アキュミン静注

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本メジフィジックス株式会社

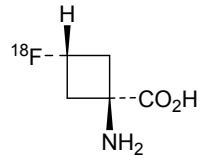
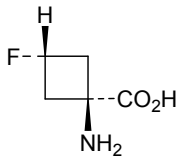
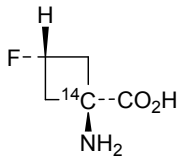
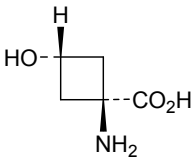
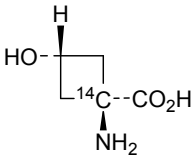
目次

用語及び略号一覧 3
化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧 4
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 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.4 分布 12
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.6 排泄 24
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 26
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 29
2.6.4.9 考察及び結論 37
2.6.4.10 図表 39

用語及び略号一覧

用語又は略号	内容
本剤	フルシクロビン（^{18}F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード: NMK36
AUC	Area under the curve：濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
%ID	Percentage of injected dose：投与量に対する割合（%）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
MRP4	Multidrug resistance-associated protein 4
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMK36 減衰品	本剤を減衰させた溶液．添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む.
OAT1	Organic anion transporter 1
OAT3	Organic anion transporter 3
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3
OCT2	Organic cation transporter 2
P-gp	P-glycoprotein
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
TLC	Thin layer chromatography：薄層クロマトグラフィー

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
フルシクロビン（^{18}F） （別名：anti-[^{18}F]FACBC）	trans-1-アミノ-3-[^{18}F]フルオロシクロブタンカルボン酸 （fluciclovine (^{18}F)）		有効成分
フルシクロビン （別名：anti-FACBC）	trans-1-アミノ-3-フルオロシクロブタンカルボン酸		有効成分の非標識体
フルシクロビン（^{14}C） （別名：anti-[^{14}C]FACBC）	trans-1-アミノ-3-フルオロ[1-^{14}C]シクロブタンカルボン酸		有効成分の^{14}C 標識体
anti-OHACBC	trans-1-アミノ-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸		本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物
anti-[^{14}C]OHACBC	trans-1-アミノ-3-ヒドロキシ[1-^{14}C]シクロブタンカルボン酸		本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物である anti-OHACBC の^{14}C 標識体

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

実施した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示す．in vivo 試験の動物種としては，安全性薬理試験及び毒性試験に準じてラット及びイヌを用いた．さらに，サルも用いた．in vitro 代謝ではラット，イヌ，サル及びヒト由来の試料を，酵素誘導及び酵素阻害試験ではヒト由来の試料を使用した．被験物質の投与経路は，本剤の臨床投与経路である静脈内とした．被験物質には，本剤の有効成分であるフルシクロビン（^{18}F）に加え，その ^{14}C 標識体であるフルシクロビン（^{14}C），有効成分の非標識体であるフルシクロビン，及び本剤を減衰させた溶液であり添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む NMK36 減衰品，並びに本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物である anti-OHACBC 及びその ^{14}C 標識体である anti-[^{14}C]OHACBC を用いた．

表 2.6.4-1　薬物動態試験の概略

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法
吸収			
血中濃度	雄イヌ	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
血中濃度	雄サル	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
分布			
体内分布	雌雄ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内
体内分布	雌雄ラット	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
体内分布	雄イヌ	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
血球移行性	雌雄ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内
血漿タンパク結合	雌雄ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内
代謝			
血漿中代謝物	雌雄ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内
尿中代謝物	雌雄ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内
尿中代謝物	雌雄ラット	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
in vitro 代謝	ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソーム	フルシクロビン（^{18}F）	in vitro
酵素誘導	ヒト非凍結肝細胞	フルシクロビン，anti-OHACBC，NMK36 減衰品	in vitro
酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	フルシクロビン，anti-OHACBC，NMK36 減衰品	in vitro
排泄			
尿中及び糞中排泄	雌雄ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内
尿中，糞中及び呼気中排泄	雌雄ラット	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
尿中及び糞中排泄	雄イヌ	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
尿中及び糞中排泄	雄サル	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内
薬物動態学的薬物相互作用			
薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性の検討	膜小胞及び HEK293 細胞	フルシクロビン（^{14}C），フルシクロビン	in vitro
その他の薬物動態試験：anti-OHACBC の薬物動態			
吸収			
血中及び血漿中濃度	雄ラット，雄サル	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法
分布			
体内分布	雄ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内
体内分布	雌ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内
体内分布	雄イヌ	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内
体内分布	雄サル	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内
排泄			
尿中，糞中及び呼気中排泄	雄ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内
尿中，糞中及び呼気中排泄	雌ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内
尿中，糞中及び呼気中排泄	雄イヌ	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内
尿中及び糞中排泄	雄サル	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内

2.6.4.1.1　吸収

雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 24 時間の血中放射能濃度は，投与後 5 分に対して 54.5～56.3%まで低下した．投与後 24 時間以降も血中放射能濃度は緩徐に低下し，投与後 16 週では，投与後 5 分の 18.2%まで低下した．

雄サルにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 6 時間以降，血中放射能は $t_{1/2}$ 35.4 時間で消失した．

2.6.4.1.2　分布

雌雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度は，投与後 5 分に多くの臓器・組織で最高となった．雌雄共に，膵臓の放射能濃度は，検討した全ての時間点で他の臓器･組織より高かった．また，投与後 16 時間の放射能分布率は，雌雄共に，筋肉，皮膚及び肝臓などの臓器・組織で，他の臓器・組織より高かった．フルシクロビン（^{18}F）の血球分配率は約 30%であった．また，フルシクロビン（^{18}F）は血漿タンパクに結合しなかった．

雌雄ラットにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 2 週までに全ての臓器・組織で放射能は消失又は減少した．また，雄の臓器・組織からの放射能消失は，雌のそれと比較して緩徐であった．

雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 2 週の臓器・組織の放射能濃度は，多くの臓器・組織で血漿中放射能濃度と同程度又はそれ以上であった．放射能分布率は，筋肉，皮膚及び肝臓などの臓器・組織で，他の臓器・組織より高かった．また，雄イヌの臓器・組織からの放射能消失は，雌雄ラットのそれと比較して緩徐であった．

2.6.4.1.3　代謝

雌雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，1 時間及び 3 時間の血漿中，並びに投与後 6 時間までの尿中の放射化学的成分を TLC で分析した．その結果，標品のフルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分と，構造未同定の放射化学的成分（血漿中：3 種，尿中：6 種）が検出された．フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分の割合は，血漿中及び尿中のいずれも約 95%以上であった．また，雌雄ラットにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 24 時間までの尿中の放射化学的成

分を TLC で分析したところ，標品のフルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分のみが検出された．

ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームを用いて，フルシクロビン（^{18}F）の in vitro 代謝を検討した結果，フルシクロビン（^{18}F）はいずれの種の肝ミクロソームでも代謝されなかった．

ヒト非凍結肝細胞を用いた CYP 誘導試験において，フルシクロビンは 3.6nmol/L，anti-OHACBC は 1.3μmol/L，NMK36 減衰品は 4.8μL/mL の濃度まで，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対して誘導作用を示さなかった．

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験において，フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品は，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示さず，これらの CYP 分子種に対する IC_{50} は，それぞれ 40nmol/L，13μmol/L 及び 50μL/mL より大きかった．

2.6.4.1.4　排泄

雌雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 16 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は，雄でそれぞれ 31.274 及び 0.409%ID（合計約 32%ID），雌でそれぞれ 60.040 及び 0.422%ID（合計約 60%ID）であった．また，雌雄ラットにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 2 週までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，雄でそれぞれ 95.319，2.774 及び 0.588%ID（総排泄率約 99%ID）であり，雌でそれぞれ 97.547，1.153 及び 0.643%ID（総排泄率約 99%ID）であった．

雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 16 週までの尿中及び糞中累積放射能排泄率は，それぞれ 67.868 及び 8.241%ID（合計約 76%ID）であった．

雄サルにフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，尿中及び糞中累積放射能排泄率は，投与後 1 週まででそれぞれ 89.743 及び 1.291%ID（合計約 91%ID），投与後 2 週まででそれぞれ 93.385 及び 1.391%ID（合計約 95%ID），投与後 3 週まででそれぞれ 94.279 及び 1.391%ID（合計約 96%ID）であった．

以上の結果から，フルシクロビン（^{18}F）及びフルシクロビン（^{14}C）の主な排泄経路は，いずれの動物種でも尿中であることが示された．ラットでの排泄速度には性差を認め，雄ラットの排泄速度は雌ラットに比べて遅かった．また，雄イヌの排泄速度は，雌雄ラット及び雄サルに比べて遅かった．しかし，最も排泄速度の遅いイヌの場合でも，放射能は投与後 16 週まで継続して排泄された．

2.6.4.1.5　薬物動態学的薬物相互作用

フルシクロビン（^{18}F）が P-gp，BCRP，MRP4，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質又は阻害薬となる可能性を検討した結果，フルシクロビン（^{18}F）がこれらの薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性は低いと考えられた．

2.6.4.1.6　anti-OHACBC の薬物動態

2.6.4.1.6.1　吸収

雄ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血中及び血漿中放射能濃度はいずれも二相性の消失を示し，投与後 24 時間以降，血中からは $t_{1/2}$ 87 時間，血漿中からは $t_{1/2}$ 74 時間で消失した．

雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血中及び血漿中放射能濃度はいずれも二相性の消失を示し，投与後 24 時間以降，血中からは $t_{1/2}$ 92 時間，血漿中からは $t_{1/2}$ 68 時間で消失した．

2.6.4.1.6.2　分布

雄ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 2 週の臓器・組織内放射能濃度は，いずれの臓器・組織も血漿中放射能濃度と同程度又はそれ以上であった．放射能分布率は，筋肉及び皮膚で他の臓器・組織より高かった．

雌ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 1 週の臓器・組織内放射能濃度は，多くの臓器・組織で血漿中放射能濃度と同程度又はそれ以上であった．放射能分布率は，筋肉で他の臓器・組織より高かった．

雄イヌに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 2 週の臓器・組織内放射能濃度は，多くの臓器・組織で血漿中放射能濃度と同程度又はそれ以上であった．放射能分布率は，筋肉及び白色脂肪で他の臓器・組織より高かった．

雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 1 週の臓器・組織内放射能濃度は，多くの臓器・組織で血漿中放射能濃度と同程度又はそれ以上であった．放射能分布率は，白色脂肪及び筋肉で他の臓器・組織より高かった．

2.6.4.1.6.3　排泄

雄ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの投与後 2 週までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 64.2，1.5 及び 23.4%ID（総排泄率約 89%ID）であった．

雌ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの投与後 1 週までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 75.0，1.4 及び 19.1%ID（総排泄率約 96%ID）であった．

雄イヌに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの投与後 2 週までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 78.3，2.3 及び 12.2%ID（総排泄率約 93%ID）であった．

雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの投与後 1 週までの尿中及び糞中累積放射能排泄率は，それぞれ 65.5 及び 4.8%ID（合計約 70%ID）であった．なお，呼気は回収しなかった．

以上の結果から，anti-[^{14}C]OHACBC の主な排泄経路は，いずれの動物種でも尿中であることが示された．また，呼気中にも排泄されることが示された．ラットでの排泄速度には性差を認め，雄ラットの排泄速度は雌ラットに比べて遅かったが，その差は顕著ではなかった．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　^{18}F 標識化合物

2.6.4.2.1.1　被験物質

試験に用いたフルシクロビン（^{18}F）（NMK36）の品質は，3.2.P.5.4 に記載した．また，NMK36 減衰品（ロット番号：NMK36-RS[redacted]）の品質は，2.6.7.4C に記載した．

2.6.4.2.1.2　定量法

試料中の放射能は，ガンマカウンターで測定した．放射能濃度は，単位重量当たりの放射能分布率（%ID/g）で示した．

2.6.4.2.2　^{14}C 標識化合物

2.6.4.2.2.1　被験物質

試験に用いたフルシクロビン（^{14}C）の構造式を図 2.6.4-1 に，anti-[^{14}C]OHACBC の構造式を図 2.6.4-2 に示す．また，比放射能及び放射化学的純度を，表 2.6.4-2 に示す．

図 2.6.4-1　フルシクロビン（^{14}C）の構造式

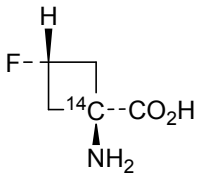


図 2.6.4-2　anti-[^{14}C]OHACBC の構造式

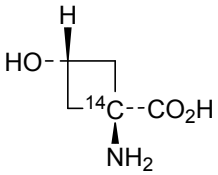


表 2.6.4-2　フルシクロビン（^{14}C）及び anti-[^{14}C]OHACBC の比放射能及び放射化学的純度

化合物	ロット番号	比放射能	放射化学的純度
フルシクロビン（^{14}C）	20070611	2.08GBq/mmol	95%以上
anti-[^{14}C]OHACBC	06-059-95-30	1.65GBq/mmol	93%以上
	CP-3931[a]	1.76GBq/mmol	97%以上

a.　試験番号：[redacted] 及び [redacted] で使用

2.6.4.2.2.2　定量法

試料中の放射能は，液体シンチレーションカウンターで測定した．フルシクロビン（^{14}C）を用いた試験の放射能濃度は，単位重量当たりの放射能分布率（%ID/g）で示した．anti-[^{14}C]OHACBC を用いた試験の放射能濃度は，anti-OHACBC 当量（ng eq. of anti-OHACBC/g or mL）に換算して示した．

2.6.4.2.3　非放射性化合物

2.6.4.2.3.1　フルシクロビン

2.6.4.2.3.1.1　血漿中フルシクロビン濃度の定量法及び血漿中安定性

［試験番号：090626 及び 090726，資料番号：4.2.2.1-1（評価）及び 4.2.2.1-2（評価）］

ラット及びイヌ TK 評価（試験番号：090427 及び 640126）において，血漿中フルシクロビン濃度の定量は，バリデートされた LC-MS/MS 法で行った．

ラット及びイヌ共に，血漿中フルシクロビン濃度の定量範囲は 50～1000ng/mL であり，定量下限は 50ng/mL であった．

フルシクロビンの安定性については，－80℃での凍結下において，ラット血漿中で 35 日間，イヌ血漿中で 30 日間安定であった．

2.6.4.2.3.2　anti-OHACBC

2.6.4.2.3.2.1　血漿中 anti-OHACBC 濃度の定量法

［試験番号：[redacted] 及び [redacted]，資料番号：4.2.2.1-3（評価）及び 4.2.2.1-4（評価）］

ラット及びイヌ TK 評価（試験番号：2789/017 及び 2789/018）において，血漿中 anti-OHACBC 濃度の定量は，バリデートされた LC-MS/MS 法で行った．

ラット及びイヌ共に，血漿中 anti-OHACBC 濃度の定量範囲は 50～10000ng/mL であり，定量下限は 50ng/mL であった．

2.6.4.2.3.2.2　血漿中安定性

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

anti-OHACBC は，－20℃での凍結下において，ラット及びイヌ血漿中で 90 日間安定であった．

2.6.4.3　吸収

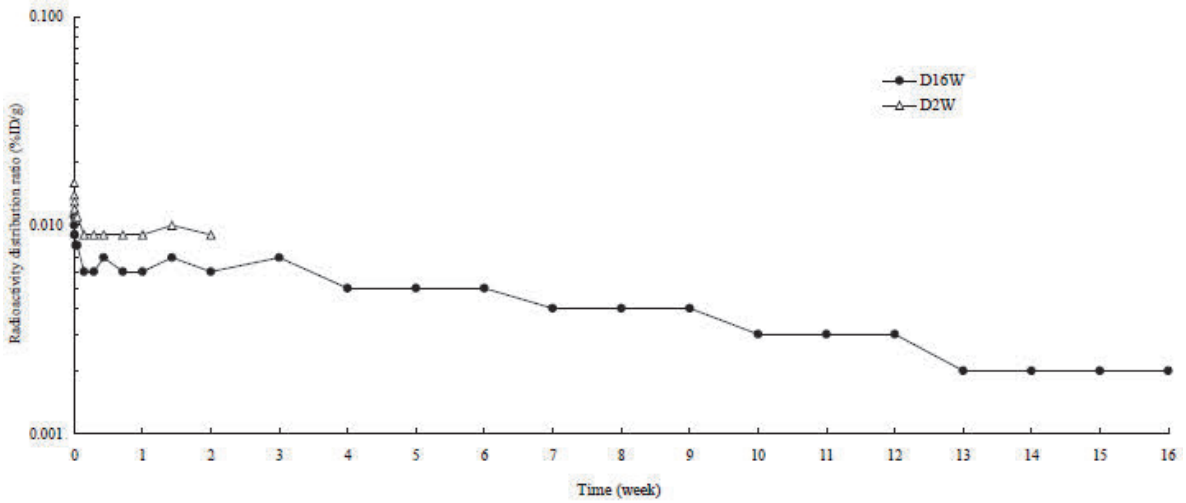
2.6.4.3.1　血中濃度

2.6.4.3.1.1　雄イヌにおけるフルシクロビン（^{14}C）単回静脈内投与後の血中濃度

［試験番号：[redacted]0600，資料番号：4.2.2.2-1（参考）］

7 箇月齢の雄ビーグル犬 2 匹にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与し，1 匹については投与後 2 週まで，他の 1 匹については投与後 16 週まで，血中放射能濃度を測定した．投与後 5 分の血中放射能濃度は 0.011～0.016%ID/g であり，投与後 24 時間ではその 54.5～56.3%まで低下した．投与後 24 時間以降も血中放射能濃度は緩徐に低下し，投与後 16 週では，投与後 5 分の 18.2%まで低下した（図 2.6.4-3）．

図 2.6.4-3　雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの血中放射能濃度の推移



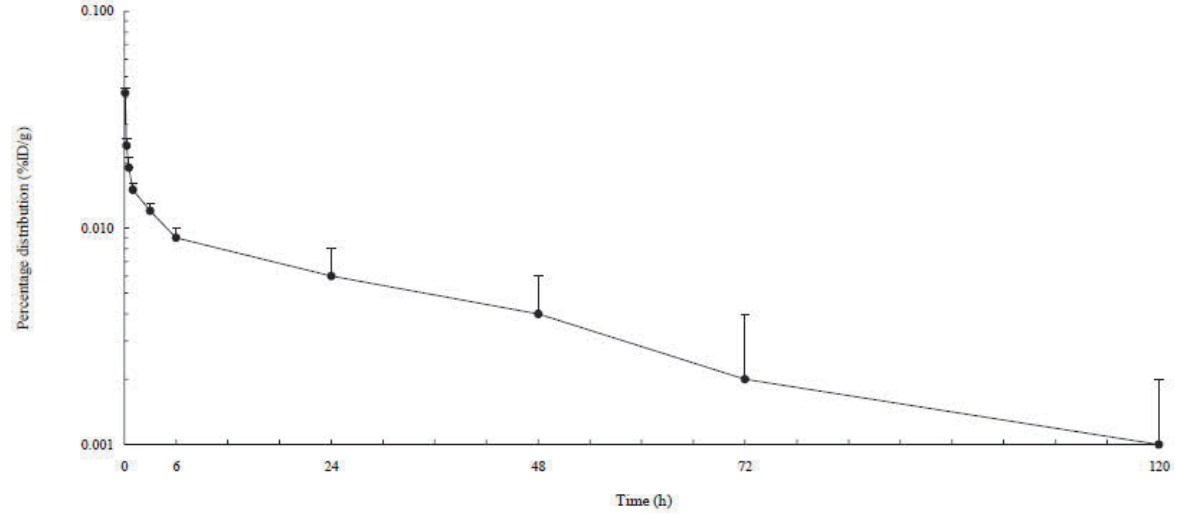
D2W：投与後 2 週，D16W：投与後 16 週
最終報告書（試験番号：[redacted]0600）Figure 3

2.6.4.3.1.2　雄サルにおけるフルシクロビン（^{14}C）単回静脈内投与後の血中濃度

［試験番号：[redacted]0417，資料番号：4.2.2.2-2（評価）］

3 歳齢の雄カニクイザル 3 匹にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 240 時間まで血中放射能濃度を測定した．投与後 5 分の血中放射能濃度は 0.042%ID/g であり，投与後 6 時間以降，$t_{1/2}$ 35.4 時間で消失した（図 2.6.4-4）．また，$AUC_{0-\infty}$は 0.556%ID·h/g であった．

図 2.6.4-4　雄サルにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの血中放射能濃度の推移



n＝3，各値は平均値＋標準偏差
最終報告書（試験番号：[redacted]0417）Figure 3

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　体内分布

2.6.4.4.1.1　ラットにおけるフルシクロビン（^{18}F）の体内分布

［試験番号：K36-PD0002，資料番号：4.2.2.3-1（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に各時間点 6 匹）にフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度を，表 2.6.4-3 及び表 2.6.4-4 に示す．また，放射能分布率を表 2.6.4-5 及び表 2.6.4-6 に示す．

雄の臓器･組織内放射能濃度は，膵臓，胸腺及び前立腺で投与後 30 分，皮膚及び精巣で投与後 3 時間，肝臓，筋肉，脳及び眼球で投与後 6 時間，その他の臓器・組織で投与後 5 分にそれぞれ最高となった．一方，雌の臓器･組織内放射能濃度は，胸腺及び大腸で投与後 30 分，胃及び皮膚で投与後 1 時間，筋肉及び脳で投与後 3 時間，肝臓及び眼球で投与後 6 時間，その他の臓器・組織で投与後 5 分にそれぞれ最高となった．雌雄共に，膵臓の放射能濃度は，検討した全ての時間点で他の臓器・組織の放射能濃度より高かった．また，胸腺，腎臓及び骨髄の放射能濃度は，検討した多くの時間点で 1%ID/g 以上であった．雄の投与後 16 時間の放射能分布率は，筋肉で 40.983%ID，皮膚で 15.997%ID，肝臓で 4.730%ID，血液で 3.797%ID，小腸で 2.993%ID，大腸で 1.797%ID，腎臓で 1.432%ID，膵臓で 1.368%ID であり，その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった．一方，雌の投与後 16 時間の放射能分布率は，筋肉で 24.233%ID，皮膚で 5.317%ID，肝臓で 2.802%ID，血液で 2.183%ID，小腸で 1.691%ID，大腸で 1.208%ID であり，その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった．

表 2.6.4-3　雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度，%ID/g					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液	0.605 ± 0.028	0.311 ± 0.035	0.282 ± 0.020	0.282 ± 0.025	0.298 ± 0.022	0.279 ± 0.038
脳	0.130 ± 0.014	0.207 ± 0.016	0.277 ± 0.029	0.441 ± 0.035	0.460 ± 0.051	0.374 ± 0.056
眼球	0.262 ± 0.029	0.259 ± 0.035	0.274 ± 0.020	0.376 ± 0.055	0.451 ± 0.043	ND
ハーダー氏腺	0.638 ± 0.043	0.476 ± 0.043	0.420 ± 0.041	0.443 ± 0.050	0.410 ± 0.076	ND
下顎腺	1.193 ± 0.136	0.690 ± 0.061	0.582 ± 0.075	0.617 ± 0.062	0.514 ± 0.073	0.110 ± 0.270
甲状腺	1.061 ± 0.137	0.665 ± 0.065	0.550 ± 0.046	0.599 ± 0.074	0.605 ± 0.110	ND
胸腺	0.897 ± 0.090	1.020 ± 0.143	1.017 ± 0.082	1.007 ± 0.092	0.854 ± 0.065	0.830 ± 0.117
心臓	0.719 ± 0.051	0.688 ± 0.120	0.570 ± 0.067	0.499 ± 0.042	0.529 ± 0.052	0.547 ± 0.106
肺	1.167 ± 0.114	0.730 ± 0.078	0.667 ± 0.050	0.679 ± 0.077	0.667 ± 0.064	0.552 ± 0.043
肝臓	0.587 ± 0.130	0.551 ± 0.068	0.509 ± 0.047	0.522 ± 0.060	0.705 ± 0.061	0.537 ± 0.077
脾臓	0.832 ± 0.113	0.757 ± 0.055	0.689 ± 0.054	0.669 ± 0.040	0.654 ± 0.055	0.392 ± 0.308
膵臓	2.405 ± 0.539	2.422 ± 0.335	2.186 ± 0.461	2.204 ± 0.229	1.373 ± 0.245	1.663 ± 0.355
副腎	1.147 ± 0.100	0.692 ± 0.055	0.638 ± 0.096	0.604 ± 0.089	0.675 ± 0.222	ND
腎臓	1.201 ± 0.202	1.160 ± 0.133	1.119 ± 0.147	1.122 ± 0.130	1.165 ± 0.111	0.891 ± 0.071
胃	0.569 ± 0.185	0.518 ± 0.097	0.534 ± 0.124	0.534 ± 0.051	0.294 ± 0.119	0.122 ± 0.089
小腸	0.849 ± 0.185	0.697 ± 0.111	0.581 ± 0.101	0.651 ± 0.071	0.360 ± 0.068	0.279 ± 0.049
大腸	0.421 ± 0.092	0.376 ± 0.073	0.352 ± 0.040	0.349 ± 0.052	0.338 ± 0.059	0.203 ± 0.021
腸間膜リンパ節	1.045 ± 0.195	0.874 ± 0.103	0.729 ± 0.120	0.722 ± 0.083	0.690 ± 0.124	ND
皮膚	0.507 ± 0.085	0.619 ± 0.105	0.639 ± 0.143	0.680 ± 0.157	0.566 ± 0.060	0.511 ± 0.088
筋肉	0.397 ± 0.029	0.510 ± 0.048	0.514 ± 0.032	0.500 ± 0.021	0.557 ± 0.045	0.457 ± 0.050
骨	0.775 ± 0.065	0.629 ± 0.040	0.609 ± 0.025	0.641 ± 0.070	0.633 ± 0.047	0.580 ± 0.121
骨髄	1.323 ± 0.136	1.145 ± 0.134	1.042 ± 0.103	1.047 ± 0.115	0.948 ± 0.118	ND
精巣	0.282 ± 0.056	0.337 ± 0.036	0.356 ± 0.026	0.376 ± 0.034	0.352 ± 0.049	0.311 ± 0.053
前立腺	0.781 ± 0.114	0.788 ± 0.575	0.464 ± 0.055	0.454 ± 0.053	0.613 ± 0.143	ND

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

試験報告書（試験番号：K36-PD0002）表 7 を一部改変

表 2.6.4-4　雌ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度，%ID/g					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液	0.774 ± 0.040	0.392 ± 0.015	0.345 ± 0.030	0.342 ± 0.024	0.282 ± 0.022	0.165 ± 0.030
脳	0.139 ± 0.015	0.228 ± 0.021	0.315 ± 0.021	0.487 ± 0.034	0.449 ± 0.034	0.248 ± 0.035
眼球	0.280 ± 0.027	0.274 ± 0.021	0.293 ± 0.031	0.401 ± 0.021	0.437 ± 0.057	ND
ハーダー氏腺	0.789 ± 0.085	0.620 ± 0.022	0.567 ± 0.034	0.546 ± 0.043	0.438 ± 0.050	ND
下顎腺	1.634 ± 0.112	0.901 ± 0.082	0.977 ± 0.212	0.863 ± 0.106	0.646 ± 0.115	ND
甲状腺	1.160 ± 0.129	0.724 ± 0.115	0.707 ± 0.119	0.611 ± 0.135	0.679 ± 0.226	ND
胸腺	1.040 ± 0.043	1.290 ± 0.131	1.278 ± 0.067	1.119 ± 0.070	0.913 ± 0.103	0.453 ± 0.239
心臓	0.744 ± 0.059	0.680 ± 0.069	0.571 ± 0.035	0.536 ± 0.029	0.466 ± 0.030	0.203 ± 0.158
肺	1.263 ± 0.090	0.791 ± 0.021	0.759 ± 0.068	0.715 ± 0.044	0.591 ± 0.051	0.248 ± 0.124
肝臓	0.701 ± 0.158	0.661 ± 0.113	0.620 ± 0.052	0.673 ± 0.069	0.723 ± 0.101	0.350 ± 0.033
脾臓	1.180 ± 0.192	0.909 ± 0.068	0.833 ± 0.066	0.777 ± 0.070	0.654 ± 0.071	0.094 ± 0.231
膵臓	2.863 ± 0.811	2.790 ± 0.278	2.299 ± 0.180	2.360 ± 0.209	1.403 ± 0.149	0.964 ± 0.186
副腎	1.044 ± 0.102	0.662 ± 0.169	0.630 ± 0.099	0.609 ± 0.067	0.448 ± 0.074	ND
腎臓	1.190 ± 0.102	1.181 ± 0.060	1.114 ± 0.134	1.102 ± 0.084	0.937 ± 0.111	0.453 ± 0.065
胃	0.675 ± 0.146	0.620 ± 0.102	0.681 ± 0.103	0.613 ± 0.074	0.176 ± 0.056	0.124 ± 0.103
小腸	1.080 ± 0.179	0.780 ± 0.051	0.724 ± 0.084	0.699 ± 0.041	0.324 ± 0.032	0.194 ± 0.071
大腸	0.382 ± 0.052	0.388 ± 0.051	0.356 ± 0.044	0.342 ± 0.056	0.273 ± 0.046	0.143 ± 0.023
腸間膜リンパ節	1.250 ± 0.338	0.938 ± 0.281	0.893 ± 0.127	0.808 ± 0.117	0.687 ± 0.133	ND
皮膚	0.426 ± 0.030	0.508 ± 0.046	0.573 ± 0.118	0.539 ± 0.043	0.406 ± 0.058	0.175 ± 0.092
筋肉	0.374 ± 0.021	0.512 ± 0.043	0.538 ± 0.028	0.554 ± 0.031	0.515 ± 0.043	0.277 ± 0.037
骨	0.714 ± 0.044	0.579 ± 0.035	0.582 ± 0.053	0.584 ± 0.063	0.501 ± 0.057	0.057 ± 0.140
骨髄	1.531 ± 0.315	1.380 ± 0.176	1.340 ± 0.183	1.294 ± 0.206	1.065 ± 0.251	ND
卵巣	1.260 ± 0.193	0.853 ± 0.150	0.776 ± 0.122	0.735 ± 0.126	0.577 ± 0.091	ND
子宮	1.187 ± 0.150	0.917 ± 0.288	0.939 ± 0.142	0.775 ± 0.253	0.593 ± 0.097	0.247 ± 0.275

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

試験報告書（試験番号：K36-PD0002）表 8 を一部改変

表 2.6.4-5　雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したときの放射能分布率

臓器・組織	放射能分布率，%ID					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液	7.713 ± 0.496	3.831 ± 0.183	3.508 ± 0.281	3.474 ± 0.288	3.763 ± 0.342	3.797 ± 0.355
脳	0.242 ± 0.024	0.391 ± 0.039	0.514 ± 0.056	0.829 ± 0.073	0.841 ± 0.072	0.700 ± 0.101
眼球	0.054 ± 0.009	0.055 ± 0.012	0.057 ± 0.008	0.079 ± 0.016	0.091 ± 0.010	ND
ハーダー氏腺	0.155 ± 0.026	0.105 ± 0.016	0.098 ± 0.020	0.094 ± 0.016	0.091 ± 0.019	ND
下顎腺	0.367 ± 0.072	0.206 ± 0.022	0.171 ± 0.016	0.173 ± 0.019	0.151 ± 0.022	0.030 ± 0.073
甲状腺	0.012 ± 0.002	0.007 ± 0.002	0.007 ± 0.001	0.008 ± 0.003	0.007 ± 0.002	ND
胸腺	0.513 ± 0.045	0.614 ± 0.079	0.473 ± 0.085	0.510 ± 0.065	0.413 ± 0.041	0.432 ± 0.098
心臓	0.476 ± 0.067	0.424 ± 0.062	0.367 ± 0.063	0.340 ± 0.030	0.342 ± 0.045	0.370 ± 0.039
肺	1.170 ± 0.062	0.721 ± 0.061	0.672 ± 0.053	0.644 ± 0.040	0.617 ± 0.038	0.534 ± 0.053
肝臓	4.025 ± 0.620	3.586 ± 0.417	3.192 ± 0.263	3.161 ± 0.291	4.426 ± 0.186	4.730 ± 0.520
脾臓	0.400 ± 0.067	0.371 ± 0.041	0.333 ± 0.068	0.306 ± 0.049	0.300 ± 0.046	0.177 ± 0.142
膵臓	1.826 ± 0.492	2.121 ± 0.260	1.649 ± 0.178	1.605 ± 0.327	1.026 ± 0.187	1.368 ± 0.252
副腎	0.043 ± 0.011	0.026 ± 0.005	0.025 ± 0.004	0.027 ± 0.005	0.027 ± 0.006	ND
腎臓	1.900 ± 0.316	1.803 ± 0.149	1.751 ± 0.092	1.831 ± 0.156	1.897 ± 0.280	1.432 ± 0.145
胃	1.264 ± 0.137	1.019 ± 0.144	0.987 ± 0.099	0.958 ± 0.121	0.816 ± 0.074	0.821 ± 0.076
小腸	6.263 ± 0.809	4.937 ± 0.523	4.096 ± 0.628	4.345 ± 0.376	3.407 ± 0.365	2.993 ± 0.341
大腸	3.000 ± 0.448	2.529 ± 0.201	2.338 ± 0.224	2.432 ± 0.203	2.129 ± 0.168	1.797 ± 0.277
皮膚	14.774 ± 1.672	17.466 ± 1.843	18.171 ± 3.285	19.096 ± 3.350	16.379 ± 1.294	15.997 ± 1.957
筋肉	33.430 ± 3.933	41.392 ± 2.796	42.094 ± 3.821	40.493 ± 2.011	46.110 ± 2.556	40.983 ± 2.646
精巣	0.451 ± 0.084	0.544 ± 0.036	0.583 ± 0.041	0.650 ± 0.076	0.588 ± 0.049	0.525 ± 0.085
前立腺	0.110 ± 0.031	0.060 ± 0.016	0.080 ± 0.036	0.068 ± 0.033	0.087 ± 0.030	ND

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

試験報告書（試験番号：K36-PD0002）表 5 を一部改変

表 2.6.4-6　雌ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したときの放射能分布率

臓器・組織	放射能分布率，%ID					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液	10.016 ± 0.832	5.019 ± 0.281	4.394 ± 0.406	4.303 ± 0.340	3.679 ± 0.256	2.183 ± 0.321
脳	0.256 ± 0.028	0.417 ± 0.042	0.585 ± 0.054	0.897 ± 0.077	0.843 ± 0.061	0.464 ± 0.059
眼球	0.060 ± 0.008	0.058 ± 0.005	0.064 ± 0.009	0.089 ± 0.011	0.098 ± 0.014	ND
ハーダー氏腺	0.180 ± 0.030	0.143 ± 0.023	0.127 ± 0.007	0.133 ± 0.024	0.105 ± 0.018	ND
下顎腺	0.456 ± 0.057	0.268 ± 0.026	0.274 ± 0.068	0.249 ± 0.041	0.193 ± 0.043	ND
甲状腺	0.017 ± 0.013	0.010 ± 0.004	0.009 ± 0.005	0.008 ± 0.004	0.007 ± 0.003	ND
胸腺	0.530 ± 0.031	0.622 ± 0.083	0.580 ± 0.148	0.516 ± 0.074	0.425 ± 0.074	0.216 ± 0.133
心臓	0.520 ± 0.077	0.455 ± 0.077	0.363 ± 0.049	0.391 ± 0.044	0.304 ± 0.055	0.133 ± 0.105
肺	1.298 ± 0.101	0.769 ± 0.040	0.730 ± 0.048	0.697 ± 0.120	0.551 ± 0.078	0.227 ± 0.112
肝臓	4.687 ± 0.829	4.441 ± 0.551	3.749 ± 0.206	4.151 ± 0.514	4.681 ± 0.729	2.802 ± 0.407
脾臓	0.463 ± 0.103	0.360 ± 0.061	0.324 ± 0.061	0.259 ± 0.036	0.234 ± 0.042	0.033 ± 0.080
膵臓	2.558 ± 0.775	2.498 ± 0.270	2.054 ± 0.345	1.993 ± 0.184	1.113 ± 0.135	0.830 ± 0.200
副腎	0.057 ± 0.013	0.036 ± 0.004	0.034 ± 0.003	0.033 ± 0.006	0.028 ± 0.003	ND
腎臓	1.748 ± 0.210	1.813 ± 0.156	1.598 ± 0.217	1.609 ± 0.105	1.485 ± 0.231	0.701 ± 0.065
胃	1.133 ± 0.214	1.121 ± 0.107	1.100 ± 0.178	1.051 ± 0.098	0.769 ± 0.071	0.517 ± 0.102
小腸	6.254 ± 0.803	5.147 ± 0.724	4.061 ± 0.652	4.047 ± 0.404	2.673 ± 0.325	1.691 ± 0.325
大腸	2.848 ± 0.369	2.812 ± 0.188	2.624 ± 0.372	2.585 ± 0.352	1.902 ± 0.133	1.208 ± 0.131
皮膚	12.670 ± 0.981	15.008 ± 1.890	16.716 ± 3.003	15.583 ± 1.017	12.186 ± 1.505	5.317 ± 2.732
筋肉	31.769 ± 1.588	43.039 ± 3.231	45.056 ± 3.463	45.825 ± 2.234	44.214 ± 3.527	24.233 ± 2.918
卵巣	0.156 ± 0.021	0.097 ± 0.008	0.092 ± 0.018	0.088 ± 0.008	0.072 ± 0.015	ND
子宮	0.590 ± 0.292	0.378 ± 0.212	0.430 ± 0.190	0.293 ± 0.112	0.307 ± 0.115	0.133 ± 0.159

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差
ND：not detected
試験報告書（試験番号：K36-PD0002）表 6 を一部改変

2.6.4.4.1.2　ラットにおけるフルシクロビン（^{14}C）の体内分布

［試験番号：[redacted]0415，資料番号：4.2.2.3-2（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に各時間点 3 匹）にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 168 時間（投与後 1 週）及び 336 時間（投与後 2 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率を，表 2.6.4-7 及び表 2.6.4-8 に示す．

雄の投与後 2 週の放射能分布率は，筋肉で 1.854%ID，皮膚で 0.777%ID であり，その他の臓器・組織では 0.1%ID 以下であった．雌の投与後 2 週の放射能分布率は，全ての臓器・組織で検出限界以下であった．雄の臓器・組織からの放射能消失は，雌のそれと比較して緩徐であった．

表 2.6.4-7　雄ラットにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率

臓器・組織	放射能濃度，%ID/g		放射能分布率，%ID	
	投与後 168 時間（投与後 1 週）	投与後 336 時間（投与後 2 週）	投与後 168 時間（投与後 1 週）	投与後 336 時間（投与後 2 週）
血液	0.060 ± 0.018	ND	1.154 ± 0.353	ND
脳	0.082 ± 0.031	ND	0.140 ± 0.062	ND
眼球	0.084 ± 0.026	0.012 ± 0.004	0.019 ± 0.007	0.003 ± 0.001
ハーダー氏腺	0.046 ± 0.014	0.007 ± 0.007	0.015 ± 0.007	0.002 ± 0.002
下顎腺	0.079 ± 0.026	0.012 ± 0.005	0.039 ± 0.017	0.006 ± 0.002
甲状腺	ND	ND	ND	ND
胸腺	0.144 ± 0.048	ND	0.089 ± 0.050	ND
心臓	0.100 ± 0.033	ND	0.085 ± 0.037	ND
肺	0.094 ± 0.027	ND	0.098 ± 0.029	ND
肝臓	0.088 ± 0.036	ND	1.043 ± 0.447	ND
脾臓	0.113 ± 0.025	ND	0.073 ± 0.025	ND
膵臓	0.376 ± 0.134	0.054 ± 0.018	0.359 ± 0.177	0.051 ± 0.022
副腎	0.060 ± 0.021	ND	0.002 ± 0.001	ND
腎臓	0.142 ± 0.044	ND	0.277 ± 0.084	ND
胃	0.037 ± 0.012	0.009 ± 0.003	0.129 ± 0.017	0.026 ± 0.017
小腸	0.067 ± 0.029	0.012 ± 0.005	0.568 ± 0.222	0.094 ± 0.051
大腸	0.077 ± 0.027	0.008 ± 0.004	0.606 ± 0.208	0.078 ± 0.029
腸間膜リンパ節	0.081 ± 0.020	0.011 ± 0.011	NC	NC
皮膚	0.094 ± 0.028	0.015 ± 0.006	4.206 ± 1.235	0.777 ± 0.306
筋肉	0.073 ± 0.023	0.012 ± 0.007	9.305 ± 2.904	1.854 ± 1.088
骨	0.090 ± 0.049	0.011 ± 0.011	NC	NC
骨髄	0.156 ± 0.061	ND	NC	NC
精巣	0.048 ± 0.015	ND	0.123 ± 0.034	ND
前立腺	0.077 ± 0.027	0.008 ± 0.002	0.030 ± 0.018	0.004 ± 0.001
膀胱	0.101 ± 0.032	0.017 ± 0.009	0.010 ± 0.004	0.002 ± 0.001

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected，NC：not calculated

最終報告書（試験番号：[redacted]0415）Table 2 を一部改変

表 2.6.4-8　雌ラットにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率

臓器・組織	放射能濃度，%ID/g		放射能分布率，%ID	
	投与後 168 時間（投与後 1 週）	投与後 336 時間（投与後 2 週）	投与後 168 時間（投与後 1 週）	投与後 336 時間（投与後 2 週）
血液	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND
眼球	0.005 ± 0.005	ND	0.001 ± 0.001	ND
ハーダー氏腺	ND	ND	ND	ND
下顎腺	ND	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND
胸腺	ND	ND	ND	ND
心臓	ND	ND	ND	ND
肺	ND	ND	ND	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND
脾臓	ND	ND	ND	ND
膵臓	0.027 ± 0.008	ND	0.024 ± 0.011	ND
副腎	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND
胃	0.009 ± 0.001	ND	0.012 ± 0.003	ND
小腸	ND	ND	ND	ND
大腸	ND	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	ND	ND	NC	NC
皮膚	0.004 ± 0.004	ND	0.164 ± 0.152	ND
筋肉	0.005 ± 0.004	ND	0.540 ± 0.468	ND
骨	ND	ND	NC	NC
骨髄	ND	ND	NC	NC
卵巣	ND	ND	ND	ND
子宮	0.008 ± 0.001	ND	0.003 ± 0.001	ND
膀胱	ND	ND	ND	ND

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差
ND：not detected，NC：not calculated
最終報告書（試験番号：[redacted]0415）Table 3 を一部改変

2.6.4.4.1.3　雄イヌにおけるフルシクロビン（^{14}C）の体内分布

［試験番号：[redacted]0600，資料番号：4.2.2.2-1（参考）］

7 箇月齢の雄ビーグル犬にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 336 時間（投与後 2 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率を，表 2.6.4-9 に示す．

投与後 2 週の血液，甲状腺，白色脂肪，骨及び骨髄の放射能濃度は，血漿中放射能濃度と比べ低かったが，その他の臓器・組織の放射能濃度は，血漿中放射能濃度と同程度又はそれ以上であった．投与後 2 週の放射能分布率は，筋肉で 32.576%ID，皮膚で 10.421%ID，血液で 4.914%ID，小腸で 3.425%ID，肝臓で 2.021%ID，大脳で 1.191%ID，白色脂肪で 1.247%ID であり，その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった．

表 2.6.4-9　雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの投与後 336 時間（投与後 2 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率

臓器・組織	放射能濃度，%ID/g	放射能分布率，%ID
血液	0.009	4.914
血漿	0.010	NC
大脳	0.020	1.191
小脳	0.019	0.236
顎下腺	0.015	0.107
甲状腺	0.007	0.003
胸腺	0.017	0.051
心臓	0.017	0.764
肺	0.014	0.737
肝臓	0.011	2.021
脾臓	0.013	0.297
膵臓	0.042	0.796
副腎	0.012	0.005
腎臓	0.012	0.397
胃	0.015	0.885
小腸	0.015	3.425
大腸	0.019	0.913
胃内容物	NC	0.034
小腸内容物	NC	0.504
大腸内容物	NC	0.136
胆汁	0.001	0.003
腸間膜リンパ節	0.018	NC
皮膚	0.011	10.421
筋肉	0.011	32.576
白色脂肪	0.001	1.247
骨	0.005	NC
骨髄	0.006	NC
精巣	0.016	0.126
前立腺	0.010	0.009
膀胱	0.015	0.034
膀胱内尿	0.012	0.084

n＝1
NC：not calculated
最終報告書（試験番号：[redacted]0600）Table 4 を一部改変

2.6.4.4.2　血球移行性

［試験番号：K36-PD0003，資料番号：4.2.2.3-3（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に各時間点 3 匹）にフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，1 時間及び 3 時間における血球移行性を検討した．その結果，血球分配率の平均値は雄で 31.96～34.62%，雌で 30.74～33.78%であり，性及び投与後の時間によらず一定であった（表 2.6.4-10）．

表 2.6.4-10　ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したときの血球分配率

投与後時間	血球分配率，%	
	雄	雌
5 分	34.62 ± 1.06	30.74 ± 1.91
1 時間	31.96 ± 0.84	31.76 ± 1.05
3 時間	33.56 ± 0.26	33.78 ± 4.75

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差
試験報告書（試験番号：K36-PD0003）表 5 を一部改変

2.6.4.4.3　血漿タンパク結合

［試験番号：K36-PD0003，資料番号：4.2.2.3-3（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に各時間点 3 匹）にフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，1 時間及び 3 時間における血漿タンパクへの結合性を限外ろ過法により検討した．その結果，雌雄共に全ての時間点において，血漿タンパク非結合型分率は 100%以上であった（表 2.6.4-11）．

表 2.6.4-11　ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したときの血漿タンパク非結合率

投与後時間	血漿タンパク非結合型分率，%	
	雄	雌
5 分	106.80 ± 1.42	104.66 ± 1.92
1 時間	108.81 ± 2.99	106.74 ± 1.68
3 時間	102.60 ± 2.61	109.65 ± 1.13

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差
試験報告書（試験番号：K36-PD0003）表 6 を一部改変

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　代謝経路

フルシクロビン（^{18}F）は，ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームでは代謝されないと推定される．なお，ラット血漿中及び尿中で検出された構造未同定の放射化学的成分の由来は明らかになっていない．

2.6.4.5.2　血漿中代謝物

2.6.4.5.2.1　ラットにおける血漿中代謝物

［試験番号：K36-PD0003，資料番号：4.2.2.3-3（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に各時間点 3 匹）にフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 分，1 時間及び 3 時間に血漿を採取した．血漿を限外ろ過法にて除タンパクした後，放射化学的成分を TLC により分離し，ラジオルミノグラフィーにより検出した．

投与後 5 分，1 時間及び 3 時間の血漿中には，標品のフルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分のほか，構造未同定の放射化学的成分である UK1，UK3 及び UK4 が検出された．フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分の割合は 98.20～99.07%であり，それ以外の放射化

学的成分の割合は0.15～0.69%であった（表 2.6.4-12 及び表 2.6.4-13）. また, UK1, UK3 及び UK4 の投与量換算値は，いずれも 0.05%ID 未満であった（表 2.6.4-14 及び表 2.6.4-15）.

表 2.6.4-12　雄ラット血漿中に検出された放射化学的成分の割合

放射化学的成分	放射化学的成分の割合，%		
	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間
UK1	0.17 ± 0.02	ND	ND
UK3	0.66 ± 0.02	0.54 ± 0.07	0.59 ± 0.03
UK4	0.65 ± 0.02	ND	ND
フルシクロビン（^{18}F）[a]	98.20 ± 0.04	99.01 ± 0.11	98.79 ± 0.09
その他[b]	0.32 ± 0.01	0.44 ± 0.07	0.62 ± 0.07

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差
UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected
a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分
b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計
試験報告書（試験番号：K36-PD0003）表 10 を一部改変

表 2.6.4-13　雌ラット血漿中に検出された放射化学的成分の割合

放射化学的成分	放射化学的成分の割合，%		
	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間
UK1	0.15 ± 0.03	ND	ND
UK3	0.63 ± 0.11	0.58 ± 0.03	0.53 ± 0.05
UK4	0.69 ± 0.03	ND	ND
フルシクロビン（^{18}F）[a]	98.30 ± 0.06	99.02 ± 0.07	99.07 ± 0.15
その他[b]	0.23 ± 0.03	0.41 ± 0.09	0.41 ± 0.11

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差
UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected
a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分
b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計
試験報告書（試験番号：K36-PD0003）表 11 を一部改変

表 2.6.4-14　雄ラット血漿中に検出された放射化学的成分の投与量換算値

放射化学的成分	放射化学的成分の投与量換算値，%ID		
	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間
UK1	0.01 ± 0.00	ND	ND
UK3	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
UK4	0.04 ± 0.01	ND	ND
フルシクロビン（^{18}F）[a]	6.00 ± 1.18	2.78 ± 0.15	2.65 ± 0.10
その他[b]	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差
UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected
a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分
b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計
試験報告書（試験番号：K36-PD0003）表 12 を一部改変

表 2.6.4-15　雌ラット血漿中に検出された放射化学的成分の投与量換算値

放射化学的成分	放射化学的成分の投与量換算値，%ID		
	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間
UK1	0.01 ± 0.00	ND	ND
UK3	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
UK4	0.04 ± 0.00	ND	ND
フルシクロビン（^{18}F）[a]	5.78 ± 0.44	2.91 ± 0.25	2.74 ± 0.38
その他 [b]	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差
UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected
a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分
b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計
試験報告書（試験番号：K36-PD0003）表 13 を一部改変

2.6.4.5.3　尿中代謝物

2.6.4.5.3.1　ラットにおける尿中代謝物

［試験番号：K36-PD0003，資料番号：4.2.2.3-3（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に 3 匹）にフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与し，投与後 0～6 時間の尿を採取した．遠心分離法にて不溶性成分を除去後，放射化学的成分を TLC により分離し，ラジオルミノグラフィーにより検出した．

投与後 6 時間までの尿中には，標品のフルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分のほか，構造未同定の放射化学的成分である UK1，UK3，UK4，UK6，UK7 及び UK8 が検出された．フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分の割合は，雄で 94.97%，雌で 98.50%であり，それ以外の放射化学的成分の割合は 0.06～1.86%であった（表 2.6.4-16）．また，UK1，UK3，UK4，UK6，UK7 及び UK8 の投与量換算値は，いずれも 0.10%ID 未満であった．

表 2.6.4-16　ラット尿中に検出された放射化学的成分の割合及び投与量換算値

放射化学的成分	放射化学的成分の割合，%		放射化学的成分の投与量換算値，%ID	
	雄	雌	雄	雌
UK1	0.70 ± 0.10	0.23 ± 0.08	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01
UK3	0.56 ± 0.10	0.36 ± 0.06	0.02 ± 0.00	0.05 ± 0.01
UK4	1.86 ± 1.61	0.28 ± 0.49	0.07 ± 0.07	0.05 ± 0.08
フルシクロビン（^{18}F）[a]	94.97 ± 1.47	98.50 ± 0.43	3.54 ± 0.55	13.26 ± 5.11
UK6	1.05 ± 0.20	0.39 ± 0.16	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.00
UK7	0.22 ± 0.03	ND	0.01 ± 0.00	ND
UK8	0.19 ± 0.04	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
その他 [b]	0.45 ± 0.08	0.18 ± 0.02	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01

雌雄共に n＝3，各値は平均値±標準偏差
UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected
a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分
b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計
試験報告書（試験番号：K36-PD0003）表 14 及び表 15 を一部改変

2.6.4.5.3.2　ラットにおける尿中代謝物

［試験番号：[redacted]0415，資料番号：4.2.2.3-2（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に各 3 匹）にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 24 時間までの尿中には，標品のフルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分のみが検出された．

2.6.4.5.4　in vitro 代謝

［試験番号：K36-PD0001，資料番号：4.2.2.4-1（評価）］

ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームにフルシクロビン（^{18}F）及び NADPH 生成系を添加し，37℃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溶液をメタノールで除タンパクした後，放射化学的成分を TLC により分離し，ラジオルミノグラフィーにより検出した．その結果，いずれの種の肝ミクロソーム添加においても，代謝物と推察される放射化学的成分は検出されなかった．

2.6.4.5.5　薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.4.5.5.1　薬物代謝酵素の誘導

［試験番号：[redacted]3055，資料番号：4.2.2.4-2（評価）］

フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5）に対する誘導作用を評価するため，フルシクロビン，anti-OHACBC 又は NMK36 減衰品をヒト非凍結肝細胞に曝露し，酵素活性及び mRNA 発現量を測定した．フルシクロビンは 0.036，0.36 及び 3.6nmol/L，anti-OHACBC は 0.013，0.13 及び 1.3μmol/L，NMK36 減衰品は 0.048，0.48 及び 4.8μL/mL の濃度で適用した．その結果，フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品で処理した肝細胞では，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 活性，並びにそれらの mRNA 発現量は増加しなかった．

2.6.4.5.5.2　薬物代謝酵素の阻害

［試験番号：[redacted]5037，資料番号：4.2.2.4-3（評価）］

ヒト肝ミクロソームを用いて，フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用を評価した．酵素活性への直接阻害を評価するために，ヒト肝ミクロソームにフルシクロビン，anti-OHACBC 又は NMK36 減衰品と各 CYP 分子種の基質を添加し，37℃で所定の時間インキュベーションした．また，時間依存的及び代謝依存的阻害を評価するため，基質とインキュベーションする前に，フルシクロビン，anti-OHACBC 又は NMK36 減衰品を NADPH 生成系存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソームと 30 分間プレインキュベーションした．フルシクロビンは 0.04～40nmol/L，anti-OHACBC は 0.01～13μmol/L，NMK36 減衰品は 0.05～50μL/mL の濃度で適用した．その結果，フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品は，評価した全ての CYP 分子種に対して直接阻害を示さず，これらの CYP 分子種に対する IC_{50} は，それぞれ 40nmol/L, 13μmol/L 及び 50μL/mL より大きかった．また，フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品は，評価した全ての CYP 分子種に対して，時間依存的及び代謝依存的阻害を示さなかった．

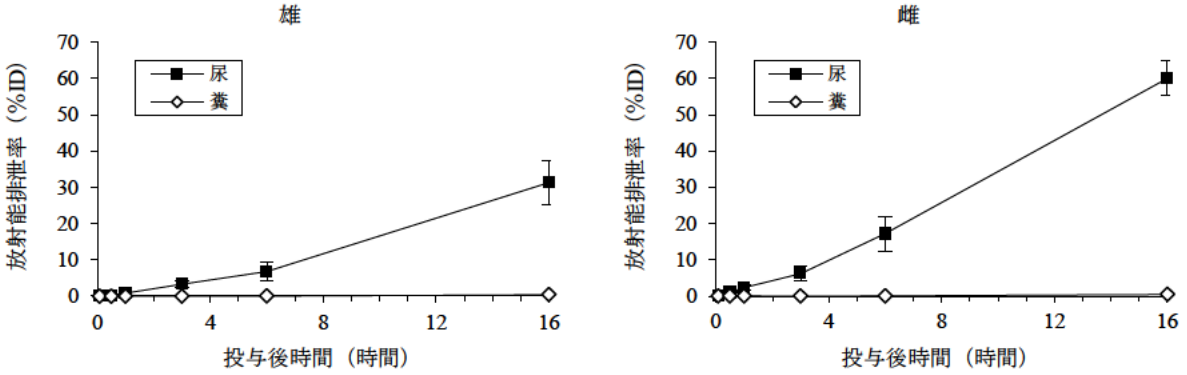
2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットにおけるフルシクロビン（^{18}F）の排泄

［試験番号：K36-PD0002，資料番号：4.2.2.3-1（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に各時間点 6 匹）にフルシクロビン（^{18}F）を 18.5MBq/匹の用量で単回静脈内投与したときの尿中及び糞中への放射能排泄率を，図 2.6.4-5 に示す．雄の投与後 16 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は，それぞれ 31.274 及び 0.409%ID であった．一方，雌の投与後 16 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は，それぞれ 60.040 及び 0.422%ID であった．

図 2.6.4-5　ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中放射能排泄率



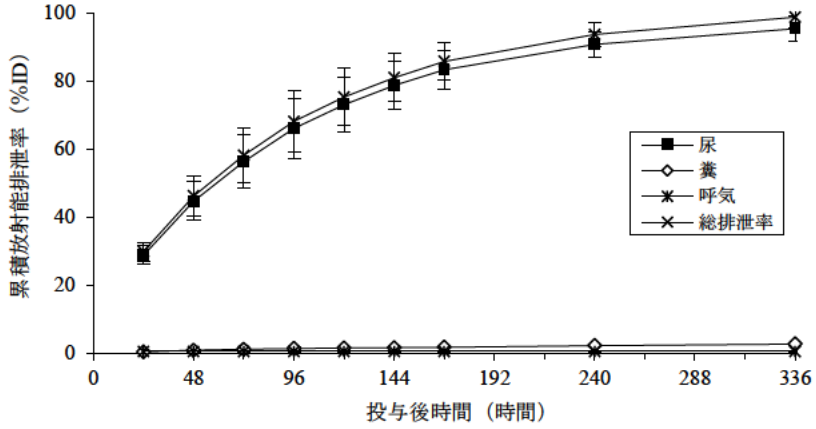
各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差
試験報告書（試験番号：K36-PD0002）表 5 及び表 6 のデータから作図

2.6.4.6.2　ラットにおけるフルシクロビン（^{14}C）の排泄

［試験番号：[redacted]0415，資料番号：4.2.2.3-2（評価）］

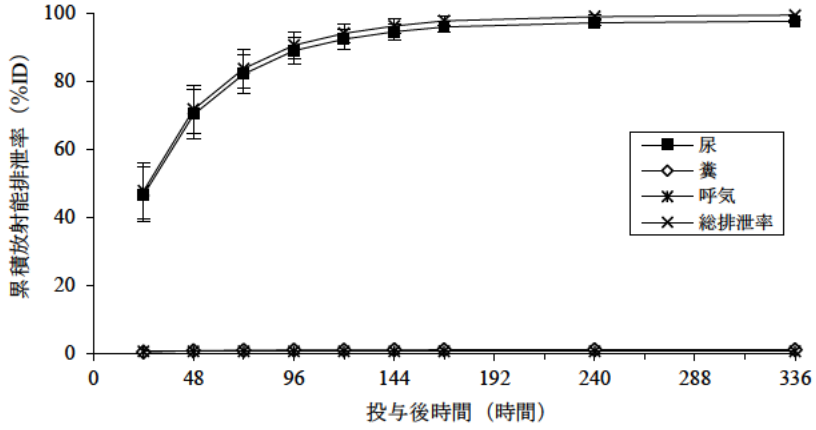
6 週齢の雄 SD ラット及び 7 週齢の雌 SD ラット（雌雄共に 3 匹）にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中への放射能排泄率を，図 2.6.4-6 及び図 2.6.4-7 に示す．雄の投与後 336 時間（投与後 2 週）までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 95.319，2.774 及び 0.588%ID であり，総排泄率は 98.680%ID であった．雌の投与後 336 時間（投与後 2 週）までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 97.547，1.153 及び 0.643%ID であり，総排泄率は 99.343%ID であった．

図 2.6.4-6　雄ラットにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率



n＝3，各値は平均値±標準偏差
最終報告書（試験番号：[redacted]0415）Table 5 のデータから作図

図 2.6.4-7　雌ラットにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率



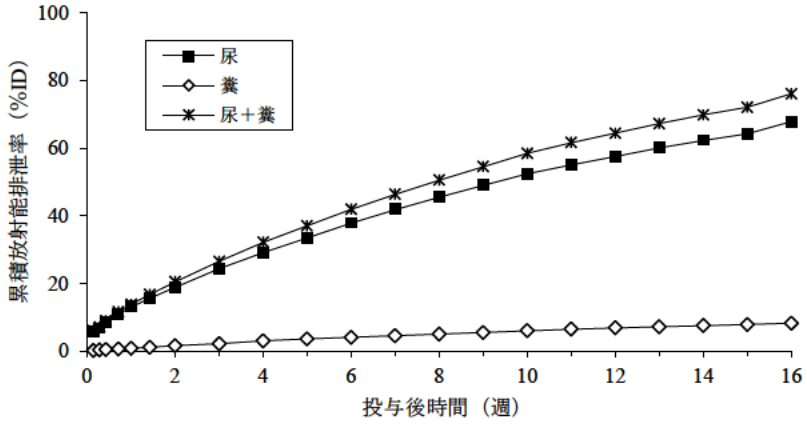
n＝3，各値は平均値±標準偏差
最終報告書（試験番号：[redacted]0415）Table 7 のデータから作図

2.6.4.6.3　雄イヌにおけるフルシクロビン（^{14}C）の排泄

［試験番号：[redacted]0600，資料番号：4.2.2.2-1（参考）］

7 箇月齢の雄ビーグル犬にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中及び糞中への放射能排泄率を，図 2.6.4-8 に示す．投与後 16 週までの尿中及び糞中累積放射能排泄率は，それぞれ 67.868 及び 8.241%ID であった．

図 2.6.4-8　雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中累積放射能排泄率



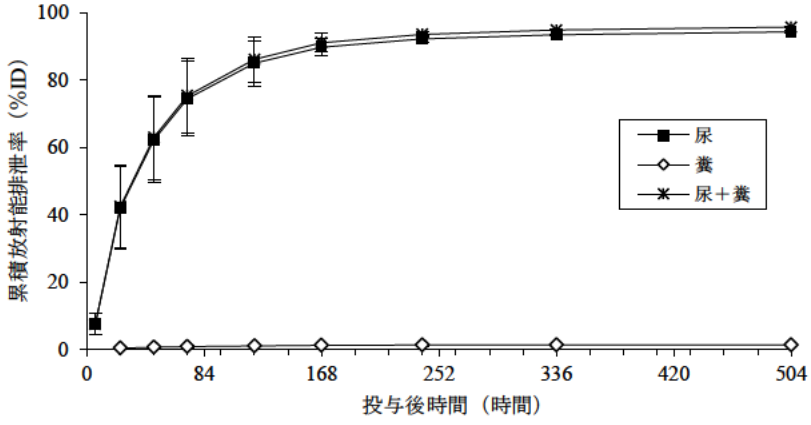
n＝1
最終報告書（試験番号：[redacted]0600）Table 3 のデータから作図

2.6.4.6.4　雄サルにおけるフルシクロビン（^{14}C）の排泄

［試験番号：[redacted]0417，資料番号：4.2.2.2-2（評価）］

3 歳齢の雄カニクイザル 3 匹にフルシクロビン（^{14}C）を 332kBq/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中及び糞中への放射能排泄率を，図 2.6.4-9 に示す．尿中及び糞中累積放射能排泄率は，投与後 168 時間（投与後 1 週）まででそれぞれ 89.743 及び 1.291%ID，投与後 336 時間（投与後 2 週）まででそれぞれ 93.385 及び 1.391%ID，投与後 504 時間（投与後 3 週）まででそれぞれ 94.279 及び 1.391%ID であった．

図 2.6.4-9　雄サルにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中累積放射能排泄率



n＝3，各値は平均値±標準偏差
最終報告書（試験番号：[redacted]0417）Table 4 のデータから作図

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

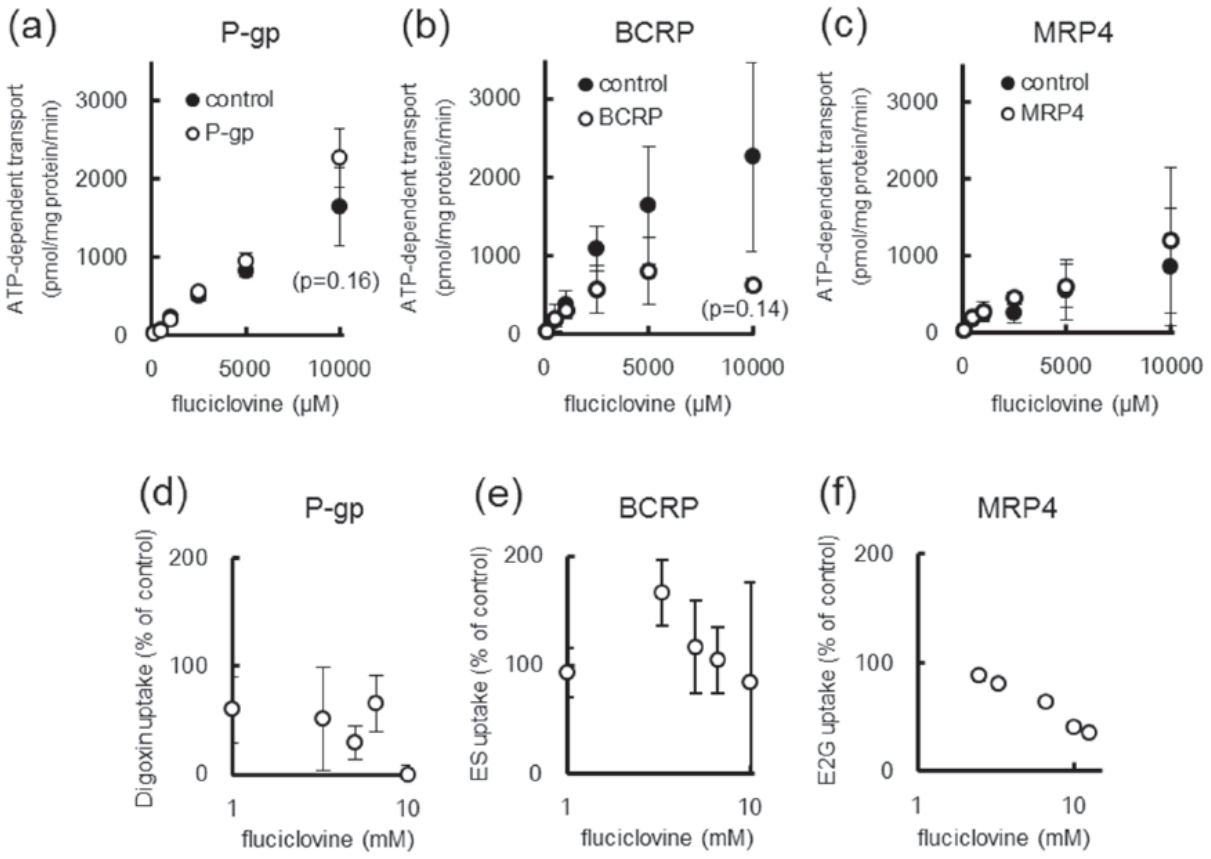
薬物代謝酵素の誘導／阻害については，2.6.4.5.5 に記載した．

2.6.4.7.1　薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性の検討

［試験番号：該当なし，資料番号：4.3-14（参考）］

本剤の有効成分であるフルシクロビン（^{18}F）が薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性を評価するため，薬物の吸収や排出に関わるトランスポーターである P-gp，BCRP，MRP4，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた膜小胞又は細胞株を用いて，フルシクロビンのトランスポーターを介した取込み及びトランスポーターの典型基質の取込み阻害を検討した．典型基質の取込み阻害の検討においては，フルシクロビンを 100μmol/L～12.5mmol/L（P-gp, BCRP 及び MRP4）又は 100μmol/L～10mmol/L（OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 及び OATP1B3）の濃度で適用した．結果を図 2.6.4-10，図 2.6.4-11 及び表 2.6.4-17 に示す．各種薬物トランスポーターを発現させた膜小胞又は発現細胞と対照の膜小胞又は非発現細胞のフルシクロビン取込み量を比較した結果，P-gp, MRP4, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 及び OATP1B3 では両者のフルシクロビン取込み量は同程度であった．BCRP については，フルシクロビン取込み量が対照の膜小胞に比べて BCRP を発現させた膜小胞で低い傾向を示した（統計学的有意差なし）．典型基質の取込みに関する IC_{50} は，BCRP，OAT3 及び OATP1B3 については検討した濃度では阻害が見られず算出できなかったが，その他のトランスポーターについては 2.95～9.28mmol/L であった．

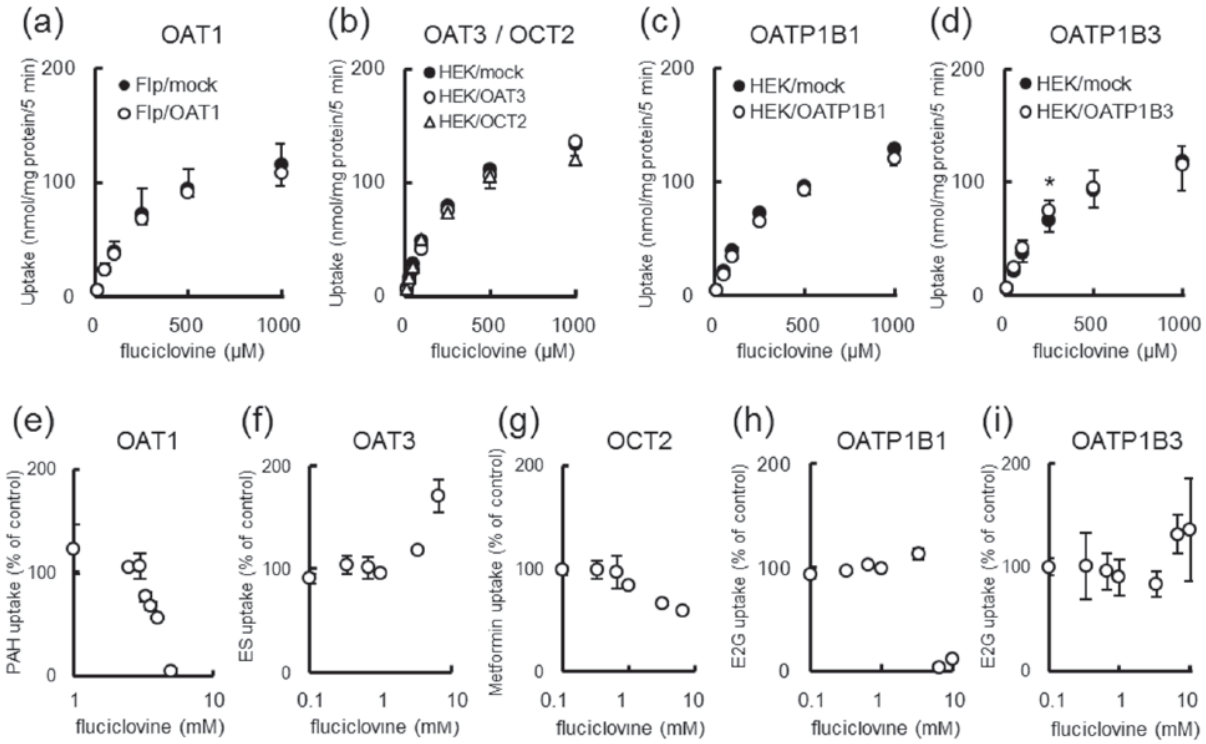
図 2.6.4-10　P-gp，BCRP 及び MRP4 を介したフルシクロビンの取込み及び典型基質の取込み阻害



(a)～(c)：フルシクロビン取込み，(d)～(f)：フルシクロビンによる典型基質の取込み阻害
n＝3～6，各値は平均値±標準偏差

P-gp：P-glycoprotein，BCRP：breast cancer resistance protein，MRP4：multidrug resistance-associated protein 4
参考文献 4.3-14，Figure 4

図 2.6.4-11　OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 を介したフルシクロビンの取込み及び典型基質の取込み阻害



(a)～(d)：フルシクロビン取込み，(e)～(i)：フルシクロビンによる典型基質の取込み阻害
n＝3～6，各値は平均値±標準偏差
OAT1：organic anion transporter 1，OAT3：organic anion transporter 3，OCT2：organic cation transporter 2，OATP1B1：organic anion transporting polypeptide 1B1，OATP1B3：organic anion transporting polypeptide 1B3
参考文献 4.3-14，Figure 5

表 2.6.4-17　フルシクロビンによる各種薬物トランスポーターの典型基質の取込み阻害

トランスポーター	IC_{50}，mmol/L	使用基質（濃度，μmol/L）
P-gp	2.95±2.56	digoxin（1）
BCRP	ND	estrone-3-sulfate（0.1）
MRP4	9.28±1.90	estradiol-17β-glucuronide（10）
OAT1	3.98±1.77	p-aminohippurate（1）
OAT3	ND[a]	estrone-3-sulfate（1）
OCT2	8.95±1.96	metformin（10）
OATP1B1	5.41±2.49	estradiol-17β-glucuronide（0.1）
OATP1B3	ND	estradiol-17β-glucuronide（0.1）

n＝3～6，各値は平均値±標準偏差
ND：Not determined（本検討の濃度範囲では評価できなかった）
P-gp：P-glycoprotein，BCRP：breast cancer resistance protein，MRP4：multidrug resistance-associated protein 4，OAT1：organic anion transporter 1，OAT3：organic anion transporter 3，OCT2：organic cation transporter 2，OATP1B1：organic anion transporting polypeptide 1B1，OATP1B3：organic anion transporting polypeptide 1B3
a. 生データを基に誤植修正
参考文献 4.3-14，Table 1 を一部改変

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　anti-OHACBC の薬物動態

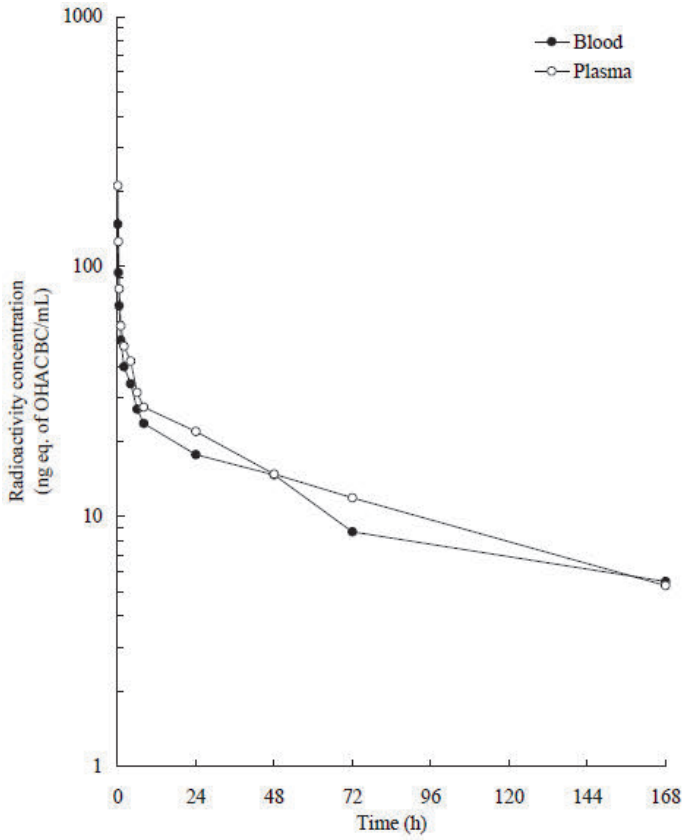
2.6.4.8.1.1　吸収

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-1（評価）］

(1) 雄ラットにおける anti-[^{14}C]OHACBC 単回静脈内投与後の血中及び血漿中濃度

6 週齢の雄 SD ラット 1 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 168 時間（投与後 1 週）まで血中及び血漿中放射能濃度を測定した．投与後，血中及び血漿中放射能濃度はいずれも二相性の消失を示し（図 2.6.4-12），投与後 24 時間以降，血中からは $t_{1/2}$ 87 時間，血漿中からは $t_{1/2}$ 74 時間で消失した．また，血中及び血漿中の $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ 2.69μg eq.·h/mL 及び 2.93μg eq.·h/mL であった．

図 2.6.4-12　雄ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの血中及び血漿中放射能濃度の推移

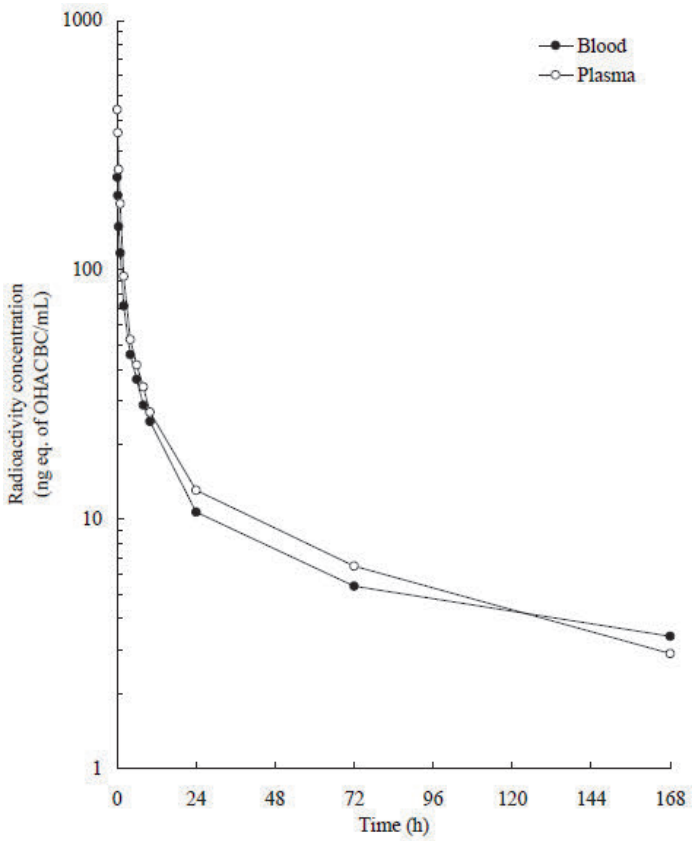


最終報告書（試験番号：[redacted]）Figure 6

(2) 雄サルにおける anti-[^{14}C]OHACBC 単回静脈内投与後の血中及び血漿中濃度

3 歳齢の雄カニクイザル 1 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 168 時間（投与後 1 週）まで血中及び血漿中放射能濃度を測定した．投与後，血中及び血漿中放射能濃度はいずれも二相性の消失を示し（図 2.6.4-13），投与後 24 時間以降，血中からは $t_{1/2}$ 92 時間，血漿中からは $t_{1/2}$ 68 時間で消失した．また，血中及び血漿中の $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ 2.09μg eq.·h/mL 及び 2.29μg eq.·h/mL であった．

図 2.6.4-13　雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの血中及び血漿中放射能濃度の推移



最終報告書（試験番号：[redacted]）Figure 7

2.6.4.8.1.2　分布

2.6.4.8.1.2.1　雄ラットにおける anti-[^{14}C]OHACBC の体内分布

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-2（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット 3 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 336 時間（投与後 2 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率を，表 2.6.4-18 に示す．投与後 2 週の臓器・組織内放射能濃度は，いずれの臓器・組織も血漿中放射能濃度と同程度又はそれ以上であった．投与後 2 週の放射能分布率は，筋肉で 5.28%ID，皮膚で 1.29%ID であり，その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった．

表 2.6.4-18　雄ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの投与後 336 時間(投与後 2 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液	1.14 ± 0.15　(1.16)	0.15 ± 0.02
血漿	0.983 ± 0.168　(1.00)	NC
脳	1.67 ± 0.31　(1.70)	0.02 ± 0.01
眼球	1.21 ± 0.08　(1.23)	0.00 ± 0.00
ハーダー氏腺	1.77 ± 0.16　(1.80)	0.00 ± 0.00
下顎腺	2.58 ± 0.20　(2.62)	0.01 ± 0.00
甲状腺	3.29 ± 0.22　(3.35)	0.00 ± 0.00
胸腺	2.68 ± 0.17　(2.73)	0.01 ± 0.00
心臓	4.10 ± 0.71　(4.17)	0.03 ± 0.01
肺	1.89 ± 0.21　(1.92)	0.02 ± 0.01
肝臓	6.25 ± 0.62　(6.36)	0.54 ± 0.07
脾臓	1.76 ± 0.26　(1.79)	0.01 ± 0.00
膵臓	6.04 ± 0.98　(6.14)	0.03 ± 0.01
副腎	2.05 ± 0.33　(2.09)	0.00 ± 0.00
腎臓	14.7 ± 1.7　(14.95)	0.24 ± 0.05
胃	2.14 ± 0.37　(2.18)	0.02 ± 0.01
小腸	1.43 ± 0.20　(1.45)	0.05 ± 0.01
大腸	2.58 ± 0.28　(2.62)	0.03 ± 0.01
腸間膜リンパ節	2.42 ± 0.42　(2.46)	NC
皮膚	2.80 ± 0.56　(2.85)	1.29 ± 0.21
筋肉	6.29 ± 1.10　(6.40)	5.28 ± 0.63
骨	2.04 ± 0.39　(2.08)	NC
骨髄	2.72 ± 0.33　(2.77)	NC
精巣	0.913 ± 0.038　(0.93)	0.02 ± 0.00
前立腺	1.35 ± 0.11　(1.37)	0.00 ± 0.00
膀胱	2.03 ± 0.41　(2.07)	0.00 ± 0.00
膀胱内尿	1.52 ± 0.87　(1.55)	0.00 ± 0.00

n＝3，各値は平均値±標準偏差，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す．
NC：not calculated
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 3 及び Table 4 を一部改変

2.6.4.8.1.2.2　雌ラットにおける anti-[^{14}C]OHACBC の体内分布

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-3（評価）］

7 週齢の雌 SD ラット 1 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 168 時間（投与後 1 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率を，表 2.6.4-19 に示す．投与後 1 週では，下垂体の放射能濃度は検出限界以下であったが，その他の臓器・組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.75～30.08 倍であり，放射能濃度は血漿と同程度又はそれ以上であった．投与後 1 週の放射能分布率は，筋肉で 2.79%ID であり，その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった．

表 2.6.4-19　雌ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの投与後 168 時間(投与後 1 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液	2.1　(1.75)	0.11
血漿	1.2　(1.00)	NC
大脳	3.4　(2.83)	0.02
小脳	2.9　(2.42)	0.00
下垂体	ND	ND
眼球	2.1　(1.75)	0.00
ハーダー氏腺	5.3　(4.42)	0.00
下顎腺	4.7　(3.92)	0.01
甲状腺	3.4　(2.83)	0.00
胸腺	4.7　(3.92)	0.01
心臓	4.2　(3.50)	0.01
肺	3.4　(2.83)	0.01
肝臓	7.3　(6.08)	0.23
脾臓	3.9　(3.25)	0.01
膵臓	14.2　(11.83)	0.04
副腎	5.5　(4.58)	0.00
腎臓	36.1　(30.08)	0.21
胃	3.7　(3.08)	0.01
小腸	3.4　(2.83)	0.04
大腸	3.3　(2.75)	0.02
胃内容物	NC	0.00
小腸内容物	NC	0.00
大腸内容物	NC	0.03
大動脈	3.2　(2.67)	NC
腸間膜リンパ節	4.6　(3.83)	NC
皮膚	5.3　(4.42)	0.90
筋肉	9.0　(7.50)	2.79
白色脂肪	8.7　(7.25)	0.34
褐色脂肪	8.6　(7.17)	NC
骨	4.4　(3.67)	NC
骨髄	3.9　(3.25)	NC
卵巣	3.4　(2.83)	0.00
子宮	3.3　(2.75)	0.01
膀胱	3.9　(3.25)	0.00
膀胱内尿	NS	NS

n＝1，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す.
ND：not detected，NC：not calculated，NS：no sample
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 3 及び Table 4 を一部改変

2.6.4.8.1.2.3　雄イヌにおける anti-[^{14}C]OHACBC の体内分布

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-4（評価）］

8 箇月齢の雄ビーグル犬 3 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 336 時間（投与後 2 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率を，表 2.6.4-20 に示す．投与後 2 週では，眼球の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比べ低かったが，その他の臓器・組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.12～11.23 倍であり，放射能濃度は血漿

と同程度又はそれ以上であった．投与後 2 週の放射能分布率は，筋肉で 2.77%ID，白色脂肪で 1.69%ID であり，その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった．

表 2.6.4-20　雄イヌに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの投与後 336 時間（投与後 2 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液	1.56 ± 0.32　(1.47)	0.20 ± 0.05
血漿	1.06 ± 0.39　(1.00)	NC
大脳	1.45 ± 0.37　(1.37)	0.01 ± 0.01
小脳	1.64 ± 0.48　(1.55)	0.00 ± 0.00
下垂体	2.91 ± 0.85　(2.75)	0.00 ± 0.00
眼球	0.390 ± 0.129　(0.37)	0.00 ± 0.00
顎下腺	2.57 ± 0.70　(2.42)	0.00 ± 0.00
甲状腺	3.23 ± 0.37　(3.05)	0.00 ± 0.00
気管	1.80 ± 0.83　(1.70)	NC
胸腺	2.40 ± 0.73　(2.26)	0.00 ± 0.00
心臓	6.46 ± 2.77　(6.09)	0.07 ± 0.03
肺	2.34 ± 0.64　(2.21)	0.03 ± 0.01
肝臓	5.60 ± 2.19　(5.28)	0.24 ± 0.09
脾臓	2.53 ± 0.59　(2.39)	0.01 ± 0.00
膵臓	7.88 ± 2.07　(7.43)	0.03 ± 0.01
副腎	4.23 ± 0.98　(3.99)	0.00 ± 0.00
腎臓	11.9 ± 4.6　(11.23)	0.08 ± 0.02
胃	2.51 ± 0.65　(2.37)	0.04 ± 0.01
小腸	2.30 ± 0.76　(2.17)	0.09 ± 0.04
大腸	2.34 ± 0.89　(2.21)	0.03 ± 0.01
胆嚢内胆汁	1.38 ± 0.37　(1.30)	0.00 ± 0.00
大動脈	1.48 ± 0.43　(1.40)	NC
腸間膜リンパ節	2.32 ± 0.61　(2.19)	NC
皮膚	2.87 ± 0.35　(2.71)	0.75 ± 0.08
筋肉	3.88 ± 0.61　(3.66)	2.77 ± 0.48
白色脂肪	7.58 ± 4.35　(7.15)	1.69 ± 0.93
褐色脂肪	6.74 ± 3.55　(6.36)	NC
骨	1.19 ± 0.14　(1.12)	NC
骨髄	3.08 ± 0.55　(2.91)	NC
精巣	1.70 ± 0.49　(1.60)	0.00 ± 0.00
前立腺	2.76 ± 0.48　(2.60)	0.00 ± 0.00
膀胱	2.38 ± 0.18　(2.25)	0.00 ± 0.00
膀胱内尿	12.4 ± 6.6　(11.70)	0.03 ± 0.02

n＝3，各値は平均値±標準偏差，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す．
NC：not calculated
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 3 及び Table 4 を一部改変

2.6.4.8.1.2.4　雄サルにおける anti-[^{14}C]OHACBC の体内分布

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-1（評価）］

3 歳齢の雄カニクイザル 1 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 168 時間（投与後 1 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率を，表

2.6.4-21 に示す．投与後 1 週では，骨及び眼球の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比べ低かったが，その他の臓器・組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.04～13.88 倍であり，放射能濃度は血漿と同程度又はそれ以上であった．投与後 1 週の放射能分布率は，白色脂肪で 1.76%ID，筋肉で 0.86%ID であり，その他の組織では 0.3%ID 以下であった．

表 2.6.4-21　雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの投与後 168 時間（投与後 1 週）における臓器・組織内放射能濃度及び放射能分布率

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液	2.8　(1.17)	0.11
血漿	2.4　(1.00)	NC
大脳	4.0　(1.67)	0.05
小脳	3.5　(1.46)	0.00
下垂体	5.6　(2.33)	0.00
眼球	0.6　(0.25)	0.00
顎下腺	4.2　(1.75)	0.00
甲状腺	3.3　(1.38)	0.00
気管	3.9　(1.63)	NC
胸腺	8.7　(3.63)	NC
心臓	4.5　(1.88)	0.01
肺	3.2　(1.33)	0.01
肝臓	17.7　(7.38)	0.25
脾臓	4.3　(1.79)	0.00
膵臓	11.2　(4.67)	0.01
副腎	9.3　(3.88)	0.00
腎臓	16.7　(6.96)	0.05
胃	2.9　(1.21)	0.01
小腸	2.5　(1.04)	0.03
大腸	2.8　(1.17)	0.03
胆嚢内胆汁	4.5　(1.88)	NC
大動脈	2.9　(1.21)	NC
腸間膜リンパ節	5.9　(2.46)	NC
皮膚	4.7　(1.96)	0.30
筋肉	2.6　(1.08)	0.86
白色脂肪	33.3　(13.88)	1.76
褐色脂肪	22.0　(9.17)	NC
骨	1.4　(0.58)	NC
骨髄	4.8　(2.00)	NC
精巣	3.6　(1.50)	0.00
前立腺	3.9　(1.63)	0.00
膀胱	2.8　(1.17)	0.00
膀胱内尿	NS	NS

n＝1，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す．
NC：not calculated，NS：no sample
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 16 及び Table 17 を一部改変

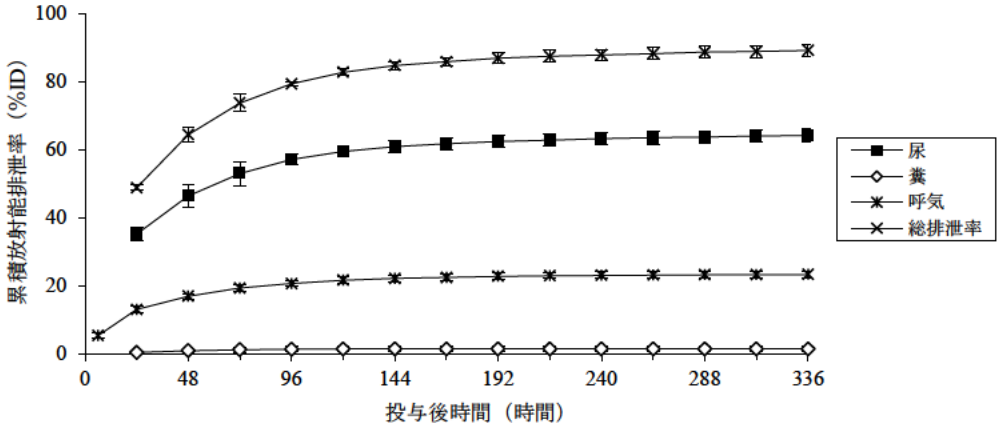
2.6.4.8.1.3　排泄

2.6.4.8.1.3.1　雄ラットにおける anti-[^{14}C]OHACBC の排泄

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-2（評価）］

6 週齢の雄 SD ラット 3 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中への放射能排泄率を，図 2.6.4-14 に示す．投与後 336 時間（投与後 2 週）までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 64.2，1.5 及び 23.4%ID であった．また，総排泄率は 89.1%ID であった．

図 2.6.4-14　雄ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率



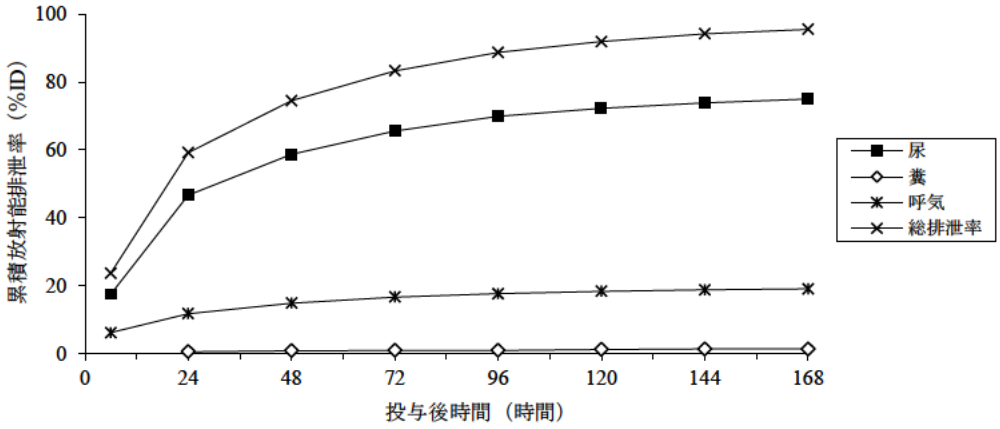
n=3，各値は平均値±標準偏差
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 2 のデータから作図

2.6.4.8.1.3.2　雌ラットにおける anti-[^{14}C]OHACBC の排泄

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-3（評価）］

7 週齢の雌 SD ラット 1 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中への放射能排泄率を，図 2.6.4-15 に示す．投与後 168 時間（投与後 1 週）までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 75.0，1.4 及び 19.1%ID であった．また，総排泄率は 95.5%ID であった．

図 2.6.4-15　雌ラットに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率



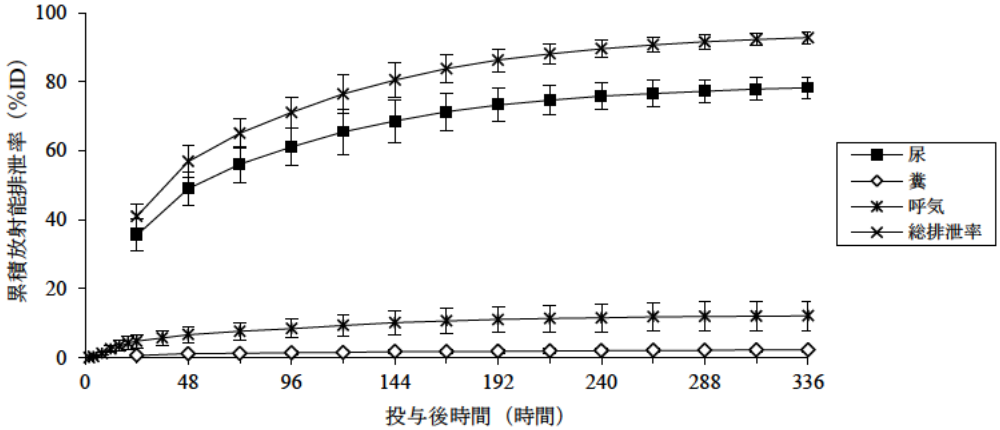
n＝1
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 2 のデータから作図

2.6.4.8.1.3.3　雄イヌにおける anti-[^{14}C]OHACBC の排泄

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-4（評価）］

8 箇月齢の雄ビーグル犬 3 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.07mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中への放射能排泄率を，図 2.6.4-16 に示す．投与後 336 時間（投与後 2 週）までの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率は，それぞれ 78.3，2.3 及び 12.2%ID であった．また，総排泄率は 92.8%ID であった．

図 2.6.4-16　雄イヌに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの尿中，糞中及び呼気中累積放射能排泄率



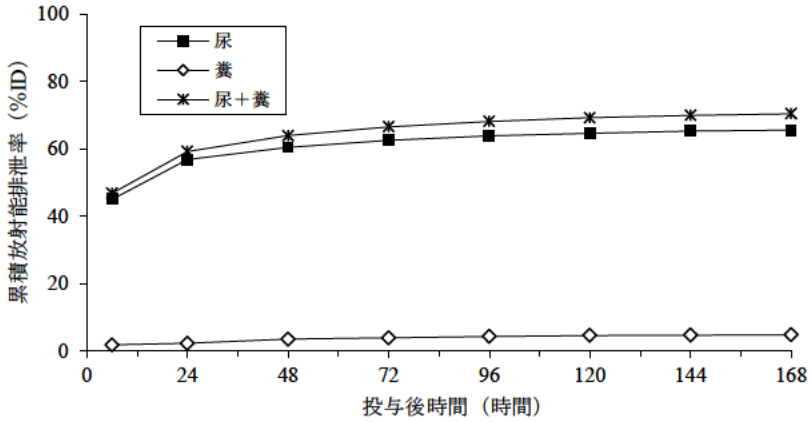
n＝3，各値は平均値±標準偏差
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 2 のデータから作図

2.6.4.8.1.3.4　雄サルにおける anti-[^{14}C]OHACBC の排泄

［試験番号：[redacted]，資料番号：4.2.2.7-1（評価）］

3 歳齢の雄カニクイザル 1 匹に anti-[^{14}C]OHACBC を 0.15mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿中及び糞中への放射能排泄率を，図 2.6.4-17 に示す．投与後 168 時間（投与後 1 週）までの尿中及び糞中累積放射能排泄率は，それぞれ 65.5 及び 4.8%ID であった．

図 2.6.4-17　雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中累積放射能排泄率



n＝1
最終報告書（試験番号：[redacted]）Table 15 のデータから作図

2.6.4.9　考察及び結論

2.6.4.9.1　フルシクロビン（^{18}F）の薬物動態

雌雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）を，雌雄ラット及び雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したとき，相対的に放射能濃度の高い臓器・組織は膵臓であり，これは雌雄ラット及び雄イヌで同様であった．一方，雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの血中放射能の消失は，雄サルにフルシクロビン（^{14}C）を同様に投与したときのそれと比較して緩徐であった．また，雌雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）又はフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したとき，雄ラットの臓器・組織からの放射能消失は，雌ラットのそれと比較して緩徐であった．さらに，雄イヌにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの臓器・組織からの放射能消失は，雌雄ラットのそれと比較して緩徐であった．

フルシクロビン（^{18}F）及びフルシクロビン（^{14}C）の主な排泄経路は，いずれの動物種でも尿中であった．しかし，排泄速度には種差を認め，雄イヌの排泄速度は，雌雄ラット及び雄サルに比べて遅かった．また，ラットでの排泄速度には性差を認め，雄ラットの尿中への排泄速度は，雌ラットに比べて遅かった．ただし，ラットでは，雌雄いずれも投与後 2 週までに 95%ID 以上の放射能が排泄されており，ラットでの排泄速度の性差は，ラットとイヌとの排泄速度の種差と比較して顕著ではなかった．なお，最も排泄速度の遅いイヌの場合でも，放射能は投与後 16 週まで継続して排泄された．

フルシクロビン（^{18}F）を用いた in vitro 代謝での反応液中，及び雌雄ラットにフルシクロビン（^{14}C）を単回静脈内投与したときの尿中には，フルシクロビン（^{18}F）の代謝物又はフルシクロ

ビン（^{14}C）の代謝物と推察される放射化学的成分を認めなかった．また，雌雄ラットにフルシクロビン（^{18}F）を単回静脈内投与したとき，血漿中及び尿中放射化学的成分のそれぞれ約 95%以上は，標品のフルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分であった．したがって，フルシクロビン（^{18}F）は，生体内で代謝されないか，代謝されたとしてもごくわずかであると推定した．

以上のことから，フルシクロビン（^{18}F）は投与後全身に分布した後，生体内でほとんど代謝されることなく，主に尿中へ排泄されることが示された．

2.6.4.9.2　anti-OHACBC の薬物動態

雄ラット及び雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したとき，血中及び血漿中放射能濃度の薬物動態パラメーターは，雄ラットと雄サルとで同様であった．また，雌雄ラット，雄イヌ及び雄サルに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したとき，主な排泄経路はいずれの動物種でも尿中であった．また，雄ラットの排泄速度は雌ラットより遅かったものの，排泄速度に顕著な性差及び種差はなかった．さらに，雌雄ラット及び雄イヌに anti-[^{14}C]OHACBC を単回静脈内投与したとき，投与後 1 週又は 2 週までの呼気中累積放射能排泄率は 12.2～23.4%ID であったことから，anti-[^{14}C]OHACBC は二酸化炭素まで代謝されることが明らかとなった．

以上のことから，本剤投与後，本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物である anti-OHACBC は主に尿中へ排泄されること，及び生体内で二酸化炭素まで代謝され呼気中へも排泄されることが示された．

2.6.4.9.3　薬物動態学的薬物相互作用

フルシクロビン（^{18}F）は血漿タンパクに結合しないことが示されたことから，本剤の血漿タンパク結合を介した薬物相互作用の可能性は低いと判断した．

酵素誘導及び酵素阻害試験において，フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品は，CYP 誘導／阻害作用を示さなかった．本試験におけるフルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の適用濃度は，本剤投与後，本剤中に含まれる全ての成分が血中に一様に分布したと仮定すると，体重 60kg のヒト（循環血液量：約 4.2L と仮定）に投与した場合の血中濃度の 5 倍以上に相当する（3.2.P.5.5）．以上のことから，本剤が CYP 誘導及び CYP 阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断した．

各種薬物トランスポーターを発現させた膜小胞又は発現細胞と対照の膜小胞又は非発現細胞のフルシクロビン取込み量を比較した結果，P-gp，MRP4，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 では両者のフルシクロビン取込み量は同程度であり，フルシクロビンがこれらのトランスポーターの基質となる可能性は低いと考えられた．また，BCRP についても，対照の膜小胞と比較して BCRP を発現させた膜小胞でフルシクロビン取込み量が低い傾向を示したこと及びフルシクロビンが BCRP の典型基質の取込みを阻害しなかったことは，フルシクロビンは BCRP により直接的には輸送されないということを示しており，フルシクロビンが BCRP の基質となる可能性は低いと考えられた．フルシクロビンによる薬物トランスポーターの典型基質の取込み阻害を検討した結果，典型基質の取込みに関する IC_{50} はフルシクロビンの推定される血中濃度である 440pmol/L（3.2.P.5.5）に比べて十分に大きく，フルシクロビンが薬物トランスポーターの阻害薬となる可能性は低いと考えられた．以上のことから，フルシクロビン（^{18}F）が薬物トランスポー

ターの基質又は阻害薬となる可能性は低く，本剤が薬物トランスポーターを介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断した．

2.6.4.10　図表

本文中に記載した．

アキュミン静注

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本メジフィジックス株式会社

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....6
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与....8
2.6.5.5　薬物動態試験：分布....9
2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合....20
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物の試験....21
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験....21
2.6.5.9　薬物動態試験：in vivo 代謝....22
2.6.5.10　薬物動態試験：in vitro 代謝....26
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路....27
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害....28
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄....31
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中....36
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用....37
2.6.5.16　薬物動態試験：その他....38

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

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
分析方法及びバリデーション						
ラット血漿中濃度	LC-MS/MS	フルシクロビン	in vitro	[redacted]（日本）	090626	4.2.2.1-1
イヌ血漿中濃度	LC-MS/MS	フルシクロビン	in vitro	[redacted]（日本）	090726	4.2.2.1-2
ラット血漿中濃度	LC-MS/MS	anti-OHACBC	in vitro	[redacted]（英国）	[redacted]	4.2.2.1-3
イヌ血漿中濃度	LC-MS/MS	anti-OHACBC	in vitro	[redacted]（英国）	[redacted]	4.2.2.1-4
ラット血漿中安定性	LC-MS/MS	anti-OHACBC	in vitro	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.1-5
イヌ血漿中安定性	LC-MS/MS	anti-OHACBC	in vitro	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.1-6
吸収						
血中濃度	イヌ	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0600	4.2.2.2-1
血中濃度	サル	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0417	4.2.2.2-2
分布						
体内分布	ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内	日本メジフィジックス（日本）	K36-PD0002	4.2.2.3-1
体内分布	ラット	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0415	4.2.2.3-2
体内分布	イヌ	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0600	4.2.2.2-1
血球移行性	ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内	日本メジフィジックス（日本）	K36-PD0003	4.2.2.3-3
血漿タンパク結合	ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内	日本メジフィジックス（日本）	K36-PD0003	4.2.2.3-3
代謝						
血漿中代謝物	ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内	日本メジフィジックス（日本）	K36-PD0003	4.2.2.3-3
尿中代謝物	ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内	日本メジフィジックス（日本）	K36-PD0003	4.2.2.3-3
尿中代謝物	ラット	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0415	4.2.2.3-2
in vitro 代謝	肝ミクロソーム(ラット，イヌ，サル，ヒト)	フルシクロビン（^{18}F）	in vitro	日本メジフィジックス（日本）	K36-PD0001	4.2.2.4-1
酵素誘導	ヒト非凍結肝細胞	フルシクロビン，anti-OHACBC，NMK36 減衰品	in vitro	[redacted]（米国）	[redacted]3055	4.2.2.4-2
酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	フルシクロビン，anti-OHACBC，NMK36 減衰品	in vitro	[redacted]（米国）	[redacted]5037	4.2.2.4-3

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
排泄						
排泄（尿中及び糞中）	ラット	フルシクロビン（^{18}F）	静脈内	日本メジフィジックス（日本）	K36-PD0002	4.2.2.3-1
排泄（尿中，糞中及び呼気中）	ラット	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0415	4.2.2.3-2
排泄（尿中及び糞中）	イヌ	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0600	4.2.2.2-1
排泄（尿中及び糞中）	サル	フルシクロビン（^{14}C）	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]0417	4.2.2.2-2
薬物動態学的薬物相互作用						
薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性の検討	膜小胞又は HEK293 細胞	フルシクロビン（^{14}C），フルシクロビン	in vitro	－	－	4.3-14
その他：anti-OHACBC の薬物動態試験						
吸収						
血中及び血漿中濃度濃度	ラット，サル	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-1
分布						
体内分布	ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-2
体内分布	ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-3
体内分布	イヌ	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-4
体内分布	サル	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-1
排泄						
排泄（尿中，糞中及び呼気中）	ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-2
排泄（尿中，糞中及び呼気中）	ラット	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-3
排泄（尿中，糞中及び呼気中）	イヌ	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-4
排泄（尿中及び糞中）	サル	anti-[^{14}C]OHACBC	静脈内	[redacted]（日本）	[redacted]	4.2.2.7-1

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

動物種	ラット	イヌ	ラット	イヌ
試験番号	090626	090726	[redacted]	[redacted]
CTD 記載箇所	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4
定量対象	フルシクロビン	フルシクロビン	anti-OHACBC	anti-OHACBC
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
定量範囲	50～1000ng/mL	50～1000ng/mL	50～10000ng/mL	50～10000ng/mL
日内再現性				
精度	1.6～5.5%	3.5～7.8%	1.8～8.8%	1.6～7.9%
真度	3.0～11.2%	－10.3～11.1%	－13.0～11.0%	－10.0～7.0%
日間再現性				
精度	1.3～8.8%	6.0～10.8%	4.7～8.3%	3.1～8.9%
真度	2.8～5.4%	－1.4～4.6%	－10.4～2.0%	－2.0～3.3%
安定性				
室温	2 時間	2 時間	24 時間	24 時間
－20℃	－	－	90 日間 [a]	90 日間 [b]
－80℃	35 日間	30 日間	－	－
凍結融解回数	3 回	3 回	3 回	3 回

－：実施していない

a. 別試験（試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.1-5）により確認

b. 別試験（試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.1-6）により確認

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3A　薬物動態試験：吸収：単回投与（血中濃度）：イヌ

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0600，CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

動物種／系統	イヌ／Beagle
性別／動物数	雄／各群 1 匹
給餌	絶食（投与後 8 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	332kBq/kg
比放射能	2.08GBq/mmol
放射化学的純度	95%以上
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間，時間	血中放射能濃度，%ID/g		投与後時間，時間	血中放射能濃度，%ID/g		投与後時間，時間	血中放射能濃度，%ID/g	
	2 週群	16 週群		2 週群	16 週群		2 週群	16 週群
5 分	0.016	0.011	120 時間	0.009	0.006	1344 時間（8 週）	－	0.004
15 分	0.014	0.010	168 時間	0.009	0.006	1512 時間（9 週）	－	0.004
30 分	0.013	0.009	240 時間（10 日）	0.010	0.007	1680 時間（10 週）	－	0.003
1 時間	0.012	0.009	336 時間（2 週）	0.009	0.006	1848 時間（11 週）	－	0.003
4 時間	0.011	0.008	504 時間（3 週）	－	0.007	2016 時間（12 週）	－	0.003
8 時間	0.011	0.008	672 時間（4 週）	－	0.005	2184 時間（13 週）	－	0.002
24 時間	0.009	0.006	840 時間（5 週）	－	0.005	2352 時間（14 週）	－	0.002
48 時間	0.009	0.006	1008 時間（6 週）	－	0.005	2520 時間（15 週）	－	0.002
72 時間	0.009	0.007	1176 時間（7 週）	－	0.004	2688 時間（16 週）	－	0.002

n＝1

－：試料なし

2.6.5.3B　薬物動態試験：吸収：単回投与（血中濃度）：サル

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0417，CTD 記載箇所：4.2.2.2-2

動物種	カニクイザル	投与量	332kBq/kg
性別／動物数	雄／3 匹	比放射能	2.08GBq/mmol
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）	放射化学的純度	95%以上
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量対象	放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間	血中放射能濃度，%ID/g
5 分	0.042　±　0.002
15 分	0.024　±　0.002
30 分	0.019　±　0.002
1 時間	0.015　±　0.001
3 時間	0.012　±　0.001
6 時間	0.009　±　0.001
24 時間	0.006　±　0.002
48 時間	0.004　±　0.002
72 時間	0.002　±　0.002
120 時間	0.001　±　0.001
168 時間	ND
240 時間	ND
C_{5min}，%ID/g	0.042　±　0.002
$t_{1/2}$，h（算出対象時間：6h～last）	35.4　±　14.1
$AUC_{0\text{-}last}$，%ID·h/g	0.505　±　0.215
$AUC_{0\text{-}\infty}$，%ID·h/g	0.556　±　0.235

n＝3，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

該当なし.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5A 薬物動態試験：分布：体内分布：ラット

被験物質：フルシクロビン（^{18}F），試験番号：K36-PD0002，CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に各時間点 6 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	本剤と同等／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	18.5MBq/匹
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 5 分，30 分，1 時間，3 時間，6 時間，16 時間
定量対象	放射能
定量法	ガンマカウンター

雄：臓器・組織内放射能濃度						
臓器・組織	放射能濃度，%ID/g					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液	0.605 ± 0.028	0.311 ± 0.035	0.282 ± 0.020	0.282 ± 0.025	0.298 ± 0.022	0.279 ± 0.038
脳	0.130 ± 0.014	0.207 ± 0.016	0.277 ± 0.029	0.441 ± 0.035	0.460 ± 0.051	0.374 ± 0.056
眼球	0.262 ± 0.029	0.259 ± 0.035	0.274 ± 0.020	0.376 ± 0.055	0.451 ± 0.043	ND
ハーダー氏腺	0.638 ± 0.043	0.476 ± 0.043	0.420 ± 0.041	0.443 ± 0.050	0.410 ± 0.076	ND
下顎腺	1.193 ± 0.136	0.690 ± 0.061	0.582 ± 0.075	0.617 ± 0.062	0.514 ± 0.073	0.110 ± 0.270
甲状腺	1.061 ± 0.137	0.665 ± 0.065	0.550 ± 0.046	0.599 ± 0.074	0.605 ± 0.110	ND
胸腺	0.897 ± 0.090	1.020 ± 0.143	1.017 ± 0.082	1.007 ± 0.092	0.854 ± 0.065	0.830 ± 0.117
心臓	0.719 ± 0.051	0.688 ± 0.120	0.570 ± 0.067	0.499 ± 0.042	0.529 ± 0.052	0.547 ± 0.106
肺	1.167 ± 0.114	0.730 ± 0.078	0.667 ± 0.050	0.679 ± 0.077	0.667 ± 0.064	0.552 ± 0.043
肝臓	0.587 ± 0.130	0.551 ± 0.068	0.509 ± 0.047	0.522 ± 0.060	0.705 ± 0.061	0.537 ± 0.077
脾臓	0.832 ± 0.113	0.757 ± 0.055	0.689 ± 0.054	0.669 ± 0.040	0.654 ± 0.055	0.392 ± 0.308
膵臓	2.405 ± 0.539	2.422 ± 0.335	2.186 ± 0.461	2.204 ± 0.229	1.373 ± 0.245	1.663 ± 0.355
副腎	1.147 ± 0.100	0.692 ± 0.055	0.638 ± 0.096	0.604 ± 0.089	0.675 ± 0.222	ND
腎臓	1.201 ± 0.202	1.160 ± 0.133	1.119 ± 0.147	1.122 ± 0.130	1.165 ± 0.111	0.891 ± 0.071
胃	0.569 ± 0.185	0.518 ± 0.097	0.534 ± 0.124	0.534 ± 0.051	0.294 ± 0.119	0.122 ± 0.089
小腸	0.849 ± 0.185	0.697 ± 0.111	0.581 ± 0.101	0.651 ± 0.071	0.360 ± 0.068	0.279 ± 0.049
大腸	0.421 ± 0.092	0.376 ± 0.073	0.352 ± 0.040	0.349 ± 0.052	0.338 ± 0.059	0.203 ± 0.021
腸間膜リンパ節	1.045 ± 0.195	0.874 ± 0.103	0.729 ± 0.120	0.722 ± 0.083	0.690 ± 0.124	ND
皮膚	0.507 ± 0.085	0.619 ± 0.105	0.639 ± 0.143	0.680 ± 0.157	0.566 ± 0.060	0.511 ± 0.088
筋肉	0.397 ± 0.029	0.510 ± 0.048	0.514 ± 0.032	0.500 ± 0.021	0.557 ± 0.045	0.457 ± 0.050
骨	0.775 ± 0.065	0.629 ± 0.040	0.609 ± 0.025	0.641 ± 0.070	0.633 ± 0.047	0.580 ± 0.121
骨髄	1.323 ± 0.136	1.145 ± 0.134	1.042 ± 0.103	1.047 ± 0.115	0.948 ± 0.118	ND
精巣	0.282 ± 0.056	0.337 ± 0.036	0.356 ± 0.026	0.376 ± 0.034	0.352 ± 0.049	0.311 ± 0.053
前立腺	0.781 ± 0.114	0.788 ± 0.575	0.464 ± 0.055	0.454 ± 0.053	0.613 ± 0.143	ND

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

雌：臓器・組織内放射能濃度						
臓器・組織	放射能濃度，%ID/g					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液	0.774 ± 0.040	0.392 ± 0.015	0.345 ± 0.030	0.342 ± 0.024	0.282 ± 0.022	0.165 ± 0.030
脳	0.139 ± 0.015	0.228 ± 0.021	0.315 ± 0.021	0.487 ± 0.034	0.449 ± 0.034	0.248 ± 0.035
眼球	0.280 ± 0.027	0.274 ± 0.021	0.293 ± 0.031	0.401 ± 0.021	0.437 ± 0.057	ND
ハーダー氏腺	0.789 ± 0.085	0.620 ± 0.022	0.567 ± 0.034	0.546 ± 0.043	0.438 ± 0.050	ND
下顎腺	1.634 ± 0.112	0.901 ± 0.082	0.977 ± 0.212	0.863 ± 0.106	0.646 ± 0.115	ND
甲状腺	1.160 ± 0.129	0.724 ± 0.115	0.707 ± 0.119	0.611 ± 0.135	0.679 ± 0.226	ND
胸腺	1.040 ± 0.043	1.290 ± 0.131	1.278 ± 0.067	1.119 ± 0.070	0.913 ± 0.103	0.453 ± 0.239
心臓	0.744 ± 0.059	0.680 ± 0.069	0.571 ± 0.035	0.536 ± 0.029	0.466 ± 0.030	0.203 ± 0.158
肺	1.263 ± 0.090	0.791 ± 0.021	0.759 ± 0.068	0.715 ± 0.044	0.591 ± 0.051	0.248 ± 0.124
肝臓	0.701 ± 0.158	0.661 ± 0.113	0.620 ± 0.052	0.673 ± 0.069	0.723 ± 0.101	0.350 ± 0.033
脾臓	1.180 ± 0.192	0.909 ± 0.068	0.833 ± 0.066	0.777 ± 0.070	0.654 ± 0.071	0.094 ± 0.231
膵臓	2.863 ± 0.811	2.790 ± 0.278	2.299 ± 0.180	2.360 ± 0.209	1.403 ± 0.149	0.964 ± 0.186
副腎	1.044 ± 0.102	0.662 ± 0.169	0.630 ± 0.099	0.609 ± 0.067	0.448 ± 0.074	ND
腎臓	1.190 ± 0.102	1.181 ± 0.060	1.114 ± 0.134	1.102 ± 0.084	0.937 ± 0.111	0.453 ± 0.065
胃	0.675 ± 0.146	0.620 ± 0.102	0.681 ± 0.103	0.613 ± 0.074	0.176 ± 0.056	0.124 ± 0.103
小腸	1.080 ± 0.179	0.780 ± 0.051	0.724 ± 0.084	0.699 ± 0.041	0.324 ± 0.032	0.194 ± 0.071
大腸	0.382 ± 0.052	0.388 ± 0.051	0.356 ± 0.044	0.342 ± 0.056	0.273 ± 0.046	0.143 ± 0.023
腸間膜リンパ節	1.250 ± 0.338	0.938 ± 0.281	0.893 ± 0.127	0.808 ± 0.117	0.687 ± 0.133	ND
皮膚	0.426 ± 0.030	0.508 ± 0.046	0.573 ± 0.118	0.539 ± 0.043	0.406 ± 0.058	0.175 ± 0.092
筋肉	0.374 ± 0.021	0.512 ± 0.043	0.538 ± 0.028	0.554 ± 0.031	0.515 ± 0.043	0.277 ± 0.037
骨	0.714 ± 0.044	0.579 ± 0.035	0.582 ± 0.053	0.584 ± 0.063	0.501 ± 0.057	0.057 ± 0.140
骨髄	1.531 ± 0.315	1.380 ± 0.176	1.340 ± 0.183	1.294 ± 0.206	1.065 ± 0.251	ND
卵巣	1.260 ± 0.193	0.853 ± 0.150	0.776 ± 0.122	0.735 ± 0.126	0.577 ± 0.091	ND
子宮	1.187 ± 0.150	0.917 ± 0.288	0.939 ± 0.142	0.775 ± 0.253	0.593 ± 0.097	0.247 ± 0.275

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

雄：放射能分布率						
臓器・組織	放射能分布率，%ID					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液[a]	7.713 ± 0.496	3.831 ± 0.183	3.508 ± 0.281	3.474 ± 0.288	3.763 ± 0.342	3.797 ± 0.355
脳	0.242 ± 0.024	0.391 ± 0.039	0.514 ± 0.056	0.829 ± 0.073	0.841 ± 0.072	0.700 ± 0.101
眼球	0.054 ± 0.009	0.055 ± 0.012	0.057 ± 0.008	0.079 ± 0.016	0.091 ± 0.010	ND
ハーダー氏腺	0.155 ± 0.026	0.105 ± 0.016	0.098 ± 0.020	0.094 ± 0.016	0.091 ± 0.019	ND
下顎腺	0.367 ± 0.072	0.206 ± 0.022	0.171 ± 0.016	0.173 ± 0.019	0.151 ± 0.022	0.030 ± 0.073
甲状腺	0.012 ± 0.002	0.007 ± 0.002	0.007 ± 0.001	0.008 ± 0.003	0.007 ± 0.002	ND
胸腺	0.513 ± 0.045	0.614 ± 0.079	0.473 ± 0.085	0.510 ± 0.065	0.413 ± 0.041	0.432 ± 0.098
心臓	0.476 ± 0.067	0.424 ± 0.062	0.367 ± 0.063	0.340 ± 0.030	0.342 ± 0.045	0.370 ± 0.039
肺	1.170 ± 0.062	0.721 ± 0.061	0.672 ± 0.053	0.644 ± 0.040	0.617 ± 0.038	0.534 ± 0.053
肝臓	4.025 ± 0.620	3.586 ± 0.417	3.192 ± 0.263	3.161 ± 0.291	4.426 ± 0.186	4.730 ± 0.520
脾臓	0.400 ± 0.067	0.371 ± 0.041	0.333 ± 0.068	0.306 ± 0.049	0.300 ± 0.046	0.177 ± 0.142
膵臓	1.826 ± 0.492	2.121 ± 0.260	1.649 ± 0.178	1.605 ± 0.327	1.026 ± 0.187	1.368 ± 0.252
副腎	0.043 ± 0.011	0.026 ± 0.005	0.025 ± 0.004	0.027 ± 0.005	0.027 ± 0.006	ND
腎臓	1.900 ± 0.316	1.803 ± 0.149	1.751 ± 0.092	1.831 ± 0.156	1.897 ± 0.280	1.432 ± 0.145
胃	1.264 ± 0.137	1.019 ± 0.144	0.987 ± 0.099	0.958 ± 0.121	0.816 ± 0.074	0.821 ± 0.076
小腸	6.263 ± 0.809	4.937 ± 0.523	4.096 ± 0.628	4.345 ± 0.376	3.407 ± 0.365	2.993 ± 0.341
大腸	3.000 ± 0.448	2.529 ± 0.201	2.338 ± 0.224	2.432 ± 0.203	2.129 ± 0.168	1.797 ± 0.277
皮膚[a]	14.774 ± 1.672	17.466 ± 1.843	18.171 ± 3.285	19.096 ± 3.350	16.379 ± 1.294	15.997 ± 1.957
筋肉[a]	33.430 ± 3.933	41.392 ± 2.796	42.094 ± 3.821	40.493 ± 2.011	46.110 ± 2.556	40.983 ± 2.646
精巣	0.451 ± 0.084	0.544 ± 0.036	0.583 ± 0.041	0.650 ± 0.076	0.588 ± 0.049	0.525 ± 0.085
前立腺	0.110 ± 0.031	0.060 ± 0.016	0.080 ± 0.036	0.068 ± 0.033	0.087 ± 0.030	ND

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

a. 体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

雌：放射能分布率						
臓器・組織	放射能分布率，%ID					
	投与後 5 分	投与後 30 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間	投与後 16 時間
血液[a]	10.016 ± 0.832	5.019 ± 0.281	4.394 ± 0.406	4.303 ± 0.340	3.679 ± 0.256	2.183 ± 0.321
脳	0.256 ± 0.028	0.417 ± 0.042	0.585 ± 0.054	0.897 ± 0.077	0.843 ± 0.061	0.464 ± 0.059
眼球	0.060 ± 0.008	0.058 ± 0.005	0.064 ± 0.009	0.089 ± 0.011	0.098 ± 0.014	ND
ハーダー氏腺	0.180 ± 0.030	0.143 ± 0.023	0.127 ± 0.007	0.133 ± 0.024	0.105 ± 0.018	ND
下顎腺	0.456 ± 0.057	0.268 ± 0.026	0.274 ± 0.068	0.249 ± 0.041	0.193 ± 0.043	ND
甲状腺	0.017 ± 0.013	0.010 ± 0.004	0.009 ± 0.005	0.008 ± 0.004	0.007 ± 0.003	ND
胸腺	0.530 ± 0.031	0.622 ± 0.083	0.580 ± 0.148	0.516 ± 0.074	0.425 ± 0.074	0.216 ± 0.133
心臓	0.520 ± 0.077	0.455 ± 0.077	0.363 ± 0.049	0.391 ± 0.044	0.304 ± 0.055	0.133 ± 0.105
肺	1.298 ± 0.101	0.769 ± 0.040	0.730 ± 0.048	0.697 ± 0.120	0.551 ± 0.078	0.227 ± 0.112
肝臓	4.687 ± 0.829	4.441 ± 0.551	3.749 ± 0.206	4.151 ± 0.514	4.681 ± 0.729	2.802 ± 0.407
脾臓	0.463 ± 0.103	0.360 ± 0.061	0.324 ± 0.061	0.259 ± 0.036	0.234 ± 0.042	0.033 ± 0.080
膵臓	2.558 ± 0.775	2.498 ± 0.270	2.054 ± 0.345	1.993 ± 0.184	1.113 ± 0.135	0.830 ± 0.200
副腎	0.057 ± 0.013	0.036 ± 0.004	0.034 ± 0.003	0.033 ± 0.006	0.028 ± 0.003	ND
腎臓	1.748 ± 0.210	1.813 ± 0.156	1.598 ± 0.217	1.609 ± 0.105	1.485 ± 0.231	0.701 ± 0.065
胃	1.133 ± 0.214	1.121 ± 0.107	1.100 ± 0.178	1.051 ± 0.098	0.769 ± 0.071	0.517 ± 0.102
小腸	6.254 ± 0.803	5.147 ± 0.724	4.061 ± 0.652	4.047 ± 0.404	2.673 ± 0.325	1.691 ± 0.325
大腸	2.848 ± 0.369	2.812 ± 0.188	2.624 ± 0.372	2.585 ± 0.352	1.902 ± 0.133	1.208 ± 0.131
皮膚[a]	12.670 ± 0.981	15.008 ± 1.890	16.716 ± 3.003	15.583 ± 1.017	12.186 ± 1.505	5.317 ± 2.732
筋肉[a]	31.769 ± 1.588	43.039 ± 3.231	45.056 ± 3.463	45.825 ± 2.234	44.214 ± 3.527	24.233 ± 2.918
卵巣	0.156 ± 0.021	0.097 ± 0.008	0.092 ± 0.018	0.088 ± 0.008	0.072 ± 0.015	ND
子宮	0.590 ± 0.292	0.378 ± 0.212	0.430 ± 0.190	0.293 ± 0.112	0.307 ± 0.115	0.133 ± 0.159

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected

a. 体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

2.6.5.5B 薬物動態試験：分布：体内分布：ラット

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0415，CTD 記載箇所：4.2.2.3-2

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に各時間点 3 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	332kBq/kg
比放射能	2.08GBq/mmol
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 168 時間，336 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

雄				
臓器・組織	放射能濃度，%ID/g		放射能分布率，%ID	
	投与後 168 時間	投与後 336 時間	投与後 168 時間	投与後 336 時間
血液 [a]	0.060 ± 0.018	ND	1.154 ± 0.353	ND
脳	0.082 ± 0.031	ND	0.140 ± 0.062	ND
眼球	0.084 ± 0.026	0.012 ± 0.004	0.019 ± 0.007	0.003 ± 0.001
ハーダー氏腺	0.046 ± 0.014	0.007 ± 0.007	0.015 ± 0.007	0.002 ± 0.002
下顎腺	0.079 ± 0.026	0.012 ± 0.005	0.039 ± 0.017	0.006 ± 0.002
甲状腺	ND	ND	ND	ND
胸腺	0.144 ± 0.048	ND	0.089 ± 0.050	ND
心臓	0.100 ± 0.033	ND	0.085 ± 0.037	ND
肺	0.094 ± 0.027	ND	0.098 ± 0.029	ND
肝臓	0.088 ± 0.036	ND	1.043 ± 0.447	ND
脾臓	0.113 ± 0.025	ND	0.073 ± 0.025	ND
膵臓	0.376 ± 0.134	0.054 ± 0.018	0.359 ± 0.177	0.051 ± 0.022
副腎	0.060 ± 0.021	ND	0.002 ± 0.001	ND
腎臓	0.142 ± 0.044	ND	0.277 ± 0.084	ND
胃	0.037 ± 0.012	0.009 ± 0.003	0.129 ± 0.017	0.026 ± 0.017
小腸	0.067 ± 0.029	0.012 ± 0.005	0.568 ± 0.222	0.094 ± 0.051
大腸	0.077 ± 0.027	0.008 ± 0.004	0.606 ± 0.208	0.078 ± 0.029
腸間膜リンパ節	0.081 ± 0.020	0.011 ± 0.011	NC	NC
皮膚 [a]	0.094 ± 0.028	0.015 ± 0.006	4.206 ± 1.235	0.777 ± 0.306
筋肉 [a]	0.073 ± 0.023	0.012 ± 0.007	9.305 ± 2.904	1.854 ± 1.088
骨	0.090 ± 0.049	0.011 ± 0.011	NC	NC
骨髄	0.156 ± 0.061	ND	NC	NC
精巣	0.048 ± 0.015	ND	0.123 ± 0.034	ND
前立腺	0.077 ± 0.027	0.008 ± 0.002	0.030 ± 0.018	0.004 ± 0.001
膀胱	0.101 ± 0.032	0.017 ± 0.009	0.010 ± 0.004	0.002 ± 0.001

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected，NC：not calculated

a. 放射能分布率は，体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

雌				
臓器・組織	放射能濃度，%ID/g		放射能分布率，%ID	
	投与後 168 時間	投与後 336 時間	投与後 168 時間	投与後 336 時間
血液[a]	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND
眼球	0.005 ± 0.005	ND	0.001 ± 0.001	ND
ハーダー氏腺	ND	ND	ND	ND
下顎腺	ND	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND
胸腺	ND	ND	ND	ND
心臓	ND	ND	ND	ND
肺	ND	ND	ND	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND
脾臓	ND	ND	ND	ND
膵臓	0.027 ± 0.008	ND	0.024 ± 0.011	ND
副腎	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND
胃	0.009 ± 0.001	ND	0.012 ± 0.003	ND
小腸	ND	ND	ND	ND
大腸	ND	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	ND	ND	NC	NC
皮膚[a]	0.004 ± 0.004	ND	0.164 ± 0.152	ND
筋肉[a]	0.005 ± 0.004	ND	0.540 ± 0.468	ND
骨	ND	ND	NC	NC
骨髄	ND	ND	NC	NC
卵巣	ND	ND	ND	ND
子宮	0.008 ± 0.001	ND	0.003 ± 0.001	ND
膀胱	ND	ND	ND	ND

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差

ND：not detected，NC：not calculated

a. 放射能分布率は，体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

2.6.5.5C 薬物動態試験：分布：体内分布：イヌ

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0600，CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

動物種／系統	イヌ／Beagle
性別／動物数	雄／1 匹
給餌	絶食（投与後 8 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	332kBq/kg
比放射能	2.08GBq/mmol
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 336 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

臓器・組織	放射能濃度，%ID/g	放射能分布率，%ID
血液 [a]	0.009	4.914
血漿	0.010	NC
大脳	0.020	1.191
小脳	0.019	0.236
顎下腺	0.015	0.107
甲状腺	0.007	0.003
胸腺	0.017	0.051
心臓	0.017	0.764
肺	0.014	0.737
肝臓	0.011	2.021
脾臓	0.013	0.297
膵臓	0.042	0.796
副腎	0.012	0.005
腎臓	0.012	0.397
胃	0.015	0.885

臓器・組織	放射能濃度，％ID/g	放射能分布率，％ID
小腸	0.015	3.425
大腸	0.019	0.913
胃内容物	NC	0.034
小腸内容物	NC	0.504
大腸内容物	NC	0.136
胆汁	0.001	0.003
腸間膜リンパ節	0.018	NC
皮膚[a]	0.011	10.421
筋肉[a]	0.011	32.576
白色脂肪[a]	0.001	1.247
骨	0.005	NC
骨髄	0.006	NC
精巣	0.016	0.126
前立腺	0.010	0.009
膀胱	0.015	0.034
膀胱内尿	0.012	0.084

n＝1

NC：not calculated

a. 放射能分布率は，体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

2.6.5.5D 薬物動態試験：分布：血球移行性

被験物質：フルシクロビン（^{18}F），試験番号：K36-PD0003，CTD 記載箇所：4.2.2.3-3

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に各時間点 3 匹
給餌	絶食
溶媒／投与形態	本剤と同等／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	18.5MBq/匹
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 5 分，1 時間，3 時間
定量対象	放射能
定量法	ガンマカウンター

投与後時間	血球分配率，%	
	雄	雌
5 分	34.62 ± 1.06	30.74 ± 1.91
1 時間	31.96 ± 0.84	31.76 ± 1.05
3 時間	33.56 ± 0.26	33.78 ± 4.75

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合

被験物質：フルシクロビン（^{18}F），試験番号：K36-PD0003，CTD 記載箇所：4.2.2.3-3

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に各時間点 3 匹
給餌	絶食
溶媒／投与形態	本剤と同等／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	18.5MBq/匹
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 5 分，1 時間，3 時間
定量対象	放射能
定量法	ガンマカウンター

投与後時間	血漿タンパク非結合型分率，%	
	雄	雌
5 分	106.80 ± 1.42	104.66 ± 1.92
1 時間	108.81 ± 2.99	106.74 ± 1.68
3 時間	102.60 ± 2.61	109.65 ± 1.13

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物の試験

該当なし.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし.

2.6.5.9　薬物動態試験：in vivo 代謝

2.6.5.9A　薬物動態試験：in vivo 代謝：ラット血漿中代謝物

被験物質：フルシクロビン（^{18}F），試験番号：K36-PD0003，CTD 記載箇所：4.2.2.3-3

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に各時間点 3 匹
給餌	絶食
溶媒／投与形態	本剤と同等／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	18.5MBq/匹
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 5 分，1 時間，3 時間
分析対象	放射化学的成分
分析法	薄層クロマトグラフィー

放射化学的成分の割合，%

放射化学的成分	雄			雌		
	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間
UK1	0.17 ± 0.02	ND	ND	0.15 ± 0.03	ND	ND
UK3	0.66 ± 0.02	0.54 ± 0.07	0.59 ± 0.03	0.63 ± 0.11	0.58 ± 0.03	0.53 ± 0.05
UK4	0.65 ± 0.02	ND	ND	0.69 ± 0.03	ND	ND
フルシクロビン（^{18}F）[a]	98.20 ± 0.04	99.01 ± 0.11	98.79 ± 0.09	98.30 ± 0.06	99.02 ± 0.07	99.07 ± 0.15
その他[b]	0.32 ± 0.01	0.44 ± 0.07	0.62 ± 0.07	0.23 ± 0.03	0.41 ± 0.09	0.41 ± 0.11

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差

UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected

a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分

b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計

放射化学的成分の投与量換算値，%ID						
放射化学的成分	雄			雌		
	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間	投与後 5 分	投与後 1 時間	投与後 3 時間
UK1	0.01 ± 0.00	ND	ND	0.01 ± 0.00	ND	ND
UK3	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
UK4	0.04 ± 0.01	ND	ND	0.04 ± 0.00	ND	ND
フルシクロビン（^{18}F）[a]	6.00 ± 1.18	2.78 ± 0.15	2.65 ± 0.10	5.78 ± 0.44	2.91 ± 0.25	2.74 ± 0.38
その他[b]	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00

各時間点 n＝3，各値は平均値±標準偏差

UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected

a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分

b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計

2.6.5.9B　薬物動態試験：in vivo 代謝：ラット尿中代謝物

被験物質：フルシクロビン（^{18}F），試験番号：K36-PD0003，CTD 記載箇所：4.2.2.3-3

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に 3 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	本剤と同等／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	18.5MBq/匹
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 0～6 時間
分析対象	放射化学的成分
分析法	薄層クロマトグラフィー

放射化学的成分	放射化学的成分の割合，%		放射化学的成分の投与量換算値，%ID	
	雄	雌	雄	雌
UK1	0.70 ± 0.10	0.23 ± 0.08	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01
UK3	0.56 ± 0.10	0.36 ± 0.06	0.02 ± 0.00	0.05 ± 0.01
UK4	1.86 ± 1.61	0.28 ± 0.49	0.07 ± 0.07	0.05 ± 0.08
フルシクロビン（^{18}F）[a]	94.97 ± 1.47	98.50 ± 0.43	3.54 ± 0.55	13.26 ± 5.11
UK6	1.05 ± 0.20	0.39 ± 0.16	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.00
UK7	0.22 ± 0.03	ND	0.01 ± 0.00	ND
UK8	0.19 ± 0.04	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
その他 [b]	0.45 ± 0.08	0.18 ± 0.02	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01

雌雄共に n＝3，各値は平均値±標準偏差

UK：構造未同定の放射化学的成分，ND：not detected

a. フルシクロビンと R_f 値の一致した放射化学的成分

b. 明確なピークが検出されなかった部分の割合の合計

2.6.5.9C 薬物動態試験：in vivo 代謝：ラット尿中代謝物

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0415，CTD 記載箇所：4.2.2.3-2

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に 3 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	332kBq/kg
比放射能	2.08GBq/mmol
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 0～24 時間
分析対象	放射化学的成分
分析法	薄層クロマトグラフィー
試験成績	フルシクロビンと R_f 値が一致した放射化学的成分のみが検出された.

2.6.5.10 薬物動態試験：in vitro 代謝

被験物質：フルシクロビン（^{18}F），試験番号：K36-PD0001，CTD 記載箇所：4.2.2.4-1

試験系	肝ミクロソーム（ラット，イヌ，サル，ヒト）
投与方法	in vitro
被験物質	フルシクロビン（^{18}F） ただし，終濃度が 100μmol/L となるようフルシクロビンを添加した.
放射化学的純度	95%以上
反応条件	37℃，30 分間
分析対象	放射化学的成分
分析法	薄層クロマトグラフィー
試験成績	代謝物と推察される放射化学的成分は検出されなかった.

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

2.6.5.12A　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害：酵素誘導

被験物質：フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品，試験番号：[redacted]3055，CTD 記載箇所：4.2.2.4-2

試験系	ヒト非凍結肝細胞
投与方法	in vitro
被験物質及び濃度	フルシクロビン：0.036，0.36 及び 3.6nmol/L，anti-OHACBC：0.013，0.13 及び 1.3μmol/L，NMK36 減衰品：0.048，0.48 及び 4.8μL/mL
評価項目	酵素活性及び mRNA 発現量
定量対象	各代謝酵素の基質代謝物及び各代謝酵素の mRNA 発現量
定量法	LC-MS/MS 及び qRT-PCR

CYP 活性に及ぼす影響

適用物質	濃度	Phenacetin O-dealkylation（CYP1A2）			Bupropion hydroxylation（CYP2B6）			Testosterone 6β-hydroxylation（CYP3A4/5）		
		酵素活性，pmol/mg protein/min	溶媒対照[a]に対する比	陽性対照[b]に対する割合，%	酵素活性，pmol/mg protein/min	溶媒対照[a]に対する比	陽性対照[b]に対する割合，%	酵素活性，pmol/mg protein/min	溶媒対照[a]に対する比	陽性対照[b]に対する割合，%
Dimethyl sulfoxide	0.1vol%	43.6 ± 19.5	1.00 ± 0.45	0 ± 0	56.0 ± 33.4	1.00 ± 0.60	0 ± 0	3330 ± 880	1.00 ± 0.26	0 ± 0
フルシクロビン	0.036nmol/L	45.6 ± 21.7	1.04 ± 0.03	0.131 ± 0.112	61.6 ± 39.8	1.08 ± 0.08	0.563 ± 0.701	3660 ± 940	1.10 ± 0.01	2.62 ± 0.68
フルシクロビン	0.36nmol/L	45.0 ± 22.6	1.02 ± 0.07	0.0933 ± 0.2105	56.6 ± 31.3	1.02 ± 0.05	0.0876 ± 0.2903	3530 ± 1120	1.05 ± 0.08	1.35 ± 1.88
フルシクロビン	3.6nmol/L	42.7 ± 16.9	0.991 ± 0.089	-0.0727 ± 0.2515	59.2 ± 42.9	1.01 ± 0.13	0.167 ± 1.174	3400 ± 270	1.07 ± 0.25	0.865 ± 5.377
anti-OHACBC	0.013μmol/L	49.7 ± 22.1	1.14 ± 0.02	0.432 ± 0.067	62.4 ± 33.6	1.14 ± 0.08	0.881 ± 0.234	4060 ± 480	1.26 ± 0.23	6.15 ± 4.16
anti-OHACBC	0.13μmol/L	47.7 ± 19.9	1.11 ± 0.10	0.359 ± 0.347	57.3 ± 32.3	1.03 ± 0.04	0.170 ± 0.184	3980 ± 780	1.22 ± 0.11	5.18 ± 1.50
anti-OHACBC	1.3μmol/L	47.8 ± 22.5	1.09 ± 0.02	0.292 ± 0.129	58.3 ± 29.6	1.07 ± 0.09	0.457 ± 0.673	4110 ± 750	1.26 ± 0.13	6.30 ± 1.96
NMK36 減衰品	1%（溶媒）	45.7 ± 20.2	1.00 ± 0.44	0 ± 0	60.2 ± 37.2	1.00 ± 0.62	0 ± 0	3090 ± 660	1.00 ± 0.21	0 ± 0
NMK36 減衰品	0.048μL/mL	46.4 ± 22.3	1.01 ± 0.08	0.0620 ± 0.2234	56.0 ± 27.8	0.974 ± 0.122	-0.430 ± 1.126	3780 ± 950	1.28 ± 0.51	4.47 ± 8.34
NMK36 減衰品	0.48μL/mL	45.8 ± 19.2	1.01 ± 0.02	0.00902 ± 0.07293	53.7 ± 23.9	0.956 ± 0.156	-0.564 ± 1.571	3850 ± 430	1.28 ± 0.24	5.64 ± 2.82
NMK36 減衰品	4.8μL/mL	45.8 ± 23.6	0.983 ± 0.066	-0.0314 ± 0.2306	53.1 ± 27.6	0.923 ± 0.108	-0.661 ± 1.095	3870 ± 580	1.30 ± 0.38	5.46 ± 5.61
Omeprazole	100μmol/L	1440 ± 480	34.5 ± 9.3	100 ± 0	558 ± 178	11.1 ± 3.6	NA	8080 ± 480	2.60 ± 0.96	NA
Phenobarbital	750μmol/L	112 ± 46	2.59 ± 0.09	NA	834 ± 383	16.2 ± 7.7	100 ± 0	16700 ± 1700	5.25 ± 1.32	NA
Rifampin	10μmol/L	94.7 ± 31.9	2.24 ± 0.23	NA	435 ± 163	9.16 ± 4.85	NA	16200 ± 2800	5.00 ± 0.92	100 ± 0

n＝3，各値は平均値±標準偏差
NA：not applicable
a. NMK36 減衰品については，NMK36 減衰品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる溶液を溶媒対照とした．それ以外については，Dimethyl sulfoxide を溶媒対照とした．
b. CYP1A2：omeprazole，CYP2B6：phenobarbital，CYP3A4/5：rifampin

CYP mRNA 発現量に及ぼす影響

適用物質	濃度	CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
		溶媒対照[a]に対する比	陽性対照[b]に対する割合，%	溶媒対照[a]に対する比	陽性対照[b]に対する割合，%	溶媒対照[a]に対する比	陽性対照[b]に対する割合，%
Dimethyl sulfoxide	0.1vol%	1.00 ± 0.00	0 ± 0	1.00 ± 0.00	0 ± 0	1.00 ± 0.00	0 ± 0
フルシクロビン	0.036nmol/L	1.23 ± 0.23	0.223 ± 0.200	1.07 ± 0.08	0.621 ± 0.774	1.28 ± 0.05	2.11 ± 1.48
フルシクロビン	0.36nmol/L	1.24 ± 0.16	0.162 ± 0.016	1.21 ± 0.23	1.99 ± 1.60	1.54 ± 0.35	3.04 ± 0.08
フルシクロビン	3.6nmol/L	1.18 ± 0.24	0.0646 ± 0.2065	1.00 ± 0.11	-0.258 ± 1.512	1.40 ± 0.57	1.60 ± 1.56
anti-OHACBC	0.013µmol/L	1.29 ± 0.23	0.225 ± 0.200	1.03 ± 0.20	-0.215 ± 2.396	1.28 ± 0.24	1.51 ± 0.55
anti-OHACBC	0.13µmol/L	1.51 ± 0.55	0.447 ± 0.472	1.01 ± 0.23	-0.522 ± 3.042	1.41 ± 0.35	2.60 ± 2.20
anti-OHACBC	1.3µmol/L	1.44 ± 0.06	0.425 ± 0.306	1.24 ± 0.22	2.36 ± 1.63	1.39 ± 0.17	2.74 ± 1.90
NMK36 減衰品	1%（溶媒）	1.00 ± 0.00	0 ± 0	1.00 ± 0.00	0 ± 0	1.00 ± 0.00	0 ± 0
NMK36 減衰品	0.048µL/mL	0.906 ± 0.228	-0.134 ± 0.164	0.949 ± 0.070	-0.618 ± 0.690	0.901 ± 0.027	-0.665 ± 0.264
NMK36 減衰品	0.48µL/mL	0.940 ± 0.044	-0.0708 ± 0.0927	1.06 ± 0.18	0.228 ± 1.839	1.15 ± 0.07	1.29 ± 1.18
NMK36 減衰品	4.8µL/mL	1.21 ± 0.62	0.483 ± 1.006	1.00 ± 0.15	-0.366 ± 1.965	1.22 ± 0.15	2.03 ± 2.01
Omeprazole	100µmol/L	155 ± 120	100 ± 0	5.13 ± 1.97	NA	5.17 ± 4.26	NA
Phenobarbital	750µmol/L	1.93 ± 0.46	NA	10.8 ± 3.3	100 ± 0	14.6 ± 11.8	NA
Rifampin	10µmol/L	14.8 ± 20.7	NA	7.52 ± 2.71	NA	18.9 ± 12.0	100 ± 0

n＝3，各値は平均値±標準偏差
NA：not applicable
a. NMK36 減衰品については，NMK36 減衰品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる溶液を溶媒対照とした．それ以外については，Dimethyl sulfoxide を溶媒対照とした．
b. CYP1A2：omeprazole，CYP2B6：phenobarbital，CYP3A4/5：rifampin

2.6.5.12B　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害：酵素阻害

被験物質：フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品，試験番号：[redacted]5037，CTD 記載箇所：4.2.2.4-3

試験系	ヒト肝ミクロソーム
投与方法	in vitro
被験物質及び濃度	フルシクロビン：0.04，0.1，0.4，1，4，10 及び 40nmol/L anti-OHACBC：0.01，0.03，0.1，0.3，1，3 及び 13μmol/L NMK36 減衰品：0.05，0.1，0.5，1，5，10 及び 50μL/mL
評価項目	IC_{50}
定量対象	各代謝酵素の基質代謝物
定量法	LC-MS/MS

酵素	酵素反応	フルシクロビン			anti-OHACBC			NMK36 減衰品		
		直接阻害	時間依存的阻害	代謝依存的阻害	直接阻害	時間依存的阻害	代謝依存的阻害	直接阻害	時間依存的阻害	代謝依存的阻害
		IC_{50}，nmol/L	IC_{50}，nmol/L	IC_{50}，nmol/L	IC_{50}，μmol/L	IC_{50}，μmol/L	IC_{50}，μmol/L	IC_{50}，μL/mL	IC_{50}，μL/mL	IC_{50}，μL/mL
CYP1A2	Phenacetin O-dealkylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP2B6	Efavirenz 8-hydroxylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP2C8	Amodiaquine N-dealkylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP2C9	Diclofenac 4’-hydroxylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP2C19	S-Mephenytoin 4’-hydroxylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP2D6	Dextromethorphan O-demethylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50
CYP3A4/5	Midazolam 1’-hydroxylation	＞40	＞40	＞40	＞13	＞13	＞13	＞50	＞50	＞50

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13A 薬物動態試験：排泄：ラット

被験物質：フルシクロビン（^{18}F），試験番号：K36-PD0002，CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に各時間点 6 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	本剤と同等／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	18.5MBq/匹
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 5 分，30 分，1 時間，3 時間，6 時間，16 時間
定量対象	放射能
定量法	ガンマカウンター

投与後時間，時間	放射能排泄率，%ID			
	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0 ～ 0.083	0.067 ± 0.019	0.001 ± 0.004	0.068 ± 0.022	0.001 ± 0.001
0 ～ 0.5	0.281 ± 0.103	0.001 ± 0.002	1.027 ± 0.249	0.002 ± 0.002
0 ～ 1	0.848 ± 0.135	0.002 ± 0.003	2.382 ± 0.754	0.008 ± 0.004
0 ～ 3	3.345 ± 0.947	0.006 ± 0.003	6.218 ± 2.154	0.004 ± 0.003
0 ～ 6	6.822 ± 2.694	0.024 ± 0.007	17.204 ± 4.817	0.007 ± 0.005
0 ～ 16	31.274 ± 6.180	0.409 ± 0.052	60.040 ± 4.856	0.422 ± 0.360

各時間点 n＝6，各値は平均値±標準偏差

2.6.5.13B　薬物動態試験：排泄：ラット

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0415，CTD 記載箇所：4.2.2.3-2

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌雄／雌雄共に各群 3 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	332kBq/kg
比放射能	2.08GBq/mmol
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 0～24，0～48，0～72，0～96，0～120，0～144，0～168，0～240 及び 0～336 時間 （投与後 0～240 及び 0～360 時間については，336 時間群のみ）
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

性別	群	投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			総排泄率，%ID
			尿	糞	呼気	
雄	168 時間群	0 ～ 24	26.367 ± 4.646	0.484 ± 0.077	0.563 ± 0.060	27.414 ± 4.603
		0 ～ 48	39.702 ± 8.043	0.711 ± 0.092	0.563 ± 0.060	40.975 ± 7.963
		0 ～ 72	49.450 ± 9.578	0.954 ± 0.128	0.563 ± 0.060	50.967 ± 9.461
		0 ～ 96	57.998 ± 9.741	1.128 ± 0.153	0.563 ± 0.060	59.688 ± 9.592
		0 ～ 120	64.524 ± 9.673	1.255 ± 0.160	0.563 ± 0.060	66.341 ± 9.509
		0 ～ 144	70.065 ± 8.922	1.344 ± 0.231	0.563 ± 0.060	71.972 ± 8.685
		0 ～ 168	75.113 ± 8.226	1.403 ± 0.292	0.563 ± 0.060	77.079 ± 7.919

性別	群	投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			総排泄率，%ID
			尿	糞	呼気	
雄	336 時間群	0 ～ 24	28.818 ± 2.716	0.500 ± 0.039	0.588 ± 0.042	29.906 ± 2.690
		0 ～ 48	44.679 ± 5.753	0.945 ± 0.195	0.588 ± 0.042	46.212 ± 5.842
		0 ～ 72	56.296 ± 7.911	1.232 ± 0.301	0.588 ± 0.042	58.116 ± 8.079
		0 ～ 96	66.051 ± 8.852	1.455 ± 0.321	0.588 ± 0.042	68.094 ± 9.050
		0 ～ 120	73.033 ± 8.185	1.602 ± 0.306	0.588 ± 0.042	75.223 ± 8.370
		0 ～ 144	78.639 ± 6.933	1.718 ± 0.275	0.588 ± 0.042	80.944 ± 7.060
		0 ～ 168	83.291 ± 5.562	1.845 ± 0.210	0.588 ± 0.042	85.725 ± 5.576
		0 ～ 240	90.678 ± 3.759	2.313 ± 0.135	0.588 ± 0.042[a]	93.579 ± 3.641
		0 ～ 336	95.319 ± 3.555	2.774 ± 0.422	0.588 ± 0.042[a]	98.680 ± 3.107
雌	168 時間群	0 ～ 24	46.681 ± 1.277	0.439 ± 0.210	0.653 ± 0.076	47.773 ± 1.130
		0 ～ 48	71.130 ± 2.095	0.757 ± 0.166	0.653 ± 0.076	72.540 ± 2.017
		0 ～ 72	83.180 ± 1.089	0.878 ± 0.189	0.653 ± 0.076	84.711 ± 0.954
		0 ～ 96	89.956 ± 1.069	0.952 ± 0.213	0.653 ± 0.076	91.561 ± 1.104
		0 ～ 120	93.292 ± 0.769	0.952 ± 0.213	0.653 ± 0.076	94.897 ± 0.851
		0 ～ 144	95.414 ± 0.943	1.123 ± 0.349	0.653 ± 0.076	97.189 ± 0.914
		0 ～ 168	97.011 ± 0.702	1.123 ± 0.349	0.653 ± 0.076	98.787 ± 0.753
雌	336 時間群	0 ～ 24	46.615 ± 8.070	0.489 ± 0.156	0.643 ± 0.036	47.748 ± 8.152
		0 ～ 48	70.228 ± 7.084	0.836 ± 0.174	0.643 ± 0.036	71.707 ± 7.176
		0 ～ 72	82.014 ± 5.644	0.948 ± 0.075	0.643 ± 0.036	83.605 ± 5.672
		0 ～ 96	88.875 ± 4.015	1.026 ± 0.136	0.643 ± 0.036	90.544 ± 3.973
		0 ～ 120	92.337 ± 2.964	1.026 ± 0.136	0.643 ± 0.036	94.006 ± 2.913
		0 ～ 144	94.424 ± 2.480	1.086 ± 0.217	0.643 ± 0.036	96.153 ± 2.298
		0 ～ 168	95.878 ± 1.559	1.153 ± 0.323	0.643 ± 0.036	97.674 ± 1.260
		0 ～ 240	97.091 ± 0.946	1.153 ± 0.323	0.643 ± 0.036[a]	98.887 ± 0.603
		0 ～ 336	97.547 ± 0.423	1.153 ± 0.323	0.643 ± 0.036[a]	99.343 ± 0.128

n＝3，各値は平均値±標準偏差

a. 呼気の回収は投与後 168 時間までとした.

2.6.5.13C　薬物動態試験：排泄：イヌ

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0600，CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

動物種／系統	イヌ／Beagle
性別／動物数	雄／1 匹
給餌	絶食（投与後 8 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	332kBq/kg
比放射能	2.08GBq/mmol
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 0～24，0～48，0～72，0～120，0～168，0～240，0～336，0～504，0～672，0～840，0～1008，0～1176，0～1344，0～1512，0～1680，0～1848，0～2016，0～2184，0～2352，0～2520 及び 0～2688 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID		
	尿	糞	合計		尿	糞	合計
0 ～ 24	5.885	0.171	6.056	0 ～ 1176　（7 週）	41.868	4.538	46.406
0 ～ 48	6.701	0.352	7.053	0 ～ 1344　（8 週）	45.572	5.008	50.580
0 ～ 72	8.465	0.493	8.958	0 ～ 1512　（9 週）	49.056	5.513	54.569
0 ～ 120	10.950	0.647	11.597	0 ～ 1680　（10 週）	52.433	6.042	58.475
0 ～ 168	13.025	0.811	13.836	0 ～ 1848　（11 週）	55.143	6.514	61.657
0 ～ 240　（10 日）	15.652	1.131	16.783	0 ～ 2016　（12 週）	57.587	6.888	64.475
0 ～ 336　（2 週）	18.906	1.626	20.532	0 ～ 2184　（13 週）	60.098	7.189	67.287
0 ～ 504　（3 週）	24.358	2.202	26.560	0 ～ 2352　（14 週）	62.336	7.551	69.887
0 ～ 672　（4 週）	29.179	3.021	32.200	0 ～ 2520　（15 週）	64.288	7.863	72.151
0 ～ 840　（5 週）	33.487	3.597	37.084	0 ～ 2688　（16 週）	67.868	8.241	76.109
0 ～ 1008　（6 週）	37.880	4.068	41.948				

n＝1

2.6.5.13D　薬物動態試験：排泄：サル

被験物質：フルシクロビン（^{14}C），試験番号：[redacted]0417，CTD 記載箇所：4.2.2.2-2

動物種	カニクイザル
性別／動物数	雄／3 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	332kBq/kg
比放射能	2.08GBq/mmol
放射化学的純度	95%以上
評価時間点	投与後 0～6，0～24，0～48，0～72，0～120，0～168，0～240，0～336 及び 0～504 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID		
	尿	糞	合計
0 ～ 6	7.516 ± 3.187	－	7.516 ± 3.187
0 ～ 24	41.967 ± 12.309	0.456 ± 0.231	42.424 ± 12.467
0 ～ 48	62.222 ± 12.505	0.708 ± 0.106	62.931 ± 12.565
0 ～ 72	74.448 ± 11.130	0.889 ± 0.213	75.336 ± 11.186
0 ～ 120	84.983 ± 6.744	1.117 ± 0.250	86.100 ± 6.808
0 ～ 168	89.743 ± 2.683	1.291 ± 0.238	91.033 ± 2.700
0 ～ 240	92.157 ± 0.860	1.364 ± 0.246	93.521 ± 0.845
0 ～ 336	93.385 ± 0.278	1.391 ± 0.258	94.777 ± 0.166
0 ～ 504	94.279 ± 0.314	1.391 ± 0.258	95.671 ± 0.063

n＝3，各値は平均値±標準偏差

－：排泄なし

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

2.6.5.15A　薬物動態試験：薬物相互作用：薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性の検討

被験物質：フルシクロビン（^{14}C）及びフルシクロビン，試験番号：該当なし，CTD 記載箇所：4.3-14

試験系	膜小胞又は HEK293 細胞
投与方法	in vitro
被験物質の濃度 （典型基質の取込み阻害）	P-gp，BCRP，MRP4：100μmol/L～12.5mmol/L OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3：100μmol/L～10mmol/L
評価項目	フルシクロビン取込み量，IC_{50}
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

フルシクロビン取込み量	P-gp，MRP4，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 については，薬物トランスポーターを発現させた膜小胞又は発現細胞と対照の膜小胞又は非発現細胞のフルシクロビン取込み量は同程度であった． BCRP については，フルシクロビン取込み量が対照の膜小胞に比べて BCRP を発現させた膜小胞で低い傾向を示した（統計学的有意差なし）．

トランスポーター	IC_{50}，mmol/L	使用基質（濃度，μmol/L）
P-gp	2.95±2.56	digoxin（1）
BCRP	ND	estrone-3-sulfate（0.1）
MRP4	9.28±1.90	estradiol-17β-glucuronide（10）
OAT1	3.98±1.77	p-aminohippurate（1）
OAT3	ND[a]	estrone-3-sulfate（1）
OCT2	8.95±1.96	metformin（10）
OATP1B1	5.41±2.49	estradiol-17β-glucuronide（0.1）
OATP1B3	ND	estradiol-17β-glucuronide（0.1）

n＝3～6，各値は平均値±標準偏差

ND：not determined（本検討の濃度範囲では評価できなかった）

P-gp：P-glycoprotein，BCRP：breast cancer resistance protein，MRP4：multidrug resistance-associated protein 4，OAT1：organic anion transporter 1，OAT3：organic anion transporter 3，OCT2：organic cation transporter 2，OATP1B1：organic anion transporting polypeptide 1B1，OATP1B3：organic anion transporting polypeptide 1B3

a. 生データを基に誤植修正

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

2.6.5.16A　薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：吸収（血中及び血漿中濃度）

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-1

動物種／系統	ラット／SD，カニクイザル	投与量	0.15mg/kg
性別／動物数	ラット：雄／1 匹，サル：雄／1 匹	比放射能	1.65GBq/mmol
給餌	ラット：絶食（投与後 4 時間から給餌を再開），サル：投与後 4 時間絶食	放射化学的純度	93%以上
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体	定量対象	放射能
投与方法	単回静脈内	定量法	液体シンチレーションカウンター

ラット				サル			
	投与後時間	血液	血漿		投与後時間	血液	血漿
血中又は血漿中濃度，ng eq. of OHACBC/mL	5 分	147.9	210.7	血中又は血漿中濃度，ng eq. of OHACBC/mL	5 分	235.5	439.1
	15 分	94.7	125.8		15 分	198.8	355.3
	30 分	69.7	81.5		30 分	149.3	253.1
	1 時間	50.8	57.9		1 時間	116.8	184.5
	2 時間	39.8	48.1		2 時間	71.8	94.3
	4 時間	34.0	41.9		4 時間	45.8	52.6
	6 時間	26.9	31.4		6 時間	36.5	41.6
	8 時間	23.6	27.4		8 時間	28.7	34.0
	24 時間	17.7	21.9		10 時間	24.7	26.9
	48 時間	14.7	14.8		24 時間	10.7	13.1
	72 時間	8.7	11.9		72 時間	5.4	6.5
	168 時間	5.5	5.3		168 時間	3.4	2.9
C_0，ng eq./mL		184.8	272.6	C_0，ng eq./mL		256.3	488.1
$t_{1/2}$，h（算出対象時間）		6.6（1～8h） 87（24～168h）	6.5（1～8h） 74（24～168h）	$t_{1/2}$，h（算出対象時間）		4.3（1～10h） 92（24～168h）	3.6（1～10h） 68（24～168h）
$AUC_{0\text{-last}}$，μg eq.·h/mL（算出対象時間）		2.00（0～168h）	2.36（0～168h）	$AUC_{0\text{-last}}$，μg eq.·h/mL（算出対象時間）		1.64（0～168h）	2.01（0～168h）
$AUC_{0\text{-}\infty}$，μg eq.·h/mL		2.69	2.93	$AUC_{0\text{-}\infty}$，μg eq.·h/mL		2.09	2.29
CL_{tot}，mL/h/kg		55.8	51.2	CL_{tot}，mL/h/kg		71.8	65.4
Vd_{SS}，L/kg		6.49	4.89	Vd_{SS}，L/kg		6.99	4.19

2.6.5.16B　薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：体内分布：ラット

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-2

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雄／3 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.07mg/kg
比放射能	1.76GBq/mmol
放射化学的純度	97%以上
評価時間点	投与後 336 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液 [a]	1.14 ± 0.15　(1.16)	0.15 ± 0.02
血漿	0.983 ± 0.168　(1.00)	NC
脳	1.67 ± 0.31　(1.70)	0.02 ± 0.01
眼球	1.21 ± 0.08　(1.23)	0.00 ± 0.00
ハーダー氏腺	1.77 ± 0.16　(1.80)	0.00 ± 0.00
下顎腺	2.58 ± 0.20　(2.62)	0.01 ± 0.00
甲状腺	3.29 ± 0.22　(3.35)	0.00 ± 0.00
胸腺	2.68 ± 0.17　(2.73)	0.01 ± 0.00
心臓	4.10 ± 0.71　(4.17)	0.03 ± 0.01
肺	1.89 ± 0.21　(1.92)	0.02 ± 0.01
肝臓	6.25 ± 0.62　(6.36)	0.54 ± 0.07
脾臓	1.76 ± 0.26　(1.79)	0.01 ± 0.00
膵臓	6.04 ± 0.98　(6.14)	0.03 ± 0.01
副腎	2.05 ± 0.33　(2.09)	0.00 ± 0.00
腎臓	14.7 ± 1.7　(14.95)	0.24 ± 0.05

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
胃	2.14 ± 0.37　(2.18)	0.02 ± 0.01
小腸	1.43 ± 0.20　(1.45)	0.05 ± 0.01
大腸	2.58 ± 0.28　(2.62)	0.03 ± 0.01
腸間膜リンパ節	2.42 ± 0.42　(2.46)	NC
皮膚 [a]	2.80 ± 0.56　(2.85)	1.29 ± 0.21
筋肉 [a]	6.29 ± 1.10　(6.40)	5.28 ± 0.63
骨	2.04 ± 0.39　(2.08)	NC
骨髄	2.72 ± 0.33　(2.77)	NC
精巣	0.913 ± 0.038　(0.93)	0.02 ± 0.00
前立腺	1.35 ± 0.11　(1.37)	0.00 ± 0.00
膀胱	2.03 ± 0.41　(2.07)	0.00 ± 0.00
膀胱内尿	1.52 ± 0.87　(1.55)	0.00 ± 0.00

n＝3，各値は平均値±標準偏差，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す．

NC：not calculated

a. 放射能分布率は，体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

2.6.5.16C 薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：体内分布：ラット

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-3

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌／1 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.15mg/kg
比放射能	1.65GBq/mmol
放射化学的純度	93%以上
評価時間点	投与後 168 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液 [a]	2.1 (1.75)	0.11
血漿	1.2 (1.00)	NC
大脳	3.4 (2.83)	0.02
小脳	2.9 (2.42)	0.00
下垂体	ND	ND
眼球	2.1 (1.75)	0.00
ハーダー氏腺	5.3 (4.42)	0.00
下顎腺	4.7 (3.92)	0.01
甲状腺	3.4 (2.83)	0.00
胸腺	4.7 (3.92)	0.01
心臓	4.2 (3.50)	0.01
肺	3.4 (2.83)	0.01
肝臓	7.3 (6.08)	0.23
脾臓	3.9 (3.25)	0.01
膵臓	14.2 (11.83)	0.04

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
副腎	5.5 (4.58)	0.00
腎臓	36.1 (30.08)	0.21
胃	3.7 (3.08)	0.01
小腸	3.4 (2.83)	0.04
大腸	3.3 (2.75)	0.02
胃内容物	NC	0.00
小腸内容物	NC	0.00
大腸内容物	NC	0.03
大動脈	3.2 (2.67)	NC
腸間膜リンパ節	4.6 (3.83)	NC
皮膚[a]	5.3 (4.42)	0.90
筋肉[a]	9.0 (7.50)	2.79
白色脂肪[a]	8.7 (7.25)	0.34
褐色脂肪	8.6 (7.17)	NC
骨	4.4 (3.67)	NC
骨髄	3.9 (3.25)	NC
卵巣	3.4 (2.83)	0.00
子宮	3.3 (2.75)	0.01
膀胱	3.9 (3.25)	0.00
膀胱内尿	NS	NS

n＝1，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す.

ND：not detected，NC：not calculated，NS：no sample

a. 放射能分布率は，体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

2.6.5.16D 薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：体内分布：イヌ

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-4

動物種／系統	イヌ／Beagle
性別／動物数	雄／3 匹
給餌	投与後 4 時間絶食
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.07mg/kg
比放射能	1.76GBq/mmol
放射化学的純度	97%以上
評価時間点	投与後 336 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液 [a]	1.56 ± 0.32 (1.47)	0.20 ± 0.05
血漿	1.06 ± 0.39 (1.00)	NC
大脳	1.45 ± 0.37 (1.37)	0.01 ± 0.01
小脳	1.64 ± 0.48 (1.55)	0.00 ± 0.00
下垂体	2.91 ± 0.85 (2.75)	0.00 ± 0.00
眼球	0.390 ± 0.129 (0.37)	0.00 ± 0.00
顎下腺	2.57 ± 0.70 (2.42)	0.00 ± 0.00
甲状腺	3.23 ± 0.37 (3.05)	0.00 ± 0.00
気管	1.80 ± 0.83 (1.70)	NC
胸腺	2.40 ± 0.73 (2.26)	0.00 ± 0.00
心臓	6.46 ± 2.77 (6.09)	0.07 ± 0.03
肺	2.34 ± 0.64 (2.21)	0.03 ± 0.01
肝臓	5.60 ± 2.19 (5.28)	0.24 ± 0.09
脾臓	2.53 ± 0.59 (2.39)	0.01 ± 0.00
膵臓	7.88 ± 2.07 (7.43)	0.03 ± 0.01

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
副腎	4.23 ± 0.98 (3.99)	0.00 ± 0.00
腎臓	11.9 ± 4.6 (11.23)	0.08 ± 0.02
胃	2.51 ± 0.65 (2.37)	0.04 ± 0.01
小腸	2.30 ± 0.76 (2.17)	0.09 ± 0.04
大腸	2.34 ± 0.89 (2.21)	0.03 ± 0.01
胆嚢内胆汁	1.38 ± 0.37 (1.30)	0.00 ± 0.00
大動脈	1.48 ± 0.43 (1.40)	NC
腸間膜リンパ節	2.32 ± 0.61 (2.19)	NC
皮膚 [a]	2.87 ± 0.35 (2.71)	0.75 ± 0.08
筋肉 [a]	3.88 ± 0.61 (3.66)	2.77 ± 0.48
白色脂肪 [a]	7.58 ± 4.35 (7.15)	1.69 ± 0.93
褐色脂肪	6.74 ± 3.55 (6.36)	NC
骨	1.19 ± 0.14 (1.12)	NC
骨髄	3.08 ± 0.55 (2.91)	NC
精巣	1.70 ± 0.49 (1.60)	0.00 ± 0.00
前立腺	2.76 ± 0.48 (2.60)	0.00 ± 0.00
膀胱	2.38 ± 0.18 (2.25)	0.00 ± 0.00
膀胱内尿	12.4 ± 6.6 (11.70)	0.03 ± 0.02

n＝3，各値は平均値±標準偏差，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す.

NC：not calculated

a. 放射能分布率は，体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

2.6.5.16E 薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：体内分布：サル

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-1

動物種	カニクイザル
性別／動物数	雄／1 匹
給餌	投与後 4 時間絶食
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.15mg/kg
比放射能	1.65GBq/mmol
放射化学的純度	93%以上
評価時間点	投与後 168 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
血液 [a]	2.8 (1.17)	0.11
血漿	2.4 (1.00)	NC
大脳	4.0 (1.67)	0.05
小脳	3.5 (1.46)	0.00
下垂体	5.6 (2.33)	0.00
眼球	0.6 (0.25)	0.00
顎下腺	4.2 (1.75)	0.00
甲状腺	3.3 (1.38)	0.00
気管	3.9 (1.63)	NC
胸腺	8.7 (3.63)	NC
心臓	4.5 (1.88)	0.01
肺	3.2 (1.33)	0.01
肝臓	17.7 (7.38)	0.25
脾臓	4.3 (1.79)	0.00
膵臓	11.2 (4.67)	0.01

臓器・組織	放射能濃度，ng eq. of anti-OHACBC/g or mL	放射能分布率，%ID
副腎	9.3 (3.88)	0.00
腎臓	16.7 (6.96)	0.05
胃	2.9 (1.21)	0.01
小腸	2.5 (1.04)	0.03
大腸	2.8 (1.17)	0.03
胆嚢内胆汁	4.5 (1.88)	NC
大動脈	2.9 (1.21)	NC
腸間膜リンパ節	5.9 (2.46)	NC
皮膚 [a]	4.7 (1.96)	0.30
筋肉 [a]	2.6 (1.08)	0.86
白色脂肪 [a]	33.3 (13.88)	1.76
褐色脂肪	22.0 (9.17)	NC
骨	1.4 (0.58)	NC
骨髄	4.8 (2.00)	NC
精巣	3.6 (1.50)	0.00
前立腺	3.9 (1.63)	0.00
膀胱	2.8 (1.17)	0.00
膀胱内尿	NS	NS

n＝1，括弧内の数値は血漿中放射能濃度に対する比を示す.

NC：not calculated，NS：no sample

a. 放射能分布率は，体重に対する組織重量の割合を用いて組織全重量を算出し，補正した値

2.6.5.16F　薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：排泄：ラット

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-2

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雄／3 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.07mg/kg
比放射能	1.76GBq/mmol
放射化学的純度	97%以上
評価時間点	投与後 0～6，0～24，0～48，0～72，0～96，0～120，0～144，0～168，0～192，0～216，0～240，0～264，0～288，0～312 及び 0～336 時間 ただし，投与後 0～6 時間は呼気のみ
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			総排泄率，%ID	投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			総排泄率，%ID
	尿	糞	呼気			尿	糞	呼気	
0～ 6	－	－	5.4± 0.7	－	0～ 192	62.4± 1.8	1.5± 0.8	22.8± 0.9	86.8± 1.6
0～ 24	35.2± 1.9	0.5± 0.3	13.1± 0.9	48.8± 0.8	0～ 216	62.8± 1.8	1.5± 0.8	23.0± 0.9	87.4± 1.7
0～ 48	46.4± 3.2	1.0± 0.7	17.0± 0.8	64.4± 2.0	0～ 240	63.2± 1.8	1.5± 0.8	23.1± 1.0	87.8± 1.6
0～ 72	53.0± 3.6	1.3± 0.8	19.4± 0.9	73.7± 2.6	0～ 264	63.5± 1.9	1.5± 0.8	23.2± 1.0	88.2± 1.7
0～ 96	57.1± 1.7	1.4± 0.8	20.7± 0.8	79.3± 0.6	0～ 288	63.7± 1.9	1.5± 0.8	23.3± 0.9	88.6± 1.8
0～ 120	59.5± 1.7	1.5± 0.8	21.7± 0.9	82.7± 1.0	0～ 312	64.0± 1.9	1.5± 0.8	23.3± 0.9	88.8± 1.8
0～ 144	60.9± 1.8	1.5± 0.8	22.2± 0.9	84.7± 1.2	0～ 336	64.2± 1.9	1.5± 0.8	23.4± 0.9	89.1± 1.8
0～ 168	61.7± 1.7	1.5± 0.8	22.5± 0.9	85.8± 1.3					

n＝3，各値は平均値±標準偏差

－：not determined

2.6.5.16G　薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：排泄：ラット

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-3

動物種／系統	ラット／SD
性別／動物数	雌／1 匹
給餌	絶食（投与後 4 時間から給餌を再開）
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.15mg/kg
比放射能	1.65GBq/mmol
放射化学的純度	93%以上
評価時間点	投与後 0～6，0～24，0～48，0～72，0～96，0～120，0～144 及び 0～168 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			総排泄率，%ID
	尿	糞	呼気	
0 ～ 6	17.5	－	6.2	23.7
0 ～ 24	46.7	0.6	11.8	59.2
0 ～ 48	58.7	0.9	14.9	74.5
0 ～ 72	65.6	1.0	16.7	83.3
0 ～ 96	69.9	1.0	17.7	88.7
0 ～ 120	72.3	1.3	18.4	91.9
0 ～ 144	73.9	1.4	18.8	94.2
0 ～ 168	75.0	1.4	19.1	95.5

n＝1

－：排泄なし

2.6.5.16H　薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：排泄：イヌ

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-4

動物種／系統	イヌ／Beagle
性別／動物数	雄／3 匹
給餌	投与後 4 時間絶食
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.07mg/kg
比放射能	1.76GBq/mmol
放射化学的純度	97%以上
評価時間点	投与後 0～2，0～4，0～8，0～12，0～16，0～20，0～24，0～36，0～48，0～72，0～96，0～120，0～144，0～168，0～192，0～216，0～240，0～264，0～288，0～312 及び 0～336 時間 ただし，投与後 0～2，0～4，0～8，0～12，0～16，0～20 及び 0～36 時間は呼気のみ
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			総排泄率，%ID	投与後時間，時間	累積放射能排泄率，%ID			総排泄率，%ID
	尿	糞	呼気			尿	糞	呼気	
0～ 2	－	－	0.1 ± 0.1	－	0～ 120	65.5 ± 6.7	1.6 ± 0.5	9.4 ± 3.1	76.5 ± 5.6
0～ 4	－	－	0.4 ± 0.2	－	0～ 144	68.6 ± 6.1	1.8 ± 0.5	10.2 ± 3.4	80.5 ± 4.9
0～ 8	－	－	1.3 ± 0.5	－	0～ 168	71.3 ± 5.4	1.8 ± 0.5	10.7 ± 3.7	83.8 ± 4.0
0～ 12	－	－	2.6 ± 1.1	－	0～ 192	73.3 ± 4.8	1.9 ± 0.5	11.1 ± 3.8	86.3 ± 3.3
0～ 16	－	－	3.4 ± 1.5	－	0～ 216	74.7 ± 4.4	2.0 ± 0.6	11.4 ± 3.9	88.1 ± 2.8
0～ 20	－	－	4.3 ± 1.8	－	0～ 240	75.9 ± 4.0	2.1 ± 0.6	11.6 ± 4.0	89.6 ± 2.4
0～ 24	35.5 ± 4.6	0.7 ± 0.2	4.8 ± 1.9	41.0 ± 3.5	0～ 264	76.6 ± 3.8	2.2 ± 0.6	11.9 ± 4.1	90.7 ± 2.2
0～ 36	－	－	5.8 ± 2.1	－	0～ 288	77.3 ± 3.4	2.2 ± 0.6	12.0 ± 4.2	91.6 ± 2.1
0～ 48	49.0 ± 4.9	1.2 ± 0.5	6.7 ± 2.2	56.9 ± 4.6	0～ 312	77.9 ± 3.2	2.3 ± 0.5	12.1 ± 4.2	92.3 ± 1.9
0～ 72	56.1 ± 5.2	1.3 ± 0.5	7.7 ± 2.4	65.1 ± 4.2	0～ 336	78.3 ± 3.1	2.3 ± 0.6	12.2 ± 4.3	92.8 ± 1.8
0～ 96	61.1 ± 5.5	1.5 ± 0.5	8.5 ± 2.7	71.1 ± 4.5					

n＝3，各値は平均値±標準偏差

－：not determined

2.6.5.16I　薬物動態試験：その他：anti-OHACBC の薬物動態試験：排泄：サル

被験物質：anti-[^{14}C]OHACBC，試験番号：[redacted]，CTD 記載箇所：4.2.2.7-1

動物種	カニクイザル
性別／動物数	雄／1 匹
給餌	投与後 4 時間絶食
溶媒／投与形態	生理食塩液／液体
投与方法	単回静脈内
投与量	0.15mg/kg
比放射能	1.65GBq/mmol
放射化学的純度	93%以上
評価時間点	投与後 0～6，0～24，0～48，0～72，0～96，0～120，0～144 及び 0～168 時間
定量対象	放射能
定量法	液体シンチレーションカウンター

投与後時間,	累積放射能排泄率，%ID		
	尿	糞	合計
0 ～ 6	45.0	1.8	46.8
0 ～ 24	56.8	2.3	59.2
0 ～ 48	60.4	3.5	63.9
0 ～ 72	62.5	3.9	66.5
0 ～ 96	63.8	4.3	68.1
0 ～ 120	64.6	4.6	69.2
0 ～ 144	65.2	4.7	69.9
0 ～ 168	65.5	4.8	70.4

n＝1