ジョイクル関節注 30mg

2.6.4 薬物動態試験の概要文

生化学工業株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.5 代謝 28
2.6.4.6 排泄 31
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 35
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 36
2.6.4.9 考察及び結論 40
2.6.4.10 図表 42
2.6.4.11 参考文献 42

表

表 2.6.4.2-1. ^{14}C-SI-613 の放射化学的純度及び比放射能 9
表 2.6.4.2-2. SI-613 のバリデーション結果概略 10
表 2.6.4.2-3. DF 及び DF-ラクタムのバリデーション結果概略 10
表 2.6.4.2-4. DF-HA4mer のバリデーション結果概略 10
表 2.6.4.3-1. 雌雄カニクイザルに SI-613 を反復膝関節腔内投与したときの血漿中 DF の薬物動態パラメータ 15
表 2.6.4.3-2. 雌雄カニクイザルに SI-613 を反復膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-ラクタムの薬物動態パラメータ 16
表 2.6.4.3-3. 雌雄カニクイザルに SI-613 を反復膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-HA4mer の薬物動態パラメータ 17
表 2.6.4.4-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度 19
表 2.6.4.4-2. 雄ラットに ^{14}C-SI613 を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度 23
表 2.6.4.4-3. 雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの関節洗浄液中放射能残存率 26
表 2.6.4.4-4. 妊娠 7 日目のラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度 27
表 2.6.4.4-5. 妊娠 17 日目のラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度 27
表 2.6.4.6-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回静脈内投与したときの尿、糞及び呼気中累積放射能排泄率 33
表 2.6.4.6-2. 胆管カニューレを施した雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの胆汁、尿及び糞中累積放射能排泄率 34

表 2.6.4.6-3. 授乳ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度 35
表 2.6.4.8-1. SI-613 及び他剤の DF 残留性比較における群構成 36
表 2.6.4.8-2. 抗原誘発関節炎モデルウサギにおける滑膜組織中 DF 濃度 37
表 2.6.4.8-3. 抗原誘発関節炎モデルウサギにおける関節腔内 DF 量 37

図

図 2.6.4.2-1. ^{14}C-SI-613 の標識位置 9
図 2.6.4.3-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿中放射能濃度推移 11
図 2.6.4.3-2. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移 12
図 2.6.4.3-3. 雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿中放射能濃度推移 13
図 2.6.4.4-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの投与後 1 日のオートラジオグラム 20
図 2.6.4.4-2. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの投与後 1 週のオートラジオグラム 21
図 2.6.4.4-3. 雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの膝関節組織中放射能濃度推移 25
図 2.6.4.5-1. SI-613 の推定代謝経路 30
図 2.6.4.6-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの尿、糞及び呼気中累積放射能排泄率 32
図 2.6.4.8-1. 抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの滑膜組織中 DF 濃度推移 38
図 2.6.4.8-2. 抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの関節腔内 DF 量推移 39

略号一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 から∞時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to the last measurable time	0 から最終測定可能時間（t）までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の濃度－時間曲線下面積
AUQ	Above upper limit of quantification	定量上限超過
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
^{14}C-SI-613	[benzene ring-U-^{14}C] SI-613	^{14}C 標識 SI-613
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DF	Diclofenac	ジクロフェナク
DF-Na	Diclofenac sodium	ジクロフェナクナトリウム
DF-ラクタム	Diclofenac-lactam	ジクロフェナクラクタム
DF-HA4mer	Diclofenac-hyaluronate 4mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖
DF-HA6mer	Diclofenac-hyaluronate 6mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 6 糖
DF-HA8merRM	Diclofenac-hyaluronate 8mer related metabolite	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 8 糖構造を有する代謝物
DF-HA12merRM	Diclofenac-hyaluronate 12mer related metabolite	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 12 糖構造を有する代謝物
HA	Sodium hyaluronate	ヒアルロン酸ナトリウム
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography – radioactivity detector	高速液体クロマトグラフィー－放射能検出器
IC_{50}	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
LC/MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LC/MS^n	High performance liquid chromatography coupled with ion trap mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／イオントラップ型質量分析
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
NC	Not calculated	算出不可
ND	Not detected	検出限界未満
NS	Not specified	評価不可
NZW	New Zealand White	－
5-OH-DF	5-hydroxydiclofenac	5-水酸化ジクロフェナク
4’-OH-DF	4’-hydroxydiclofenac	4’-水酸化ジクロフェナク
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝塩化ナトリウム液

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SD	Sprague Dawley	－
SI-613	Development code of Diclofenac Etalhyaluronate Sodium	一般的名称 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの開発コード
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

SI-613 の非臨床薬物動態試験では、被験物質として非標識の SI-613 又は ^{14}C 標識の SI-613（^{14}C-SI-613）を用いた。主として薬理試験及び毒性試験に使用した動物種である Sprague Dawley（SD）ラットを用いて全身動態を検討し、投与局所である膝関節組織における局所動態については New Zealand White（NZW）ウサギを用いて検討した。抗原誘発関節炎モデルウサギ〔2.6.2.2.2.5〕は、薬理試験における抗炎症作用評価モデルとして局所残留性を評価するために用いた。反復投与時についてはカニクイザルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果から検討した。投与経路は臨床投与経路である膝関節腔内投与を主とし、一部の試験では SI-613 が未変化体のまま全身循環へ移行した場合の体内動態を検討するため、毒性試験における代替投与経路である静脈内投与で実施した。被験物質の溶媒として、膝関節腔内投与時にはクエン酸緩衝液、静脈内投与時にはリン酸緩衝塩化ナトリウム液（PBS）を用いた。全ての非臨床薬物動態試験は非絶食下で実施した。また、in vitro 試験では、ヒト由来試料を用いて薬物相互作用に関する試験を実施した。

（1） 分析法

非標識の SI-613 を用いた試験において、試料中 SI-613、並びに代謝物であるジクロフェナク（DF）、ジクロフェナクラクタム（DF-ラクタム）及びジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖（DF-HA4mer）濃度は、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）により測定した。

^{14}C-SI-613 を用いた試験において、試料中放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）、高速液体クロマトグラフィー－放射能検出器（HPLC-RAD）又は定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により測定した。代謝物の構造解析は、高速液体クロマトグラフィー／イオントラップ型質量分析（LC/MS^n）を用いて実施した。

（2） 吸収

ラット及びウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、いずれの種においても血漿中放射能濃度は投与後 24 時間に最高濃度（C_{max}）に達したのち、緩やかに減少し、ラットは 190.82 時間（7.95 日）、ウサギは 21.66 日の消失半減期（$t_{1/2}$）であった。ラット及びウサギの血漿中放射能濃度推移に明確な種差は認められなかった。

雌雄カニクイザルに SI-613 を 0.4、1.2 及び 4 mg/kg の用量で 4 週に 1 回の頻度で 53 週間反復膝関節腔内投与したとき、血漿中 SI-613 濃度は 4 mg/kg の全採血時点において定量下限未満（BLQ、<0.2 µg eq./mL）であり、膝関節腔内投与された SI-613 は未変化体のまま全身循環へは移行しないと考えられた。血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer において、ほぼ全ての C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積（AUC_τ）は用量依存的に増加し、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による

明確な増加も認められなかったことから、反復投与によってこれらの代謝物が蓄積する可能性は低いと考えられた。

ラットに ^{14}C-SI-613 を 1、3 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は 1 及び 3 mg/kg では投与後 4 時間まで、10 mg/kg では投与後 24 時間までに急激に減少し、その後は 50.3～80.4 時間の $t_{1/2}$ で減少した。投与後 5 分の血漿中放射能濃度及び $AUC_{0-\infty}$は用量依存的に増加した。

（3） 分布

ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、特に腰リンパ節に高濃度の放射能が認められ、次いで肝臓＞脾臓＞腎臓＞副腎の順に高濃度であった。投与後 12 週までに腰リンパ節及び副腎を除く組織で放射能の消失が認められた。ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、特に膝窩リンパ節に高濃度の放射能が認められ、次いで滑膜組織、靭帯、半月板及び軟骨の放射能濃度が高く、膝蓋骨が最も低かった。関節洗浄液中には投与後 5 分で投与量の大部分となる 76.01％の放射能が認められ、投与後 3 日に投与量の 4.87％まで急激に減少した。膝関節組織や関節洗浄液中の放射能は投与後 12 週においても残存が認められた。これらのことから、膝関節腔内投与された SI-613 は、長期間膝関節に残存し、代謝を受けたのち持続的に全身組織へ移行すると考えられた。

ラットに ^{14}C-SI-613 を単回静脈内投与したとき、特に肝臓及び脾臓に高濃度の放射能が認められ、次いで骨髄＞大腸内容物＞小腸内容物＞副腎の順に高濃度であった。分布が認められた多くの組織では投与後 28 日においても放射能の残存が認められ、特に脾臓、肝臓、副腎及び骨髄において高濃度であった。

妊娠ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、放射能の胎児への移行が認められたが、妊娠 7 及び 17 日目の胎児中放射能濃度はそれぞれ母体血漿中放射能濃度の 0.24～1.26 倍及び 0.15～0.23 倍であり、その移行は胎盤の形成により抑制されると考えられた。

（4） 代謝

ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、血漿中では DF、DF 水酸化体（5-又は 4’-OH-DF）、DF-ラクタム及び DF-HA4mer が検出された。尿中では 5-OH-DF、DF-HA4mer、DF 水酸化体の硫酸抱合体及び DF のグルクロン酸抱合体が検出され、胆汁中では DF、4’-OH-DF 及び DF のフェニル酢酸部位が安息香酸に変換された代謝物が検出された。ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、SI-613 は滑膜組織及び関節洗浄液中において経時的に低分子化した。滑膜組織及び関節洗浄液中では、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer などの低分子化体が検出された。これらのことから、膝関節腔内投与された SI-613 は、ヒアルロン酸ナトリウム（HA）の低分子化により DF-HA4mer を始めとする低分子化体、DF の遊離により DF 及び DF-ラクタムとして全身循環へ移行し、その後さらに代謝を受けて体外へ排泄されると考えられた。

ラットに ^{14}C-SI-613 を単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間の血漿中では放射能の大部分が SI-613 として検出され、その後の血漿中では DF、5-又は 4'-OH-DF、DF 水酸化体のグルクロン酸抱合体などが検出された。尿中では DF 水酸化体の硫酸抱合体、DF-HA4mer などが検出された。このことから、静脈内投与された SI-613 は、膝関節腔内投与時と同様の代謝経路で代謝されると考えられた。

（5） 排泄

ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、投与後 70 日までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の 52.5%及び 43.0%であった。胆管カニューレを施したラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁及び尿中放射能排泄率はそれぞれ投与量の 27.9%及び 3.7%であった。これらのことから、膝関節腔内投与された SI-613 は、代謝物として胆汁中に排泄された後、その一部は再吸収され、最終的に尿及び糞中に排泄されると考えられた。

ラットに ^{14}C-SI-613 を単回静脈内投与したとき、投与後 7 日までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の 31.1%及び 31.9%であった。このことから、静脈内投与された SI-613 は、膝関節腔内投与時と同様に尿及び糞中に排泄されると考えられた。

授乳ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められたが、放射能濃度の乳汁／血漿比は 0.22～0.53 であり、その移行率は低かった。

（6） 薬物動態学的薬物相互作用

SI-613 のヒトシトクロム P450（CYP）分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は 50 μg/mL 以上であり、SI-613 の CYP 阻害に起因した薬物相互作用が発生する可能性は低いと考えられた。

以上より、膝関節腔内投与された SI-613 は、長期間膝関節に残存し、HA の低分子化や DF の遊離などの代謝を受けたのち、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer を始めとする低分子化体として全身循環へ移行すると考えられた。その後、全身組織へ分布し、更なる代謝を受けたのち、最終的に尿及び糞中に排泄されると考えられた。SI-613 が未変化体のまま全身循環へ移行した場合の体内動態を検討するために実施した静脈内投与では、SI-613 は速やかに全身組織へ移行したのち、膝関節腔内投与時と同様に代謝・排泄されると考えられた。また、SI-613 を膝関節腔内投与したとき、全身循環に移行した代謝物の胎盤通過及び乳汁移行が認められた。SI-613 の CYP 阻害による薬物相互作用の懸念は低かった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

^{14}C-SI-613 の標識位置を図 2.6.4.2-1 に示す。試験に用いた ^{14}C-SI-613 の放射化学的純度及び比放射能を表 2.6.4.2-1 に示す。

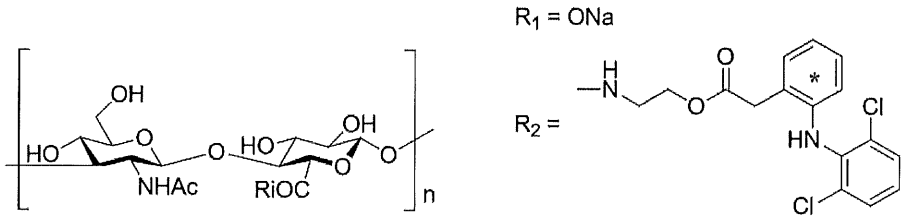


図 2.6.4.2-1. ^{14}C-SI-613 の標識位置

表 2.6.4.2-1. ^{14}C-SI-613 の放射化学的純度及び比放射能

ロット番号	放射化学的純度	比放射能
[redacted]-3542	99.4%	565 kBq/mg
[redacted]-4301	99.3%	585 kBq/mg
[redacted]-4352	99.4%	528 kBq/mg

試料中放射能は LSC により測定し、バックグラウンドを差し引いた値とした。なお、計数効率の補正は外部標準線源法により行った。試料中放射能の検出限界はバックグラウンドの 2 倍とした。放射能濃度は、比放射能をもとに SI-613 等量（ng eq./g or mL 又は μg eq./g or mL）に換算した。

組織分布は QWBA により評価した。濃度既知のスタンダードを用いて検量線を作成し、各組織中放射能濃度を定量した。QWBA の定量限界はスタンダードの最低濃度とした。放射能濃度は、比放射能をもとに SI-613 等量（ng eq./g）に換算した。

代謝物プロファイルの検討において、放射能は HPLC-RAD により測定した。放射能の検出限界はバックグラウンドの 2 倍とした。代謝物の構造解析は LC/MS^n を用いて実施した。

2.6.4.2.2 非標識化合物

2.6.4.2.2.1 SI-613

血漿中 SI-613 濃度は LC/MS/MS により測定した。バリデーション結果の概略を表 2.6.4.2-2 に示す。

表 2.6.4.2-2. SI-613 のバリデーション結果概略

マトリクス／系統	定量範囲	安定性（-20°C）	添付資料番号
ラット血漿／SD	1～100 µg/mL	76 日間	4.2.2.1-1、4.2.2.1-2
ウサギ血漿／NZW	4～100 µg/mL	83 日間	4.2.2.1-3、4.2.2.1-4
イヌ血漿／ビーグル	1～100 µg/mL	76 日間	4.2.2.1-5、4.2.2.1-6
サル血漿／カニクイザル	0.2～4 µg/mL	338 日間	4.2.2.1-7、4.2.2.1-8

2.6.4.2.2.2 DF 及び DF-ラクタム

試料中 DF 及び DF-ラクタム濃度は LC/MS/MS により測定した。バリデーション結果の概略を表 2.6.4.2-3 に示す。

表 2.6.4.2-3. DF 及び DF-ラクタムのバリデーション結果概略

マトリクス／系統	定量範囲	安定性（-20°C）	添付資料番号
ラット血漿／SD	0.5～50 ng/mL	75 日間	4.2.2.1-9、4.2.2.1-10
ウサギ血漿／NZW	1～200 ng/mL	84 日間	4.2.2.1-11、4.2.2.1-12
ウサギ関節洗浄液／NZW[a]	1～200 ng/mL	84 日間	4.2.2.1-13、4.2.2.1-14
ウサギ滑膜組織／NZW[a]	5～1000 ng/g	84 日間	4.2.2.1-15、4.2.2.1-16
イヌ血漿／ビーグル	0.5～50 ng/mL	75 日間	4.2.2.1-17、4.2.2.1-18
サル血漿／カニクイザル	0.1～100 ng/mL	337 日間	4.2.2.1-19、4.2.2.1-20

a：DF のみ

2.6.4.2.2.3 DF-HA4mer

血漿中 DF-HA4mer 濃度は LC/MS/MS により測定した。バリデーション結果の概略を表 2.6.4.2-4 に示す。

表 2.6.4.2-4. DF-HA4mer のバリデーション結果概略

マトリクス／系統	定量範囲	安定性（-20°C）	添付資料番号
ラット血漿／SD	0.5～100 ng/mL	336 日間	4.2.2.1-21、4.2.2.1-22
サル血漿／カニクイザル	0.1～20 ng/mL	336 日間	4.2.2.1-23、4.2.2.1-24

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与時の血漿中濃度

2.6.4.3.1.1 ラット膝関節腔内投与時の血漿中放射能濃度

〔4.2.2.2-1 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-1 に示す。

血漿中放射能濃度は、投与後 1 時間から増加が認められ、投与後 24 時間に C_{max} となる 116.31 ng eq./mL を示した。その後、投与後 24 時間から最終採血時点である投与後 336 時間まで 190.82 時間の $t_{1/2}$ で減少した。また、$AUC_{0\text{-}336h}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、それぞれ 22681.99 及び 30142.36 ng eq.・h/mL であり、終末相における見かけの分布容積（Vz/F）は 4.57 L、終末相における見かけの全身クリアランス（CL/F）は 0.017 L/h であった。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、全身循環に移行した放射能は投与後 24 時間に C_{max} となり、その後緩やかに減少した。

