目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 分析法 4
3 吸収 4
4 分布 6
5 代謝（動物種間の比較） 7
6 排泄 7
7 薬物動態学的薬物相互作用 7
8 その他の薬物動態試験 7
9 考察及び結論 7
10 参考文献 8

表 一 覧

該当なし

図 一 覧

Figure 3-1 ラット（雌雄）に希釈した $^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータ溶出液を静脈内投与したときの血漿中放射能濃度（%IA/g，SUV） 5

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）
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve from time zero to infinity	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）
C0	initial plasma concentration	初期血漿中濃度
CLtot	total clearance	全身クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
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-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
Fe^{3+}	iron	鉄
Ga^{3+}	gallium	ガリウム
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会
kel	elimination rate constant	消失速度定数
%IA	percentage injected activity	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
MIRD	medical internal radiation dose	-
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SUV	standardized uptake value	標準摂取率
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
$W_{Organ,human}$	organ weights of human	ヒト組織重量
$W_{Organ,rat}$	organ weights of rat	ラット組織重量
$W_{TB,human}$	body weights of human	ヒト体重
$W_{TB,rat}$	body weights of rat	ラット体重
^{68}Ga	gallium-68	ガリウム 68
^{68}Ga-PSMA-11	Gallium (^{68}Ga) gozetotide	-
^{68}Ge	germanium-68	ゲルマニウム 68

1 まとめ

塩化ガリウム（$^{68}GaCl_3$）溶液を誤って静脈内投与したときのヒトの被ばく線量のデータを，ラットでの体内分布試験から外挿した。非臨床体内分布試験（GERGA 試験）を実施し，$^{68}Ge/^{68}Ga$-ジェネレータに規定された 0.001%未満の遊離のゲルマニウム（^{68}Ge）がいずれの組織においても放射線リスクにつながらないことを確認した（4.2.2.3-1-GERGA 試験報告書）。GERGA 試験では，正常なラットにジェネレータ溶出液を単回静脈内投与したときの ^{68}Ga 及び ^{68}Ge 放射性核種の吸収，分布，及び排泄を評価し，これらのデータからヒトの被ばく線量を推定した。

雌雄の Sprague-Dawley ラット（各 n = 17）に 47 ± 4 MBq の溶出液を静脈内投与し，投与 5，30，60，120，及び 180 分後に摘出した組織／臓器の放射能をガンマカウンターで測定した（各 n = 3～4）。24 時間後に残存する ^{68}Ge を測定するために試料を再測定した。1 g あたりの投与放射能に対する割合（%IA/g），組織あたりの%IA（%IA/Organ），標準摂取率（SUV），及び血漿中薬物動態（PK）パラメータを算出した。

^{68}Ga（又は ^{68}Ge）の放射能は血液循環で緩やかに消失し，尿中に排泄され，肝臓での滞留が認められた。特に，雌の生殖器（子宮及び卵巣）中の ^{68}Ga（又は ^{68}Ge）の放射能は非常に高かった。残留 ^{68}Ge（又は ^{68}Ga）の放射能は，骨を含むすべての組織／臓器で非常に低く，尿，肝臓，甲状腺，及び脾臓で最も高かった。本試験では，雌雄ラットのデータで若干の差が見られたが，これは例数が少ないことが一因と考えられる。^{68}Ga（又は ^{68}Ge）に関する雌雄ラットの放射能データから外挿すると，国際放射線防護委員会（ICRP）103 の規定（ICRP 2007）に従って決定した性平均実効線量は 0.0216 mSv/MBq であり，^{68}Ga-DOTA-NOC，^{68}Ga-DOTA-TOC，及び ^{68}Ga-PSMA-11（Pettinato et al. 2008，Hartmann et al. 2009，Sandgren et al. 2019），並びに ICRP Publication 151 の電子付録（ICRP 2022）で報告された ^{68}Ga 実効線量とよく一致している。

なお，^{68}Ga 放射性標識された分子の 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 の非臨床における PK については，AAA517-2.4 非臨床試験の概括評価に記載した。

2 分析法

GERGA 試験で採取された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。化学的分析は実施しなかった。

