

## 審議結果報告書

令和 7 年 8 月 29 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] プルヴィクト静注  
[一 般 名] ルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ )  
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 6 年12月12日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

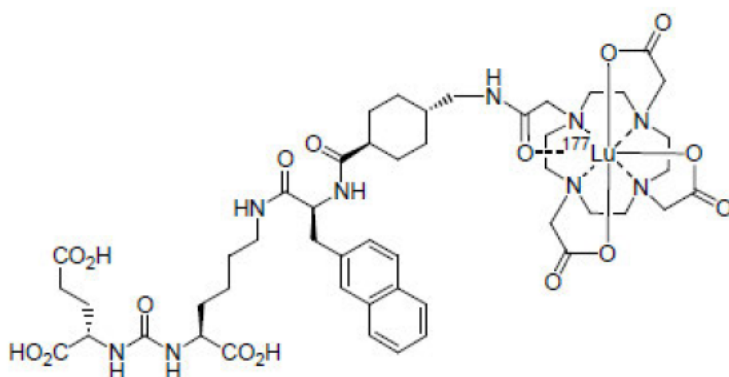
令和7年8月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] プルヴィクト静注  
[一 般 名] ルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ )  
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和6年12月12日  
[剤形・含量] 1バイアル (7.5～12.5 mL) 中にルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) 7.4 GBq (検定日時において) を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式:  $\text{C}_{49}\text{H}_{68}^{177}\text{LuN}_9\text{O}_{16}$

分子量: 1216.06

化学名:

(日 本 名) 2-[4-[2-[[4-[[[(2S)-1-[[[(5S)-5-カルボキシ-5-[[[(1S)-1,3-ジカルボキシプロピル]カルバモイルアミノ]ペンチル]アミノ]-3-ナフタレン-2-イル-1-オキソプロパン-2-イル]カルバモイル]シクロヘキシル]メチルアミノ]-2-オキソエチル]-4,7,10-トリス(カルボキシラートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデク-1-イル]アセタート; ルテチウム- $^{177}(3+)$

(英 名) 2-[4-[2-[[4-[[[(2S)-1-[[[(5S)-5-carboxy-5-[[[(1S)-1,3-dicarboxy propyl]carbamoylamino]pentyl]amino]-3-naphthalen-2-yl-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl]methylamino]-2-oxoethyl]-4,7,10-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]acetate; lutetium- $^{177}(3+)$

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の **PSMA** 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

**PSMA** 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

[用法及び用量]

通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) として 1 回 7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 回静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販 売 名] プルヴィクト静注  
[一 般 名] ルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ )  
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 6 年 12 月 12 日  
[剤形・含量] 1 バイアル (7.5~12.5 mL) 中にルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) 7.4 GBq  
(検定日時において) を含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

前立腺特異的膜抗原 (PSMA) 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

## [申請時の用法・用量]

通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) として 1 回 7.4 GBq (7,400 MBq) (200 mCi) を 6 週間間隔で 6 回静脈内投与する。

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	15
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	64
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	64

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、ドイツがん研究センター及びハイデルベルク大学病院により創製された PSMA リガンド (PSMA-617) を、ルテチウムの放射性同位体 ( $^{177}\text{Lu}$ ) で標識した放射性医薬品である。本薬は、前立腺癌細胞の細胞膜上に発現する PSMA との結合を介して細胞内に取り込まれ、 $^{177}\text{Lu}$  から放出される  $\beta$  線により腫瘍細胞を傷害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Endocyte 社により、ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (VISION 試験) が実施され、その後、申請者により ARSI による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PSMAfore 試験) が実施された。

米国では VISION 試験を主要な試験成績として、「PLUVICTO is indicated for the treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA) -positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane-based chemotherapy.」の効能・効果にて 2022 年 3 月に承認された。その後、PSMAfore 試験を主要な試験成績として、2025 年 3 月に「PLUVICTO is indicated for the treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA) -positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor pathway inhibitor (ARPI) therapy, and are considered appropriate to delay taxane-based chemotherapy, or have received prior taxane-based chemotherapy.」の効能・効果に変更された。

EU では VISION 試験を主要な試験成績として、「Pluvicto in combination with androgen deprivation therapy (ADT) with or without androgen receptor (AR) pathway inhibition is indicated for the treatment of adult patients with progressive prostate-specific membrane antigen (PSMA) -positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with AR pathway inhibition and taxane-based chemotherapy.」の効能・効果にて 2022 年 12 月に承認された。

なお、2025 年 5 月時点において、本薬は、ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC に関する効能・効果にて米国及び欧州を含む 49 の国又は地域で、ARSI による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC に関する効能・効果にて米国を含む 3 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により ARSI による治療歴、又は ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験) への患者の組入れが 2022 年 1 月から開始された。

今般、A11201 試験、VISION 試験及び PSMAfore 試験を主要な臨床試験成績として、PSMA 陽性の mCRPC に係る本薬の承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

$^{177}\text{Lu}$  の物理学的半減期は約 6.6 日と短いことから、製造工程中で有効成分である本薬を原薬として単離、管理及び保管されずに製剤化される。そのため、原薬の品質を担保するために重要な中間体である PSMA-617 について、規格及び試験方法が設定され、安定性試験の成績が提出されている。

### 2.1.1 特性

原薬の一般特性として、原薬の壊変系列、物理学的半減期、壊変形式及び異性体について検討されている。また、本薬の  $^{177}\text{Lu}$  を  $^{175}\text{Lu}$  に置き換えた  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 を用いて、溶解性が検討されている。原薬には溶液中で 2 種類の異性体が存在するが、することが確認されている。

原薬の化学構造は、PSMA-617 の元素分析、IR、UV 及び NMR ( $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR)、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 の UV、NMR ( $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR) 及び本薬の MS により確認されている。また、PSMA-617 には 3 つの不斉中心が存在する。

### 2.1.2 製造方法

原薬は、重要な中間体である PSMA-617 を、出発物質である塩化ルテチウム ( $^{177}\text{Lu}$ ) 溶液を用いて放射性標識することで製造される。製造方法は、により として されており、別添のとおりである。

上記 PSMA-617 以降の製造工程について、及び 工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.1.3 PSMA-617 の管理

PSMA-617 の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（MS、IR）、純度（HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）、（GC）、残留溶媒（GC）]、水分（GC）、エンドトキシン（比色法）、微生物限度、（HPLC）、（HPLC）及び定量法 [（HPLC）] が設定されている。

### 2.1.4 PSMA-617 の安定性

PSMA-617 で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、PSMA-617 は光に不安定であった。

表 1 PSMA-617 の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産：3 ロット	±℃		ガラス製バイアル＋ゴム栓＋アルミキャップ	カ月

以上より、PSMA-617 のリテスト期間は、ガラス製バイアルに充填して ゴム栓及びアルミキャップで施栓し、～℃で遮光保存するとき、カ月と設定された。なお、安定性試験はカ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日時において 1 バイアル（7.5～12.5 mL）中に本薬を 7.4 GBq 含有する注射剤である。製剤には、反応緩衝剤（凍結乾燥品）、アスコルビン酸ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX・XXXXXX・XXXXXX及び表示・包装工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX・XXXXXX・XXXXXX工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	製造方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX</span>	製造方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	製造方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 純度	製造方法
放射化学的異物	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	製造方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	製造方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ガンマ線測定法、HPLC）、pH、純度試験〔放射化学的異物（HPLC）〕、エンドトキシン（比色法）、不溶性異物、無菌及び定量法〔放射能（ガンマ線測定法）〕が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。なお、製剤の光安定性については検討されていない。

表 3 製剤の主な安定性試験

試験名	充填量	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間		
長期保存試験	7.5 mL	実生産：6 ロット	25±2℃	成り行き	ガラスバイアル＋プロモブチルゴム栓＋アルミキャップ	5 日間		
	12.5 mL	実生産：7 ロット						
加速試験	7.5 mL	実生産：8 ロット	40±2℃			成り行き	ガラスバイアル＋プロモブチルゴム栓＋アルミキャップ	5 日間
	12.5 mL	実生産：5 ロット						

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充填し、プロモブチルゴム栓及びアルミニウムキャップで施栓して室温で保存するとき、製造後 120 時間と設定された。なお、製剤は放射性物質であるため、鉛製の遮蔽容器で保存される。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、PSMA-617 及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 2.R.1 新添加剤について

製剤には、使用前例を超えるアスコルビン酸ナトリウムが使用されている。

### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料を踏まえ、アスコルビン酸ナトリウムの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

### 2.R.1.2 安全性について

機構は、アスコルビン酸ナトリウムについて、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 PSMA に対する結合活性 (J Nucl Med 2015; 56: 914-20)

PSMA を発現するヒト前立腺癌由来の LNCaP 細胞に、<sup>68</sup>Ga 標識した PSMA リガンド<sup>1)</sup>存在下で PSMA-617 又は <sup>175</sup>Lu-PSMA-617 を添加したときの K<sub>i</sub> 値 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 2.34±2.94 nmol/L 又は 6.91±1.32 nmol/L であった。

##### 3.1.1.2 細胞内への取込み (EJNMMI 2017; 7: 9)

PSMA を発現するヒト前立腺癌由来の PC-3 PIP 細胞又は PSMA を発現しないヒト前立腺癌由来の PC-3 flu 細胞に本薬 0.3 μmol/L を添加し、細胞内への本薬の取込みを評価した結果、本薬添加 4 時間後における PC-3 PIP 細胞及び PC-3 flu 細胞への本薬の取込み割合はそれぞれ約 70% 及び 0.5% 未満であった。

##### 3.1.1.3 前立腺癌由来細胞に対する増殖抑制作用 (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019; 46: 1919-30)

PC-3 PIP 細胞又は PC-3 flu 細胞を用いて、本薬 (0.01~10 MBq/mL) の増殖抑制作用が、コロニー形成法により検討された。その結果、PC-3 PIP 細胞において、本薬 0.1 MBq/mL から濃度依存的な増殖抑制作用が認められた一方で、PC-3 flu 細胞では本薬による増殖抑制作用は認められなかった。

#### 3.1.2 *In vivo* 試験

##### 3.1.2.1 マウス前立腺癌モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (J Nucl Med 2017; 58: 1786-92)

ヒト PSMA を発現させたマウス前立腺癌由来 RM1-PGLS 細胞を皮下移植した C57BL/6 マウス (5 例/群) に、移植 4 日後に本薬 30、60 若しくは 120 MBq 又は溶媒 (10% DHBA 含有 0.1 mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液をリン酸緩衝生理食塩水で希釈した溶液) が静脈内投与され、腫瘍体積及び生存期間が評価された。その結果、投与 12 日後の腫瘍体積 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 412±127、393±214、113±50 及び 774±291 mm<sup>2</sup> であった。また、本薬のいずれの用量群においても溶媒群と比較して生存期間の延長傾向が認められ、30 MBq 群と比較して 60 及び 120 MBq 群でその傾向が大きかった。

---

<sup>1)</sup> PSMA-617 と同様のグルタミン酸-尿素-リジン構造を 2 つ有し、キレート部位及びリンカーが異なる化合物



### 3.2 副次的薬理試験

#### 3.2.1 各種受容体、チャネル、トランスポーター等に対する作用（CTD 4.2.1.2-1（参考資料））

87 のターゲット分子（受容体、チャネル、トランスポーター等）に対する放射性標識リガンド等を用いて、それぞれの結合に対する  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 の結合活性又は阻害作用が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 10  $\mu\text{mol/L}$  において 50% 以上の阻害作用が認められたターゲット分子はなかった。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量*1	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (Sprague Dawley) (雄 1 群 5 例)	Irwin 法	0*2、0.2、0.6、1.8 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-2
心血管系	hERG 遺伝子導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0*3、1.0、10、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	100 $\mu\text{mol/L}$ で hERG 電流 を 13 $\pm$ 2% 阻害	4.2.1.3-1
	ミニブタ (Göttingen) (雄 4 例)	収縮期血圧、拡張期 血圧、平均動脈血圧、 心拍数、心電図 (テレ メトリー法)	0*4、0.1、0.33、1.0 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-4
呼吸系	ラット (Sprague Dawley) (雄 1 群 8 例)	吸気及び呼気時間、 最大及び最小換気 量、分時換気量、1 回 換気量、呼吸数 (プレ チスモグラフ法)	0*2、0.2、0.6、1.8 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3

\*1 :  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 及び PSMA-617 (1 : 1 混合) を用いた。

\*2 : EMSURE 分析用水

\*3 : Tyrode's solution

\*4 : 生理食塩水

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び PSMA 陽性の前立腺癌に対する有効性について、以下のように説明した。

本薬は、前立腺癌で高発現する膜貫通タンパク質である PSMA (Clin Cancer Res 1997; 3: 81-5) を標的とする、グルタミン酸-尿素-リジン構造、キレート部位である DOTA 及びリンカーの 3 部位から構成される化合物 (PSMA-617) とルテチウムの放射性同位体である  $^{177}\text{Lu}$  の錯体である。本薬は、前立腺癌細胞の細胞膜上に発現した PSMA との結合を介して細胞内に取り込まれ、 $^{177}\text{Lu}$  から放出される  $\beta$  線が DNA を損傷することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

本薬は、効力を裏付ける試験において、腫瘍細胞に発現した PSMA との結合、PSMA を発現した腫瘍細胞内への取込み、及び腫瘍増殖抑制作用が示されたことから、PSMA 陽性の前立腺癌に対して有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

組織、血液及び尿中の放射能濃度は、ガンマカウンター及びシンチレーションカウンターで測定された。血漿中の  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 及び PSMA-617 濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はいずれも 33 ng/mL であった。

##### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.3.1-1 (評価資料))

雌雄ラットに  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 雌雄ラットに  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 を単回静脈内投与したときの PK パラメータ\*

投与量 (mg/kg)	性別	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	V <sub>z</sub> (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
2	雄	15	0.083	6643	3183	262.4	621.9	0.29
	雌	15	0.083	5516	2861	318.6	689.8	0.32
4	雄	15	0.083	11333	6136	271.0	646.0	0.29
	雌	15	0.083	11490	5497	294.2	722.2	0.28

\*: PK パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値 (3 例/時点) に基づき算出された。

##### 4.2 分布

##### 4.2.1 組織分布 (Nucl Med Biol; 43:296-302, EJNMMI Res; 7: 9)

雄性ラットに本薬 3.7 MBq を単回静脈内投与し、投与 3 時間後並びに 1、2 及び 7 日後における組織中放射能濃度が検討された (5 例/時点)。その結果、腸及び骨を除く組織中放射能濃度は投与 3 時間後に最高値を示した後、経時的に消失した。投与 3 時間後における放射能濃度が特に高値を示した組織は、腎臓、筋肉、骨、腸及び肝臓であった (投与放射能に対する組織あたりの放射能の割合は、それぞれ 3.96、2.10、1.82、1.62 及び 1.02%ID/Organ)。骨及び腸における放射能濃度は投与 1 日後に最高値を示した (それぞれ 2.21 及び 2.09%ID/Organ)。

右肩及び左肩にそれぞれ PC-3 PIP 細胞 (PSMA 陽性腫瘍) 及び PC-3 flu 細胞 (PSMA 陰性腫瘍) を皮下移植した雌性担癌マウスに本薬 5 MBq を単回静脈内投与し、投与 15、30、120、240 及び 360 分後における組織中放射能濃度が検討された (3 例/時点)。投与した放射能は血液中から速やかに消失した。PSMA 陽性腫瘍における各時点の放射能濃度 (投与放射能に対する単位組織重量あたりの放射能の割合) はそれぞれ 32.3、47.0、45.8、56.0 及び 55.4%ID/g であり、投与 360 分後の放射能濃度は血液と比較して 2988 倍であった。PSMA 陰性腫瘍における各時点の放射能濃度はそれぞれ 2.49、1.22、0.13、0.08 及び 0.06%ID/g であった。

##### 4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2 (参考資料))

ラット及びミニブタの血漿に  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (1 及び 5 µg/mL) を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 51.7~59.5% 及び 56.8~63.4% であった。

##### 4.3 代謝

##### 4.3.1 In vitro (CTD 4.2.2.4-2 (参考資料)、CTD 4.2.2.4-3 (参考資料))

ラット及びミニブタの肝又は腎 S9 画分に  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 及び PSMA-617 (いずれも 1 µmol/L) を添加したとき、代謝物は検出されなかった。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.3-1（参考資料））

申請者は、雄ラットに本薬 1.3 MBq を単回静脈内投与したときの 24 時間後までの放射能の尿中排泄率は 97.6%ID であったことから、本薬は主に腎排泄されると考えると説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として拡張型単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の成績が提出された。なお、本薬の毒性は、<sup>175</sup>Lu-PSMA-617 又は PSMA-617 を用いて評価された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験が実施された（表 6）。いずれの動物種においても死亡は認められなかったことから、概略の致死量はラット及びミニブタでそれぞれ PSMA-617 として 4 mg/kg 超及び 1.8 mg/kg 超と判断された。単回投与後の急性症状は認められなかった。

表 6 拡張型単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量*1 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0*2、2、4	なし	>4	4.2.3.1-1
雌雄ミニブタ (Göttingen)	静脈内	0*2、0.2、0.6、1.8	投与部位血管/血管周囲壊死・急性炎症*3 ( $\geq 0.2$ mg/kg)	>1.8	4.2.3.1-2

\*1：<sup>175</sup>Lu-PSMA-617 及び PSMA-617（1：1 混合）を用いた。

\*2：EMSURE 分析用水

\*3：投与 2 及び 15 日目に剖検が行われ、15 日目の所見は 2 日目と比較して回復傾向が認められた。

##### 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され、被験薬に起因する全身毒性は認められなかった（表 7）。

表 7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	4 週間 (QW)	0*2、0.04、0.16、0.4	なし	0.4	4.2.3.2-1

\*1：PSMA-617 を用いた。

\*2：生理食塩液

申請者は、以下の理由から、本薬の反復投与毒性をラット 1 種のみで評価可能と判断した旨を説明している。

- 本薬の臨床最大用量（275 µg/回）<sup>2)</sup> と、ラット及びミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験（5.1 項）及び安全性薬理試験（3.3 項）で毒性又は影響が認められなかった投与量とで、それぞれ 150～400 倍及び 67～220 倍（ヒト体表面積を 1.7 m<sup>2</sup> として算出）の安全域が確保されていること

<sup>2)</sup> 海外製造所における製剤中 PSMA-617 濃度の管理値（最大 ■ µg/mL）及び本薬 1 回最大投与量（12.5 mL）から算出。

- 本薬の臨床使用における投与間隔が 6 週間であるのに対し、 $t_{1/2}$  が 41.6 時間であったこと（6.2 項参照）等から、繰り返し投与による PSMA-617 の毒性が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えられること

### 5.3 遺伝毒性試験

放射線は変異原性を有すると考えられることから、放射性化合物である本薬を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。PSMA-617 の復帰突然変異試験において陰性結果が得られたことから（表 8）、申請者は、PSMA-617 は遺伝子突然変異誘発性を示さないと判断した旨を説明している。

表 8 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102	S9－	0 <sup>*</sup> 、5、16、50、160、500、1,600、 5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0 <sup>*</sup> 、5、16、50、160、500、1,600、 5,000		

\*：ジメチルスルホキシド

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬が放射性医薬品であることを踏まえると、がん原性を示す可能性がある旨を説明している。

### 5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施されていない。申請者は、本薬の放射線に起因する生殖細胞への悪影響が想定されること、及び本薬 44.4 GBq 投与時の精巣における推定吸収線量は、永続的な男性不妊を引き起こす可能性のある範囲（3.5～6.0 Gy）（Ann ICRP 2007; 37: 2-4）に相当することから、添付文書において当該内容を情報提供するとともに、本薬投与中及び投与終了後 14 週間<sup>3)</sup> 避妊を行う必要があることを注意喚起する旨を説明している。

### 5.6 その他の毒性試験

#### 5.6.1 局所刺激性毒性試験

ラット及びミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験並びにラットを用いた反復投与毒性試験において局所刺激性が評価された。ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験において、すべての用量で投与部位の血管及び血管周囲の壊死を伴う急性炎症が認められたが（表 6）、申請者は、以下の理由から、当該所見が本薬の臨床使用において安全性上の問題となる可能性は低い旨を説明している。

- ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験の各用量（0.2、0.6 及び 1.8 mg/kg）における投与液中の PSMA-617 濃度はそれぞれ 0.08、0.24 及び 0.72 mg/mL であり、製剤中の PSMA-617 の最大濃度（           mg/mL）<sup>2)</sup> の 3.6～32.7 倍高い濃度であったこと

<sup>3)</sup> 放射線により遺伝的に損傷した精子の移行を考慮し、7 日間（実効半減期 1.4 日間の 5 倍）＋90 日間（完全な精子形成周期）に基づき 14 週間と設定された。実効半減期は、<sup>177</sup>Lu の物理学的半減期及び本薬の  $t_{1/2}$  に基づき、33 時間（1.4 日間）と算出された。

