2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

目次 1
表目次 2
図目次 3
略語/略号一覧 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 概要 6
2.6.4.2 分析方法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 SD ラットを用いた SCC244 の薬物動態試験 10
2.6.4.3.2 SD ラットにおける SCC244 のトキシコキネティクス 11
2.6.4.3.3 JVC ラットにおける[^{14}C]SCC244 の薬物動態試験 12
2.6.4.3.4 ビーグルイヌにおける SCC244 の薬物動態試験 13
2.6.4.3.5 Caco-2 細胞透過性試験 14
2.6.4.4 分布 15
2.6.4.4.1 In vitro 血漿蛋白結合 15
2.6.4.4.2 SCC244 の SD ラットにおける組織分布試験 16
2.6.4.4.3 雄の LE ラットにおける[^{14}C]SCC244 の組織内分布試験 17
2.6.4.5 代謝 22
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 22
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 25
2.6.4.6 排泄 28
2.6.4.6.1 SCC244 の SD ラットにおける排泄試験 28
2.6.4.6.2 [^{14}C]SCC244 のラットにおける排泄試験 30
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 31
2.6.4.7.1 主要な CYP450 酵素の阻害作用 31
2.6.4.7.2 CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導 32
2.6.4.7.3 Pgp 及び BCRP の基質と阻害 32
2.6.4.7.4 OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質及び阻害 33
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 34
2.6.4.9 考察及び結論 34

表目次

表 1 SCC244 非臨床薬物代謝及び薬物動態試験 7
表 2 ラットに SCC244 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（n=6、雌雄各 3） 10
表 3 ラットに SCC244 の 2–18mg/kg を絶食下、非絶食下で経単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータ （n=6、雌雄各 3） 11
表 4 SCC244 及びその代謝物 M199 のラット及び臨床試験における曝露量の比較 12
表 5 雌雄 JVC ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 µCi/kg 又は 1 mg/50 µCi/kg を単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差） 13
表 6 ビーグルイヌに SCC244 の 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）（n=6、雌雄各 3） 14
表 7 ビーグルイヌに SCC244 の異なる用量を経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）（n=6、雌雄各 3） 14
表 8 Caco-2 細胞における SCC244 の透過性 15
表 9 SCC244 の血漿蛋白結合率 15
表 10 雄 LE ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与したときの血漿及び組織の総放射能 (µg equiv /g) 18
表 11 雄 LE ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与したときの血漿及び組織中の総放射能の薬物動態パラメータ 20
表 12 SCC244 の肝ミクロソームにおける $t_{1/2}$ と *in vivo* CL_{int} の関係 22
表 13 ラットに SCC244 の 6 mg/kg を経口投与したときの糞、尿及び胆汁中の未変化体及び代謝物の回収率 29
表 14 雌雄 SD ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与後 0–168 時間の尿液、糞、ゲージ洗浄液中の総放射性量の投与量に占める割合(平均値±標準偏差) 31
表 15 雌雄 BDC ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与後 0–72 時間の胆汁、尿、糞、ゲージ洗浄液中の総放射性量の投与量に占める割合(平均値±標準偏差) 31

図目次

図 1 SCC244 の 6 mg/kg を経口投与した雄ラットの組織分布のヒストグラム 16
図 2 SCC244 の 6 mg/kg を経口投与した雌ラットの組織分布のヒストグラム 16
図 3 SCC244 の肝ミクロソームにおける推定代謝経路 23
図 4 SCC244 のヒト、サル、イヌの肝 S9 での代謝経路 24
図 5 SCC244 のラットにおける想定代謝経路 26
図 6 [^{14}C]SCC244 のラットにおける構造と主な代謝経路 28
図 7 ラットに SCC244 の 6 mg/kg を経口投与したときの未変化体及び代謝物の糞中累積排泄量（投与量に対する割合） 29
図 8 ラットに SCC244 の 6 mg/kg を投与したときの糞、尿及び胆汁中への未変化体及び代謝物の累積排泄量（投与量に対する割合） 30

略語/略号一覧

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
μCi	Microcurie	マイクロキュリー
μg	Microgram	マイクログラム
ABT	1-Aminobenzotriazole	1-アミノベンゾトリアゾール
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収、分布、代謝、排泄
AUC	Area under the drug concentration-time curve	血中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to the time	0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity	0 から無限大時間における血中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BDC	Bile duct cannulated	胆管カニュレーション
BLQ	Below limit of quantification	定量下限未満
Caco-2	Human colon cancer cell	ヒト結腸癌由来細胞-2
CL	Clearance	クリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
$C_{max\ ss}$	Maximum blood concentration at steady state	定常状態における最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	Drug-Drug Interactions	薬物間相互作用
DMPK	Drug Metabolism and pharmacokinetics	薬物代謝と薬物動態
FTMS	Fourier transform mass spectrometry	フーリエ変換型質量分析計
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution	Hank 平衡塩溶液
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胎児由来腎細胞
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Igut	Maximal theoretical concentration in the gut	腸管内理論上最高濃度
$I_{max,u}$	The maximal unbound plasma concentration	非結合型の最高血漿中濃度
JVC	Jugular vein cannulation	頸静脈カニュレーション
LC/HRMS	Liquid chromatography/High Resolution Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・高分解能質量分析
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
LC-RAM/HRMS	Liquid chromatography-Radio-activity monitor/ high resolution high precision mass spectrometry	液体クロマトグラフィー放射能検出器連動型質量分析計/高分解能質量分析

LE	Long-Evans (a pigmented rat strain)	ロングエバンス系（色素沈着ラットの動物系統）
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限値
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin compound extrusion	多剤・毒性化合物排出トランスポーター
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	Madin-Darby イヌ腎細胞
MDR1	Multidrug resistance gene 1	多剤耐性遺伝子 1
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
$MRT_{0-\infty}$	Mean residence time from the start of dosing (t_0) to the time of infinity concentration	時間ゼロから無限大までの平均滞留時間
MRT_{0-last}	Mean residence time from the start of dosing (t_0) to the time of the last detectable concentration	最終測定可能時点までの平均滞留時間
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析器
NA	Not applicable	該当なし
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
nCi	Nacurie	ナノキュリー
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
Papp	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝液
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PMSF	Phenylmethyl sulfonyl fluoride	フッ化フェニルメチルスルホニル
PO	Per Os	経口
QD	Once-daily	1 日 1 回投与
QWBA	Quantitative whole body autoradiography	定量的全身 X 線オートラジオグラフィー
SD	Sprague-Dawley (rat strain)	Sprague-Dawley（ラット動物系統）
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRA	Total radioactivity	総放射能
UPLC/Q-TOF MS	Ultra-performance liquid chromatography tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry	高性能液体クロマトグラフィー-四重極飛行時間型質量分析
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限値
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 概要

SCC244（一般名：Gumarontinib）の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）、薬物間相互作用及び薬物動態試験について説明する。本項で検討した試験動物の動物種は、薬理試験及び毒性試験で使用されたものと同一であった。

ラット及びイヌにおいて、単回静脈内投与後、SCC244 の血漿クリアランスは低～中程度であり、分布容積は中～高程度であった。SCC244 は単回経口投与後の消失半減期（$t_{1/2}$）が長く、投与量の増加に伴い AUC_{0-t} が増加したこと、食事は SCC244 の曝露量を増加させること、中程度～高い経口バイオアベイラビリティを示したこと、反復経口投与後も生体内に有意な蓄積はないこと等が確認された。SCC244 の血漿蛋白結合率は、ラット、イヌ及びヒト血漿中で 90%以上であった。ラットに[^{14}C]SCC244 を経口投与した後、放射能はラットの眼、内分泌系、外分泌系、脂肪、皮膚、リンパ系、生殖器系、呼吸器系、消化器系及び代謝・排泄系に広く分布し、中枢神経系及び骨への分布は少ないが、脳へは血漿中濃度の約 10%が移行した。SCC244 は肝ミクロソーム中で非常に安定であり、SCC244 の主要な代謝酵素は CYP3A4 であるが、その代謝寄与率は 5%未満であり、アルデヒド酸化酵素は SCC244 の代謝に関与していないことが示された。ラットにおける SCC244 の主な代謝経路は、1）加水分解により血漿中の主要代謝物である加水分解物 M5（M199）を形成する（SCC244 曝露量全体の 10%以上）、2）脱メチル化及びグルクロン酸抱合、あるいはさらなる脱メチル化である。SD ラットに SCC244 を単回経口投与したとき、糞中には投与量の 79.59%（雄）及び 94.73%（雌）が主に未変化体として排泄され、尿中へは 15.88%（雄）及び 5.13%（雌）が代謝物として排泄された。BDC ラットに SCC244 を単回経口投与した後の総胆汁排泄量は 35.15%（雄）及び 42.09%（雌）で、代謝物が大部分を占めた。

薬物相互作用については、SCC244 は CYP1A2/2B6/2C8/2C9/2C19/2D6/3A4 を阻害せず、時間依存性はなかった。SCC244 は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA を誘導せず、CYP2B6 の誘導による臨床的な薬物相互作用の可能性はほとんどない。また、SCC244 は主要なトランスポーター（OAT1/OAT3/OCT2/OATP1B1/OATP1B3/MATE1/MATE2-K/P-gp/BCRP）の基質ではなく、OCT2/OATP1B1/OATP1B3/OAT1/OAT3 の IC_{50} は 10 μM 超であった。SCC244 の MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 1.48 μM 及び 1.85 μM であり、SCC244 の臨床曝露量を考慮すると、臨床使用においても SCC244 は MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示唆された。SCC244 は P-gp 及び BCRP を中程度阻害したが（IC_{50} P-gp：約 40 μM、IC_{50} BCRP：約 10 μM）、SCC244 の臨床曝露量を考慮すると、臨床で SCC244 の P-gp 及び BCRP 阻害作用により薬剤間相互作用の起こる可能性は低いと考えられる。非臨床薬物動態試験は以下のとおり（表 1）である。

表 1　SCC244 非臨床薬物代謝及び薬物動態試験

試験内容	投与経路	種（性別）	用量・濃度	CTD 記載箇所
分析方法とバリデーション				
生体試料中の SCC244 の LC-MS/MS 法による定量分析	-	SD ラットとビーグルイヌ	-	M4.2.2.1-2
HPLC-MS/MS による SD ラット血漿中の SCC244 の測定	-	SD ラット	5–5000 ng/mL	M4.2.2.1-5
HPLC-MS/MS によるビーグルイヌ血漿中の SCC244 の測定	-	ビーグルイヌ	5–5000 ng/mL	M4.2.2.1-6
LC-MS/MS による細胞外液中の SCC244 の定量法バリデーション	-	-	10–200 nM	M4.2.2.1-1
SCC244 の HPLC 分析法の検証及び製剤安定性の評価	-	-	6–120 μg/mL	M4.2.2.1-3 M4.2.2.1-4
SD ラットの血漿中 SCC244（抗凝固剤としてヘパリンナトリウム）定量用 HPLC-MS/MS 法の検証	-	SD ラット	30–30000 ng/mL	M4.2.2.1-7
HPLC-MS/MS によるビーグルイヌ血漿（抗凝固剤としてヘパリンナトリウム）中の SCC244 の分析法の部分的バリデーション	-	ビーグルイヌ	5–5000 ng/mL	M4.2.2.1-8
HPLC-MS/MS による SD ラット血漿中 M278 及び M199 の分析法（抗凝固剤としてヘパリンナトリウム）の検証	-	SD ラット	M199: 0.5–500 ng/mL M278: 5–5000 ng/mL	M4.2.2.1-9
吸収				
単回及び反復投与（非 GLP）	静脈内、経口	SD ラット（雌・雄）	6 群：絶食下 2 mg/kg、6 mg/kg、18 mg/kg 単回経口投与群、非絶食下 18 mg/kg 単回経口投与群、6 mg/kg 反復経口投与群、1 mg/kg 静脈内投与群	M4.2.2.2-1
10 日間反復投与（非 GLP）	経口	SD ラット（雌・雄）	投与量：30 mg/kg を 1 日 1 回、10 回連日投与	M4.2.2.2-5
単回投与後の薬物動態（非 GLP）	静脈内、経口	SD ラット（雌・雄）	2 群：絶食下、6 mg/100μCi/kg を単回経口投与、1 mg/50μCi/kg の [^{14}C]SCC244 を静脈内注射	M4.2.2.2-4

試験内容	投与経路	種（性別）	用量・濃度	CTD 記載箇所
単回及び反復投与（非 GLP）	静脈内、経口	ビーグルイヌ（雌・雄）	A 群：SCC244 25 mg 及び 150 mg を非絶食下に単回経口投与、SCC244 150 mg を絶食下に単回経口投与、SCC244 溶液 1 mg/kg を静脈内投与 B 群：50 mg を食後に単回経口投与、SCC244 50 mg を反復経口投与	M4.2.2.2-2
細胞膜透過性（非 GLP）	*In vitro*	ヒト Caco2 細胞	2、10、50 µM	M4.2.2.2-3
分布				
異なる動物種の血漿蛋白結合率（非 GLP）	*In vitro*	ラット、イヌ、ヒト血漿	イヌ及びヒト血漿：100、1000、8000 ng/mL ラット血漿：200、2000、10,000 ng/mL	M4.2.2.3-1
単回投与したときの組織分布（非 GLP）	経口	SD ラット（雌雄）	単回経口投与：6.0 mg/kg	M4.2.2.3-2
単回投与したときの組織分布（非 GLP）	経口	LE ラット（雄）	単回経口投与：6 mg/100 µCi/kg [^{14}C]SCC244	M4.2.2.3-3
代謝				
肝ミクロソーム代謝安定性（非 GLP）	*In vitro*	-	3.0 µM	M4.2.2.4-1
単回投与後の代謝物（非 GLP）	経口	SD ラット（雌・雄）、ビーグルイヌ、吸収・排泄試験用試料	ラット：SCC244 6 mg/kg を単回経口投与 ビーグルイヌ：SCC244 50mg を単回経口投与	M4.2.2.5-1
単回投与後の代謝物（非 GLP）	経口	SD ラット（雌・雄）	単回経口投与：6 mg/100 µCi/kg [^{14}C]SCC244	M4.2.2.4-2
肝ミクロソームと肝 S9 の代謝動物種の比較（非 GLP）	*In vitro*	-	3.0 µM	M4.2.2.4-3
代謝酵素のフェノタイピング（非 GLP）	*In vitro*	-	3.0 µM	M4.2.2.4-4
[^{14}C]SCC244 の *in vitro* における加水分解経路（非 GLP）	*In vitro*	-	10 µM	M4.2.2.4-5
排泄				
単回投与したときの糞・尿・胆汁排泄（非 GLP）	経口	SD ラット（雌・雄）	6.0 mg/kg	M4.2.2.5-1
単回投与後の薬物動態（非 GLP）	経口	SD ラット（雌・雄）	6 mg/100µCi/kg の[^{14}C]SCC244 を単回経口投与	M4.2.2.2-4
薬物動態学的薬物相互作用				
CYP 誘導試験（非 GLP）	*In vitro*	ヒト肝細胞	0.1–10 µM	M4.2.2.6-1

試験内容	投与経路	種（性別）	用量・濃度	CTD 記載箇所
CYP 阻害作用（非 GLP)	*In vitro*	ヒト肝ミクロソーム	0.1–100 μM	M4.2.2.6-2
時間依存的な CYP 阻害作用（非 GLP)	*In vitro*	ヒト肝ミクロソーム	0.1–50 μM	M4.2.2.6-3
BCRP 及び P-gp の基質及び阻害作用（非 GLP）	*In vitro*	MDCK 細胞モデル	基質試験：10 μM 阻害剤試験：SCC244：10、40 μM	M4.2.2.6-4
OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質及び阻害作用（非 GLP）	*In vitro*	HEK293 細胞	基質試験：1、10 μM 阻害剤試験：SCC244：0.3–40 μM	M4.2.2.6-5 M4.2.2.6-6
- : 該当なし、HEK: ヒト胎児由来腎細胞、MDCK: Madin-Darby イヌ腎細胞				

2.6.4.2 分析方法

バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて、薬物動態及び GLP 反復投与毒性試験における SCC244 の血漿中濃度測定を実施した。血漿試料は、タンパク質沈殿法により前処理を行った。試料分析手順に従い、分析法の感度、特異性、回収率、マトリクス効果、精度及び試料の安定性を検証した。SD ラット血漿試料において、SCC244 は 3.00 ng/mL（Lower limit of quantitation , LLOQ）から 1000 ng/mL（Upper limit of quantification, ULOQ）の範囲で良好な直線性を示した。ビーグルイヌ血漿試料において、SCC244 は 5.00 ng/mL（LLOQ）から 5000 ng/mL（ULOQ）の範囲で良好な直線性を示した。

SD ラット血漿中の SCC244 主要代謝物 M199 及び M278 の濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した結果、直線範囲は M199 で 0.5–500 ng/mL、M278 で 5.00–5000 ng/mL であり、良好な直線性、精度及び正確性を示した。

細胞外溶液中の SCC244 濃度を LC-MS/MS で測定したところ、10～200 nM の線形範囲で、直線性、精度、正確性が確認された。

製剤溶液中の SCC244 の均質性と安定性は HPLC で測定した結果、6～120 μg/mL の範囲において良好な直線性、精度と正確性を示した。

血漿、胆汁、尿及び糞中の[^{14}C]SCC244 の定量には、LSC 法を用いた。QWBA を用いて、ラットの様々な組織における[^{14}C]SCC244 の分布を調べ、1～8000 nCi/g の範囲の放射性試料を定量した。血漿、胆汁、尿及び糞試料中の[^{14}C]SCC244 の主要代謝物の探索と構造解析に LC-RAM/HRMS 及び LC/HRMS 法（FTMS，MS2 スキャンモード）を使用した。

また、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて、GLP の反復投与毒性試験から得られた血漿を用い SCC244 濃度を測定した。ヘパリンナトリウムの存在下においても 30.0～30000 ng/mL（SD ラット）及び 5.00～5000 ng/mL（ビーグルイヌ）の直線範囲で分析法の精度、正確性、直線性、感度（LLOQ）、堅牢性、特異性及び選択性を検証した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 SD ラットを用いた SCC244 の薬物動態試験

資料番号 M4.2.2.2-1

静脈内投与後、雌ラットの SCC244 の曝露量は雄ラットよりわずかに高く、AUC_{0-t}比は 1.27 であった。全身クリアランス（CL）は 2.33 mL/min/kg と低く、ラット肝血流（約 55 mL/min/kg, Davies B et al. 1993）の 4%程度であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）は 0.484 L/kg で、ラットの総体液量（約 0.67 L/kg）の 72%であった（Davies B et al. 1993）。消失半減期の平均値は 2.96 時間（表 2）であった。

表 2　ラットに SCC244 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
（n=6、雌雄各 3）

性別	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
雄	6.29±0.40	6.47±0.43	3.04±0.15	2.38±0.12	2.58±0.18	0.47±0.011
雌	8.01±1.53	8.18±1.43	4.03±0.43	3.53±0.80	2.08±0.35	0.497±0.04
雌雄平均	7.15±1.38	7.33±1.33	3.54±0.61	2.96±0.81	2.33±0.37	0.484±0.03

AUC_{0-t}：0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：0 から無限大時間における血中薬物濃度-時間曲線下面積、MRT：平均滞留時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

Source: Table 7-M4.2.2.2-1

ラットに絶食下で SCC244 の 2、6、18 mg/kg を単回経口投与したときの平均最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 2.8–3.3 時間であり、平均消失半減期 $t_{1/2}$ は 4.43 時間であった。雌ラットの曝露量（AUC_{0-t}）は雄ラットの 1.46–1.98 倍であったが、曝露量比は 2 倍を超えないことから薬物動態学に意義は低い、性差はないと考えられた。個々のラットから得られた SCC244 の主要薬物動態パラメータの C_{max} 及び AUC_{0-t} 値を投与量の対数値に対して回帰したところ、C_{max} 及び AUC_{0-t} について得られた回帰式はそれぞれ y = 0.8943x - 0.5486 及び y =0.9792x + 1.7637 で、相関係数はそれぞれ r^2 = 0.8742 及び 0.8768 であった。C_{max} 及び AUC_{0-t} 値の増加は概ね投与量の増加に比例していた（Smith BP et al.2000）。ラットに SCC244 を 7 日間反復（1 日 1 回 6 mg/kg）経口投与した結果、5 日目に定常血漿濃度に達し、7 日目に得られた C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ単回投与時の 1.08 及び 0.87 倍であり、7 日間反復投与により SCC244 はラットでは蓄積されないことが示された。ラットにおいて SCC244 の 18 mg/kg を非絶食下で経口投与した場合、絶食下の投与と比較して平均 T_{max} が 8.2 時間に延長、平均 C_{max} が約 26%減少、平均 AUC が約 10%増加した（表 3）。ラットに絶食下で SCC244 の 2、6、18 mg/kg を単回投与したとき、平均 $AUC_{0-\infty}$での割合として算出した経口バイオアベイラビリティは、それぞれ 83.6、76.7、84.9%であった。

表 3　ラットに SCC244 の 2-18mg/kg を絶食下、非絶食下で経単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータ　（n=6、雌雄各 3）

投与量 (mg/kg)	性別	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
絶食下							
2	雄	2.7±1.2	0.925±0.212	9.86±0.87	9.98±0.92	7.51±1.1	3.4±0.44
	雌	4.0±0.0	1.17±0.26	14.2±1.8	14.5±1.7	8.26±0.74	4.18±0.51
	平均	3.3±1.0	1.05±0.25	12.0±2.7	12.3±2.8	7.89±0.93	3.79±0.6
6	雄	2.0±0.0	3.10±1.36	26.3±5.7	26.5±5.8	6.78±0.57	3.25±0.19
	雌	3.7±2.9	3.57±1.20	40.8±8.7	41.0±8.6	9.03±2.56	4.76±1.16
	平均	2.8±2.0	3.34±1.17	33.5±10.3	33.7±10.3	7.91±2.07	4.01±1.11
18	雄	2.0±0.0	6.06±1.87	73.1±28.0	75.1±25.8	10±2.5	5.05±1.56
	雌	4.0±0.0	9.24±2.03	148±24	149±24	10.9±0.7	5.95±0.69
	平均	3.0±1.1	7.65±2.47	111±47	112±46	10.5±1.7	5.5±1.19
非絶食下							
18	雄	6.0±1.7	5.08±1.81	88.2±22	89.1±22.1	11.2±1.7	4.34±0.27
	雌	10.3±2.9	6.25±0.74	155±25	155±25	14.7±1.4	5.67±0.28
	平均	8.2±3.2	5.66±1.39	122±42	122±42	12.9±2.4	5±0.77
反復投与							
6	雄	2.7±1.2	2.63±0.66	23.5±2.2	23.5±2.2	/	2.50±0.18
	雌	2.0±0.0	4.60±0.95	35.2±5.2	35.8±5.5	/	5.11±2.42
	平均	2.3±0.8	3.62±1.30	29.3±7.4	29.7±7.7	/	3.81±2.09

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最大血中濃度、AUC_{0-t}: 0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積、$MRT_{0-\infty}$: 時間ゼロから無限大までの平均滞留時間、$t_{1/2}$: 消失半減期

Source: Table 8~12-M4.2.2.2-1

2.6.4.3.2　SD ラットにおける SCC244 のトキシコキネティクス

資料番号：M4.2.2.2-5

SD ラットに SCC244 30 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの AUC_{0-t}（平均）は 335000 ng·h/mL（雌）及び 190000 ng·h/mL（雄）であった。投与後の代謝物の AUC_{0-t}（平均）は、M199 が 1200 ng·h/mL（雌）及び 2030 ng·h/mL（雄）、M278 が 58200 ng·h/mL（雌）及び 34800 ng·h/mL（雄）、M198 が 176 ng·h/mL（雌）及び 128 ng·h/mL（雄）であった。血漿中の未変化体及び代謝物 M278、M198 の曝露量は、雌ラットの方が雄ラットより多かった。

ヒトでのマスバランス試験において、SCC244 の主要な血漿中代謝物は M199 で、血漿中曝露量の 10%を超えることが示されている。ラット毒性試験での SCC244 の用量（30 mg/kg）において、血漿中の M199 の曝露量（1615 ng·h/mL）は、ヒトのマスバランス試験における血漿中の M199 の曝露量（2325 ng·h/mL）の 50%を超えた（表 4）。ICH M3 (R2) Q&A 2. Metabolites では「トキシコキネティクスの評価においては、通常、AUC（平均）の 2 倍以上の差に意味があると考えられている。したがって、動物での暴露量がヒトでみられた暴露量の少なくとも 50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる。」とされているこ

とから、M199 の非臨床安全性評価をさらに行う必要はないと判断した。

表 4　SCC244 及びその代謝物 M199 のラット及び臨床試験における曝露量の比較

試験の種類	投与量 (mg/kg)	投与日数	SCC244		M199	
			$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)[1]	AUC_{animal}/AUC_{human}[2]	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	AUC_{animal}/AUC_{human}[2]
ラット26週間反復投与毒性試験	10	182	109300	2.7	NA	NA
	30	182	**346500**	8.6	NA	NA
	100	182	259000	6.5	NA	NA
ラットブリッジングTK	30	10	**262500**	6.5	1615	0.69

注）1. ラットの 26 週間反復投与及びブリッジングトキシコキネティクス（TK）試験のデータは、雌雄間で差が認められなかったため、両性合計の平均値で表示している
2. ヒト SCC244 の曝露量（定常状態）は 300 mg/day で 40088 ng·h/mL、ヒト M199 の曝露量は単回投与で 2325 ng·h/mL
NA：試験未実施のため該当なし

Source: Table 1-M4.2.3.2-3 (ラット 26 週間反復投与毒性試験), Table S-1-M4.2.2.2-5

2.6.4.3.3　JVC ラットにおける[^{14}C]SCC244 の薬物動態試験

資料番号 M4.2.2.2-4

雌雄 JVC ラットに[^{14}C]SCC244 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}last}$ は 49830 h·ng Eq./g（雄）及び 52570 h·ng Eq./g（雌）、C_{max} は 5849 ng Eq./g（雄）及び 4945 ng Eq./g （雌）、T_{max} は 4 時間（雌雄）であった。$t_{1/2}$ は、5.99 時間（雄）、7.35 時間（雌）で、平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}last}$）は 7.52 時間（雄）、8.53 時間（雌）であった。経口投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ から、経口バイオアベイラビリティは 93.6%（雄）、80.6%（雌）であった。

雌雄 JVC ラットに[^{14}C] SCC244 の 1 mg/50 μCi/kg を単回静脈内投与したときの $AUC_{0\text{-}last}$ は 9390 h·ng Eq./g（雄）及び 11990 h·ng Eq./g（雌）で、C_0 は 2876 ng Eq./g（雄）及び 3045 ng Eq./g（雌）であった。$t_{1/2}$ は 4.00 時間（雄）、4.58 時間（雌）、$MRT_{0\text{-}last}$ は 5.29 時間（雄）、6.08 時間（雌）であった（表 5）。

表 5　雌雄 JVC ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg 又は 1 mg/50 μCi/kg を単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与経路（グループ）		経口（グループ 3）		静脈内（グループ 4）	
投与量		6 mg/100 μCi/kg		1 mg/50 μCi/kg	
パラメータ	単位	雄	雌	雄	雌
		(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
C_0[a]	ng Eq./mL	NA	NA	2876±195	3045±323
C_{max}[a]	ng Eq./mL	5849±509	4945±983	NA	NA
T_{max}	h	4±0	4±0	NA	NA
$T_{½}$	h	5.99±0.981	7.35±0.121	4.00±0.200	4.58±0.258
V_z[a]	mL/kg	NA	NA	609±69.5	536±21.1
CL[a]	mL/h/kg	NA	NA	105±8.54	81.4±5.42
$AUC_{0\text{-last}}$[a]	h·ng Eq./mL	49830±3520	52570±4660	9390±750	11990±730
$AUC_{0\text{-inf}}$[a]	h·ng Eq./mL	53540±5170	59660±5480	9530±760	12330±800
$MRT_{0\text{-last}}$	h	7.52±0.4669	8.53±0.5534	5.29±0.199	6.08±0.312
$MRT_{0\text{-inf}}$	h	9.23±1.273	11.6±0.551	5.65±0.255	6.75±0.445
バイオアベイラビリティ	%	93.6	80.6	NA	NA

a 1g 血漿を 1mL 血漿に換算して薬物動態パラメータを算出した。
バイオアベイラビリティ＝（$AUC_{0\text{-inf}}$ po x dose iv）／（$AUC_{0\text{-inf}}$ iv x dose po）×100%、NA: Not available
Source: Table S-3-M4.2.2.2-4

2.6.4.3.4　ビーグルイヌにおける SCC244 の薬物動態試験

資料番号 M4.2.2.2-2

ビーグルイヌに SCC244 を静脈内投与したところ、CL は 12.4 mL/min/kg で、イヌの肝血流量（～22 mL/min/kg、Davies B et al. 1993）の 56%に相当し、定常状態における分布容積（V_{ss}）は 3.63 L/kg で、体液量（～0.6 L/kg）の 6 倍、$t_{1/2}$ は 3.6 時間（表 6、表 7）であった。

ビーグルイヌに非絶食下で SCC244 の 25 mg、50 mg、150 mg を単回経口投与したとき、各投与量における平均 T_{max} は 1.5～4.2 時間であった。非絶食下投与群における平均 $t_{1/2}$ は約 5.21 時間であり、SCC244 の曝露量に性差はなかった。SCC244 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-t}}$ を投与量の対数で回帰した回帰式は、y = 0.6967x - 3.8802、y = 0.9248x - 2.6141 で、相関係数はそれぞれ 0.6227、0.6678 であった。25 mg から 150 mg 投与時の C_{max} 上昇は投与量の増加に対してわずかに低く増加し、AUC の増加は基本的に投与量の増加に比例していた（回帰式の傾きは 0.88 から 1.12 で比例すると判断された）。ビーグルイヌに非絶食下で SCC244 の 25 mg、50 mg、150 mg を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-t}}$ で算出）はそれぞれ 45.8%、55.5%及び 41.9%であった。SCC244 の 50 mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した結果、5 日目に血漿中薬物濃度は定常状態に達し、7 日目に得られた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-t}}$ はそれぞれ単回投与したときの 1.40 及び 1.24 倍であり、イヌにおいて 7 日間の反復投与により SCC244 は有意に蓄積されないことが示された。イヌに非絶食下で SCC244 を投与したとき、絶食下の経口投与と比較して、T_{max} が約 1.3 時間遅れ、C_{max} が 1.64 倍(8.21/2.58 -1)、曝露量（AUC）が 2.19 倍(0.710/0.269 -1)となった。

表 6　ビーグルイヌに SCC244 の 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）（n=6、雌雄各 3）

性別	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	AUC_{0-C} (μg·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
雄	1.4±0.31	1.44±0.29	5.13±0.95	3.76±0.85	11.9±2.6	3.57±0.27
雌	1.27±0.06	1.29±0.06	4.8±1.16	3.44±1.14	12.9±0.6	3.70±0.77
平均	1.34±0.21	1.37±0.21	4.97±0.97	3.6±0.92	12.4±1.8	3.63±0.52

Source: Table 7-M4.2.2.2-2

表 7　ビーグルイヌに SCC244 の異なる用量を経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）（n=6、雌雄各 3）

投与量 (mg)	性別	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
非絶食下							
25	雄	1.7±0.6	0.221±0.078	1.68±0.3	1.8±0.21	8.56±3.63	6.35±2.63
	雌	1.3±0.6	0.183±0.082	1.13±0.44	1.18±0.4	7.64±3.53	4.33±0.99
	平均	1.5±0.5	0.202±0.074	1.40±0.45	1.49±0.44	8.10±3.24	5.34±2.10
50	雄	2.8±2.0	0.311±0.048	2.73±0.25	2.84±0.26	7.61±0.38	5.18±0.63
	雌	4.0±2.0	0.407±0.220	4.27±2.51	4.38±2.58	7.65±1.49	4.01±0.27
	平均	3.4±1.9	0.359±0.152	3.50±1.81	3.61±1.85	7.63±0.97	4.59±0.77
150	雄	4.0±2.0	0.861±0.152	10.2±2.2	10.4±2.1	9.40±1.53	5.63±0.85
	雌	4.3±2.9	0.558±0.250	5.86±3.18	6.03±3.25	8.50±0.73	5.75±1.16
	平均	4.2±2.2	0.710±0.248	8.04±3.42	8.21±3.40	8.95±1.18	5.69±0.91
絶食下							
150	雄	4.0±0.0	0.273±0.170	2.58±1.65	2.65±1.71	9.40±2.56	8.14±4.04
	雌	1.8±1.9	0.264±0.155	2.34±1.21	2.50±1.13	11.6±3.6	7.27±2.73
	平均	2.9±1.7	0.269±0.146	2.46±1.30	2.58±1.30	10.5±3.0	7.71±3.12
反復投与、非絶食下							
50	雄	2.3±1.5	0.504±0.287	4.77±2.85	4.89±2.79	/	5.69±0.48
	雌	4.0±3.5	0.496±0.080	3.93±1.70	4.24±1.58	/	6.82±4.20
	平均	3.2±2.6	0.500±0.188	4.35±2.15	4.56±2.06	/	6.26±2.75

Source: Table 8~12-M4.2.2.2-2

2.6.4.3.5　Caco-2 細胞透過性試験

資料番号 M4.2.2.2-3

SCC244 の透過性を評価するために、Caco-2 細胞モデルを用い、見かけ透過係数（Papp）とその比を算出した。0.5% BSA を含む HBSS バッファを用いて、A（内腔：apical）側及び B（基底膜：basal）側に添加する投与液を調製した。SC244 の濃度は 2.00 μM、10.0 μM、50.0 μM とした。SCC244 の 2.00 μM の濃度では、A→B の Papp は 16.8 ± 3.36 × 10^{-6} cm/s、B→A の Papp は 20.3 ± 1.85 × 10^{-6} cm/s、Papp 比（B→A／A→B）は 1.21、10.0μM では A→B の Papp は 4.81 ± 0.49 × 10^{-6}

cm/s、B→A の Papp は 10.9 ± 0.35 × 10-6 cm/s、Papp 比（B→A／A→B）は 2.27 であった。50.0μM では、A→B の Papp は 3.07 ± 0.09 × 10^{-6} cm/s、B→A の Papp は 1.96 ± 0.13 × 10^{-6} cm/s、Papp 比（B→A／A→B）は 0.64 であった。その結果を表 8 に示す。以上の結果から SCC244 は 2.00～50.0 μM の濃度範囲では透過性が高いことが示唆された。

表 8　Caco-2 細胞における SCC244 の透過性

SCC244 の濃度	Papp (10^{-6} cm/s)		Papp 比
	A→B	B→A	
2.00 μM	16.8±3.36	20.3±1.85	1.21
10.0 μM	4.81±0.49	10.9±0.35	2.27
50.0 μM	3.07±0.09	1.96±0.13	0.64

Source: Table 8-M4.2.2.2-3

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　*In vitro* 血漿蛋白結合

資料番号 M4.2.2.3-1

SCC244 のヒト、イヌ及びラットの血漿蛋白結合率を迅速平衡透析法にて測定した。また、SCC244（低、中、高濃度）と血漿を 5% CO_2 を含む 37℃のインキュベーター内で 4 時間培養した場合の SCC244 の安定性を検討した。

SCC244（200–10000 ng/mL）とラット血漿、SCC244（100–8000 ng/mL）とイヌ及びヒト血漿を 4 時間培養した後の SCC244 の安定性の結果は±15%以内であり、SCC244 はこれらの試験条件下で安定であることが示唆された。

ヒト血漿蛋白結合率は、SCC244 の 100、1000、8000 ng/mL で 97.1 ± 0.3%、97.3 ± 0.02%、96.7 ± 0.1%、イヌではそれぞれ 93.3±0.4%、93.3 ± 0.1%、92.0 ± 0.1%であった。ラット血漿蛋白結合率は SCC244 の 2000 ng/mL 及び 10000 ng/mL でそれぞれ 99.7 ± 0.01%及び 99.6 ± 0.01%であり、200 ng/mL のフリーサイド試料では 1.00 ng/mL 以下の濃度で血漿蛋白結合率は得られなかった。その結果を表 9 に示す。

表 9　SCC244 の血漿蛋白結合率

SCC244 の濃度 (ng/mL)	ヒト血漿蛋白質結合率(%) 平均±標準偏差	SCC244 の濃度 (ng/mL)	ビーグルイヌ血漿蛋白結合率(%) 平均±標準偏差	SCC244 の濃度 (ng/mL)	ラット血漿蛋白結合率(%) 平均±標準偏差
100	97.1±0.3	100	93.3±0.4	200	/
1000	97.3±0.02	1000	93.3±0.1	2000	99.7±0.01
8000	96.7±0.1	8000	92.0±0.1	10000	99.6±0.01

/: Not examined

Source: Table 1~3-M4.2.2.3-1

2.6.4.4.2 SCC244 の SD ラットにおける組織分布試験

資料番号 M4.2.2.3-2

SD ラットに SCC244 の 6 mg/kg を経口投与したときの投与 2、8、24 及び 48 時間後に各主要組織及び血漿中の濃度を測定し、分布を評価した。組織分布のヒストグラムを図 1 及び図 2 に示す。