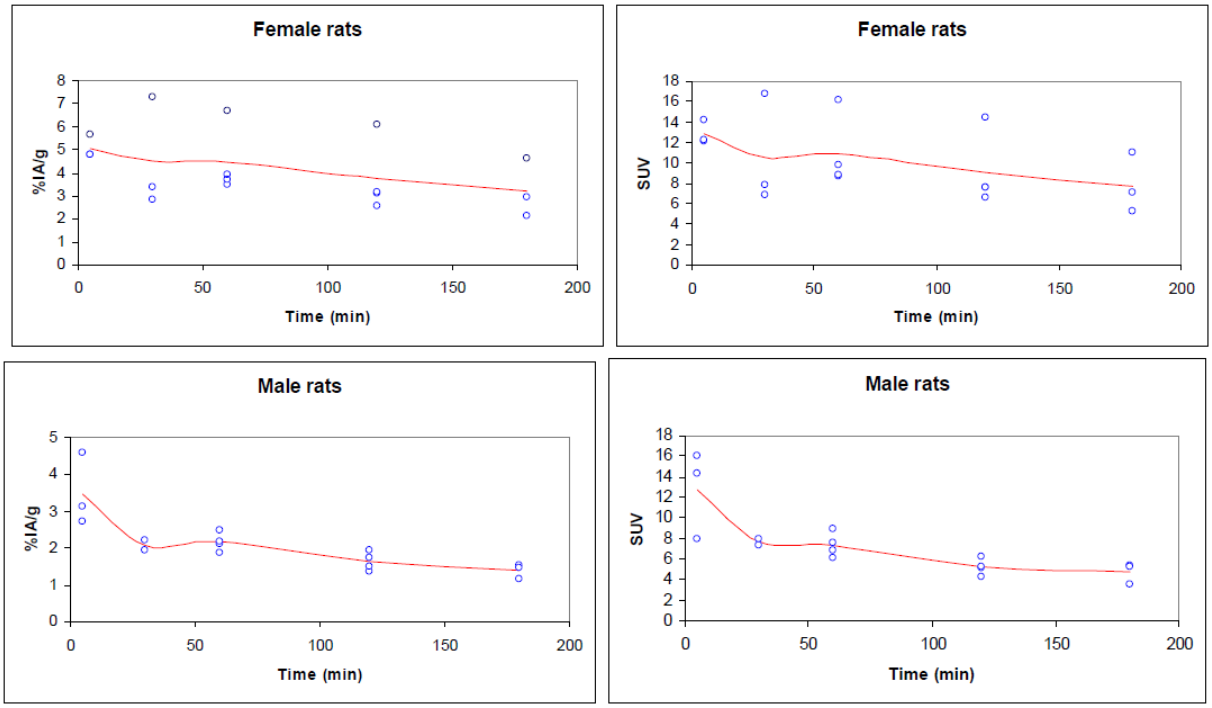
3 吸収

リン酸緩衝生理食塩水（PBS，600～860 µL，pH 7.0）で希釈したジェネレータ溶出液 47 ± 4 MBq を雌雄ラット（各 17 例）に投与したときの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC），消失速度定数（kel），全身クリアランス（CLtot），最高血漿中薬物濃度（Cmax），最高血漿中薬物濃度到達時間（Tmax），及び消失半減期（T1/2）を溶出液投与 5，30，60，120，及び 180 分後の血漿中濃度から算出した。雌雄ラット（いずれも各時点 n = 3～4）から採取した試料は，1

例あたり 1 試料のみであったことから，血漿中放射能濃度推移は各時点で得られた濃度を雌雄別に統合して示した。体重あたりの投与放射能は各動物で厳密には同じではなかったことから，PK パラメータは，%IA/g 単位に加え，SUV（投与量及び体重で補正した血漿中放射能濃度）単位で算出した。本試験では採血時点の関係上，投与 5 分後の濃度をそれぞれ Tmax 及び Cmax とした。初期濃度（C0）は最初の 2 時点（投与 5 分及び 30 分後）の血漿中濃度の対数線形回帰により推定した。投与 0～180 分後の AUC は C0 から開始し，線形台形法により算出した。投与 180 分後から無限大時間までの AUC を最後の 3 時点（投与 60，120，及び 180 分後）の濃度から対数線形回帰により推定し，0～無限大時間までの AUC（AUCinf），kel，及び T1/2 を算出した。算出に用いた血漿中濃度は SUV 単位であったことから，CLtot（1/AUCinf により算出）の単位は，(g of plasma)/min/(rat weight (g))であった。

%IA/g 及び SUV 単位の血漿中濃度を雌雄ラット別に Figure 3-1 に示す。算出した PK パラメータは[Table 2.6.5.3]に記載した。

Figure 3-1　　ラット（雌雄）に希釈した ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータ溶出液を静脈内投与したときの血漿中放射能濃度（%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，及び 180 分後の各時点で n = 2～4

4 分布

雌ラット（n = 17，体重 244 ± 8 g）及び雄ラット（n = 17，体重 343 ± 52 g）の投与 5，30，60，120，及び 180 分後における放射能の体内分布を評価した。雌雄ラットともに各時点で 3～4 例を使用した。PBS（600～860 µL，pH 7）で希釈したジェネレータ溶出液 47 ± 4 MBq を静脈内投与し，投与後の 5 時点で動物を屠殺した。組織／臓器を摘出し，重量を測定した後，線量校正器と相互校正したガンマカウンターを用いて総放射能を測定した。

尿は針及び注射器で膀胱から直接採取し，総放射能をガンマカウンターで測定した。血液は心臓穿刺で採取し，全血中の放射能を測定した。血漿は遠心分離（4°C で 2,118 g 5 分間）し，血漿中放射能を測定した。放射能濃度は投与日及び時間で減衰補正し，測定結果は%IA/g，%IA/Organ，及び SUV で表示した（4.2.2.3-1-GERGA 試験-Table 3～Table 14）。24 時間後，残存 ^{68}Ge を検出するためにすべての試料を再度測定した。

^{68}Ga の放射能は血液循環で緩やかに消失し，主に尿中に排泄された。雌雄ラット別の各組織／臓器における平均%IA/g は，それぞれ[Table 2.6.5.5A]及び[Table 2.6.5.5B]に要約した。

