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（続き）

被験物質：安定同位体標識メコバラミン
試験番号：PBC038-093
CTD 記載箇所：4.2.2.1.2

動物種		ラット
定量対象物質		安定同位体標識メコバラミン([Methyl-^{13}C, d_3] E0302)
試料		血漿
抽出方法		アセトニトリル除タンパク
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)		20～10000
検量線の相関係数 (*r*)		≥ 0.9974
測定内	真度 (%)	–10.3～4.0
	精度 (%)	2.0～4.0
測定間	真度 (%)	–8.2～7.8
	精度 (%)	3.9～8.4
回収率	定量対象物質 (%)	66.4～74.5
	内部標準物質 (%)	64.6
安定性	処理試料，4°C	48 時間
	血漿試料，室温	24 時間
	血漿試料，–20°C	31 日間
	凍結／融解サイクル	3 サイクル

追加情報：なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

ラット

被験物質：メコバラミン
試験番号：B02017
CTD 記載箇所：4.2.2.2.1

系統	Sprague Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雄／4	雄／3	雄／4	雄／4
給餌条件	絶食			
溶媒／投与形態	生理食塩液			
投与方法	静脈内	筋肉内	筋肉内	筋肉内
投与量 (mg/kg)	1	0.3	1	3
試料	血漿			
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			
定量法	LC-MS/MS			
メコバラミンの薬物動態パラメータ				
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 [a]	423.1±18.1	1676.7±47.7	5355.7±378.6
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	3660.6±251.2	791.0±70.7	2843.9±105.8	7958.4±820.0
MRT (h)	0.91±0.10	1.22±0.09	1.17±0.04	1.13±0.06
CL (mL/h/kg)	277.0±18.3	386.0±37.9	353.0±12.3	389.6±40.9
V_{ss} (mL/kg)	245.0±12.9	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	0.78±0.09	0.66±0.03	0.66±0.03	0.71±0.02
F_{im} (%)	NA	72.0±6.4	77.7±2.9	72.5±7.5
ヒドロキソコバラミンの薬物動態パラメータ				
C_{max} (ng/mL)	67.1±7.5	NC	48.9±3.5	122.2±18.2
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	64.5±9.6	NC	40.3±11.1	176.1±20.7

a：5 分値。
各値は動物 3~4 例の平均値±標準誤差を示す。ただし，t_{max} は平均値と括弧内に範囲を示した。
追加情報：コバマミドは全ての試料で定量下限（10 ng/mL）未満の濃度であった。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ラット

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-083
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

系統	Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雄／3
給餌条件	絶食
溶媒／投与形態	生理食塩水
投与方法	筋肉内
投与量 (mg/kg)	1
試料	血液
定量対象物質	放射能
定量法	ガンマカウンター
薬物動態パラメータ	
t_{max} (h)	0.58 (0.25~1)
C_{max} (μg eq./mL)	0.6761±0.1139
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg eq.•h/mL)	1.15±0.12
$t_{1/2}$ (h)	73.36±19.96

各値は動物 3 例の平均値±標準誤差を示す。ただし，t_{max} は平均値と括弧内に範囲を示した。
追加情報： なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

イヌ

被験物質：メコバラミン
試験番号：B02021
CTD 記載箇所：4.2.2.2.2

系統	ビーグル			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3	雄／3	雄／3	雄／3
給餌条件	絶食			
溶媒／投与形態	生理食塩液			
投与方法	静脈内	筋肉内	筋肉内	筋肉内
投与量 (mg/kg)	1	0.3	1	3
試料	血漿			
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			
定量法	LC-MS/MS			
メコバラミンの薬物動態パラメータ				
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
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	5550.3±84.6	1817.4±63.4	5502.6±272.1	19316.9±1052.3
MRT (h)	1.43±0.09	2.11±0.16	2.01±0.13	1.97±0.16
CL (mL/h/kg)	180.2±2.7	165.5±5.6	182.6±9.0	156.2±8.1
V_{ss} (mL/kg)	257.0±12.2	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	1.30±0.03	1.54±0.04	1.48±0.07	1.49±0.05
F_{im} (%)	NA	109.1±3.8	99.1±4.9	116.0±6.3
ヒドロキソコバラミンの薬物動態パラメータ				
C_{max} (ng/mL)	131.7±20.1	NC	80.2±22.7	255.9±32.3
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	161.2±33.4	NC	94.2±18.4	728.7±102.4

a：5 分値。
各値は動物 3 例の平均値±標準誤差を示す。ただし，t_{max} は平均値と括弧内に範囲を示した。
追加情報：コバマミドは全ての試料で定量下限（10 ng/mL）未満の濃度であった。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