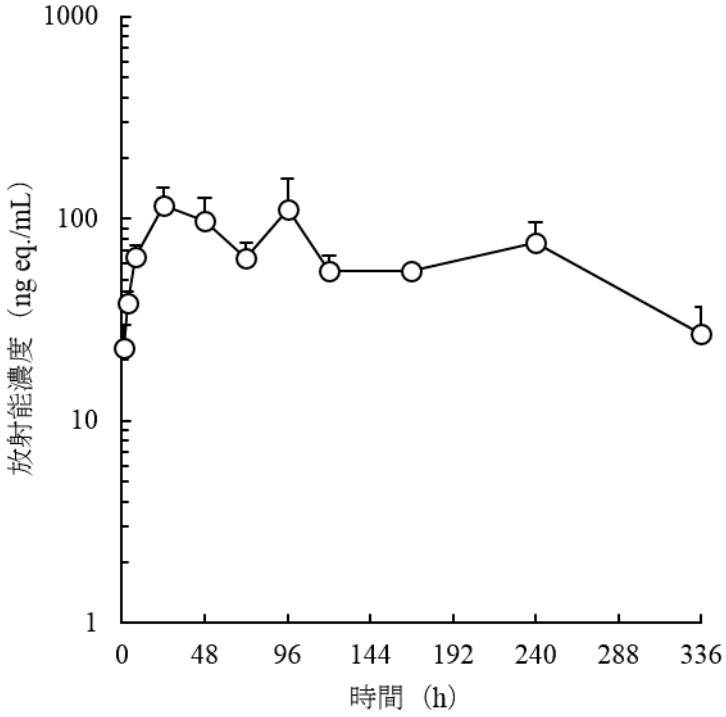


図 2.6.4.3-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿中放射能濃度推移
平均値 ＋ 標準偏差（n＝3）

2.6.4.3.1.2 ラット静脈内投与時の血漿中放射能濃度

〔4.2.2.2-2 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 1、3 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-2 に示す。

1 mg/kg の血漿中放射能濃度は、最初の採血時点である投与後 5 分に 9390 ng eq./mL を示した後、投与後 4 時間に 78.9 ng eq./mL まで減少し、その後は 50.3 時間の $t_{1/2}$ で減少した。3 mg/kg の血漿中放射能濃度は、最初の採血時点である投与後 5 分に 20900 ng eq./mL を示した後、投与後 4 時間に 308 ng eq./mL まで減少し、その後は 80.4 時間の $t_{1/2}$ で減少した。10 mg/kg の血漿中放射能濃度は、最初の採血時点である投与後 5 分から 4 時間まで 49400～51600 ng eq./mL と同程度で推移した後、投与後 24 時間に 501 ng eq./mL まで減少し、その後は 73.2 時間の $t_{1/2}$ で減少した。また、1 mg/kg における $AUC_{0\text{-}120h}$ は 11000 ng eq.･h/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 12300 ng eq.･h/mL であった。3 mg/kg における $AUC_{0\text{-}168h}$ は 53400 ng eq.･h/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 57100 ng eq.･h/mL であった。10 mg/kg における $AUC_{0\text{-}168h}$ は 361000 ng eq.･h/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 374000 ng eq.･h/mL であった。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は 2 相性の推移を示し、用量依存的に増加した。

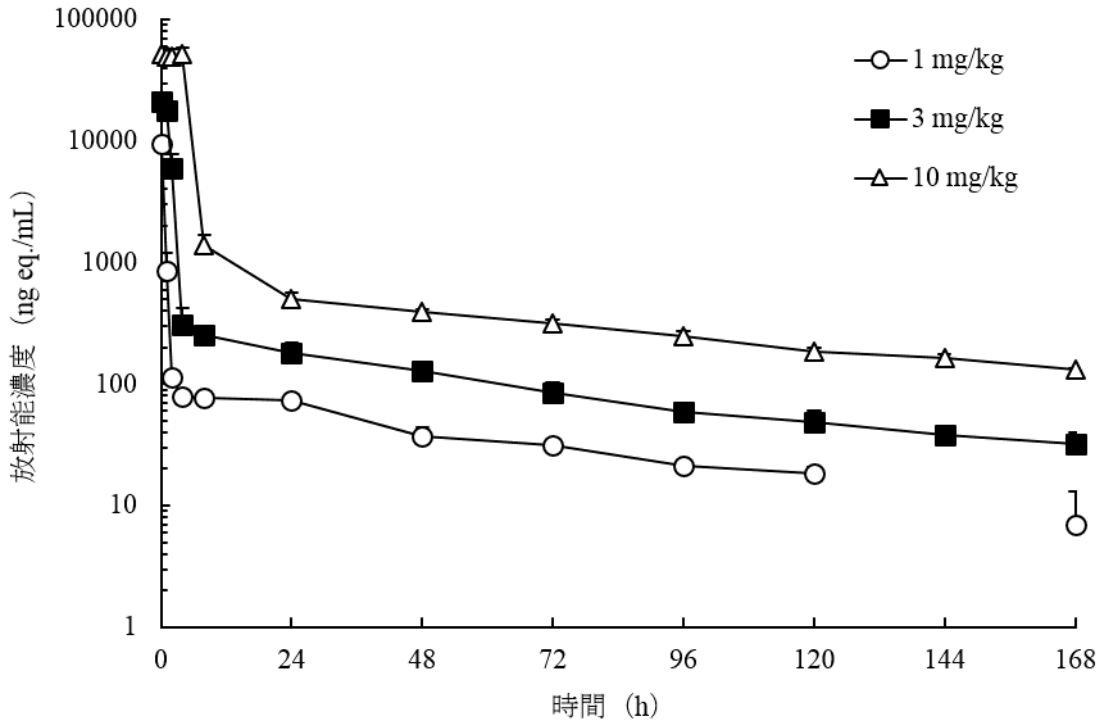


図 2.6.4.3-2. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移
平均値 ＋ 標準偏差（n＝3）

2.6.4.3.1.3 ウサギ膝関節腔内投与時の血漿中放射能濃度

〔4.2.2.3-3 参照〕

雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を 5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-3 に示す。

血漿中放射能濃度は、投与後 5 分から増加が認められ、投与後 24 時間に C_{max} となる 0.12 µg eq./mL を示した。その後、投与後 28 日から最終採血時点である投与後 84 日まで 21.66 日（519.84 時間）の $t_{1/2}$ で緩やかに減少した。また、$AUC_{0\text{-}84day}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、それぞれ 3.08 及び 3.40 µg eq.・day/mL であった。

以上より、ウサギに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、全身循環に移行した放射能は投与後 24 時間に C_{max} となり、その後緩やかに減少した。

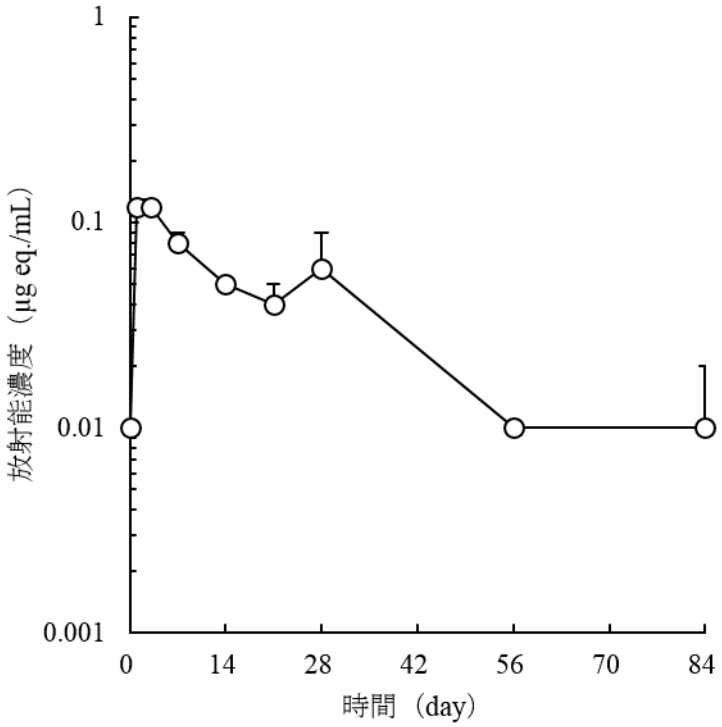


図 2.6.4.3-3. 雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿中放射能濃度推移
平均値 ＋ 標準偏差（n＝3）

2.6.4.3.2 反復投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクス試験）

2.6.4.3.2.1 カニクイザル 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験

〔4.2.3.2-1 参照〕

雌雄カニクイザルに SI-613 を 0.4、1.2 及び 4 mg/kg の用量で 53 週間（4 週 1 回、計 14 回）反復膝関節腔内投与したときの血漿中 SI-613、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer 濃度を測定した。血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1、表 2.6.4.3-2 及び表 2.6.4.3-3 に示す。

血漿中 SI-613 濃度は、4 mg/kg の全採血時点において BLQ（<0.2 μg eq./mL）であった。4 mg/kg よりも低くなることが予測されたため、0.4 及び 1.2 mg/kg は測定しなかった。

血漿中 DF の C_{max} 及び AUC_{τ} は、雌雄共いずれの投与回数においても用量依存的に増加した。C_{max} 及び AUC_{τ} に反復投与による明確な増加は認められず、明確な性差も認められなかった。

血漿中 DF-ラクタムの C_{max} 及び AUC_{τ} は、雌雄共いずれの投与回数においても用量依存的に増加した。1.2 mg/kg の雌における AUC_{τ} は、初回投与後と比較して 14 回投与後の方が 2 倍以上高かったが、それ以外の C_{max} 及び AUC_{τ} に反復投与による明確な増加は認められなかった。C_{max} 及び AUC_{τ} に明確な性差は認められなかった。

血漿中 DF-HA4mer の雄の 6 及び 14 回投与後における C_{max} は、4 mg/kg と比較して 1.2 mg/kg の方が高く、また雌の 14 回投与後における AUC_{τ} は、1.2 mg/kg と比較して 0.4 mg/kg の方が高かったが、それ以外の C_{max} 及び AUC_{τ} は、雌雄共いずれの投与回数においても用量依存的に増加した。1.2 mg/kg の雄における C_{max} は、初回投与後と比較して 14 回投与後の方が 2 倍以上高かったが、それ以外の C_{max} 及び AUC_{τ} に反復投与による明確な増加は認められなかった。1.2 mg/kg の 14 回投与後の C_{max} 及び AUC_{τ} は、雌と比較して雄の方が 2 倍以上高かったが、それ以外の C_{max} 及び AUC_{τ} に明確な性差は認められなかった。

以上より、カニクイザルに SI-613 を膝関節腔内投与したとき、SI-613 は未変化体のままでは膝関節腔から全身循環へ移行しないと考えられた。一方、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer は用量依存的な全身曝露が認められたが、反復投与による蓄積や性差が認められる可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4.3-1. 雌雄カニクイザルに SI-613 を反復膝関節腔内投与したときの血漿中 DF の薬物動態パラメータ

性別		雄			雌		
用量（mg/kg）		0.4	1.2	4	0.4	1.2	4
初回投与後	T_{max}	6.9 h (9.4 h)	9.6 h (10.0 h)	2.7 h (5.3 h)	5.2 h (9.4 h)	9.6 h (10.0 h)	5.4 h (8.7 h)
	C_{max} (ng/mL)	1.044 (0.615)	3.878 (2.908)	19.57 (8.36)	2.698 (1.869)	4.677 (5.416)	19.44 (14.64)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	20.00 (7.54)	100.5 (31.3)	481.6 (105.5)	34.04 (12.65)	90.34 (35.48)	445.1 (114.1)
6 回投与後	T_{max}	1.8 h (4.5 h)	5.0 min (0.0 min)	1.4 h (4.0 h)	3.5 h (9.0 h)	2.5 h (5.3 h)	5.4 h (10.5 h)
	C_{max} (ng/mL)	1.702 (0.571)	3.603 (0.691)	25.86 (21.77)	1.931 (0.922)	3.345 (1.643)	19.41 (10.84)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	36.32 (12.25)	101.4 (14.4)	502.0 (151.6)	36.46 (7.12)	97.29 (22.52)	450.7 (84.0)
14 回投与後	T_{max}	5.0 min (0.0 min)	16.1 h (27.7 h)	4.9 h (10.7 h)	5.0 min (0.0 min)	5.0 min (0.0 min)	4.9 h (10.7 h)
	C_{max} (ng/mL)	1.759 (0.729)	3.580 (1.524)	18.67 (9.56)	2.226 (0.864)	6.070 (3.775)	21.16 (19.88)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	32.98 (7.56)	102.4 (7.2)	519.7 (102.8)	46.26 (12.37)	143.4 (81.9)	448.1 (196.0)

平均値（標準偏差）、n = 3～9

表 2.6.4.3-2. 雌雄カニクイザルに SI-613 を反復膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-ラクタムの薬物動態パラメータ

性別		雄			雌		
用量（mg/kg）		0.4	1.2	4	0.4	1.2	4
初回投与後	T_{max}	8.6 h (9.0 h)	9.6 h (10.0 h)	5.4 h (8.7 h)	5.2 h (9.4 h)	9.6 h (10.0 h)	5.4 h (8.7 h)
	C_{max} (ng/mL)	0.5597 (0.2729)	2.136 (1.246)	11.29 (4.06)	0.9873 (0.5044)	1.939 (1.199)	15.46 (7.04)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	12.43 (7.87)	62.52 (24.72)	357.5 (127.4)	19.37 (16.11)	43.86 (14.02)	356.2 (94.1)
6 回投与後	T_{max}	3.5 h (5.8 h)	5.0 min (0.0 min)	10.7 h (21.1 h)	10.3 h (18.8 h)	9.6 h (13.1 h)	5.4 h (10.5 h)
	C_{max} (ng/mL)	0.8668 (0.4624)	3.009 (0.760)	12.55 (7.70)	0.9616 (0.3925)	2.581 (1.152)	9.218 (2.544)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	18.95 (10.00)	56.02 (15.01)	377.7 (117.5)	25.24 (10.88)	61.63 (23.92)	366.1 (113.1)
14 回投与後	T_{max}	5.0 min (0.0 min)	16.1 h (27.7 h)	5.0 min (0.0 min)	12.0 h (20.7 h)	24.0 h (24.0 h)	19.2 h (31.3 h)
	C_{max} (ng/mL)	1.094 (0.415)	3.871 (2.297)	16.55 (12.39)	1.479 (0.770)	3.042 (1.471)	9.072 (4.774)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	15.21 (9.09)	58.22 (2.75)	362.4 (107.8)	35.57 (18.77)	89.56 (65.69)	277.7 (123.2)

平均値（標準偏差）、n = 3～9

表 2.6.4.3-3. 雌雄カニクイザルに SI-613 を反復膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-HA4mer の薬物動態パラメータ

性別		雄			雌		
用量（mg/kg）		0.4	1.2	4	0.4	1.2	4
初回投与後	T_{max} (h)	133.7 (63.3)	144.0 (24.0)	197.3 (124.6)	126.9 (35.9)	168.0 (97.5)	181.3 (90.7)
	C_{max} (ng/mL)	0.4735 (0.0955)	1.191 (0.612)	2.653 (0.937)	0.9897 (0.6695)	1.689 (0.503)	4.394 (2.865)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	129.2 (21.7)	286.5 (49.2)	690.6 (140.0)	168.1 (46.1)	398.3 (145.0)	850.9 (246.3)
6 回投与後	T_{max} (h)	96.0 (24.0)	134.4 (36.4)	157.3 (49.6)	116.6 (35.1)	105.6 (13.1)	149.3 (139.3)
	C_{max} (ng/mL)	0.5738 (0.1943)	2.087 (0.866)	1.940 (0.865)	0.8117 (0.6325)	1.145 (0.330)	2.917 (1.435)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	137.0 (68.2)	416.1 (332.6)	559.8 (205.3)	153.5 (73.8)	272.5 (186.4)	746.0 (336.6)
14 回投与後	T_{max} (h)	115.2 (26.3)	104.0 (36.7)	129.6 (36.4)	100.8 (20.1)	128.0 (36.7)	182.4 (87.5)
	C_{max} (ng/mL)	0.6646 (0.3397)	2.529 (1.229)	2.183 (1.352)	0.4984 (0.2587)	0.8949 (0.4103)	1.808 (0.580)
	AUC_{τ} (ng･h/mL)	93.28 (61.18)	290.2 (175.5)	409.7 (263.1)	92.37 (47.88)	90.71 (41.42)	460.4 (394.8)

平均値（標準偏差）、n = 3～9

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 全身分布

2.6.4.4.1.1 ラット膝関節腔内投与時の定量全身オートラジオグラフィー

〔4.2.2.3-1 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-1 に、投与後 1 日及び 1 週のオートラジオグラムを図 2.6.4.4-1 及び図 2.6.4.4-2 に示す。

腰リンパ節、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃などの主要組織及び消化管内容物に放射能の分布が認められた。これら主要組織のうち、腰リンパ節、肝臓、腎臓、脾臓及び副腎における放射能濃度は、投与後 3 週以内に最高濃度に達した。特に腰リンパ節には高濃度の放射能が認められ、次いで肝臓＞脾臓＞腎臓＞副腎の順に高濃度であった。これらの主要組織に移行した放射能は緩やかに減少し、最終試料採取時点である投与後 12 週までに、腰リンパ節及び副腎を除く組織で放射能の消失が認められた。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能は全身組織に幅広く分布したのち、緩やかに減少し、多くの組織では投与後 12 週までに消失した。

