2.6.4　薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1　まとめ 2
2.6.4.2　分析法 3
2.6.4.2.1　放射能分析 3
2.6.4.2.2　薬物動態データの取り扱い 3
2.6.4.3　吸収 4
2.6.4.3.1　単回投与後の薬物動態 4
2.6.4.3.2　反復投与後の薬物動態 6
2.6.4.4　分布 7
2.6.4.4.1　血漿たん白結合及び血球移行 7
2.6.4.4.2　臓器・組織分布 7
2.6.4.4.3　マウスにおける線量の測定 8
2.6.4.5　代謝 10
2.6.4.6　排泄 10
2.6.4.6.1　マウス 10
2.6.4.6.2　イヌ 11
2.6.4.6.3　ヒト 11
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 12
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 12
2.6.4.9　考察及び結論 13
引用文献一覧 15

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

マウス、ラット（臓器・組織分布のみ）及びイヌを用いて、塩化ラジウム（^{223}Ra）を単回静脈内投与したときの血中薬物動態、臓器・組織分布及び排泄を検討した。反復投与したときの薬物動態はイヌの反復投与毒性試験で得られた曝露量に基づき評価した。また、マウスを用いて併用薬による相互作用の可能性について検討した。実施した薬物動態試験の一覧を 2.6.5.1 に記載した。

マウス及びイヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を静脈内投与したとき、放射能は循環血液中から速やかに消失した。塩化ラジウム（^{223}Ra）を静脈内投与して 24 時間後の全血液中の放射能は、マウスで投与量の 0.1%未満、イヌで 2%未満であった。塩化ラジウム（^{223}Ra）を静脈内投与したとき、放射能の血中からの消失は、マウスで 2 相性、イヌでは 3 相性であった。マウスにおいて、初期相の半減期は約 0.1 時間、終末相の半減期は約 13 時間であった。イヌでは、初期相及び中間相の半減期は短く、それぞれ約 0.2 時間及び約 2 時間であり、単回投与後と反復投与後で大きな差はなかった。単回静脈内投与後の終末相の半減期は約 50 時間であった。イヌにおいては 3 用量が検討され、放射能の血中からの分布及び消失に用量依存性は認められなかった。

マウス、ラット及びイヌを用いた臓器・組織分布試験において、ラジウム 223 は主に骨組織に分布し、その親和性は軟部組織よりはるかに高かった。マウスの脾臓を除いて、軟部組織では放射能はほとんど検出されなかった。このマウスの脾臓における放射能蓄積の原因は不明であるが、時間の経過に伴い消失した。投与後初期の時間において、マウスの腎臓で高濃度の放射能が認められたが、恐らく放射能の尿中排泄によるものと考えられ、放射能濃度は速やかに減少した。マウスの大腸において、高濃度の放射能が認められたが、この所見はラジウム同位体が消化管内に直接排出され、糞中に認められたことを報告した文献からも裏付けられる。

ラジウム 223 の血中薬物動態及び臓器・組織分布は、ビスホスホネート系薬剤であるゾレドロン酸の投与によって影響を受けなかった。

マウス及びイヌにおいて、ラジウム 223 は尿及び糞中に排泄された。マウスを用いた 2 つの排泄試験において、投与後 5 日までに平均で投与放射能の 16%（14～19%）が尿糞中から回収された。16%という低い回収率は、ラジウム 223 の骨組織における残存によって説明される。マウスを用いた臓器・組織分布試験において、骨組織への結合は、最初の評価時点（投与後 0.5 時間）で既に認められ、放射性壊変を考慮して補正した結合量は、試験終了（14 日目）までほぼ一定に留まった。また、骨に結合したラジウム 223 から生成する子孫核種は骨内に留まり、ほとんど再分布しないと考えられる。したがって、一旦骨に結合したラジウム 223 は、放射性壊変によって安定同位体の鉛 207（^{207}Pb）になるまでの期間、骨内に留まると考えられる。その他の組織における残存放射能は、投与後 12 時間で既にごくわずかな量であった。2 つのマウス排泄試験において、放射能の累積排泄比（尿：糞）は 1：1 又は 1：3 であった。イヌを用いた試験では、尿及び糞の総排泄量を測定しなかったため、完全なマスバランスは算出できなかった。しかし、尿及び糞中の放射能濃度は経時的に減少した。また、尿及び糞中の放射能濃度には用量依存性が認められた。臨床試験成績から、ヒトにおけるラジウム 223 の主な排泄経路は糞中排泄であることが示されている（2.7.2 参照）。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　放射能分析

生体試料中のラジウム 223 の検出及び定量法は、ラジウム 223 及び子孫核種から放出される放射線（ガンマ線）の計測に基づいている。

既定の時点に生体試料を採取し、重量を測定後、凍結した。生体試料中のラジウム 223 の定量には自動 NaI シンチレーションガンマカウンター（Perkin Elmer Wizard 1480）を用い、ラジウム 223（及び子孫核種）から放出されるガンマ線を（cpm として）計測した。マウス及びラットを用いた試験では、投与から計測までの放射性壊変を考慮し、すべての計測値を投与時点の放射能に補正して示した（ラジウム 223 の物理学的半減期は 11.4 日）。一方、イヌを用いた試験（4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B 及び 4.2.3.2.3 R-8670/R-8670A/R-8670B 参照）では、試料採取直後に計測を行い、補正は行わなかった。また、計数効率及び cpm から Bq への変換係数を決定した。

2.6.4.2.2　薬物動態データの取り扱い

マウス及びイヌにおいて、ラジウム 223 の血中薬物動態を検討した。マウスを用いた試験では、補正した放射能に基づき生物学的半減期を算出した。イヌを用いた試験では、試料採取直後に測定した放射能に基づき、WinNonlin 5.2（Pharsight Corporation, Mountain View, CA）を用いて薬物動態パラメータを算出した。

マウスは 1 匹あたりの全血液量を 1.5g、イヌでは体重 1kg あたりの血液量を 90mL として、0 時間における血液中放射能濃度を算出した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与後の薬物動態

参照項目：4.2.2.2.1 R-8646
4.2.2.2.2 R-8648
4.2.2.2.3 R-8649
4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B

塩化ラジウム（^{223}Ra）をマウスに単回静脈内投与したとき（4.2.2.2.1 R-8646、4.2.2.2.2 R-8648、4.2.2.2.3 R-8649、2.6.5.3-1、2.6.5.3-2、2.6.5.3-3 参照）、及びイヌに単回静脈内投与したとき（4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B、2.6.5.3-4、2.6.5.3-5、2.6.5.3-6 参照）の血中薬物動態を検討した。

ラジウム 223 は、マウス及びイヌの血中から速やかに消失した。静脈内投与後 1 時間のマウス及びイヌの全血液中には、それぞれ投与量の 1%未満及び 12%の放射能が認められた。投与後 24 時間では更に減少し、マウスで 0.1%未満、イヌでは 2%未満であった。放射能の血中からの消失は、マウスで 2 相性、イヌでは 3 相性であった。イヌの単回投与試験では 3 用量（55、166 及び 497kBq/kg）が検討され、放射能の血中からの分布及び消失に用量依存性は認められなかった。

マウスに塩化ラジウム（^{223}Ra）を 691kBq/kg の用量で投与したとき、血中における放射能の半減期は、初期相（$t_{1/2\alpha}$）で約 0.1 時間（約 5～10 分）、終末相（$t_{1/2\beta}$）では約 13 時間であった。

イヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を 55、166 及び 497kBq/kg の用量で単回投与したとき、放射能の血中からの消失は 3 相性を示し、それぞれの半減期は、初期相（$t_{1/2\alpha}$）で約 0.2 時間、中間相（$t_{1/2\beta}$）で約 2 時間、終末相（$t_{1/2\gamma}$）では約 50 時間であった。

マウス及びイヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を単回静脈内投与したときの血中放射能の経時推移を図 2.6.4.3- 1 及び図 2.6.4.3- 2 に示す。

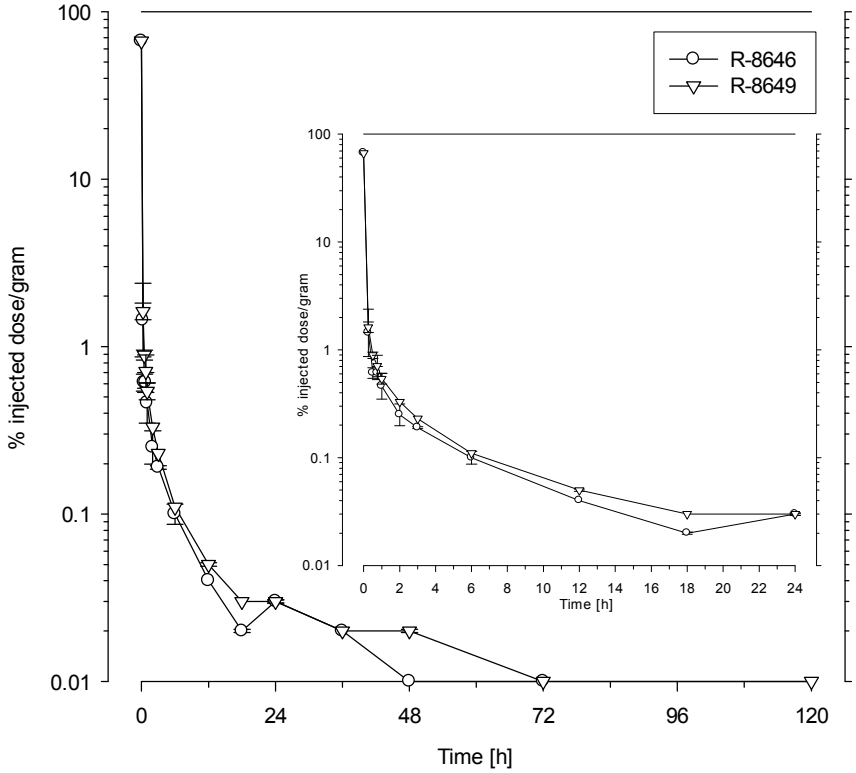


図 2.6.4.3- 1　マウスに塩化ラジウム（^{223}Ra）を 691kBq/kg の用量で単回静脈内投与したときの血中放射能の経時推移（3 匹の平均）（4.2.2.2.1 R-8646、4.2.2.2.3 R-8649、2.6.5.3-1）

