目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.2.1 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 調製液分析法 4
2.6.4.2.2 ラット血漿中濃度測定法 5
2.6.4.2.3 イヌ血漿中濃度測定法 5
2.6.4.2.4 Tyrode 液中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の定量法 6
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 6
2.6.4.4.1 正常ラットにおける組織分布 6
2.6.4.4.2 腫瘍移植モデルラットにおける組織分布 7
2.6.4.4.3 腫瘍移植モデルラットにおける ^{177}Lu 標識した DTPA 及び DOTA をキレーターとした Tyr^{3}-Octreotate の組織分布 8
2.6.4.4.4 遊離 ^{177}Lu^{3+}の影響 9
2.6.4.4.5 血漿中蛋白結合 10
2.6.4.5 代謝 11
2.6.4.5.1 ラット，イヌ及びヒト単離肝細胞を用いた薬物代謝試験 11
2.6.4.5.2 ラット，イヌ及びヒト腎ホモジネートを用いた薬物代謝試験 11
2.6.4.5.3 *in vitro* ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のヒト CYP 阻害能評価 12
2.6.4.5.4 ヒト肝細胞を用いた ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の CYP 誘導能評価 13
2.6.4.6 排泄 13
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 13
2.6.4.7.1 Caco-2 細胞を用いた ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の P-糖蛋白質を介した薬物相互作用の可能性評価 13
2.6.4.7.2 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate によるヒトトランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，及び OCT1) 阻害の可能性評価 14
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 14
2.6.4.8.1 ヒト血清及びラット血漿中安定性試験 14
2.6.4.9 考察及び結論 14
2.6.4.10 図表 15
2.6.4.11 参考文献 16

表

表 2.6.4.2-1. ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 調製液分析法の結果 4
表 2.6.4.2-2.ラット血漿中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 測定法の結果 5
表 2.6.4.2-3. イヌ血漿中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 測定法の結果 5
表 2.6.4.4-1. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した正常ラットにおける臓器及び組織の放射能濃度 7

表 2.6.4.4-2. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した腫瘍移植モデルラットにおける臓器及び組織の放射能濃度 7
表 2.6.4.4-3. DTPA 及び DOTA をキレーターとした Tyr^{3}-Octreotate を投与した腫瘍移植モデルラットにおける臓器及び組織の放射能濃度 (%ID/g) 9
表 2.6.4.4-4. 血漿蛋白非結合画分の割合 (平均値 ± 標準偏差) (%) 10
表 2.6.4.5-1. 総ペプチドのクリアランス値 (mL/mim/g) 11
表 2.6.4.5-2. 腎ホモジネートで得た代謝物 12

図

図 2.6.4.4-1. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した腫瘍移植モデルラットにおける臓器及び組織の放射能濃度 8
図 2.6.4.4-2. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 又は塩化ルテチウム(^{177}Lu)を投与したラットの大腿骨のオートラジオグラフィ 10

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布試験は，正常ラット及び腫瘍移植モデルラットを用いて実施した。ラットにおける血液中の放射能の消失は二相性であり，生物学的半減期は，初期相が約 15 分，消失相は約 10.5 時間であった。なお，消失相の放射能の割合は，投与した放射能と比較し非常に低いものであった。また，腫瘍移植モデルを用いた体内分布試験において，腫瘍及び SSTR を高発現する組織である膵臓に相対的に高い集積が認められ，腎臓においても高い集積が認められた。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血漿蛋白結合について，ヒト血漿での非結合画分の割合は濃度依存的に上昇した (総ペプチド量 1 µg/mL の時 56.9 ± 14.8%, 5 µg/mL の時 72.3 ± 24.2%)。ラット血漿及びイヌ血漿においても同様の傾向が見られ，ラット血漿で 37.6 ± 11.6%，68.3 ± 20.2%，イヌ血漿で 56.5 ± 12.0%，62.3 ± 20.8%であった。

ラット，イヌ及びヒト単離肝細胞を用いた ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の *in vitro* 薬物代謝試験にて，両被験物質はいずれの肝細胞でも代謝されなかった。

ラット，イヌ及びヒトの腎ホモジネートを用いた ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の *in vitro* 薬物代謝試験では，両被験物質は直ちに代謝された。代謝プロファイリングでは，ラットで 5 種，イヌで 8 種，ヒトで 7 種の代謝物が検出された。ヒト特有の代謝物が検出されなかったことから，ラット及びイヌは ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の毒性プロファイルを評価する種として適していると考えられた。

また ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，ヒトで想定される血漿中濃度の範囲においてヒト CYP に対する阻害及び誘導作用は示さなかった。

腫瘍移植モデルラットを用いた ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布試験の結果，投与後 24 時間の時点の尿中排泄率は約 67%であり，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は主に腎臓を介して排泄されることが示された。また，^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した体内分布の結果，投与後 1 及び 4 時間の尿中に排泄された放射能の大部分は未変化体であった。

Caco-2 細胞株を用いた P-糖蛋白質との薬物間相互作用の検討では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は P-糖蛋白質の基質ではなく，阻害作用も示さなかったことから，本トランスポーターを介した薬物間相互作用はないと推察された。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が，各種ヒトトランスポーター (BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, 及び OCT1) の阻害剤となる可能性を *in vitro* で評価した。結果，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，及び OAT3 を介したプローブ基質の輸送阻害は観測されなかった。OCT2 及び OCT1 は，いずれも 10 µmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate で，わずかではあるが阻害された。この濃度は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床用量で想定される最高血漿中濃度 (70 nmol/L) よりはるかに高いことから，臨床において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与による OCT2 及び OCT1 阻害の影響はないと考えられた。

RI 標識していない DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いた *in vitro* ヒト血清中安定性試験にて，37ºC，1 時間のインキュベーションで未変化体の割合は 84.3%となり，以降 96 時間までその割合はほとんど変化しなかった。また，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を添加したラット血漿を最長 96 時間までインキュベーションし，HPLC-UV-RAD を用いて分析した結果，放射能ピーク面積の平均値はすべての時点で 96%以上であり，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はラ

ット血漿中で少なくとも 96 時間は安定であると考えられた。

2.6.4.2 分析法

非臨床試験で用いた分析方法は，いずれもバリデートされている。各バリデーション試験の内容と結果のまとめを以下に示す。

2.6.4.2.1 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 調製液分析法

(添付資料 4.2.2.1.2 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 調製液の品質担保のための HPLC-UV による分析法について，関連するガイドライン (ICH Q2 (R1)) に準じて，特異性，直線性，検出下限及び定量下限，真度，精度，頑健性及び安定性について検討した。特異性の検討では，主な化合物である ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate, ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の保持時間に加えて，分析法開発時に同定された[redacted]の保持時間を確認した。これらの分子種は，^{177}Lu，ペプチド及び賦形剤中に含まれる不純物により生成し得るものである。それ以外の結果を表 2.6.4.2-1 に示す。

表 2.6.4.2-1. ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 調製液分析法の結果

項目		^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
直線性	範囲 (決定係数 (R^2))	0.251～10.120 ppm (0.999)	0.249～9.868 ppm (1.000)
検出下限		0.40 ppm	0.10 ppm
定量下限		1.21 ppm	0.31 ppm
真度 (平均回収率)	80%相当濃度	100.8%	98.3%
	100%相当濃度	101.2%	97.9%
	120%相当濃度	100.3%	97.7%
精度	日内変動 (%RSD)	≤ 2.0%	≤ 2.0%
	日間変動 (%RSD)	≤ 3.0%	≤ 3.0%
頑健性 (%RSD)		≤ 3.0%	≤ 3.0%
安定性 (2～8ºC)		6 ヵ月間 (保存溶液：500 ppm) 30 日間 (標準溶液：7 ppm)	6 ヵ月間 (保存溶液：500 ppm) 30 日間 (標準溶液：7 ppm)

%RSD：相対標準偏差

(添付資料 4.2.2.1.2 より抜粋，改変)

不純物について

HPLC-UV より検出される非臨床試験で用いた調製液中のペプチド種は，非標識体ペプチド (DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate) 及び ^{175}Lu 標識ペプチド (^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate) である。また関連する[redacted]が非常にわずかな量で検出されている。これらは[redacted]として同定された。一部の試験成績書では，これら不純物は分解物ではなく，全ペプチド量に含まれる。なお DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 由来の分解物は UV 検出では検出されなかった。

2.6.4.2.2 ラット血漿中濃度測定法

(添付資料 4.2.2.1.3 参照)

