目　次

目　次 2
表一覧 3
図一覧 3
略号一覧 4
1 緒言 6
1.1 薬理学的分類，製造及び特性 6
1.2 科学的背景 6
1.3 海外の申請状況 7
1.4 評価に用いた文献の検索方法 7
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 9
2.1 非臨床試験計画 9
2.2 動物モデルの選択 10
2.3 試験材料 10
2.4 GLP 10
3 薬理試験 10
3.1 まとめ 10
3.2 効力を裏付ける試験 11
3.2.1 $^{68}GaCl_3$，$^{68}Ga^{3+}$，Ga 11
3.2.2 ^{68}Ga-EDTA 12
3.2.3 ^{68}Ga-DOTA-TOC 12
3.2.4 ^{68}Ga-DOTA-NOC 13
3.2.5 ^{68}Ga-DOTA-TATE 14
3.2.6 ^{68}Ga-PSMA-11 14
3.3 副次的薬理試験 15
3.3.1 ガリウム 15
3.3.2 $^{68}GaCl_3$ 15
3.4 安全性薬理試験 16
3.5 薬力学的薬物相互作用 16
3.6 考察と結論 17
4 薬物動態試験 17
4.1 まとめ 17
4.2 分析法 18
4.3 吸収及びバイオアベイラビリティ 18
4.4 分布 19
4.4.1 ガリウム 68 19
4.4.2 ゲルマニウム 68 21

4.5 妊娠及び授乳動物 22
4.6 代謝 22
4.7 排泄 23
4.8 薬物動態学的薬物相互作用 23
4.9 トキシコキネティクス 23
5 毒性試験 23
5.1 単回投与毒性試験 24
5.2 反復投与毒性試験 25
5.3 遺伝毒性試験 25
5.4 がん原性試験 26
5.5 生殖発生毒性試験 26
5.6 局所刺激性試験 26
5.7 その他の毒性試験 27
5.8 考察及び結論 27
6 結論 28
7 参考文献 29

表一覧

Table 4-1 雄ラットに $^{68}GaCl_3$ を静脈内投与したときの ^{68}Ga 放射能の体内分布（%IA/g） 20
Table 4-2 雄ラットに塩化ガリウムを静脈内投与したときの Ga 放射能の体内分布（%IA/organ） 21

図一覧

Figure 4-1 $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータ溶出液静脈内投与後の雌雄ラットの平均血漿中放射能濃度（%IA/g，SUV） 19

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）
API	active pharmaceutical ingredient	原薬
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	ドイツ連邦医薬品医療機器庁
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-tetraacetic acid	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸
DOTA-NOC	DOTA-Phe^{1}-Nal^{3}-octreotide	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸-フェニルアラニン-1-ヨウ化ナトリウム-3-オクトレオチド
DOTA-TATE	DOTA-D-Phe^{1}-Tyr^{3}-Thr^{8}-octreotate	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸-フェニルアラニン-1-チロシン-3-トレオニン-8-オクトレオチド
DOTA-TOC	DOTA-D-Phe^{1}-Tyr^{3}-octreotide	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸-フェニルアラニン-1-チロシン-3 オクトレオチド
EDTA	ethylenediamine tetra acetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EZR	Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH	-
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
Fe	ferrous	鉄
Ga	gallium	ガリウム
$^{68}GaCl_3$	gallium-68 chloride	塩化ガリウム 68
GBq	gigabecquerel	ギガベクレル
Ge	germanium	ゲルマニウム
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
HBED-CC	N,N'-Bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]-ethylenediamine-N,N'-diacetic acid	N,N'-ビス-[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)-ベンジル]- エチレンジアミン-N,N'-二酢酸
%IA/g	percentage injected activity per gram	1 g あたりの投与放射能に対する割合
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会
LD50	lethal dose, 50%	50%致死量
MA	marketing authorization	販売承認
MBq	megabecquerel	メガベクレル
mCi	millicurie	ミリキュリー
mSv	millisievert	ミリシーベルト
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
2-PMPA	2-(Phosphonomethyl)pentanedioic acid	2-（ホスホノメチル）ペンタン二酸
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
PSUR	periodic safety update report	安全性定期報告
SmPC	summary of product characteristics	製品特性概要
SSTR	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
SUV	standardized uptake value	標準摂取率

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
TiO_2	titanium dioxide	二酸化チタン
Zn	zinc	亜鉛

1 緒言

1.1 薬理学的分類，製造及び特性

^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータ（[Germanium (^{68}Ge) chloride, Gallium (^{68}Ga) chloride] Radionuclide generator, EZR001）は，有効成分として塩化ガリウム（$^{68}GaCl_3$）を含む溶液を溶出し，陽電子放出断層撮影（PET）イメージング用として被標識用製剤に放射性同位体を標識するための製品である。本ジェネレータにより得られる放射線量は 1.85 GBq である。本ジェネレータから溶出される $^{68}GaCl_3$ 溶液を患者に直接投与することは意図していない。なお，ガリウム 68（^{68}Ga）で標識される医薬品の薬理学的特性は標識対象の医薬品によって異なる。

^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータは，^{68}Ga の親核種であるゲルマニウム 68（^{68}Ge）をガラスカラムに充填した二酸化チタン（TiO_2）に吸着させ，これに $^{68}GaCl_3$ を溶出させるための必要な装置及び不必要な被ばくをさけるための十分な遮へい装置を組み合わせたものである。本品中の ^{68}Ge と ^{68}Ga が放射平衡にあるとき，本品のカラムに溶出用 0.1 mol/L 塩酸溶液を通じることにより，^{68}Ga を溶出することができる。溶出された ^{68}Ga は，安定な亜鉛 68（^{68}Zn）に壊変する。なお，^{68}Ge から ^{68}Ga への壊変による物理学的半減期は 270.95 日であり，^{68}Ga から ^{68}Zn への壊変による物理学的半減期は 67.71 分である。

本ジェネレータから溶出される $^{68}GaCl_3$ 溶液は患者に直接投与されないが，ジェネレータの材質由来の不純物が，通常静脈内投与される最終製剤（被標識用製剤と結合した ^{68}Ga）中に含まれることはあり得る。患者の安全面への影響に加えて，金属不純物はキレート剤と干渉し，被標識用製剤の収率を低下させる可能性がある。そのため，ジェネレータのすべての添加剤は特別な要件を満たすように選択されており，TiO_2 カラムの材料と塩酸は超高純度グレードである。また，製造過程において金属面との接触を避けることで，金属イオンの存在は最小限に抑えられており，$^{68}GaCl_3$ 溶液中の Zn 及び鉄（Fe）の含有量は 10 µg/GBq 未満となっている。これは欧州薬局方モノグラフ 2464「放射性標識用ガリウム（^{68}Ga）塩化物溶液」に準拠しており，最高投与量である 250 MBq の ^{68}Ga 壊変時の Zn 生成量は，わずか約 0.1 ng である。また，親核種 ^{68}Ge の含有率も，モノグラフ 2464 で設定された制限値である 0.001%未満となっている。

1.2 科学的背景

1960 年代初めに診断薬として ^{68}Ga の利用が始まり，当初は ^{68}Ga-エチレンジアミン四酢酸（EDTA）複合体としてのみ利用可能であった。最初に報告された臨床応用は ^{68}Ga-EDTA であり，主に脳病変の診断に用いられた。現在，^{68}Ga-EDTA 複合体は使用されていないが，非臨床成績の概要を 3.1 項に記載した。

血小板（Welch et al. 1977，Yano et al. 1985），アルブミン（Hayes et al. 1981，Kairento et al. 1983，Hoffend et al. 2005）又は抗体（Otsuka et al. 1991，Schuhmacher et al. 1995，Eder et al. 2010）等を放射性核種で標識し，画像診断に有用な複合体を開発するいくつかの試みが行われた。最も有望と

されていたのは，キレート剤 DOTA（1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸）を用いたソマトスタチン受容体陽性腫瘍診断のための ^{68}Ga-DOTA 標識ソマトスタチンアナログの開発であった（Breeman et al. 2011）。^{68}Ga-DOTA 標識ソマトスタチンアナログとして，2001 年に ^{68}Ga-DOTA-TOC が用いられたが，2005 年には ^{68}Ga-DOTA-NOC が用いられ，2006 年には ^{68}Ga-DOTA-TATE が使用された。このように ^{68}Ga-DOTA 標識ペプチドは，少なくとも 10 年以上前から，神経内分泌腫瘍（NET）や髄膜腫の画像診断に使用されている。

さらに，PET による前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性前立腺癌同定のための放射性診断薬の開発が成功例となっている。^{68}Ga-PSMA-11 と呼ばれる最も一般的に使用される ^{68}Ga-PSMA リガンド複合体は，PSMA リガンドが非環状放射性キレーターHBED-CC（N,N'-ビス-[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)ベンジル]エチレンジアミン-N,N'-二酢酸）を介して放射性核種 ^{68}Ga と結合したものである（Eder et al. 2014）。

現在，画像診断や治療の生物学的標的となり得る多くの候補分子が非臨床試験で検討されている。それらの概要を 3.2 項に示した。

1.3 海外の申請状況

2014 年 9 月 9 日，イタリアでは分散審査方式（DK/H/2294/001/DC）を経て，^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータに対する最初の国内販売承認（MA）が付与された（Public Assessment Report 2014）。現在，欧州 16 カ国，英国，及びブラジル（実際の MA ホルダーは現地企業）では Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH 社（EZR 社）に，カナダでは GalliaPharm 社に MA が付与されている。なお，米国では，GalliaPharm 社が原薬（API）を登録している。

$^{68}GaCl_3$ は患者に直接投与するものではないため，非臨床安全性試験及び臨床試験は実施していない。しかしながら，誤って曝露された場合の ^{68}Ge 及び ^{68}Ga の分布を調査する目的で，ラットを用いた体内分布試験（GERGA 試験）が実施された。本試験成績については 4 項に記載されている。

2014 年の ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータの初承認に先立ち，ドイツ連邦医薬品医療機器庁（BfArM）は，放射性核種ジェネレータの承認申請時の毒性評価は文献に基づき実施可能であり，^{68}Ge 及び ^{68}Ga 核種の被ばく線量評価に関する成績は必要ないことに合意した。しかしながら，溶出した ^{68}Ga 塩化物のヒトでの被ばく線量をより詳細に推定するため，製品特性概要（SmPC）では GERGA 試験の成績を含めた。

今回の製造販売承認申請は，EU 指令 2001/83/EC Article 8 (3)又はドイツでの申請に準じて，GERGA 試験成績及び公表文献の知見に基づいて行った。

1.4 評価に用いた文献の検索方法

非臨床試験の概括評価では，2022 年 7 月 13 日時点で関連する文献を PubMed により検索し，評価した。

最初の検索では，2016 年 1 月 22 日までの文献を網羅的に検索し，分散審査方式（DK/H/2294/001/DC）で用いられた検索法のうち，どのテキストフィールドにも検索語として「gallium」及び「68」を含めた。追加の検索では，テキストフィールドに「germanium」を入力し，タイトルとして「68」を含めて検索した。臨床データを含めて，最初の「gallium」での検索では 790 件，追加の「germanium」の検索では 26 件がヒットした。ガリウムの動物試験に関する文献に絞り込むため，テキストフィールドに“myocard*”，“albumin”，“antibody”，“edta”，“dotatoc”，“dota-toc”，“dotanoc”，“dota-noc”，“dotatate”，“dota-tate”，又は“toxicity”という検索語を追加し，特に関連のある内容，適応症，又は申請のみに検索結果を絞り込んだ。さらに，PubMed 及びインターネット検索では，ジェネレータに関連する可能性のあるガリウム，ゲルマニウム，及び亜鉛の一般的な毒性データを調べた。各文献の関連性はタイトル，要旨，不明な場合には全文に基づき評価した。計 70 報の全文を評価し，さらに関連文献の有無について引用文献リストを確認した。その結果，合計 46 報が非臨床試験の概括評価に関連すると考えられた。