^{68}Ge の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（及び線量校正器）の測定限界未満であった。各時点の平均値及び標準偏差を算出する際，負の値はゼロに切り上げた。^{68}Ge 放射能が最も高かったのは尿及び肝臓であった。雌雄ラット別の各組織／臓器における平均%IA/g は，それぞれ[Table 2.6.5.5C]及び[Table 2.6.5.5D]に要約した。

ヒトの被ばく線量及び ^{68}Ga の体内分布を推定するために，内部被ばくにおける被ばく量算出に MIRD 法を適用した IDAC-Dose version 2.1 ソフトウェアを用いて吸収線量を算出した。このソフトウェアには，放射性核種情報及び人体ファントムの選択が含まれる。

ラットのデータから得られた滞留時間は，各組織／臓器の AUC から算出した。ラットにおける滞留時間を組織重量及び体重を見積もる係数［（$W_{TB,rat}/W_{Organ,rat}$）×（$W_{Organ,human}/W_{TB,human}$）：$W_{TB,rat}$（ラット体重），$W_{TB,human}$（ヒト体重，女性 60 kg 又は男性 73 kg），$W_{Organ,rat}$（ラット組織重量），$W_{Organ,human}$（ヒト組織重量，女性 60 kg 又は男性 73 kg）］で乗算することにより，ヒトに相当する値に変換した（4.2.2.3-1-GERGA 試験 addendum-Table 1）。

ヒト吸収線量の推定値を[Table 2.6.5.5E]に示す。雌及び雄ラットのデータに基づくヒト吸収線量の推定値は，心臓壁（それぞれ 0.0838 及び 0.0335 mGy/MBq），肝臓（それぞれ 0.0640 及び 0.0307 mGy/MBq），並びに骨形成細胞（それぞれ 0.0567 及び 0.0308 mGy/MBq）で高かった。ラットでは雌雄間で数値的な差がみられたが，これらの組織／臓器間で大きな差はみられなかった。

雌雄間の集積値の差は，GERGA 試験で使用された動物数が少ないことも一因である。さらに，鉄（Fe^{3+}）等の元素では，雄ラットと比較して雌ラットの組織／臓器で高い濃度が認められている（Uchino et al. 1990）。Ga^{3+}は Fe^{3+}と同様の様式で組織に取り込まれるため，この試験でみられた性差の要因となった可能性がある。また，両群とも同じ約 50 MBq のジェネレータ溶出液を投与されたにもかかわらず，雌ラット体重が雄ラットと比較して低かったことも要因の一つと考えられる。

ICRP 103 の規定（ICRP 2007）に従って決定した性平均実効線量は 0.0216 mSv/MBq であった。

測定値は投与 5～180 分後のデータであり，^{68}Ge 放射性核種の物理学的半減期が 270.8 日であることから，^{68}Ge の体内分布の測定値を滞留時間に変換することは不可能であった。

5 代謝（動物種間の比較）

遊離 ^{68}Ga は代謝されない。^{68}Ga で放射性標識された化合物の代謝は，被標識用製剤の性質に依存する。

6 排泄

希釈したジェネレータ溶出液 47 ± 4 MBq をラットに静脈内投与したとき，^{68}Ga の放射能は主に尿中に排泄された（4 項）。

7 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

8 その他の薬物動態試験

該当資料なし

9 考察及び結論

非臨床体内分布試験（GERGA 試験）では，雌雄ラットにジェネレータ溶出液を単回静脈内投与し，投与 180 分後までの ^{68}Ga（又は Ge）の放射能の吸収，分布，及び排泄を検討した。

なお，^{68}Ga-PSMA-11 の非臨床における PK については，AAA517-M2.4 非臨床試験の概括評価に記載した。

体内分布

^{68}Ga の体内分布において雌雄間で認められたわずかな差は，動物数が少なかったことも一因であると考えられる。また，Fe^{3+}を含むいくつかの元素の濃度は，雄ラットと比較して雌ラットの組織／臓器で一般的に高いことが認められている。Ga^{3+}は Fe^{3+}と同様の様式で組織に取り込まれることから，この試験でみられた性差の要因となった可能性がある。

残留 ^{68}Ge 放射能は，すべての組織／臓器で非常に低かった。測定した臓器及び組織の中では，尿，肝臓，甲状腺，及び脾臓でその他の臓器及び組織と比べて高い ^{68}Ge 放射能が認められた。概して微量の ^{68}Ge が骨に集積し，経時的に大きな被ばく線量につながるかどうかが主な懸念であった。GERGA 試験の結果では，^{68}Ge の骨への滞留は少なかった。

PK

GERGA 試験では，血漿試料をスパースサンプリングで採取したため，Tmax 及び Cmax をはじめとする個別の PKパラメータを評価することができなかった。血漿中濃度は最終時点（投与 180 分後）で高かった。

ジェネレータ溶出液を単回静脈内投与後のマスバランスは，尿又は糞便の総量を測定しなかったため，評価できなかった。

線量測定

雌及び雄ラットのデータに基づくヒト吸収線量の推定値は，心臓壁，肝臓，及び骨形成細胞で高かった。ラットでは雌雄間で数値的な差がみられたが，これらの組織／臓器間で大きな差はみられなかった。雌雄間の集積値の差は，例数が少ないこと，体重の差（雄の方が平均 100 g 重い），並びに鉄及びガリウムの取り込みの雌雄差による可能性が考えられる。

10 参考文献

[Hartmann H, Zöphel K, Freudenberg R, et al. (2009)] Radiation exposure of patients during ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT examinations. Nuklearmedizin; 48(5):201-7.

