.2.3.2-5，4.2.3.2-6，4.2.3.2-8，4.2.3.2-9，4.2.3.2-10）

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1							
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）							
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液							
投与方法	静脈内							
投与量	1 mg/kg							
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg							
分析法	LSC							
時点	5 分，1，3，6，24，48，72 時間							
	濃度（ng eq./mL or g）							
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	$t_{1/2}$ (h)
血漿	3650 ± 110	655 ± 94	62.2 ± 20.8	6.55 ± 0.71	1.06 ± 0.07	0.640 ± 0.059	ND	13.0
血液	2390 ± 50	434 ± 86	41.3 ± 13.1	5.34 ± 0.46	0.911 ± 0.063	0.392 ± 0.340	ND	11.4
大脳	47.3 ± 3.4	13.5 ± 1.3	6.07 ± 1.84	4.71 ± 2.00	ND	ND	ND	3.45
小脳	67.6 ± 11.8	16.9 ± 2.7	7.94 ± 1.52	6.06 ± 1.64	0.845 ± 0.016	ND	ND	6.44
脊髄	154 ± 37	33.2 ± 5.1	12.6 ± 2.6	9.85 ± 1.39	1.10 ± 0.22	ND	ND	5.87
下垂体	674 ± 20	131 ± 27	26.6 ± 6.9	5.60 ± 5.21	ND	ND	ND	1.11
眼球	386 ± 73	107 ± 2	16.4 ± 4.3	4.98 ± 3.07	ND	0.373 ± 0.324	ND	9.31
外涙腺	708 ± 56	127 ± 16	21.1 ± 6.2	4.95 ± 0.53	0.804 ± 0.105	0.607 ± 0.063	ND	9.89
ハーダー腺	539 ± 63	141 ± 42	21.6 ± 4.2	5.13 ± 0.31	0.885 ± 0.027	0.679 ± 0.033	ND	10.2
耳下腺	916 ± 74	169 ± 30	22.2 ± 6.0	6.01 ± 1.01	1.06 ± 0.05	0.438 ± 0.380	ND	11.4
顎下腺	764 ± 35	121 ± 12	18.8 ± 4.6	5.45 ± 0.06	0.469 ± 0.406	0.408 ± 0.355	ND	8.69
舌下腺	670 ± 32	126 ± 20	19.3 ± 5.1	5.02 ± 0.11	ND	0.559 ± 0.489	ND	10.3
頸部リンパ節	767 ± 38	166 ± 37	32.1 ± 5.1	9.94 ± 2.20	1.36 ± 0.18	0.883 ± 0.017	ND	9.39
甲状腺	679 ± 41	143 ± 19	27.1 ± 7.4	10.2 ± 1.9	ND	ND	ND	1.35
気管	1560 ± 20	270 ± 46	33.0 ± 11.9	5.49 ± 0.64	1.15 ± 0.10	1.06 ± 0.07	ND	10.8
胸腺	413 ± 41	96.1 ± 12.0	16.3 ± 3.2	3.47 ± 0.30	0.493 ± 0.427	0.419 ± 0.367	ND	9.61

平均値±標準偏差（n=3）

ND：検出されず

2.6.5.5　薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1							
	濃度（ng eq./mL or g）							
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	$t_{1/2}$ (h)
心臓	701 ± 32	136 ± 19	15.9 ± 5.4	2.54 ± 0.25	ND	0.603 ± 0.025	ND	12.4
肺	1160 ± 30	252 ± 34	44.4 ± 10.6	10.8 ± 1.9	1.27 ± 0.04	0.776 ± 0.116	ND	8.44
大動脈	2650 ± 180	438 ± 36	50.9 ± 17.8	8.08 ± 0.61	ND	ND	ND	0.884
肝臓	1740 ± 170	1660 ± 80	204 ± 46	22.7 ± 4.1	3.18 ± 0.53	1.52 ± 0.06	1.19 ± 0.10	33.8
腎臓	29600 ± 300	6580 ± 1450	849 ± 168	138 ± 11	27.2 ± 3.2	13.4 ± 1.2	7.63 ± 1.19	26.2
腎皮質	33100 ± 1400	7120 ± 1160	892 ± 241	116 ± 15	17.9 ± 2.9	9.01 ± 1.83	5.17 ± 0.59	26.8
腎髄質	16000 ± 4300	4580 ± 680	504 ± 96	80.0 ± 3.8	23.2 ± 3.9	8.23 ± 2.36	7.12 ± 3.63	18.9
副腎	583 ± 21	113 ± 17	16.5 ± 4.7	3.93 ± 0.54	ND	ND	ND	1.06
脾臓	368 ± 18	98.8 ± 10.1	25.8 ± 4.6	9.30 ± 1.25	2.82 ± 0.37	1.83 ± 0.07	1.77 ± 0.15	20.3
膵臓	823 ± 42	183 ± 25	28.9 ± 7.0	7.86 ± 1.43	0.553 ± 0.484	ND	ND	3.98
食道	990 ± 37	199 ± 19	23.3 ± 6.7	8.35 ± 5.33	1.57 ± 0.91	0.724 ± 0.038	ND	12.2
胃	684 ± 51	125 ± 19	16.5 ± 5.7	3.33 ± 0.23	0.853 ± 0.046	ND	ND	5.86
小腸	228 ± 25	95.3 ± 28.8	79.7 ± 18.5	10.9 ± 2.4	0.839 ± 0.049	0.566 ± 0.493	ND	6.33
盲腸	414 ± 25	93.4 ± 9.4	18.8 ± 5.3	46.6 ± 31.8	10.2 ± 6.4	1.62 ± 0.68	0.860 ± 0.202	11.2
大腸	463 ± 92	125 ± 18	17.4 ± 4.5	67.3 ± 90.8	10.2 ± 8.2	2.15 ± 1.45	0.577 ± 0.552	11.6
精巣上体	870 ± 202	212 ± 18	29.1 ± 12.4	7.12 ± 0.76	0.870 ± 0.096	0.590 ± 0.021	ND	8.79
精巣	288 ± 21	120 ± 6	15.9 ± 4.9	3.91 ± 0.23	1.00 ± 0.18	0.681 ± 0.069	ND	17.2
精嚢	859 ± 299	943 ± 1195	566 ± 870	17.7 ± 16.4	1.47 ± 0.35	1.09 ± 0.11	0.814 ± 0.215	56.3
前立腺	688 ± 132	1450 ± 1290	364 ± 432	40.8 ± 40.9	1.98 ± 0.22	1.25 ± 0.72	0.548 ± 0.483	25.9
膀胱	1970 ± 260	2170 ± 2350	789 ± 806	92.2 ± 72.4	2.78 ± 1.06	ND	ND	2.85
白色脂肪	212 ± 29	42.1 ± 10.3	5.75 ± 1.74	1.70 ± 0.04	ND	ND	ND	1.11
褐色脂肪	679 ± 28	120 ± 25	15.4 ± 5.0	3.83 ± 0.59	ND	0.403 ± 0.350	ND	10.0
皮膚	1640 ± 60	288 ± 31	35.2 ± 9.7	7.06 ± 0.53	0.945 ± 0.060	0.553 ± 0.512	ND	8.41
骨格筋	314 ± 17	50.3 ± 9.1	6.90 ± 2.64	1.70 ± 0.34	ND	ND	ND	1.05
大腿骨	313 ± 88	90.2 ± 28.3	18.4 ± 3.8	9.55 ± 1.02	2.63 ± 0.44	1.62 ± 0.18	1.38 ± 0.37	51.6
骨髄	371 ± 20	84.5 ± 6.6	16.5 ± 3.8	4.64 ± 0.87	1.53 ± 0.18	0.935 ± 0.169	ND	18.6

平均値±標準偏差（n=3）

ND：検出されず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1							
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）							
性別（雄/雌）／動物数	雌／各時点 3							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液							
投与方法	静脈内							
投与量	1 mg/kg							
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg							
分析法	LSC							
時点	5 分，1，3，6，24，48，72 時間							
	濃度（ng eq./mL or g）							
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	$t_{1/2}$ (h)
血漿	3650 ± 180	260 ± 33	12.0 ± 4.5	2.41 ± 0.41	0.513 ± 0.457	ND	ND	5.43
血液	2430 ± 100	166 ± 28	8.70 ± 2.94	2.14 ± 0.31	0.473 ± 0.410	ND	ND	5.80
大脳	37.9 ± 0.8	7.12 ± 0.64	6.09 ± 2.73	2.59 ± 0.27	ND	ND	ND	3.32
小脳	63.5 ± 8.2	9.07 ± 0.52	6.28 ± 2.73	3.75 ± 0.36	0.557 ± 0.484	ND	ND	6.18
脊髄	135 ± 2	20.1 ± 0.6	6.47 ± 0.67	5.28 ± 0.84	0.863 ± 0.160	ND	ND	7.10
下垂体	709 ± 86	62.8 ± 13.8	11.2 ± 2.1	5.72 ± 4.98	ND	ND	ND	1.51
眼球	310 ± 61	50.0 ± 5.2	7.04 ± 2.32	1.70 ± 0.10	ND	ND	ND	1.05
外涙腺	516 ± 90	58.2 ± 8.6	7.20 ± 1.31	3.33 ± 0.78	0.499 ± 0.432	ND	0.538 ± 0.467	21.8
ハーダー腺	674 ± 44	113 ± 29	14.8 ± 3.5	3.53 ± 0.27	0.896 ± 0.183	ND	ND	6.11
耳下腺	1010 ± 110	81.7 ± 12.4	8.76 ± 1.01	3.76 ± 0.21	0.625 ± 0.553	ND	ND	5.94
顎下腺	764 ± 45	66.4 ± 7.8	6.87 ± 1.52	3.34 ± 0.34	ND	ND	ND	1.22
舌下腺	602 ± 41	58.2 ± 6.7	7.83 ± 1.21	3.11 ± 0.08	ND	ND	ND	1.23
頸部リンパ節	817 ± 52	76.1 ± 2.2	14.8 ± 1.9	5.88 ± 0.90	1.46 ± 0.32	0.479 ± 0.416	ND	11.8
甲状腺	697 ± 54	71.8 ± 5.1	10.1 ± 0.6	ND	ND	ND	ND	NC
気管	1490 ± 140	125 ± 17	10.2 ± 1.8	2.74 ± 0.14	ND	ND	ND	0.939
胸腺	369 ± 21	50.3 ± 5.4	5.69 ± 0.92	1.86 ± 0.19	0.719 ± 0.024	ND	ND	8.40

