# ビザミル静注

# CTD　第２部（モジュール２）

# 2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本メジフィジックス株式会社

# 2.6.4　薬物動態試験の概要文

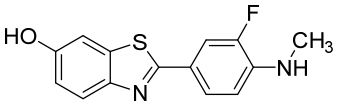
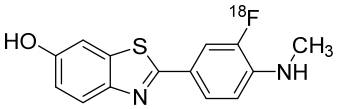
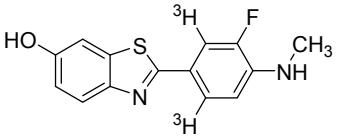
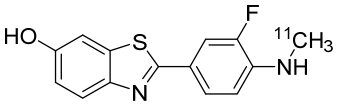
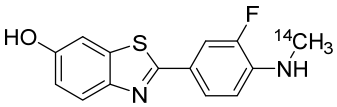
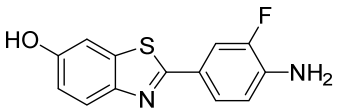
## 目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 ..... 5
2.6.4.1　まとめ ..... 5
2.6.4.2　分析法 ..... 7
2.6.4.3　吸収 ..... 8
2.6.4.4　分布 ..... 8
2.6.4.5　代謝 ..... 17
2.6.4.6　排泄 ..... 22
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 ..... 22
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 ..... 22
2.6.4.9　考察及び結論 ..... 22
2.6.4.10　図表 ..... 23
2.6.4.11　参考文献 ..... 23

**用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 本剤 | ビザミル静注，フルテメタモル（$^{18}$F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMA67 |
| Aroclor 1254 | 塩素を 54%含有する PCB（5 塩化ビフェニール），肝酵素誘導剤 |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド |
| LC/MS | Liquid chromatography-mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー／質量分析 |
| hERG | Human *ether-à-go-go*-related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| HPLC | High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー |
| m/z | Mass to charge ratio：質量電荷比 |
| β-NADPH | β-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (reduced form)：還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 |
| PBS | Phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩液 |
| RCP | Radiochemical purity：放射化学的純度 |
| S9 | 肝ホモジネートの 9,000×g 上清画分 |
| SPE | Solid phase extraction：固相抽出 |
| %ID | Percent of injected dose：投与放射能量に対する割合として算出した放射能分布率 |

**化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧**

| 名称 | 化学名（一般名） | 構造式 | 内容 |
|---|---|---|---|
| フルテメタモル<br>（別名：AH110690） | 2-[3-Fluoro-4-(methylamino)-phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol<br>（Flutemetamol） |  | 有効成分の非標識体 |
| フルテメタモル（$^{18}$F）<br>（別名：[$^{18}$F]AH110690） | 2-[3-[$^{18}$F]Fluoro-4-(methylamino)-phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol<br>（Flutemetamol ($^{18}$F)） |  | 有効成分 |
| フルテメタモル（$^{3}$H）<br>（別名：[$^{3}$H]AH110690） | 2-[3-Fluoro-4-(methylamino)-[2,6-$^{3}H_2$]phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol<br>（Flutemetamol ($^{3}$H)） |  | フルテメタモルの$^{3}$H 標識体 |
| フルテメタモル（$^{11}$C）<br>（別名：[$^{11}$C]AH110690） | 2-[3-Fluoro-4-([$^{11}$C]methylamino)-phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol<br>（Flutemetamol ($^{11}$C)） |  | フルテメタモルの$^{11}$C 標識体 |
| フルテメタモル（$^{14}$C）<br>（別名：[$^{14}$C]AH110690） | 2-[3-Fluoro-4-([$^{14}$C]methylamino)-phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol<br>（Flutemetamol ($^{14}$C)） |  | フルテメタモルの$^{14}$C 標識体 |
| AH111064 | 2-[4-Amino-3-fluorophenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol |  | フルテメタモルの主要代謝物 |

## 2.6.4　薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1　まとめ

#### 2.6.4.1.1　非臨床薬物動態試験の概略

フルテメタモル（$^{18}$F）を有効成分とする NMA67（以下，本剤）は，認知機能障害の診断において，脳内のアミロイドβの沈着状況をポジトロン断層撮影により評価するために用いる診断用放射性医薬品である．薬物動態試験ではラット及びヒヒにおける *in vivo* 試験を実施した．ラットにおける試験では静脈内投与後の放射能の体内分布を検討するとともに，体内分布に及ぼす投与液中に含まれるポリソルベート 80 の影響，放射化学的異物の影響及びフルテメタモル（$^{18}$F）の精製法の影響について検討した．なお，本剤の臨床投与経路は静脈内であるため，吸収に関する試験は実施しなかった．血漿タンパク結合試験並びにマウス，ラット（Aroclor 1254 処理，非処理），イヌ及びヒトの肝 S9 による *in vitro* 代謝試験では，標識又は非標識のフルテメタモルを用いた．試験の概略を表 2.6.4-1 に示す．

表 2.6.4-1　薬物動態試験の概略

| 試験項目 | 試験系 | 投与経路 | 被験物質 |
|---|---|---|---|
| 分布 | 雌雄 Wistar ラット | 静脈内 | フルテメタモル（$^{18}$F） |
| 分布<br>（ポリソルベート 80 の影響） | 雄性 Wistar ラット | 静脈内 | フルテメタモル（$^{18}$F） |
| 分布<br>（放射化学的異物の影響） | 雄性 Wistar ラット | 静脈内 | フルテメタモル（$^{18}$F）<br>（RCP：75%及び 83%） |
| 分布<br>（精製法の影響） | 雄性 Wistar ラット | 静脈内 | フルテメタモル（$^{18}$F）<br>（精製：SPE 法） |
| 血漿タンパク結合 | 平衡透析法<br>（ラット，イヌ，ヒト血漿） | *In vitro* | フルテメタモル（$^{3}$H） |
| 代謝 | 雌雄 SD ラット | 静脈内 | フルテメタモル（$^{18}$F） |
| 代謝 | 雌性 SD ラット及び雄性ヒヒ | 静脈内 | フルテメタモル（$^{11}$C） |
| 代謝 | ラット及びヒト肝 S9 | *In vitro* | フルテメタモル（$^{14}$C） |
| 代謝 | マウス，ラット，イヌ及びヒト肝 S9 | *In vitro* | フルテメタモル |
| 代謝 | マウス及びイヌ肝 S9 | *In vitro* | フルテメタモル（$^{18}$F） |
| 排泄 | 雌雄 Wistar ラット | 静脈内 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

RCP＝放射化学的純度，SPE＝固相抽出，SD＝Sprague Dawley

#### 2.6.4.1.2　吸収

本剤の臨床投与経路は静脈内であるため，吸収試験は実施していない．

#### 2.6.4.1.3　分布

ラットにおける体内分布試験では，フルテメタモル（$^{18}$F）溶液を静脈内投与後，放射能は体内に広くかつ速やかに分布した．本剤の標的臓器である脳へは速やかかつ効率的に分布し，投与 2

分後に投与放射能の約 4%［4% of injected dose（以下，%ID)］が分布した．臓器・組織へ分布した放射能の消失は速やかであった．また，放射能の体内分布は雌雄で近似していた．

フルテメタモル（$^{18}$F）は投与器具への吸着性を有するため，臨床製剤には吸着を防止するためにポリソルベート 80 が添加されているが，ポリソルベート 80 がラットにおける放射能の体内分布及び排泄に影響を与えることはなかった．

放射能の体内分布及び排泄は，投与液中に含まれる放射化学的異物の影響を受けて変化した．しかし，消化管など放射線に対する感受性が高い臓器・組織における放射能分布率に増加は見られなかったことから，これらの変化の被曝線量への影響は小さいものと考えられた．

臨床で使用するフルテメタモル（$^{18}$F）は固相抽出（以下，SPE）法により精製されており，[redacted]（以下，[redacted]）法により精製された場合に比べて，放射化学的異物及び非放射性不純物が増加することが知られている．そのため，SPE 法により精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与したときの放射能の体内分布を，[redacted] 法により精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与した場合と比較したところ，精製法の相違による差異は認められなかった．このことから，フルテメタモル（$^{18}$F）の精製法は放射能の体内分布及び排泄に影響を与えないものと推定した．

ラット，イヌ及びヒトにおけるフルテメタモルの血漿タンパク結合率は，いずれの動物種においても 94%以上と高かった．

#### 2.6.4.1.4　代謝

代謝試験では被験物質として数種のフルテメタモルの標識体及び非標識体を用いた．

ラットに静脈内投与されたフルテメタモル ($^{18}$F) は速やかに代謝され，血漿中には未変化体［フルテメタモル（$^{18}$F)］のほか 3 種の放射性代謝物が認められた．脳中には未変化体及び 2 種の放射性代謝物が認められ，投与後 2，20 及び 60 分では未変化体が総放射能のそれぞれ 97，85 及び 75%を占め，放射性代謝物の割合は低かった．胆汁中では総放射能に占める未変化体の割合は低く，放射能の多くは放射性代謝物に由来するものであった．フルテメタモル（$^{11}$C）溶液をラット及びヒヒに静脈内投与したときの血漿中には，少なくとも 2 種の放射性代謝物が認められた．これらの代謝物の HPLC における保持時間は両動物種間でほぼ一致していたことから，フルテメタモルはラットとヒヒで同様の代謝を受けることが示唆された．

フルテメタモル ($^{14}$C) は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下, β-NADPH）存在下でヒト肝 S9 により代謝され，極性の高い放射性代謝物及び非放射性代謝物を生成した．生成した非放射性代謝物は *N*-脱メチルフルテメタモル, 放射性代謝物は *N*-脱メチル化反応により脱離したメチル基に由来するものと推定した．マウス，ラット，イヌ及びヒトの肝 S9 によるフルテメタモルの代謝パターンは近似しており，マウス，ラット及びイヌのいずれもフルテメタモルの非臨床試験に用いる動物種として適切であることが示唆された．

#### 2.6.4.1.5　排泄

ラットにフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を静脈内投与し体内分布を検討した試験において，投与後 4 時間までに投与放射能の約 80%が糞中へ，約 10%が尿中へ排泄された．主排泄経路は糞中であり，尿糞合わせた総排泄率は約 90%であった．

### 2.6.4.2 分析法

#### 2.6.4.2.1 標識化合物

薬物動態試験では，フッ素 - 18，水素 - 3，炭素 - 14 又は炭素 - 11 で標識したフルテメタモルを用いた．これらの構造式は「化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧」に示し，それぞれの放射化学的純度（以下，RCP）は必要により本文中に記載した．

分布試験ではガンマカウンター法で放射能を測定した．代謝試験では放射能検出器を用いた HPLC 法により成分ごとの放射能を測定した．血漿タンパク結合試験では液体シンチレーションカウンター法で放射能を測定した．

また，血漿タンパク結合試験を実施するにあたり，フルテメタモル（$^{3}$H）の血漿，血液及びリン酸緩衝生理食塩液（以下，PBS）中での安定性を評価した．当該評価では，放射能検出器を用いた HPLC 法により放射能を測定した．結果を以下に示す．

##### 2.6.4.2.1.1 ラット，イヌ及びヒト血漿，ヒト血液並びに PBS 中におけるフルテメタモル（$^{3}$H）の安定性（*in vitro*）

［試験番号：B067048 資料番号：4.2.2.1-1（評価）］

フルテメタモル（$^{3}$H）の安定性を調べる目的で，ラット，イヌ及びヒトの血漿，ヒトの血液並びに PBS にフルテメタモル（$^{3}$H）を添加し，37℃下で 1 及び 3 時間インキュベーションした．インキュベーション後の反応液は放射能検出器を用いた HPLC で分析し，RCP を算出することにより安定性を評価した．

フルテメタモル（$^{3}$H）は 3 種動物の血漿中及び PBS 中で 3 時間安定であった．ヒト血液中では，3 時間のインキュベーションにより 2 種の放射化学的成分が生成し，これらの成分の割合は総放射能の 2%を占めた．

以上の結果から，フルテメタモル（$^{3}$H）は血漿及び PBS 中では 37℃下で 3 時間安定であることが示された．

#### 2.6.4.2.2 非標識化合物

血漿中，hERG アッセイ試料中及びフルテメタモル注射液中のフルテメタモルの定量には，蛍光検出器を用いた HPLC 法を用いた．また，肝 S9 を用いた *in vitro* でのフルテメタモルの代謝試験では，高速液体クロマトグラフィー／質量分析（以下，LC/MS）法により未変化体及び代謝物を測定した．

以下に HPLC 法のバリデーション結果を示す．

##### 2.6.4.2.2.1 血漿中フルテメタモルの HPLC による定量法

［試験番号：M067003 及び V067003 資料番号：4.2.2.1-2（評価）及び 4.2.2.1-3（評価）］

ラット，イヌ及びヒトの血漿中フルテメタモルの定量法として，蛍光検出器を用いた HPLC 法を開発し，バリデーションを実施して確立した．

本法における血漿中フルテメタモル濃度の定量範囲は約 0.3～30ng/mL であり，定量下限は 0.3ng/mL であった．血漿中のフルテメタモルはいずれの動物種においても－18℃未満の保存で 5 週間安定であった．また，ヒト血漿中フルテメタモルは凍結及び融解を 3 回繰り返しても安定であり，測定試料は約 22℃下で約 25 時間安定であった．

#### 2.6.4.2.2.2　hERG アッセイ試料中フルテメタモルの HPLC による定量法

［試験番号：M067004 及び B067043　資料番号：4.2.2.1-4（評価）及び 4.2.1.3-2（評価）］

hERG アッセイ試料中のフルテメタモルの定量法として，蛍光検出器を用いた HPLC 法を開発し，バリデーションを実施して確立した．

本法における hERG アッセイ試料中フルテメタモル濃度の定量範囲は約 200～800ng/mL であり，定量下限は 200ng/mL であった．hERG アッセイ試料中のフルテメタモルは，－20℃下で 21 日間安定であった．また，フルテメタモルは凍結及び融解を 2 回繰り返しても安定であった．

#### 2.6.4.2.2.3　フルテメタモル注射液から分取した試料中フルテメタモルの HPLC による定量法

［試験番号：M067005 及び V067004　資料番号：4.2.2.1-5（評価）及び 4.2.2.1-6（評価）］

フルテメタモル注射液から分取した試料を希釈（分取後，直ちに 20%アセトニトリル水溶液で希釈）及び保存したときのフルテメタモルの定量法として，蛍光検出器を用いた HPLC 法を開発し，バリデーションを実施して確立した．

フルテメタモル濃度の定量範囲は約 0.5～8ng/mL であり，定量下限は 0.5ng/mL であった．希釈した注射液中のフルテメタモルは，室温及び－20℃下で 4 週間安定であり，2～8℃下で 6 週間安定であった．

### 2.6.4.3　吸収

本剤の臨床投与経路は静脈内であるため，吸収試験は実施していない．

### 2.6.4.4　分布

#### 2.6.4.4.1　ラットにフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を単回静脈内投与したときの体内分布

［試験番号：B067059　資料番号：4.2.2.3-1（評価）］

フルテメタモル（$^{18}$F）溶液を雌雄の Wistar ラットに単回静脈内投与したときの放射能の体内分布を投与 2 及び 20 分後，並びに投与 1，1.5，2 及び 4 時間後について検討した．なお，フルテメタモル（$^{18}$F）は 10%エタノールを含有するリン酸緩衝液（0.01mol/L，pH7.4）に溶解（ポリソルベート 80 は非添加）し，投与放射能量は 0.4～2.7MBq/匹とした．また，投与前後に測定した投与液の RCP は 100%であった．

試料中の放射能はガンマカウンターで測定した．放射能の体内分布は投与放射能に占める各臓器・組織の放射能の割合として算出し，放射能分布率（%ID）で示した．雄及び雌ラットにおける放射能分布率をそれぞれ表 2.6.4-2 及び表 2.6.4-3 に，雌雄合わせた放射能分布率を表 2.6.4-4 に示す．

投与 2 分後では，約 3%ID（雄：3.3%ID，雌：3.4%ID）が血液中に存在した．臓器・組織の放射能分布率は筋肉（雄：35.3%ID，雌：25.8%ID），肝臓（雄：25.9%ID，雌：20.1%ID），小腸（雄：7.9%ID，雌：8.3%ID）の順に高かった．その他，皮膚（雄：6.2%ID，雌：5.0%ID），脳（雄：3.0%ID，雌：5.7%ID），腎臓（雄：3.8%ID，雌：4.7%ID），骨（雄：3.7%ID，雌：4.0%ID），肺（雄：1.8%ID，雌：2.2%ID），脂肪（雄：1.6%ID，雌：1.7%ID）など多くの臓器・組織への分布が見られた．