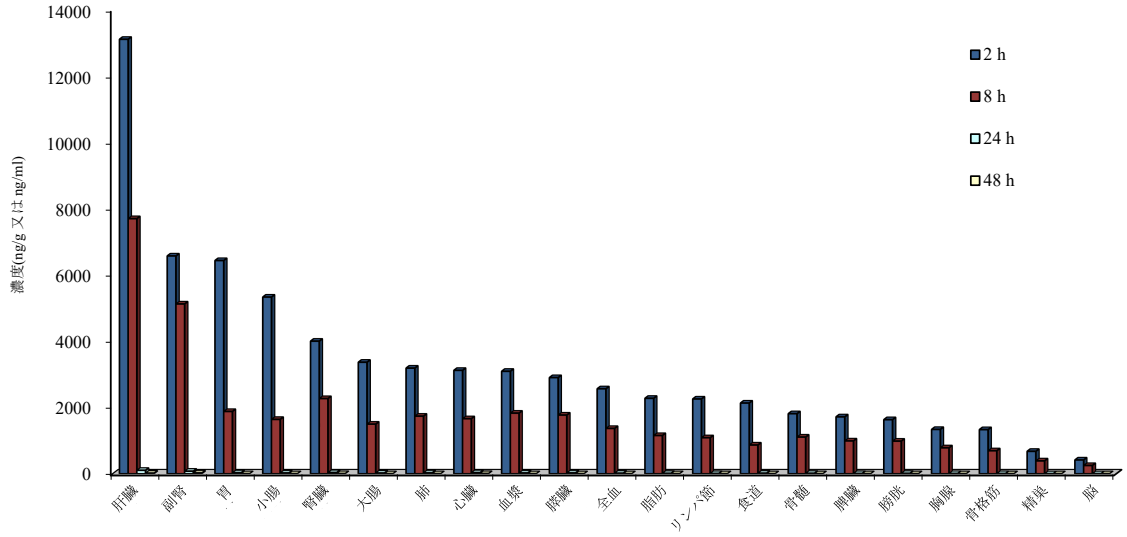


図 1 SCC244 の 6 mg/kg を経口投与した雄ラットの組織分布のヒストグラム

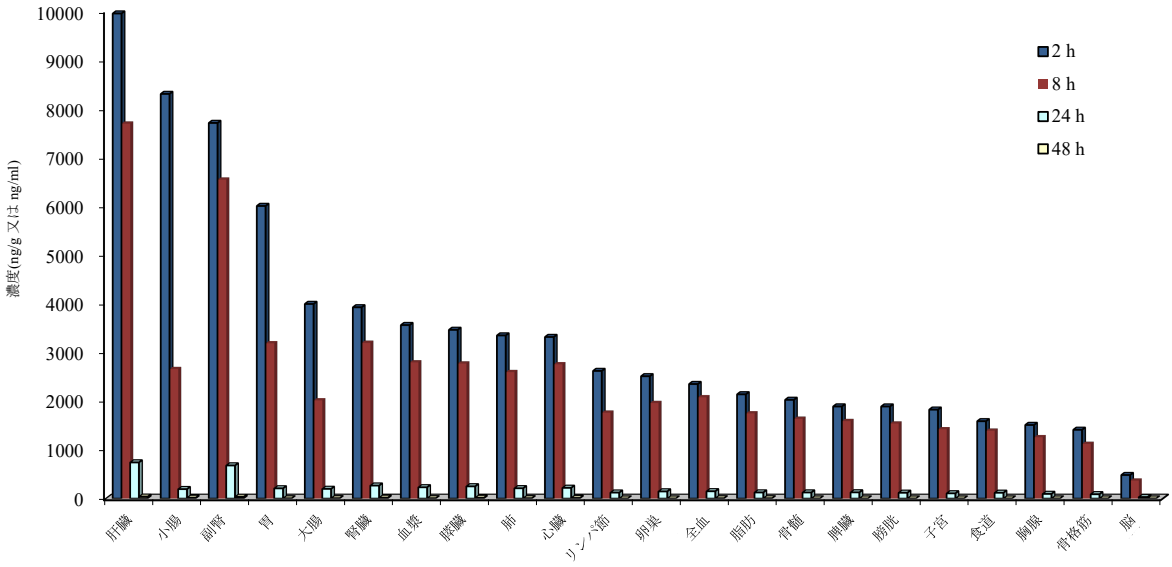


図 2 SCC244 の 6 mg/kg を経口投与した雌ラットの組織分布のヒストグラム

Source: Figure 1~2-M4.2.2.3-2

雄ラットでの組織における SCC244 の組織分布は、肝臓＞副腎＞胃＞小腸＞腎臓＞大腸＞肺＞心臓＞血漿＞膵臓＞全血＞脂肪＞リンパ節＞食道＞骨髄＞脾臓＞膀胱＞胸腺＞骨格筋＞精巣＞脳であり、雌ラットでは、肝臓＞小腸＞副腎＞胃＞大腸＞腎臓＞血漿＞膵臓＞肺＞心臓＞リンパ節

＞卵巣＞全血＞脂肪＞骨髄＞脾臓＞膀胱＞子宮＞食道＞胸腺＞骨格筋＞脳の順位であることが確認されている。ラットに SCC244 の 6 mg/kg を経口投与したとき、肝臓、副腎、消化管及び腎臓を中心に広範に組織に分布し組織内濃度は血漿中濃度の 1–4 倍であった。膵臓、心臓及び肺組織での濃度は血漿中濃度に近く、その他の組織内濃度は血漿中濃度より低かった（比率 0.7 未満）。SCC244 は、投与後最初のサンプリング時間（2 時間）に組織内で最も高く、投与後 24 時間及び 48 時間後には最高濃度のそれぞれ 10%及び 1%以下になり、組織から速やかに消失した。全血と血漿中の濃度比は 0.7 であり、SCC244 は基本的に赤血球に入らないことが示された。SCC244 は血漿中濃度の 10%が脳組織へ移行した。

2.6.4.4.3 雄の LE ラットにおける[^{14}C]SCC244 の組織内分布試験

資料番号 M4.2.2.3-3

雄の LE ラットに[^{14}C]SCC244 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び全血中の総放射能は 4 時間でピークに達し、C_{max} はそれぞれ 3.76 µg equiv/g と 2.20 µg equiv/g であった。投与 48 時間後の血漿中及び全血中の放射能濃度は定量下限値（0.0248 µg equiv/g（血漿）、0.0302 µg equiv/g（全血））以下であった。雄の LE ラットに経口投与したとき、全血以外の組織では、総放射能は投与 10 時間後にほとんどの組織でピークに達し、投与 168 時間後で定量下限値以下となり、濃度は 45.7 µg equiv/g（ブドウ膜）から 0.591 µg equiv/g（骨（大腿骨））まで認められた。総放射能は、眼、内分泌系、外分泌系、脂肪、皮膚、リンパ系、生殖系、呼吸器系、消化器系、代謝・排泄系に広く分布し、中枢神経系や骨にはほとんど分布しなかった。また、LE ラットのブドウ膜や有色皮膚等のメラニン含有組織にも有意な分布が認められ、[^{14}C]SCC244 はメラニンに結合する可能性が示唆された。[^{14}C]SCC244 の経口投与後 504 時間においては、眼球、ブドウ膜、有色皮膚を除くほとんどの組織で定量下限を下回った。各時点における各組織の総放射能のデータを表 10 に、算出された薬物動態パラメータと組織血漿中曝露比を表 11 にまとめた。

表 10　雄 LE ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与したときの血漿及び組織の総放射能 (μg equiv /g)

組織	組織名	投与後の[^{14}C]SCC244 の総放射能（μg equiv /g）									
		投与後時間（h）									
		1	4	7	10	24	48	96	168	336	504
血管	血漿（LSC）	1.85	3.76	2.5	3.72	0.113	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	全血（LSC）	1.14	2.2	1.47	1.99	0.0838	BLQ	BLQ	BLQ	0.0368	BLQ
	大動脈	3.25	5.24	5.66	5.36	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	血液（心臓）	1.58	2.57	2.11	1.62	0.112	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
中枢神経（CNS）	脳	0.453	0.469	0.438	0.608	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	脊髄	0.427	0.635	0.486	0.566	0.0862	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼	眼球	1.86	8.11	10.5	10.1	8.02	4.74	1.89	2.6	1.6	1.05
	水晶体	0.076	0.137	0.283	0.645	0.214	0.156	0.0979	BLQ	BLQ	BLQ
	ブドウ膜	10.8	34.4	45.7	33	28.9	18	7.73	12	8.3	3.71
皮膚	非有色皮膚	1.22	1.46	1.57	1.85	0.407	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	有色皮膚	1.64	5.24	7.41	7.53	6.79	3.2	1.34	0.365	0.563	0.618
内分泌	副腎	3.47	6.37	7.84	6.71	0.241	BLQ	0.0803	BLQ	BLQ	BLQ
	副腎皮質	3.62	4.98	7.85	7.68	0.294	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	副腎髄質	3.96	6.51	9.13	6.63	0.254	BLQ	0.089	BLQ	BLQ	BLQ
	下垂体	0.235	1.42	1.01	2.57	BLQ	0.091	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	甲状腺	1.71	2.91	2.49	1.92	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脂肪	褐色脂肪	1.82	1.85	2.5	2.87	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	白色脂肪（鼠径部）	1.25	1.31	1.44	1.08	0.114	BLQ	0.0774	BLQ	BLQ	BLQ
消化管	食道	11.5	2.69	2.34	4.66	0.0958	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	胃壁（腺）部	2.85	6.22	1.86	3.9	BLQ	BLQ	0.13	BLQ	BLQ	BLQ
	胃壁（非腺領域）	0.548	2.95	2.07	1.08	BLQ	BLQ	0.112	BLQ	BLQ	BLQ
	小腸腸管壁	6.31	4.6	3.18	3.55	0.512	BLQ	0.0753	BLQ	BLQ	BLQ
	大腸腸管壁	2.19	2.65	4.12	4.27	BLQ	0.132	BLQ	0.104	BLQ	BLQ
リンパ	骨髄（大腿骨）	0.983	1.44	1.26	1.66	0.0904	BLQ	0.0948	BLQ	BLQ	BLQ

組織	組織名	投与後の[^{14}C]SCC244 の総放射能（μg equiv /g）									
		投与後時間（h）									
		1	4	7	10	24	48	96	168	336	504
	リンパ節（首）	1.56	2.06	2.46	2.93	0.0975	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	脾臓	1.22	2.24	1.93	2.31	0.143	BLQ	0.112	BLQ	BLQ	BLQ
	胸腺	0.915	1.38	1.44	1.4	0.111	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
代謝・排泄	腎臓	2.55	4.46	4.05	4.42	0.212	BLQ	0.102	BLQ	BLQ	BLQ
	腎皮質	2.89	4.59	4.51	4.47	0.233	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	腎臓髄質	2.76	4.09	4.17	4.84	0.224	BLQ	0.107	BLQ	BLQ	BLQ
	肝臓	6.82	7.98	10.5	11.7	0.522	0.108	0.0887	0.0758	BLQ	BLQ
	膀胱壁	0.851	2.15	2.64	2.14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
筋肉	心筋	1.85	2.65	2.57	2.72	0.111	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	筋肉（大腿骨）	0.892	1.25	1.23	1.69	0.0975	BLQ	0.079	BLQ	BLQ	BLQ
呼吸器	前立腺	1.78	2.16	4.22	2.27	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	精巣	0.437	0.82	0.55	0.651	BLQ	BLQ	0.0833	BLQ	BLQ	BLQ
	肺	6.81	2.15	2.41	2.12	0.0916	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	鼻翼片	1.18	0.905	0.699	2.3	0.123	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	気管	1.13	2.18	2.26	2.16	0.0862	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
分泌器官	涙腺	1.22	3.88	2.67	4.16	0.256	0.0852	0.0825	BLQ	0.133	BLQ
	ハーダー腺	2.1	1.91	3.3	4.84	0.293	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.104
	膵臓	2.05	3.38	3.13	2.87	BLQ	BLQ	0.0801	BLQ	BLQ	BLQ
	唾液腺	1.93	2.83	1.96	2.44	0.134	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨格	骨（大腿骨）	0.231	0.265	0.312	0.591	0.103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
消化器系内容物	大腸の内容物	0.106	50	114	75	5.95	7.09	0.331	0.624	BLQ	BLQ
	小腸の内容物	46.4	72.1	11.6	47.9	3.96	0.482	BLQ	0.916	BLQ	BLQ
	胃の内容物	174	183	34.3	3.28	BLQ	BLQ	0.103	0.143	BLQ	BLQ

LSC の BLQ＝＜LLOQ＝＜0.0248 μg equiv/g（血漿）又は＜0.0302 μg equiv/g（全血）、BLQ = <LLOQ for QWBA = <0.0749 μg equiv/g
Source: Table 2-M4.2.2.3-3

表 11　雄 LE ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与したときの血漿及び組織中の総放射能の薬物動態パラメータ

組織	組織名	C_{max} (μg equiv/g)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (μg equiv·h/g)	$AUC_{0-\infty}$ (μg equiv·h/g)	Tissue: Plasma*	r^2
血管	血漿（LSC）	3.76	4	3.41	42.3	42.9	1	0.9288
	全血（LSC）†	2.2	4	75.6	42.4	46.1	1	0.5407
	大動脈	5.66	7	NA	47.2	NC	1.12	NC
	血液（心臓）	2.57	4	3.89	27.5	28.1	0.65	0.9929
中枢神経（CNS）	脳	0.608	10	NA	4.54	NC	0.11	NC
	脊髄	0.635	4	6.19	8.62	9.43	0.2	0.9439
眼	眼球	10.5	7	257	1225	1610	28.96	0.9983
	水晶体レンズ	0.645	10	64.8	18.24	27.3	0.43	0.9936
	ブドウ膜	45.7	7	198	5222	6364	123.44	0.9559
皮膚	非有色皮膚	1.85	10	NA	27.6	NC	0.65	NC
	有色皮膚†	7.53	10	168	600	684	14.18	0.4728
内分泌	副腎†	7.84	7	17.5	97.3	98.9	2.3	0.6298
	副腎皮質	7.85	7	NA	88.9	NC	2.1	NC
	副腎髄質†	9.13	7	18	103	105	2.44	0.6246
	下垂体	2.57	10	NA	39.8	NC	0.94	NC
	甲状腺	2.91	4	NA	22.4	NC	0.53	NC
脂肪	褐色脂肪	2.87	10	NA	21	NC	0.5	NC
	白色脂肪（鼠径部）†	1.44	7	31	25.2	28.1	0.6	0.5269
消化管	食道	11.5	1	3.21	58	58.5	1.37	0.8931
	胃壁（腺）部	6.22	4	20.2	130	133	3.06	0.9443
	胃壁（非腺領域）	2.95	4	23.3	54.3	58	1.28	0.9664
	小腸腸管壁	6.31	1	16.1	79.4	80.8	1.88	0.8973
	大腸腸管壁	4.27	10	NA	90.4	NC	2.14	NC
リンパ	骨髄（大腿骨）	1.66	10	NA	26.8	NC	0.63	NC
	リンパ節（首）	2.93	10	NA	32.7	NC	0.77	NC
	脾臓	2.31	10	NA	38.5	NC	0.91	NC
	胸腺	1.44	7	NA	19.5	NC	0.46	NC

組織	組織名	C_{max} (µg equiv/g)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (µg equiv·h/g)	$AUC_{0-\infty}$ (µg equiv·h/g)	Tissue: Plasma*	r^2
代謝・排泄	腎臓†	4.46	4	18.3	67.5	69.5	1.6	0.6543
	腎皮質	4.59	4	3.73	59.9	61.2	1.42	0.9735
	腎臓髄質	4.84	10	NA	70	NC	1.65	NC
	肝臓	11.7	10	240	154	180	3.64	0.9681
筋肉	膀胱壁	2.64	7	NA	19.3	NC	0.46	NC
	心筋	2.72	10	NA	34.9	NC	0.83	NC
	筋肉（大腿骨）	1.69	10	NA	25.9	NC	0.61	NC
	前立腺	4.22	7	NA	25.8	NC	0.61	NC
	精巣	0.82	4	30.9	29.7	33.4	0.7	0.9893
呼吸器	肺	6.81	1	3.43	38.2	38.7	0.9	0.9828
	鼻翼片	2.3	10	NA	21	NC	0.5	NC
	気管	2.26	7	NA	27.8	NC	0.66	NC
分泌器官	涙腺†	4.16	10	2404	81.1	487	1.92	0.0061
	ハーダー腺	4.84	10	NA	137	NC	3.25	NC
	膵臓	3.38	4	16.7	95	96.9	2.25	0.9999
	唾液腺	2.83	4	4	32.9	33.7	0.78	0.9463
骨格	骨（大腿骨）	0.591	10	NA	6.99	NC	0.17	NC
消化器系内容物	大腸の内容物†	114	7	25.2	1277	1286	30.19	0.6689
	小腸の内容物†	72.1	4	39.8	745	774	17.61	0.3929
	胃の内容物†	183	4	22.8	1016	1018	24.02	0.7269

NA = 該当なし BLQ = LSC の<LLOQ = <0.0248 µg equiv/g（血漿）又は <0.0302 µg equiv/g（全血）
NC = データが不完全なため算出されていない
BLQ = < QWBA の LLOQ = <0.0749 µg equiv/g
* = 組織血漿の AUC_{0-t}比
†=決定係数(r2)が 0.8 未満のため、$t_{1/2}$ と $AUC_{0-\infty}$は近似推定値となる。
Source: Table 3-M4.2.2.3-3

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

2.6.4.5.1.1 肝ミクロソーム代謝安定性

資料番号 M4.2.2.4-1

SCC244 の代謝安定性は、ヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの肝ミクロソームと培養した後、異なる培養時間での SCC244 の減少を測定することにより評価した。

インキュベーションシステム：100 mM リン酸緩衝液（PBS、pH7.4）中の総容量 100 µL に、最終濃度 0.50 mg/mL 肝ミクロソームタンパク質、3.00 µM SCC244、1.00 mM NADPH を含み、ウォーターバスで 37℃にて培養、0、5、15、30、60 分後に同じ容量の氷冷した反応は、同量の氷冷したアセトニトリルを加えて終了した。陰性対照は、対応する動物種の熱不活性化肝ミクロソームと 0、15、60 分で培養した。

ヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの肝ミクロソームで 60 分間培養した後の SCC244 の残存率はそれぞれ 84.2%、78.5%、78.1%、90.9%、92.6%、陰性対照のヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの不活性化肝ミクロソームにおける 60 分間培養した後の SCC244 濃度に有意な減少は認められず、培養系が正常であることが示された。*in vitro* での SCC244 の $t_{1/2}$ 及び導出した *in vivo* 固有クリアランス（CL_{int}）を表 12 に示すが、*in vivo* CL_{int} の計算値はそれぞれ 7.77、13.5、21.4、6.45、9.45 mL/min/kg であった。

表 12　SCC244 の肝ミクロソームにおける $t_{1/2}$ と *in vivo* CL_{int} の関係

体系	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (mL/min/kg)
ヒト肝ミクロソーム	224	7.77
サル肝ミクロソーム	151	13.5
イヌ肝ミクロソーム	161	21.4
ラット肝ミクロソーム	385	6.45
マウス肝ミクロソーム	578	9.45

Source: Table 18-M4.2.2.4-1

2.6.4.5.1.2 肝ミクロソームと肝 S9 の代謝における動物種の比較

資料番号 M4.2.2.4-3

薬物動態及び安全性評価に適した動物モデル選定の基礎とすることを目的として、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの 5 動物種の肝ミクロソームでの SCC244 の代謝、ヒト、サル及びイヌ肝 S9 分画での代謝を比較した。

UPLC/Q-TOF MS 法を用いて、ヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの肝ミクロソーム及びヒト、サル、イヌ肝 S9 培養系における SCC244 の代謝物の可能性を同定した。その結果を以下に要約する。

- ヒト肝ミクロソーム：未変化体に加え、NADPH 存在下では N-脱メチル化（*N*-demethylation）体 M1-1 及び M1-2 が検出された。この 2 つの代謝物はクロマトグラフィーでは分離できなか

ったが、2 次フラグメントイオン情報の保持時間 9.54 分のピークから、M1-1 の B 部構造からの N-脱メチル化と判定することができた。保持時間 9.63 分のピークは、A 部分が M1-2 に N-脱メチル化したもので、その推定構造は図 3 のとおりである。

- サル肝ミクロソーム：NADPH 存在下では、未変化体に加えて N-脱メチル化体 M1-1 及び M1-2 が検出された。
- イヌ肝ミクロソーム：NADPH 存在下では、未変化体に加え N-脱メチル化体 M1-1 及び M1-2 が検出された。
- ラット肝ミクロソーム：NADPH 存在下では、未変化体に加え、N-脱メチル化体 M1-1 及び M1-2 が検出された。
- マウス肝ミクロソーム：NADPH 存在下では、未変化体に加えて N-脱メチル化体 M1-1 及び M1-2 が検出された。
- ヒト肝 S9：NADPH 存在下では、未変化体に加えて N-脱メチル化体 M1-1 及び M1-2 が検出された。
- サル肝 S9：NADPH 存在下では、未変化体に加えて N-脱メチル化体 M1-1、M1-2、double-demethylation 体 M2、脱メチル化及び mono oxidation 体 M3、mono oxidation 体 M4 が検出された。
- イヌ肝 S9：NADPH 存在下では、未変化体に加えて N-脱メチル化体 M1-1、M1-2、double-demethylation 体 M2 が検出された。ヒト、サル、イヌの肝 S9 における SCC244 の代謝経路を図 4 に示す。

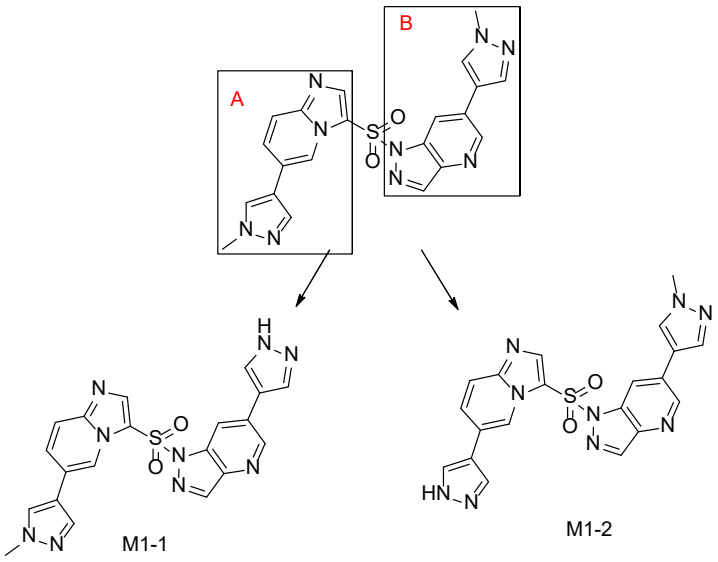


図 3　SCC244 の肝ミクロソームにおける推定代謝経路

Source: Figure 8-M4.2.2.4-3

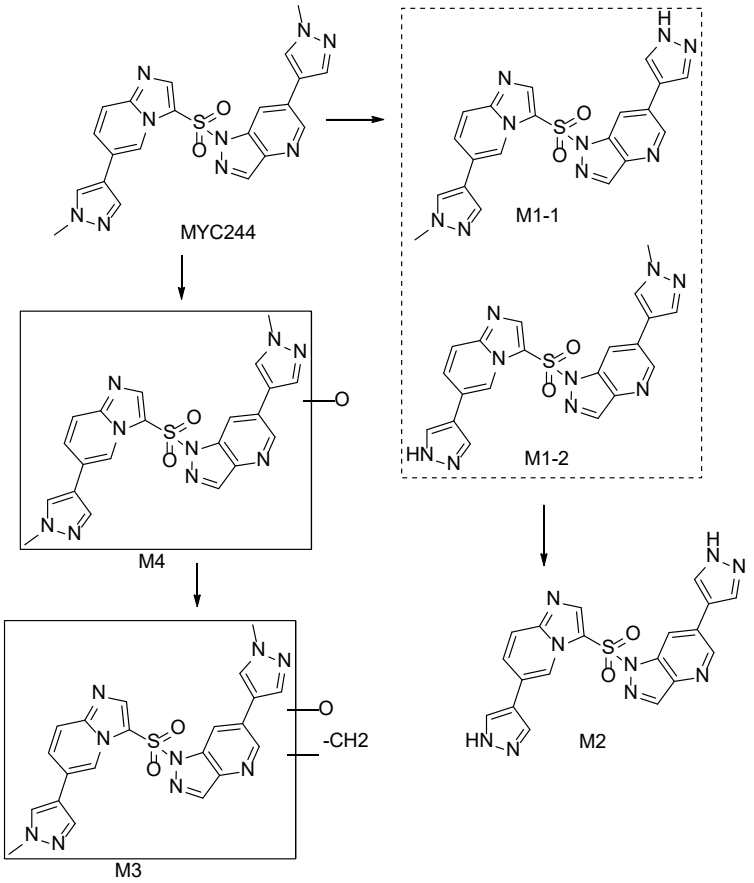


図 4　SCC244 のヒト、サル、イヌの肝 S9 での代謝経路

Source: Figure 13-M4.2.2.4-3

2.6.4.5.1.3　　代謝酵素のフェノタイピング

資料番号 M4.2.2.4-4

本研究の目的は、ヒト肝ミクロソーム及びリコンビナントヒト CYP450 酵素において SCC244 及びその代謝物の代謝に関与する CYP 酵素を同定することである。SCC244 の代謝物候補を同定するために UPLC/Q-TOF MS 法を使用した。SCC244 は、異なるアイソフォームの CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5 ヒト組換え酵素と培養した。

SCC244 をヒト肝ミクロソームで培養すると、主に N-脱メチル代謝物 M1-1 と M1-2 が生成され、いずれも NADPH 依存的に生成された。P450 広域阻害剤 1-ABT の添加により、阻害剤を添加していないヒト肝ミクロソームを用いて培養した試料と比較して、代謝物 M1-1 及び M1-2 の生成量が 90%以上減少し、かつ未変化体残存量が 30%以上増加し、CYP3A 阻害剤ケトコナゾールの添加により代謝物 M1-1 及び M1-2 の生成が 65%以上減少し、かつ未変化体残存量が増加することが示された。また、CYP2C8 阻害剤ケルセチン、CYP2C9 阻害剤スルフォラファネゾールの添加により、代謝物 M1-1、M1-2 の産生が有意に減少した。以上の結果から、SCC244 の代謝は、主に CYP3A、CYP2C8、CYP2C9 が関与していることが示唆された。

ヒトリコンビナント CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A5 発現系ではブランク試料と異なり、未変化体のみが検出された。ヒトリコンビナント CYP3A4 発現系では、未変化体の他に N-脱代謝物である M1-1 及び M1-2 が検出された。

2.6.4.5.1.4 [^{14}C]SCC244 の *in vitro* 加水分解経路研究

資料番号 M4.2.2.4-5

ヒトマスバランス試験の結果、健康な成人中国人男性に[^{14}C]SCC244 錠を単回経口投与すると主要代謝物 M199 が生成され、M199 の生成過程はスルホンアミド加水分解と推定された。本試験では、[^{14}C]SCC244 をヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加及び無添加）及び腸内細菌グループと培養した後の *in vitro* 代謝物プロファイリングを行い、M199 を生成する *in vitro* 加水分解経路を決定した。

NADPH を含まない培養系でヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加）、腸 S9（PMSF 無添加）と 4 時間培養した後、[^{14}C]SCC244 の放射能はそれぞれ 99.78%、99.90%、99.86%であり、代謝物 M199 はそれぞれ 0.22%、0.10%、0.14%であった。ヒト肝臓 S9、腸管 S9（PMSF 添加、無添加）及び腸内フローラを含まない培養系で 4 時間培養後、[^{14}C]SCC244 の放射能は 100.00%であった。これらのことより、[^{14}C]SCC244 は、ヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加、無添加）、腸内フローラを含まないインキュベーション系で安定であり、ヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加）、腸 S9（PMSF 無添加）のインキュベーション系で NADPH に依存せずに代謝物 M199 を生成できることが示された。

ヒト肝臓 S9、腸内 S9（PMSF 添加、無添加）（NADPH 無添加）、腸内フローラと 4 時間培養した後、[^{14}C]SCC244 の放射能は、それぞれ 94.89%、97.00%、98.22%、99.85%であった。腸内フローラと 24 時間培養した場合、[^{14}C]SCC244 の放射能は 99.29%であった。また、代謝物 M199 の腸内フローラにおける放射能は、4 時間培養で 0.81%、1.26%、0.93%、0.15%、24 時間培養で 0.71%であった。

これらの結果を総合すると、[^{14}C]SCC244 は、ヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加、無添加）及び腸内細菌グループと培養した後、少量の代謝物 M199 を生成することが示唆された。

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1 ラット及びイヌの血漿、尿糞及び胆汁中代謝物

資料番号 M4.2.2.5-1

ラットに SCC244 の 6 mg/kg を単回経口投与した際の血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物、また SCC244 50mg をビーグルイヌに単回経口投与した際の血漿中の可能性のある代謝物を UPLC-UV/Q-TOF-MS 法により同定した。

投与 2 時間後及び 12 時間後に雌雄ラットの血漿中に未変化体、N-脱メチル（*N*-demethylated）代謝物 M1-1 及び M1-2 が検出され、投与 4 及び 12 時間後に雌雄イヌの血漿中に未変化体、N-脱メチル代謝物 M1-1 及び M1-2 及びジ脱メチル化（di-demethylated）代謝物 M2 が検出された。UV クロマトグラフィーのピーク面積から、M1-1 及び M1-2 は、雄ラットでは最高血中濃度の血漿中の未変化体の約 2%、雌ラットでは血漿中の未変化体の 3%、M1-1 及び M1-2 は、雄イヌでは血漿中の未変化体の約 17%、雌イヌでは血漿中の未変化体の 12%であった。

雌雄ラットの糞からは、主に未変化体、N-脱メチル化代謝物の M1-1、M1-2 及びジ脱メチル化代謝物の M2 が検出され、未変化体が優位であった。

雌雄ラットの尿検体からは主に未変化体、N-脱メチル化代謝物の M1-1、M1-2 及びジ脱メチル

代謝物 M2 が検出され、未変化体が優位であった。

ラットにおける SCC244 の主な代謝経路は N-脱メチル体（M1-1、M1-2）及びジ脱メチル体（M2）で、主に未変化体又は代謝物 M1 として糞中に排泄され、血漿中には未変化体が多く含まれていた。SCC244 のラットにおける推定代謝経路を図 5 に示す。

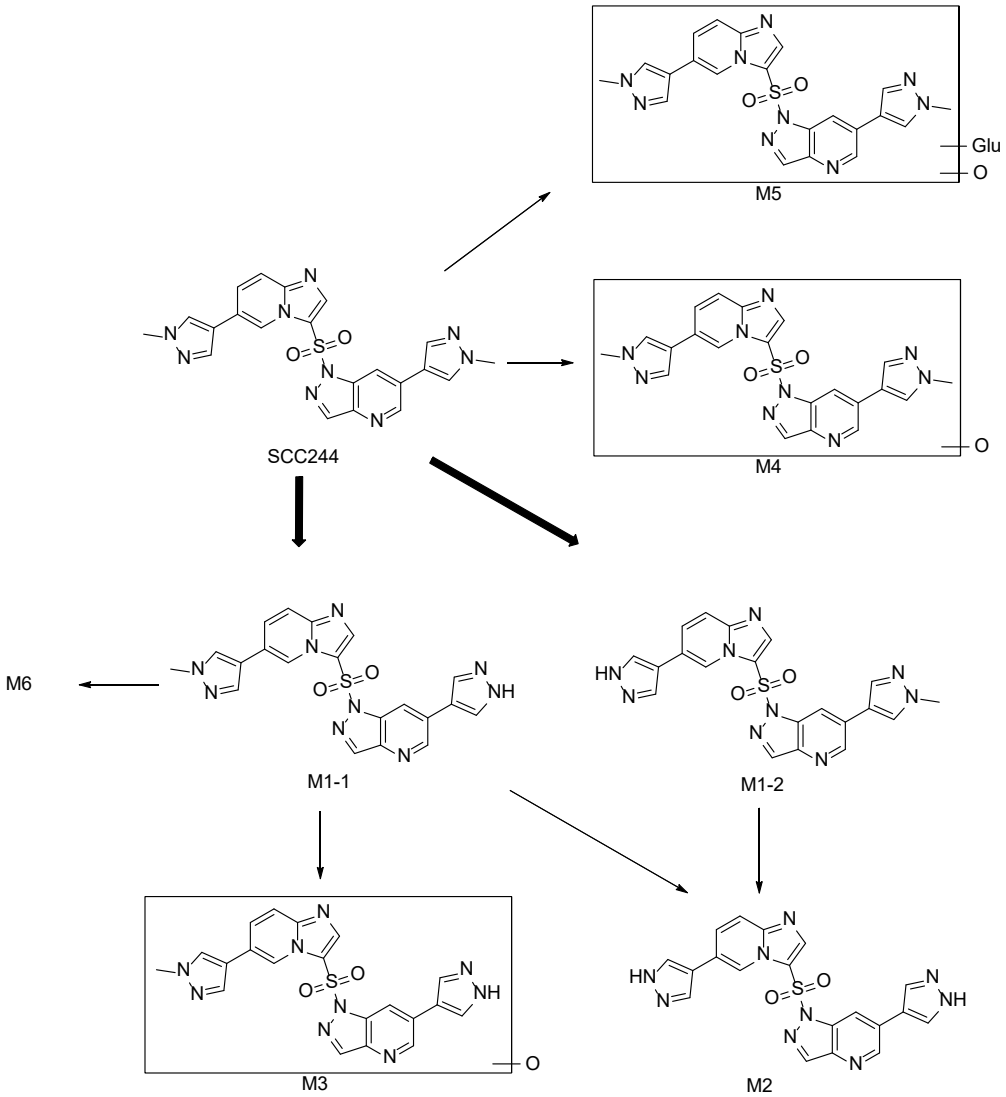


図 5　SCC244 のラットにおける想定代謝経路

Source: Figure 10-M4.2.2.5-1

2.6.4.5.2.2　[^{14}C]SCC244 の SD ラットにおける生体内移行試験

資料番号：M4.2.2.4-2

SD ラットに[^{14}C]SCC244 6 mg/100 µCi/kg を経口投与したときの血漿、胆汁、尿及び糞中の放射性代謝物プロファイルについて、高速液体クロマトグラフィー/放射能検出器連動型質量分析計（LC-RAM）を用いて、主要代謝物の構造解析を行い、それに基づき以下の検討を行った。マスバランス及び代謝物分析試験の結果、ラットにおける主な代謝・クリアランス経路が明らかになった。

血漿：雌雄ラットの 24 時間蓄積血漿試料の主成分は未変化体であり、それぞれ総放射能（TRA）の 72.29%（雌）及び 70.26%（雄）を占めた。雌雄ラットの血漿中の主要代謝物は M5（未変化体の加水分解物である M199）であり、それぞれ TRA の 24.59%（雌）及び 25.48%（雄）を占めた。雌雄ラットの血漿中では、M3（未変化体の脱メチル化加水分解物）及び M13（未変化体の脱メチル化体）がそれぞれ TRA の 0.74%、1.89%（雌）及び 2.17%、1.77%（雄）であり、その他の代謝物がわずかにみられた。

胆汁：0 時間から 72 時間の蓄積胆汁中の未変化体は雌ラットで TRA の 12.55%、雄ラットではマススペクトルのみで確認された。雌では M9、M12、M13 がそれぞれ TRA の 10.08%、22.73%、50.18%を示し、雄では M5、M7、M9 が 50.92%、16.11%、22.57%で主な代謝物であった。雌の胆汁では M5 が 4.36%、雄の胆汁では M3 が 8.97%で、いずれもマイナーな代謝物であった。残りの代謝物は、それぞれ TRA の 1%未満であった。

尿：雌雄ラットの 0–48 時間蓄尿中に未変化体はそれぞれ TRA の 1.18%（雌）及び 0.15%（雄）であった。雌の尿中主要代謝物は M1 が 25.31%、M3 が 46.00%であり、雄の尿中主要代謝物は M3 であり 56.18%であった。雌ラットの尿中では M5 が TRA の 3.37%、雄ラットでは M1 が TRA の 9.75%、M5 が 1.69%とマイナーな代謝物であることが確認された。他の代謝物は TRA の 1%未満であった。

糞：雌雄ラットの 0 時間から 72 時間の蓄積糞試料中に未変化体はそれぞれ TRA の 56.62%（雌）及び 41.14%（雄）であった。雌雄ラットの糞中主要代謝物は M13 であり、それぞれ 32.92%（雌）及び 38.71%（雄）であった。雌ラットの糞中の M12 は TRA の 3.48%、雄ラットの糞中の M3、M5、M12 はそれぞれ TRA の 6.18%、2.74%、9.70%とマイナー代謝物であった。他の代謝物は糞試料中の微量代謝物であり、いずれも TRA の 1%未満であった。