表 2.6.4.4-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）								
	5 分	1 日	3 日	1 週	2 週	3 週	4 週	8 週	12 週
副腎	NS	NS	NS	224.15	302.19	316.47	268.88	240.34	203.01
血液	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
胃内容物	NS	369.66	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
腎臓	NS	336.91	231.78	423.39	198.16	145.68	119.50	NS	NS
大腸内容物	NS	4236.94	1497.91	310.99	116.77	NS	NS	NS	NS
肝臓	NS	528.76	695.35	772.07	366.59	226.05	94.61	NS	NS
腰リンパ節	625.75	229.29	AUQ	AUQ	7658.75	17722.30	1583.40	2792.07	793.17
包皮腺	NS	NS	1115.46	NS	NS	NS	NS	NS	NS
小腸内容物	NS	8914.06	2308.19	NS	NS	NS	NS	NS	NS
脾臓	NS	NS	403.98	621.98	340.58	154.69	199.78	NS	NS
胃	NS	1118.63	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
膀胱内尿	NS	865.67	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

n = 1

NS：評価不可、AUQ：定量上限超過

定量下限：46.17 ng eq./g、定量上限：90797.35 ng eq./g

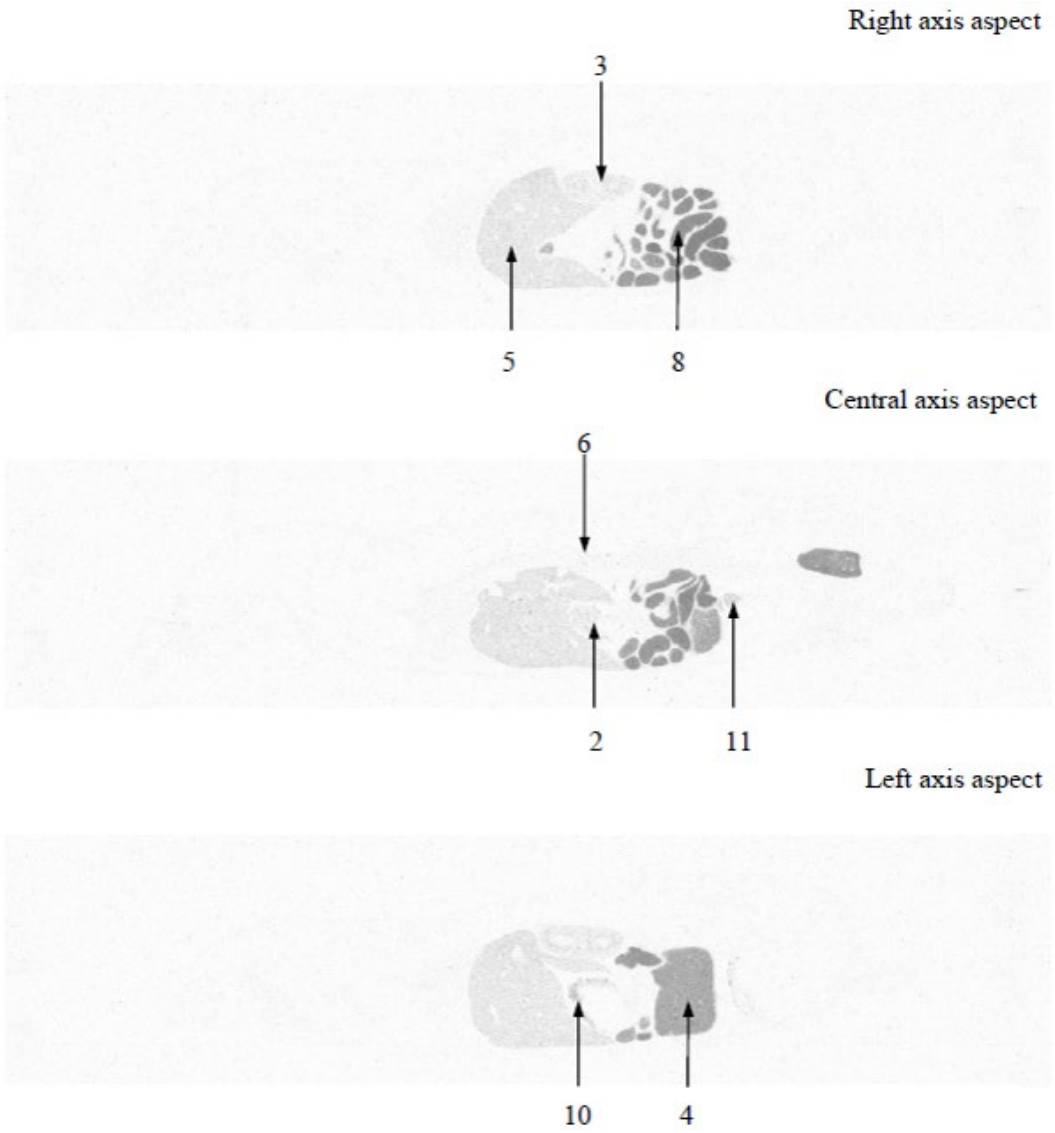


図 2.6.4.4-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの投与後 1 日のオートラジオグラム

2：胃内容物、3：腎臓、4：大腸内容物、5：肝臓、6：腰リンパ節、8：小腸内容物、10：胃、11：膀胱内尿

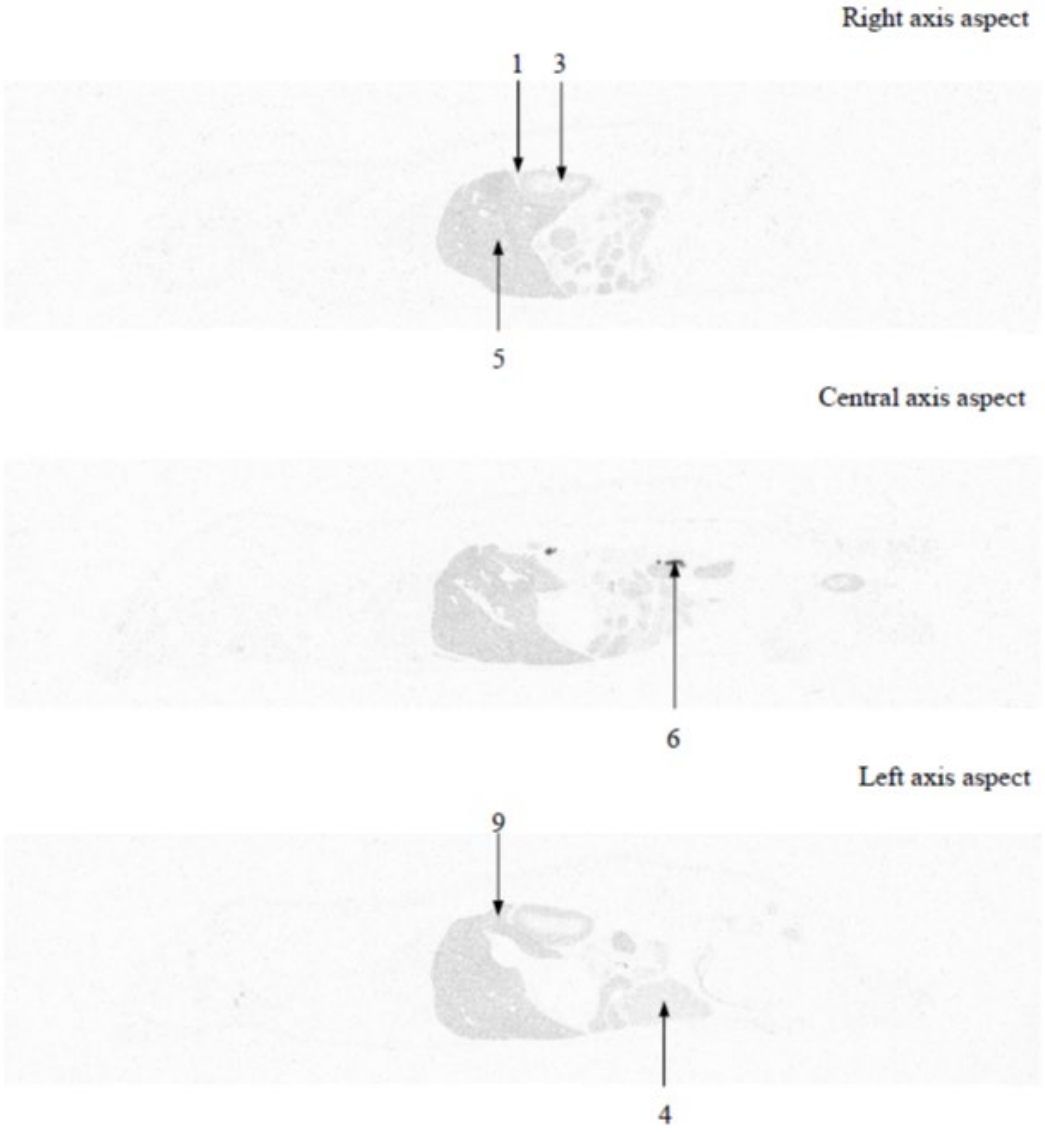


図 2.6.4.4-2. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの投与後 1 週のオートラジオグラム

1：副腎、3：腎臓、4：大腸内容物、5：肝臓、6：腰リンパ節、9：脾臓

2.6.4.4.1.2 ラット静脈内投与時の定量全身オートラジオグラフィー

〔4.2.2.3-2 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-2 に示す。

肝臓、脾臓、副腎、骨髄などの主要組織及び消化管内容物に放射能の分布が認められた。特に肝臓及び脾臓には高濃度の放射能が認められ、次いで骨髄＞大腸内容物＞小腸内容物＞副腎の順に高濃度であった。分布が認められたほぼ全ての組織において、放射能濃度は投与後 1 又は 3 日に最高濃度に達したのち、経時的に減少した。多くの組織では最終試料採取時点である投与後 28 日においても放射能の残存が認められ、特に脾臓、肝臓、副腎及び骨髄において高濃度であった。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を静脈内投与したとき、放射能は全身組織に幅広く分布し、その後経時的に減少した。特に脾臓、肝臓、副腎及び骨髄では、高濃度の放射能が投与後 28 日以上残存した。

表 2.6.4.4-2. 雄ラットに ^{14}C-SI613 を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）				
	1 日	3 日	7 日	14 日	28 日
副腎	7850	5350	5900	6810	5870
血液	319	252	72.7	BLQ	BLQ
骨髄	53900	25500	11300	9360	5650
褐色脂肪	779	417	133	139	BLQ
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣上体	663	613	285	115	103
眼球	BLQ	110	BLQ	BLQ	BLQ
脂肪	448	184	121	60.6	BLQ
胃内容物	424	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	247	184	206	139	49.9
心臓	747	428	180	161	56.2
腎臓	2270	1970	1710	965	630
大腸内容物	23600	27100	7730	2490	340
大腸	718	1590	224	145	134
肝臓	AUQ	AUQ	56400	28400	9350
肺	994	605	292	186	112
顎下腺	405	282	182	115	85.1
膵臓	557	296	137	130	62.4
脳下垂体	951	951	442	424	182
骨格筋	152	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	2300	1750	890	412	115
小腸内容物	16900	4640	3480	436	164
小腸	6200	6160	1990	1610	784
脾臓	AUQ	65300	60800	25200	17000
胃	1850	319	90.8	84.9	97.2
精巣	172	252	139	109	91.2
胸腺	264	252	127	BLQ	BLQ
甲状腺	2020	804	321	315	164
膀胱	386	595	315	103	NS
膀胱内尿	4790	7560	1270	461	NS

n = 1

NS：評価不可、BLQ：定量下限未満、AUQ：定量上限超過

定量下限：49.4 ng eq./g、定量上限：97200 ng eq./g

2.6.4.4.2 局所分布（膝関節付近の分布）

2.6.4.4.2.1 ウサギ膝関節腔内投与時の膝組織中放射能濃度

〔4.2.2.3-3 参照〕

雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を 5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの膝関節組織中放射能濃度推移を図 2.6.4.4-3 に、関節洗浄液中放射能残存率を表 2.6.4.4-3 に示す。

各膝関節組織への放射能分布は非常に速やかで、投与後 5 分までに採取した全ての膝関節組織で放射能の分布が認められた。膝窩リンパ節の放射能濃度は採取した他の膝関節組織よりも高かった。膝窩リンパ節中放射能濃度は、投与後 14 日に C_{max} となる 224.60 μg eq./g を示したのち、投与後 28 から 84 日まで 12.34 日の $t_{1/2}$ で緩やかに減少した。膝窩リンパ節に次いで、滑膜組織、靭帯、半月板及び軟骨の放射能濃度が高く、投与後 1 から 7 日に 40.90～68.59 μg eq./g の C_{max} を示した。これらの膝関節組織中の放射能濃度は、投与後 28 から 84 日まで 11.11 から 12.30 日の $t_{1/2}$ で緩やかに減少した。また、採取した膝関節組織の中で膝蓋骨の放射能濃度が最も低く、投与後 5 分に C_{max} となる 9.78 μg eq./g を示した。膝蓋骨中放射能濃度は、投与後 28 から 84 日まで 7.74 日の $t_{1/2}$ で緩やかに減少した。関節洗浄液中には、投与後 5 分で投与量の大部分となる 76.01%の放射能が認められた。その後、関節洗浄液中の放射能は、投与後 3 日に投与量の 4.87%と急激に減少し、最終試料採取時点となる投与後 84 日では投与量の 0.69%であった。

以上より、ウサギに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能の各膝関節組織への分布は非常に速やかであった。各膝関節組織中からの放射能の消失は緩やかであり、放射能は各膝関節組織に長期にわたり残存した。

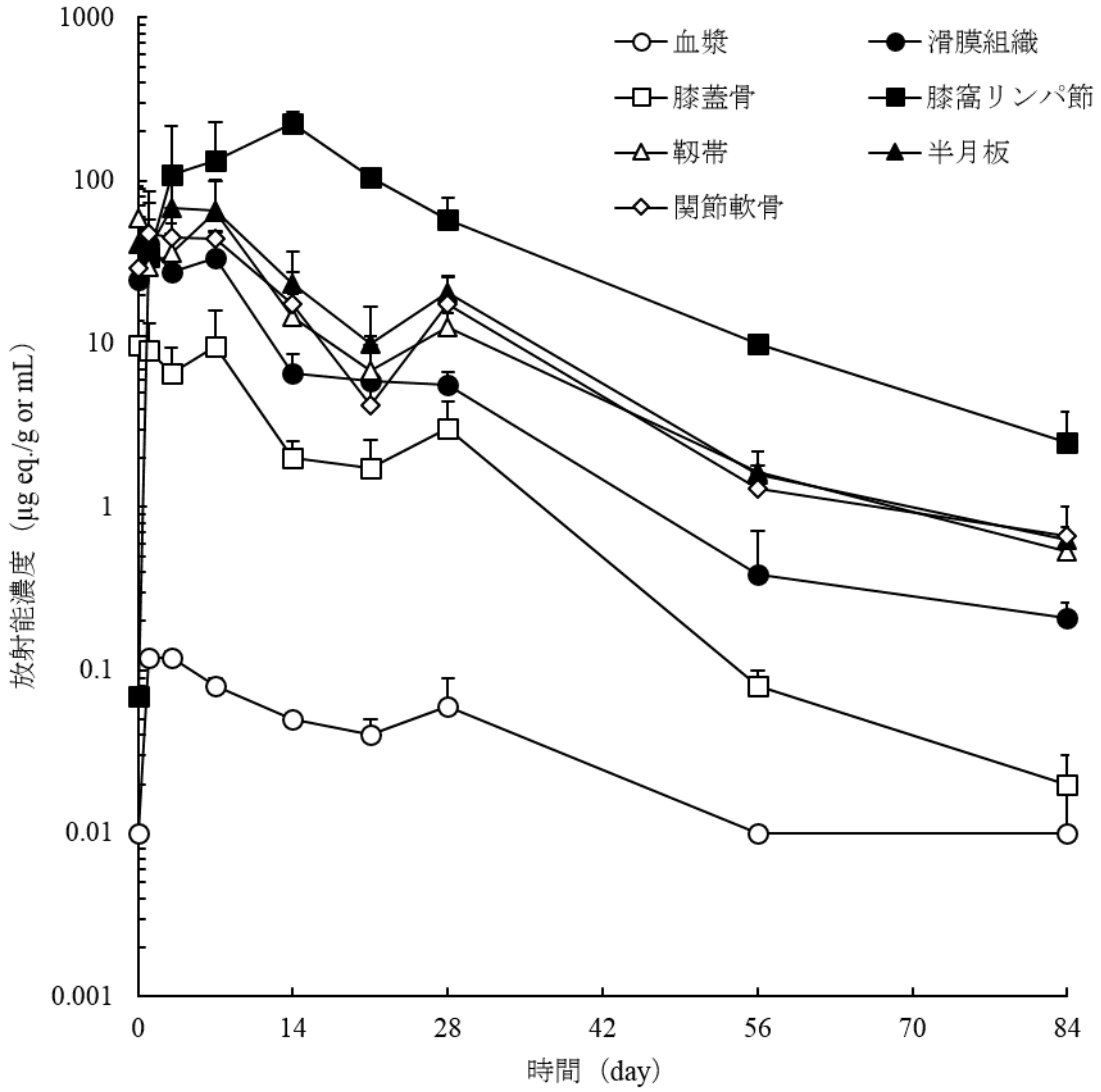


図 2.6.4.4-3. 雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの膝関節組織中放射能濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差（n＝3）