平均値±標準偏差（n=3）

ND：検出されず　　NC：算出せず

2.6.5.5　薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1							
	濃度（ng eq./mL or g）							
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	$t_{1/2}$ (h)
心臓	654 ± 31	49.3 ± 3.9	5.15 ± 1.16	1.43 ± 0.08	ND	ND	ND	1.01
肺	1100 ± 40	134 ± 9	18.1 ± 4.3	5.33 ± 0.91	0.980 ± 0.150	ND	ND	5.62
大動脈	2280 ± 80	184 ± 11	14.4 ± 2.4	4.72 ± 2.52	ND	ND	ND	0.984
肝臓	1820 ± 30	947 ± 137	55.2 ± 22.8	9.38 ± 2.53	2.37 ± 0.12	1.86 ± 0.13	1.18 ± 0.10	47.7
腎臓	31800 ± 2800	7010 ± 1290	511 ± 63	143 ± 35	33.0 ± 3.6	13.4 ± 0.8	10.1 ± 1.3	28.1
腎皮質	36500 ± 600	5620 ± 970	364 ± 60	61.8 ± 12.3	21.2 ± 12.4	10.2 ± 1.0	8.56 ± 0.57	23.6
腎髄質	18200 ± 1600	5560 ± 1420	323 ± 80	114 ± 14	25.6 ± 0.8	12.4 ± 2.4	6.78 ± 1.62	25.0
副腎	541 ± 22	45.3 ± 1.5	5.46 ± 0.71	2.34 ± 0.31	ND	ND	ND	1.22
脾臓	383 ± 27	54.1 ± 4.2	15.7 ± 1.2	6.77 ± 1.39	2.85 ± 0.59	1.93 ± 0.30	1.40 ± 0.21	46.8
膵臓	816 ± 53	83.2 ± 13.8	15.5 ± 1.3	6.41 ± 2.96	0.520 ± 0.454	ND	ND	4.50
食道	1010 ± 30	162 ± 87	46.0 ± 64.1	4.87 ± 1.98	0.871 ± 0.071	0.720 ± 0.641	ND	6.96
胃	630 ± 58	71.3 ± 28.4	17.3 ± 15.3	2.59 ± 0.52	0.490 ± 0.424	0.732 ± 0.058	ND	8.49
小腸	195 ± 10	69.7 ± 42.6	155 ± 82	6.77 ± 4.19	0.541 ± 0.475	1.12 ± 0.36	0.980 ± 0.263	11.3
盲腸	424 ± 71	36.2 ± 5.8	19.2 ± 9.2	96.6 ± 28.6	4.88 ± 3.57	5.03 ± 2.96	1.80 ± 1.52	15.6
大腸	565 ± 132	38.1 ± 5.0	9.68 ± 2.98	35.1 ± 26.9	15.9 ± 9.7	4.07 ± 2.55	2.10 ± 1.91	15.7
子宮	1150 ± 260	117 ± 16	11.5 ± 1.8	4.30 ± 1.53	0.753 ± 0.116	ND	0.421 ± 0.365	16.9
卵巣	1000 ± 60	94.3 ± 12.2	8.65 ± 2.58	2.95 ± 0.70	0.897 ± 0.137	ND	ND	7.43
膀胱	2700 ± 1300	481 ± 219	20.5 ± 8.3	6.82 ± 3.26	1.10 ± 0.09	ND	ND	5.50
白色脂肪	330 ± 47	30.0 ± 4.7	3.38 ± 0.91	1.40 ± 0.13	ND	ND	ND	1.18
褐色脂肪	857 ± 67	57.9 ± 11.1	7.44 ± 1.55	1.74 ± 0.30	0.520 ± 0.450	ND	ND	6.54
皮膚	1440 ± 110	128 ± 16	11.1 ± 2.5	3.73 ± 0.81	0.523 ± 0.462	0.476 ± 0.413	0.676 ± 0.054	12.3
骨格筋	294 ± 21	22.2 ± 2.8	2.77 ± 0.50	1.34 ± 0.04	ND	ND	ND	1.29
大腿骨	260 ± 51	43.6 ± 3.9	9.55 ± 1.61	5.94 ± 0.76	1.95 ± 0.21	1.41 ± 0.12	1.16 ± 0.15	64.1
骨髄	365 ± 53	40.5 ± 8.2	8.80 ± 1.12	3.88 ± 0.19	1.92 ± 0.45	ND	ND	11.4

平均値±標準偏差（n=3）
ND：検出されず

2.6.5.5　薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102						
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1						
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）						
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3						
給餌	非絶食						
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液						
投与方法	静脈内						
投与量	1 mg/kg						
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg						
分析法	LSC						
時点	5 分，1，3，6，24，48，72 時間						
	T/P						
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	NC
血液	0.655	0.663	0.664	0.815	0.859	0.613	NC
大脳	0.0130	0.0206	0.0976	0.719	NC	NC	NC
小脳	0.0185	0.0258	0.128	0.925	0.797	NC	NC
脊髄	0.0422	0.0507	0.203	1.50	1.04	NC	NC
下垂体	0.185	0.200	0.428	0.855	NC	NC	NC
眼球	0.106	0.163	0.264	0.760	NC	0.583	NC
外涙腺	0.194	0.194	0.339	0.756	0.758	0.948	NC
ハーダー腺	0.148	0.215	0.347	0.783	0.835	1.06	NC
耳下腺	0.251	0.258	0.357	0.918	1.00	0.684	NC
顎下腺	0.209	0.185	0.302	0.832	0.442	0.638	NC
舌下腺	0.184	0.192	0.310	0.766	NC	0.873	NC
頸部リンパ節	0.210	0.253	0.516	1.52	1.28	1.38	NC
甲状腺	0.186	0.218	0.436	1.56	NC	NC	NC
気管	0.427	0.412	0.531	0.838	1.08	1.66	NC
胸腺	0.113	0.147	0.262	0.530	0.465	0.655	NC

T/P：平均組織中放射能濃度／平均血漿中放射能濃度

NC：算出せず

2.6.5.5　薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102						
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1						
	T/P						
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間
心臓	0.192	0.208	0.256	0.388	NC	0.942	NC
肺	0.318	0.385	0.714	1.65	1.20	1.21	NC
大動脈	0.726	0.669	0.818	1.23	NC	NC	NC
肝臓	0.477	2.53	3.28	3.47	3.00	2.38	NC
腎臓	8.11	10.0	13.6	21.1	25.7	20.9	NC
腎皮質	9.07	10.9	14.3	17.7	16.9	14.1	NC
腎髄質	4.38	6.99	8.10	12.2	21.9	12.9	NC
副腎	0.160	0.173	0.265	0.600	NC	NC	NC
脾臓	0.101	0.151	0.415	1.42	2.66	2.86	NC
膵臓	0.225	0.279	0.465	1.20	0.522	NC	NC
食道	0.271	0.304	0.375	1.27	1.48	1.13	NC
胃	0.187	0.191	0.265	0.508	0.805	NC	NC
小腸	0.0625	0.145	1.28	1.66	0.792	0.884	NC
盲腸	0.113	0.143	0.302	7.11	9.62	2.53	NC
大腸	0.127	0.191	0.280	10.3	9.62	3.36	NC
精巣上体	0.238	0.324	0.468	1.09	0.821	0.922	NC
精巣	0.0789	0.183	0.256	0.597	0.943	1.06	NC
精嚢	0.235	1.44	9.10	2.70	1.39	1.70	NC
前立腺	0.188	2.21	5.85	6.23	1.87	1.95	NC
膀胱	0.540	3.31	12.7	14.1	2.62	NC	NC
白色脂肪	0.0581	0.0643	0.0924	0.260	NC	NC	NC
褐色脂肪	0.186	0.183	0.248	0.585	NC	0.630	NC
皮膚	0.449	0.440	0.566	1.08	0.892	0.864	NC
骨格筋	0.0860	0.0768	0.111	0.260	NC	NC	NC
大腿骨	0.0858	0.138	0.296	1.46	2.48	2.53	NC
骨髄	0.102	0.129	0.265	0.708	1.44	1.46	NC

