目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 9
臨床試験一覧表 11
1 製品開発の根拠 12
1.1 目標適応症及び開発の根拠 12
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 12
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 13
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 16
1.2 臨床開発計画 18
1.2.1 臨床開発計画の概略 18
1.2.2 臨床データパッケージ 21
1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 21
1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 27
2 生物薬剤学に関する概括評価 27
3 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 薬物動態 27
3.1.1 単回投与後の PK 27
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 28
3.1.3 被ばく線量評価 28
3.1.4 部分集団における PK 及び被ばく線量評価 28
3.1.5 薬物相互作用 29
3.2 薬力学 30
3.2.1 薬力学試験の概略 30
3.2.2 曝露-反応関係 30
4 有効性の概括評価 31
4.1 有効性評価の計画 31
4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略 31
4.1.2 試験対象集団 31
4.1.3 有効性の評価方法 32
4.2 用法・用量設定の根拠 37
4.3 目標適応症に対する有効性 38
4.3.1 タキサン既治療集団 38
4.3.2 タキサン未治療集団 47

4.4 特別な患者集団での有効性 56
4.4.1 部分集団での検討 56
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 56
4.5.1 効果の持続 56
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 56
4.6 有効性の結論 56
5 安全性の概括評価 57
5.1 安全性評価の計画 57
5.1.1 評価方法 58
5.1.2 曝露状況 60
5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 61
5.2 有害事象 61
5.2.1 タキサン既治療集団 63
5.2.2 タキサン未治療集団 66
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 69
5.3.1 タキサン既治療集団 72
5.3.2 タキサン未治療集団 74
5.4 臨床検査 76
5.4.1 血液学的検査 76
5.4.2 血液生化学的検査 77
5.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 77
5.5.1 バイタルサイン 77
5.5.2 心電図 77
5.5.3 長期追跡調査期間中の有害事象 77
5.6 部分集団での検討 77
5.6.1 内因性要因 77
5.6.2 外因性要因 78
5.7 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 78
5.8 安全性に関するその他の事項 78
5.8.1 治験実施計画書からの逸脱の影響 78
5.8.2 治験薬の投与中止後の抗腫瘍療法 79
5.9 安全性の結論 79
6 ベネフィットとリスクに関する結論 81
6.1 治療の背景 81
6.1.1 疾患又は症状 81
6.1.2 現行の治療 81
6.2 ベネフィット 82

6.2.1 タキサン既治療集団でのベネフィット 82
6.2.2 タキサン未治療集団でのベネフィット 84
6.3 リスク 87
6.3.1 タキサン既治療集団でのリスク 87
6.3.2 タキサン未治療集団でのリスク 89
6.3.3 リスクの結論 90
6.4 ベネフィット・リスク評価 91
7 参考文献 92
7.1 参考文献 92
7.2 海外規制当局との議事録 93

表一覧

Table 4-1 rPFS 主要解析の要約（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 40
Table 4-2 OS 最終解析の要約（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 42
Table 4-3 HRQoL 各指標の悪化までの期間（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 45
Table 4-4 軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR 及び DCR（A11201 試験，主要解析対象集団，タキサン既治療集団，DCO：2023 年 12 月 8 日） 45
Table 4-5 rPFS 主要解析の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 49
Table 4-6 OS 中間解析（3 回目）の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 51
Table 4-7 HRQoL 各指標の悪化までの期間（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 53
Table 4-8 軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR 及び DCR（A11201 試験，主要解析対象集団，タキサン未治療集団，DCO：2023 年 12 月 8 日） 54
Table 5-1 本書で提示した解析対象集団の定義 59
Table 5-2 有害事象の概要（VISION 試験 FAS safety set，PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS） 62
Table 5-3 注目すべき有害事象の概要（VISION 試験 FAS safety set，PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS） 71
Table 6-1 タキサン既治療集団での AAA617 の主要なベネフィットの要約（VISION 試験） 82
Table 6-2 タキサン未治療集団での AAA617 の主要なベネフィットの要約（PSMAfore 試験） 84

Table 6-3 タキサン既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者での AAA617 の主要なリスクの要約（VISION 試験 FAS safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS） 87
Table 6-4 タキサン未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者での AAA617 の主要なリスクの要約（PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS） 89

図 一 覧

Figure 1-1 mCRPC の治療アルゴリズム 14
Figure 1-2 PSMA：前立腺癌治療の標的分子 17
Figure 1-3 ^{177}Lu-PSMA-617 を用いた RLT 18
Figure 1-4 臨床データパッケージ 21
Figure 1-5 試験デザイン（VISION 試験） 23
Figure 1-6 試験デザイン（PSMAfore 試験） 24
Figure 1-7 試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団） 26
Figure 1-8 試験デザイン（A11201 試験，タキサン未治療集団） 26
Figure 4-1 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 41
Figure 4-2 OS 最終解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 43
Figure 4-3 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 50

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
%IA	percentage injected activity	投与放射能に対する割合
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
^{68}Ga	Gallium-68	ガリウム 68
ACS	American Cancer Society	米国がん協会
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse events of special interest	臨床的に注目すべき有害事象
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
APCCC	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference	進行性前立腺がんコンセンサス会議
ARDT	androgen receptor-directed therapy	アンドロゲン受容体標的薬
ARSI	novel androgen receptor signaling inhibitor	新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬
ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug blood concentration-time curve	血液中薬物濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug blood concentration-time curve (time 0 to infinity)	血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BILI	bilirubin	ビリルビン
BMI	body mass index	体格指数
BOR	best overall response	最良総合効果
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	―
BSC	best supportive care	最良の支持療法
BSC/BSoC	best supportive care / standard of care	最良の支持療法／標準治療
BSEP	bile salt export pump	―
CDS	core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
$CLcr_{BL}$	creatinine clearance at baseline	ベースライン時のクレアチニンクリアランス
Cmax	maximal drug blood concentration	最高血液中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	―
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CRS	case retrieval strategy	―
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAS	dosimetry analysis set	被ばく線量評価解析対象集団
DCO	data cut off	データカットオフ
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DKFZ	German Cancer Research Center, Deutsches Krebsforschungszentrum	ドイツがん研究センター
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
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
EC	ethics committee	倫理委員会
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	end of treatment	投与終了
EQ-5D-5L	European Quality of Life (EuroQol) – 5 Domain 5 Level scale	―
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
FA	final analysis	最終解析
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General	―
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate	―
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GBq	gigabecquerel	ギガベクレル
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Gy	gray	グレイ
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health-related quality of life	健康関連 QoL
HSPC	hormone-sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting	―
IRB	institutional review board	治験審査委員会

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
IRT	interactive response technology	双方向自動応答システム
ITT	intent-to-treat	治療を意図した割付に基づいた解析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MBq	megabecquerel	メガベクレル
mCi	millicurie	ミリキュリー
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
mHSPC	metastatic hormone-sensitive prostate cancer	転移性ホルモン感受性前立腺癌
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
NAAD	novel androgen axis drug	新規抗アンドロゲン経路標的阻害薬
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI	National Cancer Institute	全米国立がん研究所
NE	not estimable	推定不能
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	—
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OLINDA/EXM	Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling	—
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PA	primary analysis	主要解析
PARP	Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase	ポリ ADP リボースポリメラーゼ
PAS	pharmacokinetics analysis set	薬物動態解析対象集団
PCS	Prostate Cancer Subscale	—
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3	—
PD	progressive disease	病勢進行
PD	pharmacodynamics	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RAS	RECIST analysis set	RECIST 解析対象集団
REAS	response evaluable analysis set	奏効評価可能解析対象集団
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
RLT	radioligand therapy	放射性リガンド療法
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
rPFS	radiographic progression-free survival	画像診断に基づく無増悪生存期間
RPSFT	rank preserving structural failure time	―
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放出型コンピュータ断層撮影
SSE	symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
STI	safety topics of interest	注目すべき有害事象
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
Tmax	time to reach the maximum drug blood concentration	最高血液中薬物濃度到達時間
TTSSE	time to symptomatic skeletal event	新たな症候性骨関連事象発現までの期間
ULN	upper limit normal	基準値上限
UNK	unknown	不明
Vz	distribution volume (during terminal elimination phase)	（終末相での）分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
試験名の表記	本書では以下の試験名を一貫して使用した。 • VISION 試験［AAA617A12301 試験（Novartis の試験コード），PSMA-617-01 試験（Advanced Accelerator Applications の試験コード）と同一］ • VISION サブスタディ（上記 VISION 試験のサブスタディ） • PSMAfore 試験［AAA617B12302 試験（Novartis の試験コード）と同一］ • A11201 試験［AAA617A11201 試験（Novartis の試験コード）と同一］
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 の表記	本書では，[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 を，本文中で ^{68}Ga-PSMA-11，図表中で[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 又は ^{68}Ga-PSMA-11 と表記した。

用語	定義
	なお，^{68}Ga-PSMA-11 は公表された文書において gallium Ga 68 gozetotide injection，gallium (^{68}Ga) gozetotide（the recommended international nonproprietary name），^{68}Ga-PSMA-11，[^{68}Ga]Ga-PSMA-HBED-CC，^{68}Ga-DKFZ-PSMA，^{68}Ga-DKFZ-PSMA-11，^{68}Ga-DKFZ-11，^{68}Ga-PSMA，^{68}Ga-PSMAHBED，Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[^{68}Ga(HBED-CC)]，Glu-CO-Lys(Ahx)-[^{68}Ga(HBED-CC)]，DKFZ-PSMA-11 [^{68}Ga(HBEDCC)]，又は ^{68}Ga-PSMA-HBED-CC 等と称されることがある。
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 の表記	本書では，[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 を，本文中で AAA617，図表中で[^{177}Lu]Lu-PSMA-617，^{177}Lu-PSMA-617 又は Lu-PSMA-617 と表記した。 なお，AAA617 は公表された文書において[^{177}Lu]Lu-PSMA-617，^{177}Lu-PSMA-617，lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan，lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan，LuPSMA，^{177}Lu-PSMA，^{177}Lu-DKF-PSMA-617，^{177}Lu-PSMA-DKFZ-617，Lu-177-DKFZ-PSMA-617，^{177}Lu-labeled PSMA-617，[^{177}Lu]-PSMA-617，177-Lu-DKFZ-617-PSMA，[^{177}Lu]-PSMA，又は Lu-177-PSMA 等と称されることがある。
ARSI の表記	アンドロゲン受容体標的薬（androgen receptor-directed therapy，ARDT）及び新規抗アンドロゲン経路標的阻害薬（novel androgen axis drugs，NAAD）を，本文中では新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（novel androgen receptor signaling inhibitor，ARSI）と統一表記し，図表中では NAAD 又は ARDT と表記した。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号/実施地域	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数	対象	投与期間
有効性及び安全性試験							
比較対照試験	VISION (A12301) /外国	有効性, 安全性, 被ばく線量*, PK*, 心電図*	第 III 相, 非盲検, 多施設共同, ランダム化, 並行群間比較/実薬対照 **サブスタディ** 非ランダム化, 単群 (AAA617+BSC/BSoC)	**スクリーニング期 (診断薬):** ^{68}Ga-PSMA-11 111～185 MBq (3～5 mCi) 単回静脈内投与 **投与期：** AAA617 7.4 GBq (200 mCi) (±10%) 静脈内投与+ BSC/BSoC ** 又は BSC/BSoC 単独	**スクリーニング期** (^{68}Ga-PSMA-11 投与被験者数): 1003 名 **投与期**: 831 名 (AAA617+BSC/BSoC 群: 551 名, BSC/BSoC 群: 280 名) **サブスタディ** **スクリーニング期** (^{68}Ga-PSMA-11 投与被験者数): 37 名 **投与期**: 30 名	1 種類以上の ARSI による治療歴があり，1 又は 2 種類のタキサンを含むレジメンによる治療歴がある進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者	**投与期:** AAA617: 最大 6 サイクル（1 サイクルは 6 週間） BSC/BSoC: 投与中止基準に該当するまで
	PSMAfore (B12302) /外国	有効性, 安全性	第 III 相, 非盲検, 多施設共同, ランダム化, 並行群間比較/実薬対照	**スクリーニング期 (診断薬):** ^{68}Ga-PSMA-11 111～185 MBq（3～5 mCi）単回静脈内投与 **投与期:** AAA617 7.4 GBq (200 mCi) (±10%) 静脈内投与 又は 既承認の ARSI（アビラテロン又はエンザルタミド）への変更	**スクリーニング期** (^{68}Ga-PSMA-11 投与被験者数) 547 名 **投与期**: 468 名 (AAA617 群: 234 名, ARSI 群: 234 名)	1 種類の ARSI による治療歴があり，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と判断された進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者	**投与期:** AAA617: 最大 6 サイクル（1 サイクルは 6 週間） ARSI: 投与中止基準に該当するまで
非対照試験	A11201 /国内	有効性, 忍容性, 安全性, 被ばく線量, PK	第 II 相, 非盲検, 多施設共同, 単群	**スクリーニング期 (診断薬):** ^{68}Ga-PSMA-11 111～259 MBq (3～7 mCi) 単回静脈内投与 **投与期：** タキサン既治療集団: AAA617 7.4 GBq (200 mCi) (±10%) 静脈内投与+ BSC/BSoC タキサン未治療集団: AAA617 7.4 GBq (200 mCi) (±10%) 静脈内投与	**スクリーニング期** (^{68}Ga-PSMA-11 投与被験者数): 35 名 **投与期*****: タキサン既治療パート: 12 名 タキサン未治療パート: 18 名	日本人のタキサン既治療又は未治療の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者	**投与期:** AAA617: 最大 6 サイクル（1 サイクルは 6 週間） BSC/BSoC: 投与中止基準に該当するまで

Source: 5.2 全臨床試験一覧表

* VISION サブスタディ（AAA617+BSC/BSoC 単群）のみの目的

** VISION サブスタディは AAA617+BSC/BSoC 単群のみ

*** パート 1～3 の登録被験者数を示す（パート 4 は登録中）

BSC/BSoC は，治験担当医師により選択された通常の診療で利用可能な治療法であり，本試験開始前から実施中の治療又はランダム化後に開始する治療が含まれた。ARSI の使用は可としたが，他の治験薬，細胞傷害性化学療法，免疫療法，他のラジオアイソトープ（ラジウム 223 等）の全身投与，又は半身放射線療法の使用は不可とした。

1 製品開発の根拠

新規の放射性リガンド療法（RLT）である[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（以下，AAA617）は，PSMA 標的リガンドに放射性同位元素 ^{177}Lu をキレートさせた放射性治療薬である。^{177}Lu-PSMA-617（商標名 Pluvicto）は 2022 年 3 月に米国で「PLUVICTO is a radioligand therapeutic agent 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」，2022 年 12 月に欧州で「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」を効能・効果として承認を取得している。

本書では，「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」を効能又は効果（案）とした承認取得を目的に実施した ^{177}Lu-PSMA-617 の臨床試験成績を概括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

前立腺癌は世界的に多い男性の癌であり，米国では男性でのがんによる死因の 2 位，欧州では男性でのがんによる死因の 3 位とされる（Malvezzi et al. 2023，Siegel et al. 2024）。2020 年の世界的な前立腺癌の新規患者数は約 140 万人，前立腺癌に起因するがん死亡数は約 37.5 万人と推定される（Sung et al. 2021）。国内の 2019 年のがん種別統計によると，部位別の罹患率は男性では前立腺癌が最も高頻度であり，2019 年の前立腺癌の罹患数は約 9.5 万人であった。また，2021 年の男性での部位別がん死亡数では肺，大腸，胃，膵臓，肝臓に次いで前立腺が 6 番目に多く，前立腺癌による死亡者数は約 1.3 万人と推定される（がん研究振興財団 2023）。近年，前立腺特異抗原（PSA）検査の普及に伴い無症候病変の検出率は増加し，前立腺癌の罹患数は過去数十年間で増加傾向にある（Siegel et al. 2017）。

早期前立腺癌は緩徐な臨床経過をたどり無症候性であることが多いが，一度転移すると悪性度が高く，骨転移した場合は重大な骨関連事象を引き起こし臨床管理が困難となる。ほとんどの前立腺癌は限局性であり，初期の段階では外科的治療や放射線治療による治療が行われた後に薬物療法としてホルモン療法であるアンドロゲン遮断療法（ADT）を受ける。初期の有効性は高いものの，ほぼすべての患者が ADT の実施中に進行を来し，最終的にホルモン療法抵抗性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に進行する。前立腺癌患者のうち約 10%～20%は 5 年以内に CRPC となり，その後 3 年以内に半数以上が死亡する（Nussbaum et al. 2016）。mCRPC 患者では約 90%で骨転移が認められ（Kirby et al. 2011），このうち約半数で 2 年以内に骨関連事象（骨痛，骨髄機能不全，骨折又は脊髄圧迫等）が発現する（Saad et al. 2004）。これらの症状は一般的に放

射線療法又は骨手術を要し，生活の質（QOL）を著しく損なう可能性がある（Weinfurt et al. 2005）。また，転移性前立腺癌の 5 年生存率は 32%（ACS Cancer Facts and Figures 2023），mCRPC の生存期間は 13～19 ヵ月と極めて予後不良である（Moreira et al. 2017, Eiber et al. 2017）。国内の 2024 年 4 月時点での mCRPC の罹患数は約 13,000 人と推定される（CancerMPact 2024）。

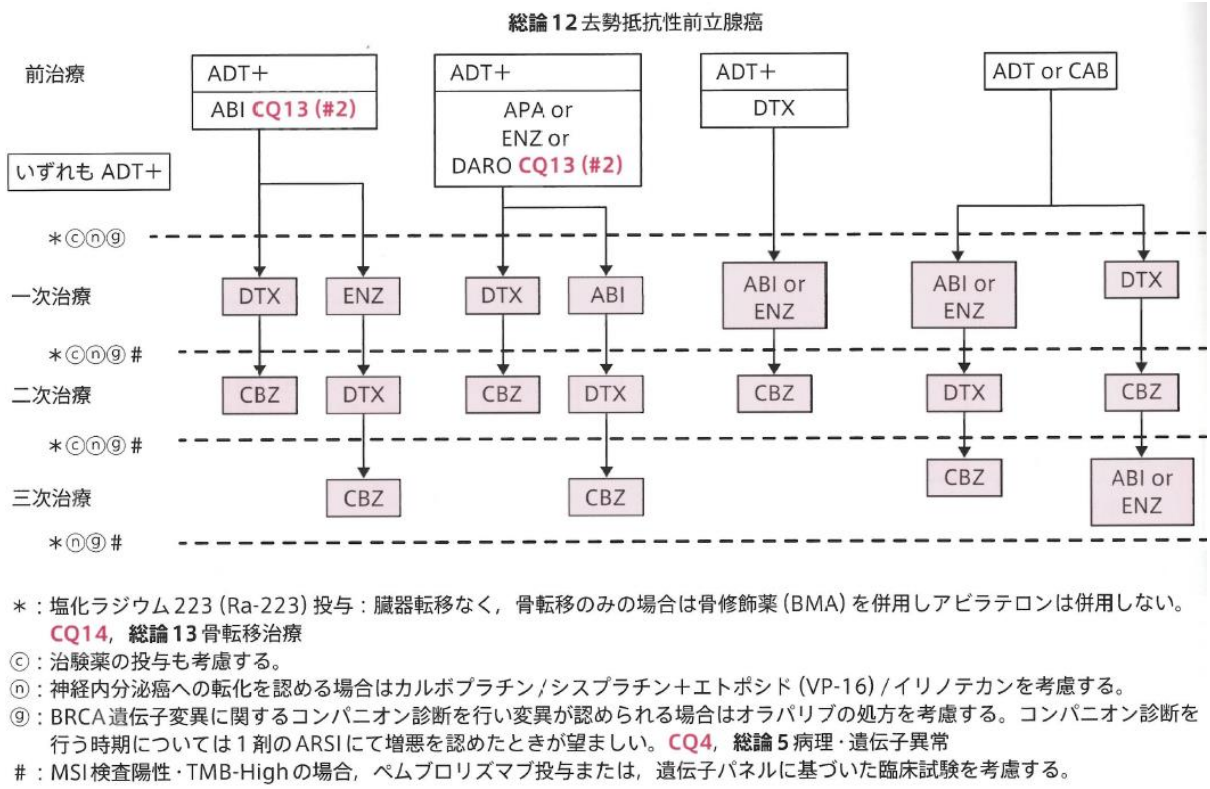
転移性前立腺癌患者の治療の選好に関する系統的文献レビューによると，患者は治療効果及び症状発現までの期間の延長を重要視していることが示された（Connor et al. 2021）。一方，mCRPC 患者での治療の選好に関する研究結果では，mCRPC 患者が最も重要と考える治療ベネフィットは QOL（56%）であり，次いで PFS（52%），OS（48%），疼痛緩和（44%）と報告されている（Jones et al. 2022）。したがって，mCRPC の治療では，疾患進行を遅らせ生存期間を延長するとともに，骨関連事象の発現を抑制し，QOL を改善することが重要である。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

mCRPC の治療薬として既に数種類の薬剤が国内外で承認されており，NCCN，ASCO，ESMO，及び APCCC の各ガイドラインで，これら薬剤の使用に関するコンセンサス又はガイダンスが記載されている。

現在の mCRPC の一次治療では，CYP17A 阻害剤であるアビラテロン，第 2 世代の抗アンドロゲン薬であるエンザルタミド，又はタキサン系薬剤であるドセタキセルの使用が推奨されている。二次治療では，これら薬剤に加えて，タキサン系薬剤であるカバジタキセル，免疫療法である Sipuleucel-T，又は Ra-223 の使用が推奨されている。また，BRCA 遺伝子変異を有する場合は PARP 阻害剤であるオラパリブ等の使用も考慮される。日本では，Sipuleucel-T を除きいずれも mCRPC の治療薬として承認されており，日本泌尿器科学会のガイドライン（前立腺癌診療ガイドライン 2023 年版）でも推奨されている（Figure 1-1）。mCRPC の診断及び治療体系に日本と米国，EU 諸国との間で大きな相違はない。

Figure 1-1　　mCRPC の治療アルゴリズム



＊：塩化ラジウム 223 (Ra-223) 投与：臓器転移なく，骨転移のみの場合は骨修飾薬 (BMA) を併用しアビラテロンは併用しない。CQ14，総論 13 骨転移治療
ⓒ：治験薬の投与も考慮する。
ⓝ：神経内分泌癌への転化を認める場合はカルボプラチン / シスプラチン＋エトポシド (VP-16) / イリノテカンを考慮する。
ⓖ：BRCA 遺伝子変異に関するコンパニオン診断を行い変異が認められる場合はオラパリブの処方を考慮する。コンパニオン診断を行う時期については 1 剤の ARSI にて増悪を認めたときが望ましい。CQ4，総論 5 病理・遺伝子異常
＃：MSI 検査陽性・TMB-High の場合，ペムブロリズマブ投与または，遺伝子パネルに基づいた臨床試験を考慮する。

Source：前立腺癌診療ガイドライン 2023 年版

ADT = アンドロゲン遮断療法，ABI = アビラテロン，APA = アパルタミド，ENZ = エンザルタミド，
DARO =ダロルタミド，DTX = ドセタキセル，CAB = 複合アンドロゲン遮断療法，CBZ = カバジタキセル

アビラテロン，エンザルタミドはいずれも新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）であり，臨床現場では mCRPC の一次治療として使用されることが多い。また，二次治療としての ARSI の変更は NCCN ガイドライン，日本泌尿器科学会のガイドラインにも記載されている治療選択肢である。2 剤目の ARSI に切り替えた前立腺癌患者での rPFS（中央値）は 3.6～15 ヵ月，OS（中央値）は 11～23 ヵ月である（de Bono et al. 2020, de Wit et al. 2019, Komura et al. 2019）。ARSI の副作用として肝機能障害，及び骨密度の低下等が知られている（Jones et al. 2024，Hoy 2013）。

タキサン系薬剤であるドセタキセル及びカバジタキセルは，mCRPC の治療として ARSI に次いで頻繁に用いられ，特に内臓転移を有する症候性の患者に用いられる。しかしながら，タキサン系薬剤には血液毒性や神経障害等，患者の日常生活動作に悪影響を及ぼす重大な副作用の問題がある（Kreis et al. 2022，Parthipan et al. 2023）。前立腺癌患者の多くは高齢であり，既存の病態に加えて重大な骨髄抑制等の副作用が懸念されることから，化学療法の選択には慎重な判断を要する。2023 年に発行された NICE の技術評価ガイダンスで，特にドセタキセルの副作用は投与を中

止した 1 年後でも患者を衰弱させる可能性があることから，化学療法の使用とそれによる副作用の影響を遅らせるためにも，新しい治療選択肢の必要性が言及されている（NICE 2023）。

米国の臨床現場における mCRPC 患者の治療パターン及び転帰に関するリアルワールドデータから，一次治療及び二次治療で選択される主な治療法は ARSI であることが示されている（George et al. 2020，Shore et al. 2021）。約 15000 人の mCRPC 患者での治療パターンに関する研究の結果，一次治療から二次治療へのシークエンスで最も多かったのは，ARSI から異なる ARSI への移行（33%）であり，次いで，化学療法から ARSI への移行（14%），ARSI から化学療法への移行（13%）であった（Freedland et al. 2024）。また，国内のリアルワールドデータにおいても，一次治療及び二次治療で選択される主な治療法は ARSI であること，mHSPC から mCRPC の一次治療へのシークエンスでは，ARSI から化学療法への切替え（3%）に比べ，ARSI から他の ARSI への変更（10%）が多かった（Leith et al. 2022）。なお，国内の診療ガイドラインでは，mHSPC に対するアップフロント治療（ARSI 又はドセタキセル）後の mCRPC の一次治療として，ドセタキセル又は 2 剤目の ARSI の優劣は明らかでなく，患者の状態や希望に応じた薬剤の選択が推奨されている（CQ13，前立腺癌診療ガイドライン 2023 年版）。

このほかに，mCRPC 患者の一部の集団では異なる治療選択肢によるベネフィットも示されている。Sipuleucel-T は，無症候性又は軽度症候性の mCRPC を適応とする（現在 EU では使用不可，本邦未承認）。塩化ラジウム（Ra-223）は，症候性骨転移を有し内臓転移を有さない mCRPC，PARP 阻害剤（オラパリブ等）は BRCA 遺伝子の修復変異を有する mCRPC，ペムブロリズマブは MSI 検査陽性又は MSI High の mCRPC を適応とする。ただし，これらの分子標的薬の適応となる患者はごく一部である（Pritchard et al. 2016, Chung et al. 2019, Abida et al. 2019）。

対照的に，前立腺癌の 80%超が前立腺特異的膜抗原（PSMA）を発現していることから，PSMA を標的とした前立腺癌の治療法が開発されている（Bostwick et al. 1998，Hope et al. 2017，Hupe et al. 2018，Pomykala et al. 2020）。PSMA 標的 RLT は，正常細胞と比較して高頻度に悪性前立腺癌細胞に高発現する細胞表面受容体を利用することにより，癌病変に特異的かつ選択的に治療することができる治療法であり，PSMA 標的部分と複合体を形成した ^{177}Lu 等の放射性同位元素を利用する。1.1.3 項で詳述するとおり，放射性リガンドは PSMA 標的に結合した後，癌細胞内に取り込まれ，β 線の照射により細胞死をもたらす（Benešová et al. 2015）。本申請時点で，国内で承認されている PSMA 標的 RLT はない。

以上，1 種類以上の ARSI による治療歴があり，かつ 2 種類のタキサン系薬剤による治療歴がある（又は 1 種類のタキサン系薬剤による治療歴があるが 2 種類目のタキサン系薬剤による治療が適さない）mCRPC 患者では，利用可能な治療法が存在しないか，現在利用可能な治療法の有効性に関する十分な知見が得られておらず確立された標準治療が存在しない。また，1 種類の ARSI による治療歴がある mCRPC 患者（タキサン系薬剤未治療）では，タキサン系薬剤に対する忍容性の観点から ARSI の切替え投与を考慮するものの，交差耐性によりその有効性は限定的である。

mCRPC 患者に対する一次治療及び二次治療以降の治療選択肢は限られており，良好なリスクベネフィットバランスを有する新しい治療選択肢が求められている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

^{177}Lu-PSMA-617 は，主に悪性細胞に発現する細胞表面蛋白を利用して，PSMA を発現する前立腺癌病変を特異的に標的とする RLT である。

PSMA

PSMA は，葉酸加水分解酵素 I 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 II 型膜貫通タンパク質であり，前立腺癌に多く発現している（Silver et al. 1997，O'Keefe et al. 2018，Ghosh and Heston 2004）。PSMA は腺癌を含むほぼすべての前立腺癌に発現しているが，十二指腸粘膜，近位尿細管及び唾液腺等の一部の正常組織における発現は前立腺癌と比べ数百分の 1 と限定的である（Bostwick et al. 1998，Sokoloff et al. 2000，Ghosh and Heston 2004，Chang 2004）。また，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と相関することが示されている（Wright et al. 1995，Silver et al. 1997，Bostwick et al. 1998，Murphy et al. 1998，Sweat et al. 1998，Ross et al. 2003，Chang 2004，Queisser et al. 2015）。PSMA 発現は予後不良の予測因子であり（Chang 2004，Hupe et al. 2018），PSMA の発現量が多い前立腺癌患者では生存期間が有意に短く再発リスクが高いことが報告されている（Ross et al. 2003，Cimadamore et al. 2018，Hupe et al. 2018，Nagaya et al. 2020）。

^{177}Lu-PSMA-617 等の高親和性リガンドは，標的である PSMA に結合するとエンドサイトーシスを介して細胞に内在化され，リガンド及びそれに結合している放射性核種が癌細胞内に持続的に保持される（Rajasekaran et al. 2003，Benešová et al. 2015）。この PSMA の特徴により，抗体ベースの標的治療に限定されず，良好な薬物動態特性と腫瘍透過性を有する低分子量標的放射性医薬品の開発が可能となる（Haberkorn et al. 2016）。

^{177}Lu-PSMA-617

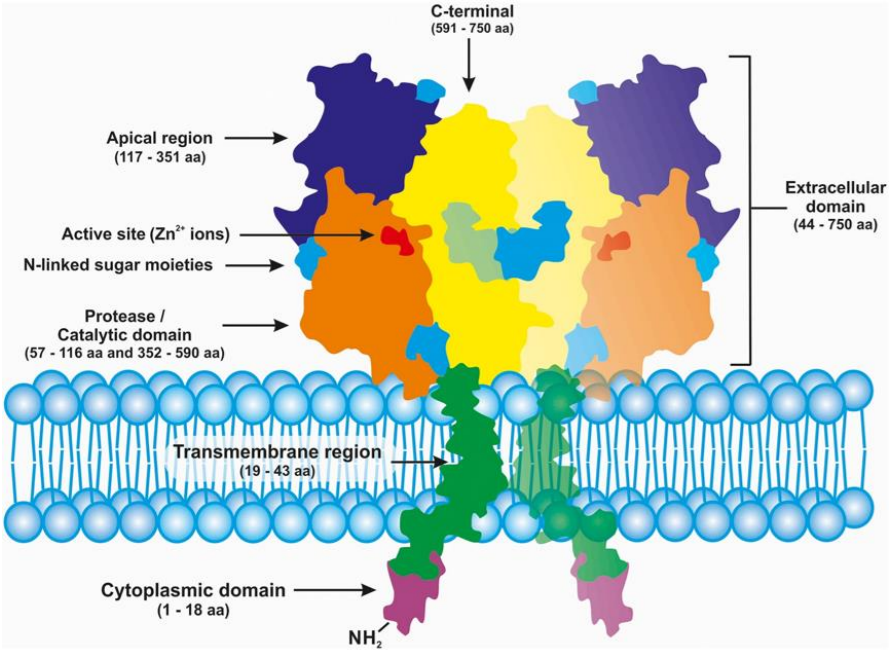
^{177}Lu-PSMA-617 の非標識体である PSMA-617 は，画像診断と前立腺癌の RLT の双方のために開発され，^{68}Ga，^{177}Lu，^{111}In，^{64}Cu，^{44}Sc，^{225}Ac，又は ^{90}Y で標識することが可能である。PSMA-617 は PSMA 結合モチーフであるグルタミン酸-尿素-リジンと DOTA キレーターから構成されており，これらはナフチル-シクロヘキシルリンカーにより結合されている。PSMA-617 により送達される放射性元素である ^{177}Lu は，mCRPC 治療のための理想的な放射性核種の物理的特性を持っている。^{177}Lu は中エネルギーの β 線を放出する放射性核種（497 keV）であり，最大組織透過性は 2 mm 未満である。^{177}Lu から放出される β 線の飛程は比較的短いことから，^{177}Lu は β 線の飛程が比較的長い ^{90}Y よりも小さな腫瘍の照射の点で優れている（Emmett et al. 2017）。この短い飛程は周辺の正常な組織ではなく腫瘍内にエネルギーを集中させる働きもあり，腫瘍病変内にバイス

タンダー効果及びクロスファイヤー効果を生じさせるために十分である（Figure 1-2，Figure 1-3）。

また，^{177}Lu の物理学的半減期は 6.647 日と比較的長く，^{177}Lu-PSMA-617 の腫瘍内滞留性により必要な投与頻度も減少する。これらの物理的特性と，PSMA を標的とすることの利点により前立腺癌細胞に ^{177}Lu の実効放射能を送達することが可能である。

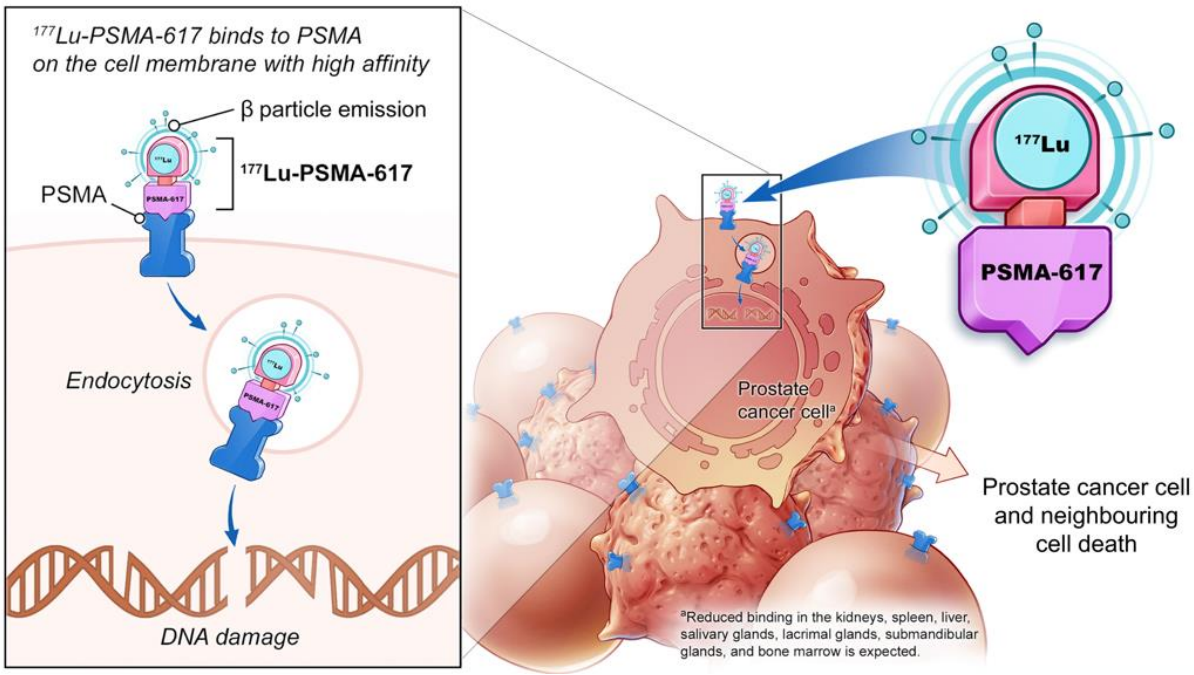
以上のことから，^{177}Lu-PSMA-617 はそのデザインにより，腫瘍への高い結合親和性と内在化，持続的な腫瘍内滞留性，迅速な腎クリアランス，及び高い腫瘍対バックグラウンド比を示しており（Benešová et al. 2015），PSMA 陽性の前立腺癌に対する治療効果及び安全性が期待される。

Figure 1-2　　PSMA：前立腺癌治療の標的分子



Source Evans et al. 2016

Figure 1-3　　^{177}Lu-PSMA-617 を用いた RLT



Source: ASCO 2021

1.2　　臨床開発計画

1.2.1　　臨床開発計画の概略

PSMA-617 は，転移性前立腺癌患者の治療を目的にドイツがん研究センター（DKFZ，Deutsches Krebsforschungszentrum）とハイデルベルク大学病院との共同で開発され（Kratochwil et al. 2015），その後，ドイツの ABX GmbH にライセンスアウトされた。2017 年に Endocyte 社が ABX GmbH から AAA617 の独占ライセンスを取得する契約を締結した。ノバルティスは 2018 年 1 月に Advanced Accelerator Applications 社を，2018 年 12 月に Endocyte 社を買収し，2020 年 12 月に Endocyte 社は Advanced Accelerator Applications 社に統合された。

1.2.1.1　外国における臨床開発

外国での臨床開発は，欧米を中心に各規制当局と協議の上で進めた。VISION 試験は Endocyte 社が，PSMAfore 試験はノバルティスが開始した。本項に記載した外国試験のいずれにも日本は参加していない。

タキサン既治療の mCRPC 患者を対象とした開発

VISION 試験の開始までに，20 を超える公表論文で AAA617 の有効性，被ばく線量，及び安全性プロファイルが報告された。

タキサン既治療の mCRPC 患者を対象に AAA617 を開発することを支持する報告として，Rahbar et al. 2018 及び Hofman et al. 2018 の 2 報が報告された。Rahbar らによるレトロスペクティ

ブな報告では，1種類以上の化学療法及びARSIによる治療歴があるmCRPC患者104名にAAA617を 6.1 GBq の用量（中央値）で，8 週間間隔で最大 8 サイクル投与したところ，OS の中央値（95%CI）は 56.0（50.5，61.5）週であった。Hofman らによるプロスペクティブな第 II 相，単群試験では，タキサンを含むレジメンによる治療後に進行した mCRPC 患者 30 名に AAA617 を平均用量 7.5 GBq で，6 週間間隔で最大 4 サイクル投与したところ，PSA 値がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（95%CI）は 57%（37，75）であった。また，ベースライン時に測定可能病変を有していた 17 名において，最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合はそれぞれ 29%又は 53%であった。AAA617 と関連ありと判断された主な有害事象は口内乾燥（87%），疲労（50%），及び悪心（50%）であり（いずれも Grade 1 又は 2），忍容性は良好であった。

以上を踏まえ，タキサン既治療の mCRPC 患者を対象に AAA617 と BSC/BSoC の併用投与（以下，AAA617+BSC/BSoC）の有効性を BSC/BSoC 単独投与と比較し評価する非盲検ランダム化第 III 相試験（VISION 試験）を計画した。試験デザイン，評価項目，対象集団，対照群，適格性基準，AAA617 の用法・用量，及び統計解析方法に関して米国及び欧州の規制当局と相談を実施し，規制当局からの助言に基づき VISION 試験を計画し，2018 年 5 月に開始した。また，試験開始当初，主要評価項目は OS であったが，米国及び欧州の規制当局と合意の上治験実施計画書を改訂し，主要評価項目を画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）及び OS に変更した（BfArM 2018, FDA 2018，EMA 2019）。これらは alternate primary endpoints であり，rPFS 又は OS のいずれかで有意な差が認められた場合に，AAA617+BSC/BSoC の治療効果が認められたと判断することとした。rPFS の主要解析及び OS の最終解析から，rPFS 及び OS のいずれでも BSC/BSoC と比較して AAA617+BSC/BSoC で統計学的に有意な延長が認められ（Sartor et al. 2021），懸念となる安全性所見は認められなかった。この結果に基づき，AAA617は，ARSI及びタキサン系薬剤による治療歴のあるPSMA陽性mCRPCの成人患者に対する治療薬として，2022年3月に米国で，2022年12月に欧州でそれぞれ承認されている。

タキサン未治療の mCRPC 患者を対象とした開発

タキサン未治療の mCRPC 患者を対象に AAA617 の有効性を ARSI の変更と比較し評価する非盲検ランダム化第 III 相試験（PSMAfore 試験）を計画した。試験デザイン，評価項目，対象集団，対照群，適格性基準，AAA617 の用法・用量，及び統計解析方法に関して米国の規制当局と相談を実施し（FDA 2020），規制当局からの助言や PCWG3 等の各種ガイドラインに基づき PSMAfore 試験を計画し 2021 年 6 月に試験を開始した。主要評価項目は rPFS とし，PCWG3 基準に基づき評価した。

PSMAfore 試験の rPFS 主要解析において AAA617 は ARSI の変更と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある rPFS の延長が認められた。また，安全性は VISION 試験の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。FDA との合意の下で 2024 年 2

月 27 日を DCO として 3 回目の OS 中間解析を実施し，rPFS 主要解析及び 3 回目の中間解析の結果に基づき，タキサン系薬剤による治療歴がない PSMA 陽性 mCRPC の成人患者に対する治療薬として，2024 年 6 月に米国で承認申請し，現在審査中である。

また，本承認申請の臨床データパッケージには含まれないものの，AAA617 の臨床試験として mHSPC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CAAA617C12301 試験），及び PSMA 陽性オリゴ転移性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CAAA617D12302 試験）を実施中であり，日本からも両試験に参加している。

1.2.1.2 国内における臨床開発

国内での臨床開発計画時には，外国で VISION 試験が進行中であった。mCRPC の診断及び治療に関するガイドライン及び治療効果の判定基準に国内外の差異はないこと，また AAA617 の薬物動態（PK）及び薬力学の検討結果から，外因性民族的要因及び内因性民族的要因ともに民族的差異による影響は小さいと考えられ，外国第 III 相試験と同様のタキサン既治療集団を対象とした国内試験を立案し外挿するため，A11201 試験を計画した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）を実施し，A11201 試験のデザインについて機構から以下の助言を得た。

- [redacted]
- 本剤の日本人患者に対する投与経験はないことから，別途，国内第 I 相試験を実施する等して，日本人患者における忍容性を確認すること。

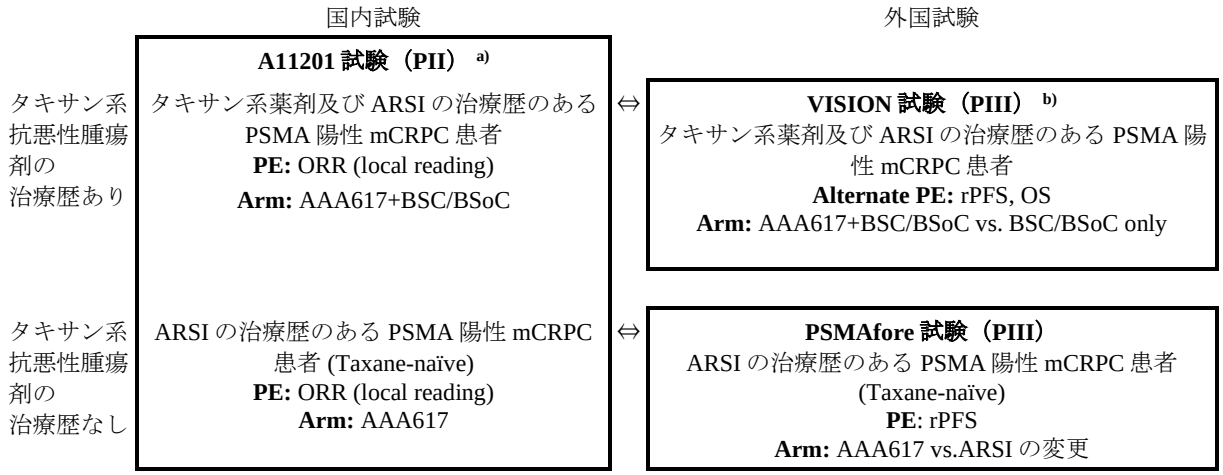
これらの助言に基づき，非対照試験である A11201 試験の主要評価項目を ORR とした。また，本剤の日本人での忍容性及び安全性を確認するための安全性導入パートを実施し，忍容性を確認した後，有効性及び安全性を評価するパートを開始することとした。

[redacted]

1.2.2 臨床データパッケージ

外国での臨床試験成績に加えて，A11201 試験の主要解析から日本人患者における腫瘍縮小効果及び外国試験データの外挿の妥当性が確認されたことから（4.3 項），申請に先立ち 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（受付番号：[redacted] 及び [redacted]）を実施した。[redacted]

Figure 1-4 臨床データパッケージ



PE: primary endpoint
a) 測定可能病変を有する患者集団を対象とした。
b) VISION サブスタディ（ドイツ）を含む：被ばく線量，PK，安全性，心電図

臨床データパッケージに含まれる臨床試験の詳細を臨床試験一覧表に示した。

1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，PSMA 陽性と確認された mCRPC 患者を対象に AAA617 の有効性及び安全性を評価した VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験の試験デザインの概略を述べる。

AAA617 の有効性を対照群と比較し評価した VISION 試験及び PSMAfore 試験は，被験者及び実施医療機関のスタッフが RLT の実施を容易に判別でき，治験薬の盲検化は不可能であることから，非盲検デザインとした。

また，PSMAfore 試験では，承認された ARSI（アビラテロン又はエンザルタミド）への変更を対照群とした。ARSI はタキサンを含む化学療法による治療歴のない mCRPC 患者の治療薬として承認されている。ARSI の変更は，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と判断された患者に一般的に使用されており，化学療法以外の唯一の治療選択肢として広範な患者集団に使用されている。また，タキサン系薬剤は典型的な化学療法の副作用プロファイルを有し，高齢，併存疾患，血液予備能の低下又は患者の希望により投与が中止されることが多い。さらに，QOL に悪影響を及ぼすことから，患者及び医師が相談の上，投与されないことも多い（1.1.2 項）。したがって，タキサンを含むレジメンの延期を希望する患者では治療選択肢に対するアンメットニーズが存在し，タキサンを含むレジメンを延期することが適切であると判断されたタキサン未治療の患者を対象に AAA617 と ARSI の変更を比較するデザインとした。

1.2.3.1 VISION 試験

VISION 試験は，1 種類以上の ARSI による治療歴があり，かつ 1 又は 2 種類のタキサンを含むレジメンによる治療歴がある進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者に AAA617 と BSC/BSoC を併用投与したときの有効性及び安全性を，BSC/BSoC 単独投与と比較評価する第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。主要評価項目（alternate primary endpoints）は rPFS 及び OS であった。本試験は，スクリーニング期，投与期，及び長期追跡調査期から構成された。

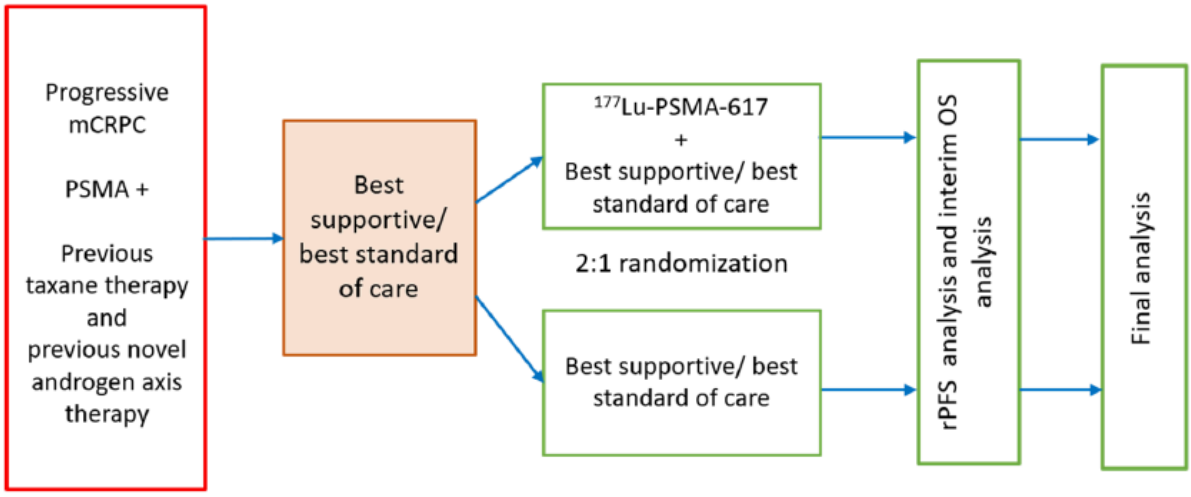
スクリーニング期に被験者の適格性を確認するために，^{68}Ga-PSMA-11 を 111～185 MBq（3～5 mCi）の用量で単回静脈内投与し ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。中央読影者の判定により PSMA 陽性が確認された被験者を，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与群（以下，AAA617+BSC/BSoC 群）又は BSC/BSoC 単独投与群（以下，BSC/BSoC 群）のいずれかに 2：1 の比でランダム化した。ランダム化には以下の層別因子を用いた。

- 乳酸脱水素酵素（LDH）値（≤260 IU/L，>260 IU/L）
- 肝転移（有，無）
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）（0～1，2）
- ランダム化時に，BSC/BSoC に ARSI が含まれるか（有，無）

投与期に，AAA617+BSC/BSoC 群の被験者は AAA617 と BSC/BSoC の併用投与を受けた。AAA617 の初回投与はランダム化後 28 日以内に実施した。BSC/BSoC 群の被験者は BSC/BSoC の投与を受けた。ランダム化後いつでも BSC/BSoC の投与開始が可能であった。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。BSC/BSoC はいずれの群でも，ランダム化前に治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）により選択され，医師の指示に従って投与し，投与中止基準に該当するまで継続した。BSC/BSoC は通常の診療で利用可能な治療法であり，本試験開始前から実施中の治療又はランダム化後に開始する治療が含まれ，試験期間を通じて変更可能であった。

EOT 来院後に，同意した被験者は長期追跡調査期に移行した。長期追跡調査期は，EOT 来院から最初の被験者の長期追跡調査移行後 24 ヵ月まで又は 508 件の OS イベントが集積されるまでのいずれか早い時点とし，OS の最終解析後も長期追跡調査を継続した。

Figure 1-5　　試験デザイン（VISION 試験）



Source: VISION 試験-PA-Figure 9-1

本試験は，2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者で 347 件の rPFS イベントが集積され，またすべてのランダム化された被験者で 530 件の OS イベントが集積された時点（DCO：2021 年 1 月 27 日）で，rPFS 主要解析及び OS 最終解析を実施した。また，長期の有効性及び安全性評価のため最終解析（DCO：2023 年 12 月 14 日）を実施した。

1.2.3.2　PSMAfore 試験

本試験は，1 種類の ARSI による治療歴があり，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と考えられた PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，AAA617 を投与したときの有効性及び安全性を ARSI の変更と比較評価する第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。主要評価項目は rPFS であった。本試験は，スクリーニング期，ランダム化期，投与期，クロスオーバー期，及び長期追跡調査期から構成された。本試験では，進行性疾患の患者に AAA617 へのアクセスが可能となるように，また対照群での脱落を抑えるためにクロスオーバーを可能とする試験デザインを設定した。

スクリーニング期に被験者の適格性を確認するために，^{68}Ga-PSMA-11 を 111～185 MBq（3～5 mCi）の用量で単回静脈内投与し，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。

ランダム化期に，中央読影者により PSMA 陽性が確認された被験者を AAA617 投与群（以下，AAA617 群）又は既承認 ARSI（アビラテロン又はエンザルタミド）への変更群（以下，ARSI 群）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。ランダム化には以下の層別因子を用いた。

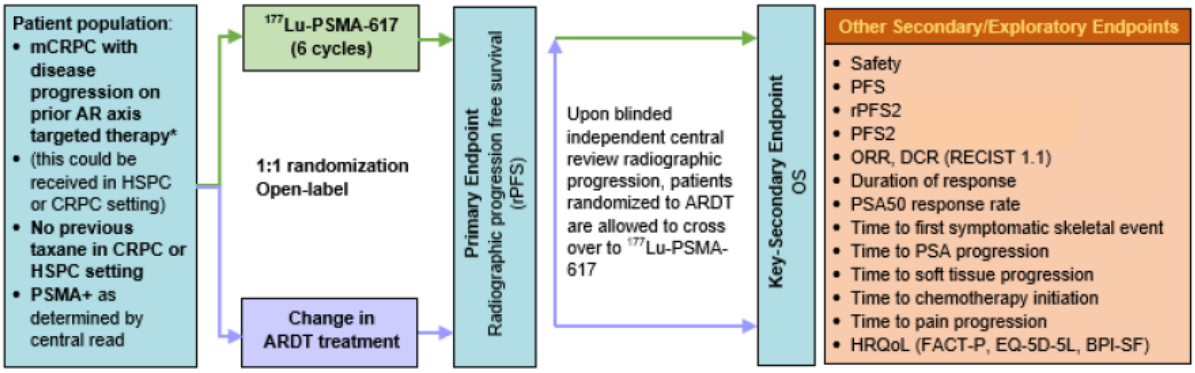
- ARSI の使用歴（CRPC で使用，HSPC で使用）
- Brief Pain Inventory - Short Form（BPI-SF）質問票の項目 3（評価時 24 時間以内の最も強い痛み）に基づく症状［無症候性又は軽度症候性（スコアが 0～3），症候性（スコアが 4 以上）］

投与期に，AAA617 群の被験者はランダム化後 14 日（+3 日まで許容）以内に AAA617 の投与を開始した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。ARSI 群の被験者は，ランダム化後に ARSI の投与を開始した。ARSI は，治験担当医師の指示に基づき各薬剤の添付文書に従って経口投与し，投与中止基準に該当するまで継続した。

クロスオーバー期では，ARSI 群の被験者のうち，盲検下独立中央判定（BICR 判定）で画像診断による進行と評価され，かつその他のクロスオーバー基準を満たした被験者は，画像診断による進行の判定後 28 日以内に AAA617 へのクロスオーバーが可能であった。クロスオーバーした被験者では AAA617 群と同じ用量及びスケジュールで AAA617 の投与を受けた。

EOT 来院（クロスオーバーの場合は EOT2 来院）の 30 日後に安全性追跡調査を実施した。その後，被験者は長期追跡調査期に移行した。長期追跡調査期は，OS 最終解析に必要な OS イベント数が集積されるまで継続することとした。

Figure 1-6　　試験デザイン（PSMAfore 試験）



Source: PSMAfore 試験-Figure 9-1

本試験では，166 件の rPFS イベントが集積された時点で rPFS 主要解析を実施した。また，OS は最終解析を含めて 4 回の解析を計画しており，本承認申請までに OS は 3 回の中間解析（rPFS 主要解析時点を含む）を実施した。

1.2.3.3　A11201 試験

本試験は，日本の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者に AAA617 を投与したときの有効性，忍容性，安全性，PK，及び被ばく線量を評価する，第 II 相，非盲検，多施設共同，単群試験であった。主

要評価項目は実施医療機関の判定に基づく ORR であった。本試験は，パート 1（安全性導入パート），パート 2（タキサン既治療パート），パート 3（タキサン未治療パート），及びパート 4（拡大治験パート）の 4 パートから構成された。なお，パート 4 は主要解析に含まれないことから，以降はパート 1～3 について述べる。

パート 1 では，タキサン既治療又は未治療の被験者 3 名を対象に AAA617 の忍容性を評価した。AAA617 の被ばく線量及び PK も評価した。パート 1 で AAA617 の忍容性を確認した後にパート 2 及びパート 3 を開始した。

パート 2 では，1 種類以上の ARSI による治療歴があり，かつ 1 又は 2 種類のタキサンを含むレジメンによる治療歴がある（タキサン既治療集団）を対象に，AAA617+BSC/BSoC の有効性及び安全性を評価した。

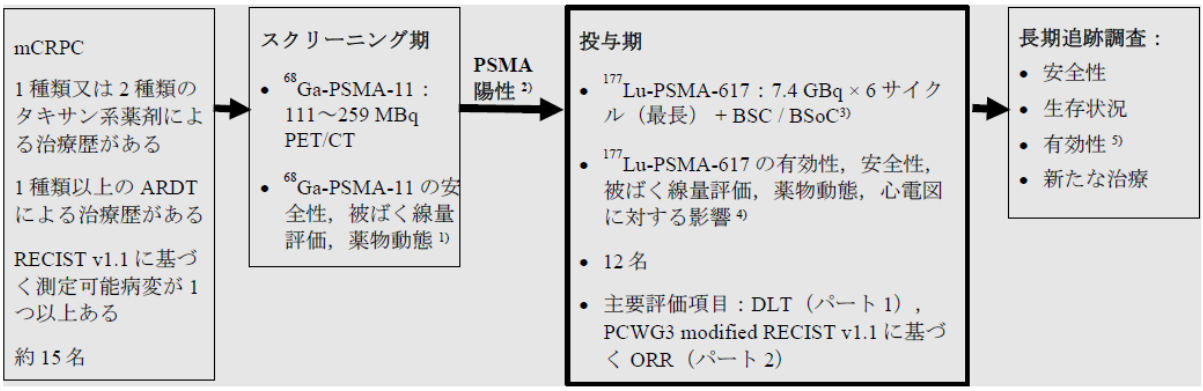
パート 3 では，1 種類の ARSI による治療歴があり，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と判断された被験者（タキサン未治療集団）を対象に，AAA617 の有効性及び安全性を評価した。

パート 1～3 の各パートはスクリーニング期，投与期，及び長期追跡調査期から構成された。

各パートのスクリーニング期に被験者の適格性を確認するために，^{68}Ga-PSMA-11 を 111～259 MBq（3～7 mCi）の用量で単回静脈内投与し，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。中央読影者の判定により PSMA 陽性が確認された被験者は投与期に移行した。

投与期に，被験者は組入れ後 28 日（+3 日まで許容）以内（ただし，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの実施後 6 日以内を除く）に AAA617 の投与を開始した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。タキサン既治療集団では BSC/BSoC を併用投与した。BSC/BSoC は，AAA617 の投与開始前に治験担当医師により選択され，医師の指示に従って投与し，AAA617 の最終サイクル終了後も投与中止基準に該当するまで継続した。EOT 来院の約 30 日後に安全性追跡調査を実施した。

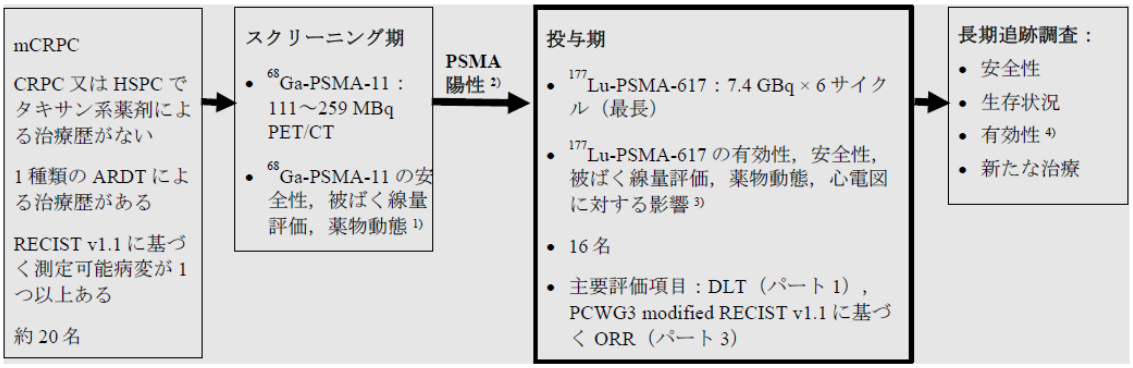
Figure 1-7　　試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団）



1) 被ばく線量評価及び薬物動態は，特定の実施医療機関において評価する。
2) PSMA の発現状態を確認するため，すべての被験者を ^{68}Ga-PSMA-11 により検査する。
3) BSC / BSoC には，治験担当医師の判断で ARDT を含める。
4) 被ばく線量評価，薬物動態，心電図は，特定の実施医療機関において評価する。
5) 治験担当医師による PCWG3-modified RECIST v1.1 評価に基づく軟部組織病変の病勢進行以外の理由で被験者が投与期を中止した場合のみ

Source: A11201 試験-Figure 9-2

Figure 1-8　　試験デザイン（A11201 試験，タキサン未治療集団）



1) 被ばく線量評価及び薬物動態は，特定の実施医療機関において評価する。
2) PSMA の発現状態を確認するため，すべての被験者を ^{68}Ga-PSMA-11 により検査する。
3) 被ばく線量評価，薬物動態，心電図は，特定の実施医療機関において評価する。
4) 治験担当医師による PCWG3-modified RECIST v1.1 評価に基づく軟部病変の病勢進行以外の理由で被験者が投与期を中止した場合のみ

Source: A11201 試験-Figure 9-3

有効性の主要解析は，タキサン既治療及びタキサン未治療の被験者が AAA617 初回投与から少なくとも 24 週間の投与を完了又は投与を中止した時点のうち，いずれか早い方の時点までに収集されたデータに基づいて実施した（DCO：2023 年 12 月 8 日）。

1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，Endocyte 社（VISION 試験）及びノバルティス社（PSMAfore 試験及び A11201 試験）（又は各社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

AAA617 は静脈内投与されるため，絶対的バイオアベイラビリティは 100%である。また，AAA617 は静脈内投与され食事の影響は予想されないため，食事の影響を評価した試験は実施していない（2.7.1-3.1 項，2.7.1-3.2 項）。

VISION 試験では市販予定製剤と添加剤の[redacted]臨床試験製剤を使用し，PSMAfore 試験及び A11201 試験では市販予定製剤を使用した。製剤間の添加剤の[redacted]であるため，AAA617 の PK 及び体内分布への影響は予想されず，生物学的同等性試験は実施していない。静脈内投与の製剤で，添加剤の違いが有効成分の体内動態に影響を及ぼさないと考えられる場合には，製剤間の生物学的同等性を示す試験は不要と考えられる（2.7.1-3.3 項）。

3 臨床薬理に関する概括評価

AAA617 の PK 及び被ばく線量について，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験，臨床試験，及び公表文献で評価した。外国人 PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした VISION サブスタディでは，外国人患者 30 名で被ばく線量，PK，及び ECG への影響について評価した。日本人 PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした A11201 試験では，日本人患者 3 名で被ばく線量及び PK を評価した。

3.1 薬物動態

3.1.1 単回投与後の PK

日本人患者 3 名に AAA617 を静脈内投与後，最高血液中薬物濃度到達時間（Tmax）は 0.0333～0.267 時間であり，Tmax 中央値は 0.217 時間であった。血液中濃度は二相性で消失し，終末相の消失半減期の幾何平均値（幾何 CV%）は 28.9 時間（1.65%）であった。全身クリアランス（CL）の幾何平均値（幾何 CV%）は 1.71 L/h（15.5%）であり，蛋白結合率及び排泄に関する情報を考慮すると，全身 CL は受動的な腎クリアランスと同程度と考えられる。分布容積（Vz）の幾何平均値（幾何 CV%）は 71.2 L（15.4%）であった。AAA617 の生物学的消失半減期と ^{177}Lu の物理学的半減期の両方を考慮した実効半減期は約 24 時間であった（2.7.2-3.1.1 項）。

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

AAA617 は静脈内投与されるため，バイオアベイラビリティは 100%である（2.7.2-3.1.2 項）。AAA617 の蛋白結合率は約 60%～70%であり，血球には移行しない（2.7.2-3.1.3 項）。AAA617 は *in vitro* 及び *in vivo* で代謝的に安定であり（2.7.2-3.1.4 項），主に腎臓を介して受動的に排泄される（2.7.2-3.1.5 項）。

3.1.3 被ばく線量評価

VISION サブスタディ及び A11201 試験で得られた臓器吸収線量は，特に腎臓，骨髄，唾液腺，及び涙腺等，被ばく線量から放射線障害のリスクがあると考えられる臓器において，文献で公表されている範囲と類似していた。全体として，7.4 GBq の 6 サイクル後の理論的に算出された吸収線量に基づくと，患者の安全性のリスクは最小限であることが示されている。この吸収線量データは，これらの臓器に関連する有害事象の重症度は概して軽度～中等度で忍容性があることを示した VISION 試験の臨床所見と一致している。VISION サブスタディで得られた吸収線量の文献値との比較及び VISION 試験で観察された安全性プロファイルとのリスク臓器（腎臓，骨髄，唾液腺，及び涙腺）別の比較については，2.7.2-3.3.2 項で考察した。

3.1.4 部分集団における PK 及び被ばく線量評価

3.1.4.1 性別

AAA617 の PK 及び被ばく線量評価は前立腺癌患者を対象とした試験成績に限定されている（男性のみ）ため，PK 及び被ばく線量に対する性別の影響に関する情報はない（2.7.2-3.4.2 項）。

3.1.4.2 体重

母集団 PK 及び被ばく線量解析から，AAA617 の曝露量及び被ばく線量は体重の影響を受けないことが示され，固定用量の使用が支持された（2.7.2-3.4.3 項）。

3.1.4.3 年齢

VISION サブスタディの試験成績より，年齢（範囲 52～80 歳，中央値 67 歳）は AAA617 の曝露量に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2-3.4.4 項）。高齢被験者ほど腎臓及び骨髄における吸収線量が高かったが，この相関は年齢と腎クリアランスの間の負の相関により交絡が生じている可能性がある（2.7.2-3.3.3 項）。

3.1.4.4 民族又は人種

AAA617 は肝臓で代謝されず，腎排泄により受動的に消失することから，PK は民族的要因の影響を受けにくい。日本人対象の A11201 試験及び外国人対象の VISION サブスタディにおける AAA617 の PK 及び被ばく線量の比較から，民族又は人種は AAA617 の PK 及び被ばく線量に影響しないと考えられる（2.7.2-3.5 項）。

3.1.4.5 腎機能障害

AAA617 の主要排泄経路は腎臓であるため，母集団 PK 解析を用いて腎機能の影響を評価した。AAA617 の曝露量に対する腎機能障害（ベースライン時）の影響を検討するため，シミュレーションを実施した結果，腎機能正常患者と比較して，軽度及び中等度の腎機能障害患者ではシミュレーションした AUCinf の中央値がそれぞれ 20%及び 42%増加することが示され，Cmax に対する有意な影響は認められなかった。本母集団 PK 解析に含まれた中等度の腎機能障害を有する患者は 1 名［ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CLcr）が 54 mL/min］のみであったため，解釈には注意が必要である。本邦の承認申請時点で，重度の腎機能障害又は末期腎疾患を有する患者における AAA617 の PK プロファイル及び安全性データはほとんど得られていない。FDA の承認申請時の post-marketing requirements を踏まえ，中等度及び重度腎機能障害患者を対象とした臨床試験を実施中である。

サイクル 1 における腎吸収線量と腎機能障害の相関について，腎機能正常患者と比較して軽度及び中等度の腎機能障害患者では腎吸収線量が高値を示す傾向が認められた。しかし，中等度の腎機能障害を有する患者での腎吸収線量は，軽度の腎機能障害を有する患者群で観察された分布の範囲内であったこと，特に重大な腎毒性が認められなかったことから，臨床的に大きな問題とならないと考えられる。この母集団 PK 解析に基づくと，ベースライン時に軽度（CLcr 60～89 mL/min）又は中等度（CLcr 30～59 mL/min）の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である（2.7.2-3.4.6 項）。

3.1.4.6 肝機能障害

AAA617 は肝臓で代謝されず，腎排泄により受動的に消失するため，PK 及び体内分布は肝機能障害の影響を受けない。したがって，肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である（2.7.2-3.4.7 項）。

3.1.5 薬物相互作用

3.1.5.1 AAA617 に対する併用薬の影響

AAA617 は *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても代謝的に安定であり，受動的に腎排泄され，*in vitro* 評価に基づくと検討した取り込み又は排出トランスポーター（MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OCT2，P-gp，及び BCRP）の基質ではないことから，*in vivo* で代謝又はトランスポーターを介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた（2.7.2-3.6.1 項）。

3.1.5.2 併用薬に対する AAA617 の影響

AAA617 は *in vitro* で CYP1A2，2B6，及び 3A4 を誘導せず，すべての一般的な CYP（1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，及び 3A4/5），並びに検討した排出及び取り込みトランスポーター（BCRP，BSEP，P-gp，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，

及び OCT2）を阻害しなかった。したがって，AAA617 は *in vivo* で CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こさないと予想される（2.7.2-3.6.2 項）。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

非標識 PSMA-617 リガンド自体に関連する薬力学的作用は予想されない。注入される PSMA-617 リガンドの総ペプチド量は少なく，投与頻度が 6 週に 1 回と低く，十分に高い曝露量での非臨床の *in vitro* 及び *in vivo* 試験において直接的な薬理学的及び毒性学的作用がないことが確認された（2.7.2-3.7 項）。

3.2.2 曝露-反応関係

3.2.2.1 PK/QT

VISION サブスタディで収集した ECG 及び時間を一致させた PK に基づく濃度-QTc 解析から，AAA617 は QTc 及びその他の ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。非臨床安全性薬理試験で評価された[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 による電気生理学的影響のリスクが無視できる程度であること，心臓への取り込みが低いこと，及び VISION サブスタディで QT 延長に関連する臨床所見が認められなかったことから，AAA617 は QT 延長に対するリスクを有しないことが確認された（2.7.2-3.8.1 項）。

3.2.2.2 曝露量-被ばく線量

VISION サブスタディの患者を対象に，サイクル 1 中のリスク臓器の被ばく線量評価結果に対する AAA617 の曝露量（投与放射能及び予測 PK 曝露量）の影響を検討した。各曝露量-被ばく線量関係について線形回帰を実施したところ，血液中の AUCinf のみが腎臓における吸収線量の統計的に有意な予測因子であり（$p = 0.005$），AUCinf が増加すると腎吸収線量が増加することが示唆された。しかし，母集団 PK 解析でベースライン時のクレアチンクリアランス（$CLcr_{BL}$）が曝露量に影響を及ぼす共変量として同定されたことから，AUCinf と腎吸収線量の関係は $CLcr_{BL}$ による交絡が生じている可能性があるため，因果関係ではない可能性がある。実際，$CLcr_{BL}$ は AUCinf に影響を及ぼし，腎吸収線量とも高い負の相関を示す（2.7.2-3.8.3 項）。

3.2.2.3 曝露/被ばく線量-急性毒性

サイクル 1 の曝露量（投与放射能及び予測 PK 曝露量）及び臓器吸収線量がリスク臓器に関する急性毒性に及ぼす影響を VISION サブスタディで検討した。被験者数及び有害事象数が少ないことから解釈には限界があるものの，投与放射能及び腎吸収線量が高いほど，CLcr のベースラインからの減少が大きくなる傾向があった。血小板数減少，CTCAE グレード 2 以上の血液学的有害事象の発現，及び唾液腺毒性と曝露量の指標との関係に一貫した傾向は認められなかった（2.7.2-3.8.2 項）。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

タキサン既治療の PSMA 陽性で進行性 mCRPC 患者に対する AAA617 の有効性は，外国第 III 相試験の VISION 試験及び国内第 II 相試験の A11201 試験のタキサン既治療集団の結果に基づき評価した。タキサン未治療の PSMA 陽性で進行性 mCRPC 患者に対する AAA617 の有効性は，外国第 III 相試験の PSMAfore 試験及び国内第 II 相試験の A11201 試験のタキサン未治療集団の結果に基づき評価した。

VISION 試験は，タキサン既治療の患者を対象に AAA617 を BSC/BSoC と併用投与したときの有効性を BSC/BSoC と比較した試験であった。PSMAfore 試験は，タキサン未治療の患者を対象に AAA617 の有効性を ARSI の変更と比較した試験であった。A11201 試験は，日本のタキサン既治療及びタキサン未治療の患者を対象に AAA617 の有効性を評価した試験であった。本邦での AAA617 の開発は，VISION 試験及び PSMAfore 試験で得られた臨床試験データを最大限活用するため，日本人での腫瘍縮小効果及び外国試験データの外挿の妥当性を確認する目的で，各外国試験と同様の患者集団のうち測定可能病変を有する患者のみを対象とした国内 A11201 試験を計画し実施した。

本承認申請時点で VISION 試験は完了試験であり，本書では主要解析の結果（DCO：2021 年 1 月 27 日）を中心に記載した。PSMAfore 試験は継続中で，本承認申請までに中間解析を 3 回実施しており，主要評価項目の rPFS については主要解析の結果（DCO：2022 年 10 月 2 日）を，その他の評価項目については 3 回目の中間解析の結果（DCO：2024 年 2 月 27 日）を中心に記載した。A11201 試験は継続中で，主要解析の結果（DCO：2023 年 12 月 8 日）を記載した。

4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略

PSMA 陽性と確認された mCRPC 患者を対象に AAA617 の有効性を評価した VISION 試験の概略は 1.2.3.1 項に，PSMAfore 試験の概略は 1.2.3.2 項に，A11201 試験の概略は 1.2.3.3 項に述べた。

4.1.2 試験対象集団

いずれの試験でも PSMA 陽性が確認された進行性 mCRPC 患者を対象とした。VISION 試験及び A11201 試験のタキサン既治療集団では，1 種類以上の ARSI による治療歴があり，かつ 1 又は 2 種類のタキサンを含むレジメンによる治療歴があるタキサン既治療の患者を対象とした。これらの試験では，タキサンを含むレジメンによる治療歴が 1 種類のみであっても，2 種類目による治療が適さない（たとえば，高齢，健康状態のため衰弱していると考えられる，あるいは不耐容）と治験担当医師が判断した患者は組入れ可能とした。また，ECOG PS が 0～2 の患者を組入れ可能とした。PSMAfore 試験及び A11201 試験のタキサン未治療集団では，CRPC 又は HSPC の状況下で直近の治療として 1 種類の ARSI による治療歴があり，かつタキサンを含むレジメンを延期することが適切であると判断されたタキサン未治療の患者を対象とした。なお，術前又は術後補

助療法としてのタキサンを含むレジメンによる治療歴（最大 6 サイクル）については，当該補助療法の終了から 12 ヵ月が経過していれば組入れを可とした。また，ECOG PS が 0 又は 1 の患者を組入れ可能とした。

VISION 試験及び PSMAfore 試験では測定可能病変の有無にかかわらず転移性病変を有する患者を組入れ可能とした。A11201 試験（パート 1～3）では，日本人患者での腫瘍縮小効果を最大限評価するために測定可能病変を有する mCRPC 患者での有効性を評価することとし，測定可能病変（標的病変）を有する患者を組入れ対象とした。

4.1.3 有効性の評価方法

4.1.3.1 評価項目

本書では，有効性評価項目として rPFS，OS，ORR，病勢コントロール率（DCR），PSA 奏効率，新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間，及び健康関連 QOL（HRQoL）を提示した。

VISION 試験の主要評価項目は rPFS 及び OS であり，これらは alternate primary endpoints であった。ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間は主要な副次評価項目であり，PSA 奏効率及び HRQoL は副次評価項目であった。rPFS はランダム化日から PCWG3 基準に基づく BICR 判定で画像診断による進行が認められた日又は死因を問わない死亡日のうちいずれか早い日までの期間，OS はランダム化日から死因を問わない死亡日までの期間と定義した。その他の評価項目の定義は 2.7.3-1.2.1 項に記載した。

PSMAfore 試験の主要評価項目は rPFS で，主要な副次評価項目は OS であった。PSA 奏効率，新たな SSE 発現までの期間，及び HRQoL は副次評価項目であり，ORR 及び DCR は探索的評価項目であった。rPFS 及び OS の定義は VISION 試験と同じであった。その他の評価項目の定義は 2.7.3-1.2.1 項に記載した。

A11201 試験では，[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）[redacted]主要評価項目は実施医療機関の判定に基づく ORR とした。rPFS，OS，ORR（中央評価機関の判定に基づく），DCR，PSA 奏効率，新たな SSE 発現までの期間，及び HRQoL は副次評価項目であった。ORR は PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づき BOR が確定された CR 又は PR であった被験者の割合と定義した。その他の評価項目の定義は 2.7.3-1.2.1 項に記載した。

rPFS は，骨転移を有する患者が多い前立腺癌で疾患増悪を評価する有用な指標として，広く使用されている（Kluetz et al. 2013, Ryan et al. 2015, Beer et al. 2014）。前立腺癌の臨床試験のガイドラインである PCWG2 及び 3 でも，rPFS は骨又は軟部組織における疾患進行を評価する有用な指標として推奨されている（Scher et al. 2008, Scher et al. 2016）。rPFS が延長することは，骨転移に伴う骨関連事象の抑制，疾患進行に伴う尿管閉塞の抑制等により，患者の身体機能及び生活の質の維持につながることからも臨床的な意義があると考える。また，rPFS 及び OS は，転移性前立腺癌患者を対象とした第 III 相ランダム化試験での評価項目としてよく知られており（Ryan et al.

2013，Beer et al. 2014），VISION 試験では rPFS 及び OS（alternate primary endpoints）を主要評価項目，PSMAfore 試験では rPFS を主要評価項目，OS を主要な副次評価項目として設定した。VISION 試験では，当初の主要目的は OS の群間比較であったが，治験実施計画書第 2 版で主要評価項目を rPFS 及び OS（alternate primary endpoints）に変更した。rPFS の評価は，VISION 試験及び PSMAfore 試験では BICR 判定，A11201 試験では実施医療機関による判定に基づいた。

A11201 試験では実施医療機関の判定に基づく ORR を主要評価項目とした。がん患者を対象とする臨床試験において，客観的奏効（腫瘍縮小）は重要な評価項目である。腫瘍縮小を評価項目として使用することの妥当性は，多くの固形がんで腫瘍縮小がその後の OS 又はイベント発生までの期間を改善する合理的な見込みがあることを示唆するエビデンスにより裏付けられている（Eisenhauer et al. 2009）。

4.1.3.2 解析対象集団

有効性解析で用いた解析対象集団は 2.7.3-1.2.2 項に記載した。以下に各試験の主要な解析対象集団を示す。

4.1.3.2.1 VISION 試験

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化された全被験者から成る集団。実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された群に基づき解析した。Intent-to-treat（ITT）集団であり，OS の解析対象集団であった。
- PFS-FAS：2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された全被験者から成る集団。実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された群に基づき解析した。rPFS 及びすべての副次評価項目（ORR 及び DCR を除く）の解析対象集団であった。

4.1.3.2.2 PSMAfore 試験

- FAS：ランダム化された全被験者から成る集団。ITT の原則に従って，ランダム化時の層及び割り付けられた治療に基づき解析した。主な有効性の解析対象集団であった。

4.1.3.2.3 A11201 試験

- 主要解析対象集団：PSMA 陽性で，AAA617 を 1 回以上投与された全被験者から成る集団。有効性解析の主要な対象集団であった。

4.1.3.3 解析方法

各試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析方法を述べる。その他の副次評価項目の解析方法は，「2.7.3 臨床的有効性」又は第 5 部の試験総括報告書に示す。

4.1.3.3.1 VISION 試験

1）主要評価項目

VISION 試験の主要評価項目は rPFS 及び OS で，これらは alternate primary endpoints であり，rPFS 又は OS のいずれかで有意な結果が得られた場合に，本試験での AAA617+BSC/BSoC の治療効果が認められたと判断することとした。

当初の主要目的は OS の群間比較であったが，治験実施計画書第 2 版で主要評価項目を rPFS 及び OS（alternate primary endpoints）に変更した。この変更により，rPFS イベント 457 件での rPFS の主要解析，rPFS の主要解析と同時に実施する OS の中間解析，及び OS イベント 489 件での OS の最終解析となるように本試験を再デザインした。

本試験開始後まもなく，治験薬投与への同意撤回による早期脱落割合が BSC/BSoC 群で高いことが明らかとなり，これらの被験者で rPFS データを収集できないことから，rPFS 解析にバイアスが生じる可能性があった。このため，BSC/BSoC 群での早期同意撤回の影響を最小化するための措置として rPFS 主要解析計画を変更し（治験実施計画書第 4 版），実施医療機関への教育等の対応策が施行された 2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者を rPFS 主要解析の対象とし，364 件の rPFS イベントが集積された時点で rPFS 主要解析を実施することとした。また，rPFS 主要解析時点で OS 中間解析を，508 件の OS イベントが集積された時点で OS 最終解析を実施することとした。なお，実際には，OS イベント 530 件が集積した時点で rPFS イベント 347 件（情報分数約 95%）が集積していたことから，OS 中間解析は実施せず，この時点で rPFS 主要解析及び OS 最終解析を実施した。

rPFS の主要解析は PFS-FAS を対象に実施した。ランダム化時の層別因子に基づく層別 log-rank 検定を用いて群間比較し，有意水準を片側 0.004 として検定した。Kaplan-Meier 法を用いて rPFS の分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，中央値とその 99.2% CI を群別に示した。ランダム化された群に対し，ランダム化時の層別因子に基づく層別 Cox 比例ハザードモデルで解析し，rPFS のハザード比とその 99.2% CI を算出した。また，COVID-19 による rPFS への影響の検討も含めて感度分析を実施し，rPFS 主解析結果の頑健性を検討した。

OS は FAS を対象に，ランダム化時の層別因子に基づく層別 log-rank 検定を用いて群間比較した。OS 最終解析の有意水準は，rPFS が片側有意水準 0.004 未満を満たした場合は片側 0.025 とし，満たさなかった場合は片側 0.021 とした。Kaplan-Meier 法を用いて OS の分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，中央値とその 95% CI を群別に示した。ランダム化された群に対し，ランダム化時の層別因子に基づく層別 Cox 比例ハザードモデルで解析し，OS のハザード比とその 95% CI を算出した。また，COVID-19 による OS への影響を評価するための感度分析を実施した。

2）主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は，ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間であった。

Alternate primary endpoints のいずれかが達成された場合，Hochberg の閉手順を用いて全体的な第一種の過誤率を制御し，適用可能な有意水準で主要な副次評価項目を検定することとした。

ORR 及び DCR は奏効評価可能解析対象集団を対象に，ランダム化された群に対し，ランダム化時の層別因子に基づくロジスティック回帰モデルで解析した。新たな SSE 発現までの期間は PFS-FAS を対象に，群間比較として層別 log-rank 検定にて両側 p 値を用いた点を除いて，rPFS 主要解析と同様の手法で解析した。

4.1.3.3.2 PSMAfore 試験

1）主要評価項目

主要評価項目は，下記の主要 estimand に基づき，本試験に組み入れられた PSMA 陽性 mCRPC の被験者での rPFS であった。

rPFS は FAS を対象に，166 件の rPFS イベントが集積された時点で解析した。片側有意水準を 0.025 とし，ランダム化時の層別因子を用いた層別 log-rank 検定により群間比較した。rPFS は Kaplan-Meier 法を用いて分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，中央値とその 95% CI を群別に示した。また，層別 log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルから，rPFS のハザード比とその 95% CI を算出した。

主要 estimand

- 対象集団：選択及び除外基準で定義される患者
- 主要変数：rPFS
- 関心のある治療：AAA617（被験薬）及び ARSI の変更（対照薬）。いずれも BSC との併用を許容した。
- 中間事象の取扱い：治験薬の投与中止（理由を問わない），BSC の変更，画像診断による進行前の抗腫瘍療法の開始は，いずれも治療方針ストラテジーを用いて対応した。すなわち，これらの中間事象の有無にかかわらず，収集した腫瘍評価データを解析に使用した。
- 要約指標：ランダム化層別因子に基づく層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した rPFS のハザード比（AAA617 vs. ARSI）及び 95% CI

また，COVID-19 による rPFS への影響の検討も含めて感度分析を実施し，rPFS 主解析結果の頑健性を検討した。

2）主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は，下記の副次 estimand に基づき，本試験に組み入れられた PSMA 陽性 mCRPC の被験者での OS であった。

OS は FAS を対象に，片側有意水準を 0.025 とし，ランダム化時の層別因子を用いた層別 log-rank 検定により群間比較した。OS は Kaplan-Meier 法を用いて分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，

中央値とその 95% CI を群別に示した。また，層別 log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルから，OS のハザード比とその 95% CI を算出した。

OS 中間解析は当初 2 回実施する計画であったが，治験実施計画書第 3 版及び解析計画書第 3 版で目標とする OS イベント数の約 42%（125 件）が集積された時点での中間解析を追加し，最終解析を含め最大 4 回の解析を行う群逐次デザインに変更した。その結果，OS 中間解析は，rPFS 主要解析の実施時点（1 回目），目標 OS イベント数の約 42%（125 件）が集積された時点（2 回目），及び約 75%（223 件）が集積された時点（3 回目）で実施する計画とした。3 回目の OS 中間解析の結果が有意でなかった場合，OS イベントが約 297 件集積した時点で OS 最終解析を実施する計画とした。

OS の解析については，FDA からの要請を受け，3 回目の OS 中間解析のデータベースロック後に解析計画を変更し，OS の主解析をクロスオーバーの影響を調整した解析からクロスオーバーの影響を調整しない ITT 解析に変更した。これに伴い，下記に示すように副次 estimand も ITT 解析に対応する内容に変更した（PSMAfore 試験-Appendix 16.1.9）。

OS の解析には，Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数による 4 回の解析を行う群逐次デザインを計画した。主要評価項目の rPFS が有意であった場合にのみ階層的検定の手順に従い OS の仮説検定を実施することとし，試験全体での有意水準を片側 0.025 に維持した。

副次 estimand

- 対象集団：主要 estimand と同じ
- 変数：OS
- 関心のある治療：AAA617（被験薬）及び ARSI の変更（対照薬，AAA617 投与へのクロスオーバーの有無を問わない）。いずれも BSC との併用を許容した。
- 中間事象の取扱い：治験薬の投与中止（理由を問わない），BSC の変更，新たな抗腫瘍療法の開始，ARSI 群での AAA617 投与へのクロスオーバーは，いずれも治療方針ストラテジーを用いて対応した。すなわち，これらの中間事象の有無にかかわらず，収集した OS データを解析に使用した。
- 要約指標：ランダム化層別因子に基づく層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した OS のハザード比（AAA617 vs. ARSI）及び 95% CI

ARSI 群では BICR 判定に基づく画像診断による進行の確認後に AAA617 投与へのクロスオーバーが許容されたため，Rank preserving structural failure time（RPSFT）法（Robins and Tsiatis 1991）及び Inverse Probability of Censoring Weighting（IPCW）法（Robins and Finkelstein 2000）を用いた補足的解析を実施し，クロスオーバーによる OS 解析への影響を検討した。

4.1.3.3.3 A11201 試験

主要評価項目は，下記の主要 estimand に基づき，本試験に組み入れられた PSMA 陽性 mCRPC の被験者での ORR であった。タキサン既治療集団（パート 1 及びパート 2 のタキサン既治療の被

験者）及びタキサン未治療集団（パート 1 及びパート 3 のタキサン未治療の被験者）の集団別に評価した。

いずれの集団でも，主要解析対象集団のうちベースライン時に測定可能病変を有する被験者を対象に，片側正確二項検定を実施した。タキサン既治療集団での帰無仮説は ORR ≤ 5%，対立仮説は ORR > 5%であり，帰無仮説が片側有意水準 0.05 で棄却された場合（すなわち，ORR の両側 90% CI の下限値が> 5%の場合），対象集団で AAA617+BSC/BSoC の治療効果が示されたと判断することとした。タキサン未治療集団での帰無仮説は ORR ≤ 12%，対立仮説は ORR > 12%であり，帰無仮説が片側有意水準 0.05 で棄却された場合（すなわち，ORR の両側 90% CI の下限値が > 12%の場合），対象集団で AAA617 の治療効果が示されたと判断することとした。両集団について，実施医療機関の判定に基づく確定 ORR の点推定値とその 90% CI 及び 95% CI を BOR とともに示した。

主要 estimand

以下に，主要 estimand の構成要素を示す。

対象集団及び関心のある治療は集団間で異なるため，それぞれについて示す。

- 対象集団：選択及び除外基準で定義されるタキサン既治療の患者，選択及び除外基準で定義されるタキサン未治療の患者
- 関心のある治療：AAA617+BSC/BSoC（タキサン既治療集団），AAA617（タキサン未治療集団）

以下の要素は両集団で共通である。

- 主要変数：PCWG3-modified RECIST v1.1 による実施医療機関の判定に基づく，次治療開始前までの確定 BOR
- 中間事象の取扱い：軟部組織の病勢進行（PD）以外の理由による治験薬投与中止，骨病変 PD は治療方針ストラテジーを用いて対応した。すなわち，これらの中間事象の有無にかかわらず，腫瘍評価は軟部組織の PD が認められるまで実施し，収集した評価結果を BOR の判定に含めた。新たな抗腫瘍療法の開始は，以下に示す治療下ストラテジーを用いて対応した。
  - 新たな抗腫瘍療法の開始 [a) b)]：新たな抗腫瘍療法が実施された場合，新たな抗腫瘍療法の開始後に得られた評価結果は BOR の判定から除外した（治療下ストラテジー）

    a) BSC/BSoC は新たな抗腫瘍療法とはみなさない（タキサン既治療集団のみ該当）

    b) 中間事象は主要変数の定義に統合される
- 要約指標：PCWG3-modified RECIST v1.1 に基づく BOR が確定された CR 又は PR である被験者の割合

4.2 用法・用量設定の根拠

外国第 III 相試験及び国内第 II 相試験で用いた用法・用量は同一であり，いずれの試験でも AAA617 は 7.4 GBq（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。

臨床使用経験に関する公表文献によると，AAA617 の忍容性は良好であった。German Society of Nuclear Medicine 2016 では AAA617 は 6 GBq を 8 週間間隔で 3 サイクル投与することが推奨されたものの，多くの公表文献では 6 GBq を 8 週間間隔で 4 サイクル投与する用法・用量が使用された。また，プロスペクティブな第 II 相試験で平均 7.5 GBq（範囲：4.4～8.7 GBq）を 6 週間間隔で 4 サイクル投与した結果，良好な忍容性及び有効性が報告された（Hofman et al. 2018）。さらに，4 サイクルを超えて（最大 9 サイクル）投与しても安全性の懸念は認められないことが，複数の公表文献で報告された（Bräuer et al. 2017, Yordanova et al. 2017, Kulkarni et al. 2018a, Kulkarni et al. 2018b）。オーストラリアの mCRPC 患者 200 名を対象とした第 II 相試験の TheraP 試験で各サイクルの用量を 8.5 GBq，8 GBq，7.5 GBq，7 GBq，6.5 GBq，及び 6 GBq として，6 週間間隔で最大 6 サイクル投与した（Hofman et al. 2021）。これは累積用量にして 43.5 GBq に相当し，VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験で想定される累積用量（44.4 GBq）とほぼ同じであった。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 タキサン既治療集団

4.3.1.1 被験者の内訳

4.3.1.1.1 VISION 試験

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性が確認され，適格性基準を満たした 831 名を AAA617+BSC/BSoC 群（551 名）又は BSC/BSoC 群（280 名）のいずれかにランダム化した。

AAA617+BSC/BSoC 群ではほとんどの被験者（533 名，96.7%）が割り付けられた治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）の投与を 1 回以上受けた。BSC/BSoC 群では 201 名（71.8%）が割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受け，79 名（28.2%）が BSC/BSoC の投与を受けなかった。投与を受けなかった理由は，半数以上（46 名，16.4%）で同意撤回であった。

DCO 時点までに，AAA617+BSC/BSoC 群では 279 名（50.6%）が AAA617 の投与を中止し，最も多かった投与中止理由は疾患進行（23.0%）であった。AAA617+BSC/BSoC 群の 484 名（87.8%）及び BSC/BSoC 群の 196 名（70.0%）が BSC/BSoC の投与を中止し，最も多かった投与中止理由は疾患進行（AAA617+BSC/BSoC 群 40.7%，BSC/BSoC 群 26.1%，以下同順）であった。また，AAA617+BSC/BSoC 群の 362 名（65.7%）及び BSC/BSoC 群の 225 名（80.4%）が本試験を中止し，最も多かった中止理由は死亡（59.7%，59.6%）であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

4.3.1.1.2 A11201 試験（タキサン既治療集団）

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性が確認され，適格性基準を満たした 12 名が AAA617 の投与を受けた。DCO までに 9 名が投与を中止し，最も多かった投与中止理由は疾患進行（8 名）であった（2.7.3-3.1.2.3 項）。

4.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

4.3.1.2.1 VISION 試験

FAS での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群で同様であった。ほとんどの被験者は白人（86.8%）であり，年齢の中央値（範囲）は 71.0（40～94）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 75.3%であった。ECOG PS は，ほとんど（92.4%）が 0～1 であり，残る 7.6%が 2 であった。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 8.5（5.6）年であった。ベースライン時に約半数（50.4%）が標的病変を有し，12.2%が肝転移を有していた。rPFS の解析対象集団である PFS-FAS でも両群で同様であった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の結果は mCRPC 患者集団で予測されるものであり，市販後に AAA617 の投与が予想されるタキサン既治療の mCRPC 患者集団と大きな違いはないと考える。

FAS での手術歴，放射線療法歴，及び薬物治療歴はいずれも両群で同様であった。すべての被験者で薬物治療歴があり，約 8 割の被験者（AAA617+BSC/BSoC 群 78.6%，BSC/BSoC 群 80.0%，以下同順）で 4 レジメン以上の治療を受けていた。過去に受けたタキサンを含むレジメン数は，1 レジメン（59.0%，55.7%）又は 2 レジメン（39.9%，43.6%）がほとんどであった。薬剤別の治療歴は，ドセタキセルが 96.9%，97.5%，カバジタキセルが 37.9%，38.2%であった。また，ARSI による前治療レジメン数は，1 レジメン（54.1%，45.7%）又は 2 レジメン（38.7%，45.7%）がほとんどであった。また，PFS-FAS での手術歴，放射線療法歴，薬物治療歴も同様であった。

BSC/BSoC として ARSI が併用された被験者の割合は AAA617+BSC/BSoC 群 52.6%，BSC/BSoC 群 67.8%（以下同順）であり，エンザルタミドの使用割合は 29.7%，42.4%，アビラテロンの使用割合は 25.0%，35.1%であった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

4.3.1.2.2 A11201 試験（タキサン既治療集団）

A11201 試験の被験者はすべてアジア人であり，全員日本人であった。年齢の中央値（範囲）は 69.5（50～77）歳であった。ECOG PS スコア 0 の被験者の割合は 91.7%であった。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 74.98（63.157）ヵ月であった。すべての被験者がベースライン時に軟部組織の標的病変を有していた。内臓転移は 6 名に認められ，このうち肝転移は 1 名に認められた。ベースラインの疾患特性の結果は，進行性疾患患者で予測されるものであった。

すべての被験者で手術歴及び薬物治療歴があり，7 名で放射線治療歴があった。最も頻度の高かった前治療レジメン数は 6 レジメン（4 名）であった。すべての被験者でタキサンを含むレジメンによる治療歴があり，薬剤別の治療歴は，ドセタキセルが 100%，カバジタキセルが 75.0%であった。また，すべての被験者で ARSI を含むレジメンによる治療歴があった。A11201 試験のタキサン既治療集団での薬剤別のタキサンを含むレジメンの治療歴及び ARSI による治療歴は，カバジタキセルによる治療歴の割合が A11201 試験で VISION 試験より高かったことを除いて，VISION 試験と同様であった。

また，すべての被験者で BSC/BSoC としての薬剤投与を 1 剤以上受けた。BSC/BSoC として ARSI が併用された被験者は 1 名（エンザルタミド）で，VISION 試験と比べて少なかった（2.7.3-3.1.3.3 項）。

4.3.1.3 有効性の結果

4.3.1.3.1 VISION 試験

rPFS

rPFS は VISION 試験の主要評価項目であり，alternate primary endpoints の一つであった。

rPFS 主要解析で，rPFS イベントは AAA617+BSC/BSoC 群で 254 名（66.0%），BSC/BSoC 群で 93 名（47.4%）に認められた。rPFS の中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 5.3 ヵ月延長した。rPFS イベントリスクは，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 60%低下した［ハザード比（99.2% CI）：0.40（0.29，0.57），片側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］（Table 4-1）。rPFS の Kaplan-Meier 曲線は，ベースライン後の最初の腫瘍評価時点である約 8 週間後から乖離し，追跡調査期間を通じて AAA617+BSC/BSoC 群で良好な結果が維持された（Figure 4-1）。

Table 4-1 rPFS 主要解析の要約（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=385	BSC/BSoC only N=196
rPFS, n (%)		
Events (progression or death)	254 (66.0)	93 (47.4)
Radiographic progressions	171 (44.4)	59 (30.1)
Deaths	83 (21.6)	34 (17.3)
Censored	131 (34.0)	103 (52.6)
Ongoing without event	90 (23.4)	24 (12.2)
Event documented after 2 or more missed tumor assessments	36 (9.4)	44 (22.4)
Adequate assessment not available [1]	5 (1.3)	35 (17.9)
Kaplan-Meier estimates (months)		
25th percentile [99.2% CI]	4.1 [2.6, 4.9]	2.1 [2.0, 2.3]
Median rPFS [99.2% CI]	8.7 [7.9, 10.8]	3.4 [2.4, 4.0]
75th percentile [99.2% CI]	16.2 [12.9, NE]	7.0 [4.2, NE]
rPFS rates (%)		
3 months (SE) [99.2% CI]	79.8 (2.09) [73.6, 84.7]	54.3 (4.41) [42.0, 65.1]
6 months (SE) [99.2% CI]	64.6 (2.53) [57.5, 70.9]	27.8 (4.51) [16.7, 40.1]
12 months (SE) [99.2% CI]	33.2 (2.67) [26.2, 40.3]	19.1 (4.50) [9.0, 32.1]
HR (stratified Cox PH model)	0.40	
99.2% CI [2],[3]	[0.29, 0.57]	
Stratified Log-rank Test one-sided p-value [3]	< 0.001	
Follow-up time (months) [4]		

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
	N=385	N=196
Median [95% CI]	16.4 [14.3, 17.0]	3.9 [2.4, 5.4]
Minimum-Maximum	0.0 - 22.6	0.0 - 19.8

Source: 2.7.3-Table 3-13

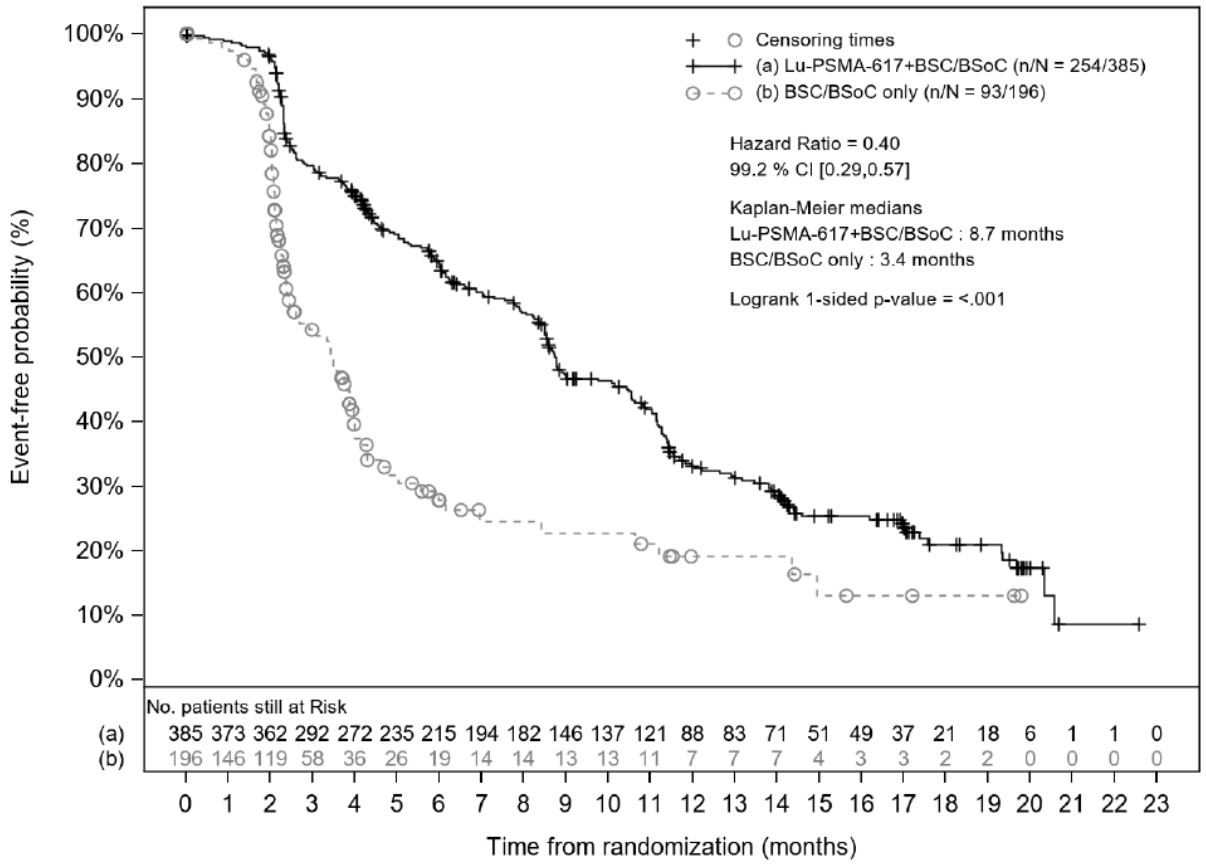
[1] Patients censored without adequate post-baseline evaluations or adequate baseline assessment.

[2] Hazard Ratio of ^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only.

[3] Both Cox PH model and Log-rank test are stratified for LDH (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L); presence of liver metastases (yes vs. no); ECOG score (0 or 1 vs. 2); and inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization (yes vs no). IRT data for stratification are used.

[4] Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for death or radiographic progression.

Figure 4-1 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）



Source: 2.7.3-Figure 3-1

Stratified log-rank test and stratified Cox model using strata per IRT defined by LDH level, presence of liver metastases, ECOG score and inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization.

n/N: number of events/number of patients in treatment arm.

感度分析の結果は，COVID-19 による rPFS への影響の検討も含めていずれもハザード比が 1 未満（0.36～0.53）であり（2.7.3-Table 3-15），rPFS 主要解析の頑健性が示された。脱落による打切りの影響を検討した解析結果からハザード比がいずれも 1 未満（0.4～0.77）であり（2.7.3-Table 3-17），rPFS 主要解析の結果との一貫性が示された。また，高頻度にみられた治験実施計画書からの逸脱の影響及び主要評価項目に関する試験計画の変更に関する治験実施計画書の改訂の影響を検討した post hoc 補足的解析の結果からハザード比は概ね 1 未満［それぞれ 0.38～1.04，0.12～0.68（2.7.3-3.2.1.1.3 項）］であり，治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書の改訂による rPFS 主要解析への影響は小さいと考える。

OS

OS は VISION 試験の主要評価項目であり，alternate primary endpoints の一つであった。

OS 最終解析で，死亡は AAA617+BSC/BSoC 群で 343 名（62.3%），BSC/BSoC 群で 187 名（66.8%）に認められた。OS の中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 4.0 ヵ月延長した。死亡リスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 38%低下した［ハザード比（95% CI）：0.62（0.52，0.74），片側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］（Table 4-2）。OS の Kaplan-Meier 曲線は約 8 週間後から乖離し，追跡調査期間を通じて AAA617+BSC/BSoC 群の生存率は BSC/BSoC 群より高かった（Figure 4-2）。

Table 4-2　　OS 最終解析の要約（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+ BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC only N=280
OS, n (%)		
Deaths	343 (62.3)	187 (66.8)
Censored	208 (37.7)	93 (33.2)
Reasons censored, n (%)		
Alive [1]	189 (34.3)	55 (19.6)
Lost to follow-up [2]	4 (0.7)	5 (1.8)
Withdrew consent [3]	15 (2.7)	33 (11.8)
Kaplan-Meier estimates (months)		
25th percentile [95% CI]	9.0 [7.9, 9.7]	5.1 [4.2, 6.3]
Median OS [95% CI]	15.3 [14.2, 16.9]	11.3 [9.8, 13.5]
75th percentile [95% CI]	26.8 [23.9, NE]	19.8 [17.3, 23.0]
OS rates (%)		
6 months (SE) [95% CI]	86.6 (1.46) [83.5, 89.2]	71.5 (2.86) [65.5, 76.7]
12 months (SE) [95% CI]	61.7 (2.09) [57.5, 65.6]	49.0 (3.21) [42.6, 55.1]
18 months (SE) [95% CI]	43.0 (2.18) [38.7, 47.2]	28.8 (2.98) [23.1, 34.7]
Hazard Ratio (Stratified Cox PH model) [4] [5]	0.62	
95% CI	[0.52, 0.74]	
Stratified Log-rank Test one-sided p-value [5]	<0.001	
Follow-up time (months) [6]		
Median [95% CI]	20.3 [19.8, 21.0]	19.8 [18.3, 20.8]
Minimum-Maximum	0.0 - 31.5	0.0 - 27.1

Source: 2.7.3-Table 3-29

[1] Patients without event and still on study at data cut-off date.

[2] Patients who discontinued the study for reasons other than withdrew consent.

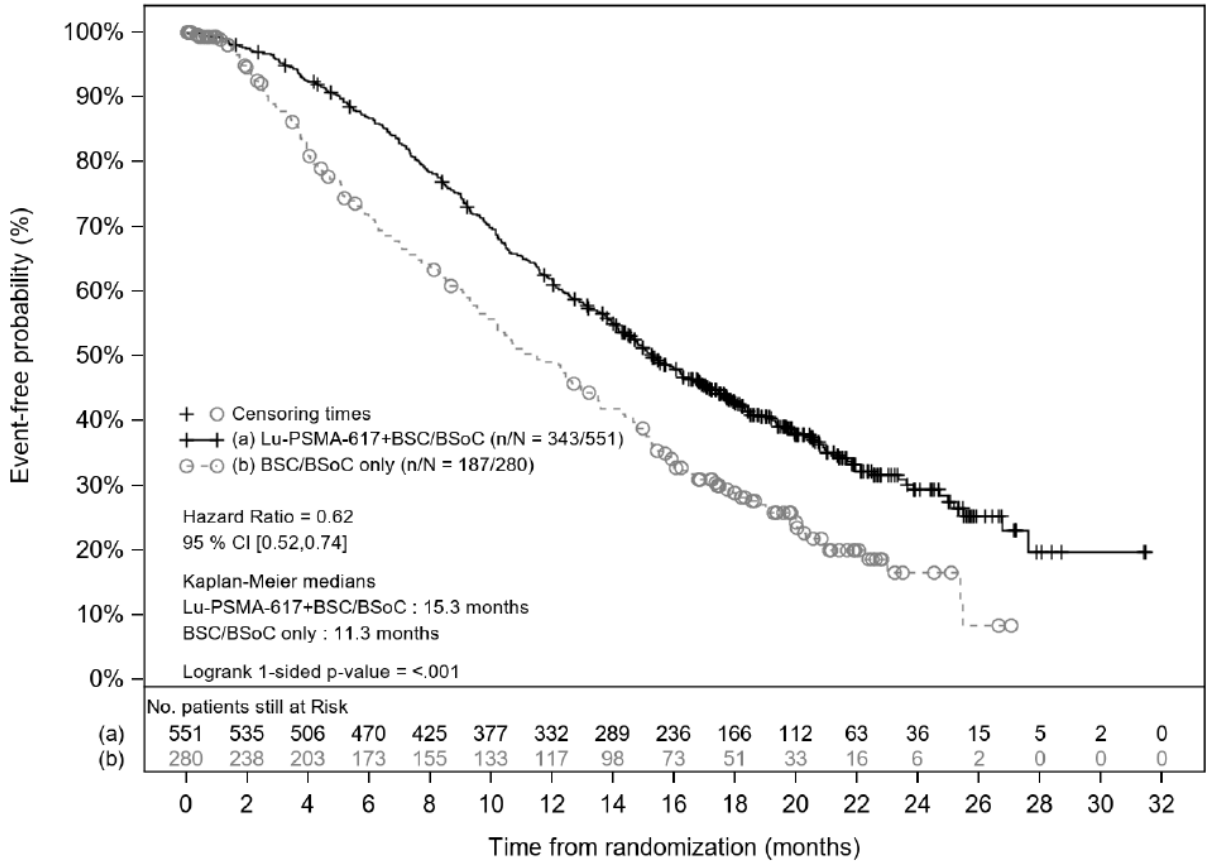
[3] Patients who withdrew consent from the study.

[4] Hazard Ratio of ^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only.

[5] Both Cox PH model and Log-rank test are stratified for LDH (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L); presence of liver metastases (yes vs. no); ECOG score (0 or 1 vs. 2); and inclusion of NAAD in best supportive/standard of care at time of randomization (yes vs no). IRT data for stratification are used.

[6] Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for deaths.

Figure 4-2　　OS 最終解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）



Source: 2.7.3-Figure 3-5

Stratified log-rank test and stratified Cox model using strata per IRT defined by LDH level, presence of liver metastases, ECOG score and inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization.

n/N: number of events/number of patients in treatment arm.

COVID-19 による OS への影響を検討した感度分析からハザード比（95% CI）は 0.62（0.52, 0.75）で，OS 最終解析結果と同様の結果であり，COVID-19 による OS 解析結果への影響はないことが示された（2.7.3-3.2.2.1.2 項）。脱落による打切りの影響を検討した解析結果からハザード比がいずれも 1 未満（0.63～0.84）であり（2.7.3-Table 3-30），OS 最終解析の結果との一貫性が

示された。また，高頻度にみられた治験実施計画書からの逸脱の影響及び主要評価項目に関する試験計画の変更に関する治験実施計画書の改訂の影響を検討した post hoc 補足的解析の結果からハザード比はいずれも 1 未満［それぞれ 0.50～0.83，0.26～0.66（2.7.3-3.2.2.1.3 項）］であり，治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書の改訂による OS 最終解析への影響は小さいと考える。

ORR 及び DCR

BICR 判定に基づく ORR 及び DCR は奏効評価可能解析対象集団を対象に解析した。

評価可能病変を有する被験者で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は，BSC/BSoC 群（1.7%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（29.8%）で有意に高かった［オッズ比（95% CI）：24.99（6.05，103.24），両側 p 値<0.001，層別 Wald カイ二乗検定］。DCR は BSC/BSoC 群（66.7%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（89.0%）で有意に高かった［オッズ比（95% CI）：5.79（3.18，10.55），両側 p 値<0.001，層別 Wald カイ二乗検定］。

また，ベースライン時に測定可能病変を有する被験者（AAA617+BSC/BSoC 群 184 名，BSC/BSoC 群 64 名）で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は，BSC/BSoC 群（3.1%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（51.1%）で高かった。DCR は BSC/BSoC 群（50.0%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（86.4%）で高かった（2.7.3-3.2.3.1 項）。

PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は AAA617+BSC/BSoC 群で 339.1 ng/mL，BSC/BSoC 群で 365.8 ng/mL であった。PSA 値のベースラインからの最良変化率の中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で−68.6%，BSC/BSoC 群で 24.3%であり，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で PSA 値のベースラインからの減少が多く認められた。また，PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は，AAA617+BSC/BSoC 群 71.5%，BSC/BSoC 群 35.5%であった。

PSA 奏効率は BSC/BSoC 群（7.1%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（46.0%）で高かった（2.7.3-3.2.5.1 項）。

新たな SSE 発現までの期間

SSE 又は死亡は AAA617+BSC/BSoC 群で 256 名（66.5%），BSC/BSoC 群で 137 名（69.9%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 4.7 ヵ月延長した。SSE 発現又は死亡のリスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 50%低下した［ハザード比（95% CI）：0.50（0.40，0.62），両側 p 値 <0.001（層別 log-rank 検定）］（2.7.3-3.2.4.1 項）。

HRQoL

いずれの指標でも BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で悪化までの期間を延長した。

Table 4-3 HRQoL 各指標の悪化までの期間（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

Score	HR [95% CI]	Median time to worsening in months [95% CI]	
		^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
FACT-P total score	0.54 [0.45, 0.66]	5.7 [4.8, 6.6]	2.2 [1.8, 2.8]
EQ-5D-5L utility score	0.65 [0.54, 0.78]	1.0 [0.7, 1.8]	0.5 [0.4, 1.0]
BPI-SF time to worsening in disease-related pain	0.51 [0.42, 0.63]	5.0 [4.2, 5.9]	2.0 [1.7, 2.2]
BPI-SF time to worsening in pain intensity scale	0.52 [0.43, 0.63]	5.9 [4.8, 6.9]	2.2 [1.8, 2.8]
BPI-SF time to worsening in pain interference scale	0.57 [0.47, 0.69]	5.0 [4.2, 6.1]	2.3 [1.7, 2.9]

Source: VISION 試験-PA-Table 14.2.7.3, Table 14.2.8.1.2, Table 14.2.9.1.2, Table 14.2.9.2.2, Table 14.2.9.3.2

4.3.1.3.2 A11201 試験（タキサン既治療集団）

ORR 及び DCR

実施医療機関の判定に基づく ORR は A11201 試験の主要評価項目であった。本試験では選択基準で測定可能病変を有する患者のみを対象としていたため，実施医療機関の判定ですべての被験者がベースライン時に測定可能病変を有していた。

軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2，52.7）であり，DCR（95% CI）は 91.7%（61.5，99.8）であった。

Table 4-4 軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR 及び DCR（A11201 試験，主要解析対象集団，タキサン既治療集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）

	post-taxane part N=12 n (%)
Participant with measurable disease at baseline [1]	12 (100)
Best overall response	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	3 (25.0)
Non-CR/Non-PD	0
Stable Disease (SD)	8 (66.7)
Progressive Disease (PD)	1 (8.3)
Unknown (UNK)	0
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	3 (25.0)
90% CI	(7.2, 52.7)
95% CI	(5.5, 57.2)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	11 (91.7)
95% CI	(61.5, 99.8)

Source: 2.7.3-Table 3-39
[1] N is used as denominator.
For the others, n of "Participant with measurable disease at baseline" is used as denominator.
Responses are based on soft tissue assessment only and bone lesion progression is ignored.
Exact binomial confidence interval using Clopper and Pearson method.

中央評価機関の判定で 12 名中 6 名がベースライン時に測定可能病変を有していた。軟部組織病変を対象とした中央評価機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 16.7%（0.9，58.2）であり，DCR（95% CI）は 66.7%（22.3，95.7）であった（2.7.3-3.2.3.3.2 項）。

rPFS

A11201 試験では rPFS 評価は実施医療機関の判定に基づいた。rPFS イベントは 12 名中 9 名に認められ，rPFS の中央値（95% CI）は 3.71（1.87，11.07）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の画像診断に基づく無増悪生存率の推定値（95% CI）は，それぞれ 41.7%（15.2，66.5）及び 20.8%（3.5，47.9）であった（2.7.3-3.2.1.3 項）。

OS

DCO までに 12 名中 4 名が死亡し，OS の中央値（95% CI）は 14.42（10.35，NE）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の生存率の推定値（95% CI）は，それぞれ 90.9%（50.8，98.7）及び 80.8%（42.3，94.9）であった（2.7.3-3.2.2.3 項）。

PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は 86.82 µg/L であった。PSA 値のベースラインからの最良変化率の中央値は−34.31%であった。PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は 66.7%であった。

PSA 奏効率（95% CI）は 33.3%（9.9，65.1）であった（2.7.3-3.2.5.3 項）。

新たな SSE 発現までの期間

SSE は 12 名中 1 名（8.3%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値は推定できず，6 ヵ月時点の SSE 非発現率の推定値（95% CI）は 91.7%（53.9，98.8）であった（2.7.3-3.2.4.3 項）。

HRQoL

HRQoL 評価結果から AAA617 の投与は QOL を悪化させるものではないことが示された。

各サイクルの FACT-P 合計スコア及び EQ-5D-5L Japan utility score の平均値はベースラインからほとんど変化しなかった。BPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値はベースラインからやや減少（改善）し，BPI-SF 生活への影響スケールの平均値はサイクル 3〜5 にかけてベースラインから増加したものの，顕著な変化ではなかった（2.7.3-3.2.9.3 項）。

4.3.1.3.3 タキサン既治療集団での有効性結果のまとめ

VISION 試験では，主要評価項目の rPFS 及び OS（alternate primary endpoints）はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ，本試験の主要目的が達成された。感度分析の結果から rPFS 主要解析及び OS 最終解析の頑健性が示された。また，post hoc 補足的解析の結果から，治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書の改訂による rPFS 主要解析及び OS 最終解析への影響は小さいことが示された。主要な副次評価項目である ORR，DCR 及び新たな SSE 発現までの期間はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意な改善が認められた。PSA 奏効率でも AAA617+BSC/BSoC 群で良好な結果が認められ，HRQoL では AAA617+BSC/BSoC 群で悪化までの期間を延長させた。

A11201 試験のタキサン既治療集団では，主要評価項目の実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2，52.7）であり，90% CI の下限が事前に設定した閾値（5%）を上回り，主要目的が達成された。A11201 試験のタキサン既治療集団の ORR（25.0%）は，VISION 試験の AAA617+BSC/BSoC 群のベースライン時に測定可能病変を有する被験者での BICR 判定に基づく ORR（51.1%）と比較して数値的に低いものの，A11201 試験のサンプルサイズが小さいこと，90% CI の下限は VISION 試験の BSC/BSoC 群の ORR（3.1%）を上回っていたことから，タキサン既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者でも臨床的に意味のある腫瘍縮小効果が確認されたと考える。rPFS の中央値は，VISION 試験（BICR 判定）（8.7 ヵ月）と比較して A11201 試験（実施医療機関による判定）（3.71 ヵ月）で数値的に短かったものの，各時点の画像診断に基づく無増悪生存率で大きな違いは示されなかった。A11201 試験に組み入れられた被験者は，VISION 試験と異なり実施医療機関による判定に基づき測定可能病変を有する患者を登録しており，より病期が進行していると考えられること，また rPFS 評価方法が VISION 試験（BICR 判定）と A11201 試験（実施医療機関による判定）で異なることから，結果の解釈に注意が必要である。OS については，A11201 試験の主要解析時点で追跡調査期間が十分でなく半数以上の被験者が生存により打切りと扱われているため，解釈に注意が必要であるものの，OS の中央値及び各時点の生存率は VISION 試験と同程度であり，大きな違いは示されなかった。その他の有効性評価項目でも VISION 試験との大きな違いは示されなかった。以上より，解釈に注意が必要であるものの，日本のタキサン既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者でも VISION 試験と同様に AAA617 の有効性が認められた。

4.3.2 タキサン未治療集団

4.3.2.1 被験者の内訳

4.3.2.1.1 PSMAfore 試験

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性が確認され，適格性基準を満たした 469 名を AAA617 群（235 名）又は ARSI 群（234 名）のいずれかにランダム化した。このうち，AAA617 群にランダム化された 1 名は治験薬の投与を受けたものの同意取得手順が適切ではなかったため

FAS から除外された。また，FAS のうち 1 名は，rPFS 主要解析の DCO 後に AAA617 群にランダム化されたため，rPFS 主要解析は AAA617 群 233 名，ARSI 群 234 名を対象に実施した。

いずれの群でも FAS のほとんどの被験者（AAA617 群 97.0%，ARSI 群 99.1%）が割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けた。DCO 時点までに，AAA617 群 96/234 名（41.0%）及び ARSI 群 212/234 名（90.6%）がそれぞれの治験薬の投与を中止し，最も多かった投与中止理由は疾患進行（AAA617 群 23.1%，ARSI 群 69.7%）であった。また，ARSI 群では BICR により進行と判定された 173 名のうち 134 名がクロスオーバー期に移行し，AAA617 の投与を受けた（2.7.3-3.1.2.2 項）。

4.3.2.1.2 A11201 試験（タキサン未治療集団）

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性が確認され，適格性基準を満たした 18 名が AAA617 の投与を受けた。DCO までに 7 名が投与を中止し，最も多かった投与中止理由は疾患進行（4 名）であった（2.7.3-3.1.2.3 項）。

4.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

4.3.2.2.1 PSMAfore 試験

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ECOG PS スコア 0 の被験者割合が AAA617 群（62.4%）で ARSI 群（49.6%）と比べて高かったことを除いて，両群で同様であった。ほとんどの被験者は白人（91.0%）で，年齢の中央値（範囲）は 72.0（43～94）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 79.9%であった。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 7.7（5.8）年であった。ベースライン時に 36.1%が軟部組織の標的病変を有し，41.9%が内臓転移，4.3%が肝転移を有していた。これらの特性は，市販後に AAA617 の投与が予想されるタキサン未治療の mCRPC 患者集団と大きな違いはないと考える。

手術歴，放射線療法歴，及び薬物治療歴はいずれも両群で同様であった。すべての被験者で薬物治療歴があり，前治療レジメン数はいずれの群でも約半数の被験者（AAA617 群 50.9%，ARSI 群 50.4%，以下同順）で 2 レジメンであった。高頻度にみられた薬剤別の ARSI による治療歴は，アビラテロン（38.9%，44.4%），及びエンザルタミド（40.6%，35.9%）であった（2.7.3-3.1.3.2 項）。

4.3.2.2.2 A11201 試験（タキサン未治療集団）

A11201 試験の被験者はすべてアジア人であり，全員日本人であった。年齢の中央値（範囲）は 73.0（60～82）歳であった。ECOG PS スコア 0 の被験者の割合は 77.8%であった。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 43.48（29.619）ヵ月であった。すべての被験者がベースライン時に軟部組織の標的病変を有していた。内臓転移は 4 名に認められた。肝転移が認められた被験者はいなかった。ベースラインの疾患特性の結果は，進行性疾患患者で予測されるものであった。

すべての被験者で薬物治療歴があり，11 名で手術歴が，8 名で放射線治療歴があった。最も頻度の高かった前治療レジメン数は 2 レジメン（8 名）であった。すべての被験者で ARSI を含むレジメンによる治療歴があり，薬剤別では PSMAfore 試験と同様にエンザルタミド又はアビラテロンが合わせて約 9 割を占めた（エンザルタミド 55.6%，アビラテロン 33.3%）（2.7.3-3.1.3.3 項）。

4.3.2.3 有効性の結果

4.3.2.3.1 PSMAfore 試験

rPFS

rPFS は PSMAfore 試験の主要評価項目であった。

rPFS 主要解析で，rPFS イベントは AAA617 群で 60 名（25.8%），ARSI 群で 106 名（45.3%）に認められた。rPFS の中央値は，AAA617 群で ARSI 群と比較して 3.75 ヵ月延長した。rPFS イベントリスクは，ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した［ハザード比（95% CI）：0.41（0.29，0.56），片側 p 値<0.0001（層別 log-rank 検定）］（Table 4-5）。rPFS の Kaplan-Meier 曲線は，ベースライン後の最初の腫瘍評価時点である約 8 週間後から乖離し，追跡調査期間を通じて AAA617 群で良好な結果が維持された（Figure 4-3）。

Table 4-5 rPFS 主要解析の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=233	ARDT N=234
Number of events - n (%)	60 (25.8)	106 (45.3)
Radiographic progression	53 (22.7)	99 (42.3)
Death [1]	7 (3.0)	7 (3.0)
Number censored - n (%)	173 (74.2)	128 (54.7)
Ongoing without event [2]	154 (66.1)	114 (48.7)
Adequate assessment no longer available [3]	10 (4.3)	7 (3.0)
Withdrew consent	3 (1.3)	3 (1.3)
Event documented after two or more missing tumor assessments	6 (2.6)	4 (1.7)
Lost to follow-up [4]	0	0
Hazard ratio (95% CI) [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [5]	0.41 [0.29, 0.56]	
P-value [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [6]	0.00000001	
Percentiles (95% CI)		
25th	4.40 [3.42, 6.05]	2.30 [2.10, 2.83]
50th (Median)	9.30 [6.77, NE]	5.55 [4.04, 5.95]
75th	12.62 [11.96, NE]	8.64 [6.24, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) (95% CI)		
6 months	69.0 [60.7, 75.9]	40.6 [32.1, 48.8]
9 months	53.1 [41.9, 63.1]	21.6 [13.2, 31.3]
12 months	33.3 [9.6, 59.8]	18.5 [10.0, 29.0]
Follow-up time (months)		
N	226	232

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=233	ARDT N=234
Median	4.090	2.366
Minimum-Maximum	0.03 – 12.62	0.03 – 12.22

Source: 2.7.3-Table 3-23

NE=Not estimable

[1] Death without radiographic progression.

[2] Patients without event and had adequate follow-up as of DCO (02-Oct-2022).

[3] Patients censored without adequate evaluations for a specified period prior to DCO or without adequate baseline assessment.

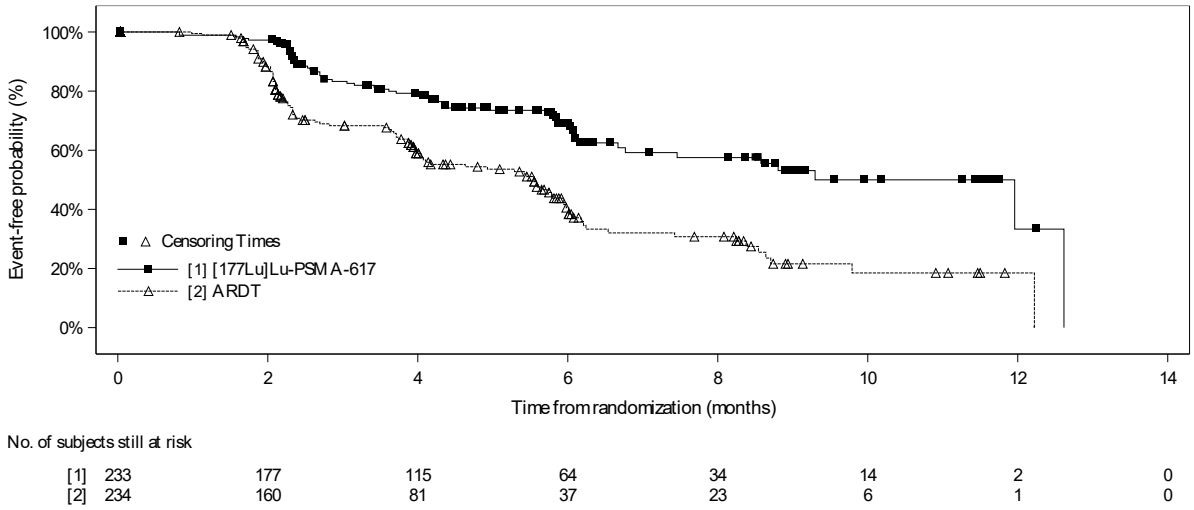
[4] Recorded on the End of treatment or End of post-treatment follow-up disposition CRF.

[5] Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.

[6] One-sided p-value at 2.5% level of significance obtained from stratified log-rank test.

Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic and mildly symptomatic (score of 0-3 on item 3 of the Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) questionnaire) vs symptomatic (score >3 on item 3 of the BPI-SF questionnaire).

Figure 4-3 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）



Source: 2.7.3-Figure 3-2

感度分析の結果は，COVID-19 による rPFS への影響の検討も含めていずれもハザード比が 1 未満（0.38～0.46）であり（2.7.3-Table 3-25），rPFS 主要解析の頑健性が示された。ベースラインの疾患特性の影響を検討した補足的解析のハザード比は 0.38 であり，rPFS 主要解析と一貫性がみられた（2.7.3-Table 3-26）。また，高頻度にみられた治験実施計画書からの逸脱の影響を検討した補足的解析からハザード比はいずれも 1 未満（0.15～0.58）であり（2.7.3-Table 3-28），治験実施計画書からの逸脱による rPFS 主要解析への影響は小さいと考える。

OS

OS は PSMAfore 試験の主要な副次評価項目であった。

OS の 3 回目の中間解析で，死亡は AAA617 群で 104 名（44.4%），ARSI 群で 112 名（47.9%）に認められた。ITT 原則に従い，FAS を対象にクロスオーバーの影響を調整しない OS 解析を実施した。OS の中央値は AAA617 群及び ARSI 群で同程度であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.98（0.75，1.28）で，片側 p 値は 0.44 であり，事前に規定した Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の有効性の境界値（片側有意水準=0.008582）を下回らなかった。12 ヵ月時点の生存率（95% CI）は，AAA617 群で 81.4%（75.7，85.9），ARSI 群で 82.6%（77.0，86.9）（以下同順）であり，24 ヵ月時点では 48.1%（40.1，55.6），48.2%（40.5，55.5）であった。

Table 4-6 OS 中間解析（3 回目）の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234	ARDT N=234
Number of events - n (%)	104 (44.4)	112 (47.9)
Number censored - n (%)	130 (55.6)	122 (52.1)
Hazard ratio (95% CI) [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [1]	0.98 [0.75, 1.28]	
P-value [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [2]	0.44	
Percentiles (95% CI)		
25th	14.16 [12.32, 15.64]	14.98 [13.21, 16.76]
50th (Median)	23.66 [19.75, NE]	23.85 [20.60, 26.55]
75th	29.60 [NE, NE]	NE [26.97, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) (95% CI)		
6 months	95.6 [92.0, 97.6]	94.4 [90.6, 96.7]
12 months	81.4 [75.7, 85.9]	82.6 [77.0, 86.9]
24 months	48.1 [40.1, 55.6]	48.2 [40.5, 55.5]

Source: 2.7.3-Table 3-34

NE=Not estimable

[1] Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.

[2] One-sided p-value obtained from stratified log-rank test.

Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic and mildly symptomatic (score of 0-3 on item 3 of the Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) questionnaire) vs symptomatic (score >3 on item 3 of the BPI-SF questionnaire).

COVID-19 による死亡は AAA617 群の 1 名のみであり，COVID-19 による死亡は OS 主解析に影響を及ぼさなかった（2.7.3-3.2.2.2.2 項）。

3 回目の中間解析の DCO までに ARSI 群の 57.3%がクロスオーバーにより AAA617 の投与を受けており，クロスオーバーが OS に及ぼす影響を検討するために，RPSFT 法及び IPCW 法を用いた補足的解析を実施した。

RPSFT 法を用いてクロスオーバーの影響を調整した OS 解析のハザード比（95% CI）は 0.98（0.76，1.27）であった。OS の中央値（95% CI）は AAA617 群 23.7（19.75，NE）ヵ月，ARSI 群 23.8（20.38，26.07）ヵ月であった。

IPCW 法を用いてクロスオーバーの影響を調整したハザード比を推定した。ベースライン及び投与中の特性（共変量）に基づき各被験者に割り当てた時間依存的な重みを用いた重み付け Cox 比例ハザードモデルにより，クロスオーバーによるバイアスを除外し AAA617 群と ARSI 群の両群間の真の治療効果を比較した。ランダム化時の層別因子を層として扱った場合のハザード比（95% CI）は 0.61（0.39，0.96）であり，ランダム化時の層別因子を共変量として扱った場合のハザード比（95% CI）は 0.61（0.37，0.99）であった。共変量の候補を変更してさらに解析した結果，いずれのモデルでも IPCW 法を用いてクロスオーバーを調整したときのハザード比は 0.61～0.86 であった（2.7.3-3.2.2.2.3 項）。

RPSFT 法では，AAA617 の治療効果は投与開始時期（すなわち，ランダム化時点又はクロスオーバー時点）にかかわらず同一と仮定する。AAA617 の治療効果が早期治療ライン及び画像診断による進行後で同一であることを支持するデータが不十分であり，RPSFT 法の使用に必須な仮定を満たさない可能性がある。また，RPSFT 法の別の限界として，ITT での生存曲線が重なる場合に交絡を調整できないことがある（Watkins et al. 2013）。したがって，PSMAfore 試験のクロスオーバーを調整する方法として IPCW 法がより適切であると考える。

IPCW 法を用いた解析から，OS に対する AAA617 の有効性が認められた。この解析では，測定されない交絡因子はないと仮定する。この仮定を完全に裏付けることはできないものの，臨床的意義に基づきベースライン因子と時間依存因子を本モデルに含めた。層別重み付け多変量 Cox モデルを用いて打切り確率を推定した。クロスオーバーの時期は被験者間で異なるため，共変量で調整したこの解析方法は適切であると考えられた（Robins and Finkelstein 2000）。

したがって，OS 主要解析の結果はクロスオーバーによる影響を受けたと考える。

また，治験実施計画書からの逸脱の影響を検討した post hoc 補足的解析でも OS 主要解析と概ね一貫した結果が得られ（2.7.3-Table 3-36），治験実施計画書からの逸脱による OS 解析への影響は小さいと考える。

ORR 及び DCR

BICR 判定に基づく ORR，DCR，及び DOR は RECIST 解析対象集団を対象に解析した。

評価可能病変を有する被験者で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は，ARSI 群（13.7%）と比較して AAA617 群（41.3%）で高かった。また，DCR は ARSI 群（61.8%）と比較して AAA617 群（83.7%）で高かった。

ベースライン時に測定可能病変を有する被験者（AAA617 群 72 名，ARSI 群 72 名）で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は，ARSI 群（15.3%）と比較して AAA617 群

（50.0%）で高かった。また，DCR は ARSI 群（59.7%）と比較して AAA617 群（81.9%）で高かった（2.7.3-3.2.3.2 項）。

PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は AAA617 群 79.0 µg/L，ARSI 群 81.2 µg/L であった。PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は，ARSI 群（42.79%）と比較して AAA617 群（70.05%）で高かった。

投与期中の PSA 奏効率は，ARSI 群（17.3%）と比較して AAA617 群（51.4%）で高かった（2.7.3-3.2.5.2 項）。

新たな SSE 発現までの期間

SSE 又は死亡は AAA617 群で 31 名（13.2%），ARSI 群で 68 名（29.1%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値（95% CI）は ARSI 群で 17.97（14.26，NE）ヵ月であり，AAA617 群では推定できなかった。SSE 発現又は死亡のリスクは ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した［ハザード比（95% CI）：0.41（0.26，0.63）］（2.7.3-3.2.4.2 項）。

HRQoL

いずれの指標でも AAA617 群で悪化までの期間を延長した。

Table 4-7 HRQoL 各指標の悪化までの期間（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

Score	HR [95% CI]	Median time to worsening in months [95% CI]	
		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
FACT-P total score	0.61 [0.50, 0.75]	7.46 [6.08, 8.54]	4.27 [3.45, 4.50]
EQ-5D-5L utility score	0.67 [0.54, 0.82]	6.28 [4.70, 7.89]	3.88 [3.25, 4.44]
BPI-SF time to worsening in disease-related pain	0.73 [0.59, 0.88]	5.13 [4.11, 6.14]	3.65 [3.06, 4.34]
BPI-SF time to worsening in pain intensity scale	0.72 [0.59, 0.88]	5.03 [4.40, 6.80]	3.65 [3.09, 4.37]
BPI-SF time to worsening in pain interference scale	0.74 [0.61, 0.91]	5.82 [4.57, 7.03]	3.71 [3.06, 4.40]

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-10.1, Table 14.2-11.1, Table 14.2-12.1

4.3.2.3.2 A11201 試験（タキサン未治療集団）

ORR 及び DCR

実施医療機関の判定に基づく ORR は A11201 試験の主要評価項目であった。本試験では選択基準で測定可能病変を有する患者のみを対象としていたため，実施医療機関の判定ですべての被験者がベースライン時に測定可能病変を有していた。

軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）であり，DCR（95% CI）は 83.3%（58.6，96.4）であった。

Table 4-8 軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR 及び DCR（A11201 試験，主要解析対象集団，タキサン未治療集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）

	pre-taxane part N=18 n (%)
Participant with measurable disease at baseline [1]	18 (100)
Best overall response	
Complete Response (CR)	4 (22.2)
Partial Response (PR)	2 (11.1)
Non-CR/Non-PD	0
Stable Disease (SD)	9 (50.0)
Progressive Disease (PD)	3 (16.7)
Unknown (UNK)	0
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	6 (33.3)
90% CI	(15.6, 55.4)
95% CI	(13.3, 59.0)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	15 (83.3)
95% CI	(58.6, 96.4)

Source: 2.7.3-Table 3-39
[1] N is used as denominator.
For the others, n of "Participant with measurable disease at baseline" is used as denominator.
Responses are based on soft tissue assessment only and bone lesion progression is ignored.
Exact binomial confidence interval using Clopper and Pearson method.

中央評価機関の判定で 18 名中 11 名がベースライン時に測定可能病変を有していた。軟部組織病変を対象とした中央評価機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 36.4%（13.5，65.0）であり，DCR（95% CI）は 72.7%（39.0，94.0）であった（2.7.3-3.2.3.3.2 項）。

rPFS

A11201 試験では rPFS 評価は実施医療機関の判定に基づいた。rPFS イベントは 18 名中 8 名に認められ，rPFS の中央値（95% CI）は 12.25（3.65，NE）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の画像診断に基づく無増悪生存率の推定値（95% CI）は，いずれも 59.1%（32.5，78.2）であった（2.7.3-3.2.1.3 項）。

OS

DCO までに 18 名中 4 名が死亡し，OS の中央値（95% CI）は 12.94（8.77，NE）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の生存率の推定値（95% CI）は，それぞれ 94.1%（65.0，99.1）及び 82.4%（42.6，95.7）であった（2.7.3-3.2.2.3 項）。

PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は 54.49 µg/L であった。PSA 値のベースラインからの最良変化率の中央値は−85.32%であった。PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は 77.8%であった。

PSA 奏効率（95% CI）は 55.6%（30.8，78.5）であった（2.7.3-3.2.5.3 項）。

新たな SSE 発現までの期間

SSE は 18 名中 3 名（16.7%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値は推定できず，6 ヵ月時点の SSE 非発現率の推定値（95% CI）は 81.1%（51.9，93.5）であった（2.7.3-3.2.4.3 項）。

HRQoL

HRQoL 評価結果から AAA617 の投与は QOL を悪化させるものではないことが示された。

各サイクルの FACT-P 合計スコア，BPI-SF 疼痛の強さスケール，及び EQ-5D-5L Japan utility score の平均値はベースラインからほとんど変化しなかった。BPI-SF 生活への影響スケールの平均値は，サイクル 4 に一過性にやや増加したものの，その他のサイクルではほとんど変化は認められなかった（2.7.3-3.2.9.3 項）。

4.3.2.3.3 タキサン未治療集団の有効性結果のまとめ

PSMAfore 試験で，主要評価項目の rPFS は ARSI 群と比較して AAA617 群で有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ，本試験の主要目的が達成された。感度分析の結果から rPFS 主要解析の頑健性が示された。OS の 3 回目の中間解析から OS の中央値は AAA617 群と ARSI 群で同程度であり，ハザード比（95% CI）は 0.98（0.75，1.28）であった。3 回目の中間解析の DCO までに ARSI 群の 57.3%がクロスオーバーにより AAA617 の投与を受けており，IPCW 法を用いた補足的解析結果から OS の結果はクロスオーバーによる影響を受けた可能性が考えられた。また，post hoc 補足的解析から，治験実施計画書からの逸脱による rPFS 主要解析及び OS 解析への影響は小さいことが示された。新たな SSE 発現までの期間，PSA 奏効率，ORR，及び DCR はいずれも，ARSI 群と比較して AAA617 群で改善した。HRQoL に関して AAA617 の投与により疾患関連疼痛の悪化及び症候性骨関連事象の発現までの期間が延長したことは重要なベネフィットと考える。

A11201 試験のタキサン未治療集団では，主要評価項目の実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）であり，90% CI の下限が事前に設定した閾値（12%）を上回り，主要目的が達成された。A11201 試験のタキサン未治療集団の ORR（33.3%）は，PSMAfore 試験の AAA617 群のベースライン時に測定可能病変を有する被験者での BICR 判定に基づく ORR（50.0%）と比較して数値的に低かった。しかしながら，A11201 試験のサンプルサイズが小さいこと，90% CI の下限は PSMAfore 試験の ARSI 群の ORR（15.3%）を上回っていたことから，タキサン未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者でも臨床的に意味のある腫瘍縮小効果が確認されたと考える。rPFS については，A11201 試験では PSMAfore 試験と異なり実施医療機関による判定に基づ

き測定可能病変を有する患者を登録していること，また rPFS 評価方法が PSMAfore 試験（BICR 判定）と A11201 試験（実施医療機関による判定）で異なることから，結果の解釈に注意が必要であるが，PSMAfore 試験と A11201 試験で rPFS に大きな違いは示されなかった。OS の中央値は PSMAfore 試験（23.66 ヵ月）と比較して A11201 試験（12.94 ヵ月）で短かったが，各時点での生存率は PSMAfore 試験と同程度であった。A11201 試験の主要解析時点で追跡調査期間が十分でなく 18 名中 14 名が生存により打切りと扱われているため，結果の解釈に注意が必要である。その他の有効性評価項目でも PSMAfore 試験との大きな違いは示されなかった。以上より，解釈に注意が必要であるものの，日本のタキサン未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者でも PSMAfore 試験と同様に AAA617 の有効性が認められた。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

VISION 試験では，rPFS 及び OS のサブグループ解析は，被験者数が少ないサブグループでの結果の解釈には注意が必要であるものの，それぞれ rPFS 主要解析及び OS 最終解析と概ね一貫した結果が認められた（2.7.3-3.3.1 項）。

PSMAfore 試験では，rPFS のサブグループ解析は，被験者数が少ないサブグループでの結果の解釈には注意が必要であるものの，rPFS 主要解析と概ね一貫した結果が認められた。OS のサブグループ解析は，各サブグループでのハザード比の範囲が 0.45～1.67 であり，この結果はイベント数が限られていること及びクロスオーバーの影響を受けていることによると考えられた（2.7.3-3.3.2 項）。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

AAA617 の長期投与は想定されていない。

VISION 試験の長期追跡調査の最終解析での OS 解析，及び PSMAfore 試験の 3 回目の中間解析での rPFS 解析の結果（2.7.3-3.2.2.1.4 項，3.2.1.2.4 項）から，AAA617 の長期にわたる効果持続が期待できると考える。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

現在までに，AAA617 の離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは得られていない。

4.6 有効性の結論

タキサン既治療集団

タキサン既治療 mCRPC 患者を対象とした VISION 試験で，AAA617 と BSC/BSoC を併用投与したときの有効性が認められた。Alternate primary endpoints である rPFS 及び OS はいずれも，

BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に延長した。感度分析，補足的解析，及び部分集団解析からもこの結果は支持された。主要な副次評価項目（ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間）の各評価項目はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に改善した。HRQoL は，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で悪化までの期間を延長させた。

日本のタキサン既治療 mCRPC 患者を対象とした A11201 試験で，AAA617 と BSC/BSoC を併用投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR の 90% CI 下限は事前に設定した閾値を上回ったことから，主要目的が達成され，日本人でも腫瘍縮小効果が確認された。A11201 試験のタキサン既治療集団での結果は，VISION 試験と概ね大きな違いは示されず，日本人でも VISION 試験と同様の有効性が期待できる。

タキサン未治療集団

タキサン未治療 mCRPC 患者を対象とした PSMAfore 試験で，AAA617 を投与したときの有効性が認められた。主要評価項目の rPFS は ARSI 群と比較して AAA617 群で有意に延長した。感度分析，補足的解析，及び部分集団解析からもこの結果は支持された。OS の 3 回目の中間解析で，主要な副次評価項目の OS の ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.98（0.75, 1.28）であり，この結果はクロスオーバーによる影響を受けた可能性が考えられた。その他の副次評価項目（新たな SSE 発現までの期間及び PSA 奏効率）並びに探索的評価項目（ORR 及び DCR）は，ARSI 群と比較して AAA617 群で改善が認められた。HRQoL は，ARSI 群と比較して AAA617 群で悪化までの期間を延長させ，QOL が長期間維持された。

日本のタキサン未治療 mCRPC 患者を対象とした A11201 試験で，AAA617 を投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR の 90% CI 下限は事前に設定した閾値を上回ったことから，主要目的が達成され，日本人でも腫瘍縮小効果が確認された。A11201 試験のタキサン未治療集団での結果は，PSMAfore 試験と概ね大きな違いは示されず，日本人でも PSMAfore 試験と同様の有効性が期待できる。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

mCRPC 患者に対する AAA617 の安全性は，主に ARSI 及びタキサン系薬剤既治療の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に AAA617 及び BSC/BSoC の併用投与と BSC/BSoC 単独投与を比較した外国第 III 相試験である VISION 試験，ARSI による治療を受けタキサン系薬剤未治療の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に AAA617 と ARSI の変更を比較した外国第 III 相試験である PSMAfore 試験，及び日本のタキサン系薬剤既治療及び未治療の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に AAA617 の有効性及び安全性を評価した国内第 II 相試験である A11201 試験の結果に基づ

き評価した。この他に，AAA617 の PK，被ばく線量，及び ECG を評価した VISION 試験のサブスタディも安全性の評価資料とした。

試験間で対象集団（タキサン系薬剤治療歴の有無），治験治療（VISION 試験では BSC/BSoC への AAA617 の上乗せ，PSMAfore 試験は AAA617 単剤）が異なるため，本書では個々の臨床試験成績に基づき AAA617 の安全性を評価した。なお，個々の臨床試験の結果からは検出しづらい部分集団別の安全性を包括的に評価する目的で，外国第 III 相試験である VISION 試験（サブスタディ含む）及び PSMAfore 試験（クロスオーバー含む）で併合解析を実施した。

PSMAfore 試験及び A11201 試験は，本承認申請時点で進行中であり，本書では PSMAfore 試験の 3 回目の中間解析（DCO：2024 年 2 月 27 日），及び A11201 試験のパート 1～3 の結果を含む主要解析（DCO：2023 年 12 月 8 日）の成績を示した。VISION 試験は完了試験であり，特に記載のない限り，最終解析（DCO：2023 年 12 月 14 日）の成績を本書に示した。

本書では，安全性の主な評価結果を提示した。詳細な評価計画及び結果，VISION 試験のサブスタディの検討結果は「2.7.4 臨床的安全性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1.1 評価方法

安全性の評価資料とした VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験の概略は 1.2.3.1 項～1.2.3.3 項及び 2.7.4-1.1.1.1 項～1.1.1.3 項に示した。また，外国試験併合解析に含めた臨床試験及び部分集団解析の概要は 2.7.4-1.1.1.4 項に示した。

本書での安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図とした。本項では，有害事象の評価方法を示す。その他の項目の評価方法は 2.7.4-1.1.2 項に示した。

有害事象の評価方法

AAA617 の有害事象の定義及び判定基準は試験間で同一であり，すべての有害事象は CTCAE 第 5.0 版に従ってグレード分類した。各試験の長期追跡調査期に発現した有害事象については，長期追跡調査期間中の有害事象として別途集計した。有害事象の収集期間の詳細は 2.7.4-1.1.2.3 項に記載した。

いずれの臨床試験及び外国試験併合解析でも，有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.1 を用いてコード化した。一部で用いた VISION 試験の主要解析では MedDRA Version 23.1 を用いた。また，有害事象の和訳には，対応する MedDRA/Japanese edition（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

有害事象のうち，AAA617 の作用機序，生物学的妥当性（biological plausibility），臨床試験での所見，規制当局からのフィードバック，及び最新の EU Safety Risk Management Plan（EU RMP Version 1.2）に基づき，AAA617 の注目すべき有害事象（Safety topics of interest）を定義し，その発現状況を評価した。これらの有害事象は VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験を対象にそれぞれ評価した。いずれの試験も同時期に解析されたことから，同一の定義（2.7.4-Table 1-4）に基づき評価した。

解析対象集団

本書で提示した各試験の解析対象集団の定義を下表に示す。

Table 5-1 本書で提示した解析対象集団の定義

試験	集団	定義
VISION 試験	FAS safety set	FAS のうち，AAA617 又は BSC/BSoC を 1 回以上投与された全被験者。実際に投与された治験薬に基づいて解析した。
PSMAfore 試験	FAS	ランダム化された全被験者。Intent-to-treat（ITT）の原則に従ってランダム化された治療に基づいて解析した。
	Safety set	AAA617 又は ARSI を 1 回以上投与された全被験者。実際に投与された治験薬に基づいて解析した。
	Lu-PSMA-617 safety set	ランダム化後の投与期中又はクロスオーバー後に AAA617 を 1 回以上投与された全被験者
A11201 試験	PSMA-617 SAS	AAA617 を 1 回以上投与された全被験者
外国試験併合解析	Safety set	治験薬を 1 回以上投与された全被験者。投与群は，実際に投与された治験薬に基づき評価した。

解析方法

各試験の安全性の解析方法の詳細は第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

治験薬投与期間中の有害事象の定義を以下に示す。長期追跡調査期間中の安全性の収集項目及び観察期間は 2.7.4-1.1.2.3 項に示した。

- VISION 試験：治験薬の初回投与日から最終投与 30 日後又は後治療開始の前日のいずれか早い日までに発現した有害事象。AAA617 の投与中止又は完了後に BSC/BSoC のみを継続できることとしたため，AAA617 又は BSC/BSoC の終了時のいずれか遅い方までに発現した治験薬投与期間中の有害事象を収集した。
- PSMAfore 試験：治験薬の初回投与日から EOT 来院の 30 日後，又は AAA617 の最終投与から 41 日後又は ARSI の最終投与から 30 日後のいずれか遅い日までに発現した有害事象。該当する場合，上記に定義した終了日とクロスオーバー治療開始の前日のいずれか早い日付を終了日とした。クロスオーバーした被験者の AAA617 投与下での有害事象は，AAA617 の初回投与日から EOT2 来院 30 日後又は AAA617 の最終投与から 41 日後のいずれか遅い日までに発現した有害事象。
- A11201 試験：
  - タキサン既治療の被験者集団：AAA617 又は BSC/BSoC の投与開始日から EOT 来院 30 日後，あるいは AAA617 最終投与 41 日後（又は BSC/BSoC 最終投与から 30 日後）のいずれか遅い日までに発現した有害事象
  - タキサン未治療の被験者集団：AAA617 の投与開始日から EOT 来院 30 日後又は AAA617 の最終投与から 41 日後のいずれか遅い日までに発現した有害事象

5.1.2 曝露状況

5.1.2.1 VISION 試験

FAS safety set の 734 名（AAA617 + BSC/BSoC 群 529 名，BSC/BSoC 群 205 名）でのランダム化された治療の曝露期間の中央値（範囲）は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 7.82（0.3～36.5）ヵ月，BSC/BSoC 群で 2.07（0.0～34.0）ヵ月であり，AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べて長かった。

AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は 46.5%（246/529 名）であった。AAA617 の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は 5.48（1.233）GBq/month，累積投与量の平均値（SD）は 33.35（12.797）GBq であった。

BSC/BSoC の曝露期間の中央値（範囲）は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 7.56（0.3～36.5）ヵ月，BSC/BSoC 群で 2.07（0.0～34.0）ヵ月であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

5.1.2.2 PSMAfore 試験

Safety set の 459 名（AAA617 群 227 名，ARSI 群 232 名）での治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は，AAA617 群で 8.41（0.36～11.63）ヵ月，ARSI 群で 6.52（0.03～29.24）ヵ月であった。また，AAA617 の曝露期間は，AAA617 にクロスオーバーした被験者で 7.10（0.49～11.04）ヵ月，AAA617 が投与された全被験者で 8.28（0.36～11.63）ヵ月であった。

AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は，AAA617 群で 63.4%（144/227 名），クロスオーバーした被験者で 46.3%（62/134 名），AAA617 が投与された全被験者で 57.1%（206/361 名）であった。AAA617 の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は AAA617 群で 4.97（1.079）GBq/month，クロスオーバーした被験者で 5.13（0.956）GBq/month，AAA617 が投与された全被験者で 5.03（1.036）GBq/month（以下同順），累積投与量の平均値（SD）はそれぞれ 35.93（11.208）GBq，30.98（12.833）GBq，34.09（12.059）GBq であった（2.7.4-1.2.2.2 項）。

5.1.2.3 A11201 試験

PSMA-617 SAS の 30 名（タキサン既治療集団 12 名，タキサン未治療集団 18 名）での治験薬の曝露状況を以下に示す。

タキサン既治療集団で，AAA617 の曝露期間の中央値（範囲）は 4.17（2.8～9.5）ヵ月であった。AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は 41.7%（5/12 名）であった。AAA617 の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は 5.20（0.309）GBq/month，累積投与量の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 22.50（20.76～43.34）GBq であった。治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）の曝露期間の中央値（範囲）は 4.17（2.8～12.8）ヵ月であった。被験者の半数以上（58.3%）が AAA617 の投与を中止し，主な中止理由は疾患進行（50.0%）であった。

タキサン未治療集団で，AAA617 の曝露期間の中央値（範囲）は 6.82（2.8～9.2）ヵ月であった。AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は 38.9%（7/18 名）であった。AAA617 の用量強度の平均値（SD）は 5.29（0.379）GBq/month，累積投与量の中央値（25～75 パーセンタイル

値）は 36.08（28.12～43.38）GBq であった。被験者の約 4 割（38.9%）が AAA617 の投与を中止し，主な中止理由は疾患進行（22.2%）であった（2.7.4-1.2.2.3 項）。

5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

各試験の対象集団の特性を 4.3.1.2 項及び 4.3.2.2 項に示した。

各試験の対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性は，市販後に AAA617 の投与が予想されるタキサン系薬剤既治療及び未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者集団と大きな違いはないと考える。

5.2 有害事象

安全性の解析方法は，5.1.1 項に示した。有害事象の概要を Table 5-2 に，詳細を次項以降に示す。

Table 5-2 有害事象の概要（VISION 試験 FAS safety set，PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS）

	VISION 試験				PSMAfore 試験				A11201 試験					
	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529		BSC/BSoC only N=205		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 All N=30	
Category	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
有害事象	518 (97.9)	284 (53.7)	170 (82.9)	79 (38.5)	224 (98.7)	81 (35.7)	226 (97.4)	112 (48.3)	11 (91.7)	1 (8.3)	17 (94.4)	5 (27.8)	28 (93.3)	6 (20.0)
関連あり	451 (85.3)	152 (28.7)	59 (28.8)	8 (3.9)	199 (87.7)	27 (11.9)	148 (63.8)	29 (12.5)	8 (66.7)*	1 (8.3)*	12 (66.7)	2 (11.1)	20 (66.7)*	3 (10.0)*
重篤な有害事象	195 (36.9)	174 (32.9)	58 (28.3)	53 (25.9)	46 (20.3)	41 (18.1)	75 (32.3)	69 (29.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (13.3)	3 (10.0)
関連あり	51 (9.6)	46 (8.7)	5 (2.4)	5 (2.4)	6 (2.6)	5 (2.2)	6 (2.6)	6 (2.6)	1 (8.3)*	1 (8.3)*	0	0	1 (3.3)*	1 (3.3)*
死亡に至った有害事象	19 (3.6)	—	6 (2.9)	—	4 (1.8)	—	5 (2.2)	—	0	0	0	0	0	0
関連あり	5 (0.9)	—	0	—	0	—	1 (0.4)	—	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	63 (11.9)*	37 (7.0)*	16 (7.8)	12 (5.9)	13 (5.7)	8 (3.5)	12 (5.2)	9 (3.9)	1 (8.3)*	0	0	0	1 (3.3)*	0
減量に至った有害事象	30 (5.7)*	10 (1.9)*	7 (3.4)	0	8 (3.5)	3 (1.3)	36 (15.5)	7 (3.0)	0	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	85 (16.1)*	42 (7.9)*	14 (6.8)	9 (4.4)	28 (12.3)	13 (5.7)	45 (19.4)	20 (8.6)	3 (25.0) a)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (13.3) a)	1 (3.3)

Source: 2.7.4-Table 2-1

* AAA617 + BSC/BSoC 投与の被験者で，AAA617 の投与中止・減量・休薬，AAA617 との関連あり

a) BSC/BSoC の休薬 1 名を含む

Numbers (n) represent counts of subjects.
Summary of adverse events that occurred:
VISION 試験: on or after start of randomized treatment up to 30 days after last administration of randomized treatment or prior to the initiation of subsequent anticancer treatment.
PSMAfore 試験: on or after first dose of study treatment to the earlier of below dates -1.) latest of end of treatment disposition date + 30 days or (last dose date of ARDT + 30 days or last dose date of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 + 41 days), as applicable; 2.) the day before start of crossover treatment, if applicable.
A11201 試験: from the first administration date of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 to the last [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 administration date + 41 days or Disposition Event Date on Treatment Disposition + 30 days (or last BSC/BSoC date + 30 days for post-taxane population), whichever is later.
MedDRA version 26.1 , CTCAE version 5.0

5.2.1 タキサン既治療集団

5.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

VISION 試験

有害事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群で 97.9%（518/529 名），BSC/BSoC 群で 82.9%（170/205 名）であり（以下同順），AAA617 + BSC/BSoC 群で高かった。SOC 別で，いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 40%以上）は，胃腸障害（75.4%，31.7%），一般・全身障害および投与部位の状態（61.4%，39.0%），筋骨格系および結合組織障害（59.4%，40.5%），血液およびリンパ系障害（48.0%，18.0%），代謝および栄養障害（42.0%，29.8%）であった。また，AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ発現割合が 20%以上高かった事象は，上記の胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態，血液およびリンパ系障害であった（2.7.4-2.2.1.1 項）。

PT 別で，いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 30%以上）は，疲労（AAA617 + BSC/BSoC 群 43.3%，BSC/BSoC 群 22.9%，以下同順），口内乾燥（38.8%，0.5%），悪心（35.7%，16.6%），貧血（31.9%，13.2%）であった。両群ともに疲労の発現割合が最も高かった。AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ発現割合が 10%以上高かった事象は，上記の疲労，口内乾燥，悪心，貧血に加え，下痢（19.1%，2.9%），嘔吐（18.9%，6.3%），血小板減少症（17.2%，4.4%），リンパ球減少症（14.2%，3.9%），白血球減少症（12.5%，2.0%），尿路感染（11.3%，1.0%）であった（2.7.4-2.2.2.1 項）。

治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）との関連ありと判断された有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった（AAA617 + BSC/BSoC 群 85.3%，BSC/BSoC 群 28.8%，以下同順）。AAA617 + BSC/BSoC 群で発現割合が 10%以上であった事象は，口内乾燥（35.9%，0%），疲労（31.4%，6.8%），悪心（28.0%，3.9%），貧血（25.7%，2.9%），血小板減少症（15.7%，0%），食欲減退（12.9%，2.9%），嘔吐（11.9%，1.5%），リンパ球減少症（11.5%，1.0%），下痢（11.0%，0%），白血球減少症（11.0%，1.5%）であった。BSC/BSoC 群ではいずれの事象も 10%未満での発現であった（2.7.4-2.2.3.1 項）。

重症度別で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった（AAA617 + BSC/BSoC 群 53.7%， BSC/BSoC 群 38.5%，以下同順）。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった Grade 3 以上の事象は，貧血（12.9%，4.9%），血小板減少症（7.9%，1.0%），リンパ球減少症（7.8%，0.5%），疲労（5.9%，1.5%），脊髄圧迫（1.3%，5.9%）であった。治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（28.7%）で BSC/BSoC 群（3.9%）に比べ高かった。AAA617 + BSC/BSoC 群で発現割合が 5%以上であった事象は，貧血（9.6%），血小板減少症及びリンパ球減少症（各 6.8%）であった（2.7.4-2.2.4.1 項）。

A11201 試験（タキサン既治療集団）

タキサン既治療集団での有害事象の発現割合は91.7%（11/12名）であった。SOC別で，発現割合が最も高かった事象は胃腸障害（91.7%）であり，次いで筋骨格系および結合組織障害（50.0%）であった（2.7.4-2.2.1.3項）。

PT 別で，発現割合が最も高かった事象は便秘（75.0%）であり，次いで，食欲減退（33.3%），貧血，悪心，口内乾燥，末梢性浮腫，嘔吐，及び関節痛（各 25.0%）であった（2.7.4-2.2.2.3 項）。

治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 66.7%（8/12 名）であった。3 名以上に発現した事象はなく，2 名（16.7%）に発現した事象は，貧血，便秘，口内乾燥，倦怠感，及び血小板数減少であった（2.7.4-2.2.3.3 項）。なお，治験薬との関連ありと判断された事象は，BSC/BSoC との関連ありと判断された歯痛 1 件を除き，AAA617 との関連ありと判断された（A11201 試験-12.2.2.1.2 項）。

重症度別で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 8.3%（1/12 名）であった。PT 別の内訳は，リンパ節症及び腎後性腎不全（同一被験者に発現）が各 1 名であった。このうち，リンパ節症は AAA617 との関連ありと判断された（2.7.4-2.2.4.3 項）。

タキサン既治療集団で，有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。Grade 3 以上の有害事象は 1 名での発現であり，外国試験との比較には限界があるものの，日本人で外国人に比べ発現が少なかった。

5.2.1.2　死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.1.2.1 死亡

VISION 試験

ランダム化治療下での安全性の評価期間中（治験薬の最終投与 30 日後まで）に，AAA617 + BSC/BSoC 群の 529 名中 68 名（12.9%），BSC/BSoC 群の 205 名中 19 名（9.3%）が死亡した。最も多かった死因は両群ともに疾患進行（AAA617 + BSC/BSoC 群 8.5%，BSC/BSoC 群 6.8%）であった。

死亡に至った有害事象は，AAA617+BSC/BSoC 群で 19 名（3.6%），BSC/BSoC 群で 6 名（2.9%）に発現した。AAA617 + BSC/BSoC 群で 2 名以上に発現した事象は，敗血症（4 名，0.8%）及び汎血球減少症（2 名，0.4%）であり，BSC/BSoC 群ではいずれの事象も 1 名（0.5%）の発現であった。治験薬との関連ありと判断された死亡が AAA617 + BSC/BSoC 群の 5 名（汎血球減少症 2 名，骨髄機能不全，硬膜下血腫，頭蓋内出血が各 1 名）に報告された。BSC/BSoC 群で治験薬との関連ありと判断された死亡の報告はなかった。AAA617 との関連ありと判断された 5 名の死亡の叙述を 2.7.4-Table 7-4 に提示した（2.7.4-2.3.1 項）。

A11201 試験（タキサン既治療集団）

治験薬投与下での安全性の評価期間中（5.1.1 項）に，死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。主要解析の DCO までに 12 名中 4 名が死亡した。死因は 4 名全員で疾患進行（前立腺癌）であった（2.7.4-2.3.3 項）。

5.2.1.2.2 その他の重篤な有害事象

VISION 試験

重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（36.9%，195/529 名）で BSC/BSoC 群（28.3%，58/205 名）に比べ高かった。PT 別で，いずれかの群で発現割合が 3%以上であった事象は脊髄圧迫（AAA617 + BSC/BSoC 群 1.1%，BSC/BSoC 群 5.4%，以下同順）であった。AAA617 + BSC/BSoC 群で最もよくみられた重篤な事象は貧血（2.8%，0.5%）であり，次いで，尿路感染（2.5%，0.5%），血尿（2.1%，0.5%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 9.6%（51/529 名），BSC/BSoC 群で 2.4%（5/205 名）であった。PT 別で，AAA617 + BSC/BSoC 群で 2 名以上に発現した事象は，貧血（2.1%，11 名），汎血球減少症（0.9%，5 名），血小板減少症（0.6%，3 名），急性腎障害，便秘，血尿，頭蓋内出血，白血球減少症，悪心，肺炎，嘔吐（各 0.4%，2 名）であった（2.7.4-2.4.1 項）。

A11201 試験（タキサン既治療集団）

タキサン既治療集団での重篤な有害事象の発現割合は 16.7%（2/12 名）であった。PT 別の内訳は，リンパ節症及び腎後性腎不全（同一被験者に発現），レジオネラ感染であった。このうち，リンパ節症は AAA617 との関連ありと判断された。治験薬（AAA617 及び BSC/BSoC）に対する処置はなく，リンパ節症，腎後性腎不全，及びレジオネラ感染はいずれも回復した（2.7.4-2.4.3 項）。

タキサン既治療集団で，重篤な有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。

5.2.1.2.3 その他の重要な有害事象

VISION 試験

AAA617 の投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.9%（63/529 名）であった。発現割合が最も高かった事象は貧血及び血小板減少症（各 2.8%）であり，次いで白血球減少症（1.3%），好中球減少症（0.8%），汎血球減少症（0.6%）であった。発現割合が高かった事象は，いずれも骨髄抑制に関連する事象であった（骨髄抑制関連事象の詳細は 5.3.1.1 項に示した）。その他の事象はいずれも 2 名（0.4%）以下での発現であった。投与中止に至った有害事象の多くは，最終観察時点で転帰が未回復であった（2.7.4-2.5.1.1 項）。

AAA617 の用量調節（減量）に至った有害事象の発現割合は 5.7%（30/529 名）であった。発現割合が最も高かった事象は血小板減少症（1.9%）であり，次いで貧血（1.3%）であった（2.7.4-2.5.2.1 項）。

AAA617 の休薬に至った有害事象の発現割合は 16.1%（85/529 名）であった。発現割合が最も高かった事象は貧血（5.1%）であり，次いで血小板減少症（3.6%），白血球減少症（1.5%）であった（2.7.4-2.5.3.1 項）。

BSC/BSoC の投与中止，用量調節（減量），及び休薬に至った有害事象の発現状況は，それぞれ 2.7.4-2.5.1.1 項，2.5.2.1 項，及び 2.5.3.1 項に提示した。

A11201 試験（タキサン既治療集団）

タキサン既治療集団で AAA617 の投与中止に至った有害事象は，1 名に発現した血小板数減少（Grade 2）であった。本事象は AAA617 との関連ありと判断された。本事象は DCO 時点で未回復であった（2.7.4-2.5.1.3 項）。

治験薬の用量調節に至った有害事象は報告されなかった（2.7.4-2.5.2.3 項）。

治験薬の休薬に至った事象は，血小板数減少（Grade 2），歯痛（Grade 1），COVID-19 の疑い（Grade 1）が各 1 名に発現した。血小板数減少は，AAA617 との関連ありと判断され AAA617 の休薬後，軽快した。本事象は，上記の AAA617 の投与を中止した被験者と同一被験者で発現した。歯痛は，BSC/BSoC との関連ありと判断され BSC/BSoC を休薬したものの，DCO 時点で未回復であった。COVID-19 の疑いは，治験薬との関連なしと判断され，AAA617 の休薬後に回復した（2.7.4-2.5.3.3 項）。

5.2.2 タキサン未治療集団

5.2.2.1 比較的よくみられる有害事象

PSMAfore 試験

有害事象の発現割合は AAA617 群 98.7%（224/227 名），ARSI 群 97.4%（226/232 名）であり，投与群間で同程度であった（以下同順）。SOC 別で，いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 40%以上）は，胃腸障害（81.9%，41.8%），一般・全身障害および投与部位の状態（65.2%，65.5%），筋骨格系および結合組織障害（48.0%，62.5%）であった。また，AAA617 群で ARSI 群に比べ発現割合が 10%以上高かった事象は，上述の胃腸障害に加え，血液およびリンパ系障害（33.9%，22.4%）であった（2.7.4-2.2.1.2 項）。

PT 別で，いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 30%以上）は，口内乾燥（57.7%，2.6%），無力症（32.6%，28.9%），悪心（31.7%，11.6%）であった。AAA617 群で ARSI 群に比べ発現割合が 5%以上高かった事象は，上記の口内乾燥及び悪心に加え，貧血（26.9%，19.0%），便秘（22.0%，14.2%），下痢（16.7%，9.1%），嘔吐（11.5%，4.7%），味覚不全（8.4%，2.6%）であった（2.7.4-2.2.2.2 項）。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は，AAA617 群で ARSI 群に比べ高かった（AAA617 群 87.7%，ARSI 群 63.8%，以下同順）。AAA617 群で発現割合が 10%以上であった事象は，口内乾燥（55.5%，0.9%），悪心（26.0%，3.4%），無力症（24.2%，22.0%），疲労（18.5%，18.5%），貧血（14.5%，3.9%），食欲減退（14.1%，8.6%）であった。このうち，AAA617 群で ARSI 群に比べ発現割合が 10%以上高かった事象は，上記の口内乾燥，悪心，貧血であった（2.7.4-2.2.3.2 項）。

重症度別で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AAA617 群で ARSI 群に比べ低かった（AAA617 群 35.7%，ARSI 群 48.3%，以下同順）。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった Grade 3 以上の事象は，貧血（6.2%，6.9%）のみであった。治験薬との関連ありと判断された Grade 3以上の有害事象の発現割合は，群間で同程度であった（11.9%，12.5%）。AAA617群で発現割合が 1%以上（3 名以上に発現）であった事象は，貧血（3.1%，7 名），リンパ球数減少（2.6%，6 名），血小板減少症（1.3%，3 名）であった（2.7.4-2.2.4.2 項）。

A11201 試験（タキサン未治療集団）

タキサン未治療集団での有害事象の発現割合は 94.4%（17/18 名）であった。SOC 別で，発現割合が最も高かった事象は胃腸障害（55.6%）であり，次いで一般・全身障害および投与部位の状態及び臨床検査（各 38.9%）であった（2.7.4-2.2.1.3 項）。

PT 別で，発現割合が最も高かった事象は便秘（38.9%）であり，次いで，血小板数減少（27.8%），食欲減退（22.2%）であった（2.7.4-2.2.2.3 項）。

AAA617 との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 66.7%（12/18 名）であった。最もよくみられた事象は便秘及び血小板数減少（各 4 名，22.2%）であり，次いで貧血及び味覚不全（各 3 名，16.7%），白血球減少症，血小板減少症，ドライアイ，口内乾燥，悪心，倦怠感，及び食欲減退（各 2 名，11.1%）であった（2.7.4-2.2.3.3 項）。

重症度別で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 27.8%（5/18 名）であった。PT 別の内訳は，血小板数減少が 2 名であり，その他の事象（貧血，好中球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，肝機能異常，肝機能検査異常，肺の悪性新生物，疼痛，不全対麻痺）は各 1 名であった。このうち，血小板数減少及び好中球数減少（同一被験者に発現），肝機能検査異常（各 1 名）は治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.2.4.3 項）。

タキサン未治療集団で，有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。

5.2.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.2.1 死亡

PSMAfore 試験

ランダム化治療下での安全性の評価期間中（5.1.1 項）に，AAA617 群の 227 名中 4 名（1.8%），ARSI 群の 232 名中 9 名（3.9%）が死亡した。疾患進行（前立腺癌）による死亡は，AAA617 群で 0 名，ARSI 群で 4 名（1.7%）であった。

死亡に至った有害事象は，AAA617 群で 4 名（1.8%），ARSI 群で 5 名（2.2%）に発現した。いずれの群でも 2 名以上に発現した事象はなかった。治験薬との関連ありと判断された死亡は AAA617 群では報告されず，ARSI 群の 1 名（脳卒中）に報告された。

クロスオーバー治療下での安全性の評価期間中（5.1.1 項）に，AAA617 にクロスオーバーした 134 名中 10 名（7.5%）が死亡した。死因は，7 名が疾患進行（前立腺癌）であった。残る 3 名の死因は心肺停止，全身健康状態悪化，硬膜下血腫（各 1 名）であり，いずれの事象も AAA617 との関連なしと判断された（2.7.4-2.3.2 項）。

A11201 試験（タキサン未治療集団）

治験薬投与下での安全性の評価期間中（5.1.1 項）に，死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。

主要解析の DCO までに 18 名中 4 名が死亡した。死因は，3 名が疾患進行（前立腺癌），残る 1 名が急性肺損傷であった。本事象は有害事象報告期間の後に発現したため，有害事象として報告されなかった。本被験者の死亡は治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.3.3 項）。

5.2.2.2.2 その他の重篤な有害事象

PSMAfore 試験

重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 群（20.3%，46/227 名）で ARSI 群（32.3%，75/232 名）に比べ低かった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった事象は脊髄圧迫（AAA617 群 0.4%，ARSI 群 2.2%，以下同順）であった。PT 別で，いずれかの群で発現割合が 1%以上（3 名以上に発現）であった事象は，貧血（AAA617 群 1.8%，ARSI 群 1.3%），尿路感染（1.8%，1.7%），敗血症（1.3%，0%），急性腎障害（0.9%，1.7%），大腿骨骨折（0.9%，1.3%），背部痛（0.4%，1.7%），COVID-19（0.4%，1.3%），呼吸困難（0.4%，1.3%），疼痛（0.4%，1.7%），病的骨折（0.4%，1.3%），肺炎（0.4%，1.3%），脊髄圧迫（0.4%，2.2%），尿閉（0.4%，1.3%），血尿（0%，1.3%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 群で 2.6%（6/227 名），ARSI 群で 2.6%（6/232 名）であり，群間で同様であった。PT 別では，AAA617 群の 3 名（1.3%）に発現した貧血を除き，その他の事象はいずれも各 1 名の発現であった（2.7.4-2.4.2 項）。

A11201 試験（タキサン未治療集団）

タキサン未治療集団で，重篤な有害事象の発現割合は 11.1%（2/18 名）であった。PT 別の内訳は，肺の悪性新生物及び不全対麻痺（各 1 名）であった。いずれの事象も AAA617 との関連なしと判断され，AAA617 に対する処置はなく，最終観察時点で転帰は未回復であった。肺の悪性新生物の詳細は，2.7.4-2.6.7.3 項に示した（2.7.4-2.4.3 項）。

タキサン未治療集団で，重篤な有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。

5.2.2.2.3 その他の重要な有害事象

PSMAfore 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AAA617 群で 5.7%（13/227 名），ARSI 群で 5.2%（12/232 名）であり，群間で同程度であった。AAA617 群で発現割合が最も高かった事象は口内乾燥及び血小板減少症（各 1.3%，3 名）で，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。このうち，AAA617 との関連ありと判断されたのは，血小板減少症及び口内乾燥（各 3 名），貧血（1 名）であり，DCO 時点で未回復であった血小板減少症（2 名）及び貧血（1 名）を除き，AAA617 の投与中止により回復又は軽快した。ARSI 群では，発現割合が最も高かった事象は呼吸困難，疲労，及び脊髄圧迫（各 0.9%，2 名）で，その他の事象はいずれも各 1 名の発現であった（2.7.4-2.5.1.2 項）。

治験薬の用量調節に至った有害事象の発現割合は，AAA617 群で 3.5%（8/227 名），ARSI 群で 15.5%（36/232 名）であった。AAA617 群で発現割合が最も高かった事象は口内乾燥（0.9%，2 名）で，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。ARSI 群では，疲労（4.7%，11 名）及び無力症（4.3%，10 名）の発現割合が高かった（2.7.4-2.5.2.2 項）。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は，AAA617 群で 12.3%（28/227 名），ARSI 群で 19.4%（45/232 名）であった。AAA617 群で発現割合が最も高かった事象は COVID-19（3.1%，7 名）で，次いで，貧血（1.8%，4 名），白血球数減少及び好中球減少症（各 0.9%，2 名）であった（2.7.4-2.5.3.2 項）。

A11201 試験（タキサン未治療集団）

タキサン未治療集団で，治験薬（AAA617）の投与中止に至った有害事象及び用量調節に至った有害事象は報告されなかった（2.7.4-2.5.1.3 項，2.5.2.3 項）。

休薬に至った事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 4）が各 1 名（同一被験者）に発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.5.3.3 項）。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

AAA617 の注目すべき有害事象を定義し（2.7.4-Table 1-4，5.1.1 項），その発現状況を試験別に評価した（Table 5-3）。

VISION 試験のタキサン既治療集団で，発現割合に群間差（10%以上）がみられた注目すべき有害事象は骨髄抑制及び口内乾燥であり，いずれも AAA617 + BSC/BSoC 群で発現割合が高かった。骨髄抑制に関連する事象の詳細は後述する。口内乾燥に関連する事象は，患者の QOL への影響はほとんどないと考えられ，投与中止を要することはまれであり，管理可能であった（2.7.4-2.6.2 項）。

PSMAfore 試験のタキサン未治療集団で，発現割合に群間差（5%以上）がみられた注目すべき有害事象は骨髄抑制，口内乾燥，及びドライアイであり，いずれも AAA617 群で発現割合が高かった。骨髄抑制に関連する事象の詳細は後述する。口内乾燥及びドライアイに関連する事象は，患者の QOL への影響はほとんどないと考えられ，投与中止を要することはまれであり，管理可能であった（2.7.4-2.6.2 項，2.6.6 項）。

Table 5-3　注目すべき有害事象の概要（VISION 試験 FAS safety set，PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS）

	VISION 試験				PSMAfore 試験				A11201 試験					
	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529		BSC/BSoC only N=205		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 All N=30	
Safety topic	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
骨髄抑制	252 (47.6)	124 (23.4)	36 (17.6)	14 (6.8)	86 (37.9)	30 (13.2)	54 (23.3)	20 (8.6)	3 (25.0)	0	7 (38.9)	2 (11.1)	10 (33.3)	2 (6.7)
口内乾燥	208 (39.3)	0	2 (1.0)	0	138 (60.8)	2 (0.9)	6 (2.6)	0	3 (25.0)	0	2 (11.1)	0	5 (16.7)	0
肝毒性	54 (10.2)	15 (2.8)	16 (7.8)	5 (2.4)	30 (13.2)	13 (5.7)	31 (13.4)	11 (4.7)	0	0	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (10.0)	3 (10.0)
腎毒性	49 (9.3)	19 (3.6)	12 (5.9)	6 (2.9)	15 (6.6)	3 (1.3)	18 (7.8)	7 (3.0)	0	0	0	0	0	0
骨折	30 (5.7)	12 (2.3)	7 (3.4)	1 (0.5)	9 (4.0)	2 (0.9)	18 (7.8)	11 (4.7)	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	16 (3.0)	0	2 (1.0)	0	14 (6.2)	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
二次性悪性腫瘍	13 (2.5)	6 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.3)	1 (3.3)
QT 延長	11 (2.1)	9 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)	6 (2.6)	4 (1.7)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	7 (1.3)	5 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

Source：2.7.4-Table 2-17

Numbers (n) represent counts of subjects.

VISION 試験の AAA617 + BSC/BSoC 群の All grades で降順

Summary of adverse events that occurred:

VISION 試験: on or after start of randomized treatment up to 30 days after last administration of randomized treatment or prior to the initiation of subsequent anticancer treatment.

PSMAfore 試験: on or after first dose of study treatment to the earlier of below dates -1.) latest of end of treatment disposition date + 30 days or (last dose date of ARDT + 30 days or last dose date of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 + 41 days), as applicable; 2.) the day before start of crossover treatment, if applicable.

A11201 試験: from the first administration date of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 to the last [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 administration date + 41 days or Disposition Event Date on Treatment Disposition + 30 days (or last BSC/BSoC date + 30 days for post-taxane population), whichever is later.

MedDRA version 26.1 , CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted].

本項では，特に重要である骨髄抑制及び腎毒性について要約する。骨髄抑制は，放射線により骨髄での血球産生が阻害される可能性があることから，腎毒性は，近位尿細管が PSMA の発現部位であること，また AAA617 は腎臓を介して排泄されることから，注目すべき有害事象として選択した。なお，これらのリスクは，最新の EU RMP（Version 1.2）で重要な特定されたリスクに分類されている。その他の注目すべき有害事象の検討結果は 2.7.4-2.6 項に示した。

骨髄抑制は，タキサン既治療及びタキサン未治療のいずれの集団でも，AAA617 を投与された被験者で関連する事象の発現割合が高かったものの，加療や減量又は休薬によりほとんどの被験者が AAA617 の投与を継続しており，管理可能であった。一方，多くの被験者で最終観察時点で転帰は未回復であり，骨髄抑制は AAA617 を投与された被験者でのリスクであることが確認された。このため，患者を慎重にモニタリングし，高度の血球数減少が認められた場合には AAA617 の投与を減量，休薬，又は中止する等の処置が必要である。

腎毒性は，AAA617 を投与された患者では腎臓の放射線被ばくが高くなる可能性があるものの，タキサン既治療及びタキサン未治療のいずれの集団でも，AAA617 投与後に発現した腎毒性に関連する事象は主に低グレードで，ほとんどが血中クレアチニン増加及び急性腎障害であり，管理可能かつ可逆的であった。腎毒性が AAA617 の投与による安全性上の大きな懸念であることを示す所見は認められなかった。

骨髄抑制及び腎毒性の検討結果の詳細を次項以降に示す。

さらに，長期追跡調査期のデータから，骨髄抑制及び腎毒性について，タキサン既治療及びタキサン未治療のいずれの集団でも，AAA617 の投与による遅発性放射線毒性を示唆する所見は認められなかった。

また，タキサン既治療及びタキサン未治療のいずれの集団でも，注目すべき有害事象の発現状況に日本人（A11201試験）と外国人（VISION試験，PSMAfore試験）で大きな違いはなかった。

5.3.1 タキサン既治療集団

5.3.1.1 骨髄抑制

5.3.1.1.1 VISION 試験

投与期での「骨髄抑制」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（47.6%）で BSC/BSoC 群（17.6%）に比べ高かった（Table 5-3）。PT 別の主な事象（いずれかの群で 10%以上）は，貧血（AAA617 + BSC/BSoC 群 31.9%，BSC/BSoC 群，13.2%，以下同順）が最も多く，次いで血小板減少症（17.2%，4.4%），リンパ球減少症（14.2%，3.9%），白血球減少症（12.5%，2.0%）の順であった。AAA617 + BSC/BSoC 群で，「骨髄抑制」の事象は，ほとんどの被験者で治験薬との関連ありと判断された。最終観察時点で，両群ともに多くの被験者で転帰は未回復であった。

Grade 3 以上（AAA617 + BSC/BSoC 群 23.4%，BSC/BSoC 群 6.8%，以下同順）及び重篤な有害事象（5.1%，0.5%）の発現割合は，いずれも AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ高か

った。AAA617 + BSC/BSoC 群での重篤な事象の PT 別の内訳は，貧血（2.8%）が最も多く，次いで汎血球減少症（1.1%），血小板減少症（0.6%），発熱性好中球減少症及び白血球減少症（各 0.4%），骨髄機能不全及び好中球減少症（各 0.2%）であった。これらの事象は，ほとんどが治験薬との関連ありと判断され，最終観察時点で約半数の被験者が未回復（死亡に至った被験者を含む）であった。AAA617 の投与中止に至った事象が 7.0%の被験者に認められ，AAA617 の投与中止後も最終観察時点で未回復であった被験者がほとんどであった。

治験薬との関連ありと判断された死亡に至った有害事象が AAA617 + BSC/BSoC 群の 3 名で報告され，PT 別の内訳は汎血球減少症による死亡が 2 名，骨髄機能不全による死亡が 1 名であった。各被験者の経過の詳細を 2.7.4-Table 7-4 に提示した。

「骨髄抑制」は，遅発性放射線毒性に関連するリスクとして，AAA617 の長期安全性の観点から特に重要であると考えられる。長期追跡調査期での「骨髄抑制」の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群 10.0%，BSC/BSoC 群 10.2%（以下同順），Grade 3 以上の事象が 5.5%，6.3%であり，投与期に受けたランダム化治療によらず群間で同程度であった。Grade 5 の事象はいずれの群でも報告されなかった（2.7.4-2.6.1.1 項）。

5.3.1.1.2 A11201 試験（タキサン既治療集団）

投与期での「骨髄抑制」の発現割合は 25.0%（3 名）であった（Table 5-3）。A11201 試験の被験者数は少なく厳密な比較は困難であるものの，発現割合は VISION 試験の AAA617 + BSC/BSoC 群（47.6%）に比べ低かった。PT 別の主な事象（2 名以上に発現）は，貧血（25.0%，3 名），血小板数減少（16.7%，2 名）であった。「骨髄抑制」の事象は，貧血 1 件を除くすべての事象が AAA617 との関連ありと判断された。最終観察時点で，事象を発現した 3 名中 2 名で転帰は未回復であった。

Grade 3 以上及び重篤な有害事象は報告されなかった。1 名で，血小板数減少により AAA617 の休薬に至り事象は軽快したが，その後，同事象により AAA617 の投与中止に至った。本事象は最終観察時点で未回復であった（2.7.4-2.6.1.3 項）。

タキサン既治療集団で認められた「骨髄抑制」の発現状況は，日本人（A11201 試験）と外国人（VISION 試験）で大きな違いはなかった。

5.3.1.2 腎毒性

5.3.1.2.1 VISION 試験

投与期での「腎毒性」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（9.3%）で BSC/BSoC 群（5.9%）に比べわずかに高かった（Table 5-3）。PT 別の主な事象（いずれかの群で 3%以上）は，血中クレアチニン増加（AAA617 + BSC/BSoC 群 5.7%，BSC/BSoC 群 2.4%，以下同順），急性腎障害（3.8%，3.9%）であった。なお，急性腎障害はクレアチニン増加に伴う症状として認められる場

合が多い。AAA617 + BSC/BSoC 群で，「腎毒性」の事象は，約 4 割の被験者で治験薬との関連ありと判断され，最終観察時点で約 6 割の被験者で転帰は回復，約 4 割で未回復であった。

Grade 3 以上の発現割合は同程度であり（AAA617 + BSC/BSoC 群 3.6%，BSC/BSoC 群 2.9%），Grade 4 又は 5 の事象はいずれの群でも認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（1.9%，10 名）で BSC/BSoC 群（3.4%，7 名）よりわずかに低かった。AAA617 + BSC/BSoC 群でみられた重篤な事象の PT 別の内訳は，10 名全員で急性腎障害であった。このうち治験薬との関連ありと判断されたのは 2 名のみで，いずれの事象も AAA617 に対する処置なく回復した。なお，重篤な急性腎障害は BSC/BSoC 群でも 6 名（2.9%）に認められた。AAA617 に対する処置を要した事象は少なく，発現した被験者のほとんどで投与継続が可能であった。AAA617 の投与中止に至った事象が 1 名（0.2%）で認められた。PT で血中クレアチニン増加（Grade 2，非重篤，治験薬との関連なし）であり，投与中止により回復した。

「腎毒性」は，遅発性放射線毒性に関連するリスクとして，AAA617 の長期安全性の観点から特に重要であると考えられる。長期追跡調査期での「腎毒性」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群 1.5%，BSC/BSoC 群 2.0%と低く，投与期に受けたランダム化治療によらず群間で同程度であった。Grade 3 以上の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（0.8%）で BSC/BSoC 群（0%）に比べわずかに高かった。死亡に至った有害事象（Grade 5）として AAA617 + BSC/BSoC 群の 1 名で急性腎障害が報告された。本被験者は，AAA617 の初回投与から約 1 年 5 ヵ月後，AAA617 の最終投与から約 10 ヵ月後に急性腎障害により死亡した（2.7.4-2.6.4.1 項）。

5.3.1.2.2 A11201 試験（タキサン既治療集団）

投与期に「腎毒性」の事象は発現しなかった（2.7.4-2.6.4.3 項）。

5.3.2 タキサン未治療集団

5.3.2.1 骨髄抑制

5.3.2.1.1 PSMAfore 試験

投与期での「骨髄抑制」の発現割合は，AAA617 群（37.9%）で ARSI 群（23.3%）に比べ高かった（Table 5-3）。PT 別の主な事象（いずれかの群で 5%以上）は，貧血（AAA617 群 26.9%，ARSI 群 19.0%，以下同順）が最も多く，次いで血小板減少症（7.5%，3.0%），好中球減少症（5.7%，0.9%）の順であった。AAA617 群で，「骨髄抑制」の事象は，多くの被験者で治験薬との関連ありと判断された。最終観察時点で，両群ともに半数以上の被験者で転帰は未回復であった。

Grade 3 以上の発現割合は AAA617 群（13.2%）で ARSI 群（8.6%）に比べ高く，重篤な有害事象の発現割合は AAA617 群（3.1%）で ARSI 群（1.3%）に比べわずかに高かった。Grade 5 の事象はいずれの群でも報告されなかった。AAA617 群で，Grade 3 以上の「骨髄抑制」は，約半数が治

験薬との関連ありと判断されたが，最終観察時点でその多くが AAA617 に対する処置なく又は処置により回復又は軽快した。AAA617 群での重篤な有害事象の PT 別の内訳は，貧血（1.8%）が最も多く，次いで，発熱性好中球減少症及び血小板減少症（各 0.9%），好中球減少症（0.4%）であった。このうち AAA617 との関連ありと判断されたのは貧血（3 名，Grade 2：1 名，Grade 3：2 名）及び血小板減少症（1 名，Grade 4，Grade 3 の貧血と同一被験者に発現）であった。Grade 3 の貧血 1 件は AAA617 の投与中止後も未回復であったが，その他の事象は AAA617 に対する処置なし又は休薬により回復又は軽快した。AAA617 の投与中止に至った事象が 6 名（2.6%）で認められ，このうち 2 名は投与中止により回復，残る 4 名は未回復であった。

Lu-PSMA-617 safety set で，長期追跡調査期での「骨髄抑制」の発現割合は，投与期の AAA617 群（37.9%）に比べ低かった（AAA617 群 15.0%，AAA617 crossover の被験者 13.4%，AAA617 all の被験者 14.4%，以下同順）。Grade 3 以上の有害事象の発現割合も投与期の AAA617 群（13.2%）に比べ低かった（7.9%，6.0%，7.2%）。

長期追跡調査期に，AAA617 群の 1 名が骨髄機能不全により死亡した。本被験者は，Day 175 に AAA617 の最終投与を受け，Day 281 に骨髄機能不全を発現し，Day 283 に同事象により死亡した。本事象は，併存していた進行性の転移性骨疾患に起因したと考えられたことから，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.6.1.2 項）。

5.3.2.1.2 A11201 試験（タキサン未治療集団）

投与期での「骨髄抑制」の発現割合は 38.9%（7 名）であった（Table 5-3）。A11201 試験の被験者数は少なく厳密な比較は困難であるものの，発現割合は PSMAfore 試験の AAA617 群（37.9%）と同程度であった。PT 別の主な事象（3 名以上に発現）は，血小板数減少（27.8%，5 名），貧血（16.7%，3 名）であった。「骨髄抑制」の事象は，ほとんどが AAA617 との関連ありと判断された。最終観察時点で，事象を発現した 7 名中 6 名で転帰は未回復であった。

Grade 3 の有害事象が 2 名で 4 件認められ，いずれも非重篤と判断された。Grade 3 の事象の PT 別の内訳は血小板数減少（2 名），貧血及び好中球数減少（各 1 名）であった。このうち AAA617 との関連ありと判断された事象は血小板数減少及び好中球数減少（同一被験者に発現）であり，いずれの事象も AAA617 に対する処置なく，血小板数減少は軽快，好中球数減少は回復した。Grade 4 又は 5 の事象及び重篤な有害事象は報告されなかった。また，事象を発現した 7 名全員で，AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった（2.7.4-2.6.1.3 項）。

タキサン未治療集団で認められた「骨髄抑制」の発現状況は，日本人（A11201 試験）と外国人（PSMAfore 試験）で大きな違いはなかった。

5.3.2.2 腎毒性

5.3.2.2.1 PSMAfore 試験

投与期での「腎毒性」の発現割合は，AAA617 群 6.6%，ARSI 群 7.8%であり，群間で同程度であった（Table 5-3）。PT 別の主な事象（いずれかの群で 3%以上）は，血中クレアチニン増加（AAA617 群 4.4%，ARSI 群 3.0%，以下同順），急性腎障害（2.2%，3.9%）であった。治験薬との関連ありと判断された事象は，AAA617 群でのみ 7 名（3.1%）に認められた。AAA617 群で，最終観察時点で，事象を発現した被験者の多くで転帰は回復であった。

Grade 3以上（AAA617群1.3%，ARSI群3.0%，以下同順）及び重篤な有害事象（0.9%，2.2%）の発現割合は，いずれも AAA617 群で ARSI 群に比べわずかに低かった。Grade 4 の事象は ARSI 群の 1 名のみで，Grade 5 の事象はいずれの群でも認められなかった。AAA617 群でみられた PT 別の重篤な有害事象は急性腎障害（2 名，いずれも Grade 3）及び腎不全（1 名，Grade 3，重篤な急性腎障害と同一被験者に発現）であった。いずれも治験薬との関連なしと判断され，AAA617 に対する処置なし，休薬，又は投与中止により回復した。AAA617 に対する処置を要した事象は少なく，事象を発現した被験者のほとんどで投与継続が可能であった。AAA617 の投与中止に至った事象は，上記の重篤と判断された急性腎障害のみで，投与中止により回復した。

Lu-PSMA-617 safety set で，長期追跡調査期での「腎毒性」の発現割合は，投与期の AAA617 群（6.6%）に比べ低かった（AAA617 群 1.3%，AAA617 crossover の被験者 1.5%，AAA617 all の被験者 1.4%，以下同順）。Grade 3 以上の有害事象の発現割合も投与期の AAA617 群（1.3%）に比べわずかに低かった（0.4%，1.5%，0.8%）。

長期追跡調査期に，クロスオーバーにより AAA617 を投与された ARSI 群の 1 名が腎不全により死亡した。本被験者は，AAA617 の投与を Crossover Day 1 に開始し，Crossover Day 210 に最終投与を受けた後，Crossover Day 397 に腎不全を発現し，同日に同事象により死亡した。本事象は治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.6.4.2 項）。

5.3.2.2.2 A11201 試験（タキサン未治療集団）

投与期に「腎毒性」の事象は発現しなかった（2.7.4-2.6.4.3 項）。

5.4 臨床検査

5.4.1 血液学的検査

タキサン既治療集団（VISION 試験），タキサン未治療集団（PSMAfore 試験）ともに，血液学的検査値異常は AAA617 を投与された被験者で高頻度にみられ，かつ高グレードの異常の発現割合も高く，これは骨髄抑制に関連する有害事象の発現割合が高かったことと一貫する結果であった。一方，長期追跡調査期には，発現割合及び重症度（グレード）ともに群間で同程度となり，AAA617 を投与された被験者では投与期に比べ低下した。

日本人（A11201 試験）での発現状況も，外国人（VISION 試験，PSMAfore 試験）と大きな違いはなかった（2.7.4-3.1 項）。

5.4.2 血液生化学的検査

タキサン既治療集団（VISION 試験），タキサン未治療集団（PSMAfore 試験）ともに，血液生化学的検査値異常の発現状況，及び肝機能検査値のカテゴリー解析に基づく肝機能検査値異常の発現状況は，群間で同様であった。AAA617 の投与後に安全性の懸念を示すような一定の傾向や，臨床的に問題となる血液生化学的検査値の異常又は変動は認められなかった。

日本人（A11201 試験）での発現状況も，外国人（VISION 試験，PSMAfore 試験）と大きな違いはなかった。

タキサン未治療集団（PSMAfore 試験）で，eGFR 悪化の初回発現までの期間は群間で同様であった（2.7.4-3.2 項）。

5.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

5.5.1 バイタルサイン

タキサン既治療集団，タキサン未治療集団ともに，AAA617 を投与された被験者で，ベースラインから 10%以上（又は超）の体重減少が比較的高頻度（10%以上）に認められた。その他の項目の発現割合はいずれも 10%未満であり，AAA617 の投与後に臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4-4.1 項）。

5.5.2 心電図

タキサン既治療集団，タキサン未治療集団ともに，AAA617 の投与後に臨床的に問題となる心電図の異常は認められなかった（2.7.4-4.2 項）。

5.5.3 長期追跡調査期間中の有害事象

タキサン既治療集団，タキサン未治療集団ともに，長期追跡調査期に収集した有害事象のデータから，AAA617 の投与による遅発性の有害事象の発現や新たな安全性の懸念を示す所見は認められなかった（2.7.4-4.3 項）。

5.6 部分集団での検討

部分集団解析の結果，特定の部分集団に対する安全性上の懸念は示唆されなかった。

5.6.1 内因性要因

外国試験併合データのうち AAA617 が投与された被験者のデータを対象に，年齢，人種，ベースラインの eGFR，ベースラインの肝機能検査値の要因別に，有害事象の概要（関連別，重症度別，重篤度別）を評価した。一部の部分集団は他の部分集団と比べて被験者数が少なく，結果の

解釈には注意を要するものの，有害事象の発現状況に部分集団間で大きな違いはなかった（2.7.4-5.1 項）。

5.6.2 外因性要因

VISION 試験を対象に，ベースライン時の BSC/BSoC 治療の一部としての ARSI の使用有無，AAA617 のサイクル数，及びランダム化治療中の BSC/BSoC 治療の一部としての ARSI の併用有無，放射線療法の併用有無，骨吸収抑制薬の併用有無の要因別に，有害事象の概要（関連別，重症度別，重篤度別）を評価した。

AAA617 のサイクル数別の検討では，AAA617 のサイクル数が多い部分集団に特有の安全性上の懸念は示唆されなかった。放射線療法の併用有無別の検討では，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群のいずれでも，放射線療法の併用なしの集団に比べ，併用ありの集団で高かった。ただし，放射線療法を併用していた被験者数は少ないため，結果の解釈には注意を要する。

その他の評価項目では，一部の部分集団は他の部分集団と比べて被験者数が少なく，結果の解釈には注意を要するものの，部分集団間で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった（2.7.4-5.2 項）。

5.7 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

「2.7.4 臨床的安全性」の 6 項を参照。

5.8 安全性に関するその他の事項

薬物相互作用，妊娠及び授乳時の使用，過量投与，薬物乱用，離脱症状及び反跳現象，腎臓に対する被ばく線量の検討結果は「2.7.4 臨床的安全性」に提示した。

5.8.1 治験実施計画書からの逸脱の影響

VISION 試験及び PSMAfore 試験の治験実施計画書からの逸脱が安全性評価に及ぼす影響を評価するため，各試験で高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱の有無別に，ランダム化治療下での有害事象の発現状況を評価した（1.2.2 項，2.7.4-1.1.2.6 項）。

VISION 試験の最終解析のデータを用いて，試験手順又は評価に関する逸脱の有無別，選択・除外基準に関する逸脱の有無別，同意取得に関する逸脱の有無別に部分集団解析を実施した結果，部分集団間で観察された差異は両投与群に共通する特定の傾向を示すものではなく，これらの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。

PSMAfore 試験の 3 回目の中間解析のデータを用いて，GCP 不遵守に関する逸脱の有無別，治験薬投与に関する逸脱の有無別，治験中止手順の不履行に関する逸脱の有無別に部分集団解析を実施した結果，部分集団間で観察された差異は両投与群に共通する特定の傾向を示すものではなく，これらの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（2.7.4-5.10 項）。

5.8.2 治験薬の投与中止後の抗腫瘍療法

PSMAfore 試験を対象に，治験薬の投与中止後の抗腫瘍療法を解析した。FAS で投与中止後に 1 種類以上の抗腫瘍療法（化学療法を含む）を受けた被験者の割合は，AAA617 群で ARSI 群に比べ高かった（AAA617 群 56.0%，ARSI 群 44.9%，クロスオーバーした被験者 45.5%，以下同順）。薬剤別ではドセタキセルが最も多かった（45.3%，39.7%，40.3%）（PSMAfore 試験-Table 14.2-16.3）。

FAS で治験薬の投与中止後に化学療法を受けなかった理由として最も多かったのは，疾患進行のエビデンスがないためであった（16.7%，12.0%，20.1%）（PSMAfore 試験-Table 14.2-16.10）。

Safety set で治験薬の投与中止後にドセタキセルを投与された被験者は 42.9%（197/459 名）であり，曝露期間の中央値（範囲）は AAA617 群で 3.1（0.03～14.85）ヵ月，ARSI 群で 3.4（0.03～17.91）ヵ月であった（SCS Appendix 1-PSMAfore-Table 1-3）。

以上を踏まえると，AAA617 による治療が，後治療として抗腫瘍療法を受けるために適した患者の全身状態に対し悪影響を及ぼすことはなかったと考えられる。

5.9 安全性の結論

タキサン既治療集団

ARSI 及びタキサン系薬剤既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者に対する AAA617 の安全性は，主に外国第 III 相試験である VISION 試験の最終解析の結果，及び国内第 II 相試験である A11201 試験（パート 1 及び 2）の主要解析の結果に基づき評価した。

VISION 試験の結果，有害事象の発現割合及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった（群間差 10%以上）。重篤な有害事象及び Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合も同様であった（群間差 5%以上）。死亡に至った有害事象の発現割合は群間で同程度であった。AAA617 + BSC/BSoC 群でより高頻度に認められた事象は，疲労，口内乾燥，胃腸障害（悪心，下痢，嘔吐），骨髄抑制（貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症），尿路感染であった。Grade 3 以上の事象は主に骨髄抑制に関連する事象であり，これらの事象は血中又は転移性骨病変近傍の骨髄中の前駆細胞の高い放射線感受性に起因する可能性があるが，一方で，前治療による骨髄障害が影響している可能性も考えられる。全体として，有害事象は概ね一過性で，加療や減量又は休薬により投与継続が可能であり，管理可能であった（5.2.1 項）。

注目すべき有害事象のうち骨髄抑制及び腎毒性は特に重要であり，最新の EU RMP で重要な特定されたリスクに分類されている。骨髄抑制に関連する有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は，いずれも AAA617 + BSC/BSoC 群で発現割合が高かったものの，加療や減量又は休薬によりほとんどの被験者が AAA617 の投与を継続しており，管理可能であった。一方，多くの被験者で最終観察時点で転帰は未回復であり，骨髄抑制は AAA617 を投与された被験者でのリスクであることが確認された。腎毒性に関連する有害事象は，AAA617 + BSC/BSoC 群で発現割合がわずかに高

かったものの，AAA617 投与後に発現した事象は主に低グレードで，ほとんどが血中クレアチニン増加及び急性腎障害であり，管理可能かつ可逆的であった。また，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は群間で同程度であり，腎毒性が AAA617 の投与による安全性上の大きな懸念であることを示す所見は認められなかった（5.3 項，5.3.1 項）。

長期追跡調査期の有害事象のデータから，AAA617 の投与による遅発性の有害事象の発現や新たな安全性の懸念を示す所見は認められなかった（5.5.3 項）。外国試験併合及び VISION 試験のデータを用いた部分集団解析の結果，特定の部分集団に対する安全性上の懸念は示唆されなかった（5.6 項）。

A11201 試験（パート 1 及び 2）の結果，日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

タキサン未治療集団

ARSI による治療歴がありタキサン系薬剤未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者に対する AAA617 の安全性は，主に外国第 III 相試験である PSMAfore 試験の 3 回目の中間解析の結果，及び国内第 II 相試験である A11201 試験（パート 3）の主要解析の結果に基づき評価した。

PSMAfore 試験の結果，AAA617 投与の忍容性及び安全性は良好であり，タキサン系薬剤既治療の mCRPC 患者で確認された良好な安全性プロファイルと一致していた。有害事象，投与中止に至った有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現割合は群間で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の重篤な有害事象，休薬に至った有害事象の発現割合は，AAA617 群で ARSI 群に比べ低かった（群間差 5%以上）。AAA617 群でより高頻度に認められた事象は，口内乾燥，胃腸障害（悪心，便秘，下痢，嘔吐），貧血であった。Grade 3 以上の事象は貧血が多かった（5.2.2 項）。

注目すべき有害事象のうち，骨髄抑制に関連する有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は AAA617 群で発現割合が高かったものの，加療や減量又は休薬によりほとんどの被験者が AAA617 の投与を継続しており，管理可能であった。一方，半数以上の被験者で最終観察時点で転帰は未回復であった。腎毒性に関連する有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は，発現割合が群間で同程度又は AAA617 群でわずかに低く，AAA617 の新たな安全性上の懸念は示唆されなかった（5.3 項，5.3.2 項）。

長期追跡調査期の有害事象のデータから，AAA617 の投与による遅発性の有害事象の発現や新たな安全性の懸念を示す所見は認められなかった（5.5.3 項）。外国試験併合データを用いた部分集団解析の結果，特定の部分集団に対する安全性上の懸念は示唆されなかった（5.6 項）。

全生存期間（OS）は安全性の指標でもある。すべての死亡を評価した結果，ARSI 投与との比較で，AAA617 投与による OS への悪影響の可能性や毒性の増加は認められなかったと考えられる（Table 4-6）。また，AAA617 による治療が，後治療として抗腫瘍療法を受けるために適した患者の全身状態に対し悪影響を及ぼすことはなかったと考えられる（5.8.2 項）。

A11201 試験（パート 3）の結果，日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より，骨髄抑制に注意する必要があるものの，多くの前治療歴を有するタキサン系薬剤既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者に対する AAA617 の安全性プロファイルは良好であった。また，タキサン系薬剤未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者でも AAA617 の忍容性及び安全性は良好であり，タキサン既治療の患者で確認された良好な安全性プロファイルと一致していた。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

前立腺癌は世界的に多い男性の癌であり，米国では男性でのがんによる死因の 2 位，欧州では男性でのがんによる死因の 3 位とされる。国内がん種別統計によると，男性では 2019 年の部位別の罹患率は前立腺癌が最も高く，2021 年の部位別がん死亡数は肺，大腸，胃，膵臓，肝臓に次いで前立腺が 6 番目に多かった。

前立腺癌患者のうち約 10%～20%は 5 年以内に CRPC となり，その後 3 年以内に半数以上が死亡する。mCRPC 患者の約 90%で骨転移が認められ，このうち約半数で 2 年以内に骨関連事象（骨痛，骨髄機能不全，骨折又は脊髄圧迫等）が発現し，QOL が著しく低下する。また，mCRPC の生存期間は 13～19 ヵ月と極めて予後不良である。

mCRPC 患者での治療の選好に関する研究結果では，mCRPC 患者が最も重要と考える治療ベネフィットは QOL（56%）であり，次いで PFS（52%），OS（48%），疼痛緩和（44%）と報告されている。したがって，mCRPC の治療では，疾患進行を遅らせ生存期間を延長するとともに，骨関連事象の発現を抑制し，QOL を改善することが重要である（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

過去 20 年間でさまざまな作用機序を有する mCRPC の治療薬が承認され，mCRPC の治療体系は大きく進化してきた。

現在，mCRPC の一次治療として最も一般的なのは，アビラテロン又はエンザルタミド等の ARSI である。また，二次治療としての ARSI の変更は各種治療ガイドラインにも記載されている治療選択肢である。タキサン系薬剤であるドセタキセル及びカバジタキセルは，ARSI に次いで頻繁に用いられており，特に内臓転移を有する症候性の患者に用いられる。しかしながら，タキサン系薬剤には血液毒性や神経障害等，患者の日常生活動作に悪影響を及ぼす副作用の問題があり，患者の状態や副作用の懸念から投与には慎重な判断を要する。

リアルワールドデータに基づく治療パターンの分析結果から，化学療法は mCRPC の三次治療として選択されているケースが多く，忍容性の観点を考慮して mCRPC に対する治療法が選択されている実状が示唆された。

このほかに，塩化ラジウム（Ra-223）は症候性骨転移を有し内臓転移を有さない mCRPC，PARP 阻害剤であるオラパリブ等は BRCA 遺伝子の修復変異を有する mCRPC，ペムブロリズマブは MSI 検査陽性又は MSI High の mCRPC を適応として承認されている。ただし，これらの治療薬の適応となる患者はごく一部である。対照的に，前立腺癌患者では高頻度に PSMA を発現していることが知られており，PSMA は前立腺癌の治療における新規の標的タンパク質として注目されている。PSMA 標的 RLT は，正常細胞と比較して高頻度に悪性前立腺癌細胞に高発現する細胞表面受容体を利用することにより，癌病変に特異的かつ選択的に治療することができる放射性治療薬である。放射性治療薬である AAA617 は ARSI 及びタキサン系薬剤による治療歴のある PSMA 陽性 mCRPC の成人患者に対する治療薬として既に欧米で承認されているが，国内では PSMA を標的とした RLT は承認されていない。

以上，1 種類以上の ARSI による治療歴があり，かつ 2 種類のタキサン系薬剤による治療歴がある（又は 1 種類のタキサン系薬剤による治療歴があるが 2 種類目のタキサン系薬剤による治療が適さない）mCRPC 患者では，利用可能な治療法が存在しないか，現在利用可能な治療法の有効性に関する十分な知見が得られていない。また，1 種類の ARSI による治療歴があり，かつタキサン系薬剤未治療の mCRPC 患者では，タキサン系薬剤に対する忍容性の観点から ARSI の切替え投与を考慮するものの，その有効性は限定的である。mCRPC 患者に対する一次治療及び二次治療以降の治療選択肢は限られており，良好なリスクベネフィットバランスを有する新しい治療選択肢が求められている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

PSMA 陽性 mCRPC 患者に対する AAA617 の主要なベネフィットとして，生存期間の延長，進行の抑制，腫瘍縮小効果，及び QOL の改善について評価した。

6.2.1 タキサン既治療集団でのベネフィット

タキサン既治療集団での AAA617 の主要なベネフィットの要約を Table 6-1 及び以下に示す。

Table 6-1 タキサン既治療集団での AAA617 の主要なベネフィットの要約（VISION 試験）

		^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
	HR (CI*)	**Median time in months (CI*)**	
rPFS (alternate PE) DCO 27-Jan-2021	0.40 (0.29, 0.57) p<0.001	8.7 (7.9, 10.8)	3.4 (2.4, 4.0)
OS (alternate PE) (final analysis) DCO 27-Jan-2021	0.62 (0.52, 0.74) p<0.001	15.3 (14.2, 16.9)	11.3 (9.8, 13.5)

		^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
TTSSE	0.50 (0.40, 0.62) p<0.001	11.5 (10.3, 13.2)	6.8 (5.2, 8.5)
FACT-P total score (time to worsening)	0.54 (0.45, 0.66)	5.7 (4.8, 6.6)	2.2 (1.8, 2.8)
BPI-SF Time to worsening in pain intensity	0.52 (0.43, 0.63)	5.9 (4.8, 6.9)	2.2 (1.8, 2.8)
	Odds Ratio (95% CI)	**Response rate**	
ORR (soft tissue only)	24.99 (6.05, 103.24) p<0.001	29.8%	1.7%
DCR (soft tissue only)	5.79 (3.18, 10.55) p<0.001	89.0%	66.7%

Source: VISION 試験-PA-Table 14.2.2.1, Table 14.2.1.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.8.1.2, Table 14.2.9.1.2
PE: primary endpoint
* rPFS は 99.2%CI，その他の評価項目は 95%CI

rPFS の延長

PSMA 陽性が確認されたタキサン既治療の mCRPC 患者を対象とした VISION 試験で，AAA617 と BSC/BSoC を併用投与したときに BSC/BSoC 単独投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある rPFS の延長が認められた。rPFS 中央値は BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 5.3 ヵ月延長し，rPFS イベントリスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 60%低下した。

事前に規定した rPFS の感度分析から rPFS 主要解析と一貫性のある結果が得られ，rPFS 主要解析結果の頑健性が示された。脱落による打切りの rPFS への影響を検討した感度分析は rPFS 主要解析と一貫性のある結果を示したことから，rPFS 主要解析の結果が支持された。また，rPFS のサブグループ解析も rPFS 主要解析と一貫性のある結果を示した。さらに，post hoc 解析として実施した補足的解析から rPFS 主要解析との一貫性が示され，治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書の改訂による rPFS 主要解析への影響は小さいことが示された。

OS の延長

VISION 試験で，AAA617 と BSC/BSoC を併用投与したときに BSC/BSoC 単独投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が認められた。OS 中央値は BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 4.0 ヵ月延長し，死亡リスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 38%低下した。

事前に規定した OS の感度分析から OS 最終解析と一貫性のある結果が得られ，OS 最終解析結果の頑健性が示された。脱落による打切りの OS への影響を検討した感度分析は OS 最終解析と一貫性のある結果を示したことから，OS 最終解析の結果が支持された。また，OS のサブグループ解析も OS 最終解析と一貫性のある結果を示した。さらに，post hoc 解析として実施した補足的解

析から OS 最終解析との一貫性が示され，治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書の改訂による OS 最終解析への影響は小さいことが示された。

その他の評価項目の有効性

VISION 試験では，その他の有効性評価項目で一貫して AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群を上回る改善を示した。

ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に改善した。評価可能病変を有する被験者での軟部組織病変を対象とした BICR 判定に基づく ORR 及び DCR はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に高かった。SSE 発現又は死亡のリスクは，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 50%低下した。

HRQoL は，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で悪化までの期間を延長させ，QOL が長期間維持された。AAA617+BSC/BSoC 群で疾患関連疼痛の悪化及び症候性骨関連事象の発現までの期間が延長したことは重要なベネフィットと考える。

日本人患者での有効性

A11201 試験で日本のタキサン既治療の mCRPC 患者を対象に AAA617 と BSC/BSoC を併用投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2，52.7）で，90% CI 下限は事前に設定した閾値（5%）を上回り，日本人でも腫瘍縮小効果が確認された。

A11201 試験のタキサン既治療集団での結果は VISION 試験と概ね同様であり，日本人患者でも VISION 試験で認められた AAA617 の有効性が期待できると考える。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ，限界，不確実性

VISION 試験では，複数の有効性評価項目で一貫して良好な有効性を示し，alternate primary endpoints である rPFS 及び OS の感度分析及びサブグループ解析の結果から rPFS 主要解析及び OS 最終解析の頑健性が示された。被験者及び実施医療機関のスタッフが RLT の実施を容易に判別できるため非盲検試験としたが，盲検下での独立した判定に基づき主要評価項目の rPFS を評価することで，非盲検デザインに関連するバイアスを軽減した。

A11201 試験はサンプルサイズが小さい単群試験であること，VISION 試験と異なりベースライン時に測定可能病変を有する患者のみを対象としたことから，結果の解釈には注意が必要である。

6.2.2 タキサン未治療集団でのベネフィット

タキサン未治療集団での AAA617 の主要なベネフィットの要約を Table 6-2 及び以下に示す。

Table 6-2 タキサン未治療集団での AAA617 の主要なベネフィットの要約（PSMAfore 試験）

		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
	HR (95% CI)	**Median time in months (95% CI)**	

		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
rPFS (primary) DCO 02-Oct-2022	0.41 (0.29, 0.56), one-sided p<0.0001	9.30 (6.77, NE)	5.55 (4.04, 5.95)
rPFS (updated) DCO 27-Feb-2024	0.49 (0.39, 0.61)	11.60 (9.30,14.19)	5.59 (4.21, 5.95)
OS (third interim analysis [ITT analysis]); DCO 27-Feb-2024	0.98 (0.75, 1.28); one-sided p-value: 0.44	23.66 (19.75, NE)	23.85 (20.60, 26.55)
TTSSE	0.41 (0.26, 0.63)	Not reached	17.97 (14.26, NE)
FACT-P total score (time to worsening)	0.61 (0.50, 0.75)	7.46 (6.08, 8.54)	4.27 (3.45, 4.50)
BPI-SF Time to worsening in pain intensity	0.72 (0.59, 0.88)	5.03 (4.40, 6.80)	3.65 (3.09, 4.37)
		Response rate (95% CI)	
ORR (soft tissue only)		41.3% (31.8, 51.4)	13.7% (7.7, 22.0)
PSA50 response		51.4% (44.6, 58.1)	17.3% (12.6, 22.8)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-1.1a, Table 14.2-1.1b, Table 14.2-2.1, Table 14.2-11.1, Table 14.2-12.1, Table 14.2-6.1, Table 14.2-13.1, Table 14.2-9.1

NE: Not estimable

rPFS の延長

PSMA 陽性が確認されたタキサン未治療の mCRPC 患者を対象とした PSMAfore 試験で，AAA617 を投与したときに ARSI の変更と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある rPFS の延長が認められた。rPFS 中央値は ARSI 群と比較して AAA617 群で 3.75 ヵ月延長し，rPFS イベントリスクは ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した。

3 回目の中間解析（DCO：2024 年 2 月 27 日）での rPFS 解析でのハザード比（95% CI）は 0.49（0.39，0.61）であり，rPFS 主要解析と同様の結果が得られた。また，事前に規定した rPFS の感度分析から rPFS 主要解析と一貫性のある結果が得られ，rPFS 主要解析の頑健性が示された。rPFS のサブグループ解析も rPFS 主要解析と一貫性のある結果を示した。さらに，post hoc 解析として実施した補足的解析から rPFS 主要解析との一貫性が示され，治験実施計画書からの逸脱による rPFS 主要解析への影響は小さいことが示された。

OS に対する有効性

3 回目の OS 中間解析での OS の結果は，AAA617 群では ARSI 群より明らかに短縮する傾向は認められなかった。OS の中央値は，AAA617 群で 23.66 ヵ月，ARSI 群で 23.85 ヵ月であった。3 回目の中間解析の DCO までに ARSI 群の 57.3%の被験者が AAA617 にクロスオーバーされ，OS の解析結果はクロスオーバーによる影響を受けた可能性が考えられる。IPCW 法を用いてクロスオーバーの影響を調整した OS ハザード比を推定した結果，OS に対するベネフィットは AAA617 群で ARSI 群を上回ることが示唆された。

その他の評価項目の有効性

PSMAfore 試験では，その他の有効性評価項目で一貫して AAA617 群で ARSI 群を上回る改善を示した。

新たな SSE 発現までの期間，PSA 奏効率，ORR，及び DCR はいずれも，ARSI 群と比較して AAA617 群で改善が認められた。SSE 発現又は死亡のリスクは ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した。PSA 奏効率は ARSI 群と比較して AAA617 群で高かった。評価可能病変を有する被験者での軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR 及び DCR はいずれも ARSI 群と比較して AAA617 群で高かった。

HRQoL は，ARSI 群と比較して AAA617 群で悪化までの期間を延長させ，QOL が長期間維持された。AAA617 群で疾患関連疼痛の悪化及び症候性骨関連事象の発現までの期間が延長したことは重要なベネフィットと考える。

日本人患者での有効性

A11201 試験で日本のタキサン未治療の mCRPC 患者に AAA617 を投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）で，90% CI 下限は事前に設定した閾値（12%）を上回り，日本人でも腫瘍縮小効果が確認された。

A11201 試験のタキサン未治療集団での結果は PSMAfore 試験と概ね同様であり，日本人患者でも PSMAfore 試験で認められた AAA617 の有効性が期待できると考える。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ，限界，不確実性

PSMAfore 試験では，複数の有効性評価項目で一貫して良好な有効性を示し，主要評価項目の感度分析及びサブグループ解析の結果から rPFS 主要解析の頑健性が示された。BICR 判定による画像診断に基づく進行は，クロスオーバーの適格性に関する厳格な要件であった。BICR 判定により進行が認められない場合，画像検査スケジュールに従って投与期間を超えて奏効を追跡調査する必要があった。この試験デザインにより，主要評価項目のイベントを最適に収集することができた。また，被験者及び実施医療機関のスタッフが RLT の実施を容易に判別できるため非盲検試験としたが，盲検下での独立した判定に基づき主要評価項目の rPFS を評価することで，非盲検デザインに関連するバイアスを軽減した。

PSMAfore 試験の主要な副次評価項目の OS は，クロスオーバーデザインにより交絡した。VISION 試験でみられた対照群での高い早期脱落を回避し，進行性疾患を有する患者集団に AAA617 へのアクセスを提供するため，PSMAfore 試験ではクロスオーバーを許容するデザインとした。クロスオーバーによる影響を調整するために RPSFT 法及び IPCW 法を用いて OS の補足的解析を実施した。RPSFT 法を用いたクロスオーバーの調整は，FAS でのハザード比が 1 に近く生存曲線が重なる場合には交絡を調整できないことがあることから，適切ではなかった。一方，IPCW 法ではクロスオーバーによるバイアスを除外し AAA617 と ARSI 間の真の治療効果を比較

した結果，OS に対するベネフィットが示された。Safety set を対象とした OS の補足的解析の結果から，FAS と一貫した結果が示された。

PSMAfore 試験での OS の検出力は 80%とデザインした。対照群の ARSI 群で半数を超える被験者がクロスオーバーして AAA617 の投与を受けたため，観察された効果が希釈され，試験の検出力が低下した可能性がある。

A11201 試験はサンプルサイズが小さい単群試験であること，PSMAfore 試験と異なりベースライン時に測定可能病変を有する患者のみを対象としていたことから，結果の解釈には注意が必要である。

6.3 リスク

6.3.1 タキサン既治療集団でのリスク

ARSI 及びタキサン系薬剤既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした外国試験である VISION 試験の結果，多くの前治療歴を有する患者集団で，BSC/BSoC との併用で AAA617 を投与したときの安全性プロファイルは良好であった。有害事象は，大部分が一過性であり管理可能であった。

ARSI 及びタキサン系薬剤既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした国内試験である A11201 試験（パート 1 及び 2）の結果，日本人でも BSC/BSoC との併用での AAA617 投与の安全性プロファイルは良好であり，日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

AAA617 の主要なリスクは，AAA617 の最新の EU RMP（Version 1.2）で重要な特定されたリスクである「骨髄抑制」及び「腎毒性」，並びに「Grade 3 以上の有害事象」とした。これらのリスクを，VISION 試験の最終解析の結果及び A11201 試験の主要解析の結果に基づき評価した。タキサン既治療集団での AAA617 の主要なリスクの要約を Table 6-3 及び以下に示す。

Table 6-3 タキサン既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者での AAA617 の主要なリスクの要約（VISION 試験 FAS safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS）

	VISION 試験				A11201 試験	
	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529		BSC/BSoC only N=205		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12	
主要なリスク	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
骨髄抑制	252 (47.6)	124 (23.4)	36 (17.6)	14 (6.8)	3 (25.0)	0
腎毒性	49 (9.3)	19 (3.6)	12 (5.9)	6 (2.9)	0	0
Grade 3 以上の有害事象	—	284 (53.7)	—	79 (38.5)	—	1 (8.3)

Source：Table 5-2，Table 5-3

Numbers (n) represent counts of subjects.

MedDRA version 26.1 , CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]

骨髄抑制

骨髄は放射線に対する感受性が高い。このため，放射線により骨髄での血球産生が阻害され，重度の感染症，貧血，出血等が発現する可能性があることから，骨髄抑制は AAA617 の EU RMP で重要な特定されたリスクに分類されている。

VISION 試験で，骨髄抑制に関連する事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群（47.6%）で BSC/BSoC 群（17.6%）に比べ高かった（Table 6-3）。貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症が高頻度に認められたが，これらの事象は適切な治療介入により管理可能であると考えられた。さらに，長期追跡調査の結果から，遅発性放射線毒性を示唆する所見は認められなかった。A11201 試験では，骨髄抑制に関連する事象が 3 名（25.0%）に認められ，日本人と外国人で発現状況に大きな違いはなかった（5.3 項，5.3.1.1 項）。

以上を踏まえ，骨髄抑制は管理可能であると考えられるものの，そのリスクを軽減するために，本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い，患者の状態を十分に観察すること，骨髄抑制が発現した場合には投与量の調節基準を参考に本剤の投与を中断，減量又は中止することを添付文書で注意喚起する。

腎毒性

腎臓が PSMA の発現部位であり，AAA617 は腎臓を介して排泄されること，臨床試験で腎毒性として主に急性腎障害及び血中クレアチニン増加が報告されていること，並びに腎臓が PSMA の発現部位であることを考えると AAA617 の反復投与による長期毒性の可能性を否定することはできないことから，腎毒性は AAA617 の EU RMP で重要な特定されたリスクに分類されている。

VISION 試験で，腎毒性に関連する有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（9.3%）で BSC/BSoC 群（5.9%）に比べわずかに高かった（Table 6-3）。AAA617 を投与された患者では腎臓の放射線被ばくが高くなる可能性があるものの，報告された事象は主に低グレードで，ほとんどが血中クレアチニン増加及び急性腎障害であり，管理可能かつ可逆的であった。さらに，長期追跡調査の結果から，遅発性放射線毒性を示唆する所見は認められなかった。A11201 試験では，腎毒性に関連する事象は発現しなかった（5.3 項，5.3.1.2 項）。

以上を踏まえ，腎毒性が AAA617 の投与による安全性上の大きな懸念であることを示す所見は認められなかったものの，そのリスクを軽減するために，本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること，また，本剤投与前後は十分な水分補給及び排尿を行うよう指導すること，腎毒性が発現した場合には投与量の調節基準を参考に本剤の投与を中断，減量又は中止することを添付文書で注意喚起する。

Grade 3 以上の有害事象

VISION 試験で，Grade 3 以上の有害事象は，AAA617 + BSC/BSoC 群（53.7%）で BSC/BSoC 群（38.5%）に比べ高頻度に認められ，主に血液学的事象であった（Table 6-3）。しかしながら，AAA617 + BSC/BSoC 群での Grade 3 以上の個々の事象の発現割合は，AAA617 投与後の発現が予

測された貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，疲労を除き，5%未満と低かった。Grade 3 以上の事象で，AAA617 の投与中止に至った事象（7.0%），用量調節に至った事象（1.9%），休薬に至った事象（7.9%）の発現割合は概ね低かった。

A11201 試験では，Grade 3 以上の有害事象が 1 名（8.3%）のみに認められ，日本人と外国人での発現状況の比較は困難であった（5.2.1.1 項，2.7.4-2.5.1.1 項，2.5.2.1 項，2.5.3.1 項）。

6.3.2 タキサン未治療集団でのリスク

ARSI による治療歴がありタキサン系薬剤未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした外国試験である PSMAfore 試験の結果，AAA617 投与の忍容性及び安全性は良好であり，タキサン既治療の mCRPC 患者で確認された良好な安全性プロファイルと一致していた。

日本の ARSI による治療歴がありタキサン系薬剤未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした国内試験である A11201 試験（パート 3）の結果，日本人でも AAA617 投与の安全性プロファイルは良好であり，日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

タキサン既治療集団と同様に，AAA617 の主要なリスクは「骨髄抑制」，「腎毒性」，及び「Grade 3 以上の有害事象」とした。これらのリスクを，PSMAfore 試験の 3 回目の中間解析の結果及び A11201 試験の主要解析の結果に基づき評価した。タキサン未治療集団での AAA617 の主要なリスクの要約を Table 6-4 及び以下に示す。

Table 6-4 タキサン未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者での AAA617 の主要なリスクの要約（PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS）

	PSMAfore 試験				A11201 試験	
	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18	
主要なリスク	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
骨髄抑制	86 (37.9)	30 (13.2)	54 (23.3)	20 (8.6)	7 (38.9)	2 (11.1)
腎毒性	15 (6.6)	3 (1.3)	18 (7.8)	7 (3.0)	0	0
Grade 3 以上の有害事象	—	81 (35.7)	—	112 (48.3)	—	5 (27.8)

Source：Table 5-2，Table 5-3

Numbers (n) represent counts of subjects.

MedDRA version 26.1 , CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted].

骨髄抑制

PSMAfore 試験で，骨髄抑制に関連する有害事象の発現割合は，AAA617 群（37.9%）で ARSI 群（23.3%）に比べ高かった（Table 6-4）。この結果は，タキサン系薬剤既治療の患者を対象とした VISION 試験で認められた AAA617 の安全性プロファイルと一致していた。貧血，血小板減少症，好中球減少症が高頻度に認められたが，これらの事象は適切な治療介入により管理可能であると考えられた。さらに，長期追跡調査の結果から，遅発性放射線毒性を示唆する所見は認められなかった。

A11201 試験では，骨髄抑制に関連する事象が 7 名（38.9%）に認められ，日本人と外国人で発現状況に大きな違いはなかった（5.3 項，5.3.2.1 項）。

以上を踏まえ，骨髄抑制は管理可能であると考えられるものの，そのリスクを軽減するために，タキサン系薬剤既治療の患者と同様に添付文書で注意喚起する。

腎毒性

PSMAfore 試験で，腎毒性に関連する事象の発現割合は，AAA617 群 6.6%，ARSI 群 7.8%と群間で同程度であり，AAA617 の新たな安全性上の懸念は示唆されなかった（Table 6-4）。報告された事象は主に低グレードで，ほとんどが血中クレアチニン増加及び急性腎障害であり，管理可能かつ可逆的であった。さらに，長期追跡調査の結果から，遅発性放射線毒性を示唆する所見は認められなかった。A11201 試験では，腎毒性に関連する事象は発現しなかった（5.3 項，5.3.2.2 項）。

以上を踏まえ，腎毒性が AAA617 の投与による安全性上の懸念であることを示す所見は認められなかったものの，そのリスクを軽減するために，タキサン系薬剤既治療の患者と同様に添付文書で注意喚起する。

Grade 3 以上の有害事象

PSMAfore 試験で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AAA617 群（35.7%）で ARSI 群（48.3%）に比べ低かった（Table 6-4）。また，Grade 3 以上の個々の事象の発現割合は低く，いずれの群でも貧血を除き 5%未満であった。Grade 3 以上の事象で，AAA617 の投与中止に至った事象（3.5%），用量調節に至った事象（1.3%），休薬に至った事象（5.7%）の発現割合は概ね低かった。

A11201 試験では，Grade 3 以上の有害事象が 5 名（27.8%）に認められ，日本人と外国人で発現状況に大きな違いはなかった（5.2.2.1 項，2.7.4-2.5.1.2 項，2.5.2.2 項，2.5.3.2 項）。

6.3.3 リスクの結論

ARSI 及びタキサン系薬剤既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者に対する AAA617 の安全性プロファイルは良好であった。また，ARSI による治療歴がありタキサン系薬剤未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者でも AAA617 の忍容性及び安全性は良好であり，タキサン既治療の患者で確認された良好な安全性プロファイルと一致していた。

タキサン既治療及び未治療の両集団で AAA617 の主要なリスクとして骨髄抑制，腎毒性，及び Grade 3 以上の有害事象を評価した結果，両集団で同様の結果が得られた。骨髄抑制は，AAA617 投与後に注意が必要であるものの，適切な治療介入により管理可能であると考えられた。腎毒性は，AAA617 の投与による安全性上の大きな懸念であることを示す所見は認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は，AAA617 投与後にみられた個々の事象の発現割合は貧血等の発現が予

測された一部の事象を除き低く，また，AAA617 の投与中止，用量調節，休薬に至った事象の発現割合は概ね低かった。

以上を踏まえ，骨髄抑制及び腎毒性は最新の EU RMP で重要な特定されたリスクであり注意する必要があるものの，添付文書での注意喚起によりそのリスクを最小化できると考える。

リスクに関連するエビデンスの強さ，限界，又は不確実性

AAA617 は，米国及び欧州で 2 年超使用されている放射性治療薬であるが，これまでに安全性に大きな問題は生じていない。

主要なリスクの限界として，VISION 試験及び PSMAfore 試験は非盲検試験であることから，非盲検デザインが有害事象の報告や治験担当医師による因果関係の評価に影響を及ぼした可能性がある。また，両試験ともに長期追跡調査期を設定したため，投与期以降も転帰及び安全性に関する追加データを収集し，AAA617 の安全性プロファイルに関する情報を得ることが可能であったが，一方で，報告された有害事象の多くが化学療法を含む後治療の投与中に発現したものであり，AAA617 自体に起因する毒性を反映するものではない可能性がある。さらに，PSMAfore 試験では，安全性の評価期間以降の注目すべき有害事象は AAA617 を投与された被験者のみを対象に特定の有害事象を収集したことから，ARSI 群との比較ができなかった。

国内試験である A11201 試験は，被験者数が少ない単群試験であったこと，また，測定可能病変を有する患者のみを組み入れた点で患者の疾患特性が外国試験 2 試験とは異なったことから，日本人と外国人の安全性の結果の比較には注意を要する。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

AAA617 の効能又は効果（案），用法及び用量（案）は，以下のとおり設定した。これらの設定根拠は 1.8.2 に示した。

効能又は効果（案）	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
用法及び用量（案）	通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン(^{177}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。

総合的なベネフィットとリスク

AAA617 は，PSMA を発現する前立腺癌病変を特異的に標的とする RLT である。PSMA 陽性が確認されたタキサン既治療の進行性 mCRPC 患者に AAA617（7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 サイクル）と BSC/BSoC を併用投与した VISION 試験で，rPFS 及び OS は対照群（BSC/BSoC）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた。また，PSMA 陽性が確認されたタキサン未治療の進行性 mCRPC 患者に AAA617（7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 サイクル）を投与した PSMAfore 試験で，rPFS は対照群（ARSI の変更）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に

意味のある延長が認められた。OS の中央値は対照群と同程度であったが，クロスオーバーの影響を調整した補足的解析から AAA617 の投与による OS の延長が認められた。また，いずれの試験でも，AAA617 の投与により新たな SSE 発現までの期間及び QOL 悪化までの期間が延長し，QOL が長期間維持された。

AAA617 7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 サイクル投与したときの AAA617 の忍容性及び安全性は良好であった。有害事象は，大部分が一過性であり管理可能であった。臨床試験で注目すべき有害事象として評価した事象のうち，「骨髄抑制」及び「腎毒性」が最新の EU RMP で重要な特定されたリスクとして設定されている。骨髄抑制は管理可能であると考えられるものの，AAA617 の投与による毒性の結果として骨髄での血球産生に急性障害が生じた場合，重度の感染症，貧血，出血等の重大な転帰に至るおそれがある。腎毒性が AAA617 の投与による安全性上の大きな懸念であることを示す所見は認められなかったものの，腎臓が PSMA の発現部位であることを考えると，AAA617 の反復投与による長期毒性の可能性を否定することはできない。これらのリスクは，添付文書や患者向け資材で注意喚起することで最小化することが可能と考える。

日本人でも外国試験で得られた有効性が期待され，日本人特有の安全性の懸念は認められていない。

以上のことから，PSMA 陽性の進行性 mCRPC 患者に AAA617 を投与したときのベネフィットはリスクを上回ると考える。AAA617 は，タキサン治療歴にかかわらず mCRPC 患者に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

7 参考文献

7.1 参考文献

第 5 部に添付した参考文献は，1.12 の「5.4 参考文献」に示した。その他の参考文献を以下に示す。

ASCO 2021. ASCO 2021: Phase III Study of Lutetium-177-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (VISION) (Internet). Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-prostate-cancer/130016-asco-2021-vision.html> (Accessed 19 Sep 2024)

CancerMPact, Oracle Life Sciences/サイニクス株式会社（機密情報につき転用厳禁）(available upon request)

Jones RJ, Collacott H, Morgans AK, et al. (2022) Preferences and perceptions of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer for treatments and biomarker testing: An international qualitative study (Internet). Available from:< https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.063> (Accessed 30 Oct 2024)

がん研究振興財団 (2023) がんの統計 2023 (Internet) Available from: <https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023.pdf> (Accessed 12 Nov 2024) (available upon request)

日本泌尿器科学会 (2023) 前立腺癌診療ガイドライン 2023 年版. 大阪: メディカルレビュー社

7.2 海外規制当局との議事録

BfArM (2018) Scientific Advice Meeting Minutes. (available upon request)

European Medicines Agency (2019) Scientific Advice Minutes. (available upon request)

Food and Drug Administration (2018) Type B meeting End of Phase 2 Minutes. (available upon request)

Food and Drug Administration (2020) Type B meeting End of Phase 2 (Preliminary comments). (available upon request)