

ルを5分間、1回測定して得られた dpm 値とした。

このバックグラウンド値を差し引いてネットのカウント値とした。なお、放射能の検出限界はバックグラウンド値の2倍とした。

サンプルオキシダイザー (Model 307 型, PerkinElmer) により燃焼処理を行って放射能を測定した際は、あらかじめ放射能の回収率 ($n=3$, 許容範囲 90.0%以上) を測定した。また、各最終燃焼後にも同様に放射能の回収率 ($n=3$) を測定した。なお、サンプルオキシダイザーによる燃焼処理は、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を CO_2 吸収剤 (Carbo-Sorb, PerkinElmer : 6 mL として設定) に回収させ、Permafluor E+ (PerkinElmer : 9 mL として設定) を混合することにより行った。

以下に測定試料調製法を示す。

6.8.1 投与液

一部 (50 μL , $n=3$) を分取し、メタノールで希釈して 50 mL に定容した。希釈液 1 mL をバイアルに分取 (各 $n=1$) し、シンチレーションカクテル (Clear-Soll, ナカライテスク) を 5 mL 加えて混合した。

6.8.2 放射化学的純度測定用試料

一部 (10 μL , $n=1$) をバイアルに分取し、Flo-Scint II を 5 mL 加えて混合した。

6.8.3 HPLC 溶出液 (シンチレーションカクテルを含む)

全重量を測定し、10 mL ($n=1$) をバイアルに分取、秤量し、Flo-Scint II を 5 mL 加えて混合した。

6.8.4 血液及び血漿

サンプルオキシダイザーにより燃焼処理した。

6.8.5 尿

全重量を測定したのち、約 0.5 mL ($n=2$) をバイアルに分取、秤量し、Clear-Soll を 10 mL 加えて混合した。

6.8.6 糞

糞重量を測定し、約 4 倍 (v/w) 量の精製水を加えて全重量を測定したのち超高速ホモジナイザー (Polytron, Kinematica) を用いて懸濁液とした。

約 0.5 mL ($n=3$) をコンバストパッドに分取、秤量して、サンプルオキシダイザーにより燃焼処理した。

6.8.7 ケージ洗浄液

全重量を測定したのち、約 0.5 mL ($n=2$) をバイアルに分取、秤量し、Clear-Soll を 10 mL 加えて混合した。

6.8.8 脳脊髄液

一部 (n=1) をコンバストパッドに分取, 秤量して, サンプルオキシダイザーにより燃焼処理した。

6.8.9 組織 A

重量を測定し, 組織は解剖用剪刀により, 消化管内容物はミキサーにより, それぞれ粗砕したのち, 一部 (n=1) をコンバストパッドに分取, 秤量して, サンプルオキシダイザーにより燃焼処理した。

6.8.10 組織 B

コンバストパッドに採取して組織重量を測定したのち, 全量をサンプルオキシダイザーにより燃焼処理した。

6.8.11 組織 C

組織の一部を採取し, 約 0.1 g (n=1) をコンバストパッドに分取, 秤量して, サンプルオキシダイザーにより燃焼処理した。

6.9 残余試料の取扱い

測定残分の血漿, 尿, 糞及び組織は, 冷凍 (-20°C, 許容範囲: -40~-15°C) 保存した。ケージ洗浄液は試験終了までに廃棄した。

試験終了後の残余試料は関連する薬物動態試験 (試験番号: B140810, 株式会社 L S I メディエンス 鹿島研究所) に移管する。

6.10 コンピュータシステムの使用

血液, 血漿及び組織中放射能濃度, 組織中放射能分布率並びに尿, 糞及びケージ洗浄液中放射能排泄率 (回収率) は, 薬物動態試験支援システム ADMESUPPORT Ver. 2.1 (富士通株式会社) を用いて算出した。

当該システムの試験情報には, 群に関する情報, 核種に関する情報, 動物購入に関する情報, 投与に関する情報, 採取項目に関する情報及び測定予定に関する情報を登録した。

血液, 血漿及び組織中放射能濃度は P092 フリー体換算濃度として算出し, 組織中放射能分布率並びに尿, 糞及びケージ洗浄液中放射能排泄率 (回収率) は投与放射能に対する百分率 (% of dose) として算出した。