T/P：平均組織中放射能濃度／平均血漿中放射能濃度
NC：算出せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102						
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1						
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）						
性別（雄/雌）／動物数	雌／各時点 3						
給餌	非絶食						
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液						
投与方法	静脈内						
投与量	1 mg/kg						
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg						
分析法	LSC						
時点	5 分，1，3，6，24，48，72 時間						
	T/P						
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	NC	NC
血液	0.666	0.638	0.725	0.888	0.922	NC	NC
大脳	0.0104	0.0274	0.508	1.07	NC	NC	NC
小脳	0.0174	0.0349	0.523	1.56	1.09	NC	NC
脊髄	0.0370	0.0773	0.539	2.19	1.68	NC	NC
下垂体	0.194	0.242	0.933	2.37	NC	NC	NC
眼球	0.0849	0.192	0.587	0.705	NC	NC	NC
外涙腺	0.141	0.224	0.600	1.38	0.973	NC	NC
ハーダー腺	0.185	0.435	1.23	1.46	1.75	NC	NC
耳下腺	0.277	0.314	0.730	1.56	1.22	NC	NC
顎下腺	0.209	0.255	0.573	1.39	NC	NC	NC
舌下腺	0.165	0.224	0.653	1.29	NC	NC	NC
頸部リンパ節	0.224	0.293	1.23	2.44	2.85	NC	NC
甲状腺	0.191	0.276	0.842	NC	NC	NC	NC
気管	0.408	0.481	0.850	1.14	NC	NC	NC
胸腺	0.101	0.193	0.474	0.772	1.40	NC	NC

T/P：平均組織中放射能濃度／平均血漿中放射能濃度

NC：算出せず

2.6.5.5　薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-102						
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1						
	T/P						
組織／臓器	5 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間
心臓	0.179	0.190	0.429	0.593	NC	NC	NC
肺	0.301	0.515	1.51	2.21	1.91	NC	NC
大動脈	0.625	0.708	1.20	1.96	NC	NC	NC
肝臓	0.499	3.64	4.60	3.89	4.62	NC	NC
腎臓	8.71	27.0	42.6	59.3	64.3	NC	NC
腎皮質	10.0	21.6	30.3	25.6	41.3	NC	NC
腎髄質	4.99	21.4	26.9	47.3	49.9	NC	NC
副腎	0.148	0.174	0.455	0.971	NC	NC	NC
脾臓	0.105	0.208	1.31	2.81	5.56	NC	NC
膵臓	0.224	0.320	1.29	2.66	1.01	NC	NC
食道	0.277	0.623	3.83	2.02	1.70	NC	NC
胃	0.173	0.274	1.44	1.07	0.955	NC	NC
小腸	0.0534	0.268	12.9	2.81	1.05	NC	NC
盲腸	0.116	0.139	1.60	40.1	9.51	NC	NC
大腸	0.155	0.147	0.807	14.6	31.0	NC	NC
子宮	0.315	0.450	0.958	1.78	1.47	NC	NC
卵巣	0.274	0.363	0.721	1.22	1.75	NC	NC
膀胱	0.740	1.85	1.71	2.83	2.14	NC	NC
白色脂肪	0.0904	0.115	0.282	0.581	NC	NC	NC
褐色脂肪	0.235	0.223	0.620	0.722	1.01	NC	NC
皮膚	0.395	0.492	0.925	1.55	1.02	NC	NC
骨格筋	0.0805	0.0854	0.231	0.556	NC	NC	NC
大腿骨	0.0712	0.168	0.796	2.46	3.80	NC	NC
骨髄	0.100	0.156	0.733	1.61	3.74	NC	NC

T/P：平均組織中放射能濃度／平均血漿中放射能濃度
NC：算出せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-113			
CTD における記載箇所	4.2.2.3-3			
動物種／系統	ラット／Iar: Long-Evans			
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 1			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	1 mg/kg			
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg			
分析法	定量的全身オートラジオグラフィー			
時点	5 分，6，24，168 時間			
	濃度（ng eq./mL or g）			
組織／臓器	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

ND：検出されず

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-104						
CTD における記載箇所	4.2.2.3-4						
試験系	マウス（雄性），ラット（雄性），ウサギ（雌性），イヌ（雄性）及びヒト血漿（健康成人男性）						
試験方法	平衡透析法						
分析対象物質	放射能（^{14}C）						
分析法	LSC						
	タンパク結合率（%）						
濃度 （μg/mL）	マウス血漿 B6C3F1/Crl	ラット血漿 Crl:CD（SD）	ウサギ血漿 Kbl:NZW	イヌ血漿 Beagle	ヒト血漿	HSA	α1-AGP
0.01	10.1 ± 3.6	20.9 ± 3.3	26.9 ± 6.6	21.4 ± 4.3	45.6 ± 0.4	40.9 ± 1.4	1.0 ± 0.9
0.1	7.9 ± 1.0	21.8 ± 3.9	23.9 ± 0.7	22.8 ± 4.4	44.2 ± 2.3	41.1 ± 0.6	1.4 ± 0.6
1	10.0 ± 0.8	21.4 ± 2.2	24.5 ± 0.5	22.1 ± 4.5	44.7 ± 0.9	40.2 ± 0.5	1.6 ± 0.8
10	4.4 ± 1.7	24.0 ± 4.7	24.5 ± 1.4	21.3 ± 4.6	44.6 ± 1.0	39.6 ± 0.6	0.9 ± 0.2

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）

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

胎盤通過性　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-116							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-5							
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）							
妊娠日数／動物数	18 日／各時点 3							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液							
投与方法	静脈内							
投与量	1 mg/kg							
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg							
分析法	LSC							
時点	5 分，0.5，6，24 時間							
組織／臓器	濃度及び T/P							
	5 分		0.5 時間		6 時間		24 時間	
母動物	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P
血漿	4370 ± 340	1.00	1410 ± 180	1.00	5.64 ± 0.54	1.00	0.956 ± 0.039	1.00
血液	3070 ± 280	0.703	923 ± 155	0.655	4.92 ± 0.38	0.872	0.945 ± 0.075	0.988
大脳	53.1 ± 5.4	0.0122	20.7 ± 3.4	0.0147	3.56 ± 0.35	0.631	ND	NC
小脳	73.6 ± 9.9	0.0168	27.3 ± 4.5	0.0194	4.82 ± 0.77	0.855	1.14 ± 0.34	1.19
脊髄	197 ± 93	0.0451	48.2 ± 7.2	0.0342	6.07 ± 0.95	1.08	1.05 ± 0.17	1.10
下垂体	906 ± 122	0.207	318 ± 30	0.226	6.75 ± 2.57	1.20	ND	NC
眼球	512 ± 70	0.117	232 ± 37	0.165	2.96 ± 0.52	0.525	ND	NC
ハーダー腺	717 ± 135	0.164	380 ± 54	0.270	7.75 ± 2.96	1.37	1.23 ± 0.15	1.29
顎下腺	796 ± 134	0.182	244 ± 39	0.173	3.52 ± 0.54	0.624	0.456 ± 0.395	0.477
舌下腺	704 ± 121	0.161	231 ± 33	0.164	3.90 ± 0.51	0.691	ND	NC
甲状腺	935 ± 183	0.214	297 ± 59	0.211	6.68 ± 2.97	1.18	ND	NC
胸腺	561 ± 47	0.128	248 ± 18	0.176	3.52 ± 0.34	0.624	0.581 ± 0.508	0.608
心臓	805 ± 127	0.184	256 ± 27	0.182	2.57 ± 0.24	0.456	ND	NC
肺	1440 ± 130	0.330	623 ± 37	0.442	13.8 ± 3.2	2.45	1.92 ± 0.36	2.01
大動脈	2430 ± 360	0.556	863 ± 155	0.612	6.80 ± 0.48	1.21	ND	NC

平均値±標準偏差（n=3）　T/P：平均組織中放射能濃度／平均血漿中放射能濃度（母動物）　ND：検出されず　NC：算出せず

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験（続き）

胎盤通過性　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-116							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-5							
組織／臓器	濃度及び T/P							
	5 分		0.5 時間		6 時間		24 時間	
母動物	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P
肝臓	1740 ± 220	0.398	2010 ± 190	1.43	18.8 ± 1.8	3.33	2.89 ± 0.13	3.02
腎臓	35000 ± 8100	8.01	30300 ± 2300	21.5	529 ± 57	93.8	95.3 ± 19.9	99.7
副腎	620 ± 96	0.142	238 ± 35	0.169	3.14 ± 0.07	0.557	ND	NC
脾臓	475 ± 79	0.109	203 ± 26	0.144	10.3 ± 0.2	1.83	2.86 ± 0.11	2.99
膵臓	848 ± 156	0.194	349 ± 14	0.248	3.39 ± 0.53	0.601	0.794 ± 0.103	0.831
胃	745 ± 165	0.170	250 ± 53	0.177	3.21 ± 0.69	0.569	1.07 ± 0.19	1.12
小腸	265 ± 73	0.0606	145 ± 35	0.103	9.19 ± 1.99	1.63	1.01 ± 0.21	1.06
盲腸	306 ± 90	0.0700	174 ± 25	0.123	58.9 ± 15.5	10.4	12.3 ± 10.6	12.9
大腸	582 ± 159	0.133	189 ± 6	0.134	49.2 ± 13.3	8.72	14.3 ± 20.8	15.0
子宮	1710 ± 190	0.391	662 ± 95	0.470	45.2 ± 12.2	8.01	6.56 ± 1.03	6.86
卵巣	1070 ± 150	0.245	385 ± 68	0.273	3.34 ± 0.19	0.592	0.944 ± 0.130	0.987
膀胱	2380 ± 790	0.545	1590 ± 510	1.13	17.6 ± 11.2	3.12	2.60 ± 1.14	2.72
白色脂肪	240 ± 55	0.0549	66.9 ± 7.6	0.0474	1.03 ± 0.19	0.183	ND	NC
褐色脂肪	639 ± 97	0.146	230 ± 63	0.163	2.42 ± 0.83	0.429	0.544 ± 0.472	0.569
皮膚	1550 ± 220	0.355	705 ± 103	0.500	6.40 ± 1.12	1.13	1.57 ± 0.72	1.64
大腿筋	352 ± 101	0.0805	120 ± 4	0.0851	2.14 ± 1.01	0.379	ND	NC
骨髄	481 ± 98	0.110	153 ± 32	0.109	5.48 ± 0.84	0.972	ND	NC
胎盤	781 ± 98	0.179	322 ± 40	0.228	32.9 ± 2.3	5.83	8.21 ± 1.21	8.59
羊膜	164 ± 27	0.0375	330 ± 79	0.234	1050 ± 280	186	596 ± 567	623
羊水	0.783 ± 0.736	0.000179	3.18 ± 3.68	0.00226	5.11 ± 3.66	0.906	9.90 ± 2.00	10.4

