オクトレオスキャン静注用セット

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

2.6.4　目次

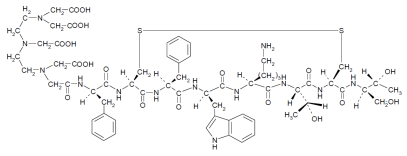
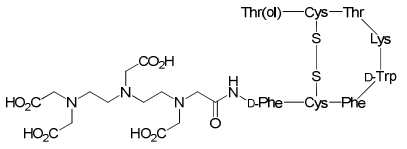
2.6.4　薬物動態試験の概要文....4
2.6.4.1　まとめ....6
2.6.4.1.1　吸収....7
2.6.4.1.2　分布....7
2.6.4.1.3　代謝....8
2.6.4.1.4　排泄....9
2.6.4.2　分析法....10
2.6.4.2.1　放射能測定法....10
2.6.4.2.2　たん白結合率測定法の開発....10
2.6.4.2.3　HPLC による代謝物分析法の開発....11
2.6.4.2.3.1　前処理法の条件確認....12
2.6.4.2.3.2　代謝試験中における被験物質の安定性....13
2.6.4.3　吸収....14
2.6.4.4　分布....16
2.6.4.4.1　全身 ARG....16
2.6.4.4.2　体内分布....21
2.6.4.4.3　血球移行率（*In vivo* 試験）....24
2.6.4.4.4　血漿中たん白結合率（*In vitro* 試験及び *in vivo* 試験）....24
2.6.4.5　代謝....26
2.6.4.6　排泄....30
2.6.4.6.1　尿及び糞中累積放射能排泄率....30
2.6.4.6.2　胆汁中累積放射能排泄率....31
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用....32
2.6.4.8　その他の薬物動態試験....32
2.6.4.9　考察及び結論....33
2.6.4.10　図表....34
2.6.4.11　参考文献....34

2.6.4　薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-1　薬物動態試験の概要文及び概要表で用いた略語一覧表

略語	内容
AGP	Human α1-acid glycoprotein ヒト α1－酸性糖たん白質
ARG	Autoradiography オートラジオグラフィー
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve（0-∞） 投与後 0～∞時間における血液（血漿）中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum drug concentration 最高血液（血漿）中濃度
cpm	Counts per minute 放射能の単位（1 分当たりの計数率）
DCDMS	Dichlorodimethylsilane ジクロロジメチルシラン
dpm	Disintegrations per minute 放射能の単位（1 分当たりの崩壊率）
HPLC	High performance liquid chromatography 高速液体クロマトグラフィー
hr	Hour 時間の単位（時間）
HSA	Human serum albumin ヒト血清アルブミン
ng eq.	ng equivalent of pentetreotide ペンテトレオチド ナノグラム当量
SD	Sprague-dawley ラットの系統名
T_{max}	Time of maximum drug concentration 最高血液（血漿）中濃度到達時間
$T_{1/2}$	Half-life period 血液（血漿）中濃度半減期
%dose	%投与量 投与放射能に対する百分率

表 2.6.4-2　薬物動態試験の概要文及び概要表で用いたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液関連化合物略語一覧表

略語	構造式	化学名又は説明
ペンテトレオチド	 （略式表記） 	JAN： (-)-N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide,cyclic (3-8)-disulfide CAS：L-Cysteinamide, N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-,cyclic (3-8)-disulfide
インジウムペンテトレオチド（^{111}In）		上記ペンテトレオチドとインジウム 111 が 1：1 で配位結合した錯体

2.6.4.1　まとめ

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液は、インジウム 111（物理的半減期 2.8047 日）にてペンテトレオチドを標識した放射性医薬品である。注射用ペンテトレオチド（1 バイアル当たりペンテトレオチド 10 μg を含む凍結乾燥製剤）に、用時塩化インジウム（^{111}In）溶液（ペンテトレオチド用）を加えて調製する。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）に関する試験成績を以下にまとめる。

被験物質であるインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液は、必要に応じて生理食塩液で薄めて使用した。試験動物は、毒性試験と同じ SD 系ラットを用いた。また試験動物への投与方法は予定臨床投与経路に基づき、すべて薬理試験及び毒性試験と同じ静脈内投与とした。実施した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-3 に示す。

表 2.6.4-3　吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

	試験項目	種	被験物質	投与方法	備考
吸収	血液及び血漿中濃度	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	雄性 3 匹 雌性 3 匹
分布	全身 ARG	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	雄性 4 匹 （n=1/時点）
	体内分布	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	雄性 12 匹 （n=3/時点） 雌性 12 匹 （n=3/時点）
	血球移行率	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	吸収試験と同時に実施
	血漿中たん白結合率	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	*In vitro*	
		イヌ	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	*In vitro*	
		ヒト	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	*In vitro*	HSA 及び AGP を含む
		ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	雄性 15 匹 （n=3/時点）
代謝	代謝物分析	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	血漿、尿、糞、肝臓、腎臓、膵臓及び胆汁 [a]
排泄	尿及び糞中累積放射能排泄率	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	雄性 3 匹 雌性 3 匹
	胆汁中累積放射能排泄率	ラット	インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液	単回静脈内	雄性 3 匹

a - 各試料は雄性ラット 3 匹分、雌性ラット 3 匹分をプールして分析した。胆汁は雄性ラットのみ分析した。

2.6.4.1.1　吸収

雄性及び雌性SD系ラット各3匹に、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液を3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして330 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後96時間まで経時的に血液及び血漿中放射能濃度を測定した。

雄性ラットの血液及び血漿中濃度（ペンテトレオチド ナノグラム当量への換算値）は、投与後5分（T_{max}）でそれぞれ0.679 ng eq./g及び1.105 ng eq./g（C_{max}）を示し、その後急速に減少した。投与後24時間以降は、全例で測定限界を下回った。雌性ラットの血液及び血漿中濃度（ペンテトレオチド ナノグラム当量への換算値）は、投与後5分（T_{max}）でそれぞれ0.636 ng eq./g及び1.115 ng eq./g（C_{max}）を示し、その後急速に減少した。投与後24時間以降、血液中濃度は全例で測定限界を下回った。投与後24時間における血漿中濃度は、雌性ラットの1/3例で0.005 ng eq./gを示したものの、2/3例では測定限界を下回った。投与後48時間以降は、全例で測定限界を下回った。

$AUC_{0-\infty}$及び$T_{1/2}$（投与後0～2時間）の薬物動態パラメータは、雌性ラットと比べて雄性ラットで有意に低い値を示した（両側Student's t-test、$P<0.05$）。

2.6.4.1.2　分布

雄性SD系ラット4匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして330 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後15分、1、3及び24時間における放射能分布を全身ARGにて観察した（n=1/時点）。

投与後15分において、放射能は全身に広く分布した。多くの放射能が尿に分布しており、腎臓にも比較的高い放射能を検出した。投与後1時間では全身の放射能がわずかに減少し、小腸、盲腸及び大腸で放射能が消失した。尿及び腎臓からは、依然として高い放射能を検出した。投与後3時間では、骨格筋、皮膚及び血液から放射能が消失し、小腸内容物及び盲腸内容物で放射能の増加を認めた。尿の放射能は中程度まで減少したが、腎臓及び副腎の放射能は、投与後1時間と比べてわずかに減少した程度であった。その他、膵臓、胃内容物、下垂体、骨及び胃に若干の放射能を認めた。投与後24時間の放射能分布は、腎臓と副腎で投与後3時間と同程度の放射能を検出したほか、盲腸内容物及び大腸内容物で放射能が増加した。尿の放射能は消失し、若干の放射能を膵臓、骨及び胃で認めた。

雄性及び雌性SD系ラット各12匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして330 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後15分、1、3及び24時間における各臓器の放射能分布率（%dose）を測定した（n=3/時点）。

投与した放射能は比較的短時間で全身に分布し、その後速やかに消失した。最大値で1.0%dose以上の放射能分布率を示した臓器は、血液、膵臓、肝臓、腎臓及び小腸（雌性ラットのみ）であり、そのうち5.0%dose以上の放射能分布率を示した臓器は血液と腎臓であった。いずれの臓器も投与後1時間以内で最大値に達した。投与後24時間において1.0%dose以上の放射能分布率を示した臓器は、主要排泄臓器である腎臓（雄性：2.76%dose、雌性：2.86%dose）

のみであった。胃内容物、小腸内容物、大腸及び盲腸内容物の放射能は、投与後 1 時間から 3 時間で最大値を示した後、投与後 24 時間で 1.0%dose 以下に減少した。

雄性及び雌性SD系ラット各3匹に、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液を3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 96 時間まで経時的に血球移行率を測定した。

雄性ラットの血球移行率は、投与後 1 時間までの比較的早期において 0.71～2.62%と低値を示し、その後最大 13.97%まで増加した。投与後 24 時間以降は測定限界を下回った。雌性ラットの血球移行率も雄性ラット同様、投与後 1 時間までの比較的早期において 0.00～2.33%と低値を示し、その後最大 13.08%まで増加した。投与後 24 時間以降は測定限界を下回った。

In vitro 試験にて、ラット血漿、イヌ血漿、ヒト血漿、HSA 及び AGP に対するたん白結合率を測定した。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 1～300 ng/mL（ペンテトレオチドとして）添加したときの血漿中たん白結合率は 20.90～26.40%を示し、ラット、イヌ、ヒトの間で明らかな種差を認めなかった。また、HSA へのたん白結合率はヒト血漿より低く、AGP には結合しなかった。

雄性 SD 系ラット 15 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 5、15 分、1、2、3 時間における血漿中たん白結合率を測定した（n=3/時点）。雄性ラットの血漿中たん白結合率は、投与後 1 時間までの早期において 21.30～26.65%と比較的低値を示し、その後最大 74.75%まで増加した。

2.6.4.1.3　代謝

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）単回静脈内投与した雄性及び雌性 SD 系ラットから、経時的に生体試料（血漿、肝臓、腎臓、膵臓、尿、糞、胆汁（雄性ラットのみ））を採取し、放射性代謝物を分析した。

投与後 15 分までの比較的早期の血漿では、雌雄ラットとも放射能の 96%以上を未変化体として検出した。その後、未変化体の存在比率は徐々に減少し、投与後 3 時間で 50.92%（雄性）及び 56.47%（雌性）に達した。血漿中における遊離インジウム 111 の存在比率は経時的に増加し、投与後 3 時間で 17.41%（雄性）及び 16.87%（雌性）に達した。

雌雄ラットとも投与後 15 分までの比較的早期において、肝臓では未同定放射性代謝物 No.3 を最大値で 55.05%（雄性）及び 49.98%（雌性）、腎臓では未同定放射性代謝物 No.4 を最大値で 78.03%（雄性）及び 76.23%（雌性）、膵臓では未同定放射性代謝物 No.4 を最大値で 45.45%（雄性）及び 42.89%（雌性）と、比較的高い存在比率で検出した。これら未同定放射性代謝物の存在比率は、その後経時的に減少した。遊離インジウム 111 の存在比率は経時的に増加し、投与後 3 時間において肝臓では 57.44%（雄性）及び 63.58%（雌性）、腎臓では 83.89%（雄性）及び 82.77%（雌性）、膵臓では 31.77%（雄性）及び 49.48%（雌性）を示した。

雌雄ラットとも、投与後 24 時間までに尿及び糞中に排泄された放射能の大部分は未変化体であり、尿中では 94.61%（雄性）及び 91.94%（雌性）、糞中では 74.05%（雄性）及び 82.74%

（雌性）の存在比率を示した。投与後 24 時間までに雄性ラットの胆汁中に排泄された放射能では、未変化体を 20.21%、遊離インジウム 111 を 46.84%の存在比率で検出した。

2.6.4.1.4　排泄

雄性及び雌性SD系ラット各3匹に、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液を3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 120 時間まで尿及び糞中に排泄される放射能を測定した。

尿及び糞中への放射能排泄は速やかであり、雌雄ラットとも主要排泄経路は尿中であった。ケージ洗浄液を含めた尿中累積放射能排泄率は、投与後 2 時間で 76.06%dose（雄性）及び 70.98%dose（雌性）を示し、投与後 120 時間で 86.94%dose（雄性）及び 84.57%dose（雌性）に達した。糞中累積放射能排泄率は、投与後 120 時間で 11.10%dose（雄性）及び 10.11%dose（雌性）を示した。

胆管カニュレーションを施した雄性 SD 系ラット 3 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 48 時間まで胆汁中に排泄される放射能を測定した。

雄性ラットにおける放射能の胆汁中排泄はわずかであり、投与後 48 時間で胆汁中累積放射能排泄率は 2.03%dose であった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　放射能測定法

.....添付資料 4.2.2.1.1 及び 4.2.2.1.2

試料の放射能は、ガンマカウンターにて測定した。放射能の単位を、cpm から dpm に変換する場合は、インジウム 111 の計数効率 83.7%を利用した。必要に応じて、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の比放射能で除することにより、放射能（dpm）をペンテトレオチド ナノグラム当量（ng eq.）へ変換した。測定限界はバックグラウンド値の 1/2 に設定し、測定限界を下回った測定値は 0 とした。

2.6.4.2.2　たん白結合率測定法の開発

.....添付資料 4.2.2.1.1 及び 4.2.2.1.2

たん白結合率測定法の確立を目的に、4 種類の測定法を検討した。生理食塩液にて薄めたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を試料とし、各測定手法に対する試料の非特異的吸着を測定した。結果を表 2.6.4-4 に示す。

最も非特異的吸着の少ない手法は、Swinney filter holder を利用した限外ろ過法であった。Centrifree と比べ Swinney filter holder はインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の吸着が少なく、Sigmacote などによる吸着防止処理を必要としなかった。したがって、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液のたん白結合率測定法は、Swinney filter holder を利用した限外ろ過法を採用することとした。