SD ラットにおける[^{14}C]SCC244 の主な代謝経路は、1）加水分解により血漿中の主要代謝物である M5 及び非標識代謝物の M2 が生成。2）脱メチル化により M13（非標識代謝物は M1-1）、その後グルクロン酸抱合し M9、あるいはさらに脱メチル化し M12 を形成する。ラットにおける[^{14}C]SCC244 の代謝経路を図 6 に示す。

マスバランスと主な代謝経路から、ラットにおける[^{14}C]SCC244 の主なクリアランス経路は、1）加水分解して M5（M199）を形成し、これが脱メチル化、mono-oxidation 又はグルクロン酸抱合、2）脱メチル化して M13、グルクロン酸抱合して M9 となるかさらに脱メチル化されて M12 となり、主に肝臓と腎臓を介して糞及び尿から排泄される。グルクロン酸抱合した脱メチル化体は、糞中で脱メチル化体に戻ることがある。また、糞中の未変化体は、未吸収画分に由来する場合もある。

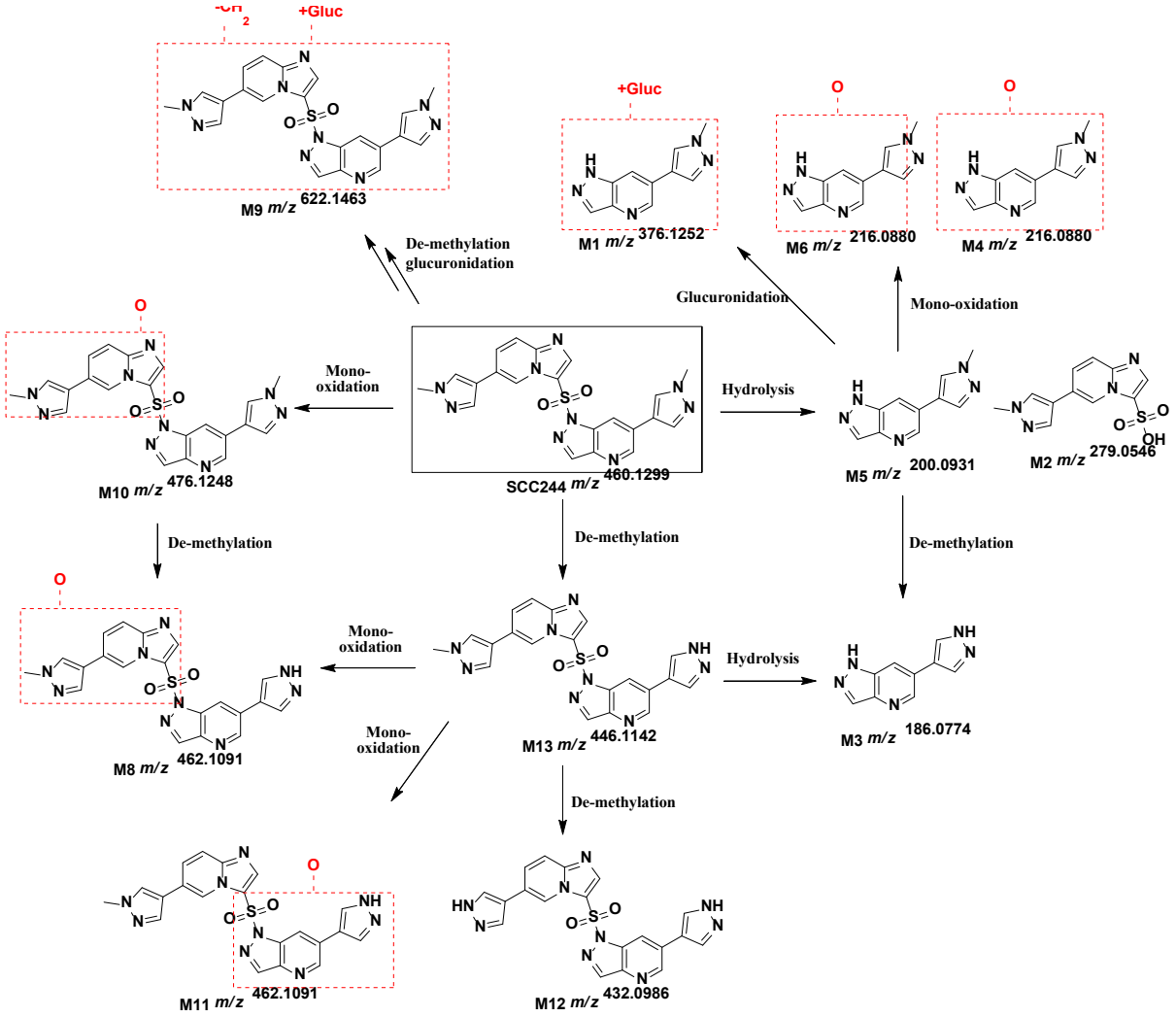


図 6 [^{14}C]SCC244 のラットにおける構造と主な代謝経路

Source: Figure 34-M4.2.2.4-2

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 SCC244 の SD ラットにおける排泄試験

資料番号 M4.2.2.5-1

SD ラットに SCC244 の 6 mg/kg を経口投与し、尿、糞及び胆汁中の未変化体及び N-脱メチル体（M1-1 及び M1-2）濃度を LC-MS/MS で測定し、累積排泄量を投与量に対する割合で算出した。結果を表 13、図 7、図 8 に示す。ラットに SCC244 の 6 mg/kg を投与し、0–96 時間後の糞中及び尿中の未変化体及び N-又は N'- N-脱メチル体（M1-1 及び M1-2）の累積排泄量は投与量の 31.5%を占め、主に糞中に未変化体及び代謝物の形態で排泄されると推定された。

表 13　ラットに SCC244 の 6 mg/kg を経口投与したときの糞、尿及び胆汁中の未変化体及び代謝物の回収率

分析物	投与量に対する累積排泄量の割合（%）		
	糞（0–96 時間）	尿（0–96 時間）	胆汁（0–48 時間）
未変化体（SCC244）	14.5±4.5	0.64±0.30	0.85±0.43
M1-1（N-又は N'-デメチル）	11.1±3.4	0.46±0.27	0.36±0.14
M1-2（N-又は N'-デメチル）	4.55±1.35	0.17±0.12	0.08±0.03
計	30.2±8.4	1.28±6.5	1.29±0.60
糞と尿中の合計	31.5		/

Source: Table 10~12-M4.2.2.5-1

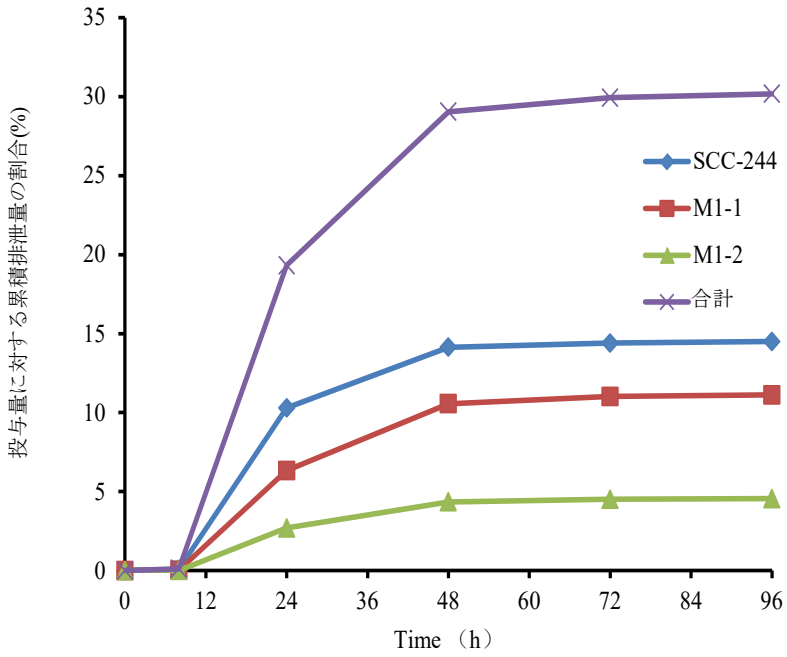


図 7　ラットに SCC244 の 6 mg/kg を経口投与したときの未変化体及び代謝物の糞中累積排泄量（投与量に対する割合）

Source: Figure 11-1-M4.2.2.5-1

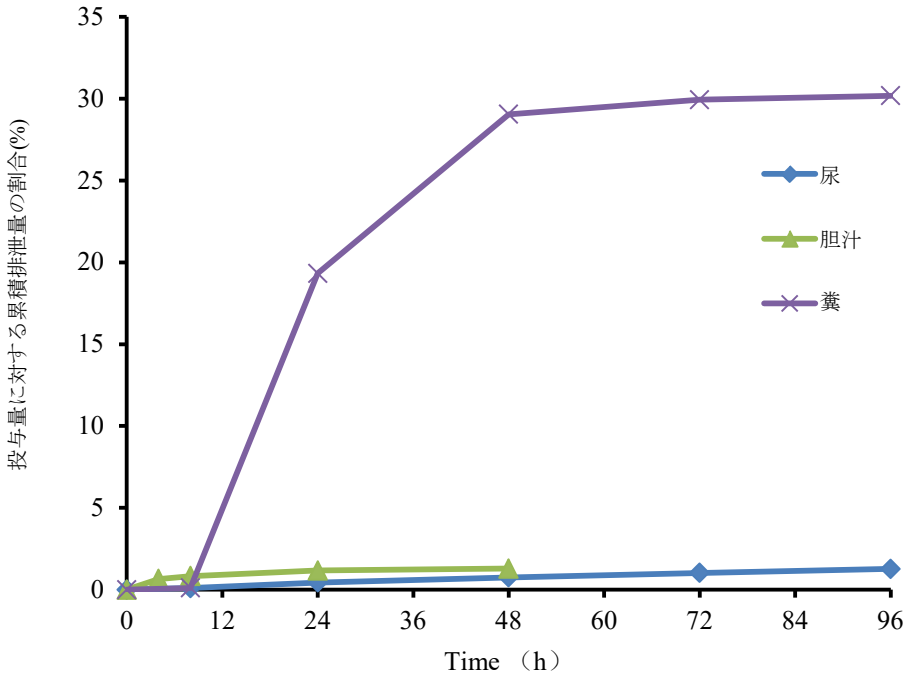


図 8　ラットに SCC244 の 6 mg/kg を投与したときの糞、尿及び胆汁中への未変化体及び代謝物の累積排泄量（投与量に対する割合）

Source: Figure 11-2-M4.2.2.5-1

2.6.4.6.2　[^{14}C]SCC244 のラットにおける排泄試験

資料番号 M4.2.2.2-4

SD ラットに [^{14}C]SCC244 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与したとき、0–168 時間の総放射能回収率の平均値は 101.31%（雄）、103.28%（雌）で、尿は投与量の 15.88%（雄）、5.13%（雌）、糞は 79.59%（雄）、94.73%（雌）であり、ケージ洗浄液で 5.84%（雄）、3.42%（雌）であった。排泄は主に投与後 48 時間以内に起こり、投与量の約 94.27%（雄）及び約 100.08%（雌）を占めた。結果を表 14 に示す。

BDC ラットに[^{14}C]SCC244 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与したときの 0–72 時間の全放射能回復率の平均値は、それぞれ 102.29%（雄）及び 102.87%（雌）であった。総胆汁排泄量は投与量の 35.15%（雄）と 42.09%（雌）、尿は 21.03%（雄）と 12.43%（雌）、糞は 42.63%（雄）と 45.43%（雌）、ケージ洗浄液は 3.48%（雄）と 2.93%（雌）であった。胆汁、尿、糞、ケージ洗浄液で測定された総放射能は、投与量に対する割合を計算するために使用した。表 14 と表 15 に示す。

[^{14}C]SCC244 の主な排泄経路は糞で、一部は胆汁を介して糞中に排泄され、総放射能量及び排泄速度は雄ラットと雌ラットで同程度であることが示唆された。

表 14 雌雄 SD ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与後 0–168 時間の尿液、糞、ゲージ洗浄液中の総放射性量の投与量に占める割合(平均値±標準偏差)

性別（匹数）	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	総回収率 (%)
雄(n=3)	15.88±1.84	79.59±3.94	5.84±5.18	101.31±1.33
雌(n=3)	5.13±1.51	94.73±1.00	3.42±0.89	103.28±1.66
雌・雄の平均値 (n=3/性別)	10.51±6.08	87.16±8.68	4.63±3.58	102.30±1.73

Source: Table S-1-M4.2.2.2-4

表 15 雌雄 BDC ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与後 0–72 時間の胆汁、尿、糞、ゲージ洗浄液中の総放射性量の投与量に占める割合(平均値±標準偏差)

性別（匹数）	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	胆汁 (%)	総回収率 (%)
雄(n=4)	21.03±3.62	42.63±10.69	3.48±1.21	35.15±6.05	102.29±3.34
雌(n=4)	12.43±1.40	45.43±7.73	2.93±1.59	42.09±4.38	102.87±3.08
雌・雄の平均値 (n=4/性別)	16.73±5.25	44.03±8.76	3.20±1.34	38.62±6.14	102.58±2.99

Source: Table S-2-M4.2.2.2-4

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 主要な CYP450 酵素の阻害作用

資料番号 M4.2.2.6-2、M4.2.2.6-3

可逆的阻害：ヒト肝ミクロソームと SCC244（0.10–100 μM）及びプローブ基質の共培養によりチトクロム P450 酵素（CYP）活性の変化を測定し、IC_{50} を算出して SCC244 による主要 CYP450 酵素の阻害を評価した。その結果、SCC244（0.10–100 μM）と共培養した後、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4（ミダゾラム 1'- 水酸化反応）及び CYP3A4（試験ステロン 6β-水酸化反応）の残存酵素活性を測定した。各酵素活性に大きな変化は見られなかったため、IC_{50} は算出しなかった。結論として、0.1–100 μM の範囲における SCC244 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 の阻害剤とはならないことが示された（M4.2.2.6-2）。

時間依存性阻害：SCC244 の主要 CYP に対する時間依存性阻害能を評価するために、*in vitro* モデルとして混合ヒト肝ミクロソームを用いた。

ヒト肝ミクロソームを NADPH 存在下、SCC244（0.10–50 μM）と 30 分間前培養した後、CYP450 酵素特異的プローブ基質を加え、さらに異なる時間培養を行った。また、ヒト肝ミクロソームを、NADPH 非存在下で、SCC244（0.10–50 μM）と CYP450 酵素の特異的プローブ基質を用いて 30 分間前培養し、その後 NADPH を加えてさらに様々な時間インキュベーションを行った。両者の CYP 酵素活性の変化を評価するために、2 セットのプローブ基質の代謝物を LC/MS/MS で測定し、SCC244 の各 CYP450 酵素に対する時間依存的阻害能を検討するために IC_{50} を算出した。

その結果、SCC244 は NADPH の有無にかかわらず CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4/5（ミダゾラムを基質とした 1'- 水酸化）、CYP3A4/5（テストステロンを基質とした 6β-水酸化）に対し顕著に阻害せず、IC_{50} が 100 μM 超であることが示された。

in vitro 試験の結果から、SCC244 は濃度範囲（0.10–50 μM）において、主要なヒト CYP450 酵素に対し阻害せず、CYP450 酵素阻害による薬物相互作用を示す可能性は低いと推察された（M4.2.2.6-3）。

2.6.4.7.2 CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導

資料番号 M4.2.2.6-1

ヒト初代培養肝細胞（3 バッチ）を用いて、SCC244 の CYP1A2 及び CYP3A4 酵素誘導能を 0.10、1.00、10.0 μM の 3 段階の濃度レベルで評価した。ヒト初代培養肝細胞を異なる濃度の SCC244 で処理した後の CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導された酵素活性は陽性対照の 20%未満であり、ヒト初代肝細胞に対する SCC244 による CYP1A2 及び CYP3A4 酵素の誘導はないことが示唆された。CYP2B6 に関しては、RMH ロットの初代培養肝細胞において、10 μM 曝露でのみ、酵素活性の誘導が陽性対照の 20%超（陽性対照の 21.7%に相当）であることが確認された。

SCC244 の CYP 酵素誘導能を評価するため、ヒト初代培養肝細胞の 3 バッチに 0.100、1.00、10.0 μM の SCC244 を曝露し、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 の mRNA レベルの変化を測定した。試験の結果、SCC244 は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 酵素の mRNA レベルの増加は陽性対照の 20%未満であった。

SCC244 300 mg 投与時の定常状態における最高血中濃度（$C_{max\ ss}$）は 3545 ng/mL、非結合型の最高血漿中濃度（$I_{max,u}$）は 0.231 μM であり、SCC244 は臨床において CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導による薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

2.6.4.7.3 Pgp 及び BCRP の基質と阻害

資料番号 M4.2.2.6-4

MDR1 及び BCRP を導入した MDCK 細胞モデルを用いて、SCC244 が排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質及び阻害剤であるかどうかを評価した。SCC244 と陽性対照であるジゴキシン及びイマチニブの濃度を LC/MS/MS で測定した（M4.2.2.6-4）。

基質選択性スクリーニングの結果、SCC244 10.0 μM の MDCK-MDR1 細胞での Papp 値は、A→B が$(23.5 \pm 2.4) \times 10^{-6}$ cm/s、B→A が$(26.5 \pm 1.6) \times 10^{-6}$ cm/s で、Papp 比（B→A／A→B）は 1.13 であった。SCC244 と Pgp 阻害剤 GF120918 の同時処理の場合は、Papp 値は A→B が $(24.1 \pm 2.7) \times 10^{-6}$ cm/s、B→A が $(24.9 \pm 3.5) \times 10^{-6}$ cm/s となり、両者は同じであった。SCC244 を P-gp の阻害剤である GF120918 と同時投与した場合、Papp 値は A→B で（24.1 ± 2.7）$\times 10^{-6}$ cm/s、B→A で（24.9 ± 3.5）$\times 10^{-6}$ cm/s、Papp 比（B→A／A→B）は 1.03 となり、SCC244 は P-gp の基質にならないことが示された。

SCC244 10.0 μM を MDCK-BCRP 細胞に作用させたところ、Papp 値は A→B で$(25.3 \pm 1.3) \times 10^{-6}$ cm/s、B→A で$(29.9 \pm 1.7) \times 10^{-6}$ cm/s であり、Papp 比（B→A／A→B）は 1.18 であった。SCC244 を BCRP の阻害剤である Ko143 と同時処理したところ、Papp 値は A 面→B 面で$(28.4 \pm 1.8) \times 10^{-6}$

cm/s、B→A で(29.4 ± 0.6) × 10^{-6} cm/s、Papp 比（B→A／A→B）は 1.04 となり SCC244 は BCRP の基質にならないことが示された。

阻害アッセイ結果：ジゴキシンを単独で処理した場合、MDCK-MDR1 細胞における Papp 比（B→A／A→B）は 3.84、ジゴキシンと 10 μM の SCC244 を処理した場合、Papp 比（B→A／A→B）は 2.12、P-gp 活性は SCC244 非添加時の 55.1%で、ジゴキシンと 40 μM の SCC244 を添加した場合、Papp 比（B→A／A→B）は 1.45、P-gp 活性は SCC244 非添加時の 44.6%となり、SCC244 は P-gp の阻害剤であることが示された。

イマチニブ単独投与時の MDCK-BCRP 細胞における Papp 比（B→A／A→B）は 14.7 であった。イマチニブと 10 μM の SCC244 を共培養した場合、Papp 比（B→A／A→B）は 7.56、BCRP 活性は SCC244 非添加時の 51.5%で、イマチニブと 40 μM の SCC244 を共培養した場合、Papp 比（B→A／A→B）は 5.08、BCRP 活性は SCC244 非添加時の 34.6%となり、SCC244 は BCRP の阻害剤であることが示された。

In vitro の結果から、SCC244 は P-gp 及び BCRP の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の阻害剤であることが示された。

2.6.4.7.4 OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質及び阻害

資料番号 M4.2.2.6-5、M4.2.2.6-6

(1) OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターを過剰発現させた HEK293 細胞モデルを用いて、SCC244 が OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質及び阻害剤であるかどうかを検討した。SCC244 及び各化合物の濃度は LC/MS/MS で測定した。

基質スクリーニング結果：HEK293-OATP1B1、HEK293-OATP1B3、HEK293-MATE1、HEK293-MATE2-K 細胞株に SCC244 を 1 及び 10 μM 添加したところ、対照細胞の 2 倍以下の吸収率に留まり、SCC244 は OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかった。

阻害アッセイ結果：SCC244 と各トランスポーター基質を異なる濃度（0.3–40 μM）で HEK293-OATP1B1、HEK293-OATP1B3、HEK293-MATE1、HEK293-MATE2-K 細胞株に曝露し、それぞれのトランスポーター基質の取り込み率の変化を測定し IC_{50} を算出し、SCC244 がそれぞれのトランスポーターの阻害剤であるかどうかを評価した。SCC244 は 40 μM までの濃度では、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しないことが示されたが、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 1.48 μM 及び 1.85 μM であった。

In vitro の結果から、SCC244 は OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K の基質ではなかった。SCC244 は OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害せず、MATE1、MATE2-K を阻害した（M4.2.2.6-6）。

(2) OAT1、OAT3 及び OCT2 トランスポーターを過剰発現させた HEK293 細胞モデルを用いて、SCC244 が OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質及び/又は阻害剤であるかどうかを検討した。SCC244 及び各化合物の濃度は LC/MS/MS で測定した。

基質スクリーニング結果： HEK293-OAT1 及び HEK293-OAT3 細胞株に対する 1.00 及び 10.0 μM SCC244 の取り込み率は対照細胞の 2 倍を超えなかった。HEK293-OCT2 細胞株に対する 1.00 μM

SCC244 の取り込み率は対照細胞の 2 倍超（2.13 倍）であったが、OCT2 の陽性阻害剤の存在下における 1.00 μM SCC244 の取り込み率は 81.3%であった。さらに、HEK293-OCT2 細胞株における 10.0 μM SCC244 の残存活性（阻害剤存在下の化合物の取り込み率／化合物単独存在下の取り込み率）は対照細胞の 2 倍未満であったことから、SCC244 は OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではないことが示された。

阻害アッセイの結果：HEK293-OAT1、HEK293-OAT3、HEK293-OCT2 細胞株において、異なる濃度（0.3–40 μM）の SCC244 と対応するトランスポーター基質を培養し、それぞれのトランスポーター基質の取り込み速度変化を測定して IC_{50} を算出し、SCC244 がそれぞれのトランスポーターの阻害剤であるかどうか評価した。

その結果、SCC244 は 40 μM までの濃度で OCT2 を阻害せず、OAT1 の残存活性は 79.2%であったことから、SCC244 による OAT1 阻害の IC_{50} は 40 μM 超であることを示し、OAT3 に対する IC_{50} は 13.6 μM であった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

現段階では、SCC244 の他の薬物動態試験は実施されていない。

2.6.4.9 考察及び結論

SCC244 の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）及び薬物相互作用に関する考察を下記に示す。

吸収：ラット及びイヌに SCC244 を静脈内投与したとき、中程度から低い血漿クリアランス及び中程度から高い定常状態での分布容積を示した。SCC244 は単回経口投与後、$t_{1/2}$ が長く、用量増加に伴う AUC_{0-t} の増加を示し、反復経口投与後も生体内に有意な蓄積はないことが確認された。イヌに非絶食下で SCC244 を経口投与したとき、絶食下の経口投与と比較して、T_{max} が約 1.3 時間遅れ、C_{max} が 1.64 倍(8.21/2.58 -1)、血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）が 2.19 倍(0.710/0.269 -1)となった。ラット（絶食）及びイヌ（非絶食）での SCC244 の経口バイオアベイラビリティは高かった。

分布：SCC244 のラット、イヌ及びヒトの血漿蛋白結合率はそれぞれ 99.6%、92.9%、97.0%であり、濃度依存性は認められなかった。ラットに経口投与したところ、SCC244 は眼、内・外分泌系、脂肪、皮膚、リンパ系、生殖系、呼吸器系、消化器系及び代謝・排泄系に広く分布し、中枢神経系及び骨には少なく、脳へは血漿中濃度の約 10%が移行した。また、ブドウ膜や有色皮膚に分布していることから、SCC244 はある程度メラニンに結合している可能性が示唆された。

代謝：SCC244 は肝ミクロソーム中で安定であり、主な代謝産物は N-脱メチル体である。ラットに経口投与したところ、血漿中では未変化体（全体の 70%以上）及び加水分解物である M5（M199、全体の 20%以上）が主な代謝物となった。胆汁中では、脱メチル化体 M13、加水分解物 M5（M199）、M7（構造未決定）、グルクロン酸抱合体 M9、あるいはさらに脱メチル化された M12 と未変化体であった。加水分解後のグルクロン酸抱合体である M1 及び加水分解後の脱メチル化体である M3 は，主にラット尿中に検出された。未変化体である脱メチル化体 M13 は、主にラットの糞から検出された。SCC244 の生体内での主な代謝経路は、1）加水分解、2）脱メチル化及びグルクロン酸抱合、又はさらなる脱メチル化である。主なクリアランス経路は、1）再

脱メチル化、mono-oxidation、グルクロン酸抱合を伴う加水分解、2）グルクロン酸抱合を伴う脱メチル化、あるいはさらなる脱メチル化である。

ヒトマスバランス試験において、SCC244 の主な代謝経路はスルホンアミド基の加水分解で、主要な血漿中代謝物は M199 であり、血漿中曝露量の 10%を超えることが示された。M199 を介した排泄（腎及び糞中排泄を含む）は SCC244 投与中の 20.09%であることが示された。SCC244 ラット毒性試験での SCC244 の用量における血漿中の M199 の曝露量は、ヒトのマスバランス試験における血漿中の M199 の曝露量の 50%を超えた。ICH M3 (R2) Q&A Part 2 on Metabolites Response では、「トキシコキネティクスの評価においては、通常、AUC（平均）の 2 倍以上の差に意味があると考えられている。したがって、動物での暴露量がヒトでみられた暴露量の少なくとも 50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる。」とされているため、M199 の非臨床安全性評価をさらに行う必要はないと判断した。

排泄：SCC244 は、ラットで経口投与した場合、主に未変化体及び代謝物として糞中に排泄された。SD ラットでは、SCC244 は単回経口投与後 168 時間以内に完全に回収され、主な排泄経路は糞中で一部は胆汁を介して糞中に排泄された。BDC ラットにおいて、単回経口投与時の総胆汁排泄量は投与量の 35.15%（雄）及び 42.09%（雌）、尿は 21.03%（雄）及び 12.43%（雌）、糞は 42.63%（雄）及び 45.43%（雌）であった。

薬物相互作用：SCC244 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 を阻害せず、ヒト初代肝細胞において CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA を誘導しなかったことから、CYP450 の阻害又は誘導による薬物間相互作用の可能性は低いと考えられる。SCC244 は、異なる動物種の肝ミクロソームで低～中程度のクリアランスを示し、共通代謝物は主に N-脱メチル体であった。SCC244 の代謝物の生成には、主に CYP3A、一部 CYP2C8 及び CYP2C9 が関与し、CYP3A の SCC244 代謝寄与率は 5%未満、アルデヒド酸化酵素は SCC244 の代謝に関与していないことが示された。また、SCC244 は、ヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加、無添加）、腸内細菌グループにおいて NADPH の有無にかかわらず M199 へわずかに代謝されたことから、おそらく SCC244 は体内の様々な器官組織（腸管腔、小腸、肝臓等）で代謝物 M199 を生産されると予想される。特定の代謝酵素（CYP3A 等）は SCC244 の代謝に限定的に寄与するため（SCC244 排泄の 25%未満）、SCC244 と併用される可能性がある CYP3A 阻害又は誘導作用を有する薬剤は臨床使用において、SCC244 の曝露に影響を与えないと考えられる。SCC244 は、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K の基質ではなかった。SCC244 による MATE1 及び MATE2-K の IC_{50} は、それぞれ 1.48 μM 及び 1.85 μM であり、臨床推奨用量（300 mg、QD）において SCC244 の定常状態での $C_{max\ ss}$ は約 3545 ng/mL、$I_{max,u}$ は 0.231 μM、$I_{max,u}/IC_{50}$ はそれぞれ 0.156 及び 0.125 であった。中国の国家薬品監督管理局薬品審査センターの「薬物相互作用試験技術指針（試行）」（2021 年版）の基準によると、SCC244 の MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 1.48 μM 及び 1.85 μM であり、臨床濃度で SCC244 は MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示唆されている。SCC244 の OCT2/OATP1B1/OATP1B3/OAT1/OAT3 に対する IC_{50} は 10 μM より大きく、SCC244 の臨床曝露量を考慮すると、臨床使用時に SCC244 がこれらを阻害することによる薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

SCC244 は P-gp 及び BCRP の基質ではなく、P-gp 及び BRCP に対する阻害作用を示した（IC_{50} はそれぞれ約 40 μM 及び約 10 μM であった）。SCC244 の消化管における溶解度が極めて低く、

SCC244 300 mg 投与後の患者の小腸における Igut（Igut = inhibitor dose/250 mL）は約 0.131 μM で Igut/ IC_{50} は 10 未満、また、$I_{max,u}/IC_{50\,P\text{-}gp}$ と $I_{max,u}/IC_{50\,BCRP}$ は 0.1 未満であった。上記より、臨床上、P-gp 及び BCRP の阻害による SCC244 の薬物間相互作用の可能性は低いことが示唆された。

参考文献

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res., 1993, 10:1093–1095.

Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, et al. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. Pharm Res., 2000, 17(10):1278–1283

国家薬品監督管理局薬品審査センター、薬物相互作用試験技術指針（試行）. 2021.

以上の文献の写しは、M4.3 に添付した。

2.6.5 薬物動態試験の概要表

目次

目次 1
略語/略号一覧 3
2.6.5. 薬物動態試験の概要表 5
2.6.5.1. 薬物動態の概要 5
2.6.5.2. 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験 9
2.6.5.2.1 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験の一覧 9
2.6.5.2.2 細胞外液分析法のバリデーション試験 10
2.6.5.2.3 生体試料の分析方法及びバリデーション試験 11
2.6.5.2.4 調製液の分析方法及びバリデーション試験 14
2.6.5.2.5 ラット血漿におけるバリデーション試験 16
2.6.5.2.6 イヌ血漿におけるバリデーション試験 18
2.6.5.2.7 ヘパリンを含むラット血漿のバリデーション試験 20
2.6.5.2.8 ヘパリンを含むイヌ血漿のバリデーション試験 22
2.6.5.2.9 ラット血漿における代謝物測定のバリデーション試験 23
2.6.5.3. 薬物動態：吸収 25
2.6.5.3.1 単回及び反復投与後の吸収（ラット） 25
2.6.5.3.2 単回及び反復投与後の吸収（イヌ） 28
2.6.5.3.3 吸収：in vitro 細胞膜透過性（Caco-2 細胞） 31
2.6.5.3.4 単回投与後の吸収（ラット、RI 標識体） 32
2.6.5.3.5 反復経口後の吸収（ラット） 34
2.6.5.4. 薬物動態：分布 36
2.6.5.4.1 *in vitro* 血漿蛋白結合率 36
2.6.5.4.2 単回投与後の組織分布（ラット） 37
2.6.5.4.3 単回投与後の組織分布（ラット、QWBA） 40
2.6.5.5. 薬物動態：代謝 43
2.6.5.5.1 肝ミクロソームにおける代謝安定性 43
2.6.5.5.2 単回投与後の代謝物（ラット、イヌ） 44
2.6.5.5.3 単回投与後の代謝物（ラット、RI 標識体） 46
2.6.5.5.4 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームと肝 S9 の代謝 49
2.6.5.5.5 代謝酵素のフェノタイピング 52
2.6.5.5.6 [^{14}C]SCC244 の *in vitro* における加水分解 53
2.6.5.6. 薬物動態：排泄 54
2.6.5.6.1 単回経口後の尿糞及び胆汁中排泄（ラット） 54
2.6.5.6.2 単回投与後の排泄（ラット、RI 標識体） 59
2.6.5.7. 薬物動態：薬物間相互作用 62
2.6.5.7.1 CYP 誘導 62
2.6.5.7.2 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害 65
2.6.5.7.3 用量依存的な CYP 阻害作用 67
2.6.5.7.4 P-gp 及び BCRP の基質及び阻害作用 77
2.6.5.7.5 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K の基質及び

阻害 81

略語/略号一覧

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	Area under the drug concentration-time curve	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BDC	Bile duct cannulated	胆管カニュレーション
CL	Clearance	全身クリアランス
Cl_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
C_{min}	Minimum drug concentration	最低血中濃度
CNS	Central nervous System	中枢神経系
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
DDI	Drug-Drug Interactions	薬物間相互作用
DMPK	Drug Metabolism and pharmacokinetics	薬物代謝と薬物動態
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
F	Female	雌
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胎児由来腎細胞
hERG	human Ether-a-go-go-Related Gene	ヒトether-a-go-go関連遺伝子
IV	Intravenous injection	静脈注射
LE	Long-Evans (a pigmented rat strain)	ロングエバンス系（色素沈着ラットの動物系統）
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
M	male	雄
MATE	Multidrug and toxin compound extrusion	多剤・毒性化合物排出トランスポーター
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
NA, N/A	Not applicable	該当なし
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
Papp	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P糖蛋白
PO	Per Os	経口
QWBA	Quantitative whole body autoradiography	定量的全身X線オートラジオグラフィー
SD	Sprague-Dawley (rat strain)	Sprague-Dawley（ラット動物系統）
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
μCi	Microcurie	マイクロキュリー
μg	Microgram	マイクログラム
Vss	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積

2.6.5. 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1. 薬物動態の概要

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の箇所
吸収					
単回及び反復投与（非 GLP）	Sprague Dawley（ラット動物系統）	静脈内、経口	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME-1_RPK	M4.2.2.2-1
単回及び反復投与（非 GLP）	ビーグルイヌ	静脈内、経口	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME-1_DPK	M4.2.2.2-2
細胞膜透過性（非 GLP）	ヒト Caco2 細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME_PB	M4.2.2.2-3
単回投与後の薬物動態（非 GLP）	Sprague Dawley（ラット動物系統）	静脈内、経口 [^{14}C]SCC244	[redacted]	404152-20200324-[redacted]	M4.2.2.2-4
10 日間反復投与（非 GLP）	Sprague Dawley（ラット動物系統）	経口	[redacted]	[redacted]01666	M4.2.2.2-5
分布					

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の箇所
異なる動物種の血漿蛋白結合率（非 GLP）	ラット、イヌ、ヒトの血漿	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME-1_PPB	M4.2.2.3-1
単回投与したときの組織分布（非 GLP）	Sprague Dawley（ラット動物系統）	経口	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME-1_RTD	M4.2.2.3-2
単回投与したときの組織分布（非 GLP）	Long Evans ラット	経口 [^{14}C]SCC244	[redacted]	404152-20201110-QWBA-[redacted]	M4.2.2.3-3
代謝					
肝ミクロソーム代謝安定性（非 GLP）	-	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC244-ADME-1_MS	M4.2.2.4-1
単回投与後の代謝物（非 GLP）	Sprague Dawley ラット、イヌ	経口	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME-1_ME	M4.2.2.5-1
単回投与後の代謝物（非 GLP）	Sprague Dawley ラットの吸収・排泄試験サンプル	経口 [^{14}C]SCC244	[redacted]	404152-20200324-[redacted]	M4.2.2.4-2

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の箇所
肝ミクロソームと肝 S9 の代謝動物種の比較（非 GLP）	-	*in vitro*	[redacted]	[redacted]- SCC-244-ADME-1_In Vitro MID	M4.2.2.4-3
代謝酵素のフェノタイピング（非 GLP）	-	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC244-ADME-1_Phenotyping	M4.2.2.4-4
[^{14}C]SCC244 の *in vitro* における加水分解経路（非 GLP）	-	*in vitro*	[redacted]	[redacted]01717	M4.2.2.4-5
排泄					
単回投与したときの糞・尿・胆汁排泄（非 GLP）	Sprague Dawley ラット	経口	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME-1_ME	M4.2.2.5-1
単回投与後の薬物動態（非 GLP）	Sprague Dawley ラット	静脈内、経口 [^{14}C]SCC 244	[redacted]	404152-20200324-[redacted]	M4.2.2.2-4
薬物動態学的薬物間相互作用					
CYP 誘導試験（非 GLP）	ヒト肝細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC244-ADME-DDI-EID	M4.2.2.6-1

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の箇所
CYP 阻害作用（非 GLP）	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME- 1_Inhib	M4.2.2.6-2
時間依存的な CYP 阻害作用（非 GLP）	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC244-2019-ADME-DDI-EI	M4.2.2.6-3
BCRP 及び P-gp の基質及び阻害作用（非 GLP）	MDCK 細胞モデル	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC244-ADME-DDI-ETP	M4.2.2.6-4
OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質及び阻害作用（非 GLP）	HEK293 細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-SCC244-ADME-DDI-UTP	M4.2.2.6-5 M4.2.2.6-6

2.6.5.2. 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験の一覧

Matrix	GLP compliance	Testing facility	Study number	CTD section number
Extracellular Fluid	GLP	[redacted]	[redacted]19-[redacted]101-MV	4.2.2.1-1
Biological Samples of rats and dogs	Not required	[redacted]	[redacted]-SCC-244-ADME-1-Bioanalysis	4.2.2.1-2
Suspension and solution	GLP	[redacted]	SCC244-V001 & its amendment report of SCC244-V001	4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4 (amendment)
Rat Plasma	Not required	[redacted]	14[redacted]016	4.2.2.1-5
Dog Plasma	Not required	[redacted]	14[redacted]018	4.2.2.1-6
Rat Plasma	GLP	[redacted]	20[redacted]02VP	4.2.2.1-7
Dog Plasma	GLP	[redacted]	20[redacted]01VP	4.2.2.1-8
Rat Plasma (M278 & M199)	GLP	[redacted]	22[redacted]01VP	4.2.2.1-9

2.6.5.2.2 細胞外液分析法のバリデーション試験

Study title:	Validation of an LC-MSMS method for the quantitation of SCC244 in extracellular fluid	Study No.	[redacted]19-[redacted]101-MV
Location in CTD:	4.2.2.1-1		
GLP compliance:	Required		
Test articles:	SCC244		
Species / matrix:	HEK 293 Cell/Extracellular Fluid		
Method:	40 μL of calibration curve samples, QC samples, or other validation samples was added into 160 μL of internal standard working solution (replaced by 160 μL of 50% acetonitrile-water for S-Blank sample) and mixed well by vortex. The solutions were vortex and analyzed on LC-MS/ MS.		
Substance analyzed:	SCC244		
Internal standard:	Dexamethasone		
Results:	Selectivity:	The interfering peak areas of Selectivity samples were less than 20% of the LLOQ at the retention time of analyte, and no significant peaks were observed at the retention time of internal standard.	
	Stability:	The formulations at 0.100 to 15.0 μmol/L were homogeneous and stable after stored at room temperature for 4 hours. SCC244 was found to be stable in processed Extracellular Fluid samples after stored at room temperature for 2 hours and in the autosampler for 1 day.	
	Precision and Accuracy	The point estimates for intra-batch and inter-batch mean accuracy at each validation level were not greater than ± 15%, except at LLOQ where the acceptance criteria was ± 20%; The intra-batch and inter-batch precision were not greater than 15%, except at LLOQ where the acceptance criteria was 20%. Intra and inter-batch mean Accuracy: -6.43% to 5.74%, Intra and inter-batch precision: 1.29% to 5.62%.	
	Dynamic range:	LLOQ: 10 nmol/L; ULOQ: 200 nmol/L.	
	Recovery:	None	
	Matrix effect:	None	
	Carryover:	Injecting one Blank sample after one upper limit of quantification (ULOQ) sample, the interfering peaks at the retention time of analyte were less than 20% of the LLOQ, and no significant peaks were observed at the retention time of internal standard.	
	Calibration:	Calibration Curve range: 10 to 200 nmol/L. A minimum of six non-zero calibration levels and 75% of all calibrators (included LLOQ and ULOQ) were within ± 15% of nominal value (except at LLOQ where it was within ± 20% of nominal value). The correlation coefficient was greater than 0.99.	
	Special issues:	None.	