平均値±標準偏差（n=3）　　T/P：平均組織中放射能濃度／平均血漿中放射能濃度（母動物）

ND：検出されず　　NC：算出せず

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験（続き）

胎盤通過性　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-116							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-5							
組織／臓器	濃度及び T/P							
胎児	5 分		0.5 時間		6 時間		24 時間	
	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P	ng eq./mL or g	T/P
全身	20.1 ± 5.9	0.00460	29.7 ± 4.6	0.0211	14.6 ± 1.6	2.59	5.23 ± 1.26	5.47
血液	26.7 ± 3.3	0.00611	31.9 ± 4.7	0.0226	15.2 ± 2.6	2.70	4.80 ± 0.21	5.02
脳	3.21 ± 0.44	0.000735	5.22 ± 0.52	0.00370	9.59 ± 1.05	1.70	3.98 ± 0.43	4.16
心臓	11.5 ± 1.6	0.00263	15.3 ± 2.5	0.0109	8.49 ± 0.76	1.51	2.66 ± 0.02	2.78
肺	11.2 ± 0.8	0.00256	15.8 ± 2.4	0.0112	8.89 ± 1.76	1.58	3.31 ± 0.36	3.46
肝臓	6.64 ± 0.22	0.00152	12.0 ± 0.7	0.00851	14.8 ± 1.4	2.62	3.77 ± 0.49	3.94
腎臓	19.3 ± 1.6	0.00442	30.4 ± 5.3	0.0216	27.5 ± 4.3	4.88	11.3 ± 2.2	11.8
消化管	12.1 ± 0.9	0.00277	16.6 ± 2.0	0.0118	9.86 ± 2.04	1.75	5.06 ± 0.54	5.29

平均値±標準偏差（n=3）　　T/P：平均組織中放射能濃度／平均血漿中放射能濃度（母動物）

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験（続き）

乳汁排泄　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-117							
CTD における記載箇所	4.2.2.5-3							
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）							
授乳期間／動物数	11～12 日／3							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液							
投与方法	静脈内							
投与量	1 mg/kg							
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg							
分析法	LSC							
時点	5 分，0.5，1，2，3，6，8，24 時間							
	濃度（ng eq./mL）							
	5 分	0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	8 時間	24 時間
血漿	4590 ± 290	1520 ± 160	891 ± 123	360 ± 25	84.3 ± 8.9	7.17 ± 1.64	3.21 ± 0.21	ND
乳汁	14.4 ± 5.4	44.0 ± 6.6	144 ± 98	86.5 ± 24.3	93.3 ± 23.2	60.6 ± 20.5	38.7 ± 17.6	1.99 ± 1.83
乳汁/血漿比	0.00314	0.0289	0.162	0.240	1.11	8.45	12.1	NC

PK パラメータ	血漿	乳汁
C_0（ng eq./mL）	5740 ± 430	NA
t_{max}（h）	NA	2.00 ± 1.00
C_{max}（ng eq./mL）	NA	157 ± 86
AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）	3300 ± 240	847 ± 314
$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·h/mL）	3310 ± 240	1010（平均値，n=2）
$t_{1/2}$（h）	0.892 ± 0.137	4.14（平均値，n=2）

平均値±標準偏差（n=3）
NA：評価項目として適用外
ND：検出されず
NC：算出せず

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

血球移行性　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-104				
CTD における記載箇所	4.2.2.3-4				
試験系	マウス（雄性），ラット（雄性），ウサギ（雌性），イヌ（雄性）及びヒト血液（健康成人男性）				
分析対象物質	放射能（^{14}C）				
分析法	LSC				
	血球移行率（%）				
濃度 （μg/mL）	マウス B6C3F1/Crl	ラット Crl:CD（SD）	ウサギ Kbl:NZW	イヌ Beagle	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）

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-107								
CTD における記載箇所	4.2.2.4-4								
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）								
給餌	非絶食								
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液								
投与方法	静脈内								
投与量	1 mg/kg								
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg								
分析法	HPLC-RAD 及び LC-MS								
試料	血漿			肝臓			腎臓		
採取時点	1 時間			1 時間			1 時間		
性別（雄/雌）		雄	雌		雄	雌		雄	雌
試料中放射能濃度（ng eq./mL or g）		655	260		1660	947		6580	7010
SK-1403 及び各代謝物の試料中存在割合（%）	RPM1	trace	ND	M1	15.48	14.89	RKM1	trace	ND
	RPM2	trace	trace	SK-1403	64.46	58.61	RKM2	trace	trace
	RPM3	trace	trace	RLM3	trace	ND	RKM3	trace	trace
	RPM4	trace	ND	RLM6	trace	ND	RKM4	1.11	1.70
	RPM5	ND	trace	その他	17.59	24.71	RKM5	1.28	1.04
	M1	18.32	18.15				RKM6	ND	trace
	SK-1403	68.09	66.15				RKM7	1.70	3.07
	RPM10	ND	trace				SK-1403	81.31	81.46
	その他	9.05	9.58				RKM9	trace	ND
							RKM10	1.21	1.23
							その他	11.49	9.99

3 例プールし分析した値を表示

trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）　　ND：検出されず

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vivo*における代謝（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-106, [redacted]167-107					
CTD における記載箇所	4.2.2.4-3，4.2.2.4-4					
動物種／系統	ラット／Crl:CD（SD）					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液					
投与方法	静脈内					
投与量	1 mg/kg					
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg					
分析法	HPLC-RAD 及び LC-MS					
試料	尿			糞		
採取時点	0～24 時間			0～24 時間		
性別（雄/雌）		雄	雌		雄	雌
SK-1403 及び各代謝物の排泄率（%）（投与放射能に対する割合）	総放射能	103.9	116.2	総放射能	4.9	3.3
	M3	2.9	2.9	RFM1	trace	ND
	M1	98.5	110.0	M1	2.3	0.7
	SK-1403	trace	trace	SK-1403	1.6	1.8
	RUM6	trace	trace	RFM4	trace	trace
	RUM7	trace	ND	その他	0.9	0.7
	RUM8	ND	trace			
	RUM9	trace	trace			
	RUM10	trace	trace			

3 例プールし分析した値を表示

trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）　　ND：検出されず

未変化体及び代謝物の排泄率は，試料中未変化体及び代謝物の組成比に総放射能排泄率を乗じて算出

2.6.5.9　薬物動態試験：*In vivo*における代謝（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-107		
CTD における記載箇所	4.2.2.4-4		
動物種／系統	ラット（胆管カニューレ処置）／Crl:CD（SD）		
給餌	非絶食		
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	1 mg/kg		
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg		
分析法	HPLC-RAD 及び LC-MS		
試料	胆汁		
採取時点	0～4 時間		
性別（雄/雌）		雄	雌
SK-1403 及び各代謝物の排泄率（%）（投与放射能に対する割合）	総放射能	3.0	1.7
	M2	trace	trace
	M1	1.8	0.7
	SK-1403	0.8	0.7

3 例プールし分析した値を表示

trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）

未変化体及び代謝物の排泄率は，試料中未変化体及び代謝物の組成比に総放射能排泄率を乗じて算出

2.6.5.9　薬物動態試験：*In vivo*における代謝（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号		[redacted]167-111			
CTD における記載箇所		4.2.2.2-2			
動物種／品種		イヌ／ビーグル			
給餌		非絶食			
性別（雄/雌）／動物数		雄／3			
溶媒／投与形態		生理食塩液／溶液			
投与方法		静脈内			
投与量		1 mg/kg			
放射性核種／投与放射能量		^{14}C／5.75 MBq/kg			
分析法		HPLC-RAD 及び LC-MS			
試料		血漿			
採取時点		0.5 時間	1 時間	4 時間	6 時間
試料中放射能濃度（ng eq./mL）		2390	1460	185	53.4
SK-1403 及び各代謝物の試料中存在割合（%）	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 例プールし分析した値を表示

trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）　　ND：検出されず

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vivo*における代謝（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-111			
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2			
動物種／品種	イヌ／ビーグル			
給餌	非絶食			
性別（雄/雌）／動物数	雄／3			
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	1 mg/kg			
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg			
分析法	HPLC-RAD 及び LC-MS			
試料	尿		糞	
採取時点	0～24 時間		0～24 時間	
SK-1403 及び各代謝物の排泄率（%）（投与放射能に対する割合）	総放射能	90.6	総放射能	1.9
	DUM1	trace	DFM1	trace
	M2	trace	SK-1403	1.6
	SK-1403	87.5	その他	0.2
	DUM4	trace		

