目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 まとめ 5
1.1 緒言 5
1.2 動物試験 5
1.3 要約 6
2 分析法 7
2.1 放射能の分析－^{177}Lu-PSMA-617 7
2.2 ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の定量 7
3 吸収 8
4 分布 8
4.1 血漿蛋白結合率及び血液／血漿濃度比 8
4.2 体内分布 8
4.2.1 マウスにおける組織及び腫瘍内分布 9
4.2.2 Wister ラットにおける体内分布 10
4.2.3 Sprague Dawley ラットの体内分布に対する PSMA-617 の投与量の影響 11
5 トキシコキネティクス 12
5.1 ラットにおけるトキシコキネティクス 12
5.2 ミニブタにおけるトキシコキネティクス 13
6 血漿及び代謝安定性（動物種間の比較） 14
7 消失／排泄 14
8 薬物動態学的薬物相互作用 14
9 その他の薬物動態試験 14
10 考察及び結論 14
11 参考文献 15

表 一 覧

Table 4-1 PC-3 PIP/flu 担癌雌無胸腺ヌード Balb/c マウスにおける ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布 9
Table 4-2 正常雄 Wister ラットにおける ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布 10

図 一 覧

該当なし

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HBSS	Hank’s balanced salt solution	ハンクス平衡塩溶液
IA 及び ID	injected activity, injected dose	投与放射能
%IA 及び%ID	percentage injected activity, percentage injected dose	投与放射能に対する割合
%IA/g	percentage injected activity per gram	1 g あたりの投与放射能に対する割合
%IA/Organ	percentage injected activity per organ	組織あたりの投与放射能に対する割合
%ID·h	area under the curve of the radioactivity	放射能の時間曲線下面積
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
PC-3	human prostate cancer cell line	-
p.i.	post injection	投与後
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPB	plasma protein binding	血漿蛋白結合率
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
RLT	radioligand therapy	放射性リガンド療法
T1/2	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Vz	distribution volume during terminal elimination phase	消失相での分布容積
^{175}Lu	Lutetium-175	ルテチウム 175
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
^{177}Lu-PSMA-617	Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan	-

1 まとめ

1.1 緒言

[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（AAA617）は，転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の治療を目的として開発中の前立腺特異的膜抗原（PSMA）を標的とする放射性リガンド療法（RLT）である。[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 は，^{177}Lu-PSMA-617 の新命名法によるものであり，本概要文では参照した試験報告書及び引用文献で記載された名称との一貫性を保つため ^{177}Lu-PSMA-617 と表記し，非放射性サロゲート化合物として用いた[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 を ^{175}Lu-PSMA-617 と表記した。

本概要文では，^{177}Lu-PSMA-617，PSMA-617，又は非放射性同位体である ^{175}Lu-PSMA-617 のいずれかを用い，実験動物での分布（腫瘍への取り込みを含む），代謝，排泄，及びトキシコキネティクス（TK）試験の詳細を記載した。

動物で実施した体内分布試験では，臨床試験で使用された薬剤と類似した ^{177}Lu-PSMA-617 製剤を使用した。すべての PSMA-617 分子が，キレート化により ^{177}Lu で放射性標識されるわけではないため，この試験製剤には ^{177}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の両方が含まれる。

In vitro 安定性，蛋白結合，血液／血漿濃度比，及び拡張型単回投与毒性試験（TK を含む）のような他の非臨床試験では，^{177}Lu-PSMA-617 製剤の代替として非放射性の ^{175}Lu-PSMA-617 製剤を使用した。^{175}Lu-PSMA-617 は，^{177}Lu-PSMA-617 と同じ工程で製造された。血漿蛋白結合率（PPB）及び代謝等の *in vitro* 試験，毒性試験，及び TK 試験で使用される非放射性製剤は，^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の両方を含む。

使用した被験物質については各試験報告書，表，及び要約で一覧にする。本概要文では，特に断らない限り，平均値を示す。PK の評価に使用した測定法は，放射化学及び生体試料分析の両方の特徴を有する。

1.2 動物試験

分布，腫瘍への取り込み，及び排泄を評価するための体内分布試験をマウス（無胸腺性ヌード Balb/c）及びラット（Sprague Dawley 及び Wister）で実施し，毒性試験及び TK の検討をラット（Sprague Dawley）及びミニブタ（Göttingen）で実施した。ラットの体内分布試験と毒性試験で使用した系統は，同様であった。

体内分布及び排泄試験では，マウス及びラットに ^{177}Lu-PSMA-617 製剤を静脈内投与し，ラット及びミニブタにおける毒性試験及び TK 試験では，^{177}Lu による PSMA-617 の標識の代わりに非放射性の ^{175}Lu を使用した非放射性の代用溶液を静脈内投与した。液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）による生体試料分析では，PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 の両方が測定可能であった。詳細を 2.6.5 薬物動態試験概要表に示す。

1.3 要約

^{177}Lu-PSMA-617 のような RLT に用いる放射性医薬品は，独特な PK 特性を有する薬剤である。キレート化された ^{177}Lu 放射性核種の放射能特性により，分子，すなわち組織への取り込み及び内在化を評価することが可能である。さらに，治療用の放射線（β 線）は，原理上有効性及び毒性の要因となる作用機序を有し，組織／腫瘍レベルでの体内分布の検討は，全身循環の血漿中薬物濃度に基づいた従来の PK 評価に加えて重要な評価項目となる。

PSMA 陽性及び陰性腫瘍異種移植片を移植した無胸腺ヌード Balb/c マウス（雌）における ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布の評価により，注入直後の PSMA 陽性腫瘍における ^{177}Lu-PSMA-617 の集積及び腎臓を介したバックグラウンド放射能の比較的速やかな消失が認められた（4.2.1 項）。^{177}Lu-PSMA-617 の明らかな腫瘍内滞留が，PSMA 陽性腫瘍で認められた。投与 6 時間後の腫瘍／バックグラウンド比は，約 20（腎臓）～3000（血液）の範囲内であり，PSMA 陰性腫瘍異種移植片及び他の組織への分布は限定的であった。投与 6 時間後では，^{177}Lu-PSMA-617 は腎臓を含め，すべての組織から速やかに減少し，残存放射能の投与放射能（IA）に対する割合（%IA）は，組織 1 g あたり 3%（3%IA/g）未満であった。それに対して，PSMA 陽性腫瘍異種移植片への取り込みは，投与 6 時間後で 55.4%IA/g であった。

正常な雄 Wister ラットにおける ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布は，マウスで認められた体内分布の挙動と同様であった（4.2.2 項）。肝臓，腸，腎臓，筋肉，及び骨における初期の集積とともに速やかな消失が認められた。投与後 3 時間以内に組織全体で IA の 80%（80%IA/Organ）超が排泄され，主な消失経路は腎臓であった。血液及び筋肉中の放射能は投与 24 時間後で完全に消失したが，残存放射能の滞留が，腸，肝臓，腎臓，及び骨で認められた。ただし，骨を除くこれらの臓器における取り込みは，経時的に徐々に減少した。

非標識 PSMA-617 を異なる 3 用量（0.21，2.1，及び 21 µg）でそれぞれ ^{177}Lu-PSMA-617 と同時投与したときの ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布に対する影響を正常な雄 Sprague Dawley ラットで検討した（4.2.3 項）。同時投与した PSMA-617 の異なる用量で ^{177}Lu-PSMA-617 のクリアランス（CL）に差は認められなかった。投与 1 日後，腎臓には投与放射能（ID）の約 0.4%（0.4%ID）が残存するのみであり，尿中には約 98%ID が検出された。同時投与した PSMA-617 の用量を 0.21 から 21 µg に増量したとき，^{177}Lu-PSMA-617 の腎臓への取り込みは 20 倍減少した。

非標識 PSMA-617 及び非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 の TK の測定は，単独の PK 試験の代わりにラット及びミニブタの単回投与毒性試験で実施した（5 項，2.6.6-2 項）。ラット及びミニブタでは，測定可能なレベルの 2 つの分析対象物質（PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617）が，^{175}Lu-PSMA-617 試験溶液を投与されたすべての動物の血漿中で検出された。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は，いずれも用量の増加に伴い全身曝露量（AUClast）及び Cmax が増加し，TK は類似していた。ラットでは概ね用量に比例した増加が，ミニブタではわずかに用量比を上回った増加が認められた。ラット及びミニブタの全身曝露量は，いずれも雌雄で同程度であった。消失相での分布容積（Vz）及び CL は，ラット及びミニブタのいずれも概ね用量に依存せず，ほぼ線形の動態が示唆された。

ラットにおける ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の Vz は，いずれも雌雄で同程度であった（5.1 項）。ミニブタにおいても同様の結果が認められた（5.2 項）。これらの結果から全身の体液量と比較して組織への分布は少ないことが示された。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の消失半減期（T1/2）は，いずれもラットでは約 20 分，ミニブタでは約 1 時間であり，雌雄間でも同程度であった。

非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の PPB は，ラット，ミニブタ，及びヒトでいずれも中程度であり，わずかに濃度依存的であった（4.1 項）。血漿中濃度 1 µg/mL を用いて検討したときの ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の PPB は，ヒトで最も高く約 70%であった。ラット及びミニブタにおける PPB は，1 µg/mL の濃度で約 60%であった。^{175}Lu-PSMA-617 の血液／血漿濃度比（平均値）は，マウス，ラット，ミニブタ，及びヒトでそれぞれ 0.34，0.45，0.55，及び 0.49 であった。血液／血漿濃度比は，検討したすべての動物種で 1 より低く，^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は，赤血球中にはほとんど分布しないものと考えられる。

非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，ヒト，ラット，及びミニブタ血漿中でいずれも 37°C で 2 時間まで安定であった（6 項）。また，^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は，ヒト，ラット，及びミニブタ由来の肝臓及び腎臓の S9 画分による酵素分解に対して代謝的に安定であった（6 項）。補酵素非存在下及び S9 非存在下での陰性対照のインキュベーションでは，分析対象物質の減少は認められなかった。

正常な雄 Sprague Dawley ラットに ^{177}Lu-PSMA-617 を静脈内投与したとき，放射能は，腎臓を介して尿中に速やかに排泄されることが示された。投与後 1 日間で尿中に 95%ID 超が排泄され，同時投与した PSMA-617 の投与量に依存しなかった（7 項）。

2 分析法

2.1 放射能の分析－^{177}Lu-PSMA-617

体内分布試験で採取された血液，尿，臓器，及び組織中の放射能濃度は，ガンマカウンター[Table 2.6.5.5A-Umbricht et al. 2017]，[Table 2.6.5.5C-^{177}Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat]又はシンチレーションカウンター[Table 2.6.5.5B-Das et al. 2016]で測定した。

2.2 ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の定量

ラット及びミニブタの血漿中 ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 濃度は，内部標準として Gd-PSMA-617 を用い，LC-MS/MS 法により定量した。それぞれの分析対象物質の生体試料分析法をバリデートし，ラット及びミニブタの医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用拡張型単回投与毒性試験で使用した[Table 2.6.7.5A-A3732]，[Table 2.6.7.5B-A3733]。