2.6.5.2.3 生体試料の分析方法及びバリデーション試験

Study title:	The SCC-244 Analysis Report of Biological Samples Determined by LC-MS/MS Method	Study No.	[redacted]-SCC-244-ADME-1-Bioanalysis
Location in CTD:	4.2.2.1-2		
GLP compliance:	Not required		
Test articles:	SCC-244, M1 and M2		
Species / matrix:	Human, rat and dog/Plasma, rat tissue (liver, brain, lung kidney, heart, bladder, skeletal muscle, lymph node, esophagus, thymus, bone marrow, fat, large & small intestine, pancreas, adrenal gland, stomach, spleen, ovary, testis, and uterine), rat feces, urine and bile.		
Method:	**Dog plasma samples:** The method for a 25 μL plasma sample consists of protein precipitation with 25.0 μL methanol-water (50:50, v/v), 25.0 μL internal standard solution (1000 ng/mL SCC-244-D_6 solution) and 100 μL acetonitrile, centrifugation, injection of 10 μL supernatant into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method. **Rat plasma samples:** The method for a 25 μL plasma sample consists of protein precipitation with 25.0 μL methanol-water (50:50, v/v), 25.0 μL internal standard solution (20000 ng/mL SCC-244-D_6 solution) and 100 μL acetonitrile, centrifugation, injection of 10 μL supernatant into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method. **Rat liver tissue samples**: The method for a 70.0 μL tissue homogenization buffer sample (methanol: tissue=5: 1, v/w) consists of protein precipitation with 30.0 μL internal standard solution (1400 ng/mL SCC-244-D6 solution), centrifugation, injection of 1.0 μL supernatant into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method. **Plasma Protein Binding Rate Test:** 25.0 μL PBS, 25.0 μL internal standard solution (1000 ng/mL SCC-244-D6 solution, prepared with methanol/water), 25.0 μL standard series solutions and 100 μL acetonitrile were mixed with 25.0 μL blank plasma. Apply eddy-mixing for 1 min and centrifugation for 5 min (14000 rpm). 5.0 μL supernatant was analyzed by LC/MS/MS. **Samples for Excretion Test (**urine, feces and bile**):** **Fecal samples:** The method for a 70.0 μL fecal homogenization buffer sample consists of protein precipitation with 30.0 μL internal standard solution (1400 ng/mL SCC-244-D_6 solution), centrifugation, injection of 1.0 μL supernatant into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method. **Urine or bile samples:** The method for a 25.0 μL urine or bile sample from rats consists of protein precipitation with 25.0 μL methanol-water (50:50, v/v), 25.0 μL internal standard solution and 100 μL acetonitrile, centrifugation, injection of 3.0 μL supernatant into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method.		
Substance analyzed:	SCC-244, M1 and M2		
Internal standard:	SCC-244-D_6		
Results:	Selectivity:	The interfering peak areas of Selectivity samples were less than 20% of the LLOQ at the retention time of analyte, and no significant peaks were observed at the retention time of internal standard.	

Study title:	The SCC-244 Analysis Report of Biological Samples Determined by LC-MS/MS Method	Study No.	[redacted]-SCC-244-ADME-1-Bioanalysis

Stability:	**Dog plasma samples:** The data showed that the pretreated beagle plasma samples were stable after 24 h at room temperature (RE between -0.6 ~ -0.5%). Plasma samples were stable after 6 h at room temperature (RE between -0.6 ~ 2.5%). Plasma samples were stable after 3 rounds of freezing-thawing cycles (RE between 0.7 ~ 5.1%). Plasma samples were stable after 65 days at -80°C (RE between 0.0 ~ 4.8%). Whole blood samples were stable after 1 h at room temperature (RE between 3.9 ~ 5.7%). **Rat plasma samples:** The data showed that the pretreated rat plasma samples were stable after 24 h at room temperature (RE between 1.4 ~ 3.6%). Plasma samples were stable after 6 h at room temperature (RE between 0.0 ~ 0.4%). Plasma samples were stable after 3 rounds of freezing-thawing cycles (RE between -7.0 ~ -2.6%). Plasma samples were stable after 140 days at -80°C (RE between -3.4 ~ -0.6%). Whole blood samples were stable after 1 h at room temperature (RE between 0.2 ~ 4.1%).
Precision and Accuracy	**Dog plasma samples:** The intra-day relative standard deviation (RSD) of QC sample with certain concentration were all less than 5.0%. The inter-day relative standard deviation (RSD) was less than 4.9% and the relative error (RE) were between -1.2~0.5%. **Rat plasma samples:** The intra-day relative standard deviation (RSD) of QC sample with certain concentration were all less than 5.6%. The inter-day relative standard deviation (RSD) was less than 4.2% and the relative error (RE) were between -4.5~1.1%. **Rat liver tissue samples**: The intra-day relative standard deviation (RSD) of QC sample with certain concentration were all less than 6.6%, and the relative error (RE) were between -4.6~-1.6%. **Rat fecal samples**: The intra-day relative standard deviation (RSD) of QC samples with the same SCC2-44 concentration level were all less than 3.8%, and the relative error (RE) were between 4.5～7.4 %. The relative standard deviation (RSD) of QC samples with the same M1 concentration level were all less than 7.6%, and the relative error (RE) were between 3.3～7.8 %. The relative standard deviation (RSD) of QC samples with the same M2 concentration level were all less than 6.2%, and the relative error (RE) were between 1.6 ~ 9.8%.
Dynamic range:	LLOQ: 3.0 ng/mL; ULOQ: 1000 ng/mL in dog plasma. LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 15000 ng/mL in rat plasma. LLOQ: 10.0 ng/g; ULOQ: 10000 ng/g in rat liver tissue samples. LLOQ: 30.0 ng/g; ULOQ: 10000 ng/g in rat liver tissue samples. LLOQ: 30.0 ng/g for SCC244, M1 and M2 in rat fecal samples; ULOQ: 10000 ng/g in rat liver tissue samples.
Recovery:	**Dog plasma samples:** Range of recovery for SCC-244 at 3 concentration levels: 96.7%-99.5%. **Rat plasma samples:** Range of recovery for SCC-244 at 3 concentration levels: 102%-105%.
Matrix effect:	**Dog plasma samples:** Range of matrix factor for SCC-244 at 2 concentration levels: 0.95 to 1.03. **Rat plasma samples:** Range of matrix factor for SCC-244 at 2 concentration levels: 0.97 to 0.99.

Study title:	The SCC-244 Analysis Report of Biological Samples Determined by LC-MS/MS Method	Study No.	[redacted]-SCC-244-ADME-1-Bioanalysis
		Rat liver tissue samples: Range of matrix factor for SCC-244 at 2 concentration levels: 1.01 to 1.07. **Rat fecal samples:** Range of matrix factor for SCC-244 at 2 concentration levels: 1.00 to 1.01. Range of matrix factor for M1 at 2 concentration levels: 1.01 to 1.03. Range of matrix factor for M2 at 2 concentration levels: 0.9881 to 1.04.	
	Carryover:	Injecting one Blank sample after one upper limit of quantification (ULOQ) sample, the interfering peaks at the retention time of analyte were less than 20% of the LLOQ, and no significant peaks were observed at the retention time of internal standard.	
	Calibration:	Calibration Curve range: 3.0 to 1000 ng/mL for dog plasma samples; 10.0 to 15000 ng/mL for rat plasma samples; 10.0 to 10000 ng/g for rat liver tissue samples. 30.0 to 30000 ng/g for SCC244, M1 and M2 in rat fecal sample. A minimum of six non-zero calibration levels and 75% of all calibrators (included LLOQ and ULOQ) were within ± 15% of nominal value (except at LLOQ where it was within ± 20% of nominal value). The correlation coefficient was greater than 0.99.	
	Dilutions:	**Rat liver tissue samples**: The relative standard deviation (RSD) and relative error (RE) of SCC-244 were 1.3% and 6.4% respectively, after tissue samples being diluted 10 times with rat blank tissue homogenization buffer.	
	Special issues:	None.	

2.6.5.2.4 調製液の分析方法及びバリデーション試験

Study title:	HPLC Method Validation to Determinate SCC244 and Evaluate Its Stability in the Formulations	Study No.	SCC244-Y001 & its amendment report of SCC244-V001
Location in CTD:	4.2.2.1-3&4: 4.2.2.1-4 is the amendment report on batch number of reference standard in GLP compliance statement.		
GLP compliance:	Required		
Test articles:	SCC244		
Species / matrix:	None/Suspension and solution		
Method:	**Suspension:** After vortex, aliquot certain volume of test formulation sample, added appropriate volume of 70% ACN. The samples were dissolved by ultrasonication for at least 10 minutes, and diluted to final volume with 70% ACN after cooling down to room temperature. **Solution (vehicle: DMSO**): Aliquot certain volume of test formulation sample, diluted to final volume of ACN. If the concentration was within the calibration curve range, the samples would be analyzed without dilution.		
Substance analyzed:	SCC244		
Internal standard:	None.		
Results:	Stock Standard Comparison:	RSD: 0.0% ~ 0.1%; Difference: 0.0% ~0.3%.	
	System Suitability Test:	RSD: 0.0% ~ 0.3%; Tailing Factor: 1.079~1.099; N: 8272~9388.	
	Performance Check:	Bias: -0.3% ~ 0.2%.	
	Calibration curve and Linearity Range:	Correlation coefficient: 0.9999866~0.9999973; Bias: -0.2% ~0.1%.	
	Accuracy and Precision:	Formulation 1 (Suspension): Bias: 7.6%~10.4%; RSD: 0.2%~0.5%. Formulation 1 (Solution): Bias: -0.7%~6.4%; RSD: 0.0%~0.2%.	
	Selectivity:	No analyte peak detected in diluents and vehicle, No carryover peak (carryover: 0.0% LLOQ).	
	Sensitivity (LLOQ):	S/N: 2052.01~3623.65; Bias: 1.7%; RSD: 0.5%.	
	Stability:	**RT autosampler stability:** Stable for at least 24h. **Formulation Storage Stability:** **Formulation 1 (suspension):** 0.25 to 10 mg/mL, at room temperature (protected from light), stable for at least 7 days. **Formulation 2 (solution):** At room temperature (not protected from light) 0.05 mg/mL≤ Concentration≤ 15 mg/ mL, stable for at least 1h. 15 mg/mL<Concentration≤30 mg/mL, stable for at least 6min 30 mg/mL<Concentration≤50 mg/mL, stable for at least 2.95min **Standard Solution (diluents) Room Temperature Stability:** 0.006 mg/mL to 0.12 mg/mL, at room	

Study title:	HPLC Method Validation to Determinate SCC244 and Evaluate Its Stability in the Formulations	Study No.	SCC244-Y001 & its amendment report of SCC244-V001
	temperature (not protected from light), stable for at least 24h. **Standard Stock Solution Storage Stability:** 0.3 mg/mL, at room temperature (not protected from light), at 2-8 °C (not protected from light), stable for at least 7 days.		
	Special issues: None		

2.6.5.2.5 ラット血漿におけるバリデーション試験

Study title:	Validation Report of Bioanalytical Method for Determination of SCC244 in Rat Plasma by HPLC-MS/MS	Study No.	14[redacted]016
Location in CTD:	4.2.2.1-5		
GLP compliance:	Not required		
Test articles:	SCC244		
Species / matrix:	Rat / Plasma		
Method:	The method for a 30 μL plasma sample consists of protein precipitation with 150 μL of methanol containing 400 ng/mL internal standard, centrifugation, aspiration of 70μL supernatant, mixing the supernatant with 350 μL of mobile phase A (5mM NH_4OAc and 0.1% FA in Water), injection of 10 μL into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method.		
Substance analyzed:	SCC244		
Internal standard:	SCC244-D_6		
Results:	Selectivity:	The results met the requirement.	
	Stability:	Reference Standard Stock Solution Stability: Stable for 24 hours at room temperature and for 29 days at ≤ -15 °C. Working Solution Stability: Stable for 24 hours at room temperature and for 12 days at ≤ -15 °C. Processed Sample Stability: Stable for 52 hours in autosampler (about 4°C). Stability of Matrix Sample at Room Temperature: Stable for 24 hours at room temperature. Freeze-Thaw Cycle Stability of Matrix Sample: Stable for 4 freeze/thaw cycles (≤-65°C/RT). Long-term Frozen Storage Stability of Matrix Sample: Stable for 88 days at ≤ -65°C.	
	Intra-day accuracy and precision:	Intra-batch Accuracy (%Bias): System MS-02: Batch 1: -9.8 to -2.9, Batch 2: -5.3 to 2.3, Batch 3: -12.3 to -0.8. System LCMS-01: Batch 1: -4.8 to 4.1. Intra-batch Precision (%CV): System MS-02: Batch 1: 3.3 to 11.4, Batch 2: 1.9 to 9.1, Batch 3: 2.0 to 11.9. System LCMS-01: Batch 1: 2.1 to 6.8.	
	Inter-day accuracy and precision:	Inter-batch Accuracy (%Bias): -6.6 to -1.2 Inter-batch Precision ((%CV): 3.5 to 11.9	
	Dynamic range:	LLOQ: 5.0 ng/mL; ULOQ: 5000 ng/mL.	
	Recovery:	Mean recovery (%): LQC: 93.5, MQC: 85.3, HQC: 77.3, Overall: 85.4. CV (%): LQC: 15.6, MQC: 5.0, HQC: 6.2, Overall: 9.5	
	Matrix effect:	The results met the acceptance criteria.	
	Carryover:	The system carryover of analyte SCC244 and IS SCC244-D_6 in all batches met the acceptance criteria except	

Study title:	Validation Report of Bioanalytical Method for Determination of SCC244 in Rat Plasma by HPLC-MS/MS	Study No.	14[redacted]016
	for the batch of14[redacted]016_20141029_P1. The system carryover for the batch was out of 20% of LLOQ peak area, but the analytical results of this batch were not considered affected after assessment.		
	Calibration:	Deviation of ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels.	
	Dilutions:	Dilution QC concentration was 25000 ng/mL, dilution factor of 10-fold was validated, and the results met the requirement.	
	Special issues:	None.	

2.6.5.2.6 イヌ血漿におけるバリデーション試験

Study title:	Validation Report of Bioanalytical Method for Determination of SCC244 in Beagle Dog Plasma by HPLC-MS/MS	Study No.	14[redacted]018
Location in CTD:	4.2.2.1-6		
GLP compliance:	Not required		
Test articles:	SCC244		
Species / matrix:	Beagle dog / Plasma		
Method:	The method for a 30 µL plasma sample consists of protein precipitation with 150 µL of methanol containing 400 ng/mL internal standard, centrifugation, aspiration of 70µL supernatant, mixing the supernatant with 350 µL of mobile phase A (5mM NH_4OAc and 0.1% FA in Water), injection of 10 µL into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method.		
Substance analyzed:	SCC244		
Internal standard:	SCC244-D_6		
Results:	Selectivity:	The results met the requirement.	
	Stability:	**Reference Standard Stock Solution Stability:** Stable for 24 hours at room temperature and for 29 days at ≤ -15 °C. **Working Solution Stability:** Stable for 24 hours at room temperature and for 12 days at ≤ -15 °C. **Processed Sample Stability:** Stable for 52 hours in autosampler (about 4°C). **Stability of Matrix Sample at Room Temperature:** Stable for 24 hours at room temperature. **Freeze-Thaw Cycle Stability of Matrix Sample:** Stable for 4 freeze/thaw cycles (≤-65°C/RT). **Long-term Frozen Storage Stability of Matrix Sample:** Stable for 88 days at ≤ -65°C.	
	Intra-day accuracy and precision:	**Intra-batch Accuracy (%Bias):** System MS-02: Batch 1: -11.0 to 11.3, Batch 2: -11.9 to 10.6, Batch 3: -7.3 to 7.9. System LCMS-01: Batch 1: 0.1 to 3.2. **Intra-batch Precision (%CV):** System MS-02: Batch 1: 4.4 to 12.8, Batch 2: 3.2 to 5.5, Batch 3: 2.7 to 12.5. System LCMS-01: Batch 1: 2.3 to 7.3.	
	Inter-day accuracy and precision:	Inter-batch Accuracy (%Bias): -2.6 to 2.2. Inter-batch Precision ((%CV): 6.4 to 15.0.	
	Dynamic range:	LLOQ: 5.0 ng/mL; ULOQ: 5000 ng/mL.	
	Recovery:	Mean recovery (%): LQC: 81.4, MQC: 73.0, HQC: 78.8, Overall: 77.8. CV (%): LQC: 10.2, MQC: 8.8, HQC: 7.4, Overall: 5.5.	
	Matrix effect:	The results met the acceptance criteria.	
	Carryover:	The system carryover of analyte SCC244 and IS SCC244-D_6 in all batches met the acceptance criteria except	

Study title:	Validation Report of Bioanalytical Method for Determination of SCC244 in Beagle Dog Plasma by HPLC-MS/MS	Study No.	14[redacted]018
	for the batches of 14[redacted]018_20141106_P1, 14[redacted]018_20141111_P2 and 14[redacted]018_20150203_P1. The system carryover for those batches was out of 20% of LLOQ peak area, but the analytical results of those batches were not considered affected after assessment.		
	Calibration:	Deviation of ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels	
	Dilutions:	Dilution QC concentration was 25000 ng/mL, dilution factor of 10-fold was validated and the results met the requirement.	
	Special issues:	None.	

2.6.5.2.7 ヘパリンを含むラット血漿のバリデーション試験

Study title:	Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of SCC244 in SD Rat Plasma (Heparin Sodium as Anticoagulant)	Study No.	20[redacted]02VP
Location in CTD:	4.2.2.1-7		
GLP compliance:	Required		
Test articles:	SCC244		
Species / matrix:	Rat / Plasma		
Method:	The method for a 15 μL plasma sample consists of protein precipitation with 225 μL of methanol containing 400 ng/mL internal standard, centrifugation, aspiration of 40 μL supernatant, mixing the supernatant with 200 μL of mobile phase A (5mM NH_4OAc and 0.1% FA in Water), injection of 3 μL into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method.		
Substance analyzed:	SCC244		
Internal standard:	SCC244-D_6		
Results:	Selectivity:	The results met the requirement.	
	Stability:	Analyte stock solution stability: Stable for 24h at room temperature. Stable for 29 days at ≤ -15°C. Analyte working solution stability: Stable for 24h at room temperature. Stable for 10 days at ≤ -15°C. Autosampler stability of samples after extraction: Stable for 67h in autosampler (about 4°C). Bench top stability of samples after extraction: Stable for 2h at room temperature. Stability of whole blood samples: Stable for 1h in ice-bath. Bench top stability of matrix samples: Stable for 24h at room temperature. Freeze-thaw cycle stability of matrix samples: Stable for 4 freeze-thaw cycles (≤-65°C /RT). Long-term storage stability of matrix samples: Stable for 133 days at ≤ -65°C.	
	Intra-day accuracy and precision:	Accuracy of intra-batch (Bias%): Batch 1: -2.6 to 1.0, batch 2: -4.3 to -0.7, batch 3: 0.9 to 2.0. Precision of intra-batch (CV%): Batch 1: 1.0 to 2.0, batch 2: 1.9 to 3.6, batch 3: 0.7 to 5.2.	
	Inter-day accuracy and precision:	Accuracy of inter-batch (Bias%): -0.8 to 0.0. Precision of inter-batch (CV%): 2.2 to 3.9.	
	Dynamic range:	LLOQ: 30.0 ng/mL; ULOQ: 30000 ng/mL.	
	Recovery:	Mean relative recovery (%): LQC: 101.9, MQC: 98.7, HQC: 117.5, Overall: 106.0. CV%: LQC: 3.5, MQC: 2.3, HQC: 2.0, Overall: 9.5.	
	Matrix effect:	Mean IS normalized MF (%): LQC: 98.7, HQC: 101.1. CV%: LQC: 1.7, HQC: 1.7.	
	Carryover:	The system carryover of analyte SCC244 and IS SCC244-D in all batches met the acceptance criteria. No significant system carryover was observed.	
	Calibration:	Deviation of ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a	

Study title:	Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of SCC244 in SD Rat Plasma (Heparin Sodium as Anticoagulant)	Study No.	20[redacted]02VP
	minimum of 6 different levels.		
	Dilutions: DiQC concentration was 50000 ng/mL, dilution factor of 10-fold was validated, and the results met the requirement.		
	Special issues: None.		

2.6.5.2.8 ヘパリンを含むイヌ血漿のバリデーション試験

Study title:	Partial Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of SCC244 in Beagle Dog Plasma (Heparin sodium)	Study No.	20[redacted]01VP
Location in CTD:	4.2.2.1-8		
GLP compliance:	Required		
Test articles:	SCC244		
Species / matrix:	Beagle dog / Plasma		
Method:	The method for a 30 μL plasma sample consists of protein precipitation with 150 μL of methanol containing 400 ng/mL internal standard, centrifugation, aspiration of 70 μL supernatant, mixing the supernatant with 70 μL of mobile phase A (5mM NH_4OAc and 0.1% FA in Water), injection of 3 μL into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method.		
Substance analyzed:	SCC244		
Internal standard:	SCC244-D_6		
Results:	Selectivity:	The results met the requirement.	
	Stability:	Bench top stability of matrix samples after extraction: Stable for 1h at room temperature. Long-term frozen storage stability of matrix sample: Stable for 204 days at ≤ -65°C. Stability of whole blood samples: Stable for 1.5h in ice-bath.	
	Intra-day accuracy and precision:	Accuracy of intra-batch (Bias%): -7.3 to 4.8. Precision of intra-batch (CV%): 2.0 to 3.9.	
	Inter-day accuracy and precision:	None	
	Dynamic range:	LLOQ: 5.0 ng/mL; ULOQ: 5000 ng/mL	
	Recovery:	None.	
	Matrix effect:	None.	
	Carryover:	The system carryover of analyte SCC244 and IS SCC244-D_6 in all batches met the acceptance criteria.	
	Calibration:	Deviation of ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels	
	Dilutions:	None.	
	Special issues:	None	

2.6.5.2.9 ラット血漿における代謝物測定のバリデーション試験

Study title:	Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of M278 and M199 in SD Rat Plasma (Heparin Sodium as Anticoagulant)	Study No.	22[redacted]01VP
Location in CTD:	4.2.2.1-9		
GLP compliance:	Required		
Test articles:	SCC244		
Species / matrix:	Rat / Plasma		
Method:	The method for a 10 µL plasma sample consists of protein precipitation with 90 µL of methanol containing 10.0/5.00 ng/mL d3-M278/d3-M199 in MeOH, centrifugation, aspiration of 50 µL supernatant, mixing the supernatant with 100 µL of 0.1% FA in Water, injection of 10 µL into an LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method.		
Substance analyzed:	M278/M199		
Internal standard:	d3-M278/d3-M199		
Results:	Selectivity:	The results met the requirement.	
	Stability:	Analyte stock solution stability: M199 and M278: Stable for 12 days at ≤ -15°C. M199 and M278: Stable for 24h at room temperature。 Analyte working solution stability: M199 and M278: Stable for 17 days at ≤ -15°C。 M199 and M278: Stable for 24h at room temperature。 Stability of samples after extraction: According to the version M002 of the analytical method: Stable for 72 hours in the autosampler (about 4°C). According to the version M001-Draft and M002 of the analytical method: Stable for 2h on bench top. Stability of whole blood samples: M199 and M278: Stable for 1h on ice-bath. Bench top stability of matrix samples: Stable for 18h at room temperature. Stable for 5h on ice-bath. Freeze-thaw cycle stability of matrix samples: Stable for 4 freeze-thaw cycles (≤-65°C /RT). Stable for 4 freeze-thaw cycles (≤-65°C /ice-bath). Long-term storage stability of matrix samples: Stable for 26 days at ≤ -65°C.	
	Intra-day accuracy and precision:	Mean bias within ±15% (±20% at the LLOQ) of the nominal values. Precision of ≤ 15% (≤ 20% at the LLOQ).	
	Inter-day accuracy and precision:	Mean bias within ±15% (±20% at the LLOQ) of the nominal values. Precision of ≤ 15% (≤ 20% at the LLOQ).	
	Dynamic range:	M199/M278: 0.500/5.00 ng/mL to 500/5000 ng/mL.	

Study title:	Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of M278 and M199 in SD Rat Plasma (Heparin Sodium as Anticoagulant)	Study No.	22[redacted]01VP
	Recovery:	According to the version M001-Draft of the analytical method: Mean recovery of M278 (%): LQC: 78.8, MQC: 80.0, HQC: 79.1, Overall: 79.3. CV%: LQC: 2.7, MQC: 3.6, HQC: 1.8, Overall: 0.8. Mean recovery of IS d3-M278 (%): 80.0, CV%: 2.5. Mean relative recovery of M199 (%): LQC: 103.6, MQC: 97.2, HQC: 99.9, Overall: 100.2. CV%: LQC: 7.0, MQC: 3.2, HQC: 2.5, Overall: 3.2. According to the version M002 of the analytical method: Mean recovery of M278 (%): LQC: 88.0, MQC: 93.9, HQC: 96.8, Overall: 92.9. CV%: LQC: 5.0, MQC: 2.8, HQC: 1.5, Overall: 4.8. Mean recovery of IS d3-M278 (%): 92.0. CV%: 2.7. Mean recovery of M199 (%): LQC: 91.8, MQC: 93.1, HQC: 96.5, Overall: 93.8. CV%: LQC: 4.3, MQC: 2.9, HQC: 2.0, Overall: 2.6. Mean recovery of IS d3-M199 (%): 90.5, CV%: 5.7.
	Matrix effect:	According to the version M001-Draft of the analytical method: M278 Mean IS normalized MF (%): LQC: 103.1, HQC: 101.7 CV%: LQC: 2.1, HQC: 1.2. M199 Mean IS normalized MF (%): LQC: 101.2, HQC: 99.1. CV%: LQC: 3.1, HQC: 1.3 According to the version M002 of the analytical method: M278 Mean IS normalized MF (%): LQC: 101.4, HQC: 101.4. CV%: LQC: 0.8, HQC: 0.8. M199 Mean IS normalized MF (%): LQC: 103.2, HQC: 103.3. CV%: LQC: 1.8, HQC: 0.5.
	Carryover:	When validated according to the version M001-Draft of the analytical method, the system carryover of analyte M199 in all accepted batches did not meet the acceptance criteria, and the system carryover of analyte M278 and internal standards in all accepted batches met the acceptance criteria. When validated according to the version M002 of analytical method, the system carryover of analyte M199 in one accepted batch did not meet the acceptance standard, and the system carryover of analyte M278 and internal standard in all acceptance batches met the acceptance standard. Therefore, when the above two versions of analytical methods are used for the biological sample analysis of M199, the impact of carryover on the analysis result of biological sample should be noted. If the carryover was out of the acceptance criteria in analysis of samples, the evaluation of the carryover should be performed.
	Calibration:	Deviation of ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels.
	Dilutions:	Dilution factor of 10-fold was validated, and the results met the requirement.
	Special issues:	None.

2.6.5.3. 薬物動態：吸収

2.6.5.3.1 単回及び反復投与後の吸収（ラット）

試験課題名 ： Sprague Dawley （ラット動物系統）に SCC-244 の異なる投与量を静脈内投与または経口投与したときの薬物動態

動物種 ：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統） **試験薬** ：SCC244

動物数 ：3 匹／性別／群 **報告書番号** ：[redacted]-SCC-244-ADME-1_RPK

投与方法 ：単回静脈内投与、経口投与 **CTD の箇所** ：M4.2.2.2-1

摂食条件 ：絶食 **GLP 適合性** ：非 GLP

試験期間 ：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

製剤（媒体） ：経口液：SCC-244 液 LF2（ロット番号：150324-2、濃度 0.2 mg/mL の溶液）、（ロット番号：150324-3、濃度 0.6 mg/mL の溶液）、（ロット番号：150324-4、濃度 1.8 mg/mL の溶液）、
静注液：SCC-244 液 LF1（ロット番号：150324-1、濃度 3 mg/mL の溶液）

サンプル ：血漿 **定量物質**：SCC244 **定量法**：LC-MS/MS

特記事項 ：SC244 を 1 mg/kg で単回静脈内投与する。また、SC244 を 2、6、18 mg/kg で単回経口投与する。
SCC244 API ロット番号：A281096B
採取ポイント：静脈内投与群は投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、7.0、12、24、48、72 時間後、単回経口投与群は投与後 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、7.0、12、24、48、72 時間後に実施。
SCC244 の血漿中薬物動態解析は、Phoenix WinNonlin 6.4 software (Pharsight, USA)を用いて非心房モデルで行った。

薬物動態パラメータ

群別	1（絶食）	2（絶食）	3（絶食）	4（絶食）	5（7 日目は絶食）	6（非絶食）
投与量	1 mg/kg（単回）	2 mg/kg（単回）	6 mg/kg（単回）	18 mg/kg（単回）	6 mg/kg（7 日間）	18 mg/kg（単回）
T_{max} (h)						
雄	-	2.7±1.2	2.0±0.0	2.0±0.0	2.7±1.2	6.0±1.7
雌	-	4.0±0.0	3.7±2.9	4.0±0.0	2.0±0.0	10.3±2.9
雄雌平均	-	3.3±1.0	2.8±2.0	3.0±1.1	2.3±0.8	8.2±3.2
C_{max} (mg/mL)						
雄	-	0.925±0.212	3.1±1.36	6.06±1.87	2.63±0.66	5.08±1.81
雌	-	1.17±0.26	3.57±1.20	9.24±2.03	4.6±0.95	6.25±0.74

群別	1（絶食）	2（絶食）	3（絶食）	4（絶食）	5（7 日目は絶食）	6（非絶食）
投与量	1 mg/kg（単回）	2 mg/kg（単回）	6 mg/kg（単回）	18 mg/kg（単回）	6 mg/kg（7 日間）	18 mg/kg（単回）
雄雌平均	-	1.05±0.25	3.34±1.17	7.65±2.47	3.62±1.3	5.66±1.39
AUC_{0-t} (mg·h/mL)						
雄	6.29±0.40	9.86±0.87	26.3±5.7	73.1±28.0	23.5±2.2	88.2±22.0
雌	8.01±1.53	14.2±1.8	40.8±8.7	148±24	35.2±5.2	155±25
雄雌平均	7.15±1.38	12.0±2.7	33.5±10.3	111±47	29.3±7.4	122±42
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/mL)						
雄	6.47±0.43	9.98±0.92	26.5±5.8	75.1±25.8	23.5±2.2	89.1±22.1
雌	8.18±1.43	14.5±1.7	41.0±8.6	149±24	35.8±5.5	155±25
雄雌平均	7.33±1.33	12.3±2.8	33.7±10.3	112±46	29.7±7.7	122±42
$MRT_{0-\infty}$ (h)						
雄	3.04±0.15	7.51±1.10	6.78±0.57	10.0±2.5	-	11.2±1.7
雌	4.03±0.43	8.26±0.74	9.03±2.56	10.9±0.7	-	14.7±1.4
雄雌平均	3.54±0.61	7.89±0.93	7.91±2.07	10.5±1.7	-	12.9±2.4
$t_{1/2}$ (h)						
雄	2.38±0.12	3.40±0.44	3.25±0.19	5.05±1.56	2.5±0.18	4.34±0.27
雌	3.53±0.80	4.18±0.51	4.76±1.16	5.95±0.69	5.11±2.42	5.67±0.28
雄雌平均	2.96±0.81	3.79±0.6	4.01±1.11	5.5±1.19	3.81±2.09	5.00±0.77
DF (%)						
雄	-	-	-	-	271±82	-
雌	-	-	-	-	312±31	-
雄雌平均	-	-	-	-	291±60	-
CL (mL/min/kg)						
雄	2.58±0.18	-	-	-	-	-
雌	2.08±0.35	-	-	-	-	-
雄雌平均	2.33±0.37	-	-	-	-	-
V_{ss} (L/kg)						
雄	0.470±0.011	-	-	-	-	-

群別	1（絶食）	2（絶食）	3（絶食）	4（絶食）	5（7 日目は絶食）	6（非絶食）
投与量	1 mg/kg（単回）	2 mg/kg（単回）	6 mg/kg（単回）	18 mg/kg（単回）	6 mg/kg（7 日間）	18 mg/kg（単回）
雌	0.497±0.04	-	-	-	-	-
雄雌平均	0.484±0.030	-	-	-	-	-
C_{min}(mg/mL)						
雄	-	-	-	-	0.014±0.002	-
雌	-	-	-	-	0.089±0.029	-
雄雌平均	-	-	-	-	0.051±0.045	-
C_{av} (mg/mL)						
雄	-	-	-	-	0.977±0.090	-
雌	-	-	-	-	1.44±0.17	-
雄雌平均	-	-	-	-	1.21±0.28	-
AUC_{av} (mg·h/mL)						
雄	-	-	-	-	23.5±2.2	-
雌	-	-	-	-	34.5±4.1	-
雄雌平均	-	-	-	-	29±6.7	-

2.6.5.3.2 単回及び反復投与後の吸収（イヌ）

試験課題名 ：イヌに静脈内又は経口投与したときの薬物動態
動物種 ：ビーグルイヌ **試験薬** ：SCC244
動物数 ：3 匹／性別／群 **報告書番号** ：[redacted]-SCC-244-ADME-1_DPK
投与方法 ：単回静脈内投与、経口投与 **CTD の箇所** ：M4.2.2.2-2
摂食条件 ：絶食／摂食 **GLP 適合性** ：非 GLP
試験期間 ：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted]年[redacted] 月
製剤（媒体） ：経口投与：SCC244 TF 錠 50 mg/ 錠（ロット番号 150502）
静脈内投与：SCC244 LF 液（ロット番号：150625-2）濃度 3 mg/mL
サンプル ：血漿 **定量物質**：SCC244 **定量法** ：LC-MS/MS

特記事項 ：SCC-244　1 mg/kg を静脈内投与、 25、50、150 mg を単回経口投与　SCC244 API ロット番号：: A281096B
採取ポイント：静脈内投与群は投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12、24、48、72 時間後。単回経口投与群は投与後 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12、24、48、72 時間後。
SCC244 の血漿中薬物動態解析は、Phoenix WinNonlin 6.4 software (Pharsight, USA)を用いて非心房モデルで行った。