今回の申請では，前回検索した 2016 年以降に公表された重要な非臨床データを確実に特定するため，2022 年 7 月 13 日に再度文献検索を実施した。2016 年以降，^{68}Ga 標識分子に関する文献量が非常に増えたため，より明確で正確な検索方法を採用した。文字列「（“Ga-68”）OR（“68 Ga”）OR（“(68)Ga”）OR（“Ga 68”）OR（“68 Ga”）OR（“GaCl3”）OR（“Gallium” AND（“68” OR “PSMA”））OR（“GaPSMA”）OR（“Ga-PSMA”）OR（“GaDOTA”）OR（“Ga-DOTA”）OR（“GaFAPI”）OR（“Ga-FAPI”）」を使用し，臨床使用に関する文献を除外するためフィルタを追加した。その結果，計 604 報の要旨が得られた。特に，心臓，肺，中枢神経系の機能，生殖，胚毒性への影響等の主要な安全性パラメータに焦点を当て，関連する安全性，毒性，忍容性の側面のみに検索結果を絞り込むために，以下の個別の検索用語をさらに追加した。

“toxicity”, “adverse”, “adverse effect”, “lethal”, “safe”, “safety”, “toxicity”, “toxic”, “tolerability”, “cardiac”, “pulmonary”, “nervous”, “neurone”, “heart”, “reproduction toxicity”, “genotoxic/genotoxicity”, “mutagenic/mutagenicity”, “local tolerance”, “carcinogen/carcinogenicity”, “kidney toxicity/renal toxicity”, “liver toxicity”, “juvenile toxicity”, “offspring toxicity”, “pregnancy”, “breastfeeding/lactation”, “teratogenicity”, and “embryofoetal toxicity”

検索により得られた合計 123 報の文献を評価した。大部分は，^{68}Ga 標識されたさまざまな被標識用製剤に関する薬力学的及び薬物動態学的（線量測定を含む）特性について記述されており，ジェネレータの安全性評価には関連しないと考えられた。123 報のうち 2 報は，新規の ^{68}Ga 標識分子（DOTA-Siglec-9 と NODAGA-K(Cy5)DKPPR ペプチド）の非臨床安全性を評価したものであるが，遊離 ^{68}Ga の安全性については触れておらず，また，ジェネレータやその有効成分に関する重要かつ新たな安全性情報を提供していないため，本概括評価の目的には合致しないと考えられた。

^{68}Ga-PSMA-11 は，現在臨床診断で最も一般的に使用されている ^{68}Ga 標識分子であり，複数の MA 申請が欧州保健当局により審査中であったことから，^{68}Ga-PSMA-11 の特性に関する主要な非臨床データを網羅するために別途検索を実施した。^{68}Ga-PSMA-11 の薬力学に関する文献検索には，検索文字列として「“Gallium 68” AND “PSMA-11” OR (“Ga68-PSMA-11”) OR (“Ga-68-PSMA-11”) OR (“68-Ga PSMA-11”) OR (“68 Ga PSMA-11”) AND pharmacodynamic」を用いた。

その結果，臨床使用に関するものを除外すると，^{68}Ga-PSMA-11 の臨床試験に先行した 2 報の文献を含む 24 報が得られた。なお，PSMA-11 分子の開発に関する複数の文献が確認されたが，本概括評価には関連しないと判断した。

さらに，本 $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータの製造販売業者であるドイツの EZR 社がファーマコビジランスの一環としてガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータ又はその有効成分の安全性に関連する臨床及び非臨床試験データを定期的にモニタリングするため，公開データベースを毎週検索し，さらにドイツ国内の文献検索を実施してそれを補完している。ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータ又はその有効成分の安全性に関連するデータを含む新たな非臨床試験は確認されていない。今回の申請パッケージには，2022 年 6 月に欧州医薬品庁（EMA）に提出されたジェネレータの分散型 MA に関する最新の安全性定期報告（PSUR）が含まれている。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

2.1 非臨床試験計画

放射性核種の標識のみを目的とした放射性医薬品被標識用製剤を申請するためには，EU 指令 2001/83/EC Annex 1 に準じて，不十分な標識や *in vivo* での放射性標識体の解離等，遊離放射性核種によって生じる患者への影響についての情報を提示しなければならない。そこで，患者が遊離放射性核種に曝露された場合を想定し，ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータに含まれる遊離 ^{68}Ga 及び ^{68}Ge の分布について調査する目的でラットを用いた非臨床体内分布試験（GERGA 試験）を実施した。

^{68}Ga 及び $^{68}GaCl_3$ の薬理学的，薬物動態学的，及び毒性学的特性に関する情報を提供するために体系的な文献検索を行い，今回の製造販売承認申請は，EU 指令 2001/83/EC Article 8 (3)又はドイツでの申請に準じて，GERGA 試験成績及び公表文献の知見に基づいて行った。

なお，以下の項目については関連文献を検索できなかったため情報は記載していない。また，それらを補完するための非臨床試験並びに発がん性試験や変異原性試験も実施していないが，ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータの特性を考慮すると問題ないものと考えられる。

3.5 項 薬力学的薬物相互作用

4.8 項 薬物動態学的薬物相互作用

4.9 項 トキシコキネティクス

2.2 動物モデルの選択

非臨床体内分布試験（GERGA 試験）には Sprague-Dawley ラットを用いた。Sprague-Dawley ラットは同様の試験に多用されているため選択した。

2.3 試験材料

GERGA 試験には医薬品グレードのガリアファーム ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータ（1.85 GBq）が使用された。

2.4 GLP

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の原則は，通常，EU 指令 2001/83/EC Annex 1, Part 3 が要求する放射性医薬品の線量測定試験には適用されない。また，同様のことが放射性医薬品の非臨床要件に関するガイドライン案 EMA/CHMP/SWP/686140/2018 の第 6 条にも規定されている。そのため，GERGA 試験には GLP は適用されなかった。

3 薬理試験

3.1 まとめ

$^{68}GaCl_3$ 溶液は患者に直接投与することを意図していない。PET 診断用の被標識用製剤の *in vitro* 放射標識にのみ使用される。$^{68}GaCl_3$ や $^{68}Ga^{3+}$ の主な特徴としては，短時間で壊変する核種のため体内での残存時間を最小限に抑えることが可能なことであり，PET 診断では高いコントラストを目的として安定的に標識できる放射性同位体として利用される。

^{68}Ga-EDTA は，血液脳関門障害の検出や腫瘍の画像診断を目的に評価された。現在，最もよく知られている ^{68}Ga 複合体として[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC（^{68}Ga-DOTA-TOC）及び[^{68}Ga]Ga-PSMA-11（^{68}Ga-PSMA-11）がある。

^{68}Ga-DOTA-TOC は *in vitro* で極めて安定であり，ソマトスタチン受容体（SSTR）サブタイプ 2 のみならず，サブタイプ 3 及び 5 に対しても親和性が高い。^{68}Ga-DOTA-TOC は，ラットやマウスでの SSTR 発現組織（腫瘍を含む）に高親和性を示し，他の組織（腎臓を除く）にはほとんど取り込まれない。

^{68}Ga-PSMA-11 は，キレーターである HBED-CC を含む尿素構造を基にしたペプチドであり，生理学的 pH の条件下で熱力学的安定度定数は 10^{39} より大きく，非常に安定性は高い。そのため，生体内及びヒト血清中では少なくとも 72 時間，非常に安定な ^{68}Ga-HBED-CC 複合体を形成することができる。

ガリウムイオンの治療薬としての可能性を見出すため，高カルシウム血症ラットでのカルシウム低下作用又はラット及びマウスでの抗腫瘍活性が検討された。^{68}Ga の検討に用いた単位は，診断時に用いられる ng/kg ではなく mg/kg であった。

$^{68}GaCl_3$はラットを用いた腫瘍イメージングで主に研究されてきたが，血液に対する親和性が高く，イメージングの目的で使用することは不可能である。

$^{68}GaCl_3$の心臓に対する作用が検討され，ジェネレータから得られる^{68}Gaを大幅に超える濃度と放射能で影響が認められており，心臓に対してはむしろ保護的であると考えられた。

なお，$GaCl_3$の薬力学的薬物相互作用に関する知見は得られていない。

3.2 効力を裏付ける試験

$^{68}GaCl_3$は患者に直接投与することを意図しておらず，臨床に関する情報はない。$^{68}GaCl_3$はPET診断のための適切な被標識用製剤の *in vitro* 標識にのみ使用される。$^{68}GaCl_3$は薬理作用を示さず，$^{68}GaCl_3$の薬理学的知見も非常に少ない。一般的にGaイオンは薬理作用を示さないと考えられるが（3.2.1項），いくつかの臨床応用のため研究が実施された。

1960年代初めに^{68}Gaが診断薬として用いられるようになり，当初は^{68}Ga-EDTA複合体のみ利用可能であった。そのため，^{68}Gaの臨床応用として^{68}Ga-EDTAを用いた脳病変の局在診断が初めに報告された。^{68}Ga-EDTA複合体は現在使用されていないが，非臨床試験成績の概要を3.2.2項に示した。

^{68}Ga-DOTA-TOC及び^{68}Ga-PSMA-11は最も良く知られた^{68}Ga標識ペプチドである。^{68}Ga-DOTA-TOCの薬理試験成績を3.2.3項に示した。その他のDOTAペプチドとしてDOTA-NOC及びDOTA-TATEがあり，これらは臨床でPET/CTに用いられている。これらの薬理試験成績を3.2.4及び3.2.5項に示した。^{68}Ga-PSMA-11に関する情報を3.2.6項に記載しており，^{68}Ga-PSMA-11の薬理試験については，AAA517-2.6.2 薬理試験の概要文及びAAA517-2.4 非臨床試験の概括評価で評価した。

3.2.1 $^{68}GaCl_3$，$^{68}Ga^{3+}$，Ga

$^{68}Ga^{3+}$は陽電子の主な発生源であり，被標識用製剤と不可逆的に結合し，高感度のPET診断を可能にする。しかしながら，$^{68}Ga^{3+}$の物理学的半減期は短いため，いずれの組織からも速やかに消失する。

Gaは生理的機能を有さないとされており，イヌ，ラット，又はマウスに高用量のGa（イヌ：10 mg/kg，ラット及びマウス：200～400 mg/kg）を経口投与しても毒性はみられず，これは生物学的利用率が低いこととも一致した（Collery et al. 2002）。Ga塩を投与しても，経口バイオアベイラビリティは約10%と低かった。これは，消化管液中で溶解度が低く，オキシ水酸化ガリウム重合体が生成されるためである（Bernstein 1998，Bernstein et al. 2000）。

放射性同位体のイオンである$^{68}Ga^{3+}$はDOTAと非常に安定な複合体を形成し，可視化される組織に非常に特異的に取り込まれるため，遊離した放射性同位体によるバックグラウンドノイズがほとんどない。

$^{68}Ga^{3+}$は陽電子放出により 89%壊変し，物理学的半減期は 67.71 分と短く，PET イメージングに最適な放射性同位元素である。$^{68}Ga^{3+}$は安定な ^{68}Zn に壊変し，生成される ^{68}Zn の量は欧州薬局方モノグラフ 2464「放射性標識用ガリウム（^{68}Ga）塩化物溶液」に沿った許容量である。