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

ICRP Publication 151 (2022) Occupational Intakes of Radionuclides: Part 5. Ann ICRP 51(1-2). OIR Electronic Annex Distribution Set (available upon request).

[Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. (2008)] ^{68}Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 35(1):72-9.

[Sandgren K, Johansson L, Axelsson J, et al. (2019)] Radiation dosimetry of [^{68}Ga]PSMA-11 in low-risk prostate cancer patients. EJNMMI Physics; 6(1):2.

[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.

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 5
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 7
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 8
2.6.5.5 A　雌ラットにおける ^{68}Ga の *ex vivo* 体内分布 8
2.6.5.5 B　雄ラットにおける ^{68}Ga の *ex vivo* 体内分布 10
2.6.5.5 C　雌ラットにおける ^{68}Ge の *ex vivo* 体内分布 12
2.6.5.5 D　雄ラットにおける ^{68}Ge の *ex vivo* 体内分布 14
2.6.5.5 E　ラットデータから外挿した ^{68}Ga 放射能のヒト被ばく線量推定値（男性 73 kg 及び女性 60 kg として算出）（追加報告書に基づく） 16
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 18
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠動物における試験 18
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 18
2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* における代謝 18
2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro* における代謝 18
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 18
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 19
2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄 19
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄 19
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 19
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 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）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve from 0 to infinity	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）
C0	initial plasma concentration	初期血漿中濃度
CLtot	total clearance	全身クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
F	female	雌
i.v.	intravenous	静脈内
kel	elimination rate constant	消失速度定数
M	male	雄
NA	not applicable	該当せず
ND	not determined	算出せず
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
%IA/g	percentage injected activity per gram	1 g あたりの投与放射能に対する割合
SD	standard deviation	標準偏差
SUV	standardized uptake value	標準摂取率
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
^{68}Ga	Gallium-68	ガリウム 68
^{68}Ge	Germanium-68	ゲルマニウム 68

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Test Article: 68Ge/68Ga-generator eluate diluted with PBS (600 - 860 µL, pH 7 ± 0)

Type of Study	Test System	Purpose of Study	Method of Administration	Testing Facility	Study code	Report Number	CTD Location
Absorption							
Single dose	Sprague-Dawley rats	Investigation of absorption of ^{68}Ga-radioactivity after single i.v. injection of $^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate.	i.v.	[redacted]	[GERGA]	Date: 31 January 2011	4.2.2.3-1
Distribution	Sprague-Dawley rats	Investigation of distribution of ^{68}Ga- and ^{68}Ge-radioactivity after single i.v. injection of $^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate.	i.v.	[redacted]	[GERGA]	Date: 31 January 2011, 18 May 2023	4.2.2.3-1
Metabolism							
No studies available							
Excretion	Sprague-Dawley rats	Investigation of excretion of ^{68}Ga- and ^{68}Ge-radioactivity after single i.v. injection of $^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate.	i.v.	[redacted]	[GERGA]	Date: 31 January 2011	4.2.2.3-1

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

該当資料なし

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test Article / Analyte: $^{68}GaCl_3$ / ^{68}Ga **Location in CTD: 4.2.2.3-1** **Study code: GERGA**

Species / Strain	Rat / Sprague-Dawley
Gender (M/F) / Number of animals	F / 3-4 and M / 3-4
Vehicle / Formulation	$^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate diluted with PBS (600 - 860 µL, pH 7 ± 0)
Method of Administration	i.v.
Dose (mg/kg)	47 ± 4 MBq
Sample	Average plasma concentrations in %IA/g and SUV units
Observation period	Plasma time-activity curve at 180 min
Assay	Gamma counter

	Males		**Females**	
PK parameter	%IA/g	SUV	%IA/g	SUV
C0	3.860	14.111	5.211	13.417
Tmax (h)	5	5	5	5
Cmax	3.481	12.756	5.083	12.874
kel (1/h)	0.00368	0.00525	0.00273	0.0028
T1/2 (h)	188.362	132.149	253.88	247.677
AUCinf (kBq·h/mL)	727.242	2137.84	1904.76	4542.35
CLtot (g plasma/(g rat × min))	0.13751	0.00047	0.0525	0.00022

%IA/g = Percentage of injected radioactivity per gram of tissue, PBS = phosphate-buffered saline, SUV = Standardized uptake value

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

2.6.5.5 A 雌ラットにおける ^{68}Ga の *ex vivo* 体内分布

Test Article / Analyte: $^{68}GaCl_3$ / ^{68}Ga **Location in CTD: 4.2.2.3-1** **Study code: GERGA**

Species / Strain	Rat / Sprague-Dawley
Gender (M/F) / Number of animals	F / 3-4
Weight of animals	244 ± 8 g
Vehicle / Formulation	$^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate diluted with PBS (600 - 800 µL, pH 7 ± 0)
Method of Administration	i.v.
Administration protocol	Single dose
Radioactive dose per animal per dose	48 ± 3 MBq
Assay	Gamma counter

	5 min		30 min		60 min		120 min		180 min	
Tissue/Organ (data in %IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Adrenal glands	0.673	0.111	0.603	0.271	0.705	0.264	0.567	0.226	0.593	0.273
Blood	2.909	0.272	2.509	1.359	2.563	0.909	2.128	0.953	1.811	0.665
Bone (femur, both)	0.298	0.071	0.589	0.132	0.820	0.396	1.001	0.363	1.178	0.485
Bone marrow (femur, both)	0.586	0.133	0.296	0.051	0.705	0.242	0.790	0.366	0.825	0.332
Brain	0.075	0.006	0.079	0.040	0.084	0.025	0.080	0.041	0.060	0.024
Brown adipose tissue	0.405	0.017	0.605	0.229	0.471	0.213	0.376	0.201	0.403	0.156
Colon (minus contents)	0.289	0.095	0.668	0.283	0.615	0.337	0.531	0.302	0.632	0.332
Fat (intraperitoneal)	0.058	0.028	0.177	0.093	0.145	0.073	0.158	0.151	0.128	0.039
Heart	0.723	0.115	0.755	0.462	0.617	0.235	0.540	0.204	0.484	0.215
Ileum (minus contents)	0.271	0.040	0.550	0.191	0.465	0.070	0.631	0.426	0.535	0.305
Kidneys	0.773	0.173	0.875	0.328	0.823	0.301	0.722	0.324	0.829	0.262
Liver	1.225	0.374	1.529	0.450	1.490	0.516	1.597	0.627	1.863	0.699
Lungs	0.949	0.212	1.078	0.520	1.136	0.379	0.894	0.450	0.887	0.410
Ovaries	0.574	0.174	0.784	0.429	1.343	1.257	0.782	0.286	0.776	0.195

	5 min		30 min		60 min		120 min		180 min	
Tissue/Organ (data in %IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Pancreas	0.464	0.283	0.389	0.211	0.364	0.174	0.331	0.164	0.313	0.107
Plasma	5.083	0.486	4.491	2.419	4.451	1.523	3.742	1.602	3.207	1.278
Salivary glands	0.397	0.099	0.630	0.230	0.506	0.178	0.485	0.229	0.492	0.215
Skeletal muscle	0.132	0.048	0.253	0.080	0.214	0.118	0.190	0.078	0.194	0.105
Skin	0.096	0.029	0.341	0.142	0.312	0.176	0.265	0.089	0.318	0.092
Spleen	0.493	0.137	0.836	0.204	0.785	0.269	0.687	0.201	0.916	0.163
Stomach (minus contents)	0.261	0.060	0.384	0.117	0.471	0.196	0.441	0.255	0.474	0.195
Thymus	0.234	0.003	0.259	0.143	0.225	0.089	0.264	0.193	0.201	0.160
Thyroids	0.516	0.020	0.656	0.327	0.607	0.245	0.576	0.347	0.548	0.255
Urinary bladder (minus content)	0.256	0.080	0.442	0.172	0.636	0.311	0.734	0.187	0.587	0.202
Urine	0.417	0.134	13.162	3.607	3.526	1.783	5.228	2.368	2.644	0.706
Uterus	0.361	0.145	1.023	0.482	1.149	0.865	0.819	0.553	1.115	0.882
Residual carcass	0.200	0.010	0.318	0.036	0.266	0.025	0.269	0.023	0.277	0.035

%IA/g = Percentage of injected radioactivity per gram of tissue, PBS = phosphate-buffered saline, SD = standard deviation

2.6.5.5 B　雄ラットにおける ^{68}Ga の *ex vivo* 体内分布

Test Article / Analyte: $^{68}GaCl_3$ / ^{68}Ga	**Location in CTD: 4.2.2.3-1**	**Study code: GERGA**
Species / Strain	Rat / Sprague-Dawley	
Gender (M/F) / Number of animals	M / 3-4	
Weight of animals	343 ± 52 g	
Vehicle / Formulation	$^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate diluted with PBS (600 - 860 µL, pH 7 ± 0)	
Method of Administration	i.v.	
Administration protocol	Single dose	
Radioactive dose per animal per dose	47 ± 5 MBq	
Assay	Gamma counter	

	5 min		**30 min**		**60 min**		**120 min**		**180 min**	
Tissue/Organ (data in % IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Adrenal glands	0.635	0.404	1.119	0.088	0.338	0.040	0.355	0.174	0.268	0.009
Blood	1.556	0.476	0.303	0.047	1.175	0.128	0.970	0.165	0.761	0.093
Bone (femur, both)	0.285	0.100	0.387	0.188	0.500	0.176	0.657	0.240	0.770	0.218
Bone marrow (femur, both)	0.494	0.061	0.354	0.020	0.423	0.066	0.394	0.123	0.478	0.097
Brain	0.078	0.020	0.041	0.003	0.048	0.006	0.034	0.002	0.033	0.010
Brown adipose tissue	0.294	0.099	0.279	0.122	0.318	0.075	0.255	0.071	0.257	0.099
Colon (minus contents)	0.230	0.018	0.260	0.048	0.285	0.038	0.227	0.077	0.291	0.038
Fat (intraperitoneal)	0.050	0.019	0.069	0.013	0.090	0.031	0.069	0.046	0.053	0.004
Heart	0.494	0.075	0.338	0.070	0.320	0.032	0.270	0.053	0.224	0.023
Ileum (minus contents)	0.205	0.088	0.186	0.022	0.268	0.074	0.222	0.114	0.253	0.085
Kidneys	0.993	0.730	0.359	0.070	0.404	0.026	0.343	0.119	0.416	0.018
Liver	1.044	0.516	0.514	0.195	0.770	0.336	0.746	0.421	0.679	0.208
Lungs	0.608	0.028	0.479	0.045	0.484	0.196	0.455	0.079	0.379	0.044
Pancreas	0.246	0.042	0.207	0.067	0.212	0.031	0.181	0.034	0.168	0.022
Plasma	3.481	0.980	2.078	0.194	2.162	0.251	1.639	0.259	1.390	0.201
Salivary glands	0.351	0.079	0.304	0.018	0.336	0.058	0.331	0.075	0.316	0.049
Skeletal muscle	0.085	0.069	0.125	0.036	0.142	0.019	0.151	0.028	0.118	0.021

	5 min		30 min		60 min		120 min		180 min	
Tissue/Organ (data in % IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Skin	0.124	0.074	0.157	0.060	0.248	0.038	0.204	0.054	0.198	0.017
Spleen	0.520	0.114	0.383	0.099	0.516	0.193	0.582	0.255	0.555	0.150
Stomach (minus contents)	0.222	0.045	0.227	0.061	0.268	0.036	0.250	0.058	0.292	0.031
Testes	0.076	0.054	0.075	0.023	0.140	0.020	0.175	0.026	0.198	0.027
Thymus	0.190	0.033	0.137	0.055	0.182	0.050	0.141	0.051	0.116	0.074
Thyroids	0.536	0.040	0.355	0.057	0.403	0.131	0.415	0.106	0.434	0.137
Urinary bladder (minus content)	0.267	0.177	0.553	0.360	0.502	0.191	0.478	0.216	0.323	0.034
Urine	0.758	0.727	1.342	0.530	1.408	0.736	1.449	0.661	1.754	1.269
Residual carcass	0.177	0.082	0.218	0.051	0.207	0.039	0.215	0.048	0.231	0.017

%IA/g = Percentage of injected radioactivity per gram of tissue, PBS = phosphate-buffered saline, SD = standard deviation

2.6.5.5 C　雌ラットにおける ^{68}Ge の *ex vivo* 体内分布

Test Article / Analyte: $^{68}GaCl_3$ / ^{68}Ge **Location in CTD: 4.2.2.3-1** **Study code: GERGA**

Species / Strain	Rat / Sprague-Dawley
Gender (M/F) / Number of animals	F / 3-4
Weight of animals	244 ± 8 g
Vehicle / Formulation	$^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate diluted with PBS (600 - 800 µL, pH 7 ± 0)
Method of Administration	i.v.
Administration protocol	Single dose
Radioactive dose per animal per dose	48 ± 3 MBq
Assay	Gamma counter

	5 min		30 min		60 min		120 min		180 min	
Tissue/Organ (data in %IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Adrenal glands	6.45E-06	3.05E-06	3.39E-06	1.95E-06	ND	ND	2.69E-06	2.39E-06	1.15E-05	9.37E-06
Blood	3.71E-06	2.79E-06	2.39E-06	ND	8.29E-07	6.47E-07	7.18E-07	3.49E-07	2.67E-06	ND
Bone (femur, both)	8.95E-07	5.45E-07	6.99E-07	8.17E-07	5.51E-07	4.06E-07	4.83E-07	4.76E-07	9.64E-07	1.11E-06
Bone marrow (femur, both)	5.74E-06	3.07E-06	5.9E-06	2.1E-06	5.79E-06	ND	4.61E-06	1.55E-06	1.09E-05	6.31E-06
Brain	3.04E-07	2.83E-07	3.24E-07	2.1E-07	8.90E-08	1.18E-07	2.32E-07	9.24E-08	6.51E-07	ND
Brown adipose tissue	1.30E-06	6.11E-07	2.17E-06	1.41E-06	5.59E-07	2.66E-07	1.56E-06	1.27E-06	1.18E-06	1.53E-06
Colon (minus contents)	4.37E-07	1.88E-07	4.57E-07	4.26E-07	4.45E-07	1.10E-08	4.80E-07	5.20E-07	3.13E-07	3.3E-07
Fat (intraperitoneal)	2.99E-07	9.69E-08	1.06E-07	ND	7.55E-09	ND	2.65E-07	1.43E-07	1.27E-07	1.00E-07
Heart	4.01E-07	1.57E-07	1.38E-06	ND	9.97E-07	3.31E-07	5.69E-07	6.64E-07	7.77E-07	4.05E-07
Ileum (minus contents)	5.74E-07	4.4E-07	7.87E-07	4.66E-07	3.04E-07	2.41E-07	1.01E-07	1.48E-07	1.98E-07	ND
Kidneys	3.86E-06	4.95E-06	5.52E-06	1.68E-06	2.00E-06	1.28E-06	5.35E-06	ND	8.90E-06	1.21E-05
Liver	2.31E-05	9.88E-06	2.72E-05	1.25E-05	2.58E-05	8.30E-06	2.50E-05	8.42E-06	2.75E-05	6.55E-06
Lungs	1.91E-06	8.06E-07	1.4E-06	9.05E-07	8.81E-07	1.19E-07	6.41E-07	2.94E-07	6.47E-07	3.95E-07
Ovaries	2.38E-06	2.79E-06	4.79E-06	2.01E-06	1.38E-06	5.68E-07	4.19E-06	9.23E-07	7.83E-06	ND
Pancreas	6.77E-07	3.28E-07	5.81E-07	1.61E-07	2.64E-07	1.86E-07	5.42E-07	2.18E-07	4.29E-07	5.57E-07
Plasma	1.35E-06	1.23E-06	7.94E-07	ND	6.89E-07	5.31E-07	1.57E-06	9.01E-07	1.29E-06	ND
Salivary glands	1.36E-06	ND	1.91E-06	ND	4.83E-07	3.60E-07	4.98E-07	1.96E-07	2.04E-06	ND

	5 min		30 min		60 min		120 min		180 min	
Tissue/Organ (data in %IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Skeletal muscle	5.03E-07	ND	7.37E-07	1.77E-07	4.30E-08	3.25E-08	2.63E-07	3.64E-07	5.67E-07	ND
Skin	4.22E-07	1.90E-08	1.02E-06	1.02E-06	3.86E-07	2.28E-07	4.56E-07	4.99E-07	2.63E-07	2.58E-07
Spleen	6.98E-06	3.72E-06	1.65E-05	4.44E-06	1.41E-05	2.85E-06	1.20E-05	3.64E-06	1.72E-05	7.08E-06
Stomach (minus contents)	4.76E-07	2.07E-07	2.32E-07	1.3E-07	1.95E-07	5.62E-08	3.98E-07	3.05E-07	3.12E-07	3.49E-07
Thymus	1.31E-06	1.31E-06	2.95E-06	ND	9.27E-07	1.31E-06	2.40E-06	ND	1.74E-06	1.89E-06
Thyroids	1.66E-05	ND	9.17E-05	1.18E-04	2.74E-05	2.70E-05	2.87E-05	2.19E-05	2.13E-05	4.41E-07
Urinary bladder (minus content)	3.87E-06	4.31E-06	3.92E-06	4.35E-06	9.94E-06	9.73E-06	4.24E-06	4.47E-06	5.99E-06	3.55E-06
Urine	1.13E-05	1.48E-05	1.10E-04	2.31E-05	4.92E-05	4.66E-05	6.52E-05	3.02E-05	6.36E-06	8.03E-06
Uterus	6.01E-07	3.31E-07	7.58E-07	7.09E-08	5.87E-07	9.36E-07	6.74E-07	6.35E-07	3.84E-07	5.43E-07
Residual carcass	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

%IA/g = Percentage of injected radioactivity per gram of tissue, ND = not determined, PBS = phosphate-buffered saline, SD = standard deviation

2.6.5.5 D　雄ラットにおける ^{68}Ge の *ex vivo* 体内分布

Test Article / Analyte: $^{68}GaCl_3$ / ^{68}Ge	**Location in CTD: 4.2.2.3-1**	**Study code: GERGA**
Species / Strain	Rat / Sprague-Dawley	
Gender (M/F) / Number of animals	M / 3-4	
Weight of animals	343 ± 52 g	
Vehicle / Formulation	$^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate diluted with PBS (600 - 860 µL, pH 7 ± 0)	
Method of Administration	i.v.	
Administration protocol	Single dose	
Radioactive dose per animal per dose	47 ± 5 MBq	
Assay	Gamma counter	

	5 min		**30 min**		**60 min**		**120 min**		**180 min**	
Tissue/Organ (data in %IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Adrenal glands	7.20E-06	ND	2.06E-06	ND	7.91E-07	ND	7.60E-06	5.62E-06	7.77E-06	ND
Blood	2.67E-06	1.61E-06	6.45E-06	ND	1.24E-06	6.18E-07	1.28E-06	1.26E-06	1.77E-06	2.37E-06
Bone (femur, both)	6.83E-07	3.91E-07	1.56E-06	ND	6.45E-07	5.47E-07	5.27E-07	8.60E-08	1.85E-07	ND
Bone marrow (femur, both)	3.89E-06	ND	ND	ND	4.30E-07	ND	4.20E-06	7.31E-07	5.68E-06	2.79E-06
Brain	1.72E-07	1.61E-07	ND	ND	2.28E-07	ND	2.57E-07	2.64E-07	ND	ND
Brown adipose tissue	1.01E-06	1.44E-06	ND	ND	2.03E-06	1.54E-06	1.32E-06	6.40E-07	7.51E-07	ND
Colon (minus contents)	2.10E-07	3.16E-08	4.84E-07	ND	1.85E-07	1.34E-07	4.19E-07	1.65E-07	3.46E-07	4.98E-08
Fat (intraperitoneal)	6.09E-08	8.11E-10	3.24E-08	1.10E-08	3.10E-08	2.01E-08	4.27E-07	6.37E-07	1.50E-07	2.23E-07
Heart	1.16E-06	ND	5.90E-07	ND	3.97E-07	2.32E-07	1.45E-07	7.13E-08	2.68E-07	1.48E-07
Ileum (minus contents)	5.83E-07	1.38E-07	5.29E-07	5.13E-07	5.82E-07	3.50E-08	1.06E-07	6.79E-08	4.71E-07	3.15E-07
Kidneys	5.45E-06	5.31E-06	4.06E-06	4.00E-06	4.34E-06	3.93E-06	2.62E-06	1.27E-06	5.68E-06	4.48E-06
Liver	1.27E-05	9.65E-06	1.25E-05	1.31E-05	1.34E-05	9.72E-06	1.34E-05	1.03E-05	8.96E-06	8.20E-06
Lungs	1.18E-06	5.44E-07	8.51E-07	1.00E-06	1.08E-06	6.72E-07	8.86E-07	2.62E-07	5.91E-07	2.76E-07
Pancreas	2.87E-07	1.27E-07	2.25E-07	2.81E-07	3.11E-07	1.18E-07	1.14E-07	7.74E-08	2.98E-07	4.93E-08
Plasma	2.48E-06	ND	2.98E-06	ND	1.11E-06	9.49E-07	1.37E-06	3.72E-07	5.33E-07	ND
Salivary glands	1.21E-06	1.37E-07	5.63E-07	5.09E-07	6.15E-07	5.62E-07	2.28E-07	1.68E-07	2.94E-08	ND
Skeletal muscle	3.42E-07	3.10E-08	7.08E-08	5.76E-08	3.90E-07	4.37E-07	2.92E-07	3.46E-07	1.10E-07	ND