表 2.6.4-4　各たん白結合率測定法に対する非特異的吸着

たん白結合率測定法	試料濃度 （ペンテトレオチドとして）	非特異的吸着率（%）	備考
限外ろ過法 [a] （Swinney filter holder）	30 ng/mL	0～2.6 [d]	未処理
	1 ng/mL	0.3～3.3 [e]	Sigmacote 処理
	3 ng/mL	0.2～1.4 [e]	Sigmacote 処理
	10 ng/mL	0.0～6.4 [d]	Sigmacote 処理
	100 ng/mL	0.0～7.2 [d]	Sigmacote 処理
限外ろ過法 [a] （Centrifree）	0.8 ng/mL	35 [f]	未処理
	10 ng/mL	17～28 [e]	Sigmacote 処理
	100 ng/mL	9～14 [e]	Sigmacote 処理
	100 ng/mL	15～19 [e]	DCDMS 処理
平衡透析法 [b]	10 ng/mL	11～14 [e]	透析時間：4 時間（37℃）
	100 ng/mL	12～14 [e]	透析時間：4 時間（37℃）
ゲルろ過法 [c]	333 ng/200 µL	10%以上 [e]	ゲル通過溶媒 9 mL 中に、87.1～87.6%の放射能を回収した。

a - 限外ろ過膜：YMT membrane（分画分子量 30,000）、b - 透析膜：Spectra/Por 2（分画分子量：12,000～14,000）、c - ゲル：Sephadex G-25、d - n=5 の結果を示す、e - n=2 の結果を示す、f - n=1 の結果を示す。

2.6.4.2.3　HPLC による代謝物分析法の開発

.....添付資料 4.2.2.1.2

HPLC は下記に示す条件で行った。放射能は、HPLC 溶出液を 1 mL ずつ分画し、ガンマカウンターで測定した。代謝物分析法の開発として、前処理法の条件及び代謝試験中におけるインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の安定性を確認した。

カラム　　：内径 3.9 mm、長さ 30 cm のステンレス管に 10 µm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。
カラム温度　：室温
移動相 A　　：メタノール／0.06 mol/L 酢酸ナトリウム溶液（pH 5.5）混液（4：6）
移動相 B　　：メタノール／0.06 mol/L 酢酸ナトリウム溶液（pH 5.5）混液（8：2）
移動相の送液　：移動相 A 及び移動相 B の混合比を表 2.6.4-5 のように変えて濃度勾配制御する。

表 2.6.4-5　濃度勾配制御

注入後の時間（分）	移動相 A（vol%）	移動相 B（vol%）
0～20	100 → 0	0 → 100

流量　　：毎分 1 mL

2.6.4.2.3.1　前処理法の条件確認

肝臓（20%ホモジネート）、腎臓（20%ホモジネート）、脾臓（20%ホモジネート）、糞（10%ホモジネート）、血漿、尿及び胆汁に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を少量添加した試料を準備し、前処理法の検討を行った。各ホモジネートの作製には水を用いた。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の添加量は、ペンテトレオチドとして 100 ng/mL（終濃度）となるよう調節した。またコントロールには、生理食塩液を使用した。

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液添加試料は、初め遠心分離法（13,600 × g）にて不溶性成分を取り除いた後、Swinney filter holder を用いた限外ろ過法にて除たん白処理を行った。ホモジネート試料（肝臓、腎臓、脾臓及び糞）の遠心分離時間は 30 分、その他の試料は 5 分とした。各段階に対する放射能回収率を表 2.6.4-6 に示す。

試料により放射能回収率は異なるものの、最終的に 46%以上の放射能を回収した。したがって、本方法を前処理法に採用することとした。

表 2.6.4-6　前処理法の条件確認

試料 （ペンテトレオチドとして 100 ng/mL）	放射能回収率（%）	
	遠心分離後	除たん白処理後 [b]
生理食塩液	103.02	90.29、93.59
尿	101.06	85.93、91.75
血漿	100.92	58.96、64.91
胆汁	101.71	45.52、49.46
肝臓（20%ホモジネート）	81.40	58.73、61.41
腎臓（20%ホモジネート）	92.46	70.40、71.72
脾臓 [a]（20%ホモジネート）	94.44	71.20、72.13
糞（10%ホモジネート）	92.33	86.81、87.85

各値は n=1 の結果を示す。a - 代謝試験では、脾臓の代わりに膵臓を分析試料とした。膵臓の前処理は、脾臓と同様の方法を用いた。b - 2 個の限外ろ過膜を用いて処理した。

2.6.4.2.3.2　代謝試験中における被験物質の安定性

生理食塩液にて薄めたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液（ペンテトレオチドとして 30 ng/mL）を被験物質として調製し、代謝試験と同時に、生体試料と同様の処理操作を行った。結果を表 2.6.4-7 に示す。

HPLC 分析の結果、注入した放射能の 95%以上が未変化体であり、被験物質の代謝試験中における生理食塩液中での安定性は良好であった。

表 2.6.4-7　代謝試験中におけるインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の安定性

試料 （ペンテトレオチドとして 30 ng/mL）	未変化体存在比率 (%)
生理食塩液	95.23～98.23

n=7 の結果を示す。

2.6.4.3　吸収

.....添付資料 4.2.2.1.1

雄性（投与時体重 195～204 g）及び雌性（投与時体重 173～191 g）SD 系ラット各 3 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値：雄性 313.48～329.44 ng/kg、雌性 312.04～314.39 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 96 時間まで経時的に血液及び血漿中放射能濃度を測定した。血液及び血漿中濃度推移（ペンテトレオチド ナノグラム当量への換算値）を、図 2.6.4-1（雄性ラット）及び図 2.6.4-2（雌性ラット）に示す。

雄性ラットの血液及び血漿中濃度は、投与後 5 分（T_{max}）でそれぞれ 0.679 ng eq./g 及び 1.105 ng eq./g（C_{max}）を示した後、投与後 2 時間でそれぞれ 0.027 ng eq./g 及び 0.042 ng eq./g と急速に減少した。投与後 24 時間以降は、全例で測定限界を下回った。

雌性ラットの血液及び血漿中濃度は、投与後 5 分（T_{max}）でそれぞれ 0.636 ng eq./g 及び 1.115 ng eq./g（C_{max}）を示した後、投与後 2 時間でそれぞれ 0.047 ng eq./g 及び 0.075 ng eq./g と急速に減少した。投与後 24 時間以降、血液中濃度は全例で測定限界を下回った。投与後 24 時間における血漿中濃度は、雌性ラットの 1/3 例で 0.005 ng eq./g を示したものの、他の 2/3 例では測定限界を下回った。投与後 48 時間以降は、全例で測定限界を下回った。

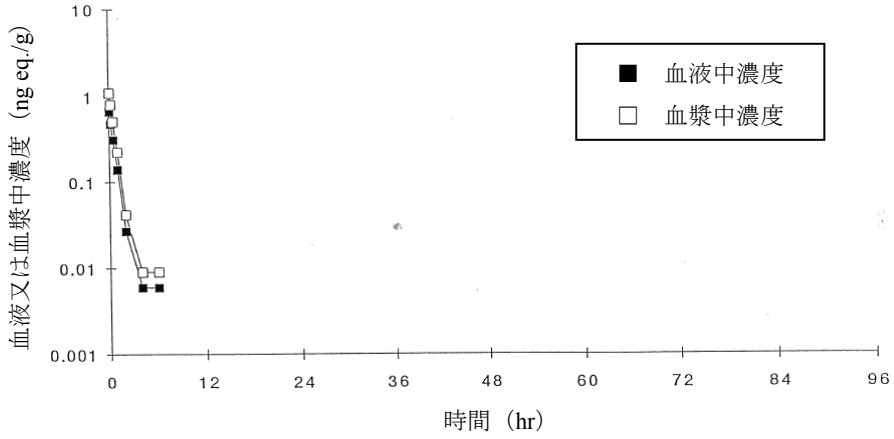


図 2.6.4-1　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの血液及び血漿中濃度推移（雄性ラット）

各値は、3 匹の雄性ラットから得られた測定値の平均値で示した。投与後 24 時間以降の測定値は、全例で測定限界を下回った。縦軸は対数にて表示した。ng eq.はペンテトレオチド ナノグラム当量を示す。

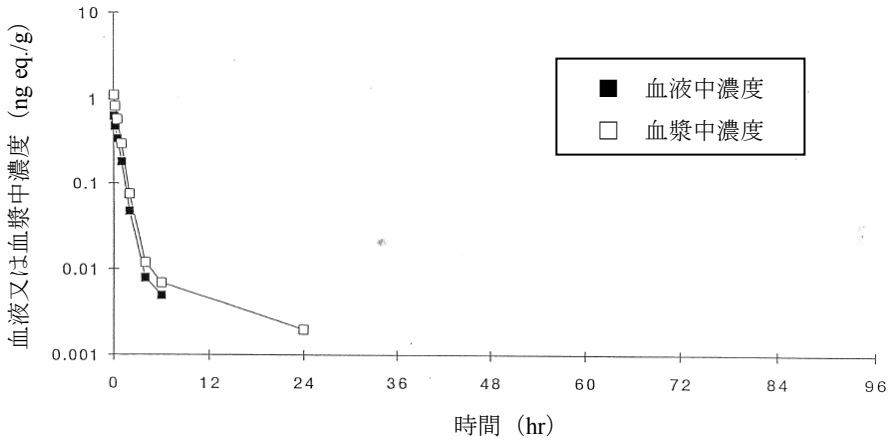


図 2.6.4-2　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの血液及び血漿中濃度推移（雌性ラット）

各値は、3 匹の雌性ラットから得られた測定値の平均値で示した。血液中における投与後 24 時間以降及び血漿中における投与後 48 時間以降の測定値は、全例で測定限界を下回った。縦軸は対数にて表示した。ng eq.はペンテトレオチド ナノグラム当量を示す。

ラット血液及び血漿中濃度推移から求めた薬物動態パラメータを、表 2.6.4-8 に示す。雄性ラットの $AUC_{0-\infty}$は、雌性ラットと比べ有意に低かった（両側 Student's t-test、$P<0.05$）。また雄性ラットの投与後 0～2 時間における $T_{1/2}$ も、雌性ラットと比べ有意に低かった（両側 Student's t-test、$P<0.05$）。

表 2.6.4-8　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.･hr/g)	$T_{1/2}$ [a] (hr)
血液	雄性ラット	0.558 ± 0.015 *	0.417 ± 0.006 *
	雌性ラット	0.612 ± 0.012	0.519 ± 0.019
血漿	雄性ラット	0.890 ± 0.026 *	0.407 ± 0.008 *
	雌性ラット	1.120 ± 0.031	0.498 ± 0.020

雄性及び雌性ラット各 3 匹の血液及び血漿中濃度推移から、薬物動態パラメータを算出した。各パラメータは、平均値±標準誤差で示した。a - 投与後 0～2 時間における $T_{1/2}$、* - $P<0.05$（両側 Student's t-test vs 雌性ラット）。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　全身 ARG

.....添付資料 4.2.2.1.1

雄性 SD 系ラット（投与時体重 227～247 g）4 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値：282.33～296.42 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 15 分、1、3 及び 24 時間における放射能分布を全身 ARG にて観察した（n=1/時点）。物理的半減期の影響を受けないよう、全動物切片の X 線フィルムへの露出開始時刻を同一とし、各臓器の放射能分布傾向を視覚的に判断した。各時点におけるオートラジオグラムを、図 2.6.4-3（投与後 15 分）、図 2.6.4-4（投与後 1 時間）、図 2.6.4-5（投与後 3 時間）及び図 2.6.4-6（投与後 24 時間）に示す。

投与後 15 分において、放射能は全身に広く分布した。多くの放射能が尿に分布しており、腎臓にも比較的高い放射能を検出した。また、膵臓、胃、動脈（心臓付近の大動脈）及び副腎からも中程度の放射能を検出した。その他、血液、皮膚、下垂体、骨、肝臓、肺、盲腸、大腸、小腸、骨格筋、顎下腺、精巣上体及び眼球で、低い放射能を認めた。

投与後 1 時間では全身の放射能がわずかに減少し、小腸、盲腸及び大腸で放射能が消失した。尿及び腎臓の放射能は依然として高く、膵臓、副腎及び胃では中程度の放射能を検出した。その他、血液、皮膚、下垂体、骨、肝臓、肺、骨格筋、顎下腺及び動脈に、若干の放射能を認めた。

投与後 3 時間では、骨格筋、皮膚及び血液から放射能が消失し、小腸内容物及び盲腸内容物で放射能の増加を認めた。尿の放射能は中程度まで減少したが、腎臓及び副腎の放射能は、投与後 1 時間と比べてわずかに減少した程度であった。その他、膵臓、胃内容物、下垂体、骨及び胃で若干の放射能を認めた。

投与後 24 時間の放射能分布は、投与後 3 時間と類似していた。盲腸内容物及び大腸内容物で放射能が増加し、尿の放射能は消失した。腎臓と副腎で投与後 3 時間と同程度の放射能を検出したほか、若干の放射能を膵臓、骨及び胃で認めた。