3.2.2 ^{68}Ga-EDTA

^{68}Ga-EDTA の非臨床試験成績は 1967 年に初めて報告された（Prpić 1967a，Prpić 1967b）。^{68}Ga-EDTA は非常に安定した複合体であり，血漿中に存在する他の金属イオンよりも安定して形成される複合体であることが報告された。また，ラットに ^{68}Ga-EDTA を 70 μCi（2.6 MBq）の用量で静脈内投与すると，ほぼ 100%が腎排泄され，消失半減期は約 23 分と血中から速やかに消失することが示された。^{68}Ga-EDTA 投与後，放射能の大部分は腎臓で観察され（5 分後では注入量 1 g あたり 0.4%[%IA/g]，3 時間後では 0.9%IA/g），脾臓でも比較的高い放射能が検出された（5 分後では 0.2%IA/g，3 時間後では 0.2%IA/g，n = 6）。これらの所見は，血中トランスフェリンへの ^{68}Ga の結合力が強く，排泄が非常に遅いという $^{68}GaCl_3$ の知見とは対照的であり，^{68}Ga 複合体の薬理作用が被標識用製剤に依存することが裏付けられている。

また，^{68}Ga-EDTA の血液脳関門に対する作用が検討された。アカゲザル（体重 5～10 kg，5 頭）を用いた試験では，マンニトールの頸動脈内持続投与による血液脳関門の一過性の変化が，^{68}Ga-EDTA（5～10 mCi，185～370 MBq）の静脈内投与により可視化された。血液脳関門障害が無い場合，^{68}Ga-EDTA の脳への透過性は非常に低かった（Prpić 1967b，Kessler et al. 1984）。ラットでもほぼ同様の所見が報告されている（Washburn et al. 1985）。

ヒトがん細胞異種移植モデルマウスを用いて ^{68}Ga-EDTA の画像診断が検討された（Brownell et al. 1990）。^{68}Ga-EDTA（0.56 MBq）を静脈内投与したところ，腫瘍領域で血管分布と細胞外液スペースの増加が観察され，腫瘍への取り込みは対照として用いた ^{18}F-フルオロデオキシグルコース（FDG）よりも高かった。なお，免疫シンチグラフィの方が ^{68}Ga-EDTA 及び FDG 注射による画像よりも優れていることも示されている。

なお，^{68}Ga-EDTA は現在ヒトでは使用されていない。

3.2.3 ^{68}Ga-DOTA-TOC

^{68}Ga-DOTA-TOC は SSTR 発現腫瘍（内分泌腫瘍及びその転移）のみならず髄膜腫の画像診断薬として研究された。ヒトに投与する前に，さまざまな DOTA 標識ソマトスタチンアナログの SSTR サブタイプ 1，2，3，4，及び 5 に対する結合親和性について *in vitro* で検討された（Reubi et al. 2000）。その結果，^{68}Ga-DOTA-TOC の SSTR2（IC_{50}：2.5 nM），SSTR3（IC_{50}：613 nM），及び SSTR5（IC_{50}：73 nM）に対する高い親和性が示された。^{68}Ga-DOTA-TOC 以外の複合体は，SSTR 陽性のヒト腫瘍で主に発現する SSTR2 に対して高い親和性を示したが，他の 2 つのサブタイプに対する親和性は低かった。しかしながら，^{68}Ga-DOTA-TOC は SSTR3 及び SSTR5 に対しても親和性を示したことから，この複合体が臨床試験の候補となった。

^{68}Ga-DOTA-TOC は *in vitro* で極めて安定であり，EDTA と pH4 で 24 時間反応させてもトランス配位にキレート化が移行する割合は 1%未満であった（Breeman et al. 2005）。^{68}Ga-DOTA-TOC で可能な比放射能は，1 nmol の DOTA-TOC あたり最大で 1 GBq であった。SSTR 陽性腫瘍を移植したラットでは，腫瘍のみならず，膵臓，副腎，下垂腺等のすべての SSTR 発現組織において ^{68}Ga-DOTA-TOC の高い取り込みが認められた。^{68}Ga-DOTA-TOC の SSTR 発現組織への取り込みは投与後 4 時間まで維持されたが，血中では半減し，標的組織／血液濃度比が上昇した。

ヒト SSTR2 遺伝子導入細胞の *in vitro* での SSTR2 発現レベルと比例して，それらの異種移植マウスを用いた *in vivo* での ^{68}Ga-DOTA-TOC の腫瘍内取り込み量は増加した（Zhang et al. 2011）。体内分布の検討において，^{68}Ga-DOTA-TOC の腎クリアランスが主であること，腎臓以外の SSTR 陰性組織への取り込みが低いこと，SSTR2 陽性腫瘍への取り込みが急速かつ持続的であることが示された。なお，SSTR 発現組織である膵臓には ^{68}Ga-DOTA-TOC の高い取り込みが認められており，その他副腎及び下垂体にも取り込みは認められたが，その程度は SSTR2 陽性腫瘍よりも低かった（Breeman et al. 2005）。

ラット膵腺房由来腫瘍細胞株 AR42J の異種移植マウスを用いた検討では，SSTR2 の発現量と ^{68}Ga-DOTA-TOC の取り込み量は一貫して比例しており，β-アクチンで SSTR2 の発現量を補正した場合でも同様であった。このことから，^{68}Ga-DOTA-TOC の取り込みが腫瘍での SSTR2 発現レベルを反映していることが示された（Heidari et al. 2013）。

ヒト髄膜腫由来の腫瘍細胞株 CH-157MN 移植マウスを用いて ^{68}Ga-DOTA-TOC，^{68}Ga-DOTA-NOC，及び ^{68}Ga-DOTA-TATE の効力が比較されており，^{68}Ga-DOTA-TOC の合成で得られた平均放射能量は 232.73 MBq，放射化学的収率は 54.03%，放射化学的純度は 97.86%であった（Soto-Montenegro et al. 2014）。なお，^{68}Ga-DOTA-TATE を用いた試験成績の詳細については 3.2.5 項参照のこと。

以上より，^{68}Ga-DOTA-TOC の組織への取り込みは SSTR の発現レベルに依存することが認められ，^{68}Ga-DOTA-TOC は SSTR 発現組織の可視化に最適であることが明らかとなった。

3.2.4 ^{68}Ga-DOTA-NOC

SSTR2，3，及び 5 の高親和性リガンドである DOTA-NOC の作用について，^{111}In 標識 DOTA-NOC を用いた *in vitro* 試験及びラットを用いた *in vivo* 試験で検討された。^{68}Ga-DOTA-NOC の PET への臨床応用は，2005 年に ^{111}In-DOTA-TOC による病変の平面画像との比較による症例報告として初めて報告された（5.3.5.3-3-EU Clinical Overview）。

ヒト髄膜腫由来の腫瘍細胞株 CH-157MN 移植マウスを用いて ^{68}Ga-DOTA-NOC，^{68}Ga-DOTA-TOC，及び ^{68}Ga-DOTA-TATE の効力が検討された（Soto-Montenegro et al. 2014）。その結果，^{68}Ga-DOTA-NOC の合成で得られた平均放射能量は 275.28 MBq，放射化学的収率は 66.13%，放射化学的純度は 99.38%であった。試験に用いた 3 種類の ^{68}Ga-DOTA 複合体のうち，^{68}Ga-DOTA-

NOC の肝臓への取り込みが最も高く，これは ^{68}Ga-DOTA-TOC 及び ^{68}Ga-DOTA-TATE に比べて親油性が高いためと考えられる。

したがって，^{68}Ga-DOTA-NOC は SSTR 発現組織の可視化にも適しているものの，親油性が高いため肝臓への取り込みを考慮する必要がある。

3.2.5 ^{68}Ga-DOTA-TATE

^{123}I-メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）で検出されない術後の悪性腹部傍神経節腫の局所再発を示した症例に対して，^{68}Ga-DOTA-TATE の PET への臨床応用が 2006 年に初めて報告された。また，ここ数年，神経内分泌腫瘍と髄膜腫に対する PET/CT 又は PET/MRI ハイブリッドスキャンにおける画像診断薬剤としての ^{68}Ga-DOTA-TATE の有効性を示す臨床試験がいくつか報告されている。

ヒト髄膜腫由来腫瘍細胞株 CH-157MN 移植マウスを用いて ^{68}Ga-DOTA-TOC，^{68}Ga-DOTA-NOC，及び ^{68}Ga-DOTA-TATE の効力について検討された。^{68}Ga-DOTA-TATE の合成で得られた平均放射能量は 274.90 MBq，放射化学的収率は 67.81%，放射化学的純度は 99.68%であった。^{68}Ga-DOTA-TATE は ^{68}Ga-DOTA-TOC 及び ^{68}Ga-DOTA-NOC よりも腫瘍組織で高い取り込みを示したことから，^{68}Ga-DOTA-TATE は髄膜腫の検出により適している可能性が示唆された（Soto-Montenegro et al. 2014）。

さらに，ラット膵腺房由来の腫瘍細胞株 AR42J 移植マウス（CD1）を用いた検討では，^{68}Ga-DOTA-TATE の SSTR 特異的な腫瘍組織への取り込みが認められた。体内分布を評価したところ，胃，副腎，膵臓，AR42J 腫瘍異種移植片で高い取り込みが認められた。SSTR を介した ^{68}Ga-DOTA-TATE の取り込みは，肺，脾臓，及び腸でも観察された（Schottelius et al. 2015）。

以上より，^{68}Ga-DOTA-TATE の腫瘍組織特異的な取り込みが動物モデルで確認された。さらに，ヒト髄膜腫異種移植マウスでは，^{68}Ga-DOTA-TOC 及び ^{68}Ga-DOTA-NOC と比較して，^{68}Ga-DOTA-TATE の腫瘍組織での高い取り込みが認められた。

3.2.6 ^{68}Ga-PSMA-11

PSMA 阻害薬 Glu-urea-Lys(Ahx)と ^{68}Ga の新規キレート剤である HBED-CC の複合体及びその初期非臨床試験成績が，German Cancer Research Center のワーキンググループにより報告された（Eder et al. 2012）。

^{68}Ga-Glu-NH-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC-PSMA （^{68}Ga-PSMA-11，文献では[^{68}Ga]7 と表記）の PSMA に対する結合親和性，PSMA 特異的な細胞への取り込み，腫瘍及び正常組織への分布，並びに PET 診断特性について，PSMA-DOTA 複合体（[^{68}Ga]8）及び親油性の高い PSMA-DOTA 複合体（[^{68}Ga]12）と比較検討した。

PSMA 陽性 LNCaP 細胞の NAALADase 活性阻害を指標に遺伝子組み換えヒト PSMA に対する結合親和性を検討したところ，^{68}Ga-PSMA-11 と[^{68}Ga]12 の PSMA への親和性は[^{68}Ga]8 よりもわずかに高かった。

[^{68}Ga]8 及び[^{68}Ga]12 の細胞への非特異的な取り込みが，PSMA 陽性 LNCaP 細胞及び PSMA 陰性 PC-3 細胞のいずれにおいても認められており，この取り込みは PSMA 阻害薬である 2-PMPA[2-（ホスホノメチル）ペンタン二酸]によって抑制されなかった。一方，^{68}Ga-PSMA-11 は PC-3 細胞にほとんど取り込まれず，LNCaP 細胞には取り込まれたが，この取り込みは 2-PMPA により抑制された。LNCaP 腫瘍移植マウスでは，^{68}Ga-PSMA-11 は循環血液中及び PSMA 陰性組織から速やかに消失した。また，腎臓，脾臓，肺への取り込みは 2-PMPA の同時注射によって抑制された。[^{68}Ga]8 の肝臓への取り込みは高かったが，腫瘍への取り込みは低かった。LNCaP 腫瘍移植マウスに[^{68}Ga]8 又は ^{68}Ga-PSMA-11 を静脈内投与し，microPET スキャンを実施したところ，明瞭な画像が得られたのは ^{68}Ga-PSMA-11 のみであった。

さらに，^{68}Ga-PSMA-11 では，室温で 1 分以内に高い放射化学的収率で ^{68}Ga 標識ペプチドを形成するには，1.7 µM の濃度で十分であることが確認された（Eder et al. 2014）。半減期の長い ^{67}Ga で標識された HBED-CC PSMA 複合体はヒト血清中で 48 時間安定であり，遊離 ^{67}Ga による新たな複合体の形成もみられなかった。なお，^{68}Ga-PSMA-11 では 95°C で熱力学的に安定でないジアステレオマーへの変換が検出されたが，LNCaP 細胞への PSMA 特異的な結合や内在化への影響はみられなかった。臨床で ^{68}Ga-PSMA-11 の合成を容易にするため，^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータを使用した完全自動合成に移行された。^{68}Ga-PSMA-11 は最終的に男性被験者の臨床試験で奏効し（Afshar-Oromieh et al. 2012），前立腺癌診断に最も一般的に使用されている。

3.3 副次的薬理試験

3.3.1 ガリウム

Gaは，非結合分子として静脈内投与した場合，その吸収抑制作用を介して骨吸収を阻害し，血漿カルシウム濃度を低下させ，免疫抑制作用や細胞毒性を示すことなく特定の免疫反応を抑制すること，並びに悪性組織における細胞増殖を抑制することが示された（Hart and Adamson 1971，Lin et al. 1995，Bernstein 1998，Chitambar 2010）。しかしながら，これらの作用は，^{68}Ga の診断時で使用される ng/kg をはるかに超える mg/kg 単位で認められており，^{68}Ga ジェネレータとして利用する場合では臨床的な意義はないものと考えられる。

3.3.2 $^{68}GaCl_3$

Gaイオンを用いた頭蓋内病変の画像化について，ガリウムバーセネート，ガリウムプロトポルフィリン，ガリウムフタロシアネート，ガレートナトリウム，及びガロアルセンナトリウムとの比較が検討された（Shealy et al. 1964）。水酸化ナトリウムで pH9 に中和された $^{68}GaCl_3$ を皮下上衣腫細胞の移植マウスに静脈内投与し，30～60 分後に画像解析を実施したところ，平均腫瘍／組織比は 6:1 であった。

新規 ^{68}Ga 標識オリゴヌクレオチドとして $^{68}GaCl_3$ を用いてラットで腫瘍局在診断の可能性が検討された（Roivainen et al. 2004）。ヒト膵臓癌細胞株 BxPC3 を皮下移植したラットでの $^{68}GaCl_3$

（約 11 MBq）注射 1 時間後の腫瘍／血液比は 0.34，腫瘍／筋比は 2.36 であった。また，ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞株 A549 を皮下移植したラットでは，腫瘍／血液比は 0.27，腫瘍／筋比は 1.87 であった。腫瘍／血液比が腫瘍／筋比よりも低かったことから，$^{68}GaCl_3$ の高い血液親和性が示された。

さらに，$^{68}GaCl_3$ は，^{11}C- choline や ^{18}F-FDG との比較で，腫瘍組織イメージングに特化して研究された（Ujula 2010，Ujula et al. 2010）。ヒト膵臓癌細胞株 BxPC3 を移植したラットに，^{68}Ga-chloride（16 ± 3 MBq）を静脈内投与したところ，腫瘍の初回取り込みは非常に速やかで，静脈内投与後 10 分でプラトーとなり緩やかに減少した。腫瘍の標準摂取率（SUV）は 0.9 ± 0.3 であり，^{11}C-choline の 1.1 ± 0.3，^{18}F-FDG の 1.8 ± 1.2 と比較して低かった（Ujula 2010，Ujula et al. 2010）。^{68}Ga の放射能は，組織学的に腫瘍組織内に極めて均等に分布しており，トランスフェリンと結合した Ga^{3+}は主に膵島癌細胞に，また，解離した Ga^{3+}はマクロファージによって取り込まれた（Ujula 2010）。$^{68}GaCl_3$（12 ± 3 MBq）注射 90 分後の腫瘍/筋比は 4.0 ± 0.3 であり，^{11}C-choline（151 ± 71 MBq）では 3.5 ± 1.0，また，^{18}F-FDG（15 ± 3 MBq）では 7.9 ± 3.2 であった。しかしながら，$^{68}GaCl_3$ の腫瘍／血液比，腫瘍／肝臓比，及び腫瘍／肺比はすべて 1 を大きく下回った（Ujula 2010，Ujula et al. 2010）。

なお，$^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータで生成された $^{68}GaCl_3$ は，患者に直接投与することを意図しておらず，特定の被標識用製剤を *in vitro* で放射性核種を標識することを目的としているため，$^{68}GaCl_3$ の直接的な作用について臨床的意義はないものと考える。

3.4 安全性薬理試験

ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータで生成される $^{68}GaCl_3$ は，患者に直接投与することを意図していないため，安全性薬理試験は実施されていない。

新生児ラット由来の心臓細胞を用い，$GaCl_3$（Ga^{3+}として 0.5，2，及び 8 mg/L の濃度）を 15 分間曝露させたときの心機能への影響が検討されている（Leperre et al. 1994）。心拍数の一過性かつわずかな減少が認められたものの，酸化ストレス産物であるマロンジアルデヒドの減少がみられたこと，正常酸素濃度下で ATP 濃度が維持されるとともにグリコーゲン貯蔵量が増加したこと，及び変時作用が認められなかったことから，$GaCl_3$ は心臓に悪影響を及ぼすというよりも，むしろ心保護的に働くと考えられた。当該論文では著者の以前の試験結果も引用されており，ラットに $GaCl_3$ を 50 mg/kg/日の用量で 3 週間投与したところ心臓に異常はみられなかったが，200 mg/kg/日の用量では収縮異常が認められたとされている。なお，本検討で用いられた濃度や用量は，ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータで生成される $^{68}GaCl_3$ の量を大幅に上回っている。

3.5 薬力学的薬物相互作用

$GaCl_3$ に関する薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

3.6 考察と結論

動物実験において，$^{68}GaCl_3$ は腫瘍組織に対してある程度の親和性を有することが示されている。これは，腫瘍組織における血管新生と炎症が，トランスフェリンと結合した Ga^{3+} を腫瘍組織に漏出させる多孔性血管と関連しているためではないかと推測されている（Ujula 2010）。

しかしながら，$^{68}GaCl_3$ は患者に直接投与することを意図されていない。正しく使用すれば，解離した $^{68}Ga^{3+}$ が臨床上問題となる量で投与されることなく非常に安定した複合体を形成し，また ^{68}Ga は 6 時間以内にほぼ完全に ^{68}Zn に壊変するため（3.2.1 項），$^{68}GaCl_3$ の使用による薬力学的効果は予期されない。最大 3.7 GBq の ^{68}Ga を含む溶出液を誤って注射されたとしても，投与されるガリウムの総量は 2.4 ng に過ぎず，有害な薬力学的作用が観察される用量（mg/kg）をはるかに下回ることが示された。

4 薬物動態試験

4.1 まとめ

ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータから生成される溶出液は，0.1 mol/L 塩酸中の $^{68}GaCl_3$ からなり，医薬品の *in vitro* 放射性標識を目的としている。患者に直接投与することは想定していないが，$^{68}GaCl_3$ 溶液を誤投与した場合のヒト被ばく線量をラットでの体内分布試験から推定した。

^{68}Ga の DOTA 及び PSMA-11 との複合体形成は不可逆的であり（Riss et al. 2008，Elder et al. 2012），遊離 ^{68}Ga は投与又は放出されない。そのため，$^{68}GaCl_3$ 又は ^{68}Ga イオン型の安全性又は被ばく線量について，臨床では評価されていない。ラットでの検討の結果，ジェネレータ溶出液の規格値である 0.001%未満の遊離 ^{68}Ge は，いずれの臓器においても放射線リスクにつながらないと考えられた（4.2.2.3-1-GERGA 試験報告書）。詳細は，2.6.4 薬物動態試験の概要文及び 2.6.5 薬物動態試験概要表に記載した。

ラットに $^{68}GaCl_3$ 溶液を静脈内投与したとき，^{68}Ga はトランスフェリンと結合して主に循環血中に存在した。血液クリアランスが緩やかなため，実効半減期は物理的半減期によって決定され，67.71 分であった。遊離の $^{68}Ga^{3+}$ は主に尿に排泄された。

$^{68}GaCl_3$ 溶液投与後の ^{68}Ga の体内分布は，文献で報告されている結果と一致した。血液／血漿及び尿以外に，肝臓，肺，脾臓，及び骨で最も高い曝露が認められた。雌ラットでは，卵巣及び子宮でも比較的高い放射能が認められたが，全体的な被ばく線量は低かった。卵巣及び子宮 1 g あたりの投与放射能に対する割合（%IA/g）の最大値は，投与 1 時間後で 1.1%IA/g～1.3%IA/g であった。

ラットでは，$^{68}GaCl_3$ 溶液投与後の ^{68}Ge ブレークスルーによる線量測定の影響はわずかであり，いずれの臓器においても滞留は認められなかった。

全体として ^{68}Ga 放射性標識された分子の薬物動態（PK）は，被標識用製剤の生物学的及び化学的特性並びにヒト体内での作用機序に依存する。^{68}Ga-PSMA-11 の PK については，AAA517-

2.4 非臨床試験の概括評価及び AAA517-2.5 臨床に関する概括評価で評価した。本概要文では特に断らない限り，平均値を示す。

4.2 分析法

申請者が実施したラットを用いた非臨床体内分布試験（4.2.2.3-1-GERGA 試験）では，すべての試料中の総放射能をガンマカウンターで測定した。化学分析は実施しなかった。