投与 20 分後では，約 40%ID（雄：40.1%ID，雌：40.3%ID）が小腸内容物中に認められ，消化管への排泄は速やかであった．投与 2 分後との比較では，筋肉（雄：9.7%ID，雌：11.8%ID）及び肝臓（雄：15.5%ID，雌：15.9%ID）への分布は減少した．血液への分布はわずかに減少（雄：2.8%ID，雌：2.4%ID）し，皮膚（雄：5.4%ID，雌：5.9%ID）及び脂肪（雄：2.1%ID，雌：2.9%ID）では同等又はわずかな増加を示した．骨（雄：1.1%ID，雌：1.7%ID），肺（雄：0.4%ID，雌：0.4%ID），脳（雄：1.0%ID，雌：1.3%ID），腎臓（雄：2.6%ID，雌：2.6%ID）などその他の多くの臓器・組織における放射能分布率は減少した．

投与 20 分後から投与 4 時間後までは，骨における放射能分布率は雄では 0.4～1.1%ID，雌では 1.0～1.7%ID の範囲で推移した．その他の臓器・組織における放射能分布率は投与 4 時間後まで経時的に減少した．投与放射能は主に消化管を介して排泄され，小腸内容物における放射能分布率は投与 1.5 又は 2 時間後で最高値（雄の 1.5 時間：73.3%ID，雌の 2 時間：73.5%ID）を示し，大腸内容物では投与 4 時間後で最高値（雄：51.9%ID，雌：46.9%ID）を示した．なお，投与 2 時間後における大腸内容物の放射能分布率は雄では 7.1%ID, 雌では 0.5%ID と性差が認められたが，これは雄の方が雌に比べ消化管通過時間が速いことによるものと考えられた．

以上の結果から，フルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与後，放射能は標的臓器である脳を含め体内に広くかつ速やかに分布することが明らかとなった．また，臓器・組織の放射能分布率は経時的に減少し，高い放射能分布率を維持したまま長く留まる臓器・組織は見られなかった．大腸内容物への分布にわずかな性差が認められたものの，その他の臓器・組織への放射能分布は雌雄で近似していた．

表 2.6.4-2　雄性 Wistar ラットにおけるフルテメタモル（$^{18}$F）溶液投与後の放射能の体内分布

| 投与後の時間 | 2 分 | | 20 分 | | 1 時間 | | 1.5 時間 | | 2 時間 | | 4 時間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 体重（g） | 201 | 26 | 203 | 29 | 206 | 25 | 206 | 19 | 174 | 9 | 200 | 33 |
| 組織／臓器（%ID） | | | | | | | | | | | | |
| 骨 | 3.7 | 0.7 | 1.1 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.6 | 0.5 |
| 筋肉 | 35.3 | 9.1 | 9.7 | 3.9 | 2.6 | 1.5 | 1.2 | 0.9 | 0.7 | 0.2 | 0.6 | 0.5 |
| 血液 | 3.3 | 0.3 | 2.8 | 0.9 | 1.1 | 0.2 | 0.7 | 0.2 | 0.6 | 0.3 | 0.2 | 0.1 |
| 腎臓 | 3.8 | 0.5 | 2.6 | 0.5 | 1.5 | 0.4 | 1.0 | 0.2 | 0.8 | 0.3 | 0.5 | 0.2 |
| 膀胱及び尿 | 0.0 | 0.0 | 1.6 | 0.9 | 4.8 | 1.8 | 6.6 | 1.4 | 7.7 | 0.8 | 9.1 | 2.1 |
| 肺 | 1.8 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 肝臓 | 25.9 | 2.0 | 15.5 | 2.5 | 4.2 | 0.6 | 2.6 | 0.5 | 2.2 | 0.4 | 1.5 | 0.3 |
| 脾臓 | 0.9 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 胃壁 | 1.5 | 0.4 | 0.7 | 0.5 | 0.4 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 |
| 胃内容物 | 0.2 | 0.3 | 2.0 | 2.3 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 |
| 小腸 | 7.9 | 1.4 | 11.4 | 5.2 | 13.2 | 6.8 | 9.8 | 4.2 | 7.4 | 2.3 | 3.3 | 1.3 |
| 小腸内容物 | 3.9 | 0.9 | 40.1 | 6.9 | 65.9 | 9.3 | 73.3 | 4.0 | 70.3 | 12.4 | 27.2 | 23.2 |
| 大腸 | 1.9 | 0.2 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 0.5 | 3.8 | 2.4 |
| 大腸内容物 | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.8 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.1 | 7.1 | 10.9 | 51.9 | 21.0 |
| 眼 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 甲状腺 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 心臓 | 0.9 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 精巣 | 0.7 | 0.2 | 0.9 | 0.2 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| 脳 | 3.0 | 0.5 | 1.0 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 脂肪 | 1.6 | 0.6 | 2.1 | 0.8 | 1.3 | 0.5 | 0.9 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.5 |
| 皮膚 | 6.2 | 0.8 | 5.4 | 1.6 | 2.0 | 0.3 | 1.3 | 0.4 | 0.9 | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| 糞 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.4 |
| 屍体 | -2.7 | 6.4 | 1.3 | 4.2 | 0.4 | 1.5 | 0.4 | 1.5 | 0.1 | 0.7 | -0.2 | 0.9 |
| 投与部位 | 4.8 | 1.3 | 2.4 | 1.3 | 1.0 | 0.4 | 0.7 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |

n＝6，SD＝標準偏差

B067059 試験報告書　表 4

表 2.6.4-3　雌性 Wistar ラットにおけるフルテメタモル（$^{18}$F）溶液投与後の放射能の体内分布

| 投与後の時間 | 2 分 | | 20 分 | | 1 時間 | | 1.5 時間 | | 2 時間 | | 4 時間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 体重（g） | 166 | 21 | 154 | 7 | 170 | 21 | 178 | 28 | 174 | 9 | 184 | 8 |
| 組織／臓器（%ID） | | | | | | | | | | | | |
| 骨 | 4.0 | 0.9 | 1.7 | 0.3 | 1.6 | 0.5 | 1.4 | 0.5 | 1.0 | 0.2 | 1.4 | 0.5 |
| 筋肉 | 25.8 | 10.9 | 11.8 | 2.4 | 1.9 | 1.7 | 1.0 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | -0.3 | 0.7 |
| 血液 | 3.4 | 0.1 | 2.4 | 0.6 | 0.8 | 0.1 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| 腎臓 | 4.7 | 1.0 | 2.6 | 0.7 | 1.1 | 0.3 | 0.7 | 0.3 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.2 |
| 膀胱及び尿 | 0.3 | 0.6 | 2.3 | 1.2 | 7.5 | 0.7 | 7.9 | 1.8 | 10.1 | 1.9 | 11.6 | 1.7 |
| 肺 | 2.2 | 0.7 | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 肝臓 | 20.1 | 6.2 | 15.9 | 4.3 | 4.6 | 0.7 | 3.4 | 0.8 | 2.7 | 0.9 | 1.8 | 0.5 |
| 脾臓 | 0.6 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 胃壁 | 1.6 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| 胃内容物 | 0.1 | 0.0 | 1.6 | 1.2 | 1.4 | 1.1 | 0.4 | 0.4 | 2.2 | 1.8 | 1.0 | 1.2 |
| 小腸 | 8.3 | 2.1 | 9.0 | 4.5 | 8.5 | 2.5 | 11.9 | 5.8 | 5.8 | 1.4 | 2.5 | 1.1 |
| 小腸内容物 | 3.2 | 1.2 | 40.3 | 10.0 | 65.5 | 4.8 | 68.3 | 6.2 | 73.5 | 3.8 | 30.6 | 17.9 |
| 大腸 | 2.4 | 0.6 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.4 | 0.4 | 0.0 | 0.0 | 2.2 | 1.9 |
| 大腸内容物 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.5 | 46.9 | 20.4 |
| 眼 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 甲状腺 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 心臓 | 1.8 | 0.9 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 卵巣 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 子宮 | 0.5 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 脳 | 5.7 | 1.4 | 1.3 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 脂肪 | 1.7 | 0.4 | 2.9 | 0.5 | 1.5 | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.2 | -0.1 | 0.2 |
| 皮膚 | 5.0 | 0.4 | 5.9 | 0.7 | 2.4 | 0.5 | 1.4 | 0.4 | 0.8 | 0.1 | 0.3 | 0.2 |
| 糞 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.2 |
| 屍体 | 7.5 | 7.5 | -0.2 | 1.2 | 2.1 | 3.5 | 1.2 | 0.7 | 0.9 | 0.9 | 1.8 | 1.0 |
| 投与部位 | 4.8 | 1.7 | 3.6 | 0.9 | 1.0 | 0.4 | 1.3 | 1.2 | 0.9 | 0.6 | 0.3 | 0.1 |

n＝6（投与 2 時間後は n＝5），SD＝標準偏差

B067059 試験報告書　表 5

表 2.6.4-4　Wistar ラットにおけるフルテメタモル（$^{18}$F）溶液投与後の放射能の体内分布
（雌雄プールデータ）

| 投与後の時間 | 2 分 | | 20 分 | | 1 時間 | | 1.5 時間 | | 2 時間 | | 4 時間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 体重（g） | 184 | 29 | 179 | 32 | 188 | 29 | 192 | 27 | 174 | 9 | 192 | 24 |
| 組織／臓器（%ID） | | | | | | | | | | | | |
| 骨 | 3.9 | 0.8 | 1.4 | 0.5 | 1.1 | 0.7 | 0.9 | 0.7 | 0.7 | 0.4 | 1.0 | 0.7 |
| 筋肉 | 30.6 | 10.8 | 10.7 | 3.2 | 2.2 | 1.6 | 1.1 | 0.9 | 0.8 | 0.6 | 0.1 | 0.8 |
| 血液 | 3.3 | 0.2 | 2.6 | 0.8 | 0.9 | 0.2 | 0.6 | 0.2 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | 0.1 |
| 腎臓 | 4.3 | 0.9 | 2.6 | 0.6 | 1.3 | 0.4 | 0.9 | 0.3 | 0.7 | 0.2 | 0.4 | 0.2 |
| 膀胱及び尿 | 0.1 | 0.4 | 2.0 | 1.1 | 6.2 | 1.9 | 7.3 | 1.7 | 8.8 | 1.8 | 10.3 | 2.3 |
| 肺 | 2.0 | 0.6 | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 肝臓 | 23.0 | 5.3 | 15.7 | 3.4 | 4.4 | 0.6 | 3.0 | 0.8 | 2.4 | 0.7 | 1.6 | 0.4 |
| 脾臓 | 0.8 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 胃壁 | 1.5 | 0.4 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| 胃内容物 | 0.1 | 0.2 | 1.8 | 1.8 | 1.0 | 0.9 | 0.4 | 0.4 | 1.2 | 1.5 | 0.7 | 0.9 |
| 小腸 | 8.1 | 1.7 | 10.2 | 4.8 | 10.8 | 5.4 | 10.9 | 5.0 | 6.7 | 2.1 | 2.9 | 1.2 |
| 小腸内容物 | 3.5 | 1.0 | 40.2 | 8.2 | 65.7 | 7.1 | 70.8 | 5.6 | 71.7 | 9.2 | 28.9 | 19.9 |
| 大腸 | 2.1 | 0.5 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.4 | 3.0 | 2.2 |
| 大腸内容物 | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | 4.1 | 8.5 | 49.4 | 19.9 |
| 眼 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 甲状腺 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 心臓 | 1.3 | 0.8 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 精巣 | 0.7 | 0.2 | 0.9 | 0.2 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| 卵巣 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 子宮 | 0.5 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 脳 | 4.4 | 1.7 | 1.1 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 脂肪 | 1.6 | 0.5 | 2.5 | 0.8 | 1.4 | 0.6 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | 0.5 |
| 皮膚 | 5.6 | 0.9 | 5.7 | 1.2 | 2.2 | 0.4 | 1.4 | 0.3 | 0.8 | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| 糞 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 |
| 屍体 | 2.4 | 8.5 | 0.5 | 3.1 | 1.2 | 2.7 | 0.8 | 1.2 | 0.5 | 0.8 | 0.8 | 1.4 |
| 投与部位 | 4.8 | 1.5 | 3.0 | 1.2 | 1.0 | 0.4 | 1.0 | 0.9 | 0.6 | 0.5 | 0.2 | 0.1 |

投与 2 時間後以外では n＝12（精巣，卵巣及び子宮は n＝6）
投与 2 時間後では n＝11（精巣は n＝6，卵巣及び子宮は n＝5）
SD＝標準偏差
B067059 試験報告書　表 6

#### 2.6.4.4.2　血漿タンパク結合

［試験番号：B067049 及び B067057　資料番号：4.2.2.3-2（評価）及び 4.2.2.3-3（評価）］

ラット，イヌ及びヒト血漿にフルテメタモル（$^{3}$H）を添加（最終濃度 183ng/mL）し，1 又は 3 時間インキュベーションした．その後，平衡透析法で処理した試料の放射能を液体シンチレーションカウンター法で測定し，血漿タンパク結合率を算出した．得られた結果を表 2.6.4-5 に示す．

血漿タンパク結合率は，いずれの動物種においても 94%以上であった．

表 2.6.4-5　フルテメタモル（$^{3}$H）のラット，イヌ及びヒト血漿タンパク結合（*in vitro*）

| | ラット | | | | イヌ | | | | ヒト | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| インキュベーション時間 | 1 時間 [a] | | 3 時間 | | 1 時間 [a] | | 3 時間 | | 1 時間 | | 3 時間 | |
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 血漿タンパク結合率（%） | 97.0 | 1.3 | 97.3 | 0.5 | 94.5 | 1.0 | 95.3 | 1.1 | 97.3 | 1.6 | 97.9 | 0.3 |

n＝4，SD＝標準偏差

a.　n＝3

B067049 試験報告書　表 2 及び B067057 試験報告書　表 2 から作成

#### 2.6.4.4.3　その他の分布試験

##### 2.6.4.4.3.1　放射能の体内分布に対する投与液中に含まれるポリソルベート 80 の影響

［試験番号：B067060　資料番号：4.2.2.3-4（評価）］

上述の Wistar ラットにおける体内分布試験（2.6.4.4.1 参照）では，フルテメタモル（$^{18}$F）は 10%エタノールを含む 0.01mol/L リン酸緩衝液の溶液として投与した．その後，臨床製剤では投与器具等への吸着を防止するためにポリソルベート 80 が添加された．そのため，放射能の体内分布に及ぼすポリソルベート 80 の影響を評価する目的で，1%ポリソルベート 80 を含むフルテメタモル（$^{18}$F）溶液とポリソルベート 80 を含まないフルテメタモル（$^{18}$F）溶液をそれぞれ雄性 Wistar ラットに静脈内投与し，投与 2 及び 20 分後，並びに投与 1 時間後における放射能の体内分布を比較した．

フルテメタモル（$^{18}$F）溶液投与後の放射能は，ポリソルベート 80 含有及びポリソルベート 80 非含有のいずれにおいても，体内に広くかつ速やかに分布し，投与後 2 分における臓器・組織の放射能分布率は標的臓器である脳を含め両投与液間でほぼ同等であった．また，投与後 2 分以降の放射能分布率の経時的推移及び排泄経路ともに両投与液間で近似し，投与液中に含まれるポリソルベート 80 の影響は見られなかった．

##### 2.6.4.4.3.2　放射能の体内分布に対する放射化学的異物の影響

［試験番号：B067062　資料番号：4.2.2.3-5（評価）］

放射能の体内分布に対する放射化学的異物の影響を評価するため，意図的に調製した RCP が低いフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を用いてラットにおける体内分布試験を実施し，先に実施した RCP が 100%のフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を用いたラットにおける体内分布試験の結果（2.6.4.4.1 参照）と比較した．RCP が 75%と 83%のフルテメタモル（$^{18}$F）溶液（放射化学的異物としてそれぞれ 25%及び 17%を含有）をそれぞれ雄性 Wistar ラットに静脈内投与し，投与 2 及び 20 分後，

並びに投与 1 及び 2 時間後における放射能分布率を算出した．得られた結果を先に実施した試験の結果と併せて表 2.6.4-6 に示す．

RCP が低いフルテメタモル（$^{18}$F）溶液では，RCP が 100%のフルテメタモル（$^{18}$F）溶液の場合に比較して脳及び筋肉の放射能分布率は減少した．投与 2 分後では，放射化学的異物の割合に依存して脳の放射能分布率は減少したことから，放射化学的異物は血液脳関門を通過しないと推定した．筋肉の放射能分布率も投与 2 分後で顕著に減少したが，投与 20 分後以降は放射化学的異物の影響は見られなかった．一方，血液の放射能分布率は投与 2 分後で放射化学的異物の割合に依存して顕著な増加を示したことから，この時点では投与した放射化学的異物の多くが血液中に存在するものと推定した．投与 2 分後以降，血液中の放射能は経時的に減少したが，RCP が低い場合の放射能分布率は RCP が 100%の場合に比較して高値で推移した．肝臓では，投与 2 分後の放射能分布率に放射化学的異物の影響は見られなかったが, 投与 20 分後以降は血液の場合と同様に RCP が 100%の溶液を投与した場合に比較して，RCP が低い場合は高値で推移した．小腸（小腸内容物を含む）では，投与 1 時間後までの RCP が低い場合の放射能分布率は RCP が 100%の場合に比較して減少傾向又は減少を示したが，投与 2 時間後では近似した値となった．これらのことは，放射化学的異物の増加により血液の放射能分布率が増加するのに伴い筋肉及び脳の放射能分布率が減少すること及び血液から消化管への放射能の移行が緩徐となることを示している．骨では，投与 2 分後の放射能分布率は放射化学的異物の影響を受けなかったが，投与 20 分後以降では RCP が 100%の場合に比較して，RCP が低い場合は高値を示した．この違いはフルテメタモル（$^{18}$F）溶液に放射化学的異物として含まれる $^{18}F^-$（0.8～2%）によるものと推定した．