ラット血漿中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の LC-MS/MS を用いた定量法は，FDA ガイドライン[1)] に準じてバリデーションを行った。検討項目は，直線性，真度及び精度，定量限界，選択性，回収率，希釈の妥当性，及び安定性とした。

表 2.6.4.2-2.ラット血漿中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 測定法の結果

項目		結果
定量範囲		156.2 ng/mL (LLOQ)～10000.0 ng/mL (ULOQ)
希釈再現性		500 µg/mL (ラットブランク血漿による希釈)
日内変動	平均相対誤差	−7.6～18.8% (LLOQ) −12.9～16.0% (LSS，MSS 及び HSS)
	相対標準偏差 (真度)	1.2～10.5%
日間変動	平均相対誤差	−3.3% (LLOQ で 6.1%)
	相対標準偏差	7.4% (LLOQ で 8.1%)
回収率		87.3% (^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate)，91.5% (IS)
短期安定性 (室温)		4 時間
調製後試料の安定性 (室温)		24 時間
凍結融解安定性 (−20ºC±5ºC)		3 サイクル
−20ºC (±5ºC)での長期安定性		32 週間

LLOQ：定量下限　ULOQ：定量上限　LSS：低濃度スパイク試料　MSS：中濃度スパイク試料
HSS：高濃度スパイク試料　IS：内標準物質

(添付資料 4.2.2.1.3 より抜粋，改変)

2.6.4.2.3 イヌ血漿中濃度測定法

(添付資料 4.2.2.1.4 参照)

イヌ血漿中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の LC-MS/MS を用いた定量法は，FDA ガイドライン[1)] に準じてバリデーションを行った。検討項目は，直線性，真度及び精度，定量限界，選択性，回収率，希釈の妥当性，及び安定性とした。

表 2.6.4.2-3. イヌ血漿中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 測定法の結果

項目		結果
定量範囲		15.6 ng/mL (LLOQ)～1000.0 ng/mL (ULOQ)
希釈再現性		41.8 µg/mL (イヌブランク血漿による希釈)
日内変動	平均相対誤差	−14.9～15.5% (LLOQ) −13.4～8.1% (LSS，MSS 及び HSS)
	相対標準偏差 (真度)	5.7～15.2% (LLOQ) 2.4～7.9% (LSS，MSS 及び HSS)
日間変動	平均相対誤差	3.6% (LLOQ) 0.1% (LSS，MSS 及び HSS)
	相対標準偏差	14.0% (LLOQ) 7.8% (LSS，MSS 及び HSS)
回収率		54.7% (^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate)，112.2% (IS)
短期安定性 (室温)		4 時間
調製後試料の安定性 (室温)		24 時間
凍結融解安定性 (−20ºC±5ºC)		3 サイクル
−20ºC (±5ºC)での長期安定性		47 週間

LLOQ：定量下限　ULOQ：定量上限　LSS：低濃度スパイク試料　MSS：中濃度スパイク試料
HSS：高濃度スパイク試料　IS：内標準物質

(添付資料 4.2.2.1.4 より抜粋，改変)

2.6.4.2.4 Tyrode 液中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の定量法

(添付資料 4.2.2.1.1 参照)

hERG 試験に用いる Tyrode 液中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の HPLC-UV を用いた定量法の分析法バリデーションを実施した。結果の概要は以下のとおりである。

- ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の保持時間に夾雑ピークは無く，良好な選択性が得られた。
- 0.51～16.28 μg/mL の定量範囲で線形性が確認された (回帰係数：>0.990)。
- 1.61～161 μg/mL の処方濃度の範囲で真度 90～110%，変動係数 10%未満であった。
- 冷蔵又は凍結保管後の回収率は，調製時の平均濃度の 90～110%の範囲内であり，2ºC～8ºC の保管で 8 日間，凍結条件下 (－70ºC)で 16 日間の安定性が確認された。

2.6.4.3 吸収

該当資料なし

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のヒトにおける投与経路は静脈内投与であるため，動物を用いた非臨床試験はすべて静脈内投与で実施した。定義上，薬物が静脈内投与される場合，全身循環に達する未変化体の割合 (バイオアベイラビリティー) は投与量の 100%である。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 正常ラットにおける組織分布

(添付資料 4.2.2.3.4 参照)

正常ラット (Sprague Dawley) を用いて ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布試験を実施した。結果を表 2.6.4.4-1 に示した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は静脈内投与後速やかに腎排泄された。血中放射能は二相性の消失を示し，生物学的半減期は初期相が約 14.4 分，消失相が約 10.5 時間であったが，消失相で残存している放射能はわずかであった。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の主要排泄経路である腎臓と，SSTR2 型が高発現している膵臓への ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の集積は，他の組織と比較して顕著に高かった。投与後 5 分での集積は腎臓が 3.8%ID/g，膵臓が 7.8%ID/g であり，投与後 4 時間では腎臓が 1.6%ID/g，膵臓は 10.6%ID/g であった。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後 4 時間の時点で，血液及び筋肉中の放射能はごくわずかしか検出されなかった。遊離 ^{177}Lu^{3+}の骨への分布の可能性が報告されているが[2]，上記の試験では，SSTR 陽性組織及び排泄組織以外への顕著な集積は観察されなかったことから，遊離の ^{177}Lu^{3+}は生じなかったと考えられた。

表 2.6.4.4-1. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した正常ラットにおける臓器及び組織の放射能濃度

組織	平均値 ± 標準偏差 (%ID/g)							
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分	120 分	240 分
血液	0.729 ± 0.028	0.593 ± 0.091	0.485 ± 0.053	0.190 ± 0.023	0.126 ± 0.018	0.057 ± 0.010	0.015 ± 0.002	0.003 ± 0.001
腎臓	3.771 ± 0.874	3.838 ± 1.091	2.889 ± 0.283	1.986 ± 0.150	1.955 ± 0.049	1.670 ± 0.248	1.742 ± 0.133	1.619 ± 0.161
骨格筋	0.142 ± 0.021	0.117 ± 0.015	0.098 ± 0.009	0.048 ± 0.004	0.031 ± 0.003	0.017 ± 0.004	0.008 ± 0.002	0.005 ± 0.001
膵臓	7.847 ± 1.234	9.265 ± 1.245	7.426 ± 0.347	12.054 ± 0.896	11.901 ± 3.009	12.901 ± 0.718	12.679 ± 0.836	10.611 ± 0.778

(添付資料 4.2.2.3.4 の Table 1.より抜粋，改変)

2.6.4.4.2 腫瘍移植モデルラットにおける組織分布

(添付資料 4.2.1.1.2.1 参照)(添付資料 4.2.2.3.5 参照)

SSTR 陽性のラット膵癌由来細胞株 CA20948 を移植したラット (Lewis) を用いて，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布を評価した。結果を表 2.6.4.4-2 に示す。投与後 4 時間及び 24 時間共に，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の腫瘍への集積は高かった。腫瘍を除く組織では，腎臓及び膵臓の集積が高かった。腎臓での SSTR の発現レベルは低いため，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の腎臓への非特異的な集積は，腎皮質の近位尿細管で起こるメガリンを介したペプチド等の再吸収が関与していると考えられた[3,4]。膵臓への ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の集積は著しく高かった。膵島細胞には SSTR が発現していることが知られており，膵臓への ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の集積には，SSTR が関与していると考えられる。また，168 時間までの組織分布を用いた検討は Lewis らが報告しており，24 時間を過ぎた時点では，いずれの臓器及び組織においても分布した放射能は経時的に減少した【添付資料 4.2.3.7.1.1 参照】。

表 2.6.4.4-2. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した腫瘍移植モデルラットにおける臓器及び組織の放射能濃度

組織	平均値 ± 標準誤差 (%ID/g)	
	4 時間	24 時間
血液	0.005 ± 0.000	0.002 ± 0.000
腎臓	1.424 ± 0.062	1.293 ± 0.063
肝臓	0.039 ± 0.001	0.032 ± 0.001
膵臓	7.591 ± 0.010	2.779 ± 0.136
腫瘍	4.367 ± 0.090	2.521 ± 0.052
尿*	NA	66.608 ± 0.445
糞*	NA	6.225 ± 0.758
総排泄量	NA	72.833 ± 1.007