4.3 吸収及びバイオアベイラビリティ

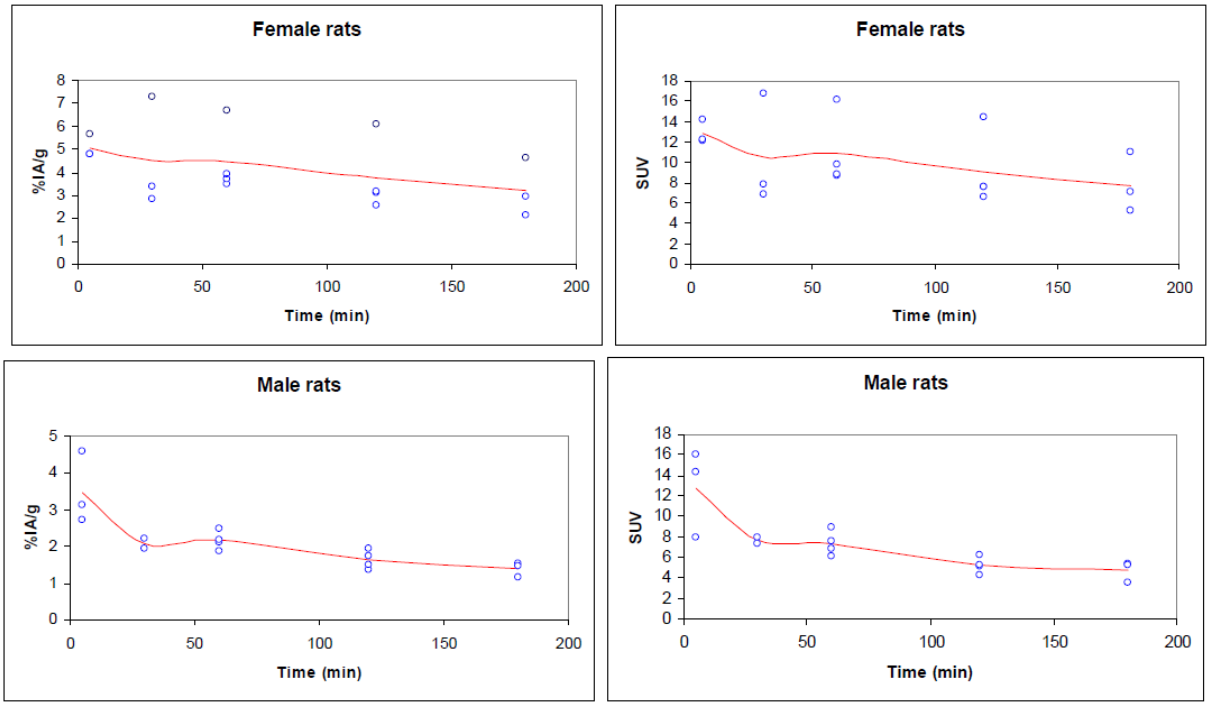
GERGA 試験において雌雄ラット（各 n = 3～4）に $^{68}GaCl_3$ 溶液（47 ± 4 MBq）を静脈内投与し，投与 5，30，60，120，及び 180 分後の血漿中濃度から ^{68}Ga の PK を評価した。平均血漿中濃度を Figure 4-1 に示す。

終末相の消失半減期は雄ラットで 188 時間，雌ラットで 254 時間であり，^{68}Ga の物理学的半減期 67.71 分よりはるかに長かった。また，遊離 Ga^{3+}はトランスフェリン（Bernstein 1998）と錯形成して血液中に滞留することが知られており（4.4 項），本試験で観察された緩やかな血漿クリアランスと一致する。

公表文献では，雄ラット（各 n = 4～5）に $^{72}GaCl_3$（Ga^{3+}として 0.7～8.0 mg/kg）を静脈内投与したときの Ga の生物学的半減期は 21 時間と報告されている（Brucer et al. 1953）。しかし，^{68}Ga の物理学的半減期は 67.71 分であることから，放射性 ^{68}Ga の 97%が 6 時間以内（物理学的半減期の 5 倍に相当）に非放射性 ^{68}Zn に壊変すると考えられ，^{68}Ga の実効半減期は，^{68}Ga の物理学的半減期に依存し 67.71 分であると考えられる。

^{68}Ge の吸収に関する PK は評価しなかったが，4.4 項に記載したように 0.001%の ^{68}Ge ブレークスルーが組織の放射線曝露に与える影響を検討した。

Figure 4-1 **^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータ溶出液静脈内投与後の雌雄ラットの平均血漿中放射能濃度（%IA/g，SUV）**



Source：4.2.2.3-1-GERGA 試験報告書 Figure 5
平均値及び個別値
投与 5，30，60，120，180 分後の各時点で n＝2～4

4.4 分布

4.4.1 ガリウム 68

GERGA 試験では，$^{68}GaCl_3$ 溶液を雌雄ラット（雌雄ともに各時点 n＝2～4）に単回静脈内投与し，投与 5，30，60，120，及び 180 分後に組織／臓器を摘出し，^{68}Ga の体内分布を評価した。血液，血漿，及び尿中に他と比べて高い ^{68}Ga 放射能が検出された[Table 2.6.5.5A]，[Table 2.6.5.5B]。

投与 60 分後の放射能は，雌ラットの血液，血漿，及び尿でそれぞれ 2.6%IA/g，4.5%IA/g，及び 3.5%IA/g であり，雄ラットではそれぞれ 1.2%IA/g，2.2%IA/g，及び 1.4%IA/g であった。

投与 180 分後（最終採取時点）の残存放射能は，雌ラットの血液，血漿，及び尿でそれぞれ 1.8%IA/g，3.2%IA/g，及び 2.6%IA/g であり，雄ラットではそれぞれ 0.8%IA/g，1.4%IA/g，及び 1.8%IA/g であった。

血液，血漿，及び尿以外で ^{68}Ga の放射能が最も高かった組織／臓器は，肝臓（投与 60 分後，雌ラットで 1.5%IA/g，雄ラットで 0.8%IA/g），肺，脾臓，及び骨（投与 60 分後，雌ラットで 0.8%IA/g～1.1%IA/g，雄ラットで 0.5%IA/g）であった。雌ラットでは，子宮及び卵巣における

^{68}Ga の放射能は，肺で検出された放射能（1.1%IA/g～1.3%IA/g）と同程度であった。雄ラットでは，精巣における ^{68}Ga 放射能は，いずれの時点でも 2%IA/g 以下であった。

GERGA 試験では ^{68}Ga の体内分布には性差が認められたが，Fe 等の元素の組織中濃度は，雌ラットの方が雄ラットと比較して高いことが報告されており（Uchino et al. 1990），Ga^{3+}は Fe^{3+}と同様の様式で組織に送達されることが原因として考えられた。また，評価した動物数が少ないことにも注意が必要である。

$^{68}GaCl_3$ 溶液を投与後の ^{68}Ga の分布は Ujula らによっても検討された（Ujula 2010，Ujula et al. 2010）。4 例の雄担癌ラットに 12 ± 3 MBq の $^{68}GaCl_3$ 溶液を静脈内投与し，投与 90 分後の血液，肝臓，肺，筋，及び皮膚を摘出し，^{68}Ga の体内分布の評価を行った。本公表文献のデータと GERGA 試験の雄ラットの投与 60 分及び 120 分後のデータの比較を Table 4-1 に示す。Ujula らの試験でより高い肝臓中濃度が検出されたことを除いて，体内分布の傾向は両試験間で類似していた。肝臓への取り込みが異なる理由は Ujula らの試験では 6 週齢の Hsd/RH-rnu/rnu 無胸腺ラットを使用したのに対し，GERGA 試験では成熟した Sprague-Dawley ラットを使用したため，系統の違いによる可能性が考えられた。

Table 4-1　雄ラットに $^{68}GaCl_3$ を静脈内投与したときの ^{68}Ga 放射能の体内分布（%IA/g）

	GERGA 試験報告書 投与量：47 ± 4 MBq，n = 3～4				Ujula et al. 2010 投与量：12 ± 3 MBq，n = 4	
	投与 60 分後		投与 120 分後		投与 90 分後	
組織／臓器	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
血液	1.2	0.1	1.0	0.2	1.0	0.07
肝臓	0.8	0.3	0.7	0.4	2.1	1.2
肺	0.5	0.2	0.5	0.08	0.7	0.3
骨格筋	0.1	0.02	0.2	0.03	0.1	0.01
皮膚	0.2	0.04	0.2	0.05	0.2	0.04

Source：4.2.2.3-1-GERGA 試験報告書，Ujula 2010

n：1 時点あたりの動物数

$GaCl_3$ の静脈内投与後の Ga の体内分布に関する更なるデータが Brucer らにより公表されている（Brucer et al. 1953）。Brucer らは，0.7～8.0 mg $^{72}Ga^{3+}$/kg を雄ラット（各 n = 4～5）に静脈内投与し，投与 6，12，24，48，及び 96 時間後の ^{72}Ga の体内分布を検討した。Table 4-2 に投与 6 時間後の Brucer らの結果（n = 5）及び投与 3 時間後の GERGA 試験のデータの比較を示す。比較のため，GERGA 試験で平均体重 343 ± 52 g の雄ラットに静脈内投与した 47 ± 4 MBq の ^{68}Ga を mg/kg に換算すると約 0.9×10^{-7} mg ^{68}Ga/kg に相当する。

投与 3 時間後の ^{68}Ga の肝臓への集積と投与 6 時間後の ^{72}Ga の肝臓への集積には明らかな違いがみられ，^{72}Ga の方が投与後の時間が経過しているにもかかわらず，高い値であった。なお，^{68}Ga

は急速に壊変して ^{68}Zn に変化し，投与 6 時間後に残存する ^{68}Ga は投与量の 3%であることから，^{68}Ga が肝臓に蓄積することは無いと考えられた。

Table 4-2　雄ラットに塩化ガリウムを静脈内投与したときの Ga 放射能の体内分布（%IA/organ）

	GERGA 試験報告書，^{68}Ga 投与量：約 0.9×10^{-7} mg ^{68}Ga/kg，n = 3～4		Brucer et al. 1953，^{72}Ga 投与量：0.7～2.6 mg ^{72}Ga/kg，n = 5
	投与 3 時間後		投与 6 時間後
組織／臓器	平均値	標準偏差	平均値
腎臓	0.8	0.03	1.4
肝臓	8.0	2.7	27.9
血漿	ND	ND	8.9
脾臓	0.5	0.08	0.6
残存屠体	ND	ND	31.2

Sources：4.2.2.3-1 GERGA 試験，Brucer et al. 1953

n：1 時点あたりの動物数

GERGA 試験で得られた雌雄ラットの ^{68}Ga 線量測定データに基づいてヒト被ばく線量を推定した。実効線量は，体重 57 kg の女性では 0.0483 mSv/MBq，体重 70 kg の男性では 0.0338 mSv/MBq と推定された。ヒトのデータについては，詳細を 5.3.5.3-3-EU Clinical Overview に記載した。

さまざまな濃度のヒトアルブミンと，$^{68}GaCl_3$ を 1 時間インキュベートすることにより ^{68}Ga の蛋白結合率を検討した（Roivainen et al. 2004）。ヒトアルブミン濃度 250 µM までの蛋白結合率は 10%～20%であった（試験で使用した $^{68}GaCl_3$ 量は論文には記載されていない）。この比較的低い蛋白結合率は，Ga^{3+}が Fe^{3+}と非常に類似した挙動を示し，速やかに主にトランスフェリンに結合することと一致している（Bernstein 1998）。トランスフェリンの Fe^{3+}に対する親和性は，Ga^{3+}に対する親和性よりも約 300～400 倍高いものの（Bernstein 1998，Chitambar 2010），Fe^{3+}による Ga^{3+}の置換は非常に緩やかであり，交換半減期は 4.3 時間であった（Bernstein 1998）。ただし，^{68}Ga は 67.71 分の半減期で ^{68}Zn に壊変することに注目すべきである。^{68}Ga は 4.3 時間後には 17%残存すると考えられる。Zn イオンは Zn^{2+}であり，トランスフェリンとは競合しない。

4.4.2　ゲルマニウム 68

$^{68}GaCl_3$ 溶液を静脈内投与したときの ^{68}Ge の体内分布について雌雄ラットを用いた GERGA 試験で検討した。^{68}Ge のブレークスルーによる放射能は投与 24 時間後に動物を屠殺し，各臓器及び組織の放射能を測定することにより決定した[Table 2.6.5.5C]，[Table 2.6.5.5D]。この時点までに ^{68}Ga はすべて非放射性 ^{68}Zn に壊変しており，残存放射能はすべて ^{68}Ge に起因するものである。

^{68}Ge 放射能は非常に低く，ほとんどの試料でガンマカウンターの検出限界未満であった。最も高い ^{68}Ge 放射能は尿及び肝臓で検出された（投与 5 分～3 時間後で 2×10^{-4}%IA/g 以下）。

