目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.2.1 [^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の放射能測定による定量 5
2.6.4.2.2 グラチラマー酢酸塩の免疫学的定量 6
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.3.1 単回投与薬物動態試験：健常マウス及び実験的自己免疫性脳髄炎マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の吸収 6
2.6.4.3.2 単回投与薬物動態試験：ラットにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の静脈内、皮下、筋肉内及び経口投与後の血漿中放射能のモニタリング 7
2.6.4.3.3 ラットにおけるグラチラマー酢酸塩の薬物動態試験に用いる競合阻害 ELISA 法の開発 8
2.6.4.3.4 長期皮下投与中のラットにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩のトキシコキネティクス 8
2.6.4.3.5 ビーグル犬におけるグラチラマー酢酸塩の単回皮下投与後の薬物動態試験 13
2.6.4.3.6 サルの 28 日間皮下投与毒性試験での[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩関連放射能のトキシコキネティクス 13
2.6.4.3.7 単回皮下投与後の[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩関連放射能のトキシコキネティクスに関するラットとサルの種間比較 14
2.6.4.4 分布 15
2.6.4.4.1 マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩のマスバランス試験 15
2.6.4.4.2 単回投与薬物動態試験：健常マウス及び実験的自己免疫性脳髄炎（EAE）マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の組織分布 15
2.6.4.4.3 単回投与薬物動態試験：ラットにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の組織分布 16
2.6.4.4.4 ヒト血漿蛋白への[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の結合 17
2.6.4.5 代謝 17
2.6.4.5.1 ラット組織における[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の *in vitro* 分解 17
2.6.4.5.2 ヒト組織における[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の *in vitro* 分解 18
2.6.4.5.3 ヒト及びラット皮下組織ホモジネートによるグラチラマー酢酸塩の *in vitro* 蛋白質分解 19
2.6.4.5.4 単回投与薬物動態試験：ラットにおける皮下又は静脈内投与後のグラチラマー酢酸塩の体内動態の HPLC 分析 19
2.6.4.6 排泄 20
2.6.4.6.1 マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の排泄試験 20
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 21

2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....21
2.6.4.9 考察及び結論.....21
2.6.4.10 図表.....22

表

表 2.6.4-1 各種経路により投与したラットの[^{125}I]-GA 関連放射能の薬物動態パラメータ.....7
表 2.6.4-2 試験デザイン：長期皮下投与中のラットに対する[^{125}I]-GA の投与.....9
表 2.6.4-3 血漿中総放射能：ラットへの[^{125}I]-GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス（コホート 1 - 未投与動物）.....10
表 2.6.4-4 血漿中総放射能：ラットへの[^{125}I]-GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス（コホート 2 - 非放射標識 GA の 28 日間投与）.....11
表 2.6.4-5 血漿中総放射能：ラットへの[^{125}I]-GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス（コホート 3 - 非放射標識 GA の 177 日間投与）.....12
表 2.6.4-6 血漿中総放射能：サルへの[^{125}I] GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス.....14

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the plasma concentration versus time-curve from time zero to 24 hours post-dose〔0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積〕
$AUC_{0\text{-}8h}$	Area under the plasma concentration versus time-curve from time zero to 8 hours post-dose〔0 時間から 8 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積〕
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration versus time-curve from time zero extrapolated to infinity〔0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積〕
C_{max}	Maximum Plasma Concentration〔最高血漿中濃度〕
COP-1	Copolymer-1〔コポリマー1〕
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis〔実験的自己免疫性脳髄炎〕
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay〔酵素免疫測定法〕
F	Female〔雌〕
GA	Glatiramer Acetate〔グラチラマー酢酸塩〕
GLP	Good Laboratory Practice〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準〕
GMP	Good Manufacturing Practice〔医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準〕
HPLC	High Performance Liquid Chromatography〔高速液体クロマトグラフィー〕
IM/im/i.m.	Intramuscular〔筋肉内〕
IV/iv/i.v.	Intravenous〔静脈内〕
LOQ	Limit of Quantification〔定量下限〕
M	Male〔雄〕
MHC	Major Histocompatibility Complex〔主要組織適合遺伝子複合体〕
MRT	Mean Residence Time〔平均滞留時間〕
PK	Pharmacokinetic〔薬物動態〕
PMSF	Phenylmethylsulfonyl Fluoride〔フッ化フェニルメチルスルホニル〕
RBC	Red Blood Cell〔赤血球〕
SC/sc/s.c.	Subcutaneous〔皮下〕
SD	Sprague-Dawley〔Sprague-Dawley〕
$t_{1/2}$	Elimination Half-life〔消失半減期〕
TCA	Trichloroacetic Acid〔トリクロロ酢酸〕
TK	Toxicokinetic〔トキシコキネティクス〕
T_{max}	Time to maximum plasma concentration〔最高血漿中濃度到達時間〕

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

グラチラマー酢酸塩（GA）の薬物動態（PK）プロファイルは、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた GLP 非準拠の試験、並びにラット及びサルを用いた GLP 準拠の試験において評価した。

しかしながら、いずれの試験においても GA 未変化体とその高分子量の分解生成物を識別できないため、GA 濃度測定時の検出において特異性の面で問題が生じた。この低い特異性は不規則な配列を持つ近縁関係のポリペプチド鎖群で構成される GA が有する複雑な性質に由来する。このような問題点のため、正確な全身曝露量を求めることはできないものの、GA の PK に関する基本的性質、すなわち投与部位からの速やかな吸収と全身からの速やかな消失を示すことは可能であると考える。

この他、ラット及びサルを用いた GLP 準拠の反復投与毒性試験ではトキシコキネティクス（TK）解析も実施しており、これらの試験については該当する毒性試験の項でも考察した（2.6.6.3 参照）。

投与動物の血漿中 GA の検出には、2 種類の方法を使用した。開発初期には、放射能で標識した GA([^{125}I]-GA)を用いて試料中の放射能を検出する方法が用いられ、その後、酵素免疫測定（ELISA）法が開発された。しかしながら、両測定法とも GA 検出において特異性が不十分であった。この問題点は類縁関係にある様々な長さ及び配列のポリペプチドで構成される GA の複雑な性質に起因している。いずれの測定法も GA とその高分子量の分解生成物を識別できないために、正確な曝露量を求めるための方法としては適さないと判断された。さらに、放射能を検出する方法については GA から遊離したヨウ素が各種臓器や他の巨大分子に二次的に取り込まれた放射能についても検出されることも問題であった。しかしながら、投与後に速やかに分解される GA の基本的性質は、これらの方法によっても十分に検証可能であると考えられた（4.2.2.2-3 ; 2.6.4.2 も参照）。

特異性を有する競合阻害 ELISA 法を用いた試験から得られた結果においても、皮下投与された GA が速やかに吸収され、数時間以内に血液中濃度が定量下限未満まで低下することが確認されている。

その他の PK パラメータ（分布容積、消失速度定数など）は、主として分解生成物又は[^{125}I]-GA からの遊離ヨウ化物を検出して求められたものであるため、これらのパラメータ値について考察する意義は低い。

血液中では[^{125}I]-GA の大半はヒト血清蛋白との結合型として存在し、アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白と高い結合率を示した。この高い結合率は、GA が血漿中で安定化されることの要因と考えられる。[^{125}I]-GA は皮下投与部位から速やかに吸収され、その後体内で低分子物質へと速やかに分解される。分解された分子から遊離した放射性ヨウ素は他の巨大分子と再結合するため、分解生成物の体内動態を明らかにすることは困難と考えられる。抗原提示細胞表面の MHC 複合体への結合が、GA の作用機序の一部として提唱されている。したがって、白血球への[^{125}I]-GA の高い親和性は、提唱されている GA の免疫調節作用に関与すると考えられる。

GA はその構造から推定されるように、蛋白消化（加水分解、アミノ基転移、脱アミノ化など）により、アミノ酸へと分解されることが示唆されている。末梢、特に皮下（投与部位）で速やかに分解されるため、GA は低いバイオアベイラビリティを示すが、低いバイオアベイラビリティと GA の有効性は直接関与しない。なぜなら、GA は皮下組織に豊富に存在する免疫応答細胞に影響を及ぼす免疫調節薬であることから、GA の全身曝露は薬効発現にとって必須でないと考えられるためである。

2.6.4.2　分析法

GA は内因性の血漿ペプチドと類似する構造を有することから、生体試料中の GA 未変化体を直接測定できる分析法を開発することは困難であった。GA の開発初期における PK 試験では、放射性ヨウ素で標識した GA([^{125}I]-GA)の放射能測定による定量を用いて評価された。その後の開発における動物の PK 試験では、GA の定量に ELISA 法を使用した。生体試料中薬物濃度測定に関するこれら 2 種類の分析法について以下に簡潔に要約する。

2.6.4.2.1　[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の放射能測定による定量

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、-2（参考）、-4（参考）、-6（参考）、4.2.2.4-1（参考）

2.6.4.3 以降に GA の薬物動態に関するデータを要約するが、そのうち開発初期のデータのほとんどは[^{125}I]-GA を用いた試験から得られたものである。しかしながら、この[^{125}I]-GA を用いて生体試料中放射能を測定する方法は、GA 及びその由来物を検出している点で GA そのものの PK を評価するものではない。したがって、[^{125}I]-GA を用いたデータについては GA 及びその由来物を含んだ PK 評価という点で注意が必要である。

in vitro 試験及び *in vivo* 試験に用いた[^{125}I]-GA は、通常ロットの GA からクロラミン T 法により標識化した。

GA は *in vivo* で速やかに分解されるため、生体試料中 ^{125}I の測定においてはトリクロロ酢酸（TCA）を添加することによって、沈下する未変化の GA ならびにその由来物質である高分子量の断片、及び沈下せず上清に残存する低分子量成分物質を識別して測定した。したがって、TCA 処理による上清中には GA の短い断片、つまりヨウ化チロシンや遊離ヨウ化物などが含まれることになる。さらにその上清に硝酸銀を添加することによって、遊離ヨウ化物が沈下することが明らかにされている。したがってこれら各種沈下分画における放射能の分布は、[^{125}I]-GA 投与後の生体内での分解状態を反映したものと考えられる。

[^{125}I]-GA 原体の約 80%は TCA 沈殿性である（4.2.2.4-1）。そのため、未変化 GA の PK を評価するためには総放射能よりも高分子量の TCA 沈殿性物質を測定し評価する方が意義深いと考えられる。TCA 沈殿性物質の測定では[^{125}I]-GA から生成する遊離ヨウ化物が除去されるため、血中 GA 濃度の過大評価を回避できる。一方、TCA により沈殿しない未変化 GA があること、また GA 由来の部分的分解生成物が沈殿する可能性があるため、[^{125}I]-GA を用いて放射能を測定し GA の PK を評価する方法には限界があると考えられる。しかしながらこの方法によって報告された測定値から、高分子量の GA 及びその由来物質の血漿中濃度は推定可能と考えられる。ただし、投与後の時間経過に伴って放射性物質が GA とは無関係な高分子量分子に二次的に取り込まれる可能性があるため、高分子量の GA 由来物質の濃度を推定できるのは投与直後の初期相のみであると考えられた。

血漿中 GA 濃度は投与した[^{125}I]-GA の比放射能に基づいて算出されたため、濃度値は GA 換算値として報告されている。

上記の分析法は、開発初期の試験で[^{125}I]-GA を皮下（s.c.）、筋肉内（i.m.）、静脈内（i.v.）及び経口投与した後の血漿の分析に使用し、さらに組織ホモジネートに *in vitro* で[^{125}I]-GA を添加しインキュベートした試料の分析にも用いた（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4 及び 4.2.2.2-6）。

得られた PK パラメータについては、以下の各項で詳述する。しかしながら、上述したように GA には脱ヨウ素化やヨウ素交換、ならびに他のペプチドへの GA 由来アミノ酸の取り込みが生じる可能性があるため、[^{125}I]-GA を用いたこれらの試験の結果は GA 及びその由来物を含んだ PK 評価という点で注意が必要である。

2.6.4.2.2　グラチラマー酢酸塩の免疫学的定量

：添付資料番号 4.2.2.2-3（参考）、-5（参考）

[^{125}I]-GA を用いた PK 試験に続いて、ラット及びイヌの生体試料中 GA 濃度の測定法として免疫学的検出法である競合 ELISA 法が開発された（4.2.2.2-3 及び 4.2.2.2-5；2.6.4.3.3 及び 2.6.4.3.5 も参照）。この測定法の原理は、GA に特異な抗体に対する結合についてサンプル中の測定対象 GA と標準 GA を競合結合させることによってサンプル中未知 GA 濃度を測定するものである。簡潔に説明すると、GA 特異抗体を固定化した ELISA プレートに GA 標準品を結合させ、その特異抗体に対して結合していない GA を洗浄する。その後、その ELISA プレートに可溶性 GA を含有する血清（GA を添加した血清、又は GA 皮下投与後に採取した血清）及び抗 GA ポリクローナル抗体を添加する。可溶性 GA の血清中濃度の上昇に伴い、固相に結合させた GA に対する GA ポリクローナル抗体の結合が阻害される（競合的阻害）。固相に結合させた GA に結合した抗 GA ポリクローナル抗体を二次抗体（アルカリフォスファターゼ標識抗ウサギ IgG 抗体）により検出し評価する。この方法によって既知濃度の GA を添加した血清を用いて阻害曲線を作成し、投与後の血清中 GA 濃度を求めた。ただし、本測定法の感度は不十分であり（LOQ が 25～50 ng/mL の範囲）、血漿中の GA を検出できたのは短時間であった。また、この方法で評価可能であったのは比較的高用量を投与した際の投与直後のサンプルに限られた。また、本測定法の主な問題点として未変化 GA と抗 GA ポリクローナル抗体が認識する抗原を有する分解生成物を識別できないことにも挙げられる。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与薬物動態試験：健常マウス及び実験的自己免疫性脳髄炎マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の吸収

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

本試験の目的は、雌性マウスに[^{125}I]-GA を単回皮下投与した後の放射能の血漿中濃度及び組織分布を検討することである。通常マウス及び病態モデルである自己免疫性脳髄炎（EAE）マウスに[^{125}I]-GA の 0.5 mg/kg を単回投与し、投与 1 時間及び 8 時間後に血液及び組織を採取した。生体試料中の放射能濃度は GA 未変化体換算値で示した。