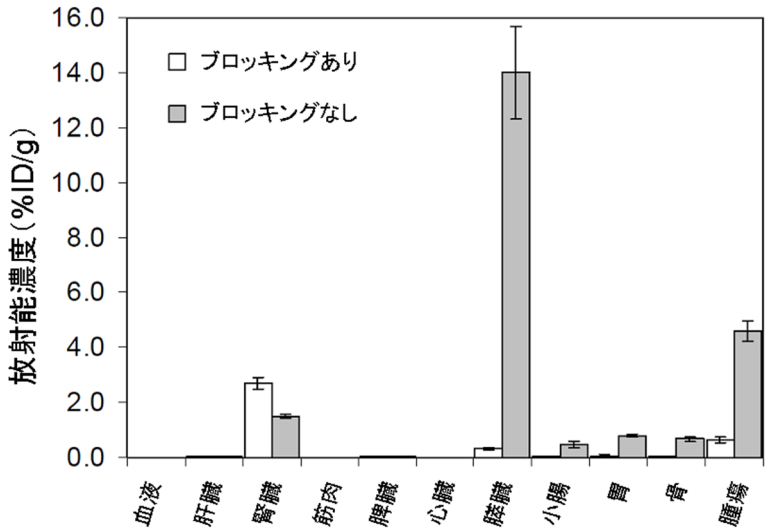
* 投与後 24 時間までの排泄量 (%ID)　NA：該当なし

(添付資料 4.2.1.1.2.1 の Table III より抜粋，改変)

別の検討にて，SSTR2 型陽性のラット膵臓腺房細胞癌由来細胞株 AR42J 移植モデルラットを用いて Tyr^{3}-Octreotate の前投与の影響を検討した。結果を図 2.6.4.4-1 に示す。Tyr^{3}-Octreotate 1.3 mg/kg を前投与して SSTR をブロッキングし，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 9.25 MBq を投与したところ，Tyr^{3}-Octreotate を前投与しなかった場合と比較して，

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の膵臓への集積が顕著に低下した。この結果からも，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の膵臓への集積が，SSTR を介したものであることが示唆された。一方，^{64}Cu-TETA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したヒヒに対する陽電子放出断層撮影法 (PET) では，明確な膵臓への集積が観察されなかったと報告されている[5)]。動物種による Octreotate 誘導体の膵臓集積の差は，膵臓での SSTR サブタイプの発現レベルの違いによるものであると考えられた。

図 2.6.4.4-1. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した腫瘍移植モデルラットにおける臓器及び組織の放射能濃度



(添付資料 4.2.2.3.5 の Figure 1 より抜粋，改変)

2.6.4.4.3 腫瘍移植モデルラットにおける ^{177}Lu 標識した DTPA 及び DOTA をキレーターとした Tyr^{3}-Octreotate の組織分布

(添付資料 4.2.2.3.2 参照)(添付資料 4.2.2.3.3 参照)

DTPA 及び DOTA をキレーターとした Tyr^{3}-Octreotate の ^{177}Lu 標識体の体内分布特性の違いについて，ラット膵癌由来細胞株 CA20948 腫瘍移植モデルラット (Lewis) を用いて評価した。

結果を表 2.6.4.4-3 に示す。全体的に，DTPA 結合ペプチドの結果は有望であったが (DOTA 結合ペプチドの結果と同様)，DTPA をキレーターとして使用した場合，^{177}Lu の骨吸収が経時的に増加した。また，DTPA と ^{177}Lu の複合体は，比較的安定であるが過剰量の DTPA が存在することにより容易にトランスキレート化が起こるため，DOTA を ^{177}Lu のリガンドとして用いることが好ましいことが示唆された。

表 2.6.4.4-3. DTPA 及び DOTA をキレーターとした Tyr^3-Octreotate を投与した腫瘍移植モデルラットにおける臓器及び組織の放射能濃度 (%ID/g)

組織/臓器	^{177}Lu-DTPA-Tyr^3-Octreotate			^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate		
	1 時間	4 時間	24 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	0.100 ± 0.006	0.028 ± 0.006	0.006 ± 0.000	0.063 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000
肝臓	0.049 ± 0.002	0.037 ± 0.003	0.040 ± 0.002	0.043 ± 0.001	0.029 ± 0.001	0.028 ± 0.001
腎臓	1.742 ± 0.058	1.591 ± 0.139	1.266 ± 0.081	1.553 ± 0.176	1.684 ± 0.120	1.729 ± 0.158
骨格筋	0.021 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.014 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000
脾臓	0.056 ± 0.014	0.028 ± 0.002	0.037 ± 0.003	0.038 ± 0.001	0.025 ± 0.002	0.022 ± 0.001
心臓	0.048 ± 0.004	0.020 ± 0.001	0.009 ± 0.000	0.035 ± 0.001	0.011 ± 0.000	0.005 ± 0.001
膵臓	7.492 ± 0.378	6.744 ± 0.515	3.305 ± 0.319	8.545 ± 1.132	8.322 ± 0.648	3.692 ± 0.310
小腸及び内容物	0.847 ± 0.086	0.395 ± 0.078	0.263 ± 0.066	0.688 ± 0.160	0.463 ± 0.095	0.241 ± 0.010
胃及び内容物	0.808 ± 0.253	0.997 ± 0.326	0.311 ± 0.119	1.101 ± 0.191	0.558 ± 0.179	0.805 ± 0.002
骨	0.285 ± 0.020	0.290 ± 0.015	0.396 ± 0.021	0.334 ± 0.028	0.262 ± 0.010	0.188 ± 0.030
腫瘍	2.343 ± 0.187	1.807 ± 0.090	1.379 ± 0.098	3.080 ± 0.097	2.678 ± 0.047	1.738 ± 0.242

(添付資料 4.2.2.3.2 の Table 1 及び添付資料 4.2.2.3.3 の Table 1 より抜粋，改変)

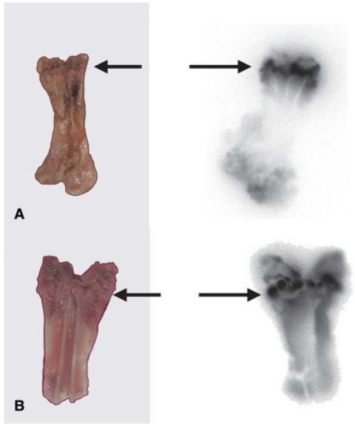
2.6.4.4.4 遊離 $^{177}Lu^{3+}$の影響

(添付資料 4.2.2.3.6 参照)

^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の製剤中に，遊離 $^{177}Lu^{3+}$が残存する可能性がある。これは，^{177}Lu と DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の標識反応後に，少量の遊離 $^{177}Lu^{3+}$が残存するためである。$^{177}Lu^{3+}$が生体内に存在する場合，骨に集積し，骨髄の被曝となる。Breeman らは，ラット (Wistar) を用いて，$^{177}LuCl_3$ (遊離 $^{177}Lu^{3+}$)，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate 及び ^{177}Lu-DTPA をそれぞれ投与した際の体内分布を評価した。遊離 $^{177}Lu^{3+}$は骨に集積し，大腿骨への集積は 5%ID/g であり，主に骨端軟骨板へ集中していた。また，その他の組織でもかなりの放射能が存在し，投与後 24 時間の時点でも，全身に投与放射能の 80%が残っていた。^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate は骨へわずかに集積したが (投与後 24 時間で大腿骨に 0.28%ID/g)，Octreotide を同時投与することで集積が低減 (投与後 24 時間で大腿骨に 0.02%ID/g) したため，この集積は SSTR への結合が関与していると考えられた。一方，^{177}Lu-DTPA は投与後 24 時間の時点で，全身に投与放射能の 4%しか存在しなかったため，腎臓を介して迅速に排泄されたことが示唆された。また，10%の遊離 $^{177}Lu^{3+}$を含む ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate をラットに投与した時，投与液に DTPA を添加すると(投与量として 4 μg) ，大腿骨への集積は 1.2%ID/g から 0.02%ID/g へと減少した。このことは遊離 $^{177}Lu^{3+}$と DTPA は，*in vitro* で容易に複合体を形成することを示している。

以上より，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate 溶液に DTPA を添加することは，遊離 $^{177}Lu^{3+}$の正常組織への集積を低減させ，腎排泄を促進させることが可能であると考えられる。

図 2.6.4.4-2. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 又は塩化ルテチウム(^{177}Lu)を投与したラットの大腿骨のオートラジオグラフィ



A : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate　B : 塩化ルテチウム 177
矢印は骨端軟骨板を示している。
(添付資料 4.2.2.3.6 の Fig. 2 より抜粋，改変)

2.6.4.4.5　血漿中蛋白結合

(添付資料 4.2.2.3.1 参照)(添付資料 4.2.2.3.7 参照)

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血漿中蛋白結合を評価するため，ラット，イヌ及びヒト血漿に ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の溶液を添加し，平衡透析法を用いて，非結合画分の割合を測定した。

試験は 2 回行った。1 回目の試験では，濃度が 300 ng/mL 及び 1000 ng/mL となるよう，各血漿に ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の溶液を添加し，3.5 kDa の透析膜で分画した後，LC-MS/MS を用いて非結合画分の割合を測定した。結果，ラット血漿においては 300 ng/mL で 9.8%, 1000 ng/mL で 26.8%と，濃度の増加に伴い，非結合画分も増加する傾向を示した。一方，ヒト血漿では濃度が高くなると非結合画分の割合が減少し（300 ng/mL : 25.0%，1000 ng/mL : 9.4%），ラット血漿とは逆の傾向を示した。そのため，条件を変更し，再度試験を行った。2 回目の試験では，1 μg/mL 及び 5 μg/mL となるように ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の溶液（^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の存在割合 66.77%, DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が 31.86%）を添加し，6～8 kDa の透析膜で分画した後，LC-MS/MS を用いて，DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate それぞれの非結合画分の割合を測定した。

表 2.6.4.4-4. 血漿蛋白非結合画分の割合 (平均値 ± 標準偏差) (%)

動物種	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate		^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	
	1 μg/mL*	5 μg/mL*	1 μg/mL*	5 μg/mL*
ヒト	52.0 ± 8.7	51.5 ± 13.4	56.9 ± 14.8	72.3 ± 24.2
ラット	28.3 ± 7.3	72.9 ± 20.6	37.6 ± 11.6	68.3 ± 20.2
イヌ	18.8 ± 5.5	33.5 ± 10.9	56.5 ± 12.0	62.3 ± 20.8

* 総ペプチド量

(添付資料 4.2.2.3.7 参照)

結果，ヒト血漿中では，DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はいずれの濃度においてもおよそ 52%であったが，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は濃度依存的に非結合画分が高くなった。イヌ及びラット血漿では，いずれのペプチドも濃度依存的に非結合画分の割合が上昇した。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 ラット，イヌ及びヒト単離肝細胞を用いた薬物代謝試験

(添付資料 4.2.2.4.1 参照)

ラット，イヌ及びヒト肝細胞を用いて ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の代謝物を検討した。1 又は 10 µmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate (DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を含む) をラット，イヌ及びヒト肝臓から単離した肝細胞と 37ºC で最大 4 時間までインキュベーションし，LC-MS/MS で分析した。1 µmol/L の試料は固有クリアランスの測定に，10 µmol/L の試料は代謝プロファイリングに用いた。1 µmol/L のインキュベーション試料を分析したところ，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のいずれも，本実験のインキュベーション条件下では安定であった。10 µmol/L の試料を用いた代謝プロファイリング分析では，代表的な代謝反応 (水酸化，酸化，加水分解，抱合) から予測した代謝物は検出されなかった。なお，陽性対照の分析から，用いた単離肝細胞は代謝活性を持つことが確認された。結論として，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はラット，イヌ，ヒトの肝細胞で代謝されないことが示された。

2.6.4.5.2 ラット，イヌ及びヒト腎ホモジネートを用いた薬物代謝試験

(添付資料 4.2.2.4.4 参照)

ラット，イヌ及びヒトの腎ホモジネートを用い，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の代謝物を検討した。1 又は 10 µmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate (DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を含む) をラット，イヌ及びヒト腎ホモジネートと 37ºC で最大 4 時間までインキュベーションし，試料を LC-MS/MS で分析した。1 µmol/L の試料は固有クリアランスの測定に，10 µmol/L の試料は代謝プロファイリングに用いた。1 µmol/L のインキュベーション試料を分析したところ，本実験のインキュベーション条件下で，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，いずれも直ちに代謝された。算出された総ペプチド (^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の和) のクリアランス値を表 2.6.4.5-1 に示す。

表 2.6.4.5-1. 総ペプチドのクリアランス値 (mL/mim/g)

	ラット	イヌ	ヒト
腎クリアランス*	0.179	0.0237	0.340

* 腎クリアランス (CL) - mL/min/g (CL = k × Vd ([S] < Km と仮定))
k = 初期の速度定数， [S] = 基質濃度，Vd = 分布容積，Km = ミカエリス・メンテン定数
(添付資料 4.2.2.4.4 の Table 4 より抜粋，改変)

代謝プロファイリングでは，代表的な代謝反応 (水酸化，酸化，加水分解，抱合) から予測した代謝物が検出され，ラットで 5 種，イヌで 8 種，ヒトで 7 種であった。結果を表 2.6.4.5-2 に示す。

表 2.6.4.5-2. 腎ホモジネートで得た代謝物

化合物		ラット	イヌ	ヒト
M1	^{175}Lu-DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-COOH	x	✓	✓
M2	DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-COOH	x	✓	✓
M3	Hydroxylated (^{175}Lu-DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH (Cys 架橋なし))	✓	✓	✓
M4	Asn-Tyr-NH-CH_2-CH=N	✓	✓	✓
M5	Hydroxylated (DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH (Cys 架橋なし))	✓	✓	✓
M6	Asn-Tyr	✓	✓	✓
M7	Asn-[Tyr]-Hydroxylation	✓	✓	✓
M8	DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH	x	✓	x
-	DOTA^0-Tyr^3-Octreotate	x	✓	x
-	^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate	x	✓	x

X: 未検出，✓: 検出

(添付資料 4.2.2.4.4 の Table 10 より抜粋，改変)

これらの結果から，本実験の条件下で，^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate 及び DOTA^0-Tyr^3-Octreotate は，ラット，イヌ及びヒト腎ホモジネートにより，直ちに代謝されることが示された。ヒト特有の代謝物が検出されなかったことから，ラット及びイヌは ^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の毒性プロファイルを評価する種として適していると考えられた。

2.6.4.5.3 *in vitro* ^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate のヒト CYP 阻害能評価

(添付資料 4.2.2.4.2 参照)

ヒトプール肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験を実施し，CYP 分子種 (CYP1A2, 2B6, 2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4) の活性に対する ^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の直接阻害作用及び時間依存的阻害作用を評価した。^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の濃度 0～10 µmol/L の条件にて，ヒトプール肝ミクロソーム，NADPH，CYP 分子種，それぞれの基質，及びリン酸緩衝液と共にインキュベーションした。また，陽性対照として CYP 分子種それぞれの化学阻害剤を用いた。

直接阻害作用では，CYP 分子種のうち，CYP1A2，2B6，2C8，2C19，2D6，2E1 及び 3A4 は ^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の曝露により阻害されなかった。一方，CYP2C9 は ^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の最大薬物濃度 (10 µmol/L) で，33%阻害された。しかし，この阻害作用は弱く，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の予定臨床投与量で想定される最高血漿中濃度 (70 nmol/L) よりもはるかに高い濃度で起こったため，臨床使用において影響はないと考えられた。

時間依存的阻害作用では，CYP1A2 が ^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の 10 µmol/L において，プレインキュベーションなしで 5%阻害，30 分のプレインキュベーションで 22%阻害されたが，IC_{50} 値に影響は与えなかった。

2.6.4.5.4 ヒト肝細胞を用いた ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の CYP 誘導能評価

(添付資料 4.2.2.4.3 参照)

単離した培養ヒト肝細胞を用いて，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のヒト CYP 誘導能を評価した。なお，陽性対照の薬剤 (オメプラゾール，フェノバルビタール及びリファンピシン) による処理で酵素誘導が確認されたため，本検討に用いたヒト肝細胞の代謝機能に問題はなかった。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 濃度は臨床で想定される最高血漿中濃度 (70 nmol/L)，その 1/10 (7 nmol/L) 及び 10 倍 (700 nmol/L) に設定した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を曝露した肝細胞の CYP 活性 (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4) を UPLC-MS/MS で測定した。本検討の結果，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の曝露による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 活性の上昇はほとんど認められなかった。したがって，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床投与量で想定される最高血漿中濃度 (70 nmol/L) で，CYP 誘導が起こらないことが示唆された。

2.6.4.6 排泄

(添付資料 4.2.2.5.1 参照)(添付資料 4.2.2.5.2 参照)