イヌ

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-084
CTD 記載箇所：4.2.2.3.2

系統	ビーグル		
性別（雄／雌）／動物数	雄／3		
給餌条件	絶食		
溶媒／投与形態	生理食塩水		
投与方法	筋肉内		
投与量 (mg/kg)	1		
試料	血液	血漿	血球
定量対象物質	放射能		
定量法	ガンマカウンター		
薬物動態パラメータ			
t_{max} (h)	0.50 (0.5)	0.50 (0.5)	0.67 (0.5~1)
C_{max} (μg eq./mL)	1.1429±0.1277	1.9089±0.2425	0.0691±0.0125
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg eq.•h/mL)	3.11±0.16	4.85±0.28	0.18±0.01
$t_{1/2}$ (h)	11.93±0.51	3.81±0.08	2.16±0.30

各値は動物 3 例の平均値±標準誤差を示す。ただし，t_{max} は平均値と括弧内に範囲を示した。
追加情報： なし。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

ラット

被験物質：メコバラミン
試験番号：SBL47-90
CTD 記載箇所：4.2.3.2.2

系統		Sprague Dawley					
性別（雄／雌）／動物数		雄／4	雄／4	雄／4	雌／4	雌／4	雌／4
給餌条件		非絶食					
溶媒／投与形態		生理食塩水					
投与方法		筋肉内					
投与量 (mg/kg/日)		5	10	20	5	10	20
投与レジメン		週 3 回 26 週間					
試料		血漿					
定量対象物質		メコバラミン					
定量法		LC-MS/MS					
薬物動態パラメータ							
C_{max} (ng/mL)	1 日目	7512.9±1048.7	12709.1±1424.4	25475.5±4985.6	8681.2±872.2	17786.0±1256.0	26659.4±3329.4
	26 日目	6921.8±1022.8	12745.1±3988.4	22700.9±2499.4	7329.0±1107.5	8435.7±1658.1	22762.5±2556.7
	180 日目	17173.3±7303.7	14595.3±3720.1	31967.1±13068.8	7020.0±1174.5[a]	41313.8±24715.5	33007.9±6033.9
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	1 日目	12306.5±3404.2	23764.8±1351.6	53906.9±3808.2	11894.7±1872.9	24858.0±4945.8	45888.0±6000.2
	26 日目	11367.3±1234.3	26019.6±3890.5	50683.4±4377.7	7806.6±3369.0	13558.7±2717.8	46848.9±4490.2
	180 日目	164623.2±107143.5	85948.2±33890.3	245217.1±185140.8	14829.9±2192.0[a]	470315.0±412337.7	169723.0±91562.3
t_{max} (h)	1 日目	0.50 (0.25～0.5)	0.75 (0.25～1)	1.00 (0.5～1)	0.50 (0.5)	0.50 (0.5)	0.50 (0.5)
	26 日目	0.50 (0.5)	0.75 (0.5～1)	0.50 (0.5～1)	0.38 (0.25～0.5)	0.38 (0.25～0.5)	0.38 (0.25～1)
	180 日目	1.00 (0.5～1)	1.00 (0.5～1)	0.75 (0.5～1)	0.50 (0.25～0.5)[a]	1.00 (0.5～1)	0.50 (0.5)

各値は動物 4 例の平均値±標準偏差を示す(a: n=3)。ただし，t_{max} は中央値及び括弧内に範囲を示す。
追加情報： なし。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット

被験物質：メコバラミン，安定同位体標識メコバラミン
試験番号：K13096
CTD 記載箇所：4.2.3.7.3.2

系統	Sprague Dawley	
性別（雄／雌）／動物数	雄／5	
給餌条件	非絶食	
溶媒／投与形態	生理食塩水	
投与方法	筋肉内（被験物質：メコバラミン）	静脈内（被験物質：安定同位体標識メコバラミン）
投与量 (mg/kg/日)	20	
投与レジメン	週 3 回 26 週間（ただし，143 日目のみ安定同位体標識メコバラミンを静脈内投与）	
試料	血漿	
定量対象物質	メコバラミン	安定同位体標識メコバラミン
定量法	LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ	**$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg•h/mL)**	
1 日目	39.1728 ± 2.4641	NA
31 日目	50.6086 ± 6.0860	NA
59 日目	89.5952 ± 13.5588	NA
87 日目	176.1333 ± 27.1196	NA
122 日目	352.8980 ± 52.9244	NA
143 日目	NA NA	332.8496 ± 53.6808 (51.7312 ± 11.7491[a])
233 日目[b]	174.9585 ± 41.7285	NA

各値は動物 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a: 媒体投与群に投与。
b: 初回投与からの日数，反復投与最終日（185 日目）から 48 日後。
追加情報：[redacted]：183 日目の投与後 24 時間の[redacted] (n=5, [redacted]の濃度が BLQ だったため)であった。同等の濃度のメコバラミンを媒体投与群のラット[redacted] (n=5，平均値±標準偏差)であった（試験番号：K13096-BAN）。
[redacted]：185 日目に媒体投与群にもメコバラミンを 20 mg/kg 筋肉内投与し，[redacted]したところ，反復投与群，媒体投与群でそれぞれ[redacted] (n=5，平均値±標準偏差) のメコバラミンが[redacted]された（試験番号：K13096-BAN）。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

ラット

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-083
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

系統	Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雄／3
給餌条件	絶食
溶媒／投与形態	生理食塩水
投与方法	筋肉内
投与量 (mg/kg)	1
比放射能	[redacted] MBq/mg
定量対象物質	放射能
定量法	ガンマカウンター

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g 又は mL)			
	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

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g 又は mL)			
	0.5 時間	4 時間	24 時間	168 時間
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

表中の値は3例の平均値±標準誤差を示す。

追加情報： なし。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

イヌ

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-084
CTD 記載箇所：4.2.2.3.2

系統	ビーグル		
性別（雄／雌）／動物数	雄／3		
給餌条件	絶食		
溶媒／投与形態	生理食塩水		
投与方法	筋肉内		
投与量 (mg/kg)	1		
比放射能	[redacted] MBq/mg		
定量対象物質	放射能		
定量法	ガンマカウンター		
組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g or mL)		
	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

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g or mL)		
	0.5 時間	24 時間	168 時間
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
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

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g or mL)		
	0.5 時間	24 時間	168 時間
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±標準誤差を示す。

追加情報： なし。

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン

試験システム	in vitro					
試験系	ラット，イヌ及びヒト血漿, 4%ヒト血清アルブミン, 0.05%ヒト α_1-酸性糖タンパク					
方法	限外ろ過					
定量法	ガンマカウンター					
定量対象物質	[^{57}Co]メコバラミン					
動物種／系統	タンパク結合率 (%)				試験番号	CTD 記載箇所
	3 ng/mL	30 ng/mL	300 ng/mL	3000 ng/mL		
ラット／Sprague Dawley	NC	29.9±1.3	24.0±0.2	21.0±1.8	06-083-2	5.3.2.1.1
イヌ／ビーグル	NC	36.9±0.9	27.6±1.3	26.7±1.1		
ヒト	76.1±3.7	35.8±0.7	27.8±0.3	25.0±1.0		
4% ヒト血清アルブミン	27.0±1.4	7.4±1.1	6.2±0.5	4.5±0.1		
0.05% ヒト α_1-酸性糖タンパク	25.2±3.8	4.1±0.5	6.2±0.4	3.7±0.3		

各値は 3 試料の平均値±標準誤差を示す。

追加情報： [^{57}Co]メコバラミンを添加したヒト血漿及び血清アルブミンをゲルろ過で分析したところトランスコバラミンに相当する分画に小さなピークが認められた。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

