目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
1.1 概略 4
1.2 動物試験 4
1.3 要約 4
2 分析法 5
2.1 放射能の分析－^{68}Ga-PSMA-11 5
2.2 PSMA-11 の定量 6
3 吸収 6
4 分布 6
4.1 血漿蛋白結合率及び血液／血漿濃度比 6
4.2 マウスにおける体内分布 7
5 トキシコキネティクス 8
5.1 ラットにおけるトキシコキネティクス 8
6 代謝（動物種間の比較） 8
7 排泄 9
8 薬物動態学的薬物相互作用 9
9 その他の薬物動態試験 9
10 考察及び結論 9
11 参考文献 10

表 一 覧

Table 4-1 PC-3 PIP/flu 腫瘍担癌無胸腺性ヌード Balb/c マウス（雌）における ^{68}Ga-PSMA-11 の体内分布 7

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 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
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
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/g	percentage injected activity per gram	1 g あたりの投与放射能に対する割合
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
PC-3	human prostate cancer cell line	-
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	-
PC-3 PIP	PC-3 cells transfected to express human PSMA	-
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
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
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
^{68}Ga	Gallium-68	ガリウム 68
^{68}Ga-PSMA-11	Gallium (^{68}Ga) gozetotide	-
^{nat}Ga-PSMA-11	Gallium (^{nat}Ga) gozetotide	-

1 まとめ

1.1 概略

Gallium (^{68}Ga) gozetotide（[^{68}Ga]Ga-PSMA-11，以下，^{68}Ga-PSMA-11 と記載する）は，陽電子放出断層撮影（PET）により前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性前立腺癌の病変を特定するために開発中の PSMA を標的とする放射性診断剤である。[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 は，^{68}Ga-PSMA-11 の新命名法による名称である。本概要文では参照した引用文献及び試験報告書で記載された名称と一貫性を保つため ^{68}Ga-PSMA-11 と表記した。

本概要文では，実験動物における ^{68}Ga-PSMA-11 又は PSMA-11（非標識の前駆体）の分布（腫瘍への取り込みも含む），代謝，排泄，及びトキシコキネティクス（TK）の詳細を記述する。

マウスで実施した体内分布試験（公表文献）における被験物質は，^{68}Ga-PSMA-11 であった。^{68}Ga-PSMA-11 製剤は，製剤中のすべての PSMA-11 分子がキレート化により ^{68}Ga で標識されているわけではなく，非標識の PMSA-11 を含む。*In vitro* 安定性，蛋白結合，及び拡張型単回投与毒性試験（TK を含む）などの他の非臨床試験は，PSMA-11 又は ^{nat}Ga-PSMA-11（非放射性 Ga 標識 PSMA-11）で実施した。

使用した被験物質の詳細については各試験報告書，2.6.5 薬物動態試験概要表，及び要約（1.3 項）に示した。薬物動態（PK）の評価には，放射化学的手法及び液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。本概要文では特に断らない限り，データは平均値を示す。

1.2 動物試験

^{68}Ga-PSMA-11 の体内分布は，正常な組織への分布及び腫瘍への取り込みを含め，マウス（胸腺欠損ヌード Balb/c）で評価し，PSMA-11 の毒性試験及び TK 試験は，ラット（Sprague Dawley）で実施した。

体内分布試験では，マウスに ^{68}Ga-PSMA-11 を静脈内投与し，ラットにおける毒性試験及び TK 試験では，非標識 PSMA-11 を静脈内投与した。PSMA-11 の定量には LC-MS/MS を使った生体試料分析法を用いた。詳細は 2.6.5 薬物動態試験概要表に記載した。

1.3 要約

^{68}Ga-PSMA-11 の細胞への取り込みは，キレート化された ^{68}Ga 放射性核種の崩壊による陽電子放出を PET イメージングすることにより，動的に評価することができる。したがって，全身循環中の薬物濃度に基づく従来の PK 評価に加えて，組織／腫瘍レベルでの ^{68}Ga-PSMA-11 の体内分布の評価を実施した。^{68}Ga-PSMA-11 の体内分布は，PSMA 陽性 PC-3 PIP 及び PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍異種移植片の担癌無胸腺性ヌード Balb/c マウスで評価した（4.2 項）。マウスに静脈内投与した ^{68}Ga-PSMA-11 は，血液から速やかに消失し，その結果，投与 2 時間後の時点で PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍での腫瘍／血液放射能比は極めて高くなった（500 超）。PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍での

^{68}Ga-PSMA-11 の取り込みは高かったが，PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍での取り込みは約 300 倍低かった。大部分の正常組織での取り込みは低く，消失は腎臓を除いて速やかであった。

PSMA-11 の TK の測定は，ラットを用いた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のサテライト群で実施した（5 項，2.6.6-2 項）。雌雄の Sprague Dawley ラットに PSMA-11 を 0.67 又は 1.33 mg/kg 単回静脈内投与し，採取した血漿試料を分析した。PSMA-11 溶液を投与したすべての動物の血漿中に測定可能なレベルの PSMA-11 が検出された。PSMA-11 の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）（AUClast）及び最高血漿中薬物濃度（Cmax）は，用量に比例して増加し，雌雄で同程度であった。消失相での分布容積（Vz）及びクリアランス（CL）も雌雄において用量に依存しなかったことから，線形の動態が示唆された。

