目　次

目　次 2
表一覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 単回投与毒性試験 5
2.1 ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験 5
3 反復投与毒性試験 6
4 遺伝毒性試験 6
5 がん原性試験 6
6 生殖発生毒性試験 6
7 局所刺激性試験 6
8 その他の毒性試験 7
8.1 *In silico* 変異原性評価 7
8.2 不純物の安全性評価 7
9 考察及び結論 7
10 参考文献 8

表一覧

Table 1-1 毒性試験一覧 5
Table 2-1 ラットを用いた単回投与毒性試験における PSMA-11 の TK パラメータ 6

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 (AUC) from time zero to time 'last' which is the time of the last quantifiable concentration	0～最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理の基準
NA	not applicable	該当なし
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PSMA	prostate specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
(Q)SAR	(quantitative) structure-activity relationship	（定量的）構造活性相関
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス

1 まとめ

Gallium（^{68}Ga）gozetotide（[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 又は AAA517，以下，^{68}Ga-PSMA-11 と記載する）は，成人前立腺癌患者における前立腺特異的膜抗原（PSMA）発現腫瘍を特定するための陽電子放出断層撮影（PET）検査用放射性診断薬として開発された。[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 は，^{68}Ga-PSMA-11 を指す新しい命名法によるものであり，本文では ^{68}Ga-PSMA-11 と表記した。

^{68}Ga-PSMA-11 の毒性試験として，ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験及び *in silico*（定量的）構造活性相関［(Q)SAR］による変異原性評価を実施した（Table 1-1）。^{68}Ga-PSMA-11 は PET 検査用マイクロドーズ放射性診断薬であるため，毒性試験は欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（CHMP）ガイドライン（Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (Draft)，EMA/CHMP/SWP/686140/2018，2018 年 11 月），及び米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: nonclinical study recommendations，2018 年 8 月）に従い実施した。また，拡張型単回投与毒性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」を遵守し，欧州連合加盟国，経済協力開発機構加盟国，又はデータ相互受け入れ制度参加国の受託研究機関の GLP 適合試験施設で実施した。

毒性試験の動物種には診断用放射性医薬品の毒性試験に適切な動物種と考えられている Sprague Dawley ラットを選択し，放射線非依存性の毒性，すなわち PSMA 発現組織及び非発現組織で発現する可能性のある毒性変化を評価した。投与経路には，予定臨床投与経路である静脈内投与を選択した。

PSMA は種々の動物種（ラット，ミニブタ，ヒト）で高度に保存されており，同様の酵素活性動態を示すことが報告されている（Rovenská et al. 2008）。ウェスタンブロット解析では，複数の組織で様々な程度の PSMA の発現がみられたが，いずれの動物種でも脳及び腎臓で主な発現が認められた。なお，ヒトでの画像解析では PSMA を標的とした放射性リガンドが正常脳へ移行しないことが示唆されている（Pruis et al. 2024）。ヒトでは前立腺及び唾液腺で PSMA の顕著な発現が確認されたが，ラットではほとんど認められなかった。体内分布に若干の違いはあるものの，ラットは毒性試験の汎用動物種であり，ヒト PSMA 蛋白質と高い相同性を示していることから，PSMA 特異的及び非特異的な非放射性毒性の評価に適切な動物種であると考えられた。

毒性試験では，被験物質として非標識 PSMA-11 を使用した。拡張型単回投与毒性試験の投与液には，臨床用製剤と同様，酢酸ナトリウム緩衝液を使用したが，放射線の安定性を高めるための添加剤（ゲンチジン酸）は含まれていない。

Table 1-1 毒性試験一覧

試験の種類・期間	投与経路	被験物質	試験系	用量 (mg/kg)	GLP
単回投与毒性					
拡張型単回	静脈内	PSMA-11	ラット	0, 0.67, 1.33	適用
遺伝毒性					
In silico 復帰突然変異	NA	PSMA-11	NA	NA	非適用

NA = 該当なし

拡張型単回投与毒性試験の結果，PSMA-11 の良好な忍容性が認められた。トキシコキネティクス（TK）試験により PSMA-11 の全身曝露が確認され，毒性試験の妥当性が裏付けられた。*In silico* 変異原性評価では，変異原性を示唆する警告構造はみられず，PSMA-11 は非変異原性化合物であることが示唆された。

以上より，これらの毒性試験成績は，本剤の PET 検査用放射性診断薬としての使用を支持するものと考えられた。

2 単回投与毒性試験

2.1 ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.5-A3755]は，ラットにおける PSMA-11 の単回投与毒性及び TK プロファイルの検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 15 例，計 3 群の SD 系ラットに塩化ナトリウム 40 mg/mL を含む酢酸ナトリウム緩衝液に溶解した PSMA-11 を 0（媒体），0.67，及び 1.33 mg/kg の用量で，単回ボーラス静脈内投与し，各群雌雄各 10 例は 1 日間，雌雄各 5 例は 14 日間の観察期間後に剖検した。検査項目として，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験では瀕死・死亡例はみられず，一般状態，体重，及び摂餌量に PSMA-11 の影響は認められなかった。血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

TK 試験では， PSMA-11 群でおおむね用量比例的な PSMA-11 曝露量の増加が認められた（Table 2-1）。

以上のとおり，本試験では高用量（1.33 mg/kg）群においても良好な忍容性がみられ，いずれの検査項目においても異常は認められなかった。したがって，本試験の無毒性量は 1.33 mg/kg と考えられ，体表面積換算用量で比較するとヒト予定最高用量（25 µg）の約 530 倍であった。

Table 2-1 ラットを用いた単回投与毒性試験における PSMA-11 の TK パラメータ

用量 (mg/kg)	0.67		1.33	
	雄	雌	雄	雌
Cmax (ng/mL)	2396.3	3123.7	5262.7	5697.0
AUClast (ng·h/mL)	1260.7	1056.98	2042.06	2040.58

Source: Table 2.6.7.5-A3755

3 反復投与毒性試験

^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズ放射性診断薬であり，関連するガイドラインで必須とされていないことから，^{68}Ga-PSMA-11 又は PSMA-11 の反復投与毒性試験は実施しなかった。

4 遺伝毒性試験

^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズ放射性診断薬であり，関連するガイドラインで必須とされていないことから，^{68}Ga-PSMA-11 又は PSMA-11 の遺伝毒性試験は実施しなかった。なお，PSMA-11 の遺伝毒性については，*in silico* (Q)SAR による変異原性評価の結果，非変異原性化合物であることが示唆された（8.1 項）。

5 がん原性試験

^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズ放射性診断薬であり，関連するガイドラインで必須とされていないことから，^{68}Ga-PSMA-11 又は PSMA-11 のがん原性試験は実施しなかった。

6 生殖発生毒性試験

^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズ放射性診断薬であり，関連するガイドラインで必須とされていないことから，^{68}Ga-PSMA-11 又は PSMA-11 の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

7 局所刺激性試験

^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズ放射性診断薬であり，関連するガイドラインで必須とされていないことから，^{68}Ga-PSMA-11 又は PSMA-11 の独立した局所刺激性試験は実施しなかった。なお，ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験で投与部位局所の評価を実施した結果，毒性変化は認められなかった。

8 その他の毒性試験

8.1 *In silico* 変異原性評価

PSMA-11 の細菌を用いる変異原性試験の予測を目的として，(Q)SAR 法による評価を実施した[Table 2.6.7.17 A-20226364]。互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR 予測法として，専門的経験に基づくルールベースの方法（DEREK NEXUS）及び統計ベースの方法（SARAH NEXUS）を使用し，専門家の判断と合わせて評価した。

その結果，PSMA-11 の化学構造には，DEREK における警告構造及び細菌変異原性陽性例との一致はみられず，unclassified feature 又は misclassified feature も認められなかった。さらに，SARAH により PSMA-11 の *in vitro* 細菌変異原性は信頼性 28%で陰性と予測された。

以上のことから，PSMA-11 は非変異原性物質であり，ICH M7 のクラス 5（「警告構造を有しないか，警告構造を有するが変異原性もしくは発がん性のないことを示す十分なデータが存在する」）と判断された。

8.2 不純物の安全性評価

拡張型単回投与毒性試験及び安全性薬理試験に供試した PSMA-11 は，GMP バッチの製造工程に従い製造されており，臨床使用製剤と同様と考えられる。PSMA-11 の総質量は約 25 µg であることから，^{68}Ga-PSMA-11 の 1 回投与における潜在的不純物の患者への投与量は，ICH M7 ガイドラインの毒性学的懸念の閾値（TTC）である 1.5 µg/日を下回る量と推測される。したがって，非臨床バッチと臨床バッチの不純物含有量に差がある場合でも，曝露量が微量であるため安全性上の懸念はないと考える。

9 考察及び結論

^{68}Ga-PSMA-11 の毒性試験として，非標識 PSMA-11 を用いたラットにおける拡張型単回投与毒性試験及び(Q)SAR 法による *in silico* 変異原性評価を実施した。

拡張型単回投与毒性試験では，PSMA-11 を体表面積換算で予定臨床最高用量（25 µg）の約 530 倍に相当する用量でラットに単回静脈内投与した結果，忍容性は良好であり，PSMA-11 投与に関連した毒性は認められなかった。*In silico* 変異原性評価では，(Q)SAR 法で変異原性を示唆する警告構造はみられず，PSMA-11 は非変異原性化合物であることが示唆された。

以上のとおり，毒性試験において PSMA-11 の良好な安全性プロファイルが確認された。本概要に示す毒性試験成績は，成人前立腺癌患者における PSMA 陽性病変の特定を目的とした ^{68}Ga-PSMA-11 の PET 検査用放射性診断薬としての使用を支持するものと考える。

10 参考文献

[Pruis IJ, van Doormaal PJ, Balvers RK, et al. (2024)] Potential of PSMA-targeting radioligand therapy for malignant primary and secondary brain tumours using super-selective intra-arterial administration: a single centre, open label, non-randomised prospective imaging study. eBioMedicine; 102:105068.

[Rovenská M, Hlouchová K, Šácha P, et al. (2008)] Tissue expression and enzymologic characterization of human prostate specific membrane antigen and its rat and pig orthologs. Prostate; 68(2):171-82.

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 6
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験 10
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 10
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 10
2.6.7.10 がん原性試験 10
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 11
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 11
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 11
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 11
2.6.7.15 新生児及び幼若動物の発達に関する毒性試験 11
2.6.7.16 局所刺激性試験 11
2.6.7.17 その他の毒性試験 12
2.6.7.17 A その他の毒性試験：*In silico* 変異原性評価 12

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 (AUC) from time zero to time 'last' which is the time of the last quantifiable concentration	0～最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
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
NA	not applicable	該当なし
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
(Q)SAR	(quantitative) structure-activity relationship	（定量的）構造活性相関
T1/2	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス

2.6.7.1 毒性試験一覧

Test article: PSMA-11

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg) [a]	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:								
Extended single dose toxicity (PSMA-11)	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous injection (bolus)	Single	0, 0.67, 1.33	Yes	[redacted], Pomezia, Italy	[A3755]	4.2.3.1-1
Repeated-dose toxicity: NA								
Genotoxicity: NA								
Carcinogenicity: NA								
Reproductive and development toxicity: NA								
Local tolerance: NA								
Other toxicity studies:								
In silico bacterial mutagenicity assessment by DEREK and SARAH Nexus software (PSMA-11)	NA	NA	NA	NA	No	[redacted] Den Bosch BV, The Netherlands	[20226364]	4.2.3.7.7-1

[redacted] = [redacted]; GLP = good laboratory practice; NA = not applicable

a = For single-dose toxicity study, the highest no observed adverse effect level (NOAEL) is underlined.

2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表

Test article: PSMA-11

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Extended single dose toxicity	Rat	Sprague Dawley	Intravenous injection (bolus)	0, 0.67, 1.33	Yes	A3755	4.2.3.1-1

GLP = good laboratory practice

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

Test article: PSMA-11

Rats (PSMA-11)

Daily dose (mg/kg)	AUClast (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)		Study number	Location in CTD
	Male	Female	Male	Female		
0.67	1260.7	1056.98	2396.3	3123.7	A3755	4.2.3.1-1
1.33	2042.06	2040.58	5262.7	5697.0		

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

Test article: PSMA-11

PSMA-11 Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study number	Study type
AJ0-191111/07	[redacted]%	NA	A3755	Extended single dose toxicity in rats

NA = not applicable

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test article: PSMA-11

Report title: Single dose intravenous extended toxicity study in rats
Study no.: [A3755]
Species / strain: Rat / Sprague Dawley
Duration of dosing: Single administration
Location in CTD: 4.2.3.1-1
Initial age: 6 weeks
Duration of observation: 1 day or 14 days
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] to [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Intravenous bolus injection
Vehicle / formulation: Sodium acetate buffer containing 40 mg/mL sodium chloride / solution

Special features: None
No observed adverse effect level: 1.33 mg/kg

Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**0.67**		**1.33**	
Number of animals	**Observation: 1 day**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
	Observation: 14 days	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics (Day 1) [a]	No. animals / time point	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
PSMA-11	Cmax (ng/mL)	NA	NA	2396.3	3123.7	5262.7	5697.0
	AUClast (ng·h/mL)	NA	NA	1260.7	1056.98	2042.06	2040.58
	T1/2 (h)	NA	NA	0.4	0.6	0.4	0.3
Noteworthy findings							
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0
Clinical signs		-	-	-	-	-	-
Body weight		-	-	-	-	-	-
Food consumption		-	-	-	-	-	-

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

Test article: PSMA-11

Dose (mg/kg)		0 (Control)		0.67		1.33	
Number of animals	**Observation: 1 day**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
	Observation: 14 days	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Hematology		-	-	-	-	-	-
Coagulation		-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry		-	-	-	-	-	-
Urinalysis		-	-	-	-	-	-
Organ weights		-	-	-	-	-	-
Gross pathology		-	-	-	-	-	-
Histopathology		-	-	-	-	-	-

F = female; GLP = good laboratory practice; M = male; NA = not applicable; - = no noteworthy findings

a = Blood samples from the control group were taken at only one time point at 1 hour after dosing and the values were below lower limit of quantification (< 33.00 ng/mL).

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

2.6.7.15 新生児及び幼若動物の発達に関する毒性試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17 A その他の毒性試験：*In silico* 変異原性評価

Test article: PSMA-11

Study type	(Q)SAR methodologies	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
In silico Expert computer systems	DEREK NEXUS (expert rule-based methodology) and SARAH NEXUS (statistically based methodology)	The PSMA-11 structure did not match any structural alerts or examples for bacterial *in vitro* mutagenicity in DEREK and did not contain any unclassified or misclassified features. The *in vitro* bacterial non-mutagenic potential of PSMA-11 was then further confirmed by SARAH with a confidence of 28%. The results indicate that PSMA-11 is not a bacterial mutagen and can be treated as a non-mutagenic compound of Class 5 (“No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity”) under the ICH M7 (R1) guidance.	No	[20226364]	4.2.3.7.7-1

GLP = good laboratory practice