表 2.6.4.4-3. 雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの関節洗浄液中放射能残存率

時間	放射能残存率（% of dose）
5 分	76.01 ± 2.98
1 日	25.68 ± 1.64
3 日	4.87 ± 0.67
7 日	7.47 ± 1.03
14 日	2.04 ± 1.38
21 日	1.14 ± 1.02
28 日	1.81 ± 0.82
56 日	0.11 ± 0.03
84 日	0.69 ± 0.90

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

2.6.4.4.3 血球移行性

〔4.2.2.2-1 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの放射能の血球移行率を測定した。

放射能の血球移行率は、いずれの時点においても 12.1%以下であった。

以上より、血中に移行した SI-613 又はその代謝物の血球との親和性は低いと考えられた。

2.6.4.4.4 胎盤・胎児移行性

〔4.2.2.3-4 参照〕

妊娠 7 及び 17 日目のラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-4 及び表 2.6.4.4-5 に示す。

妊娠 7 日目の胎児中放射能濃度は、投与後 3～48 時間において母体血漿中放射能濃度の 0.24～1.26 倍であった。

妊娠 17 日目の胎児及び胎児血漿中放射能濃度は、投与後 3 時間は共に検出限界未満であり、投与後 24～48 時間においてはそれぞれ母体血漿中放射能濃度の 0.15～0.23 倍及び 0.25～0.41 倍であった。また、投与後 3～48 時間における胎盤中放射能濃度は、胎児血漿中放射能濃度よりも高かった。

以上より、妊娠ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能の胎児移行性は低く、その移行は胎盤の形成により抑制されると考えられた。

表 2.6.4.4-4. 妊娠 7 日目のラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）		
	3 時間	24 時間	48 時間
血漿	35.0 ± 4.4	93.5 ± 23.0	78.3 ± 7.8
卵巣	19.5 ± 5.3	52.3 ± 8.8	50.3 ± 4.3
子宮	10.5 ± 2.8	36.4 ± 3.9	30.5 ± 2.3
胎児	8.30 ± 7.33	79.5 ± 1.7	98.9 ± 9.8

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

表 2.6.4.4-5. 妊娠 17 日目のラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）		
	3 時間	24 時間	48 時間
血漿	33.3 ± 3.5	86.7 ± 11.2	58.8 ± 9.1
卵巣	16.4 ± 4.1	39.6 ± 5.2	28.5 ± 2.8
子宮	9.69 ± 0.89	35.0 ± 2.0	26.3 ± 4.1
胎盤	9.20 ± 1.86	32.0 ± 2.3	30.6 ± 4.7
羊水	ND	ND	8.90 ± 8.12
胎児	ND	12.9 ± 3.2	13.5 ± 2.8
胎児血漿	ND	21.8 ± 1.7	24.0 ± 4.0
胎児脳	ND	6.90 ± 0.72	ND
胎児心臓	ND	10.9 ± 1.8	10.4 ± 3.0
胎児肺	ND	11.0 ± 0.6	9.51 ± 2.23
胎児肝臓	ND	17.9 ± 0.6	16.5 ± 4.8
胎児腎臓	ND	15.5 ± 3.7	22.3 ± 7.6

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

ND：検出限界未満

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vivo 代謝物プロファイル

2.6.4.5.1.1 ラット膝関節腔内投与時の代謝物プロファイル

〔4.2.2.4-1 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの血漿、尿及び胆汁中の代謝物プロファイルを検討した。

投与後 2 日の血漿中には、DF が血漿中放射能の 8.2%、5-又は 4'-OH-DF が 9.2%検出された。また、同時点において DF-ラクタムが 1.5%、DF-HA4mer が 3.8%検出された。投与後 7 日の血漿中には、5-又は 4'-OH-DF が血漿中放射能の 4.2%、DF が 12.2%検出された。投与後 14 日の血漿中からは、放射能量が低く代謝物を明確に検出できなかった。

投与後 0 から 24 時間の尿中に DF は検出されず、5-OH-DF が投与量の 0.2%、尿中代謝物 RU8 が 3.1%検出された。投与後 24 から 48 時間の尿中にも DF は検出されず、5-OH-DF が投与量の 0.3%、DF-HA4mer が 0.2%、RU8 が 2.7%検出された。LC/MS^n 測定による代謝物分析において、RU8 は DF 水酸化体の硫酸抱合体と推定された。さらに、尿中より DF のグルクロン酸抱合体が検出された。

投与後 0 から 48 時間の胆汁中には、DF が投与量の 0.8%、4'-OH-DF が 0.4%検出された。また、同時点において胆汁中代謝物 RB6 が 5.5%、RB8 が 1.1%検出された。LC/MS^n 測定による代謝物分析において、RB8 は DF のフェニル酢酸部位が安息香酸に変換された代謝物と推定された。一方、RB6 はその構造を推定できなかった。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、DF 及びその代謝物、DF-ラクタム、並びに DF-HA4mer を始めとする低分子化体として全身循環中に存在し、さらに代謝を受けたのち、尿又は胆汁中に排泄されると考えられた。

2.6.4.5.1.2 ラット静脈内投与時の代謝物プロファイル

〔4.2.2.4-2 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿及び尿中の代謝物プロファイルを検討した。

ゲルろ過分析の結果、投与後 2 時間の血漿中には SI-613 が血漿中放射能の 82.7%検出され、投与後 1 及び 3 日の血漿中ではそれぞれ 5.6%及び 5.4%検出された。また、投与後 1 及び 3 日の血漿中で検出された SI-613 の保持時間が標品よりもわずかに長かったことから、低分子化した SI-613 が存在すると考えられた。

投与後 1 日の血漿中における主要代謝物としては、DF が血漿中放射能の 18.5%～22.0%、血漿中代謝物 RP03 が 16.2%～18.2%、DF-HA4mer が 12.5%～13.8%、5-又は 4'-OH-DF が 8.2%～10.1%検出された。投与後 3 日の血漿中では、DF が血漿中放射能の 18.0%～27.1%、RP03 が 10.9%～14.2%

検出された。また、DF-ラクタムが投与後 1 日に血漿中放射能の 1.1%～1.2%、投与後 3 日に 4.1%～6.3%検出された。LC/MS^n 測定による代謝物分析において、RP03 は DF 水酸化体のグルクロン酸抱合体と推定された。

投与後 0 から 24 時間の尿中における主要代謝物としては、尿中代謝物 RU12 が投与量の 1.3%～2.2%、DF-HA4mer が 0.7%～0.8%検出された。投与後 24 から 48 時間の尿中では、RU12 が投与量の 1.5%～2.8%、DF-HA4mer が 0.9%～1.1%検出された。また、5-又は 4'-OH-DF が投与後 0 から 24 時間に投与量の 0.2%～0.3%、投与後 24 から 48 時間に 0.2%～0.4%検出された。LC/MS^n 測定による代謝物分析において、RU12 は DF 水酸化体の硫酸抱合体と推定された。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を静脈内投与したとき、投与された ^{14}C-SI-613 は DF を遊離するとともに、HA の分解により DF-HA4mer まで徐々に低分子化されると考えられた。その後、DF-HA4mer 及び放出された DF の代謝物は尿中に排泄されることが示された。膝関節腔内投与時と同様の代謝物が、静脈内投与時にも検出された。

2.6.4.5.1.3 ウサギ膝関節腔内投与時の代謝物プロファイル

〔4.2.2.4-3 参照〕

雄ウサギに ^{14}C-SI-613 を 5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの滑膜組織及び関節洗浄液中の代謝物プロファイルを検討した。

ゲルろ過分析の結果から、膝関節腔内投与した SI-613 は滑膜組織及び関節洗浄液中において経時的に低分子化した。

投与後 1 日から 4 週までの滑膜組織中には、DF が滑膜組織中放射能の 1.6%～4.7%、SI-613 低分子代謝物であるジクロフェナク結合ヒアルロン酸 6 糖（DF-HA6mer）及びジクロフェナク結合ヒアルロン酸 8 糖構造を有する代謝物（DF-HA8merRM）が 1.0%～10.4%、DF-HA4mer が 0.7%～11.9%検出された。

投与後 1 日から 4 週までの関節洗浄液中には、DF が投与量の 0.03%～0.80%、DF-HA6mer 及び DF-HA8merRM が 0.08%～1.58%、DF-HA4mer 及びジクロフェナク結合ヒアルロン酸 12 糖構造を有する代謝物（DF-HA12merRM）が 0.07%～1.51%検出された。また、DF-ラクタムが投与後 1 日に投与量の 0.16%、投与後 3 日に 0.02%検出された。

以上より、ウサギに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、滑膜組織又は膝関節腔において代謝され、主に DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer を始めとする低分子化体として全身循環に移行すると考えられた。

2.6.4.5.2 推定代謝経路

雄ラット及び雄ウサギの in vivo 試験で検出された代謝物より、SI-613 の代謝経路を推定した。推定された代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。

投与された SI-613 は、主に HA の分解とエステル結合の加水分解による DF の遊離によって代謝されると考えられた。DF が遊離する際には、一部が DF-ラクタムとして遊離した。遊離した DF は、既存の DF 製剤と同様に代謝されると考えられた。

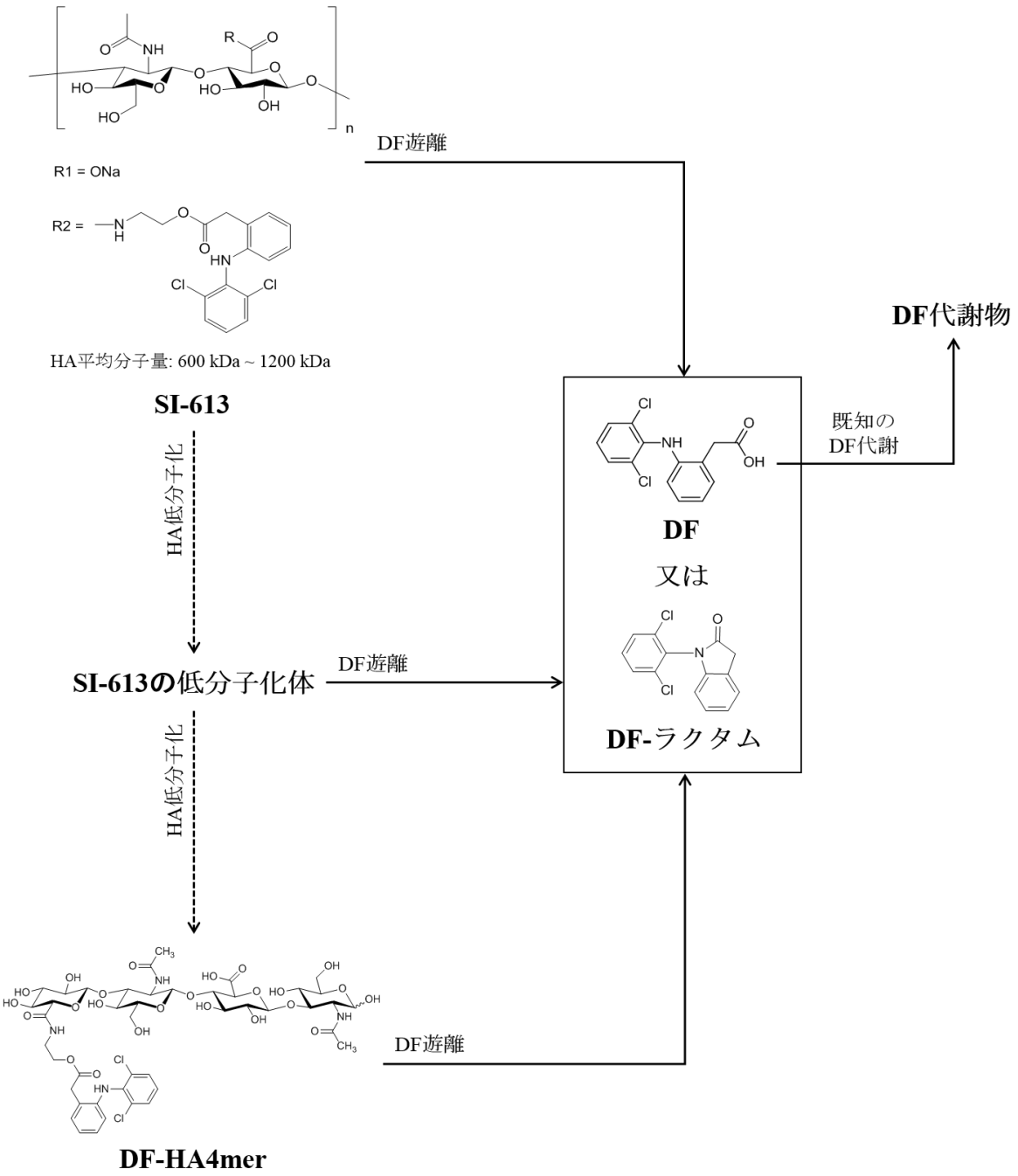


図 2.6.4.5-1. SI-613 の推定代謝経路

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿糞呼気中排泄

2.6.4.6.1.1 ラット膝関節腔内投与時の尿糞呼気中排泄

〔4.2.2.5-1 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの尿、糞及び呼気中累積放射能排泄率の推移を図 2.6.4.6-1 に示す。

尿中累積放射能排泄率は、投与後 7 日までに投与量の 31.5%、28 日までに 47.6%、70 日までに 52.5%であった。糞中累積放射能排泄率は、投与後 7 日までに投与量の 30.4%、28 日までに 39.2%、70 日までに 43.0%であった。呼気中の放射能はいずれの測定時点においても検出限界未満であった。投与後 70 日における放射能の投与部位残存率は投与量の 1.5%であり、この時点の投与部位を除く体内には投与量の 0.8%の放射能が認められた。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能の主排泄経路は尿及び糞であり、投与後 70 日までに少なくとも投与量の 95.5%の放射能が尿及び糞中へ排泄された。

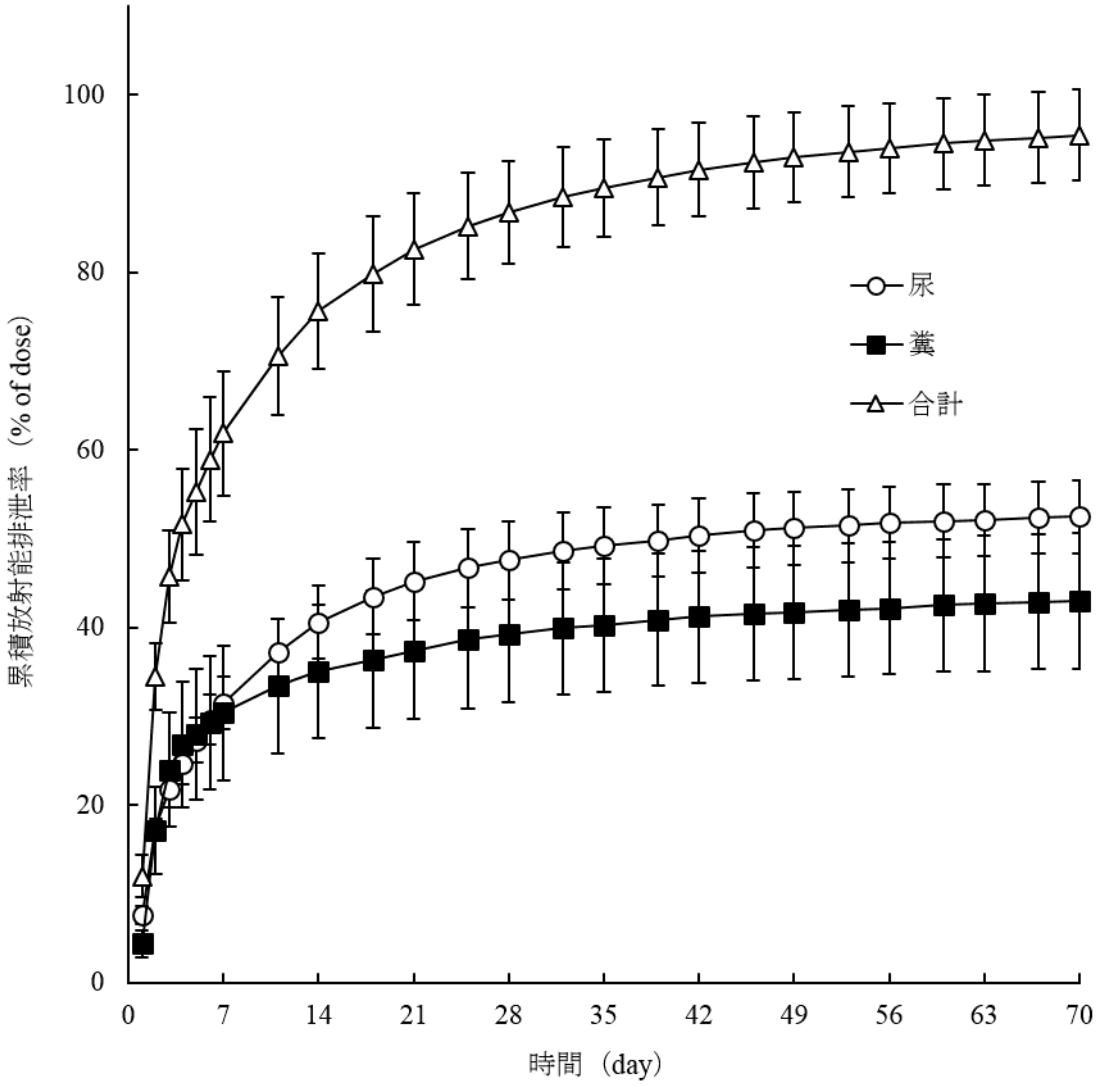


図 2.6.4.6-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの尿、糞及び呼気中累積放射能排泄率

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

2.6.4.6.1.2 ラット静脈内投与時の尿糞呼気中排泄

〔4.2.2.5-2 参照〕

雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿、糞及び呼気中累積放射能排泄率を表 2.6.4.6-1 に示す。