薬物動態パラメータ

パラメータ		単回静脈内 1 mg/kg（絶食）	単回経口 25 mg（非絶食）	単回経口 50 mg（非絶食）	単回経口 150 mg（非絶食）	7 日間経口 50 mg（非絶食）	単回経口 150 mg（絶食）
T_{max} (h)							
	雄	-	1.7±0.6	2.80±2.0	4.0±2.0	2.3±1.5	4.0±0.0
	雌	-	1.3±0.6	4.0±2.0	4.3±2.9	4.0±3.5	1.8±1.9
	雄雌平均	-	1.5±0.5	3.4±1.9	4.2±2.2	3.2±2.6	2.9±1.7
C_{max} (mg/mL)							
	雄	-	0.221±0.078	0.311±0.048	0.861±0.152	0.504±0.287	0.273±0.17
	雌	-	0.183±0.082	0.407±0.220	0.558±0.25	0.496±0.08	0.264±0.155
	雄雌平均	-	0.202±0.074	0.359±0.152	0.71±0.248	0.5±0.188	0.269±0.146
C_{min} (mg/mL)							
	雄	-	-	-	-	0.024±0.012	-

パラメータ		単回静脈内 1 mg/kg（絶食）	単回経口 25 mg（非絶食）	単回経口 50 mg（非絶食）	単回経口 150 mg（非絶食）	7 日間経口 50 mg（非絶食）	単回経口 150 mg（絶食）
	雌	-	-	-	-	0.016±0.004	-
	雄雌平均	-	-	-	-	0.02±0.009	-
C_{av} (mg/mL)							
	雄	-	-	-	-	0.190±0.105	-
	雌	-	-	-	-	0.164±0.07	-
	雄雌平均	-	-	-	-	0.177±0.081	-
AUC_{ss} (mg·h/mL)							
	雄	-	-	-	-	4.57±2.52	-
	雌	-	-	-	-	3.93±1.70	-
	雄雌平均	-	-	-	-	4.25±1.95	-
$AUC_{0\text{-}t}$ (mg·h/mL)							
	雄	1.4±0.31	1.68±0.30	2.73±0.25	10.2±2.2	4.77±2.85	2.58±1.65
	雌	1.27±0.06	1.13±0.44	4.27±2.51	5.86±3.18	3.93±1.7	2.34±1.21
	雄雌平均	1.34±0.21	1.40±0.45	3.50±1.81	8.04±3.42	4.35±2.15	2.46±1.30
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (mg·h/mL)							
	雄	1.44±0.29	1.80±0.21	2.84±0.26	10.4±2.1	4.89±2.79	2.65±1.71
	雌	1.29±0.06	1.18±0.40	4.38±2.58	6.03±3.25	4.24±1.58	2.50±1.13
	雄雌平均	1.37±0.21	1.49±0.44	3.61±1.85	8.21±3.40	4.56±2.06	2.58±1.30
$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)							
	雄	5.13±0.95	8.56±3.63	7.61±0.38	9.40±1.53	-	9.40±2.56
	雌	4.80±1.16	7.64±3.53	7.65±1.49	8.5±0.73	-	11.6±3.6
	雄雌平均	4.97±0.97	8.10±3.24	7.63±0.97	8.95±1.18	-	10.5±3.0
$t_{1/2}$ (h)							
	雄	3.76±0.85	6.35±2.63	5.18±0.63	5.63±0.85	5.69±0.48	8.14±4.04
	雌	3.44±1.14	4.33±0.99	4.01±0.27	5.75±1.16	6.82±4.20	7.27±2.73
	雄雌平均	3.60±0.92	5.34±2.10	4.59±0.77	5.69±0.91	6.26±2.75	7.71±3.12
CL (mL/min/kg)							

パラメータ		単回静脈内 1 mg/kg（絶食）	単回経口 25 mg（非絶食）	単回経口 50 mg（非絶食）	単回経口 150 mg（非絶食）	7 日間経口 50 mg（非絶食）	単回経口 150 mg（絶食）
	雄	11.9±2.6	-	-	-	-	-
	雌	12.9±0.6	-	-	-	-	-
	雄雌平均	12.4±1.8	-	-	-	-	-
V_{ss} (L/kg)							
	雄	3.57±0.27	-	-	-	-	-
	雌	3.7±0.77	-	-	-	-	-
	雄雌平均	3.63±0.52	-	-	-	-	-
DF (%)							
	雄	-	-	-	-	257±68	-
	雌	-	-	-	-	312±67	-
	雄雌平均	-	-	-	-	285±68	-

2.6.5.3.3 吸収：in vitro 細胞膜透過性（Caco-2 細胞）

試験課題名	：Caco-2 細胞腸管粘膜透過性		
動物種	：Caco-2 細胞	**試験薬**	：SCC244
動物数	：	**報告書番号**	：[redacted]-SCC-244-ADME-1_PB
試験方法	：*in vitro*	**CTD の箇所**	：M4.2.2.2-3
試験期間	：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月	**GLP 適合性**	：非 GLP
製剤（媒体）	：SCC244 濃度 2、10、50 μM SCC244 API ロット番号：A281096B		
サンプル	：細胞外液 **定量物質**：SCC244	**定量法**	：LC-MS/MS
特記事項	：ピーク面積は抽出したイオンクロマトグラムで定量し、すべてのパラメータは Microsoft Excel で算出した。		

アテノロール、プロプラノロール、ジゴキシン、SCC-244 の透過性

化合物	Papp(10^{-6}cm/s)		Papp 比（B→A／A→B）
	A→B	B→A	
アテノロール	0.41 ± 0.04	0.64 ± 0.07	1.57
プロプラノロール	13.7 ± 0.67	17.0 ± 0.32	1.24
ジゴキシン	0.08 ± 0.01	12.5 ± 0.90	165
SCC-244 (2.00 μM)	16.8 ± 3.36	20.3 ± 1.85	1.21
SCC-244 (10.0 μM)	4.81 ± 0.49	10.9 ± 0.35	2.27
SCC-244 (50.0 μM)	3.07 ± 0.09	1.96 ± 0.13	0.64

Papp：見かけ透過係数(The apparent permeability)、A：内腔側（apical side）、B：基底膜側（basolateral side）

2.6.5.3.4 単回投与後の吸収（ラット、RI 標識体）

試験課題名 ：SD ラットに [^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与したときの薬物動態

動物種 ：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統）　**試験薬** ：[^{14}C]SCC244

動 ：3～4 匹／性別／群（代謝試験群のみ 1 匹／性別）　**報告書番号** ：404152-20200324-[redacted]

投与方法 ：静脈内投与、経口投与　**CTD の箇所** ：M4.2.2.2-4

摂食条件 ：絶食　**GLP 適合性** ：非 GLP

試験期間 ：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted]月

製剤（媒体） ：経口投与用溶解液：[redacted]（40%）＋[redacted]（53%）＋[redacted]（2%）＋賦形剤 4-1（3%）＋賦形剤 4-2（2%）（v：v：v：v：w）
静脈内投与用溶液：[redacted]（10%）＋[redacted]（20%）＋[redacted]（20%）＋純水（50%）（v：v：v：v）

サンプル：血漿　**定量物質:** [^{14}C]SCC244　**方法：**液体フラッシュカウンター

特記事項 ：ロット番号： 012-61-055
[^{14}C]SCC244 を 6 mg/100μCi/kg で単回経口投与、又は 1 mg/50μCi/kg で単回静脈内投与する。
試験サンプル：液体シンチレーションカウンターで放射能を定量する。
採取ポイント：単回経口投与群は投与前、投与後 0.25、1.0、2.0、4.0、7.0、12、24、48、72 時間後とした。また、静脈内投与群は投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、7.0、12、24、48、72 時間後とした。
[^{14}C]SCC244 の血漿中薬物動態の解析は、Phoenix WinNonlin 6.3 ソフトウェア（Pharsight, USA）を用いて非心房モデルで行った。

薬物動態パラメータ

投与経路	経口投与		静脈内投与	
投与方法	単回投与		単回投与	
投与量	6 mg/100 μCi/kg		1 mg/50 μCi/kg	
性別 (n=3)	M	F	M	F
C_0[a] (ng Eq./mL)	-	-	2876±195	3045±323
C_{max}[a] (ng Eq./mL)	5849±509	4945±983	NA	NA
T_{max} (h)	4±0	4±0	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	5.99±0.981	7.35±0.121	4.00±0.200	4.58±0.258
V_z[a] (mL/kg)	-	-	609±69.5	536±21.1
CL[a] (mL/h/kg)	-	-	105±8.54	81.4±5.42
$AUC_{0\text{-last}}$[a] (h·ng Eq./mL)	49830±3520	52570±4660	9390±750	11990±730
$AUC_{0\text{-inf}}$[a] (h·ng Eq./mL)	53540±5170	59660±5480	9530±760	12330±800
$MRT_{0\text{-last}}$ (h)	7.52±0.4669	8.53±0.5534	5.29±0.199	6.08±0.312
$MRT_{0\text{-inf}}$ (h)	9.23±1.273	11.6±0.551	5.65±0.255	6.75±0.445
Bioavailability (%)	93.6	80.6	-	-

平均値±標準偏差で報告： 略号：M = 雄、F = 雌、N/A = 該当なし、"-" は未検証、* C_{max}: 最大血中濃度測定値、T_{max}：ピーク濃度、$AUC_{0\text{-}t}$ = 血中薬物濃度-時間曲線下面積（0～t 時間）、AUC_{inf}：血中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）、$t_{1/2}$：消失半減期、MRT：平均リテンションタイム、CL：クリアランス、V_z：最終相分布容積、a：パラメータ（C_0、C_{max}、V_z、CL、AUC）の算出にあたっては、1g 血漿を 1mL として算出した。

2.6.5.3.5 反復経口後の吸収（ラット）

試験課題名	：Sprague-Dawley（ラット動物系統）に反復経口投与したときの薬物動態		
動物種	：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統）	**試験薬**	：SCC244
動物数	：3 匹／性別／群	**報告書番号**	：[redacted]01666
投与方法	：30 mg/kg を反復経口投与	**CTD の箇所**	：M4.2.2.2-5
摂食条件	：摂食	**GLP 適合性**	：非 GLP
試験期間	：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月		
製剤（媒体）	：製剤処方調製手順に従い、濃度 3 mg/mL の溶液とする。SCC244 API ロット番号：CN0201101		
サンプル	：血漿 **定量物質**：SCC244, M199, M278, M198	**定量法**	：LC-MS/MS
特記事項	：採取ポイント：投与前、1、8、9、10 日目の投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、10、24、48 時間の 13 ポイントで血漿サンプルを採取した。Phoenix WinNonlin ソフトウェア（バージョン 8.3、ファーサイト社）の非心房モデルを用いた SCC244、M199、M278、M198 の血漿中薬物動態の解析		

薬物動態パラメータ

	パラメータ	単位	雌（n=3）	雄（n=3）	比（雌/雄）	雌雄の平均（n=6）
SCC244	T_{max}	h	6.67±3.06	5.33±1.15	1.25	6.00±2.19
	C_{max}	ng/ml	19500±1830	12800±3700	1.52	16200±4500
	AUC_{0-t}	ng·h/ml	335000±42300	190000±34800	1.76	262000±86500
	AUC_{0-24h}	ng·h/ml	298000±24200	190000±34800	1.57	244000±65000
	$AUC_{0-\infty}$	ng·h/ml	322000±47100	198000	1.63	280000±78600
	MRT_{0-t}	H	10.2±1.60	8.17±0.601	1.25	9.18±1.54
	$t_{1/2}$	h	6.24±0.396	9.00	0.693	7.16±1.62
	C_{ssmin}	ng/ml	3740±1120	1720±246	2.17	2730±133
	$C_{ss\ av}$	ng/ml	12400±1020	7920±1460	1.57	10200±2710
M199	T_{max}	h	8.67±2.31	3.33±2.31	2.60	6.00±3.58
	C_{max}	ng/ml	69.9±20.4	170±118	0.411	120±93.4
	AUC_{0-t}	ng·h/ml	1200±407	2030±1280	0.591	1610±966
	AUC_{0-24h}	ng·h/ml	1150±343	1980±1210	0.581	1560±917
	$AUC_{0-\infty}$	ng·h/ml	NA	2170±1150	NA	2170±1150
	MRT_{0-t}	H	8.83±1.19	7.99±0.795	1.11	8.41±1.02
	$t_{1/2}$	h	NA	7.57±3.63	NA	7.57±3.63
M278	T_{max}	h	8.67±2.31	6.00±0.00	1.45	7.33±2.07
	C_{max}	ng/ml	3400±529	2310±476	1.47	2850±749
	AUC_{0-t}	ng·h/ml	58200±5970	34800±2980	1.67	46500±13500
	AUC_{0-24h}	ng·h/ml	50600±3050	34800±2980	1.45	42700±9070
	$AUC_{0-\infty}$	ng·h/ml	52200	NA	NA	52200
	MRT_{0-t}	h	10.8±1.41	8.51±1.17	1.27	9.66±1.71
	$t_{1/2}$	h	7.11	NA	NA	7.11
M198	T_{max}	h	8.67±2.31	5.33±1.15	1.63	7.00±2.45
	C_{max}	ng/ml	12.2±3.59	12.9±9.54	0.946	12.5±6.46
	AUC_{0-t}	ng·h/ml	176±20.0	128±24.2	1.38	152±32.8
	AUC_{0-24h}	ng·h/ml	176±20.0	114±1.65	1.54	151±36.6
	$AUC_{0-\infty}$	ng·h/ml	NA	135	NA	135
	MRT_{0-t}	H	8.62±0.814	7.67±1.98	1.12	8.15±1.45
	$t_{1/2}$	h	NA	8.66	NA	8.66

2.6.5.4. 薬物動態：分布

2.6.5.4.1 *in vitro* 血漿蛋白結合率

試験課題名 ：SCC-244 のラット、イヌ及びヒトの *in vitro* 血漿蛋白結合率の測定

試験薬 ：SCC244
報告書番号 ：[redacted]-SCC-244-ADME-1_PPB
試験方法 ：*in vitro*
CTD の箇所 ：M4.2.2.3-1
試験期間 ：20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年[redacted] 月
GLP 適合性 ：非 GLP
サンプル ：ラット、イヌ、ヒトの血漿 **定量物質**：SCC244 **定量法** ：迅速平衡透析

特記事項 ：SCC244：100-10000 ng/mL
SCC244 API ロット番号：A281096B
37℃、5% CO2 の条件下で 4 時間培養し、迅速平衡透析により SCC244 血漿蛋白結合率を測定した。

SCC-244 の血漿蛋白結合率

サンプル	Conc. (ng/mL)	PPB (%)
ヒト	100	97.1
	1000	97.3
	8000	96.7
	平均	97.0
イヌ	100	93.3
	1000	93.3
	8000	92.0
	平均	92.9
ラット	200	NA
	2000	99.7
	10000	99.6
	平均	99.7

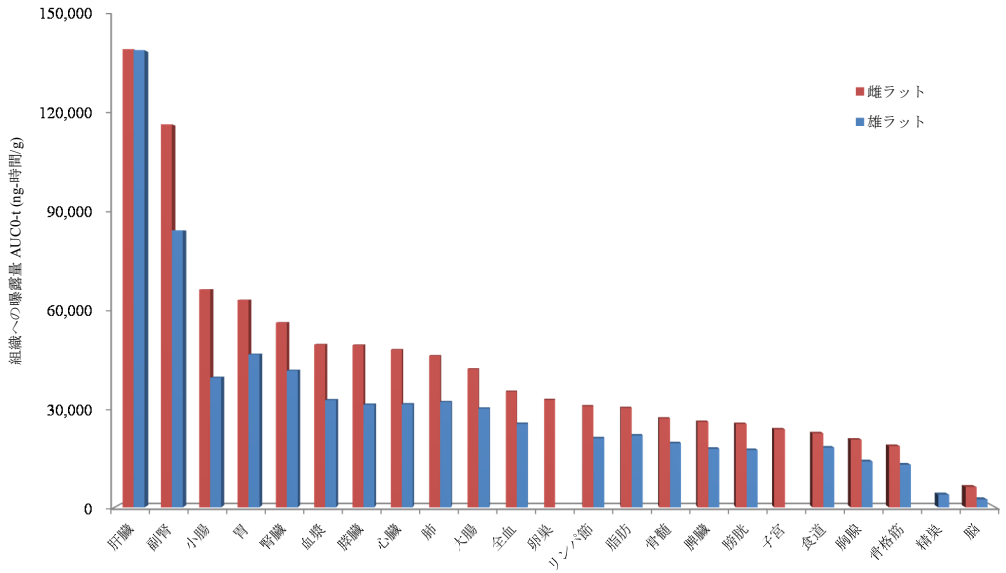
NA : not applicable

2.6.5.4.2 単回投与後の組織分布（ラット）

試験課題名	：ラットに単回経口投与したときの組織分布		
動物種	：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統）	**試験薬**	：SCC244
動物数	：3 匹／性別／群	**報告書番号**	：[redacted]-SCC-244-ADME-1_RTD
投与方法	：経口投与	**CTD の箇所**	：M4.2.2.3-2
摂食条件	：投与前 12 時間絶食	**GLP 適合性**	：非 GLP
試験期間	：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月		
製剤（媒体）	：SCC-244 LF2 液（ロット番号：150608、濃度：0.6 mg/mL）		
サンプル	：組織、血漿 **定量物質**：SCC244	**定量法**	：LC-MS/MS
特記事項	：経口投与：6 mg/kg SCC-244 を 6 mg/kg で経口投与し、4 群のラットを麻酔して投与後 2、8、24 及び 48 時間に腹部大動脈から出血させ、直ちに脳、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、膀胱、膵臓、骨格筋（後肢）、精巣、卵巣、子宮、食道、胃壁、小腸（十二指腸）、大腸（横行結腸）、腹腔内脂肪、副腎、骨髄、リンパ節及び胸腺を解剖により採取し、その結果を記録した。		

ラットに SCC-244 の 6 mg/kg を経口投与したときの薬物曝露量 AUC 及び各組織における血漿中曝露量の比較

組織	雄ラット		雌ラット		AUC 比（雌／雄）
	AUC (ng·h/g)	AUC 比（組織/血漿）	AUC (ng·h/g)	AUC 比（組織/血漿）	
肝臓	139468	4.27	139750	2.81	1.00
副腎	84512	2.59	116828	2.35	1.38
小腸	39567	1.21	66488	1.34	1.68
胃	46647	1.43	63281	1.27	1.36
腎臓	41711	1.28	56361	1.14	1.35
血漿	32685	1.00	49655	1.00	1.52
膵臓	31300	0.96	49492	1.00	1.58
心臓	31435	0.96	48088	0.97	1.53
肺	32103	0.98	46213	0.93	1.44
大腸	30119	0.92	42158	0.85	1.40
全血	25440	0.78	35278	0.71	1.39
卵巣	/	/	32755	0.66	/
リンパ節	21040	0.64	30833	0.62	1.47
脂肪	21895	0.67	30310	0.61	1.38
骨髄	19539	0.60	27098	0.55	1.39
脾臓	17831	0.55	26050	0.52	1.46
膀胱	17457	0.53	25423	0.51	1.46
子宮	/	/	23784	0.48	/
食道	18221	0.56	22600	0.46	1.24
胸腺	14013	0.43	20639	0.42	1.47
骨格筋	12998	0.40	18681	0.38	1.44
脳	2415	0.07	6211	0.13	2.57
精巣	3872	0.12	/	/	/



SCC-244 の 6 mg/kg を経口投与したラット組織分布のヒトグラム

2.6.5.4.3 単回投与後の組織分布（ラット、QWBA）

試験課題名 ：LE ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与したときの定量的全身 X 線オートラジオグラフィー（QWBA）を用いた組織分布の検討

動物種 ：ラット/Long Evans　**試験薬** ：[^{14}C]SCC244

動物数 ：10 匹/雄、6 mg/100μCi/kg　**報告書番号** ：400152-20201110-QWBA-[redacted]

投与方法 ：単回経口投与　**CTD の箇所** ：M4.2.2.3-3

摂食条件 ：絶食　**GLP 適合性** ：非 GLP

試験期間 ：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

製剤（媒体） ：[redacted]（40%）＋[redacted]（53%）＋[redacted]（2%）＋賦形剤 4-1（3%）＋賦形剤 4-2（2%）（v：v：v：w）

サンプル ：組織及び全血、血漿　**定量物質**：[^{14}C]SCC244　**定量法** ：液体フラッシュカウンター

特記事項 ：液体シンチレーションカウンターで放射能を定量する。
薬物投与後 1 時間、4 時間、7 時間、10 時間、24 時間、48 時間、96 時間、168 時間、336 時間及び 504 時間にラット 1 匹から尾静脈より全血を採取し、二酸化炭素を過剰に投与して安楽死させ、死体を固定し液体窒素中で凍結させた。全血及び血漿試料を適切に処理し、液体シンチレーションカウンターを用いて全放射能を測定した。定量的全身 X 線オートラジオグラフィー（QWBA）を適用し、組織（内容物を含む）及び標的領域（AOI）における総放射能を測定した。

[^{14}C]SCC244 投与後の総放射能（μg equiv /g）

組織	投与後時間（h）									
	1	4	7	10	24	48	96	168	336	504
血漿（LSC）	1.85	3.76	2.50	3.72	0.113	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
全血（LSC）	1.14	2.20	1.47	1.99	0.0838	BLQ	BLQ	BLQ	0.0368	BLQ
大動脈	3.25	5.24	5.66	5.36	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
血液（心臓）	1.58	2.57	2.11	1.62	0.112	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脳	0.453	0.469	0.438	0.608	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	0.427	0.635	0.486	0.566	0.0862	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	1.86	8.11	10.5	10.1	8.02	4.74	1.89	2.60	1.60	1.05

組織	投与後時間（h）									
	1	4	7	10	24	48	96	168	336	504
水晶体	0.0760	0.137	0.283	0.645	0.214	0.156	0.0979	BLQ	BLQ	BLQ
ブドウ膜	10.8	34.4	45.7	33.0	28.9	18.0	7.73	12.0	8.30	3.71
非有色皮膚	1.22	1.46	1.57	1.85	0.407	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
有色皮膚	1.64	5.24	7.41	7.53	6.79	3.20	1.34	0.365	0.563	0.618
副腎	3.47	6.37	7.84	6.71	0.241	BLQ	0.0803	BLQ	BLQ	BLQ
副腎皮質	3.62	4.98	7.85	7.68	0.294	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
副腎髄質	3.96	6.51	9.13	6.63	0.254	BLQ	0.0890	BLQ	BLQ	BLQ
下垂体	0.235	1.42	1.01	2.57	BLQ	0.0910	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	1.71	2.91	2.49	1.92	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	1.82	1.85	2.50	2.87	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
白色脂肪（鼠径部）	1.25	1.31	1.44	1.08	0.114	BLQ	0.0774	BLQ	BLQ	BLQ
食道	11.5	2.69	2.34	4.66	0.0958	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胃壁（腺）部	2.85	6.22	1.86	3.90	BLQ	BLQ	0.130	BLQ	BLQ	BLQ
胃壁（非腺領域）	0.548	2.95	2.07	1.08	BLQ	BLQ	0.112	BLQ	BLQ	BLQ
小腸腸管壁	6.31	4.60	3.18	3.55	0.512	BLQ	0.0753	BLQ	BLQ	BLQ
大腸腸管壁	2.19	2.65	4.12	4.27	BLQ	0.132	BLQ	0.104	BLQ	BLQ
骨髄（大腿骨）	0.983	1.44	1.26	1.66	0.0904	BLQ	0.0948	BLQ	BLQ	BLQ
リンパ節（首）	1.56	2.06	2.46	2.93	0.0975	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	1.22	2.24	1.93	2.31	0.143	BLQ	0.112	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	0.915	1.38	1.44	1.40	0.111	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓	2.55	4.46	4.05	4.42	0.212	BLQ	0.102	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	2.89	4.59	4.51	4.47	0.233	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓髄質	2.76	4.09	4.17	4.84	0.224	BLQ	0.107	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	6.82	7.98	10.5	11.7	0.522	0.108	0.0887	0.0758	BLQ	BLQ
膀胱壁	0.851	2.15	2.64	2.14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	1.85	2.65	2.57	2.72	0.111	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
筋肉（大腿骨）	0.892	1.25	1.23	1.69	0.0975	BLQ	0.0790	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	1.78	2.16	4.22	2.27	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

組織	投与後時間（h）									
	1	4	7	10	24	48	96	168	336	504
精巣	0.437	0.820	0.550	0.651	BLQ	BLQ	0.0833	BLQ	BLQ	BLQ
肺	6.81	2.15	2.41	2.12	0.0916	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
鼻翼片	1.18	0.905	0.699	2.30	0.123	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
気管	1.13	2.18	2.26	2.16	0.0862	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
涙腺	1.22	3.88	2.67	4.16	0.256	0.0852	0.0825	BLQ	0.133	BLQ
ハーダー腺	2.10	1.91	3.30	4.84	0.293	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.104
膵臓	2.05	3.38	3.13	2.87	BLQ	BLQ	0.0801	BLQ	BLQ	BLQ
唾液腺	1.93	2.83	1.96	2.44	0.134	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨（大腿骨）	0.231	0.265	0.312	0.591	0.103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
大腸の内容物	0.106	50.0	114	75.0	5.95	7.09	0.331	0.624	BLQ	BLQ
小腸の内容物	46.4	72.1	11.6	47.9	3.96	0.482	BLQ	0.916	BLQ	BLQ
胃の内容物	174	183	34.3	3.28	BLQ	BLQ	0.103	0.143	BLQ	BLQ

2.6.5.5. 薬物動態：代謝

2.6.5.5.1 肝ミクロソームにおける代謝安定性

試験課題名 ：肝ミクロソームにおける代謝安定性

試験方法 ：*in vitro*

試験期間 ：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

試験薬 ：SCC244

報告書番号 ：[redacted]-SCC244-ADME-1_MS

CTD の箇所 ：M4.2.2.4-1

GLP 適合性 ：非 GLP

サンプル ：マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム

定量物質：SCC244 **定量法**：LC-MS/MS

特記事項 ：ロット番号：A281096B
SCC244 の 3.0 μM と肝ミクロソーム（0.5 mg/mL）と 1.00 mM NADPH で 60 分間培養した。

全種類の肝ミクロソームにおける SCC244 の $T_{1/2}$

体系	$T_{1/2}$（min）	CL_{int}（mL/min/kg）
ヒト肝ミクロソーム	224	7.77
サル肝ミクロソーム	151	13.5
イヌ肝ミクロソーム	161	21.4
ラット肝ミクロソーム	385	6.45
マウス肝ミクロソーム	578	9.45

CL_{int}：固有のクリアランス

2.6.5.5.2 単回投与後の代謝物（ラット、イヌ）

試験課題名 ：ラット及びイヌに経口投与したときの代謝物の同定

動物種 ：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統）、ビーグルイヌ

試験薬 ：SCC244

動物数 ：3 匹／性別／群

報告書番号 ：[redacted]-SCC-244-ADME-1_ME

投与方法 ：ラット: 6 mg/kg 単回経口投与
ビーグルイヌ: 50 mg 単回経口投与

CTD の箇所 ：M4.2.2.5-1

摂食条件 ：投与前 12 時間絶食

GLP 適合性 ：非 GLP

試験期間 ：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

製剤（媒体） ：ラット: SCC-244 LF2 液、ロット番号：150324-3、160608 濃度：0.6 mg/mL
ビーグルイヌ: SCC244 TF 錠 50 mg/ 錠、ロット番号 150502

サンプル ：組織、血漿

定量法 ：LC-MS/MS

特記事項 ：経口投与：6 mg/kg（ロット番号：A281096B）
SD ラット 6 匹（雌雄各 3 匹）に SCC-244 の 6 mg/kg（投与量 10 mL/kg）を経口投与し、投与後 0～8 時間、8～24 時間、24～48 時間、48～72 時間及び 72～96 時間後に尿及び糞を採取した。
健康な SD ラット 6 匹（雌雄各 3 匹）に胆管カニュレーション後 6 mg/kg を経口投与し、投与後 2 時間自由に摂食、給水させた。投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～24 時間、24～48 時間後に胆汁を採取した。
イヌ: 経口投与：50 mg（ロット番号 150502）
採取ポイント：単回経口投与後 4.0、12 時間後。

雄ラットの胆汁、尿、糞及び血漿中の代謝物

	代謝経路	質量電荷比	分子式	質量偏差		保持時間	LC-MS ピーク面積				
		[M+H]+		mDa	PPM	min	胆汁	糞	尿	血漿 2 時間	血漿 12 時間
M0	SCC244	460.131	C21H17N9O2S	0.5	1.1	10.81	80.9	590.6	141.7	3374.8	1159.7
M1-1/M1-2	N-demethylation	446.118	C20H15N9O2S	2.8	6.2	9.74	24.9	84.7	54.4	68.5	39
M2	didemethylation	432.101	C19H13N9O2S	2.1	4.9	8.78	46.9	45.5	14		
M3	mono oxidation and N-demethylation	462.112	C20H15N9O3S	2.6	5.7	7.71	61.9				
M4	mono oxidation	476.127	C21H17N9O3S	1.7	3.6	8.65	18.6				
M5	mono oxidation and in	652.157	C27H25N9O9S	-0.7	-1.1	5.45	30.3				

	combination with glucuronic acid

雌ラットの胆汁、尿、糞及び血漿中の代謝物

	代謝経路	質量電荷比	分子式	質量偏差		保持時間	LC-MS ピーク面積				
		[M+H]+		mDa	PPM	min	胆汁	糞	尿	血漿 2 時間	血漿 12 時間
M0	SCC244	460.130	C21H17N9O2S	-0.3	-0.6	10.78	375	426.5	158.9	2491.3	914.9
M1-1/M1-2	N-demethylation	446.116	C20H15N9O2S	1.4	3	9.7	81.3	84.3	25.6	61.9	32.8
M2	didemethylation	432.100	C19H13N9O2S	0.9	2.1	8.78	42.4	24.1			
M3	mono oxidation and N-demethylation	462.112	C20H15N9O3S	2.1	4.6	7.69	33.5				
M4	mono oxidation	476.127	C21H17N9O3S	2.1	4.4	8.43	48.8				
M6*	N-demethylation compound	446.114	C20H15N9O2S	-0.3	-0.8	8.78	499.2				

*: インソース開裂フラグメントイオンのみが検出された。

イヌの血漿中代謝物

	代謝経路	質量電荷比	分子式	質量偏差		保持時間	LC-MS ピーク面積			
		[M+H]+		mDa	PPM	min	雄血漿 4 時間	雄血漿 12 時間	雌血漿 4 時間	雌血漿 12 時間
M0	SCC244	460.131	C21H17N9O2S	0.8	1.8	10.78	777.8	179.6	1061.6	827.3
M1-1/M1-2	N-demethylation	446.115	C20H15N9O2S	0.6	1.3	9.74	69.3	14.8	65.9	56.7
M2	didemethylation	432.098	C19H13N9O2S	-1.4	-3.2	8.81	12		12.1	12.6

2.6.5.5.3 単回投与後の代謝物（ラット、RI 標識体）

試験課題名 ：SD ラットに[^{14}C]SCC244 の 6 mg/100μCi/kg を単回経口投与したときの薬物動態試験-*in vivo* 代謝
動物種 ：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統） **試験薬** ：[^{14}C]SCC244
動物数 ：3 匹／性別／群、6 mg/100μCi/kg **報告書番号** ：404152-20200324-[redacted]
投与方法 ：単回、経口投与 **CTD の箇所** ：M4.2.2.4-2
摂食条件 ：絶食 **GLP 適合性** ：非 GLP
試験期間 ：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
製剤（媒体）：[redacted]（40%）＋[redacted]（53%）＋[redacted]（2%）＋賦形剤 4-1（3%）＋賦形剤 4-2（2%）（v:v:v:v:w)
サンプル ：組織、血漿 **定量物質**：[^{14}C]SCC244 **定量法** ：LC-RAM, LC-RAM/HRMS
特記事項 ：[^{14}C]SCC244 API ロット番号: 012-61-055、SCC244 API ロット番号: 186936002
本試験のラットの尿、胆汁及び糞は、排泄試験で得られたものである。吸収試験でラットの血漿を採取した。

ラットにおける SCC244 の代謝物

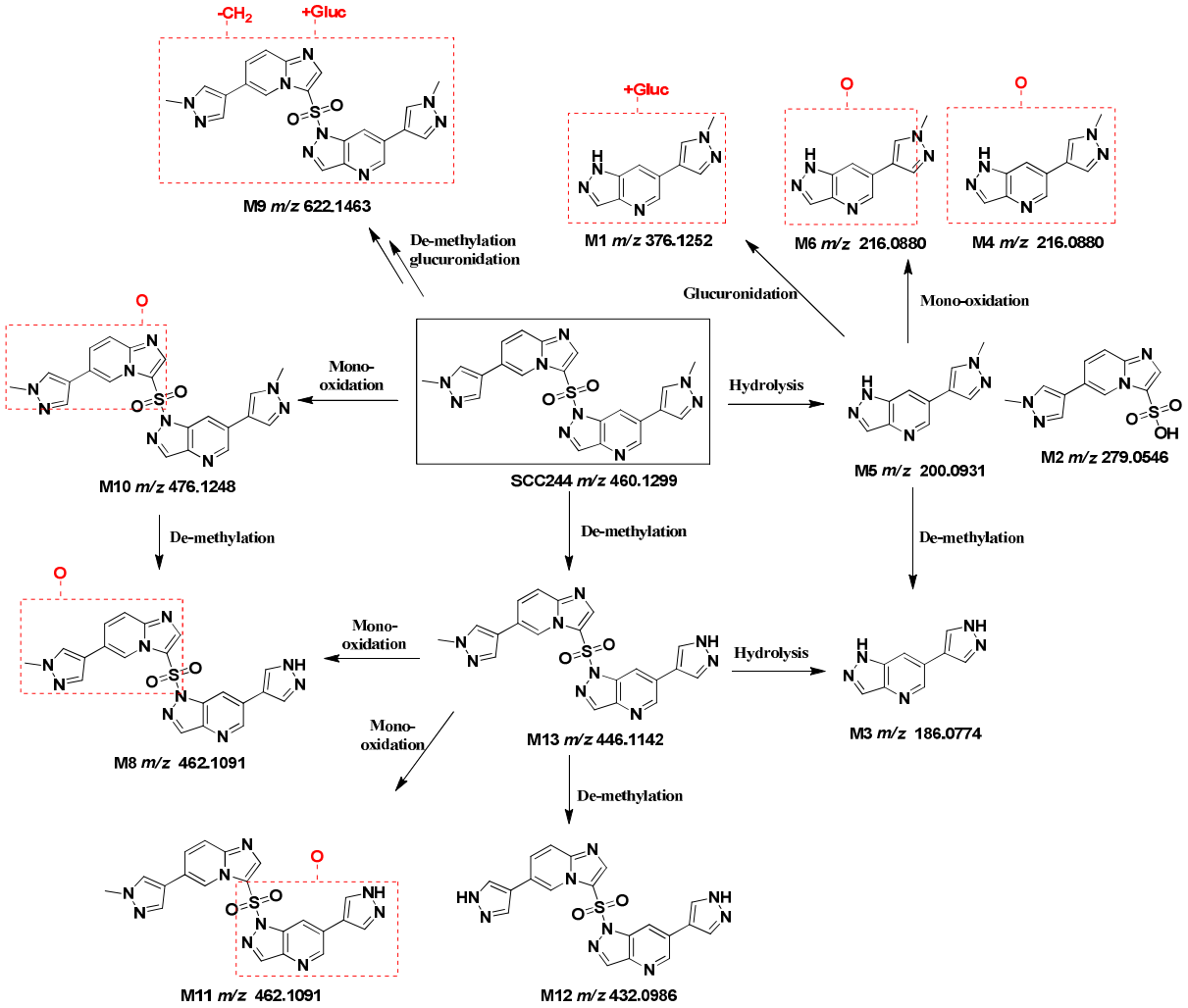
雄ラットでは 0～24 時間、雌ラットでは 0～72 時間の血漿試料における[^{14}C]SCC244 及びその代謝物の総血漿放射能に対する割合(%TRA)

代謝物番号	生体内変化	雌 %TRA	代謝物番号	生体内変化	雄 %TRA
M3	Demethylation and hydrolysis	0.74	M3	Demethylation and hydrolysis	2.17
M5	Hydrolysis	24.59	2	NA	0.16
3	NA	0.08	M5	Hydrolysis	25.48
4	NA	0.16	M13	Demethylation	1.77
M13	Demethylation	1.89	[^{14}C] SCC244	未変化体	70.26
[^{14}C] SCC244	未変化体	72.29	6	NA	0.16
7	NA	0.25			

雌雄ラットの胆汁、尿及び糞中の未変化体と主代謝物の相対定量

代謝物番号[c]	生体内変化	マスバランス										BDC グループ			
		尿				糞				尿＋糞		胆汁			
		雌 (4.85%)		雄 (15.12%)		雌 (94.69%)		雄 (79.12%)		雌 (99.54%)	雄 (94.24%)	雌 (42.09%)		雄 (35.15%)	
		%TRA[a]	%dose[b]	%TRA[a]	%dose[b]	%TRA[a]	%dose[b]	%TRA[a]	%dose[b]	%TRA[a]	%dose[b]	%TRA[a]	%dose[b]	%TRA[a]	%dose[b]
M1	Hydrolysis and curonidation	25.31	1.23	9.75	1.47	ND	ND	ND	ND	1.23	1.47	MS	MS	MS	MS
M2	Hydrolysis	MS	MS	MS	MS	MS	MS	MS	MS	0.00	0.00	MS	MS	MS	MS
M3	Demethylation and hydrolysis	46.00	2.23	56.18	8.49	0.95	0.90	6.18	4.89	3.13	13.38	MS	MS	8.97	3.15
M4	Hydrolysis and mono-dation	MS	MS	MS	MS	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	MS	MS	MS	MS
M5	Hydrolysis	3.37	0.16	1.69	0.26	MS	MS	2.74	2.17	0.16	2.43	4.36	1.83	50.92	17.9
M6	Hydrolysis and mono-dation	MS	MS	MS	MS	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	MS	MS	MS	MS
M7	Unknown	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	ND	ND	16.11	5.66
M8	Demethylation and mono-dation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	MS	MS	MS	MS
M9	Demethylation and curonidation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	10.08	4.24	22.57	7.93
M10	Mono-oxidation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	MS	MS	MS	MS
M11	Demethylation and mono-dation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	0.11	0.04	MS	MS
M12	De-dimethylation	MS	MS	MS	MS	3.48	3.29	9.70	7.67	3.29	7.67	22.73	9.57	MS	MS
M13	Demethylation	MS	MS	MS	MS	32.92	31.17	38.71	30.63	31.17	30.63	50.18	21.12	MS	MS
[^{14}C]SCC244	未変化体	1.18	0.06	0.15	0.02	56.62	53.61	41.14	32.55	53.67	32.57	12.55	5.28	MS	MS

a：%Recovery = %TRA
b：[^{14}C]SCC244 及び代謝物の投与量に対する割合 (%Dose)＝試料の総放射能強度の投与量に対する割合(%Dose)×[^{14}C]SCC244 及び代謝物の総放射能強度に対する割合
c：保持時間順、ND：未検出、MS：マススペクトルのみで測定



ラットにおける[^{14}C]SCC244 の構造及び主代謝経路

2.6.5.5.4 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームと肝 S9 の代謝

試験課題名 ：肝ミクロソームと肝 S9 の代謝動物種の比較

試験方法 ：*in vitro*

試験期間 ：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

試験薬 ：SCC244

報告書番号 ：[redacted]-SCC-244-ADME-1_In Vitro MID

CTD の箇所 ：M4.2.2.4-3

GLP 適合性 ：非 GLP

サンプル：マウス、ラット、イヌ、サル、ヒトの肝ミクロソームと肝 S9 **試験方法**：UPLC-UV/Q-TOF MS **定量物質**：SCC244

特記事項 ：ロット番号：A281096B
肝ミクロソーム：総量 200 µL、100 mM リン酸緩衝液（PBS、pH 7.4） に、3 µM SCC-244 と 2 mM NADPH の最終濃度を含み、37℃のウォーターバスで培養した。3 分間のプレインキュベーションの後、緩衝液-基質-補酵素の混合液に各肝ミクロソーム蛋白質を 1.0 mg/mL の濃度で加えて反応を開始し、60 分後に同量の氷冷したアセトニトリルを加えて反応を終了させた。
肝 S9 培養： 総量 100 µL。SCC-244 の最終濃度 3 µM と 2 mM NADPH を含む 100 mM リン酸緩衝液（PBS、pH 7.4）を、37 ℃のウォーターバスで培養した。3 分間のプレインキュベーション後、緩衝液-基質-補酵素混合液に各肝 S9 の濃度が 2.0 mg/mL で添加して反応を開始し、60 分後に同量の氷冷アセトニトリルを添加して反応を停止した。

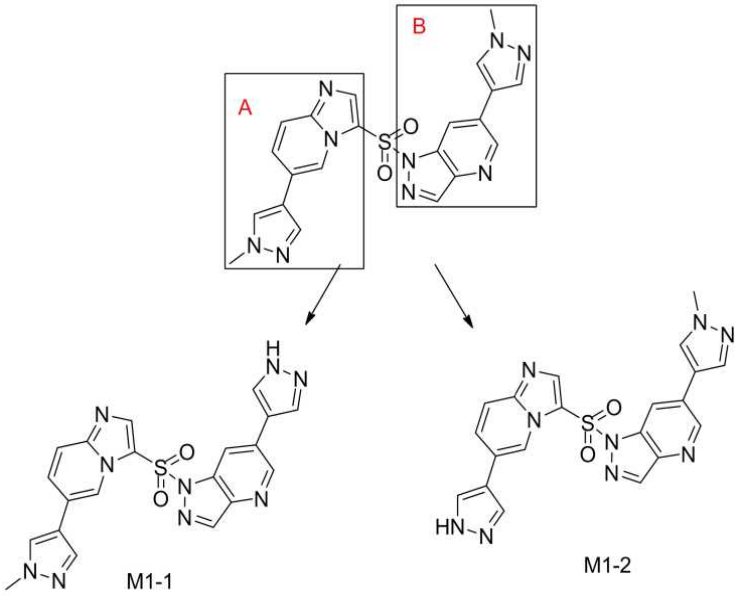
ヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの肝ミクロソームでの代謝

	代謝経路	分子式	質量電荷比	質量偏差	保持時間	LC-MS ピーク面積				
			[M+H]+	ppm	min	ヒト	モンキー	イヌ	ラット	マウス
M0	SCC244	C21H17N9O2S	460.1303	0.9	10.62	3.74E+05	3.31E+05	2.43E+05	4.08E+05	2.81E+05
M1-1/M1-2	N-demethylation	C20H15N9O2S	446.1142	-0.1	9.54/9.64	7.66E+03	1.83E+04	1.52E+04	1.60E+03	9.36E+02

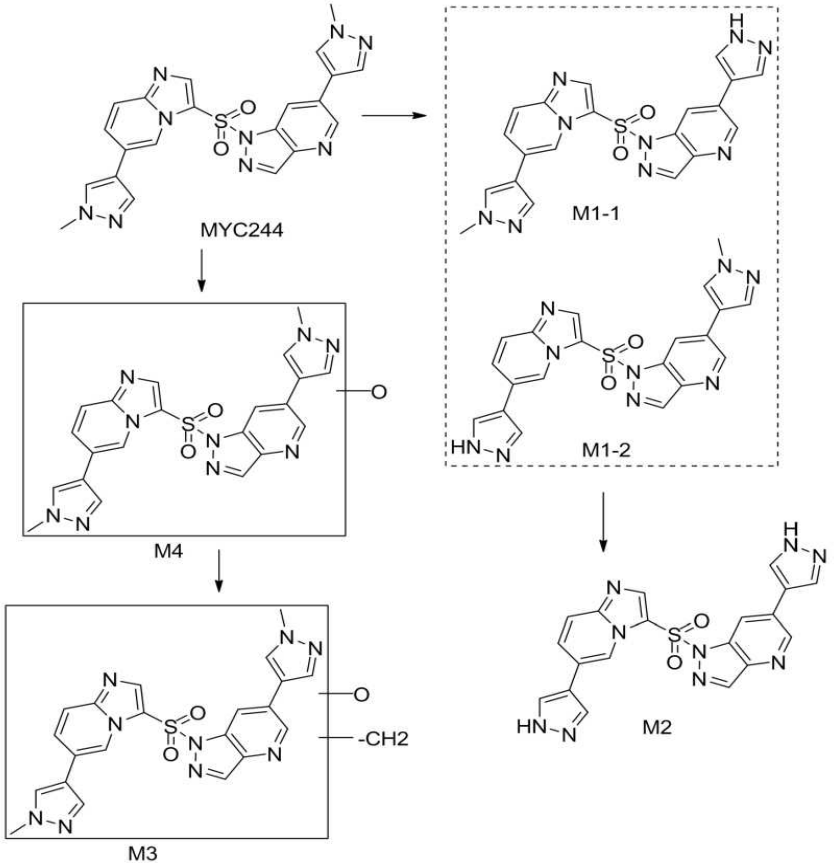
ヒト、サル及びイヌ肝 S9 での代謝

	代謝経路	分子式	質量電荷比	質量偏差	保持時間	LC-MS ピーク面積		
			[M+H]+	ppm	min	ヒト S9+NADPH	サル S9+NADPH	イヌ S9+NADPH
M0	SCC244	C21H17N9O2S	460.129	-2.8	10.86	7.72E+05	6.34E+05	7.40E+05
M1-1	N-demethylation	C20H15N9O2S	446.113	-3.9	9.77	1.64E+04	5.25E+04	1.12E+05
M1-2	N-demethylation	C20H15N9O2S	446.114	-0.4	9.82	1.62E+04	*	*
M2	didemethylation	C19H13N9O2S	432.098	-1.7	8.82		4.12E+03	3.84E+03
M3	N-demethylation and mono oxidation	C20H15N9O3S	462.112	6.8	9.75		9.29E+02	
M4	mono oxidation	C21H17N9O3S	476.125	-0.1	8.46		9.62E+02	

*代謝物 M1-1 とベースラインが分離しないまま検出され、積算されなかった。



SCC-244 の肝ミクロソームでの推定代謝経路



SCC-244 のヒト、サル、イヌ肝 S9 での代謝経路

2.6.5.5.5 代謝酵素のフェノタイピング

試験課題名 ：代謝酵素のフェノタイピング

試験方法 ：*in vitro*

試験期間 ：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

試験薬 ：SCC244

報告書番号 ：[redacted]-SCC244-ADME-1_Phenotyping

CTD の箇所 ：M4.2.2.4-4

サンプル ：ヒトの CYP P450 酵素とヒト肝ミクロソーム

定量法 ：UPLC-UV/Q-TOF MS

特記事項 ：培養の方法

各インキュベートシステムの総容量は 100 µL で、最終濃度 3 µM の SCC-244（ロット番号：A281096B）、1.0 mM NADPH 及び 50 pmol/mL のリコンビナント酵素タンパク質からなる 100 mM リン酸緩衝液（pH 7.4）を培地とした。反応条件は 37℃のウォーターバスを用いて行い、3 分間のプレインキュベーションの後、リコンビナント酵素タンパク質を緩衝液-基質-補酵素混合物に添加して反応を開始し、60 分反応後に同量の氷冷したアセトニトリルを添加して終了させた。その後、検出まで-70℃で凍結保存した。この操作をすべての培養で 2 回繰り返した。

ヒト肝ミクロソーム培養系における SCC-244 の代謝物に関する情報（代謝酵素阻害剤との比較）

	代謝	質量電荷比	元素組成	質量偏差 mDa	質量偏差 PPM	保持時間 min	LC-MS ピーク面積 a-ナフトフラボン (CYP1A)	ケルセチン (CYP2C8)	スルファフェナゾール (CYP2C9)	チクロピジン (CYP2B6/2C19)	キニジン (CYP2D6)	ケトコナゾール (CYP3A)	クロメチアゾール (CYP2E1)	1-ABT (CYP450)	ヒト肝ミクロソーム
M0	SCC244	460.132	$C_{21}H_{17}N_9O_2S$	1.9	4.2	10.85	2119.2	1702	1083.9	1877.1	1920.4	2270.1	1635.1	2853.2	2176.2
M1-1/ M1-2	N-demethylation	446.115	$C_{20}H_{15}N_9O_2S$	0.7	1.5	9.86	129.5	67.1	55.9	153.7	123.9	67.2	184.4	10.6	198

異なるヒト組換え酵素培養系における SCC-244 の代謝物に関する情報

番号	代謝	質量電荷比	元素組成	質量偏差 mDa	質量偏差 PPM	保持時間 (min)	LC-MS ピーク面積 1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5
M0	SCC244	460.130	$C_{21}H_{17}N_9O_2S$	-0.9	-1.9	10.77	903.3	884.6	1147.1	1054.3	1382.8	971.2	1354.7	1290.7	771.6	672.8
M1-1/M1-2	*N*-demethylation	446.115	$C_{20}H_{15}N_9O_2S$	0.5	1	9.75									88.4	

2.6.5.5.6 [^{14}C]SCC244 の *in vitro* における加水分解

試験課題名 ：[^{14}C]SCC244 の *in vitro* における加水分解経路

試験方法 ：*in vitro*　　**試験薬** ：SCC244

試験期間 ：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月　　**報告書番号** ：[redacted]01717

CTD の箇所 ：M4.2.2.4-5

GLP 適合性 ：非 GLP

サンプル ：ヒト肝 S9、腸内 S9、腸内細菌グループ　　**定量物質**：SCC244、M199　　**定量法**：HPLC-RAM

特記事項 ：[^{14}C]SCC244 の最終濃度 10 μM をヒト肝 S9、腸内 S9（PMSF 添加及び無添加）、腸内細菌グループ又は 100 mM リン酸緩衝液で、それぞれ培養した。試験系を 37℃のウォーターバスで 5 分間培養した後、NADPH（最終濃度 2 mM）を添加して反応を開始した。4 時間（腸内細菌グループでは 4 時間及び 24 時間）培養後、それぞれ培養液の一部を除去し、3 倍量の氷結アセトニトリルを加えて 3 分間ボルテックスをかけて反応を停止させた。被験物質の培養から得られた上清試料を HPLC-RAM で分析し、異なる培養溶液に残存する未変化体と主代謝物 M199 の生成量を調べ、M199 の生成に関わる *in vitro* 加水分解経路を決定した。

ヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加、PMSF 無添加）及び腸内フローラでの[^{14}C]SCC244 の代謝

培養時間 (h)	[^{14}C] SCC244 (%)				
	NC	ヒト肝 S9	腸内 S9(PMSF 添加)	腸内 S9	腸内細菌グループ
NCF	NA	99.78	99.90	99.86	NA
4	100.00	94.89	97.00	98.22	99.85
24	NA	NA	NA	NA	99.29

ヒト肝 S9、腸 S9（PMSF 添加、PMSF 無添加）及び腸内フローラでの M199 の生成

培養時間 (h)	M199 (%)				
	NC	ヒト肝 S9	腸内 S9(PMSF 添加)	腸内 S9	腸内細菌グループ
NCF	NA	0.22	0.10	0.14	NA
4	0.00	0.81	1.26	0.93	0.15
24	NA	NA	NA	NA	0.71

NA：該当なし、NCF：NADPH を含まない陰性対照、NC：培養基質のない対照

2.6.5.6. 薬物動態：排泄

2.6.5.6.1 単回経口後の尿糞及び胆汁中排泄（ラット）

試験課題名	：単回投与時尿糞及び胆汁中排泄		
動物種	：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統）	**試験薬**	：SCC244
動物数	：3 匹／性別／群	**報告書番号**	：[redacted]-SCC-244-ADME-1_ME
投与方法	：単回、経口投与	**CTD の箇所**	：M4.2.2.5-1
摂食条件	：投与前 12 時間絶食	**GLP 適合性**	：非 GLP
試験期間	：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月		
製剤（媒体）	：SCC-244 LF2 液（ロット番号：150324-3 及び 160608）0.6 mg/mL		
サンプル	：組織、血漿 **定量物質**：SCC244	**定量法**	：LC-MS/MS
特記事項	：投与量：6 mg/kg（ロット番号：A281096B） SD ラット 6 匹（雌雄各 3 匹）に SCC-244 の 6 mg/kg（投与量 10 mL/kg）を経口投与し、投与後 0～8 時間、8～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間後に尿及び糞を採取した。 SD ラット 6 匹（雌雄各 3 匹）に胆管カニュレーション後 6 mg/kg を経口投与し、投与後 2 時間自由に摂食、給水させた。投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～24 時間、24～48 時間後に胆汁を採取した。 SD ラットの血漿は M4.2.2.2-1 試験から得られた試料を用いた。		

ラットに SCC-244 の 6mg/kg を経口投与したときの未変化体及び代謝物の糞中累積排泄量（%）、投与量に対する比率

被測定物	No. 時間	1 （雄）	2 （雄）	3 （雄）	4 （雌）	5 （雌）	6 （雌）	平均値	標準偏差
SCC-244	0～8 h	0.34	0.00	0.00	0.00	0.05	0.07	0.08	0.13
	0～24 h	13.3	8.80	7.37	3.59	10.4	18.4	10.3	5.1
	0～48 h	16.1	11.7	10.1	10.1	15.1	21.8	14.1	4.5
	0～72 h	16.3	11.9	10.3	10.4	15.3	22.1	14.4	4.5
	0～96 h	16.4	12.0	10.6	10.6	15.3	22.1	14.5	4.5
M1-1	0～8 h	0.09	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.02	0.03
	0～24 h	8.50	4.76	3.71	2.80	8.02	10.2	6.33	3.0
	0～48 h	11.4	7.06	6.26	11.2	13.9	13.6	10.6	3.2
	0～72 h	11.7	7.33	6.49	11.9	14.3	14.3	11.0	3.4
	0～96 h	11.8	7.43	6.64	12.1	14.4	14.3	11.1	3.4
M1-2	0～8 h	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02
	0～24 h	3.70	2.05	1.56	1.16	3.41	4.29	2.69	1.27
	0～48 h	4.88	2.99	2.59	4.36	5.71	5.58	4.35	1.31
	0～72 h	5.00	3.10	2.67	4.64	5.87	5.82	4.52	1.36
	0～96 h	5.02	3.13	2.73	4.71	5.89	5.84	4.55	1.35
合計	0～8 h	0.47	0.00	0.00	0.00	0.06	0.10	0.11	0.18
	0～24 h	25.5	15.6	12.6	7.55	21.8	32.8	19.3	9.2
	0～48 h	32.4	21.7	19.0	25.6	34.7	40.9	29.0	8.4
	0～72 h	33.0	22.4	19.5	27.0	35.5	42.2	29.9	8.6
	0～96 h	33.2	22.6	19.9	27.4	35.6	42.3	30.2	8.4

ラットに SCC-244 の 6 mg/kg を経口投与したときの未変化体及び代謝物の尿中累積排泄量（%）、投与量に対する比率

被測定物	No. 時間	1 （雄）	2 （雄）	3 （雄）	4 （雌）	5 （雌）	6 （雌）	平均値	標準偏差
SCC-244	0～8 h	0.08	0.03	0.05	0.12	0.12	0.12	0.09	0.04
	0～24 h	0.37	0.20	0.36	0.27	0.33	0.28	0.30	0.06
	0～48 h	0.57	0.37	0.66	0.33	0.41	0.34	0.45	0.14
	0～72 h	0.73	0.49	0.91	0.38	0.45	0.35	0.55	0.22
	0～96 h	0.83	0.59	1.16	0.39	0.49	0.37	0.64	0.30
M1-1	0～8 h	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
	0～24 h	0.17	0.08	0.12	0.05	0.08	0.06	0.09	0.05
	0～48 h	0.41	0.34	0.24	0.09	0.14	0.08	0.22	0.14
	0～72 h	0.63	0.43	0.44	0.17	0.24	0.11	0.34	0.20
	0～96 h	0.83	0.61	0.62	0.21	0.36	0.13	0.46	0.27
M1-2	0～8 h	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
	0～24 h	0.09	0.04	0.07	0.02	0.04	0.02	0.05	0.03
	0～48 h	0.18	0.12	0.13	0.04	0.07	0.04	0.10	0.06
	0～72 h	0.26	0.17	0.21	0.06	0.09	0.04	0.14	0.09
	0～96 h	0.32	0.22	0.29	0.06	0.13	0.04	0.17	0.12
合計	0～8 h	0.13	0.04	0.06	0.13	0.12	0.13	0.10	0.04
	0～24 h	0.63	0.33	0.55	0.34	0.44	0.36	0.44	0.13
	0～48 h	1.17	0.83	1.04	0.46	0.61	0.45	0.76	0.30
	0～72 h	1.62	1.09	1.56	0.61	0.78	0.50	1.03	0.48
	0～96 h	1.98	1.41	2.07	0.67	0.98	0.54	1.28	0.65

ラットに SCC-244 の 6mg/kg を経口投与したときの未変化体及び代謝物の胆汁中累積排泄量（%）、投与量に対する比率

被測定物	No. 時間	7 （雄）	8 （雄）	9 （雄）	10 （雌）	11 （雌）	12 （雌）	平均値	標準偏差
SCC-244	0～4 h	0.20	0.45	0.27	0.93	0.69	0.26	0.47	0.29
	0～8 h	0.26	0.56	0.31	1.16	0.87	0.37	0.59	0.36
	0～24 h	0.36	0.76	0.45	1.46	1.12	0.59	0.79	0.42
	0～48 h	0.40	0.81	0.52	1.52	1.20	0.64	0.85	0.43
M1-1	0～4 h	0.05	0.19	0.07	0.25	0.25	0.11	0.15	0.09
	0～8 h	0.08	0.23	0.08	0.34	0.32	0.16	0.20	0.11
	0～24 h	0.14	0.31	0.22	0.51	0.44	0.30	0.32	0.14
	0～48 h	0.17	0.34	0.26	0.55	0.49	0.34	0.36	0.14
M1-2	0～4 h	0.01	0.04	0.02	0.06	0.06	0.03	0.04	0.02
	0～8 h	0.02	0.05	0.02	0.08	0.08	0.04	0.05	0.03
	0～24 h	0.03	0.07	0.04	0.10	0.10	0.07	0.07	0.03
	0～48 h	0.04	0.08	0.05	0.11	0.11	0.08	0.08	0.03
合計	0～4 h	0.26	0.68	0.35	1.24	1.00	0.40	0.65	0.39
	0～8 h	0.36	0.84	0.41	1.58	1.27	0.57	0.84	0.49
	0～24 h	0.53	1.15	0.71	2.07	1.66	0.96	1.18	0.58
	0～48 h	0.60	1.23	0.83	2.19	1.80	1.07	1.29	0.60

ラットに SCC-244 の 6 mg/kg を経口投与したときの未変化体及び代謝物の糞中への蓄積率

時間 (t) (h)	⊿t (h)	排泄物 (μg)	中央値時間 (h)	排泄率 (μg/h)
0				
			4	0.18
8	8	1.47		
			16	16.1
24	16	257		
			36	5.25
48	24	126		
			60	0.481
72	24	11.5		
			84	0.134
96	24	3.21		

2.6.5.6.2 単回投与後の排泄（ラット、RI 標識体）

試験課題名	：SD ラットに [^{14}C]SCC244 の 6 mg/100 μCi/kg を単回経口投与したときの薬物動態		
動物種	：ラット/Sprague Dawley（ラット動物系統）	**試験薬**	：[^{14}C]SCC244
動物数	：3~4 匹／性別／群	**報告書番号**	：404152-20200324-[redacted]
投与方法	：単回、経口投与	**CTD の箇所**	：M4.2.2.2-4
摂食条件	：絶食	**GLP 適合性**	：非 GLP
試験期間	：20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年[redacted] 月		
製剤（媒体）	：経口投与用溶解液：[redacted]（40%）＋[redacted]（53%）＋[redacted]（2%）＋賦形剤 4-1（3%）＋賦形剤 4-2（2%）（v：v：v：v：w）		
サンプル	：尿、糞、胆汁 **定量物質：[^{14}C]**SCC244	**定量法**	：酸化バーナー、液体フラッシュカウンター

特記事項 ：SCC244 投与量：6 mg/100 μCi/kg、ロット番号：012-61-055

6 匹の SD ラット（雌雄各 3 匹）に[^{14}C]SCC-244 の 6 mg/100 μCi/kg を経口投与し、投与後 0～8、8～24（糞 0～24 時間）、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間の尿、糞、ケージ洗浄液等のサンプルを収集した（マスバランス）。

8 匹の SD ラット（雌雄各 4 匹）に胆道カニュレーションを実施し、6 mg/100 μCi/kg を経口投与し、投与後 0～4、4～8（尿 0～8 時間）、8～24（糞 0～24 時間）、24～48、48～72 時間の胆汁、尿、糞とケージ洗浄液のサンプルを収集した。

放射能の定量は、酸化バーナーにより完全燃焼させ、生じた[^{14}C]二酸化炭素を ^{14}C シンチレーション溶液で捕捉した後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

ラットに[^{14}C]SCC244 の 6mg/100μCi/kg を単回経口投与したときの 0 時間から 168 時間までの各時点における累積放射能回収率（%）

サンプル	No. 時間	1 （雄）	2 （雄）	3 （雄）	平均値 （雄）	4 （雌）	5 （雌）	6 （雌）	平均値 （雌）	平均値	標準偏差
尿	0～8 h	4.06	5.54	3.64	4.41	1.25	0.90	0.93	1.03	2.72	1.96
	0～24 h	12.60	16.52	8.38	12.50	4.94	3.57	2.65	3.72	8.11	5.50
	0～48 h	14.60	17.80	12.96	15.12	6.37	4.81	3.37	4.85	9.99	5.91
	0～72 h	14.84	17.93	14.20	15.66	6.55	5.03	3.52	5.03	10.35	6.03
	0～96 h	14.90	17.97	14.45	15.77	6.58	5.08	3.57	5.08	10.43	6.06
	0～120 h	14.97	18.00	14.54	15.84	6.61	5.13	3.60	5.11	10.48	6.07
	0～144 h	14.99	18.00	14.57	15.85	6.63	5.15	3.61	5.13	10.49	6.07
	0～168 h	14.99	18.00	14.65	15.88	6.63	5.15	3.61	5.13	10.51	6.08
糞	0～24 h	55.57	65.17	18.86	46.53	63.88	64.80	75.16	67.95	57.24	19.80
	0～48 h	80.87	79.42	63.52	74.60	92.46	92.28	92.65	92.46	83.53	11.52
	0～72 h	83.30	79.80	74.26	79.12	95.83	94.35	93.89	94.69	86.91	9.02
	0～96 h	83.42	79.80	75.54	79.59	95.83	94.47	93.89	94.73	87.16	8.68
	0～120 h	83.42	79.80	75.54	79.59	95.83	94.47	93.89	94.73	87.16	8.68
	0～144 h	83.42	79.80	75.54	79.59	95.83	94.47	93.89	94.73	87.16	8.68
	0～168 h	83.42	79.80	75.54	79.59	95.83	94.47	93.89	94.73	87.16	8.68
ケージ洗浄液	0～24 h	2.58	1.54	6.35	3.49	1.70	2.21	3.19	2.37	2.93	1.78
	0～48 h	3.09	1.68	8.88	4.55	2.18	2.59	3.53	2.77	3.66	2.64
	0～72 h	3.24	1.76	10.15	5.05	2.29	2.70	3.65	2.88	3.97	3.10
	0～96 h	3.31	1.80	10.52	5.21	2.36	2.83	3.71	2.97	4.09	3.22
	0～120 h	3.37	1.83	10.62	5.27	2.42	2.86	3.86	3.05	4.16	3.24
	0～144 h	3.50	1.87	10.94	5.44	2.52	2.94	3.99	3.15	4.29	3.34
	0～168 h	3.81	1.98	11.73	5.84	2.66	3.21	4.40	3.42	4.63	3.58
総放射能回収		102.22	99.78	101.92	101.31	105.12	102.83	101.90	103.28	102.30	1.73

雌雄 BDC ラットに[^{14}C]SCC244 の 6mg/100μCi/kg を単回経口投与したときの 0 時間から 72 時間の各時点における累積放射能回復率（%）

サンプル	No. 時間	1 （雄）	2 （雄）	3 （雄）	4 （雄）	平均値 （雄）	5 （雌）	6 （雌）	7 （雌）	8 （雌）	平均値 （雌）	平均値	標準偏差
胆汁	0～4 h	2.66	2.55	3.10	4.18	3.12	2.07	3.17	3.50	4.54	3.32	3.22	0.83
	0～8 h	8.09	8.73	9.01	11.56	9.35	8.52	8.57	10.81	11.73	9.91	9.63	1.49
	0～24 h	19.19	27.91	25.70	29.83	25.66	28.25	26.78	33.14	35.82	31.00	28.33	4.99
	0～48 h	26.43	33.06	37.73	37.95	33.79	36.59	38.07	44.37	46.22	41.31	37.55	6.17
	0～72 h	27.10	33.99	40.55	38.97	35.15	37.62	39.32	44.37	47.05	42.09	38.62	6.14
尿	0～8 h	3.25	6.03	5.08	3.89	4.56	2.44	2.52	2.60	2.30	2.47	3.51	1.39
	0～24 h	15.61	14.83	15.79	13.50	14.93	8.81	8.15	8.73	8.72	8.60	11.77	3.46
	0～48 h	20.50	17.84	24.18	17.96	20.12	12.69	10.57	11.73	11.40	11.60	15.86	4.99
	0～72 h	21.41	18.34	26.01	18.36	21.03	13.30	10.88	13.89	11.64	12.43	16.73	5.25
糞	0～24 h	28.24	30.51	3.37	18.85	20.24	38.70	4.75	8.01	9.79	15.31	17.78	13.35
	0～48 h	52.13	37.64	22.31	35.46	36.89	47.04	45.54	27.87	38.83	39.82	38.35	9.95
	0～72 h	56.27	42.17	30.13	41.94	42.63	53.16	49.55	35.50	43.49	45.43	44.03	8.76
ケージ洗浄液	0～24 h	1.06	1.51	0.90	1.05	1.13	0.83	0.41	1.00	1.45	0.92	1.03	0.35
	0～48 h	1.55	2.42	2.33	1.47	1.94	1.25	1.10	1.74	1.81	1.48	1.71	0.47
	0～72 h	2.27	4.94	3.97	2.74	3.48	1.92	2.09	5.29	2.40	2.93	3.20	1.34
総放射能回収		107.05	99.44	100.66	102.01	102.29	106.00	101.84	99.05	104.58	102.87	102.58	2.99

2.6.5.7. 薬物動態：薬物間相互作用

2.6.5.7.1 CYP 誘導

試験課題名	：SCC244 のヒト肝細胞における CYP 誘導性の *in vitro* での評価		
対象	：ヒト肝細胞	**試験薬**	：SCC244
試験方法	：*in vitro*	**報告書番号**	：[redacted]-SCC244-ADME-DDI-EID
試験期間	：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月	**CTD の箇所**	：M4.2.2.6-1
定量法	：LC-MS/MS	**GLP 適合性**	：非 GLP
特記事項	：SCC244（ロット番号：SCC244-180016-056-P13、純度：99.8%） ヒト肝細胞：LHuf17905A（白人）、LHum15101（白人）、RMH（白人）		

ヒト初代肝細胞における CYP1A2 活性への影響

化合物	CYP1A2 相対活性（平均値±SD、n=3）									% Positive Control		
	Lhuf17905A			LHum15101			RMH			Lhuf17905A	LHum15101	RMH
陰性対照（媒体）	1.00	±	0.01	1.00	±	0.03	1.00	±	0.02	\	\	\
オメプラゾール(100 μM)	14.0	±	0.1	71.7	±	1.7	17.9	±	2.4	100	100	100
SCC244 (0.1 μM)	1.01	±	0.01	1.11	±	0.05	1.06	±	0.5	＜1	＜1	＜1
SCC244 (1 μM)	0.81	±	0.01	1.12	±	0.04	1.23	±	0.1	＜0	＜1	＜2
SCC244 (10 μM)	0.79	±	0.01	1.03	±	0.02	1.22	±	0.0	＜0	＜1	＜2

ヒト初代肝細胞における CYP2B6 活性への影響

化合物	CYP2B6 相対活性（平均値±SD、n=3）									% Positive Control		
	Lhuf17905A			LHum15101			RMH			Lhuf17905A	LHum15101	RMH
陰性対照（媒体）	1.00	±	0.04	1.00	±	0.01	1.00	±	0.02	\	\	\
フェノバルビタール(1000 μM)	2.28	±	0.08	4.23	±	0.09	6.67	±	0.45	100	100	100
SCC244 (0.1 μM)	1.21	±	0.08	1.17	±	0.02	1.38	±	0.22	＜17	＜6	＜7
SCC244 (1 μM)	1.25	±	0.14	1.25	±	0.07	2.00	±	0.18	＜20	＜8	＜18
SCC244 (10 μM)	1.19	±	0.07	1.49	±	0.11	2.23	±	0.08	＜15	＜16	21.7

ヒト初代肝細胞における CYP3A4 活性への影響

化合物	CYP3A4 相対活性（平均値±SD、n=3）									% Positive Control		
	Lhuf17905A			LHum15101			RMH			Lhuf17905A	LHum15101	RMH
陰性対照（媒体）	1.00	±	0.05	1.00	±	0.07	1.00	±	0.04	\	\	\
リファンピシン(10 μM)	4.02	±	0.33	15.2	±	0.5	12.1	±	1.2	100	100	100
SCC244 (0.1 μM)	0.98	±	0.03	1.06	±	0.1	0.91	±	0.48	＜0	＜1	＜0
SCC244 (1 μM)	0.73	±	0.03	0.81	±	0.0	1.04	±	0.05	＜0	＜0	＜1
SCC244 (10 μM)	0.76	±	0.02	0.90	±	0.0	1.04	±	0.03	＜0	＜0	＜1

ヒト初代肝細胞における CYP1A2 の mRNA 発現に及ぼす影響

化合物	CYP1A2 mRNA 相対発現量（平均値±SD、n=3）									% Positive Control		
	Lhuf17905A			LHum15101			RMH			Lhuf17905A	LHum15101	RMH
陰性対照（媒体）	1.00	±	0.07	1.01	±	0.13	1.00	±	0.02	\	\	\
オメプラゾール(100 μM)	216	±	33	174	±	36	143	±	7	100	100	100
SCC244 (0.1 μM)	1.03	±	0.05	2.31	±	0.32	1.29	±	0.42	＜1	＜1	＜1
SCC244 (1 μM)	1.58	±	0.32	2.20	±	0.18	2.13	±	0.32	＜1	＜1	＜1
SCC244 (10 μM)	1.45	±	0.14	1.90	±	0.33	1.73	±	0.10	＜1	＜1	＜1

ヒト初代肝細胞における CYP2B6 の mRNA 発現に及ぼす影響

化合物	CYP2B6 mRNA 相対発現量（平均値±SD、n=3）									% Positive Control		
	Lhuf17905A			LHum15101			RMH			Lhuf17905A	LHum15101	RMH
陰性対照（媒体）	1.00	±	0.12	1.00	±	0.09	1.00	±	0.05	\	\	\
フェノバルビタール(1000 μM)	3.74	±	0.42	11.4	±	4.8	10.8	±	0.3	100	100	100
SCC244 (0.1 μM)	1.33	±	0.18	1.94	±	0.17	1.41	±	0.29	＜13	＜10	＜5
SCC244 (1 μM)	1.13	±	0.24	1.50	±	0.20	1.75	±	0.01	＜5	＜5	＜8
SCC244 (10 μM)	1.12	±	0.16	1.65	±	0.18	1.58	±	0.13	＜5	＜7	＜6

ヒト初代肝細胞における CYP3A4 の mRNA 発現に及ぼす影響

化合物	CYP3A4 mRNA 相対発現量（平均値±SD、n=3）									% Positive Control		
	Lhuf17905A			LHum15101			RMH			Lhuf17905A	LHum15101	RMH
陰性対照（媒体）	1.01	±	0.14	1.01	±	0.15	1.00	±	0.07	\	\	\
リファンピシン(10 μM)	6.50	±	0.98	57.0	±	3.1	8.4	±	2.6	100	100	100
SCC244 (0.1 μM)	1.02	±	0.19	2.43	±	0.34	0.70	±	0.40	＜1	＜3	＜0
SCC244 (1 μM)	1.13	±	0.15	3.07	±	0.50	1.47	±	0.31	＜3	＜4	＜7
SCC244 (10 μM)	1.25	±	0.18	3.88	±	0.15	1.29	±	0.16	＜5	＜6	＜4

2.6.5.7.2 ヒト肝ミクロソームにおける CYP の阻害

Report Title: Evaluation of SCC-244 for CYP450 *in vitro* Inhibition Potential

Test Article: SCC244
Report No.: [redacted]-SCC-244-ADME-1_Inhib
Location in eCTD: M4.2.2.6-2

Study System: *In vitro*
Test System: Human liver microsomes
GLP Compliance: No
Method: LC-MS/MS method

Analyte: marker metabolites
Vehicle: enzyme (marker substrate): CYP1A2 (phenacetin) 2B6 (bupropion), 2C8 (paclitaxel), 2C9 (tolbutamide), 2C19 (mephenytoin), 2D6 (dextromethorphan), CYP3A4 (Midazolam), CYP3A4 (testosterone)

Special Features: - Concentration of SCC244: 0, 0.10, 0.33, 1.00, 3.30, 10.0, 33.3 or 100 µM
- Lot #.: A281096B, purity: 94.9%
- Samples were analyzed in duplicates
- The test article inhibition of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 in the presence of NADPH was measured as the decreases in the rate of marker metabolites formation compared to non-inhibited controls.