以上の結果から，放射能の体内分布は，投与液中に含まれる放射化学的異物の影響を受け，その量の増加に伴い，血液及び骨の放射能分布率は増加し，肝臓を介した消化管への排泄速度は低下することが明らかとなった．しかし，消化管など放射線に対する感受性が高い臓器・組織における放射能分布率に増加は見られなかったことから，これらの変化の被曝線量への影響は小さいものと考えられた．

表 2.6.4-6　雄性 Wistar ラットに放射化学的純度が 100，83 及び 75%のフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与後の放射能の体内分布

| 投与後の時間 | 2 分 | | | 20 分 | | | 1 時間 | | | 2 時間 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RCP（%） | 100 | 83 | 75 | 100 | 83 | 75 | 100 | 83 | 75 | 100 | 83 | 75 |
| 体重（g） | 201 | 217 | 244 | 203 | 232 | 256 | 206 | 235 | 270 | 174 | 231 | 278 |
| 組織／臓器（%ID） | | | | | | | | | | | | |
| 骨 | 3.7 | 3.9 | 3.8 | 1.1 | 1.9 | 2.5 | 0.6 | 1.1 | 2.2 | 0.4 | 1.4 | 2.2 |
| 筋肉 | 35.3 | 13.3 | 16.2 | 9.7 | 10.9 | 9.8 | 2.6 | 4.6 | 4.7 | 0.7 | 2.8 | 2.9 |
| 血液 | 3.3 | 16.9 | 24.9 | 2.8 | 10.2 | 13.5 | 1.1 | 5.6 | 8.7 | 0.6 | 3.6 | 6.5 |
| 腎臓 | 3.8 | 4.4 | 4.0 | 2.6 | 3.4 | 2.9 | 1.5 | 2.1 | 2.4 | 0.8 | 1.1 | 1.8 |
| 膀胱及び尿 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 1.6 | 3.4 | 3.1 | 4.8 | 6.8 | 6.9 | 7.7 | 8.3 | 7.6 |
| 肺 | 1.8 | 1.7 | 1.6 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.1 | 0.4 | 0.5 | 0.0 | 0.3 | 0.6 |
| 肝臓 | 25.9 | 32.0 | 28.6 | 15.5 | 20.8 | 22.0 | 4.2 | 10.2 | 13.4 | 2.2 | 6.6 | 10.0 |
| 脾臓 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| 胃壁 | 1.5 | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.2 | 0.4 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| 胃内容物 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 2.0 | 1.3 | 3.1 | 0.6 | 0.5 | 3.4 | 0.4 | 0.1 | 0.1 |
| 小腸 | 7.9 | 6.0 | 3.6 | 11.4 | 8.5 | 6.8 | 13.2 | 7.9 | 4.7 | 7.4 | 7.9 | 6.0 |
| 小腸内容物 | 3.9 | 4.9 | 5.7 | 40.1 | 30.8 | 29.8 | 65.9 | 56.8 | 50.0 | 70.3 | 63.4 | 59.7 |
| 大腸 | 1.9 | 1.3 | 1.2 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.3 |
| 大腸内容物 | 0.4 | 0.3 | 0.2 | 0.6 | 0.3 | 0.2 | 0.4 | 0.2 | 0.1 | 7.1 | 3.1 | 1.1 |
| 眼 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 甲状腺 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 心臓 | 0.9 | 0.7 | 0.6 | 0.1 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| 精巣 | 0.7 | 0.6 | 0.5 | 0.9 | 0.7 | 0.6 | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.2 | 0.2 | 0.3 |
| 脳 | 3.0 | 2.1 | 1.6 | 1.0 | 0.7 | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 |
| 脂肪 | 1.6 | 1.5 | 1.7 | 2.1 | 2.4 | 2.1 | 1.3 | 1.3 | 1.6 | 0.6 | 0.7 | 0.8 |
| 皮膚 | 6.2 | 5.8 | 5.4 | 5.4 | 5.1 | 4.4 | 2.0 | 2.7 | 2.7 | 0.9 | 1.5 | 1.7 |
| 糞 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 屍体 | -2.7 | 2.5 | -2.0 | 1.3 | -2.9 | -3.7 | 0.4 | -1.7 | -3.2 | 0.1 | -1.4 | -1.9 |
| 投与部位 | 4.8 | 1.3 | 1.2 | 2.4 | 1.3 | 0.9 | 1.0 | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |

値は n＝6（RCP 100%）又は n＝3（RCP 83%及び 75%）の平均値を示す.
B067062 試験報告書　表 4

### 2.6.4.4.3.3　SPE 法で精製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与したときの放射能の体内分布

［試験番号：B067075　資料番号：4.2.2.3-6（評価）］

臨床で使用するフルテメタモル（$^{18}$F）は最終的に SPE 法で精製される．SPE 法による精製では [redacted] 法を用いた精製に比べて放射化学的異物及び非放射性不純物が増加し，RCP が変動することが知られている．本試験では精製方法の違いが放射能の体内分布に与える影響を評価するため，SPE 法を用いて精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を雄性 Wistar ラットに静脈内投与した

ときの放射能の体内分布試験を実施し，別途実施した[redacted]法により精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与した雄性 Wistar ラットでの結果（2.6.4.4.1 参照）と比較した．各投与液の RCP は 97.8%（Batch #70）及び 97.1%（Batch #74）であった．これら SPE 法及び[redacted]法により精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与したときの放射能分布率を表 2.6.4-7 に示す．

SPE 法により精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与したときの放射能の体内分布は，[redacted]法により精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与した場合と同様の傾向を示し，脳を含めた臓器及び組織のいずれにおいても，放射能分布率に顕著な差異は認められなかった．したがって，[redacted]法による精製法に代えて SPE 法による精製法を採用しても，放射能の体内分布及び排泄に顕著な影響を与えないものと推定した．

表 2.6.4-7　雄性 Wistar ラットに SPE 法及び[redacted]法で精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与したときの放射能の体内分布

| 投与後の時間 | 2 分 | | | 20 分 | | 30 分 | 1 時間 | | | 2 時間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 精製法 | SPE, #70 | SPE, #74 | [redacted] | SPE, #70 | [redacted] | SPE, #74 | SPE, #70 | SPE, #74 | [redacted] | SPE, #70 | [redacted] |
| 体重（g） | 199 | 201 | 201 | 197 | 203 | 202 | 203 | 205 | 206 | 189 | 174 |
| 組織／臓器（%ID） | | | | | | | | | | | |
| 骨 | 3.44 | 2.89 | 3.7 | 0.97 | 1.1 | 0.86 | 0.78 | 0.71 | 0.6 | 0.46 | 0.4 |
| 筋肉 | 28.92 | 20.61 | 35.3 | 7.32 | 9.7 | 5.51 | 2.88 | 2.59 | 2.6 | 1.03 | 0.7 |
| 血液 | 4.11 | 4.04 | 3.3 | 3.07 | 2.8 | 2.48 | 1.28 | 1.59 | 1.1 | 0.53 | 0.6 |
| 腎臓 | 3.43 | 2.78 | 3.8 | 2.88 | 2.6 | 2.25 | 1.35 | 1.74 | 1.5 | 0.67 | 0.8 |
| 膀胱及び尿 | 0.17 | 0.08 | 0.0 | 1.34 | 1.6 | 3.82 | 6.26 | 4.67 | 4.8 | 9.82 | 7.7 |
| 肺 | 1.07 | 0.67 | 1.8 | 0.36 | 0.4 | 0.19 | 0.14 | 0.14 | 0.1 | 0.06* | 0.0 |
| 肝臓 | 29.02 | 28.95 | 25.9 | 17.41 | 15.5 | 10.91 | 4.18 | 5.15 | 4.2 | 2.07 | 2.2 |
| 脾臓 | 0.68 | 0.48 | 0.9 | 0.19 | 0.2 | 0.12 | 0.07 | 0.07 | 0.0 | 0.04 | 0.0 |
| 胃 | 1.10 | 1.21 | 1.5 | 0.29 | 0.7 | 0.16 | 0.16 | 0.18 | 0.4 | 0.06 | 0.2 |
| 胃内容物 | 0.31 | 0.58 | 0.2 | 1.78 | 2.0 | 0.66 | 0.13 | 0.77 | 0.6 | 0.14 | 0.4 |
| 小腸 | 7.72 | 7.25 | 7.9 | 11.69 | 11.4 | 8.83 | 9.21 | 7.94 | 13.2 | 4.49 | 7.4 |
| 小腸内容物 | 7.47 | 9.76 | 3.9 | 43.62 | 40.1 | 57.50 | 69.99 | 70.07 | 65.9 | 62.53 | 70.3 |
| 大腸 | 1.53 | 1.50 | 1.9 | 0.40 | 0.6 | 0.18 | 0.13 | 0.11 | 0.2 | 0.30 | 0.3 |
| 大腸内容物 | 0.38 | 0.21 | 0.4 | 0.14 | 0.6 | 0.18 | 0.26 | 0.28 | 0.4 | 16.42 | 7.1 |
| 眼 | 0.07 | 0.06 | 0.0 | 0.01 | 0.0 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.0 | 0.01 | 0.0 |
| 甲状腺 | 0.09 | 0.07 | 0.0 | 0.03 | 0.0 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | 0.0 | 0.01 | 0.0 |
| 心臓 | 0.51 | 0.30 | 0.9 | 0.13 | 0.1 | 0.06 | 0.06 | 0.06 | 0.0 | 0.03 | 0.0 |
| 精巣 | 0.49 | 0.67 | 0.7 | 0.47 | 0.9 | 0.54 | 0.42 | 0.48 | 0.5 | 0.10 | 0.2 |
| 脳 | 2.66 | 3.24 | 3.0 | 0.78 | 1.0 | 0.42 | 0.16 | 0.19 | 0.2 | 0.03 | 0.0 |
| 脂肪 | 1.77 | 1.51 | 1.6 | 1.82 | 2.1 | 2.32 | 1.41 | 1.43 | 1.3 | 0.45 | 0.6 |
| 皮膚 | 7.63 | 7.69 | 6.2 | 5.06 | 5.4 | 3.67 | 1.80 | 1.99 | 2.0 | 0.68 | 0.9 |
| 糞 | 0.01 | 0.01 | 0.0 | 0.01 | 0.0 | 0.01 | 0.02 | 0.01 | 0.0 | 0.01 | 0.0 |
| 屍体 | -2.58 | 5.44 | -2.7 | 0.25 | 1.3 | -0.71 | -0.75 | -0.21 | 0.4 | 0.04 | 0.1 |
| 投与部位 | 1.21 | 1.61 | 4.8 | 0.92 | 2.4 | 0.65 | 0.48 | 0.43 | 1.0 | 0.45 | 0.4 |

値は n＝3（SPE 精製）又は n＝6（[redacted]精製）の平均値を示す．
統計解析（一元配置分散分析後の Bonferroni の多重比較検定，GraphPag PRISM）: * p<0.05, **p<0.01, *** p<0.001
B067059 試験報告書　表 4 並びに B067075 試験報告書　表 C1，C2，C3，C4，D1，D2 及び D3 から作成

### 2.6.4.5　代謝

#### 2.6.4.5.1　代謝経路

［試験番号：B067023 及び B067045　資料番号：4.2.2.4-1（評価）及び 4.2.2.4-2（評価）］

フルテメタモル（$^{14}$C）は β-NADPH 存在下でヒト肝 S9 により代謝され，極性の高い放射性代謝物とともに非放射性代謝物を生成した．この非放射性代謝物の HPLC（蛍光検出）における保持時間は，合成した *N*-脱メチルフルテメタモル（化合物略号：AH111064）の保持時間と一致した．また，ラット，イヌ及びヒト肝 S9 添加のいずれにおいてもフルテメタモルは代謝されて *N*-脱メチルフルテメタモルに相当する代謝物［質量電荷比（m/z）261］が生成することが確認された．これらの知見から，フルテメタモル（$^{18}$F）の主代謝経路は *N*-脱メチル化であると推定した（図 2.6.4-1）．




フルテメタモル（$^{18}$F）　　*N*-脱メチルフルテメタモル（$^{18}$F）

B067023 試験報告書及び B067045 試験報告書を参考に作成

図 2.6.4-1　フルテメタモル（$^{18}$F）の推定代謝経路

#### 2.6.4.5.2　ラットにおけるフルテメタモル（$^{18}$F）の血漿，脳及び胆汁中代謝物（*in vivo*）

［試験番号：B067071 及び B067070　資料番号：4.2.2.4-3（評価）及び 4.2.2.4-4（評価）］

雌雄の Sprague Dawley ラットにフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を静脈内投与し，投与後 2，20 及び 60 分に血漿及び脳を採取し，血漿及び脳中の放射化学的成分について放射能検出器を用いた HPLC により分析した．その結果を表 2.6.4-8 に示す．胆汁については別途 Sprague Dawley ラットにフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を投与（n＝1）し，投与後 15～20 分に得られた胆汁中の放射化学的成分について放射能検出器を用いた HPLC により分析した．

血漿中には，未変化体［フルテメタモル（$^{18}$F）］及び未変化体よりも極性が高い 3 種の放射性代謝物（代謝物 1，代謝物 2，代謝物 3）が認められた（代謝物 2 は複数の分離不可能なピークの集まりとして検出された）．血漿中総放射能に占める未変化体の割合は，投与後 2 分で 58%であり，投与後 60 分では 13%にまで低下し，消失は速やかであった．検出された放射性代謝物のうち，代謝物 3 は投与後 2 分で総放射能の 27%を占め，その後も同程度の割合で推移した．代謝物 2 は投与後 2 分で総放射能の 15%を占め，その後増加し，投与後 60 分では 59%を占めた．代謝物 1 の割合は低かった．

脳中には，未変化体及び 2 種の放射性代謝物（代謝物 2，代謝物 3）が認められた．脳中総放射能に占める未変化体の割合は，投与後 2，20 及び 60 分でそれぞれ 97，85 及び 75%であり，いずれの時点においても高く，放射性代謝物の割合は低かった．

胆汁中では，総放射能に占める未変化体の割合は低く 0.4%であった．胆汁中放射能の多くは放射性代謝物に由来するものであり，未変化体に比して若干極性が高い放射性代謝物が 31.2%，その他分離不完全な 3 種のピークを含む極性の高い放射性代謝物が合計で 68.4%存在した．この

ことから，消化管を介して糞中に排泄される放射能は主に放射性代謝物に由来するものであることが示唆された．

表 2.6.4-8　ラットにおけるフルテメタモル（$^{18}$F）溶液投与後の血漿及び脳中放射性代謝物の割合（*in vivo*）

| 試料 | 血漿 | | | | | | 脳 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与後の時間 | 2 分 | | 20 分 | | 60 分 | | 2 分 | | 20 分 | | 60 分 | |
| 総放射能に占める割合（%）[a] | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 未変化体 | 58 | 2.6 | 21 | 4.6 | 13 | 6.8 | 97 | 0.6 | 85 | 2.1 | 75 | 8.9 |
| 代謝物 1 | < LOQ | | 3 | 3.5 | 3 | 3.1 | ND | | ND | | ND | |
| 代謝物 2 | 15 | 3.0 | 46 | 6.1 | 59 | 18.1 | ND | | 2 | 1.7 | 4 | 1.7 |
| 代謝物 3 | 27 | 6.0 | 30 | 3.5 | 25 | 9.6 | 3 | 0.6 | 13 | 3.0 | 21 | 8.5 |

n＝3，SD＝標準偏差，LOQ＝定量限界，ND＝検出せず
a. HPLC クロマトグラムにおける面積百分率.
B067071 試験報告書　表 8（改変）

### 2.6.4.5.3　ラット及びヒヒにおけるフルテメタモル（$^{11}$C）の血漿中代謝物（*in vivo*）

［試験番号：B067018 及び B067019　資料番号：4.2.2.4-5（評価）及び 4.2.2.4-6（評価）］

雌性 Sprague Dawley ラット及び雄性ヒヒにフルテメタモル（$^{11}$C）溶液を静脈内投与し，投与後 2，10，30，60 及び 90 分（投与後 90 分はヒヒのみ）における血漿を採取し，血漿中の放射化学的成分について放射能検出器を用いた HPLC により分析した. その結果を表 2.6.4-9 及び表 2.6.4-10 に示す.