3 例プールし分析した値を表示

trace：定量不可（面積値 100～500 cpm）

未変化体及び代謝物の排泄率は，試料中未変化体及び代謝物の組成比に総放射能排泄率を乗じて算出

2.6.5.10 薬物動態試験：*In vitro*における代謝

被験物質：SK-1403

試験番号		T240-[redacted]E-106, [redacted]167-128		
CTD における記載箇所		4.2.2.4-1，4.2.2.4-2		
試験系：初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験 肝細胞：ラット（Sprague Dawley，雄性，10 匹プール），イヌ（ビーグル，雄性，1 匹），ヒト（男性 2 名及び女性 1 名プール） 細胞数：0.5×10^6 cells/mL（ラット），0.6×10^6 cells/mL（イヌ），0.8×10^6 cells/mL（ヒト） 濃度：100 μg/mL 反応時間：72 時間（5% CO_2，37°C 設定） 放射性核種：^{14}C 分析法：HPLC-RAD				
動物種		ラット	イヌ	ヒト
SK-1403 及び各代謝物の試料中存在割合（%）	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

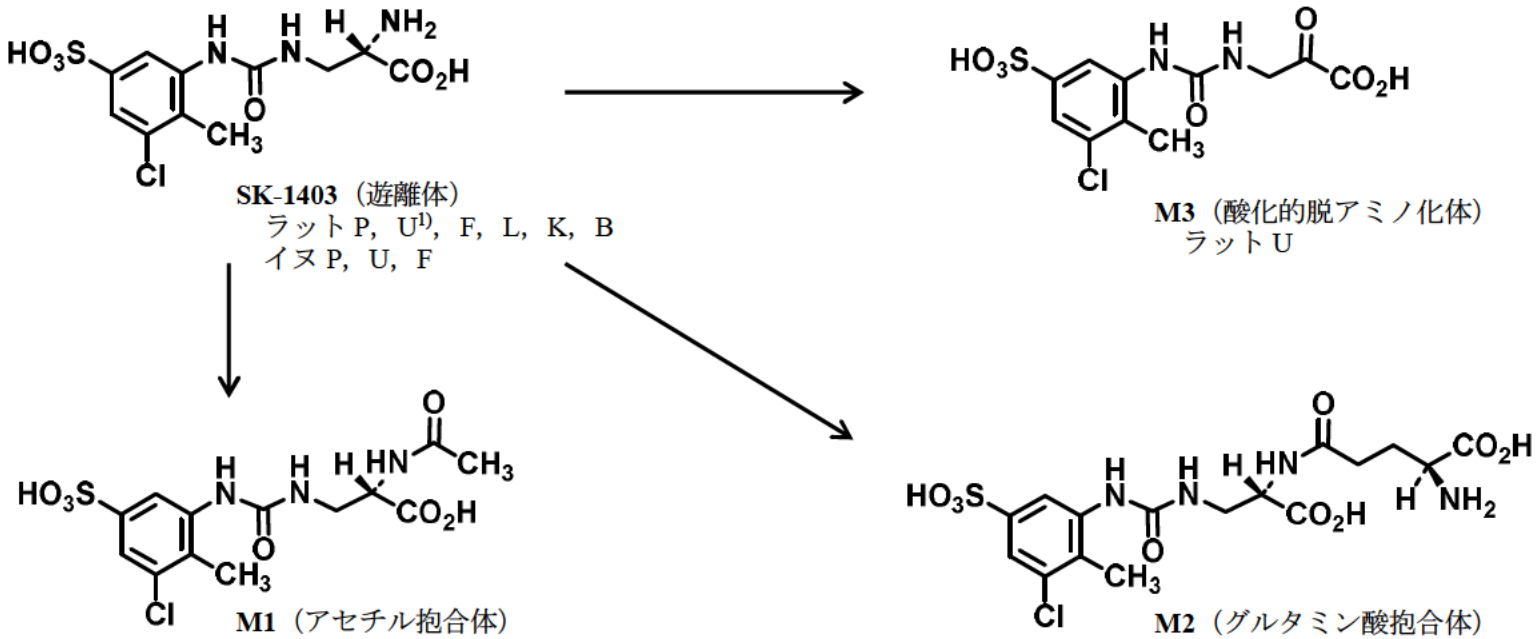
平均値±標準偏差（n=3）

ND：検出されず

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-107，[redacted]167-111
CTD における記載箇所	4.2.2.4-4，4.2.2.2-2



P：血漿，U：尿，F：糞，L：肝臓，K：腎臓，B：胆汁　　1)：trace（定量不可，面積値 100～500 cpm）

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

酵素誘導　　被験物質：SK-1403

試験番号		[redacted]167-115								
CTD における記載箇所		4.2.2.6-2								
試験系：ヒト初代培養肝細胞 細胞ドナー：3 ロット（男性 2 名，女性 1 名） 曝露時間： 72 時間（37°C） 被験物質濃度：0.1，1，5 µg/mL 分析法：Real Time PCR										
		mRNA 誘導率								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
化合物	濃度	ドナー1	ドナー2	ドナー3	ドナー1	ドナー2	ドナー3	ドナー1	ドナー2	ドナー3
SK-1403	0.1 µg/mL	0.914	0.929	1.19	0.937	0.910	1.03	1.09	1.03	0.986
	1 µg/mL	0.992	1.03	1.46	1.04	0.974	1.28	1.13	0.981	1.05
	5 µg/mL	1.10	1.09	1.40	1.18	1.06	1.26	1.21	0.990	1.01
Omeprazole	50 µmol/L	71.1	199	139	NA			NA		
Phenobarbital	1000 µmol/L	NA			6.11	10.9	9.36	NA		
Rifampicin	10 µmol/L	NA			NA			6.09	20.3	21.6

各ドナーの平均値（n=2）より mRNA 誘導率算出
mRNA 誘導率 = 化合物処理群の mRNA 発現量 / 溶媒対照（0.1%DMSO）処理群の mRNA 発現量
NA：評価項目として適用外

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（続き）

酵素阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-109				
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1				
試験系： ヒト肝ミクロソーム ヒト肝ミクロソーム濃度 ： 0.1 mg protein/mL　　被験物質濃度：0，100 μg/mL　　分析法：LC-MS/MS　　反応：n=2					
			残存酵素活性（%）		
CYP 分子種 モデル基質	プレインキュベーション（分）	反応時間（分）	SK-1403 100 μg/mL	典型的阻害剤	
				可逆的阻害 1)	時間依存的阻害 2)
CYP1A2 Phenacetin；50 μmol/L	0	90	96.4	33.6	36.5
	30		105.0	67.0	21.5
CYP2B6 Bupropion；80 μmol/L	0	20	103.4	11.2	17.5
	30		100.0	7.5	4.5
CYP2C8 Paclitaxel；7.5 μmol/L	0	20	101.3	28.1	22.3
	30		98.5	29.9	10.8
CYP2C9 Diclofenac；10 μmol/L	0	5	98.7	5.7	22.7
	30		100.0	6.2	4.0
CYP2C19 S –Mephenytoin；30 μmol/L	0	20	101.4	17.9	9.0
	30		99.0	20.2	5.3
CYP2D6 Bufuralol；10 μmol/L	0	20	102.0	28.9	52.0
	30		98.6	39.1	24.9
CYP2E1 Chlorzoxazone；80 μmol/L	0	20	49.2	57.0	58.3
	30		50.2	49.4	13.3
CYP3A Midazolam；4 μmol/L	0	5	97.0	25.1	35.2
	30		103.8	36.8	13.7
CYP3A Testosterone；40 μmol/L	0	20	88.2	35.6	51.0
	30		88.3	51.3	29.0

残存酵素活性（%） ＝ 被験物質群又は阻害剤群の平均酵素活性値（pmol/mg protein/min）／コントロール群の平均酵素活性値（pmol/mg protein/min） ×100

CYP2E1（プレインキュベーション 0 分）のみ別途 IC_{50}（106 μg/mL）算出（SK-1403 濃度 30，100，200，500 μg/mL のときの残存活性 77.4，50 9，33.8，19.9%）

1）：α-Naphthoflavone 0.05μmol/L（CYP1A2），Sertraline 50 μmol/L（CYP2B6），Trimethoprim 200 μmol/L（CYP2C8），Sulfaphenazole 10 μmol/L（CYP2C9），Benzylnirvanol 1 μmol/L（CYP2C19），Quinidine 0.5 μmol/L（CYP2D6），Tranylcypromine 10 μmol/L（CYP2E1），Ketoconazole 0.05 μmol/L（CYP3A；Midazolam），Ketoconazole 0.05 μmol/L（CYP3A；Testosterone）