- 国内外の臨床試験での注射部位反応の発現割合は低く、認められた事象は軽度で回復性が認められたこと

### 5.6.2 光毒性試験

光毒性試験は実施されていない。申請者は、本薬は投与間隔に対して消失が早いこと（6.2 項参照）、皮膚及び網膜では高い吸収線量は認められていないこと（6.2.2 項参照）から、本薬の光毒性の懸念は低い旨を説明している。

### 5.6.3 不純物の安全性評価

申請者は、以下の理由から、製剤中の不純物が本薬の臨床使用において安全性上の問題となる可能性は低い旨を説明している。

- 原薬又は製剤の製造工程において生成する可能性のある不純物（PSMA-617、<sup>175</sup>Lu-PSMA-617 等）を含む被験物質を用いた毒性試験において、安全性が確認されていること
- <sup>177</sup>Lu の崩壊生成物である非放射性核種 <sup>177</sup>Hf を含む <sup>177</sup>Hf-PSMA-617 について、PSMA-617 及び本薬並びに金属結合 PSMA-617 と同様の体内動態を示すと予測されること

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の尿中濃度は放射能測定器を備えた HPLC により測定され、定量下限は 0.21 µCi/mL (7.8 kBq/mL) であった。血液中放射能濃度はガンマカウンターにより測定され、定量下限値は 51 Bq/mL<sup>4)</sup> であった。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 ヒト生体資料を用いた *in vitro* 試験

##### 6.2.1.1 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3-2（参考資料））

ヒトの血漿に <sup>175</sup>Lu-PSMA-617（1 及び 5 µg/mL）を添加したとき、タンパク結合率は 62.2～69.7% であった。

##### 6.2.1.2 *In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4-2（参考資料）、CTD 4.2.2.4-3（参考資料））

ヒトの肝又は腎 S9 画分に <sup>175</sup>Lu-PSMA-617 及び PSMA-617（いずれも 1 µmol/L）を添加したとき、代謝物は検出されなかった。

<sup>4)</sup> VISION 試験（サブスタディ）において、ガンマカウンターの定量下限値の検討は実施していない。

#### 6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-3 (参考資料))

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、本薬の臨床使用において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (0.01~10  $\mu\text{g/mL}$ ) を各 CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>5)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 の阻害作用が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 は検討された各 CYP 分子種の基質の代謝に対して阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (0.01~10  $\mu\text{g/mL}$ ) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、各 CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 は検討された各 CYP 分子種の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。

#### 6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-1 (参考資料))

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、本薬の臨床使用において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト初代培養肝細胞を用いて、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (0.7~500  $\mu\text{g/mL}$ ) 存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の酵素活性が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 は検討された各 CYP 分子種の酵素活性に対して誘導作用を示さなかった。

#### 6.2.1.5 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.2-2 (参考資料))

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、本薬の臨床使用において P-gp、BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト BCRP 及び P-gp を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (4.082  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 の頂側膜側から側底膜側及び側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 ( $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$  及び  $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ ) はいずれも小さく、膜透過性は低かった。
- ヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (4.082  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、トランスポーター非発現細胞に対する発現細胞での  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 の取込み比は 2 未満であった。
- ヒト OAT1、OAT3、及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (0.408 及び 4.082  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、トランスポーター非発現細胞に対する発現細胞での  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 の取込み比は 2 未満であった。

<sup>5)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルフアン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

- ヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>6)</sup>の輸送に対する  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (0.0056~4.082  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 は当該基質の輸送に対して阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>7)</sup>の輸送に対する  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (0.0056~4.082  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 は当該基質の輸送に対して阻害作用を示さなかった。
- ヒト P-gp、BCRP 及び BSEP を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>8)</sup>の輸送に対する  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 (0.0056~4.082  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、 $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-617 は当該基質の輸送に対して阻害作用を示さなかった。

## 6.2.2 患者における検討

### 6.2.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : A11201 試験<2022 年 1 月~実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 12 月 8 日] >)

PSMA 陽性の mCRPC 患者 3 例を対象に、本薬 7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与したときの血液中放射能濃度、各組織における吸収線量等が検討された。血液中放射能濃度に基づき算出された初回投与後における本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 本薬の PK パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h)	V <sub>Z</sub> (L)	CL (L/h)
13.3 (24.8)	57.9 (30.6)	28.9 (1.65)	71.2 (15.4)	1.71 (15.5)

幾何平均値 (幾何 CV%)、3 例、\* : 消失相における t<sub>1/2</sub>

PSMA の生理的分布や本薬の安全性プロファイルに基づき注目すべきと考えられた組織 (涙腺、唾液腺、腎臓及び赤色骨髄) における推定吸収線量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 90±45、35±1.2、15±2.6 及び 1.5±0.32 Gy/44.4 GBq であり、実効線量 (平均値±標準偏差) は 0.09±0.02 mSv/MBq であった。

申請者は、各組織の吸収線量及び実効線量が、放射線外照射療法に対する忍容性が確認された値 (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018; 45: 471-95 等) と同程度であったことを考慮すると、本薬の臨床使用において、放射線被曝が安全性上問題となる可能性は低い旨を説明している。

### 6.2.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : VISION 試験 (サブスタディ) <2018年5月~2023年12月>)

PSMA 陽性の mCRPC 患者 30 例 (被曝線量の解析対象は 29 例) を対象に、本薬 7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与したときの血液中放射能濃度、各組織における吸収線量等が検討された。血液中放射能濃度に基づき算出された初回投与後における本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。

<sup>6)</sup> MATE1 及び MATE2-K の基質として、メトホルミン (10  $\mu\text{mol/ml}$ ) が用いられた。

<sup>7)</sup> OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれエストラジオール-17 $\beta$ -D-グルクロニド (1  $\mu\text{mol/L}$ )、コレシストキニン オクタペプチド (1  $\text{mol/L}$ )、テノホビル (5  $\mu\text{mol/L}$ )、エストロン-3-硫酸塩 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT1 及び OCT2 の基質として、メトホルミン (10  $\mu\text{mol/ml}$ ) が用いられた。

<sup>8)</sup> P-gp、BCRP 及び BSEP の基質として、それぞれ N-メチルキニジン (1  $\mu\text{mol/L}$ )、エストロン-3-硫酸塩 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びタウロコール酸 (0.2  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

表 10 本薬の PK パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h)	V <sub>Z</sub> (L)	CL (L/h)
6.58 (43.5)	52.3 (31.4)	41.6 (68.8)	123 (78.1)	2.04 (31.5)

幾何平均値（幾何 CV%）、30 例、\*：消失相における t<sub>1/2</sub>

涙腺、唾液腺、腎臓及び赤色骨髄における推定吸収線量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 92±21、28±16、19±8.4 及び 1.5±0.91 Gy/44.4 GBq であった。

申請者は、各組織の吸収線量より、A11201 試験と同様に、本薬の臨床使用において、放射線被曝が安全性上問題となる可能性は低い旨を説明している。

### 6.2.2.3 公表文献に基づく検討

外国人 mCRPC 患者 30 例に本薬を投与したとき、最初の 48 時間で本薬の投与量の約 50%が尿中に排泄されることが示された。また、本薬の投与量の約 1～5%が糞中に排泄された（J Nucl Med 2016; 57:1170-6）。

### 6.2.3 肝機能障害を有する患者に対する投与について

申請者は、ヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果（6.2.1.2 項参照）等を考慮すると、本薬は肝臓による代謝を受けないと考えることから、肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

### 6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する投与について

申請者は、①軽度及び中等度の腎機能障害患者、並びに②重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

#### ① 軽度及び中等度の腎機能障害患者

下記の点を考慮すると、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対して本薬を投与する際の注意喚起は不要であると考ええる。

- PPK 解析<sup>9)</sup>を用いたシミュレーション<sup>10)</sup>の結果、（i）腎機能が正常な患者（19 例）、（ii）軽度の腎機能障害患者（10 例）、及び（iii）中等度の腎機能障害患者（1 例）における本薬の AUC<sub>0-inf</sub>（MBq・h/L）及び C<sub>max</sub>（kBq/mL）の中央値は、それぞれ（i）2767 及び 597、（ii）3323 及び 578、並びに（iii）3924 及び 519 であり、軽度又は中等度の腎機能障害患者における本薬の曝露量の増加の程度は小さいと考えられること
- 海外第Ⅲ相試験（VISION 試験及び PSMAfore 試験）のデータを用いて、腎機能障害の程度別<sup>11)</sup>の安全性を検討した統合解析では、（i）腎機能が正常な患者（392 例）、（ii）軽度の腎機能障害患者（430 例）、及び（iii）中等度の腎機能障害患者（96 例）における、全ての有害事象、Grade3 以上の有害事象、重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ（i）98.2、45.7 及び 28.3%、（ii）97.4、45.8 及び 32.6%、並びに（iii）99.0、52.1 及び 37.5%であり、本薬の安全性プロフ

<sup>9)</sup> 海外第Ⅲ相試験（VISION 試験（サブスタディ））で得られた PK データ（30 例、265 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：MonolixSuite2020R1）。当該 PPK 解析では、CL 及び V<sub>1</sub> に対する共変量として、それぞれ CL<sub>Cr</sub> 及び体重が選択された。

<sup>10)</sup> 500 例の仮想患者に対してシミュレーションが実施された。

<sup>11)</sup> ①腎機能が正常な患者、②軽度の腎機能障害を有する患者及び③中等度の腎機能障害を有する患者をそれぞれ eGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）が①90 以上、②60 以上 90 未満及び③30 以上 60 未満とする。



ファイルに腎機能障害の程度による明確な差異は認められていないこと

## ② 重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者

本薬の臨床試験には末期腎不全患者は組み入れられていない。また、重度の腎機能障害患者は海外第Ⅲ相試験（VISION 試験）に 2 例が組み入れられたのみであり、重度の腎機能障害患者における本薬の PK データは得られていない。海外第Ⅲ相試験（VISION 試験）において重度の腎機能障害患者 2 例に安全性上の追加の懸念は認められていないものの、末期腎不全患者も含めて本薬投与時の安全性情報は限られていること等を踏まえると、当該患者に対する本薬の投与可否は、添付文書等の情報を踏まえて慎重に判断されることが適切と考える。

なお、中等度及び重度の腎機能障害患者を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした臨床試験を実施中である。

### 6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第Ⅲ相試験（VISION 試験（サブスタディ））において、心電図測定時点の血液中放射能濃度が測定された 30 例を対象に、減衰補正した放射能濃度と  $\Delta$ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。

その結果、血液中放射能濃度と  $\Delta$ QTcF との間に明確な関連は認められず、また、本薬 7.4 GBq を単回静脈内投与した際の、放射能の  $C_{\max}$  における  $\Delta$ QTcF の 90%CI の上限値は 5.5 ms と推定された。以上より、申請者は、申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

### 6.2.6 PK 及び吸収線量の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬投与後の PK 及び各組織における吸収線量に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）及び海外第Ⅲ相試験（VISION 試験（サブスタディ））において、本薬 7.4 GBq 初回投与時の放射能の  $AUC_{0-\infty}$  について、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと。また、放射能の  $C_{\max}$  については、外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたものの、個別値の分布は重なっていること
- 上記の国内外の臨床試験において、涙腺、唾液腺、腎臓及び赤色骨髄のいずれの組織においても、日本人患者と外国人患者との間に推定吸収線量に明確な差異は認められなかったこと

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 重度の腎機能障害を有する患者及び末期腎不全患者に対する投与について

重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対する本薬の投与について、申請者は以下のように説明している。上記の患者における本薬の安全性情報は限られていることから、本薬の投与可否が慎重に判断されるよう、重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を添付文書で注意喚起する。また、実施中の中等度及び重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験において新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す試験が提出された。

表 11 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	A11201*1	II	パート 1 : 1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者、又は 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者	パート 1 ①3 例	①BSC/BSoC との併用で、本薬 7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与 ②本薬 7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与	被曝線量 PK 忍容性 安全性 有効性
				パート 2 : 1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者	パート 2 ①12 例*2		
				パート 3 : 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者	パート 3 ②18 例		
				パート 4 (拡大治験) : 標準的治療がない PSMA 陽性の mCRPC 患者			
	海外	VISION	III	1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者	831 ①551 ②280	①BSC/BSoC との併用で、本薬 7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与 ②BSC/BSoC	有効性 安全性
			サブスタディ		30	BSC/BSoC との併用で、本薬 7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与	被曝線量 PK 安全性
		PSMAfore	III	1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者	469 ①235 ②234	①本薬 7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与 ②ABI 又は ENZ	有効性 安全性

\*1 : パート 1～4 で構成されるが、本承認申請において、パート 1～3 の結果が提出された。本審査報告書では、パート 1～3 について記載する、\*2 : パート 1 に組み入れられた 3 例を含む

各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は 7.2 項、被曝線量及び PK に関する試験成績は 6.2 項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内試験

#### 7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2-1 : A11201 試験<2022 年 1 月～実施中[データカットオフ日 : 2023 年 12 月 8 日]>)

以下の PSMA 陽性<sup>12)</sup> の mCRPC 患者 (目標症例数はパート 1 : 3～6 例、パート 2 : 12 例<sup>13)、14)</sup>、パート 3 : 16 例<sup>13)、15)</sup>) を対象に、本薬と BSC/BSoC との併用又は本薬の忍容性、安全性、有効性等を検討すること等を目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

- パート 1 : 1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者、又は 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者
- パート 2 : 1 剤以上の ARSI 及び 1<sup>16)</sup> 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者
- パート 3 : 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない<sup>17)</sup> 患者

本薬の用法・用量は、7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与することとされた。本薬の投与は、<sup>68</sup>Ga-PSMA-11 を用いた PET/CT 検査の実施後 7 日以降に開始することとされた。パート 1 及びパート 2 では、併用する BSC/BSoC<sup>18)</sup> は本試験開始前に治験担当医師によって選択され、本薬の投与終了後も投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験のパート 1 の主要評価項目は DLT とされ、本薬投与開始日から 6 週間が DLT 評価期間とされた。パート 2 及びパート 3 の主要評価項目は、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 (J Clin Oncol 2016; 34: 1402-18) に基づく治験担当医師判定による軟部組織病変の奏効率とされ、すべての患者が本薬投与開始から少なくとも 24 週間 (4 回) の投与を完了又は中止した時点で主要解析を実施することとされた。

本試験に登録され、<sup>68</sup>Ga-PSMA-11 を用いた PET/CT 検査を受けた 35 例全例が FAS とされ、そのうち、PSMA 陰性と判定された 2 例及び他の適格基準を満たさなかった 3 例を除く 30 例 (パート 1 : 3 例、パート 2 : 12 例 (パート 1 に組み入れられた 3 例を含む)、パート 3 : 18 例) に本薬が投与され、全例が本薬の有効性 (奏効率以外) 及び安全性の解析対象とされた。さらに、そのうち、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変を有する患者が奏効率の解析対象とされ、30 例全例が評価された。

パート 1 に組み入れられた 3 例全例が DLT 評価対象とされ、評価期間において DLT は認められなかった。

<sup>12)</sup> <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 を用いた PET/CT 検査で、中央判定により PSMA 陽性と診断された患者

<sup>13)</sup> パート 1 に組み入れられた患者は、選択・除外基準を満たす場合、それぞれパート 2 又はパート 3 にも組み入れ可能とされた。その結果、パート 1 に組み入れられた 3 例全例が、パート 2 にも組み入れられた。

<sup>14)</sup> パート 2 における奏効率の閾値を 5% (設定根拠は脚注 19 参照)、期待値を 35% と仮定し、有意水準 (片側) 0.05、症例数を 12 例とした場合における検出力は 80% 以上であることから設定された。

<sup>15)</sup> パート 3 における奏効率の閾値を 12% (設定根拠は脚注 20 参照)、期待値を 45% と仮定し、有意水準 (片側) 0.05、症例数を 16 例とした場合における検出力は約 90% であることから設定された。

<sup>16)</sup> 2 剤目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療が適応にならないと治験担当医師に判断された場合に、組み入れ可能とされた。

<sup>17)</sup> 2 剤目の ARSI による治療が適切と治験担当医師に判断された患者が対象とされた。

<sup>18)</sup> ADT、ARSI の使用は可とされ、他の治験薬、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、免疫療法、他の放射性医薬品、半身放射線療法、PARP 阻害剤及び AKT 阻害剤の使用は不可とされた。

有効性について、パート2及びパート3の主要評価項目とされた軟部組織病変の奏効率の結果（2023年12月8日データカットオフ）は、それぞれ表12及び表13のとおりであり、いずれも90%CIの下限値は事前に設定された閾値（パート2：5%<sup>19)</sup>、パート3：12%<sup>20)</sup>）を上回った。

**表12 パート2における軟部組織病変の最良総合効果及び奏効率  
(PCWG3-modified RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、奏効率の解析対象、2023年12月8日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	12例
CR	0
PR	3 (25.0)
SD	8 (66.7)
PD	1 (8.3)
奏効 (CR+PR)	3 (25.0 [7.2, 52.7] )
(奏効率 [90%CI*] (%) )	

\* : Clopper-Pearson 法

**表13 パート3における軟部組織病変の最良総合効果及び奏効率  
(PCWG3-modified RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、奏効率の解析対象、2023年12月8日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	18例
CR	4 (22.2)
PR	2 (11.1)
SD	9 (50.0)
PD	3 (16.7)
奏効 (CR+PR)	6 (33.3 [15.6, 55.4] )
(奏効率 [90%CI*] (%) )	

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与下の安全性評価期間中（本薬の投与開始日から投与終了の来院後30日以内又は本薬の投与終了後41日以内（若しくはBSC/BSoCの投与終了後30日以内（パート2でのみ））のいずれか遅い日まで）の死亡は認められなかった。

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：VISION試験＜2018年5月～2023年12月＞）

1剤以上のARSI及び1<sup>16)</sup>又は2剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるPSMA陽性<sup>12)</sup>のmCRPC患者（目標症例数：814例<sup>21)</sup>）を対象に、本薬とBSC/BSoCとの併用の有効性及び安全性をBSC/BSoCと比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外86施設で実施された。また、同一の対象患者（目標症例数：30例）を対象に、本薬とBSC/BSoCとの併用の被曝線量、PK、安全性等

<sup>19)</sup> 当該パートの対象患者における標準的治療は確立していないことから、5%と設定された。なお、治験実施計画書初版の作成後にVISION試験の主要解析結果が報告され、BSC/BSoC群の奏効率は3.1%であった。

<sup>20)</sup> ARSIによる治療歴のあるmCRPC患者を対象とした臨床試験（N Engl J Med 2019; 381: 2506-18等）における2剤目のARSIの奏効率が4～11.5%であったことを参考に設定された。

<sup>21)</sup> 主要評価項目とされた①PCWG3-modified RECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるrPFS及び②OSについて、ARSI及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるmCRPC患者のPFS及びOSの中央値に基づきBSC/BSoC群における中央値を①4カ月及び②10カ月、BSC/BSoC群に対する本薬+BSC/BSoC群のハザード比を①0.67及び②0.7306と仮定し、本薬+BSC/BSoC群及びBSC/BSoC群への割付比を2：1、有意水準（片側）①0.004及び②0.02、イベント数を①2019年3月5日以降に無作為化された患者で364件及び②508件とした場合の検出力は①84%及び②90%以上であることから、観察期間等を考慮して814例と設定された。

を検討する非盲検非対照コホートが、サブスタディとして海外4施設で実施された<sup>22)</sup>。7項では、特記しない限り、メインスタディについて記載する。

PSMA陽性が確認され、他のすべての適格性が確認された患者を本薬+BSC/BSoC群又はBSC/BSoC群に2:1の割付比で無作為化<sup>23)</sup>することとされた。

本薬の用法・用量は、7.4 GBqをQ6Wで最大6回<sup>24)</sup>静脈内投与することとされた。本薬の投与は、<sup>68</sup>Ga-PSMA-11を用いたPET/CT検査の実施後7日以降に開始することとされた。BSC/BSoC<sup>25)</sup>は本試験開始前から実施中の治療を含み、試験期間を通じて変更可能とされた。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点ではOSが設定されたが、試験開始後に、米国での早期の承認申請を目的として、PCWG3-modified RECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるrPFS<sup>26)</sup>及びOSが主要評価項目として設定され、いずれか一方で統計学的に有意な延長が認められた場合に本薬の有効性が示されたと判断することとされた（治験実施計画書第2版（2019年1月16日付け））。また、rPFSの主要解析時点において、OSの中間解析を有意水準（片側）0.001で実施することとされた。さらに、BSC/BSoC群において同意撤回による脱落割合が高いことが明らかとなり、特にBSC/BSoC群に割り付けられた患者の多くは治験実施計画書では許容されていない他の治療法（タキサン系抗悪性腫瘍剤等）を希望したため、選択基準から2種類目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療を受ける意思がない患者の組入れを許容する規定を削除した（治験実施計画書第3版（2019年4月1日付け））。加えて、同意撤回をした患者のrPFSに係るデータを収集できないことから、治験実施医療機関への教育等の対応策を実施した2019年3月5日以降に無作為化された患者をPFS-FASとして、rPFSの解析対象集団とする解析計画に変更した（治験実施計画書第4版（2019年7月8日付け））。本試験の統計解析計画及び主な変更内容は、表14のとおりであった。