投与後 7 日までの尿及び糞中累積放射能排泄率は、それぞれ投与量の 31.1%及び 31.9%であった。呼気中の放射能はいずれの測定時点においても検出限界未満であった。投与後 7 日における体内放射能残存率は、投与量の 34.4%であった。

以上より、ラットに ^{14}C-SI-613 を静脈内投与したとき、放射能の主排泄経路は尿及び糞であり、投与後 7 日までに少なくとも投与量の 63.0%の放射能が尿及び糞中へ排泄された。尿及び糞中に同程度の割合で排泄される点は、膝関節腔内投与時と同様であった。

表 2.6.4.6-1. 雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回静脈内投与したときの尿、糞及び呼気中累積放射能排泄率

時間（日）	累積放射能排泄率（% of dose）			
	尿	糞	呼気	合計
0～1	5.9 ± 0.3	2.3 ± 1.2	ND	8.2 ± 0.9
0～2	12.0 ± 1.3	9.9 ± 1.2	ND	21.8 ± 1.2
0～3	17.8 ± 2.2	17.4 ± 0.9	ND	35.1 ± 1.8
0～4	22.3 ± 2.8	22.6 ± 1.1	ND	44.9 ± 3.5
0～5	25.7 ± 3.1	26.6 ± 0.6	ND	52.2 ± 3.2
0～6	28.6 ± 3.3	29.6 ± 0.7	ND	58.3 ± 3.0
0～7	31.1 ± 3.4	31.9 ± 0.9	ND	63.0 ± 2.8
屍体（7 日）	34.4 ± 3.6			
総回収率	97.4 ± 1.0			

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

ND：検出限界未満

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

〔4.2.2.5-3 参照〕

胆管にカニューレを施した雄ラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの胆汁、尿及び糞中累積放射能排泄率を表 2.6.4.6-2 に示す。

投与後 48 時間までの胆汁及び尿中放射能累積排泄率は、それぞれ投与量の 27.9%及び 3.7%であった。糞中の放射能はいずれの測定時点においても検出限界未満であった。また、投与後 48 時間における消化管内容物中の放射能は投与量の 0.0%と極めて僅かであった。一方、同時点の体内には投与量の 64.0%の放射能が認められた。

以上より、胆管にカニューレを施したラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、体循環系へ移行した放射能の多くは胆汁中へ排泄された。

表 2.6.4.6-2. 胆管カニューレを施した雄ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの胆汁、尿及び糞中累積放射能排泄率

時間（時間）	累積放射能排泄率（% of dose）		
	胆汁	尿	糞
0～24	19.0 ± 2.8	2.4 ± 0.4	ND
0～48	27.9 ± 6.2	3.7 ± 1.4	ND
消化管内容物（48 時間）	0.0 ± 0.0		
屍体（48 時間）	64.0 ± 5.8		

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

ND：検出限界未満

2.6.4.6.3 乳汁中排泄

〔4.2.2.5-4 参照〕

分娩後 11 日目の授乳ラットに ^{14}C-SI-613 を 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度を表 2.6.4.6-3 に示す。

血漿中放射能濃度は投与後 24.0 時間に C_{max} となる 76.0 ng eq./mL を示し、乳汁中放射能濃度は投与後 13.3 時間に C_{max} となる 25.2 ng eq./mL を示した。放射能濃度の乳汁／血漿比は 0.22～0.53 であり、いずれの時点においても乳汁中放射能濃度の方が低かった。

以上より、授乳ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能は乳汁中に移行するものの、その移行率は低かった。

表 2.6.4.6-3. 授乳ラットに ^{14}C-SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度

時間（時間）	放射能濃度（ng eq./mL）		乳汁／血漿比
	血漿	乳汁	
3	27.9 ± 1.9	14.8 ± 1.8	0.53
8	54.8 ± 2.2	22.4 ± 2.8	0.41
24	76.0 ± 1.5	22.2 ± 5.3	0.29
48	67.1 ± 1.0	16.0 ± 2.8	0.24
72	58.5 ± 2.6	12.6 ± 0.6	0.22
C_{max} (ng eq./mL)	76.0 ± 1.5	25.2 ± 2.8	
T_{max} (h)	24.0 ± 0.0	13.3 ± 9.2	
$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng eq.･h/mL)	4520 ± 80	1280 ± 20	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq.･h/mL)	NC	2910 [a]	
$t_{1/2}$ (h)	NC	88.7 [a] (24-72 h)	

平均値 ± 標準偏差（n = 3）、a：平均値（n = 2）

NC：算出不可

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 阻害作用

〔4.2.2.6-1 参照〕

ヒト肝ミクロソームを用いて、SI-613 存在下における主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の活性残存率を測定した。

最高濃度となる 50 μg/mL の SI-613 存在下における各 CYP 分子種の活性残存率は、いずれも 80%以上であった。30 分間のプレインキュベーション条件下においても、同様の活性残存率であった。

以上より、全ての CYP 分子種に対して SI-613 の直接阻害及び時間依存的阻害は認められず、各 CYP 分子種に対する IC_{50} は 50 μg/mL 以上であった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 SI-613 と他剤の膝関節における DF 残留性比較

〔4.2.2.7-1 参照〕

抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 又は他剤（ジクロフェナクナトリウム（DF-Na）及び DF-Na＋HA 混合物）を単回投与したとき（表 2.6.4.8-1）の滑膜組織中 DF 濃度を表 2.6.4.8-2 に、関節腔内 DF 量を表 2.6.4.8-3 に示す。なお、関節腔内 DF 量は、関節洗浄液中 DF 濃度と関節洗浄液量から算出した。

投与後 72 時間における滑膜組織中 DF 濃度は、DF-Na 群では 3/3 例が BLQ、DF-Na＋HA 群では 2/3 例が BLQ、残りの 1 例が 48.02 ng/g であった。一方、SI-613 群では 15.23～351.1 ng/g であり、SI-613 群の方が他剤群より高かった。

同時点における関節腔内 DF 量は、DF-Na 群では 3/3 例が BLQ、DF-Na＋HA 群では 2/3 例が BLQ、残りの 1 例が 21.70 ng/関節であった。一方、SI-613 群では 38.82～1540 ng/関節であり、SI-613 群の方が他剤群よりも多かった。

以上より、抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 を膝関節腔内投与したとき、他剤を投与したときよりも長期間、DF が膝周辺組織に残留した。

表 2.6.4.8-1. SI-613 及び他剤の DF 残留性比較における群構成

群	被験物質	投与経路	投与量 [b]
DF-Na 群	DF-Na	経口投与	2 mg/2 mL/kg
	PBS	膝関節腔内投与	0.5 mL/関節
DF-Na＋HA 群	蒸留水	経口投与	2 mL/kg
	DF-Na	膝関節腔内投与	0.59 mg/0.5 mL/関節
	HA		5 mg/0.5 mL/関節
SI-613 群	蒸留水	経口投与	2 mL/kg
	SI-613 [a]	膝関節腔内投与	5 mg/0.5 mL/関節

a：PBS で 10 mg/mL の濃度に調製した。

b：DF-Na＋HA 群及び SI-613 群の投与量は、DF-Na 及び HA 含有量が同じになるように設定した。

表 2.6.4.8-2. 抗原誘発関節炎モデルウサギにおける滑膜組織中 DF 濃度

群	時間（時間）	動物番号	滑膜組織中 DF 濃度（ng/g）
DF-Na 群	3	1	155.8
		2	52.88
		3	75.83
	72	1	BLQ
		2	BLQ
		3	BLQ
DF-Na＋HA 群	72	1	BLQ
		2	BLQ
		3	48.02
SI-613 群	72	1	15.23
		2	45.47
		3	351.1

BLQ：定量下限未満（<5 ng/g）

表 2.6.4.8-3. 抗原誘発関節炎モデルウサギにおける関節腔内 DF 量

群	時間（時間）	動物番号	関節腔内 DF 量（ng/関節）
DF-Na 群	3	1	124.6
		2	58.23
		3	45.66
	72	1	BLQ
		2	BLQ
		3	BLQ
DF-Na＋HA 群	72	1	BLQ
		2	BLQ
		3	21.70
SI-613 群	72	1	60.64
		2	38.82
		3	1540

BLQ：定量下限未満（関節洗浄液中 DF 濃度として<1 ng/mL）

2.6.4.8.2 SI-613 の膝関節における DF 長期残留性評価

〔4.2.2.7-2 参照〕

抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 を 5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したときの滑膜組織中 DF 濃度推移を図 2.6.4.8-1 に、関節腔内 DF 量推移を図 2.6.4.8-2 に示す。

滑膜組織中 DF 濃度は、投与後 28 日に 9.754 ng/g、35 日に BLQ（<5 ng/g）となった。また、関節腔内 DF 量は、投与後 21 日に 5.940 ng/関節、28 日に BLQ（関節洗浄液中 DF 濃度として<1 ng/mL）となった。

以上より、抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 を膝関節腔内投与したとき、少なくとも投与後 28 日まで DF が膝周辺組織に残留した。

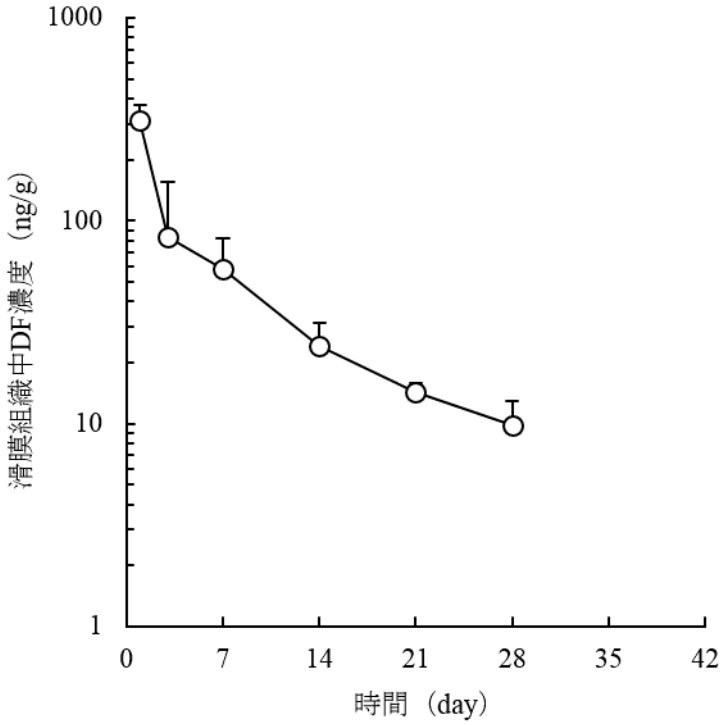


図 2.6.4.8-1. 抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの滑膜組織中 DF 濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差（n＝3）

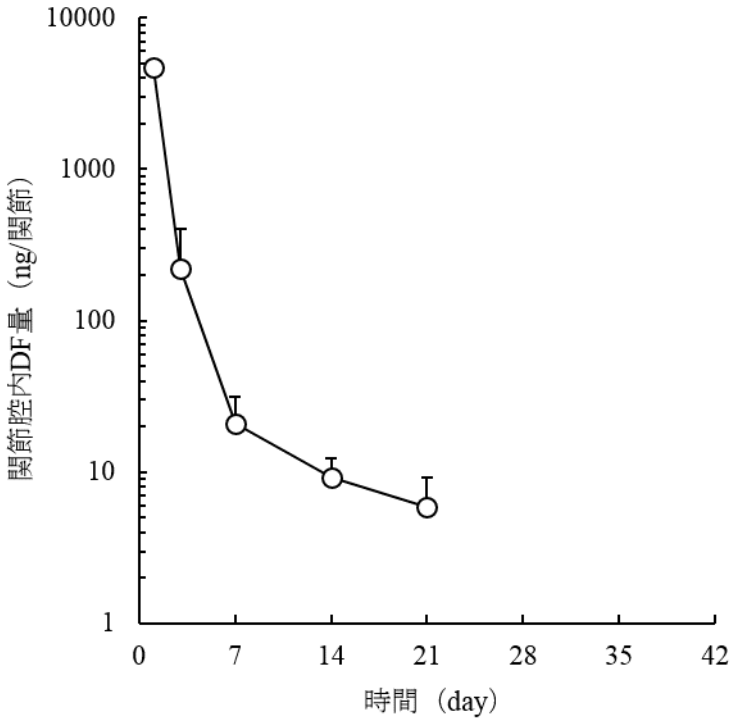


図 2.6.4.8-2. 抗原誘発関節炎モデルウサギに SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの関節腔内 DF 量推移

平均値 ＋ 標準偏差（n = 3）

2.6.4.8.3 ラット反復静脈内投与時の DF-HA4mer の全身曝露評価

〔4.2.2.7-3 参照〕

ラットに SI-613 を反復静脈内投与したときの血漿中 DF-HA4mer 濃度を測定し、SI-613 のラットにおける小核試験〔2.6.6.4.3〕及び胚・胎児発生に関する試験〔2.6.6.6.2〕における DF-HA4mer の全身曝露量を評価した。

雄ラットに SI-613 を 10 mg/kg の用量で 2 回（24 時間間隔）静脈内投与したとき、初回投与から 2 回目投与後 24 時間における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ は、それぞれ 12.40 ng/mL 及び 317.3 ng･h/mL であった。

妊娠ラットに SI-613 を 10 mg/kg の用量で妊娠 7 日から 17 日まで連日静脈内投与したとき、9 回目投与前から 11 回目投与後 24 時間における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ は、それぞれ 120.6 ng/mL 及び 3038 ng･h/mL であった。

2.6.4.9 考察及び結論

（1） 膝関節腔内投与時の薬物動態

単回投与時の吸収に関して、ラット及びウサギに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、いずれの種においても血漿中放射能濃度は投与後 24 時間に C_{max} に達したのち、緩やかに減少した。ラット及びウサギの血漿中放射能濃度推移に明確な種差は認められなかった。

反復投与時の吸収に関して、雌雄カニクイザルに SI-613 を 0.4、1.2 及び 4 mg/kg の用量で 4 週に 1 回の頻度で 53 週間反復膝関節腔内投与したとき、4 mg/kg の全採血時点において血漿中 SI-613 濃度は BLQ（<0.2 μg/mL）であったことから、膝関節腔内に投与された SI-613 は未変化体のまま全身循環へは移行しないと考えられた。血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer において、ほぼ全ての C_{max} 及び AUC_{τ} は用量依存的に増加し、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による明確な増加も認められなかったことから、反復投与によってこれらの代謝物が蓄積する可能性は低いと考えられた。

投与局所の分布に関して、ウサギに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能は速やかに採取した全ての膝関節組織に分布したのち、緩やかに減少し、投与後 12 週においても残存が認められた。全身組織の分布に関しては、ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、腰リンパ節、肝臓、腎臓及び脾臓などの全身組織に放射能分布が認められたが、投与後 12 週までに腰リンパ節及び副腎を除く組織で放射能の消失が認められた。これらのことから、SI-613 を膝関節腔内投与したとき、SI-613 又はその代謝物は膝関節組織に長期にわたり残存し、持続的に全身組織へ移行していると考えられた。

妊娠ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能の胎児への移行が認められたが、妊娠 7 日目と比べて 17 日目の方が胎児中放射能濃度は低かったことから、胎児への移行は胎盤の形成により抑制されると考えられた。

投与局所における代謝に関して、ウサギに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、SI-613 は滑膜組織及び関節洗浄液中において経時的に低分子化した。また、滑膜組織及び関節洗浄液中において DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer などの低分子化体が検出された。全身における代謝に関しては、ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、血漿、尿又は胆汁中代謝物として、DF 及びその代謝物、DF-ラクタム、DF-HA4mer が検出された。これらのことから、膝関節腔内投与された SI-613 は、HA の低分子化により DF-HA4mer を始めとする低分子化体、DF の遊離により DF 及び DF-ラクタムとして全身循環へ移行し、その後さらに代謝を受けて体外へ排泄されると考えられた。

ラット及びウサギに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したときの代謝物分析、並びにサル及びヒト〔2.7.2.2.3〕に SI-613 を膝関節腔内投与したときの血漿中濃度測定から、いずれの種においても SI-613 の代謝物として DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer が検出された。このことから、SI-613 の代謝経路（図 2.6.4.5-1）に種差はないと考えられた。

排泄に関して、ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、投与後 70 日までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 52.5%及び 43.0%であり、放射能の主な排泄経路は尿及び糞であった。胆管にカニューレを施したラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁及び