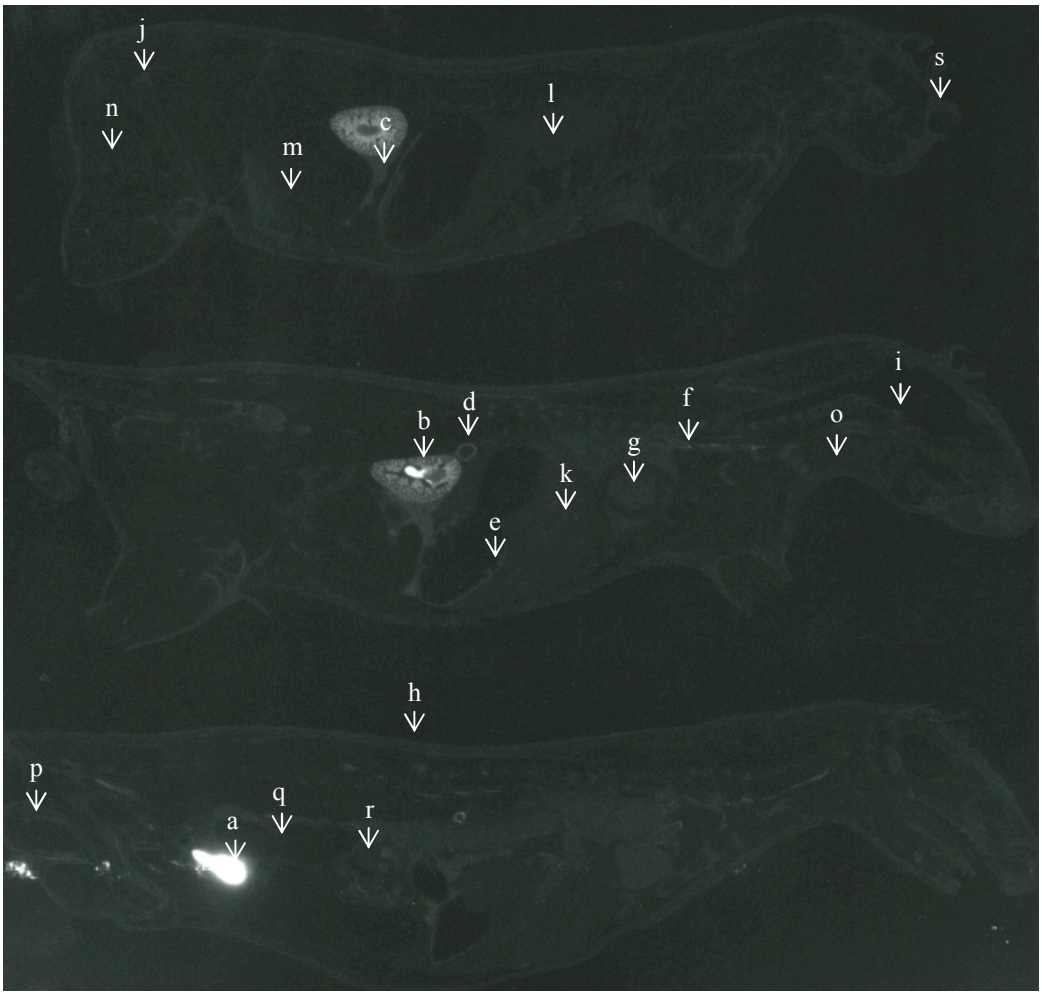


図 2.6.4-3　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を雄性ラットへ単回静脈内投与したときの放射能分布（全身 ARG：投与後 15 分）

切断面の異なる 3 スライスを示す。a－ 尿、b－ 腎臓、c－ 膵臓、d－ 副腎、e－ 胃、f－ 動脈、g－ 血液、h－ 皮膚、i－ 下垂体、j－ 骨、k－ 肝臓、l– 肺、m－ 盲腸、n－ 骨格筋、o－ 顎下腺、p - 精巣上体、q－ 大腸、r－ 小腸、s－ 眼球、

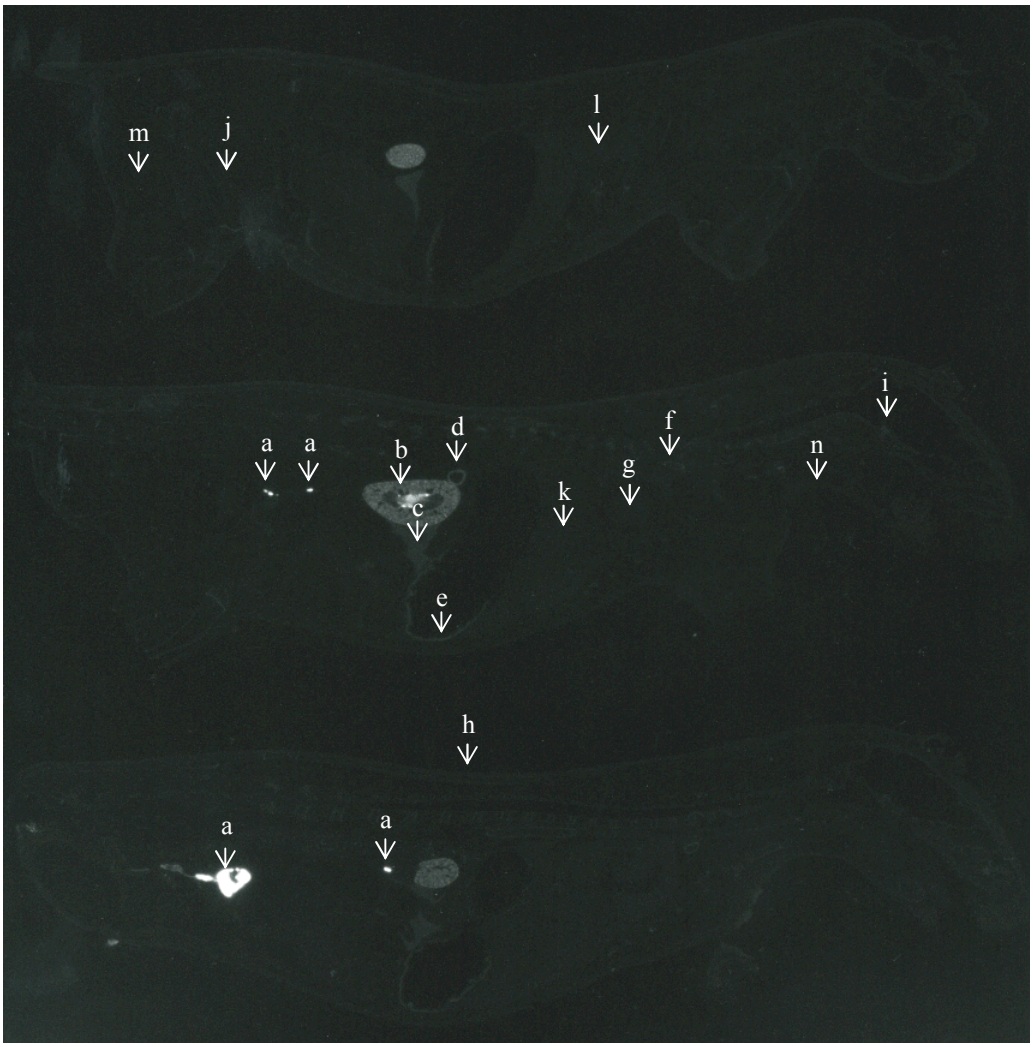


図 2.6.4-4　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を雄性ラットへ単回静脈内投与したときの放射能分布（全身 ARG：投与後 1 時間）

切断面の異なる 3 スライスを示す。a－ 尿、b－ 腎臓、c－ 膵臓、d－ 副腎、e－ 胃、f－ 動脈、g－ 血液、h－ 皮膚、i－ 下垂体、j－ 骨、k－ 肝臓、l－ 肺、m－ 骨格筋、n－ 顎下腺、

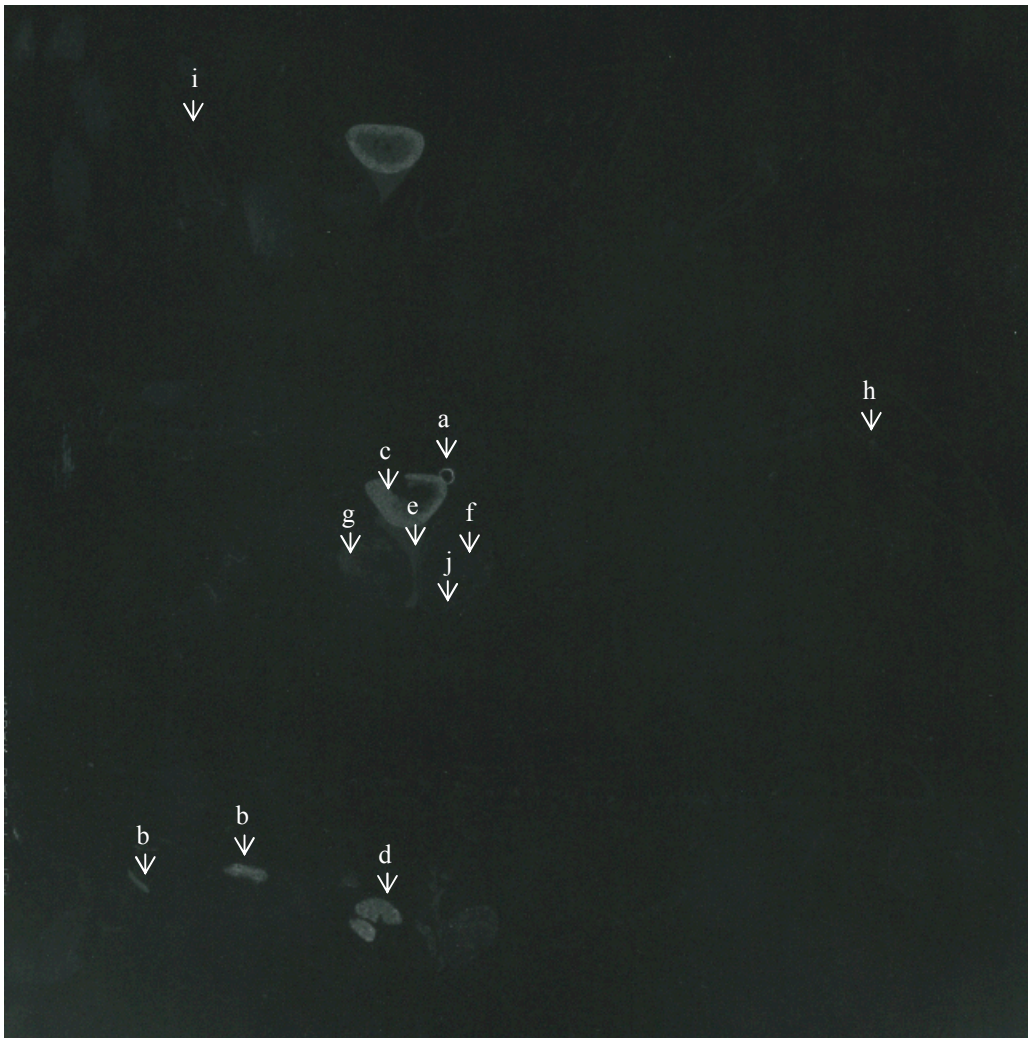


図 2.6.4-5　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を雄性ラットへ単回静脈内投与したときの放射能分布（全身 ARG：投与後 3 時間）

切断面の異なる 3 スライスを示す。a－ 副腎、b－ 尿、c－ 腎臓、d－ 小腸内容物、e－ 膵臓、f－ 胃内容物、g－ 盲腸内容物、h－ 下垂体、i－ 骨、j－ 胃、

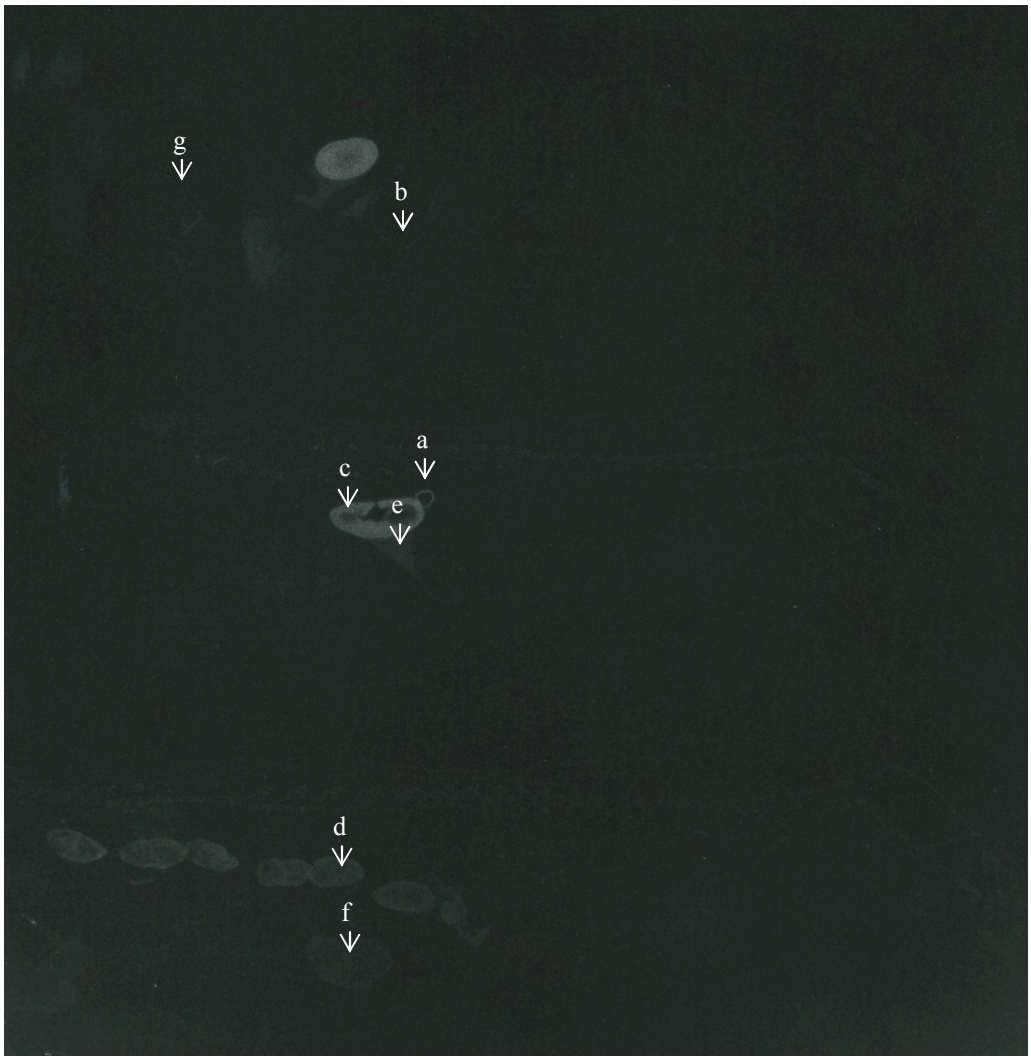


図 2.6.4-6　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を雄性ラットへ単回静脈内投与したときの放射能分布（全身 ARG：投与後 24 時間）