ラット 妊娠 12 日目

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-083
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

系統	Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雌／3（妊娠 12 日目）
給餌条件	絶食
溶媒／投与形態	生理食塩水
投与方法	筋肉内
投与量 (mg/kg)	1
比放射能	[redacted] MBq/mg
定量対象物質	放射能
定量法	ガンマカウンター

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g 又は mL)		
	0.5 時間	4 時間	24 時間
血液	0.9795 ± 0.0379	0.0119 ± 0.0003	0.0010 ± 0.0001
血漿	1.4545 ± 0.0659	0.0166 ± 0.0003	BLQ
血球	0.2432 ± 0.0606	0.0048 ± 0.0002	BLQ
脳	0.0221 ± 0.0011	0.0047 ± 0.0001	0.0054 ± 0.0001
心臓	0.2937 ± 0.0114	0.0186 ± 0.0008	0.0193 ± 0.0010
肺	0.9661 ± 0.0213	0.0481 ± 0.0023	0.0241 ± 0.0011
肝臓	0.2165 ± 0.0079	0.0443 ± 0.0007	0.0513 ± 0.0071
脾臓	0.2395 ± 0.0057	0.0388 ± 0.0032	0.0281 ± 0.0018
膵臓	0.2205 ± 0.0133	0.0303 ± 0.0014	0.0496 ± 0.0021
副腎	0.2524 ± 0.0188	0.0404 ± 0.0014	0.0696 ± 0.0071
腎臓	4.6851 ± 0.7672	0.5869 ± 0.0647	0.8462 ± 0.0613
骨格筋（非投与側）	0.1246 ± 0.0151	0.0053 ± 0.0003	0.0036 ± 0.0003
骨格筋（投与側）	5.6840 ± 4.0603	0.2973 ± 0.1471	0.0980 ± 0.0062
脂肪	0.1045 ± 0.0045	0.0057 ± 0.0007	0.0054 ± 0.0007
坐骨神経	0.1853 ± 0.0258	0.0324 ± 0.0035	0.0171 ± 0.0026
胎盤	0.4325 ± 0.0772	0.0842 ± 0.0034	0.0819 ± 0.0077

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g 又は mL)		
	0.5 時間	4 時間	24 時間
羊水	0.0092 ± 0.0060	0.0046 ± 0.0004	0.0039 ± 0.0008
子宮	0.7596 ± 0.0829	0.0478 ± 0.0041	0.0362 ± 0.0041
卵巣	0.4145 ± 0.0208	0.0511 ± 0.0023	0.0497 ± 0.0027
胎児	0.0181 ± 0.0045	0.0225 ± 0.0015	0.0372 ± 0.0011

表中の値は3例の平均値±標準誤差を示す。

追加情報： なし。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

ラット 妊娠 18 日目

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-083
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

系統	Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雌／3（妊娠 18 日目）
給餌条件	絶食
溶媒／投与形態	生理食塩水
投与方法	筋肉内
投与量 (mg/kg)	1
比放射能	[redacted] MBq/mg
定量対象物質	放射能
定量法	ガンマカウンター