<sup>22)</sup> サブスタディに組み入れられた患者は、メインスタディ（無作為化試験パート）の有効性及び安全性に係る解析対象には含められなかった。

<sup>23)</sup> LDH値（ $\leq 260$  IU/L、 $> 260$  IU/L）、肝転移の有無（あり、なし）、ECOG PS（0又は1、2）及び無作為化時のBSC/BSoCにARSIが含まれるか（あり、なし）が層別因子とされた。

<sup>24)</sup> 4回投与後に、投与継続の基準（有効性が認められており、造影CT又はMRIで病変の残存があり、本薬による治療に忍容である）を満たすと治験担当医師により判断され、かつ患者が同意した場合に、2回の追加投与が可能とされた。

<sup>25)</sup> ADT、ARSIの使用は可とされ、他の治験薬、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、免疫療法、他の放射性医薬品及び半身放射線療法の使用は不可とされた。

<sup>26)</sup> 無作為化された日から、PCWG3-modified RECIST ver.1.1に基づく疾患進行又はあらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最後の評価可能な画像評価日
- 評価可能な画像がない患者は、無作為化された日
- 疾患進行又は死亡の前に2回以上連続して画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が2回以上連続して実施されなかった前の最後の評価可能な画像評価日

表 14 VISION 試験の統計解析計画及び主な変更内容

	治験実施計画書初版 (2018 年 3 月 22 日付け)	治験実施計画書第 2 版 (2019 年 1 月 16 日付け)	治験実施計画書第 4 版 (2019 年 7 月 8 日付け)
主要評価項目	OS	rPFS OS	(変更なし)
解析対象集団	FAS	(変更なし)	rPFS : PFS-FAS OS : FAS
BSC/BSoC 群の 中央値の仮定	10 カ月	rPFS : 4 カ月 OS : 10 カ月	(変更なし)
ハザード比の 仮定	0.7306	rPFS : 0.67 OS : 0.7306	(変更なし)
有意水準 (片側)	0.025	rPFS : 0.001 OS : ・中間解析 : 0.001 ・最終解析 : 0.023	rPFS : 0.004 OS : ・中間解析 : 0.001 ・最終解析 : 0.02
検出力	90%	rPFS : 84% OS : 90%以上	(変更なし)
目標症例数	750 例	(変更なし)	814 例
解析時点	・1 回目の中間解析 : 243 件の OS イベントが観察された時点 ・2 回目の中間解析 : 344 件の OS イベントが観察された時点 ・最終解析 : 489 件の OS イベント が観察された時点	rPFS : ・主要解析 : 457 件の rPFS イベント が観察された時点  OS : ・中間解析 : rPFS の主要解析時点 ・最終解析 : 489 件の OS イベント が観察された時点	rPFS : ・主要解析 : PFS-FAS において 364 件の rPFS イベントが観察され た時点  OS : ・中間解析 : rPFS の主要解析時点 ・最終解析 : 508 件の OS イベント が観察された時点
改訂理由	—	米国での早期の承認申請を行うた め	BSC/BSoC 群において同意撤回に よる脱落割合が高いことが明らか となったため

複数の主要評価項目を設定すること、及び OS の中間解析を実施することに伴う多重性の調整については、①rPFS の主要解析、②OS の中間解析及び③OS の最終解析にそれぞれ有意水準（片側）①0.004、②0.001 及び③0.02 を割り当てた上で、①rPFS の主要解析及び②OS の中間解析における検定の結果に基づき、③OS の最終解析における検定を有意水準（片側）0.02、0.021、0.024 又は 0.025 のいずれかで実施<sup>27)</sup>することとし、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御された。しかしながら、PFS-FAS において 364 件の rPFS イベントが観察される前に FAS において 530 件の OS イベントが観察されたことから、当該時点で rPFS の主要解析（347 件（95%）の rPFS イベントが観察されていた）及び OS の最終解析が実施された。OS の中間解析が実施されなかったことに伴い、OS の最終解析では、rPFS の主要解析の結果、統計学的に有意な延長が認められた場合は有意水準（片側）として 0.025、統計学的に有意な延長が認められなかった場合は 0.021 を用いることとされた。

本試験に登録され、無作為化された 831 例（本薬+BSC/BSoC 群 551 例、BSC/BSoC 群 280 例、以下同順）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、581 例（385 例、196 例）が 2019 年 3 月 5 日以降に無作為化された PFS-FAS であった）。そのうち、治験薬が投与されなかった 97 例（18 例、79 例）を除く 734 例（529 例、205 例<sup>28)</sup>）が安全性の解析対象とされた。

<sup>27)</sup> OS の最終解析における検定の有意水準（片側）について、rPFS の中間解析及び OS の中間解析のいずれも統計学的に有意な延長が認められなかった場合は 0.02、OS の中間解析のみ統計学的に有意な延長が認められた場合は 0.021、rPFS の主要解析のみ統計学的に有意な延長が認められた場合は 0.024、rPFS の中間解析及び OS の中間解析のいずれも統計学的に有意な延長が認められた場合は 0.025 で実施することとされた。

<sup>28)</sup> 本薬+BSC/BSoC 群に割り付けられたものの、本薬が投与されず、BSC/BSoC のみが投与された 4 例を含む。

有効性について、主要評価項目の一つとされた rPFS の主要解析（2021 年 1 月 27 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 15 及び図 1 のとおりであり、BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群の優越性が検証された。

表 15 rPFS の主要解析結果（BICR 判定、PFS-FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ）

	本薬+BSC/BSoC 群	BSC/BSoC 群
例数	385	196
イベント数 (%)	254 (66.0)	93 (47.4)
中央値 [99.2%CI] (カ月)	8.7 [7.9, 10.8]	3.4 [2.4, 4.0]
ハザード比 [99.2%CI] *1	0.40 [0.29, 0.57]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

\*1: LDH 値 ( $\leq 260$  IU/L、 $> 260$  IU/L)、肝転移の有無 (あり、なし)、ECOG PS (0 又は 1、2) 及び無作為化時の BSC/BSoC に ARSI が含まれるか (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.004

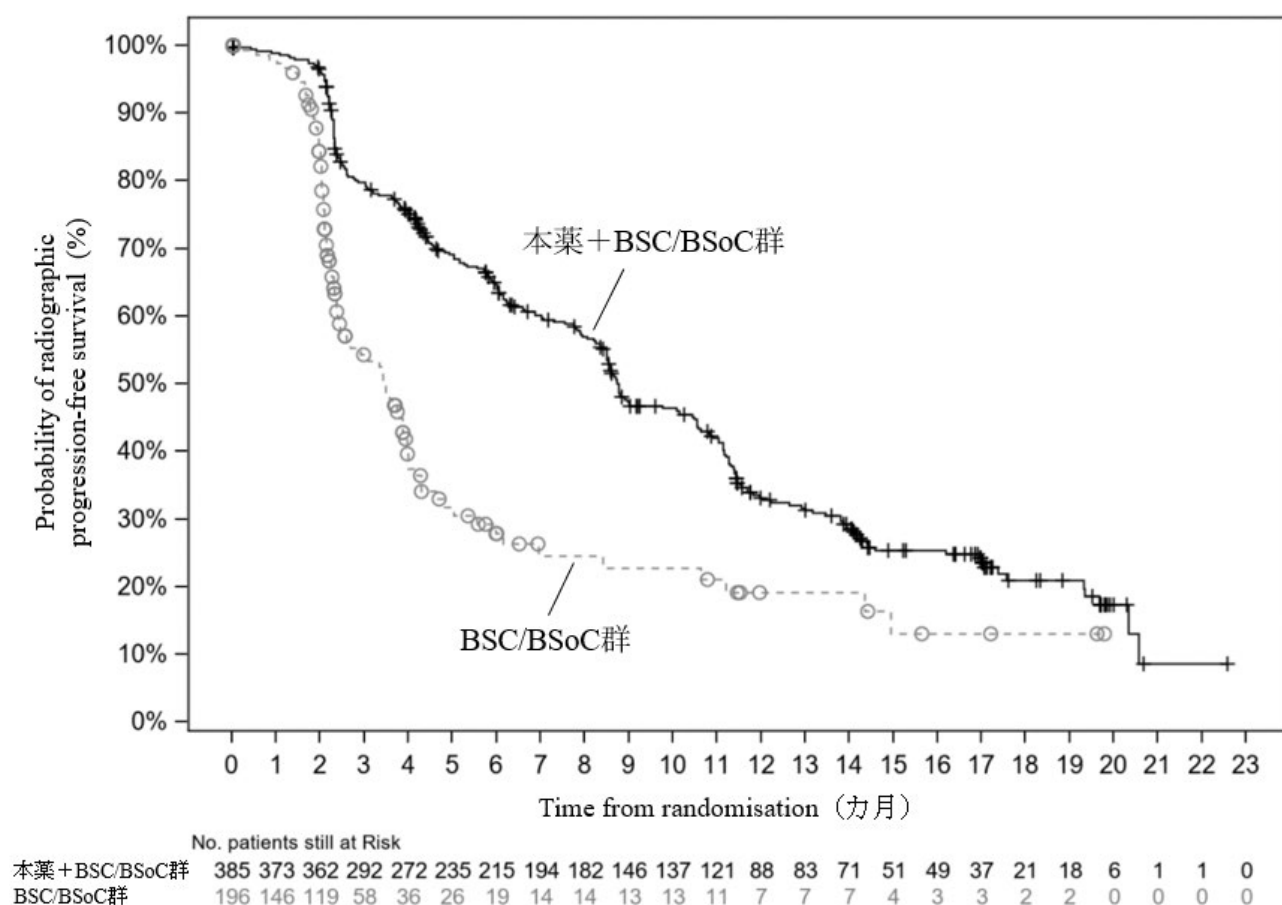


図 1 rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（BICR 判定、PFS-FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ）

また、もう一つの主要評価項目とされた OS の最終解析（2021 年 1 月 27 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 16 及び図 2 のとおりであり、BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群の優越性が検証された。

表 16 OS の最終解析結果 (FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ)

	本薬+BSC/BSoC 群	BSC/BSoC 群
例数	551	280
イベント数 (%)	343 (62.3)	187 (66.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.3 [14.2, 16.9]	11.3 [9.8, 13.5]
ハザード比 [95%CI] <sup>*1</sup>	0.62 [0.52, 0.74]	
p 値 (片側) <sup>*2</sup>	<0.001	

\*1: LDH 値 ( $\leq 260$  IU/L、 $>260$  IU/L)、肝転移の有無 (あり、なし)、ECOG PS (0 又は 1、2) 及び無作為化時に BSC/BSoC に ARSI が含まれるか (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.025

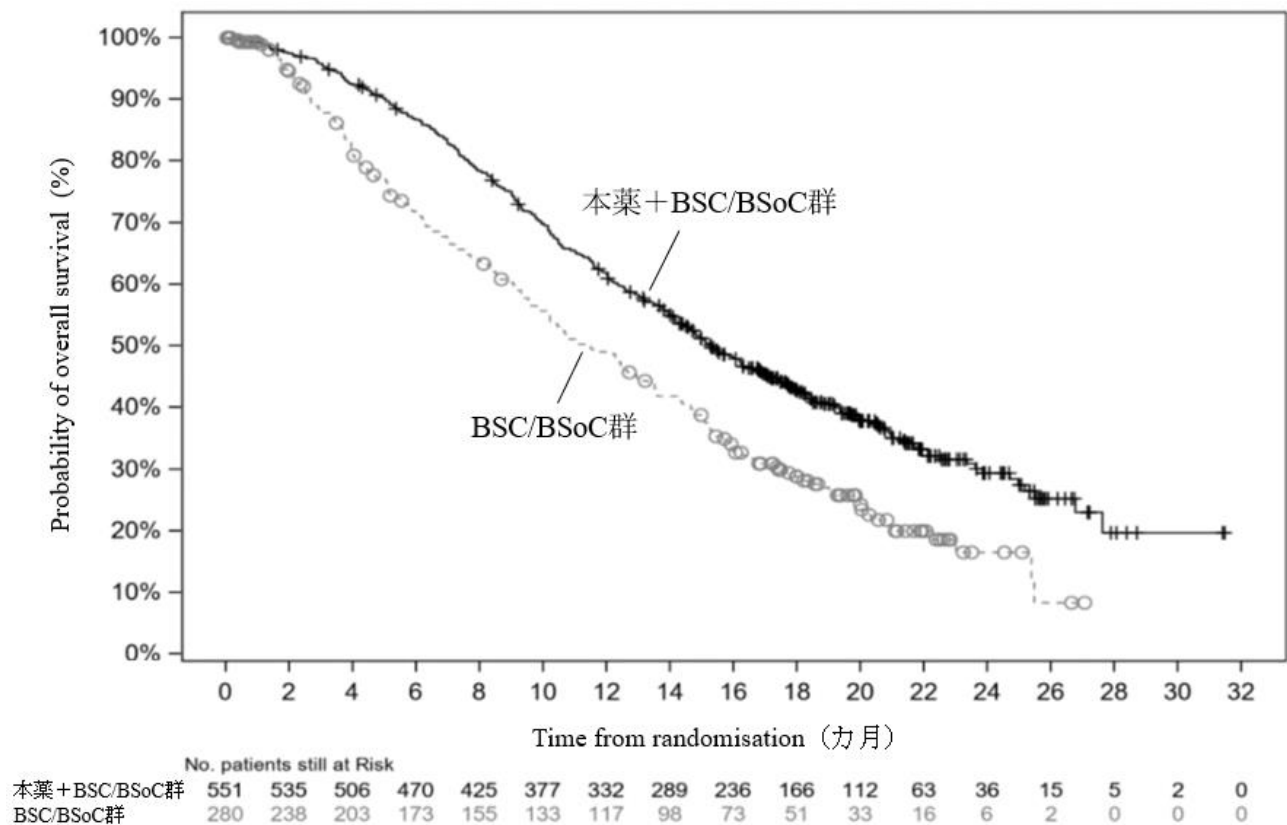


図 2 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ)

安全性について、無作為化治療下の安全性評価期間中 (治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内) の死亡は、本薬+BSC/BSoC 群 68/529 例 (12.9%)、BSC/BSoC 群 19/205 例 (9.3%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬+BSC/BSoC 群 45 例、BSC/BSoC 群 14 例) を除く患者の死因は、本薬+BSC/BSoC 群で敗血症及び不明各 4 例、硬膜下血腫、汎血球減少症、急性肝不全、骨髓機能不全、COVID-19、大腸菌性敗血症、安楽死、頭蓋内出血、肝不全、虚血性脳卒中、中枢神経系転移、多臓器機能不全症候群、誤嚥性肺炎、疾患進行<sup>29)</sup> 及びその他 (医師報告用語: 肺炎) 各 1 例、BSC/BSoC 群で硬膜下血腫、動脈硬化症、心肺停止、疾患進行<sup>29)</sup> 及びその他 (医師報告用語: 原疾患) 各 1 例であった。このうち、本薬+BSC/BSoC 群の汎血球減少症、骨髓機能不全、硬膜下血腫及び頭蓋内出血各 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>29)</sup> 疾患進行は死亡に至った有害事象として報告しないこととされていたが、死亡に至った有害事象として報告された。



また、サブスタディにおいて、治験薬投与下での安全性評価期間中（治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内）の死亡は 5/30 例（16.7%）に認められた。疾患進行による死亡例（3 例）を除く患者の死因は、末期腎疾患及び全身健康状態悪化各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2：PSMAfore 試験＜2021 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：2022 年 10 月 2 日、2024 年 2 月 27 日及び 2025 年 1 月 1 日〕＞）

1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない<sup>30)</sup> PSMA 陽性<sup>12)</sup> の mCRPC 患者（目標症例数：450 例<sup>31)</sup>）を対象に、BSC<sup>32)</sup> の併用下で、本薬と治験担当医師により選択された 2 剤目の ARSI（ABI 又は ENZ）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 72 施設で実施された。

PSMA 陽性が確認され、他のすべての適格性が確認された患者を本薬群又は ARSI 群に 1：1 の割付比で無作為化<sup>33)</sup> することとされた。

本薬の用法・用量は、7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与することとされた。ARSI は各薬剤の添付文書に従って投与し、投与中止基準に該当するまで継続することとされた。また、ARSI 群に割り付けられた患者のうち、画像診断の BICR 判定により進行と判断され、かつ他のクロスオーバー基準を満たした患者は、本薬へのクロスオーバーが可能とされた。

本試験の主要評価項目は、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による rPFS<sup>34)</sup> と設定され、約 156 件の rPFS イベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。本試験に登録され、無作為化された 469 例（本薬群 235 例、ARSI 群 234 例、以下同順）のうち、同意取得の手順が適切でなかった本薬群の 1 例を除く 468 例（234 例、234 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。そのうち、治験薬が投与されなかった 9 例（7 例、2 例）を除く 459 例（227 例、232 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた rPFS の主要解析（2022 年 10 月 2 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 17 及び図 3 のとおりであり、ARSI 群に対する本薬群の優越性が検証された。

<sup>30)</sup> タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療を延期することが適切と担当医師に判断された場合に、組入れ可能とされた。なお、術前又は術後補助療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴については、当該治療の終了から 12 カ月が経過している場合に、組入れ可能とされた。

<sup>31)</sup> 主要評価項目とされた PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による rPFS について、ARSI による治療歴のある mCRPC 患者を対象とした臨床試験等（N Engl J Med 2019; 381: 2506-18 等）における 2 剤目の ARSI の rPFS が 3.5～15 カ月であったことを参考に、ARSI 群における中央値を 6 カ月、ARSI 群に対する本薬群のハザード比を 0.56 と仮定し、本薬群及び ARSI 群への割付比を 1：1、有意水準（片側）を 0.025、イベント数を 156 件とした場合の検出力は 95%以上であることから、観察期間等を考慮して 450 例と設定された。

<sup>32)</sup> ADT の使用は可とされ、他の治験薬、生物学的製剤、免疫療法、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、他の放射性医薬品、PARP 阻害剤及び半身放射線療法の使用は不可とされた。また、本薬群では ARSI の使用は不可とされた。

<sup>33)</sup> ARSI による治療歴（CRPC に対する治療、HSPC に対する治療）及び BPI-SF の項目 3 に基づく症状（無症候性又は軽度症候性（スコア 0～3）、症候性（スコア 4 以上））が層別因子とされた。

<sup>34)</sup> 無作為化された日から、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく画像診断上の疾患進行又はあらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン時点の評価が行われていない患者は、無作為化された日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最後の評価可能な画像評価日
- ・ 疾患進行又は死亡の前に 2 回以上画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が 2 回以上実施されなかった前の最後の評価可能な画像評価日

表 17 rPFS の主要解析結果 (BICR 判定、FAS、2022 年 10 月 2 日データカットオフ)

	本薬群	ARSI 群
例数	233 <sup>*1</sup>	234
イベント数 (%)	60 (25.8)	106 (45.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.30 [6.77, -]	5.55 [4.04, 5.95]
ハザード比 [95%CI] <sup>*2</sup>	0.41 [0.29, 0.56]	
p 値 (片側) <sup>*3</sup>	0.00000001	

－：推定不能、\*1：本薬群の 1 例は rPFS の主要解析のデータカットオフ日 (2022 年 10 月 2 日) 以降に無作為化されたため、rPFS の主要解析に係る有効性の解析対象は 467 例 (本薬群 233 例、ARSI 群 234 例) とされた、\*2：ARSI による治療歴 (CRPC に対する治療、HSPC に対する治療) 及び BPI-SF の項目 3 に基づく症状 (無症候性又は軽度症候性 (スコア 0～3)、症候性 (スコア 4 以上)) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*3：層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.025

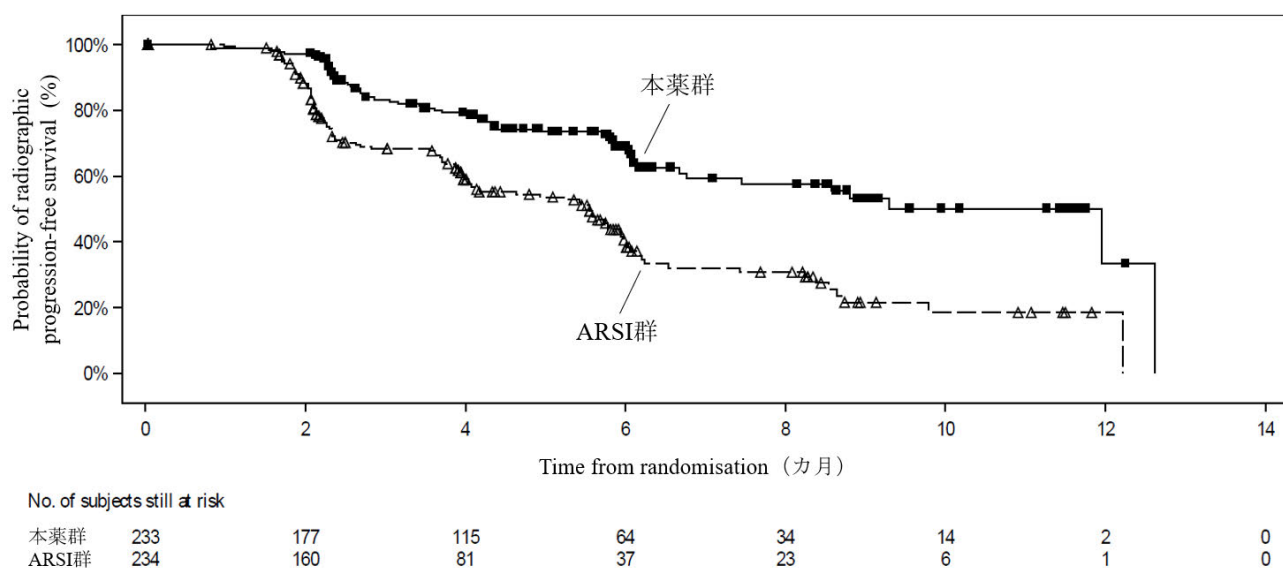


図 3 rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、FAS、2022 年 10 月 2 日データカットオフ)