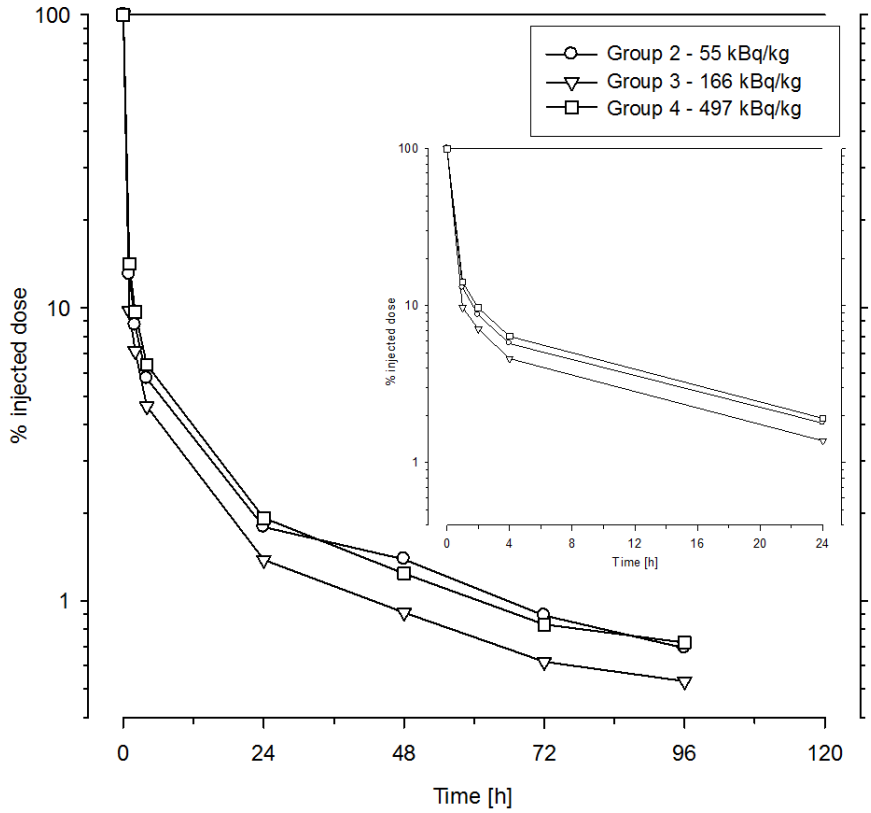


図 2.6.4.3- 2　イヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を 55、166 及び 497kBq/kg の用量で単回静脈内したときの血中放射能の経時推移（4 匹の平均）（4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B、2.6.5.3-5）

2.6.4.3.2　　反復投与後の薬物動態

参照項目：4.2.3.2.3 R-8670/R-8670A/R-8670B

塩化ラジウム（^{223}Ra）を反復投与したときの薬物動態試験は別途実施しなかった。イヌ毒性試験の曝露量測定の結果から、反復投与後の薬物動態データが得られている（4.2.3.2.3 R-8670/R-8670A/R-8670B、2.6.5.4-1、2.6.5.4-2 参照）。

イヌに 55kBq/kg の用量を 4 週間隔で 6 回反復投与したときの薬物動態パラメータを評価した。3 回目投与と 6 回目投与後で、明らかな差は認められなかった。

2.6.4.4　　分布

2.6.4.4.1　　血漿たん白結合及び血球移行

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.4.2　　臓器・組織分布

参照項目：4.2.2.2.1 R-8646
4.2.2.2.2 R-8648
4.2.3.1.2 R-8661
4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B
4.2.3.2.3 R-8670/R-8670A/R-8670B

マウス、ラット及びイヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を単回静脈内投与したとき、並びにイヌに反復静脈内投与したときの臓器・組織分布を検討した。

マウスに塩化ラジウム（^{223}Ra）を 691kBq/kg の用量で単回静脈内投与し、14 日間にわたって経時的に放射能の臓器・組織分布を評価した（4.2.2.2.1 R-8646、2.6.5.5-1 参照）。放射能は主に骨組織、腎臓及び大腸に存在し、骨組織では最も長く放射能の残存が認められた。腎臓及び大腸における放射能は速やかに減少した。また、脾臓において放射能の取り込みが認められたが、時間の経過に伴い消失した。

マウスを用いた別の試験において、塩化ラジウム（^{223}Ra）を 691kBq/kg の用量で単回静脈内投与し、放射能の臓器・組織分布を 56 日間（ラジウム 223 の約 5 半減期）にわたって経時的に評価した（4.2.2.2.2 R-8648、2.6.5.5-2 参照）。骨組織において、放射性壊変を考慮して補正した放射能濃度は評価期間中ほぼ一定であった。また、骨に結合したラジウム 223 から生成する子孫核種は骨内に留まり、ほとんど再分布しないと考えられる[1)]。したがって、一旦骨に結合したラジウム 223 は、放射性壊変によって安定同位体の鉛 207（^{207}Pb）になるまでの期間、骨内に留まると考えられる。この試験では、塩化ラジウム（^{223}Ra）を投与して 7 日後に最初の組織採取を実施したが、脾臓を除く軟部組織において放射能はほとんど認められなかった。脾臓では投与後 56 日間にわたり、微量の放射能（投与後 14 日以降では脾臓 1g あたり投与量の 0.5%未満）が検出された。

ラットの単回投与毒性試験の一環として、非 GLP 下で臓器・組織分布試験を実施した（4.2.3.1.2 R-8661、2.6.5.5-3 参照）。塩化ラジウム（^{223}Ra）を 1,390kBq/kg の用量で単回投与した 30 日後では、骨及び軟骨組織に最も高い放射能が認められた。尿道、唾液腺、甲状腺、坐骨神経及び下垂体などの軟部組織における放射能は低かった。ラットにおいて、ラジウム 223 の骨組織に対する親和性は、軟部組織よりもはるかに高かった。

イヌにおいて、塩化ラジウム（^{223}Ra）を 55、166 及び 497kBq/kg の用量で単回投与した 30 日後に臓器・組織分布を評価した（図 2.6.4.4- 1、4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B、2.6.5.5-4 参照）。また、イヌに 55kBq/kg の用量を 4 週間隔で 6 回反復投与し、最終投与から約 30 日後に臓器・組織分布を評価した（4.2.3.2.3 R-8670/R-8670A/R-8670B、2.6.5.5-5 参照）。放射能は軟部組織・臓器よりも、骨組織に選択的に残存していた。単回投与したときの高用量群でのみ、軟部組織・臓器である肝臓及び脾臓に測定可能な量の放射能が残存していた。単回及び反復静脈内投与したときの腎臓、結腸、肺及び甲状腺にも放射能の残存が認められたが、ごくわずかであった。

イヌにラジウム同位体であるラジウム 224 を投与して 1 時間～7 日後の臓器・組織における放射能の分布、残存及び吸収線量の測定結果が報告されている[2)]。この試験において、評価期間中の骨中放射能の残存量は平均で投与量の 48%であったが、軟部組織中の残存量は投与後 1 時間の 61%から投与後 7 日目の 6%に減少した。

