アミヴィッド静注

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 5
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 6
2.6.4.4.1 体内分布試験 6
2.6.4.4.2 PET イメージング試験 8
2.6.4.5 代謝 9
2.6.4.5.1 *In vitro* 薬物代謝試験 9
2.6.4.5.2 *In vivo* 薬物代謝試験 10
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 11
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 12
2.6.4.10 図表 12
2.6.4.11 参考文献 12

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
%dose	%投与量 投与放射能に対する百分率
Aβ	amyloid-β アミロイドβ
Bq	becquerel 放射能の単位（放射性物質が 1 秒間に崩壊する原子の個数）
Ci	curie 放射能の単位（1 Ci ＝ 3.7×10^{10} Bq）
^{18}F-AV-45	florbetapir (^{18}F) フッ素 18 で標識した放射性化合物：　アミヴィッド静注の有効成分
^{19}F-AV-45	florbetapir (^{19}F) ^{18}F-AV-45 と同一の化学構造を有する非放射性化合物
^{18}F-AV-160	^{18}F-AV-45 の放射性代謝物
^{19}F-AV-160	^{18}F-AV-160 と同一の化学構造を有する非放射性化合物
^{18}F-AV-267	^{18}F-AV-45 の放射性代謝物
^{19}F-AV-267	^{18}F-AV-267 と同一の化学構造を有する非放射性化合物
HPLC	high-performance liquid chromatography 高速液体クロマトグラフィー
IMPY	6-iodo-2-(4’-dimethylamino)-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine 既報の Aβ 選択的リガンド
^{125}I-IMPY	IMPY と同一の化学構造を有するヨウ素 125 標識化合物
LC/MS	liquid chromatography/mass spectrometry 液体クロマトグラフィー／質量分析法
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PET	positron emission tomography 陽電子放出断層撮影

2.6.4.1　まとめ

実施した非臨床薬物動態試験を表 2.6.4-2 に示す。開発早期より exploratory IND（Investigational New Drug）制度に則った早期探索的臨床試験が実施され、ヒトを対象とした薬物動態データが得られていたことから、florbetapir (^{18}F)（以下、^{18}F-AV-45）の非臨床薬物動態試験は、これらの結果を補足する目的で部分的に実施した。

マウスを用いた体内分布試験は、安全性薬理試験と同様の試験法を用いて実施した。アカゲザルを用いた陽電子放出断層撮影（PET）イメージング試験では、^{18}F-AV-45 の脳移行性と脳からの洗い出しについて検討した。また、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物代謝試験では、代謝の種差について検討すると共に、^{18}F-AV-45 の代謝経路を明らかにするため、マウスを用いた *in vivo* 薬物代謝試験を実施した。なお、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。

表 2.6.4-2　非臨床薬物動態試験の一覧表

被験物質：^{18}F-AV-45

試験の種類	試験系	投与方法	区分
分布			
体内分布試験	マウス	単回静脈内	評価資料
PET イメージング試験	アカゲザル	単回静脈内	参考資料
代謝			
In vitro 薬物代謝試験	ラット及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	評価資料
In vivo 薬物代謝試験	マウス	単回静脈内	評価資料

2.6.4.2　分析法

^{18}F-AV-45 を単回静脈内投与したマウスより組織を摘出し、ガンマカウンターにて放射能を測定することで、体内分布を評価した。放射性物質の分布量は、投与放射能に対する放射能分布率（%dose/organ）及び放射能濃度（%dose/g）で表示した。

PET イメージング試験は、microPET P4（Concorde Microsystems, Inc.）を用いて実施した。

^{18}F-AV-45 及びその代謝物は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて分析した。放射能検出器（Bioscan, Inc.）にて放射能ピークを検出すると共に、*in vivo* 薬物代謝試験では液体クロマトグラフィー／質量分析法（LC/MS）を用いて、代謝物を同定した。

2.6.4.3　吸収

静脈内投与時における ^{18}F-AV-45 のバイオアベイラビリティは、100%である。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　体内分布試験

..... 添付資料 4.2.2.3.1

雌雄 CD-1 マウス（25～30 g）に ^{18}F-AV-45（740 kBq（20 μCi））を単回静脈内投与し、投与後 2、60、120 及び 180 分における体内分布を評価した。雄性マウスより摘出した組織の放射能分布率（%dose/organ）及び放射能濃度（%dose/g）を、それぞれ表 2.6.4-3 及び表 2.6.4-4 に示す。なお、雌性マウスの結果は 2.6.5.5 項に示した。

雌雄いずれにおいても、^{18}F-AV-45 投与直後より放射性物質は脳内へ移行し、その後、速やかに洗い出された。投与後 2 分における脳放射能濃度は、雄性で 7.33%dose/g 及び雌性で 6.23%dose/g を示し、その後、投与後 60 分で血液と同程度まで低下した。