CA20948 移植モデルラット (Lewis) を用いた ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布試験の結果，投与後 24 時間の時点の尿中排泄率は約 67%であった。投与後 72 時間までの累積排泄率は，尿で約 70%，糞で 12%であり，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，主に腎排泄されることが示された。

また, CA20948 移植モデルラット (Lewis) に ^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した体内分布試験では，投与後 1 及び 4 時間に尿から排泄された放射能の大部分が未変化体であった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 Caco-2 細胞を用いた ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の P-糖蛋白質を介した薬物相互作用の可能性評価

(添付資料 4.2.2.6.1 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が P-糖蛋白質の基質又は阻害剤として, P-糖蛋白質を介する薬物相互作用を引き起こす可能性を *in vitro* で評価した。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 0.1，1 及び 10 µmol/L の条件にて 24 穴トランスウェルメンブレンフィルター上に培養された Caco-2 細胞単層膜と共にインキュベーションした。P-糖蛋白質阻害剤であるベラパミル及びシクロスポリン A の存在下及び非存在下で，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の膜輸送は変化しなかったため，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の膜輸送は P-糖蛋白質を介さないことが示された。また，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の濃度が 1 及び 10 µmol/L の条件で，P-糖蛋白質の基質であるジゴキシンを添加した。P-糖蛋白質を介したジゴキシンの膜輸送の減少はわずかであったため，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は P-糖蛋白質を介した膜輸送を阻害しないと考えられた。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は P-糖蛋白質の基質又は阻害剤として機能しなかった。

2.6.4.7.2 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate によるヒトトランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，及び OCT1) 阻害の可能性評価

(添付資料 4.2.2.6.2 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が，各種ヒトトランスポーター (BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1，OAT3，OCT2，及び OCT1) の阻害剤となる可能性を *in vitro* で評価した。

BCRP の輸送阻害評価では，0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，及び 10 µmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を Caco-2 細胞単層膜とプレインキュベーションした後，BCRP の基質を添加してインキュベーションし，輸送された基質の量を LC-MS/MS で定量した。BCRP 以外のトランスポーターの評価では，各トランスポーターをトランスフェクションした HEK293 細胞と，0.03，0.1，0.3，1，3，及び 10 µmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate をプレインキュベーションした後，放射性標識した各トランスポーターの基質を添加してインキュベーションし，輸送された基質の量を液体シンチレーションカウンターで測定した。結果，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，及び OAT3 を介した基質の輸送阻害は観測されなかった。OCT2 及び OCT1 は，いずれも 10 µmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate において，わずかではあるが阻害された。この濃度は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床用量で想定される最高血漿中濃度 (70 nmol/L) よりはるかに高いことから，臨床において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与による OCT2 及び OCT1 阻害の影響はないと考えられた。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 ヒト血清及びラット血漿中安定性試験

(添付資料 4.2.2.7.1 参照)(添付資料 4.2.2.7.2 参照)

ヒト血清中安定性試験では，RI 標識していない DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を添加したヒト血清を 37ºC でインキュベーションし，RP-HPLC で未変化体の割合を測定した。5 分間のインキュベーションでは未変化体の割合は 94.3%， 40 分間では 90.7%であった。インキュベーション 1 時間の時点で，未変化体の割合は 84.3%となり，以降 96 時間の時点まで未変化体の割合はほとんど変化しなかった。

ラット血漿中安定性試験では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を添加したラット血漿を 37ºC で最長 96 時間までインキュベーションし，HPLC-UV-RAD を用いて分析した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の放射能ピーク面積の平均値はすべての時点で 96%以上であったことから，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はラット血漿中で少なくとも 96 時間は安定であると考えられた。

In vitro 安定性試験に加えて，ラットを用いた *in vivo* 安定性試験を実施した。ラットに ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与し，採取した血液から抽出した血漿を HPLC-UV-RAD で分析した。投与後 5，20 分の時点では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 以外の放射能ピークはほとんど認められなかった。以降の時点では，血中放射能が低く，いずれの放射能ピークも検出されなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布試験を，正常ラット及び腫瘍移植モデル動物ラットを用いて実施した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は静脈内投与後速やかに腎排泄された。血中放射能は二相性の消失を示し，生物学的半減期は初期相が約 15 分，消失相が約 10.5

時間であり，消失相で残存している放射能はわずかであった。また，腎臓及び SSTR を高発現する膵臓への ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の集積は，他の組織と比較して顕著に高かった。腎臓への集積は非特異的であり，腎皮質の近位尿細管で起こるメガリンを介したペプチド等の再吸収が関与していると考えられた。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血漿蛋白結合について，ヒト血漿での非結合画分の割合は濃度依存的に上昇し，ラット血漿及びイヌ血漿においても同様の傾向がみられた。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，ラット，イヌ及びヒト単離肝細胞で代謝されなかったが，ラット，イヌ及びヒトの腎ホモジネートでは直ちに代謝された。ラット 5 種，イヌ 8 種，ヒト 7 種の代謝物が検出されたが，ヒト特有の代謝物は検出されず，ラット及びイヌは ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の毒性プロファイルを評価する種として適していると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の CYP 阻害試験では，CYP2C9 が 33%阻害されたが，この阻害作用は弱く，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床投与量で想定される最高血漿中濃度よりもはるかに高い濃度であったため，臨床使用において影響はないと考えられた。また，培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* の CYP 誘導試験では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の濃度 7～700 nmol/L の条件にて，培養ヒト肝細胞の CYP 活性は誘導されなかった。これより，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床投与量では，CYP 誘導が起こらないことが示唆された。

腫瘍移植モデルラットに ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したところ，投与後 24 時間の時点の尿中排泄率は約 67%であり，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は主に腎臓を介して排泄されることが示された。また，^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したラットの投与後 1 及び 4 時間の尿中に排泄された放射能の大部分は未変化体であった。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は P-糖蛋白質の基質又は阻害剤として機能せず，また，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，及び OAT3 を介したプローブ基質の輸送阻害は観測されなかった。OCT2 及び OCT1 は，いずれも 10 μmol/L の濃度で，わずかに阻害されたが，この濃度は ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床用量で想定される最高血漿中濃度 (70 nmol/L) よりはるかに高いことから，臨床において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与による OCT2 及び OCT1 阻害の影響はないと考えられた。これらの結果から，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与により，臨床的に問題となる薬物間相互作用の可能性は低いと考えられた。

DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いた *in vitro* ヒト血清中安定性試験にて，37ºC，1 時間のインキュベーションで未変化体の割合は 84.3%となり，以降 96 時間までその割合はほとんど変化せず，少なくとも 96 時間は安定であると考えられた。同様に，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を添加したラット血漿を用いた検討においても 96 時間まで安定であった。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に含めた。

2.6.4.11 参考文献

1) Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May, 2001
2) Muller WA, Schaffer EH, Linzner U. Studies on incorporated short-lived β-emitters with regard to the induction of late effects. Radiat Environ Biophys. 1980;18(1):1-11.
3) Melis M, Krenning EP, Bernard BF, Barone R, Visser TJ, de Jong M. Localisation and mechanism of renal retention of radiolabelled somatostatin analogues. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(10):1136-43.
4) Vegt E, Melis M, Eek A, de Visser M, Brom M, Oyen WJG, et al. Renal uptake of different radiolabelled peptides is mediated by megalin: SPECT and biodistribution studies in megalin-deficient mice. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(4):623-32.
5) Lewis JS, Srinivasan A, Schmidt MA, Anderson CJ. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ^{64}Cu-TETA-Tyr^{3}-octreotate. A new somatostatin analog with improved target tissue uptake. Nucl Med Biol. 1999;26(3):267-73.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験 : 一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験 : 吸収 : 単回投与 5
2.6.5.4 薬物動態試験 : 吸収 : 反復投与 5
2.6.5.5 薬物動態試験 : 分布 6
2.6.5.5.1 正常ラット 6
2.6.5.5.2 腫瘍移植モデルラット 7
2.6.5.5.3 腫瘍移植モデルラット (SSTR のブロッキング) 9
2.6.5.5.4 腫瘍移植モデルラット (キレーター) 10
2.6.5.5.5 遊離 $^{177}Lu^{3+}$の影響 11
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 12
2.6.5.7 薬物動態試験 : 妊娠又は授乳動物における試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験 : その他の分布試験 13
2.6.5.9 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vivo* 13
2.6.5.10 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vitro* 14
2.6.5.11 薬物動態試験 : 推定代謝経路 15
2.6.5.12 薬物動態試験 : 薬物代謝酵素の誘導／阻害 16
2.6.5.13 薬物動態試験 : 排泄 17
2.6.5.14 薬物動態試験 : 排泄 : 胆汁中 18
2.6.5.15 薬物動態試験 : 薬物相互作用 19
2.6.5.16 薬物動態試験 : その他 20
2.6.5.16.1 *in vitro* ヒト血清中安定性 20
2.6.5.16.3 ラットを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 血漿中安定性試験 21