ラットの血漿中 ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 濃度の測定法バリデーションの結果を[Table 2.6.5.2E-A3730]に示す。定量下限（LLOQ）は，血漿 50 µL を用いたとき 33 ng/mL であった。

^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の−80°C における長期安定性については実試料の実際の保存期間をカバーする期間（それぞれ 106 日間及び 115 日間）で検討した。

ミニブタの血漿中 ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 濃度の測定法バリデーションの結果を[Table 2.6.5.2F-A3731]に示す。LLOQ は，血漿 50 µL を用いたとき 33 ng/mL であった。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の−80°C における長期安定性については実試料の実際の保存期間をカバーする期間（それぞれ 87 日間及び 88 日間）で検討した。

3 吸収

^{177}Lu-PSMA-617は静脈内投与されるため，^{177}Lu-PSMA-617の吸収及びバイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の PK は，ラット及びミニブタにおける GLP拡張型単回投与毒性試験の一部として実施した TK で評価した。その結果は，5項トキシコキネティクスを参照のこと。

4 分布

4.1 血漿蛋白結合率及び血液／血漿濃度比

非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の *in vitro* での PPB を評価した[Table 2.6.5.6A-0597]。

^{175}Lu-PSMA-617 では，ヒト血漿で最も PPB が高く，1 及び 5 µg/mL の濃度でそれぞれ約 70%及び約 62%であった。ラット及びミニブタの PPB は同程度であった。ラットでは，1 及び 5 µg/mL の濃度でそれぞれ 59.5%及び 51.7%であり，ミニブタではそれぞれ 63.4%及び 56.8%であった。

PSMA-617についてもヒト血漿で最も PPBが高く，1及び 5 µg/mLの濃度でそれぞれ約 70%及び約 58%であった。ラット及びミニブタの PPB は同程度であった。ラットでは，1 及び 5 µg/mL の濃度でそれぞれ 58.7%及び 47.1%であり，ミニブタでは，それぞれ 58.1%及び 54.3%であった。

PSMA-617 の血液／血漿濃度比を ^{175}Lu-PSMA-617 の 50%標識溶液 5 µg/mL で検討した[Table 2.6.5.6B-Q20_046]。PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 の血液／血漿濃度比は，マウスでそれぞれ 0.40 及び 0.34，ラットでそれぞれ 0.35 及び 0.45，ミニブタでそれぞれ 0.42 及び 0.55，ヒトでそれぞれ 0.28 及び 0.49 であった。血液／血漿濃度比は，いずれも検討したすべての動物種で 1 より低かったことから，PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 は，赤血球中にほとんど分布しないと考えられる。

4.2 体内分布

^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布は，雌の無胸腺ヌード Balb/c マウス及び正常な雄 Wister ラットにおいて実施されている文献から引用した[Table 2.6.5.5A-Umbricht et al. 2017]，[Table 2.6.5.5B-Das et al.

2016]。正常な雄 Sprague Dawley ラットにおける追加の体内分布試験は，開発業務受託機関で実施した[2.6.5.5C-^{177}Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat]。

4.2.1 マウスにおける組織及び腫瘍内分布

^{177}Lu-PSMA-617 の組織及び腫瘍内分布は，PSMA 陽性 PC-3 PIP 及び PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍異種移植片担癌マウスで検討した[Table 2.6.5.5A-Umbricht et al. 2017]。雌の無胸腺ヌード Balb/c マウスの右肩に PC-3 PIP 腫瘍細胞［Ca^{2+}/Mg^{2+}を添加したハンクス平衡塩溶液（HBSS）100 µL に懸濁した 6 × 10^6個の細胞］及び左肩に PC-3 flu 腫瘍細胞（Ca^{2+}/Mg^{2+}を添加した HBSS 100 µL に懸濁した 5 × 10^6個の細胞）を試験実施 2 週間前に皮下移植した。^{177}Lu-PSMA-617（5 MBq，1 nmol，100～200 µL）を静脈内投与した。投与 15 分，30 分，2 時間，4 時間，及び 6 時間後に選択した組織及び臓器を採取し，重量を計測後，ガンマカウンターで測定した。測定結果を減衰補正し，%IA/g として一覧にした。

下記の Table 4-1 に示したように投与直後から高い放射能（投与 15 分後で約 7%IA/g）が血液中に検出されたが，血液中放射能は経時的に速やかに減少し，投与 2 時間後では 0.1%IA/g 未満であった。PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍異種移植片への取り込みは，投与 15 分後で既に高く（32.3%IA/g），投与 4 時間後では，さらに増加し，最大の取り込み（56.0%IA/g）に達した。一方，PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍異種移植片における放射能の集積は血液中放射能のレベルを明らかに下回っていたことから，^{177}Lu-PSMA-617 の非特異的な集積は生じないことが示された。腎臓への ^{177}Lu-PSMA-617 の取り込み（30.8%IA/g，投与 15 分後）は，速やかに減少し，投与 6 時間後の腎臓での滞留は 2.47%IA/g であった。その他の組織への放射能の分布はいずれも小さく，速やかに消失した。投与 6 時間後の腫瘍／バックグラウンド比は，約 20（腎臓）～3000（血液）の範囲内であり，PSMA 陰性腫瘍異種移植片及び他の組織への分布は限定的であった。

Table 4-1 PC-3 PIP/flu 担癌雌無胸腺ヌード Balb/c マウスにおける ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布

	^{177}Lu-PSMA-617 (%IA/g)				
組織／臓器	15 min p.i.	30 min p.i.	2 h p.i.	4 h p.i.	6 h p.i.
血液	7.28 ± 0.32	3.05 ± 0.81	0.07 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
心臓	2.87 ± 0.17	1.32 ± 0.28	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00
肺	4.76 ± 0.55	2.51 ± 0.44	0.15 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.02
膵臓	2.85 ± 0.38	1.55 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.15 ± 0.04	0.11 ± 0.01
腎臓	30.8 ± 4.52	22.6 ± 1.78	3.97 ± 0.56	3.68 ± 1.05	2.47 ± 0.28
胃	1.70 ± 0.12	0.98 ± 0.35	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.05 ± 0.01
腸	1.64 ± 0.12	1.13 ± 0.45	0.14 ± 0.06	0.07 ± 0.05	0.03 ± 0.00
肝臓	1.63 ± 0.27	0.90 ± 0.15	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01
唾液腺	2.11 ± 0.19	1.01 ± 0.27	0.10 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.00
筋肉	1.78 ± 0.21	0.75 ± 0.20	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
骨	2.03 ± 0.10	1.07 ± 0.27	0.12 ± 0.07	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.01

	^{177}Lu-PSMA-617 (%IA/g)				
組織／臓器	15 min p.i.	30 min p.i.	2 h p.i.	4 h p.i.	6 h p.i.
PC-3 PIP 腫瘍	32.3 ± 3.54	47.0 ± 3.52	45.8 ± 4.02	56.0 ± 8.0	55.4 ± 1.67
PC-3 flu 腫瘍	2.49 ± 0.45	1.22 ± 0.32	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01
腫瘍／血液比	4.45 ± 0.66	16.0 ± 3.52	633 ± 54.5	2315 ± 131	2988 ± 351
腫瘍／肝臓比	20.4 ± 5.48	53.1 ± 6.68	346 ± 22.7	598 ± 33.2	617 ± 66.2
腫瘍／腎臓比	1.06 ± 0.14	2.09 ± 0.24	11.6 ± 0.87	15.7 ± 2.79	22.5 ± 1.79

Source：Umbricht et al. 2017

p.i.：投与後

データは 3 例の平均値 ± 標準偏差を示す。

腫瘍／バックグラウンド比は PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍異種移植片で算出した。

4.2.2 Wister ラットにおける体内分布

^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布試験を正常雄 Wister ラットで実施した[Table 2.6.5.5B-Das et al. 2016]。200～250 g のラットに約 3.7 MBq（100 µCi）の放射性標識 ^{177}Lu-PSMA-617 調製液約 200 µL（約 50 ng，0.048 nmol）を外側尾静脈から静脈内投与した。^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布試験を投与 3 時間，1 日，2 日，及び 7 日後の各時点で 5 例のラットを使用して実施した。種々の臓器，組織，及び腫瘍中の放射能をシンチレーションカウンターで測定し，IA に対する割合（%IA）を算出した。排泄された放射能の割合は，すべての組織／臓器中の放射能を IA から減算して間接的に求めた。すべてのデータを 5 例のラットから得られた平均値 ± 標準偏差で示した（Table 4-2）。

試験結果より，血液からの消失は速やかで，早期の時点では肝臓，腸，腎臓，筋肉，及び骨に放射能が集積することが示された。放射性標識薬物は主に腎臓を介して消失し，80%IA/Organ 超が投与後 3 時間以内に排泄された。この挙動は複合体の強い親水性に起因すると考えられた。血液及び筋肉に集積した放射能は投与 24 時間後には完全に消失したが，この時点において腸，肝臓，腎臓，及び骨に残存放射能の滞留がみられた。しかし，これらの臓器における取り込みは，骨を除き，7 日間の試験期間で経時的に徐々に減少した。

Table 4-2 正常雄 Wister ラットにおける ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布

	^{177}Lu-PSMA-617 (%IA/Organ)			
組織／臓器	3 hours p.i.	1 Day p.i.	2 Days p.i.	7 Days p.i.
血液	2.46 ± 0.45	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
肝臓	1.02 ± 0.09	0.57 ± 0.08	0.58 ± 0.15	0.25 ± 0.03
腸	1.62 ± 0.84	2.09 ± 1.47	0.88 ± 0.53	0.33 ± 0.11
腎臓	3.96 ± 1.72	1.19 ± 0.11	0.91 ± 0.13	0.25 ± 0.01
胃	0.13 ± 0.01	0.09 ± 0.06	0.06 ± 0.06	0.00 ± 0.00
心臓	0.03 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
肺	0.10 ± 0.10	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
筋肉	2.10 ± 1.18	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

	^{177}Lu-PSMA-617 (%IA/Organ)			
組織／臓器	3 hours p.i.	1 Day p.i.	2 Days p.i.	7 Days p.i.
骨	1.82 ± 1.14	2.21 ± 0.94	1.99 ± 0.64	2.29 ± 0.40
膵臓	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.09 ± 0.00
排泄#	86.12 ± 3.36	93.46 ± 1.90	94.54 ± 0.02	95.60 ± 3.90

Source：Das et al. 2016

p.i.：投与後

データは 5 例の平均値 ± 標準偏差を示す。

排泄された放射能の割合は，総投与放射能からすべての臓器で検出された放射能を減算することによって算出した。

4.2.3 Sprague Dawley ラットの体内分布に対する PSMA-617 の投与量の影響

正常な雄 Sprague Dawley ラットに非標識 PSMA-617 を ^{177}Lu-PSMA-617 と同時に外側尾静脈から単回静脈内投与し，^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布に対する異なる用量の PSMA-617 の影響を検討した（4.2.2.3-1-177Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat）。

