目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 緒言 5
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 6
3 薬理試験 7
3.1 効力を裏付ける試験 7
3.2 副次的薬理試験 8
3.3 安全性薬理試験 9
3.4 薬力学的薬物相互作用試験 9
4 薬物動態試験 9
4.1 分析法 10
4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ 10
4.3 分布 10
4.4 代謝安定性 12
4.5 消失／排泄 12
4.6 薬物動態学的薬物相互作用 12
4.7 トキシコキネティクス 12
4.7.1 ラットにおけるトキシコキネティクス 12
4.7.2 ミニブタにおけるトキシコキネティクス 13
5 毒性試験 14
5.1 単回投与毒性試験 14
5.2 反復投与毒性試験 15
5.3 遺伝毒性試験 15
5.4 がん原性試験 16
5.5 生殖発生毒性試験 16
5.6 局所刺激性試験 16
5.7 その他の毒性試験 16
5.7.1 新規添加剤の安全性評価 16
6 不純物の安全性評価 17
7 総合評価 17
8 結論 19
9 参考文献 19

表 一 覧

Table 5-1 拡張型単回投与毒性試験.....14
Table 5-2 反復投与毒性試験.....15
Table 5-3 遺伝毒性試験.....16
Table 7-1 無毒性量と臨床用量の体表面積換算用量での比較.....19

図 一 覧

Figure 1-1 ^{177}Lu-PSMA-617 の構造式.....6

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IA 及び ID	injected activity, injected dose	投与放射能
%IA 及び%ID	percentage injected activity, percentage injected dose	投与放射能に対する割合
%IA/g	percentage injected activity per gram	1 g あたりの投与放射能に対する割合
%IA/Organ	percentage injected activity per organ	組織あたりの投与放射能に対する割合
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LNCaP	lymph node carcinoma of the prostate	ヒト前立腺癌細胞株
MBq	megabecquerel	メガベクレル
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
PC-3	human prostate cancer cell line	-
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPB	plasma protein binding	血漿蛋白結合率
PSMA	prostate specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
RLT	radioligand therapeutic	放射性リガンド療法
T1/2	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
Vz	distribution volume during terminal elimination phase	消失相での分布容積
^{68}Ga	Gallium-68	ガリウム 68
^{175}Lu	Lutetium-175	ルテチウム 175
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
^{177}Lu-PSMA-617	Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan	-

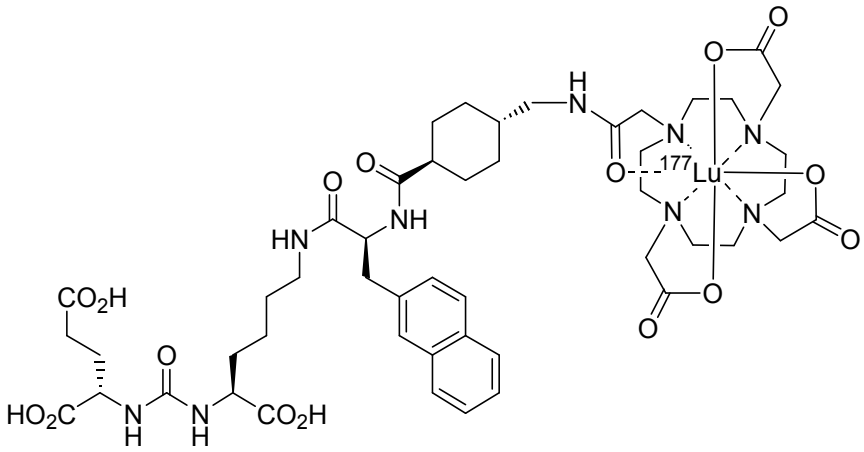
1 緒言

Lutetium（^{177}Lu）vipivotide tetraxetan（[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 又は AAA617，以下，^{177}Lu-PSMA-617 と記載する）は，前立腺特異的膜抗原（PSMA）を標的とした放射性リガンド療法（RLT）で用いられる新規低分子化合物であり，転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の治療薬として開発された。[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 は，^{177}Lu-PSMA-617 を指す新しい命名法によるものであり，本文では参照した試験報告書及び引用文献で記載された名称と一貫性を保つため ^{177}Lu-PSMA-617 と表記し，非放射性サロゲート化合物として用いた[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 を ^{175}Lu-PSMA-617，対照として用いた[^{68}Ga]Ga-PSMA-617 を ^{68}Ga-PSMA-617 と表記した。

PSMA は，ヒト前立腺癌細胞株（LNCaP）から見いだされた新しい抗原マーカーとして 1987 年に初めて報告された（Horoszewicz et al. 1987）。葉酸加水分解酵素又はグルタミン酸カルボキシペプチダーゼ II としても知られる膜貫通タンパク質であり，前立腺癌の画像診断や治療標的と考えられている（Silver et al. 1997）。PSMA は，ほぼすべての前立腺癌で高い発現が認められる一方，十二指腸粘膜，腎近位尿細管，唾液腺等の正常組織での発現レベルは限定的である（Liu et al. 1997，Bostwick et al. 1998，Chang et al. 1999，Ghosh and Heston 2004，Mannweiler et al. 2009）。また，低分化型，転移性，ホルモン不応性の前立腺癌患者で PSMA の発現が亢進していることが明らかとなった（Wright et al. 1995，Silver et al. 1997，Bostwick et al. 1998，Murphy et al. 1998，Sweat et al. 1998，Mannweiler et al. 2009，Queisser et al. 2015）。さらに，PSMA の過剰発現は，進行性，高悪性度，転移性，去勢抵抗性前立腺癌の進展との相関が認められている（Wright et al. 1995，Silver et al. 1997，Bostwick et al. 1998，Murphy et al. 1998，Sweat et al. 1998，Ross et al. 2003，Mannweiler et al. 2009，Queisser et al. 2015）。腫瘍組織と非腫瘍組織との間で PSMA の発現レベルに差があることから，PSMA を標的とした放射性診断及び放射線治療は支持されており，mCRPC 患者にとって重要な選択肢となり得るものと思われる。

PSMA には，リガンドと相互作用が可能な酵素活性部位が細胞表面に存在しており（O'Keefe et al. 2018），そのため PSMA の酵素活性を直接阻害する低分子リガンドの開発に当初焦点が当てられた（Zhou et al. 2005，Tsukamoto et al. 2007，Barinka et al. 2008）。その後，PSMA を標的とした放射性リガンド療法や診断法が開発された（Hillier et al. 2009，Maresca et al. 2009，Benešová et al. 2015）。PSMA リガンドとして開発された PSMA-617 は，PSMA を標的とするグルタミン酸-尿素-リジン構造，^{177}Lu のキレーターである DOTA，及びこれらを繋ぐリンカーの 3 つの部分で構成されており（Benešová et al. 2015），PSMA への親和性，内在化，及び薬物動態（PK）の改善のため構造修飾が加えられている（Rajasekaran et al. 2003，Eder et al. 2012，Benešová et al. 2015）。^{177}Lu-PSMA-617 は，PSMA-617 のキレート剤である DOTA に ^{177}Lu が標識された構造を有している（Figure 1-1）。

Figure 1-1 ^{177}Lu-PSMA-617 の構造式



^{177}Lu-PSMA-617，化学名：ルテチウム-177-2-[3-(1-カルボキシ-5-{3-ナフタレン-2-イル-2-[(4-{[2-(4,7,10-トリス-カルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデク-1-イル)-アセチルアミノ]-メチル}-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-プロピオニルアミノ}-ペンチル)-ウレイド]-ペンタン二酸
^{177}Lu-PSMA-617 は，PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者の治療に用いられ，^{177}Lu-PSMA-617 として 1 回 7.4 GBq (7,400 MBq) (200 mCi)を 6 週間間隔で最大 6 回まで，静脈内投与する。

^{177}Lu-PSMA-617 の作用機序は，1）PSMA への結合を介した癌細胞の特異的な取り込み，2）放射性核種 ^{177}Lu の曝露による抗腫瘍効果，の 2 段階で成り立っている。
^{177}Lu-PSMA-617 は，標的結合部位に結合後，エンドサイトーシスを介する内在化により ^{177}Lu とともに標的癌細胞内に取り込まれ，癌細胞内に保持され（Rajasekaran et al. 2003，Eder et al. 2012），DOTA にキレートされた放射性核種 ^{177}Lu により抗腫瘍活性を示す。^{177}Lu の抗腫瘍活性は，細胞の DNA に対する放射線の直接的な作用と DNA 周囲にある分子（水，塩，タンパク質，酸素分子等）から誘発される活性酸素による間接的な DNA 損傷効果の両方である。^{177}Lu の物理学的半減期は 6.647 日であり，β 線の短い飛程といった優れた特性を有していることから（Sgouros et al. 2020），腫瘍病変での ^{177}Lu によるクロスファイヤー効果を維持しつつ近接する正常組織への曝露を低減することができる（Emmett et al. 2017）。既承認薬ルタテラ®でも標識核種として ^{177}Lu が用いられていることから，^{177}Lu の標的への曝露による治療効果は十分に証明されている。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

薬理試験では，^{177}Lu-PSMA-617 の効力を裏付ける試験，副次的薬理試験，及び安全性薬理試験を実施した（2.6.2 薬理試験の概要文）。効力を裏付ける試験については，公表文献を参考資料として引用した。安全性薬理試験では中枢神経系，呼吸系，及び心血管系への影響について *in vivo* で検討し，human ether-à-go-go related gene（hERG）チャネル電流に及ぼす影響について *in vitro* で検討した。これらの試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守し，医薬品規制調和国際会議（ICH）S7A ガイドラインに準拠して実施した。

基本的な PK を明らかにするために，毒性試験で使用される非臨床試験動物種（ラット及びミニブタ）を用いた試験で PK を評価した（2.6.4 薬物動態試験の概要文）。また，マウス及びラットにおける体内分布を評価した。*In vitro* 試験として，血漿蛋白結合，血液／血漿濃度比，血漿中安定性，肝臓又は腎臓 S9 中での安定性について検討した。

一連の毒性試験（単回投与毒性，反復投与毒性，及び遺伝毒性試験）は，ICH S9 ガイドライン（Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals，2009 年 10 月），欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（CHMP）ガイドライン（Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (Draft)，EMA/CHMP/SWP/686140/2018，2018 年 11 月），及び米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: Nonclinical studies and labeling recommendations，2019 年 8 月）に従い，主要な試験は GLP を遵守して実施した（2.6.6 毒性試験の概要文）。安全性薬理試験を含む非臨床安全性試験では，供試動物として適切な動物種と考えられる Sprague Dawley ラット及び Göttingen ミニブタを選択し，放射線非依存性の毒性，すなわち PSMA 発現及び非発現組織で発現する可能性のある毒性変化を評価した。PSMA は種々の動物種（ラット，ミニブタ，ヒト）で高度に保存されており，同様の酵素活性動態を示すことが報告されている（Rovenská et al. 2008）。投与経路は，予定臨床適用経路である静脈内投与を選択した。

各非臨床試験で用いた被験物質は，^{177}Lu-PSMA-617 の化学的特性及び放射性医薬品の非臨床試験に関するガイダンスを考慮して選択された。*In vitro* 薬物動態試験，安全性薬理試験，拡張型単回投与毒性試験，及びトキシコキネティクス（TK）試験では，^{177}Lu-PSMA-617 製剤の代替として非放射性の ^{175}Lu-PSMA-617 製剤が使用された。本製剤は ^{177}Lu-PSMA-617 の臨床用製剤と同様の手順で調製されたが，放射性同位体 ^{177}Lu の代わりに非放射性同位体 ^{175}Lu を用いているため，これらの試験で使用された非放射性製剤には，^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 が含まれている。これは標識体と非標識体を含む本製剤の特徴を反映している。

3 薬理試験

効力を裏付ける試験，副次的薬理試験，及び安全性薬理試験の概略を以下に示す。

3.1 効力を裏付ける試験

PSMA-617 の PSMA に対する結合親和性について，PSMA 陽性 LNCaP 細胞と放射性リガンド ^{68}Ga 標識[Glu-urea-Lys-(Ahx)]$_2$-HBED-CC を用いた競合アッセイで検討した。その結果，PSMA-617 は前立腺癌細胞株 LNCaP 細胞上の PSMA に対してナノモル濃度で親和性を示した（Ki = 2.34 ± 2.94 nM）。さらに，N-acetylated-α-linked-acidic dipeptidase の阻害を指標とした生化学アッセイの結果，PSMA-617 の PSMA に対する Ki 値は 0.37 ± 0.2 nM，^{nat}Lu 標識 PSMA-617 では 6.91 ± 1.32 nM であった[2.6.2-2.1.1 項]。PSMA 陽性のヒト前立腺癌細胞である PC-3 PIP 細胞を用いて ^{177}Lu-PSMA-617 の細胞内取り込みを評価したところ，^{177}Lu-PSMA-617 の約 55%～70%が PSMA 陽性 PC-3 PIP 細胞に取り込まれ，約 10%～15%が内在化した。一方，PSMA 陰性の PC-3 flu 細胞

では取り込みは 0.5%未満に低下したことから，^{177}Lu-PSMA-617 の PSMA 特異的な取り込みと内在化が示された[2.6.2-2.1.2 項]。

^{177}Lu-PSMA-617 は *in vitro* で PSMA 陽性細胞に対して抗腫瘍活性を示したが，PSMA 陰性細胞では生存率にほとんど変化がみられなかったことから，^{177}Lu-PSMA-617 の PSMA 発現に特異的な抗腫瘍活性が確認された[2.6.2-2.1.3 項]。

さらに，非標識 PSMA-617 又は非放射性核種 ^{175}Lu で標識した ^{175}Lu-PSMA-617 は，ヒトでの推定 Cmax を十分超える濃度である 10 µM［ヒトに ^{177}Lu-PSMA-617 を 200 µg で投与した際の推定 Cmax（約 76 nM）の約 132 倍］においても PSMA 陽性及び PSMA 陰性細胞株に対し作用を示さなかった。このことから，^{177}Lu-PSMA-617 の細胞に対する影響は放射性核種である ^{177}Lu が寄与していることが確認された。

PSMA 陽性 PC-3 PIP 細胞を異種移植したマウスを用いて ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布を検討した。その結果，^{177}Lu-PSMA-617 は PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍に速やかに移行し，高い取り込みが認められたが，PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍での放射能は血液中で認められるレベル以下であり，非特異的な集積は認められなかった[2.6.2-2.2.1 項]。

ヒト前立腺リンパ結節癌由来の PSMA 陽性 LNCaP 細胞を異種移植したマウスを用いて ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布を検討した。その結果，^{177}Lu-PSMA-617 は，PSMA 陽性 LNCaP 腫瘍に取り込まれ，腫瘍組織に対する高い放射能比（腫瘍／非腫瘍組織）が認められた。この ^{177}Lu-PSMA-617 の PSMA 特異的な取り込みは，PSMA 阻害薬である 2-PMPA により遮断された[2.6.2-2.2.2 項]。

ヒト PSMA 発現マウス前立腺癌細胞（RM1-hPSMA 又は RM1-PGLS）をマウスの皮下に同種移植した前立腺癌モデルを用いて ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布，DNA 損傷作用，及び抗腫瘍効果に対する放射能比と総放射線量の影響を評価した。その結果，^{177}Lu-PSMA-617 の比放射能に依存した腫瘍への取り込み，DNA 損傷作用，腫瘍増殖抑制，及び生存期間が認められるとともに，総放射線量に応じた腫瘍増殖抑制作用と生存期間の延長が認められた[2.6.2-2.2.3 項]。

3.2 副次的薬理試験

^{175}Lu-PSMA-617 のオフターゲット活性について，受容体，イオンチャネル，酵素，トランスポーターを含む 87 種類の標的を用いて検討したところ，^{175}Lu-PSMA-617（10 µM）はいずれの標的に対しても親和性を示さなかった[2.6.2-3.1 項]。

^{177}Lu-PSMA-617 が放射線以外により細胞に影響を及ぼさないことを検証するため，非標識 PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 の細胞に対する作用について PSMA 陽性 22RV1 細胞及び PSMA 陰性 KB 細胞を用いて評価したところ，非標識 PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 は，10 µM で PSMA 陽性及び PSMA 陰性細胞株に対して作用を示さなかった[2.6.2-3.2 項]。

これらの試験に用いた 10 µM は，ヒトに ^{177}Lu-PSMA-617 を 200 µg で投与した際の推定 Cmax（～76 nM）の約 132 倍である。

放射能を有さない ^{175}Lu-PSMA-617 が PSMA 陽性細胞に作用を示さなかったことは，放射能を有する ^{177}Lu-PSMA-617 が PSMA 陽性細胞で生存率の低下で示される抗腫瘍活性を示したこと[2.6.2-2.1.3 項]と対照的である 。

3.3 安全性薬理試験

^{177}Lu-PSMA-617 の非放射性サロゲートである ^{175}Lu-PSMA-617 溶液（^{175}Lu-PSMA-617 と PSMA-617 を約 1：1 の割合で含む）を用いた安全性薬理試験を実施した。安全性薬理コア・バッテリー試験として，*in vitro* で hERG チャネル電流に及ぼす影響，*in vivo* でラットの中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響，並びにミニブタの心血管系に及ぼす影響について検討した。

hERG チャネル電流に及ぼす影響について，hERG 遺伝子を安定的に発現させた HEK（ヒト胎児由来腎臓）293 細胞を用いてパッチクランプ法で検討した[2.6.2-4.1.1 項]。その結果，^{175}Lu-PSMA-617 溶液は 1.0，10，及び 100 µM の濃度で hERG 電流をそれぞれ，8 ± 4%，8 ± 0%，及び 13 ± 2%（平均値 ± 標準誤差）阻害した。本試験に用いた最高濃度の 100 µM は，ヒトに ^{177}Lu-PSMA-617 を 200 µg で投与した際の推定 Cmax（76 nM）の約 1316 倍である。ヒト Cmax の 1000 倍を超える濃度でも hERG 電流への影響はみられなかったことから，^{177}Lu-PSMA-617 が臨床において hERG 電流に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

In vivo において，ラットに ^{175}Lu-PSMA-617 溶液を 1.8 mg/kg の用量まで投与しても中枢神経系[2.6.2-4.2.1 項]及び呼吸機能[2.6.2-4.2.2 項]に影響は認められず，また，テレメトリー装置を装着した覚醒下ミニブタに 1.0 mg/kg の用量まで投与しても心血管系に影響は認められなかった[2.6.2-4.3 項]。ヒトの体表面積を平均 1.7 m^2 として体表面積換算した場合，1.8 mg/kg 及び 1.0 mg/kg は，ヒトでの最大用量 275 µg の，それぞれ約 68 倍及び 220 倍に相当する。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

4 薬物動態試験

^{177}Lu-PSMA-617 のような RLT に用いる放射性医薬品は，独特な PK 特性を有する薬剤である。キレート化された ^{177}Lu 放射性核種の特性により，組織への取り込み及び内在化を評価するための最も重要な PK データを得る手段として，動的な全身の体内分布試験を実施することが可能である。さらに，治療用の放射線（β 線）は，原理上有効性及び毒性の要因となる作用機序を有し，組織／腫瘍レベルでの体内分布の検討は，全身循環の血漿中薬物濃度に基づいた従来の PK 評価に加えて重要な評価項目となる。

^{177}Lu-PSMA-617 の組織及び腫瘍への取り込み及び滞留の動態は，げっ歯類（マウス及びラット）の動物モデルを用いた体内分布試験で評価した。これらのデータから ^{177}Lu-PSMA-617 の薬理学的な側面を特徴付けるのに十分な分布情報が得られた。

化合物の血漿中薬物濃度に基づく従来の PK 評価は，非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 を使用し，ラット及びミニブタを用いた TK 試験で実施した。

毒性試験の動物種及びヒトにおける ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の血漿蛋白結合，血液／血漿濃度比，及び代謝安定性の特徴を *in vitro* 試験で評価した。これらの *in vitro* 試験で得られた動物種間の比較の結果は，非臨床毒性試験で使用した動物種の選択を裏付けている。

4.1 分析法

Gd-PSMA-617 を内部標準として使用し，ラット及びミニブタの血漿試料中の非標識 PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 を液体クロマトグラフィータンデム質量分析により定量した。ラット血漿及びミニブタ血漿中の PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 を定量するための生体試料分析法をバリデートした[2.6.4-2.2 項]。

放射能標識した PSMA-617（^{177}Lu-PSMA-617）を使用して実施した試験では，試料中の放射能をガンマカウンターで測定した。測定結果を減衰補正し，1 g あたりの投与放射能（IA）に対する割合（%IA/g）として表示した。

4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ

^{177}Lu-PSMA-617 は静脈内投与されるため，吸収及びバイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。

4.3 分布

^{177}Lu-PSMA-617 の組織及び腫瘍分布プロファイルを PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍及び PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍異種移植片の担癌無胸腺ヌード Balb/c マウス（雌）で検討した[2.6.4-4.2.1 項]。投与直後の血液中には高い放射能が検出された（約 7%IA/g，投与 15 分後）。血液中の放射能は経時的に速やかに減少し，投与 2 時間後では 0.1%IA/g 未満であった。PSMA 陽性 PC-3 PIP 腫瘍異種移植片への取り込みは，投与 15 分後に既に高く（32.3%IA/g），投与 4 時間後にはさらに増加して最大の取り込み（56.0%IA/g）に達した。一方，PSMA 陰性 PC-3 flu 腫瘍異種移植片における放射能の集積は血液中放射能のレベルを明らかに下回っていたことから，^{177}Lu-PSMA-617 の非特異的な集積は生じないことが示された。腎臓への ^{177}Lu-PSMA-617 の取り込み（30.8%IA/g，投与 15 分後）は速やかに減少し，投与 6 時間後の腎臓における滞留は 2.47%IA/g であった。その他の組織／臓器への分布はいずれも小さく，速やかに消失した。

^{177}Lu-PSMA-617 の PK の挙動及び体内分布は，正常な雄 Wister ラット[2.6.4-4.2.2 項]及び Sprague Dawley ラットでも検討した[2.6.4-4.2.3 項]。

Wister ラットを用いた試験では，早期の時点で肝臓，腸，腎臓，筋肉，及び骨に分布し，血液クリアランス（CL）は速やかであった。放射能標識された薬剤は，投与 3 時間後までに組織あたり IA の 80%（80%IA/Organ）超が，投与 24 時間後までに約 93%IA/Organ が排泄され，主な消失経路は腎臓であった。放射能は血液及び筋肉に集積したが，投与 24 時間（1 日）後には完全に消

失した。投与24時間後で腸，肝臓，腎臓，及び骨に残留放射能の滞留が観察された。しかし，骨を除くこれらの組織への取り込みは，7日間の試験期間中に徐々に減少した。

正常な雄Sprague Dawleyラットにおいて^{177}Lu-PSMA-617の体内分布に対するペプチド（非標識PSMA-617）の用量の影響を単回静脈内投与後のさまざまな時点で検討した。非標識PSMA-617約1，10，及び100 µg/kgに相当する3用量（それぞれ0.21，2.1，及び21 µg）で評価した。各用量のPSMA-617を同時投与したときの^{177}Lu-PSMA-617のCLに差は認められなかった[2.6.4-4.2.3項]。正常ラットに^{177}Lu-PSMA-617を単回静脈内投与したとき，^{177}Lu-PSMA-617は，腎臓を除き，非標識PSMA-617の用量に依存せず非特異的に分布した。脳への取り込みは認められなかった。この組織中の放射能は脳の血液量（約6%v/v）に相当する。^{177}Lu-PSMA-617は投与後初期に腎臓に集積したが，この腎臓への集積は持続的ではなかった。放射能は腎臓に顕著に滞留することはなく速やかに消失した。腎臓では投与1日後の投与放射能（ID）に対する割合（%ID）は約0.4%IDであり，尿中には約98%IDが検出された。最も高い放射能量は，PSMA-617を0.21 µgで投与したとき，投与1時間後の腎臓で検出された（36.5%ID）。0.21及び21 µg用量群を比較すると，非標識PSMA-617を同時に投与したラットでは用量に応じて腎臓への取り込みの大幅な減少（20倍）が観察された。腎臓への取り込みは，PSMA-617の用量の増加とともに減少した（1.1 µg/kg：36.5%ID，9.8 µg/kg：6.20%ID，109.3 µg/kg：1.77%ID）。また，腎臓における放射能の時間曲線下面積は，PSMA-617の用量の増加とともに減少した（1.1 µg/kg：181%ID·h，9.8 µg/kg：74%ID·h，109.3 µg/kg：62%ID·h）。投与した非標識PSMA-617量にかかわらず，投与1日後には95%ID超が尿中に排泄された。異なる非標識PSMA-617量の間で，腎臓又は肝胆道系での^{177}Lu-PSMA-617の消失に大きな差は認められなかった。標的組織となる可能性がある顎下腺において，^{177}Lu-PSMA-617の集積は認められず，この臓器で一過性にみられた放射能濃度は，投与した非標識PSMA-617量に依存しなかった。この所見は，ラット顎下腺におけるPSMA発現の欠如と一致する。放射性リガンドのCLは，同時投与した異なる用量の非標識PSMA-617（0.21，2.1，及び21 µg）でそれぞれ0.49時間，0.49時間，及び0.53時間の消失半減期（T1/2）であり，用量間で同程度であった。

^{175}Lu-PSMA-617は，評価したすべての動物種及び試験で使用した濃度（1及び5 µg/mL）で，血漿蛋白と中程度の結合を示した[2.6.4-4.1項]。最も高い血漿蛋白結合率（PPB）はヒト血漿で認められ，1及び5 µg/mLの濃度でそれぞれ約70%及び約62%であった。ラット及びミニブタのPPBは同程度であった。ラットでは1及び5 µg/mLの濃度でそれぞれ59.5%及び51.7%であり，ミニブタではそれぞれ63.4%及び56.8%であった。非標識PSMA-617は，評価したすべての動物種及び試験で使用した濃度（1及び5 µg/mL）で，血漿蛋白に中程度に結合した。最も高いPPBはヒト血漿で認められ，1及び5 µg/mLでそれぞれ約70%及び約58%であった。ラット及びミニブタのPPBは同程度であり，ラットでは1及び5 µg/mLの濃度でそれぞれ58.7%及び47.1%であり，ミニブタではそれぞれ58.1%及び54.3%であった。

非標識 PSMA-617 の平均血液／血漿濃度比は，マウス，ラット，ミニブタ，及びヒトでそれぞれ 0.40，0.35，0.42，及び 0.28 であった。^{175}Lu-PSMA-617 の平均血液／血漿濃度比は，マウス，ラット，ミニブタ，及びヒトでそれぞれ 0.34，0.45，0.55，及び 0.49 であり，非標識 PSMA-617 及び非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 の平均血液／血漿濃度比は，検討したすべての動物種でいずれも 1 未満であった[2.6.4-4.1 項]。

4.4 代謝安定性

^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，ヒト及びミニブタ血漿中においていずれも 37°C で 2 時間まで安定であった[2.6.4-6 項]。ラット血漿中では，^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，経時的にわずかに減少したが，残存率の減少は両化合物ともに 2 時間で 10%以下であった。さらに，^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，いずれもヒト，ラット，及びミニブタの肝臓及び腎臓の S9 画分による酵素分解に対して代謝的に安定であった[2.6.4-6 項]。補酵素非存在下及び S9 非存在下での陰性対照のインキュベーションにおいても分析対象物質の減少は認められなかった。

4.5 消失／排泄

^{177}Lu-PSMA-617 の消失は，正常な雄 Sprague Dawley ラットにおいて単回静脈内投与後の複数の時点で検討した[2.6.4-7 項]。PSMA-617 の用量として約 1，10，及び 100 µg/kg に相当する 3 用量（0.21，2.1，及び 21 µg）で評価した。^{177}Lu-PSMA-617 は投与後初期では腎臓に集積したが，腎臓におけるこの滞留は持続的なものではなかった。放射能は腎臓に顕著に滞留することなく速やかに消失し，腎臓では投与 1 日後で約 0.4%ID が検出され，尿中には約 98%ID が検出された。同時投与した非標識 PSMA-617 の用量にかかわらず，投与 1 日後には 95%ID 超が尿中に排泄された。放射性リガンドの腎臓又は肝胆道系での消失に PSMA-617 の用量間で大きな差はみられなかった。

4.6 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト生体試料を使用した *in vitro* 薬物相互作用試験については，2.7.2 臨床薬理試験を参照のこと。

4.7 トキシコキネティクス

^{175}Lu-PSMA-617 試験溶液を使用したラット及びミニブタにおける拡張型単回投与毒性試験で TK を評価した（2.6.6 毒性試験の概要文）。

4.7.1 ラットにおけるトキシコキネティクス

ラットに ^{175}Lu-PSMA-617 溶液（^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の約 1：1 混合液）2 及び 4 mg/kg を単回静脈内投与したときの TK を評価し，それぞれの分析対象物質を評価した[2.6.4-5.1 項]。血液試料を Day 1 の投与前（0 時間），投与約 5 分，15 分，30 分，1 時間，2 時間，4 時間，8 時間，及び 24 時間後（Day 2）の 9 時点で採取した。^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の動態プロファイルは同様であった。

雄及び雌ラットの非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 の Cmax は，2 mg/kg 群でそれぞれ 6643 及び 5516 ng/mL であり，4 mg/kg 群でそれぞれ 11333 及び 11490 ng/mL であった。Cmax は最初の試料採取時点である投与 0.083 時間後に認められた。^{175}Lu-PSMA-617 の血漿中濃度は，投与 2 時間後まで検出され，^{175}Lu-PSMA-617は速やかな消失相を特徴とすることが示唆された。2及び 4 mg/kg 群における ^{175}Lu-PSMA-617 の T1/2 は，雄ラットでいずれも 0.29 時間であり，雌ラットではそれぞれ 0.32 及び 0.28 時間であった。雄及び雌ラットにおける平均全身曝露量（AUClast）は，2 mg/kg 群でそれぞれ 3183 及び 2861 ng·h/mL であり，4 mg/kg 群ではそれぞれ 6136 及び 5497 ng·h/mL であった。曝露量は概ね用量に比例して増加し，雄及び雌ラットで同程度であった。CL は概ね用量に依存しなかったことから，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ラットにおける消失相での分布容積（Vz）は，2 及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 262.4 及び 271.0 mL/kg であり，雌ラットではそれぞれ 318.6 及び 294.2 mL/kg であった。

非標識 PSMA-617 の Cmax は，投与 0.083 時間後に認められた。雄及び雌ラットにおける平均 Cmax は 2 mg/kg 群でそれぞれ 5443 及び 4217 ng/mL であり，4 mg/kg 群ではそれぞれ 9978 及び 9990 ng/mL であった。非標識 PSMA-617 の血漿中濃度は投与 2 時間後まで検出可能であった。雄ラットにおける非標識 PSMA-617 の T1/2 は，2 及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 0.36 及び 0.34 時間であり，雌ラットでそれぞれ 0.36 及び 0.33 時間であった。雄及び雌ラットにおける平均 AUClast は，2 mg/kg 群でそれぞれ 2419 及び 2115 ng·h/mL であり，4 mg/kg 群でそれぞれ 5061 及び 4404 ng·h/mL であった。曝露量は概ね用量に比例して増加し，雌雄で同程度であった。CL は概ね用量に依存せず，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ラットにおける Vz は 2 及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 418.4 及び 383.7 mL/kg であり，雌ラットではそれぞれ 477.2 及び 425.7 mL/kg であった。

4.7.2 ミニブタにおけるトキシコキネティクス

ミニブタに非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 溶液（^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の約 1：1 混合液）0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg を単回静脈内投与したときの TK を評価し，それぞれの分析対象物質を評価した[2.6.4-5.2 項]。血液検体を Day 1 の投与前（0 時間），投与約 5 分，15 分，30 分，1 時間，2 時間，4 時間，8 時間，及び 24 時間後（Day 2）の 9 時点で採取した。^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の動態プロファイルは同様であった。雄ミニブタにおける ^{175}Lu-PSMA-617 の平均 Cmax は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 417，1400，及び 5125 ng/mL であり，雌ミニブタではそれぞれ 473.3，1353.4，及び 6532 ng/mL であった。Cmax は最初の試料採取時点である投与 0.083 時間後に認められた。雄ミニブタにおける ^{175}Lu-PSMA-617 の平均 T1/2 は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 1.03，0.95，及び 0.86 時間であり，雌ミニブタではそれぞれ 0.90，0.96，及び 0.78 時間であった。雄ミニブタにおける ^{175}Lu-PSMA-617 の平均 AUClast は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 391，1315，及び 4635 ng·h/mL であり，雌ミニブタではそれぞれ 382，1401，及び 6108 ng·h/mL であった。曝露量はわずかに用量比を上回って増加し，雌雄で同程度であった。CL は概ね用量に依存せず，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ミニブタに

おける Vz は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 611，611，及び 475 mL/kg であり，雌ミニブタではそれぞれ 548，576，及び 332 mL/kg であった。

雄ミニブタにおける非標識 PSMA-617 の平均 Cmax は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 638，2098，及び 8827 ng/mL であり，雌ミニブタではそれぞれ 747，2216，及び 11536 ng/mL であった。Cmax は最初の試料採取時点である投与 0.083 時間後に認められた。雄ミニブタにおける非標識 PSMA-617 の平均 T1/2 は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 1.19，1.04，及び 1.04 時間であり，雌ミニブタではそれぞれ 1.15，1.19，及び 1.07 時間であった。雄ミニブタにおける非標識 PSMA-617 の平均 AUClast は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 698，2055，及び 8569 ng·h/mL であり，雌ミニブタではそれぞれ 720，2469，及び 10637 ng·h/mL であった。曝露量はわずかに用量比を上回って増加し，雌雄で同程度であった。CL は概ね用量に依存せず，ほぼ線形の動態が示唆された。雄ミニブタにおける Vz は，0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg 群でそれぞれ 434，419，及び 317 mL/kg であり，雌ミニブタではそれぞれ 420，401，及び 269 mL/kg であった。

5 毒性試験

^{177}Lu-PSMA-617 の毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，及び遺伝毒性試験を実施した。これらの試験では，放射線非依存性の毒性，すなわち PSMA 発現及び非発現組織で発現する可能性のある毒性変化を評価した。また，本剤に含まれるアスコルビン酸ナトリウムの一日最大使用量は静脈内投与での国内最大使用量を上回ることから，その安全性を評価した。

ラット及びミニブタを用いた単回投与毒性試験は，臨床用製剤（^{177}Lu-PSMA-617）の製造方法と同様の方法で製造した非放射性製剤（^{175}Lu-PSMA-617 溶液）を使用した。投与液には，非放射性 ^{175}Lu 標識 PSMA-617 と非標識 PSMA-617 を約 1：1 の割合で含有した酢酸ナトリウム緩衝液を使用した。非臨床試験用製剤に含まれている標識ペプチド（^{175}Lu-PSMA-617，^{177}Lu の代わりに ^{175}Lu を使用）及び非標識ペプチド（PSMA-617）は，予定市販用製剤の特性を反映したものである。放射線安定性を高めるために臨床用製剤に配合される 2 種類の添加剤（ゲンチジン酸及びアスコルビン酸ナトリウム）は，非臨床試験の投与液には含まれていない。ラットを用いた反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験では，非標識 PSMA-617 を被験物質として使用した。

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により ^{175}Lu-PSMA-617 溶液の毒性プロファイルを評価した[2.6.6-2.1 項]，[2.6.6-2.2 項]。試験概要を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 拡張型単回投与毒性試験

動物種・系統	投与回数	投与経路	用量 (mg/kg)	動物数／群		試験番号
				観察：1 日間	観察：14 日間	
ラット・Sprague Dawley	単回	静脈内	0, 2, 4	雄 10, 雌 10	雄 5, 雌 5	A3732

動物種・系統	投与回数	投与経路	用量 (mg/kg)	動物数／群		試験番号
				観察：1 日間	観察：14 日間	
ミニブタ・Göttingen	単回	静脈内	0, 0.2, 0.6, 1.8	雄 3, 雌 3	雄 2, 雌 2	A3733

Sources: Table 2.6.7.5 A-A3732, Table 2.6.7.5 B-A3733

いずれの試験においても良好な忍容性がみられ，被験物質に関連した毒性は認められず，毒性標的器官は特定されなかった。ミニブタでは，Days 2 及び 15 の病理組織学的検査ですべての ^{175}Lu-PSMA-617 溶液投与群の投与部位に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，Day 15 では回復傾向が認められた[2.6.6-2.2 項]。ラットでは投与部位に同様の反応はみられなかった[2.6.6-2.1 項]。

以上より，拡張型単回投与毒性試験の無毒性量はラットでは 4 mg/kg，ミニブタでは 1.8 mg/kg と考えられ，体表面積換算用量を予定最高臨床用量（275 µg）と比較すると，ラットでは約 150 倍，ミニブタでは約 400 倍であった。なお，ミニブタの投与部位の変化に関する無毒性量は確定できなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験により非標識 PSMA-617 の毒性プロファイルを評価した[2.6.6-3.1 項]。試験概要を Table 5-2 に示す。

Table 5-2 反復投与毒性試験

動物種・系統	投与回数	投与経路	用量 (µg/kg/day)	動物数／群	試験番号
ラット・Sprague Dawley	週 1 回，計 4 回 (Days 1, 8, 15, 22)	静脈内	0, 40, 160. 400	雄 20	32508

Source: Table 2.6.7.7-32508

本試験では，非標識 PSMA-617 を 400 µg/kg/day の用量まで反復投与しても毒性学的意義のある変化は見られず，投与部位の局所刺激性も認められなかった。無毒性量は 400 µg/kg/day と考えられ，体表面積換算用量で比較すると予定最高臨床用量（275 µg）の約 15 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

^{177}Lu-PSMA-617 は放射性化合物であり，放射線は変異原性を有すると考えられていることから，関連するガイドライン［ICH S9 ガイドライン（Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals, 2009 年 10 月），CHMP ガイドライン（Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (Draft)，EMA/CHMP/SWP/686140/2018，2018 年 11 月），及び FDA ガイダンス（Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: Nonclinical studies and labeling recommendations，2019 年 8 月）］に従い ^{177}Lu-PSMA-617 の遺伝毒性試験は実施しなかった。

非標識 PSMA-617 のネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537，及び TA102）を用いた復帰突然変異試験の結果，いずれの菌株においても PSMA-617 による復帰突然変異コロニー数の増加はみられなかった[2.6.6-4.1 項]。したがって，本試験条件下において PSMA-617 に遺伝子突然変異誘発性はないものと判断した（Table 5-3）。

Table 5-3 遺伝毒性試験

試験系	評価項目	濃度 (µg/plate)	結果	試験番号
ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102)	復帰突然変異	5～5000 (± S9)	陰性	8365629

Source: Table 2.6.7.8-8365629

5.4 がん原性試験

関連ガイドラインで必須とされていないことから，^{177}Lu-PSMA-617，非標識 PSMA-617，及び非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 のがん原性試験は実施しなかった。^{177}Lu-PSMA-617 は放射性化合物であり，放射線は発がん性を有するとされている。

5.5 生殖発生毒性試験

関連ガイドラインで必須とされていないことから，^{177}Lu-PSMA-617，非標識 PSMA-617，及び非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

5.6 局所刺激性試験

関連ガイドラインで必須とされていないことから，^{177}Lu-PSMA-617，非標識 PSMA-617，及び非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 の局所刺激性試験は実施しなかった。なお，投与部位局所の評価は，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），並びにラットを用いた反復投与毒性試験（5.2 項）で実施した。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 新規添加剤の安全性評価

非臨床試験用製剤は非放射性のため，放射線安定性を高めるために臨床用製剤に配合した 2 種類の添加剤（ゲンチジン酸及びアスコルビン酸ナトリウム）は含まれていない。このうち，アスコルビン酸ナトリウムの一日最大使用量は，静脈内投与での国内使用前例を上回ることから，その安全性を評価した[2.6.6-8.1 項]。

本剤中に含まれるアスコルビン酸ナトリウム（一日最大投与量 625.0 mg）によるアスコルビン酸の推定一日最大投与量は 555.6 mg（静脈内投与）と考えられ，アスコルビン酸の使用前例 2.8 g（静脈内投与）の範囲内である。また，注射部位疼痛及び／又は注射部位反応に臨床的に問題と

なる所見は認められていないことから，本剤に含まれるアスコルビン酸ナトリウムは，静脈内投与において局所刺激性を示さないと考えられた。

以上より，本剤中に含有されるアスコルビン酸ナトリウムに安全性上の懸念はないと考えられた。

6 不純物の安全性評価

原薬又は製剤の製造工程で，金属イオンと非標識 PSMA-617 から，金属結合 PSMA-617（金属-PSMA-617）が生成する可能性がある。これらの分子は分解生成物ではなく[redacted]として海外製造所の[redacted]に含まれる。毒性試験の被験物質として使用した非放射性製剤は，臨床用製剤と同様の製造方法で調製している（放射性 ^{177}Lu が非放射性 ^{175}Lu に置換されている点のみが異なる）。したがって，非標識 PSMA-617，^{175}Lu-PSMA-617，及び金属-PSMA-617 は，いずれも毒性試験の被験物質中に存在することから，毒性試験によってその安全性が確認されていると考えられる。

金属-PSMA-617 の特性評価では，ハフニウム錯体（Hf-PSMA-617）も製造後 5 日に検出されている。^{177}Hf は ^{177}Lu の崩壊生成物であり，安定同位体（非放射性）である。^{177}Hf-PSMA-617 は，^{177}Lu-PSMA-617，金属-PSMA-617，及び PSMA-617 と同様の体内動態を示し，同様の反応速度で腎臓から排泄されると予測される。したがって，この崩壊生成物に安全性上の懸念はないと考える。

以上より，本剤に含まれる金属-PSMA-617 に安全性上の懸念はないと考えられた。

7 総合評価

^{177}Lu-PSMA-617，非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617，又は非標識 PSMA-617 を用いて薬理試験，薬物動態試験，及び毒性試験を実施した。^{177}Lu-PSMA-617 は PSMA に高い親和性を示すことから，PSMA 発現癌細胞を標的にした持続的な放射線照射を可能にしている。PSMA は前立腺癌細胞に発現する膜貫通タンパク質であるが，ほとんどの正常組織では限られた発現しかみられていない。PSMA はリガンド結合後に内在化することから，この特性を利用した放射性リガンド療法は，新たな癌治療法となる可能性を示している。

生化学アッセイ又は PSMA 発現細胞を用いた検討により，PSMA に対する ^{177}Lu-PSMA-617 の結合親和性と選択性が示された。特に PSMA 陽性前立腺癌細胞株を用いた検討では，^{177}Lu-PSMA-617 の高い結合親和性，取り込みと内在化，並びに治療活性がみられたが，PSMA 陰性細胞では認められなかった。さらに，^{175}Lu-PSMA-617 のオフターゲット活性について，受容体，イオンチャネル，酵素，トランスポーターを含む 87 種類の標的を用いて検討したところ，^{175}Lu-PSMA-617 はいずれの標的に対しても親和性を示さなかった。この *in vitro* での PSMA に対する特異性は *in vivo* でも示されており，腫瘍組織に対する高い放射活性比（腫瘍／非腫瘍組織）が認められた。

さらに，PSMA 陽性異種移植マウスにおいて，^{177}Lu-PSMA-617 の腫瘍での取り込みは PSMA 阻害薬の 2-PMPA により抑制されたことから，PSMA 特異的な取り込みであることが示された。

PSMA 陽性前立腺癌異種移植マウスに ^{177}Lu-PSMA-617 を投与したところ，二本鎖 DNA 切断が誘導され，腫瘍体積の縮小と生存期間の延長が認められたことから，本薬の治療効果が示された。

PSMA 陽性又は PSMA 陰性腫瘍細胞を異種移植したマウスにおける ^{177}Lu-PSMA-617 の体内分布の評価では，投与後の初期の時点で PSMA 陽性腫瘍への良好な集積が認められ，バックグラウンド放射能は腎臓を介して比較的速やかな消失を示した。PSMA 陽性腫瘍異種移植片では放射能の腫瘍での滞留が明らかであったが，PSMA 陰性腫瘍異種移植片又は他の組織／臓器への分布は限定的であり，その結果，放射能の腫瘍／バックグラウンド比は高くなった。投与 6 時間後の時点では，^{177}Lu-PSMA-617 は，IA の 3%未満が残存する腎臓も含め，すべての組織／臓器において速やかに消失した。一方，^{177}Lu-PSMA-617 の PSMA 陽性腫瘍異種移植片における滞留は，投与 6 時間後においても認められた。ラットにおいても腎臓への分布は同様であり，放射能は顕著に滞留することなく速やかに消失した。投与 1 日後において腎臓に残存する放射能は約 0.4%ID であった。

非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，いずれもラット及びミニブタで同様の TK の挙動を示した。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の全身曝露量及び最高血漿中濃度は，ラットでは概ね用量に比例して増加し，ミニブタではわずかに用量比を上回って増加した。これらの分析対象物質の T1/2 は類似しており（ラットで約 20 分，ミニブタで約 1 時間），雌雄間で同程度であった。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の Vz から，全身の体液量と比較して組織への分布は少ないことが示された。^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の PPB は，ラット，ミニブタ，及びヒトにおいて中程度であった。ヒト血漿中でのこれらの分析対象物質の PPB はいずれも約 70%であり，ラット及びミニブタではわずかに低かった。PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 は，ラット，ミニブタ，マウス，及びヒト赤血球にほとんど分布しないことが示された。

ヒトを含め検討した動物種の血漿，肝臓 S9 及び腎臓 S9 中での PSMA-617 及び ^{175}Lu-PSMA-617 の安定性が示され，代謝が主な消失経路ではないことが示唆された。このことは，^{177}Lu-PSMA-617 の正常な PSMA 陰性組織への低い分布及び ^{177}Lu-PSMA-617 の未変化体としての尿中排泄と一致している。ヒトと同様に，ラットにおいて ^{177}Lu-PSMA-617 は主に腎臓を介して排泄され，95%ID 超が最初の 24 時間以内に回収された。

^{177}Lu-PSMA-617 の非放射性サロゲートである ^{175}Lu-PSMA-617 溶液（^{175}Lu-PSMA-617 と PSMA-617 を約 1：1 の割合で含む）を用いた安全性薬理試験では，中枢神経系，呼吸系，及び心血管系に及ぼす影響はみられず，hERG チャネル電流に及ぼす影響も認められなかった。

^{175}Lu-PSMA-617 溶液又は非標識 PSMA-617 を用いて実施した，ラット及びミニブタの拡張型単回投与毒性試験，並びにラットの反復投与毒性試験では，標的器官毒性は特定されなかった。毒性試験及び安全性薬理試験の成績から，^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の曝露による安全性上の懸念は低いことが示唆された。毒性試験における無毒性量と予定臨床最高用量（275 μg）を体表

面積換算用量で比較した結果，用量比は 15～400 倍であった（Table 7-1）。なおミニブタでは，Day 2 の病理組織学的検査で全 ^{175}Lu-PSMA-617 溶液群の投与部位に血管及び血管周囲の壊死を伴う急性炎症が認められ，本変化に対する無毒性量は求められなかった。これらの変化は 14 日間の観察期間で回復傾向が認められ，ラットでは認められなかった。

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験の結果，非標識 PSMA-617 は非変異原性と判断されたものの，治療用放射線の DNA 反応性機序により，^{177}Lu-PSMA-617 には遺伝毒性／変異原性，並びに潜在的な発がん性が示唆される。さらに，生殖発生毒性試験は実施していないが，^{177}Lu-PSMA-617 の DNA 反応性を考慮すると，生殖発生毒性を有するものと考えられる。

本剤に含有されるアスコルビン酸ナトリウム（新規添加剤）及び金属-PSMA-617（不純物）について評価を実施し，安全性上の懸念はないと考えられた。

Table 7-1　　無毒性量と臨床用量の体表面積換算用量での比較

試験の種類	動物種	無毒性量 (mg/kg) [a]	ヒト等価用量 (mg/m^2) [b]	用量比 [c]
単回投与毒性試験	ラット（雌雄）	4	24.0 [d]	150
	ミニブタ（雌雄）	1.8	63.0 [e]	400
反復投与毒性試験	ラット（雄）[f]	0.4	2.4 [d]	15

a = PSMA-617 の全質量（標識 + 非標識）
b = 体表面積換算用量
c = PSMA-617 ペプチド（標識 + 非標識の全質量）の予定臨床最高用量を 275 µg/1.7 m^2（0.162 mg/m^2）とした。
d = 体表面積換算係数を 6 として算出
e = 体表面積換算係数を 35 として算出
f = PSMA-617 を 1 週間に 1 回，計 4 回投与

8　　結論

以上のとおり，本概括評価に示した薬理試験，薬物動態試験，及び毒性試験成績は mCRPC の治療を適応とした ^{177}Lu-PSMA-617 の承認申請を支持するものと考える。

9　　参考文献

[Barinka C, Byun Y, Dusich CL, et al. (2008)] Interactions between human glutamate carboxypeptidase II and urea-based inhibitors: Structural characterization. J Med Chem; 51(24):7737-43.

[Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. (2015)] Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. J Nucl Med; 56(6):914-20.

[Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. (1998)] Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Cancer; 82(11):2256-61.

[Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, et al. (1999)] Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. Clin Cancer Res; 5(10):2674-81.

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

[Emmett L, Willowson K, Violet J, et al. (2017)] Lutetium ^{177}PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. J Med Radiat Sci; 64(1):52-60.

[Ghosh A and Heston WDW (2004)] Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem; 91(3):528-39.

[Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. (2009)] Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. Cancer Res; 69(17):6932-40.

[Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP (1987)] Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. Anticancer Res; 7(5B):927-35.

[Liu H, Moy P, Kim S, et al. (1997)] Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. Cancer Res; 57(17):3629-34.

[Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, et al. (2009)] Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. Pathol Oncol Res; 15(2):167-72.

[Maresca KP, Hillier SM, Femia FJ, et al. (2009)] A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer. J Med Chem; 52(2):347-57.

[Murphy GP, Elgamal AAA, Su SL, et al. (1998)] Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. Cancer; 83(11):2259-69.

[O'Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, et al. (2018)] A perspective on the evolving story of PSMA biology, PSMA-based imaging, and endoradiotherapeutic strategies. J Nucl Med; 59(7):1007-13.

[Queisser A, Hagedorn SA, Braun M, et al. (2015)] Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer. Mod Pathol; 28(1):138-45.

[Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, et al. (2003)] A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. Mol Biol Cell; 14(12):4835-45.

[Ross JS, Sheehan CE, Fisher HAG, et al. (2003)] Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. Clin Cancer Res; 9(17):6357-62.

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

[Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, et al. (2020)] Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nat Rev Drug Discov; 19(9):589-608.

[Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al. (1997)] Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res; 3(1):81-5.

[Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, et al. (1998)] Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology; 52(4):637-40.

[Tsukamoto T, Wozniak KM, Slusher BS (2007)] Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors. Drug Discov Today; 12(17-18):767-76.

[Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, et al. (1995)] Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. Urol Oncol; 1(1):18-28.

[Zhou J, Neale JH, Pomper MG, et al. (2005)] NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy. Nat Rev Drug Discov; 4(12):1015-26.