2）：Furafylline 1 μmol/L（CYP1A2），Thiotepa 50 μmol/L（CYP2B6），Phenelzine 500 μmol/L（CYP2C8），Tienilic acid 5 μmol/L（CYP2C9），Ticlopidine 10 μmol/L（CYP2C19），Paroxetine 1 μmol/L（CYP2D6），1-Aminobenzotriazole 10 μmol/L（CYP2E1），Troleandomycin 5 μmol/L（CYP3A；Midazolam），Troleandomycin 5 μmol/L（CYP3A；Testosterone）

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（続き）

酵素阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-109
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1

試験系：　ヒト肝ミクロソーム
被験物質濃度：0，100 μg/mL　　分析法：LC-MS/MS　　反応：n=2

UGT 分子種 モデル基質	反応時間 （分）	ヒト肝ミクロソーム 濃度 （mg protein/mL）	残存酵素活性（%）	
			SK-1403 100 μg/mL	典型的阻害剤 [1)]
UGT1A1 β-Estradiol；20 μmol/L	10	0.1	97.5	20.8
UGT2B7 AZT；2000 μmol/L	60	1	104.1	37.2

残存酵素活性（%）　＝ 被験物質群又は阻害剤群の平均酵素活性値（pmol/mg protein/min）／ コントロール群の平均酵素活性値（pmol/mg protein/min）　×100
1）：Bilirubin 3 μmol/L（UGT1A1），Diclofenac 200 μmol/L（UGT2B7）
AZT：3’-Azido-3’-deoxythymidine

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

被験物質：SK-1403

試験番号	T240-[redacted]E-102			
CTD における記載箇所	4.2.2.5-1			
動物種／系統	ラット／Crl：CD（SD）			
性別（雄/雌）／動物数	雄／3			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	10 mg/kg			
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／59.7 MBq/kg			
分析法	LSC			
	累積放射能排泄率（% of dose）			
	尿	糞	呼気	合計
0～8 時間	80.2 ± 5.6	NA	NA	80.2 ± 5.6
0～24 時間	88.7 ± 3.8	5.4 ± 1.7	0.0 ± 0.0	94.1 ± 2.2
0～48 時間	89.2 ± 3.4	6.2 ± 2.3	0.0 ± 0.0	95.4 ± 1.3
0～72 時間	89.4 ± 3.3	6.3 ± 2.4	-	95.7 ± 1.1
0～120 時間	89.5 ± 3.3	6.4 ± 2.4	-	95.8 ± 1.1
0～168 時間	89.6 ± 3.2	6.4 ± 2.5	-	96.0 ± 1.0
	放射能排泄率（% of dose）			
ケージ洗浄液（168 時間）	0.2 ± 0.1			
屍体（168 時間）	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

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄（続き）

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-111		
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2		
動物種／品種	イヌ／ビーグル		
性別（雄/雌）／動物数	雄／3		
給餌	非絶食		
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	1 mg/kg		
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg		
分析対象物質	放射能（^{14}C）		
分析法	LSC		
	累積放射能排泄率（% of dose）		
	尿	糞	合計
0～8 時間	85.7 ± 4.9	NA	85.7 ± 4.9
0～24 時間	90.6 ± 1.7	1.9 ± 0.5	92.5 ± 1.3
0～48 時間	91.5 ± 1.0	2.5 ± 0.1	94.0 ± 0.9
0～72 時間	91.8 ± 1.0	2.5 ± 0.2	94.3 ± 0.8
0～96 時間	92.0 ± 0.9	2.6 ± 0.1	94.5 ± 0.8
0～120 時間	92.2 ± 0.8	2.6 ± 0.2	94.8 ± 0.6
0～144 時間	92.2 ± 0.6	2.6 ± 0.2	94.8 ± 0.5
0～168 時間	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

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-105							
CTD における記載箇所	4.2.2.5-2							
動物種／系統	ラット（胆管カニューレ処置）／Crl：CD（SD）							
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 3							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液							
投与方法	静脈内							
投与量	1 mg/kg							
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg							
分析法	LSC							
	累積放射能排泄率（% of dose）							
	雄				雌			
	尿	糞	胆汁	合計	尿	糞	胆汁	合計
0～4 時間	84.5 ± 7.7	NA	3.0 ± 0.8	87.5 ± 8.5	32.2 ± 55.8	NA	1.7 ± 0.1	33.9 ± 55.9
0～8 時間	93.6 ± 1.2	NA	3.2 ± 0.8	96.7 ± 0.7	98.5 ± 4.2	NA	1.7 ± 0.1	100.3 ± 4.3
0～24 時間	96.0 ± 1.5	1.5 ± 0.9	3.2 ± 0.8	100.8 ± 1.3	100.6 ± 5.1	1.7 ± 1.9	1.8 ± 0.2	104.1 ± 3.5
0～48 時間	96.4 ± 1.2	2.0 ± 1.1	3.2 ± 0.8	101.6 ± 0.9	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

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

トランスポーターに対する基質性　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-118
CTD における記載箇所	4.2.2.6-3
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト MDR1 発現 MDCKII 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

被験物質又は典型的基質	濃度	インキュベーション時間（分）	コントロール細胞				MDR1 発現細胞				Net ER
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		ER	残存活性 (%)	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		ER	残存活性 (%)	
			A to B	B to A			A to B	B to A			
[^{14}C]SK-1403	1 μg/mL	30	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NA	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NA	NC
		60	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NA	0.0467 ± 0.0810	0.0765 ± 0.0025	1.640	NA	NC
		120	0.0472 ± 0.0413	0.0329 ± 0.0301	0.697	100.0	0.112 ± 0.013	0.0949 ± 0.0065	0.847	100.0	1.22
		120 [1)]	0.0323 ± 0.0560	0.0570 ± 0.0093	1.760	252.5	0.0936 ± 0.0152	0.0757 ± 0.0111	0.809	95.5	0.460
	5 μg/mL	30	0.0689 ± 0.0008	0.0216 ± 0.0188	0.313	NA	0.153 ± 0.014	0.0611 ± 0.0057	0.399	NA	1.27
		60	0.0659 ± 0.0163	0.0340 ± 0.0044	0.516	NA	0.106 ± 0.010	0.0638 ± 0.0067	0.602	NA	1.17
		120	0.0551 ± 0.0068	0.0427 ± 0.0028	0.775	100.0	0.0989 ± 0.0108	0.0756 ± 0.0066	0.764	100.0	0.986
		120 [1)]	0.0566 ± 0.0079	0.0551 ± 0.0072	0.973	125.5	0.110 ± 0.016	0.0956 ± 0.0282	0.869	113.7	0.893
[^{3}H]Digoxin	1 μmol/L	120	1.84 ± 0.19	4.49 ± 0.28	2.44	NA	0.397 ± 0.023	11.4 ± 0.6	28.7	NA	11.8

P_{app}：膜透過係数［平均値±標準偏差（n=3）］
A to B：Apical to basal，B to A：Basal to apical
Efflux ratio（ER）= P_{app} of B to A／P_{app} of A to B
残存活性 =（被験物質又は阻害剤存在下の ER）／（被験物質又は阻害剤非存在下の ER）× 100
Net ER =（MDR1 発現細胞の ER）/（コントロール細胞の ER）
NC：算出せず
NA：評価項目として適用外
1）：阻害剤（verapamil；200 μmol/L）存在下

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

トランスポーターに対する基質性　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-118
CTD における記載箇所	4.2.2.6-3
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

被験物質又は典型的基質	濃度	インキュベーション時間（分）	コントロール細胞				BCRP 発現細胞				Net ER
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		ER	残存活性 (%)	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		ER	残存活性 (%)	
			A to B	B to A			A to B	B to A			
[^{14}C]SK-1403	1 μg/mL	30	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NA	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NA	NC
		60	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NA	0.00 ± 0.00	0.433 ± 0.091	NC	NA	NC
		120	0.236 ± 0.048	0.170 ± 0.018	0.720	100.0	0.929 ± 0.120	0.657 ± 0.126	0.707	100.0	0.982
		120 [1)]	0.268 ± 0.026	0.207 ± 0.033	0.772	107.2	1.02 ± 0.53	0.818 ± 0.066	0.802	113.4	1.04
	5 μg/mL	30	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NA	1.91 ± 0.47	0.372 ± 0.054	0.195	NA	NC
		60	0.00 ± 0.00	0.121 ± 0.022	NC	NA	0.801 ± 0.257	0.356 ± 0.169	0.444	NA	NC
		120	0.230 ± 0.027	0.174 ± 0.038	0.757	100.0	0.979 ± 0.265	0.546 ± 0.065	0.558	100.0	0.737
		120 [1)]	0.244 ± 0.020	0.174 ± 0.046	0.713	94.2	1.04 ± 0.44	0.778 ± 0.075	0.748	134.1	1.05
[^{3}H]Prazosin	1 μmol/L	120	24.6 ± 1.6	23.9 ± 1.2	0.972	NA	3.57 ± 0.33	53.3 ± 1.6	14.9	NA	15.3

P_{app}：膜透過係数［平均値±標準偏差（n=3）］
A to B：Apical to basal，B to A：Basal to apical
Efflux ratio（ER）= P_{app} of B to A／P_{app} of A to B
残存活性 =（被験物質又は阻害剤存在下の ER）／（被験物質又は阻害剤非存在下の ER）× 100
Net ER =（BCRP 発現細胞の ER）/（コントロール細胞の ER）
NC：算出せず
NA：評価項目として適用外
1）：阻害剤（Ko143；1 μmol/L）存在下