尿中放射能排泄率はそれぞれ 27.9%及び 3.7%であり、放射能の多くは胆汁中に排泄された。これらのことから、SI-613 を膝関節腔内投与したとき、代謝物の多くは胆汁中に排泄された後、その一部は再吸収され、最終的に投与後 70 日までにほぼ全てが尿及び糞中に排泄されると考えられた。

授乳ラットに ^{14}C-SI-613 を膝関節腔内投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められたが、放射能濃度の乳汁／血漿比は 1 未満であり、その移行率は低かった。

以上より、膝関節腔内投与された SI-613 は、長期間膝関節に残存し、未変化体のままでは全身循環へは移行せずに、HA の低分子化や DF の遊離などの代謝を受けたのち、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer を始めとする低分子化体として全身循環へ移行すると考えられた。血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer に明確な性差や反復投与による明確な増加は認められなかった。全身循環に移行した代謝物は各組織へ分布し、更なる代謝を受けたのち、最終的に尿及び糞中に排泄されると考えられた。また、全身循環に移行した代謝物の胎盤通過及び乳汁移行が認められた。

（2） 静脈内投与時の薬物動態

SI-613 が未変化体として全身循環へ移行した場合の体内動態を検討するため、^{14}C-SI-613 を静脈内投与したときの薬物動態試験を実施した。血漿中放射能濃度は投与後 24 時間までに急速に減少し、その後は緩やかに減少した。組織中放射能濃度は多くの組織で投与後 1 日までに最高濃度に達することから、全身循環へ移行した SI-613 は速やかに各組織へ移行すると考えられた。その後、HA の低分子化及び DF の遊離を受け、最終的に DF 及びその代謝物、並びに DF-HA4mer として尿及び糞中に排泄されると考えられた。

（3） 薬物動態学的薬物相互作用

SI-613 の各 CYP 分子種に対する IC_{50} は 50 μg/mL 以上であった。ヒトにおける血漿中 SI-613 濃度は全ての用量及び採血時点で BLQ（<0.2 μg/mL）であった〔2.7.2.2.3〕ことから、SI-613 の CYP 阻害に起因した薬物相互作用が発生する可能性は低いと考えられた。

以上より、膝関節腔内投与された SI-613 は、長期間膝関節に残存し、HA の低分子化や DF の遊離などの代謝を受けたのち、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer を始めとする低分子化体として全身循環へ移行すると考えられた。その後、全身組織へ分布し、更なる代謝を受けたのち、最終的に尿及び糞中に排泄されると考えられた。SI-613 が未変化体のまま全身循環へ移行した場合の体内動態を検討するために実施した静脈内投与では、SI-613 は速やかに全身組織へ移行したのち、膝関節腔内投与時と同様に代謝・排泄されると考えられた。また、SI-613 を膝関節腔内投与したとき、全身循環に移行した代謝物の胎盤通過及び乳汁移行が認められた。SI-613 の CYP 阻害による薬物相互作用の懸念は低かった。

2.6.4.10 図表

図及び表は、本文中に適宜記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当資料なし。

ジョイクル関節注 30mg

2.6.5 薬物動態試験概要表

生化学工業株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 5
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 12
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 14
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 17
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 24
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 25
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 28
2.6.5.9 薬物動態試験：In vivo における代謝 29
2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro における代謝 34
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 35
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害／誘導 36
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 38
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 40
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 41
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 42

略号一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 から∞時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to the last measurable time	0 から最終測定可能時間（t）までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の濃度－時間曲線下面積
AUQ	Above upper limit of quantification	定量上限超過
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
CBS	Citrate buffer solution	クエン酸緩衝液
^{14}C-SI-613	[benzene ring-U-^{14}C] SI-613	^{14}C 標識 SI-613
CL/F	Apparent total body clearance during the terminal phase	終末相における見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
C_{5min}	Concentration 5 minutes after administration	投与後 5 分の濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DF	Diclofenac	ジクロフェナク
DF-Na	Diclofenac sodium	ジクロフェナクナトリウム
DF-ラクタム	Diclofenac-lactam	ジクロフェナクラクタム
DF-HA4mer	Diclofenac-hyaluronate 4mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖
DF-HA6mer	Diclofenac-hyaluronate 6mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 6 糖
DF-HA8merRM	Diclofenac-hyaluronate 8mer related metabolite	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 8 糖構造を有する代謝物
DF-HA12merRM	Diclofenac-hyaluronate 12mer related metabolite	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 12 糖構造を有する代謝物
DW	Distilled water	蒸留水
HA	Sodium hyaluronate	ヒアルロン酸ナトリウム
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography – radioactivity detector	高速液体クロマトグラフィー－放射能検出器
LC/MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LC/MS^n	High performance liquid chromatography coupled with ion trap mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／イオントラップ型質量分析
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
NA	Not applicable	該当なし

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
NC	Not calculated	算出不可
ND	Not detected	検出限界未満
NS	Not specified	評価不可
NZW	New Zealand White	－
5-OH-DF	5-hydroxydiclofenac	5-水酸化ジクロフェナク
4’-OH-DF	4’-hydroxydiclofenac	4’-水酸化ジクロフェナク
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝塩化ナトリウム液
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SD	Sprague Dawley	－
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
Vz/F	Apparent distribution volume during the terminal phase	終末相における見かけの分布容積

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収						
単回投与時の血漿中濃度	ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6232-[redacted]	4.2.2.2-1
	ラット	^{14}C-SI-613	静脈内	[redacted]	[redacted]-8009-[redacted]	4.2.2.2-2
	ウサギ	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6236-[redacted]	4.2.2.3-3
反復投与時の血漿中濃度	サル	SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-071	4.2.3.2-1
分布						
全身分布	ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6235-[redacted]	4.2.2.3-1
	ラット	^{14}C-SI-613	静脈内	[redacted]	[redacted]-8010-[redacted]	4.2.2.3-2
局所分布（膝関節付近の分布）	ウサギ	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6236-[redacted]	4.2.2.3-3
血球移行性	ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6232-[redacted]	4.2.2.2-1
胎盤・胎児移行性	妊娠ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-8013-[redacted]	4.2.2.3-4

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
代謝						
in vivo 代謝物プロファイル	ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6269-[redacted]	4.2.2.4-1
	ラット	^{14}C-SI-613	静脈内	[redacted]	[redacted]-8011-[redacted]	4.2.2.4-2
	ウサギ	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6270-[redacted]	4.2.2.4-3
排泄						
尿糞呼気中排泄	ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6233-[redacted]	4.2.2.5-1
	ラット	^{14}C-SI-613	静脈内	[redacted]	[redacted]-8012-[redacted]	4.2.2.5-2
胆汁中排泄	ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-6234-[redacted]	4.2.2.5-3
乳汁中排泄	ラット	^{14}C-SI-613	膝関節腔内	[redacted]	[redacted]-8014-[redacted]	4.2.2.5-4
薬物相互作用						
CYP 阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	SI-613	in vitro	[redacted]	[redacted]-6947-[redacted]	4.2.2.6-1

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の薬物動態試験						
SI-613 と他剤の膝関節における DF 残留性比較	ウサギ（DF-Na 群）	DF-Na	経口	生化学工業株式会社	613-[redacted]	4.2.2.7-1
		PBS	膝関節腔内			
	ウサギ（DF-Na＋HA 群）	DW	経口			
		DF-Na、HA	膝関節腔内			
	ウサギ（SI-613 群）	DW	経口			
		SI-613	膝関節腔内			
SI-613 の膝における DF 長期残留性の評価	ウサギ	SI-613	膝関節腔内	生化学工業株式会社	613-[redacted]	4.2.2.7-2
ラット反復静脈内投与時の DF-HA4mer の全身曝露評価	ラット	SI-613	静脈内	[redacted]	[redacted]-6461-[redacted]	4.2.2.7-3

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 SI-613

動物種／系統		ラット／SD	ウサギ／NZW	イヌ／ビーグル	サル／カニクイザル
試料		血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象		SI-613	SI-613	SI-613	SI-613
血漿へのバッファー添加[a]		あり	あり	あり	なし
前処理法		液－液抽出	液－液抽出	液－液抽出	液－液抽出
定量法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
バリデーション結果：					
定量範囲		1～100 μg/mL	4～100 μg/mL	1～100 μg/mL	0.2～4 μg/mL
日内再現性	真度	-4.5～2.6%	-4.8～14.7%	-8.5～16.6%	-3.0～11.6%
	精度	1.8～3.8%	2.1～8.9%	2.0～11.2%	2.2～5.0%
日間再現性	真度	-3.5～7.3%	-6.6～14.1%	-9.1～7.3%	0.8～3.7%
	精度	2.8～6.2%	2.7～7.7%	2.8～9.8%	4.6～8.6%
保存安定性	室温	24 時間	24 時間	24 時間	4 時間
	氷冷下	24 時間	NA	24 時間	4 時間
	-20°C	76 日間	83 日間	76 日間	338 日間
	-80°C	85 日間	83 日間	85 日間	28 日間
凍結融解安定性		3 回	3 回	3 回	3 回
試験番号		[redacted]-4155-[redacted]、[redacted]-4156-[redacted]	[redacted]-4191-[redacted]、[redacted]-4192-[redacted]	[redacted]-4157-[redacted]、[redacted]-4158-[redacted]	[redacted]-6251-[redacted]、[redacted]-6252-[redacted]
記載箇所		4.2.2.1-1、4.2.2.1-2	4.2.2.1-3、4.2.2.1-4	4.2.2.1-5、4.2.2.1-6	4.2.2.1-7、4.2.2.1-8

a：保存中の DF 遊離を抑制するため、必要に応じて 9 倍量の[redacted]を添加した。

2.6.5.2.2　　DF 及び DF-ラクタム

動物種／系統		ラット／SD		ウサギ／NZW		ウサギ／NZW	ウサギ／NZW
試料		血漿		血漿		関節洗浄液	滑膜組織
測定対象		DF	DF-ラクタム	DF	DF-ラクタム	DF	DF
血漿へのバッファー添加[a]		あり		あり		NA	NA
前処理法		固相抽出		固相抽出		固相抽出	液－液抽出
定量法		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	LC/MS/MS
バリデーション結果：							
定量範囲		0.5～50 ng/mL		1～200 ng/mL		1～200 ng/mL	5～1000 ng/g
日内再現性	真度	-2.0～11.3%	-6.0～-1.9%	-1.6～13.7%	-0.6～5.9%	-1.4～0.3%	-8.0～9.3%
	精度	1.6～5.3%	1.7～4.7%	0.9～2.5%	0.8～2.0%	0.9～5.8%	2.8～5.3%
日間再現性	真度	-2.1～5.8%	-5.2～-1.3%	-1.8～10.2%	1.8～4.4%	-0.1～1.0%	-7.1～6.2%
	精度	1.7～9.1%	2.2～4.9%	1.6～5.6%	1.4～2.5%	0.9～6.2%	3.2～5.5%
保存安定性	室温	24 時間		24 時間		24 時間	24 時間
	氷冷下	24 時間		24 時間		24 時間	24 時間
	-20°C	75 日間		84 日間		84 日間	84 日間
	-80°C	84 日間		84 日間		84 日間	84 日間
凍結融解安定性		3 回		3 回		3 回	3 回
試験番号		[redacted]-3816-[redacted] [redacted]-3839-[redacted]		[redacted]-4197-[redacted] [redacted]-4198-[redacted]		[redacted]-4350-[redacted] [redacted]-4351-[redacted]	[redacted]-4426-[redacted] [redacted]-4427-[redacted]
記載箇所		4.2.2.1-9 4.2.2.1-10		4.2.2.1-11 4.2.2.1-12		4.2.2.1-13 4.2.2.1-14	4.2.2.1-15 4.2.2.1-16

a：保存中の DF 遊離を抑制するため、必要に応じて 9 倍量の[redacted]を添加した。

2.6.5.2.2　　DF 及び DF-ラクタム（続き）

動物種／系統		イヌ／ビーグル		サル／カニクイザル	
試料		血漿		血漿	
測定対象		DF	DF-ラクタム	DF	DF-ラクタム
血漿へのバッファー添加[a]		あり		なし	
前処理法		固相抽出		液－液抽出	
定量法		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
バリデーション結果：					
定量範囲		0.5～50 ng/mL		0.1～100 ng/mL	
日内再現性	真度	-3.7～7.1%	-3.8～0.3%	-1.0～9.9%	1.1～7.9%
	精度	2.2～6.1%	0.5～4.6%	1.2～5.3%	0.8～5.5%
日間再現性	真度	-1.4～6.9%	-3.8～2.2%	-1.7～1.1%	0.5～8.8%
	精度	3.5～10.0%	1.8～6.8%	2.0～8.6%	1.3～5.5%
保存安定性	室温	24 時間		4 時間	
	氷冷下	24 時間		4 時間	
	-20°C	75 日間		337 日間	
	-80°C	84 日間		28 日間	
凍結融解安定性		3 回		3 回	
試験番号		[redacted]-3817-[redacted]、[redacted]-3840-[redacted]		[redacted]-6253-[redacted]、[redacted]-6254-[redacted]	
記載箇所		4.2.2.1-17、4.2.2.1-18		4.2.2.1-19、4.2.2.1-20	

a：保存中の DF 遊離を抑制するため、必要に応じて 9 倍量の[redacted]を添加した。

2.6.5.2.3　　DF-HA4mer

動物種／系統		ラット／SD	サル／カニクイザル
試料		血漿	血漿
測定対象		DF-HA4mer	DF-HA4mer
血漿へのバッファー添加[a]		あり	なし
前処理法		固相抽出	固相抽出
定量法		LC/MS/MS	LC/MS/MS
バリデーション結果：			
定量範囲		0.5～100 ng/mL	0.1～20 ng/mL
日内再現性	真度	-6.6～7.3%	-0.6～6.7%
	精度	1.7～7.6%	3.1～10.2%
日間再現性	真度	-5.3～7.7%	-2.7～0.1%
	精度	2.4～8.7%	5.5～10.4%
保存安定性	室温	4 時間	4 時間
	氷冷下	24 時間	4 時間
	-20°C	336 日間	336 日間
	-80°C	28 日間	28 日間
凍結融解安定性		3 回	3 回
試験番号		[redacted]-6459-[redacted]、[redacted]-6460-[redacted]	[redacted]-6255-[redacted]、[redacted]-6256-[redacted]
記載箇所		4.2.2.1-21、4.2.2.1-22	4.2.2.1-23、4.2.2.1-24

a：保存中の DF 遊離を抑制するため、必要に応じて 9 倍量の[redacted]を添加した。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

動物種／系統	ラット／SD	ラット／SD			ウサギ／NZW
性別（雄／雌）／動物数	雄／ 6 匹（2 群交互採血）	雄／18 匹（各用量 6 匹、2 群交互採血）			雄／ 27 匹（各時点 3 匹）
給餌	非絶食	非絶食			非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613	^{14}C-SI-613			^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	CBS／溶液	PBS／溶液			CBS／溶液
投与方法	膝関節腔内	静脈内			膝関節腔内
投与量	0.5 mg/関節	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/関節
比放射能	565 kBq/mg	528 kBq/mg			565 kBq/mg
試料	血漿	血漿			血漿
定量（対象）物質	放射能	放射能			放射能
定量法	LSC	LSC			LSC

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

薬物動態パラメータ[a]：	ラット	ラット			ウサギ
	膝関節腔内投与	静脈内投与			膝関節腔内投与
	0.5 mg/関節	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/関節
T_{max}（h）	24	NA	NA	NA	24
C_{max}	116.31 ng eq./mL	NA	NA	NA	0.12 µg eq./mL
C_{5min}	NA	9390 ng eq./mL	20900 ng eq./mL	51600 ng eq./mL	0.01 µg eq./mL
AUC_{0-t}	22681.99 ng eq.・h/mL	11000 ng eq.・h/mL	53400 ng eq.・h/mL	361000 ng eq.・h/mL	3.08 µg eq.・day/mL
$AUC_{0-\infty}$	30142.36 ng eq.・h/mL	12300 ng eq.・h/mL	57100 ng eq.・h/mL	374000 ng eq.・h/mL	3.40 µg eq.・day/mL
$t_{1/2}$（h）	190.82	50.3	80.4	73.2	519.84
Vz/F（L）	4.57	NA	NA	NA	NA
CL/F（L/h）	0.017	NA	NA	NA	NA
試験番号	[redacted]-6232-[redacted]	[redacted]-8009-[redacted]			[redacted]-6236-[redacted]
記載箇所	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2			4.2.2.3-3

a：平均血漿中放射能濃度（n＝3）を用いて算出した。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 カニクイザル 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験（トキシコキネティクス試験）

動物種／系統	サル／カニクイザル					
性別（雄／雌）／動物数	雄／7 匹	雄／5 匹	雄／9 匹	雌／7 匹	雌／5 匹	雌／9 匹
給餌	非絶食					
被験物質	SI-613					
溶媒／投与形態	SI-613 製剤					
投与方法	膝関節腔内					
投与量（mg/kg）	0.4	1.2	4	0.4	1.2	4
投与頻度／期間	4 週に 1 回／53 週					
試料	血漿					
定量（対象）物質	DF、DF-ラクタム、DF-HA4mer					
定量法	LC/MS/MS					

2.6.5.4.1　カニクイザル 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験（トキシコキネティクス試験）（続き）