安全性について、無作為化治療下の安全性評価期間中 (治験薬の投与開始日から投与終了の来院後 30 日以内、本薬の投与終了後 41 日以内若しくは ARSI の投与終了後 30 日以内のいずれか遅い日まで<sup>35)</sup>) の死亡は、本薬群 4/227 例 (1.8%)、ARSI 群 9/232 例 (3.9%) に認められた。疾患進行による死亡例 (ARSI 群 4 例) を除く患者の死因は、本薬群で心停止、腸管虚血、COVID-19 肺炎及び敗血症各 1 例、ARSI 群で心停止、多臓器機能不全症候群、脳卒中、昏睡及び呼吸困難各 1 例であった。このうち、ARSI 群の脳卒中 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、クロスオーバー治療の安全性評価期間中 (本薬の投与開始日から投与終了の来院後 30 日以内又は本薬の投与終了後 41 日以内のいずれか遅い日まで) の死亡は、本薬へのクロスオーバーがされた 10/134 例 (7.5%) に認められた。疾患進行による死亡例 (7 例) を除く患者の死因は、心肺停止、全身健康状態悪化及び硬膜下血腫各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<sup>35)</sup> ARSI 群の患者が本薬にクロスオーバーした場合には、当該定義による終了日と本薬投与開始前日のいずれか早い日までの期間とされた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、PSMA 陽性の mCRPC 患者における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、海外第Ⅲ相試験（VISION 試験及び PSMAfore 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、PSMAfore 試験及び VISION 試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）のパート 2 及びパート 3 を中心に評価する方針とした。

#### 7.R.1.1 治験実施計画書からの逸脱について

##### <VISION 試験>

VISION 試験（2021 年 1 月 27 日データカットオフ）において、本薬+BSC/BSoC 群の 50.6%（279/551 例）及び BSC/BSoC 群の 38.6%（108/280 例）に治験実施計画書からの逸脱が認められた。

申請者は、治験実施計画書からの逸脱が有効性及び安全性評価に及ぼす影響について、以下のように説明した。

認められた治験実施計画書からの逸脱の内訳は、表 18 のとおりであった。

表 18 治験実施計画書からの逸脱の内訳（VISION 試験、FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬+BSC/BSoC 群 551 例	BSC/BSoC 群 280 例
治験実施計画書からの逸脱	279 (50.6)	108 (38.6)
治験手順又は評価	128 (23.2)	42 (15.0)
選択・除外基準	111 (20.1)	44 (15.7)
同意取得	49 (8.9)	26 (9.3)
治験薬投与	37 (6.7)	2 (0.7)
無作為化の手順	28 (5.1)	7 (2.5)
重篤な有害事象の報告遅延	20 (3.6)	5 (1.8)
その他*	13 (2.4)	1 (0.4)
来院規定	10 (1.8)	16 (5.7)
併用禁止薬の使用	4 (0.7)	11 (3.9)

\*：IRB が承認していない文書の使用、委任・トレーニングに関する記録の欠如、その他の GCP 文書の逸脱等

高頻度に認められた①治験手順又は評価、②選択・除外基準及び③同意取得の逸脱の有無別の有効性について、rPFS の解析<sup>36)</sup>では、患者数が少数であった同意取得の逸脱ありの患者を除いて、概ね一貫した結果が得られ、OS の解析<sup>37)</sup>でも同様であった。さらに、①、②及び③の逸脱の有無別の安全性について、両群間で発現割合に差異が認められた有害事象に特定の傾向は示されておらず、逸脱の有無による安全性への明らかな影響は示唆されなかった。以上より、VISION 試験における治験実施計画書からの逸脱が有効性及び安全性評価に及ぼす影響は小さいと考える。

<sup>36)</sup> rPFS の主解析と同様の層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく rPFS の BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群のハザード比 [95%CI] は、①逸脱あり：0.43 [0.23, 0.79]、逸脱なし：0.42 [0.32, 0.56]（以下同順）、②0.38 [0.19, 0.78]、0.41 [0.31, 0.54]、③1.04 [0.37, 2.92]、0.39 [0.30, 0.51] であった。

<sup>37)</sup> OS の主解析と同様の層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく OS の BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群のハザード比 [95%CI] は、①逸脱あり：0.50 [0.30, 0.83]、逸脱なし：0.65 [0.53, 0.79]（以下同順）、②0.65 [0.41, 1.03]、0.59 [0.48, 0.72]、③0.83 [0.44, 1.56]、0.61 [0.50, 0.74] であった。

## <PSMAfore 試験>

PSMAfore 試験（2024 年 2 月 27 日データカットオフ）において、本薬群の 86.3%（202/234 例）及び ARSI 群の 79.1%（185/234 例）に治験実施計画書からの逸脱が認められた。

申請者は、治験実施計画書からの逸脱が有効性及び安全性評価に及ぼす影響について、以下のように説明した。

認められた治験実施計画書からの逸脱の内訳は、表 19 のとおりであった。

表 19 治験実施計画書からの逸脱の内訳（PSMAfore 試験、FAS、2024 年 2 月 27 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 234 例	ARSI 群 234 例
治験実施計画書からの逸脱	202（86.3）	185（79.1）
GCP 不遵守 <sup>*1</sup>	171（73.1）	168（71.8）
治験薬投与	70（29.9） <sup>*2</sup>	7（3.0）
治験中止手順の不履行	47（20.1） <sup>*3</sup>	19（8.1）
除外基準	14（6.0）	13（5.6）
選択基準	7（3.0）	16（6.8）
併用禁止薬の使用	2（0.9）	1（0.4）

\*1：無作為化における層別因子の誤り、バイオマーカー検討等の検体収集、COVID-19 以外の理由による来院の逸脱等、

\*2：逸脱のうち 26 例が本薬の製造中断に関連していた、\*3：逸脱のうち 42 例が本薬の製造中断に関連していた

高頻度に認められた①GCP 不遵守、②治験薬投与及び③治験中止手順の不履行の逸脱の有無別の有効性について、rPFS の解析<sup>38)</sup> で一貫した結果が得られた。また、治験薬の製造が中断したことによる逸脱が一定の割合<sup>39)</sup> で認められたことから、本薬の製造中断を考慮した rPFS の補足的解析<sup>40)</sup>（2022 年 10 月 2 日データカットオフ）を実施した結果、ARSI 群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.44 [0.31, 0.62] であり、主要解析結果（表 17）と明確な差異は認められなかった。さらに、①、②及び③の逸脱の有無別の安全性について、両群間で発現割合に差異が認められた有害事象に特定の傾向は示されておらず、逸脱の有無による安全性への明らかな影響は示唆されなかった。以上より、PSMAfore 試験における治験実施計画書からの逸脱が有効性及び安全性評価に及ぼす影響は小さいと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験及び PSMAfore 試験において認められた治験実施計画書からの逸脱に関する申請者の説明、並びに治験実施計画書からの逸脱が認められた各集団における有効性及び安全性の結果を踏まえると、VISION 試験及び PSMAfore 試験の結果に基づき本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

<sup>38)</sup> rPFS の主解析と同様の層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく rPFS の ARSI 群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、①逸脱あり：0.46 [0.35, 0.60]、逸脱なし：0.50 [0.33, 0.76]（以下同様）、②0.29 [0.12, 0.70]、0.50 [0.39, 0.64]、③0.15 [0.07, 0.34]、0.58 [0.46, 0.73] であった。

<sup>39)</sup> 本薬群の 72 例（31.7%）及び ARSI 群に組み入れられた患者のうち本薬にクロスオーバーした患者の 18 例（13.4%）に逸脱が認められた。

<sup>40)</sup> 以下の患者はそれぞれ該当する日で打ち切りとすることとされ、rPFS の主解析と同様の層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき ARSI 群に対する本薬群のハザード比が推定された。

- 2～6 回目の投与において 4 週間以上の投与の遅れ（最終投与日から 10 週間超）が認められた患者は、最後の評価可能な画像評価日
- 治療開始の遅れ（無作為化された日から 18 日超）が認められた患者は、無作為化された日

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下の項に示す検討の結果、1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者、及び 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群及び対象患者の設定について

#### 7.R.2.1.1 VISION 試験における対照群及び対象患者の設定について

申請者は、VISION 試験の対照群について、以下のように説明した。

VISION 試験の計画時点において、対象患者である 1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者に対して標準的治療は確立していなかったこと、並びに当該患者に対して使用可能な薬剤及び処方状況は国又は地域によって異なっていたことから、対照群として BSC/BSoC<sup>25)</sup> を設定した。また、BSC/BSoC として ARSI を使用不可とした場合、BSC/BSoC 群に無作為化された患者が試験を早期に中止する可能性があること等から、BSC/BSoC として ARSI を使用可能とした。なお、ARSI の使用が有効性評価に及ぼす影響を考慮して、無作為化時の BSC/BSoC に ARSI が含まれるか否かを層別因子<sup>23)</sup> の一つとして設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験では、2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者の他、1 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴があり、2 剤目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療の適応にならないと治験担当医師に判断された患者<sup>41)</sup> が組入れ可能とされた。しかしながら、試験の後治療として、本薬＋BSC/BSoC 群の 14.9% (99/551 例)、BSC/BSoC 群の 18.9% (53/280 例) にカバジタキセルが投与されていたことを踏まえると、2 剤目のタキサン系抗悪性腫瘍剤としてカバジタキセルが使用できる患者が VISION 試験に組み入れられていた可能性が否定できない。以上より、対照薬としてカバジタキセルも設定しなかったことは適切ではなかったと考える。したがって、VISION 試験に基づく本薬の臨床的位置付け及び投与対象については、対照薬の設定も考慮した上で検討する必要があると判断した (7.R.4.1 項参照)。

一方で、上記以外の対照群の設定について、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.1.2 PSMAfore 試験における対照群及び対象患者の設定について

申請者は、PSMAfore 試験の対照群について、以下のように説明した。

PSMAfore 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2020) 等において、PSMAfore 試験の対象患者である、1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない mCRPC 患者に対する治療選択肢として、DTX、2 剤目の ARSI 等が推奨されていた。しかしながら、タキサン系抗悪性腫瘍剤は、骨髄抑制や末梢神経障害等の QOL に影響を及ぼす副作用が問題となること等から、選択されないことも多く、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療の延期を希望する患者ではアンメットニーズが存在する。以上を踏まえ、PSMAfore 試験では、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がなく、当該治療を延期することが適切と判断された mCRPC 患者を対象患者として設定し、対照群に 2 剤目の ARSI を設定することとした。

<sup>41)</sup> タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療歴が 1 剤のみの患者は、本薬＋BSC/BSoC 群の 59.0% (325/551 例)、BSC/BSoC 群の 55.7% (156/280 例) であった。

また、申請者は、国内外の診療ガイドラインで推奨されている DTX を対照群に設定しなかった PSMAfore 試験の結果に基づき、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない mCRPC 患者に対する本薬の有効性を評価することの適切性について、以下のように説明した。

下記の点等を踏まえ、対照群として 2 剤目の ARSI を設定した PSMAfore 試験に基づき、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性を評価することは適切と考える。

- 2 剤目の ARSI は、国内外の診療ガイドラインにおいて推奨されている治療選択肢の一つであり、米国の使用実態として PSMAfore 試験の対象患者に対する治療として最も選択されるのは 2 剤目の ARSI である旨の報告（Clin Genitourin Cancer 2020; 18: 284-94 等）があること。また、国内の使用実態として、mHSPC に対して ARSI による治療歴のある mCRPC 患者に対して、タキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法よりも 2 剤目の ARSI が選択されることが多い旨の報告（Adv Ther 2022; 39: 2236-55）があること
- PSMAfore 試験において ARSI 群に組み入れられ BICR 判定により PD と判断された患者のうち、77.5%（134/173 例）が本薬にクロスオーバーしたことから、PSMAfore 試験に組み入れられた患者はタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を延期したい意向があったと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PSMAfore 試験の対象患者に対して、日常診療では患者の状態、前治療歴、選好等に応じて治療の選択が行われることは理解するものの、当該患者に対する治療選択肢として国内外の診療ガイドラインにおいて DTX が推奨されていること、NCCN ガイドライン（v.4.2024）では 2 剤目の ARSI と比較して DTX が強く推奨されていること、及び国内の使用実態の報告（Adv Ther 2022; 39: 2236-55）において、mCRPC に対して ARSI による治療歴のある mCRPC 患者では、2 剤目の ARSI よりも化学療法が選択されることが多いとされていることを踏まえると、PSMAfore 試験の対照薬として DTX を設定しなかったことは適切ではなかったと考える。したがって、PSMAfore 試験に基づく本薬の臨床的位置付け及び投与対象については、対照薬の設定も考慮した上で検討する必要があると判断した（7.R.4.1 項参照）。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、VISION 試験及び PSMAfore 試験における主要評価項目について、以下のように説明した。

rPFS は、骨転移を有する患者が多い前立腺癌における疾患進行を評価する指標として広く用いられている。mCRPC 患者において rPFS が延長することは、骨転移に伴う骨関連事象や腫瘍の増大に伴う尿路閉塞の抑制等により、患者の身体機能及び QOL の維持に繋がり、臨床的に意義があると考えことから、VISION 試験の主要評価項目として OS に加えて rPFS を設定し、PSMAfore 試験の主要評価項目として rPFS を設定した。

また、申請者は、A11201 試験における主要評価項目について、以下のように説明した。

日本人の PSMA 陽性の mCRPC 患者における本薬による腫瘍縮小効果を評価することを目的として、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の奏効率を設定した。なお、スクリーニング期間内にベースラインの画像評価の中央判定を行い、患者が測定可能病変を有することを確認した後に、放射線治療病室等の入院調整を含む治験手順を実施することは運用上困難であると考えたことから、奏効率の判定者を治験担当医師とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験及び PSMAfore 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであること等を考慮すると、有効性の指標としては OS が重要と考えるものの、当該患者における rPFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能である。

また、A11201 試験は非盲検試験として実施されたことから、主要評価項目は BICR 判定による奏効率を設定すべきであった。したがって、A11201 試験における本薬の有効性については、治験担当医師判定による奏効率に加え、BICR 判定による奏効率の結果も確認した上で評価する必要があると判断した。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

#### <VISION 試験>

申請者は、VISION 試験における有効性の結果について、以下のように説明した。

VISION 試験の主要評価項目とされた rPFS 及び OS について、BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群の優越性が検証された（7.1.2.1 項参照）。

VISION 試験では、試験開始後に有効性の解析対象集団が変更された（表 14）ものの、変更前（治験実施計画書第 2 版）の有効性解析対象集団である FAS における、主要解析時点での BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群の rPFS のハザード比 [99.2%CI]<sup>42)</sup> は 0.43 [0.32, 0.58] であり、PFS-FAS における結果（表 15）と明確な差異は認められなかった。したがって、解析対象集団の変更が本薬の有効性の評価結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、本薬+BSC/BSoC 群と比べて BSC/BSoC 群で同意撤回により治験薬が投与されなかった患者及び治験治療中止に至った患者の割合が高かった<sup>43)</sup> ものの、脱落による打ち切りが BSC/BSoC 群の rPFS 及び OS の結果に及ぼす影響を検討した複数の補足的解析<sup>44)</sup> の結果、各解析における BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群の rPFS のハザード比の点推定値の範囲は 0.40～0.77 と一貫して 1 を下回ったことを踏まえると、同意撤回による治験薬の未投与及び治験治療中止に至った患者が VISION 試験の有効性の評価結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

併用された BSC/BSoC の薬剤別（ARSI、ARSI 以外の抗アンドロゲン薬、ADT、糖質コルチコイド、骨修飾薬）の部分集団における有効性について、薬剤の種類にかかわらず、いずれの集団においても BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群の rPFS 及び OS のハザード比は 1 を下回ったことから、併用された BSC/BSoC の種類によらず本薬の有効性は期待できると考える。

<sup>42)</sup> PFS-FAS における rPFS の主解析と同様の層別 Cox 比例ハザードモデル。

<sup>43)</sup> VISION 試験の FAS のうち、いずれかの治験薬が投与されなかった患者は本薬+BSC/BSoC 群 22 例（4.0%）、BSC/BSoC 群 79 例（28.2%）であった（主な理由は同意撤回（本薬+BSC/BSoC 群 3 例、BSC/BSoC 群 46 例）、投与開始前の有害事象（本薬+BSC/BSoC 群 6 例、BSC/BSoC 群 0 例））。また、同意撤回により本薬の投与中止に至った患者は本薬+BSC/BSoC 群 23 例（4.2%）、同意撤回により BSC/BSoC の投与中止に至った患者は、本薬+BSC/BSoC 群 51 例（9.3%）、BSC/BSoC 群 36 例（12.9%）であった。同意撤回による治験中止のために追跡不能となった患者は、本薬+BSC/BSoC 群 29 例（5.3%）及び BSC/BSoC 群 53 例（18.9%）であった。

<sup>44)</sup> ①本薬+BSC/BSoC 群での脱落をすべてイベントとして扱った解析、②両群又は③BSC/BSoC 群で最長生存期間が得られた上位 20%の患者のハザードに基づき、BSC/BSoC 群の脱落のデータを多重補完した解析、④脱落後のハザードが変わらないと仮定して脱落例のデータを多重補完した解析、⑤BSC/BSoC 群における脱落後のハザードが rPFS 及び OS においてそれぞれ 60%及び 38%減少すると仮定して脱落例のデータを多重補完した解析、⑥BSC/BSoC 群に対する本薬+BSC/BSoC 群の rPFS 及び OS のハザード比の信頼区間（それぞれ 99.2%CI 及び 95%CI）の上限値が 1 以上となる BSC/BSoC 群における脱落後のハザードを検討した tipping-point 解析及び⑦上記①と同じハザード比となる BSC/BSoC 群における脱落後のハザードを検討した tipping-point 解析を実施した。なお、上記⑤～⑦について、本薬+BSC/BSoC 群における脱落後のハザードは変わらないと仮定した。

## <PSMAfore 試験>

申請者は、PSMAfore 試験における有効性の結果について、以下のように説明した。

PSMAfore 試験の主要評価項目とされた rPFS について、ARSI 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.2 項参照）。また、副次評価項目とされた OS について、1 回目の中間解析（2022 年 10 月 2 日データカットオフ）の後に、2 回目の中間解析が追加<sup>45)</sup>された。さらに 3 回目の中間解析（2024 年 2 月 27 日データカットオフ）のデータベースロック後、3 回目の中間解析及び最終解析におけるハザード比の推定方法が、クロスオーバーの影響を RPSFT モデルにより考慮した方法から、クロスオーバーの影響を考慮しない方法に変更され（統計解析計画書第 5 版（2024 年 5 月 17 日付け））<sup>46)</sup>、最終解析（2025 年 1 月 1 日データカットオフ）における ARSI 群に対する本薬群のハザード比[95%CI]は 0.91[0.72, 1.14]であった<sup>47)</sup>。

機構は、上記の解析計画変更の経緯を踏まえると、変更前の解析計画に基づく結果も重要であると考え、クロスオーバーの影響を RPSFT モデルにより考慮した方法による OS の解析結果について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

統計解析計画書第 5 版（2024 年 5 月 17 日付け）における変更前の解析計画に基づく最終解析（2025 年 1 月 1 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 4 のとおりであり、当該結果も踏まえ、PSMAfore 試験の対象患者に対する本薬の有効性が示されたと考える。

表 20 OS の最終解析結果（PSMAfore 試験、FAS、2025 年 1 月 1 日データカットオフ）

	本薬群	ARSI 群
例数	234	234
イベント数 (%)	142 (60.7)	157 (67.1)
中央値 [95%CI] (カ月) *1	24.48 [19.55, 28.94]	23.13 [19.61, 25.53]
ハザード比 [95%CI] *2	0.835 [0.545, 1.280]	

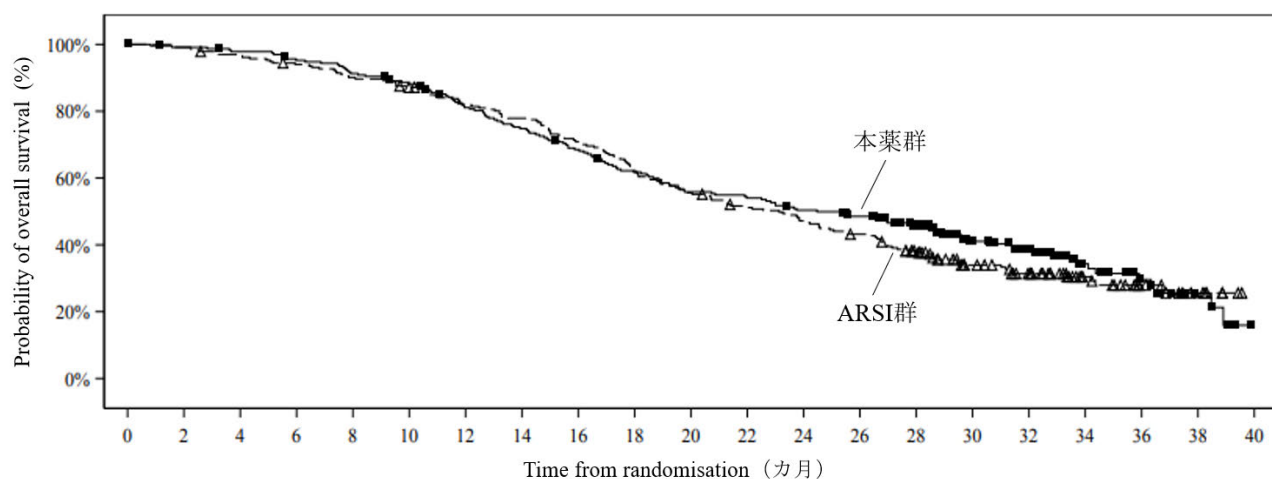
\*1：Kaplan-Meier 法、\*2：RPSFT モデルによりクロスオーバーの影響を調整した生存時間に対して、ARSI による治療歴（CRPC に対する治療、HSPC に対する治療）及び BPI-SF の項目 3 に基づく症状（無症候性又は軽度症候性（スコア 0～3）、症候性（スコア 4 以上））を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき推定した。クロスオーバーの影響を調整した結果、観察期間内にイベントが発生しなかった患者は打切りとされ、ARSI 群のイベント数は 131 件（56.0%）であった

<sup>45)</sup> 治験実施計画書改訂第 3 版（2023 年 2 月 21 日付け）において、OS の 1 回目の中間解析時点では観察期間が短かったため、本薬群に無作為化されたすべての患者が治験治療を完了した時点での解析を行うために追加された。

<sup>46)</sup> 米国の規制当局からの指摘に基づく変更

<sup>47)</sup> クロスオーバーの影響を調整せず、ARSI による治療歴（CRPC に対する治療、HSPC に対する治療）及び BPI-SF の項目 3 に基づく症状（無症候性又は軽度症候性（スコア 0～3）、症候性（スコア 4 以上））を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析結果





No. of subjects still at risk

本薬群	234	229	225	218	209	200	181	167	152	136	123	119	110	103	85	57	45	24	15	6	0
ARSI群	234	232	226	218	209	200	187	178	162	142	127	115	106	96	79	56	44	25	14	7	0

図4 OSの最終解析時のKaplan-Meier 曲線 (PSMAfore 試験、FAS、2025年1月1日データカットオフ)

機構は、ARSI 群において選択された ARSI の薬剤別の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験実施計画書において、ARSI 群に割り付けられた場合に投与する ARSI の薬剤 (ABI 又は ENZ) は、前治療とは異なる薬剤を無作為化前に選択する旨を規定していたが、無作為化前に選択された ARSI の薬剤の情報は症例報告書において収集していなかった。前治療で投与された ARSI の薬剤 (ABI 又は ENZ) 別の部分集団における rPFS の解析結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 前治療で投与された ARSI の薬剤 (ABI 又は ENZ) 別の部分集団における rPFS の解析結果 (PSMAfore 試験、BICR 判定、FAS、2022 年 10 月 2 日データカットオフ)

薬剤*1	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]
ABI	本薬群	118	32 (27.1)	11.96 [6.67, -]	0.39 [0.25, 0.61]
	ARSI 群	130	57 (43.8)	5.55 [3.94, 6.08]	
ENZ	本薬群	94	23 (24.5)	9.30 [6.11, -]	0.41 [0.24, 0.69]
	ARSI 群	83	41 (49.4)	5.55 [3.88, 6.01]	

－：推定不能、\*1：前治療で ABI 及び ENZ 以外の薬剤を投与された患者が本薬群で 21 例、ARSI 群で 21 例認められた、\*2：ARSI による治療歴 (CRPC に対する治療、HSPC に対する治療) 及び BPI-SF の項目 3 に基づく症状 (無症候性又は軽度症候性 (スコア 0～3)、症候性 (スコア 4 以上)) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

## <A11201 試験>

申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

A11201 試験の主要評価項目の閾値について、パート 2 の対象患者は VISION 試験と同様に、1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある mCRPC 患者であり、当該患者における標準的治療は確立していないことから 5%と設定した。また、パート 3 の対象患者は PSMAfore 試験と同様に、ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない mCRPC 患者であることから、ARSI による治療歴のある mCRPC 患者を対象とした臨床試験 (N Engl J Med 2019; 381: 2506-18 等) における 2 剤目の ARSI の PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の奏効率が 4～11.5%であったことを参考に、閾値を 12%と設定した。

A11201 試験のパート 2 及びパート 3 において、主要評価項目とされた PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による軟部組織病変の奏効率 [90%CI] (%) は、それぞれ 25.0 [7.2, 52.7] 及び 33.3 [15.6, 55.4] であり、いずれも 90%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率を上回った (7.1.1.1 項参照)。また、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による軟部組織病変の奏効率 [90%CI] (%) は、それぞれ 16.7 [0.9, 58.2] (1/6 例) 及び 36.4 [13.5, 65.0] (4/11 例) であり、治験担当医師判定による結果との間に明確な差異は認められなかった。

以上より、日本人の 1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者、及び 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者、及び 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する本薬投与の有効性は示されたと判断した。

- VISION 試験の主要評価項目とされた rPFS 及び OS について、BSC/BSoC 群に対する本薬 + BSC/BSoC 群の優越性が検証されたこと
- PSMAfore 試験の主要評価項目とされた rPFS について、ARSI 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。また、副次評価項目とされた OS について、ARSI 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと
- PSMAfore 試験の対照群で選択された薬剤別の本薬の有効性について、本来であれば、無作為化前に選択された ARSI の情報に基づき検討すべきであるが、前治療で投与された ARSI の薬剤 (ABI 又は ENZ) 別の部分集団解析において、rPFS の結果に明確な差異は認められなかったことを踏まえると、対照群の薬剤別の rPFS の結果についても明確な差異はないと推測できること
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られていたことから評価には限界があるものの、A11201 試験のパート 2 及びパート 3 の結果から、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できること

ただし、タキサン系抗悪性腫瘍剤と比較した本薬の臨床的位置付けについては、VISION 試験及び PSMAfore 試験における対照群及び対象患者の設定 (7.R.2.1 項参照) に加え、A11201 試験の閾値奏効率の設定に関する下記の点も踏まえ、7.R.4 項において検討する。

- 1 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴があり、かつ 2 剤目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療が適応にならないと治験担当医師に判断され、パート 2 に組み入れられた 3 例のうち 2 例で後治療としてカバジタキセルが投与されており、組入れ時にカバジタキセルが適応となる患者が含まれていた可能性があることから、対象患者において標準的治療が確立していないことを理由に閾値奏効率を 5% と設定したことは適切ではなかったと考えること
- パート 3 の対象患者は、PSMAfore 試験と同様に、DTX が治療選択肢の一つとなる患者であることから、DTX の奏効率を考慮せず閾値奏効率を 12% と設定したことは適切ではなかったと考えること

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、7.2 項参照）

機構は、以下の項に示す検討の結果、ARSI による治療歴、又は ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者における本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、腎機能障害、頭蓋内出血及び二次性悪性腫瘍であり、本薬投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、VISION 試験及び PSMAfore 試験において認められた安全性情報を基に、本薬+BSC/BSoC 投与及び本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

#### <VISION 試験>

VISION 試験における安全性の概要は表 22 のとおりであった。また、本薬+BSC/BSoC 群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 23 のとおりであった。本薬+BSC/BSoC 群で 1%以上に認められた死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 22 安全性の概要（VISION 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、2023 年 12 月 14 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例	BSC/BSoC 群 205 例 <sup>*2</sup>
全有害事象	518 (97.9)	170 (82.9)
Grade 3 以上の有害事象	284 (53.7)	79 (38.5)
死亡に至った有害事象	19 (3.6)	6 (2.9)
重篤な有害事象	195 (36.9)	58 (28.3)
投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup>	87 (16.4)	16 (7.8)
本薬	63 (11.9)	1 (0.5)
BSC/BSoC	47 (8.9)	16 (7.8)
休薬に至った有害事象 <sup>*1</sup>	113 (21.4)	14 (6.8)
本薬	85 (16.1)	2 (1.0)
BSC/BSoC	50 (9.5)	14 (6.8)
減量に至った有害事象 <sup>*1</sup>	45 (8.5)	7 (3.4)
本薬	30 (5.7)	0
BSC/BSoC	17 (3.2)	7 (3.4)

<sup>\*1</sup>：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、<sup>\*2</sup>：本薬+BSC/BSoC 群に無作為化されたが BSC/BSoC のみを投与された 4 例を含む（有害事象により、1 例で本薬の初回投与が中止され、2 例で初回投与が休薬となったため、当該患者が集計されている）。

表 23 本薬+BSC/BSoC 群で一定以上の発現が認められた有害事象\*1  
(VISION 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、2023 年 12 月 14 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例	BSC/BSoC 群 205 例*3
全有害事象		
疲労	229 (43.3)	47 (22.9)
口内乾燥	205 (38.8)	1 (0.5)
悪心	189 (35.7)	34 (16.6)
貧血	169 (31.9)	27 (13.2)
背部痛	125 (23.6)	31 (15.1)
関節痛	118 (22.3)	26 (12.7)
食欲減退	113 (21.4)	30 (14.6)
便秘	107 (20.2)	23 (11.2)
下痢	101 (19.1)	6 (2.9)
嘔吐	100 (18.9)	13 (6.3)
血小板減少症	91 (17.2)	9 (4.4)
リンパ球減少症	75 (14.2)	8 (3.9)
白血球減少症	66 (12.5)	4 (2.0)
尿路感染	60 (11.3)	2 (1.0)
体重減少	58 (11.0)	20 (9.8)
骨痛	58 (11.0)	17 (8.3)
呼吸困難	54 (10.2)	20 (9.8)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	68 (12.9)	10 (4.9)
血小板減少症	42 (7.9)	2 (1.0)
リンパ球減少症	41 (7.8)	1 (0.5)
疲労	31 (5.9)	3 (1.5)
尿路感染	20 (3.8)	1 (0.5)
背部痛	19 (3.6)	8 (3.9)
好中球減少症	18 (3.4)	1 (0.5)
高血圧	16 (3.0)	3 (1.5)
骨痛	13 (2.5)	5 (2.4)
白血球減少症	13 (2.5)	1 (0.5)
血尿	13 (2.5)	1 (0.5)
重篤な有害事象		
貧血	15 (2.8)	1 (0.5)
尿路感染	13 (2.5)	1 (0.5)
血尿	11 (2.1)	1 (0.5)
投与中止に至った有害事象*2		
貧血	16 (3.0)	0
血小板減少症	15 (2.8)	0
疲労	7 (1.3)	0
白血球減少症	7 (1.3)	0
休薬に至った有害事象*2		
貧血	28 (5.3)	0
血小板減少症	19 (3.6)	0
白血球減少症	8 (1.5)	0
減量に至った有害事象*2		
血小板減少症	10 (1.9)	0
疲労	10 (1.9)	2 (1.0)
貧血	7 (1.3)	0

\*1：全有害事象は発現割合が 10%以上、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は発現割合が 2% 以上、それ以外は発現割合が 1%以上の事象、\*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、\*3：本薬+BSC/BSoC 群に無作為化されたが BSC/BSoC のみを投与された 4 例を含む。

## <PSMAfore 試験>

PSMAfore 試験における安全性の概要は表 24 のとおりであった。また、本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 25 のとおりであった。本薬群で 1%以上に認められた死亡に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 24 安全性の概要 (PSMAfore 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、2024 年 2 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例
全有害事象	224 (98.7)	226 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	81 (35.7)	112 (48.3)
死亡に至った有害事象	4 (1.8)	5 (2.2)
重篤な有害事象	46 (20.3)	75 (32.3)
投与中止に至った有害事象	13 (5.7)	12 (5.2)
休薬に至った有害事象	28 (12.3)	45 (19.4)
減量に至った有害事象	8 (3.5)	36 (15.5)

表 25 本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象\*  
(PSMAfore 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、2024 年 2 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例
全有害事象		
口内乾燥	131 (57.7)	6 (2.6)
無力症	74 (32.6)	67 (28.9)
悪心	72 (31.7)	27 (11.6)
貧血	61 (26.9)	44 (19.0)
疲労	53 (23.3)	59 (25.4)
便秘	50 (22.0)	33 (14.2)
食欲減退	49 (21.6)	43 (18.5)
関節痛	45 (19.8)	54 (23.3)
下痢	38 (16.7)	21 (9.1)
COVID-19	36 (15.9)	27 (11.6)
背部痛	31 (13.7)	46 (19.8)
嘔吐	26 (11.5)	11 (4.7)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	14 (6.2)	16 (6.9)
リンパ球数減少	9 (4.0)	1 (0.4)
血中 ALP 増加	8 (3.5)	6 (2.6)
血小板減少症	5 (2.2)	2 (0.9)
リパーゼ増加	5 (2.2)	1 (0.4)
重篤な有害事象		
貧血	4 (1.8)	3 (1.3)
尿路感染	4 (1.8)	4 (1.7)
敗血症	3 (1.3)	0
投与中止に至った有害事象		
口内乾燥	3 (1.3)	0
血小板減少症	3 (1.3)	0
休薬に至った有害事象		
COVID-19	7 (3.1)	4 (1.7)
貧血	4 (1.8)	2 (0.9)

\*: 全有害事象は発現割合が 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 2%以上、それ以外は発現割合が 1%以上の事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群及び PSMAfore 試験の本薬群において、一定以上の発現割合で認められた有害事象については、本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、A11201 試験のパート 2 及びパート 3、VISION 試験並びに PSMAfore 試験において認められた安全性情報を基に、本薬+BSC/BSoC 投与及び本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

#### <A11201 試験のパート 2 及び VISION 試験>

A11201 試験のパート 2 及び VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 26 のとおりであった。また、A11201 試験のパート 2 及び VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群の比較において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 27 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高くかつ日本人患者において 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 26 安全性の概要 (A11201 試験、パート 2、治験薬投与下の安全性評価期間、2023 年 12 月 8 日データカットオフ、VISION 試験、本薬+BSC/BSoC 群、無作為化治療下の安全性評価期間、2023 年 12 月 14 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	A11201 試験 パート 2 日本人患者 12 例	VISION 試験 本薬+BSC/BSoC 群 外国人患者 529 例
全有害事象	11 (91.7)	518 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	1 (8.3)	284 (53.7)
死亡に至った有害事象	0	19 (3.6)
重篤な有害事象	2 (16.7)	195 (36.9)
投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup>	1 (8.3)	87 (16.4)
本薬	1 (8.3)	63 (11.9)
BSC/BSoC	0	47 (8.9)
休薬に至った有害事象 <sup>*1</sup>	3 (25.0)	113 (21.4)
本薬	2 (16.7)	85 (16.1)
BSC/BSoC	1 (8.3)	50 (9.5)
減量に至った有害事象 <sup>*1</sup>	0	45 (8.5)
本薬	0	30 (5.7)
BSC/BSoC	0	17 (3.2)

\*1：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

表 27 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が高かった有害事象\*  
(A11201 試験、パート 2、治験薬投与下の安全性評価期間、2023 年 12 月 8 日データカットオフ、  
VISION 試験、本薬+BSC/BSoC 群、無作為化治療下の安全性評価期間、2023 年 12 月 14 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	A11201 試験 パート 2 日本人患者 12 例	VISION 試験 本薬+BSC/BSoC 群 外国人患者 529 例
全有害事象		
便秘	9 (75.0)	107 (20.2)
食欲減退	4 (33.3)	113 (21.4)
末梢性浮腫	3 (25.0)	52 (9.8)
血小板数減少	2 (16.7)	0
齲歯	2 (16.7)	4 (0.8)
倦怠感	2 (16.7)	13 (2.5)
不眠症	2 (16.7)	28 (5.3)

\*：発現割合が 10%以上高かった事象

### <A11201 試験のパート 3 及び PSMAfore 試験>

A11201 試験のパート 3 及び PSMAfore 試験の本薬群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 28 のとおりであった。また、A11201 試験のパート 3 及び PSMAfore 試験の本薬群の比較において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 29 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高くかつ日本人患者において 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 28 安全性の概要 (A11201 試験、パート 3、治験薬投与下の安全性評価期間、2023 年 12 月 8 日データカットオフ、  
PSMAfore 試験、本薬群、無作為化治療下の安全性評価期間、2024 年 2 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	A11201 試験 パート 3 日本人患者 18 例	PSMAfore 試験 本薬群 外国人患者 227 例
全有害事象	17 (94.4)	224 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	5 (27.8)	81 (35.7)
死亡に至った有害事象	0	4 (1.8)
重篤な有害事象	2 (11.1)	46 (20.3)
投与中止に至った有害事象	0	13 (5.7)
休薬に至った有害事象	1 (5.6)	28 (12.3)
減量に至った有害事象	0	8 (3.5)

表 29 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が高かった有害事象\*  
(A11201 試験、パート 3、治験薬投与下の安全性評価期間、2023 年 12 月 8 日データカットオフ、  
PSMAfore 試験、本薬群、無作為化治療下の安全性評価期間、2024 年 2 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	A11201 試験 パート 3 日本人患者 18 例	PSMAfore 試験 本薬群 外国人患者 227 例
全有害事象		
便秘	7 (38.9)	50 (22.0)
血小板数減少	5 (27.8)	6 (2.6)
倦怠感	3 (16.7)	4 (1.8)
Grade 3 以上の有害事象		
血小板数減少	2 (11.1)	2 (0.9)

\*：全有害事象は発現割合が 10%以上高かった事象、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 5%以上高かつ日本人患者において 2 例以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A11201 試験のパート 2 及びパート 3 において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、A11201 試験のパート 2 及び VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群の比較において、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった。また、A11201 試験のパート 3 及び PSMAfore 試験の本薬群の比較では、Grade 3 以上の血小板数減少の発現割合が外国人患者と比較して日本人患者で高かったものの、集計に用いられた事象の差異による影響も考えられ<sup>48)</sup>、外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象等の発現割合には明らかに高い傾向は認められなかった。さらに、本薬はがん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、臨床試験において本薬投与時に一定の発現割合で認められた有害事象、他の放射性医薬品において注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明した。

VISION 試験及び A11201 試験のパート 2 における骨髄抑制<sup>49)</sup>の発現状況は、表 30 及び表 31 のとおりであった。VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群並びに A11201 試験のパート 2 における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 43（1、777）、27（1、211）及び 72（23、211）であった。

<sup>48)</sup> PSMAfore 試験の本薬群において、Grade 3 以上の血小板減少症は 5/227 例（2.2%）に認められた。なお、A11201 試験のパート 3 において、Grade 3 以上の血小板減少症は認められなかった。

<sup>49)</sup> MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する事象を集計した。



表 30 骨髄抑制の発現状況 (VISION 試験及び A11201 試験のパート 2)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	VISION 試験				A11201 試験	
	本薬+BSC/BSoC 群		BSC/BSoC 群		パート 2	
	529 例		205 例		12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*	252 (47.6)	124 (23.4)	36 (17.6)	14 (6.8)	3 (25.0)	0
貧血	169 (31.9)	68 (12.9)	27 (13.2)	10 (4.9)	3 (25.0)	0
血小板減少症	91 (17.2)	42 (7.9)	9 (4.4)	2 (1.0)	0	0
リンパ球減少症	75 (14.2)	41 (7.8)	8 (3.9)	1 (0.5)	0	0
白血球減少症	66 (12.5)	13 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0
好中球減少症	45 (8.5)	18 (3.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0
汎血球減少症	8 (1.5)	6 (1.1)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
二血球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
骨髄機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
正球性貧血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	2 (16.7)	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (8.3)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 31 重篤な骨髄抑制等の発現状況 (VISION 試験及び A11201 試験のパート 2)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	VISION 試験		A11201 試験
	本薬+BSC/BSoC 群	BSC/BSoC 群	パート 2
	529 例	205 例	12 例
死亡に至った骨髄抑制	3 (0.6)	0	0
汎血球減少症	2 (0.4)	0	0
骨髄機能不全	1 (0.2)	0	0
重篤な骨髄抑制	27 (5.1)	1 (0.5)	0
貧血	15 (2.8)	1 (0.5)	0
汎血球減少症	6 (1.1)	0	0
血小板減少症	3 (0.6)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.4)	0	0
白血球減少症	2 (0.4)	0	0
骨髄機能不全	1 (0.2)	0	0
好中球減少症	1 (0.2)	0	0
本薬の投与中止に至った骨髄抑制	37 (7.0)	0	1 (8.3)
貧血	15 (2.8)	0	0
血小板減少症	15 (2.8)	0	0
白血球減少症	7 (1.3)	0	0
好中球減少症	4 (0.8)	0	0
汎血球減少症	3 (0.6)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.4)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (8.3)
本薬の休薬に至った骨髄抑制*	50 (9.5)	0	1 (8.3)
貧血	27 (5.1)	0	0
血小板減少症	19 (3.6)	0	0
白血球減少症	8 (1.5)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (8.3)
本薬の減量に至った骨髄抑制*	21 (4.0)	0	0
血小板減少症	10 (1.9)	0	0
貧血	7 (1.3)	0	0