TCA による沈殿物中放射能の測定は、4℃の条件で血漿に 25% TCA を 1：1 の容量比で添加することにより検討した。TCA を添加して 10 分後に遠心分離し、上清を除去した後に沈殿中の放射能を測定した。

本試験で得られた PK の結果を表 2.6.5-3A に示す。さらに、本試験で得られた組織分布の結果を 2.6.4.4.2 項、表 2.6.5-5B 及び表 2.6.5-5C に示す。

投与 1 時間後に測定した GA 由来放射能の血漿中濃度は、通常群と EAE 群で同程度であり、それぞれ 43.1 及び 47.0 μg GA 換算値／mL であった。TCA 沈殿性放射能の総放射能値に対する割合は、各群でそれぞれ 12.7%及び 17.3%であった。投与 8 時間後に測定した総放射能濃度は、通常群及び EAE 群でそれぞれ 28.2 及び 17.4 μg GA 換算値／mL まで低下した。しかしながら、TCA 沈殿性放射能の割合は投与 1 時間後の測定値よりもやや上昇傾向を示し、通常群及び EAE 群でそれぞれ 12.8%及び 21.1%であった。

2.6.4.3.2　単回投与薬物動態試験：ラットにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の静脈内、皮下、筋肉内及び経口投与後の血漿中放射能のモニタリング

：添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）

本試験の目的は、ラットに GA を経口、皮下及び筋肉内投与した後のバイオアベイラビリティを評価することである。また、GA 由来物質の放射能の組織分布についても評価した（2.6.4.4.3 参照）。雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{125}I]-GA を 0.5 mg/kg の投与量で単回投与した。投与 3、5、8、12、15、20、30 及び 45 分後、ならびに 1、1.5、2、3、4、5、6、7 及び 8 時間後に血液を採取した。

TCA による沈殿中放射能については、4℃の条件で血漿に 25% TCA を 1：1 の容量比率で添加することにより検討した。TCA を添加して 10 分後に懸濁液を遠心分離し、沈殿物及び上清中の放射能を測定した。沈殿物中の放射能は、未変化の GA を含め放射能で標識された GA 由来の全ての高分子成分を表している。

本試験で得られた PK の結果を表 2.6.5-3B に示す。

経口、皮下及び筋肉内投与後いずれの投与経路においても、放射能の速やかな吸収が認められた。ほとんどの個体において投与後 2 時間以内に Camx に達した。皮下投与後の吸収 $t_{1/2}$ は筋肉内又は経口投与後の計算値との間に差が認められ、皮下経路時により速やかに吸収されることが示された。各投与経路による[^{125}I]-GA 投与後の血漿中放射能の PK パラメータを表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1　各種経路により投与したラットの[^{125}I]-GA 関連放射能の薬物動態パラメータ

マトリックス	投与経路	試験群の動物数	用量 (mg/kg)	C_{max} (μg GA 換算値/mL)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (μg GA 換算値・min/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg GA 換算値・min/mL)
血漿	i.v.	9	0.5	1.991±1.464	257±81	706±927
	s.c.	14	0.5	0.641±0.195	192±71	322±221
	i.m.	8	0.5	0.450±0.113	157±45	346±195
	oral	10	0.5	0.494±0.231	175±92	307±221
TCA 沈殿	i.v.	9	0.5	1.596±0.777	59.88	93.49
	s.c.	14	0.5	0.118±0.034	27.97	44.83
	i.m.	8	0.5	0.076±0.034	25.38	74.99
	oral	10	0.5	0.087±0.035	21.73	41.85

$AUC_{0\text{-}8h}$ = 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$ = 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、i.m. = 筋肉内、i.v. = 静脈内、s.c. = 皮下、血漿および TCA 沈殿の Cmax は平均値±SD、TCA 沈殿の AUC は各時点の平均値から算出

血漿中放射能濃度は[^{125}I]-GA の比放射能に基づき換算し、未変化体換算値として表記した。経口、皮下及び筋肉内投与後の血漿中総放射能濃度の C_{max} は、450～641 ng GA 換算値／mL の範囲であった。ラットに静脈内投与後の初回測定時点（3 分後）の放射能濃度は約 1,900 ng GA 換算値／mL と他の投与経路に比べ高かった。

経口、皮下及び筋肉内投与後の 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}8h}$）は、157～192 μg GA 換算値･min/mL の範囲であった。静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}8h}$ は 257 μg GA 換算値･min/mL であった。消失速度定数を用いて算出した $AUC_{0\text{-}\infty}$は、血管外投与では 307～346 μg GA 換算値･min/mL の範囲であり、静脈内投与では 706 μg GA 換算値･min/mL であった。

静脈内投与時の放射能の PK から算出した分布容積は 473 mL/kg であった一方、血管外投与後の計算値は 237～354 mL/kg の範囲であった。

静脈内投与では、TCA 沈殿性放射能の割合が初回測定時点（投与 3 分後）の 90.7%から投与約 180 分後に掛けて 13%まで低下した。その後、沈殿性放射能の割合はわずかな上昇を示した。血管外投与では、TCA 沈殿性放射能の割合が静脈内投与後より速やかに低下し、筋肉内、皮下及び経口投与 5 分後の割合はそれぞれ 40%、33%及び 31%であった。TCA 沈殿性放射能の割合は投与後初期の低下後には比較的安定し、数時間後に軽度の上昇傾向を示した。そのため、TCA 沈殿性物質の C_{max} 算出値は低く、血管外投与では 80～120 ng GA 換算値／mL の範囲であった。また、TCA 沈殿性物質の最高濃度到達時間は総放射能より短時間であった。

TCA 可溶性放射能である低分子分解生成物は、投与後短時間において検出された。この TCA 可溶性物質を硝酸銀沈殿法によりさらに分画し、可溶性分画と沈殿性分画を別々に測定した。硝酸銀沈殿法による処理の結果、TCA 沈殿性放射能の割合低下と同時に、遊離ヨウ化物量の増加が見られることが判明した。この結果より、放射標識部分が分解生成物から速やかに解離すると考えられた。

2.6.4.3.3 ラットにおけるグラチラマー酢酸塩の薬物動態試験に用いる競合阻害 ELISA 法の開発

：添付資料番号 4.2.2.2-3（参考）

本試験の目的は、ラットにおける GA の PK 評価に用いる ELISA 法を開発することである。この予備的試験では、雄性 Sprague-Dawley ラットに異なる用量の GA を皮下又は静脈内投与した後の血清中 GA 濃度を測定した。1～10 mg/kg の皮下投与後、GA は 1～3 分以内に血清中に検出された。ELISA 法で検出される成分は 10～15 分後に検出されたが、30～60 分後には検出下限未満となった。C_{max} は投与量の 0.5～1%に相当した。GA を 1 mg/kg で静脈内投与した際の C_{max} は、同用量を皮下投与した後の C_{max} の 30 倍であった。

1 mg/kg の用量で GA を静脈内投与すると、投与後 2 分以内の血液中において GA は検出されたが、投与後 10 分以内に血清中から消失した。また、血清検体の凍結融解後に ELISA による分析を実施したところ、GA 濃度の測定値は凍結融解による影響は見られなかった。

ただし、ラットでは皮下投与後の血清中において GA 濃度が検出可能であった最低用量は 1 mg/kg であり、GA の臨床用量である 20 mg/回は約 0.3 mg/kg に相当することを考慮すると、この分析法はヒトでの測定には適していないと考えられた。

2.6.4.3.4 長期皮下投与中のラットにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩のトキシコキネティクス

：添付資料番号 4.2.2.2-4（参考）

本試験の目的は、ラットへの反復皮下投与後の GA の TK プロファイルを評価することである。雌雄の Sprague-Dawley ラットに[^{125}I]-GA を 3、10 又は 30 mg/kg の投与量で単回皮下投与した後、血漿中の総放射能濃度及び TCA 沈殿性放射能濃度を評価した。本試験における評価では未投与動物を用いて実施したが、更にラットにおける GLP 準拠の 26 週間慢性毒性試験（4.2.3.2-3；2.6.6.6.3 も参照）の一環として GA 及びその由来物質の全身曝露量を評価するため、非放射標識 GA を 28 又は 177 日間投与した動物についても同様の試験を実施した。また、投与部位及び屍体に残存した放射能の投与量に対する割合も測定した。

各用量群を 3 コホートに分け、それぞれ第 0 日（コホート 1）、第 29 日（コホート 2）及び第 178 日（コホート 3）に[^{125}I]-GA を投与した。コホート 2 及び 3 については、非放射標識 GA の連日投与を実施した個体に[^{125}I]-GA を投与した。試験デザインを表 2.6.4-2 に示す。

表 2.6.4-2　試験デザイン：長期皮下投与中のラットに対する[^{125}I]-GA の投与

群	長期投与量 (mg/kg)	放射標識 GA の投与量 (mg/kg)	放射標識 GA を投与する前の長期投与期間[1]		
			コホート 1[2]	コホート 2	コホート 3
A	0[3]	3	0	28 日	177 日
B	3	3	0	28 日	177 日
C	10	10	0	28 日	177 日
D	30	30	0	28 日	177 日

[1] 放射標識 GA は、上記期間の翌日に投与した（すなわち、コホート 2 は第 29 日、コホート 3 は第 178 日）。

[2] コホート 1 は未投与動物とした。

[3] 溶媒のみ（生理食塩液）

雌雄各 5 匹に対し、非放射標識 GA を 0、3、10 及び 30 mg/kg の投与量で一定の投与期間（0、28 及び 177 日間）投与したラットに[^{125}I]-GA を投与した。[^{125}I]-GA を投与後、24 時間にわたり血液を頻回採取した。採取した血液を分離して得られた血漿中の放射能を直接及び TCA（25% w/v）沈殿後に測定した。TCA 沈殿性放射能は高分子量の物質（主に GA 及び／又は GA 関連物質）と考えられる。投与 24 時間後に投与部位を切除し、屍体とともに放射能濃度を分析した。

本試験の PK の結果を表 2.6.5-3C、表 2.6.5-4A 及び表 2.6.5-4B に示す。

血漿中総放射能濃度（C_{max}及び AUC の両方）は、投与量との比例関係に従って上昇した。血漿中放射能濃度に顕著な性差は認められなかった。また、TK パラメータには同用量における 1、28、177 日間反復投与の影響が認められる場合があったものの、これらの差が[^{125}I]-GA 由来物質の蓄積性を示す傾向は見られず、毒性学的に重要であることを示す傾向も見られなかった。さらに、平均 $t_{1/2}$ が約 10 時間であったことより、血漿中濃度が 2～3 日以内に定常状態に到達していたことが示唆された。

本試験で得られた血漿中総放射能の TK パラメータ（T_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$及び $t_{1/2}$）を、表 2.6.4-3、表 2.6.4-4 及び表 2.6.4-5 に示す。

表 2.6.4-3　血漿中放射能：ラットへの[^{125}I]-GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス（コホート 1 - 未投与動物）

マトリックス	性別	長期投与量 (mg/kg)	放射標識 GA の投与量 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (μg GA 換算値/mL)	AUC_{0-24h} (μg GA 換算値・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿	M	0	3[1,2]	2	5.13±0.40[2]	56.30±1.22[2]	6.77±1.48
		3	3	2	5.68±0.49	69.16±11.12	9.16±0.65
		10	10	2	20.08±1.33	235.9±13.9	7.90±1.11
		30	30	2	54.41±8.33	642.3±56.5	6.65±0.27
	F	0	3[1]	2	5.54±0.39	66.46±5.36	6.68±0.47
		3	3	2	6.04±0.61	65.74±11.53	5.88±0.68
		10	10	2	20.90±1.43	258.3±26.3	6.92±1.35
		30	30	2	60.92±5.74	719.6±102.9	6.03±0.68
TCA 沈殿	M	0	3[1,2]	2	1.81±0.15[2]	22.26±2.85[2]	8.99±2.96
		3	3	2	2.96±0.18	37.78±4.82	10.08±1.08
		10	10	2	10.14±1.18	128.3±9.2	9.00±1.28
		30	30	2	24.30±11.26	293.5±112.6	8.05±1.43
	F	0	3[1]	2	2.84±0.79	34.95±8.03	8.00±0.97
		3	3	2	2.22±0.57	19.95±3.67	6.78±1.26
		10	10	2	11.85±1.45	159.0±17.7	7.61±1.30
		30	30	2	24.74±8.74	314.9±104.7	7.89±1.46

1 溶媒（生理食塩液）の単回投与後に[^{125}I]-GA を単回投与

2 数値は投与量の誤りのために 1.36 倍された値

AUC_{0-24h} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、F = 雌、M = 雄、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、平均値±SD

表 2.6.4-4　血漿中放射能：ラットへの[^{125}I]-GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス（コホート 2 - 非放射標識 GA の 28 日間投与）

マトリックス	性別	長期投与量 (mg/kg)	放射標識 GA の投与量 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (μg GA 換算値/mL)	AUC_{0-24h} (μg GA 換算値·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿	M	0	3*	2	5.10±0.47	65.72±7.49	8.97±0.92
		3	3	2	6.07±0.67	68.31±9.76	7.89±0.92
		10	10	2	18.59±0.79	225.3±15.3	8.41±0.63
		30	30	2	46.63±1.63	661.3±32.3	9.03±1.24
	F	0	3*	2	6.13±0.78	76.61±10.54	8.21±0.91
		3	3	2	6.84±0.60	79.15±11.78	6.95±0.82
		10	10	2	20.06±1.51	214.2±29.1	7.05±0.91
		30	30	2	57.91±2.49	697.6±108.1	6.50±0.98
TCA 沈殿	M	0	3*	2	2.36±0.42	28.36±4.95	10.73±0.76
		3	3	2	2.58±0.22	30.72±3.84	8.80±1.33
		10	10	2	6.98±1.07	87.07±9.60	10.78±1.54
		30	30	2	21.49±3.39	257.1±22.8	11.89±2.63
	F	0	3*	2	2.77±0.42	33.26±5.26	10.03±1.92
		3	3	2	3.32±0.55	34.38±4.18	7.19±0.70
		10	10	2	7.33±0.82	81.91±14.57	9.36±2.52
		30	30	2	24.14±3.68	258.7±48.9	8.05±1.91

* 溶媒（生理食塩液）の 28 日間連日投与後、第 29 日に[^{125}I]-GA を単回投与

AUC_{0-24h} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、F = 雌、M = 雄、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、平均値±SD

表 2.6.4-5　血漿中放射能：ラットへの[^{125}I]-GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス（コホート 3 - 非放射標識 GA の 177 日間投与）

マトリックス	性別	長期投与量 (mg/kg)	放射標識 GA の投与量 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (μg GA 換算値/mL)	AUC_{0-24h} (μg GA 換算値·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿	M	0	3*	2	5.48±0.36	72.81±7.37	10.04±0.77
		3	3	2	5.67±0.91	66.94±12.42	9.69±0.69
		10	10	2	18.91±1.43	280.2±20.3	16.15±7.20
		30	30	2	51.33±4.89	787.7±114.9	10.32±1.48
	F	0	3*	2	7.62±1.25	101.8±15.7	9.29±1.06
		3	3	2	6.93±0.45	92.32±15.44	8.95±1.18
		10	10	2	21.94±2.20	266.3±41.8	7.91±1.13
		30	30	2	60.11±9.13	872.0±208.0	12.03±4.90
TCA 沈殿	M	0	3*	2	2.87±0.30	39.86±6.58	10.99±1.74
		3	3	1	3.02±0.56	37.44±6.20	10.89±1.38
		10	10	2	11.05±1.19	169.3±15.6	22.25±13.63
		30	30	3	29.76±4.10	476.1±50.9	11.68±1.23
	F	0	3*	4	4.11±0.73	55.35±7.12	10.85±2.26
		3	3	2	3.81±0.36	53.10±8.57	10.53±3.81
		10	10	2	14.10±2.59	162.4±48.2	9.15±1.03
		30	30	2	36.15±8.08	510.6±123.3	13.10±3.02

*溶媒（生理食塩液）の 177 日間連日投与後、第 178 日に[^{125}I]-GA を単回投与

AUC_{0-24h} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、F = 雌、M = 雄、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、平均値±SD

血漿中の TCA 沈殿性放射能のプロファイルは、総放射能の時間曲線に類似の挙動を示したが、TCA 沈殿性放射能濃度は総放射能に比べて約 50%低かった（表 2.6.5-3C を参照）。これら総放射能及び TCA 沈殿性放射能の PK プロファイルは投与量比に応じて上昇した。また、血漿中放射能濃度に顕著な性差は認められなかった。さらに、血漿中総放射能の濃度推移を解析した結果、反復皮下投与後に高分子量の[^{125}I]-GA 由来物質が蓄積する可能性は低いと考えられた。

投与後 24 時間にわたる採血後、投与部位での残存率は投与量の 2%未満であり、投与量の大部分が吸収されたことが示された。屍体中の放射能残存量は、第 0 日と第 29 日で同程度であった（総放射能を指標とした平均残存率は第 0 日が 18.8%、第 29 日が 23.3%；TCA 沈殿性物質を指標とした平均残存率はそれぞれ 9.3%及び 11.0%）。反復投与 178 日後の動物では屍体中の放射能残存量が有意に増加し（$p<0.001$）、総放射能及び TCA 沈殿性物質の残存率はそれぞれ 34.2%及び 16.7%であった。ただし、生理食塩液のみを長期投与した動物においても 178 日間反復投与した際の屍体中の残存放射能量が 29 日間反復投与群より高かったことから、この屍体中に残存する放射能量の上昇は GA の長期投与に関連するものではないと推測された。

また、投与部位での総放射能残存率も経時的に上昇した。29 日間反復投与後のコホートにおける投与部位の平均残存率（1.30%）は未投与群の平均値（0.87%）より高く（$p<0.05$）、178 日

間反復投与群の平均値（1.56%）はさらに高かった（p<0.001）。しかしながら、投与部位でのTCA 沈殿性放射能の残存率にはこのような上昇は認められなかった。

結論として、ラットに[^{125}I]-GAの 3、10 及び 30 mg/kgを皮下投与したところ、投与量比に伴ってGA又はGA由来の高分子物質の曝露が確認された。非放射標識GAを最長 6 ヵ月間長期投与した個体においても、血漿中の総放射能又はTCA沈殿性放射能についての雌雄動物のTKパラメータに顕著な蓄積性を示す所見は認められなかった。さらに、ラット毒性試験（4.2.3.2-3）では、抗GA抗体の産生が 4～13 週間の長期投与後にピークに達したが、[^{125}I]-GAのTKパラメータに影響を及ぼさず、GA及びその由来物質の曝露量に影響を与えなかったことが示された。投与量、投与期間にかかわらず[^{125}I]-GA投与 24 時間後には、投与部位の残存率は投与量の 2%未満であった。このことは、投与期間をとおして投与量の大部分が全身に移行すること、また、投与部位障害（4.2.3.2-3）[1]がGAの吸収に影響を及ぼさなかったことを示唆している。

2.6.4.3.5　ビーグル犬におけるグラチラマー酢酸塩の単回皮下投与後の薬物動態試験

：添付資料番号 4.2.2.2-5（参考）

この予備的試験の目的は、イヌへ GA を皮下投与した際の GA の PK パラメータを検討することである。このイヌを用いた PK 試験は、血清中 GA 濃度測定用にバリデートされた ELISA 法を確立し、将来の臨床試験での同手法の実施可能性及び実用性を検討することを目的として実施した。

ビーグル犬 3 匹に 3 mg/kg の用量で単回皮下投与した後、血清中 GA 濃度を測定した。GA 投与後血液を様々な時点で採取し、血清中 GA 濃度を競合阻害 ELISA 法により測定した。本試験で得られた PK の結果を表 2.6.5-3D に示す。

本試験の結果、平均最高血清中濃度（C_{max}）は 247 ng/mL（範囲：157～340 ng/mL）であったことが示された。平均 AUC は 1,441 ng·h/mL（範囲：980～2,220 ng·h/mL）であった。投与量 1 mg/kg で補正した平均 C_{max} は 82.3 ng/mL（範囲：52～113 ng/mL）であり、同様に投与量 1 mg/kg で補正した平均 AUC は 480 ng·h/mL（範囲：327～740 ng·h/mL）であった。T_{max} は 30～60 分であった。血清中濃度は 3 匹中 2 匹では 6 時間以内に定量下限未満となった。一方、残り 1 匹では 6 時間後の時点で高値のままであったが、投与 24 時間後には定量下限未満となった。

以上の結果より、ELISA 法は 3 mg/kg を単回皮下投与した際の血清中 GA 濃度を検出するのに十分な感度を有することが示された。しかし、推奨臨床用量 0.3 mg/kg をヒトに投与した後の血液中濃度を検出するには不十分な感度と考えられた。

2.6.4.3.6　サルの 28 日間皮下投与毒性試験での[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩関連放射能のトキシコキネティクス

：添付資料番号 4.2.3.2-8（評価）

毒性試験の概要文の 2.6.6.3.9 項に示したように、カニクイザルを用いて 28 日間の反復投与毒性試験を実施した（4.2.3.2-8）。同試験の 1 週間前にサルへの皮下投与後の GA 及びその由来物質の TK パラメータを評価するため、同毒性試験での投与量における[^{125}I]-GA をサル 8 匹（雌雄各 4 匹）に投与した。つまり、この試験ではカニクイザルに[^{125}I]-GA を 20 mg/kg（雌雄各 1 匹）、40 mg/kg（雌雄各 1 匹）又は 60 mg/kg（雌雄各 1 匹）を単回皮下投与し TK パラメータを評価した。さらに、投与液を[redacted]液（0.9% w/v[redacted]液）から[redacted]液（0.45% w/v[redacted]液）に変更した際の PK プロファイルに対する影響を高用量の 60 mg/kg にて検討した（雌雄各 1 匹）。

[1] SD ラットに GA の 0、3、10 及び 30 mg/kg／日を 26 週間投与したところ、全用量群において用量依存的な投与部位の病理組織学的障害がみられた（4.2.3.2-3）。毒性試験の概要文（2.6.6.3.3）を参照。

投与後、各用量／投与液群の雌雄各 1 匹から、72 時間にわたり血液を採取した。血漿を分離し、総放射能及び TCA 沈殿性放射能を分析した。TCA 沈殿性放射能は、GA 関連放射能の高分子量成分に相当すると推定された。血漿中 TK プロファイルを算出し、用量相関及び雌雄間で比較した。本試験で得られた血漿中総放射能の TK パラメータ（T_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $t_{1/2}$）を表 2.6.4-6 に示す。

表 2.6.4-6　血漿中放射能：サルへの[^{125}I] GA 単回皮下投与後のトキシコキネティクス

マトリックス	用量 (mg/kg)	T_{max} (h)		C_{max} (μg GA 換算値/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg GA 換算値·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
血漿	20	2	2	46.67	50.32	606.7	691.9	32.31	30.96
	40	4	2	96.39	78.01	1513.3	1106.2	30.81	37.80
	60	2	4	141.5	138.0	2323.8	2288.7	30.29	31.80
	60*	2	2	133.9	132.8	1880.2	2004.1	34.28	31.03
TCA 沈殿	20	1	1	14.37	15.86	206.1	255.9	98.70	70.71
	40	1	1	20.78	20.81	466.7	420.3	86.19	112.1
	60	1	2	41.70	49.76	832.2	827.5	58.41	77.11
	60*	0.5	2	46.13	38.60	761.2	752.2	70.50	66.26

*[redacted]の投与液

$AUC_{0\text{-}24h}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、F = 雌、M = 雄、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

次に本試験で得られた PK の結果を、表 2.6.5-3E に示す。TCA 沈殿性物質を含め GA 由来物質の全身曝露量には性差は見られず、全身暴露は投与量比に伴って上昇した。投与液を[redacted]液として投与したところ、60 mg/kg 投与時の曝露量は[redacted]液の投与時と同程度であり、放射能の TK に投与液の[redacted]の影響は認められなかった。

以上から、雌雄サルに[^{125}I]-GA を 20～60 mg/kg の範囲で単回皮下投与したところ、[^{125}I]-GA 由来成分の全身曝露量に明らかな性差は認められなかった。さらに、毒性試験の投与間隔である投与後 24 時間までの曝露量は、投与量に伴って上昇することが判明した。

2.6.4.3.7　単回皮下投与後の[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩関連放射能のトキシコキネティクスに関するラットとサルの種間比較

：添付資料番号 4.2.2.2-6（参考）

本報告の目的は、[^{125}I]-GA 単回皮下投与後の血漿中総放射能及び TCA 沈殿性放射能の TK をラットとサルで比較することにある。

データは、ラットの 4.2.2.2-4（2.6.4.3.4 を参照）及びサルの 4.2.3.2-8（2.6.4.3.6 を参照）を用いた。ラット試験での TK パラメータは用量 3、10 及び 30 mg/kg の単回投与で検討し、サル試験での[^{125}I]-GA の TK は用量 20、40 及び 60 mg/kg で検討した。ラットでは投与後 24 時間にわたり血漿検体を採取した一方、サルでは投与後 72 時間にわたり検体を採取した。各動物種での GA 及びその由来物質の曝露量の評価には、TK パラメータ（C_{max} 及び AUC）を使用した。

総放射能及び TCA 沈殿性放射能の TK パラメータの要約（雌雄併合）を表 2.6.5-3F（ラット）及び表 2.6.5-3G（サル）に示す。

各動物種において総放射能及び TCA 沈殿性放射能の曝露量に明らかな性差はなかった。また、ラット、サルとも C_{max} 及び AUC は投与量に比例して上昇した。

動物種間では、投与量で正規化（1 mg/kg に補正）した C_{max} に明らかな差は認められず、顕著な種差がないことが示された。一方、AUC を曝露の指標とした場合、サルでの投与量正規化 AUC がラットよりも大きな値を示し、種差が存在すると考えられた。しかしながら種間の比較に用いたこれら AUC の値は採血ポイント数の影響を強く受け、データポイント数が不十分であったため消失 $t_{1/2}$ が正確に見積もられなかったことにも強く影響を受けたと考えられた。

そこで、投与後 24 時間までの値を用いて AUC を評価したところ、種差は縮小傾向を示した。つまり、投与量 1 mg/kg で正規化した血漿中総放射能の平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ラット及びサルでそれぞれ 22.6 μg GA 換算値·h/mL（範囲：20.5～24.7）及び 34.6 μg GA 換算値·h/mL（範囲：32.5～38.5）であった。TCA 沈殿中放射能に対応する値は、それぞれ 11.4 μg GA 換算値·h/mL（範囲：9.6～14.4）及び 12.2 μg GA 換算値·h/mL（範囲：11.1～13.8）であった。

ラットでは、血漿中総放射能及び TCA 沈殿性放射能の消失 $t_{1/2}$ 推定値は、それぞれ 6～7 時間及び 8～9 時間の範囲であった。サルではそれぞれ 31～34 時間及び 68～99 時間の範囲であった。しかし、終末消失相の t1/2 算出に用いたデータポイント数が不十分であったため、これらの推定値は正確ではないと考えられた。したがって、GA 及びその由来物質の消失特性をより適切に評価できるパラメータである平均滞留時間（MRT）を算出した。同様の採血時間におけるデータを用いて算出したところ、ラットでの総放射能及び TCA 沈殿性放射能の MRT 値はそれぞれ約 7 時間及び約 8 時間であった。サルの MRT 値はそれぞれ 9～10 時間及び 11～12 時間と算出され、これら動物種間において GA およびその由来成分の体内滞留性に顕著な種差はないと考えられた。

以上のことから、試験条件の違いによって[^{125}I]-GA 単回皮下投与後の総放射能及び TCA 沈殿性放射能の全身曝露量及び消失動態においてラットとサルに種差が認められる可能性が示されたが、AUC 算出のための採血時点の違い、及びそれらを用いて算出された MRT 値を考慮すると、GA 及びその由来物質のラット、サルにおける体内動態に顕著な種差はないと考えられた。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩のマスバランス試験

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）

この試験の目的は、マウスでの GA 及びその由来成分の排泄及び組織分布を評価することである。[^{125}I]-GA を 5 mg/kg（約 100 μg - 2×10^6 cpm）／匹の用量で静脈内及び腹腔内に各々2 匹投与し、投与 24 及び 48 時間後に血液、ならびにその時点までの尿及び糞検体を採取した。さらに殺処分後にリンパ節、心臓、肺、胸腺、甲状腺、肝臓、胃、腸、脾臓、副腎、腎臓、膀胱、生殖器及び脳の放射能濃度を測定した。

組織分布データを表 2.6.5-5A に示す。また、本試験で得られた排泄の結果は 2.6.4.6.1 項に示す。組織分布の結果より、検討したいずれの臓器においても放射能の特異的な取り込みは認められなかった。さらに、GA 投与による放射能の蓄積性を懸念する臓器は認められなかった。

2.6.4.4.2　単回投与薬物動態試験：健常マウス及び実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の組織分布

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

本試験の目的は、[^{125}I]-GA の組織分布プロファイルに関して正常マウスと多発性硬化症のモデルとして使用されている実験的疾患（EAE）の罹患マウスを比較することである。正常マウス群と EAE マウス群に[^{125}I]-GA を 0.5 mg/kg の用量で単回皮下投与し、投与 1 時間及び 8 時間後に殺

処分した。殺処分した各個体から血液を採取するとともに組織を摘出し、放射能濃度を測定した。放射能測定値は未変化の GA 換算値濃度で表示した。

組織分布データを表 2.6.5-5B 及び表 2.6.5-5C に示す。本試験で得られた PK の結果は 2.6.4.3.1 項に示す。

組織中放射能濃度を測定した結果、投与後 1 時間において放射能が主に分布した組織はいずれの群でも胃壁であり、それぞれ 272.7 及び 282.2 μg GA 換算値／g であった。またそれら濃度は血漿中濃度の約 6 倍であった。その他の組織中の放射能濃度は血漿中と同程度、もしくはより低かった。放射能濃度が最も低かった組織は脳であり、正常マウスでの投与 8 時間後の濃度は約 2.9 μg GA 換算値／g であった。脳中放射能濃度が低かったことは血液脳関門透過性が低かったことを示唆しており、GA 由来成分の極性及び親水性が高いことに起因すると推測された。投与 1 時間後の放射能測定では、正常マウスと EAE マウスの脳中放射能濃度（それぞれ 2.07 μg GA 換算値／g 及び 4.55 μg GA 換算値／g）の間に、統計学的な有意差が認められた。しかしながら、投与 8 時間後の測定では脳中の GA 及びその由来物質の濃度は両群で同程度であった。

投与 8 時間後の測定で放射能濃度が最も高値を示したのは投与 1 時間後と同様胃壁であったが、胃壁中濃度は血漿中濃度低下と同様に低下した。投与 8 時間後には他の組織中濃度の推移に正常マウスと EAE マウスに一貫した傾向は認められなかった。つまり、脾臓のように組織中の放射能濃度は、健常マウスでは上昇を示した一方、EAE マウスでは上昇を示さなかった。また、その他腎臓などの組織中の放射能濃度は正常マウス及び EAE マウスとも経時的に低下傾向を示したが、ある組織、例えば正常マウスの心臓などでは放射能濃度は投与後一定の値を示した。

投与部位での残存放射能を計測したところ、投与 1 時間後では正常群及び EAE 群でそれぞれ投与量の 13.46%及び 9.65%であった。投与部位の残存放射能は時間経過とともにさらに減少し、投与 8 時間後の測定値はそれぞれ投与量の 4.07%及び 3.79%に過ぎなかった。

以上のことより、EAE マウスの胃壁中の GA 由来物質濃度は、投与 1 時間後の 282 μg GA 換算値／g から投与 8 時間後にかけて 91.06 μg GA 換算値／g まで低下したが、血漿中濃度との比は 5～6 倍のままであった。[^{125}I]-GA の組織分布の結果から、放射能の主な分布組織は胃壁であり、胃壁中濃度は血漿中濃度の約 6 倍になることが示された。胃壁中の放射能濃度は時間経過とともに低下し、血漿中濃度と同様に低下した。その他の組織中の放射能濃度は血漿中濃度と同程度、もしくはより低値を示し、概ね時間経過とともに低下した。GA 及びその由来物質の濃度は脳中が最も低く、血液脳関門透過性が低いことが示された。

2.6.4.4.3　単回投与薬物動態試験：ラットにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の組織分布

：添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）

雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{125}I]-GA の 0.5 mg/kg を単回投与し、GA 及びその由来成分の組織分布を評価した。この試験ではラットに[^{125}I]-GA を経口（7 匹）、皮下（5 匹）、筋肉内（8 匹）又は静脈内投与（5 匹）した。投与 8 時間後に殺処分した後主要組織を採取し、放射能能を測定した。結果を表 2.6.5-5D に示す。

全ての投与経路について各組織中の放射能濃度を測定したところ、甲状腺及び胃壁中の放射能濃度が高かった。また、その他の組織中の放射能濃度は血漿中濃度と同程度もしくは低かった（血漿中濃度データは 2.6.4.3.2 項及び表 2.6.5-3B 参照）。放射能濃度が最も低かったのは脳であり、GA 及びその由来成分の血液脳関門透過性が低いことを反映していると思われる。いずれの組織においても本試験で評価した投与経路間で、GA 及びその由来物質の組織分布に明確な差は認められなかった。

この組織分布試験では甲状腺が GA 及びその由来成分の主要な分布部位であることが示された。しなしながら、遊離ヨウ化物は甲状腺に分布するという既知の性質と矛盾しないため、未変化 GA の分布とは無関係であると考えられる。先行する試験（4.2.2.2-1）で得られた結果と同様、胃壁中の放射能濃度は高く、放射能濃度は血漿中濃度の 4～5 倍であった。胃壁中濃度が高かっ

た原因は、GA の物理化学的性質、つまり GA は塩基性の混合物であり、酸性環境下の胃壁で捕捉される傾向があることに起因すると考えられる。

胃壁及び腸内の高い放射能濃度は、他の投与経路による投与群と比較して経口投与群で顕著に高値ではなかったことより、消化管内での未吸収の成分に由来するものでなく、全身曝露を介した分布の結果生じたことと考えられた。

2.6.4.4.4　ヒト血漿蛋白への[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の結合

：添付資料番号 4.2.2.3-2（参考）

本試験の目的は、血液成分又は血球への GA の分布、並びにヒト血清蛋白への結合率を評価することである。簡潔に説明すると、ヒト血液に[^{125}I]-GA を濃度 10 μg/mL となるよう添加した後、血液成分中の放射能を測定した。さらに、ヒト血清、ヒトアルブミン、ヒト α_1-酸性糖蛋白、ラット血清及びウシ胎児血清に対する[^{125}I]-GA の結合率をゲルろ過法により測定した。試験結果を表 2.6.5-6 に示す。

本試験の結果、GA 及びその由来成分の 70%がヒト血漿中から回収され、5%を超える放射能がバフィーコート分画に分布していた以外に、約 25%が赤血球（RBC）分画にも移行していることが確認された。さらに、それら結合が可逆的であることが示された。また、[^{125}I]-GA を添加した際の平均白血球中放射能濃度は RBC 中濃度の 10 倍よりも高いことが示された。ヒト血清アルブミンとの結合率は 89%を超え、α_1-酸性糖蛋白とは 83%以上、ヒト血清とは約 97%が結合した。ラット血清及びウシ胎児血清に対する[^{125}I]-GA の結合率は、それぞれ 94%及び 98%であることが確認された。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　ラット組織における[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の *in vitro* 分解

：添付資料番号 4.2.2.4-1（参考）

本試験では、ラット組織ホモジネートと *in vitro* でインキュベートした際の[^{125}I]-GA の分解生成物について検討した。さらに、組織ホモジネートの希釈倍率が及ぼす GA の安定性に対する影響、GA に含まれる蛋白成分の分解過程、及び血漿中での GA の安定化作用を検討した。

1 回目の実験では、雄性ラット 7 匹から肝臓、腎臓、小腸、胃、横紋筋及び皮下組織を切除し摘出した。組織ホモジネートを調製し数段階に希釈した後、[^{125}I]-GA を添加しインキュベートした。また、血漿及びその希釈液を混合した溶液も[^{125}I]-GA とともにインキュベートした。本検討では組織ホモジネートを混合しない希釈液中で GA をインキュベーションした際の結果を対照として用いた。各インキュベーション混合液に TCA を添加し、TCA 沈殿性分画と TCA 可溶性分画を遠心分離した後、各分画中の放射能を測定した。TCA 可溶性分画に関しては、さらに硝酸銀沈殿性分画（遊離ヨウ化物）と可溶性分画における放射能の分布も測定した。表 2.6.5-10A に希釈していない 7 種類の組織調製液で得られた平均値を示す。

2 回目の実験では、ペプチダーゼ阻害剤であるフッ化フェニルメチルスルホニル（PMSF）1 mM の存在下又は非存在下で、血漿、腸管ホモジネート及び皮下組織ホモジネートを[^{125}I]-GA とともにインキュベートした。

1 回目の実験では、対照として蛋白質を含まない希釈液中で GA を 15 分間インキュベートしたところ、TCA 沈殿性放射能の割合は 65～70%であった。インキュベーション前の[^{125}I]-GA に占める TCA 沈殿性放射能の割合は約 80%であったことから、GA は非酵素的に分解されることが示された。

2 回目の実験結果である、PMSF 存在下又は非存在下での各分画中の放射能の割合を表 2.6.5-10A に示す。

非希釈の組織ホモジネートにおける GA の加水分解の程度は、各組織によって異なった。皮下組織、腸、筋肉及び腎臓ホモジネートでは GA は顕著な加水分解活性を受け、TCA 沈殿性放射能の割合は 40%未満まで低下した。胃及び肝臓ホモジネート中では GA はごくわずかに加水分解を受けたに過ぎなかった。一方、血漿中では GA は安定化作用を示し、TCA 沈殿性放射能の割合が蛋白を含まない対照液よりも高値であった。

組織ホモジネート中の GA の加水分解活性はホモジネートの希釈倍率に依存性を示し、ほとんどの組織では希釈倍率 100 倍で加水分解活性が消失した。最も高い希釈率においても加水分解活性を示したのは腸管ホモジネートであり、希釈倍率 100 倍でも加水分解活性を示したが、希釈倍率 100,000 倍ではその活性は検出されなかった。

同様に、血漿中での安定化作用も希釈倍率に対する依存性を示した。血漿による GA の安定化作用は原液又は希釈倍率 1:10 で認められた。しかしながら、希釈倍率 1:100 では TCA 沈殿性放射能の割合が対照との差を示さなかった。

2 回目の実験では、最も高い加水分解活性を示した腸管及び皮下組織ホモジネートを PMSF 存在下又は非存在下で[^{125}I]-GA とともにインキュベーションした。PMSF は皮下組織ホモジネートによる GA の加水分解を約 50%抑制したが、腸管ホモジネートによる分解活性は抑制しなかった。さらに、PMSF 添加は血漿中での TCA 沈殿性放射能の割合には影響を与えなかった。皮下組織ホモジネートでは硝酸銀沈殿法による沈殿性放射能分画、すなわち遊離ヨウ化物濃度が PMSF 添加により抑制された。PMSF 存在下で血漿又は腸管ホモジネートに GA を添加した際には、硝酸銀沈殿分画への影響は見られなかった。

以上のことより、本試験ではラット組織ホモジネートとともに GA を *in vitro* でインキュベートしたところ、加水分解が生じることが示された。加水分解活性の程度は組織により異なり、最も顕著な活性が見られたのは腸管及び皮下組織ホモジネートであった。さらに、加水分解活性の性質は PMSF により阻害される皮下組織と阻害されない腸管組織で異なることが判明した。

2.6.4.5.2 ヒト組織における[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の *in vitro* 分解

：添付資料番号 4.2.2.4-2（参考）

本試験の目的は、ヒト血漿、皮下組織及び横紋筋による[^{125}I]-GA の *in vitro* での加水分解を検討することである。

先行した試験（4.2.2.4-1）において、ラットの皮下組織、腸、筋肉及び腎臓ホモジネートにおいて GA の加水分解活性が高いことが示された。これらの結果より、血管外に投与された GA が全身吸収前に代謝される可能性が示された。さらに、ラットのデータより投与経路は GA の全身暴露、つまりバイオアベイラビリティを決定づける重要な要因である可能性が示唆された。

したがって本試験では、ヒト皮下組織及び筋肉のホモジネートと[^{125}I]-GA をインキュベーションした後、TCA 沈殿分画への GA 由来物質の分布を評価した。その結果、皮下組織と横紋筋はいずれも GA に対する加水分解活性を有することが示された。希釈していない組織ホモジネートに[^{125}I]-GA を濃度 0.1～10 μg/mL となるよう添加しインキュベートした結果、TCA 沈殿性放射能の割合は組織ホモジネート無添加の対照インキュベートに対して約 60%から約 20%まで低下した。個々の値を表 2.6.5-10B に示す。

ヒト皮下組織及び筋肉のホモジネート中での GA の加水分解に対するそれらホモジネートの希釈の影響を検討した結果、両ホモジネートとも希釈により加水分解は低下したが、その程度は皮下組織及び筋肉のホモジネートで同程度であることがわかった。また、希釈倍率 1:1,000 での TCA 沈殿性放射能の割合は対照混合液と同程度となった。

[^{125}I]-GA の分解生成物に相当する TCA 可溶性分画及びヨウ化物分画の割合は、未希釈のホモジネートでのインキュベートにおいて高く、その割合は段階的希釈により低下した。ホモジネート希釈による TCA 可溶性分画及びヨウ化物分画の割合の変化は、TCA 沈殿性成分において認められた変化と類似した結果が得られた。つまり最も薄い希釈状態のホモジネートでは、GA

由来成分の TCA 沈殿性、TCA 可溶性、ヨウ化物の 3 種類の分画は蛋白を含まない対照値に近い割合を示した。これら加水分解プロファイルは、試験した[^{125}I]-GA の濃度範囲において類似した結果を示し、TCA 沈殿性、TCA 可溶性、ヨウ化物の 3 種類の分画はいずれの組織ホモジネートでも類似した割合で検出された。しかしながら、[^{125}I]-GA の添加濃度が 10 μg/mL において最も薄い希釈倍率の組織ホモジネート中で反応させた場合と同程度の加水分解プロファイルが確認された。したがって、10 μg/mL の状態では GA の加水分解は飽和に達していたと考えられた。

ヒト血漿において GA 及びその由来物質は明らかな安定化作用を示した。血漿とのインキュベーション条件では、TCA 沈殿性放射能の割合は蛋白質を含まない対照混合液より高く、TCA 可溶性及び遊離ヨウ化物分画の割合が比較的低かった。ヒト血漿による GA の安定化作用は蛋白質濃度に依存し、ヒト血漿の希釈倍率の上昇に伴って安定性は低下した。

これらヒト組織で得られた結果は、GA はヒト皮下組織及び筋肉組織の両方で速やかに加水分解されることを示しており、GA の投与経路における筋肉内もしくは皮下の優位性を支持することはできないと考えられた。

2.6.4.5.3　ヒト及びラット皮下組織ホモジネートによるグラチラマー酢酸塩の *in vitro* 蛋白質分解

：添付資料番号 4.2.2.3-2（参考）

本試験の目的は、ヒト及びラット皮下組織による GA の *in vitro* での加水分解に対するアルブミン添加の影響を評価することである。さらに、ラットの GA 経口投与後のバイオアベイラビリティに対するアルブミンの影響を評価することも目的とした。

ヒト又はラット皮下組織ホモジネートと GA のインキュベーション混合液に、最終濃度 4%となるようアルブミンを添加したところ、アルブミンは GA の加水分解速度を遅延させた。GA とヒト皮下組織ホモジネートを 15 分間インキュベーションした後の TCA 沈殿性分画の割合は、アルブミン非存在下では 11.57±0.85%であったのに対しアルブミン存在下では 29.98±0.93%となった。これに対し遊離ヨウ化物分画の割合は、アルブミン存在下では 36.47±1.07%であったのに対し、アルブミン非存在下では 53.63±1.99%となった。GA とラット皮下組織ホモジネートのインキュベーション時にも、上記ヒト皮下組織ホモジネートと極めて類似した結果が得られた。ラット皮下組織ホモジネートと GA のインキュベーションサンプル中における TCA 沈殿性分画の割合は、アルブミン存在下では 46.00±0.91%であったのに対し、アルブミン非存在下では 24.98±0.67%であった。本試験の結果を表 2.6.5-10C に示す。

アルブミン添加は、GA の *in vitro* での加水分解に影響を与えたが、*in vivo* でアルブミン溶液を溶媒として GA を経口投与しても GA のバイオアベイラビリティは向上しなかった。生物学的同等性試験で使用される PK パラメータ、すなわち C_{max}、T_{max} 及び AUC は投与媒体へのアルブミン添加有無に関わらず同程度であった。さらに、ラット組織における GA 及びその由来成分の分布は、先行した試験（4.2.2.2-2、2.6.4.4.3 項及び表 2.6.5-5D に要約）と極めて類似した。したがって、GA の溶媒としてアルブミン溶液を用いることの優位性はないと考えられた。

2.6.4.5.4　単回投与薬物動態試験：ラットにおける皮下又は静脈内投与後のグラチラマー酢酸塩の体内動態の HPLC 分析

：添付資料番号 4.2.2.4-3（参考）

本試験では、ラットに非標識 GA を投与し、HPLC 分析により血漿中の GA 検出を試みた。さらに[^{125}I]-GA を用い、ラットの *in vivo* 曝露後の GA の分解を検討した。投与したラットから採取した血漿は HPLC により分析し、血漿中放射能については TCA 沈殿性分画、TCA 非沈殿性分画及び硝酸銀沈殿性分画（遊離ヨウ化物に相当）に分画することによって評価した。

非標識 GA を用いた実験では、ラット 2 匹に GA を 50 mg/kg の投与量で皮下投与し、さらに別の 2 匹に同用量の GA を静脈内投与した。静脈内投与後 5、10、20 及び 45 分に血液を採取し

血漿を分離した。[^{125}I]-GA を静脈内投与したラットの各血漿分画への放射能の分布データを表 2.6.5-9 に示す。

GA に典型的な溶出パターンが認められたのは、静脈内投与 5 及び 10 分後の血漿であることが示された。GA 濃度は投与 10 分後には顕著な低下を示し、投与 20 分後には検出不能であった。新たなピークが保持時間 19 分に出現し、このピークは投与 45 分後にも認められた。皮下投与後では、初回採血時点である投与 3 分後においても GA は検出不能であった。

[^{125}I]-GA の皮下投与実験では、50 mg - 1.4×10^8 cpm/mL に調製した投与液をラット 2 匹に投与した。投与 3 分後の採血時点で GA に特徴的な HPLC パターンが見られた後、GA 及びその由来成分の濃度は急速に低下した。HPLC 分析でカラムに保持されない成分の放射能量は時間に比例して増加し、投与 15 分後には GA 及びその由来成分の総溶出量の 50%を超えた。また、保持時間 19 分及び 26 分に放射能ピークも確認された。

[^{125}I]-GA の静脈内投与実験では、雄性ラット 2 匹に 50 mg/kg を投与した。血液を 1 匹では投与 3、10 及び 20 分後に、他の 1 匹では投与 5、15 及び 30 分後に採取した。GA に特徴的な保持時間での溶出放射能量は、投与 3 分後の検体で最大であった。その後、これらの保持時間での溶出放射能量は減少した一方、HPLC 分析においてカラムに保持されない放射能量は増加し、投与 30 分後には総放射量の約 50%に達した。また、一部の放射能が保持時間 19 分に溶出した。この放射能ピークは投与 3 分後の時点ですでに出現しており、採血期間をとおして総溶出放射能量の約 5%を維持していた。投与後の時間経過に伴い GA に特徴的なピークの溶出総放射能量の減少と同時に、放射能の溶出時間が短くなる傾向が認められた。

皮下投与後の血漿サンプルにおける GA の分解は静脈内投与後より速やかであった。この結果は先行したラット試験（4.2.2.2-2）、並びにラット及びヒト組織を用いた *in vitro* 試験（4.2.2.4-1 及び 4.2.2.4-2）の結果と一致し、血漿中での GA の安定化作用が示唆された。皮下投与後の血漿サンプルにおいて静脈投与では認められなかった保持時間 26 分のピークが出現したことも、血漿中での GA の安定化作用の結果と矛盾しないと考えられた。

静脈内投与したラットから採取した投与 15 及び 30 分後の血漿を TCA 及び硝酸銀沈殿法により分画した。各分画中の放射能を測定し、対照群のラットから採取した血漿に[^{125}I]-GA を添加した結果と比較した。[^{125}I]-GA を投与した血漿における TCA 沈殿性放射能の割合は時間経過に伴って低下した。TCA 沈殿性放射能の割合は[^{125}I]-GA 添加血漿では 62%、投与 15 分後の血漿では 42%、投与 30 分後に採取した血漿では 33%であった。

一方、[^{125}I]-GA を添加した血漿では、遊離ヨウ化物に相当する硝酸銀沈殿性の放射能は TCA 可溶性放射能の 41%を占めた。静脈内投与後に採取した血漿検体では遊離ヨウ化物の相対的レベルは高く、投与 15 及び 30 分後ではそれぞれ TCA 可溶性放射能の 87%及び 88%を示した。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　マウスにおける[^{125}I]-グラチラマー酢酸塩の排泄試験

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）

この予備試験の目的は、マウスにおける[^{125}I]-GA の排泄及び組織内濃度を評価することである。[^{125}I]-GA を 100 μg - 2×10^6 cpm／匹（用量 5 mg/kg）の用量でマウスの静脈内及び腹腔内に各々2 匹ずつ投与した。投与 24 及び 48 時間までの尿及び糞検体を採取した。その後、動物を殺処分し組織内濃度試験に供した。本試験で得られた組織分布の結果は 2.6.4.4.1 項及び表 2.6.5-5A に示す。

排泄に関する結果を表 2.6.5-13 に示す。排泄物中放射能を測定した結果、糞中では放射能がわずかに検出される程度であった一方、尿中には投与 24 時間までに投与放射能の 90%を超える放射能が排泄されることがわかった。その後、さらに 48 時間までの尿中放射能を測定した結果、わずかながら放射能の排泄が確認された。排泄物中に回収された放射性成分は GA の分解生成物

のみならず、投与した[^{125}I]-GA からマウス体内で放出された遊離ヨウ化物が一部寄与すると推測された。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

動物を用いた、GA の薬物間相互作用の試験は実施していない。

in vitro 条件では、薬物間相互作用の可能性をわずかに検討している。*in vitro* 試験の結果、[^{125}I]-GA（10 μg/mL）はカルバマゼピン（10 μg/mL）及びフェニトイン（20 μg/mL）の血漿蛋白結合率に影響を及ぼさないことが示された。一方、蛋白結合率の高い薬物はヒト血清蛋白への GA 由来放射能の結合率に影響を及ぼさなかった（4.2.2.3-2）。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9　考察及び結論

ELISA 法が開発される以前における GA の薬物動態は、[^{125}I]-GA を用いて評価した。しかし、この放射能を検出する方法は GA 由来成分全てを検出するため、測定対象の特異性に問題があった。高分子量物質が TCA によって沈殿することを根拠とした分析法であったが、未変化体とその高分子量の分解生成物を識別できなかった。さらに標識体は安定ではなく、投与後に *in vivo* で遊離ヨウ素が放出され、他の高分子に取り込まれる可能性を示唆する実験結果が得られている。ヨウ素を蓄積し甲状腺ホルモン合成に利用することが知られている甲状腺に高い放射能が検出されたことは、本分析法が非特異的 ^{125}I を検出していることを明示している。

[^{125}I]-GA を用いた動物試験では、GA は *in vivo* でほぼ瞬時に分解され、皮下投与後に全身循環中に検出された未変化体はごくわずかであることが示された。GA が速やかに分解されることを考慮すると、未変化の GA に関する曝露量について信頼性の高い PK パラメータを求めることはできないと考えられた。ELISA 法も開発されたがこの方法においても特異性が不十分であり、GA とその高分子量の分解生成物を識別するに至らなかった。ELISA 法はまた、感度が不十分であり薬効用量を上回る用量でのみ GA 又はその分解生成物の検出が可能であった。したがって、臨床用量では検出不能であると考えられた。GA 又はその高分子量物質は、投与後短時間において全身循環中で検出できたが、測定値のばらつきが大きく感度も低かった。

このような分析方法上の限界を考慮したうえで、GA を用いて実施した PK 試験の結果を以下に要約する。

競合阻害 ELISA 法を用いた試験より得られた結果、動物に皮下投与された GA の一部が速やかに吸収されて全身循環に移行し、数時間以内に血中濃度が LOQ 未満まで低下することが確認された。

その他の PK パラメータ（分布容積、消失速度定数など）は、主として分解生成物又は[^{125}I]-GA からの遊離ヨウ化物を検出して算出されたものであるため、これらのパラメータを考察する意義は低い。マウス及びラットに[^{125}I]-GA を投与後、放射能濃度が最も高かったのは甲状腺及び胃壁であり、遊離ヨウ化物の分布を反映していると思われた。この放射能の体内分布は、ヨウ素標識していない GA の分布プロファイルと関連性はないと考えられる。

[^{125}I]-GA をマウスに投与すると放射能は主に尿中に排泄されたが、これは遊離したヨウ化物が尿中に排泄されたためと考えられる。ほとんどの高分子量のペプチドと同様に未変化の GA は分子量が大きいため、未変化体としては腎糸球体ではろ過されないと考えられる。

血液中で[^{125}I]-GA のほとんどはヒト血清蛋白と結合として存在することがわかった。また、アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白への結合率が高いことも明らかとなった。

[^{125}I]-GA は皮下投与後、投与部位から速やかに吸収され、その後低分子物質へと速やかに分解される。さらに、分解された分子から放射性ヨウ素が遊離し、他の巨大分子と再結合するため分解生成物の体内動態を明らかにすることは難しいと考えられた。

抗原提示細胞表面の MHC 複合体への結合が、GA の作用機序の一部として提唱されていることから、白血球への[^{125}I]-GA の結合は提唱されている GA の免疫調節作用に関与すると考えられる。

末梢、特に投与部位である皮下組織において GA が速やかに分解されることは、GA のバイオアベイラビリティが低いことを示している。しかしながら、現在解明されている GA の作用機序に基づくと、GA の主な標的細胞が皮膚に豊富に存在する免疫系の抗原提示細胞であることを示しているため、GA の全身曝露量はその薬理活性に直接関与しないと考えられる。このため、GA のバイオアベイラビリティが低いことと生物学的活性を示すことは矛盾しないと考えられる（2.6.2「薬理試験の概要文」の 2.6.2.2.3 項を参照）。投与された GA の一部（未変化体又は部分的な加水分解産物）はリンパ循環にも入り、近位に存在するリンパ節や遠隔リンパ節に到達すると推定される。

2.6.4.10 図表

必要に応じてすべての図表は、上記の本文に組み込んだ。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2

表

表 2.6.5-1 薬物動態試験：一覧表 3
表 2.6.5-2 薬物動態試験：分析法 5
表 2.6.5-3A 薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
表 2.6.5-3B 薬物動態試験：単回投与後の吸収 7
表 2.6.5-3C 薬物動態試験：単回投与後の吸収 8
表 2.6.5-3D 薬物動態試験：単回投与後の吸収 9
表 2.6.5-3E 薬物動態試験：単回投与後の吸収 10
表 2.6.5-3F 薬物動態試験：単回投与後の吸収 11
表 2.6.5-3G 薬物動態試験：単回投与後の吸収 12
表 2.6.5-4A 薬物動態試験：反復投与後の吸収 13
表 2.6.5-4B 薬物動態試験：反復投与後の吸収 14
表 2.6.5-5A 薬物動態試験：臓器分布 15
表 2.6.5-5B 薬物動態試験：臓器分布 16
表 2.6.5-5C 薬物動態試験：臓器分布 17
表 2.6.5-5D 薬物動態試験：臓器分布 18
表 2.6.5-6 薬物動態試験：血漿蛋白との結合 19
表 2.6.5-7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物での試験 20
表 2.6.5-8 薬物動態試験：その他の分布試験 20
表 2.6.5-9 薬物動態試験：*in vivo* 代謝 20
表 2.6.5-10A 薬物動態試験：*in vitro* 代謝 21
表 2.6.5-10B 薬物動態試験：*in vitro* 代謝 23
表 2.6.5-10C 薬物動態試験：*in vitro* 代謝 24
表 2.6.5-11 薬物動態試験：推定される代謝経路 24
表 2.6.5-12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 24
表 2.6.5-13 薬物動態試験：排泄 25
表 2.6.5-14 薬物動態試験：胆汁中排泄 26
表 2.6.5-15 薬物動態試験：薬物間相互作用 26
表 2.6.5-16 薬物動態試験：その他 26

2.6.5 薬物動態試験概要表

グラチラマー酢酸塩（GA）の薬物動態試験の概要表を表 2.6.5-1 に示す。個々の薬物動態データを表 2.6.5-2 から表 2.6.5-16 に示す。

表 2.6.5-1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：グラチラマー酢酸塩

試験の種類	試験系 動物種/系統	投与方法	実施施設	試験番号	概要文の参照先	添付資料番号	区分
吸収	マウス/SJL/J x Balb/c	皮下	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.3.1	4.2.2.2-1	参考
吸収	ラット/Sprague-Dawley	皮下、静脈内、筋肉内、経口	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.3.2	4.2.2.2-2	参考
吸収	ラット/Sprague-Dawley	皮下、静脈内	Teva Pharmaceutical Industries、イスラエル	[redacted]	2.6.4.3.3	4.2.2.2-3	参考
吸収	ラット/Sprague-Dawley	皮下	[redacted]、英国	[redacted]	2.6.4.3.4	4.2.2.2-4	参考
吸収	イヌ/ビーグル	皮下	Teva Pharmaceutical Industries、イスラエル	[redacted]	2.6.4.3.5	4.2.2.2-5	参考
吸収	サル/カニクイ	皮下	[redacted]、英国	[redacted]	2.6.4.3.6	4.2.3.2-8	評価
吸収	ラット/Sprague-Dawley ；サル/カニクイ	皮下	[redacted]、英国	[redacted]	2.6.4.3.7	4.2.2.2-6	参考
分布	マウス	静脈内、腹腔内	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.4.1	4.2.2.3-1	参考
分布	マウス/SJL/J x Balb/c	皮下	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.4.2	4.2.2.2-1	参考
分布	ラット/Sprague-Dawley	静脈内、皮下、筋肉内、経口	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.4.3	4.2.2.2-2	参考
分布	ヒト血漿蛋白	In vitro	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.4.4	4.2.2.3-2	参考
代謝	ラット組織ホモジネート	In vitro	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.5.1	4.2.2.4-1	参考
代謝	ヒト組織ホモジネート	In vitro	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.5.2	4.2.2.4-2	参考
代謝	ヒト及びラット組織ホモジネート	In vitro	[redacted]、イスラエル	[redacted]	2.6.4.5.3	4.2.2.3-2	参考

表 2.6.5-1　薬物動態試験：一覧表 (Continued)

被験物質：グラチラマー酢酸塩

試験の種類	試験系 動物種/系統	投与方法	実施施設	試験番号	概要文の参照先	添付資料番号	区分
代謝	ラット/Sprague-Dawley	静脈内、皮下	[redacted] イスラエル	[redacted]	2.6.4.5.4	4.2.2.4-3	参考
排泄	マウス	静脈内、腹腔内	[redacted] イスラエル	[redacted]	2.6.4.6.1	4.2.2.3-1	参考

[redacted]試験：この分析法開発試験の結果は、薬物動態試験概要表には含めていない。

表 2.6.5-2　薬物動態試験：分析法

被験物質：グラチラマー酢酸塩

分析法/ 核種	動物種	分析対象物質	比放射能	分析施設	試験番号	添付資料番号	区分
放射能/ ^{125}I	マウス	総放射能	2×10^6 cpm/mg	[redacted]、イスラエル	[redacted]	4.2.2.2-1	参考
放射能/ ^{125}I	マウス	総放射能	2×10^6 cpm/mouse	[redacted]、イスラエル	[redacted]	4.2.2.3-1	参考
放射能/ ^{125}I	ラット	総放射能	6×10^6 cpm/mg	[redacted]、イスラエル	[redacted]	4.2.2.2-2	参考
放射能/ ^{125}I	ラット	総放射能	4×10^7 cpm/mg	[redacted]、イスラエル	[redacted]	4.2.2.4-1	参考
放射能/ ^{125}I	ラット	総放射能	-	[redacted]、英国	[redacted]	4.2.2.2-4	参考
放射能/ ^{125}I	ラット及びサル	総放射能	-	[redacted]、英国	[redacted]	4.2.2.2-6	参考
放射能/ ^{125}I	サル	総放射能	9.0 μCi/μg	[redacted]、英国	[redacted]	4.2.3.2-8	評価
ELISA	ラット	血清中 GA 濃度の検出（定量範囲：50～500 ng/mL；LLOQ = 50 ng/mL）	NA	Teva Pharmaceutical Industries、イスラエル	[redacted]	4.2.2.2-3	参考
ELISA	イヌ	血清中 GA 濃度の検出（定量範囲：25～1,000 ng/mL；LLOQ = 25 ng/mL）	NA	Teva Pharmaceutical Industries、イスラエル	[redacted]	4.2.2.2-5	参考
HPLC/ ^{125}I	ラット	GA 及び総放射能	2.8×10^6 cpm/mg	[redacted]、イスラエル	[redacted]	4.2.2.4-3	参考
放射能/ ^{125}I	ヒト	総放射能	1×10^5 cpm	[redacted]、イスラエル	[redacted]	4.2.2.4-2	参考
放射能/ ^{125}I	ラット及びヒト	総放射能	50,000～150,000 cpm	[redacted]、イスラエル	[redacted]	4.2.2.3-2	参考

ELISA = 酵素免疫測定法、GA = グラチラマー酢酸塩、LLOQ = 定量下限、NA = 該当なし

表 2.6.5-3A　薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-1（参考）

動物種/系統：マウス/ SJL/J×Balb/c		**投与後の検体採取時点（時間）：1、8**	**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.3.1**
試験開始時の齢：8～10 週齢		**投与方法：**皮下	**用量：**[^{125}I]-GA 0.5 mg/kg
初回投与日：NA		**給餌条件：**自由摂取	**GLP：**非適用
動物数/群/時点：投与 1 時間後＝健常群 11 匹及び EAE 群 8 匹、投与 8 時間後＝健常群 10 匹及び EAE 群 8 匹 **性別：**雌		**溶媒/剤型：**生理食塩水溶液 **検体：**血漿 **分析対象物質：**総放射能	**分析法：**ガンマカウンター
		1 時間後の放射能（平均±SD）	**8 時間後の放射能（平均±SD）**
健常群	血漿中濃度（μgGA 換算値/mL）[1]	43.146±12.490	28.213±12.931
	TCA 沈殿性放射能の割合 (%)[1]	12.7±1.7	12.8±5.7
EAE 群	血漿中濃度（μgGA 換算値/mL）[1]	46.99±9.427	17.406±7.071
	TCA 沈殿性放射能の割合 (%)[1]	17.3±1.7	21.1±0.7

EAE＝実験的自己免疫性脳髄炎、NA＝該当なし
[1] 濃度は、血漿 1 mL あたりの未変化 GA の μg 換算値で表す。TCA 沈殿性放射能分画は、トリクロロ酢酸（TCA）添加により沈殿した高分子量物質に相当する。この値より、試料中 GA の化学構造に関する情報が得られる。

表 2.6.5-3B　薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-2（参考）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley	**投与後の検体採取時点：**3、5、8、12、15、20、30、45 分、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8 時間	**試験の出典：**[redacted] **概要文の参照先：**2.6.4.3.2
試験開始時の齢：NA	**投与方法：**皮下、静脈内、筋肉内、経口	**用量：**[^{125}I]-GA 0.5 mg/kg
初回投与日：NA	**給餌条件：**自由摂取	**GLP：**非適用
動物数/群：14 匹 (s.c.)、9 匹 (i.v.)、8 匹 (i.m.)、10 匹 (経口) **性別：**雄	**溶媒/剤型：**生理食塩水溶液 **検体：**血漿、TCA 沈殿* **分析対象物質：**総放射能	**分析法：**ガンマカウンター

マトリックス	投与経路	用量 (mg/kg)	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・min/mL)	CL (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (min)
血漿	皮下	0.5	79.64±54.25	641±195	322±221	NA	305±176
	静脈内	0.5	NA	1991±1464	705.5±927.0	0.71	>600
	筋肉内	0.5	124±99	450±113	346±195	NA	414.7±188.4
	経口	0.5	93±38	494±231	307.4±219.8	NA	309.8±146.1
TCA 沈殿*	皮下	0.5	30	118.4±33.7	44.83	11.15	283.7
	静脈内	0.5	3	1596±777	93.49	5.35	466.0
	筋肉内	0.5	30	76.2±33.1	74.99	6.67	736.3
	経口	0.5	45	87±33.8	41.85	11.95	359.4

$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CL = 放射標識体のクリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当なし、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
血漿は個体別濃度からパラメータを算出。平均値±SD。
TCA 沈殿については放射能濃度の平均値からパラメータを算出（Cmax を除く）。
*血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測した。

表 2.6.5-3C　薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-4（参考）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley	**投与後の検体採取時点：**2、5、10、20、30 分、1、2、4、6、8、24 時間	**試験の出典：**[redacted] **概要文の参照先：**2.6.4.3.4
試験開始時の齢：NA	**投与方法：**皮下	**長期投与量：**[^{125}I]-GA 0、3、10、30 mg/kg
初回投与日：NA	**給餌条件：**自由摂取	**GLP：**適用
動物数/性別/用量群：5 匹/雌雄/各投与量	**溶媒/剤型：**生理食塩水溶液 **検体：**血漿/TCA 沈殿[1] **分析対象物質：**総放射能	**分析法：**ガンマカウンター

マトリックス	性別	長期投与量 (mg/kg)	放射標識 GA の投与量 (mg/kg)	T_{max}[2] (h)	C_{max} (μgGA 換算値/mL)	AUC_{0-24h} (μg GA 換算値·h/mL)	CL (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)
血漿[3]	M	0	3[4]	2.0	5.130±0.401[4]	56.30±1.22[4]	0.809±0.029	6.768±1.483
		3	3	2.0	5.684±0.485	69.16±11.12	0.605±0.106	9.159±0.646
		10	10	2.0	20.08±1.33	235.9±13.9	0.613±0.045	7.900±1.108
		30	30	2.0	54.41±8.33	642.3±56.5	0.717±0.055	6.654±0.269
	F	0	3	2.0	5.540±0.393	66.46±5.36	0.689±0.037	6.680±0.470
		3	3	2.0	6.043±0.605	65.74±11.53	0.724±0.154	5.884±0.681
		10	10	2.0	20.90±1.43	258.3±26.3	0.567±0.067	6.922±1.353
		30	30	2.0	60.92±5.74	719.6±102.9	0.647±0.105	6.030±0.680
TCA 沈殿[3]	M	0	3[4]	2.0	1.814±0.153[4]	22.26±2.85[4]	1.952±0.345	8.987±2.964
		3	3	2.0	2.955±0.182	37.78±4.82	1.050±0.119	10.08±1.08
		10	10	2.0	10.14±1.18	128.3±9.2	1.083±0.072	9.004±1.278
		30	30	2.0	24.30±11.26	293.5±112.6	1.645±0.542	8.047±1.425
	F	0	3	2.0	2.836±0.793	34.95±8.03	1.294±0.233	8.000±0.971
		3	3	2.0	2.219±0.571	19.95±3.67	2.327±0.619	6.780±1.261
		10	10	2.0	11.85±1.45	159.0±17.7	0.904±0.120	7.609±1.302
		30	30	2.0	24.74±8.74	314.9±104.7	1.490±0.485	7.886±1.464

AUC_{0-24h} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当なし、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、平均値±SD

[1] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測した。

[2] 中央値

[3] コホート 1（非標識 GA 未投与動物）の値を示す。

[4] 数値は投与量の誤りのために 1.36 倍された値

表 2.6.5-3D　薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-5（参考）

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与後の検体採取時点：0、5、10、15、20、30、45、60、120、180、240、360 分、24 時間**	**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.3.5**
試験開始時の齢：24 ヵ月齢	**投与方法：**皮下	**用量：**GA 3 mg/kg
初回投与日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**給餌条件：**NA	**GLP：**非適用
動物数及び性別：雄 3 匹	**溶媒/剤型：**生理食塩水溶液	**分析法：**ELISA
	検体：血清 **分析対象物質：**GA	

用量 **(mg/kg)**	**T_{max}** **(h)**	**C_{max}** **(ng/mL)**	**$AUC_{0\text{-}24h}$** **(ng·h/mL)**	**$t_{1/2}$** **(h)**
3	0.75±0.25(0.75)	247±92	1441±678	NA

$AUC_{0\text{-}24h}$ = 0 時間から 24 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、ELISA = 酵素免疫測定法、NA = 該当なし、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間(括弧内は中央値)、平均値±SD

表 2.6.5-3E 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.3.2-8（評価）

動物種/系統：サル/カニクイ	**投与後の検体採取時点：0、2、5、10、20、30 分、1、2、4、6、8、24、72 時間**	**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.3.6**
試験開始時の齢：NA	**投与方法：皮下**	**用量：**[^{125}I]-GA 20、40、60 mg/kg
初回投与日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**給餌条件：NA**	**GLP：適用**
動物数/性別/群：1 匹/雌雄/各投与量	**溶媒/剤型：食塩水溶液**	**分析法：ガンマカウンター**
	検体：血漿/TCA 沈殿[1] **分析対象物質：総放射能**	

マトリックス	用量 (mg/kg)	T_{max}[2] (h)	C_{max} (μgGA 換算値/mL)	AUC_{0-24h} (μgGA 換算値·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
		M/F	M/F	M/F	M/F
血漿	20	2.0/2.0	46.67/50.32	606.7/691.9	32.31/30.96
	40	4.0/2.0	96.39/78.01	1513.3/1106.2	30.81/37.80
	60[3]	2.0/4.0	141.5/138.0	2323.8/2288.7	30.29/31.80
	60[4]	2.0/2.0	133.9/132.8	1880.2/2004.1	34.28/31.03
TCA 沈殿[1]	20	1.0/1.0	14.37/15.86	206.1/255.9	98.70/70.71
	40	1.0/1.0	20.78/20.81	466.7/420.3	86.19/112.1
	60[3]	1.0/2.0	41.70/49.76	832.2/827.5	58.41/77.11
	60[4]	0.5/2.0	46.13/38.60	761.2/752.2	70.50/66.26

AUC_{0-24h} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、F = 雌、M = 雄、NA = 該当なし、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

[1] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測した。

[2] 中央値

[3] [redacted]性溶液を投与

[4] [redacted]性溶液を投与

表 2.6.5-3F 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-6（参考）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley	**投与後の検体採取時点：24 時間までの多数回**	**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.3.7**
原データは[redacted]試験より得られた。 試験デザイン及びパラメータは表 2.6.5-3C を参照	**投与方法：**皮下	**長期投与量：**[^{125}I]-GA 0、3、10、30 mg/kg
	給餌条件：自由摂取	GLP：非適用
	溶媒/剤型：生理食塩水溶液	**分析法：**ガンマカウンター
	検体：血漿/TCA 沈殿[1] **分析対象物質：**総放射能	

マトリックス	用量 (mg/kg)	T_{max}[2] (h)	C_{max} (μgGA 換算値/mL)[3]	AUC_{0-24h} (μgGA 換算値·h/mL)[3]	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
		M+F	M+F	M+F	M+F	M+F
血漿	3[4]	2.0	1.8	20.5	6.8	7.0
	10	2.0	2.1	24.7	7.4	7.4
	30	2.0	1.9	22.7	6.4	7.1
TCA 沈殿[1]	3[4]	2.0	0.8	9.6	8.5	7.6
	10	2.0	1.1	14.4	8.3	7.7
	30	2.0	0.8	10.1	8.0	7.6

AUC_{0-24h} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、MRT = 平均滞留時間（投与後 0～24 時間）、NA = 該当なし、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
[1] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測した。
[2] 中央値
[3] 投与量で標準化した値（実測値を用量で除した値）
[4] 未投与ラットを用いた際の結果。

表 2.6.5-3G 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-6（参考）

動物種/系統：サル/カニクイ			**投与後の検体採取時点：72 時間までの多数回**		**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.3.7**	
原データは[redacted]試験より得られた。 試験デザイン及びパラメータは表 2.6.5-3E を参照			**投与方法：**皮下		**用量：**[^{125}I]-GA 20、40、60 mg/kg	
			給餌条件：NA		**GLP：**非適用	
			溶媒/剤型：食塩水溶液		**分析法：**ガンマカウンター	
			検体：血漿/TCA 沈殿[1] **分析対象物質：**総放射能			
マトリックス	**用量 (mg/kg)**	**T_{max}[2] (h)**	**C_{max} (μgGA 換算値/mL)[3]**	**$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg GA 換算値・h/mL)[3]**	**$t_{1/2}$ (h)**	**MRT (h)**
		M+F	**M+F**	**M+F**	**M+F**	**M+F**
血漿	20	2.0	2.4	32.5	31.7	9.0
	40	3.0	2.2	32.8	34.3	9.5
	60	3.0	2.3	38.5	31.1	9.8
TCA 沈殿[1]	20	1.0	0.8	11.6	84.7	11.2
	40	1.0	0.5	11.1	99.2	11.8
	60	1.5	0.8	13.8	67.8	11.8

$AUC_{0\text{-}24h}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、MRT = 平均滞留時間（投与後 0～24 時間）、NA = 該当なし、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
[1] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測した。
[2] 中央値
[3] 投与量で標準化した値（実測値を用量で除した値）

表 2.6.5-4A　　薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-4（参考）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley	**投与後の検体採取時点：2、5、10、20、30 分、1、2、4、6、8、24 時間**	**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.3.4**
試験開始時の齢：NA	**投与方法：皮下**	**長期投与量：[^{125}I]-GA 0、3、10、30 mg/kg**
初回投与日：NA	**給餌条件：自由摂取**	**GLP：適用**
動物数/性別/群：雌雄各 5 匹	**溶媒/剤型：生理食塩水溶液**	**分析法：ガンマカウンター**
	検体：血漿/TCA 沈殿[1] **分析対象物質：総放射能**	

非放射標識 GA の 28 日間投与[3]

マトリックス	性別	長期投与量 (mg/kg)	放射標識 GA の投与量 (mg/kg)	T_{max}[2] (h)	C_{max} (μgGA 換算値/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μgGA 換算値·h/mL)	CL (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)
血漿	M	0	3	2.0	5.095±0.471	65.72±7.49	0.663±0.100	8.965±0.917
		3	3	2.0	6.067±0.672	68.31±9.76	0.651±0.104	7.892±0.918
		10	10	2.0	18.59±0.79	225.3±15.3	0.635±0.050	8.407±0.632
		30	30	2.0	46.63±1.63	661.3±32.3	0.637±0.047	9.028±1.237
	F	0	3	2.0	6.126±0.781	76.61±10.54	0.555±0.035	8.206±0.910
		3	3	2.0	6.840±0.600	79.15±11.78	0.567±0.089	6.949±0.824
		10	10	2.0	20.06±1.51	214.2±29.1	0.709±0.077	7.050±0.911
		30	30	2.0	57.91±2.49	697.6±108.1	0.664±0.120	6.499±0.976
TCA 沈殿[1]	M	0	3	2.0	2.359±0.415	28.36±4.95	1.397±0.189	10.73±0.76
		3	3	2.0	2.583±0.222	30.72±3.84	1.398±0.226	8.802±1.327
		10	10	2.0	6.981±1.070	87.07±9.60	1.490±0.137	10.78±1.54
		30	30	2.0	21.49±3.39	257.1±22.8	1.468±0.188	11.89±2.63
	F	0	3	2.0	2.774±0.423	33.26±5.26	1.182±0.096	10.03±1.92
		3	3	2.0	3.324±0.547	34.38±4.18	1.279±0.148	7.193±0.701
		10	10	2.0	7.328±0.819	81.91±14.57	1.744±0.282	9.361±2.521
		30	30	2.0	24.14±3.68	258.7±48.9	1.698±0.451	8.045±1.908

$AUC_{0\text{-}24h}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当なし、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、平均値±SD

[1] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測した。

[2] 中央値

[3] 非放射標識 GA の投与期間終了の 1 日後（すなわち第 29 日及び第 178 日）に、[^{125}I]-GA を投与した。

表 2.6.5-4B　　薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-4（参考）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley	**投与後の検体採取時点：**2、5、10、20、30 分、1、2、4、6、8、24 時間	**試験の出典：**[redacted] **概要文の参照先：**2.6.4.3.4
試験開始時の齢：NA	**投与方法：**皮下	**長期投与量：**[^{125}I]-GA 0、3、10、30 mg/kg
初回投与日：NA	**給餌条件：**自由摂取	**GLP：**適用
動物数/性別/群：雌雄各 5 匹	**溶媒/剤型：**生理食塩水溶液 **検体：**血漿/TCA 沈殿[1] **分析対象物質：**総放射能	**分析法：**ガンマカウンター

非放射標識 GA の 177 日間投与[3]

マトリックス	性別	長期投与量 (mg/kg)	放射標識 GA の投与量 (mg/kg)	T_{max}[2] (h)	C_{max} (μgGA 換算値/mL)	AUC_{0-24h} (μgGA 換算値・h/mL)	CL (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)
血漿	M	0	3	2.0	5.476±0.364	72.81±7.37	0.557±0.071	10.04±0.77
		3	3	2.0	5.671±0.908	66.94±12.42	0.623±0.101	9.688±0.691
		10	10	2.0	18.91±1.43	280.2±20.3	0.389±0.106	16.15±7.20
		30	30	2.0	51.33±4.89	787.7±114.9	0.508±0.059	10.32±1.48
	F	0	3	2.0	7.615±1.249	101.8±15.7	0.409±0.064	9.289±1.056
		3	3	2.0	6.925±0.445	92.32±15.44	0.472±0.110	8.954±1.177
		10	10	2.0	21.94±2.20	266.3±41.8	0.545±0.074	7.905±1.132
		30	30	2.0	60.11±9.13	872.0±208.0	0.463±0.161	12.03±4.90
TCA 沈殿[1]	M	0	3	2.0	2.874±0.295	39.86±6.58	1.005±0.230	10.99±1.74
		3	3	1.0	3.017±0.559	37.44±6.20	1.055±0.126	10.89±1.38
		10	10	2.0	11.05±1.19	169.3±15.6	0.563±0.208	22.25±13.63
		30	30	3.0	29.76±4.10	476.1±50.9	0.799±0.087	11.68±1.23
	F	0	3	4.0	4.112±0.733	55.35±7.12	0.736±0.191	10.85±2.26
		3	3	2.0	3.812±0.359	53.10±8.57	0.778±0.224	10.53±3.81
		10	10	2.0	14.10±2.59	162.4±48.2	0.886±0.241	9.153±1.029
		30	30	2.0	36.15±8.08	510.6±123.3	0.741±0.230	13.10±3.02

AUC_{0-24h}＝0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CL＝クリアランス、C_{max}＝最高血漿中濃度、NA＝該当なし、$t_{1/2}$＝最終相半減期、T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、平均値±SD

[1] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測した。

[2] 中央値

[3] 非放射標識 GA の投与期間終了の 1 日後（すなわち第 29 日及び第 178 日）に、[^{125}I]-GA を投与した。

表 2.6.5-5A 薬物動態試験：臓器分布

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.3-1（参考）

動物種/系統：マウス	**投与後の検体採取時点：**48 時間	**試験の出典：**[redacted] **概要文の参照先：2.6.4.4.1**
動物数/群：2 匹 (i.v.)、2 匹(i.p.) **性別：**記載なし	**投与方法：**静脈内、腹腔内	**用量：**[^{125}I]-GA 5 mg/kg
放射性核種：^{125}I	**給餌条件：**記載なし	**GLP：**非適用
比放射能：2×10^{6} cpm/mouse	**溶媒/剤型：**記載なし	**分析対象物質：**放射能

組織	**静脈内**	**腹腔内**
	% 放射能	**%放射能**
リンパ節*	0	0
心臓	0	0
肺	0.01	0
胸腺	0	0
甲状腺	0.02	0.01
肝臓	0.25	0.1
胃	0.50	0.05
腸	0.05	0.3
脾臓	0.12	0.03
副腎	0	0
腎臓	0.30	0.3
膀胱	0.01	0
生殖器	0.02	0
脳	0	0

cpm = 毎分カウント数
*数値は投与総放射能量に対する%。

表 2.6.5-5B 薬物動態試験：臓器分布

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-1（参考）

動物種/系統：マウス/ SJL/J x Balb/c	**投与後の検体採取時点：1、8 時間**	**試験の出典：** [redacted]
試験開始時の齢：8～10 週齢	**採取時点あたりの殺処分数：** **1 時間：健常群 11 匹＋EAE 群 8 匹** **8 時間：健常群 10 匹＋EAE 群 8 匹**	**概要文の参照先：2.6.4.4.2**
動物数/性別/群：健常群 = 21 匹/雌、EAE 群 = 16 匹/雌		**用量：[^{125}I]-GA 0.5 mg/kg**
放射性核種： ^{125}I	**投与方法：**皮下	**GLP：**非適用
	給餌条件：自由摂取	**分析対象物質：**放射能（ガンマカウンター）
比放射能： 2×10^6 cpm/mg	**溶媒/剤型：**生理食塩水溶液	

健常群

組織	1 時間 (μgGA 換算値/g)	1 時間 (投与量に対する%)	8 時間 (μgGA 換算値/g)	8 時間 (投与量に対する%)
血漿 [1]	43.146±12.490	ND	28.213±12.931	ND
血漿中 TCA 沈殿相対値 [2]	12.7±1.7	ND	12.8±5.7	ND
胃	272.680±98.215	13.954±4.769	126.092±28.562	4.337±0.841
腸	19.578±5.652	3.088±0.816	15.854±4.440	3.171±0.885
腎臓	35.2778±9.5850	1.948±0.395	23.414±4.310	1.422±0.262
肝臓	14.793±2.935	3.080±0.587	17.240±6.201	3.292±1.025
脾臓	16.321±5.453	0.270±0.050	29.518±13.294	0.401±0.225
脳	2.073±0.521	0.176±0.043	2.853±1.410	0.253±0.130
横隔膜	13.609±4.146	0.253±0.083	16.740±6.435	0.316±0.202
肺	28.490±10.507	1.235±0.554	21.708±4.614	0.992±0.225
心臓	13.333±5.552	0.304±1.327	12.038±4.212	0.251±0.076
胸腺	16.088±2.992	0.178±0.050	10.265±2.501	0.109±0.038
副腎	ND	0.021±0.007	ND	0.027±0.013
膀胱	ND	0.067±0.033	ND	0.045±0.016
投与部位	ND	13.461±3.051	ND	4.071±1.053

cpm = 毎分カウント数、EAE = 実験的自己免疫性脳髄炎、ND = 測定不能、平均値±SD
[1] 濃度は、血漿 1 mL あたりの未変化 GA の μg 換算値で表す。
[2] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測して得られた血漿中放射能における TCA 沈殿性放射能の割合（%）。

表 2.6.5-5C　薬物動態試験：臓器分布

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-1（参考）

動物種/系統：マウス/ SJL/J x Balb/c	投与後の検体採取時点：1、8 時間	試験の出典：[redacted]
試験開始時の齢：8～10 週齢	採取時点あたりの殺処分数： 1 時間：健常群 11 匹＋EAE 群 8 匹 8 時間：健常群 10 匹＋EAE 群 8 匹	概要文の参照先：2.6.4.4.2
動物数/性別/群：健常群 = 21 匹/雌、EAE 群 = 16 匹/雌		用量：[^{125}I]-GA 0.5 mg/kg
放射性核種：^{125}I	投与方法：皮下	GLP：非適用
	給餌条件：自由摂取	分析対象物質：放射能（ガンマカウンター）
比放射能：2×10^{6} cpm/mg	溶媒/剤型：生理食塩水溶液	