切断面の異なる 3 スライスを示す。a－ 副腎、b－ 胃、c－ 腎臓、d－ 大腸内容物、e－ 膵臓、f－ 盲腸内容物、g－ 骨、

2.6.4.4.2　体内分布

.....添付資料 4.2.2.1.1

雄性（投与時体重 188～208 g）及び雌性（投与時体重 156～167 g）SD 系ラット各 12 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値：雄性 303.51～324.41 ng/kg、雌性 299.42～337.56 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 15 分、1、3 及び 24 時間における各臓器の放射能分布を測定した（n=3/時点）。各時点において解剖採取した臓器の放射能をガンマカウンターにて測定し、投与量に対する放射能分布率（%dose）を算出した。結果を、表 2.6.4-9（雄性ラット）及び表 2.6.4-10（雌性ラット）に示す。

投与した放射能は比較的短時間で全身に分布し、その後速やかに消失した。最大値で 1.0%dose 以上の放射能分布率を示した臓器（最大放射能分布率及び到達時間）は、血液（雄性：5.36%dose（投与後 15 分）、雌性：5.64%dose（投与後 15 分））、膵臓（雄性：1.39%dose（投与後 15 分）、雌性：2.01%dose（投与後 1 時間））、肝臓（雄性：2.35%dose（投与後 15 分）、雌性：2.32%dose（投与後 1 時間））、腎臓（雄性：7.43%dose（投与後 15 分）、雌性：5.39%dose（投与後 15 分））であり、小腸（雄性：0.76%dose（投与後 15 分）、雌性：1.08%dose（投与後 1 時間））については雌性ラットでのみ、1.0%dose 以上を示した。投与後 24 時間において 1.0%dose 以上の放射能分布率を示した臓器は、主要排泄臓器である腎臓（雄性：2.76%dose、雌性：2.86%dose）のみであった。

胃内容物（雄性：0.54%dose（投与後 1 時間）、雌性：1.02%dose（投与後 1 時間））、小腸内容物（雄性：3.64%dose（投与後 1 時間）、雌性：16.03%dose（投与後 1 時間））、大腸及び盲腸内容物（雄性：1.18%dose（投与後 3 時間）、雌性：4.63%dose（投与後 3 時間））の放射能分布率は、投与後 1 時間から 3 時間で最大値を示した後、投与後 24 時間で 1.0%dose 以下に減少した。

表 2.6.4-9　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの放射能分布率（%dose：雄性ラット）

対象臓器	投与後 15 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 24 時間
血液[a]	5.36 ± 0.32	1.26 ± 0.11	0.06 ± 0.00	0.02 ± 0.00
膀胱及び膀胱内尿	0.08 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
精巣上体	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
前立腺	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
腸間膜リンパ節	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
膵臓	1.39 ± 0.02	0.82 ± 0.08	0.56 ± 0.04	0.45 ± 0.01
副腎	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.00
胸腺	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
心臓	0.19 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
肺	0.53 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00
顎下腺	0.11 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
甲状腺	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
気管	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
眼球	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
ハーダー腺	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
下垂体	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	0.05 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
脊髄	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
胃	0.62 ± 0.05	0.40 ± 0.06	0.22 ± 0.03	0.14 ± 0.01
精巣	0.32 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
大腸（盲腸を含む）	0.67 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.13 ± 0.01
肝臓	2.35 ± 0.08	1.40 ± 0.07	0.94 ± 0.06	0.51 ± 0.01
腎臓	7.43 ± 1.41	3.53 ± 0.31	2.86 ± 0.12	2.76 ± 0.02
脾臓	0.12 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
脳	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
小腸	0.76 ± 0.03	0.48 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.12 ± 0.01
胃内容物	0.13 ± 0.01	0.54 ± 0.25	0.06 ± 0.06	0.00 ± 0.00
小腸内容物	0.91 ± 0.08	3.64 ± 0.82	3.63 ± 1.59	0.11 ± 0.01
大腸及び盲腸内容物	0.24 ± 0.03	0.15 ± 0.01	1.18 ± 0.18	0.53 ± 0.09
屠体	23.85 ± 1.52	9.57 ± 0.50	2.93 ± 0.27	1.21 ± 0.19
投与部位	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

各値は、3 匹の雄性ラットから得られた測定値の平均値±標準誤差で示した。a - 採血量に対する放射能分布率。

表 2.6.4-10　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの放射能分布率（%dose：雌性ラット）

対象臓器	投与後 15 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 24 時間
血液[a]	5.64 ± 0.28	1.67 ± 0.11	0.08 ± 0.01	0.02 ± 0.00
膀胱及び膀胱内尿	0.19 ± 0.08	0.06 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
子宮	0.21 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
腸間膜リンパ節	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
膵臓	1.59 ± 0.09	2.01 ± 0.13	1.19 ± 0.17	0.66 ± 0.10
副腎	0.11 ± 0.00	0.21 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.01
胸腺	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
心臓	0.19 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
肺	0.59 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00
顎下腺	0.11 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
甲状腺	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
気管	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
眼球	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
ハーダー腺	0.05 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
下垂体	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	0.06 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
脊髄	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
胃	0.66 ± 0.01	0.75 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.17 ± 0.01
卵巣	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
大腸（盲腸を含む）	0.75 ± 0.01	0.49 ± 0.02	0.23 ± 0.02	0.16 ± 0.01
肝臓	2.25 ± 0.13	2.32 ± 0.04	1.21 ± 0.02	0.58 ± 0.02
腎臓	5.39 ± 0.40	5.29 ± 0.36	3.03 ± 0.12	2.86 ± 0.27
脾臓	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
脳	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
小腸	0.80 ± 0.01	1.08 ± 0.36	0.34 ± 0.03	0.15 ± 0.01
胃内容物	0.15 ± 0.04	1.02 ± 0.57	0.16 ± 0.06	0.03 ± 0.03
小腸内容物	1.25 ± 0.14	16.03 ± 8.70	5.41 ± 0.73	0.15 ± 0.03
大腸及び盲腸内容物	0.23 ± 0.02	0.18 ± 0.02	4.63 ± 0.47	0.87 ± 0.10
屠体	44.37 ± 2.09	10.87 ± 1.46	3.51 ± 0.26	1.99 ± 0.16
投与部位	0.08 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00

各値は、3 匹の雌性ラットから得られた測定値の平均値±標準誤差で示した。a - 採血量に対する放射能分布率。

2.6.4.4.3　血球移行率（*In vivo* 試験）

.....添付資料 4.2.2.1.1

雄性（投与時体重 195～204 g）及び雌性（投与時体重 173～191 g）SD 系ラット各 3 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値：雄性 313.48～329.44 ng/kg、雌性 312.04～314.39 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 96 時間まで経時的に血球移行率を測定した。投与後 5 分から 6 時間までの血球移行率を表 2.6.4-11 に示す。

雄性ラットの血球移行率は、投与後 1 時間までの比較的早期において 0.71～2.62%と低値を示し、その後増加した。投与後 24 時間以降は測定限界を下回った。雌性ラットの血球移行率も雄性ラット同様、投与後 1 時間までの比較的早期において 0.00～2.33%と低値を示し、その後増加した。投与後 24 時間以降は測定限界を下回った。

表 2.6.4-11　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液をラットへ単回静脈内投与したときの血球移行率（*In vivo* 試験）

投与後時間	血球移行率（%）	
	雄性ラット	雌性ラット
5 分	2.62 ± 1.52	0.61 ± 0.32
15 分	0.71 ± 0.37	0.00 ± 0.00
30 分	1.00 ± 0.58	1.71 ± 1.71
1 時間	1.48 ± 0.56	2.33 ± 1.56
2 時間	3.46 ± 1.75	3.24 ± 1.51
4 時間	13.97 ± 4.22	4.87 ± 2.53
6 時間	10.81 ± 5.41	13.08 ± 8.43

各値は、3 匹のラットから得られた測定値の平均値±標準誤差で示した。0.00%以下となった血球移行率は、0.00%として計算した。

2.6.4.4.4　血漿中たん白結合率（*In vitro* 試験及び *in vivo* 試験）

.....添付資料 4.2.2.1.1

In vitro 試験にて、ラット血漿、イヌ血漿、ヒト血漿、HSA（50 mg/mL）及び AGP（1 mg/mL）に対するたん白結合率を測定した。陰性コントロールとして、生理食塩液を使用した。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 1～300 ng/mL（ペンテトレオチドとして）添加した試料を 37℃で 5 分間インキュベートし、限外ろ過法にてたん白結合率を求めた。*In vitro* 試験におけるたん白結合率を、表 2.6.4-12 に示す。

血漿中たん白結合率は、ラット血漿で 20.90～23.60%、イヌ血漿で 20.95～25.38%、ヒト血漿で 23.19～26.40%と、いずれの動物種も比較的低値を示した。HSA への結合はヒト血漿と比べて低く、また AGP への結合は陰性コントロールの生理食塩液と同等であった。

表 2.6.4-12　各種動物血漿、HSA 及び AGP に対するインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液のたん白結合率（*In vitro* 試験）

試料濃度 [a]	たん白結合率（%）		
	ラット血漿	イヌ血漿	ヒト血漿
1 ng/mL	23.01 ± 0.37 [b]	24.51 ± 0.33 [b]	26.40 ± 0.42 [b]
3 ng/mL	23.60 ± 0.59 [b]	23.94 ± 1.10	26.34 ± 0.93
10 ng/mL	23.08 ± 0.09	24.49 ± 0.61	25.46 ± 0.61
30 ng/mL	20.90 ± 0.51 [b]	22.15 ± 0.37	25.71 ± 1.16
100 ng/mL	21.08 ± 0.26	20.95 ± 0.16	23.19 ± 0.75
300 ng/mL	22.08 ± 0.47	25.38 ± 0.36	25.23 ± 0.85
試料濃度 [a]	HSA（50 mg/mL）	AGP（1 mg/mL）	生理食塩液
1 ng/mL	18.25 ± 0.54	4.39 ± 0.49	4.22 ± 0.43
3 ng/mL	17.27 ± 0.40	2.46 ± 0.86	3.14 ± 0.57
10 ng/mL	18.08 ± 0.85	1.86 ± 0.29	3.88 ± 1.58
30 ng/mL	16.46 ± 1.07	1.76 ± 0.20	2.25 ± 0.74
100 ng/mL	17.47 ± 0.76	2.00 ± 0.60	2.69 ± 0.83
300 ng/mL	19.31 ± 1.33	0.66 ± 0.33	0.82 ± 0.74

各値は、平均値±標準誤差で示した（n=3）。a - インジウムペンテトレオチド（^{111}In）濃度（ペンテトレオチドとして）。b - 実験操作上の問題により、n=2 でたん白結合率を計算した。

In vivo 試験として雄性 SD 系ラット 15 匹（投与時体重 170～211 g）に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値 : 306.07～332.47 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 5、15 分、1、2、3 時間における血漿中たん白結合率を測定した（n=3/時点）。各時点で採取した血漿から、*in vitro* 試験同様、限外ろ過法にてたん白結合率を求めた。*In vivo* 試験における血漿中たん白結合率を、表 2.6.4-13 に示す。

雄性ラットの血漿中たん白結合率は、投与後 1 時間までの早期において 21.30～26.65%と比較的低値を示し、その後増加した。

表 2.6.4-13　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を雄性ラットへ単回静脈内投与したときの血漿中たん白結合率（*In vivo* 試験）

投与後時間	血漿中たん白結合率（%）
5 分	21.30 ± 0.34
15 分	21.43 ± 0.27
1 時間	26.65 ± 1.08
2 時間	45.07 ± 4.92
3 時間	74.75 ± 3.00

各値は、3 匹の雄性ラットから得られた測定値の平均値±標準誤差で示した。

2.6.4.5　代謝

.....添付資料 4.2.2.1.2

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値：雄性 299.33～323.43 ng/kg、雌性 288.88～319.93 ng/kg）単回静脈内投与した雄性（24 匹：投与時体重 160～213 g）及び雌性（18 匹：投与時体重 128～152 g）SD 系ラットから生体試料を採取し、放射性代謝物を分析した。血漿、肝臓、腎臓及び膵臓は投与後 5、15 分、1、2、3 時間の計 5 時点で採取し、尿、糞及び胆汁（雄性ラットのみ）は投与後 24 時間までの蓄積試料を用いた。肝臓、腎臓、膵臓及び糞はホモジネートとし、血漿、尿、胆汁を含めた全試料は、遠心分離法にて不溶性成分を除去後、限外ろ過法にてたん白を取り除いた。各試料 3 匹分をプールし、分析試料とした。放射性代謝物は HPLC を用いて分離し、放射能をガンマカウンターにて測定した。前処理（不溶性成分及びたん白の除去）後及び HPLC 分離後の放射能回収率は、表 2.6.4-14 に示す通りであった。放射性代謝物の分析結果を、表 2.6.4-15（雄性ラット）及び表 2.6.4-16（雌性ラット）に示す。

投与後 15 分までの比較的早期の血漿では、雌雄ラットとも放射能の 96%以上を未変化体として検出した。その後、未変化体の存在比率は徐々に減少し、投与後 3 時間で 50.92%（雄性）及び 56.47%（雌性）に達した。血漿中における遊離インジウム 111 の存在比率は経時的に増加し、投与後 3 時間で 17.41%（雄性）及び 16.87%（雌性）に達した。雄性ラットでは、投与後 3 時間において、未同定放射性代謝物 No.3 を 14.33%の存在比率で検出した。