ラット及びヒヒのいずれにおいても，血漿中総放射能に占める未変化体［フルテメタモル（$^{11}$C）］の割合は経時的に減少し，少なくとも 2 種の極性の高い放射性代謝物（代謝物 1，代謝物 2）の生成が認められた．代謝物 1 の割合は経時的に増加傾向を示し，代謝物 2 の割合は投与後 10 分以降減少傾向を示した．これらの放射性代謝物の HPLC における保持時間は両動物種間でほぼ一致していたことから，フルテメタモルはラットとヒヒで同様の代謝を受けることが示唆された.

表 2.6.4-9　ラットにおけるフルテメタモル（$^{11}$C）溶液投与後の血漿中放射性代謝物の割合（*in vivo*）

| 未変化体及び放射性代謝物（%）[a] | 投与後の時間（分） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 2 | 10 | 30 | 60 |
| 未変化体<br>（保持時間：12.5～14.1 分） | 64.3, 42.8 | 39.2, 10.0 | 23.8, 7.4 | 20.3, 5.3 |
| 代謝物 1<br>（保持時間：2.7～2.9 分） | 20.0, 15.8 | 34.5, 32.0 | 50.7, 62.8 | 61.1, 77.0 |
| 代謝物 2<br>（保持時間：4.9～5.0 分） | 15.7, 41.4 | 26.3, 58.0 | 25.4, 29.8 | 18.6, 17.7 |

値は n＝2 の個別値を示す.
a. HPLC クロマトグラムにおける面積百分率.
B067018 試験報告書　表 3，4 及び 5 から作成

表 2.6.4-10　ヒヒにおけるフルテメタモル(11C)溶液投与後の血漿中放射性代謝物の割合(*in vivo*)

| 未変化体及び放射性代謝物（%）[a] | 投与後の時間（分） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 2 | 10 | 30 | 60 | 90 |
| 未変化体<br>（保持時間：11.8～13.1 分） | 81.4, 86.4 | 18.9, 27.3 | 5.4, 8.7 | 2.7, 6.5 | 0.0, 5.8 |
| 代謝物 1<br>（保持時間：2.5～2.8 分） | 5.9, 4.3 | 29.1, 18.6 | 45.2, 33.6 | 59.5, 50.0 | 100.0, 63.0 |
| 代謝物 2<br>（保持時間：4.3～5.0 分) | 12.7, 9.2 | 52.0, 54.1 | 49.4, 57.7 | 37.8, 43.5 | 0.0, 31.2 |

値は n＝2 の個別値を示す.
a. HPLC クロマトグラムにおける面積百分率.
B067019 試験報告書　表 3，4 及び 5 から作成

### 2.6.4.5.4　フルテメタモル（14C）のラット及びヒト肝 S9 による代謝（*in vitro*）

［試験番号：B067013 及び B067023　資料番号：4.2.2.4-7（評価）及び 4.2.2.4-1（評価)］

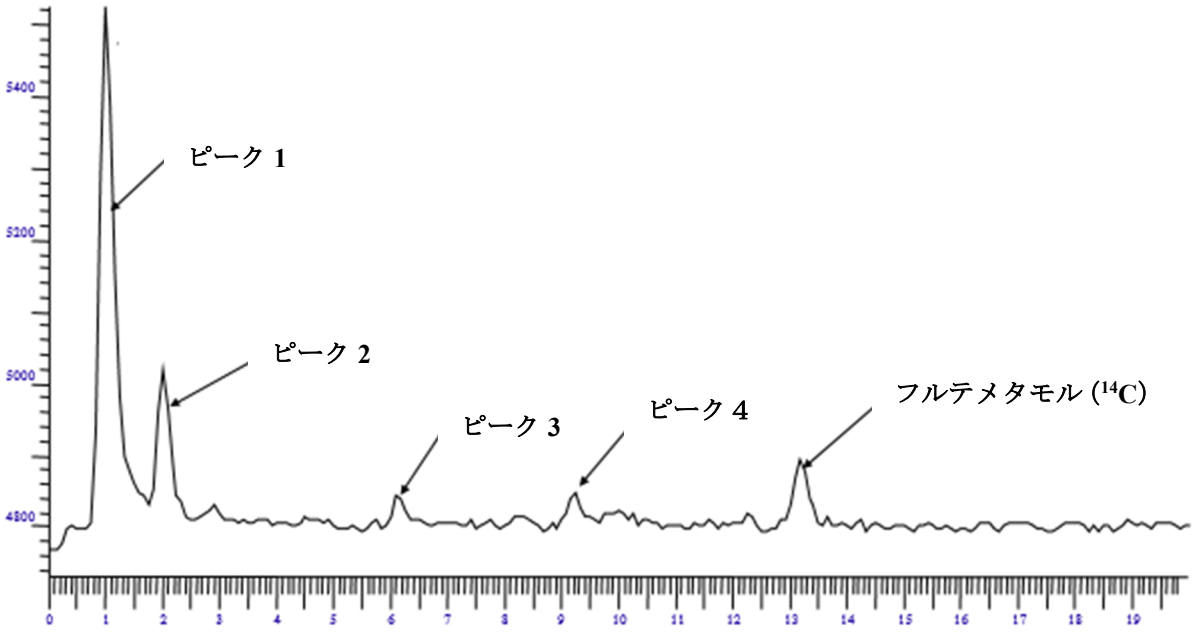
ラット及びヒトの肝 S9 並びに DMSO に溶解したフルテメタモル（14C）を添加した反応液を調製し，37℃下で 180 分間インキュベーションした．インキュベーション後の反応液を放射能検出器又は放射能検出器と蛍光検出器を用いた HPLC で分析した．なお，ラットでは Aroclor 1254 による肝薬物代謝酵素誘導処理及び非処理動物の肝 S9 を用いた．

Aroclor 1254 処理ラットの肝 S9 添加(β-NADPH 存在下)では未変化体［フルテメタモル(14C)］及び 4 種の放射性代謝物が認められた．代表的クロマトグラムを図 2.6.4-2 に示す．反応液中の総放射能に占める未変化体の割合はインキュベーション 4 分で 7%であり，インキュベーション 180 分では検出されなかった．最も多く存在した放射化学的成分は HPLC のホールドアップタイム近傍に溶出する極性の高い放射性代謝物(ピーク 1)で，その割合はインキュベーション 4 分で 69.0%であり，インキュベーション 180 分では 98.5%に増加した．その他 3 種の放射性代謝物（ピーク 2，3 及び 4）の割合はインキュベーション 4 分でそれぞれ 17.5，3.0 及び 3.5%と低く，インキュベーション 180 分ではピーク 2 のみが認められ，その割合は 1.5%に減少した．Aroclor 1254 非処理ラットの肝 S9 添加（β-NADPH 存在下）では極性の高い放射性代謝物 1 種のみが認められ，この代謝物は Aroclor 1254 処理ラットの肝 S9 添加（β-NADPH 存在下）で生成した極性代謝物（ピーク 1）に相当した．総放射能に占める割合はインキュベーション 4 分で 3.0%であり，インキュベーション 180 分では 85.6%となり，経時的に増加した．β-NADPH 非存在下での肝 S9 添加又は熱処理した肝 S9 添加では放射性代謝物の生成は見られなかった．

ヒトの肝 S9 添加（β-NADPH 存在下）では未変化体及び 4 種（一部は複数ピークの集まり）の放射性代謝物が認められた. 主代謝物は Aroclor 1254 処理ラットの肝 S9 添加(β-NADPH 存在下)で認められた極性代謝物（ピーク 1）に相当した．インキュベーション 60 分では未変化体が総放射能の 50%以上を占め，極性代謝物（ピーク 1）が 40%以上を占めた．その他，Aroclor 1254 処理ラットの肝 S9 添加（β-NADPH 存在下）で認められた 3 種の放射性代謝物のうち 1 種はヒト肝 S9 添加でもわずかに認められた（1%未満）が，他 2 種は認められなかった．インキュベーション後の反応液について蛍光検出器を用いた HPLC で分析したところ，新たに 1 種の炭素 - 14 の脱

離した非放射性代謝物が検出された．この代謝物は合成標品（化合物略号：AH111064）と HPLC における保持時間が一致したことから，*N*-脱メチルフルテメタモルと推定した．このことから，上述の極性の高い放射性代謝物（ピーク 1）は *N*-脱メチル化反応により脱離したメチル基に由来するものであることが示唆された．なお，ヒトの肝 S9 添加においてもラットの場合と同様に β-NADPH 非存在下での肝 S9 添加又は熱処理した肝 S9 添加では放射性代謝物の生成は見られなかった．

以上の結果から，フルテメタモルのヒト肝 S9 による代謝は，ラット肝 S9（Aroclor 1254 処理及び非処理）による代謝と近似することが示された．




B067013 試験報告書　図 1（改変）

図 2.6.4-2　Aroclor 1254 処理ラットの肝 S9 で生じたフルテメタモル（$^{14}C$）の放射性代謝物のクロマトグラム例

### 2.6.4.5.5　フルテメタモルのマウス，ラット（Aroclor 1254 処理），イヌ及びヒト肝 S9 における代謝（*in vitro*）

［試験番号：B067045　資料番号：4.2.2.4-2（評価）］

マウス，ラット（Aroclor 1254 処理），イヌ及びヒトの肝 S9 並びに DMSO に溶解したフルテメタモルを添加した反応液を調製し，37℃下でインキュベーションした．インキュベーション後の反応液を LC/MS 法で分析し，得られた結果を表 2.6.4-11 に示す．

フルテメタモルは肝 S9 により代謝されて，少なくとも 4 種の代謝物を生成した．これら代謝物の m/z は 261，291，289 及び 547 であった．代謝物 m/z 261 は 4 種動物間で共通する主要代謝物で，*N*-脱メチルフルテメタモルと推定した．代謝物 m/z 291 は Aroclor 1254 で処理したラット肝 S9 添加でのみで確認される代謝物であり，水酸化反応による生成物と推定した．代謝物 m/z 289 及び 547 は熱処理した肝 S9 の添加及び水中（肝 S9 を含まない）でインキュベーションした場合にも認められたことから，代謝物ではなく不純物又は分解生成物の可能性が示唆された．

ヒト肝 S9 添加では種特有の代謝物の生成は認められなかったことから，マウス，ラット及びイヌのいずれの動物種もフルテメタモルの非臨床試験に用いる動物として適切であることが示唆された．

表 2.6.4-11　フルテメタモルのマウス，ラット（Aroclor1254 処理），イヌ及びヒト肝 S9 による代謝（*in vitro*）

| 試験条件 | | 肝 S9（β-NADPH 添加） | | | | β-NADPH 非添加 S9 | 熱処理した S9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| インキュベーション時間 | | -1 分（反応前） | 2 分 | 5 分 | 30 分 | 30 分 | 30 分 |
| 未変化体（フルテメタモル）又は代謝物を検出（+）又は検出せず（-） | | | | | | | |
| フルテメタモル（保持時間：約 19.1 分） | ヒト | - | + | + | + | + | + |
| | イヌ | - | + | + | + | + | + |
| | ラット | - | + | + | + | + | + |
| | マウス | - | + | + | + | + | + |
| m/z 261（保持時間：約 17.1 分） | ヒト | - | - | + | + | + | - |
| | イヌ | - | - | + | - | - | - |
| | ラット | - | + | + | + | - | - |
| | マウス | - | - | + | + | + | - |
| m/z 291（保持時間：約 17.7 分） | ヒト | - | - | - | - | - | - |
| | イヌ | - | - | - | - | - | - |
| | ラット | - | + | + | + | - | - |
| | マウス | - | - | - | - | - | - |
| m/z 289（保持時間：約 20.3 分） | ヒト | - | + | + | + | + | + |
| | イヌ | - | + | + | - | - | + |
| | ラット | - | + | + | - | + | + |
| | マウス | - | + | + | + | + | + |
| m/z 547（保持時間：約 20.8 分） | ヒト | - | + | + | + | + | + |
| | イヌ | - | + | + | - | - | + |
| | ラット | - | + | + | + | + | + |
| | マウス | - | + | + | + | - | + |

B067045 試験報告書　表 3（改変）

### 2.6.4.5.6　フルテメタモル（$^{18}$F）のマウス及びイヌ肝 S9 による代謝（*in vitro*）

［試験番号：B067046　資料番号：4.2.2.4-8（評価）］

マウス及びイヌの肝 S9 並びにフルテメタモル（$^{18}$F）を添加した反応液を調製し，β-NADPH 存在下，37℃下で 30 分間インキュベーションした．インキュベーション後の反応液を放射能検出器を用いた HPLC で分析し，反応液中の未変化体［フルテメタモル（$^{18}$F）］の割合を算出した．

インキュベーション30分後における未変化体の割合は，マウスで74%及びイヌで93%であり，ラット及びヒトの肝 S9 添加で得られた結果に比して未変化体の割合は高い傾向を示した（2.6.4.5.4 参照）．

### 2.6.4.6　排泄

#### 2.6.4.6.1　ラットにおける排泄

［試験番号：B067059 資料番号：4.2.2.3-1（評価）］

雌雄の Wistar ラットにフルテメタモル（$^{18}$F）溶液を静脈内投与して体内分布を検討した試験（2.6.4.4.1 参照）において，投与後 4 時間までの放射能の排泄について検討した．

投与後 4 時間までに約 80%ID が糞中（消化管内容物の放射能分布率及び糞中放射能排泄率の合計値）に排泄され，主要排泄経路は糞中であった．尿中（膀胱の放射能分布率及び尿中放射能排泄率の合計値）へは約 10%ID が排泄され，尿糞合わせた総排泄率は約 90%ID であった．

### 2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

### 2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし

### 2.6.4.9　考察及び結論

ラットにおいて，フルテメタモル（$^{18}$F）溶液投与後の放射能は速やかに多くの臓器・組織へ分布した．その後，放射能は主に消化管を介して排泄（投与後 4 時間で約 80%ID）され，尿への排泄はわずか（投与後 4 時間で約 10%ID）であった．本剤の標的臓器である脳へは速やかかつ効率的に分布し（投与後 2 分で約 4%ID），その後の消失も速やかであった．放射能が脳に保持されることなく速やかに消失したのは，試験に供した動物の脳にはフルテメタモル（$^{18}$F）が結合する線維性アミロイドβが存在しないことによると考えられる．

本剤には投与器具等への吸着を防止するためにポリソルベート 80 が添加されている．そのため，放射能の体内分布に及ぼすポリソルベート 80 の影響をラットで調べたところ，ポリソルベート 80 は放射能の体内分布及び排泄に影響を与えないことが明らかとなった．

フルテメタモル（$^{18}$F）溶液には放射化学的異物が含まれることから，RCP が 75%と 83%のフルテメタモル（$^{18}$F）溶液をラットに投与し，放射能の体内分布に対する放射化学的異物の影響を調べた．その結果，放射能の体内分布及び排泄に放射化学的異物による変化が見られたが，消化管など放射線に対する感受性が高い臓器・組織における放射能分布率に増加は見られなかったことから，これらの変化の被曝線量への影響は小さいものと考えられた．

本剤は SPE 法により精製し調製されるため，[redacted] 法により精製された場合に比べて，放射化学的異物及び非放射性不純物が増加することが知られている．そのため，SPE 法により精製し調製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液（RCP：約 97～98%）を投与したときの放射能の体内分布を検討したところ，[redacted]法により精製したフルテメタモル（$^{18}$F）溶液（RCP：100%）を投与した場合と同等であった．このことから，フルテメタモル（$^{18}$F）の精製法は放射能の体内分布及び排泄に影響を与えないものと推定した．

ラット，イヌ及びヒトにおけるフルテメタモルの血漿タンパク結合率はいずれも 94%以上と高かったが，フルテメタモル（$^{18}$F）溶液を静脈内投与後，放射能は血液から速やかに消失したことから，フルテメタモル（$^{18}$F）の体内動態へ及ぼす血漿タンパク結合の影響は少ないものと考えられた．

ラットにおける *in vivo* 代謝試験では，フルテメタモル（$^{18}$F）は速やかに代謝され，血漿中では主に極性が高い2種の放射性代謝物として存在したが，脳では主に未変化体［フルテメタモル（$^{18}$F）］として存在し，総放射能に占める未変化体の割合は投与後 2，20 及び 60 分でそれぞれ 97，85 及び 75%であった．このことから，脳内アミロイドβの沈着状況を評価する際，これらの放射性代謝物の影響は少ないものと考えられた．また，胆汁中では放射能の多くが未変化体より極性の高い放射性代謝物に由来しており，消化管を介して排泄される放射能の多くが放射性代謝物であると考えられた．

ラット及びヒト肝 S9 を用いたフルテメタモル（$^{14}$C）の *in vitro* 代謝試験では，β-NADPH 存在下で両動物種に共通する極性の高い放射性代謝物が高い割合で認められ，この代謝物は *N*-脱メチル化反応により未変化体から脱離したメチル基に由来するものと推定した．その他，Aroclor 1254 処理ラットの肝 S9 添加（β-NADPH 存在下）では 3 種の放射性代謝物が認められたが，Aroclor 1254 非処理ラットの肝 S9 添加（β-NADPH 存在下）ではこれらの放射性代謝物の生成は認められず，ヒト肝 S9 添加（β-NADPH 存在下）においても 1 種がわずかに認められたのみであった．また，マウス，ラット，イヌ及びヒトの肝 S9 を添加した *in vitro* 試験では，フルテメタモルは代謝されて少なくとも 4 種（m/z 261，291，289 及び 547）の代謝物を生成した．これらのうち，代謝物 m/z 261 は 4 種動物間で共通する主要代謝物で，*N*-脱メチルフルテメタモルと推定した．代謝物 m/z 291 は Aroclor 1254 で処理したラット肝 S9 添加でのみ確認される特異的な代謝物であり，ヒト肝 S9 添加では種特有の代謝物の生成は認められなかった．ラット及びヒトの肝 S9 添加に比べて，マウス及びイヌの肝 S9 添加による代謝物の生成割合は低かった（未変化体の割合が高かった）が，生成される代謝物の傾向は同様であり，マウス，ラット及びイヌのいずれもフルテメタモルの非臨床試験に用いる動物種として適切であることが示唆された．

### 2.6.4.10　図表

本文中に記載した．

### 2.6.4.11　参考文献

該当なし

# ビザミル静注

# CTD　第 2 部（モジュール 2）

# 2.6.5　薬物動態試験概要表

日本メジフィジックス株式会社

# 2.6.5　薬物動態試験概要表

## 目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　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 9
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 9
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 10
2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合 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 18
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 28
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 32
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 38
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 38
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 39
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 40
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 40
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 40

## 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：フルテメタモル，フルテメタモル（$^{11}C$），
フルテメタモル（$^{14}C$），フルテメタモル（$^{18}F$），
フルテメタモル（$^{3}H$）

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| **Methods of analysis** | | | | | |
| Stability | Human, dog and rat plasma, human whole blood and PBS | *In vitro* | [redacted], Norway | B067048 | 4.2.2.1-1 |
| Analytical method | Human, dog and rat plasma | Not applicable | [redacted], Norway | M067003<br>V067003 | 4.2.2.1-2<br>4.2.2.1-3 |
| Analytical method | hERG assay sample | Not applicable | [redacted], Norway | M067004<br>B067043 [analytical subreport] [a] | 4.2.2.1-4<br>4.2.1.3-2 |
| Analytical method | Samples of solution for injection | Not applicable | [redacted], Norway | M067005<br>V067004 | 4.2.2.1-5<br>4.2.2.1-6 |
| **Distribution** | | | | | |
| Biodistribution | Rat | Intravenous | GE Healthcare Ltd, England | B067059 | 4.2.2.3-1 |
| Plasma protein binding | Human plasma | *In vitro* | [redacted], Norway | B067049 | 4.2.2.3-2 |
| Plasma protein binding | Dog and rat plasma | *In vitro* | GE Healthcare AS, Norway | B067057 | 4.2.2.3-3 |
| Other biodistribution – polysorbate 80 | Rat | Intravenous | GE Healthcare Ltd, England | B067060 | 4.2.2.3-4 |
| Other biodistribution – [redacted] preparations with radioactive impurities | Rat | Intravenous | GE Healthcare Ltd, England | B067062 | 4.2.2.3-5 |
| Other biodistribution – SPE preparation | Rat | Intravenous | GE Healthcare Ltd, England | B067075 | 4.2.2.3-6 |

hERG = human *Ether-à-go-go*-related gene, [redacted] = [redacted], PBS = phosphate buffered saline, SPE = solid phase extraction

a. GLP study

### 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metabolism** | | | | | |
| Metabolism | Rat | Intravenous | [redacted], USA | B067018 | 4.2.2.4-5 |
| Metabolism | Baboon | Intravenous | [redacted], USA | B067019 | 4.2.2.4-6 |
| Metabolism | Rat | Intravenous | GE Healthcare Ltd, England | B067070 | 4.2.2.4-4 |
| Metabolism | Rat | Intravenous | GE Healthcare Ltd, England | B067071 | 4.2.2.4-3 |
| Metabolism | Rat hepatic S9 | *In vitro* | [redacted], Norway | B067013 | 4.2.2.4-7 |
| Metabolism | Human hepatic S9 | *In vitro* | [redacted], Norway | B067023 | 4.2.2.4-1 |
| Metabolism | Human, dog, rat and mouse hepatic S9 | *In vitro* | GE Healthcare Ltd, England | B067045 | 4.2.2.4-2 |
| Metabolism | Dog and mouse hepatic S9 | *In vitro* | GE Healthcare Ltd, England | B067046 | 4.2.2.4-8 |
| **Excretion** | | | | | |
| Excretion | Rat | Intravenous | GE Healthcare Ltd, England | B067059 | 4.2.2.3-1 |

## 2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

## 2.6.5.2A　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フルテメタモル（$^{3}H$）

CTD 記載箇所：4.2.2.1-1

試験番号：B067048

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Report Title:** | *In vitro* stability of [H3]AH110690 in rat, dog and human plasma, human whole blood and phosphate buffered saline | | |
| **Testing Facility:** | [redacted], Norway | | |
| **Study System:** | *In vitro* | | |
| **Target Entity:** | Human, dog and rat plasma, human whole blood and PBS | | |
| **N:** | 2 per time point | | |
| **Test System:** | [$^{3}H$]flutemetamol (458ng/mL) was incubated in duplicate with rat, dog and human plasma, human whole blood or PBS at 37ºC for 1 and 3 hours. | | |
| **Radionuclide:** | $^{3}H$ | | |
| **Specific Activity (GBq/mmol), Purity:** | 555, 98.9 % | | |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection | | |
| | | | |
| **Incubation time** | **0 h** | **1 h** | **3 h** |
| | **Mean** | **Mean** | **Mean** |
| **Amount of parent (as radiochemical purity, %)** | | | |
| **Human plasma** | 98.7 | 98.8 | 98.5 |
| **Dog plasma** | 99.0 | 99.0 | 98.9 |
| **Rat plasma** | 98.9 | 99.2 | 99.0 |
| **Human whole blood** | 99.4 | 98.3 | 96.7 [a] |
| **PBS** | 98.8 | 99.0 | 99.0 |

HPLC = high performance liquid chromatography, PBS = phosphate buffered saline

a. The small reduction is due to 2 metabolites that accout for a total of 2% of the area.

## 2.6.5.2B　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フルテメタモル

CTD 記載箇所：4.2.2.1-2，4.2.2.1-3

試験番号：M067003，V067003

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | - Quantitation of AH-110690 in plasma samples using liquid chromatography with fluorescence detection (M067003)<br>- Validation of the bioanalytical method M067003: "Quantitation of AH-110690 in plasma samples using liquid chromatography with fluorescence detection" (V067003) | | | | | | | | |
| **Testing Facility:** | [redacted] (M067003), [redacted], Norway (V067003) | | | | | | | | |
| **Matrix:** | Human, dog and rat plasma | | | | | | | | |
| **Analyte:** | Flutemetamol | | | | | | | | |
| **Analytical Method:** | HPLC with fluorescence detection | | | | | | | | |
| **Results of Validation (V067003)** | | | | | | | | | |
| | **Human plasma** | | | **Dog plasma** | | | **Rat plasma** | | |
| **Range of Quantitation (ng/mL)** | Approximately 0.3 ~ 30 | | | Approximately 0.3 ~ 30 | | | Approximately 0.3 ~ 30 | | |
| **Concentration (ng/mL)** | 0.73 | 4.86 | 23.3 | 0.73 | 4.86 | 23.3 | 0.73 | 4.86 | 23.3 |
| Precision as Repeatability (%RSD) (n =3) | 2.1 ~ 9.4 | 0.2 ~ 2.4 | 2.0 ~ 9.4 | 1.6 ~ 5.6 | 0.0 ~ 3.2 | 0.1 ~ 3.0 | 1.2 ~ 5.6 | 0.5 ~ 3.6 | 1.2 ~ 3.2 |
| Intermediate Precision (%RSD) (n = 3 x 5) | 8.6 | 7.1 | 6.0 | 7.3 | 7.6 | 4.2 | 6.8 | 8.5 | 4.6 |
| Within Series Accuracy (%RE) (n = 3) | -14.3 ~ 4.2 | -4.0 ~ 18.2 | -4.1 ~ 8.6 | -8.3 ~ 12.3 | -0.2 ~ 21.2 | 1.5 ~ 14.8 | -14.7 ~ 0.8 | -6.0 ~ 19.4 | -6.5 ~ 5.1 |
| Overall Accuracy (%RE) (n = 3 x 5) | -4.7 | 6.1 | 0.1 | 3.7 | 12.1 | 7.1 | -4.4 | 5.9 | -1.2 |
| **LLOQ (ng/mL)** | 0.3 | | | 0.3 | | | 0.3 | | |
| **Freeze/Thaw Stability** | 3 freeze/thaw cycles | | | Not determined | | | Not determined | | |
| **Long-Term Stability** | Plasma sample : 5 weeks (at < -18ºC)<br>Processed plasma sample : approximately 25 hours (at approximately 22ºC) | | | Plasma sample : 5 weeks (at < -18ºC) | | | Plasma sample : 5 weeks (at < -18ºC)<br>Plasma sample : 3 weeks (at 2 to 8 ºC)<br>Plasma sample : 3 weeks (at RT) | | |

HPLC = high performance liquid chromatography, LLOQ = lower limit of quantification, RE = relative error, RSD = relative standard deviation, RT = room temperature

## 2.6.5.2C　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フルテメタモル

CTD 記載箇所：4.2.2.1-4，4.2.1.3-2

試験番号：M067004，B067043 (analytical subreport)

| | | |
|---|---|---|
| **Report Title:** | - M067004: Determination of AH110690 in HERG assay samples by liquid chromatography with fluorescence detection (M067004)<br>- AH-110690: Effect on HERG-1 tail currents recorded from stably transfected HEK 293 cells. Analytical subreport. (B067043 [analytical subreport]) [a] | |
| **Testing Facility:** | [redacted] (M067004), [redacted], Norway (B067043 [analytical subreport]) | |
| **Matrix:** | hERG assay sample | |
| **Analyte:** | Flutemetamol | |
| **Analytical Method:** | HPLC with fluorescence detection | |
| **Results of Validation (B067043 [analytical subreport])** | | |
| **Range of Quantitation (ng/mL)** | Approximately 200 ~ 800 | |
| **Concentration (ng/mL)** | 746 | 7.79 [b] |
| Precision as Repeatability (%RSD) (n =3) | 2.3 ~ 3.8 | 6.5 |
| Intermediate Precision (%RSD) (n = 3 x 5) | 5.3 | Not determined |
| Within Series Accuracy (%RE) (n = 3) | -8.0 ~ 4.1 | -13.6 |
| Overall Accuracy (%RE) (n = 3 x 5) | 0.2 | Not determined |
| **LLOQ (ng/mL)** | 200 | Not determined |
| **Freeze/Thaw Stability** | 2 freeze/thaw cycles | Not determined |
| **Long-Term Stability** | hERG assay sample : 21 days (in a -20ºC freezer) | |

hERG = human *Ether-à-go-go*-related gene, HPLC = high performance liquid chromatography, LLOQ = lower limit of quantification, RE = relative error, RSD = relative standard deviation

a. GLP study

b. The optional dilution was evaluated for samples with concentration levels below the calibration range.

## 2.6.5.2D　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フルテメタモル

CTD 記載箇所：4.2.2.1-5，4.2.2.1-6

試験番号：M067005，V067004

| | | |
|---|---|---|
| **Report Title:** | - M067005: Determination of AH-110690 in samples of solution for injection by liquid chromatography with fluorescence detection (M067005)<br>- Validation of M067005: Determination of AH-110690 in samples of solution for injection by liquid chromatography with fluorescence detection (V067004) | |
| **Testing Facility:** | [redacted] (M067005), [redacted], Norway (V067004) | |
| **Matrix:** | Samples of solution for injection | |
| **Analyte:** | Flutemetamol | |
| **Analytical Method:** | HPLC with fluorescence detection | |
| **Results of Validation (V067004)** | | |
| **Range of Quantitation (ng/mL)** | Approximately 0.5 ~ 8 | |
| **Concentration (ng/mL)** | 3.51 [a] | 6.44 [b] |
| Precision as Repeatability (%RSD) (n =3) | 0.8 ~ 23.7 | 0.2 ~ 1.8 |
| Intermediate Precision (%RSD) (n = 3 x 5) | 2.8 | 5.2 |
| Overall Accuracy (%SD) (n = 3 x 5) | 3.9 | 5.2 |
| **LLOQ (ng/mL)** | 0.5 | |
| **Freeze/Thaw Stability** | Not determined | |
| **Long-Term Stability** | Test sample : 4 weeks (at room temperature and at -20ºC), 6 weeks (at 2 to 8ºC) | |

HPLC = high performance liquid chromatography, LLOQ = lower limit of quantification, RSD = relative standard deviation, SD = standard deviation

a. Stored at -20ºC

b. Stored at 2 to 8ºC

#### 2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

該当なし（投与経路が静脈内であるため，吸収試験は実施していない）.

#### 2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当なし（投与経路が静脈内であるため，吸収試験は実施していない）.

## 2.6.5.5 薬物動態試験：分布

被験物質：フルテメタモル（$^{18}F$）

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

試験番号：B067059

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | The biodistribution of radioactivity after intravenous administration of a formulation of [F18]AH-110690 in Wistar rats | | | | | | | | | | |
| **Species:** | Wistar Rat | | | | | | | | | | |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | M, n=6 per time point | | | | | | | | | | |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* | | | | | | | | | | |
| **Vehicle/Formulation:** | Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 10% ethanol | | | | | | | | | | |
| **Method of Administration:** | Intravenous | | | | | | | | | | |
| **Injection Volume (mL):** | 0.15 to 1.0 | | | | | | | | | | |
| **Radionuclide:** | $^{18}F$ | | | | | | | | | | |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 0.5 to 2.7 | | | | | | | | | | |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | 20 to 30, 100% | | | | | | | | | | |
| **Sampling Time:** | 2 min, 20 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 4 h | | | | | | | | | | |
| **Analytical Method:** | Gamma counter | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **20 min** | | **1 h** | | **1.5 h** | | **2 h** | | **4 h** | |
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 201 | 26 | 203 | 29 | 206 | 25 | 206 | 19 | 174 | 9 | 200 | 33 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | | | | | |
| **Bone** | 3.7 | 0.7 | 1.1 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.6 | 0.5 |
| **Muscle** | 35.3 | 9.1 | 9.7 | 3.9 | 2.6 | 1.5 | 1.2 | 0.9 | 0.7 | 0.2 | 0.6 | 0.5 |
| **Blood** | 3.3 | 0.3 | 2.8 | 0.9 | 1.1 | 0.2 | 0.7 | 0.2 | 0.6 | 0.3 | 0.2 | 0.1 |
| **Kidneys** | 3.8 | 0.5 | 2.6 | 0.5 | 1.5 | 0.4 | 1.0 | 0.2 | 0.8 | 0.3 | 0.5 | 0.2 |
| **Bladder and Urine** | 0.0 | 0.0 | 1.6 | 0.9 | 4.8 | 1.8 | 6.6 | 1.4 | 7.7 | 0.8 | 9.1 | 2.1 |
| **Lung** | 1.8 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Liver** | 25.9 | 2.0 | 15.5 | 2.5 | 4.2 | 0.6 | 2.6 | 0.5 | 2.2 | 0.4 | 1.5 | 0.3 |
| **Spleen** | 0.9 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Stomach Wall** | 1.5 | 0.4 | 0.7 | 0.5 | 0.4 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 |
| **Stomach Contents** | 0.2 | 0.3 | 2.0 | 2.3 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 |
| **Small Intestine** | 7.9 | 1.4 | 11.4 | 5.2 | 13.2 | 6.8 | 9.8 | 4.2 | 7.4 | 2.3 | 3.3 | 1.3 |
| **Small Intestine Contents** | 3.9 | 0.9 | 40.1 | 6.9 | 65.9 | 9.3 | 73.3 | 4.0 | 70.3 | 12.4 | 27.2 | 23.2 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

### 2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

試験番号：B067059（続き）

| Post-injection time-point | 2 min | | 20 min | | 1 h | | 1.5 h | | 2 h | | 4 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| **Animal weight in grams** | 201 | 26 | 203 | 29 | 206 | 25 | 206 | 19 | 174 | 9 | 200 | 33 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | | | | | |
| **Large Intestine** | 1.9 | 0.2 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 0.5 | 3.8 | 2.4 |
| **Large Intestine Contents** | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.8 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.1 | 7.1 | 10.9 | 51.9 | 21.0 |
| **Eyes** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Thyroid** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heart** | 0.9 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Testes** | 0.7 | 0.2 | 0.9 | 0.2 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| **Brain** | 3.0 | 0.5 | 1.0 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Fat** | 1.6 | 0.6 | 2.1 | 0.8 | 1.3 | 0.5 | 0.9 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.5 |
| **Skin** | 6.2 | 0.8 | 5.4 | 1.6 | 2.0 | 0.3 | 1.3 | 0.4 | 0.9 | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| **Faeces** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.4 |
| **Carcass (combined)** [a] | -2.7 | 6.4 | 1.3 | 4.2 | 0.4 | 1.5 | 0.4 | 1.5 | 0.1 | 0.7 | -0.2 | 0.9 |
| **Injection Site** | 4.8 | 1.3 | 2.4 | 1.3 | 1.0 | 0.4 | 0.7 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

試験番号：B067059（続き）

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | The biodistribution of radioactivity after intravenous administration of a formulation of [F18]AH-110690 in Wistar rats |
| **Species:** | Wistar Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | F, n=6 per time point except 2 hour time point where n=5 |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* |
| **Vehicle/Formulation:** | Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 10% ethanol |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 0.15 to 0.75 |
| **Radionuclide:** | $^{18}F$ |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 0.4 to 1.9 |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | 17 to 30, 100% |
| **Sampling Time:** | 2 min, 20 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 4 h |
| **Analytical Method:** | Gamma counter |

| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **20 min** | | **1 h** | | **1.5 h** | | **2 h** | | **4 h** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 166 | 21 | 154 | 7 | 170 | 21 | 178 | 28 | 174 | 9 | 184 | 8 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | | | | | |
| **Bone** | 4.0 | 0.9 | 1.7 | 0.3 | 1.6 | 0.5 | 1.4 | 0.5 | 1.0 | 0.2 | 1.4 | 0.5 |
| **Muscle** | 25.8 | 10.9 | 11.8 | 2.4 | 1.9 | 1.7 | 1.0 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | -0.3 | 0.7 |
| **Blood** | 3.4 | 0.1 | 2.4 | 0.6 | 0.8 | 0.1 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| **Kidneys** | 4.7 | 1.0 | 2.6 | 0.7 | 1.1 | 0.3 | 0.7 | 0.3 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.2 |
| **Bladder and Urine** | 0.3 | 0.6 | 2.3 | 1.2 | 7.5 | 0.7 | 7.9 | 1.8 | 10.1 | 1.9 | 11.6 | 1.7 |
| **Lung** | 2.2 | 0.7 | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Liver** | 20.1 | 6.2 | 15.9 | 4.3 | 4.6 | 0.7 | 3.4 | 0.8 | 2.7 | 0.9 | 1.8 | 0.5 |
| **Spleen** | 0.6 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Stomach Wall** | 1.6 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| **Stomach Contents** | 0.1 | 0.0 | 1.6 | 1.2 | 1.4 | 1.1 | 0.4 | 0.4 | 2.2 | 1.8 | 1.0 | 1.2 |
| **Small Intestine** | 8.3 | 2.1 | 9.0 | 4.5 | 8.5 | 2.5 | 11.9 | 5.8 | 5.8 | 1.4 | 2.5 | 1.1 |
| **Small Intestine Contents** | 3.2 | 1.2 | 40.3 | 10.0 | 65.5 | 4.8 | 68.3 | 6.2 | 73.5 | 3.8 | 30.6 | 17.9 |
| **Large Intestine** | 2.4 | 0.6 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.4 | 0.4 | 0.0 | 0.0 | 2.2 | 1.9 |
| **Large Intestine Contents** | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.5 | 46.9 | 20.4 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

### 2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

試験番号：B067059（続き）

| Post-injection time-point | 2 min | | 20 min | | 1 h | | 1.5 h | | 2 h | | 4 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| **Animal weight in grams** | 166 | 21 | 154 | 7 | 170 | 21 | 178 | 28 | 174 | 9 | 184 | 8 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | | | | | |
| **Eyes** | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Thyroid** | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heart** | 1.8 | 0.9 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Ovaries** | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Uterus** | 0.5 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Brain** | 5.7 | 1.4 | 1.3 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Fat** | 1.7 | 0.4 | 2.9 | 0.5 | 1.5 | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.2 | -0.1 | 0.2 |
| **Skin** | 5.0 | 0.4 | 5.9 | 0.7 | 2.4 | 0.5 | 1.4 | 0.4 | 0.8 | 0.1 | 0.3 | 0.2 |
| **Faeces** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.2 |
| **Carcass (combined)** [a] | 7.5 | 7.5 | -0.2 | 1.2 | 2.1 | 3.5 | 1.2 | 0.7 | 0.9 | 0.9 | 1.8 | 1.0 |
| **Injection Site** | 4.8 | 1.7 | 3.6 | 0.9 | 1.0 | 0.4 | 1.3 | 1.2 | 0.9 | 0.6 | 0.3 | 0.1 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

試験番号：B067059（続き）

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | The biodistribution of radioactivity after intravenous administration of a formulation of [F18]AH-110690 in Wistar rats |
| **Species:** | Wistar Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | F and M, n =12 for all 2 min, 20 min, 1 h, 1.5 h and 4 h samples except testes, ovaries and uterus where n = 6.<br>n =11 for 2 h samples, except testes where n=6, and ovaries and uterus where n=5. |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* |
| **Vehicle/Formulation:** | Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 10% ethanol |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 0.15 to 1.0 |
| **Radionuclide:** | $^{18}F$ |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 0.4 to 2.7 |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | 17 to 30, 100% |
| **Sampling Time:** | 2 min, 20 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 4 h |
| **Analytical Method:** | Gamma counter |

| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **20 min** | | **1 h** | | **1.5 h** | | **2 h** | | **4 h** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 184 | 29 | 179 | 32 | 188 | 29 | 192 | 27 | 174 | 9 | 192 | 24 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | | | | | |
| **Bone** | 3.9 | 0.8 | 1.4 | 0.5 | 1.1 | 0.7 | 0.9 | 0.7 | 0.7 | 0.4 | 1.0 | 0.7 |
| **Muscle** | 30.6 | 10.8 | 10.7 | 3.2 | 2.2 | 1.6 | 1.1 | 0.9 | 0.8 | 0.6 | 0.1 | 0.8 |
| **Blood** | 3.3 | 0.2 | 2.6 | 0.8 | 0.9 | 0.2 | 0.6 | 0.2 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | 0.1 |
| **Kidneys** | 4.3 | 0.9 | 2.6 | 0.6 | 1.3 | 0.4 | 0.9 | 0.3 | 0.7 | 0.2 | 0.4 | 0.2 |
| **Bladder and Urine** | 0.1 | 0.4 | 2.0 | 1.1 | 6.2 | 1.9 | 7.3 | 1.7 | 8.8 | 1.8 | 10.3 | 2.3 |
| **Lung** | 2.0 | 0.6 | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Liver** | 23.0 | 5.3 | 15.7 | 3.4 | 4.4 | 0.6 | 3.0 | 0.8 | 2.4 | 0.7 | 1.6 | 0.4 |
| **Spleen** | 0.8 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Stomach Wall** | 1.5 | 0.4 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| **Stomach Contents** | 0.1 | 0.2 | 1.8 | 1.8 | 1.0 | 0.9 | 0.4 | 0.4 | 1.2 | 1.5 | 0.7 | 0.9 |
| **Small Intestine** | 8.1 | 1.7 | 10.2 | 4.8 | 10.8 | 5.4 | 10.9 | 5.0 | 6.7 | 2.1 | 2.9 | 1.2 |
| **Small Intestine Contents** | 3.5 | 1.0 | 40.2 | 8.2 | 65.7 | 7.1 | 70.8 | 5.6 | 71.7 | 9.2 | 28.9 | 19.9 |
| **Large Intestine** | 2.1 | 0.5 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.4 | 3.0 | 2.2 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

### 2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

試験番号：B067059（続き）

| Post-injection time-point | 2 min | | 20 min | | 1 h | | 1.5 h | | 2 h | | 4 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| **Animal weight in grams** | 184 | 29 | 179 | 32 | 188 | 29 | 192 | 27 | 174 | 9 | 192 | 24 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | | | | | |
| **Large Intestine Contents** | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | 4.1 | 8.5 | 49.4 | 19.9 |
| **Eyes** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Thyroid** | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heart** | 1.3 | 0.8 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Testes** | 0.7 | 0.2 | 0.9 | 0.2 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| **Ovaries** | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Uterus** | 0.5 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Brain** | 4.4 | 1.7 | 1.1 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Fat** | 1.6 | 0.5 | 2.5 | 0.8 | 1.4 | 0.6 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | 0.5 |
| **Skin** | 5.6 | 0.9 | 5.7 | 1.2 | 2.2 | 0.4 | 1.4 | 0.3 | 0.8 | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| **Faeces** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 |
| **Carcass (combined)** [a] | 2.4 | 8.5 | 0.5 | 3.1 | 1.2 | 2.7 | 0.8 | 1.2 | 0.5 | 0.8 | 0.8 | 1.4 |
| **Injection Site** | 4.8 | 1.5 | 3.0 | 1.2 | 1.0 | 0.4 | 1.0 | 0.9 | 0.6 | 0.5 | 0.2 | 0.1 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合

被験物質：フルテメタモル（$^{3}H$）

CTD 記載箇所：4.2.2.3-2，4.2.2.3-3

試験番号：B067049，B067057

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | - Human plasma protein binding of [H3]AH110690 using equilibrium dialysis (B067049)<br>- Rat and dog plasma protein binding of [3H]-AH110690 using equilibrium dialysis (B067057) | | | | | | | | | | | |
| **Study System:** | *In vitro* | | | | | | | | | | | |
| **Target Entity:** | Plasma from human (B067049), rat and dog (B067057) | | | | | | | | | | | |
| **N:** | 4 per time point | | | | | | | | | | | |
| **Test System:** | Equilibrium dialysis | | | | | | | | | | | |
| **Concentration (ng/mL):** | 183 | | | | | | | | | | | |
| **Radionuclide:** | $^{3}H$ | | | | | | | | | | | |
| **Specific Activity (GBq/mmol), Purity:** | 555, 99.5% | | | | | | | | | | | |
| **Analytical Method:** | Liquid schintillation counting | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | **Human** | | | | **Dog** | | | | **Rat** | | | |
| **Incubation time:** | **1 h** | | **3 h** | | **1 h** | | **3 h** | | **1 h** | | **3 h** | |
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Plasma protein binding (%)** | 97.3 | 1.6 | 97.9 | 0.3 | 94.5 [a] | 1.0 [a] | 95.3 | 1.1 | 97.0 [a] | 1.3 [a] | 97.3 | 0.5 |

SD = standard deviation

a. n = 3

### 2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし.

## 2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

## 2.6.5.8A　薬物動態試験：その他の分布試験

被験物質：フルテメタモル（$^{18}$F）

CTD 記載箇所：4.2.2.3-4

試験番号：B067060

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | A study to investigate whether the distribution of radioactivity after administration of [F18]AH-110690 is affected by the inclusion of polysorbate 80 in the formulation |
| **Species:** | Wistar Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | M, n=3 per time point per group |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* |
| **Vehicle/Formulation:** | Test Item A : Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 10% ethanol<br>Test Item B : Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 7% ethanol, 1% polysorbate 80 |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 0.75 |
| **Radionuclide:** | $^{18}$F |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 0.5 to 1.0 |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | 23.3 (Test Item A) and 133 (Test Item B), 100% |
| **Sampling Time:** | 2 min, 20 min, 1 h |
| **Analytical Method:** | Gamma counter |

| **Test Item** | **A** | | **B** | | **A** | | **B** | | **A** | | **B** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **2 min** | | **20 min** | | **20 min** | | **1 h** | | **1 h** | |
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 183 | 8 | 205 | 8 | 182 | 4 | 196 | 7 | 188 | 5 | 195 | 4 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | | | | | |
| **Bone** | 3.5 | 0.2 | 3.6 | 0.5 | 0.7 | 0.3 | 1.2 | 0.3 | 0.6 | 0.3 | 0.6 | 0.3 |
| **Muscle** | 25.7 | 5.6 | 25.3 | 1.4 | 9.2 | 2.3 | 12.8 | 1.9 | 1.5 | 0.2 | 1.7 | 0.4 |
| **Blood** | 3.3 | 0.3 | 3.6 | 0.2 | 2.3 | 0.2 | 2.6 | 0.1 | 0.9 | 0.2 | 0.9 | 0.1 |
| **Kidneys** | 3.3 | 0.6 | 3.4 | 0.2 | 2.5 | 0.2 | 3.0 | 0.1 | 1.6 | 0.3 | 1.2 | 0.2 |
| **Bladder and Urine** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.4 | 1.0 | 1.7 | 0.3 | 5.9 | 1.3 | 5.4 | 1.3 |
| **Lung** | 1.1 | 0.2 | 1.2 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.3 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| **Liver** | 30.3 | 2.3 | 26.8 | 1.7 | 18.6 | 3.3 | 18.5 | 1.6 | 4.4 | 1.1 | 4.4 | 0.3 |
| **Spleen** | 0.5 | 0.3 | 0.5 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

## 2.6.5.8A　薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

試験番号：B067060（続き）

| Test Item | A | | B | | A | | B | | A | | B | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Post-injection time-point | 2 min | | 2 min | | 20 min | | 20 min | | 1 h | | 1 h | |
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| Animal weight in grams | 183 | 8 | 205 | 8 | 182 | 4 | 196 | 7 | 188 | 5 | 195 | 4 |
| Tissues/organs (% id) | | | | | | | | | | | | |
| Stomach Wall | 1.2 | 0.3 | 1.3 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 1.4 | 0.8 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.0 |
| Stomach Contents | 1.2 | 1.5 | 0.7 | 0.6 | 3.0 | 2.8 | 3.8 | 3.6 | 1.8 | 0.7 | 0.4 | 0.2 |
| Small Intestine | 6.7 | 0.5 | 5.9 | 0.7 | 18.9 | 13.3 | 6.2 | 1.7 | 13.5 | 4.7 | 7.6 | 3.3 |
| Small Intestine Contents | 5.8 | 1.0 | 6.0 | 1.0 | 31.3 | 11.7 | 37.9 | 4.0 | 64.5 | 3.6 | 73.0 | 6.0 |
| Large Intestine | 1.7 | 0.5 | 1.6 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.7 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| Large Intestine Contents | 0.4 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.0 |
| Eyes | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Thyroid | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Heart | 0.6 | 0.1 | 0.8 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| Testes | 0.7 | 0.1 | 0.8 | 0.1 | 1.0 | 0.1 | 0.9 | 0.2 | 0.4 | 0.1 | 0.5 | 0.1 |
| Brain | 3.1 | 0.2 | 2.7 | 0.2 | 0.8 | 0.1 | 0.9 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| Fat | 1.4 | 1.0 | 2.2 | 0.4 | 1.8 | 0.4 | 3.6 | 0.4 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 0.2 |
| Skin | 6.7 | 1.0 | 8.1 | 0.3 | 5.2 | 0.7 | 6.5 | 0.4 | 1.6 | 0.2 | 1.5 | 0.2 |
| Faeces | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Carcass (combined) [a] | 2.6 | 5.1 | 5.2 | 1.7 | 1.1 | 2.4 | -2.7 | 1.1 | 1.5 | 2.0 | 1.1 | 0.7 |
| Injection Site | 2.2 | 1.0 | 1.5 | 0.2 | 1.4 | 0.3 | 1.1 | 0.2 | 0.5 | 0.3 | 0.5 | 0.2 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.8B　薬物動態試験：その他の分布試験

被験物質：フルテメタモル（$^{18}$F）

CTD 記載箇所：4.2.2.3-5

試験番号：B067062

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | A study to investigate whether the distribution of radioactivity after administration of [F18]AH-110690 is affected by the presence of radioactive impurities in the formulation | | | | | | | |
| **Species:** | Wistar Rat | | | | | | | |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | M, n=3 per time point | | | | | | | |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* | | | | | | | |
| **Vehicle/Formulation:** | Test Item 83 : Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 7% ethanol, 0.5% polysorbate 80 | | | | | | | |
| **Method of Administration:** | Intravenous | | | | | | | |
| **Injection Volume (mL):** | 0.6 | | | | | | | |
| **Radionuclide:** | $^{18}$F | | | | | | | |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 2.4 | | | | | | | |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | Not reported, 83% | | | | | | | |
| **Sampling Time:** | 2 min, 20 min, 1 h, 2 h | | | | | | | |
| **Analytical Method:** | Gamma counter | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **20 min** | | **1 h** | | **2 h** | |
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 217 | 10 | 232 | 8 | 235 | 7 | 231 | 12 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | |
| **Bone** | 3.9 | 0.4 | 1.9 | 0.1 | 1.1 | 0.5 | 1.4 | 0.1 |
| **Muscle** | 13.3 | 1.8 | 10.9 | 0.6 | 4.6 | 0.8 | 2.8 | 0.4 |
| **Blood** | 16.9 | 1.6 | 10.2 | 0.2 | 5.6 | 0.6 | 3.6 | 0.5 |
| **Kidneys** | 4.4 | 0.2 | 3.4 | 0.3 | 2.1 | 0.1 | 1.1 | 0.1 |
| **Bladder and Urine** | 0.1 | 0.0 | 3.4 | 0.8 | 6.8 | 0.4 | 8.3 | 0.6 |
| **Lung** | 1.7 | 0.2 | 0.8 | 0.1 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.1 |
| **Liver** | 32.0 | 0.6 | 20.8 | 0.8 | 10.2 | 0.5 | 6.6 | 0.5 |
| **Spleen** | 0.8 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| **Stomach Wall** | 0.8 | 0.1 | 0.7 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| **Stomach Contents** | 0.2 | 0.1 | 1.3 | 1.0 | 0.5 | 0.4 | 0.1 | 0.0 |
| **Small Intestine** | 6.0 | 2.0 | 8.5 | 4.3 | 7.9 | 7.2 | 7.9 | 5.0 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

## 2.6.5.8B　薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

試験番号：B067062（続き）

| Post-injection time-point | 2 min | | 20 min | | 1 h | | 2 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| **Animal weight in grams** | 217 | 10 | 232 | 8 | 235 | 7 | 231 | 12 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | |
| **Small Intestine Contents** | 4.9 | 0.5 | 30.8 | 3.3 | 56.8 | 7.4 | 63.4 | 7.9 |
| **Large Intestine** | 1.3 | 0.2 | 0.6 | 0.2 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.1 |
| **Large Intestine Contents** | 0.3 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 3.1 | 3.6 |
| **Eyes** | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Thyroid** | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heart** | 0.7 | 0.2 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| **Testes** | 0.6 | 0.2 | 0.7 | 0.1 | 0.4 | 0.0 | 0.2 | 0.1 |
| **Brain** | 2.1 | 0.4 | 0.7 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Fat** | 1.5 | 0.3 | 2.4 | 0.3 | 1.3 | 0.1 | 0.7 | 0.2 |
| **Skin** | 5.8 | 0.3 | 5.1 | 0.4 | 2.7 | 0.1 | 1.5 | 0.2 |
| **Faeces** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Carcass (combined)** [a] | 2.5 | 1.5 | -2.9 | 0.9 | -1.7 | 0.8 | -1.4 | 0.7 |
| **Injection Site** | 1.3 | 0.2 | 1.3 | 0.6 | 0.7 | 0.2 | 0.4 | 0.1 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.8B　薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

試験番号：B067062（続き）

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | A study to investigate whether the distribution of radioactivity after administration of [F18]AH-110690 is affected by the presence of radioactive impurities in the formulation | | | | | | | |
| **Species:** | Wistar Rat | | | | | | | |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | M, n=3 per time point | | | | | | | |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* | | | | | | | |
| **Vehicle/Formulation:** | Test Item 75 : Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 7% ethanol, 0.5% polysorbate 80 | | | | | | | |
| **Method of Administration:** | Intravenous | | | | | | | |
| **Injection Volume (mL):** | 0.6 | | | | | | | |
| **Radionuclide:** | $^{18}F$ | | | | | | | |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 2.4 | | | | | | | |
| **Specific Activity (MBq/μg), Purity:** | Not reported, 75% | | | | | | | |
| **Sampling Time:** | 2 min, 20 min, 1 h, 2 h | | | | | | | |
| **Analytical Method:** | Gamma counter | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **20 min** | | **1 h** | | **2 h** | |
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 244 | 2 | 256 | 7 | 270 | 11 | 278 | 4 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | |
| **Bone** | 3.8 | 0.2 | 2.5 | 0.4 | 2.2 | 0.3 | 2.2 | 0.3 |
| **Muscle** | 16.2 | 4.3 | 9.8 | 1.0 | 4.7 | 1.0 | 2.9 | 0.6 |
| **Blood** | 24.9 | 0.4 | 13.5 | 0.8 | 8.7 | 0.3 | 6.5 | 0.6 |
| **Kidneys** | 4.0 | 0.3 | 2.9 | 0.4 | 2.4 | 0.1 | 1.8 | 0.1 |
| **Bladder and Urine** | 0.1 | 0.0 | 3.1 | 0.4 | 6.9 | 0.3 | 7.6 | 0.2 |
| **Lung** | 1.6 | 0.1 | 0.8 | 0.1 | 0.5 | 0.0 | 0.6 | 0.3 |
| **Liver** | 28.6 | 1.0 | 22.0 | 1.2 | 13.4 | 0.9 | 10.0 | 0.2 |
| **Spleen** | 0.8 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| **Stomach Wall** | 0.8 | 0.2 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.1 | 0.1 |
| **Stomach Contents** | 0.4 | 0.6 | 3.1 | 3.2 | 3.4 | 3.7 | 0.1 | 0.0 |
| **Small Intestine** | 3.6 | 0.5 | 6.8 | 1.6 | 4.7 | 1.1 | 6.0 | 1.6 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

## 2.6.5.8B　薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

試験番号：B067062（続き）

| Post-injection time-point | 2 min | | 20 min | | 1 h | | 2 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| **Animal weight in grams** | 244 | 2 | 256 | 7 | 270 | 11 | 278 | 4 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | |
| **Small Intestine Contents** | 5.7 | 0.1 | 29.8 | 6.2 | 50.0 | 6.0 | 59.7 | 1.9 |
| **Large Intestine** | 1.2 | 0.2 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.3 | 0.1 |
| **Large Intestine Contents** | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 1.1 | 1.4 |
| **Eyes** | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Thyroid** | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 |
| **Heart** | 0.6 | 0.0 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| **Testes** | 0.5 | 0.1 | 0.6 | 0.1 | 0.5 | 0.1 | 0.3 | 0.2 |
| **Brain** | 1.6 | 0.2 | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| **Fat** | 1.7 | 0.7 | 2.1 | 0.2 | 1.6 | 0.5 | 0.8 | 0.2 |
| **Skin** | 5.4 | 0.2 | 4.4 | 0.3 | 2.7 | 0.4 | 1.7 | 0.3 |
| **Faeces** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Carcass (combined)** [a] | -2.0 | 1.8 | -3.7 | 1.0 | -3.2 | 1.7 | -1.9 | 0.2 |
| **Injection Site** | 1.2 | 0.2 | 0.9 | 0.1 | 0.6 | 0.2 | 0.4 | 0.1 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.8C　薬物動態試験：その他の分布試験

被験物質：フルテメタモル（$^{18}$F）

CTD 記載箇所：4.2.2.3-6

試験番号：B067075

| **Report Title:** | Biodistribution of fluorine-18 after administration of a formulation of [$^{18}$F]flutemetamol prepared using the FASTlab SPE process |
|---|---|
| **Species:** | Wistar Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | M, n=3 per time point |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* |
| **Vehicle/Formulation:** | Batch #70 : 7% ethanol, 0.5% polysorbate 80, 0.015M phosphate and 0.9% NaCl |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 0.06 |
| **Radionuclide:** | $^{18}$F |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 2 to 4 |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | Not reported, 97.8% (at the time of administration) |
| **Sampling Time:** | 2 min, 20 min, 1 h, 2 h |
| **Analytical Method:** | Gamma counter |

| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **20 min** | | **1 h** | | **2 h** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 199 | 4 | 197 | 9 | 203 | 7 | 189 | 3 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | |
| **Bone** | 3.44 | 0.42 | 0.97 | 0.33 | 0.78 | 0.06 | 0.46 | 0.14 |
| **Muscle** | 28.92 | 14.13 | 7.32 | 1.66 | 2.88 | 0.29 | 1.03 | 0.22 |
| **Blood** | 4.11 | 0.11 | 3.07 | 0.15 | 1.28 | 0.21 | 0.53 | 0.15 |
| **Kidneys** | 3.43 | 0.20 | 2.88 | 0.13 | 1.35 | 0.29 | 0.67 | 0.07 |
| **Bladder and Urine** | 0.17 | 0.02 | 1.34 | 0.58 | 6.26 | 1.74 | 9.82 | 2.53 |
| **Lung** | 1.07 | 0.15 | 0.36 | 0.07 | 0.14 | 0.01 | 0.06 | 0.01 |
| **Liver** | 29.02 | 2.47 | 17.41 | 2.45 | 4.18 | 0.65 | 2.07 | 0.25 |
| **Spleen** | 0.68 | 0.05 | 0.19 | 0.02 | 0.07 | 0.02 | 0.04 | 0.01 |
| **Stomach Wall** | 1.10 | 0.02 | 0.29 | 0.13 | 0.16 | 0.06 | 0.06 | 0.01 |
| **Stomach Contents** | 0.31 | 0.25 | 1.78 | 2.33 | 0.13 | 0.11 | 0.14 | 0.10 |
| **Small Intestine** | 7.72 | 0.74 | 11.69 | 6.50 | 9.21 | 3.09 | 4.49 | 0.88 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

## 2.6.5.8C　薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

試験番号：B067075（続き）

| Post-injection time-point | 2 min | | 20 min | | 1 h | | 2 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| **Animal weight in grams** | 199 | 4 | 197 | 9 | 203 | 7 | 189 | 3 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | | | |
| **Small Intestine Contents** | 7.47 | 1.68 | 43.62 | 8.18 | 69.99 | 2.72 | 62.53 | 24.69 |
| **Large Intestine** | 1.53 | 0.08 | 0.40 | 0.06 | 0.13 | 0.03 | 0.30 | 0.31 |
| **Large Intestine Contents** | 0.38 | 0.40 | 0.14 | 0.01 | 0.26 | 0.07 | 16.42 | 23.36 |
| **Eyes** | 0.07 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.01 | 0.01 |
| **Thyroid** | 0.09 | 0.01 | 0.03 | 0.01 | 0.02 | 0.00 | 0.01 | 0.00 |
| **Heart** | 0.51 | 0.04 | 0.13 | 0.03 | 0.06 | 0.01 | 0.03 | 0.02 |
| **Testes** | 0.49 | 0.02 | 0.47 | 0.16 | 0.42 | 0.02 | 0.10 | 0.02 |
| **Brain** | 2.66 | 0.16 | 0.78 | 0.13 | 0.16 | 0.03 | 0.03 | 0.01 |
| **Fat** | 1.77 | 0.73 | 1.82 | 0.34 | 1.41 | 0.12 | 0.45 | 0.07 |
| **Skin** | 7.63 | 0.50 | 5.06 | 0.43 | 1.80 | 0.33 | 0.68 | 0.09 |
| **Faeces** | 0.01 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.00 |
| **Carcass (combined)** [a] | -2.58 | 12.06 | 0.25 | 3.40 | -0.75 | 0.31 | 0.04 | 0.47 |
| **Injection Site** | 1.21 | 0.30 | 0.92 | 0.21 | 0.48 | 0.14 | 0.45 | 0.46 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.8C　薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

試験番号：B067075（続き）

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | Biodistribution of fluorine-18 after administration of a formulation of [18F]flutemetamol prepared using the FASTlab SPE process | | | | | |
| **Species:** | Wistar Rat | | | | | |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | M, n=3 per time point | | | | | |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* | | | | | |
| **Vehicle/Formulation:** | Batch #74 : 7% ethanol, 0.5% polysorbate 80, 0.015M phosphate and 0.9% NaCl | | | | | |
| **Method of Administration:** | Intravenous | | | | | |
| **Injection Volume (mL):** | 0.06 | | | | | |
| **Radionuclide:** | $^{18}F$ | | | | | |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 3 to 4 | | | | | |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | Not reported, 97.1% (at the time of administration) | | | | | |
| **Sampling Time:** | 2 min, 30 min, 1 h | | | | | |
| **Analytical Method:** | Gamma counter | | | | | |
| | | | | | | |
| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **30 min** | | **1 h** | |
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Animal weight in grams** | 201 | 4 | 202 | 4 | 205 | 3 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | |
| **Bone** | 2.89 | 0.94 | 0.86 | 0.18 | 0.71 | 0.09 |
| **Muscle** | 20.61 | 7.75 | 5.51 | 1.56 | 2.59 | 0.27 |
| **Blood** | 4.04 | 1.19 | 2.48 | 0.24 | 1.59 | 0.31 |
| **Kidneys** | 2.78 | 0.82 | 2.25 | 0.46 | 1.74 | 0.28 |
| **Bladder and Urine** | 0.08 | 0.03 | 3.82 | 0.55 | 4.67 | 0.58 |
| **Lung** | 0.67 | 0.10 | 0.19 | 0.07 | 0.14 | 0.02 |
| **Liver** | 28.95 | 1.24 | 10.91 | 0.42 | 5.15 | 0.76 |
| **Spleen** | 0.48 | 0.03 | 0.12 | 0.05 | 0.07 | 0.01 |
| **Stomach Wall** | 1.21 | 0.84 | 0.16 | 0.07 | 0.18 | 0.02 |
| **Stomach Contents** | 0.58 | 0.65 | 0.66 | 0.18 | 0.77 | 0.61 |
| **Small Intestine** | 7.25 | 1.32 | 8.83 | 3.32 | 7.94 | 3.65 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

## 2.6.5.8C　薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

試験番号：B067075（続き）

| Post-injection time-point | 2 min | | 30 min | | 1 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| **Animal weight in grams** | 201 | 4 | 202 | 4 | 205 | 3 |
| **Tissues/organs (% id)** | | | | | | |
| **Small Intestine Contents** | 9.76 | 3.37 | 57.50 | 2.50 | 70.07 | 3.18 |
| **Large Intestine** | 1.50 | 0.21 | 0.18 | 0.06 | 0.11 | 0.02 |
| **Large Intestine Contents** | 0.21 | 0.10 | 0.18 | 0.07 | 0.28 | 0.03 |
| **Eyes** | 0.06 | 0.03 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| **Thyroid** | 0.07 | 0.01 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| **Heart** | 0.30 | 0.05 | 0.06 | 0.02 | 0.06 | 0.01 |
| **Testes** | 0.67 | 0.10 | 0.54 | 0.10 | 0.48 | 0.13 |
| **Brain** | 3.24 | 0.51 | 0.42 | 0.02 | 0.19 | 0.06 |
| **Fat** | 1.51 | 0.57 | 2.32 | 0.17 | 1.43 | 0.11 |
| **Skin** | 7.69 | 0.14 | 3.67 | 0.36 | 1.99 | 0.20 |
| **Faeces** | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.02 |
| **Carcass (combined)** [a] | 5.44 | 2.16 | -0.71 | 1.86 | -0.21 | 0.35 |
| **Injection Site** | 1.61 | 0.42 | 0.65 | 0.21 | 0.43 | 0.15 |

% id = percent of injected dose, SD = standard deviation

a. After correction for blood, muscle, bone, skin and fat.

## 2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

## 2.6.5.9A　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

被験物質：フルテメタモル（$^{18}$F）

CTD 記載箇所：4.2.2.4-3

試験番号：B067071

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | Investigation of the *in vivo* stability of [18F]flutemetamol in plasma and brain samples in the rat including the availability of any metabolites to the brain |
| **Species:** | Sprague Dawley Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | F and M, n=3 per time point |
| **Vehicle/Formulation:** | Phosphate buffer (pH 7.4) with 7% ethanol, 0.5% polysorbate 80 and 0.9% sodium chloride |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 1 |
| **Radionuclide:** | $^{18}$F |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | Approximately 20 |
| **Specific Activity, Purity:** | Not reported, 100% |
| **Sample:** | Plasma and brain |
| **Sampling Time:** | 2, 20 and 60 min |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection |

| | **Plasma** | | | | | | **Brain** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **20 min** | | **60 min** | | **2 min** | | **20 min** | | **60 min** | |
| **Proportion of radioactivity** [a] | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Parent (%)** | 58 | 2.6 | 21 | 4.6 | 13 | 6.8 | 97 | 0.6 | 85 | 2.1 | 75 | 8.9 |
| **Metabolite 1 (%)** | <LOQ | | 3 | 3.5 | 3 | 3.1 | ND | | ND | | ND | |
| **Metabolite 2 (%)** [b] | 15 | 3.0 | 46 | 6.1 | 59 | 18.1 | ND | | 2 | 1.7 | 4 | 1.7 |
| **Metabolite 3 (%)** | 27 | 6.0 | 30 | 3.5 | 25 | 9.6 | 3 | 0.6 | 13 | 3.0 | 21 | 8.5 |

HPLC = high performance liquid chromatography, LOQ = limit of quantification, ND = not detected, SD = standard deviation

a. Expressed as the percentage of total peak area.

b. Although metabolite 2 appeared to be a complex of several unresolved peaks, integrated as one entity.

## 2.6.5.9B　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

被験物質：フルテメタモル（$^{18}F$）

CTD 記載箇所：4.2.2.4-4

試験番号：B067070

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | Pilot investigation of plasma, brain and bile samples post [18F]flutemetamol injection in the rat |
| **Species:** | Sprague Dawley Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | F, n=1 |
| **Vehicle/Formulation:** | Phosphate buffer (pH 7.4) with 7% ethanol, 0.5% polysorbate 80 and 0.9% sodium chloride |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 1 |
| **Radionuclide:** | $^{18}F$ |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | Approximately 20 |
| **Specific Activity, Purity:** | Not reported, 100% |
| **Sample:** | Bile |
| **Sampling Time:** | 15 to 20 min |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection |
| | |
| **Proportion of radioactivity** [a] | **Post-injection time-point** |
| | **15 ~ 20 min** [b] |
| **Parent (%)** | 0.4 |
| **Metabolite 1 (%)** | 68.4 [c] |
| **Metabolite 2 (%)** | 31.2 |

HPLC = high performance liquid chromatography

a. Expressed as the percentage of total peak area.

b. The timepoint with the most radioactive counts in bile.

c. Composed of sub peaks of peak areas, 6.5%, 23.6% and 38.3%.

## 2.6.5.9C　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

被験物質：フルテメタモル（$^{11}C$）

CTD 記載箇所：4.2.2.4-5

試験番号：B067018

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | A study to investigate the *in vivo* metabolic stability of [C11]AH110690 in rat |
| **Species:** | Sprague Dawley Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | F, n=2 |
| **Vehicle/Formulation:** | 95% saline/5% ethanol |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 0.5 to 0.8 |
| **Radionuclide:** | $^{11}C$ |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 74 to 185 |
| **Specific Activity (TBq/mmol), Purity:** | 37 to 111, 99.62% |
| **Sample:** | Plasma |
| **Sampling Time:** | 2, 10, 30 and 60 min |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection |

| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **10 min** | | **30 min** | | **60 min** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Proportion of radioactivity** [a] | **Rat 1** | **Rat 2** | **Rat 1** | **Rat 2** | **Rat 1** | **Rat 2** | **Rat 1** | **Rat 2** |
| **Parent (%)** (RT : 12.5 to 14.1 min) | 64.3 | 42.8 | 39.2 | 10.0 | 23.8 | 7.4 | 20.3 | 5.3 |
| **Metabolite (peak 1) (%)** (RT : 2.7 to 2.9 min) | 20.0 | 15.8 | 34.5 | 32.0 | 50.7 | 62.8 | 61.1 | 77.0 |
| **Metabolite (peak 2) (%)** (RT : 4.9 to 5.0 min) | 15.7 | 41.4 | 26.3 | 58.0 | 25.4 | 29.8 | 18.6 | 17.7 |

HPLC = high performance liquid chromatography, RT = retention time

a. Expressed as the percentage of total peak area.

## 2.6.5.9D　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

被験物質：フルテメタモル（$^{11}$C）

CTD 記載箇所：4.2.2.4-6

試験番号：B067019

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | A study to investigate the *in vivo* metabolic stability of [C11]AH110690 following intravenous administration to baboon |
| **Species:** | Baboon |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | M, n=2 |
| **Vehicle/Formulation:** | 95% saline/5% ethanol |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 10 |
| **Radionuclide:** | $^{11}$C |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 296 to 555 |
| **Specific Activity (TBq/mmol), Purity:** | 37 to 111, 98.9% to 99.1% |
| **Sample:** | Plasma |
| **Sampling Time:** | 2, 10, 30, 60 and 90 min |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection |

| **Post-injection time-point** | **2 min** | | **10 min** | | **30 min** | | **60 min** | | **90 min** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Proportion of radioactivity** [a] | **Baboon 1** | **Baboon 2** | **Baboon 1** | **Baboon 2** | **Baboon 1** | **Baboon 2** | **Baboon 1** | **Baboon 2** | **Baboon 1** | **Baboon 2** |
| **Parent (%)** (RT : 11.8 to 13.1 min) | 81.4 | 86.4 | 18.9 | 27.3 | 5.4 | 8.7 | 2.7 | 6.5 | 0.0 | 5.8 |
| **Metabolite (peak 1) (%)** (RT : 2.5 to 2.8 min) | 5.9 | 4.3 | 29.1 | 18.6 | 45.2 | 33.6 | 59.5 | 50.0 | 100.0 | 63.0 |
| **Metabolite (peak 2) (%)** (RT : 4.3 to 5.0 min) | 12.7 | 9.2 | 52.0 | 54.1 | 49.4 | 57.7 | 37.8 | 43.5 | 0.0 | 31.2 |

HPLC = high performance liquid chromatography, RT = retention time

a. Expressed as the percentage of total peak area.

## 2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

## 2.6.5.10A　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

被験物質：フルテメタモル（$^{14}C$）

CTD 記載箇所：4.2.2.4-7

試験番号：B067013

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | An investigation of the metabolic profile of [14C]AH110690 in the presence of Aroclor 1254 induced and non-induced rat hepatic S9 fraction | | | |
| **Study System:** | *In vitro* | | | |
| **Target Entity:** | Rat hepatic S9 (Aroclor 1254-induced and non-induced) | | | |
| **N:** | 2 per time point | | | |
| **Test System:** | [$^{14}C$]flutemetamol (approximately 2.4µg/mL) was incubated in duplicate with hepatic S9 fraction (rat, Aroclor 1254-induced and non-induced) incubation mixture at 37ºC for 4, 20, 60 and 180 min in the presence of β-NADPH.<br>A second set of experiments determined the profile of [$^{14}C$]flutemetamol in hepatic S9 fraction (Aroclor 1254-induced and non-induced) in the absence of β-NADPH.<br>A final set of experiments used heat inactivated hepatic S9 fraction (Aroclor 1254-induced and non-induced) in the presence of β-NADPH. | | | |
| **Radionuclide:** | $^{14}C$ | | | |
| **Specific Activity (GBq/mmol), Purity:** | 2.11, 99.3% | | | |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection | | | |
| | | | | |
| **Incubation time** | **4 min** | **20 min** | **60 min** | **180 min** |
| **Proportion of radioactivity** [a] | **Mean** | **Mean** | **Mean** | **Mean** |
| **Parent (%)** | | | | |
| **Non-induced S9 containing β-NADPH** | 97.0 | 28.4 | 33.3 | 14.4 |
| **Aroclor 1254-induced S9 containing β-NADPH** | 7.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **β-NADPH deficient non-induced S9** | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| **β-NADPH deficient Aroclor 1254-induced S9** | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| **Heat inactivated non-induced S9** | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| **Heat inactivated Aroclor 1254-induced S9** | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

β-NADPH = β-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, HPLC = high performance liquid chromatography

a. Expressed as the percentage of total radioactivity.

## 2.6.5.10A 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*（続き）

試験番号：B067013（続き）

| Incubation time | 4 min | 20 min | 60 min | 180 min |
|---|---|---|---|---|
| Proportion of radioactivity [a] | Mean | Mean | Mean | Mean |
| **Metabolite (peak 1) (%)** | | | | |
| **Non-induced S9 containing β-NADPH** | 3.0 | 71.6 | 67.0 | 85.6 |
| **Aroclor 1254-induced S9 containing β-NADPH** | 69.0 | 96.1 | 98.1 | 98.5 |
| **β-NADPH deficient non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **β-NADPH deficient Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Metabolite (peak 2) (%)** | | | | |
| **Non-induced S9 containing β-NADPH** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Aroclor 1254-induced S9 containing β-NADPH** | 17.5 | 3.9 | 1.9 | 1.5 |
| **β-NADPH deficient non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **β-NADPH deficient Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Metabolite (peak 3) (%)** | | | | |
| **Non-induced S9 containing β-NADPH** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Aroclor 1254-induced S9 containing β-NADPH** | 3.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **β-NADPH deficient non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **β-NADPH deficient Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Metabolite (peak 4) (%)** | | | | |
| **Non-induced S9 containing β-NADPH** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Aroclor 1254-induced S9 containing β-NADPH** | 3.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **β-NADPH deficient non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **β-NADPH deficient Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated non-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **Heat inactivated Aroclor 1254-induced S9** | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

β-NADPH = β-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate

a. Expressed as the percentage of total radioactivity.

## 2.6.5.10B　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

被験物質：フルテメタモル（$^{14}$C）

CTD 記載箇所：4.2.2.4-1

試験番号：B067023

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | Metabolic profile of [C14]AH110690 in human hepatic S9 incubates |
| **Study System:** | *In vitro* |
| **Target Entity:** | Human hepatic S9 |
| **N:** | 2 per time point |
| **Test System:** | [$^{14}$C]flutemetamol (approximately 2.4µg/mL) was incubated in duplicate with hepatic S9 fraction at 37ºC for 4, 20, 60 and 180 min in the presence of β-NADPH.<br>A second set of incubations determined the metabolic profile of [$^{14}$C]flutemetamol in S9 incubates in the absence of β-NADPH.<br>A final set of incubations used heat inactivated hepatic S9 fraction in the presence of β-NADPH. |
| **Radionuclide:** | $^{14}$C |
| **Specific Activity (GBq/mmol), Purity:** | 2.11, 99.3% |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection and HPLC with fluorescence detection |
| | |
| **Results:** | (Results presented in report are graphical and therefore not tabulated.)<br>A total of 4 radiolabelled metabolites of [$^{14}$C]flutemetamol were observed. Of these, 1 was a major metabolite which constituted >40% of the total ratioactivity after 60 min when >50% of the parent compound remained.<br>The main metabolic pathway was probably N-demethylation, based on retention time match with AH111064 reference standard in a selective fluorescence system. No chemical degradation nor any bioreactions other than cytochrome P450-mediated metabolism was observed.<br>The results obtained using radiochemical detection were similar when compared with those obtained in study B067013 for non-induced and Aroclor 1254-induced rat hepatic S9 fractions. The major metabolite in the human system in the present study was also observed as the major metabolite in the rat systems of study B067013. |

AH111064 = N-demethylated flutemetamol, β-NADPH = β-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, HPLC = high performance liquid chromatography

## 2.6.5.10C　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

被験物質：フルテメタモル

CTD 記載箇所：4.2.2.4-2

試験番号：B067045

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | | The *in vitro* metabolism of [F19]AH-110690 in mouse, rat (Aroclor 1254), dog and human hepatic S9 | | | | | |
| **Study System:** | | *In vitro* | | | | | |
| **Target Entity:** | | Human, dog, rat (Aroclor 1254-induced) and mouse hepatic S9 | | | | | |
| **N:** | | 2 per time point | | | | | |
| **Test System:** | | Flutemetamol (16µg/mL) was incubated in duplicate with hepatic S9 fraction obtained from human, dog, rat (pre-treated with Aroclor 1254) and mouse. The hepatic S9 mixtures were incubated at 37ºC for 2, 5 and 30 min in the presence of β-NADPH.<br>A number of control experiments were performed. A second set of experiments was performed in the absence of β-NADPH. Finally, experiments were performed either in the presence of heat inactivated hepatic S9 and β-NADPH or with water alone. | | | | | |
| **Radionuclide:** | | None | | | | | |
| **Analytical Method:** | | LC/MS and HPLC with photodiode array detection | | | | | |
| | | | | | | | |
| **Incubation time and conditions** | | **S9 containing β-NADPH** | | | | **β-NADPH deficient S9** | **Heat inactivated S9** |
| | | **-1 min** | **2 min** | **5 min** | **30 min** | **30 min** | **30 min** |
| **Presence (+) or Absence (-) of parent or metabolite** | | | | | | | |
| **Parent** | **Human** | - | + | + | + | + | + |
| | **Dog** | - | + | + | + | + | + |
| | **Rat** | - | + | + | + | + | + |
| | **Mouse** | - | + | + | + | + | + |
| **m/z 261** | **Human** | - | - | + | + | + | - |
| | **Dog** | - | - | + | - | - | - |
| | **Rat** | - | + | + | + | - | - |
| | **Mouse** | - | - | + | + | + | - |

β-NADPH = β-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, HPLC = high performance liquid chromatography, LC/MS = liquid chromatography-mass spectrometry, m/z = mass to charge ratio

## 2.6.5.10C 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*（続き）

試験番号：B067045（続き）

| Incubation time and conditions | | S9 containing β-NADPH | | | | β-NADPH deficient S9 | Heat inactivated S9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | -1 min | 2 min | 5 min | 30 min | 30 min | 30 min |
| **Presence (+) or Absence (-) of parent or metabolite** | | | | | | | |
| **m/z 291** | **Human** | - | - | - | - | - | - |
| | **Dog** | - | - | - | - | - | - |
| | **Rat** | - | + | + | + | - | - |
| | **Mouse** | - | - | - | - | - | - |
| **m/z 289** | **Human** | - | + | + | + | + | + |
| | **Dog** | - | + | + | - | - | + |
| | **Rat** | - | + | + | - | + | + |
| | **Mouse** | - | + | + | + | + | + |
| **m/z 547** | **Human** | - | + | + | + | + | + |
| | **Dog** | - | + | + | - | - | + |
| | **Rat** | - | + | + | + | + | + |
| | **Mouse** | - | + | + | + | - | + |

β-NADPH = β-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, m/z = mass to charge ratio

## 2.6.5.10D　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

被験物質：フルテメタモル（$^{18}$F）

CTD 記載箇所：4.2.2.4-8

試験番号：B067046

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:** | The *in vitro* metabolic profile of [F18]AH110690 in mouse and dog hepatic S9 | | | | | |
| **Study System:** | *In vitro* | | | | | |
| **Target Entity:** | Dog and mouse hepatic S9 | | | | | |
| **N:** | 2 per time point | | | | | |
| **Test System:** | [$^{18}$F]flutemetamol was incubated in duplicate with hepatic S9 fraction (mouse and dog) incubation mixture at 37°C for 2, 5 and 30 min in the presence of β-NADPH. | | | | | |
| **Radionuclide:** | $^{18}$F | | | | | |
| **Specific Activity, Purity:** | Not reported, 100% | | | | | |
| **Analytical Method:** | HPLC with radiochemical detection | | | | | |
| | | | | | | |
| **Incubation time** | **2 min** | | **5 min** | | **30 min** | |
| **Proportion of radioactivity** [a] | **1** | **2** | **1** | **2** | **1** | **2** |
| **Parent (%)** | | | | | | |
| **Dog S9 (containing β-NADPH)** | 100 | 100 | 100 | 100 | 93 | 92 |
| **Mouse S9 (containing β-NADPH)** | 96 | 96 | 95 | 95 | 72 | 75 |

β-NADPH = β-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, HPLC = high performance liquid chromatography

a. Expressed as the percentage of total peak area.

### 2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし.

### 2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし.

## 2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

被験物質：フルテメタモル（$^{18}$F）

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

試験番号：B067059

| | |
|---|---|
| **Report Title:** | The biodistribution of radioactivity after intravenous administration of a formulation of [F18]AH-110690 in Wistar rats |
| **Species:** | Wistar Rat |
| **Gender (M/F), Number of Animals:** | F and M, n=6 for female and male, respectively |
| **Feeding Condition:** | Fed *ad libitum* |
| **Vehicle/Formulation:** | Phosphate buffer (0.01M pH 7.4) with 10% ethanol |
| **Method of Administration:** | Intravenous |
| **Injection Volume (mL):** | 0.15 to 1.0 |
| **Radionuclide:** | $^{18}$F |
| **Radioactivity Injected (MBq):** | 0.4 to 2.7 |
| **Specific Activity (MBq/µg), Purity:** | 17 to 30, 100% |
| **Sample:** | Bladder and urine, small intestine contents, large intestine contents and faeces |
| **Sampling Time:** | 4 h |
| **Analytical Method:** | Gamma counter |

| **Route of excretion:** | **Excretion of radioactivity at 4 h post-injection (% id)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sample** | **Male** | | **Female** | | **Male and female** | |
| | | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| **Urinary excretion** | Bladder and Urine | 9.1 | 2.1 | 11.6 | 1.7 | 10.3 | 2.3 |
| **Gastrointestinal excretion** | Small Intestine Contents | 27.2 | 23.2 | 30.6 | 17.9 | 28.9 | 19.9 |
| | Large Intestine Contents | 51.9 | 21.0 | 46.9 | 20.4 | 49.4 | 19.9 |
| | Faeces | 0.2 | 0.4 | 0.0 | 0.2 | 0.1 | 0.3 |
| | Small intestine contents + large intestine contents + faeces | 79.3 | 5.6 | 77.6 | 4.0 | 78.4 | 4.7 |
| **Total excretion** | Bladder and urine + small intestine contents + large intestine contents + faeces | 88.4 | NC | 89.1 | NC | NC | NC |

% id = percent of injected dose, NC = not calculated, SD = standard deviation

#### 2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし.

#### 2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし.

#### 2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当なし.