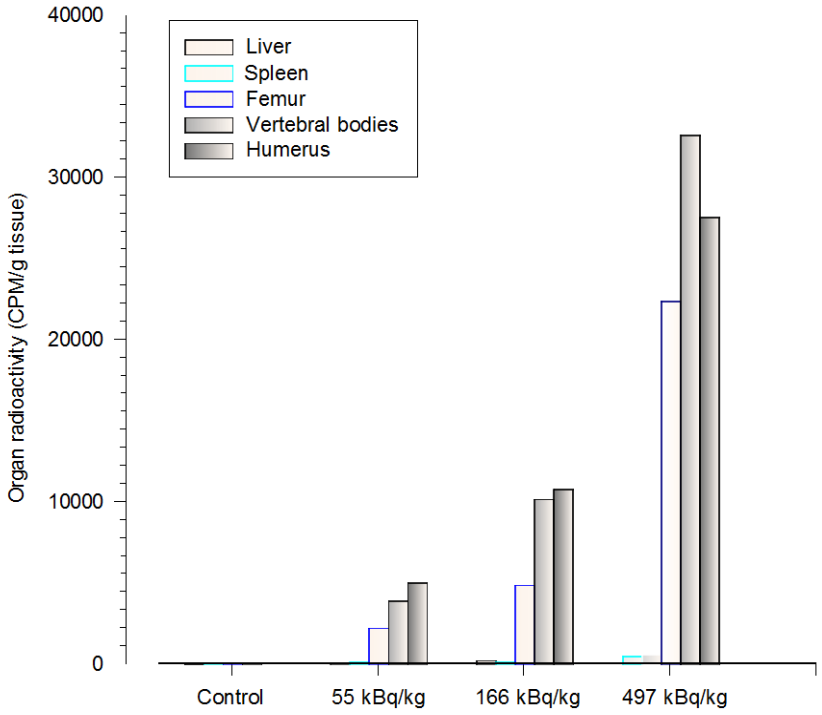


図 2.6.4.4- 1：イヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を単回静脈内投与後 30 日の臓器・組織中放射能濃度（CPM/g of tissue）（4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B、2.6.5.5-4）

イヌの単回投与試験において、ストレージフォスファスクリーンを用いたイメージングシステムにより、選択した骨の投与後 30 日におけるオートラジオグラフを得た（4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B 参照）。放射能は椎体骨では均一に分布し、上腕骨及び大腿骨では赤色骨髄部に局在していたことから、ラジウム 223 は骨梁（海綿骨）に結合し、皮質骨表面に沈着することが示唆された。これらの骨に残存していた放射能のオートラジオグラフにおける強度は、実際に測定された主な骨試料中の放射能と一致していた。

2.6.4.4.3　　マウスにおける線量の測定

Henriksen らは、マウスに塩化ラジウム（^{223}Ra）を 9kBq/animal（約 450kBq/kg）の用量で投与し、選択した組織における吸収線量を算出した[1)]。マウスでは、骨における吸収線量が最も高く〔大腿骨 36,700mGy、頭蓋骨 21,400mGy、肋骨 16,700mGy（体重 1g あたり 1kBq を投与したときの吸収線量）〕、軟部組織（脾臓 1,150mGy、大腸 265mGy 、小腸 108mGy、腎臓 572mGy、肝臓 137mGy、肺 81mGy）での吸収線量はほとんどなかった。脳及び心臓の試料では、すべての時点

（投与後 14 日まで）において、わずかな放射能が認められた程度であった。また、ラジウム 223 及びベータ線放出核種であるストロンチウム 89 が髄腔の骨表面に分布したときの髄腔内における吸収線量を算出した。ラジウム 223 の場合では、髄腔内における吸収線量は骨表面から離れるにしたがって急激に減少した。一方、ストロンチウム 89 の場合では、骨表面から離れてもわずかな減少にとどまった。したがって、飛程の短いアルファ線を放出するラジウム 223 の方が、ストロンチウム 89 等のベータ線放出核種と比べて、骨髄の吸収線量が顕著に少なく、骨髄への影響を回避できる利点を有していることが示唆された。

2.6.4.5　代謝

ラジウム 223 は代謝されないことから、代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6　排泄

マウスを用いて、塩化ラジウム（^{223}Ra）を単回静脈内投与したときの排泄試験を実施した。また、排泄物を完全に回収しなかったものの、イヌを用いたラジウム 223 の排泄試験も実施した。

イヌにおいては、ラジウム同位体であるラジウム 224 を単回静脈内投与したときの包括的な分布試験から得られたデータを用いて[2)]、ラジウム 223 のマスバランスを評価した。

2.6.4.6.1　マウス

参照項目：4.2.2.5.1 R-8647
4.2.2.5.2 R-8650
4.2.2.2.2 R-8648

マウスを用いた 2 つの試験において、塩化ラジウム（^{223}Ra）を 691kBq/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿及び糞中への排泄を検討した（4.2.2.5.1 R-8647、4.2.2.5.2 R-8650、2.6.5.13-1、2.6.5.13-2、2.6.5.13-3、2.6.5.13-4 参照）。最初の評価時点である投与後 1 時間には、既に尿及び糞中に放射能の排泄が認められた。尿及び糞中への排泄は、投与後 1～12 時間に最大となった。投与後 5 日までに、平均で投与放射能の 16%（14～19%）が尿糞中から回収された。16%という低い回収率は、ラジウム 223 の骨組織における残存によって説明される。マウスを用いた臓器・組織分布試験において（4.2.2.2.1 R-8646、2.6.5.5-1 参照）、骨組織への結合は迅速に起こり、最初の評価時点（投与後 0.5 時間）では既に認められ、放射性壊変を考慮して補正した結合量は、試験終了（14 日目）までほぼ一定に留まった。また、骨に結合したラジウム 223 から生成する子孫核種は骨内に留まり、ほとんど再分布しないと考えられる[1)]。したがって、一旦骨に結合したラジウム 223 は、放射性壊変によって安定同位体の鉛 207（^{207}Pb）になるまでの期間、骨内に留まると考えられる。その他の組織における残存放射能は、投与後 12 時間で既にごくわずかな量であった。マウスを用いた 2 つの排泄試験において、累積排泄比（尿：糞）は、それぞれ 1：1 又は 1：3 であった。

また別の試験において、マウスに塩化ラジウム（^{223}Ra）を 691kBq/kg の用量で単回投与し、56 日間にわたって尿及び糞中への排泄を評価した（4.2.2.2.2 R-8648、2.6.5.13-5 参照）。試料を 1 週間に 1 回 24 時間採取したため、完全なマスバランスは得られなかった。評価期間である 56 日間（8 週間）は、ラジウム 223 の約 5 半減期に相当する。少ないながらも検出可能な放射能が、試験期間を通して尿及び糞中に排泄された。排泄量は経時的に減少していったが、投与後 56 日においても、放射能の尿及び糞中への排泄が認められた。排泄比（尿：糞）はおよそ 1：5 であった。

2.6.4.6.2　イヌ

参照項目：4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B
4.2.3.2.3 R-8670/R-8670A/R-8670B

イヌにおけるラジウム 223 の尿及び糞中への排泄は、塩化ラジウム（^{223}Ra）を 55、166 及び 497kBq/kg の用量で単回静脈内投与した試験（4.2.3.1.3 R-8668/R-8669/R-8668A/R-8668B、2.6.5.13-6、2.6.5.13-7 参照）及び 55kBq/kg を 4 週間隔で 6 回反復投与した試験（4.2.3.2.3 R-8670/R-8670A/R-8670B、2.6.5.13-8、2.6.5.13-9 参照）において検討した。イヌの排泄試験では、尿及び糞の総排泄量を測定しなかった。したがって、完全なマスバランスは得られなかった。しかし、イヌにラジウム同位体であるラジウム 224 を静脈内投与したときの臓器・組織分布試験において、投与 7 日後に投与量の約 50%が体内に残存していたことが報告されている[2)]。よって、イヌにおけるラジウム 223 の尿及び糞中への排泄量は、投与量の約 50%であると考えられる。

イヌにおいて、ラジウム 223 の排泄は速やかに起こった。尿中の放射能濃度は、単回投与では最初の採取時点である投与後 4 時間、反復投与では最初又は 2 回目の採取時点である投与後 1～2 時間で最大となった。糞中の放射能濃度は、単回又は反復投与したときのそれぞれ最初の採取時点である投与後 24 時間又は 12 時間で最大となった。尿及び糞中の放射能濃度は経時的に減少した。また、尿及び糞中の放射能濃度には用量依存性がみられた。ラジウム 223 の排泄は、腎及び消化管の両方の経路を介して起こった。

2.6.4.6.3　ヒト

ヒトにおけるラジウム 223 の主な体内からの排泄経路は糞中排泄であった（2.7.2 参照）。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

参照項目：4.2.2.6.1 R-8651

骨転移を有する前立腺癌患者では、塩化ラジウム（^{223}Ra）と同様に骨を標的とするビスホスホネート系薬剤が使用される可能性があることから、マウスにおいて、ビスホスホネート薬のゾレドロン酸を塩化ラジウム（^{223}Ra）と併用投与したときの相互作用について検討した。

この試験では、マウスにゾレドロン酸を併用投与したときのラジウム 223 の血中薬物動態及び臓器・組織分布を検討した（4.2.2.6.1 R-8651、2.6.5.15-1、2.6.5.15-2、2.6.5.15-3 参照）。塩化ラジウム（^{223}Ra）を 691 kBq/kg の用量で単独投与した場合、又はゾレドロン酸を 100 μg/kg の用量で単回静脈内投与した 2 時間後に併用投与した場合について検討した。塩化ラジウム（^{223}Ra）を単独投与した場合とゾレドロン酸を併用投与した場合で、ラジウム 223 の血中薬物動態及び臓器・組織分布に問題となる差は認められなかった。したがって、マウスにおいて、ゾレドロン酸などのビスホスホネート系薬剤の投与は、ラジウム 223 の血中薬物動態及び臓器・組織分布に影響を与えないと考えられる。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