\*：個別事象は VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群又は A11201 試験のパート 2 のいずれかで 1%以上認められた事象

PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3 における骨髄抑制<sup>49)</sup>の発現状況は、表 32 及び表 33 のとおりであった。PSMAfore 試験の本薬群及び ARSI 群並びに A11201 試験のパート 3 における骨髄抑制の

初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 68.5（1、282）、80.5（1、420）及び 31（10、113）であった。

表 32 骨髄抑制の発現状況（PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	PSMAfore 試験				A11201 試験	
	本薬群 227 例		ARSI 群 232 例		パート 3 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*	86 (37.9)	30 (13.2)	54 (23.3)	20 (8.6)	7 (38.9)	2 (11.1)
貧血	61 (26.9)	14 (6.2)	44 (19.0)	16 (6.9)	3 (16.7)	1 (5.6)
血小板減少症	17 (7.5)	5 (2.2)	7 (3.0)	2 (0.9)	2 (11.1)	0
好中球減少症	13 (5.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (5.6)	0
リンパ球数減少	11 (4.8)	9 (4.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
白血球数減少	9 (4.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
血小板数減少	6 (2.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	5 (27.8)	2 (11.1)
白血球減少症	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	2 (11.1)	0
リンパ球減少症	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
好中球数減少	3 (1.3)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (5.6)	1 (5.6)
発熱性好中球減少症	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 33 重篤な骨髄抑制等の発現状況（PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	PSMAfore 試験		A11201 試験
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例	パート 3 18 例
死亡に至った骨髄抑制	0	0	0
重篤な骨髄抑制	7 (3.1)	3 (1.3)	0
貧血	4 (1.8)	3 (1.3)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.9)	0	0
血小板減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	0
好中球減少症	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った骨髄抑制	6 (2.6)	0	0
血小板減少症	3 (1.3)	0	0
貧血	1 (0.4)	0	0
好中球減少症	1 (0.4)	0	0
血小板数減少	1 (0.4)	0	0
休薬に至った骨髄抑制*	8 (3.5)	5 (2.2)	0
貧血	4 (1.8)	2 (0.9)	0
減量に至った骨髄抑制*	4 (1.8)	1 (0.4)	0

\*：個別事象は PSMAfore 試験の本薬群又は A11201 試験のパート 3 のいずれかで 1%以上認められた事象

VISION 試験及び PSMAfore 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者の詳細は、表 34 のとおりであった。A11201 試験のパート 2 及びパート 3 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制は認められなかった。

表 34 本薬との因果関係が否定できない\*重篤な骨髄抑制が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
PSMAfore	6■	男	なし	貧血	3	67	継続中	休薬	軽快
	7■	男	リユープロレリン	貧血	2	34	7	変更なし	回復
	6■	男	なし	貧血	3	15	継続中	中止	未回復
	6■	男	なし	血小板減少症	4	34	11	変更なし	回復
VISION	7■	男	なし	汎血球減少症	5	35	39	中止	死亡
	7■	男	なし	骨髄機能不全	5	1	19	変更なし	死亡
	6■	男	なし	汎血球減少症	5	19	83	中止	死亡
	6■	男	なし	貧血	3	20	6	変更なし	未回復
	7■	男	triptorelin、ABI、 PSL	貧血	3	8	8	変更なし	回復
	7■	男	ABI、PSL	貧血	3	100	18	変更なし	未回復
	6■	男	なし	貧血	2	9	5	変更なし	後遺症あり
	5■	男	triptorelin	貧血	3	111	4	変更なし	回復
	7■	男	ゴセレリン	貧血	3	25	6	変更なし	未回復
	6■	男	リユープロレリン	白血球減少症	3	244	8	中止	回復
				白血球減少症	3	70	15	中止	回復
	8■	男	リユープロレリン	好中球減少症	3	75	10	変更なし	回復
				血小板減少症	3	84	170	中止	回復
	5■	男	なし	貧血	3	54	7	変更なし	未回復
				血小板減少症	4	68	継続中	中止	未回復
	6■	男	リユープロレリン、 DEX、ENZ、ABI	貧血	3	210	3	休薬	未回復
	6■	男	リユープロレリン	貧血	3	85	継続中	変更なし	未回復
	7■	男	なし	貧血	3	209	3	該当なし	回復
	7■	男	なし	貧血	3	189	継続中	該当なし	未回復
	7■	男	リユープロレリン、 ENZ、ABI	好中球減少症	4	157	5	変更なし	回復
				血小板減少症	4	157	5	変更なし	未回復
	6■	男	なし	発熱性好中球 減少症	1	84	10	該当なし	回復
	6■	男	リユープロレリン	血小板減少症	3	124	継続中	該当なし	未回復
	7■	男	なし	汎血球減少症	4	188	継続中	該当なし	不明
	6■	男	オラパリブ	汎血球減少症	3	27	継続中	中止	不明
	6■	男	リユープロレリン、 ENZ	汎血球減少症	4	352	27	該当なし	後遺症あり

該当なし：本薬の投与が終了している等で本薬の処置が該当しないもの、\*：VISION 試験では、治験薬（本薬又は BSC/BSoc）の両方又はいずれかとの関連が否定できないとされた事象が収集された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において骨髄抑制が一定の発現割合で認められていること、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況、投与開始前及び投与中の定期的な血液検査並びに骨髄抑制発現時の対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明した。VISION 試験及び A11201 試験のパート 2 における感染症<sup>50)</sup> の発現状況を表 35 及び表 36 に示す。VISION 試験の本薬+BSC/BSoc 群及

<sup>50)</sup> MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

び BSC/BSoC 群における感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 84（1、893）及び 62（1、429）であった。A11201 試験のパート 2 において感染症が認められた 2 例での初回発現時期（日）は、166 及び 183 であった。

表 35 感染症の発現状況（VISION 試験及び A11201 試験のパート 2）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	VISION 試験				A11201 試験	
	本薬+BSC/BSoC 群		BSC/BSoC 群		パート 2	
	529 例		205 例		12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症*	171 (32.3)	58 (11.0)	33 (16.1)	9 (4.4)	2 (16.7)	0
尿路感染	60 (11.3)	20 (3.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
上咽頭炎	17 (3.2)	0	3 (1.5)	0	1 (8.3)	0
肺炎	14 (2.6)	8 (1.5)	6 (2.9)	2 (1.0)	0	0
上気道感染	12 (2.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
敗血症	11 (2.1)	10 (1.9)	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0
膀胱炎	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	6 (1.1)	0	0	0	0	0
COVID-19	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	1 (8.3)	0
COVID-19 の疑い	1 (0.2)	0	0	0	1 (8.3)	0
レジオネラ感染	0	0	0	0	1 (8.3)	0

\*：集計対象とされた事象の合計、個別事象は VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群又は A11201 試験のパート 2 のいずれかで 1%以上認められた事象

表 36 重篤な感染症等の発現状況（VISION 試験及び A11201 試験のパート 2）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	VISION 試験		A11201 試験
	本薬+BSC/BSoC 群	BSC/BSoC 群	パート 2
	529 例	205 例	12 例
死亡に至った感染症	7 (1.3)	1 (0.5)	0
敗血症	4 (0.8)	0	0
COVID-19	1 (0.2)	0	0
大腸菌性敗血症	1 (0.2)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	0	0
肺炎	0	1 (0.5)	0
重篤な感染症*	54 (10.2)	9 (4.4)	1 (8.3)
尿路感染	13 (2.5)	1 (0.5)	0
敗血症	10 (1.9)	2 (1.0)	0
肺炎	7 (1.3)	3 (1.5)	0
レジオネラ感染	0	0	1 (8.3)
本薬の投与中止に至った感染症*	4 (0.8)	0	0
本薬の休薬に至った感染症*	9 (1.7)	0	1 (8.3)
COVID-19 の疑い	0	0	1 (8.3)
本薬の減量に至った感染症*	1 (0.2)	0	0

\*：個別事象は VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群又は A11201 試験のパート 2 のいずれかで 1%以上認められた事象

PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3 における感染症<sup>50)</sup>の発現状況を表 37 及び表 38 に示す。PSMAfore 試験の本薬群及び ARSI 群における感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 85（1、300）及び 112（1、382）であった。A11201 試験のパート 3 において感染症が認められた 2 例での初回発現時期（日）は、9 及び 35 であった。

表 37 感染症の発現状況（PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	PSMAfore 試験				A11201 試験	
	本薬群 227 例		ARSI 群 232 例		パート 3 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症*	77 (33.9)	13 (5.7)	69 (29.7)	18 (7.8)	2 (11.1)	0
COVID-19	36 (15.9)	1 (0.4)	27 (11.6)	1 (0.4)	0	0
尿路感染	12 (5.3)	3 (1.3)	12 (5.2)	5 (2.2)	0	0
気道感染	4 (1.8)	0	3 (1.3)	0	0	0
カンジダ感染	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0
上咽頭炎	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (5.6)	0
敗血症	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	0	0
上気道感染	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (5.6)	0

\*：集計対象とされた事象の合計、個別事象は PSMAfore 試験の本薬群又は A11201 試験のパート 3 のいずれかで 1%以上認められた事象

表 38 重篤な感染症等の発現状況（PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	PSMAfore 試験		A11201 試験
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例	パート 3 18 例
死亡に至った感染症	2 (0.9)	0	0
COVID-19 肺炎	1 (0.4)	0	0
敗血症	1 (0.4)	0	0
重篤な感染症*	13 (5.7)	20 (8.6)	0
尿路感染	4 (1.8)	4 (1.7)	0
敗血症	3 (1.3)	0	0
投与中止に至った感染症*	1 (0.4)	0	0
休薬に至った感染症*	9 (4.0)	8 (3.4)	0
COVID-19	7 (3.1)	4 (1.7)	0
減量に至った感染症*	0	1 (0.4)	0

\*：個別事象は PSMAfore 試験の本薬群又は A11201 試験のパート 3 のいずれかで 1%以上認められた事象

VISION 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が発現した患者の一覧を表 39 に示す。PSMAfore 試験並びに A11201 試験のパート 2 及びパート 3 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症は認められなかった。

表 39 本薬との因果関係が否定できない\*重篤な感染症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
VISION	71	男	ゴセレリン	感染	3	25	6	変更なし	回復
	71	男	DEX、エストラジオ ール、PSL、 diethylstilbestrol	創傷感染	3	7	42	変更なし	回復
	71	男	リュープロレリン、 ABI	肺炎	3	45	13	休薬、中止	回復
	71	男	なし	肺炎	3	123	6	休薬	回復
	71	男	リュープロレリン、 PSL、ABI	敗血症	4	158	13	変更なし	回復
	41	男	リュープロレリン	带状疱疹	3	99	67	変更なし	回復
	71	男	リュープロレリン	敗血症性ショック 尿路感染	3 3	23 51	8 4	変更なし 変更なし	回復 回復

\*：VISION 試験では、治験薬（本薬又は BSC/BSoC）の両方又はいずれかとの関連が否定できないとされた事象が収集された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において感染症が一定の発現割合で認められているものの、原疾患の影響も考えられる尿路感染及び試験の実施時期による影響が考えられる COVID-19 を除くと発現割合は限られていること、臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症は患者背景、合併症及び併用薬の影響が疑われる症例が含まれていること等を考慮すると、臨床試験における感染症の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

#### 7.R.3.5 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明した。

VISION 試験における腎機能障害<sup>51)</sup> の発現状況は、表 40 及び表 41 のとおりであった。VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群における腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 89（1、771）及び 34.5（1、212）であった。A11201 試験のパート 2 において、腎機能障害は認められなかった。

表 40 腎機能障害の発現状況（VISION 試験）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	VISION 試験			
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例		BSC/BSoC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	49 (9.3)	19 (3.6)	12 (5.9)	6 (2.9)
血中クレアチニン増加	30 (5.7)	1 (0.2)	5 (2.4)	1 (0.5)
急性腎障害	20 (3.8)	17 (3.2)	8 (3.9)	5 (2.4)
血中尿素増加	1 (0.2)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.2)	0	0	0
腎不全	1 (0.2)	0	0	0
尿量減少	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

<sup>51)</sup> MedDRA SMQ「急性腎不全（広域）」に該当する事象を集計した。

表 41 重篤な腎機能障害等の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	VISION 試験	
	本薬+BSC/BSoc 群 529 例	BSC/BSoc 群 205 例
死亡に至った腎機能障害	0	0
重篤な腎機能障害	10 (1.9)	7 (3.4)
急性腎障害	10 (1.9)	6 (2.9)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)
本薬の投与中止に至った腎機能障害	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0
本薬の休薬に至った腎機能障害	2 (0.4)	0
急性腎障害	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0
本薬の減量に至った腎機能障害	2 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.4)	0

PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3 における腎機能障害<sup>51)</sup>の発現状況は、表 42 及び表 43 のとおりであった。PSMAfore 試験の本薬群及び ARSI 群における腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 71（1、240）及び 87（8、314）であった。A11201 試験のパート 3 において、腎機能障害は認められなかった。

表 42 腎機能障害の発現状況 (PSMAfore 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	PSMAfore 試験			
	本薬群 227 例		ARSI 群 232 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	15 (6.6)	3 (1.3)	18 (7.8)	7 (3.0)
血中クレアチニン増加	10 (4.4)	0	7 (3.0)	0
急性腎障害	5 (2.2)	3 (1.3)	9 (3.9)	5 (2.2)
腎不全	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
血中尿素増加	1 (0.4)	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 43 重篤な腎機能障害等の発現状況 (PSMAfore 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	PSMAfore 試験	
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例
死亡に至った腎機能障害	0	0
重篤な腎機能障害	2 (0.9)	5 (2.2)
急性腎障害	2 (0.9)	4 (1.7)
腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)
投与中止に至った腎機能障害	1 (0.4)	0
急性腎障害	1 (0.4)	0
休薬に至った腎機能障害	2 (0.9)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0
腎不全	1 (0.4)	0
急性腎障害	0	1 (0.4)
減量に至った腎機能障害	0	1 (0.4)
急性腎障害	0	1 (0.4)

VISION 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が発現した患者の詳細は、表 44 のとおりであった。PSMAfore 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害は認められなかった。

表 44 本薬との因果関係が否定できない<sup>a</sup>重篤な腎機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
VISION	71	男	ゴセレリン	急性腎障害	3	349	8	該当なし	回復
	71	男	PSL、リユープロレ リン、ABI	急性腎障害	3	7	4	変更なし	回復

該当なし：本薬の投与が終了している等で本薬の処置が該当しないもの、\*：VISION 試験では、治験薬（本薬又は BSC/BSoC）の両方又はいずれかとの関連が否定できないとされた事象が収集された。

VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験では、本薬の投与当日及び投与後は十分な水分摂取を推奨した。また、膀胱への放射線被ばくを最小限にするために、排尿を可能な限り増やすよう患者に指導した。さらに、VISION 試験及び A11201 試験では、本薬の投与後に、生理食塩液 500 mL を 125 mL/時の速度で投与してもよい旨を治験実施計画書に記載した。なお、各試験における水分摂取等に関する具体的な実施状況の情報は収集していなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において腎機能障害が一定の発現割合で認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められていること、及び PSMA が近位尿細管に発現していることを考慮すると、本薬の投与に際しては腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況、投与開始前及び投与中の定期的な血液検査、投与当日及び投与後の水分摂取の励行並びに腎機能障害発現時の対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.6 頭蓋内出血

申請者は、本薬投与による頭蓋内出血について、以下のように説明した。

VISION 試験における頭蓋内出血<sup>52)</sup> の発現状況は、表 45 及び表 46 のとおりであった。VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群における頭蓋内出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 127（49、211）及び 43（27、68）であった。A11201 試験のパート 2 において、頭蓋内出血は認められなかった。

<sup>52)</sup> MedDRA SMQ 「出血性中枢神経系血管障害」に該当する事象を集計した。



表 45 頭蓋内出血の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	VISION 試験			
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例		BSC/BSoC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
頭蓋内出血*	7 (1.3)	5 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.0)
硬膜下血腫	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
頭蓋内出血	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
脳出血	1 (0.2)	0	0	0
脳血腫	0	0	1 (0.5)	0

\* : 集計対象とされた事象の合計

表 46 重篤な頭蓋内出血等の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	VISION 試験	
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例	BSC/BSoC 群 205 例
死亡に至った頭蓋内出血	2 (0.4)	1 (0.5)
頭蓋内出血	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	1 (0.2)	1 (0.5)
重篤な頭蓋内出血	7 (1.3)	2 (1.0)
硬膜下血腫	4 (0.8)	2 (1.0)
頭蓋内出血	2 (0.4)	0
脳出血	1 (0.2)	0
本薬の投与中止に至った頭蓋内出血	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	1 (0.2)	0
本薬の休薬に至った頭蓋内出血	0	0
本薬の減量に至った頭蓋内出血	0	0

PSMAfore 試験における頭蓋内出血<sup>52)</sup>の発現状況は、表 47 及び表 48 のとおりであった。PSMAfore 試験の本薬群における頭蓋内出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、74（39、94）であった。PSMAfore 試験の ARSI 群において頭蓋内出血が認められた 1 例での初回発現時期は、269 日であった。A11201 試験のパート 3 において、頭蓋内出血は認められなかった。

表 47 頭蓋内出血の発現状況 (PSMAfore 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	PSMAfore 試験			
	本薬群 227 例		ARSi 群 232 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
頭蓋内出血*	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
脳卒中	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
頭蓋内出血	1 (0.4)	0	0	0

\* : 集計対象とされた事象の合計

表 48 重篤な頭蓋内出血等の発現状況 (PSMAfore 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	PSMAfore 試験	
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例
死亡に至った頭蓋内出血	0	1 (0.4)
脳卒中	0	1 (0.4)
重篤な頭蓋内出血	3 (1.3)	1 (0.4)
脳卒中	2 (0.9)	1 (0.4)
頭蓋内出血	1 (0.4)	0
投与中止に至った頭蓋内出血	0	1 (0.4)
脳卒中	0	1 (0.4)
休薬に至った頭蓋内出血	1 (0.4)	0
頭蓋内出血	1 (0.4)	0
減量に至った頭蓋内出血	0	0

VISION 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な頭蓋内出血が発現した患者の詳細は、表 49 のとおりであった。PSMAfore 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な頭蓋内出血は認められなかった。

表 49 本薬との因果関係が否定できない\*重篤な頭蓋内出血が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
VISION	71	男	リュープロレリン	頭蓋内出血	5	211	3	該当なし	死亡
	61	男	リュープロレリン	硬膜下血腫	5	140	1	該当なし	死亡
	61	男	なし	頭蓋内出血	1	64	継続中	該当なし	未回復

該当なし：本薬の投与が終了している等で本薬の処置が該当しないもの、\*：VISION 試験では、治験薬（本薬又は BSC/BSoC）の両方又はいずれかとの関連が否定できないとされた事象が収集された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において重篤な頭蓋内出血の発現は限られていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な頭蓋内出血を発現した患者では、骨髄抑制による血小板減少症の影響も考えられることから、現時点において、本薬投与と頭蓋内出血との関連を明確に結論付けることは困難である。しかしながら、VISION 試験において本薬+BSC/BSoC 群にのみ治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った頭蓋内出血及び重篤な頭蓋内出血が認められていること等を考慮すると、臨床試験における頭蓋内出血の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き頭蓋内出血の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明した。

VISION 試験における二次性悪性腫瘍<sup>53)</sup>の発現状況は、表 50 及び表 51 のとおりであった。VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群における二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、79（5、699）であった。VISION 試験の BSC/BSoC 群において二次性悪性腫瘍が認められた 2 例での初回発現時期（日）は、161 及び 167 であった。A11201 試験のパート 2 において、二次性悪性腫瘍は認められなかった。