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験 : 一覧表

被験物質 : $^{175/177}$Lu/^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate,
^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide, ^{177}Lu-DTPA-Tyr^{3}-Octreotate,
$^{177}LuCl_3$, ^{177}Lu-DTPA, DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収					
実施していない					
分布					
正常ラットにおける組織分布	Sprague Dawley ラット	静脈内	[redacted], USA	[redacted]	4.2.2.3.4
腫瘍移植モデルラットにおける組織分布	Lewis ラット	静脈内	[redacted], USA	20000701	4.2.1.1.2.1
腫瘍移植モデルラットにおける SSTR のブロッキングが組織分布に与える影響	Lewis ラット	静脈内	[redacted], USA	[redacted]	4.2.2.3.5
腫瘍移植モデルラットにおけるキレーターが組織分布に与える影響	Lewis ラット	静脈内	[redacted], USA	[redacted]	4.2.2.3.2 及び 4.2.2.3.3
遊離 $^{177}Lu^{3+}$の影響	Wistar ラット	静脈内	-	Breeman et al., 2003	4.2.2.3.6
ラット，イヌ及びヒト血漿における血漿中蛋白結合	ラット，イヌ，ヒト血漿	*In vitro*	[redacted], Italy	BAN1116A27 [redacted]16 042	4.2.2.3.1 及び 4.2.2.3.7
代謝					
ラット，イヌ及びヒト単離肝細胞を用いた薬物代謝試験*	ラット，イヌ，ヒト単離肝細胞	*In vitro*	[redacted], UK	AAA/01	4.2.2.4.1
ラット，イヌ及びヒト腎ホモジネートを用いた薬物代謝試験*	ラット，イヌ，ヒト腎ホモジネート	*In vitro*	[redacted], UK	AAA/05	4.2.2.4.4
in vitro ヒト CYP 阻害能評価*	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted], UK	AAA/02	4.2.2.4.2
ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導能評価*	ヒト単離肝細胞	*In vitro*	[redacted], UK	AAA/03	4.2.2.4.3

* GLP 適用

2.6.5.1 薬物動態試験 ： 一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
排泄					
腫瘍移植モデルラットにおける組織分布	Lewis ラット	静脈内	[redacted], USA	[redacted]	4.2.2.5.1
腫瘍移植モデルラットにおける組織分布	Lewis ラット	静脈内	[redacted], USA	19990111	4.2.2.5.2
薬力学的相互作用					
Caco-2 細胞を用いた P-糖蛋白質を介した薬物相互作用	Caco-2 細胞	*In vitro*	[redacted], UK	AAA/04	4.2.2.6.1
ヒトトランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，及び OCT1)の阻害作用	Caco-2 細胞 HEK293 細胞	*In vitro*	[redacted], UK	[redacted]1573[redacted]1	4.2.2.6.2
その他の薬物動態試験					
in vitro ヒト血清中安定性	ヒト血清	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-010-[redacted]	4.2.2.7.2
ラットを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 血漿中安定性試験	ラット血漿 Lewis ラット	*In vitro* 静脈内	[redacted]	[redacted]1	4.2.2.7.1

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

分析法	試験番号	記載箇所
^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 調製液分析法	[redacted]175	4.2.2.1.2
ラット血漿中濃度測定法	[redacted]1010[redacted]10	4.2.2.1.3
イヌ血漿中濃度測定法	[redacted]1105[redacted]16	4.2.2.1.4
Tyrode 液中 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の定量法	20100240[redacted]	4.2.2.1.1

バリデーションの内容及び結果は，薬物動態試験の概要文中に図表を含めた【2.6.4.2 参照】。

2.6.5.3 薬物動態試験 : 吸収 : 単回投与

実施していない。

2.6.5.4 薬物動態試験 : 吸収 : 反復投与

実施していない。

2.6.5.5 薬物動態試験 : 分布

2.6.5.5.1 正常ラット

被験物質 : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 : [redacted]
CTD における記載箇所 : 4.2.2.3.4

動物種	ラット							
系統	Sprague Dawley							
性別 (雄/雌) /動物数	3M							
投与方法	静脈内投与							
投与形態/溶媒	溶液							
投与量	9.25 MBq (250 μCi)							
放射性核種	^{177}Lu							
比放射能	44.4 TBq/mmol (1200 Ci/mmol)							
計測時間 (分)	5，10，15，30，45，60，120，240							
組織/臓器	放射能濃度　平均値 ± 標準偏差 (%ID/g)							
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分	120 分	240 分
血液	0.729 ± 0.028	0.593 ± 0.091	0.485 ± 0.053	0.190 ± 0.023	0.126 ± 0.018	0.057 ± 0.010	0.015 ± 0.002	0.003 ± 0.001
腎臓	3.771 ± 0.874	3.838 ± 1.091	2.889 ± 0.283	1.986 ± 0.150	1.955 ± 0.049	1.670 ± 0.248	1.742 ± 0.133	1.649 ± 0.161
骨格筋	0.142 ± 0.021	0.117 ± 0.015	0.098 ± 0.009	0.048 ± 0.004	0.031 ± 0.003	0.017 ± 0.004	0.008 ± 0.002	0.005 ± 0.001
膵臓	7.847 ± 1.234	9.265 ± 1.245	7.426 ± 0.347	12.054 ± 0.896	11.901 ± 3.009	12.901 ± 0.718	12.679 ± 0.836	10.611 ± 0.778

2.6.5.5.2 腫瘍移植モデルラット

被験物質 : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び
^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide
試験番号 : 20000701
CTD における記載箇所 : 4.2.1.1.2.1

動物種	ラット (CA20948 移植)
系統	Lewis
性別 (雄/雌) /動物数	3M
投与方法	静脈内投与
投与形態/溶媒	溶液
投与量	9.25 MBq (250 μCi)
放射性核種	^{177}Lu
比放射能	44.4 TBq/mmol (1200 Ci/mmol)
計測時間 (時間)	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide : 1，4，24　^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate : 1，4，12，24，48，72

2.6.5.5.2 腫瘍移植モデルラット（続き）

組織/臓器	放射能濃度　平均値 ± 標準誤差								
	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide			^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate					
	1 時間	4 時間	24 時間	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血液 (%ID/g)	0.113 ± 0.012	0.004 ± 0.001	0.001 ± 0.000	0.063 ± 0.005	0.005 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000
肝臓 (%ID/g)	0.083 ± 0.003	0.065 ± 0.005	0.054 ± 0.007	0.048 ± 0.003	0.039 ± 0.001	0.038 ± 0.001	0.032 ± 0.001	0.026 ± 0.002	0.029 ± 0.003
腎臓 (%ID/g)	2.413 ± 0.018	2.324 ± 0.049	2.186 ± 0.115	1.313 ± 0.040	1.424 ± 0.062	1.801 ± 0.077	1.293 ± 0.063	1.267 ± 0.031	1.251 ± 0.050
骨格筋 (%ID/g)	0.021 ± 0.002	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.001	0.015 ± 0.002	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000
脾臓 (%ID/g)	0.055 ± 0.003	0.026 ± 0.002	0.023 ± 0.001	0.042 ± 0.003	0.029 ± 0.002	0.033 ± 0.003	0.028 ± 0.003	0.027 ± 0.002	0.028 ± 0.002
心臓 (%ID/g)	0.048 ± 0.003	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.037 ± 0.002	0.013 ± 0.001	0.007 ± 0.000	0.006 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.001
膵臓 (%ID/g)	2.664 ± 0.028	2.400 ± 0.152	1.463 ± 0.072	7.184 ± 0.665	7.591 ± 0.010	2.726 ± 0.090	2.779 ± 0.136	2.267 ± 0.214	2.148 ± 0.022
小腸及び内容物 (%ID/g)	0.209 ± 0.020	0.186 ± 0.068	0.096 ± 0.029	0.557 ± 0.092	0.516 ± 0.047	0.300 ± 0.030	0.289 ± 0.021	0.132 ± 0.011	0.148 ± 0.022
胃及び内容物 (%ID/g)	0.216 ± 0.016	0.303 ± 0.033	0.140 ± 0.041	0.820 ± 0.081	0.887 ± 0.125	0.532 ± 0.089	0.496 ± 0.095	0.329 ± 0.065	0.311 ± 0.040
骨 (%ID/g)	0.115 ± 0.005	0.067 ± 0.001	0.061 ± 0.002	0.457 ± 0.023	0.393 ± 0.003	0.334 ± 0.009	0.295 ± 0.014	0.253 ± 0.021	0.248 ± 0.015
腫瘍 (%ID/g)	1.401 ± 0.035	1.307 ± 0.063	0.862 ± 0.050	4.483 ± 0.387	4.367 ± 0.090	3.553 ± 0.178	2.521 ± 0.052	2.244 ± 0.196	1.792 ± 0.042
累積尿 (%ID)	NA	NA	78.620 ± 1.721	NA	NA	NA	66.608 ± 0.445	66.608 ± 0.445	70.167 ± 1.384
累積糞 (%ID)	NA	NA	7.217 ± 1.689	NA	NA	NA	6.225 ± 0.758	10.189 ± 0.143	12.156 ± 0.731
総累積排泄量 (%ID)	NA	NA	85.837 ± 2.113	NA	NA	NA	72.833 ± 1.007	76.797 ± 0.433	82.323 ± 1.544
回収率 (%ID)	NA	NA	97.492 ± 2.420	NA	NA	NA	92.713 ± 0.606	94.653 ± 0.930	98.153 ± 0.671