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

トランスポーターの基質輸送に対する阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-118
CTD における記載箇所	4.2.2.6-3
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト MDR1 発現 MDCKII 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	コントロール細胞				MDR1 発現細胞				Net ER
			P_{app}（$\times10^{-6}$ cm/sec）		ER	残存活性（%）	P_{app}（$\times10^{-6}$ cm/sec）		ER	残存活性（%）	
			A to B	B to A			A to B	B to A			
[^{3}H]Digoxin（1 μmol/L）	SK-1403	0 μg/mL	1.48 ± 0.04	7.19 ± 1.06	4.86	100.0	0.390 ± 0.052	13.5 ± 1.0	34.6	100.0	7.12
		0.1 μg/mL	1.41 ± 0.07	7.17 ± 0.53	5.09	104.7	0.309 ± 0.027	12.9 ± 1.3	41.7	120.5	8.19
		0.5 μg/mL	1.41 ± 0.20	6.62 ± 0.99	4.70	96.7	0.354 ± 0.003	12.3 ± 1.3	34.7	100.3	7.38
		1 μg/mL	1.58 ± 0.20	8.38 ± 1.22	5.30	109.1	0.365 ± 0.013	13.5 ± 0.7	37.0	106.9	6.98
		2 μg/mL	1.40 ± 0.05	5.19 ± 0.07	3.71	76.3	0.368 ± 0.029	11.6 ± 0.7	31.5	91.0	8.49
		5 μg/mL	1.34 ± 0.06	5.54 ± 0.31	4.13	85.0	0.356 ± 0.046	11.5 ± 2.1	32.3	93.4	7.82
	Verapamil	200 μmol/L	1.97 ± 0.11	2.22 ± 0.39	1.13	23.3	1.16 ± 0.09	6.91 ± 1.75	5.96	17.2	5.27

P_{app}：膜透過係数［平均値±標準偏差（n=3）］
A to B：Apical to basal，B to A：Basal to apical
Efflux ratio（ER）= P_{app} of B to A／P_{app} of A to B
残存活性 =（被験物質又は阻害剤存在下の ER）／（被験物質又は阻害剤非存在下の ER）× 100
Net ER =（MDR1 発現細胞の ER）／（コントロール細胞の ER）

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

トランスポーターの基質輸送に対する阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-118
CTD における記載箇所	4.2.2.6-3
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	コントロール細胞				BCRP 発現細胞				Net ER
			P_{app}（$\times10^{-6}$ cm/sec）		ER	残存活性（%）	P_{app}（$\times10^{-6}$ cm/sec）		ER	残存活性（%）	
			A to B	B to A			A to B	B to A			
[^{3}H]Prazosin（1 μmol/L）	SK-1403	0 μg/mL	25.8 ± 1.8	21.6 ± 0.7	0.837	100.0	3.95 ± 0.93	38.9 ± 5.3	9.85	100.0	11.8
		0.1 μg/mL	23.2 ± 4.9	20.5 ± 0.3	0.884	105.6	3.22 ± 1.01	39.7 ± 3.5	12.3	124.9	13.9
		0.5 μg/mL	23.3 ± 6.4	21.0 ± 0.8	0.901	107.6	3.17 ± 0.67	41.7 ± 4.8	13.2	134.0	14.7
		1 μg/mL	25.9 ± 0.6	23.1 ± 0.7	0.892	106.6	3.28 ± 0.34	47.0 ± 3.7	14.3	145.2	16.0
		2 μg/mL	26.3 ± 3.8	22.7 ± 1.3	0.863	103.1	3.53 ± 0.31	44.8 ± 1.6	12.7	128.9	14.7
		5 μg/mL	23.6 ± 1.8	22.3 ± 1.1	0.945	112.9	2.97 ± 0.37	44.4 ± 4.6	14.9	151.3	15.8
	Ko143	1 μmol/L	23.7 ± 2.3	23.5 ± 0.3	0.992	118.5	17.3 ± 3.1	22.0 ± 1.0	1.27	12.9	1.28

P_{app}：膜透過係数［平均値±標準偏差（n=3）］
A to B：Apical to basal，B to A：Basal to apical
Efflux ratio（ER）= P_{app} of B to A／P_{app} of A to B
残存活性 =（被験物質又は阻害剤存在下の ER）／（被験物質又は阻害剤非存在下の ER）× 100
Net ER =（BCRP 発現細胞の ER）／（コントロール細胞の ER）

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

トランスポーターの基質輸送に対する阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-118
CTD における記載箇所	4.2.2.6-3
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト OATP1B1，OATP1B3 発現 HEK293 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	取り込み速度（pmol/min/mg protein）		残存活性（%）
			コントロール細胞	OATP1B1 発現細胞	
[^{3}H]Estrone 3-sulfate（0.005 µmol/L）	SK-1403	0 µg/mL	0.0114 ± 0.0012	0.251 ± 0.018	100.0
		0.1 µg/mL	0.0103 ± 0.0010	0.268 ± 0.023	107.6
		0.5 µg/mL	0.0113 ± 0.0009	0.268 ± 0.027	107.1
		1 µg/mL	0.00990 ± 0.00072	0.213 ± 0.018	84.8
		2 µg/mL	0.0113 ± 0.0009	0.216 ± 0.018	85.4
		5 µg/mL	0.0107 ± 0.0011	0.250 ± 0.040	99.9
	Cyclosporin A	3 µmol/L	0.0113 ± 0.0005	0.0480 ± 0.0061	15.3
典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	取り込み速度（pmol/min/mg protein）		残存活性（%）
			コントロール細胞	OATP1B3 発現細胞	
[^{3}H]Estradiol 17β-Dglucuronide（1 µmol/L）	SK-1403	0 µg/mL	1.09 ± 0.22	11.5 ± 1.1	100.0
		0.1 µg/mL	0.896 ± 0.095	9.71 ± 0.35	84.7
		0.5 µg/mL	1.02 ± 0.06	9.92 ± 0.19	85.5
		1 µg/mL	1.02 ± 0.20	9.90 ± 0.71	85.3
		2 µg/mL	1.02 ± 0.19	10.0 ± 0.2	86.3
		5 µg/mL	0.953 ± 0.130	9.42 ± 0.29	81.3
	Cyclosporin A	3 µmol/L	0.908 ± 0.007	1.36 ± 0.13	4.3

平均値±標準偏差（n=3）

取り込み速度（pmol/min/mg protein）＝ 取り込み量（pmol/well）／インキュベーション時間（min）／タンパク量（mg protein/well）

残存活性（%）＝（被験物質又は阻害剤存在下の発現細胞における取り込み速度 − 被験物質又は阻害剤存在下のコントロール細胞における取り込み速度）／（被験物質又は阻害剤非存在下の発現細胞における取り込み速度 − 被験物質又は阻害剤非存在下のコントロール細胞における取り込み速度）×100

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

トランスポーターの基質輸送に対する阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-118
CTD における記載箇所	4.2.2.6-3
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト OAT1，OAT3 発現 HEK293 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	取り込み速度（pmol/min/mg protein）		残存活性（%）
			コントロール細胞	OAT1 発現細胞	
[^{3}H]*p*-Aminohippuric acid（3 μmol/L）	SK-1403	0 μg/mL	1.21 ± 0.24	261 ± 16	100.0
		0.1 μg/mL	1.28 ± 0.57	254 ± 44	97.3
		0.5 μg/mL	0.859 ± 0.387	222 ± 32	85.1
		1 μg/mL	0.752 ± 0.200	215 ± 2	82.5
		2 μg/mL	1.28 ± 0.06	220 ± 5	84.2
		5 μg/mL	0.763 ± 0.120	216 ± 7	82.9
	Probenecid	50 μmol/L	0.953 ± 0.273	44.4 ± 2.7	16.7
典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	取り込み速度（pmol/min/mg protein）		残存活性（%）
			コントロール細胞	OAT3 発現細胞	
[^{3}H]Estrone 3-sulfate（2 μmol/L）	SK-1403	0 μg/mL	3.03 ± 0.13	58.3 ± 7.1	100.0
		0.1 μg/mL	4.23 ± 1.85	54.0 ± 3.1	90.0
		0.5 μg/mL	2.86 ± 1.09	46.4 ± 3.2	78.8
		1 μg/mL	2.87 ± 0.27	50.0 ± 0.7	85.3
		2 μg/mL	3.13 ± 0.08	47.7 ± 2.5	80.6
		5 μg/mL	2.61 ± 0.06	49.0 ± 7.8	83.9
	Probenecid	50 μmol/L	2.50 ± 0.04	6.78 ± 0.08	7.7

平均値±標準偏差（n=3）

取り込み速度（pmol/min/mg protein）＝ 取り込み量（pmol/well）／インキュベーション時間（min）／タンパク量（mg protein/well）

残存活性（%）＝（被験物質又は阻害剤存在下の発現細胞における取り込み速度 − 被験物質又は阻害剤存在下のコントロール細胞における取り込み速度）／（被験物質又は阻害剤非存在下の発現細胞における取り込み速度 − 被験物質又は阻害剤非存在下のコントロール細胞における取り込み速度）×100