(1) データのオンライン収集

重量 (g): 投与実績重量, 尿, 糞, ケージ洗浄液, 組織

放射能測定値 (dpm): 血液, 血漿, 尿, 糞, ケージ洗浄液, 組織

(2) データのオフライン収集

容量又は重量: 投与液 (6.3.2 項, g), 血液, 血漿 (mL), 体重 (g)

放射能測定値 (dpm): 投与液 (6.3.2 項)

サンプルオキシダイザー回収率 (%)

6.11 薬物速度論的解析

動物番号 01101 における血液、血漿中放射能濃度推移を薬物動態解析ソフトウェア Phoenix WinNonlin 6.3 (Pharsight Corporation as part of Certara) の Non-compartmental analysis により解析し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

【薬物動態パラメータ及び算出方法】

薬物動態パラメータ			算出方法
最終報告書での表記		WinNonlin での表記	
C_0	時間 0 に外挿した初期血液、血漿中放射能濃度	C_0	—
$t_{1/2}$	消失半減期	HL_Lambda_z	計算に使用した時点は、血液、血漿中放射能濃度推移の結果を基に設定した (投与後 24~168 時間)。
AUC_{0-t}	血液、血漿中放射能濃度—時間曲線下面積	AUClast	最終測定時点 t までを台形法で算出した。
AUC_{0-inf}	血液、血漿中放射能濃度—時間曲線下面積	AUCINF_obs	—
CL_{total}	全身クリアランス	Cl_obs	—
Vd_{ss}	定常状態の分布容積	Vss_obs	—
MRT_{0-inf}	平均滞留時間	MRTINF_obs	—

— ; 対象外

6.12 試験結果の算出及び表示

試験結果の表示単位、表示桁数は以下の通りとし、表示桁数の1桁下で四捨五入して表示した。各試験結果を他の計算に用いる場合は、以下に示す表示桁数とした値を用いた。

試験結果	表示単位	表示桁数
投与液の放射化学的純度 HPLC カラムからの放射能の回収率	%	小数点以下1桁
投与液の放射能濃度	MBq/mL	小数点以下3桁
投与液の放射能濃度測定時の変動係数	%	小数点以下1桁
投与実績容量	mL	小数点以下3桁
血液、血漿中放射能濃度	ng eq./mL	小数点以下1桁
血球移行率	%	小数点以下1桁
R _B 値	--	小数点以下2桁
放射能排泄率及び放射能回収率	% of dose	小数点以下1桁
組織中放射能濃度	ng eq./g	小数点以下1桁
T/P 比	--	小数点以下2桁
組織中放射能分布率	% of dose	小数点以下2桁
C ₀	ng eq./mL	小数点以下1桁
t _{1/2} , MRT _{0-inf}	h	小数点以下1桁
AUC _{0-t} , AUC _{0-inf}	ng eq.·h/mL	整数
CL _{total}	mL/h/kg	整数
Vd _{ss}	mL/kg	整数

7. 結果

7.1 投与液の放射能濃度及び均一性

投与当日の投与前及び投与終了後における投与液の放射能濃度及び均一性の測定結果を Table 1 に示す。

放射能濃度は設定濃度の 90.0～110.0%の範囲内であり、設定通りに調製されたことが確認された。また、放射能濃度測定時の変動係数 (CV) は 5.0%以内であり、均一であることが確認された。

7.2 投与液中¹⁴C]P092 maleate の放射化学的純度

投与終了後における投与液中¹⁴C]P092 maleate の放射化学的純度の測定結果を Table 2 に示す。HPLC への注入放射能はほぼ完全に回収されており、かつ放射化学的純度が 95.0%以上であったことから、投与液中¹⁴C]P092 maleate は投与終了まで安定であったことが確認された。

7.3 血液及び血漿中放射能濃度

¹⁴C]P092 maleate を雄性サルに 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与したときの血液及び血漿中放射能濃度を Table 3 及び Figure 1 に示し、薬物動態パラメータを Table 3 に示す。

また、投与後 1, 4 及び 24 時間における放射能の血球移行率 (T) 及び血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比 (R_B 値) を Table 4 に示す。