PSMA-617 の 3 用量（0.21，2.1，及び 21 µg）を ^{177}Lu-PSMA-617 約 1.3 MBq（200 kBq/kg に相当する約 36.4 µCi）を含む 200 µL と同時投与したとき，ラット 1 例（体重）あたりの PSMA-617 の量（以下，PSMA-617 量）は，それぞれ約 1.1，9.8，及び 109.3 µg/kg であった。PSMA-617 量には差があるが，^{177}Lu-PSMA-617 の ID は 3 投与群で同一であった。

投与 5 分，1 時間，4 時間，1 日，7 日，及び 14 日後の各時点で 1 用量，1 時点あたり 5 例のラットから組織／臓器を採取した。組織／臓器中に含まれる %ID を測定するための主要な組織／臓器として，脳，膵臓，脾臓，副腎，腎臓，心臓，肺，胸腺，甲状腺，ハーダー腺，肝臓，大腿骨，精巣，顎下腺，腸（内容物を含む），胃（内容物を含む），及び屠体を採取した。ID とすべての臓器及び組織の合計した%ID の差から尿中放射能を算出した。放射能の算出（%ID 及び標準化取込値として算出）のため，心臓穿刺で採取した血液，褐色脂肪組織，皮膚，脳，膵臓，脾臓，副腎，腎臓，白色脂肪組織，筋肉，心臓，肺，胸腺，ハーダー腺，肝臓，大腿骨，精巣，及び顎下腺を採取して重量を測定し，ガンマカウンターで計測した。

^{177}Lu-PSMA-617 と異なる用量の PSMA-617 を同時に投与したとき，^{177}Lu-PSMA-617 の CL に差は認められなかった。^{177}Lu-PSMA-617 は，腎臓を除き，PSMA-617 の用量に依存せず，単回静脈内投与後の正常ラットで非特異的に分布した。脳への取り込みは認められず，この臓器における放射能は，脳における血液量（約 6%v/v）に起因したものであった。^{177}Lu-PSMA-617 は腎臓のみに特異的に集積したが，腎臓における持続的な滞留は見られなかった。腎臓における放射能は速やかに消失し，著しい滞留は認められなかった。投与 1 日後には腎臓及び尿中にそれぞれ約 0.4%ID 及び約 98%ID が検出された。腎臓では PSMA-617 0.21 µg の投与 1 時間後に最も高い放射能（36.5%ID）が検出された。しかし，ラットに異なる用量の PSMA-617 を同時に投与すると，腎臓への取り込みは PSMA-617 量の増加により 20 倍減少した（1.1 µg/kg：36.5%ID，9.8 µg/kg：6.20%ID，109.3 µg/kg：1.77%ID）。また，PSMA-617 量の増加により，腎臓における放射能の時

間曲線下面積が減少した（1.1 µg/kg：181%ID·h，9.8 µg/kg：74%ID·h，109.3 µg/kg：62%ID·h）。投与した PSMA-617 量にかかわらず，投与 1 日後には 95%ID 超が尿中に排泄された。

PSMA-617 の異なる用量間で，^{177}Lu-PSMA-617 の腎臓又は肝胆道系での消失に大きな差は認められなかった。標的臓器となる可能性がある顎下腺において，^{177}Lu-PSMA-617 の集積は認められず，この臓器で一過性にみられた放射能濃度は，投与した PSMA-617 量に依存しなかった。

0.21，2.1，及び 21 µg の PSMA-617 を同時投与したとき，^{177}Lu-PSMA-617 の CL はほぼ同程度であり，T1/2 はそれぞれ 0.49，0.49，及び 0.53 時間であった。

5 トキシコキネティクス

TK の評価は，ラット及びミニブタを用いた毒性試験の一部として実施した。ラット及びミニブの曝露量のデータは，それぞれ 4.2.3.1-1-A3732 試験及び 4.2.3.1-2-A3733 試験に記載した。

5.1 ラットにおけるトキシコキネティクス

ラットに非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 溶液（^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の約 1：1 の混合液）を用いて 2 及び 4 mg/kg で単回静脈内投与したときの TK を評価した[Table 2.6.7.5A-A3732]。それぞれの分析対象物質について評価した。血液試料を Day 1 の投与前（0 時間），投与約 5 分，15 分，30 分，1 時間，2 時間，4 時間，8 時間，及び 24 時間後（Day 2）の 9 時点で採取した。

^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の動態プロファイルは同様であった。雄及び雌ラットの ^{175}Lu-PSMA-617 の Cmax は，2 mg/kg 群でそれぞれ 6643 及び 5516 ng/mL であり，4 mg/kg 群でそれぞれ 11333 及び 11490 ng/mL であった。Cmax は最初の試料採取時点である投与 0.083 時間後に認められた。

^{175}Lu-PSMA-617 の血漿中濃度は，投与 2 時間後まで検出され，^{175}Lu-PSMA-617 は速やかな消失相を特徴とすることが示唆された。2 及び 4 mg/kg 群における ^{175}Lu-PSMA-617 の T1/2 は，雄ラットでいずれも 0.29時間であり，雌ラットではそれぞれ 0.32及び 0.28時間であった。雄及び雌ラットにおける全身曝露量（AUClast）は，2 mg/kg 群でそれぞれ 3183 及び 2861 ng·h/mL であり，4 mg/kg 群ではそれぞれ 6136 及び 5497 ng·h/mL であった。曝露量は概ね用量に比例して増加し，雄及び雌ラットで同程度であった。CL は概ね用量に依存しなかったことから，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ラットにおける Vz は，2 及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 262.4 及び 271.0 mL/kg であり，雌ラットではそれぞれ 318.6 及び 294.2 mL/kg であった。

PSMA-617 の Cmax は，投与 0.083 時間後に認められた。雄及び雌ラットにおける Cmax は 2 mg/kg 群でそれぞれ 5443 及び 4217 ng/mL であり，4 mg/kg 群ではそれぞれ 9978 及び 9990 ng/mL であった。PSMA-617 の血漿中濃度は投与 2 時間後まで検出可能であった。雄ラットにおける PSMA-617 の T1/2 は，2 及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 0.36 及び 0.34 時間であり，雌ラットでそれぞれ 0.36 及び 0.33 時間であった。雄及び雌ラットにおける AUClast は，2 mg/kg 群でそれぞれ 2419 及び 2115 ng·h/mL であり，4 mg/kg 群でそれぞれ 5061 及び 4404 ng·h/mL であった。曝露量は概ね

用量に比例して増加し，雌雄で同程度であった。CLは概ね用量に依存せず，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ラットにおけるVzは2及び4 mg/kg群でそれぞれ418.4及び383.7 mL/kgであり，雌ラットではそれぞれ477.2及び425.7 mL/kgであった。

5.2 ミニブタにおけるトキシコキネティクス

ミニブタに非放射性^{175}Lu-PSMA-617溶液（^{175}Lu-PSMA-617及びPSMA-617の約1：1の混合液）を用いて0.2，0.6，及び1.8 mg/kgで単回静脈内投与したときのTKを評価し，それぞれの分析対象物を評価した[Table 2.6.7.5B-A3733]。血液検体をDay 1の投与前（0時間），投与約5分，15分，30分，1時間，2時間，4時間，8時間，及び24時間後（Day 2）の9時点で採取した。

^{175}Lu-PSMA-617及びPSMA-617の動態プロファイルは同様であった。雄ミニブタにおける^{175}Lu-PSMA-617のCmaxは，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ417，1400，及び5125 ng/mLであり，雌ミニブタではそれぞれ473.3，1353.4，及び6532 ng/mLであった。Cmaxは最初の試料採取時点である投与0.083時間後に認められた。

雄ミニブタにおける^{175}Lu-PSMA-617のT1/2は，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ1.03，0.95，及び0.86時間であり，雌ミニブタではそれぞれ0.90，0.96，及び0.78時間であった。雄ミニブタにおける^{175}Lu-PSMA-617のAUClastは，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ391，1315，及び4635 ng·h/mLであり，雌ミニブタではそれぞれ382，1401，及び6108 ng·h/mLであった。曝露量はわずかに用量比を上回って増加し，雌雄で同程度であった。CLは概ね用量に依存せず，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ミニブタにおけるVzは，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ611，611，及び475 mL/kgであり，雌ミニブタではそれぞれ548，576，及び332 mL/kgであった。

雄ミニブタにおけるPSMA-617のCmaxは，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ638，2098，及び8827 ng/mLであり，雌ではそれぞれ747，2216，及び11536 ng/mLであった。Cmaxは最初の試料採取時点である投与0.083時間後に認められた。雄ミニブタにおけるPSMA-617のT1/2は，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ1.19，1.04，及び1.04時間であり，雌ミニブタではそれぞれ1.15，1.19，及び1.07時間であった。雄ミニブタにおけるPSMA-617のAUClastは，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ698，2055，及び8569 ng·h/mLであり，雌ミニブタではそれぞれ720，2469，及び10637 ng·h/mLであった。曝露量はわずかに用量比を上回って増加し，雌雄で同程度であった。CLは概ね用量に依存せず，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ミニブタにおけるVzは，0.2，0.6，及び1.8 mg/kg群でそれぞれ434，419，及び317 mL/kgであり，雌ミニブタではそれぞれ420，401，及び269 mL/kgであった。

6 血漿及び代謝安定性（動物種間の比較）

非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，ヒト，ラット，及びミニブタの血漿，肝臓 S9 画分，又は腎臓 S9 画分でインキュベートしたとき，いずれにおいても良好な安定性を示した[Table 2.6.5.10A-0594]，[Table 2.6.5.10B-0590]，[Table 2.6.5.10C-0591]，（2.7.2 臨床薬理試験）。

^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は，ヒト及びミニブタの血漿中においていずれも 37°C で 2 時間まで安定であった[Table 2.6.5.10A-0594]。ラット血漿中では，^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は経時的にわずかに減少したが，残存率の減少は両化合物ともに 2 時間で 10%以下であった。

さらに，^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は，いずれもヒト，ラット，及びミニブタの肝臓及び腎臓の S9 画分による酵素分解に対して代謝的に安定であることが示された[Table 2.6.5.10B-0590]，[Table 2.6.5.10C-0591]。補酵素非存在下及び S9 非存在下での陰性対照のインキュベーションでは，分析対象物質の減少は認められなかった。

7 消失／排泄

正常な雄 Sprague Dawley ラットに ^{177}Lu-PSMA-617 を単回静脈内投与したときの消失を，複数の時点で検討した[Table 2.6.5.5C-^{177}Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat]。3 用量（0.21，2.1，及び 21 µg）の PSMA-617 を ^{177}Lu-PSMA-617 とともに静脈内投与した。^{177}Lu-PSMA-617 は腎臓のみに特異的に集積したが，持続的な滞留は認められなかった。腎臓において放射能は速やかに消失し，著しい滞留は認められなかった。投与 1 日後には腎臓中に約 0.4%ID が認められ，尿中には約 98%ID が検出された。同時投与した PSMA-617 の用量にかかわらず，投与 1 日後には 95%ID 超が尿中に排泄された。非標識 PSMA-617 の異なる用量間で ^{177}Lu-PSMA-617 の腎臓又は肝胆道系での消失に大きな差は認められなかった。^{177}Lu-PSMA-617 の T1/2 は 3 用量（PSMA-617 として 0.21，2.1 及び 21 µg）でそれぞれ 0.49，0.49，及び 0.53 時間であり，^{177}Lu-PSMA-617 の CL は同程度であった。