薬物動態パラメータ：		雄			雌		
		0.4 mg/kg	1.2 mg/kg	4 mg/kg	0.4 mg/kg	1.2 mg/kg	4 mg/kg
DF：							
初回投与後	T_{max}	6.9 ± 9.4 h	9.6 ± 10.0 h	2.7 ± 5.3 h	5.2 ± 9.4 h	9.6 ± 10.0 h	5.4 ± 8.7 h
	C_{max}（ng/mL）	1.044 ± 0.615	3.878 ± 2.908	19.57 ± 8.36	2.698 ± 1.869	4.677 ± 5.416	19.44 ± 14.64
	AUC_{τ}（ng･h/mL）	20.00 ± 7.54	100.5 ± 31.3	481.6 ± 105.5	34.04 ± 12.65	90.34 ± 35.48	445.1 ± 114.1
6 回投与後	T_{max}	1.8 ± 4.5 h	5.0 ± 0.0 min	1.4 ± 4.0 h	3.5 ± 9.0 h	2.5 ± 5.3 h	5.4 ± 10.5 h
	C_{max}（ng/mL）	1.702 ± 0.571	3.603 ± 0.691	25.86 ± 21.77	1.931 ± 0.922	3.345 ± 1.643	19.41 ± 10.84
	AUC_{τ}（ng･h/mL）	36.32 ± 12.25	101.4 ± 14.4	502.0 ± 151.6	36.46 ± 7.12	97.29 ± 22.52	450.7 ± 84.0
14 回投与後	T_{max}	5.0 ± 0.0 min	16.1 ± 27.7 h	4.9 ± 10.7 h	5.0 ± 0.0 min	5.0 ± 0.0 min	4.9 ± 10.7 h
	C_{max}（ng/mL）	1.759 ± 0.729	3.580 ± 1.524	18.67 ± 9.56	2.226 ± 0.864	6.070 ± 3.775	21.16 ± 19.88
	AUC_{τ}（ng･h/mL）	32.98 ± 7.56	102.4 ± 7.2	519.7 ± 102.8	46.26 ± 12.37	143.4 ± 81.9	448.1 ± 196.0
DF-ラクタム：							
初回投与後	T_{max}	8.6 ± 9.0 h	9.6 ± 10.0 h	5.4 ± 8.7 h	5.2 ± 9.4 h	9.6 ± 10.0 h	5.4 ± 8.7 h
	C_{max}（ng/mL）	0.5597 ± 0.2729	2.136 ± 1.246	11.29 ± 4.06	0.9873 ± 0.5044	1.939 ± 1.199	15.46 ± 7.04
	AUC_{τ}（ng･h/mL）	12.43 ± 7.87	62.52 ± 24.72	357.5 ± 127.4	19.37 ± 16.11	43.86 ± 14.02	356.2 ± 94.1
6 回投与後	T_{max}	3.5 ± 5.8 h	5.0 ± 0.0 min	10.7 ± 21.1 h	10.3 ± 18.8 h	9.6 ± 13.1 h	5.4 ± 10.5 h
	C_{max}（ng/mL）	0.8668 ± 0.4624	3.009 ± 0.760	12.55 ± 7.70	0.9616 ± 0.3925	2.581 ± 1.152	9.218 ± 2.544
	AUC_{τ}（ng･h/mL）	18.95 ± 10.00	56.02 ± 15.01	377.7 ± 117.5	25.24 ± 10.88	61.63 ± 23.92	366.1 ± 113.1
14 回投与後	T_{max}	5.0 ± 0.0 min	16.1 ± 27.7 h	5.0 ± 0.0 min	12.0 ± 20.7 h	24.0 ± 24.0 h	19.2 ± 31.3 h
	C_{max}（ng/mL）	1.094 ± 0.415	3.871 ± 2.297	16.55 ± 12.39	1.479 ± 0.770	3.042 ± 1.471	9.072 ± 4.774
	AUC_{τ}（ng･h/mL）	15.21 ± 9.09	58.22 ± 2.75	362.4 ± 107.8	35.57 ± 18.77	89.56 ± 65.69	277.7 ± 123.2

平均値 ± 標準偏差（n = 3～9）

2.6.5.4.1　　カニクイザル 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験（トキシコキネティクス試験）（続き）

薬物動態パラメータ：		雄			雌		
		0.4 mg/kg	1.2 mg/kg	4 mg/kg	0.4 mg/kg	1.2 mg/kg	4 mg/kg
DF-HA4mer：							
初回投与後	T_{max}（h）	133.7 ± 63.3	144.0 ± 24.0	197.3 ± 124.6	126.9 ± 35.9	168.0 ± 97.5	181.3 ± 90.7
	C_{max}（ng/mL）	0.4735 ± 0.0955	1.191 ± 0.612	2.653 ± 0.937	0.9897 ± 0.6695	1.689 ± 0.503	4.394 ± 2.865
	AUC_{τ}（ng·h/mL）	129.2 ± 21.7	286.5 ± 49.2	690.6 ± 140.0	168.1 ± 46.1	398.3 ± 145.0	850.9 ± 246.3
6 回投与後	T_{max}（h）	96.0 ± 24.0	134.4 ± 36.4	157.3 ± 49.6	116.6 ± 35.1	105.6 ± 13.1	149.3 ± 139.3
	C_{max}（ng/mL）	0.5738 ± 0.1943	2.087 ± 0.866	1.940 ± 0.865	0.8117 ± 0.6325	1.145 ± 0.330	2.917 ± 1.435
	AUC_{τ}（ng·h/mL）	137.0 ± 68.2	416.1 ± 332.6	559.8 ± 205.3	153.5 ± 73.8	272.5 ± 186.4	746.0 ± 336.6
14 回投与後	T_{max}（h）	115.2 ± 26.3	104.0 ± 36.7	129.6 ± 36.4	100.8 ± 20.1	128.0 ± 36.7	182.4 ± 87.5
	C_{max}（ng/mL）	0.6646 ± 0.3397	2.529 ± 1.229	2.183 ± 1.352	0.4984 ± 0.2587	0.8949 ± 0.4103	1.808 ± 0.580
	AUC_{τ}（ng·h/mL）	93.28 ± 61.18	290.2 ± 175.5	409.7 ± 263.1	92.37 ± 47.88	90.71 ± 41.42	460.4 ± 394.8
試験番号		[redacted]-071					
記載箇所		4.2.3.2-1					

平均値 ± 標準偏差（n = 3～9）

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 全身分布

2.6.5.5.1.1 ラット膝関節腔内投与時の定量全身オートラジオグラフィー

動物種／系統	ラット／SD
性別（雄／雌）／動物数	雄／9 匹（各時点 1 匹）
給餌	非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	CBS／溶液
投与方法	膝関節腔内
投与量	0.5 mg/関節
比放射能	565 kBq/mg
定量（対象）物質	放射能
定量法	QWBA
測定時点	5 分、1、3 日、1、2、3、4、8、12 週

2.6.5.5.1.1　　ラット膝関節腔内投与時の定量全身オートラジオグラフィー（続き）

組織：	放射能濃度（ng eq./g）								
	5 分	1 日	3 日	1 週	2 週	3 週	4 週	8 週	12 週
副腎	NS	NS	NS	224.15	302.19	316.47	268.88	240.34	203.01
血液	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
胃内容物	NS	369.66	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
腎臓	NS	336.91	231.78	423.39	198.16	145.68	119.50	NS	NS
大腸内容物	NS	4236.94	1497.91	310.99	116.77	NS	NS	NS	NS
肝臓	NS	528.76	695.35	772.07	366.59	226.05	94.61	NS	NS
腰リンパ節	625.75	229.29	AUQ	AUQ	7658.75	17722.30	1583.40	2792.07	793.17
包皮腺	NS	NS	1115.46	NS	NS	NS	NS	NS	NS
小腸内容物	NS	8914.06	2308.19	NS	NS	NS	NS	NS	NS
脾臓	NS	NS	403.98	621.98	340.58	154.69	199.78	NS	NS
胃	NS	1118.63	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
膀胱内尿	NS	865.67	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
試験番号	[redacted]-6235-[redacted]								
記載箇所	4.2.2.3-1								

n = 1

定量下限：46.17 ng eq./g、定量上限：90797.35 ng eq./g

2.6.5.5.1.2 ラット静脈内投与時の定量全身オートラジオグラフィー

動物種／系統	ラット／SD
性別（雄／雌）／動物数	雄／5 匹（各時点 1 匹）
給餌	非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	PBS／溶液
投与方法	静脈内
投与量	10 mg/kg
比放射能	528 kBq/mg
定量（対象）物質	放射能
定量法	QWBA
測定時点	1、3、7、14、28 日

2.6.5.5.1.2　　ラット静脈内投与時の定量全身オートラジオグラフィー（続き）

組織：	放射能濃度（ng eq./g）				
	1 日	3 日	7 日	14 日	28 日
副腎	7850	5350	5900	6810	5870
血液	319	252	72.7	BLQ	BLQ
骨髄	53900	25500	11300	9360	5650
褐色脂肪	779	417	133	139	BLQ
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣上体	663	613	285	115	103
眼球	BLQ	110	BLQ	BLQ	BLQ
脂肪	448	184	121	60.6	BLQ
胃内容物	424	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	247	184	206	139	49.9
心臓	747	428	180	161	56.2
腎臓	2270	1970	1710	965	630
大腸内容物	23600	27100	7730	2490	340
大腸	718	1590	224	145	134
肝臓	AUQ	AUQ	56400	28400	9350

n = 1

定量下限：49.4 ng eq./g、定量上限：97200 ng eq./g

2.6.5.5.1.2　　ラット静脈内投与時の定量全身オートラジオグラフィー（続き）

組織：	放射能濃度（ng eq./g）				
	1 日	3 日	7 日	14 日	28 日
肺	994	605	292	186	112
顎下腺	405	282	182	115	85.1
膵臓	557	296	137	130	62.4
脳下垂体	951	951	442	424	182
骨格筋	152	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	2300	1750	890	412	115
小腸内容物	16900	4640	3480	436	164
小腸	6200	6160	1990	1610	784
脾臓	AUQ	65300	60800	25200	17000
胃	1850	319	90.8	84.9	97.2
精巣	172	252	139	109	91.2
胸腺	264	252	127	BLQ	BLQ
甲状腺	2020	804	321	315	164
膀胱	386	595	315	103	NS
膀胱内尿	4790	7560	1270	461	NS
試験番号	[redacted]-8010-[redacted]				
記載箇所	4.2.2.3-2				

n = 1

定量下限：49.4 ng eq./g、定量上限：97200 ng eq./g

2.6.5.5.2 局所分布

2.6.5.5.2.1 ウサギ膝関節腔内投与時の膝組織中放射能濃度

動物種／系統	ウサギ／NZW
性別（雄／雌）／動物数	雄／27 匹（各時点 3 匹）
給餌	非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	CBS／溶液
投与方法	膝関節腔内
投与量	5 mg/関節
比放射能	565 kBq/mg
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC
採取時点	5 分、1、3 日、1、2、3、4、8、12 週

2.6.5.5.2.1　　ウサギ膝関節腔内投与時の膝組織中放射能濃度（続き）

組織：	放射能濃度（μg eq./g or mL）								
	5分	1日	3日	1週	2週	3週	4週	8週	12週
血漿	0.01 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01
滑膜組織	24.58 ± 14.89	40.90 ± 17.18	27.66 ± 20.08	33.42 ± 15.53	6.56 ± 2.05	5.97 ± 3.84	5.66 ± 1.02	0.39 ± 0.32	0.21 ± 0.05
膝蓋骨	9.78 ± 3.97	9.10 ± 4.39	6.57 ± 2.84	9.59 ± 6.35	2.02 ± 0.53	1.72 ± 0.86	3.02 ± 1.44	0.08 ± 0.02	0.02 ± 0.01
膝窩リンパ節	0.07 ± 0.00	34.46 ± 52.46	109.04 ± 108.57	132.81 ± 94.09	224.60 ± 38.06	105.51 ± 9.39	57.55 ± 20.90	10.04 ± 1.37	2.48 ± 1.33
靭帯	59.44 ± 32.97	29.50 ± 10.69	36.19 ± 18.30	64.60 ± 36.78	14.59 ± 5.84	6.91 ± 4.18	12.66 ± 2.94	1.65 ± 0.54	0.54 ± 0.12
半月板	41.27 ± 1.40	38.08 ± 11.33	68.59 ± 46.83	65.11 ± 34.85	23.54 ± 12.99	10.06 ± 6.87	20.72 ± 5.05	1.58 ± 0.21	0.63 ± 0.12
関節軟骨	29.30 ± 25.27	47.05 ± 26.82	44.95 ± 23.18	43.91 ± 4.41	17.46 ± 10.07	4.23 ± 1.67	17.60 ± 8.33	1.29 ± 0.33	0.67 ± 0.33
試料：	放射能残存率（% of dose）								
	5分	1日	3日	1週	2週	3週	4週	8週	12週
関節洗浄液	76.01 ± 2.98	25.68 ± 1.64	4.87 ± 0.67	7.47 ± 1.03	2.04 ± 1.38	1.14 ± 1.02	1.81 ± 0.82	0.11 ± 0.03	0.69 ± 0.90
試験番号	[redacted]-6236-[redacted]								
記載箇所	4.2.2.3-3								

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1　　胎盤・胎児移行性

動物種／系統	ラット／SD	
妊娠日数／動物数	妊娠 7 日目／9 匹（各時点 3 匹）	妊娠 17 日目／9 匹（各時点 3 匹）
給餌	非絶食	
被験物質	^{14}C-SI-613	
溶媒／投与形態	CBS／溶液	
投与方法	膝関節腔内	
投与量	0.5 mg/関節	
比放射能	585 kBq/mg	
定量（対象）物質	放射能	
定量法	LSC	
採取時点	3、24、48 時間	

2.6.5.7.1　　胎盤・胎児移行性（続き）

組織：	放射能濃度（ng eq./g or mL）					
	妊娠 7 日目			妊娠 17 日目		
	3 時間	24 時間	48 時間	3 時間	24 時間	48 時間
血漿	35.0 ± 4.4	93.5 ± 23.0	78.3 ± 7.8	33.3 ± 3.5	86.7 ± 11.2	58.8 ± 9.1
卵巣	19.5 ± 5.3	52.3 ± 8.8	50.3 ± 4.3	16.4 ± 4.1	39.6 ± 5.2	28.5 ± 2.8
子宮	10.5 ± 2.8	36.4 ± 3.9	30.5 ± 2.3	9.69 ± 0.89	35.0 ± 2.0	26.3 ± 4.1
胎盤	NA	NA	NA	9.20 ± 1.86	32.0 ± 2.3	30.6 ± 4.7
羊水	NA	NA	NA	ND	ND	8.90 ± 8.12
胎児	8.30 ± 7.33	79.5 ± 1.7	98.9 ± 9.8	ND	12.9 ± 3.2	13.5 ± 2.8
胎児血漿	NA	NA	NA	ND	21.8 ± 1.7	24.0 ± 4.0
胎児脳	NA	NA	NA	ND	6.90 ± 0.72	ND
胎児心臓	NA	NA	NA	ND	10.9 ± 1.8	10.4 ± 3.0
胎児肺	NA	NA	NA	ND	11.0 ± 0.6	9.51 ± 2.23
胎児肝臓	NA	NA	NA	ND	17.9 ± 0.6	16.5 ± 4.8
胎児腎臓	NA	NA	NA	ND	15.5 ± 3.7	22.3 ± 7.6
試験番号	[redacted]-8013-[redacted]					
記載箇所	4.2.2.3-4					

平均値 ± 標準偏差（n＝3）

2.6.5.7.2 乳汁中排泄

動物種／系統	ラット／SD				
授乳期間／動物数	分娩後 11 日／3 匹				
給餌	非絶食				
被験物質	^{14}C-SI-613				
溶媒／投与形態	CBS／溶液				
投与方法	膝関節腔内				
投与量	0.5 mg/関節				
比放射能	585 kBq/mg				
定量（対象）物質	放射能				
定量法	LSC				
採取時点	3、8、24、48、72 時間				
試料：	放射能濃度（ng eq./mL）				
	3 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血漿	27.9 ± 1.9	54.8 ± 2.2	76.0 ± 1.5	67.1 ± 1.0	58.5 ± 2.6
乳汁	14.8 ± 1.8	22.4 ± 2.8	22.2 ± 5.3	16.0 ± 2.8	12.6 ± 0.6
乳汁／血漿比	0.53	0.41	0.29	0.24	0.22
試験番号	[redacted]-8014-[redacted]				
記載箇所	4.2.2.5-4				

平均値 ± 標準偏差（n＝3）

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1　血球移行性

動物種／系統	ラット／SD										
性別（雄／雌）／動物数	雄／6匹（2群交互採血）										
給餌	非絶食										
被験物質	^{14}C-SI-613										
溶媒／投与形態	CBS／溶液										
投与方法	膝関節腔内										
投与量	0.5 mg/関節										
比放射能	565 kBq/mg										
試料	血液、血漿										
定量（対象）物質	放射能										
定量法	LSC										
採取時点	15分	1時間	3時間	8時間	1日	2日	3日	4日	5日	7日	10日	14日
血球移行率（%）	NC	6.0 ± 8.2	6.6 ± 2.7	12.1 ± 15.0	3.3 ± 5.7	2.6 ± 4.4	0.3 ± 0.4	0.3 ± 0.6	2.3 ± 2.1	1.3 ± 2.2	5.1 ± 6.9	7.5 ± 6.7
試験番号	[redacted]-6232-[redacted]											
記載箇所	4.2.2.2-1											

