目次

目次 2
表一覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 単回投与毒性試験 5
2.1 ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験 5
2.2 ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験 6
3 反復投与毒性試験 7
3.1 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 7
4 遺伝毒性試験 8
4.1 PSMA-617 の細菌を用いた復帰突然変異試験 8
5 がん原性試験 9
6 生殖発生毒性試験 9
7 局所刺激性試験 9
8 その他の毒性試験 9
8.1 新規添加剤の安全性評価 9
8.2 不純物の安全性評価 10
9 考察及び結論 10
10 参考文献 11

表一覧

Table 1-1 毒性試験一覧 5
Table 2-1 ラットを用いた単回静脈内投与試験における ^{175}Lu-PSMA-617 の TK パラメータ 6
Table 2-2 ラットを用いた単回静脈内投与試験における PSMA-617 の TK パラメータ 6
Table 2-3 ミニブタを用いた単回静脈内投与試験における ^{175}Lu-PSMA-617 の TK パラメータ 7
Table 2-4 ミニブタを用いた単回静脈内投与試験における PSMA-617 の TK パラメータ 7
Table 8-1 アスコルビン酸ナトリウムの本剤での一日最大使用量及び国内使用前例 10
Table 9-1 PSMA-617 の体表面積換算用量での比較 11

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
PSMA	prostate specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
^{175}Lu	Lutetium-175	ルテチウム 175
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
^{177}Lu-PSMA-617	Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan	-

1 まとめ

Lutetium（^{177}Lu）vipivotide tetraxetan（[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 又は AAA617，以下，^{177}Lu-PSMA-617 と記載する）は，前立腺特異的膜抗原（PSMA）を標的とした放射性リガンド療法で用いられる新規低分子薬であり，転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）成人患者の治療を目的として開発された。臨床推奨用量は 6 週間ごとに 7.4 GBq である。[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 は，^{177}Lu-PSMA-617 の新しい命名法によるものであり，本概要文では参照した試験報告書及び参考文献で記載された名称と一貫性を保つため ^{177}Lu-PSMA-617 と表記し，^{175}Lu を用いた PSMA-617 の非放射性サロゲート化合物を ^{175}Lu-PSMA-617 と表記した。

^{177}Lu-PSMA-617 の毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験を実施した。毒性試験一覧を Table 1-1 に示す。毒性試験は，医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン（Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals，2009 年 10 月），欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（CHMP）ガイドライン（Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (Draft)，EMA/CHMP/SWP/686140/2018，2018 年 11 月），及び米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: Nonclinical studies and labeling recommendations，2019 年 8 月）に従い実施した。また，主要な毒性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」を遵守し，欧州連合加盟国，経済協力開発機構加盟国，又はデータ相互受け入れ制度参加国の受託研究機関の GLP 適合試験施設で実施した。なお，ラットを用いた反復投与毒性試験を実施した Laboratory of Pharmacology and Toxicology（LPT，ハンブルク，ドイツ）における試験の信頼性及び動物虐待に関する報道（2019 年）を受けて，Endocyte 社は LPT に対する内部監査を実施し，その評価資料を保健当局へ提出している。当該試験（3.1 項）の試験データの完全性に及ぼす影響はみられなかったことから，本件が試験の信頼性に及ぼす影響はないと考えられた（Endocyte 2019）。

毒性試験の動物種には，治療用放射性医薬品の毒性試験に適切な動物種と考えられる Sprague Dawley ラット及び Göttingen ミニブタを選択し，放射線非依存性の毒性，すなわち PSMA 発現及び非発現組織で発現する可能性のある毒性変化を評価した。投与経路には，予定臨床投与経路である静脈内投与を選択した。

PSMA は種々の動物種（ラット，ミニブタ，ヒト）で高度に保存されており，同様の酵素活性動態を示すことが報告されている（Rovenska et al. 2008）。ウェスタンブロット解析では，複数の組織でさまざまな程度の PSMA の発現がみられたが，いずれの動物種でも脳及び腎臓で主な発現が認められた。なお，ヒトでの画像解析では PSMA-11 が脳へ移行しないことが示唆されている（Pruis et al. 2024）。ヒトでは前立腺で PSMA の顕著な発現が確認されたものの，ラット及びミニブタではほとんど認められなかった。体内分布に若干の違いはあるものの，PSMA 蛋白質が種々の動物種で高い相同性を示していることから，ラット及びミニブタは PSMA 特異的及び非特異的な非放射線毒性の評価に適切な動物種であると考えられた。

単回投与毒性試験では，被験物質として臨床用製剤（^{177}Lu-PSMA-617）と同様の方法で製造した非放射性製剤（^{175}Lu-PSMA-617 溶液）を用い，放射線非依存性の影響のみを評価した。投与液には，非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 と非標識 PSMA-617 を約 1：1 の割合で含有した酢酸ナトリウム緩衝液を使用した。なお，放射線の安定性を高めるために臨床用製剤に配合される 2 種類の添加剤（ゲンチジン酸及びアスコルビン酸ナトリウム）は，非臨床試験の投与液には含まれていない。アスコルビン酸ナトリウムの一日最大投与量は本邦における静脈内投与での最大使用量を上回り，新規添加剤に該当することから，その安全性を評価した。また，ラットを用いた反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験では，非標識 PSMA-617 を被験物質として使用した。

Table 1-1　　毒性試験一覧

試験の種類・期間	投与経路	被験物質	試験系	用量 (mg/kg)	GLP
単回投与毒性					
拡張型単回	静脈内	^{175}Lu-PSMA-617 溶液 [a]	ラット	0, 2, 4	適用
拡張型単回	静脈内	^{175}Lu-PSMA-617 溶液 [a]	ミニブタ	0, 0.2, 0.6, 1.8	適用
反復投与毒性					
4 週間 (週 1 回投与)	静脈内	非標識 PSMA-617	ラット	0, 0.04, 0.16, 0.4	適用
遺伝毒性					
復帰突然変異 (Ames test)	*in vitro*	非標識 PSMA-617	ネズミチフス菌	5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/plate	適用

a = 酢酸ナトリウム緩衝液中に非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617（約 1：1）を配合

いずれの毒性試験においても ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の良好な忍容性が認められた。トキシコキネティクス（TK）試験では，^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 による全身曝露が確認され，毒性試験の妥当性が裏付けられた。復帰突然変異試験では，非標識 PSMA-617 による突然変異誘発性は認められなかった。また，本薬に含有されるアスコルビン酸ナトリウムに安全性上の懸念はなく，不純物の安全性は毒性試験で確認されている。

以上より，これらの毒性試験成績は mCRPC の治療を目的とした ^{177}Lu-PSMA-617 の使用を支持するものと考えられた。

2　　単回投与毒性試験

2.1　　ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.5 A-A3732]は，ラットにおける ^{175}Lu-PSMA-617 溶液（^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 を約 1：1 の割合で含有した酢酸ナトリウム緩衝液）の単回投与毒性及び TK プロファイルの検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 15 例，計 3 群の SD 系ラットに低金属水（EMSURE®分析用水）で希釈した ^{175}Lu-PSMA-617 溶液を 0（媒体），2，及び 4 mg/kg の用

量で単回ボーラス静脈内投与した。各群雌雄各 10 例は 1 日間，雌雄各 5 例は 14 日間観察した後，それぞれ Day 2 及び Day 15 に剖検した。媒体対照群には低金属水のみを投与した。検査項目として，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験では瀕死・死亡例はみられず，一般状態，体重，及び摂餌量に ^{175}Lu-PSMA-617 溶液の影響は認められなかった。血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

TK 試験ではすべての ^{175}Lu-PSMA-617 溶液群で ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の曝露が確認された。いずれの化合物も，概ね用量に比例した曝露量の増加を示した（Table 2-1，Table 2-2）。

以上のとおり，本試験では高用量（4.0 mg/kg）群においても良好な忍容性がみられ，いずれの検査項目においても異常は認められなかった。したがって，本試験の無毒性量は 4.0 mg/kg と考えられ，体表面積換算用量で比較すると予定最高臨床用量（275 µg）の約 150 倍であった。

Table 2-1　ラットを用いた単回静脈内投与試験における ^{175}Lu-PSMA-617 の TK パラメータ

用量 (mg/kg)	2		4	
	雄	雌	雄	雌
Cmax (ng/mL)	6643	5516	11333	11490
AUClast (ng·h/mL)	3183	2861	6136	5497

Source: Table 2.6.7.5 A-A3732

Table 2-2　ラットを用いた単回静脈内投与試験における PSMA-617 の TK パラメータ

用量 (mg/kg)	2		4	
	雄	雌	雄	雌
Cmax (ng/mL)	5443	4217	9978	9990
AUClast (ng·h/mL)	2419	2115	5061	4404

Source: Table 2.6.7.5 A-A3732

2.2　ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.5 B-A3733]は，ミニブタにおける ^{175}Lu-PSMA-617 溶液（^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617を約1：1の割合で含有した酢酸ナトリウム緩衝液）の単回投与毒性及び TKプロファイルの検討を目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 5 例，計 4 群の Göttingen ミニブタに低金属水（EMSURE®分析用水）で希釈した ^{175}Lu-PSMA-617 溶液を 0（媒体），0.2，0.6，及び 1.8 mg/kg の用量で単回ボーラス静脈内投与した。各群雌雄各 3 例は 1 日間，雌雄各 2 例は 14 日間観察した後，それぞれ Day 2 及び Day 15 に剖検した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。検査項目として，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検

査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，便検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験では瀕死・死亡例はみられず，一般状態，体重，及び摂餌量に ^{175}Lu-PSMA-617 溶液の影響は認められなかった。血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，便検査，剖検，及び器官重量で異常は認められなかった。病理組織学的検査では全身への影響を示唆する変化はみられなかったが，Day 2 剖検では，すべての ^{175}Lu-PSMA-617 溶液群で投与部位に血管及び血管周囲の壊死を伴う急性炎症が認められた。Day 15 剖検でも同様の変化がみられたが，回復傾向が認められた。

TK 試験では，すべての ^{175}Lu-PSMA-617 溶液群で ^{175}Lu-PSMA-617 及び PSMA-617 の曝露が確認され，いずれも 0.6～1.8 mg/kg の用量間ではわずかに用量比を上回る曝露量の増加を示した（Table 2-3，Table 2-4）。

以上のとおり，本試験では高用量（1.8 mg/kg）群においても良好な忍容性がみられ，いずれの検査項目においても異常は認められなかった。したがって，本試験の無毒性量は 1.8 mg/kg と考えられ，体表面積換算用量で比較すると予定最高臨床用量（275 µg）の約 400 倍であった。なお，投与部位の変化に関する無毒性量は求められなかった。

Table 2-3　ミニブタを用いた単回静脈内投与試験における ^{175}Lu-PSMA-617 の TK パラメータ

用量 (mg/kg)	0.2		0.6		1.8	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (ng/mL)	417	473.3	1400	1353.4	5125	6532
AUClast (ng·h/mL)	391	382	1315	1401	4635	6108

Source: Table 2.6.7.5 A-A3733

Table 2-4　ミニブタを用いた単回静脈内投与試験における PSMA-617 の TK パラメータ

用量 (mg/kg)	0.2		0.6		1.8	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (ng/mL)	638	747	2098	2216	8827	11536
AUClast (ng·h/mL)	698	720	2055	2469	8569	10637

Source: Table 2.6.7.5 A-A3733

3　反復投与毒性試験

3.1　ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.7-32508]は，雄ラットにおける PSMA-617 の反復投与毒性の検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雄 20 例，計 4 群の SD 系ラットに生理食塩液に溶解した PSMA-617

を 0（媒体），40，160，及び 400 µg/kg の用量で，週 1 回，計 4 回（Day 1，8，15，及び 22）ボーラス静脈内投与し，最終投与の約 24 時間後（Day 23）に剖検した。媒体対照群には生理食塩液を投与した。本試験では，一般状態（飲水状況を含む）観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，聴覚検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，骨髄検査，及び病理組織学的検査を実施した。

本試験では瀕死・死亡例はみられず，一般状態（飲水状況を含む），体重，及び摂餌量に PSMA-617 の影響は認められなかった。眼科学的検査，聴覚検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，骨髄検査，及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

以上のとおり，本試験では高用量（400 µg/kg）群においても良好な忍容性がみられ，いずれの検査項目においても異常は認められなかった。したがって，本試験の無毒性量は 400 µg/kg と考えられ，体表面積換算用量で比較すると予定最高臨床用量（275 µg）の約 15 倍であった。

4 遺伝毒性試験

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

4.1 PSMA-617 の細菌を用いた復帰突然変異試験

本試験[Table 2.6.7.8-8365629]は，ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537，及び TA102）を用いた復帰突然変異試験により PSMA-617 の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

代謝活性化系存在下及び非存在下ともにジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した PSMA-617 を 0，5，16，50，160，500，1600，及び 5000 µg/plate の濃度で適用した。

試験の結果，代謝活性化系の存在下及び非存在下ともに，すべての菌株において 5000 µg/plate の用量で軽度の細胞毒性が認められた。いずれの菌株においても PSMA-617 による復帰突然変異コロニー数の増加はみられなかった。

したがって，本試験条件下において PSMA-617 に遺伝子突然変異誘発性はないものと判断した。

5 がん原性試験

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

6 生殖発生毒性試験

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

7 局所刺激性試験

^{177}Lu-PSMA-617，非標識 PSMA-617，及び非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 の局所刺激性試験は実施しなかった。投与部位局所の評価については，ラット及びミニブタを用いた単回投与毒性試験（2 項），並びにラットを用いた反復投与毒性試験（3.1 項）で実施した。

8 その他の毒性試験

8.1 新規添加剤の安全性評価

非臨床安全性試験に使用した製剤は，放射性 $^{177}LuCl_3$ の代わりに非放射性 $^{175}LuCl_3$ を用い，臨床用製剤（^{177}Lu-PSMA-617）の製造方法と同様に製造した。非臨床試験用製剤は非放射性のため，放射線安定性を高めるために臨床用製剤に配合した 2 種類の添加剤（ゲンチジン酸及びアスコルビン酸ナトリウム）は含まれていない。これらは放射性標識製剤の放射線による酸化に対しペプチドの安定化を目的として配合されている。このうち，アスコルビン酸ナトリウムの一日最大使用量は静脈内投与での国内使用前例を上回ることから，その安全性を評価した。

アスコルビン酸ナトリウムは水に溶けやすく，中性であり，医薬品添加剤として経口投与及び静脈内投与での使用実績があり，その安全性が確認されている（Table 8-1）。本剤中に含まれるアスコルビン酸ナトリウム（一日最大投与量 625.0 mg）によるアスコルビン酸の静脈内投与での推定一日最大投与量は 555.6 mg であり，アスコルビン酸の静脈内投与での使用前例 2.8 g の範囲内である（Table 8-1）。

また，アスコルビン酸ナトリウムを含有した ^{177}Lu-PSMA-617 製剤を用いた臨床試験成績（VISION 試験及び PSMAfore 試験）及び最新の定期的安全性報告（PSUR）のデータロック日（2024 年 3 月 22 日）までの市販後データでは注射部位疼痛及び／又は注射部位反応に臨床的に問題となる所見は認められていないことから，アスコルビン酸ナトリウムは静脈内投与において局所刺激性を示さないと考えられた。

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

Table 8-1　　アスコルビン酸ナトリウムの本剤での一日最大使用量及び国内使用前例

医薬品添加剤	投与経路	一日最大使用量	使用前例 [a]
アスコルビン酸ナトリウム	静脈内投与	625.0 mg	40.5 mg
	経口投与	NA	30 mg
アスコルビン酸	静脈内投与	555.6 mg [c]	2.8 g

NA = 該当なし

a = 医薬品添加物事典（2021 年版）

b = 体重を 60 kg と仮定

c = アスコルビン酸ナトリウム中のアスコルビン酸相当量 = 625.0 mg ×（アスコルビン酸（分子量 176.12）／アスコルビン酸ナトリウム（分子量 198.11）

8.2　　不純物の安全性評価

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

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

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

9　　考察及び結論

^{177}Lu-PSMA-617 の毒性試験として，非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 溶液を用いた拡張型単回投与毒性試験（ラット及びミニブタ），並びに非標識 PSMA-617 を用いた反復投与毒性試験（ラット）及び遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）を実施した。非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 溶液及び非標識 PSMA-617 の安全性プロファイルは良好であった。^{175}Lu-PSMA-617 溶液は非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 を約 1：1 の割合で含有した混合物であり，臨床用放射性化合物 ^{177}Lu-PSMA-617 と同一の製造条件で調製した。放射性化合物 ^{177}Lu-PSMA-617 を使用した毒性試験は実施しなかった。

ラット及びミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験では，^{175}Lu-PSMA-617 溶液（非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617）を体表面積換算で予定臨床最高用量（275 µg）の 150～

400 倍に相当する用量で単回静脈内投与した結果，いずれの動物種においても被験物質投与に関連した毒性は認められなかった。ミニブタでは，Day 2 の病理組織学的検査で投与部に血管及び血管周囲の壊死を伴う急性炎症が認められ，14 日間の観察期間終了後（Day 15）にもみられたものの，回復傾向が認められた。ラットでは投与部局所の反応は認められなかった。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，非標識 PSMA-617 を 400 µg/kg（高用量群）までの用量で週に 1 回計 4 回投与した結果，毒性学的意義のある変化は認められなかった。無毒性量は 400 µg/kg と考えられ，体表面積換算用量で比較すると予定最高臨床用量（275 µg）の約 15 倍であった。

ネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験では，非標識 PSMA-617 による突然変異誘発性は認められず，PSMA-617 に変異原性はないものと判断した。

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

Table 9-1 PSMA-617 の体表面積換算用量での比較

試験の種類	動物種	無毒性量 (mg/kg) [a]	ヒト等価用量 (mg/m²) [b]	用量比 [c]
単回投与毒性試験	ラット（雌雄）	4	24.0 [d]	150
	ミニブタ（雌雄）	1.8	63.0 [e]	400
反復投与毒性試験	ラット（雄） [f]	0.4	2.4 [d]	15

a = PSMA-617 の全質量（標識 + 非標識）
b = 体表面積換算用量
c = PSMA-617 ペプチド（標識 + 非標識の全質量）の予定臨床最高用量を 275 µg/1.7 m²（0.162 mg/m²）とした。
d = 体表面積換算係数を 6 として算出
e = 体表面積換算係数を 35 として算出
f = PSMA-617 を 1 週間に 1 回，計 4 回投与

以上のとおり，非放射性 ^{175}Lu-PSMA-617 溶液又は非標識 PSMA-617 を使用した毒性試験では，いずれの試験においても良好な毒性プロファイルが確認された。本概要に示す毒性試験成績は，mCRPC の治療における ^{177}Lu-PSMA-617 の使用を支持するものと考える。

10 参考文献

[Endocyte (2019)] Health Authority Communication, dated 21-Nov-2019, 1-4.

[Pruis IJ, van Doormaal PJ, Balvers RK, et al. (2024)] Potential of PSMA-targeting radioligand therapy for malignant primary and secondary brain tumours using super-selective intra-arterial administration: a single centre, open label, non-randomised prospective imaging study. eBioMedicine; 102:105068.

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

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 6
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.5 A ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験 8
2.6.7.5 B ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験 10
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 13
2.6.7.7 反復投与毒性試験 14
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 15
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 17
2.6.7.10 がん原性試験 17
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 17
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 17
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 17
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 17
2.6.7.15 新生児及び幼若動物の発達に関する毒性試験 18
2.6.7.16 局所刺激性試験 18
2.6.7.17 その他の毒性試験 18

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
T1/2	elimination half life	消失半減期

2.6.7.1 毒性試験一覧

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution and PSMA-617

Study type	Test Item	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses [a] or concentrations	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:									
Extended single dose toxicity	^{175}Lu-PSMA-617 solution [b]	Rat, Sprague Dawley	Intravenous	Single	0, 2, 4 mg/kg	Yes	[redacted], Pomezia, Italy	[A3732]	4.2.3.1-1
Extended single dose toxicity	^{175}Lu-PSMA-617 solution [b]	Minipig, Göttingen	Intravenous	Single	0, 0.2, 0.6, 1.8 mg/kg	Yes	[redacted] Pomezia, Italy	[A3733]	4.2.3.1-2
Repeated-dose toxicity:									
Sub chronic toxicity	PSMA-617	Rat, Sprague Dawley	Intravenous	4 weeks Once weekly (Days 1, 8, 15, 22)	0, 40, 160, 400 µg/kg	Yes	[redacted], Hamburg, Germany	[32508]	4.2.3.2-1
Genotoxicity:									
Bacterial reverse mutation assay	PSMA-617	*S. typhimurium*	*In vitro*	NA	5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/plate	Yes	[redacted], North Yorkshire, England	[8365629]	4.2.3.3.1-1
Carcinogenicity: Not applicable									
Reproductive and development toxicity: Not applicable									
Local tolerance: Not applicable									
Other toxicity studies: Not applicable									

[redacted] = [redacted]; GLP = good laboratory practice; [redacted] = [redacted]; NA = not applicable

a = For GLP repeated-dose toxicity studies, NOAEL (no observed adverse effect level) is underlined.

b = ^{175}Lu-PSMA-617 test solution contained both non-radioactive ^{175}Lu-labeled PSMA-617 and unlabeled PSMA-617 (in an approximately 1:1 ratio) in sodium acetate buffer (sodium acetate and acetic acid)

2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution and PSMA-617

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Extended single dose toxicity	Rats	Sprague Dawley	Intravenous	0, 2, 4	Yes	[A3732]	4.2.3.1-1
Extended single dose toxicity	Minipigs	Göttingen	Intravenous	0, 0.2, 0.6, 1.8	Yes	[A3733]	4.2.3.1-2

GLP = good laboratory practice

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution and PSMA-617

AUClast (ng·h/mL)

Doses (mg/kg)	Rats				Minipigs				Study number	Location in CTD
	^{175}Lu-PSMA-617		PSMA-617		^{175}Lu-PSMA-617		PSMA-617			
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female		
0.2					391	382	698	720	A3733	4.2.3.1-2
0.6					1315	1401	2055	2469		
1.8					4635	6108	8569	10637		
2	3183	2861	2419	2115					A3732	4.2.3.1-1
4	6136	5497	5061	4404						

Cmax (ng/mL)

Doses (mg/kg)	Rats				Minipigs				Study number	Location in CTD
	^{175}Lu-PSMA-617		PSMA-617		^{175}Lu-PSMA-617		PSMA-617			
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female		
0.2					417	473.3	638	747	A3733	4.2.3.1-2
0.6					1400	1353.4	2098	2216		
1.8					5125	6532	8827	11536		
2	6643	5516	5443	4217					A3732	4.2.3.1-1
4	11333	11490	9978	9990						

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities (%)			Study number	Study type
^{175}Lu-PSMA-617_50%_200203_A	[redacted] [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	A3732	Extended single dose toxicity in rat
^{175}Lu-PSMA-617_50%_200310_B	[redacted] [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	A3733	Extended single dose toxicity in minipig

a = Purity expressed as total PSMA-617 (^{175}Lu-labelled PSMA-617 + unlabeled PSMA-617).

Test article: PSMA-617

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities (%)	Study number	Study type
PSMA-617-05-14112801	[redacted]	[redacted]	32508	Repeat dose toxicity
PSM617-05-16120602	[redacted]	[redacted]	8365629	Bacterial reverse mutation assay

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5 A ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution

Report title: ^{175}Lu-PSMA-167 solution: Single dose intravenous extended toxicity study in rats
Study no.: [A3732]
Species / strain: Rat / Sprague Dawley
Duration of dosing: Single administration
Location in CTD: 4.2.3.1-1
Initial age: 7 weeks
Duration of observation: 1 day or 14 days
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] to [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Intravenous bolus injection
Vehicle / formulation: Low metal content water (EMSURE® water for analysis) / solution

Special features: None
No observed adverse effect level: 4 mg/kg

Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**2**		**4**	
Number of animals	**Observation: 1 day**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
	Observation: 14 days	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics (Day 1) [a]	No. animals / time point	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
^{175}Lu-PSMA-617	Cmax (ng/mL)	NA	NA	6643	5516	11333	11490
	AUClast (ng·h/mL)	NA	NA	3183	2861	6136	5497
	T1/2 (h)	NA	NA	0.29	0.32	0.29	0.28
PSMA-617	Cmax (ng/mL)	NA	NA	5443	4217	9978	9990
	AUClast (ng·h/mL)	NA	NA	2419	2115	5061	4404
	T1/2 (h)	NA	NA	0.36	0.36	0.34	0.33
Noteworthy findings							
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0
Clinical signs		-	-	-	-	-	-
Body weight		-	-	-	-	-	-
Food consumption		-	-	-	-	-	-

2.6.7.5 A ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験（続き）

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution

Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**2**		**4**	
Number of animals	**Observation: 1 day**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
	Observation: 14 days	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Hematology		-	-	-	-	-	-
Coagulation		-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry		-	-	-	-	-	-
Urinalysis		-	-	-	-	-	-
Organ weights		-	-	-	-	-	-
Gross pathology		-	-	-	-	-	-
Histopathology		-	-	-	-	-	-

F = female; GLP = good laboratory practice; M = male; NA = not applicable; - = no noteworthy findings

a = Blood samples from the control group were taken at only one time point at 1 hour after dosing and the values were below lower limit of quantification (< 33.00 ng/mL).

2.6.7.5 B　ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution

Report title: ^{175}Lu-PSMA-167 solution: Single dose intravenous extended toxicity study in minipigs
Study no.: [A3733]
Species / strain: Minipig / Göttingen
Duration of dosing: Single administration
Location in CTD: 4.2.3.1-2
Initial age: Approximately 6 to 7 months
Duration of observation: 1 day or 14 days
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Intravenous bolus injection
Vehicle / formulation: Low metal content water (EMSURE® water for analysis) / solution

Special features: None
No observed adverse effect level: 1.8 mg/kg

Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**0.2**		**0.6**		**1.8**	
Number of animals	**Observation: 1 day**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
	Observation: 14 days	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**
Toxicokinetics (Day 1)	No. animals / time point	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
^{175}Lu-PSMA-617	Cmax (ng/mL)	BLOQ	BLOQ	417	473.3	1400	1353.4	5125	6532
	AUClast (ng·h/mL)	NA	NA	391	382	1315	1401	4635	6108
	T1/2 (h)	NA	NA	1.03	0.90	0.95	0.96	0.86	0.78
PSMA-617	Cmax (ng/mL)	BLOQ	BLOQ	638	747	2098	2216	8827	11536
	AUClast (ng·h/mL)	NA	NA	698	720	2055	2469	8569	10637
	T1/2 (h)	NA	NA	1.19	1.15	1.04	1.19	1.04	1.07
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical signs		-	-	-	-	-	-	-	-
Physical examination		-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight		-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.5 B ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験（続き）

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution

Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**0.2**		**0.6**		**1.8**	
Number of animals	**Observation: 1 day**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
	Observation: 14 days	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**
Hematology		-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry		-	-	-	-	-	-	-	-
Urine and feces		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology [a]									
Day 2									
Injection site									
Acute inflammation (minimal or mild)		0	1	2	2	2	1	3	3
Chronic inflammation (minimal or mild)		0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular and perivascular necrosis (minimal or mild)		0	0	1	1	2	1	3	2
Haemorrhage (minimal to moderate)		1	2	2	3	3	1	3	3
Thrombosis (mild)		0	0	0	0	0	0	1	1

2.6.7.5 B ミニブタを用いた拡張型単回投与毒性試験（続き）

Test article: ^{175}Lu-PSMA-617 solution

Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**0.2**		**0.6**		**1.8**	
Number of animals	**Observation: 1 day**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
	Observation: 14 days	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**
Histopathology [a] (cont.)									
Day 15									
Injection site									
Acute inflammation (minimal)		0	0	0	1	0	0	0	0
Chronic inflammation (minimal or mild)		0	2	0	0	2	0	1	0
Vascular and perivascular necrosis (minimal or mild)		0	0	1	1	2	0	1	0
Haemorrhage (minimal to moderate)		0	2	1	0	0	0	1	0
Thrombosis (mild)		0	0	0	0	1	0	1	0

BLOQ = below the limit of quantitation (< 33.00 ng/mL); F = female; GLP = good laboratory practice; M = male; NA = not applicable; - = no noteworthy findings

a = No noteworthy findings in any other tissues, therefore only examination of the injection site is listed.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験

Test article: PSMA-617

Report title: Subchronic toxicity study of PSMA-617 by intravenous administration to male CD® rats **Study no.:** [32508]
Species / strain: Rat / Crl:CD (SD) **Duration of dosing:** 4-week (once weekly, on test days 1, 8, 15 and 22) **Location in CTD:** 4.2.3.2-1
Initial age: 46 to 47 days **Duration of postdose:** 1 day **GLP compliance:** Yes
Date of first dose: [redacted] **Method of administration:** Intravenous slow bolus injection **Vehicle / formulation:** 0.9% saline / solution
Special features: None
No observed adverse effect level: 0.4 mg/kg

Doses (µg/kg)	**0 (Control)**	**40**	**160**	**400**
Number of animals	**M: 20**	**M: 20**	**M: 20**	**M: 20**
Noteworthy findings				
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical signs				
Local intolerance	0	0	0	0
Systemic intolerance	0	0	0	0
Body weight	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-
Water consumption	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-
Clinical chemistry	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-
Auditory examination	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-
Bone marrow	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-

GLP = good laboratory practice; M = male; - = no noteworthy findings

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

Test article: PSMA-617

Report title: PSMA-617: Bacterial reverse mutation assay
Study no.: [8365629]
Test for induction of: Reverse gene mutations
No. of independent assays: 1
Location in CTD: 4.2.3.3.1-1
Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA102
No. of replicate cultures: 3
GLP compliance: Yes
No. of cells analyzed / culture: ca.10^8 / plate
Date of treatment: [redacted] 20[redacted]
Metabolizing system: Aroclor 1254-induced rat liver S9
Treatment: Plate incorporation
Vehicles: For test article: DMSO; For positive controls: purified water (NaN_3 and MMC), DMSO (2NF, AAC, AAN and B[a]P).
Cytotoxic effects: Mild cytotoxic effect at 5000 µg/plate in all strains with and without S-9
Genotoxic effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Revertants / Plate (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
Without activation	DMSO	0	28.3 ± 8.1	81.7 ± 4.7	11.7 ± 3.1	3.7 ± 1.5	307.7 ± 49.6
	PSMA-617	5	25.3 ± 9.3	75.0 ± 10.8	13.0 ± 7.2	10.0 ± 3.5	319.0 ± 34.6
		16	28.3 ± 3.5	75.3 ± 8.6	9.0 ± 3.6	7.0 ± 2.0	313.3 ± 29.7
		50	20.0 ± 4.6	62.0 ± 11.8	9.3 ± 5.0	11.0 ± 4.6	269.3 ± 41.4
		160	30.0 ± 4.4	78.3 ± 4.0	13.0 ± 2.6	11.0 ± 1.7	285.3 ± 13.2
		500	26.3 ± 11.6	74.7 ± 9.0	11.3 ± 4.0	10.0 ± 3.5	300.0 ± 17.5
		1600	23.3 ± 5.5	82.0 ± 13.2	12.0 ± 2.0	8.3 ± 3.1	258.0 ± 13.0
		5000	1.3 ± 1.5	1.0 ± 0.0	0.7 ± 1.2	3.3 ± 0.6	7.0 ± 4.4
	Positive Control	Compound	2NF	NaN_3	NaN_3	AAC	MMC
		Concentration (µg/plate)	5	2	2	50	0.2
		Revertants	596.3 ± 28.5	833.0 ± 98	716.0 ± 111.9	286.7 ± 93.9	755.0 ± 62.6

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Test article: PSMA-617

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Revertants / Plate (Mean ± SD)				
			TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**TA102**
With activation	DMSO	0	42.7 ± 12.9	94.0 ± 4.0	14.7 ± 2.3	12.0 ± 2.0	264.7 ± 42.3
	PSMA-617	5	37.0 ± 10.0	83.0 ± 2.6	16.3 ± 4.0	11.7 ± 2.1	279.0 ± 21.2
		16	39.7 ± 11.2	63.3 ± 9.0	18.0 ± 2.6	10.0 ± 1.0	254.0 ± 47.6
		50	43.0 ± 6.6	67.0 ± 3.6	15.7 ± 1.5	8.3 ± 1.2	257.3 ± 65.0
		160	39.0 ± 9.8	48.0 ± 10.1	23.0 ± 8.9	15.0 ± 1.0	284.7 ± 16.1
		500	33.7 ± 7.1	43.0 ± 15.7	17.0 ± 9.8	10.3 ± 4.0	240.7 ± 26.0
		1600	36.3 ± 1.2	41.7 ± 10.7	13.7 ± 1.5	9.3 ± 2.5	227.3 ± 9.6
		5000	9.7 ± 2.5	2.7 ± 3.8	4.3 ± 2.1	3.7 ± 1.5	27.7 ± 12.5
	Positive Control	Compound	B[a]P	AAN	AAN	AAN	AAN
		Concentration (µg/plate)	10	5	5	5	20
		Revertants	330.3 ± 42.7	1833.3 ± 247.8	265.7 ± 37.9	392.7 ± 17.7	1875.0 ± 558.7

AAC = 9-aminoacridine; AAN = 2-aminoanthracene; B[a]P = benzo[a]pyrene; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = good laboratory practice; MMC = mitomycin C; NaN3 = sodium azide; 2NF = 2-nitrofluorene

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

2.6.7.15 新生児及び幼若動物の発達に関する毒性試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当資料なし