肝臓における未変化体存在比率は、投与後 5 分から 3 時間まで 19.46～42.16%（雄性）及び 20.27～30.00%（雌性）の範囲で変化し、明らかな経時的変化は観察されなかった。肝臓における遊離インジウム 111 の存在比率は、経時的に増加し、投与後 3 時間で 57.44%（雄性）及び 63.58%（雌性）に達した。遊離インジウム 111 以外の代謝物としては、未同定放射性代謝物 No.3 が、最大値で 55.05%（雄性）及び 49.98%（雌性）と高い存在比率を示した。未同定放射性代謝物 No.4 も、存在比率が最大値で 10%以上と比較的高値を示した。No.3 及び No.4 いずれも、投与後 15 分までの比較的早期で最大値に達した後、経時的に減少した。

腎臓における未変化体存在比率は、投与後 15 分までに最大値となる 11.38%（雄性）及び 11.70%（雌性）を示し、その後経時的に減少した。腎臓における遊離インジウム 111 の存在比率は、経時的に増加し、投与後 3 時間で 83.89%（雄性）及び 82.77%（雌性）に達した。未同定放射性代謝物 No.4 の存在比率は、投与後 15 分までの比較的早期で最大値の 78.03%（雄性）及び 76.23%（雌性）に達し、その後経時的に減少した。また未同定放射性代謝物 No.3 を、3.96～16.56%の範囲で検出した。

膵臓における未変化体存在比率は、投与後 5 分から 3 時間まで 49.80～71.62%（雄性）及び 40.56～59.82%（雌性）の範囲で変化し、明らかな経時的変化は観察されなかった。遊離インジウム 111 の存在比率は経時的な増加を示し、投与後 3 時間で 31.77%（雄性）及び 49.48%（雌性）に達した。未同定放射性代謝物 No.4 の存在比率は、投与後 5 分までの比較的早期に最大値となる 45.45%（雄性）及び 42.89%（雌性）を示した後、経時的に減少した。また未同定放

射性代謝物 No.3 を、1.08～6.90%の範囲で検出した。

主要排泄経路である尿中における未変化体存在比率は、94.61%（雄性）及び 91.94%（雌性）と高値を示した。

糞中における未変化体存在比率は、74.05%（雄性）及び 82.74%（雌性）であり、尿と同様に高値を示した。未変化体以外では、遊離インジウム 111 及び未同定放射性代謝物 No.4 を 4.70～12.58%の存在比率で検出した。

胆汁の代謝物分析は、雄性ラットのみ実施した。胆汁中における未変化体存在比率は、20.21%を示した。その他、遊離インジウム 111 を 46.84%、未同定放射性代謝物 No.4 を 11.77%の存在比率で検出した。

表 2.6.4-14　代謝物分析試料の放射能回収率

試料	投与後時間	放射能回収率 [a]（%）			
		雄性ラット		雌性ラット	
		前処理 [b] 後	HPLC 分離後	前処理 [b] 後	HPLC 分離後
血漿	5 分	76.49	63.92	85.74	79.24
	15 分	75.42	72.99	76.66	68.75
	1 時間	64.81	61.21	70.99	69.87
	2 時間	61.76	54.48	50.12	57.68
	3 時間	35.61	53.33	15.87	28.60
肝臓	5 分	39.16	41.66	42.93	47.05
	15 分	41.19	42.26	43.96	43.53
	1 時間	36.01	21.98	35.97	47.43
	2 時間	47.27	40.80	42.11	43.06
	3 時間	34.27	34.13	40.92	43.34
腎臓	5 分	40.47	37.54	45.59	43.05
	15 分	42.63	40.53	33.34	32.79
	1 時間	44.36	40.39	48.79	51.34
	2 時間	69.18	61.44	55.38	54.19
	3 時間	63.48	61.47	65.89	63.09
膵臓	5 分	45.50	42.64	50.54	46.49
	15 分	42.73	40.80	50.63	47.91
	1 時間	49.97	39.58	50.81	49.46
	2 時間	52.62	47.54	59.34	56.72
	3 時間	50.79	48.82	57.09	53.96
尿	0～24 時間	97.03	92.47	98.62	93.41
糞	0～24 時間	41.94	43.50	60.81	65.37
胆汁	0～24 時間	84.83	53.04		

3 匹の雄性又は雌性ラットから得られた試料をプールし、各処理を行った。a - 試料（未処理）に対する放射能回収率、b - 不溶性成分及びたん白の除去処理。

表 2.6.4-15　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの放射性代謝物（雄性ラット）

試料	投与後時間	放射能存在比率（%）						
		未変化体	遊離インジウム 111	未同定放射性代謝物				
				No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
血漿	5 分	96.80	1.99	ND	ND	ND	ND	ND
	15 分	97.67	1.48	ND	ND	ND	ND	ND
	1 時間	93.83	2.53	ND	ND	ND	ND	ND
	2 時間	90.71	5.45	1.00	0.39	0.42	1.58	0.30
	3 時間	50.92	17.41	ND	ND	14.33	ND	ND
肝臓	5 分	22.02	7.64	1.17	2.17	55.05	10.01	1.73
	15 分	42.16	10.14	2.18	2.07	36.71	6.01	0.63
	1 時間	23.18	20.53	2.95	0.00	34.70	2.22	0.00
	2 時間	22.63	57.12	0.32	ND	15.37	2.89	0.42
	3 時間	19.46	57.44	ND	ND	18.91	ND	ND
腎臓	5 分	10.63	4.86	ND	ND	4.81	78.03	ND
	15 分	11.38	7.64	ND	ND	8.67	70.31	ND
	1 時間	7.45	42.22	0.22	0.64	16.56	32.78	0.08
	2 時間	5.93	69.73	ND	ND	6.05	16.01	ND
	3 時間	1.86	83.89	ND	ND	3.96	ND	ND
膵臓	5 分	49.80	1.40	ND	ND	1.86	45.45	0.83
	15 分	63.77	1.19	ND	ND	1.77	32.61	ND
	1 時間	71.62	9.28	0.00	ND	1.08	18.03	0.00
	2 時間	62.85	24.68	ND	ND	3.64	8.61	ND
	3 時間	57.66	31.77	ND	ND	2.67	7.08	ND
尿	0～24 時間	94.61	2.70	ND	ND	ND	1.92	ND
糞	0～24 時間	74.05	12.58	ND	ND	ND	5.96	ND
胆汁	0～24 時間	20.21	46.84	ND	ND	ND	11.77	ND

3 匹の雄性ラットから得られた試料をプールし、HPLC にて分離した。分離したサンプルは、ガンマカウンターで放射能を測定した。値は、2 回測定した平均値を示す。但し、胆汁は 4 回測定した平均値を示す。ピークとして検出できなかったものは ND と表記した。

表 2.6.4-16　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの放射性代謝物（雌性ラット）

試料	投与後時間	放射能存在比率（%）						
		未変化体	遊離インジウム 111	未同定放射性代謝物				
				No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
血漿	5 分	95.92	1.98	ND	ND	ND	ND	ND
	15 分	97.68	1.53	ND	ND	ND	ND	ND
	1 時間	91.15	2.94	ND	ND	ND	ND	ND
	2 時間	81.93	7.57	0.44	1.13	2.59	3.86	1.80
	3 時間	56.47	16.87	ND	ND	2.82	ND	ND
肝臓	5 分	30.00	7.97	1.33	0.56	40.57	12.67	6.59
	15 分	24.35	8.20	0.72	2.40	49.98	12.36	1.46
	1 時間	21.37	21.94	4.56	6.03	32.42	8.30	2.87
	2 時間	29.49	54.59	3.11	ND	5.13	4.67	2.11
	3 時間	20.27	63.58	ND	ND	11.61	ND	ND
腎臓	5 分	11.70	7.13	ND	ND	5.65	72.97	ND
	15 分	9.90	4.69	ND	ND	6.49	76.23	ND
	1 時間	7.53	32.45	3.34	2.73	9.57	41.42	2.35
	2 時間	3.52	72.01	ND	ND	7.90	13.16	ND
	3 時間	1.91	82.77	ND	ND	4.62	ND	ND
膵臓	5 分	54.29	0.89	ND	ND	1.11	42.89	0.51
	15 分	59.82	0.84	ND	ND	1.53	36.93	ND
	1 時間	56.77	12.44	2.26	ND	6.90	17.62	2.35
	2 時間	43.41	44.29	ND	ND	2.99	8.29	ND
	3 時間	40.56	49.48	ND	ND	2.89	5.92	ND
尿	0～24 時間	91.94	3.11	ND	ND	ND	3.59	ND
糞	0～24 時間	82.74	5.90	ND	ND	ND	4.70	ND

3 匹の雌性ラットから得られた試料をプールし、HPLC にて分離した。分離したサンプルは、ガンマカウンターで放射能を測定した。値は、2 回測定した平均値を示す。ピークとして検出できなかったものは ND と表記した。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿及び糞中累積放射能排泄率

.....添付資料 4.2.2.1.1

雄性（投与時体重 209～218 g）及び雌性（投与時体重 173 g）SD 系ラット各 3 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値：雄性 314.02～321.65 ng/kg、雌性 316.76～322.77 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 120 時間まで尿及び糞中に排泄される放射能を測定した。また総放射能回収率の算出を目的に、投与後 120 時間における屠体放射能を測定した。尿及び糞中に排泄された放射能の累積排泄率を、図 2.6.4-7（雄性ラット）及び図 2.6.4-8（雌性ラット）に示す。

尿及び糞中への放射能排泄は速やかであり、雌雄ラットとも主要排泄経路は尿中であった。

雄性ラットの尿中累積放射能排泄率（ケージ洗浄液を含む）は、投与後 2 時間で 76.06%dose（尿：61.98%dose、ケージ洗浄液：14.08%dose）を示し、投与後 120 時間で 86.94%dose （尿：70.68%dose、ケージ洗浄液：16.26%dose）に達した。雄性ラットの糞中累積放射能排泄率は、投与後 120 時間で 11.10%dose を示した。

雌性ラットの尿中累積放射能排泄率（ケージ洗浄液を含む）は、投与後 2 時間で 70.98%dose（尿：60.27%dose、ケージ洗浄液：10.71%dose）を示し、投与後 120 時間で 84.57%dose （尿：65.67%dose、ケージ洗浄液：18.90%dose）に達した。雌性ラットの糞中累積放射能排泄率は、投与後 120 時間で 10.11%dose を示した。

投与後 120 時間における尿中累積放射能、ケージ洗浄液中累積放射能、糞中累積放射能及び屠体放射能を合計した総放射能回収率は、雄性ラットで 98.05%、雌性ラットで 94.67%を示した。

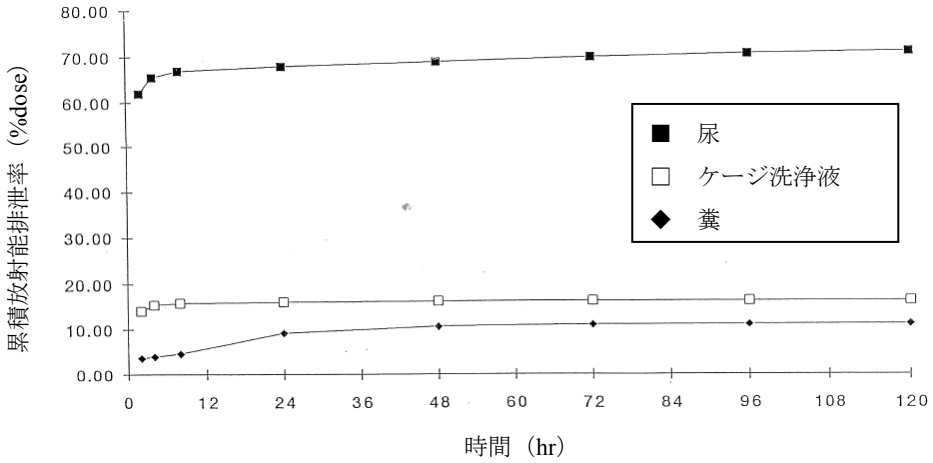


図 2.6.4-7　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの尿及び糞中累積放射能排泄率（雄性ラット）

各値は、3 匹の雄性ラットから得られた測定値の平均値で示した。

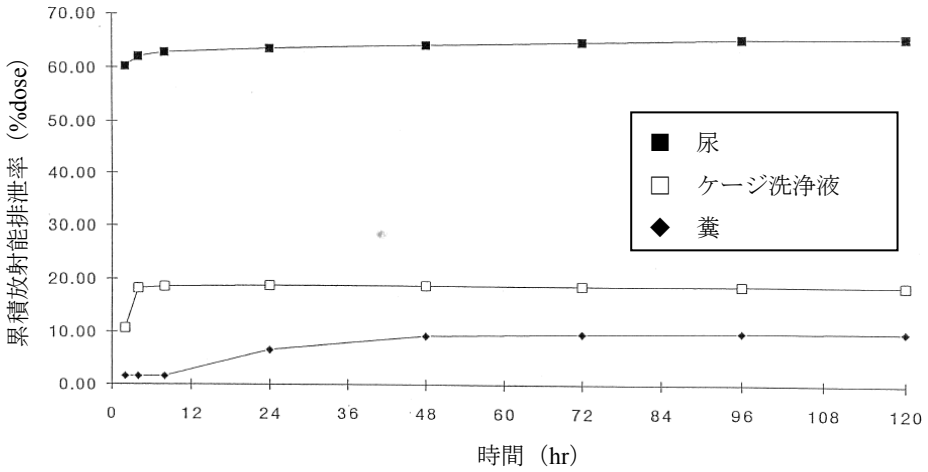


図 2.6.4-8　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの尿及び糞中累積放射能排泄率（雌性ラット）

各値は、3 匹の雌性ラットから得られた測定値の平均値で示した。

2.6.4.6.2　胆汁中累積放射能排泄率

.....添付資料 4.2.2.1.1

胆管カニュレーションを施した雄性 SD 系ラット（投与時体重 170～177 g）3 匹に、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を 3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）（実測値：316.78～325.00 ng/kg）単回静脈内投与し、投与後 48 時間まで胆汁中に排泄される放射能を測定した。また総放射能回収率の算出を目的に、尿中累積放射能、ケージ洗浄液中累積放射能、糞中累積放射能及び屠体放射能を測定した。胆汁中累積放射能排泄率を、図 2.6.4-9 に示す。

雄性ラットにおける放射能の胆汁中排泄はわずかであり、投与後 48 時間で胆汁中累積放射能排泄率は 2.03%dose であった。

投与後 48 時間における胆汁中累積放射能、尿中累積放射能、ケージ洗浄液中累積放射能、糞中累積放射能及び屠体放射能を合計した総放射能回収率は、94.16%を示した。

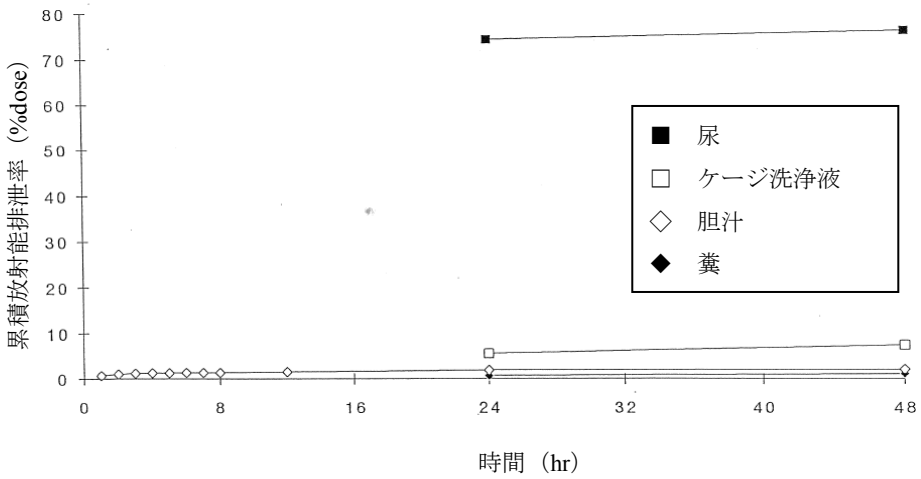


図 2.6.4-9　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの胆汁中累積放射能排泄率（雄性ラット）

各値は、3 匹の雄性ラットから得られた測定値の平均値で示した。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当資料なし。

2.6.4.9　考察及び結論

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液は、ソマトスタチン受容体に対し強い結合能を有する放射性医薬品である。以下に、非臨床薬物動態試験にて得られた成績をまとめる。

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液をラットに単回静脈内投与したときの血液及び血漿中放射能濃度は、雌雄共に投与直後より急速に減少した。$AUC_{0-\infty}$及び $T_{1/2}$（投与後 0～2 時間）の薬物動態パラメータは雄性ラットで有意に低く（両側 Student's t-test、$P<0.05$）、雌性ラットより迅速に放射能が消失するものと考えられた。放射性物質の排出過程における性差の発生が示唆されるが、ヒトを対象とした研究では明らかな性差は発生しないとの報告がなされており [1)]、この性差はラット特有の現象、又は臨床使用において、診断に影響を与えないほどの僅かな差であると推察している。

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液をラットに単回静脈内投与したときの放射能は、比較的短時間で全身に分布した。最大値で 1.0%dose 以上の分布が見られた臓器は、血液、膵臓、肝臓、腎臓及び小腸（雌性ラットのみ）であり、そのうち 5.0%dose 以上の分布が見られた臓器は血液と腎臓であった。いずれの臓器も投与後 1 時間以内で最大値に達した。分布した放射能の消失は急速で、投与後 24 時間において 1.0%dose 以上の放射能が残存した臓器は腎臓のみであった。一方、尿及び糞中への放射能排泄が進んだ投与後 3 時間及び 24 時間のオートラジオグラムでは、ソマトスタチン受容体サブタイプ 2 の発現が報告されている [2,3)] 副腎、膵臓、胃及び下垂体などに放射能を認めた。体内からの放射能の消失は急速であるものの、ソマトスタチン受容体発現臓器では消失が遅延するものと考えられた。なお腎臓への集積に関しては、ソマトスタチン受容体との関連性は低いことが報告されている [4)]。

ラット、イヌ及びヒト血漿に対するたん白結合率（*In vitro*）は 20.90～26.40%を示し、明らかな種差を認めなかった。ラットにインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液を単回静脈内投与したときの血球移行率及び血漿中たん白結合率は、投与後 1 時間までの早期において、0.00～2.62%（血球移行率）及び 21.30～26.65%（血漿中たん白結合率）と比較的低い値を示した。その後、経時的に増加する傾向を示したが、これは血液中からの未変化体の急速な消失が影響したものと考えられた。

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液をラットに単回静脈内投与したときの生体試料から、複数の放射性代謝物を検出した。投与後 15 分までの比較的早期の血漿では、放射能の 96%以上が未変化体であった。その後、血漿中の未変化体は減少し、遊離インジウム 111 の存在比率が経時的に増加した。肝臓、腎臓及び膵臓中における代謝物の分析では、未同定放射性代謝物 No.3 を主に肝臓で、未同定放射性代謝物 No.4 を主に腎臓及び膵臓で検出した。これらの未同定放射性代謝物は、投与後 15 分までの比較的早期で最大存在比率に達した後、経時的に減少した。いずれの臓器も遊離インジウム 111 の存在比率は経時的に増加しており、検出した未同定放射性代謝物は、最終的に遊離インジウム 111 へ代謝される可能性が示唆された。尿及び糞中に排泄された放射能の分析では、92%以上（尿）及び 74%以上（糞）を未変化体として検出した。静脈内に投与したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液は、非常に速やか

に未変化体のまま尿及び糞中へ排泄されるものと考えられた。

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液をラットに単回静脈内投与したときの、主要排泄経路は尿中であった。尿中累積放射能排泄率（ケージ洗浄液を含む）は、投与後 2 時間で 70.98～76.06%dose を示し、投与後 120 時間で 84.57～86.94%dose に達した。糞中累積放射能排泄率は、投与後 120 時間で 10.11～11.10%dose を示した。胆汁中への累積放射能排泄率は、投与後 48 時間で 2.03%dose であった。

以上より、静脈内に投与したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液は、血球や血漿中たん白質への移行は比較的少ない状態で、短時間で腎臓を中心に広く全身に分布し、一部肝臓、腎臓及び膵臓で代謝されるものの、その大部分は未変化体のまま尿及び糞中へ排泄されると考えられた。

2.6.4.10　図表

図表は、文中に示した。

2.6.4.11　参考文献

以下の参考文献はすべて「4.3 参考文献」項にコピーを添付した。

1. Boubaker A, Prior JO, Willi JP, Champendal M, Kosinski M, Bischof Delaloye A, et al. Biokinetics and dosimetry of ^{111}In-DOTA-NOC-ATE compared with ^{111}In-DTPA-octreotide. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012; 39: 1868-75.
2. Bruno JF, Xu Y, Song J, Berelowitz M. Tissue distribution of somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid in the rat. Endocrinology. 1993; 133: 2561-7.
3. Raulf F, Pérez J, Hoyer D, Bruns C. Differential expression of five somatostatin receptor subtypes, SSTR1-5, in the CNS and peripheral tissue. Digestion. 1994; 55: 46-53.
4. Duncan JR, Stephenson MT, Wu HP, Anderson CJ. Indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide is delivered in vivo to pancreatic, tumor cell, renal, and hepatocyte lysosomes. Cancer Res. 1997; 57: 659-71.

（最終ページ）

オクトレオスキャン静注用セット

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

2.6.5　目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.3.1　薬物動態試験：吸収：単回投与（血液及び血漿中濃度） 6
2.6.5.3.2　薬物動態試験：吸収：単回投与（薬物動態パラメータ） 7
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 8
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 9
2.6.5.5.1　薬物動態試験：分布：全身 ARG：雄性ラット 9
2.6.5.5.2　薬物動態試験：分布：雄性ラット 10
2.6.5.5.3　薬物動態試験：分布：雌性ラット 12
2.6.5.5.4　薬物動態試験：分布：血球移行率：*In vivo* 14
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 15
2.6.5.6.1　薬物動態試験：たん白結合：*In vitro* 15
2.6.5.6.2　薬物動態試験：たん白結合：*In vivo* 16
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 17
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 17
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 18
2.6.5.9.1　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雄性ラット：分析試料の放射能回収率 18
2.6.5.9.2　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雄性ラット 20
2.6.5.9.3　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雌性ラット：分析試料の放射能回収率 22
2.6.5.9.4　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雌性ラット 24
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro* 26
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 26
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 26
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 27
2.6.5.13.1　薬物動態試験：排泄：尿及び糞中：雄性ラット 27
2.6.5.13.2　薬物動態試験：排泄：尿及び糞中：雌性ラット 28
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 29
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 30
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 30

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

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液

試験の種類		実施施設	試験番号	記載箇所
分析法	放射能測定法	[redacted] a	32-021 32-022	4.2.2.1.1 4.2.2.1.2
	たん白結合率測定法の開発	[redacted] a	32-021 32-022	4.2.2.1.1 4.2.2.1.2
	HPLC による代謝物分析法の開発	[redacted] a	32-022	4.2.2.1.2

試験の種類		試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収	血液及び血漿中濃度	ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
分布	全身 ARG	ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
	体内分布	ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
	血球移行率	ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
	血漿中たん白結合率	ラット	*In vitro*	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
		イヌ	*In vitro*	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
		ヒト	*In vitro*	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
		ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
代謝	代謝物分析	ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-022	4.2.2.1.2
排泄	尿及び糞中累積放射能排泄率	ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1
	胆汁中累積放射能排泄率	ラット	単回静脈内	[redacted] a	32-021	4.2.2.1.1

a - 試験受託者：[redacted]。

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液

試験の種類		測定対象	試験方法又は定量法	試験成績	試験番号	記載箇所
放射能測定法		被験物質	ガンマカウンター	計数効率：83.7%	32-021 32-022	4.2.2.1.1 4.2.2.1.2
たん白結合率測定法の開発		被験物質	被験物質を添加した生理食塩液（ペンテトレオチドとして 0.8～1665 ng/mL）を試料とし、限外ろ過法（Swinney filter holder 又は Centrifree）[a]、平衡透析法 [b]、ゲルろ過法 [c] の 4 種類の方法で非特異的吸着を測定した。	最も非特異的吸着の少ない限外ろ過法（Swinney filter holder）[a] を、たん白結合率測定法として採用した。本方法における被験物質（ペンテトレオチドとして 30 ng/mL）の非特異的吸着率は、0～2.6%であった。	32-021 32-022	4.2.2.1.1 4.2.2.1.2
HPLC による代謝物分析法の開発	前処理法の条件確認	被験物質	被験物質を添加した生理食塩液、尿、血漿、胆汁、肝臓 [d]、腎臓 [d]、脾臓 [d]、糞 [e]（ペンテトレオチドとして 100 ng/mL）を試料とし、遠心分離法 [f] 及び限外ろ過法（Swinney filter holder）[a] にて前処理を行った。	前処理による放射能回収率は、下記の通りであった。 生理食塩液：90.29、93.59% 尿　：85.93、91.75% 血漿　：58.96、64.91% 胆汁　：45.52、49.46% 肝臓　：58.73、61.41% 腎臓　：70.40、71.72% 脾臓　：71.20、72.13% 糞　：86.81、87.85%	32-022	4.2.2.1.2
	代謝試験中における被験物質の安定性	被験物質	被験物質を添加した生理食塩液（ペンテトレオチドとして 30 ng/mL）を試料とし、代謝試験と同時に、生体試料と同様の処理操作を行った。	HPLC に注入した放射能の 95%以上が未変化体であり、代謝試験中における生理食塩液中での安定性は良好であった。	32-022	4.2.2.1.2

a - 限外ろ過膜：YMT membrane（分画分子量 30,000）。b - 透析膜：Spectra/Por 2（分画分子量：12,000～14,000）。c - ゲル：Sephadex G-25。d - 水で 20%ホモジネートを調製。e - 水で 10%ホモジネートを調製。f - 13,600 × g で 5 分（ホモジネート以外）又は 30 分（各ホモジネート）。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　薬物動態試験：吸収：単回投与（血液及び血漿中濃度）

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　　試験番号：32-021　　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／3 匹、F／3 匹	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 5、15、30 分、1、2、4、6、24、48、72、96 時間（血液、血漿）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

投与後時間	雄性ラット		雌性ラット	
	血液中濃度（ng eq./g）	血漿中濃度（ng eq./g）	血液中濃度（ng eq./g）	血漿中濃度（ng eq./g）
5 分	0.679 ± 0.007	1.105 ± 0.010	0.636 ± 0.038	1.115 ± 0.069
15 分	0.488 ± 0.015	0.815 ± 0.029	0.481 ± 0.009	0.836 ± 0.035
30 分	0.316 ± 0.011	0.513 ± 0.020	0.341 ± 0.012	0.582 ± 0.025
1 時間	0.140 ± 0.009	0.224 ± 0.015	0.181 ± 0.004	0.295 ± 0.008
2 時間	0.027 ± 0.001	0.042 ± 0.003	0.047 ± 0.002	0.075 ± 0.004
4 時間	0.006 ± 0.000	0.009 ± 0.000	0.008 ± 0.001	0.012 ± 0.000
6 時間	0.006 ± 0.000	0.009 ± 0.001	0.005 ± 0.000	0.007 ± 0.000
24 時間	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.002 ± 0.002
48 時間	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
72 時間	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
96 時間	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000