平均値 ± 標準偏差（n＝3）

2.6.5.9　薬物動態試験：In vivo における代謝

2.6.5.9.1　ラット膝関節腔内投与時の代謝物プロファイル

動物種／系統	ラット／SD
性別（雄／雌）／動物数	雄／6 匹（各時点 2 匹）
給餌	非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	CBS／溶液
投与方法	膝関節腔内
投与量	0.5 mg/関節
比放射能	565 kBq/mg
試料	血漿、尿、胆汁（尿は[redacted]-6233-[redacted]、胆汁は[redacted]-6234-[redacted]で採取）
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC、HPLC-RAD、代謝物の同定又は推定は LC/MS^n
採取時点	血漿：2、7、14 日、尿：0～24、24～48 時間、胆汁：0～48 時間

2.6.5.9.1　　ラット膝関節腔内投与時の代謝物プロファイル（続き）

代謝物：	血漿			尿		胆汁
	血漿中存在比（%）			排泄率（% of dose）		排泄率（% of dose）
	2 日	7 日	14 日	0～24 時間	24～48 時間	0～48 時間
DF-HA4mer	3.8	ND	ND	ND	0.2	ND
DF	8.2	12.2	ND	ND	ND	0.8
DF-ラクタム	1.5	ND	ND	ND	ND	ND
5-OH-DF	9.2	4.2	ND	0.2	0.3	ND
4'-OH-DF				ND	ND	0.4
RP1[a]	7.1	ND	ND	NA	NA	NA
RU8[b]	NA	NA	NA	3.1	2.7	NA
RB6[a]	NA	NA	NA	NA	NA	5.5
RB8[c]	NA	NA	NA	NA	NA	1.1
試験番号	[redacted]-6269-[redacted]					
記載箇所	4.2.2.4-1					

平均値（n＝2）

a：構造を推定するに至らなかった。b：DF 水酸化体の硫酸抱合体と推定された。c：DF のフェニル酢酸部位が安息香酸に変換された代謝物と推定された。

2.6.5.9.2　　ラット静脈内投与時の代謝物プロファイル

動物種／系統	ラット／SD
性別（雄／雌）／動物数	雄／9 匹（各時点 3 匹）
給餌	非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	PBS／溶液
投与方法	静脈内
投与量	10 mg/kg
比放射能	528 kBq/mg
試料	血漿、尿（尿は[redacted]-8012-[redacted]で採取）
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC、HPLC-RAD、代謝物の同定又は推定は LC/MS^n
採取時点	血漿：2 時間、1、3 日、尿：0～24、24～48 時間

2.6.5.9.2　　ラット静脈内投与時の代謝物プロファイル（続き）

代謝物：	血漿			尿	
	血漿中存在比（%）			排泄率（% of dose）	
	2 時間	1 日	3 日	0～24 時間	24～48 時間
SI-613	82.7	5.6	5.4	0.7	ND
DF-HA4mer	ND	12.5～13.8	4.5～7.4	0.7～0.8	0.9～1.1
DF	1.9～3.8	18.5～22.0	18.0～27.1	ND	ND
DF-ラクタム	1.3～2.2	1.1～1.2	4.1～6.3	ND	ND
5-又は 4'-OH-DF	ND	8.2～10.1	7.0～8.1	0.2～0.3	0.2～0.4
RP03 [a]	ND	16.2～18.2	10.9～14.2	NA	NA
RP06 [b]	ND	3.5～6.7	5.6～8.7	NA	NA
RU12 [c]	NA	NA	NA	1.3～2.2	1.5～2.8
試験番号	[redacted]-8011-[redacted]				
記載箇所	4.2.2.4-2				

n＝3（SI-613 のみ 3 個体プール試料 n＝1）

a：DF 水酸化体のグルクロン酸抱合体と推定された。b：構造を推定するに至らなかった。c：DF 水酸化体の硫酸抱合体と推定された。

2.6.5.9.3 ウサギ膝関節腔内投与時の代謝物プロファイル

動物種／系統	ウサギ／NZW
性別（雄／雌）／動物数	雄／8 匹（各時点 2 匹）
給餌	非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	CBS／溶液
投与方法	膝関節腔内
投与量	5 mg/関節
比放射能	565 kBq/mg
試料	滑膜組織、関節洗浄液
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC、HPLC-RAD、代謝物の同定又は推定は LC/MS^n
採取時点	1、3、7、28 日

2.6.5.9.3　ウサギ膝関節腔内投与時の代謝物プロファイル（続き）

代謝物：	滑膜組織				関節洗浄液			
	滑膜組織中存在比（%）				回収率（% of dose）			
	1 日	3 日	7 日	28 日	1 日	3 日	7 日	28 日
DF-HA6mer（DF-HA8merRM）	1.0	10.4	7.7	4.1	0.09	1.58	0.36	0.08
DF-HA4mer（DF-HA12merRM）	0.7	11.9	7.5	8.8	0.07	1.51	0.44	0.08
DF	1.6	3.7	4.5	4.7	0.80	0.29	0.11	0.03
DF-ラクタム	ND	ND	ND	ND	0.16	0.02	ND	<0.005
RF2[a]	NA	NA	NA	NA	1.38	0.40	0.05	<0.005
試験番号	[redacted]-6270-[redacted]							
記載箇所	4.2.2.4-3							

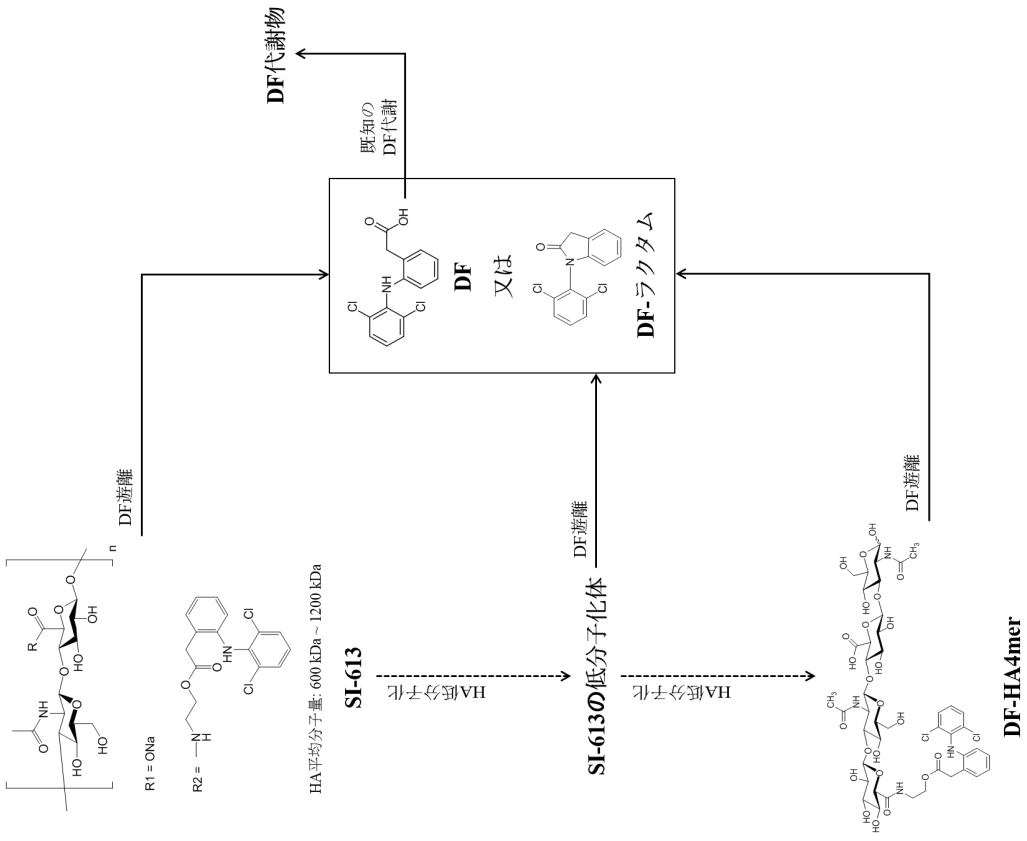
平均値（n＝2）

a：構造を推定するに至らなかった。

2.6.5.10　薬物動態試験：In vitro における代謝

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路



2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害／誘導

2.6.5.12.1　　CYP 阻害

試験の種類	薬物代謝酵素の阻害（in vitro）
被験物質	SI-613
方法	ヒト肝ミクロソームを用いて、SI-613 存在下における CYP 分子種の活性残存率を測定した。
被験物質濃度	0.2、1、10、50 μg/mL
定量法	LC/MS/MS

2.6.5.12.1　　CYP 阻害（続き）

CYP 分子種：	プレインキュベーション[a]	活性残存率（% of control）			
		0.2 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL	50 μg/mL
CYP1A2	なし	98.8	98.5	91.3	89.2
	あり	96.4	96.4	88.4	82.3
CYP2C9	なし	103.0	100.4	90.7	84.0
	あり	101.4	94.9	94.3	89.5
CYP2C19	なし	95.6	101.3	100.4	98.7
	あり	101.9	98.1	102.8	96.7
CYP2D6	なし	101.5	101.0	112.3	109.0
	あり	99.6	100.4	100.8	96.9
CYP3A4（テストステロン）	なし	102.3	102.0	110.9	110.9
	あり	102.7	102.3	103.0	92.4
CYP3A4（ミダゾラム）	なし	103.6	102.4	115.4	116.2
	あり	99.6	100.0	103.4	104.6
試験番号		[redacted]-6947-[redacted]			
記載箇所		4.2.2.6-1			

平均値（n＝2）

a：プレインキュベーションなし：SI-613 存在下でヒト肝ミクロソームを各 CYP 代謝反応の基質とともに規定時間インキュベートした。

プレインキュベーションあり：SI-613 存在下でヒト肝ミクロソームを 30 分間プレインキュベーションした後、各 CYP 代謝反応の基質とともに規定時間インキュベーションした。

2.6.5.13　　薬物動態試験：累積排泄

動物種／系統	ラット／SD	ラット／SD
性別（雄／雌）／動物数	雄／3 匹	雄／3 匹
給餌	非絶食	非絶食
被験物質	^{14}C-SI-613	^{14}C-SI-613
溶媒／投与形態	CBS／溶液	PBS／溶液
投与方法	膝関節腔内	静脈内
投与量	0.5 mg/関節	10 mg/kg
比放射能	565 kBq/mg	528 kBq/mg
定量（対象）物質	放射能	放射能
定量法	LSC	LSC

2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄（続き）

採取時点：	膝関節腔内投与				静脈内投与			
	累積放射能排泄率（% of dose）				累積放射能排泄率（% of dose）			
	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計
0～1 日	7.6 ± 1.0	4.4 ± 1.5	ND	12.0 ± 2.4	5.9 ± 0.3	2.3 ± 1.2	ND	8.2 ± 0.9
0～2 日	17.4 ± 1.1	17.1 ± 4.9	ND	34.5 ± 3.8	12.0 ± 1.3	9.9 ± 1.2	ND	21.8 ± 1.2
0～3 日	21.8 ± 2.1	24.0 ± 6.4	ND	45.8 ± 5.2	17.8 ± 2.2	17.4 ± 0.9	ND	35.1 ± 1.8
0～4 日	24.7 ± 2.3	26.8 ± 7.1	ND	51.6 ± 6.3	22.3 ± 2.8	22.6 ± 1.1	ND	44.9 ± 3.5
0～5 日	27.3 ± 2.5	28.0 ± 7.4	ND	55.3 ± 7.1	25.7 ± 3.1	26.6 ± 0.6	ND	52.2 ± 3.2
0～6 日	29.6 ± 2.8	29.3 ± 7.5	ND	58.9 ± 7.0	28.6 ± 3.3	29.6 ± 0.7	ND	58.3 ± 3.0
0～7 日	31.5 ± 3.0	30.4 ± 7.6	ND	61.9 ± 7.0	31.1 ± 3.4	31.9 ± 0.9	ND	63.0 ± 2.8
0～14 日	40.6 ± 4.1	35.1 ± 7.5	NA	75.7 ± 6.5	NA	NA	NA	NA
0～28 日	47.6 ± 4.4	39.2 ± 7.6	NA	86.8 ± 5.8	NA	NA	NA	NA
0～42 日	50.4 ± 4.2	41.2 ± 7.5	NA	91.6 ± 5.3	NA	NA	NA	NA
0～70 日	52.5 ± 4.1	43.0 ± 7.6	NA	95.5 ± 5.1	NA	NA	NA	NA
投与部位	1.5 ± 0.9				NA			
屍体（7 日）	NA				34.4 ± 3.6			
屍体（70 日）	0.8 ± 0.5				NA			
総回収率	97.8 ± 4.7				97.4 ± 1.0			
試験番号	[redacted]-6233-[redacted]				[redacted]-8012-[redacted]			
記載箇所	4.2.2.5-1				4.2.2.5-2			

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

動物種／系統	ラット（胆管カニュレーション）／SD		
性別（雄／雌）／動物数	雄／3 匹		
給餌	非絶食		
被験物質	^{14}C-SI-613		
溶媒／投与形態	CBS／溶液		
投与方法	膝関節腔内		
投与量	0.5 mg/関節		
比放射能	565 kBq/mg		
定量（対象）物質	放射能		
定量法	LSC		
採取時点：	累積放射能排泄率（% of dose）		
	胆汁	尿	糞
0～24 時間	19.0 ± 2.8	2.4 ± 0.4	ND
0～48 時間	27.9 ± 6.2	3.7 ± 1.4	ND
消化管内容物（48 時間）	0.0 ± 0.0		
屍体（48 時間）	64.0 ± 5.8		
試験番号	[redacted]-6234-[redacted]		
記載箇所	4.2.2.5-3		

平均値 ± 標準偏差（n＝3）

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1　SI-613 と他剤の膝関節における DF 残留性比較

動物種／系統		ウサギ（抗原誘発関節炎モデル）／NZW								
性別（雄／雌）／動物数		雄／12 匹								
給餌		非絶食								
群		DF-Na 群			DF-Na＋HA 群			SI-613 群		
被験物質		DF-Na	PBS		DW	DF-Na	HA	DW	SI-613	
溶媒／投与形態		DW／溶液	PBS／溶液		DW／溶液	HA／溶液		DW／溶液	PBS／溶液	
投与方法		経口	膝関節腔内		経口	膝関節腔内		経口	膝関節腔内	
投与量		2 mg/2 mL/kg	0.5 mL/関節		2 mL/kg	0.59 mg/ 0.5 mL/関節	5 mg/ 0.5 mL/関節	2 mL/kg	5 mg/ 0.5 mL/関節	
定量（対象）物質		DF								
定量法		LC/MS/MS								
試料：	採取時点：	動物番号			動物番号			動物番号		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
滑膜組織 (ng/g)	3 時間	155.8	52.88	75.83	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	72 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	48.02	15.23	45.47	351.1
関節洗浄液 (ng/関節)	3 時間	124.6	58.23	45.66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	72 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	21.70	60.64	38.82	1540
試験番号		613-[redacted]								
記載箇所		4.2.2.7-1								

定量下限：5 ng/g（滑膜組織）、関節洗浄液中 DF 濃度として 1 ng/mL（関節洗浄液）

2.6.5.16.2　SI-613 の膝関節における DF 長期残留性評価

動物種／系統	ウサギ（抗原誘発関節炎モデル）／NZW	
性別（雄／雌）／動物数	雄／24 匹（各時点 3 匹）	
給餌	非絶食	
被験物質	SI-613	
溶媒／投与形態	PBS／溶液	
投与方法	膝関節腔内	
投与量	5 mg/関節	
試料	滑膜組織、関節洗浄液	
定量（対象）物質	DF	
定量法	LC/MS/MS	
採取時点：	滑膜組織中 DF 濃度（ng/g）	関節腔内 DF 量（ng/関節）
1 日	311.6 ± 59.9	4726 ± 334
3 日	83.28 ± 72.60	220.7 ± 183.5
7 日	57.53 ± 24.16	20.89 ± 10.78
14 日	24.03 ± 7.48	9.277 ± 3.094
21 日	14.28 ± 1.68	5.940 ± 3.253
28 日	9.754 ± 3.113	BLQ
35 日	BLQ	BLQ
42 日	BLQ	BLQ
試験番号	613-[redacted]	
記載箇所	4.2.2.7-2	

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

定量下限：5 ng/g（滑膜組織）、関節洗浄液中 DF 濃度として 1 ng/mL（関節洗浄液）

2.6.5.16.3　ラット反復静脈内投与時の DF-HA4mer の全身曝露評価

動物種／系統	ラット／SD	
性別（雄／雌）／動物数	雄／3 匹	雌（妊娠）／3 匹
給餌	非絶食	
被験物質	SI-613	
溶媒／投与形態	PBS／溶液	
投与方法	静脈内	
投与量	10 mg/kg	
投与頻度／回数	1 日 1 回／2 回	1 日 1 回／11 回（妊娠 7～17 日目）
試料	血漿	
定量（対象）物質	DF-HA4mer	
定量法	LC/MS/MS	
薬物動態パラメータ：		
C_{max}（ng/mL）	12.40 ± 2.30 [a]	120.6 ± 15.4 [b]
AUC（ng･h/mL）	317.3 ± 55.1 [a]	3038 ± 543 [b]
試験番号	[redacted]-6461-[redacted]	
記載箇所	4.2.2.7-3	

平均値 ± 標準偏差（n＝3）

a：初回投与から 2 回目投与後 24 時間における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48h}$、b：9 回目投与前から 11 回目投与後 24 時間における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$