PSMA-11 は，主に循環血中に分布すると考えられる。Vz は雄ラットで 284～370 mL/kg，雌ラットで 311～507 mL/kg であり，全身の体液量と比較して組織中への PSMA-11 の分布は低かった。雄及び雌ラットにおける PSMA-11 の消失半減期（T1/2）は，それぞれ 0.4 時間及び 0.3～0.6 時間であった（5.1 項）。

PSMA-11の血漿蛋白結合率（PPB）は中程度であり，濃度に依存しなかった（4.1項）。ヒト血漿中での PSMA-11 の PPB は，1 及び 5 µg/mL の濃度でそれぞれ 33.2%及び 33.0%と同程度であった。ラット血漿中での PSMA-11 の PPB は，1 及び 5 µg/mL でそれぞれ 44.3%及び 36.3%であり，ミニブタ血漿ではそれぞれ 41.0%及び 38.0%であった。PSMA-11 の血液／血漿濃度比は，0.54（マウス），0.43（ラット），0.71（ミニブタ），0.46（イヌ），及び 0.71（ヒト）であり，PSMA-11 は赤血球には，ほぼ分布しないことが示唆された。

PSMA-11 は，ラット，ミニブタ，及びヒト血漿中において 37°C で 2 時間まで安定であった（6 項）。さらに，^{nat}Ga-PSMA-11 は，マウス，ラット，ミニブタ，及びヒト血漿中で 37°C で 24 時間まで安定であった。ラット及びミニブタの肝臓 S9 + 補酵素存在下では，1 時間のインキュベーションにより PSMA-11 量が減少したが，補酵素非存在下の対照群及び S9 非存在下の対照群においても同程度の減少が認められ，酵素特異的なものではないことが示唆された。ヒト，ラット，及びミニブタ由来の腎臓 S9 による酵素的分解を 1 時間のインキュベーションで評価したとき，PSMA-11 は代謝的に安定であった。

2 分析法

2.1 放射能の分析－^{68}Ga-PSMA-11

体内分布試験で得られた血液，臓器，及び組織中の放射能濃度をガンマカウンターで測定した [Table 2.6.5.5A-Umbricht et al. 2017]。

2.2 PSMA-11 の定量

酢酸ナトリウム緩衝液及び Tyrode's 溶液中の PSMA-11 濃度は紫外吸光度検出器を接続した液体クロマトグラフィー（HPLC/UV）により定量した。

酢酸ナトリウム緩衝液中の PSMA-11 を定量するためにバリデートした分析法をすべての *in vivo* 安全性及び毒性試験で使用した。本分析法のバリデーションは，[Table 2.6.5.2A-A3753]に記載した。10～100 µg/mL の範囲で良好な直線性が確認された。なお，PSMA-11 溶液の安定性は，室温で最長 28 時間，2～8°C で 8 日間であった。

Tyrode's 溶液中の PSMA-11 を定量するためにバリデートした分析法を，ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル電流に対する影響を評価するために実施した試験で使用した。本分析法のバリデーションは，[Table 2.6.5.2B-A3759]に記載した。0.4736～1.894 µg/mL の範囲で良好な直線性が確認された。なお，PSMA-11 溶液の安定性は，室温で最長 24 時間，2～8°C で 8 日間であった。

ラット血漿中の PSMA-11 は，内部標準として[redacted]を用い，LC-MS/MS により定量した。バリデートした本生体試料分析法を GLP 適用のラット拡張型単回投与毒性試験で使用した[Table 2.6.7.5-A3755]。本分析法のバリデーションは，[Table 2.6.5.2C-A3754]に記載した。50 µL の血漿を用いたときの定量下限（LLOQ）は 33 ng/mL であった。なお，−80°C における PSMA-11 の長期安定性は，実試料の実際の保存期間を越える期間（最長 154 日間）で確認されている。

3 吸収

PSMA-11 は，静脈内投与されることから吸収に関する試験及びバイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。PSMA-11 の PK は，ラットを用いた GLP 適用拡張型単回投与毒性試験の一部として実施した TK の評価で検討した。その結果の要約を 5 項トキシコキネティクスに記載する。

4 分布

4.1 血漿蛋白結合率及び血液／血漿濃度比

In vitro における PSMA-11 の PPB を評価した[Table 2.6.5.6A-0596]。PSMA-11 の 1 及び 5 µg/mL の濃度における PPB は，ヒト血漿でそれぞれ 33.2%及び 33.0%と同程度であり，ラット血漿ではそれぞれ 44.3%及び 36.3%，ミニブタ血漿ではそれぞれ 41.0%及び 38.0%であった。

PSMA-11 の血液／血漿濃度比を 5 µg/mL で検討した[Table 2.6.5.6B-Q19_093]。PSMA-11 の血液／血漿濃度比は，0.54（マウス），0.43（ラット），0.71（ミニブタ），0.46（イヌ），及び 0.71（ヒト）であった。これらの血液／血漿濃度比は，検討したすべての動物種で 1 より低かったことから，PSMA-11 は赤血球中にほとんど分布しないと考えられる。

4.2 マウスにおける体内分布

^{68}Ga-PSMA-11 の組織及び腫瘍分布プロファイルを PSMA 陽性 PC-3 PIP 及び PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍担癌無胸腺性ヌード Balb/c マウス（雌）で評価した[Table 2.6.5.5A-Umbricht et al. 2017]。雌の無胸腺性ヌード Balb/c マウスの右肩に PSMA 陽性 PC-3 PIP 細胞［Ca^{2+}/Mg^{2+}を含む 100 µL のハンクス平衡塩溶液（HBSS）中 6×10^6 個の細胞］を，左肩に PSMA 陰性 PC-3 flu 細胞（Ca^{2+}/Mg^{2+}を含む 100 µL の HBSS 中 5×10^6 個の細胞）を試験実施 2 週間前に皮下移植した。^{68}Ga-PSMA-11（5 MBq，1 nmol，100～200 µL）を静脈内投与した。投与 15，30，及び 60 分後でマウスの組織及び臓器を採取し，重量を測定した後，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した。測定結果を減衰補正し，1 g あたりの投与放射能に対する割合（%IA/g）として示した。

マウスにおいて静脈内投与した ^{68}Ga-PSMA-11 は，血液から速やかに消失し，投与 2 時間後の PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍での腫瘍／血液放射能比は極めて高かった（500 超）（Table 4-1）。PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍における放射能の集積は高く，速やかに生じ，投与 2 時間後で 40%IA/g であった。PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍で認められた取り込み及び内在化（2.6.2-2.1.2 項）とは異なり，PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍による取り込みは，約 300 倍低く（0.13%IA/g，投与 2 時間後），^{68}Ga-PSMA-11 の特異性が示された。PSMA 発現組織である腎臓（約 60%IA/g，投与 2 時間後）を除いて大部分の正常組織の取り込みは低く，消失は速やかであった。

Table 4-1 PC-3 PIP/flu 腫瘍担癌無胸腺性ヌード Balb/c マウス（雌）における ^{68}Ga-PSMA-11 の体内分布

	^{68}Ga-PSMA-11 (%IA/g)		
組織／器官	15 min p.i.	30 min p.i.	2 h p.i.
血液	5.05 ± 0.58	2.55 ± 0.72	0.08 ± 0.01
心臓	2.45 ± 0.29	1.31 ± 0.19	0.18 ± 0.03
肺	3.87 ± 0.22	2.23 ± 0.33	0.31 ± 0.10
脾臓	5.33 ± 1.78	4.76 ± 1.13	2.18 ± 0.38
腎臓	74.7 ± 7.02	86.7 ± 14.6	58.8 ± 7.62
胃	1.42 ± 0.15	0.85 ± 0.19	0.35 ± 0.17
腸	1.42 ± 0.07	1.20 ± 0.24	0.95 ± 0.86
肝臓	2.00 ± 0.32	1.55 ± 0.04	0.56 ± 0.04
唾液腺	2.73 ± 0.27	1.59 ± 0.18	0.39 ± 0.01
筋肉	1.21 ± 0.11	0.67 ± 0.06	0.06 ± 0.01
骨	1.85 ± 0.20	0.81 ± 0.14	0.06 ± 0.00
PC-3 PIP 腫瘍	31.5 ± 13.0	49.3 ± 4.97	40.0 ± 2.55
PC-3 flu 腫瘍	2.19 ± 0.05	1.04 ± 0.17	0.13 ± 0.02
比（腫瘍／血液又は正常組織）			
腫瘍／血液	6.10 ± 1.84	20.5 ± 6.40	536 ± 43.7
腫瘍／肝臓	15.3 ± 3.96	31.7 ± 2.48	71.3 ± 7.48
腫瘍／腎臓	0.41 ± 0.14	0.58 ± 0.10	0.69 ± 0.12

Source：Umbricht et al. 2017

p.i.：静脈内投与後
データは 3 例の平均値 ± 標準偏差で示した。
腫瘍／バックグランド比は PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍異種移植片で算出した。

5 トキシコキネティクス

TK の測定を Sprague Dawley ラット（雌雄）における PSMA-11 の GLP 適用拡張型単回投与毒性試験の一部として実施した。曝露量に関するデータは，2.6.6-2.1 項に含め，下記に要約する。

5.1 ラットにおけるトキシコキネティクス

雌雄ラット（各 n = 9，各時点 n = 3）に PSMA-11 を 0.67 及び 1.33 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの TK を評価した[Table 2.6.7.3-A3755]。血液試料を Day 1 の投与前，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。

雄及び雌ラットの PSMA-11 の Cmax は，0.67 mg/kg 群でそれぞれ 2396 及び 3124 ng/mL であり，1.33 mg/kg 群でそれぞれ 5263 及び 5697 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。0.67 及び 1.33 mg/kg 群における PSMA-11 の T1/2 は，雄ラットでいずれも 0.4 時間であり，雌ラットでそれぞれ 0.6 時間及び 0.3 時間であった。雄及び雌ラットにおける AUClast は 0.67 mg/kg 群でそれぞれ 1261 及び 1057 ng·h/mL であり，1.33 mg/kg 群でそれぞれ 2042 及び 2041 ng·h/mL であった。曝露量は，用量に比例して増加し，雌雄で同程度であった。CL は用量に依存せず，線形の動態が示唆された。雄ラットにおける Vz は，0.67 及び 1.33 mg/kg 群でそれぞれ 284 及び 370 mL/kg であり，雌ラットではそれぞれ 507 及び 311 mL/kg であった。