SCC244 Inhibition Potential on Main CYP450 Enzymes (n=2)

Drug Concentration (µM)	CYP1A2		CYP2C9	
	Acetaminophen (µM)	Remaining Activity (%)	4'-Hydroxytolbutamide (µM)	Remaining Activity (%)
0	3.32	100	0.72	100
0.10	2.88	86.8	0.61	84.8
0.33	2.71	81.6	0.57	78.8
1.00	2.73	82.3	0.71	98.3
3.33	2.76	83.3	0.72	101
10.0	2.98	89.8	0.66	92.3
33.3	2.93	88.4	0.61	85.4
100	*2.91*	*87.8*	*0.81*	*112*

Drug Concentration (µM)	CYP2D6		CYP2C8	
	O-demethylation of dextromethorphan (µM)	Remaining Activity (%)	6*a*-Hydroxy taxol (µM)	Remaining Activity (%)
0	0.48	100	0.212	100
0	0.52	109	0.220	104
0.10	0.48	101	0.206	97.2
0.33	0.50	105	0.211	99.2
1.00	0.47	97.4	0.221	104
3.33	0.51	106	0.214	101
10.0	0.53	110	0.232	110

33.3	*0.67*		*140*	*0.232*		*109*
Drug Concentration (μM)	CYP3A4/5			CYP3A4/5		
	1'-Hydroxymidazolam	(μM)	Remaining Activity (%)	6β-HydroxyTestosterone	(μM)	Remaining Activity (%)
0	1.46		A	49.9		100
0.10	1.39		94.8	43.9		87.8
0.33	1.40		95.3	44.4		89.0
1.00	1.28		87.5	51.3		103
3.33	1.24		84.7	51.6		103
10.0	1.28		87.4	51.8		104
33.3	1.15		78.5	52.3		105
100	*1.33*		*90.9*	*56.5*		*113*
Drug Concentration (μM)	CYP2C19			CYP2B6		
	4'-Hydroxymephenytoin	(μM)	Remaining Activity (%)	Hydroxybupropion	(μM)	Remaining Activity (%)
0	0.15		100	0.60		100
0.10	0.14		89.1	0.53		89.2
0.33	0.12		76.4	0.56		94.2
1.00	0.13		87.1	0.54		90.7
3.33	0.15		100	0.51		84.7
10.0	0.14		88.0	0.53		89.5
33.3	0.15		96.1	0.54		89.9
100	*0.15*		*98.6*	*0.58*		*97.4*

** * Note: The 100 μM SCC-244 marked in italics indicated poor solubility. The data were for reference only and inhibitory effect was not considered at the same time.*

Comments: SCC244, in the range 0.1-10 μM, was not an inhibitor of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4

2.6.5.7.3 用量依存的な CYP 阻害作用

試験課題名	：*In vitro* での CYP450 の時間依存的阻害作用の評価		
対象	：ヒト肝ミクロソーム	**試験薬**	：SCC244
試験方法	：*in vitro*	**報告書番号**	：[redacted]- SCC244-2019-ADME-DDI-EI
試験期間	：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月	**CTD の箇所**	：M4.2.2.6-3
		GLP 適合性	：非 GLP
製剤（媒体）	：0.2%未満の DMSO を含むリン酸緩衝液（100 mM、pH7.4）	**定量法**	：LC-MS/MS
特記事項	：SCC244 濃度 0.10～50 μM ロット番号：SCC244-180016-056-P13（純度：99.8%）		

CYP1A2 活性への影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
フロセミド (μM)	CYP1A2		CYP1A2	
	アセトアミノフェン (μM)	残存活性(%)	7-ヒドロキシワルファリン (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.527	100	0.579	100
0.01	0.518	98.2	0.591	102
0.03	0.499	94.7	0.585	101
0.10	0.458	86.9	0.584	101
0.33	0.321	60.8	0.591	102
1.00	0.195	37.0	0.554	95.7
3.33	0.074	14.1	0.438	75.7
10.0	0.056	10.6	0.306	52.9
SCC244 (μM)	CYP1A2		CYP1A2	
	アセトアミノフェン (μM)	残存活性(%)	7-ヒドロキシワルファリン (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.527	100	0.546	100
0.10	0.505	95.7	0.538	98.5
0.33	0.556	106	0.559	102
1.00	0.534	101	0.572	105
3.33	0.539	102	0.581	107
10.0	0.555	105	0.605	111
33.3	0.539	102	0.603	110
50	0.539	102	0.617	113

CYP2B6 活性への影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
チクロピジン (μM)	CYP2B6		CYP2B6	
	ヒドロキシブプロピオン (μM)	残存活性(%)	7-ヒドロキシワルファリン (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.160	100	0.199	100
0.01	0.147	92.0	0.184	92.2
0.03	0.127	79.4	0.196	98.0
0.10	0.097	60.8	0.191	95.7
0.33	0.031	19.7	0.150	75.5
1.00	0.009	5.62	0.120	60.2
3.33	0.005	3.26	0.038	18.9
10.0	0.005	3.21	0.019	9.76
SCC244 (μM)	CYP2B6		CYP2B6	
	ヒドロキシブプロピオン (μM)	残存活性(%)	7-ヒドロキシワルファリン (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.160	100	0.224	100
0.10	0.147	91.7	0.219	97.9
0.33	0.153	95.7	0.228	102
1.00	0.150	93.7	0.219	97.9
3.33	0.147	91.7	0.227	101
10.0	0.142	88.6	0.206	92.3
33.3	0.155	97.3	0.216	96.5
50	0.145	90.6	0.217	97.2

CYP2C8 活性への影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
フェネルジン (μM)	CYP2C8		CYP2C8	
	6α-ヒドロキシパクリタキセル (μM)	残存活性(%)	6α-ヒドロキシパクリタキセル (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.133	100	0.133	100
0.10	0.127	95.2	0.130	97.7
0.33	0.136	102	0.129	97.2
1.00	0.126	94.5	0.129	97.3
3.33	0.126	94.8	0.118	88.8
10.0	0.103	77.8	0.114	85.7
33.3	0.074	55.8	0.099	74.7
100	0.040	30.1	0.072	53.9
SCC244 (μM)	CYP2C8		CYP2C8	
	6α-ヒドロキシパクリタキセル (μM)	残存活性(%)	6α-ヒドロキシパクリタキセル (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.116	100	0.120	100
0.10	0.114	98.0	0.110	91.2
0.33	0.117	101	0.120	100
1.00	0.133	114	0.114	95.3
3.33	0.126	108	0.126	105
10.0	0.117	100	0.117	97.8
33.3	0.118	102	0.115	95.4
50	0.119	102	0.112	93.3

CYP2C9 活性への影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
Tinic acid (μM)	CYP2C9		CYP2C9	
	7-ヒドロキシワルファリン (μM)	残存活性 (%)	7-ヒドロキシワルファリン(μM)	残存活性(%)
0.00	5.48E-03	100	5.95E-03	100
0.01	4.64E-03	84.7	5.98E-03	100
0.03	4.24E-03	77.3	5.92E-03	99.4
0.10	2.95E-03	53.9	5.10E-03	85.7
0.33	1.34E-03	24.3	3.83E-03	64.3
1.00	9.93E-04	18.1	2.31E-03	38.7
3.33	6.75E-04	12.3	1.29E-03	21.7
10.0	BQL	N.A.	6.63E-04	11.1
SCC244 (μM)	CYP2C9		CYP2C9	
	7-ヒドロキシワルファリン (μM)	残存活性 (%)	7-ヒドロキシワルファリン(μM)	残存活性(%)
0.00	4.99E-03	100	6.38E-03	100
0.10	5.31E-03	106	6.03E-03	94.5
0.33	5.20E-03	104	5.96E-03	93.4
1.00	5.29E-03	106	6.09E-03	95.4
3.33	5.05E-03	101	5.68E-03	88.9
10.0	4.58E-03	91.7	4.91E-03	76.9
33.3	5.41E-03	108	5.84E-03	91.5
50	5.09E-03	102	5.86E-03	91.8

CYP2C19 活性への影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
チクロピジン (μM)	CYP2C19		CYP2C19	
	4'-ヒドロキシメチルフェニデート (μM)	残存活性 (%)	4'-ヒドロキシメチルフェニデート (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.095	100	0.089	100
0.01	0.093	97.3	0.099	112
0.03	0.096	101	0.093	105
0.10	0.098	103	0.100	113
0.33	0.086	90.4	0.103	116
1.00	0.042	44.4	0.088	99.6
3.33	BQL	N.A.	0.057	64.6
10.0	BQL	N.A.	0.045	51.0
SCC244 (μM)	CYP2C19		CYP2C19	
	4'-ヒドロキシメチルフェニデート (μM)	残存活性 (%)	4'-ヒドロキシメチルフェニデート (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.098	100	0.085	100
0.10	0.115	117	0.059	69.0
0.33	0.097	100	0.098	116
1.00	0.094	96.6	0.095	111
3.33	0.096	98.6	0.100	118
10.0	0.087	89.5	0.089	105
33.3	0.092	94.6	0.097	114
50	0.092	93.8	0.097	114

CYP2D6 活性への影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
パロキセチン(μM)	CYP2D6		CYP2D6	
	O-デスメチルデキストロメトルファン (μM)	残存活性 (%)	O-デスメチルデキストロメトルファン (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.107	100	0.107	100
0.01	0.100	93.4	0.104	97.5
0.03	0.089	82.5	0.092	85.4
0.10	0.059	55.0	0.083	77.0
0.33	0.013	11.8	0.059	55.4
1.00	0.005	4.29	0.029	27.2
3.33	0.002	2.20	0.016	14.6
10.0	0.002	1.56	0.006	5.80
SCC244 (μM)	CYP2D6		CYP2D6	
	O-デスメチルデキストロメトルファン (μM)	残存活性 (%)	O-デスメチルデキストロメトルファン (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.105	100	0.106	100
0.10	0.103	97.5	0.106	100
0.33	0.116	111	0.107	102
1.00	0.111	106	0.106	100
3.33	0.110	105	0.110	104
10.0	0.102	96.9	0.100	94.9
33.3	0.100	95.3	0.109	103
50	0.110	104	0.103	97.7

CYP3A4（ミダゾラムの 1'-水酸化反応）活性に対する影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
ベラパミル (μM)	CYP3A4		CYP3A4	
	1'-ヒドロキシミダゾラム (μM)	残存活性(%)	1'-ヒドロキシミダゾラム (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.339	100	0.370	100
0.10	0.306	90.4	0.322	87.0
0.33	0.312	92.0	0.354	95.5
1.00	0.242	71.5	0.332	89.6
3.33	0.166	49.0	0.315	85.1
10.0	0.098	28.9	0.256	69.2
33.3	0.053	15.7	0.183	49.3
100	0.025	7.44	0.127	34.4
SCC244 (μM)	CYP3A4		CYP3A4	
	1'-ヒドロキシミダゾラム (μM)	残存活性(%)	1'-ヒドロキシミダゾラム (μM)	残存活性 (%)
0.00	0.334	100	0.370	100
0.10	0.351	105	0.342	92.6
0.33	0.321	96.3	0.341	92.2
1.00	0.338	101	0.353	95.5
3.33	0.324	97.1	0.332	89.8
10.0	0.262	78.7	0.321	86.9
33.3	0.337	101	0.334	90.5
50	0.331	99.2	0.362	97.9

CYP3A4（テストステロン 6β-水酸化反応）活性に対する影響

全身薬物濃度 (μM)	NADPH +		NADPH -	
ベラパミル (μM)	CYP3A4		CYP3A4	
	6β-ヒドロキシテストステロン (μM)	残存活性 (%)	6β-ヒドロキシテストステロン (μM)	残存活性 (%)
0.00	6.67	100	5.27	100
0.10	6.36	95.3	5.70	108
0.33	6.09	91.4	5.63	107
1.00	4.43	66.5	5.21	98.8
3.33	2.41	36.1	4.47	84.7
10.0	1.11	16.6	3.70	70.1
33.3	0.49	7.34	1.92	36.3
100	0.26	3.90	0.88	16.6
SCC244 (μM)	CYP3A4		CYP3A4	
	6β-ヒドロキシテストステロン (μM)	残存活性(%)	6β-ヒドロキシテストステロン (μM)	残存活性 (%)
0.00	6.59	100	5.31	100
0.10	6.77	103	5.16	97.2
0.33	6.50	98.8	5.49	103
1.00	6.34	96.3	5.32	100
3.33	6.22	94.5	5.49	103
10.0	4.52	68.6	4.62	87.0
33.3	6.37	96.8	5.63	106
50	6.37	96.8	5.32	100

IC_{50} value (μM) of positive inhibitors on major CYP enzyme activities

CYPs	NADPH +	NADPH -	$IC_{50\ NADPH-}/IC_{50\ NADPH+}$
CYP1A2	0.57	11.5	20.2
CYP2B6	0.12	1.16	9.67
CYP2C8	41.2	102	2.48
CYP2C9	0.11	0.67	6.09
CYP2C19	1.24	9.80	7.90
CYP2D6	0.10	0.38	3.80
CYP3A4/5（Testosterone 6β-hydroxylation）	3.36	31.8	9.46
CYP3A4/5（Midazolam 1'-hydroxylation）	2.06	21.0	10.2

2.6.5.7.4 P-gp 及び BCRP の基質及び阻害作用

試験課題名	：SCC244 による排出輸送タンパク質 P-gp 及び BCRP の役割の可能性		
対象	：MDCK 細胞モデル	**試験薬**	：SCC244
試験方法	：*in vitro*	**報告書番号**	：[redacted]-SCC244-ADME-DDI-ETP
試験期間	：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月	**CTD の箇所**	：M4.2.2.6-4
基質	：ジゴキシン（P-gp）、イマチニブ	**GLP 適合性**	：非 GLP
阻害剤	： GF120918（P-gp）、Ko143（BCRP）	**定量法**	：LC-MS/MS
特記事項	：ロット番号：SCC244-180016-056-P13（純度：99.8%） 基質試験：SCC244 濃度 10 μM、阻害試験：SCC244 濃度 10、40 μM		

MDCK-MDR1 細胞におけるジゴキシン及び SCC244 の輸送

化合物	Papp (10^{-6} cm/s) (Mean ± SD, n=3)		Papp 比	RA (%)
	A→B	B→A	（B→A／A→B）	
10 μM ジゴキシン	2.05 ± 0.32	7.86 ± 0.71	3.84	-
10 μM ジゴキシン + 10 μM GF120918	3.25 ± 0.33	4.35 ± 0.18	1.34	-
10 μM ジゴキシン + 10 μM SCC244	3.22 ± 0.72	6.81 ± 0.62	2.12	55.1
10 μM ジゴキシン + 40 μM SCC244	3.23* ± -	5.54 ± 0.60	1.71	44.6

*は n=2、1 サンプルをオーバーフロー値とする 3 並列サンプルを示す。

MDCK-BCRP 細胞におけるイマチニブ及び SCC244 の輸送

化合物	Papp (10^{-6} cm/s) (Mean ± SD, n=3)		*Papp 比*	RA (%)
	A→B	B→A	*（B→A／A→B）*	
300 nM イマチニブ	1.94 ± 0.25	28.5 ± 3.0	14.7	-
300 nM イマチニブ + 10 μM Ko143	6.16 ± 0.72	11.6 ± 0.9	1.89	-
300 nM イマチニブ + 10 μM SCC244	2.58 ± 0.16	19.5 ± 2.4	7.56	51.5
300 nM イマチニブ + 40 μM SCC244	2.53 ± 0.08	12.9 ± 1.2	5.08	34.6

MDCK-MDR1 細胞におけるジゴキシン及び SCC244 の回収率

化合物	回収率 (%) (平均値 ± SD, n=3)	
	A→B	B→A
10 μM ジゴキシン	117 ± 6	104 ± 6
10 μM ジゴキシン + 10 μM GF120918	110 ± 4	107 ± 2
10 μM ジゴキシン + 10 μM SCC244	102 ± 7	101 ± 4
10 μM ジゴキシン + 40 μM SCC244	107 ± 5	101 ± 3
10 μM SCC244	99.2 ± 1.8	101 ± 1
10 μM SCC244 + 10 μM GF120918	102 ± 2	103 ± 1

MDCK-BCRP 細胞におけるイマチニブ及び SCC244 の回収率

化合物	回収率 (%) (平均値 ± SD, n=3)	
	A→B	B→A
300 nM イマチニブ	102 ± 4	93.0 ± 0.7
300 nM イマチニブ + 10 μM Ko143	90.6 ± 1.6	98.6 ± 4.0
300 nM イマチニブ + 10 μM SCC244	90.4 ± 0.6	100 ± 1
300 nM イマチニブ + 40 μM SCC244	94.0 ± 2.0	98.3 ± 1.0
10 μM SCC244	94.4 ± 1.2	99.9 ± 0.9
10 μM SCC244 + 10 μM Ko143	93.0 ± 2.6	103 ± 5

MDCK-MDR1 細胞への輸送

化合物	Papp (10^{-6} cm/s) (Mean ± SD, n=3)		ER
	A→B	B→A	
10 μM SCC244	23.5 ± 2.4	26.5 ± 1.6	1.13
10 μM SCC244 + 10 μM GF120918	24.1 ± 2.7	24.9 ± 3.5	1.03

MDCK-BCRP 細胞への輸送

化合物	Papp (10^{-6} cm/s) (Mean ± SD, n=3)		ER
	A→B	B→A	
10 μM SCC244	25.3 ± 1.3	29.9 ± 1.7	1.18
10 μM SCC244 + 10 μM Ko143	28.4 ± 1.8	29.4 ± 0.6	1.04

2.6.5.7.5 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K の基質及び阻害

試験課題名：取り込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K に対する潜在的な役割

対象：HEK293 細胞　　**試験薬**：SCC244

試験方法：*in vitro*　　**報告書番号**：[redacted]-SCC244-ADME-DDI-UTP、[redacted]-SCC244-ADME-DDI-UTP II

試験期間：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月　　**CTD の箇所**：M4.2.2.6-5、M4.2.2.6-6

GLP 適合性：非 GLP

阻害剤：OATP1B1/1B3 阻害剤としてリファンピシン、OAT1/3 阻害剤としてプロポフォール、OCT2 阻害剤として TPA、MATE1/2-K 阻害剤としてシメチジン

基質：OATP1B1/3: アトルバスタチン、OAT1: PAH, OAT 3: E3S, OCT 2, MATE 1/2- K: メトホルミン　　**定量法**：LC-MS/MS

特記事項：基質試験：SCC244：1 及び 10 μM、阻害剤試験：SCC244 : 0.3-40 μM
ロット番号（SCC244-180016-056-P13、純度：99.8%）

HEK293-OATP1B1 細胞株におけるアトルバスタチンの取り込みに対するリファンピシンの影響

0.2 μM アトルバスタチン*	番号	2-P-A1	2-P-A2	2-P-A3	**0.2 μM アトルバスタチン ＋3 μM リファンピシン**	番号	2-P-A13	2-P-A14	2-P-A15
	濃度(nM)	0.224	0.256	0.243		濃度(nM)	2.64	2.55	2.44
	タンパク質濃度(μg/mL)	83.9	78.7	73.8		タンパク質濃度(μg/mL)	59.3	53.3	55.7
	取り込み率(pmol/min/mg)	1.33	1.63	1.65		取り込み率(pmol/min/mg)	22.3	23.9	21.9
	平均値	**1.54**				残存活性(%)	71.3	76.7	70.2
	SD	0.18				平均値	72.7		
						SD	3.5		
0.2 μM アトルバスタチン	番号	2-P-A4	2-P-A5	2-P-A6	**0.2 μM アトルバスタチン ＋10 μM リファンピシン**	番号	2-P-A16	2-P-A17	2-P-A18
	濃度(nM)	3.34	3.48	3.15		濃度(nM)	1	1	1
	タンパク質濃度(μg/mL)	57.3	53.7	49.1		タンパク質濃度(μg/mL)	61.3	53.2	52.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	29.2	32.4	32.1		取り込み率(pmol/min/mg)	9.88	10.8	10.1
	平均値	**31.2**				残存活性(%)	31.6	34.6	32.5
	SD	1.8				平均値	32.9		
	吸収率比	**20.3**				SD	1.5		
0.2 μM アトルバスタチン ＋0.3 μM リファンピシン	番号	2-P-A7	2-P-A8	2-P-A9	**0.2 μM アトルバスタチン ＋30 μM リファンピシン**	番号	2-P-A19	2-P-A20	2-P-A21
	濃度(nM)	3.82	3.65	3.45		濃度(nM)	0.644	0.648	0.625
	タンパク質濃度(μg/mL)	59.9	53.4	46.9		タンパク質濃度(μg/mL)	59.9	55.9	51.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	31.9	34.2	36.8		取り込み率(pmol/min/mg)	5.37	5.79	6.07
	残存活性(%)	102	109	118		残存活性(%)	17.2	18.6	19.4
	平均値	110				平均値	18.4		
	SD	8				SD	1.1		
0.2 μM アトルバスタチン ＋1 μM リファンピシン	番号	2-P-A10	2-P-A11	2-P-A12	**0.2 μM アトルバスタチン ＋100 μM リファンピシン**	番号	2-P-A22	2-P-A23	2-P-A24
	濃度(nM)	4.09	3.81	4.03		濃度(nM)	0.49	0.55	0.50
	タンパク質濃度(μg/mL)	58.2	53.0	49.3		タンパク質濃度(μg/mL)	59.4	64.0	61.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	35.2	35.9	40.9		取り込み率(pmol/min/mg)	4.10	4.27	4.02
	残存活性(%)	113	115	131		残存活性(%)	13.1	13.7	12.9
	平均値	120				平均値	13.2		
	SD	10				SD	0.4		

*アトルバスタチンの HEK293 (Mock) 細胞への取り込みを指し、残りの処理群は HEK293 (OATP1B1) 細胞への取り込みを指す。

HEK293-OATP1B3 細胞株におけるアトルバスタチンの取り込みに対するリファンピシンの影響

0.2 μM アトルバスタチン*	番号	2-P-A25	2-P-A26	2-P-A27	**0.2 μM アトルバスタチン + 3 μM リファンピシン**	番号	2-P-A37	2-P-A38	2-P-A39
	濃度(nM)	0.236	0.217	0.212		濃度(nM)	1.14	1.02	1.01
	タンパク質濃度(μg/mL)	71.5	67.6	67.9		タンパク質濃度(μg/mL)	62.1	62.8	61.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	1.65	1.61	1.56		取り込み率(pmol/min/mg)	9.18	8.12	8.23
	平均値	**1.61**				残存活性(%)	55.5	49.0	49.7
	SD	0.04				平均値	51.4		
						SD	3.5		
0.2 μM アトルバスタチン	番号	2-P-A28	2-P-A29	2-P-A30	**0.2 μM アトルバスタチン + 10 μM リファンピシン**	番号	2-P-A40	2-P-A41	2-P-A42
	濃度(nM)	1.76	1.65	1.54		濃度(nM)	1	1	1
	タンパク質濃度(μg/mL)	48.4	50.9	50.4		タンパク質濃度(μg/mL)	61.2	59.3	58.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	18.2	16.2	15.3		取り込み率(pmol/min/mg)	4.91	4.63	4.40
	平均値	**16.6**				残存活性(%)	29.7	28.0	26.6
	SD	1.5				平均値	28.1		
	吸収率比	**10.3**				SD	1.6		
0.2 μM アトルバスタチン + 0.3 μM リファンピシン	番号	2-P-A31	2-P-A32	2-P-A33	**0.2 μM アトルバスタチン + 30 μM リファンピシン**	番号	2-P-A43	2-P-A44	2-P-A45
	濃度(nM)	1.98	1.77	1.69		濃度(nM)	0.484	0.443	0.402
	タンパク質濃度(μg/mL)	54.6	54.7	54.9		タンパク質濃度(μg/mL)	54.9	58.8	54.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	18.1	16.2	15.4		取り込み率(pmol/min/mg)	4.41	3.76	3.67
	残存活性(%)	110	97.8	93.0		残存活性(%)	26.6	22.7	22.2
	平均値	100				平均値	23.9		
	SD	9				SD	2.4		
0.2 μM アトルバスタチン + 1 μM リファンピシン	番号	2-P-A34	2-P-A35	2-P-A36	**0.2 μM アトルバスタチン + 100 μM リファンピシン**	番号	2-P-A46	2-P-A47	2-P-A48
	濃度(nM)	1.85	1.72	1.61		濃度(nM)	0.44	0.46	0.41
	タンパク質濃度(μg/mL)	61.1	59.1	56.9		タンパク質濃度(μg/mL)	55.1	57.3	58.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	15.1	14.6	14.1		取り込み率(pmol/min/mg)	3.98	3.97	3.53
	残存活性(%)	91.5	87.9	85.5		残存活性(%)	24.1	24.0	21.3
	平均値	88.3				平均値	23.1		
	SD	3.0				SD	1.6		

*アトルバスタチンの HEK293 (Mock) 細胞への取り込みを指し、残りの処理群は HEK293 (OATP1B3) 細胞への取り込みを指す。

HEK293-MATE1 細胞株におけるメトホルミンの取り込みに対するシメチジンの影響

5 μM メトホルミン*	番号	P-MM1	P-MM2	P-MM3	**5 μM メトホルミン 1 μM シメチジン**	番号	P-MM13	P-MM14	P-MM15
	濃度(nM)	1.20	1.14	1.14		濃度(nM)	43.9	43.7	42.7
	タンパク質濃度(μg/mL)	74.2	71.6	76.2		タンパク質濃度(μg/mL)	86.8	82.1	77.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	8.09	7.96	7.48		取り込み率(pmol/min/mg)	253	266	276
	平均値	**7.85**				残存活性(%)	31.3	33.0	34.3
	SD	0.32				平均値	32.9		
						SD	1.5		
5 μM メトホルミン	番号	P-MM4	P-MM5	P-MM6	**5 μM メトホルミン 3 μM シメチジン**	番号	P-MM16	P-MM17	P-MM18
	濃度(nM)	128	130	126		濃度(nM)	17.8	16.9	15.9
	タンパク質濃度(μg/mL)	79.6	80.7	77.8		タンパク質濃度(μg/mL)	87.3	78.6	75.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	804	806	809		取り込み率(pmol/min/mg)	102	108	105
	平均値	**806**				残存活性(%)	12.6	13.3	13.1
	SD	3				平均値	13.0		
	吸収率比	**103**				SD	0.3		
5 μM メトホルミン 0.1 μM シメチジン	番号	P-MM7	P-MM8	P-MM9	**5 μM メトホルミン 10 μM シメチジン**	番号	P-MM19	P-MM20	P-MM21
	濃度(nM)	106	110	108		濃度(nM)	8.54	7.41	6.87
	タンパク質濃度(μg/mL)	89.3	88.3	81.7		タンパク質濃度(μg/mL)	91.1	84.2	79.1
	取り込み率(pmol/min/mg)	594	623	661		取り込み率(pmol/min/mg)	46.9	44.0	43.4
	残存活性(%)	73.6	77.3	82.0		残存活性(%)	5.81	5.46	5.39
	平均値	77.6				平均値	5.55		
	SD	4.2				SD	0.23		
5 μM メトホルミン 0.3 μM シメチジン	番号	P-MM10	P-MM11	P-MM12	**5 μM メトホルミン 30 μM シメチジン**	番号	P-MM22	P-MM23	P-MM24
	濃度(nM)	68.3	70.5	67.1		濃度(nM)	2.79	3.17	2.96
	タンパク質濃度(μg/mL)	81.5	76.6	71.5		タンパク質濃度(μg/mL)	87.3	92.6	86.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	419	460	469		取り込み率(pmol/min/mg)	16.0	17.1	17.1
	残存活性(%)	52.0	57.1	58.2		残存活性(%)	1.98	2.12	2.12
	平均値	55.7				平均値	2.08		
	SD	3.3				SD	0.08		

*HEK293（野生型）細胞におけるメトホルミンの取り込みを指し、残りの処理群は HEK293（MATE1）細胞における取り込みを指す。

HEK293-MATE2-K 細胞株におけるメトホルミンの取り込みに対するシメチジンの影響

5 μM メトホルミン*	番号	P-MM25	P-MM26	P-MM27	**5 μM メトホルミン 1 μM シメチジン**	番号	P-MM37	P-MM38	P-MM39
	濃度(nM)	1.10	1.16	1.20		濃度(nM)	14.4	16.1	15.5
	タンパク質濃度(μg/mL)	74.0	73.8	78.8		タンパク質濃度(μg/mL)	44.8	45.1	46.2
	取り込み率(pmol/min/mg)	7.43	7.86	7.62		取り込み率(pmol/min/mg)	161	179	168
	平均値	**7.64**				残存活性(%)	91.8	102	96.0
	SD	0.22				平均値	96.6		
						SD	5.2		
5 μM メトホルミン	番号	P-MM28	P-MM29	P-MM30	**5 μM メトホルミン 3 μM シメチジン**	番号	P-MM40	P-MM41	P-MM42
	濃度(nM)	15.8	17.7	18.2		濃度(nM)	12.4	13.3	13.8
	タンパク質濃度(μg/mL)	48.8	48.8	50.1		タンパク質濃度(μg/mL)	48.3	47.8	45.6
	取り込み率(pmol/min/mg)	162	181	182		取り込み率(pmol/min/mg)	128	139	151
	平均値	**175**				残存活性(%)	73.5	79.6	86.5
	SD	11				平均値	79.9		
	吸収率比	**22.9**				SD	6.5		
5 μM メトホルミン 0.1 μM シメチジン	番号	P-MM31	P-MM32	P-MM33	**5 μM メトホルミン 10 μM シメチジン**	番号	P-MM43	P-MM44	P-MM45
	濃度(nM)	16.7	17.5	18.9		濃度(nM)	8.35	8.54	8.69
	タンパク質濃度(μg/mL)	48.0	46.7	47.2		タンパク質濃度(μg/mL)	48.5	46.3	45.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	174	188	200		取り込み率(pmol/min/mg)	86.1	92.2	95.0
	残存活性(%)	99.5	107	115		残存活性(%)	49.2	52.7	54.3
	平均値	107				平均値	52.1		
	SD	8				SD	2.6		
5 μM メトホルミン 0.3 μM シメチジン	番号	P-MM34	P-MM35	P-MM36	**5 μM メトホルミン 30 μM シメチジン**	番号	P-MM46	P-MM47	P-MM48
	濃度(nM)	16.6	17.4	17.0		濃度(nM)	3.66	4.04	3.96
	タンパク質濃度(μg/mL)	45.4	46.0	45.9		タンパク質濃度(μg/mL)	54.3	54.1	52.7
	取り込み率(pmol/min/mg)	183	189	185		取り込み率(pmol/min/mg)	33.7	37.3	37.6
	残存活性(%)	104	108	106		残存活性(%)	19.3	21.4	21.5
	平均値	106				平均値	20.7		
	SD	2				SD	1.2		

*HEK293（野生型）細胞におけるメトホルミンの取り込みを指し、残りの処理群は HEK293（MATE2-K）細胞における取り込みを指す。

HEK293-OATP1B1 細胞株への SCC244 の取り込み

1 µM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	2-6-1A1	2-6-1A2	2-6-1A3
		濃度(nM)	19.3	19.2	17.7
		タンパク質濃度(µg/mL)	76.9	119	63.5
		取り込み率(pmol/min/mg)	25.1	16.2	27.9
		平均値	**23.0**		
		SD	6.1		
	HEK-293(OATP1B1)	番号	2-6-1A4	2-6-1A5	2-6-1A6
		濃度(nM)	11.6	11.4	10.5
		タンパク質濃度(µg/mL)	38.3	40.1	42.5
		取り込み率(pmol/min/mg)	30.3	28.4	24.7
		平均値	**27.8**		
		SD	2.9		
		吸収率比	**1.21**		
1 µM SCC244 + 200 µM リファンピシン	**HEK-293(OATP1B1)**	番号	2-6-1A7	2-6-1A8	2-6-1A9
		濃度(nM)	13.4	12.8	11.8
		タンパク質濃度(µg/mL)	44.7	38.8	45.5
		取り込み率(pmol/min/mg)	30.0	33.0	25.9
		平均値	**29.6**		
		SD	3.5		
		残存活性(%)	**106**		
10 µM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	2-6-2A1	2-6-2A2	2-6-2A3
		濃度(nM)	200	204	197
		タンパク質濃度(µg/mL)	70.7	50.3	76.0
		取り込み率(pmol/min/mg)	283	405	259
		平均値	**316**		
		SD	78		
	HEK-293(OATP1B1)	番号	2-6-2A4	2-6-2A5	2-6-2A6
		濃度(nM)	101	102	91
		タンパク質濃度(µg/mL)	46.3	49.3	49.2
		取り込み率(pmol/min/mg)	218	207	186
		平均値	**204**		
		SD	16		
		吸収率比	**0.64**		
10 µM SCC244 + 200 µM リファンピシン	**HEK-293(OATP1B3)**	番号	2-6-2A7	2-6-2A8	2-6-2A9
		濃度(nM)	147	147	136
		タンパク質濃度(µg/mL)	43.0	45.5	43.3
		取り込み率(pmol/min/mg)	342	323	314
		平均値	**326**		
		SD	14		
		残存活性(%)	**160**		

HEK293-OATP1B3 細胞株への SCC244 の取り込み

1 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	2-6-1A1	2-6-1A2	2-6-1A3
		濃度(nM)	19.3	19.2	17.7
		タンパク質濃度(μg/mL)	76.9	119	63.5
		取り込み率(pmol/min/mg)	25.1	16.2	27.9
		平均値	**23.0**		
		SD	6.1		
	HEK-293(OATP1B3)	番号	2-6-1A13	2-6-1A14	2-6-1A15
		濃度(nM)	14.6	13.9	14.9
		タンパク質濃度(μg/mL)	41.7	44.8	43.6
		取り込み率(pmol/min/mg)	35.0	31.1	34.2
		平均値	**33.4**		
		SD	2.1		
		吸収率比	**1.45**		
1 μM SCC244 + 200 μM リファンピシン	**HEK-293(OATP1B3)**	番号	2-6-1A16	2-6-1A17	2-6-1A18
		濃度(nM)	18.6	17.4	16.1
		タンパク質濃度(μg/mL)	49.1	53.0	49.9
		取り込み率(pmol/min/mg)	37.9	32.8	32.3
		平均値	**34.3**		
		SD	3.1		
		残存活性(%)	**103**		
10 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	2-6-2A1	2-6-2A2	2-6-2A3
		濃度(nM)	200	204	197
		タンパク質濃度(μg/mL)	70.7	50.3	76.0
		取り込み率(pmol/min/mg)	283	405	259
		平均値	**316**		
		SD	78		
	HEK-293(OATP1B3)	番号	2-6-2A13	2-6-2A14	2-6-2A15
		濃度(nM)	101	101	107
		タンパク質濃度(μg/mL)	44.3	46.8	47.5
		取り込み率(pmol/min/mg)	228	216	225
		平均値	**223**		
		SD	7		
		吸収率比	**0.71**		
10 μM SCC244 + 200 μM リファンピシン	**HEK-293(OATP1B3)**	番号	2-6-2A16	2-6-2A17	2-6-2A18
		濃度(nM)	151	145	135
		タンパク質濃度(μg/mL)	42.5	42.9	44.9
		取り込み率(pmol/min/mg)	355	338	301
		平均値	**331**		
		SD	28		
		残存活性(%)	**148**		

HEK293-MATE1 及び HEK293-MATE2-K 細胞株への SCC244 の取り込み

		1 μM SCC244			1 μM SCC244 + 200 μM シメチジン			10 μM SCC244			10 μM SCC244 + 200 μM シメチジン		
HEK-293(WT)	番号	6-1C1	6-1C2	6-1C3	6-1C4	6-1C5	6-1C6	6-2C1	6-2C2	6-2C3	6-2C4	6-2C5	6-2C6
	濃度(nM)	11.0	13.3	8.9	-	8.1	8.1	119	99	103	-	81	70
	タンパク質濃度(μg/mL)	98.8	97.2	91.8	106	102	116	92.7	95.4	92.5	99.2	101.8	103.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	11.1	13.7	9.6	-	7.95	6.97	128	103	111	-	79.3	67.6
	平均値	**11.5**			**7.46**			**114**			**73.5**		
	SD	2.0			0.7			12.9			-		
HEK-293(MATE1)	番号	6-1C7	6-1C8	6-1C9	6-1C10	6-1C11	6-1C12	6-2C7	6-2C8	6-2C9	6-2C10	6-2C11	6-2C12
	濃度(nM)	6.47	3.96	4.24	-	6.04	6.19	66.3	46.3	37.1	-	52.1	45.1
	タンパク質濃度(μg/mL)	84.8	85.4	83.1	85.0	94.3	89.8	84.4	80.8	82.8	81.1	81.7	93.2
	取り込み率(pmol/min/mg)	7.63	4.64	5.10	-	6.41	6.89	78.5	57.3	44.8	-	63.8	48.4
	平均値	**5.79**			**6.65**			**60.2**			**56.1**		
	SD	1.61			-			17.1			-		
	取り込み率比	**0.50**			**NA**			**0.5**			**NA**		
	残存活性(%)		NA		115				NA		93.2		
HEK-293(MATE2-K)	番号	6-1C13	6-1C14	6-1C15	6-1C16	6-1C17	6-1C18	6-2C13	6-2C14	6-2C15	6-2C16	6-2C17	6-2C18
	濃度(nM)	6.39	4.02	4.40	-	5.54	6.97	63.9	57.6	42.9	-	48.3	48.4
	タンパク質濃度(μg/mL)	55.6	58.3	53.1	56.8	59.3	62.1	56.3	56.8	56.0	57.9	59.8	61.6
	取り込み率(pmol/min/mg)	11.5	6.90	8.29	-	9.35	11.2	113	101	76.6	-	80.7	78.6
	平均値	**8.90**			**10.3**			**97.2**			**79.7**		
	SD	2.36			-			18.8			-		
	取り込み率比	**0.8**			NA			**0.8**			**NA**		
	残存活性(%)		NA		116				NA		82.0		

NA：該当なし

HEK293-OATP1B1 細胞株におけるアトルバスタチンの取り込みに対する SCC244 の影響

0.2 μM アトルバスタチン*	番号	2-2-A1	2-2-A2	2-2-A3	**0.2 μM アトルバスタチン + 3 μM SCC244**	番号	2-2-A13	2-2-A14	2-2-A15
	濃度(nM)	0.324	0.356	0.392		濃度(nM)	3.01	2.97	2.94
	タンパク質濃度(μg/mL)	72.8	74.7	62.5		タンパク質濃度(μg/mL)	54.2	60.2	63.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	2.23	2.38	3.14		吸収率(pmol/min/mg)	27.8	24.7	23.1
	平均値	**2.58**				残存活性(%)	130	116	109
	SD	0.49				平均値	118		
						SD	11.1		
0.2 μM アトルバスタチン	番号	2-2-A4	2-2-A5	2-2-A6	**0.2 μM アトルバスタチン + 10 μM SCC244**	番号	2-2-A16	2-2-A17	2-2-A18
	濃度(nM)	2.44	2.45	2.26		濃度(nM)	2	2	2
	タンパク質濃度(μg/mL)	51.0	52.3	67.9		タンパク質濃度(μg/mL)	51.3	52.4	63.0
	取り込み率(pmol/min/mg)	23.9	23.4	16.6		吸収率(pmol/min/mg)	17.9	16.1	13.6
	平均値	**21.3**				残存活性(%)	83.7	75.6	63.6
	SD	4.1				平均値	74.3		
	取り込み率比	**8.26**				SD	10.1		
0.2 μM アトルバスタチン + 0.3 μM SCC244	番号	2-2-A7	2-2-A8	2-2-A9	**0.2 μM アトルバスタチン + 20 μM SCC244**	番号	2-2-A19	2-2-A20	2-2-A21
	濃度(nM)	2.63	2.75	2.72		濃度(nM)	2.21	2.04	1.91
	タンパク質濃度(μg/mL)	51.9	54.6	58.3		タンパク質濃度(μg/mL)	46.8	46.8	45.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	25.3	25.2	23.3		吸収率(pmol/min/mg)	23.6	21.8	21.0
	残存活性(%)	119	118	109		残存活性(%)	111	102	98
	平均値	115				平均値	104		
	SD	5				SD	6		
0.2 μM アトルバスタチン + 1 μM SCC244	番号	2-2-A10	2-2-A11	2-2-A12	**0.2 μM アトルバスタチン + 40 μM SCC244**	番号	2-2-A22	2-2-A23	2-2-A24
	濃度(nM)	3.15	2.86	3.02		濃度(nM)	1.89	2.02	1.87
	タンパク質濃度(μg/mL)	55.8	59.6	64.2		タンパク質濃度(μg/mL)	48.7	50.1	49.7
	取り込み率(pmol/min/mg)	28.3	24.0	23.5		吸収率(pmol/min/mg)	19.4	20.2	18.8
	残存活性(%)	132	112	110		残存活性(%)	91.0	94.5	88.2
	平均値	118				平均値	91.3		
	SD	12				SD	3.1		

*アトルバスタチンの HEK293 (Mock) 細胞への取り込みを指し、残りの処理群は HEK293 (OATP1B1) 細胞への取り込みを指す。

HEK293-OATP1B3 細胞株におけるアトルバスタチンの取り込みに対する SCC244 の影響

0.2 μM アトルバスタチン*	番号	2-2-A25	2-2-A26	2-2-A27	**0.2 μM アトルバスタチン + 3 μM SCC244**	番号	2-2-A37	2-2-A38	2-2-A39
	濃度(nM)	0.345	0.315	0.471		濃度(nM)	2.41	2.27	3.04
	タンパク質濃度(μg/mL)	76.7	77.1	77.6		タンパク質濃度(μg/mL)	58.9	60.3	61.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	2.25	2.04	3.04		吸収率(pmol/min/mg)	20.5	18.8	24.8
	平均値	**2.44**				残存活性(%)	124	114	151
	SD	0.52				平均値	130		
						SD	18.7		
0.2 μM アトルバスタチン	番号	2-2-A28	2-2-A29	2-2-A30	**0.2 μM アトルバスタチン + 10 μM SCC244**	番号	2-2-A40	2-2-A41	2-2-A42
	濃度(nM)	1.54	1.41	2.49		濃度(nM)	1.59	1.53	1.75
	タンパク質濃度(μg/mL)	53.5	55.1	56.1		タンパク質濃度(μg/mL)	57.8	60.7	60.0
	取り込み率(pmol/min/mg)	14.4	12.8	22.2		吸収率(pmol/min/mg)	13.7	12.6	14.58
	平均値	**16.5**				残存活性(%)	83.5	76.6	88.6
	SD	5.0				平均値	82.9		
	取り込み率比	**6.7**				SD	6.0		
0.2 μM アトルバスタチン + 0.3 μM SCC244	番号	2-2-A31	2-2-A32	2-2-A33	**0.2 μM アトルバスタチン + 20 μM SCC244**	番号	2-2-A43	2-2-A44	2-2-A45
	濃度(nM)	1.74	1.68	2.45		濃度(nM)	1.80	1.64	1.95
	タンパク質濃度(μg/mL)	57.8	62.4	60.0		タンパク質濃度(μg/mL)	52.2	50.4	51.7
	取り込み率(pmol/min/mg)	15.1	13.5	20.4		吸収率(pmol/min/mg)	17.3	16.3	18.9
	残存活性(%)	91.5	81.7	124		残存活性(%)	105	98.8	115
	平均値	99.1				平均値	106		
	SD	22.1				SD	8		
0.2 μM アトルバスタチン + 1 μM SCC244	番号	2-2-A34	2-2-A35	2-2-A36	**0.2 μM アトルバスタチン + 40 μM SCC244**	番号	2-2-A46	2-2-A47	2-2-A48
	濃度(nM)	2.02	1.85	3.27		濃度(nM)	1.67	1.55	1.56
	タンパク質濃度(μg/mL)	60.1	59.5	60.8		タンパク質濃度(μg/mL)	48.3	50.6	52.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	16.8	15.5	26.9		吸収率(pmol/min/mg)	17.3	15.3	14.9
	残存活性(%)	102	94.4	163		残存活性(%)	105	93.1	90.2
	平均値	120				平均値	96.1		
	SD	38				SD	7.9		

*アトルバスタチンの HEK293 (Mock) 細胞への取り込みを指し、残りの処理群は HEK293 (OATP1B3) 細胞への取り込みを指す。

HEK293-MATE1 細胞株におけるメトホルミンの取り込みに対する SCC244 の影響

5 μM メトホルミン*	番号	6-MM1	6-MM2	6-MM3	**5 μM メトホルミン 3 μM SCC244**	番号	6-MM13	6-MM14	6-MM15
	濃度(nM)	-	0.496	0.570		濃度(nM)	25.1	25.2	25.6
	タンパク質濃度(μg/mL)	71.3	66.0	67.6		タンパク質濃度(μg/mL)	67.0	69.3	67.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	-	1.50	1.69		取り込み率(pmol/min/mg)	74.9	72.7	75.5
	平均値	**1.59**				残存活性(%)	30.9	29.9	31.1
	SD	0.13				平均値	30.6		
						SD	0.6		
5 μM メトホルミン	番号	6-MM4	6-MM5	6-MM6	**5 μM メトホルミン 10 μM SCC244**	番号	6-MM16	6-MM17	6-MM18
	濃度(nM)	71.9	75.9	75.7		濃度(nM)	9.36	9.22	10.0
	タンパク質濃度(μg/mL)	62.5	61.1	60.7		タンパク質濃度(μg/mL)	67.5	69.0	70.1
	取り込み率(pmol/min/mg)	230	249	250		取り込み率(pmol/min/mg)	27.7	26.7	28.5
	平均値	**243**				残存活性(%)	11.4	11.0	11.8
	SD	11				平均値	11.4		
	取り込み率比	**152**				SD	0.4		
5 μM メトホルミン 0.3 μM SCC244	番号	6-MM7	6-MM8	6-MM9	**5 μM メトホルミン 20 μM SCC244**	番号	6-MM19	6-MM20	6-MM21
	濃度(nM)	64.7	66.0	71.4		濃度(nM)	4.130	4.170	4.280
	タンパク質濃度(μg/mL)	66.2	64.4	67.8		タンパク質濃度(μg/mL)	67.0	62.2	86.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	196	205	211		取り込み率(pmol/min/mg)	12.3	13.4	9.87
	残存活性(%)	80.6	84.4	86.7		残存活性(%)	5.08	5.53	4.07
	平均値	83.9				平均値	4.89		
	SD	3.1				SD	0.75		
5 μM メトホルミン 1 μM SCC244	番号	6-MM10	6-MM11	6-MM12	**5 μM メトホルミン 40 μM SCC244**	番号	6-MM22	6-MM23	6-MM24
	濃度(nM)	50.0	49.2	50.6		濃度(nM)	2.41	2.42	2.65
	タンパク質濃度(μg/mL)	67.8	65.5	65.6		タンパク質濃度(μg/mL)	71.6	68.5	67.4
	取り込み率(pmol/min/mg)	148	150	154		取り込み率(pmol/min/mg)	6.73	7.07	7.86
	残存活性(%)	60.8	61.9	63.6		残存活性(%)	2.77	2.91	3.24
	平均値	62.1				平均値	2.97		
	SD	1.4				SD	0.24		

*HEK293（野生型）細胞におけるメトホルミンの取り込みを指し、残りの処理群は HEK293（MATE1）細胞における取り込みを指す。

HEK293-MATE2-K 細胞株におけるメトホルミンの取り込みに対する SCC244 の影響

5 μM メトホルミン*	番号	6-2MM1	6-2MM2	6-2MM3	**5 μM メトホルミン 3 μM SCC244**	番号	6-2MM13	6-2MM14	6-2MM15
	濃度(nM)	0.736	0.668	0.753		濃度(nM)	4.18	4.65	5.10
	タンパク質濃度(μg/mL)	74.5	76.8	76.3		タンパク質濃度(μg/mL)	41.9	48.0	48.1
	取り込み率(pmol/min/mg)	1.98	1.74	1.98		取り込み率(pmol/min/mg)	19.9	19.4	21.2
	平均値	**1.90**				残存活性(%)	37.2	36.1	39.5
	SD	0.14				平均値	37.6		
						SD	1.8		
5 μM メトホルミン	番号	6-2MM4	6-2MM5	6-2MM6	**5 μM メトホルミン 10 μM SCC244**	番号	6-2MM16	6-2MM17	6-2MM18
	濃度(nM)	12.8	13.7	13.2		濃度(nM)	1.21	1.43	2.00
	タンパク質濃度(μg/mL)	45.8	47.7	55.3		タンパク質濃度(μg/mL)	36.9	34.7	37.6
	取り込み率(pmol/min/mg)	55.9	57.5	47.7		取り込み率(pmol/min/mg)	6.56	8.25	10.64
	平均値	**53.7**				残存活性(%)	12.2	15.4	19.8
	SD	5.2				平均値	15.8		
	吸収率比	**28.3**				SD	3.8		
5 μM メトホルミン 0.3 μM SCC244	番号	6-2MM7	6-2MM8	6-2MM9	**5 μM メトホルミン 20 μM SCC244**	番号	6-2MM19	6-2MM20	6-2MM21
	濃度(nM)	9.6	10.8	11.8		濃度(nM)	0.825	0.901	1.26
	タンパク質濃度(μg/mL)	42.2	46.7	48.7		タンパク質濃度(μg/mL)	39.8	36.1	35.9
	取り込み率(pmol/min/mg)	45.7	46.3	48.5		取り込み率(pmol/min/mg)	4.15	4.99	7.02
	残存活性(%)	85.2	86.2	90.3		残存活性(%)	7.73	9.30	13.1
	平均値	87.2				平均値	10.0		
	SD	2.7				SD	2.7		
5 μM メトホルミン 1 μM SCC244	番号	6-2MM10	6-2MM11	6-2MM12	**5 μM メトホルミン 40 μM SCC244**	番号	6-2MM22	6-2MM23	6-2MM24
	濃度(nM)	6.68	7.44	8.11		濃度(nM)	0.29	0.45	0.67
	タンパク質濃度(μg/mL)	42.2	43.2	42.9		タンパク質濃度(μg/mL)	33.8	39.0	42.4
	取り込み率(pmol/min/mg)	31.7	34.5	37.8		取り込み率(pmol/min/mg)	1.74	2.30	3.17
	残存活性(%)	59.0	64.2	70.4		残存活性(%)	3.25	4.29	5.90
	平均値	64.5				平均値	4.48		
	SD	5.7				SD	1.34		

*HEK293（野生型）細胞におけるメトホルミンの取り込みを指し、残りの処理群は HEK293（MATE2-K）細胞における取り込みを指す。

HEK293-OAT1 細胞株における PAH の取り込みに対する プロポフォールの影響

10 μM PAH *	番号	7PAH1	7PAH2	7PAH3	**10 μM PAH + 3 μM プロポフォール**	番号	7PAH13	7PAH14	7PAH15
	濃度(nM)	0.770	0.649	0.606		濃度(nM)	195	196	205
	タンパク質濃度(μg/mL)	102	99.4	100		タンパク質濃度(μg/mL)	54.5	55.6	55.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	0.38	0.33	0.30		取り込み率(pmol/min/mg)	179	176	185
	平均値	**0.34**				残存活性(%)	57.0	56.2	59.0
	SD	0.04				平均値	57.4		
						SD	1.5		
10 μM PAH	番号	7PAH4	7PAH5	7PAH6	**10 μM PAH + 10 μM プロポフォール**	番号	7PAH16	7PAH17	7PAH18
	濃度(nM)	408	415	409		濃度(nM)	33.2	39.6	36.0
	タンパク質濃度(μg/mL)	70.8	63.0	63.1		タンパク質濃度(μg/mL)	62.3	62.1	67.4
	取り込み率(pmol/min/mg)	288	329	324		取り込み率(pmol/min/mg)	26.7	31.9	26.7
	平均値	**314**				残存活性(%)	8.49	10.2	8.50
	SD	22				平均値	9.05		
	吸収率比	**935**				SD	0.96		
10 μM PAH + 0.3 μM プロポフォール	番号	7PAH7	7PAH8	7PAH9	**10 μM PAH + 30 μM プロポフォール**	番号	7PAH19	7PAH20	7PAH21
	濃度(nM)	369	380	370		濃度(nM)	2.26	2.37	3.09
	タンパク質濃度(μg/mL)	66.8	63.7	67.4		タンパク質濃度(μg/mL)	76.4	78.2	77.2
	取り込み率(pmol/min/mg)	276	298	274		取り込み率(pmol/min/mg)	1.48	1.52	2.00
	残存活性(%)	87.9	95.1	87.4		残存活性(%)	0.47	0.48	0.64
	平均値	90.1				平均値	0.53		
	SD	4.3				SD	0.09		
10 μM PAH + 1 μM プロポフォール	番号	7PAH10	7PAH11	7PAH12	**10 μM PAH + 100 μM プロポフォール**	番号	7PAH22	7PAH23	7PAH24
	濃度(nM)	290	301	311		濃度(nM)	0.68	1.26	0.80
	タンパク質濃度(μg/mL)	60.5	60.6	65.1		タンパク質濃度(μg/mL)	69.8	78.1	83.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	240	248	239		取り込み率(pmol/min/mg)	0.49	0.81	0.48
	残存活性(%)	76.3	79.1	76.1		残存活性(%)	0.15	0.26	0.15
	平均値	77.2				平均値	0.19		
	SD	1.7				SD	0.06		

*HEK293(Mock)細胞での PAH の取り込みを指し、残りの処理群は HEK293(OAT1)細胞での取り込みを指す。

HEK293-OAT3 細胞株への E3S の取り込みに対する プロポフォールの影響

2 μM E3S*	番号	7E3S1	7E3S2	7E3S3	**2 μM E3S +0.3 μM プロポフォール**	番号	7E3S13	7E3S14	7E3S15
	濃度(nM)	0.476	0.503	0.581		濃度(nM)	48.7	49.9	48.8
	タンパク質濃度(μg/mL)	111	113.6	124		タンパク質濃度(μg/mL)	91.8	82.8	85.9
	取り込み率(pmol/min/mg)	0.86	0.89	0.94		取り込み率(pmol/min/mg)	106	120	114
	平均値	**0.89**				残存活性(%)	78.5	89.1	84.0
	SD	0.04				平均値	83.8		
						SD	5.3		
2 μM E3S	番号	7E3S4	7E3S5	7E3S6	**2 μM E3S 1 μM プロポフォール**	番号	7E3S16	7E3S17	7E3S18
	濃度(nM)	49.0	48.5	51.7		濃度(nM)	37.2	37.4	40.3
	タンパク質濃度(μg/mL)	65.8	74.1	82.2		タンパク質濃度(μg/mL)	85.9	78.9	85.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	149	131	126		取り込み率(pmol/min/mg)	86.6	94.8	94.3
	平均値	**135**				残存活性(%)	64.0	70.1	69.7
	SD	12				平均値	67.9		
	吸収率比	**151**				SD	3.4		
2 μM E3S 0.03 μM プロポフォール	番号	7E3S7	7E3S8	7E3S9	**2 μM E3S 3 μM プロポフォール**	番号	7E3S19	7E3S20	7E3S21
	濃度(nM)	53.1	45.8	56.1		濃度(nM)	22.2	19.7	20.3
	タンパク質濃度(μg/mL)	79.2	67.1	74.2		タンパク質濃度(μg/mL)	81.8	89.7	85.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	134	137	151		取り込み率(pmol/min/mg)	54.3	43.9	47.3
	残存活性(%)	99.2	101	112		残存活性(%)	40.1	32.5	35.0
	平均値	104				平均値	35.9		
	SD	7				SD	3.9		
2 μM E3S 0.1 μM プロポフォール	番号	7E3S10	7E3S11	7E3S12	**2 μM E3S 10 μM プロポフォール**	番号	7E3S22	7E3S23	7E3S24
	濃度(nM)	48.6	44.1	50.4		濃度(nM)	4.86	4.59	4.65
	タンパク質濃度(μg/mL)	83.5	76.9	72.3		タンパク質濃度(μg/mL)	97.2	94.4	97.1
	取り込み率(pmol/min/mg)	116	115	140		取り込み率(pmol/min/mg)	10.0	9.72	9.58
	残存活性(%)	86.1	84.8	103		残存活性(%)	7.39	7.19	7.08
	平均値	91.3				平均値	7.22		
	SD	10.3				SD	0.16		

*HEK293(Mock)細胞における E3S の取り込みを指し、残りの処理群は HEK293(OAT3)細胞における取り込みを指す。

HEK293-OCT2 細胞株におけるメトホルミンの取り込みに対する TPA の影響

5 μM メトホルミン*	番号	7Met1	7Met2	7Met3	**5 μM メトホルミン + 10 μM TPA**	番号	7Met13	7Met14	7Met15
	濃度(nM)	1.96	1.87	1.93		濃度(nM)	61.6	61.3	59.1
	タンパク質濃度(μg/mL)	111	109	113		タンパク質濃度(μg/mL)	84.6	77.7	79.5
	取り込み率(pmol/min/mg)	8.83	8.58	8.55		取り込み率(pmol/min/mg)	364	395	372
	平均値	**8.65**				残存活性(%)	139	151	142
	SD	0.15				平均値	144		
						SD	6		
5 μM メトホルミン	番号	7Met4	7Met5	7Met6	**5 μM メトホルミン + 30 μM TPA**	番号	7Met16	7Met17	7Met18
	濃度(nM)	40.5	42.7	43.0		濃度(nM)	52.4	50.1	50.9
	タンパク質濃度(μg/mL)	79.8	82.3	79.7		タンパク質濃度(μg/mL)	87.6	83.3	82.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	254	260	270		取り込み率(pmol/min/mg)	299	301	309
	平均値	**261**				残存活性(%)	115	115	118
	SD	8				平均値	116		
	吸収率比	**30.2**				SD	2		
5 μM メトホルミン + 1 μM TPA	番号	7Met7	7Met8	7Met9	**5 μM メトホルミン + 100 μM TPA**	番号	7Met19	7Met20	7Met21
	濃度(nM)	44.1	43.6	44.4		濃度(nM)	14.0	12.6	12.9
	タンパク質濃度(μg/mL)	69.6	63.7	76.0		タンパク質濃度(μg/mL)	78.3	76.2	78.6
	取り込み率(pmol/min/mg)	317	342	292		取り込み率(pmol/min/mg)	89.4	82.7	82.1
	残存活性(%)	121	131	112		残存活性(%)	34.2	31.7	31.4
	平均値	121				平均値	32.4		
	SD	10				SD	1.5		
5 μM メトホルミン + 3 μM TPA	番号	7Met10	7Met11	7Met12	**5 μM メトホルミン + 300 μM TPA**	番号	7Met22	7Met23	7Met24
	濃度(nM)	38.9	50.4	48.8		濃度(nM)	6.29	6.17	6.24
	タンパク質濃度(μg/mL)	62.8	76.8	76.3		タンパク質濃度(μg/mL)	85.4	89.3	86.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	310	328	320		取り込み率(pmol/min/mg)	36.8	34.5	36.2
	残存活性(%)	119	126	122		残存活性(%)	14.1	13.2	13.9
	平均値	122				平均値	13.7		
	SD	3				SD	0.5		

*HEK293(Mock)細胞におけるメトホルミンの取り込みを指し、残りの処理群は HEK293(OCT2)細胞における取り込みを指す。

HEK293-OAT1 細胞株への取り込み

1 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	1SCC1	1SCC2	1SCC3
		濃度(nM)	3.43	3.49	3.40
		タンパク質濃度(μg/mL)	108	103	99.7
		取り込み率(pmol/min/mg)	3.19	3.39	3.41
		平均値		**3.33**	
		SD		0.12	
	HEK-293(OAT1)	番号	1SCC4	1SCC5	1SCC6
		濃度(nM)	4.05	4.12	3.88
		タンパク質濃度(μg/mL)	105	94.8	85.8
		取り込み率(pmol/min/mg)	3.86	4.34	4.52
		平均値		**4.24**	
		SD		0.34	
		取り込み率比		**1.28**	
1 μM SCC244 + 200 μM プロポフォール	**HEK-293(OAT1)**	番号	1SCC7	1SCC8	1SCC9
		濃度(nM)	3.84	3.98	3.76
		タンパク質濃度(μg/mL)	99.0	83.9	86.6
		取り込み率(pmol/min/mg)	3.88	4.74	4.34
		平均値		**4.32**	
		SD		0.43	
		残存活性(%)		**102**	
10 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	2SCC1	2SCC2	2SCC3
		濃度(nM)	37.7	37.8	34.0
		タンパク質濃度(μg/mL)	98.8	93.7	92.3
		取り込み率(pmol/min/mg)	38.1	40.4	36.9
		平均値		**38.5**	
		SD		1.8	
	HEK-293(OAT1)	番号	2SCC4	2SCC5	2SCC6
		濃度(nM)	39.9	39.5	36.6
		タンパク質濃度(μg/mL)	74.8	83.5	84.7
		取り込み率(pmol/min/mg)	53.4	47.3	43.2
		平均値		**48.0**	
		SD		5.1	
		取り込み率比		**1.25**	
10 μM SCC244 + 200 μM プロポフォール	**HEK-293(OAT1)**	番号	2SCC7	2SCC8	2SCC9
		濃度(nM)	19.5	18.7	17.0
		タンパク質濃度(μg/mL)	78.6	80.7	74.8
		取り込み率(pmol/min/mg)	24.8	23.2	22.7
		平均値		**23.6**	
		SD		1.1	
		残存活性(%)		**49.1**	

HEK293-OAT3 細胞株への取り込み

1 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	1SCC1	1SCC2	1SCC3
		濃度(nM)	3.43	3.49	3.40
		タンパク質濃度(μg/mL)	108	103	99.7
		取り込み率(pmol/min/mg)	3.19	3.39	3.41
		平均値		**3.33**	
		SD		0.12	
	HEK-293(OAT3)	番号	1SCC10	1SCC11	1SCC12
		濃度(nM)	5.24	5.35	4.56
		タンパク質濃度(μg/mL)	119	106	101
		吸収率(pmol/min/mg)	4.41	5.03	4.54
		平均値		**4.66**	
		SD		0.33	
		取り込み率比		**1.40**	
1 μM SCC244 + 200 μM プロポフォール	**HEK-293(OAT3)**	番号	1SCC13	1SCC14	1SCC15
		濃度(nM)	6.38	6.50	5.19
		タンパク質濃度(μg/mL)	120	97.3	98.5
		取り込み率(pmol/min/mg)	5.31	6.68	5.27
		平均値		**5.75**	
		SD		0.80	
		残存活性(%)		**123**	
10 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	2SCC1	2SCC2	2SCC3
		濃度(nM)	37.7	37.8	34.0
		タンパク質濃度(μg/mL)	98.8	93.7	92.3
		取り込み率(pmol/min/mg)	38.1	40.4	36.9
		平均値		**38.5**	
		SD		1.8	
	HEK-293(OAT3)	番号	2SCC10	2SCC11	2SCC12
		濃度(nM)	44.4	41.6	35.0
		タンパク質濃度(μg/mL)	91.1	91.6	72.3
		取り込み率(pmol/min/mg)	48.7	45.4	48.4
		平均値		**47.5**	
		SD		1.8	
		取り込み率比		**1.24**	
10 μM SCC244 + 200 μM プロポフォール	**HEK-293(OAT3)**	番号	2SCC13	2SCC14	2SCC15
		濃度(nM)	27.5	25.0	21.0
		タンパク質濃度(μg/mL)	89.8	81.2	71.7
		取り込み率(pmol/min/mg)	30.6	30.8	29.3
		平均値		**30.2**	
		SD		0.8	
		残存活性(%)		**63.7**	

HEK293-OCT2 細胞株への取り込み

1 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	1SCC1	1SCC2	1SCC3
		濃度(nM)	3.43	3.49	3.40
		タンパク質濃度(μg/mL)	108	103	99.7
		取り込み率(pmol/min/mg)	3.19	3.39	3.41
		平均値		**3.33**	
		SD		0.12	
	HEK-293(OCT2)	番号	1SCC16	1SCC17	1SCC18
		濃度(nM)	7.21	7.42	6.27
		タンパク質濃度(μg/mL)	116	96.2	86.3
		取り込み率(pmol/min/mg)	6.24	7.72	7.26
		平均値		**7.07**	
		SD		0.75	
		吸収率比		**2.13**	
1 μM SCC244 + 200 μM TPA	**HEK-293(OCT2)**	番号	1SCC19	1SCC20	1SCC21
		濃度(nM)	6.00	6.05	5.25
		タンパク質濃度(μg/mL)	116	98.3	88.9
		取り込み率(pmol/min/mg)	5.18	6.16	5.90
		平均値		**5.75**	
		SD		0.51	
		残存活性(%)		**81.3**	
10 μM SCC244	**HEK-293(Mock)**	番号	2SCC1	2SCC2	2SCC3
		濃度(nM)	37.7	37.8	34.0
		タンパク質濃度(μg/mL)	98.8	93.7	92.3
		取り込み率(pmol/min/mg)	38.1	40.4	36.9
		平均値		**38.5**	
		SD		1.8	
	HEK-293(OCT2)	番号	2SCC16	2SCC17	2SCC18
		濃度(nM)	56.3	51.0	46.7
		タンパク質濃度(μg/mL)	79.8	73.3	64.8
		取り込み率(pmol/min/mg)	70.5	69.5	72.0
		平均値		**70.7**	
		SD		1.3	
		吸収率比		**1.84**	
10 μM SCC244 + 200 μM TPA	**HEK-293(OCT2)**	番号	2SCC19	2SCC20	2SCC21
		濃度(nM)	36.8	36.9	32.7
		タンパク質濃度(μg/mL)	88.9	83.4	80.9
		取り込み率(pmol/min/mg)	41.4	44.2	40.4
		平均値		**42.0**	
		SD		2.0	
		残存活性(%)		**59.4**	

HEK293-OAT1 細胞株への PAH の取り込みに対する SCC244 の影響

10 µM PAH*	番号	5PAH1	5PAH2	5PAH3	**10 µM PAH + 3 µM SCC244**	番号	5PAH13	5PAH14	5PAH15
	濃度(nM)	BQL	0.516	0.666		濃度(nM)	451	471	515
	タンパク質濃度(µg/mL)	119	122	117		タンパク質濃度(µg/mL)	99.9	72.6	72.4
	取り込み率(pmol/min/mg)	NA	0.21	0.29		取り込み率(pmol/min/mg)	226	324	356
	平均値	**0.25**				残存活性(%)	89.0	128	140
	SD	NA				平均値	119		
						SD	27		
10 µM PAH	番号	5PAH4	5PAH5	5PAH6	**10 µM PAH + 10 µM SCC244**	番号	5PAH16	5PAH17	5PAH18
	濃度(nM)	394	396	440		濃度(nM)	454	504	528
	タンパク質濃度(µg/mL)	91.0	81.6	73.0		タンパク質濃度(µg/mL)	99.4	75.8	69.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	216	243	301		取り込み率(pmol/min/mg)	228	333	381
	平均値	**254**				残存活性(%)	90.1	131	150
	SD	43				平均値	124		
	吸収率比	**1020**				SD	31		
10 µM PAH + 0.3 µM SCC244	番号	5PAH7	5PAH8	5PAH9	**10 µM PAH + 20 µM SCC244**	番号	5PAH19	5PAH20	5PAH21
	濃度(nM)	353	386	278		濃度(nM)	311	356	423
	タンパク質濃度(µg/mL)	89.0	79.8	82.2		タンパク質濃度(µg/mL)	103	88.9	84.2
	取り込み率(pmol/min/mg)	198	242	169		取り込み率(pmol/min/mg)	151	200	251
	残存活性(%)	78.2	95.4	66.7		残存活性(%)	59.7	79.0	99.1
	平均値	80.1				平均値	79.3		
	SD	14.4				SD	19.7		
10 µM PAH + 1 µM SCC244	番号	5PAH10	5PAH11	5PAH12	**10 µM PAH + 40 µM SCC244**	番号	5PAH22	5PAH23	5PAH24
	濃度(nM)	345	372	422		濃度(nM)	209	265	294
	タンパク質濃度(µg/mL)	83.2	74.8	75.3		タンパク質濃度(µg/mL)	74.4	59.6	61.4
	取り込み率(pmol/min/mg)	207	249	280		取り込み率(pmol/min/mg)	140	222	239
	残存活性(%)	81.8	98.0	110.5		残存活性(%)	55.4	87.7	94.4
	平均値	96.8				平均値	79.2		
	SD	14.4				SD	20.9		

*HEK293(Mock)細胞での PAH の取り込みを指し、残りの処理群は HEK293(OAT1)細胞での取り込みを指す。

HEK293-OAT3 細胞株への E3S の取り込みに対する SCC244 の影響

2 μM E3S*	番号	5E3S1	5E3S2	5E3S3	**2 μM E3S + 3 μM SCC244**	番号	5E3S13	5E3S14	5E3S15
	濃度(nM)	0.723	0.552	0.658		濃度(nM)	46.1	49.5	51.6
	タンパク質濃度(μg/mL)	123	126	118		タンパク質濃度(μg/mL)	105	92.6	99.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	1.18	0.87	1.12		取り込み率(pmol/min/mg)	87.5	107	103
	平均値	**1.06**				残存活性(%)	77.3	94.5	91.5
	SD	0.16				平均値	87.8		
						SD	9.2		
2 μM E3S	番号	5E3S4	5E3S5	5E3S6	**2 μM E3S + 10 μM SCC244**	番号	5E3S16	5E3S17	5E3S18
	濃度(nM)	54.1	55.8	55.3		濃度(nM)	38.4	42.3	43.5
	タンパク質濃度(μg/mL)	115	95.2	86.3		タンパク質濃度(μg/mL)	105	90.4	94.9
	取り込み率(pmol/min/mg)	93.9	117	128		取り込み率(pmol/min/mg)	73.4	93.6	91.7
	平均値	**113**				残存活性(%)	64.9	82.7	81.0
	SD	18				平均値	76.2		
	吸収率比	**107**				SD	9.9		
2 μM E3S + 0.3 μM SCC244	番号	5E3S7	5E3S8	5E3S9	**2 μM E3S + 20 μM SCC244**	番号	5E3S19	5E3S20	5E3S21
	濃度(nM)	54.4	52.7	55.3		濃度(nM)	7.72	9.84	10.5
	タンパク質濃度(μg/mL)	104	82.8	92.8		タンパク質濃度(μg/mL)	93.8	91.8	82.6
	取り込み率(pmol/min/mg)	105	127	119		取り込み率(pmol/min/mg)	16.5	21.4	25.4
	残存活性(%)	92.4	113	105		残存活性(%)	14.6	19.0	22.5
	平均値	103				平均値	18.7		
	SD	10				SD	4.0		
2 μM E3S + 1 μM SCC244	番号	5E3S10	5E3S11	5E3S12	**2 μM E3S + 40 μM SCC244**	番号	5E3S22	5E3S23	5E3S24
	濃度(nM)	54.4	55.9	57.3		濃度(nM)	2.98	3.23	4.67
	タンパク質濃度(μg/mL)	105	87.8	101		タンパク質濃度(μg/mL)	91.9	76.9	95.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	104	127	114		取り込み率(pmol/min/mg)	6.48	8.40	9.80
	残存活性(%)	91.7	113	101		残存活性(%)	5.73	7.42	8.66
	平均値	102				平均値	7.27		
	SD	10				SD	1.47		

*HEK293(Mock)細胞における E3S の取り込みを指し、残りの処理群は HEK293(OAT3)細胞における取り込みを指す。

HEK293-OCT2 細胞株におけるメトホルミンの取り込みに対する SCC244 の影響

5 μM メトホルミン*	番号	5Met1	5Met2	5Met3	**5 μM メトホルミン + 3 μM SCC244**	番号	5Met13	5Met14	5Met15
	濃度(nM)	1.97	1.89	1.95		濃度(nM)	70.8	79.0	79.2
	タンパク質濃度(μg/mL)	126	119	125		タンパク質濃度(μg/mL)	103	95.0	87.9
	取り込み率(pmol/min/mg)	3.14	3.19	3.11		取り込み率(pmol/min/mg)	138	166	180
	平均値	**3.15**				残存活性(%)	154	185	201
	SD	0.04				平均値	180		
						SD	24		
5 μM メトホルミン	番号	5Met4	5Met5	5Met6	**5 μM メトホルミン + 10 μM SCC244**	番号	5Met16	5Met17	5Met18
	濃度(nM)	48.5	47.1	44.6		濃度(nM)	82.9	82.4	71.3
	タンパク質濃度(μg/mL)	122	102	91.8		タンパク質濃度(μg/mL)	116	95.4	85.8
	取り込み率(pmol/min/mg)	79.4	92.5	97.1		取り込み率(pmol/min/mg)	144	173	166
	平均値	**89.7**				残存活性(%)	160	193	185
	SD	9.2				平均値	179		
	吸収率比	**28.5**				SD	17		
5 μM メトホルミン + 0.3 μM SCC244	番号	5Met7	5Met8	5Met9	**5 μM メトホルミン + 20 μM SCC244**	番号	5Met19	5Met20	5Met21
	濃度(nM)	49.2	50.9	45.3		濃度(nM)	92.6	90.6	90.6
	タンパク質濃度(μg/mL)	112	93.4	87.8		タンパク質濃度(μg/mL)	117	93.6	96.6
	取り込み率(pmol/min/mg)	87.7	109	103		取り込み率(pmol/min/mg)	158	194	188
	残存活性(%)	97.8	122	115		残存活性(%)	177	216	209
	平均値	111				平均値	201		
	SD	12				SD	21		
5 μM メトホルミン + 1 μM SCC244	番号	5Met10	5Met11	5Met12	**5 μM メトホルミン + 40 μM SCC244**	番号	5Met22	5Met23	5Met24
	濃度(nM)	48.6	51.8	45.7		濃度(nM)	109	98.5	91.9
	タンパク質濃度(μg/mL)	111	94.1	84		タンパク質濃度(μg/mL)	126	100	87.3
	取り込み率(pmol/min/mg)	87.6	110	109		取り込み率(pmol/min/mg)	173	198	210
	残存活性(%)	97.6	123	121		残存活性(%)	192	220	235
	平均値	114				平均値	216		
	SD	14				SD	21		

*HEK293(Mock)細胞におけるメトホルミンの取り込みを指し、残りの処理群は HEK293(OCT2)細胞における取り込みを指す。