マウス、ラット（臓器・組織分布のみ）及びイヌを用いて、塩化ラジウム（^{223}Ra）を単回静脈内投与したときの血中薬物動態、臓器・組織分布及び排泄を検討した。反復投与したときの薬物動態はイヌの反復投与毒性試験で得られた曝露量に基づき評価した。また、マウスを用いて、併用薬による相互作用の可能性について検討した。これらの試験の概要については、薬物動態の概要表にも記載した。

マウス及びイヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を静脈内投与したとき、放射能は循環血液中から速やかに消失した。静脈内投与後 1 時間では、既にマウス及びイヌの全血液中の放射能はそれぞれ投与量の 1%未満及び 12%であった。投与後 24 時間では更に減少し、それぞれ 0.1%未満及び 2%未満であった。放射能の血中からの消失はマウスで 2 相性、イヌでは 3 相性であった。マウスにおいて、初期相の半減期は約 0.1 時間、終末相の半減期は約 13 時間であった。イヌに塩化ラジウム（^{223}Ra）を単回投与したとき、血中放射能の初期相及び中間相の半減期は短く、それぞれ約 0.2 時間及び約 2 時間であり、単回投与後と反復投与後で大きな差はなかった。単回投与後の終末相の半減期は約 50 時間であった。イヌにおいては 3 用量が検討され、放射能の血中からの分布及び消失に用量依存性は認められなかった。

マウス、ラット及びイヌを用いた臓器・組織分布試験において、ラジウム 223 は主に骨組織に分布し、その親和性は軟部組織よりはるかに高かった。マウスの脾臓を除いて、軟部組織では放射能はほとんど検出されなかった。このマウスの脾臓における放射能蓄積の原因は不明であるが、時間の経過に伴い消失した。投与後初期において、マウスの腎臓で高濃度の放射能が認められたが、恐らく尿中排泄によるものと考えられ、放射能濃度は速やかに減少した。マウスの大腸において、高濃度の放射能が認められたが、この所見はラット、イヌ、ウサギ及びウシにおいてラジウム同位体が消化管内へ直接排出され、糞中に認められたことを報告した文献[3, 4, 5]からも裏付けられる。塩化ラジウム（^{223}Ra）を投与したマウス及びイヌの排泄試験においても、ラジウム 223 の尿及び糞中への排泄が認められた。

マウス及びイヌにおいて、ラジウム 223 は消化管と腎臓の両経路を介して排泄された。マウスにおいて、尿及び糞中への排泄量は、投与後 1～12 時間に最大となった。イヌの尿中放射能濃度は、単回投与では最初の採取時点である投与後 4 時間、反復投与では最初又は 2 回目の採取時点である投与後 1～2 時間で最大となった。糞中放射能濃度は、単回又は反復投与したときのそれぞれ最初の採取時点である投与後 24 時間又は 12 時間で最大となった。マウスを用いた臓器・組織分布試験において、骨組織への結合は、最初の評価時点（投与後 0.5 時間）で既に認められ、放射性壊変を考慮して補正した結合量は、試験終了（14 日目）までほぼ一定に留まった。また、骨に結合したラジウム 223 から生成する子孫核種は骨内に留まり、ほとんど再分布しないと考えられる[1)]。したがって、一旦骨に結合したラジウム 223 は、放射性壊変によって安定同位体の鉛 207（^{207}Pb）になるまでの期間、骨内に留まると考えられる。その他の組織における残存放射能は、投与後 12 時間で既にごくわずかな量であった。

Hursh らは、イヌにおいて、ラジウム同位体であるラジウム 226 の胆汁中への排泄量は、1 日の総排泄量と比較して極めて少ないことを報告している[6)]。また、Seil らは、イヌにラジウム同位体であるラジウム 226 を塩化物として皮下投与したときの排泄パターンを検討し、ラジウム 226 は主に糞中へ速やかに排泄されたことを報告している[7)]。一方、ヒトにおけるラジウム 223 の排泄比（尿：糞）は約 1：36 であったことが報告されている[8, 9)]。臨床試験においても、ラジウム 223 の主な排泄経路は糞中排泄であった（2.7.2 参照）。糞中排泄では、他の二価陽イオン（カルシウム、マグネシウム及びバリウムなど）と同様に、小腸壁における輸送機構を介して、ラジウムが血中から小腸内へ排出されると考えられる（2.7.2.3.6 参照）。

マウスにおいて、ラジウム 223 の血中薬物動態及び臓器・組織分布は、ビスホスホネート系薬剤（ゾレドロン酸）の投与によって影響を受けなかった。また、ラジウムの細胞内外への輸送機構は、低分子の輸送機構とは異なると考えられることから（2.7.2.3.6 参照）、低分子薬との小腸壁の輸送機構を介した薬物相互作用は起こらないと考えられる。

以上より、ラジウム 223 は投与後速やかに血中から消失し、主に骨組織に分布し、その親和性は軟部組織よりもはるかに高かった。マウス、ラット及びイヌを用いた臓器・組織分布試験において、ラジウム 223 は主に骨組織に取り込まれた。マウス及びイヌにおいて、ラジウム 223 は尿及び糞中に排泄された。

引用文献一覧

1) Henriksen G et al., J Nucl Med 2003:44:252-259 (4.3.5 添付)

2) Lloyd RD et al., Radiat Res 1982:92:280-295 (4.3.4 添付)

3) Durbin PW et al., University of California UCRL 1958:8189:1-76 (4.3.6 添付)

4) Salant W et al., Am J Physiol 1907:20:366-377 (4.3.7 添付)

5) Sansom BF et al., Biochem J 1966:99:677-681 (4.3.8 添付)

6) Hursh JB et al., Health Phys 1961:6:183-188 (4.3.9 添付)

7) Seil HA et al., NY Med J 1915:101:896-898 (4.3.10 添付)

8) Harrison GE et al., Nature 1966:209:526-527 (4.3.11 添付)

9) Norris WP et al., Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1955:73:785-802 (4.3.12 添付)

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility	Report no.	Location
Analytical methods						
Analysis			Radium-223 chloride	Algeta ASA Oslo, Norway	R-8683	4.2.2.1.1
Pharmacokinetics						
Pharmacokinetics	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8646	4.2.2.2.1
Pharmacokinetics	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8648	4.2.2.2.2
Pharmacokinetics	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8649	4.2.2.2.3
Pharmacokinetics	Dog / Beagle	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted] USA	R-8668; R-8669; R-8668A; R-8668B	4.2.3.1.3

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility	Report no.	Location
Pharmacokinetics	Dog / Beagle	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted] USA	R-8670; R-8670A; R-8670B	4.2.3.2.3
Biodistribution						
Biodistribution	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8646	4.2.2.2.1
Biodistribution	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8648	4.2.2.2.2
Biodistribution	Rat / Wistar	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8661	4.2.3.1.2

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility	Report no.	Location
Biodistribution	Dog / Beagle	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted] USA	R-8668; R-8669; R-8668A; R-8668B	4.2.3.1.3
Biodistribution	Dog / Beagle	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted] USA	R-8670, R-8670A; R-8670B	4.2.3.2.3
Metabolism						
Excretion						
Excretion	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8647	4.2.2.5.1
Excretion	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8650	4.2.2.5.2

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility	Report no.	Location
Excretion	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8648	4.2.2.2.2
Excretion	Dog / Beagle	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted] USA	R-8668; R-8669; R-8668A; R-8668B	4.2.3.1.3
Excretion	Dog / Beagle	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride	[redacted] USA	R-8670; R-8670A; R-8670B	4.2.3.2.3
Pharmacokinetic drug interactions						
PK and biodistribution of Radium-223 during treatment with zoledronic acid	Mouse / BALB/CA	i.v. / Gamma-counting	Radium-223 chloride + Zometa	[redacted], Denmark Algeta ASA Oslo, Norway	R-8651	4.2.2.6.1
Other PK studies						

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.2-1 : Pharmacokinetics: Analytical methods and validation

Report no.: R-8683 Study no.: Vrapp01-20 Location: 4.2.2.1.1
Report title: Retrospective Validation of Wizard Gamma Counter

Counting time [s]	**Recovery** [a] **[%]**	**Precision** [b] **[% RSD]**	**LLOQ** [c] **[CPM]**	**LLOD** [d] **[CPM]**
60	91-103	16	62	21
120	99-104	8	44	15
600	100-104	6	18	6

Experimental information: Radium-223 chloride was used to spike water, bovine serum and hydroxyl apatite at 6 different activity levels (2 – 19890 Bq). Five replicate samples for each concentration level and matrix were prepared. The samples were measured for 60, 120 and 600 seconds by Wizard 1480 gamma counter.

a = Recovery was determined by comparing the cpm values from spiked bovine serum and hydroxyl apatite with those from spiked water.
b = Precision was determined by analyzing 5 sample replicates of 3 activity levels (2, 5525, 19890 Bq).
c = LLOQ was determined by analyzing samples of lowest activity level (2 Bq) on day 1 – 26 after sample preparation.
d = LLOD was calculated as 1/3 of LLOQ.