表 2.6.4-3　雄性マウスに ^{18}F-AV-45 を単回静脈内投与したときの放射能分布率

組織	放射能分布率（%dose/organ）			
	投与後 2 分	投与後 60 分	投与後 120 分	投与後 180 分
脳	3.77 ± 0.86	0.87 ± 0.06	0.82 ± 0.07	0.70 ± 0.03
血液 [a]	3.74 ± 0.46	3.60 ± 0.51	2.96 ± 0.45	2.08 ± 0.09
心臓	0.70 ± 0.15	0.21 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.13 ± 0.02
筋肉	29.83 ± 1.49	11.49 ± 0.40	8.83 ± 0.93	6.73 ± 0.44
肺	1.08 ± 0.10	0.44 ± 0.08	0.31 ± 0.03	0.23 ± 0.03
腎臓	4.22 ± 1.00	1.92 ± 0.28	1.24 ± 0.27	0.67 ± 0.04
脾臓	0.27 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.09 ± 0.01
肝臓	18.47 ± 4.74	13.53 ± 0.91	9.26 ± 0.47	5.51 ± 0.15
皮膚	3.44 ± 0.21	5.21 ± 0.26	4.16 ± 0.58	2.98 ± 0.23
骨	3.97 ± 0.72	11.12 ± 0.67	19.57 ± 1.74	23.60 ± 3.53
甲状腺	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00
膵臓	0.63 ± 0.21	0.31 ± 0.08	0.23 ± 0.05	0.13 ± 0.01
胃	0.99 ± 0.31	2.21 ± 0.37	1.77 ± 0.71	0.87 ± 0.10
腸	10.34 ± 1.54	28.23 ± 1.43	28.10 ± 1.04	28.12 ± 1.16
泌尿生殖器	0.33 ± 0.06	2.90 ± 1.06	2.37 ± 0.60	1.51 ± 1.09
精巣	0.28 ± 0.08	0.22 ± 0.02	0.19 ± 0.03	0.12 ± 0.01
尾（投与部位）	13.38 ± 7.01	1.35 ± 0.09	1.34 ± 0.20	1.29 ± 0.15
脂肪	0.25 ± 0.08	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.04	0.07 ± 0.01
屠体	38.74 ± 2.69	22.86 ± 0.92	23.50 ± 1.86	19.60 ± 0.59

平均値±標準偏差（n=3）

a - 血液の質量は、体重の 7%として計算した。

表 2.6.4-4　雄性マウスに ^{18}F-AV-45 を単回静脈内投与したときの放射能濃度

組織	放射能濃度（%dose/g）			
	投与後 2 分	投与後 60 分	投与後 120 分	投与後 180 分
脳	7.33 ± 1.54	1.88 ± 0.14	1.80 ± 0.07	1.48 ± 0.15
血液	2.51 ± 0.31	2.37 ± 0.27	1.96 ± 0.23	1.39 ± 0.13
心臓	6.64 ± 1.39	2.01 ± 0.05	1.70 ± 0.07	1.23 ± 0.08
筋肉	3.49 ± 0.13	1.33 ± 0.08	1.02 ± 0.07	0.78 ± 0.09
肺	6.61 ± 0.92	2.58 ± 0.28	1.84 ± 0.15	1.37 ± 0.11
腎臓	12.75 ± 2.27	5.94 ± 0.90	3.97 ± 0.72	2.24 ± 0.48
脾臓	3.01 ± 0.59	1.51 ± 0.13	1.38 ± 0.11	0.87 ± 0.06
肝臓	16.28 ± 5.38	11.07 ± 1.83	8.96 ± 0.28	5.39 ± 0.31
皮膚	1.07 ± 0.05	1.60 ± 0.03	1.28 ± 0.13	0.93 ± 0.12
骨	1.33 ± 0.24	3.66 ± 0.30	6.48 ± 0.34	7.83 ± 1.08
甲状腺	5.00 ± 1.44	2.63 ± 1.06	1.73 ± 0.46	1.71 ± 0.35
膵臓	3.94 ± 0.88	2.27 ± 0.64	1.42 ± 0.18	0.96 ± 0.11
胃	2.82 ± 0.85	4.39 ± 1.56	4.06 ± 1.75	1.49 ± 0.10
腸	5.11 ± 0.82	12.46 ± 0.67	12.92 ± 0.75	11.83 ± 0.38
泌尿生殖器	1.95 ± 0.43	26.11 ± 3.85	22.20 ± 0.99	5.38 ± 4.13
精巣	2.09 ± 0.50	1.60 ± 0.16	1.25 ± 0.21	0.92 ± 0.10
尾（投与部位）	26.82 ± 14.63	2.54 ± 0.14	2.35 ± 0.21	4.77 ± 4.23
脂肪	1.63 ± 0.34	1.91 ± 0.36	1.29 ± 0.28	0.49 ± 0.33
屠体	2.95 ± 0.21	1.80 ± 0.05	1.85 ± 0.05	1.60 ± 0.09

