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 製品開発の根拠 8
1.1 目標適応症及び開発の根拠 8
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 8
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 9
1.2 臨床開発計画 11
1.2.1 臨床開発計画の概略 11
1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 15
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 19
2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 20
2.2 生物薬剤学の結論 20
3 臨床薬理に関する概括評価 21
3.1 薬物動態 21
3.1.1 薬物動態試験の概略 21
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 21
3.1.3 薬物相互作用 22
3.1.4 特別な患者集団での薬物動態 23
3.2 薬力学 24
3.3 臨床薬理の結論 24
4 有効性の概括評価 25
4.1 有効性評価の計画 25
4.1.1 有効性評価に用いた試験の概略 26
4.1.2 試験対象集団 26
4.1.3 有効性の評価方法 26
4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠 30
4.3 臨床試験での有効性（臨床転帰への影響） 31
4.3.1 VISION 試験 31
4.3.2 PSMAfore 試験 35
4.3.3 A11201 試験 38
4.4 有効性に関するその他の情報 43
4.4.1 診断性能 43

4.4.2 技術性能 44
4.4.3 臨床管理への影響（治療計画への影響） 44
4.5 特別な患者集団での有効性 45
4.5.1 部分集団での検討 45
4.5.2 特別な患者集団での検討 45
4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 45
4.7 有効性の結論 46
5 安全性の概括評価 46
5.1 安全性評価の計画 47
5.1.1 安全性解析対象集団 47
5.1.2 安全性の解析方法 47
5.1.3 総合的な曝露の程度 48
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 48
5.2 有害事象 49
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 49
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 50
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
5.4 特別な患者集団での安全性 51
5.4.1 部分集団での検討 51
5.4.2 特別な患者集団での検討 51
5.5 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 51
5.6 安全性の結論 51
6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
6.1 治療の背景 52
6.1.1 疾患又は症状 52
6.1.2 現行の診断 52
6.2 ベネフィット 52
6.3 リスク 54
6.4 ベネフィット・リスク評価 55
7 参考資料 56
7.1 参考文献 56

表 一 覧

Table 1-1 臨床データパッケージ 13
Table 1-2 効能又は効果及び関連する注意（案） 14
Table 4-1 ^{68}Ga-PSMA-11 の有効性評価に用いた資料一覧 25

Table 4-2 有効性評価項目の結果の要約（VISION 試験） 32
Table 4-3 有効性評価項目の結果の要約（PSMAfore 試験） 36
Table 4-4 有効性評価項目の結果の要約（A11201 試験，タキサン既治療集団，主要解析対象集団） 39
Table 4-5 有効性評価項目の結果の要約（A11201 試験，タキサン未治療集団，主要解析対象集団） 41

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（VISION 試験） 16
Figure 1-2 試験デザイン（PSMAfore 試験） 17
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

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)
ADR	adverse drug reaction	—
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
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
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BOR	best overall response	最良総合効果
BSC/BSoC	Best supportive care/Standard of Care	最良の支持療法／標準治療
Cmax	maximal blood concentration	最高血液中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム p450
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
DOR	duration of response	奏効期間
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EOT	end of treatment	投与終了
HSPC	hormone sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
IRT	interactive response technology	双方向自動応答システム
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
mHSPC	metastatic hormone sensitive prostate cancer	転移性ホルモン感受性前立腺癌
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NAAD	novel androgen axis drug	新規抗アンドロゲン経路標的阻害薬
OMPC	oligometastatic prostate cancer	オリゴ転移性前立腺癌
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PA	primary analysis	主要解析
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3	ー
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	ー
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RADAR	radiation dose assessment resource	－
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定
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
SAS	safety analysis set	—
SmPC	summary of product characteristics	製品特性概要
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SNMMI	Society of nuclear medicine and molecular imaging	核医学・分子イメージング学会
SD	standard deviation	標準偏差
SD	stable disease	安定
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SSE	symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
UCLA	University of California, Los Angeles	カリフォルニア大学ロサンゼルス校
UCSF	University of California, San Francisco	カリフォルニア大学サンフランシスコ校

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 Application 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） • VISION Reviewer variability 試験（上記 VISION 試験の Imaging study: reviewer variability） • VISION 定量的解析（上記 VISION 試験の Imaging Study: Quantitative Analysis） • 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。 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 と表記した。

用語	定義
	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 と表記する。

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

[^{68}Ga]Ga-PSMA-11［gallium (^{68}Ga) gozetotide］は，前立腺特異的膜抗原（PSMA）に特異的に結合し，PET/CT スキャンにより前立腺癌における PSMA 陽性病変を同定することができる放射性診断薬である。PSMA-11（gozetotide）は，放射性診断薬である gallium (^{68}Ga) gozetotide 溶液の調製に使用するバイアルキットであり，cGMP グレードの ^{68}Ge/^{68}Ga ジェネレータから溶出した塩化ガリウム（^{68}Ga）溶液で溶解した後，標識した[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 を静脈内投与し，PET/CT スキャンで成人の前立腺癌患者の PSMA 陽性病変を画像化することができる。

[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 は，前立腺癌患者の放射性診断薬として 2011 年からドイツがん研究センター及びハイデルベルク大学病院で開発され，2017 年から Endocyte 社，その後 Advanced Accelerator Applications 社及びノバルティス社により開発が進められている。欧米で PSMA-11（商標名 Locametz）は，ガリウム（^{68}Ga）を用いた標識後，前立腺癌患者での PSMA 陽性病変を検出する PET 用放射性診断薬として，米国では 2022 年 3 月に，欧州では 2022 年 12 月にそれぞれ承認された。なお，米国ではノバルティス社が販売する Locametz のほか，2020 年にカリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）及びカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）が承認を取得した同一有効成分の製剤である Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection，及び同じく 2020 年に Telix 社が承認を取得した PSMA-11（商品名 Illuccix）が使用されている。

本書では，本邦での PSMA-11 の「ガリウム（^{68}Ga）を用いた標識後に，前立腺癌を有する成人の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性病変の陽電子放出断層撮影（PET）による PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択」の承認取得を目的に得られた臨床開発データを中心に概括する。

本文中で [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 又は gallium (^{68}Ga) gozetotide を ^{68}Ga-PSMA-11（開発コード：AAA517），^{177}Lu 標識 PSMA 標的放射性リガンド療法である[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（開発コード：AAA617）を ^{177}Lu-PSMA-617 又は AAA617 と呼称する。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

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

早期前立腺癌は緩徐な臨床経過をたどり無症候性であることが多いが，一度転移すると悪性度が高く，骨転移した場合は重大な骨関連事象を引き起こし臨床管理が困難となる。多くの前立腺癌は限局性であり，初期の段階では外科的治療や放射線治療が行われた後に薬物療法としてホルモン療法であるアンドロゲン遮断療法（ADT）を受ける。初期の有効性は高いものの，ほぼすべての患者が ADT の実施中に進行を来し，最終的にホルモン療法抵抗性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に進行する。前立腺癌患者のうち約 10%～20%は 5 年以内に CRPC となり，その後 3 年以内に半数以上が死亡する（Nussbaum et al. 2016）。mCRPC 患者では約 90%で骨転移が認められ（Kirby et al. 2011），このうち約半数で 2 年以内に骨関連事象（骨痛，骨髄機能不全，骨折又は脊髄圧迫等）が発現する（Saad et al. 2004）。これらの症状は一般的に放射線療法又は骨手術を要し，生活の質（QOL）を著しく損なう可能性がある（Weinfurt et al. 2005）。また，転移性前立腺癌男性の 5 年生存率は 32%（American Cancer Society 2023），mCRPC の生存期間は 13～19 ヵ月と極めて予後不良である（Moreira et al. 2017，Eiber et al. 2017）。国内の 2024 年 4 月時点での mCRPC の罹患数は約 13,000 人と推定される（CancerMPact 2024）。

1.1.1.1 前立腺特異的膜抗原（PSMA）

PSMA は，葉酸加水分解酵素 I 又はグルタミン酸カルボキシペプチダーゼ II としても知られる II 型膜貫通タンパク質であり，前立腺癌に多く発現している（Silver et al. 1997，O'Keefe et al. 2018, Ghosh and Heston 2004）。PSMA は腺癌を含むほぼすべての前立腺癌に発現しているが，十二指腸粘膜，近位尿細管及び唾液腺等の一部の正常組織における発現は前立腺癌と比べ数百分の 1 と限定的である（Bostwick et al. 1998，Sokoloff et al. 2000，Ghosh and Heston 2004，Chang 2004）。また，PSMA の過剰発現は進行性，高悪性度，転移性，去勢抵抗性前立腺癌と相関することが示されている（Wright et al. 1995，Silver et al. 1997，Bostwick et al. 1998，Murphy et al. 1998，Sweat et al. 1998，Ross et al. 2003，Chang 2004，Queisser et al. 2015）。PSMA 発現は予後不良の予測因子であり（Chang 2004，Hupe et al. 2018），PSMA の発現量が多い前立腺癌患者では生存期間が有意に短く再発リスクが高いことが報告されている（Ross et al. 2003，Cimadamore et al. 2018，Hupe et al. 2018，Nagaya et al. 2020）。このように，腫瘍組織と非腫瘍組織で PSMA の発現が異なることから，放射性イメージング薬を用いた病変部位の検出に加え，放射性リガンドによる有望な治療標的となる可能性がある。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

1.1.2.1 前立腺癌患者における ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの使用

前立腺癌患者における ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンは，2011 年以降の多くの文献に記載されているとおり，前立腺癌の初期病期分類，転移性前立腺癌の病期分類及び再病期分類，並びに生化学的再発（BCR）における PSMA 陽性病変の局在を評価するための非侵襲的な診断ツールとし

て広く使用されている。外国の各種ガイドラインでも初期病期分類，再病期分類及び放射性リガンド療法の PSMA 陽性の患者選択に使用が推奨されている，確立された画像診断法である。

前立腺癌の疾患経過において異なる点はあるものの，すべての病期で PSMA を発現しているため，^{68}Ga-PSMA-11 が各病期の PSMA 陽性病変を特定するメカニズムは共通である。

国際基準及びガイドライン

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CTは，従来のイメージング（CT及び骨シンチグラフィー）の代替として，腫瘍の存在，範囲，位置を画像化することができる重要なモダリティであり，前立腺癌の各種ガイドラインでも推奨されている検査手法である。

米国では，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン Version 4 2024 及び Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence（RADAR III）において，BCR に加え mCRPC 患者に対し，臨床試験における ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの使用を推奨している（NCCN 2024，Crawford et al. 2019）。カナダ泌尿器科学会（CUA）及びカナダ泌尿器腫瘍学グループ（CUOG）ガイドラインでは，CRPC 患者での転移を検出するための手法として PSMA PET について言及しているものの，現時点で推奨には至っていない（Saad et al. 2022）。EAU ガイドラインでは，mCRPC 患者での ^{177}Lu-PSMA-617 等の PSMA を標的とした放射性リガンド療法（RLT）の治療対象となり得る転移の同定や，BCR における遠隔転移の検出のための ^{68}Ga-PSMA-11 PET の実施，並びに根治的前立腺全摘除術後の持続性 PSA の管理に対する PET の使用を支持している（Cornford et al. 2017，EAU 2019，EAU 2021）。また，最新の EAU のガイドラインでは，ハイリスクの限局性疾患又は局所進行性の前立腺癌患者に対し PSMA PET/CT の使用を推奨している（strength rating: strong）（EAU 2024）。

前立腺癌患者の診断及び治療における PSMA 標的放射性医薬品の重要性が増大していることから，欧州核医学会（EANM）及び核医学・分子イメージング学会（SNMMI）の共同で前立腺癌での PSMA PET/CT に関するガイドライン Version 2.0 を発出した。本ガイドラインでは日常診療における PSMA リガンド PET/CT の対象を，前立腺癌の初期病期診断，根治治療後の BCR 又は生化学的残存（BCP）及び従来の画像診断で判定された非転移性 CRPC における病変の局在化，さらに PSMA 標的療法実施前の適格性確認及び効果予測と定義している（Fendler et al. 2023）。

また，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 検査を使用した前立腺癌の病期分類に焦点をあてた PSMA 標的 PET 画像検査の解釈及び報告の標準化に関するガイドライン PSMA-RADS Version 1.0 が発表されている（Rowe et al. 2018）。PSMA-PET Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation（PROMISE）ガイドラインでは（Eiber et al. 2018，最新版は Version 2.0 Seifert et al. 2023），PSMA-PET が前立腺癌の分子イメージングに基づく TNM（miTNM）分類に用いられている。近年，臨床での意思決定をサポートする目的で EANM は ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の報告に関するガイドライン（E-PSMA v2.0）を公表した（Werner et al. 2023）。

PSMA 標的療法の臨床試験における患者選択ツールとしての使用

上述の NCCN ガイドライン Version 4 2024，EAU ガイドライン 2024，及び EANM/SNMMI PET/CT ガイドライン Version 2.0 において，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 検査は前立腺癌の診断ツールのみならず，AAA617 等の PSMA 標的療法の患者選択ツールとしての使用が支持されている。2022 年に報告された RADAR VI でも PSMA 標的療法の治療の適格性確認のために PSMA-PET 画像検査の実施が推奨されている（Crawford et al. 2023）。

臨床試験でも ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT が PSMA 標的療法の患者選択ツールとして世界的に使用されており，VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験での使用に加え，ノバルティスが実施中の他の臨床試験｛[^{225}Ac]Ac-PSMA-617（CRPC 患者対象，AcTION 試験），[^{225}Ac]Ac -PSMA-R2（mCRPC 患者対象，SatisfACtion 試験）｝のほか，^{177}Lu-PSMA-I&T 及び ^{177}Lu-DOTA-rosopatamab の第 III 相試験においても使用されている。

また，ノバルティスが実施する臨床試験以外でも ^{225}Ac-PSMA-617 等の臨床試験で適格性を確認するために ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンが用いられ，その結果が公表文献でも複数報告されている（Hofman et al. 2018，Emmett et al. 2019a，Crumbaker et al. 2021，Violet et al. 2020，Yadav et al. 2020a，Hofman et al. 2021，Yadav et al. 2020b）。

本邦では前立腺癌における PSMA 陽性病変を検出可能な画像診断は承認されておらず，前立腺癌の診断ツール及び PSMA 標的療法の対象となり得る患者選択ツールの開発が望まれている。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

1.2.1.1 外国での開発計画

^{68}Ga-PSMA-11 は，当初ドイツがん研究センター及びハイデルベルク大学病院によって，前立腺癌患者での PSMA 発現を画像診断するために開発された。^{68}Ga-PSMA-11 の合成，*in vitro* での結合，及び体内分布が Eder らによって報告されており（Eder et al. 2012），その後，前立腺癌患者の PET 画像診断を目的とした ^{68}Ga-PSMA-11 の最初の臨床使用が報告された（Afshar-Oromieh et al. 2013）。

^{68}Ga-PSMA-11 の初期の臨床開発の多くがドイツで実施されたが，その後，診断薬としての使用は過去 10 年間で米国，英国，ベルギー，ドイツ，フランス，オーストリア，デンマーク，スイス，オランダ，イタリア，オーストラリア，トルコ，インド，中国，エジプト，ヨルダン，南アフリカ，ナイジェリア等複数の国に拡大している（Han et al. 2018，Ceci et al. 2019，Lin et al. 2019，Peng et al. 2020，van Kalmthout et al. 2020）。

欧米における申請では，画像診断の評価に関する FDA（FDA 2004a，FDA 2004b，FDA 2004c）及び CHMP ガイダンス（EMA 2009a，EMA 2009b），FDA の Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drug guidance（FDA 2018），及び類似の EMA ガイドライン（EMA 2018），並びに

ICH M3（R2）を考慮した。VISION 試験及び Reviewer variability study のデザインは，上記ガイドライン及び FDA 及び EMA との協議に諮りながら決定した。

PSMA 陽性の進行性の mCRPC 患者を対象とした，第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験である VISION 試験において，被験者の適格性確認のために ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。VISION 試験の主要目的は，進行性の 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／標準治療（BSC/BSoC）の併用投与の有効性を BSC/BSoC 単独投与と比較することであった。本試験の結果，主要評価項目である rPFS 及び OS で BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた。また，主要な副次評価項目である奏効率（ORR），病勢コントロール率（DCR）及び新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間のいずれにおいても，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で統計学的に有意な改善が認められた。また安全性についても忍容性は良好であった。

これらの試験成績を踏まえ，欧米では VISION 試験，VISION 試験 Reviewer variability study，VISION 試験の探索的定量解析，及び公表論文（米国では UCSF 及び UCLA により承認取得された Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection の承認審査資料を含む）から構成される臨床データパッケージに基づき PSMA-11 の承認申請を行い，それぞれ以下に示す適応で承認を取得した。

米国添付文書	**欧州 SmPC**
LOCAMETZ, after radiolabeling with gallium-68, is a radioactive diagnostic agent indicated for positron emission tomography (PET) of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions in men with prostate cancer: • with suspected metastasis who are candidates for initial definitive therapy. • with suspected recurrence based on elevated serum prostate-specific antigen (PSA) level. • for selection of patients with metastatic prostate cancer, for whom lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan PSMA-directed therapy is indicated.	Locametz, after radiolabelling with gallium-68, is indicated for the detection of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions with positron emission tomography (PET) in adults with prostate cancer (PCa) in the following clinical settings • Primary staging of patients with high-risk PCa prior to primary curative therapy, • Suspected PCa recurrence in patients with increasing levels of serum prostate-specific antigen (PSA) after primary curative therapy, • Identification of patients with PSMA-positive progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) for whom PSMA-targeted therapy is indicated

1.2.1.2 国内での開発計画

国内では，20[redacted] 年 [redacted] 月までに書面により[redacted]面談[redacted]を実施し，[redacted]ため，主に[redacted]を確認した。

その結果，[redacted]との見解を得た。さらに，[redacted]との見解を得た。

本相談の結果を踏まえ，申請者は[redacted]こととした。

今般，評価資料とした外国第 III 相試験である VISION 試験及び PSMAfore 試験，及び国内第 II 相試験である A11201 試験の結果が得られ，VISION 試験及び A11201 試験（パート 1/2）の結果から，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）の投与を受け，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 PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する AAA617 の有効性及び安全性が確認された。また，PSMAfore 試験及び A11201 試験（パート 3）の結果から，1 種類の ARSI の治療歴があり，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と考えられた PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する AAA617 の有効性及び安全性が確認された。これらの結果を踏まえ，PSMA-11 の承認申請と同時に ^{68}Ga-PSMA-11 の調製に利用する ^{68}Ge/^{68}Ga-Generator（治験成分記号：EZR001），PSMA 標的療法である AAA617 をそれぞれ医薬品として承認申請を行うことが可能であると判断した。PSMA-11 については，Table 1-1 に提示する臨床データパッケージに基づき，「ガリウム（^{68}Ga）を用いた標識後に，前立腺癌を有する成人の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性病変の陽電子放出断層撮影（PET）による PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択」を効能又は効果（案）とした医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

臨床データパッケージ，並びに AAA617，PSMA-11，及び ^{68}Ge/^{68}Ga-Generator の効能・効果（案）を以下に示す。

Table 1-1　　臨床データパッケージ

試験番号	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 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	①1003 名 ②AAA617+BSC/BSoC 群：551 名，BSC/BSoC 群：280 名	完了 主要解析 DCO [b)]：2021 年 1 月 27 日	評価

試験番号	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
PSMAfore	第 III 相 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	①547 名 ②AAA617 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
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：各薬剤の添付文書に従って投与	①35 名 ②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
解析名		対象患者	目的	被験者数	試験の状況	評価／参考
VISION Imaging Study Report: Reviewer variability study		進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン既治療）	^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者間のばらつき及び読影者内の再現性の評価	125 名(VISION への組入れ適格 75 名，組入れ不適格 50 名)	完了	評価
VISION Imaging Study Report: 定量的解析		進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者（タキサン既治療）	定量的 PSMA PET パラメータと有効性評価項目との関連の評価	826 名(AAA617 + BSC/BSoC 群：548 名，BSC/BSoC 群：278 名)	完了	参考

a) ①^{68}Ga-PSMA-11 の投与を受けた被験者数，②ランダム化された被験者数（A11201 試験は 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。

Table 1-2 効能又は効果及び関連する注意（案）

薬剤	効能又は効果（案）	効能又は効果に関連する注意（案）
PSMA-11	ガリウム（^{68}Ga）を用いた標識後に，前立腺癌を有する成人の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性病変の陽電子放出断層撮影（PET）による PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択	既承認のガリウム（^{68}Ga）ジェネレータから溶出した塩化ガリウム（^{68}Ga）溶液で標識の上，使用すること。
AAA617	前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	承認された診断用医薬品を用いた検査により，PSMA 陽性病変を有することが確認された患者に投与すること
^{68}Ge/^{68}Ga-Generator	陽電子放出断層撮影（PET）イメージングのために承認された放射性同位元素被標識用製剤のガリウム（^{68}Ga）標識	—

1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，^{68}Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性と確認された mCRPC 患者を対象に AAA617 の有効性を評価した VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験の試験デザインの概略を述べる。VISION 試験の画像データ解析に基づく Reviewer variability study 及び定量的解析の試験デザインは，それぞれ 2.7.3-1.1.1.1.1 項及び 2.7.3-1.1.1.1.2 項に記載した。

VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験（パート 1～3）のいずれも，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャン実施後に盲検下の中央読影者による評価で mCRPC 患者での PSMA 陽性を確認した。また，^{68}Ga-PSMA-11 の用量は VISION 試験及び PSMAfore 試験では 111～185 MBq（3～5 mCi），A11201 試験では米国で承認された Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection と同一用量の 111～259 MBq（3～7 mCi）とし，いずれも単回投与した（詳細は 4.2 項参照）。評価資料とした試験の試験デザインの概略を以下に示す。

1.2.2.1 VISION 試験

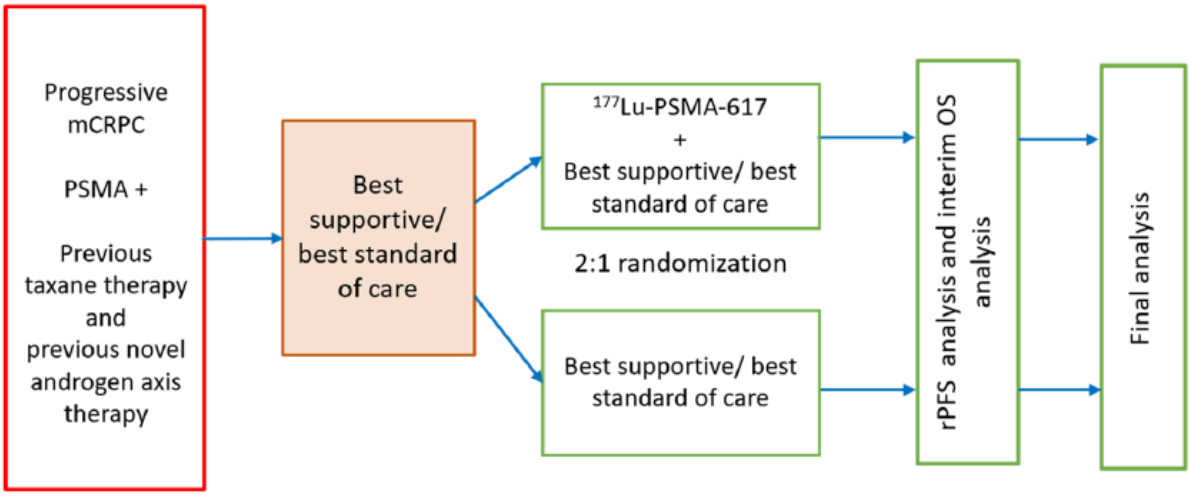
VISION 試験は，1 種類以上の ARSI 及び 1 又は 2 種類のタキサンを含むレジメンによる治療歴がある，進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に AAA617 と BSC/BSoC を併用投与したときの有効性及び安全性を，BSC/BSoC 単独投与と比較評価する第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。主要評価項目（Alternate primary endpoints）は rPFS 及び全生存期間（OS）であった。本試験は，スクリーニング期，投与期，及び長期追跡調査期から構成された。

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

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

投与期に，AAA617+BSC/BSoC 群の被験者は AAA617 と BSC/BSoC の併用投与を受けた。AAA617 の初回投与はランダム化後 28 日以内に実施した。BSC/BSoC 群の被験者は BSC/BSoC の投与を受けた。ランダム化後いつでも BSC/BSoC の投与開始が可能であった。AAA617 を，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。

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，有効性及び安全性ともに rPFS 主要解析及び OS 最終解析での結果を提示した。

1.2.2.2　PSMAfore 試験

本試験は，1 種類の ARSI による治療歴があり，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と考えられた進行性 PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象に，AAA617 を投与したときの有効性及び安全性を ARSI の変更と比較評価する第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。主要評価項目は rPFS であった。本試験は，スクリーニング期，ランダム化期，投与期，クロスオーバー期，及び長期追跡調査期から構成された。

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）の用量で単回静脈内投与した。

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

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

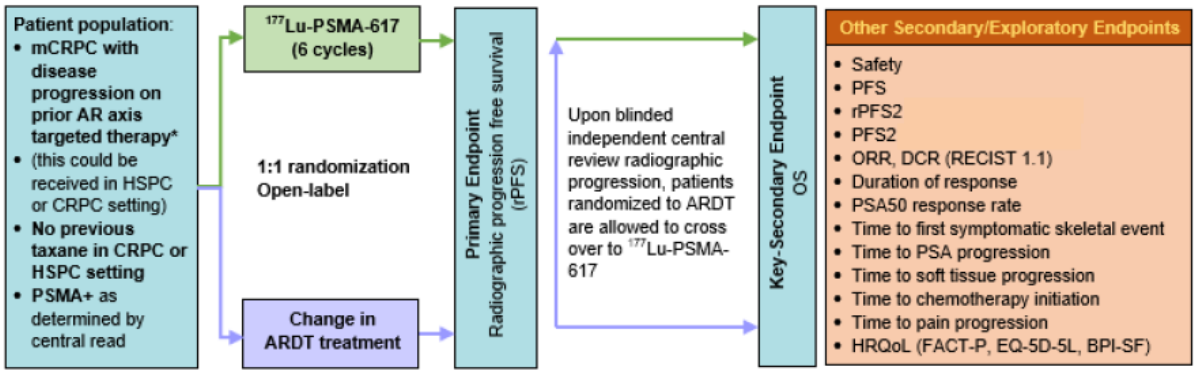
投与期に，AAA617 群の被験者はランダム化後 14 日（+3 日まで許容）以内に AAA617 の投与を開始した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。ARSI 群の被験者は，ランダム化後に ARSI の投与を開始した。ARSI は，治験

担当医師の指示に基づき各薬剤の添付文書に従って経口投与し，投与中止基準に該当するまで継続した。

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

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

Figure 1-2　　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，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，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。また，^{68}Ga-PSMA-11 に関する安全性は 3 回目の中間解析（DCO：2024 年 2 月 27 日）を提示した。

1.2.2.3　A11201 試験

本試験は，日本の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者に AAA617 を投与したときの有効性，忍容性，安全性，PK，及び被ばく線量を評価する，第 II 相，非盲検，多施設共同，単群試験であった。^{68}Ga-PSMA-11 の安全性，PK，及び被ばく線量も評価した。主要評価項目は ORR であった。本試験は，パート 1（安全性導入パート），パート 2（タキサン既治療パート），パート 3（タキサン未治療パート），及びパート 4（拡大治験パート）の 4 パートから構成された。なお，パート 4 は主要解析に含まれないことから，以降はパート 1～3 について述べる。

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

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

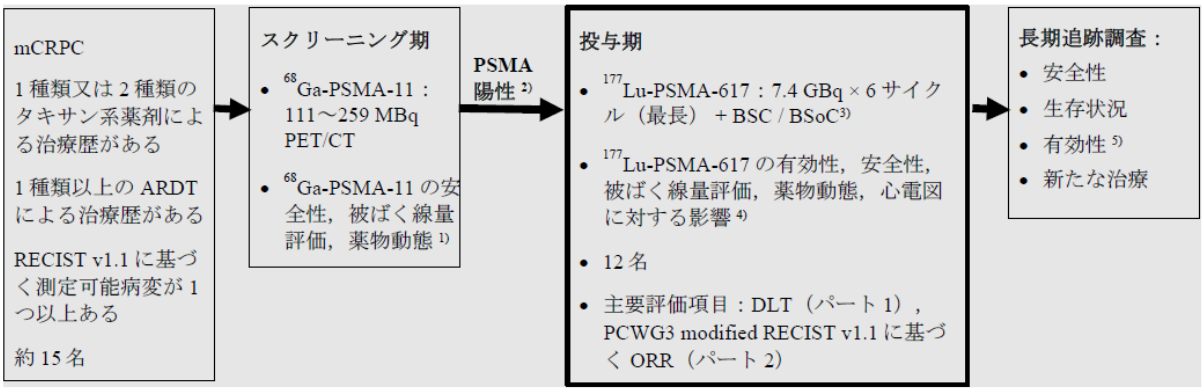
パート 3 では，1 種類の ARSI による治療歴があり，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と判断された被験者（タキサン未治療集団）を対象に，AAA617 の有効性及び安全性を評価した。

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

各パートのスクリーニング期に被験者の適格性を確認するために，^{68}Ga-PSMA-11 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た。中央読影者の評価により PSMA 陽性が確認された被験者は投与期に移行した。

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

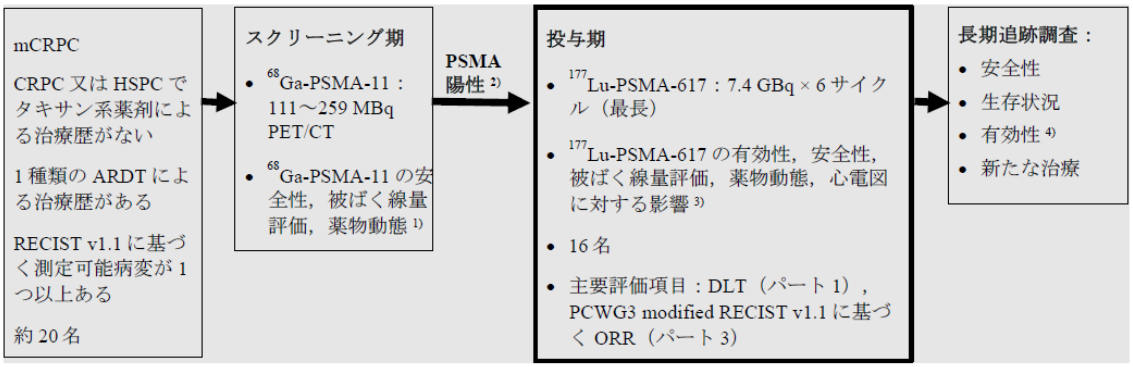
Figure 1-3　　試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団）



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被験者が AAA617 初回投与から少なくとも 24 週間の投与を完了又は投与を中止した時点のうち，いずれか早い方の時点までに収集されたデータに基づいて実施した。本書では，有効性及び安全性ともにパート 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。

1.2.3　　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

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

2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

本申請資料に含まれる臨床試験では，複数の ^{68}Ga-PSMA-11 製剤を使用した。VISION 試験では，各実施医療機関で調製された ^{68}Ga-PSMA-11 臨床試験用製剤を使用した。A11201 試験及び PSMAfore 試験では，^{68}Ga-PSMA-11 市販予定製剤を使用した。VISION 試験で使用された製剤と市販予定製剤の生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティを評価する *in vitro* 試験及び臨床試験は実施していない。

臨床試験用製剤と市販予定製剤は含有する添加剤に違いがあるものの，有効成分は同一である。また，市販予定製剤中の PSMA-11 のペプチド含量（25 µg）は，VISION 試験の各実施医療機関で調製された臨床試験用製剤のペプチド含量（[redacted] µg）の範囲内であった。本剤投与時は放射能に基づいて投与量が調整されるため，投与される製剤中のペプチド含量は変動し得る。ペプチド含量 25 µg を投与した際に推定される PSMA-11 の Cmax は 10 ng/mL と低く，前立腺癌では PSMA が高発現していることから，病変部位において標的が飽和する可能性は低いと考えられる。また，担癌マウスに PSMA-11 を同時投与したときの AAA617 の分布に対する影響を検討したところ，PSMA-11 投与量が 100 倍異なる条件間で比較しても PSMA 陽性腫瘍における AAA617 の取り込みに影響はなかった。以上の結果及び ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能が，投与量，撮像時間，撮像機器，読影者，及び患者の病変部位や体組成等に影響されること，並びに投与されるペプチド含量が 25 µg とマイクロドーズに相当する量であることを考慮すると，製剤中の処方及びペプチド含量の違いが ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能（患者選択性能）及び安全性に影響を及ぼす可能性はないと考えられる（2.7.1-3.1 項）。

2.2 生物薬剤学の結論

VISION 試験における各実施医療機関で調製された ^{68}Ga-PSMA-11 製剤と，A11201 試験及び PSMAfore 試験で使用した ^{68}Ga-PSMA-11 市販予定製剤の生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティは評価していないものの，両製剤の処方及びペプチド含量の違いが ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能（患者選択性能）及び安全性に影響を及ぼす可能性はないと考えられた。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

外国人 mCRPC 患者を対象とする VISION 試験及び PSMAfore 試験では，AAA617 の投与適格性を判断するため ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与したが，PK 及び被ばく線量は評価していない。A11201 試験では，日本人 mCRPC 患者（N = 3）を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与し，PK 及び被ばく線量を評価した。本申請資料中で ^{68}Ga-PSMA-11 の PK 及び被ばく線量は，A11201 試験の結果と公表文献を基に評価した。

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

3.1.2.1 吸収

^{68}Ga-PSMA-11 は静脈内投与する医薬品であるため，絶対的バイオアベイラビリティは 100%と考えられた。

3.1.2.2 分布

3.1.2.2.1 血漿蛋白結合率

In vitro での検討において PSMA-11（1 及び 5 µg/mL）のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 33.2%及び 33.0%と同程度であった（2.7.2-2.1.1 項）。

3.1.2.2.2 薬物動態

A11201 試験で ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与したとき，血液中放射能濃度は二相性の低下を示し，最初の 45 分までに急速相，その後は約 4 時間まで緩徐相となり，終末相消失半減期の幾何平均値［幾何変動係数（CV）%］は 3.93 時間（38.1%）であった。クリアランスの幾何平均値（幾何 CV%）は 5.52 L/h（52.9%），見かけの分布容積の幾何平均値（幾何 CV%）は 31.3 L（17.9%）であった（2.7.2-2.3.1.1 項）。

3.1.2.2.3 正常組織への取り込み

公表文献及び A11201 試験において，^{68}Ga-PSMA-11 の正常組織への取り込みは，PSMA が発現している組織及び排泄に関連する組織で高かった。特に腎臓及び唾液腺では高い取り込みが認められ，涙腺，肝臓，脾臓，及び腸でも中程度の取り込みが認められた。A11201 試験では腎臓での吸収線量（0.23 ± 0.14 mGy/MBq）が最も高く，次いで肝臓（0.17 ± 0.19 mGy/MBq），涙腺（0.13 ± 0.11 mGy/MBq），唾液腺（0.12 ± 0.068 mGy/MBq）の順に高かった。A11201 試験で 155～177 MBq を投与したときの実効線量は 4.1～5.6 mSv であった（2.7.2-2.3.1.2 項，3.1.2.1 項）。

3.1.2.2.4 前立腺癌への取り込み

^{68}Ga-PSMA-11 は，PSMA を発現している前立腺癌細胞に活発に取り込まれ，PET/CT イメージングによって PSMA 陽性前立腺癌を特異的に検出可能である。^{68}Ga-PSMA-11 投与後 1 時間での PET/CT イメージングでは，転移又は再発した前立腺癌，あるいは前立腺癌が疑われる病変においても明瞭なコントラストの画像が得られ，PSA が低値の前立腺癌が疑われる例においても，高い検出率を示した（2.7.2-3.1.2.2 項）。

3.1.2.3 代謝

ヒト血漿を用いた *in vitro* 安定性試験において，PSMA-11（1 µmol/L）をヒト血漿中で 37°C，2 時間インキュベーションしたとき，PSMA-11 の残存率は 98.6%であった。非放射性 Ga 標識 PSMA-11（^{Nat}Ga-PSMA-11，74 又は 93 µg/mL）をヒト血漿中で 37°C，24 時間インキュベーションしたとき，^{Nat}Ga-PSMA-11 の残存率は 94%～119%であり，代謝物は検出されなかった。

ヒト肝臓 S9 及び腎臓 S9 を用いた *in vitro* 試験において，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）及びウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ存在下で PSMA-11（1 µmol/L）とヒト肝臓 S9 及び腎臓 S9 を 37°C で 1 時間インキュベーションしたとき，PSMA-11 の残存率はそれぞれ 93%～94%及び 88%～93%であった。

以上から，PSMA-11 及び ^{68}Ga-PSMA-11 を含む Ga 標識 PSMA-11 は，ヒト血漿中，肝臓及び腎臓において代謝を受けないと考えられた（2.7.2-2.1.2 項）。

3.1.2.4 排泄

^{68}Ga-PSMA-11 は，高い腎排泄率及び膀胱への集積を示したことから，^{68}Ga-PSMA-11 は速やかに尿中に排泄されると考えられた（2.7.2-3.1.2 項）。本申請資料で参照した公表文献においても，吸収線量が最も高かったのは，膀胱壁及び腎臓であった（2.7.2-Table 5-1）。^{68}Ga-PSMA-11（112.5 MBq）を患者に投与したときの，投与後 2 時間までの累積尿中排泄率は投与量の 14%であった（2.7.2-3.1.3 項）。

3.1.3 薬物相互作用

^{68}Ga-PSMA-11 のペプチド含量での投与量 25 µg，ヒトの血漿量 2.5 L，及び PSMA-11 の分子量 947.0 g/mol を仮定すると，単回静脈内投与後の血漿中における最大濃度は 0.01 µg/mL（10.6 nM）であると考えられた。*In vitro* 試験では，臨床用量を投与したときの血漿中 ^{68}Ga-PSMA-11 濃度の推定最大値（0.01 µg/mL）を上回る濃度において，PSMA-11 はヒトチトクロム P450（CYP）分子種に対する明らかな阻害又は誘導作用は認められなかった（2.7.2-2.1.3.1 項）。また，排出トランスポーターである P-糖蛋白質，乳癌耐性蛋白質，及び bile salt export pump 又は取り込みトランスポーターである multidrug and toxin extrusion（MATE）1，MATE2-K，ヒト有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，ヒト有機カチオントランスポーター（OCT）1，及び OCT2 に対する阻害作用はいず

れも認められなかった（2.7.2-2.1.3.3 項）。また，PSMA-11 は CYP によってほとんど代謝されず，排出トランスポーター又は取り込みトランスポーター（MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，及び OCT2）の基質ではなかった（2.7.2-2.1.3.1 項，2.1.3.2 項）。

以上のことから，^{68}Ga-PSMA-11 は，CYP 等の代謝酵素及びトランスポーターを介した臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ADT や ARDT 等のアンドロゲン受容体経路を標的とした治療は PSMA の発現量を変化させるが，エンザルタミド又はアビラテロンを投与した mCRPC 患者では PSMA を発現する唾液腺への ^{68}Ga-PSMA-11 の取り込みに変化がないことが報告されている。VISION 試験では，^{68}Ga-PSMA-11 投与後に抗アンドロゲン薬を投与された患者と投与されていない患者の間で，有害事象の発現割合の明確な差は認められなかった。さらに，^{68}Ga-PSMA-11 は投与量が低く，主に細胞表面に発現している PSMA の一部にのみ結合することから，抗アンドロゲン薬との併用による PSMA の発現の変化が ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2-3.5.1 項）。

3.1.4 特別な患者集団での薬物動態

3.1.4.1 高齢者

^{68}Ga-PSMA-11 の PK 及び被ばく線量に対する年齢の影響については検討されていないが，本申請資料で参照した公表文献及び臨床薬理に関連する試験は，患者の多くが 60 歳又は 65 歳以上であった。以上より，^{68}Ga-PSMA-11 は主に高齢者を対象とした試験で投与量を設定しており，安全性及び有効性が確認されていることから，高齢者に対して用量調節は不要であると考えられた（2.7.2-3.3.4 項）。

3.1.4.2 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は行われていない。VISION 試験では，軽度～重度の腎機能障害患者が組み入れられ ^{68}Ga-PSMA-11 の投与を受けた。^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより，ランダム化に適格とされた患者と，PSMA が陽性でない等の理由で不適格とされた患者の間で，軽度及び中程度の腎機能障害を持つ患者の割合は同程度であった。したがって，軽度及び中程度の腎機能障害は ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能に影響を与えないと考えられた。重度の腎機能障害患者のデータは限られるが，^{68}Ga-PSMA-11 の投与量はマイクロドーズであること，投与後速やかに排泄されること，^{68}Ga の物理学的半減期を考慮した実効半減期が 1 時間未満と短いことから，腎機能障害が ^{68}Ga-PSMA-11 の PK，分布，安全性，あるいは診断性能に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。以上より，腎機能障害患者に対して用量調節は不要であると考えられた（2.7.2-3.3.6 項）。

3.1.4.3 肝機能障害

^{68}Ga-PSMA-11 は肝臓で代謝されず，肝臓は ^{68}Ga-PSMA-11 のクリアランス及び排泄に関与する主要な臓器ではないと考えられた。したがって，肝機能障害が ^{68}Ga-PSMA-11 の PK に影響を及ぼす可能性は低く，肝機能障害患者に対して用量調節は不要であると考えられた（2.7.2-3.3.7 項）。

3.1.4.4 民族差

A11201 試験では，日本人 mCRPC 患者での ^{68}Ga-PSMA-11 の PK を評価したが，これまで外国人において ^{68}Ga-PSMA-11 の PK を評価し，PK パラメータを算出した報告はない。^{68}Ga-PSMA-11 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。

^{68}Ga-PSMA-11 を，A11201 試験の日本人患者に 111～259 MBq，Demirci et al.（2018）及び Sandgren et al.（2019）の外国人患者にそれぞれ 192～326 MBq 及び 133～178 MBq を投与した際の被ばく線量を比較したところ，いずれの臓器でも，日本人での吸収線量及び実効線量は，公表文献で報告された外国人の平均値又は中央値と概ね同程度であった。したがって，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（2.7.2-3.4 項）。

3.2 薬力学

^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズに相当する用量（ペプチド含量として 25 µg 以下）で投与されること，投与後は速やかに排泄されることから，PSMA への結合を介する薬力学的作用を持たないと考えられた。

3.3 臨床薬理の結論

- ^{68}Ga-PSMA-11 は単回静脈内投与後，血液中放射能濃度は二相性の低下を示し，最初の 45 分までに急速相，その後は 4 時間まで緩徐相となり，終末相消失半減期の幾何平均値（幾何 CV%）は 3.93 時間（38.1%）であった。主な排泄経路は腎臓であると考えられた。臓器の吸収線量は，PSMA を発現している臓器及び排泄に関連する臓器で高かった。また，各臓器の吸収線量に明確な民族差は認められなかった。
- *In vitro* 試験において PSMA-11 及び ^{Nat}Ga-PSMA-11 は，CYP 等の代謝酵素で代謝されず，排泄及び取り込みトランスポーターの基質とならなかった。また，これらの代謝酵素及びトランスポーターの誘導又は阻害作用を持たなかった。したがって，^{68}Ga-PSMA-11 が代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。
- 高齢者，腎機能障害患者，及び肝機能障害患者で，^{68}Ga-PSMA-11 の用量調節は不要であると考えられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

PSMA 標的療法対象の成人前立腺癌患者を選択するための診断薬としての ^{68}Ga-PSMA-11 の有効性評価に用いた資料一覧を Table 4-1 に示す。^{68}Ga-PSMA-11 の有効性は，臨床転帰への影響，診断性能，技術性能，及び臨床管理への影響（治療計画への影響）の観点から評価した。

臨床転帰への影響として，PSMA 陽性病変が検出され PSMA 標的療法を受けた患者での臨床転帰の改善を評価した。VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験を用いて，^{68}Ga-PSMA-11 投与により PSMA 陽性と判定された mCRPC 患者に AAA617 投与時の有効性（臨床転帰への影響）を評価した。また，VISION 試験の画像データに基づく定量的解析により，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られる定量的 PSMA PET パラメータと有効性評価項目との関連を評価した。

^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能として，感度，特異度，陽性的中率（PPV），陰性的中率（NPV），精度，及び検出率を，公表文献を用いて評価した。また，UCLA 及び UCSF が実施した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験も用いた。

技術性能として ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像による PSMA 発現の同定を評価するため，公表文献を用いて standardized uptake value（SUV）を評価した。また，画像検査の読影者間の一致性を，VISION 試験の画像データに基づく Reviewer variability study 及び公表文献を用いて評価した。

PSMA 陽性病変の検出により治療計画が変更になるため，治療計画への影響の評価として，公表文献を用いて治療計画の変更を評価した。

Table 4-1 ^{68}Ga-PSMA-11 の有効性評価に用いた資料一覧

資料	内訳	有効性の評価				資料区分
		臨床転帰への影響	診断性能	技術性能	治療計画への影響	
臨床試験（3 試験）	VISION 試験	○	－	－	－	評価
	PSMAfore 試験	○	－	－	－	評価
	A11201 試験	○	－	－	－	評価
VISION 試験の画像データ解析	VISION Imaging Study Report: Reviewer variability study	－	－	○	－	評価
	VISION Imaging Study Report: 定量的解析	○	－	－	－	参考
診断性能又は技術性能を評価した文献	9 報（プロスペクティブ）及び 4 報（レトロスペクティブ）	－	○	○	－	－
治療計画への影響を評価した文献	12 報*（いずれもプロスペクティブ）	－	○*	○*	○	－
系統的レビュー及びメタアナリシスの文献	3 報	－	○	－	－	－

資料	内訳	有効性の評価				資料区分
		臨床転帰への影響	診断性能	技術性能	治療計画への影響	
UCLA 及び UCSF が診断性能を評価した試験（2 試験）	PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験	－	○	－	－	－

*治療計画への影響を評価した文献の 12 報中 4 報では，診断性能又は技術性能も評価した。

4.1.1 有効性評価に用いた試験の概略

^{68}Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性と確認された mCRPC 患者を対象に AAA617 の有効性を評価した VISION 試験の概略は 1.2.2.1 項に，PSMAfore 試験の概略は 1.2.2.2 項に，A11201 試験の概略は 1.2.2.3 項に述べた。VISION 試験の画像データ解析に基づく Reviewer variability study 及び定量的解析の試験デザインは，それぞれ 2.7.3-1.1.1.1.1 項及び 2.7.3-1.1.1.1.2 項に記載した。また，診断性能，技術性能，及び治療計画への影響の評価に用いた公表文献は 2.7.3-1.1.2.1 項に記載し，UCLA 及び UCSF が実施した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験は 2.7.3-1.1.2.2 項に記載した。

AAA617 の有効性を対照群と比較し評価した VISION 試験及び PSMAfore 試験は，被験者及び実施医療機関のスタッフが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，非盲検デザインとした。

4.1.2 試験対象集団

臨床転帰への影響を評価した 3 つの臨床試験ではいずれも進行性 mCRPC 患者を対象とした。これらの試験では適格性確認のために ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施し，中央読影者が imaging review charter に基づいて PSMA 陽性を判定した。視覚的評価により腫瘍組織での ^{68}Ga の取込みが正常な肝臓での取込みより高い場合を PSMA 陽性と判断し，正常な肝臓と同等又はそれ以下の場合は PSMA 陰性とみなした。

VISION 試験及び PSMAfore 試験では測定可能病変の有無にかかわらず転移性病変を有する患者を組入れ可能とした。A11201 試験（パート 1～3）では測定可能病変（標的病変）を有する患者を組入れ対象とした。

4.1.3 有効性の評価方法

4.1.3.1 評価項目

本書では，有効性評価項目として rPFS，OS，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，及び前立腺特異抗原（PSA）奏効率を提示した。各試験の評価項目の定義は，2.7.3-1.2.1.1 項，2.7.3-1.2.1.2 項，及び 2.7.3-1.2.1.3 項に記載した。VISION 試験の主要評価項目は rPFS 及び OS（alternate primary endpoints）であり，rPFS は BICR 判

定に基づいた。PSMAfore 試験の主要評価項目は rPFS であり，BICR 判定に基づいた。A11201 試験の主要評価項目は実施医療機関の判定に基づく ORR であった。

4.1.3.2 解析方法

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

4.1.3.2.1 VISION 試験

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

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

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

rPFS の主要解析は 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）を対象に実施した。ランダム化時の層別因子に基づく層別 log-rank 検定を用いて群間比較し，有意水準を片側 0.004 として検定した。Kaplan-Meier 法を用いて rPFS の分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，中央値とその 99.2%信頼区間（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。

OS は FAS（ランダム化された全被験者から成る集団）を対象に，ランダム化時の層別因子に基づく層別 log-rank 検定を用いて群間比較した。OS 最終解析の有意水準は，rPFS が片側有意水準 0.004 未満を満たした場合は片側 0.025 とし，満たさなかった場合は片側 0.021 とした。Kaplan-Meier 法を用いて OS の分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，中央値とその 95% CI を群別に示した。ランダム化された群に対し，層別ランダム化に用いた因子に基づく層別 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。

4.1.3.2.2 PSMAfore 試験

1）主要評価項目

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

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

主要 estimand

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

2）主要な副次評価項目

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

OS は FAS を対象に，片側有意水準を 0.025 とし，ランダム化時の層別因子を用いた層別 log-rank 検定により群間比較した。OS 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。OS の解析には，Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数による 4 回の解析を行う群逐次デザインを計画した。主要評価項目の rPFS が有意であった場合にのみ階層的検定の手順に従い OS の仮説検定を実施することとし，試験全体での有意水準を片側 0.025 に維持した。OS は Kaplan-Meier 法を用いて分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，中央値とその 95% CI を群別に示した。また，層別 log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルから，OS のハザード比とその 95% CI を算出した。

OS の解析は，FDA からの要請を受け，3 回目の OS 中間解析のデータベースロック後に解析計画を変更し，OS の主解析をクロスオーバーの影響を調整した解析からクロスオーバーの影響を

調整しない ITT 解析に変更した。これに伴い，下記に示すように副次 estimand も ITT 解析に対応する内容に変更した（PSMAfore 試験-Appendix 16.1.9）。

OS 中間解析は，rPFS 主要解析の実施時点（1 回目），目標 OS イベント数の約 42%（125 件）が集積された時点（2 回目），及び約 75%（223 件）が集積された時点（3 回目）で実施する計画とした。3 回目の OS 中間解析の結果が有意でなかった場合，OS イベントが約 297 件集積した時点で OS 最終解析を実施する計画とした。

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

4.1.3.2.3 A11201 試験

主要評価項目は，下記の主要 estimand に基づき，本試験に組み入れられた PSMA 陽性 mCRPC の被験者での ORR であった。タキサン既治療集団（パート 1 及びパート 2 のタキサン既治療の被験者）及びタキサン未治療集団（パート 1 及びパート 3 のタキサン未治療の被験者）の集団別に評価した。

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

主要 estimand

以下に，主要 estimand の構成要素を示す。

対象集団及び関心のある治療は集団間で異なるため，それぞれについて示す。

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

以下の要素は両集団で共通である。

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

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

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

4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠

VISION 試験及び PSMAfore 試験の ^{68}Ga-PSMA-11 の用法・用量は，最小用量を 111 MBq（3 mCi），最大用量を 185 MBq（5 mCi）として 1.8～2.2 MBq/kg の範囲内で単回静脈内投与した。111～185 MBq の用量範囲は，EANM 及び SNMMI のガイドライン（Fendler et al. 2017a）での推奨に準じた。

A11201 試験では，^{68}Ga-PSMA-11 は 111～259 MBq（3～7 mCi）を静脈内投与した。^{68}Ga-PSMA-11 の PK は，内因性及び外因性の民族的要因による影響を受けにくいと考えられ，外国試験の用法・用量に基づいて A11201 試験の ^{68}Ga-PSMA-11 の用法・用量を設定した。当初外国試験と同一用法・用量である 111～185 MBq（3～5 mCi）の静脈内投与を設定したが，治験実施計画書第 4 版で，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，^{68}Ga-PSMA-11 の上限用量を 185 MBq から 259 MBq に変更した。

4.3 臨床試験での有効性（臨床転帰への影響）

4.3.1 VISION 試験

被験者の内訳

1179 名がスクリーニングを受け，1003 名が PSMA 陽性確認のために ^{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，適格性基準を満たした 831 名がランダム化された（AAA617+BSC/BSoC 群 551 名，BSC/BSoC 群 280 名）。

AAA617+BSC/BSoC 群ではほとんどの被験者（533/551 名，96.7%）が割り付けられた治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）の投与を 1 回以上受けた。BSC/BSoC 群では 201/280 名（71.8%）が割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受け，79 名（28.2%）が BSC/BSoC の投与を受けなかった。投与を受けなかった理由は，半数以上（46 名，16.4%）で同意撤回であった。

DCO 時点までに，AAA617+BSC/BSoC 群では 279/551 名（50.6%）が AAA617 の投与を中止した。AAA617+BSC/BSoC 群の 484/551 名（87.8%）及び BSC/BSoC 群の 196/280 名（70.0%）が BSC/BSoC の投与を中止した。また，AAA617+BSC/BSoC 群の 362/551 名（65.7%）及び BSC/BSoC 群の 225/280 名（80.4%）が本試験を中止した（2.7.3-3.2.1.1 項）。

人口統計学的特性及びその他の特性

FAS での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群で同様であった。また，手術歴，放射線療法歴，薬物治療歴，及び直近のタキサン治療歴はいずれも群間で同様であった。

白人の割合は 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。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。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の結果は mCRPC 患者集団で予測されるものであった。

すべての被験者で抗腫瘍薬物治療歴があり，約 8 割の被験者（79.1%）が 4 レジメン以上の治療を受けていた。過去に受けたタキサンを含むレジメン数は，1 レジメン（57.9%）又は 2 レジメン（41.2%）がほとんどであった。また，ARSI による前治療レジメン数は，1 レジメン（51.3%）又は 2 レジメン（41.0%）がほとんどであった（2.7.3-3.2.1.1 項）。

有効性の成績

各有効性評価項目の結果を Table 4-2 に要約した。

rPFS 主要解析で，rPFS イベントは AAA617+BSC/BSoC 群で 254 名（66.0%），BSC/BSoC 群で 93 名（47.4%）に認められた。rPFS の中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 5.3 ヵ月延長した。rPFS イベントリスクは，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で

60%低下した［ハザード比（99.2% CI）：0.40（0.29，0.57），片側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］。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（2.7.3-Figure 3-1）。

OS 最終解析で，死亡は AAA617+BSC/BSoC 群で 343 名（62.3%），BSC/BSoC 群で 187 名（66.8%）に認められた。OS の中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 4.0 ヵ月延長した。死亡リスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 38%低下した［ハザード比（95% CI）：0.62（0.52，0.74），片側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］。OS の Kaplan-Meier 曲線は約 2 ヵ月後から乖離し，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（2.7.3-Figure 3-2）。

BICR 判定に基づく ORR は，BSC/BSoC 群（1.7%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（29.8%）で高かった。また，BICR 判定に基づく DCR は，BSC/BSoC 群（66.7%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（89.0%）で高かった。SSE 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。新たな SSE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，本試験開始直後から乖離し，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（VISION 試験-PA-Figure 14.2.3.2）。PSA 奏効率は BSC/BSoC 群（7.1%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（46.0%）で高かった。

Table 4-2 有効性評価項目の結果の要約（VISION 試験）

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
rPFS (PFS-FAS)	N=385	N=196
rPFS, n (%)		
Events (progression or death)	254 (66.0)	93 (47.4)
Censored	131 (34.0)	103 (52.6)
Kaplan-Meier estimates (months)		
Median rPFS [99.2% CI]	8.7 [7.9, 10.8]	3.4 [2.4, 4.0]
rPFS rates (%)		
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 [a,b]	[0.29, 0.57]	
Stratified Log-rank Test one-sided p-value [b]	< 0.001	
Follow-up time (months) [c]		
Median [95% CI]	16.4 [14.3, 17.0]	3.9 [2.4, 5.4]
OS (FAS)	N=551	N=280
OS, n (%)		
Deaths	343 (62.3)	187 (66.8)
Censored	208 (37.7)	93 (33.2)
Kaplan-Meier estimates (months)		
Median OS [95% CI]	15.3 [14.2, 16.9]	11.3 [9.8, 13.5]

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
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]
Hazard Ratio (Stratified Cox PH model) [a,b]	0.62	
95% CI	[0.52, 0.74]	
Stratified Log-rank Test one-sided p-value [b]	<0.001	
Follow-up time (months) [6] [d]		
Median [95% CI]	20.3 [19.8, 21.0]	19.8 [18.3, 20.8]
ORR (Response Evaluable Analysis Set)	N=319	N=120
ORR, n (%)	95 (29.8)	2 (1.7)
Odds Ratio [95% CI] [e]	24.99 [6.05, 103.24]	
Two-sided p-value [e]	< 0.001	
DCR (Response Evaluable Analysis Set)	N=319	N=120
DCR, n (%)	284 (89.0)	80 (66.7)
Odds Ratio [95% CI] [e]	5.79 [3.18, 10.55]	
Two-sided p-value [e]	< 0.001	
Time to SSE (PFS-FAS)	N=385	N=196
Time to first symptomatic skeletal event (SSE), n (%)		
Events (SSE or Death)	256 (66.5)	137 (69.9)
Censored	129 (33.5)	59 (30.1)
Kaplan-Meier estimates (months)		
Median time to first SSE [95% CI]	11.5 [10.3, 13.2]	6.8 [5.2, 8.5]
First SSE rates (%)		
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) [a,f]	0.50	
95% CI	[0.40, 0.62]	
Stratified Log-rank Test two-sided p-value	< 0.001	
PSA response (PFS-FAS)	N=385	N=196
PSA response, n (%) [95% CI] [g]	177 (46.0) [40.9, 51.1]	14 (7.1) [4.0, 11.7]
Odds Ratio [95% CI]	11.19 [6.25, 20.04]	

Source: VISION 試験-PA-Table 14.2.2.1, Table 14.2.1.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.6.2

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.

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

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

e. Odds Ratio of ^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC 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.

f. 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.

g. PSA response was defined as the proportion of patients who had a ≥ 50% decrease in PSA from baseline confirmed by a PSA measurement ≥ 4 weeks.

以上の結果，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで PSMA 陽性が判定された被験者で，主要評価項目の rPFS 及び OS（alternate primary endpoints）はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に延長し，本試験の主要目的が達成された。また，主要な副次評価項目の ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に改善した。したがって，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性と確認されたタキサン既治療の mCRPC 患者での AAA617 と BSC/BSoC の併用療法の治療効果が認められた。

4.3.1.1 定量的解析

各部位での PSMA PET パラメータと有効性評価項目との関連を AAA617+BSC/BSoC 群，BSC/BSoC 群，及び AAA617+BSC/BSoC 群と BSC/BSoC 群の合計（両群）について評価した。AAA617+BSC/BSoC 群と両群での SUVmean 及び SUVmax の増加はいずれも，rPFS 及び OS のリスク低下，並びに ORR 及び PSA 奏効率のオッズ上昇と有意に関連した（2.7.3-Table 3-1）。SUVmean 及び SUVmax は，病変での ^{68}Ga-PSMA-11 取込み量に関する指標であるが，SUVmax と比べて SUVmean でより多くの評価項目と有意に関連したため，SUVmean は臨床転帰のより良好な予測因子と考えられた。この結果は，AAA617 が細胞表面の PSMA 分子に結合し，癌細胞を標的とするという作用機序と合致している。癌細胞での PSMA 発現増加により SUVmean は高値を示し，また AAA617 の腫瘍への結合を増加させ，その結果有効性が増大する可能性がある。

AAA617+BSC/BSoC 群と両群での PSMA 陽性腫瘍量及び腫瘍量の増加はいずれも，rPFS 及び OS のリスク上昇と有意に関連したが，ORR との関連性は低く，PSA 奏効率との関連は認められなかった。腫瘍量と比べて PSMA 陽性腫瘍量でより多くの臨床パラメータと有意な関連を示した。特に，骨，肝臓，リンパ節，及び軟部組織の各部位での PSMA 陽性腫瘍量の増加は，OS の悪化と有意に関連した。このことは，重症な患者ほど効果が得られにくいということと一致する。また，肝臓，骨，及びリンパ節で PSMA 陽性病変がないことは臨床転帰の改善と関連した。これは，前立腺癌の転移が予後に及ぼす影響と一致する（La Manna et al. 2019）。

全身での SUVmean の四分位別に rPFS を解析した結果，いずれの四分位でも rPFS 中央値は BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で長かった。同様に，SUVmean の四分位別に OS を解析した結果，いずれの四分位でも OS 中央値は BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で長かった（2.7.3-Table 3-2）。

本解析結果から，VISION 試験の読影基準に基づき ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査で PSMA 陽性腫瘍が確認された mCRPC 患者のうち，SUVmean が高値で，肝臓及び骨に PSMA 陽性病変がなく，PSMA 陽性腫瘍量が少ないと，AAA617+BSC/BSoC 治療による臨床的ベネフィットが最大化する可能性が高いことが示された。特に，SUVmean の増加は臨床的ベネフィット改善の最良予測因子であると考えられる。PSMA PET パラメータのいずれの四分位別でも，BSC/BSoC 群と比

較して AAA617+BSC/BSoC 群で臨床転帰の改善が認められた。このことは，AAA617+BSC/BSoC による有益な治療効果の可能性を高めるために，VISION 試験の読影基準に基づき ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査で PSMA 陽性患者を選択することの適切性を示すものである。本定量的解析の結果から，AAA617 を含む PSMA を標的とする放射性リガンド療法での患者選択に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査を使用することが支持された。

4.3.2 PSMAfore 試験

被験者の内訳

585 名がスクリーニングを受け，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，適格性基準を満たした 469 名がランダム化された。このうち，AAA617 群にランダム化された 1 名は治験薬の投与を受けたものの同意取得手順が適切ではなかったため FAS から除外された。

いずれの群でも FAS のほとんどの被験者（AAA617 群 97.0%，ARSI 群 99.1%）が割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けた。AAA617 群 96/234 名（41.0%）及び ARSI 群 212/234 名（90.6%）が，それぞれの治験薬の投与を中止した。また，ARSI 群では BICR により進行と判定された 173 名のうち 134 名がクロスオーバー期に移行し，AAA617 の投与を受けた（2.7.3-3.2.1.2 項）。

人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ECOG PS スコア 0 の被験者割合が AAA617 群（62.4%）で ARSI 群（49.6%）と比べて高かったことを除いて，両群間で同様であった。また，手術歴，放射線療法歴，及び薬物治療歴はいずれも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。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。

すべての被験者で抗腫瘍薬物治療歴があり，前治療レジメン数は約半数の被験者（50.6%）で 2 レジメンであった（2.7.3-3.2.1.2 項）。

有効性の成績

各有効性評価項目の結果を Table 4-3 に要約した。

rPFS 主要解析で，rPFS イベントは AAA617 群で 60 名（25.8%），ARSI 群で 106 名（45.3%）に認められた。rPFS の中央値は，AAA617 群で ARSI 群と比較して 3.75 ヵ月延長した。rPFS イベントリスクは，ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した［ハザード比（95% CI）：0.41（0.29，0.56），片側 p 値<0.0001（層別 log-rank 検定）］。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（2.7.3-Figure 3-3）。

OS の 3 回目の中間解析で，死亡は AAA617 群で 104 名（44.4%），ARSI 群で 112 名（47.9%）に認められた。ITT 原則に従い，FAS を対象にクロスオーバーの影響を調整しない OS 解析を実施した。OS の中央値は AAA617 群及び ARSI 群で同程度であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.98（0.75，1.28）で，片側 p 値は 0.44 であり，統計学的有意性について事前に規定した 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。

BICR 判定に基づく ORR 及び DCR（探索的評価項目）はいずれも，ARSI 群と比較して AAA617 群で高かった。新たな SSE 発現までの期間（副次評価項目）の中央値（95% CI）は AAA617 群では到達せず，ARSI 群で 17.97（14.26，NE）ヵ月であった。SSE 又は死亡のリスクは ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した。投与期中の PSA 奏効率（副次評価項目）は，ARSI 群（17.3%）と比較して AAA617 群（51.4%）で高かった。

Table 4-3　有効性評価項目の結果の要約（PSMAfore 試験）

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
rPFS (FAS)	N=233	N=234
rPFS, n (%)		
Number of events	60 (25.8)	106 (45.3)
Number censored	173 (74.2)	128 (54.7)
Kaplan-Meier estimates (months)		
Median rPFS [95% CI]	9.30 [6.77, NE]	5.55 [4.04, 5.95]
rPFS rates (%)		
6 months [95% CI]	69.0 [60.7, 75.9]	40.6 [32.1, 48.8]
12 months [95% CI]	33.3 [9.6, 59.8]	18.5 [10.0, 29.0]
Hazard ratio [95% CI] [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [a]	0.41 [0.29, 0.56]	
P-value [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [b]	0.00000001	
Follow-up time (months) [c] (Safety set)	N=226	N=232
Median	4.090	2.366
OS (FAS)	N=234	N=234
OS, n (%)		
Number of events	104 (44.4)	112 (47.9)
Number censored	130 (55.6)	122 (52.1)
Kaplan-Meier estimates (months)		
Median OS [95% CI]	23.66 [19.75, NE]	23.85 [20.60, 26.55]
OS rates (%)		
6 months [95% CI]	95.6 [92.0, 97.6]	94.4 [90.6, 96.7]
12 months [95% CI]	81.4 [75.7, 85.9]	82.6 [77.0, 86.9]
24 months [95% CI]	48.1 [40.1, 55.6]	48.2 [40.5, 55.5]
Hazard ratio [95% CI] [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [a]	0.98 [0.75, 1.28]	
P-value [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [b]	0.44	
Follow-up time (months) [c] (Safety set)	N=227	N=232

	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
Median	18.234	18.398
ORR/DCR [d] (RECIST analysis set)	N=104	N=102
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)
Overall Response Rate (CR+PR), n (%)	43 (41.3)	14 (13.7)
95% CI	(31.8, 51.4)	(7.7, 22.0)
Disease Control Rate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	87 (83.7)	63 (61.8)
95% CI	(75.1, 90.2)	(51.6, 71.2)
Time to SSE (FAS)	N=234	N=234
Time to first symptomatic skeletal event (SSE), n (%)		
Number of events	31 (13.2)	68 (29.1)
Number censored	203 (86.8)	166 (70.9)
Kaplan-Meier estimates (months)		
Median time to first SSE [95% CI]	NE [NE, NE]	17.97 [14.26, NE]
First SSE rates (%)		
6 months [95% CI]	90.9 [86.3, 94.0]	80.8 [74.8, 85.6]
12 months [95% CI]	82.6 [75.3, 88.0]	61.9 [53.0, 69.7]
Hazard ratio [95% CI] [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [a]	0.41 [0.26, 0.63]	
PSA50 Response Rate (FAS)	N=234	N=234
PSA50 Response Rate, n/m (%) [95% CI] [e]	113/220 (51.4) [44.6, 58.1]	39/226 (17.3) [12.6, 22.8]

Source: PSMAfore 試験-Table 14.2-1.1a, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.3a, Table 14.2-2.3b, Table14.2-13.1, Table 14.2-6.1, Table 14.2-9.1

NE=not estimable

a. Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.

b. One-sided p-value obtained from stratified log-rank test.

c. Follow-up time = (Date of event or censoring - Date of randomization + 1)/30.4375 (months). Date of censoring is defined as the last adequate tumor assessment for rPFS or last contact date (when the subject is known as alive) for OS.

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

e. means PSA50 response at any time during randomized treatment. Any data post further antineoplastic therapy (including crossover) is excluded from the analysis. n: number of subjects with a PSA50 response at the corresponding week. m: number of subjects with a PSA measurement at the corresponding week. Percentages are based on m.

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).

以上の結果，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで PSMA 陽性が判定された被験者で，主要評価項目の rPFS は ARSI 群と比較して AAA617 群で有意に延長し，本試験の主要目的が達成された。主要な副次評価項目である OS の 3 回目の中間解析で，OS の中央値は AAA617 群と ARSI 群で同程度であり，ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95%CI）は 0.98（0.75，1.28）であった。3 回目の中間解析のカットオフ日までに ARSI 群の 57.3%がクロスオーバーにより AAA617 の投与を受けたため，OS に対する有効性が過小評価され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は，いずれも ARSI 群と比較して AAA617 群で改善が認められた。したが

って，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性と確認されたタキサン未治療の mCRPC 患者に対する AAA617 の臨床的ベネフィットが示された。

4.3.3 A11201 試験

被験者の内訳

40 名がスクリーニングを受け，35 名が PSMA 陽性確認のために ^{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，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，9 名が投与を中止した。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，7 名が投与を中止した（2.7.3-3.2.1.3 項）。

人口統計学的特性及びその他の特性

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。 。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。

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 6/12 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。ベースラインの疾患特性の結果は，進行性疾患患者で予測されるものであった。

すべての被験者で抗腫瘍薬物治療歴があった。タキサン既治療集団では，薬剤別のタキサンを含むレジメンの治療歴及び ARSI による治療歴はいずれも，VISION 試験と同様であった。タキサン未治療集団では，薬剤別の ARSI による治療歴は，PSMAfore 試験と同様にエンザルタミド又はアビラテロンが合わせて約 9 割を占めた（2.7.3-3.2.1.3 項）。

有効性の成績

タキサン既治療集団

タキサン既治療集団での各有効性評価項目の結果を Table 4-4 に要約した。

主要評価項目の実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2，52.7）であった。また，実施医療機関の判定に基づく DCR（95% CI）は 91.7%（61.5，99.8）であった。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 6/12 名（50.0%）であり，ORR（90% CI）は 16.7%（0.9，58.2）であった。

rPFS の中央値（95% CI）は 3.71（1.87，11.07）ヵ月であり，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），20.8%（3.5，47.9）であった。OS の中央値（95% CI）は 14.42（10.35，NE）ヵ月であり，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），80.8%（42.3，94.9）であった。新たな SSE 発現までの期間の中央値は推定できず，6 ヵ月時点の SSE 非発現率の推定値（95% CI）は 91.7%（53.9，98.8）であった。PSA 奏効率は 33.3%であった。

Table 4-4 有効性評価項目の結果の要約（A11201 試験，タキサン既治療集団，主要解析対象集団）

	post-taxane part N=12
ORR by local [a]	
Participant with measurable disease at baseline [b]	12 (100)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	3 (25.0)
90% CI	(7.2, 52.7)
95% CI	(5.5, 57.2)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	11 (91.7)
95% CI	(61.5, 99.8)
ORR by central [a]	
Participant with measurable disease at baseline [b]	6 (50.0)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	1 (16.7)
90% CI	(0.9, 58.2)
95% CI	(0.4, 64.1)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	4 (66.7)
95% CI	(22.3, 95.7)
rPFS	
Number of events - n (%)	9 (75.0)
Number censored - n (%)	3 (25.0)
Percentiles (months) (95% CI)	
50th, median	3.71 (1.87, 11.07)
rPFS rates (%) (95% CI)	
6 months	41.7 (15.2, 66.5)
12 months	20.8 (3.5, 47.9)
Follow-up time (months) [c]	
Median	3.71
OS	
Number of events - n (%)	4 (33.3)
Number censored - n (%)	8 (66.7)
Percentiles (months) (95% CI)	
50th, median	14.42 (10.35, NE)
OS rates (%) (95% CI)	

	post-taxane part N=12
6 months	90.9 (50.8, 98.7)
12 months	80.8 (42.3, 94.9)
Follow-up time (months) [c]	
Median	11.02
Time to SSE	
Number of events - n (%)	1 (8.3)
Number censored - n (%)	11 (91.7)
Percentiles (months) (95% CI)	
50th, median	NE (NE, NE)
First SSE rates (%) (95% CI)	
6 months	91.7 (53.9, 98.8)
12 months	91.7 (53.9, 98.8)
PSA50 response [d]	
Confirmed PSA50 Response Rate, n (%) [95% CI]	4 (33.3) [9.9, 65.1]

Source: A11201 試験-Table 14.2-1.1a, Table 14.2-2.1a, Table 14.2-2.6a, Table 14.2-2.5a, Table 14.2-2.10a, Table 14.2-2.13a, Table 14.2-2.15

NE=not estimable.

a. Responses are based on soft tissue assessment only and bone lesion progression is ignored. Exact binomial confidence interval using Clopper and Pearson method.

b. N is used as denominator. For the others, n of 'Participant with measurable disease at baseline' is used as denominator.

c. Follow-up time = (Date of event or censoring – Date of first administration of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 + 1)/30.4375 (months). Date of censoring is defined as the last adequate tumor assessment for rPFS or last contact date (when the subject is known as alive) for OS.

d. Confirmed Prostate Specific Antigen (PSA) response is defined as the proportion of patients who have a confirmed >=50% decrease in PSA from baseline that is confirmed by a second consecutive PSA measurement >=4 weeks later. Local laboratory assessments are used. Determination of response status is based on PCWG3 recommendations. For participants with no PSA decrease of >=50% OR with >=50% unconfirmed decrease OR with missing PSA assessment, then those are treated as non-responders. Measurements taken after any further antineoplastic therapy is excluded from this analysis.

以上の結果，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで PSMA 陽性が判定された被験者で，主要評価項目の実施医療機関の判定に基づく ORR は，90% CI の下限が事前に設定した閾値（5%）を上回り，この集団での主要目的が達成された。

A11201 試験のタキサン既治療集団と VISION 試験との比較では，rPFS の中央値は VISION 試験（8.7 ヵ月）と比較して A11201 試験（3.71 ヵ月）で短かった。OS の中央値は A11201 試験（14.42 ヵ月）と VISION 試験（15.3 ヵ月）で同程度であり，各時点の生存率に大きな違いは認められなかった。これらの結果の解釈では，A11201 試験のサンプルサイズが小さいこと，A11201 試験では VISION 試験と異なりすべての被験者が測定可能病変を有していることに注意が必要である。また，rPFS の評価は VISION 試験では BICR 判定，A11201 試験では実施医療機関の判定に基づいていることにも留意すべきである。

タキサン未治療集団

タキサン未治療集団での各有効性評価項目の結果を Table 4-5 に要約した。

主要評価項目の実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）であった。また，実施医療機関の判定に基づく DCR（95% CI）は 83.3%（58.6，96.4）であった。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 11/18 名（61.1%）であり，ORR（90% CI）は 36.4%（13.5，65.0）であった。

rPFS の中央値（95% CI）は 12.25（3.65，NE）ヵ月であり，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。OS の中央値（95% CI）は 12.94（8.77，NE）ヵ月であり，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），82.4%（42.6，95.7）であった。新たな SSE 発現までの期間の中央値は推定できず，6 ヵ月時点の SSE 非発現率の推定値（95% CI）は 81.1%（51.9，93.5）であった。PSA 奏効率は 55.6%であった。

Table 4-5　有効性評価項目の結果の要約（A11201 試験，タキサン未治療集団，主要解析対象集団）

	pre-taxane part N=18
ORR by local [a]	
Participant with measurable disease at baseline [b]	18 (100)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	6 (33.3)
90% CI	(15.6, 55.4)
95% CI	(13.3, 59.0)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	15 (83.3)
95% CI	(58.6, 96.4)
ORR by central [a]	
Participant with measurable disease at baseline [b]	11 (61.1)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	4 (36.4)
90% CI	(13.5, 65.0)
95% CI	(10.9, 69.2)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	8 (72.7)
95% CI	(39.0, 94.0)
rPFS	
Number of events - n (%)	8 (44.4)
Number censored - n (%)	10 (55.6)
Percentiles (months) (95% CI)	
50th, median	12.25 (3.65, NE)
rPFS rates (%) (95% CI)	
6 months	59.1 (32.5, 78.2)
12 months	59.1 (32.5, 78.2)
Follow-up time (months) [c]	
Median	5.60
OS	
Number of events - n (%)	4 (22.2)
Number censored - n (%)	14 (77.8)
Percentiles (months) (95% CI)	

	pre-taxane part N=18
50th, median	12.94 (8.77, NE)
OS rates (%) (95% CI)	
6 months	94.1 (65.0, 99.1)
12 months	82.4 (42.6, 95.7)
Follow-up time (months) [c]	
Median	8.33
Time to SSE	
Number of events - n (%)	3 (16.7)
Number censored - n (%)	15 (83.3)
Percentiles (months) (95% CI)	
50th, median	NE (NE, NE)
First SSE rates (%) (95% CI)	
6 months	81.1 (51.9, 93.5)
12 months	NE (NE, NE)
PSA50 response [d]	
Confirmed PSA50 Response Rate, n (%) [95% CI]	10 (55.6) [30.8, 78.5]

Source: A11201 試験-Table 14.2-1.1b, Table 14.2-2.1b, Table 14.2-2.6b, Table 14.2-2.5b, Table 14.2-2.10b, Table 14.2-2.13b, Table 14.2-2.15

NE=not estimable.

a. Responses are based on soft tissue assessment only and bone lesion progression is ignored. Exact binomial confidence interval using Clopper and Pearson method.

b. N is used as denominator. For the others, n of 'Participant with measurable disease at baseline' is used as denominator.

c. Follow-up time = (Date of event or censoring – Date of first administration of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 + 1)/30.4375 (months). Date of censoring is defined as the last adequate tumor assessment for rPFS or last contact date (when the subject is known as alive) for OS.

d. Confirmed Prostate Specific Antigen (PSA) response is defined as the proportion of patients who have a confirmed >=50% decrease in PSA from baseline that is confirmed by a second consecutive PSA measurement >=4 weeks later. Local laboratory assessments are used. Determination of response status is based on PCWG3 recommendations. For participants with no PSA decrease of >=50% OR with >=50% unconfirmed decrease OR with missing PSA assessment, then those are treated as non-responders. Measurements taken after any further antineoplastic therapy is excluded from this analysis.

以上の結果，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンで PSMA 陽性が判定された被験者で，主要評価項目の実施医療機関の判定に基づく ORR は，90% CI 下限が事前に設定した閾値（12%）を上回り，本試験の主要目的が達成された。

A11201 試験のタキサン未治療集団と PSMAfore 試験との比較では，rPFS の中央値は PSMAfore 試験（9.30 ヵ月）と比較して A11201 試験（12.25 ヵ月）で長かった。OS の中央値は PSMAfore 試験（23.66 ヵ月）と比較して A11201 試験のタキサン未治療集団（12.94 ヵ月）で短かったが，各時点の生存率に大きな違いは認められなかった。これらの結果の解釈では，A11201 試験のサンプルサイズが小さいこと，A11201 試験では PSMAfore 試験と異なりすべての被験者が測定可能病変を有していることに注意が必要である。また，rPFS の評価は PSMAfore 試験では BICR 判定，A11201 試験では実施医療機関の判定に基づいていること，OS は A11201 試験の主要解析時点で

追跡調査期間が十分でなく（タキサン未治療集団 8.33 ヵ月），14/18 名が生存により打切りと扱われていることにも留意すべきである。

4.4 有効性に関するその他の情報

4.4.1 診断性能

Hofman らの報告によると，根治的手術又は放射線治療前の患者 300 名を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT と従来の画像検査（CT 及び骨スキャン）によるリンパ節転移の検出を比較したランダム化比較試験の結果，従来の画像検査と比較して ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT での精度が高く，根治的手術又は放射線治療前の前立腺癌患者での PSMA PET/CT 検査が優れていることが示された。精度（95% CI）は従来の画像検査［65%（60，69）］と比較して ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT［92%（88，95）］で有意に高かった（p<0.0001）。また，感度及び特異度はいずれも従来の画像検査と比較して ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT で高く，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 及び従来の画像検査の感度（95% CI）は 85%（74，96），38%（24，52），特異度は 98%（95，100），91%（85，97）であった（Hofman et al. 2020）。この結果は，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT を形態学的画像診断及び骨スキャンと比較したその他の文献からも支持された（Lengana et al. 2018，Maurer et al. 2016）。また，メタアナリシスから初期病期分類での感度（95% CI）は 74%（51，89），特異度（95% CI）は 96%（85，99）であった（Hope et al. 2019）。以上の結果から，根治的手術又は放射線治療前の患者でのリンパ節転移の検出に関する ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の良好な診断性能が支持された。UCLA 及び UCSF が診断性能を評価した PSMA-PreRP 試験では，初回の根治的療法の対象となる中程度又は高リスクの前立腺癌患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET の感度（95% CI）は 47%（29，65），特異度（95% CI）は 90%（84，96）であった（Multi-Discipline Review FDA 2020a，Multi-Discipline Review FDA 2020b）。

BCR では病理所見が乏しく，形態学的画像診断が陰性となることが多い。そのため，解剖学的局在を示す患者レベルの PPV，NPV，及び検出率が診断性能の最も適切な指標と考えられる。BCR 患者を対象とした複数の公表文献での PPV は 84%～100%であり（Ceci et al. 2019，Fendler et al. 2019，Hamed et al. 2019，Lawhn-Heath et al. 2019），メタアナリシスから BCR 患者 256 名での PPV は 99%であった（Hope et al. 2019）。また，BCR 患者での検出率は 39.9%～87.8%であり，PSA 値が低値の患者を対象とした試験では検出率は低く（Ceci et al. 2019，Deandreis et al. 2020），対象患者の PSA 値の違いにより検出率がばらついたと考えられた。Hope らによるメタアナリシスから BCR 患者での PSA 値別の検出率は，PSA 値が 2.0 ng/mL 未満の患者で 63%，PSA 値が 2.0 ng/mL 超で 94%であった（Hope et al. 2019）。BCR 患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の PPV は高く，検出率は PSA 値上昇に伴い高値を示したことから，BCR 患者での PSMA 陽性病変の同定に関する診断性能が支持された。UCLA 及び UCSF が診断性能を評価した PSMA-BCR 試験で，BCR 患者での検出率は PSA 値の上昇に伴い高値を示した（Multi-Discipline Review FDA 2020a，Multi-Discipline Review FDA 2020b）。

4.4.2 技術性能

原発腫瘍での PSMA 発現の同定

31 名を対象としたレトロスペクティブ解析で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT は高い感度（97%）及び特異度（90%）で PSMA 発現を検出し，平均 SUVmax は正常な前立腺（2.43）と比べて前立腺癌（14.06）で有意に高く，前立腺癌で PSMA が高頻度に発現していることが示された（Woythal et al. 2018）。この結果から，^{68}Ga は PSMA 発現組織に効果的に取り込まれ，^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像検査により PSMA 陽性前立腺癌が同定可能であることが示された。

^{68}Ga-PSMA-11 PET 読影結果の一致性

VISION 試験 Reviewer variability study で，読影者間の一致性は良好であることが示された。

VISION 試験で撮影された画像データから 125 名（陽性 75 名，陰性 50 名）の画像データを用いてレトロスペクティブに評価した結果，読影者間の一致性に関して，3 名の独立した読影者間での一致性は良好であり，96 名（77%）で読影結果が完全に一致した。全体の平均一致率は 85%で，Fleiss のカッパ係数（95% CI）は 0.60（0.50，0.70）であった。95% CI の下限は事前に規定した閾値の 0.52 をわずかに下回ったものの，読影者間の一致性は中程度～高度であった。

読影者内の再現性に関して，一致率は 90%～95%の範囲であり，3 名の読影者の Cohen のカッパ係数（95% CI）は 0.78（0.49，0.99），0.76（0.46，0.99），及び 0.89（0.67，0.99）で，同一の読影者による繰り返し読影での一致性は高度～ほぼ完全であった。本 Reviewer variability study での読影結果を VISION 試験の適格性判定での読影結果と比較したところ，各読影者の一致率は 76%～80%の範囲であった（2.7.3-3.2.3.2.1 項）。

これらの結果から，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像データの読影者間の一致性及び読影者内の再現性は良好であることが示された。COVID-19 パンデミックのために読影者トレーニングを対面からリモートでの実施に変更したこと，陰性患者の画像データの割合が高かったことにより，ばらつきがわずかに増加したと考えられるが，得られた結果は ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像の視覚的評価が頑健であることを示唆するものである。

公表文献からも，読影者間の評価の一致性は概ね中程度以上で同様であった（2.7.3-Table 3-4）。

以上の結果から，PSMA 陽性病変の同定に ^{68}Ga-PSMA-11 を使用することが支持された。

4.4.3 臨床管理への影響（治療計画への影響）

PSMA 陽性病変の検出により，初期病期分類で治療計画変更の意向は 21%～28%で認められ（Roach et al. 2018，Hofman et al. 2020），治療計画の変更が 12.6%～43%で実施された（Sonni et al. 2020，van Kalmthout et al. 2020）。再病期分類で治療計画変更の意向は 59.5%～68%で認められ（Hope et al. 2017，Calais et al. 2018，Roach et al. 2018，Bianchi et al. 2019，Fendler et al. 2020），治療計画の変更が 28.6%～78%で実施された（van Leeuwen et al. 2016，Calais et al. 2018，Deandreis et al. 2020，Fendler et al. 2020，Sonni et al. 2020）。これらの結果から，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT によ

る PSMA 陽性病変の検出により治療計画が変更され，前立腺癌患者の治療計画に影響を及ぼすことが示された。

4.5 特別な患者集団での有効性

4.5.1 部分集団での検討

臨床転帰への影響を評価した臨床試験では ^{68}Ga-PSMA-11 の有効性に関する部分集団解析は実施しなかった。UCLA 及び UCSF が実施した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験から，^{68}Ga-PSMA-11 の部分集団解析に関する情報は得られていない。

4.5.2 特別な患者集団での検討

年齢

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の技術性能及び診断性能に及ぼす年齢の影響は，対象とした文献では評価されていない。公表文献でのデータは高齢患者（約 60 歳以上）を対象としたものであるが，技術性能及び診断性能に及ぼす年齢の影響は不明である。

腎機能障害

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の技術性能及び診断性能に及ぼす腎機能障害の影響は，対象とした文献では評価されていない。

^{68}Ga-PSMA-11 の投与はマイクロドーズであること，消失が速やかであること（3.1.2.4 項），実効半減期が 1 時間未満（主に ^{68}Ga の物理的半減期による）であることを考慮すると，腎機能障害が ^{68}Ga-PSMA-11 の薬物動態及び体内分布に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ，イメージング性能に影響を及ぼす可能性も低いと考えられる。

肝機能障害

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の技術性能及び診断性能に及ぼす肝機能障害の影響は，対象とした文献では評価されていない。

^{68}Ga-PSMA-11 の肝代謝は無視できる程度であり，肝臓は ^{68}Ga-PSMA-11 のクリアランス及び排泄に関与する主要臓器ではないため（3.1.2.3 項），肝機能障害が ^{68}Ga-PSMA-11 の薬物動態に著しく影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。したがって，肝機能障害による ^{68}Ga-PSMA-11 の用量調節は不要である。

4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

^{68}Ga-PSMA-11 は画像検査前に単回投与されるため，本項に該当しない。

4.7 有効性の結論

- ^{68}Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性が確認された mCRPC 患者を対象に AAA617 を投与した結果，いずれの試験でも主要目的が達成され，AAA617 の有効性が認められた。したがって，PSMA 標的療法が有益と考えられる前立腺癌患者の選択に ^{68}Ga-PSMA-11 が利用可能であることが示された。
  - タキサン既治療 mCRPC 患者を対象とした VISION 試験で，alternate primary endpoints である rPFS 及び OS はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に延長した。また，主要な副次評価項目（ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間）はいずれも，BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に改善した。
  - タキサン未治療 mCRPC 患者を対象とした PSMAfore 試験で，主要評価項目の rPFS は ARSI 群と比較して AAA617 群で有意に延長した。主要な副次評価項目の OS の 3 回目の中間解析で ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比は 0.98 であり，クロスオーバーにより OS に対する有効性が過小評価された可能性が考えられる。その他の副次評価項目（新たな SSE 発現までの期間及び PSA 奏効率）並びに探索的評価項目（ORR 及び DCR）は，ARSI 群と比較して AAA617 群で改善が認められた。
  - 日本のタキサン既治療及び未治療 mCRPC 患者を対象とした A11201 試験では，それぞれの集団での ORR の 90% CI の下限が事前に規定した閾値を上回ったことから，主要目的が達成された。
- 公表文献の結果から，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT は前立腺癌患者での PSMA 陽性病変の同定に利用可能であることが示された。診断性能に関して，根治的手術又は放射線治療前の患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の感度及び特異度は従来の画像検査と比較して高く，BCR 患者で PPV は 84%～100%であった。技術性能に関して，VISION 試験の画像データに基づく解析結果から，読影者間の一致性は良好であることが示され，公表文献でも同様の結果が認められた。また，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT を用いた PSMA 陽性病変の検出により，治療計画の変更に影響を及ぼすことが示された。

5 安全性の概括評価

^{68}Ga-PSMA-11 に関する安全性は，VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験での適格性の確認のために ^{68}Ga-PSMA-11 が投与された計 1585 名（1003 名，547 名，及び 35 名）のデータに基づき評価した。^{68}Ga-PSMA-11 は画像検査のための単回投与薬であり，いずれの試験においても長期的な安全性は検討しなかった。

^{68}Ga-PSMA-11 に関する安全性は，PSMAfore 試験では 3 回目の OS 中間解析（DCO 2024 年 2 月 27 日），A11201 試験では主要解析（DCO 2023 年 12 月 8 日） までのデータを用いて評価した。VISION 試験は完了した試験であるが，^{68}Ga-PSMA-11 が単回投与されたすべての被験者のデータが含まれる主要解析（DCO 2021 年 1 月 27 日）の安全性の結果に基づき評価した。

この他に，UCLA 及び UCSF が共同開発し，2020 年 12 月に米国で承認された ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性データ（960 名）も参照した。

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性解析対象集団

VISION 試験，PSMAfore 試験及び A11201 試験の適格性確認のために ^{68}Ga-PSMA-11 が投与されたすべての被験者を安全性の解析対象集団とした。画像診断が実施された患者には PSMA 陰性の患者も含まれた。解析対象集団の定義は同一であるが，各試験の定義に従い VISION 試験及び A11201 試験では PSMA-11 SAS， PSMAfore 試験では Ga-PSMA-11 FAS と表記した。

なお，PSMAfore 試験ではスクリーニング不適格となった患者で人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に関するデータは収集しなかったため，本項では PSMAfore 試験にランダム化された全被験者（468 名）での結果を提示した。

5.1.2 安全性の解析方法

安全性の解析は，PSMA-11 SAS 又は Ga-PSMA-11 FAS を対象に，^{68}Ga-PSMA-11 の曝露量及び ^{68}Ga-PSMA-11 投与下で発現した有害事象を評価した。

有害事象の収集期間は，以下のとおりであった。

- VISION 試験：^{68}Ga-PSMA-11 の投与日から ^{68}Ga-PSMA-11 の投与 6 日後まで，かつランダム化された治療の投与開始（C1D1）の前までとした。
- PSMAfore 試験：^{68}Ga-PSMA-11 の投与日から ^{68}Ga-PSMA-11 の投与 14 日後まで，かつランダム化された治療の投与開始（C1D1）の前までとした。
- A11201 試験：^{68}Ga-PSMA-11 の投与日から投与 14 日後まで，かつ AAA617 の投与前までとした。

VISION 試験で治験薬（^{68}Ga-PSMA-11 又は BSC/BSoC）との関連ありと報告された事象については，^{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。また，PSMAfore 試験及び A11201 試験で ^{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。

VISION 試験では有害事象の部分集団解析を実施した。検討した部分集団の詳細を 2.7.4-1.1.2.4 項に示した。

注目すべき有害事象は，^{68}Ga-PSMA-11 の投与により懸念される特定の有害事象を注目すべき有害事象と定義し，解析時点での最新の定義（5.3 項参照）に基づき，その発現状況を評価した。

^{68}Ga-PSMA-11 の安全性評価では主に有害事象を収集した。VISION 試験及び PSMAfore 試験では臨床検査，バイタルサイン，心電図（スクリーニング時のみ）について ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性評価に特化したデータは収集しなかった。また，その他の安全性評価も実施しなかった。A11201 試験では ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後での臨床検査，バイタルサイン，心電図を評価した。

また，UCLA 及び UCSF 実施の臨床試験では，有害事象の収集のため，PET スキャン後 1～3 日以内にすべての患者に追跡調査の電話連絡を行った。

5.1.3 総合的な曝露の程度

VISION 試験及び PSMAfore 試験の治験実施計画書での ^{68}Ga-PSMA-11 の規定用量は 111～185 MBq（3～5 mCi）であった。A11201 試験の治験実施計画書では外国試験と同一の用量を規定していたが，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（5 mCi）から 259 MBq（7 mCi）に変更した。

VISION 試験での ^{68}Ga-PSMA-11 の減衰補正後の投与量の平均（標準偏差）は，167.1（23.1）MBq であった。また，体重換算の減衰補正後の投与量は 2.0（0.4）MBq/kg であった。^{68}Ga-PSMA-11 が規定用量［111～185 MBq（3～5 mCi）］を超えて投与された場合は治験実施計画書からの逸脱として報告され，1003 名中 149 名が 185 MBq を超えて投与された。185 MBq 超を投与された部分集団における平均投与量（標準偏差）は 201.3（13.20）MBq，体重換算で 2.3（0.42）MBq/kg であった。

PSMAfore 試験での ^{68}Ga-PSMA-11 の投与量の平均（標準偏差）は，160.15（16.569）MBq であった。相対用量強度の平均（標準偏差）は 106.77%（11.046%）であった。

A11201 試験での ^{68}Ga-PSMA-11 の投与量の平均（標準偏差）は，167.01（23.375）MBq であった。相対用量強度の平均（標準偏差）は 111.34%（15.583%）であった（2.7.4-1.2.2 項）。

また，UCLA 及び UCSF が開発した ^{68}Ga-PSMA-11 の投与量の平均値（標準偏差）は 5.1（1.1）mCi［188.7（40.7）MBq］であった。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

PSMAfore 試験ではスクリーニング不適格となった患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ため，FAS のデータを示した。

年齢の中央値（範囲）は，VISION 試験で 70.0（40～94）歳，PSMAfore 試験（FAS）で 72.0（43～94）歳，A11201 試験で 72.0（50～82）歳であった。また初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は，VISION 試験で 8.3（5.5）年，PSMAfore 試験（FAS）で 7.72（5.811）年，A11201 試験で 4.62（3.91）年であった（2.7.4-1.3 項）。

また，UCLA 及び UCSF が開発した ^{68}Ga-PSMA-11 では，計 960 名の患者での安全性が評価され，年齢の平均（SD）は 68（8.0）歳であった（Multi-Discipline Review FDA 2020a，Multi-Discipline Review FDA 2020b）。

5.2 有害事象

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

VISION 試験

有害事象の発現割合は全体で 12.2%（122/1003 名）であった。SOC 別で発現割合 2%以上の有害事象は，胃腸障害（3.5%），一般・全身障害および投与部位の状態（3.3%），及び筋骨格系および結合組織障害（2.5%）であった。最もよくみられた PT 別の有害事象は疲労（1.2%）であり，次いで無力症（0.9%），背部痛及び悪心（各 0.8%）であった。

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。ほとんどの有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。発現割合が最も高かった事象は疲労（1.0%）であり，次いで無力症及び悪心（各 0.6%），貧血及びリンパ球減少症（各 0.5%）であった。よくみられた事象には，BSC/BSoC の作用機序から予想される有害事象，又は前立腺癌患者の疾患背景を反映する有害事象も含まれた。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 2.1%（21/1003 名）であった。PT 別で 2 名以上に発現した事象はリンパ球減少症及び脊髄圧迫（各 2 名）であり，その他は 1 名での発現であった。

PSMAfore 試験

有害事象の発現割合は 11.9%（65/547 名）であった。SOC 別で発現割合 2%以上の有害事象は，筋骨格系および結合組織障害（3.7%），胃腸障害（2.0%）であった。最もよくみられた PT 別の有害事象は貧血及び背部痛（各 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。

^{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%であった。2 名以上に発現した事象は口内乾燥（0.4%，2 名）のみであり，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 1.5%（8/547 名）であった。PT 別で 2 名以上に発現した有害事象はなく，いずれも 1 名での発現であった。

A11201 試験

有害事象の発現割合は 22.9%（8/35 名）であった。SOC 別で発現割合 5%以上の有害事象は，血液およびリンパ系障害，筋骨格系および結合組織障害，及び皮膚および皮下組織障害（各 5.7%）であった。PT 別の有害事象は，いずれも 1 名のみの発現であった。

^{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，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。

Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった（2.7.4-2.1.1 項）。

参考：FDA 承認の ^{68}Ga-PSMA-11（UCLA 及び UCSF）

安全性解析対象集団 960 名中 28 名（2.9%）に計 35 件の有害事象が報告された。死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。すべての有害事象は CTCAE 第 4 版により Grade 1 に分類された。有害事象のうち，8名に発現した9件の有害事象は治験薬との関連あり（possibly，probably，又は definitely related）と判断され，これらは adverse drug reaction（ADR）と判断された。また，比較的よくみられた ADR は，下痢，疲労，悪心／嘔吐であった。さらに，浮動性めまいが比較的高頻度に報告されたことから，^{68}Ga-PSMA-11 との関連性にかかわらず ADR とみなされた。その他の ADR は各 1 名での発現であった。死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった（2.7.4-2.1.6 項）。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

VISION 試験で ^{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）に発現した事象により 3 名の死亡が報告された。死因は，心肺停止，硬膜下血種，左室機能不全（各 1 名）であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。PSMAfore 試験及び A11201 試験の ^{68}Ga-PSMA-11 投与下での安全性の評価期間中に死亡は報告されなかった（2.7.4-2.1.2 項）。

VISION 試験では重篤な有害事象は 1.6%（16/1003 名）に報告された。2 名に報告された脊髄圧迫を除き，いずれの事象も 1 名のみの発現であった。Grade 3 の低ナトリウム血症の 1 件を除き，死亡を含む重篤な有害事象のいずれも，治験薬との関連なしと判断された。Grade 3 の低ナトリウム血症は ^{68}Ga-PSMA-11 の投与 7 日後に発現し，事象発現から 4 日後に回復した。治験担当医師は重篤な低ナトリウム血症は併用薬であるエンザルタミド に起因するものであり，^{68}Ga-PSMA-11 に起因するものではないと判断した。Grade 3 の頭蓋内圧上昇（1 件）は後遺症を残して回復，Grade 3 の腹水（1 件）は未回復であったが，その他の重篤な有害事象はいずれも回復した。

PSMAfore 試験では重篤な有害事象は 1.5%（8/547 名）に発現した。PT 別ではいずれも 1 名の発現であり，いずれも ^{68}Ga-PSMA-11 との関連なしと判断された。

A11201 試験では重篤な有害事象は発現しなかった（2.7.4-2.1.3 項）

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本申請時点で，最新の ^{68}Ga-PSMA-11 の注目すべき有害事象は「radiation risk」のみが定義されている。「radiation risk」の検索用語（PT）には，放射線被爆，偶発的製品曝露等が含まれる。なお，本剤の用量は低放射性線量であり，^{68}Ga の短い物理的半減期（68 分），本剤が単回投与で短い実効半減期（54 分）であること，及び放射線医療の専門施設で患者へ適切なガイダンスが実

施されることから，「radiation risk」は EU-RMP の重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクのいずれにも該当しない。

PSMAfore 試験及び A11201 試験では，「radiation risk」に該当する有害事象は発現しなかった。

VISION 試験の主要解析時点での注目すべき有害事象のうち，高頻度に認められたのは，「疲労」（2.2%）であり，次いで「骨髄抑制」（1.7%），「悪心及び嘔吐」（1.3%），「肝毒性」（0.6%），「口内乾燥」（0.4%）の順であった。また，Grade 3 以上では「骨髄抑制」（0.3%，3/1003 名）が最も高頻度に認められ，PT 別の内訳はリンパ球減少症（2 名），二血球減少症（1 名）であった。いずれのリスクも発現割合は 3%未満であり，ほとんどの重症度が Grade 1 又は 2 であった（2.7.4-2.1.5 項）。

5.4 特別な患者集団での安全性

5.4.1 部分集団での検討

VISION 試験で認められた ^{68}Ga-PSMA-11 の有害事象について，年齢，腎機能，肝機能，併用療法，放射線療法及び画像検査の実施有無別の部分集団解析を行った。一部の部分集団は該当被験者数が少なく，解釈には限界があるものの，特定の背景因子による有害事象の発現割合及び重症度への影響は示唆されなかった（2.7.4-5.1 項，5.2 項）。

VISION 試験の治験実施計画書で規定していた ^{68}Ga-PSMA-11 の上限用量である 185 MBq 超の集団（149 名）と 185 MBq 以下の集団（854 名）で有害事象の発現状況を比較した結果，有害事象の発現状況は 185 MBq 超と 185 MBq 以下で同程度であった（8.1% vs. 12.9%）。また，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，及び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，集団間で同程度であった（2.7.4-2.1.1.5 項）。

また，日本人被験者は少数であり解釈には限界があるものの，外国試験である VISION 試験及び PSMAfore 試験と国内試験である A11201 試験との間で，有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。また報告された有害事象の種類及び重症度は外国試験と国内試験で大きな違いはなく，日本人に特有の新たな安全性の懸念は認められなかった（2.7.4-5.1.5 項）。

5.4.2 特別な患者集団での検討

特別な集団における ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性は検討しなかった。また文献でも特別な患者集団を対象とした ^{68}Ga-PSMA-11 の臨床試験は報告されていない。

5.5 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

「2.7.4 臨床的安全性」の 6 項に示した。

5.6 安全性の結論

^{68}Ga-PSMA-11 に関する安全性は，VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験での適格性の確認のために ^{68}Ga-PSMA-11 が投与された計 1585 名（1003 名，547 名，及び 35 名）のデータに

基づき評価した。VISION 試験では有害事象の関連性を薬剤別に収集しておらず，関連が疑われる有害事象には ^{68}Ga-PSMA-11 のみならず BSC/BSoC 投与により発現した有害事象も含まれた。

^{68}Ga-PSMA-11 投与下での有害事象は，一部 BSC/BSoC 併用療法の作用機序により予想される有害事象が含まれていたものの，ほとんどの重症度は Grade 1 又は 2 であり，処置を要することなく回復した。

VISION 試験では 1003 名中 149 名が治験実施計画書の規定用量を超えて投与され，実際に投与された用量の範囲は 92.8 MBq（2.5 mCi）～287.5 MBq（7.8 mCi）であり，体重で調整した用量の中央値（範囲）は 1.9（0.9～3.7）MBq/kg であった。これらの用量範囲でも ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性は忍容であり，良好な安全性プロファイルが示された。

以上，臨床試験において ^{68}Ga-PSMA-11 の良好な安全性プロファイルが示された。^{68}Ga-PSMA-11 は，マイクロドーズで単回投与する他の放射性診断薬と同様に，報告された有害事象は少なく，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

前立腺癌は，国内の男性におけるがん関連死の 6 番目に多い原因である。前立腺癌は進行に伴い生命予後だけでなく，生活の質にも重大な悪影響を及ぼす。PSMA は前立腺癌に多く発現していることが知られており，PSMA の過剰発現は進行性，高悪性度，転移性，去勢抵抗性前立腺癌と相関することが示されている（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の診断

^{68}Ga-PSMA-11 は 2011 年以降，前立腺癌患者の前立腺癌の初期病期分類，転移性前立腺癌の病期分類，再病期分類，及び BCR における PSMA 陽性病変の局在を評価するための放射性診断薬として世界的に臨床使用が増加している。また，PSMA 標的療法が有益と考えられる前立腺癌患者の選択ツールとしても世界的に使用されている。

本邦では，PSMA 陽性病変を検出する画像診断は承認されておらず，前立腺癌の診断ツール及び PSMA 標的療法が有益と考えられる前立腺癌患者の選択を目的とした新たな診断方法が求められている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

臨床転帰への影響，診断性能，技術性能，及び臨床管理への影響（治療計画への影響）の観点で評価した結果，以下の結果が得られた。

- ^{68}Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性が確認された mCRPC 患者での臨床転帰への影響

- ^{68}Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性が確認されたタキサン既治療 mCRPC 患者に対する AAA617 と BSC/BSoC の併用投与の有効性が認められた。
  - PSMA 陽性が確認されたタキサン既治療の mCRPC 患者で，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与は BSC/BSoC のみの投与と比較して rPFS 及び OS を有意に延長した（rPFS は 5.3 ヵ月，OS は 4.0 ヵ月の延長）。ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間の各評価項目はいずれも，BSC/BSoC のみの投与と比較して AAA617 と BSC/BSoC の併用投与で有意に改善した。
  - 日本のタキサン既治療の mCRPC 患者に AAA617 と BSC/BSoC を併用投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2，52.7）で，90% CI 下限は事前に設定した閾値（5%）を上回った。
- ^{68}Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性が確認されたタキサン未治療 mCRPC 患者に対する AAA617 の有効性が認められた。
  - PSMA 陽性が確認されたタキサン未治療の mCRPC 患者で，AAA617 の投与は ARSI の変更と比較して rPFS を有意に延長した（3.75 ヵ月の延長）。OS 中央値は同程度であったが，クロスオーバーにより OS に対する有効性が過小評価された可能性が考えられる。新たな SSE 発現までの期間，PSA 奏効率，ORR，及び DCR の評価項目では，ARSI の変更と比較して AAA617 の投与で改善が認められた。
  - 日本のタキサン未治療の mCRPC 患者に AAA617 を投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）で，90% CI 下限は事前に設定した閾値（12%）を上回った。
- 診断性能
  - 根治的手術又は放射線治療前の患者 300 名を対象としたランダム化比較試験で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT での感度（95% CI）は 85%（74，96），特異度（95% CI）は 98%（95，100）であり，いずれも従来の画像検査と比較して有意に高かった。
  - BCR 患者を対象とした試験で，真のスタンダードとして病理組織学的検証を用いた場合の PPV（95%CI）は 84%（75，90）であった。BCR 患者を対象とした他の公表文献でも同様の結果が報告された。
- 技術性能
  - 31 名を対象としたレトロスペクティブ解析で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT は高い感度（97%）及び特異度（90%）で PSMA 陽性病変を同定し，また組織学的レベルで前立腺癌での PSMA の高発現と関連していることが示された。
  - VISION 試験の画像データに基づく解析結果から，読影の一致性は良好であることが示された。読影者間の一致性に関する Fleiss のカッパ係数（95% CI）は 0.60（0.50，0.70）であり，読影者内の一致性に関する Cohen のカッパ係数は 0.76～0.89 の範囲であった。
- PSMA 陽性病変の検出による臨床管理への影響（治療計画への影響）

- 初期病期分類で治療計画変更の意向は 21%～28%で認められ，治療計画の変更が 12.6%～43%で実施された。
- 病期再分類で治療計画変更の意向は 59.5%～68%で認められ，治療計画の変更が 28.6%～78%で実施された。
- 上述したように，臨床試験で PSMA 標的療法が有益と考えられる mCRPC 患者で AAA617 の期待される有効性が示されたことから，^{68}Ga-PSMA-11 の投与による PSMA 陽性病変の同定は臨床管理に影響することを示した。

以上より，診断性能及び技術性能の評価から，^{68}Ga-PSMA-11 PET の診断性能は良好であり，PSMA 陽性病変の同定に ^{68}Ga-PSMA-11 を使用することが支持され，臨床試験から ^{68}Ga-PSMA-11 投与により PSMA 陽性が確認された mCRPC 患者での AAA617 の有効性が認められた。したがって，^{68}Ga-PSMA-11 は，PSMA 標的療法が有益と考えられる前立腺癌患者の選択に利用可能であることが示された。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ，限界，不確実性

臨床転帰への影響に関するエビデンスの強さは，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性が確認された mCRPC 患者を対象とした複数の臨床試験で，複数の評価項目で AAA617 の一貫した有効性が認められていることである。

臨床転帰への影響に関する限界は各試験における個々の限界であり，各臨床試験で ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの結果により除外された mCRPC 患者の臨床転帰が不明であることである。^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより各臨床試験への組入れに不適格と判断された mCRPC 患者で AAA617 により臨床転帰が改善したか否かを評価することは困難である。

6.3 リスク

臨床試験の結果から ^{68}Ga-PSMA-11 を 111～259 MBq（3～7 mCi）の用量範囲で投与したときの忍容性は良好であった。また，海外で承認されている他の ^{68}Ga-PSMA-11 で報告された安全性プロファイルと同様であった。

臨床試験の結果から，臨床的に問題となる安全性上の懸念は示唆されなかったものの，EU-RMP では ^{68}Ga-PSMA-11 の重要な潜在的リスクとして PET 画像読影エラーを設定している。誤診はいかなる画像検査においても起こり得るリスクである。

既述のとおり PSMA は前立腺癌に限らず正常な組織でもわずかに発現することが知られている（1.1.1.1 項）。そのため，PET 画像での ^{68}Ga-PSMA-11 の取り込みは前立腺癌に特異的なものではなく，一部の正常臓器や他の癌種及び非悪性病変でも生じる可能性があることから（3.1.2.2.3 項），読影エラーを引き起こすリスクがある（Shetty et al. 2018）。PET 読影エラーについては，添付文書（案）の重要な基本的注意として注意喚起する。

リスクに関連するエビデンスの強さ，限界，又は不確実性

^{68}Ga-PSMA-11 は海外で 10 年超使用されている放射性診断薬であるが，これまでに安全性に大きな問題は生じていない。

主要なリスクの限界は，臨床試験において mCRPC 患者を対象とした偽陽性及び偽陰性の誤診に関して十分に検討されていないことである。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

PSMA-11 の効能又は効果（案），用法及び用量（案）は，以下のとおり設定した，これらの設定根拠は 1.8.2 に示した。

効能又は効果（案）	ガリウム（^{68}Ga）を用いた標識後に，前立腺癌を有する成人の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性病変の陽電子放出断層撮影（PET）による PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択
用法及び用量（案）	通常，成人にはガリウム（^{68}Ga）ゴゼトチドとして 111 MBq（3 mCi）～259 MBq（7 mCi）を静脈内投与する。

総合的なベネフィットとリスク

上述のとおり，^{68}Ga-PSMA-11 に臨床的に問題となる安全性上の懸念はなく，PSMA 標的療法が有益と考えられる PSMA 陽性前立腺癌患者の選択で ^{68}Ga-PSMA-11 が利用可能であることが確認されたことから，^{68}Ga-PSMA-11 の期待されるベネフィットはリスクを上回ると考える。

7 参考資料

7.1 参考文献

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

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

Food and Drug Administration (2004a) Guidance for industry. Developing medical imaging drug and biological products, Part 1: Conducting safety assessments. (available upon request)

Food and Drug Administration (2004b) Guidance for industry. Developing medical imaging drug and biological products, Part 2: Clinical indications. (available upon request)

Food and Drug Administration (2004c) Guidance for industry. Developing medical imaging drug and biological products, Part 3: Design, analysis and interpretation of clinical studies. (available upon request)

Food and Drug Administration (2018) Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: Nonclinical study recommendations. Guidance for industry. (available upon request)

Food and Drug Administration (2020a) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. APPLICATION NUMBER: 212642Orig1s000. MULTI-DISCIPLINE REVIEW. (available upon request)

Food and Drug Administration (2020b) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. APPLICATION NUMBER: 212643Orig1s000. MULTI-DISCIPLINE REVIEW. (available upon request)

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