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.3-1: Pharmacokinetics: Basic PK after a single dose, rodent

Report no.:		R-8646	R-8649
Study no.:		[redacted] 148-001	[redacted] 148-011
Location:		4.2.2.2.1	4.2.2.2.3
Species / strain:		Mouse / BALB/CA	Mouse / BALB/CA
Admin. compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	691	691
Route:		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		Female / 3	Female / 3
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	336	336
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting

	% injected dose / gram in blood		% injected dose / gram in blood	
Time [h]	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
0	66.7		66.7	
0.25	1.44	0.22	1.62	0.05
0.5	0.61	0.05	0.89	0.03
0.75	0.61	0.06	0.71	0.1
1	0.46	0.12	0.54	0.05
2	0.25	0.10	0.33	0.0
3	0.19	0.01	0.23	0.0
6	0.10	0.06	0.11	0.0
12	0.04	0.00	0.05	0.01
18	0.02	0.01	0.03	0.0
24	0.03	0.01	0.03	0.01
36	0.02	0.00	0.02	0.0
48	0.01	0.00	0.02	0.01
72	0.01	0.00	0.01	0.0
120	0.00	0.00	0.01	0.0
336	0.00	0.00	0.00	0.0

Additional information: Time 0 value was calculated from the percent of administered dose (100%) divided by the total weight of blood in the mouse (~ 1.5 g/mouse)

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.3-2: Pharmacokinetics: Basic PK after a single dose, rodent

Report no.:		R-8646	R-8649
Study no.:		[redacted] 148-001	[redacted] 148-011
Location:		4.2.2.2.1	4.2.2.2.3
Species / strain:		Mouse / BALB/CA	Mouse / BALB/CA
Admin. compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	691	691
Route:		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		Female / 3	Female / 3
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	336	336
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting
Parameter			
$t_{1/2}\alpha$	[h]	0.1	0.1
$t_{1/2}\beta$	[h]	12	13

Additional information: Time 0 value was calculated from the percent of administered dose (100%) divided by the total weight of blood in the mouse (~ 1.5 g/mouse)

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.3-3: Pharmacokinetics: Basic PK after a single dose, rodent

Report no.:		R-8648
Study no.:		[redacted] 148-003
Location:		4.2.2.2.2
Species / strain:		Mouse / BALB/CA
Admin. compound:		Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	691
Route:		i.v.
Gender / No. of animals:		Female / 6
Feeding condition:		Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution
Duration:	[d]	56
Assay:		Gamma-counting

	% injected dose / gram in blood	
Time [d]	**Mean**	**S.D.**
7	0.00	0.00
14	0.00	0.00
21	0.00	0.00
28	0.00	0.00
35	0.00	0.00
42	0.00	0.00
49	0.00	0.00
56	0.00	0.00

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.3-4: Pharmacokinetics: Basic PK after a single dose, non-rodent

Report no.:		R-8668 / R-8668A / R-8668B	R-8668 / R-8668A / R-8668B	R-8668 / R-8668A / R-8668B
Study no.:		MS RA1	MS RA1	MS RA1
Location:		4.2.3.1.3	4.2.3.1.3	4.2.3.1.3
Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	55	166	497
Route:		i.v.	i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		m + f / 2 + 2	m + f / 2 + 2	m + f / 2 + 2
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	96	96	96
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting	Gamma-counting

	Arithmetic		**Arithmetic**		**Arithmetic**	
Time [h]	**Mean [CPM/mL]**	**S.D. [CPM/mL]**	**Mean [CPM/mL]**	**S.D. [CPM/mL]**	**Mean [CPM/mL]**	**S.D. [CPM/mL]**
0	30238	3577	88717	5275	199383	12113
1	3886	1195	8661	1476	28223	3796
2	2617	872	6311	1125	19380	2008
4	1714	598	4111	837	12792	2494
24	532	144	1221	489	3824	702
48	403	146	807	248	2471	259
72	261	86.6	547	189	1649	125
96	200	80.8	469	114	1437	187

Additional information: Time 0 value was calculated from injected dose (CPM) divided by the total blood volume (mL) in the dog. Total blood volume (mL) = body weight (kg) × 90 (mL/kg). Data are located in R-8668A, page 23 – 25.

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.3-5: Pharmacokinetics: Basic PK after a single dose, non-rodent

Report no.:		R-8668 / R-8668A / R-8668B	R-8668 / R-8668A / R-8668B	R-8668 / R-8668A / R-8668B
Study no.:		MS RA1	MS RA1	MS RA1
Location:		4.2.3.1.3	4.2.3.1.3	4.2.3.1.3
Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	55	166	497
Route:		i.v.	i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		m + f / 2 + 2	m + f / 2 + 2	m + f / 2 + 2
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	96	96	96
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting	Gamma-counting

	Arithmetic		**Arithmetic**		**Arithmetic**	
Time [h]	**Mean [% inj. dose]**	**S.D. [% inj. dose]**	**Mean [% inj. dose]**	**S.D. [% inj. dose]**	**Mean [% inj. dose]**	**S.D. [% inj. dose]**
0	100	0.00	100	0.00	100	0.00
1	13.0	4.32	9.74	1.40	14.1	1.52
2	8.73	2.92	7.12	1.25	9.70	0.503
4	5.74	2.10	4.62	0.800	6.39	1.01
24	1.79	0.591	1.38	0.554	1.92	0.367
48	1.39	0.700	0.913	0.282	1.24	0.111
72	0.892	0.407	0.620	0.215	0.831	0.108
96	0.690	0.372	0.532	0.136	0.720	0.076

Additional information: Total blood volume in the dog (mL) = body weight (kg) × 90 (mL/kg). Data are located in R-8668A, page 23 – 25.

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.3-6: Pharmacokinetics: Basic PK after a single dose, non-rodent

Report no.:		R-8668 / R-8668A / R-8668B	R-8668 / R-8668A / R-8668B	R-8668 / R-8668A / R-8668B
Study no.:		MS RA1	MS RA1	MS RA1
Location:		4.2.3.1.3	4.2.3.1.3	4.2.3.1.3
Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	55	166	497
Route:		i.v.	i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		m + f / 2 + 2	m + f / 2 + 2	m + f / 2 + 2
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	96	96	96
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting	Gamma-counting

		Arithmetic		**Arithmetic**		**Arithmetic**	
Parameter	**Unit**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
C_{max}	[CPM/mL]	30238	3577	88741	5282	199383	12113
V1	[mL]	799	310	720	197	727	97.90
$t_{1/2}\alpha$	[h]	0.18	0.03	0.09	0.07	0.17	0.05
$t_{1/2}\beta$	[h]	2.20	0.33	2.52	1.34	2.40	0.75
$t_{1/2}\gamma$	[h]	51.40	15.33	55.15	16.54	49.71	17.36
AUC	[CPM·h /mL]	73544	23250	159318	26555	492092	45895
CL	[mL/h]	326	58	398	61	294	23
AUMC	[CPM·h·h /mL]	4392537	2786308	9062093	1494835	26523094	10012619
MRT	[h]	57	20	58	15	54	19
V_{ss}	[mL]	18367	6116	23333	7879	16047	7189

Additional information: Pharmacokinetic modeling was carried out using WinNonlin software (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). PK data were assessed using a three-Compartment Open Model with bolus IV dosing with the inclusion of a time 0 point that was estimated based on the administered dose and the volume of the blood. Data are located in R-8668A, page 26.

2.6.5.4 薬物動態試験： 反復投与後の吸収

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.4-1: Pharmacokinetics: Basic PK after repeated dose, non-rodent

Report no.:		R-8670 / R-8670A / R-8670B	R-8670 / R-8670A / R-8670B
Study no.:		MS RA2	MS RA2
Location:		4.2.3.2.3	4.2.3.2.3
Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. Compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	55 (3rd injection)	55 (6th injection)
Route:		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		m + f / 4 + 4	m + f / 4 + 4
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	72	72
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting

	Arithmetic		Arithmetic	
Time [h]	**Mean [CPM/mL]**	**S.D. [CPM/mL]**	**Mean [CPM/mL]**	**S.D. [CPM/mL]**
0	16499	1163	16606	633
0.083	9361	1004	7424	713
0.25	6127	758	5235	830
0.50	4945	468	4334	428
0.75	4216	768	3724	411
1	3412	426	3347	393
2	2288	334	2270	208
4	1457	143	1479	215
6	1107	106	1055	177
8	1005	144	848	135
12	675	123	605	121
24	411	72.5	474	78.0
48	250	59.6	291	26.3
72	187	37.6	213	43.3

Additional information: Time 0 value was calculated from injected dose (CPM) divided by the total blood volume (mL) in the dog. Total blood volume (mL) = body weight (kg) × 90 (mL/kg). Data are located in R-8670A, page 25 and 27.