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

トランスポーターの基質輸送に対する阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-118
CTD における記載箇所	4.2.2.6-3
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト OCT2 発現 HEK293 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	取り込み速度（pmol/min/mg protein）		残存活性（%）
			コントロール細胞	OCT2 発現細胞	
[^{3}H]Metformin（120 μmol/L）	SK-1403	0 μg/mL	112 ± 23	3680 ± 40	100.0
		0.1 μg/mL	88.7 ± 16.0	3680 ± 150	100.7
		0.5 μg/mL	104 ± 42	3690 ± 470	100.5
		1 μg/mL	64.5 ± 12.4	3460 ± 70	95.2
		2 μg/mL	70.1 ± 14.2	3430 ± 110	94.2
		5 μg/mL	82.5 ± 18.4	3350 ± 130	91.6
	Verapamil	200 μmol/L	47.8 ± 5.6	391 ± 8	9.6

平均値±標準偏差（n=3）

取り込み速度（pmol/min/mg protein）＝ 取り込み量（pmol/well）／インキュベーション時間（min）／タンパク量（mg protein/well）

残存活性（%）＝（被験物質又は阻害剤存在下の発現細胞における取り込み速度 − 被験物質又は阻害剤存在下のコントロール細胞における取り込み速度）／（被験物質又は阻害剤非存在下の発現細胞における取り込み速度 − 被験物質又は阻害剤非存在下のコントロール細胞における取り込み速度）×100

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

トランスポーターの基質輸送に対する阻害　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]1611[redacted]
CTD における記載箇所	4.2.2.6-4
試験方法	試験系：*in vitro*（ヒト MATE1，MAET2-K 発現 HEK293 細胞及びコントロール細胞） 分析法：LSC 反応：n=3

典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	取り込みクリアランス（μL/mg protein）		残存活性（%）
			コントロール細胞	MATE1 発現細胞	
[^{14}C]Metformin（10 μmol/L）	SK-1403	0 μg/mL	0.715 ± 0.054	25.9 ± 1.4	100.0
		0.1 μg/mL	0.632 ± 0.046	21.9 ± 0.8	84.4
		0.5 μg/mL	0.701 ± 0.053	25.5 ± 0.8	98.5
		1 μg/mL	0.696 ± 0.179	23.4 ± 1.9	90.1
		2 μg/mL	0.784 ± 0.098	25.1 ± 1.3	96.5
		5 μg/mL	0.671 ± 0.126	23.1 ± 0.9	89.1
	Cimetidine	10 μmol/L	0.477 ± 0.072	2.32 ± 0.12	7.3
典型的基質	被験物質又は阻害剤	濃度	取り込みクリアランス（μL/mg protein）		残存活性（%）
			コントロール細胞	MATE2-K 発現細胞	
[^{14}C]Metformin（10 μmol/L）	SK-1403	0 μg/mL	0.707 ± 0.074	16.4 ± 0.9	100.0
		0.1 μg/mL	0.745 ± 0.061	16.3 ± 0.8	99.1
		0.5 μg/mL	0.663 ± 0.052	14.7 ± 1.8	89.4
		1 μg/mL	0.686 ± 0.125	17.5 ± 0.8	107.1
		2 μg/mL	0.708 ± 0.094	14.5 ± 1.1	87.9
		5 μg/mL	0.657 ± 0.074	14.9 ± 0.4	90.8
	Cimetidine	100 μmol/L	0.446 ± 0.072	3.66 ± 1.13	20.5

平均値±標準偏差（n=3）
取り込みクリアランス（μL/mg protein）＝ 取り込み量（dpm/well）/ タンパク量（mg protein/well）/ 初期濃度（dpm/μL）
残存活性（%）＝（被験物質又は阻害剤存在下の発現細胞における取り込みクリアランス − 被験物質又は阻害剤存在下のコントロール細胞における取り込みクリアランス）/（被験物質又は阻害剤非存在下の発現細胞における取り込みクリアランス − 被験物質又は阻害剤非存在下のコントロール細胞における取り込みクリアランス）×100

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

アデニン誘発腎不全ラットの薬物動態　　被験物質：SK-1403

試験番号	T240-[redacted]E-105
CTD における記載箇所	4.2.2.7-1
動物種／系統	ラット（アデニン誘発腎不全）／Crl:CD（SD）
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液
投与方法	静脈内
投与量	1 mg/kg
試料	血漿
分析対象物質	SK-1403，M1，M2
分析法	LC-MS/MS
PK パラメータ：SK-1403	
C_0（ng/mL）	10100 ± 2500
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	49300 ± 14600
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	50000 ± 15400
$t_{1/2}$（h）	11.8 ± 1.9
CL_p（mL/h/kg）	19.9 ± 5.2

平均値±標準偏差（n=3）
M1 及び M2 の PK パラメータは算出せず

2.6.5.16 薬物動態試験：その他（続き）

アデニン誘発腎不全ラットの薬物動態　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-105							
CTD における記載箇所	4.2.2.5-2							
動物種／系統	ラット（アデニン誘発腎不全，胆管カニューレ処置）／Crl：CD（SD）							
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 3							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液							
投与方法	静脈内							
投与量	1 mg/kg							
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg							
分析法	LSC							
	累積放射能排泄率（% of dose）							
	雄				雌			
	尿	糞	胆汁	合計	尿	糞	胆汁	合計
0～4 時間	10.1 ± 9.1	NA	6.0 ± 1.8	16.1 ± 8.6	16.9 ± 15.0	NA	2.9 ± 2.6	19.9 ± 15.0
0～8 時間	28.1 ± 4.5	NA	11.9 ± 3.9	40.1 ± 0.6	34.1 ± 19.9	NA	7.3 ± 5.8	41.4 ± 17.4
0～24 時間	55.8 ± 5.6	0.9 ± 0.6	22.2 ± 8.0	78.9 ± 3.4	55.8 ± 24.2	1.7 ± 2.5	16.0 ± 11.3	73.6 ± 18.1
0～48 時間	64.0 ± 10.2	3.4 ± 1.2	25.1 ± 8.8	92.4 ± 1.6	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）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他（続き）

アデニン誘発腎不全ラットの薬物動態　　被験物質：SK-1403

試験番号	[redacted]167-107		
CTD における記載箇所	4.2.2.4-4		
動物種／系統	ラット（アデニン誘発腎不全，胆管カニューレ処置）／Crl:CD（SD）		
給餌	非絶食		
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液		
投与方法	静脈内		
投与量	1 mg/kg		
放射性核種／投与放射能量	^{14}C／5.75 MBq/kg		
分析法	HPLC-RAD 及び LC-MS		
試料	胆汁		
採取時点	0～24 時間		
性別（雄/雌）		雄	雌
排泄率（%） （投与放射能に対する割合）	総放射能	22.2	16.0
	M2	1.5	ND
	M1	9.1	5.1
	SK-1403	11.0	10.2

3 例プールし分析した値を表示
ND：検出されず
未変化体及び代謝物の排泄率は，試料中未変化体及び代謝物の組成比に総放射能排泄率を乗じて算出

2.6.5.16 薬物動態試験：その他（続き）

両腎摘ラットの薬物動態　　被験物質：SK-1403

試験番号	K021-C2-003								
CTD における記載箇所	4.2.2.7-2								
動物種／系統	ラット（両腎摘）／Crl:CD（SD）								
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群 3～4								
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液								
投与方法	静脈内								
投与量	0.1，1，10 mg/kg								
試料	血漿								
分析対象物質	SK-1403			M1			M2		
分析法	LC-MS/MS			LC-MS/MS			LC-MS/MS		
PK パラメータ：	0.1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0.1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0.1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
C_0（ng/mL）	696 ± 78	6810 ± 750	72300 ± 5200	NA	NA	NA	NA	NA	NA
t_{max}（h）	NA	NA	NA	16.0 ± 9 2	8.00 ± 0.00	7.33 ± 1 15	2.25 ± 1.26	3.50 ± 1.00	6.67 ± 1.15
C_{max}（ng/mL）	NA	NA	NA	41.4 ± 8.7	515 ± 75	6300 ± 530	9.40 ± 2.87	220 ± 11	4430 ± 520
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）	NA	NA	NA	1680 ± 480	17800 ± 3200	249000 ± 16000	53.2 ± 20.6	4320 ± 1020	109000 ± 12000
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	8300 ± 1630	103000 ± 14000	910000 ± 23000	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$（h）	17.5 ± 2.9	20.9 ± 2.2	20 1 ± 0.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CL_p（mL/h/kg）	11.7 ± 2.5	9.30 ± 1.13	10 3 ± 0.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA

平均値±標準偏差（n=3～4）

NA：評価項目として適用外

2.6.5.16　薬物動態試験：その他（続き）

両腎摘イヌの薬物動態　　被験物質：SK-1403

試験番号	K021-C2-005			
CTD における記載箇所	4.2.2.7-3			
動物種／品種	イヌ（両腎摘）／ビーグル			
性別（雄/雌）／動物数	雄／各群 1～2			
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液			
投与方法	静脈内			
投与量	0.1，1 mg/kg			
試料	血漿			
分析対象物質	SK-1403		M1	M2
分析法	LC-MS/MS		LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK パラメータ：	0.1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
C_0（ng/mL）	685	8050	NA	NA
t_{max}（h）	NA	NA	39.0	5.25
C_{max}（ng/mL）	NA	NA	429	412
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	NA	NA	14600	6950
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	16200	132000	NA	NA
$t_{1/2}$（h）	25.2	22.6	NA	NA
CL_p（mL/h/kg）	5.82	7.13	NA	NA

0.1 mg/kg は n=1 の値，1 mg/kg は平均値（n=2）
NA：評価項目として適用外