目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 13
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 18
2.6.4.6 排泄 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 22
2.6.4.9 考察及び結論 24
2.6.4.10 図表 26
2.6.4.11 参考文献 26

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

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）
AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
CL	(plasma) total clearance	（血漿）全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance following extravascular (e.g., oral) administration	みかけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eq.	equivalent	当量
F_{im}	bioavailability after intramuscular dose	筋肉内投与後のバイオアベイラビリティ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HAS	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
[redacted]	[redacted]	[redacted]
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NA	not applicable	該当せず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$OH\text{-}B_{12}$	hydroxocobalamin	ヒドロキソコバラミン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetics	ファーマコキネティクス，薬物速度論，薬物動態
SD	Sprague Dawley	–（ラット系統名）
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験の概略

メコバラミンの単回又は反復投与後の in vivo 薬物動態試験は，安全性試験で用いられた動物種であるラット及びイヌを用いて実施した。ラット及びイヌにおける組織分布及び排泄の評価には，^{57}Co 標識したメコバラミン（[^{57}Co]メコバラミン）を用いた。メコバラミンの血漿タンパク結合率は in vitro 系で評価した。メコバラミンによるヒトチトクローム P450（CYP）阻害及び誘導，並びにヒト薬物トランスポーターの阻害を介した薬物相互作用の可能性を in vitro 系で評価した。血漿中メコバラミン濃度の定量は，バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）による測定法を用いた。

吸収

ラット及びイヌにメコバラミンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の未変化体の血漿中濃度はそれぞれ最終消失半減期（$t_{1/2}$）が 0.78 及び 1.30 時間で減少した。ラットにおける全身クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）はそれぞれ 277.0 mL/h/kg 及び 245.0 mL/kg であり，イヌではそれぞれ 180.2 mL/h/kg 及び 257.0 mL/kg であった。いずれの動物種においても CL 及び V_{ss} は比較的小さい値であった。

単回筋肉内投与した際の濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）はいずれの動物種においても 0.3～3 mg/kg の用量範囲で投与量の増加に従って増加し，CL 及び $t_{1/2}$ は投与量によらずほぼ一定であった。この投与量範囲での筋肉内投与後のバイオアベイラビリティ（F_{im}）はラットで 72%以上，イヌでほぼ 100%であった。

メコバラミンの代謝物であるヒドロキソコバラミン(OH-B_{12})及びコバマミドの血漿中濃度を測定したところ，いずれの動物種においても静脈内及び筋肉内投与した際の血漿中 OH-B_{12} 濃度は未変化体の 10%以下であり，コバマミドは全ての測定時点で定量下限（10 ng/mL）未満であった。

雌雄のラットにメコバラミン（5, 10, 20 mg/kg）を 1 週間に 3 回 26 週間筋肉内投与し，投与開始日，投与開始後 26 日目並びに 180 日目の血漿中濃度を測定した。初回投与後の投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}24h)}$）は 5 から 20 mg/kg の範囲内でほぼ投与量公比に従って上昇した。投与開始後 26 日目では $AUC_{(0\text{-}24h)}$に顕著な変化は認められなかったが，180 日目では半減期の延長を伴う $AUC_{(0\text{-}24h)}$の顕著な上昇が 5 mg/kg の雌の群を除く全ての投与群で認められた。

分布

ラットに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）後 0.5 時間における腎臓（6.7282 µg eq./g），膀胱（3.0951 µg eq./g）及び動脈中放射能濃度（1.8115 µg eq./g）は血漿中放射能濃度（1.6501 µg eq./mL）より高値を示した。皮膚，気管，肺においても比較的高い放射能が認められた。組織中放射能濃度は投与後 4 時間まで速やかに減少し，以後の消失は緩徐であった。投与後 0.5 時間で投与部位の筋肉中放射能濃度は 0.6926 µg eq./g と血漿中濃度に近い値となったことから，メコバラミンは速やかに血中に移行することが示唆された。全身オートラジ

オグラフィーでも同様の結果が得られた。

イヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）後 0.5 時間において膀胱尿（38.4590 μg eq./mL），腎髄質（27.1011 μg eq./g），投与部位の骨格筋（26.5998 μg eq./g），腎皮質（4.2205 μg eq./g）及び静脈（3.3936 μg eq./g）の放射能濃度は血漿中放射能濃度（1.4812 μg eq./mL）より高値を示した。腹大動脈，膀胱，肺においても血漿中濃度と同程度の放射能が認められた。投与後 24 時間までに血漿を始めとする組織の放射能濃度は速やかに減少したが，投与後 168 時間における組織中放射能濃度は投与後 24 時間での値とほぼ同程度であった。

ラット，イヌ及びヒトにおける[^{57}Co]メコバラミンの血漿タンパク結合率を検討した。さらに，ヒト血漿中における[^{57}Co]メコバラミンの結合タンパクについても検討を行った。

30～3000 ng/mL の濃度で[^{57}Co]メコバラミンを添加した血漿試料のタンパク結合率は 21%～37%と低く，種差も小さかった。ヒト血漿のタンパク結合率が 4%ヒト血清アルブミン（HSA）と 0.05% α1-酸性糖タンパク（AGP）の結合率の和より高かったことから，HSA と AGP 以外の血漿タンパクがメコバラミンの結合に寄与していることが示唆された。

ヒト血漿に[^{57}Co]メコバラミンを添加した試料のゲルろ過クロマトグラフィー分析により，ヒト血漿中ではトランスコバラミンがメコバラミンの結合に寄与していることが示唆された。

ラット（妊娠 12 及び 18 日）に[^{57}Co]メコバラミン（1 mg/kg）を筋肉内投与したとき，投与後 0.5 時間の胎児中放射能濃度（妊娠 12 日：0.0181 μg eq./g）は母動物の血漿中濃度（1.4545 μg eq./mL）よりも低く，放射能の胎児への移行は低いことが示された。妊娠 18 日の場合も同様であり，放射能の胎児への移行は低かった。放射能の組織分布に性差は認められなかった。

分娩後 12 日の雌ラットに[^{57}Co]メコバラミン（1 mg/kg）を単回筋肉内投与したとき，投与後 0.5 時間の母乳中放射能濃度は 0.0916 μg eq./g であり，血液中濃度（0.8873 μg eq./mL）より低い値であった。その後乳汁中濃度は上昇し，投与後 2 時間に最高値（0.4439 μg eq./g）となり，以後徐々に減少した。

<u>代謝</u>

ラット及びイヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血漿，組織，尿を採取し代謝物の組成について検討した。

ラットに投与後 0.5 時間の血漿及びイヌに投与後 5 分から 2 時間の血漿には未変化体のみが検出された。ラット及びイヌに投与後 0.5 時間の骨格筋，肝臓及び腎臓では放射能の 94.6%以上が未変化体であった。ラットの腎臓では経時的に未変化体の比率が減少し，投与後 168 時間ではコバマミド及び OH-B_{12} が未変化体より濃度が高かった。ラット及びイヌの投与後 24 時間までの尿には投与量の 89.1%以上が未変化体として排泄された。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 実験系で，9 種の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）の酵素活性に対するメコバラミン（3，10，30，100 μmol/L）の阻害作用を検討した。それぞれの CYP 分子種に特異的な基質の代謝物生成に基づいて阻害能を評価した。なお，CYP3A についてはニフェジピン酸化，テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化の 3 種の特異的基質を用いた。

検討した全ての CYP 分子種の代謝活性に対してメコバラミンの阻害率は，最高濃度（100 μmol/L）においても 50%に満たなかった。

ヒト凍結肝細胞を用いた in vitro 試験により,メコバラミン（10，30，100 μmol/L）の CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 のメッセンジャーRNA（mRNA）の発現量に対する影響を調べたところ，メコバラミンは，検討した 3 分子種に対してほとんど誘導能を示さなかった。

排泄

ラット及びイヌに[^{57}Co]メコバラミン（1 mg/kg）を単回筋肉内投与し排泄を調べた。

ラットにおいては，投与後 24 時間までに投与放射能の 90.8%が尿中に，3.3%が糞中に排泄され，放射能は速やかに尿中へ排泄されることが示された。投与後 168 時間までには尿中に 91.6%，糞中に 4.2%が排泄され，体内には 1.6%の放射能が残存しており，放射能の回収率は 97.4%であった。放射能の胆汁中排泄はほとんど認められなかった。

イヌでは，投与後 24 時間までに，投与放射能の 98.9%が尿中に，0.5%が糞中に排泄されており，放射能は速やかに尿中へ排泄されることが示された。投与後 168 時間までに尿中に 99.3%，糞中に 0.8%，計 100.0%の放射能が排泄された。

薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 評価系によるヒト代謝酵素に対する誘導及び阻害については代謝の項に示した。また，メコバラミンのヒト薬物トランスポーターの輸送活性に対する阻害作用を in vitro で評価した。検討した薬物トランスポーターは，P 糖タンパク（P-gp），乳癌耐性タンパク（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP，検討分子種は OATP1B1 及び OATP1B3），有機アニオントランスポーター（OAT，検討分子種は OAT1 及び OAT3），有機カチオントランスポーター（OCT，検討分子種は OCT1 及び OCT2）及び多剤・毒性化合物排出（MATE，検討分子種は MATE1 及び MATE2-K）とした。メコバラミンの阻害作用は，検討した全てのトランスポーターの輸送活性に対して最高濃度（100 μmol/L）においても 50%に満たなかった。

その他の薬物動態試験

追加 26 週ラットトキシコキネティクス試験で得られた 183 日目投与後 0.5 時間及び 24 時間のラット[redacted]したところ，投与 0.5 時間の[redacted]と[redacted]が認められたが，投与 24 時間の[redacted]はほとんど消失していた。媒体投与群のラット[redacted]して同様の分析を行ったところ[redacted]は認められず，[redacted]が認められた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 血漿中メコバラミン並びにヒドロキソコバラミン，コバマミド濃度定量法のバリデーション（添付資料 4.2.2.1.1［試験番号 B01039］）

ラット PK（試験番号 B02017）及びイヌ PK（試験番号 B02021）血漿試料中のメコバラミン並びに OH-B_{12}，コバマミド濃度を定量する LC-MS/MS 法のバリデーションを行った。メコバラミ

ン並びにコバマミドは 10～10000 ng/mL，OH-B_{12} は 30～10000 ng/mL の検量線範囲で，条件を満たす直線性，回収率，真度及び精度が得られた。測定対象の 3 化合物はいずれも 4°C で保存した処理試料中で 4 日間，–20°C 以下で保存した添加血漿試料中で 7 日間及び 2 回の凍結／融解で安定であることが示された。実施した分析法バリデーションの要約を 2.6.5.2 項に示した。

2.6.4.2.2 放射性標識体の定量法

メコバラミンはテトラピロール環の中央に入った Co にメチル基が配位した構造である（図 2.6.4-1）。中央の Co を放射性同位体 ^{57}Co で標識したメコバラミン（以下[^{57}Co]メコバラミン）は [redacted] より購入したものを用いた。[^{57}Co]メコバラミンの放射化学的純度は，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で 98.4%以上であり，比放射能は [redacted] MBq/mg であった。

血液，組織，尿及び糞中の[^{57}Co]メコバラミン由来放射能の濃度はガンマカウンターを用いて測定した。全身オートラジオグラフィーではラジオルミノグラフィー法（イメージングプレート及びバイオイメージングアナライザー）を用いて放射能を検出した。試料の分析で HPLC を使用した場合には HPLC に RI 検出器をつなげて放射能を検出・測定したが，一部の試料ではオフラインで溶出液中放射能をガンマカウンターで測定した。

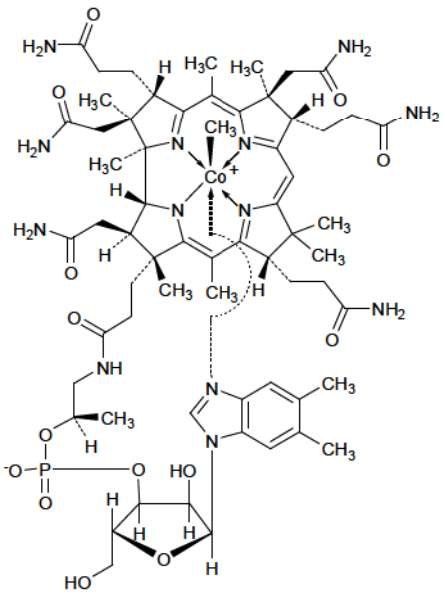


図 2.6.4-1 メコバラミンの構造

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットにメコバラミンを単回筋肉内及び静脈内投与した際の血漿中濃度推移（添付資料 4.2.2.2.1［試験番号 B02017］及び添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 06-083］）

メコバラミンを 1 群 4 例の雄性 Sprague Dawley（SD）ラット（8 週齢）に単回静脈内（1 mg/kg）及び筋肉内投与（0.3，1，3 mg/kg）し，メコバラミン及び 2 種の代謝物の血漿中濃度を LC-MS/MS にて測定した（4.2.2.2.1）。血漿中メコバラミン濃度推移の薬物動態パラメータ

はモデル非依存解析によって算出した。得られた結果を図 2.6.4-2 及び表 2.6.4-1 に示した。

ラットにメコバラミンを 1 mg/kg の用量で静脈内投与した際の投与 5 分後の平均血漿中濃度は 4231.9 ng/mL であり，その後 $t_{1/2}$：0.78 時間で減少した。$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}t)}$，CL 及び V_{ss} はそれぞれ 3660.6 ng·h/mL，3624.2 ng·h/mL，277.0 mL/h/kg 及び 245.0 mL/kg であった。OH-B_{12} の血漿中濃度はメコバラミンに比べて低く，$AUC_{(0\text{-}t)}$は 64.5 ng·h/mL であった。血漿中コバマミド濃度は全ての測定時点において定量下限（10 ng/mL）未満であった。

ラットにメコバラミンを 0.3，1，3 mg/kg の用量で筋肉内投与した際の t_{max} は 0.25 から 1 時間であり，吸収は速やかであった。C_{max} は順に 423.1，1676.7，5355.7 ng/mL，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 791.0，2843.9，7958.4 ng·h/mL であり，この用量範囲において C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は投与量の増加に従って増加していた。0.3，1，3 mg/kg における $t_{1/2}$ は順に 0.66，0.66 及び 0.71 時間であり，F_{im} は順に 72.0%，77.7%，72.5%であった。1 及び 3 mg/kg の投与量における OH-B_{12} の血漿中濃度はメコバラミンに比べて低く，$AUC_{(0\text{-}t)}$はそれぞれ 40.3 及び 176.1 ng·h/mL と未変化体の 3%以下であった。血漿中コバマミド濃度は全ての測定時点において定量下限（10 ng/mL）未満であった。

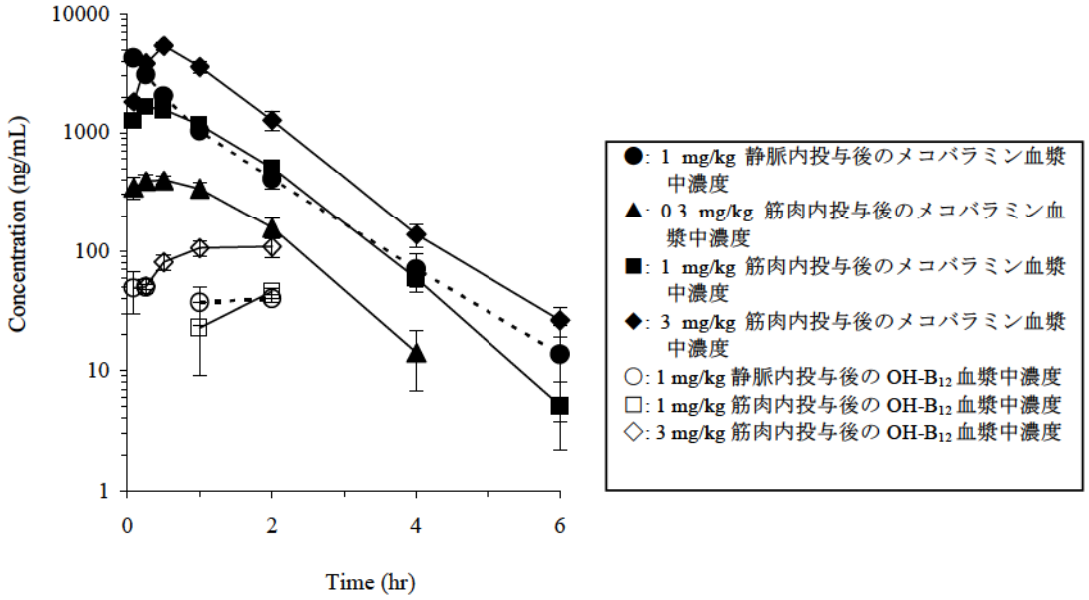


図 2.6.4-2　ラットにメコバラミンを単回静脈内投与及び筋肉内投与した際のメコバラミン及び OH-B_{12} の血漿中濃度推移

▲を除く各点は 4 例の平均値±標準誤差を示す。
▲は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

表 2.6.4-1　雄性ラットに単回投与したときのメコバラミンの薬物動態パラメータ

パラメータ		静脈内投与	筋肉内投与		
		1 mg/kg[a]	0.3 mg/kg[b]	1 mg/kg[a]	3 mg/kg[a]
t_{max}	(h)	NA	0.50 (0.25-1)	0.31 (0.25-0.5)	0.50 (0.5)
C_{max}	(ng/mL)	4231.9±219.9[c]	423.1±18.1	1676.7±47.7	5355.7±378.6
$t_{1/2}$	(h)	0.78±0.09	0.66±0.03	0.66±0.03	0.71±0.02
$AUC_{(0-t)}$	(ng•h/mL)	3624.2±246.2	744.7±97.4	2816.8±112.6	7931.0±811.8
$AUC_{(0-inf)}$	(ng•h/mL)	3660.6±251.2	791.0±70.7	2843.9±105.8	7958.4±820.0
CL	(mL/h/kg)	277.0±18.3	386.0±37.9	353.0±12.3	389.6±40.9
MRT	(h)	0.91±0.10	1.22±0.09	1.17±0.04	1.13±0.06
V_{ss}	(mL/kg)	245.0±12.9	NA	NA	NA
F_{im}	(%)	NA	72.0±6.4	77.7±2.9	72.5±7.5

t_{max} は平均値（範囲）を示し，それ以外は平均値±標準誤差を示す。$AUC_{(0-t)}$は投与後 0 分から最終測定時点までの血漿中メコバラミン濃度より算出した。$AUC_{(0-inf)}$は $AUC_{(0-t)} + C_t / k_e$ として計算した。C_tは最終測定時点の血漿中メコバラミン濃度，k_eは最終相の消失速度定数とした。
a: n=4, b: n=3, c: 投与後 5 分の血漿中濃度。

3 例の雄性 SD ラット（8 週齢）に[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血液中放射能濃度推移を図 2.6.4-3 に示した。血液中放射能濃度は投与後 0.58 時間に最高値 0.6761 µg eq./mL に達し，その後 8 時間まで速やかに減少した。8 時間以降の消失は緩徐であり消失半減期は 73.36 時間であった。投与後 168 時間で血液中放射能濃度は定量下限未満となった。血液中放射能濃度の $AUC_{(0-inf)}$は 1.15 µg eq.·h/mL であった（4.2.2.3.1）。

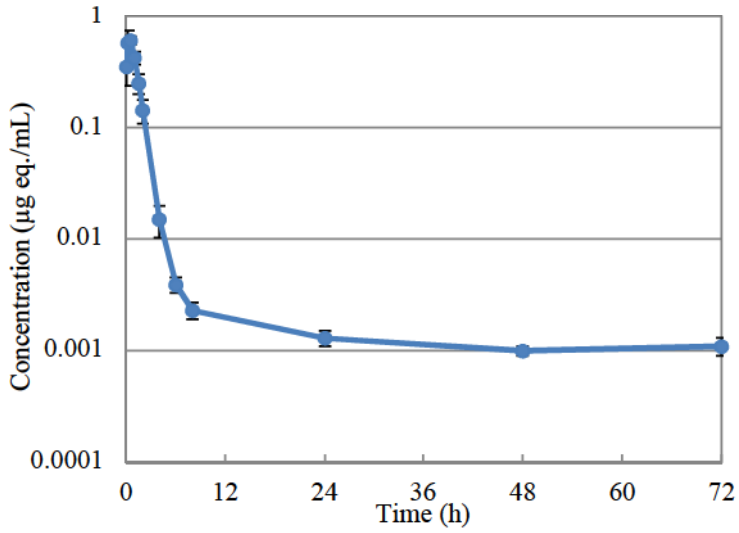


図 2.6.4-3　ラットに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血液中放射能濃度推移
各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

2.6.4.3.2 イヌに単回投与したときの薬物動態
（添付資料 4.2.2.2.2［試験番号 B02021］及び添付資料 4.2.2.3.2［試験番号 06-084］）

メコバラミンを 1 群 3 例の雄性ビーグル犬（9 ヵ月齢）に静脈内（1 mg/kg）及び筋肉内投与

（0.3，1，3 mg/kg）し，メコバラミン及び 2 種の代謝物の血漿中濃度を LC-MS/MS にて測定した（4.2.2.2.2）。血漿中メコバラミン濃度推移の薬物動態パラメータはモデル非依存解析によって算出した。得られた結果を図 2.6.4-4 及び表 2.6.4-2 に示した。

イヌにメコバラミンを 1 mg/kg の用量で静脈内投与した際の投与 5 分後の平均血漿中濃度は 5276.0 ng/mL であり，その後 $t_{1/2}$：1.30 時間で減少した。$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}t)}$，CL 及び V_{ss} はそれぞれ 5550.3 ng·h/mL，5496.0 ng·h/mL，180.2 mL/h/kg 及び 257.0 mL/kg であった。OH-B_{12} の血漿中濃度はメコバラミンに比べて低く，$AUC_{(0\text{-}t)}$は 161.2 ng·h/mL であった。血漿中コバマミド濃度は全ての測定時点において定量下限（10 ng/mL）未満であった。

イヌにメコバラミンを 0.3，1，3 mg/kg の用量で筋肉内投与した際の t_{max} は 0.25 から 1 時間であり，吸収は速やかであった。C_{max} は順に 728.1，2423.8，8193.7 ng/mL であり，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 1817.4，5502.6，19316.9 ng·h/mL であったことから，この用量範囲において C_{max} 及び AUC は投与量の増加に従って増加していた。0.3，1，3 mg/kg における $t_{1/2}$ は順に 1.54，1.48 及び 1.49 時間であり，F_{im} は順に 109.1%，99.1%及び 116.0%であった。1 及び 3 mg/kg の投与量における OH-B_{12} の血漿中濃度はメコバラミンに比べて低く，$AUC_{(0\text{-}t)}$はそれぞれ 94.2 及び 728.7 ng·h/mL と未変化体の 5%以下であった。血漿中コバマミド濃度は全ての測定時点において定量下限（10 ng/mL）未満であった。

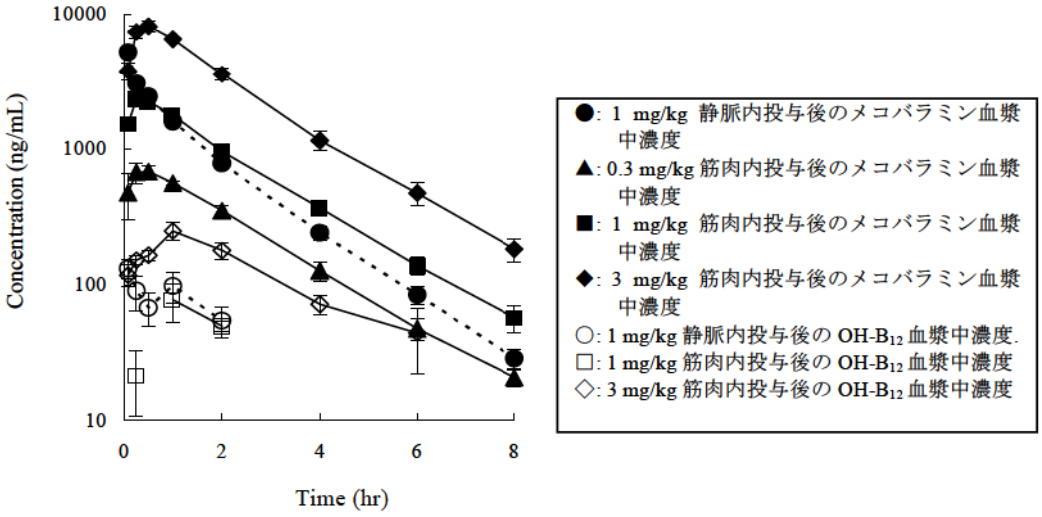


図 2.6.4-4　イヌにメコバラミンを単回静脈内投与及び筋肉内投与した際のメコバラミン及び OH-B_{12} の血漿中濃度推移

各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

表 2.6.4-2　雄性イヌに単回投与したときのメコバラミンの薬物動態パラメータ

パラメータ		静脈内投与	筋肉内投与		
		1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
t_{max}	(h)	NA	0.50 (0.25-1)	0.33 (0.25-0.5)	0.50 (0.5)
C_{max}	(ng/mL)	5276.0±232.1[a]	728.1±64.1	2423.8±50.3	8193.7±864.4
$t_{1/2}$	(h)	1.30±0.03	1.54±0.04	1.48±0.07	1.49±0.05
$AUC_{(0\text{-}t)}$	(ng•h/mL)	5496.0±74.9	1771.5±58.2	5378.0±239.1	18920.6±1000.6
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	(ng•h/mL)	5550.3±84.6	1817.4±63.4	5502.6±272.1	19316.9±1052.3
CL	(mL/h/kg)	180.2±2.7	165.5±5.6	182.6±9.0	156.2±8.1
MRT	(h)	1.43±0.09	2.11±0.16	2.01±0.13	1.97±0.16
V_{ss}	(mL/kg)	257.0±12.2	NA	NA	NA
F_{im}	(%)	NA	109.1±3.8	99.1±4.9	116.0±6.3

t_{max} は 3 例の平均値（範囲）を示し，それ以外は 3 例の平均値±標準誤差を示す。$AUC_{(0\text{-}t)}$ は投与後 0 分から最終測定時点までの血漿中メコバラミン濃度より算出した。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ は $AUC_{(0\text{-}t)} + C_t/k_e$ として計算した。C_t は最終測定時点の血漿中メコバラミン濃度，k_e は最終相の消失速度定数とした。
a: 投与後 5 分の血漿中濃度。

[^{57}Co]メコバラミンを 1 群 3 例のビーグル犬（雄，8～10 ヵ月齢）に筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-5 に示した。血漿中放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高値 1.9089 µg eq./mL に達し，その後速やかに減少して投与後 48 時間以降は定量下限未満となった。血漿中放射能濃度の消失半減期は 3.81 時間であり，投与後 24 時間までの $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は 4.83 µg eq.·h/mL であった（4.2.2.3.2）。

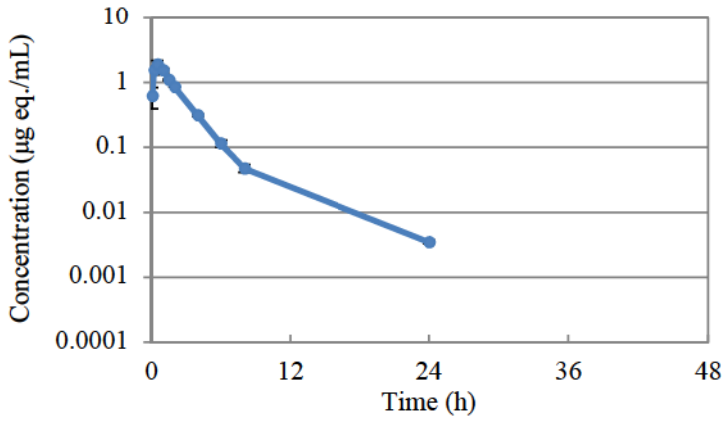


図 2.6.4-5　イヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血漿中放射能濃度推移
各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

2.6.4.3.3 ラットに反復投与したときの薬物動態
（添付資料 4.2.3.2.2［試験番号 SBL47-90］及び添付資料 4.2.3.7.3.2［試験番号 K13096］）

雌雄のラットにメコバラミンを反復筋肉内投与したときの薬物動態は，週 3 回 26 週間（4.2.3.2.2）反復投与毒性試験で評価した。追加試験として雄の SD ラットにメコバラミンを 20 mg/kg で週 3 回 26 週間反復筋肉内投与したときのトキシコキネティクス (TK) を評価した

（4.2.3.7.3.2）。

表 2.6.4-3 に示すように，26 日目までは C_{max}, $AUC_{(0\text{-}24h)}$はともに性差はなくほぼ用量比に従って増加したが，180 日目では半減期の延長を伴う $AUC_{(0\text{-}24h)}$の顕著な上昇が 5 mg/kg の雌の群を除く全ての投与群で認められた。初回投与の血漿中濃度の累積では説明できない上昇であったが個体毎のバラツキが大きかった。そこで，再現性を含め血漿中濃度上昇の要因を検討するために 20 mg/kg 反復投与 TK 試験を追加実施した（4.2.3.7.3.2）。その結果，追加 TK 試験群でも投与回数にしたがって AUC の上昇が認められた（図 2.6.4-6 参照）。ラットの加齢に基づくクリアランス低下あるいは筋肉内投与部位からの徐放的な体循環への移行等の可能性を検討するために投与 143 日目に安定同位体でラベルしたメコバラミンを投与群並びに媒体投与群に静脈内投与（20 mg/kg）して血漿中濃度推移を調べた。その結果反復投与群ではクリアランスの低下が認められたが，媒体投与群では顕著なクリアランスの低下は認められなかった。このことから加齢及び投与部位の影響ではなくメコバラミンを高投与量反復投与したことによりメコバラミンのクリアランスが低下したと考えられた。

最終投与時点である 185 日目に，メコバラミン投与群及び媒体投与群にメコバラミンを筋肉内投与し，[redacted]を測定したところ，両者に差がなく[redacted]されることが明らかとなった。

最終投与後 48 日目に再度メコバラミンを筋肉内投与し血漿中濃度推移を測定したところ $AUC_{(0\text{-}24h)}$は 122 日目の約半分になっていた。

表 2.6.4-3　雌雄ラットを用いた週 3 回 26 週間反復筋肉内投与毒性試験における メコバラミンのトキシコキネティクスパラメータ

投与日	投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg•h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
1 日目	5	7.5±1.0	8.7±0.9	12.3±3.4	11.9±1.9
	10	12.7±1.4	17.8±1.3	23.8±1.4	24.9±4.9
	20	25.5±5.0	26.7±3.3	53.9±3.8	45.9±6.0
26 日目	5	6.9±1.0	7.3±1.1	11.4±1.2	7.8±3.4
	10	12.7±4.0	8.4±1.7	26.0±3.9	13.6±2.7
	20	22.7±2.5	22.8±2.6	50.7±4.4	46.8±4.5
180 日目	5	17.2±7.3	7.0±1.2[a]	164.6±107.1	14.8±2.2[a]
	10	14.6±3.7	41.3±24.7	85.9±33.9	470.3±412.3
	20	32.0±13.1	33.0±6.0	245.2±185.1	169.7±91.6

表中の値は 4 例（a:3 例）の平均値±標準偏差を示す。

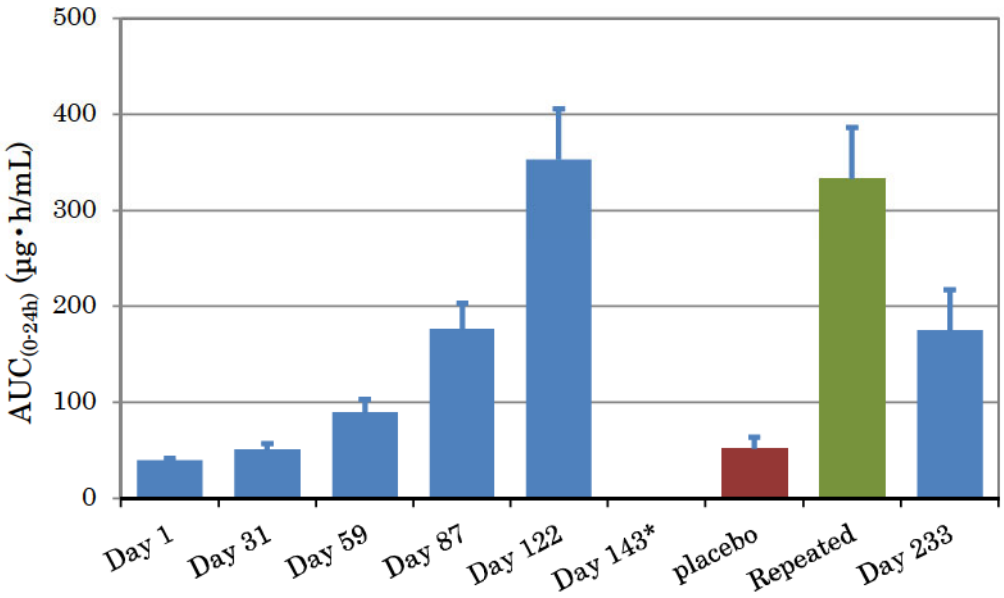


図 2.6.4-6 ラットにメコバラミンを反復筋肉内投与したときの $AUC_{(0\text{-}24h)}$の推移

5 例の平均値＋標準偏差。

Day143*は媒体投与群及び反復投与群に安定同位体を静脈内投与した結果である。

Day233 は反復投与最終日より休薬しその 48 日後に再度筋肉内投与した結果であり，

プレ値は定量下限値（20 ng/mL）未満であった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットに単回投与したときの放射能の組織分布

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 06-083］）

雄性ラットに[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の組織中放射能の分布を検討した（表 2.6.4-4）。血球中放射能濃度は血漿に比べて低く，放射能は血漿に局在していることが示された。投与後 0.5 時間における腎臓（6.7282 µg eq./g），膀胱（3.0951 µg eq./g）及び腹大動脈中放射能濃度（1.8115 µg eq./g）は血漿中放射能濃度（1.6501 µg eq./mL）より高値を示した。皮膚，気管，肺においても比較的高い放射能が認められた。これらを除く組織での放射能濃度は血漿に比べて低く，メコバラミンの分布容積があまり大きくない結果（2.6.4.3.1 ，表 2.6.4-1）と一致した。投与後 168 時間における組織中放射能濃度は投与後 24 時間での値とほぼ同程度であり，組織からの放射能の消失が緩徐であった。投与後 0.5 時間の投与部位の筋肉中放射能濃度は 0.6926 µg eq./g と血漿中放射能濃度に近い値であったことから，メコバラミンは投与部位から速やかに吸収されることが示唆された。

ラットに[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の全身オートラジオグラムでも，投与後 0.5 時間において投与部位のほか，腎臓，膀胱で高い放射能濃度が認められた。

表 2.6.4-4　ラットに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（μg eq./mL or g）			
	0.5 時間	4 時間	24 時間	168 時間
血液	1.0234 (0.0675)	0.0101 (0.0013)	0.0012 (0.0001)	BLQ
血漿	1.6501 (0.1050)	0.0147 (0.0020)	BLQ	BLQ
血球	0.3771 (0.0036)	0.0051 (0.0006)	BLQ	BLQ
脳	0.0207 (0.0003)	0.0048 (0.0001)	0.0060 (0.0002)	0.0066 (0.0003)
脊髄	0.0360 (0.0072)	0.0065 (0.0003)	0.0068 (0.0003)	0.0060 (0.0003)
脳下垂体	0.2733 (0.0147)	0.0388 (0.0013)	0.0516 (0.0028)	0.0579 (0.0009)
眼	0.1578 (0.0060)	0.0129 (0.0023)	0.0044 (0.0002)	0.0029 (0.0000)
ハーダー氏腺	0.2068 (0.0142)	0.0169 (0.0020)	0.0324 (0.0024)	0.0371 (0.0014)
顎下腺	0.3254 (0.0145)	0.0267 (0.0007)	0.0414 (0.0026)	0.0618 (0.0014)
甲状腺	0.3436 (0.0193)	0.0287 (0.0021)	0.0309 (0.0024)	0.0213 (0.0011)
気管	1.0524 (0.1387)	0.0223 (0.0027)	0.0142 (0.0005)	0.0118 (0.0000)
胸腺	0.1343 (0.0079)	0.0123 (0.0004)	0.0150 (0.0002)	0.0102 (0.0003)
心臓	0.3095 (0.0216)	0.0173 (0.0004)	0.0225 (0.0001)	0.0288 (0.0016)
肺	1.0349 (0.0973)	0.0576 (0.0018)	0.0297 (0.0010)	0.0212 (0.0004)
肝臓	0.2350 (0.0102)	0.0466 (0.0012)	0.0521 (0.0021)	0.0614 (0.0016)
脾臓	0.3112 (0.0200)	0.0395 (0.0037)	0.0320 (0.0019)	0.0222 (0.0030)
膵臓	0.2467 (0.0080)	0.0613 (0.0371)	0.0540 (0.0069)	0.0742 (0.0026)
腸間膜リンパ節	0.4840 (0.0198)	0.1114 (0.0354)	0.0481 (0.0064)	0.0270 (0.0002)
副腎	0.2505 (0.0337)	0.0500 (0.0016)	0.1127 (0.0079)	0.1921 (0.0191)
腎臓	6.7282 (0.6990)	0.9798 (0.0335)	1.1059 (0.0430)	0.8188 (0.0419)
精巣	0.1749 (0.0034)	0.0119 (0.0007)	0.0082 (0.0005)	0.0118 (0.0009)
前立腺	0.2575 (0.0269)	0.0131 (0.0010)	0.0136 (0.0009)	0.0142 (0.0009)
膀胱	3.0951 (0.8086)	0.2501 (0.1627)	0.0124 (0.0006)	0.0074 (0.0002)
腹大動脈	1.8115 (0.1173)	0.0751 (0.0447)	0.0084 (0.0012)	0.0049 (0.0025)
静脈	0.6399 (0.1254)	0.1190 (0.1019)	0.0104 (0.0002)	BLQ
坐骨神経	0.3963 (0.0479)	0.0418 (0.0052)	0.0136 (0.0006)	0.0116 (0.0011)
骨格筋（非投与側）	0.1653 (0.0034)	0.0087 (0.0028)	0.0045 (0.0004)	0.0045 (0.0004)
骨格筋（投与側）	0.6926 (0.2670)	0.4806 (0.3358)	0.0425 (0.0367)	0.0647 (0.0494)
皮膚	1.1340 (0.0495)	0.0272 (0.0034)	0.0127 (0.0004)	0.0085 (0.0003)
脂肪	0.1635 (0.0467)	0.0102 (0.0023)	0.0075 (0.0011)	0.0040 (0.0005)
胃	0.5877 (0.0161)	0.0465 (0.0114)	0.0437 (0.0021)	0.0408 (0.0017)
十二指腸	0.2556 (0.0432)	0.0955 (0.0186)	0.0611 (0.0034)	0.0151 (0.0006)
小腸	0.2160 (0.0344)	0.2108 (0.0640)	0.0858 (0.0090)	0.0325 (0.0044)
大腸	0.4253 (0.0390)	0.0541 (0.0283)	0.0368 (0.0017)	0.0174 (0.0017)
盲腸	0.2866 (0.0392)	0.0791 (0.0495)	0.0531 (0.0011)	0.0097 (0.0004)

各値は 3 例の平均値を示す。括弧内の値は標準誤差を示す。

2.6.4.4.2 イヌに単回投与したときの放射能の組織分布

（添付資料 4.2.2.3.2［試験番号 06-084］）

雄性イヌに[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の組織中放射能の分布を検討した（表 2.6.4-5）。血球中放射能濃度は血漿に比べて低く，放射能は血漿に局在していることが示された。投与後 0.5 時間における膀胱尿（38.4590 μg eq./mL），腎髄質（27.1011 μg eq./g），投与部位の骨格筋（26.5998 μg eq./g），腎皮質（4.2205 μg eq./g）及び静脈（3.3936 μg eq./g）の放射能濃度は血漿中放射能濃度（1.4812 μg eq./mL）より高値を示した。腹大動脈，膀胱，肺において

も血漿中放射能濃度と同程度の放射能が認められた。投与後 24 時間までに血漿を始めとする組織の放射能濃度は速やかに減少したが，投与後 168 時間における組織中放射能濃度は投与後 24 時間での値とほぼ同程度であった。

表 2.6.4-5　イヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（μg eq./mL or g）		
	0.5 時間	24 時間	168 時間
血液	0.8924 (0.0259)	0.0043 (0.0005)	BLQ
血漿	1.4812 (0.0484)	0.0045 (0.0007)	BLQ
血球	0.0771 (0.0120)	BLQ	BLQ
大脳	0.0147 (0.0028)	BLQ	BLQ
小脳	0.0110 (0.0061)	BLQ	BLQ
脊髄	0.2358 (0.1563)	0.0026 (0.0002)	0.0032 (0.0003)
脳下垂体	0.3594 (0.0501)	0.0933 (0.0021)	0.1608 (0.0208)
顎下腺	0.4042 (0.0671)	0.0325 (0.0056)	0.0316 (0.0036)
顎下リンパ節	0.4578 (0.0860)	0.0449 (0.0042)	0.0419 (0.0017)
気管	0.5972 (0.0322)	0.0115 (0.0012)	0.0079 (0.0005)
胸腺	0.3011 (0.0620)	0.0232 (0.0039)	0.0273 (0.0066)
坐骨神経	0.3423 (0.0409)	0.0185 (0.0004)	0.0055 (0.0005)
前立腺	0.6936 (0.2479)	0.0822 (0.0145)	0.0562 (0.0172)
甲状腺	0.4182 (0.0571)	0.0670 (0.0040)	0.0633 (0.0056)
心臓	0.3245 (0.0520)	0.0159 (0.0014)	0.0215 (0.0026)
肺	1.0322 (0.1234)	0.0996 (0.0146)	0.0403 (0.0016)
腹大動脈	1.6502 (0.2321)	0.0194 (0.0021)	0.0089 (0.0001)
静脈	3.3936 (0.7625)	0.0155 (0.0022)	0.0101 (0.0005)
肝臓	0.1915 (0.0225)	0.0835 (0.0051)	0.1234 (0.0047)
胆嚢	0.9187 (0.1107)	0.0385 (0.0051)	0.0313 (0.0044)
胆嚢胆汁	0.0202 (0.0031)	0.0289 (0.0076)	0.0038 (0.0005)
脾臓	0.4260 (0.0489)	0.1876 (0.0073)	0.1720 (0.0130)
膵臓	0.2235 (0.0237)	0.0625 (0.0008)	0.0960 (0.0081)
副腎	0.3898 (0.0620)	0.1200 (0.0235)	0.1607 (0.0122)
腎臓	5.1512 (0.7658)	0.3425 (0.0182)	0.1348 (0.0106)
腎髄質	27.1011 (4.4109)	0.0541 (0.0040)	0.0279 (0.0013)
腎皮質	4.2205 (0.6263)	0.4453 (0.0600)	0.2037 (0.0032)
精巣	0.4453 (0.1201)	0.0239 (0.0006)	0.0307 (0.0016)
膀胱	1.0333 (0.0979)	0.0152 (0.0020)	0.0095 (0.0003)
膀胱尿	38.4590 (5.5692)	0.0782 (0.0460)	0.0037 (0.0006)
胃	0.9083 (0.1189)	0.0708 (0.0049)	0.0565 (0.0379)
十二指腸	0.5451 (0.0656)	0.0683 (0.0034)	0.0267 (0.0016)
空腸	0.5005 (0.0893)	0.0512 (0.0028)	0.0248 (0.0005)
回腸	0.6339 (0.0931)	0.0416 (0.0028)	0.0223 (0.0017)
盲腸	0.7902 (0.0907)	0.0345 (0.0018)	0.0271 (0.0012)
大腸	0.7510 (0.1259)	0.0333 (0.0028)	0.0225 (0.0031)
脂肪	0.2461 (0.1143)	0.0099 (0.0015)	0.0198 (0.0048)
皮膚	0.6885 (0.1089)	0.0112 (0.0016)	0.0080 (0.0003)
骨髄	0.2337 (0.0870)	0.0319 (0.0030)	0.0111 (0.0023)

（次ページ表に続く）

表 2.6.4-5 イヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の組織中放射能濃度（続き）

組織	放射能濃度（μg eq./mL or g）		
	0.5 時間	24 時間	168 時間
骨格筋（非投与側）	0.2079 (0.0155)	0.0041 (0.0003)	0.0055 (0.0008)
骨格筋（投与側）	26.5998 (13.0627)	0.0895 (0.0437)	0.0284 (0.0034)
眼組織			
前眼房水	0.0246 (0.0037)	BLQ	BLQ
角膜	0.0634 (0.0061)	0.0229 (0.0031)	0.0086 (0.0001)
レンズ	BLQ	BLQ	BLQ
虹彩	0.0952 (0.0057)	0.0229 (0.0020)	0.0183 (0.0008)
毛様体	0.2668 (0.0460)	0.0273 (0.0004)	0.0276 (0.0008)
硝子体	0.0070 (0.0028)	BLQ	BLQ
脈絡膜	0.3167 (0.0474)	0.0197 (0.0014)	0.0158 (0.0017)
網膜	0.0213 (0.0071)	0.0021 (0.0011)	0.0102 (0.0014)
強膜	0.5207 (0.0887)	0.0124 (0.0009)	0.0061 (0.0002)
視神経	0.2421 (0.0331)	0.0124 (0.0004)	0.0119 (0.0012)

各値は 3 例の平均値を示す。括弧内の値は標準誤差を示す。

2.6.4.4.3 血漿タンパク結合率（添付資料 5.3.2.1.1［試験番号 06-083-2］）

ラット，イヌ，ヒト血漿，4% HSA 及び 0.05% AGP に[^{57}Co]メコバラミンを添加し，限外ろ過法にてタンパク結合率を測定した。また，ヒト血漿，4% HSA 及び 0.05% AGP に[^{57}Co]メコバラミンを添加後ゲルろ過クロマトグラフィーで分析しメコバラミンの結合タンパクを ^{57}Co のピークの保持時間により推定した。

表 2.6.4-6 に示すように，30～3000 ng/mL の濃度で[^{57}Co]メコバラミンを添加した血漿試料のタンパク結合率は 21%～37%と低く，種差も小さかった。ヒト血漿のタンパク結合率が 4% HSA と 0.05% AGP の結合率の和より高かったことから，メコバラミンの結合には HSA と AGP 以外の血漿タンパクが寄与していることが示唆された。

ヒト血漿及び 4% HSA に[^{57}Co]メコバラミンを添加した試料のクロマトグラムでは[^{57}Co]メコバラミンとタンパクが結合したピークがトランスコバラミンの位置に溶出した。一方，0.05% AGP に[^{57}Co]メコバラミンを添加した試料では，クロマトグラム上にピークは認められなかった。このことから，ヒト血漿中ではトランスコバラミンがメコバラミンの結合に寄与していることが示唆された。

表 2.6.4-6 [^{57}Co]メコバラミンのラット，イヌ，ヒト血漿，4% HSA 及び 0.05% AGP におけるタンパク結合率

添加濃度（ng/mL）	タンパク結合率（%）				
	ラット	イヌ	ヒト	4% HSA	0.05% AGP
30	29.9±1.3	36.9±0.9	35.8±0.7	7.4±1.1	4.1±0.5
300	24.0±0.2	27.6±1.3	27.8±0.3	6.2±0.5	6.2±0.4
3000	21.0±1.8	26.7±1.1	25.0±1.0	4.5±0.1	3.7±0.3

各値は 3 試料の平均値±標準誤差を示す。

2.6.4.4.4 放射能の胎盤通過（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 06-083］）

妊娠 12 日及び 18 日の白色雌性 SD ラットに[^{57}Co]メコバラミン（1 mg/kg）を単回筋肉内投与

した後，放射能の胎盤通過を測定した。母動物の胎盤，子宮，卵巣中の放射能濃度は，投与後 0.5 時間では母体血漿中濃度より低かったが，血漿より遅く消失した。胎児中濃度は投与後 0.5 時間で母体血漿中濃度の 1/80 以下であったが，放射能の消失は遅かった。

2.6.4.4.5 その他の分布試験

該当せず。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 代謝物の分析（in vivo）（添付資料 4.2.2.4.1［試験番号 06-085］）

雄性ラット及び雄性イヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血漿，組織，尿を採取し代謝物の組成について検討した。また，[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）後の骨格筋（投与部位）中の存在形態に関しても検討した。

ラット及びイヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与した際の血漿，組織，尿中の代謝物の濃度を表 2.6.4-7 に示した。ラットに投与後 0.5 時間の血漿及びイヌに投与後 5 分から 2 時間の血漿には未変化体のみが検出された。ラット及びイヌに投与後 0.5 時間の骨格筋，肝臓及び腎臓では放射能のほとんど（94.6%以上）は未変化体であった。ラットの腎臓では経時的に未変化体の比率が減少し，投与後 168 時間ではコバマミド及び OH-B_{12} が未変化体より濃度が高かった。ラット及びイヌの尿中では，ともに未変化体が主な存在形態であった。

表 2.6.4-7　ラット及びイヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血漿，組織及び尿中の代謝物

試料	動物種	時間（h）	濃度（ng eq./g or mL）ただし尿の値は投与量%		
			メコバラミン	OH-B_{12}	コバマミド
血漿	ラット	0.5	1650.1±105.0	BLQ	BLQ
	イヌ	0.083	616.2±222.9	BLQ	BLQ
		0.25	1550.6±240.3	BLQ	BLQ
		0.5	1908.9±242.5	BLQ	BLQ
		1	1543.3±119.3	BLQ	BLQ
		1.5	1099.1±30.0	BLQ	BLQ
		2	856.8±7.8	BLQ	BLQ
骨格筋	ラット	0.5[a]	1846.0	BLQ	BLQ
	イヌ	0.5[a]	38889.3	BLQ	BLQ
肝臓	ラット	0.5	222.1±9.4	10.2±1.1	BLQ
腎臓	ラット	0.5	6728.2±699.0	BLQ	BLQ
		4	666.4±30.5	207.0±28.0	46.7±12.0
		24	469.2±7.4	334.6±27.9	193.8±13.7
		168	128.6±7.1	222.7±25.8	333.0±15.1
	イヌ	0.5	5151.2±765.8	BLQ	BLQ
腎髄質	イヌ	0.5	23967.0±3344.8	851.2±257.3	778.6±163.4
尿	ラット	0-8	89.1±2.9	BLQ[b]	BLQ
	イヌ	0-8	94.9±1.0	BLQ	BLQ
		8-24	4.0±0.3	BLQ	BLQ

各値は 3 例の平均値±標準誤差を示す。
a：2 例の平均値，b：3 例中 1 例のラットでのみ投与量の 0.7%の OH-B_{12} が回収されている。

2.6.4.5.2 In vitro 代謝

該当せず。

2.6.4.5.3 CYP の誘導及び阻害

（添付資料 5.3.2.2.1［試験番号 06-327］及び添付資料 5.3.2.2.2［試験番号 15-514］）

メコバラミンの CYP 誘導作用を評価するため，ヒト初代培養凍結肝細胞をメコバラミン

（100 μmol/L まで）とともにインキュベートし，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の誘導について評価した（5.3.2.2.2）。表 2.6.4-8 に示すように，メコバラミンは CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示したが，いずれのロットにおいても陽性対照の 20%未満の誘導比であった。CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 100 μmol/L の濃度まで誘導作用を示さなかった。

表 2.6.4-8　メコバラミンの CYP 誘導比

被験物質	濃度(μmol/L)	Lot No. IPH	Lot No. NON	Lot No. QOQ
CYP1A2 mRNA				
オメプラゾール	50	19.13±2.22	29.44±1.30	12.50±0.19
メコバラミン	10	1.20±0.03	1.92±0.20	1.24±0.03
	30	1.55±0.08	2.92±0.31	1.38±0.02
	100	1.68±0.14	2.42±0.09	1.32±0.09
CYP2B6 mRNA				
フェノバルビタール	1000	5.67±0.68	6.94±1.07	3.44±0.20
メコバラミン	10	0.86±0.04	0.99±0.06	0.74±0.06
	30	0.78±0.07	1.08±0.14	0.98±0.12
	100	0.85±0.04	1.11±0.09	0.94±0.15
CYP 3A4 mRNA				
リファンピシン	20	19.37±0.47	32.80±1.28	21.00±2.21
メコバラミン	10	0.87±0.06	1.05±0.08	0.78±0.02
	30	0.79±0.02	1.28±0.11	0.79±0.01
	100	0.81±0.07	1.44±0.08	0.94±0.16

表中の値は溶媒対照との mRNA 発現量の比であり，3 試料の平均値±標準誤差を示す。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 実験系で，9 種の CYP 分子種の酵素活性に対するメコバラミンの阻害作用を検討した（5.3.2.2.1）。

測定対象とした代謝反応は，7-エトキシレゾルフィン脱エチル化（CYP1A2），クマリン 7-水酸化（CYP2A6），ブプロピオン水酸化（CYP2B6），パクリタキセル 6α-水酸化（CYP2C8），トルブタミド 4-メチル水酸化（CYP2C9），*S*(+)-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19），ブフラロール 1'-水酸化（CYP2D6），クロルゾキサゾン 6-水酸化（CYP2E1）及びニフェジピン酸化，テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A）とした。

検討した全ての CYP 分子種（11 種の基質）に対してメコバラミンの阻害率（%）は検討した最高濃度（100 μmol/L）においても 50%に満たなかった（表 2.6.4-9）。

以上からヒト肝ミクロソームにおいてメコバラミンは CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A の代謝活性に対してほとんど阻害作用を示さないことが示唆された。

表 2.6.4-9　メコバラミンの各 CYP 分子種に対する阻害率

CYP 分子種	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A (NF[a])	3A (TS[b])	3A (MD[c])
阻害率 (%)	5.7	22.2	14.9	–24.2	6.8	14.4	–17.5	32.4	–6.6	–2.9	0.8

各値は 100 μmol/L のメコバラミンを添加した時の阻害率（%）を示す。各値は 3 試料の平均値から算出した値を示す。
a：ニフェジピン；b：テストステロン；c：ミダゾラム。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 放射能の排泄

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 06-083］及び添付資料 4.2.2.3.2［試験番号 06-084］）

雄性ラットに[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の尿糞中への放射能の排泄を表 2.6.4-10 に示した。投与後 24 時間までに投与放射能の 90.8%が尿中に，3.3%が糞中に排泄されており，放射能は速やかに尿中へ排泄されることが示された。投与後 168 時間までに尿中に 91.6%，糞中に 4.2%が排泄され，体内には 1.6%の放射能が残存しており，放射能の回収率は 97.4%であった（4.2.2.3.1）。

表 2.6.4-10　ラットに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の尿糞中への放射能の排泄

時間	累積放射能排泄率 (% of dose)		
	尿	糞	合計
投与後 0-4 時間	55.6 (27.8)	NA	55.6 (27.8)
投与後 0-8 時間	90.4 (2.3)	NA	90.4 (2.3)
投与後 0-24 時間	90.8 (2.4)	3.3 (1.0)	94.1 (1.4)
投与後 0-168 時間	91.6 (2.3)	4.2 (1.2)	95.8 (1.1)

各値は 3 例の平均値を示す。括弧内の値は標準誤差を示す。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の胆汁中放射能排泄率は，投与後 48 時間までで投与放射能量の 0.1%であった。一方，投与後 48 時間までの尿中には投与量の 90%以上の放射能が回収された（4.2.2.3.1）。

雄性イヌに[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の尿糞中への放射能の排泄を表 2.6.4-11 に示した。投与後 24 時間までに，投与放射能の 98.9%が尿中に，0.5%が糞中に排泄され，放射能は速やかに尿中へ排泄されることが示された。投与後 168 時間までに尿中に 99.3%，糞中に 0.8%，計 100.0%の放射能が排泄された（4.2.2.3.2）。

表 2.6.4-11　イヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の尿糞中への放射能の排泄

時間	累積放射能排泄率 (% of dose)		
	尿	糞	合計
投与後 0-4 時間	BLQ	NA	BLQ
投与後 0-8 時間	94.9 (1.0)	BLQ	94.9 (1.0)
投与後 0-24 時間	98.9 (0.8)	0.5 (0.3)	99.4 (0.5)
投与後 0-168 時間	99.3 (0.7)	0.8 (0.4)	100.0 (0.4)

各値は 3 例の平均値を示す。括弧内の値は標準誤差を示す。

2.6.4.6.2 乳汁中排泄（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 06-083］）

授乳中の雌性ラットに[^{57}Co]メコバラミンを筋肉内投与（1 mg/kg）した際の投与後 0.5 時間における乳汁中放射能濃度は 0.0916 μg eq./g であり，母動物血液中濃度（0.8873 μg eq./mL）より低い値であった。その後乳汁中濃度は上昇し，投与後 2 時間に最高値（0.4439 μg eq./g）となり，以後徐々に減少した。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用（CYP 誘導及び CYP 阻害）の可能性について，ヒト試料を用いて評価し，2.6.4.5 項に記載した。

2.6.4.7.1 薬物トランスポーターの阻害（添付資料 5.3.2.3.1［試験番号 GE-2114-G］）

各ヒト薬物トランスポーターを発現する膜ベシクル又は HEK293 細胞を用いて，典型基質の輸送に対するメコバラミンの阻害作用を検討した。

測定対象とした輸送活性は，[^{3}H]*N*-メチルキニジンの輸送（P-gp），[^{3}H]メトトレキサートの輸送（BCRP），[^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の輸送（OATP1B1 及び OATP1B3），[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸の輸送（OAT1），[^{3}H]エストロン硫酸抱合体の輸送（OAT3），[^{14}C]メトホルミンの輸送（OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）とした。

検討した全てのトランスポーターの輸送活性に対してメコバラミンの阻害作用は，最高濃度（100 μmol/L）においても 50%に満たなかった（表 2.6.4-12）。

以上から，メコバラミンは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の輸送活性に対してほとんど阻害作用を示さないことが示唆された。

表 2.6.4-12　各ヒト薬物トランスポーターの輸送活性に対するメコバラミンの阻害作用

薬物トランスポーター	P-gp	BCRP	OATP 1B1	OATP 1B3	OAT1	OAT3	OCT1	OCT2	MATE1	MATE2-K
% of Control (%)	87.1	90.8	99.0	80.9	109.2	84.6	80.8	76.2	96.9	83.9

各値は 100 µmol/L のメコバラミンを添加した時の% of control（%）を示す。各値は 3 試料の平均値から算出した値を示す。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

（添付資料 4.2.2.7.1［試験番号 K13096-BAN］）

雄性ラットにメコバラミンを 20 mg/kg の投与量で週 3 回 26 週間反復筋肉内投与した追加 TK 試験（試験番号：K13096）で，血漿中からのメコバラミンの消失の遅延が認められた。そこで，雄性ラットに 20 mg/kg 週 3 回 26 週間反復筋肉内投与した時の[redacted]試料並びに媒体投与群の[redacted]した試料について[redacted]を行い，メコバラミンの[redacted]の変動を検討した。メコバラミンを[redacted]を行った結果，[redacted]していない[redacted]が検出された。一方，反復投与後 24 時間の[redacted]として検出され，[redacted]はほとんど認められなかった（図 2.6.4-7）。



図 2.6.4-7　メコバラミン反復筋肉内投与後のラット[redacted]メコバラミンの[redacted]

●，△はそれぞれメコバラミン反復筋肉内投与 183 日目の投与後 0.5，24 時間のラット[redacted]及び○は媒体投与後 0.5 時間のラット[redacted]した試料から得られた[redacted]を示す。

別実験として行ったメコバラミンの[redacted]と低値を示し，反復投与後 24 時間の[redacted]であり，上述の[redacted]の結果を支持していた。メコバラミンを反復投与後 0.5 時間の[redacted]で認められた。反復投与後の 0.5 及び 24 時間の[redacted]を比較すると，24 時間では[redacted]はほとんど減少していない一方で，[redacted]がほぼ完全に消失していた。反復投与後の[redacted]は速やかであり，これにより単回投与と反復投与後でメコバラミンの[redacted]に差がなかったものと考えられた。一方，[redacted]は非常に遅かった。よって，メコバラミンの反復投与による[redacted]は，メコバラミンを反復投与することにより[redacted]し，[redacted]が極めて遅いことに起因していると考えられた。[redacted]の結果から，[redacted]と算出された。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット PK 試験の結果から，筋肉内投与時のメコバラミンの生体内利用率は 70%以上であり，単回投与時の血漿中濃度は投与量に比例して上昇することが示された。ラット PK 試験の最低投与量である 0.3 mg/kg における C_{max} は 423.1 ng/mL であり生理学的なビタミン B_{12} の濃度（Wistar ラット血清中において約 1.3 ng/mL，Birn, et al., 2003）よりはるかに高かった。

ラットに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与（1 mg/kg）した際の血液中放射能濃度は投与後 0.58 時間に最高値に達し，投与後 8 時間までは速やかに減少した後，緩徐に消失した。投与後 0.5 時間には腎臓，膀胱で高い放射能濃度を示した。投与後 0.5 時間で投与部位の筋肉中放射能濃度は血漿中濃度に近い濃度であったことから，メコバラミンは投与部位から速やかに吸収されることが示唆された。投与放射能の 90%以上は尿中へ排泄され，排泄臓器である腎臓，膀胱で高濃度の放射能が認められたことと一致した。放射能の胆汁中排泄はほとんど認められなかった。放射能の分布に性差は認められず，放射能の乳汁移行は緩徐であり，胎児移行は低かった。ビタミン B_{12} は必須ビタミンであり母体から乳汁及び胎児へ移行するといわれているが，その移行は受容体を介しているため飽和性がある（Samson and McClelland, 1980）。そのため，高投与量の場合には移行の割合としては低くなると考えられる。

ラット及びイヌに[^{57}Co]メコバラミンを単回筋肉内投与した際の，投与後 0.5 時間の血漿及び組織では未変化体が主な存在形態であった。投与後 4 時間以降，検討したラットの腎臓には代謝物として OH-B_{12} 及びコバマミドが検出された。投与後ほとんどの放射能は 24 時間以内に未変化体として尿中に排泄された。

週 3 回 26 週間メコバラミンを雌雄ラットに投与量 5 から 20 mg/kg で反復投与した際，投与開始後 26 日目では $AUC_{(0\text{-}24h)}$に顕著な変化は認められなかったが，180 日目では半減期の延長を伴う $AUC_{(0\text{-}24h)}$の顕著な上昇が 5 mg/kg の雌の群を除く全ての投与群で認められた。初回投与の血漿中濃度の累積では説明できない上昇であったが個体毎のバラツキが大きかった。そこで，再現性を含め血漿中濃度上昇の要因を検討するために 20 mg/kg 反復投与 TK 試験を追加実施した。その結果，追加 TK 試験群ではクリアランスの低下が認められたが，併行して実施した媒体投与群では顕著なクリアランスの低下は認められなかった。このことから加齢及び投与部位の影響ではなくメコバラミンを高投与量反復投与したことによりクリアランスが低下したと考えられた。

週 3 回 26 週間メコバラミンを 20 mg/kg 反復投与した反復投与群及び媒体投与群に，メコバラミンを最終投与 185 日目に投与し[redacted]を測定したところ，いずれの群でも[redacted]されることが明らかとなった。このことから血漿中濃度の上昇した動物においても[redacted]するわけではないことが示された。

反復投与 183 日目の投与後 24 時間の[redacted]を用いて[redacted]にてメコバラミンの[redacted]を測定したところ[redacted]であった。同時に媒体投与群のラット[redacted]して同様に[redacted]を測定したところ約[redacted]であった。また，183 日目投与後の反復投与群の 0.5 時間及び 24 時間の[redacted]を[redacted]したところ，投与 0.5 時間の[redacted]では[redacted]と[redacted]が認められたが，投与後 24 時間の[redacted]では[redacted]が消失していた。一方，媒体投与群のラット[redacted]して同様の分析を行ったところ[redacted]

[redacted]が認められた。

以上のことからメコバラミンを高投与量反復投与すると[redacted]することが明らかとなった。また，メコバラミン投与群の投与後 0.5 時間の[redacted]における[redacted]で存在していたが投与後 24 時間では大部分が[redacted]であった。これは，上記の[redacted]していたためと思われた。[redacted]クリアランスが低下したものと推定された。ヒトにおいても[redacted]が起きた場合には[redacted]メコバラミン濃度は上昇すると思われる。ラット反復投与最終投与後 48 日目に再度メコバラミンを投与したときの $AUC_{(0\text{-}24h)}$は投与 122 日目の約半分となっており，[redacted]すると思われた。

投与後 0.5 時間と 24 時間の[redacted]の結果，[redacted]の濃度変化は小さく，[redacted]だけが 24 時間で大きく減少していた。このことからメコバラミンと[redacted]があり，[redacted]は[redacted]の上昇に寄与するが，[redacted]は初回投与時と比べて大きく変動することはないと考えられた。

メコバラミン投与による薬物相互作用の可能性については，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 6 号）」に従い評価した。臨床薬理試験（001 及び 002 試験）より，健康成人におけるメコバラミン投与の尿中未変化体総排泄量は投与量の約 80%以上であることに加え，みかけのクリアランス（CL/F）は約 6～7 L/h と小さく，糸球体ろ過速度（7.5 L/h）と概ね同値であることから，体内からの消失はほぼ腎臓から尿への排泄であると考えられた（2.7.2 項参照）。したがって，特定の薬物代謝酵素がメコバラミンの消失全体の 25%以上に寄与する可能性は低く，薬物代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤によって相互作用を受けないと考えられた。メコバラミンは，検討した全てのヒト CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）に対する阻害率が最高濃度（100 μmol/L）においても 50%に満たず，メコバラミンを日本人に 50 mg の用量で 7 日間反復投与した時の 7 日目の非結合形 C_{max}（0.829 μmol/L）を考慮すると，CYP 阻害を介した薬物相互作用の懸念は低いことが示唆された。また，CYP 誘導試験では，CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示したが mRNA の増加は陽性対照による反応の 20%未満であり，CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 100 μmol/L まで誘導作用を示さなかったことから，酵素誘導について更なる検討は不要とした。

一方，ヒト薬物トランスポーターを介する薬物相互作用については，上記のようにメコバラミンの消失がほぼ腎臓から尿への排泄であることに加え，腎分泌クリアランスの CL/F に対する割合は 25%以下と見積もられたことから，薬物トランスポーターを阻害又は誘導する薬剤によって相互作用を受けないと考えられた。また，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の輸送活性に対する阻害作用は最高濃度（100 μmol/L）においても 50%に満たず，上記した臨床での非結合形 C_{max} を考慮してヒト薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の懸念は低いことが示唆された。

以上の試験結果は，動物におけるメコバラミンの薬物動態特性，代謝の動物種差並びにヒト

における薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を評価する上で，適切かつ十分なものであると考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中の図表は，本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

Birn H, Nexø E, Christensen EI, Nielsen R. Diversity in rat tissue accumulation of vitamin B_{12} supports a distinct role for the kidney in vitamin B_{12} homeostasis. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:1095–100.

Samson RR, McClelland DBL. Vitamin B_{12} in human colostrum and milk. Acta Paediatr Scand 1980;69:93–9.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 8
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 12
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 14
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 19
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 20
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 25
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo 26
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro 28
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 29
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 30
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 33
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 34
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 35
2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用（薬物トランスポーターの阻害） 36
2.6.5.17 薬物動態試験：その他 38

薬物動態試験概要表に使用している共通な略号一覧表

略号	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
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
CL	(plasma) total clearance	（血漿）全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	–
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eq.	equivalent	当量
F_{im}	bioavailability after intramuscular dose	筋肉内投与後のバイオアベイラビリティ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号（CTD 記載箇所）
分析方法及びバリデーション試験					
LC-MS/MS によるラット及びイヌ血漿中メコバラミン及び代謝物の濃度定量法	ラット，イヌ	in vitro	非適	エーザイ株式会社	B01039 (4.2.2.1.1)
LC-MS/MS によるラット血漿中安定同位体標識メコバラミンの濃度定量法	ラット	in vitro	非適	[redacted]	PBC038-093 (4.2.2.1.2)
吸収					
単回投与後のメコバラミン及び代謝物の薬物動態	ラット	静脈内，筋肉内	非適	エーザイ株式会社	B02017 (4.2.2.2.1)
単回投与後の放射能の薬物動態	ラット	筋肉内	非適	[redacted]	06-083 (4.2.2.3.1)
単回投与後のメコバラミン及び代謝物の薬物動態	イヌ	静脈内，筋肉内	非適	エーザイ株式会社	B02021 (4.2.2.2.2)
単回投与後の放射能の薬物動態	イヌ	筋肉内	非適	[redacted]	06-084 (4.2.2.3.2)
週 3 回 26 週反復投与時の薬物動態	ラット	筋肉内	適	[redacted]	SBL47-90 (4.2.3.2.2)
週 3 回 26 週反復投与時の薬物動態	ラット	静脈内，筋肉内	適	株式会社サンプラネット	K13096 (4.2.3.7.3.2)
臓器分布					
単回投与後の放射能の組織分布	ラット	筋肉内	非適	[redacted]	06-083 (4.2.2.3.1)
単回投与後の放射能の組織分布	イヌ	筋肉内	非適	[redacted]	06-084 (4.2.2.3.2)
血漿タンパク結合					
血漿タンパク結合	ラット，イヌ，ヒト	in vitro	非適	[redacted]	06-083-2 (5.3.2.1.1)

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号（CTD 記載箇所）
胎盤通過及び乳汁中排泄					
放射能の胎盤通過	ラット	筋肉内	非適	[redacted]	06-083 (4.2.2.3.1)
放射能の乳汁中排泄	ラット	筋肉内	非適	[redacted]	06-083 (4.2.2.3.1)
その他の分布試験					
該当せず					
In vivo 代謝					
血漿，組織及び尿中代謝物	ラット，イヌ	筋肉内	非適	[redacted]	06-085 (4.2.2.4.1)
In vitro 代謝					
該当せず					
推定代謝経路					
該当せず					
薬物代謝酵素の誘導／阻害					
CYP の誘導	ヒト肝細胞	in vitro	非適	[redacted]	15-514 (5.3.2.2.2)
CYP の阻害	ヒト肝ミクロソーム	in vitro	非適	[redacted]	06-327 (5.3.2.2.1)
排泄					
単回投与後の放射能の排泄	ラット	筋肉内	非適	[redacted]	06-083 (4.2.2.3.1)
単回投与後の放射能の排泄	イヌ	筋肉内	非適	[redacted]	06-084 (4.2.2.3.2)
胆汁中排泄					
単回投与後の放射能の排泄	ラット	筋肉内	非適	[redacted]	06-083 (4.2.2.3.1)
薬物動態学的薬物相互作用					
薬物トランスポーターの阻害	トランスポーターを発現する膜ベシクル又は細胞	in vitro	非適	[redacted]	GE-2114-G (5.3.2.3.1)

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号 （CTD 記載箇所）
その他の薬物動態試験					
[redacted]	ラット	筋肉内 及び in vitro	非適	エーザイ株式会社	K13096-BAN (4.2.2.7.1)

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験

被験物質：メコバラミン，ヒドロキソコバラミン，コバマミド
試験番号：B01039
CTD 記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット			イヌ		
定量対象物質	メコバラミン	ヒドロキソコバラミン	コバマミド	メコバラミン	ヒドロキソコバラミン	コバマミド
試料	血漿					
抽出方法	除タンパク [a]					
定量法	LC-MS/MS					
内部標準物質	シアノコバラミン					
定量範囲 (ng/mL)	10～10000	30～10000	10～10000	10～10000	30～10000	10～10000
検量線の相関係数 (*r*)	≥ 0.99853	≥ 0.99513	≥ 0.99683	≥ 0.99848	≥ 0.99563	≥ 0.99704
測定内 真度 (%)	–6.0～8.3	–4.8～0.2	–10.0～9.6	–6.4～7.0	–7.1～4.0	–5.1～6.7
精度 (%)	0.9～7.3	2.3～9.4	0.9～9.3	1.1～7.0	1.5～7.8	1.8～13.4
測定間 真度 (%)	–5.6～3.1	–8.2～2.0	–8.2～5.6	–3.6～7.3	–7.0～–1.9	–3.2～6.7
精度 (%)	2.3～7.8	0.7～13.3	3.4～12.6	1.7～8.2	2.5～13.6	1.1～12.9
回収率 定量対象物質 (%)	92.4～96.8	86.9～97.2	85.5～96.0	92.8～103.4	80.9～106.4	87.1～94.2
内部標準物質 (%)	92.9	92.9	92.9	92.3	92.3	92.3
安定性 処理試料，4°C	4 日間	4 日間	4 日間	4 日間	4 日間	4 日間
血漿試料，37°C	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血漿試料，–20°C 以下	7 日間	7 日間	7 日間	7 日間	7 日間	7 日間
凍結／融解サイクル	2 サイクル	2 サイクル	2 サイクル	2 サイクル	2 サイクル	2 サイクル

a：アセトニトリルによる除タンパク。
追加情報：ラット及びイヌのブランク血漿試料において，定量対象物質及び内部標準物質の保持時間付近に妨害ピークは検出されなかった。