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.4.2　PET イメージング試験

..... 添付資料 4.2.1.1.1

試験は、Dr. Michael Kilbourn（ミシガン大学）の研究室で行った。投与直前に麻酔した雌性アカゲザル（6.65 kg）に ^{18}F-AV-45（173.9 MBq（4.7 mCi））を単回静脈内投与し、投与直後から投与後 90 分まで、脳の放射能を microPET P4 で測定した。再構成した PET 画像を用いて、脳放射能濃度を算出した。放射能濃度の経時変化を図 2.6.4-1 に示す。

^{18}F-AV-45 投与直後より放射性物質は脳内へ移行し、投与後 90 分以内に脳から速やかに洗い出された。

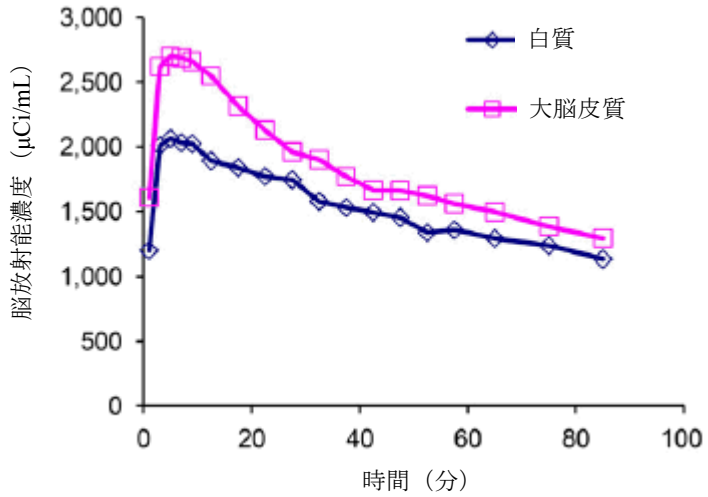


図 2.6.4-1　アカゲザルに ^{18}F-AV-45 を単回静脈内投与したときの脳放射能濃度（経時変化）

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　*In vitro* 薬物代謝試験

..... 添付資料 4.2.2.4.1

ラット及びヒト肝ミクロソームに ^{18}F-AV-45 を加え、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下で、2～120 分間（pH 7.4）インキュベートすることで ^{18}F-AV-45 を代謝させた。アセトニトリルを加えて反応を停止し、有機溶媒層に抽出された未変化体及び放射性代謝物を HPLC で分析した。肝ミクロソーム非存在条件の結果と比較することで、肝ミクロソーム特異的な代謝物を検出した。代表的なラジオクロマトグラムを図 2.6.4-2 に示す。

ラット及びヒト肝ミクロソームにおいて、^{18}F-AV-45 は速やかに代謝された。両ミクロソームで代謝反応に著しい差は観察されなかった。60 分間のインキュベートで、全放射能に対する未変化体の存在比率は 4%に低下し、主要放射性代謝物として ^{18}F-AV-160（^{18}F-AV-45 の *N*-脱メチル体）を、71%の存在比率で検出した。^{18}F-AV-45 の生物学的半減期は、5 分未満と推定された。