各値は、平均値±標準誤差で示した。血液及び血漿中濃度はペンテトレオチド ナノグラム当量へ換算し、測定限界を下回った場合は 0.000 ng eq./g とした。

2.6.5.3.2　薬物動態試験：吸収：単回投与（薬物動態パラメータ）

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　　試験番号：32-021　　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／3 匹、F／3 匹	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 5、15、30 分、1、2、4、6、24、48、72、96 時間（血液、血漿）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

薬物動態パラメータ		$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.･hr/g)	$T_{1/2}$ [a] (hr)
血液	雄性ラット	0.558 ± 0.015 *	0.417 ± 0.006 *
	雌性ラット	0.612 ± 0.012	0.519 ± 0.019
血漿	雄性ラット	0.890 ± 0.026 *	0.407 ± 0.008 *
	雌性ラット	1.120 ± 0.031	0.498 ± 0.020

各値は、平均値±標準誤差で示した。a - 投与後 0～2 時間における $T_{1/2}$。* - P＜0.05（両側 Student's t-test vs.雌性ラット）。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当資料なし。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　薬物動態試験：分布：全身 ARG：雄性ラット

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　　試験番号：32-021　　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／4 匹（各測定時点 1 匹）	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 15 分、1、3、24 時間（全身）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	検出（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	検出法	ARG

投与後時間	放射能分布
15 分	・ 腎臓に高い放射能を検出した。 ・ 膵臓、胃、動脈（心臓付近の大動脈）及び副腎に、中程度の放射能を検出した。 ・ 血液、皮膚、下垂体、骨、肝臓、肺、盲腸、大腸、小腸、骨格筋、顎下腺、精巣上体及び眼球に、低い放射能を検出した。 ・ 尿に高い放射能を認めた。
1 時間	・ 腎臓に高い放射能を検出した。 ・ 膵臓、副腎及び胃に、中程度の放射能を検出した。 ・ 血液、皮膚、下垂体、骨、肝臓、肺、骨格筋、顎下腺及び動脈に、若干の放射能を検出した。 ・ 尿に高い放射能を認めた。
3 時間	・ 腎臓及び副腎に高い放射能を検出した。 ・ 膵臓、胃内容物、下垂体、骨及び胃に、若干の放射能を検出した。 ・ 尿に中程度の放射能を認めた。小腸内容物及び盲腸内容物にて、放射能の増加を認めた。
24 時間	・ 腎臓及び副腎に、投与後 3 時間と同程度の放射能を検出した。 ・ 膵臓、骨及び胃に、若干の放射能を検出した。 ・ 盲腸内容物及び大腸内容物にて、放射能の増加を認めた。

2.6.5.5.2　薬物動態試験：分布：雄性ラット

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　　試験番号：32-021　　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／12 匹（各測定時点 3 匹）	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 15 分、1、3、24 時間（各対象臓器）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

対象臓器	放射能分布率（%dose）			
	投与後 15 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 24 時間
血液 [a]	5.36 ± 0.32	1.26 ± 0.11	0.06 ± 0.00	0.02 ± 0.00
膀胱及び膀胱内尿	0.08 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
精巣上体	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
前立腺	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
腸間膜リンパ節	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
膵臓	1.39 ± 0.02	0.82 ± 0.08	0.56 ± 0.04	0.45 ± 0.01
副腎	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.00
胸腺	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
心臓	0.19 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
肺	0.53 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00
顎下腺	0.11 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
甲状腺	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
気管	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

投与放射能に対する各臓器中放射能の割合を、放射能分布率（%dose）とした。各値は、平均値±標準誤差で示した。a - 採血量に対する放射能分布率。

（Page 1 of 2）

2.6.5.5.2　薬物動態試験：分布：雄性ラット（続き）

対象臓器	放射能分布率（%dose）			
	投与後 15 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 24 時間
眼球	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
ハーダー腺	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
下垂体	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	0.05 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
脊髄	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
胃	0.62 ± 0.05	0.40 ± 0.06	0.22 ± 0.03	0.14 ± 0.01
精巣	0.32 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
大腸（盲腸を含む）	0.67 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.13 ± 0.01
肝臓	2.35 ± 0.08	1.40 ± 0.07	0.94 ± 0.06	0.51 ± 0.01
腎臓	7.43 ± 1.41	3.53 ± 0.31	2.86 ± 0.12	2.76 ± 0.02
脾臓	0.12 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
脳	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
小腸	0.76 ± 0.03	0.48 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.12 ± 0.01
胃内容物	0.13 ± 0.01	0.54 ± 0.25	0.06 ± 0.06	0.00 ± 0.00
小腸内容物	0.91 ± 0.08	3.64 ± 0.82	3.63 ± 1.59	0.11 ± 0.01
大腸及び盲腸内容物	0.24 ± 0.03	0.15 ± 0.01	1.18 ± 0.18	0.53 ± 0.09
屠体	23.85 ± 1.52	9.57 ± 0.50	2.93 ± 0.27	1.21 ± 0.19
投与部位	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

投与放射能に対する各臓器中放射能の割合を、放射能分布率（%dose）とした。各値は、平均値±標準誤差で示した。　（Page 2 of 2）

2.6.5.5.3　薬物動態試験：分布：雌性ラット

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　　試験番号：32-021　　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	F／12 匹（各測定時点 3 匹）	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 15 分、1、3、24 時間（各対象臓器）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

対象臓器	放射能分布率（%dose）			
	投与後 15 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 24 時間
血液 [a]	5.64 ± 0.28	1.67 ± 0.11	0.08 ± 0.01	0.02 ± 0.00
膀胱及び膀胱内尿	0.19 ± 0.08	0.06 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
子宮	0.21 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
腸間膜リンパ節	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
膵臓	1.59 ± 0.09	2.01 ± 0.13	1.19 ± 0.17	0.66 ± 0.10
副腎	0.11 ± 0.00	0.21 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.01
胸腺	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
心臓	0.19 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
肺	0.59 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00
顎下腺	0.11 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
甲状腺	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
気管	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

投与放射能に対する各臓器中放射能の割合を、放射能分布率（%dose）とした。各値は、平均値±標準誤差で示した。a - 採血量に対する放射能分布率。

（Page 1 of 2）

2.6.5.5.3　薬物動態試験：分布：雌性ラット（続き）

対象臓器	放射能分布率（%dose）			
	投与後 15 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 24 時間
眼球	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
ハーダー腺	0.05 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
下垂体	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	0.06 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
脊髄	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
胃	0.66 ± 0.01	0.75 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.17 ± 0.01
卵巣	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
大腸（盲腸を含む）	0.75 ± 0.01	0.49 ± 0.02	0.23 ± 0.02	0.16 ± 0.01
肝臓	2.25 ± 0.13	2.32 ± 0.04	1.21 ± 0.02	0.58 ± 0.02
腎臓	5.39 ± 0.40	5.29 ± 0.36	3.03 ± 0.12	2.86 ± 0.27
脾臓	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
脳	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
小腸	0.80 ± 0.01	1.08 ± 0.36	0.34 ± 0.03	0.15 ± 0.01
胃内容物	0.15 ± 0.04	1.02 ± 0.57	0.16 ± 0.06	0.03 ± 0.03
小腸内容物	1.25 ± 0.14	16.03 ± 8.70	5.41 ± 0.73	0.15 ± 0.03
大腸及び盲腸内容物	0.23 ± 0.02	0.18 ± 0.02	4.63 ± 0.47	0.87 ± 0.10
屠体	44.37 ± 2.09	10.87 ± 1.46	3.51 ± 0.26	1.99 ± 0.16
投与部位	0.08 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00

投与放射能に対する各臓器中放射能の割合を、放射能分布率（%dose）とした。各値は、平均値±標準誤差で示した。　（Page 2 of 2）

2.6.5.5.4　薬物動態試験：分布：血球移行率：*In vivo*

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　　試験番号：32-021　　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／3 匹、F／3 匹	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 5、15、30 分、1、2、4、6、24、48、72、96 時間（血液、血漿）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

投与後時間	血球移行率（%）	
	雄性ラット	雌性ラット
5 分	2.62 ± 1.52	0.61 ± 0.32
15 分	0.71 ± 0.37	0.00 ± 0.00
30 分	1.00 ± 0.58	1.71 ± 1.71
1 時間	1.48 ± 0.56	2.33 ± 1.56
2 時間	3.46 ± 1.75	3.24 ± 1.51
4 時間	13.97 ± 4.22	4.87 ± 2.53
6 時間	10.81 ± 5.41	13.08 ± 8.43
24 時間	NC	NC
48 時間	NC	NC
72 時間	NC	NC
96 時間	NC	NC

各値は、平均値±標準誤差で示した。ヘマトクリット値は 34～47%（雄性ラット）、及び 33～50%（雌性ラット）であった。血球移行率が 0.00%以下となった場合は 0.00%、血液中放射能が測定限界を下回り、計算できなかった場合は NC と表記した。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6.1 薬物動態試験：たん白結合：*In vitro*

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-021　記載箇所：4.2.2.1.1

種（試料）	ラット（血漿）、イヌ（血漿）、ヒト（血漿、HSA、AGP）、生理食塩液	試料濃度	1、3、10、30、100、300 ng/mL（ペンテトレオチドとして）　（n=3）
放射性核種	インジウム 111	定量（対象）物質	総放射能
混合条件	37℃、5 分	定量法	ガンマカウンター （未処理及び限外ろ過[a]処理サンプルを測定）

試料濃度[b]	たん白結合率（%）		
	ラット血漿	イヌ血漿	ヒト血漿
1 ng/mL	23.01 ± 0.37[c]	24.51 ± 0.33[c]	26.40 ± 0.42[c]
3 ng/mL	23.60 ± 0.59[c]	23.94 ± 1.10	26.34 ± 0.93
10 ng/mL	23.08 ± 0.09	24.49 ± 0.61	25.46 ± 0.61
30 ng/mL	20.90 ± 0.51[c]	22.15 ± 0.37	25.71 ± 1.16
100 ng/mL	21.08 ± 0.26	20.95 ± 0.16	23.19 ± 0.75
300 ng/mL	22.08 ± 0.47	25.38 ± 0.36	25.23 ± 0.85
試料濃度[b]	HSA（50 mg/mL）	AGP（1 mg/mL）	生理食塩液
1 ng/mL	18.25 ± 0.54	4.39 ± 0.49	4.22 ± 0.43
3 ng/mL	17.27 ± 0.40	2.46 ± 0.86	3.14 ± 0.57
10 ng/mL	18.08 ± 0.85	1.86 ± 0.29	3.88 ± 1.58
30 ng/mL	16.46 ± 1.07	1.76 ± 0.20	2.25 ± 0.74
100 ng/mL	17.47 ± 0.76	2.00 ± 0.60	2.69 ± 0.83
300 ng/mL	19.31 ± 1.33	0.66 ± 0.33	0.82 ± 0.74

各値は、平均値±標準誤差で示した。a - 限外ろ過膜：YMT membrane（分画分子量 30,000）。b - インジウムペンテトレオチド（^{111}In）濃度（ペンテトレオチドとして）。c - 実験操作上の問題により、n=2 でたん白結合率を計算した。

2.6.5.6.2　薬物動態試験：たん白結合：*In vivo*

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-021　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／15 匹（各測定時点 3 匹）	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 5、15 分、1、2、3 時間（血漿）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター （未処理及び限外ろ過 [a] 処理サンプルを測定）

投与後時間	血漿中たん白結合率（%）
5 分	21.30 ± 0.34
15 分	21.43 ± 0.27
1 時間	26.65 ± 1.08
2 時間	45.07 ± 4.92
3 時間	74.75 ± 3.00

各値は、平均値±標準誤差で示した。a - 限外ろ過膜：YMT membrane（分画分子量 30,000）。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9.1　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雄性ラット：分析試料の放射能回収率

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-022　記載箇所：4.2.2.1.2

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／15 匹（血漿、肝臓、腎臓、膵臓：各測定時点 3 匹）、M／3 匹（尿、糞）、M／6 匹（胆汁）[a]	放射性核種	インジウム 111
		計測時間（試料）	投与後 5、15 分、1、2、3 時間（血漿、肝臓、腎臓、膵臓）、投与後 0～24 時間（尿、糞、胆汁）
給餌	自由摂取		
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

試料	投与後時間	放射能回収率[b]（%）	
		前処理[c]後	HPLC 分離後
血漿	5 分	76.49	63.92
	15 分	75.42	72.99
	1 時間	64.81	61.21
	2 時間	61.76	54.48
	3 時間	35.61	53.33
肝臓[d]	5 分	39.16	41.66
	15 分	41.19	42.26
	1 時間	36.01	21.98
	2 時間	47.27	40.80
	3 時間	34.27	34.13

試料は 3 匹分をプールし、各処理を行った。a - 放射能濃度の高い 3/6 例を選択し、分析試料とした。b - 試料（未処理）に対する放射能回収率。c - 不溶性成分及びたん白の除去処理。d - 水で 20%ホモジネートを調製。

2.6.5.9.1　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雄性ラット：分析試料の放射能回収率（続き）

試料	投与後時間	放射能回収率[a]（%）	
		前処理[b]後	HPLC 分離後
腎臓[c]	5 分	40.47	37.54
	15 分	42.63	40.53
	1 時間	44.36	40.39
	2 時間	69.18	61.44
	3 時間	63.48	61.47
膵臓[c]	5 分	45.50	42.64
	15 分	42.73	40.80
	1 時間	49.97	39.58
	2 時間	52.62	47.54
	3 時間	50.79	48.82
尿	0～24 時間	97.03	92.47
糞[d]	0～24 時間	41.94	43.50
胆汁[e]	0～24 時間	84.83	53.04

試料は 3 匹分をプールし、各処理を行った。a - 試料（未処理）に対する放射能回収率。b - 不溶性成分及びたん白の除去処理。c - 水で 20%ホモジネートを調製。d - 水で 10%ホモジネートを調製。e - 放射能濃度の高い 3/6 例を選択し、分析試料とした。