2.6.5.4 薬物動態試験： 反復投与後の吸収（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.4-2: Pharmacokinetics: Basic PK after repeated dose, non-rodent

Report no.:		R-8670 / R-8670A / R-8670B	R-8670 / R-8670A / R-8670B
Study no.:		MS RA2	MS RA2
Location:		4.2.3.2.3	4.2.3.2.3
Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. Compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	55 (3rd injection)	55 (6th injection)
Route:		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		m + f / 4 + 4	m + f / 4 + 4
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	72	72
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting

		Arithmetic		**Arithmetic**	
Parameter	**Unit**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
C_{max}	[CPM/mL]	16503	1169	16605	634
V1	[mL]	824	142	815	117
$t_{1/2}\alpha$	[h]	0.0466	0.0137	0.0300	0.0117
$t_{1/2}\beta$	[h]	0.752	0.222	0.956	0.448
$t_{1/2}\gamma$	[h]	14.3	5.792	20.0	9.75
AUC	[CPM·h /mL]	36625	9480	39358	10536
CL	[mL/h]	386	86.4	382	181
AUMC	[CPM·h·h /mL]	677668	424774	1035426	565208
MRT	[h]	17.1	6.9	23.9	11.3
V_{ss}	[mL]	6090	1306	7651	2560

Additional information: Pharmacokinetic modeling was carried out using WinNonlin software (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). PK data were assessed using a three-Compartment Open Model with bolus IV dosing with the inclusion of a time 0 point that was estimated based on the administered dose and the volume of the blood. Data are located in R-8670A, page 19.

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.5-1: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity in tissues and organs, rodent

Report no.: R-8646 Study no.: [redacted] 148-001 Location: 4.2.2.2.1
Report title: Pharmacokinetics and Biodistribution of radium-223 (Alpharadin™) in mice

Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 3		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

%injection/g

	0.5 h		1 h		6 h		12 h		24 h		48 h		72 h		120 h		336 h	
Organ / tissue	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
Brain	0.19	0.21	0.17	0.08	0.16	0.08	0.07	0.01	0.13	0.05	0.12	0.03	0.08	0.02	0.09	0.01	0.04	0.01
Femur	5.56	2.39	8.33	1.95	13.1	6.72	5.09	0.80	8.50	1.34	11.1	2.18	6.80	3.19	12.24	2.56	5.64	2.17
Femur muscle	0.45	0.01	0.53	0.10	0.19	0.12	0.11	0.07	0.13	0.08	0.05	0.06	0.14	0.12	0.20	0.09	0.07	0.06
Heart	0.57	0.02	0.46	0.11	0.09	0.02	0.38	0.56	1.33	2.24	0.02	0.01	0.18	0.25	0.01	0.01	0.00	0.01
Kidney	18.99	2.71	20.53	2.84	3.45	1.00	0.84	0.17	0.61	0.03	0.34	0.06	0.18	0.02	0.11	0.01	0.03	0.01
Large intestine	3.59	1.30	7.99	1.79	0.86	0.21	0.30	0.06	0.19	0.02	0.15	0.03	0.08	0.02	0.05	0.01	0.03	0.01
Liver	0.63	0.03	0.67	0.13	0.27	0.07	0.06	0.02	0.08	0.03	0.07	0.02	0.03	0.00	0.03	0.01	0.01	0.01
Lung	1.43	0.50	1.35	0.49	0.39	0.11	0.13	0.06	0.12	0.08	0.07	0.02	0.05	0.00	0.05	0.03	0.03	0.02
Sternum	2.47	0.08	4.49	1.11	7.07	3.34	3.34	0.83	4.62	0.68	3.77	0.70	2.53	0.36	2.59	0.37	1.63	0.53
Skull	3.87	3.86	7.63	1.27	9.82	3.38	6.03	1.26	9.91	2.61	8.59	2.03	5.88	1.13	6.51	0.71	5.25	1.74
Small intestine	2.77	0.36	1.74	0.08	0.27	0.03	0.14	0.03	0.11	0.02	0.06	0.01	0.03	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00
Spleen	6.40	3.53	12.46	2.43	8.31	3.16	2.90	1.00	5.19	2.34	6.90	2.30	3.58	1.18	4.08	1.73	0.71	0.55

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.5-2: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity in tissues and organs, rodent

Report no.: R-8648 Study no.: [redacted] 148-003 Location: 4.2.2.2.2
Report title: Pharmacokinetics and Biodistribution of radium-223 (Alpharadin™) in mice

Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 6		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

%injection/g

	Day 7		Day 14		Day 21		Day 28		Day 35		Day 42		Day 49		Day 56	
Organ / tissue	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
Brain	0.06	0.06	0.05	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01	0.02	0.00	0.02	0.02	0.01	0.02	0.03	0.03
Femur	7.08	0.96	7.30	0.90	5.40	0.49	8.57	1.04	6.23	0.47	6.52	0.90	5.87	0.41	6.04	1.23
Femur muscle	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24	0.05	0.01	0.01	0.05	0.08	0.01	0.02	0.02	0.07
Heart	0.32	0.36	0.14	0.26	0.28	0.16	0.20	0.28	0.17	0.16	0.12	0.19	0.05	0.11	0.18	0.21
Kidney	0.09	0.02	0.06	0.02	0.03	0.01	0.04	0.01	0.03	0.01	0.04	0.02	0.02	0.02	0.05	0.04
Large intestine	0.04	0.01	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03
Liver	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
Lung	0.03	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03	0.02	0.03	0.01	0.03	0.06	0.03	0.03	0.05	0.04	0.08
Skull	8.13	0.98	7.63	0.70	7.11	0.40	5.95	0.68	6.33	0.38	5.88	0.45	5.88	0.75	6.16	0.55
Small intestine	0.02	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.02	0.02
Spleen	1.33	0.45	0.40	0.15	0.38	0.03	0.35	0.15	0.33	0.14	0.30	0.04	0.26	0.06	0.44	0.13
Sternum	2.71	0.29	2.51	0.59	0.98	0.22	2.56	0.36	1.85	0.21	1.94	0.26	1.79	0.24	1.62	0.41

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity in tissues and organs, rodent

Report no.: R-8661 Study no.: [redacted] Study 52159 Location: 4.2.3.1.2
Report title: Single Dose Toxicity Study in Rats

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female + Male / 2 + 2		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	1390 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

	Day 30	
Organ / tissue	**Mean [%injection/g]**	**S.D.**
Adrenal	0.00	0.01
Aorta	0.01	0.01
Brain	0.00	0.00
Cecum	0.00	0.00
Colon	0.00	0.00
Duodenum	0.00	0.00
Epididymides	0.00	0.00
Eyes	0.00	0.00
Femur	1.17	0.15
Heart	0.00	0.00
Ileum	0.00	0.00
Injection site	0.46	0.04
Jejunum	0.00	0.00
Kidneys	0.00	0.00
Knee joint	1.97	0.27
Larynx	0.16	0.03
Liver	0.00	0.00
Lung	0.00	0.00
Lymph node mandi	0.02	0.01
Lymph node mesent	0.00	0.00
Mammary	0.00	0.00
Muscle	0.00	0.00
Oesophagous	0.00	0.00
Ovaries	0.02	0.01

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity in tissues and organs, rodent (continued)

Report no.: R-8661 Study no.: [redacted] Study 52159 Location: 4.2.3.1.2
Report title: Single Dose Toxicity Study in Rats

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female + Male / 2 + 2		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	1390 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

	Day 30	
Organ / tissue	**Mean [%injection/g]**	**S.D.**
Pancreas	0.00	0.00
Pituitary	0.07	0.04
Prostate	0.00	0.00
Rectum	0.00	0.00
Salivary gl. Parotid	0.00	0.00
Salivary gl. Subling	0.02	0.01
Salivary gl. Submandi	0.01	0.00
Sciatic nerve	0.03	0.03
Semin vesicle	0.00	0.00
Spinal cervical	0.78	0.19
Spinal lumbar	0.94	0.24
Spinal thoracic	1.08	0.04
Spleen	0.00	0.00
Sternum	0.41	0.08
Stomach	0.00	0.00
Testes	0.00	0.00
Thracea	0.47	0.24
Thymus	0.00	0.00
Thyroid	0.04	0.03
Tongue	0.00	0.00
Urethers	0.00	0.01
Urinary bladder	0.00	0.00
Vagina	0.01	0.00

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.5-4: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity in tissues and organs, non-rodent

Report no.:	R-8668 / R-8668A / R-8668B	**Study no.:**	MS RA1	**Location:**	4.2.3.1.3
Report title:	Biodistribution and acute Radiotoxicity Study of Single Dose intravenous Radium-223 in normal dogs				
Species / strain:	Dog / Beagle	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Male + Female / 2 + 2		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	0 ; 55; 166; 497 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

	Day 30							
Dose	**Control (0.9% saline)**		**55 kBq/kg**		**166 kBq/kg**		**497 kBq/kg**	
	Arithmetic		**Arithmetic**		**Arithmetic**		**Arithmetic**	
Organ / tissue	**mean [CPM/g]**	**SD [CPM/g]**	**mean [CPM/g]**	**SD [CPM/g]**	**mean [CPM/g]**	**SD [CPM/g]**	**mean [CPM/g]**	**SD [CPM/g]**
Femur	72.7	61.0	2222	503	4861	509	22354	2366
Humerus	2.9	4.1	5007	1146	10474	201	27522	n.a.[a]
L1 / L3 vertebra	49.8	39.7	3910	1396	10168	2108	32590	2604
Spleen	83.2	135	122	62.1	168	27.2	582	228
Liver	22.0	32.7	83.9	28.2	231	47.8	501	101
Prostate	77.8	n.a.[a]	77.8	n.a.[a]	n.a.[a]	n.a.[a]	0.0	n.a.[a]
Kidney	60.9	48.1	117	71.1	81.3	84.3	177	144
Lung	17.2	19.2	396	655	83.8	67.6	86.3	32.5
Large int.	48.0	60.1	370	643	73.9	60.2	53.7	79.0
Bile	21.7	28.0	37.6	23.7	48.5	8.0	33.6	13.4
Thyroid	19.3	38.6	60.8	25.8	28.4	14.9	164	86.9
Pituitary	713	1354	40.7	70.5	891	871	787	748

a = n.a. - not applicable

Additional information: Care should be exercised with interpretation of the radioactivity results for the pituitary gland due to the combined effect of very low mass of this tissue and the low levels of radioactivity and the effect of multiplication required to express these data in CPM per gram of tissue.
Data are located in R-8668A, page 60.