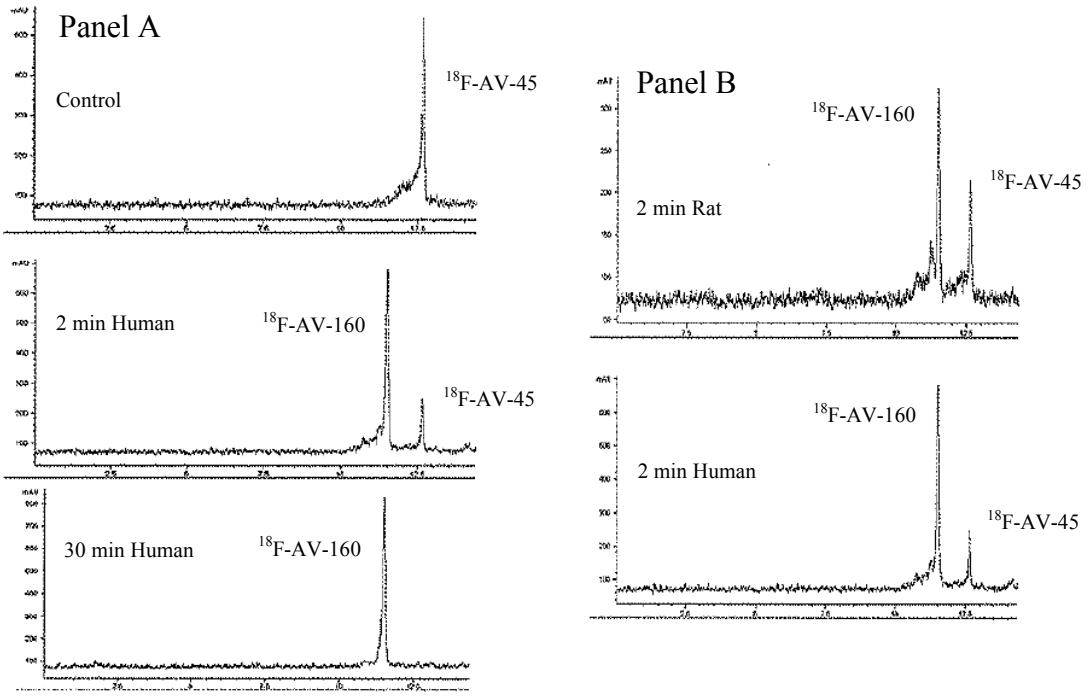


図 2.6.4-2　^{18}F-AV-45 を肝ミクロソームで代謝したときのラジオクロマトグラム

縦軸に放射能、横軸に保持時間を示す。

Panel A – 肝ミクロソーム非存在条件（Control）、ヒト肝ミクロソームで 2 分間反応（2 min Human）及びヒト肝ミクロソームで 30 分間反応（30 min Human）

Panel B – ラット肝ミクロソームで 2 分間反応（2 min Rat）及びヒト肝ミクロソームで 2 分間反応（2 min Human）

2.6.4.5.2　*In vivo* 薬物代謝試験

..... 添付資料 4.2.2.4.2

雄性マウスに ^{18}F-AV-45（370～555 MBq（10～15 mCi））を単回静脈内投与し、投与後 2～60 分における血漿、脳及び肝臓を回収した。血漿に関しては、アセトニトリルによる抽出操作後、未変化体及び放射性代謝物を HPLC にて分析した。脳及び肝臓に関しては、リン酸緩衝生理食塩液（PBS）とアセトニトリルを加えてホモジネートを作製し、その遠心上清を窒素ガスで濃縮後、HPLC にて分析した。なお、分析結果は 2.6.5.9 項に示した。

In vivo においても ^{18}F-AV-45 は速やかに代謝された。投与後 10 分の血漿において、試料中全放射能に対する未変化体の存在比率は 50%であり、*in vitro* 薬物代謝試験（2.6.4.5.1 項）と同様、主要放射性代謝物として ^{18}F-AV-160 を検出した。さらに、^{18}F-AV-267（^{18}F-AV-160 の *N*-アセチル体）及び少量の未同定極性代謝物を 1 つ以上検出した。脳及び肝臓からも、血漿と同様、^{18}F-AV-160、^{18}F-AV-267 及び未同定極性代謝物を検出した。推定代謝経路を図 2.6.4-3 に示す。

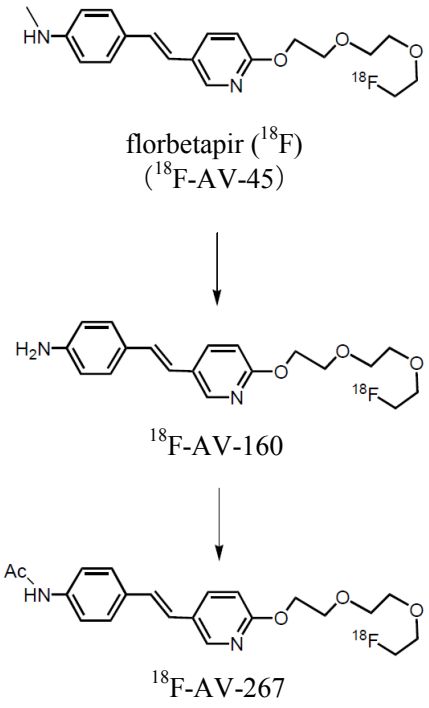


図 2.6.4-3　^{18}F-AV-45 の推定代謝経路

添付資料 4.2.2.4.2 Scheme 1 より改変

一方、放射性代謝物による ^{18}F-AV-45 の薬効に対する影響を確認するため、Aβ 凝集体に対する *in vitro* 結合実験及び結合阻害実験並びにマウス体内分布実験を実施した。*In vitro* 結合阻

害実験及びマウス体内分布実験の結果を、それぞれ表 2.6.4-5 及び表 2.6.4-6 に示す。

^{125}I-IMPY とアルツハイマー病患者由来脳ホモジネートの結合に対する、^{19}F-AV-160 及び ^{19}F-AV-267 の結合阻害作用を評価したところ、^{19}F-AV-45 と比べ明らかに弱い阻害作用を示した。同様な結果は *in vitro* 結合実験（脳ホモジネートを用いた結合実験及び脳切片を用いたオートラジオグラフィー）からも得られ、^{18}F-AV-160 及び ^{18}F-AV-267 の Aβ 凝集体に対する結合量は、^{18}F-AV-45 と比べて明らかに少なかった。また、マウス体内分布実験において、放射性物質は ^{18}F-AV-160 及び ^{18}F-AV-267 投与直後より脳内へ移行し、その後、速やかに洗い出された。

主要放射性代謝物である ^{18}F-AV-160 及び ^{18}F-AV-267 の Aβ 凝集体に対する結合親和性は、^{18}F-AV-45 と比べて弱く、また ^{18}F-AV-160 及び ^{18}F-AV-267 を静脈内投与したときの放射性物質は、脳内から速やかに洗い出されたことから、これらの代謝物は ^{18}F-AV-45 の薬効に影響を与えないと推察された。

表 2.6.4-5　Aβ 凝集体に対する ^{19}F-AV-160、^{19}F-AV-267 及び ^{19}F-AV-45 の結合親和性

パラメーター	化合物		
	^{19}F-AV-160	^{19}F-AV-267	^{19}F-AV-45
阻害定数（K_i） nmol/L	150	48.0 ± 12.6	5.5 ± 0.7

^{125}I-IMPY とアルツハイマー病患者由来脳ホモジネートの結合に対する、各化合物の阻害定数（K_i）を示す。

表 2.6.4-6　雄性マウスに ^{18}F-AV-160、^{18}F-AV-267 及び ^{18}F-AV-45 を単回静脈内投与したときの脳放射能濃度

化合物	脳放射能濃度（%dose/g）			
	投与後 2 分	投与後 60 分	投与後 120 分	投与後 180 分
^{18}F-AV-160	4.49 ± 0.31	1.81 ± 0.10	1.61 ± 0.06	1.39 ± 0.01
^{18}F-AV-267	3.08 ± 0.21	1.82 ± 0.04	1.35 ± 0.05	1.18 ± 0.06
^{18}F-AV-45	7.33 ± 1.54	1.88 ± 0.14	1.80 ± 0.07	1.48 ± 0.15

3 例のマウスから得られた測定値の平均±標準偏差を示す。^{18}F-AV-45 のデータは 2.6.4.4.1 項より転記した。脳以外の組織についても検討したが示していない。

2.6.4.6　排泄

臨床試験で検討されているため、試験を行わなかった。

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

マウスを用いた体内分布試験において、放射性物質は ^{18}F-AV-45 投与直後より脳内へ急速に移行し、その後、速やかに洗い出された。アカゲザルを用いた PET イメージング試験においても、同様な結果が得られた。

ラット及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物代謝試験において、^{18}F-AV-45 は速やかに代謝された。両ミクロソームで代謝反応に著しい差は見られず、種差は観察されなかった。また *in vivo* 薬物代謝試験において、放射性代謝物として ^{18}F-AV-160、^{18}F-AV-267 及び少量の未同定極性代謝物を検出した。主要放射性代謝物である ^{18}F-AV-160 及び ^{18}F-AV-267 の Aβ 凝集体に対する結合親和性は ^{18}F-AV-45 と比べて弱く、また静脈内投与したときの放射性物質は、脳内から速やかに洗い出されることから、これらの代謝物は ^{18}F-AV-45 の薬効に影響を与えないと推察された。

以上より、^{18}F-AV-45 が Aβ 凝集体を検出する放射性化合物として、最適な薬物動態性能を有していることが示された。

2.6.4.10　図表

図表は、文中に示した。

2.6.4.11　参考文献

該当資料なし。

（最終ページ）

アミヴィッド静注

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 5
2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与 5
2.6.5.5 薬物動態試験： 分布 6
2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合 11
2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 11
2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験 12
2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 13
2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 14
2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路....15
2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 16
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 16
2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 16
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 16
2.6.5.16 薬物動態試験： その他 16

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：^{18}F-AV-45

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
吸収	NA	NA	NA	NA	NA
分布					
体内分布試験	マウス	単回静脈内	[redacted]	[redacted]-45-011	4.2.2.3.1（評価資料）
PET イメージング試験	アカゲザル	単回静脈内	ミシガン大学	NA	4.2.1.1.1（参考資料）
代謝					
In vitro 薬物代謝試験	ラット及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-45-007	4.2.2.4.1（評価資料）
In vivo 薬物代謝試験	マウス	単回静脈内	[redacted]	[redacted]-45-010	4.2.2.4.2（評価資料）
排泄	NA				
薬物動態学的薬物相互作用	NA				
その他	NA				

NA - 該当なし

[redacted]

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

該当資料なし。

2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与

該当資料なし。

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

被験物質：^{18}F-AV-45
CTD における記載箇所：4.2.2.3.1
試験番号：[redacted]-45-011

動物種	マウス
性別／動物数	雌雄／各測定時点 3 例
給餌	摂食
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	740 kBq（20 μCi）/head
放射性核種	フッ素 18（分析法：ガンマカウンター）
比放射能	68.86 TBq（1861 Ci）/mmol
計測時間	投与後 2、60、120 及び 180 分

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布（続き）

組織	放射能分布率（%dose/organ）：雄性マウス			
	投与後 2 分	投与後 60 分	投与後 120 分	投与後 180 分
脳	3.77 ± 0.86	0.87 ± 0.06	0.82 ± 0.07	0.70 ± 0.03
血液 [a]	3.74 ± 0.46	3.60 ± 0.51	2.96 ± 0.45	2.08 ± 0.09
心臓	0.70 ± 0.15	0.21 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.13 ± 0.02
筋肉	29.83 ± 1.49	11.49 ± 0.40	8.83 ± 0.93	6.73 ± 0.44
肺	1.08 ± 0.10	0.44 ± 0.08	0.31 ± 0.03	0.23 ± 0.03
腎臓	4.22 ± 1.00	1.92 ± 0.28	1.24 ± 0.27	0.67 ± 0.04
脾臓	0.27 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.09 ± 0.01
肝臓	18.47 ± 4.74	13.53 ± 0.91	9.26 ± 0.47	5.51 ± 0.15
皮膚	3.44 ± 0.21	5.21 ± 0.26	4.16 ± 0.58	2.98 ± 0.23
骨	3.97 ± 0.72	11.12 ± 0.67	19.57 ± 1.74	23.60 ± 3.53
甲状腺	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00
膵臓	0.63 ± 0.21	0.31 ± 0.08	0.23 ± 0.05	0.13 ± 0.01
胃	0.99 ± 0.31	2.21 ± 0.37	1.77 ± 0.71	0.87 ± 0.10
腸	10.34 ± 1.54	28.23 ± 1.43	28.10 ± 1.04	28.12 ± 1.16
泌尿生殖器	0.33 ± 0.06	2.90 ± 1.06	2.37 ± 0.60	1.51 ± 1.09
精巣	0.28 ± 0.08	0.22 ± 0.02	0.19 ± 0.03	0.12 ± 0.01
尾（投与部位）	13.38 ± 7.01	1.35 ± 0.09	1.34 ± 0.20	1.29 ± 0.15
脂肪	0.25 ± 0.08	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.04	0.07 ± 0.01
屠体	38.74 ± 2.69	22.86 ± 0.92	23.50 ± 1.86	19.60 ± 0.59

平均値±標準偏差（n=3）

a - 血液の質量は、体重の 7%として計算した。

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布（続き）

組織	放射能濃度（%dose/g）：雄性マウス			
	投与後 2 分	投与後 60 分	投与後 120 分	投与後 180 分
脳	7.33 ± 1.54	1.88 ± 0.14	1.80 ± 0.07	1.48 ± 0.15
血液	2.51 ± 0.31	2.37 ± 0.27	1.96 ± 0.23	1.39 ± 0.13
心臓	6.64 ± 1.39	2.01 ± 0.05	1.70 ± 0.07	1.23 ± 0.08
筋肉	3.49 ± 0.13	1.33 ± 0.08	1.02 ± 0.07	0.78 ± 0.09
肺	6.61 ± 0.92	2.58 ± 0.28	1.84 ± 0.15	1.37 ± 0.11
腎臓	12.75 ± 2.27	5.94 ± 0.90	3.97 ± 0.72	2.24 ± 0.48
脾臓	3.01 ± 0.59	1.51 ± 0.13	1.38 ± 0.11	0.87 ± 0.06
肝臓	16.28 ± 5.38	11.07 ± 1.83	8.96 ± 0.28	5.39 ± 0.31
皮膚	1.07 ± 0.05	1.60 ± 0.03	1.28 ± 0.13	0.93 ± 0.12
骨	1.33 ± 0.24	3.66 ± 0.30	6.48 ± 0.34	7.83 ± 1.08
甲状腺	5.00 ± 1.44	2.63 ± 1.06	1.73 ± 0.46	1.71 ± 0.35
膵臓	3.94 ± 0.88	2.27 ± 0.64	1.42 ± 0.18	0.96 ± 0.11
胃	2.82 ± 0.85	4.39 ± 1.56	4.06 ± 1.75	1.49 ± 0.10
腸	5.11 ± 0.82	12.46 ± 0.67	12.92 ± 0.75	11.83 ± 0.38
泌尿生殖器	1.95 ± 0.43	26.11 ± 3.85	22.20 ± 0.99	5.38 ± 4.13
精巣	2.09 ± 0.50	1.60 ± 0.16	1.25 ± 0.21	0.92 ± 0.10
尾（投与部位）	26.82 ± 14.63	2.54 ± 0.14	2.35 ± 0.21	4.77 ± 4.23
脂肪	1.63 ± 0.34	1.91 ± 0.36	1.29 ± 0.28	0.49 ± 0.33
屠体	2.95 ± 0.21	1.80 ± 0.05	1.85 ± 0.05	1.60 ± 0.09

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布（続き）

組織	放射能分布率（%dose/organ）：雌性マウス			
	投与後 2 分	投与後 60 分	投与後 120 分	投与後 180 分
脳	2.96 ± 0.67	0.89 ± 0.09	0.75 ± 0.08	0.65 ± 0.11
血液 [a]	3.23 ± 0.19	4.23 ± 0.57	2.95 ± 0.18	2.47 ± 0.50
心臓	0.56 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.13 ± 0.02
筋肉	31.07 ± 4.16	12.35 ± 0.03	8.33 ± 1.24	6.36 ± 0.51
肺	0.87 ± 0.03	0.47 ± 0.09	0.32 ± 0.05	0.27 ± 0.03
腎臓	3.22 ± 0.30	1.36 ± 0.22	0.80 ± 0.09	0.52 ± 0.09
脾臓	0.25 ± 0.02	0.17 ± 0.01	0.10 ± 0.00	0.09 ± 0.02
肝臓	17.10 ± 5.37	13.09 ± 0.66	8.40 ± 1.11	5.61 ± 0.40
皮膚	2.42 ± 0.41	6.16 ± 0.72	4.21 ± 0.73	3.24 ± 0.63
骨	3.95 ± 0.50	10.63 ± 0.66	18.94 ± 1.22	21.62 ± 2.54
甲状腺	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00
膵臓	0.73 ± 0.04	0.34 ± 0.12	0.27 ± 0.05	0.19 ± 0.02
胃	1.05 ± 0.42	2.38 ± 0.04	1.63 ± 0.29	1.01 ± 0.20
腸	9.57 ± 1.33	27.71 ± 1.34	27.43 ± 1.50	28.58 ± 1.50
泌尿生殖器	0.20 ± 0.04	0.51 ± 0.18	0.30 ± 0.17	0.11 ± 0.03
卵巣及び子宮	0.43 ± 0.05	0.57 ± 0.25	0.41 ± 0.13	0.16 ± 0.07
尾（投与部位）	14.19 ± 2.32	1.34 ± 0.02	1.24 ± 0.11	1.43 ± 0.33
脂肪	0.11 ± 0.03	0.32 ± 0.11	0.19 ± 0.11	0.06 ± 0.03
屠体	40.77 ± 4.65	24.32 ± 1.26	21.88 ± 2.35	20.04 ± 1.51

平均値±標準偏差（n=3）

a - 血液の質量は、体重の 7%として計算した。

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布（続き）

組織	放射能濃度（%dose/g）：雌性マウス			
	投与後 2 分	投与後 60 分	投与後 120 分	投与後 180 分
脳	6.23 ± 1.05	1.84 ± 0.25	1.55 ± 0.18	1.38 ± 0.23
血液	1.94 ± 0.19	2.52 ± 0.23	1.69 ± 0.11	1.55 ± 0.44
心臓	4.75 ± 0.21	1.96 ± 0.28	1.42 ± 0.20	1.22 ± 0.19
筋肉	3.27 ± 0.56	1.29 ± 0.12	0.83 ± 0.08	0.69 ± 0.12
肺	4.82 ± 0.42	2.41 ± 0.49	1.64 ± 0.18	1.41 ± 0.28
腎臓	9.62 ± 0.71	4.29 ± 0.84	2.40 ± 0.35	1.88 ± 0.38
脾臓	2.40 ± 0.12	1.42 ± 0.25	0.99 ± 0.03	0.85 ± 0.18
肝臓	13.23 ± 4.21	9.99 ± 0.95	6.98 ± 0.32	5.07 ± 0.72
皮膚	0.68 ± 0.14	1.71 ± 0.07	1.12 ± 0.15	0.95 ± 0.26
骨	1.19 ± 0.18	3.19 ± 0.45	5.43 ± 0.40	6.66 ± 0.59
甲状腺	4.67 ± 1.33	2.05 ± 0.34	2.57 ± 0.66	1.60 ± 0.31
膵臓	3.34 ± 0.26	1.82 ± 0.11	1.17 ± 0.17	0.98 ± 0.18
胃	1.86 ± 0.69	4.20 ± 0.34	3.55 ± 0.97	2.24 ± 0.55
腸	3.99 ± 0.55	11.34 ± 1.99	12.16 ± 0.24	12.66 ± 1.58
泌尿生殖器	1.66 ± 0.09	5.02 ± 0.84	2.23 ± 0.63	1.58 ± 0.49
卵巣及び子宮	1.96 ± 0.17	1.74 ± 0.28	1.12 ± 0.13	1.03 ± 0.27
尾（投与部位）	22.52 ± 3.93	2.29 ± 0.10	1.99 ± 0.21	2.17 ± 0.22
脂肪	0.74 ± 0.03	2.19 ± 0.24	1.03 ± 0.34	0.59 ± 0.26
屠体	2.80 ± 0.29	1.69 ± 0.17	1.43 ± 0.12	1.45 ± 0.23

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.6　薬物動態試験：　たん白結合

該当資料なし。

2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし。

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

被験物質：^{18}F-AV-45
CTD における記載箇所：4.2.1.1.1
試験番号：該当なし

動物種	アカゲザル
性別／動物数	雌性／1 例
給餌	摂食
溶媒／投与形態	5 vol%エタノールを含む生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	173.9 MBq（4.7 mCi）/head
放射性核種	フッ素 18（分析法：microPET P4（Concorde Microsystems, Inc.））
比放射能	71262 GBq（1926 Ci）/mmol
計測時間	投与直後～投与後 90 分

試験名	結果
PET イメージング試験	^{18}F-AV-45 投与直後より放射性物質は脳内へ移行し、投与後 90 分以内に脳から速やかに洗い出された。 投与後 7 分で、大脳皮質の放射能はピークに達した。 最大で、投与した放射性物質の約 4.4%が脳内へ移行した。

2.6.5.9　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

被験物質：^{18}F-AV-45
CTD における記載箇所：4.2.2.4.2
試験番号：[redacted]-45-010

性別／数	雄性マウス／各測定時点 3 例
給餌	摂食
溶媒／投与形態	エタノール／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	370～555 MBq（10～15 mCi）/head
放射性核種	フッ素 18（分析法：HPLC、放射能検出器及び LC/MS）
比放射能	37～185 TBq（1000～5000 Ci）/mmol

動物種	試料	計測時間	試料中全放射能に対する存在比率（%）					
			未変化体	極性代謝物#1	極性代謝物#2	極性代謝物#3	^{18}F-AV-160	^{18}F-AV-267
マウス	血漿	投与後 2 分	84.5	0.0	0.0	0.0	15.5	0.0
		投与後 10 分	49.8	2.3	3.6	0.0	33.2	11.1
		投与後 30 分	30.3	6.2	4.8	0.0	48.3	10.4
		投与後 60 分	30.3	12.4	2.9	9.7	19.5	25.3
	脳	投与後 2 分	82.8	0.0	0.0	0.0	7.4	9.8
		投与後 10 分	40.8	4.1	0.0	0.0	22.8	32.3
		投与後 30 分	8.4	13.3	8.7	8.8	18.8	42.0
	肝臓	投与後 2 分	24.5	6.1	0.0	0.0	48.3	21.1
		投与後 60 分	8.8	29.9	0.0	7.8	28.0	25.5

2.6.5.10　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro*

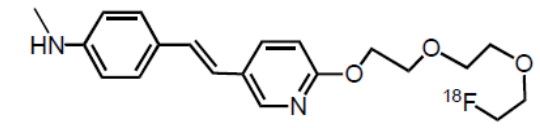
被験物質：^{18}F-AV-45
CTD における記載箇所：4.2.2.4.1
試験番号：[redacted]-45-007

試験系	反応条件 被験物質 50 µL に、NADPH 溶液 100 µL 及び肝ミクロソーム 5 µL を加えて代謝する。 温度及び時間　：37℃（2～120 分） ラット及びヒト肝ミクロソーム　：0.6 mg/mL（終濃度） 被験物質　：3.7 MBq（100 µCi）/155 µL（終濃度） NADPH 溶液　：6 mmol/L NADPH、30 mmol/L 塩化マグネシウム、27 mmol/L グルコース-6-リン酸及び 30 units グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを含むリン酸緩衝液（pH 7.4） 分析法 HPLC 及び放射能検出器

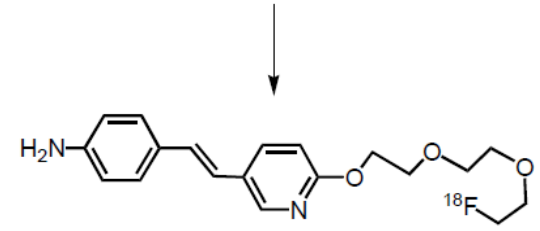
試験名	結果
In vitro 薬物代謝試験	ラット及びヒトミクロソームにおいて、^{18}F-AV-45 は速やかに代謝された。 ラット及びヒトミクロソームで、代謝反応に著しい差は観察されなかった。 60 分間のインキュベートで、全放射能に対する未変化体の存在比率は 4%に低下し、主要放射性代謝物として、^{18}F-AV-160（^{18}F-AV-45 の *N*-脱メチル体）を、71%の存在比率で検出した。 ^{18}F-AV-45 の生物学的半減期は、5 分未満と推定された。

2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路

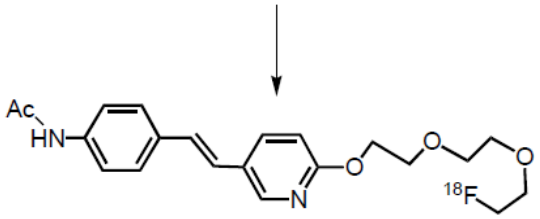
被験物質：^{18}F-AV-45



florbetapir (^{18}F)
(^{18}F-AV-45)



^{18}F-AV-160



^{18}F-AV-267

添付資料 4.2.2.4.2 Scheme 1 より改変

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

該当資料なし。

2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

該当資料なし。

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）