8 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト生体試料を使用した *in vitro* 薬物相互作用試験については，2.7.2 臨床薬理試験を参照のこと。

9 その他の薬物動態試験

^{177}Lu-PSMA-617 に関するその他の PK 試験は実施していない。

10 考察及び結論

^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布は，臨床試験で使用されている製剤と同様の製剤を用いてマウス及びラットで評価した。体内分布の定量を可能にする分子の放射能特性は，その作用機序に関連する特性でもあるため，これらの試験結果は，組織レベルでの ^{177}Lu-PSMA-617 の PK の挙動を評価

する上で最も適切なデータである。いずれの動物種でも，消失は速やかであり，正常臓器への取り込み及び滞留は限定的であった。PSMA を発現することが示されている腎臓は，両動物種で最も高い取り込みを示した臓器であり，^{177}Lu-PSMA-617 の主な排泄経路である。ラットでは，PSMA-617 の投与量を増加させると，^{177}Lu-PSMA-617 の腎臓への取り込みが大きく減少したが，尿中に検出された ^{177}Lu-PSMA-617 の量は減少しなかった。臨床の被ばく線量評価試験では，腎臓も唾液腺と同様に高い取り込みを示す組織の一つである。ラットでは唾液腺に PSMA の発現が認められないため，体内分布試験では唾液腺において高い取り込みを示さなかった。さらに，マウスにおける体内分布試験では，^{177}Lu-PSMA-617 の腫瘍内滞留は PSMA 陽性腫瘍異種移植片で生じ，一方，PSMA 陰性腫瘍異種移植片への分布及び集積は極めて限定的であった。この取り込みの特異性は，PSMA 発現を ^{177}Lu-PSMA-617 投与の適格性基準とする臨床試験の患者選択の理論的枠組みと一致する。

薬の挙動と有効性又は毒性を関連付けた方がより適切と判断し，組織内曝露量の定量的評価を含まない独立した PK 試験は実施していないが，ラット及びミニブタの拡張型単回投与毒性試験で非標識 PSMA-617 及び非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 の TK を評価した。

^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の TK のプロファイルは同様であり，全身曝露量及び最高血漿中濃度はラットで概ね用量に比例して増加し，ミニブタでわずかに用量比を上回って増加した。これらの分析対象物質の T1/2はラット及びミニブタでいずれも同程度（それぞれ約20分及び約1時間）であり，雌雄間でも同程度であった。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の Vz から，全身の体液量と比較して組織への分布は少ないことが示された。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の PPB は，すべての動物種で中程度であった。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の結合率はいずれもヒト血漿で最も高く約 70%であり，ラット及びミニブタではわずかに低かった。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 のマウス，ラット，ミニブタ，又はヒト赤血球中への分布は認められなかった。

^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は，ヒト，ラット，及びミニブタ血漿中でいずれも安定であった。また，^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 は，ヒト，ラット，及びミニブタ由来の肝臓及び腎臓の S9 画分による酵素分解に対して代謝的に安定であった。

ラットでは，^{177}Lu-PSMA-617 は腎臓を介して尿中に速やかに消失し，投与 1 日後には 95%ID 超が尿中に排泄された。代謝は，^{177}Lu-PSMA-617 の CL の主要な要因ではないと考えられる。

全体として非臨床動物種における ^{177}Lu-PSMA-617，PSMA-617，又は ^{175}Lu-PSMA-617 の PK の特性は，*in vitro* データの比較からヒトと同様であり，臨床試験の ^{177}Lu-PSMA-617 データと一致した。

11 参考文献

[Das T, Guleria M, Parab A, et al. (2016)] Clinical translation of ^{177}Lu-labeled PSMA-617: Initial experience in prostate cancer patients. Nucl Med Biol; 43:296-302.

[Umbricht CA, Benešová M, Schmid RM, et al. (2017)] ^{44}Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with ^{177}Lu-PSMA-617 – preclinical investigations in comparison with ^{68}Ga-PSMA-11 and ^{68}Ga-PSMA-617. EJNMMI Res; 7(1):9.

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧 4
2.6.5.2　薬物動態試験：分析方法 7
2.6.5.2A　分析法及びバリデーション報告書（B19_099） 7
2.6.5.2B　分析法及びバリデーション報告書（B20_001） 8
2.6.5.2C　分析法及びバリデーション報告書（A3728） 9
2.6.5.2D　分析法及びバリデーション報告書（A3729） 10
2.6.5.2E　分析法及びバリデーション報告書（A3730） 11
2.6.5.2F　分析法及びバリデーション報告書（A3731） 14
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 17
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 17
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 18
2.6.5.5A　薬物動態試験：担癌 Balb/c マウスにおける体内分布（Umbricht et al. 2017） 18
2.6.5.5B　薬物動態試験：Wistar ラットにおける体内分布（Das et al. 2016） 20
2.6.5.5C　薬物動態試験：体内分布（^{177}Lu-PSMA-ABX-Biodis-rat） 21
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 24
2.6.5.6A　薬物動態試験：血漿蛋白結合（REPORT-0597） 24
2.6.5.6B　薬物動態試験：血液／血漿濃度比（Q20_046） 25
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠動物における試験 26
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 26
2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* における代謝 26
2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro* における代謝 27
2.6.5.10A　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（REPORT-0594） 27
2.6.5.10B　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（REPORT-0590） 28
2.6.5.10C　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（REPORT-0591） 30
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 32
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 32
2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄 32
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄 32
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 32
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 32

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
Balb/c	in-bred strain of albino mice	-
BAT	brown adipose tissue	褐色脂肪組織
CV	coefficient of variation	変動係数
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC-UV	high performance liquid chromatography coupled to ultraviolet absorbance detection	紫外吸光度検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
IA 及び ID	injected activity, injected dose	投与放射能
ISTD	internal standard	内部標準
iv	intravenous	静脈内
Kb/p	blood to plasma ratio, which is the ratio of the concentration of drug in whole blood to the concentration of drug in plasma	血液／血漿濃度比
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOD	limit of detection	検出限界
LOQ	limit of quantification	定量限界
NA	not applicable	該当なし
PC-3	human prostate cancer cell line	-
PC-3 PIP	PC-3 cells transfected to express human PSMA	-
PC-3 flu	PC-3 cells that do not express PSMA, but that have been transduced with the flu peptide as a control cell line	-
p.i.	post injection	投与後
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
PSMA[+]	PSMA-positive	PSMA 陽性
QCH	high concentration of quality control	高濃度の品質管理試料
QCL	low concentration of quality control	低濃度の品質管理試料
QCM	medium concentration of quality control	中濃度の品質管理試料
R^2	coefficient of determination	決定係数
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
TFA	trifluoroacetic acid	トリフルオロ酢酸
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
UPLC	ultra-performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
WAT	white adipose tissue	白色脂肪細胞
^{175}Lu	Lutetium-175	ルテチウム 175
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
^{177}Lu-PSMA-617	Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan	-

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s) or Concentration(s)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number or Literature reference	Location in CTD
Analytical Methods and Validation Reports 2.6.5.2								
Analytical methods and Validation 2.6.5.2A	HPLC-UV, 0.1%TFA in water	NA	NA	^{175}Lu-PSMA-617 PSMA-617 [redacted]	Yes	[redacted] (Italy)	[B19_099]	4.2.2.1-5
Analytical methods and Validation 2.6.5.2B	HPLC-UV, 0.1% TFA in water	NA	NA	Gd-PSMA-617	Yes	[redacted] (Italy)	[B20_001]	4.2.2.1-6
Analytical methods and Validation 2.6.5.2C	HPLC-UV, low metal content water	NA	NA	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617	Yes	[redacted] (Italy)	[A3728]	4.2.2.1-1
Analytical methods and Validation 2.6.5.2D	HPLC-UV, Tyrode's solution	NA	NA	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617	Yes	[redacted] (Italy)	[A3729]	4.2.2.1-4
Analytical methods and Validation 2.6.5.2E	LC-MS/MS, Plasma of rat	NA	NA	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617	Yes	[redacted] (Italy)	[A3730]	4.2.2.1-2
Analytical methods and Validation 2.6.5.2F	LC-MS/MS, Plasma of minipig	NA	NA	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617	Yes	[redacted] (Italy)	[A3731]	4.2.2.1-3
Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose 2.6.5.3								
No studies under this Section as the compound is administered intravenously								
Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Dose 2.6.5.4								
No studies under this Section as the compound is administered intravenously								
Pharmacokinetics: Organ Distribution 2.6.5.5								
Organ Distribution 2.6.5.5A	Mouse (Balb/c athymic nude, female) bearing with PC-3 PIP and PC-3 flu xenografts	iv	Single	^{177}Lu-PSMA-617 (5 MBq)	Not required	NA	[Umbricht et al. 2017]	
Organ Distribution 2.6.5.5B	Rat (Wistar, male)	iv	Single	^{177}Lu-PSMA-617 (~3.7 MBq)	Not required	NA	[Das et al. 2016]	

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s) or Concentration(s)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number or Literature reference	Location in CTD
Organ Distribution 2.6.5.5C	Rat (Sprague Dawley, male)	iv	Single	^{177}Lu-PSMA-617 (~1.3 MBq), 0.21, 2.1 and 21 µg	Not required	[redacted] (Germany)	[177Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat]	4.2.2.3-1
Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding 2.6.5.6								
Plasma Protein Binding 2.6.5.6A	Human (male), Rat (Sprague Dawley, male), Minipig (Göttingen, male)	*In vitro* plasma protein binding	NA	^{175}Lu-PSMA-617 (1 and 5 µg/mL) PSMA-617 (1 and 5 µg/mL)	Not required	Advanced Accelerator Applications (US)	[REPORT-0597]	4.2.2.3-2
Blood to Plasma Ratio 2.6.5.6B	Human (Caucasian), mouse (CD1), Rat (Sprague Dawley), Minipig (Göttingen), Dog (Beagle)	Blood to plasma ratio	NA	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 mixture (5 µg/mL)	Not required	[redacted] (Italy)	[Q20_046]	4.2.2.3-3
Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals 2.6.5.7								
NA								
Pharmacokinetics: Other Distribution Study 2.6.5.8								
NA								
Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo* 2.6.5.9								
No *in vivo* metabolism studies were conducted.								
Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro* 2.6.5.10								
Metabolism *In Vitro* 2.6.5.10A	Human (male), Rat (Sprague Dawley, male) and Minipig (Göttingen, male) plasma	*In vitro* stability	NA	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617, 1 µM	Not required	Advanced Accelerator Applications (US)	[REPORT-0594]	4.2.2.4-1
Metabolism *In Vitro* 2.6.5.10B	Human (male), Rat (Sprague Dawley, male) and Minipig (Göttingen, male) Liver S9 fractions	*In vitro* stability	NA	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617, 1 µM	Not required	Advanced Accelerator Applications (US)	[REPORT-0590]	4.2.2.4-2