6 代謝（動物種間の比較）

ラット，ミニブタ，及びヒト由来の血漿，肝臓 S9，又は腎臓 S9 でインキュベートしたとき，PSMA-11 は良好な安定性を示した[Table 2.6.5.10C-0592]，[Table 2.6.5.10B-AAA-RD-Preclin-019-DMPK_R]，[Table 2.6.5.10D-0593]，[Table 2.6.5.10A-0595]（2.7.2-2.1.2 項）。

PSMA-11 は，ラット，ミニブタ，及びヒト血漿中で 37°C で 2 時間まで安定であった。ラット，ミニブタ，及びヒト血漿中で 2 時間インキュベートしたときの PSMA-11 の減少は，それぞれ 8.0%，6.4%，及び 1.4%であり，すべての動物種で 10%未満であった[Table 2.6.5.10A-0595]。また，^{nat}Ga-PSMA-11 は，マウス，ラット，ミニブタ，及びヒト血漿中で 37°C で 24 時間まで安定であった[Table 2.6.5.10B-AAA-RD-Preclin-019-DMPK_R]。

ラット，ミニブタ，及びヒト由来の肝臓 S9 による酵素的分解を 1 時間のインキュベーションで評価したとき，PSMA-11 は代謝的に安定であった。ラット及びミニブタの肝臓 S9 + 補酵素存在下では，1 時間のインキュベーションにより，PSMA-11 量が減少したが，補酵素非存在下の対照群及び S9 非存在下の対照群においても同程度の減少が認められ，酵素特異的なものではないことが示唆された[Table 2.6.5.10C-0592]。

ラット，ミニブタ，及びヒト由来の腎臓S9による酵素的分解を1時間のインキュベーションで評価したとき，PSMA-11は代謝的に安定であった。ヒト由来の腎臓S9中でのPSMA-11の最大の減少は，S9＋補酵素存在下及び補酵素非存在下でそれぞれ12%及び7%であった。また，S9非存在下の対照群での減少は15%であったことから，酵素特異的なものではないことが示唆された[Table 2.6.5.10D-0593]。

7 排泄

マウスにおける体内分布試験（4.2項）の結果から腎臓が主要消失経路であった。肝臓及び腸への分布は少なかった。ヒトにおける^{68}Ga-PSMA-11の主な排泄経路は尿中排泄であり，マウスでの評価結果と一致していた（2.7.2-3.1.3項）。

8 薬物動態学的薬物相互作用

*In vitro*薬物相互作用試験の成績については，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

^{68}Ga-PSMA-11に関する他のPK試験は実施していない。

10 考察及び結論

^{68}Ga-PSMA-11の体内分布は，腫瘍異種移植片を有するマウスで評価した。マウスでは，腎臓以外の正常な臓器への取り込み及び内在化は限定的であったため，循環血中からの消失は速やかであった。マウスの腎臓は，ヒトと同様，PSMAを発現していることが示されており（Bacich et al. 2001），マウスで最も高い取り込みを示したのは腎臓であった。また，腎臓は^{68}Ga-PSMA-11の主要な排泄経路であった。なお，マウスでの^{68}Ga-PSMA-11の腫瘍組織への分布及び集積は，PSMA陽性腫瘍異種移植片で認められ，PSMA陰性異種移植片への分布及び集積は極めて限定的であった。

^{68}Ga-PSMA-11のPKのみを評価する試験は実施しなかった。ラットにおける拡張型単回投与毒性試験でPSMA-11のTKの測定を実施した。

用量の増加に伴いPSMA-11のAUClast及びCmaxは増加し，概ね線形の動態を示した。PSMA-11のT1/2は0.3～0.6時間であり，雌雄で同程度であったが，雌の方が個体間変動が大きかった。PSMA-11は主に循環血中に分布し，組織移行性は低いことが示唆された。PSMA-11のPPBは，ヒトで33%であり，ラット及びミニブタではヒトと比較してわずかに高かった。PSMA-11のマウス，ラット，ミニブタ，イヌ，又はヒト赤血球への移行は認められなかった。代謝安定性は，血漿，肝臓S9，及び腎臓S9で評価し，すべての動物種で概ね安定であった。

毒性試験の動物種（ラット）を含む非臨床試験での動物種におけるPSMA-11の*in vitro*試験（血漿蛋白結合，血球移行性，及び代謝安定性試験）の結果は，ヒトの生体試料マトリックスで

実施した結果と類似していた。マウスにおける ^{68}Ga-PSMA-11 の *in vivo* での体内分布は，臨床試験の結果と一致したプロファイルであった。以上より，非臨床薬理試験及び毒性試験で使用した動物種は，^{68}Ga-PSMA-11 の評価に適切であると考えられた。

11 参考文献

[Bacich DJ, Pinto JT, Tong WP, et al. (2001)] Cloning, expression, genomic localization, and enzymatic activities of the mouse homolog of prostate-specific membrane antigen/NAALADase/folate hydrolase. Mamm Genome; 12(2):117-23.

[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　分析方法及びバリデーション報告書（Study no. A3753） 7
2.6.5.2B　分析方法及びバリデーション報告書（Study no. A3759） 8
2.6.5.2C　分析方法及びバリデーション報告書（Study no. A3754） 9
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 11
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 11
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 12
2.6.5.5A　薬物動態試験：分布（Umbricht et al. 2017） 12
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 14
2.6.5.6A　薬物動態試験：蛋白結合（Study no. 0596） 14
2.6.5.6B　薬物動態試験：血液／血漿濃度比（Study no. Q19_093） 15
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠動物における試験 16
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 16
2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* における代謝 16
2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro* における代謝 17
2.6.5.10A　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（Study no. 0595） 17
2.6.5.10B　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（Study no. AAA-RD-Preclin-019-DMPK_R） 18
2.6.5.10C　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（Study no. 0592） 19
2.6.5.10D　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（Study no. 0593） 20
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 21
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 21
2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄 21
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄 21
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 21
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 21

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	inbred strain of albino mice	-
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
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	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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
ISTD	internal standard	内部標準
iv	intravenous	静脈内
%IA/g	percentage injected activity per gram	1 g あたりの投与放射能に対する割合
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
NA	not applicable	該当なし
PC-3	human prostate cancer cell line	-
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	-
PC-3 PIP	PC-3 cells transfected to express human PSMA	-
p.i.	post injection	（静脈内）投与後
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
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
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
UPLC-MS/MS	ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
^{68}Ga	Gallium-68	ガリウム 68
^{68}Ga-PSMA-11	Gallium (^{68}Ga) gozetotide	-
^{nat}Ga-PSMA-11	Gallium (^{nat}Ga) gozetotide	-

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 reference	Location in CTD
Analytical Methods and Validation Reports 2.6.5.2								
Analytical method and Validation 2.6.5.2A	HPLC/UV, sodium acetate buffer containing 40 mg/mL of sodium chloride	NA	NA	PSMA-11	Yes	[redacted] (Italy)	[A3753]	4.2.2.1-1
Analytical method and Validation 2.6.5.2B	HPLC/UV, Tyrode's solution	NA	NA	PSMA-11	Yes	[redacted] (Italy)	[A3759]	4.2.2.1-2
Analytical method and Validation 2.6.5.2C	LC-MS/MS, Rat plasma	NA	NA	PSMA-11	Yes	[redacted] (Italy)	[A3754]	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) inoculated with PC-3 PIP and PC-3 flu xenografts	iv	Single	^{68}Ga-PSMA-11 (5 MBq)	NA	NA	[Umbricht et al. 2017]	
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	PSMA-11 (1 and 5 µg/mL)	No	Advanced Accelerator Applications (US)	[0596]	4.2.2.3-1

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 reference	Location in CTD
Blood to Plasma Ratio 2.6.5.6B	Human (Caucasian), Mouse (CD1), Rat (Sprague-Dawley), Minipig (Göttingen), Dog (Beagle)	*In vitro* blood to plasma ratio	NA	PSMA-11 (5 µg/mL)	No	[redacted] (Italy)	[Q19_093]	4.2.2.3-2
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 studies under this section as no metabolism was observed in any of the *in vitro* metabolism studies (See Section 2.6.5.10)								
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	PSMA-11, 1 µM	No	Advanced Accelerator Applications (US)	[0595]	4.2.2.4-1
Metabolism *in vitro* 2.6.5.10B	Human (Caucasian), Mouse (Swiss CD1), Rat (Sprague Dawley), Minipig (Göttingen) plasma	*In vitro* stability	NA	^{nat}Ga-PSMA-11, 74 or 93 µg/mL	No	Advanced Accelerator Applications (Italy)	[AAA-RD-Preclin-019-DMPK_R]	4.2.2.4-2
Metabolism *in vitro* 2.6.5.10C	Human (male), Rat (Sprague Dawley, male) and Minipig (Göttingen, male) Liver S9 fractions	*In vitro* stability	NA	PSMA-11, 1 µM	No	Advanced Accelerator Applications (US)	[0592]	4.2.2.4-3
Metabolism *in vitro* 2.6.5.10D	Human (mixed gender), Rat (Sprague Dawley, male) and Minipig (Göttingen, male) Kidney S9 fractions	*In vitro* stability	NA	PSMA-11, 1 µM	No	Advanced Accelerator Applications (US)	[0593]	4.2.2.4-4

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 reference	Location in CTD
Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways 2.6.5.11								
No studies under this section								
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 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								
No studies under this section								