EAE 群				
組織	1 時間 (μgGA 換算値/g)	1 時間 (投与量に対する%)	8 時間 (μgGA 換算値/g)	8 時間 (投与量に対する%)
血漿[1]	46.99±9.43	ND	17.406±7.071	ND
血漿中 TCA 沈殿相対値[2]	17.3±1.7	ND	21.1±0.7	ND
胃	282.179±65.840	8.467±1.578	91.065±74.597	2.279±1.954
腸	25.982±5.168	4.316±0.710	11.865±5.165	2.031±0.874
腎臓	46.882±7.741	2.935±0.280	14.956±5.892	0.929±0.399
肝臓	16.340±2.531	3.761±0.376	11.640±5.759	2.567±1.522
脾臓	18.160±2.718	0.939±0.141	12.802±6.602	0.553±0.325
脳	4.553±1.199	0.397±0.102	2.658±1.273	0.238±0.116
横隔膜	21.009±4.885	0.285±0.065	9.898±4.525	0.162±0.076
肺	31.391±5.012	1.419±0.376	11.620±5.071	0.600±0.263
心臓	14.723±2.130	0.305±0.042	7.698±3.301	0.159±0.074
胸腺	29.377±6.777	0.220±0.071	9.218±5.711	0.058±0.040
副腎	ND	0.031±0.006	ND	0.013±0.006
膀胱	16.439±2.141	0.099±0.014	ND	0.033±0.017
投与部位	ND	9.6501±4.4265	ND	3.789±1.474

cpm = 毎分カウント数、EAE = 実験的自己免疫性脳髄炎、ND = 測定不能、平均値±SD
[1] 濃度は、血漿 1 mL あたりの未変化 GA の μg 換算値で表す。
[2] 血漿に 25%（w/v）TCA を添加し沈殿させた。10 分後に懸濁液を遠心分離し、上清を分離・除去した。沈殿中の放射能を計測して得られた血漿中放射能における TCA 沈殿性放射能の割合（%）。

表 2.6.5-5D　　薬物動態試験：臓器分布

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.2-2（参考）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley	**投与後の検体採取時点：8 時間**	**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.4.3**
試験開始時の齢：8～10 週齢		**用量：[^{125}I]-GA 0.5 mg/kg**
動物数/群：5 匹 (s.c.)、5 匹(i.v.)、8 匹 (i.m.)、7 匹 (経口) **性別：**雄	**投与方法：**皮下(s.c.)、静脈内 (i.v.)、筋肉内(i.m.)、経口	**GLP：**非適用
放射性核種：^{125}I	**給餌条件：**自由摂取	**分析対象物質：**放射能（ガンマカウンター）
比放射能：6×10^6 cpm/mg	**溶媒/剤型：**生理食塩水溶液	

組織	**濃度 (ngGA 換算値/mL)**			
	i.v.	**i.m.**	**s.c.**	**oral**
胃	1.964±0.861	1.625±0.673	1.217±0.635	2.281±1.230
十二指腸	0.348±0.145	0.295±0.065	0.223±0.085	0.327±0.180
空腸	0.228±0.094	0.2255±0.0849	0.177±0.051	0.243±0.130
回腸	0.287±0.150	0.289±0.099	0.183±0.047	0.298±0.222
腸内容物	0.276±0.103	0.267±0.076	0.866±0.409	0.462±0.280
腎臓	0.387±0.112	0.362±0.062	0.293±0.047	0.303±0.138
肝臓	0.279±0.101	0.150±0.042	0.118±0.031	0.152±0.077
脾臓	0.255±0.096	0.232±0.088	0.142±0.042	0.158±0.077
脳	0.036±0.016	0.098±0.105	0.026±0.009	0.031±0.013
横隔膜	0.174±0.076	0.170±0.057	0.113±0.029	0.138±0.074
肺	0.351±0.186	0.244±0.065	0.188±0.058	0.277±0.132
心臓	0.157±0.069	0.139±0.034	0.103±0.025	0.132±0.074
胸腺	0.153±0.074	0.128±0.042	0.097±0.027	0.144±0.058
精巣	0.214±0.087	0.188±0.059	0.141±0.029	0.177±0.087
甲状腺*	>970	>770	>400	>350

cpm = 毎分カウント数、平均値±SD
*甲状腺の重量は測定されておらず、放射能濃度は組織重量を 10 mg 未満と仮定して算出した。

表 2.6.5-6　薬物動態試験：血漿蛋白との結合

被験物質：グラチラマー酢酸塩

添付資料番号：4.2.2.3-2（参考）

動物種/系統：ヒト血液分画	**投与方法：***in vitro*	**試験の出典：**[redacted] **概要文の参照先：**2.6.4.4.4
被験者数： **全血：4 例** **分離血球：3～7 例**		**被験薬濃度：** **[^{125}I]-GA 10 µg/mL**
放射性核種：^{125}I	**給餌条件：**NA	**GLP：**非適用
比放射能：50,000～150,000 cpm/mL	**溶媒/剤型：**生理食塩液又はリン酸緩衝生理食塩液	**分析対象物質：**放射能（ガンマカウンター）

血液成分	平均放射能	
	分布 （%）	濃度
[^{125}I]-GA を添加した全血		
RBC	24.5	7.4 ng/µL
バッフィーコート	5.6	425 ng/µL
血漿	69.9	15.1 ng/µL
[^{125}I]-GA を添加した分離血球		
RBC	ND	5.76 ng/µL
PMN	ND	60.91 µg/µL
MNL	ND	72.63 µg/µL

cpm = 毎分カウント数、MNL = 単核性白血球、NA = 該当なし、ND = 測定不能、PMN = 多形核白血球、RBC = 赤血球

表 2.6.5-7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物での試験

該当なし。

表 2.6.5-8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし。

表 2.6.5-9　薬物動態試験：*in vivo* 代謝

被験物質：グラチラマー酢酸塩
添付資料番号：4.2.2.4-3（参考）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley 動物数及び性別：雄 2 匹 投与後の検体採取時点： ラット#2：5、15、30 分		試験の出典：[redacted] 概要文の参照先：2.6.4.5.4 GLP：非適用 投与方法：静脈内 用量：[^{125}I]-GA 50 mg/kg 分析対象物質：総放射能 分析法：HPLC-UV 比放射能：2.8×10^{6} cpm/mg 放射性核種：^{125}I		
検体[1]	投与後の検体採取時点（分）	放射能（%）		
		TCA 沈殿分画	遊離ヨウ化物分画	可溶性分画
血漿	0	62	41	59
	15	42	87	13
	30	33	88	12

GA＝グラチラマー酢酸塩、i.v.＝静脈内、TCA＝トリクロロ酢酸

[1] ラット血漿を TCA 可溶性分画と不溶性分画に分けた。TCA 可溶性分画はさらに、硝酸銀沈殿分画と可溶性分画に分けた。0 時間の測定では、無投与ラットの血漿に[^{125}I]-GA を添加した。表には、各分画の放射能カウントの割合（%）を示す。

表 2.6.5-10A 薬物動態試験：*in vitro* 代謝

被験物質：グラチラマー酢酸塩

添付資料番号：4.2.2.4-1（参考）

試験系：ラット組織ホモジネート **ラットの各種組織ホモジネートとのインキュベーション後の GA の *in vitro* 分解**[1]	**試験の出典：**[redacted] **概要文の参照先：2.6.4.5.1** **GLP：非適用** **分析対象物質：放射能（ガンマカウンター）** **比放射能：4×10^7 cpm/mg** **放射性核種：^{125}I**

	放射能（%）		
	TCA 沈殿分画	**遊離ヨウ化物分画**	**可溶性分画**
血漿	76.97	9.94	13.10
肝臓	63.28	9.48	27.14
腸	26.20	11.72	61.88
胃	53.41	10.63	35.96
腎臓	38.90	10.11	50.99
横紋筋	35.37	13.78	30.91
皮下組織	19.39	21.48	59.13

プロテアーゼ阻害剤 PMSF の存在下（+）又は非存在下（−）でのインキュベーション[2]

	放射能（%）			
	PMSF	**TCA 沈殿分画**	**遊離ヨウ化物分画**	**可溶性分画**
血漿	-	81.24	16.54	2.22
血漿	+	80.80	16.10	1.73
腸	-	19.89	28.24	52.98
腸	+	22.68	27.85	49.18
皮下組織	-	22.64	53.22	24.14
皮下組織	+	49.80*	39.36*	10.80*

GA＝グラチラマー酢酸塩、PMSF＝フッ化フェニルメチルスルホニル、TCA＝トリクロロ酢酸

*対応する対照群との有意差（$p<0.05$、対応のある Student の t 検定による）

[1] 雄性ラットから表に示した組織を切除した。その後、組織ホモジネートを調製し数段階に希釈した後、[^{125}I]-GA とともにインキュベートした。また、血漿又はその希釈液を含む混合液も、[^{125}I]-GA とともにインキュベートした。各インキュベーション混合液に TCA を添加し、遠心分離により TCA 沈殿性分画と TCA 可溶性分画に分離した後、各分画中の放射能を測定した。TCA 可溶性分画に関しては、硝酸銀沈殿性分画（遊離ヨウ化物）と可溶性分画の間での放射標識体の分布も測定した（表に示した結果は希釈していない組織調製液 7 例の平均値）。

[2] PMSF（1 mM）の存在下及び非存在下で、ラットの血漿、並びに腸管及び皮下組織ホモジネートの上清を[^{125}I]-GA（10 μg/mL）とともに 37℃で 15 分間 *in vitro* でインキュベーションした。インキュベーション混合液を TCA

沈殿性物質と TCA 可溶性物質に分けた後、TCA 可溶性物質に硝酸銀を添加し、「遊離ヨウ化物」と「可溶性」物質に分けた。各分画の放射能の割合を表に示す。

表 2.6.5-10B 薬物動態試験：*in vitro* 代謝

被験物質：グラチラマー酢酸塩

添付資料番号：4.2.2.4-2（参考）

試験系：ヒト組織ホモジネート **ヒトの各種組織ホモジネートとのインキュベーション後の GA の *in vitro* 分解[1]**		**試験の出典：[redacted]** **概要文の参照先：2.6.4.5.2** **GLP：非適用** **分析対象物質：放射能（ガンマカウンター）** **比放射能：濃度 0.1、1 及び 10 μg/mL において 10^5 cpm** **放射性核種：^{125}I**		
検体	**GA 濃度 (μg/mL)**	**放射能 (%)**		
		TCA 沈殿分画	**遊離ヨウ化物分画**	**可溶性分画**
血漿	0.1	87.76	2.85	9.38
	1	87.79	2.82	9.39
	10	89.18	2.52	8.30
筋肉	0.1	20.53	37.49	41.61
	1	20.68	43.29	36.03
	10	18.66	48.30	33.04
皮下組織	0.1	18.61	35.87	45.53
	1	18.20	35.63	46.17
	10	16.08	36.41	47.51
対照	0.1	60.47	27.70	11.83
	1	61.11	25.51	13.38
	10	62.78	17.38	19.84

GA＝グラチラマー酢酸塩、TCA＝トリクロロ酢酸

[1] 手術を受けた患者 9 例由来のヒト血漿及び組織ホモジネートに、[^{125}I]-GA（濃度 0.1、1 及び 10 μg/mL）を添加した。37℃で 30 分間インキュベーション後、冷 TCA を添加し 10 分間放置後、沈殿を遠心分離した。さらに、上清を硝酸銀沈殿法により「可溶性」分画と沈殿性の「遊離ヨウ化物」分画に分けた。各濃度条件での各分画の放射能の割合（%）を表に示す。対照値は、組織ホモジネートを含まない溶液中で[^{125}I]-GA をインキュベートすることにより測定した。

表 2.6.5-10C 薬物動態試験：*in vitro* 代謝

被験物質：グラチラマー酢酸塩

添付資料番号：4.2.2.3-2（参考）

試験系：ヒト及びラット組織ホモジネート **アルブミン存在下及び非存在下でのヒト及びラット皮下組織ホモジネートとのインキュベーション後の GA の *in vitro* 分解**		**試験の出典：**[redacted] **概要文の参照先：2.6.4.5.3** **GLP：非適用** **分析対象物質：放射能（ガンマカウンター）** **比放射能：GA 濃度 10 µg/mL において 150,000 cpm（ラット）及び 300,000 cpm（ヒト）** **放射性核種：^{125}I**		
検体	**アルブミン**	**放射能（%）**		
		TCA 沈殿分画	**遊離ヨウ化物分画**	**可溶性分画**
ラット皮下組織	-	24.98	21.14	53.88
	+	46.00	13.83	40.17
ラット対照	-	59.01	38.18	2.81
	+	89.97	8.32	1.71
ヒト皮下組織	-	11.57	53.63	34.80
	+	29.98	36.47	33.55
ヒト対照	-	59.34	31.21	9.45
	+	82.10	15.12	2.78

GA＝グラチラマー酢酸塩、TCA＝トリクロロ酢酸

表 2.6.5-11 薬物動態試験：推定される代謝経路

該当なし。

表 2.6.5-12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし。

表 2.6.5-13　　薬物動態試験：排泄

被験物質：グラチラマー酢酸塩

添付資料番号：4.2.2.3-1（参考）

動物種/系統：マウス	**投与後の検体採取時点：24、48 時間**	**試験の出典：** [redacted]
動物数/群： **2 匹 (i.v.)、2 匹(i.p.)** **性別：NA**	**投与方法：静脈内、腹腔内**	**概要文の参照先：2.6.4.6.1**
用量：[^{125}I]-GA 5 mg/kg	**給餌条件：**NA	**GLP：**非適用
放射性核種：^{125}I	**溶媒/剤型：**NA	**分析法：**NA
比放射能：2×10^{6} cpm/mouse	**マトリックス：**尿、糞、血液 **分析対象物質：**総放射能	

検体採取時点（時間）	**放射能 （%）**		
	マトリックス	**i.v.**	**i.p.**
24	尿	90	90
	糞	1.0	0.5
	血液	0.1	0.1
48	尿	4.0	0.7
	糞	0.3	0.25
	血液	0.05	0.1

i.p. = 腹腔内、i.v. = 静脈内、NA= 該当なし

表 2.6.5-14　薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし。

表 2.6.5-15　薬物動態試験：薬物間相互作用

該当なし。

表 2.6.5-16　薬物動態試験：その他

該当なし。