血液中放射能濃度は投与後 5 分に 632.2 ng eq./mL を示し、投与後 24 時間には 61.4 ng eq./mL まで低下した。投与後 24 時間以降の血液中放射能濃度は 199.6 h の消失半減期 ($t_{1/2}$) で低下した。 C_0 , AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 915.5 ng eq./mL, 9280 及び 19908 ng eq.·h/mL であり、 CL_{total} , Vd_{ss} 及び MRT_{0-inf} はそれぞれ 50 mL/h/kg, 13811 mL/kg 及び 274.9 h であった。

血漿中放射能濃度は、血液中放射能濃度と比較して同程度又は低い値で推移した。 C_0 , $t_{1/2}$, AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 440.9 ng eq./mL, 223.3 h, 7785 及び 19030 ng eq.·h/mL であり、 CL_{total} , Vd_{ss} 及び MRT_{0-inf} はそれぞれ 53 mL/h/kg, 16780 mL/kg 及び 319.3 h であった。

投与後 1, 4 及び 24 時間において、放射能の血球移行率はそれぞれ 66.7%, 69.8%及び 52.6% であり、 R_B 値はそれぞれ 1.68, 1.99 及び 1.35 であった。

7.4 組織中放射能濃度

¹⁴C]P092 maleate を雄性サルに 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与したときの組織中放射能濃度及び組織中放射能分布率をそれぞれ Table 5 及び Table 6 に示す。

投与後 1 時間において、最も高い放射能濃度を示した組織は肺 (16588.7 ng eq./g) で、血漿中放射能濃度に対する比率 (T/P 比) は 183.91 であった。次いで、腎臓 (10277.2 ng eq./g), 肝臓 (7905.0 ng eq./g), 心臓 (7868.9 ng eq./g), 褐色脂肪 (7547.1 ng eq./g) 及び副腎 (7381.2 ng eq./g) で放射能濃度が高く、T/P 比はそれぞれ 113.94, 87.64, 87.24, 83.67 及び 81.83 であった。脳内では視床下部 (303.6 ng eq./g) に比較的高い放射能が認められ、T/P 比は 3.37 であった。他の脳部位、延髄、脊髄及び脳脊髄液における T/P 比は 1.00 未満であった。最も高い放射能分布率を示した組織は骨格筋 (60.89%) であり、次いで肝臓 (13.35%), 肺

(8.08%) 及び白色脂肪 (6.08%) であった。

投与後 24 時間においては、胆汁 (胆嚢内) 中に最も高い放射能濃度 (14772.6 ng eq./g) が認められ、T/P 比は 317.01 であった。胆汁を除いた組織の中では肺に最も高い放射能濃度 (12499.3 ng eq./g) が認められ、T/P 比は 268.23 であった。次いで、脾臓 (10878.9 ng eq./g)、副腎 (10530.4 ng eq./g)、褐色脂肪 (9652.2 ng eq./g) 及び胸腺 (7492.9 ng eq./g) で放射能濃度が高く、T/P 比はそれぞれ 233.45, 225.97, 207.13 及び 160.79 であった。脳内では視床下部 (119.9 ng eq./g) に比較的高い放射能が認められ、T/P 比は 2.57 であった。他の脳部位、延髄及び脊髄における T/P 比は 0.74~1.61 であった。脳脊髄液中の放射能は検出限界未満 (ND) であった。最も高い放射能分布率を示した組織は骨格筋 (61.98%) であり、次いで肝臓 (9.93%)、肺 (5.35%) 及び腎臓 (2.29%) であった。

投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度を示した組織は副腎 (14988.5 ng eq./g) で、T/P 比は 429.47 であった。次いで、脾臓 (14009.9 ng eq./g)、肺 (12687.8 ng eq./g)、褐色脂肪 (9032.1 ng eq./g) 及び膵臓 (7198.1 ng eq./g) で放射能濃度が高く、T/P 比はそれぞれ 401.43, 363.55, 258.80 及び 206.25 であった。脳内では視床下部 (246.8 ng eq./g) に比較的高い放射能が認められ、T/P 比は 7.07 であった。他の脳部位、延髄及び脊髄における T/P 比は 2.50~5.53 であった。脳脊髄液中の放射能は ND であった。最も高い放射能分布率を示した組織は骨格筋 (22.10%) であり、次いで肝臓 (5.48%)、肺 (4.43%) 及び小腸 (3.31%) であり、全ての組織及び消化管内容物を合わせた放射能の分布率は 51.22% であった。

7.5 尿及び糞中放射能排泄率

[¹⁴C]P092 maleate を雄性サルに 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中累積排泄率を Table 7 に示す。

投与後 24 時間までの尿及び糞中にはそれぞれ投与放射能の 1.5% 及び 3.2% が排泄された。投与後 168 時間までの尿及び糞中にはそれぞれ投与放射能の 8.6% 及び 30.8% が排泄され、ケージ洗浄液を含めた放射能の総排泄率は 40.9% であった。

8. 考察

[¹⁴C]P092 maleate を雄性カニクイザルに 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与したときの放射能の血液及び血漿中濃度推移，尿及び糞中排泄率並びに組織移行性について予備的に検討した。

投与後 168 時間までの尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ 8.6%及び 30.8%であり，サルにおける [¹⁴C]P092 maleate の主排泄経路は糞中排泄であることが示された。また，投与後 168 時間までの放射能の回収率は，総排泄率 (40.9%) と体内残存放射能 (51.22%) を合わせて，92.1%と算出された。

血液中放射能濃度は投与後 5 分から 24 時間までは比較的速やかに低下し，それ以降の消失は緩徐であった。血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度と比較して同程度又は低い値で推移し，[¹⁴C]P092 maleate は血球成分に移行し易いことが推察された。一方，脳脊髄液中への放射能の移行はわずかであった。

組織中放射能濃度は大部分の組織において血漿よりも高く，特に，肺，副腎及び脾臓では顕著に高い濃度の放射能が認められ，[¹⁴C]P092 maleate は組織移行性が高いことが示唆された。また，副腎，脾臓，膵臓，脳下垂体等多くの組織において投与後 168 時間に最高濃度を示し，体内残存量（組織中放射能分布率の合計）は投与放射能の 51.22%であったことから，[¹⁴C]P092 maleate は組織残留性が高く，体外への排泄は非常に緩徐であると考えられた。大脳においては視床下部で比較的高い放射能が認められ，[¹⁴C]P092 maleate の脳内分布には部位特異性のあることが示唆された。

9. 参考資料

- [1] R. J. Lutz, et. al., Drug Metab. Disp., 12, 529 (1984)

Table 1 Radioactivity concentration of [¹⁴C]P092 maleate in dosing formulation

Nominal concentration*	Date of preparation	Date of measurement	Radioactivity concentration			% of nominal concentration
			Individual value (MBq/mL)	Mean ± S.D. (MBq/mL)	C.V. (%)	
2 mg/4.38 MBq/mL	July 10, 2014	July 10, 2014 (On the day of preparation)	4.218	4.289 ± 0.069	1.6	97.9
			4.356			
			4.294			
		July 10, 2014 (After administration)	4.421	4.370 ± 0.070	1.6	99.8
			4.399			
			4.291			

*: As free form

Table 2 Radiochemical purity of [¹⁴C]P092 maleate in dosing formulation

Nominal concentration*	Date of preparation	Date of measurement	Sample	Detection	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery from HPLC system (%)
2 mg/4.38 MBq/mL	July 10, 2014	July 10, 2014 (After administration)	P092 maleate	UV ^{a)}	14.3	--	--
			[¹⁴ C]P092 maleate	RI ^{b)}	14.4	95.1	101.6

*: As free form

a) Absorbance (UV 254 nm)

b) Radioactivity

--: Not applicable

Table 3 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous bolus administration of [^{14}C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)	
	Blood	Plasma
5 min	632.2	320.0
15 min	300.1	167.9
30 min	217.7	134.4
1 h	190.3	113.4
2 h	143.8	99.3
4 h	122.2	77.3
8 h	107.2	68.7
10 h	96.9	58.9
24 h	61.4	52.8
48 h	56.5	48.4
72 h	47.5	48.3
120 h	43.3	36.6
168 h	36.9	34.9
C_0 (ng eq./mL)	915.5	440.9
$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	199.6	223.3
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	9280	7785
AUC_{0-inf} (ng eq.·h/mL)	19908	19030
CL_{total} (mL/h/kg)	50	53
Vd_{ss} (mL/kg)	13811	16780
MRT_{0-inf} (h)	274.9	319.3

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 24 h to 168 h.

Table 4 Distribution of radioactivity to blood cells and the ratio of the concentrations of radioactivity in blood to that in plasma 1, 4, and 24 h after single intravenous bolus administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg

Time	Hematocrit value (H _t , %)	Radioactivity concentration (ng eq./mL)		Distribution of radioactivity (T, %) ^{a)}	R _B ^{b)}
		Blood (C _b)	Plasma (C _p)		
1 h	44.0	170.9	101.5	66.7	1.68
4 h	40.0	126.0	63.4	69.8	1.99
24 h	36.0	62.9	46.6	52.6	1.35

a) $T (\%) = (1 - C_p/C_b \times [100 - H_t] / 100) \times 100$

b) $R_B = C_b/C_p$

Table 5 Radioactivity concentrations in tissues 1, 24, and 168 h after single intravenous bolus administration of [^{14}C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg

Tissue	Radioactivity concentration, ng eq./mL or g (Tissue/plasma ratio)		
	1 h	24 h	168 h
Blood	168.3 (1.87)	62.9 (1.35)	36.9 (1.06)
Plasma	90.2 (1.00)	46.6 (1.00)	34.9 (1.00)
Cerebral cortex	76.0 (0.84)	75.2 (1.61)	166.0 (4.76)
Striatum	50.2 (0.56)	73.0 (1.57)	116.2 (3.33)
Hippocampus	72.1 (0.80)	68.4 (1.47)	193.1 (5.53)
Hypothalamus	303.6 (3.37)	119.9 (2.57)	246.8 (7.07)
Cerebellum	87.1 (0.97)	73.8 (1.58)	187.2 (5.36)
Medulla oblongata	56.3 (0.62)	64.7 (1.39)	154.3 (4.42)
Spinal cord	25.1 (0.28)	34.7 (0.74)	87.1 (2.50)
Pituitary	2924.5 (32.42)	4161.5 (89.30)	5785.9 (165.79)
Eyeball	80.6 (0.89)	283.8 (6.09)	370.0 (10.60)
Submaxillary gland	2096.2 (23.24)	2360.5 (50.65)	3832.9 (109.83)
Mesenteric lymph nodes	1526.5 (16.92)	2270.0 (48.71)	4501.3 (128.98)
Thyroid	4815.7 (53.39)	2417.3 (51.87)	851.4 (24.40)
Thymus	991.7 (10.99)	7492.9 (160.79)	2584.5 (74.05)
Heart	7868.9 (87.24)	4835.8 (103.77)	1735.5 (49.73)
Lung	16588.7 (183.91)	12499.3 (268.23)	12687.8 (363.55)
Liver	7905.0 (87.64)	5410.2 (116.10)	3961.6 (113.51)
Adrenal	7381.2 (81.83)	10530.4 (225.97)	14988.5 (429.47)
Kidney	10277.2 (113.94)	5524.9 (118.56)	3965.6 (113.63)
Spleen	7165.9 (79.44)	10878.9 (233.45)	14009.9 (401.43)
Pancreas	4581.9 (50.80)	4677.2 (100.37)	7198.1 (206.25)
Testis	331.0 (3.67)	244.2 (5.24)	775.9 (22.23)
Artery	345.8 (3.83)	232.8 (5.00)	333.5 (9.56)
Skin	239.4 (2.65)	218.6 (4.69)	327.6 (9.39)
Skeletal muscle	1517.4 (16.82)	1483.2 (31.83)	521.8 (14.95)
Bone marrow	223.8 (2.48)	771.8 (16.56)	863.1 (24.73)
White adipose tissue	804.5 (8.92)	220.4 (4.73)	387.6 (11.11)
Brown adipose tissue	7547.1 (83.67)	9652.2 (207.13)	9032.1 (258.80)
Gallbladder	1271.6 (14.10)	1795.1 (38.52)	1112.6 (31.88)
Bile	3488.0 (38.67)	14772.6 (317.01)	6306.0 (180.69)
Cerebrospinal fluid	2.2 (0.02)	ND (NC)	ND (NC)
Stomach	-- (--)	-- (--)	1190.1 (34.10)
Small intestine	-- (--)	-- (--)	2740.2 (78.52)
Large intestine	-- (--)	-- (--)	1167.0 (33.44)