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.5-5: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity in tissues and organs, non-rodent

Report no.:	R-8670 / R-8670A / R-8670B	Study no.:	MS RA2	Location:	4.2.3.2.3
Report title:	Long Term Radiotoxicity Study of Repeat Dose intravenous Radium-223 in normal dogs				
Species / strain:	Dog / Beagle	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Male + Female / (Control) 2 + 2 (55 kBq/kg) 4 + 4		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	55 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

	Day 30 [b]			
Dose	**Control (0.9% saline)**		**55 kBq/kg**	
Organ / tissue	**Mean [CPM/g]**	**S.D. [CPM/g]**	**Mean [CPM/g]**	**S.D. [CPM/g]**
Femur	397	408	1144	649
Humerus	12.0	13.9	704	228
L1 vertebra	7.23	9.44	504	246
Spleen	16.4	16.2	93.4	71.2
Liver	11.9	14.3	17.3	10.1
Kidney	48.1	21.7	42.0	28.0
Small int.	13.5	n.a.[a]	10.3	2.97
Large int.	22.6	23.6	12.6	15.0
Heart	6.27	4.49	4.70	7.92
Lung	3.45	5.89	11.5	15.1
Bile	9.75	11.3	37.9	31.4
Thyroid	156	272	108	141
Pituitary	1063	1551	2763	3156
Prostate	344	47.9	247	189

a = n.a. - not applicable

b = approximately 30 days after the 6th administration

Additional information: Care should be exercised with interpretation of the radioactivity results for the pituitary gland due to the combined effect of very low mass of this tissue and the low levels of radioactivity and the effect of multiplication required to express these data in CPM per gram of tissue.

Data are located in R-8670A, page 75.

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験（胎盤移行性、乳汁排泄）

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験： In Vivoにおける代謝

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験： In Vitroにおける代謝

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-1: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, rodent

Report no.:	R-8647	Study no.:	[redacted] 148-002	Location:	4.2.2.5.1
Report title:	Urinary and Fecal Clearance of Radium-223 (Alpharadin™) in mice				
Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 6		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

Matrix	% of dose								
	0 h	0-1 h	1-6 h	6-12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	72-120 h
Feces	0.000381	0.111	2.75	1.09	0.789	1.09	0.527	0.281	0.178
Urine	0.000323	1.16	2.94	0.0586	0.889	1.10	0.639	0.223	0.155

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-2: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, rodent

Report no.: R-8647 Study no.: [redacted] 148-002 Location: 4.2.2.5.1
Report title: Urinary and Fecal Clearance of Radium-223 (Alpharadin™) in mice

Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 6		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

Matrix	Interval	% of administered dose
Urine	0-6 h	4.10
	0-24 h	5.05
	0-72 h	6.79
	0-120 h	7.17
Feces	0-6 h	2.87
	0-24 h	4.74
	0-72 h	6.36
	0-120 h	6.82
Recovery		14.0

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-3: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, rodent

Report no.:	R-8650	Study no.:	[redacted] 148-012	Location:	4.2.2.5.2
Report title:	Urinary and Fecal Clearance of Radium-223 (Alpharadin™) in mice. Drug Substance Production Process II.				
Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 9		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

Matrix	% of dose								
	0 h	0-1 h	1-6 h	6-12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	96-120 h
Feces	0.0000515	0.223	1.46	5.64	3.27	1.97	0.792	0.393	0.294
Urine	0.0000	1.92	0.801	0.776	0.594	0.380	0.145	0.0798	0.0857

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-4: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, rodent

Report no.: R-8650 Study no.: [redacted] 148-012 Location: 4.2.2.5.2
Report title: Urinary and Fecal Clearance of Radium-223 (Alpharadin™) in mice. Drug Substance Production Process II.

Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 9		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

Matrix	Interval	% of administered dose
Urine	0-6 h	2.72
	0-24 h	4.09
	0-72 h	4.61
	0-120 h	4.78
Feces	0-6 h	1.68
	0-24 h	10.6
	0-72 h	13.4
	0-120 h	14.0
Recovery		18.8

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-5: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, rodent

Report no.: R-8648 Study no.: [redacted] 148-003 Location: 4.2.2.2.2

Report title: Pharmacokinetics and biodistribution of radium-223 (Alpharadin™) in mice

Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 6		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

Bq/g or mL

	Day 0		Day 6-7		Day 13-14		Day 20-21		Day 27-28		Day 34-35		Day 41-42		Day 48-49		Day 55-56	
	Mean	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
Feces	0.10	0.06	42.55	1.38	36.48	9.91	15.62	2.52	13.65	1.55	14.73	4.09	8.56	1.33	11.98	0.78	8.20	1.77
Urine	0.04	0.09	29.96	18.12	28.84	1.10	9.68	1.61	6.42	1.10	6.18	2.91	1.37	0.51	3.05	1.40	3.86	0.02

Additional information: Urine and feces were collected for 24 hr once a week.

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-6: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, non-rodent

Report no.:	R-8668 / R-8668A / R-8668B	Study no.:	MS RA1	Location:	4.2.3.1.3
Report title:	Biodistribution and acute Radiotoxicity Study of Single Dose intravenous Radium-223 in normal dogs				
Species / strain:	Dog / Bealge	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Male + Female / 2 + 2		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	0, 55, 166, 497 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

Dose	**Control (0.9% saline) Arithmetic**		**55 kBq/kg Arithmetic**		**166 kBq/kg Arithmetic**		**497 kBq/kg Arithmetic**	
Urine	**Mean [CPM/mL]**	**SD [CPM/mL]**	**Mean [CPM/mL]**	**SD [CPM/mL]**	**Mean [CPM/mL]**	**SD [CPM/mL]**	**Mean [CPM/mL]**	**SD [CPM/mL]**
0 h	12.0	17.0	162	221	24.0	23.8	6.2	8.8
4 h	116	64.8	39146	10608	123111	72448	263067	90135
24 h	41.0	23.9	19278	17910	52558	58862	99890	45299
48 h	44.6	34.4	5984	1615	44603	67079	56139	41072
72 h	39.4	28.9	3182	1216	12194	6151	24698	12374
96h	18.6	7.7	3453	1981	5194	1307	21094	19286
168 h	13.2	9.3	884	402	1811	510	9978	3321

Additional information: Total urine output not measured. Therefore data are expressed as concentrations only and no mass balance was performed.
Data are located in R-8668A, page 35.

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-7: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, non-rodent

Report no.:	R-8668 / R-8668A / R-8668B	Study no.:	MS RA1	Location:	4.2.3.1.3
Report title:	Biodistribution and acute Radiotoxicity Study of Single Dose intravenous Radium-223 in normal dogs				
Species / strain:	Dog / Beagle	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Male + Female / 2 + 2		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	0, 55, 166, 497 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

Dose	**Control (0.9% saline) Arithmetic**		**55 kBq/kg Arithmetic**		**166 kBq/kg Arithmetic**		**497 kBq/kg Arithmetic**	
Feces	**Mean [CPM/cm^3]**	**SD [CPM/cm^3]**	**Mean [CPM/cm^3]**	**SD [CPM/cm^3]**	**Mean [CPM/cm^3]**	**SD [CPM/cm^3]**	**Mean [CPM/cm^3]**	**SD [CPM/cm^3]**
24 h	113.9	53.7	22599	20270	92550	79959	126350	157717
48 h	72.5	1.27	9858	6180	41183	27794	102185	74374
72 h	61.3	36.7	6941	5814	9396	4408	35318	11555
96h	27.3	23.6	4337	1731	6477	3170	14036	412
168 h	44.2	23.3	921	431	1842	613	19775	14493
216 h	12.7	14.8	818	717	1187	377	15900	13581

Additional information: Total feces output not measured. Therefore data are expressed as concentrations only and no mass balance was performed.
Data are located in R-8668A, page 41.

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-8: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, non-rodent

Report no.:		R-8670 / R-8670A / R-8670B	R-8670 / R-8670A / R-8670B
Study no.:		MS RA2	MS RA2
Location:		4.2.3.2.3	4.2.3.2.3
Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. Compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	55 (3rd injection)	55 (6th injection)
Route:		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		m + f / 4 + 4	m + f / 4 + 4
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	96	96
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting

	Urine			
	Arithmetic		Arithmetic	
Time period	**Mean [CPM/mL]**	**S.D. [CPM/mL]**	**Mean [CPM/mL]**	**S.D. [CPM/mL]**
1 h	56755	46573	49648	47821
2 h	66957	38734	49059	32901
4 h	47018	23590	34839	19302
6 h	29376	10560	22732	10190
8 h	27261	5671	16022	7958
12 h	15435	5976	14046	6631
24 h	8002	3288	8155	3667
48 h	4570	2392	2658	848
72 h	2234	403	2086	504
96 h	1553	1297	1481	88.6

Additional information: Total urine output not measured. Therefore data are expressed as concentrations only and no mass balance was performed.
Data are located in R-8670A, page 31 – 32.