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s) or Concentration(s)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number or Literature reference	Location in CTD
Metabolism *In Vitro* 2.6.5.10C	Human (mixed gender), Rat (Sprague Dawley, male) and Minipig (Göttingen, male) Kidney S9 fractions	*In vitro* stability	NA	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617, 1 µM	Not required	Advanced Accelerator Applications (US)	[REPORT-0591]	4.2.2.4-3
Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways 2.6.5.11								
NA								
Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes 2.6.5.12								
This data is located in the [Summary of Clinical Pharmacology].								
Pharmacokinetics: Excretion 2.6.5.13								
Data collected as part of biodistribution studies (See Section 2.6.5.5)								
Pharmacokinetics: Excretion into Bile 2.6.5.14								
NA								
Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions 2.6.5.15								
This data is located in the [Summary of Clinical Pharmacology].								
Pharmacokinetics: Other 2.6.5.16								
NA								

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

2.6.5.2A 分析法及びバリデーション報告書（B19_099）

Study title:	**Validation of the analytical method for quantification of PSMA-617 and derivatives**
Study number:	B19_099
GLP compliance:	Yes
Substance analysed:	^{175}Lu-PSMA-617, PSMA-617, [redacted]
Method:	HPLC-UV
Vehicle:	0.1% TFA in water
Results:	
Robustness	Compliant
Precision	Repeatability between 0 and 1% (%CV)
	Intermediate precision 2% (%CV)
Specificity	Identity compliant: No interference at the retention times of the test items
	Resolution between ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617: 4.288 (Acceptance criterion ≥ 1.500)
	Carry over: Not present
Linearity	Range: 25-100 µg/mL
	Coefficient of determination: $R^2 = 0.996$ (Acceptance criterion ≥ 0.995)
Accuracy	PSMA-617: 98%-102% (%CV 1%-2%)
	^{175}Lu-PSMA-617: 103%-104% (%CV 0%-1%)
LOD and LOQ	6.2 µg/mL (LOD) and 18.9 µg/mL (LOQ)
System Suitability	Compliant

2.6.5.2B 分析法及びバリデーション報告書（B20_001）

Study title:	**Partial validation of the analytical method for quantification of Gd-PSMA-617**
Study number:	B20_001
GLP compliance:	Yes
Substance analysed:	Gd-PSMA-617
Method:	HPLC-UV
Vehicle:	0.1% TFA in water
Results:	
Specificity	Identity compliant: No interference at the retention times of the test item
	Carry over: 3% for Gd-PSMA-617 and within acceptance criteria
Linearity	Range: 25-100 µg/mL
	Coefficient of determination: $R^2 = 0.999$ (Acceptance criterion ≥ 0.995)
Accuracy	Gd-PSMA-617: 106%-107% (%CV 0%)
System Suitability	Compliant

2.6.5.2C 分析法及びバリデーション報告書（A3728）

Study title:	**Validation of the analytical method and preparation procedure in the vehicle**
Study number:	A3728
GLP compliance:	Yes
Substance analysed:	^{175}Lu-PSMA-617 solution, a mixture of ^{175}Lu-PSMA-617 and unlabeled PSMA-617
Method:	HPLC-UV
Vehicle:	Low metal content water
Results:	
Linearity range	18.10 - 144.8 µg/mL
Stability	Stability at 2-8°C: up to 8 days
	Room temperature stability: up to 28 hours
Specificity	No interference at the retention times of the test item
Accuracy	108.90% at 36.2 µg/mL
	107.57% at 1810 µg/mL
Precision	1.95% (CV%) at 36.2 µg/mL
	1.92% (CV%) at 1810 µg/mL
Filtration effect	Not present

2.6.5.2D 分析法及びバリデーション報告書（A3729）

Study title:	**Validation of the analytical method for test item preparations in Tyrode's solution**
Study number:	A3729
GLP compliance:	Yes
Substance analysed:	^{175}Lu-PSMA-617 solution, a mixture of ^{175}Lu-PSMA-617 and unlabeled PSMA-617
Method:	HPLC-UV
Vehicle:	Tyrode's solution
^{175}Lu-PSMA-617 Results:	
Specificity	No interference at the retention times of the test item
Linearity	Range: 0.3034-1.214 µg/mL
	Correlation coefficient (R = 0.9995); Acceptability criterion > 0.99
Accuracy	100.13% at 10^{-4} M (60.66 µg/mL)
	97.84% at 10^{-5} M (6.066 µg/mL)
	95.69% at 10^{-6} M (0.6066 µg/mL)
Precision	1.39% (CV%) at 10^{-4} M (60.66 µg/mL)
	2.19% (CV%) at 10^{-5} M (6.066 µg/mL)
	1.68% (CV%) at 10^{-6} M (0.6066 µg/mL)
Stability	Room temperature stability: up to 24 hours
	Stability at 2-8°C: up to 16 days

2.6.5.2E 分析法及びバリデーション報告書（A3730）

Study title:	**Validation of the LC-MS/MS analytical method in rat plasma**
Study number	A3730
GLP compliance:	Yes
Substance analysed:	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617
Method:	LC-MS/MS
Biological matrix:	Rat plasma
Anticoagulant:	Li-Heparin
ISTD used:	Gd-PSMA-617
^{175}Lu-PSMA-617 Results:	
Selectivity	Compliant
Selectivity (ISTD)	Compliant
Lowest limit of quantification (LLOQ)	33 ng/mL
Linearity Range	33 ng/mL (LLOQ), 10000 ng/mL (ULOQ)
- Within-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	104.89% to 110.93% (Accuracy), ≤ 8.40% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	107.77% (Accuracy), 5.00% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCL[a])	87.49% to 109.17% (Accuracy), ≤ 7.13% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCL)	96.39% (Accuracy), 10.78% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCM[b])	101.10% to 109.98% (Accuracy), ≤ 7.06% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCM)	106.26% (Accuracy), 5.76% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCH[c])	103.26% to 110.68% (Accuracy), ≤ 5.05% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCH)	105.83% (Accuracy), 5.10% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision with 2% Haemolysed Plasma (QCL)	105.68% (Accuracy), 4.13% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision with 2% Haemolysed Plasma (QCH)	111.04% (Accuracy), 3.79% (Precision)
Extraction	Extraction Efficiency: 68.08% to 73.35% Extraction Efficiency (ISTD): 50.69% to 56.57% Extraction Recovery: 71.82% to 73.58% Extraction Recovery (ISTD): 57.36% to 63.51%

Study title:	**Validation of the LC-MS/MS analytical method in rat plasma**
Matrix Effect [d]	≤ 14.78%
Carry-Over	Carry-Over: No preventive measures need to be applied
	Carry-Over (ISTD): No preventive measures need to be applied
Dilution Integrity (x5)	Compliant
Stability	Autosampler Stability (+20°C): up to 22 hours
	Room Temperature Stability: up to 24 hours
	Freeze-thaw stability (−80°C): up to 3 cycles
	Long term Stability (−80°C): up to 106 days
	Whole Blood Stability (+4 C): up to 60 minutes
	Stock and Working Solution Stability (+4°C): 98 days
	Stock and Working Solution Stability (ISTD) (+4°C): 98 days
Weighing Factor	$1/x^2$
System Suitability	Compliant
PSMA-617 Results:	
Selectivity	Compliant
Selectivity (ISTD)	Compliant
Lowest limit of quantification (LLOQ)	33 ng/mL
Linearity Range	33 ng/mL (LLOQ), 10000 ng/mL (ULOQ)
- Within-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	102.79% to 111.74% (Accuracy), ≤ 8.27% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	108.07% (Accuracy), 6.70% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCL[a])	87.72% to 102.93% (Accuracy), ≤ 8.54% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCL)	93.51% (Accuracy), 9.15% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCM[b])	102.04% to 108.90% (Accuracy), ≤ 4.79% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCM)	106.21% (Accuracy), 4.19% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCH[c])	98.10% to 113.37% (Accuracy), ≤ 5.38% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCH)	107.95% (Accuracy), 7.53% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision with 2% Haemolysed Plasma (QCL)	96.59% (Accuracy), 4.05% (Precision)

Study title:	Validation of the LC-MS/MS analytical method in rat plasma
- Within-Run Accuracy and Precision with 2% Haemolysed Plasma (QCH)	108.69% (Accuracy), 3.26% (Precision)
Extraction	Extraction Efficiency: 55.39% to 633.53%
	Extraction Efficiency (ISTD): 33.26% to 46.53%
	Extraction Recovery: 65.15% to 68.88%
	Extraction Recovery (ISTD): 62.17% to 63.56%
Matrix Effect	≤ 13.47%
Carry-Over	Carry-Over: Preventive measures need to be applied
	Carry-Over (ISTD): No preventive measures need to be applied
Dilution Integrity (x5)	Compliant
Stability	Autosampler Stability (+20°C): up to 29 hours
	Room Temperature Stability: up to 24 hours
	Freeze-thaw stability (−80°C): up to 3 cycles
	Long term Stability (−80°C): up to 115 days
	Whole Blood Stability (+4°C): up to 60 minutes
	Stock and Working Solution Stability (+4°C): 98 days
	Stock and Working Solution Stability (ISTD) (+4°C): 98 days
Weighing Factor	$1/x^2$
System Suitability	Compliant

[a] Quality Control at Low Level

[b] Quality Control at Medium Level

[c] Quality Control at High Level

[d] Matrix Effect as Internal Standard normalized Matrix Factor (IS norm MF CV%)

2.6.5.2F 分析法及びバリデーション報告書（A3731）

Study title:	**Validation of the LC-MS/MS analytical method in minipig plasma**
Study number	A3731
GLP compliance:	Yes
Substance analysed:	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617
Method:	LC-MS/MS
Biological matrix:	Minipig plasma
Anticoagulant:	Li-Heparin
ISTD used:	Gd-PSMA-617
^{175}Lu-PSMA-617 Results:	
Selectivity	Compliant
Selectivity (ISTD)	Compliant
Lowest limit of quantification (LLOQ)	33 ng/mL
Linearity Range	33 ng/mL (LLOQ), 10000 ng/mL (ULOQ)
- Within-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	92.55% to 111.24% (Accuracy), ≤ 12.01% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	101.31% (Accuracy), 10.91% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCL[a])	90.87% to 98.04% (Accuracy), ≤ 8.73% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCL)	96.10% (Accuracy), 8.26% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCM[b])	99.88% to 107.18% (Accuracy), ≤ 6.20% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCM)	103.69% (Accuracy), 6.08% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCH[c])	95.53% to 100.96% (Accuracy), ≤ 8.61% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCH)	99.01% (Accuracy), 6.95% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision with Haemolysed Plasma (QCL)	98.68% (Accuracy), 6.35% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision with Haemolysed Plasma (QCH)	112.04% (Accuracy), 4.53% (Precision)
Extraction	Extraction Efficiency: 71.98% to 79.54% Extraction Efficiency (ISTD): 65.30% to 79.20% Extraction Recovery: 64.27% to 68.31% Extraction Recovery (ISTD): 69.20% to 70.92%

Study title:	Validation of the LC-MS/MS analytical method in minipig plasma
Matrix Effect [d]	8.89% (QCL) - 10.86% (QCH)
Carry-Over	Carry-Over: No preventive measures need to be applied
	Carry-Over (ISTD): No preventive measures need to be applied
Dilution Integrity (x5)	Compliant
Stability	Autosampler Stability (+20°C): up to 24 hours
	Room Temperature Stability: up to 24 hours
	Freeze-thaw stability (−80°C): up to 3 cycles
	Long term Stability (−80°C): up to 87 days
	Whole Blood Stability (+4°C): up to 30 minutes for QCL and 60 minutes for QCH
	Stock and Working Solution Stability (+4 °C): 98 days
	Stock and Working Solution Stability (ISTD) (+4°C): 98 days
Weighing Factor	$1/x^2$
System Suitability	Compliant
PSMA-617 Results:	
Selectivity	Compliant
Selectivity (ISTD)	Compliant
Lowest limit of quantification (LLOQ)	33 ng/mL
Linearity Range	33 ng/mL (LLOQ), 10000 ng/mL (ULOQ)
- Within-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	103.68% to 108.29% (Accuracy), ≤ 5.12% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	106.59% (Accuracy), 4.48% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCL[a])	99.05% to 107.27% (Accuracy), ≤ 6.53% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCL)	101.93% (Accuracy), 6.40% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCM[b])	98.36% to 112.00% (Accuracy), ≤ 3.75% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCM)	106.69% (Accuracy), 6.58% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision (QCH[c])	101.72% to 105.83% (Accuracy), ≤ 6.57% (Precision)
- Between-Run Accuracy and Precision (QCH)	103.62% (Accuracy), 5.43% (Precision)
- Within-Run Accuracy and Precision with Haemolysed Plasma (QCL)	108.01% (Accuracy), 5.91% (Precision)

Study title:	Validation of the LC-MS/MS analytical method in minipig plasma
- Within-Run Accuracy and Precision with Haemolysed Plasma (QCH)	105.09% (Accuracy), 4.32% (Precision)
Extraction	Extraction Efficiency: 70.88% to 2334%
	Extraction Efficiency (ISTD): 53.85% to 65.48%
	Extraction Recovery: 65.00% to 69.55%
	Extraction Recovery (ISTD): 57.52% to 64.57%
Matrix Effect [d]	11.34% (QCL) - 60.23% (QCH)
Carry-Over	Carry-Over: No preventive measures need to be applied
	Carry-Over (ISTD): No preventive measures need to be applied
Dilution Integrity (x5)	Compliant
Stability	Autosampler Stability (+20°C): up to 36 hours
	Room Temperature Stability: up to 24 hours
	Freeze-thaw stability (−80°C): up to 3 cycles
	Long term Stability (−80°C): up to 88 days
	Whole Blood Stability (+4°C): up to 60 minutes for QCL and 30 minutes for QCH
	Stock and Working Solution Stability (+4°C): 98 days
	Stock and Working Solution Stability (ISTD) (+4°C): 98 days
Weighing Factor	$1/x^2$
System Suitability	Compliant

[a] Quality Control at Low Level

[b] Quality Control at Medium Level

[c] Quality Control at High Level

[d] Matrix Effect as Internal Standard normalized Matrix Factor (IS norm MF CV%)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

該当資料なし

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当資料なし

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5A 薬物動態試験：担癌 Balb/c マウスにおける体内分布（Umbricht et al. 2017）

Publication title:	**^{44}Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with ^{177}Lu-PSMA-617 - preclinical investigations in comparison with ^{68}Ga-PSMA-11 and ^{68}Ga-PSMA-617**	**Study no. Umbricht et al. 2017**
GLP compliance:	Not required	
Species / Strain:	Mice / Balb/c inoculated with PC-3 PIP cells	
Gender / Number of animals:	Female / 3	
Feeding condition:	Not available	
Vehicle / Formulation:	Not available	
Method / Route of administration:	Intravenous injection	
Dose (Bq):	5 MBq, 1 nmol, 100-200 µL	
Radionuclides:	^{177}Lu	
Specific activity:	5 MBq/nmol	
Sampling time:	0.25, 0.5, 2, 4 and 6 hours	
Results:		

	^{177}Lu-PSMA-617 (%IA/g)				
Tissues / Organs	15 min p.i.	30 min p.i.	2 h p.i.	4 h p.i.	6 h p.i.
Blood	7.28 ± 0.32	3.05 ± 0.81	0.07 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Heart	2.87 ± 0.17	1.32 ± 0.28	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00
Lung	4.76 ± 0.55	2.51 ± 0.44	0.15 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.02
Spleen	2.85 ± 0.38	1.55 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.15 ± 0.04	0.11 ± 0.01
Kidneys	30.8 ± 4.52	22.6 ± 1.78	3.97 ± 0.56	3.68 ± 1.05	2.47 ± 0.28
Stomach	1.70 ± 0.12	0.98 ± 0.35	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.05 ± 0.01
Intestines	1.64 ± 0.12	1.13 ± 0.45	0.14 ± 0.06	0.07 ± 0.05	0.03 ± 0.00
Liver	1.63 ± 0.27	0.90 ± 0.15	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01
Salivary glands	2.11 ± 0.19	1.01 ± 0.27	0.10 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.00
Muscle	1.78 ± 0.21	0.75 ± 0.20	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Bone	2.03 ± 0.10	1.07 ± 0.27	0.12 ± 0.07	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.01
PC-3 PIP tumor	32.3 ± 3.54	47.0 ± 3.52	45.8 ± 4.02	56.0 ± 8.0	55.4 ± 1.67

Publication title:	**^{44}Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with ^{177}Lu-PSMA-617 - preclinical investigations in comparison with ^{68}Ga-PSMA-11 and ^{68}Ga-PSMA-617**				**Study no. Umbricht et al. 2017**
PC-3 flu tumor	2.49 ± 0.45	1.22 ± 0.32	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01
Tumor-to-blood ratio	4.45 ± 0.66	16.0 ± 3.52	633 ± 54.5	2315 ± 131	2988 ± 351
Tumor-to-liver ratio	20.4 ± 5.48	53.1 ± 6.68	346 ± 22.7	598 ± 33.2	617 ± 66.2
Tumor-to-kidney ratio	1.06 ± 0.14	2.09 ± 0.24	11.6 ± 0.87	15.7 ± 2.79	22.5 ± 1.79

Additional information:

Values shown represent the mean ± SD of data from three animals (n = 3) per cohort.

Tumor-to-background ratios are calculated for the PSMA[+] PC-3 PIP tumor xenografts.

2.6.5.5B 薬物動態試験：Wistar ラットにおける体内分布（Das et al. 2016）

Publication title:	**Clinical translation of ^{177}Lu-labeled PSMA-617: Initial experience in prostate cancer patients.**	**Study no. Das et al. 2016**
GLP compliance:	Not required	
Species / Strain:	Rat / Wistar	
Gender / Number of animals:	Male / 5	
Feeding condition:	Not available	
Vehicle / Formulation:	Not available	
Method / Route of administration:	Intravenous injection	
Dose (Bq):	~3.7 MBq, 0.048 nmol, ~200 µL	
Radionuclides:	^{177}Lu	
Specific activity:	Not available	
Sampling time:	3 hours, 1 day, 2 days and 7 days	
Results:		

	^{177}Lu-PSMA-617 (%IA/Organ)			
Tissues / Organs	3 hours p.i.	1 day p.i.	2 days p.i.	7 days p.i.
Blood	2.46 ± 0.45	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Liver	1.02 ± 0.09	0.57 ± 0.08	0.58 ± 0.15	0.25 ± 0.03
Intestine	1.62 ± 0.84	2.09 ± 1.47	0.88 ± 0.53	0.33 ± 0.11
Kidneys	3.96 ± 1.72	1.19 ± 0.11	0.91 ± 0.13	0.25 ± 0.01
Stomach	0.13 ± 0.01	0.09 ± 0.06	0.06 ± 0.06	0.00 ± 0.00
Heart	0.03 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Lungs	0.10 ± 0.10	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Muscle	2.10 ± 1.18	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Skeleton	1.82 ± 1.14	2.21 ± 0.94	1.99 ± 0.64	2.29 ± 0.40
Spleen	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.09 ± 0.00
Excretion[#]	86.12 ± 3.36	93.46 ± 1.90	94.54 ± 0.02	95.60 ± 3.90

Additional information:

Data are expressed in the form of mean ± SD derived from five replicate studies.

Percentage of activity excreted is determined by subtracting the activity accounted for in all the organs from the total injected activity.

2.6.5.5C 薬物動態試験：体内分布（^{177}Lu-PSMA-ABX-Biodis-rat）

Study title:	**Biodistribution and kinetics of ^{177}Lu-PSMA-617 in rats**	**Study no. ^{177}Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat**
GLP compliance:	No (not required)	
Species / strain:	Rat / Sprague Dawley	
Gender / number of animals:	Male / 5 rats per dose and time point	
Feeding condition:	Not available	
Vehicle / formulation:	8.55 mg NaCl/mL; 5 Vol % EtOH / Injection solution	
Method of administration:	Intravenous injection in tail vein of conscious animal	
Dose (Bq):	200 µL containing an activity of ~1.3 MBq (~36.4 µCi) per animal (200 kBq/kg body weight)	
Radionuclide:	^{177}Lu	
Net peptide mass:	3 levels of non-radiolabeled PSMA-617 tested with same radioactive dose: 0.21 µg, 2.1 µg and 21 µg per 200 g rat corresponding to 1.1, 9.8, and 109.3 µg/kg body weight, respectively	
Sampling time:	0.08, 1, 4, 24, 168 and 336 hours	
Results:		

	^{177}Lu-PSMA-617 (1.1 µg/kg body weight) %ID/g (mean ± SD)					
Tissues / organs:	0.08 h	1 h	4 h	24 h	168 h	336 h
Blood	0.9018 ± 0.1515	0.0937 ± 0.0140	0.0030 ± 0.0006	0.0001 ± 7.9940	0.0001 ± 0.0001	0.0001 ± 0.0004
BAT	0.3585 ± 0.0572	0.0515 ± 0.0135	0.0063 ± 0.0017	0.0038 ± 0.0004	0.0008 ± 0.0007	0.0029 ± 0.0013
Skin	0.6199 ± 0.0667	0.0853 ± 0.0229	0.0096 ± 0.0028	0.0098 ± 0.0052	0.0017 ± 0.0008	0.0030 ± 0.0013
Brain	0.0389 ± 0.0088	0.0049 ± 0.0004	0.0014 ± 0.0003	0.0013 ± 0.0001	0.0008 ± 0.0002	0.0006 ± 0.0001
Pancreas	0.4119 ± 0.1355	0.3397 ± 0.1663	0.0085 ± 0.0016	0.0050 ± 0.0009	0.0014 ± 0.0009	0.0034 ± 0.0021
Spleen	0.2613 ± 0.0444	0.1184 ± 0.0451	0.0138 ± 0.0024	0.0093 ± 0.0009	0.0032 ± 0.0009	0.0026 ± 0.0015
Adrenals	0.9045 ± 0.5652	0.6765 ± 0.4186	0.0182 ± 0.0079	0.0099 ± 0.0031	0.0030 ± 0.0020	0.0111 ± 0.0101
Kidneys	19.632 ± 3.7914	25.503 ± 7.4806	1.7541 ± 0.3484	0.3299 ± 0.1140	0.0842 ± 0.0353	0.0231 ± 0.0101
WAT	0.4805 ± 0.1577	0.5155 ± 0.3656	0.0087 ± 0.0038	0.0023 ± 0.0009	0.0001 ± 0.0004	0.0019 ± 0.0016
Muscle	0.2020 ± 0.0459	0.0697 ± 0.0567	0.0048 ± 0.0026	0.0019 ± 0.0005	0.0005 ± 0.0004	0.0012 ± 0.0011
Heart	0.4011 ± 0.0641	0.0400 ± 0.0078	0.0031 ± 0.0006	0.0017 ± 0.0004	0.0004 ± 0.0007	0.0011 ± 0.0010
Lung	0.8312 ± 0.0767	0.1168 ± 0.0171	0.0113 ± 0.0018	0.0047 ± 0.0011	0.0009 ± 0.0002	0.0014 ± 0.0012
Thymus	0.3143 ± 0.0791	0.0377 ± 0.0095	0.0066 ± 0.0013	0.0037 ± 0.0006	0.0004 ± 0.0006	0.0021 ± 0.0009

Study title:	**Biodistribution and kinetics of ^{177}Lu-PSMA-617 in rats**				**Study no. ^{177}Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat**	
Harderian gland	0.3318 ± 0.0965	0.0613 ± 0.0229	0.0084 ± 0.0007	0.0055 ± 0.0013	0.0029 ± 0.0020	0.0045 ± 0.0014
Liver	0.3086 ± 0.0494	0.0919 ± 0.0306	0.0126 ± 0.0026	0.0044 ± 0.0008	0.0010 ± 0.0003	0.0005 ± 0.0001
Femur	0.3220 ± 0.0639	0.0413 ± 0.0087	0.0056 ± 0.0007	0.0041 ± 0.0004	0.0009 ± 0.0003	0.0010 ± 0.0007
Testes	0.2147 ± 0.0263	0.0484 ± 0.0052	0.0058 ± 0.0011	0.0044 ± 0.0005	0.0017 ± 0.0003	0.0014 ± 0.0004
Submandibular gland	0.4239 ± 0.0879	0.0601 ± 0.0167	0.0091 ± 0.0020	0.0067 ± 0.0010	0.0019 ± 0.0009	0.0019 ± 0.0019
	^{177}Lu-PSMA-617 (9.8 µg/kg body weight)					
	%ID/g (mean ± SD)					
Tissues / organs:	0.08 h	1 h	4 h	24 h	168 h	336 h
Blood	0.6767 ± 0.1762	0.14769 ± 0.01963	0.00274 ± 0.00032	0.00025 ± 0.00015	0.0003 ± 0.0004	0.0001 ± 0.0001
BAT	0.2158 ± 0.0484	0.0548 ± 0.0060	0.0051 ± 0.0007	0.0032 ± 0.0011	0.0008 ± 0.0009	0.0003 ± 0.0020
Skin	0.5200 ± 0.1545	0.1275 ± 0.0182	0.0095 ± 0.0016	0.0063 ± 0.0004	0.0017 ± 0.0007	0.0024 ± 0.0016
Brain	0.0265 ± 0.0056	0.0070 ± 0.0014	0.0014 ± 0.0002	0.0014 ± 0.0001	0.0007 ± 9.0043	0.0006 ± 0.0003
Pancreas	0.5918 ± 0.7693	0.1361 ± 0.0238	0.0116 ± 0.0040	0.0043 ± 0.0007	0.0017 ± 0.0010	0.0010 ± 0.0014
Spleen	0.2650 ± 0.2330	0.0672 ± 0.0154	0.0153 ± 0.0029	0.0110 ± 0.0020	0.0033 ± 0.0011	0.0005 ± 0.0001
Adrenals	0.3837 ± 0.0920	0.1465 ± 0.0378	0.0094 ± 0.0031	0.0096 ± 0.0035	0.0026 ± 0.0094	0.0079 ± 0.0127
Kidneys	9.3711 ± 3.3728	3.7314 ± 0.2825	0.7636 ± 0.0687	0.2085 ± 0.0480	0.0557 ± 0.0206	0.0088 ± 0.0011
WAT	0.3387 ± 0.1371	0.1119 ± 0.0308	0.0082 ± 0.0049	0.0015 ± 0.0003	0.0001 ± 0.0003	0.0001 ± 0.0003
Muscle	0.1719 ± 0.0437	0.0470 ± 0.0126	0.0043 ± 0.0012	0.0019 ± 0.0004	0.0004 ± 0.0007	0.0002 ± 0.0004
Heart	0.2915 ± 0.0673	0.0642 ± 0.0110	0.0043 ± 0.0005	0.0019 ± 0.0007	0.0005 ± 0.0003	0.0009 ± 0.0002
Lung	0.5305 ± 0.1534	0.1359 ± 0.0178	0.0111 ± 0.0014	0.0049 ± 0.0008	0.0011 ± 0.0003	0.0001 ± 0.0001
Thymus	0.2183 ± 0.0817	0.0508 ± 0.0129	0.0060 ± 0.0005	0.0046 ± 0.0009	0.0009 ± 0.0006	0.0001 ± 0.0003
Harderian gland	0.2638 ± 0.0589	0.0659 ± 0.0124	0.0118 ± 0.0028	0.0053 ± 0.0014	0.0023 ± 0.0008	0.0003 ± 0.0037
Liver	0.2980 ± 0.0535	0.0823 ± 0.0093	0.0155 ± 0.0019	0.0049 ± 0.0013	0.0017 ± 0.0003	0.0006 ± 0.0002
Femur	0.2092 ± 0.0543	0.0569 ± 0.0097	0.0062 ± 0.0008	0.0034 ± 0.0004	0.0009 ± 0.0003	0.0002 ± 0.0006
Testes	0.1332 ± 0.0572	0.0576 ± 0.0124	0.0068 ± 0.0007	0.0038 ± 0.0005	0.0018 ± 0.0004	0.0008 ± 4.4400
Submandibular gland	0.3060 ± 0.0797	0.0773 ± 0.0106	0.0105 ± 0.0006	0.0060 ± 0.0007	0.0020 ± 0.0008	0.0015 ± 0.0019

Study title:	**Biodistribution and kinetics of ^{177}Lu-PSMA-617 in rats**				**Study no. ^{177}Lu-PSMA-617-ABX-Biodis-rat**	
	^{177}Lu-PSMA-617 (109.3 µg/kg body weight)					
	%ID/g (mean ± SD)					
Tissues / organs:	0.08 h	1 h	4 h	24 h	168 h	336 h
Blood	0.7609 ± 0.1024	0.1233 ± 0.0427	0.0042 ± 0.0014	0.0001 ± 0.0000	0.00031 ±0.00052	0.0005 ± 0.0003
BAT	0.3997 ± 0.1009	0.0755 ± 0.0182	0.0092 ± 0.0028	0.0042 ± 0.0008	0.0017 ± 0.0010	0.0011 ± 0.0014
Skin	0.5558 ± 0.0621	0.1070 ± 0.0283	0.0107 ± 0.0004	0.0069 ± 0.0009	0.0023 ± 0.0009	0.0008 ± 0.0009
Brain	0.0283 ± 0.0047	0.0065 ± 0.0010	0.0018 ± 0.0003	0.0012 ± 0.0002	0.0009 ± 0.0003	0.0007 ± 0.0006
Pancreas	0.4425 ± 0.3393	0.0950 ± 0.0279	0.0414 ± 0.0662	0.0043 ± 0.0009	0.0015 ± 0.0002	0.0008 ± 0.0024
Spleen	0.2412 ± 0.1552	0.0506 ± 0.0118	0.0172 ± 0.0107	0.0096 ± 0.0011	0.0039 ± 0.0010	0.0009 ± 0.0003
Adrenals	0.3450 ± 0.1082	0.0829 ± 0.1063	0.0270 ± 0.0128	0.0098 ± 0.0063	0.0084 ± 0.0085	0.0144 ± 0.0096
Kidneys	3.3289 ± 0.3451	1.1301 ± 0.1322	0.8873 ± 0.5539	0.2029 ± 0.0301	0.0533 ± 0.0082	0.0124 ± 0.0034
WAT	0.3641 ± 0.0529	0.0899 ± 0.0267	0.0666 ± 0.1027	0.0029 ± 0.0019	0.0021 ± 0.0015	0.0006 ± 0.0027
Muscle	0.2207 ± 0.0455	0.0322 ± 0.0077	0.0176 ± 0.0244	0.0018 ± 0.0002	0.0008 ± 0.0004	0.0004 ± 0.0006
Heart	0.3211 ± 0.0413	0.0527 ± 0.0168	0.0033 ± 0.0010	0.0017 ± 0.0007	0.0004 ± 0.0006	0.0001 ± 0.0014
Lung	0.5561 ± 0.0601	0.1071 ± 0.0342	0.0145 ± 0.0032	0.0048 ± 0.0008	0.0021 ± 0.0008	0.0002 ± 0.0012
Thymus	0.2185 ± 0.0560	0.0408 ± 0.0068	0.0084 ± 0.0023	0.0042 ± 0.0008	0.0023 ± 0.0006	0.0005 ± 0.0011
Harderian gland	0.2647 ± 0.0465	0.0711 ± 0.0209	0.0107 ± 0.0019	0.0048 ± 0.0017	0.0026 ± 0.0018	0.0010 ± 0.0037
Liver	0.3337 ± 0.0154	0.0717 ± 0.0164	0.0376 ± 0.0297	0.0048 ± 0.0005	0.0018 ± 0.0002	0.0002 ± 9.5151
Femur	0.2973 ± 0.0479	0.0564 ± 0.0208	0.0189 ± 0.0220	0.0042 ± 0.0004	0.0015 ± 0.0006	0.0009 ± 0.0009
Testes	0.2048 ± 0.0466	0.0657 ± 0.0211	0.0097 ± 0.0054	0.0046 ± 0.0012	0.0025 ± 0.0015	0.0006 ± 0.0001
Submandibular gland	0.3308 ± 0.0513	0.0716 ± 0.0215	0.0216 ± 0.0248	0.0064 ± 0.0007	0.0029 ± 0.0016	0.0008 ± 0.0014

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6A 薬物動態試験：血漿蛋白結合（REPORT-0597）

Study title:	**Non-GLP ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 Protein Binding in Human, Rat, and Mini-pig Plasma**	**Study no. 0597**
GLP compliance:	Not required	
Test article(s):	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617	
Species, Strain, Sex:	Human (male), Rat (Sprague Dawley, male), Minipig (Göttingen, male)	
Study system:	Defrosted plasma; pools of n ≥ 3	
Method:	Ultrafiltration	
Analyte / Assay:	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 / LC-MS/MS	
Results:		

	***In vitro* plasma protein binding**		
Species:	Concentration tested (µg/mL)	^{175}Lu-PSMA-617 % Bound (mean ± SE)	PSMA-617 % Bound (mean ± SE)
Rat	1	59.5 ± 1.3	58.7 ± 1.5
	5	51.7 ± 1.8	47.1 ± 1.3
Minipig	1	63.4 ± 2.0	58.1 ± 1.7
	5	56.8 ± 1.7	54.3 ± 0.3
Human	1	69.7 ± 1.4	69.8 ± 1.7
	5	62.2 ± 1.0	58.4 ± 1.9
Conclusions:	Plasma protein binding was moderate for ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 in all species. The highest binding was observed in human plasma at 70% for both analytes and was only marginally lower in rats and minipigs.		

2.6.5.6B 薬物動態試験：血液／血漿濃度比（Q20_046）

Study title:	**Estimation of ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 Blood/Plasma partitioning in human, mouse, rat, minipig and dog bloods** **Study no. Q20_046**
GLP compliance:	Not required
Test article(s):	^{175}Lu-PSMA-617 solution, a mixture of ^{175}Lu-PSMA-617 and unlabeled PSMA-617
Species, Strain:	Human (Caucasian), Mouse (CD1), Rat (Sprague Dawley), Minipig (Göttingen) and Dog (Beagle)
Study system:	Blood
Method:	Blood to plasma ratio: Blood and plasma samples were incubated for with the ^{175}Lu-PSMA-617 solution for 30 min at 37°C. Blood samples were centrifuged to collect plasma. PSMA-617 and ^{175}Lu-PSMA-617 were analyzed in both blood and plasma.
Analyte / Assay:	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 / LC-MS/MS
Results:	

	***In vitro* blood to plasma ratio**		
Species:	Concentration tested (µg/mL)	^{175}Lu-PSMA-617 (Kb/p)	PSMA-617 (Kb/p)
Mouse	5	0.34 ± 0.05	0.40 ± 0.01
Rat	5	0.45 ± 0.05	0.35 ± 0.08
Minipig	5	0.55 ± 0.08	0.42 ± 0.09
Dog	5	0.43 ± 0.10	0.96 ± 0.07
Human	5	0.49 ± 0.01	0.28 ± 0.07
Additional information:	Data are given as the mean ± SD from 3 to 5 replicates.		
	Concentration tested corresponds to 2.61 µg/mL ^{175}Lu-PSMA-617 and 2.39 µg/mL PSMA-617.		
	Kb/p = The blood to plasma ratio, which is the ratio of the concentration of drug in whole blood to the concentration of drug in plasma.		
Conclusions:	PSMA-617 and ^{175}Lu-PSMA-617 were not found to distribute into rat, minipig, mouse or human erythrocytes.		

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験

該当資料なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし

2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝

該当資料なし

2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝

2.6.5.10A 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（REPORT-0594）

Study title:	**Non-GLP Stability of ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 in Human, Rat, and Mini-pig Plasma**	**Study no. 0594**
GLP compliance:	Not required	
Test articles:	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617	
Study system:	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 were incubated in human, rat and minipig plasma at 37°C for 0, 15, 30, 60 and 120 minutes. Acetonitrile containing the aminopterin-d5 internal standard was used to stop the reaction and extract the samples, which were then filtered using a protein precipitation plate. The filtrates were heated, evaporated, and reconstituted with water prior to UPLC-MS/MS analysis. Activity of plasma lots were confirmed by analysis of procaine stability as a positive control.	
Concentration:	1 μM	
Analytical method:	UPLC-MS/MS	
Results:		

	^{175}Lu-PSMA-617 % remaining			**PSMA-617 % remaining**		
Timepoints (min)	Human	Rat	Minipig	Human	Rat	Minipig
0	100 ± 2.40	100 ± 3.43	100.0 ± 2.29	100.0 ± 1.87	100.0 ± 4.14	100.0 ± 0.62
15	97.7 ± 4.19	97.1 ± 6.98	100.5 ± 7.94	101.5 ± 7.36	96.4 ± 5.72	98.5 ± 5.71
30	97.7 ± 8.74	94.9 ± 6.76	100.6 ± 2.96	101.0 ± 5.43	96.5 ± 4.85	96.8 ± 2.25
60	97.4 ± 6.13	92.4 ± 3.15	99.06 ± 5.49	99.4 ± 4.32	94.0 ± 4.00	96.9 ± 5.24
120	96.3 ± 1.65	90.2 ± 7.79	100.7 ± 2.94	101.8 ± 8.20	92.8 ± 6.73	97.5 ± 1.40

Additional information:	Data are given as the mean ± SD from 4 replicates.
Conclusions:	^{175}Lu-PSMA-617 and unlabeled PSMA-617 were both stable in plasma from human and minipig for up to 2 hours at 37°C. In rat plasma, there was minor loss of non-radioactive ^{175}Lu-PSMA-617 and unlabeled PSMA-617 over time. However, the decrease in percent remaining was 10% or less for both compounds over the course of 2 hours.

2.6.5.10B 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（REPORT-0590）

Study title:	**Non-GLP Stability of ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 in Human, Rat, and Mini-pig Liver S9 Fractions**	**Study no. 0590**
GLP compliance:	Not required	
Test articles:	^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617	
Study system:	Human, rat and mini-pig Liver S9 fractions were incubated with ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 in phosphate buffer pH 7.4 at 37°C for 0, 15, 30, 45 and 60 min, accounting for both Phase I and Phase II metabolic processes. Acetonitrile containing the aminopterin-d5 internal standard was used to stop the reaction and extract the samples, which were then filtered using a protein precipitation plate. The filtrates were heated, evaporated, and reconstituted with water prior to UPLC-MS/MS analysis. Activity of S9 fractions were confirmed by analysis of dextromethorphan metabolism as a positive control.	
Concentration:	1 µM	
Analytical method:	UPLC-MS/MS	
Results:		

	^{175}Lu-PSMA-617 % remaining					
Timepoints (min)	Human Liver S9		Rat Liver S9		Minipig Liver S9	
	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors
0	100 ± 7	100 ± 9	100 ± 14	100 ± 7	100 ± 13	100 ± 11
15	102 ± 6	101 ± 12	101 ± 20	102 ± 12	100 ± 18	105 ± 12
30	99 ± 11	102 ± 14	101 ± 14	104 ± 11	103 ± 12	114 ± 15
45	100 ± 12	103 ± 12	104 ± 14	98 ± 11	101 ± 11	104 ± 11
60	99 ± 7	101 ± 10	101 ± 14	97 ± 12	100 ± 12	100 ± 14

	PSMA-617 % remaining					
Timepoints (min)	Human Liver S9		Rat Liver S9		Minipig Liver S9	
	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors
0	100 ± 4	100 ± 7	100 ± 10	100 ± 14	100 ± 8	100 ± 9
15	100 ± 6	92 ± 8	100 ± 16	97 ± 13	102 ± 19	101 ± 9
30	101 ± 8	94 ± 10	108 ± 11	94 ± 11	99 ± 14	101 ± 9
45	103 ± 10	93 ± 7	104 ± 12	91 ± 11	96 ± 11	94 ± 10
60	103 ± 9	95 ± 8	100 ± 11	91 ± 11	94 ± 10	95 ± 10

Additional information: Data are given as the mean ± SD from 6 replicates.

Study title:	**Non-GLP Stability of ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 in Human, Rat, and Mini-pig Liver S9 Fractions**	**Study no. 0590**
Conclusions:	^{175}Lu-PSMA-617 and unlabeled PSMA-617 were found to be metabolically stable against enzymatic degradation by liver S9 fractions from human, rat, and minipig. The negative control incubations without enzyme cofactors and without S9 also showed no loss of analytes.	

2.6.5.10C 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（REPORT-0591）

Study title: **Non-GLP Stability of ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 in Human, Rat, and Mini-Pig Kidney S9 Fractions** **Study no. 0591**

GLP compliance: Not required

Test articles: ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617

Study system: ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 were incubated with kidney S9 fractions in phosphate buffer, pH 7.4 at 37°C for evaluation of stability, accounting for both Phase I and Phase II metabolic processes. Acetonitrile containing the aminopterin-d5 internal standard was used to stop the reaction and extract the samples, which were then filtered using a protein precipitation plate. The filtrates were heated, evaporated, and reconstituted with water prior to UPLC-MS/MS analysis. Activity of S9 fractions were confirmed by analysis of lauric acid metabolism as a positive control.

Concentration: 1 µM

Analytical method: UPLC-MS/MS

Results:

	^{175}Lu-PSMA-617 % remaining					
Timepoints (min)	Human Kidney S9		Rat Kidney S9		Minipig Kidney S9	
	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors
0	100 ± 11	100 ± 5	100 ± 15	100 ± 8	100 ± 6	100 ± 13
15	102 ± 12	103 ± 10	94 ± 12	102 ± 7	102 ± 10	103 ± 15
30	91 ± 10	100 ± 9	98 ± 15	99 ± 8	100 ± 10	98 ± 14
45	104 ± 9	97 ± 8	93 ± 14	96 ± 7	103 ± 18	98 ± 11
60	95 ± 9	95 ± 13	93 ± 13	101 ± 9	99 ± 12	96 ± 13

	PSMA-617 % remaining					
Timepoints (min)	Human Kidney S9		Rat Kidney S9		Minipig Kidney S9	
	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors
0	100 ± 21	100 ± 12	100 ± 3	100 ± 13	100 ± 8	100 ± 12
15	98 ± 22	107 ± 15	90 ± 7	109 ± 11	101 ± 11	96 ± 11
30	92 ± 16	103 ± 10	90 ± 5	101 ± 11	100 ± 10	99 ± 11
45	97 ± 16	104 ± 14	85 ± 4	100 ± 13	100 ± 13	99 ± 10
60	96 ± 17	106 ± 15	86 ± 3	103 ± 12	98 ± 7	92 ± 10

Additional information: Data are given as the mean ± SD from 6 replicates.

Study title:	Non-GLP Stability of ^{175}Lu-PSMA-617 and PSMA-617 in Human, Rat, and Mini-Pig Kidney S9 Fractions	Study no. 0591
Conclusions:	^{175}Lu-PSMA-617 and unlabeled PSMA-617 were found to be metabolically stable against enzymatic degradation by kidney S9 fractions from human, rat, and minipig. The negative control incubations without enzyme cofactors and without S9 also showed no loss of analytes.	

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物代謝酵素の誘導／阻害に関するデータは 2.7.2 臨床薬理試験に記載した。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

排泄に関するデータは，体内分布試験で収集した（2.6.5.5 項参照）。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用に関するデータは 2.7.2 臨床薬理試験に記載した。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし