目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 原薬及び製剤 4
1.2.1 PSMA-617 前駆体 4
1.2.2 放射性同位体 ^{177}Lu 5
1.2.3 AAA617 の原薬 5
1.2.4 AAA617 の製剤 6
1.3 分析方法 6
2 個々の試験結果の要約 7
3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
3.1 バイオアベイラビリティ 7
3.2 食事の影響 7
3.3 製剤間の関係性 7
3.4 個体間及び個体内変動 7

表一覧

Table 1-1 AAA617 の臨床試験製剤及び市販予定製剤 6

図一覧

Figure 1-1 PSMA-617 前駆体の構造式 5
Figure 1-2 AAA617 の原薬の構造式 5

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
^{90}Y	Yttrium-90	イットリウム 90
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
RLT	radio ligand therapy	放射性リガンド療法

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］
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 の表記	本書では，[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 を，本文中で AAA617 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。

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）（[^{177}Lu]Lu-PSMA-617，以降 AAA617）は，前立腺特異的膜抗原（PSMA）を標的とした放射性リガンド療法（RLT）であり，転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の治療薬として開発されている。

PSMA-617 前駆体は，PSMA を標的とするグルタミン酸-尿素-リジン構造，キレーターである DOTA，及びこれら 2 つの構造をつなぐリンカーの 3 つのコンポーネントから構成される（Benešová et al. 2015）。^{177}Lu は PSMA-617 分子のキレーターDOTA に結合する放射性核種であり，AAA617 の治療活性に関与する。PSMA-617 前駆体はいくつかの放射性核種をキレート化する能力を有するが，物理学的半減期やβ粒子の飛程等の良好な放射化学特性に基づき，AAA617 では放射性核種として ^{177}Lu が選択された（Sgouros et al. 2020）。

^{177}Lu は中エネルギーのβ emitter（497 keV）で，組織内の最大の飛程は約 2 mm である。^{90}Y の長い飛程と比較して，^{177}Lu の短い飛程は小さな腫瘍の照射に適している（Emmett et al. 2017, Dash et al. 2015）。また，^{177}Lu の飛程は腫瘍病変内に bystander 効果や crossfire 効果を生み出すのに十分な飛程である一方で，短い飛程のため周囲の正常組織ではなく腫瘍内に放射線を照射することができる。^{177}Lu の放射線エネルギーは，標的腫瘍細胞及び周囲の腫瘍細胞において一本鎖及び二本鎖 DNA 損傷を引き起こす。さらに，^{177}Lu の物理学的半減期は 6.647 日であり，AAA617 の腫瘍内滞留と組み合わせることで，前立腺癌細胞に対する PSMA 標的放射線療法の利点を最大化できる（Deepa et al. 2011）。

AAA617 の生物薬剤学的特性を評価した臨床試験は実施していないが，PSMA 陽性の進行性 mCRPC 患者での有効性及び安全性を評価する臨床試験として，外国第 III 相試験の VISION 試験（VSIOIN サブスタディを含む）及び PSMAfore 試験，並びに国内第 II 相試験の A11201 試験を実施した。

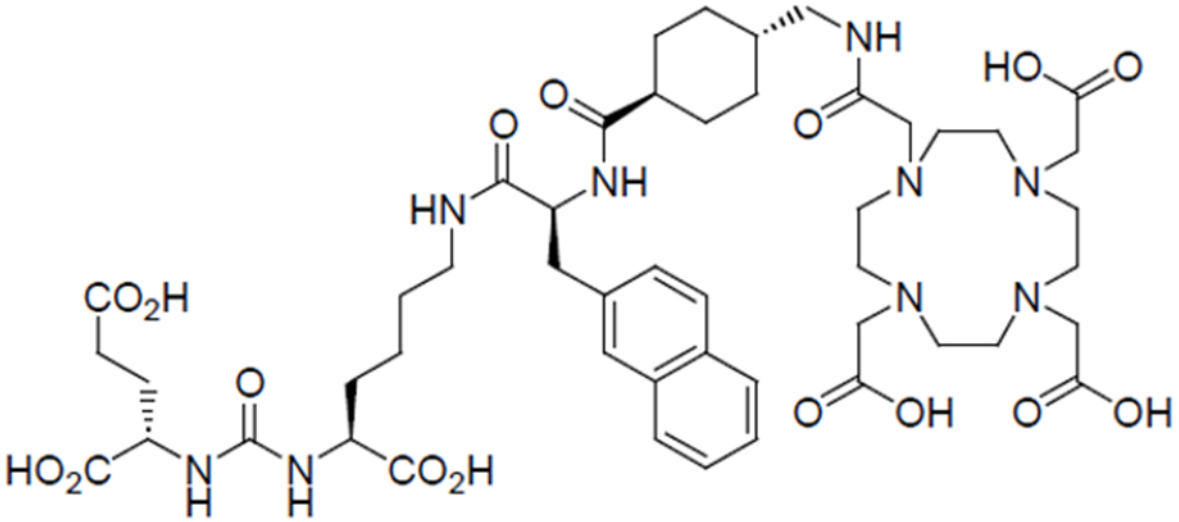
VISION 試験では，AAA617 の市販予定製剤と[redacted]の製剤（[redacted]社製及び[redacted]社製）を使用した。PSMAfore 試験及び A11201 試験では市販予定製剤を使用した。VISION 試験で使用した製剤及び市販予定製剤の違いを評価した結果，その差はわずかであり，両者の処方は定性的及び定量的に同等と考える（Module 3-3.2.P.2.2 項）。

1.2 原薬及び製剤

1.2.1 PSMA-617 前駆体

PSMA-617 前駆体の構造式を Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1 PSMA-617 前駆体の構造式



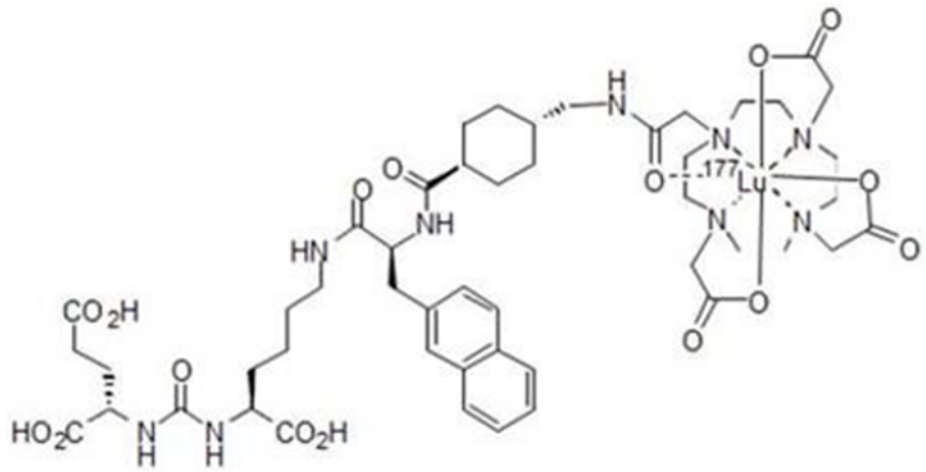
1.2.2 放射性同位体 ^{177}Lu

放射性同位体 ^{177}Lu は中エネルギーβ粒子（β–）及び低エネルギーガンマ光子の放出により安定同位体 ^{177}Hf に崩壊し，物理学的半減期は 6.647 日である。放射性同位体 ^{177}Lu の物理学的特性を Module 3-3.2.S.1.3 項に示す。

1.2.3 AAA617 の原薬

AAA617 の原薬は PSMA-617 前駆体の DOTA 部分と放射性同位体 ^{177}Lu がキレートを形成することにより得られる。AAA617 の原薬の構造式を Figure 1-2 に示し，その特性は Module 3-3.2.S.1.3 項に示す。

Figure 1-2 AAA617 の原薬の構造式



Source: Module 3-3.2.S.1.2 項

1.2.4 AAA617 の製剤

AAA617 MBq/mL（ GBq/mL）注射液は，AAA617 の原薬を含む，酢酸ナトリウム／酢酸の，ゲンチジン酸，アスコルビン酸ナトリウム，ジエチレントリアミン五酢酸及び注射用水からなる無菌溶液である。AAA617 製剤の組成は Module 3-3.2.P.1 項に示す。

AAA617 注射液は単回投与バイアルであり，投与日時に 7.4 GBq（200 mCi）± 10%の放射能を投与可能とする適量の最終製剤溶液を含む。

1.2.4.1 臨床試験製剤及び市販予定製剤

AAA617 の臨床試験製剤（VISION 試験）及び市販予定製剤の組成を Table 1-1 に示す。VISION 試験では，市販予定製剤と臨床試験製剤を使用した。PSMAfore 試験及び A11201 試験では市販予定製剤を使用した。

市販予定製剤は，VISION 試験で使用された臨床試験製剤と定性的及び定量的に同等である。選択した添加剤は，（酢酸/酢酸ナトリウム），（ゲンチジン酸及びアスコルビン酸ナトリウム），（ジエチレントリアミン五酢酸）。

市販予定製剤として選択した処方の組成，製剤開発及び妥当性については，Module 3-3.2.P.1 項及び Module 3-3.2.P.2.2 項を参照すること。

Table 1-1 AAA617 の臨床試験製剤及び市販予定製剤

成分	配合目的	臨床試験製剤（VISION 試験）		市販予定製剤
有効成分				
AAA617 （[^{177}Lu]Lu-PSMA-617）				
添加剤 (mg/mL)				
酢酸				
酢酸ナトリウム				
ゲンチジン酸				
アスコルビン酸ナトリウム				
ジエチレントリアミン五酢酸				

1.3 分析方法

放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー（radio-HPLC）を用いて，ヒト尿検体中の AAA617 及び代謝物の放射能濃度測定のための分析法が構築された（Report 01360001）。この分析法は，VISION サブスタディでの尿検体の radio-HPLC 分析に使用され，10 µL の検体を用い

た検量線範囲は 0.21～6.75 μCi/mL であった。バリデートされた分析法の要約は Report 01360001-Text Table 1 を参照すること。

VISION サブスタディ及び A11201 試験において，各評価時点で採取した血液又は蓄尿した尿の放射能はガンマカウンターにより測定した。

2 個々の試験結果の要約

AAA617 の生物薬剤学的特性を検討した臨床試験は実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

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。

3.2 食事の影響

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。

3.3 製剤間の関係性

VISION 試験で用いられた臨床試験製剤と，PSMAfore 試験及び A11201 試験で用いられた市販予定製剤の違いは[redacted]であるため，AAA617 に関する生物学的同等性試験は実施していない。一般的に，試験製剤が同じ有効成分を含む溶液で静脈内投与される場合は，添加剤が薬物と相互作用を起こす又は添加剤が薬剤の吸収や体内動態に影響を及ぼす場合を除き，製剤間の生物学的同等性を示す試験は不要である（EMA 2010，FDA 2022）。製剤間の添加剤の[redacted]であるため，AAA617 の薬物動態（PK）及び体内分布への影響，並びに市販予定製剤の臨床での性能への影響は予想されない。

3.4 個体間及び個体内変動

VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験の患者では，製剤の差に関連する PK 及び体内分布の個体間及び個体内変動を評価しなかったが，[redacted]を考慮すると無視できる程度であると考えられる。文献で報告されているさまざまな試験の PK 及び被ばく線量評価では，個体間変動が示されているが，これらの試験では変動の要因（投与量，画像撮影時間，装置，データ収集，及びデータ解析）が存在するため，個体間及び個体内変動を製剤組成の変動と関連付けることは困難である。しかしながら，VISION サブスタディ，A11201 試験，及び文献で

報告されているさまざまな臓器での吸収線量の範囲（2.7.2-3.3 項）には，概ね一貫性があると考えられる。

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
1 背景及び概観 8
1.1 概　観 8
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 9
1.1.2 臨床薬理試験の概観 9
1.2 概　要 10
1.2.1 PK 10
1.2.2 体内分布及び被ばく線量評価 11
1.2.3 薬力学 14
1.2.4 曝露-反応関係 15
2 個々の試験結果の要約 16
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 16
2.1.1 血漿蛋白結合 16
2.1.2 血球移行 16
2.1.3 代謝 16
2.1.4 CYP 誘導及び阻害 16
2.1.5 トランスポーター 17
2.2 健康被験者における試験 18
2.3 患者における試験 18
2.3.1 VISION サブスタディ 18
2.3.2 A11201 試験 22
2.3.3 線量率 24
2.4 前立腺癌患者を対象に PK，体内分布及び被ばく線量を評価した公表文献 25
3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
3.1 薬物動態 29
3.1.1 AAA617 の単回投与後の PK 29
3.1.2 吸収 30
3.1.3 分布 30
3.1.4 代謝 30
3.1.5 排泄 30
3.2 母集団 PK 解析 30
3.3 被ばく線量評価及び体内分布 31

3.3.1 推奨用法・用量の設定根拠 31
3.3.2 VISION サブスタディにおける被ばく線量評価 36
3.3.3 ベースライン特性と臓器線量との相関 38
3.4 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 40
3.4.1 患者と健康被験者 40
3.4.2 性別 40
3.4.3 体重 41
3.4.4 高齢者 41
3.4.5 小児 41
3.4.6 腎機能障害 41
3.4.7 肝機能障害 44
3.5 日本人と外国人の比較 44
3.5.1 PK 44
3.5.2 被ばく線量評価 45
3.6 医薬品の相互作用 46
3.6.1 AAA617 に対する併用薬の影響 46
3.6.2 併用薬に対する AAA617 の影響 46
3.7 薬力学 46
3.8 曝露-反応関係 47
3.8.1 PK/QT 解析 47
3.8.2 曝露/被ばく線量-急性毒性 48
3.8.3 曝露量-被ばく線量 49
4 特別な試験 51
5 付　録 52

表 一 覧

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧 9
Table 1-2 臨床試験の一覧 9
Table 1-3 VISION サブスタディの推定吸収線量（N=29） 12
Table 1-4 A11201 試験の推定吸収線量（N=3） 13
Table 2-1 推定吸収線量の要約統計量（Gy/GBq）（VISION サブスタディ，N=29） 19
Table 2-2 AAA617 の PK パラメータ（NCA）（VISION サブスタディ，N=30） 20
Table 2-3 推定吸収線量の要約統計量（Gy/GBq）（A11201 試験，N=3） 22
Table 2-4 AAA617 の PK パラメータ（NCA）（A11201 試験，N=3） 24
Table 2-5 PK 及び体内分布/被ばく線量評価データを含む公表文献一覧 26

Table 3-1 選択された正常臓器における AAA617 の線量推定値 37
Table 3-2 日本人（N=3）及び外国人（N=29）mCRPC 患者に AAA617 を投与したときの推定吸収線量（Gy/GBq） 45
Table 5-1 ヒト AAA617 線量測定試験の要約：放射線吸収線量 52

図 一 覧

Figure 2-1 代表的な尿中のラジオクロマトグラム（VISION サブスタディ） 21
Figure 2-2 AAA617 を単回静脈内投与後の PK プロファイル（A11201 試験, N=3） 24
Figure 3-1 臓器線量とベースライン特性との相関（N=29） 39
Figure 3-2 ベースライン時の骨病変数と臓器線量の相関（N=26） 40
Figure 3-3 腎機能障害のカテゴリー別にシミュレーションした AUCinf 及び Cmax の箱ひげ図 42
Figure 3-4 サイクル 1 で観察された腎吸収線量と腎機能障害の相関（N=29） 43
Figure 3-5 日本人及び外国人患者での AAA617 単回投与後の血液中濃度時間推移 45
Figure 3-6 サイクル 1 における曝露量と臓器吸収線量の関係（N=29） 50

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）
^{175}Lu	Lutetium-175	ルテチウム 175
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
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）
AUClast	area under the drug blood concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index	体格指数
BSC/BSoC	best supportive care / standard of care	最良の支持療法／標準治療
BSEP	bile salt export pump	－
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
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EBRT	external beam radiation therapy	外照射療法
ECG	electrocardiogram	心電図
EOI	end of injection / infusion	注射又は点滴投与終了時
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
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
MIRD	medical internal radiation dose	－
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
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

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
OLINDA	organ level internal dose assessment	－
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
Q_2	inter-compartmental clearance from compartment 1 to compartment 2	－
Q_3	inter-compartmental clearance from compartment 1 to compartment 3	－
Q6W	every 6 weeks	6 週に 1 回
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
RADAR	radiation dose assessment resource	－
RLT	radioligand therapy	放射性リガンド療法
ROI	region of interest	関心領域
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放出型コンピュータ断層撮影
T1/2	elimination half life	消失半減期
TD5/5	radiation dose that would result in 5% risk of severe complications within 5 years after irradiation	5 年間で 5%に副作用が生じる線量
Tlag	lag-time	ラグタイム
Tmax	time to reach the maximum drug blood concentration	最高血液中薬物濃度到達時間
VOI	volume of interest	関心容積（又は 3 次元関心領域）
V_1	volume of distribution of the first (central) compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_2	volume of distribution of the second compartment	－
V_3	volume of distribution of the third compartment	－
Vz	distribution volume (during terminal elimination phase)	（終末相での）分布容積
WT_{BL}	weight at baseline	ベースライン時の体重

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］

用語	定義
	・A11201 試験［AAA617A11201 試験（Novartis の試験コード）と同一］
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 の表記	本書では，[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 を，本文中で AAA617 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。

1 背景及び概観

1.1 概 観

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）（[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 又は ^{177}Lu-PSMA-617，以下，AAA617）は，前立腺特異的膜抗原（PSMA）を標的とした放射性リガンド療法（RLT）であり，転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の治療薬として開発されている。AAA617 の推奨用法・用量は 7.4 GBq を 6 週に 1 回（Q6W），最大 6 回投与である（最大総投与量は 44.4 GBq）。

PSMA は大部分の前立腺癌で高発現しているが，正常な前立腺，唾液腺，腎尿細管細胞，及び小腸等のその他の組織では発現が限定的であり，数百分の一である（Bostwick et al. 1998，Ghosh and Heston 2004，Mannweiler et al. 2009）。

AAA617 の作用メカニズムは PSMA への結合を介して癌細胞へ治療用の放射線を照射することである。AAA617 は PSMA-617 の DOTA 部分と ^{177}Lu がキレートを形成したものであり，PSMA-617 はグルタミン酸-尿素-リジン構造，キレーターDOTA，及びこれらをつなぐリンカーから成る。PSMA-617 は PSMA への高い結合親和性，内在化，腫瘍での持続的な保持，及び腎臓からの速やかな消失を示す（Benešová et al. 2015）。

PSMA-617 はいくつかの放射性核種をキレート化する能力を有するが，物理学的半減期や β 粒子の飛程等の良好な放射化学特性に基づき，AAA617 では放射性核種として ^{177}Lu が選択された（Sgouros et al. 2020）。AAA617 の PSMA への高い結合親和性は，エンドサイトーシスによる内在化と標的癌細胞内での放射性物質を含むリガンドの持続的な保持を引き起こす（Rajasekaran et al. 2003，Eder et al. 2012，Benešová et al. 2015）。^{177}Lu の物理学的半減期は 6.647 日（約 160 時間）であり，AAA617 の腫瘍内滞留と組み合わせることで，前立腺癌細胞に対する PSMA 標的放射線療法の利点を最大化できる（Deepa et al. 2011）。

AAA617 の薬物動態（PK）及び被ばく線量（dosimetry）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。PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象に外国第 III 相試験の VISION 試験及び PSMAfore 試験，並びに国内第 II 相試験の A11201 試験を実施した。VISION 試験のサブスタディ（以下，VISION サブスタディ）では，被ばく線量，PK，及び ECG への影響について，非盲検コホートの 30 名（うち 1 名が 1 回のプラナー画像のみのデータ取得であったため，被ばく線量評価の評価例数は 29 名）を対象に検討した。A11201 試験では，日本人患者 3 名を対象に被ばく線量及び PK を検討した。

本書では，mCRPC 患者を対象に AAA617 の臨床薬理を評価した，VISION サブスタディ，A11201 試験，及び文献の要約を示す。

PK データは質量単位/容量（例：ng/mL）又は放射能単位/容量（例：kBq/mL）で示す。非標識体の PSMA-617，非放射性標識の[^{175}Lu]Lu-PSMA-617，及び放射性標識の AAA617（[^{177}Lu]Lu-PSMA-617）の分子量は，それぞれ 1042.1，1214.1，及び 1216.1 g/mol である。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を Table 1-1 に示す。ヒト生体試料を用いて，血漿蛋白結合率，*in vitro* 代謝，CYP 分子種に対する誘導及び阻害，並びにトランスポーターに対する阻害及びトランスポーターを介した輸送について検討した。

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

報告書番号	目的	被験物質	添付資料番号
REPORT-0597	血漿蛋白結合率の評価	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617, PSMA-617	4.2.2.3-2
Q20_046	血液／血漿濃度比の評価	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617, PSMA-617	4.2.2.3-3
REPORT-0594	血漿中安定性試験	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617, PSMA-617	4.2.2.4-1
REPORT-0590	ヒト肝臓 S9 代謝安定性試験	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617, PSMA-617	4.2.2.4-2
REPORT-0591	ヒト腎臓 S9 代謝安定性試験	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617, PSMA-617	4.2.2.4-3
E0496-01	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 による CYP 酵素誘導作用の評価	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617	5.3.2.2-1
E0497	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 による CYP 酵素阻害作用の評価	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617	5.3.2.2-3
Adacap-04-20Nov2019	トランスポーターを介した[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 の相互作用の評価	[^{175}Lu]Lu-PSMA-617	5.3.2.2-2

1.1.2 臨床薬理試験の概観

AAA617 の臨床試験の一覧を Table 1-2 に示す。これらの試験のうち，VISION サブスタディ及び A11201 試験で外国人及び日本人患者での被ばく線量及び PK の試験成績が得られた。PSMAfore 試験では，ドイツの医療施設に組み入れられた 5 名の被験者での腎臓の吸収線量が評価され，その結果は 2.7.4-5.9 項に示した。

Table 1-2 臨床試験の一覧

試験項目	試験名	実施場所	投与量	対象	添付資料番号
第 III 相試験	VISION	海外	7.4 GBq を最大 6 回	mCRPC	5.3.5.1-1
	VISION サブスタディ	海外	7.4 GBq を最大 6 回	mCRPC	5.3.5.1-1
	PSMAfore	海外	7.4 GBq を最大 6 回	mCRPC	5.3.5.1-2
第 II 相試験	A11201	国内	7.4 GBq を最大 6 回	mCRPC	5.3.5.2-1

1.2 概　要

1.2.1 PK

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（T1/2）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。

^{177}Lu 放射能の減衰を考慮した実効半減期は約 24 時間であった（3.1.1 項）。

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。AAA617 の蛋白結合率は約 60%～70%であり，血球には移行しない。AAA617 は代謝的に安定であり，主に腎臓を介して受動的に排泄される（3.1.2 項～3.1.5 項）。

PK 及び被ばく線量評価に及ぼす内因性要因の影響

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（3.4.2 項）。

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（3.4.3 項）。

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（3.5 項）。

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（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（3.3.3 項）。

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（3.4.7 項）。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。

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（3.4.6 項）。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（3.3.2 項），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。

PK 及び被ばく線量評価に及ぼす外因性要因の影響

AAA617 は静脈内投与であるため，食事の影響は予想されない。

AAA617 は *in vitro* 及び *in vivo* のいずれでも代謝的に安定であり，腎臓から受動的に排泄され，検討したいずれの取り込み及び排出トランスポーターの基質でもないため，*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生じないと考えられる。

In vitro データを用いた評価に基づくと，AAA617 は検討したすべての CYP 分子種及びトランスポーターの誘導剤でも阻害剤でもなかった（2.1.4 項及び 2.1.5 項）。したがって，AAA617 は *in vivo* においていずれの CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用の相互作用薬となることは予想されない。

1.2.2 体内分布及び被ばく線量評価

推奨用法・用量の設定根拠

前立腺癌が生命を脅かす疾患であることを考慮し，有効性及び安全性の考察に基づいて至適用量を決定した。当該患者集団において適切な安全性プロファイルを維持しつつ，有効性を最大化することを目的として用量を選択した。検証試験である第 III 相試験（VISION 試験）において選択された用法・用量［7.4 GBq（±10%）を 6 週に 1 回（Q6W）投与，最大 6 サイクル，最大累積投与放射能 44.4 GBq］について，選択に至ったデータの評価を 3.3.1 項に記載する。

1.2.2.1 VISION サブスタディの被ばく線量

AAA617 の外国人患者の被ばく線量推定値は，VISION サブスタディに登録した患者 30 名中 29 名から収集したサイクル 1 の全身プラナー画像データ，SPECT/CT 画像データ，血液データ，及び尿中排泄データを用いて得られた体内分布に基づいて決定した。

被ばく線量データについて，単位放射能あたりの吸収線量（Gy/GBq），7.4 GBq の単回投与で算出した吸収線量（Gy），及び 7.4 GBq を 6 回投与（44.4 GBq の累積投与放射能）で算出した累積吸収線量（Gy）として Table 1-3 に要約する。

VISION サブスタディで得られた吸収線量は，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（Table 3-1）。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臨床所見と一致している。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）別の詳細な比較については，3.3.2 項で考察する。

Table 1-3 VISION サブスタディの推定吸収線量（N=29）

	単位投与放射能あたりの吸収線量 (Gy/GBq)#		7.4 GBq の単回投与で算出した吸収線量 (Gy)#		6×7.4 GBq（44.4 GBq の累積投与放射能）で算出した吸収線量 (Gy)#	
臓器	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
副腎	0.033	0.026	0.25	0.19	1.5	1.1
脳	0.0069	0.0051	0.051	0.038	0.30	0.23
食道	0.025	0.026	0.18	0.19	1.1	1.2
眼	0.022	0.025	0.16	0.18	1.0	1.1
胆嚢壁	0.028	0.026	0.21	0.19	1.3	1.2
左結腸	0.58	0.14	4.3	1.0	26	6.1
小腸	0.071	0.031	0.52	0.23	3.1	1.4
胃壁	0.025	0.026	0.19	0.19	1.1	1.2
右結腸	0.32	0.079	2.4	0.58	14	3.5
直腸	0.56	0.14	4.1	1.1	25	6.3
心臓壁	0.17	0.12	1.3	0.88	7.8	5.3
腎臓	0.42	0.19	3.1	1.4	19	8.4
涙腺	2.1	0.48	15	3.6	92	21
肝臓	0.093	0.050	0.69	0.37	4.1	2.2
肺	0.11	0.11	0.78	0.83	4.7	5.0
膵臓	0.027	0.026	0.20	0.19	1.2	1.2
前立腺	0.027	0.026	0.20	0.19	1.2	1.2

	単位投与放射能あたりの吸収線量 (Gy/GBq)#		7.4 GBq の単回投与で算出した吸収線量 (Gy)#		6×7.4 GBq（44.4 GBq の累積投与放射能）で算出した吸収線量 (Gy)#	
臓器	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
唾液腺	0.63	0.37	4.6	2.7	28	16
赤色骨髄	0.035	0.020	0.26	0.15	1.5	0.91
骨形成原細胞	0.036	0.029	0.26	0.21	1.6	1.3
脾臓	0.061	0.028	0.45	0.21	2.7	1.2
精巣	0.023	0.025	0.17	0.19	1.0	1.1
胸腺	0.024	0.026	0.18	0.19	1.1	1.2
甲状腺	0.26	0.37	1.9	2.8	11	17
膀胱壁	0.32	0.025	2.4	0.19	14	1.1
全身	0.037	0.027	0.28	0.20	1.7	1.2

Source: VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4-Table 3～Table 5

Values have been calculated based on dosimetry estimates at full precision and rounded to relevant digits.

1.2.2.2 A11201 試験の被ばく線量評価

AAA617 の日本人患者の被ばく線量推定値は，A11201 試験に登録した患者 30 名中 3 名から収集したサイクル 1 の全身プラナー画像データ，SPECT/CT 画像データ，血液データ，及び尿中排泄データを用いて得られた体内分布に基づいて決定した。

被ばく線量データについて，単位放射能あたりの吸収線量（Gy/GBq），7.4 GBq の単回投与で算出した吸収線量（Gy），及び 7.4 GBq を 6 回投与（44.4 GBq の累積投与放射能）で算出した累積吸収線量（Gy）として Table 1-4 に要約する。日本人と外国人の被ばく線量に明らかな民族差はないと考えられた（3.5.2 項）。

Table 1-4 A11201 試験の推定吸収線量（N=3）

	単位投与放射能あたりの吸収線量 (Gy/GBq)#		7.4 GBq の単回投与で算出した吸収線量 (Gy)#		6×7.4 GBq（44.4 GBq の累積投与放射能）で算出した吸収線量 (Gy)#	
臓器	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
副腎	0.021	0.0040	0.15	0.029	0.92	0.18
脳	0.015	0.0075	0.11	0.055	0.68	0.33
食道	0.014	0.0031	0.10	0.023	0.61	0.14
眼	0.012	0.0028	0.090	0.020	0.54	0.12
胆嚢壁	0.017	0.0041	0.13	0.031	0.77	0.18
左結腸	0.47	0.17	3.5	1.3	21	7.8
小腸	0.051	0.017	0.38	0.12	2.3	0.75
胃壁	0.014	0.0032	0.10	0.024	0.62	0.14

	単位投与放射能あたりの吸収線量 (Gy/GBq)#		7.4 GBq の単回投与で算出した吸収線量 (Gy)#		6×7.4 GBq（44.4 GBq の累積投与放射能）で算出した吸収線量 (Gy)#	
臓器	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
右結腸	0.26	0.095	1.9	0.70	11	4.2
直腸	0.45	0.17	3.3	1.2	20	7.4
心臓壁	0.061	0.025	0.45	0.19	2.7	1.1
腎臓	0.34	0.059	2.6	0.44	15	2.6
涙腺	2.0	1.0	15	7.4	90	45
肝臓	0.10	0.013	0.74	0.093	4.4	0.56
肺	0.040	0.0034	0.30	0.025	1.8	0.15
膵臓	0.016	0.0036	0.12	0.027	0.69	0.16
前立腺	0.016	0.0033	0.12	0.024	0.72	0.15
唾液腺	0.78	0.026	5.8	0.19	35	1.2
赤色骨髄	0.033	0.0072	0.25	0.053	1.5	0.32
骨形成原細胞	0.025	0.0050	0.19	0.037	1.1	0.22
脾臓	0.073	0.016	0.54	0.12	3.2	0.71
精巣	0.012	0.0027	0.092	0.020	0.55	0.12
胸腺	0.013	0.0029	0.096	0.020	0.58	0.13
甲状腺	0.049	0.0066	0.37	0.049	2.2	0.29
膀胱壁	0.33	0.012	2.5	0.091	15	0.55
全身	0.025	0.0050	0.18	0.037	1.1	0.22

Source: A11201 試験-Table 14.2-3.6～Table 14.2-3.8

Values have been calculated based on dosimetry estimates at full precision and rounded to relevant digits.

1.2.3 薬力学

AAA617 は PSMA 標的放射性リガンド治療薬であり，細胞表面標的 PSMA への結合を介して癌細胞に放射線を照射する。*In vitro* 試験では，細胞及び酵素活性アッセイの両方で PSMA への高い結合親和性が示された。また，AAA617 の PSMA 依存的な取り込みと内在化を細胞アッセイで確認し，PSMA 陽性癌細胞を異種移植したマウスで AAA617 が腫瘍で保持されることを確認した。このことから，AAA617 は疾患部位に治療放射線を照射する理想的な薬理学的性質を示す。さらに，マイクロドーズで Q6W の投与であり，安全性薬理試験及び毒性試験で非放射性製剤の薬理活性が認められなかったことから，リガンド自体に意味のある薬力学的作用は予想されない（3.7 項）。

1.2.4 曝露-反応関係

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 ECG 測定が行われた時点で 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（3.8.1 項）。

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（3.8.2 項）。

臨床検査値のプロファイルより，投与後 8 日から白血球，好中球，及び血小板の減少が認められたが，サイクル 1 の期間中に CTCAE グレード 2 以上の少なくとも 1 つの血液学的有害事象がベースラインから悪化した患者は VISION サブスタディの患者の 20%であった。

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るが，VISION サブスタディのいずれの患者においても，サイクル 1 中に CTCAE グレード 2 以上の腎関連有害事象は発現しなかった。

また，いずれの患者も涙腺毒性は発現せず，サイクル 1 中に唾液腺の有害事象が認められたのはグレード 1 の 2 名のみであった。

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の指標との関係に一貫した傾向は認められなかった。

曝露/被ばく線量-急性毒性解析は，被験者数が少ないこと（曝露 N=30，被ばく線量 N=29）及び有害事象数が少ないことから解釈には限界がある。また，これらの解析はサイクル 1 のデータのみに基づいている。

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（3.8.3 項）。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，AUCinf と腎吸収線量の関係は CLcr 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 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 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

AAA617（[^{177}Lu]Lu-PSMA-617）の代わりに非標識 PSMA-617 及び非放射性標識 PSMA-617（[^{175}Lu]Lu-PSMA-617）を用いて，*in vitro* 安定性及び蛋白結合率等の非臨床試験を実施した。

2.1.1 血漿蛋白結合

ヒト血漿中で[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 を 1 又は 5 µg/mL の濃度で 37°C でインキュベートしたときの血漿蛋白結合率を検討した。なお，1 µg/mL 未満の濃度については検出限界未満となるため評価できなかった。[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 の血漿蛋白結合（%結合率）は，1 及び 5 µg/mL でそれぞれ約 70%及び約 62%，非標識 PSMA-617 の血漿蛋白結合率は，1 及び 5 µg/mL でそれぞれ約 70%及び約 58%であった（REPORT-0597）。

2.1.2 血球移行

ヒト血液及び血漿検体を用いて[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の血液／血漿濃度比を評価した（Q20_046）。[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の血液／血漿濃度比の平均値は，それぞれ 0.49 及び 0.28 であった。これらの血液／血漿濃度比は 1 未満であったことから，いずれの分析対象物質もヒト赤血球に移行しないと考えられる。

2.1.3 代謝

[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，ヒト肝及び腎 S9 画分において 1 µM（それぞれ 1.21 及び 1.04 µg/mL）の濃度で代謝的に安定であった。補酵素を添加しない及び S9 を添加しない陰性対照のインキュベーションでも，分析対象物質の減少は認められなかった（REPORT-0590, REPORT-0591）。また，[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 は，ヒト血漿中において 1 µM の濃度で 37°C で 2 時間まで安定であった（REPORT-0594）。

2.1.4 CYP 誘導及び阻害

In vitro CYP 誘導及び阻害試験の結果より，AAA617 は検討した濃度範囲で，検討した CYP 分子種を誘導及び阻害しないことが示された（E0496-01，E0497）。

500 µg/mL（細胞毒性を示さない最高濃度として選択）及び低濃度の 200，70，20，7，2，0.7，及び 0.0 µg/mL の[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液（[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の混合物）を用い，3 種の異なる CYP 分子種（1A2，2B6，及び 3A4）に対する誘導能を評価した。各 CYP 分子種の特異的基質を単離したヒト肝細胞（男女混合ドナー10 名から採取した凍結ヒト肝細胞の 1 バッチ）と約 48 時間インキュベーションした後に，CYP の特異的基質の代謝物を定量した。試験結果の妥当性を確認するため，各試験に陽性対照及び陰性対照を設定した。陽性対照に対する[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 の誘導能は濃度範囲全体でほぼ 20%未満であったことから，*in vitro* で

CYP1A2，2B6，及び 3A4 に対する[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 の明らかな誘導作用は認められなかった（E0496-01）。

7つの異なるCYP分子種（1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，及び3A4/5）に対する[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液の競合的及び時間依存的阻害作用を評価した。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）（1 mM）及び 0.01～10.0 µg/mL の[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液存在下で，CYP 特異的基質を 0.1 mg protein/mL のヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたときに生成した関連代謝物を定量することにより IC50 を推定した。各 CYP 分子種に特異的な阻害剤を陽性対照として用い，実験の妥当性を確認した。NADPH 及び基質の存在下で，いずれの阻害剤も添加しないインキュベーションを陰性対照として用いた。[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液とインキュベートしたとき，IC50を算出するための許容基準を満たさなかったため，いずれのCYP分子種についてもIC50を求めることはできなかった。[^{175}Lu]Lu-PSMA-617試験溶液による時間依存的阻害作用は，いずれの CYP 分子種に対しても IC50 の有意なシフトが認められなかった（E0497）。これらの結果から，[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液は，*in vitro* の CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，及び3A4/5に対して，10.0 µg/mL までの濃度で競合的阻害作用も時間依存的阻害作用も示さないと結論される。

2.1.5 トランスポーター

2.1.5.1 トランスポーター阻害

排出トランスポーターであるヒト BCRP，BSEP，及び P-gp 並びに取り込みトランスポーターであるヒト MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，及び OCT2 に対する[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液（[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 及び非標識 PSMA-617 の混合物）の *in vitro* 阻害能を，7 つの濃度（0.0056，0.0168，0.0504，0.151，0.453，1.36，及び 4.082 µM，リガンド成分のみを考慮すると 0.0058～4.25 µg/mL の範囲）で検討した。

[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液は，トランスポーターを介したプローブ基質の蓄積に影響を及ぼさなかったことから，いずれの排出又は取り込みトランスポーターも阻害しなかった（Adacap-04-20Nov2019）。

2.1.5.2 トランスポーターの基質

ヒト MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3 及び OCT2 トランスポーターでの[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液の *in vitro* 輸送を，最終濃度 0.408 及び 4.082 µM（リガンド成分のみを考慮すると 0.425 及び 4.25 µg/mL）で，取り込みトランスポーター基質アッセイにおいて阻害剤の存在下及び非存在下で検討した。

トランスポーター発現細胞における[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液の蓄積は低く，対照細胞での結果と同程度であったことから，本試験で検討した *in vitro* 条件下では，[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液の能動輸送はないことが示唆された。

また，[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液は，*in vitro* で排出トランスポーターである BCRP 及び P-gp の基質ではないと考えられた。[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 試験溶液の透過性は非常に低かったため，双方向透過アッセイで BCRP 及び P-gp 基質は評価できなかった（Adacap-04-20Nov2019）。

2.2 健康被験者における試験

AAA617 は癌患者を対象とする放射性リガンド治療薬であり，健康被験者を対象とした試験は実施されていない。

2.3 患者における試験

外国人の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，有効性及び安全性を検討する第 III 相試験（VISION 試験）を実施した。本試験の一環として，非ランダム化患者 30 名を対象にサブスタディを実施し，被ばく線量，PK，尿中代謝物，及び ECG を評価した。そのうち，1 名の患者では 1 回のプラナー画像のみのデータ取得であったため，29 名の患者データを用いて被ばく線量を評価した。また，日本人の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，有効性及び安全性を検討する第 II 相試験（A11201 試験）を実施した。本試験に組み入れられた一部の患者について被ばく線量及び PK を評価した。これらの試験で得られた臨床薬理データを以下に示す。

2.3.1 VISION サブスタディ

本試験は，重要臓器（腎臓，骨髄等）に対する被ばく線量を評価するため，AAA617 の全身及び臓器の放射線量を算出することを目的とした。また，AAA617 の PK プロファイル，ECG，安全性及び忍容性，並びに尿中代謝安定性も評価した。

本試験は，30 名の非ランダム化コホート［AAA617+最良の支持療法／標準治療（BSC/BSoC）］で実施され，BSC/BSoC は治験担当医師が決定したが，他の治験薬，細胞傷害性化学療法，免疫療法，その他の全身性の放射性同位元素の投与，及び半身放射線療法は除外した。被ばく線量評価，PK，ECG，及び尿検体の収集は，7.4 GBq（±10%）の初回投与後に実施し，VISION 試験の治験実施計画書に従い，登録患者はサブスタディへの参加を継続した［AAA617 投与を 6（±1）週ごとに最大 6 サイクル］。患者はサイクル 1 で全身プラナー及び SPECT/CT 画像，PK 用血液検体並びに ECG を取得し，ラジオ HPLC 分析のために尿を採取した。ベースライン画像を用いて，肝臓，脾臓，及び腎臓等の選択した主要な線源臓器における関心領域（ROI）の容積を測定した。SPECT/CT による撮像を上腹部（腎臓，肝臓，及び脾臓からなる）で実施した（VISION 試験-PA-Appendix 16.1.1-Study protocol Version 4.1）。

2.3.1.1 臓器被ばく線量及び体内分布

AAA617 の被ばく線量推定値は，登録患者 30 名中 29 名から収集したサイクル 1 の全身プラナー画像データ，SPECT/CT 画像データ，血液分析データ，及び尿中排泄データを用いて得られた体内分布に基づいて決定した（VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4）。

AAA617 を投与した患者 29 名から，投与後約 1～2 時間，18～26 時間，36～48 時間，及び 156～168 時間に全身プラナー画像及び腹部 SPECT/CT 画像を取得した。SPECT 画像上に腎臓，肝臓，及び脾臓の ROI/関心容積（VOI）を設定した。全身プラナー画像上に脳，消化管，心臓，腎臓，涙腺，肝臓，肺，唾液腺，画像参照標準，甲状腺，及び全身の ROI を設定した。腎臓，肝臓，及び脾臓に関する患者特異的な臓器容積を，コンピュータ断層撮影（CT）画像から測定した。臓器及び組織における bio-kinetic（time-activity）データを決定するために，臓器ごとに ROI カウントの統計量を定量化した。血液試料の分析に基づいて赤色骨髄の activity を推定した。Bio-kinetic データをモデル化して normalized number of disintegration を決定した。被ばく線量推定値を得るために，organ level internal dose assessment（OLINDA）ソフトウェアに実装された内部被ばく線量評価のための radiation dose assessment resource（RADAR）/medical internal radiation dose（MIRD）法に normalized number of disintegration を用いた。OLINDA に実装されているヒト消化器モデル及び排尿膀胱モデル（排尿間隔 3.5 時間）を利用した。OLINDA には涙腺の線量測定が含まれていないため，涙腺の線量測定の推定値は，自己線量の領域から得られた S 値のみに基づいて算出した。

初回投与後（サイクル 1）の臓器及び全身の吸収線量の要約統計量を Table 2-1 に示す。吸収線量の平均値が最大であった臓器は 2.1（SD = 0.48）Gy/GBq の涙腺であり，続いて 0.63（SD = 0.37）Gy/GBq の唾液腺であった。

全 6 サイクル 44.4 GBq の累積投与について算出した涙腺及び唾液腺の推定吸収線量は，それぞれ 92（SD = 21）Gy 及び 28（SD = 16）Gy であった（VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4-Table 4）。赤色骨髄の吸収線量は 0.035（SD = 0.020）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 1.5（SD = 0.91）Gy であった。腎臓の吸収線量は 0.42（SD = 0.19）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 19（SD = 8.4）Gy と計算された。

Table 2-1　推定吸収線量の要約統計量（Gy/GBq）（VISION サブスタディ，N=29）

	Mean	Min	Max	SD	CV
副腎	0.033	0.016	0.15	0.026	76%
脳	0.0069	0.0019	0.025	0.0051	75%
食道	0.025	0.010	0.15	0.026	104%
眼	0.022	0.0089	0.14	0.025	112%
胆嚢壁	0.028	0.013	0.15	0.026	92%
左結腸	0.58	0.33	1.0	0.14	24%
小腸	0.071	0.043	0.22	0.031	44%
胃壁	0.025	0.011	0.15	0.026	103%
右結腸	0.32	0.18	0.60	0.079	25%
直腸	0.56	0.32	1.1	0.14	26%
心臓壁	0.17	0.032	0.52	0.12	68%
腎臓	0.42	0.20	0.91	0.19	45%

	Mean	Min	Max	SD	CV
涙腺	2.1	1.2	3.2	0.48	23%
肝臓	0.093	0.039	0.24	0.050	53%
肺	0.11	0.030	0.57	0.11	105%
膵臓	0.027	0.012	0.15	0.026	97%
前立腺	0.027	0.013	0.15	0.026	97%
唾液腺	0.63	0.22	1.5	0.37	58%
赤色骨髄	0.035	0.019	0.13	0.020	59%
骨形成原細胞	0.036	0.020	0.17	0.029	81%
脾臓	0.061	0.024	0.14	0.028	46%
精巣	0.023	0.010	0.14	0.025	111%
胸腺	0.024	0.010	0.15	0.026	107%
甲状腺	0.26	0.085	1.7	0.37	145%
膀胱壁	0.32	0.29	0.43	0.025	8%
全身	0.037	0.019	0.17	0.027	72%

Source: VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4-Table 3

2.3.1.2 PK

PK 用血液検体は，静脈内投与前，注射又は点滴投与終了時（EOI），投与終了後 20 分（±5 分），1 時間（±5 分），2 時間（±30 分），4 時間（±30 分），24 時間（±2 時間），48 時間（±2 時間），72 時間（±2 時間），及び 144 時間に採取した。

血液中 PK パラメータは，Phoenix WinNonlin ソフトウェアを用いて，ノンコンパートメント解析（NCA）により推定した。投与前の血液中濃度を時間 0 に使用した。血液中放射能濃度をガンマカウンターを用いて測定し，kBq/mL の放射能単位で得たのち，減衰補正した活性及び投与製剤の AAA617 の比放射能を用いて PK 評価用に ng/mL に換算した（VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.1）。

AAA617 の静脈内投与後，Tmax は 0.0167～1.68 時間であり，Tmax 中央値は 0.375 時間であった。血液中濃度は，24～48 時間までの急速相と 144 時間までの緩徐相の二相性で低下した。終末相 T1/2 の幾何平均値（幾何 CV%）は約 41.6 時間（68.8%）であった（Table 2-2）。CL の幾何平均値（幾何 CV%）は 2.04 L/h（31.5%），Vz の幾何平均値（幾何 CV%）は 123 L（78.1%）であった。

Table 2-2 AAA617 の PK パラメータ（NCA）（VISION サブスタディ，N=30）

Nominal Dose 7.4 GBq [a)]	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vz (L)
Mean	7.22	NA	52.1	54.8	51.5	2.13	156
SD	3.60	NA	17.9	18.5	44.4	0.586	128
CV%	49.9	NA	34.3	33.8	86.3	27.5	82.1

Nominal Dose 7.4 GBq [a)]	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vz (L)
Median	6.39	0.375	50.8	52.4	37.8	2.08	112
Min	3.40	0.0167	25.0	28.2	8.39	0.976	31.0
Max	19.4	1.68	117	118	228	3.34	635
Geometric Mean	6.58	0.266	49.7	52.3	41.6	2.04	123
Geometric Mean CV%	43.5	180	31.6	31.4	68.8	31.5	78.1

Source: VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.1-Table 2

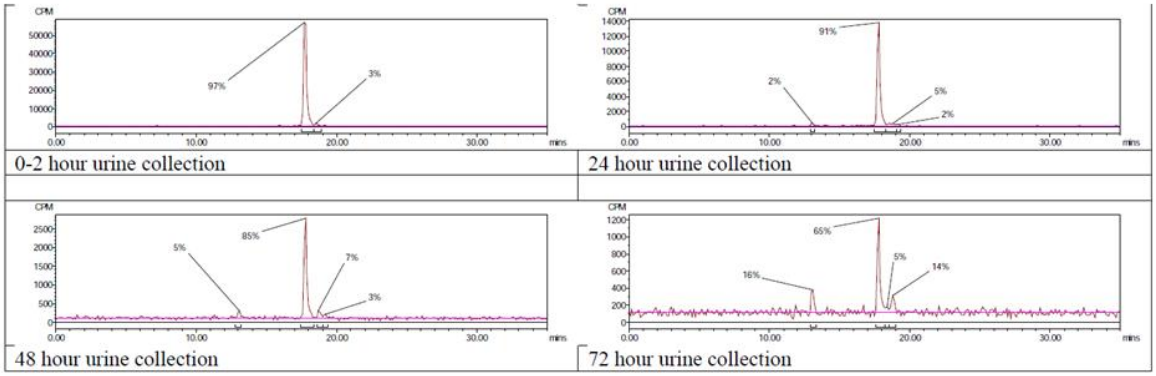
a) 質量での投与量の範囲は約 72～136 µg

2.3.1.3 尿中代謝物評価

AAA617 投与から最初の撮像（投与後約 2 時間）までに尿検体の全量を採取した。投与後 24 時間（±2 時間），48 時間（±2 時間），及び 72 時間（±2 時間）に患者から追加の（非累積）尿検体を採取した。尿中に排泄された代謝物の有無を定性的に評価するため，ラジオ HPLC で尿検体を分析した。尿検体の採取は蓄尿ではなかったため，尿中の AAA617 濃度及び回収率は評価しなかった。標準物質，ブランクマトリックス，及び患者検体のクロマトグラムは，VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.2-Figure 1～Figure 32 に示した。全患者のラジオクロマトグラムの形状は概して同様であり，代表的な尿中のクロマトグラムを Figure 2-1 に示す。ヒト尿検体中の AAA617 及び推定代謝物の結果（尿検体中の総ピーク面積に対する割合）は，VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.2-Table 1 に示した。

放射能を含むすべての検体で AAA617 未変化体が検出され，0～2 時間の累積尿検体における未変化体の放射能の相対濃度は 91%～100%であった（1 名は 78%）。尿検体の未変化体の相対濃度は，投与後時間の経過とともに低下した。

Figure 2-1 代表的な尿中のラジオクロマトグラム（VISION サブスタディ）



Source: VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.2-Figure 3

2.3.2 A11201 試験

A11201 試験では 3 名の日本人患者で AAA617 の被ばく線量，PK，及び線量率を評価した。被ばく線量評価，PK，尿検体，及び線量率データの収集は，7.4 GBq（±10%）の初回投与後に実施した。

2.3.2.1 臓器被ばく線量及び体内分布

AAA617 の被ばく線量推定値は，登録患者 3 名から収集した全身プラナー画像データ，SPECT/CT 画像データ，血液分析データ，及び尿中排泄データを用いて得られた体内分布に基づいて決定した（A11201 試験-Appendix 16.1.14）。収集データの種類及び時間並びに解析方法及びソフトウェアは VISION サブスタディのサイクル 1 と同じであった。

初回投与後（サイクル 1）の臓器及び全身の吸収線量の要約統計量を Table 2-3 に示す。吸収線量の平均値が最大であった臓器は 2.0（SD = 1.0）Gy/GBq の涙腺であり，続いて 0.78（SD = 0.026）Gy/GBq の唾液腺であった。

全 6 サイクル 44.4 GBq の累積投与について算出した涙腺及び唾液腺の推定吸収線量は，それぞれ 90（SD = 45）Gy 及び 35（SD = 1.2）Gy であった（A11201 試験-Table 14.2-3.7）。赤色骨髄の吸収線量は 0.033（SD = 0.0072）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 1.5（SD = 0.32）Gy であった。腎臓の吸収線量は 0.34（SD = 0.059）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 15（SD = 2.6）Gy と計算された。

Table 2-3 推定吸収線量の要約統計量（Gy/GBq）（A11201 試験，N=3）

	Mean	Min	Max	SD	CV
副腎	0.021	0.017	0.025	0.0040	19%
脳	0.015	0.0093	0.024	0.0075	48%
食道	0.014	0.011	0.017	0.0031	23%
眼	0.012	0.0097	0.015	0.0028	23%
胆嚢壁	0.017	0.014	0.022	0.0041	24%
左結腸	0.47	0.34	0.67	0.17	37%
小腸	0.051	0.040	0.071	0.017	33%
胃壁	0.014	0.011	0.018	0.0032	23%
右結腸	0.26	0.19	0.36	0.095	37%
直腸	0.45	0.33	0.64	0.17	37%
心臓壁	0.061	0.032	0.079	0.025	41%
腎臓	0.34	0.28	0.40	0.059	17%
涙腺	2.0	0.89	2.8	1.0	50%
肝臓	0.10	0.092	0.11	0.013	13%
肺	0.040	0.038	0.044	0.0034	8.5%
膵臓	0.016	0.013	0.020	0.0036	23%

	Mean	Min	Max	SD	CV
前立腺	0.016	0.013	0.020	0.0033	20%
唾液腺	0.78	0.75	0.79	0.026	3.4%
赤色骨髄	0.033	0.029	0.042	0.0072	22%
骨形成原細胞	0.025	0.021	0.031	0.0050	20%
脾臓	0.073	0.063	0.091	0.016	22%
精巣	0.012	0.010	0.015	0.0027	22%
胸腺	0.013	0.010	0.016	0.0029	23%
甲状腺	0.049	0.045	0.057	0.0066	13%
膀胱壁	0.33	0.32	0.34	0.012	3.7%
全身	0.025	0.020	0.030	0.0050	20%

Source: A11201 試験-Table 14.2-3.6

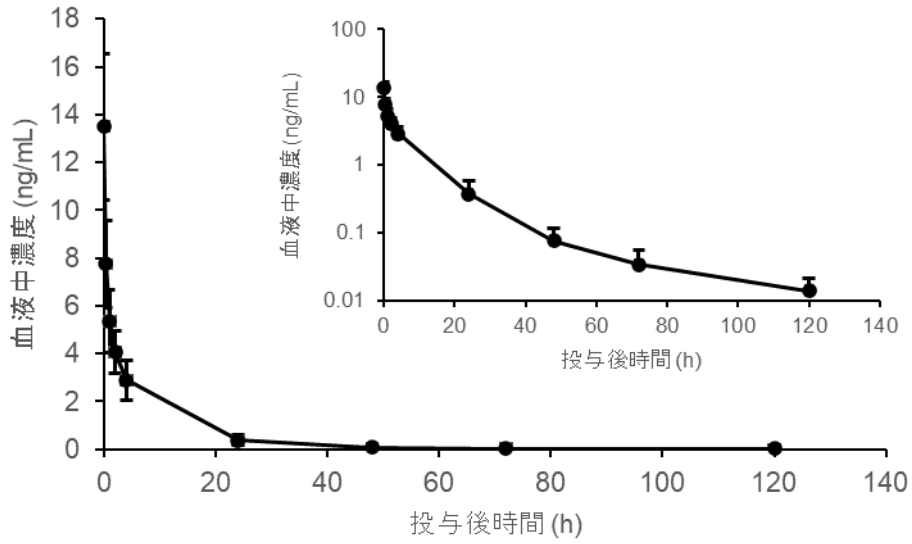
2.3.2.2 PK

PK 用血液検体は，静脈内投与前，EOI，投与終了後 20 分（±5 分），1 時間（±5 分），2 時間（±30 分），4 時間（±30 分），24 時間（±2 時間），48 時間（±4 時間），72 時間（±6 時間），及び 120 時間（±10 時間）に採取した。

血液中 PK パラメータは，Phoenix WinNonlin ソフトウェアを用いて，NCA により推定した。投与前の血液中濃度を時間 0 に使用した。血液中放射能濃度をガンマカウンターを用いて測定し，kBq/mL の放射能単位で得たのち，減衰補正した活性及び投与製剤の AAA617 の比放射能を用いて PK 評価用に ng/mL に換算した（A11201 試験-Appendix 16.1.15）。

AAA617 を日本人患者に単回静脈内投与後の PK プロファイルを Figure 2-2 に示す。AAA617 の静脈内投与後，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，24～48 時間までの急速相と 120 時間までの緩徐相の二相性で低下した。終末相 T1/2 の幾何平均値（幾何 CV%）は 28.9 時間（1.65%）であった（Table 2-4）。CL の幾何平均値（幾何 CV%）は 1.71 L/h（15.5%），Vz の幾何平均値（幾何 CV%）は 71.2 L（15.4%）であった。

Figure 2-2 AAA617 を単回静脈内投与後の PK プロファイル（A11201 試験，N=3）



Source: A11201 試験 Appendix 16.1.15-Table 3 より作図
通常プロットの濃度は平均値 ± SD，片対数プロットの濃度は平均値 + SD

Table 2-4 AAA617 の PK パラメータ（NCA）（A11201 試験，N=3）

Nominal Dose 7.4 GBq [a)]	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vz (L)
Mean	13.5	NA	59.0	59.6	28.9	1.72	71.7
SD	3.06	NA	16.0	16.3	0.478	0.258	10.6
CV%	22.6	NA	27.2	27.4	1.65	15.0	14.7
Median	14.8	0.217	64.4	64.9	28.8	1.78	75.4
Min	10.0	0.0333	41.0	41.3	28.5	1.44	59.8
Max	15.7	0.267	71.7	72.6	29.4	1.95	80.0
Geometric Mean	13.3	0.124	57.4	57.9	28.9	1.71	71.2
Geometric Mean CV%	24.8	165	30.4	30.6	1.65	15.5	15.4

Source: A11201 試験-Appendix 16.1.15-Table 1
a) 質量での投与量の範囲は約 80～115 µg

2.3.3 線量率

線量率は AAA617 の投与後 1 時間，4 時間，24 時間，48 時間，及び 168 時間に，患者の体表面から 1 m 離れた地点で測定した（各時点 N=3，168 時間のみ N=2）。投与後 1 時間で最大値（29.6～37.8 µSv/h）を示したのち，時間の経過とともに低下し，投与後 4 時間では 18.9～26.8 µSv/h，投与後 24 時間では 4.4～8.55 µSv/h，投与後 48 時間では 3.27～4.5 µSv/h，投与後 168 時間では 0～1.07 µSv/h であった（A11201 試験-Listing 16.2.6-2.1）。

2.4 前立腺癌患者を対象に PK，体内分布及び被ばく線量を評価した公表文献

前立腺癌患者における AAA617 の PK 及び体内分布/被ばく線量評価に関するデータを含むさまざまな文献が利用可能である。これらの公表文献の詳細を Table 2-5（概要）及び Table 5-1（臓器吸収線量）に示す。

2021 年 6 月までに入手可能な文献から裏付けとなる PK 及び体内分布/被ばく線量評価の情報を収集したが，文献一覧は網羅的又は包括的な情報を意図したものではなく，VISION サブスタディの結果を過去の値と関連づける背景情報を提供するために記載した。PubMed を用いて，科学文献データベースから AAA617 の使用に関する臨床薬理情報を有する文献を検索した。文献では，AAA617（[^{177}Lu]Lu-PSMA-617）は Lu-PSMA，^{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，及び Lu-177-PSMA としても示されているため，これらの名称を検索時に使用した。試験名及び抄録に基づいてスクリーニングした後，該当する文献を全文調査し，適切でない場合は除外した。AAA617 を用いた試験のみを対象とした。

具体的には，計 37 名の前立腺癌患者に AAA617 を投与した際の血液中放射能測定に基づく PK パラメータが 2 件の文献で報告されている（Kratochwhil et al. 2016，Kabasakal et al. 2017）。13 件の公表文献から得られた 259 名の体内分布/被ばく線量評価データを示す（Table 5-1）。

Table 2-5 PK 及び体内分布/被ばく線量評価データを含む公表文献一覧

Publication	Clinical pharmacology elements and patient population	No. of patients/Dose	Age (years)	Results/Conclusion
Yadav et al. 2017	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	26 / 1.11～5.55 GBq	38～81	吸収線量（平均 ± SD）が最大であった臓器は唾液腺，続いて腎臓であり，それぞれ 1.24 ± 0.26 及び 0.99 ± 0.31 mGy/MBq であった。肝臓，膀胱，及び赤色骨髄の吸収線量（平均 ± SD）はそれぞれ 0.36 ± 0.11，0.234 ± 0.09，及び 0.048 ± 0.06 mGy/MBq であった。全身の吸収線量は 0.016 ± 0.003 mGy/MBq であった。
Kratochwil et al. 2016	Assess the PK and dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	30 (4 patients for dosimetry) / 3.7～6 GBq	61～85	PK：投与後 1 時間の初期の分布容積は 22 ± 12 L であり，細胞外体液量と同程度であった。血液中濃度推移は 2 相性に適合し，T1/2 は 4 時間及び 95 時間であり，細胞外体液からの速い消失及び特定の取り込みを有する臓器（腫瘍組織を含む）からの遅い消失（それぞれ，血液中と特定のコンパートメント間の平衡を仮定）として解釈可能であった。投与放射能の約 50%は最初の 48 時間に尿より排泄された。投与量の約 1%～5%が糞中に排泄された。 被ばく線量評価：初回及び 2 回目の投与サイクル中の 4 名の患者の線量測定解析より，AAA617 の腎臓の吸収線量（平均 ± SD）は 0.75 ± 0.19 Gy/GBq であった。赤色骨髄，耳下腺，及び顎下腺の吸収線量は，それぞれ 0.03 ± 0.01，1.28 ± 0.40，及び 1.48 ± 0.37 Gy/GBq であった。腫瘍量が小さい患者と大きい患者の線量測定に意味のある差はなかった。また，初回投与サイクルと 2 回目の投与サイクルの間で，腎臓及び赤色骨髄への線量に意味のある差は認められなかった。
Kabasakal et al. 2017	Assess the *in vivo* and *in vitro* stability, PK, and dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	7 / 3.6～7.4 GBq	66～82	PK：血液中放射能-時間曲線は速やかな 2 相性の消失を示した。分布相の T1/2 は 0.16 ± 0.09 時間，消失相の T1/2 は 10.8 ± 2.5 時間と算出された。全身滞留時間は 37.5 ± 7.5 時間であり，患者間変動は大きかった（23.1～44.0 時間）。放射性医薬品の投与量のほぼ半量（56.5 ± 8.8%，範囲 41.5%～65.4%）が 24 時間以内に排泄された。ラジオ HPLC を用いて血液及び尿試料を分析したところ，投与後 24 時間でも AAA617 に相当する単一の放射能ピークが認められた。AAA617 代謝物に相当するその他のピークは認められなかった。

Publication	Clinical pharmacology elements and patient population	No. of patients/Dose	Age (years)	Results/Conclusion
				被ばく線量評価：AAA617 は *in vitro* 及び *in vivo* のいずれも非常に安定な化合物であった。最大の推定吸収線量は，耳下腺（1.90 ± 1.19 Gy/GBq）及び腎臓（0.82 ± 0.25 Gy/GBq）で認められた。骨髄の吸収線量は 0.030 ± 0.008 Gy/GBq であった。
Delker et al. 2016	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	5 / 3.4～3.9 GBq	54～81	吸収線量（平均 ± SD）は，腎臓では 0.6 ± 0.2 Gy/GBq，唾液腺では 1.4 ± 0.5 Gy/GBq，肝臓では 0.1 ± 0.06 Gy/GBq，脾臓では 0.1 ± 0.03 Gy/GBq，骨髄では 0.012 ± 0.005 Gy/GBq であった。臓器吸収線量はサイクル間で大きな差はなかった。
Scarpa et al. 2017	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	10 / 5.4～6.5 GBq	56～82	AAA617 の被ばく線量評価から，腎臓の平均吸収線量は 0.600 Gy/GBq，赤色骨髄は 0.042 Gy/GBq であった。
Maffey-Steffan et al. 2020	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	32 / 6 GBq	50～91	AAA617 の被ばく線量評価から，腎臓の平均吸収線量は 0.771 Gy/GBq，赤色骨髄は 0.039 Gy/GBq であった。
Kamaldeep et al. 2021	Assess the dosimetry of indigenous AAA617 in mCRPC patients	30 / 4.44～5.55 GBq	49～79	涙腺で最も高い吸収量が認められ，涙腺が用量制限臓器であったことから，AAA617 の 4～5 の治療サイクルでの累積投与放射能 32.5 GBq（878 mCi）までは，完全な治療域を達成する上で安全かつ実施可能と考えられる。
Hohberg et al. 2016	Assess the dosimetry of AAA617 in metastatic prostate cancer patients	9 / 5.28～5.77 GBq	60～74	平均吸収線量は涙腺で 2.82 Gy/GBq，唾液腺で 0.72 Gy/GBq，腎臓で 0.53 Gy/GBq，鼻粘膜で 0.42 Gy/GBq であった。日常的に適用される放射線閾値に基づくと，涙腺が用量制限臓器である可能性がある。
Mix et al. 2022	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	59 / 6 GBq (median dose)	72.8 ± 8.5（中央値 74.6）	全 176 サイクルの投与放射能あたりの腎吸収線量（平均 ± SD）は 0.67 ± 0.24 Gy/GBq（範囲 0.21～1.60）であった。治療前の腎機能は，治療中のその後の腎線量を予測しなかった。第 1 サイクルの線量測定から得られた個々のデータの外挿により，投与終了時の腎の累積線量が予測された。
Violet et al. 2019	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	30 / 5.7～8.7 GBq	67～75	腎臓，顎下腺，耳下腺，肝臓，脾臓，及び骨髄の平均吸収線量は，それぞれ 0.39，0.44，0.58，0.10，0.08，及び 0.11 Gy/GBq であった。AAA617 は高い吸収線量を腫瘍に送達し，全身腫瘍線量と PSA 応答との間に有意な相関性がある。10 Gy 未満の線量を受けた患者は，PSA の 50%以上の低下を達成する可能性は低かった。腫瘍量が多い患者では，唾液及び腎臓の線量が減少した。耳下腺の線量も体重と体表面積の増加とともに減少した。

Publication	Clinical pharmacology elements and patient population	No. of patients/Dose	Age (years)	Results/Conclusion
Rosar et al. 2021	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	24 / 3～10.9 GBq	61～88	3D SPECT 線量測定により推定した平均吸収線量は，腎臓では 0.54 ± 0.28 Gy/GBq，肝臓では 0.10 ± 0.05 Gy/GBq，耳下腺では 0.81 ± 0.34 Gy/GBq，顎下腺では 0.72 ± 0.39 Gy/GBq，骨転移では 1.68 ± 1.32 Gy/GBq であった。ハイブリッド線量測定法により推定した正常臓器の吸収線量は，3D 線量測定法の結果に対して差が小さく，有意差はなかった（中央値として最大 4.0%）。一方，2D 線量測定法では，有意差が認められた（中央値として最大 10.9%）。
Paganelli et al. 2020	Assess the dosimetry of AAA617 in mCRPC patients	13 / 3.7～5.5 GBq	66～77	多くの前治療歴を有する進行性 mCRPC 患者における吸収線量の中央値（範囲）は，耳下腺で 0.65 Gy/GBq（0.33～2.63），腎臓で 0.42 Gy/GBq（0.14～0.81），赤色骨髄では 0.036 Gy/GBq（0.023～0.067）であった。全身は 0.038 Gy/GBq（0.018～0.135）であった。3.7 GBq/サイクルの AAA617 は安全であり，投与後の PSMA 全身スキャンで早期の生化学的及び画像上の反応が認められた。唾液腺の線量測定より，ポリグルタミン酸錠剤の同時投与が唾液腺への取り込みを低下させる可能性を示唆する。
Prive et al. 2021	Assess the dosimetry of AAA617 in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer	10 / 3～6 GBq	61～77	AAA617 は転移性ホルモン感受性前立腺癌患者において，実施可能かつ安全な治療法であると考えられた。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 AAA617 の単回投与後の PK

AAA617 の PK を VISION サブスタディ及び A11201 試験で検討した（2.3.1.2 項及び 2.3.2.2 項）。VISION サブスタディ（N=30）において，静脈内投与後の血液中濃度は，24～48 時間までの急速相と 144 時間までの緩徐相の二相性で低下した。終末相 T1/2 の幾何平均値（幾何 CV%）は 41.6 時間（68.8%）であった（Table 2-2）。注射又は点滴投与時間のばらつきが大きかったため，Tmax は 0.0167～1.68 時間（中央値 0.375 時間）の範囲であった。全身 CL の幾何平均値は 2.04 L/h（31.5%），Vz の幾何平均値は 123 L（78.1%）であった。A11201 試験（N=3）においても同様の結果が得られ，終末相 T1/2 の幾何平均値（幾何 CV%）は 28.9 時間（1.65%），全身 CL は 1.71 L/h（15.5%），Vz は 71.2 L（15.4%）であった（Table 2-4）。

VISION サブスタディの血液中放射能濃度の PK に基づいて実施した母集団 PK 解析では，ラグタイム（Tlag）を伴う 0 次吸収及び線形消失を含む 3 コンパートメントモデルがデータを最もよく記述した（3.2 項）。典型的な被験者の CL は 2.50 L/h（CV% = 22%）と推定され，NCA の結果と同程度であった。AAA617 はほとんど代謝されず（3.1.4 項），主に未変化体として腎臓を介して排泄されるため，血液中放射能由来の PK パラメータは AAA617 の PK を反映する。推定された全身 CL の平均値は受動的腎クリアランス 1.6～2.16 L/h（蛋白結合の結果に基づき，糸球体濾過率を 90～120 mL/min，非結合型分率を 0.3 と仮定，3.1.3 項）と同程度であることから，全身 CL は腎クリアランスで説明可能と考えられる。

全体として，PK の結果は，血液中における AAA617 の PK を記述した文献の所見と同様であった（Kratochwil et al. 2016，Kabasakal et al. 2017）。Kratochwil et al.（2016）によると，静脈内投与後の AAA617 の PK は二相性の消失を示し，T1/2 は 4 時間及び 95 時間であったことから，細胞外体液からの CL は速やかで，特異的取り込みを有する臓器（腫瘍組織を含む）からの CL は遅いことが示唆された。Kabasakal et al.（2017）によると，二相性で速やかに消失し，α 相の T1/2 は 0.16 ± 0.09 時間，β 相の T1/2 は 10.8 ± 2.5 時間であった。

VISION サブスタディ及び A11201 試験で得られた終末相 T1/2 が 41.6 時間及び 28.9 時間であること，及び ^{177}Lu の物理学的半減期が約 160 時間であることから，AAA617 の実効半減期はそれぞれ約 33 時間及び約 24 時間であった。実効半減期は以下の式で算出される。

$$1/t_{eff} = 1/t_{elim} + 1/t_{decay}$$

ここで，t_{eff} は実効半減期，t_{elim} は生物学的消失半減期，t_{decay} は物理学的半減期である。

3.1.2 吸収

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%であり，食事の影響はないと予想される。このため，AAA617 の生物薬剤学試験は実施していない。

3.1.3 分布

ヒト血漿と非標識 PSMA-617 及び[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 を 37°C で 30 分間インキュベーションしたとき，ヒト血漿中の蛋白結合率は 1 及び 5 µg/mL の濃度でそれぞれ約 70%及び約 60%であった（REPORT-0597）。また，ヒト血液中における非標識 PSMA-617 及び[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 の血液／血漿濃度比はいずれも 1 未満であったことから，[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 はヒト赤血球に移行しないことが示された（Q20_046）。

3.1.4 代謝

In vitro 代謝試験の結果から，非標識 PSMA-617 及び[^{175}Lu]Lu-PSMA-617 はいずれもヒトの肝臓及び腎臓の S9 画分中で 37°C で 1 時間まで（REPORT-0590，REPORT-0591），ヒト血漿中で 37°C で 2 時間まで（REPORT-0594），代謝的に安定であることが示された。また，血液及び尿検体の分析で投与後 24 時間でも単一の放射能ピークが認められたこと（Kabasakal et al. 2017），VISION サブスタディで実施した尿中代謝物分析（2.3.1.3 項）において概ね投与後 48 時間まで代謝物の排泄は認められなかったことから，*in vivo* での代謝安定性が示された。

文献より糞中に排泄される放射能はごくわずかであることから（3.1.5 項），AAA617 は *in vivo* の全身循環血，肝臓，又は腎臓中で代謝されないと考えられる。

3.1.5 排泄

AAA617 は主に未変化体として腎臓から尿中に排泄される（Kabasakal et al. 2017，2.3.1.3 項）。AAA617 の投与量の約半分が 24～48 時間以内に排泄された（Kratochwil et al. 2016，Kabasakal et al. 2017）。Kratochwil et al.（2016）によると，投与量の 1%～5%のみが糞中に排泄されると推定された。

3.2 母集団 PK 解析

非線形混合効果モデルを適用し母集団 PK モデルを構築した（AAA617 Modeling Report-Section 7.1）。Tlag を伴う 0 次吸収と線形消失を伴う 3 コンパートメントモデルは，減衰補正した AAA617 の血液中放射能濃度推移を適切に記述した。すべてのパラメータは妥当な精度で推定され，診断プロットはデータの良好な記述と予測を示唆した。

ベースライン時のクレアチニンクリアランス（$CLcr_{BL}$）は CL に対して統計的に有意な影響を及ぼし，$CLcr_{BL}$ が 40%低下（例：101.5 mL/min から 60.9 mL/min への減少）するとき，CL が平均 21%低下した。

ベースライン時の体重（WT_{BL}）は，中央コンパートメントの分布容積（V_1）に対して統計学的に有意な影響を及ぼし，WT_{BL}が 23%減少（例：88.5 kg から 68.1 kg への減少）するとき，V_1が平均 18%減少した。

典型的な被験者（$CLcr_{BL}$ = 101.5 mL/min，WT_{BL} = 88.5 kg）の CL は 2.50 L/h と推定された。V_1，V_2，及び V_3 の分布容積は，それぞれ 11.53 L，29.34 L，及び 11.51 L と推定された。コンパートメント間クリアランス Q_2 及び Q_3 はそれぞれ 0.52 L/h 及び 12.00 L/h と推定された。CL 及び V_1 の変動は中程度（それぞれ CV% = 22%及び 42%）であったが，Q_2 及び V_2 の変動は比較的大きな値（それぞれ CV% = 80%及び 93%）であった。構造モデルに吸収遅延を導入して点滴投与を再現した。Tlag 及び吸収の持続時間（Tk0）は 0.01 時間及び 0.06 時間であり，変動が大きかった（それぞれ CV% = 291%及び 264%）。モデルの残差の比例誤差は低値（13.96%）であった。

3.3 被ばく線量評価及び体内分布

検証試験である VISION 試験で使用した AAA617 の用量は 7.4 GBq であり，6 週に 1 回（Q6W）最大 6 サイクル投与し，最大累積投与放射能は 44.4 GBq であった。体重又は体表面積に基づく用量調節は行わなかった。標的放射性リガンド治療薬は，標的を過剰発現している腫瘍組織により特異的に保持されるため，標準的な体重あたりの用量アプローチを用いた場合に，低体重であるが腫瘍量が多い患者では過小投与となる可能性がある。

3.3.1 推奨用法・用量の設定根拠

サブスタディを含む VISION 試験を実施する前に，AAA617 の安全性及び有効性を検討した公表されている臨床試験に基づいて AAA617 の用量及び投与スケジュールを選択した。さらに，公表された放射線被ばく線量評価試験及びリスク臓器における外照射療法（EBRT）の線量閾値の考察から，累積放射線被ばくに適用される一般的なガイダンスが得られた。最後に，既承認の ^{177}Lu 放射性リガンド治療薬 Lutathera の経験から，^{177}Lu の RLT に基づく情報が得られている。

前立腺癌が生命を脅かす疾患であることを考慮し，有効性及び安全性の考察に基づいて至適用量を決定した。7.4 GBq Q6W の用量は，当該患者集団において適切な安全性プロファイルを維持しつつ，有効性を最大化することを目的として選択した。

AAA617 の有効性及び安全性は，それぞれ「2.7.3　臨床的有効性」及び「2.7.4　臨床的安全性」に示す。有効性のサブグループ解析では，5～6 サイクルの方が 4 サイクルより有効性は良好であった（2.7.3-3.2.1.1.3 項及び 2.7.3-3.2.2.1.3 項）。また，4 サイクル以下と 5～6 サイクルで安全性に大きな違いはなく，6 サイクル投与時の安全性及び忍容性は良好であった（2.7.4-5.2.2 項）。VISION 試験の良好なベネフィット・リスクプロファイルにより，進行性 mCRPC 患者集団における 7.4 GBq の用量，Q6W の投与スケジュール，累積投与放射能 44.4 GBq の妥当性が確認された。

選択した用量及びレジメンを裏付けるエビデンスの詳細を以下に要約する。

3.3.1.1 公表されている臨床経験に基づく用量及び投与スケジュールの評価

VISION 試験における AAA617 の用量選択は，500 名を超える患者から得られた 24 件の公表文献に記載された，AAA617 の臨床使用経験により裏付けられた。これらの公表文献では，用量は 2.0～9.3 GBq/サイクルであり，投与は通常，4～12 週間ごとに 1～8 サイクルの投与スケジュールに従っていた。ドイツ核医学会は 6.0 GBq を 8 週ごとに最大 3 サイクル投与することを推奨したが（von Eyben et al. 2018），これらの文献の大部分は 8 週ごとに 6 GBq を 4 サイクル投与するレジメンを使用していた。前向き第 II 相（LuPSMA）試験から得られた有効性及び安全性情報は，4.4～8.7 GBq を Q6W，4 サイクル投与したときの忍容性及び有効性が良好であることを示唆しており（Hofman et al. 2017，Hofman et al. 2018），VISION 試験の治験実施計画書のデザインにおいて本データを中心的に考慮した。しかし，患者への利益を最大化する方法として，AAA617 が 4 サイクルを超えて安全に投与されたという報告もあったため（Rahbar et al. 2018），4 回目のサイクル後にベネフィットと忍容性が確認された場合，さらに 2 サイクルを許容することとした。

2017～2018 年の VISION 試験の治験実施計画書の作成時点で，AAA617 の有効性及び安全性を報告している注目すべき文献が 4 件あったが（Rahbar et al. 2017，Demirci et al. 2017，Rahbar 2018, Hofman et al. 2018），その後，異なる前治療及び併用薬を有する mCRPC 患者集団を対象とした AAA617 の試験的使用を要約した文献が追加されている（Kim YJ and Kim Y 2018，von Eyben et al. 2018，Yadav et al. 2019，Violet et al. 2020，Hofman et al. 2021，Sadaghiani et al. 2021）。これらの公表文献は，AAA617 の異なる調製工程を用い，PSMA-617 前駆体及び ^{177}Lu の複数の起源を用いた各国の現地規制に基づく後向き及び前向き第 I 相，第 II 相及び被ばく線量評価試験のデータが示されている。これらさまざまな条件にもかかわらず，mCRPC 患者に AAA617 RLT を用いた場合では，毒性が低く，生化学的及び画像診断による（radiographic）奏効率，全生存率，並びに疼痛の軽減が有望であることが文献から示唆されている（Rahbar et al. 2017，Hofman et al. 2018，Kim YJ and Kim Y 2018，von Eyben et al. 2018，Yadav et al. 2019，Violet et al. 2020，Hofman et al. 2021，Sadaghiani et al. 2021）。公表文献では，1.1～12.0 GBq/サイクルの用量範囲で 4～12 週に 1 回，1～9 サイクル投与されている（Yadav et al. 2020，Kulkarni et al. 2018b，Grubmüller et al. 2019，Sarnelli et al. 2019）。また，臨床試験では，治験実施計画書の作成時点で患者へのベネフィットを最大化する方法として，4 サイクルを超える AAA617 の安全な投与が可能であることが示されており，それ以降，VISION 試験と並行して実施された試験の公表文献で確認されている（Bräuer et al. 2017，Yordanova et al. 2017，Kulkarni et al. 2018a，Kulkarni et al. 2018b，Kulkarni et al. 2018c, Rahbar et al. 2018，Van Kalmthout et al. 2019，Crumbaker et al. 2021，Maffey-Steffan et al. 2020, Paganelli et al. 2020，Yadav et al. 2020，Ahmadzadehfar et al. 2021，Hofman et al. 2021）。オーストラリアの患者 200 名を対象に AAA617 とカバジタキセルを比較した TheraP（ANZUP1603）試験では，開始用量を 8.5 GBq AAA617 とし，サイクルあたり 0.5 GBq 漸減した（8.5，8，7.5，7，6.5, 及び 6 GBq）。重要なこととして，このランダム化第 II 相試験から得られた有効性及び安全性の

最終情報により，この 6 サイクルの投与，累積投与放射能 43.5 GBq まで，忍容かつ有効であることが示された（Hofman et al. 2021）。

3.3.1.2 被ばく線量及び放射線安全性の考察

複数の臓器での放射線被ばくプロファイルの特性評価は，正常組織毒性の可能性を定性的及び定量的に推定できるという点で，RLT 開発の特徴である。これは，安全性情報がほとんど得られない開発の初期段階において，また，複数サイクルの外挿が用量，投与間隔，及びサイクル数の選択の指針として役立ち得る場合に，特に重要である。線量推定値の外挿が注目されている理由は，放射性毒性の潜在的なタイミングに関連しており，すべてが急性に観察されるわけではなく，遅延する可能性がある。したがって，定量的な組織分布が不明な他の治療法とは異なり，RLT の吸収線量推定値（被ばく線量評価）は，単一サイクルを超えた安全性及び忍容性を予測する際に役立つ組織レベルの情報を提供できる。

既存の閾値は歴史的に EBRT に基づいているため，現時点では，RLT について種々の臓器の吸収線量閾値は定義されていない。EBRT 実施時の放射線量は，高線量率放射線治療による隣接臓器への長期毒性のリスクにより制限されることが多く，これらの EBRT の閾値は文献で推定及び公表されている（Emami et al. 1991，Dawson et al. 2010，Marks et al. 2010，Emami 2013）。しかし，これらの EBRT の閾値を RLT に適用することは，異なる線量率及び分割スキーム，不均一な吸収線量分布，並びに生物学的効果の変化をもたらす細胞毒性の潜在的に異なる放射線の生物学的メカニズム等，EBRT と全身放射線療法との本質的な違いのため，過度に保守的となる可能性がある（Wessels et al. 2008，Bergsma et al. 2016a）。このことを念頭に置くと，EBRT の閾値は，RLT の用量を制限するものではなく，主に RLT 用量選択の指針となる。

VISION 試験の治験実施計画書の作成時点で，100 名を超える患者を対象とした 11 件の被ばく線量評価試験が実施及び公表されていた。これらの結果は試験間で一貫しており，曝露量は低分子薬で予想される速やかなクリアランス及び PSMA 標的 RLT の限定的な分布パターンとよく相関することが示された。Table 5-1 に要約したように，非腫瘍組織への取り込みの主要部位は唾液腺，涙腺，及び腎臓であり，排泄メカニズム及び近位尿細管での PSMA の発現が腎臓における曝露に関与している。投与量の約 50%が最初の 48 時間以内に尿中に排泄されることが示された。正常な骨髄は PSMA 陰性であるが，循環中に一時的に AAA617 に曝露されるか，又は一般的な転移部位である PSMA 陽性前立腺癌骨病変への取り込みにより近位曝露される。

AAA617 は複数サイクルを投与することから，VISION 試験の申請用量を設定する際に以下の組織への累積放射線被ばくを考慮した。

腎臓

AAA617 を含む多くの RLT の用量制限放射線被ばくに関して，腎臓は注目すべき典型的な臓器であり，さまざまな試験において腎臓の吸収線量（平均値 ± SD）の範囲は 0.39 ± 0.15～0.991 ± 0.312 Gy/GBq であった（Table 5-1）。腎臓の放射線被ばくが注目される第一の理由は，腎臓が

AAA617 の主要な排泄経路であり，PSMA が近位尿細管で発現していることから腎臓の放射線被ばくが予想されるためである。第二の理由は，腎臓での放射線被ばくに対する毒性反応が急性では発現せず，遅延反応として現れる可能性があるためである。5 週間にわたって照射された場合の両側全腎 EBRT の閾値は，23 Gy と報告されている（Emami et al. 1991，Emami 2013）。この 23 Gy の閾値は，5年以内に5%の患者で放射性腎炎の症状を生じる線量と仮定される（TD5/5）。すべての放射線を 2 時間以内に照射した場合，TD5/5 は 10 Gy に減少したことから，線量率は重要な因子である。AAA617 の RLT は，投与サイクル間に 6 週間の回復期間を設ける分割投与であり，これは RLT を EBRT と比較する際の複数の特徴の 1 つである。このように RLT は分割投与されるため，EBRT の閾値は RLT に対して保守的であることが示唆されている（Wessels et al. 2008，Bergsma et al. 2016a）。腎臓の放射線被ばくが文献で報告されている範囲内である患者では，7.4 GBq の用量の AAA617 を 6 サイクル投与した場合，累積で 23 Gy の EBRT の閾値を超える可能性があるため，サイクル間に 6 週間の回復期間を設けた 6 サイクルのレジメンが検討された。さらに，23 Gy の TD5/5 は，疾患による死亡リスクが高く，全生存期間が限られている mCRPC 患者集団の閾値としては，やや保守的であると考えられた。重要な点として，Lutathera の腎臓への分布プロファイルは類似しており，Lutathera の開発では腎臓での放射線被ばくに関連した用量及び投与サイクル数について同様の考察が行われた。Lutathera の第 III 相試験（NETTER-1）において，19.4 ± 8.7 Gy の腎吸収線量（7.4 GBq Q8W を 4 サイクルで累積投与放射能は 29.6 GBq）は腎毒性の観点から忍容であるとされた（Lutathera USPI 2020，Lutathera SmPC 2021）。

唾液腺

唾液腺に関して，耳下腺及び顎下腺の被ばくに対する EBRT で使用される推奨累積閾値は，それぞれ 24～26 Gy 及び 39 Gy である（Grundmann et al. 2009）。これらの閾値は，この EBRT の急性及び長期安全性データによって裏付けられているが，AAA617 を含む RLT での閾値は決定されていない。さまざまな試験で，顎下腺又は耳下腺としても報告された唾液腺における吸収線量（平均値 ± SD）の範囲は，0.39 ± 0.17～1.90 ± 1.19 Gy/GBq であり（Table 5-1），データには大きなばらつきがあった。この報告値の範囲に基づくと，7.4 GBq，Q6W の 6 サイクル投与では唾液腺の放射線被ばくが EBRT の閾値を超える可能性があるため，VISION 試験では口内乾燥をモニタリングした。

赤色骨髄

さまざまな試験から報告された赤色骨髄における吸収線量（平均値 ± SD）の範囲は 0.012 ± 0.00524～0.11 ± 0.10 Gy/GBq であった（Table 5-1）。赤色骨髄に対して一般に参照される吸収線量限度は 2 Gy であり，甲状腺癌に対する放射性ヨウ素療法（I-131）に基づいて規定されている（Howard et al. 2017）。腎臓及び唾液腺に関して EBRT で定義された吸収線量閾値と同様に，この赤色骨髄の放射線被ばく限度も RLT ではやや保守的と考えられる（Bergsma et al. 2016b）

（Table 3-1）。Bergsma et al.（2016b）の文献で報告されているように，Lutathera の臨床経験から，RLT にはより高い骨髄吸収線量限度が適切である可能性が示されている。著者らは，臨床的なリスク因子が臨床的血液毒性を予測するための最も重要なパラメータであったことを報告した。ベースライン時の腎機能障害，白血球数の低値，大きな腫瘍量，及び／又は高齢の患者は，グレード 3 又は 4 の血液毒性を発現する可能性が高かった。mCRPC 患者における血液学的毒性のリスクは，多くの前治療を受けている患者及び／又は疾患に広範な赤色骨髄近傍の病変が認められる患者で最も高い。したがって，VISION 試験では血液毒性を注意深くモニタリングした。

唾液腺及び骨髄はいずれも用量制限組織と考えられ，VISION 試験の用量設定の根拠となったが，これらは累積放射線被ばくの外挿に関して腎臓に次ぐものと考えられた。これらの組織（唾液腺及び赤色骨髄）で起こり得る有害事象は急性であることから，投与サイクル間で評価を行うことが可能であり，必要に応じて投与期間中に用量調節毒性計画を適用可能である。

涙腺

涙腺への AAA617 の放射線被ばくについて文献で報告されているのは一部の試験のみであり，3.3.2 項に記載したように，放射線被ばくの報告値の範囲が広く，絶対値の決定には不確実性が高い。AAA617 の投与に線量パラメータを適用する際，涙腺の放射線被ばく限度は文献で常に検討されているわけではなく，用量選択に関して用量制限臓器とは考えられなかったが，VISION 試験の実施中に涙腺組織を注意深くモニタリングして毒性のリスクを評価した。

3.3.1.3 ^{177}Lu の RLT に基づくエビデンス（Lutathera）

Lutathera は最初に承認されたペプチドベースの ^{177}Lu 放射性リガンド治療薬であり，7.4 GBq の用量を 8 週ごとに合計 4 サイクル使用するが，他の用量及びスケジュールは文献で評価されている。公表された Lutathera の投与経験を参照し，AAA617 の初期の開発研究の多くが実施された。Lutathera を対照薬とみなすことは，両剤の腎クリアランス及び腎近位尿細管における標的発現のため，両剤の腎線量プロファイルが類似していることから重要である。進行性中腸神経内分泌腫瘍患者に Lutathera を投与した主要な第 III 相試験（NETTER-1）では，腎臓の累積吸収線量が 19.4 ± 8.7 Gy であり，グレード 3/4 の腎毒性は認められなかった（Lutathera USPI 2020，Lutathera SmPC 2021）。少数の患者で腎臓の吸収線量が 28 Gy を超えたが，グレード 3/4 の腎毒性が発現した患者も，年 10%を超える CLcr の低下が認められた患者もいなかった。^{177}Lu 放射性リガンド治療薬 Lutathera の広範な臨床経験に基づき，RLT における腎臓の吸収線量閾値は腎臓に対する EBRT の閾値よりも高いことが示唆された（Wessels et al. 2008，Bergsma et al. 2016a）。

3.3.1.4 要約

これらのデータに基づき，選択した患者集団で有効な抗腫瘍効果を得るために腫瘍に可能な限り最高用量を投与することを意図して，VISION 試験では 7.4 GBq AAA617 を Q6W，最大 6 サイクル投与し，最大累積投与放射能を 44.4 GBq とした。4 サイクルの投与後，患者は投与継続の基

準を満たし，治験責任医師が追加の 2 サイクルを実施する前に AAA617 の投与継続に同意する必要があった。

選択した 7.4 GBq Q6W の用量及び計 6 サイクルの投与スケジュールの有効性及び忍容性を確認した VISION 試験に加えて，VISION サブスタディの患者 29 名の被ばく線量評価データが利用可能であり（3.3.2 項），日本人と外国人の被ばく線量に明らかな民族差はないと考えられることから（3.5.2 項），放射線被ばくの観点から選択した用量である 7.4 GBq Q6W の 6 サイクル投与が裏付けられている。

3.3.2 VISION サブスタディにおける被ばく線量評価

AAA617 の線量推定値は，登録患者 30 名中 29 名から収集した全身プラナー画像データ，SPECT/CT 画像データ，血液分析データ，及び尿中排泄データを用いて得られた体内分布に基づいて決定した（2.3.1.1 項）。すべての組織及び臓器の結果を Table 2-1 に示す。

線量測定の結果は患者集団全体で一貫しており，臓器によってばらつきの程度が異なることが示された。腎臓，唾液腺，涙腺，及び赤色骨髄における放射線吸収線量は，PSMA 発現が知られている臓器（Bostwick et al. 1998，Ghosh and Heston 2004，Mannweiler et al. 2009），AAA617 の主要な消失臓器（腎臓，3.1 項），又は放射線関連毒性のリスクが特に高い組織（骨髄抑制等）として特に注目された。

腎臓

腎臓での吸収線量は 0.42 ± 0.19 Gy/GBq であった（Table 3-1）。これは文献で報告されている腎臓での平均吸収線量の範囲（0.39～0.991 Gy/GBq）の下限に近かった（Table 5-1）。最初のサイクルのデータから決定した線量推定値に基づくと，44.4 GBq（7.4 GBq Q6W を 6 サイクル）の累積投与放射能から算出された腎臓での吸収線量は約 19 ± 8.4 Gy である。これらのサイクル 1 の推定値に基づくと，6 サイクルの治療を想定した場合（被験者内変動なしと仮定した場合），29 名中 22 名（75.9%）の腎臓での累積吸収線量は 23 Gy 以下又はほぼ同程度である（VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4-Appendix C）。3.3.1.2 項で考察したように，EBRT に基づく 23 Gy の放射線被ばく閾値は，一般に RLT に対しては過度に保守的である可能性があり，全生存期間が限られており疾患による死亡リスクが高い mCRPC 患者集団に対しては過度に保守的であると考えられる。

VISION 試験では広範な腎への影響の検索［MedDRA 標準検索式（SMQ）急性腎不全］を実施したが，腎毒性関連事象が確認された患者は AAA617+BSC/BSoC 群が 9.3%のみであったのに対し，BSC/BSoC 群は 5.9%であった。グレード 3 の腎毒性関連事象の発現頻度は，AAA617+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群の群間で同程度（3.6%及び 2.9%）であり，グレード 4 又は 5 の腎臓の有害事象はいずれの群でも認められなかった。この腎臓のカテゴリーで最も高頻度にみられた事象名は血中クレアチニン増加及び急性腎障害であった（2.7.4-2.6.4.1 項）。AAA617+BSC/BSoC 群で腎不全が 1 件のみ発現した（2.7.4-Table 2-26）。以上より，AAA617 投与患者の腎臓では放射線被ばくが高い可能性があるが，VISION 試験では腎毒性の重要な安全上の

懸念は認められず，主に低グレードであった。重篤な腎臓の事象の発現頻度は低く，AAA617+BSC/BSoC 群の方が BSC/BSoC 群よりも低かった（それぞれ 1.9%及び 3.4%）。

Table 3-1　選択された正常臓器における AAA617 の線量推定値

VISION サブスタディ (All patients)	吸収線量 (Gy/GBq) N=29 Mean ± SD	7.4 GBq を 6 サイクル投与後の累積吸収線量推定値 (Gy) Mean ± SD	放射線被ばく閾値 (Gy)
腎臓	0.42 ± 0.19	19 ± 8.4	23[a]
唾液腺	0.63 ± 0.37	28 ± 16	24～39[b]
赤色骨髄	0.035 ± 0.020	1.5 ± 0.91	2[c]
涙腺	2.1 ± 0.48	92 ± 21	40[d]

Source: VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4-Table 3～Table 4

[a] EBRT に基づく閾値（Emami et al. 1991，ICRP 2012，Emami 2013）

[b] 耳下腺及び顎下腺に関する EBRT の範囲に基づく閾値（Grundmann et al. 2009）

[c] 甲状腺癌に対する放射性ヨウ素療法（I-131）に基づく閾値（Howard et al. 2017）

[d] EBRT に基づく閾値（Letschert et al. 1991）

唾液腺

唾液腺における AAA617 の吸収線量は 0.63 ± 0.37 Gy/GBq であり（Table 3-1），文献で報告されている平均値（0.39～1.90 Gy/GBq）の範囲内であった（Table 5-1）。Table 3-1 に示すように，7.4 GBq Q6W の 6 サイクル後の算出された唾液腺の吸収線量は 28 ± 16 Gy であり，EBRT の閾値（24～39 Gy）の範囲内である。50 GBq の累積投与放射能を長期間の唾液腺毒性なしに投与できることが示唆されている（Virgolini et al. 2018）。

文献で報告されているように，AAA617 投与に関連した唾液腺毒性（口内乾燥）は高頻度（60%）に認められたが，重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった（Hofman et al. 2019, Hofman et al. 2021）。この結果と一致して，VISION 試験での口内乾燥の発現頻度は AAA617+BSC/BSoC 群で 39.3%であり（BSC/BSoC 群では 1.0%），グレード 3 又は 4 の有害事象の発現はなく，唾液腺毒性による AAA617 の投与中止は VISION 試験において 1 件のみであった（2.7.4-2.6.2 項）。

赤色骨髄

赤色骨髄における AAA617 の吸収線量は 0.035 ± 0.020 Gy/GBq であり，これは 7.4 GBq Q6W の 6 サイクルの場合，1.5 ± 0.91 Gy の吸収線量と計算される。したがって，この累積放射線被ばくの平均値は，I-131 の 2 Gy の確立された放射線量限度を下回る（Table 3-1）。しかし，被ばく線量評価に関する文献で報告されているように骨髄への取り込みにはばらつきがあり，VISION サブスタディで示されているように，場合によってはこの放射線量限度に近い又はそれを上回る可能性がある。

VISION 試験では AAA617+BSC/BSoC 群の方が BSC/BSoC 群よりも骨髄抑制（貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，及び白血球減少症を含む）の発現頻度が高く（47.6%及び 17.6%），一部の患者では AAA617 の投与中止に至ったが（7.0%），骨髄抑制は加療や減量又は休薬により管理可能であり，支持療法による治療の継続が可能で，治療サイクルの遅延はほとんどなかった。長期追跡調査におけるこれらの血液学的有害事象の性質，発現頻度，及び重症度は，ランダム化投与期間中に BSC/BSoC 群で認められた事象と同様であった（2.7.4-2.6.1 項）。

涙腺

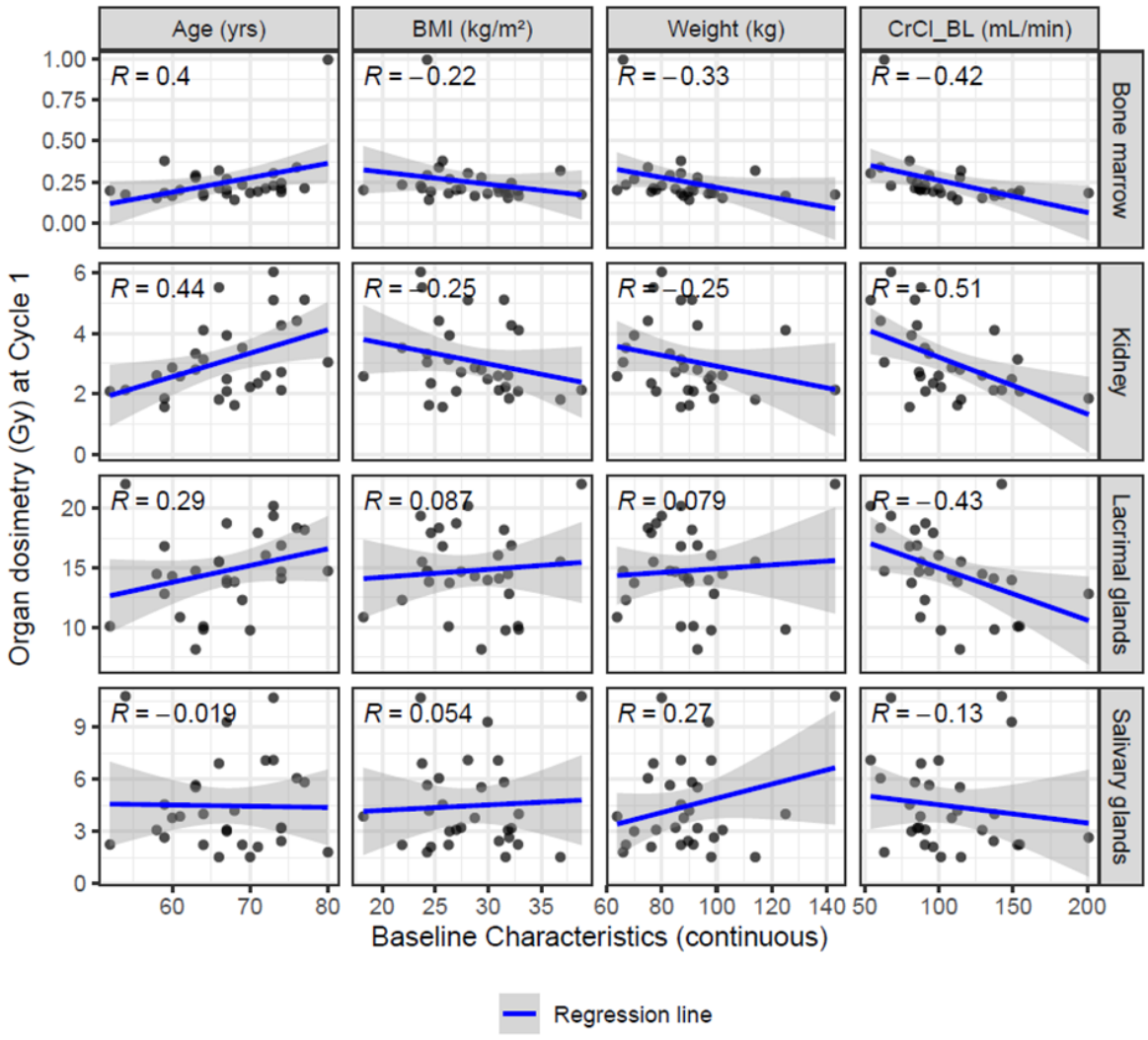
涙腺における AAA617 の吸収線量は 2.1 ± 0.48 Gy/GBq であり，文献値のばらつきは大きいものの，文献で報告されている平均値の範囲内（0.36～2.82 Gy/GBq）であった（Table 5-1）。累積吸収線量は 92 ± 21 Gy と算出され，EBRT の涙腺毒性に関連する理論的閾値の約 2 倍である（Letschert et al. 1991）。しかし，涙腺の放射線被ばく限度は，通常では AAA617 での治療の用量設定パラメータとして考慮されていない。また，VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4-4 項に示したように，涙腺への取り込みの被ばく線量評価では，臓器の大きさ，体表面との近接性，及び方法論の困難さがあり，涙腺の線量測定の推定では不確実性が高い（Hohberg et al. 2016）。しかしながら，推定された放射線被ばくが高かったにもかかわらず，VISION 試験ではドライアイの有害事象の発現はほとんど認められなかった（対照群 1.0%に対して 3.0%，全グレードが 1 又は 2，2.7.4-2.6.6 項）。

3.3.3 ベースライン特性と臓器線量との相関

生理学的特性，人口統計学的特性，及びベースライン特性は，臓器吸収線量と相関する傾向がある（AAA617 Modeling Report-Section 7.2.1）。Figure 3-1 に示すように，$CLcr_{BL}$ が高いほど，腎臓，骨髄，及び涙腺における吸収線量が低かった。高齢被験者では，腎臓及び骨髄における吸収線量が高かった。なお，これは年齢と $CLcr_{BL}$ の間の負の相関により交絡が生じている可能性がある。

臓器吸収線量と体格指数（BMI）又は体重の間に強い相関は認められなかった。

Figure 3-1　　臓器線量とベースライン特性との相関（N=29）

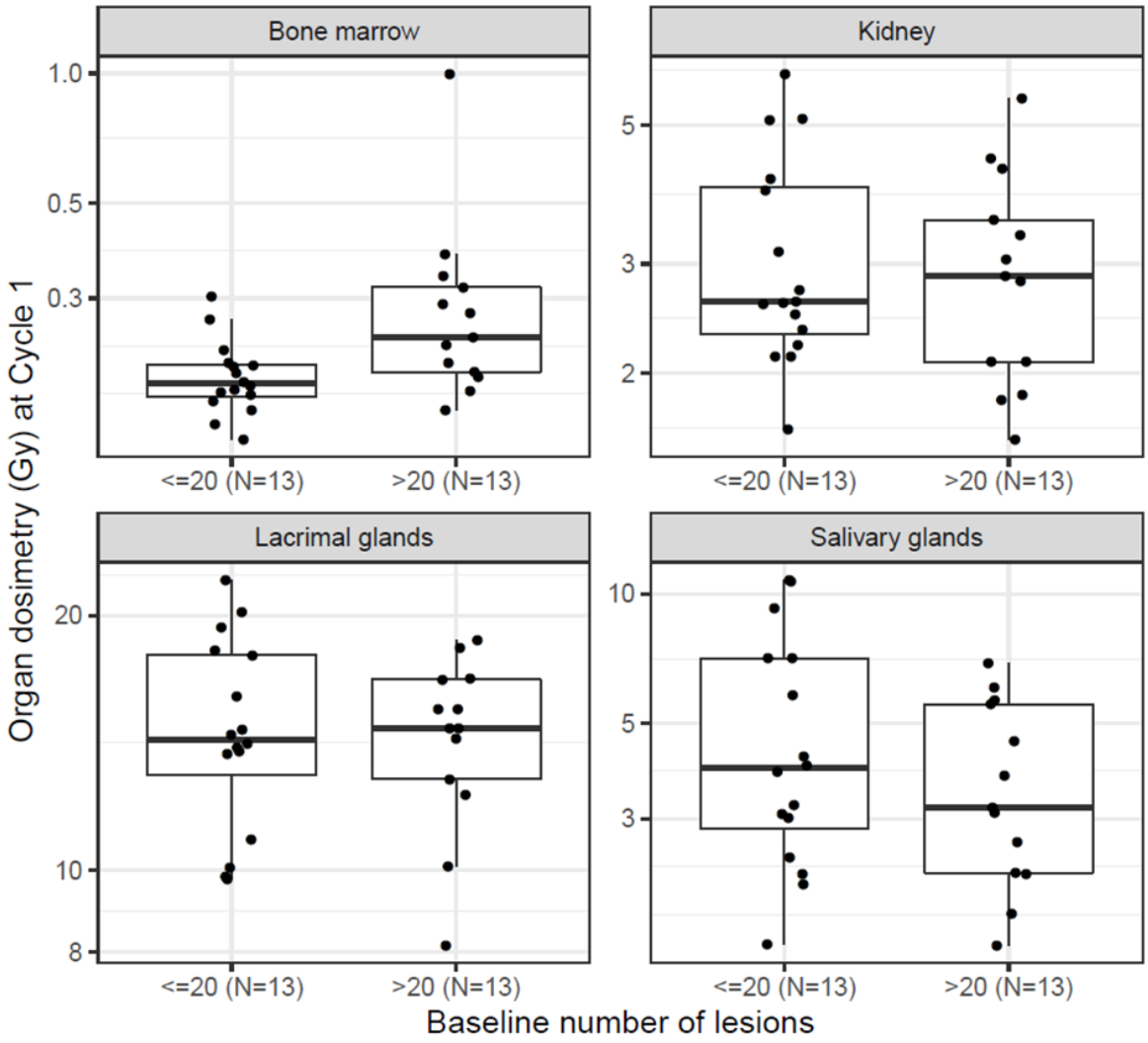


CAAA000A1/pk/pk_1/pgm/pkpd/Task01−PK−Dosimetry.R
−> CAAA000A1/pk/pk_1/reports/pkpd/Task01−Dosimetry.vs.Baseline.Cont.pdf

Source: AAA617 Modeling Report-Figure 7-20
The blue lines are the regression lines with the 95% confidence intervals in grey.

また，臓器吸収線量とベースライン時の骨病変数との相関についても検討した（Figure 3-2）。骨病変が多い（> 20 病変）患者では，骨髄中の吸収線量が高くなる傾向がある。これは mCRPC 集団における広範な骨転移の存在によって説明できる可能性がある。しかし，骨病変数は順序変数としてのみ利用可能であった。

Figure 3-2　　ベースライン時の骨病変数と臓器線量の相関（N=26）



Source: AAA617 Modeling Report-Figure 7-21

Three patients with missing number of bone lesions at baseline have been excluded from the plot. The y-axis is in log-scale. For each box plot, the top horizontal line is the 3rd quartile, the middle line is the median and the bottom line is the 1st quartile.

3.4　　部分集団における薬物動態・薬力学の比較

3.4.1　　患者と健康被験者

健康被験者を対象とした AAA617 の試験は実施していない。mCRPC 患者のデータについては，本文書の各項で考察した。

3.4.2　　性別

前立腺癌を有する男性を対象としたため評価していない。

3.4.3 体重

標的を過剰発現している腫瘍組織に特異的に結合（及び内在化）する放射性リガンド治療薬の場合，低体重範囲であっても腫瘍量が多い患者では，体重で調整した用量では過少投与量となる可能性がある。したがって，AAA617 の推奨用量は固定用量であり，体重又は体表面積に基づいて調節することを意図していない。

WT_{BL} は，最終の AAA617 母集団 PK モデルでも V_1 に対する統計的に有意な共変量として組み込まれた（AAA617 Modeling Report-Section 7.1.5）。母集団 PK データセットには，WT_{BL} が 63.8～143.0 kg（中央値 88.8 kg）の被験者 30 名が含まれた。WT_{BL} の増加に伴い V_1 は増加した。しかし，WT_{BL} は AAA617 の Cmax に顕著な影響を及ぼさないため，臨床的に意味のあるものではなく，体重に基づく用量調節は不要である。

3.3.3 項に示したように，臓器の線量測定値と BMI 又は体重との間に強い相関は認められず，体内分布は BMI 又は体重の影響を受けない。

3.4.4 高齢者

公表文献から利用可能なデータの多くは高齢患者である（Table 2-5）。

VISION サブスタディの 52～80 歳（中央値 67 歳）の年齢は，AAA617 母集団 PK モデルにおいて，統計的に有意な共変量ではなかった（AAA617 Modeling Report-Section 7.1.4 及び Section 7.1.1）。したがって，PK は年齢の影響を受けない。

3.4.5 小児

前立腺癌は高齢の成人集団に発生する疾患であるため，小児集団における AAA617 の使用は適切ではないと考えられたため，試験は実施しなかった。

3.4.6 腎機能障害

AAA617 の主要な排泄経路は腎であることから，サブスタディを含む VISION 試験では，患者の腎機能が正常から中等度に低下している患者を含め，十分な腎機能（CLcr 50 mL/min 以上）を有することを適格性基準とした。

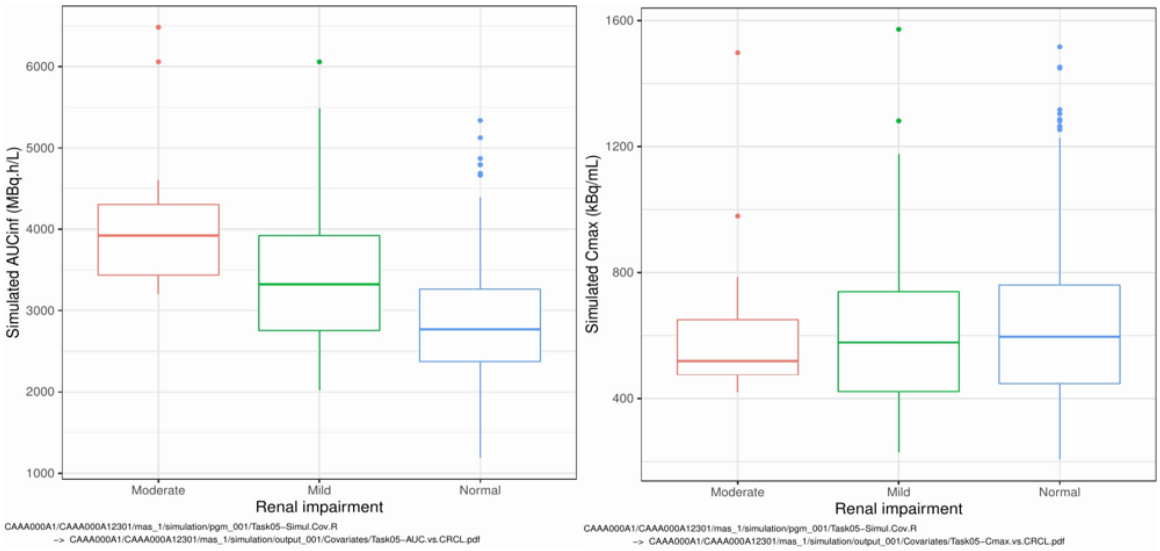
母集団 PK 解析を用いて腎機能の影響を評価した。$CLcr_{BL}$ は，最終的な AAA617 母集団 PK モデルにおいても CL に対する統計学的に有意な共変量であった（AAA617 Modeling Report-Section 7.1.5）。$CLcr_{BL}$ の増加に伴い CL は高くなると考えられた。母集団 PK 解析のデータセットには，$CLcr_{BL}$ の中央値が 98 mL/min の腎機能を有する被験者が含まれ，その範囲は 54～201 mL/min であった。母集団 PK 解析より，$CLcr_{BL}$ が 40%低下（例：101.5 mL/min から 60.9 mL/min への減少）するとき，CL は平均 21%低下する。

AAA617 の PK 曝露量に対する腎機能障害の影響を検討するため，シミュレーションを実施した。VISION サブスタディの患者 30 名のうち，それぞれ 1 名（3.3%）及び 10 名（33.3%）が中等

度及び軽度の腎機能障害を有していたが，19 名（63.3%）は正常な腎機能を有していた（AAA617 Modeling Report-Section 7.1.8）。

Figure 3-3 のシミュレーションに示すように，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，AUCinf の中央値がそれぞれ 20%及び 42%増加した。なお，中等度腎機能障害患者のシミュレーションは，観察された一つの値（$CLcr_{BL}$ = 54 mL/min）のみに基づいている。腎機能障害は Cmax に明らかな影響を及ぼさなかった。

Figure 3-3　腎機能障害のカテゴリー別にシミュレーションした AUCinf 及び Cmax の箱ひげ図



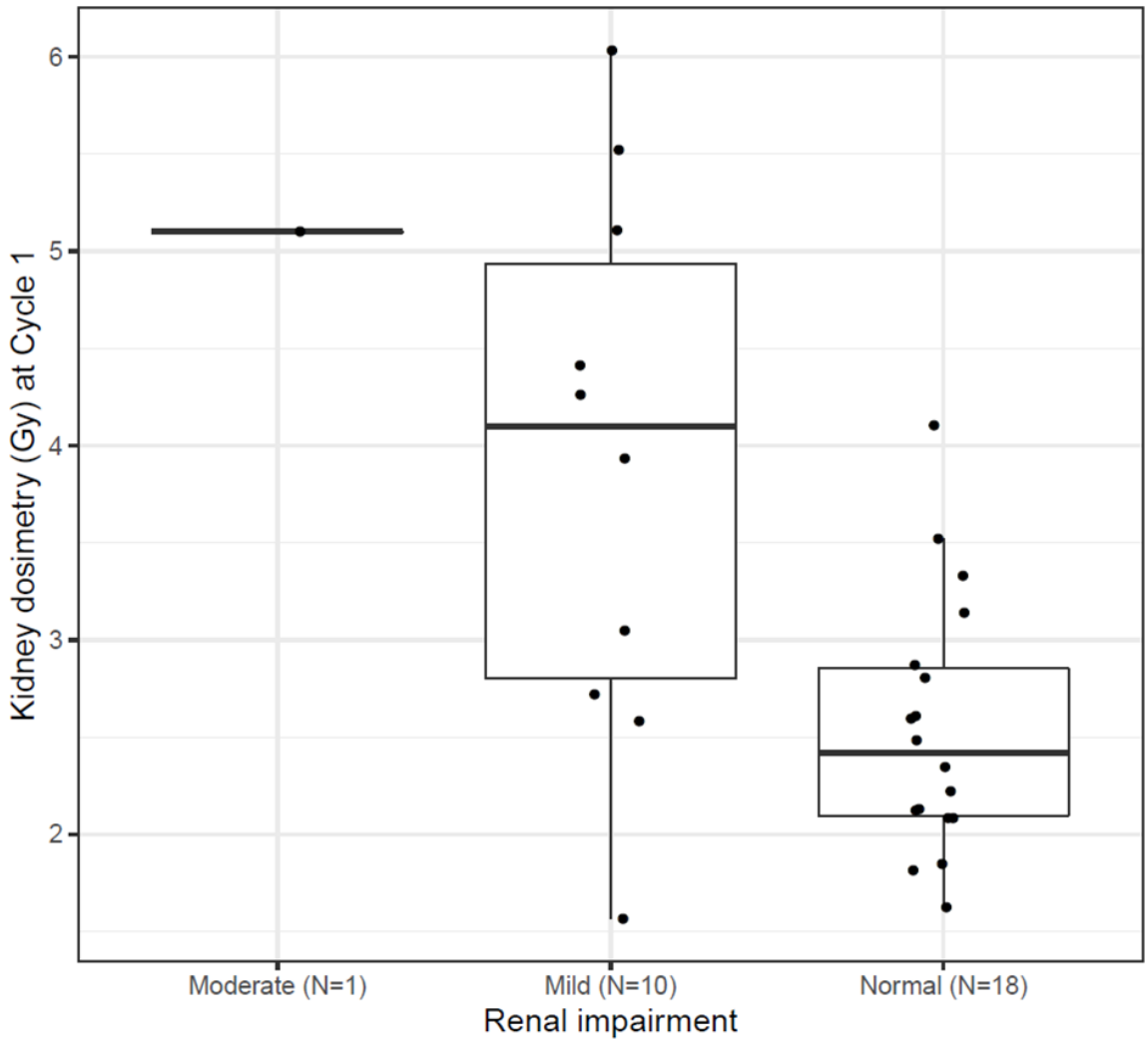
Source: AAA617 Modeling Report-Figure 7-14

500 名のシミュレーションを，観測値から置換してランダムにサンプリングした共変量で実施した。中等度の腎機能障害を有する患者は 1 名（$CLcr_{BL}$ = 54 mL/min）のみであった。各箱ひげ図について，上段の横線は第 3 四分位数，中段の線は中央値，下段は第 1 四分位数を示す。

重度の腎機能障害又は末期腎疾患の影響は，関連情報が不足しているため評価できなかった。

被ばく線量評価データには，中等度及び軽度の腎機能障害患者がそれぞれ 1 名（3.4%）及び 10 名（34.5%），正常な腎機能患者が 18 名（62.1%）含まれた（AAA617 Modeling Report-Section 7.2.1.2）。サイクル 1 の腎臓での吸収線量と腎機能障害の相関を Figure 3-4 に示す。正常腎機能患者（中央値 2.42 Gy）と比較して，軽度腎機能障害患者（中央値 4.10 Gy）では腎吸収線量値が高い傾向が観察された。中等度の腎機能障害を有する患者の腎吸収線量値は 5.10 Gy であった（AAA617 Modeling Report-Section 7.2.1.2）。

Figure 3-4　　サイクル 1 で観察された腎吸収線量と腎機能障害の相関（N=29）



Source: AAA617 Modeling Report-Figure 7-22
上段の横線は第 3 四分位数，中段の線は中央値，下段の線は第 1 四分位数を示す。

軽度から中等度の腎機能障害は腎吸収線量に影響を及ぼすと考えられるが，腎の線量測定値と臨床的安全性との間に明確な関連性は認められなかった。中等度腎機能障害患者における腎吸収線量は軽度腎機能障害患者で認められた分布の範囲内であったこと，及び VISION 試験において臨床上問題となる腎毒性は認められなかったこと（3.3.2 項）から，軽度及び中等度腎機能障害患者において用量調節が必要となる可能性は低いと考える。重度の腎機能障害又は末期腎疾患に関する情報は得られていない。

なお，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。

3.4.7 肝機能障害

AAA617 の非臨床及び臨床成績から，本化合物の肝代謝はごくわずかであり（3.1.4 項），肝臓はクリアランス及び排泄に関与する主要臓器ではないことが示された（Kratochwil et al. 2016, 3.1.5 項）。したがって，肝機能障害は AAA617 の PK を顕著に変化させないと考えられる。

以上より，肝機能障害の程度にかかわらず用量調節は不要である。

3.5 日本人と外国人の比較

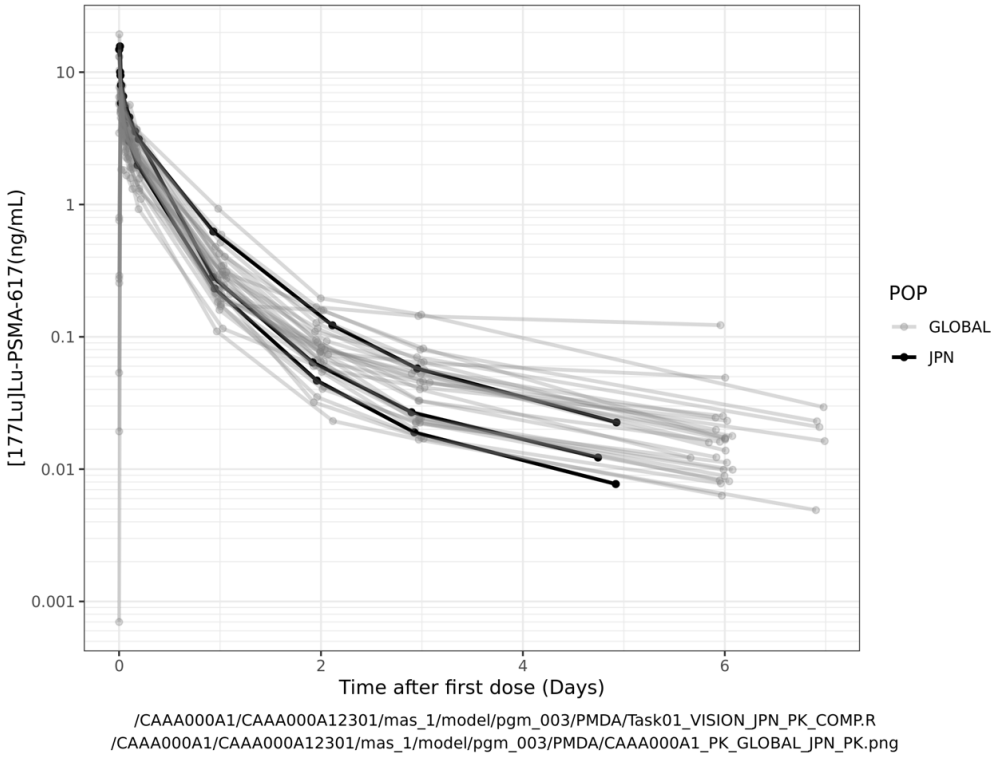
AAA617 は肝臓で代謝されず，腎排泄により受動的に消失することから，民族的要因により PK が影響を受ける可能性は低いと考えられる。

3.5.1 PK

日本人（N=3）及び外国人（N=30）患者に AAA617 を 7.4 GBq で単回静脈内投与後の血液中濃度をプロットしたとき，日本人と外国人の PK プロファイルは同様であった（Figure 3-5）。

日本人（N=3）及び外国人（N=30）患者に AAA617 を単回投与後の PK パラメータはそれぞれ Table 2-4 及び Table 2-2 に示した。日本人及び外国人の AUCinf の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 57.9 h*ng/mL（30.6%）及び 52.3 h*ng/mL（31.4%），CL はそれぞれ 1.71 L/h（15.5%）及び 2.04 L/h（31.5%）であり，日本人と外国人の PK に明らかな民族差は認められなかった。日本人及び外国人の Cmax はそれぞれ 13.3 ng/mL（24.8%）及び 6.58 ng/mL（43.5%）と日本人で高値であったが，いずれの PK パラメータについても日本人の個別値は外国人の個別値の範囲内であったことから，日本人の例数が N=3 と少ないものの日本人と外国人の PK に明らかな民族差はないと考える。

Figure 3-5　日本人及び外国人患者での AAA617 単回投与後の血液中濃度時間推移



日本人（N=3，A11201 試験）及び外国人（N=30，VISION サブスタディ）mCRPC 患者に AAA617 を 7.4 GBq で単回静脈内投与したときの AAA617 の血液中濃度（ng/mL）を実時間でプロットした。

3.5.2　被ばく線量評価

日本人及び外国人患者に AAA617 を単回投与したときのリスク臓器の推定吸収線量を Table 3-2 に示す。いずれの臓器吸収線量についても平均値は同程度であり，日本人の個別値は概ね外国人の個別値の範囲内であることから，日本人と外国人の被ばく線量に明らかな民族差はないと考えられる。

Table 3-2　日本人（N=3）及び外国人（N=29）mCRPC 患者に AAA617 を投与したときの推定吸収線量（Gy/GBq）

	民族	Mean	Min	Max	SD	CV
腎臓	日本人	0.34	0.28	0.40	0.059	17%
	外国人	0.42	0.20	0.91	0.19	45%
涙腺	日本人	2.0	0.89	2.8	1.0	50%
	外国人	2.1	1.2	3.2	0.48	23%
唾液腺	日本人	0.78	0.75	0.79	0.026	3.4%
	外国人	0.63	0.22	1.5	0.37	58%
赤色骨髄	日本人	0.033	0.029	0.042	0.0072	22%
	外国人	0.035	0.019	0.13	0.020	59%

Source: VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.4-Table 3，A11201 試験-Table 14.2-3.6

3.6 医薬品の相互作用

3.6.1 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（3.1.4 項），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（2.1.5.2 項），*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。

3.6.2 併用薬に対する AAA617 の影響

薬物相互作用のガイドラインで推奨されているように，薬剤の阻害能を測定する試験で用いられる最高濃度は，臨床用量での理論上の Cmax の約 50 倍である。3.1.1 項で考察したように，AAA617 はほとんど代謝を受けないため，血液中放射能の PK は AAA617 を反映している。AAA617 の製剤は，個々の患者に特定の投与日時に応じて製造及び供給されるため，投与放射能を 7.4 GBq（±10%）に調整するために投与日時に応じて総ペプチド量が増加する可能性がある。このため，投与液量は 7.5～12.5 mL となり，これは通常[redacted]～[redacted] µg のペプチド量範囲に相当する。PSMA-617 前駆体含量の上限値においてのみ，275 µg までのより高い総ペプチド量が予想された（Module 3-3.2.P）。

In vitro 阻害試験を実施するため，予想される Cmax（非結合型ではなく総濃度）は，平均 7.4 GBq の用量（平均総ペプチド量約 200 µg を含む）を投与した後，到達する PSMA-617 の最大理論濃度として算出された。このとき血漿量を 2.5 L，PSMA-617 の分子量を 1042.14 g/mol と仮定し，0.080 µg/mL（76.7 nM）の理論的最大ペプチド濃度（Cmax）が算出された。50 倍を超えるマージンをカバーするため，500 µg/mL（CYP 誘導），10 µg/mL（CYP 阻害），及び 4.25 µg/mL（トランスポーター阻害）までの濃度を使用した（2.1.4 項及び 2.1.5 項）。理論上の最大ペプチド濃度（Cmax）0.11 µg/mL（106 nM）に相当する総ペプチド量 275 µg という最も保守的なシナリオの下でも，トランスポーター阻害試験では約 39 倍のマージンが保持されると考えられる。

臨床濃度において，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。

3.7 薬力学

AAA617 は，PSMA 標的放射性リガンド治療薬であり，PSMA 細胞表面標的への結合を介して癌細胞に放射線を照射する。具体的には，疾患部位への治療放射線を標的とするため，AAA617

は前立腺癌細胞の表面に発現する PSMA に高い親和性で結合するようデザインされている。PSMA への薬剤の標的化及び結合は，PSMA-617 分子のグルタミン酸-尿素-リジン構造を介して生じる（Benešová et al. 2015）。*In vitro* 試験により PSMA 結合親和性は高いことが示され，細胞を用いた試験では nM 単位の親和性が報告された。標的癌細胞での保持を延長する AAA617 の PSMA 依存的な取り込み及び内在化も細胞アッセイで確認された。その結果生じる放射線被ばくは，これらの標的癌細胞において DNA 損傷を引き起こす。隣接細胞においても，^{177}Lu から放出される中エネルギーβ 粒子の放出による bystander 効果及び crossfire 効果に起因する DNA 損傷を引き起こす。

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 Q6W 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（2.4-3 項）。

3.8 曝露-反応関係

従来の PK/PD 又は曝露-反応解析では，Cmax 及び AUC 等の標準的な曝露関連 PK パラメータと安全性又は有効性との関係が示されている。しかし，作用機序が細胞表面標的への結合を介した癌細胞への治療放射線の送達である RLT では，被ばく線量評価によりさまざまな組織における放射線被ばくの定量値が得られ，循環血中の曝露よりも RLT 分子の安全性及び有効性評価に関連する可能性がある。

なお，VISION 試験（メインスタディ）では PK 及び被ばく線量評価を実施しなかったため，有効性及び安全性のいずれについても曝露-反応解析を実施しなかった。PK パラメータを NCA 又は母集団 PK 解析のいずれかにより算出し，臓器線量を評価した VISION サブスタディの 30 名については，両方の曝露量の変数を用いて，PK 又は臓器吸収線量と QT 延長及びリスク臓器における急性毒性との関係を探索的に評価した。

また，全身曝露量と PSMA を発現する重要臓器の吸収線量との関係についても検討した（3.8.3 項）。

3.8.1 PK/QT 解析

In vitro 及び *in vivo* で実施した非臨床の安全性薬理試験から，AAA617 による電気生理学的作用のリスクは無視できることが示されている。*In vitro* ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）アッセイでは，予想される最大総ペプチド Cmax である 76.7 nM（3.6.2 項で算出した 0.080 µg/mL）よりかなり高い 1～100 µM の濃度範囲で，被験物質溶液は hERG テール電流に影響を及ぼさなかった。ミニブタにおいて，テレメトリーで測定した心臓の電気生理学的機能又は血行動態に対する意味のある影響は認められなかった（2.4-3.3 項）。

ICH E14 に準拠した臨床での心臓に対する影響の評価について，VISION サブスタディで ECG 及び時間を一致させた PK データを収集した。ECG 及び PK 用検体は，投与前，投与後 1，4，及び 24 時間に採取した。主要目的は，Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）に

対する AAA617 の影響を評価することであり，主要解析として評価時点別解析，副次解析として濃度-QTc 解析を用いた。解析に用いた統計手法，QT/QTc 解析対象集団，PK/QTc 解析対象集団，及び結果の詳細は，AAA617 Cardiac Safety Report（VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.3）に記載した。

評価時点別解析（N=30）では，AAA617 は QTcF に臨床的に重要な影響を及ぼさず，QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）は−5.2～2.1 ms であった。濃度-QTc 解析の結果はこれを確認するものであり，濃度-QTc 解析に用いた最高濃度の幾何平均値が 3.8 ng/mL のときのΔQTcF のモデル予測値は 3.1 ms（両側 90%信頼区間上限：5.5 ms）であった。濃度-QTc 解析に基づくと，観察された AAA617 血液中濃度のすべての範囲内（最高約 6 ng/mL）で，20 ms を超えるΔQTcF への影響はないと考えられる。濃度-QTc モデルから，6.58 ng/mL の Cmax で約 8.7 ms（90%信頼区間上限：13.6 ms）の QTcF 延長が予測された（VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.3-Table 1.10）。しかし，この予測値は観察された濃度範囲外であるため，解釈には注意が必要である。また，AAA617 は心拍数，PR 間隔，及び QRS 時間に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。以上より，AAA617 は，ECG 測定が実施された時点において，本解析で検討した用量で QTc 又はその他の ECG パラメータに影響を及ぼさなかった。

AAA617 の血液中濃度の幾何平均値がより高かった EOI 時点で，対応する ECG/PK 評価用検体は採取しなかった。また，この解析では各投与で注入された理論上の総ペプチド量に関して説明することはできないが，AAA617 の広い濃度範囲で hERG アッセイが陰性であり，投与後に速やかな濃度低下が認められたことを考慮すると（VISION 試験-PA-Appendix 16.2.9.1），より高い濃度でも QTcF に対する影響は予測されない。これは，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と一致する（2.7.4-2.6.8 項）。

以上，非臨床安全性薬理試験で[^{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に加えて，PK/QT 解析の結果より AAA617 の投与は QT 延長に対するリスクを有しないことが確認された。

3.8.2 曝露/被ばく線量-急性毒性

VISION サブスタディの患者を対象に，サイクル 1 の曝露量/被ばく線量とリスク臓器に関連する急性毒性との関係を探索的に検討した（AAA617 Modeling Report-Section 7.2.2）。この記述的解析では，曝露量の指標に，投与放射能，母集団 PK モデルから得られた血液中放射能の予測 PK 指標（AUCinf 及び Cmax），及び臓器吸収線量を用いた。

サイクル 1 での記述的解析では，血液学的検査値に対する AAA617 の影響が示され，投与後 8 日から白血球，好中球，及び血小板の減少が認められた。具体的には，86%の患者で血小板数がベースラインから減少した。しかし，VISION サブスタディの患者の 20%のみが，サイクル 1 の期間中に CTCAE グレード 2 以上の少なくとも 1 つの血液学的有害事象がベースラインから悪化

した。さらに，これらの患者はベースラインの血液学的検査値が低い患者であった。サイクル 1 中に血液学的回復は認められなかった。

腎機能を反映する CLcr は，ベースラインから 8 日目までにピークが認められ，その後ベースラインからわずかに低下した。VISION サブスタディの患者の 59%に CLcr のベースラインからの低下が認められた。しかし，サイクル 1 で CTCAE グレード 2 以上の腎臓の有害事象が認められた被験者はいなかった。

また，VISION サブスタディの患者のいずれにも涙腺毒性は発現せず，サイクル 1 中に唾液腺の有害事象が発現したのはグレード 1 に限定される 2 名のみであった。

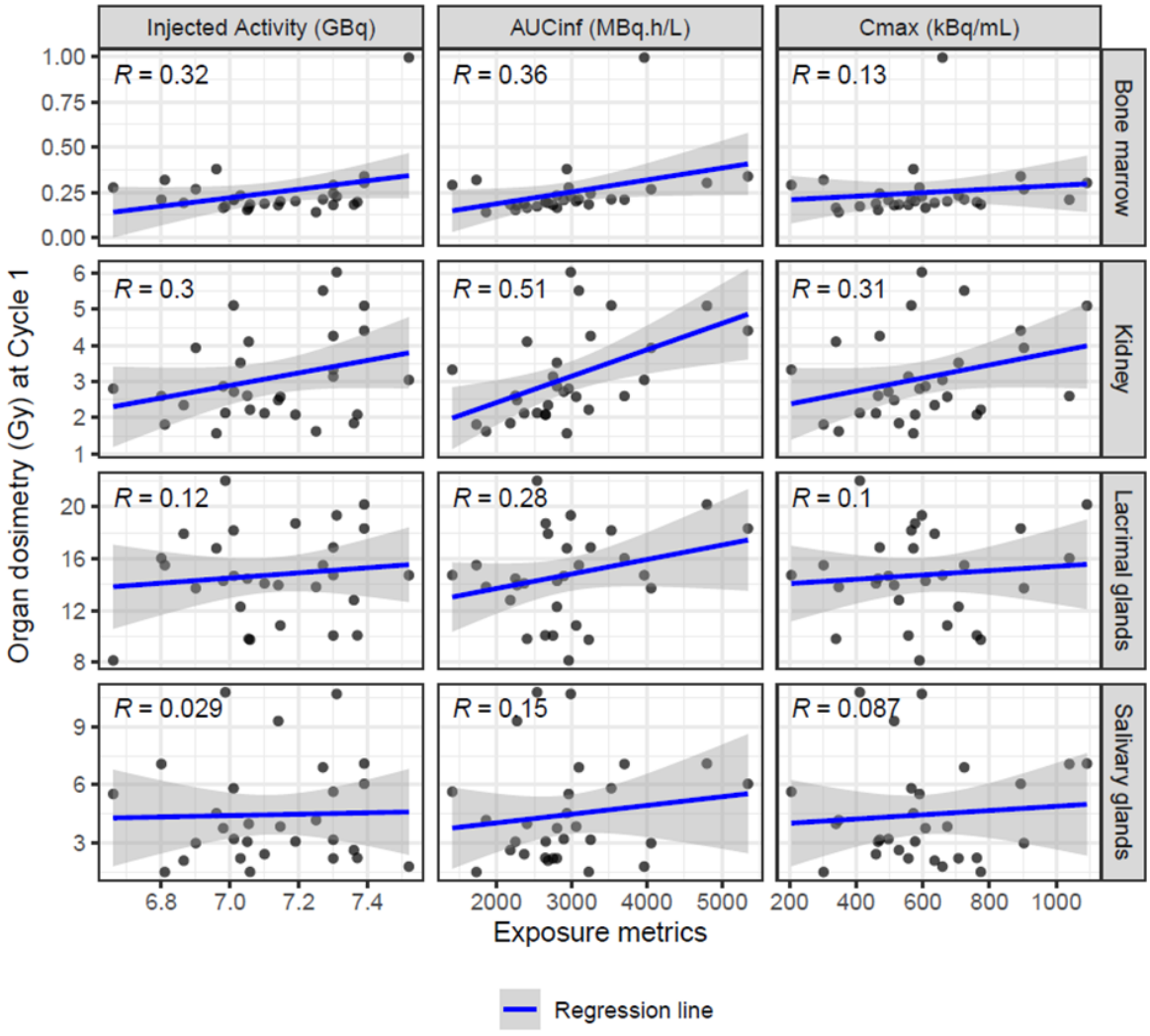
血小板数減少，CTCAE グレード 2 以上の血液学的有害事象の発現，及び唾液腺毒性と曝露量の指標との間に一貫した傾向は認められなかった。より高い投与放射能及びより高い腎吸収線量は，CLcr のベースラインからのより大きな低下と関連する傾向がある。

曝露/被ばく線量-急性毒性解析は，被験者数が少ないこと（曝露 N=30，被ばく線量 N=29）及び有害事象数が少ないことから解釈には限界がある。また，これらの解析はサイクル 1 のデータのみに基づいている。

3.8.3 曝露量-被ばく線量

VISION サブスタディの患者（N=29）を対象に，サイクル 1 でのリスク臓器からの被ばく線量に対する曝露量の影響を検討した（AAA617 Modeling Report-Section 7.2.1）。曝露量の指標には，投与放射能及び母集団 PK モデルから得られた血液中放射能の予測 PK 指標（AUCinf 及び Cmax）を用いた。各曝露量-被ばく線量関係の散布図及びピアソンの相関係数（R）を Figure 3-6 に示す。血液中 AUCinf と腎吸収線量の間に最も強い相関が認められた（R = 0.51）。

Figure 3-6　　サイクル 1 における曝露量と臓器吸収線量の関係（N=29）



CAAA000A1/pk/pk_1/pgm/pkpd/Task01−PK−Dosimetry.R
−> CAAA000A1/pk/pk_1/reports/pkpd/Task01−Dosimetry.vs.Exposure.pdf

Source: AAA617 Modeling Report-Figure 7-19
The blue lines are the regression lines with the 95% confidence intervals in grey.

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 のみが腎吸収線量の統計的に有意な予測因子であることが示唆された（p = 0.005）。AUCinf が 1000 MBq*h/L 増加すると，腎臓の線量が 0.7 Gy 増加する。しかし，$CLcr_{BL}$ 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ことから，観察された AUCinf と腎吸収線量との関係には交絡が生じている可能性がある（AAA617 Modeling Report-Section 7.2.1.2）。

4 特別な試験

該当なし

5 付 録

Table 5-1 ヒト AAA617 線量測定試験の要約：放射線吸収線量

Publication	No. of patients Dose per cycle	Imaging Modality	腎臓 (Gy/GBq) Mean ± SD	唾液腺 (Gy/GBq) Mean ± SD	赤色骨髄 (Gy/GBq) Mean ± SD	肝臓 (Gy/GBq) Mean ± SD	脾臓 (Gy/GBq) Mean ± SD	涙腺 (Gy/GBq) Mean ± SD
Yadav et al. (2017)	26 pts 1.11-5.55 GBq	Planar (SPECT/CT for salivary gland volume only)	0.991 ± 0.312	1.244 ± 0.268	0.048 ± 0.059	0.3615 ± 0.108	NR	NR
Kratochwil et al. (2016)	4 pts 6 GBq	Planar (single-abdominal SPECT/CT not used for dosimetry)	0.75 ± 0.19	1.48 ± 0.37 (SM) 1.28 ± 0.40 (PG)	0.03 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.19 ± 0.07	NR
Kabasakal et al. (2017)	7 pts 3.6-7.4 GBq	SPECT/CT	0.82 ± 0.25	1.90 ± 1.19 (PG)	0.030 ± 0.008	0.17 ± 0.09	NR	NR
Delker et al. (2016)	5 pts 3.4-3.9 GBq	SPECT/CT	0.60 ± 0.19 (Left) 0.61 ± 0.16 (Right)	1.4 ± 0.53	0.012 ± 0.00524	0.11 ± 0.06	0.10 ± 0.03	NR
Scarpa et al. (2017)	10 pts 5.4-6.5 GBq	Planar (single abdominal SPECT/CT)	0.600 ± 0.362	0.498 ± 0.146 (SM) 0.561 ± 0.248 (PG)	0.042 ± 0.028	0.12 ± 0.06	0.12 ± 0.09	1.01 ± 0.69
Maffey-Steffan et al. (2020)	32 pts 6 GBq	Planar (single abdominal SPECT/CT)	0.77 ± 0.56	0.46 ± 0.17 (SM) 0.53 ± 0.22 (PG)	0.039 ± 0.028	0.13 ± 0.079	0.13 ± 0.16	0.85 ± 0.51
Kamaldeep et al. (2021)	30 pts 4.44-5.55 GBq	Planar (small ROI with no overlap to avoid overestimation errors)	0.52 ± 0.16	0.53 ± 0.30	0.04 ± 0.03	0.08 ± 0.05	0.17 ± 0.07	1.45 ± 0.85

Publication	No. of patients Dose per cycle	Imaging Modality	腎臓 (Gy/GBq) Mean ± SD	唾液腺 (Gy/GBq) Mean ± SD	赤色骨髄 (Gy/GBq) Mean ± SD	肝臓 (Gy/GBq) Mean ± SD	脾臓 (Gy/GBq) Mean ± SD	涙腺 (Gy/GBq) Mean ± SD
Hohberg et al. (2016)	9 pts 5.28-5.77 GBq	Planar (ROIs specifically drawn to avoid overlap)	0.525 ± 0.173	0.721 ± 0.142	NR	NR	NR	2.82 ± 0.76
Mix et al. (2022)	59 pts 6 GBq (Median dose)	SPECT/CT	0.67 ± 0.24	NR	NR	NR	NR	NR
Violet et al. (2019)	30 pts 5.7-8.7 GBq	SPECT/CT	0.39 ± 0.15	0.44 ± 0.36 (SM) 0.58 ± 0.43 (PG)	0.11 ± 0.10	0.10 ± 0.05	0.08 ± 0.06	0.36 ± 0.18
Rosar et al. (2021)[1]	24 pts 3-10.9 GBq	SPECT/CT	0.54 ± 0.28	0.72 ± 0.39 (SM) 0.81 ± 0.34 (PG)	NR	0.10 ± 0.05	NR	NR
Paganelli et al. (2020)[2]	13 pts 3.7-5.5 GBq	Planar (single abdominal SPECT/CT)	0.42 (0.14-0.81)	0.59 (0.23-1.51) (SM) 0.65 (0.33-2.63) (PG)	0.036 (0.023-0.067)	0.13 (0.05-0.53)	NR	2.26 (0.48-3.59)
Prive et al. (2021)[3]	10 pts 3-6 GBq	SPECT/CT	0.49 ± 0.11	0.39 ± 0.17	0.02 ± 0.00	0.09 ± 0.01	NR	NR

SM = submandibular gland（顎下腺）; PG = parotid gland（耳下腺）; NR = Not Reported

[1] Data using planar and single SPECT/CT not shown.

[2] Dosimetry performed in 9 patients during cycle 1 and 4 patients during cycle 2; data represents the median values of the mean absorbed dose (range).

[3] Study conducted in metastatic hormone-sensitive prostate cancer; Dosimetry was done for two cycles in each of the 10 patients, therefore the mean and SD are derived from 20 evaluations.

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 10
1 背景及び概観 12
1.1 有効性評価の計画 12
1.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略 13
1.2 有効性の評価方法 19
1.2.1 評価項目 19
1.2.2 解析対象集団 23
1.2.3 解析方法 24
1.2.4 部分集団の検討 34
2 個々の試験結果の要約 35
3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
3.1 試験対象集団 36
3.1.1 選択・除外基準の比較 36
3.1.2 被験者の内訳 36
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 41
3.1.4 治験実施計画書からの逸脱 53
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
3.2.1 rPFS 56
3.2.2 OS 73
3.2.3 ORR，DCR，及び DOR 84
3.2.4 新たな SSE 発現までの期間 90
3.2.5 生化学的奏効（PSA 奏効率） 92
3.2.6 rPFS2 95
3.2.7 PFS 95
3.2.8 PFS2 96
3.2.9 HRQoL 96
3.3 部分集団における結果の比較 100
3.3.1 VISION 試験 100
3.3.2 PSMAfore 試験 103
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 108
4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠 108
4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠 108

4.2.1 用量調節 110
5 効果の持続，耐薬性 110
5.1 効果の持続 110
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 111
6 付録 112
6.1 主な選択基準（VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験） 112

表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧 12
Table 1-2 評価項目一覧（VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験） 19
Table 1-3 各試験の画像検査（VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験） 22
Table 1-4 主要な副次評価項目の解析での第一種の過誤率の制御 26
Table 3-1 ランダム化された被験者の内訳（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 37
Table 3-2 被験者の内訳（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 39
Table 3-3 被験者の内訳（A11201 試験，FAS，DCO：2023 年 12 月 8 日） 40
Table 3-4 人口統計学的特性（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 41
Table 3-5 ベースラインの疾患特性（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 42
Table 3-6 人口統計学的特性（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 46
Table 3-7 ベースラインの疾患特性（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 46
Table 3-8 人口統計学的特性（A11201 試験，FAS，DCO：2023 年 12 月 8 日） 49
Table 3-9 ベースラインの疾患特性（A11201 試験，FAS，DCO：2023 年 12 月 8 日） 50
Table 3-10 治験実施計画書からの逸脱（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 53
Table 3-11 治験実施計画書からの逸脱（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 54
Table 3-12 治験薬の製造中断による治験実施計画書からの逸脱（PSMAfore 試験，Lu-PSMA-617 safety set，DCO：2024 年 2 月 27 日） 55
Table 3-13 rPFS 主要解析の要約（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 56
Table 3-14 rPFS の感度分析（VISION 試験） 58
Table 3-15 rPFS の感度分析の要約（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 59
Table 3-16 脱落による打切りの影響を検討した感度分析 60
Table 3-17 脱落による打切りの rPFS への影響を検討した感度分析（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 60
Table 3-18 治験実施計画書からの逸脱による rPFS への影響（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 61
Table 3-19 治験実施計画書改訂日をカットオフ日とした rPFS（VISION 試験，PFS-FAS） 62
Table 3-20 治験実施計画書改訂日をカットオフ日とした rPFS（VISION 試験，FAS） 63

Table 3-21 治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団での rPFS（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 63
Table 3-22 治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団での rPFS（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 63
Table 3-23 rPFS 主要解析の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 64
Table 3-24 rPFS の感度分析（PSMAfore 試験） 66
Table 3-25 rPFS の感度分析の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 67
Table 3-26 治療及びその他のベースライン特性を共変量とした多変量 Cox 回帰モデルによる rPFS（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 68
Table 3-27 rPFS 結果の BICR 判定と実施医療機関の判定の一致性（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 69
Table 3-28 治験実施計画書からの逸脱による rPFS への影響（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 70
Table 3-29 OS 最終解析の要約（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 73
Table 3-30 脱落による打切りの OS への影響を検討した感度分析（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 75
Table 3-31 治験実施計画書からの逸脱による OS への影響（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 76
Table 3-32 治験実施計画書改訂日をカットオフ日とした OS（VISION 試験，FAS） 77
Table 3-33 治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団での OS（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 78
Table 3-34 OS 中間解析（3 回目）の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 79
Table 3-35 IPCW モデルを用いてクロスオーバーの影響を調整した OS 解析（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 81
Table 3-36 治験実施計画書からの逸脱による OS への影響（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 82
Table 3-37 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 及び DCR（VISION 試験，奏効評価可能解析対象集団，DCO：2021 年 1 月 27 日） 84
Table 3-38 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 及び DCR（PSMAfore 試験，RAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 86
Table 3-39 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，DCO：2023 年 12 月 8 日） 88
Table 3-40 新たな SSE 発現までの期間の要約（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 90

Table 3-41 新たな SSE 発現までの期間の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 91

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（VISION 試験） 14
Figure 1-2 試験デザイン（PSMAfore 試験） 16
Figure 1-3 試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団） 18
Figure 1-4 試験デザイン（A11201 試験，タキサン未治療集団） 19
Figure 3-1 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 58
Figure 3-2 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 66
Figure 3-3 実施医療機関の判定に基づく rPFS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン既治療集団，主要解析対象集団，DCO：2023 年 12 月 8 日） 71
Figure 3-4 実施医療機関の判定に基づく rPFS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン未治療集団，主要解析対象集団，DCO：2023 年 12 月 8 日） 72
Figure 3-5 OS 最終解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 74
Figure 3-6 OS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン既治療集団，主要解析集団，DCO：2023 年 12 月 8 日） 83
Figure 3-7 OS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン未治療集団，主要解析集団，DCO：2023 年 12 月 8 日） 84
Figure 3-8 PSA 値のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 93
Figure 3-9 PSA 値のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 94
Figure 3-10 PSA 値のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（A11201 試験，主要解析対象集団，DCO：2023 年 12 月 8 日） 95
Figure 3-11 rPFS のサブグループ解析のフォレストプロット（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 100
Figure 3-12 OS のサブグループ解析のフォレストプロット（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日） 102
Figure 3-13 rPFS のサブグループ解析のフォレストプロット（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日） 104
Figure 3-14 OS のサブグループ解析のフォレストプロット（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日） 106

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

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
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］

用語	定義
[^{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。 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，Lu-PSMA，^{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。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性で進行性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者に対する[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（以下，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）の有効性は，外国第 III 相試験の VISION 試験及び PSMAfore 試験，並びに国内第 II 相試験の A11201 試験に基づいて評価した。

VISION 試験は，タキサン既治療の患者を対象に AAA617 を最良の支持療法／標準治療（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 の有効性を新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（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［データカットオフ（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，主要評価項目の画像診断に基づく無増悪生存期間（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。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧

試験名	開発の相 実施地域 試験デザイン	対象患者	治験薬の用法及び用量	被験者数 [a]	試験の状況	評価／参考
VISION	第 III 相 外国 多施設共同 非盲検 ランダム化	進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン既治療）	^{68}Ga-PSMA-11：111～185 MBq（3～5 mCi）で単回静脈内投与 AAA617：7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与 BSC/BSoC：治験担当医師の指示に従って投与	AAA617+BSC/BSoC 群：551 名 BSC/BSoC 群：280 名	完了 主要解析 DCO[b]：2021 年 1 月 27 日 最終解析 DCO：2023 年 12 月 14 日	評価
PSMAfore	第 III 相 外国 多施設共同 非盲検 ランダム化	進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン未治療）	^{68}Ga-PSMA-11：111～185 MBq（3～5 mCi）で単回静脈内投与 AAA617：7.4 GBq（200 mCi）（±10%）で 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与 ARSI：各薬剤の添付文書に従って経口投与	AAA617 群：234 名 ARSI 群：234 名	進行中 中間解析 DCO：2022 年 10 月 2 日，2023 年 6 月 21 日，2024 年 2 月 27 日	評価

試験名	開発の相 実施地域 試験デザイン	対象患者	治験薬の用法及び用量	被験者数 [a]	試験の状況	評価／参考
A11201[c]	第 II 相 国内 多施設共同 非盲検 単群	進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン既治療及びタキサン未治療）	^{68}Ga-PSMA-11：111～259 MBq（3～7 mCi）で単回静脈内投与 AAA617：7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与 BSC/BSoC：治験担当医師の指示に従って投与	タキサン既治療：12 名 タキサン未治療：18 名	進行中 主要解析 DCO：2023 年 12 月 8 日	評価

a. VISION 試験及び PSMAfore 試験ではランダム化された被験者数，A11201 試験では AAA617 の投与を受けた被験者数

b. 本 DCO で，rPFS 主要解析と OS 最終解析の両方を実施した。

c. 主要解析に含まれるパート 1～3 のみ示した。

1.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略

1.1.1.1 VISION 試験

本試験は，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。有効性の主要評価項目は rPFS 及び全生存期間（OS）（alternate primary endpoints）であった。

[^{68}Ga]Ga-PSMA-11（以下，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）を投与し，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性が確認された被験者（目標被験者数 814 名）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）

被験者及び実施医療機関のスタッフが放射性リガンド療法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，本試験では非盲検デザインとした。唾液腺炎及び血液学的毒性等の放射性リガンド療法に関連する副作用からも，ランダム化された治療群に関する情報を容易に判別できると推測された。また，AAA617 の投与を受けていない被験者を，各国の放射線防護規則に基づき放射線防護を行うことは現実的ではなく，盲検化は適切ではなかった。

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：

候補患者の適格性を評価した後，^{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 スキャンを実施して，中央読影者が PSMA 陽性を評価した。

投与期及び EOT 来院：

スクリーニング期に PSMA 陽性が確認され，他のすべての適格性が確認された被験者を，AAA617+BSC/BSoC 群又は BSC/BSoC 群のいずれかに 2：1 の比でランダム化した。AAA617+BSC/BSoC 群にランダム化された被験者は，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 群にランダム化された被験者は 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。

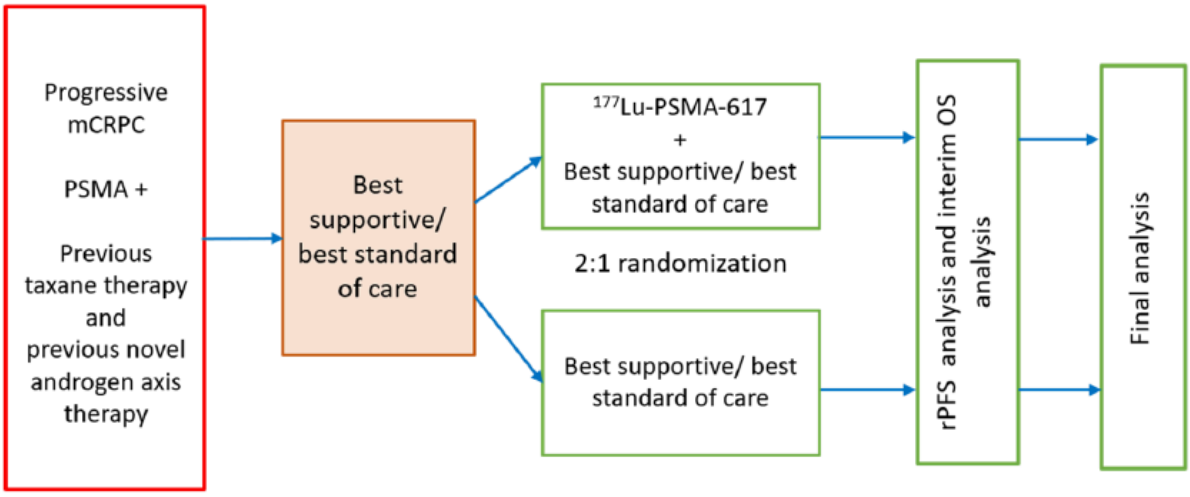
AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。BSC/BSoC はいずれの群でも，ランダム化前に治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）により選択され，医師の指示に従って投与し，投与中止基準に該当するまで継続した。BSC/BSoC は通常の診療で利用可能な治療法であり，本試験開始前から実施中の治療又はランダム化後に開始する治療が含まれ，試験期間を通じて変更可能であった。

AAA617 の最終投与日又は BSC/BSoC の投与終了の決定日のいずれか遅い日から約 30 日後に EOT 来院を実施した。ただし，本試験で併用禁止の抗腫瘍療法を後治療として開始する前に実施した。

長期追跡調査期：

長期追跡調査への参加に同意した被験者は EOT 来院後に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た。さらに，OS の最終解析後も長期追跡調査を継続し，生存状況及び安全性について調査した。

Figure 1-1　　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。本書では，VISION 試験の有効性評価項目は記載のない限り本 DCO の解析結果を提示した。

1.1.1.2 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判断された 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。有効性の主要評価項目は rPFS，主要な副次評価項目は OS であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性が確認された被験者（目標被験者数約 450 名）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，ホルモン感受性前立腺癌（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）］

ランダム化の前に，治験担当医師は，被験者が ARSI 群にランダム化された場合に投与する ARSI（アビラテロン又はエンザルタミド）を選択した。

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：

候補患者の適格性を評価した後，^{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 スキャンを実施して，中央読影者が PSMA 陽性を評価した。

ランダム化期：

適格性基準をすべて満たした被験者をランダム化した。

投与期及び EOT：

AAA617 群にランダム化された被験者は，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 群にランダム化された被験者は，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。

AAA617 又は ARSI の最終投与日（AAA617 群では AAA617 投与が 6 サイクル完了，又はいずれの群でも理由を問わない投与中止），あるいは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た時点から 7 日以内に EOT 来院を実施した。

クロスオーバー期：

ARSI 群の被験者は，BICR 判定で画像診断による進行が確認された後，以下のいずれかが可能であった。

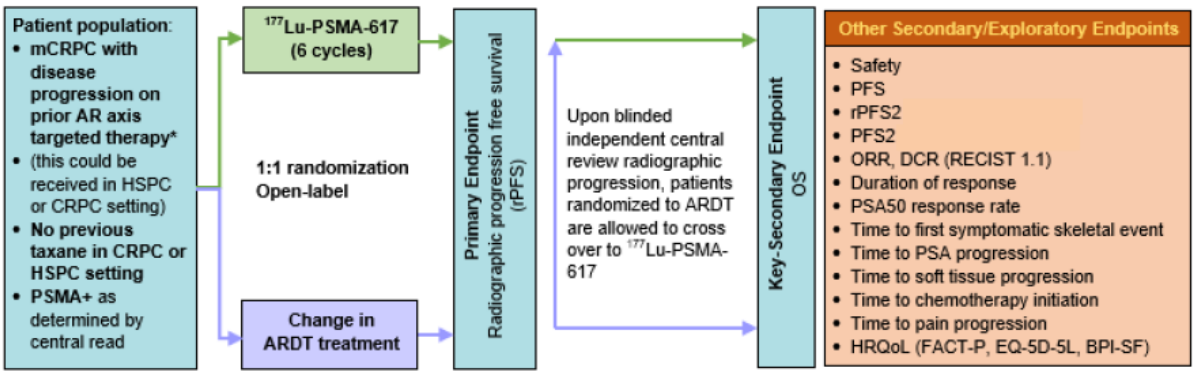
- BICR 判定での画像診断による進行の確認から 28 日以内に AAA617 投与にクロスオーバーする
- 追跡調査期で治験担当医師の判断によりその他の治療を継続し，新たな抗腫瘍療法を開始する

クロスオーバーを行う場合，その適格性を確認し，AAA617 群と同じ用量及びスケジュールで AAA617 を投与開始した。これらの被験者では AAA617 の最終投与日又はクロスオーバー後に BICR 判定に基づく画像診断による進行と評価された時点から 7 日以内に EOT2 来院を実施した。

長期追跡調査期：

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 1-2　　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。本書では，記載のない限り rPFS は主要解析の結果（DCO：2022 年 10 月 2 日），rPFS 以外の有効性評価項目は 3 回目の中間解析の結果（DCO：2024 年 2 月 27 日）を提示した。

1.1.1.3 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，薬物動態（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。有効性の主要評価項目は実施医療機関の判定に基づく奏効率（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。目標被験者数はパート 1～3 で合計 28 名，パート 4 で約 50 名であった。

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 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のある被験者（タキサン既治療の被験者）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（タキサン未治療の被験者）を対象に，AAA617 の有効性及び安全性を評価した。なお，本試験は当初タキサン既治療の被験者のみを対象としていたが，治験実施計画書第 2 版でタキサン未治療の被験者を対象としたパート 3 を，本試験開始前に追加した。

パート 4 は，本試験の治験薬（^{68}Ga-PSMA-11 及び AAA617）が日本で上市されるまで拡大治験としてタキサン既治療の被験者を対象にこれらの薬剤を倫理供給するパートであり，主要解析のデータカットオフ後かつデータベースロック前の治験実施計画書第 5 版で追加された。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 2 及びパート 3 は，パート 1 で忍容性を確認した後に開始した。また，パート 1 に組み入れられた被験者のうち，タキサン既治療の被験者はパート 2 での有効性及び安全性の評価に，タキサン未治療の被験者はパート 3 での有効性及び安全性の評価にそれぞれ含めることとした。

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：

いずれのパートでも ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施する前に候補患者の適格性を評価し，適格性を満たした患者に ^{68}Ga-PSMA-11 を 111～259 MBq（3～7 mCi）の用量で単回静脈内投与し，中央判定により PSMA 陽性を確認した。

なお，^{68}Ga-PSMA-11 の用量は，当初外国試験と同一用量を治験実施計画書で規定していたが，その後米国で承認された ^{68}Ga-PSMA-11 の添付文書と一致させ，医療従事者の放射線安全管理上

の利便性を向上させるため，治験実施計画書第 4 版で ^{68}Ga-PSMA-11 の上限用量を 185 MBq から 259 MBq に変更した。

投与期：

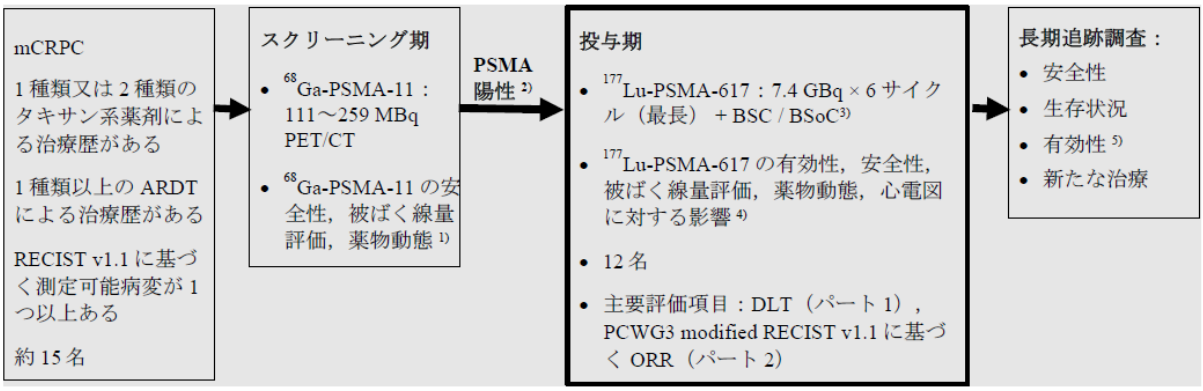
各パートで，被験者は組入れ後 28 日（+3 日まで許容）以内（ただし，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの実施後 6 日以内を除く）に AAA617 の投与を開始した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。タキサン既治療集団では BSC/BSoC を併用投与した。BSC/BSoC は，AAA617 の投与開始前に治験担当医師により選択され，医師の指示に従って投与し，AAA617 の最終サイクル終了後も投与中止基準に該当するまで継続した。BSC/BSoC は，通常の診療で利用可能な治療法であり，試験期間を通して変更可能であった。BSC/BSoC として，エンザルタミド，アビラテロン等の ARSI の使用は可とした。

EOT 来院は，タキサン既治療集団では AAA617 の最終投与日又は BSC/BSoC 投与終了の決定日のいずれか遅い日から 7 日以内，タキサン未治療集団では AAA617 の最終サイクル完了日又は AAA617 投与中止日から 7 日以内に実施した。

長期追跡調査期：

EOT 来院の約 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 24 ヵ月間経過又は本試験終了のいずれか早い時点まで継続することとした。

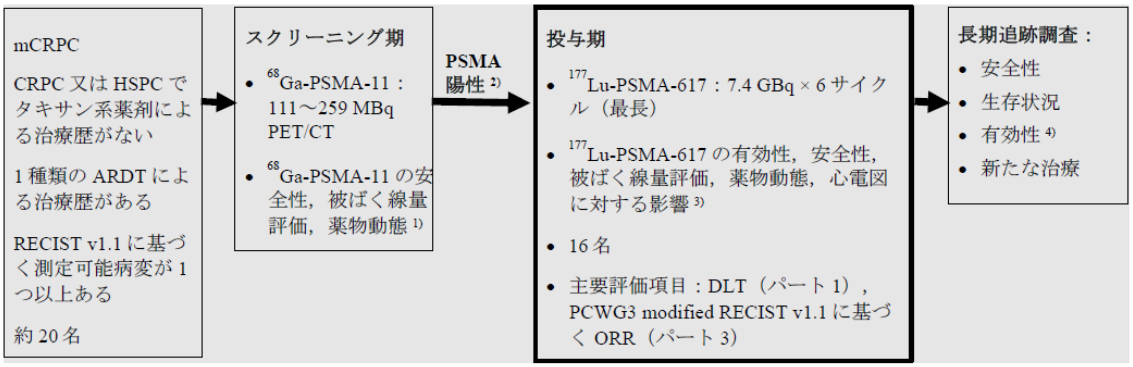
Figure 1-3　　試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団）



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 1-4　　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各集団について，組み入れられたすべての被験者が 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，いずれか早い時点までに収集されたデータに基づいて実施した。本書では，パート 1～3 の結果が含まれる主要解析の結果（DCO：2023 年 12 月 8 日）を提示した。

1.2　　有効性の評価方法

1.2.1　　評価項目

本書で提示する各試験の評価項目を以下に示す。

Table 1-2　　評価項目一覧（VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験）

評価項目	VISION 試験（タキサン既治療）	PSMAfore 試験（タキサン未治療）	A11201 試験（タキサン既治療，タキサン未治療）
rPFS	◎	◎	○
OS	◎	●	○
ORR（実施医療機関の判定に基づく）	－	－	◎
ORR（中央評価機関の判定に基づく）	●	△	○
DCR	●	△	○
DOR	－	△	○
新たな SSE 発現までの期間	●	○	○
生化学的奏効	○	○	○
rPFS2	－	○	－

評価項目	VISION 試験 （タキサン既治療）	PSMAfore 試験 （タキサン未治療）	A11201 試験 （タキサン既治療， タキサン未治療）
PFS	○	○	○
PFS2	－	○	－
HRQoL	○	○	○

◎：主要評価項目，●：主要な副次評価項目，○：副次評価項目，△：探索的評価項目
DCR：病勢コントロール率，DOR：奏効期間，SSE：症候性骨関連事象，rPFS2：クロスオーバー後の rPFS，PFS：無増悪生存期間，PFS2：次ラインの治療中の PFS，HRQoL：健康関連 QoL

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 を主要評価項目（alternate primary endpoints），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 に変更した。

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）。

有効性評価項目の定義

- rPFS

VISION 試験及び PSMAfore 試験では，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と定義した。A11201 試験では，AAA617 初回投与日から PCWG3 基準に基づく実施医療機関の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と定義した。

- OS

VISION 試験及び PSMAfore 試験では，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。A11201 試験では，AAA617 初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間と定義した。

- ORR

いずれの試験でも，最良総合効果（BOR）が確定された完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合と定義した。VISION 試験では RECIST v1.1 に基づき，PSMAfore 試験では PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づき，BICR が判定した。A11201 試験では PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づき実施医療機関（主要評価）及び中央評価機関（副次評価）が判定した。

- DCR

いずれの試験でも，BOR が確定された CR，PR，安定（SD），又は Non-CR/Non-PD であった被験者の割合と定義した。VISION 試験では RECIST v1.1 に基づき，PSMAfore 試験では PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づき，BICR が判定した。A11201 試験では PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づき実施医療機関及び中央評価機関が判定した。

- DOR

BOR の CR 又は PR が認められた日から，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と定義した。PSMAfore 試験では PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づき BICR が判定した。A11201 試験では PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づき実施医療機関が判定した。

- 新たな SSE 発現までの期間

VISION 試験及び PSMAfore 試験では，ランダム化日から SSE（症候性病的骨折，脊髄圧迫，腫瘍に関連した整形外科的処置，骨痛緩和のための放射線療法の必要性）の発現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と定義した。A11201 試験では，AAA617 初回投与日から SSE 発現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と定義した。

- 生化学的奏効

生化学的奏効として前立腺特異抗原（PSA）奏効率を提示した。PSA 値のベースラインからの低下は改善を意味する。PSA 奏効率は，いずれの試験でも 4 週間以上後の連続した測定により確認された，PSA 値がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合と定義した。

- rPFS2

rPFS2 は PSMAfore 試験のみで評価した。rPFS2 は，画像診断による進行後に ARSI の変更から AAA617 にクロスオーバーされた被験者での，クロスオーバーの日から BICR 判定に基づく画像診断による進行又は死因を問わない死亡日までの期間と定義した。

- PFS

VISION 試験及び PSMAfore 試験では，ランダム化日から進行（画像診断による進行，臨床的進行，又は PSA 進行）が初めて認められた日あるい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と定義した。VISION 試験では，画像診断による進行は BICR 判定による評価，臨床的進行は実施医療機関の評価，PSA 進行は PSA 値の結果に基づいた。PSMAfore 試験では，画像診断による進行及び臨床的進行は実施医療機関の評価，PSA 進行は PSA 値の結果に基づいた。

A11201 試験では，AAA617 初回投与日から進行（画像診断による進行，臨床的進行，又は PSA 進行）が認められた日あるい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と定義した。画像診断による進行及び臨床的進行は実施医療機関の評価，PSA 進行は PSA 値の結果に基づいた。

- PFS2

PFS2 は PSMAfore 試験でのみ評価した。PFS2 は，ランダム化日から次ラインの治療中に実施医療機関の評価により進行（画像診断による進行，臨床的進行，又は PSA 進行）が初めて認められた日あるい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と定義した。

- HRQoL

いずれの試験でも FACT-P，BPI-SF，及び EQ-5D-5L を評価した。

FACT-P は前立腺癌に特異的な HRQoL 指標であり，EQ-5D-5L に比べ変化に対する感度が高い。27 項目からなる FACT-G（一般用）質問票と，追加の 12 項目からなる Prostate Cancer Subscale（PCS）の 2 つのパートから構成される。FACT-G と PCS の両パートの各項目を 0～4 の Likert 型尺度で評価する。各ドメインのサブスケールスコアのほか合計スコア（0～156）が得られ，スコアが高いほど，HRQoL が良好であることを示す。

BPI-SF は疼痛を評価する一般的なツールであり，疼痛の強さ及び生活への影響を評価する。BPI-SF スコアが高いほど疼痛の悪化を示す。

EQ-5D は，HRQoL を記述して評価するための，バリデート済みの標準化された国際的な包括的質問票であり（Rabin and de Charro 2001），臨床的・経済的な評価のための単純かつ包括的な健康指標を提供するために EuroQol Group が開発したものである（EuroQol Group 1990）。EQ-5D-5L は，「移動の程度」，「身の回りの管理」，「日常の活動」，「痛み／不快感」，及び「不安／抑うつ」の 5 項目から構成され，回答者が 5 段階で評価・記入する。EQ-5D utility score が高いほど QOL が良好であることを示す。

画像検査

各試験で実施した画像検査を以下に要約する。

いずれの試験でも，定期的な画像検査として以下の両方を実施した。

- 造影 CT/MRI 画像
- テクネチウム 99m 標識ジホスホン酸を用いた骨スキャン

造影 CT/MRI による腫瘍評価には，胸部，腹部，及び骨盤の評価を含めた。

Table 1-3 各試験の画像検査（VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験）

評価項目	VISION 試験	PSMAfore 試験	A11201 試験
効果判定方法	軟部組織病変，リンパ節病変，及び内臓病変に対する治療効果は，PCWG3 ガイドラインでの留意事項とともに RECIST v1.1 基準を用いて評価した。 骨スキャンによる疾患進行は，骨病変に関する PCWG3 基準を用いた。	軟部組織病変及び骨病変に対する治療効果は，PCWG3 modified RECIST v1.1 ガイドラインを用いて評価した。 軟部組織病変の場合，CR 又は PR の確定には再評価による確定が必要であり，最初にその奏効の基準を満たした時点から 4 週間以降に再評価を実施した。	ORR/BOR 評価のための軟部組織病変（リンパ節病変，内臓病変を含む）の効果判定は，PCWG3-modified RECIST v1.1 を用いて評価した。 rPFS 評価のための画像診断は PCWG3 ガイドラインに従った。

評価項目	VISION 試験	PSMAfore 試験	A11201 試験
	軟部組織病変の場合，CR 又は PR の確定には再評価による確定が必要であり，最初にその奏効の基準を満たした時点から 4 週間以降に再評価を実施した。		軟部組織病変の場合，CR 又は PR の確定には再評価による確定が必要であり，最初にその奏効の基準を満たした時点から 4 週間以降に再評価を実施した。
検査実施時期	治験薬投与開始から最初の 24 週間（投与延期の有無は問わない）は 8 週間（±4 日）ごと，その後は 12 週間（±4 日）ごとに実施した。	AAA617 又は ARSI の初回投与後，最初の 24 週間は 8 週間ごと（投与延期の有無は問わない），その後は 12 週間ごと，及び EOT 来院時（EOT の 28 日以内に実施しない場合）に実施した。	AAA617 の初回投与後，最初の 24 週間は 8 週間（±7 日）ごとに実施し，その後は 12 週間（±7 日）ごとに実施した。

1.2.2 解析対象集団

各試験の有効性解析で用いた解析対象集団を以下に示す。

1.2.2.1 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。
- 奏効評価可能解析対象集団：PFS-FAS のうち，ベースライン時に RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で評価可能病変（1 つ以上の標的又は非標的病変）を有する被験者集団。ランダム化された群に基づき解析した。ORR 及び DCR の解析対象集団であった。
- 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から成る集団。

1.2.2.2 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。
- クロスオーバー解析対象集団：ARSI 群にランダム化された被験者のうち，クロスオーバーにより AAA617 を 1 回以上投与された被験者から成る集団。AAA617 へのクロスオーバー後に収集した rPFS 評価（rPFS2）の解析対象集団であった。

- RECIST 解析対象集団（RAS）：FAS のうち，ベースライン時に PCWG3-modified RECIST v1.1 に基づく評価可能な軟部組織病変（1 つ以上の標的又は非標的病変）を有する被験者集団。RECIST に基づく評価項目（ORR，DCR 等）の解析対象集団であった。
- Safety set：治験薬（AAA617 又は ARSI）を 1 回以上投与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基づき解析した。
- 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から成る集団。

1.2.2.3 A11201 試験

- FAS：AAA617 の投与の有無にかかわらず，^{68}Ga-PSMA-11 を投与された全被験者から成る集団。
- 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。

1.2.3 解析方法

各試験の解析方法を以下に要約する。

1.2.3.1 VISION 試験

本項では，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，試験総括報告書に示す。

1.2.3.1.1 主要評価項目の解析

本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）に変更したことにより，被験者数（約 750 名）は変更することなく，rPFS イベント 457 件での主要解析，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。この場合，rPFS 主要解析の片側有意水準は 0.001 とし，OS 中間解析の片側有意水準は 0.001 とした。OS の最終解析の有意水準は，rPFS 主要解析と OS 中間解析がいずれも片側有意水準 0.001 を満たした場合は片側 0.025，いずれかのみが 0.001 を満たした場合は片側 0.024，いずれも 0.001 を満たさなかった場合は片側 0.023 とした。このデザインにより，rPFS 及び OS の検出力はそれぞれ 84%以上及び 90%以上であった。

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。OS解析はITTの原則に従いランダム化されたすべての被験者を対象に実施した。これらの解析を実施するために，本試験でランダム化する被験者数を750名から814名に変更した。これらの変更により，当初の検出力で仮定したrPFS及びOSの治療効果が変更されることはなく，ハザード比及び検出力（rPFSではハザード比=0.67及び検出力=84%以上，OSではハザード比=0.7306及び検出力=90%以上）は変更後も維持された。また，rPFSの有意水準は片側0.004とし，OS最終解析の有意水準は以下に従うこととした。

- rPFSが片側有意水準0.004未満を満たした場合，OS最終解析の有意水準は片側0.025とする。
- rPFSが片側有意水準0.004未満を満たさなかった場合，OS最終解析の有意水準は片側0.021とする。

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

rPFSの帰無仮説はBSC/BSoC群に対するAAA617+BSC/BSoC群のrPFSのハザード比を1.00，対立仮説はrPFSのハザード比を0.67と仮定した。

rPFS主要解析はPFS-FASを対象に解析した。帰無仮説は片側有意水準で検定した。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%信頼区間（CI）を群別に示した。各時点（例，3，6，及び12ヵ月後）の画像診断に基づく無増悪生存率のKaplan-Meier推定値とその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。

- 感度分析

rPFS主解析結果の頑健性を検討するために感度分析を実施した。また，COVID-19によるrPFSへの影響を評価するための感度分析も実施した。さらに，脱落による打切りのrPFSへの影響を検討するための感度分析を実施した。いずれもPFS-FASを対象に解析した。これらの感度分析の詳細は3.2.1.1.2項で述べる。

- 補足的解析

FASを対象にrPFSを解析した。また，FAS safety setのAAA617+BSC/BSoC群を対象にAAA617の投与サイクル数別にrPFSを解析した。さらに，[redacted]高

頻度に認められた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試験計画の変更がrPFS に及ぼす影響を post hoc 解析で検討した。

OS

OS の帰無仮説は，BSC/BSoC 群に対する AAA617+BSC/BSoC 群の OS のハザード比を 1.00，対立仮説は OS のハザード比を 0.7306 と仮定した。

OS は FAS を対象に解析した。帰無仮説は片側有意水準で検定した。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。各時点（例，6，12，及び 18 ヵ月後）の生存率の Kaplan-Meier 推定値とその 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，長期追跡調査の最終解析時（DCO：2023 年 12 月 14 日）の OS を，FAS を対象に解析した。この解析では，統計学的検定は実施しなかった。

- 感度分析

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。また，脱落による打切りの OS への影響を検討するための感度分析を実施した。いずれも FAS を対象に解析した。これらの感度分析の詳細は 3.2.2.1.2 項で述べる。

- 補足的解析

PFS-FAS での OS を解析し，FAS safety set の AAA617+BSC/BSoC 群を対象に AAA617 の投与サイクル数別に OS を解析した。また，post hoc 解析として FAS で最初にランダム化された 750 名を対象に OS を解析した。さらに，[redacted]高頻度に認められた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試験計画の変更が OS に及ぼす影響を post hoc 解析で検討した。

1.2.3.1.2 主要な副次評価項目の解析

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。rPFS 主要解析時点で OS 最終解析を実施したため，主要な副次評価項目の解析では以下の有意水準に従うこととした。

Table 1-4 主要な副次評価項目の解析での第一種の過誤率の制御

	Final rPFS/Final OS Analysis		
Scenario	Final rPFS 1-sided p-value	Final OS 1-sided p-value	2-sided alpha (CI) for Key Secondary Endpoints
A	p<0.004	p<0.025	0.05 (95%)

Scenario	Final rPFS/Final OS Analysis		
	Final rPFS 1-sided p-value	Final OS 1-sided p-value	2-sided alpha (CI) for Key Secondary Endpoints
B	p<0.004	NS	Not tested [1]
C	NS	p<0.021	0.042 (95.8%)
D	NS	NS	Not tested [2]

NS: Not statistically significant at pre-specified alpha level, CI: confidence interval

1. If the key secondary endpoints are tested when final OS is not met using successful rPFS 1-sided (2-side) alpha level of 0.004 (0.008), there will be, at most, a type I error inflation of 0.004 because the rPFS alpha level has already been allocated to the final OS test. Therefore, if final OS is not met, the key secondary endpoints will only be presented descriptively including 95% CI and the nominal p-value.

2. The key secondary endpoints will not be tested if final OS is not met however, the results will be presented descriptively including 95% CI and the nominal p-value.

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。

1.2.3.1.3 サンプルサイズの設定根拠

被験者数は，主要評価項目の rPFS 及び OS（alternate primary endpoints）に基づいて設定した。

814 名を 14 ヵ月間かけてランダム化し，ITT ベースで 13 ヵ月以上追跡したときの OS イベント数は 508 件と予想した。このイベント数に基づくと，OS の真のハザード比が 0.7306（AAA617+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群の OS 中央値が帰無仮説下でいずれも 10 ヵ月，並びに対立仮説下でそれぞれ 10 ヵ月及び 13.7 ヵ月に相当）のとき，片側有意水準 0.020 以上で層別 log-rank 検定を行うための検出力は 90%以上であった。

rPFS の主要解析は 2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者が対象で，814 名中約 557 名が含まれると予想した。追跡調査期間を約 6 ヵ月以上とした場合，rPFS イベント数は 364 件と予想し，rPFS のハザード比が 0.67（AAA617+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群の rPFS 中央値が帰無仮説下でいずれも 4 ヵ月，並びに対立仮説下でそれぞれ 4 ヵ月及び 6 ヵ月に相当）のとき，片側有意水準 0.004 で層別 log-rank 検定を行うための検出力は 84%であった。この rPFS 解析の時点で，ランダム化された被験者の OS イベント数は 341 件と予想した。これらの OS の中間データは，片側有意水準 0.001 で解析することとした。

OS 最終解析で適用する有意水準は，rPFS 及び OS 中間解析の結果によって異なった。

- rPFS で片側 p<0.004 が達成され，OS 中間解析で片側 p<0.001 が達成された場合，OS 最終解析の有意水準は片側 0.025 とする。
- rPFS で片側 p<0.004 が達成され，OS 中間解析で片側 p<0.001 が達成されなかった場合，OS 最終解析の有意水準は片側 0.024 とする。

- rPFS で片側 p<0.004 が達成されず，OS 中間解析で片側 p<0.001 が達成された場合，OS 最終解析の有意水準は片側 0.021 とする。
- rPFS で片側 p<0.004 が達成されず，OS 中間解析で片側 p<0.001 が達成されない場合，OS 最終解析の有意水準は片側 0.020 とする。

これにより，片側有意水準 0.025 で，OS の検出力は 90%以上，rPFS の検出力は 84%であった。

rPFS で p<0.004 及び OS 中間解析が成功基準を満たすハザード比はそれぞれ 0.745 及び 0.701 であった。また，OS の最終解析で p<0.020～0.025 を満たすハザード比は 0.824～0.823 であった。

1.2.3.2 PSMAfore 試験

本項では，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，試験総括報告書に示す。

1.2.3.2.1 主要評価項目の解析

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。

主要評価項目の rPFS の解析は，166 件の rPFS イベントが集積された時点で実施した。

rPFS の帰無仮説は ARSI 群に対する AAA617 群の rPFS のハザード比が 1 以上，対立仮説は rPFS のハザード比が 1 未満であった。主要解析は，片側有意水準 0.025 の，ランダム化時の層別因子を用いた層別 log-rank 検定による群間比較であった。

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，3 回目の中間解析時点（DCO：2024 年 2 月 27 日）のデータに基づく rPFS 解析も実施した。

感度分析

rPFS 主解析結果の頑健性を検討するために感度分析を実施した。本感度分析には，COVID-19 による rPFS への影響の評価も含まれた。感度分析の詳細は 3.2.1.2.2 項で述べる。

補足的解析

ベースラインの人口統計学的特性及びその他の疾患特性が推定ハザード比に及ぼす影響を評価するために補足的解析を実施した。本補足的解析の詳細は 3.2.1.2.3 項で述べる。また，BICR による判定と治験担当医師による判定の一致性を評価し，各群の一致率を算出した。

さらに，治験薬の製造中断が rPFS に及ぼす影響を評価した。この解析では，AAA617 群で初回投与がランダム化から 18 日以上遅延した場合はランダム化日で打切り，また Cycle 2～6 で 4 週間以上投与遅延（前回投与から 10 週間超）した場合は投与遅延前の最後の適切な腫瘍評価時点で打切りとした。[redacted]高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が rPFS に及ぼす影響を post hoc 解析で検討した。

1.2.3.2.2 主要な副次評価項目の解析

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 の帰無仮説は ARSI 群に対する AAA617 群の OS のハザード比が 1 以上，対立仮説は OS のハザード比が 1 未満であった。これらの仮説を検定するための解析は，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 検定に基づいた。

OS は，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 を群別に提示した。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），目標とする 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）に実施する計画とし，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 件集積された時点で OS 最終解析を実施する計画とした。治験実施計画書第 3 版時点で，被験者の組入れは完了していた。rPFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析は 2022 年 10 月 2 日を DCO として実施し，2 回目及び 3 回目の中間解析は DCO をそれぞれ 2023 年 6 月 21 日及び 2024 年 2 月 27 日として実施した。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，主要評価項目の rPFS が統計学的に有意であった場合にのみ，階層的検定の手順に従い OS の仮説を検定することとした。Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数により第一種の過誤率を制御することで，rPFS に対する仮説検定及び中間解析と最終解析で繰り返される OS 仮説検定を通して全体の有意水準を 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

感度分析

COVID-19 に関連する死亡数が十分な場合は，OS の感度分析として COVID-19 による死亡を死亡日で打切りとして扱った解析を実施することとした。

補足的解析

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ことから，クロスオーバーによる OS 解析への影響を検討するために補足的解析を実施した。Rank preserving structural failure time（RPSFT）法（Robins and Tsiatis 1991）及び Inverse Probability of Censoring Weighting（IPCW）法（Robins and Finkelstein 2000）を用いて，クロスオーバーの影響を調整した。RPSFT 法は事前に計画した補足的解析であった。IPCW 法は補足的解析の候補の一つとして解析計画書に記載しており，解析に含める共変量は 3 回目の中間解析のデータベースロック前に選択，決定した。

また，ITT 原則に従いクロスオーバーを考慮せずに Safety set を対象に OS の補足的解析を実施した。さらに，[redacted]高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が OS に及ぼす影響を post hoc 解析で検討した。

1.2.3.2.3 サンプルサイズの設定根拠

被験者数は，主要評価項目の rPFS 及び主要な副次評価項目の OS に基づいて算出した。

rPFS

利用可能なデータに基づき，本集団の対照群での rPFS 中央値は約 6 ヵ月と予想した（de Bono et al. 2020，de Wit et al. 2019，Komura et al. 2019）。AAA617 群の rPFS イベントリスクは対照群と比較して 44%低下する，すなわちハザード比は 0.56 と予想した。これは，指数モデルの仮定で rPFS の中央値が 4.7 ヵ月延長する（6 ヵ月から 10.7 ヵ月に）ことに相当する。

片側有意水準を 0.025 とした log-rank 検定にて帰無仮説（rPFS のハザード比が 1）を検定する場合，95%以上の検出力を確保するためには，156 件の rPFS イベントが必要である。この計算では，被験者を投与群に 1：1 の比でランダム化すると仮定した。

合計 450 名を 10.5 ヵ月間かけて組み入れ，rPFS の追跡調査不能の割合を AAA617 群 10%，対照群 20%と仮定すると，目標とする 156 件の rPFS イベントは最後の被験者のランダム化日から約 3 ヵ月後に得られると予想した。

OS

主要な副次評価項目の OS は，主要評価項目の rPFS が統計学的に有意である場合，正式に統計学的に検定する。

対照群の OS 中央値は約 18 ヵ月と予想した（de Bono et al. 2020，de Wit et al. 2019，Komura et al. 2019）。AAA617 群の死亡リスクは対照群と比較して 28%低下する，すなわちハザード比は 0.72 と予想した。これは，指数モデルの仮定で OS の中央値が 7 ヵ月延長する（18 ヵ月から 25 ヵ月に）ことに相当する。

片側有意水準を 0.025 とした log-rank 検定にて帰無仮説（OS のハザード比が 1）を検定する場合，80%以上の検出力を確保するためには，297 件の OS イベントが必要である。この計算では，被験者を投与群に 1：1 の比でランダム化し，4 回の解析実施を行う逐次デザインで，Lan-DeMets（O'Brien-Fleming ）の α 消費関数による多重性の調整を行うと仮定した。

被験者を 10.5 ヵ月間かけて組み入れ，OS の追跡不能割合を約 5%と仮定すると，目標とする 297 件の OS イベントを 43 ヵ月後に得るためには，約 450 名をランダム化する必要がある。この仮定に基づくと，rPFS 解析の実施時期は約 13.5 ヵ月後と推定された。

1.2.3.3 A11201 試験

1.2.3.3.1 主要評価項目の解析

本試験の主要評価項目は，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。本試験では中間解析の計画はなかった。

タキサン既治療集団及びタキサン未治療集団のいずれでも，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，実施医療機関の評価に基づく確定 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

本試験では感度分析は実施しなかった。補足的解析として，集団ごとに以下を解析した。該当する場合は 95% CI とともに提示した。

- 軟部組織病変と骨病変の複合判定による実施医療機関の判定に基づく ORR
- ベースライン時の測定可能病変の有無によらない実施医療機関の判定に基づく ORR
- パート 1 の被験者を除外した，実施医療機関の判定に基づく ORR

1.2.3.3.2 副次評価項目の解析

副次評価項目のうち，OS，rPFS，新たな SSE 発現までの期間，DOR，PFS 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 を示した。また，ORR（中央評価

機関の判定に基づく），DCR，及び PSA 奏効率は，被験者の割合とその 95% CI を提示した。いずれも，タキサン既治療及び未治療の各集団について解析した。

1.2.3.3.3 サンプルサイズの設定根拠

パート 1

AAA617 の忍容性を確認するために最低 3 名の被験者が必要であり，最初の 3 名で用量制限毒性が発現した場合，追加で 3 名の被験者を組み入れる可能性があった。被験者数を決定するための正式な統計的検出力の算出は行わなかった。

パート 2（タキサン既治療集団）

コンパッショネートユース／Expand access program を含む試験からのいくつかの公表文献に報告されている AAA617 の ORR は 23%～56%であった（Emmett et al. 2019，Violet et al. 2020，Yadav et al. 2020）。対象集団，PSMA 発現状態の測定法，及び AAA617 の用量は，本試験と完全に同じではないものの，これらの公表文献を包括的に検討した結果に基づき，本試験での AAA617 の期待 ORR は 35%以上と設定した。

パート 2 の治療ラインは 3 次治療以降である。すなわち，過去に 1 つ以上の ARSI の投与を受け，2 回のタキサンレジメンによる治療を受けた（又は 1 回のタキサンレジメンを受け，2 回目のタキサンレジメンに不適）mCRPC に対する治療である。この集団では，利用可能な治療法がない又は治験開始時点で利用可能な治療法にベネフィットの十分な証拠が得られていない状況である。したがって，本試験参加に適格性を有する患者には利用可能な確立した治療法はなく，ORR が 5%を超える治療法は臨床的に意味があると考えられる。

期待 ORR を 35%及び検出力を 80%以上と設定したとき，正確二項検定で帰無仮説 ORR≤5%を片側有意水準 0.05 で棄却するために必要な被験者数は 12 名であった。実施医療機関での評価によりベースライン時に測定可能病変を有し，AAA617 の投与を受けたすべての被験者が，治験からの脱落の有無にかかわらず，主要解析の ORR の算出の対象であった。

本試験の治験実施計画書の作成後，VISION 試験の主要解析結果が公表された（Sartor et al. 2021）。VISION 試験では，測定可能病変をベースライン時に有する被験者の ORR の結果は AAA617+BSC/BSoC 群では約 51%（CR：9.2%及び PR：41.8%），BSC/BSoC 群では 3%（CR：0%及び PR：3.1%）であった。期待 ORR を 35%から 50%へと更新すると 90%の検出力を担保するために必要な被験者数は 9 名であった。しかし，本パートの被験者数は，利用可能な安全性の情報量を保持するため 12 名から変更せず，またこの集団に対する閾値についても 5%のままとした。

VISION 試験では組入れ被験者の約 83%が PSMA 陽性と判定されると予想されることから，本パートで 12 名の PSMA 陽性患者を得るために約 15 名を組み入れることとした。

パート 3（タキサン未治療集団）

目的の集団及び併用療法の使用が完全には一致しないものの，本パートの期待 ORR は，タキサン既治療患者を対象とした VISION 試験でベースライン時に測定可能病変を有する AAA617 の投与を受けた mCRPC 患者の ORR の結果（約 51%）を参考にし，45%と設定した。

1 種類の ARSI 又は 1 種類の ARSI とタキサンによる治療が無効であった mCRPC 患者において，2 種類目の ARSI 投与を比較対照とし，ORR の結果が報告されている第 III 相試験（CARD，PROFound，及び IMbassador250）では，2 種類目の ARSI 投与群の ORR はそれぞれ 11.5%，4%，及び 7.4%であった（de Wit et al. 2019, de Bono et al. 2020, Powles et al. 2022）。そのため，タキサンを含む化学療法の開始を延期することが適切と判断されたタキサン未治療集団では，ORR が 12%を超える治療は臨床的に意義があると考えられる。

期待 ORR を 45%及び検出力を約 90%と設定したとき，正確二項検定で帰無仮説 ORR≤12%を片側有意水準 0.05 で棄却するために必要な被験者数は 16 名であった。実施医療機関での評価によりベースライン時に測定可能病変を有し，AAA617 の投与を受けたすべての被験者が，治験からの脱落の有無にかかわらず，主要解析の ORR の算出の対象であった。

VISION 試験では組入れ被験者の約 83%が PSMA 陽性と判定されると予想されることから，本パートで 16 名の PSMA 陽性患者を得るために約 20 名を組み入れることとした。

1.2.4 部分集団の検討

1.2.4.1 VISION 試験

主要評価項目の rPFS 及び OS に関して，以下の因子別でのサブグループ解析を実施した。サブグループ解析では正式な仮説検定は実施しなかった。

- 試験開始時の BSC/BSoC 治療としての ARSI（エンザルタミド，アビラテロン，又はアパルタミド）の有無別
- ベースライン LDH 値別（260 IU/L 以下，260 IU/L 超）
- 肝転移の有無別
- ベースライン ECOG PS スコア別（0 又は 1，2）
- 年齢別（65 歳未満，65 歳以上）
- 人種別（White，Black or African American，Asian，Other）
- 地域別（北米，欧州）
- ベースライン PSA 倍加時間別（9 ヵ月以下，9 ヵ月超）
- ベースライン PSA 値別（中央値以下，中央値超）
- ARSI 前治療レジメン数別（1，2 以上）
- 免疫療法前治療レジメン数別（0，1 以上）
- タキサン系抗悪性腫瘍剤をベースとした前治療レジメン数別（1，2 以上）

- タキサン系抗悪性腫瘍剤以外の細胞傷害性化学療法による前治療レジメン数別（0，1 以上）
- 骨吸収抑制剤の前治療の有無別
- 塩化ラジウム（^{223}Ra）の前治療の有無別
- PARP 阻害剤の前治療の有無別
- BSC/BSoC としての ARSI の使用の有無別
- BSC/BSoC としての放射線療法実施の有無別
- BSC/BSoC としての骨吸収抑制剤の併用の有無別

1.2.4.2 PSMAfore 試験

主要評価項目及び主要な副次評価項目に関して，以下の因子別でのサブグループ解析を実施した。サブグループ解析では正式な仮説検定は実施せず，点推定値及び 95% CI を提示した。

- 層別因子別（IRT によるランダム化データに基づく）
- 人種別（White，Black or African American，Asian，Other）
- 年齢別（65 歳未満，65 歳以上）
- 肝転移の有無別（PCWG3-modified RECIST v1.1 による中央画像判定に基づく）
- ベースライン PSA 値別（中央値未満，中央値以上）
- Initial Gleason Score 別（8 未満，8 以上）
- ベースライン LDH 値別（260 IU/L 以下，260 IU/L 超）
- 地域別（北米，欧州）
- ARSI 前治療別（アビラテロン，エンザルタミド）
- ベースライン ECOG PS スコア別（0，1）

1.2.4.3 A11201 試験

主要評価項目に関して，BSC/BSoC 治療としての ARSI の有無別のサブグループ解析（タキサン既治療集団のみ）を，各サブグループで 5 名以上の場合に実施する計画であった。しかし，ARSI 有りは 1 名，ARSI 無しは 11 名であり，本サブグループ解析の実施条件を満たさなかった。

2 個々の試験結果の要約

有効性を評価した VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験の結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

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。一方，A11201 試験（パート 1～3）では測定可能病変（標的病変）を有する患者を組入れ対象とした。

各試験の主な選択基準を 6.1 項に要約した。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 VISION 試験

rPFS 主要解析時点での被験者の内訳を Table 3-1 に示した。

^{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（FAS）。rPFS 主要解析の対象とした 2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された各群の被験者数はそれぞれ 385 名，196 名であった（PFS-FAS）。

AAA617+BSC/BSoC 群ではほとんどの被験者（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，4 名（0.7%）は BSC/BSoC のみ投与を受けた。18 名（3.3%）は AAA617，BSC/BSoC のいずれも投与されなかった。AAA617 が投与されなかった主な理由は，ランダム化時点及び AAA617 の投与開始前の有害事象（1.1%）であり，その他の理由はいずれも 0.5%以下であった。

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。ランダム化されたが治験薬の投与を受けなかった理由は，半数以上（46 名）で同意撤回であり，その主な理由は「AAA617 は投与されず BSC/BSoC のみの投与のため」（31 名）であった。

DCO 時点までに，AAA617+BSC/BSoC 群では 279 名（50.6%）が AAA617 の投与を中止した。主な中止理由は，疾患進行（23.0%），有害事象（9.8%），臨床的ベネフィットなし（6.5%）であり，その他の理由はいずれも 5%未満であった。AAA617+BSC/BSoC 群の 484 名（87.8%）及び BSC/BSoC 群の 196 名（70.0%）が BSC/BSoC の投与を中止した。主な中止理由は，疾患進行（AAA617+BSC/BSoC 群 40.7%，BSC/BSoC 群 26.1%，以下同順），臨床的ベネフィットなし（13.1%，17.9%），及び同意撤回（9.3%，12.9%）であった。

DCO 時点までに，AAA617+BSC/BSoC 群の 362 名（65.7%）及び BSC/BSoC 群の 225 名（80.4%）が本試験を中止した。主な中止理由は，死亡（59.7%，59.6%），及び同意撤回（5.3%，18.9%）であった。

Table 3-1 ランダム化された被験者の内訳（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC	BSC/BSoC only	Overall
	N=551	N=280	N=831
Patients treated	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)
Patients not treated	18 (3.3)	79 (28.2)	97 (11.7)
Patients still on treatment [a]	49 (8.9)	5 (1.8)	54 (6.5)
Patients who discontinued from all study treatments	484 (87.8)	196 (70.0)	680 (81.8)
Patients treated with ^{177}Lu-PSMA-617	529 (96.0)		
Patients not treated with ^{177}Lu-PSMA-617	22 (4.0)		
Reason not treated with ^{177}Lu-PSMA-617			
Adverse event	6 (1.1)		
Investigator decision	3 (0.5)		
No longer clinically benefiting	3 (0.5)		
Withdrew consent (treatment)	3 (0.5)		
Death	2 (0.4)		
Other	2 (0.4)		
Protocol deviation	2 (0.4)		
Progressive disease	1 (0.2)		
Patients who completed ^{177}Lu-PSMA-617	250 (45.4)		
Patients who discontinued from ^{177}Lu-PSMA-617	279 (50.6)		
Reason for discontinuation from ^{177}Lu-PSMA-617			
Progressive disease	127 (23.0)		
Adverse event	54 (9.8)		
No longer clinically benefiting	36 (6.5)		
Withdrew consent (treatment)	23 (4.2)		
Investigator decision	16 (2.9)		

	^{177}Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC	BSC/BSoC only	Overall
	N=551	N=280	N=831
Death	14 (2.5)		
Patient requires care not allowed in the study	6 (1.1)		
Other	2 (0.4)		
Patient lost to follow-up	1 (0.2)		
Patients treated with BSC/BSoC	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)
Patients not treated with BSC/BSoC	18 (3.3)	79 (28.2)	97 (11.7)
Reason not treated with BSC/BSoC			
Withdrew consent (treatment)	2 (0.4)	46 (16.4)	48 (5.8)
Patient requires care not allowed in the study	0	16 (5.7)	16 (1.9)
No longer clinically benefiting	2 (0.4)	5 (1.8)	7 (0.8)
Patient lost to follow-up	0	4 (1.4)	4 (0.5)
Death	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)
Other	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)
Progressive disease	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
Investigator decision	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Adverse event	5 (0.9)	0	5 (0.6)
Protocol deviation	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Patients who discontinued from BSC/BSoC	484 (87.8)	196 (70.0)	680 (81.8)
Reason for discontinuation from BSC/BSoC			
Progressive disease	224 (40.7)	73 (26.1)	297 (35.7)
No longer clinically benefiting	72 (13.1)	50 (17.9)	122 (14.7)
Withdrew consent (treatment)	51 (9.3)	36 (12.9)	87 (10.5)
Investigator decision	39 (7.1)	9 (3.2)	48 (5.8)
Adverse event	29 (5.3)	4 (1.4)	33 (4.0)
Death	26 (4.7)	8 (2.9)	34 (4.1)
Patient requires care not allowed in the study	26 (4.7)	11 (3.9)	37 (4.5)
Other	12 (2.2)	1 (0.4)	13 (1.6)
Patient non-compliance	4 (0.7)	3 (1.1)	7 (0.8)
Patient lost to follow-up	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Protocol deviation	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Patients continuing in long-term follow-up period [b]	140 (25.4)	50 (17.9)	190 (22.9)
Patients who discontinued from study	362 (65.7)	225 (80.4)	587 (70.6)
Reason for discontinuation from study			
Death	329 (59.7)	167 (59.6)	496 (59.7)
Withdrew consent (protocol)	29 (5.3)	53 (18.9)	82 (9.9)
Patient lost to follow-up	4 (0.7)	4 (1.4)	8 (1.0)
Investigator decision	0	1 (0.4)	1 (0.1)

Source: VISION 試験-PA-Table 14.1.4

a. Patients still on treatment at the time of the data cut-off date 27-Jan-2021

b. Patients in long-term follow-up period are those that have completed, discontinued treatment or never treated and have not discontinued from the study at the time of the data cut-off date.

3.1.2.2 PSMAfore 試験

3 回目の DCO 時点の被験者の内訳を Table 3-2 に示した。

585 名がスクリーニングを受けた。スクリーニングで適格と判断され，かつその他の適格性が確認された 469 名がランダム化された。AAA617 群の 1 名は，ランダム化されて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，FAS は 468 名（AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名，以下同順）であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1）。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（97.0%，99.1%）が割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けた。AAA617 群 96/234 名（41.0%），ARSI 群 212/234 名（90.6%）が，それぞれの治験薬の投与を中止した。主な中止理由は，疾患進行（23.1%，69.7%），治験担当医師の判断（9.8%，13.2%），及び有害事象（5.6%，4.7%）であった。

また，ARSI 群では BICR により進行と判定された 173 名（PSMAfore 試験-Table 14.2-1.5b）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。クロスオーバーにより AAA617 の投与を受けた被験者のうち，3 回目の DCO 時点で 72 名が AAA617 の投与を中止し，主な中止理由は疾患進行（42 名）であった。

Table 3-2 被験者の内訳（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

Disposition Reason	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234 n (%)	ARDT N=234 n (%)	All Participants N=468 n (%)
Participants randomized	234 (100)	234 (100)	468 (100)
Treated	227 (97.0)	232 (99.1)	459 (98.1)
Not Treated	7 (3.0)	2 (0.9)	9 (1.9)
Reason for not being treated			
Participant decision	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (0.9)
Adverse event	3 (1.3)	0	3 (0.6)
Physician decision	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Protocol deviation	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Treatment ongoing *	0	20 (8.5)	20 (4.3)
Completed treatment	131 (56.0)	0	131 (28.0)
Discontinued from treatment	96 (41.0)	212 (90.6)	308 (65.8)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	54 (23.1)	163 (69.7)	217 (46.4)
Physician decision	23 (9.8)	31 (13.2)	54 (11.5)
Adverse event	13 (5.6)	11 (4.7)	24 (5.1)
Participant decision	5 (2.1)	6 (2.6)	11 (2.4)
Death	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Entered crossover treatment period		134 (57.3)	134 (28.6)
Treatment ongoing *		7 (3.0)	7 (1.5)

Disposition Reason	[177Lu]Lu-PSMA-617 N=234 n (%)	ARDT N=234 n (%)	All Participants N=468 n (%)
Completed treatment		55 (23.5)	55 (11.8)
Discontinued from treatment		72 (30.8)	72 (15.4)
Reason for discontinuation			
Progressive disease		42 (17.9)	42 (9.0)
Physician decision		17 (7.3)	17 (3.6)
Adverse event		5 (2.1)	5 (1.1)
Participant decision		5 (2.1)	5 (1.1)
Death		3 (1.3)	3 (0.6)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.1-1.2

* Ongoing at the time of the data cut-off date of 27-Feb-2024.

One participant who was randomized and treated with [177Lu]Lu-PSMA-617 is excluded from the Full Analysis Set due to PD (informed consent not obtained per due process).

3.1.2.3 A11201 試験

主要解析時点の被験者の内訳を Table 3-3 に示した。

40 名がスクリーニングを受け，^{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 30 名（タキサン既治療集団 12 名，タキサン未治療集団 18 名）が AAA617 の投与を受けた。

タキサン既治療集団では 12 名すべてが AAA617 の投与を 1 回以上受けた。このうち 9 名が投与を中止し，主な中止理由は疾患進行（8 名）であった。タキサン未治療集団では 18 名すべてが AAA617 の投与を 1 回以上受けた。このうち 7 名が投与を中止し，主な中止理由は疾患進行（4 名）及び臨床的ベネフィットなし（2 名）であった。

Table 3-3 被験者の内訳（A11201 試験，FAS，DCO：2023 年 12 月 8 日）

Disposition/Reason	post-taxane part N=12 n (%)	pre-taxane part N=18 n (%)	All N=30 n (%)
[177Lu]Lu-PSMA-617 treated			
Treated	12 (100)	18 (100)	30 (100)
Not treated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study treatment ongoing [1]	2 (16.7)	5 (27.8)	7 (23.3)
Completed study treatment	1 (8.3)	6 (33.3)	7 (23.3)
Discontinued from study treatment	9 (75.0)	7 (38.9)	16 (53.3)
Reason for discontinuation			
Adverse Event	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
No Longer Clinically Benefiting	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (6.7)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.3)
Progressive Disease	8 (66.7)	4 (22.2)	12 (40.0)

Source: A11201 試験-Table 14.1-1.3

[1] Ongoing at the time of the data cut-off date 08DEC2023

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 VISION 試験

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

FAS での人口統計学的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，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。また，rPFS の解析対象集団である PFS-FAS での人口統計学的特性も両群で同様であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.7.2）。

Table 3-4 人口統計学的特性（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only	Overall
	N=551	N=280	N=831
Age (years)			
n	551	280	831
Mean (SD)	69.7 (7.41)	70.5 (7.80)	70.0 (7.55)
Median	70.0	71.5	71.0
Min-max	48-94	40-89	40-94
Age (categorized), n (%)			
< 65 years	145 (26.3)	60 (21.4)	205 (24.7)
≥ 65 years	406 (73.7)	220 (78.6)	626 (75.3)
≥ 65-84 years	398 (72.2)	214 (76.4)	612 (73.6)
≥ 85 years	8 (1.5)	6 (2.1)	14 (1.7)
Race, n (%)			
White	486 (88.2)	235 (83.9)	721 (86.8)
Black or African American	34 (6.2)	21 (7.5)	55 (6.6)
Asian	9 (1.6)	11 (3.9)	20 (2.4)
Other [a]	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Missing	20 (3.6)	13 (4.6)	33 (4.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	11 (2.0)	3 (1.1)	14 (1.7)
Not Hispanic or Latino	471 (85.5)	240 (85.7)	711 (85.6)
Not reported	69 (12.5)	37 (13.2)	106 (12.8)
Weight (kg)			
n	535	272	807
Mean (SD)	87.99 (17.325)	88.09 (16.471)	88.02 (17.032)
Median	85.30	86.00	85.70
Min-max	54.0-160.0	52.3-147.0	52.3-160.0
Body mass index (kg/m^2)			

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only	Overall
	N=551	N=280	N=831
n	517	266	783
Mean (SD)	28.35 (5.129)	28.03 (4.689)	28.24 (4.983)
Median	27.72	27.39	27.68
Min-max	17.0-48.4	20.3-44.6	17.0-48.4
ECOG performance status [b], n (%)			
0-1	510 (92.6)	258 (92.1)	768 (92.4)
2	41 (7.4)	22 (7.9)	63 (7.6)

Source: VISION 試験-PA-Table 14.1.7.1

a. Other includes Native Hawaiian or Other Pacific Islander, American Indian or Alaska Native and more than one race reported.

b. ECOG performance status was not collected at the time of screening and was only captured as the categories 0-1 vs. 2 on the enrollment CRF page.

FAS でのベースラインの疾患特性は両群で同様であった。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。また，PFS-FAS のベースラインの疾患特性も両群で同様であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.8.2）。

Table 3-5 ベースラインの疾患特性（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+ BSC/BSoC	BSC/BSoC only	Overall
	N=551	N=280	N=831
Time since initial cancer diagnosis (years)			
n	551	280	831
Mean (SD)	8.34 (5.509)	8.91 (5.820)	8.53 (5.618)
Median	7.42	7.37	7.42
Min-max	0.9-28.9	0.7-26.2	0.7-28.9
Initial histopathological classification, n (%)			
Adenocarcinoma	497 (90.2)	258 (92.1)	755 (90.9)
Neuroendocrine	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Unknown	47 (8.5)	20 (7.1)	67 (8.1)
Other	6 (1.1)	2 (0.7)	8 (1.0)
Initial histopathological grade, n (%)			
Grade 1	11 (2.0)	2 (0.7)	13 (1.6)
Grade 2	7 (1.3)	5 (1.8)	12 (1.4)
Grade 3	38 (6.9)	11 (3.9)	49 (5.9)
Grade 3-4	15 (2.7)	10 (3.6)	25 (3.0)
Grade 4	53 (9.7)	33 (11.8)	86 (10.4)
Grade 5	63 (11.5)	38 (13.6)	101 (12.2)
Unknown	361 (65.9)	181 (64.6)	542 (65.5)
Initial Gleason score, categorized, n (%)			

	^{177}Lu-PSMA-617+ BSC/BSoC	BSC/BSoC only	Overall
	N=551	N=280	N=831
2-3	4 (0.7)	0	4 (0.5)
4-7	181 (32.8)	86 (30.7)	267 (32.1)
8-10	324 (58.8)	170 (60.7)	494 (59.4)
Unknown	42 (7.6)	24 (8.6)	66 (7.9)
Staging at initial diagnosis, n (%)			
I	9 (1.6)	3 (1.1)	12 (1.5)
IA	0	1 (0.4)	1 (0.1)
IB	3 (0.5)	4 (1.4)	7 (0.8)
II	26 (4.7)	10 (3.6)	36 (4.4)
IIA	19 (3.5)	8 (2.9)	27 (3.3)
IIB	22 (4.0)	11 (3.9)	33 (4.0)
III	25 (4.6)	11 (3.9)	36 (4.4)
IIIA	23 (4.2)	9 (3.2)	32 (3.9)
IIIB	38 (6.9)	14 (5.0)	52 (6.3)
IIIC	2 (0.4)	5 (1.8)	7 (0.8)
IV	73 (13.3)	44 (15.8)	117 (14.1)
IVA	10 (1.8)	6 (2.2)	16 (1.9)
IVB	21 (3.8)	13 (4.7)	34 (4.1)
Unknown	277 (50.5)	140 (50.2)	417 (50.4)
Baseline target lesions, n (%)			
Yes	279 (50.6)	140 (50.0)	419 (50.4)
No	272 (49.4)	140 (50.0)	412 (49.6)
Baseline non-target lesions, n (%)			
Yes	429 (77.9)	212 (75.7)	641 (77.1)
No	122 (22.1)	68 (24.3)	190 (22.9)
Total sum of target lesion diameters (mm)			
n	279	140	419
Mean (SD)	58.5 (46.39)	58.6 (44.91)	58.5 (45.85)
Median	45.0	46.2	45.0
Min-max	10-351	10-249	10-351
Site of disease (target and non-target lesions) [a], n (%)			
Lung			
Yes	49 (8.9)	28 (10.0)	77 (9.3)
No	502 (91.1)	252 (90.0)	754 (90.7)
Liver			
Yes	63 (11.4)	38 (13.6)	101 (12.2)
No	488 (88.6)	242 (86.4)	730 (87.8)
Lymph node			
Yes	274 (49.7)	141 (50.4)	415 (49.9)
No	277 (50.3)	139 (49.6)	416 (50.1)
Bone			
Yes	504 (91.5)	256 (91.4)	760 (91.5)
No	47 (8.5)	24 (8.6)	71 (8.5)
Baseline PSA doubling time (months) [b]			

	^{177}Lu-PSMA-617+ BSC/BSoC	BSC/BSoC only	Overall
	N=551	N=280	N=831
n	269	131	400
Mean (SD)	3.19 (5.325)	4.30 (9.050)	3.56 (6.783)
Median	2.37	2.60	2.43
Min-max	0.0-74.4	0.0-93.1	0.0-93.1
Baseline PSA doubling time (categorized), n (%)			
Stable, non-increasing or decreasing	8 (3.0)	4 (3.1)	12 (3.0)
≤ 6 months	245 (91.1)	115 (87.8)	360 (90.0)
> 6 months	16 (5.9)	12 (9.2)	28 (7.0)
Baseline PSA (ng/mL)			
n	551	280	831
Mean (SD)	288.4 (675.81)	387.6 (936.97)	321.8 (774.57)
Median	77.5	74.6	76.0
Min-max	0-6988	0-8995	0-8995
Baseline ALP (IU/L)			
n	547	278	825
Mean (SD)	153.7 (183.68)	150.3 (168.06)	152.6 (178.48)
Median	105.0	94.5	101.0
Min-max	17-2524	28-1355	17-2524
Baseline LDH (IU/L)			
n	550	279	829
Mean	286.4 (283.93)	297.5 (261.74)	290.1 (276.55)
Median	221.0	224.0	223.0
Min-max	88-5387	105-2693	88-5387

Source: VISION 試験-PA-Table 14.1.8.1

a. Bone site of disease was based on data collected on target and/or non-target lesion or bone scan assessments.

b. Baseline PSA doubling time was derived for each patient as the natural log 2 divided by the sum of the fixed and random slopes of the random coefficient linear model between natural log of PSA and time of PSA measurement (in months). Patients with at least 3 PSA values prior to and at the time of screening were included in the model.

癌治療歴

VISION 試験では，手術，放射線療法，及び薬物治療による癌治療歴は，FAS 及び PFS-FAS のいずれでも両群で同様であった。

FAS の 43.2%（AAA617+BSC/BSoC 群 42.8%，BSC/BSoC 群 43.9%，以下同順）の被験者で前立腺癌治療を目的とした手術歴があった（VISION 試験-PA-Table 14.1.11.1）。

FAS での放射線療法歴は両群で同様であった。大部分の被験者（75.3%，77.5%）で前立腺癌に関連した放射線療法を受けており，放射線療法が最も多く実施された部位は前立腺（44.6%，43.9%）であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.12.1）。

抗腫瘍薬物治療歴は両群で同様であった。すべての被験者で抗腫瘍薬物治療歴があり，前治療レジメン数の平均値（標準偏差）は AAA617+BSC/BSoC 群で 5.2（2.0），BSC/BSoC 群で 5.4（2.2）

（以下同順）であり，いずれも約 8 割の被験者（78.6%，80.0%）で 4 レジメン以上の治療を受けていた。すべての被験者がタキサン系薬剤による前治療を受けており，レジメン数別の内訳は 1 レジメンが 59.0%，55.7%，2 レジメンが 39.9%，43.6%，3 レジメン以上が 1.1%，0.7%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，すべての被験者で ARSI による前治療を受けており，1 レジメンが 54.1%，45.7%，2 レジメンが 38.7%，45.7%，3 レジメン以上が 7.3%，8.6%であった。高頻度にみられた薬剤別による治療歴は，アビラテロンが 72.1%，78.6%，エンザルタミドが 71.7%，73.6%であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.13.1）。

PFS-FAS での手術歴，放射線療法歴，及び薬物治療歴はいずれも FAS と同様であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.11.2，Table 14.1.12.2，Table 14.1.13.2）。

BSC/BSoC として実施された併用療法

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。また，ARSI を除き BSC/BSoC として高頻度に使用された薬剤は，リュープロレリン（72.4%，62.9%），オンダンセトロン（50.7%，16.6%），アセトアミノフェン（38.0%，42.9%），デノスマブ（34.8%，39.0%），プレドニゾン（34.0%，37.6%）であり，オンダンセトロンを除いて概ね両群で同程度であった（VISION 試験-PA-Table 14.3.5.6.1，Table 14.3.5.6.7）。

治験薬の投与中止後の後治療

AAA617+BSC/BSoC 群の 28.1%，BSC/BSoC 群の 34.6%が後治療として抗腫瘍薬物治療を受けた。最も高頻度に実施された後治療はカバジタキセル（AAA617+BSC/BSoC 群 14.9%，BSC/BSoC 群 18.9%，以下同順），次いでカルボプラチン（6.4%，8.9%），ドセタキセル（4.9%，3.6%），塩化ラジウム（^{223}Ra）（2.5%，5.4%）であった。また，AAA617+BSC/BSoC 群の 8.9%，BSC/BSoC 群の 11.1%が治験薬の投与中止後に放射線療法を受けた（VISION 試験-PA-Table 14.3.12，Table 14.3.13）。

3.1.3.2 PSMAfore 試験

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

FAS での人口統計学的特性は，ECOG PS スコア 0 の被験者割合が AAA617 群（62.4%）で ARSI 群（49.6%）より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。

Table 3-6 人口統計学的特性（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

Characteristic Categories/Statistics	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234	ARDT N=234	All Participants N=468
Age (years)			
n	234	234	468
Mean (SD)	71.0 (8.70)	71.9 (7.65)	71.4 (8.19)
Median	71.0	72.0	72.0
Min-Max	43-94	53-91	43-94
Age group -n (%)			
< 65 years	50 (21.4)	44 (18.8)	94 (20.1)
>= 65 years	184 (78.6)	190 (81.2)	374 (79.9)
Race -n (%)			
Asian	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
Black or African American	7 (3.0)	5 (2.1)	12 (2.6)
White	212 (90.6)	214 (91.5)	426 (91.0)
Unknown	14 (6.0)	13 (5.6)	27 (5.8)
Ethnicity -n (%)			
Hispanic or Latino	14 (6.0)	15 (6.4)	29 (6.2)
Not Hispanic or Latino	174 (74.4)	186 (79.5)	360 (76.9)
Not Reported	38 (16.2)	28 (12.0)	66 (14.1)
Unknown	8 (3.4)	5 (2.1)	13 (2.8)
ECOG performance status -n (%)			
0	146 (62.4)	116 (49.6)	262 (56.0)
1	86 (36.8)	114 (48.7)	200 (42.7)
Missing	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (1.3)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.1-4.1

Race/ethnicity data is not collected for some countries.

ECOG performance status is the last available value on or before randomization date.

ベースラインの疾患特性は両群で同様であった。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。

Table 3-7 ベースラインの疾患特性（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

Disease history	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234	ARDT N=234	All Participants N=468
Stage at initial diagnosis -n (%)			
I	13 (5.6)	8 (3.4)	21 (4.5)
II	25 (10.7)	38 (16.2)	63 (13.5)
III	65 (27.8)	52 (22.2)	117 (25.0)
IV	105 (44.9)	105 (44.9)	210 (44.9)
Missing	26 (11.1)	31 (13.2)	57 (12.2)
Stage at time of study entry -n (%)			

Disease history	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234	ARDT N=234	All Participants N=468
IV	234 (100)	234 (100)	468 (100)
Initial Gleason score -n (%)			
3	0	2 (0.9)	2 (0.4)
4	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (0.9)
5	4 (1.7)	1 (0.4)	5 (1.1)
6	15 (6.4)	11 (4.7)	26 (5.6)
7	69 (29.5)	95 (40.6)	164 (35.0)
8	46 (19.7)	46 (19.7)	92 (19.7)
9	76 (32.5)	55 (23.5)	131 (28.0)
10	15 (6.4)	9 (3.8)	24 (5.1)
Missing	8 (3.4)	12 (5.1)	20 (4.3)
Bone involvement at study entry -n (%)			
Yes	205 (87.6)	203 (86.8)	408 (87.2)
No	29 (12.4)	31 (13.2)	60 (12.8)
Number of metastatic sites -n (%)			
0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
1	115 (49.1)	120 (51.3)	235 (50.2)
2	68 (29.1)	55 (23.5)	123 (26.3)
3	28 (12.0)	40 (17.1)	68 (14.5)
4	15 (6.4)	14 (6.0)	29 (6.2)
5	7 (3.0)	4 (1.7)	11 (2.4)
> 5	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Metastatic sites -n (%)			
Soft tissue	129 (55.1)	126 (53.8)	255 (54.5)
Bone	205 (87.6)	203 (86.8)	408 (87.2)
Visceral	96 (41.0)	100 (42.7)	196 (41.9)
Lung	21 (9.0)	23 (9.8)	44 (9.4)
Liver	13 (5.6)	7 (3.0)	20 (4.3)
Lung or Liver	32 (13.7)	26 (11.1)	58 (12.4)
Adrenal	12 (5.1)	1 (0.4)	13 (2.8)
CNS	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Other [1]	68 (29.1)	81 (34.6)	149 (31.8)
Skin	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lymph nodes	76 (32.5)	73 (31.2)	149 (31.8)
None	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Types of soft tissue lesions at baseline -n (%) [2]			
Target only	24 (10.3)	25 (10.7)	49 (10.5)
Non-target only	39 (16.7)	39 (16.7)	78 (16.7)
Both target and non-target	58 (24.8)	62 (26.5)	120 (25.6)
None [3]	113 (48.3)	108 (46.2)	221 (47.2)
Time since initial diagnosis of prostate cancer (years)			
n	234	234	468
Mean (SD)	7.51 (5.995)	7.94 (5.626)	7.72 (5.811)
Median	5.45	6.80	6.30

Disease history	[177Lu]Lu-PSMA-617 N=234	ARDT N=234	All Participants N=468
Q1-Q3	2.80-10.60	3.20-10.90	3.10-10.85
Min-Max	0.6-28.6	0.7-27.8	0.6-28.6
Time from initial diagnosis to first recurrence/progression (years)			
n	232	231	463
Mean (SD)	3.95 (4.056)	3.82 (3.546)	3.88 (3.807)
Median	2.50	2.60	2.50
Q1-Q3	1.10-5.30	1.20-5.50	1.10-5.30
Min-Max	0.0-19.3	0.0-19.0	0.0-19.3
Time since most recent relapse/ progression to randomization (months)			
n	234	233	467
Mean (SD)	1.92 (1.917)	2.41 (4.638)	2.16 (3.551)
Median	1.40	1.50	1.50
Q1-Q3	0.80-2.30	0.90-2.70	0.90-2.50
Min-Max	0.0-16.4	0.2-49.9	0.0-49.9

Source: PSMAfore 試験-Table 14.1-5.1

[1] Other visceral includes any metastatic site other than bone, lung, liver, adrenal, CNS, skin, and lymph nodes. Each lymph node is counted as a separate metastatic site.

[2] Derived from investigator tumor assessment RECIST CRF pages.

[3] No soft tissue lesions present at baseline.

One participant had first progression reported before initial diagnosis and three participants had their most recent progression reported after randomization date.

癌治療歴

前治療歴は両群で同様であった。すべての被験者で抗腫瘍薬物治療歴があり，最も頻度の高かった前治療レジメン数はいずれの群でも 2 レジメン（AAA617 群 50.9%，ARSI 群 50.4%，以下同順）であった。高頻度にみられた薬剤別の ARSI による治療歴は，アビラテロンが 38.9%，44.4%，エンザルタミドが 40.6%，35.9%であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.2，Table 14.1-7.3）。

いずれの群でも大部分の被験者（64.1%，73.5%）で放射線療法を受けていた。実施部位は前立腺が最も多かった（35.5%，35.0%）（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.4）。

手術歴は両群で同様であった。生検以外の手術歴は，AAA617 群 35.0%，ARSI 群 41.0%であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.5）。

治験薬の投与中止後の後治療

236 名（50.4%）［AAA617 群 131 名（56.0%），ARSI 群 105 名（44.9%）］が治験薬の投与中止後に 1 回以上の抗腫瘍薬物治療を受けた。また，ARSI 群のうち AAA617 にクロスオーバーした被験者では 61/134 名（45.5%）が治験薬の投与中止後に抗腫瘍薬物治療を受けた。最も高頻度に実施された後治療は，ドセタキセル（AAA617 群 45.3%，ARSI 群 39.7%，AAA617 へのクロス

オーバー40.3%，以下同順）であり，次いでカバジタキセル（12.4%，13.2%，13.4%）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-16.3）。また，AAA617 群の 18.8%，ARSI 群の 17.5%，AAA617 へのクロスオーバーの 14.9%が治験薬の投与中止後に放射線療法を受けた（PSMAfore 試験-Table 14.2-16.5）。

3.1.3.3 A11201 試験

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

本試験は日本で実施され，すべての被験者はアジア人であり，全員日本人であった。年齢の中央値（範囲）はタキサン既治療集団で 69.5（50～77）歳，タキサン未治療集団で 73.0（60～82）歳であった。ECOG PS スコア 0 の被験者の割合は，タキサン既治療集団で 91.7%，タキサン未治療集団で 77.8%であった。

Table 3-8 人口統計学的特性（A11201 試験，FAS，DCO：2023 年 12 月 8 日）

Characteristic Categories/Statistics	post-taxane part N=12	pre-taxane part N=18	All N=30
Age (years)			
n	12	18	30
Mean (SD)	67.0 (8.70)	72.7 (4.78)	70.4 (7.07)
Median	69.5	73.0	72.0
Q1-Q3	60.5-73.0	72.0-75.0	68.0-75.0
Min-Max	50-77	60-82	50-82
Age group -n (%)			
< 65 years	4 (33.3)	1 (5.6)	5 (16.7)
>= 65 years	8 (66.7)	17 (94.4)	25 (83.3)
Race -n (%)			
Asian	12 (100)	18 (100)	30 (100)
Weight (kg)			
n	12	18	30
Mean (SD)	74.62 (7.714)	66.70 (11.032)	69.87 (10.463)
Median	73.75	65.25	71.60
Q1-Q3	70.60-76.25	61.50-73.50	64.60-76.10
Min-Max	65.4-95.8	47.4-87.1	47.4-95.8
BMI (kg/m2)			
n	12	18	30
Mean (SD)	26.43 (2.731)	24.06 (3.444)	25.00 (3.343)
Median	25.51	24.09	24.71
Q1-Q3	24.54-27.75	22.53-26.42	23.67-26.81
Min-Max	23.7-32.4	17.0-30.1	17.0-32.4
ECOG performance status -n (%)			
0	11 (91.7)	14 (77.8)	25 (83.3)
1	1 (8.3)	4 (22.2)	5 (16.7)

Source: A11201 試験-Table 14.1-4.1

初回診断からの期間の平均値（標準偏差）はタキサン既治療集団で 74.98（63.157）ヵ月，タキサン未治療集団で 43.48（29.619）ヵ月であった。いずれの集団でも，ベースライン時にすべての被験者が軟部組織の標的病変を有していた。内臓転移はタキサン既治療集団では 6 名（50.0%）に，タキサン未治療集団では 4 名（22.2%）に認められ，このうち肝転移はタキサン既治療集団の 1 名（8.3%）で認められ，タキサン未治療集団では認められなかった。

Table 3-9 ベースラインの疾患特性（A11201 試験，FAS，DCO：2023 年 12 月 8 日）

Disease history	post-taxane part N=12	pre-taxane part N=18	All N=30
Stage at initial diagnosis -n (%)			
II	2 (16.7)	0	2 (6.7)
III	2 (16.7)	3 (16.7)	5 (16.7)
IV	8 (66.7)	15 (83.3)	23 (76.7)
Missing	0	0	0
Stage at time of study entry -n (%)			
IV	12 (100)	18 (100)	30 (100)
Missing	0	0	0
Initial Gleason score -n (%)			
4	0	1 (5.6)	1 (3.3)
7	2 (16.7)	1 (5.6)	3 (10.0)
8	3 (25.0)	4 (22.2)	7 (23.3)
9	4 (33.3)	12 (66.7)	16 (53.3)
10	2 (16.7)	0	2 (6.7)
Missing	1 (8.3)	0	1 (3.3)
Bone involvement at study entry -n (%)			
Yes	10 (83.3)	15 (83.3)	25 (83.3)
No	2 (16.7)	3 (16.7)	5 (16.7)
Missing	0	0	0
Number of metastatic sites -n (%)			
1	6 (50.0)	9 (50.0)	15 (50.0)
2	3 (25.0)	6 (33.3)	9 (30.0)
3	0	2 (11.1)	2 (6.7)
4	2 (16.7)	1 (5.6)	3 (10.0)
5	1 (8.3)	0	1 (3.3)
Metastatic sites -n (%)			
Soft tissue	7 (58.3)	13 (72.2)	20 (66.7)
Bone	10 (83.3)	14 (77.8)	24 (80.0)
Visceral	6 (50.0)	4 (22.2)	10 (33.3)
Lung	1 (8.3)	2 (11.1)	3 (10.0)
Liver	1 (8.3)	0	1 (3.3)
Lung or Liver	2 (16.7)	2 (11.1)	4 (13.3)
Adrenal	1 (8.3)	0	1 (3.3)

Disease history	post-taxane part N=12	pre-taxane part N=18	All N=30
Other [1]	5 (41.7)	3 (16.7)	8 (26.7)
Lymph nodes	4 (33.3)	9 (50.0)	13 (43.3)
Type of soft tissue lesions at baseline [2] -n (%)			
Target only	6 (50.0)	7 (38.9)	13 (43.3)
Both target and non-target	6 (50.0)	11 (61.1)	17 (56.7)
None [3]	0	0	0
Time since initial diagnosis of prostate cancer (months)			
n	11	18	29
Mean (SD)	74.98 (63.157)	43.48 (29.619)	55.43 (46.895)
Median	42.50	28.20	39.20
Q1-Q3	34.30-112.40	21.00-66.40	25.80-74.90
Min-Max	18.0-199.1	11.9-111.5	11.9-199.1
Time from initial diagnosis to first recurrence/progression (months)			
n	10	18	28
Mean (SD)	21.05 (18.997)	23.00 (17.068)	22.30 (17.454)
Median	15.70	21.05	20.90
Q1-Q3	6.60-28.00	11.10-26.50	6.80-27.80
Min-Max	4.9-65.6	4.2-59.9	4.2-65.6
Time since most recent relapse/ progression (months)			
n	11	18	29
Mean (SD)	2.21 (0.730)	5.78 (11.126)	4.42 (8.857)
Median	2.00	2.45	2.10
Q1-Q3	1.80-2.40	1.40-5.00	1.60-3.70
Min-Max	1.5-4.2	0.8-49.1	0.8-49.1
Baseline PSA (ug/L)			
n	12	18	30
Mean (SD)	86.8235 (78.12387)	54.4859 (94.63689)	67.4209 (88.45812)
Median	64.1300	26.3390	40.2000
Q1-Q3	29.6650-128.8150	5.1800-54.5000	13.0200-82.9900
Min-Max	0.052-259.000	0.087-405.000	0.052-405.000
Baseline PSA doubling time (months) [4]			
n	6	10	16
Mean (SD)	4.78 (7.211)	5.03 (4.567)	4.93 (5.465)
Median	2.10	3.70	2.92
Q1-Q3	1.54-2.70	1.27-6.11	1.41-5.97
Min-Max	0.8-19.4	1.1-16.2	0.8-19.4
Baseline PSA doubling time (categorized) -n (%)			
<=6 months	5 (41.7)	7 (38.9)	12 (40.0)
>6 months	1 (8.3)	3 (16.7)	4 (13.3)
Missing	6 (50.0)	8 (44.4)	14 (46.7)
Baseline ALP (U/L)			
n	12	18	30

Disease history	post-taxane part N=12	pre-taxane part N=18	All N=30
Mean (SD)	85.3 (36.82)	104.7 (57.10)	97.0 (50.19)
Median	79.5	88.5	85.5
Q1-Q3	50.5-111.0	68.0-110.0	65.0-110.0
Min-Max	42-158	56-292	42-292
Baseline LDH (U/L)			
N	12	18	30
Mean (SD)	352.3 (238.04)	226.1 (72.11)	276.6 (168.80)
Median	260.0	210.5	223.0
Q1-Q3	218.5-344.0	201.0-228.0	202.0-274.0
Min-Max	174-925	157-490	157-925

Source: A11201 試験-Table 14.1-4.2

[1] Other visceral includes any metastatic site other than soft tissue, bone, lung, liver, adrenal, CNS, skin, and lymph nodes.

[2] Derived from tumor assessment RECIST CRF pages.

[3] No soft tissue lesions present at baseline.

[4] Baseline PSA doubling time was derived for each participant as the natural log 2 divided by the sum of the fixed and random slopes of the random coefficient linear model between natural log of PSA and time of PSA measurement (in months). Participants with at least 3 PSA values prior to and at the time of screening were included in the model.

癌治療歴

全体で 15 名（50.0%）に放射線療法歴があった［タキサン既治療集団 7 名（58.3%），タキサン未治療集団 8 名（44.4%）］。

全体で 23 名（76.7%）に手術歴があった［タキサン既治療集団 12 名（100%），タキサン未治療集団 11 名（61.1%）］（A11201 試験-Table 14.1-4.5）。

すべての被験者で薬物治療歴があった。最も頻度の高かった前治療レジメン数は，タキサン既治療集団では 6 レジメン（4 名，33.3%），タキサン未治療集団では 2 レジメン（8 名，44.4%）であった。タキサン既治療集団では，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，いずれの集団でもすべての被験者で ARSI を含むレジメンによる治療歴があり，薬剤別の治療歴は，タキサン既治療集団ではアビラテロンが 75.0%，エンザルタミドが 66.7%，アパルタミド及びダロルタミドが各 16.7%であり，タキサン未治療集団ではエンザルタミドが 55.6%，アビラテロンが 33.3%，アパルタミドが 16.7%，ダロルタミドが 5.6%であった（A11201 試験-Table 14.1-4.6，Table 14.1-4.8）。

BSC/BSoC として使用された併用薬

タキサン既治療集団のすべての被験者で 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）であった。また，高頻度に

使用された薬剤は，プレドニゾロン（66.7%），デノスマブ（41.7%），ゴセレリン及びリュープロレリン（各 33.3%）であった（A11201 試験-Table 14.3-4.4）。

治験薬の投与中止後の後治療

タキサン既治療集団では，6 名（50.0%）が治験薬の投与中止後に抗腫瘍薬物治療を受けた。最も高頻度に実施された後治療は，シスプラチン（25.0%）であり，次いでデキサメタゾン，デノスマブ，リュープロレリン，カバジタキセル，及びエトポシド（各 16.7%）であった。また，4 名（33.3%）が治験薬の投与中止後に放射線療法を受けた。

タキサン未治療集団では，7 名（38.9%）が 治験薬の投与中止後に抗腫瘍薬物治療を受けた。最も高頻度に実施された後治療はドセタキセル（22.2%，4 名）であった。その他の薬剤の投与割合はいずれも 5.6%（1 名）であった。また，4 名（22.2%）が治験薬の投与中止後に放射線療法を受けた（A11201 試験-Table 14.2-5.1，Table 14.2-5.3）。

3.1.4 治験実施計画書からの逸脱

3.1.4.1 VISION 試験

治験実施計画書からの逸脱は，AAA617+BSC/BSoC 群 279 名（50.6%），BSC/BSoC 群 108 名（38.6%）に認められた。最も多く認められたのは，試験手順又は評価（AAA617+BSC/BSoC 群 23.2%，BSC/BSoC 群 15.0%，以下同順）で，次いで選択・除外基準（20.1%，15.7%），及び同意（8.9%，9.3%）であった。高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が rPFS 及び OS 評価に及ぼす影響を，それぞれ 3.2.1.1.3 項及び 3.2.2.1.3 項で述べた。

Table 3-10 治験実施計画書からの逸脱（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+ BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC only N=280 n (%)
At least one major protocol deviation	279 (50.6)	108 (38.6)
Study procedure or assessment	128 (23.2)	42 (15.0)
Inclusion/exclusion criteria	111 (20.1)	44 (15.7)
Informed consent	49 (8.9)	26 (9.3)
Study medication	37 (6.7)	2 (0.7)
Randomization procedure	28 (5.1)	7 (2.5)
Serious AEs reporting (delayed reporting)	20 (3.6)	5 (1.8)
Other [1]	13 (2.4)	1 (0.4)
Patient visit completion or timing	10 (1.8)	16 (5.7)
Excluded concomitant medication	4 (0.7)	11 (3.9)

Source: VISION 試験-PA-Table 14.1.5.1

A patient may be counted in multiple categories.

[1] Other included: Use of non-EC/IRB approved documentation (N=8), Lack of delegation and/or training documentation for physical performing assessments (N=3), Other GCP documentation deviations (N=2), Repeated screening of patient who previously screen failed (N=1).

COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱

本試験への被験者の組入れは 2019 年 10 月 23 日に完了した。AAA617 の最終投与日は，COVID-19 の世界的な流行開始（2020 年 3 月）後の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日であった。

COVID-19 に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱は，BSC/BSoC 群（1.4%）より AAA617+BSC/BSoC 群（8.3%）で多く認められ，主に COVID-19 パンデミック期間中の画像検査来院又は評価の未実施であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.5.1.1）。この群間差は，AAA617+BSC/BSoC 群での治験薬投与期間が長かったことによる可能性が考えられた。

3.1.4.2 PSMAfore 試験

治験実施計画書からの逸脱は，AAA617 群 202 名（86.3%），ARSI 群 185 名（79.1%）に認められた。最も多く認められたのは，その他の GCP 不遵守（ランダム化因子の誤り，バイオマーカー検討等の収集，COVID-19 以外の理由による来院逸脱等）（AAA617 群 73.1%，ARSI 群 71.8%，以下同順）で，次いで治験薬投与（29.9%，3.0%），及び治験中止手順の不履行（20.1%，8.1%）であった。高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が rPFS 及び OS 評価に及ぼす影響を，それぞれ 3.2.1.2.3 項及び 3.2.2.2.3 項で述べた。

Table 3-11 治験実施計画書からの逸脱（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	ARDT	All Participants
	N=234	N=234	N=468
Category	n (%)	n (%)	n (%)
Any protocol deviation	202 (86.3)	185 (79.1)	387 (82.7)
Other GCP deviation	171 (73.1)	168 (71.8)	339 (72.4)
Treatment deviation	70 (29.9)	7 (3.0)	77 (16.5)
Participant not withdrawn as per protocol	47 (20.1)	19 (8.1)	66 (14.1)
Any exclusion criteria deviation	14 (6.0)	13 (5.6)	27 (5.8)
Any inclusion criteria deviation	7 (3.0)	16 (6.8)	23 (4.9)
Prohibited concomitant medication	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.6)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.1-3.1

Numbers (n) represent counts of participants.

A participant with multiple protocol deviations within a category is counted only once in the category.

Participants may have protocol deviations in more than one protocol deviation category.

Deviations within each category are sorted by descending frequency in All Participants column.

For ARDT participants who crossed over include only those deviations that occurred prior to start of crossover treatment.

For re-screened participants, any deviations recorded during initial screening are excluded.

COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱

本試験は 2021 年 6 月に開始した。治験実施計画書初版に COVID-19 に関連する実施手順を含めた。2024 年 2 月 27 日の DCO 時点で，COVID-19 に関連した治験実施計画書からの逸脱の割合は，AAA617 群 5.1%，ARSI 群 6.0%と両群で同様であった。主な内訳は COVID-19 による健康状態，あるいは COVID-19 によるロックダウン又は検疫であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-3.2）。

治験薬の製造中断による治験実施計画書からの逸脱

本試験では，治験薬の製造が中断したことによる治験実施計画書からの逸脱が，AAA617 群 72/227 名（31.7%），クロスオーバーによる AAA617 投与を受けた被験者 18/134 名（13.4%）に認められた。治験薬の製造中断が rPFS 評価に及ぼす影響を 3.2.1.2.3 項で述べた。

Table 3-12 治験薬の製造中断による治験実施計画書からの逸脱（PSMAfore 試験，Lu-PSMA-617 safety set，DCO：2024 年 2 月 27 日）

Category	Randomized [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Participants N=227 n (%)	Crossover [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Participants N=134 n (%)	All [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Participants N=361 n (%)
Any protocol deviation/issue due to production halt	72 (31.7)	18 (13.4)	90 (24.9)
Participant not withdrawn as per protocol	42 (18.5)	5 (3.7)	47 (13.0)
Treatment deviation	26 (11.5)	7 (5.2)	33 (9.1)
Other GCP deviation	8 (3.5)	6 (4.5)	14 (3.9)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.1-3.3
Numbers (n) represent counts of participants.
A participant with multiple protocol deviations within a category is counted only once in the category.
Participants may have protocol deviations in more than one protocol deviation category.
Deviations are sorted by descending frequency in All ^{177}Lu-PSMA-617 column.

3.1.4.3 A11201 試験

治験実施計画書からの逸脱は，タキサン既治療集団で 2/12 名（16.7%），タキサン未治療集団で 7/18 名（38.9%）に認められた。

タキサン既治療集団では，投与逸脱及び GCP 逸脱が各 1 名であった。タキサン未治療集団では，投与逸脱が 3 名，GCP 逸脱が 2 名，選択基準及び除外基準が各 1 名であった（A11201 試験-Table 14.1-3.1）。

COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱

本試験は 2022 年 1 月に開始した。治験実施計画書初版に COVID-19 に関連する実施手順を含めた。COVID-19 に関連した治験実施計画書からの逸脱は 1 名（タキサン未治療集団）に認められ，

逸脱の内容は「COVID-19 による健康状態のために組入れから 28 日以内にサイクル 1 の投与が開始されなかった」であった（A11201 試験-Table 14.1-3.2）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 rPFS

3.2.1.1 VISION 試験

VISION 試験では rPFS は主要評価項目であり，alternate primary endpoints の一つであった。

3.2.1.1.1 主要解析の結果

PFS-FAS を対象に rPFS 主要解析を実施した結果，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意な延長が認められ，本試験の主要目的が達成された。

rPFS イベントは，AAA617+BSC/BSoC 群で 254 名［66.0%（画像診断による進行 171 名，死亡 83 名）］，BSC/BSoC 群で 93 名［47.4%（画像診断による進行 59 名，死亡 34 名）］に認められた。rPFS の中央値（99.2% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 8.7（7.9，10.8）ヵ月，BSC/BSoC 群で 3.4（2.4，4.0）ヵ月であり，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）］。

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 3-1）。

rPFS の追跡調査期間の中央値は群間で異なった（AAA617+BSC/BSoC 群 16.4 ヵ月，BSC/BSoC 群 3.9 ヵ月）。

Table 3-13 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]

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
	N=385	N=196
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]		
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: VISION 試験-PA-Table 14.2.2.1

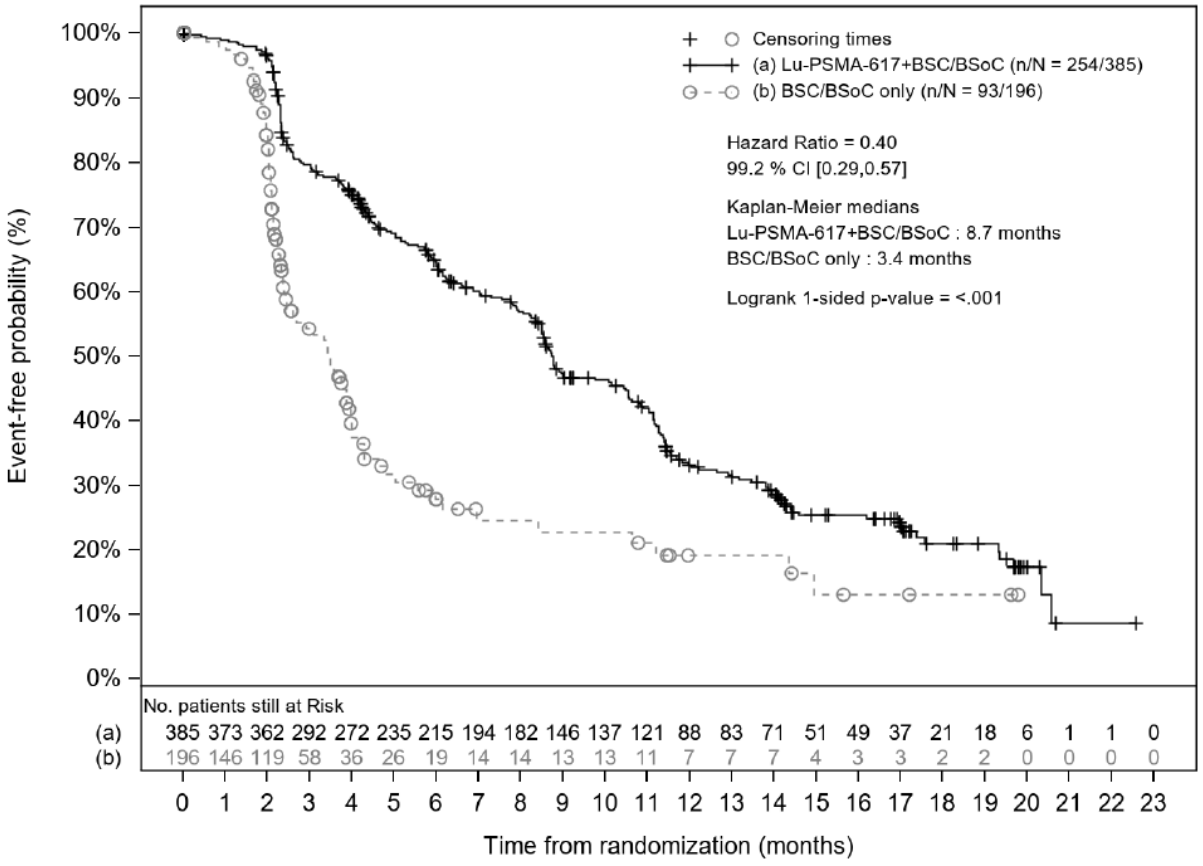
[1] Patients censored without adequate post-baseline evaluations or adequate baseline assessment.

[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 3-1 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）



Source: VISION 試験-PA-Figure 14.2.2.1

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.

3.2.1.1.2 感度分析

rPFS について以下の感度分析を実施した。また，COVID-19 による rPFS への影響を評価した感度分析も実施した。感度分析では正式な仮説検定は実施しなかった。

Table 3-14 rPFS の感度分析（VISION 試験）

Sensitivity Analysis	内容
Sensitivity Analysis 1	rPFS イベントに以下を追加した解析 ・評価実施状況にかかわらず，イベントが観測された場合はイベントに含めた ・PCWG3 基準に基づき，以下のいずれかによる骨スキャンでの PD をイベントに含めた - Week 8 に進行が認められ，Week 16 に確定：投与後の初回スキャンで新たな病変が 2 つ以上認められ，次回のスキャンで 2 つ以上の追加病変を確認した（2+2 rule）。

Sensitivity Analysis	内容
	- Week 16 以降に進行が認められ，確定なし：2 回目以降のスキャンで，初回スキャンと比較して新たな病変が 2 つ以上認められた。 ・中央判定で読影されず長期追跡調査の CRF に記録されたスキャンを含めて，本試験で収集されたすべての画像診断による進行及び死亡を含めた
Sensitivity Analysis 2	新たな抗腫瘍療法の開始後の死亡を新たな治療の開始日で打切りと扱った解析
Sensitivity Analysis 3	rPFS の定義を，治験薬の初回投与日から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までの期間とした解析
Sensitivity Analysis 4	実施医療機関の判定に基づく解析
Sensitive Analysis 1 related to COVID-19	COVID-19 関連死を死亡前の適切な最終評価時点で打切りと扱った解析
Sensitive Analysis 2 related to COVID-19	rPFS に関する Sensitivity Analysis 1 で，COVID-19 関連死を死亡日で打切りと扱った解析

これらの感度分析の結果はいずれもハザード比が 1 未満であり（Table 3-15），rPFS 主要解析結果の頑健性が認められた。また，COVID-19 による rPFS 解析結果への影響はないことが示された。

Table 3-15 rPFS の感度分析の要約（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [99.2% CI] [a, b]
	Events/N (%)	Median Time [99.2% CI] (months)	Events/N (%)	Median Time [99.2% CI] (months)	
Primary Analysis	254/385 (66.0)	8.7 [7.9, 10.8]	93/196 (47.4)	3.4 [2.4, 4.0]	0.40 [0.29, 0.57]
Sensitivity Analysis 1	332/385 (86.2)	7.6 [5.9, 8.7]	159/196 (81.1)	3.4 [2.3, 4.1]	0.53 [0.41, 0.70]
Sensitivity Analysis 2	245/385 (63.6)	8.8 [8.2, 11.0]	91/196 (46.4)	3.5 [2.4, 4.2]	0.40 [0.28, 0.57]
Sensitivity Analysis 3	242/369 (65.6)	8.3 [7.9, 10.7]	83/164 (50.6)	3.3 [2.0, 4.2]	0.45 [0.31, 0.65]
Sensitivity Analysis 4	286/385 (74.3)	8.6 [6.9, 9.8]	116/196 (59.2)	2.4 [2.2, 3.7]	0.36 [0.26, 0.49]
Sensitive Analysis 1 related to COVID-19	253/385 (65.7)	8.7 [7.9, 10.8]	93/196 (47.4)	3.4 [2.4, 4.0]	0.40 [0.29, 0.57]
Sensitive Analysis 2 related to COVID-19	331/385 (86.0)	7.6 [5.9, 8.7]	158/196 (80.6)	3.4 [2.3, 4.1]	0.53 [0.41, 0.70]

Source: VISION 試験-PA-Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.8, Table 14.2.2.9, Table 14.2.2.10, Table 14.2.2.11, Table 14.2.2.17, Table 14.2.2.18

Events/N: Number of events/number of patients in each group

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

b. 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.

BSC/BSoC 群での脱落の影響

2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者から成る PFS-FAS では，BSC/BSoC 群にランダム化された被験者のうち 49 名が同意撤回し，このうち 15 名で画像診断による進行又は死亡に至

った。残りの 34 名は打切りとなった。また，FAS のうち 2019 年 3 月 5 日より前に BSC/BSoC 群にランダム化された 84 名では，33 名が同意撤回し，このうち 8 名で画像診断による進行又は死亡に至った。残りの 25 名は打切りとなった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.2.21，Table 14.2.2.22）。

脱落による打切りの rPFS への影響を検討するために以下の感度分析を実施した。主な関心のある打切り理由は「十分な評価が実施されていない」であった。公表されている方法（Lu et al. 2015，Atkinson et al. 2019）を用いて，以下の 4 種類の感度分析を実施し，AAA617+BSC/BSoC 群と BSC/BSoC 群を比較した。

Table 3-16 脱落による打切りの影響を検討した感度分析

Analysis	内容
Extreme case Analysis	AAA617+BSC/BSoC 群での脱落をすべてイベントと扱った
Best case Analysis	両群又は BSC/BSoC 群のいずれかで最長生存期間が得られた 20%の被験者のハザードに基づき BSC/BSoC 群の脱落例のデータを補完した
Event risk inflation/deflation Analysis	治療特異的インフレーション因子を用いて，脱落後の治療選択肢を考慮した妥当な範囲のリスクの増加及び減少に基づいた
Tipping-point Analysis	AAA617+BSC/BSoC 群又は BSC/BSoC 群での脱落例でのイベントリスクの増加又は減少を定量化した

脱落による打切りの rPFS への影響を検討した感度分析でのハザード比はいずれも 1 未満であり（Table 3-17），rPFS 主要解析の結果との一貫性が示された。

Table 3-17 脱落による打切りの rPFS への影響を検討した感度分析（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	Scenario	HR [99.2% CI]
Analysis per protocol	Censored as it is	0.40 [0.29, 0.57]
Extreme case	The selected extreme case scenario	0.42 [0.3, 0.6]
Multiple imputation under best patients (Best case Analysis)	Hazard in BSC/BSoC arm based on best 20% patients across both arms	0.77 [0.55, 1.07]
Multiple imputation under best BSC/BSoC patients (Best case Analysis)	Hazard in BSC/BSoC arm based on best 20% BSC/BSoC patients	0.56 [0.4, 0.79]
Multiple imputation under non-informative censoring (Event risk inflation/deflation Analysis)	Hazard remains unchanged after censoring	0.4 [0.29, 0.56]
Multiple imputation under informative censoring (Event risk inflation/deflation Analysis)	Hazard decrease by 60% in BSC/BSoC arm after censoring*	0.54 [0.38, 0.77]
Tipping point 1: 99.2% CI above 1 (Tipping-point Analysis)	Hazard decrease by 85% in BSC/BSoC arm after censoring*	0.71 [0.5, 1.01]
Tipping point 2: Extreme case (Tipping-point Analysis)	Hazard decrease by 11% in BSC/BSoC arm after censoring*	0.42 [0.3, 0.59]

Source: SCE Appendix 1-VISION-Table 30

*Risk of event remains unchanged after censoring in the investigational arm (^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC arm).

3.2.1.1.3 補足的解析

FAS での rPFS

2019 年 3 月 5 日より前にランダム化された被験者を含む FAS（AAA617+BSC/BSoC 群 551 名，BSC/BSoC 群 280 名）を対象に rPFS を解析したところ，PFS-FAS と同様の結果が認められた。rPFS の中央値（99.2% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 8.8（8.3，11.0）ヵ月，BSC/BSoC 群で 3.6（2.5，4.1）ヵ月であり，rPFS のハザード比（99.2% CI）は 0.43（0.32，0.58）であった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.2.19）。

投与サイクル数別の rPFS

AAA617 の投与サイクル数別に rPFS を解析した（FAS safety set の AAA617+BSC/BSoC 群を対象）。rPFS の中央値（95% CI）は，4 サイクルを受けた被験者集団（69 名）で 6.4（4.3，7.9）ヵ月，5～6 サイクルを受けた被験者集団（289 名）で 13.8（12.2，17.0）ヵ月であった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.2.20）。

治験実施計画書からの逸脱の影響

高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が有効性評価に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えられたため，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 rPFS の解析を実施した。同意の逸脱有の被験者を除いて，いずれもハザード比が 1 未満であり（Table 3-18），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。同意の逸脱有では，被験者数が少数であり，結果の解釈には注意が必要である。

Table 3-18 治験実施計画書からの逸脱による rPFS への影響（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI] [a, b]
	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	
試験手順又は評価の逸脱有	55/95 (57.9)	11.3 [10.4, 13.8]	16/37 (43.2)	4.3 [2.4, 11.2]	0.43 [0.23, 0.79]
試験手順又は評価の逸脱無	199/290 (68.6)	8.5 [6.9, 8.8]	77/159 (48.4)	3.4 [2.4, 3.9]	0.42 [0.32, 0.56]
選択・除外基準の逸脱有	46/79 (58.2)	8.8 [6.9, 12.0]	13/30 (43.3)	2.9 [2.1, NE]	0.38 [0.19, 0.78]
選択・除外基準の逸脱無	208/306 (68.0)	8.7 [8.2, 10.5]	80/166 (48.2)	3.4 [2.5, 4.0]	0.41 [0.31, 0.54]
同意の逸脱有	26/32 (81.3)	8.9 [7.6, 11.2]	10/21 (47.6)	2.4 [2.0, NE]	1.04 [0.37, 2.92]
同意の逸脱無	228/353 (64.6)	8.7 [8.2, 10.6]	83/175 (47.4)	3.4 [2.5, 4.0]	0.39 [0.30, 0.51]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Table PMDA01 14.2.2.1.6.1, Table PMDA01 14.2.2.1.6.2, Table PMDA01 14.2.2.1.6.3, Table PMDA01 14.2.2.1.6.4, Table PMDA01 14.2.2.1.6.5, Table PMDA01 14.2.2.1.6.6

Events/N: Number of events/number of patients in each group

NE: Not estimable

a. Hazard Ratio of Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only.

b. Cox PH model is 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.

治験実施計画書の改訂の影響

VISION 試験では治験実施計画書の改訂により主要評価項目に関する試験計画が変更されたことから，これらの治験実施計画書の改訂が rPFS に及ぼす影響を検討した。解析計画を変更した治験実施計画書改訂日（第 2 版及び第 4 版）をカットオフ日とした PFS-FAS 及び FAS での rPFS 解析（Table 3-19，Table 3-20），並びに治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団での PFS-FAS 及び FAS での rPFS 解析（Table 3-21，Table 3-22）のいずれでも，ハザード比は 1 未満であった。また，治験実施計画書第 1 版及び第 3 版の解析計画書では OS イベントが 489 件観測された時点での解析を計画していたことから，FAS で OS イベントが 489 件観測された時点をカットオフとした rPFS の解析を実施した結果，PFS-FAS 及び FAS でのハザード比（95% CI）はそれぞれ 0.40（0.31，0.51），0.42（0.34，0.53）であった（SCE/SCS Appendix 1-JP-Figure PMDA01 14.2.2.1.1.5，Figure PMDA01 14.2.2.5.1.5）。これらの結果から，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。

Table 3-19　治験実施計画書改訂日をカットオフ日とした rPFS（VISION 試験，PFS-FAS）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	
治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*
治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日）	8/241	NE [NE, NE]	14/120	2.4 [2.1, 2.9]	0.12 [0.04, 0.36]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Figure PMDA01 14.2.2.1.1.1

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.

Events/N: Number of events/number of patients in each group

NA: Not applicable

*治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）をカットオフ日としたデータには，PFS-FAS である 2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者のデータは含まれないため

Table 3-20 治験実施計画書改訂日をカットオフ日とした rPFS（VISION 試験，FAS）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	
治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）	7/102	NE [3.7, NE]	6/56	3.7 [1.2, NE]	0.14 [0.03, 0.60]
治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日）	49/407	NE [6.6, NE]	33/204	3.7 [2.5, 4.4]	0.29 [0.18, 0.48]

Source: SCE/SCS Appendix-1-JP-Figure PMDA01 14.2.2.5.1.1, Figure PMDA01 14.2.2.5.1.2

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.

Events/N: Number of events/number of patients in each group

NE: Not estimable

Table 3-21 治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団での rPFS（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	
治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）まで	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*
治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）以降	254/385	8.7 [8.3, 10.5]	93/196	3.4 [2.4, 4.0]	0.40 [0.31, 0.52]
治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日）まで	156/237	9.0 [8.3, 11.2]	57/120	3.4 [2.4, 3.9]	0.37 [0.26, 0.51]
治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日）以降	98/148	8.6 [6.3, 10.4]	36/76	4.0 [2.2, 6.0]	0.52 [0.34, 0.79]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Figure PMDA01 14.2.2.1.1.3.2, Figure PMDA01 14.2.2.1.1.4.1, Figure PMDA01 14.2.2.1.1.4.2

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.

Events/N: Number of events/number of patients in each group

NA: Not applicable

*治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）までにランダム化された集団は，PFS-FAS に含まれないため

Table 3-22 治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団での rPFS（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	
治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）まで	45/100	11.7 [6.6, 13.8]	12/54	4.1 [2.5, NE]	0.68 [0.32, 1.44]

	[177Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	
治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）以降	294/451	8.7 [8.4, 10.4]	104/226	3.4 [2.5, 4.0]	0.40 [0.32, 0.51]
治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日）まで	241/403	10.1 [8.6, 11.4]	80/204	3.5 [2.6, 3.9]	0.41 [0.32, 0.54]
治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日）以降	98/148	8.6 [6.3, 10.4]	36/76	4.0 [2.2, 6.0]	0.52 [0.34, 0.79]

Source: SCE/SCS Appendix-1-JP-Figure PMDA01 14.2.2.5.1.3.1, Figure PMDA01 14.2.2.5.1.3.2, Figure PMDA01 14.2.2.5.1.4.1, Figure PMDA01 14.2.2.5.1.4.2

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.

Events/N: Number of events/number of patients in each group

NE: Not estimable

3.2.1.2 PSMAfore 試験

3.2.1.2.1 主要解析の結果

rPFS の主要解析から，AAA617 群で ARSI 群と比較して rPFS は有意に延長し，本試験の主要目的が達成された。

rPFS イベントは AAA617 群 60/233 名［25.8%（画像診断による進行 53 名，死亡 7 名）］，ARSI 群 106/234 名［45.3%（画像診断による進行 99 名，死亡 7 名）］に認められた。rPFS の中央値（95% CI）は AAA617 群 9.30（6.77，NE）ヵ月，ARSI 群 5.55（4.04，5.95）ヵ月であり，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）］。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 3-2）。

Table 3-23 rPFS 主要解析の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）

	[177Lu]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)

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

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-1.1a, Table 14.2-2.3a

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.

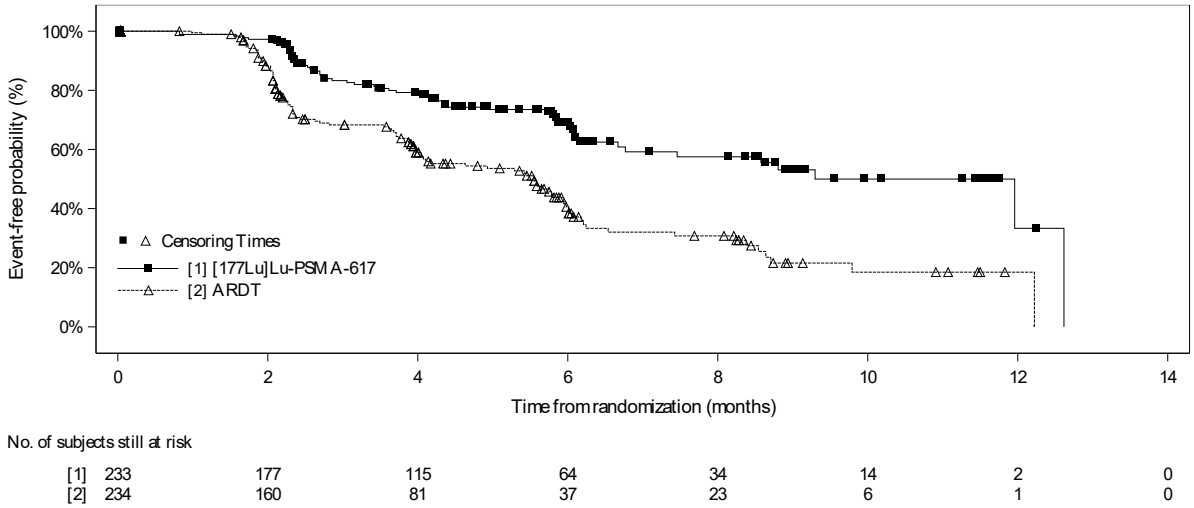
[4] Recorded on the End of treatment or End of post-treatment follow-up disposition CRF.

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



Source: PSMAfore 試験-Figure 14.2-1.1a

3.2.1.2.2 感度分析

rPFS 主要解析結果の頑健性を検討するために以下の感度分析を実施した。COVID-19 による rPFS への影響も検討した（Sensitivity Analysis 8 及び 9）。

Table 3-24 rPFS の感度分析（PSMAfore 試験）

Sensitivity Analysis	内容
Sensitivity Analysis 1	層別因子について，IRT ではなく eCRF で収集されたデータを用いた解析
Sensitivity Analysis 2	rPFS の定義を，治験薬の初回投与日から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までの期間とした解析
Sensitivity Analysis 3	腫瘍評価がランダム化日に基づく規定評価予定日の許容範囲内に行われなかった場合，rPFS のイベント/打切り日をその時点の 1 つ前の規定評価日として扱った解析
Sensitivity Analysis 4	実施医療機関の判定に基づく解析
Sensitivity Analysis 5	腫瘍評価を 2 回以上実施しなかった後でも rPFS イベントが発生した場合には rPFS イベントとして扱った解析
Sensitivity Analysis 6	腫瘍評価を 1 回以上実施しなかった後に発現した rPFS イベントの日付を最後の適切な腫瘍評価の次の規定評価日として扱った解析
Sensitivity Analysis 7	新たな抗腫瘍療法の開始前に rPFS イベントが認められない場合は，新たな抗腫瘍療法（クロスオーバーを含む）の開始前の最後の腫瘍評価時点で打切りと扱った解析
Sensitivity Analysis 8	COVID-19 関連死を死亡前の最後の腫瘍評価時点で打切りと扱った解析
Sensitivity Analysis 9	COVID-19 関連死を死亡日で打切りと扱った解析
Sensitivity Analysis 10	同意撤回時点で打切りと扱った解析
Sensitivity Analysis 11	同意撤回時点でイベントと扱った解析
Sensitivity Analysis 12	投与開始が 17 日間を超えて延期されている場合，ランダム化時点で打切りと扱った解析

感度分析の結果はいずれもハザード比が 1 未満であり（Table 3-25），rPFS 主要解析結果の頑健性が示された。

Table 3-25 rPFS の感度分析の要約（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617		ARDT		Hazard Ratio [95% CI] [b]
	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months) [a]	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months) [a]	
Primary Analysis	60/233 (25.8)	9.30 [6.77, NE]	106/234 (45.3)	5.55 [4.04, 5.95]	0.41 [0.29, 0.56]
Sensitivity Analysis 1	52/207 (25.1)	12.62 [6.67, NE]	93/212 (43.9)	5.55 [4.04, 5.95]	0.39 [0.27, 0.55]
Sensitivity Analysis 2	59/226 (26.1)	11.43 [7.00, NE]	106/232 (45.7)	5.42 [3.75, 5.59]	0.46 [0.33, 0.64]
Sensitivity Analysis 3	59/233 (25.3)	11.96 [9.30, NE]	107/234 (45.7)	5.55 [3.75, 5.55]	0.45 [0.33, 0.63]
Sensitivity Analysis 4	50/233 (21.5)	12.62 [8.80, NE]	82/234 (35.0)	6.24 [5.82, 8.31]	0.46 [0.32, 0.65]
Sensitivity Analysis 5	66/233 (28.3)	9.30 [6.77, 12.16]	110/234 (47.0)	5.55 [4.07, 5.98]	0.42 [0.31, 0.58]
Sensitivity Analysis 6	66/233 (28.3)	11.96 [6.18, NE]	110/234 (47.0)	5.45 [3.98, 5.78]	0.42 [0.31, 0.58]
Sensitivity Analysis 7	56/233 (24.0)	11.96 [6.77, NE]	104/234 (44.4)	5.55 [4.04, 5.95]	0.38 [0.27, 0.53]
Sensitivity Analysis 8	59/233 (25.3)	11.96 [6.77, NE]	106/234 (45.3)	5.55 [4.04, 5.95]	0.40 [0.29, 0.56]
Sensitivity Analysis 9	59/233 (25.3)	11.96 [6.77, NE]	106/234 (45.3)	5.55 [4.04, 5.95]	0.40 [0.29, 0.56]
Sensitivity Analysis 10	60/233 (25.8)	11.96 [6.77, NE]	106/234 (45.3)	5.55 [4.04, 5.98]	0.41 [0.30, 0.57]
Sensitivity Analysis 11	63/233 (27.0)	9.30 [6.77, NE]	109/234 (46.6)	5.52 [4.04, 5.95]	0.42 [0.31, 0.58]
Sensitivity Analysis 12	46/233 (19.7)	11.96 [7.46, NE]	103/234 (44.0)	5.55 [4.04, 5.95]	0.38 [0.27, 0.55]

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-1.1a, Table 14.2-1.3a

Events/N: Number of events/number of patients in each group

a. Median rPFS and its 95% CI are generated by Kaplan-Meier estimation.

b. Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.

Actual stratification is based on non-missing CRF data (both stratification factors are non-missing).

Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs. HSPC; asymptomatic or 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).

3.2.1.2.3 補足的解析

ベースラインの疾患特性（肝転移，ベースライン PSA 値，Initial Gleason Score，ECOG PS，及びベースライン LDH 値）の影響を評価するため，共変量として以下を含めたランダム化時の層別因子に基づく多変量 Cox 回帰モデルを用いて rPFS を解析した。

- 肝転移の有無
- ベースライン PSA 値（中央値未満，中央値以上）
- Initial Gleason Score（8 未満，8 以上）
- ECOG PS スコア（0，1）
- ベースライン LDH 値（260 IU/L 以下，260 IU/L 超）

この補足的解析から，共変量で調整したハザード比（95% CI）は 0.38（0.27，0.55）であった（Table 3-26）。この結果は主要解析の結果と同様であり，選択した共変量の影響は小さく，主要解析の結果は頑健であることが示された。

Table 3-26 治療及びその他のベースライン特性を共変量とした多変量 Cox 回帰モデルによる rPFS（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617		ARDT		covariate p-value	Hazard Ratio [95% CI] [2]
	Events/m (%)	Median Time [95% CI] (months) [1]	Events/m (%)	Median Time [95% CI] (months) [1]		
All Participants	55/199 (27.6)	8.80 [6.18, NE]	92/202 (45.5)	5.59 [4.07, 6.01]		0.38 [0.27, 0.55]
Liver metastases at baseline						
Yes	3/6 (50.0)	2.37 [0.82, NE]	7/9 (77.8)	2.23 [0.99, 3.94]	0.0009	
No	52/193 (26.9)	9.30 [6.18, NE]	85/193 (44.0)	5.75 [4.17, 6.08]		
Baseline PSA level						
< Median	18/93 (19.4)	NE [NE, NE]	41/108 (38.0)	5.75 [4.17, 6.24]	0.031	
≥ Median	37/106 (34.9)	7.46 [6.08, NE]	51/94 (54.3)	4.11 [2.33, 6.01]		
Initial Gleason score						
Score < 8	12/76 (15.8)	12.62 [9.30, NE]	45/103 (43.7)	5.55 [3.98, 8.25]	0.017	
Score ≥ 8	43/123 (35.0)	6.11 [5.72, 8.80]	47/99 (47.5)	5.59 [3.94, 6.01]		
Baseline LDH level						
≤ 260 IU/L	42/164 (25.6)	9.30 [6.67, NE]	82/182 (45.1)	5.59 [4.07, 6.01]	0.123	
> 260 IU/L	13/35 (37.1)	4.27 [2.69, NE]	10/20 (50.0)	2.27 [1.97, NE]		
ECOG performance status						
0	32/126 (25.4)	9.30 [6.11, NE]	42/98 (42.9)	4.93 [3.68, 5.78]	0.189	
1	23/73 (31.5)	8.80 [5.72, NE]	50/104 (48.1)	5.95 [4.04, 6.24]		

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-1.7a

m represents number of participants in each group.

[1] Median rPFS and its 95% CI are generated by Kaplan-Meier estimation.

[2] Hazard ratio of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT obtained from stratified Cox PH model.

Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic or 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).

また，層別因子に基づくサブグループ別に Cox 回帰モデルを用いて rPFS の補足的解析を実施した結果，これらサブグループでのハザード比は 0.32～0.62 であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-1.2a）。一部のサブグループでは被験者数及びイベント数が少なく，結果の解釈に注意が必要であるものの，rPFS 主要解析と同様の結果が得られた。

BICR による判定と実施医療機関による判定の一致性

AAA617 群では，実施医療機関による判定と BICR による判定の一致率は約 90%であった。不一致は，主に画像診断による進行（実施医療機関の判定 43 名，BICR 判定 53 名）及び打切り（実施医療機関の判定 183 名，BICR 判定 173 名）の差によるものであった。

ARSI 群では，実施医療機関による判定と BICR による判定の一致率は約 82%であった。不一致は，主に画像診断による進行（実施医療機関の判定 75 名，BICR 判定 99 名）及び打切り（実施医療機関の判定 152 名，BICR 判定 128 名）の差によるものであった。

Table 3-27 rPFS 結果の BICR 判定と実施医療機関の判定の一致性（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）

Treatment	Investigator rPFS results		Death n (%)	BICR rPD n (%)	Censor n (%)	Discordance rate [3]
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (N=233)	Death (n=7)	[1]	6 (85.7)	1 (14.3)	0	
		[2]	6 (85.7)	1 (1.9)	0	
	rPD (n=43)	[1]	1 (2.3)	35 (81.4)	7 (16.3)	
		[2]	1 (14.3)	35 (66.0)	7 (4.0)	
	Censor (n=183)	[1]	0	17 (9.3)	166 (90.7)	
		[2]	0	17 (32.1)	166 (96.0)	
	Total		7	53	173	10.3
ARDT (N=234)	Death (n=7)	[1]	6 (85.7)	1 (14.3)	0	
		[2]	6 (85.7)	1 (1.0)	0	
	rPD (n=75)	[1]	1 (1.3)	65 (86.7)	9 (12.0)	
		[2]	1 (14.3)	65 (65.7)	9 (7.0)	
	Censor (n=152)	[1]	0	33 (21.7)	119 (78.3)	
		[2]	0	33 (33.3)	119 (93.0)	
	Total		7	99	128	17.9

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-1.5a

N: The number of patients included in the BICR review.

n: Number of patients who are at the corresponding category.

Death refers to deaths without rPD.

[1] row percent rates were calculated as the number of patients in the corresponding cell (e.g. Death/Death) divided by the total number of patients corresponding to that particular row as per investigator assessment (e.g. all patients with investigator rPFS result = Death).

[2] column percent rates were calculated as the number of patients in the corresponding cell (e.g. Death/Death) divided by the total number of patients corresponding to that particular column as per central radiology review (e.g. all patients with central radiology review rPFS result = Death).

[3] (Sum of patients whose results are Censor in Local / BICR and whose results are rPD / Death in BICR / Local respectively)*100 / N.

治験薬の製造中断の影響

AAA617 の製造中断により，80 名（AAA617 群 68 名，ARSI からのクロスオーバー12 名）で AAA617 の投与が延期又は中断された。主要評価項目への影響を評価するために，追加の補足的解析を実施した。AAA617 の製造中断を考慮した Cox 回帰モデルを用いた rPFS の補足的解析か

ら，ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.44（0.31，0.62）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-1.8a）。この結果は，PSMAfore 試験の rPFS 主要解析の結果と一貫しており，治験薬の製造中断の影響は小さいと考える。

治験実施計画書からの逸脱の影響

高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が有効性評価に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えられたため，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 rPFS を解析した。本補足的解析では，3 回目の OS 中間解析データを用いた。なお，3 回目の中間解析データを用いた rPFS の結果は 3.2.1.2.4 項に提示した。一部，被験者数，イベント数が少数のため解釈に注意が必要であるものの，いずれもハザード比が 1 未満であり（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。

Table 3-28 治験実施計画書からの逸脱による rPFS への影響（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234		ARDT N=234		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	
GCP 不遵守の逸脱有	113/171 (66.1)	12.02 [11.10, 14.49]	127/168 (75.6)	5.78 [4.37, 6.18]	0.46 [0.35, 0.60]
GCP 不遵守の逸脱無	41/63 (65.1)	9.17 [6.18, 14.00]	53/66 (80.3)	4.86 [2.33, 5.78]	0.50 [0.33, 0.76]
治験薬投与の逸脱有	49/70 (70.0)	12.02 [6.57, 17.05]	7/7 (100)	4.34 [1.94, 14.29]	0.29 [0.12, 0.70]
治験薬投与の逸脱無	105/164 (64.0)	11.56 [9.00, 14.19]	173/227 (76.2)	5.59 [4.21, 5.95]	0.50 [0.39, 0.64]
治験中止手順の不履行の逸脱有	26/47 (55.3)	19.65 [14.42, 22.01]	17/19 (89.5)	5.85 [3.68, 8.15]	0.15 [0.07, 0.34]
治験中止手順の不履行の逸脱無	128/187 (68.4)	10.58 [7.89, 11.70]	163/215 (75.8)	5.55 [4.17, 5.95]	0.58 [0.46, 0.73]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 14.2-1.1b1, Table 14.2-1.1b2, Table 14.2-1.1b3, Table 14.2-1.1b4, Table 14.2-1.1b5, Table 14.2-1.1b6

Events/N: Number of events/number of patients in each group

Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.

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).

3.2.1.2.4 3 回目の OS 中間解析時点の rPFS

3 回目の中間解析時点（DCO：2024 年 2 月 27 日）で rPFS の最新解析を実施し，より長期の追跡調査データに基づく rPFS 推定値を示した。この結果は，rPFS 主要解析の結果（DCO：2022 年 10 月 2 日）と一貫していた。

本解析は，AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名を対象に実施した。rPFS の追跡調査期間の中央値は AAA617 群で 9.30 ヵ月，ARSI 群では 4.34 ヵ月であった。

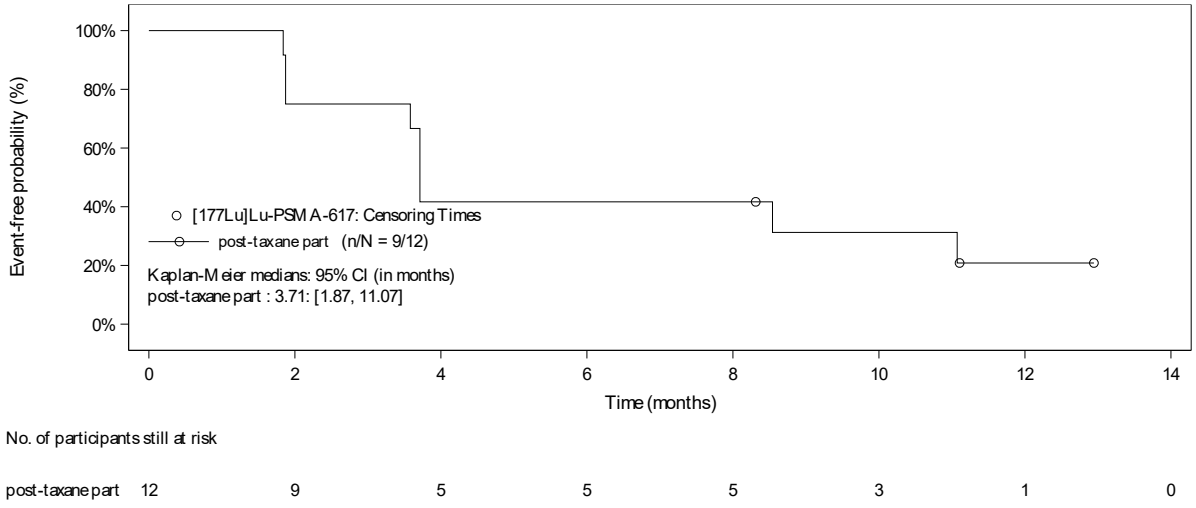
rPFS イベントは AAA617 群で 154 名［65.8%（画像診断による進行 142 名，死亡 12 名）］，ARSI 群では 180 名［76.9%（画像診断による進行 173 名，死亡 7 名）］に認められた。rPFS の中央値（95% CI）は AAA617 群 11.60（9.30，14.19）ヵ月，ARSI 群 5.59（4.21，5.95）ヵ月であり，AAA617 群で ARSI 群と比較して 6.01 ヵ月延長した。rPFS イベントリスクは，ARSI 群と比較して AAA617 群で 51%低下した［ハザード比（95% CI）：0.49（0.39，0.61）］。rPFS 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 群で良好な結果が維持された（PSMAfore 試験-Table 14.2-1.1b, Table 14.2-2.3b, Figure 14.2-1.1b）。

3.2.1.3 A11201 試験

実施医療機関の判定に基づく rPFS

タキサン既治療集団の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。rPFS イベントは 9/12 名で認められ，いずれも画像診断による進行であった。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。追跡調査期間の中央値は 3.71 ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.2-2.6a，Table 14.2-2.15）。

Figure 3-3 実施医療機関の判定に基づく rPFS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン既治療集団，主要解析対象集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）

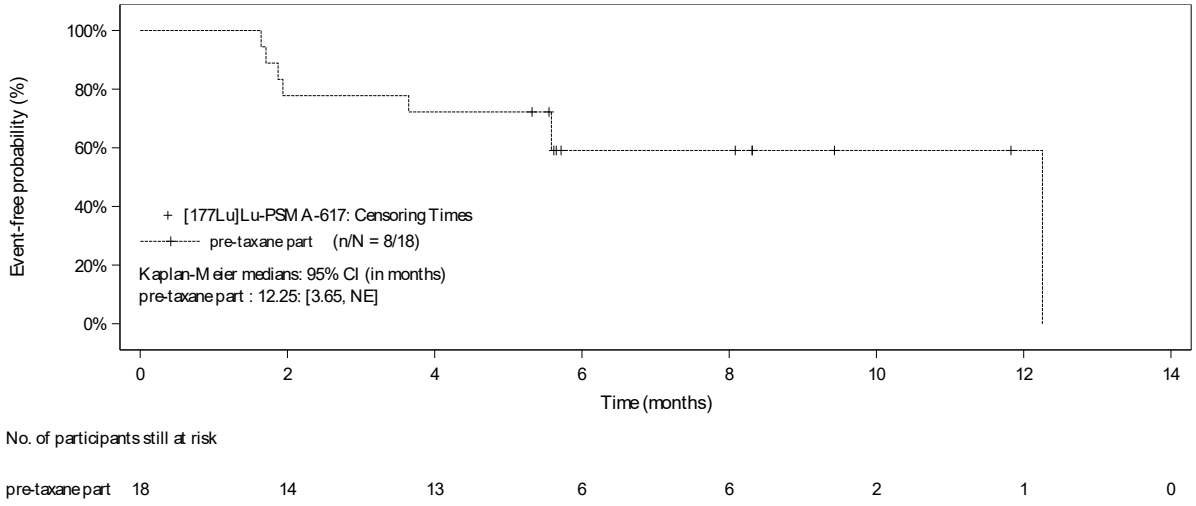


Source: A11201 試験-Figure 14.2-2.2a

タキサン未治療集団の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。rPFS イベントは 8/18 名で認められ，いずれも画像診断による進行であった。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。追跡調査期間の中央値は 5.60 ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.2-2.6b，Table 14.2-2.15）。

Figure 3-4　実施医療機関の判定に基づく rPFS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン未治療集団，主要解析対象集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）



Source: A11201 試験-Figure 14.2-2.2a

中央評価機関の判定に基づく rPFS

タキサン既治療集団では 6/12 名がベースライン時に測定可能病変を有していた。rPFS イベントは 3/6 名で認められ，いずれも画像診断による進行であった。rPFS の中央値（95% CI）は 11.07（1.87，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，それぞれ 66.7%（19.5，90.4）及び 33.3%（1.4，75.5）であった。また，ベースライン時に測定可能病変の有無によらない中央評価機関の判定に基づく rPFS では，rPFS イベントは 6/12 名で認められ（いずれも画像診断による進行），rPFS の中央値（95% CI）は 9.81（1.87，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，それぞれ 66.7%（33.7，86.0）及び 33.3%（5.6，65.8）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.6c，Table 14.2-2.7c）。

タキサン未治療集団では 11/18 名がベースライン時に測定可能病変を有していた。rPFS イベントは 4/11 名で認められ，いずれも画像診断による進行であった。rPFS の中央値は算出できなかった。6 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 63.6%（29.7，84.5）であり，12 ヵ月時点の推定値は算出できなかった。また，ベースライン時に測定可能病変の有無によらない中央評価機関の判定に基づく rPFS では，rPFS イベントは 7/18 名で認められ（画像診断による進行が 6 名，死亡が 1 名），rPFS の中央値（95% CI）は 14.59（3.71，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 64.6%（37.1，82.5）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.6d，Table 14.2-2.7d）。

3.2.2 OS

3.2.2.1 VISION 試験

VISION 試験では OS は主要評価項目であり，alternate primary endpoints の一つであった。

3.2.2.1.1 OS 最終解析の結果

本試験では，計画していた OS の中間解析は実施せず，最終解析のみを実施した。OS は，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意な延長が認められ，本試験の主要目的が達成された。

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（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 15.3（14.2，16.9）ヵ月，BSC/BSoC 群で 11.3（9.8，13.5）ヵ月であり，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）］。

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 3-5）。このことは，AAA617 による有効性が早期から得られ，またその効果が持続することを示すものであった。

OS の追跡調査期間（中央値）は AAA617+BSC/BSoC 群 20.3 ヵ月，BSC/BSoC 群 19.8 ヵ月で，両群で同程度であった。

Table 3-29 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]

	^{177}Lu-PSMA-617+ BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC only N=280
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: VISION 試験-PA-Table 14.2.1.1

[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.

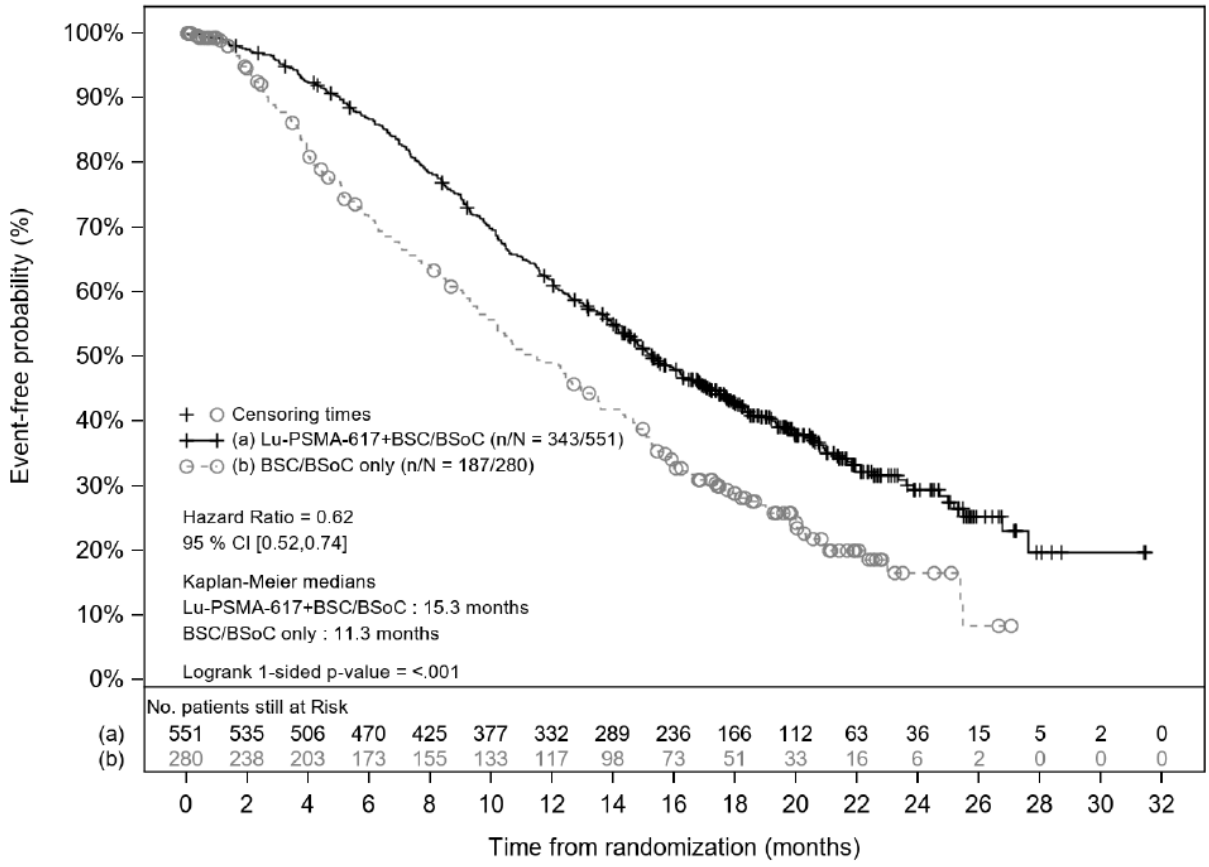
[3] Patients who withdrew consent from the study.

[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 3-5 OS 最終解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）



Source: VISION 試験-PA-Figure 14.2.1.1.1

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.

3.2.2.1.2 感度分析

COVID-19 による OS への影響を評価するために，COVID-19 関連死を死亡日で打切りと扱った OS の解析を実施した。この感度分析での OS のハザード比（95% CI）は 0.62（0.52，0.75）であり，死亡リスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 38%低下した（VISION 試験-PA-Table 14.2.1.9）。この結果は OS 最終解析結果と同様であり，COVID-19 による OS 解析結果への影響はないことが示された。

BSC/BSoC 群での脱落の影響

FAS では BSC/BSoC 群で 82 名（29.3%）が同意撤回により投与中止し，このうち 48/82 名（58.5%）で死亡に至った。残りの 34/82 名（41.5%）が打切りとなり，その内訳は DCO 時点で生存が 8 名（9.8%），同意撤回が 26 名（31.7%）であった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.1.15）。また，2019 年 3 月 5 日より前にランダム化された被験者集団及び PFS-FAS でも，同意撤回により投与中止した被験者での死亡及び打切りとなった割合は FAS と同様であった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.1.13，Table 14.2.1.14）。

脱落による打切りの OS への影響を検討するために rPFS と同様の感度分析を実施した（Table 3-16）。主な関心のある打切り理由は「追跡不能」及び「同意撤回」であった。

脱落による打切りの OS への影響を検討した感度分析でのハザード比はいずれも 1 未満であり（Table 3-30），OS 最終解析結果との一貫性が示された。

Table 3-30 脱落による打切りの OS への影響を検討した感度分析（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	Scenario	HR [95% CI]
Analysis per protocol	Censored as it is	0.62 [0.52, 0.74]
Extreme case	The selected extreme case scenario	0.66 [0.55, 0.79]
Multiple imputation under best patients (Best case Analysis)	Hazard in BSC/BSoC arm based on best 20% patients across both arms	0.8 [0.67, 0.96]
Multiple imputation under best BSC/BSoC patients (Best case Analysis)	Hazard in BSC/BSoC arm based on best 20% BSC/BSoC patients	0.76 [0.64, 0.91]
Multiple imputation under non-informative censoring (Event risk inflation/deflation Analysis)	Hazard remains unchanged after censoring	0.63 [0.53, 0.76]
Multiple imputation under informative censoring (Event risk inflation/deflation Analysis)	Hazard decrease by 38% in BSC/BSoC arm after censoring*	0.68 [0.56, 0.82]
Tipping point 1: largest upper 95% CI (Tipping-point Analysis)	Hazard decrease by 99% in BSC/BSoC arm after censoring*	0.84 [0.7, 1.00]
Tipping point 2: Extreme case (Tipping-point Analysis)	Hazard decrease by 27% in BSC/BSoC arm after censoring*	0.66 [0.55, 0.79]

Source: SCE Appendix 1-VISION-Table 29
*Risk of event remains unchanged after censoring in the investigational arm (^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC arm).

3.2.2.1.3 補足的解析

PFS-FAS での OS

PFS-FAS（AAA617+BSC/BSoC 群 385 名，BSC/BSoC 群 196 名）を対象に OS を解析したところ，FAS と同様の結果が認められ，OS 最終解析の結果が支持された。PFS-FAS での OS の中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 14.6（13.2，16.0）ヵ月，BSC/BSoC 群で 10.4（8.5，13.6）ヵ月であり，OS のハザード比（95% CI）は 0.63（0.51，0.79）であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.1.2）。

投与サイクル数別の OS

FAS safety set の AAA617+BSC/BSoC 群を対象に，AAA617 の投与サイクル数別の OS を解析した。OS 中央値（95% CI）は，4 サイクルを受けた被験者集団（69 名）では 11.0（9.6，12.6）ヵ月，5～6 サイクルを受けた被験者集団（289 名）では 24.7（21.3，27.6）ヵ月であった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.1.12）。

治験実施計画書からの逸脱の影響

高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が有効性評価に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えられたため，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 OS を解析した。一部，被験者数，イベント数が少数のため解釈に注意が必要であるものの，いずれもハザード比が 1 未満であり（Table 3-31），治験実施計画書からの逸脱による OS 最終解析への影響は小さいと考える。

Table 3-31 治験実施計画書からの逸脱による OS への影響（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI] [a, b]
	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	
試験手順又は評価の逸脱有	65/128 (50.8)	19.9 [16.9, NE]	26/42 (61.9)	15.8 [10.1, 20.0]	0.50 [0.30, 0.83]
試験手順又は評価の逸脱無	278/423 (65.7)	14.0 [12.4, 15.3]	161/238 (67.6)	10.6 [9.1, 12.5]	0.65 [0.53, 0.79]
選択・除外基準の逸脱有	74/111 (66.7)	13.9 [11.6, 17.4]	30/44 (68.2)	13.6 [9.4, 17.4]	0.65 [0.41, 1.03]
選択・除外基準の逸脱無	269/440 (61.1)	15.7 [14.4, 17.6]	157/236 (66.5)	11.1 [9.3, 13.0]	0.59 [0.48, 0.72]
同意の逸脱有	33/49 (67.3)	16.3 [11.6, 19.9]	18/26 (69.2)	10.2 [8.4, 18.9]	0.83 [0.44, 1.56]
同意の逸脱無	310/502 (61.8)	15.2 [14.2, 16.9]	169/254 (66.5)	12.2 [9.6, 13.5]	0.61 [0.50, 0.74]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Table PMDA01 14.2.1.1.6.1, Table PMDA01 14.2.1.1.6.2, Table PMDA01 14.2.1.1.6.3, Table PMDA01 14.2.1.1.6.4, Table PMDA01 14.2.1.1.6.5, Table PMDA01 14.2.1.1.6.6
Events/N: Number of events/number of patients in each group

a. Hazard Ratio of Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only.

b. Cox PH model is 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.

治験実施計画書の改訂の影響

VISION 試験では治験実施計画書の改訂により主要評価項目に関する試験計画が変更されたことから，これらの治験実施計画書の改訂が OS に及ぼす影響を検討した。

最初にランダム化された 750 名（AAA617+BSC/BSoC 群 497 名，BSC/BSoC 群 253 名）を対象に OS を解析した結果，OS の中央値（95% CI）は AAA617+BSC/BSoC 群で 15.4（14.2，17.1）ヵ月，BSC/BSoC 群で 12.3（10.1，14.2）ヵ月であり，OS のハザード比（95% CI）は 0.63（0.52，0.77）であった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.1.11）。

解析計画を変更した治験実施計画書改訂日（第 2 版及び第 4 版）をカットオフ日とした解析（Table 3-32），及び治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団での解析（Table 3-33）のいずれでも，ハザード比は 1 未満であった。また，治験実施計画書第 1 版及び第 3 版の解析計画書では OS イベントが 489 件観測された時点での解析を計画していたことから，FAS で OS イベントが 489 件観測された時点をカットオフとした OS の解析を実施した結果，ハザード比（95% CI）は 0.62（0.51，0.75）であった（SCE/SCS Appendix 1-JP-Figure PMDA01 14.2.1.1.1.1.5）。これらの結果から，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。

Table 3-32　治験実施計画書改訂日をカットオフ日とした OS（VISION 試験，FAS）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	
治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日）	6/102	NE [NE, NE]	5/56	NE [3.7, NE]	0.26 [0.06, 1.13]
治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日）	27/407	NE [NE, NE]	25/204	10.2 [9.4, NE]	0.47 [0.27, 0.82]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Figure PMDA01 14.2.1.1.1.1.1, Figure PMDA01 14.2.1.1.1.1.2

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.

Events/N: Number of events/number of patients in each group

Patients with last contact date after the DCO were censored at time of the DCO.

Table 3-33 治験実施計画書の各改訂日まで又は改訂日以降にランダム化された集団でのOS（VISION試験，FAS，DCO：2021年1月27日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	Events/N	Median Time [95% CI] (months)	
治験実施計画書第2版（2019年1月16日）まで	57/100	21.8 [17.8, 25.5]	38/54	11.8 [9.4, 13.5]	0.38 [0.24, 0.60]
治験実施計画書第2版（2019年1月16日）以降	286/451	14.4 [13.2, 15.4]	149/226	10.8 [9.2, 14.2]	0.66 [0.54, 0.81]
治験実施計画書第4版（2019年7月8日）まで	258/403	15.9 [14.2, 17.7]	136/204	12.3 [10.2, 14.7]	0.61 [0.50, 0.76]
治験実施計画書第4版（2019年7月8日）以降	85/148	14.8 [11.7, 17.4]	51/76	8.6 [6.5, 13.0]	0.66 [0.46, 0.95]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Figure PMDA01 14.2.1.1.1.1.3.1, Figure PMDA01 14.2.1.1.1.1.3.2, Figure PMDA01 14.2.1.1.1.1.4.1, Figure PMDA01 14.2.1.1.1.1.4.2

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.

Events/N: Number of events/number of patients in each group

3.2.2.1.4 長期追跡調査の最終解析時のOS

VISION試験ではOS最終解析後も長期追跡調査を継続した。長期追跡調査の最終解析（DCO：2023年12月14日）に基づくOS解析を以下に述べる。

本解析の追跡調査期間の中央値は，AAA617+BSC/BSoC群48.7ヵ月，BSC/BSoC群38.5ヵ月であった。死亡は，AAA617+BSC/BSoC群で471名（85.5%），BSC/BSoC群で223名（79.6%）に認められた。OSの中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC群で15.3（14.2，16.9）ヵ月，BSC/BSoC群で11.5（9.9，13.5）ヵ月であり，AAA617+BSC/BSoC群でBSC/BSoC群と比較して3.8ヵ月延長した。BSC/BSoC群に対するAAA617+BSC/BSoC群のハザード比（95% CI）は0.68（0.58，0.81）であった（VISION試験-FA-Table 14.2.1.1）。これらの結果は，OS最終解析（3.2.2.1.1項）と同様の結果であった。

3.2.2.2 PSMAfore試験

3.2.2.2.1 OSの主解析

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3回目の中間解析で死亡は216名に認められ，群別の内訳はAAA617群104/234名（44.4%），ARSI群112/234名（47.9%）であった。OSの中央値（95% CI）はAAA617群で23.66（19.75，NE）ヵ月，ARSI群で23.85（20.60，26.55）ヵ月であった。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 ヵ月時点の生存率（95% CI）は 48.1%（40.1，55.6），48.2%（40.5，55.5）であった。

OSの追跡調査期間（中央値）はAAA617群18.2ヵ月，ARSI群18.4ヵ月で，両群で同程度であった（PSMAfore試験-Table 14.2-2.3b）。

Table 3-34 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: PSMAfore試験-Table 14.2-2.1

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).

3.2.2.2.2 感度分析

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。

3.2.2.2.3 補足的解析

クロスオーバーを調整したOSの補足的解析

ARSI群では234名中134名（57.3%）が，BICR判定に基づく画像診断による進行の確認後にクロスオーバーによりAAA617の投与を受けた。ランダム化からクロスオーバーまでの期間の中央値（範囲）は 7.6（1.9～23.3）ヵ月であった。クロスオーバー後の AAA617 の投与期間の中央値（範囲）は7.1（0.49～11.04）ヵ月であった（PSMAfore試験-Table 14.2-2.2，Table 14.3-1.2）。

RPSFT 法及び IPCW 法を用いて OS の補足的解析を実施し，クロスオーバーが OS に及ぼす影響を推定した。

RPSFT 法を用いた OS の補足的解析

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（PSMAfore 試験-Table 14.2-2.5）。ARSI 群の 8 名は，本試験ではクロスオーバーされなかったものの ARSI 投与中止後に本試験外で AAA617 投与を受けたことが報告された。これらの投与は，RPSFT 法を用いて調整した OS 解析では考慮しなかった。RPSFT 法を用いた推定法のメカニズムに基づくと，ITT 解析で生存曲線が重なる場合には交絡を調整できないという限界がある（Watkins et al. 2013）。

試験デザインの検討及び治験実施計画書の作成時には，RPSFT 法を用いた解析での限界が問題になることは予想しなかった。クロスオーバーでの AAA617 投与による交絡の可能性は，ITT 解析と RPSFT 法を用いて調整した解析での OS のハザード比が同程度であることから除外されない。OS 解析の追跡調査期間の中央値は，AAA617 群で 18.23 ヵ月，ARSI 群で 18.40 ヵ月であった。クロスオーバーを調整した解析で推定された 12 ヵ月時点の生存率（95% CI）は，AAA617 群で 81.4%（75.7，85.9），ARSI 群で 82.1%（76.5，86.5）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-2.3b，Table 14.2-2.5）。

IPCW 法を用いた OS の補足的解析

OS に対するクロスオーバーの影響をさらに検討するため，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 と ARSI 間の真の治療効果を比較した。クロスオーバーに影響を及ぼす可能性がある共変量の候補として以下を選択し，モデルに含めた。

- ベースライン因子（カテゴリカル変数）：年齢，診断時の病期，ARSI 前治療歴，放射線治療歴，肝転移，骨病変，PSA 値，Initial Gleason Score，LDH 値，ALP 値，ヘモグロビン値，及び 2 つの層別因子（ARSI の使用歴，BPI-SF 質問表の項目 3 に基づく症状）
- ベースライン因子（連続変数）：リンパ球数，好中球数，及び前立腺癌の診断からの期間
- 時間依存因子：BICR 判定に基づく画像診断による進行までの期間及び ECOG PS の期間

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，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（Table 3-35）。この結果から，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。

Table 3-35 IPCW モデルを用いてクロスオーバーの影響を調整した OS 解析（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

	Model							
Variable	1	2	3§	4	5	6	7§	8
Age			●				●	
Stage at diagnosis			●	●			●	
Prior ARDT medication			●				●	
Prior radiation			●	●			●	
Liver metastases			●				●	
Bone involvement			●				●	
PSA level			●				●	
Initial Gleason score			●				●	
LDH			●				●	
Alkaline phosphatase			●	●	●		●	●
Hemoglobin			●	●	●		●	●
Lymphocyte count			●				●	
Neutrophile count			●				●	
Time since prostate cancer diagnosis			●	●	●		●	●
rPD as per BICR**	●	●	●	●	●	●	●	●
ECOG**	●	●	●	●	●	●	●	●
Prior ARDT use (cancer type)#		●	●	●	●	●	●	●
Symptomatology#		●	●	●	●	●	●	●
Randomized treatment##	●	●	●	●	●	●	●	●
HR	0.86	0.83	0.61	0.66	0.79	0.85	0.61	0.81
95% CI	0.53, 1.40	0.50, 1.36	0.37, 0.99	0.40, 1.11	0.48, 1.31	0.53, 1.37	0.39, 0.96	0.51. 1.31
AIC	2725.7	1901.0	1916.6	1775.2	1794.3	1518.5	1509.8	1416.1

Source: SCE Appendix 1-PSMAfore-Table 14.2-2.15

-The dot marks covariates used for weight estimation and included in the weighted Cox model

either used as stratification factor (models 6-8) or as covariate (models 1-5)

not used for weight estimation, treatment variable and the two time-dependent factors (**) are included in all weighted Cox regression models

-HR = hazard ratio of AAA617 vs ARDT from weighted Cox model

-AIC = Akaike information criterion; measures model fit incl. penalty term for each variable included in the model; smaller values indicate better fit of weighted Cox model

-The two stratification factors (prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic and mildly symptomatic vs symptomatic patient) were used: i) as additional covariate in models 1-5 or ii) as strata in models 6-8.

§ Full model including all covariates are model 3 in i) and model 7 in ii)

Safety set を対象とした OS 解析

治験薬が投与されなかった被験者を除外した集団に対し，ITT 原則（治療方針ストラテジー）に基づいた OS に対する有効性を評価する目的で，Safety set を対象とした OS 解析を実施した。この解析結果から，ハザード比（95%CI）は 0.95（0.72, 1.24）であり，主解析と同様の結果が得られた。OS の中央値（95%CI）は AAA617 群で 23.66（19.78，NE）ヵ月，ARSI 群で 23.85（19.71, 26.55）ヵ月であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-2.8）。

治験実施計画書からの逸脱の影響

高頻度に認められた治験実施計画書からの逸脱が有効性評価に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えられたため，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 OS を解析した。本解析結果は，治験薬投与の逸脱有を除いて，OS 最終解析と一貫性のある結果であり（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。治験薬投与の逸脱有では，被験者数，イベント数が少数であり，結果の解釈には注意が必要である。

Table 3-36 治験実施計画書からの逸脱による OS への影響（PSMAfore 試験，FAS, DCO：2024 年 2 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617		ARDT		Hazard Ratio [95% CI]
	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	Events/N (%)	Median Time [95% CI] (months)	
GCP 不遵守の逸脱有	78/171 (45.6)	23.00 [18.96, NE]	78/168 (46.4)	23.75 [19.61, NE]	1.05 [0.77, 1.45]
GCP 不遵守の逸脱無	26/63 (41.3)	23.75 [18.50, NE]	34/66 (51.5)	23.85 [17.68, 26.97]	0.85 [0.50, 1.42]
治験薬投与の逸脱有	34/70 (48.6)	20.86 [16.95, NE]	2/7 (28.6)	23.85 [21.22, NE]	2.63 [0.62, 11.24]
治験薬投与の逸脱無	70/164 (42.7)	23.75 [19.78, NE]	110/227 (48.5)	23.75 [19.55, 26.55]	0.91 [0.67, 1.23]
治験中止手順の不履行の逸脱有	13/47 (27.7)	NE [NE, NE]	7/19 (36.8)	26.97 [23.85, NE]	0.86 [0.34, 2.21]
治験中止手順の不履行の逸脱無	91/187 (48.7)	19.78 [18.23, NE]	105/215 (48.8)	21.91 [19.55, 25.07]	1.12 [0.85, 1.49]

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 14.2-2.1a, Table 14.2-2.1b, Table 14.2-2.1c, Table 14.2-2.1d, Table 14.2-2.1e, Table 14.2-2.1f

NE: Not estimable

Events/N: Number of events/number of patients in each group

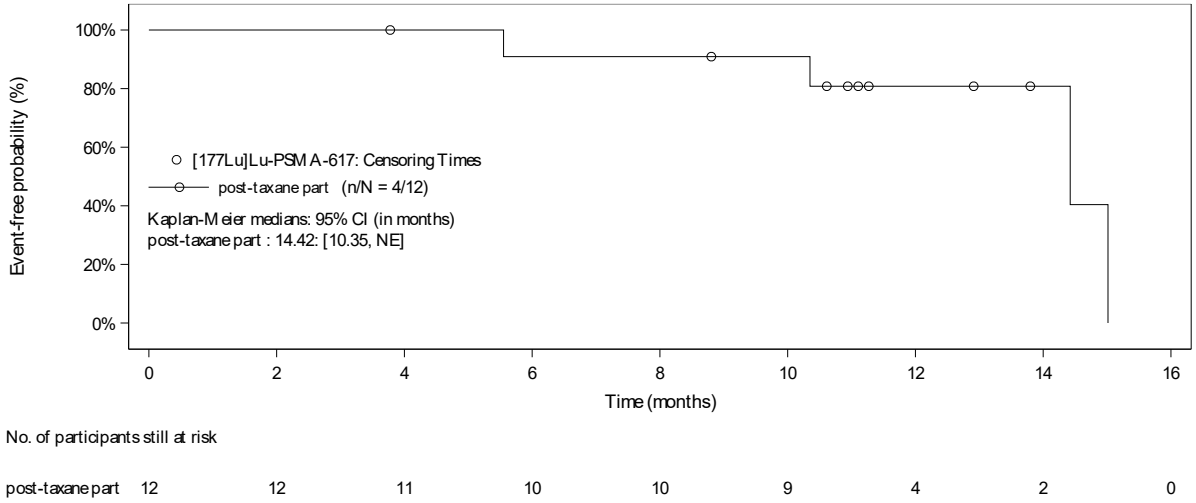
Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.

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).

3.2.2.3 A11201 試験

タキサン既治療集団では，DCO までに 4/12 名（33.3%）が死亡した。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。追跡調査期間の中央値は 11.02 ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.2-2.5a，Table 14.2-2.15）。

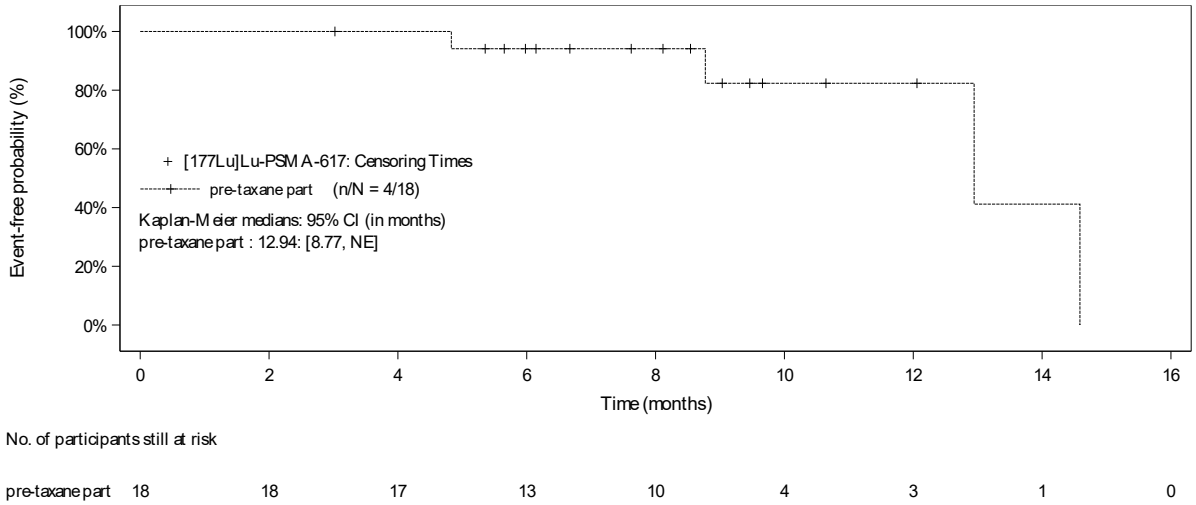
Figure 3-6 OS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン既治療集団，主要解析集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）



Source: A11201 試験-Figure 14.2-2.1

タキサン未治療集団では，DCO までに 4/18 名（22.2%）が死亡した。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。追跡調査期間の中央値は 8.33 ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.2-2.5b，Table 14.2-2.15）。

Figure 3-7 OS の Kaplan-Meier 曲線（A11201 試験，タキサン未治療集団，主要解析集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）



Source: A11201 試験-Figure 14.2-2.1

3.2.3 ORR，DCR，及び DOR

3.2.3.1 VISION 試験

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（ベースライン時に測定可能病変の有無によらない）被験者で軟部組織病変を対象とした評価

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。ORR は，AAA617+BSC/BSoC 群で 29.8%（95/319 名），BSC/BSoC 群で 1.7%（2/120 名）であった。ORR のオッズ比（95% CI）は 24.99（6.05，103.24）で，両側 p 値は 0.001 未満であった（層別 Wald カイ二乗検定）。DCR は，AAA617+BSC/BSoC 群で 89.0%（284/319 名），BSC/BSoC 群で 66.7%（80/120 名）であった。DCR のオッズ比（95% CI）は 5.79（3.18，10.55）で，両側 p 値は 0.001 未満であった（層別 Wald カイ二乗検定）。

Table 3-37 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 及び DCR（VISION 試験，奏効評価可能解析対象集団，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=319	BSC/BSoC only N=120
Best overall response (BOR), n (%)		
Complete Response (CR)	18 (5.6)	0
Partial Response (PR)	77 (24.1)	2 (1.7)
Stable Disease	68 (21.3)	30 (25.0)

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=319	BSC/BSoC only N=120
Non-CR/Non-PD	121 (37.9)	48 (40.0)
Progressive Disease (PD)	33 (10.3)	35 (29.2)
Unknown	2 (0.6)	5 (4.2)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	95 (29.8)	2 (1.7)
Odds Ratio [95% CI] [1]	24.99 [6.05, 103.24]	
Two-sided p-value [1]	< 0.001	
Disease Control Rate (DCR CR+PR+Stable Disease+Non-CR/Non-PD > 6 weeks), n (%)	284 (89.0)	80 (66.7)
Odds Ratio [95% CI] [1]	5.79 [3.18, 10.55]	
Two-sided p-value [1]	< 0.001	
Duration of Response (DoR) (months), n (%)		
n	95	2
Events (Progression or Death)	46 (48.4)	1 (50.0)
Radiographic progressions	29 (30.5)	1 (50.0)
Deaths	17 (17.9)	0
Censored	49 (51.6)	1 (50.0)
Ongoing without event	38 (40.0)	1 (50.0)
Event documented after 2 or more missed tumor assessments	11 (11.6)	0
Adequate assessment not available [2]	0	0
Kaplan-Meier estimates (months)		
25th percentile [95% CI]	6.9 [5.9, 8.3]	10.6 [NE, NE]
Median DoR [95% CI]	9.8 [9.1, 11.7]	10.6 [NE, NE]
75th percentile [95% CI]	18.0 [15.5, 18.0]	10.6 [NE, NE]
Mean DoR (months) [3]	12.5	10.6
SE DoR (months) [3]	0.009	0.000
EDoR (months) [3]	3.7	0.2
Ratio of EDoR and 95% CI [3]	21.05 [5.27, 84.05]	
Two-sided p-value [3]	< 0.001	

Source: VISION 試験-PA-Table 14.2.3.1

n: Total number of patients with a CR or PR.

[1] Odds Ratio of ^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only based on logistic regression model stratifying for the randomization stratification factors, 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. P-value based on Wald's Chi-Square test.

[2] Patient censored without adequate post-baseline evaluations or adequate baseline assessment per RECIST v1.1.

[3] Analyzed using mixture distribution methodology (Ellis et al. 2008).

DoR: duration of response in responding patients (months); SE: standard error; EDoR: expected duration of response (months) equals Mean DoR X Overall Response Rate.

ベースライン時に測定可能病変を有する被験者で軟部組織病変を対象とした評価

ベースライン時に測定可能病変を有する被験者数は，AAA617+BSC/BSoC 群 184/319 名（57.7%），BSC/BSoC 群 64/120 名（53.3%）であった。これら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［3.1%（2/64 名）］と比較して AAA617+BSC/BSoC 群［51.1%（94/184 名）］で高かった。ORR のオッズ比（95% CI）は 37.61（8.84，159.99）であった。また，DCR は，BSC/BSoC 群［50.0%（32/64 名）］と比較して AAA617+BSC/BSoC群［86.4%（159/184名）］で高く，DCRのオッズ比（95% CI）は10.03（4.50, 22.34）であった（SCE Appendix 1-VISION-Table 14.2.3.1.1）。

3.2.3.2 PSMAfore 試験

BICR 判定に基づく ORR，DCR，及び DOR は RAS 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対象とした評価

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（95% CI）は，AAA617 群で 41.3%（31.8，51.4），ARSI 群で 13.7%（7.7，22.0）であった。DCR（95% CI）は AAA617 群で 83.7%（75.1，90.2），ARSI 群で 61.8%（51.6，71.2）であった。

BOR が CR 又は PR であった被験者のうち，AAA617 群 13/43 名（30.2%），ARSI 群 5/14 名（35.7%）に rPFS イベントが認められた。DOR の中央値（95% CI）は AAA617 群では推定不能，ARSI 群では 13.90（4.63，NE）ヵ月であった。12 ヵ月時点のイベント非発現率（95% CI）は，AAA617 群で 79.5%（63.2，89.2），ARSI 群で 52.5%（15.0，80.4）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-14.1）。

Table 3-38 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 及び DCR（PSMAfore 試験，RAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=104 n (%)	ARDT N=102 n (%)
Subject with measurable disease at baseline	72 (69.2)	72 (70.6)
Subject with non-measurable disease only at baseline	32 (30.8)	30 (29.4)
Best overall response		
Complete response (CR)	22 (21.2)	6 (5.9)
Partial response (PR)	21 (20.2)	8 (7.8)
Non-CR/Non-PD	19 (18.3)	17 (16.7)
Stable disease (SD)	25 (24.0)	32 (31.4)
Progressive disease (PD)	15 (14.4)	32 (31.4)
Unknown (UNK)	2 (1.9)	7 (6.9)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	43 (41.3)	14 (13.7)
95% CI	(31.8, 51.4)	(7.7, 22.0)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	87 (83.7)	63 (61.8)
95% CI	(75.1, 90.2)	(51.6, 71.2)

Source: PSMAfore 試験-Table14.2-13.1

Responses are based on soft tissue assessment only and bone lesion progression is ignored.

ベースライン時に測定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評価

ベースライン時に測定可能病変を有する被験者数は，AAA617 群 72 名，ARSI 群 72 名であった。これら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（95% CI）は，AAA617 群では 50.0%（38.0，62.0），ARSI 群では 15.3%（7.9，25.7）であった。AAA617 群では CR は 20.8%，PR は 29.2%であり，ARSI 群では CR は 4.2%，PR は 11.1%であった。DCR（95% CI）は AAA617 群で 81.9%（71.1，90.0），ARSI 群で 59.7%（47.5，71.1）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-13.3）。

BOR が CR 又は PR であった被験者のうち，AAA617 群 12/36 名（33.3%），ARSI 群 4/11 名（36.4%）に rPFS イベントが認められた。DOR の中央値（95% CI）は，AAA617 群では推定不能，ARSI 群では 10.05（4.63，NE）ヵ月であった。12 ヵ月時点のイベント非発現率（95% CI）は AAA617 群で 78.6%（60.3，89.2），ARSI 群で 31.3%（1.5，72.3）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-14.3）。

評価可能病変を有する被験者での軟部組織病変と骨病変の複合判定による評価

評価可能病変を有する被験者で軟部組織病変と骨病変の複合判定による BICR 判定に基づく ORR（95% CI）は，AAA617 群で 40.4%（30.9，50.5），ARSI 群で 11.8%（6.2，19.6）であった。AAA617 群では，CR は 21.2%，PR は 19.2%であり，ARSI 群では CR は 3.9%，PR は 7.8%であった。DCR（95% CI）は AAA617 群で 79.8%（70.8，87.0），ARSI 群で 53.9%（43.8，63.8）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-13.2）。

BOR が CR 又は PR であった被験者のうち，AAA617 群 20/42 名（47.6%），ARSI 群 7/12 名（58.3%）に rPFS イベントが認められた。DOR の中央値（95% CI）は，AAA617 群で 17.12（12.85，NE）ヵ月，ARSI 群で 8.03（3.35，NE）ヵ月であった。12 ヵ月時点のイベント非発現率（95% CI）は，AAA617 群で 68.8%（51.6，80.9），ARSI 群で 25.0%（4.1，54.8）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-14.2）。

ベースライン時に測定可能病変を有する被験者での軟部組織病変と骨病変の複合判定による評価

ベースライン時に測定可能病変を有していた被験者（AAA617 群 72 名，ARSI 群 72 名）で軟部組織病変と骨病変の複合判定による BICR 判定に基づく ORR（95% CI）は AAA617 群で 48.6%（36.7，60.7），ARSI 群で 13.9%（6.9，24.1）であった。AAA617 群では CR は 20.8%，PR は 27.8%であり，ARSI 群では CR は 2.8%，PR は 11.1%であった。DCR（95% CI）は AAA617 群で 77.8%（66.4，86.7），ARSI 群で 55.6%（43.4，67.3）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-13.4）。

3.2.3.3 A11201 試験

3.2.3.3.1 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評価

実施医療機関の判定に基づく ORR は，本試験の主要評価項目であった。いずれの集団も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，タキサン既治療集団で 25.0%（7.2，52.7）であり，CR は認められず，PR は 3 名に認められた。タキサン未治療集団では 33.3%（15.6，55.4）であり，CR は 4 名に，PR は 2 名に認められた。いずれの集団でも ORR の 90% CI 下限は事前に規定した閾値（タキサン既治療集団 5%，タキサン未治療集団 12%）を上回ったことから，主要目的が達成された。

DCR（95% CI）は，タキサン既治療集団で 91.7%（61.5，99.8），タキサン未治療集団では 83.3%（58.6，96.4）であった。

タキサン既治療集団では，BOR が CR 又は PR であった被験者 3 名のいずれにも rPFS イベント発現はなく，DOR の中央値は算出できなかった。タキサン未治療集団では，BOR が CR 又は PR であった 6 名中 1 名で rPFS イベントが認められ，この被験者での DOR は 10.41 ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.2-2.8a，Table 14.2-2.8b）。

Table 3-39 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，DCO：2023 年 12 月 8 日）

	post-taxane part N=12 n (%)	pre-taxane part N=18 n (%)
Participant with measurable disease at baseline [1]	12 (100)	18 (100)
Best overall response		
Complete Response (CR)	0	4 (22.2)
Partial Response (PR)	3 (25.0)	2 (11.1)
Non-CR/Non-PD	0	0
Stable Disease (SD)	8 (66.7)	9 (50.0)
Progressive Disease (PD)	1 (8.3)	3 (16.7)
Unknown (UNK)	0	0
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	3 (25.0)	6 (33.3)
90% CI	(7.2, 52.7)	(15.6, 55.4)
95% CI	(5.5, 57.2)	(13.3, 59.0)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	11 (91.7)	15 (83.3)
95% CI	(61.5, 99.8)	(58.6, 96.4)

Source: A11201 試験-Table 14.2-1.1a，Table 14.2-1.1b

[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.

補足的解析

- ベースライン時の測定可能病変の有無によらない実施医療機関の判定に基づく ORR

いずれの集団も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ことから，本解析結果は，実施医療機関の判定に基づくORRと同じ結果であった（A11201試験-Table 14.2-1.3a, Table 14.2-1.3b）。

- 軟部組織病変と骨病変の複合判定による実施医療機関の判定に基づくORR

軟部組織病変と骨病変の複合判定による実施医療機関の判定に基づくORR（95% CI）は，タキサン既治療集団で16.7%（2.1，48.4）で，CRは認められず，PRは2名に認められた。タキサン未治療集団では33.3%（13.3，59.0）で，CRは認められず，PRは6名に認められた（A11201試験-Table 14.2-1.2a，Table 14.2-1.2b）。

- パート1の被験者を除外した，実施医療機関の判定に基づくORR

パート1に組み入れられた被験者3名はすべてタキサン既治療の被験者であった。これら3名を除外したタキサン既治療集団 9 名での実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（9.8，65.5）であり，CRは認められず，PRは3名に認められた（SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 14.2-1.1a-exclP1）。

3.2.3.3.2 中央評価機関の判定に基づく評価

中央評価機関の判定でベースライン時に測定可能病変を有していた被験者は，タキサン既治療集団で6/12名（50.0%），タキサン未治療集団で11/18名（61.1%）であった。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，タキサン既治療集団では16.7%（0.9, 58.2）で，CRは1名に認められ，PRは認められなかった。タキサン未治療集団では36.4%（13.5, 65.0）で，CRは3名に，PRは1名に認められた。

DCR（95% CI）は，タキサン既治療集団で66.7%（22.3，95.7），タキサン未治療集団で72.7%（39.0，94.0）であった（A11201試験-Table 14.2-2.1a，Table 14.2-2.1b）。

また，実施医療機関の判定に基づく評価と同様に，中央評価機関の判定に基づく評価についても，ベースライン時の測定可能病変の有無によらない ORR 解析，及び軟部組織病変と骨病変の複合判定による ORR 解析も実施した。

- ベースライン時の測定可能病変の有無によらない中央評価機関の判定に基づく評価

ORR（95% CI）は，タキサン既治療集団では8.3%（0.2，38.5）であり，CRは1名に認められ，PRは認められなかった。タキサン未治療集団では 33.3%（13.3，59.0）であり，CR は 5 名，PRは1名に認められた（A11201試験-Table 14.2-2.3a，Table 14.2-2.3b）。

- 軟部組織病変と骨病変の複合判定による中央評価機関の判定に基づく評価

ORR（95% CI）は，タキサン既治療集団では 16.7%（0.4，64.1）であり，CR は認められず，PRは1名に認められた。タキサン未治療集団では36.4%（10.9，69.2）であり，CRは1名，PRは3名に認められた（A11201試験-Table 14.2-2.2a，Table 14.2-2.2b）。

3.2.3.3.3 実施医療機関及び中央評価機関の判定に基づく BOR の一致性

軟部組織病変を対象とした実施医療機関及び中央評価機関の判定に基づく BOR の一致性を評価したところ，BOR 一致率はタキサン既治療集団で 25.0%，タキサン未治療集団で 66.7%であった（A11201 試験-Table 14.2-2.4a，Table 14.2-2.4b）。

3.2.4 新たな SSE 発現までの期間

3.2.4.1 VISION 試験

新たな SSE 発現までの期間は，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意な改善が認められた。

SSE 又は死亡は AAA617+BSC/BSoC 群で 256 名［66.5%（SSE 60 名，死亡 196 名）］，BSC/BSoC 群で 137 名［69.9%（SSE 34 名，死亡 103 名）］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 11.5（10.3，13.2）ヵ月，BSC/BSoC 群で 6.8（5.2，8.5）ヵ月であり，AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 4.7 ヵ月延長した。BSC/BSoC 群に対する AAA617+BSC/BSoC 群のハザード比（95% CI）は 0.50（0.40，0.62），両側 p 値は 0.001 未満であり（層別 log-rank 検定），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。

Table 3-40 新たな SSE 発現までの期間の要約（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
Time to first symptomatic skeletal event (SSE), n (%)		
Events (SSE or Death)	256 (66.5)	137 (69.9)
SSEs	60 (15.6)	34 (17.3)
Deaths	196 (50.9)	103 (52.6)
Censored	129 (33.5)	59 (30.1)
Kaplan-Meier estimates (months)		
25th percentile [95% CI]	6.7 [5.7, 7.6]	3.1 [2.0, 3.9]
Median time to first SSE [95% CI]	11.5 [10.3, 13.2]	6.8 [5.2, 8.5]
75th percentile [95% CI]	18.3 [16.9, 19.4]	13.6 [10.8, 15.3]
First SSE rates (%)		
3 months (SE) [95% CI]	91.4 (1.43) [88.1, 93.8]	75.5 (3.26) [68.4, 81.2]
6 months (SE) [95% CI]	78.7 (2.10) [74.3, 82.5]	52.8 (3.98) [44.7, 60.3]
12 months (SE) [95% CI]	49.0 (2.67) [43.7, 54.1]	31.0 (3.90) [23.6, 38.7]
Hazard Ratio (Stratified Cox PH model) [1] [2]	0.50	
95% CI	[0.40, 0.62]	
Stratified Log-rank Test two-sided p-value	< 0.001	
Follow-up time (months) [3]		
Median [95% CI]	17.0 [15.9, 17.3]	16.9 [11.5, NE]
Minimum-Maximum	0.0 - 22.6	0.0 - 20.9

Source: VISION 試験-PA-Table 14.2.4.1

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

[2] Cox PH model is 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

[3] Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 censoring for death or SSE.

3.2.4.2 PSMAfore 試験

SSE 又は死亡は AAA617 群で 31 名［13.2%（SSE 27 名，死亡 4 名）］，ARSI 群で 68 名［29.1%（SSE 63 名，死亡 5 名）］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。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.41（0.26，0.63）であり，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。

Table 3-41 新たな SSE 発現までの期間の要約（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(%)	31 (13.2)	68 (29.1)
Symptomatic skeletal event	27 (11.5)	63 (26.9)
Symptomatic pathological bone fracture	4 (1.7)	13 (5.6)
Spinal cord compression	6 (2.6)	4 (1.7)
Tumor-related orthopedic surgical intervention	1 (0.4)	3 (1.3)
Requirement for radiation therapy to relieve bone pain	16 (6.8)	43 (18.4)
Death [1]	4 (1.7)	5 (2.1)
Number censored - n(%)	203 (86.8)	166 (70.9)
Hazard ratio (95% CI) [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [2]	0.41 [0.26, 0.63]	
Percentiles (95% CI)		
25th	NE [NE, NE]	7.92 [5.82, 9.20]
50th (Median)	NE [NE, NE]	17.97 [14.26, NE]
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) (95% CI)		
3 months	95.2 [91.5, 97.3]	88.2 [83.3, 91.8]
6 months	90.9 [86.3, 94.0]	80.8 [74.8, 85.6]
12 months	82.6 [75.3, 88.0]	61.9 [53.0, 69.7]

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-6.1

NE: Not estimable

[1] Death without symptomatic skeletal event.

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

Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic or 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).

3.2.4.3 A11201 試験

SSE は，タキサン既治療集団では 1/12 名（8.3%）に，タキサン未治療集団では 3/18 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いずれの集団でも推定できなかった。6 ヵ月時点の SSE 非発現率の推定値（95% CI）は，タキサン既治療集団で 91.7%（53.9，98.8），タキサン未治療集団で 81.1%（51.9，93.5）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.10a，Table 14.2-2.10b）。

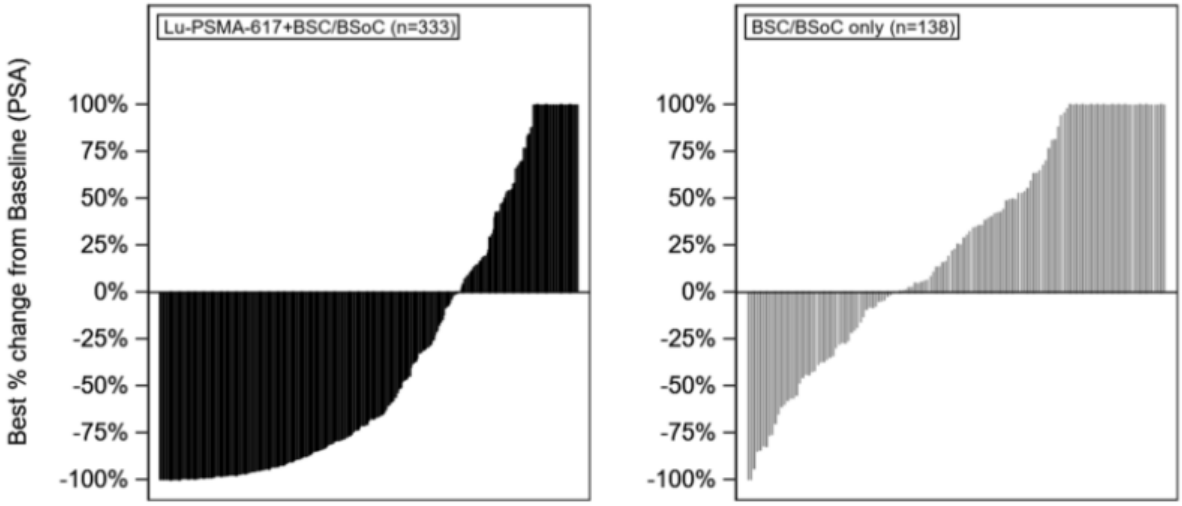
3.2.5 生化学的奏効（PSA 奏効率）

3.2.5.1 VISION 試験

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 であり，両群で同程度であった。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（VISION 試験-PA-Table 14.2.6.1），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（Figure 3-8）。

PSA 奏効率（95% CI）は AAA617+BSC/BSoC 群 46.0%（40.9，51.1），BSC/BSoC 群 7.1%（4.0，11.7），AAA617+BSC/BSoC 群に対する BSC/BSoC 群のオッズ比（95% CI）は 11.19（6.25，20.04）であり，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で良好な結果が得られた（VISION 試験-PA-Table 14.2.6.2）。

Figure 3-8　PSA 値のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）



	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC
Decrease in best percentage change from baseline:	71.5%	35.5%
Increase/zero change in best percentage change from baseline:	28.5%	64.5%

Note: Increases greater than 100% have been truncated to 100% to display correctly the figure.
Patients for whom the best percentage change in PSA was not available were excluded from the analysis.

Source: VISION 試験-PA-Figure 14.2.5

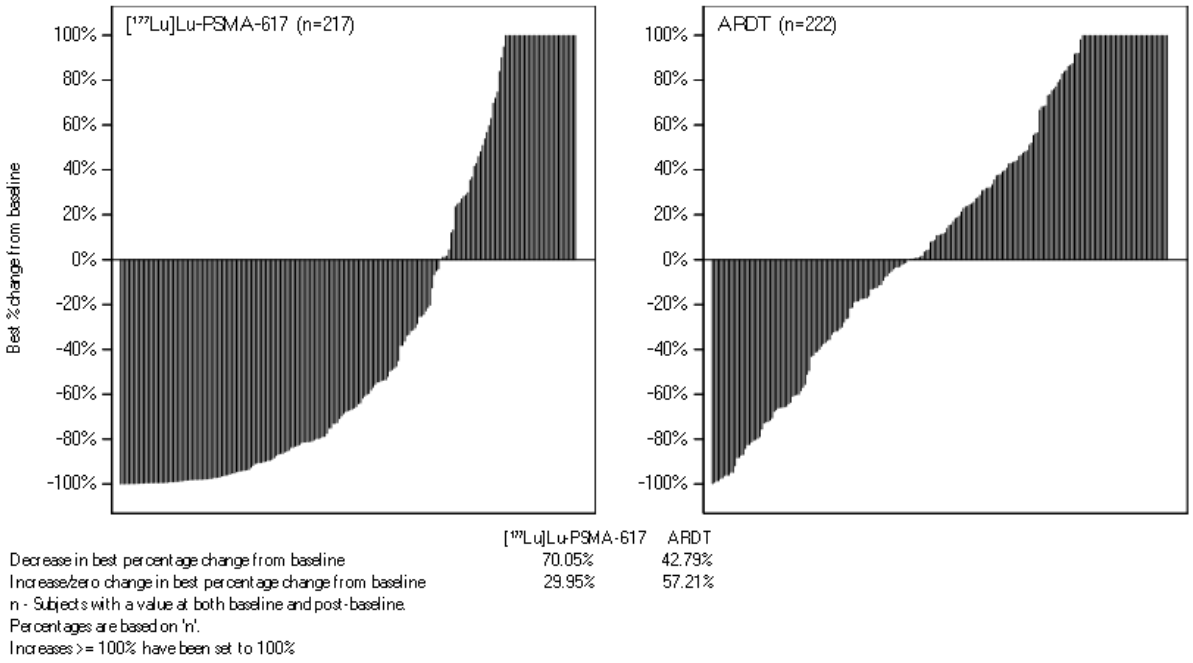
3.2.5.2　PSMAfore 試験

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，両群で同程度であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-4.1）。

PSA 値のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot を Figure 3-9 に示す。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。

また，投与期中の PSA 奏効率（95% CI）は，ARSI 群［17.3%（12.6，22.8）］と比較して AAA617 群［51.4%（44.6，58.1）］で高かった（PSMAfore 試験-Table 14.2-9.1）。

Figure 3-9 PSA 値のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）



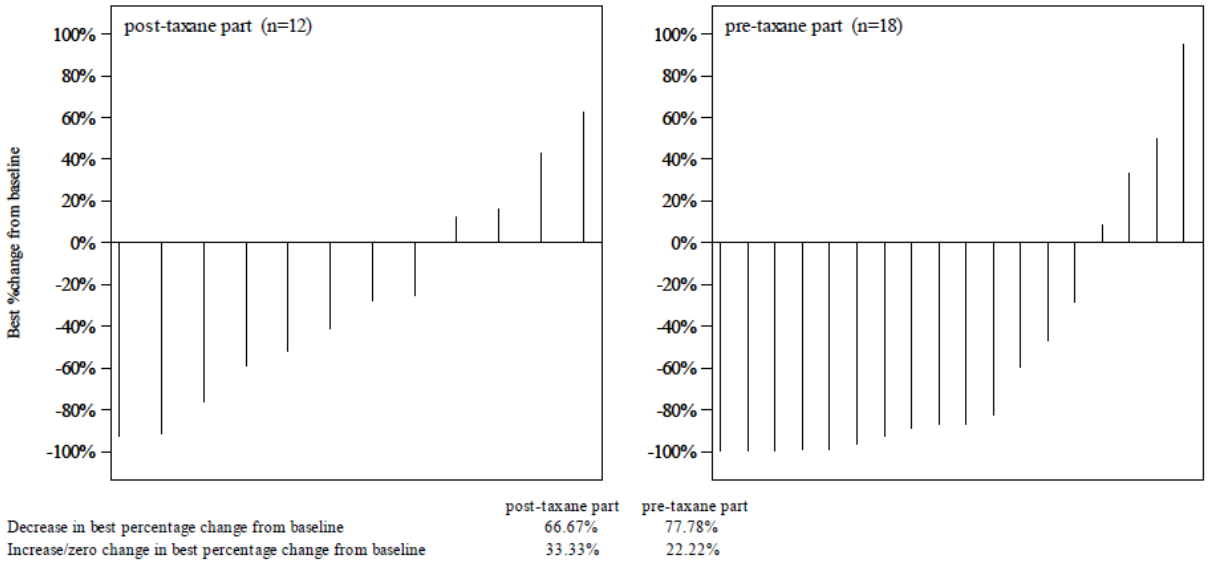
Source: PSMAfore 試験-Figure 14.2-9.1

3.2.5.3 A11201 試験

ベースライン PSA 値の平均値は，タキサン既治療集団で 86.82 µg/L，タキサン未治療集団で 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，タキサン既治療集団で−34.31%，タキサン未治療集団で−85.32%であった（A11201 試験-Table 14.2-2.14a，Table 14.2-2.14b）。また，PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は，タキサン既治療集団 66.7%，タキサン未治療集団 77.8%であった（Figure 3-10）。

PSA 奏効率（95% CI）は，タキサン既治療集団で 33.3%（9.9，65.1），タキサン未治療集団で 55.6%（30.8，78.5）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.13a，Table 14.2-2.13b）。

Figure 3-10 PSA 値のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（A11201 試験，主要解析対象集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）



Source: A11201 試験-Figure 14.2-2.9

3.2.6 rPFS2

rPFS2 は PSMAfore 試験のみで評価した。PSMAfore 試験の ARSI 群の 234 名中 134 名がクロスオーバーにより AAA617 の投与を受けた。これら 134 名で rPFS イベントは 86 名［64.2%（画像診断による進行 78 名，死亡 8 名）］に認められた。rPFS2 の中央値（95% CI）は 5.42（3.65, 5.91）ヵ月であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-3.1）。

3.2.7 PFS

3.2.7.1 VISION 試験

PFS イベントは AAA617+BSC/BSoC 群で 299 名（77.7%），BSC/BSoC 群で 114 名（58.2%）に認められた。PFS の中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 5.9（5.2，6.6）ヵ月，BSC/BSoC 群で 2.4（2.2，3.0）ヵ月であった。BSC/BSoC 群に対する AAA617+BSC/BSoC 群のハザード比（95% CI）は 0.30（0.24，0.38）であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.5）。

3.2.7.2 PSMAfore 試験

PFS イベントは，AAA617 群で 191 名（81.6%），ARSI 群で 217 名（92.7%）に認められた。PFS の中央値（95% CI）は AAA617 群 6.70（5.49，8.77）ヵ月，ARSI 群 3.12（3.02，3.29）ヵ月であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.43（0.35，0.52）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-4.1）。

3.2.7.3 A11201 試験

タキサン既治療集団ではPFSイベントは10/12名（83.3%）に認められ，その内訳は画像診断による進行7名（58.3%），臨床的進行1名（8.3%），及びPSA進行2名（16.7%）であった。PFSの中央値（95% CI）は3.71（1.87，8.51）ヵ月であった（A11201試験-Table 14.2-2.11a）。

タキサン未治療集団ではPFSイベントは9/18名（50.0%）に認められ，その内訳は画像診断による進行6名（33.3%），及びPSA進行3名（16.7%）であった。PFSの中央値（95% CI）は5.59（3.25，NE）ヵ月であった（A11201試験-Table 14.2-2.11b）。

3.2.8 PFS2

PFS2はPSMAfore試験のみで評価した。PFS2イベントは，AAA617群で119名（50.9%），ARSI群で121名（51.7%）に認められた。PFS2の中央値（95%CI）はAAA617群で18.00（15.70, 20.53）ヵ月，ARSI群で15.31（13.37，20.21）ヵ月であった。ARSI群に対するAAA617群のハザード比（95%CI）は0.86（0.67，1.11）であった（PSMAfore試験-Table 14.2-5.1）。

3.2.9 HRQoL

いずれの試験でもFACT-P，BPI-SF，及びEQ-5D-5Lを評価した。VISION試験ではPFS-FAS，PSMAfore試験ではFAS，A11201試験では主要解析対象集団を対象に解析した。

3.2.9.1 VISION 試験

VISION試験でのHRQoLは，全般的にAAA617+BSC/BSoC群で良好な結果を示した。なお，サイクル3までにPROデータが得られた被験者の割合は，AAA617+BSC/BSoC群約84%，BSC/BSoC群約30%であった。BSC/BSoC群ではデータが得られた被験者の割合は，サイクル5までに約11%に低下した。これは，各群の治験薬の曝露期間と概ね一致していた。サイクル3以降ではPROが評価された被験者の割合に群間差があるため，PRO解析の解釈には注意が必要である。

3.2.9.1.1 FACT-P

ベースラインのFACT-P合計スコアの平均値は，AAA617+BSC/BSoC群で108.4，BSC/BSoC群で110.1であった（VISION試験-PA-Table 14.2.8.1.1）。

FACT-P合計スコアの悪化（ベースラインからの10ポイント以上の減少），臨床的進行，又は死亡のいずれかが認められるまでの期間をFACT-P合計スコアの悪化までの期間として，Kaplan-Meier法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC群で5.7（4.8，6.6）ヵ月，BSC/BSoC群で2.2（1.8，2.8）ヵ月であった。BSC/BSoC群に対するAAA617+BSC/BSoC群のハザード比（95% CI）は0.54（0.45，0.66）であった（VISION試験-PA-Table 14.2.8.1.2）。

FACT-Pサブスケールでも，BSC/BSoC群と比較してAAA617+BSC/BSoC群で良好な結果が得られた。

3.2.9.1.2 BPI-SF

BPI-SF 疼痛の強さスケール

BPI-SF 疼痛の強さスケールは，4 つのスケール（最大疼痛，最小疼痛，平均疼痛，今感じている疼痛）の平均で表される。

ベースラインの BPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 2.57，BSC/BSoC 群で 2.65 であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.9.1.1）。

BPI-SF 疼痛の強さスケールの悪化（ベースラインからの 30%以上又は 2 ポイント以上の増加），臨床的進行，あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間を BPI-SF 疼痛の強さスケールの悪化までの期間として，Kaplan-Meier 法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 5.9（4.8，6.9）ヵ月，BSC/BSoC 群で 2.2（1.8，2.8）ヵ月であった。BSC/BSoC 群に対する AAA617+BSC/BSoC 群のハザード比（95% CI）は 0.52（0.43，0.63）であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.9.1.2）。

また，サブスケールの一つである BPI-SF 最大疼痛スケールについて，悪化（ベースラインからの 30%以上又は 2 ポイント以上の増加），臨床的進行，あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間を BPI-SF 最大疼痛スケールの悪化までの期間として，Kaplan-Meier 法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 5.0（4.2，5.9）ヵ月，BSC/BSoC 群で 2.0（1.7，2.2）ヵ月であった。BSC/BSoC 群に対する AAA617+BSC/BSoC 群のハザード比（95% CI）は 0.51（0.42，0.63）であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.9.3.2）。

BPI-SF 生活への影響スケール

BPI-SF 生活への影響スケールでは，痛みが日常生活に及ぼす影響を評価した。

ベースラインの BPI-SF 生活への影響スケールの平均値は，AAA617+BSC/BSoC 群，BSC/BSoC 群ともに 2.49 であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.9.2.1）。

BPI-SF 生活への影響スケールのベースラインからの悪化（30%以上又は 2 ポイント以上の増加），臨床的進行，あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間を BPI-SF 生活への影響スケールの悪化までの期間として Kaplan-Meier 法により算出した。その期間の中央値（95% CI）は AAA617+BSC/BSoC 群で 5.0（4.2，6.1）ヵ月，BSC/BSoC 群で 2.3（1.7，2.9）ヵ月であった。BSC/BSoC 群に対する AAA617+BSC/BSoC 群のハザード比（95% CI）は 0.57（0.47，0.69）であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.9.2.2）。

3.2.9.1.3 EQ-5D-5L

ベースラインの EQ-5D-5L utility score の平均値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 0.71，BSC/BSoC 群で 0.72 であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.7.2）。

EQ-5D-5L utility score のベースラインからの変化なし又は減少，臨床的進行，あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間を EQ-5D-5L utility score の悪化までの期間として，Kaplan-Meier

法により算出した。その悪化までの期間の中央値（95% CI）は，AAA617+BSC/BSoC 群で 1.0（0.7，1.8）ヵ月，BSC/BSoC 群で 0.5（0.4，1.0）ヵ月であった。BSC/BSoC 群に対する AAA617+BSC/BSoC 群のハザード比（95% CI）は 0.65（0.54，0.78）であった（VISION 試験-PA-Table 14.2.7.3）。

3.2.9.2 PSMAfore 試験

PSMAfore 試験の HRQoL は，いずれも AAA617 群で良好な結果を示した。FACT-P の結果から，ARSI 群と比較して AAA617 群で QOL が長期間維持された。また，疼痛に関連する評価項目でも AAA617 群で良好な結果を示した。骨転移を有する mCRPC 患者では一般的な症状として疼痛を伴うため，この結果は重要である。

3.2.9.2.1 FACT-P

ベースラインの FACT-P 合計スコアの平均値は，AAA617 群で 115.42，ARSI 群で 111.15 であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-11.2）。

FACT-P 合計スコアのベースラインからの悪化（10 ポイント以上の減少），臨床的進行，又は死亡のいずれかが認められるまでの期間を FACT-P 合計スコアの悪化までの期間として，Kaplan-Meier 法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617 群で 7.46（6.08，8.54）ヵ月，ARSI 群で 4.27（3.45，4.50）ヵ月であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.61（0.50，0.75）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-11.1）。

FACT-P サブスケールでも，ARSI 群と比較して AAA617 群で良好な結果が得られた。

3.2.9.2.2 BPI-SF

BPI-SF 疼痛の強さスケール

ベースラインの BPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値は，AAA617 群で 2.21，ARSI 群で 2.35 であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-12.3）。

BPI-SF 疼痛の強さスケールの悪化（ベースラインからの 30%以上又は 2 ポイント以上の増加），臨床的進行，あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間を BPI-SF 疼痛の強さスケールの悪化までの期間として，Kaplan-Meier 法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617 群で 5.03（4.40，6.80）ヵ月，ARSI 群で 3.65（3.09，4.37）ヵ月であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.72（0.59，0.88）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-12.1）。

また，サブスケールの一つである BPI-SF 最大疼痛スケールについて，悪化（ベースラインからの 30%以上又は 2 ポイント以上の増加），臨床的進行，あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間を BPI-SF 最大疼痛スケールの悪化までの期間として，Kaplan-Meier 法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617 群で 5.13（4.11，6.14）ヵ月，ARSI 群で 3.65（3.06，4.34）ヵ

月であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.73（0.59，0.88）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-12.1）。

BPI-SF 生活への影響スケール

ベースラインの BPI-SF 生活への影響スケールの平均値は，AAA617 群で 1.77，ARSI 群で 1.96 であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-12.3）。

BPI-SF 生活への影響スケールのベースラインからの悪化（30%以上又は 2 ポイント以上の増加），臨床的進行，あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間を BPI-SF 生活への影響スケールの悪化までの期間として，Kaplan-Meier 法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617 群で 5.82（4.57，7.03）ヵ月，ARSI 群で 3.71（3.06，4.40）ヵ月であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.74（0.61，0.91）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-12.1）。

3.2.9.2.3 EQ-5D-5L

ベースラインの EQ-5D-5L utility score の平均値は，AAA617 群で 0.79，ARSI 群で 0.77 であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-10.2）。

EQ-5D-5L utility score のベースラインからの悪化（0.08 ポイント以上の減少），臨床的進行，又は死亡のいずれかが認められるまでの期間を EQ-5D-5L utility score の悪化までの期間として，Kaplan-Meier 法により算出した。その中央値（95% CI）は，AAA617 群で 6.28（4.70，7.89）ヵ月，ARSI 群で 3.88（3.25，4.44）ヵ月であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.67（0.54，0.82）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-10.1）。

3.2.9.3 A11201 試験

HRQoL 評価の結果から，いずれの指標でも 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。

3.2.9.3.1 FACT-P

ベースラインの FACT-P 合計スコアの平均値は，タキサン既治療集団で 107.70，タキサン未治療集団で 107.13 であった。各サイクルの FACT-P 合計スコアの平均値は，いずれの集団でもベースラインからほとんど変化しなかった（A11201 試験-Table 14.2-4.3，Figure 14.2-5.1a，Figure 14.2-5.1b）。

3.2.9.3.2 BPI-SF

BPI-SF 疼痛の強さスケール

ベースラインの BPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値は，タキサン既治療集団で 2.05，タキサン未治療集団で 2.35 であった。各サイクルの BPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値は，タキサン既

治療集団ではベースラインからわずかに減少（改善）し，タキサン未治療集団ではほとんど変化しなかった（A11201 試験-Table 14.2-4.4，Figure 14.2-5.2a，Figure 14.2-5.2b）。

BPI-SF 生活への影響スケール

ベースラインの BPI-SF 生活への影響スケールの平均値は，タキサン既治療集団で 1.16，タキサン未治療集団で 1.77 であった。各サイクルの BPI-SF 生活への影響スケールの平均値は，タキサン既治療集団ではサイクル 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。タキサン未治療集団でサイクル 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（A11201 試験-Table 14.2-4.4，Figure 14.2-5.2a，Figure 14.2-5.2b）。

3.2.9.3.3 EQ-5D-5L

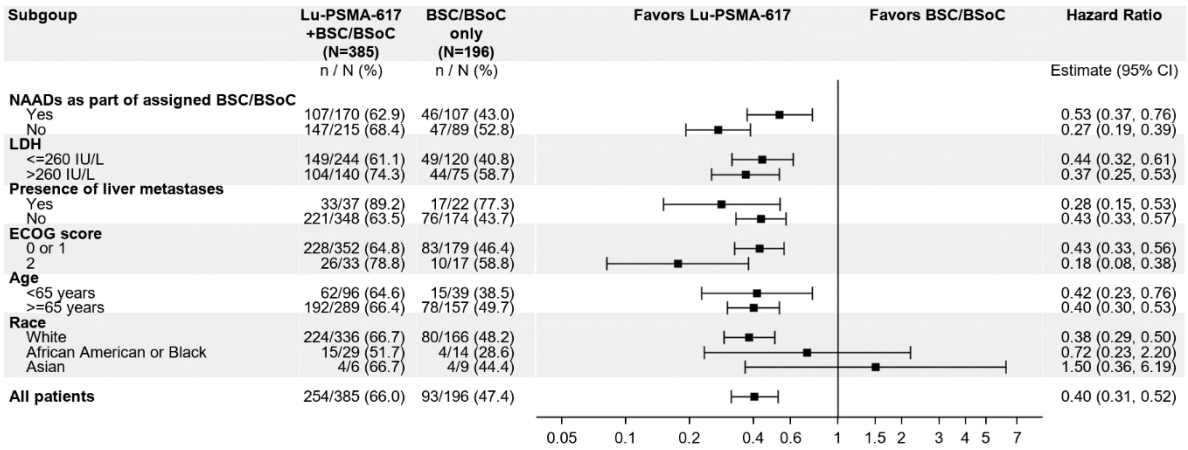
ベースラインの EQ-5D-5L Japan utility score の平均値は，タキサン既治療集団で 0.88，タキサン未治療集団で 0.84 であった。各サイクルの EQ-5D-5L Japan utility score の平均値は，いずれの集団でもベースラインからほとんど変化しなかった（A11201 試験-Table 14.2-4.2）。

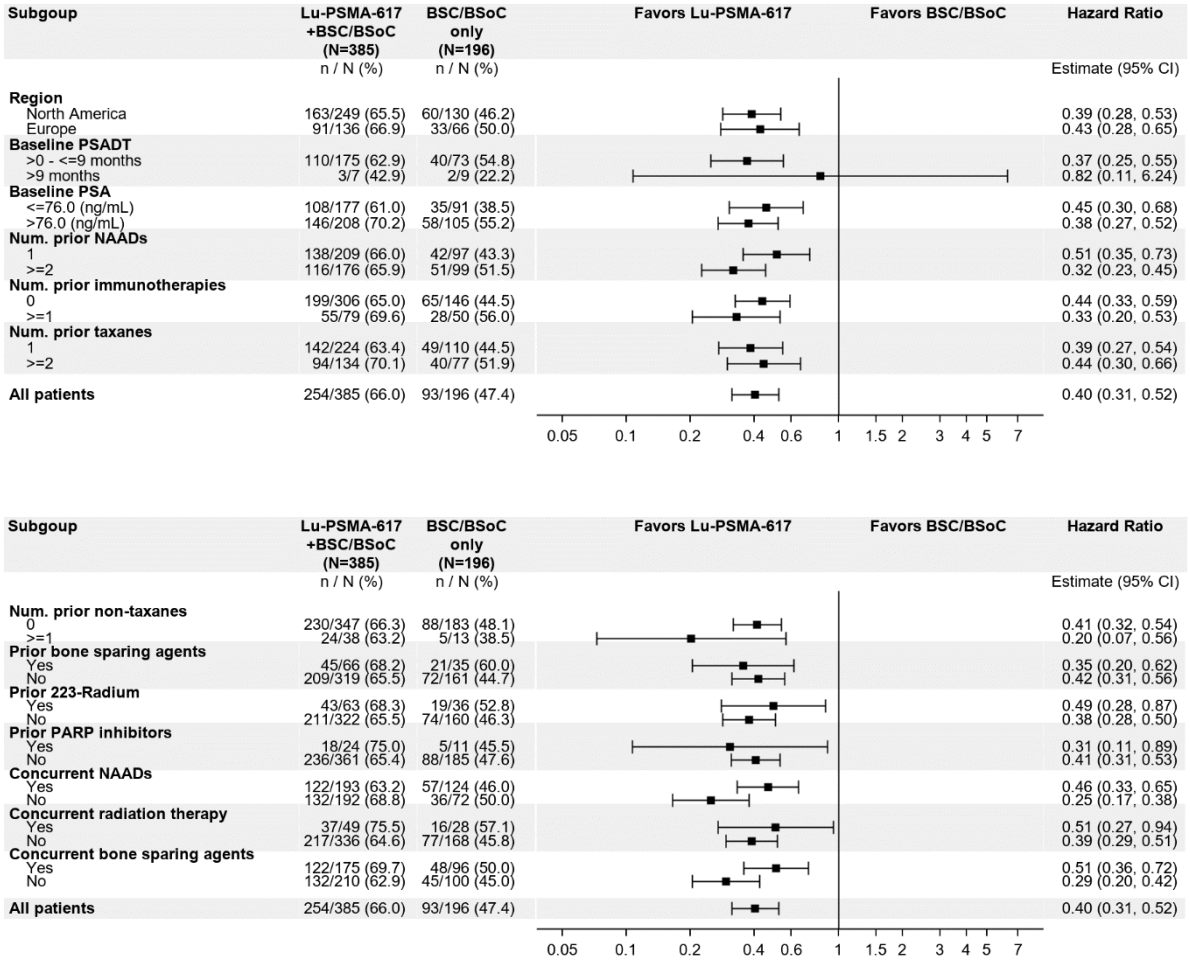
3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 VISION 試験

rPFS のサブグループ解析では，ほとんどのサブグループでのハザード比は 1 未満であり，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（Figure 3-11）。

Figure 3-11 rPFS のサブグループ解析のフォレストプロット（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）





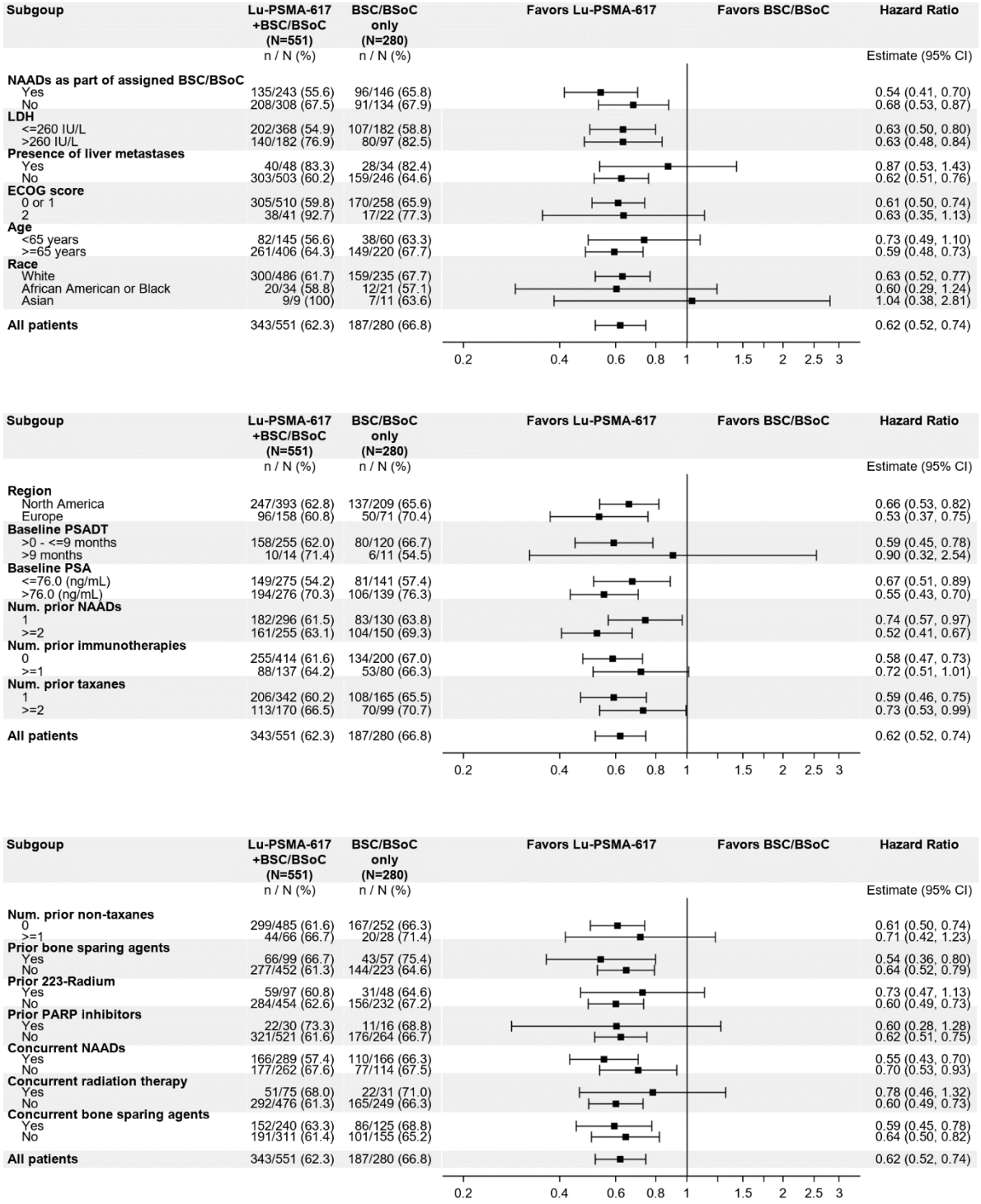
Source: SCE Appendix 1-VISION-Figure 2

n/N: Number of events/number of patients in treatment arm. Vertical line shows no effect point.

Note: NAAD: Novel androgen axis drugs, PSADT: Prostate-specific antigen doubling time, PSA: Prostate-specific antigen, PARP: Poly ADP ribose polymerase

OS のサブグループ解析では，ほとんどのサブグループでのハザード比は 1 未満であり，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，OS 最終解析と概ね一貫した結果が認められた（Figure 3-12）。

Figure 3-12 OS のサブグループ解析のフォレストプロット（VISION 試験，FAS, DCO：2021 年 1 月 27 日）



Source: SCE Appendix 1-VISION-Figure 1

n/N: Number of events/number of patients in treatment arm. Vertical line shows no effect point.

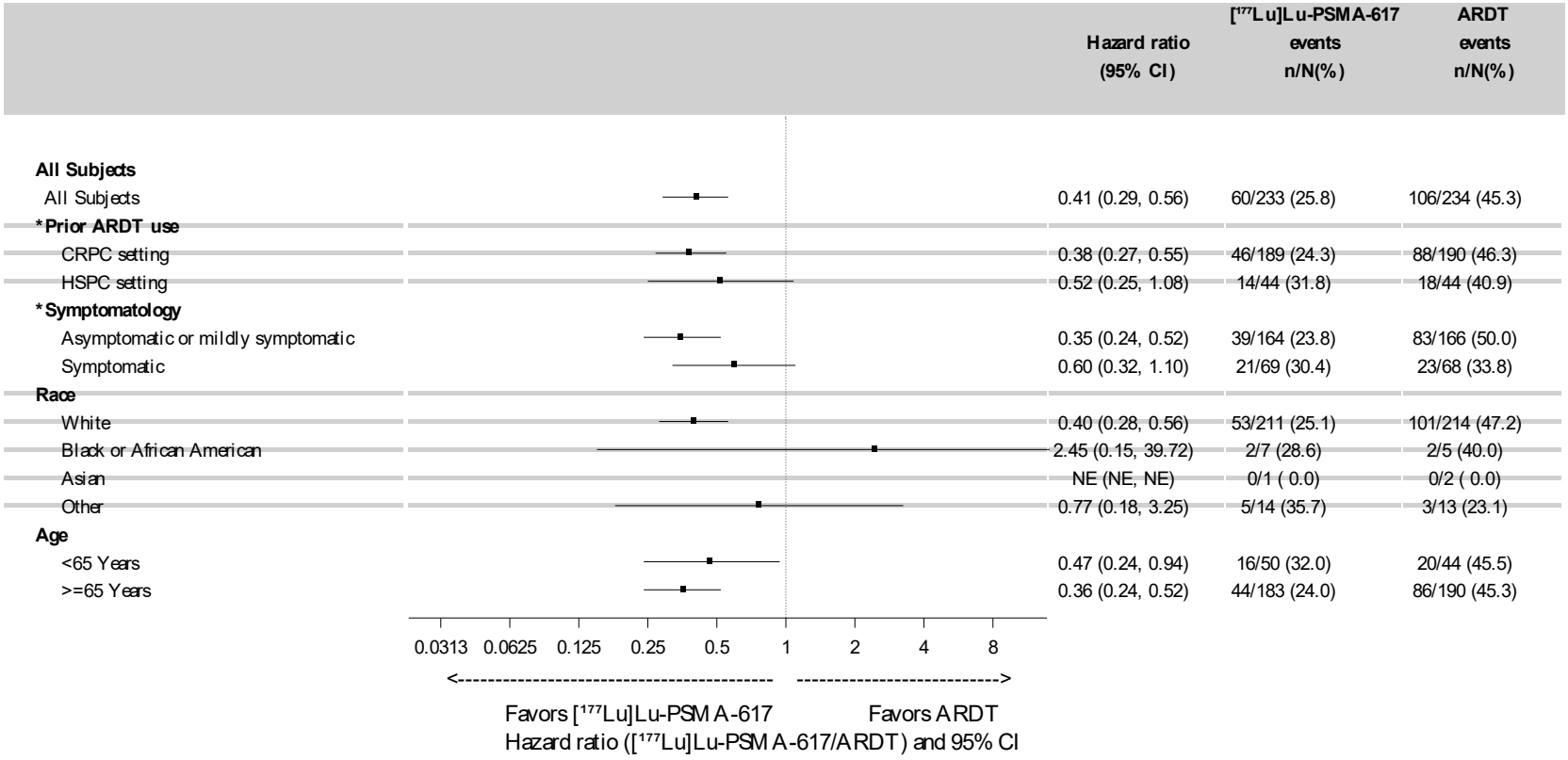
Note: NAAD: Novel androgen axis drugs, PSADT: Prostate-specific antigen doubling time, PSA: Prostate-specific antigen, PARP: Poly ADP ribose polymerase

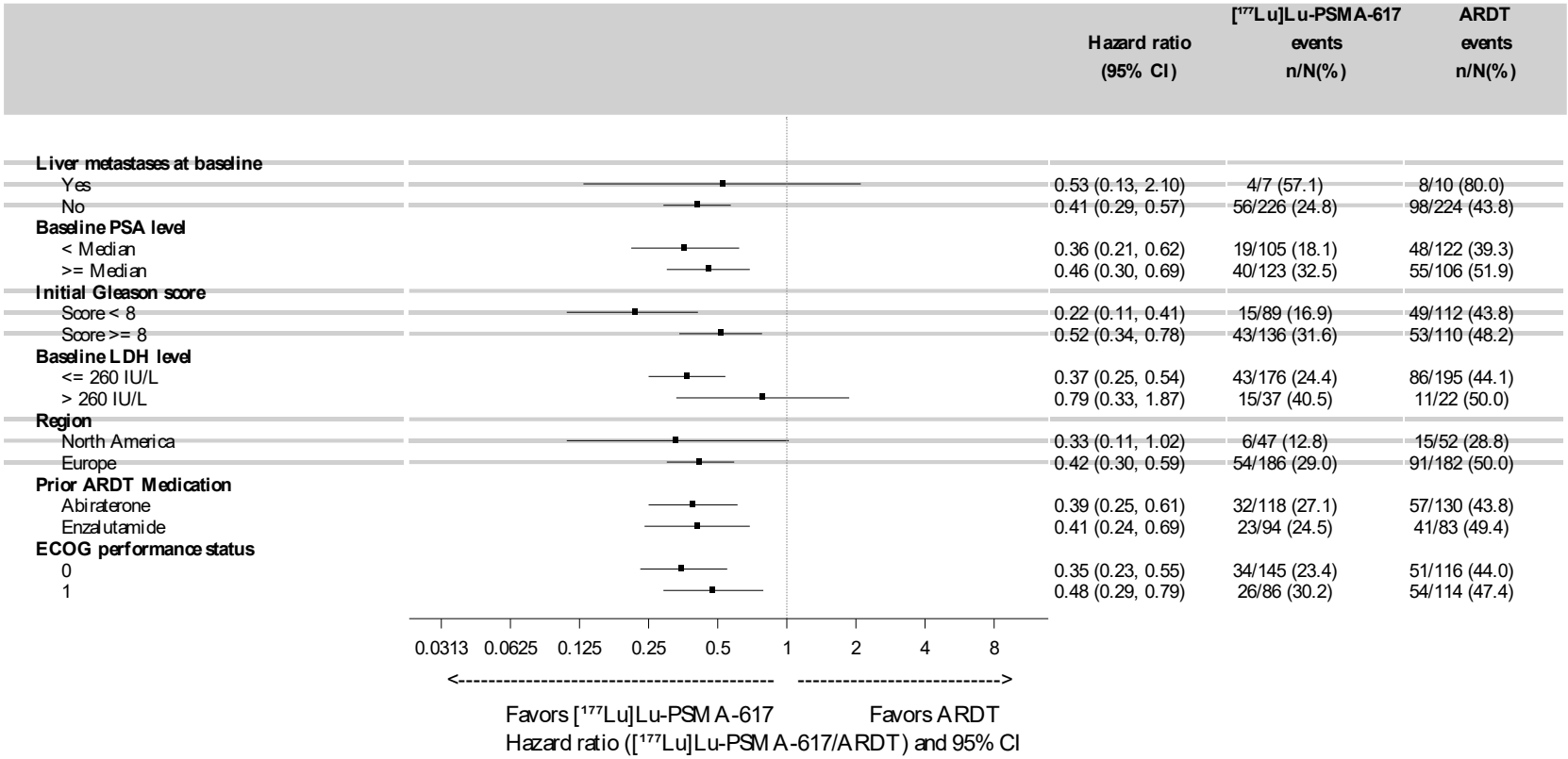
3.3.2 PSMAfore 試験

rPFS のサブグループ解析では，ほとんどのサブグループでのハザード比は 1 未満であり，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（Figure 3-13）。

また，OS のサブグループ解析では，各サブグループのハザード比の範囲は 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（Figure 3-14）。

Figure 3-13　　rPFS のサブグループ解析のフォレストプロット（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）





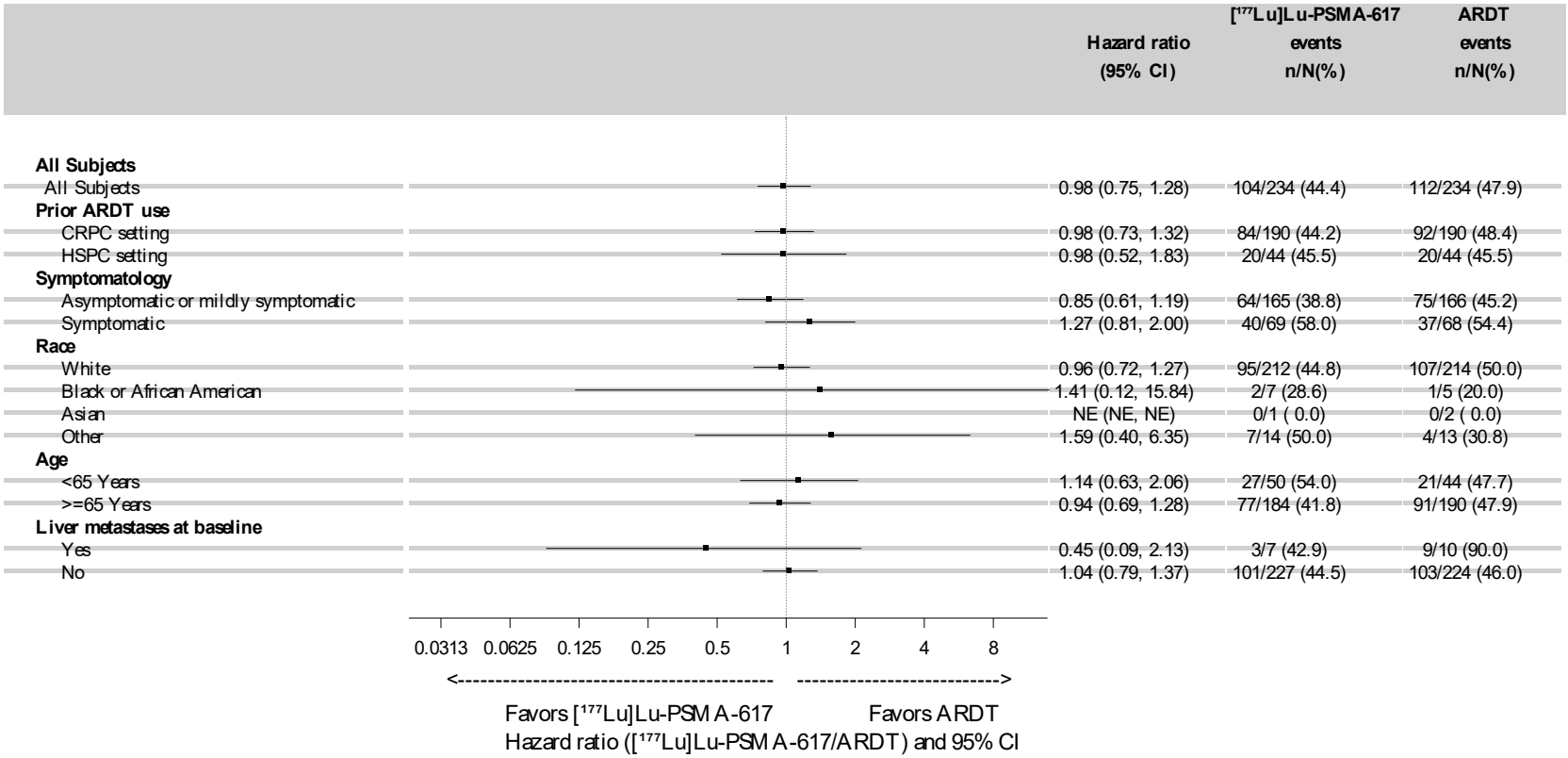
Source: PSMAfore 試験-Figure 14.2-1.3a

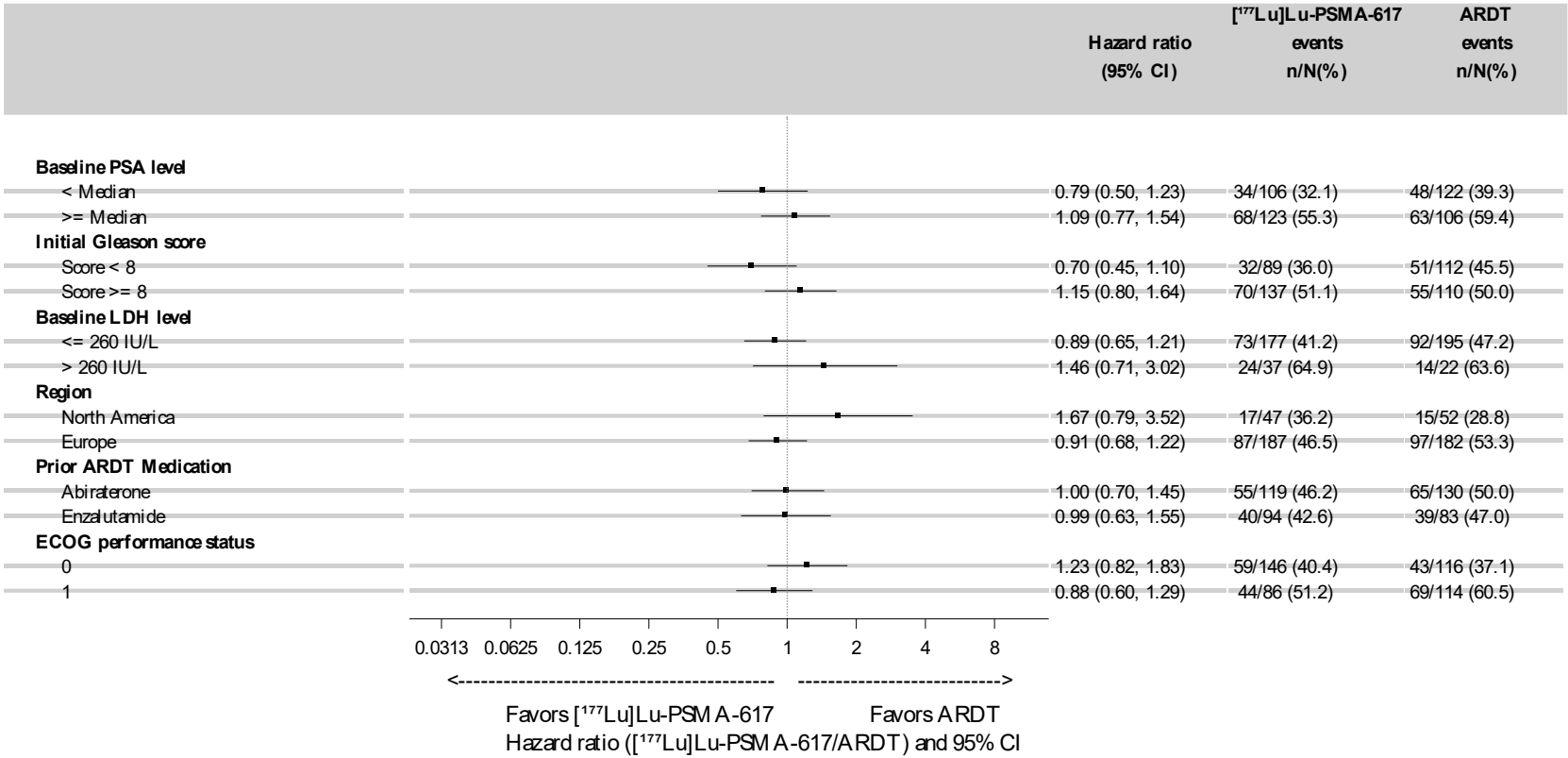
Hazard ratio of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT obtained from stratified Cox PH model.

*Prior ARDT and Symptomatology subgroups are Unstratified.

Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic or 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 3-14　　OS のサブグループ解析のフォレストプロット（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）





Source: PSMAfore 試験-Figure 14.2-1.5

Hazard ratio of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT obtained from stratified Cox PH model.

Prior ARDT and Symptomatology subgroups are Unstratified.

Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic or 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).

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・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。

4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠

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。

放射性リガンド療法である AAA617 の基本原則は，正常組織を避けつつ，全身の多数の PSMA 陽性前立腺癌病変に特異的に低線量率の放射線を送達することである。被ばく線量の評価結果は一貫しており，被ばくは低分子で予想される迅速なクリアランス及び PSMA を標的とする放射性核種の限定的な分布パターンと良好に相関することが示されている。腫瘍以外の主な取込み部位は，唾液腺，涙腺，及び腎臓であった。腎臓での曝露には排泄機構が関係しており，腎排泄により投与量の約 50%が 48 時間以内に消失する（Kratochwil et al. 2016）。骨髄等の PSMA 陰性組織が血中循環している AAA617 に一時的に曝露するが，この曝露はその速やかな消失により最小限に抑えられる。

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，AAA617 を 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ていた（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。

4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠

臨床試験での有効性，安全性，及び被ばく線量のデータに基づき，AAA617 の推奨用法・用量は，「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。」と設定した。

以下に各試験の有効性，安全性，及び被ばく線量の結果を要約する。

VISION 試験

タキサン既治療 mCRPC 患者を対象に AAA617（7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 サイクル）と BSC/BSoC を併用投与した結果，alternate primary endpoints である rPFS 及び OS はいずれも，対照群の BSC/BSoC と比較して有意に延長した（rPFS は 5.3 ヵ月，OS は 4.0 ヵ月の延長）。主要な副次評価項目はいずれも，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与により有意な改善が認められた。

rPFS 及び OS の投与サイクル数別の解析で，4 サイクルの投与を受けた被験者集団と比較して 5～6 サイクルの投与を受けた被験者集団で rPFS 及び OS の中央値はいずれも長く，AAA617 の最大 6 サイクル投与が支持された。rPFS 中央値（95% CI）は，4 サイクルの投与を受けた被験者集団で 6.4（4.3，7.9）ヵ月，5～6 サイクルを受けた被験者集団で 13.8（12.2，17.0）ヵ月であった（3.2.1.1.3 項）。OS 中央値（95% CI）は，4 サイクルの投与を受けた被験者集団で 11.0（9.6，12.6）ヵ月，5～6 サイクルを受けた被験者集団で 24.7（21.3，27.6）ヵ月であった（3.2.2.1.3 項）。

VISION サブスタディの非ランダム化コホートで，AAA617+BSC/BSoC の投与を受けた 30 名中 29 名で被ばく線量を評価した。VISION サブスタディで得られた吸収線量は，唾液腺，涙腺，腎臓，及び骨髄等，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で，文献で公表されている範囲と類似していた。全体として，AAA617 を 7.4 GBq の用量で 6 サイクル投与したときに理論的に算出された吸収線量に基づくと，患者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臨床所見と一致していた（2.7.2-1.2.2.1 項）。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リスク臓器（腎臓，骨髄，唾液腺，及び涙腺）別の詳細な比較については，2.7.2-3.3.2 項に記載した。

PSMAfore 試験

タキサン未治療 mCRPC 患者を対象に AAA617（7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 サイクル）を投与した結果，主要評価項目の rPFS は対照群の ARSI の変更と比較して有意に延長した（3.75 ヵ月の延長）。主要な副次評価項目の OS では，3 回目の中間解析での OS 中央値は AAA617 群と ARSI 群で同程度であったが，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る。その他の副次評価項目及び探索的評価項目では，AAA617 投与による改善が認められた。

A11201 試験

日本のタキサン既治療 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 を併用投与した結果，主要評価項目である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%）を上回った。また，日本のタキサン未治療 mCRPC 患者に AAA617（7.4 GBq を 6 週間間隔で最大 6 サイクル）を投与した結果，主要評価項目である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%）を上回った。

A11201 試験の被ばく線量データから，日本人と外国人の被ばく線量に明らかな民族差はないと考えられた（2.7.2-3.5.2 項）。

4.2.1 用量調節

PK 及び用量調節に及ぼす内因性要因の影響を以下に記述した。

民族

日本人被験者（3名）と外国人被験者（30名）の AAA617 の単回投与後の PK パラメータから，日本人の被験者数は少ないものの日本人と外国人の PK に明らかな民族差はないと考えられた（2.7.2-3.5.1 項）。

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）。

年齢

VISION サブスタディの 52～80 歳の年齢範囲（中央値 67 歳）は，AAA617 の母集団 PK モデルで有意な共変量ではなかった。したがって，PK は年齢の影響を受けない（2.7.2-3.4.4 項）。また，VISION 試験及び PSMAfore 試験の年齢別のサブグループ解析で，65 歳以上と 65 歳未満のサブグループ間での有効性の結果は同様であった（Figure 3-11，Figure 3-12，Figure 3-13，Figure 3-14）。

腎機能障害

AAA617 の主要排泄経路は腎臓である。AAA617 の母集団 PK 解析に基づくと，軽度［クレアチニンクリアランス（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と考える。本承認申請時点で，重度腎機能障害又は末期腎疾患を有する患者での 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（2.7.2-1.2.1 項）。

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，肝機能障害の程度にかかわらず用量調節は不要である（2.7.2-3.4.7 項）。

5 効果の持続，耐薬性

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 解析の結果から，長期の効果持続が期待できると考える。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

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。

6 付録

6.1 主な選択基準（VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験）

	VISION 試験	PSMAfore 試験	A11201 試験
ECOG PS	0～2	0～1	（タキサン既治療の患者） 0～2 （タキサン未治療の患者） 0～1
診断	前立腺癌であることが，組織学的，病理学的，又は細胞学的に確認されている患者	前立腺腺癌であることが，組織学的又は細胞学的に確認されている患者	前立腺癌であることが，組織学的，病理学的，又は細胞学的に確認されている患者
画像診断	中央読影者により ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャン陽性と判定された患者	中央読影者により ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャン陽性と判定された患者	AAA617 投与期への登録前に中央評価機関により，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャン陽性と判定された患者
血清／血漿テストステロン値	去勢レベル（50 ng/dL 未満又は 1.7 nmol/L 未満）の患者	去勢レベル（50 ng/dL 未満又は 1.7 nmol/L 未満）の患者	去勢レベル（50 ng/dL 未満又は 1.7 nmol/L 未満）の患者
ARSI 治療歴	1 種類以上の ARSI の投与を受けている患者	1 種類の ARSI（アビラテロン，エンザルタミド，ダロルタミド，又はアパルタミド）による前治療中に 1 回のみ進行した患者。 ・第一世代アンドロゲン受容体阻害療法（例，ビカルタミド）は許容されるが，ARSI 療法による前治療とはみなさない。 ・ARSI は直近の治療でなければならない。 担当医の評価により ARSI の変更が見込まれる患者。 ・エンザルタミド及びアビラテロンの両剤に対して過去に進行が認められておらず，忍容不能な毒性が認められていない患者。	（タキサン既治療の患者） ホルモン感受性又は去勢抵抗性，非転移性又は転移性前立腺癌に対して 1 種類以上の ARSI（例，エンザルタミド，アビラテロン，アパルタミド，又はダロルタミド等）による治療歴がある患者。 （タキサン未治療の患者） 1 種類の ARSI（アビラテロン，エンザルタミド，ダロルタミド，又はアパルタミド）による前治療中に 1 回のみ進行しており，担当医の評価により ARSI の変更が見込まれる患者。 ・第一世代アンドロゲン受容体阻害療法（例：ビカルタミド）は許容されるが，ARSI 療法による前治療とはみなさない。 ・ARSI は直近の治療でなければならない。

	VISION 試験	PSMAfore 試験	A11201 試験
タキサン治療歴	1 又は 2 種類のタキサン系薬剤による治療歴がある患者。タキサン系薬剤による治療とは，タキサン系薬剤の投与期間が最低 2 サイクルの場合と定義する。過去に投与されたタキサン系薬剤の種類が 1 種類のみであっても，以下に該当する場合は患者を組み入れることが可能である。 ・2 種類目のタキサン系薬剤による治療が適さない（たとえば，高齢又は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場合。		（タキサン既治療の患者のみ） 1 又は 2 種類のタキサン系薬剤による治療歴がある患者。タキサン系薬剤による治療とは，タキサン系薬剤の投与期間が最低 2 サイクルの場合と定義する。過去に投与されたタキサン系薬剤の種類が 1 種類のみであっても，以下に該当する場合は患者を組み入れることが可能である。 ・2 種類目のタキサン系薬剤による治療が適さない（たとえば，高齢又は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場合。
進行性疾患	進行性 mCRPC を有する患者。 血清 PSA 進行，軟部組織病変の進行，又は骨病変の進行のうち 1 つ以上に該当する場合に進行性 mCRPC と判断する。	進行性 mCRPC を有する患者。 血清／血漿 PSA 進行，軟部組織病変の進行，又は骨病変の進行のうち 1 つ以上に該当する場合に進行性 mCRPC と判断する。	進行性 mCRPC を有する患者。 血清 PSA 進行，軟部組織病変の進行，又は骨病変の進行のうち 1 つ以上に該当する場合に進行性 mCRPC と判断する。
病変	ベースライン時の CT，MRI，又は骨スキャン画像で転移性病変を 1 つ以上有する患者	スクリーニング／ベースライン時の CT，MRI，又は骨スキャン画像で転移性病変を 1 つ以上有する患者	CT 又は MRI 画像上で PCWG3-modified RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者
臓器機能	十分な骨髄予備能，肝機能，及び腎機能を有する患者。	十分な骨髄予備能，肝機能，及び腎機能を有する患者。	十分な骨髄予備能，肝機能，及び腎機能を有する患者。

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 7
略号一覧 8
用語の定義一覧 11
1 医薬品への曝露 13
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 13
1.1.2 評価方法 20
1.2 全般的な曝露状況 26
1.2.1 被験者の内訳 26
1.2.2 曝露期間 29
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 32
2 有害事象 34
2.1 有害事象の解析 34
2.2 比較的よくみられる有害事象 36
2.2.1 SOC 別有害事象 36
2.2.2 PT 別有害事象 39
2.2.3 治験薬との関連ありと判断された有害事象 42
2.2.4 重症度別の有害事象 45
2.3 死亡 46
2.3.1 VISION 試験 46
2.3.2 PSMAfore 試験 47
2.3.3 A11201 試験 48
2.3.4 VISION サブスタディ 49
2.4 その他の重篤な有害事象 49
2.4.1 VISION 試験 49
2.4.2 PSMAfore 試験 50
2.4.3 A11201 試験 51
2.4.4 VISION サブスタディ 52
2.5 その他の重要な有害事象 52
2.5.1 投与中止に至った有害事象 52
2.5.2 用量調節に至った有害事象 55
2.5.3 休薬に至った有害事象 56
2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 57

2.6.1 骨髄抑制 59
2.6.2 口内乾燥 64
2.6.3 肝毒性 69
2.6.4 腎毒性 73
2.6.5 骨折 77
2.6.6 ドライアイ 80
2.6.7 二次性悪性腫瘍 83
2.6.8 QT 延長 87
2.6.9 頭蓋内出血 90
2.7 個別有害事象の文章による説明 93
3 臨床検査値の評価 94
3.1 血液学的検査 94
3.1.1 VISION 試験 94
3.1.2 PSMAfore 試験 95
3.1.3 A11201 試験 96
3.1.4 VISION サブスタディ 98
3.2 血液生化学的検査 98
3.2.1 VISION 試験 98
3.2.2 PSMAfore 試験 98
3.2.3 A11201 試験 99
3.2.4 VISION サブスタディ 100
3.2.5 肝機能 100
3.2.6 腎機能：eGFR 悪化の初回発現までの期間 101
3.2.7 血清テストステロン 101
4 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 103
4.1 バイタルサイン 103
4.1.1 VISION 試験 103
4.1.2 PSMAfore 試験 103
4.1.3 A11201 試験 103
4.1.4 VISION サブスタディ 103
4.2 心電図 104
4.2.1 PSMAfore 試験 104
4.2.2 A11201 試験 104
4.2.3 VISION サブスタディ 104
4.3 長期追跡調査期間中の有害事象 104
4.3.1 VISION 試験 104
4.3.2 PSMAfore 試験 105

4.3.3 A11201 試験 105
4.3.4 VISION サブスタディ 105
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 107
5.1 内因性要因 107
5.1.1 年齢（外国試験併合） 107
5.1.2 人種（外国試験併合） 108
5.1.3 ベースラインの eGFR（外国試験併合） 108
5.1.4 ベースラインの肝機能検査値（外国試験併合） 109
5.2 外因性要因 109
5.2.1 ARSI の使用有無（VISION 試験） 109
5.2.2 サイクル数（VISION 試験） 111
5.2.3 放射線療法の併用有無（VISION 試験） 111
5.2.4 骨吸収抑制薬の併用有無（VISION 試験） 112
5.3 薬物相互作用 113
5.4 妊娠及び授乳時の使用 113
5.5 過量投与 113
5.6 薬物乱用 114
5.7 離脱症状及び反跳現象 114
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 114
5.9 腎臓に対する被ばく線量 114
5.10 治験実施計画書からの逸脱の影響 116
5.10.1 VISION 試験 116
5.10.2 PSMAfore 試験 117
6 市販後データ 119
6.1 医薬品安全性監視活動から得られた重要所見 119
6.2 市販後の経験 119
6.2.1 推定患者数 119
6.2.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク 119
6.2.3 PSUR の要約 119
7 付録 120

表 一 覧

Table 1-1 評価資料とした臨床試験の一覧 14
Table 1-2 外国試験併合解析に含まれる臨床試験の概要 20
Table 1-3 安全性に関するその他の情報源の要約 20
Table 1-4 注目すべき有害事象の定義 21

Table 1-5 臨床検査項目一覧 22
Table 1-6 本書で提示した解析対象集団の定義 23
Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧 25
Table 1-8 ランダム化された治療の曝露期間（VISION 試験，FAS safety set） 29
Table 2-1 有害事象の概要（VISION 試験 FAS safety set，PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS） 35
Table 2-2 SOC 別有害事象（VISION 試験 FAS safety set，PSMAfore 試験 Safety set，A11201 試験 PSMA-617 SAS） 37
Table 2-3 ランダム化治療下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの群で 10%以上に発現）（VISION 試験，FAS safety set） 39
Table 2-4 ランダム化治療下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの群で 10%以上に発現）（PSMAfore 試験，Safety set） 40
Table 2-5 治験薬投与下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの集団で 10%以上に発現）（A11201 試験，PSMA-617 SAS） 41
Table 2-6 治験薬との関連ありと判断された有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上，VISION 試験，FAS safety set） 42
Table 2-7 治験薬との関連ありと判断された有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上，PSMAfore 試験，Safety set） 43
Table 2-8 治験薬との関連ありと判断された有害事象（A11201 試験，PSMA-617 SAS） 44
Table 2-9 投与期間中の死亡の要約（VISION 試験，FAS safety set） 46
Table 2-10 死亡に至った有害事象（VISION 試験，FAS safety set） 47
Table 2-11 ランダム化治療下での安全性の評価期間中の死亡の要約（PSMAfore 試験，Safety set） 48
Table 2-12 重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上，VISION 試験，FAS safety set） 49
Table 2-13 重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上，PSMAfore 試験，Safety set） 51
Table 2-14 重篤な有害事象（A11201 試験，PSMA-617 SAS） 52
Table 2-15 AAA617 の投与中止に至った有害事象（2 名以上に発現）（VISION 試験，FAS safety set） 53
Table 2-16 投与中止に至った有害事象（PSMAfore 試験，Safety set） 54
Table 2-17 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） 58
Table 2-18 骨髄抑制（VISION 試験，FAS safety set） 59
Table 2-19 骨髄抑制（PSMAfore 試験，Safety set） 61
Table 2-20 骨髄抑制（A11201 試験，PSMA-617 SAS） 63
Table 2-21 口内乾燥（VISION 試験，FAS safety set） 65
Table 2-22 口内乾燥（PSMAfore 試験，Safety set） 66

Table 2-23 口内乾燥（A11201 試験，PSMA-617 SAS） 68
Table 2-24 肝毒性（VISION 試験，FAS safety set） 70
Table 2-25 肝毒性（PSMAfore 試験，Safety set） 71
Table 2-26 腎毒性（VISION 試験，FAS safety set） 74
Table 2-27 腎毒性（PSMAfore 試験，Safety set） 75
Table 2-28 骨折（VISION 試験，FAS safety set） 77
Table 2-29 骨折（PSMAfore 試験，Safety set） 79
Table 2-30 ドライアイ（VISION 試験，FAS safety set） 81
Table 2-31 ドライアイ（PSMAfore 試験，Safety set） 82
Table 2-32 二次性悪性腫瘍（VISION 試験，FAS safety set） 84
Table 2-33 二次性悪性腫瘍（PSMAfore 試験，Safety set） 85
Table 2-34 QT 延長（VISION 試験，FAS safety set） 88
Table 2-35 QT 延長（PSMAfore 試験，Safety set） 89
Table 2-36 頭蓋内出血（VISION 試験，FAS safety set） 91
Table 2-37 頭蓋内出血（PSMAfore 試験，Safety set） 93
Table 3-1 CTCAE グレードに基づくベースライン後の血液学的検査値異常（VISION 試験，FAS safety set） 94
Table 3-2 CTCAE グレードに基づくベースライン後の血液学的検査値異常（PSMAfore 試験，Safety set） 95
Table 3-3 CTCAE グレードに基づくベースライン後の血液学的検査値異常（A11201 試験，PSMA-617 SAS） 97
Table 5-1 年齢別の有害事象（外国試験併合，Safety set） 107
Table 5-2 人種別の有害事象（外国試験併合，Safety set） 108
Table 5-3 ベースラインの eGFR 別の有害事象（外国試験併合，Safety set） 108
Table 5-4 ベースラインの肝機能検査値別の有害事象（外国試験併合，Safety set） 109
Table 5-5 ベースライン時の BSC/BSoC 治療としての ARSI の使用有無別の有害事象（VISION 試験，FAS safety set） 110
Table 5-6 ランダム化治療中の BSC/BSoC 治療としての ARSI の併用有無別の有害事象（VISION 試験，FAS safety set） 110
Table 5-7 AAA617 のサイクル数別の有害事象の部分集団解析（VISION 試験，FAS safety set） 111
Table 5-8 BSC/BSoC 治療としての放射線療法の併用有無別の有害事象の部分集団解析（VISION 試験，FAS safety set） 112
Table 5-9 骨吸収抑制薬の併用有無別の有害事象の部分集団解析（VISION 試験，FAS safety set） 112
Table 7-1 被験者の内訳（VISION 試験，FAS） 120
Table 7-2 被験者の内訳（PSMAfore 試験，FAS） 121

Table 7-3 被験者の内訳（A11201 試験，FAS） 123
Table 7-4 AAA617 との関連ありと判断された死亡に至った有害事象の叙述（VISION 試験） 124
Table 7-5 試験手順又は評価に関する逸脱の有無別の有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set） 127
Table 7-6 試験手順又は評価に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set） 128
Table 7-7 選択・除外基準に関する逸脱有無別の有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set） 129
Table 7-8 選択・除外基準に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set） 129
Table 7-9 同意取得に関する逸脱有無別の有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set） 130
Table 7-10 同意取得に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set） 130
Table 7-11 GCP 不遵守に関する逸脱有無別の有害事象の概要（PSMAfore 試験，Safety set） 131
Table 7-12 GCP 不遵守に関する逸脱の有無別の注目すべき有害事象の概要（PSMAfore 試験， Safety set） 132
Table 7-13 治験薬投与に関する逸脱の有無別の有害事象の概要（PSMAfore 試験， Safety set） 132
Table 7-14 治験薬投与に関する逸脱の有無別の注目すべき有害事象の概要（PSMAfore 試験， Safety set） 133
Table 7-15 治験中止手順の不履行に関する逸脱の有無別の有害事象の概要（PSMAfore 試験，Safety set） 134
Table 7-16 治験中止手順の不履行に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（PSMAfore 試験， Safety set） 134

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（VISION 試験） 15
Figure 1-2 試験デザイン（PSMAfore 試験） 17
Figure 1-3 タキサン既治療集団の試験デザイン（A11201 試験） 19
Figure 1-4 タキサン未治療集団の試験デザイン（A11201 試験） 19
Figure 5-1 腎臓で認められた放射能の投与放射能に対する割合（%IA）の経時的変化（h）（PSMAfore 試験，VISION サブスタディ，Safety set） 115
Figure 5-2 サイクル 1（Cycle 1 Week 1）投与後の腎臓の吸収線量（PSMAfore 試験，VISION サブスタディ，Safety set） 115

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

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
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］

用語	定義
[^{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。 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	[^{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 と表記する。 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。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

臨床的安全性（以下，本書）では，進行性 PSMA 陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者に対する[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（プロジェクトコード AAA617，以下 AAA617）の安全性の成績を示す。なお，[^{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。

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。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，外国試験データの外挿の妥当性を確認する目的で，外国試験と同様，かつ測定可能病変を有する患者集団を対象とした国内 A11201 試験を計画し実施した。

この他に，AAA617 の薬物動態（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。 VISION サブスタディの被ばく線量，PK，尿中代謝物，及び ECG の結果の詳細は 2.7.2 臨床薬理試験に示した。本書では，VISION サブスタディの最終解析の安全性及び腎臓に対する被ばく線量の結果を提示した。

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。

安全性の評価資料とした臨床試験の概略を Table 1-1 に示す。各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-1 評価資料とした臨床試験の一覧

試験名	試験目的	試験デザイン	治験薬の用法用量	安全性解析対象(名)	対象	資料区分
VISION (外国)	有効性, 安全性	第 III 相, 多施設共同, ランダム化, 非盲検, 並行群間	^{68}Ga-PSMA-11：111～185 MBq（3～5 mCi）で単回静脈内投与 AAA617：7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与 BSC/BSoC：治験担当医師の指示に従って投与	合計: 734 AAA617+ BSC/BSoC: 529 BSC/BSoC: 205	進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン既治療）	評価
PSMAfore (外国)	有効性, 安全性	第 III 相, 多施設共同, ランダム化, 非盲検, 並行群間	^{68}Ga-PSMA-11：111～185 MBq（3～5 mCi）で単回静脈内投与 AAA617：7.4 GBq（200 mCi）（±10%）で 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与 ARSI：各薬剤の添付文書に従って経口投与	合計: 459 AAA617: 227 ARSI:232	進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン未治療）	評価
A11201 (国内)	有効性, 忍容性, 安全性, 薬物動態, 被ばく線量	第 II 相，多施設共同, 非盲検，非対照，単群	^{68}Ga-PSMA-11：111～259 MBq（3～7 mCi）で単回静脈内投与 AAA617：7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与 BSC/BSoC：治験担当医師の指示に従って投与	合計: 30 AAA617+BSC/BSoC: 12 AAA617: 18	日本人の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン既治療及びタキサン未治療）	評価
VISION サブスタディ (ドイツ)	薬物動態, 被ばく線量, ECG, 有効性, 安全性	非盲検，非対照，単群	^{68}Ga-PSMA-11：111～185 MBq（3～5 mCi）で単回静脈内投与 AAA617：7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与 BSC/BSoC：治験担当医師の指示に従って投与	合計: 30 AAA617+BSC/BSoC: 30	進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン既治療）	評価

1.1.1.1 VISION 試験

VISION 試験は，1 種類以上の ARSI 及び 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，進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与の有効性及び安全性を BSC/BSoC 単独投与と比較し評価する，第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験である。本試験は，スクリーニング期（ランダム化前 4 週間），投与期，長期追跡調査期で構成された。

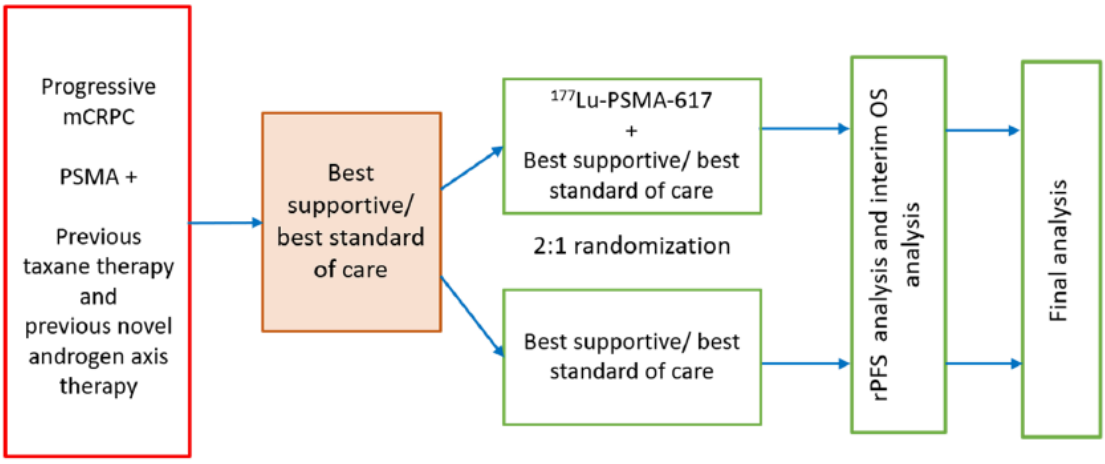
^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施し，盲検下の中央読影者による評価で PSMA 陽性が確認された被験者を，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与群（以下，AAA617 + BSC/BSoC 群）又は BSC/BSoC 単独投与群（以下，BSC/BSoC 群）のいずれかに 2：1 の比でランダム化した。ランダム化には以下の層別因子を用いた。

- LDH 値（≤ 260 IU/L，> 260 IU/L）
- 肝転移（有，無）

- ECOG Performance Status（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，ランダム化後 28 日以内（ただし，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの実施後 6 日以内を除く）に治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）の投与を開始（Cycle 1 Day 1，以下 C1D1）した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（± 10%）を 6 週（± 1 週）に 1 回の頻度で最大 6 サイクル静脈内投与した。サイクル 4 の完了後，投与継続の基準を満たすと治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が判断し，かつ被験者が同意する場合には，2 サイクルの追加投与を可とした。BSC/BSoC 群の被験者では，ランダム化後いつでも治験薬（BSC/BSoC）の投与開始（C1D1）が可能であった。BSC/BSoC はいずれの群でも，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。BSC/BSoC として，エンザルタミド，アビラテロン等の 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。

Figure 1-1　　試験デザイン（VISION 試験）



Source：VISION 試験-PA-Figure 9-1

長期追跡調査期

長期追跡調査への参加に同意した被験者は，EOT 来院後に長期追跡調査期に移行した。長期追跡調査では，画像評価（画像診断に基づく進行以外の理由で中止した場合），生存状況，新規治療に関する情報，及びこれらの新規治療に対する有効性，有害事象，血液学的検査及び生化学的検査等の情報を収集した。追跡調査期間中は，長期追跡調査期間の終了（最初の被験者が長期追跡調査に移行してから 24 ヵ月後）又は 508 名の死亡まで，3 ヵ月（± 1 ヵ月）ごとに上記の情報を収集した。さらに，OS 最終解析後も長期追跡調査を継続し，生存状況及び安全性について調

査した。この調査は別途実施される長期安全性追跡調査試験への組入れが可能となった時点，死亡，又は同意撤回のいずれか最初の時点まで継続した。

VISION サブスタディ

AAA617 の安全性をより詳細に評価するため，EMA の要請に基づき，ドイツの医療機関で非ランダム化コホート（AAA617 + BSC/BSoC 投与）を追加し，30 名を対象に AAA617 の被ばく線量，PK，尿中代謝物，及び ECG を評価するサブスタディを実施した。これら特定の評価項目以外，治験薬の投与，被験者の管理方法等はメインスタディと同一であった。

1.1.1.2 PSMAfore 試験

PSMAfore 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判断された，進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，AAA617 投与の有効性及び安全性を ARSI の変更と比較し評価する，第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験である。本試験は，スクリーニング期（ランダム化前 28 日間），ランダム化期［最長 14 日（+3 日）間］，投与期，クロスオーバー期，及び長期追跡調査期で構成された。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施し中央読影者による判定で 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。治験担当医師はランダム化前に ARSI を選択した。ランダム化には以下の層別因子を用いた。

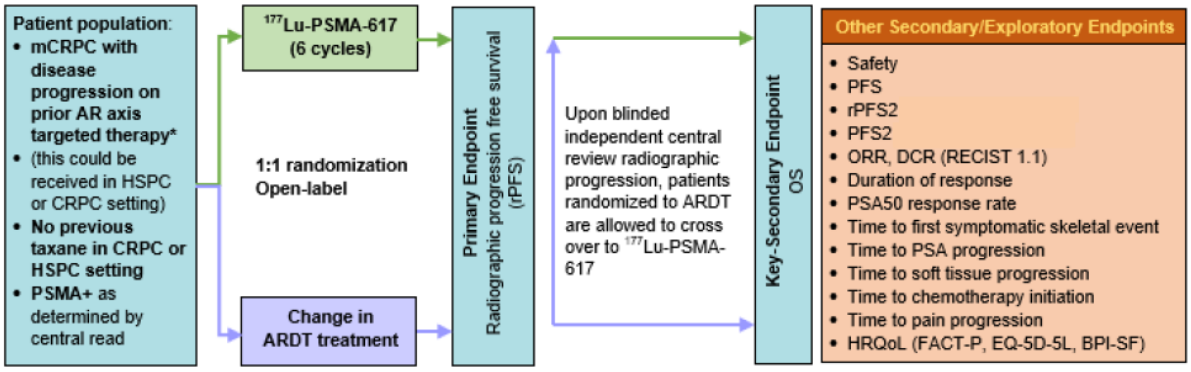
- ARSI の使用歴［CRPC で使用，ホルモン感受性前立腺癌（HSPC）で使用］
- Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）の項目 3 に基づく症状［無症候性又は軽度症候性（スコアが 0～3），症候性（スコアが 4 以上）］

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（C1D1）。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（± 10%）を 6 週（± 1 週）に 1 回の頻度で最大 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（C1D1）。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。いずれの群でも，治験担当医師の判断により最良の支持療法（BSC）の併用が可能であった。BSC は通常の診療で利用可能な治療法であり，BSC として，アンドロゲン遮断療法（ADT）の使用は可としたが，他の治験薬，生物学的製剤，免疫療法，細胞傷害性化学療法，他のラジオアイソトープ（ラジウム 223 等）の全身投与，ポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤，又は半身放射線療法は不可とした。また，AAA617 群で ARSI の併用は不可とした。

EOT 来院を，AAA617 又は ARSI の最終投与日（AAA617 群では AAA617 投与が 6 サイクル完了，及びいずれの群でも理由を問わない投与中止），又は BICR 判定で画像診断による進行と評価された時点から 7 日以内に実施した。

クロスオーバー期では，ARSI 群の被験者のうち，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 初回投与日を Crossover C1D1 とし，AAA617 群と同じ投与方法に従って AAA617 を投与した。これらの被験者では，AAA617 の最終投与日又はクロスオーバー後に BICR 判定で画像診断による進行と評価された時点から 7 日以内に EOT2 来院を実施した。

Figure 1-2　　試験デザイン（PSMAfore 試験）



Source：PSMAfore 試験-Figure 9-1

長期追跡調査期

ランダム化されたすべての被験者を対象に，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。長期追跡調査期では AAA617 に関連する医学的に重要な有害事象として，遅発性放射線毒性に関連する有害事象を収集した。AAA617 群又はクロスオーバーで AAA617 の投与を受けた被験者を対象に，治験薬との関連性及び新たな抗がん治療の開始の有無を問わず，主に骨髄抑制及び血小板減少症等の血液毒性（輸血の必要性又は増殖因子の使用含む），腎不全，口内乾燥，ドライアイ，二次性悪性腫瘍に関連する有害事象を収集した。長期追跡調査期間中の安全性評価は，死亡，追跡不能，同意撤回，データ又は生体試料の使用に対する同意撤回，あるいは本治験で計画された OS の解析に必要なイベント数の集積のいずれか早い時点まで，12 週間（± 28 日）ごとに来院し実施した。長期追跡調査期は試験終了まで継続することとした。

1.1.1.3　A11201 試験

A11201 試験は，タキサン既治療又は未治療の日本の進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，AAA617 投与時の有効性，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。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），パート4（拡大治験パート）の4パートから構成された。

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 の推奨用法・用量での忍容性及び安全性を，6 週間のサイクル 1 期間中の用量制限毒性（DLT）の発現に基づき評価した。パート 1 で AAA617 の忍容性が確認された後に，パート 2 及びパート 3 を開始した。

パート 2 では，1 種類以上の新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）及び 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被験者（タキサン既治療の被験者）を対象に，AAA617 + BSC/BSoC 併用投与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（タキサン未治療の被験者）を対象に，AAA617 の有効性及び安全性を評価した。

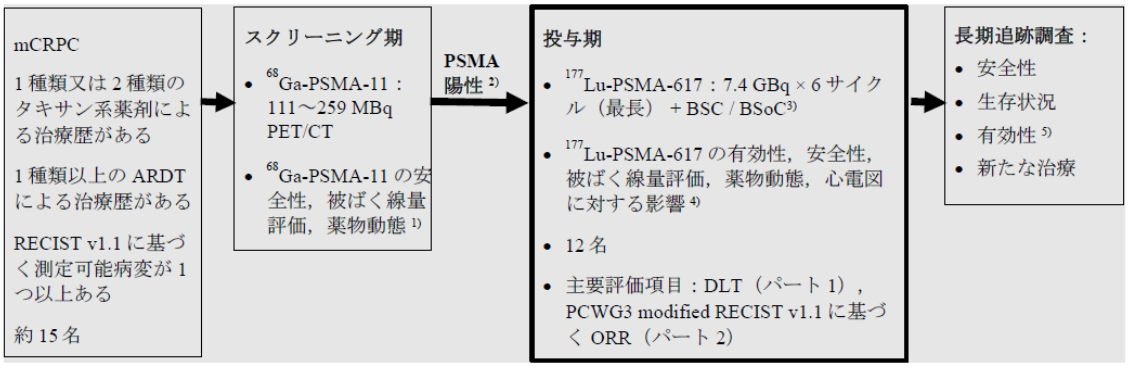
パート1～3に組み入れられた被験者で，AAA617のPK及び被ばく線量（パート1では必須），及び ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性（パート 1～3 で必須），PK，及び被ばく線量を任意で評価した。

パート 1 に組み入れられた被験者のうち，タキサン既治療の被験者はパート 2 での有効性及び安全性の評価に，タキサン未治療の被験者はパート 3 での有効性及び安全性の評価に含めることとした。

パート 1 で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。また，パート 1 に登録された被験者のうち，タキサン既治療の被験者はパート 2 での有効性及び安全性に，タキサン未治療の被験者はパート 3 での有効性及び安全性の評価に含めた。

パート 1～3 では，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施し，中央評価機関の判定により PSMA 陽性が確認された被験者を登録した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（± 10%）を 6 週（± 1 週）に 1 回の頻度で最大 6 サイクル静脈内投与した。タキサン既治療の被験者では，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が選択し，医師の指示に従って投与し，AAA617 の最終サイクルの終了後も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，試験期間を通して変更可能であった。BSC/BSoC として，エンザルタミド，アビラテロン等の 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，半身放射線療法，PARP 阻害剤，又は AKT 阻害剤の使用は不可とした。

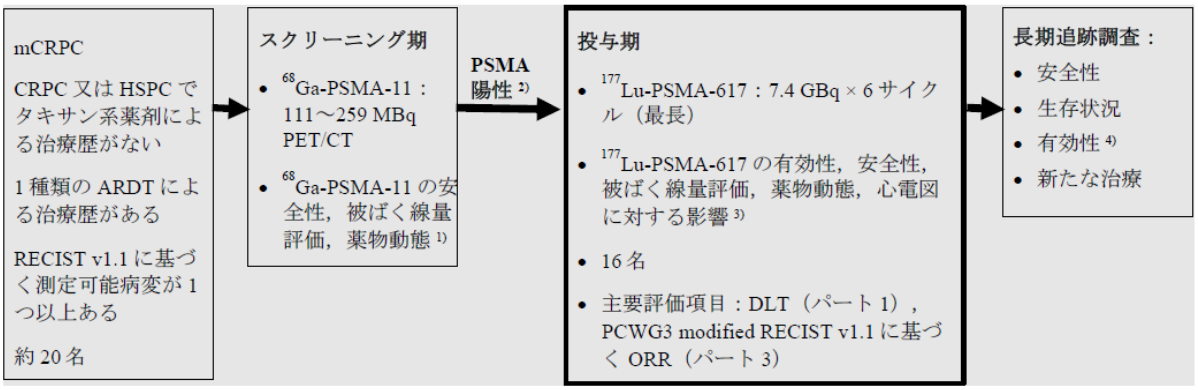
Figure 1-3　　タキサン既治療集団の試験デザイン（A11201 試験）



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 1-4　　タキサン未治療集団の試験デザイン（A11201 試験）



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

長期追跡調査期

パート 1～3 の 30 日後安全性追跡調査の終了後，すべての被験者は長期追跡調査期に移行した。24 ヵ月間が経過するまで又は本試験が終了するまでのいずれか早い方の時点まで，被験者は 3 ヵ月（± 1 ヵ月）ごとに実施医療機関に来院し，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象，生存状況，新たな治療に関する情報，及び臨床検査値を収集した。

1.1.1.4 併合解析に用いた臨床試験

個々の臨床試験では評価しづらい部分集団別の安全性を評価するため，外国第 III 相試験である VISION 試験（VISION サブスタディ含む）及び PSMAfore 試験を対象に併合解析を実施した。試験別の結果の提示と同様に，併合データセットには VISION 試験の最終解析（DCO：2023 年 12 月 14 日）及び PSMAfore 試験の 3 回目の中間解析（DCO：2024 年 2 月 27 日）のデータが含まれた。外国試験併合解析に用いた臨床試験，及び検討した安全性評価項目及び部分集団解析の概要を下表に示した。

Table 1-2 外国試験併合解析に含まれる臨床試験の概要

試験名	Population	AAA617 投与被験者数 (SAS)	AAA617 の用法・用量	部分集団解析
VISION メインスタディ及びサブスタディ	mCRPC (タキサン既治療)	529 名 + 30 名	7.4 GBq を 6 週に 1 回の頻度で最大 6 サイクル	部分集団：人種, 年齢, ベースライン eGFR, ベースライン肝機能検査
PSMAfore [a)]	mCRPC (タキサン未治療)	227 名+134 名（クロスオーバー）	7.4 GBq を 6 週に 1 回の頻度で最大 6 サイクル	

a) AAA617 にクロスオーバーした被験者を含む。

1.1.1.5 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-3 に示す。

Table 1-3 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR	2024 年 5 月 20 日 (Release date)	2023 年 9 月 23 日～2024 年 3 月 22 日	5.3.6-1
EU-RMP (Version 1.2)	2022 年 10 月 11 日 (Final sign off)	-	1.11.2

1.1.2 評価方法

本項では，AAA617 の安全性評価の評価資料として用いた VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験，及び VISION 試験のサブスタディでの安全性の評価方法を示す。

1.1.2.1 評価項目

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。

（1）有害事象

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 1.1.2.3 項に記載した。

VISION 試験では治験薬との関連性を 5 段階（Definitely not related，Probably not related，Possibly related，Probably related，Definitely related）で評価し，このうち Possibly related，Probably related，又は Definitely related と報告された有害事象を治験薬との関連ありと判断された有害事象とした。PSMAfore 試験及び A11201 試験は，治験薬との関連性を 2 段階（あり，なし）で評価した。

使用した有害事象の辞書

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（Medical Dictionary for Regulatory Activities，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（preferred term，PT）を記載した。

注目すべき有害事象

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（Table 1-4）に基づき評価した。

有害事象のグループ化は MedDRA，MedDRA SMQ，HLGT，HLT 及び PT を用いて定義した。また，利用可能な SMQ がない，又は利用可能な SMQ に合致しない医学的概念を新たに定義する場合 Custom MedDRA Query（CMQ）を用いた。リスクカテゴリー別の定義を下表に示し，定義の詳細は VISION 試験-FA-Listing 16.2.7.10，PSMAfore 試験-Listing 16.2.7-1.2，A11201 試験-Listing 16.2.7-1.2b に示した。

また，PSMAfore 試験及び A11201 試験については，各リスクカテゴリーの事象の初回発現までの期間を評価した。

Table 1-4　　注目すべき有害事象の定義

リスクカテゴリー	設定根拠	MedDRA による定義
骨髄抑制	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ため。	Haematopoietic cytopenias (SMQ) (broad)
腎毒性	近位尿細管は PSMA の発現部位である。また，AAA617 は腎臓を介して排泄されるため。	Acute renal failure (SMQ) (broad)
口内乾燥	唾液腺は PSMA の発現部位であるため。	Dry mouth- STI (CMQ)
ドライアイ	涙腺は PSMA の発現部位であるため。	Dry eye (CMQ)
骨折	規制当局の要請に基づき追加した。	Fractures (CMQ)

リスクカテゴリー	設定根拠	MedDRA による定義
頭蓋内出血	頭蓋内血管又は脳の完全性に対して直接的なリスクを示すことは知られていないものの，PSMA は腫瘍血管系に発現する可能性があるため。また血小板減少症が間接的に本リスクに寄与する可能性があるため。	Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ)
二次性悪性腫瘍	放射線により悪性腫瘍形成が懸念されるため。	Malignant or unspecified tumours (SMQ)
QT 延長	通常の安全性監視活動の一環として設定した。	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) (broad)
肝毒性	通常の安全性監視活動の一環として設定した。	Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (broad), Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad), Hepatitis, non-infectious (SMQ) (broad), Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ) (broad), Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ)

MedDRA version: 26.1

（2）臨床検査値

VISION 試験，PSMAfore 試験及び A11201 試験で評価した臨床検査項目を下表に示す。いずれの項目も原則，PSMAfore 試験は中央検査機関で，VISION 試験及び A11201 試験は実施医療機関で分析した。臨床検査値は，NCI-CTCAE 第 5.0 版の重症度分類に基づき分類した。いずれの臨床試験も Grade 1～4 を使用し，Grade 1 以上に分類されないすべての非欠測値を Grade 0 と判定した。NCI-CTCAE 第 5.0 版により Grade が定義されていない検査項目は，基準範囲に基づき低値，正常値，高値に分類した。

Table 1-5　臨床検査項目一覧

検査の種類	項目名
血液学的検査	ヘマトクリット，ヘモグロビン，血小板，赤血球，白血球，白血球分画（好塩基球，好酸球，リンパ球，単球，好中球，桿状核球 c)，芽球 c), d))
血液生化学的検査	アルブミン，アルカリホスファターゼ，ALT，AST，γグルタミルトランスフェラーゼ c)，乳酸脱水素酵素（LDH），重炭酸塩，カルシウム，マグネシウム c)，リン，クロール，ナトリウム，カリウム，クレアチニン，eGFR（スクリーニング時及び EOT 時のみ）a)，クレアチンキナーゼ（CK）c)，総ビリルビン，直接ビリルビン，総蛋白 d)，血中尿素窒素（BUN）又は尿素，尿酸，グルコース（空腹時）b)，アミラーゼ c)，リパーゼ c)
その他	血清テストステロン，PSA a)

a) PSMAfore 試験のみ

b) VISION 試験及び PSMAfore 試験では空腹時に限定しない

c) VISION 試験では未実施

d) PSMAfore 試験では未実施

これらに加え，PSMAfore 試験では Grade 3 又は 4 の以下に示す臨床検査値異常の初回発現までの期間を評価した（血小板数，絶対好中球数，リンパ球数，ヘモグロビン，クレアチニン，AST，ALT）。

また，eGFR 悪化の初回発現までの期間を評価した。

（3）バイタルサイン

血圧，脈拍，呼吸数，体温，体重を評価した。

（4）心電図

標準 12 誘導心電図を評価した。VISION サブスタディ及び A11201 試験では PK 及び被ばく線量評価を実施した被験者において，追加の心電図検査を実施し評価した。

1.1.2.2 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 1-6 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	AAA617 の投与の有無にかかわらず，ランダム化された全被験者。
	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	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。
	PSMA-617 SAS	AAA617 を 1 回以上投与された全被験者
VISION 試験のサブスタディ	Sub-study safety analysis set	サブスタディを実施したドイツの施設において治験治療（AAA617+BSC/BSoC）を 1 回以上投与された全被験者。
外国試験併合	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。

1.1.2.3 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す。

投与期間中の有害事象の定義

治験薬投与期間中の有害事象を以下のとおり定義した。

- 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 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

長期追跡調査中の安全性の収集項目及び観察期間

VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験では長期追跡調査期を設定し，以下に示す長期追跡調査期間中の安全性を収集した。

VISION 試験では，長期追跡調査期間中，自発報告に基づき，有害事象の事象名及び重症度のみを収集した。長期追跡調査の継続期では，腎毒性，二次性悪性腫瘍に関する有害事象，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を収集した。ただし，有害事象はすべて自発報告であり，事象名及び Grade 等の情報はわずかであった。観察期間は AAA617 又は BSC/BSoC の中止（いずれか遅い方）から死亡日（情報入手可能な場合）又は長期追跡調査（長期追跡調査の継続期を含む）の最終連絡までと定義した。

PSMAfore 試験では，AAA617 群及びクロスオーバーで AAA617 の投与を受けた被験者を対象に，治験薬との関連性，及び新たな抗がん治療の開始の有無を問わず，主に骨髄抑制及び血小板減少症等の血液毒性（輸血の必要性又は増殖因子の使用含む），腎不全，口内乾燥，ドライアイ，二次性悪性腫瘍に関連する有害事象を収集した。重篤な有害事象は，治験薬との関連ありと判断された場合にのみ収集した。長期追跡調査期は試験終了まで継続することとした。

A11201 試験では，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を収集した。

長期追跡調査期の安全性の収集方法は試験間で異なっていたことから，長期の安全性データの併合は行わず，試験ごとの結果を提示した（4.3 項）。

1.1.2.4 部分集団

（1）患者背景因子

外国試験併合及び VISION 試験を対象に，以下の要因別に，有害事象の概要（関連別，重症度別，重篤度別）を評価した。なお，A11201 試験の被験者数は 30 名と少ないため，部分集団解析は実施しなかった。

- 内因性要因
  - 年齢：65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上（外国試験併合）
  - 人種：白人，黒人，アジア人，その他（外国試験併合）
  - ベースラインの eGFR（外国試験併合）
  - ベースラインの肝機能（外国試験併合）
- 外因性要因
  - ARSI 治療歴（VISION 試験）
  - サイクル数別（VISION 試験）
  - BSC/BSoC 治療としての放射線療法の併用有無別（VISION 試験）
  - BSC/BSoC 治療としての骨吸収抑制薬の併用有無別（VISION 試験）

1.1.2.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-7 に示す。

Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧

	外国第 III 相試験		A11201 試験	VISION	
	VISION (Post-taxane)	PSMAfore (Pre-taxane)	(Post/Pre-taxane)	サブスタディ (Post-taxane)	外国試験併合データ
曝露情報	○	○	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	○	○	○
有害事象					
有害事象	○	○	○	○	—
治験薬との関連ありと判断された有害事象	○	○	○	○	—
重症度別	○	○	○	○	—
死亡	○	○	○	○	—
重篤な有害事象	○	○	○	○	—
重要な有害事象					
投与中止に至った有害事象	○ [b)]	○	○	○	—
用量調節に至った有害事象	○ [b)]	○	○	○	—
休薬に至った有害事象	○ [b)]	○	○	○	—
器官別又は症候群別有害事象	○	○ [d)]	○ [d)]	○	—
臨床検査	○	○	○	○	—
バイタルサイン	○	○	○	○	—

	外国第 III 相試験		A11201 試験	VISION	
	VISION (Post-taxane)	PSMAfore (Pre-taxane)	(Post/Pre-taxane)	サブスタディ (Post-taxane)	外国試験併合データ
心電図	—	○	○	○	—
被ばく線量（腎臓）[a)]	—	○	—	—	—
部分集団解析	○ [c)]	—	—	—	○
長期追跡調査期間中の有害事象	○	○	○	○	—

—：本書に提示なし

a) VISION サブスタディ及び A11201 試験の被ばく線量の結果は 2.7.2 臨床薬理試験に示した。本書では，PSMAfore 試験で評価した腎臓への被ばく線量の結果を示した。

b) VISION 試験の AAA617 の投与中止，用量調節，休薬に至った有害事象は，主要解析の結果に基づき記載した。その他の安全性の評価は，最終解析の結果に基づき記載した。
c) VISION 試験の外因性要因の部分集団解析は，主要解析の結果に基づき記載した。
d) PSMAfore 試験及び A11201 試験では，事象の初回発現までの期間の結果も提示した。

1.1.2.6 治験実施計画書からの逸脱の影響に関する追加解析

[redacted]，VISION 試験及び PSMAfore 試験における逸脱に対する安全性評価の頑健性を評価するため，追加解析を実施した。

VISION 試験では最終解析のデータを用いて，ランダム化治療下での有害事象の発現状況について，以下の部分集団解析を実施した。

- 試験手順又は評価に関する逸脱の有無別
- 選択・除外基準からの逸脱の有無別
- 同意取得に関する逸脱の有無別

PSMAfore 試験では 3 回目の中間解析の結果を用いて，ランダム化治療下での有害事象の発現状況について以下の部分集団解析を実施した。

- 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

これら，治験実施計画書からの逸脱の影響に関する結果は，5.10 項にまとめて示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 VISION 試験

VISION 試験最終解析での被験者の内訳を Table 7-1 に示す。

PSMA 陽性及びその他の適格性が確認された 831 名（AAA617 + BSC/BSoC 群 551 名，BSC/BSoC 群 280 名，以下同順）がランダム化された。このうち，581 名（385 名，196 名）が PFS-FAS 集団

となる 2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者であった。誤ってランダム化された 3 名を除く全員が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで PSMA 陽性であった。

いずれの治験薬も投与されなかった被験者の割合は，AAA617 +BSC/BSoC 群（3.3%）に比べ，BSC/BSoC 群（28.2%）で高かった。治験薬未投与の主な理由は，BSC/BSoC 群の一部の被験者が AAA617 の投与を受けられないために早期に同意撤回したためであった（VISION 試験-PA-Figure 10-1，Table 14.1.1，Table 14.1.4.1，Table 14.1.4，Table 14.1.5.3，Table 14.1.5.4）。

AAA617 + BSC/BSoC 群

AAA617 + BSC/BSoC 群（551 名）では，96.7%（533 名）が割り付けられた治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）を 1 回以上投与された。4 名（0.7%）は AAA617 が投与されず BSC/BSoC のみが投与された。AAA617 未投与の主な理由は有害事象であった。また，18 名（3.3%）はいずれの治験薬も投与されず，治験薬未投与の主な理由は有害事象であった。

AAA617 + BSC/BSoC 群の 50.6%の被験者が AAA617 の投与を中止した。主な中止理由は疾患進行（23.0%）であり，次いで有害事象（9.8%），臨床的ベネフィットなし（6.5%）であった。また，AAA617 + BSC/BSoC 群の 96.7%の被験者が BSC/BSoC の投与を中止した。主な中止理由は疾患進行（43.4%）であり，次いで臨床的ベネフィットなし（13.8%），同意撤回（9.4%）であった。

BSC/BSoC 群

BSC/BSoC 群（280 名）では，71.8%が BSC/BSoC を 1 回以上投与された。BSC/BSoC 未投与の主な理由は同意撤回（16.4%）であった。

BSC/BSoC 群の 71.8%が BSC/BSoC の投与を中止した。主な投与中止理由は疾患進行（26.4%）であり，次いで臨床的ベネフィットなし（18.2%），同意撤回（13.2%）であった。

最終解析時点で，いずれの投与群も治験薬が投与された全被験者が投与を中止した。また，AAA617 + BSC/BSoC 群の 94.9%（523 名），BSC/BSoC 群の 97.9%（274 名）が試験を中止した。主な試験中止理由は，死亡（AAA617 + BSC/BSoC 群 82.9%，BSC/BSoC 群 71.8%，以下同順）であり，次いで同意撤回（7.3%，22.5%）であった（VISION 試験-FA-Table 14.1.4）。

1.2.1.2 PSMAfore 試験

PSMAfore 試験の被験者の内訳を Table 7-2 に示す。

スクリーニングで適格と判断され，ランダム化された 468 名（AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名，以下同順）が FAS の対象となった。

AAA617 群の 97.0%（227/234 名）及び ARSI 群の 99.1%（232/234 名）が治験薬を 1 回以上投与された。治験薬未投与の理由は，被験者の判断（1.3%，0.4%），有害事象（1.3%，0%），治験担当医師の判断（0.4%，0%），及び治験実施計画書からの逸脱（0%，0.4%）であった。

ランダム化された 468 名で，割り付けられた治験薬を中止した被験者の割合は AAA617 群で ARSI 群よりも低かった（41.0%，90.6%）。主な中止理由は，両群ともに疾患進行（23.1%，69.7%）が最も多く，次いで，治験担当医師の判断（9.8%，13.2%），有害事象（5.6%，4.7%）であった。3 回目の OS 中間解析の DCO 時点で，20 名（AAA617 群 0 名，ARSI 群 20 名）が治験薬投与を継続中であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-1.2）。

ARSI 群の 234 名中 134 名（57.3%）が ARSI から AAA617 へクロスオーバーした。3 回目の OS 中間解析の DCO 時点で，234 名中 72 名（30.8%）が AAA617 のクロスオーバー投与を中止し，7 名（3.0%）が投与を継続中であった。主な中止理由は，疾患進行（42 名，17.9%）が最も多く，次いで，治験担当医師の判断（17 名，7.3%）であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-1.2）。

1.2.1.3 A11201 試験

A11201 試験の被験者の内訳を Table 7-3 に示す。

40 名がスクリーニングされ，35 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを受けた。このうち，PSMA 陽性及びその他の適格性が確認された 30 名（タキサン既治療 12 名，タキサン未治療 18 名，以下同順）が AAA617 の投与を受けた（A11201 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.4）。

DCO 時点で，AAA617 を投与された 30 名中 7 名（1 名，6 名）が治験薬の投与を完了，7 名（2 名，5 名）が投与を継続，残りの 16 名（9 名，7 名）が投与を中止した。主な中止理由は，疾患進行 12 名（8 名，4 名）であった（A11201 試験-Table 14.1-1.3）。

また，DCO 時点で，30 名中 21 名が長期追跡調査期に移行しており，このうち 13 名が調査を継続中，残りの 8 名が死亡により調査を中止していた（A11201 試験-Table 14.1-1.3）。

1.2.1.4 VISION サブスタディ

サブスタディでは，39 名がスクリーニングされ，37 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを受け，PSMA 陽性及びその他の適格性が確認された 30 名が非ランダム化コホート（AAA617 + BSC/BSoC 投与）に組み入れられた。30 名全員が AAA617+BSC/BSoC を 1 回以上投与された（VISION 試験-FA-Table 14.1.1s，Table 14.1.4s）。

このうち，66.7%（20 名）が AAA617 の投与を中止し，主な中止理由は，疾患進行（23.3%），治験担当医師の判断（13.3%），有害事象（10.0%）であった。また，30 名全員が BSC/BSoC 投与を中止し，主な中止理由は，その他（36.7%，11 名），疾患進行（30.0%，9 名），死亡（16.7%，5 名）であった。

86.7%（26 名）の被験者が試験を中止した。主な試験中止理由は，死亡（70.0%，21 名）であり，次いで同意撤回（10.0%，3 名）であった（VISION 試験-FA-Table 14.1.4s）。

1.2.2 曝露期間

1.2.2.1 VISION 試験

ランダム化された治療の曝露期間

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。

Table 1-8 ランダム化された治療の曝露期間（VISION 試験，FAS safety set）

	^{177}Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529	BSC/BSoC only N=205
Duration of exposure (months)		
Mean (SD)	9.44 (6.796)	3.58 (4.449)
Median	7.82	2.07
Min-Max	0.3-36.5	0.0-34.0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.5.2.1

AAA617 の投与サイクル数及び曝露量

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（VISION 試験-PA-Table 14.3.5.2.1.1，Table 14.3.5.5.1）。

AAA617 の用量調節（休薬又は減量）

AAA617 を 1 回以上休薬した被験者の割合は 3.0%（16/529 名）であり，主な休薬理由は投与上の問題（2.6%）であった。治験実施計画書では AAA617 の減量が 1 回のみ許容されており，AAA617 を減量した被験者の割合は 5.7%（30/529 名）であった（VISION 試験-PA-Table 14.3.5.3.1）。

BSC/BSoC の曝露期間

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（以下同順）。BSC/BSoC として ARSI を投与された被験者の割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（52.6%）で BSC/BSoC 群（67.8%）より低かった。薬剤別の主な内訳は，エンザルタミド（29.7%，42.9%），アビラテロン（25.0%，35.1%）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.5.2.1.2，Table 14.3.5.6.7）。

1.2.2.2 PSMAfore 試験

ランダム化された治療の曝露期間

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（PSMAfore 試験-Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2）。

AAA617 の投与サイクル数及び曝露量

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（PSMAfore 試験-Table 14.3-1.2）。

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（PSMAfore 試験-Table 14.3-1.4）。

治験薬の用量調節（減量又は休薬）

治験薬の減量又は休薬に至った被験者の割合は，AAA617 群（37.4%，85/227 名），ARSI 群（25.9%，60/232 名）であった。

治験薬の減量に至った被験者の割合は，AAA617 群で 12.8%（29/227 名），ARSI 群で 18.5%（43/232 名）であった。主な減量理由は AAA617 群では理由不明（9.3%），ARSI 群では有害事象（17.2%）であった。AAA617 の減量には，治験実施計画書で規定された毒性による 5.9 GBq への減量及び規定用量の許容範囲（10%）を超える減量が含まれた。

治験薬の休薬に至った被験者の割合は AAA617 群で 27.3%（62/227 名），ARSI 群で 16.8%（39/232 名）であった。主な休薬理由は AAA617 群では治験薬の製造中断に関連する技術的な問題（20.7%），ARSI 群では有害事象（15.1%）であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-1.6）。治験薬の製造中断による治験実施計画書からの逸脱の詳細は 2.7.3-3.1.4.2 項に示す。

AAA617 群の全被験者（100.0%）及び ARSI 群の 91.4%がランダム化された治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は，AAA617 群では治験薬投与の完了（57.7%），ARSI 群では疾患進行（70.3%）であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-1.6）。

1.2.2.3 A11201 試験

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（A11201 試験-Table 14.3-1.1b, Table 14.3-1.2b）。

タキサン既治療集団で，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。1 名に BSC/BSoC として ARSI が投与された（A11201 試験-Table 14.3-1.1a，Table 14.3-1.1c）。

AAA617 を減量又は休薬した被験者の割合は 33.3%であり，主な理由は技術的な問題（25.0%）であった。また，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（A11201 試験-Table 14.3-1.3）。

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（A11201 試験-Table 14.3-1.1b，Table 14.3-1.2b）。

AAA617 を減量又は休薬した被験者の割合は 27.8%であり，主な理由は技術的な問題（25.0%）であった。また，AAA617 の投与を中止した被験者の割合は 38.9%であり，主な中止理由は疾患進行（22.2%）であった（A11201 試験-Table 14.3-1.3）。

1.2.2.4 VISION サブスタディ

治験薬の曝露期間

治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）の曝露期間の中央値（範囲，以下同様）は，6.54（1.4～16.6）ヵ月であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.5.2.1s）。

AAA617 の投与サイクル数及び曝露量

AAA617 の曝露期間は 5.52（1.4～9.0）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 66.7%（20 名）であった。AAA617 の用量強度の平均値（SD）は 5.27（0.587）GBq/month，累積投与量の平均値（SD）は 29.90（11.368）GBq であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.5.2.1.1s，Table 14.3.5.5.1s）。

BSC/BSoC の曝露期間

BSC/BSoC の曝露期間は 6.54（0.4～16.6）ヵ月であった。BSC/BSoC として ARSI を投与された被験者の割合は 40.0%（12 名）であった。薬剤別では，エンザルタミド（33.3%，10 名），アビラテロン（6.7%，2 名）の順に多かった（VISION 試験-FA-Table 14.3.5.2.1.2s，Table 14.3.5.6.7s）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1 VISION 試験

FAS での人口統計学的特性は両群間で同様であった。ほとんどの被験者は白人（86.8%）で，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，大部分（92.4%）が 0～1 であり，残る 7.6%が 2 であった。

ベースラインの疾患特性は両群間で同様であった。初回診断からの期間の平均値（SD）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。

VISION 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性の詳細は 2.7.3-3.1.3.1 項に示した。

1.3.1.2 PSMAfore 試験

FAS での人口統計学的特性は，ECOG PS スコア 0 の被験者の割合が AAA617 群（62.4%）で ARSI 群（49.6%）より高かったことを除いて，両群間で同様であった。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。

ベースラインの疾患特性は両群で同様であった。初回診断からの期間の平均値（SD）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。

PSMAfore 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性の詳細は 2.7.3-3.1.3.2 項に示した。

1.3.1.3 A11201 試験

A11201 試験は日本で実施され，すべての被験者はアジア人であり，全員日本人であった。FAS での年齢の中央値（範囲）はタキサン既治療集団 69.5（50～77）歳，タキサン未治療集団 73.0（60～82）歳であった。ECOG PS スコア 0 の被験者の割合は，タキサン既治療集団で 91.7%，タキサン未治療集団で 77.8%であった。

初回診断からの期間の平均値（SD）はタキサン既治療集団で 74.98（63.157）ヵ月，タキサン未治療集団で 43.48（29.619）ヵ月であった。いずれの集団でも，ベースライン時にすべての被験者が軟部組織の標的病変を有していた。内臓転移はタキサン既治療集団では 6/12 名（50.0%）に，タキサン未治療集団では 4/18 名（22.2%）に認められ，肝転移はタキサン既治療集団の 1/12 名（8.3%）で認められ，タキサン未治療集団では認められなかった。

A11201 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性の詳細は 2.7.3-3.1.3.3 項に示した。

1.3.1.4 VISION サブスタディ

サブスタディ安全性解析対象集団の 30 名の年齢の中央値（範囲）は 67.0（52～80）歳であり，6 割の被験者が 65 歳以上であった。人種は全員白人であった。ECOG PS は，大部分（96.7%）が 0～1 であり，残る 3.3%が 2 であった（VISION 試験-FA-Table 14.1.7.1s）。

初回診断からの期間の平均値（SD）は 6.74（4.448）年であった。ベースライン時に約 6 割が標的病変を有し，1 割が肝転移を有していた。

VISION サブスタディの人口統計学的特性及び他の疾患特性の詳細は，VISION 試験-FA-Table 14.1.7.1s，Table 14.1.8.1s に示した。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

安全性の解析方法は，1.1.2.3 項に示した。有害事象の概要を Table 2-1 に，詳細を次項以降に示す。

Table 2-1 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: VISION 試験-FA-Table 14.3.2.1，Table 14.3.2.3.8，Table 14.3.2.13.3，Table 14.3.2.13.5，Table 14.3.2.13.7，Table 14.3.2.13.9，Table 14.3.2.13.11，VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.6，Table 14.3.2.13.8，Table 14.3.2.13.10，PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.3～Table 14.3.1-2.6，Table 14.3.1-2.15～Table 14.3.1-2.17，A11201 試験-Table 14.3.1-1.1b，Listing 16.2.7-1.1

* 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

2.2 比較的よくみられる有害事象

2.2.1 SOC 別有害事象

VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験の SOC 別有害事象を Table 2-2 に示す。

2.2.1.1 VISION 試験

有害事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群で 97.9%，BSC/BSoC 群で 82.9%であり（以下同順），AAA617 + BSC/BSoC 群で高かった。いずれかの投与群で比較的よくみられた SOC 別の有害事象（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%）及び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，上述の胃腸障害，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。

2.2.1.2 PSMAfore 試験

有害事象の発現割合は AAA617 群 98.7%，ARSI 群 97.4%であり，投与群間で同程度であった（以下同順）。いずれかの投与群で比較的よくみられた SOC 別の有害事象（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。

2.2.1.3 A11201 試験

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。発現割合が最も高かった SOC 別有害事象は胃腸障害（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。

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。発現割合が最も高かった SOC 別有害事象は胃腸障害（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。

タキサン既治療集団及びタキサン未治療集団ともに，有害事象の発現状況は外国試験と大きな違いはなかった。

2.2.1.4 VISION サブスタディ

有害事象の発現割合は 100.0%（30/30 名）であった。発現割合が最も高かった SOC 別有害事象は，胃腸障害（70.0%）であり，次いで筋骨格系および結合組織障害（43.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（40.0%）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.1s）。

Table 2-2 SOC 別有害事象（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	
Primary SOC	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 (%)
合計	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)
胃腸障害	399 (75.4)	33 (6.2)	65 (31.7)	6 (2.9)	186 (81.9)	8 (3.5)	97 (41.8)	5 (2.2)	11 (91.7)	0	10 (55.6)	0	21 (70.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	325 (61.4)	50 (9.5)	80 (39.0)	10 (4.9)	148 (65.2)	8 (3.5)	152 (65.5)	22 (9.5)	5 (41.7)	0	7 (38.9)	1 (5.6)	12 (40.0)	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	314 (59.4)	49 (9.3)	83 (40.5)	16 (7.8)	109 (48.0)	9 (4.0)	145 (62.5)	19 (8.2)	6 (50.0)	0	1 (5.6)	0	7 (23.3)	0
血液およびリンパ系障害	254 (48.0)	127 (24.0)	37 (18.0)	14 (6.8)	77 (33.9)	24 (10.6)	52 (22.4)	20 (8.6)	5 (41.7)	1 (8.3)	4 (22.2)	1 (5.6)	9 (30.0)	2 (6.7)
代謝および栄養障害	222 (42.0)	33 (6.2)	61 (29.8)	9 (4.4)	67 (29.5)	3 (1.3)	76 (32.8)	12 (5.2)	4 (33.3)	0	5 (27.8)	0	9 (30.0)	0
神経系障害	182 (34.4)	38 (7.2)	55 (26.8)	18 (8.8)	68 (30.0)	3 (1.3)	80 (34.5)	16 (6.9)	1 (8.3)	0	5 (27.8)	1 (5.6)	6 (20.0)	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	171 (32.3)	58 (11.0)	33 (16.1)	9 (4.4)	77 (33.9)	13 (5.7)	69 (29.7)	18 (7.8)	2 (16.7)	0	2 (11.1)	0	4 (13.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	142 (26.8)	22 (4.2)	39 (19.0)	8 (3.9)	41 (18.1)	3 (1.3)	42 (18.1)	11 (4.7)	1 (8.3)	0	3 (16.7)	0	4 (13.3)	0
臨床検査	130 (24.6)	16 (3.0)	32 (15.6)	4 (2.0)	75 (33.0)	29 (12.8)	76 (32.8)	16 (6.9)	4 (33.3)	0	7 (38.9)	4 (22.2)	11 (36.7)	4 (13.3)
腎および尿路障害	106 (20.0)	37 (7.0)	32 (15.6)	8 (3.9)	27 (11.9)	5 (2.2)	56 (24.1)	15 (6.5)	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (16.7)	0	6 (20.0)	1 (3.3)
傷害，中毒および処置合併症	100 (18.9)	18 (3.4)	24 (11.7)	6 (2.9)	26 (11.5)	4 (1.8)	33 (14.2)	11 (4.7)	1 (8.3)	0	1 (5.6)	0	2 (6.7)	0
血管障害	86 (16.3)	28 (5.3)	28 (13.7)	6 (2.9)	37 (16.3)	4 (1.8)	63 (27.2)	9 (3.9)	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0
皮膚および皮下組織障害	70 (13.2)	0	12 (5.9)	0	21 (9.3)	0	23 (9.9)	0	2 (16.7)	0	2 (11.1)	0	4 (13.3)	0
精神障害	69 (13.0)	8 (1.5)	22 (10.7)	2 (1.0)	17 (7.5)	1 (0.4)	34 (14.7)	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (6.7)	0
眼障害	53 (10.0)	6 (1.1)	9 (4.4)	0	19 (8.4)	0	13 (5.6)	2 (0.9)	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
心臓障害	25 (4.7)	11 (2.1)	6 (2.9)	3 (1.5)	14 (6.2)	6 (2.6)	15 (6.5)	3 (1.3)	2 (16.7)	0	0	0	2 (6.7)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17 (3.2)	6 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	6 (2.6)	3 (1.3)	7 (3.0)	2 (0.9)	1 (8.3)	0	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (10.0)	1 (3.3)
生殖系および乳房障害	17 (3.2)	2 (0.4)	0	0	9 (4.0)	0	9 (3.9)	0	0	0	0	0	0	0

	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	
Primary SOC	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 (%)
耳および迷路障害	16 (3.0)	0	3 (1.5)	0	9 (4.0)	0	8 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	13 (2.5)	5 (0.9)	10 (4.9)	3 (1.5)	4 (1.8)	0	7 (3.0)	4 (1.7)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.3)	1 (3.3)
内分泌障害	9 (1.7)	1 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	5 (0.9)	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)	0
製品の問題	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.1, PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.2, A11201 試験-Table 14.3.1-1.3b

Numbers (n) represent counts of patients.

VISION 試験の All grades で降順

A patient with multiple severity grades for an adverse event is only counted under the maximum grade.

Summary of adverse events that occurred:

VISION 試験: from the date of initiation of randomized treatment up to 30 days after the date of the last administration of randomized treatment or the day prior to the initiation of subsequent anti-cancer treatment, whichever occurs first.

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 AAA617 + 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 V5.0.

2.2.2 PT 別有害事象

2.2.2.1 VISION 試験

いずれかの投与群で比較的よくみられた PT 別の有害事象（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。

Table 2-3 ランダム化治療下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの群で 10%以上に発現）（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC N = 529		BSC/BSoC only N = 205	
PT	All grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	518 (97.9)	284 (53.7)	170 (82.9)	79 (38.5)
疲労	229 (43.3)	31 (5.9)	47 (22.9)	3 (1.5)
口内乾燥	205 (38.8)	0	1 (0.5)	0
悪心	189 (35.7)	7 (1.3)	34 (16.6)	1 (0.5)
貧血	169 (31.9)	68 (12.9)	27 (13.2)	10 (4.9)
背部痛	125 (23.6)	19 (3.6)	31 (15.1)	8 (3.9)
関節痛	118 (22.3)	6 (1.1)	26 (12.7)	1 (0.5)
食欲減退	113 (21.4)	10 (1.9)	30 (14.6)	1 (0.5)
便秘	107 (20.2)	6 (1.1)	23 (11.2)	1 (0.5)
下痢	101 (19.1)	4 (0.8)	6 (2.9)	1 (0.5)
嘔吐	100 (18.9)	5 (0.9)	13 (6.3)	1 (0.5)
血小板減少症	91 (17.2)	42 (7.9)	9 (4.4)	2 (1.0)
リンパ球減少症	75 (14.2)	41 (7.8)	8 (3.9)	1 (0.5)
白血球減少症	66 (12.5)	13 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
尿路感染	60 (11.3)	20 (3.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
骨痛	58 (11.0)	13 (2.5)	17 (8.3)	5 (2.4)
体重減少	58 (11.0)	2 (0.4)	20 (9.8)	1 (0.5)
呼吸困難	54 (10.2)	8 (1.5)	20 (9.8)	3 (1.5)

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.2

AAA617 + BSC/BSoC 群の All grade で降順

A patient with multiple grades for a preferred term is only counted under the maximum grade.
Coded using MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0.

2.2.2.2 PSMAfore 試験

いずれかの投与群で比較的よくみられた PT 別の有害事象（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（Table 2-4，PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.3）。

Table 2-4 ランダム化治療下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの群で 10%以上に発現）（PSMAfore 試験，Safety set）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N = 227		ARDT N = 232	
PT	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	224 (98.7)	81 (35.7)	226 (97.4)	112 (48.3)
口内乾燥	131 (57.7)	2 (0.9)	6 (2.6)	0
無力症	74 (32.6)	2 (0.9)	67 (28.9)	8 (3.4)
悪心	72 (31.7)	0	27 (11.6)	1 (0.4)
貧血	61 (26.9)	14 (6.2)	44 (19.0)	16 (6.9)
疲労	53 (23.3)	1 (0.4)	59 (25.4)	4 (1.7)
便秘	50 (22.0)	1 (0.4)	33 (14.2)	0
食欲減退	49 (21.6)	0	43 (18.5)	1 (0.4)
関節痛	45 (19.8)	0	54 (23.3)	1 (0.4)
下痢	38 (16.7)	0	21 (9.1)	1 (0.4)
COVID-19	36 (15.9)	1 (0.4)	27 (11.6)	1 (0.4)
背部痛	31 (13.7)	3 (1.3)	46 (19.8)	6 (2.6)
嘔吐	26 (11.5)	0	11 (4.7)	0
末梢性浮腫	19 (8.4)	0	28 (12.1)	0
四肢痛	17 (7.5)	1 (0.4)	25 (10.8)	1 (0.4)
体重減少	15 (6.6)	1 (0.4)	32 (13.8)	3 (1.3)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.3

Numbers (n) represent counts of participants.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 'All grades' column.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002

2.2.2.3 A11201 試験

タキサン既治療集団で，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。

タキサン未治療集団で，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。

Table 2-5 治験薬投与下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの集団で10%以上に発現）（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12		[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18		[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	11 (91.7)	1 (8.3)	17 (94.4)	5 (27.8)	28 (93.3)	6 (20.0)
便秘	9 (75.0)	0	7 (38.9)	0	16 (53.3)	0
食欲減退	4 (33.3)	0	4 (22.2)	0	8 (26.7)	0
血小板数減少	2 (16.7)	0	5 (27.8)	2 (11.1)	7 (23.3)	2 (6.7)
貧血	3 (25.0)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	6 (20.0)	1 (3.3)
悪心	3 (25.0)	0	3 (16.7)	0	6 (20.0)	0
口内乾燥	3 (25.0)	0	2 (11.1)	0	5 (16.7)	0
倦怠感	2 (16.7)	0	3 (16.7)	0	5 (16.7)	0
末梢性浮腫	3 (25.0)	0	2 (11.1)	0	5 (16.7)	0
嘔吐	3 (25.0)	0	2 (11.1)	0	5 (16.7)	0
味覚不全	1 (8.3)	0	3 (16.7)	0	4 (13.3)	0
関節痛	3 (25.0)	0	0	0	3 (10.0)	0
齲歯	2 (16.7)	0	1 (5.6)	0	3 (10.0)	0
排尿困難	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)	0
体重減少	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)	0
ドライアイ	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
白血球減少症	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
不眠症	2 (16.7)	0	0	0	2 (6.7)	0
血小板減少症	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0

Source: A11201 試験-Table 14.3.1-1.3f

Numbers (n) represent counts of participants.
Participants with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted by descending frequency in 'All' and 'All grades' column.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0.

タキサン既治療集団及びタキサン未治療集団ともに，有害事象の発現状況は外国試験と大きな違いはなかった。

2.2.2.4 VISION サブスタディ

有害事象の発現割合は 100.0%（30/30 名）であった。発現割合が最も高かった PT 別の有害事象は悪心（36.7%），次いで，貧血（33.3%），背部痛，口内乾燥，疲労，及びリンパ球減少症（各 16.7%），血小板減少症及び嘔吐（各 13.3%）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.2s）

2.2.3 治験薬との関連ありと判断された有害事象

2.2.3.1 VISION 試験

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。

Table 2-6 治験薬との関連ありと判断された有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上，VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529		BSC/BSoC only N=205	
PT	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	451 (85.3)	152 (28.7)	59 (28.8)	8 (3.9)
口内乾燥	190 (35.9)	0	0	0
疲労	166 (31.4)	21 (4.0)	14 (6.8)	0
悪心	148 (28.0)	5 (0.9)	8 (3.9)	0
貧血	136 (25.7)	51 (9.6)	6 (2.9)	1 (0.5)
血小板減少症	83 (15.7)	36 (6.8)	0	0
食欲減退	68 (12.9)	6 (1.1)	6 (2.9)	0
嘔吐	63 (11.9)	3 (0.6)	3 (1.5)	0
リンパ球減少症	61 (11.5)	36 (6.8)	2 (1.0)	0
下痢	58 (11.0)	3 (0.6)	0	0
白血球減少症	58 (11.0)	12 (2.3)	3 (1.5)	0
便秘	46 (8.7)	3 (0.6)	1 (0.5)	0
好中球減少症	43 (8.1)	17 (3.2)	2 (1.0)	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.4

A patient with multiple grades for a preferred term is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted in descending frequency of 'All Grades' column, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.
Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).
Coded using MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0.

2.2.3.2 PSMAfore 試験

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，上述の口内乾燥，悪心，貧血であった。

Table 2-7 治験薬との関連ありと判断された有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上，PSMAfore 試験，Safety set）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232	
PT	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	199 (87.7)	27 (11.9)	148 (63.8)	29 (12.5)
口内乾燥	126 (55.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
悪心	59 (26.0)	0	8 (3.4)	0
無力症	55 (24.2)	2 (0.9)	51 (22.0)	5 (2.2)
疲労	42 (18.5)	1 (0.4)	43 (18.5)	3 (1.3)
貧血	33 (14.5)	7 (3.1)	9 (3.9)	4 (1.7)
食欲減退	32 (14.1)	0	20 (8.6)	0
下痢	18 (7.9)	0	8 (3.4)	0
味覚不全	18 (7.9)	0	3 (1.3)	0
嘔吐	17 (7.5)	0	4 (1.7)	0
便秘	16 (7.0)	0	5 (2.2)	0
血小板減少症	12 (5.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
ほてり	1 (0.4)	0	14 (6.0)	0
高血圧	0	0	16 (6.9)	5 (2.2)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.4

Numbers (n) represent counts of participants.

Adverse events with missing relationship to study treatment are counted as ‘Treatment-related’.

Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 ‘All grades’ column.

MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002.

2.2.3.3 A11201 試験

タキサン既治療集団で，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。

タキサン未治療集団で，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。

Table 2-8 治験薬との関連ありと判断された有害事象（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12		[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18		[177Lu]Lu-PSMA-617 All N=30	
PT	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	8 (66.7)	1 (8.3)	12 (66.7)	2 (11.1)	20 (66.7)	3 (10.0)
貧血	2 (16.7)	0	3 (16.7)	0	5 (16.7)	0
白血球減少症	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
血小板減少症	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
リンパ節炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0
リンパ節症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
好中球減少症	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)	0
ドライアイ	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
便秘	2 (16.7)	0	4 (22.2)	0	6 (20.0)	0
口内乾燥	2 (16.7)	0	2 (11.1)	0	4 (13.3)	0
悪心	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)	0
腹痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)	0
上腹部痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0
歯痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0
倦怠感	2 (16.7)	0	2 (11.1)	0	4 (13.3)	0
疲労	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)	0
血小板数減少	2 (16.7)	0	4 (22.2)	1 (5.6)	6 (20.0)	1 (3.3)
好中球数減少	1 (8.3)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (6.7)	1 (3.3)
肝機能検査異常	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.3)	1 (3.3)
食欲減退	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)	0
味覚不全	0	0	3 (16.7)	0	3 (10.0)	0
頭痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)	0
傾眠	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)	0
紫斑	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0

Source: A11201 試験-Table 14.3.1-1.4b

Numbers (n) represent counts of participants.

Participants with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.

MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0.

タキサン既治療集団及びタキサン未治療集団ともに，治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現状況は外国試験と大きな違いはなかった。

2.2.3.4 VISION サブスタディ

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 63.3%（19/30 名）であった。発現割合が 10%以上であった事象は，貧血（26.7%，8 名），悪心（23.3%,

7 名），口内乾燥，リンパ球減少症（各 13.3%，4 名），血中クレアチニン増加，疲労，血小板減少症，嘔吐（各 10.0%，3 名）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.4s）

2.2.4 重症度別の有害事象

2.2.4.1 VISION 試験

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%（284/529 名），BSC/BSoC 群 38.5%（79/205 名），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（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.2）。

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 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった［28.7%（152/529 名），3.9%（8/205 名）］。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（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.4）。

2.2.4.2 PSMAfore 試験

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%（81/227 名），ARSI 群 48.3%（112/232 名），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%）のみであり，その他の事象の発現割合は両群で 5%未満であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.3）。

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%（27/227 名），12.5%（29/232 名）］。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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.4）。

2.2.4.3 A11201 試験

タキサン既治療集団で，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。

タキサン未治療集団で，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（A11201 試験- Table 14.3.1-1.3f，Table 14.3.1-1.4b，Listing 16.2.7-1.1）。

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

2.2.4.4 VISION サブスタディ

Grade 3以上の有害事象の発現割合は36.7%（11/30名）であった。発現割合が5%以上であったGrade 3 以上の事象は，貧血（13.3%，4 名），血小板減少症，骨痛，白血球減少症，肺塞栓症（各6.7%，2名）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.2s）。

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20.0%（6/30名）であった。発現割合が 5%以上であった事象は，貧血及び血小板減少症（各 6.7%，2 名）で，その他の事象は各1名での発現であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.4s）。

2.3 死亡

2.3.1 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。

Table 2-9 投与期間中の死亡の要約（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
死亡 (1)	68 (12.9)	19 (9.3)
死因		
疾患進行	45 (8.5)	14 (6.8)
有害事象	17 (3.2)	4 (2.0)
不明	4 (0.8)	0
その他	1 (0.2)	1 (0.5)
COVID-19	1 (0.2)	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.14.2

(1) On-treatment deaths are deaths that occurred during randomized treatment or within 30 days of randomized treatment discontinuation.

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（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.12，Listing 16.2.7.4）。AAA617 との関連ありと判断された 5 名の死亡の叙述を Table 7-4 に示す。

Table 2-10　死亡に至った有害事象（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
死亡に至った有害事象	19 (3.6)	6 (2.9)
主要死因：疾患進行	0	1 (0.5)
全身健康状態悪化	0	1 (0.5)
主要死因：有害事象	19 (3.6)	5 (2.4)
敗血症	4 (0.8)	0
汎血球減少症	2 (0.4)	0
急性肝不全	1 (0.2)	0
骨髄機能不全	1 (0.2)	0
COVID-19	1 (0.2)	0
疾患進行	1 (0.2)	1 (0.5)
大腸菌性敗血症	1 (0.2)	0
安楽死	1 (0.2)	0
頭蓋内出血	1 (0.2)	0
肝不全	1 (0.2)	0
虚血性脳卒中	1 (0.2)	0
中枢神経系転移	1 (0.2)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	1 (0.2)	1 (0.5)
動脈硬化症	0	1 (0.5)
心肺停止	0	1 (0.5)
肺炎	0	1 (0.5)

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.12

2.3.2　PSMAfore 試験

ランダム化治療下での安全性の評価期間中に，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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.33，Table 14.3.1-2.20）。

Table 2-11 ランダム化治療下での安全性の評価期間中の死亡の要約（PSMAfore 試験，Safety set）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
死亡	4 (1.8)	9 (3.9)
疾患進行	0	4 (1.7)
その他	4 (1.8)	5 (2.2)
死因（PT）		
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)
腸管虚血	1 (0.4)	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.4)
COVID-19 肺炎	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.4)	0
脳卒中	0	1 (0.4)
昏睡	0	1 (0.4)
呼吸困難	0	1 (0.4)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.33

Numbers (n) represent counts of participants.

Summary of deaths that occurred 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.

MedDRA version 26.1.

安全性解析対象集団のうち，AAA617 群の 227 名中 101 名（44.5%），ARSI 群の 232 名中 111 名（47.8%，うち 59 名がクロスオーバー後の死亡）が試験期間中（3 回目の OS 中間解析の DCO まで）に死亡した。最も多かった死因は両群ともに疾患進行（前立腺癌）であり，その内訳は AAA617 群で 79 名（34.8%），ARSI 群で 93 名（40.1%，うち 51 名がクロスオーバー後の死亡）であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.34）。

クロスオーバー治療下での安全性の評価期間中に，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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-3.26，Table 14.3.1-3.1）。

2.3.3 A11201 試験

治験薬投与下での安全性の評価期間中に，死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.1b）。

主要解析の DCO までに PSMA-617 SAS の 8 名（タキサン既治療 4 名，タキサン未治療 4 名，以下同順）が死亡した。7 名（4 名，3 名）の死因は疾患進行（前立腺癌）であった。残る 1 名（タキサン未治療）の死因は急性肺損傷であったが，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。本被験者は，AAA617 投与開始後の Day 373（AAA617 最終投与から 134 日後）に肺転移を含む画像診断による疾患進行が確認され，Day 444（AAA617 最終投与から 205 日後）に急性肺損傷により死亡した。本被験者の死亡は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（A11201 試験-12.3.1.2 項，Table 14.3.1-1.22，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.6-1.7a，Listing 16.2.6-1.7b）。

2.3.4 VISION サブスタディ

治験薬投与下での安全性の評価期間中（最終投与 30 日後まで）に，30 名中 5 名（16.7%）が死亡した。最も多かった死因は疾患進行（10.0%，3 名）であり，次いで，有害事象（6.7%，2 名）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.14.2s）。

死亡に至った有害事象は，末期腎疾患及び全身健康状態悪化が各 1 名に発現したが，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.12s，Listing 16.2.7.4s）。

2.4 その他の重篤な有害事象

2.4.1 VISION 試験

重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（36.9%）で，BSC/BSoC 群（28.3%）に比べ高かった。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有害事象は貧血（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。

Table 2-12 重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上，VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529		BSC/BSoC only N=205	
PT	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	195 (36.9)	174 (32.9)	58 (28.3)	53 (25.9)
貧血	15 (2.8)	14 (2.6)	1 (0.5)	0
尿路感染	13 (2.5)	13 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
血尿	11 (2.1)	10 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性腎障害	10 (1.9)	9 (1.7)	6 (2.9)	5 (2.4)
背部痛	10 (1.9)	8 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)
敗血症	10 (1.9)	9 (1.7)	2 (1.0)	2 (1.0)
発熱	8 (1.5)	1 (0.2)	0	0
肺炎	7 (1.3)	7 (1.3)	3 (1.5)	2 (1.0)
骨痛	6 (1.1)	5 (0.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
汎血球減少症	6 (1.1)	6 (1.1)	0	0

PT	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 All grades n (%)	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 Grade ≥3 n (%)	BSC/BSoC only N=205 All grades n (%)	BSC/BSoC only N=205 Grade ≥3 n (%)
肺塞栓症	6 (1.1)	6 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
脊髄圧迫	6 (1.1)	6 (1.1)	11 (5.4)	11 (5.4)
尿閉	5 (0.9)	4 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
硬膜下血腫	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
感染	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (1.0)	2 (1.0)
幹細胞融解	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)

Source：VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.3

A patient with multiple grades for a preferred term is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted in descending frequency of 'All Grades' column, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.
Coded using MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0.

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。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（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.5）。

2.4.2 PSMAfore 試験

重篤な有害事象の発現割合は AAA617 群（20.3%）で ARSI 群（32.3%）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。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（Table 2-13）。

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。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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.6）。

Table 2-13 重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上，PSMAfore 試験，Safety set）

	[177Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232	
PT	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	46 (20.3)	41 (18.1)	75 (32.3)	69 (29.7)
貧血	4 (1.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
尿路感染	4 (1.8)	3 (1.3)	4 (1.7)	4 (1.7)
敗血症	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0
急性腎障害	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.7)	4 (1.7)
大腿骨骨折	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)
脊髄圧迫	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.2)	5 (2.2)
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (1.3)
疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	4 (1.7)
COVID-19	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
病的骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
尿閉	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
血尿	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.5

Numbers (n) represent counts of participants.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [177Lu]Lu-PSMA-617 'All grades' column.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002.

2.4.3 A11201 試験

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%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。

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%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（A11201 試験-Table 14.3.1-1.5b，Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.7-1.1，14.3.3 項）。肺の悪性新生物の詳細は，2.6.7.3 項に示した。

Table 2-14 重篤な有害事象（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12		[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18		[177Lu]Lu-PSMA-617 All N=30	
PT	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (13.3)	3 (10.0)
リンパ節症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
レジオネラ感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.3)	1 (3.3)
不全対麻痺	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.3)	1 (3.3)
腎後性腎不全	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)

Source: A11201 試験-Table 14.3.1-1.5b

Numbers (n) represent counts of participants.
Participants with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted by descending frequency in 'All' and 'All grades' column.
MedDRA version 26.1 , CTCAE version 5.0.

タキサン既治療集団及びタキサン未治療集団ともに，重篤な有害事象の発現状況は外国試験と大きな違いはなかった。

2.4.4 VISION サブスタディ

重篤な有害事象の発現割合は 30.0%（9/30 名）であった。貧血及び血小板減少症が各 2 名（6.7%）に発現し，その他の事象はいずれも各 1 名の発現であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.3s）。

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 6.7%（2/30 名）で，血小板減少症が 2 名，貧血が 1 名に発現した。貧血及び血小板減少症（同一被験者に発現）により AAA617 はそれぞれ休薬及び投与が中止されたが，最終観察時点で転帰は不明であった。残る 1 名では，血小板減少症により AAA617 が休薬されたが，最終観察時点で転帰は未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.5s，Listing 16.2.7.4s）。

2.5 その他の重要な有害事象

2.5.1 投与中止に至った有害事象

2.5.1.1 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（Table 2-15）。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2.6.1項に示した）。

その他の事象はいずれも 2 名以下での発現であった（VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.10）。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。

Table 2-15 AAA617 の投与中止に至った有害事象（2 名以上に発現）（VISION 試験，FAS safety set）

PT	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 All grades n (%)	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 Grade ≥3 n (%)
合計	63 (11.9)	37 (7.0)
貧血	15 (2.8)	6 (1.1)
血小板減少症	15 (2.8)	11 (2.1)
白血球減少症	7 (1.3)	5 (0.9)
好中球減少症	4 (0.8)	1 (0.2)
汎血球減少症	3 (0.6)	3 (0.6)
疲労	2 (0.4)	2 (0.4)
血尿	2 (0.4)	1 (0.2)
リンパ球減少症	2 (0.4)	2 (0.4)
肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)
血栓性血小板減少性紫斑病	2 (0.4)	2 (0.4)
体重減少	2 (0.4)	0

Source：VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.10

A patient with multiple grades for a preferred term is only counted under the maximum grade.

Preferred terms are sorted in descending frequency of 'All Grades' column, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

Coded using MedDRA version 23.1 and CTCAE version 5.0.

BSC/BSoC の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 8.9%（47/529 名），BSC/BSoC 群で 7.8%（16/205 名）であった。脊髄圧迫が BSC/BSoC 群の 3 名（1.5%）（AAA617 + BSC/BSoC 群は 0 名）に発現し，その他の事象はいずれの群でも 1%以下での発現であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.11）。

2.5.1.2 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%，ARSI 群で 5.2%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（PSMAfore 試験-Listing 14.3.2-2.4）。

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。

Table 2-16 投与中止に至った有害事象（PSMAfore 試験，Safety set）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232	
PT	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	13 (5.7)	8 (3.5)	12 (5.2)	9 (3.9)
口内乾燥	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
血小板減少症	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
腹痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
急性腎障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
好中球減少症	1 (0.4)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
昏睡	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸困難	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
疲労	0	0	2 (0.9)	0
肝細胞融解	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
知覚過敏	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脊髄圧迫	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
振戦	0	0	1 (0.4)	0

Source: PSMAfore 試験- Table 14.3.1-2.7
Numbers (n) represent counts of participants.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 'All grades' column.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002.

2.5.1.3 A11201 試験

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。

タキサン未治療集団で AAA617 の投与中止に至った有害事象は発現しなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.10b，Listing 16.2.7-1.1）。

2.5.1.4 VISION サブスタディ

AAA617 の投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.7%（2/30 名）で，貧血（Grade 3，重篤）及び血小板減少症（Grade 4，重篤）が各 1 名に発現した（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.10s, Listing 16.2.7.5s）。

BSC/BSoC の投与中止に至った有害事象は発現しなかった（VISION 試-FA-Table 14.3.2.13.11s）。

2.5.2 用量調節に至った有害事象

2.5.2.1 VISION 試験

AAA617 の用量調節（減量）に至った有害事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群で 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（VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.6）。

BSC/BSoC の用量調節（減量）に至った有害事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群で 3.2%（17/529 名），BSC/BSoC 群で 3.4%（7/205 名）であった。発現割合が最も高かった事象はいずれの投与群も疲労（AAA617 + BSC/BSoC 群 1.5%，BSC/BSoC 群 1.0%）であり，その他の事象は 1 名のみの発現であった（VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.7）。

2.5.2.2 PSMAfore 試験

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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.8）。

2.5.2.3 A11201 試験

A11201 試験で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（A11201 試験-Table 14.3.1-1.11）。

2.5.2.4 VISION サブスタディ

AAA617 の減量に至った有害事象の発現割合は 6.7%（2/30 名）で，PT 別の内訳は白血球減少症（2 名，いずれも Grade 3，非重篤）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.6s, Listing 16.2.7.6s）。

また，BSC/BSoC の減量に至った有害事象は，1 名に発現した抑うつ気分（Grade 1）のみであった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.7s，Listing 16.2.7.6s）。

2.5.3 休薬に至った有害事象

2.5.3.1 VISION 試験

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（VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.8）。

BSC/BSoC の休薬に至った有害事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群で 9.5%（50/529 名），BSC/BSoC 群で 6.8%（14/205 名）であった。いずれの事象も 2%未満での発現であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.9）。

2.5.3.2 PSMAfore 試験

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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.9）。

2.5.3.3 A11201 試験

タキサン既治療集団で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。

タキサン未治療集団で治験薬の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（A11201 試験-Table 14.3.1-1.12，Listing 16.2.7-1.1）。

2.5.3.4 VISION サブスタディ

AAA617 の休薬に至った有害事象の発現割合は 13.3%（4/30 名）で，いずれの事象（貧血，全身性浮腫，疼痛，対麻痺，胸水，発熱，脊柱管狭窄症，血小板減少症，尿閉）も 1 名での発現であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.8s）。

BSC/BSoC の休薬に至った有害事象は，全身性浮腫（3.3%，1/30 名）のみであった（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.9s）。

2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，注目すべき有害事象の定義（Table 1-4）に基づき，試験別の発現状況を示す。各試験で検討したすべての注目すべき有害事象（Safety topics of interest）の検討結果は，第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

Table 2-17 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：VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.1，PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.25，A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b

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: occurred 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].

2.6.1 骨髄抑制

本リスクカテゴリーは，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，注目すべき有害事象として選択した。なお，「骨髄抑制」は最新の EU RMP（Version 1.2）で重要な特定されたリスクの 1 つである。

次項以降に詳細を示すとおり，骨髄抑制に関連する事象は，AAA617 を投与された被験者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。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。

2.6.1.1 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 2-18）。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 Table 7-4 に提示した（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

Table 2-18 骨髄抑制（VISION 試験，FAS safety set）

Myelosuppression Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
Patients with at least one event	252 (47.6)	36 (17.6)
貧血	169 (31.9)	27 (13.2)
血小板減少症	91 (17.2)	9 (4.4)

Myelosuppression Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
リンパ球減少症	75 (14.2)	8 (3.9)
白血球減少症	66 (12.5)	4 (2.0)
好中球減少症	45 (8.5)	3 (1.5)
汎血球減少症	8 (1.5)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.4)	0
二血球減少症	1 (0.2)	0
骨髄機能不全	1 (0.2)	0
正球性貧血	1 (0.2)	0
Maximum grade		
Grade 3 AEs	104 (19.7)	14 (6.8)
Grade 4 AEs	17 (3.2)	0
Grade 5 AEs	3 (0.6)	0
Treatment-related AEs	216 (40.8)	10 (4.9)
SAEs	27 (5.1)	1 (0.5)
Action taken with AAA617		
Drug withdrawn	37 (7.0)	1 (0.5)
Dose reduced	21 (4.0)	0
Drug interrupted	50 (9.5)	1 (0.5)
Dose not changed/NA/unknown	234 (44.2)	36 (17.6)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	14 (2.6)	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	12 (2.3)	0
Dose not changed/NA/unknown	247 (46.7)	36 (17.6)
AE outcome		
Recovered/resolved	124 (23.4)	17 (8.3)
Recovering/resolving	4 (0.8)	1 (0.5)
Not recovered/not resolved	189 (35.7)	26 (12.7)
Recovered/resolved with sequelae	3 (0.6)	0
Fatal	3 (0.6)	0
Unknown	3 (0.6)	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

「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（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.4）。

2.6.1.2 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 2-19）。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）であり，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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-2.8）。

「骨髄抑制」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 2.25 ヵ月，ARSI 群で 2.64 ヵ月であった。「骨髄抑制」の Grade 3 以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 3.93 ヵ月，ARSI 群で 3.68 ヵ月であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-19 骨髄抑制（PSMAfore 試験，Safety set）

Myelosuppression Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	86 (37.9)	54 (23.3)
貧血	61 (26.9)	44 (19.0)
血小板減少症	17 (7.5)	7 (3.0)
好中球減少症	13 (5.7)	2 (0.9)
リンパ球数減少	11 (4.8)	3 (1.3)
白血球数減少	9 (4.0)	3 (1.3)
血小板数減少	6 (2.6)	2 (0.9)
白血球減少症	5 (2.2)	0
リンパ球減少症	4 (1.8)	0
好中球数減少	3 (1.3)	3 (1.3)
発熱性好中球減少症	2 (0.9)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	1 (0.4)
汎血球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)
Maximum severity grade:		

Myelosuppression Preferred term Overall event details	[177Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Grade 3 adverse events	23 (10.1)	18 (7.8)
Grade 4 adverse events	7 (3.1)	2 (0.9)
Grade 5 adverse events	0	0
Treatment-related adverse events	56 (24.7)	13 (5.6)
Serious adverse events	7 (3.1)	3 (1.3)
Action taken:		
Drug withdrawn	6 (2.6)	0
Dose reduced	4 (1.8)	1 (0.4)
Drug interrupted	8 (3.5)	5 (2.2)
Dose not changed/NA/Unknown	83 (36.6)	52 (22.4)
AE outcome:		
Recovered/resolved	47 (20.7)	30 (12.9)
Recovering/resolving	13 (5.7)	4 (1.7)
Not recovered/not resolved	55 (24.2)	27 (11.6)
Recovered/resolved with sequelae	2 (0.9)	1 (0.4)
Fatal	0	0
Unknown	2 (0.9)	1 (0.4)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [177Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

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%）（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-3.30）。

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（PSMAfore 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-2.8，14.3.3 項）。

2.6.1.3 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 2-20）。A11201 試験の被験者数は少数であり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。「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（A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b，Listing 16.2.7-1.1）。

「骨髄抑制」の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 2.37（0.8～6.9）ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

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。

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 2-20）。A11201 試験の被験者数は少数であり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。「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（A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b，Listing 16.2.7-1.1）。

「骨髄抑制」の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 1.02（0.3～3.7）ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

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。

Table 2-20　骨髄抑制（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

Myelosuppression Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12 n (%)	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18 n (%)	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 All N=30 n (%)
Participants with at least one event	3 (25.0)	7 (38.9)	10 (33.3)
血小板数減少	2 (16.7)	5 (27.8)	7 (23.3)
貧血	3 (25.0)	3 (16.7)	6 (20.0)
白血球減少症	0	2 (11.1)	2 (6.7)
好中球数減少	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (6.7)
血小板減少症	0	2 (11.1)	2 (6.7)

Myelosuppression Preferred term Overall event details	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N=30 n (%)
好中球減少症	0	1 (5.6)	1 (3.3)
Maximum grade			
Grade 3 adverse events	0	2 (11.1)	2 (6.7)
Study treatment-related adverse events	3 (25.0)	7 (38.9)	10 (33.3)
[177Lu]Lu-PSMA-617-related adverse events	3 (25.0)	7 (38.9)	10 (33.3)
Action taken with [177Lu]Lu-PSMA-617			
Drug withdrawn	1 (8.3)	0	1 (3.3)
Drug interrupted	1 (8.3)	0	1 (3.3)
Dose not changed	3 (25.0)	7 (38.9)	10 (33.3)
NA/Unknown	0	4 (22.2)	4 (13.3)
Action taken with BSC/BSoC			
Dose not changed	3 (25.0)	0	3 (10.0)
Adverse event outcome			
Recovered/resolved	2 (16.7)	3 (16.7)	5 (16.7)
Recovering/resolving	0	1 (5.6)	1 (3.3)
Not recovered/not resolved	2 (16.7)	6 (33.3)	8 (26.7)

Source: A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b

Numbers (n) represent counts of participants.
Participant may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]

2.6.1.4 VISION サブスタディ

投与期での「骨髄抑制」の発現割合は 36.7%（11/30 名）であった。Grade 3 以上の事象が 20%（6/30 名），重篤な有害事象が 10.0%（3/30 名）に発現し，Grade 5 の事象は報告されなかった。6.7%（2/30 名）が AAA617 の投与中止に至った。3 名に発現した重篤な事象のうち，血小板減少症及び貧血（1 名，同一被験者に発現）はそれぞれ AAA617 の休薬及び投与中止後の転帰は不明，血小板減少症（1 名）は休薬後も未回復，貧血（1 名）は AAA617 の投与中止後も未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.1s，Table 14.3.3.4.3s，Listing 16.2.7.8s）。

2.6.2 口内乾燥

本リスクカテゴリーは，唾液腺が PSMA の発現部位であることから，注目すべき有害事象として選択した。

次項以降に詳細を示すとおり，「口内乾燥」の発現状況は，AAA617 の作用機序及び唾液腺への分布から想定された結果であった。口内乾燥に関連する事象は，AAA617 を投与された被験者で発現割合が高かったものの，患者の生活の質（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。

2.6.2.1 VISION 試験

投与期での「口内乾燥」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（39.3%）で BSC/BSoC 群（1.0%）に比べ高かった（Table 2-21）。PT 別では，ほとんどが口内乾燥であった。AAA617 + BSC/BSoC 群で，「口内乾燥」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，最終観察時点で多くの被験者で転帰は未回復であった。

いずれの群でも，Grade 3 以上及び重篤な有害事象の発現はなかった。AAA617 + BSC/BSoC 群で口内乾燥がみられた被験者の大部分で Grade 1 であった。ほとんどの事象が AAA617 に対する処置を要することなく，事象を発現した被験者のほぼ全員で投与継続が可能であった。AAA617 の投与中止に至った事象（口内乾燥）が 1 名に認められたが，投与中止により回復した（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.3.1，Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

上記のとおり，患者の QOL に大きく影響すると考えられる Grade 3 以上の事象は発現しなかった。

Table 2-21 口内乾燥（VISION 試験，FAS safety set）

Dry mouth Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
Patients with at least one event	208 (39.3)	2 (1.0)
口内乾燥	205 (38.8)	1 (0.5)
唾液欠乏	2 (0.4)	0
口唇乾燥	2 (0.4)	1 (0.5)
咽喉乾燥	1 (0.2)	0
Maximum grade		
Grade 3 AEs	0	0
Grade 4 AEs	0	0
Grade 5 AEs	0	0
Treatment-related AEs	194 (36.7)	1 (0.5)
SAEs	0	0
Action taken with AAA617		
Drug withdrawn	1 (0.2)	0
Dose reduced	3 (0.6)	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	205 (38.8)	2 (1.0)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	1 (0.2)	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	207 (39.1)	2 (1.0)
AE outcome		
Recovered/resolved	71 (13.4)	1 (0.5)
Recovering/resolving	8 (1.5)	0
Not recovered/not resolved	137 (25.9)	2 (1.0)

Dry mouth Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	0
Unknown	4 (0.8)	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

「口内乾燥」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「口内乾燥」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群 0.6%，BSC/BSoC 群 0.5%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 以上の事象はいずれの群でも発現しなかった（VISION 試験-FA-12.1.4.2 項，Table 14.3.3.4.4）。

2.6.2.2 PSMAfore 試験

投与期での「口内乾燥」の発現割合は，AAA617 群（60.8%）で ARSI 群（2.6%）に比べ高かった（Table 2-22）。PT 別では，ほとんどが口内乾燥であった。AAA617 群で，「口内乾燥」の事象は，ほぼ全員で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で転帰は未回復であった。

Grade 3 の事象は AAA617 群で口内乾燥が 2 名（0.9%）に発現した。いずれの事象も AAA617 との関連ありと判断され，転帰は 1 名で回復，1 名で軽快であった。いずれの群でも Grade 4 又は 5 の事象，重篤な有害事象の発現はなかった。AAA617 群で口内乾燥がみられた被験者の大部分で Grade 1 であった。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（口内乾燥）が 3 名（1.3%）で認められたが，投与中止により 1 名で回復，2 名で軽快した（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.10，Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-2.8）。

上記のとおり，患者の QOL に大きく影響すると考えられる Grade 3 以上の事象の発現頻度は低かった。

「口内乾燥」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 1.40 ヵ月，ARSI 群で 2.63 ヵ月であった。「口内乾燥」の Grade 3 以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 6.92 ヵ月であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-22 口内乾燥（PSMAfore 試験，Safety set）

Dry mouth Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	138 (60.8)	6 (2.6)

Dry mouth Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
口内乾燥	131 (57.7)	6 (2.6)
粘膜乾燥	9 (4.0)	0
唾液欠乏	2 (0.9)	0
口唇乾燥	1 (0.4)	0
咽喉乾燥	1 (0.4)	0
Maximum severity grade:		
Grade 3 events	2 (0.9)	0
Treatment-related adverse events	133 (58.6)	2 (0.9)
Serious adverse events	0	0
Action taken:		
Drug withdrawn	3 (1.3)	0
Dose reduced	2 (0.9)	0
Drug interrupted	1 (0.4)	0
Dose not changed/NA/Unknown	137 (60.4)	6 (2.6)
AE outcome:		
Recovered/resolved	60 (26.4)	3 (1.3)
Recovering/resolving	18 (7.9)	0
Not recovered/not resolved	71 (31.3)	3 (1.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	0
Unknown	1 (0.4)	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as ‘Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

Lu-PSMA-617 safety set で，長期追跡調査期での「口内乾燥」の発現割合は，投与期の AAA617 群（60.8%）に比べ低かった（AAA617 群 3.1%，AAA617 crossover の被験者 1.5%，AAA617 all の被験者 2.5%）。Grade 3 以上の事象は発現しなかった。

2.6.2.3 A11201 試験

タキサン既治療集団

投与期での「口内乾燥」の発現割合は 25.0%（3 名）であった（Table 2-23）。A11201 試験の被験者数は少数であり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（39.3%）に比べ低かった。PT 別ではすべての事象が口内乾燥であった。

すべての事象が Grade 1 であり，重篤な有害事象は報告されなかった。事象がみられた 3 名中 2 名で AAA617 との関連ありと判断されたものの，3 名全員で AAA617 に対する処置なく投与継続

が可能であった。最終観察時点で，2 名が回復，1 名が未回復であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b，Listing 14.3.2-1.5b）。

「口内乾燥」の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 0.33（0.1～0.6）ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

タキサン既治療集団で認められた「口内乾燥」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。

タキサン未治療集団

投与期での「口内乾燥」の発現割合は 11.1%（2 名）であった（Table 2-23）。A11201 試験の被験者数は少数であり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（60.8%）に比べ低かった。PT 別ではすべての事象が口内乾燥であった。

すべての事象が Grade 1 であり，重篤な有害事象は報告されなかった。事象がみられた 2 名ともに AAA617 との関連ありと判断されたものの，AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった。最終観察時点で，2 名ともに未回復であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b，Listing 14.3.2-1.5b）。

「口内乾燥」の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 4.85（4.3～5.4）ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

タキサン未治療集団で認められた「口内乾燥」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。

Table 2-23　口内乾燥（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

Dry mouth Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12 n (%)	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18 n (%)	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 All N=30 n (%)
Participants with at least one event	3 (25.0)	2 (11.1)	5 (16.7)
口内乾燥	3 (25.0)	2 (11.1)	5 (16.7)
Study treatment-related adverse events	2 (16.7)	2 (11.1)	4 (13.3)
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617-related adverse events	2 (16.7)	2 (11.1)	4 (13.3)
Action taken with [^{177}Lu]Lu-PSMA-617			
Dose not changed	3 (25.0)	2 (11.1)	5 (16.7)
Action taken with BSC/BSoC			
Dose not changed	3 (25.0)	0	3 (10.0)
Adverse event outcome			
Recovered/resolved	2 (16.7)	0	2 (6.7)
Not recovered/not resolved	1 (8.3)	2 (11.1)	3 (10.0)

Source: A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b

Numbers (n) represent counts of participants.
Participant may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1 , CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]

2.6.2.4 VISION サブスタディ

投与期での「口内乾燥」の発現割合は 16.7%（5/30 名）であり，PT 別ですべての事象が口内乾燥であった。Grade 3 以上の事象，重篤な有害事象，AAA617 に対する処置を要する事象は発現しなかった。最終観察時点で，事象を発現した 5 名中 4 名が未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.1s，Table 14.3.3.4.3s）。

2.6.3 肝毒性

非臨床試験成績又は作用機序から AAA617 による肝臓へのリスクは示唆されていない。本リスクカテゴリーは，通常の安全性監視活動の一環として AAA617 の注目すべき有害事象に設定した。

次項以降に詳細を示すとおり，AAA617 投与後に発現した肝毒性に関連する事象は主に低グレードで管理可能であり，肝毒性が 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。

2.6.3.1 VISION 試験

投与期での「肝毒性」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群 10.2%，BSC/BSoC 群 7.8%であり，群間で同程度であった（Table 2-24）。治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合も，AAA617 群 4.0%，ARSI 群 2.9%であり，群間で同程度であった。AAA617 + BSC/BSoC 群で，「肝毒性」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，最終観察時点で約半数の被験者で転帰は未回復であった。

Grade 3 以上（AAA617 + BSC/BSoC 群 2.8%，BSC/BSoC 群 2.4%，以下同順）及び重篤な有害事象（0.9%，1.0%）の発現割合は，いずれも群間で同程度であった。AAA617 + BSC/BSoC 群での重篤な事象の PT 別の内訳は，急性肝不全，腹水，胆汁うっ滞，肝不全，肝病変（各 1 名）であり，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。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が 3 名（0.6%）で認められた。Grade 5 以外の事象は PT 別で，腹水（Grade 2，非重篤，治験薬との関連なし），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 4，非重篤，治験薬との関連あり）が各 1 名であった。投与中止後の最終観察時点で，2 名ともに未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

死亡に至った有害事象（Grade 5）が AAA617 + BSC/BSoC 群の 2 名で報告され，PT 別の内訳は急性肝不全及び肝不全が各 1 名であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

いずれの群でも Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった（3.2.5 項）。

Table 2-24 肝毒性（VISION 試験，FAS safety set）

Hepatotoxicity Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
Patients with at least one event	54 (10.2)	16 (7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (4.2)	5 (2.4)
低アルブミン血症	20 (3.8)	3 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (3.8)	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (2.8)	6 (2.9)
高ビリルビン血症	7 (1.3)	3 (1.5)
腹水	6 (1.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.9)	0
急性肝不全	1 (0.2)	0
胆汁うっ滞	1 (0.2)	1 (0.5)
肝細胞融解	1 (0.2)	2 (1.0)
肝性脳症	1 (0.2)	0
肝不全	1 (0.2)	0
肝病変	1 (0.2)	0
肝炎	1 (0.2)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	2 (1.0)
国際標準比増加	1 (0.2)	1 (0.5)
黄疸	1 (0.2)	1 (0.5)
特発性細菌性腹膜炎	0	1 (0.5)
Maximum grade		
Grade 3 AEs	11 (2.1)	5 (2.4)
Grade 4 AEs	2 (0.4)	0
Grade 5 AEs	2 (0.4)	0
Treatment-related AEs	21 (4.0)	6 (2.9)
SAEs	5 (0.9)	2 (1.0)
Action taken with AAA617		
Drug withdrawn	3 (0.6)	1 (0.5)
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	4 (0.8)	1 (0.5)
Dose not changed/NA/unknown	53 (10.0)	16 (7.8)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	5 (0.9)	1 (0.5)
Dose reduced	0	2 (1.0)
Drug interrupted	5 (0.9)	3 (1.5)
Dose not changed/NA/unknown	50 (9.5)	11 (5.4)
AE outcome		
Recovered/resolved	31 (5.9)	7 (3.4)
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	30 (5.7)	10 (4.9)
Recovered/resolved with sequelae	2 (0.4)	0
Fatal	2 (0.4)	0

Hepatotoxicity Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
Unknown	1 (0.2)	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

2.6.3.2 PSMAfore 試験

投与期での「肝毒性」の発現割合は，AAA617 群 13.2%，ARSI 群 13.4%であり，群間で同程度であった（Table 2-25）。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（1.8%）で ARSI 群（4.7%）と比べ低かった。AAA617 群で，最終観察時点で，約半数の被験者で転帰は未回復であった。

Grade 3以上（AAA617群5.7%，ARSI群4.7%，以下同順）及び重篤な有害事象（0.4%，0.4%）の発現割合は，いずれも群間で同程度であった。AAA617 群の 13 名で発現した Grade 3 又は 4 の事象は，AAA617 に対する処置なし又は休薬により半数が回復又は軽快，半数が未回復であった。Grade 5 の事象の発現はなかった。AAA617 群での重篤な事象の PT 別の内訳は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも Grade 3, 同一被験者に発現）であり，いずれの事象も治験薬との関連ありと判断されたが，AAA617 の休薬により軽快した。AAA617 に対する処置を要した事象は，上記の重篤と判断されて休薬に至った 2 事象のみであり，ほぼすべての被験者で AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-2.8）。

AAA617 群の 1 名が Hy's law の基準に該当したが，本被験者の肝機能検査値異常は急速に進行する肝転移によるものと考えられ，薬物性肝障害の可能性は除外された。本被験者の経過は 3.2.5.2 項に示した。

「肝毒性」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617群で2.25ヵ月，ARSI群で1.15ヵ月であった。「肝毒性」のGrade 3以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617群で2.76ヵ月，ARSI群で0.92ヵ月であった（PSMAfore試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-25 肝毒性（PSMAfore 試験，Safety set）

Hepatotoxicity Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	30 (13.2)	31 (13.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	15 (6.6)	17 (7.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.0)	6 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.6)	3 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	3 (1.3)
高トランスアミナーゼ血症	3 (1.3)	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	5 (2.2)

Hepatotoxicity Preferred term Overall event details	[177Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
肝性脳症	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	0
低アルブミン血症	1 (0.4)	1 (0.4)
国際標準比増加	1 (0.4)	1 (0.4)
腹水	0	1 (0.4)
肝細胞融解	0	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)
Maximum severity grade:		
Grade 3 adverse events	11 (4.8)	9 (3.9)
Grade 4 adverse events	2 (0.9)	2 (0.9)
Grade 5 adverse events	0	0
Serious adverse events	1 (0.4)	1 (0.4)
Treatment-related adverse events	4 (1.8)	11 (4.7)
Action taken:		
Drug withdrawn	0	1 (0.4)
Dose reduced	0	2 (0.9)
Drug interrupted	1 (0.4)	3 (1.3)
Dose not changed/NA/Unknown	30 (13.2)	30 (12.9)
AE outcome:		
Recovered/resolved	14 (6.2)	17 (7.3)
Recovering/resolving	2 (0.9)	1 (0.4)
Not recovered/not resolved	16 (7.0)	15 (6.5)
Recovered/resolved with sequelae	0	1 (0.4)
Fatal	0	0
Unknown	0	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as ‘Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [177Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

2.6.3.3 A11201 試験

タキサン既治療集団

投与期に「肝毒性」の事象は発現しなかった。

タキサン未治療集団

投与期での「肝毒性」の発現割合は 16.7%（3 名）であった。A11201 試験の被験者数は少数であり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（13.2%）と同程度であった。PT 別ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝機能異常，肝機能検査異常が各 1 名であった。

すべての事象が，Grade 3 であり非重篤であった。このうち AAA617 との関連ありと判断された事象は肝機能検査異常のみで，本事象は AAA617 に対する処置なく，最終観察時点で軽快していた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は一過性で，AAA617 の休薬により回復した。肝機能異常は，AAA617 に対する処置なく，最終観察時点で未回復であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.18b，Listing 14.3.2-1.5b）。

「肝毒性」の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 1.94（1.4～6.0）ヵ月であった。（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

タキサン未治療集団で認められた「肝毒性」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。

2.6.3.4 VISION サブスタディ

投与期での「肝毒性」の発現割合は 6.7%（2/30 名）であった。Grade 3 以上の事象，重篤な有害事象，AAA617 に対する処置を要する事象は発現しなかった。最終観察時点で，2 名で転帰は回復，1 名で未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.1s，Table 14.3.3.4.3s，Listing 16.2.7.8s）。

2.6.4 腎毒性

本リスクカテゴリーは，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，「腎毒性」は最新の EU RMP（Version 1.2）で重要な特定されたリスクの 1 つである。

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，次項以降に詳細を示すとおり，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（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）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。

2.6.4.1 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 2-26）。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（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8，PA-Listing 16.2.5.1.1）。

Table 2-26 腎毒性（VISION 試験，FAS safety set）

Renal toxicity Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
Patients with at least one event	49 (9.3)	12 (5.9)
血中クレアチニン増加	30 (5.7)	5 (2.4)
急性腎障害	20 (3.8)	8 (3.9)
血中尿素増加	1 (0.2)	0
蛋白尿	1 (0.2)	0
腎不全	1 (0.2)	0
尿量減少	1 (0.2)	1 (0.5)
Maximum grade		
Grade 3 AEs	19 (3.6)	6 (2.9)
Grade 4 AEs	0	0
Grade 5 AEs	0	0
Treatment-related AEs	18 (3.4)	0
SAEs	10 (1.9)	7 (3.4)
Action taken with AAA617		
Drug withdrawn	1 (0.2)	0
Dose reduced	2 (0.4)	0
Drug interrupted	2 (0.4)	0
Dose not changed/NA/unknown	45 (8.5)	12 (5.9)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	0	1 (0.5)
Dose reduced	1 (0.2)	0
Drug interrupted	1 (0.2)	2 (1.0)
Dose not changed/NA/unknown	47 (8.9)	10 (4.9)
AE outcome		
Recovered/resolved	31 (5.9)	8 (3.9)
Recovering/resolving	1 (0.2)	1 (0.5)
Not recovered/not resolved	19 (3.6)	3 (1.5)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	0
Unknown	1 (0.2)	1 (0.5)

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

「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（VISION 試験-FA-12.1.4.2 項，Table 14.3.3.4.4）。

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（VISION 試験-FA-12.1.4.2 項，Table 14.3.3.3.3，Table 14.3.3.4.4，Listing 16.2.7.7，Listing 16.2.12.1，PA-Listing 16.2.5.1.1）。

2.6.4.2 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 2-27）。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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-2.8）。

「腎毒性」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617群で2.33ヵ月，ARSI群で2.86ヵ月であった。「腎毒性」のGrade 3以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617群で6.80ヵ月，ARSI群で5.78ヵ月であった（PSMAfore試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-27 腎毒性（PSMAfore 試験，Safety set）

Renal toxicity Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	15 (6.6)	18 (7.8)
血中クレアチニン増加	10 (4.4)	7 (3.0)
急性腎障害	5 (2.2)	9 (3.9)
腎不全	2 (0.9)	3 (1.3)
血中尿素増加	1 (0.4)	0
Maximum severity grade:		

Renal toxicity Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Grade 3 adverse events	3 (1.3)	6 (2.6)
Grade 4 adverse events	0	1 (0.4)
Grade 5 adverse events	0	0
Serious adverse events	2 (0.9)	5 (2.2)
Treatment-related adverse events	7 (3.1)	0
Action taken:		
Drug withdrawn	1 (0.4)	0
Dose reduced	0	1 (0.4)
Drug interrupted	2 (0.9)	1 (0.4)
Dose not changed/NA/Unknown	13 (5.7)	16 (6.9)
AE outcome:		
Recovered/resolved	13 (5.7)	11 (4.7)
Recovering/resolving	1 (0.4)	0
Not recovered/not resolved	4 (1.8)	7 (3.0)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	0
Unknown	0	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

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%）（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-3.30）。

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（PSMAfore 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-2.8，Listing 16.2.5-1.1）。

2.6.4.3 A11201 試験

投与期に「腎毒性」の事象は発現しなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

2.6.4.4 VISION サブスタディ

投与期での「腎毒性」の発現割合は 16.7%（5/30 名）であった。Grade 3 以上の事象，重篤な有害事象，AAA617 に対する処置を要する事象は発現しなかった。最終観察時点で，事象が発現し

た 5 名中 1 名で転帰は回復，4 名で未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.1s，Table 14.3.3.4.3s）。

2.6.5 骨折

本リスクカテゴリーは，規制当局の要請に基づき，AAA617 の注目すべき有害事象として追加した。

次項以降に詳細を示すとおり，骨折に関連する事象の検討結果から，骨折が 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。

2.6.5.1 VISION 試験

投与期での「骨折」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（5.7%）で BSC/BSoC 群（3.4%）に比べわずかに高かった（Table 2-28）。AAA617 + BSC/BSoC 群で，「骨折」の事象は，2 割の被験者で治験薬との関連ありと判断され，最終観察時点で約半数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 + BSC/BSoC 群（2.3%）で BSC/BSoC 群（0.5%）よりもわずかに高く，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 群で 1.3%（7 名），BSC/BSoC 群で 0.5%（1 名）であった。AAA617 + BSC/BSoC 群でみられた PT 別の重篤な事象（いずれも Grade 3）は脊椎骨折（2 名），寛骨臼骨折，大腿骨頚部骨折，大腿骨骨折，股関節部骨折，病的骨折（各 1 名）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股関節部骨折のみで，本事象は AAA617 に対する処置なく回復した。AAA617 に対する処置を要した事象は，休薬に至った事象が 1 名（0.2%）でみられたのみで，ほとんどの被験者で AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

Table 2-28 骨折（VISION 試験，FAS safety set）

Fractures Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=529) n (%)	BSC/BSoC only (N=205) n (%)
Patients with at least one event	30 (5.7)	7 (3.4)
脊椎圧迫骨折	8 (1.5)	1 (0.5)
股関節部骨折	5 (0.9)	0
病的骨折	3 (0.6)	0
肋骨骨折	3 (0.6)	3 (1.5)
足骨折	2 (0.4)	0
骨盤骨折	2 (0.4)	0
脊椎骨折	2 (0.4)	1 (0.5)
寛骨臼骨折	1 (0.2)	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0

Fractures Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=529) n (%)	BSC/BSoC only (N=205) n (%)
大腿骨骨折	1 (0.2)	0
上腕骨骨折	1 (0.2)	0
下肢骨折	1 (0.2)	1 (0.5)
胸椎骨折	1 (0.2)	1 (0.5)
手骨折	0	1 (0.5)
Maximum grade		
Grade 3 AEs	12 (2.3)	1 (0.5)
Grade 4 AEs	0	0
Grade 5 AEs	0	0
Treatment-related AEs	6 (1.1)	0
SAEs	7 (1.3)	1 (0.5)
Action taken with AAA617		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	1 (0.2)	0
Dose not changed/NA/unknown	29 (5.5)	7 (3.4)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	1 (0.2)	0
Dose not changed/NA/unknown	30 (5.7)	7 (3.4)
AE outcome		
Recovered/resolved	14 (2.6)	5 (2.4)
Recovering/resolving	2 (0.4)	1 (0.5)
Not recovered/not resolved	13 (2.5)	1 (0.5)
Recovered/resolved with sequelae	1 (0.2)	0
Fatal	0	0
Unknown	0	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

2.6.5.2 PSMAfore 試験

投与期での「骨折」の発現割合は，AAA617 群（4.0%）で ARSI 群（7.8%）に比べわずかに低かった（Table 2-29）。AAA617 群で治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。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未回復であった。

Grade 3以上（AAA617群0.9%，ARSI群4.7%，以下同順）及び重篤な有害事象（0.9%，3.9%）の発現割合は，いずれもAAA617群でARSI群に比べ低かった。Grade 4の事象はAAA617群でのみ2名に認められ，Grade 5の事象はいずれの群でも報告されなかった。AAA617群でみられたPT別の重篤な有害事象は大腿骨骨折（2名，Grade 3及び4）及び病的骨折（1名，Grade 4，Grade 3

の大腿骨骨折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 に対する処置なく回復した。AAA617 に対する処置を要した事象はなく，事象を発現した全被験者で投与継続が可能であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-2.8）。

「骨折」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 3.68 ヵ月，ARSI 群で 7.79 ヵ月であった。「骨折」の Grade 3 以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で4.32 ヵ月，ARSI群で7.49 ヵ月であった（PSMAfore試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-29 骨折（PSMAfore 試験，Safety set）

Fractures Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	9 (4.0)	18 (7.8)
大腿骨骨折	2 (0.9)	4 (1.7)
肋骨骨折	2 (0.9)	2 (0.9)
足関節部骨折	1 (0.4)	0
肋軟骨骨折	1 (0.4)	0
足骨折	1 (0.4)	0
腰椎骨折	1 (0.4)	1 (0.4)
病的骨折	1 (0.4)	4 (1.7)
肩骨折	1 (0.4)	1 (0.4)
寛骨臼骨折	0	1 (0.4)
頚椎骨折	0	1 (0.4)
股関節部骨折	0	1 (0.4)
橈骨骨折	0	1 (0.4)
胸椎骨折	0	2 (0.9)
手首関節骨折	0	1 (0.4)
Maximum severity grade:		
Grade 3 adverse events	0	11 (4.7)
Grade 4 adverse events	2 (0.9)	0
Grade 5 adverse events	0	0
Serious adverse events	2 (0.9)	9 (3.9)
Treatment-related adverse events	0	1 (0.4)
Action taken:		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	1 (0.4)
Dose not changed/NA/Unknown	9 (4.0)	17 (7.3)
AE outcome:		
Recovered/resolved	2 (0.9)	12 (5.2)
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	7 (3.1)	4 (1.7)
Recovered/resolved with sequelae	0	1 (0.4)
Fatal	0	0

Fractures Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Unknown	0	1 (0.4)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

2.6.5.3 A11201 試験

投与期に「骨折」の事象は発現しなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

2.6.5.4 VISION サブスタディ

投与期での「骨折」の発現割合は 6.7%（2/30 名）であった。Grade 3 以上の事象，重篤な有害事象，AAA617 に対する処置を要する事象は発現しなかった。2 名ともに最終観察時点で未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.1s，Table 14.3.3.4.3s）。

2.6.6 ドライアイ

本リスクカテゴリーは，涙腺が PSMA の発現部位であることから，AAA617 の注目すべき有害事象として選択した。

次項以降に詳細を示すとおり，ドライアイに関連する事象の検討結果から，ドライアイは AAA617 投与時にまれにみられる事象で，ほとんどの場合無症状で患者の QOL への影響はほとんどない，管理可能な事象であることが示された。

2.6.6.1 VISION 試験

投与期での「ドライアイ」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（3.0%）で BSC/BSoC 群（1.0%）に比べわずかに高かった（Table 2-30）。PT 別では，すべての事象がドライアイであった。AAA617 + BSC/BSoC 群で，「ドライアイ」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，最終観察時点で約半数の被験者で転帰は未回復であった。

Grade 3 以上及び重篤な有害事象の発現はなく，事象を発現したすべての被験者で AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった。

Grade 2 の 1 件を除くすべての事象が Grade 1（症状がない，又は潤滑剤で改善する症状）であった。Grade 2 の事象が AAA617 + BSC/BSoC 群の 1 名で発現した。本被験者は，Day 158 にドライアイを発現し，最終観察時点で転帰は不明であった。本被験者にその他の眼又は視力に関連する有害事象は報告されなかった（VISION 試験-FA-Listing 16.2.7.8）。

Table 2-30 ドライアイ（VISION 試験，FAS safety set）

Dry eye Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=529) n (%)	BSC/BSoC only (N=205) n (%)
Patients with at least one event	16 (3.0)	2 (1.0)
ドライアイ	16 (3.0)	2 (1.0)
Maximum grade		
Grade 3 AEs	0	0
Grade 4 AEs	0	0
Grade 5 AEs	0	0
Treatment-related AEs	13 (2.5)	1 (0.5)
SAEs	0	0
Action taken with AAA617		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	16 (3.0)	2 (1.0)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	1 (0.2)	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	15 (2.8)	2 (1.0)
AE outcome		
Recovered/resolved	8 (1.5)	0
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	9 (1.7)	2 (1.0)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	0
Unknown	1 (0.2)	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

2.6.6.2 PSMAfore 試験

投与期での「ドライアイ」の発現割合は，AAA617 群（6.2%）で ARSI 群（0.9%）に比べ高かった（Table 2-31）。PT 別では，AAA617 群の眼球乾燥症（1 名）を除くすべての事象がドライアイであった。AAA617 群で，「ドライアイ」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，最終観察時点で半数の被験者で転帰は未回復であった。

両群で，すべての事象が Grade 1 であり，重篤な有害事象の発現はなかった。事象を発現したすべての被験者で AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった。

「ドライアイ」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 4.83 ヵ月，ARSI 群で 2.40 ヵ月であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.31）。

Table 2-31 ドライアイ（PSMAfore 試験，Safety set）

Dry eye Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	14 (6.2)	2 (0.9)
ドライアイ	13 (5.7)	2 (0.9)
眼球乾燥症	1 (0.4)	0
Maximum severity grade:		
Grade 3 adverse events	0	0
Serious adverse events	0	0
Treatment-related adverse events	10 (4.4)	0
Action taken:		
Drug withdrawn/reduced/interrupted	0	0
Dose not changed/NA/Unknown	14 (6.2)	2 (0.9)
AE outcome:		
Recovered/resolved	7 (3.1)	1 (0.4)
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	7 (3.1)	1 (0.4)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	0
Unknown	0	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as ‘Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

2.6.6.3 A11201 試験

タキサン既治療集団

投与期に「ドライアイ」の事象は発現しなかった。

タキサン未治療集団

投与期での「ドライアイ」の発現割合は 11.1%（2 名）であった。A11201 試験の被験者数は少数であり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（6.2%）と大きな違いはなかった。PT 別ではいずれの事象もドライアイで，Grade 1 かつ非重篤な事象であった。いずれも AAA617 との関連ありと判断されたものの，AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった。最終観察時点で事象は未回復であった（A11201 試験-Listing 14.3.2-1.5b）。

「ドライアイ」の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 3.68（1.2～6.2）ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

2.6.6.4 VISION サブスタディ

投与期に「ドライアイ」の事象は発現しなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3s，Listing 16.2.7.8s）。

2.6.7 二次性悪性腫瘍

本リスクカテゴリーは，放射線により悪性腫瘍形成が懸念されることから，AAA617 の注目すべき有害事象として選択した。なお，二次性悪性腫瘍は最新の EU RMP（Version 1.2）で重要な潜在的リスクである。

次項以降に詳細を示すとおり，二次性悪性腫瘍に関連する事象の検討結果から，AAA617 投与とその後の二次性悪性腫瘍の発現との関連性を示す十分なエビデンスは得られなかった。

2.6.7.1 VISION 試験

投与期での「二次性悪性腫瘍」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群（2.5%）で BSC/BSoC 群（1.0%）に比べわずかに高かった（Table 2-32）。AAA617 + BSC/BSoC 群で，最終観察時点で，事象を発現した被験者の約半数で転帰は未回復（死亡を含む）であった。

Grade 3 以上の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群 1.1%，BSC/BSoC 群 0.5%と群間で同程度であり，Grade 4 及び 5 の事象が AAA617 + BSC/BSoC 群で各 1 名に認められた。重篤な有害事象は AAA617 + BSC/BSoC 群で 4 名（0.8%）に認められた。PT 別では中枢神経系転移（2 名，Grade 3 及び Grade 5），髄膜転移（1 名，Grade 3），膵癌（1 名，Grade 4）で，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。治験薬との関連ありと判断された事象は，AAA617 + BSC/BSoC 群でみられた扁平上皮癌（Grade 2，非重篤）1 件のみであった。本事象は Day 341 に発現し，最終観察時点で転帰は不明であったが，AAA617 の投与は継続可能であった。AAA617 に対する処置を要した事象は，投与中止に至った事象が 1 名（0.2%）でみられたのみで，ほとんどの被験者で AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった。中枢神経系転移により AAA617 の投与を中止した 1 名で事象は未回復であったが，本事象は治験薬との関連なしと判断された（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

死亡に至った有害事象として AAA617 + BSC/BSoC 群の 1 名で中枢神経系転移が報告された。本被験者は，Day 5 に中枢神経系転移を発現し，Day 12 に本事象により死亡した。本事象は治験薬との関連なし（Definitely not related）と判断された（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.12，Listing 16.2.7.8，Listing 16.2.12.1，PA-14.3.3 項）。

なお，急性骨髄性白血病が AAA617 + BSC/BSoC 群の 1 名に報告されたが，ランダム化治療下での安全性の評価期間より後，かつ長期追跡調査期での有害事象の収集前に発現したことから，下表及び長期追跡調査期の集計（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.3.2）には含まれていない。本被験者は，Day 413 に急性骨髄性白血病（Grade 4，重篤）を発現した。本事象は治験薬との関連あり（Possibly related）と判断され，最終観察時点で未回復であった（VISION 試験-FA-Listing 16.2.7.8）。

Table 2-32 二次性悪性腫瘍（VISION 試験，FAS safety set）

Second primary malignancies Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=529 n (%)	BSC/BSoC only N=205 n (%)
Patients with at least one event	13 (2.5)	2 (1.0)
扁平上皮癌	4 (0.8)	0
中枢神経系転移	2 (0.4)	0
髄膜転移	2 (0.4)	0
結腸腺癌	1 (0.2)	0
基底細胞癌	1 (0.2)	1 (0.5)
悪性黒色腫	1 (0.2)	0
膵癌	1 (0.2)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.2)	0
硬膜外新生物	0	1 (0.5)
舌扁平上皮癌	0	1 (0.5)
Maximum grade		
Grade 3 AEs	4 (0.8)	1 (0.5)
Grade 4 AEs	1 (0.2)	0
Grade 5 AEs	1 (0.2)	0
Treatment-related AEs	1 (0.2)	0
SAEs	4 (0.8)	0
Action taken with AAA617		
Drug withdrawn	1 (0.2)	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	12 (2.3)	2 (1.0)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	13 (2.5)	2 (1.0)
AE outcome		
Recovered/resolved	5 (0.9)	2 (1.0)
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	5 (0.9)	0
Recovered/resolved with sequelae	1 (0.2)	0
Fatal	1 (0.2)	0
Unknown	1 (0.2)	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

「二次性悪性腫瘍」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。長期追跡調査期に「二次性悪性腫瘍」の事象は，

AAA617 + BSC/BSoC 群（2 名，0.4%）でのみ報告され，BSC/BSoC 群では報告されなかった。PT 別では慢性骨髄性白血病及び皮膚有棘細胞癌であった。慢性骨髄性白血病（Grade 3，重篤）は，AAA617 の初回投与から約 2 年 7 ヵ月後，AAA617 の最終投与から約 2 年後に発現し，最終観察時点で未回復であった。本事象は AAA617 との関連なし（Definitely not related）と判断された（VISION 試験-FA-12.1.4.2 項，Table 14.3.3.4.4，Listing 16.2.7.7，14.3.3 項，PA-Listing 16.2.5.1.1）。

2.6.7.2 PSMAfore 試験

投与期での「二次性悪性腫瘍」の発現割合は，AAA617 群 1.8%，ARSI 群 1.3%であり，群間で同程度であった（Table 2-33）。両群ともに治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。AAA617 群で，最終観察時点で，事象を発現した 4 名中 1 名で事象は回復，3 名で未回復であった。

Grade 3 以上の発現割合は AAA617 群（0.9%）と ARSI 群（0.9%）で同じであり，すべての事象が Grade 3 で，Grade 4 又は 5 の事象はいずれの群でも報告されなかった。両群ともに，報告された事象はすべて重篤と判断された。AAA617 群で PT 別の内訳は結腸腺癌，基底細胞癌，腎明細胞癌，腎細胞癌（各 1 名）であった。このうち基底細胞癌は AAA617 に対する処置なしで回復，腎明細胞癌は AAA617 の休薬後も未回復，結腸腺癌及び腎細胞癌は AAA617 に対する処置なしで未回復であった。AAA617 に対する処置を要した事象は，上記の腎明細胞癌のみであり，ほとんどの被験者で AAA617 に対する処置なく投与継続が可能であった（PSMAfore 試験-Listing 14.3.2-2.8）。

「二次性悪性腫瘍」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 5.91 ヵ月，ARSI 群で 3.06 ヵ月であった。「二次性悪性腫瘍」の Grade 3 以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 5.91 ヵ月，ARSI 群で 3.96 ヵ月であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-33 二次性悪性腫瘍（PSMAfore 試験，Safety set）

Second primary malignancies Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	4 (1.8)	3 (1.3)
結腸腺癌	1 (0.4)	0
基底細胞癌	1 (0.4)	1 (0.4)
腎明細胞癌	1 (0.4)	0
腎細胞癌	1 (0.4)	0
平滑筋肉腫	0	1 (0.4)
遠隔転移を伴う平滑筋肉腫	0	1 (0.4)
移行上皮癌	0	1 (0.4)
Maximum severity grade:		
Grade 3 adverse events	2 (0.9)	2 (0.9)
Grade 4 adverse events	0	0

Second primary malignancies Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Grade 5 adverse events	0	0
Serious adverse events	4 (1.8)	3 (1.3)
Treatment-related adverse events	0	0
Action taken:		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	1 (0.4)	1 (0.4)
Dose not changed/NA/Unknown	3 (1.3)	2 (0.9)
AE outcome:		
Recovered/resolved	1 (0.4)	3 (1.3)
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	3 (1.3)	1 (0.4)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	0
Unknown	0	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

Lu-PSMA-617 safety set で，長期追跡調査期での「二次性悪性腫瘍」の発現割合は，投与期の AAA617 群（1.8%，4 名）に比べ低かった［AAA617 群 0.4%（1 名），AAA617 crossover の被験者 0.7%（1 名），AAA617 all の被験者 0.6%（2 名），以下同順］。PT 別で Grade 3 以上の有害事象は 1 名のみに報告され，発現割合は投与期の AAA617（0.9%，2 名）に比べ数値上わずかに低かった［0.4%，0%，0.3%］。腎明細胞癌（Grade 3，重篤）は AAA617 との関連なしと判断され，最終観察時点で転帰は未回復であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-3.30，Listing 14.3.2-2.8）。

2.6.7.3 A11201 試験

タキサン既治療集団

投与期に「二次性悪性腫瘍」の事象は発現しなかった。

タキサン未治療集団

投与期に，「二次性悪性腫瘍」の事象が 1 名（5.6%）に発現した。PT で肺の悪性新生物で，Grade 3 かつ重篤な事象であった。本事象は，ベースライン時に合併症として報告された Grade 1 の肺の悪性新生物の Grade 3 への悪化として報告され，肺の悪性新生物は肺生検により原発性の扁平上皮癌であることが確認されていた。本事象は，AAA617 との関連なしと判断され，AAA617 に対する処置はなかった（AAA617 を 6 回投与後の発現であり，該当せず）。本事象に

対しカルボプラチン及びパクリタキセルが投与され，最終観察時点で未回復であった（A11201 試験-Listing 14.3.2-1.5b，Listing 16.2.4-1.4，Listing 16.2.5-1.2，Listing 16.2.5-3.1，14.3.3 項）。

本事象の初回発現までの期間は 8.11 ヵ月であった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

2.6.7.4 VISION サブスタディ

投与期に「二次性悪性腫瘍」の事象は発現しなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3s，Listing 16.2.7.8s）。

2.6.8 QT 延長

本リスクカテゴリーは，通常の安全性監視活動の一環として AAA617 の注目すべき有害事象に設定し，QT 延長を示唆する可能性のある心関連イベントの発現状況を検討した。すなわち，「QT 延長」の定義に含まれる PT には，QT 延長とは必ずしも関連しない可能性のある心事象も含まれる。

次項以降に詳細を示すとおり，QT 延長に関連する事象の検討結果から，QT 延長が 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。

2.6.8.1 VISION 試験

VISION 試験の投与期では心電図検査は定期的には実施されず，VISION サブスタディで追加の心電図検査が実施された。

投与期での「QT 延長」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群 2.1%，BSC/BSoC 群 0.5%であり，群間で同程度であった（Table 2-34）。最終観察時点で，AAA617 + BSC/BSoC 群で事象が報告された 11 名全員で転帰は回復であった。

Grade 3 以上（AAA617 + BSC/BSoC 群 1.7%，BSC/BSoC 群 0.5%，以下同順）及び重篤な有害事象（1.3%，0.5%）の発現割合は，いずれも AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ数値上わずかに高かった。Grade 4 又は 5 の事象は AAA617 + BSC/BSoC 群では報告されなかった。AAA617 + BSC/BSoC 群の 7 名で報告された重篤な事象の PT 別の内訳は，失神（4 名，すべて Grade 3），心室性頻脈（2 名，Grade 3 及び 2），意識消失（1 名，Grade 2，心室性頻脈と同一被験者に発現），痙攣発作（1 名，Grade 2 2 件，Grade 3 1 件が同一被験者に発現）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心室性頻脈（Grade 3），痙攣発作（Grade 2），失神（Grade 3）であり，これらの事象は AAA617 に対する処置なく回復した。AAA617 + BSC/BSoC 群で AAA617 に対する処置を要した事象はなく，11 名全員で投与継続が可能であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

一方，BSC/BSoC 群で報告された事象は Grade 5 の心肺停止 1 件のみであった。本事象は治験薬との関連なしと判断された（VISION 試験-FA-Listing 16.2.7.8，Listing 16.2.12.1，PA-14.3.3 項）。

Table 2-34 QT 延長（VISION 試験，FAS safety set）

QT prolongation Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=529) n (%)	BSC/BSoC only (N=205) n (%)
Patients with at least one event	11 (2.1)	1 (0.5)
失神	7 (1.3)	0
痙攣発作	2 (0.4)	0
心室性頻脈	2 (0.4)	0
意識消失	1 (0.2)	0
心肺停止	0	1 (0.5)
Maximum grade		
Grade 3 AEs	9 (1.7)	0
Grade 4 AEs	0	0
Grade 5 AEs	0	1 (0.5)
Treatment-related AEs	3 (0.6)	0
SAEs	7 (1.3)	1 (0.5)
Action taken with PSMA-617		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	11 (2.1)	1 (0.5)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	1 (0.2)	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	1 (0.2)	0
Dose not changed/NA/unknown	10 (1.9)	1 (0.5)
AE outcome		
Recovered/resolved	11 (2.1)	0
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	1 (0.5)
Unknown	0	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

2.6.8.2 PSMAfore 試験

投与期での「QT 延長」の発現割合は，AAA617 群 1.8%，ARSI 群 2.6%であり，群間で同程度であった（Table 2-35）。ARSI 群の 1 名で報告された失神を除き，いずれの群でも治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。AAA617 群で，最終観察時点で，事象を発現した 4 名中 2 名で転帰は回復，1 名で未回復，1 名は死亡に至った（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-2.8）。

Grade 3以上（AAA617群0.4%，ARSI群1.7%，以下同順）及び重篤な有害事象（0.4%，0.9%）の発現割合は，いずれもAAA617群でARSI群に比べ数値上わずかに低かった。いずれの群でもGrade 4の事象は報告されなかった。AAA617に対する処置を要した事象はなく，事象を発現した4名全員で投与継続が可能であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5）として心停止が各群で1名（0.4%）に報告された。AAA617群で報告された事象は，Day 96に発現し，同日に被験者は心停止により死亡した。本事象はAAA617との関連なしと判断された。ARSI群で報告された事象は，Day 34に発現し，Day 35に被験者は心停止により死亡した。本事象はARSIとの関連なしと判断された。

また，下表の集計には含まれないが，クロスオーバーによりAAA617を投与されたARSI群の1名が心肺停止により死亡した。本被験者は，AAA617の投与をCrossover Day 1に開始し，Crossover Day 171に最終投与を受けた後，Crossover Day 177に心肺停止を発現し，同日に死亡した。本事象はAAA617又はARSI（エンザルタミド）のいずれとも関連なしと判断された（PSMAfore試験-Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-2.8，Listing 16.2.5-1.1，14.3.3項）。

「QT延長」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617群で3.81ヵ月，ARSI群で1.68ヵ月であった。「QT延長」のGrade 3以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617群で3.15ヵ月，ARSI群で1.68ヵ月であった（PSMAfore試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-35　QT延長（PSMAfore試験，Safety set）

QT prolongation Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	4 (1.8)	6 (2.6)
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)
心電図QT延長	1 (0.4)	1 (0.4)
意識消失	1 (0.4)	0
失神	1 (0.4)	4 (1.7)
Maximum severity grade:		
Grade 3 adverse events	0	3 (1.3)
Grade 4 adverse events	0	0
Grade 5 adverse events	1 (0.4)	1 (0.4)
Serious adverse events	1 (0.4)	2 (0.9)
Treatment-related adverse events	0	1 (0.4)
Action taken:		
Drug withdrawn	0	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	1 (0.4)
Dose not changed/NA/Unknown	4 (1.8)	5 (2.2)
AE outcome:		

QT prolongation Preferred term Overall event details	[177Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Recovered/resolved	2 (0.9)	4 (1.7)
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	1 (0.4)	1 (0.4)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	1 (0.4)	1 (0.4)
Unknown	0	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [177Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

2.6.8.3 A11201 試験

投与期に「QT 延長」の事象は発現しなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

2.6.8.4 VISION サブスタディ

投与期に「QT 延長」の事象は発現しなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3s，Listing 16.2.7.8s）。

また，AAA617 + BSC/BSoC を投与された 30 名の時点別解析で，AAA617 は QTcF に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（2.7.2-3.8.1 項）。

2.6.9 頭蓋内出血

本リスクカテゴリーは，PSMA は腫瘍血管系に発現する可能性があることから，AAA617 の注目すべき有害事象として選択した。その定義は広範であることから，「頭蓋内出血」の定義に含まれる PT には頭蓋内出血を反映していない用語も含まれる。なお，頭蓋内出血は最新の EU-RMP（Version 1.2）で重要な潜在的リスクである。

現在のところ，AAA617 が頭蓋内血管又は脳の完全性に直接的なリスクをもたらすかは不明である。また，血小板減少症は，患者の凝固能を低下させることにより，間接的に本リスクに寄与する可能性がある。

次項以降に詳細を示すとおり，頭蓋内出血に関連する事象の検討結果から，血小板減少症又はその他のリスク因子との時間的な関連性やその他の一貫した関連性は認められなかった。現時点で，AAA617 投与と頭蓋内出血との因果関係は不明である。

2.6.9.1 VISION 試験

投与期での「頭蓋内出血」の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 1.3%，BSC/BSoC 群で 1.5%と低く，群間で同程度であった（Table 2-36）。AAA617 + BSC/BSoC 群で，最終観察時点で，事象を発現した 7 名中 2 名で事象は回復，3 名で未回復，2 名で死亡に至った。

Grade 3 以上（AAA617 + BSC/BSoC 群 0.9%，BSC/BSoC 群 1.0%，以下同順）及び重篤な有害事象（1.3%，1.0%）の発現割合は群間で同程度であった。BSC/BSoC 群でみられた脳血腫を除くすべての事象が重篤な事象と判断された。重篤な事象の PT 別の内訳は，硬膜下血腫（4 名，2 名），頭蓋内出血（2 名，0 名），脳出血（1 名，0 名）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，AAA617 + BSC/BSoC 群でみられた頭蓋内出血（2 名，Grade 1 及び 5），硬膜下血腫（1 名，Grade 5）であった。Grade 1 の頭蓋内出血は，AAA617 に対する処置なく，最終観察時点で未回復であった。AAA617 + BSC/BSoC 群の 1 名で，硬膜下血腫（Grade 3，治験薬との関連なし）により AAA617 の投与中止が中止され，最終観察時点で未回復であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3，Listing 16.2.7.8）。

死亡に至った有害事象が AAA617 + BSC/BSoC 群で 2 名（頭蓋内出血 1 名，硬膜下血腫 1 名），BSC/BSoC 群で 1 名（硬膜下血腫）に報告された。このうち AAA617 + BSC/BSoC 群でみられた頭蓋内出血及び硬膜下血腫が治験薬との関連ありと判断された。各被験者の経過の詳細を Table 7-4 に提示した（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.12，Listing 16.2.7.8）。

Table 2-36　　頭蓋内出血（VISION 試験，FAS safety set）

Intracranial haemorrhage Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=529) n (%)	BSC/BSoC only (N=205) n (%)
Patients with at least one event	7 (1.3)	3 (1.5)
硬膜下血腫	4 (0.8)	2 (1.0)
頭蓋内出血	2 (0.4)	0
脳出血	1 (0.2)	0
脳血腫	0	1 (0.5)
Maximum grade		
Grade 3 AEs	3 (0.6)	1 (0.5)
Grade 4 AEs	0	0
Grade 5 AEs	2 (0.4)	1 (0.5)
Treatment-related AEs	3 (0.6)	0
SAEs	7 (1.3)	2 (1.0)
Action taken with PSMA-617		
Drug withdrawn	1 (0.2)	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	6 (1.1)	3 (1.5)
Action taken with BSC/BSoC		
Drug withdrawn	2 (0.4)	0
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	0	0
Dose not changed/NA/unknown	5 (0.9)	3 (1.5)
AE outcome		
Recovered/resolved	2 (0.4)	1 (0.5)

Intracranial haemorrhage Preferred term Overall event details	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=529) n (%)	BSC/BSoC only (N=205) n (%)
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	3 (0.6)	1 (0.5)
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	2 (0.4)	1 (0.5)
Unknown	0	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3

A patient may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].

2.6.9.2 PSMAfore 試験

投与期での「頭蓋内出血」の発現割合は，AAA617 群で 1.3%，ARSI 群で 0.4%と低く，群間で同程度であった（Table 2-37）。ARSI 群で報告された脳卒中を除き，すべての事象が治験薬との関連なしと判断された。AAA617 群で，最終観察時点で，事象を発現した 3 名全員で転帰は回復であった。

Grade 3 以上の事象は，Grade 3 の事象が AAA617 群で 1 名（0.4%）に発現し，Grade 4 の事象はいずれの群でもみられず，Grade 5 の事象が ARSI 群の 1 名（0.4%）で報告された。両群ともに，すべての事象が重篤と判断された。AAA617 群で報告された PT 別の事象は，脳卒中（2 名，Grade 3 及び Grade 2）及び頭蓋内出血（1 名，Grade 2）であり，脳卒中 2 件は AAA617 に対する処置なしで回復，頭蓋内出血は AAA617 の休薬により回復した。AAA617 の投与中止に至った事象はなかった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26，Listing 14.3.2-2.8）。

死亡に至った有害事象として脳卒中が ARSI 群の 1 名に報告された。本事象は Day 269 に発現し，同日に被験者は死亡した。本事象は ARSI との関連ありと判断された。なお，脳卒中は，出血を伴わない虚血性の場合であっても「頭蓋内出血」の事象として収集されている。

また，下表の集計には含まれないが，クロスオーバーにより AAA617 を投与された ARSI 群の 1 名が硬膜下血腫により死亡した。本被験者は，AAA617 の投与を Crossover Day 1 に開始後，Crossover Day 41 に硬膜下血腫を発現し，AAA617 を休薬後，Crossover Day 51 に同事象により死亡した。本事象は AAA617 又は ARSI（エンザルタミド）のいずれとも関連なしと判断された（PSMAfore 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-2.8，Listing 16.2.5-1.1）。

「頭蓋内出血」の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 2.43 ヵ月，ARSI 群で 8.84 ヵ月であった。「頭蓋内出血」の Grade 3 以上の事象の初回発現までの期間（中央値）は，AAA617 群で 3.09 ヵ月，ARSI 群で 8.84 ヵ月であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.31，Table 14.3.1-2.32）。

Table 2-37 頭蓋内出血（PSMAfore 試験，Safety set）

Intracranial haemorrhage Preferred term Overall event details	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227 n (%)	ARDT N=232 n (%)
Subjects with at least one event	3 (1.3)	1 (0.4)
脳卒中	2 (0.9)	1 (0.4)
頭蓋内出血	1 (0.4)	0
Maximum severity grade:		
Grade 3 adverse events	1 (0.4)	0
Grade 4 adverse events	0	0
Grade 5 adverse events	0	1 (0.4)
Serious adverse events	3 (1.3)	1 (0.4)
Treatment-related adverse events	0	1 (0.4)
Action taken:		
Drug withdrawn	0	1 (0.4)
Dose reduced	0	0
Drug interrupted	1 (0.4)	0
Dose not changed/NA/Unknown	2 (0.9)	0
AE outcome:		
Recovered/resolved	3 (1.3)	0
Recovering/resolving	0	0
Not recovered/not resolved	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Fatal	0	1 (0.4)
Unknown	0	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3.1-2.26

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events (AEs) with missing relationship to study treatment are counted as ‘Treatment-related'.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 column.
MedDRA 26.1, CTCAE V5.002, CRS 20[redacted]

2.6.9.3 A11201 試験

投与期に「頭蓋内出血」の事象は発現しなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

2.6.9.4 VISION サブスタディ

投与期に「頭蓋内出血」の事象は発現しなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.4.3s，Listing 16.2.7.8s）。

2.7 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述は，試験総括報告書に示した。また，AAA617 との関連ありと判断された死亡の叙述を Table 7-4 に示す。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

次項以降に示すとおり，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。

3.1.1 VISION 試験

投与期での血液学的検査値異常の発現割合は，ほとんどの検査項目で AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった（Table 3-1）。ベースライン後によくみられた血液学的検査値異常（いずれかの群で全 Grade での発現割合 40%以上）は，ヘモグロビン減少（貧血）（AAA617 + BSC/BSoC 群 98.3%，BSC/BSoC 群 87.3%，以下同順），リンパ球数減少（90.7%，68.8%），白血球数減少（58.0%，26.3%），血小板数減少（48.8%，23.9%）であった。Grade 3 又は 4 の異常で発現割合が高かったのも（いずれかの群で発現割合 5%以上），リンパ球数減少（50.9%，19.0%），ヘモグロビン減少（貧血）（15.1%，6.3%），血小板数減少（9.3%，2.4%），白血球数減少（6.8%，2.0%）であった。上記の結果は，AAA617 + BSC/BSoC 群で貧血，リンパ球減少症，血小板減少症，及び白血球減少症の有害事象の発現割合が高かったことと一致していた（2.2.2.1 項，2.6.1.1 項）。一方，これらの事象により AAA617 の投与を中止した被験者の割合は，いずれの事象も 3%未満と低かった（VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.10）。

Table 3-1 CTCAE グレードに基づくベースライン後の血液学的検査値異常（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=529		BSC/BSoC only N=205	
	All Grades n (%)	Grades 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grades 3/4 n (%)
Hemoglobin (g/L) - Anemia	520 (98.3)	80 (15.1)	179 (87.3)	13 (6.3)
Lymphocytes (10E9/L) - Decreased	480 (90.7)	269 (50.9)	141 (68.8)	39 (19.0)
Leukocytes (10E9/L) - Decreased	307 (58.0)	36 (6.8)	54 (26.3)	4 (2.0)
Platelets (10E9/L) - Decreased	258 (48.8)	49 (9.3)	49 (23.9)	5 (2.4)
Neutrophils (10E9/L) - Decreased	150 (28.4)	24 (4.5)	20 (9.8)	2 (1.0)
Eosinophils (10E9/L) - Eosinophilia	38 (7.2)	0	19 (9.3)	0
Lymphocytes (10E9/L) - Increased	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (1.0)	0
Hemoglobin (g/L) - Increased	1 (0.2)	0	0	0

Source: VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.2

AAA617 + BSC/BSoC 群の All Grades で降順
Results given as xx (xx.x) where xx=number of patients, (xx.x)=percentage
All grades' represents patients with any grade 1, 2, 3 or 4 post-baseline.
Grades based on CTCAE version 5.0.

血液学的検査値の変動は，AAA617 + BSC/BSoC 群で，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，及び白血球数減少がベースラインの正常（Grade 0）又は低グレード（Grade 1 又は 2）から高グレードに悪化する傾向がみられた。これらは主に 1 又は 2 グレードの悪化であり，一部の項目では Grade 4 への悪化がみられた。BSC/BSoC 群でも，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，血小板数減少，及び白血球数減少が正常又は低グレードから高グレードに悪化する傾向がみられたが，その傾向は AAA617 + BSC/BSoC 群と比較して小さく，Grade 3 又は 4 への悪化も AAA617 + BSC/BSoC 群と比較して少なかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.10.1）。

長期追跡調査期

長期追跡調査期での血液学的検査値異常の発現割合は，いずれの項目も両群で概ね同程度であった。AAA617 + BSC/BSoC 群で，Grade 3 又は 4 のリンパ球数減少及びヘモグロビン減少（貧血）の発現割合が投与期にそれぞれ 50.9%及び 15.1%と高かったが（Table 3-1），長期追跡調査期にはそれぞれ 10.0%及び 10.2%に低下した（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.4）。

3.1.2 PSMAfore 試験

投与期での血液学的検査値異常の発現割合は，ほとんどの検査項目で AAA617 群で ARSI 群に比べ高かった（Table 3-2）。ベースライン後によくみられた血液学的検査値異常（いずれかの群で全 Grade での発現割合 40%以上）は，リンパ球数減少（AAA617 群 97.4%，ARSI 群 89.2%，以下同順），ヘモグロビン減少（93.0%，72.0%），白血球数減少（56.4%，26.7%）であった。Grade 3 又は 4 の異常で発現割合が高かったのは（いずれかの群で発現割合 5%以上），リンパ球数減少（28.2%，12.5%）及びヘモグロビン減少（6.6%，7.3%）であった。上記の結果は，ランダム化治療下での有害事象の発現状況と矛盾しない結果であった（2.2.2.2 項，2.6.1.2 項）。

Table 3-2 CTCAE グレードに基づくベースライン後の血液学的検査値異常（PSMAfore 試験，Safety set）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232	
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Lymphocytes (10^9/L), Blood- Decreased	221 (97.4)	64 (28.2)	207 (89.2)	29 (12.5)
Hemoglobin (g/L), Blood- Decreased	211 (93.0)	15 (6.6)	167 (72.0)	17 (7.3)
Leukocytes (10^9/L), Blood- Decreased	128 (56.4)	10 (4.4)	62 (26.7)	4 (1.7)
Neutrophils (10^9/L), Blood- Decreased	88 (38.8)	8 (3.5)	45 (19.4)	3 (1.3)
Neutrophils, Segmented + Band Form(10E9/L),Blood-Decreased	85 (37.4)	4 (1.8)	43 (18.5)	3 (1.3)
Platelets (10^9/L), Blood- Decreased	72 (31.7)	6 (2.6)	29 (12.5)	4 (1.7)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec), Plasma-Increased	58 (25.6)	0	57 (24.6)	2 (0.9)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio (RATIO), Plasma-Increased	25 (11.0)	9 (4.0)	32 (13.8)	7 (3.0)
Lymphocytes (10^9/L), Blood- Increased	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=227		ARDT N=232	
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hemoglobin (g/L), Blood- Increased	0	0	1 (0.4)	0

Source: PSMAfore 試験-Table 14.3-2.1

AAA617 群の All Grades で降順
Numbers (n) represent counts of participants.
'All grades' represents participants with any grade 1, 2, 3 or 4 post-baseline.
Post-baseline assessments are those that occurred 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.
Grades based on CTCAE version V5.002.

血液学的検査値の変動は，両群で，ヘモグロビン減少，白血球数減少，リンパ球数減少，好中球数減少，及び血小板数減少がベースラインの正常（Grade 0）又は低グレード（Grade 1 又は 2）から高グレードに悪化する傾向がみられた。これらは主に 1 又は 2 グレードの悪化であり，一部の項目では Grade 4 への悪化がみられた（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.3）。

血液学的検査値異常の初回発現までの期間

PSMAfore 試験では，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の初回発現までの期間を評価した。血液学的検査値のパラメータ（血小板数，絶対好中球数，リンパ球数，ヘモグロビン）について，Grade 3 又は 4 の異常の初回発現までの期間の中央値は，両群で約 1～5 ヵ月の範囲であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.9）。

3.1.3 A11201 試験

タキサン既治療集団

投与期でのベースライン後によくみられた血液学的検査値異常（全 Grade での発現割合 50%以上）は，ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少（各 100%），血小板数減少（58.3%）であった（Table 3-3）。Grade 3 又は 4 の異常で発現割合が高かったのはリンパ球数減少（33.3%）であった。上記の結果は，治験薬投与下での有害事象の発現状況と矛盾しない結果であった（2.2.2.3 項，2.6.1.3 項）。

血液学的検査値の変動は，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，血小板数減少，白血球数減少，及び好中球数減少がベースラインの正常（Grade 0）又は低グレード（Grade 1 又は 2）から高グレードに悪化する傾向がみられた。これらは主に 1 又は 2 グレードの悪化であり，一部の項目では Grade 3 への悪化がみられた（A11201 試験-Table 14.3-2.3b）。

タキサン未治療集団

投与期でのベースライン後によくみられた血液学的検査値異常（全 Grade での発現割合 50%以上）は，ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少（各 100%），血小板数減少（55.6%），白血球数減少（50.0%）であった（Table 3-3）。Grade 3 又は 4 の異常で発現割合が高かったのはリンパ球数減少（27.8%）であった。上記の結果は，治験薬投与下での有害事象の発現状況と矛盾しない結果であった（2.2.2.3 項，2.6.1.3 項）。

血液学的検査値の変動は，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，血小板数減少，白血球数減少，及び好中球数減少がベースラインの正常（Grade 0）又は低グレード（Grade 1 又は 2）から高グレードに悪化する傾向がみられた。これらは主に 1 又は 2 グレードの悪化であったが，1 名でリンパ球数減少が Grade 1 からベースライン後に Grade 4 に悪化した（A11201 試験-Table 14.3-2.3b）。

Table 3-3 CTCAE グレードに基づくベースライン後の血液学的検査値異常（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

	[^{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	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hemoglobin (g/L), Blood - Decreased	12 (100)	0	18 (100)	1 (5.6)	30 (100)	1 (3.3)
Lymphocytes (10^9/L), Blood - Decreased	12 (100)	4 (33.3)	18 (100)	5 (27.8)	30 (100)	9 (30.0)
Platelets (10^9/L), Blood - Decreased	7 (58.3)	0	10 (55.6)	2 (11.1)	17 (56.7)	2 (6.7)
Leukocytes (10^9/L), Blood - Decreased	2 (16.7)	0	9 (50.0)	0	11 (36.7)	0
Neutrophils (10^9/L), Blood - Decreased	2 (16.7)	0	8 (44.4)	0	10 (33.3)	0
Activated Partial Thromboplastin Time (sec), Plasma - Increased	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)	0
Prothrombin Intl. Normalized Ratio (RATIO), Plasma - Increased	2 (16.7)	0	1 (5.6)	0	3 (10.0)	0

Source: A11201 試験-Table 14.3-2.1b

All（post-taxane part と pre-taxane part の合計）の All grades で降順
Numbers (n) represent counts of participants.
'All grades' represents participants with any grade 1, 2, 3 or 4 post-baseline.
Grades based on CTCAE version 5.0.

長期追跡調査期

長期追跡調査期での血液学的検査値異常の発現割合は，タキサン既治療及び未治療の両集団ともに，ほぼすべての項目で投与期（Table 3-3）と比較して低かった。Grade 3 又は 4 の異常の発現割合も同様であった（A11201 試験-Table 14.3-2.1c）。

3.1.4 VISION サブスタディ

VISION サブスタディの投与期での血液学的検査値異常の発現割合は，メインスタディの AAA617 + BSC/BSoC 群での発現割合（Table 3-1）と同様であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.2s）。治験薬投与下での有害事象の発現状況と矛盾しない結果であり（2.2.2.4 項, 2.6.1.4 項），貧血及び血小板減少症により各 1 名が AAA617 の投与中止に至った（VISION 試験-FA-Table 14.3.2.13.10s，Listing 16.2.7.5s）。

血液学的検査値の変動は，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，白血球数減少，及び血小板数減少が主に 1 又は 2 グレード悪化する傾向がみられた（VISION 試験-FA-12.2.6.1 項，Table 14.3.4.10.1s）。

長期追跡調査期

長期追跡調査期での血液学的検査値異常の発現割合は，いずれの項目も投与期と比較して低かった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.2s，Table 14.3.4.14.4s）。

3.2 血液生化学的検査

次項以降に示すとおり，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。

3.2.1 VISION 試験

投与期での血液生化学的検査値異常の発現割合は，一部の項目を除き両群で概ね同様であった。発現割合に群間で 10%以上の差がみられたのは，ナトリウム減少（AAA617 + BSC/BSoC 群 38.8%, BSC/BSoC 群 25.4%，以下同順），カルシウム減少（43.7%，31.7%），及び AST 増加（31.6%, 21.0%）であった。Grade 3 又は 4 の異常の発現割合は，両群ともにいずれの項目も 3%未満と低かった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.1）。

血液生化学的検査値の変動は，一部の項目でベースラインの正常（Grade 0）又は低グレード（Grade 1 又は 2）から高グレードへの悪化がみられたが，安全性の懸念を示すような一定の傾向は認められなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.5.1）。

長期追跡調査期

長期追跡調査期での血液生化学的検査値異常の発現割合は，いずれの項目も両群で概ね同程度であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.3）。

3.2.2 PSMAfore 試験

投与期での血液生化学的検査値異常の発現割合は，一部の項目を除き両群で同程度であった。発現割合に群間で 10%以上の差がみられたのは，アルカリホスファターゼ増加（AAA617 群 49.8%，ARSI 群 67.2%，以下同順）及びカリウム減少（7.0%，18.5%）であった。Grade 3 又は 4 の異常の発現割合は，両群ともに一部の項目を除き 3%未満と低かった。いずれかの群で発現割

合が 3%超であったのは，アルカリホスファターゼ増加（10.1%，12.9%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.1%，4.3%），eGFR 減少（0.9%，3.4%）であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.2）。

血液生化学的検査値の変動で，ベースラインの正常（Grade 0）又は低グレード（Grade 1 又は 2）から高グレード（Grade 3 又は 4）への悪化が比較的高頻度（いずれかの群で 5 名以上）にみられた項目は，アルカリホスファターゼ増加（AAA617 群 16 名，ARSI 群 22 名，以下同順），eGFR 減少（2 名，8 名），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6 名，8 名），カリウム減少（2 名，6 名）であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.4）。

血液生化学的検査値異常の初回発現までの期間

PSMAfore 試験では，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の初回発現までの期間を評価した。血液生化学的検査値のパラメータ（クレアチニン，AST，ALT）について，Grade 3 又は 4 の初回発現までの期間の中央値は，両群で約 1～2.5 ヵ月の範囲であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.9）。

3.2.3 A11201 試験

タキサン既治療集団

投与期でのベースライン後によくみられた血液生化学的検査値異常（全 Grade での発現割合 50%以上）は，アルブミン減少（91.7%），ナトリウム減少（75.0%），アルカリホスファターゼ増加（58.3%）であったが，いずれの項目も Grade 1 又は 2 の異常のみであった。Grade 3 又は 4 の異常は，Grade 3 の総リパーゼ増加が 1 名にみられたのみで，これはベースラインの Grade 4 からの改善であった（A11201 試験-Table 14.3-2.2b，Table 14.3-2.4b）。

タキサン未治療集団

投与期でのベースライン後によくみられた血液生化学的検査値異常（全 Grade での発現割合 50%以上）はアルブミン減少（72.2%）であったが，Grade 1 又は 2 のアルブミン減少のみであった（A11201 試験-Table 14.3-2.2b）。

血液生化学的検査値の変動は，主に 1 又は 2 グレードの悪化であったが，一部の項目では Grade 3 又は 4 への悪化もみられた。ベースラインからベースライン後で，クレアチンキナーゼ増加の Grade 0 から Grade 4 への悪化，γ-グルタミルトランスフェラーゼの Grade 0 から Grade 3 への悪化，総リパーゼ増加の Grade 0 から Grade 3 への悪化が各 1 名，AST 増加の Grade 0 から Grade 3 への悪化が 2 名でみられた（A11201 試験-Table 14.3-2.4b）。

長期追跡調査期

長期追跡調査期での血液生化学的検査値異常の発現割合は，タキサン既治療及び未治療の両集団ともに，ほぼすべての項目で投与期と比較して低かった。Grade 3 又は 4 の異常は，タキサン未治療被験者でみられた AST 増加のみであった（A11201 試験-Table 14.3-2.2b，Table 14.3-2.2c）。

3.2.4 VISION サブスタディ

投与期に，血液生化学的検査値のベースライン後の Grade 3 又は 4 の異常の発現はまれであった。LDH 増加，AST 増加，アルカリホスファターゼ増加，クレアチニン増加，カルシウム減少，グルコース減少，及びカリウム増加が主に 1 又は 2 グレード悪化する傾向がみられた（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.5.1s，Table 14.3.4.14.1s）。

長期追跡調査期

長期追跡調査期での血液生化学的検査値異常の発現割合は，いずれの項目も投与期と比較して低かった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.1s，Table 14.3.4.14.3s）。

3.2.5 肝機能

上述の CTCAE グレードに基づく評価に加えて，肝機能検査値のカテゴリー解析を行った。

次項以降に示すとおり，AAA617 の投与後に臨床的に問題となる肝機能検査値異常は認められなかった。

3.2.5.1 VISION 試験

投与期での肝機能検査値異常の発現状況は両群で同様であり，発現割合が明らかに高いカテゴリーはなかった。いずれかの群で発現割合が 5% 超のカテゴリーは AST > 3 × ULN（AAA617 + BSC/BSoC 群 7.0%，BSC/BSoC 群 5.9%，以下同順）及び ALT or AST > 3 × ULN（8.1%，7.3%）であった。いずれの群でも Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.5，12.1.6.2 項）。

長期追跡調査期も，肝機能検査値異常の発現状況は両群で同様，かつ投与期と同様であった。また，いずれの群でも Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.6，12.1.6.2 項）。

3.2.5.2 PSMAfore 試験

投与期での肝機能検査値異常の発現状況は両群で同様であり，いずれの群でも発現割合が 5% 超のカテゴリーはなかった（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.7）。

AAA617 群の 1 名が Hy's law の基準に該当したが，本被験者の肝機能検査値異常は急速に進行する肝転移によるものと考えられ，薬物性肝障害の可能性は除外された。本被験者の経過の概要を以下に，経過の詳細を PSMAfore 試験-14.3.3 項に示す（PSMAfore 試験-Listing 16.2.8-1.2，12.6.2.1 項）。

- 本被験者は，ベースライン時に肝転移及び骨転移を有していた。Day −1 の肝機能検査値は，AST 高値（113 U/L，Grade 1），ALT，ビリルビン，及び ALP は正常であった。Day 22（C1W4）に肝機能検査値が増加し，ALT 63 U/L（Grade 1，> 2 × ULN），AST 281 U/L（Grade 3，> 2 × ULN），ビリルビン 37 μmol/L（Grade 2，> 2 × ULN），ALP 164 U/L（Grade 1，< 2 × ULN）であった。Day 24 に実施した肝生検で小細胞神経内分泌

癌が判明し，神経内分泌トランス分化を伴う前立腺癌の広範囲の肝転移が原因と考えられた。急速に進行する肝転移が原因と考えられたことから，薬物性肝障害の可能性は除外された。Day 29 に AAA617 の投与は中止された。Day 34，被験者は急速な肝転移に伴う腸管虚血と診断され，死亡した。

3.2.5.3 A11201 試験

投与期での肝機能検査値異常の発現状況は，タキサン未治療の 3 名が「AST > 5 × ULN」に該当し，この 3 名で「肝毒性」の有害事象が報告された。さらに，このうち 1 名は「ALT or AST > 3 × ULN & BILI > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN」に該当し，肝機能異常の有害事象が報告された。肝機能異常は AAA617 との関連なしと判断された（2.6.3.3 項）。本被験者はベースラインの画像評価で複数の肝転移が認められており，Day 108 に肝転移を伴う病勢進行（PD）が確認された（A11201 試験-12.6.2.4.2 項，Table 14.3-2.7b，Listing 16.2.6-1.1）。

3.2.5.4 VISION サブスタディ

事前に規定した肝機能検査値異常の各カテゴリーに該当した被験者は少なく，Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.5s）。

長期追跡調査期に肝機能検査値異常の各カテゴリーに該当した被験者はいなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.14.6s）。

3.2.6 腎機能：eGFR 悪化の初回発現までの期間

3.2.6.1 PSMAfore 試験

PSMAfore 試験では，eGFR 悪化（eGFR カテゴリーの変化）の初回発現までの期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した（PSMAfore 試験-9.7.9.1.4 項，Appendix 16.1.9-2.8.3 項）。その結果，eGFR 悪化の初回発現までの期間の中央値の推定値（95% CI）は，AAA617 群で 9.89（7.46，NE）ヵ月，ARSI 群で 10.32（5.09，NE）ヵ月と群間で同様であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.8，Figure 14.3-1.3）。

3.2.7 血清テストステロン

VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験，及び VISION サブスタディで，投与期での血清テストステロン値の変動を評価した。血清テストステロン値は，いずれの試験でも，選択基準で規定したとおり（< 50 ng/dL 又は< 1.7 nmol/L）ほぼ全員がベースラインで低値であり，AAA617 の投与後も低値で維持された。

3.2.7.1 VISION 試験

AAA617 + BSC/BSoC 群の 2 名でテストステロンの低値から高値への変動が，1 名で正常から低値への変動がみられた。低値から正常への変動はみられなかった。BSC/BSoC 群では，ベースラインの低値から変動はみられなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.9.1）。

3.2.7.2 PSMAfore 試験

AAA617 群の 2 名で正常から低値への変動がみられた。低値から正常又は高値への変動はみられなかった。ARSI 群では，ベースラインの低値から変動はみられなかった（PSMAfore 試験-Table 14.3-2.6）。

3.2.7.3 A11201 試験

タキサン既治療及び未治療の両集団で，ベースライン及びベースライン後の最悪値ともに，2 名での欠測を除き，全員がテストステロン低値であった（A11201 試験-Table 14.3-2.6b）。

3.2.7.4 VISION サブスタディ

ベースライン及びベースライン後の最悪値ともに，1 名でのベースライン後の値の欠測を除き，全員がテストステロン低値であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.4.9.1s）。

4 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

4.1 バイタルサイン

臨床的に注目すべきバイタルサインの変動の定義は，VISION 試験-FA-Appendix 16.1.9-9.4 項，PSMAfore 試験-Appendix 16.1.9-Table 2-11，及び A11201 試験-Appendix 16.1.9-Table 2-8 に示した。

次項以降に示すとおり，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。

4.1.1 VISION 試験

よくみられた臨床的に注目すべきバイタルサインの変動（いずれかの群で発現割合 10%以上）は，ベースラインから 10%超の体重減少であり，発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群 13.0%（69/529 名），BSC/BSoC 群 6.3%（13/205 名）であった。その他の項目の発現割合はいずれも 10%未満であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.6.2）。

4.1.2 PSMAfore 試験

よくみられた臨床的に注目すべきバイタルサインの変動（いずれかの群で発現割合 10%以上）は，ベースラインから 10%以上の体重減少であり，発現割合は AAA617 群 14.8%（29/196 名），ARSI 群 14.7%（25/170 名）であった。その他の項目の発現割合はいずれも 10%未満であった（PSMAfore 試験-Table 14.3-4.1）。

4.1.3 A11201 試験

タキサン既治療集団

臨床的に注目すべきバイタルサインの変動は，ベースラインから 10%以上の体重減少が 25%（3/12 名），一過性の脈拍数減少（≤ 50 bpm and decrease > 25%）が 8.3%（1/12 名）で認められた。その他の注目すべき変動はみられなかった（A11201 試験-Table 14.3-3.4b，Listing 16.2.9-1.3）。

タキサン未治療集団

臨床的に注目すべきバイタルサインの変動は 27.8%（5/18 名）で認められた。11.1%（2/18 名）で認められたベースラインから 10%以上の体重減少を除き，変動は一過性であった（A11201 試験-Table 14.3-3.4b，Listing 16.2.9-1.3，12.7.1.2 項）。

4.1.4 VISION サブスタディ

臨床的に注目すべきバイタルサインの変動の発現割合は，脈拍数増加（≥ 100 bpm and increase > 25% from baseline）が 13.3%（4/30 名）であった他は，いずれも 10%（3/30 名）未満であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.6.2s）。バイタルサインの変動に一定の傾向はみられなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.6.1s）。

4.2 心電図

VISION 試験では，スクリーニング時にのみ心電図検査を実施した。このため，PSMAfore 試験，A11201 試験，及び VISION サブスタディの 3 試験での評価結果を示す。注目すべき ECG 異常の定義は，PSMAfore 試験-Appendix 16.1.9-2.8.4.1 項及び A11201 試験-Appendix 16.1.9-2.7.4.1 項に示した。

次項以降に示すとおり，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。

4.2.1 PSMAfore 試験

注目すべき ECG 異常の発現割合は，両群ともにいずれの項目も 10%未満であった。ECG 異常の発現割合は，ほとんどの項目で AAA617 群で ARSI 群と比較して低く，AAA617 と伝導異常の間に明らかな関連性は示されなかった（PSMAfore 試験-Table 14.3-3.1）。

4.2.2 A11201 試験

タキサン既治療集団

よくみられた注目すべき ECG 異常（発現割合 10%以上）は，ベースラインから> 30 ms かつ≤ 60 ms の QT 延長（16.7%，2/12 名）であった。その他はいずれも 1 名以下で認められた（A11201 試験-Table 14.3-3.1b）。

タキサン未治療集団

よくみられた注目すべき ECG 異常（発現割合 10%以上）は，> 450 ms かつ≤ 480 ms の QTcF 延長（11.1%，2/18 名），> 450 ms かつ≤ 480 ms の QT 延長（11.8%，2/17 名），及び> 200 ms の PR 延長（12.5%，2/16 名）であった。その他はいずれも 1 名以下で認められた（A11201 試験-Table 14.3-3.1b）。

4.2.3 VISION サブスタディ

VISION サブスタディで追加の心電図検査を実施した。AAA617 + BSC/BSoC を投与された 30 名で，投与後に新たに臨床的に意味のある ECG 異常がみられた被験者はいなかった（VISION 試験-FA-Listing 16.2.11.1s）。

4.3 長期追跡調査期間中の有害事象

4.3.1 VISION 試験

FAS safety set のうち，長期追跡調査期に移行した被験者の観察期間の中央値（範囲）は 10.86（0.39～54.97）ヵ月であった（VISION 試験-FA-12.1.3 項）。

有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，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。有害事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群 28.4%（150/529 名），

BSC/BSoC 群 27.3%（56/205 名）（以下同順），Grade 3 以上の事象が 13.4%（71/529 名），15.6%（32/205 名）であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.3.2）。

死亡に至った有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群 2.1%（11/529 名），BSC/BSoC 群 3.4%（7/205 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は，AAA617 + BSC/BSoC 群の安楽死（2 名，0.4%）及び BSC/BSoC 群の呼吸不全（2 名，1.0%）であった。その他の事象は各群で 1 名以下での発現であった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.3.3）。

長期追跡調査のデータから，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。

4.3.2 PSMAfore 試験

長期追跡調査期の安全性は，Lu-PSMA-617 safety set（AAA617 群 227 名及び AAA617 crossover の被験者 134 名を含む AAA617 all の被験者 361 名）を対象に評価した。

長期追跡調査期間中の有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ランダム化治療の投与期間中と比較して低かった（Table 2-4）。AAA617 all での有害事象の発現割合は，全 Grade の事象が 23.0%（83/361 名），Grade 3 以上の事象が 10.0%（36/361 名）であった。発現割合が最も高かった事象は貧血（11.9%，43 名）で，次いで，血小板減少症（2.8%，10 名），口内乾燥（2.5%，9 名），リンパ球数減少（1.4%，5 名），呼吸困難（1.1%，4 名）であり，その他事象はいずれも 1%未満（3 名以下）での発現であった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-3.29）。

AAA617 との関連ありと判断された重篤な事象が 3 名（0.8%）に発現し，骨髄機能不全及び血小板減少症（同一被験者に発現，いずれも Grade 4），汎血球減少症，呼吸困難が各 1 名に発現した（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-3.19，Listing 14.3.2-2.7）。これらの事象のうち骨髄機能不全を発現した被験者は，AAA617 の最終投与から 108 日後に同事象により死亡した。Grade 4 の骨髄機能不全は AAA617 との関連ありと判断されたものの，死亡に至った Grade 5 の骨髄機能不全については，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（2.6.1.2 項）（PSMAfore 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-2.1，14.3.3 項）。

長期追跡調査のデータから，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。

4.3.3 A11201 試験

長期追跡調査期間中に，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.15a，Table 14.3.1-1.15b）。

4.3.4 VISION サブスタディ

長期追跡調査期に移行したサブスタディ安全性解析対象集団の被験者の長期追跡調査期間の中央値（範囲）は 10.61（1.87～26.91）ヵ月であった（VISION 試験-FA-12.2.3 項）。

長期追跡調査期間中の有害事象は計 6 名（20.0%）に発現した。貧血を除きすべての有害事象は 1 件のみの発現であった。長期追跡調査期間中に死亡に至った有害事象は発現しなかった（VISION 試験-FA-Table 14.3.3.1s，Table 14.3.3.3.2s）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では，外国併合試験及び VISION 試験を対象に，部分集団別の安全性を評価した。

外国試験併合については，AAA617 が投与された被験者での部分集団解析の結果について，表とともに本文中に記載した。外国試験併合データにおいて AAA617 が少なくとも 1 回投与された被験者は計 920 名であり，投与期間の中央値は 8.3 ヵ月，643.5 人年であった（SCS Appendix 1-PSMAfore-Table 1-1）。AAA617 の投与を受けた安全性併合データセットの被験者での AAA617 の投与回数の中央値は 6.0 回（範囲：1～6）であった。

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢（外国試験併合）

外国試験併合データでの年齢区分別の部分集団の結果，有害事象，Grade 3 以上の有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，重篤な有害事象のいずれも 65 歳未満と比較して高齢の集団（65 歳以上 75 歳未満，及び 75 歳以上）で有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの，PT 別の発現割合の差はほとんどが 10%以下であった（Table 5-1）。

VISION 試験の主要解析での AAA617+BSC/BSoC 群と BSC/BSoC 群の両群で年齢の上昇に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向がみられたものの，最も高齢の 75 歳以上に特有の安全性の懸念は認められなかった。また，PSMAfore 試験の AAA617 群と ARSI 群の間で年齢区分別の有害事象の発現割合は概ね同様であり，AAA617 の投与は，有害事象の年齢区分別の差を増大させる傾向はみられなかった（SCS Appendix 1-VISION-Table 35，SCS Appendix 1-PSMAfore-Table 5-7a）。

Table 5-1 年齢別の有害事象（外国試験併合，Safety set）

	<65 Years N=227 n (%)	≥65-<75 Years N=407 n (%)	≥75 Years N=286 n (%)
TEAE	219 (96.5)	400 (98.3)	282 (98.6)
Grade 3/4/5	100 (44.1)	187 (45.9)	141 (49.3)
Drug-related TEAE	190 (83.7)	343 (84.3)	253 (88.5)
Serious TEAE	64 (28.2)	128 (31.4)	97 (33.9)
Serious drug-related TEAE	18 (7.9)	24 (5.9)	19 (6.6)

Source：SCS Appendix 1-PSMAfore-Table 5-7a, Table 5-8a, Table 5-9a, Table 5-10a

Numbers (n) represent counts of subjects. A subject with multiple severity grades for an adverse event is only counted under the maximum grade.
Summary of adverse events that occurred:
PSMAfore study: 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.
VISION study: from the date of initiation of randomized treatment up to 30 days after the date of the last administration of randomized treatment or the day prior to the initiation of subsequent anticancer treatment, whichever occurs first.
AE relationship to study drug in VISION study could not make the distinction whether the AE was related to [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0.

5.1.2 人種（外国試験併合）

外国試験併合データの約 90%が白人であった。その他の人種は被験者数が少ないため人種間の比較に注意を要するが，人種間で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

Table 5-2 人種別の有害事象（外国試験併合，Safety set）

	White N=829 n (%)	Black or African American N=41 n (%)	Asian N=10 n (%)	Other N=2 n (%)
TEAE	813 (98.1)	41 (100)	9 (90.0)	2 (100)
Grade 3/4/5	389 (46.9)	19 (46.3)	3 (30.0)	2 (100)
Drug-related TEAE	716 (86.4)	31 (75.6)	9 (90.0)	2 (100)
Serious TEAE	266 (32.1)	11 (26.8)	3 (30.0)	1 (50.0)
Serious drug-related TEAE	52 (6.3)	3 (7.3)	2 (20.0)	1 (50.0)

Source：SCS Appendix 1-PSMAfore-Table 5-7b, Table 5-8b, Table 5-9b, Table 5-10b

Numbers (n) represent counts of subjects. A subject with multiple severity grades for an adverse event is only counted under the maximum grade.
Summary of adverse events that occurred:
PSMAfore study: 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.
VISION study: from the date of initiation of randomized treatment up to 30 days after the date of the last administration of randomized treatment or the day prior to the initiation of subsequent anticancer treatment, whichever occurs first.
AE relationship to study drug in VISION study could not make the distinction whether the AE was related to [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0.

5.1.3 ベースラインの eGFR（外国試験併合）

外国試験併合データのベースラインの腎機能は，約 43%が正常，約 47%が軽度の腎機能障害を有していた。重度の腎機能障害を有する被験者は 2 名と極めて少なく解釈には注意を要するものの，ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況は，部分集団間で同様であった。

Table 5-3 ベースラインの eGFR 別の有害事象（外国試験併合，Safety set）

	Normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2) N=392 n (%)	Mild impairment (eGFR =60-<90 mL/min/1.73 m^2) N=430 n (%)	Moderate impairment (eGFR 30-<60 mL/min/1.73 m^2) N=96 n (%)	Severe impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) N=2 n (%)
TEAE	385 (98.2)	419 (97.4)	95 (99.0)	2 (100)
Grade 3/4/5	179 (45.7)	197 (45.8)	50 (52.1)	2 (100)
Drug-related TEAE	329 (83.9)	368 (85.6)	87 (90.6)	2 (100)
Serious TEAE	111 (28.3)	140 (32.6)	36 (37.5)	2 (100)
Serious drug-related TEAE	26 (6.6)	29 (6.7)	5 (5.2)	1 (50.0)

Source：SCS Appendix 1-PSMAfore-Table 5-7d, Table 5-8d, Table 5-9d, Table 5-10d

Numbers (n) represent counts of subjects. A subject with multiple severity grades for an adverse event is only counted under the maximum grade.
Summary of adverse events that occurred:
PSMAfore study: 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.
VISION study: from the date of initiation of randomized treatment up to 30 days after the date of the last administration of randomized treatment or the day prior to the initiation of subsequent anticancer treatment, whichever occurs first.
AE relationship to study drug in VISION study could not make the distinction whether the AE was related to [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0.

5.1.4 ベースラインの肝機能検査値（外国試験併合）

外国試験併合データにおいて，ベースラインに肝機能障害を有する被験者は 3 名のみであり，肝機能検査値の上昇の有無別の比較は困難であった。

Table 5-4 ベースラインの肝機能検査値別の有害事象（外国試験併合，Safety set）

	Elevated N=3 n (%)	Non-elevated N=917 n (%)
TEAE	3 (100)	898 (97.9)
Grade 3/4/5	1 (33.3)	427 (46.6)
Drug-related TEAE	3 (100)	783 (85.4)
Serious TEAE	1 (33.3)	288 (31.4)
Serious drug-related TEAE	1 (33.3)	60 (6.5)

Source：SCS Appendix 1-PSMAfore-Table 5-7e, Table 5-8e, Table 5-9e, Table 5-10e

Numbers (n) represent counts of subjects. A subject with multiple severity grades for an adverse event is only counted under the maximum grade.
Summary of adverse events that occurred:
PSMAfore study: 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.
VISION study: from the date of initiation of randomized treatment up to 30 days after the date of the last administration of randomized treatment or the day prior to the initiation of subsequent anticancer treatment, whichever occurs first.
AE relationship to study drug in VISION study could not make the distinction whether the AE was related to [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC.

Elevated = '(ALT or AST > ULN) and TBIL > ULN'; Non-elevated = '(ALT and AST <= ULN) or TBIL <= ULN'.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0.

5.2 外因性要因

5.2.1 ARSI の使用有無（VISION 試験）

ベースライン時の BSC/BSoC 治療の一部として ARSI（エンザルタミド，アビラテロン又はアパルタミド）の使用有無別に有害事象の発現状況を比較した。BSC/BSoC 群での治験薬と関連ありと判断された有害事象を除き（Yes 39.0%，No 14.9%），いずれの投与群でも ARSI の有無別の発現割合の差は 10%以下であり，大きな違いはなかった。

Table 5-5 ベースライン時の BSC/BSoC 治療としての ARSI の使用有無別の有害事象（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	Yes N=238 n (%)	No N=291 n (%)	Yes N=118 n (%)	No N=87 n (%)
TEAE	234 (98.3)	285 (97.9)	102 (86.4)	68 (78.2)
Serious TEAE	87 (36.6)	105 (36.1)	29 (24.6)	28 (32.2)
Grade 3/4/5 TEAE	126 (52.9)	153 (52.6)	45 (38.1)	33 (37.9)
Drug-related TEAE	200 (84.0)	251 (86.3)	46 (39.0)	13 (14.9)
Serious drug-related TEAE	19 (8.0)	30 (10.3)	4 (3.4)	1 (1.1)
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	72 (30.3)	78 (26.8)	6 (5.1)	2 (2.3)

Source：VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.18

Randomized Treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.

A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.

Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

ランダム化治療中の BSC/BSoC 治療の一部として ARSI（エンザルタミド，アビラテロン又はアパルタミド）の併用有無別に有害事象の発現状況を比較した。BSC/BSoC としての ARSI の併用は，試験開始時（C1D1 又はその前）又は試験開始後から BSC/BSoC の治療終了が決定されるまでのいずれかの時点で ARSI の使用があった場合と定義した。

その結果，BSC/BSoC 群での有害事象（Yes 87.8%，No 72.7%，以下同順）及び治験薬との関連ありと判断された有害事象を除き（37.4%，10.6%），いずれの投与群も ARSI の併用有無別の発現割合の差は概ね 10%以下であり，大きな違いはなかった。

Table 5-6 ランダム化治療中の BSC/BSoC 治療としての ARSI の併用有無別の有害事象（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	Yes (N=278) n (%)	No (N=251) n (%)	Yes (N=139) n (%)	No (N=66) n (%)
TEAE	274 (98.6)	245 (97.6)	122 (87.8)	48 (72.7)
Serious TEAE	98 (35.3)	94 (37.5)	36 (25.9)	21 (31.8)
Grade 3/4/5 TEAE	147 (52.9)	132 (52.6)	54 (38.8)	24 (36.4)
Drug-related TEAE	237 (85.3)	214 (85.3)	52 (37.4)	7 (10.6)
Serious drug-related TEAE	21 (7.6)	28 (11.2)	5 (3.6)	0
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	84 (30.2)	66 (26.3)	8 (5.8)	0

Source: SCS Appendix 1-VISION-Table 32

Randomized Treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.

A patient with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.

Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.2.2 サイクル数（VISION 試験）

AAA617 の投与サイクル数（4 回以下，5～6 回）別に有害事象の発現状況を比較した。その結果，投与サイクル数が多いほど，有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。一方，重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象，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，4 サイクル以下の集団で高かった。50%以上の被験者が 5～6 サイクルの投与を継続しており，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。

Table 5-7 AAA617 のサイクル数別の有害事象の部分集団解析（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	
	<= 4 cycles (N=240) n (%)	5-6 cycles (N=289) n (%)
TEAE	234 (97.5)	285 (98.6)
Serious TEAE	100 (41.7)	92 (31.8)
Grade 3/4/5 TEAE	145 (60.4)	134 (46.4)
Drug-related TEAE	205 (85.4)	246 (85.1)
Serious drug-related TEAE	33 (13.8)	16 (5.5)
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	88 (36.7)	62 (21.5)

Source: VISION 試験-PA-Table 14.3.2.13.19

Randomized Treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.

A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.

Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.2.3 放射線療法の併用有無（VISION 試験）

ランダム化治療中の BSC/BSoC の一部としての放射線療法の併用有無別に有害事象の発現状況を比較した。いずれの投与群も重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象を除き，放射線療法の併用有無別の有害事象の発現割合の差は約 10%以下であり，大きな違いはなかった。重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも，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。

Table 5-8 BSC/BSoC 治療としての放射線療法の併用有無別の有害事象の部分集団解析（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	Yes (N=69) n (%)	No (N=460) n (%)	Yes (N=29) n (%)	No (N=176) n (%)
TEAE	69 (100.0)	450 (97.8)	29 (100.0)	141 (80.1)
Serious TEAE	34 (49.3)	158 (34.3)	12 (41.4)	45 (25.6)
Grade 3/4/5 TEAE	47 (68.1)	232 (50.4)	16 (55.2)	62 (35.2)
Drug-related TEAE	57 (82.6)	394 (85.7)	9 (31.0)	50 (28.4)
Serious drug-related TEAE	7 (10.1)	42 (9.1)	1 (3.4)	4 (2.3)
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	20 (29.0)	130 (28.3)	2 (6.9)	6 (3.4)

Source: SCS Appendix 1-VISION-Table 33

Randomized Treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.

A patient with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.

Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.2.4 骨吸収抑制薬の併用有無（VISION 試験）

ランダム化治療中の BSC/BSoC の一部としての骨吸収抑制薬の併用有無別に有害事象の発現状況を比較した。いずれの投与群も骨吸収抑制薬の併用有無別の発現割合の差は 10%以下であり，大きな違いはなかった。

Table 5-9 骨吸収抑制薬の併用有無別の有害事象の部分集団解析（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	Yes (N=229) n (%)	No (N=300) n (%)	Yes (N=107) n (%)	No (N=98) n (%)
TEAE	226 (98.7)	293 (97.7)	90 (84.1)	80 (81.6)
Serious TEAE	81 (35.4)	111 (37.0)	32 (29.9)	25 (25.5)
Grade 3/4/5 TEAE	125 (54.6)	154 (51.3)	43 (40.2)	35 (35.7)
Drug-related TEAE	199 (86.9)	252 (84.0)	31 (29.0)	28 (28.6)
Serious drug-related TEAE	18 (7.9)	31 (10.3)	4 (3.7)	1 (1.0)
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	63 (27.5)	87 (29.0)	5 (4.7)	3 (3.1)

Source: SCS Appendix 1-VISION-Table 34

Randomized Treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.

A patient with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.

Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.3 薬物相互作用

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）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

AAA617 は女性に対する適応がないため，女性に対する安全性は評価していない。AAA617 を用いた雌の生殖及び胚・胎児発生に対する影響を評価する動物試験は実施されていないが，AAA617 は放射性物質であることから胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。同様に， 妊婦に投与された場合，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。男性患者には，本剤投与中及び投与終了後 14 週間は適切な避妊方法を用いるよう指導する必要がある。

なお，VISION 試験及び PSMAfore 試験において，ランダム化治療期間及び長期観察期間中にパートナーの妊娠の報告はなかった。

ヒトの母乳中の AAA617 の存在や，母乳産生や乳児への移行に関するデータはない。

しかしながら，VISION サブスタディの被ばく線量データを用いて AAA617 投与による男性の受胎能に対する潜在的な影響を推定した結果，精巣への平均吸収線量は 0.023 Gy/GBq であり，7.4 GBq の単回投与による平均吸収線量は 0.17 Gy，7.4 GBq の 6 回投与による平均累積吸収線量は 1.0 Gy と推定された。AAA617 の 1～6 回投与の範囲では一時的な男性不妊の閾値（0.15 Gy）を超える可能性があり AAA617 は一時的な不妊を引き起こす可能性がある。精巣の吸収線量の最大値（0.14 Gy/GBq）を考慮すると，7.4 GBq の単回投与による吸収線量は 1.04 Gy，計 6 回の投与（計 44.4 GBq）による累積吸収線量は 6.22 Gy と推定される。したがって，AAA617 の 4～6 回の投与量の範囲では，永続的な男性不妊の閾値（3.5～6.0 Gy）を超える可能性があり AAA617 の投与により永続的な不妊が生じる可能性は否定できない（International Commission on Radiological Protection 2007）。

以上より，生殖能を有する男性患者は AAA617 投与中及び最終投与後 14 週間はバリア法を用いて避妊する必要がある。投与中止後の避妊期間は，AAA617 の実効半減期の 5 倍，完全な精子形成周期（90 日間）を考慮して 14 週間と設定した。

5.5 過量投与

評価資料とした臨床試験において過量投与の報告はなかった。文献報告では AAA617 の初期の用量設定試験において 9.3 GBq の高用量が投与されたが，用量制限毒性は認められなかった（Rathke et al. 2018）。

AAA617 は単回投与用のバイアルに規定した放射能［推奨用量 7.4 GBq（±10%）］が含まれ，特定のトレーニングを受けた医療従事者が管理・投与するため，AAA617 の過量投与の可能性は低い。

5.6 薬物乱用

AAA617 は，指定された臨床現場で放射性医薬品を取り扱う許可を受けた医療従事者のみが取り扱うため，薬物乱用の可能性はない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

AAA617 の長期投与は想定されないため，長期使用，耐性発現，又は離脱作用に関するデータは得られていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

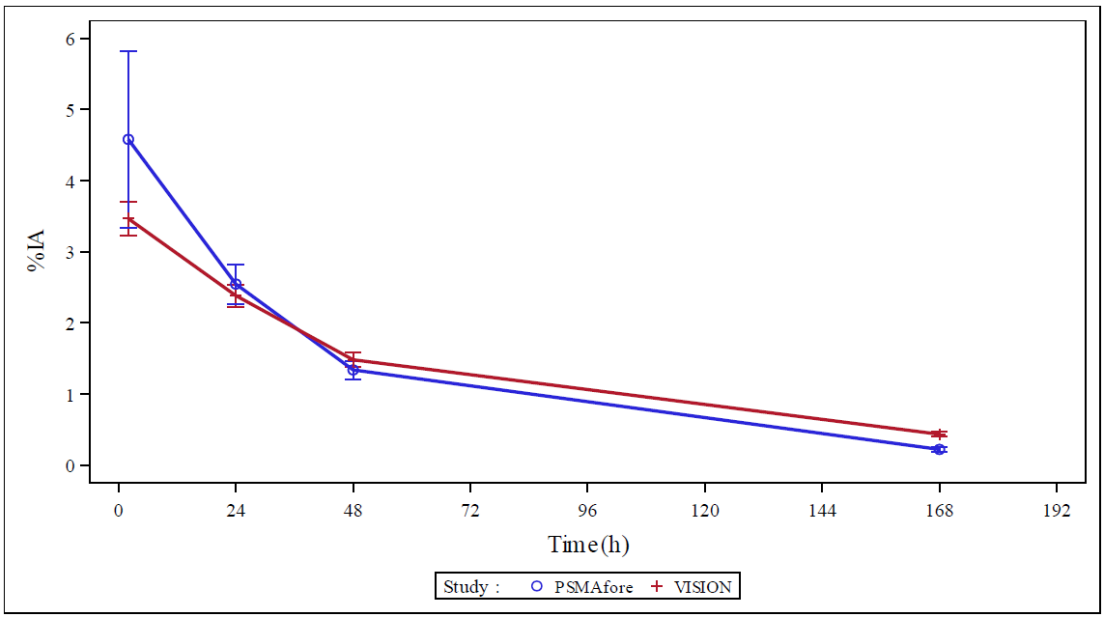
自動車運転及び機械操作に対する AAA617 の影響に関する試験は実施していない。臨床試験で報告された疲労及び浮動性めまい等の有害事象の発現割合及び Grade から，AAA617 が自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は無視できる程度であると予想される。

5.9 腎臓に対する被ばく線量

PSMAfore 試験において，ドイツの医療機関 5 名の患者で腎臓に対する被ばく線量評価が実施された。PSMAfore 試験におけるサイクル 1 投与後の腎臓の吸収線量（平均値 ± SD）は 0.51 ± 0.15 Gy/GBq であった。また，6 サイクル投与後の累積線量は 22.5 ± 6.7 Gy と推定された（PSMAfore 試験-Dosimetry Report May 2024）。

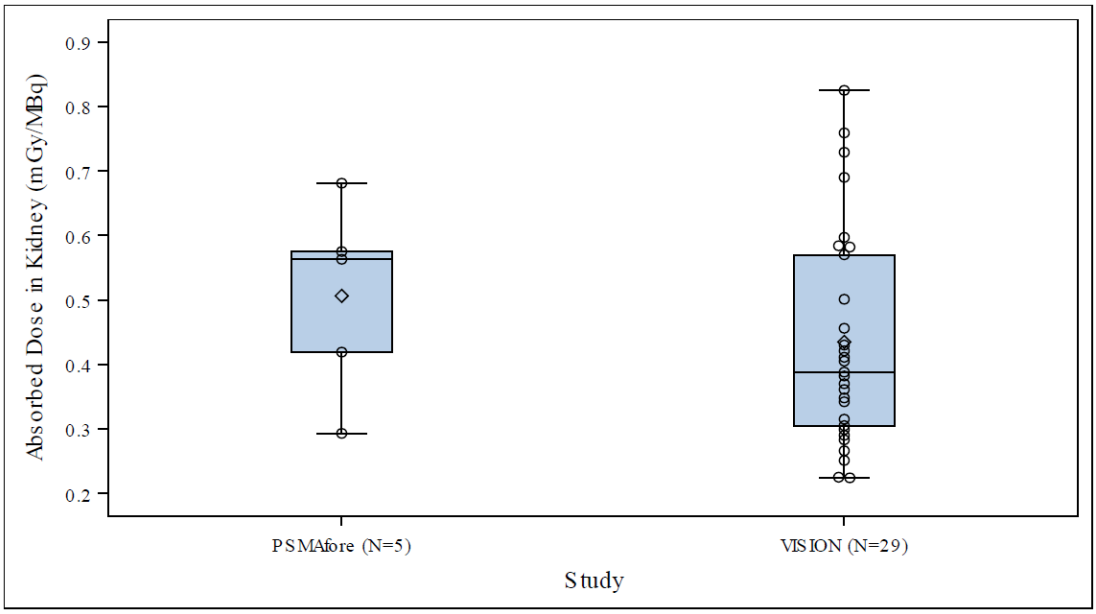
VISION サブスタディ（29 名）及び PSMAfore 試験（5 名）での，腎臓の時間放射能曲線（Time activity curve）は試験間で同様であった（Figure 5-1）。また，サイクル 1 投与時の腎臓の吸収線量（平均値 ± SD）はそれぞれ 0.42 ± 0.19 Gy/GBq，0.51 ± 0.15 Gy/GBq であり，試験間で同程度であった（Figure 5-2）。

Figure 5-1　　腎臓で認められた放射能の投与放射能に対する割合（%IA）の経時的変化（h）（PSMAfore 試験，VISION サブスタディ，Safety set）



Source: SCS Appendix 1- PSMAfore-Figure 8-2

Figure 5-2　　サイクル 1（Cycle 1 Week 1）投与後の腎臓の吸収線量（PSMAfore 試験，VISION サブスタディ，Safety set）



Diamond represents the mean value. Lower and upper whiskers extend to most extreme points within 1.5*IQR of Q1 and Q3, respectively.

Source SCS Appendix 1 -PSMAfore-Figure 8-1

5.10 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概要及び注目すべき有害事象の発現状況を評価した。以下，試験別に詳述する。

5.10.1 VISION 試験

FAS における VISION 試験最終解析での治験実施計画書からの逸脱の割合は，AAA617+BSC/BSoC 群で 53.2%（293/551 名），BSC/BSoC 群 42.1%（118/280 名）であった（以下同順）。最も多く認められたのは，試験手順又は評価（24.1%，15.0%）で，次いで選択・除外基準（20.0%，15.7%），及び同意（12.9%，12.1%）であった。治験実施計画書からの逸脱の割合は主要解析と最終解析で同様であった（2.7.3-3.1.4.1 項，VISION 試験-FA-Table 14.1.5.1）。

試験手順又は評価に関する逸脱

FAS safety set における AAA617+BSC/BSoC 群の試験手順又は評価に関する逸脱の有無別の有害事象の発現割合は，重篤な有害事象（逸脱有 49.2%，逸脱無 32.7%，以下同順）を除き，有害事象，Grade 3 以上の有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象，治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象のいずれも発現割合は部分集団間で 10%未満の差であった。BSC/BSoC 群でも同様に，重篤な有害事象（18.4%，30.5%）を除き，いずれも発現割合は部分集団間で 10%未満の差であった。

注目すべき有害事象では，AAA617+BSC/BSoC 群の「口内乾燥」（46.2%，37.0%）を除き，各リスクの発現割合はいずれの投与群も部分集団間で 5%未満の差であった（Table 7-5，Table 7-6）。

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，試験手順又は評価に関する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。

選択・除外基準に関する逸脱

FAS safety set における AAA617+BSC/BSoC 群の選択・除外基準に関する逸脱の有無別の有害事象の発現割合は，Grade 3 以上の有害事象（逸脱有 64.1%，逸脱無 51.2%，以下同順）を除き，有害事象，重篤な有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象，治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象のいずれも部分集団間で 10%未満の差であった。Grade 3 以上の有害事象のうち，「逸脱有」で「逸脱無」に比べ発現割合が 5%以上高かった PT 別事象は，リンパ球減少症（14.6%，6.1%），背部痛（7.8%，2.6%），脱水（5.8%，0.5%）であった。BSC/BSoC 群では有害事象（73.0%，85.1%）を除き，いずれも発現割合は部分集団間で同様であった。

注目すべき有害事象のうち，AAA617+BSC/BSoC 群の「骨髄抑制」（51.5%，46.7%）及び Grade 3 以上の「骨髄抑制」（33.0%，21.1%），「口内乾燥」（29.1%，41.8%），BSC/BSoC 群

の Grade 3 以上の「骨髄抑制」（2.7%，7.7%）を除き，各リスクの発現割合はいずれの投与群も部分集団間で 5%未満の差であった（Table 7-7，Table 7-8，SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 1-3.2）。

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，選択・除外基準に関する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。

同意取得に関する逸脱

FAS safety set における AAA617+BSC/BSoC 群の同意取得に関する逸脱の有無別の有害事象の発現割合は，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象，治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象のいずれも部分集団間で 10%未満の差であった。BSC/BSoC 群では重篤な有害事象（逸脱有 18.5%，逸脱無 29.8%，以下同順），Grade 3 以上の有害事象（29.6%，39.9%）を除き，いずれも部分集団間で発現割合は 10%未満の差であった。

注目すべき有害事象では，AAA617+BSC/BSoC 群での「口内乾燥」（50.7%，37.6%），「骨髄抑制」（35.2%，49.6%），Grade 3 以上の「骨髄抑制」（15.5%，24.7%），BSC/BSoC 群での「骨髄抑制」（11.1%，18.5%），「腎毒性」（0%，6.7%）を除き，各リスクの発現割合はいずれの投与群も部分集団間で 5%未満の差であった（Table 7-9，Table 7-10）。

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，同意取得に関する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。

5.10.2 PSMAfore 試験

PSMAfore 試験での治験実施計画書からの逸脱の割合は，AAA617 群で 86.3%（202 名），ARSI 群で 79.1%（185 名）であった（以下同順）。最も多く認められたのは，その他の GCP 不遵守（ランダム化因子の誤り，バイオマーカー検体等の収集，COVID-19 以外の理由による来院逸脱等）（逸脱有 73.1%，逸脱無 71.8%，以下同順）で，次いで治験薬投与（29.9%，3.0%），及び治験中止手順の不履行（20.1%，8.1%）であった（2.7.3-3.1.4.2 項）。

GCP 不遵守に関する逸脱

AAA617 群の GCP 不遵守に関する逸脱の有無別の有害事象の発現割合は，有害事象，Grade 3 以上の有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，重篤な有害事象のいずれも部分集団間で 10%未満の差であった。ARSI 群でも発現割合は部分集団間で同様であった。

注目すべき有害事象では，AAA617 群の「肝毒性」（15.1%，8.2%）及び「ドライアイ」（4.8%，9.8%），BSC/BSoC 群の Grade 3 以上の「骨髄抑制」（6.6%，13.8%）を除き，各リスクの発現割合はいずれの投与群も部分集団間で 5%未満の差であった（Table 7-11，Table 7-12）。

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，GCP 不遵守に関する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。

治験薬投与に関する逸脱

AAA617 群の治験薬投与に関する逸脱の有無別の有害事象の発現割合は，有害事象，Grade 3 以上の有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，重篤な有害事象のいずれも部分集団間で 10%未満の差であった。ARSI 群では，治験薬との関連ありと判断された有害事象（逸脱有 42.9%，逸脱無 64.4%，以下同順），治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象（0%，12.9%）を除き，いずれも部分集団間で同様であった。ただし，ARSI 群での逸脱有の被験者数（7 名）は逸脱無（225 名）に比べ少ないため，部分集団間での比較には限界がある。

注目すべき有害事象では，AAA617 群の「口内乾燥」（70.0%，56.7%），ARSI 群の「口内乾燥」（14.3%，2.2%），「肝毒性」（42.9%，12.4%），Grade 3 の「腎毒性」（14.3%，2.7%）を除き，各リスクの発現割合はいずれの投与群も部分集団間で 5%未満の差であった（Table 7-13, Table 7-14）。

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，治験薬投与に関する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。

治験中止手順の不履行に関する逸脱

AAA617 群の治験中止手順の不履行に関する逸脱の有無別の有害事象の発現割合は，治験薬との関連ありと判断された有害事象（逸脱有 97.9%，逸脱無 85.0%，以下同順）を除き，有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象のいずれも部分集団間で 10%未満の差であった。ARSI 群ではいずれも部分集団間で同様であった。

注目すべき有害事象では，AAA617 群での「口内乾燥」（72.3%，57.8%），「骨髄抑制」（31.9%，39.4%），骨折「8.5%，2.8%」，ARSI 群の「肝毒性」（5.3%，14.1%），Grade 3 以上の「骨髄抑制」（15.8%，8.0%），Grade 3 以上の「肝毒性」（0%，5.2%），Grade 3 以上の「骨折」（10.5%，4.2%）を除き，各リスクの発現割合はいずれの投与群も部分集団間で 5%未満の差であった。（Table 7-15，Table 7-16）。

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，治験中止手順の不履行に関する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。

6 市販後データ

6.1 医薬品安全性監視活動から得られた重要所見

医薬品安全性監視活動には，文献検索による医学担当者の定期的なレビュー，安全性データを含む外部データベース又はレジストリの頻度解析，及びノバルティスファーマの安全性データベースに集積されている進行中の臨床試験から報告された死亡及びSAEの盲検下レビューが含まれた。これらのレビューに基づき，カットオフ日までに新たな安全性シグナル又は本剤の安全性プロファイルの重大な変化は特定されなかった。

6.2 市販後の経験

本剤は2022年3月23日（国際誕生日）に米国で初めて承認され，現在，世界39ヵ国で承認されている。

以下に最新のPSUR（2023年9月23日～2024年3月22日）の情報を示す。

6.2.1 推定患者数

開発国際誕生日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から最新のPSURのデータロック日（2024年3月22日）までの終了及び実施中の臨床試験での推定使用患者数は1,687人であった。国際誕生日（2022年3月23日）から最新のPSURのデータロック日（2024年3月22日）までの市販後での推定使用患者数は13,521人であった。

6.2.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク

最新のEU RMP（Version 1.2）では，重要な特定されたリスクとして骨髄抑制，腎毒性，重要な潜在的リスクとして偶発的放射線曝露，頭蓋内出血，二次性悪性腫瘍が定められている。

6.2.3 PSURの要約

最新のPSURの期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

最新のPSURでの検討の結果，新たな安全性の懸念は特定されず，本剤の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルは良好であり，変更はなかった。

全世界から集積された安全性情報はノバルティス社にて定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の企業中核データシート（CDS）に反映されている。最新のCDSは「1.6.2 企業中核データシート」に示した。

7 付録

Table 7-1 被験者の内訳（VISION 試験，FAS）

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC only N=280 n (%)	Overall N=831 n (%)
Patients treated	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)
Patients not treated [a)]	18 (3.3)	79 (28.2)	97 (11.7)
Patients who discontinued from all study treatments	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)
Patients treated with ^{177}Lu-PSMA-617	529 (96.0)		
Patients not treated with ^{177}Lu-PSMA-617	22 (4.0)		
Reason not treated with ^{177}Lu-PSMA-617			
Adverse event	6 (1.1)		
Investigator decision	3 (0.5)		
No longer clinically benefitting	3 (0.5)		
Withdrew consent (treatment)	3 (0.5)		
Death	2 (0.4)		
Other	2 (0.4)		
Protocol deviation	2 (0.4)		
Progressive disease	1 (0.2)		
Patients who completed ^{177}Lu-PSMA-617 [b)]	250 (45.4)		
Patients who discontinued from ^{177}Lu-PSMA-617	279 (50.6)		
Reason for discontinuation from ^{177}Lu-PSMA-617			
Progressive disease	127 (23.0)		
Adverse event	54 (9.8)		
No longer clinically benefitting	36 (6.5)		
Withdrew consent (treatment)	23 (4.2)		
Investigator decision	16 (2.9)		
Death	14 (2.5)		
Patient requires care not allowed in the study	6 (1.1)		
Other	2 (0.4)		
Patient lost to follow-up	1 (0.2)		
Patients treated with BSC/BSoC	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)
Patients not treated with BSC/BSoC	18 (3.3)	79 (28.2)	97 (11.7)
Reason not treated with BSC/BSoC			
Adverse event	5 (0.9)	0	5 (0.6)
Death	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)
Investigator decision	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
No longer clinically benefitting	2 (0.4)	5 (1.8)	7 (0.8)
Other	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)
Protocol deviation	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Withdrew consent (treatment)	2 (0.4)	46 (16.4)	48 (5.8)
Progressive disease	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
Patient requires care not allowed in the study	0	16 (5.7)	16 (1.9)
Patient lost to follow-up	0	4 (1.4)	4 (0.5)
Patients who discontinued from BSC/BSoC	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC only N=280 n (%)	Overall N=831 n (%)
Reason for discontinuation from BSC/BSoC			
Progressive disease	239 (43.4)	74 (26.4)	313 (37.7)
No longer clinically benefitting	76 (13.8)	51 (18.2)	127 (15.3)
Withdrew consent (treatment)	52 (9.4)	37 (13.2)	89 (10.7)
Investigator decision	46 (8.3)	10 (3.6)	56 (6.7)
Other	31 (5.6)	2 (0.7)	33 (4.0)
Adverse event	29 (5.3)	4 (1.4)	33 (4.0)
Patient requires care not allowed in the study	28 (5.1)	11 (3.9)	39 (4.7)
Death	27 (4.9)	8 (2.9)	35 (4.2)
Patient non-compliance	4 (0.7)	3 (1.1)	7 (0.8)
Patient lost to follow-up	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Protocol deviation	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Patients continuing in long-term follow-up period [c)]	0	0	0
Patients who completed study	28 (5.1)	6 (2.1)	34 (4.1)
Patients who discontinued from study	523 (94.9)	274 (97.9)	797 (95.9)
Reason for discontinuation from study			
Death	457 (82.9)	201 (71.8)	658 (79.2)
Withdrew consent (protocol) [d)]	40 (7.3)	63 (22.5)	103 (12.4)
Other	15 (2.7)	4 (1.4)	19 (2.3)
Patient lost to follow-up	8 (1.5)	5 (1.8)	13 (1.6)
Investigator decision	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Patient non-compliance	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Source: VISION 試験-FA-Table 14.1.4

a) Patients who did not receive ^{177}Lu-PSMA-617 nor BSC/BSoC. 4 patients randomized to ^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC did not receive ^{177}Lu-PSMA-617; they only received BSC/BSoC.
b) "Completed ^{177}Lu-PSMA-617" indicates completed at least 4 cycles as reported by the investigator.
c) Patients in long-term follow-up period are those that have completed, discontinued treatment or never treated and have not discontinued from the study at the time of the data cut-off date.
d) 34 patients who withdrew consent (protocol) were later reported as dead through public registry search.

Table 7-2 被験者の内訳（PSMAfore 試験，FAS）

Disposition Reason	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234 n (%)	ARDT N=234 n (%)	All Participants N=468 n (%)
Participants randomized	234 (100)	234 (100)	468 (100)
Treated	227 (97.0)	232 (99.1)	459 (98.1)
Not Treated	7 (3.0)	2 (0.9)	9 (1.9)
Reason for not being treated			
Participant decision	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (0.9)
Adverse event	3 (1.3)	0	3 (0.6)
Physician decision	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Protocol deviation	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Treatment ongoing *	0	20 (8.5)	20 (4.3)

Disposition Reason	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N=234 n (%)	ARDT N=234 n (%)	All Participants N=468 n (%)
Completed treatment	131 (56.0)	0	131 (28.0)
Discontinued from treatment	96 (41.0)	212 (90.6)	308 (65.8)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	54 (23.1)	163 (69.7)	217 (46.4)
Physician decision	23 (9.8)	31 (13.2)	54 (11.5)
Adverse event	13 (5.6)	11 (4.7)	24 (5.1)
Participant decision	5 (2.1)	6 (2.6)	11 (2.4)
Death	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Entered crossover treatment period		134 (57.3)	134 (28.6)
Treatment ongoing *		7 (3.0)	7 (1.5)
Completed treatment		55 (23.5)	55 (11.8)
Discontinued from treatment		72 (30.8)	72 (15.4)
Reason for discontinuation			
Progressive disease		42 (17.9)	42 (9.0)
Physician decision		17 (7.3)	17 (3.6)
Adverse event		5 (2.1)	5 (1.1)
Participant decision		5 (2.1)	5 (1.1)
Death		3 (1.3)	3 (0.6)
Post-treatment follow-up for participants who completed/discontinued crossover treatment			
Did not enter post-treatment follow-up		24 (10.3)	24 (5.1)
Entered post-treatment follow-up, ongoing *		50 (21.4)	50 (10.7)
Entered post-treatment follow-up, discontinued		53 (22.6)	53 (11.3)
Reason for discontinuation			
Participant decision		21 (9.0)	21 (4.5)
Death		20 (8.5)	20 (4.3)
Physician decision		10 (4.3)	10 (2.1)
Adverse event		2 (0.9)	2 (0.4)
Survival follow-up for crossover participants who completed/discontinued treatment or discontinued post-treatment follow-up			
Did not enter survival follow-up		36 (15.4)	36 (7.7)
Entered survival follow-up, ongoing *		12 (5.1)	12 (2.6)
Entered survival follow-up, discontinued		29 (12.4)	29 (6.2)
Reason for discontinuation			
Death		29 (12.4)	29 (6.2)
Participants who did not enter crossover treatment period	234 (100)	80 (34.2)	314 (67.1)
Post-treatment follow-up			
Not treated			
Did not enter post-treatment follow-up	6 (2.6)	2 (0.9)	8 (1.7)
Entered post-treatment follow-up, discontinued	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Reason for discontinuation			
Physician decision	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Disposition Reason	[177Lu]Lu-PSMA-617 N=234 n (%)	ARDT N=234 n (%)	All Participants N=468 n (%)
Completed/discontinued treatment			
Did not enter post-treatment follow-up	18 (7.7)	35 (15.0)	53 (11.3)
Entered post-treatment follow-up, ongoing *	82 (35.0)	6 (2.6)	88 (18.8)
Entered post-treatment follow-up, discontinued	127 (54.3)	37 (15.8)	164 (35.0)
Reason for discontinuation			
Death	50 (21.4)	16 (6.8)	66 (14.1)
Participant decision	43 (18.4)	15 (6.4)	58 (12.4)
Physician decision	31 (13.2)	6 (2.6)	37 (7.9)
Adverse event	3 (1.3)	0	3 (0.6)
Survival follow-up			
Did not enter survival follow-up	70 (29.9)	31 (13.2)	101 (21.6)
Entered survival follow-up, ongoing *	35 (15.0)	14 (6.0)	49 (10.5)
Entered survival follow-up, discontinued	47 (20.1)	29 (12.4)	76 (16.2)
Reason for discontinuation			
Death	46 (19.7)	29 (12.4)	75 (16.0)
Participant decision	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.1-1.2

* Ongoing at the time of the data cut-off date 27-Feb-2024.
One participant randomized and treated with [177Lu]Lu-PSMA-617 is excluded from Full Analysis Set due to protocol deviation 'INCL01A' (informed consent not obtained per due process) (Listing 16.2.1-1.1).

Table 7-3 被験者の内訳（A11201 試験，FAS）

Disposition/Reason	[68Ga]Ga-PSMA-11 All N=35 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N=30 n (%)
[68Ga]Ga-PSMA-11 treated				
Treated	35 (100)	12 (100)	18 (100)	30 (100)
[177Lu]Lu-PSMA-617 treated				
Treated	30 (85.7)	12 (100)	18 (100)	30 (100)
Not treated	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for not being treated				
Death	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Screen Failure	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study treatment ongoing [1]	7 (20.0)	2 (16.7)	5 (27.8)	7 (23.3)
Completed study treatment	7 (20.0)	1 (8.3)	6 (33.3)	7 (23.3)
Discontinued from study treatment	16 (45.7)	9 (75.0)	7 (38.9)	16 (53.3)
Reason for discontinuation				
Adverse Event	1 (2.9)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
No Longer Clinically Benefiting	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (6.7)

Disposition/Reason	[68Ga]Ga-PSMA-11 All N=35 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N=12 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N=18 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N=30 n (%)
Physician Decision	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.3)
Progressive Disease	12 (34.3)	8 (66.7)	4 (22.2)	12 (40.0)
Post-treatment follow-up for participants who completed/discontinued treatment				
Did not enter post-treatment follow-up	2 (5.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (6.7)
Entered post-treatment follow-up, ongoing[1]	13 (37.1)	4 (33.3)	9 (50.0)	13 (43.3)
Entered post-treatment follow-up, discontinued	8 (22.9)	4 (33.3)	4 (22.2)	8 (26.7)
Reason for discontinuation				
Death	8 (22.9)	4 (33.3)	4 (22.2)	8 (26.7)

Source: A11201 試験-Table 14.1-1.3

[1] Ongoing at the time of the data cut-off date 08DEC2023

Table 7-4 AAA617 との関連ありと判断された死亡に至った有害事象の叙述（VISION 試験）

被験者番号	死因及びその他の有害事象の発現状況／経過
[redacted]（6[redacted] 歳/男性/白人）	**死亡（汎血球減少症），SAE（頭蓋内出血，汎血球減少症），AESI（血小板減少症，貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症）** Day 1*（*はランダム化日を Day 1 とした表記）に AAA617+BSC/BSoC 群に割り付けられ，Day 22*に AAA617 の初回投与を受けた。BSC/BSoC として，denosumab，dexamethasone，enzalutamide，leuprorelin，tamsulosin が投与された。 Day 26*に合併症である血小板減少症，好中球減少症及び白血球減少症の悪化（いずれも Grade 3），リンパ球減少症（Grade 2）を発現した。血小板減少症のため AAA617 を休薬した。Day 32，貧血（ヘモグロビン：7.7 g/dL）及びリンパ球減少症（リンパ球数：0.46 x 10^9/L）が Grade 3 に悪化した。BSC/BSoC に対する処置はなかった。 Day 40*に被験者は転倒し，また，浮動性めまい及び皮膚の内出血があった。被験者は ER に連絡し，全身脱力により再度転倒した。臨床検査の結果，血小板 9×10^9/L，WBC 0.77×10^9/L，RBC 2.04×10^{12}/L，ヘモグロビン 5.8 g/dL，ヘマトクリット 16.4%，MCHC 35.4 g/dL，好中球絶対数 0.36×10^9/L リンパ球絶対数 0.35×10^9/L 及び単球絶対数 0.02×10^9/L であった。脳 CT の結果，転倒による出血は認められず，急性の問題は認められなかった。同日，被験者は汎血球減少症，血小板減少症，好中球減少症及び白血球減少症（すべて Grade 4）と診断され入院した。汎血球減少症のため leuprorelin 及び denosumab を中止した。AAA617 は貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，好中球減少症，白血球減少症，汎血球減少症のため中止され，AAA617 は Day 22*の初回投与のみであった。被験者は血小板及び濃厚赤血球輸血を受けた。Day 41*に血小板減少症は Grade 3 に改善した。Day 43*に血小板減少症が Grade 4 に悪化した。Day 44*に濃厚赤血球及び血小板輸血を受けた後，被験者は退院した。 Day 46*，貧血は Grade 2 に改善した。Day 48*，貧血が Grade 3 に悪化した。Day 55*に，血小板減少症は Grade 3 に改善，貧血は Grade 2 に改善した。同日，被験者は血小板減少症のため入院後，同日に退院した。

被験者番号	死因及びその他の有害事象の発現状況／経過
	Day 60*以降，血小板減少症は Grade 2 から 4 の間を変動し，貧血は Grade 2 から 3 の間を変動していた。Day 67*，被験者は汎血球減少症が持続していたため入院し，Day 69*に退院した。 Day 82*，汎血球減少症のため BSC/BSoC が中止された。Day 85*，被験者は転倒後に脱力が悪化したため ER を受診し，汎血球減少症の持続による頭蓋内出血（Grade 1）と診断され，同日入院した。脳 CT で急性硬膜下出血が認められた。頚椎の CT スキャンでは，急性の骨異常は認められなかった。同日，被験者は血小板輸血を受け安定していた。Day 86*，39.4°C の好中球減少性発熱が発現し，Day 87*に回復した。被験者は濃厚赤血球及び血小板輸血を受けた。Day 91*の脳 MRI で，頭蓋骨への骨転移，隣接する側頭葉への mass effect を伴う硬膜下血腫の持続が認められ，出血の持続が懸念された。Day 92*，脳 CT で側頭葉に mass effect を伴う硬膜下血腫が認められた。 Day 93*，白血球減少症は Grade 3 に改善し，翌日，白血球減少症及びリンパ球減少症は Grade 4 に悪化した（臨床検査値は不明）。Day 95*，リンパ球減少症は Grade 3 に改善し，リンパ球数は 0.33×10^9/L であった。被験者は濃厚赤血球及び血小板輸血を受けた。 Day 119*，被験者は退院しホスピスケアを受けて帰宅した。 Day 122*，被験者は汎血球減少症により死亡した。頭蓋内出血，血小板減少症，貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，及び好中球減少症は死亡時にも継続していた。 治験担当医師は，汎血球減少症は AAA617 との関連あり，BSC/BSoC と関連なし，頭蓋内出血は AAA617 とおそらく関連あり，BSC/BSoC との関連なしと判断した。汎血球減少症の持続により全身脱力が引き起こされたため転倒したと判断した。頭蓋内出血は頭部外傷によるものであった。また，血小板減少症，貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症はいずれも AAA617 又は BSC/BSoC とおそらく関連ありと報告した。
[redacted]（7[redacted]歳/男性/白人）	**死亡（汎血球減少症），SAE（汎血球減少症），AESI（汎血球減少症，リンパ球減少症）** Day 1*に AAA617+BSC/BSoC 群にランダム化され，Day 21*に AAA617 の初回投与を受けた。BSC/BSoC は enzalutamide であった。 Day 42*に，貧血（Grade 2）（ヘモグロビン 9.3 g/dL），リンパ球減少症（Grade 3）（リンパ球数 0.33 g/L）及び血小板減少症（Grade 1）（血小板数 104 g/L）が発現した。AAA617 又は BSC/BSoC に対する処置はなかった。血小板減少症に対して sulfamethoxazole/trimethoprim 及び aciclovir で治療した。Day 54*，貧血及び血小板減少症は回復した。 Day 55*，被験者は汎血球減少症（ヘモグロビン 7.8 g/dL，白血球 3.9 g/L，血小板 42 g/L）を発現し，翌日入院した。Day 60*の頚部及び胸部 CT で既知の転移が認められた。Day 61*，脊髄造影で腫瘍細胞は認められず骨髄異形成が疑われた。骨髄生検は骨髄異形成と転移浸潤を確認した。髄無形成を確認した。Day 70*の臨床検査結果から，AAA617 及び BSC/BSoC は永続的に中止された。AAA617 の投与は Day 21*の初回投与のみであった。被験者は濃厚赤血球及び血小板の輸血を数回受けた。 Day 93*，血液培養でブドウ球菌感染を伴う敗血症状態が確認された。同日，汎血球減少症により死亡した。死亡時点で，リンパ球減少症は継続中であった。 治験担当医師は汎血球減少症を AAA617 と明らかに関連あり，enzalutamide と関連があるかもしれないと報告した。 骨髄浸潤，骨髄異形成及び血液毒性は AAA617 との関連あり，リンパ球減少症は AAA617 又は BSC/BSoC と明らかに関連ありと報告した。

被験者番号	死因及びその他の有害事象の発現状況／経過
[redacted]（7[redacted]歳/男性/不明)	**死亡 （骨髄機能不全），SAE（骨髄機能不全），AESI（疲労，貧血，血小板減少症）** Day 1*に AAA617+BSC/BSoC 群にランダム化され，Day 15*に AAA617 の初回投与を受けた。BSC/BSoC は，goserelin，paracetamol，diclofenac，alendronic acid，omeprazole，macrogol，potassium chloride，sodium bicarbonate，sodium chloride，calcium carbonate，chymotrypsin，papain，selenium，trypsin，ibuprofen，leuprorelin，及び充填ヒト血球であった。 Day 15*，骨髄機能不全及び貧血（Grade 4），血小板減少症（Grade 4），疲労（Grade 2）及び骨痛（Grade 1）が発現した。血小板数は 153×10^9/L，ヘモグロビンは 5.2 mmol/L であった。被験者は疲労（Grade 3）及び末梢性浮腫を伴ってさらに悪化した。AAA617 又は BSC/BSoC に対して措置は取られなかった。Day 21*，口内乾燥（Grade 1）が発現し，疲労は Grade 3 に悪化した。同日，濃厚血球輸血を受けた。Day 28*，嘔吐（Grade 1），体重減少（Grade 2）及び睡眠の質低下（Grade 1）が発現した。 Day 33*，疼痛及び呼吸困難が Grade 2 に悪化した。血小板数は 17×10^9/L，ヘモグロビンは 5.4 mmol/L であった。同日，被験者は骨髄機能不全により死亡した。AAA617 は Day 15*の初回投与のみであった。 疲労，疼痛，呼吸困難，口内乾燥，血小板減少症，貧血，嘔吐，体重減少，睡眠の質低下は死亡時点で継続中であった。 治験担当医師は疲労と AAA617 又は BSC/BSoC との関連はないと報告した。治験担当医師は，貧血，血小板減少症，及び骨髄機能不全を AAA617 又は BSC/BSoC と関連があるかもしれないと報告した。
[redacted] (7[redacted]歳/男性/白人)	**死亡（頭蓋内出血）, SAE（頭蓋内出血），投与中止に至った AE（血小板減少症）, AESI（血小板減少症，貧血 2 件）** Day 1*に AAA617+ BSC/BSoC 群にランダム化され，Day 10*に AAA617 の初回投与を受けた。BSC/BSoC は leuprorelin であった。 Day 176*，血小板減少症（Grade 3，血小板数 47×10^9/L）が認められ，AAA617 の投与を中止した。本被験者は計 4 サイクルの AAA617 投与を完了し，最終投与日は Day 129*であった。BSC/BSoC に対する処置はなかった。 Day 182*，1 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビン 7.6 g/dL）が認められた。BSC/BSoC に対する処置はなかった。被験者は赤血球輸血を受けた。 Day 185*，血小板減少症が Grade 4 に悪化し，血小板数は 20×10^9/L であった。BSC/BSoC に対する処置はなかった。被験者は血小板輸血を受けた。 Day 188*，貧血（1 回目）から回復した。 Day 218*，貧血（Grade 3，2 回目，ヘモグロビン 6.7 g/dL）が認められ輸血を受けた。 Day 220*，被験者は前日からの前頭部の頭痛及び左眼周囲の出血により ER を受診した。同日，頭蓋内出血と診断され入院した。到着時，頭痛に加え，大きな側頭部実質内出血が認められ，Glasgow Coma Scale は 15 であった。血圧は 155/66 mm/hg，脈拍は 78 bpm，体温 36.2°C であった。脳の非造影 CT では，隣接する血管原性浮腫及び 5 mm の正中線左方偏位を伴う大きな急性右側頭葉出血，右半球の急性くも膜下出血が認められた。また，後左小脳半球に沿った急性出血が認められた。右テントに沿って小さな急性硬膜下出血層が存在した。左側脳室がわずかに突出していたが，これは正常な関連容積減少か早期のエントラップメントである可能性があった。BSC/BSoC に対する処置はなかった。神経外科的介入は行われなかった。 Day 222*，被験者は頭蓋内出血のため死亡した。死亡時点で血小板減少症，貧血は継続中であった。

被験者番号	死因及びその他の有害事象の発現状況／経過
	治験担当医師は，血小板減少症及び貧血（2 件）を AAA617 又は BSC/BSoC と関連があるかもしれないと報告した。また，頭蓋内出血は AAA617 と関連があるかもしれない，BSC/BSoC とは関連なしと報告した。
[redacted](θ[redacted]歳/男性/白人)	**死亡 （硬膜下血腫） SAE （血小板減少症，硬膜下血腫），AESI（血小板減少症，貧血）** Day 1*に AAA617+BSC/BSoC 群にランダム化され， Day 12*に AAA617 の初回投与を受けた。BSC/BSoC は leuprorelin であった。 Day 54*に貧血の悪化（Grade 2，ヘモグロビン：9.8 g/dL）及び体重減少（Grade 1）を発現した。同日，被験者は AAA617 の 2 回目の投与を受けた。次回サイクルの投与はスケジュール調整のために延期された。Day 112*，体重減少（Grade 2），貧血（Grade 3，ヘモグロビン：7.3 g/dL）の悪化が認められた。AAA617 又は BSC/BSoC に対する処置はなかった。被験者は貧血のため濃厚赤血球輸血を受けた。 Day 135*に持続性の血小板減少症（Grade 3，血小板数：$37\times10^3/mm^3$）及び貧血の悪化（Grade 4，ヘモグロビン：6.7 g/dL）が認められた。また，リンパ球減少症（リンパ球数：$0.62\times10^3/mm^3$）及び高ビリルビン血症（いずれも Grade 2），低ナトリウム血症及び高血糖（いずれも Grade 1）が認められた。貧血及び血小板減少症による AAA617 又は BSC/BSoC に対する処置はなかった。治療は報告されなかった。 Day 151*，被験者は無反応の状態で発見され，ER に搬送された。被験者の酸素飽和度は 94%，呼吸数は 23 回／分，末梢脈拍数は 81，血圧は 148/84 mmHg であった。CT スキャンで急性の慢性左全半球硬膜下血腫を示した。心電図の結果，洞性又は異所性心房頻脈（HR>99）が認められ，下壁梗塞の疑いがあった。被験者は疾患進行のため，血腫を除去するための侵襲的手術ではなく，ホスピスケアに入院した。同日，被験者は硬膜下血腫により死亡した。死亡時点で血小板減少症，貧血，リンパ球減少症，高ビリルビン血症，低ナトリウム血症，高血糖，体重減少は未回復であった。被験者は計 3 サイクルの AAA617 の投与を受け，AAA617 の最終投与は Day 114*であった。 治験担当医師は，貧血，血小板減少症，硬膜下血腫を AAA617 又は BSC/BSoC と明らかに関連ありと報告した。治験担当医師は持続性血小板減少症による硬膜下血腫と評価した。

Source：VISION 試験-PA-14.3.3 項

Table 7-5 試験手順又は評価に関する逸脱の有無別の有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
Category	Patient with PD (N=132) n (%)	Patient without PD (N=397) n (%)	Patient with PD (N=38) n (%)	Patient without PD (N=167) n (%)
TEAE	129 (97.7)	389 (98.0)	34 (89.5)	136 (81.4)
Serious TEAE	65 (49.2)	130 (32.7)	7 (18.4)	51 (30.5)
Grade 3/4/5 TEAE	71 (53.8)	213 (53.7)	16 (42.1)	63 (37.7)
Drug-related TEAE	113 (85.6)	338 (85.1)	11 (28.9)	48 (28.7)
Serious drug-related TEAE	19 (14.4)	32 (8.1)	0	5 (3.0)
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	37 (28.0)	115 (29.0)	0	8 (4.8)
TEAE leading to reduction of ^{177}Lu-PSMA-617	8 (6.1)	22 (5.5)	0	0
TEAE leading to reduction of BSC/BSoC	1 (0.8)	16 (4.0)	2 (5.3)	5 (3.0)
TEAE leading to interruption of ^{177}Lu-PSMA-617	20 (15.2)	65 (16.4)	0	2 (1.2)
TEAE leading to interruption of BSC/BSoC	12 (9.1)	38 (9.6)	1 (2.6)	13 (7.8)

Category	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	Patient with PD (N=132) n (%)	Patient without PD (N=397) n (%)	Patient with PD (N=38) n (%)	Patient without PD (N=167) n (%)
TEAE leading to discontinuation of ^{177}Lu-PSMA-617	10 (7.6)	53 (13.4)	0	1 (0.6)
TEAE leading to discontinuation of BSC/BSoC	14 (10.6)	33 (8.3)	1 (2.6)	15 (9.0)
Fatal TEAE	5 (3.8)	14 (3.5)	0	6 (3.6)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 1-1.1

Randomized treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occured 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.
A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).
Coded using MedDRA version 26.1 and NCI CTCAE version 5.0.
PD: Protocol deviation (study procedure or assessments deviation)

Table 7-6 試験手順又は評価に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set）

Safety topic	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC				BSC/BSoC only			
	Patient with PD (N=132)		Patient without PD (N=397)		Patient with PD (N=38)		Patient without PD (N=167)	
	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)
骨髄抑制	64 (48.5)	33 (25.0)	188 (47.4)	91 (22.9)	7 (18.4)	2 (5.3)	29 (17.4)	12 (7.2)
口内乾燥	61 (46.2)	0	147 (37.0)	0	1 (2.6)	0	1 (0.6)	0
腎毒性	15 (11.4)	8 (6.1)	34 (8.6)	11 (2.8)	2 (5.3)	1 (2.6)	10 (6.0)	5 (3.0)
骨折	12 (9.1)	7 (5.3)	18 (4.5)	5 (1.3)	2 (5.3)	0	5 (3.0)	1 (0.6)
肝毒性	10 (7.6)	3 (2.3)	44 (11.1)	12 (3.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	14 (8.4)	4 (2.4)
QT 延長	6 (4.5)	5 (3.8)	5 (1.3)	4 (1.0)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
二次性悪性腫瘍	4 (3.0)	2 (1.5)	9 (2.3)	4 (1.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.6)	0
ドライアイ	3 (2.3)	0	13 (3.3)	0	1 (2.6)	0	1 (0.6)	0
頭蓋内出血	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.0)	0	0	3 (1.8)	2 (1.2)

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 1-2.1

Randomized treatment-emergent safety topics = any safety topic that occurred 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.
A patient with multiple grades for a safety topic is only counted under the maximum grade.
Coded using MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].
PD: Protocol deviation (study procedure or assessments deviation)

Table 7-7 選択・除外基準に関する逸脱有無別の有害事象の概要（VISION 試験, FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
Category	Patient with PD (N=103) n (%)	Patient without PD (N=426) n (%)	Patient with PD (N=37) n (%)	Patient without PD (N=168) n (%)
TEAE	102 (99.0)	416 (97.7)	27 (73.0)	143 (85.1)
Serious TEAE	44 (42.7)	151 (35.4)	10 (27.0)	48 (28.6)
Grade 3/4/5 TEAE	66 (64.1)	218 (51.2)	12 (32.4)	67 (39.9)
Drug-related TEAE	84 (81.6)	367 (86.2)	8 (21.6)	51 (30.4)
Serious drug-related TEAE	12 (11.7)	39 (9.2)	0	5 (3.0)
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	36 (35.0)	116 (27.2)	0	8 (4.8)
TEAE leading to reduction of ^{177}Lu-PSMA-617	6 (5.8)	24 (5.6)	0	0
TEAE leading to reduction of BSC/BSoC	5 (4.9)	12 (2.8)	2 (5.4)	5 (3.0)
TEAE leading to interruption of ^{177}Lu-PSMA-617	13 (12.6)	72 (16.9)	1 (2.7)	1 (0.6)
TEAE leading to interruption of BSC/BSoC	8 (7.8)	42 (9.9)	1 (2.7)	13 (7.7)
TEAE leading to discontinuation of ^{177}Lu-PSMA-617	12 (11.7)	51 (12.0)	1 (2.7)	0
TEAE leading to discontinuation of BSC/BSoC	5 (4.9)	42 (9.9)	3 (8.1)	13 (7.7)
Fatal TEAE	3 (2.9)	16 (3.8)	0	6 (3.6)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 1-1.2

Randomized treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.
A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).
Coded using MedDRA version 26.1 and NCI CTCAE version 5.0.
PD: Protocol deviation (inclusion/exclusion criteria deviation)

Table 7-8 選択・除外基準に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set）

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC				BSC/BSoC only			
	Patient with PD (N=103)		Patient without PD (N=426)		Patient with PD (N=37)		Patient without PD (N=168)	
Safety topic	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)
骨髄抑制	53 (51.5)	34 (33.0)	199 (46.7)	90 (21.1)	6 (16.2)	1 (2.7)	30 (17.9)	13 (7.7)
口内乾燥	30 (29.1)	0	178 (41.8)	0	0	0	2 (1.2)	0
肝毒性	10 (9.7)	3 (2.9)	44 (10.3)	12 (2.8)	3 (8.1)	2 (5.4)	13 (7.7)	3 (1.8)
腎毒性	10 (9.7)	6 (5.8)	39 (9.2)	13 (3.1)	3 (8.1)	2 (5.4)	9 (5.4)	4 (2.4)
骨折	7 (6.8)	3 (2.9)	23 (5.4)	9 (2.1)	2 (5.4)	0	5 (3.0)	1 (0.6)
頭蓋内出血	4 (3.9)	4 (3.9)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	3 (1.8)	2 (1.2)
QT 延長	4 (3.9)	2 (1.9)	7 (1.6)	7 (1.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
二次性悪性腫瘍	2 (1.9)	1 (1.0)	11 (2.6)	5 (1.2)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
ドライアイ	0	0	16 (3.8)	0	1 (2.7)	0	1 (0.6)	0

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 1-2.2

Randomized treatment-emergent safety topics = any safety topic that occurred 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.
A patient with multiple grades for a safety topic is only counted under the maximum grade.
Coded using MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].
PD: Protocol deviation (inclusion/exclusion criteria deviation)

Table 7-9 同意取得に関する逸脱有無別の有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set）

Category	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC Patient with PD (N=71) n (%)	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC Patient without PD (N=458) n (%)	BSC/BSoC only Patient with PD (N=27) n (%)	BSC/BSoC only Patient without PD (N=178) n (%)
TEAE	70 (98.6)	448 (97.8)	23 (85.2)	147 (82.6)
Serious TEAE	24 (33.8)	171 (37.3)	5 (18.5)	53 (29.8)
Grade 3/4/5 TEAE	34 (47.9)	250 (54.6)	8 (29.6)	71 (39.9)
Drug-related TEAE	59 (83.1)	392 (85.6)	9 (33.3)	50 (28.1)
Serious drug-related TEAE	6 (8.5)	45 (9.8)	0	5 (2.8)
Drug-related grade 3/4/5 TEAE	17 (23.9)	135 (29.5)	0	8 (4.5)
TEAE leading to reduction of ^{177}Lu-PSMA-617	0	30 (6.6)	0	0
TEAE leading to reduction of BSC/BSoC	3 (4.2)	14 (3.1)	1 (3.7)	6 (3.4)
TEAE leading to interruption of ^{177}Lu-PSMA-617	9 (12.7)	76 (16.6)	0	2 (1.1)
TEAE leading to interruption of BSC/BSoC	5 (7.0)	45 (9.8)	1 (3.7)	13 (7.3)
TEAE leading to discontinuation of ^{177}Lu-PSMA-617	6 (8.5)	57 (12.4)	0	1 (0.6)
TEAE leading to discontinuation of BSC/BSoC	3 (4.2)	44 (9.6)	0	16 (9.0)
Fatal TEAE	1 (1.4)	18 (3.9)	0	6 (3.4)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 1-1.3

Randomized treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.
A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).
Coded using MedDRA version 26.1 and NCI CTCAE version 5.0.
PD: Protocol deviation (informed consent deviation)

Table 7-10 同意取得に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（VISION 試験，FAS safety set）

Safety topic	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC Patient with PD (N=71) All grades n (%)	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC Patient with PD (N=71) Grades ≥3 n (%)	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC Patient without PD (N=458) All grades n (%)	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC Patient without PD (N=458) Grades ≥3 n (%)	BSC/BSoC only Patient with PD (N=27) All grades n (%)	BSC/BSoC only Patient with PD (N=27) Grades ≥3 n (%)	BSC/BSoC only Patient without PD (N=178) All grades n (%)	BSC/BSoC only Patient without PD (N=178) Grades ≥3 n (%)
口内乾燥	36 (50.7)	0	172 (37.6)	0	1 (3.7)	0	1 (0.6)	0
骨髄抑制	25 (35.2)	11 (15.5)	227 (49.6)	113 (24.7)	3 (11.1)	1 (3.7)	33 (18.5)	13 (7.3)
肝毒性	6 (8.5)	2 (2.8)	48 (10.5)	13 (2.8)	2 (7.4)	1 (3.7)	14 (7.9)	4 (2.2)
骨折	5 (7.0)	2 (2.8)	25 (5.5)	10 (2.2)	1 (3.7)	1 (3.7)	6 (3.4)	0
腎毒性	5 (7.0)	1 (1.4)	44 (9.6)	18 (3.9)	0	0	12 (6.7)	6 (3.4)

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC				BSC/BSoC only			
	Patient with PD (N=71)		Patient without PD (N=458)		Patient with PD (N=27)		Patient without PD (N=178)	
Safety topic	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grades ≥3 n (%)
ドライアイ	3 (4.2)	0	13 (2.8)	0	0	0	2 (1.1)	0
頭蓋内出血	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (1.3)	4 (0.9)	0	0	3 (1.7)	2 (1.1)
QT 延長	1 (1.4)	1 (1.4)	10 (2.2)	8 (1.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
二次性悪性腫瘍	0	0	13 (2.8)	6 (1.3)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)

Source: SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 1-2.3

Randomized treatment-emergent safety topics = any safety topic that occurred 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.
A patient with multiple grades for a safety topic is only counted under the maximum grade.
Coded using MedDRA version 26.1, CTCAE version 5.0, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].
PD: Protocol deviation (informed consent deviation)

Table 7-11 GCP 不遵守に関する逸脱有無別の有害事象の概要（PSMAfore 試験, Safety set）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=166		without PD N=61		with PD N=167		without PD N=65	
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 (%)
AEs	164 (98.8)	57 (34.3)	60 (98.4)	24 (39.3)	163 (97.6)	78 (46.7)	63 (96.9)	34 (52.3)
Treatment-related	145 (87.3)	19 (11.4)	54 (88.5)	8 (13.1)	105 (62.9)	17 (10.2)	43 (66.2)	12 (18.5)
SAEs	36 (21.7)	32 (19.3)	10 (16.4)	9 (14.8)	57 (34.1)	53 (31.7)	18 (27.7)	16 (24.6)
Treatment-related	5 (3.0)	4 (2.4)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (2.4)	4 (2.4)	2 (3.1)	2 (3.1)
Fatal SAEs	4 (2.4)	4 (2.4)	0	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	0
Treatment-related	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
AEs leading to discontinuation	10 (6.0)	6 (3.6)	3 (4.9)	2 (3.3)	9 (5.4)	7 (4.2)	3 (4.6)	2 (3.1)
Treatment-related	5 (3.0)	3 (1.8)	2 (3.3)	1 (1.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (3.1)	1 (1.5)
AEs leading to dose adjustment	7 (4.2)	3 (1.8)	1 (1.6)	0	28 (16.8)	4 (2.4)	8 (12.3)	3 (4.6)
AEs leading to dose interruption	23 (13.9)	11 (6.6)	5 (8.2)	2 (3.3)	32 (19.2)	13 (7.8)	13 (20.0)	7 (10.8)
AEs requiring additional therapy	122 (73.5)	36 (21.7)	47 (77.0)	15 (24.6)	135 (80.8)	57 (34.1)	55 (84.6)	28 (43.1)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 2-1.1

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events with missing relationship to study treatment are counted as ‘Treatment-related'.
Summary of adverse events that occurred 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.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0.
PD: Protocol deviation (Other GCP deviation)

Table 7-12 GCP 不遵守に関する逸脱の有無別の注目すべき有害事象の概要（PSMAfore 試験, Safety set）

	[177Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=166		without PD N=61		with PD N=167		without PD N=65	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Safety topic	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口内乾燥	100 (60.2)	2 (1.2)	38 (62.3)	0	3 (1.8)	0	3 (4.6)	0
骨髄抑制	64 (38.6)	21 (12.7)	22 (36.1)	9 (14.8)	37 (22.2)	11 (6.6)	17 (26.2)	9 (13.8)
肝毒性	25 (15.1)	10 (6.0)	5 (8.2)	3 (4.9)	22 (13.2)	10 (6.0)	9 (13.8)	1 (1.5)
腎毒性	11 (6.6)	3 (1.8)	4 (6.6)	0	11 (6.6)	4 (2.4)	7 (10.8)	3 (4.6)
ドライアイ	8 (4.8)	0	6 (9.8)	0	2 (1.2)	0	0	0
骨折	5 (3.0)	1 (0.6)	4 (6.6)	1 (1.6)	14 (8.4)	9 (5.4)	4 (6.2)	2 (3.1)
QT 延長	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	5 (3.0)	4 (2.4)	1 (1.5)	0
頭蓋内出血	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
二次性悪性腫瘍	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (1.6)	0	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 2-2.1

Numbers (n) represent counts of subjects.
Safety topics are sorted by descending frequency in [177Lu]Lu-PSMA-617 with PD 'All grades' column.
Summary of adverse events that occurred 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 [177Lu]Lu-PSMA-617 + 41 days), as applicable;
2.) the day before start of crossover treatment, if applicable.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]
PD: Protocol deviation (Other GCP deviation)

Table 7-13 治験薬投与に関する逸脱の有無別の有害事象の概要（PSMAfore 試験, Safety set）

	[177Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=70		without PD N=157		with PD N=7		without PD N=225	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AEs	69 (98.6)	24 (34.3)	155 (98.7)	57 (36.3)	7 (100)	3 (42.9)	219 (97.3)	109 (48.4)
Treatment-related	64 (91.4)	11 (15.7)	135 (86.0)	16 (10.2)	3 (42.9)	0	145 (64.4)	29 (12.9)
SAEs	13 (18.6)	12 (17.1)	33 (21.0)	29 (18.5)	2 (28.6)	2 (28.6)	73 (32.4)	67 (29.8)
Treatment-related	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (3.2)	4 (2.5)	0	0	6 (2.7)	6 (2.7)
Fatal SAEs	0	0	4 (2.5)	4 (2.5)	0	0	5 (2.2)	5 (2.2)
Treatment-related	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
AEs leading to discontinuation	3(4.3)	1 (1.4)	10 (6.4)	7 (4.5)	0	0	12 (5.3)	9 (4.0)
Treatment-related	2 (2.9)	1 (1.4)	5 (3.2)	3 (1.9)	0	0	6 (2.7)	3 (1.3)
AEs leading to dose adjustment	4 (5.7)	3 (4.3)	4 (2.5)	0	1 (14.3)	0	35 (15.6)	7 (3.1)
AEs leading to dose interruption	9 (12.9)	4 (5.7)	19 (12.1)	9 (5.7)	1 (14.3)	0	44 (19.6)	20 (8.9)

	[177Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=70		without PD N=157		with PD N=7		without PD N=225	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AEs requiring additional therapy	56 (80.0)	14 (20.0)	113 (72.0)	37 (23.6)	5 (71.4)	2 (28.6)	185 (82.2)	83 (36.9)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 2-1.2

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
Summary of adverse events that occurred 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 [177Lu]Lu-PSMA-617 + 41 days), as applicable;
2.) the day before start of crossover treatment, if applicable.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0.
PD: Protocol deviation (Treatment deviation)

Table 7-14 治験薬投与に関する逸脱の有無別の注目すべき有害事象の概要（PSMAfore 試験，Safety set）

	[177Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=70		without PD N=157		with PD N=7		without PD N=225	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Safety topic	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口内乾燥	49 (70.0)	1 (1.4)	89 (56.7)	1 (0.6)	1 (14.3)	0	5 (2.2)	0
骨髄抑制	27 (38.6)	9 (12.9)	59 (37.6)	21 (13.4)	1 (14.3)	0	53 (23.6)	20 (8.9)
肝毒性	8 (11.4)	3 (4.3)	22 (14.0)	10 (6.4)	3 (42.9)	2 (28.6)	28 (12.4)	9 (4.0)
骨折	5 (7.1)	2 (2.9)	4 (2.5)	0	0	0	18 (8.0)	11 (4.9)
腎毒性	5 (7.1)	1 (1.4)	10 (6.4)	2 (1.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	17 (7.6)	6 (2.7)
ドライアイ	4 (5.7)	0	10 (6.4)	0	0	0	2 (0.9)	0
QT 延長	2 (2.9)	0	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	6 (2.7)	4 (1.8)
頭蓋内出血	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
二次性悪性腫瘍	0	0	4 (2.5)	2 (1.3)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 2-2.2

Numbers (n) represent counts of subjects.
Safety topics are sorted by descending frequency in [177Lu]Lu-PSMA-617 with PD 'All grades' column.
Summary of adverse events that occurred 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 [177Lu]Lu-PSMA-617 + 41 days), as applicable;
2.) the day before start of crossover treatment, if applicable.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]
PD: Protocol deviation (Treatment deviation)

Table 7-15 治験中止手順の不履行に関する逸脱の有無別の有害事象の概要（PSMAfore 試験，Safety set）

	[177Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=47		without PD N=180		with PD N=19		without PD N=213	
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 (%)
AEs	47 (100)	16 (34.0)	177 (98.3)	65 (36.1)	18 (94.7)	8 (42.1)	208 (97.7)	104 (48.8)
Treatment-related	46 (97.9)	6 (12.8)	153 (85.0)	21 (11.7)	11 (57.9)	1 (5.3)	137 (64.3)	28 (13.1)
SAEs	8 (17.0)	6 (12.8)	38 (21.1)	35 (19.4)	7 (36.8)	7 (36.8)	68 (31.9)	62 (29.1)
Treatment-related	0	0	6 (3.3)	5 (2.8)	0	0	6 (2.8)	6 (2.8)
Fatal SAEs	0	0	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0	5 (2.3)	5 (2.3)
Treatment-related	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
AEs leading to discontinuation	1 (2.1)	0	12 (6.7)	8 (4.4)	0	0	12 (5.6)	9 (4.2)
Treatment-related	1 (2.1)	0	6 (3.3)	4 (2.2)	0	0	6 (2.8)	3 (1.4)
AEs leading to dose adjustment	1 (2.1)	1 (2.1)	7 (3.9)	2 (1.1)	2 (10.5)	0	34 (16.0)	7 (3.3)
AEs leading to dose interruption	8 (17.0)	2 (4.3)	20 (11.1)	11 (6.1)	5 (26.3)	3 (15.8)	40 (18.8)	17 (8.0)
AEs requiring additional therapy	38 (80.9)	10 (21.3)	131 (72.8)	41 (22.8)	14 (73.7)	8 (42.1)	176 (82.6)	77 (36.2)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 2-1.3

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
Summary of adverse events that occurred 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 [177Lu]Lu-PSMA-617 + 41 days), as applicable;
2.) the day before start of crossover treatment, if applicable.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0.
PD: Protocol deviation (Participant not withdrawn as per protocol deviation)

Table 7-16 治験中止手順の不履行に関する逸脱有無別の注目すべき有害事象の概要（PSMAfore 試験， Safety set）

	[177Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=47		without PD N=180		with PD N=19		without PD N=213	
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 (%)
口内乾燥	34 (72.3)	0	104 (57.8)	2 (1.1)	0	0	6 (2.8)	0
骨髄抑制	15 (31.9)	6 (12.8)	71 (39.4)	24 (13.3)	5 (26.3)	3 (15.8)	49 (23.0)	17 (8.0)
肝毒性	5 (10.6)	2 (4.3)	25 (13.9)	11 (6.1)	1 (5.3)	0	30 (14.1)	11 (5.2)
ドライアイ	4 (8.5)	0	10 (5.6)	0	0	0	2 (0.9)	0
骨折	4 (8.5)	1 (2.1)	5 (2.8)	1 (0.6)	2 (10.5)	2 (10.5)	16 (7.5)	9 (4.2)
腎毒性	4 (8.5)	1 (2.1)	11 (6.1)	2 (1.1)	1 (5.3)	0	17 (8.0)	7 (3.3)
二次性悪性腫瘍	2 (4.3)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
頭蓋内出血	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617				ARDT			
	with PD N=47		without PD N=180		with PD N=19		without PD N=213	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Safety topic	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
QT 延長	0	0	4 (2.2)	1 (0.6)	0	0	6 (2.8)	4 (1.9)

Source：SCE/SCS Appendix 1-JP-Table 2-2.3

Numbers (n) represent counts of subjects.
Safety topics are sorted by descending frequency in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 with PD 'All grades' column.
Summary of adverse events that occurred 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.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]
PD: Protocol deviation (Participant not withdrawn as per protocol deviation)

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

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。その他の文献を以下に示す。

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

EMA (2010) Guideline on the investigation of Bioequivalence. Committee for medicinal products for human use (CHMP). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr. London, 20 January 2010. (available upon request)

FDA (2022) Bioavailability studies submitted in NDAs or INDs - General considerations. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) April 2022. Clinical Pharmacology. (available upon request)

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

該当なし

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 6
1 生物薬剤学試験 8
2 臨床薬物動態（PK）試験 8
3 臨床薬力学（PD）試験 8
4 有効性及び安全性試験 9
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 9
4.1.1 VISION 試験（評価資料） 9
4.1.2 PSMAfore 試験（評価資料） 36
4.2 非対照試験 55
4.2.1 A11201 試験（評価資料） 55

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	[^{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 と表記する。 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。

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

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 と表記する。また，[^{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 と表記する。

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 VISION 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-VISION 試験（メインスタディ），VISION サブスタディ

本試験は多施設共同第 III 相試験であり（以下，メインスタディ），被ばく線量，PK，及び ECG を評価するサブスタディをドイツで実施した。4.1.1.1 項にメインスタディ及びサブスタディの試験計画をまとめて記載し，試験成績についてはメインスタディ及びサブスタディを別々に記載した。

4.1.1.1 メインスタディ及びサブスタディ

試験の標題

VISION: An international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase 3 study of ^{177}Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)

治験実施医療機関

計 86 医療機関［ベルギー，カナダ，デンマーク，フランス，オランダ，スウェーデン，英国，米国，ドイツ（ドイツの医療機関はサブスタディのみの実施）］

試験期間

2018 年 5 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～2023 年 12 月 14 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

- rPFS 主要解析のデータカットオフ日（DCO）：2021 年 1 月 27 日

開発の相

第 III 相

目的

本項では，主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

進行性の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象に，画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）及び全生存期間（OS）を alternate primary endpoints として，AAA617 と最良の支持療法又は最良の標準治療（BSC/BSoC）の併用投与の有効性を BSC/BSoC 単独投与と比較し，評価する。

主要な副次目的

以下を指標として，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与の有効性を BSC/BSoC 単独投与と比較し，評価する。

- 奏効率（ORR）
- 病勢コントロール率（DCR）
- 新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間

その他の副次目的

以下について，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与を BSC/BSoC 単独投与と比較し，評価する。

- AAA617 の安全性及び忍容性
- 健康関連 QoL（HRQoL）（EQ-5D-5L 質問票，FACT-P 質問票，及び Brief Pain Inventory – Short Form）
- 医療経済
- 無増悪生存期間（PFS）［進行には，BICR 判定に基づく画像診断による進行，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の評価による臨床的進行，又は PSA 進行を含む］
- 生化学的奏効［PSA，アルカリホスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH）に基づく］
- AAA617 の被ばく線量，PK，及び ECG の評価（サブスタディのみ）

試験方法

本試験は，1 種類以上の新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）及び 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，進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与の有効性及び安全性を BSC/BSoC 単独投与と比較し評価する，第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験である。本試験は，スクリーニング期（ランダム化前 4 週間），投与期，長期追跡調査期で構成された。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

スクリーニング期に，被験者の適格性を確認するため，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。^{68}Ga-PSMA-11 は，111～185 MBq（3～5 mCi）の用量で 10～20 秒かけて単回静脈内投与し，投与 50～100 分後に撮像した。中央読影者による評価で PSMA 陽性が確認され，かつ他のすべての適格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。治験担当医師はランダム化前に BSC/BSoC を選択した。ランダム化には以下の層別因子を用いた。

- LDH 値（≤ 260 IU/L，> 260 IU/L)
- 肝転移（有，無）
- 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，ランダム化後 28 日以内（ただし，^{68}Ga-PSMA-11 スキャンの実施後 6 日以内を除く）に治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）の投与を開始（Cycle 1 Day 1，以下 C1D1）した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（± 10%）を 6 週（± 1 週）に 1 回の頻度で最大 6 サイクル静脈内投与した。サイクル 4 の完了後，投与継続の基準を満たすと治験担当医師が判断し，かつ被験者が同意する場合には，2 サイクルの追加投与を可とした。BSC/BSoC 群の被験者では，ランダム化後いつでも治験薬（BSC/BSoC）の投与開始（C1D1）が可能であった。BSC/BSoC はいずれの群でも，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。BSC/BSoC として，エンザルタミド，アビラテロン等の 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。

EOT 来院を，AAA617 の最終投与日又は BSC/BSoC 投与終了の決定日のいずれか遅い日から約 30 日後，かつ本試験で併用禁止の抗腫瘍療法を後治療として開始する前に実施した。

長期追跡調査への参加に同意した被験者は，EOT 来院後に長期追跡調査期に移行した。長期追跡調査期は，EOT 来院後から最初の被験者が長期追跡調査に移行後 24 ヵ月又は 508 件の OS イベントが集積された時点（OS 最終解析の時点）のいずれか早い時点までとした。さらに，OS 最終解析後も長期追跡調査を継続し，生存状況及び安全性について調査した。この調査は別途実施される長期安全性追跡調査試験への組入れが可能となった時点，死亡，又は同意撤回のいずれか早い時点まで継続した。

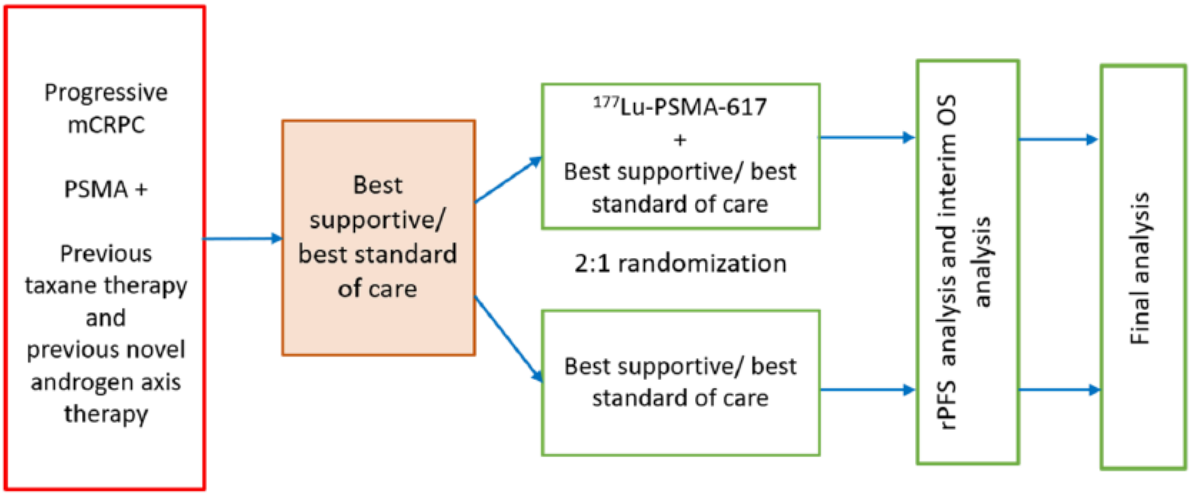
試験開始当初，主要評価項目は OS であり，rPFS は主要な副次評価項目であったが，米国及び欧州の規制当局と合意の上で治験実施計画書を改訂し（第 2 版），主要評価項目を rPFS 及び OS に変更した。これらは alternate primary endpoints であり，rPFS 又は OS のいずれかで群間に有意な差が認められた場合に，AAA617 + BSC/BSoC の治療効果が認められたと判断することとした。

さらに，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 主要解析の計画を変更し（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（PFS-FAS）を rPFS 主要解析の対象とすることとした。

本改訂に伴い，2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者で 364 件の rPFS イベントが観察された時点で rPFS 主要解析を実施し，この時点で OS 中間解析を実施する計画とした。また，508 件の OS イベントが認められた時点で OS 最終解析を実施する計画とした。実際には，OS 中間解析は実施せず，rPFS イベント 347 件（情報分数約 95%），OS イベント 530 件が集積した時点で，rPFS 主要解析及び OS 最終解析を実施した。

Figure 4-1　　試験デザイン（VISION 試験）



Source：PA-Figure 9-1

さらに，AAA617 の安全性をより詳細に評価するため，EMA の要請に基づき，ドイツの医療機関で非ランダム化コホート（AAA617 + BSC/BSoC 投与）を追加し，30 名を対象に AAA617 の被ばく線量，PK，尿中代謝物，及び ECG を評価するサブスタディを実施した。これら特定の評価項目以外，治験薬の投与，被験者の管理方法等はメインスタディと同一であった。メインスタディのランダム化被験者から得られた結果にバイアスがかかることを避けるため，サブスタディの被験者から得られたデータはメインスタディの主要及び副次評価項目の解析には含めず，別途記述統計量を算出した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：814 名（サブスタディの目標非ランダム化被験者数：約 30 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

進行性の mCRPC と確認され，1 種類以上の ARSI 及び 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り，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで中央判定により PSMA 陽性と確認された成人男性患者。

過去に投与されたタキサンを含むレジメンが 1 種類のみの被験者は，2 種類目のタキサンを含むレジメンによる治療が適応とならないと患者の担当医師が判断した場合に，組入れを可とした。PSMA 標的放射性リガンド療法（RLT）による治療歴のある患者，ランダム化前 6 ヵ月以内にストロンチウム 89，サマリウム 153，レニウム 186，レニウム 188，ラジウム 223，又は半身照射のいずれかの治療を受けた患者，又はランダム化前 28 日以内に何らかの全身抗腫瘍療法（化学療法，免疫療法，生物学的療法等）を受けた患者は除外した。

治験薬

[^{68}Ga]Ga-PSMA-11（^{68}Ga-PSMA-11）

[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（^{177}Lu-PSMA-617）

BSC/BSoC

評価項目

（1）有効性

本書で示した有効性評価項目を以下に示す。なお，サブスタディでは，期間の評価項目（rPFS, OS）の起点は治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）の投与開始日とした。また，腫瘍評価に関する評価項目（rPFS，ORR 及び DOR，DCR）は，実施医療機関の判定に基づいた。

1）主要評価項目

Alternate primary endpoints として設定し，以下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。

- rPFS：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と定義した。
- OS：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。

2）主要な副次評価項目

- ORR：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で，最良総合効果（BOR）が確定された完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）である被験者の割合と定義した。ベースライン時に評価可能病変を有する被験者を対象とした。また，奏効期間（DOR）は，BICR 判定で BOR が確定 CR 又は PR である被験者を対象に，奏効（CR 又は PR）が初めて認められた日から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と定義した。
- DCR：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で，BOR が確定された CR，PR，SD，又は Non-CR/Non-PD である被験者の割合と定義した。ベースライン時に評価可能病変を有する被験者を対象とした。
- 新たな SSE 発現までの期間（メインスタディのみ）：ランダム化日から新たな SSE（症候性病的骨折，脊髄圧迫，腫瘍に関連した整形外科的処置，骨痛緩和のための放射線療

法の必要性）の発現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と定義した。

（2）安全性

本書で示した安全性評価項目を以下に示す。

- 有害事象

（3）被ばく線量（サブスタディのみ）

- AAA617 の臓器吸収線量

（4）PK（サブスタディのみ）

- AAA617 の血液中 PK パラメータ及び尿中代謝物解析

（5）ECG（サブスタディのみ）

- AAA617 の ECG パラメータ

統計手法

（1）解析対象集団

メインスタディの解析対象集団の定義を以下に示す。サブスタディの解析対象集団の定義は，Table 4-7 の脚注に示す。

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化された全被験者。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る。
- PFS-FAS：2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された全被験者。実際に投与された治験薬にかからず，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る。
- 奏効評価可能解析対象集団：PFS-FAS のうち，ベースライン時に RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で評価可能病変（1 つ以上の標的又は非標的病変）を有する被験者。ランダム化された群に基づき解析した。ORR 及び DCR の解析対象集団である。
- FAS 安全性解析対象集団：FAS のうち，治験薬（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き解析した。
- PSMA-11 安全性解析対象集団：^{68}Ga-PSMA-11 を投与された全被験者。スクリーニングされたがランダム化されなかった被験者を含む。ランダム化された被験者は，ランダム化された群に基づき解析した。

（2）有効性

1）主要評価項目

主要評価項目は rPFS 及び OS であった。これらは alternate primary endpoints として設定し，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。

rPFS 主要解析は，2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者で 364 件の rPFS イベントが観察された時点で実施し，この時点で OS 中間解析を実施する計画とした。また，508 件の OS イベントが認められた時点で OS 最終解析を実施する計画とした。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 及び OS は，AAA617 + BSC/BSoC 群と BSC/BSoC 群で，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。帰無仮説は片側有意水準で検定した。

画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）

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と定義し，DCO 時点で rPFS イベントが認められなかった被験者は，最後の適切な腫瘍評価日で打切りとした。

rPFS 主要解析は PFS-FAS（2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者）を対象とした。AAA617 と BSC/BSoC の併用投与時の rPFS の中央値を帰無仮説では 4 ヵ月（ハザード比 = 1.00），対立仮説では 6 ヵ月（ハザード比 = 0.67）とし，rPFS イベントが 364 件認められた時点で有意水準を片側 0.004 として検出力 84%で仮説検定を行う計画とした。rPFS 主要解析の計画変更後も，ハザード比及び検出力は維持された。

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 99.2%信頼区間（CI）を群別に示した。各時点（3，6，及び 12 ヵ月後等）での画像診断に基づく無増悪生存率の Kaplan-Meier 推定値とその 99.2% CI を群別に示した。層別 log-rank 検定の片側 p 値を示した。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を用いた解析を実施し，rPFS のハザード比とその 99.2% CI を算出した。

全生存期間（OS）

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，DCO 時点で死亡が確認されなかった被験者は，最後の来院日又は最後の生存確認日で打切りとした。

OS 解析は FAS（2019 年 3 月 5 日より前にランダム化された被験者を含む）を対象とした。AAA617 と BSC/BSoC の併用投与時の OS の中央値を帰無仮説では 10 ヵ月（ハザード比 = 1.00），対立仮説では 13.7 ヵ月（ハザード比 = 0.7306）とし，OS 中間解析は rPFS 主要解析時に有意水準を片側 0.001 として，OS 最終解析は OS イベントが 508 件認められた時点で有意水準を片側 0.02～0.025 として仮説検定を行う計画とした。検出力は 90%以上であった。実際には，OS 中間解析は実施せず，rPFS イベント 347 件（情報分数約 95%），OS イベント 530 件が集積した時点で，rPFS 主要解析及び OS 最終解析を実施した。このため，OS 最終解析の有意水準は以下とした。

- rPFS が片側有意水準 0.004 未満を満たした場合，OS 最終解析の有意水準は片側 0.025 とした。
- rPFS が片側有意水準 0.004 未満を満たさなかった場合，OS 最終解析の有意水準は片側 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。各時点（6，12，及び 18 ヵ月後等）での生存率の Kaplan-Meier 推定値とその 95% CI を群別に示した。層別 log-rank 検定の片側 p 値を示した。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を用いた解析を実施し，OS のハザード比とその 95% CI を算出した。

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。

ORR 及び DCR は奏効評価可能解析対象集団を，新たな SSE 発現までの期間は PFS-FAS を対象として解析した。Hochberg の閉手順を用いて全体的な第 1 種の過誤率を制御し，主要評価項目（alternate primary endpoints）のいずれかが達成された場合に，適用可能な有意水準を用いてこれらの主要な副次評価項目を解析した（PA-9.7.6 項）。

（3）安全性

^{68}Ga-PSMA-11 に関する安全性の解析には PSMA-11 安全性解析対象集団を，ランダム化以降の安全性の解析には FAS 安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の標準化に際し，MedDRA Version 23.1（主要解析）及び Version 26.1（最終解析）を使用し，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。また，特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。

有害事象は，以下のとおり定義する治験薬投与下で発現した事象について，発現被験者数及び発現割合を算出し，投与群別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

- ^{68}Ga-PSMA-11 投与下で発現した有害事象：^{68}Ga-PSMA-11 投与日から ^{68}Ga-PSMA-11 投与 6 日後まで，かつ割り付けられた治験薬の初回投与（C1D1）前までに発現した有害事象。治験薬との関連ありと報告された有害事象については，^{68}Ga-PSMA-11 投与から 6 日間を超えたものの C1D1 前に発現した事象であれば，^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象として集計した。なお，治験薬との関連性は，^{68}Ga-PSMA-11 又は BSC/BSoC のいずれと関連するかは区別されなかった。
- ランダム化治療（AAA617 + BSC/BSoC，BSC/BSoC 単独）下で発現した有害事象：治験薬の初回投与日（C1D1）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

EOT 来院後の長期追跡調査期では，自発報告に基づき，有害事象の事象名及び重症度のみを収集した。長期追跡調査の継続期では，腎毒性，二次性悪性腫瘍に関する有害事象，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を収集した。調査期間は，AAA617 又は BSC/BSoC の投与中

止日のいずれか遅い日から，死亡日（入手可能な場合）又は長期追跡調査期間中の最後の連絡日までとした。

（4）被ばく線量（サブスタディのみ）

- サイクル 1 で得られた AAA617 の SPECT/CT 及びプラナー画像データ並びに血液中及び尿中放射能データより，OLINDA/EXM を用いて個体別の全身及び臓器吸収線量を算出した。個体別データより記述統計量を算出した。

（5）PK（サブスタディのみ）

- サイクル 1 で得られた AAA617 の血液中放射能濃度を ng/mL に換算したのち，ノンコンパートメント解析を用いて PK パラメータを算出した。個体別データより記述統計量を算出した。

（6）ECG（サブスタディのみ）

- サイクル 1 の QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）について，評価時点ごとに記述統計量を算出した。また，線形混合効果モデルを用いて，血液中 AAA617 濃度と ΔQTcF の関係を検討した。

試験成績

^{68}Ga-PSMA-11 は，メインスタディの安全性の結果について，主要解析（DCO：2021 年 1 月 27 日）のデータを提示した。サブスタディの安全性の結果は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

AAA617 は，特記しない限り，各項目について以下の解析のデータを提示した。

Table 4-1　　AAA617 の結果（VISION 試験）

	主要解析（DCO：2021 年 1 月 27 日）	最終解析（DCO：2023 年 12 月 14 日）
メインスタディ		
有効性	○	—
安全性	—	○ [a)]
サブスタディ		
有効性	—	○
安全性	—	○
被ばく線量，PK，ECG	○	—

a) AAA617 の投与中止に至った有害事象，減量又は休薬に至った有害事象は，主要解析の結果に基づき記載した。

4.1.1.1.1 メインスタディの試験成績

被験者の内訳

メインスタディでは，1179 名がスクリーニングされ，1003 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを受けた。スキャン結果の内訳は，読影基準に基づき適格と判定された被験者（PSMA 陽性）869 名，不適格と判定された被験者（PSMA 陰性）126 名，不明 8 名であった。PSMA 陽性が確認され，かつその他の適格性が確認された 831 名（AAA617 + BSC/BSoC 群 551 名，BSC/BSoC 群 280 名，以下同順）がランダム化された。このうち，581 名（385 名，196 名）が PFS-FAS 集団となる 2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者であった。誤ってランダム化された 3 名を除く全員が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで PSMA 陽性であった（PA-Figure 10-1，Table 14.1.1，Table 14.1.4.1，Table 14.1.4，Table 14.1.5.3，Table 14.1.5.4）。

AAA617 + BSC/BSoC 群（551 名）で，96.7%（533 名）が割り付けられた治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）を 1 回以上投与され，BSC/BSoC のみを投与された 4 名を除く 96.0%（529 名）が AAA617 を 1 回以上投与された。AAA617 未投与の理由は，ランダム化時及び AAA617 投与開始前の有害事象（6 名，1.1%）が最も多かった。BSC/BSoC 群（280 名）では，71.8%（201 名）が割り付けられた治験薬（BSC/BSoC）を 1 回以上投与された。BSC/BSoC 群で治験薬を投与されなかった被験者の割合が高く，その主な原因は，AAA617 + BSC/BSoC 群にランダム化されず AAA617 投与を受けられないことから，試験開始後早期に治験薬投与への同意を撤回した被験者の割合が BSC/BSoC 群で高かったためであった（46 名，16.4%）。

rPFS 主要解析の DCO 時点で，AAA617 + BSC/BSoC 群の 50.6%（279 名）が AAA617 投与を中止しており，主な中止理由は，疾患進行（23.0%），有害事象（9.8%），及び臨床的ベネフィットが得られなくなった（6.5%）であった。BSC/BSoC は，AAA617 + BSC/BSoC 群の 87.8%（484 名）及び BSC/BSoC 群の 70.0%（196 名）が投与を中止していた。BSC/BSoC の主な中止理由は，疾患進行（AAA617 + BSC/BSoC 群 40.7%，BSC/BSoC 群 26.1%，以下同順），臨床的ベネフィットが得られなくなった（13.1%，17.9%），及び治験薬投与への同意撤回（9.3%，12.9%）であった。

rPFS 主要解析の DCO 時点で，AAA617 + BSC/BSoC 群の 65.7%（362 名），BSC/BSoC 群の 80.4%（225 名）が試験を中止していた。主な中止理由は，死亡（59.7%，59.6%），同意撤回（5.3%，18.9%）であった（PA-Figure 10-1，Table 14.1.1，Table 14.1.4.1，Table 14.1.4，Table 14.1.5.3，Table 14.1.5.4）。

試験終了時に，両群で BSC/BSoC を投与された全員（533 名，201 名）が BSC/BSoC 投与を中止していた。BSC/BSoC の主な中止理由は，疾患進行（43.4%，26.4%），臨床的ベネフィットが得られなくなった（13.8%，18.2%），及び治験薬投与への同意撤回（9.4%，13.2%）であった（FA-Table 14.1.4）。

試験終了時に，AAA617 + BSC/BSoC 群の 523 名（94.9%），BSC/BSoC 群の 274 名（97.9%）が試験を中止していた。主な中止理由は，死亡（82.9%，71.8%），同意撤回（7.3%，22.5%）であった（FA-Table 14.1.4）。

解析対象集団

解析対象集団を Table 4-2 に示す。なお，FAS 安全性解析対象集団の BSC/BSoC only の 205 名には AAA617 + BSC/BSoC 群にランダム化されたが BSC/BSoC のみを投与された 4 名が含まれ，安全性の解析ではこの 205 名を BSC/BSoC 群とした。各解析対象集団の定義は統計手法の項に示す。

Table 4-2　　解析対象集団（VISION 試験，スクリーニングされた全被験者）

	Not enrolled [a)] N = 348 n (%)	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC N = 551 n (%)	BSC/BSoC only N = 280 n (%)	Overall N = 1179 n (%)
PSMA-11 安全性解析対象集団	172 (49.4)	551 (100)	280 (100)	1003 (85.1)
最大の解析対象集団（FAS）		551 (100)	280 (100)	831 (70.5)
PFS 最大の解析対象集団（PFS-FAS）		385 (69.9)	196 (70.0)	581 (49.3)
奏効評価可能解析対象集団		319 (57.9)	120 (42.9)	439 (37.2)
FAS 安全性解析対象集団 [b)]		529 (96.0)	205 (73.2)	734 (62.3)

Source: PA-Table 14.1.3
a) Patients who were not randomized to the study.
b) For the FAS safety analysis set, the patients were included in the treatment arm corresponding to the actual treatment received (e.g. BSC/BSoC only if they were randomized to ^{177}Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC but received only BSC/BSoC).

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

^{68}Ga-PSMA-11 を投与された被験者

PSMA-11 安全性解析対象集団の 1003 名で，人口統計学的特性及び疾患特性は，ランダム化された被験者とランダム化されなかった被験者の間で類似していた。年齢の中央値（範囲）は 70.0（40～94）歳であり，大部分（75.0%）の被験者が 65 歳以上であった。人種は，白人が 86.5%，黒人又はアフリカ系米国人が 6.6%，アジア人が 2.4%であった。疾患特性は，mCRPC 患者で想定されるものであった（PA-Table 14.1.7.4，Table 14.1.8.4）。

ランダム化された被験者

FAS の 831 名で，人口統計学的特性及び疾患特性は群間で均衡していた。PFS-FAS の 581 名及び奏効評価可能解析対象集団の 439 名でもこれらの特性は群間で概ね均衡しており，FAS での特性と類似していた（PA-Table 14.1.7.1，Table 14.1.7.2，Table 14.1.7.5，Table 14.1.8.1，Table 14.1.8.2，Table 14.1.8.5，Table 14.1.13.1，Table 14.1.13.2，Table 14.1.13.4）。

FAS の年齢の中央値（範囲）は 71.0（40～94）歳であり，大部分（75.3%）の被験者が 65 歳以上であった。人種は，白人が 86.8%，黒人又はアフリカ系米国人が 6.6%，アジア人が 2.4%であった。ECOG PS は，大部分（92.4%）が「0～1」であり，残る 7.6%が「2」であった（PA-Table 14.1.7.1）。

全体で，初回診断からの期間の平均値（SD，以下同様）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。ベースラインの PSA 値は 321.8（774.6）ng/mL，ALP 値は 152.6（178.5）IU/L，LDH 値は 290.1（276.6）IU/L であった。過去に受けた全身抗腫瘍療法のレジメン数の平均値は 5.3 であり，大部分（79.1%）の被験者で 4 レジメン以上の治療歴があった。過去に受けたタキサンを含むレジメンの数は，1 レジメンが 57.9%，2 レジメンが 41.2%，3 レジメン以上が 1.0%であった。薬剤別では，97.1%がドセタキセル，38.0%がカバジタキセルによる治療歴があった。過去に受けた ARSI を含むレジメンの数は，1 レジメンが 51.3%，2 レジメンが 41.0%，3 レジメン以上が 7.7%であった。薬剤別では，74.2%がアビラテロン，72.3%がエンザルタミド，2.2%がアパルタミド，1.1%がダロルタミドによる治療歴があった（PA-Table 14.1.8.1，Table 14.1.13.1）。

有効性の結果

ランダム化治療（AAA617 + BSC/BSoC，BSC/BSoC 単独）の有効性

（1）主要評価項目

Alternate primary endpoints として設定した 2 つの主要評価項目で，いずれも AAA617 + BSC/BSoC 群の BSC/BSoC 群に対する優越性が示され，本試験の主要目的は達成された。

1）画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）

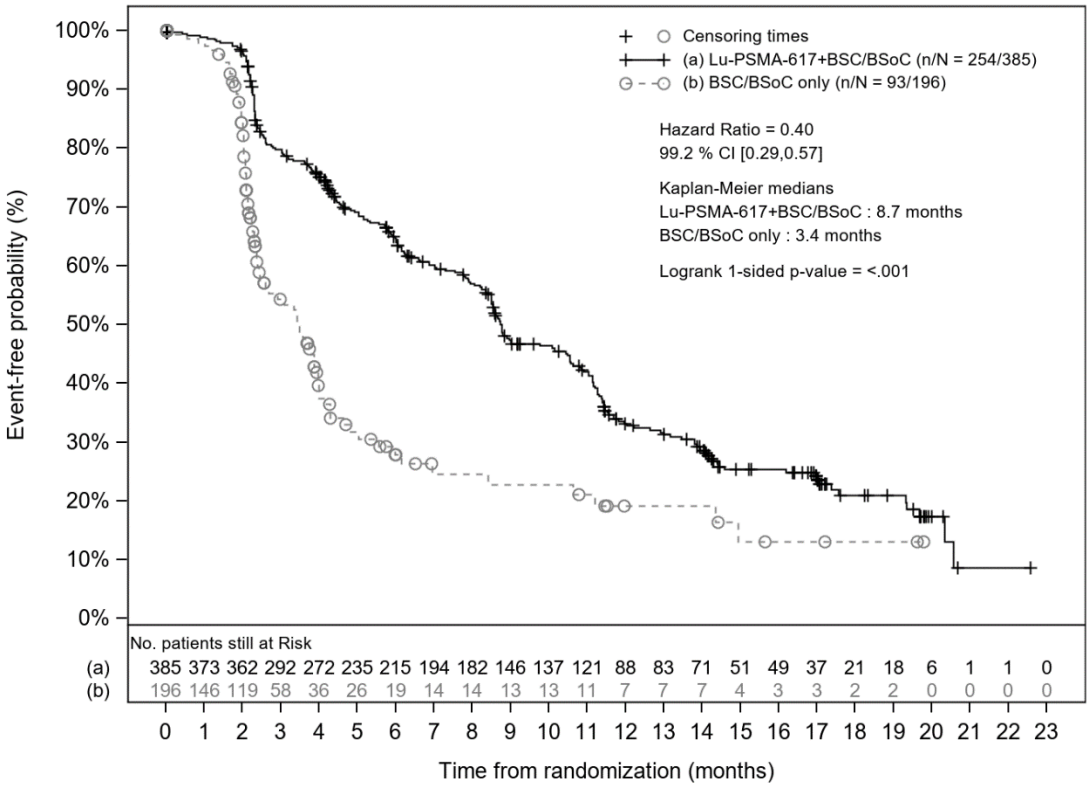
PFS-FAS（AAA617 + BSC/BSoC 群 385 名，BSC/BSoC 群 196 名）を対象とした解析で，AAA617 + BSC/BSoC 群は BSC/BSoC 群と比較して rPFS を有意に延長した（片側 $p < 0.001$，層別 log-rank 検定，片側有意水準 = 0.004）。

rPFS イベント数は AAA617 + BSC/BSoC 群で 254 件（66.0%，254 件 / 385 名），BSC/BSoC 群で 93 件（47.4%，93 件 / 196 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した rPFS の中央値（99.2% CI）は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 8.7（7.9，10.8）ヵ月，BSC/BSoC 群で 3.4（2.4, 4.0）ヵ月であり，AAA617 + BSC/BSoC 群で 5.3 ヵ月延長した。6 ヵ月時点の画像診断に基づく無増悪生存率の推定値（99.2% CI）は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 64.6%（57.5，70.9），BSC/BSoC 群で 27.8%（16.7, 40.1）であった。

層別 Cox モデルで推定した AAA617 + BSC/BSoC 群の BSC/BSoC 群に対するハザード比（99.2% CI）は 0.40（0.29，0.57）であり，AAA617 + BSC/BSoC 投与は rPFS イベント（画像診断による進行，死亡）の発現リスクを 60%低下させた。

rPFS の追跡期間の中央値は群間で異なっていた（AAA617 + BSC/BSoC 群 16.4 ヵ月，BSC/BSoC 群 3.9 ヵ月）（PA-Table 14.2.2.1）。

Figure 4-2　Kaplan-Meier 法で推定した BICR 判定に基づく rPFS 曲線（VISION 試験，PFS-FAS，主要解析）



Source: PA-Figure 14.2.2.1
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.

2）全生存期間（OS）

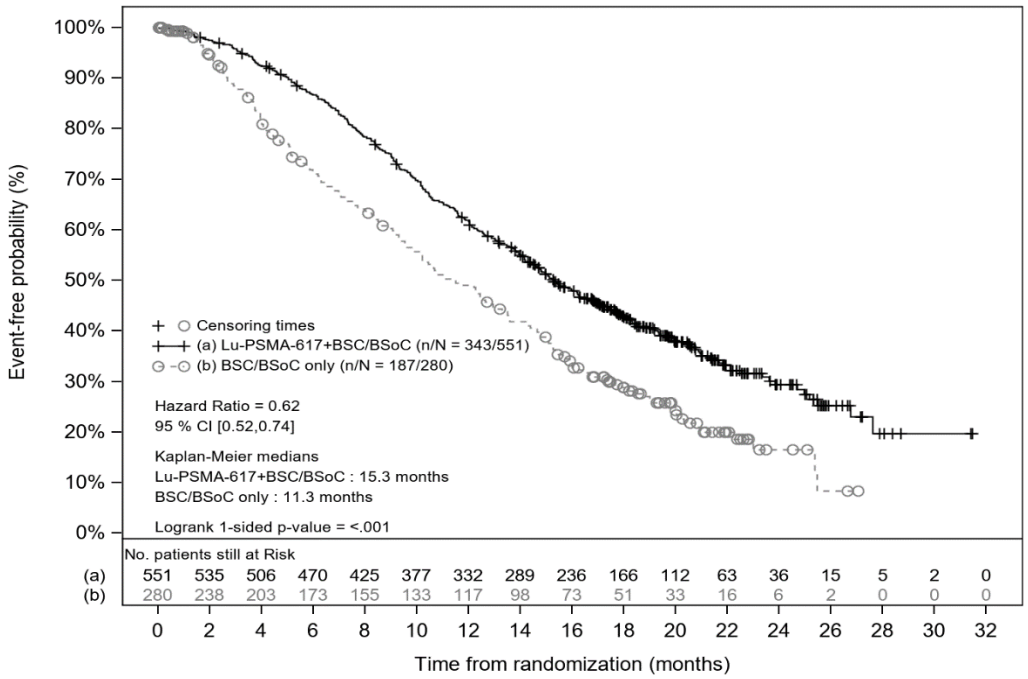
FAS（AAA617 + BSC/BSoC 群 551 名，BSC/BSoC 群 280 名）を対象とした解析で，AAA617 + BSC/BSoC 群は BSC/BSoC 群と比較して OS を有意に延長した（片側 $p < 0.001$，層別 log-rank 検定，片側有意水準 = 0.025）。

OS イベント数は AAA617 + BSC/BSoC 群で 343 件（62.3%，343 件 / 551 名），BSC/BSoC 群で 187 件（66.8%，187 件 / 280 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 15.3（14.2，16.9）ヵ月，BSC/BSoC 群で 11.3（9.8，13.5）ヵ月であり，AAA617 + BSC/BSoC 群で 4.0 ヵ月延長した。12 ヵ月時点の推定生存率（95% CI）は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 61.7%（57.5，65.6），BSC/BSoC 群で 49.0%（42.6，55.1）であった。

層別 Cox モデルで推定した AAA617 + BSC/BSoC 群の BSC/BSoC 群に対するハザード比（95% CI）は 0.62（0.52，0.74）であり，AAA617 + BSC/BSoC 投与は死亡の発現リスクを 38%低下させた。

OS の追跡期間の中央値は群間で類似していた（AAA617 + BSC/BSoC 群 20.3 ヵ月，BSC/BSoC 群 19.8 ヵ月）（PA-Table 14.2.1.1）。

Figure 4-3　　Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（VISION 試験，FAS，主要解析）



Source: PA-Figure 14.2.1.1.1
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.

（2）主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間に対しては，主要評価項目である rPFS 及び OS のいずれも統計学的な有意差が示されたため，両側有意水準 0.05 で Hochberg の閉手順を用いた検定を実施した。3 つの主要な副次評価項目の中で最大の p 値が 0.05 を下回ったため，Hochberg の閉手順検定の考え方に基づき，いずれの評価項目でも AAA617 + BSC/BSoC 群と BSC/BSoC 群の間で統計学的な有意差が示され，本試験の主要な副次目的は達成された（PA-Table 14.2.4.3）。

1）奏効率（ORR）

奏効評価可能解析対象集団（AAA617 + BSC/BSoC 群 319 名，BSC/BSoC 群 120 名）を対象とした解析で，AAA617 + BSC/BSoC 群は BSC/BSoC 群と比較して ORR を有意に改善した（両側 $p < 0.001$，層別 Wald カイ二乗検定）。ORR は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 29.8%（95/319 名），BSC/BSoC 群で 1.7%（2/120 名）であった（オッズ比：24.99，95% CI：6.05，103.24）。また，AAA617 + BSC/BSoC 群の奏効（確定 CR 又は PR）が得られた被験者で奏効は持続的であり，Kaplan-Meier 法で推定した奏効期間（DOR）の中央値（95% CI）は 9.8（9.1，11.7）ヵ月であっ

た。BSC/BSoC 群では，奏効が得られた 2 名中 1 名で画像診断による進行が認められ，その 1 名の DOR は 10.6 ヵ月であった（PA-Table 14.2.3.1）。

2）病勢コントロール率（DCR）

奏効評価可能解析対象集団を対象とした解析で，AAA617 + BSC/BSoC 群は BSC/BSoC 群と比較して DCR を有意に改善した（両側 $p < 0.001$，層別 Wald カイ二乗検定）。DCR は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 89.0%（284/319 名），BSC/BSoC 群で 66.7%（80/120 名）であった（オッズ比：5.79，95% CI：3.18，10.55）（PA-Table 14.2.3.1）。

3）新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間

PFS-FAS（AAA617 + BSC/BSoC 群 385 名，BSC/BSoC 群 196 名）を対象とした解析で，AAA617 + BSC/BSoC 群は BSC/BSoC 群と比較して新たな SSE 発現までの期間を有意に改善した（両側 $p < 0.001$，層別 log-rank 検定）。

Kaplan-Meier 法で推定した新たな SSE 発現までの期間の中央値（95% CI）は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 11.5（10.3，13.2）ヵ月，BSC/BSoC 群で 6.8（5.2，8.5）ヵ月であり，AAA617 + BSC/BSoC 群で 4.7 ヵ月延長した。

層別 Cox モデルで推定した AAA617 + BSC/BSoC 群の BSC/BSoC 群に対するハザード比（95% CI）は 0.50（0.40，0.62）であり，AAA617 + BSC/BSoC は SSE イベント（SSE，死亡）の発現リスクを 50%低下させた（PA-Table 14.2.4.1）。

安全性の結果

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性は，PSMA-11 安全性解析対象集団の 1003 名を対象に評価した。

（1）^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況

^{68}Ga-PSMA-11 は，111～185 MBq（3～5 mCi）の用量で単回静脈内投与する計画であった。

スクリーニング期に単回投与された ^{68}Ga-PSMA-11 の減衰補正後の投与量の平均は 167.1 MBq（4.5 mCi）［範囲：92.8～287.5 MBq（2.5～7.8 mCi）］，体重換算の減衰補正後の投与量の平均（SD）は 2.0（0.4） MBq/kg（範囲：0.9～3.7 MBq/kg）であった（PA-Table 14.3.5.1.1）。

（2）有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 投与下で発現した有害事象の概要を Table 4-3 に示す。

Table 4-3　^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象の概要（VISION 試験，PSMA-11 安全性解析対象集団）

	Overall N = 1003 n (%)
有害事象	122 (12.2)
重篤な有害事象	16 (1.6)
Grade 3 以上の有害事象	21 (2.1)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	55 (5.5)

	Overall N = 1003 n (%)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	1 (0.1)
治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象	4 (0.4)
死亡に至った有害事象	3 (0.3)

Source: PA-Table 14.3.1.1

^{68}Ga-PSMA-11 Treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE within 6 days of ^{68}Ga-PSMA-11 dosing or any treatment related AE > 6 days from ^{68}Ga-PSMA-11 dosing as long as prior to first dose of randomized treatment. Relatedness was not distinguished between ^{68}Ga-PSMA-11 and BSC/BSoC.
A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

1）有害事象

有害事象の発現割合は 12.2%であった。発現割合が最も高かった事象は疲労（1.2%）であり，その他の事象はいずれも 1%未満での発現であった（Table 4-4）。

Table 4-4　^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象の発現被験者数・発現割合（0.5%以上に発現）（VISION 試験，PSMA-11 安全性解析対象集団）

	Overall N = 1003	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	122 (12.2)	21 (2.1)
疲労	12 (1.2)	1 (0.1)
無力症	9 (0.9)	0
背部痛	8 (0.8)	0
悪心	8 (0.8)	0
貧血	7 (0.7)	0
リンパ球減少症	6 (0.6)	2 (0.2)
末梢性浮腫	6 (0.6)	0
便秘	5 (0.5)	0
食欲減退	5 (0.5)	0
嘔吐	5 (0.5)	0

Source: PA-Table 14.3.1.6.2

Numbers (n) represent counts of patients.
^{68}Ga-PSMA-11 Treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE within 6 days of ^{68}Ga-PSMA-11 dosing or any treatment related AE > 6 days from ^{68}Ga-PSMA-11 dosing as long as prior to first dose of randomized treatment. Relatedness was not distinguished between ^{68}Ga-PSMA-11 and BSC/BSoC.
A patients with multiple severity grades for a PT is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted in descending frequency of 'All Grades' column, as reported in the 'Overall' column.
Coded using MedDRA version 23.1, CTCAE version 5.0.

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬（^{68}Ga-PSMA-11 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5.5%（55/1003 名）であった。発現割合が 1%超の事象はなく，発現割合が最も高かった事象は疲労（1.0%，10 名）であった（PA-Table 14.3.1.6.4）。

3）重症度別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 2.1%（21/1003 名）であった。Grade 3 の事象が 1.8%（18 名），Grade 5 の事象が 0.3%（3 名）に発現した（PA-Table 14.3.1.2.1）。

治験薬との関連ありと判断された有害事象は，大部分が軽度（Grade 1 又は 2）であり，Grade 4 又は 5 の事象はなかった。Grade 3 の事象が 4 名（0.4%）に発現した。発現した事象は，リンパ球減少症（2 名），低ナトリウム血症及び高血圧（各 1 名）であった（PA-Table 14.3.1.4.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性の評価期間中（投与 6 日後まで）に，死亡に至った有害事象が 3 名（0.3%）に発現した。発現した事象は，心肺停止（1 名），左室機能不全（1 名），硬膜下血腫（1 名）であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された（PA-Table 14.3.1.6.6，Listing 16.2.7.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は 1.6%（16/1003 名）であった。脊髄圧迫が 2 名（0.2%）に発現し，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。既述のとおり，3 名（心肺停止，左室機能不全，硬膜下出血）は死亡に至った。

治験薬との関連ありと判断された事象は低ナトリウム血症であり，本事象は治験担当医師により BSC/BSoC のエンザルタミドと関連あり，^{68}Ga-PSMA-11 と関連なしと判断された。

死亡以外の重篤な有害事象について，腹水（1 件）は未回復，頭蓋内圧上昇（1 件）は後遺症を伴うものの回復，その他の事象はいずれも回復した（PA-Table 14.3.1.3.1，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.6.3，Table 14.3.1.6.5，14.3.3 項，Listing 16.2.7.2）。

（4）重要な有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 は，前立腺癌患者での PSMA の発現を確認する単回投与の診断薬であるため，治験薬の投与中止，休薬，又は用量調節に至った有害事象は収集しなかった。

^{68}Ga-PSMA-11 の投与中止に至った有害事象は収集されなかったものの，以下に示す ^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象の発現により，2 名の被験者がランダム化されなかった（PA-12.1.1.1 項）。

- 重篤かつ Grade 3 の疼痛：本事象は発現から 13 日後に回復し，治験薬と関連なしと判断された。
- 重篤かつ Grade 3 の二血球減少症：本事象は発現から 11 日後に回復し，治験薬と関連なしと判断された。

ランダム化治療（AAA617 + BSC/BSoC，BSC/BSoC 単独）下での安全性

ランダム化治療下での安全性は，FAS 安全性解析対象集団（AAA617 + BSC/BSoC 群 529 名，BSC/BSoC 群 205 名）を対象に評価した。

（1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間の中央値（範囲，以下同様）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（FA-Table 14.3.5.2.1）。

AAA617 + BSC/BSoC 群で，AAA617 の曝露期間は 6.90（0.3～10.2）ヵ月であった。AAA617 の投与回数は，46.5%（246/529 名）が最大回数である 6 回を投与され，67.7%（358/529 名）が 4 回（最小推奨回数）以上を投与された。AAA617 の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は 5.5（1.2）GBq/month，累積投与量の平均値（SD）は 33.4（12.8）GBq であった（PA-Table 14.3.5.2.1.1，Table 14.3.5.5.1）。

BSC/BSoC の曝露期間は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 7.56（0.3～36.5）ヵ月，BSC/BSoC 群で 2.07（0.0～34.0）であった。BSC/BSoC として ARSI を投与された被験者の割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群より低かった（52.6%，67.8%）。薬剤別では，エンザルタミド（29.7%，42.9%），アビラテロン（25.0%，35.1%），アパルタミド（1.9%，0.5%），及びダロルタミド（0.4%，0.5%）の順に多かった（FA-Table 14.3.5.2.1.2，Table 14.3.5.6.7）。

（2）有害事象

ランダム化治療下で発現した有害事象の概要を Table 4-5 に示す。

Table 4-5　ランダム化治療下の有害事象の概要（VISION 試験，FAS 安全性解析対象集団）

Category	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC N = 529 n (%)	BSC/BSoC only N = 205 n (%)
有害事象	518 (97.9)	170 (82.9)
重篤な有害事象	195 (36.9)	58 (28.3)
Grade 3 以上の有害事象	284 (53.7)	79 (38.5)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	451 (85.3)	59 (28.8)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	51 (9.6)	5 (2.4)
治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象	152 (28.7)	8 (3.9)
^{177}Lu-PSMA-617 の減量に至った有害事象	30 (5.7)	0
BSC/BSoC の減量に至った有害事象	17 (3.2)	7 (3.4)
^{177}Lu-PSMA-617 の休薬に至った有害事象	85 (16.1)	2 (1.0) [a)]
BSC/BSoC の休薬に至った有害事象	50 (9.5)	14 (6.8)
^{177}Lu-PSMA-617 の投与中止に至った有害事象	63 (11.9)	1 (0.5) [a)]
BSC/BSoC の投与中止に至った有害事象	47 (8.9)	16 (7.8)
死亡に至った有害事象	19 (3.6)	6 (2.9)

Source: FA-Table 14.3.2.1

Randomized treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred 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.
A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC) as assessed by the investigator.
a) Four patients randomized to ^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC arm received BSC/BSoC only, and therefore contribute to the FAS safety analysis set of the BSC/BSoC arm.
Coded using MedDRA version 26.1 and NCI CTCAE version 5.0.

1）有害事象

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 97.9%，BSC/BSoC 群 82.9%，以下同順）。AAA617 + BSC/BSoC 群で発現割合が最も高かった事象は疲労（43.3%，22.9%）で，次いで，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，発現割合が最も高かった事象は疲労であった。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，貧血のほか，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（Table 4-6）。

Table 4-6　ランダム化治療下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの群で 10%以上に発現）（VISION 試験，FAS 安全性解析対象集団）

	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC N = 529		BSC/BSoC only N = 205	
PT	All grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	518 (97.9)	284 (53.7)	170 (82.9)	79 (38.5)
疲労	229 (43.3)	31 (5.9)	47 (22.9)	3 (1.5)
口内乾燥	205 (38.8)	0	1 (0.5)	0
悪心	189 (35.7)	7 (1.3)	34 (16.6)	1 (0.5)
貧血	169 (31.9)	68 (12.9)	27 (13.2)	10 (4.9)
背部痛	125 (23.6)	19 (3.6)	31 (15.1)	8 (3.9)
関節痛	118 (22.3)	6 (1.1)	26 (12.7)	1 (0.5)
食欲減退	113 (21.4)	10 (1.9)	30 (14.6)	1 (0.5)
便秘	107 (20.2)	6 (1.1)	23 (11.2)	1 (0.5)
下痢	101 (19.1)	4 (0.8)	6 (2.9)	1 (0.5)
嘔吐	100 (18.9)	5 (0.9)	13 (6.3)	1 (0.5)
血小板減少症	91 (17.2)	42 (7.9)	9 (4.4)	2 (1.0)
リンパ球減少症	75 (14.2)	41 (7.8)	8 (3.9)	1 (0.5)
白血球減少症	66 (12.5)	13 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
尿路感染	60 (11.3)	20 (3.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
骨痛	58 (11.0)	13 (2.5)	17 (8.3)	5 (2.4)
体重減少	58 (11.0)	2 (0.4)	20 (9.8)	1 (0.5)
呼吸困難	54 (10.2)	8 (1.5)	20 (9.8)	3 (1.5)

Source: FA-Table 14.3.2.13.2

A patient with multiple grades for a preferred term is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted in descending frequency of 'All Grades' column, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.
Coded using MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0.

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

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%（451/529 名），BSC/BSoC 群 28.8%（59/205 名），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（FA-Table 14.3.2.13.4）。

3）重症度別の有害事象

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%（284/529 名），BSC/BSoC 群 38.5%（79/205 名），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（FA-Table 14.3.2.13.2）。

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 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった［28.7%（152/529 名），3.9%（8/205 名）］。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（FA-Table 14.3.2.13.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

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%（45 名），BSC/BSoC 群 6.8%（14 名）］であった（FA-Table 14.3.14.2）。

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 名での発現であった。

治験薬との関連ありと判断された死亡が 5 名で報告された。死亡に至った事象は，汎血球減少症が 2 名，骨髄機能不全，硬膜下血腫，頭蓋内出血が各 1 名であり，いずれも AAA617 + BSC/BSoC 群で報告された（FA-Table 14.3.2.13.12，Table 14.3.2.3.8）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 36.9%（195/529 名），BSC/BSoC 群で 28.3%（58/205 名）であった。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のみ

で，BSC/BSoC 群で 5.4%（11 名）（AAA617 + BSC/BSoC 群は 1.1%，6 名）に発現した（FA-Table 14.3.2.13.3）。

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。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（FA-Table 14.3.2.13.5）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

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%，15 名）で，次いで，白血球減少症（1.3%，7 名），好中球減少症（0.8%，4 名），汎血球減少症（0.6%，3 名）であり，いずれも骨髄抑制に関連する事象であった。その他の事象はいずれも 0.5%以下（2 名以下）での発現であった（PA-Table 14.3.2.13.10）。

BSC/BSoC の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群で 8.9%（47/529 名），BSC/BSoC 群で 7.8%（16/205 名）であった。脊髄圧迫が BSC/BSoC 群の 3 名（1.5%）（AAA617 + BSC/BSoC 群は 0 名）に発現し，その他の事象はいずれの群でも 1%以下での発現であった（FA-Table 14.3.2.13.11）。

2）休薬又は減量に至った有害事象

AAA617 の休薬に至った有害事象（事象発現により予定されていた投与を実施できなかった場合を含む）の発現割合は 16.1%（85/529 名），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。発現割合が高かった事象は貧血（休薬 5.1%，減量 1.3%，以下同順）及び血小板減少症（3.6%，1.9%）であった。その他の事象はいずれも休薬及び減量ともに 2%未満での発現であった（PA-Table 14.3.2.13.6，Table 14.3.2.13.8）。

BSC/BSoC の休薬に至った有害事象の発現割合は AAA617 + BSC/BSoC 群で 9.5%（50/529 名），BSC/BSoC 群で 6.8%（14/205 名）（以下同順），減量に至った有害事象の発現割合は 3.2%（17/529 名），3.4%（7/205 名）であった。休薬及び減量ともにいずれの事象も 2%未満での発現であった（FA-Table 14.3.2.13.7，Table 14.3.2.13.9）。

（5）長期追跡調査期の安全性

FAS 安全性解析対象集団で長期追跡調査期に移行した被験者での，追跡調査期間の中央値（範囲）は 10.86（0.39～54.97）ヵ月であった（FA-12.1.3 項）。

有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，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。発現割合は，すべての事象が AAA617 + BSC/BSoC 群 28.4%（150/529

名），BSC/BSoC 群 27.3%（56/205 名）であり（以下同順），Grade 3 以上の事象が 13.4%（71/529 名），15.6%（32/205 名）であった（FA-Table 14.3.3.3.2）。

死亡に至った有害事象の発現割合は，AAA617 + BSC/BSoC 群 2.1%（11/529 名），BSC/BSoC 群 3.4%（7/205 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は，AAA617 + BSC/BSoC 群の安楽死（2 名，0.4%）及び BSC/BSoC 群の呼吸不全（2 名，1.0%）であった。その他の事象は各群で 1 名以下での発現であった（FA-Table 14.3.3.3.3）。

長期追跡調査のデータから，AAA617 の長期安全性に関し，遅発性の毒性等の新たな安全性の懸念を示す所見は認められなかった。

4.1.1.1.2 サブスタディの試験成績

サブスタディでは，ドイツの医療機関から参加した非ランダム化コホート（AAA617 + BSC/BSoC 投与）30 名を対象に評価した。本書では，AAA617 投与時の有効性，安全性，被ばく線量，PK，及び ECG の結果を示す。^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性の結果は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

被験者の内訳

サブスタディでは，39 名がスクリーニングされ，37 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを受け，30 名が非ランダム化コホート（AAA617 + BSC/BSoC 投与）に組み入れられた。30 名全員が AAA617 及び BSC/BSoC を 1 回以上投与された（FA-Table 14.1.1s，Table 14.1.4s）。

このうち，66.7%（20 名）が AAA617 投与を中止し，主な中止理由は，疾患進行（23.3%，7 名），治験担当医師の判断（13.3%，4 名），有害事象（10.0%，3 名）であった。また，30 名全員が BSC/BSoC 投与を中止し，主な中止理由は，その他（36.7%，11 名），疾患進行（30.0%，9 名），死亡（16.7%，5 名）であった。

86.7%（26 名）の被験者が試験を中止した。主な中止理由は，死亡（70.0%，21 名），同意撤回（10.0%，3 名）であった（FA-Table 14.1.4s）。

解析対象集団

解析対象集団を Table 4-7 に示す。

Table 4-7　　解析対象集団（VISION サブスタディ，スクリーニングされた全被験者）

	Not enrolled (N = 9) n (%)	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC (N = 30) n (%)	Overall (N = 39) n (%)
PSMA-11 サブスタディ安全性解析対象集団	7 (77.8)	30 (100)	37 (94.9)
サブスタディ安全性解析対象集団		30 (100)	30 (76.9)
サブスタディ有効性解析対象集団		30 (100)	30 (76.9)
サブスタディ奏効評価可能解析対象集団		27 (90.0)	27 (69.2)

Source: FA-Table 14.1.3s
Not enrolled: Patients that were not enrolled to the sub-study.
PSMA-11 サブスタディ安全性解析対象集団：サブスタディで，^{68}Ga-PSMA-11 を投与された全被験者。スクリーニングされたがサブスタディに組み入れられなかった被験者を含む。
サブスタディ安全性解析対象集団：サブスタディで，治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）を 1 回以上投与された全被験者。
サブスタディ有効性解析対象集団：サブスタディで，治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）を 1 回以上投与された全被験者。
サブスタディ奏効評価可能解析対象集団：サブスタディ有効性解析対象集団のうち，ベースライン時に RECIST v1.1 に基づく実施医療機関の判定で評価可能病変（1 つ以上の標的又は非標的病変）を有する被験者。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

サブスタディに組み入れられた被験者

サブスタディ安全性解析対象集団の 30 名の年齢の中央値（範囲）は 67.0（52～80）歳であり，6 割の被験者が 65 歳以上であった。人種は全員白人であった。ECOG PS は，大部分（96.7%）が「0～1」であり，残る 3.3%が「2」であった（FA-Table 14.1.7.1s）。

初回診断からの期間の平均値（SD，以下同様）は 6.74（4.448）年であった。ベースライン時に約 6 割が標的病変を有し，1 割が肝転移を有していた。ベースラインの PSA 値は 140.9（269.23） ng/mL，ALP 値は 164.1（178.00）IU/L，LDH 値は 437.5（725.96）IU/L であった。過去に受けた全身抗腫瘍療法のレジメン数の平均値は 4.2 であり，約 6 割の被験者で 4 レジメン以上の治療歴があった。過去に受けたタキサンを含むレジメンの数は，1 レジメンが 56.7%，2 レジメンが 43.3%であった。薬剤別では，96.7%がドセタキセル，40.0%がカバジタキセルによる治療歴があった。過去に受けた ARSI を含むレジメンの数は，1 レジメンが 33.3%，2 レジメンが 60.0%，3 レジメン以上が 6.7%であった。薬剤別では，90.0%がアビラテロン，73.3%がエンザルタミド，3.3%がアパルタミドによる治療歴があった（FA-Table 14.1.8.1s，Table 14.1.13.1s）。

有効性の結果

AAA617 + BSC/BSoC 投与の有効性

（1）画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）（実施医療機関の判定に基づく）

サブスタディ有効性解析対象集団（30 名）を対象とした解析で，rPFS イベント数は 16 件であった。Kaplan-Meier 法で推定した rPFS の中央値（99.2% CI）は 5.5（3.2，NE）ヵ月で，6 ヵ月時点の画像診断に基づく無増悪生存率の推定値（99.2% CI）は 49.7%（23.5，71.4）であった。

rPFS の追跡期間の中央値は 8.3 ヵ月であった（FA-Table 14.2.2.1s）。

（2）全生存期間（OS）

サブスタディ有効性解析対象集団を対象とした解析で，OS イベント数は 21 件であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 14.9（11.0，22.2）ヵ月で，12 ヵ月時点の推定生存率（95% CI）は 67.4%（46.6，81.6）であった

OS の追跡期間の中央値は 36.4 ヵ月であった（FA-Table 14.2.1.1s）。

（3）奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）（実施医療機関の判定に基づく）

サブスタディ奏効評価可能解析対象集団（27 名）を対象とした解析で，ORR は 22.2%であった。Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値は算出できなかった。DCR は 81.5%であった（FA-Table 14.2.3.1s）。

安全性の結果

治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）投与下での安全性

治験薬投与下での安全性は，サブスタディ安全性解析対象集団の 30 名を対象に評価した。

（1）治験薬の曝露状況

治験薬（AAA617 + BSC/BSoC）の曝露期間の中央値（範囲，以下同様）は，6.54（1.4～16.6）ヵ月であった（FA-Table 14.3.5.2.1s）。

AAA617 の曝露期間は 5.52（1.4～9.0）ヵ月であった。AAA617 の投与回数は，33.3%（10 名）が最大回数である 6 回を投与され，66.7%（20 名）が 4 回（最小推奨回数）以上を投与された。AAA617 の用量強度の平均値（SD）は 5.27（0.587）GBq/month，累積投与量の平均値（SD）は 29.90（11.368）GBq であった（FA-Table 14.3.5.2.1.1s，Table 14.3.5.5.1s）。

BSC/BSoC の曝露期間は 6.54（0.4～16.6）ヵ月であった。BSC/BSoC として ARSI を投与された被験者の割合は 40.0%（12 名）であった。薬剤別では，エンザルタミド（33.3%，10 名），アビラテロン（6.7%，2 名）の順に多かった（FA-Table 14.3.5.2.1.2s，Table 14.3.5.6.7s）。

（2）有害事象

治験薬投与下で発現した有害事象の概要を Table 4-8 に示す。

Table 4-8　治験薬投与下の有害事象の概要（VISION サブスタディ，サブスタディ安全性解析対象集団）

	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC N = 30 n (%)
有害事象	30 (100)
重篤な有害事象	9 (30.0)
Grade 3 以上の有害事象	11 (36.7)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	19 (63.3)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	2 (6.7)
治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象	6 (20.0)
^{177}Lu-PSMA-617 の減量に至った有害事象	2 (6.7)
BSC/BSoC の減量に至った有害事象	1 (3.3)
^{177}Lu-PSMA-617 の休薬に至った有害事象	4 (13.3)
BSC/BSoC の休薬に至った有害事象	1 (3.3)
^{177}Lu-PSMA-617 の投与中止に至った有害事象	2 (6.7)
BSC/BSoC の投与中止に至った有害事象	0
死亡に至った有害事象	2 (6.7)

Source: FA-Table 14.3.2.1s

Study treatment-emergent adverse event (TEAE) = any AE that occurred on or after start of study treatment up to 30 days after last administration of study treatment or prior to the initiation of subsequent anticancer treatment.
A patient with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Drug-related is related to any study drug (^{177}Lu-PSMA-617 or BSC/BSoC).
Coded using MedDRA version 26.1 and NCI CTCAE version 5.0.
Study treatment refers to ^{177}Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC.

1）有害事象

有害事象の発現割合は 100%であった。発現割合が最も高かった事象は悪心（36.7%）で，次いで，貧血（33.3%）であった（Table 4-9）。

Table 4-9　治験薬投与下の有害事象の発現被験者数・発現割合（10%以上に発現）（VISION サブスタディ，サブスタディ安全性解析対象集団）

	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC (N = 30)	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	30 (100)	11 (36.7)
悪心	11 (36.7)	0
貧血	10 (33.3)	4 (13.3)
背部痛	5 (16.7)	0
口内乾燥	5 (16.7)	0
疲労	5 (16.7)	1 (3.3)
リンパ球減少症	5 (16.7)	1 (3.3)
血小板減少症	4 (13.3)	2 (6.7)
嘔吐	4 (13.3)	0
関節痛	3 (10.0)	0
血中クレアチニン増加	3 (10.0)	0
骨痛	3 (10.0)	2 (6.7)
便秘	3 (10.0)	0
下痢	3 (10.0)	0
呼吸困難	3 (10.0)	0
白血球減少症	3 (10.0)	2 (6.7)
末梢性浮腫	3 (10.0)	0
胸水	3 (10.0)	1 (3.3)
尿閉	3 (10.0)	1 (3.3)

Source: FA-Table 14.3.2.13.2s

A patient with multiple grades for a preferred term is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted in descending frequency of 'All Grades' column.
Coded using MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0.
Study treatment refers to ^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC.

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

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 63.3%（19/30名）であった。発現割合が10%以上であった事象は，貧血（26.7%，8名），悪心（23.3%，7名），口内乾燥，リンパ球減少症（各 13.3%，4名），血中クレアチニン増加，疲労，血小板減少症，嘔吐（各 10.0%，3名）であった（FA-Table 14.3.2.13.4s）。

3）重症度別の有害事象

Grade 3以上の有害事象の発現割合は36.7%（11/30名）であった。発現割合が5%以上であったGrade 3 以上の事象は，貧血（13.3%，4 名），血小板減少症，骨痛，白血球減少症，肺塞栓症（各 6.7%，2名）であった（FA-Table 14.3.2.13.2s）。

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20.0%（6/30名）であった。発現割合が 5%以上であった事象は，貧血及び血小板減少症（各 6.7%，2 名）で，その他の事象は各1名での発現であった（FA-Table 14.3.2.13.4s）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

治験薬投与下での安全性の評価期間中（最終投与 30 日後まで）に，30名中5名（16.7%）が死亡した。最も多かった死因は疾患進行（10.0%，3名）で，次いで，有害事象（6.7%，2名）であった（FA-Table 14.3.14.2s）。

死亡に至った有害事象は，末期腎疾患及び全身健康状態悪化が各 1 名に発現し。いずれ事象も治験薬との関連なしと判断された（FA-Table 14.3.2.13.12s，Listing 16.2.7.4s）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は 30.0%（9/30 名）であった。貧血及び血小板減少症が各 2 名（6.7%）に発現し，その他の事象はいずれも1名での発現であった（FA-Table 14.3.2.13.3s）。

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6.7%（2/30名）で，血小板減少症が 2 名，貧血が 1 名に発現した。貧血及び血小板減少症（同一被験者に発現）により AAA617 はそれぞれ休薬及び投与が中止されたが，事象の転帰は不明であった。残る 1 名では，血小板減少症により AAA617 は休薬されたが，事象の転帰は未回復であった（FA-Table 14.3.2.13.5s，Listing 16.2.7.4s）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

AAA617の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.7%（2/30名）で，貧血（Grade 3，重篤）及び血小板減少症（Grade 4，重篤）が各 1 名に発現した（FA-Table 14.3.2.13.10s，Listing 16.2.7.5s）。

BSC/BSoC の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（FA-Table 14.3.2.13.11s）。

2）休薬又は減量に至った有害事象

AAA617 の休薬に至った有害事象（事象発現により予定されていた投与を実施できなかった場合を含む）の発現割合は 13.3%（4/30 名）で，いずれの事象（貧血，全身性浮腫，疼痛，対麻痺，

胸水，発熱，脊柱管狭窄症，血小板減少症，尿閉）も 1 名での発現であった。AAA617 の減量に至った有害事象の発現割合は 6.7%（2/30 名）で，白血球減少症（いずれも Grade 3，非重篤）が 2 名に発現した（FA-Table 14.3.2.13.6s，Table 14.3.2.13.8s，Listing 16.2.7.6s）。

BSC/BSoC の休薬に至った有害事象は，1 名に全身性浮腫（Grade 3，非重篤）が発現した。BSC/BSoC の減量に至った有害事象は，1 名に抑うつ気分（Grade 1）が発現した（FA-Table 14.3.2.13.7s，Table 14.3.2.13.9s，Listing 16.2.7.6s）。

（5）長期追跡調査期の安全性

サブスタディ安全性解析対象集団で長期追跡調査期に移行した被験者での，追跡調査期間の中央値（範囲）は 10.61（1.87～26.91）ヵ月であった。（FA-12.2.3 項）。

有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 20.0%（6/30 名）及び 13.3%（4/30 名）であった。死亡に至った有害事象の発現はなかった（FA-Table 14.3.3.3.2s，Table 14.3.3.3.3s）。

被ばく線量の結果

サブスタディに組み入れられた 30 名中 29 名の結果から，AAA617 の吸収線量の平均値が最大であった臓器は 2.1（SD = 0.48）Gy/GBq の涙腺であり，続いて 0.63（SD = 0.37）Gy/GBq の唾液腺であった。全 6 サイクルの 44.4 GBq の累積投与について算出した涙腺及び唾液腺の推定吸収線量は，それぞれ 92（SD = 21）Gy 及び 28（SD = 16）Gy であった。赤色骨髄の吸収線量は 0.035（SD = 0.020）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 1.5（SD = 0.91）Gy であった。腎臓の吸収線量は 0.42（SD = 0.19）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 19（SD = 8.4） Gy と計算された（PA-Appendix 16.2.9.4）。

PK の結果

サブスタディに組み入れられた 30 名に AAA617 を静脈内投与したとき，血液中濃度は，24～48 時間までの急速相と 144 時間までの緩徐相の二相性で低下した。終末相消失半減期の幾何平均値（幾何 CV%）は約 41.6（68.8%）時間であった（PA-Appendix 16.2.9.1）。また，尿中代謝物分析において，概ね投与後 48 時間まで代謝物の排泄は認められなかった（PA-Appendix 16.2.9.2）。

ECG の結果

サブスタディに組み入れられた 30 名の時点別解析では，AAA617 は QTcF に臨床的に重要な影響を及ぼさず，ΔQTcF は−5.2～2.1 ms であった。濃度-QTc 解析に基づくと，観察された AAA617 の血液中濃度の約 6 ng/mL まで，20 ms を超えるΔQTcF への影響はないと考えられる（PA-Appendix 16.2.9.3）。

4.1.2 PSMAfore 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-PSMAfore 試験

4.1.2.1 試験概要

試験の標題

PSMAfore: A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing ^{177}Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer

治験実施医療機関

計 72 医療機関（オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，フランス，ドイツ，オランダ，ポーランド，スロバキア，スペイン，スウェーデン，スイス，英国，米国）

試験期間

最初の被験者の初回来院日：2021 年 6 月 15 日～本報告時点で進行中

- rPFS 主要解析のデータカットオフ日（DCO）：2022 年 10 月 2 日
- 2 回目の OS 中間解析の DCO：2023 年 6 月 21 日
- 3 回目の OS 中間解析の DCO：2024 年 2 月 27 日

開発の相

第 III 相

目的

本項では，主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

進行性の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象に，画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）を指標として AAA617 投与の有効性を ARSI の変更と比較し，評価する。rPFS は，PCWG3 基準に基づく BICR 判定により評価する。

主要な副次目的

全生存期間（OS）を指標として，AAA617 投与の有効性を ARSI の変更と比較し，評価する。

その他の副次目的

以下について，AAA617 投与を ARSI の変更と比較し，評価する。

- ARSI 投与被験者のうち，画像診断による進行後に AAA617 にクロスオーバーした被験者での，クロスオーバーの日を起点とした rPFS（rPFS2）（ARSI から AAA617 にクロスオーバーした被験者のみで評価）
- 治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判定に基づく無増悪生存期間（PFS）（進行には，画像診断による進行，臨床的進行，又は PSA 進行を含む）

- 治験担当医師の判定に基づく，次ラインの治療中の PFS（PFS2）（進行には，画像診断による進行，臨床的進行，又は PSA 進行を含む）
- 前立腺特異抗原（PSA）奏効率（50%以上減少した被験者の割合）
- 新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間
- 画像診断による軟部組織進行までの期間
- 化学療法開始までの期間
- 健康関連 QOL（HRQoL）（EQ-5D-5L 質問票，FACT-P 質問票，及び Brief Pain Inventory – Short Form）
- AAA617 の安全性及び忍容性

試験方法

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判断された，進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，AAA617 投与の有効性及び安全性を ARSI の変更と比較し評価する，第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験である。本試験は，スクリーニング期（ランダム化前 28 日間），ランダム化期［最長 14 日（+3 日）間］，投与期，クロスオーバー期，及び長期追跡調査期で構成された。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

スクリーニング期に，被験者の適格性を確認するため，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。^{68}Ga-PSMA-11 は，約 150 MBq［許容範囲：111～185 MBq（3～5 mCi）］の用量で単回静脈投与した。

ランダム化期に，中央読影者による評価で PSMA 陽性が確認され，かつ他のすべての適格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。治験担当医師はランダム化前に ARSI を選択した。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，ホルモン感受性前立腺癌（HSPC）で使用］
- Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）の項目 3 に基づく症状［無症候性又は軽度症候性（スコアが 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（C1D1）。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（± 10%）を 6 週（± 1 週）に 1 回の頻度で最大 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（C1D1）。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。いずれの群でも，治験担当医師の判断により最良の支持療法（BSC）の併用が可能であった。BSC は通常の診療で利用可能な治療法であり，BSC として，アンドロゲン遮断療法（ADT）の使用は可としたが，他の治験薬，生物学的製剤，免疫療法，細胞傷害性化学療法，他のラジオアイソトープ（ラジウム 223 等）の全身投与，ポリ ADP リボース

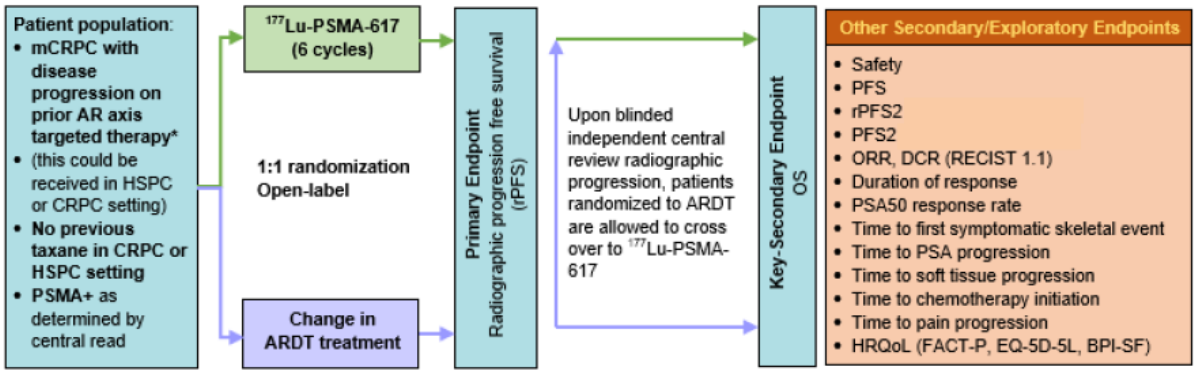
ポリメラーゼ（PARP）阻害薬，又は半身放射線療法は不可とした。また，AAA617 群で ARSI の併用は不可とした。

EOT 来院を，AAA617 又は ARSI の最終投与日（AAA617 群では AAA617 投与が 6 サイクル完了，及びいずれの群でも理由を問わない投与中止），又は BICR 判定で画像診断による進行と評価された時点から 7 日以内に実施した。

クロスオーバー期では，ARSI 群の被験者のうち，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 初回投与日を Crossover C1D1 とし，AAA617 群と同じ投与方法に従って AAA617 を投与した。これらの被験者では，AAA617 の最終投与日又はクロスオーバー後に BICR 判定で画像診断による進行と評価された時点から 7 日以内に EOT2 来院を実施した。

ランダム化されたすべての被験者を対象に，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 4-1　　試験デザイン（PSMAfore 試験）



Source: Figure 9-1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：450 名（各群 225 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

進行性の mCRPC と確認され，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による治療歴がなく，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 18 歳以上の男性患者。さらに，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで中央判定により PSMA 陽性と確認された患者。

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。

治験薬

[^{68}Ga]Ga-PSMA-11（^{68}Ga-PSMA-11）

[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（^{177}Lu-PSMA-617）

アビラテロン又はエンザルタミド（対照薬）

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。

（1）有効性

1）主要評価項目

rPFS：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と定義した。

2）主要な副次評価項目

OS：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。

（2）安全性

有害事象

統計手法

（1）解析対象集団

本書で使用した解析対象集団の定義を以下に示す。

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化された全被験者。Intent-to-treat（ITT）の原則に従って，ランダム化時の層及び割り付けられた治療に基づき解析した。すべての有効性解析の主な解析対象集団である。
- 安全性解析対象集団：治験薬（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き解析した。
- Ga-PSMA-11 最大の解析対象集団（Ga-PSMA-11 FAS）：^{68}Ga-PSMA-11 を投与された全被験者。^{68}Ga-PSMA-11 を投与され本試験にランダム化された被験者，及び ^{68}Ga-PSMA-11 を投与されたがランダム化されなかった被験者を含む。
- Lu-PSMA-617 安全性解析対象集団：ランダム化後の投与期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。

（2）有効性

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，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と定

義し，DCO 時点で rPFS イベントが認められなかった被験者は，最後の適切な腫瘍評価日で打切りとした。

rPFS は FAS を対象として，約 156 件の rPFS イベントが集積された後に解析する計画とした。rPFS の帰無仮説は AAA617 群の ARSI 群に対する rPFS のハザード比が 1 以上，対立仮説は rPFS のハザード比が 1 未満であった。これらの仮説を検定し群間比較するための主要解析は，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 検定に基づいた。

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

以下に主要 estimand の構成要素を示す。

- 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

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，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，DCO 時点で死亡が確認されなかった被験者は，最後の来院日又は最後の生存確認日で打切りとした。

なお，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，クロスオーバーの影響を調整しない ITT 解析を OS の主解析とした（Appendix 16.1.9）。

OS は FAS を対象に解析した。OS の帰無仮説は AAA617 群の ARSI 群に対する OS のハザード比が 1 以上，対立仮説は OS のハザード比が 1 未満であった。これらの仮説を検定し群間比較するための解析は，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 検定に基づいた。

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 とする計画とした。OS の仮説全体での検出力は 80%以上である。

OS 中間解析を，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）が集積した時点（2 回目）及び約 75%（223 件）が集積した時点（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 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。

副次 estimand

以下に副次 estimand の構成要素を示す。

- 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

なお，上記の解析計画の変更に伴い，クロスオーバーの中間事象の取扱いを仮想ストラテジーから治療方針ストラテジーに変更した。

（3）安全性

^{68}Ga-PSMA-11 に関する安全性の解析には Ga-PSMA-11 FAS を，ランダム化以降の安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。また，AAA617 を投与された被験者での安全性の解析には Lu-PSMA-617 安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の標準化に際し，MedDRA Version 26.1 を使用し，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。また，特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。

有害事象は，以下のとおり定義する治験薬投与下で発現した事象について，発現被験者数及び発現割合を算出し，投与群別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

- ^{68}Ga-PSMA-11 投与下で発現した有害事象：^{68}Ga-PSMA-11 投与日から ^{68}Ga-PSMA-11 投与 14 日後まで，かつ割り付けられた治験薬の投与開始（C1D1）前までに発現した有害事象。
  ^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと報告された有害事象については，発現時期にかかわらず，すべて ^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象として集計した。

- ランダム化治療（AAA617，ARSI）下で発現した有害事象：治験薬の初回投与日から EOT 来院 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。クロスオーバーした場合には，上記に定義した終了日とクロスオーバー治療（AAA617 投与）開始の前日のいずれか早い日付を終了日とした。
- クロスオーバー治療（AAA617 投与）下で発現した有害事象：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

長期追跡調査期では，AAA617 群及び ARSI 群のいずれの群でも，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を収集した。さらに，AAA617 群及びクロスオーバーにより AAA617 を投与された被験者では，治験薬との関連性及び新たな抗腫瘍療法の開始の有無を問わず，主に骨髄抑制及び血小板減少症等の血液毒性（輸血の必要性又は増殖因子の使用を含む），腎不全，口内乾燥，眼球乾燥症，二次性悪性腫瘍に関する有害事象を収集した。調査期間は，EOT 又は EOT2 来院 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の後から，死亡，追跡不能，又は同意撤回のいずれか早い時点までとした。

試験成績

被験者の内訳

本試験では，585 名がスクリーニングされて 547 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを受けた。スキャン結果の内訳は，読影基準に基づき適格と判定された被験者（PSMA 陽性）505 名，不適格と判定された被験者（PSMA 陰性）24 名，欠測 18 名であった。PSMA 陽性が確認され，かつその他の適格性が確認された 469 名がランダム化された。AAA617 群の 1 名は，ランダム化されて治験薬を投与されたものの同意取得の手順が適切でなかったことから FAS から除外され，FAS は 468 名（AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名，以下同順）であった。ランダム化の層別因子は，ARSI 使用歴［CRPC で使用（380 名，81.2%）vs. HSPC で使用（88 名，18.8%）］及び BPI-SF に基づく症状［無症候性又は軽度症候性（331 名，70.7%）vs. 症候性（137 名，29.3%）］であった（Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.7）。

AAA617 群（234 名）及び ARSI 群（234 名）で，それぞれ 97.0%（227 名）及び 99.1%（232 名）が割り付けられた治験薬を 1 回以上投与された。治験薬未投与の理由は，被験者の判断（1.3%，0.4%），有害事象（1.3%，0%），治験担当医師の判断（0.4%，0%），及び治験実施計画書からの逸脱（0%，0.4%）であった。

ランダム化された 468 名で，割り付けられた治験薬を中止した被験者の割合は AAA617 群で ARSI 群よりも低かった（41.0%，90.6%）。主な中止理由は，両群ともに疾患進行（23.1%，69.7%）が最も多く，次いで，治験担当医師の判断（9.8%，13.2%），有害事象（5.6%，4.7%）であった。3 回目の OS 中間解析の DCO 時点で，20 名（AAA617 群 0 名，ARSI 群 20 名）が治験薬投与を継続中であった。

ARSI 群の 234 名中 134 名（57.3%），ARSI 群で画像診断による進行が認められた 173 名中 134 名（77.5%）が ARSI から AAA617 へクロスオーバーした。3 回目の OS 中間解析の DCO 時点で，234 名中 72 名（30.8%）が AAA617 のクロスオーバー投与を中止し，7 名（3.0%）が投与を継続中であった。主な中止理由は，疾患進行（42 名，17.9%）が最も多く，次いで，治験担当医師の判断（17 名，7.3%）であった（Table 14.1-1.2，Table 14.2-1.1b）。

解析対象集団

解析対象集団を Table 4-1 に示す。各解析対象集団の定義は統計手法の項に示す。

Table 4-1　　解析対象集団（PSMAfore 試験，スクリーニングされた全被験者）

Analysis set	Screen Failures N = 116 n (%)	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Full analysis set N = 234 n (%)	ARDT Full analysis set N = 234 n (%)	All Participants Full analysis set N = 468 n (%)
Ga-PSMA-11 最大の解析対象集団 (Ga-PSMA-11 FAS)	79 (68.1)	234 (100)	234 (100)	468 (100)
最大の解析対象集団 (FAS)		234 (100)	234 (100)	468 (100)
安全性解析対象集団		227 (97.0)	232 (99.1)	459 (98.1)
Lu-PSMA-617 安全性解析対象集団		227 (97.0)	134 (57.3)	361 (77.1)

Source: Table 14.1-2.1

Screen failures are those subjects that were screened, but not randomized.
- N in 'Screen Failures' column is the number of screen failures.
- N in the rest of the columns is the number of full analysis set subjects in each treatment group.
- Denominator for 'Full analysis set', 'Safety set', 'Ga-PSMA-11 full analysis set', 'Lu-PSMA-617 safety set' is 'N' of that column.

One subject randomized and treated with [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 is excluded from all respective analysis sets due to PD 'INCL01A' (informed consent not obtained per due process)

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

^{68}Ga-PSMA-11 を投与された被験者

本試験ではスクリーニング不適格となった被験者での疾患特性のデータを収集しておらず，^{68}Ga-PSMA-11 が投与された全被験者（547 名，Ga-PSMA-11 FAS）での疾患特性に関するデータはない。そのため，ランダム化された全被験者（468 名，FAS）での人口統計学的特性及び疾患特性を提示した。

ランダム化された被験者

FAS の 468 名で，人口統計学的特性及び疾患特性は，ECOG PS を除き，群間で均衡していた。

FAS 全体の年齢の中央値（範囲）は 72.0（43～94）歳であり，大部分（79.9%）の被験者が 65 歳以上であった。人種は，白人が 91.0%，黒人又はアフリカ系米国人が 2.6%，アジア人が 0.6%であった。ECOG PS は，「0」が 56.0%（AAA617 群 62.4%，ARSI 群 49.6%，以下同順），「1」が 42.7%（36.8%，48.7%）であった（Table 14.1-4.1）。

全体で，初回診断からの期間の平均値（SD，以下同様）は 7.72（5.811）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。ベースラインの PSA 値は 80.1（290.22）μg/L，ALP 値は 159.9（193.59）U/L，LDH 値は 221.5（116.17）U/L であった。過去に受けた抗腫瘍療法のレジメン数は 1 レジメンが 19.0%，2 レジメンが 50.6%，3 レジメンが 22.9%，4 レジメンが 5.6%であった。ARSI による治療歴は，アビラテロンが 53.8%，エンザルタミドが 38.2%，アパルタミドが 7.9%，ダロルタミドが 4.3%であった（Table 14.1-4.1，Table 14.1-5.1，Table 14.1-7.2，Table 14.1-7.3）。

有効性の結果

2022 年 10 月 2 日を DCO として，166 件の rPFS イベントが集積した時点で rPFS 主要解析を実施し，同時に1回目のOS中間解析を実施した。この時点で，目標OSイベント数の13.5%（40/297件）が集積していた。rPFS 主要解析で有意な結果が得られ（片側有意水準 = 0.025），OS 中間解析では有意な結果は得られなかった。

2023 年 6 月 21 日を DCO として，目標 OS イベント数の 45.1%（134/297 件）が集積した時点で 2 回目の OS 中間解析を実施したが，有意な結果は得られなかった。

2024 年 2 月 27 日を DCO として，目標 OS イベント数の 72.7%（216/297 件）が集積した時点で 3 回目の OS 中間解析を実施したが，有意な結果は得られなかった（片側有意水準 = 0.008582）。

上記より，約 297 件の OS イベントが集積した時点で，OS 最終解析を実施する予定である。

本書では，特記しない限り，rPFS は主要解析（DCO：2022 年 10 月 2 日）の結果を，OS は 3 回目の中間解析（DCO：2024 年 2 月 27 日）の結果を提示した。

AAA617 群の 1 名は 1 回目の DCO（2022 年 10 月 2 日）より後にランダム化されたことから，rPFS 主要解析には 467 名（AAA617 群 233 名，ARSI 群 234 名）が含まれた。3 回目の OS 中間解析及び rPFS の探索的解析には 468 名（AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名）が含まれた。

ランダム化治療（AAA617，ARSI）の有効性

（1）主要評価項目

1）画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）

rPFS 主要解析時点の FAS（AAA617 群 233 名，ARSI 群 234 名）を対象とした解析で，AAA617 群は ARSI 群と比較して rPFS を有意に延長し（片側 $p < 0.0001$，層別 log-rank 検定，片側有意水準 = 0.025），本試験の主要目的は達成された。

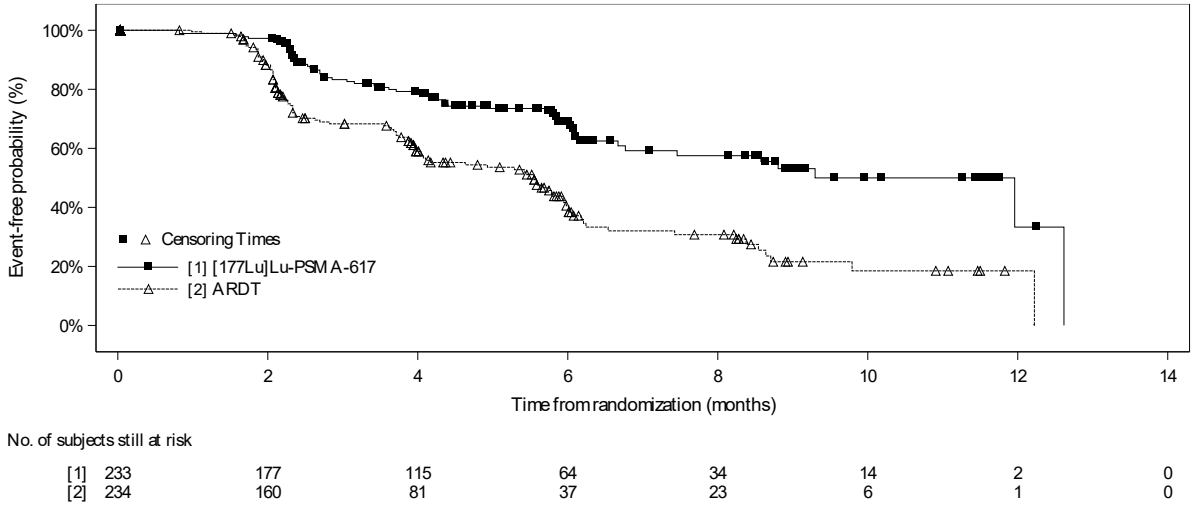
rPFS イベント数は AAA617 群で 60 件（25.8%，60 件 / 233 名），ARSI 群で 106 件（45.3%，106 件 / 234 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した rPFS の中央値（95% CI）は，AAA617 群で 9.30（6.77，NE）ヵ月，ARSI 群で 5.55（4.04，5.95）ヵ月であり，AAA617 群で 3.75 ヵ月延長した。

6 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，AAA617 群で 69.0%（60.7, 75.9），ARSI 群で 40.6%（32.1，48.8）であった。

層別 Cox モデルで推定した AAA617 群の ARSI 群に対するハザード比（95% CI）は 0.41（0.29, 0.56）であり，AAA617 投与は rPFS イベント（画像診断による進行，死亡）の発現リスクを 59%低下させた（Table 14.2-1.1a，Figure 4-2）。

rPFS の追跡期間の中央値は AAA617 群 4.09 ヵ月，ARSI 群 2.37 ヵ月であった（Table 14.2-2.3a）。

Figure 4-2　Kaplan-Meier 法で推定した BICR 判定に基づく rPFS 曲線（PSMAfore 試験，FAS，主要解析）



Source: Figure 14.2-1.1a

探索的な解析として，3回目の OS 中間解析の時点（DCO：2024 年 2 月 27 日）に FAS（AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名）を対象とした rPFS の解析を実施し，主要解析と一貫した結果が得られた。

rPFS イベント数は AAA617 群で 154 件（65.8%，154 件 / 234 名），ARSI 群で 180 件（76.9%, 180 件 / 234 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した rPFS の中央値（95% CI）は，AAA617 群で 11.60（9.30，14.19）ヵ月，ARSI 群で 5.59（4.21，5.95）ヵ月であり，AAA617 群で 6.01 ヵ月延長した。

層別 Cox モデルで推定した AAA617 群の ARSI 群に対するハザード比（95% CI）は 0.49（0.39, 0.61）であり，AAA617 投与は rPFS イベント（画像診断による進行，死亡）の発現リスクを 51%低下させた（Table 14.2-1.1b）。

rPFS の追跡期間の中央値は AAA617 群 9.30 ヵ月，ARSI 群 4.34 ヵ月であった（Table 14.2-2.3b）。

（2）主要な副次評価項目

1）全生存期間（OS）

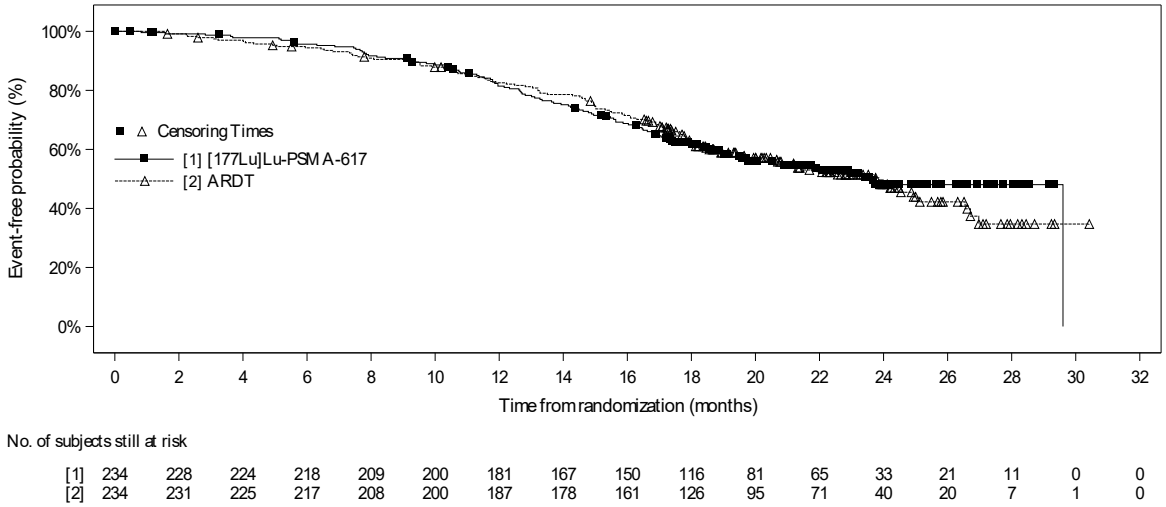
3 回目の OS 中間解析として，FAS（AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名）を対象に，Intent-to-treat（ITT）の原則に従ったクロスオーバーを考慮しない OS 解析を実施した。

OS イベント数は AAA617 群で 104 件（44.4%，104 件 / 234 名），ARSI 群で 112 件（47.9%，112 件 / 234 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は，AAA617 群で 23.66（19.75，NE）ヵ月，ARSI 群で 23.85（20.60，26.55）ヵ月であり，群間に有意な差はみられなかった（片側 p = 0.44，層別 log-rank 検定，片側有意水準 = 0.008582）。

層別 Cox モデルで推定した AAA617 群の ARSI 群に対するハザード比（95% CI）は 0.98（0.75，1.28）であった（Table 14.2-2.1，Figure 4-3）。

OS の追跡期間の中央値は群間で類似していた（AAA617 群 18.2 ヵ月，ARSI 群 18.4 ヵ月）（Table 14.2-2.3b）。

Figure 4-3　　Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（クロスオーバー未調整）（PSMAfore 試験，FAS，3 回目の OS 中間解析）



Source: Figure 14.2-2.1

安全性の結果

本書では，3 回目の中間解析（DCO：2024 年 2 月 27 日）の結果を提示した。

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性は，Ga-PSMA-11 FAS の 547 名を対象に評価した。

（1）^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況

^{68}Ga-PSMA-11 は，約 150 MBq［許容範囲：111～185 MBq（3～5 mCi）］の用量で単回静脈内投与する計画であった。

Ga-PSMA-11 FAS（547 名）での，スクリーニング期に単回投与された ^{68}Ga-PSMA-11 の投与量の平均値（SD，以下同様）は 160.15（16.569）MBq（範囲：108.8～239.8 MBq）であった。相対

用量強度（実際の投与量／計画された投与量）の中央値（範囲）は 106.07%（72.5～159.8）で，大部分（95.4%）の被験者で相対用量強度が 90%超であった（Table 14.3-1.5）。

（2）有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 投与下で発現した有害事象の概要を Table 4-2 に示す。

Table 4-2　^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象の概要（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS）

	All Participants N = 547	
Category	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
有害事象	65 (11.9)	8 (1.5)
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 との関連あり	9 (1.6)	0
重篤な有害事象	8 (1.5)	8 (1.5)
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 との関連あり	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 との関連あり	0	0
治療を要した有害事象	26 (4.8)	7 (1.3)

Source: Table 14.3.1-1.1

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events that occurred within 14 days of dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 and prior to the start of study treatment with missing relationship to [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 are counted as '[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 related'.
Adverse events that occurred within 14 days of dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 and prior to the start of study treatment or adverse events that are related to [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 irrespective of time of onset or start of study treatment are summarized.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002.

1）有害事象

有害事象の発現割合は 11.9%であった。発現割合が最も高かった事象は貧血及び背部痛（1.1%）であり，その他の事象はいずれも 1%未満での発現であった（Table 4-3）。

Table 4-3　^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象の発現被験者数・発現割合（0.5%以上に発現）（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS）

	All Subjects N = 547	
PT	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	65 (11.9)	8 (1.5)
貧血	6 (1.1)	0
背部痛	6 (1.1)	0
関節痛	5 (0.9)	0
下痢	4 (0.7)	1 (0.2)
食欲減退	4 (0.7)	0
無力症	3 (0.5)	1 (0.2)
便秘	3 (0.5)	0

PT	All Subjects N = 547 All Grades n (%)	All Subjects N = 547 Grade ≥ 3 n (%)
ほてり	3 (0.5)	0

Source: Table 14.3.1-1.2

Numbers (n) represent counts of subjects.
Preferred terms are sorted by descending frequency in 'All grades' column.
Adverse events that occurred within 14 days of dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 and prior to the start of study treatment or adverse events that are related to [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 irrespective of time of onset or start of study treatment are summarized.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002.

2）^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 1.6%（9/547 名）であった。2 名以上に発現した事象は口内乾燥（0.4%，2 名）のみで，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった（Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 1.5%（8/547 名）であった。これらの事象は，1 名に発現した Grade 4 の肺塞栓症を除き，いずれも Grade 3 であった（Listing 16.2.7-2.1）。

^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象の発現はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性の評価期間中（投与 14 日後まで）に，死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった（Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.7）。

^{68}Ga-PSMA-11 を投与された 6 名がランダム化治療の開始前に死亡した。内訳は，ランダム化されなかった被験者が 2 名，AAA617 群及び ARSI 群にランダム化された被験者がそれぞれ 3 名及び 1 名であった。死因は，4 名が原疾患（前立腺癌），2 名が心筋梗塞及び脳卒中（各 1 名）であった。心筋梗塞及び脳卒中のいずれの事象も ^{68}Ga-PSMA-11 との関連なしと判断された（Listing 14.3.2-1.2，Listing 16.2.7-2.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は 1.5%（8/547 名）であった。2 名以上に発現した事象はなく，胸痛，肺塞栓症，深部静脈血栓症（同一被験者に発現），虚血性脳卒中及び高血圧（同一被験者に発現），発熱，心不全，下痢，無力症，脊髄圧迫，尿管結石症が各 1 名に発現した。^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された事象はなかった。下痢は未回復，その他の事象は回復又は後遺症を伴うものの回復した（Table 14.3.1-1.4，Listing 16.2.7-2.1）。

（4）重要な有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 は，前立腺癌患者での PSMA の発現を確認する単回投与の診断薬であるため，治験薬の投与中止，休薬，又は用量調節に至った有害事象は収集しなかった。

ランダム化治療（AAA617，ARSI）下での安全性

ARSI から AAA617 にクロスオーバーした（以下，AAA617 crossover）被験者でのクロスオーバー以降の結果，及び AAA617 を投与された全被験者（AAA617 群と AAA617 crossover の被験者の併合，以下，AAA617 all）の結果は，AAA617 crossover の被験者の死亡及び長期追跡調査期の安全性を除き，第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

ランダム化治療下での安全性は，安全性解析対象集団（AAA617 群 227 名，ARSI 群 232 名）を対象に評価した。ARSI 群で，アビラテロンを投与された被験者が 100 名，エンザルタミドを投与された被験者が 132 名であった。

AAA617 投与下での安全性は，Lu-PSMA-617 安全性解析対象集団（AAA617 群 227 名，AAA617 crossover の被験者 134 名，AAA617 all の被験者 361 名）を対象に評価した。

（1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間（ARSI 群でクロスオーバーした被験者ではクロスオーバー前の ARSI 最終投与日まで）の中央値（範囲，以下同様）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。ARSI 群では，アビラテロンを投与された被験者で 6.36（0.69～29.24）ヵ月，エンザルタミドを投与された被験者で 6.59（0.03～29.04）ヵ月であった。また，AAA617 の曝露期間は，AAA617 crossover で 7.10（0.49～11.04）ヵ月，AAA617 all で 8.28（0.36～11.63）ヵ月であった（Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2）。

AAA617 の投与回数は，6 回の投与を完了した被験者の割合が，AAA617 群で 63.4%（144 名），AAA617 crossover で 46.3%（62 名），AAA617 all で 57.1%（206 名）であった。4 回以上投与された被験者の割合は，AAA617 群で 79.3%（180 名），AAA617 crossover で 61.9%（83 名），AAA617 all で 72.9%（263 名）であった（Table 14.3-1.2）。

治験薬の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は，AAA617 群で 4.97（1.079） GBq/month，ARSI 群のアビラテロンを投与された被験者で 979.70（76.646） mg/day 及びエンザルタミドを投与された被験者で 151.20（16.469） mg/day であった。また，AAA617 crossover 及び AAA617 all の被験者で，AAA617 の用量強度はそれぞれ 5.13（0.956）GBq/month 及び 5.03（1.036）GBq/month であった（Table 14.3-1.3，Table 14.3-1.4）。

AAA617 の累積投与量の平均値（SD）は，AAA617 群で 35.93（11.208）GBq，AAA617 crossover の被験者で 30.98（12.833）GBq，AAA617 all の被験者で 34.09（12.059）GBq であった（Table 14.3-1.4）。

治験薬の相対用量強度（実際の投与量／計画された投与量）の中央値（範囲）は，AAA617 群で 97.6%（78.5～102.9），ARSI 群で 100%（51.1～100）であった。ARSI 群では，アビラテロンを投与された被験者で 100%（53.9～100），エンザルタミドを投与された被験者で 100%（51.1～

100）であった。また，AAA617 crossover 及び AAA617 all の被験者で，AAA617 の相対用量強度はそれぞれ 97.5%（76.0～106.7）及び 97.6%（76.0～106.7）であった（Table 14.3-1.3，Table 14.3-1.4）。

（2）有害事象

ランダム化治療下で発現した有害事象の概要を Table 4-4 に示す。

Table 4-4　ランダム化治療下の有害事象の概要（PSMAfore 試験，安全性解析対象集団）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 N = 227		ARDT N = 232	
	All Grades	Grade 3/4 only	All Grades	Grade 3/4 only [a]
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	224 (98.7)	80 (35.2)	226 (97.4)	111 (47.8)
治験薬との関連あり	199 (87.7)	27 (11.9)	148 (63.8)	28 (12.1)
重篤な有害事象	46 (20.3)	39 (17.2)	75 (32.3)	68 (29.3)
治験薬との関連あり	6 (2.6)	5 (2.2)	6 (2.6)	5 (2.2)
死亡に至った有害事象	4 (1.8)	0	5 (2.2)	0
治験薬との関連あり	0	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	13 (5.7)	7 (3.1)	12 (5.2)	7 (3.0)
治験薬との関連あり	7 (3.1)	4 (1.8)	6 (2.6)	2 (0.9)
用量調節に至った有害事象	8 (3.5)	3 (1.3)	36 (15.5)	7 (3.0)
休薬に至った有害事象	28 (12.3)	13 (5.7)	45 (19.4)	20 (8.6)
治療を要した有害事象	169 (74.4)	51 (22.5)	190 (81.9)	85 (36.6)

Source: Table 14.3.1-2.1

Numbers (n) represent counts of subjects.
Adverse events with missing relationship to study treatment are counted as 'Treatment-related'.
Summary of adverse events that occurred 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.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002.

1）有害事象

有害事象の発現割合は，群間で同程度であった（AAA617 群 98.7%，ARSI 群 97.4%，以下同順）。AAA617 群で発現割合が最も高かった事象は口内乾燥（57.7%，2.6%）で，次いで，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 10%以上高かった事象は，口内乾燥及び悪心であった（Table 4-5）。

Table 4-5　ランダム化治療下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの群で10%以上に発現）（PSMAfore 試験，安全性解析対象集団）

	[177Lu]Lu-PSMA-617 N = 227		ARDT N = 232	
PT	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	224 (98.7)	81 (35.7)	226 (97.4)	112 (48.3)
口内乾燥	131 (57.7)	2 (0.9)	6 (2.6)	0
無力症	74 (32.6)	2 (0.9)	67 (28.9)	8 (3.4)
悪心	72 (31.7)	0	27 (11.6)	1 (0.4)
貧血	61 (26.9)	14 (6.2)	44 (19.0)	16 (6.9)
疲労	53 (23.3)	1 (0.4)	59 (25.4)	4 (1.7)
便秘	50 (22.0)	1 (0.4)	33 (14.2)	0
食欲減退	49 (21.6)	0	43 (18.5)	1 (0.4)
関節痛	45 (19.8)	0	54 (23.3)	1 (0.4)
下痢	38 (16.7)	0	21 (9.1)	1 (0.4)
COVID-19	36 (15.9)	1 (0.4)	27 (11.6)	1 (0.4)
背部痛	31 (13.7)	3 (1.3)	46 (19.8)	6 (2.6)
嘔吐	26 (11.5)	0	11 (4.7)	0
末梢性浮腫	19 (8.4)	0	28 (12.1)	0
四肢痛	17 (7.5)	1 (0.4)	25 (10.8)	1 (0.4)
体重減少	15 (6.6)	1 (0.4)	32 (13.8)	3 (1.3)

Source: Table 14.3.1-2.3

Numbers (n) represent counts of participants.
Preferred terms are sorted by descending frequency in [177Lu]Lu-PSMA-617 'All grades' column.
Summary of adverse events that occurred 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 [177Lu]Lu-PSMA-617 + 41 days), as applicable;
2) the day before start of crossover treatment, if applicable.
MedDRA version 26.1, CTCAE version V5.002

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

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%（199/227 名），ARSI 群 63.8%（148/232 名），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（Table 14.3.1-2.4）。

3）重症度別の有害事象

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%（81/227 名），ARSI 群 48.3%（112/232 名），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%）のみであり，その他の事象の発現割合は両群で 5%未満であった（Table 14.3.1-2.3）。

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，両群で同程度であった［11.9%（27/227 名），12.5%（29/232 名）］。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（Table 14.3.1-2.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，AAA617 群の 227 名中 101 名（44.5%），ARSI 群の 232 名中 111 名（47.8%，うち 59 名がクロスオーバー後の死亡）が試験期間中（3 回目の OS 中間解析の DCO まで）に死亡した。最も多かった死因は両群ともに原疾患（前立腺癌）で，AAA617 群で 79 名（34.8%），ARSI 群で 93 名（40.1%，うち 51 名がクロスオーバー後の死亡）であった（Table 14.3.1-2.34）。

ランダム化治療下での安全性の評価期間中（統計手法の項を参照）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。原疾患（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（Table 14.3.1-2.33）。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が ARSI 群の 1 名で報告された（Table 14.3.1-2.20）。

クロスオーバー治療下での安全性の評価期間中（統計手法の項を参照）に，AAA617 crossover の 134 名中 10 名（7.5%）が死亡した。死因は，7 名が原疾患（前立腺癌）であった。残る 3 名の死因はそれぞれ心肺停止，全身健康状態悪化，硬膜下血腫であり，いずれの事象も AAA617 との関連なしと判断された（Table 14.3.1-3.26，Table 14.3.1-3.1）。

ランダム化治療下及びクロスオーバー治療下のいずれでも 2 名以上に発現した死亡に至った有害事象はなく，いずれの事象も AAA617 との関連なしと判断された。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は，AAA617 群で 20.3%（46/227 名），ARSI 群で 32.3%（75/232 名）であり，AAA617 群で ARSI 群に比べ低かった。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であり，AAA617 群で 0.4%（1 名），ARSI 群 2.2%（5 名）に発現した。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%，以下同順），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（Table 14.3.1-2.5）。

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）と，群間で同じであった。いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は貧血で，AAA617 群でのみ 3 名（1.3%）に発現した。その他の事象はいずれも各 1 名に発

現し，両群で発現した事象はなく，AAA617 群で発現した事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，嚥下障害，坐骨神経痛，血小板減少症であった（Table 14.3.1-2.6）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

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（腹痛，急性腎障害，貧血，背部痛，好中球減少症，血小板数減少，敗血症）はいずれも 0.4%（1 名）での発現であった。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 0.4%（1 名）での発現であった（Table 14.3.1-2.7）。

2）用量調節又は休薬に至った有害事象

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（Table 14.3.1-2.8）。

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（Table 14.3.1-2.9）。

（5）長期追跡調査期の有害事象

長期追跡調査期の安全性は，Lu-PSMA-617 安全性解析対象集団（AAA617 群 227 名，AAA617 crossover の被験者 134 名，AAA617 all の被験者 361 名）を対象に評価した。

長期追跡調査期間中の有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ランダム化治療の投与期間中（Table 4-4）と比較して低かった。発現割合は，AAA617 all で，全 Grade の事象が 23.0%（83/361 名），Grade 3 以上の事象が 10.0%（36//361 名）であった。発現割合が最も高かった事象は貧血（11.9%，43 名）で，次いで，血小板減少症（2.8%，10 名），口内乾燥（2.5%，9 名），リンパ球数減少（1.4%，5 名），呼吸困難（1.1%，4 名）であり，その他事象はいずれも 1%未満（3 名以下）での発現であった（Table 14.3.1-3.29）。

AAA617 との関連ありと判断された重篤な事象が 3 名（0.8%）に発現し，骨髄機能不全及び血小板減少症（同一被験者に発現，いずれも Grade 4），汎血球減少症，呼吸困難が各 1 名に発現した（Table 14.3.1-3.19，Listing 14.3.2-2.7）。これらの事象のうち骨髄機能不全を発現した被験者は，AAA617 の最終投与から 108 日後に同事象により死亡した。Grade 4 の骨髄機能不全は AAA617 との関連ありと判断されたものの，死亡に至った Grade 5 の骨髄機能不全については，

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（Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-2.1，14.3.3 項）。

長期追跡調査のデータから，AAA617 の長期安全性に関し，遅発性の毒性等の新たな安全性の懸念を示す所見は認められなかった。

PK/PD の結果

該当なし

4.2 非対照試験

4.2.1 A11201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-A11201 試験

本試験は多施設共同第 II 相試験であり，パート 1～4 の 4 つのパートで構成された。パート 4 は，確立された標準治療が存在しない日本の mCRPC 患者に対し，本試験の治験薬（^{68}Ga-PSMA-11 及び ^{177}Lu-PSMA-617）が日本で上市されるまで，拡大治験としてこれらの薬剤を倫理供給するパートである。本パートは，主要解析のデータカットオフ後かつデータベースロックの前に，治験実施計画書の第 5 版で追加された。本申請資料ではパート 1～3 の試験成績を提示することから，本書では，特記しない限り，パート 1～3 の試験計画及び試験成績を提示する。

4.2.1.1 試験概要

試験の標題

A prospective, open label, multicenter, single arm, Phase 2 study of ^{177}Lu-PSMA-617 in the treatment of participants with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in Japan

治験実施医療機関

計 8 医療機関（日本）

試験期間

最初の被験者の初回来院日：2022 年 1 月 25 日～本報告時点で進行中

- 主要解析のデータカットオフ日（DCO）：2023 年 12 月 8 日

開発の相

第 II 相

目的

日本の進行性の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象に，AAA617 投与時の有効性，忍容性，安全性，PK，及び被ばく線量を評価する。さらに，^{68}Ga-PSMA-11（PSMA 画像診断薬）投与時の安全性，PK，及び被ばく線量を評価する。

本項では，各パートの主要目的及びパート 2 及びパート 3 の副次目的を示す。

主要目的

- パート 1（安全性導入パート）

AAA617 を推奨用法・用量で投与したときの忍容性及び安全性を確認する。

- パート 2（タキサン既治療パート）

タキサン既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，PCWG3-modified RECIST v1.1 による実施医療機関の判定に基づく奏効率（ORR）を指標として，AAA617 と最良の支持療法又は最良の標準治療（BSC/BSoC）の併用投与の有効性を評価する。

- パート 3（タキサン未治療パート）

タキサン未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，PCWG3-modified RECIST v1.1 による実施医療機関の判定に基づく ORR を指標として，AAA617 投与の有効性を評価する。

副次目的（パート 2 及びパート 3）

以下を指標として，パート 2 では AAA617 + BSC/BSoC 併用投与の有効性を，パート 3 では AAA617 の有効性を評価する。

- 全生存期間（OS）
- 画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）
- PCWG3-modified RECIST v1.1 による中央評価機関の判定に基づく ORR
- 病勢コントロール率（DCR）
- 奏効期間（DOR）
- 新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間
- 無増悪生存期間（PFS）（進行には，画像診断による進行，臨床的進行，又は PSA 進行を含む）
- 生化学的奏効［PSA，アルカリホスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH）に基づく］
- 健康関連 QoL（HRQoL）（EQ-5D-5L 質問票，FACT-P 質問票，及び Brief Pain Inventory – Short Form）

以下について評価する。

- AAA617 の安全性及び忍容性
- AAA617 の被ばく線量，PK，及び ECG（特定の実施医療機関で組み入れられた 4～6 名を対象）
- ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性
- ^{68}Ga-PSMA-11 の被ばく線量及び PK（特定の実施医療機関で組み入れられた 4～6 名を対象）

試験方法

本試験は，タキサン既治療又は未治療の日本の進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，AAA617 投与時の有効性，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，単群試験である。さらに，^{68}Ga-PSMA-11 の安全性，PK，及び被ばく線量も評価した。

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 つのパートで構成された（Figure 4-1）。また，パート 1～3 の各パートはスクリーニング期（組入れ前 4 週間），投与期，及び長期追跡調査期の 3 期で構成された。タキサン既治療の被験者集団（以下，タキサン既治療集団）及びタキサン未治療の被験者集団（以下，タキサン未治療集団）での試験デザインを，それぞれ Figure 4-2 及び Figure 4-3 に示す。

試験全体のデザイン

パート 1 では，タキサン既治療又は未治療の被験者 3～6 名を対象に，AAA617 の推奨用法・用量での忍容性及び安全性を，6 週間のサイクル 1 期間中の用量制限毒性（DLT）の発現に基づき評価した。パート 1 で AAA617 の忍容性が確認された後に，パート 2 及びパート 3 を開始した。

パート 2 では，1 種類以上の新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）及び 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被験者（タキサン既治療の被験者）を対象に，AAA617 + BSC/BSoC 併用投与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（タキサン未治療の被験者）を対象に，AAA617 の有効性及び安全性を評価した。

パート 1～3 に組み入れられた被験者で，AAA617 の PK 及び被ばく線量（パート 1 では必須），及び ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性（パート 1～3 で必須），PK，及び被ばく線量を任意で評価した。

パート 1 に組み入れられた被験者のうち，タキサン既治療の被験者はパート 2 での有効性及び安全性の評価に，タキサン未治療の被験者はパート 3 での有効性及び安全性の評価に含めることとした。

パート 1～3 の試験デザイン

スクリーニング期に，被験者の適格性を確認するため，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。^{68}Ga-PSMA-11 は，111～259 MBq（3～7 mCi）の用量で単回静脈内投与し，投与 60 分（50～100 分）後に撮像した。中央読影者による評価で PSMA 陽性が確認され，かつ他のすべての適格性が確認された被験者は，本試験に組み入れられ，各パートの投与期に移行した。なお，^{68}Ga-PSMA-11 の用量は当初，外国試験と同一用量を治験実施計画書で規定していたが，その後，米国で承認された ^{68}Ga-PSMA-11 の添付文書と一致させるため，また，医療従事者の放射線安全管理上の利便性を向上させるため，治験実施計画書第 4 版で ^{68}Ga-PSMA-11 の上限用量を 185 MBq から 259 MBq に変更した。

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（C1D1）した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（± 10%）を 6 週（± 1 週）に 1 回の頻度で最大 6 サイクル静脈内投与した。タキサン

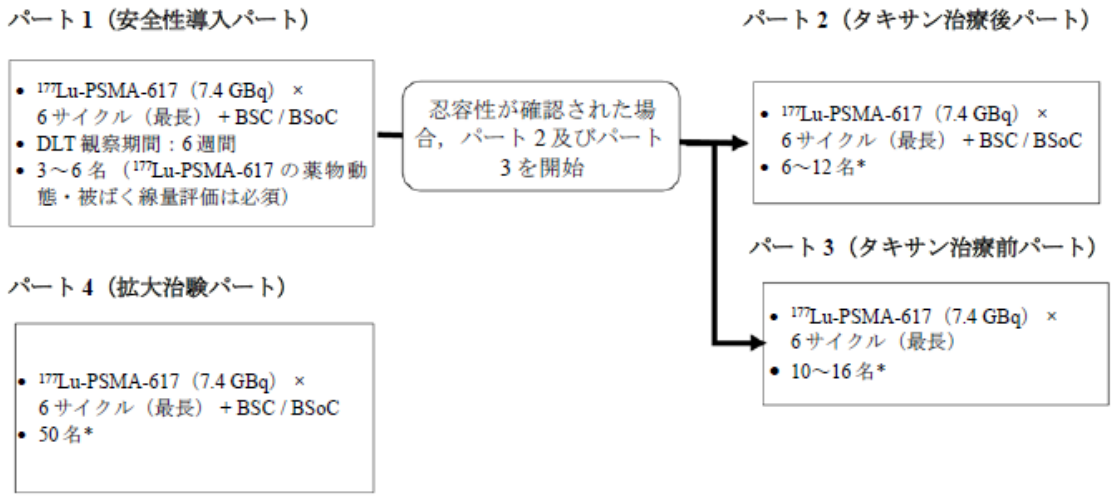
既治療の被験者では，BSC/BSoC を併用投与した。BSC/BSoC は，AAA617 の投与開始前に治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が選択し，医師の指示に従って投与し，AAA617 の最終サイクルの終了後も投与中止基準に該当するまで継続した。BSC/BSoC は通常の診療で利用可能な治療法であり，試験期間を通して変更可能であった。BSC/BSoC として，エンザルタミド，アビラテロン等の ARSI の使用は可としたが，他の治験薬，細胞傷害性化学療法，免疫療法，他のラジオアイソトープ（ラジウム 223 等）の全身投与，半身放射線療法，ポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）阻害薬，又は AKT 阻害薬の使用は不可とした。

投与終了（EOT）来院を，タキサン既治療集団では AAA617 の最終投与日又は BSC/BSoC 投与終了の決定日のいずれか遅い日から 7 日以内，タキサン未治療集団では AAA617 の最終サイクルの完了日又は投与中止日から 7 日以内に実施した。

治験薬を投与されたすべての被験者を対象に，EOT 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 24 ヵ月間経過又は本試験終了のいずれか早い時点まで継続することとした。

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）の各集団について，すべての組入れ被験者が AAA617 初回投与から少なくとも 24 週間（4 サイクル）の治験薬投与を完了又は投与を中止した時点で主要解析を実施する計画とした。

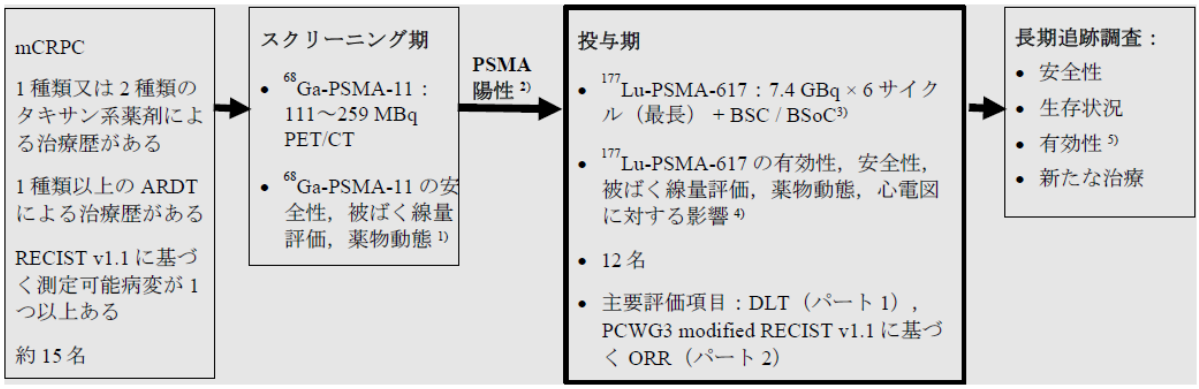
Figure 4-1　　試験デザイン（A11201 試験）



* パート 1 に登録された被験者もパート 2 又はパート 3 の有効性及び安全性の評価に含める。パート 1 とパート 2 を合計して計 12 名をパート 2 の有効性及び安全性について評価する。パート 1 とパート 3 を合計して計 16 名をパート 3 の有効性及び安全性について評価する。パート 4 では約 50 名で有効性及び安全性を評価する。

Source: Figure 9-1

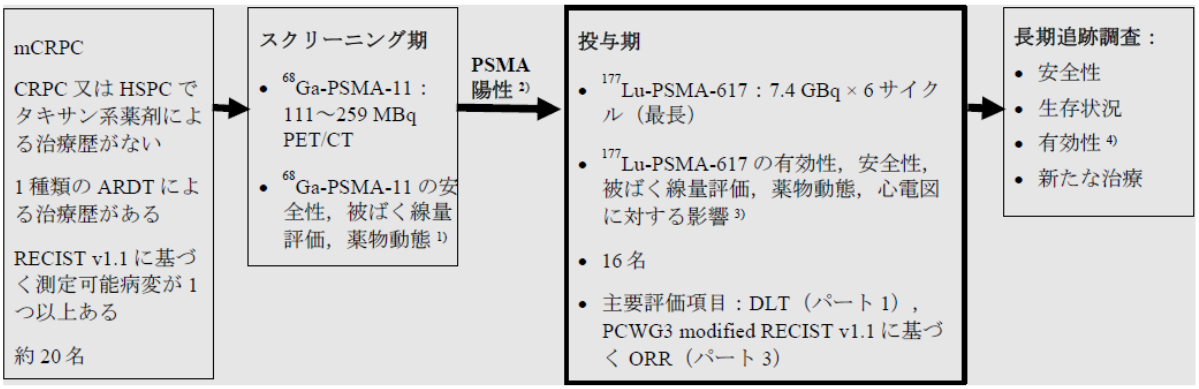
Figure 4-2　タキサン既治療集団（パート 1 及びパート 2）での試験デザイン（A11201 試験）



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: Figure 9-2

Figure 4-3　タキサン未治療集団（パート 1 及びパート 3）での試験デザイン（A11201 試験）



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: Figure 9-3

目標被験者数

パート 1～3 の目標組入れ被験者数：合計 28 名（タキサン既治療集団：12 名，タキサン未治療集団：16 名）

- パート 1 の目標組入れ被験者数：3～6 名［最低 3 名，DLT が認められた場合は 3 名追加］
- ^{68}Ga-PSMA-11 及び AAA617 の被ばく線量及び PK の評価の目標被験者数：パート 1～3 への組入れ被験者のうち，それぞれ 4～6 名で実施

対象疾患及び主要な組入れ基準

進行性の mCRPC と確認され，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで中央判定により PSMA 陽性と確認された 20 歳以上の男性患者。また，PCWG3-modifed RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有し，以下の各集団の基準を満たす患者。

- タキサン既治療集団：1 種類以上の ARSI（エンザルタミド，アビラテロン等）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患者。過去に投与されたタキサンを含むレジメンが 1 種類のみの被験者は，2 種類目のタキサンを含むレジメンによる治療が適応とならないと患者の担当医師が判断した場合に，組入れを可とした。
- タキサン未治療集団：CRPC 又はホルモン感受性前立腺癌（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による治療歴がなく，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。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。

治験薬

- タキサン既治療集団
  - [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 （^{68}Ga-PSMA-11）
  - [^{177}Lu]Lu-PSMA-617（^{177}Lu-PSMA-617）
  - BSC/BSoC
- タキサン未治療集団
  - [^{68}Ga]Ga-PSMA-11（^{68}Ga-PSMA-11）
  - [^{177}Lu]Lu-PSMA-617（^{177}Lu-PSMA-617）

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。

（1）有効性

主要評価項目（パート 2 及びパート 3）

PCWG3-modified RECIST v1.1 による実施医療機関の判定に基づく確定 ORR：PCWG3-modified RECIST v1.1 に基づく実施医療機関の判定で，次治療開始前までの最良総合効果（BOR）が，確定された完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）である被験者の割合と定義した。BOR の判定には，軟部組織病変の腫瘍評価のみを用いた。タキサン既治療及びタキサン未治療の集団別に評価した。

（2）忍容性

主要評価項目（パート 1）

用量制限毒性（DLT）：評価期間（サイクル 1 の 6 週間）中の DLT 発現の有無

（3）安全性

有害事象

（4）その他

- ^{68}Ga-PSMA-11 の PK（血液中 PK パラメータ）及び被ばく線量（吸収線量及び実効線量）
- AAA617 の PK（血液中 PK パラメータ）及び被ばく線量（吸収線量及び実効線量）

統計手法

本書で使用した解析対象集団の定義を以下に示す。

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：AAA617 投与の有無にかかわらず，^{68}Ga-PSMA-11 を投与されたすべての組入れ被験者。
- 主要解析対象集団：PSMA 陽性で，AAA617 を 1 回以上投与されたすべての組入れ被験者。有効性解析の主要な解析対象集団である。
- 安全性解析対象集団（SAS）：以下の SAS を設定し，実際に投与された治験薬に基づき解析した。
  - PSMA-11 SAS：^{68}Ga-PSMA-11 を投与された全被験者。スクリーニングされたが PSMA 陽性ではなかった被験者を含む。FAS と同一である。
  - PSMA-617 SAS：AAA617 を 1 回以上投与された全被験者。基準を満たした被験者にのみ AAA617 が投与された場合，主要解析対象集団と同一になる。
- 忍容性解析対象集団：サイクル 1 を完了し，サイクル 1 の期間中に十分な安全性評価を受けた（AAA617 の初回投与後 42 日間以上），又はサイクル 1 の期間中に DLT が発現した（すなわち，忍容性について評価可能と判断される）パート 1 の全被験者。
- PK 解析対象集団（PAS）：以下の PAS を設定し，実際に投与された治験薬に基づき解析した。
  - PSMA-11 PAS：^{68}Ga-PSMA-11 を投与され，評価可能な PK データを 1 つ以上有している全被験者。
  - PSMA-617 PAS：AAA617 を 1 回以上投与され，評価可能な PK データを 1 つ以上有している全被験者。
- 被ばく線量評価解析対象集団（DAS）：以下の DAS を設定し，実際に投与された治験薬に基づき解析した。
  - PSMA-11 DAS：^{68}Ga-PSMA-11 を投与され，評価可能な被ばく線量評価データを 1 つ以上有している全被験者。

- PSMA-617 DAS：AAA617 を 1 回以上投与され，評価可能な被ばく線量評価データを 1 つ以上有している全被験者。

（2）忍容性

パート 1 の忍容性解析対象集団を対象に，AAA617 を推奨用法・用量（7.4 GBq を 6 週に 1 回）で投与したときの忍容性及び安全性を，評価可能被験者での DLT 観察期間（サイクル 1 の 6 週間）中の DLT 発現状況に基づき評価した。

（3）有効性

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 の被験者での確定 ORR であった。確定 ORR は，「PCWG3-modified RECIST v1.1 に基づく実施医療機関の判定で，次治療開始前までの BOR が確定 CR 又は PR の場合」と定義する奏効が得られた被験者の割合とした。CR 又は PR は，4 週間以上の間隔を空けて実施する連続する 2 回の腫瘍評価により確定した。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行った。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 > 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 > 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 CR 又は PR である奏効被験者の割合

（4）安全性

^{68}Ga-PSMA-11 及び AAA617 の安全性の解析には，それぞれ PSMA-11 SAS 及び PSMA-617 SAS を用いた。有害事象の標準化に際し，MedDRA Version 26.1 を使用し，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。また，特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。

有害事象は，以下のとおり定義する治験薬投与下で発現した事象について，発現被験者数及び発現割合を算出し，重症度別及び治験薬との関連別に要約した。

- ^{68}Ga-PSMA-11 投与下で発現した有害事象：^{68}Ga-PSMA-11 投与日から ^{68}Ga-PSMA-11 投与 14 日後まで，かつ AAA617 の投与開始前までに発現した有害事象。^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと報告された有害事象については，発現時期にかかわらず，すべて ^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象として集計した。
- 治験薬投与下で発現した有害事象（タキサン既治療集団で AAA617 + BSC/BSoC，タキサン未治療集団で AAA617）
  - タキサン既治療集団：AAA617 の投与開始日から EOT 来院の 30 日後，又は AAA617 最終投与から 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
  - タキサン未治療集団：AAA617 の投与開始日から EOT 来院の 30 日後又は AAA617 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

長期追跡調査期では，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を収集した。上記の治験薬投与下の期間より後に発現した事象を集計した。

（5）PK

^{68}Ga-PSMA-11 及び AAA617 の PK は，それぞれ PSMA-11 PAS 及び PSMA-617 PAS を用いて解析した。

- ^{68}Ga-PSMA-11：スクリーニング期で得られた血液中放射能濃度を%IA/L に換算したのち，ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータを算出した。濃度及び PK パラメータの個体別データより記述統計量を算出した。
- AAA617：サイクル 1 で得られた血液中放射能濃度を ng/mL に換算したのち，ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータを算出した。濃度及び PK パラメータの個体別データより記述統計量を算出した。

（6）被ばく線量

^{68}Ga-PSMA-11 及び AAA617 の被ばく線量は，それぞれ PSMA-11 DAS 及び PSMA-617 DAS を用いて解析した。

- ^{68}Ga-PSMA-11：スクリーニング期で得られた PET/CT 画像データ並びに血液中及び尿中放射能データより，OLINDA/EXM を用いて個体別の全身及び各臓器の吸収線量並びに実効線量を算出した。個体別データより記述統計量を算出した。
- AAA617：サイクル 1 で得られた SPECT/CT 及びプラナー画像データ並びに血液中及び尿中放射能データより，OLINDA/EXM を用いて個体別の全身及び各臓器の吸収線量並びに実効線量を算出した。個体別データより記述統計量を算出した。

試験成績

本試験は申請時点で進行中であり，本書では主要解析の結果を提示した。なお，主要解析にパート 4 の結果は含まれない。

被験者の内訳

本試験では，40 名がスクリーニングされ，35 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを受けた。スキャン結果の内訳は，読影基準に基づき適格と判定された被験者（PSMA 陽性）33 名，不適格と判定された被験者（PSMA 陰性）2 名であった。PSMA 陽性が確認され，かつその他の適格性が確認された 30 名（タキサン既治療 12 名，タキサン未治療 18 名，以下同順）が AAA617 を投与された（Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.4）。

DCO 時点で，AAA617 を投与された 30 名中 7 名（1 名，6 名）が治験薬の投与を完了，7 名（2 名，5 名）が投与を継続中，残る 16 名（9 名，7 名）が投与を中止していた。主な中止理由は，疾患進行 12 名（8 名，4 名）であった（Table 14.1-1.3）。

DCO 時点で，30 名中 21 名が長期追跡調査期に移行しており，このうち 13 名が調査を継続中，残る 8 名が死亡により調査を中止していた（Table 14.1-1.3）。

解析対象集団

解析対象集団を Table 4-1 に示す。各解析対象集団の定義は統計手法の項に示す。

Table 4-1　　解析対象集団（A11201 試験，FAS）

Analysis set	[68Ga]Ga-PSMA-11 All N = 35 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30 n (%)
最大の解析対象集団 (FAS)	35 (100)	12 (100)	18 (100)	30 (100)
主要解析対象集団	30 (85.7)	12 (100)	18 (100)	30 (100)
PSMA-11 safety analysis set	35 (100)	12 (100)	18 (100)	30 (100)
PSMA-617 safety analysis set	30 (85.7)	12 (100)	18 (100)	30 (100)
忍容性解析対象集団	3 (8.6)	3 (25.0)	0	3 (10.0)
PSMA-11 dosimetry analysis set	3 (8.6)	1 (8.3)	0	1 (3.3)
PSMA-617 dosimetry analysis set	3 (8.6)	3 (25.0)	0	3 (10.0)
PSMA-11 pharmacokinetic analysis set	3 (8.6)	1 (8.3)	0	1 (3.3)
PSMA-617 pharmacokinetic analysis set	3 (8.6)	3 (25.0)	0	3 (10.0)

Source: Table 14.1-2.1，Table 14.1-2.2

Percentages are computed using the number of N in each population as the denominator.

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

^{68}Ga-PSMA-11 を投与された被験者

FAS の 35 名で，年齢の中央値（範囲）は 72.0（50～82）歳であり，大部分（82.9%）の被験者が 65 歳以上であった。人種は全員がアジア人（日本人）であった。ECOG PS は，大部分（80.0%）が「0」であり，残る 20.0%が「1」であった。疾患特性は，進行性 mCRPC 患者の特徴を反映するものであった（Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

AAA617 を投与された被験者

FAS（35 名）のうち，タキサン既治療又は未治療パートに移行した 30 名全体（タキサン既治療 12 名，タキサン未治療 18 名，以下同順）で，年齢の中央値（範囲）は 72.0（50～82）歳［69.5（50～77）歳，73.0（60～82）歳］であり，大部分の 83.3%（66.7%，94.4%）が 65 歳以上であった。人種は全員がアジア人（日本人）であった。ECOG PS は，大部分の 83.3%（91.7%，77.8%）が「0」であり，残る 16.7%（8.3%，22.2%）が「1」であった（Table 14.1-4.1）。

疾患特性は，進行性 mCRPC 患者の特徴を反映するものであった。30 名全体で，初回診断からの期間の平均値（SD，以下同様）は 55.43（46.895）ヵ月［74.98（63.157）ヵ月，43.48（29.619）ヵ月］であった。ベースライン時に全員（100%）が軟部組織の標的病変を有し，33.3%（50.0%，22.2%）が内臓転移，タキサン既治療集団の 12 名中 1 名（8.3%）が肝転移を有していた。ベースラインの PSA 値は 67.4209（88.45812）µg/L［86.8235（78.12387）µg/L，54.4859（94.63689）µg/L］，ALP 値は 97.0（50.19）U/L［85.3（36.82）U/L，104.7（57.10）U/L］，LDH 値は 276.6（168.80）U/L［352.3（238.04）U/L，226.1（72.11）U/L］であった。過去に受けた全身抗腫瘍療法のレジメン数は，1 レジメンが 13.3%（0%，22.2%），2 レジメンが 30.0%

（8.3%，44.4%），3 レジメンが 16.7%（8.3%，22.2%），4 レジメン以上が 40.0%（83.3%，11.1%）であった。試験の選択基準で規定したとおり，タキサン既治療集団では全員にタキサンを含むレジメンによる治療歴があり，12 名全員（100%）がドセタキセル，75.0%がカバジタキセルによる治療歴があった。また，試験の選択基準で規定したとおり，タキサン既治療及び未治療集団の全員に ARSI を含むレジメンによる治療歴があり，50.0%（75.0%，33.3%）がアビラテロン，60.0%（66.7%，55.6%）がエンザルタミド，16.7%（16.7%，16.7%）がアパルタミド，10.0%（16.7%，5.6%）がダロルタミドによる治療歴があった（Table 14.1-4.2，Table 14.1-4.6，Table 14.1-4.8）。

忍容性の結果（パート 1）

パート 1 の忍容性解析対象集団で DLT は報告されなかった（Table 14.3.1-1.2）。

最初の 3 名がサイクル 1 を完了後，忍容性評価委員会を開催し，3 名の予備的データ（DCO：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を評価した。この 3 名（忍容性解析対象集団）で観察期間中（サイクル 1 の 6 週間）に DLT が認められなかったこと及びその他の入手可能な安全性情報に基づき，日本人患者での AAA617 7.4 GBq 投与の忍容性が確認された。このため，パート 2 及びパート 3 への被験者の組入れが開始された。なお，3 名全員がタキサン既治療の被験者であった（Appendix 16.1.1-Amendment 5）。

有効性の結果

AAA617（タキサン既治療集団では+ BSC/BSoC）の有効性

（1）主要評価項目：実施医療機関の判定に基づく確定 ORR

タキサン既治療及び未治療のいずれの集団も，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。

主要解析対象集団を対象とした解析で，タキサン既治療集団での ORR（90% CI）は 25.0%（7.2, 52.7）であった。CR は報告されず，PR が 3 名であった。

タキサン未治療集団での ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）であった。CR が 4 名，PR が 2 名であった。

いずれの集団でも ORR の両側 90% CI の下限値は事前に規定した閾値（タキサン既治療集団 5%，タキサン未治療集団 12%）を上回り，本試験の主要目的は達成された。

Table 4-2　ベースライン時に測定可能病変を有する被験者での，実施医療機関の判定に基づく軟部組織病変の BOR（A11201 試験，主要解析対象集団）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12 n (%)	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18 n (%)
Participant with measurable disease at baseline [1]	12 (100)	18 (100)
Best overall response		
Complete Response (CR)	0	4 (22.2)
Partial Response (PR)	3 (25.0)	2 (11.1)
Non-CR/Non-PD	0	0
Stable Disease (SD)	8 (66.7)	9 (50.0)
Progressive Disease (PD)	1 (8.3)	3 (16.7)
Unknown (UNK)	0	0
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	3 (25.0)	6 (33.3)
90% CI	(7.2, 52.7)	(15.6, 55.4)
95% CI	(5.5, 57.2)	(13.3, 59.0)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	11 (91.7)	15 (83.3)
95% CI	(61.5, 99.8)	(58.6, 96.4)

Source: Table 14.2-1.1a，Table 14.2-1.1b

[1] N 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.

安全性の結果

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性は，PSMA-11 SAS の 35 名を対象に評価した。

（1）治験薬の曝露状況

^{68}Ga-PSMA-11 は，111～259 MBq（3～7 mCi）の用量で単回静脈内投与する計画であった。

PSMA-11 SAS（35 名）での，スクリーニング期に単回投与された ^{68}Ga-PSMA-11 の投与量の平均値（SD）は 167.01（23.375）MBq（範囲：112.8～243.0 MBq）であった。相対用量強度（実際の投与量／計画された投与量）の中央値（範囲）は 106.67%（75.2%～162.0%）で，大部分（97.1%）の被験者で相対用量強度が 90%超であった（Table 14.3-1.2a）。

（2）有害事象

1）有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 投与下で発現した有害事象の発現割合は 22.9%であった（Table 4-3）。

Table 4-3　^{68}Ga-PSMA-11 投与下の有害事象の発現被験者数・発現割合（A11201 試験，PSMA-11 SAS）

	[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 All N = 35	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
有害事象	8 (22.9)	0
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 との関連あり	2 (5.7)	0
白血球減少症	1 (2.9)	0
血小板減少症	1 (2.9)	0
COVID-19	1 (2.9)	0
食欲減退	1 (2.9)	0
関節痛	1 (2.9)	0
頚部痛	1 (2.9)	0
頭痛	1 (2.9)	0
発疹	1 (2.9)	0
日光黒子	1 (2.9)	0

Source: Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.3a

Numbers (n) represent counts of participants.
Participants with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Adverse events that occurred from [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 start date to [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 administration + 14 days or [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 start date, whichever occurs first.
Also adverse events that are related to [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 irrespective of start of study treatment are included.
MedDRA version 26.1 , CTCAE version 5.0.

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された事象の発現割合は 5.7%（2/35 名）であった。Grade 1 の血小板減少症及び白血球減少症が各 1 名に発現した（Table 14.3.1-1.4a，Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現はなかった（Table 4-3）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性の評価期間中（投与 14 日後まで）に，死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった（Table 14.3.1-1.21a，Table 14.3.1-1.7a）。

1 名が，^{68}Ga-PSMA-11 投与後の Day 26 かつ AAA617 の投与開始前に，呼吸不全により死亡した。呼吸不全は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（Listing 14.3.2-1.4）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現はなかった（Table 14.3.1-1.5a）。

（4）重要な有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 は，前立腺癌患者での PSMA の発現を確認する単回投与の診断薬であるため，治験薬の投与中止，休薬，又は用量調節に至った有害事象は収集しなかった。

AAA617（タキサン既治療集団では+ BSC/BSoC）投与下での安全性

AAA617（± BSC/BSoC）投与下での安全性は，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）を対象に評価した。

（1）治験薬の曝露状況

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 の投与回数は，41.7%（5/12 名）が 6 回投与され，この 5 名が 4 回以上投与された。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（Table 14.3-1.1b，Table 14.3-1.2b）。

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 の投与回数は，38.9%（7/18 名）が 6 回投与され，77.8%（14/18 名）が 4 回以上投与された。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（Table 14.3-1.1b，Table 14.3-1.2b）。

タキサン既治療集団で，治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）の曝露期間は 4.17（2.8～12.8）ヵ月であった。1 名で BSC/BSoC として ARSI が投与された（Table 14.3-1.1a，Table 14.3-1.1c）。

（2）有害事象

治験薬［AAA617（± BSC/BSoC）］投与下で発現した有害事象の概要を Table 4-4 に示す。

Table 4-4　　治験薬投与下の有害事象の概要（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

	[^{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 (%)
有害事象	11 (91.7)	1 (8.3)	17 (94.4)	5 (27.8)	28 (93.3)	6 (20.0)
治験薬との関連あり	8 (66.7)	1 (8.3)	12 (66.7)	2 (11.1)	20 (66.7)	3 (10.0)
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 との関連あり	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	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (13.3)	3 (10.0)
治験薬との関連あり	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 との関連あり	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連あり	0	0	0	0	0	0
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 との関連あり	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0
治験薬との関連あり	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 との関連あり	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.3)	0

Category	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12 All grades n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12 Grade ≥ 3 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18 All grades n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18 Grade ≥ 3 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30 All grades n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30 Grade ≥ 3 n (%)
休薬に至った有害事象	3 (25.0)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (13.3)	1 (3.3)
用量調節に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

Source: Table 14.3.1-1.1b

Numbers (n) represent counts of participants.
Participant with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Adverse events that occurred from the first administration date of [177Lu]Lu-PSMA-617 to the last [177Lu]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.

1）有害事象

有害事象の発現割合は，全体で 93.3%であった。タキサン既治療及び未治療集団ではそれぞれ 91.7%及び 94.4%であり，集団間で同程度であった。

全体で，発現割合が最も高かった事象は便秘（53.3%）で，次いで，食欲減退（26.7%），血小板数減少（23.3%），貧血及び悪心（各 20.0%）であった。便秘の発現割合が高かったが，Grade 3 以上の事象はなかった。

タキサン既治療集団で，発現割合が最も高かった事象は便秘（75.0%）で，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。

タキサン未治療集団で，発現割合が最も高かった事象は便秘（38.9%）で，次いで，血小板数減少（27.8%），食欲減退（22.2%）であった（Table 4-5）。

Table 4-5　治験薬投与下の有害事象の発現被験者数・発現割合（いずれかの集団で 10%以上に発現）（A11201 試験，PSMA-617 SAS）

PT	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12 All grades n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12 Grade ≥ 3 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18 All grades n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18 Grade ≥ 3 n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30 All grades n (%)	[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30 Grade ≥ 3 n (%)
合計	11 (91.7)	1 (8.3)	17 (94.4)	5 (27.8)	28 (93.3)	6 (20.0)
便秘	9 (75.0)	0	7 (38.9)	0	16 (53.3)	0
食欲減退	4 (33.3)	0	4 (22.2)	0	8 (26.7)	0
血小板数減少	2 (16.7)	0	5 (27.8)	2 (11.1)	7 (23.3)	2 (6.7)
貧血	3 (25.0)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	6 (20.0)	1 (3.3)
悪心	3 (25.0)	0	3 (16.7)	0	6 (20.0)	0
口内乾燥	3 (25.0)	0	2 (11.1)	0	5 (16.7)	0
倦怠感	2 (16.7)	0	3 (16.7)	0	5 (16.7)	0
末梢性浮腫	3 (25.0)	0	2 (11.1)	0	5 (16.7)	0
嘔吐	3 (25.0)	0	2 (11.1)	0	5 (16.7)	0

	[177Lu]Lu-PSMA-617 post-taxane part N = 12		[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18		[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
味覚不全	1 (8.3)	0	3 (16.7)	0	4 (13.3)	0
関節痛	3 (25.0)	0	0	0	3 (10.0)	0
齲歯	2 (16.7)	0	1 (5.6)	0	3 (10.0)	0
排尿困難	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)	0
体重減少	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)	0
ドライアイ	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
白血球減少症	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
不眠症	2 (16.7)	0	0	0	2 (6.7)	0
血小板減少症	0	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0

Source: Table 14.3.1-1.3f

Numbers (n) represent counts of participants.
Participants with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted by descending frequency in 'All' and 'All grades' column.
Adverse events that occurred from the first administration date of [177Lu]Lu-PSMA-617 to the last [177Lu]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.

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

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，全体で 66.7%（20/30 名）であった。タキサン既治療及び未治療集団では，いずれも 66.7%（それぞれ 8/12 名，12/18 名）であった。これらの事象は，タキサン既治療の 1 名に発現し BSC/BSoC との関連ありと判断された歯痛を除き，AAA617 との関連ありと判断された（Table 14.3.1-1.4b，Listing 16.2.7-1.1）。

全体で，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%（20/30 名）であった。発現割合が最も高かった事象は便秘及び血小板数減少（各 20.0%）で，次いで貧血（16.7%），口内乾燥及び倦怠感（各 13.3%），悪心，食欲減退，及び味覚不全（各 10.0%）であった。

タキサン既治療集団で，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%（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。

タキサン未治療集団で，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。3 名（16.7%）以上に発現した事象は，便秘及び血小板数減少（各 4 名，22.2%），貧血及び味覚不全（各 3 名，16.7%）であった。2 名（11.1%）に発現した事象は，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，及び食欲減退であった（Table 14.3.1-1.4c）。

3）重症度別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，全体で 20.0%（6/30 名）であった。タキサン既治療及び未治療集団では，それぞれ 8.3%（1/12 名）及び 27.8%（5/18 名）と，タキサン未治療集団で高かった。

タキサン既治療集団で，Grade 3 以上の事象は，リンパ節症及び腎後性腎不全（同一被験者に発現）が各 1 名に発現した（Table 14.3.1-1.3f，Listing 16.2.7-1.1）。

タキサン未治療集団で，Grade 3 以上の事象は，血小板数減少が 2 名に発現し，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 名に発現した（Table 14.3.1-1.3f）。

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低く，全体で 10.0%（3/30 名）であった。タキサン既治療及び未治療集団では，それぞれ 8.3%（1/12 名）及び 11.1%（2/18 名）であった。タキサン既治療集団では，リンパ節症が 1 名に発現した。タキサン未治療集団では，血小板数減少及び好中球数減少（同一被験者に発現），肝機能検査異常が各 1 名に発現した（Table 14.3.1-1.4b，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

治験薬投与下での安全性の評価期間中（統計手法の項を参照）に，死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった（Table 14.3.1-1.21b，Table 14.3.1-1.7b）。

全体で，試験期間中（主要解析の DCO まで）に PSMA-617 SAS の 8 名（タキサン既治療 4 名，タキサン未治療 4 名，以下同順）が死亡した。7 名（4 名，3 名）の死因は原疾患（前立腺癌）であった。残る 1 名（タキサン未治療の被験者）の死因は急性肺損傷（医師報告用語：急性肺損傷による呼吸不全）であったが，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。本被験者は，AAA617 投与開始後の Day 373（AAA617 最終投与から 134 日後）に肺転移を含む画像診断による疾患進行が確認され，Day 444（AAA617 最終投与から 205 日後）に急性肺損傷により死亡した。本被験者の死亡は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（12.3.1.2 項，Table 14.3.1-1.22，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.6-1.7a，Listing 16.2.6-1.7b）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は，全体で 13.3%（4/30 名）であった。タキサン既治療及び未治療集団では，それぞれ 16.7%（2/12 名）及び 11.1%（2/18 名）であった。

タキサン既治療集団で，重篤な事象は，リンパ節症及び腎後性腎不全（同一被験者に発現，いずれも Grade 3），レジオネラ感染が各 1 名に発現した。これらの事象のうち，AAA617 との関連ありと判断された事象はリンパ節症であった。治験薬（AAA617 及び BSC/BSoC）の投与は用量変更なしで継続され，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。

タキサン未治療集団で，重篤な事象は，肺の悪性新生物及び不全対麻痺が各 1 名に発現した。いずれの事象も，AAA617 との関連なしと判断された。AAA617 の投与は用量変更なしで継続され，事象の転帰は未回復であった（Table 14.3.1-1.5b，Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.7-1.1，14.3.3 項）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

AAA617 の投与中止に至った有害事象は，タキサン既治療集団の 1 名に Grade 2 の血小板数減少が発現した。AAA617 との関連ありと判断されて AAA617 投与は中止され，事象は未回復であった（Table 14.3.1-1.10b，Listing 16.2.7-1.1）。

2）用量調節又は休薬に至った有害事象

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（Table 14.3.1-1.11）。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は，全体で 13.3%（4/30 名）であった。タキサン既治療及び未治療集団では，それぞれ 25.0%（3/12 名）及び 5.6%（1/18 名）であった。

タキサン既治療集団で，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て AAA617 は休薬され，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て BSC/BSoC は休薬されたが，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。

タキサン未治療集団で，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（Table 14.3.1-1.12，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）長期追跡調査期の有害事象

長期追跡調査期間中に，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかった（Table 14.3.1-1.15a，Table 14.3.1-1.15b）。

PK の結果

^{68}Ga-PSMA-11

PSMA-11 PAS の 3 名に ^{68}Ga-PSMA-11 を静脈内投与したとき，血液中濃度は，45 分間までの急速相と約 4 時間までの緩徐相の二相性で低下した。終末相消失半減期の幾何平均値（幾何 CV%）は 3.93（38.1%）時間であった（Appendix 16.1.15-Table 2）。

AAA617

PSMA-617 PAS の 3 名に AAA617 を静脈内投与したとき，血液中濃度は，24～48 時間までの急速相と 120 時間までの緩徐相の二相性で低下した。終末相消失半減期の幾何平均値（幾何 CV%）は 28.9（1.65%）時間であった（Appendix 16.1.15-Table 1）。

被ばく線量の結果

^{68}Ga-PSMA-11

PSMA-11 DAS を対象とした解析の結果（N = 3），^{68}Ga-PSMA-11 の吸収線量の平均値が最大であった臓器は 0.23（SD = 0.14）mGy/MBq の腎臓であり，続いて 0.17（SD = 0.19）mGy/MBq の肝臓，0.13（SD = 0.11）mGy/MBq の涙腺であった。赤色骨髄の吸収線量は 0.017（SD = 0.0023）mGy/MBq であり，実効線量は 0.030（SD = 0.0070）mSv/MBq と計算された（Table 14.2-3.3）。

AAA617

PSMA-617 DAS を対象とした解析の結果（N = 3），AAA617 の吸収線量の平均値が最大であった臓器は 2.0（SD = 1.0）Gy/GBq の涙腺であり，続いて 0.78（SD = 0.026）Gy/GBq の唾液腺であった。全 6 サイクル 44.4 GBq の累積投与について算出した涙腺及び唾液腺の推定吸収線量は，それぞれ 90（SD = 45）Gy 及び 35（SD = 1.2）Gy であった。赤色骨髄の吸収線量は 0.033（SD = 0.0072）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 1.5（SD = 0.32）Gy であった。腎臓の吸収線量は 0.34（SD = 0.059）Gy/GBq であり，全 6 サイクルの推定吸収線量は 15（SD = 2.6）Gy と計算された（Table 14.2-3.6，Table 14.2-3.7）。実効線量は 0.090（SD = 0.020）mSv/MBq と計算された（Table 14.2-3.6）。