NA : 該当なし

2.6.5.5.3　腫瘍移植モデルラット (SSTR のブロッキング)

被験物質 : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 : [redacted]
CTD における記載箇所 : 4.2.2.3.5

動物種	ラット (AR42J 移植)	
系統	Lewis	
性別 (雄/雌) /動物数	3M	
投与方法	静脈内投与	
投与形態/溶媒	溶液	
投与量	9.25 MBq (250 μCi)	
放射性核種	^{177}Lu	
比放射能	44.4 TBq/mmol (1200 Ci/mmol)	
計測時間	投与後 3 時間　(ブロッキング: 投与前 45 分に 1.3 mg/kg 用量の Tyr^{3}-Octreotate)	
組織/臓器	放射能濃度　平均値 ± 標準誤差 (%ID/g)	
	ブロッキングあり	ブロッキングなし
血液	0.007 ± 0.001	0.011 ± 0.001
肝臓	0.069 ± 0.006	0.052 ± 0.004
腎臓	2.693 ± 0.198	1.493 ± 0.092
筋肉	0.008 ± 0.000	0.005 ± 0.000
脾臓	0.034 ± 0.002	0.055± 0.002
心臓	0.010 ± 0.001	0.022 ± 0.002
膵臓	0.323 ± 0.055	13.998 ± 1.669
小腸	0.051 ± 0.006	0.458 ± 0.105
胃	0.060 ± 0.025	0.768 ± 0.054
骨	0.043 ± 0.004	0.664 ± 0.074
腫瘍	0.624 ± 0.120	4.594 ± 0.360

2.6.5.5.4　腫瘍移植モデルラット (キレーター)

被験物質 : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び
^{177}Lu-DTPA-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 : [redacted], [redacted]
CTD における記載箇所 : 4.2.2.3.2，4.2.2.3.3

動物種	ラット (CA20948 移植)					
系統	Lewis					
性別 (雄/雌) /動物数	3M					
投与方法	静脈内投与					
投与形態/溶媒	溶液					
投与量	9.25 MBq (250 μCi)					
放射性核種	^{177}Lu					
比放射能	^{177}Lu-DTPA-Tyr^{3}-Octreotate : 51.8 TBq/mmol (1400 Ci/mmol), ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate : 44.4 TBq/mmol (1200 Ci/mmol)					
計測時間 (時間)	^{177}Lu-DTPA-Tyr^{3}-Octreotate : 1，4，24　^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate : 1，4，24					
組織/臓器	放射能濃度　平均値 ± 標準誤差					
	^{177}Lu-DTPA-Tyr^{3}-Octreotate			^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate		
	1 時間	4 時間	24 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液 (%ID/g)	0.100 ± 0.006	0.028 ± 0.006	0.006 ± 0.000	0.063 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000
肝臓 (%ID/g)	0.049 ± 0.002	0.037 ± 0.003	0.040 ± 0.002	0.043 ± 0.001	0.029 ± 0.001	0.028 ± 0.001
腎臓 (%ID/g)	1.742 ± 0.058	1.591 ± 0.139	1.266 ± 0.081	1.553 ± 0.176	1.684 ± 0.120	1.729 ± 0.158
骨格筋 (%ID/g)	0.021 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.014 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000
脾臓 (%ID/g)	0.056 ± 0.014	0.028 ± 0.002	0.037 ± 0.003	0.038 ± 0.001	0.025 ± 0.002	0.022 ± 0.001
心臓 (%ID/g)	0.048 ± 0.004	0.020 ± 0.001	0.009 ± 0.000	0.035 ± 0.001	0.011 ± 0.000	0.005 ± 0.001
膵臓 (%ID/g)	7.492 ± 0.378	6.744 ± 0.515	3.305 ± 0.319	8.545 ± 1.132	8.322 ± 0.648	3.692 ± 0.310
小腸及び内容物(%ID/g)	0.847 ± 0.086	0.395 ± 0.078	0.263 ± 0.066	0.688 ± 0.160	0.463 ± 0.095	0.241 ± 0.010
胃及び内容物(%ID/g)	0.808 ± 0.253	0.997 ± 0.326	0.311 ± 0.119	1.101 ± 0.191	0.558 ± 0.179	0.805 ± 0.002
骨 (%ID/g)	0.285 ± 0.020	0.290 ± 0.015	0.396 ± 0.021	0.334 ± 0.028	0.262 ± 0.010	0.188 ± 0.030
腫瘍 (%ID/g)	2.343 ± 0.187	1.807 ± 0.090	1.379 ± 0.098	3.080 ± 0.097	2.678 ± 0.047	1.738 ± 0.242
累積尿 (%ID)	NA	NA	65.007 ± 4.007	NA	NA	64.588 ± 1.367
累積糞 (%ID)	NA	NA	7.976 ± 1.995	NA	NA	10.656 ± 2.820
総累積排泄量 (%ID)	NA	NA	72.983 ± 3.286	NA	NA	75.244 ± 2.111
回収率 (%ID)	NA	NA	92.147 ± 3.426	NA	NA	93.940 ± 1.458

NA : 該当なし

2.6.5.5.5 遊離 $^{177}Lu^{3+}$の影響

被験物質 : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate,
$^{177}LuCl_3$ 及び
^{177}Lu-DTPA
試験番号 : -
CTD における記載箇所 : 4.2.2.3.6

動物種	ラット
系統	Wistar
性別 (雄/雌) /動物数	≥3M
投与方法	静脈内投与
投与形態/溶媒	溶液
投与量	10 MBq
放射性核種	^{177}Lu
比放射能	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate : 20MBq/μg DTPA (塩化ルテチウム (^{177}Lu) 又は ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与の前に添加) : 4 μg
計測時間	ガンマカウンター : 24 時間，ガンマカメラ : 25 分，4，24 時間，オートラジオグラフィー : NS
薬物動態試験の概要文中に図を含めた 【2.6.4.4.4 参照】。	

NA : 該当なし，NS: データが示されていない

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

被験物質 ：^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 ：BAN1116A27，[redacted]16_042
CTD における記載箇所 ：4.2.2.3.1，4.2.2.3.7

試験系	ラット，イヌ，ヒトの血漿			
試験方法	平衡透析法			
定量対象物質	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate			
定量法	LC-MS/MS			
動物種	血漿蛋白非結合率 平均値 ± 標準偏差 (%)*			
	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate		^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	
	1 μg/mL**	5 μg/mL**	1 μg/mL**	5 μg/mL**
ラット	28.3 ± 7.3	72.9 ± 20.6	37.6 ± 11.6	68.3 ± 20.2
イヌ	18.8 ± 5.5	33.5 ± 10.9	56.5 ± 12.0	62.3 ± 20.8
ヒト	52.0 ± 8.7	51.5 ± 13.4	56.9 ± 14.8	72.3 ± 24.2

* 試験番号 Q16_042 の結果のみを示した。
** 総ペプチド量

2.6.5.7 薬物動態試験 : 妊娠又は授乳動物における試験

実施していない。

2.6.5.8 薬物動態試験 : その他の分布試験

実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vivo*

実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vitro*

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 : AAA/01，AAA/05
CTD における記載箇所 : 4.2.2.4.1，4.2.2.4.4

試験系	ラット，イヌ，ヒトの単離肝細胞及び腎ホモジネート			
酵素反応	37ºC，最大 4 時間			
添加濃度	1，10 μmol/L			
定量法	LC-MS/MS			
結果	単離肝細胞 : 代謝物は検出されなかった。 腎ホモジネート : 総ペプチド (^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の和) のクリアランス値及び同定された代謝物を以下に示した。			
代謝物			ラット	イヌ	ヒト
M1	^{175}Lu-DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-COOH		x	✓	✓
M2	DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-COOH		x	✓	✓
M3	Hydroxylated (^{175}Lu-DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH (Cys 架橋なし))		✓	✓	✓
M4	Asn-Tyr-NH-CH_2-CH=N		✓	✓	✓
M5	Hydroxylated (DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH (Cys 架橋なし))		✓	✓	✓
M6	Asn-Tyr		✓	✓	✓
M7	Asn-[Tyr]-Hydroxylation		✓	✓	✓
M8	DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH		x	✓	x
^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate			x	✓	x
DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate			x	✓	x
総ペプチドの腎クリアランス値 (mL/mim/g)			0.179	0.0237	0.340

x : 未検出　✓ : 検出

2.6.5.11 薬物動態試験 ： 推定代謝経路

腎ホモジネート処理で同定した代謝物を 2.6.5.10 に示した。

2.6.5.12 薬物動態試験 : 薬物代謝酵素の誘導／阻害

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 : AAA/02，AAA/03
CTD における記載箇所 : 4.2.2.4.2，4.2.2.4.3

試験の種類	ヒト CYP 阻害評価	ヒト CYP 誘導評価
試験番号	AAA/02	AAA/03
^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の濃度 (μmol/L)	0.001，0.01，0.1，1，3，10	0.007，0.07，0.7
CYP 分子種	CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4	CYP1A2，2B6，及び 3A4
方法	ヒト肝ミクロソームを用いて，直接阻害作用及び時間依存的阻害作用を評価した。	単離した培養ヒト肝細胞を用いて，ヒト CYP 誘導能を評価した。
結果	直接阻害作用 CYP2C9 は 10 μmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate で 33%阻害された。CYP2C9 以外の分子種の阻害率は 10%未満であった。 時間依存的阻害作用 すべての分子種において IC_{50} の変化はみられなかった。10 μmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate において，CYP1A2 は 0 分のプレインキュベーションで 5%阻害，30 分のプレインキュベーションで，22%阻害されたが，IC_{50} 値に影響は与えなかった。	CYP 誘導は観測されなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験 : 排泄

被験物質 : ^{177}Lu/^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 : [redacted]，19990111
CTD における記載箇所 : 4.2.2.5.1，4.2.2.5.2

動物種	ラット(CA20948 移植)							
系統	Lewis							
動物数/性別	3M							
投与方法	静脈内							
投与形態/溶媒	溶液							
投与量 (mg/kg)	9.25 MBq (250 µCi)				0.925MBq (25 µCi)			
放射性核種	^{177}Lu				^{111}In			
比放射能 (MBq/mg)	44.4 TBq/mmol (1200 Ci/mmol)				22.2 TBq/mmol (600 Ci/mmol)			
定量対象物質	総放射能				総放射能			
	排泄率 平均値 ± 標準誤差 (% of dose)							
投与後の時間	累積尿	累積糞	総排泄物	回収率	累積尿	累積糞	合計	回収率
24 hr	66.608 ± 0.445	6.225 ± 0.758	72.833 ± 1.007	92.713 ± 0.606	62.900 ± 1.597	8.769 ± 0.888	71.669 ± 1.858	92.109 ± 1.572
48 hr	63.500 ± 2.673	10.189 ± 0.143	73.689 ± 2.598	91.545 ± 2.449	NA	NA	NA	NA
72 hr	70.167 ± 1.384	12.156 ± 0.731	82.323 ± 1.544	98.153 ± 0.671	NA	NA	NA	NA
試験番号	19990111				[redacted]			
CTD における記載箇所	4.2.2.5.2				4.2.2.5.1			

NA : 該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験 ： 排泄 ： 胆汁中

実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験 : 薬物相互作用

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の濃度 (μmol/L)	結果	試験番号	CTD における記載箇所
Caco-2 細胞を用いた P-糖蛋白質を介した薬物相互作用	0.1，1，10	Caco-2 細胞を用いた P-糖蛋白質を介した薬物相互作用を評価した結果，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は P-糖蛋白質の基質又は阻害剤として機能しなかった。	AAA/04	4.2.2.6.1
ヒトトランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2, 及び OCT1)の阻害作用	BCRP : 0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10 OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，OCT1 : 0.03，0.1，0.3，1，3，10	Caco-2 細胞を用いて BCRP 阻害作用を評価した結果，輸送阻害は認められなかった。 HEK293 細胞を用いて OATP1B1，OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, 及び OCT1 の阻害作用を評価した結果，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，及び OAT3 の輸送阻害は認められず，OCT2 及び OCT1 は 10 μmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate で，わずかではあるが阻害された。この濃度は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床用量で想定される最高血漿中濃度（70 nmol/L）よりはるかに高いことから，臨床において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与による OCT2 及び OCT1 阻害の影響はないと考えられた。	[redacted]1573[redacted]1	4.2.2.6.2

2.6.5.16 薬物動態試験 : その他

2.6.5.16.1 *in vitro* ヒト血清中安定性

被験物質 : $DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate
試験番号 : [redacted]-010-[redacted]
CTD における記載箇所 : 4.2.2.7.2

方法	0.001 mg/mL の $DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を添加したヒト血清を 5 分～96 時間 37ºC でインキュベーションした。インキュベーション後，遠心分離し，上清中の未変化体の割合を RP-HPLC で測定した(n = 3)。$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate の安定性は 0 時点でのピークエリア面積に対する割合で求めた。									
結果の表示	$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate の存在率 (%)									
		5 分	20 分	40 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
	平均値	94.3	92.7	90.7	84.3	83.6	83.4	86.6	80.6	83.4	83.4
	標準偏差	2.4	3.4	8.2	9.4	9.3	13.1	3.0	6.0	1.2	3.6

2.6.5.16.3 ラットを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 血漿中安定性試験

被験物質 : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
試験番号 : [redacted]1
CTD における記載箇所 : 4.2.2.7.1

<table>
<tr><td>方法</td><td colspan="12">*in vitro*
製造から 41 時間及び 60～63 時間経過した ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate をラット血清に添加し， 5 分～96 時間 37ºC でインキュベーションした。インキュベーション後，遠心分離し，上清中の未変化体の割合を HPLC-UV-RAD で測定した (n = 3)。

in vivo
ラット (Lewis) に ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 37～74 MBq (1～2 mCi) を静脈内投与し，投与後 5 分～6 時間に採取した血液から抽出した血漿を HPLC-UV-RAD で分析した (n = 3)。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">結果の表示</td><td colspan="12">*in vitro*
DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の存在率 (%)</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>5 分</td><td>20 分</td><td>40 分</td><td>1 時間</td><td>3 時間</td><td>6 時間</td><td>12 時間</td><td>24 時間</td><td>48 時間</td><td>72 時間</td><td>96 時間</td></tr>
<tr><td>製造から 41 時間</td><td>平均値</td><td>98.7</td><td>99.4</td><td>99.7</td><td>99.5</td><td>ND</td><td>99.0*</td><td>99.0</td><td>98.7</td><td>99.8</td><td>99.4</td><td>99.9</td></tr>
<tr><td>製造から 60～63 時間</td><td>平均値</td><td>99.5</td><td>99.7</td><td>99.9</td><td>99.9</td><td>100.0</td><td>98.4</td><td>97.0</td><td>96.0</td><td>99.7</td><td>100.0</td><td>99.3</td></tr>
<tr><td colspan="12">* n = 1　ND : データなし

in vivo
投与後 5，20 分の時点では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 以外の放射能ピークはほとんど認められなかった。以降の時点 (40 分～6 時間では，放射能が低く，放射能ピークは検出されなかった。</td></tr>
</table>