2.6.5.9.2　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雄性ラット

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-022　記載箇所：4.2.2.1.2

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／15 匹（血漿、肝臓、腎臓、膵臓：各測定時点 3 匹）、M／3 匹（尿、糞）、M／6 匹（胆汁）[a]	放射性核種	インジウム 111
		計測時間（試料）	投与後 5、15 分、1、2、3 時間（血漿、肝臓、腎臓、膵臓）、投与後 0～24 時間（尿、糞、胆汁）
給餌	自由摂取		
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	未変化体、遊離インジウム 111、未同定放射性代謝物 No.1、2、3、4、5
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター（HPLC 分離サンプルを測定）

試料	投与後時間	放射能存在比率（%）						
		未変化体	遊離インジウム 111	未同定放射性代謝物				
				No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
血漿	5 分	96.80	1.99	ND	ND	ND	ND	ND
	15 分	97.67	1.48	ND	ND	ND	ND	ND
	1 時間	93.83	2.53	ND	ND	ND	ND	ND
	2 時間	90.71	5.45	1.00	0.39	0.42	1.58	0.30
	3 時間	50.92	17.41	ND	ND	14.33	ND	ND
肝臓 [b]	5 分	22.02	7.64	1.17	2.17	55.05	10.01	1.73
	15 分	42.16	10.14	2.18	2.07	36.71	6.01	0.63
	1 時間	23.18	20.53	2.95	0.00	34.70	2.22	0.00
	2 時間	22.63	57.12	0.32	ND	15.37	2.89	0.42
	3 時間	19.46	57.44	ND	ND	18.91	ND	ND

試料は 3 匹分をプールし、前処理後 HPLC にて分離した。分離したサンプルはガンマカウンターで放射能を測定した。値は、2 回測定した平均値を示す。ピークとして検出できなかったものは ND と表記した。a - 放射能濃度の高い 3/6 例を選択し、分析試料とした。b - 水で 20%ホモジネートを調製。　（Page 1 of 2）

2.6.5.9.2　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雄性ラット（続き）

試料	投与後時間	放射能存在比率（%）						
		未変化体	遊離インジウム 111	未同定放射性代謝物				
				No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
腎臓 [a]	5 分	10.63	4.86	ND	ND	4.81	78.03	ND
	15 分	11.38	7.64	ND	ND	8.67	70.31	ND
	1 時間	7.45	42.22	0.22	0.64	16.56	32.78	0.08
	2 時間	5.93	69.73	ND	ND	6.05	16.01	ND
	3 時間	1.86	83.89	ND	ND	3.96	ND	ND
膵臓 [a]	5 分	49.80	1.40	ND	ND	1.86	45.45	0.83
	15 分	63.77	1.19	ND	ND	1.77	32.61	ND
	1 時間	71.62	9.28	0.00	ND	1.08	18.03	0.00
	2 時間	62.85	24.68	ND	ND	3.64	8.61	ND
	3 時間	57.66	31.77	ND	ND	2.67	7.08	ND
尿	0～24 時間	94.61	2.70	ND	ND	ND	1.92	ND
糞 [b]	0～24 時間	74.05	12.58	ND	ND	ND	5.96	ND
胆汁 [c]	0～24 時間	20.21	46.84	ND	ND	ND	11.77	ND

試料は 3 匹分をプールし、前処理後 HPLC にて分離した。分離したサンプルはガンマカウンターで放射能を測定した。値は、2 回測定した平均値を示す。但し、胆汁は 4 回測定した平均値を示す。ピークとして検出できなかったものは ND と表記した。a - 水で 20%ホモジネートを調製。b - 水で 10%ホモジネートを調製。c - 放射能濃度の高い 3/6 例を選択し、分析試料とした。

2.6.5.9.3　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雌性ラット：分析試料の放射能回収率

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-022　記載箇所：4.2.2.1.2

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	F／15 匹（血漿、肝臓、腎臓、膵臓：各測定時点 3 匹）、F／3 匹（尿、糞）	放射性核種	インジウム 111
		計測時間（試料）	投与後 5、15 分、1、2、3 時間（血漿、肝臓、腎臓、膵臓）、投与後 0～24 時間（尿、糞）
給餌	自由摂取		
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

試料	投与後時間	放射能回収率[a]（%）	
		前処理[b]後	HPLC 分離後
血漿	5 分	85.74	79.24
	15 分	76.66	68.75
	1 時間	70.99	69.87
	2 時間	50.12	57.68
	3 時間	15.87	28.60
肝臓[c]	5 分	42.93	47.05
	15 分	43.96	43.53
	1 時間	35.97	47.43
	2 時間	42.11	43.06
	3 時間	40.92	43.34

試料は 3 匹分をプールし、各処理を行った。a - 試料（未処理）に対する放射能回収率。b - 不溶性成分及びたん白の除去処理。c - 水で 20%ホモジネートを調製。

2.6.5.9.3　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雌性ラット：分析試料の放射能回収率（続き）

試料	投与後時間	放射能回収率[a]（%）	
		前処理[b]後	HPLC 分離後
腎臓[c]	5 分	45.59	43.05
	15 分	33.34	32.79
	1 時間	48.79	51.34
	2 時間	55.38	54.19
	3 時間	65.89	63.09
膵臓[c]	5 分	50.54	46.49
	15 分	50.63	47.91
	1 時間	50.81	49.46
	2 時間	59.34	56.72
	3 時間	57.09	53.96
尿	0～24 時間	98.62	93.41
糞[d]	0～24 時間	60.81	65.37

試料は 3 匹分をプールし、各処理を行った。a - 試料（未処理）に対する放射能回収率。b - 不溶性成分及びたん白の除去処理。c - 水で 20%ホモジネートを調製。d - 水で 10%ホモジネートを調製。　（Page 2 of 2）

2.6.5.9.4　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雌性ラット

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-022　記載箇所：4.2.2.1.2

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	F／15 匹（血漿、肝臓、腎臓、膵臓：各測定時点 3 匹）、F／3 匹（尿、糞）	放射性核種	インジウム 111
		計測時間（試料）	投与後 5、15 分、1、2、3 時間（血漿、肝臓、腎臓、膵臓）、投与後 0～24 時間（尿、糞）
給餌	自由摂取		
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	未変化体、遊離インジウム 111、 未同定放射性代謝物 No.1、2、3、4、5
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター（HPLC 分離サンプルを測定）

試料	投与後時間	放射能存在比率（%）						
		未変化体	遊離インジウム 111	未同定放射性代謝物				
				No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
血漿	5 分	95.92	1.98	ND	ND	ND	ND	ND
	15 分	97.68	1.53	ND	ND	ND	ND	ND
	1 時間	91.15	2.94	ND	ND	ND	ND	ND
	2 時間	81.93	7.57	0.44	1.13	2.59	3.86	1.80
	3 時間	56.47	16.87	ND	ND	2.82	ND	ND
肝臓 [a]	5 分	30.00	7.97	1.33	0.56	40.57	12.67	6.59
	15 分	24.35	8.20	0.72	2.40	49.98	12.36	1.46
	1 時間	21.37	21.94	4.56	6.03	32.42	8.30	2.87
	2 時間	29.49	54.59	3.11	ND	5.13	4.67	2.11
	3 時間	20.27	63.58	ND	ND	11.61	ND	ND

試料は 3 匹分をプールし、前処理後 HPLC にて分離した。分離したサンプルはガンマカウンターで放射能を測定した。値は、2 回測定した平均値を示す。ピークとして検出できなかったものは ND と表記した。a - 水で 20%ホモジネートを調製。

（Page 1 of 2）

2.6.5.9.4　薬物動態試験：代謝：*In vivo*：雌性ラット（続き）

試料	投与後時間	放射能存在比率（%）						
		未変化体	遊離インジウム 111	未同定放射性代謝物				
				No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
腎臓 [a]	5 分	11.70	7.13	ND	ND	5.65	72.97	ND
	15 分	9.90	4.69	ND	ND	6.49	76.23	ND
	1 時間	7.53	32.45	3.34	2.73	9.57	41.42	2.35
	2 時間	3.52	72.01	ND	ND	7.90	13.16	ND
	3 時間	1.91	82.77	ND	ND	4.62	ND	ND
膵臓 [a]	5 分	54.29	0.89	ND	ND	1.11	42.89	0.51
	15 分	59.82	0.84	ND	ND	1.53	36.93	ND
	1 時間	56.77	12.44	2.26	ND	6.90	17.62	2.35
	2 時間	43.41	44.29	ND	ND	2.99	8.29	ND
	3 時間	40.56	49.48	ND	ND	2.89	5.92	ND
尿	0～24 時間	91.94	3.11	ND	ND	ND	3.59	ND
糞 [b]	0～24 時間	82.74	5.90	ND	ND	ND	4.70	ND

試料は 3 匹分をプールし、前処理後 HPLC にて分離した。分離したサンプルはガンマカウンターで放射能を測定した。値は、2 回測定した平均値を示す。ピークとして検出できなかったものは ND と表記した。a - 水で 20%ホモジネートを調製。b - 水で 10%ホモジネートを調製。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro*

該当資料なし。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当資料なし。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1　薬物動態試験：排泄：尿及び糞中：雄性ラット

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-021　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／3 匹	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 0～2、2～4、4～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120 時間（尿、ケージ洗浄液、糞）、投与後 120 時間（屠体）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

投与後時間	累積放射能排泄率（%dose）			
	尿	ケージ洗浄液	糞	尿＋ケージ洗浄液＋糞
0～2 時間	61.98 ± 5.47	14.08 ± 3.44	3.71 ± 3.32	79.77 ± 2.15
0～4 時間	65.55 ± 6.40	15.46 ± 3.27	4.00 ± 3.19	85.01 ± 2.46
0～8 時間	66.86 ± 6.34	15.83 ± 3.23	4.62 ± 2.97	87.31 ± 2.27
0～24 時間	67.81 ± 6.25	16.09 ± 3.28	9.19 ± 2.38	93.09 ± 1.64
0～48 時間	68.78 ± 6.24	16.26 ± 3.38	10.63 ± 2.33	95.67 ± 1.39
0～72 時間	69.70 ± 6.20	16.26 ± 3.38	10.96 ± 2.30	96.93 ± 1.24
0～96 時間	70.29 ± 6.20	16.26 ± 3.38	11.06 ± 2.30	97.61 ± 1.15
0～120 時間	70.68 ± 6.19	16.26 ± 3.38	11.10 ± 2.29	98.05 ± 1.11

尿及び糞中放射能より投与放射能に対する割合を求め、累積放射能排泄率（%dose）を算出した。各値は、平均値±標準誤差で示した。投与後 120 時間における尿中累積放射能、ケージ洗浄液中累積放射能、糞中累積放射能及び屠体放射能を合計した総放射能回収率は、98.05±1.11%を示した。

2.6.5.13.2　薬物動態試験：排泄：尿及び糞中：雌性ラット

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-021　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	F／3 匹	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 0～2、2～4、4～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120 時間（尿、ケージ洗浄液、糞）、投与後 120 時間（屠体）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

投与後時間	累積放射能排泄率（%dose）			
	尿	ケージ洗浄液	糞	尿+ケージ洗浄液+糞
0～2 時間	60.27 ± 5.89	10.71 ± 5.42	1.63 ± 1.63	72.61 ± 8.43
0～4 時間	62.09 ± 5.48	18.28 ± 3.75	1.64 ± 1.64	82.01 ± 1.39
0～8 時間	62.83 ± 5.64	18.61 ± 3.82	1.64 ± 1.64	83.08 ± 1.29
0～24 時間	63.57 ± 5.63	18.82 ± 3.85	6.66 ± 2.93	89.04 ± 2.17
0～48 時間	64.27 ± 5.64	18.82 ± 3.85	9.33 ± 2.60	92.41 ± 1.24
0～72 時間	64.89 ± 5.63	18.82 ± 3.85	9.73 ± 2.60	93.44 ± 1.18
0～96 時間	65.37 ± 5.63	18.82 ± 3.85	9.93 ± 2.53	94.12 ± 1.11
0～120 時間	65.67 ± 5.65	18.90 ± 3.90	10.11 ± 2.52	94.67 ± 0.94

尿及び糞中放射能より投与放射能に対する割合を求め、累積放射能排泄率（%dose）を算出した。各値は、平均値±標準誤差で示した。投与後 120 時間における尿中累積放射能、ケージ洗浄液中累積放射能、糞中累積放射能及び屠体放射能を合計した総放射能回収率は、94.67±0.94%を示した。

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

被験物質：インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液　試験番号：32-021　記載箇所：4.2.2.1.1

動物種	ラット	投与量	3.7 MBq/kg（ペンテトレオチドとして 330 ng/kg）
性別（M／F）／数	M／3 匹	放射性核種	インジウム 111
給餌	自由摂取	計測時間（試料）	投与後 0～1、1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～12、12～24、24～48 時間（胆汁）、投与後 0～24、24～48 時間（尿、ケージ洗浄液、糞）、投与後 48 時間（屠体）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量（対象）物質	総放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	ガンマカウンター

投与後時間	累積放射能排泄率（%dose）
	胆汁
0～1 時間	0.74 ± 0.17
0～2 時間	1.09 ± 0.22
0～3 時間	1.22 ± 0.24
0～4 時間	1.29 ± 0.26
0～5 時間	1.34 ± 0.27
0～6 時間	1.37 ± 0.27
0～7 時間	1.40 ± 0.27
0～8 時間	1.43 ± 0.27
0～12 時間	1.58 ± 0.27
0～24 時間	1.89 ± 0.31
0～48 時間	2.03 ± 0.30

胆汁中放射能より投与放射能に対する割合を求め、累積放射能排泄率（%dose）を算出した。各値は、平均値±標準誤差で示した。投与後 48 時間における胆汁中累積放射能、尿中累積放射能、ケージ洗浄液中累積放射能、糞中累積放射能及び屠体放射能を合計した総放射能回収率は、94.16±1.85%を示した。

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当資料なし。

（最終ページ）