ND: Not detected

NC: Not calculated

--: Not determined

Table 6 Radioactivity distribution in tissues 1, 24, and 168 h after single intravenous bolus administration of [^{14}C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg

Tissue	Radioactivity distribution (% of dose)		
	1 h	24 h	168 h
Blood ^{a)}	0.98	0.38	0.23
Cerebral cortex	0.11	0.09	0.21
Striatum	0.00	0.01	0.01
Hippocampus	0.00	0.00	0.00
Hypothalamus	0.02	0.01	0.02
Cerebellum	0.01	0.01	0.03
Medulla oblongata	0.00	0.01	0.01
Pituitary	0.01	0.01	0.01
Eyeball	0.01	0.06	0.05
Submaxillary gland	0.15	0.17	0.21
Thyroid	0.03	0.03	0.01
Thymus	0.03	0.12	0.11
Heart	2.32	1.45	0.60
Lung	8.08	5.35	4.43
Liver	13.35	9.93	5.48
Adrenal	0.11	0.20	0.20
Kidney	3.59	2.29	1.11
Spleen	0.80	0.79	0.98
Pancreas	0.69	0.92	1.06
Testis	0.09	0.14	0.21
Skin ^{a)}	2.18	2.07	3.15
Skeletal muscle ^{a)}	60.89	61.98	22.10
White adipose tissue ^{a)}	6.08	1.74	3.09
Gallbladder	0.01	0.01	0.01
Bile	0.27	0.68	0.28
Stomach	--	--	0.65
Small intestine	--	--	3.31
Large intestine	--	--	1.25
Contents of stomach	--	--	0.03
Contents of small intestine	--	--	0.37
Contents of large intestine	--	--	2.01
Total	99.81	88.45	51.22

a) The whole weights of the blood, skin, skeletal muscle, and white adipose tissue were assumed as 6.0%, 9.4%, 41.4%, and 7.8% of body weight, respectively.

--: Not determined

Table 7 Cumulative radioactivity excretions in urine and feces after single intravenous bolus administration of [^{14}C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg

Time (h)	Cumulative radioactivity excretion (% of dose)				Total
	Urine	Feces	Cage washing (Purified water)	Cage washing (Methanol)	
0 - 8	0.6	--	0.4	--	1.0
- 24	1.5	3.2	0.6	--	5.3
- 48	3.1	9.4	0.8	--	13.3
- 72	4.5	15.4	0.9	--	20.8
- 96	5.7	19.2	1.1	--	26.0
- 120	6.8	23.2	1.1	--	31.1
- 144	7.7	26.8	1.2	--	35.7
- 168	8.6	30.8	1.4	0.1	40.9

--: Not determined

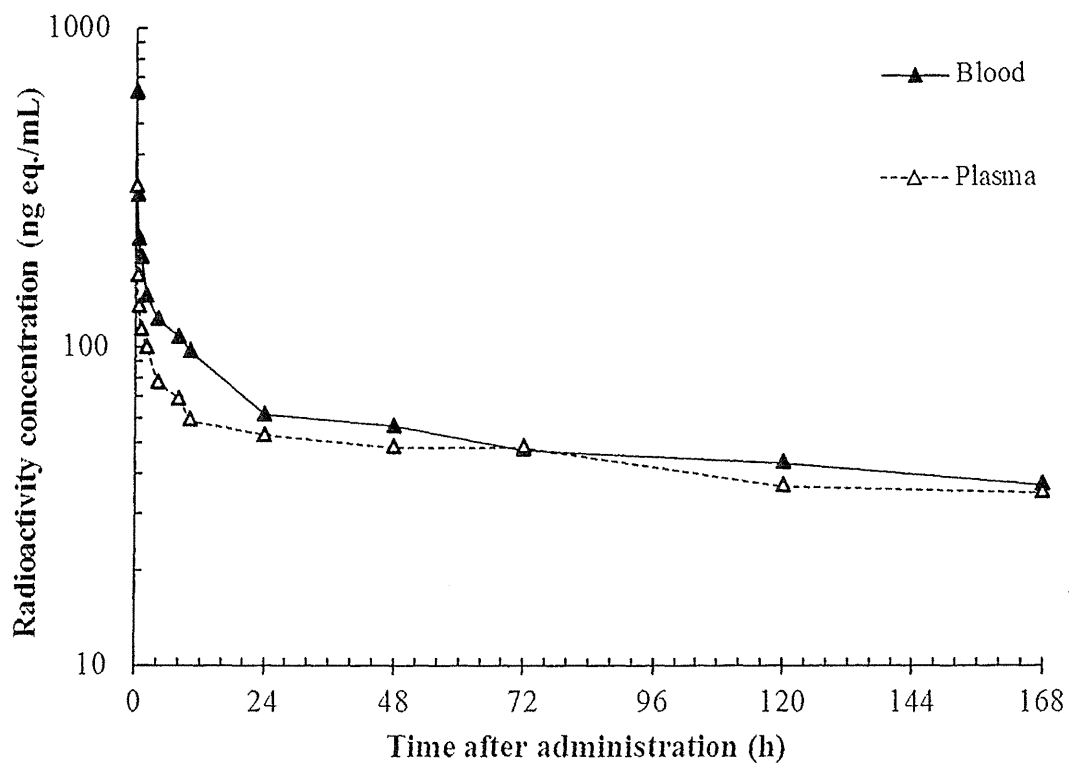


Figure 1 Radioactivity concentrations in blood and plasma after single intravenous bolus administration of [^{14}C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルに おける単回投与後の薬物動態予備試験

2014年8月26日

株式会社LSIメディエンス
分析代謝研究部

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験(試験番号B130897)

試験項目	投与経路	用量 (フリー体換算)	採取時点	動物番号
血液及び血漿中放射能濃度の測定 尿及び糞中放射能排泄率の測定	IV Bolus	1 mg/kg	経時採取 (投与後168 hまで)	01101
組織中放射能濃度の測定	IV Bolus	1 mg/kg	1 h	02102
			24 h	03103
			168 h	01101

試験内容

血液及び血漿中放射能濃度の測定

【採血時点】

投与後5, 15, 30分, 1, 2, 4, 8, 10, 24, 48, 72, 120, 168時間

尿及び糞中放射能排泄率の測定

【採取時点】

尿: 投与後8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168時間

糞: 投与後24, 48, 72, 96, 120, 144, 168時間

組織中放射能濃度の測定

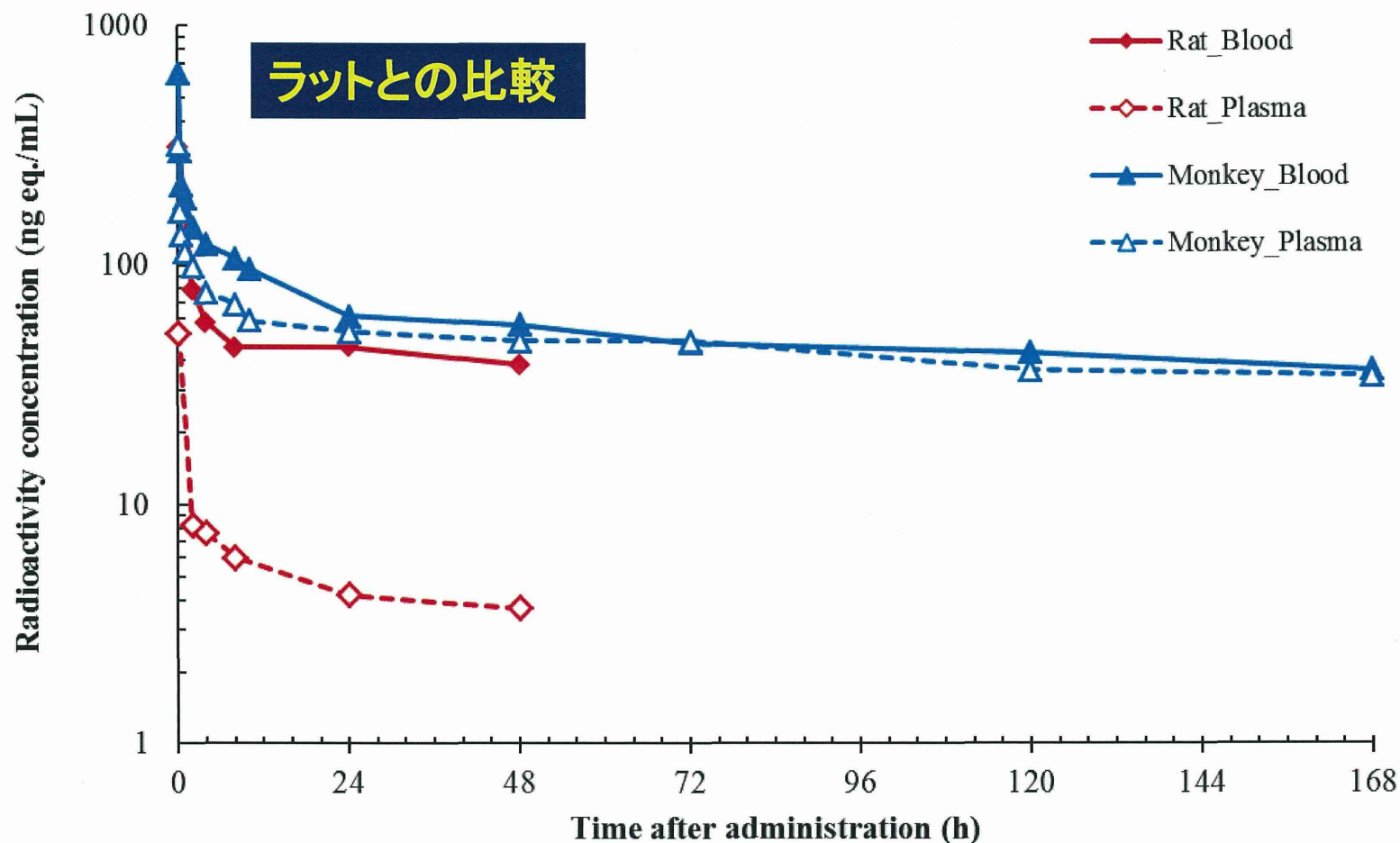
【時点】

投与後1, 24及び168時間

【採取試料】

血液, 血漿, 大脳(皮質, 線条体, 海馬, 視床下部), 小脳, 延髄, 脊髄, 脳脊髄液, 脳下垂体, 甲状腺, 顎下腺, 胸腺, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 副腎, 脾臓, 膵臓, 精巣, リンパ, 動脈, 皮膚, 骨格筋, 骨髄, 白色脂肪, 褐色脂肪, 胆嚢, 胆汁
(投与後168時間では, 消化管及び消化管内容物も採取)

血液及び血漿中放射能濃度推移



放射能濃度: 血液 > 血漿 (2倍程度), ラットでは10倍の濃度差
消失は非常に緩徐.

尿糞中排泄

Time (h)	Cumulative radioactivity excretion (% of dose)				
	Urine	Feces	Cage washing (Purified water)	Cage washing (Methanol)	Total
0 - 8	0.6	--	0.4	--	1.0
- 24	1.5	3.2	0.6	--	5.3
- 48	3.1	9.4	0.8	--	13.3
- 72	4.5	15.4	0.9	--	20.8
- 96	5.7	19.2	1.1	--	26.0
- 120	6.8	23.2	1.1	--	31.1
- 144	7.7	26.8	1.2	--	35.7
- 168	8.6	30.8	1.4	0.1	40.9

--: Not determined

主排泄経路: 糞中排泄 (胆汁排泄を示唆)

排泄は緩徐

投与後168時間における組織中放射能残存率: 投与量の51.2%