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

2.6.5.2A 分析方法及びバリデーション報告書（Study no. A3753）

Study title:	**Validation of the analytical method for test item preparations in the vehicle**	**Study no. A3753**
GLP compliance:	Yes	
Substance analysed:	PSMA-11	
Method:	HPLC/UV	
Vehicle:	Sodium acetate buffer, containing 40 mg/mL of sodium chloride	
Results:		
Linearity range	10-100 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	87.9% at 30 µg/mL	
	93.9% at 450 µg/mL	
Precision	4.31% (CV%) at 30 µg/mL	
	1.18% (CV%) at 450 µg/mL	
Filtration effect	Not present	

2.6.5.2B 分析方法及びバリデーション報告書（Study no. A3759）

Study title:	**Validation of the analytical method for test item preparations in Tyrode's solution**	**Study no. A3759**
GLP compliance:	Yes	
Substance analysed:	PSMA-11	
Method:	HPLC/UV	
Vehicle:	Tyrode's solution	
Results:		
Specificity	No interference at the retention times of the test item	
Linearity	Range: 0.4736-1.894 µg/mL	
	Correlation coefficient (r = 0.9977); Acceptability criterion > 0.99	
Accuracy	100.82% at 10^{-4} M (94.72 µg/mL)	
	98.95% at 10^{-5} M (9.472 µg/mL)	
	93.93% at 10^{-6} M (0.9472 µg/mL)	
Precision	2.48% (CV%) at 10^{-4} M (94.72 µg/mL)	
	2.37% (CV%) at 10^{-5} M (9.472 µg/mL)	
	3.97% (CV%) at 10^{-6} M (0.9472 µg/mL)	
Stability	Room temperature stability: up to 24 hours	
	Stability at 2-8°C: up to 8 days	

2.6.5.2C 分析方法及びバリデーション報告書（Study no. A3754）

Study title:	**Validation of the LC-MS/MS analytical method in rat plasma**	**Study no. A3754**
GLP compliance:	Yes	
Substance analysed:	PSMA-11	
Method:	LC-MS/MS	
Biological matrix:	Rat plasma	
Anticoagulant:	Li-Heparin	
ISTD used:	[redacted]	
Results:		
Selectivity	Compliant	
Selectivity (ISTD)	Compliant	
Lower limit of quantification (LLOQ)	33 ng/mL	
Linearity Range	33 ng/mL (LLOQ), 10000 ng/mL (ULOQ)	
- Within-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	106.62% to 112.83% (Accuracy), ≤ 2.83% (Precision)	
- Between-Run Accuracy and Precision (LLOQ)	110.67% (Accuracy), 3.33% (Precision)	
- Within-Run Accuracy and Precision (QCL)	95.22% to 101.87% (Accuracy), ≤ 5.25% (Precision)	
- Between-Run Accuracy and Precision (QCL)	99.29% (Accuracy), 5.24 (Precision)	
- Within-Run Accuracy and Precision (QCM)	95.61% to 104.40% (Accuracy), ≤ 6.23% (Precision)	
- Between-Run Accuracy and Precision (QCM)	98.93% (Accuracy), 6.30% (Precision)	
- Within-Run Accuracy and Precision (QCH)	106.42% to 113.30% (Accuracy), ≤ 2.68% (Precision)	
- Between-Run Accuracy and Precision (QCH)	110.13% (Accuracy), 3.15% (Precision)	
Within-Run Accuracy and Precision with Hemolyzed Plasma (QCL)	96.39% (Accuracy), 2.58% (Precision)	
Within-Run Accuracy and Precision with Hemolyzed Plasma (QCH)	102.00% (Accuracy), 5.94% (Precision)	
Extraction	Extraction Efficiency: 82.74% to 115.26%	
	Extraction Efficiency (ISTD): 58.79% to 61.97%	
	Extraction Recovery: 55.91% to 58.69%	
	Extraction Recovery (ISTD): 70.14% to 77.36%	
Matrix Effect	≤ 13.31%	
Carry-Over	Carry-Over: No preventive measures need to be applied	
	Carry-Over (ISTD): No preventive measures need to be applied	

Study title:	Validation of the LC-MS/MS analytical method in rat plasma	Study no. A3754
Dilution Integrity (x15)	Compliant	
Stability	Autosampler Stability (+20°C): up to 38 hours	
	Room Temperature Stability: up to 24 hours	
	Freeze-thaw stability (−80°C): up to 3 cycles	
	Long-term Stability (−80°C): up to 154 days	
	Whole Blood Stability (+4°C): up to 30 minutes	
	Stock and Working Solution Stability (+4°C): 146 days	
	Stock and Working Solution Stability (ISTD) (+4°C): 98 days	
Weighing Factor	$1/x^2$	
System Suitability	Compliant	

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：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 available	
Species / Strain:	Mice / Balb/c bearing with PC-3 PIP and PC-3 flu tumor xenografts	
Gender (M/F) / Number of animals:	Female / 3	
Feeding condition:	Not available	
Vehicle / Formulation:	Not available	
Method / Route of administration:	Intravenous injection	
Dose (mg/kg):	5 MBq, 1 nmol, 100-200 µL	
Radionuclides:	^{68}Ga	
Specific activity:	Not available	
Analyte / Assay:	Radioactivity / gamma counter	
Sampling time:	0.25, 0.5, and 2 hours	
Results:		

	^{68}Ga-PSMA-11 (%IA/g)		
Tissues/Organs	15 min p.i.	30 min p.i.	2 h p.i.
Blood	5.05 ± 0.58	2.55 ± 0.72	0.08 ± 0.01
Heart	2.45 ± 0.29	1.31 ± 0.19	0.18 ± 0.03
Lung	3.87 ± 0.22	2.23 ± 0.33	0.31 ± 0.10
Spleen	5.33 ± 1.78	4.76 ± 1.13	2.18 ± 0.38
Kidneys	74.7 ± 7.02	86.7 ± 14.6	58.8 ± 7.62
Stomach	1.42 ± 0.15	0.85 ± 0.19	0.35 ± 0.17
Intestines	1.42 ± 0.07	1.20 ± 0.24	0.95 ± 0.86
Liver	2.00 ± 0.32	1.55 ± 0.04	0.56 ± 0.04
Salivary glands	2.73 ± 0.27	1.59 ± 0.18	0.39 ± 0.01
Muscle	1.21 ± 0.11	0.67 ± 0.06	0.06 ± 0.01
Bone	1.85 ± 0.20	0.81 ± 0.14	0.06 ± 0.00

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 PIP tumor	31.5 ± 13.0	49.3 ± 4.97	40.0 ± 2.55
PC-3 flu tumor	2.19 ± 0.05	1.04 ± 0.17	0.13 ± 0.02
Tumor-to-blood ratio	6.10 ± 1.84	20.5 ± 6.40	536 ± 43.7
Tumor-to-liver ratio	15.3 ± 3.96	31.7 ± 2.48	71.3 ± 7.48
Tumor-to-kidney ratio	0.41 ± 0.14	0.58 ± 0.10	0.69 ± 0.12

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.

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6A 薬物動態試験：蛋白結合（Study no. 0596）

Study title:	**Non-GLP PSMA-11 Protein Binding in Human, Rat, and Mini-pig Plasma**	**Study no. 0596**
GLP compliance:	Not required	
Test article(s):	PSMA-11	
Species, Strain, Sex:	Human (male), Rat (Sprague-Dawley, male), Minipig (Göttingen, male)	
Study system:	Defrosted plasma; pools of n ≥ 3.	
Method:	Ultrafiltration	
Analyte / Assay:	PSMA-11 / LC-MS/MS using electrospray ionization in positive mode	
Results:		

Species:	**Concentration tested (µg/mL)**	**PSMA-11, % Bound (mean ± SE)**
Rat	1	44.3 ± 3.0
	5	36.3 ± 1.3
Minipig	1	41.0 ± 1.3
	5	38.0 ± 1.7
Human	1	33.2 ± 2.3
	5	33.0 ± 1.6
Conclusions:	Plasma protein binding was moderate for PSMA-11 in all species. The highest binding was observed in rat plasma at 44.3%, with human plasma showing the lowest binding at 33.0%.	

2.6.5.6B 薬物動態試験：血液／血漿濃度比（Study no. Q19_093）

Study title:	**Estimation of PSMA-11 molecule Blood/Plasma partitioning in human, mouse, rat, mini-pig and dog bloods**	**Study no. Q19_093**
GLP compliance:	Not required	
Test article(s):	PSMA-11	
Species, Strain, Sex:	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 with the PSMA-11 for 30 min at 37°C. Blood samples were centrifuged to collect plasma. PSMA-11 was analyzed in both blood and plasma.	
Analyte / Assay:	PSMA-11 / LC-MS/MS using electrospray ionization in positive mode	
Results:		

Species:	**Concentration tested (µg/mL)**	**PSMA-11 (Kb/p)**
Mouse	5	0.54 ± 0.01
Rat	5	0.43 ± 0.04
Minipig	5	0.71 ± 0.04
Dog	5	0.46 ± 0.04
Human	5	0.71 ± 0.18
Additional information:	Data are given as the mean ± SD from 3 replicates. 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-11 was not found to distribute into mouse, rat, minipig, dog 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（Study no. 0595）

Study title:	**Non-GLP Stability of PSMA-11 in Human, Rat, and Mini-pig Plasma**		**Study no. 0595**
GLP compliance:	Not required		
Test article:	PSMA-11		
Study system:	PSMA-11 was incubated with human, rat or minipig plasma at 37°C for 0, 15, 30, 60 and 120 minutes. The samples were extracted with acetonitrile containing the aminopterin-d5 internal standard and 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 was confirmed by analysis of procaine stability as a positive control.		
Concentration:	1 μM		
Analytical method:	UPLC-MS/MS		
Results:			

	PSMA-11 (% remaining)		
Timepoints (min)	Human (Male)	Rat (Male, Sprague Dawley)	Minipig (Male, Göttingen)
0	100.0 ± 5.85	100.0 ± 5.62	100.0 ± 5.95
15	99.6 ± 5.29	100.0 ± 6.34	94.5 ± 7.40
30	99.0 ± 6.41	98.8 ± 5.59	94.9 ± 4.47
60	99.8 ± 2.75	91.5 ± 2.96	93.2 ± 3.32
120	98.6 ± 4.80	92.0 ± 3.54	93.6 ± 6.77
Additional information:	Data are given as the mean ± SD from 4 replicates		
Conclusions:	PSMA-11 was stable in plasma from humans for up to 2 hours at 37°C. In rat and minipig plasma, there was minor loss of PSMA-11 over time. However, the decrease in percent remaining was less than 10% over the course of 2 hours.		

2.6.5.10B 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（Study no. AAA-RD-Preclin-019-DMPK_R）

Study title:	**^{nat}Ga-PSMA-11 stability in human, mouse, rat and minipig plasma**	**Study no. AAA-RD-Preclin-019-DMPK_R**
GLP compliance:	Not required	
Test article:	^{nat}Ga-PSMA-11	
Study system:	^{nat}Ga-PSMA-11 was incubated with human, mouse, rat or minipig plasma for 0, 1, 2, 4 and 24 hours at 37°C.	
Concentrations:	74 µg/mL (73 µM) and 93 µg/mL (92 µM)	
Analytical method:	Reverse Phase HPLC/UV	
Results:		

	^{nat}Ga-PSMA-11 (% recovery)			
Timepoints (hours)	Human (Caucasian)	Mouse (Swiss CD1)	Rat (Sprague Dawley)	Minipig (Göttingen)
0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
1	94 ± 10	97 ± 5	93 ± 7	100 ± 6
2	97 ± 4	95 ± 4	93 ± 6	105 ± 6
4	107 ± 7	98 ± 2	98 ± 6	114 ± 14
24	119 ± 8	102 ± 4	105 ± 5	124 ± 9

Additional information:	Data are given as the mean ± SD from 6 replicates for human and 4 for mouse, rat and minipig. 74 µg/mL was used for human (n = 2), rat and minipig (n = 4) while 93 µg/mL was used for human (n = 4) and mouse (n = 4)
Conclusions:	^{nat}Ga-PSMA-11 was stable in plasma from all species for up to 24 h at 37°C.

2.6.5.10C 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（Study no. 0592）

Study title:	**Non-GLP Stability of PSMA-11 in Human, Rat, and Mini-pig Liver S9 Fractions** **Study no. 0592**
GLP compliance:	Not required
Test article:	PSMA-11
Study system:	PSMA-11 was incubated with human, rat and minipig Liver S9 fractions 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. The samples were extracted with acetonitrile containing the aminopterin-d5 internal standard and 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:	

	PSMA-11 (% remaining)						
Timepoints (min)	No S9 negative control	Human Liver S9 (Male)		Rat Liver S9 (Male, Sprague Dawley)		Minipig Liver S9 (Male, Göttingen)	
		+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors
0	100 ± 27	100 ± 14	100 ± 16	100 ± 11	100 ± 3	100 ± 11	100 ± 12
15	101 ± 27	101 ± 11	96 ± 13	97 ± 11	98 ± 10	102 ± 22	102 ± 16
30	99 ± 24	98 ± 10	96 ± 12	88 ± 15	90 ± 11	96 ± 15	104 ± 16
45	101 ± 22	86 ± 10	99 ± 20	93 ± 12	85 ± 3	86 ± 8	96 ± 12
60	85 ± 21	93 ± 12	94 ± 15	86 ± 15	82 ± 9	79 ± 9	83 ± 12

Additional information:	Data are given as the mean ± SD from 6 replicates.
Conclusions:	PSMA-11 was found to be metabolically stable against enzymatic degradation by liver S9 fractions from humans, with some minor instability observed in rats and minipigs, independent of the cofactors.

2.6.5.10D 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（Study no. 0593）

Study title:	**Non-GLP Stability of PSMA-11 in Human, Rat, and Mini-pig Kidney S9 Fractions**	**Study no. 0593**
GLP compliance:	Not required	
Test article:	PSMA-11	
Study system:	PSMA-11 was incubated with human, rat and minipig kidney S9 fractions 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. The samples were extracted with acetonitrile containing the aminopterin-d5 internal standard and 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:		

	PSMA-11 (% remaining)						
Timepoints (min)	No S9 negative control	Human Kidney S9 (Mixed gender)		Rat Kidney S9 (Male, Sprague Dawley)		Minipig Kidney S9 (Male, Göttingen)	
		+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors	+ Cofactors	− Cofactors
0	100 ± 27	100 ± 20	100 ± 13	100 ± 13	100 ± 16	100 ± 10	100 ± 11
15	101 ± 27	99 ± 26	100 ± 10	104 ± 12	105 ± 13	99 ± 12	98 ± 18
30	99 ± 24	91 ± 22	97 ± 9	105 ± 13	96 ± 14	98 ± 9	101 ± 14
45	101 ± 22	97 ± 18	98 ± 12	98 ± 12	87 ± 12	96 ± 16	102 ± 11
60	85 ± 21	88 ± 16	93 ± 14	102 ± 12	98 ± 18	96 ± 12	92 ± 8

Additional information:	Data are given as the mean ± SD from 6 replicates.
Conclusions:	PSMA-11 was found to be metabolically stable against enzymatic degradation by kidney S9 fractions from rat, and minipig, with some minor instability at 60 minutes in human, independent of cofactors. 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／阻害については 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

排泄試験は実施しなかった。排泄経路は，体内分布試験（2.6.5.5A 項）で評価した。

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