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g 又は mL)		
	0.5 時間	4 時間	24 時間
血液	1.0364 ± 0.0506	0.0124 ± 0.0004	0.0010 ± 0.0001
血漿	1.5587 ± 0.0928	0.0168 ± 0.0005	BLQ
血球	0.3264 ± 0.0286	0.0054 ± 0.0001	0.0005 ± 0.0002
脳	0.0222 ± 0.0010	0.0051 ± 0.0001	0.0055 ± 0.0002
心臓	0.3060 ± 0.0112	0.0147 ± 0.0001	0.0150 ± 0.0002
肺	1.1363 ± 0.0368	0.0583 ± 0.0034	0.0237 ± 0.0020
肝臓	0.2753 ± 0.0335	0.0423 ± 0.0017	0.0472 ± 0.0040
脾臓	0.3762 ± 0.0261	0.0355 ± 0.0015	0.0290 ± 0.0018
膵臓	0.3507 ± 0.0983	0.0294 ± 0.0026	0.0489 ± 0.0047
副腎	0.2699 ± 0.0279	0.0353 ± 0.0008	0.0596 ± 0.0024
腎臓	6.7612 ± 0.6759	0.6293 ± 0.0276	0.7120 ± 0.0576
骨格筋（非投与側）	0.1284 ± 0.0008	0.0049 ± 0.0001	0.0025 ± 0.0001
骨格筋（投与側）	7.3452 ± 7.1047	0.5125 ± 0.2958	0.0291 ± 0.0239
脂肪	0.1621 ± 0.0395	0.0053 ± 0.0005	0.0019 ± 0.0001
坐骨神経	0.2728 ± 0.0697	0.0248 ± 0.0046	0.0094 ± 0.0010
胎盤	0.4647 ± 0.0130	0.1999 ± 0.0301	0.1882 ± 0.0098

組織／器官	放射能濃度 (μg eq./g 又は mL)		
	0.5 時間	4 時間	24 時間
羊水	BLQ	BLQ	0.0038 ± 0.0009
子宮	1.4214 ± 0.7189	0.0785 ± 0.0031	0.0426 ± 0.0019
卵巣	0.4935 ± 0.0245	0.0519 ± 0.0023	0.0542 ± 0.0053
胎児血液	0.0125 ± 0.0019	0.0092 ± 0.0012	0.0032 ± 0.0000
胎児肝臓	0.0211 ± 0.0006	0.0387 ± 0.0025	0.0636 ± 0.0038
胎児腎臓	0.0251 ± 0.0007	0.0774 ± 0.0073	0.2063 ± 0.0081
胎児	0.0179 ± 0.0006	0.0304 ± 0.0014	0.0437 ± 0.0008

表中の値は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

追加情報： なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

授乳ラット

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-083
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

動物種／系統	ラット／Sprague Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雌／3（分娩後 12 日）
給餌条件	絶食
溶媒／投与形態	生理食塩水
投与方法	筋肉内
投与量 (mg/kg)	1
比放射能	[redacted] MBq/mg
定量対象物質	放射能
定量法	ガンマカウンター

時間 (h)	放射能濃度 (μg eq./mL 又は g)	
	血液	乳汁
0.5	0.8873 ± 0.0740	0.0916 ± 0.0101
1	0.6333 ± 0.0486	0.2443 ± 0.0813
2	0.3374 ± 0.0476	0.4439 ± 0.0422
4	0.0757 ± 0.0160	0.2936 ± 0.0530
8	0.0151 ± 0.0025	0.2506 ± 0.0341
24	0.0033 ± 0.0005	0.1023 ± 0.0173
48	0.0033 ± 0.0009	0.0344 ± 0.0034
72	BLQ	0.0169 ± 0.0053

値は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

追加情報：なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当せず。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo

ラット，イヌ

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-085
CTD 記載箇所：4.2.2.4.1

動物種／系統		ラット／Sprague Dawley			イヌ／ビーグル		
性別（雄／雌）／動物数		雄／3			雄／3		
給餌条件		絶食			絶食		
投与媒体		生理食塩水			生理食塩水		
投与方法		筋肉内			筋肉内		
投与量 (mg/kg)		1			1		
定量対象物質		[^{57}Co]メコバラミン，[^{57}Co]ヒドロキソコバラミン，[^{57}Co]コバマミド					
定量法		HPLC に連結した RI 検出器又は溶離液をオフラインでガンマカウンターにて放射能を測定					
分析試料		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
血漿	投与後 0.083 時間	NA			100.0±0.0	ND	ND
	投与後 0.25 時間	NA			100.0±0.0	ND	ND
	投与後 0.5 時間	100.0±0.0	ND	ND	100.0±0.0	ND	ND
	投与後 1 時間	NA			100.0±0.0	ND	ND
	投与後 1.5 時間	NA			100.0±0.0	ND	ND
	投与後 2 時間	NA			100.0±0.0	ND	ND
骨格筋（投与部位）	投与後 0.5 時間	100.0[a]	ND[a]	ND[a]	98.2[a]	ND[a]	ND[a]
肝臓	投与後 0.5 時間	94.6±2.1	4.3±0.6	ND	NA		
腎臓	投与後 0.5 時間	100.0±0.0	ND	ND	100.0±0.0	ND	ND
腎髄質	投与後 0.5 時間	NA			88.5±3.6	3.1±1.0	2.8±0.3
腎臓	投与後 4 時間	68.2±5.9	21.1±3.2	4.7±1.6	NA		
	投与後 24 時間	42.5±2.1	30.2±2.2	17.5±1.5	NA		
	投与後 168 時間	15.8±1.3	27.3±4.2	40.8±2.5	NA		

分析試料		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
尿	投与後 0-4 時間	97.7[a]	0.9[b]	ND[a]	100.0[b]	ND[b]	ND[b]
	投与後 4-8 時間	100.0±0.0	ND	ND	100.0±0.0	ND	ND
	投与後 8-24 時間	NA			100.0±0.0	ND	ND

各値は分析試料中の存在割合（%）であり，動物 3 例の平均値±標準誤差を示す（a, b はそれぞれ 2 例の平均値，1 例の値を示す)。ND:検出せず。
追加情報： なし。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro

該当せず。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当せず。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

In vitro での CYP の阻害

被験物質：メコバラミン
試験番号：06-327
CTD 記載箇所：5.3.2.2.1

試験システム		in vitro				
試験系		ヒト肝ミクロソーム				
方法		NADPH 存在下 37°C で 5～20 分インキュベーション				
定量法		各 CYP 特異的基質代謝物を HPLC にて定量				
定量対象物質		各 CYP 特異的基質代謝物				
CYP	基質（濃度）	阻害率%[a]				
		メコバラミン濃度 (μmol/L)				陽性対照
		3	10	30	100	
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin (0.5 μmol/L)	–1.9	–6.0	–0.1	5.7	91.8
CYP2A6	Coumarin (2 μmol/L)	–0.6	3.0	14.4	22.2	>87.2
CYP2B6	Bupropion (150 μmol/L)	6.2	9.5	8.4	14.9	56.0
CYP2C8	Paclitaxel (5 μmol/L)	–8.7	–17.2	–24.4	–24.2	80.7
CYP2C9	Tolbutamide (400 μmol/L)	3.1	8.7	3.7	6.8	66.3
CYP2C19	*S*-Mephenytoin (100 μmol/L)	10.3	7.0	13.5	14.4	57.5
CYP2D6	Bufuralol (20 μmol/L)	–18.4	–23.2	–12.7	–17.5	84.5
CYP2E1	Chlorzoxazone (100 μmol/L)	2.0	12.2	11.5	32.4	63.2
CYP3A	Nifedipine (15 μmol/L)	–1.5	–5.0	–3.6	–6.6	>89.5
CYP3A	Midazolam (10 μmol/L)	1.5	0.0	1.3	0.8	>92.6

CYP	基質（濃度）	阻害率%[a]				
		メコバラミン濃度 (μmol/L)				陽性対照
		3	10	30	100	
CYP3A	Testosterone (150 μmol/L)	0.8	−13.1	−13.0	−2.9	89.8

各値は 3 試料の平均値から算出した値を示す。陽性対照は，CYP1A2 の場合 0.1 μmol/L α-naphthoflavone，CYP2A6 の場合 10 μmol/L methoxsalen，CYP2B6 の場合 20 μmol/L triethylenethiophosphoramide，CYP2C8 の場合 10 μmol/L quercetin，CYP2C9 の場合 5 μmol/L sulfaphenazole，CYP2C19 の場合 30 μmol/L tranylcypromine，CYP2D6 の場合 2 μmol/L quinidine，CYP2E1 の場合 10 μmol/L disulfiram，CYP3A の場合 1 μmol/L ketoconazole。

a: 100× (1 − 活性値 / control 活性値)。

追加情報： なし。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

In vitro での CYP の誘導

被験物質：メコバラミン
試験番号：15-514
CTD 記載箇所：5.3.2.2.2

試験システム	in vitro								
試験系	ヒト初代培養肝細胞								
方法	細胞培養，37℃ で 72 時間インキュベーション								
定量法	定量的 RT-PCR								
定量対象物質	CYP1A2, 2B6 及び 3A4 の mRNA								
処理（濃度）	誘導比（溶媒対照との mRNA 発現量の比）								
	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
	Lot No. IPH	Lot No. NON	Lot No. QOQ	Lot No. IPH	Lot No. NON	Lot No. QOQ	Lot No. IPH	Lot No. NON	Lot No. QOQ
メコバラミン(10 µmol/L)	1.20	1.92	1.24	0.86	0.99	0.74	0.87	1.05	0.78
メコバラミン(30 µmol/L)	1.55	2.92	1.38	0.78	1.08	0.98	0.79	1.28	0.79
メコバラミン(100 µmol/L)	1.68	2.42	1.32	0.85	1.11	0.94	0.81	1.44	0.94
陽性対照	19.13	29.44	12.50	5.67	6.94	3.44	19.37	32.80	21.00

各値は 3 試料の平均値を示す。陽性対照は，CYP1A2 の場合 50 µmol/L omeprazole，CYP2B6 の場合 1000 µmol/L phenobarbital，CYP3A4 の場合 20 µmol/L rifampicin。
mRNA＝メッセンジャーRNA，　RT-PCR＝逆転写ポリメラーゼ連鎖反応。
追加情報：メコバラミンは 1 例の肝細胞において濃度 30 及び 100 µmol/L で，CYP1A2 の mRNA を 2 倍以上に増加させたが，陽性対照である 50 µmol/L omeprazole の 10%以下の誘導能であった。メコバラミンは，100 µmol/L まで CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA を増加させなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

ラット，イヌ　　**被験物質：**[^{57}Co]メコバラミン

動物種／系統	ラット／Sprague Dawley			イヌ／ビーグル		
性別（雄／雌）／動物数	雄／3			雄／3		
給餌条件	絶食			絶食		
溶媒／投与形態	生理食塩水			生理食塩水		
投与方法	筋肉内			筋肉内		
投与量 (mg/kg)	1			1		
定量対象物質	放射能			放射能		
定量法	ガンマカウンター			ガンマカウンター		
時間	**放射能排泄率（対投与量%）**			**放射能排泄率（対投与量%）**		
	尿	**糞**	**合計**	**尿**	**糞**	**合計**
投与後 0-4 時間	55.6±27.8	NA	55.6±27.8	BLQ	NA	BLQ
投与後 0-8 時間	90.4±2.3	NA	90.4±2.3	94.9±1.0	BLQ	94.9±1.0
投与後 0-24 時間	90.8±2.4	3.3±1.0	94.1±1.4	98.9±0.8	0.5±0.3	99.4±0.5
投与後 0-168 時間	91.6±2.3	4.2±1.2	95.8±1.1	99.3±0.7	0.8±0.4	100.0±0.4
試験番号	06-083			06-084		
CTD 記載箇所	4.2.2.3.1			4.2.2.3.2		

各値は動物 3 例の平均値±標準誤差を示す。

追加情報： なし。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

ラット

被験物質：[^{57}Co]メコバラミン
試験番号：06-083
CTD 記載箇所：4.2.2.3.1

系統	ラット／Sprague Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3			
給餌条件	絶食			
溶媒／投与形態	生理食塩水			
投与方法	筋肉内			
投与量 (mg/kg)	1			
定量対象物質	放射能			
定量法	ガンマカウンター			
時間	放射能排泄率（対投与量%）			
	胆汁	尿	糞	合計
0～2 時間	0.1±0.0	NA	NA	0.1±0.0
0～4 時間	0.1±0.0	27.3±24.6	NA	27.4±24.6
0～6 時間	0.1±0.0	27.3±24.6	NA	27.4±24.6
0～8 時間	0.1±0.0	86.1±4.7	0.0±0.0	86.2±4.8
0～24 時間	0.1±0.0	90.7±1.6	0.0±0.0	90.8±1.6
0～48 時間	0.1±0.0	91.4±1.7	0.0±0.0	91.6±1.7

各値は動物 3 例の平均値±標準誤差を示す。
追加情報： なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

非臨床 in vivo における薬物相互作用試験は検討されていない。

ヒト肝ミクロゾームを用いた CYP 阻害試験，ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導試験は 2.6.5.12 項に記載した。

各ヒト薬物トランスポーターを発現した膜ベシクル又は細胞を用いた薬物トランスポーターの阻害試験は 2.6.5.16 項に記載した。

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）

In vitro での薬物トランスポーターの阻害

被験物質：メコバラミン
試験番号：GE-2114-G
CTD 記載箇所：5.3.2.3.1

試験システム		in vitro					
試験系		P-gp 又は BCRP 発現膜ベシクル，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞					
方法		メコバラミン又は陽性対照の存在下，各典型的基質の輸送を測定					
定量法		各典型的基質の放射能を液体シンチレーションカウンターにて定量					
定量対象物質		各典型的基質					
薬物トランスポーター	**基質（濃度）**	**% of Control (%)**					
		メコバラミン濃度 (μmol/L)					**陽性対照**
		1	**3**	**10**	**30**	**100**	
P-gp	[^{3}H]*N*-Methyl quinidine (5 μmol/L)	118.9	119.8	102.5	102.4	87.1	4.0
BCRP	[^{3}H]Methotrexate (100 μmol/L)	94.2	91.9	97.7	99.7	90.8	17.3
OATP1B1	[^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 μmol/L)	102.5	105.4	107.4	106.4	99.0	2.6
OATP1B3	[^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 μmol/L)	94.0	94.6	93.1	93.1	80.9	1.2
OAT1	[^{3}H]*p*-Aminohippuric acid (1 μmol/L)	90.6	103.5	98.0	104.6	109.2	6.8
OAT3	[^{3}H]Estrone 3-sulfate (0.05 μmol/L)	108.4	86.9	93.2	79.5	84.6	5.5
OCT1	[^{14}C]Metformin (10 μmol/L)	94.0	99.8	95.0	93.4	80.8	1.8
OCT2	[^{14}C]Metformin (10 μmol/L)	90.2	84.9	85.5	80.7	76.2	0.4
MATE1	[^{14}C]Metformin (10 μmol/L)	92.7	111.0	92.9	105.2	96.9	7.5

薬物トランスポーター	基質（濃度）	% of Control (%)					
		メコバラミン濃度 (μmol/L)					陽性対照
		1	3	10	30	100	
MATE2-K	[^{14}C]Metformin (10 μmol/L)	106.5	103.7	108.0	96.8	83.9	11.5

各値は 3 試料の平均値から算出した値を示す。陽性対照は，P-gp の場合 100 μmol/L verapamil，BCRP の場合 30 μmol/L benzbromarone，OATP1B1 及び OATP1B3 の場合 10 μmol/L rifampicin，OAT1 及び OAT3 の場合 100 μmol/L probenecid，OCT1 の場合 100 μmol/L quinidine，OCT2 の場合 300 μmol/L quinidine，MATE1 の場合 10 μmol/L cimetidine，MATE2-K の場合 100 μmol/L cimetidine。

追加情報： なし。

2.6.5.17 薬物動態試験：その他

[redacted]

被験物質：メコバラミン
試験番号：K13096-BAN
CTD 記載箇所：4.2.2.7.1

試験システム	in vitro
試験系	メコバラミン反復筋肉内投与（20 mg/kg 週 3 回）183 日目の投与後 0.5 及び 24 時間のラット[redacted]及び媒体投与 0.5 時間のラット[redacted]した試料
方法	[redacted]
定量法	LC-MS/MS
定量対象物質	メコバラミン（IS はプロプラノロール）

[redacted]

黒丸，△はメコバラミン反復筋肉内投与 183 日目の投与後 0.5 及び 24 時間のラット[redacted]並びに白丸は媒体投与後 0.5 時間のラット[redacted]を添加した試料から得られた[redacted]を示す。

追加情報： [redacted] を用いて[redacted]のメコバラミンを LC-MS/MS で測定した。