<sup>53)</sup> MedDRA SMQ「悪性又は詳細不明の腫瘍」及び HLT「骨髄異形成症候群」に該当する事象を集計した。

表 50 二次性悪性腫瘍の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	VISION 試験			
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例		BSC/BSoC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍*	13 (2.5)	6 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)
扁平上皮癌	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
中枢神経系転移	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
髄膜転移	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
結腸腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
基底細胞癌	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
悪性黒色腫	1 (0.2)	0	0	0
膵癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.2)	0	0	0
硬膜外新生物	0	0	1 (0.5)	0
舌扁平上皮癌	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

\* : 集計対象とされた事象の合計

表 51 重篤な二次性悪性腫瘍等の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	VISION 試験	
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例	BSC/BSoC 群 205 例
死亡に至った二次性悪性腫瘍	1 (0.2)	0
中枢神経系転移	1 (0.2)	0
重篤な二次性悪性腫瘍	4 (0.8)	0
中枢神経系転移	2 (0.4)	0
髄膜転移	1 (0.2)	0
膵癌	1 (0.2)	0
本薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍	1 (0.2)	0
中枢神経系転移	1 (0.2)	0
本薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍	0	0
本薬の減量に至った二次性悪性腫瘍	0	0

PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3 における二次性悪性腫瘍<sup>53)</sup> の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。PSMAfore 試験の本薬群及び ARSI 群における二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 180 (90、315) 及び 93 (80、161) であった。A11201 試験のパート 3 において二次性悪性腫瘍が認められた 1 例での初回発現時期は、247 日であった。

表 52 二次性悪性腫瘍の発現状況（PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	PSMAfore 試験				A11201 試験	
	本薬群 227 例		ARSI 群 232 例		パート 3 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍*	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (5.6)	1 (5.6)
腎明細胞癌	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
結腸腺癌	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腎細胞癌	1 (0.4)	0	0	0	0	0
移行上皮癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
平滑筋肉腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
遠隔転移を伴う平滑筋肉腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)

\*：集計対象とされた事象の合計

表 53 重篤な二次性悪性腫瘍等の発現状況（PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	PSMAfore 試験		A11201 試験
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例	パート 3 18 例
死亡に至った二次性悪性腫瘍	0	0	0
重篤な二次性悪性腫瘍	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (5.6)
結腸腺癌	1 (0.4)	0	0
基底細胞癌	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎明細胞癌	1 (0.4)	0	0
腎細胞癌	1 (0.4)	0	0
平滑筋肉腫	0	1 (0.4)	0
遠隔転移を伴う平滑筋肉腫	0	1 (0.4)	0
移行上皮癌	0	1 (0.4)	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (5.6)
投与中止に至った二次性悪性腫瘍	0	0	0
休薬に至った二次性悪性腫瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎明細胞癌	1 (0.4)	0	0
移行上皮癌	0	1 (0.4)	0
減量に至った二次性悪性腫瘍	0	0	0

VISION 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍が発現した患者の詳細は、表 54 のとおりであった。PSMAfore 試験並びに A11201 試験のパート 2 及びパート 3 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍は認められなかった。

表 54 本薬との因果関係が否定できない\*1 重篤な二次性悪性腫瘍が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
VISION	71	男	リュープロレリン、 PSL、ABI	急性骨髄性 白血病	4	413*2	継続中	該当なし	未回復

該当なし：本薬の投与が終了している等で本薬の処置が該当しないもの、\*1：VISION 試験では、治験薬（本薬又は BSC/BSoc）の両方又はいずれかとの関連が否定できないとされた事象が収集された、\*2：無作為化治療下の安全性評価期間（治験薬投与開始日から投与終了後 30 日）後に発現が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において重篤な二次性悪性腫瘍の発現は限られていることから、現時点において、本薬投与と二次性悪性腫瘍との関連を明確に結論付けることは困難である。しかしながら、電離放射線へ

の被曝は二次性悪性腫瘍の既知のリスクであることを考慮すると、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況等について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き二次性悪性腫瘍の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 骨折

申請者は、本薬投与による骨折について、以下のように説明した。

VISION 試験における骨折<sup>54)</sup>の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであった。VISION 試験の本薬＋BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群における骨折の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 106（7、945）及び 118（3、360）であった。A11201 試験のパート 2 において、骨折は認められなかった。

表 55 骨折の発現状況（VISION 試験）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	VISION 試験			
	本薬＋BSC/BSoC 群 529 例		BSC/BSoC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨折*	30 (5.7)	12 (2.3)	7 (3.4)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	8 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.5)	0
股関節部骨折	5 (0.9)	2 (0.4)	0	0
病的骨折	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
肋骨骨折	3 (0.6)	0	3 (1.5)	1 (0.5)
脊椎骨折	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.5)	0
足骨折	2 (0.4)	0	0	0
骨盤骨折	2 (0.4)	0	0	0
寛骨臼骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腿骨頸部骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
上腕骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
下肢骨折	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
胸椎骨折	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
手骨折	0	0	1 (0.5)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

<sup>54)</sup> MedDRA HLGT「骨折」及び PT「耳小骨骨折」に該当する事象を集計した。

表 56 重篤な骨折等の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	VISION 試験	
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例	BSC/BSoC 群 205 例
死亡に至った骨折	0	0
重篤な骨折	7 (1.3)	1 (0.5)
脊椎骨折	2 (0.4)	0
寛骨臼骨折	1 (0.2)	0
大腿骨頸部骨折	1 (0.2)	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0
股関節部骨折	1 (0.2)	0
病的骨折	1 (0.2)	0
肋骨骨折	0	1 (0.5)
本薬の投与中止に至った骨折	0	0
本薬の休薬に至った骨折	1 (0.2)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0
本薬の減量に至った骨折	0	0

PSMAfore 試験における骨折<sup>54)</sup>の発現状況は、表 57 及び表 58 のとおりであった。PSMAfore 試験の本薬群及び ARSI 群における骨折の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 112（18、285）及び 237（19、522）であった。A11201 試験のパート 3 において、骨折は認められなかった。

表 57 骨折の発現状況 (PSMAfore 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	PSMAfore 試験			
	本薬群 227 例		ARSI 群 232 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨折*	9 (4.0)	2 (0.9)	18 (7.8)	11 (4.7)
大腿骨骨折	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.7)	4 (1.7)
肋骨骨折	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
足関節部骨折	1 (0.4)	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.4)	0	0	0
足骨折	1 (0.4)	0	0	0
腰椎骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
病的骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (1.3)
肩骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
股関節部骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
寛骨臼骨折	0	0	1 (0.4)	0
頸椎骨折	0	0	1 (0.4)	0
橈骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.4)	0
胸椎骨折	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)

\*：集計対象とされた事象の合計

表 58 重篤な骨折等の発現状況 (PSMAfore 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	PSMAfore 試験	
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例
死亡に至った骨折	0	0
重篤な骨折	2 (0.9)	9 (3.9)
大腿骨骨折	2 (0.9)	3 (1.3)
病的骨折	1 (0.4)	3 (1.3)
股関節部骨折	0	1 (0.4)
腰椎骨折	0	1 (0.4)
胸椎骨折	0	1 (0.4)
投与中止に至った骨折	0	0
休薬に至った骨折	0	1 (0.4)
大腿骨骨折	0	1 (0.4)
減量に至った骨折	0	0

VISION 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨折が発現した患者の詳細は、表 59 のとおりであった。VISION 試験において重篤な骨折が発現した患者のうち、ABI 及び PSL が併用投与されていた患者は 1 例 (病的骨折) 認められたが、本薬との因果関係は否定された。PSMAfore 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨折は認められなかった。

表 59 本薬との因果関係が否定できない\*重篤な骨折が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
VISION	71	男	なし	股関節部骨折	3	89	2	変更なし	回復

\*: VISION 試験では治験薬 (本薬又は BSC/BSoC) の両方又はいずれかとの関連が否定できないとされた事象が収集された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において重篤な骨折の発現は限られていること等を考慮すると、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

### 7.R.3.9 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明した。

VISION 試験における肝機能障害<sup>55)</sup> の発現状況は、表 60 及び表 61 のとおりであった。VISION 試験の本薬+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 40.5 (1、279) 及び 27.5 (1、111) であった。A11201 試験のパート 2 において、肝機能障害は認められなかった。

<sup>55)</sup> MedDRA SMQ 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (広域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (広域)」、「非感染性肝炎 (広域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (広域)」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害」に該当する事象を集計した。

表 60 肝機能障害の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	VISION 試験			
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例		BSC/BSoC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	54 (10.2)	15 (2.8)	16 (7.8)	5 (2.4)
AST 増加	22 (4.2)	4 (0.8)	5 (2.4)	1 (0.5)
血中 ALP 増加	20 (3.8)	6 (1.1)	2 (1.0)	0
低アルブミン血症	20 (3.8)	0	3 (1.5)	0
ALT 増加	15 (2.8)	2 (0.4)	6 (2.9)	2 (1.0)
高ビリルビン血症	7 (1.3)	3 (0.6)	3 (1.5)	1 (0.5)
腹水	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0

\*: 集計対象とされた事象の合計、個別事象は本薬+BSC/BSoC 群で 1%以上認められた事象

表 61 重篤な肝機能障害等の発現状況 (VISION 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	VISION 試験	
	本薬+BSC/BSoC 群 529 例	BSC/BSoC 群 205 例
死亡に至った肝機能障害	2 (0.4)	0
急性肝不全	1 (0.2)	0
肝不全	1 (0.2)	0
重篤な肝機能障害	5 (0.9)	2 (1.0)
急性肝不全	1 (0.2)	0
腹水	1 (0.2)	0
胆汁うっ滞	1 (0.2)	0
肝不全	1 (0.2)	0
肝病変	1 (0.2)	0
肝細胞融解	0	2 (1.0)
本薬の投与中止に至った肝機能障害*	3 (0.6)	0
本薬の休薬に至った肝機能障害*	4 (0.8)	0
本薬の減量に至った肝機能障害*	0	0

\*: 個別事象は本薬+BSC/BSoC 群で 1%以上認められた事象

PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3 における肝機能障害<sup>55)</sup>の発現状況は、表 62 及び表 63 のとおりであった。PSMAfore 試験の本薬群及び ARSI 群並びに A11201 試験のパート 3 における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 68.5（1、303）、35（1、183）及び 59（42、183）であった。



表 62 肝機能障害の発現状況 (PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	PSMAfore 試験				A11201 試験	
	本薬群 227 例		ARSI 群 232 例		パート 3 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	30 (13.2)	13 (5.7)	31 (13.4)	11 (4.7)	3 (16.7)	3 (16.7)
血中 ALP 増加	15 (6.6)	8 (3.5)	17 (7.3)	6 (2.6)	0	0
AST 増加	9 (4.0)	3 (1.3)	6 (2.6)	1 (0.4)	1 (5.6)	1 (5.6)
ALT 増加	6 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	3 (1.3)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)

\*：集計対象とされた事象の合計、個別事象は PSMAfore 試験の本薬群又は A11201 試験のパート 3 のいずれかで 1%以上認められた事象

表 63 重篤な肝機能障害等の発現状況 (PSMAfore 試験及び A11201 試験のパート 3)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	PSMAfore 試験		A11201 試験
	本薬群 227 例	ARSI 群 232 例	パート 3 18 例
死亡に至った肝機能障害	0	0	0
重篤な肝機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
ALT 増加	1 (0.4)	0	0
AST 増加	1 (0.4)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った肝機能障害*	0	1 (0.4)	0
休薬に至った肝機能障害*	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (5.6)
AST 増加	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (5.6)
減量に至った肝機能障害*	0	2 (0.9)	0

\*：個別事象は PSMAfore 試験の本薬群又は A11201 試験のパート 3 のいずれかで 1%以上認められた事象

PSMAfore 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者の詳細は、表 64 のとおりであった。VISION 試験並びに A11201 試験のパート 2 及びパート 3 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は認められなかった。

表 64 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	MedDRA PT (ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
PSMAfore	51	男	triptorelin	ALT 増加	3	44	49	休薬	軽快
			triptorelin	AST 増加	3	66	27	休薬	軽快

なお、本薬の臨床試験及び海外製造販売後において、PSMAfore 試験及び A11201 試験の各 1 例が Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の薬剤性肝障害の基準のうち臨床検査値に関する基準を満たしたものの、いずれも肝転移の進行が原因と考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、重篤な肝機能障害の発現は限られていること等を考慮すると、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	<ul style="list-style-type: none"><li>承認された診断用医薬品を用いた検査により、PSMA 陽性病変を有することが確認された患者に投与すること。</li><li>「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li><li>タキサン系薬剤未治療（術前術後化学療法を除く）の患者においては、患者の全身状態、経過等により、タキサン系薬剤による治療も考慮し、適切に治療選択を行うこと。</li></ul>

機構は、7.R.2 項及び 7.R.3 項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	<ul style="list-style-type: none"><li>承認された診断用医薬品を用いた検査により、PSMA 陽性病変を有することが確認された患者に投与すること。</li><li>ABI、ENZ、アパルタミド又はダロルタミドによる治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。</li><li>臨床試験に組み入れられた患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、タキサン系抗悪性腫瘍剤の適応となる患者においては、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</li><li>本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li></ul>

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書<sup>56)</sup>において、PSMA 陽性の mCRPC に対する本薬投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（前立腺癌）（v.2.2025）：
  - ARSI による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬が推奨される（Category 2A<sup>57)</sup>）。また、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び ARSI による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬が推奨される（Category 1<sup>58)</sup>）。
- NCI-PDQ（前立腺癌）（2025 年 2 月 13 日版）：
  - VISION 試験の成績に基づき、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び ARSI による治療歴のある患者に対して本薬が推奨される。本薬の臨床的有用性は、VISION 試験とは治療歴の異なる患者に対しても検討されている。
- ESMO ガイドライン（前立腺癌）（2023 年版）：
  - タキサン系抗悪性腫瘍剤及び ARSI による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する治

<sup>56)</sup> NCCN ガイドライン（前立腺癌）（v.2.2025）、NCI-PDQ（前立腺癌）（2025 年 2 月 13 日版）、ESMO ガイドライン（前立腺癌）（2023 年版）、EAU ガイドライン（2025 年 3 月版）、国内診療ガイドライン（2023 年版）、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology（12th ed., Wolters Kluwer, 2023, Netherlands）及び新臨床腫瘍学（改訂第 7 版、南江堂）

<sup>57)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>58)</sup> 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

療選択肢の一つとして、本薬が推奨される [ I, A<sup>59)</sup> ] 。

- EAU ガイドライン（前立腺癌）（2025 年 3 月版）：
  - 前治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者に対して本薬が強く推奨される。
- 国内診療ガイドライン（2023 年版）：
  - 本薬（本邦未承認）は、PSMA 陽性の mCRPC 患者に対して rPFS 及び OS を延長した。
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology（12th ed）：
  - 本薬は、ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する治療選択肢である。
  - PSMAfore 試験において、本薬はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者に対して、2 剤目の ARSI と比較して rPFS を延長したものの、OS を延長しなかった。この結果はクロスオーバーが影響した可能性はあるものの、mCRPC における本薬の投与時期についての疑問を提起するものである。2 剤目の ARSI への変更は CARD 試験<sup>60)</sup> の結果を考慮すると標準的治療ではないため、本薬が DTX と比較して延命効果があるのか、QOL がよいのかは重要な問題である。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明した。

1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした VISION 試験、及び 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした PSMAfore 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）ことから、本薬はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴にかかわらず、PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

VISION 試験及び PSMAfore 試験では、ARSI による治療歴のある患者が対象とされ、ARSI による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者に対して本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、ARSI による治療歴のない患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。したがって、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験の対象患者の前治療歴について情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項で、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本薬の適応患者の選択を行う旨を注意喚起する。また、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者においては、患者の状態等を考慮し、タキサン系抗悪性腫瘍剤を含め患者ごとに最適な治療を選択する必要がある旨を注意喚起する。さらに、前立腺癌に対する術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法としての本薬投与は推奨されないと考えるものの、mCRPC を効能・効果として設定することから、当該内容を注意喚起する必要はないと考える。

なお、mCRPC における本薬とオラパリブ、タラゾパリブ トシル酸塩及び塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) との使い分けについて、本薬とこれらの薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておら

<sup>59)</sup> 無作為化試験から得られた高い質のエビデンスが存在する。実質的かつ有意なベネフィットを反映しており、強く推奨される。

<sup>60)</sup> 1 剤の ARSI (ABI 又は ENZ) 及び DTX による治療歴のある mCRPC 患者を対象に、カバジタキセルと 2 剤目の ARSI の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (N Engl J Med 2019; 381: 2506-18)

ず、診療ガイドライン等における明確な記載はないものの、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態や遺伝子変異の有無、前治療歴、転移臓器の部位等に応じて選択され则认为。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起した上で、効能・効果を「前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性の去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- タキサン系薬剤未治療（術前術後化学療法を除く）の患者においては、患者の全身状態、経過等により、タキサン系薬剤による治療も考慮し、適切に治療選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- ARSI による治療歴のある mCRPC 患者を対象に実施された VISION 試験及び PSMAfore 試験において本薬の臨床的有用性が示されたこと等を考慮すると、本薬の投与対象が ARSI による治療歴のある患者である旨については、申請者が提案する添付文書の臨床成績の項ではなく、効能・効果に関連する注意の項で明確にすることが適切と考える。
- VISION 試験及び PSMAfore 試験における対照群及び対象患者、並びに A11201 試験の閾値奏効率の設定を考慮すると（7.R.2 項参照）、タキサン系抗悪性腫瘍剤と比較した本薬の臨床的位置付けは不明であり、VISION 試験の対象とされた患者のうち、1 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴があり、かつカバジタキセルの適応となる患者、及び PSMAfore 試験の対象とされた患者のうち、DTX の適応となる患者に対し、本薬の投与を推奨することはできない。また、PSMAfore 試験において、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療を延期することが適切と考えられる患者を選択する上での具体的な基準は定められておらず、本薬の投与対象となる、ARSI による治療歴のあり、かつタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療を延期することが適切な患者がどのような患者であるかは明確になっていない。したがって、1 剤のみのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者においてはカバジタキセル、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者においては DTX による治療についても検討した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と判断した。
- 術後補助療法での臨床試験成績が得られていない他の mCRPC に対する治療薬の注意喚起を踏まえ、術後補助療法に関する注意喚起は、効能・効果に関連する注意の項において明確にすることが適切と考える。

以上より、VISION 試験及び PSMAfore 試験で対象とされた患者の治療歴について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する注意の項で下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と整備して設定することが適切と判断した。

- ABI、ENZ、アパルタミド又はダロルタミドによる治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、タキサン系抗悪性腫瘍剤の適応となる患者においては、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.4.2 PSMA PET 検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する PSMA PET 検査について、以下のように説明した。

A11201 試験では、PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定に用いる診断薬等として承認申請中の「ロカメッツキット」及び「ガリアファーム  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータ」で調製した  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 を用いて患者選択がなされた一方、PSMAfore 試験では、「ロカメッツキット」及び海外で承認されている他のジェネレータで調製した  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 を用いて患者選択がなされた。また、VISION 試験では、「ロカメッツキット」及び「ガリアファーム  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータ」以外のキット製剤及び  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータで調製した  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 を用いて患者選択がなされた。本薬の適応患者の選択にあたっては、医薬品として承認されている  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータ及びキット製剤を使用して調製された PSMA PET 検査を用いることが適切と考えることから、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- 承認された診断用医薬品を用いた検査により、PSMA 陽性病変を有することが確認された患者に投与すること。

機構は、申請者の説明を了承した。本薬の適用患者の選択に用いる診断用医薬品について、医療現場に適切に情報提供していく必要があると考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、下表のとおり設定されていた。また、用法・用量に関連する注意については、本承認申請後に申請者より修正する旨が説明され、下表のように設定された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはルテチウムビビボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) として 1 回 7.4 GBq (7,400 MBq) (200 mCi) を 6 週間間隔で 6 回静脈内投与する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬の投与開始前及び投与中は以下の臨床検査を実施し、下記の用量調節基準を参考に投与量を調節すること。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、好中球絶対数、血小板数）</li> <li>• 腎機能検査（血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス [CLcr]）</li> <li>• 肝機能検査（AST、ALT、ALP、血清アルブミン、総ビリルビン）</li> </ul> </li> <li>• 副作用発現時の用量調節基準について（「7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について」の項参照）</li> <li>• 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

機構は、7.R.2 項及び 7.R.3 項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはルテチウムビビボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) として 1 回 7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 回静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 項参照）</li> <li>• 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

##### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

下記の点等を考慮して、本薬の用法・用量を 7.4 GBq (200 mCi) を Q6W で最大 6 回投与することと設定した VISION 試験、PSMAfore 並びに A11201 試験のパート 2 及びパート 3 において、mCRPC 患者に対する本薬+BSC/BSoc 投与及び本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 項及び 7.R.3 項参照) ことから、当該臨床試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- 海外第Ⅱ相試験 (LuPSMA 試験) において、4.4~8.7 GBq (平均 7.5 GBq) を Q6W で 4 回投与する用法・用量の有効性及び安全性が示されたこと (J Nucl Med 2020; 61: 857-65)。さらに、本薬を 4 回以上投与した場合も安全性の懸念は認められない旨が報告されていたこと (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018; 45: 12-9 等)
- A11201 試験のパート 1 において、7.4 GBq (200 mCi) を投与された日本人患者 3 例に DLT は認められなかったこと (7.1.1.1 項参照)

本薬の投与時間について、VISION 試験では具体的な規定はなかったものの、PSMAfore 試験及び A11201 試験では、約 1~10 分かけて静脈内投与、約 30 分かけて点滴静注又は蠕動ポンプを用いて約 25 mL/時で点滴静注する旨が治験薬調製手順書に記載されていた。投与方法は、医療現場において設備、利便性等を考慮して選択され、方法によって投与時間が異なることから、臨床試験における本薬の投与時間の規定については資材等により情報提供することが適切であり、用法・用量での設定は不要と考える。

骨髄抑制、腎機能障害、肝機能障害等の副作用の適切な管理のため、VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験の設定を踏まえ、本薬の投与開始前及び投与中の臨床検査の実施について用法・用量に関連する注意の項に設定する。

また、外科的又は内科的去勢術と併用せずに本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。さらに、PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象に、本薬と内分泌療法剤以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と内分泌療法剤以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考え、VISION 試験において併用された BSC/BSoc を添付文書の臨床成績の項において情報提供する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) として 1 回 7.4 GBq (7,400 MBq) (200 mCi) を 6 週間間隔で 6 回静脈内投与する。」と設定した。

- 本薬の投与開始前及び投与中は以下の臨床検査を実施し、下記の用量調節基準 (7.R.5.2 項参照) を参考に投与量を調節すること。
  - 血液学的検査 (ヘモグロビン、白血球数、好中球絶対数、血小板数)
  - 腎機能検査 (血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス [CLcr])
  - 肝機能検査 (AST、ALT、ALP、血清アルブミン、総ビリルビン)
- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量の設定に関する申請者の説明を了承した。しかしながら、用法・用量に関連する注意の項について、本薬と内分泌療法剤以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されない旨を注意喚起することが適切と判断した。また、本薬投与時に特に注意を要する有害事象である骨髄抑制及び腎機能障害

に関する本薬の投与開始前及び投与中の定期的な臨床検査の実施については、添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起することが適切である。なお、肝機能障害に関しては、現時点で安全性上の懸念は認められていないこと（7.R.3.9 項参照）から、肝機能障害に関する投与中の定期的な臨床検査の実施について、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

したがって、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン（ $^{177}\text{Lu}$ ）として 1 回 7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 回静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明した。

VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験では、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより、本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、副作用発現時の休薬・減量・中止の目安、副作用による中断が 4 週間を超えた場合は本薬の投与中止を考慮する旨、本薬を 1 回のみ 20%減量（5.9 GBq（160 mCi））することができ、再増量を行わない旨、及び更なる減量が必要となる副作用が発現した場合は、本薬の投与を中止する旨を注意喚起することとした。また、本薬の休薬・減量・中止の目安について、臨床試験の設定に下表の変更を加えた。

副作用	臨床試験における設定からの変更内容	変更理由
骨髄抑制	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 2 の血小板減少症が発現した場合、Grade 1 又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する設定に加えて、PSMAfore 試験及び A11201 試験では投与再開時に減量する設定であった。</li> <li>• 休薬・減量・中止の目安では減量は設定しなかった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 2 の血小板減少症<sup>61)</sup> が認められた患者のうち、当該事象により本薬を減量した患者は VISION 試験では 7/49 例、PSMAfore 試験では 1/8 例、A11201 試験では 0/3 例であり、本薬を減量せずに投与が継続された患者のうち血小板減少症の再発<sup>62)</sup> は認められなかったこと</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨髄抑制として、VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験で設定していた貧血、血小板減少症、好中球減少症及び血小板減少症に加えて、休薬・減量・中止の目安では汎血球減少症についても用量調節基準を設定した。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨髄抑制を包括する事象として設定することが適切と考えたこと</li> </ul>
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 2 の血清クレアチニン増加について、VISION 試験では用量調節基準を設定していなかったものの、休薬・減量・中止の目安では PSMAfore 試験及び A11201 試験と同一の用量調節基準を設定した。</li> </ul>	—
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 3 以上の血清クレアチニン増加について、VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験では本薬の投与を中止する設定であった。また、PSMAfore 試験では支持療法により、次の投与前に Grade 1 に改善した場合は本薬を減量して投与を継続できる設定であった。</li> <li>• 休薬・減量・中止の目安では Grade 3 以上の血清クレアチニン増加が認められた場合に本薬を休薬する設定とした。また、減量は設定しなかった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VISION 試験において、Grade 3 の腎毒性が認められ本薬の投与を中止した患者は 1/18 例であり、Grade 3 の血中クレアチニン増加<sup>63)</sup> が認められた患者では本薬を減量せずに投与が継続され当該事象の再発は認められなかったこと、並びに PSMAfore 試験及び A11201 試験において Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかったことから、Grade 3 以上の血清</li> </ul>

<sup>61)</sup> MedDRA PT 「血小板減少症」及び「血小板数減少」

<sup>62)</sup> 該当 Grade の有害事象が回復又は軽快後に、期間を空けて同 Grade 以上の事象が発現した場合と定義された。

<sup>63)</sup> MedDRA PT 「血中クレアチニン増加」

		クレアチニン増加が認められた場合に本薬を中止する必要性は高くないと考えたこと
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから 40%以上の血清クレアチニン増加かつベースラインから 40%を超える CLcr 減少について、VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験では本薬の減量のみが設定されていた。</li> <li>休薬・減量・中止の目安では減量に加えて、改善又はベースラインに回復するまで休薬する設定とした。なお、上記の臨床試験では CLcr は集計していなかった。</li> <li>Grade 3 以上の腎機能障害が再発した場合について、VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験では用量調節基準は設定していなかったものの、休薬・減量・中止の目安では本薬を中止する設定とした。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害が本薬の副作用として特定されたことから、製造販売後は保守的な対応が適切と考えたこと。また、他の腎機能障害発現時の用量調節基準と整合性をとる必要があると考えたこと</li> <li>Grade 3 以上の腎機能障害が再発した場合には、本薬を中止することが適切と考えたこと</li> </ul>
唾液腺毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以上の唾液腺毒性が発現した場合、VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験では次回投与時の本薬を減量する設定であった。</li> <li>休薬・減量・中止の目安では Grade 2 の唾液腺毒性が発現した場合の減量は設定せず、Grade 3 の唾液腺毒性が発現した場合に減量する設定とした。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以上の口内乾燥<sup>64)</sup>が認められた患者のうち、当該事象により本薬を減量した患者は VISION 試験で 2/31 例、PSMAfore 試験で 1/19 例であり、減量せずに投与が継続された患者に口内乾燥の再発は認められなかったこと、及び A11201 試験では Grade 2 以上の口内乾燥は認められなかったこと</li> </ul>
胃腸毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 以上の胃腸毒性が発現した場合、Grade 2 又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する設定に加えて、VISION 試験では本薬を減量する設定であった一方、PSMAfore 試験及び A11201 試験では減量は設定していなかった。</li> <li>休薬・減量・中止の目安では本薬を減量する設定とした。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後は保守的な対応が適切と考えたこと</li> </ul>
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST 増加又は ALT 増加について、VISION 試験では肝転移がなく、AST 又は ALT が ULN の 5 倍超となった場合に本薬を中止する設定であった一方、PSMAfore 試験及び A11201 試験では肝転移の有無にかかわらず AST 又は ALT が ULN の 20 倍超となった場合に投与を中止する設定であった。</li> <li>休薬・減量・中止の目安では肝転移を有する患者に対する用量調節基準は設定しなかった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝転移を有する患者において、本薬との因果関係があると判断された Grade 3 以上の AST 増加又は ALT 増加は認められなかったこと</li> </ul>
その他の非血液毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>VISION 試験、PSMAfore 試験及び A11201 試験では、上記の副作用とは別に血中ビリルビン増加、アミラーゼ・リパーゼ増加、膵炎、消化管障害、電解質異常、疲労、疼痛及びその他の非血液毒性が発現した場合の用量調節基準を設定していた。</li> <li>休薬・減量・中止の目安では上記の事象に対する用量調節基準を設定しなかった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験における左記の事象の発現状況は限られていたこと</li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、腎機能障害を発現した後に本薬の投与を再開できる目安として、Grade 1 又はベースラインへの回復である旨を休薬・減量・中止の目安に設定することが適切と判断した。

<sup>64)</sup> MedDRA PT「粘膜乾燥」、「唾液欠乏」、「びまん性浸潤性リンパ球症候群」、「口内乾燥」、「咽喉乾燥」、「口唇乾燥」、「唾液変性」、「唾液変色」、「流延過多」、「シェーグレン症候群」及び「舌乾燥」



また、骨髄抑制が発現した場合に支持療法等を行う旨、並びに脊髄圧迫及び体重支持骨の骨折が発現した場合に、当該事象が適切に治療され、ECOG PS が安定するまで休薬する旨については、がん化学療法における一般的な内容であることから、休薬・減量・中止の目安に設定する必要性は高いと考える。

したがって、用法・用量に関連する注意の項における本薬の休薬・減量・中止の目安を、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬の投与を休薬、減量又は中止すること。なお、副作用による休薬が4週間を超えた場合は、本薬の投与中止を考慮すること。減量する場合には1回5.9 GBqとし、再増量は行わないこと。さらに減量が必要となる副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
骨髄抑制(貧血、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症)	Grade 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	Grade 3 以上	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以上の血清クレアチニン増加又は</li> <li>CLcr&lt;30 mL/min (Cockcroft-Gault 式により計算)</li> </ul>	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから 40%以上の血清クレアチニン増加かつ</li> <li>ベースラインから 40%を超える CLcr 減少 (Cockcroft-Gault 式により計算)</li> </ul>	ベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
	Grade 3 以上の再発	投与を中止する。
	Grade 3	減量して再開する。
口内乾燥	Grade 3	減量して再開する。
胃腸障害	Grade 3 以上	Grade 2 又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
AST 上昇又は ALT 上昇	AST 又は ALT が ULN の 20 倍超	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。ULN：基準値上限

## 7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号及び薬食審査発0411第2号)及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」(令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号及び薬生安発0318第1号)に基づき、RMPが策定される。

機構は、7.R.2 項及び7.R.3 項における検討を踏まえ、現時点における本薬のRMP(案)について、表65に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 65 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>腎機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>頭蓋内出血</li> <li>二次性悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重度の腎機能障害を有する患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
なし		

## 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の安全性プロファイルを踏まえて検討した結果、以下の理由から、現時点では、追加の安全性監視活動として、製造販売後調査等を実施する必要はないと考える旨を説明した。

- 重要な特定されたリスクと考えられる骨髄抑制及び腎機能障害の発現状況については、海外の製造販売後の使用実態下で一定の情報が得られており、臨床試験成績から国内外差も想定されないことから、追加の安全性監視活動により情報収集する意義は限定的であると考えること
- 重要な潜在的リスクと考えられる頭蓋内出血及び二次性悪性腫瘍については、下記の点を踏まえると、通常の安全性監視活動により情報収集を行うことが適切と考えること
  - 臨床試験での発現頻度が低いこと、二次性悪性腫瘍については発現までの期間が長いこと等を考慮すると、使用成績調査等に基づきこれらの事象の発現と本薬投与の関連性を判断することは困難であること
  - 本薬を投与可能な施設及び投与対象に高齢者が多いことから使用可能なデータベースが限定されることに加え、頭蓋内出血については発現時の処置が投与施設外で実施され、追跡調査できない可能性があることも考慮すると、製造販売後データベース調査の実施は困難であること

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については7.1項に記載したが、死亡以外の有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）

有害事象は、①パート2（パート1に組み入れられた3例を含む）で11/12例（91.7%）、②パート3で17/18例（94.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①8/12例（66.7%）、②12/18例（66.7%）に認められた。各パートで3例以上に認められた有害事象は、①便秘9例（75.0%）、食欲減退4例（33.3%）、貧血、悪心、口内乾燥、嘔吐、末梢性浮腫及び関節痛各3例（25.0%）、②便秘7例（38.9%）、血小板数減少5例（27.8%）、食欲減退4例（22.2%）、貧血、悪心、倦怠感及び味覚不全各3例（16.7%）であった。

重篤な有害事象は、①2/12例（16.7%）、②2/18例（11.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①レジオネラ感染、リンパ節症及び腎後性腎不全各1例（8.3%）、②肺の悪性新生物及び不全対麻痺各1例（5.6%）であった。このうち①のリンパ節症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①血小板数減少1/12例（8.3%）が認められ（②は該当なし）、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.2 海外第Ⅲ相試験（VISION 試験）

有害事象は本薬+BSC/BSoC群で518/529例（97.9%）、BSC/BSoC群で170/205例（82.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬+BSC/BSoC群で451/529例（85.3%）、BSC/BSoC群で59/205例（28.8%）に認められた（本薬+BSC/BSoC群で一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表23参照）。

### 7.2.3 海外第Ⅲ相試験（PSMAfore 試験）

有害事象は本薬群で224/227例（98.7%）、ARSI群で226/232例（97.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で199/227例（87.7%）、ARSI群で148/232例（63.8%）に認め

られた（本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 25 参照）。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の PSMA 陽性の mCRPC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、前立腺癌細胞の細胞膜上に発現する PSMA との結合を介して細胞内に取り込まれ、 $^{177}\text{Lu}$  から放出される  $\beta$  線により腫瘍細胞を傷害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、PSMA 陽性の mCRPC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、臨床的位置付けについては、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 6 日

### 申請品目

〔販 売 名〕	プルヴィクト静注
〔一 般 名〕	ルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ )
〔申 請 者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和 6 年 12 月 12 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、VISION 試験及び PSMAfore 試験における以下の結果等から、1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者、及び 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

- VISION 試験の主要評価項目とされた rPFS 及び OS について、BSC/BSoC 群に対する本薬＋BSC/BSoC 群の優越性が検証されたこと
- PSMAfore 試験の主要評価項目とされた rPFS について、ARSI 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、腎機能障害、頭蓋内出血及び二次性悪性腫瘍であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があるものの、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	<ul style="list-style-type: none"><li>承認された診断用医薬品を用いた検査により、PSMA 陽性病変を有することが確認された患者に投与すること。</li><li>ABI、ENZ、アパルタミド又はダロルタミドによる治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。</li><li>臨床試験に組み入れられた患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、タキサン系抗悪性腫瘍剤の適応となる患者においては、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</li><li>本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li></ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) として1回 7.4 GBq を6週間間隔で最大6回静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬の投与を休薬、減量又は中止すること。なお、副作用による休薬が4週間を超えた場合は、本薬の投与中止を考慮すること。減量する場合には1回 5.9 GBq とし、再増量は行わないこと。さらに減量が必要となる副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
骨髄抑制（貧血、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症）	Grade 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	Grade 3 以上	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以上の血清クレアチニン増加</li> <li>又は</li> <li>CLcr &lt; 30 mL/min (Cockcroft-Gault 式により計算)</li> </ul>	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから 40% 以上の血清クレアチニン増加</li> <li>かつ</li> <li>ベースラインから 40% を超える CLcr 減少 (Cockcroft-Gault 式により計算)</li> </ul>	ベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
	Grade 3 以上の再発	投与を中止する。
口内乾燥	Grade 3	減量して再開する。
胃腸障害	Grade 3 以上	Grade 2 又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
AST 上昇又は ALT 上昇	AST 又は ALT が ULN の 20 倍超	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。ULN：基準値上限

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 副作用発現時の用量調節基準について、副作用が発現又は再発した場合の用量が明確となるように記載すべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、副作用が発現又は再発した場合の減量の目安を明示した上で、用法・用量に関連する注意の項を以下のように整備して設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。なお、副作用による休薬が 4 週間を超えた場合は、本薬の投与中止を考慮すること。副作用により本薬を減量した場合には、再増量しないこと。

減量の目安

減量レベル	1 回用量
通常投与量	7.4 GBq
1 段階減量	5.9 GBq
2 段階減量	投与中止

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、表 66 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 66 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>腎機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>頭蓋内出血</li> <li>二次性悪性腫瘍</li> </ul>	重度の腎機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点において、PSMA 陽性の mCRPC 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 67 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 67 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

## 1.6 その他

本申請においては、承認申請資料及び照会事項に対する回答中に不備が多く認められ、審査においてそれらに関する確認及び是正の作業に多大な時間を要した。機構は、今後の医薬品開発にあたって、申請者は、各種資料等の適切な作成ができる手順並びに社内体制を整備する必要があると考える。

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以

下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。  
また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年と判断する。

〔効能・効果〕

**PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌**

〔用法・用量〕

通常、成人にはルテチウムビピボチドトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ ) として1回 7.4 GBq を6週間間隔で最大6回静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔警告〕

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

〔禁忌〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔効能・効果に関連する注意〕

1. 承認された診断用医薬品を用いた検査により、**PSMA 陽性病変**を有することが確認された患者に投与すること。
2. アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミド又はダロルタミドによる治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、タキサン系抗悪性腫瘍剤の適応となる患者においては、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
4. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〔用法・用量に関連する注意〕

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、副作用による休薬が4週間を超えた場合は、本剤の投与中止を考慮すること。副作用により本剤を減量した場合には、再増量しないこと。



減量の目安

減量レベル	1 回用量
通常投与量	7.4 GBq
1 段階減量	5.9 GBq
2 段階減量	投与中止

副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
骨髄抑制（貧血、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症）	Grade 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	Grade 3 以上	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以上の血清クレアチニン増加</li> <li>又は</li> <li>CLcr &lt; 30 mL/min（Cockcroft-Gault 式により計算）</li> </ul>	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから 40% 以上の血清クレアチニン増加</li> <li>かつ</li> <li>ベースラインから 40% を超える CLcr 減少（Cockcroft-Gault 式により計算）</li> </ul>	ベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
	Grade 3 以上の再発	投与を中止する。
	Grade 3	減量して再開する。
口内乾燥	Grade 3	減量して再開する。
胃腸障害	Grade 3 以上	Grade 2 又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
AST 上昇又は ALT 上昇	AST 又は ALT が ULN の 20 倍超	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。ULN：基準値上限

3. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABI	abiraterone acetate	アビラテロン酢酸エステル
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
AKT	protein kinase B	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARSI	novel androgen receptor signaling inhibitor	新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	
BSC	best supportive care	最良の支持療法
BSC/BSoC	best supportive care/best standard of care	BSC と BSoC との併用
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BSoC	best standard of care	最良の標準的治療
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	critical quality attributes	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
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
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EAU	European Association of Urology	
EAU ガイドライン	EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
ENZ	enzalutamide	エンザルタミド
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents	
FAS	full analysis sets	最大の解析対象
<sup>68</sup> Ga	Gallium-68	ガリウム 68
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11		ガリウム ( <sup>68</sup> Ga) ゴゼトチド

GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
<sup>68</sup> Ge	Germanium-68	ゲルマニウム 68
HEK293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSPC	hormone-sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
%ID	percentage injected dose	投与放射能に対する割合
%ID/Organ	percentage injected activity per organ	組織あたりの投与放射能に対する割合
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	inhibition constant	阻害定数
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
<sup>175</sup> Lu	Lutetium-175	ルテチウム 175
<sup>177</sup> Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
<sup>175</sup> Lu-PSMA-617	Lutetium( <sup>175</sup> Lu) vipivotide tetraxetan	本薬中のルテチウム 177 を安定同位体であるルテチウム 175 で置換した化合物
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	遠隔転移を有する CRPC
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
mHSPC	metastatic hormone-sensitive prostate cancer	遠隔転移を有する HSPC
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MDCK II	Madin-darby canine kidney type II cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Prostate Cancer Treatment -Health Professional Version	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PCWG3	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3	
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影

PFS-FAS		rPFS の解析における最大の解析対象
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PSL	prednisolone/prednisone	プレドニゾン/prednisone（本邦未承認）
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
PSMA-11	gozetotide	ゴゼトチド
PSMA-617	vipivotide tetraxetan	ビピボチドテトラキセタン
PT	preferred term	基本語
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
$\Delta QTcF$		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rPFS	radiographic progression-free survival	画像診断上の無増悪生存期間
RPSFT	rank-preserving structural failure time	
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
ULN	upper limit of normal	正常上限
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
$V_1$	volume of distribution of the first (central) compartment	中央コンパートメントの分布容積
$V_z$	distribution volume (during terminal elimination phase)	（終末相での）分布容積
カバジタキセル		カバジタキセル アセトン付加物
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		前立腺癌診療ガイドライン 2023 年版 日本泌尿器科学会編
ゴセレリン		ゴセレリン酢酸塩
A11201 試験		CAAA617A11201 試験
PSMAfore 試験		CAAA617B12302 試験
VISION 試験		CAAA617A12301 試験
承認申請		製造販売承認申請
本薬		ルテチウムビピボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ )
リユープロレリン		リユープロレリン酢酸塩