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.13-9: Pharmacokinetics: Excretion of ^{223}Ra – radioactivity in urine and feces, non-rodent

Report no.:		R-8670 / R-8670A / R-8670B	R-8670 / R-8670A / R-8670B
Study no.:		MS RA2	MS RA2
Location:		4.2.3.2.3	4.2.3.2.3
Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. Compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride
Analyte:		Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	55 (3rd injection)	55 (6th injection)
Route:		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		m + f / 4 + 4	m + f / 4 + 4
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	168	168
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting

	Feces			
	Arithmetic		Arithmetic	
Time period	**Mean [CPM/cm^3]**	**S.D. [CPM/cm^3]**	**Mean [CPM/cm^3]**	**S.D. [CPM/cm^3]**
12 h	29782	15816	27580	23893
24 h	11338	5507	13688	9744
48 h	6433	3913	5202	2772
72 h	3515	1940	4831	4289
96 h	1936	253	1275	167
168 h	838	523	473	236

Additional information: Total feces output not measured. Therefore data are expressed as concentrations only and no mass balance was performed.

Data are located in R-8670A, page 34 – 35.

2.6.5.14 薬物動態試験： 胆汁中排泄

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.15-1: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity in tissues and organs

Report no.: R-8651 Study no.: [redacted] 148-013 Location: 4.2.2.6.1

Report title: Pharmacokinetics and Biodistribution of Radium-223 (Alpharadin™) during treatment with zoledronic acid (Zometa) in mice

Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v. Assay: Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride	Gender / no.:	Female / 3
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution

%injection/g

	0.5 h		1 h		6 h		12 h		24 h		48 h		72 h		120 h		336 h	
Organ / tissue	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
Brain	0.13	0.02	0.13	0.02	0.11	0.01	0.09	0.01	0.12	0.02	0.13	0.03	0.12	0.03	0.09	0.03	0.07	0.01
Femur	8.05	1.97	11.68	2.54	11.91	0.58	9.56	0.43	7.73	1.12	9.52	1.91	11.22	0.75	7.17	1.97	8.69	1.92
Femur muscle	0.88	0.07	0.68	0.20	0.06	0.02	0.07	0.09	0.03	0.02	0.06	0.07	0.03	0.06	0.05	0.07	0.00	0.01
Heart	4.62	6.21	2.37	1.22	0.60	0.87	0.70	0.60	0.34	0.30	0.01	0.00	0.02	0.01	0.01	0.02	0.22	0.22
Kidney	33.52	3.42	21.07	2.71	3.08	0.47	1.70	0.19	0.85	0.10	0.15	0.15	0.21	0.02	0.10	0.02	0.06	0.02
Large intestine	10.33	1.22	12.35	2.88	1.40	0.76	0.35	0.03	0.34	0.02	0.12	0.04	0.10	0.06	0.06	0.01	0.04	0.01
Liver	1.07	0.06	0.79	0.18	0.20	0.02	0.11	0.01	0.13	0.04	0.05	0.03	0.04	0.01	0.02	0.00	0.01	0.01
Lung	2.17	0.53	2.25	0.25	0.39	0.22	0.15	0.04	0.17	0.02	0.09	0.08	0.06	0.03	0.04	0.01	0.04	0.03
Skull	8.52	1.24	9.90	1.91	9.75	0.32	9.54	0.52	9.31	1.46	9.63	1.14	9.16	1.52	8.52	1.99	8.23	0.14
Small intestine	5.63	0.34	3.31	1.23	0.51	0.26	0.14	0.02	0.09	0.02	0.06	0.02	0.03	0.00	0.02	0.00	0.02	0.01
Spleen	20.39	2.38	19.55	3.40	8.26	2.44	6.03	1.65	7.87	1.34	5.56	2.62	5.64	1.95	3.05	0.96	1.16	0.19
Sternum	6.17	1.01	5.95	1.53	6.45	0.56	5.53	0.70	4.45	1.03	4.28	0.38	4.13	0.77	3.09	1.94	2.96	0.26

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.15-2: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity + Zometa in tissues and organs

Report no.: R-8651 Study no.: [redacted] 148-013 Location: 4.2.2.6.1
Report title: Pharmacokinetics and Biodistribution of Radium-223 (Alpharadin™) during treatment with zoledronic acid (Zometa) in mice

Species / strain:	Mouse / BALB/CA	Route:	i.v.	Assay:	Gamma-counting
Admin. compound:	Radium-223 chloride + Zometa	Gender / no.:	Female / 3		
Analyte:	Radium-223	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	691 kBq/kg	Formulation:	100% isotonic solution		

%injection/g

	0.5 h		1 h		6 h		12 h		24 h		48 h		72 h		120 h		336 h	
Organ / tissue	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
Brain	0.12	0.03	0.13	0.1	0.09	0.06	0.12	0.01	0.12	0.01	0.12	0.01	0.12	0.02	0.09	0.02	0.05	0.01
Femur	7.56	1.90	9.57	2.65	7.70	4.52	12.50	0.28	7.47	1.14	8.02	2.36	10.60	0.96	7.39	0.81	9.39	1.29
Femur muscle	0.82	0.17	0.54	0.07	0.11	0.09	0.16	0.12	0.02	0.01	0.07	0.09	0.05	0.08	0.03	0.05	0.01	0.02
Heart	1.55	0.84	0.54	0.02	0.11	0.06	1.89	0.91	1.56	1.58	0.04	0.00	0.09	0.16	0.00	0.01	0.00	0.01
Kidney	31.10	5.96	20.32	2.24	2.66	1.39	2.01	0.16	0.82	0.18	0.45	0.01	0.23	0.05	0.12	0.01	0.03	0.01
Large intestine	10.96	6.04	13.54	1.67	0.93	0.47	0.51	0.04	0.25	0.01	0.18	0.06	0.07	0.04	0.04	0.01	0.05	0.02
Liver	1.06	0.30	1.03	0.13	0.26	0.15	0.14	0.03	0.11	0.09	0.10	0.02	0.07	0.03	0.03	0.01	0.00	0.00
Lung	3.17	0.83	1.77	0.55	0.59	0.31	0.21	0.07	0.14	0.02	0.14	0.06	0.04	0.03	0.03	0.05	0.01	0.01
Skull	8.74	1.97	10.26	0.69	7.95	4.53	10.38	0.76	9.06	1.04	9.46	2.29	9.16	1.05	8.16	0.75	6.23	0.92
Small intestine	5.42	0.64	2.74	0.73	0.31	0.15	0.19	0.03	0.10	0.02	0.07	0.02	0.03	0.01	0.03	0.01	0.01	0.00
Spleen	21.43	6.41	22.24	1.13	10.78	6.56	7.40	0.86	5.11	4.41	5.64	0.68	6.46	2.25	4.25	1.96	0.75	0.16
Sternum	5.85	1.77	6.59	1.75	4.95	3.40	6.60	0.48	3.82	0.43	3.23	0.63	4.68	0.07	2.51	0.34	2.99	0.92

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用（続き）

Test article: **Radium-223 chloride**

2.6.5.15-3: Pharmacokinetics: Biodistribution of ^{223}Ra – radioactivity + Zometa in tissues and organs

Report no.:		R-8651	R-8651
Study no.:		[redacted] 148-013	[redacted] 148-013
Location:		4.2.2.6.1	4.2.2.6.1
Species / strain:		Mouse / BALB/CA	Mouse / BALB/CA
Admin. compound:		Radium-223 chloride	Radium-223 chloride + Zometa
Analyte:		Radium-223	Radium-223
Dose:	[kBq/kg]	691	691
Route:		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		Female / 3	Female / 3
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum
Formulation:		100% isotonic solution	100% isotonic solution
Duration:	[h]	336	336
Assay:		Gamma-counting	Gamma-counting

	% injected dose / gram in blood		% injected dose / gram in blood	
Time [h]	**Mean**	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
0	66.7		66.7	
0.25	1.26	0.10	1.21	0.05
0.5	0.80	0.04	0.83	0.14
0.75	0.61	0.07	0.58	0.06
1	0.46	0.07	0.49	0.06
2	0.23	0.03	0.26	0.04
3	0.19	0.01	0.19	0.02
6	0.08	0.01	0.07	0.04
12	0.04	0.00	0.04	0.01
18	0.02	0.00	0.03	0.01
24	0.02	0.01	0.02	0.01
36	0.01	0.00	0.01	0.00
48	0.01	0.01	0.01	0.00
72	0.00	0.01	0.01	0.00
120	0.00	0.00	0.00	0.01
336	0.00	0.01	0.00	0.00

Additional information: Time 0 value was calculated from the percent of administered dose (100%) divided by the total weight of blood in the mouse (~ 1.5 g/mouse).

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

該当する試験は実施しなかった。