一般的に微量の ^{68}Ge が骨に蓄積し，長い時間をかけて高い放射線量につながるかが懸念される。骨及び骨髄における ^{68}Ge の滞留は，雄及び雌ラットのいずれでも投与 3 時間後で 10^{-5}%IA/g 以下であった（Table 2.6.5.5C，Table 2.6.5.5D）。

$^{68}GeCl_4$（1.2 µCi = 0.04 MBq）をラットに腹腔内投与した場合の体内分布は，2010 年に Sabbioni らによって報告されている（Sabbioni et al. 2010）。投与 24 時間後では，^{68}Ge はラットの組織にほとんど滞留せず，腎臓，肝臓，腸，大腿骨，脾臓，心臓の ^{68}Ge 濃度が最も高かった。^{68}Ge は血液から速やかに消失し，血漿と赤血球でほぼ均等に分布した。尿中排泄が主な排泄経路であった。したがって，GERGA 試験の結果は，骨で検出された ^{68}Ge 放射能が低いことを除いて，Sabbioni らの公表データと一致している。これは，ジェネレータ溶出液の放射能が少量（47 MBq の 0.001% までしか投与できず，0.05×10^{-2} MBq に相当する）であり，骨に移行し得る ^{68}Ge 量が少なかったためと考えられる。

全体として，$^{68}GaCl_3$ 溶液をラットに静脈内投与したときの ^{68}Ge 放射線曝露量は非常に低く，ヒトに外挿することができなかった。Konijnenberg 及び Breeman は，ヒトの実効線量は ^{68}Ge の 0.016 mSv/MBq 及び ^{68}Ge が体内に取り込まれる際に生成される ^{68}Ga の 0.018 mSv/MBq を合計して 0.034 mSv/MBq であることを報告しており，最も高い被ばく線量は大腸で検出された 0.15 mGy/MBq であった（Konijnenberg and Breeman 2009）。

Velikyan らは，ラットに $^{68}GeCl_4$ を静脈内投与したときの ^{68}Ge の体内分布を検討した（Velkyan et al. 2013）。投与 7 日後，ラットに残存する ^{68}Ge はわずか 1.8 ± 0.3%であり，消失半減期は 36 ± 5 分と推定された。ヒトにおける推定では，女性及び男性の全身実効線量はそれぞれ 0.0155 mSv/MBq 及び 0.0107 mSv/MBq であった。用量制限臓器は腎臓であり，推定等価線量は女性及び男性でそれぞれ 0.185 mSv/MBq 及び 0.171 mSv/MBq であった。骨形成細胞では，女性及び男性における臓器特異的な推定線量はそれぞれ 0.011 mSv/MBq 及び 0.0069 mSv/MBq であり，ヒトの骨への選択的取り込みがないことを示している。

想定される ^{68}Ga-PSMA-11 の最高投与量 259 MBq（AAA517-2.7.2-3.6 項）を投与したときに，最大 0.001%の ^{68}Ge（0.00259 MBq）が含まれたと仮定すると，Velikyan らによって報告された実効線量に基づき，女性及び男性における全身実効線量はそれぞれ 0.040 µSv，男性で 0.028 µSv と推定された。これは，現在，国際放射線防護委員会（ICRP）により推奨されている許容実効線量の上限（0.1 mSv）と比較して 2,500～3,000 倍低かった（ICRP publication 2007）。

4.5 妊娠及び授乳動物

該当資料なし

4.6 代謝

元素としての遊離 ^{68}Ga は代謝されない。^{68}Ga と最も一般的に使用されるキレーターである DOTA 又は PSMA-11 との複合体形成は不可逆的であり（Elder et al. 2012，Riss et al. 2008），遊離

^{68}Ga は投与又は放出されないため，最終生成産物の代謝は被標識用製剤の性質に依存する。^{68}Ga-PSMA-11 の代謝については，AAA517-2.4 非臨床試験の概括評価及び AAA517-2.5 臨床に関する概括評価で評価した。

4.7 排泄

$^{68}GaCl_3$ 溶液を静脈内投与した後，^{68}Ga は主に尿に排泄される（2.6.5 薬物動態試験概要表，Brucer et al. 1953，Ujula 2010，Ujula et al. 2010）。しかし，臨床使用においては，排泄は放射能標識される被標識用製剤の性質に依存する。^{68}Ga-PSMA-11 の排泄については AAA517-2.4 非臨床試験の概括評価及び AAA517-2.5 臨床に関する概括評価で評価した。

4.8 薬物動態学的薬物相互作用

ジェネレータの使用に関連する薬物動態学的薬物相互作用試験は，現在までに報告されていない。

4.9 トキシコキネティクス

該当資料なし

5 毒性試験

ガリアファーム ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータ溶出液である $^{68}GaCl_3$ を含む 0.1 mol/L HCl 溶液は，医薬品の *in vitro* 放射性標識を目的としており，患者に直接投与されることはない。

^{68}Ga と DOTA 又は PSMA-11 との複合体形成は不可逆的であり（Eder et al. 2012，Riss et al. 2008），遊離 ^{68}Ga がヒトに投与又は複合体から放出されることはない。$^{68}GaCl_3$ を静脈内投与したときの被ばく線量をヒトへ外挿することを目的として，ラットを用いた体内分布試験を実施した（4.4 項）。^{68}Ga の大部分は血液及び尿中で検出され，一部が肺，脾臓，及び骨でも確認されたが，^{68}Ga の半減期は短く，6 時間以内にほぼ完全に安定同位体の ^{68}Zn に壊変することから，^{68}Ga の曝露は短時間と考えられた。また当該試験において，^{68}Ge のブレークスルーがジェネレータの規格である 0.001%未満の場合，^{68}Ge はいずれの器官にも蓄積しないことが確認された。^{68}Zn について，250 MBq（PSMA-11 の承認最高用量である 259 MBq の近似量であり，臨床最高投与量）の ^{68}Ga 壊変によって生成される ^{68}Zn はわずか約 0.1 ng である。

ジェネレータの安全性は，遊離 ^{68}Ga 又は ^{68}Ga に起因する毒性ではなく，使用する被標識用製剤の安全性及び体内分布によって判断される。^{68}Ga-PSMA-11 の非臨床安全性については，AAA517（^{68}Ga-PSMA-11 の開発コード）-2.4 非臨床試験の概括評価で評価した。

5.1 単回投与毒性試験

EU指令 2001/83/EC Annex 1によると，放射性標識のみを目的とした放射性医薬品前駆物質の毒性評価は，放射性標識が不十分な場合又は放射性標識複合体が生体内で分解した場合の情報，すなわち，遊離放射性核種の患者への影響に関する情報を提供することを主な目的としている。

$^{68}GaCl_3$ はキレート剤を介して被標識用製剤の ^{68}Ga 放射性標識に用いられ，画像診断に使用される。大環状キレート剤である DOTA は室温で ^{68}Ga と不可逆的な複合体を形成し，動力学的及び熱力学的安定性は良好である（Ujula 2010）。さらに，^{68}Ga-DOTA-TOC 等の DOTA 結合ペプチドは，非腫瘍組織への取り込みが非常に少なく，臨床画像で明瞭なコントラストを示し，ソマトスタチン受容体発現腫瘍に対する高い選択性を有する（Hofmann et al. 2001，Sanchez-Crespo 2013）。同様に，^{68}Ga-PSMA-11 生成に使用した非環状放射性金属キレート剤である HBED-CC は，生理学的 pH で非常に高い熱力学的安定度定数（$> 10^{39}$）を示し，生体内で非常に安定な ^{68}Ga-HBED-CC複合体を生成する（Eder et al. 2014）。したがって，DOTA結合ペプチド又は ^{68}Ga-PSMA-11 といった ^{68}Ga 放射性標識被標識用製剤の投与後に，不十分な放射性標識あるいは放射性標識複合体の生体内分離によって，臨床的意義のある遊離 ^{68}Ga が存在することはないと考えられる。なお，溶出液の誤投与によって遊離 ^{68}Ga が予期せず患者へ曝露される可能性が考えられるが，この場合の臓器線量については 4.3 項に記載し，本項では非放射性毒性の可能性について述べる。

ガリウムの単回静脈内投与毒性については，Dudley and Levine（1949）により報告されている。塩化ガリウム（$GaCl_3$）は pH7.4 で急速かつほぼ完全に沈殿し（*in vitro*），注射部位局所で顕著な反応を惹起する。このため，静脈内投与による動物試験には乳酸ガリウムを使用した。診断用量の $GaCl_3$ では同様の変化は認められなかったことから（3.2 項），これらは毒性試験で高用量を投与した際にのみみられる変化と考えられた（発現用量は特定されていない）。単回静脈内投与毒性試験では，乳酸塩としてガリウムを 0～75 mg/kg の用量で 35 例のラットに，0～70 mg/kg の用量で 60 例のウサギに投与した。ラットでは 20～38 mg/kg（n = 10）で顕著な体重減少及び一般状態の悪化がみられたが，死亡は認められなかった。ラットの静脈内投与における 50%致死量（LD50）は 46 mg/kg と算出された。ウサギでは，15～35 mg/kg（n = 20）で一過性の体重減少がみられた以外に変化は認められず，同様の体重減少は乳酸ナトリウムを投与した対照群（n = 5）でも認められた。ウサギの静脈内投与における LD50 は 43 mg/kg であった。

ガリアファーム ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータには，キャリブレーション時に 1.1～3.7 GBqの親核種である ^{68}Ge が含まれており（本邦では 1.85 GBq 規格のみを申請），平衡状態では同量の ^{68}Ga（娘核種）が含まれている。^{68}Gaの半減期が 67.71分，最大放射能が 3.7 GBqであることから，溶出液 5 mL 当りのガリウムの推定最大量は 2.4 ng と考えられる。体重 60 kg のヒトに全溶出液を誤投与（静脈内投与）したと仮定すると，^{68}Ga の最高用量は 40 pg/kg と推定され，これは上述の毒性試験におけるガリウム用量（乳酸塩）と比較してもごく少量である。Dudley and Levine（1949）の

報告は $GaCl_3$ ではなく乳酸ガリウムによるものであるが，用量の乖離を考慮すると，ジェネレータ溶出液の偶発的な静脈内投与によるガリウムの毒性リスクはないものと考えられる。

ジェネレータ溶出液の品質に関する別の重要なパラメータとして，親核種 ^{68}Ge の壊変がある。ジェネレータ溶出液中の ^{68}Ge 含有量は 0.001%未満であり，キャリブレーション時 3.7 GBq のジェネレータ溶出液 5 mL 当りのゲルマニウムの推定最大量は 0.14 ng と考えられる。体重 60 kg のヒトに全溶出液を誤投与（静脈内投与）したと仮定すると，^{68}Ge の最高用量は 2.3 pg/kg と推定される。食品からのゲルマニウムの一日摂取量は 367～3700 µg であり，容易に生体内に吸収される（Gerber and Léonard 1997）。また，ラットに $(GeCH_2CH_2COOH)_2O_3$ を 1500 mg までの用量で経口，皮下，又は静脈内投与した結果，いずれの投与経路においても死亡及び毒性変化は認められなかった（Suzuki et al. 1981）。$^{68}GeCl_3$ の静脈内投与による毒性とは異なる可能性はあるものの，これらの報告から，ジェネレータ溶出液の偶発的な静脈内投与による ^{68}Ge の毒性リスクはないことが示唆される。

^{68}Ga は ^{68}Zn に壊変し，溶出液 5 mL 当り，最終的に最大 2.4 ng の亜鉛となる。半減期が 67.71 分であることから，約 6 時間後（5 半減期）にはこの用量の 97%に到達すると推定される。これは，欧州薬局方モノグラフ 2464 に規定される溶出液中の亜鉛の最大許容量（10 µg/GBq 未満）と比較してごく少量である。

5.2 反復投与毒性試験

同位体 ^{68}Ga の反復投与毒性試験の報告はないが，不活性硝酸ガリウム（$Ga(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$）をマウス及びラットに 10 日間反復腹腔内投与した結果，LD50 はマウスで 80.0 mg/kg，ラットで 67.5 mg/kg であった（Hart and Adamson 1971）。不活性硝酸ガリウムのラットにおける LD50 は，乳酸ガリウムの単回静脈内投与における LD50 と同等の範囲内であった（5.1 項）。

また，1[redacted]歳の女性ホジキン病患者にトレーサー量の硝酸 ^{67}Ga を投与し，15 日後に高用量（300 mg/m^2）の硝酸 ^{67}Ga を 3 日間持続静脈内投与して定常状態でのガリウムの組織局在性及び体内滞留への影響を検討した結果，^{67}Ga の尿中排泄率増加を伴う腫瘍への集積及び血漿中濃度の低下が認められた（Kelsen et al. 1980）。^{68}Ga の溶出液 5 mL 当りの推定最大量である 2.4 ng（5.1 項）と比較すると，本試験でのガリウム用量は 10^6 倍以上高い用量であった。

以上の結果から，同一患者の手術前後の PET 検査において，^{68}Ga の反復投与により毒性が発現する可能性は低いと考えられる。

5.3 遺伝毒性試験

EU 指令 2001/83/EC Annex 1，Part III では，放射性標識のみを目的とした放射性医薬品前駆物質の放射性核種に対して変異原性試験は有用ではないとされていることから，遺伝毒性試験は実施しなかった。

5.4 がん原性試験

EU指令2001/83/EC Annex 1，Part Iでは，がん原性試験は長期間使用の医薬品のみで必要とされており，ジェネレータには適用されないことから実施しなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

ガリウム及びゲルマニウムのハムスターにおける催奇形性及び胎児毒性について報告されている（Ferm and Carpenter 1970）。妊娠ハムスターの妊娠8日に硫酸ガリウムを30及び40 mg/kgの用量で静脈内投与した。30 mg/kg群（1例）では奇形はみられず，12個中1個の吸収胚が認められた。吸収の発現頻度（8%）は，対照群（12例）と同様であった（153個中12個の吸収胚，13%）。40 mg/kg群（21例）では，胚237個中3個に軽度の奇形がみられ，291個中54個の吸収胚が認められた。吸収の発現頻度（19%）は対照群よりわずかに高かった。同様に妊娠ハムスターの妊娠8日に三酸化ゲルマニウムを40及び100 mg/kgの用量で静脈内投与した結果，40 mg/kg群（2例）では奇形及び吸収胚は認められなかった。100 mg/kg群（9例）では胚118個中1個に奇形（軽度の二分脊椎）がみられ，118個中11個の吸収胚（9%）が認められた。これらの結果から，著者はいずれの化合物にも重篤な催奇形性はないと判断している。

妊娠ウサギに^{68}Ga標識ヒト血清アルブミン（^{68}Ga-HAS）を30 μCi（1.11 MBq）の用量で投与した結果，胎盤の明瞭な可視化が確認された。また，^{68}Ga-HASを500 μCi（18.5 MBq）の用量で投与した結果，50分後には体内濃度が低下し，羊膜及び胎児1 g中の濃度は投与量の約0.001%（グラフ読取り値）であった（Lorenz et al. 1970）。以上より，^{68}Ga-HASを投与した親動物中の胎児における^{68}Gaの曝露量は非常に低いことが確認された。著者らの個人的経験から，妊婦における胎盤シンチグラフィでは^{68}Ga-HSAを200 μCi（7.4 MBq）の用量で使用することを推奨している。しかし，この方法を使用した女性の人数に関するデータは報告されていない。

ラットを用いた生体内分布試験（4.4項）では，投与3時間後までに卵巣及び子宮1 g中に投与量の約1%が確認された。その後の時点における生体内分布は評価されていないが，^{68}Gaは6時間以内に^{68}Znにほぼ完全に壊変し安定化することから，投与3時間以降に被ばくによる毒性はないと考えられる。投与3時間後までのいずれの測定時点においても，^{68}Gaの精巣中濃度は0.2%IA/g未満であった。

以上のとおり，ジェネレータ使用による^{68}Gaに関連した生殖発生毒性の発現の可能性は低いと考えられる。しかし，被標識用製剤の毒性及び分布の可能性には留意する必要があり，本剤について一般的な放射線に関する注意事項が適用される。

5.6 局所刺激性試験

PET診断薬としての最終放射性標識製剤に含まれる^{68}Gaによって，局所反応（静脈内投与又はその他の投与経路）が惹起される可能性は低いと考えられる。

遊離 ^{68}Ga に関して，ICRP30 は年間摂取限度を経口曝露で 600 MBq，吸入曝露で 2000 MBq と規定しており，PET 画像診断の適用線量はこれらをはるかに下回ることから，放射線による局所的影響はないことが示唆される（ICRP Publication 30 1981）。また，塩化ガリウム溶液を 5 mg/kg 以上の用量で静脈内又は皮下投与したとき，蛋白質沈降及び不溶性水酸化物生成によると考えられる顕著な局所反応が生じることが報告されている（Dudley and Levine 1949）。したがって，3.7 GBq の ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータから溶出される 5 mL 溶出液中 2.4 ng の ^{68}Ga が誤投与された場合でも，局所反応が誘発されることはないと考えられる。ただし，0.1 mol/L HCl を含む溶出液は刺激性を示す可能性がある（5.7 項）。

5.7 その他の毒性試験

溶出液は，超高純度滅菌 0.1 mol/L HCl を含み強酸性（pH1）である。一般に，傍静脈注射あるいは小静脈又は虚脱した大静脈への点滴により，不可逆的な組織損傷及び壊死が生じる可能性がある（Al-Benna et al. 2013）。溶出液を誤投与した場合には，カテーテル又は患部を等張食塩水で洗浄する必要がある。

5.8 考察及び結論

ガリウム化合物の毒性に関する情報は一般に広く利用可能であるものの，塩化ガリウムの静脈内投与による毒性に関する公表論文はわずかである。このことは，毒性試験で使用される用量で，塩化ガリウムが容易に沈殿することが関連していると考えられる（Dudley and Levine 1949）。$^{68}GaCl_3$ の毒性試験に関する公表論文は検出されなかった。^{68}Ga は診断目的でのみ使用し，患者にはごく少量が単回投与される。最大放射能 3.7 GBq のジェネレータから溶出された溶出液 5 mL 全量を誤投与した場合でも，最大量は 2.4 ng と推定され，この量の ^{68}Ga に毒性はないものと考えられる。また，^{68}Ga は 6 時間以内にほぼ完全（97%）に ^{68}Zn に壊変し安定化するため，放射線被ばく時間は限定的であり，亜鉛への全身曝露についても懸念はない。さらに ^{68}Ge のブレークスルーについてもその含有量は最大 0.001%と極めて少なく，放射線の安全性に関する臨床的懸念はない。ガリアファーム ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータの安全性に関する懸念は，0.1 mol/L HCl を含有する強酸性溶出液の誤投与である。用量は少量（最大 5 mL）であるが，静脈周囲への漏出又は虚脱した静脈への点滴により局所での組織損傷の可能性がある。溶出液を誤投与した場合には，カテーテル又は患部を等張食塩水で洗浄する必要がある。

以上のとおり，動物におけるイオン性ガリウム，ゲルマニウム，及び亜鉛の既知の毒性，並びにラットにおける ^{68}Ga 及び ^{68}Ge の線量測定値を基に画像診断における使用量を考慮すると，毒性の発現は予測されず，ガリアファーム ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータは安全に使用できると考える。

6 結論

ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータは診断用医薬品である。本ジェネレータから溶出される $^{68}GaCl_3$ を含む溶液は，PET イメージング用に開発された特定の被標識用製剤を *in vitro* で放射性標識することを目的としたものである。放射性標識される被標識用製剤は，診断される病態の性質によって決定される。$^{68}GaCl_3$ は患者に直接投与することを意図していない。

^{68}Ga の親核種である ^{68}Ge は，ジェネレータのカラム内の TiO_2 マトリックスに吸着される。^{68}Ge は電子捕獲によって常に ^{68}Ga に壊変し，半減期は 270.95 日である。^{68}Ga は，5 mL の 0.1 mol/L 滅菌超純塩酸でジェネレータカラムから洗浄される。その後，^{68}Ga は 67.71 分の消失半減期で不活性な ^{68}Zn に壊変する。

最大放射能 3.7 GBq の場合，5 mL の溶出液に含まれ得る最大量の ^{68}Ga は，2.4 ng のガリウムに相当する。この量は 6 時間（5 半減期）で 2.4 ng の ^{68}Zn にほぼ完全に壊変する。ジェネレータ溶出液中の ^{68}Ge の含有量は 0.001%未満であり，これは 3.7 GBq のジェネレータの場合，5 mL の溶出液あたり 0.14 ng 未満の ^{68}Ge に相当する。

ガリアファーム $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータは，2014 年に EU/EEA のいくつかの国で承認されている（DK/H/2294/001/DC）。最初の承認に先立ち，ラットを用いた非臨床試験が実施され，溶出液が誤って注射された場合の ^{68}Ga と ^{68}Ge の分布と線量が評価された（4.2.2.3-1-GERGA 試験報告書）今回の申請は，EU 指令 2001/83/EC Article 8 (3)に従って，GERGA 試験成績及びその他公表文献の知見を用いた申請である。

動物実験において，$^{68}GaCl_3$ は腫瘍組織に対してある程度の親和性を有することが示されている。これは，腫瘍組織における血管新生と炎症が，トランスフェリンと結合した Ga^{3+} を腫瘍組織に漏出させる多孔性血管と関連しているためと推測されている。しかしながら，$^{68}GaCl_3$ は患者に直接投与することを意図していない。放射性ジェネレータを正しく使用すれば，解離した $^{68}Ga^{3+}$ が臨床上問題となる量で投与されることなく，Ga^{3+} は被標識用製剤と非常に安定した複合体を形成し，また，^{68}Ga は 6 時間以内にほぼ完全に ^{68}Zn に壊変するため，$^{68}GaCl_3$ の使用による薬力学的効果も期待できないと考えられる。

^{68}Ga の PK（吸収，分布，及び排泄）は，GERGA 試験において静脈内注射用の希釈ジェネレータ溶出液を用いて検討した。溶出液が誤って注射された場合に適用されるヒトの線量測定データからの外挿値については，5.3.5.3-3-EU Clinical Overview で詳述する。ラットでの実験データ及び Velikyan らの公表文献から，溶出した $^{68}GaCl_3$ をヒトに誤って注射した場合でも放射線安全上の懸念はないことが示された。^{68}Ge の体内分布については，正常組織による ^{68}Ge の吸収が低く，腎排泄が速いことが報告されている（Velikyan et al. 2013）。ジェネレータ溶出液中の ^{68}Ge 含有量は，最大 0.001%であり極めて少ないため，溶出液中の ^{68}Ge 含有量は，放射線安全性又は非放射線毒性に関して臨床的意義はないと考えられた。ガリウム化合物の毒性については一般に広く評価されているが，塩化ガリウムの静脈内投与による毒性に関して公表論文はわずかであった。しかし，

最大放射能（3.7 GBq）のジェネレータから生成される全溶出液（5 mL）を誤投与した場合でも，含まれ得る ^{68}Ga 量は最大 2.4 ng であり，毒性は発現しないと考えられる。さらに，^{68}Ga は 6 時間以内にほぼ完全（97%）に ^{68}Zn に壊変し安定化するため，放射線被ばく時間は限定的であり，亜鉛への全身曝露となる。この量は，欧州薬局方モノグラフ 2464「放射性標識用塩化ガリウム（^{68}Ga）溶液」に規定される溶出液中の亜鉛の最大許容量（10 µg/GBq 未満）に比較してごく少量である。ジェネレータの安全性に関する懸念としては，0.1 mol/L HCl を含有する強酸性溶出液の誤投与である。投与量は少量（最大 5 mL）であるが，特に静脈周囲への漏出又は虚脱静脈への点滴による局所での組織障害の可能性がある（Al-Benna et al. 2013）。溶出液を誤投与した場合は，カテーテル又は患部を等張食塩水で洗浄する必要がある。

以上のとおり，動物におけるイオン性ガリウム，ゲルマニウム，及び亜鉛の既知の毒性，並びにラットにおける ^{68}Ga 及び ^{68}Ge の線量測定値を基に画像診断における使用量を考慮すると，毒性の発現は予測されず，ガリアファーム ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータは安全に使用できると考える。このことは，本ガリアファーム ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータの販売製造業者であるドイツの EZR 社がファーマコビジランスの一環として毎週継続的に実施している公開データベース及びドイツ国内の文献検索において，ジェネレータ又は放射性活性物質の安全性又は毒性を示唆する非臨床試験データが確認されていないことにより裏付けられる。なお，2022 年 6 月に EMA に提出した分散審査方式のジェネレータに関する PSUR は本申請書に添付されている。

7 参考文献

[Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, et al. (2012)] [^{68}Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ^{18}F-FECH. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 39(6):1085-6.

[Al-Benna S, O'Boyle C, Holley J (2013)] Extravasation injuries in adults. ISRN Dermatol; 2013:856541.

[Bernstein LR, Tanner T, Godfrey C, et al. (2000)] Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability. Met Based Drugs; 7(1):33-47.

[Bernstein LR (1998)] Mechanisms of therapeutic activity for gallium. Pharmacol Rev; 50(4):665-82.

[Breeman WAP, de Blois E, Sze Chan H, et al. (2011)] ^{68}Ga-labeled DOTA-peptides and ^{68}Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: current status of research, clinical applications, and future perspectives. Semin Nucl Med; 41(4):314-21.

[Breeman WAP, de Jong M, de Blois E, et al. (2005)] Radiolabelling DOTA-peptides with ^{68}Ga. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 32(4):478-85.

[Brownell AL, Karonen SL, Korpela H, et al. (1990)] A comparison of ^{131}I-labeled antibodies, 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose and ^{68}Ga-EDTA in the imaging of human tumor xenografts in nude mice. Int J Rad Appl Instrum B; 17(3):281-6.

[Brucer M, Andrews GA, Bruner HD (1953)] A study of gallium. Radiology; 61(4):534-613.

[Chitambar CR (2010)] Medical applications and toxicities of gallium compounds. Int J Environ Res Public Health; 7(5):2337-61.

[Collery P, Keppler B, Madoulet C, et al. (2002)] Gallium in cancer treatment. Crit Rev Oncol Hematol; 42(3):283-96.

[Dudley HC and Levine MD (1949)] Studies of the toxic action of gallium. J Pharmacol Exp Ther; 95 P(4):487-93.

[Eder M, Knackmuss S, Le Gall F, et al. (2010)] ^{68}Ga-labelled recombinant antibody variants for immuno-PET imaging of solid tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 37(7):1397-407.

[Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. (2012)] ^{68}Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. Bioconjug Chem; 23(4):688-97.

[Eder M, Neels O, Müller M, et al. (2014)] Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [^{68}Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A new PET tracer for imaging of prostate cancer. Pharmaceuticals (Basel); 7(7):779-96.

[Ferm VH and Carpenter SJ (1970)] Teratogenic and embryopathic effects of indium, gallium, and germanium. Toxicol Appl Pharmacol; 16(1):166-70.

[Gerber GB and Léonard A (1997)] Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of germanium compounds. Mutat Res; 387(3):141-6.

[Hart MM and Adamson RH (1971)] Antitumor activity and toxicity of salts of inorganic group IIIa metals: aluminum, gallium, indium, and thallium. Proc Natl Acad Sci USA; 68(7):1623-6.

[Hayes RL, Carlton JE, Kuniyasu Y (1981)] A new method for labeling microspheres with ^{68}Ga. Eur J Nucl Med; 6(11):531-3.

[Heidari P, Wehrenberg-Klee E, Habibollahi P, et al. (2013)] Free somatostatin receptor fraction predicts the antiproliferative effect of octreotide in a neuroendocrine tumor model: implications for dose optimization. Cancer Res; 73(23):6865-73.

[Hoffend J, Mier W, Schuhmacher J, et al. (2005)] Gallium-68-DOTA-albumin as a PET blood-pool marker: experimental evaluation in vivo. Nucl Med Biol; 32(3):287-92.

[Hofmann M, Maecke H, Börner AR, et al. (2001)] Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ^{68}Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med; 28(12):1751-7.

[ICRP Publication 103 (2007)] The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 37(2-4).

[ICRP Publication 30 (1981)] Limits for intakes of radionuclides by workers. Ann ICRP 6 (2-3).

[Kairento AL, Brownell GL, Schluederberg J, et al. (1983)] Regional blood-flow measurement in rabbit soft-tissue tumor with positron imaging using the $C^{15}O_2$ steady-state and labeled microspheres. J Nucl Med; 24(12):1135-42.

[Kelsen DP, Alcock N, Yeh S, et al. (1980)] Pharmacokinetics of gallium nitrate in man. Cancer; 46(9):2009-13.

[Kessler RM, Goble JC, Bird JH, et al. (1984)] Measurement of blood-brain barrier permeability with positron emission tomography and [^{68}Ga]EDTA. J Cereb Blood Flow Metab; 4(3):323-8.

[Konijnenberg M and Breeman WA (2009)] P016 - Estimates for the biodistribution and dosimetry of 68Ge in 68Ga PET imaging. J Lab Comp Radiopharm; 52 (Suppl1):S116.

[Leperre A, Millart H, Prévost A, et al. (1994)] Gallium chloride effects on neonatal rat heart cells in culture, in standard and oxidative conditions. Fundam Clin Pharmacol; 8(6):563-9.

[Lin JR, Bekersky I, Brown NS, et al. (1995)] Normocalcemic effect of gallium nitrate in a hypercalcemic rat model. Cancer Res; 55(2):307-11.

LOCAMETZ full prescribing information (2022) (Available upon request).

Lorenz WJ, Heep J, Krauss O, et al. (1970) [Placenta scintigraphy with In 113m-HSA and Ga 68-HSA]. Radiobiol Radiother (Berl); 11(2):195-9. [Article in German] (Available upon request).

[Otsuka FL, Welch MJ, Kilbourn MR, et al. (1991)] Antibody fragments labeled with fluorine-18 and gallium-68: in vivo comparison with indium-111 and iodine-125-labeled fragments. Int J Rad Appl Instrum B; 18(7):813-6.

Prpić B. (1967a) [Isotope renography with 68Ga-EDTA in rats]. Nucl Med (Stuttg); 6(3):357-9. (Available upon request).

Prpić B. (1967b) [The metabolism of Ga 68-EDTA in the rat]. Acta Isot (Padova); 7(1):41-7. (Available upon request).

[Public Assessment Report - Scientific Discussion, DK/H/2294/001/DC (2014)] GalliaPharm (Germanium (68Ge) chloride, Gallium (68Ga) chloride). Oct 28 2014.

[Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. (2000)] Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. Eur J Nucl Med; 27(3):273-82.

[Riss PJ, Kroll C, Nagel V, et al. (2008)] NODAPA-OH and NODAPA-$(NCS)_n$: synthesis, ^{68}Ga-radiolabelling and in vitro characterisation of novel versatile bifunctional chelators for molecular imaging. Bioorg Med Chem Lett; 18(20):5364-7.

[Roivainen A, Tolvanen T, Salomäki S, et al. (2004)] ^{68}Ga-labeled oligonucleotides for in vivo imaging with PET. J Nucl Med; 45(2):347-55.

[Sabbioni E, Fortaner S, Bosisio S, et al. (2010)] Metabolic fate of ultratrace levels of $GeCl_4$ in the rat and *in vitro* studies on its basal cytotoxicity and carcinogenic potential in Balb/3T3 and HaCaT cell lines. J Appl Toxicol; 30(1):34-41.

[Sanchez-Crespo A (2013)] Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. Appl Radiat Isot; 76:55-62.

[Schottelius M, Šimeček J, Hoffmann F, et al. (2015)] Twins in spirit - episode I: comparative preclinical evaluation of [^{68}Ga]DOTATATE and [^{68}Ga]HA-DOTATATE. EJNMMI Res; 5:22.

[Schuhmacher J, Klivényi G, Matys R, et al. (1995)] Multistep tumor targeting in nude mice using bispecific antibodies and a gallium chelate suitable for immunoscintigraphy with positron emission tomography. Cancer Res; 55(1):115-23.

[Shealy CN, Aronow S, Brownell GL (1964)] Gallium-68 as a scanning agent for intracranial lesions. J Nucl Med; 5:161-7.

[Soto-Montenegro ML, Peña-Zalbidea S, Mateos-Pérez JM, et al. (2014)] Meningiomas: a comparative study of ^{68}Ga-DOTATOC, ^{68}Ga-DOTANOC and ^{68}Ga-DOTATATE for molecular imaging in mice. PLoS One; 9(11):e111624.

[Suzuki T, Nishimura N, Nishikawa M, et al. (1981)] Acute toxicity test of organic germanium compound in rats. Bozo Rsearch Center, May 30 1981.

[Uchino E, Tsuzuki T, Inoue K (1990)] The effects of age and sex on seven elements of Sprague-Dawley rat organs. Lab Anim; 24(3):253-64.

[Ujula T (2010)] Studies on ^{68}Ga-based agents for PET imaging of cancer and inflammation [Doctor thesis]. Turku, Finland: Turun Yliopisto University of Turku.

[Ujula T, Salomäki S, Autio A, et al. (2010)] ^{68}Ga-chloride PET reveals human pancreatic adenocarcinoma xenografts in rats−comparison with FDG. Mol Imaging Biol; 12(3):259-68.

[Yano Y, Budinger TF, Ebbe SN, et al. (1985)] Gallium-68 lipophilic complexes for labeling platelets. J Nucl Med; 26(12):1429-37.

[Velikyan I, Antoni G, Sörensen J, et al. (2013)] Organ biodistribution of Germanium-68 in rat in the presence and absence of [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC for the extrapolation to the human organ and whole-body radiation dosimetry. Am J Nucl Med Mol Imaging; 3(2):154-65.

[Washburn LC, Blair LD, Byrd BL, et al. (1985)] Comparison of ^{68}Ga-EDTA, [1-^{11}C]alpha-aminoisobutyric acid, and [^{99m}Tc]sodium pertechnetate in an experimental blood-brain barrier lesion. Int J Nucl Med Biol; 12(4):267-9.

[Welch MJ, Thakur ML, Coleman RE, et al. (1977)] Gallium-68 labeled red cells and platelets: new agents for positron tomography. J Nucl Med; 18(6):558-62.

[Zhang H, Moroz MA, Serganova I, et al. (2011)] Imaging expression of the human somatostatin receptor subtype-2 reporter gene with ^{68}Ga-DOTATOC. J Nucl Med; 52(1):123-31.