	5 min		30 min		60 min		120 min		180 min	
Tissue/Organ (data in %IA/g of single dose)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Skin	5.84E-07	1.73E-07	ND	ND	1.94E-07	2.08E-07	5.23E-07	4.57E-07	4.03E-08	ND
Spleen	6.88E-06	4.31E-06	7.08E-06	6.58E-06	1.04E-05	8.23E-06	1.07E-05	8.43E-06	6.63E-06	6.84E-06
Stomach (minus contents)	4.62E-07	2.79E-07	6.69E-07	7.75E-07	3.60E-07	2.04E-07	5.34E-07	6.31E-08	1.25E-07	2.18E-09
Testes	3.37E-07	ND	4.65E-08	ND	7.52E-08	4.10E-08	5.49E-08	5.33E-08	5.22E-08	ND
Thymus	1.79E-07	ND	1.03E-06	1.20E-06	4.83E-07	3.56E-07	9.13E-07	1.12E-06	1.37E-06	ND
Thyroids	ND	ND	8.16E-06	7.95E-06	1.70E-05	8.11E-06	1.53E-06	ND	4.25E-05	4.13E-05
Urinary bladder (minus content)	7.09E-06	1.37E-06	1.11E-05	1.32E-05	1.09E-05	6.14E-06	4.73E-06	6.55E-07	3.94E-06	2.79E-06
Urine	1.08E-04	ND	4.53E-05	4.78E-05	1.86E-04	4.70E-05	1.08E-04	1.34E-04	7.11E-05	4.49E-05
Residual carcass	ND	ND	6.72E-06	ND	2.26E-06	4.52E-06	2.49E-06	4.99E-06	ND	ND

%IA/g = Percentage of injected radioactivity per gram of tissue, ND = not determined, PBS = phosphate-buffered saline, SD = standard deviation

2.6.5.5 E ラットデータから外挿した ^{68}Ga 放射能のヒト被ばく線量推定値（男性 73 kg 及び女性 60 kg として算出）（追加報告書に基づく）

Test Article/Analyte: $^{68}GaCl_3$ / ^{68}Ga	**Location in CTD: 4.2.2.3-1**	**Study code: GERGA**
Species	Human, extrapolated from rat data	
Gender (M/F) / Number of animals	NA	
Weight of animals	244 ± 8 g (female rat) / 343 ± 52 g (male rat), extrapolated to 60 kg (female) / 73 kg (male)	
Vehicle / Formulation	$^{68}Ge/^{68}Ga$-generator eluate diluted with PBS (600 - 860 µL, pH 7 ± 0)	
Method of Administration	i.v.	
Administration protocol	Single dose	
Radioactive dose per kg	47 ± 4 MBq	
Assay	Gamma counter, extrapolation using IDAC-Dose 2.1	

	Extrapolated human absorbed dose (mGy/MBq)	
Tissue/Organ	Female rat data	Male rat data
Adipose/residual tissue	0.0121	0.0065
Adrenals	0.0398	0.0189
Bone marrow	0.0299	0.0124
Bone surface	0.0169	0.0079
Brain	0.0081	0.0046
Colon wall	0.0210	0.0121
Heart wall	0.0838	0.0335
Kidneys	0.0424	0.0221
Liver	0.0640	0.0307
Lungs	0.0552	0.0262
Muscle	0.0131	0.0072
Osteogenic cells	0.0567*	0.0308*
Ovaries	0.0372	-
Pancreas	0.0309	0.0167
Salivary glands	0.0194	0.0132

	Extrapolated human absorbed dose (mGy/MBq)	
Tissue/Organ	Female rat data	Male rat data
Skin	0.0115	0.0073
Small intestine wall	0.0256	0.0126
Spleen	0.0407	0.0238
Stomach wall	0.0284	0.0145
Testes	-	0.0098
Thymus	0.0129	0.0092
Thyroid	0.0265	0.0163
Urinary bladder wall	0.0174	0.0116
Uterus/cervix	0.0291	-

* calculated in OLINDA/EXM v1.0 as not available in IDAC-Dose 2.1

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当資料なし

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

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし