目次

目次 2
略号一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 4
1.3 分析方法 4
2 個々の試験結果の要約 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
3.1 製剤の違いが診断性能及び安全性評価に与える影響 5
3.1.1 処方の違い 5
3.1.2 ペプチド含量の差 5
3.2 被験者間変動 6

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AAA617	lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan (^{177}Lu-PSMA-617)	ルテチウム（^{177}Lu）ビピボチドテトラキセタン
ARDT	androgen receptor-directed therapy	アンドロゲン受容体標的薬
AUCinf	area under the radioactivity blood concentration-time curve (time 0 to infinity)	血液中放射能濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
Cmax	maximal radioactivity blood concentration	最高血液中放射能濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
Ga	gallium	ガリウム
^{68}Ga-PSMA-11	gallium (^{68}Ga) gozetotide (AAA517 / [^{68}Ga]Ga-PSMA-11)	ガリウム（^{68}Ga）ゴゼトチド
HBED-CC	N,N'-Bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]-ethylenediamine-N,N'-diacetic acid	N,N’-ビス-[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)-ベンジル]- エチレンジアミン-N,N’-二酢酸
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原

1 背景及び概観

ガリウム（^{68}Ga）ゴゼトチド（[^{68}Ga]Ga-PSMA-11，以降，^{68}Ga-PSMA-11 又は AAA517）は PSMA-11 を ^{68}Ga で標識した放射性診断薬であり，PSMA 陽性病変の放射性診断薬として開発された。

PSMA-11 は，標的部位である Glu-urea-Lys（Ahx）及びキレーターである HBED-CC からなる，PSMA を標的とした分子である。^{68}Ga-PSMA-11 は，^{68}Ge / ^{68}Ga ジェネレータから溶出した ^{68}Ga で PSMA-11 を標識した薬剤である。^{68}Ga-PSMA-11 は静脈内投与製剤であり，推奨用量は 111 MBq（3 mCi）～259 MBq（7 mCi）である。^{68}Ga-PSMA-11 を静脈内投与後 50～100 分に陽電子放射断層撮影（PET）により撮像する。

1.1 製剤開発の経緯

^{68}Ga-PSMA-11 は PSMA 陽性の前立腺癌の画像診断を目的として，ドイツ癌研究センター及びハイデルベルグ大学病院で創製された。

進行性 PSMA 陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象として AAA617 を投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，前向き，非盲検，ランダム化試験である PSMA-617-01（VISION）試験では，本試験に参加した実施医療機関で調製された複数の ^{68}Ga-PSMA-11 製剤を使用した。

PSMA 陽性の日本人進行性 mCRPC 患者を対象に実施した前向き，非盲検，多施設共同，第 II 相試験である A11201 試験では，^{68}Ga-PSMA-11 市販予定製剤を用い，日本人 mCRPC 患者における ^{68}Ga-PSMA-11 の被ばく線量及び薬物動態（PK）を評価した。

1 種類のアンドロゲン受容体標的薬（ARDT）による治療歴があり，タキサンを含むレジメンを延期することが適切と考えられた PSMA 陽性の 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 ARDT 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る PSMAfore 試験では，^{68}Ga-PSMA-11 市販予定製剤を用いた。

VISION 試験及び PSMAfore 試験では ^{68}Ga-PSMA-11 の被ばく線量及び PK は評価していない。

VISION 試験で使用した製剤及び市販予定製剤の処方の詳細は，3.2.P.2.2 項に示す。

1.2 生物薬剤学試験の概観

^{68}Ga-PSMA-11 は静脈内投与製剤であるため，バイオアベイラビリティは 100%であり，生物薬剤学試験は実施していない。

1.3 分析方法

A11201 試験において，各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

本剤の生物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 製剤の違いが診断性能及び安全性評価に与える影響

VISION 試験で使用した製剤と，A11201 試験及び PSMAfore 試験で使用した製剤（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。そこで，VISION 試験で使用した製剤と市販予定製剤の違いが診断性能及び安全性評価に及ぼす影響を以下に考察する。

3.1.1 処方の違い

VISION 試験で使用した製剤と市販予定製剤の有効成分はいずれも同一であるため，PSMA への結合又は細胞内在化／取り込み等の薬理学的特性に製剤間の差はないと考えられる。VISION 試験で使用した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，添加剤，溶液の pH は ^{68}Ga-PSMA-11 の吸収又は体内動態に影響を及ぼさないと考えられる。したがって，製剤の組成や物理化学的性質の違いが市販製剤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る。

3.1.2 ペプチド含量の差

市販予定製剤中のペプチド含量（25 µg）は VISION 試験で使用された製剤におけるペプチド含量の範囲（[redacted] µg）内である。

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実際に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。担癌マウスを用いた非臨床試験では，同一放射能（100 µCi）だが比放射能が異なる ^{68}Ga-PSMA-11 を投与した際，ペプチド含量が 16 倍異なる条件間を比較しても腫瘍への取り込みは変化しなかった（Pillarsetty et al. 2016）。また，担癌マウスに PSMA-11 を同時投与したときの ^{177}Lu-PSMA-617 の分布に対する影響を検討したところ，PSMA-11 投与量が 100 倍異なる条件間を比較しても PSMA 陽性腫瘍における ^{177}Lu-PSMA-617 の取り込みに影響はなかった（Kalidindi et al. 2021）。

以上の結果及び ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能が投与放射能，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 と少ないことを考慮すると，製剤中のペプチド含量の差が ^{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ないと考えられる。

3.2 被験者間変動

A11201 試験では，日本人 mCRPC 患者 3 名に ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与した際の PK パラメータの被験者間変動［幾何変動係数（幾何 CV%）］は AUCinf で 52.9%，Cmax で 18.5%であった（A11201 試験-Appendix 16.1.15-Table 6）。また，A11201 試験の被ばく線量評価で，吸収線量が高かった臓器である腎臓，肝臓，涙腺，及び唾液腺での被験者間変動（CV%）はそれぞれ，62%，120%，82%，及び 57%であった（A11201 試験-Table 14.2-3.3）。被ばく線量評価は，A11201 試験及び文献報告では疾患状態，投与量，撮像時間，機器，データの収集，及び解析の方法等の条件が異なることから直接の比較はできなかった。しかし，各臓器及び正常組織の被ばく線量の範囲は，試験間で概ね同程度であった（2.7.2-2.3.1.2 項，2.3.2 項）。

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 5
1 背景及び概観 6
1.1 概　観 6
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 6
1.1.2 臨床薬理試験の概観 7
2 個々の試験結果の要約 7
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 7
2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性 7
2.1.2 代謝 7
2.1.3 薬物間相互作用 8
2.2 健康被験者における試験 9
2.3 患者における試験 9
2.3.1 A11201 試験 9
2.3.2 公表文献から得られた臨床薬物動態 12
3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1 薬物動態 17
3.1.1 ^{68}Ga-PSMA-11 単回投与後の PK 17
3.1.2 被ばく線量 17
3.1.3 排泄 20
3.2 薬力学 21
3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 21
3.3.1 患者と健康被験者 21
3.3.2 性別 21
3.3.3 体重 21
3.3.4 高齢者 21
3.3.5 小児 21
3.3.6 腎機能障害 21
3.3.7 肝機能障害 22
3.4 日本人と外国人の比較 22
3.5 医薬品の相互作用 23
3.5.1 *In vitro* 試験 23
3.5.2 *In vivo* 試験 24

3.6 推奨用法・用量の設定根拠 24
3.7 撮像時間 25
4 特別な試験 25
5 付 録 26

表一覧

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧 6
Table 1-2 臨床薬理を評価した試験一覧表 7
Table 2-1 ^{68}Ga-PSMA-11 を日本人患者に単回静脈内投与したときの PK パラメータ（A11201 試験，PK 解析対象集団） 10
Table 2-2 ^{68}Ga-PSMA-11 を日本人患者に単回静脈内投与したときの被ばく線量推定値（N = 3，A11201 試験，被ばく線量解析対象集団） 11
Table 2-3 PK 及び被ばく線量評価に用いた公表文献 12
Table 2-4 OLINDA/EXM ソフトウェアにより算出した ^{68}Ga-PSMA-11 の吸収線量 14
Table 3-1 日本人及び外国人 mCRPC 患者に ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与したときの重要臓器における被ばく線量の比較 （mGy/MBq） 22
Table 5-1 公表文献における各組織の吸収線量及び実効線量 26

図一覧

Figure 2-1 ^{68}Ga-PSMA-11 を日本人 mCRPC 患者に単回静脈内投与したときの血液中放射能濃度推移（N = 3，A11201 試験，PK 解析対象集団） 10
Figure 2-2 血液中又は各組織の放射能濃度推移（%IA） 17
Figure 3-1 ^{68}Ga-PSMA-11 投与 1 時間後の PET 画像（正常臓器への取り込み） 19
Figure 3-2 同一患者における ^{68}Ga-PSMA-11 投与後の PET 画像 20

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）
AAA	advanced accelerator applications	-
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
ARDT	androgen receptor-directed therapy (such as abiraterone or enzalutamide)	アンドロゲン受容体標的薬（アビラテロン，エンザルタミド等）
AUC	area under the blood concentration-time curve	血液中濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the blood concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血液中濃度-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
BSEP	bile salt export pump	-
C0	theoretical concentration at time zero	0 時点での推定血液中濃度
Cmax	maximal blood concentration	最高血液中濃度
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EANM	European association of nuclear medicine	欧州核医学会
HEK293	human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児腎臓由来細胞 293
%IA/L	percentage injected activity per liter of blood	血液 1 L あたりの投与放射能に対する割合
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	国際放射線単位・測定委員会
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
MDCKII	madin-darby canine kidney type II cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
mGy	milligray	ミリグレイ
MIRD	medical internal radiation dose	医療内部被ばく線量
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mSv	millisievert	ミリシーベルト
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form)	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
OAT	organic anion transporters	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptides	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporters	有機カチオントランスポーター
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
P-gp	p-glycoprotein	P-糖蛋白
p.i.	post injection	投与後
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
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
RADAR	radiation dose assessment resource	-
SNMMI	society of nuclear medicine and molecular imaging	米国核医学会
SUVmean	mean standard uptake value	平均標準摂取率
T1/2	elimination half life	消失半減期
UGT	uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
USPI	United States prescribing information	米国添付文書

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］ ・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］

1 背景及び概観

1.1 概　観

ガリウム（^{68}Ga）ゴゼトチド（[^{68}Ga]Ga-PSMA-11，以下，^{68}Ga-PSMA-11 と表記）は PSMA-11 を ^{68}Ga で標識した放射性診断薬である。^{68}Ga-PSMA-11 は前立腺特異的膜抗原（PSMA）に特異的に結合し，陽電子放出断層撮影（PET）／コンピュータ断層撮影（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。^{68}Ga-PSMA-11 は PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択を目的として開発された。^{68}Ga-PSMA-11 の推奨用量は 111～259 MBq（3～7 mCi）である。^{68}Ga-PSMA-11 を静脈内投与後 50～100 分に PET により撮像する。^{68}Ga-PSMA-11 の薬物動態（PK）及び被ばく線量について，公表文献，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験，及び臨床試験で評価した。

本文書中では ^{68}Ga-PSMA-11 を用いて患者選択した ^{177}Lu ベース 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 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。血漿蛋白結合率，分布，代謝，トランスポーターの基質性，並びに代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害及び誘導作用を評価した。

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-0596	血漿蛋白結合率の評価	PSMA-11	4.2.2.3-1
Q19_093	血球移行性の評価	PSMA-11	4.2.2.3-2
REPORT-0595	血漿中安定性試験	PSMA-11	4.2.2.4-1
AAA-RD-Preclin-019-DMPK-R	血漿中安定性試験	^{Nat}Ga-PSMA-11	4.2.2.4-2
REPORT-0592	ヒト肝臓 S9 代謝安定性試験	PSMA-11	4.2.2.4-3
REPORT-0593	ヒト腎臓 S9 代謝安定性試験	PSMA-11	4.2.2.4-4
E0460	PSMA-11 によるチトクローム P450（CYP）酵素誘導作用の評価	PSMA-11	5.3.2.2-1
E0461	PSMA-11 による CYP 酵素阻害作用の評価	PSMA-11	5.3.2.2-2
AdAcAp-03-20Nov2019	トランスポーターを介した PSMA-11 の相互作用の評価	PSMA-11	5.3.2.2-3

^{Nat}Ga-PSMA-11：非放射性 Ga 標識 PSMA-11

1.1.2 臨床薬理試験の概観

臨床薬理を評価した試験の一覧を Table 1-2 に示す。A11201 試験では，日本人 PSMA 陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与したときの PK 及び被ばく線量を検討した。なお，VISION 試験及び PSMAfore 試験は外国人 mCRPC 患者（それぞれタキサン既治療及びタキサン未治療）を対象とした第 III 相試験であり，^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与した。これらの試験では ^{68}Ga-PSMA-11 の PK 及び被ばく線量は評価していないが，共変量の影響，推奨用法・用量の適格性，及び推奨撮像時間の評価の参考とした。

Table 1-2 臨床薬理を評価した試験一覧表

開発の相 実施地域 試験デザイン	試験番号	試験の内容	対象	評価 / 参考
第 II 相 国内 非盲検 単群	A11201	^{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 PK 及び被ばく線量評価	日本人 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） 35 名[a]（うち PK 及び被ばく線量の評価対象は 3 名）	評価

a：^{68}Ga-PSMA-11 の投与を受けた被験者数

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

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は，特記のない場合，^{68}Ga を標識していない PSMA-11 で実施した。

2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性

PSMA-11（1 及び 5 µg/mL）の血漿蛋白結合率は 33.2%及び 33.0%と同程度であった（REPORT-0596）。PSMA-11（5 µg/mL）の血液／血漿濃度比は 0.71 であったことから，赤血球には分布しないことが示唆された（Q19_093）。

2.1.2 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（REPORT-0595）。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（AAA-RD-Preclin-019-DMPK-R）。

ヒト肝臓 S9 及び腎臓 S9 を用いた *in vitro* 試験において，PSMA-11 の代謝安定性を検討した。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）（NADPH）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（UGT）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。（REPORT-0592，REPORT-0593）。

以上より，PSMA-11 及び ^{68}Ga-PSMA-11 を含むガリウム標識 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。

2.1.3 薬物間相互作用

2.1.3.1 代謝酵素の阻害又は誘導

In vitro 誘導試験の結果，PSMA-11 はチトクローム P450（CYP）1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 の誘導作用を持たないと考えられた（E0460）。また，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 に対する PSMA-11 の可逆的及び時間依存的阻害作用を *in vitro* で検討した結果，PSMA-11 はいずれの代謝酵素に対しても可逆的及び時間依存的阻害作用を持たないと考えられた（E0461）。

2.1.3.2 トランスポーター基質性

P-糖蛋白（P-gp）又は乳癌耐性蛋白質（BCRP）を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞（MDCKII 細胞）を用いた検討の結果，PSMA-11 は P-gp 及び BCRP の基質ではないと考えられた（AdAcAp-03-20Nov2019）。

Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 又は MATE-2K を過剰発現させた MDCKII 細胞，及び有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，又は有機カチオントランスポーター（OCT）2 を過剰発現させたヒト胎児腎臓由来細胞 293（HEK293 細胞）を用いた検討の結果，PSMA-11 は MATE1，MATE-2K，OAT1，OAT3，及び OCT2 の基質ではないと考えられた（AdAcAp-03-20Nov2019）。

2.1.3.3 トランスポーター阻害

BCRP，bile salt export pump（BSEP）又は P-gp を過剰発現させた HEK293 細胞から調製した反転膜小胞を用いて，PSMA-11 がそれぞれのトランスポーターによる輸送を阻害する可能性を検討した。PSMA-11 は検討した濃度範囲において BCRP，BSEP，及び P-gp に対して阻害作用を示さなかった（AdAcAp-03-20Nov2019）。

MATE1 又は MATE-2K を安定発現している MDCKII 細胞，あるいは OAT1，OAT3，有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，OCT1，又は OCT2 を安定発現し

ている HEK293 細胞を用いて，PSMA-11 がそれぞれのトランスポーターによる輸送を阻害する可能性を検討した。その結果，PSMA-11 は取り込みトランスポーターである MATE1，MATE-2K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，及び OCT2 に対して阻害作用を示さなかった（AdAcAp-03-20Nov2019）。

2.2 健康被験者における試験

該当しない

2.3 患者における試験

2.3.1 A11201 試験

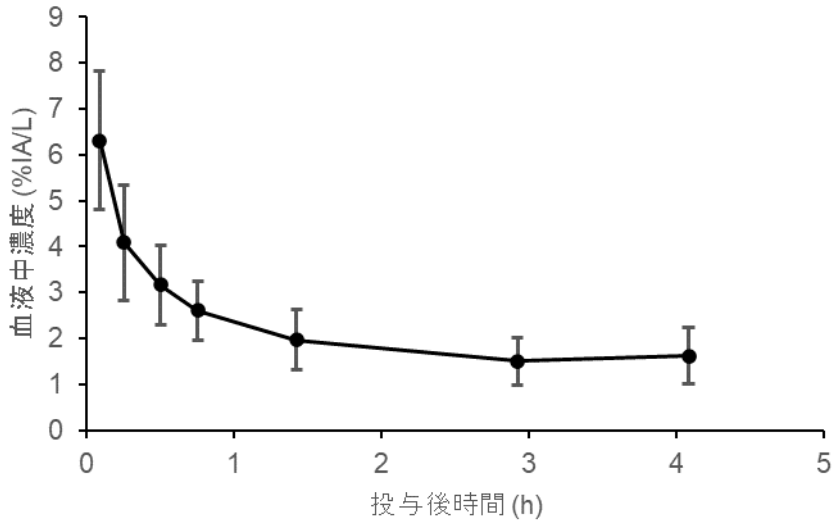
タキサン未治療又は既治療の日本人 PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に，^{68}Ga-PSMA-11 を投与したときの PK 及び被ばく線量を評価した。本試験は第 II 相，多施設共同，非盲検，単群試験であり，4 パート［パート 1（安全性導入パート），パート 2（タキサン既治療パート），パート 3（タキサン未治療パート），及びパート 4（拡大治験パート）］からなる。各パートはスクリーニング期，投与期，及び長期追跡調査期の 3 つの期間から構成された。^{68}Ga-PSMA-11 を投与したときの PK 及び被ばく線量は，スクリーニング期に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した 3 名を対象に評価した。

2.3.1.1 PK

^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与約 5，15，30，45，85，175，及び 245 分後に採血し，ガンマカウンターを用いて血液中放射能濃度を測定した。測定した血液中放射能濃度（kBq/mL）は，減衰補正を行い，投与放射能量（kBq）を用いて総投与放射能量に対する割合（%IA/L）に変換した。

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（Figure 2-1，Table 2-1，A11201 試験-Appendix 16.1.15-Table 6）。

Figure 2-1 **^{68}Ga-PSMA-11 を日本人 mCRPC 患者に単回静脈内投与したときの血液中放射能濃度推移（N = 3，A11201 試験，PK 解析対象集団）**



Source：A11201 試験-Appendix 16.1.15-Table 4 より作図
平均値 ± 標準偏差

Table 2-1 **^{68}Ga-PSMA-11 を日本人患者に単回静脈内投与したときの PK パラメータ（A11201 試験，PK 解析対象集団）**

投与量	N	C0 (%IA/L)	Cmax (%IA/L)	AUClast (h*%IA/L)	T1/2 (h)
111～259 MBq（3～7 mCi）	3	7.28 (41.2) [4.62-9.51]	6.45 (18.5) [5.26-6.79]	8.93 (29.6) [6.46-11.3]	3.93 (38.1) [3.17-6.00]

Source：A11201 試験-Appendix 16.1.15-Table 6
幾何平均値 (幾何 CV%) [最小値-最大値]

2.3.1.2 臓器被ばく線量及び体内分布

^{68}Ga-PSMA-11 の被ばく線量は，登録患者 3 名から収集した全身 PET 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推定した。^{68}Ga-PSMA-11 の投与直後及び投与 30，60，120，255 分後に全身 PET 画像データを取得し，臓器の吸収線量を OLINDA/EXM ソフトウェアを用いて，Radiation Dose Assessment Resource（RADAR）/Medical Internal Radiation Dose（MIRD）法で推定した。OLINDA/EXM ソフトウェアの標準的なヒトに対応するファントムに含まれない涙腺における吸収線量は，1 組織あたり 0.7 g の球体と仮定し推定した。^{68}Ga-PSMA-11 の主要臓器及び組織における 1 MBq あたりの推定吸収線量（平均値 ± 標準偏差）は，腎臓（0.23 ± 0.14 mGy/MBq），肝臓（0.17 ± 0.19 mGy/MBq），涙腺（0.13 ± 0.11 mGy/MBq），及び唾液腺（0.12 ± 0.068 mGy/MBq）の順に高かった。各臓器における推定吸収線量を Table 2-2 に示す。

Table 2-2 ^{68}Ga-PSMA-11 を日本人患者に単回静脈内投与したときの被ばく線量推定値（N = 3，A11201 試験，被ばく線量解析対象集団）

臓器	吸収線量平均値（mGy/MBq）	標準偏差
副腎	0.046	0.0074
膀胱壁	0.10	0.12
脳	0.0079	0.0023
骨	0.013	0.0023
左結腸	0.024	0.0038
右結腸	0.054	0.010
食道	0.014	0.0024
眼球	0.0078	0.0022
胆嚢壁	0.032	0.023
心臓壁	0.045	0.0089
腎臓	0.23	0.14
涙腺	0.13	0.11
肝臓	0.17	0.19
肺	0.013	0.0030
膵臓	0.019	0.0038
前立腺	0.025	0.0097
直腸	0.013	0.0042
赤色骨髄	0.017	0.0023
唾液腺	0.12	0.068
小腸	0.059	0.016
脾臓	0.065	0.022
胃	0.035	0.011
精巣	0.013	0.0075
胸腺	0.011	0.00036
甲状腺	0.013	0.0073
全身	0.015	0.0013
実効線量（mSv/MBq）	0.030	0.0070

Source：A11201 試験-Table 14.2-3.3

2.3.2 公表文献から得られた臨床薬物動態

^{68}Ga-PSMA-11 の臨床薬理評価に用いた公表文献の概要を Table 2-3 に示す。

Table 2-3 PK 及び被ばく線量評価に用いた公表文献

参考文献 国	例数 対象集団	年齢[a]	投与量 撮像時間	目的	データ収集方法	結果
Demirci et al. (2018) トルコ	7 Biopsy proven prostate cancer	66.9 (57-79)	246 (192-326) MBq PET/CT 20, 40, 60, 120, 200 min p.i.	To investigate absorbed doses of ^{68}Ga-PSMA-11.	Head to mid-thigh scan Siemens Biograph 6 (Siemens Medical Systems; Knoxville, TN) PET images were reviewed by using Advantage Workstation (Version: 4.6, GE Healthcare, Milwaukee, US) and OSIRIX MD software (Osirix Foundation, Geneva, Switzerland).	Absorbed organ dose[b]: Kidneys: 0.246 mGy/MBq Urinary bladder wall: 0.084 mGy/MBq Lacrimal glands: 0.040 mGy/MBq Salivary glands: 0.096 mGy/MBq Red marrow: 0.012 mGy/MBq Effective dose: 0.0166 mSv/MBq No side effects were observed within 24 hours after administration of the radiotracers.
Afshar-Oromieh et al. (2016) ドイツ	4 Recurrent prostate cancer	68 (62-72)	Mean 173 (152-198) MBq PET/CT 5, 60, 120, 180, 240, 300 min p.i.	Human dosimetry and data on optimal timing of PET imaging after injection.	BIOGRAPH-mCT PET/CT (Siemens, Erlangen, Germany) Image evaluation: OLINDA/EXM application (version 1.1).	Absorbed organ dose[b]: Kidneys: 0.262 mGy/MBq Urinary bladder wall: 0.130 mGy/MBq Red marrow: 0.009 mGy/MBq Effective dose: 0.0236 mSv/MBq None of the patients developed adverse events or clinically detectable pharmacological effects.
Pfob et al. (2016) ドイツ	5 History or high suspicion of prostate cancer	65 (55-71)	Mean 139.8 (120 158) MBq with 20 mg furosemide PET/MRI 10, 60, 130, 175 min p.i.	To evaluate the whole-body distribution and radiation dosimetry of this new probe.	Static skull to mid-thigh scans Biograph mMR PET/MR, (Siemens, Erlangen, Germany) Radiation Dose Assessment Resource method as implemented in OLNIDA/EXM application (version 1.0)	Absorbed organ dose[c]: Kidneys: 0.121 mGy/MBq Urinary bladder wall: 0.164 mGy/MBq Red marrow: 0.008 mGy/MBq Effective dose: 0.0158 mSv/MBq No drug-related pharmacological effects occurred. All observed parameters (electrocardiogram,

参考文献 国	例数 対象集団	年齢[a]	投与量 撮像時間	目的	データ収集方法	結果
						blood pressure, and heart rate) remained normal and unchanged during and after the examination. Thus, no physiologic responses were observed.
Green et al. (2017) 米国	9 Prostate cancer presenting with biochemical failure	Not reported	112.5 ± 3.3 MBq PET/CT 15, 60, 90 min p.i.	To estimate the human radiation dosimetry for ^{68}Ga-PSMA-11.	Pelvis to head CT Scan Siemens mCT extended FOV time-of-flight PET/CT (128 slice) camera. Dosimetry estimates using OLINDA (Organ level Internal Dose Assessment Code, Vanderbilt University, 2003) software	Absorbed organ dose[d]: Kidneys: 0.413 mGy/MBq Urinary bladder wall: 0.067 mGy/MBq Red marrow: 0.010 mGy/MBq Effective dose: 0.0258 mSv/MBq Patients reported no symptoms, nor exhibited any adverse reactions, following radiopharmaceutical administration.
Sandgren et al. (2019) スウェーデン	6 Low-risk prostate cancer	68 (62-72)	155 (133-178) MBq PET/CT 0, 10, 20, 30, 90, 180, 255 min p.i.	To determine the effective dose and organ doses from injection of ^{68}Ga-PSMA-11 in a cohort of low risk prostate cancer patients.	Head to thigh and head to toe Dosimetry estimates using software IDAC-Dose 2.1	Absorbed organ dose[c]: Kidneys: 0.24 mGy/MBq Urinary bladder wall: 0.057 mGy/MBq Lacrimal glands: 0.11 mGy/MBq Salivary glands: 0.089 mGy/MBq Red marrow: 0.015 mGy/MBq Effective dose: 0.022 mSv/MBq

a：平均値（範囲），b：平均値，c：中央値，d：Green et al.（2017）では平均値及び中央値のどちらを使用したかの記載がなかった。

2.3.2.1 被ばく線量及び体内分布

2.3.2.1.1 公表文献における ^{68}Ga-PSMA-11 投与時の被ばく線量評価（Demirci et al. 2018）

本文献は外国人患者における被ばく線量評価の主要な文献として用いた。Demirci et al.（2018）では，生検の結果，前立腺癌と診断され，^{68}Ga-PSMA-11 PET スキャンを受けた患者 7 例（57～79 歳，平均年齢 66.9 歳）を対象として被ばく線量を評価した。

^{68}Ga-PSMA-11（投与量範囲：192～326 MBq）の投与 20，40 分，1，2，及び 3.33 時間後に，頭部から大腿部中央にかけての全身画像を撮像した。OLINDA/EXM ソフトウェアを用いて MIRD ファントムにより各臓器の吸収線量を推定し，MIRD ファントムに含まれない涙腺，耳下腺，及び顎下腺は単位密度球体モデル（Unit density sphere model）を仮定して吸収線量を推定した。^{68}Ga-PSMA-11 の主要臓器及び組織における 1 MBq あたりの吸収線量は腎臓が最も高く，0.25 mGy/MBq であった。次いで吸収線量が高い臓器は，唾液腺，膀胱壁，涙腺，脾臓，及び肝臓であった（Table 2-4）。Unit density sphere model を用いて算出した涙腺及び唾液腺の吸収線量（平均値 ± 標準誤差）はそれぞれ 0.040 ± 0.081 mGy/MBq 及び 0.096 ± 0.0025 mGy/MBq であった。^{68}Ga-PSMA-11 150 MBq を投与したときの腎臓及び膀胱壁の推定吸収線量はそれぞれ 37.0 及び 12.6 mGy であり，実効線量は 2.5 mSv（0.017 mSv/MBq）と推定された。この結果に基づき，259 MBq（7 mCi）を投与したときの実効線量は 4.4 mSv と推定された。本文献の ^{68}Ga-PSMA-11 の被ばく線量の結果は，A11201 試験における日本人患者の被ばく線量評価結果及び他の文献の結果と同程等であった（2.3.1.2 項，Table 5-1）。

Table 2-4 OLINDA/EXM ソフトウェアにより算出した ^{68}Ga-PSMA-11 の吸収線量

臓器	吸収線量平均値（mGy/MBq）	標準誤差	150 MBq 投与時の吸収線量平均値（mGy/150 MBq）	標準誤差
副腎	0.0080	0.00037	1.2	0.056
脳	0.0032	0.00040	0.48	0.060
乳腺	0.0034	0.00036	0.51	0.054
胆嚢壁	0.0073	0.00041	1.1	0.061
下部結腸／LLI 壁	0.0051	0.00037	0.76	0.055
小腸	0.0054	0.00032	0.81	0.047
胃壁	0.0053	0.00033	0.79	0.049
上部結腸／ULI 壁	0.0054	0.00031	0.80	0.046
心臓壁	0.0045	0.00037	0.68	0.056
腎臓	0.25	0.041	37	6.1
涙腺[a]	0.040	0.0081	6.0	1.2
肝臓	0.029	0.0057	4.4	0.85
肺	0.0042	0.00036	0.63	0.053

臓器	吸収線量平均値（mGy/MBq）	標準誤差	150 MBq 投与時の吸収線量平均値（mGy/150 MBq）	標準誤差
筋肉	0.0043	0.00033	0.64	0.050
膵臓	0.0072	0.00029	1.1	0.044
赤色骨髄	0.012	0.0015	1.8	0.23
骨形成細胞	0.0102	0.00010	1.5	0.15
唾液腺[a]	0.096	0.025	14	3.7
皮膚	0.0034	0.00034	0.51	0.051
脾臓	0.039	0.0067	5.8	1.0
精巣	0.0040	0.00038	0.60	0.056
胸腺	0.0037	0.00040	0.56	0.060
甲状腺	0.0035	0.00042	0.53	0.063
膀胱壁	0.084	0.021	13	3.2
全身	0.0062	0.00047	0.9	0.070
実効線量（mSv/MBq）	0.017	0.0018	2.5[b]	0.26[b]

Source：Demirci et al. (2018)

a：これらの臓器の吸収線量は，unit density sphere model を用いて算出した。

b：150 MBq 投与したときの実効線量に標準化した。

2.3.2.1.2 その他の公表文献

Afshar-Oromieh et al.（2016）では，再発前立腺癌患者 4 例で被ばく線量及び薬剤投与後の最適な PET 撮像時間を評価した。被験者の平均年齢は 68 歳，グリソンスコアの中央値は 8，平均前立腺特異抗原（PSA）レベルは 2.50 ng/mL（範囲：1.49～4.50 ng/mL）であった。^{68}Ga-PSMA-11 の投与量平均は 173 MBq（範囲：152～198 MBq）であった。投与 5 分，1，2，3，4，及び 5 時間後に CT スキャンを実施し，その後直ちに PET スキャンを各評価時点で実施した。

^{68}Ga-PSMA-11 は涙腺，唾液腺，鼻粘膜，肝臓，脾臓，腎臓，近位尿細管，及び大腸の一部への取り込みが認められた。腎臓の吸収線量が 0.262 mGy/MBq と最も高かった。その他の吸収線量の高かった臓器は，膀胱壁（0.130 mGy/MBq），大腸上部（0.054 mGy/MBq），及び脾臓（0.045 mGy/MBq）であった（Table 5-1）。^{68}Ga-PSMA-11 の平均実効線量は 0.024 mSv/MBq であった。

Pfob et al.（2016）では，前立腺癌の既往歴又は疑いのある患者 5 例（平均年齢 65 歳）を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 の全身分布及び被ばく線量を評価した。^{68}Ga-PSMA-11 の投与量は平均 139.8 MBq（範囲：120～158 MBq）であり，静脈内投与 10，60，130，及び 175 分後に PET/磁気共鳴映像法（MRI）を用いて頭部から大腿部中央までのスキャンを実施した。^{68}Ga-PSMA-11 は血液中から速やかに消失し，腎排泄率及び膀胱への集積は高かった。吸収線量が高かったのは膀胱尿路上皮及び腎臓であり，吸収線量（中央値）はそれぞれ 0.164 及び 0.121 mGy/MBq であった。

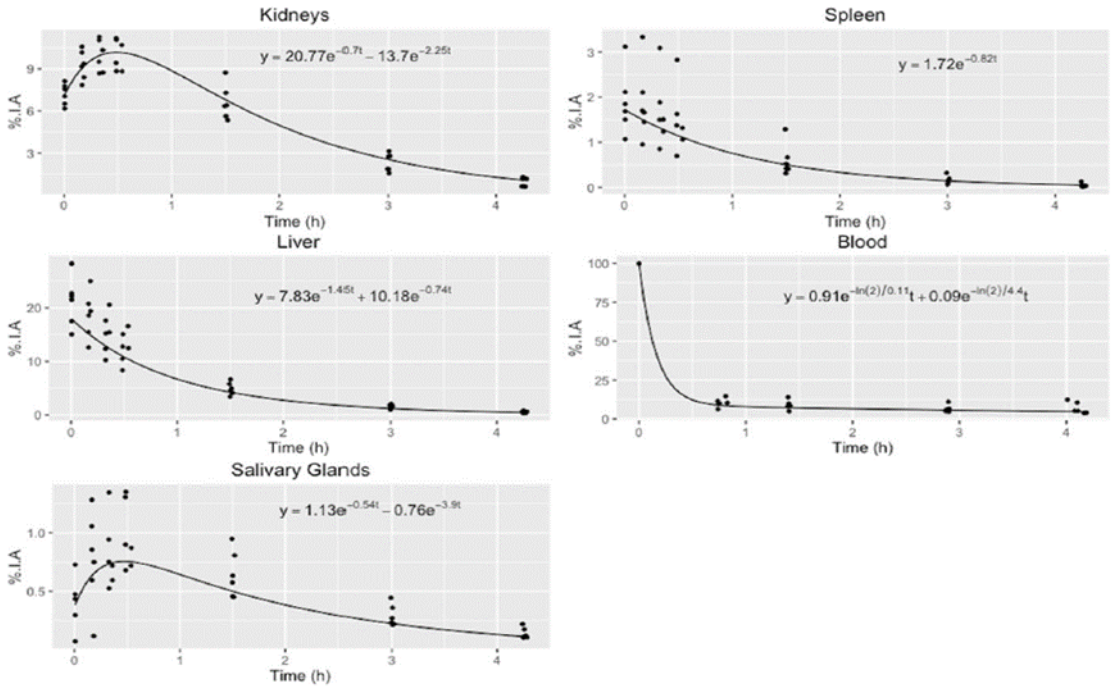
^{68}Ga-PSMA-11 の実効線量の中央値は 0.0158 mSv/MBq であり，この結果に基づき標準的な投与放射能 150 MBq に対する実効線量を計算すると 2.37 mSv であった。

Green et al.（2017）では，手術又は放射線による治療歴を有し，前立腺癌の再発が疑われることから ^{11}C-acetate による画像診断を受けた 9 例を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 を投与した。^{11}C-acetate と ^{68}Ga-PSMA-11 による PET/CT 撮像の間隔の平均は 21 ± 25 日（中央値：20 日，範囲：0～83 日）であった。投与 0～10 分後に骨盤周辺のリストモード PET 撮像を実施した。投与 15，60，及び 90 分後に頭部から骨盤までの全身撮像を実施した。さらに，投与 40 及び 115 分後に骨盤の撮像を実施し，投与 48 及び 120 分後に尿を採取した。

^{68}Ga-PSMA-11（平均投与量：112.5 ± 3.3 MBq）の投与 15 及び 90 分後での腎臓への取り込みは，それぞれ投与放射能の 11%及び 14%であった。投与 60 分後の腎臓，肝臓，脾臓，及び耳下腺の SUVmean（ ± 標準偏差）は，それぞれ 30.1 ± 6.6，3.3 ± 0.6，5.2 ± 2.5，及び 9.4 ± 2.0 であった。投与 120 分後までの尿中の放射能は，投与放射能の 14%であった。^{11}C-acetate を投与した場合と比較して，^{68}Ga-PSMA-11 を投与した場合は，より多くの患者で前立腺癌の再発が疑われるリンパ節及び骨転移が検出された。吸収線量は腎臓が最も高く，0.413 mGy/MBq と推定された。その他の臓器の吸収線量は，腎臓と比較して低かった（Table 5-1）。全身の吸収線量は 0.0143 mGy/MBq と推定され，実効線量は 0.0258 mSv/MBq であった。

Sandgren et al.（2019）は，低リスク前立腺癌患者を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 の被ばく線量を評価した。低リスクの前立腺癌患者 6 例（平均年齢 68 歳，平均 PSA レベル 7.4 ng/mL）に ^{68}Ga-PSMA-11 を投与し，投与後 255 分に PET/CT 撮像を実施した。^{68}Ga-PSMA-11 の投与量は平均 155 MBq（範囲：133～178 MBq）であった。投与 4 時間後までの尿を採取し，投与 45，85，175，及び 245 分後に血液を採取した。静脈内投与した ^{68}Ga-PSMA-11 は速やかに血液中から消失し，腎臓（7%），肝臓（15%），脾臓（2%），及び唾液腺（0.5%）に分布した。血液中放射能は二相性の消失を示し，分布相における消失半減期（T1/2）は 6.5 分，消失相における T1/2 は 4.4 時間であった（Figure 2-2）。実効線量の中央値は 0.022 mSv/MBq と推定された。^{68}Ga-PSMA-11 160 MBq を投与したときの腎臓の吸収線量は 40 mGy であり，涙腺の吸収線量は 0.11 mGy/MBq であった。水晶体の吸収線量は 0.0051 mGy/MBq であった。

Figure 2-2　　血液中又は各組織の放射能濃度推移（%IA）



Source：Sandgren et al. (2019)

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　　^{68}Ga-PSMA-11 単回投与後の PK

^{68}Ga-PSMA-11 を静脈内投与後，血液中放射能濃度は二相性の低下を示し，血液中から速やかに消失し，腎臓への取り込み及び膀胱を介して排泄される（2.3.1.1 項，Pfob et al. 2016，Herrmann et al. 2015）。A11201 試験での日本人 mCRPC 患者における ^{68}Ga-PSMA-11 の終末相 T1/2 の幾何平均値は 3.93 時間であり，Sandgren et al.（2019）で報告された終末相 T1/2 である 4.4 時間と同程度であった。

3.1.2　　被ばく線量

日本人 mCRPC 患者を対象とした A11201 試験で得られた被ばく線量データと，Demirci et al.（2018）をはじめとする公表文献中の 5 試験の 31 例の患者から得られた被ばく線量データを比較した（2.3.1.2 項，Table 5-1）。

3.1.2.1 正常組織への取り込み

PSMA は前立腺，十二指腸，小腸，腎臓，及び唾液腺等の正常組織に発現している（Bostwick et al. 1998，Ghosh and Heston 2004）。しかし，これらの正常組織における PSMA の発現量は，前立腺癌細胞における発現量の数百分の一である。

PSMA が発現している腎臓及び唾液腺では，^{68}Ga-PSMA-11 の高い取り込みが認められた（Figure 3-1）。涙腺，肝臓，脾臓，及び腸における ^{68}Ga-PSMA-11 の取り込みは中程度であった（Afshar-Oromieh et al. 2013）。

^{68}Ga-PSMA-11 は PSMA が発現している組織だけでなく，排泄に関連する組織にも分布する。A11201 試験では腎臓での吸収線量が最も高かった（2.3.1.2 項）。次いで吸収線量が高い臓器は肝臓，涙腺，及び唾液腺であった。A11201 試験における肝臓の吸収線量平均値（0.17 ± 0.19 mGy/MBq）が公表文献の値（0.0207～0.053 mGy/MBq）に比べ高かったのは，A11201 試験の対象患者では 3 例のうち 1 例で高い吸収線量（0.39 mGy/MBq）が認められたためであり，2 例の吸収線量は公表文献と概ね同程度（0.037，0.072 mGy/MBq）であった。本試験での ^{68}Ga-PSMA-11 の実効線量は 0.023～0.036 mSv/MBq であり，155～177 MBq 投与したときの実効線量は 4.1～5.6 mSv であった。

Demirci et al.（2018）の試験では，腎臓における放射能が最も高く，その平均吸収線量は 0.246 mGy/MBq であり，次いで唾液腺，膀胱壁，涙腺，脾臓，及び肝臓の順に高かった（Table 2-3，Table 5-1）。同様の所見が 2.3.2 項に示した文献でも認められており，腎臓における吸収線量が 0.121～0.413 mGy/MBq と最も高く，膀胱壁が 0.057～0.164 mGy/MBq であった（Table 5-1）。^{68}Ga-PSMA-11 を 259 MBq 投与したときの吸収線量は腎臓で 31～107 mGy，膀胱壁で 15～42 mGy と推定された。腎臓及び膀胱での吸収線量が高いのは，放射性トレーサーが腎排泄を受けること及び PSMA が腎近位尿細管に発現しているためと考えられる（Demirci et al. 2018）。腎臓での放射能は経時的に低下したが，これは ^{68}Ga-PSMA-11 は尿中に速やかに排泄されるためと考えられた（Afshar-Oromieh et al. 2013）。涙腺（0.0402 mGy/MBq）及び唾液腺（0.0957 mGy/MBq）でも高い取り込みが認められたため，近傍に存在する水晶体への放射線曝露が懸念されたが，検討の結果，水晶体の吸収線量はわずかであると考えられた（Sandgren et al. 2019，Demirci et al. 2018，Table 5-1）。本文献での ^{68}Ga-PSMA-11 の実効線量は 0.0166 mSv/MBq であり，150 MBq 投与したときの実効線量は 2.49 mSv である（Table 2-3）。その他の文献における実効線量は 0.0158～0.0258 mSv/MBq［150 MBq 投与したとき 2.37～3.87 mSv，259 MBq 投与したとき（投与量上限）4.09～6.68 mSv］と同程度であった（Table 5-1）。^{68}Ga-PSMA-11 の体内分布に関連する有害事象は認められず，^{68}Ga-PSMA-11 の安全性プロファイルは全試験を通して良好であった。

Sandgren et al.（2019）の試験では，^{68}Ga-PSMA-11 は，静脈内投与後，速やかに血液中から消失し，腎臓（7%），肝臓（15%），脾臓（2%），及び唾液腺（0.5%）に集積した（Figure 3-2）。投与 1.5～3 時間後には組織への取り込みは減少した（Figure 2-2）。

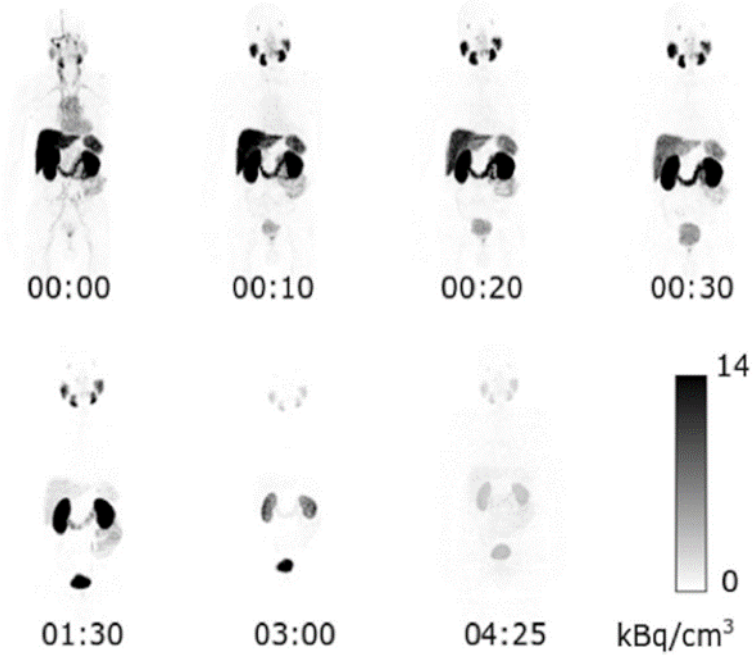
引用した文献間では腎臓における吸収線量にばらつきが認められたが，これは被験者数の少なさ，利尿薬の併用，排尿の時点，算出方法の違い（例：尿サンプルの使用），又は PET/MRI の散乱補正法（Demirci et al. 2018）等のさまざまな要因に起因すると考えられる。

Figure 3-1 ^{68}Ga-PSMA-11 投与 1 時間後の PET 画像（正常臓器への取り込み）



Source：Afshar-Oromieh et al. (2013)

Figure 3-2　　同一患者における ^{68}Ga-PSMA-11 投与後の PET 画像



Source：Sandgren et al. (2019)
低リスクの前立腺癌患者を対象とした

3.1.2.2　腫瘍取り込み

PSMA 陽性前立腺癌では，PSMA リガンドである ^{68}Ga-PSMA-11 は前立腺癌細胞に発現している PSMA に結合し，正常な前立腺に比べ活発に取り込まれる（Prasad et al. 2016）。^{68}Ga-PSMA-11 を用いた 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 1 時間後の 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 が低値の患者においても，高い病変検出率を示した（Afshar-Oromieh et al. 2013）。以上から，^{68}Ga-PSMA-11 は PSMA 陽性前立腺癌に対して高い感度及び特異度を示し，PSMA 陽性前立腺癌病変を有する患者の選択に有用であると考える。

3.1.3　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（Pfob et al. 2016）。吸収線量が最も高かったのは，膀胱尿路上皮及び腎臓であった。^{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（Green et al. 2017）。

3.2 薬力学

^{68}Ga-PSMA-11 は診断用放射性医薬品であり，薬力学的作用は示さない。投与量はマイクロドーズ（25 µg 以下）であり，生物学的半減期は短く，PSMA への結合により生理活性を示す可能性は低いと考えられる。なお，PSMA-11 濃度と画像性能の関係は検討されていない。

3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較

特別な集団における PK は評価していない。ただし，内因性要因又は外因性要因が ^{68}Ga-PSMA-11 の PK 又は分布に及ぼす影響については，得られるデータに基づいて評価した。

3.3.1 患者と健康被験者

健康被験者を対象とした試験は実施していない。

3.3.2 性別

臨床試験はすべて男性患者で実施されており，女性への投与経験はない。

3.3.3 体重

欧州核医学会（EANM）／米国核医学会（SNMMI）ガイドライン（Fendler et al. 2017）では，投与量 1.8～2.2 MBq/kg（0.049～0.060 mCi/kg）で良好な画像が得られると示されている。体重が ^{68}Ga-PSMA-11 の PK 又は分布にもたらす影響は，文献では評価されていない。

3.3.4 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。Table 2-3 に示す公表文献では主に 60 歳以上の患者に投与されており，VISION 試験及び A11201 試験で ^{68}Ga-PSMA-11 を投与された患者のうち，65 歳以上の患者の割合はそれぞれ 75.0%及び 82.9%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の必要はないと考えられた。

3.3.5 小児

^{68}Ga-PSMA-11 の小児への投与は検討されていない。

3.3.6 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，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンによる PSMA 陽性基準を満たし適格とされた患者がランダム化され，AAA617 及び最良の支持療法／標準治療（BSC/BSoC）併用群に軽度，中等度，及び重度の腎機能障害患者がそれぞれ 232 名（43.7%），58 名（10.9%），及び 1 名（0.2%）組み入れられた。PSMA 陰性，又はその他の理由により，ランダム化に不適格であった患者における軽度及び中等度の腎機能障害患者の割合は，それぞれ 44.7%及び 13.8%と同程度であった。以上のことから，

腎機能障害は ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能に影響を及ぼさないことが示唆される。重度の腎機能障害患者における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の必要はないと考えられた。

3.3.7 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（2.1.2 項，3.1.3 項）。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いと考えられる。肝機能障害患者に対して用量調節の必要はないと考えられた。

3.4 日本人と外国人の比較

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，AUC 等の 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。

A11201 試験の日本人患者（N＝3）及び公表文献中の外国人患者に ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与したときの各臓器の被ばく線量は Table 2-2 及び Table 5-1 に示した。^{68}Ga-PSMA-11 を，A11201 試験において日本人患者に 111～259 MBq，Demirci et al.（2018）及び Sandgren et al.（2019）において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データの比較を Table 3-1 に示す。日本人のいずれの臓器の吸収線量及び実効線量は，概ね公表文献で報告された外国人の平均値又は中央値と同程度であった。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。

Table 3-1 日本人及び外国人 mCRPC 患者に ^{68}Ga-PSMA-11 を単回静脈内投与したときの重要臓器における被ばく線量の比較（mGy/MBq）

臓器	試験番号又は文献	平均値	標準偏差	最小値	最大値
腎臓	A11201	0.23	0.14	0.068	0.34
	Demirci et al. 2018	0.246			
	Sandgren et al. 2019	0.24[a]			
肝臓	A11201	0.17	0.19	0.037	0.39
	Demirci et al. 2018	0.0294			
	Sandgren et al. 2019	0.053[a]			
唾液腺	A11201	0.12	0.068	0.042	0.17
	Demirci et al. 2018	0.096			
	Sandgren et al. 2019	0.089[a]			

臓器	試験番号又は文献	平均値	標準偏差	最小値	最大値
涙腺	A11201	0.13	0.11	0.024	0.24
	Demirci et al. 2018	0.040			
	Sandgren et al. 2019	0.11[a]			
赤色骨髄	A11201	0.017	0.0023	0.014	0.019
	Demirci et al. 2018	0.012			
	Sandgren et al. 2019	0.015[a]			
実効線量（mSv/MBq）	A11201	0.030	0.0070	0.023	0.036
	Demirci et al. 2018	0.0166			
	Sandgren et al. 2019	0.022[a]			

Source：A11201 試験-Table 14.2-3.3，Demirci et al. (2018)，Sandgren et al. (2019)
a：中央値

3.5 医薬品の相互作用

3.5.1 *In vitro* 試験

3.5.1.1 ^{68}Ga-PSMA-11 が併用薬に及ぼす影響

PSMA-11 のペプチド質量ベースのヒト血漿中濃度のデータはないが，投与量を 25 µg，ヒトの血漿量を 2.5 L，及び PSMA-11 の分子量を 947.0 g/mol と仮定すると，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。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，ヒト 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（2.1.3.2 項）。また，排出トランスポーターである P-gp，BCRP，及び BSEP 又は取り込みトランスポーターである MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，及び OCT2 に対する阻害作用はいずれも認められなかった（2.1.3.3 項）。したがって，^{68}Ga-PSMA-11 は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る。

3.5.1.2 ^{68}Ga-PSMA-11 に対する併用薬の影響

In vitro 試験において PSMA-11 はほとんど代謝されなかったことから（2.1.2 項），^{68}Ga-PSMA-11 の PK 又は分布に影響を及ぼすような，CYP 等の代謝酵素を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

PSMA-11 は膜透過性が低く，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（2.1.3.2 項）。このことから，^{68}Ga-PSMA-11 の PK 又は分布に影響を及ぼすような，トランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

前立腺癌モデルを用いた非臨床試験及び臨床試験では，アンドロゲン遮断療法（ADT）やアンドロゲン受容体標的薬（ARDT）等のアンドロゲン受容体経路を標的とした治療が PSMA の発現

に影響することが報告されている（Afshar-Oromieh et al. 2018，Emmett et al. 2019a，Vaz et al. 2020, Mathy et al. 2021）。これらの治療による ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能への影響及び mCRPC 患者における ^{68}Ga-PSMA-11 の正常組織への取り込み量の変化は不明である（Gallium Ga 68 PSMA-11 USPI 2020a，Gallium Ga 68 PSMA-11 USPI 2020b）。ただし，Emmett et al.（2019b）らにより，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，28.9%の患者（1003 例中 290 例）が ^{68}Ga-PSMA-11 の投与前後 6 日以内に ARDT の治療を受けた。有害事象の発現割合は，^{68}Ga-PSMA-11 の投与前後 6 日以内に抗アンドロゲン薬を投与された患者で 14.8%，投与されなかった患者で 11.1%であり，同程度であった。したがって，抗アンドロゲン薬の併用による ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性への懸念はないと考えられる。

^{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 の診断性能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

3.5.2 *In vivo* 試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズの単回投与であり，薬理作用を示さず，生物学的半減期が短いことから，薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.6 推奨用法・用量の設定根拠

^{68}Ga-PSMA-11 の推奨投与量は 111～259 MBq（3～7 mCi）とした。この投与量は，EANM／SNMMI ガイドライン（Fendler et al. 2017）でも推奨されており，米国で承認済みの ^{68}Ga-PSMA-11（Gallium Ga 68 PSMA-11 USPI 2020a，Gallium Ga 68 PSMA-11 USPI 2020b）の投与量と同じである。本推奨投与量に基づき，VISION 試験では 92.8～287.5 MBq（2.5～7.8 mCi，体重で標準化すると 0.9～3.7 MBq/kg）が投与された。VISION 試験に組み入れられた患者の体重（53.4～171.9 kg）を考慮すると，平均投与量は 2.0 MBq/kg であった（VISION 試験-Table 10-15）。Rauscher et al.（2020）によるシミュレーションでは，1.8～2.2 MBq/kg に満たない投与量では，撮像した画像が不良となり，十分に病変が検出できない可能性が示唆された。したがって，PET の撮像方法と時間を組み合わせた本推奨投与量は，良好な画像と病変の検出に必要な用量であると考えられた。本推奨投与量は Table 2-3 に示した公表文献中でも用いられている。

Table 5-1 に示す文献では，^{68}Ga-PSMA-11 150 MBq を投与したときの実効線量は 2.37～3.87 mSv（0.0158～0.0258 mSv/MBq）であった。また，7 mCi（259 MBq）投与時の実効線量は 6.68 mSv と推定された。さらに，A11201 試験で日本人 mCRPC 患者 3 名に ^{68}Ga-PSMA-11 155～177 MBq を投与したときの実効線量は 4.1～5.6 mSv（0.023～0.036 mSv/MBq）であった（Table 3-1）。以上の文献及び A11201 試験において観察された ^{68}Ga-PSMA-11 の実効線量は，通常診療で

用いられる診断用 CT スキャンの実効線量（15～20 mSv）よりも低く，許容可能であると考えた（McCollough et al. 2015，Akin et al. 2017，Martíc-Climent et al. 2017，Smith-Bindman et al. 2019）。

^{68}Ga-PSMA-11 中の PSMA-11 ペプチドの質量（25 µg 以下）は，「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」（薬食審査発第 0603001 号　平成 20 年 6 月 3 日）で規定されるマイクロドーズの基準（100 µg 又は薬効発現量の 1/100 以下）を満たしており，適切であると考えられる。以上から，^{68}Ga-PSMA-11 の推奨投与量は適切であると考えた。

3.7　撮像時間

VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験，公表文献，及び EANM／SNMMI ガイドライン（Fendler et al. 2017）に基づき，^{68}Ga-PSMA-11 の静脈内投与 50～100 分後に撮像することが推奨される。

Afshar-Oromieh et al.（2013）では，転移又は再発前立腺癌は投与 1 時間後の撮像で良好な画像が得られ，PSA レベルが低値であっても癌が疑われる病変の高い検出率を示した。65 個の癌と疑われる病変が投与 1 時間後の撮像で画像化可能であった（Figure 3-1）。

4　特別な試験

該当しない

5 付 録

Table 5-1 公表文献における各組織の吸収線量及び実効線量

	Demirci et al. 2018 平均値（mGy/MBq） n = 7	**Afshar-Oromieh et al. 2016** 平均値（mGy/MBq） n = 4	**Pfob et al. 2016** 中央値（mGy/MBq） n = 5	**Green et al. 2017** 平均値（mGy/MBq）[b] n = 9	**Sandgren et al. 2019**[a] 中央値（mGy/MBq） n = 6
投与量（MBq）	192-326	152-198	120-158 (20 mg furosemide)	112.5 ± 3.3	155 (133-178)
撮像時間	20, 40, 60, 120, 200 min p.i.	5, 60, 120, 180, 240, 300 min p.i.	10, 60, 130, 175 min p.i.	15, 60, 90 min p.i.	0, 10, 20, 30, 90, 180, 255 min p.i
撮像機器	whole-body PET/CT	whole-body PET/CT	whole-body PET/MRI	whole-body PET/CT	whole-body PET/CT
被ばく線量評価方法	OLINDA/EXM	OLINDA/EXM	OLINDA/EXM	OLINDA	IDAC-Dose 2.1
副腎	8.01E-03	1.42E-02	4.67E-03	1.74E-02	NC
脳	3.23E-03	9.00E-03	1.21E-03	1.01E-02	NC
乳腺	3.39E-03	8.80E-03	2.10E-03	1.01E-02	NC
胆嚢壁	7.33E-03	1.44E-02	4.23E-03	1.64E-02	NC
下部結腸／LLI 壁	5.06E-03	1.23E-02	4.64E-03	1.27E-02	NC
小腸	5.40E-03	1.63E-02	3.64E-03	1.37E-02	NC
胃壁	5.25E-03	1.20E-02	3.02E-03	1.37E-02	1.5E-02
上部結腸／ULI 壁	5.36E-03	5.40E-02	3.42E-03	1.36E-02	1.4E-02[e]
心臓壁	4.52E-03	1.09E-02	2.78E-03	1.24E-02	NC
腎臓	2.46E-01	2.62E-01	1.21E-01	4.13E-01	2.4E-01
涙腺[c]	4.02E-02	NC	NC	NC	1.1E-01
肝臓	2.94E-02	3.09E-02	2.07E-02	3.95E-02	5.3E-02
肺	4.18E-03	1.02E-02	7.89E-03	1.16E-02	1.6E-02
筋肉	4.25E-03	1.05E-02	1.61E-03	1.16E-02	NC

	Demirci et al. 2018 平均値（mGy/MBq） n = 7	**Afshar-Oromieh et al. 2016** 平均値（mGy/MBq） n = 4	**Pfob et al. 2016** 中央値（mGy/MBq） n = 5	**Green et al. 2017** 平均値（mGy/MBq） [b] n = 9	**Sandgren et al. 2019** [a] 中央値（mGy/MBq） n = 6
卵巣	NC	NC	4.53E-03	NC	NC
膵臓	7.15E-03	1.38E-02	4.08E-03	1.99E-02	NC
赤色骨髄 [d]	1.20E-02	9.20E-03	8.06E-03	1.03E-02	1.5E-02
骨形成細胞	1.02E-02	1.42E-02	6.77E-03	1.37E-02	1.1E-02 [f]
唾液腺 [c]	9.57E-02	NC	NC	NC	8.9E-02
皮膚	3.38E-03	8.85E-02	2.09E-03	9.93E-03	6.7E-03
脾臓	3.88E-02	4.46E-02	4.13E-02	5.81E-02	4.6E-02
精巣	3.97E-03	1.04E-02	3.43E-03	1.10E-02	8.7E-03
胸腺	3.73E-03	9.90E-03	2.22E-03	1.12E-02	NC
甲状腺	3.53E-03	9.70E-03	2.14E-03	1.09E-02	1.0E-02
膀胱壁	8.40E-02	1.30E-01	1.64E-01	6.71E-02	5.7E-02
子宮	NC	NC	7.34E-03	NC	NC
水晶体	NC	NC	NC	NC	5.1E-03
食道	NC	NC	NC	NC	1.4E-02
全身	6.16E-03	1.24E-02	4.35E-03	1.43E-02	NC
実効線量（mSv/MBq）	1.66E-02	2.36E-02	1.58E-02	2.58E-02	2.2E-02

Source：Afshar-Oromieh et al. (2016)，Demirci et al. (2018)，Green et al. (2017)，Pfob et al. (2016)，Sandgren et al. (2019)

NC：not calculated

a：New International Commission on Radiological Protection (ICRP)/ICRU voxel phantom method

b：The measure of central tendency (mean or median) for the absorbed dose could not be confirmed in Green et al. (2017) publication.

c：Demirci et al. (2018) calculated the dose values for these organs using unit density sphere model, while Sandgren et al. (2019) calculations were based on the assumption of spherical mass of 0.7 g with a tissue equivalent material.

d：Demirci et al. (2018) used image based method defined by Ferrer et al. (2010), while Pfob et al. (2016) used blood based method.

e：Absorbed dose value is for colon wall.

f：Absorbed dose value is for endosteum.

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
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 有効性評価の計画 8
1.1.1 臨床試験の概略 10
1.1.2 その他の情報源 18
1.2 有効性の評価方法 20
1.2.1 臨床転帰への影響 20
1.2.2 診断性能 28
1.2.3 技術性能 28
1.2.4 治療計画への影響 29
2 個々の試験結果の要約 29
3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
3.1 試験対象集団 30
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 30
3.2.1 臨床転帰への影響 30
3.2.2 診断性能 42
3.2.3 技術性能 48
3.2.4 臨床管理への影響（治療計画への影響） 50
3.3 部分集団における結果の比較 54
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 54
4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠 55
4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠 55
5 効果の持続，耐薬性 56
6 付録 57
6.1 公表文献の要約 57
6.1.1 Basha et al. 2019 57
6.1.2 Bianchi et al. 2019 57
6.1.3 Calais et al. 2018 58
6.1.4 Ceci et al. 2019 59
6.1.5 Deandreis et al. 2020 59
6.1.6 Fendler et al. 2019 60

6.1.7 Fendler et al. 2020 61
6.1.8 Hamed et al. 2019 61
6.1.9 Hofman et al. 2020 62
6.1.10 Hope et al. 2017 63
6.1.11 Hope et al. 2019 63
6.1.12 Hruby et al. 2018 64
6.1.13 Kopp et al. 2020 64
6.1.14 Lawhn-Heath et al. 2019 65
6.1.15 Lengana et al. 2018 66
6.1.16 Maurer et al. 2016 66
6.1.17 Perera et al. 2016 67
6.1.18 Perera et al. 2020 67
6.1.19 Roach et al. 2018 68
6.1.20 Sonni et al. 2020 69
6.1.21 van Kalmthout et al. 2020 70
6.1.22 van Leeuwen et al. 2016 70
6.1.23 Woythal et al. 2018 71
6.1.24 Yaxley et al. 2019 71
6.2 UCLA 及び UCSF が実施した試験 72
6.2.1 PSMA-PreRP 試験 72
6.2.2 PSMA-BCR 試験 72

表一覧

Table 1-1 ^{68}Ga-PSMA-11 の有効性評価に用いた資料一覧 9
Table 1-2 臨床試験一覧 9
Table 1-3 VISION 試験の画像データ解析 10
Table 1-4 PSMA PET パラメータ 13
Table 1-5 ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能，技術性能，又は治療計画への影響の評価に用いた文献一覧 18
Table 1-6 主要な副次評価項目の解析での第一種の過誤率の制御 23
Table 1-7 カッパ係数の解釈 29
Table 3-1 PSMA PET パラメータと VISION 試験有効性評価項目との関連（VISION 試験定量的解析） 35
Table 3-2 PSMA PET パラメータのサブグループ別の rPFS 及び OS の要約（VISION 試験定量的解析） 36
Table 3-3 ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能に関する公表文献の結果 45
Table 3-4 ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像読影での読影者間の一致性に関する公表文献の結果 49
Table 3-5 ^{68}Ga-PSMA-11 による治療計画への影響に関する公表文献の結果 52

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（VISION 試験） 12
Figure 1-2 試験デザイン（PSMAfore 試験） 15
Figure 1-3 試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団） 17
Figure 1-4 試験デザイン（A11201 試験，タキサン未治療集団） 17
Figure 3-1 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，PFS-FAS） 32
Figure 3-2 OS 最終解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，FAS） 33
Figure 3-3 rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（PSMAfore 試験，FAS） 38
Figure 3-4 OS の Kaplan-Meier 曲線（PSMAfore 試験，FAS，3 回目の中間解析） 39

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
^{68}Ga	Gallium-68	ガリウム 68
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
ARSI	novel androgen receptor signaling inhibitor	新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬
BCR	biochemical recurrence	生化学的再発
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	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
CI	confidence interval	信頼区間
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
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
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
ePLND	extended pelvic lymph node dissection	拡大骨盤リンパ節郭清
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
HSPC	hormone-sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
IQR	interquartile range	四分位範囲
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
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
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mSv	millisievert	ミリシーベルト
NE	not estimable	推定不能
NPV	negative predictive value	陰性的中率
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3	－
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLND	pelvic lymph node dissection	骨盤リンパ節郭清
PPV	positive predictive value	陽性的中率
PR	partial response	部分奏効
PROMISE	Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation	－
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
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定
rPFS	radiographic progression-free survival	画像診断に基づく無増悪生存期間
SD	stable disease	安定
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	米国核医学・分子イメージング学会
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
SUV	standardized uptake value	－
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 Applications の試験コード）と同一］ • VISION Reviewer variability study（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	本書では，[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 を，本文中で AAA617，図表中で[^{177}Lu]Lu-PSMA-617，^{177}Lu-PSMA-617 又は Lu-PSMA-617 と表記した。 なお，AAA617 は公表された文書において[^{177}Lu]Lu-PSMA-617，^{177}Lu-PSMA-617，lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan，lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan，LuPSMA，

用語	定義
	^{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

[^{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）は，前立腺特異的膜抗原（PSMA）に高い親和性で結合する新規 PSMA 標的放射性リガンド診断薬であり，成人前立腺癌患者の PSMA 発現を PET 検査で可視化することを目的に開発された。放射性同位体ガリウム 68（^{68}Ga）は物理学的半減期が 68 分と短いため，投与直前に ^{68}Ge/^{68}Ga-Generator（治験成分記号：EZR001）から $^{68}GaCl_3$ 溶液を溶出した後に PSMA-11（治験成分記号：AAA517JPN）と混合し，キレート化した ^{68}Ga-PSMA-11 を放射性診断薬として患者に静脈内投与し PET 検査を実施する。

PSMA-11 は，商標名 Locametz として 2022 年 3 月に米国，2022 年 10 月に欧州で，いずれも ^{68}Ga による標識後の成人前立腺癌患者における PSMA 陽性病変を PET スキャンにより同定する診断薬として承認を取得している。本邦では，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 PSMA-11 を開発中である。

本書では，^{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

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 陽性と判定された転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者に[^{177}Lu]^{177}Lu-PSMA-617（以下，本文中で AAA617，図表中で[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 又は ^{177}Lu-PSMA-617 と表記）を投与したときの有効性（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。

診断性能

^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能の評価として，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，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）が実施した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験も含める。米国では，Locametz の他に，UCLA 及び UCSF が共同開発した Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection（^{68}Ga-PSMA-11 と同一）がいずれも 2020 年に承認されており，この承認審査では ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能が PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験に基づき評価された（Multi-Discipline Review FDA 2020a，Multi-Discipline Review FDA 2020b）。

技術性能

^{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。

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 1-1 ^{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	－	○	－	－	－
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。

Table 1-2 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	資料区分
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	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
PSMAfore	第 III 相	進行性 PSMA	^{68}Ga-PSMA-11：111～185 MBq	①547 名	進行中	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	資料区分
	外国 多施設共同 非盲検 ランダム化	陽性 mCRPC 患者（タキサン未治療）	（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	②AAA617 群：234 名，ARSI 群：234 名	中間解析 DCO：2022 年 10 月 2 日，2023 年 6 月 21 日，2024 年 2 月 27 日	
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	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

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。

ARSI：新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬，BSC/BSoC：最良の支持療法／標準治療，DCO：データカットオフ

Table 1-3　　VISION 試験の画像データ解析

解析名	対象患者	目的	画像評価に用いた被験者数	試験の状況	資料区分
VISION Imaging Study Report: Reviewer variability study	進行性 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一致性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

1.1.1　臨床試験の概略

1.1.1.1　VISION 試験

VISION 試験の画像データに基づく Reviewer variability study 及び定量的解析の概略は，それぞれ 1.1.1.1.1 項及び 1.1.1.1.2 項で述べる。

VISION 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）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 と最良の支持療法／標準治療（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画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）及び全生存期間（OS）（alternate primary endpoints）であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施して中央読影者の判定により PSMA 陽性が確認された被験者（目標被験者数 814 名），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。

投与期及び試験終了（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。

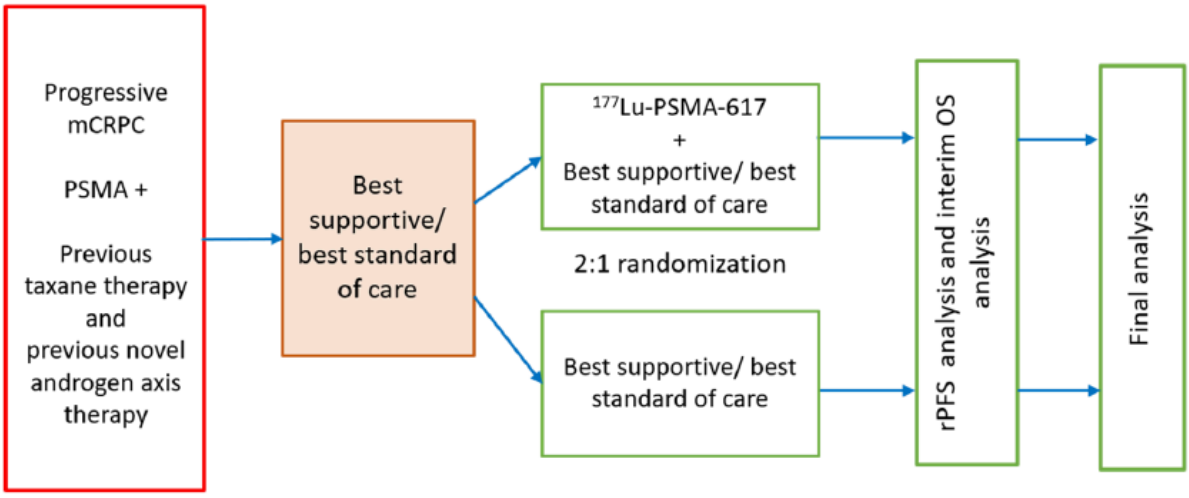
AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。BSC/BSoC はいずれの群でも，ランダム化前に治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）により選択され，医師の指示に従って投与し，投与中止基準に該当するまで継続した。BSC/BSoC は通常の診療で利用可能な治療法であり，本試験開始前から実施中の治療又はランダム化後に開始する治療が含まれ，試験期間を通じて変更可能であった。

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までとした。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，本 DCO の解析結果を提示した。

1.1.1.1.1 Reviewer variability study

本 Reviewer variability study は，VISION 試験での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者間の一致性及び読影者内の再現性を評価した試験であった。3 名の独立した読影者が VISION 試験で撮影された ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像及び診断用 CT/MRI 画像をレトロスペクティブに評価した。VISION 試験で撮影された画像データから 125 名の画像データがランダムに選択された。その内訳は，読影基準に基づき VISION 試験に適格と判定された患者（陽性）が 75 名，不適格と判定された患者（陰性）が 50 名であった。また，125 名中 20 名（陽性 12 名，陰性 8 名）の画像データを用いて読影者内の再現性を評価した。これら 20 名の画像データは再現性の評価のために 3 名の読影者が 2 回読影した。さらに，本 Reviewer variability study の結果を，VISION 試験への組入れを決定した適格性判定の読影結果と比較した。

1.1.1.1.2 定量的解析

本定量的解析では，VISION 試験にランダム化された被験者の適格性評価に使用された ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られる定量的 PSMA PET パラメータ（Table 1-4）と，有効性評価項目［rPFS，OS，奏効率（ORR），及び前立腺特異抗原（PSA）奏効率］との関連を評価した。

VISION 試験にランダム化された 831 名の ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像データのうち，画質評価で画像データが解析不能であった 5 名を除外した 826 名（AAA617+BSC/BSoC 群 548 名，BSC/BSoC 群 278 名）の画像データを用いて，以下の PSMA PET パラメータについて定量化した。これらの PSMA PET パラメータは，骨，肝臓，リンパ節，軟部組織の各部位，及びこれら組織の合計について求めた。その後，各 PSMA PET パラメータと VISION 試験の有効性評価項目との関連を評価した。

Table 1-4 PSMA PET パラメータ

Parameter	Definition	Unit
PSMA 陽性病変の有無	腫瘍での PSMA 取込みの有無	NA
SUVmean	平均 SUV	g/mL
SUVmax	最大 SUV	g/mL
PSMA 陽性腫瘍量	各部位での PSMA 陽性病変の容量	cc
腫瘍量	PSMA 陽性腫瘍量と SUVmean の積	g

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。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 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。

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

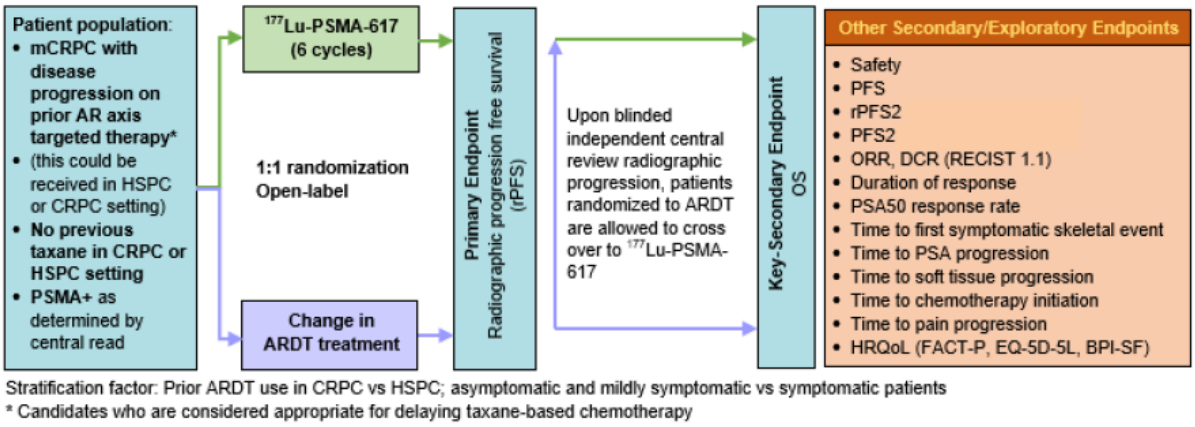
クロスオーバーを行う場合，その適格性を確認し，AAA617 群と同じ用量及びスケジュールで AAA617 を投与開始した。これらの被験者では AAA617 の最終投与日又はクロスオーバー後に BICR 判定に基づく画像診断による進行と評価された時点から 7 日以内に EOT2 来院を実施した。

本試験では，進行性疾患の患者に治験薬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。

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，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。^{68}Ga-PSMA-11 の安全性，PK，及び被ばく線量も評価した。有効性の主要評価項目は実施医療機関の判定に基づく 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，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。

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。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。

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，適格性を満たした被験者に ^{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：

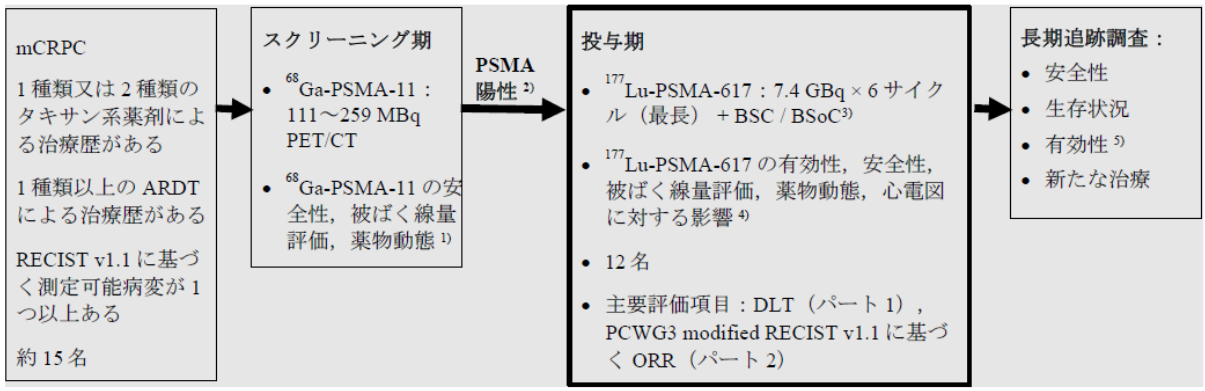
各パートで，被験者は組入れ後 28 日（+3 日まで許容）以内（ただし，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの実施後 6 日以内を除く）に AAA617 の投与を開始した。AAA617 は，7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回，最大 6 サイクル静脈内投与した。タキサン既治療集団では BSC/BSoC を併用投与した。BSC/BSoC は，AAA617 の投与開始前に治験担当医師により選択され，医師の指示に従って投与し，AAA617 の最終サイクル終了後も投与中止基準に該当するまで継続した。BSC/BSoC は，通常の診療で利用可能な治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

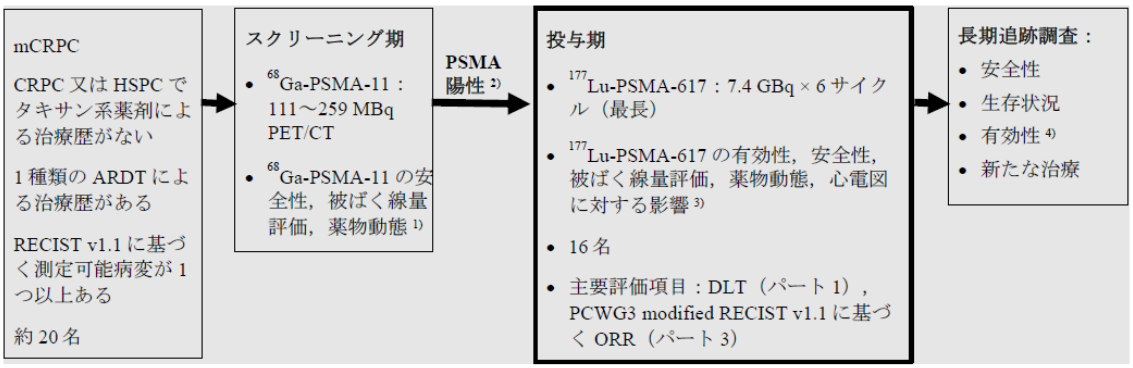
Figure 1-3　　試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団）



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。

1.1.2 その他の情報源

1.1.2.1 公表文献

前立腺癌患者での ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能，技術性能，及び治療計画への影響を評価するために，本書では文献検索に基づき 24 報の文献を含める（Table 1-5）。

診断性能又は技術性能の評価には，プロスペクティブな試験 9 報及びレトロスペクティブな試験 4 報を含めた。また，メタアナリシス 3 報も用いた。治療計画への影響の評価には，プロスペクティブな試験 12 報を用いた。これら 12 報のうち 4 報（Basha et al. 2019，Deandreis et al. 2020，Hofman et al. 2020，van Kalmthout et al. 2020）では，診断性能又は技術性能の評価も含まれた。

文献は以下の方法により特定した。

前立腺癌の画像診断に関する ^{68}Ga-PSMA-11 の有効性を裏付けるために，前立腺癌に関するキーワード，^{68}Ga-PSMA-11 に関するさまざまな名称を用いて，文献検索を 2021 年 2 月 22 日に実施した。プロスペクティブな試験と系統的レビューのメタアナリシスを対象とし，症例報告，会議議事録，論説，編集者へのレターは除外した。また，英語の文献のみに限定した。これらの基準により 159 報の文献を特定した。これら 159 報の論文抄録を 3 名の専門家が検討し，診断性能，技術性能，及び前立腺癌の治療計画への影響に焦点を当てて，100 名以上の前立腺癌患者で ^{68}Ga-PSMA-11 を評価したプロスペクティブな試験に関する論文を特定した。また，それぞれの参考文献リスト（レトロスペクティブ研究，系統的レビュー又はメタアナリシスを含む）のマニュアル検索により，これらの文献を補完した。

これら文献のうち，根治的手術又は放射線治療前の患者を対象とした Hofman et al. 2020 及び生化学的再発（BCR）に至った患者を対象とした Fendler et al. 2019 は，その頑健な試験デザイン及び使用した有効性評価項目により，診断性能の評価で重要と考えた。

Table 1-5 ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能，技術性能，又は治療計画への影響の評価に用いた文献一覧

文献	被験者数	プロスペクティブ or レトロスペクティブ	診断性能又は技術性能の評価項目	治療計画への影響の評価項目
Basha et al. 2019	173 名	プロスペクティブ	感度 読影者間の一致性	病期分類の変更
Bianchi et al. 2019	276 名	プロスペクティブ	－	治療計画の変更
Calais et al. 2018	161 名	プロスペクティブ	－	治療計画の変更
Ceci et al. 2019	332 名	プロスペクティブ	検出率 PPV	－
Deandreis et al. 2020	223 名	プロスペクティブ	検出率	治療計画の変更
Fendler et al. 2019	635 名	プロスペクティブ	PPV 感度 検出率 読影者間の一致性	－
Fendler et al. 2020	635 名	プロスペクティブ	－	治療計画の変更

文献	被験者数	プロスペクティブ or レトロスペクティブ	診断性能又は技術性能の評価項目	治療計画への影響の評価項目
Hamed et al. 2019	188 名	プロスペクティブ	感度	－
			特異度	
			PPV	
			NPV	
			精度	
			検出率	
Hofman et al. 2020	302 名	プロスペクティブ	精度	治療計画の変更
			感度	
			特異度	
Hope et al. 2017	150 名	プロスペクティブ	－	治療計画の変更
Hope et al. 2019	4149 名	レトロスペクティブ	感度	－
	（メタアナリシス）		特異度	
			PPV	
			NPV	
			精度	
			検出率	
Hruby et al. 2018	109 名	プロスペクティブ	－	病期分類の変更
Kopp et al. 2020	90 名	レトロスペクティブ	感度	－
			特異度	
			PPV	
			NPV	
Lawhn-Heath et al. 2019	150 名	プロスペクティブ	感度	－
			特異度	
			PPV	
			NPV	
			検出率	
			読影者間の一致性	
Lengana et al. 2018	113 名	プロスペクティブ	感度	－
			特異度	
			PPV	
			NPV	
			精度	
			検出率	
Maurer et al. 2016	130 名	レトロスペクティブ	精度	－
			感度	
			特異度	
			PPV	
			NPV	
Perera et al. 2016	1309 名	レトロスペクティブ	感度	－
	（メタアナリシス）		特異度	
Perera et al. 2020	4790 名	レトロスペクティブ	感度	－
	（メタアナリシス）		特異度	

文献	被験者数	プロスペクティブ or レトロスペクティブ	診断性能又は技術性能の評価項目	治療計画への影響の評価項目
Roach et al. 2018	431 名	プロスペクティブ	－	治療計画の変更 病期分類の変更
Sonni et al. 2020	234 名	プロスペクティブ	－	治療計画の変更 病期分類の変更
van Kalmthout et al. 2020	103 名	プロスペクティブ	感度 特異度 PPV NPV	治療計画の変更
van Leeuwen et al. 2016	300 名	プロスペクティブ	－	治療計画の変更
Woythal et al. 2018	31 名	レトロスペクティブ	SUVmax 感度 特異度	－
Yaxley et al. 2019	208 名	レトロスペクティブ	感度 特異度 PPV NPV 精度	－

1.1.2.2 UCLA 及び UCSF が実施した試験

米国で UCLA 及び UCSF が共同開発し，承認を取得した Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection の承認申請では，UCLA 及び UCSF が ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能を評価した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験の 2 試験が含まれた。

PSMA-PreRP 試験はプロスペクティブ，非盲検試験であり，生検により前立腺癌と確認され，前立腺切除及び骨盤リンパ節郭清の候補と考えられた患者を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 を 3～7 mCi で静脈内投与し，感度，特異度，PPV，及び NPV を評価した。

PSMA-BCR 試験はプロスペクティブ，非盲検試験であり，前立腺摘除術又は放射線療法後に BCR に至った患者を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 を 3～7 mCi で静脈内投与し，PPV 及び検出率を評価した。

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 臨床転帰への影響

本書で提示する各臨床試験の評価項目，解析対象集団，及び解析方法を以下に要約する。

1.2.1.1 VISION 試験

評価項目

本書では有効性評価項目として rPFS，OS，ORR，病勢コントロール率（DCR），新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間，及び PSA 奏効率を提示する。rPFS 及び OS は主要評価項目（alternate primary endpoints），ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間は主要な副次評価項目，PSA 奏効率は副次評価項目であった。

各評価項目の定義を以下に示す。

- 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。
- 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）であった被験者の割合と定義した。
- DCR：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で，BOR が確定された CR，PR，安定（SD），又は Non-CR/Non-PD であった被験者の割合と定義した。
- 新たな SSE 発現までの期間：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。
- PSA 奏効率：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。

解析対象集団

VISION 試験の有効性解析では以下の解析対象集団を用いた。

- 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。

解析方法

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）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，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。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。なお，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，計画段階で用いた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%，OS ではハザード比=0.7306 及び検出力=90%）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。

rPFS

rPFS の帰無仮説は，AAA617+BSC/BSoC 群の rPFS 中央値を 4 ヵ月，ハザード比を 1.00 と仮定した。対立仮説は，AAA617+BSC/BSoC 群の rPFS 中央値を 6 ヵ月，ハザード比を 0.67 と仮定した。

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。

rPFS の主要解析は PFS-FAS を対象に解析した。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。

OS

OS の帰無仮説は，AAA617+BSC/BSoC 群の OS 中央値を 10 ヵ月，ハザード比を 1.00 と仮定した。対立仮説は，AAA617+BSC/BSoC 群の OS 中央値を 13.7 ヵ月，ハザード比を 0.7306 と仮定した。

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。

OS は FAS を対象に解析した。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。

（2）主要な副次評価項目の解析

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解析することとした。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 1-6　主要な副次評価項目の解析での第一種の過誤率の制御

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
A	p<0.004	p<0.025	0.05 (95%)
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 the 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 検定から両側 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。

1.2.1.1.1 定量的解析

評価項目

定量的解析の評価項目は，PSMA PET パラメータと有効性評価項目（rPFS，OS，ORR，及び PSA 奏効率）との関連であった。

解析方法

rPFS 及び OS に関して単変量 Cox 比例ハザードモデルを構築し，共変量が連続量データの場合は四分位点別に，カテゴリーデータの場合は二値別に Kaplan-Meier 曲線を提示した。

rPFS について，単変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られる全身又は各部位の定量的 PSMA PET 共変量の rPFS に関する予測値を評価し，ハザード比（連続変数の場合，単位増加に対するハザード比の増加）及び対応する 95% CI を推定した。各共変量の統計学的有意性を両側有意水準 0.05 で評価した。アウトカムと関連する共変量を Cox 比例ハザード多変量モデルに含め，rPFS の独立した予測変数である共変量を特定するために変数減少法を用いた（除外閾値は両側有意水準 0.05 に基づいた）。その後，単変量モデルから含まれなかった，又は変数減少法で除外されたすべての共変量について変数増加法を用い（追加閾値は両側有意水準 0.05 に基づいた），最終的なモデルを構築した。OS について同様に解析し，最終的なモデルを構築した。

定量的パラメータと ORR 及び PSA 奏効率との関連は，ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

1.2.1.2 PSMAfore 試験

評価項目

本書では有効性評価項目として rPFS，OS，ORR，DCR，新たな SSE 発現までの期間，及び PSA 奏効率を提示する。rPFS は主要評価項目，OS は主要な副次評価項目，新たな SSE 発現までの期間及び PSA 奏効率は副次評価項目，ORR 及び DCR は探索的評価項目であった。各評価項目の定義は，ORR 及び DCR は PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づく判定であったことを除いて，VISION 試験と同じであった。

解析対象集団

PSMAfore 試験の有効性解析では以下の解析対象集団を用いた。

- 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。
- 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）の解析対象集団であった。

解析方法

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及び探索的評価項目の解析方法は，試験総括報告書に示す。

（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。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

- 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。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おり，rPFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析は 2022 年 10 月 2 日をカットオフ日として実施した。また，2 回目及び 3 回目の中間解析はカットオフ日をそれぞれ 2023 年 6 月 21 日及び 2024 年 2 月 27 日として実施した。なお，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。

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 件集積された時点で 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

1.2.1.3 A11201 試験

評価項目

本書では有効性評価項目として rPFS，OS，ORR，DCR，新たな SSE 発現までの期間，及び PSA 奏効率を提示する。ORR（実施医療機関の判定に基づく）は主要評価項目であり，rPFS，OS，ORR（中央評価機関の判定に基づく），DCR，新たな SSE 発現までの期間，及び PSA 奏効率は副次評価項目であった。

各評価項目の定義を以下に示す。

- ORR：BOR が確定された CR 又は PR であった被験者の割合と定義した。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。
- rPFS：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：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。
- DCR：PCWG3 modified RECIST v1.1 に基づく実施医療機関又は中央評価機関の判定で，BOR が確定された CR，PR，SD，又は Non-CR/Non-PD であった被験者の割合と定義した。
- 新たな SSE 発現までの期間：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。
- PSA 奏効率：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。

解析対象集団

A11201 試験では，有効性の評価は主要解析対象集団を用いた。主要解析対象集団は，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であった。

解析方法

本項では，主要評価項目の解析方法を述べる。副次評価項目の解析方法は，試験総括報告書に示す。

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

1.2.2 診断性能

1.2.2.1 公表文献

公表文献で，感度，特異度，PPV，NPV，精度，及び検出率を評価した。それぞれの公表文献で用いたパラメータは Table 1-5 に示した。感度，特異度，PPV，及び NPV は，参照標準に基づき真陽性，真陰性，偽陽性，及び偽陰性から算出した。参照標準は，病理組織学的検査を使用し，病理組織学的検査が使用できない場合は画像検査又は臨床的追跡調査等（PSA 値の経時的変化を含む）を使用した。

1.2.2.2 UCLA 及び UCSF が実施した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験

PSMA-PreRP 試験では，病理組織学を参照標準とした患者レベルの感度，特異度，PPV，及び NPV を評価した。PSMA-BCR 試験では，病理組織学又は複合参照標準を参照標準とした患者レベル及び部位レベルの PPV，並びに検出率を評価した。

1.2.3 技術性能

公表文献で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像による PSMA 発現の同定として SUV を評価し，PSMA 発現組織での ^{68}Ga-PSMA-11 の取込みを評価した。また，VISION 試験 Reviewer variability study 及び公表文献で，読影者間の一致性を評価した。VISION 試験 Reviewer variability study の評価項目及び解析方法は以下に要約する。公表文献での読影者間の一致性は，Fleiss のカッパ係数，Cohen のカッパ係数，又は Krippendorff の α 係数を用いて評価した。

1.2.3.1 VISION 試験 Reviewer variability study

評価項目

- ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者間の一致性
- ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者内の再現性
- 本 Reviewer variability study の読影結果と VISION 試験での適格性判定との一致性

解析方法

読影者間の一致性は，3 名の独立した読影者全員について Fleiss のカッパ係数を用いて評価し，2 名の読影者を一組として計 3 組での Cohen のカッパ係数を用いて一致性を解析した。読影者内の再現性は Cohen のカッパ係数を用いて評価した。本 Reviewer variability study の読影結果と VISION 試験での適格性判定との一致性は，一致率を用いて評価した。一致率は，本 Reviewer variability study で適格と判定された被験者のうち VISION 試験で実際に組み入れられた被験者の割合と定義した。カッパ係数の解釈は Landis and Koch の基準（Table 1-7）に基づいた。

Table 1-7 カッパ係数の解釈

カッパ係数	解釈
<0	一致せず
0.01～0.20	わずか
0.21～0.40	軽度
0.41～0.60	中程度
0.61～0.80	高度
0.81～1.00	ほぼ完全

1.2.4 治療計画への影響

公表文献で，PSMA 陽性病変の検出による治療計画への影響を，治療計画の変更又は病期分類の変更に基づき評価した。治療計画の変更は，質問票又は腫瘍評価委員による判定を用いて評価した。病期分類の変更は従来の画像検査との比較により評価した。

2 個々の試験結果の要約

臨床転帰への影響の評価に用いた 3 つの臨床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。

^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能，技術性能，及び治療計画への影響に関する公表文献の要約は 6.1 項に，UCLA 及び UCSF が診断性能を評価した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験の要約は 6.2 項に示した。

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

臨床転帰への影響の評価に用いた 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 に基づき PSMA 陽性と確認した患者に AAA617 を投与したときの有効性を評価した。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 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。PSMAfore 試験及び A11201 試験のタキサン未治療集団では，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。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。

^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能，技術性能，又は治療計画への影響の評価に用いた公表文献では，初期病期分類の患者，mCRPC 患者（BCR 患者を含む）等，前立腺癌の疾患経過がさまざまな病期分類の患者を対象とした。これらには標的イメージングからベネフィットが得られると予想されるあらゆる病期又は患者が含まれた。

また，UCLA 及び UCSF が ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能を評価した PSMA-PreRP 試験では根治的治療の候補と考えられた前立腺癌患者を，PSMA-BCR 試験では BCR に至った前立腺癌患者を対象とした。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 臨床転帰への影響

本項では VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性であることが確認された mCRPC 患者に AAA617 を投与したときの有効性（臨床転帰への影響）を評価した。

3.2.1.1 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）（VISION 試験-PA-Table 14.1.1，Table 14.1.3，Table 14.1.5.4）。

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，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。BSC/BSoC 群では 201/280 名（71.8%）が割り付けられた治療薬の投与を 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，16.4%）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，11.1%）であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.4）。

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（VISION 試験-PA-Table 14.1.4）。

人口統計学的特性及びその他の疾患特性

本項では FAS での結果を提示した。

人口統計学的特性は両群間で同様であった。白人の割合は 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（VISION 試験-PA-Table 14.1.7.1）。

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（VISION 試験-PA-Table 14.1.8.1）。

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（VISION 試験-PA-Table 14.1.11.1，Table 14.1.12.1，Table 14.1.13.1，Table 14.1.14.1）。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 5.3（2.1）で，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の数は，1 レジメン（57.9%）又は 2 レジメン（41.2%）がほとんどであり，薬剤別の治療歴は，ドセタキセルが 97.1%，カバジタキセルが 38.0%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，ほとんどの被験者で 1 レジメン（51.3%）又は 2 レジメン（41.0%）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 74.2%，エンザルタミドが 72.3%であった（VISION 試験-PA-Table 14.1.13.1）。

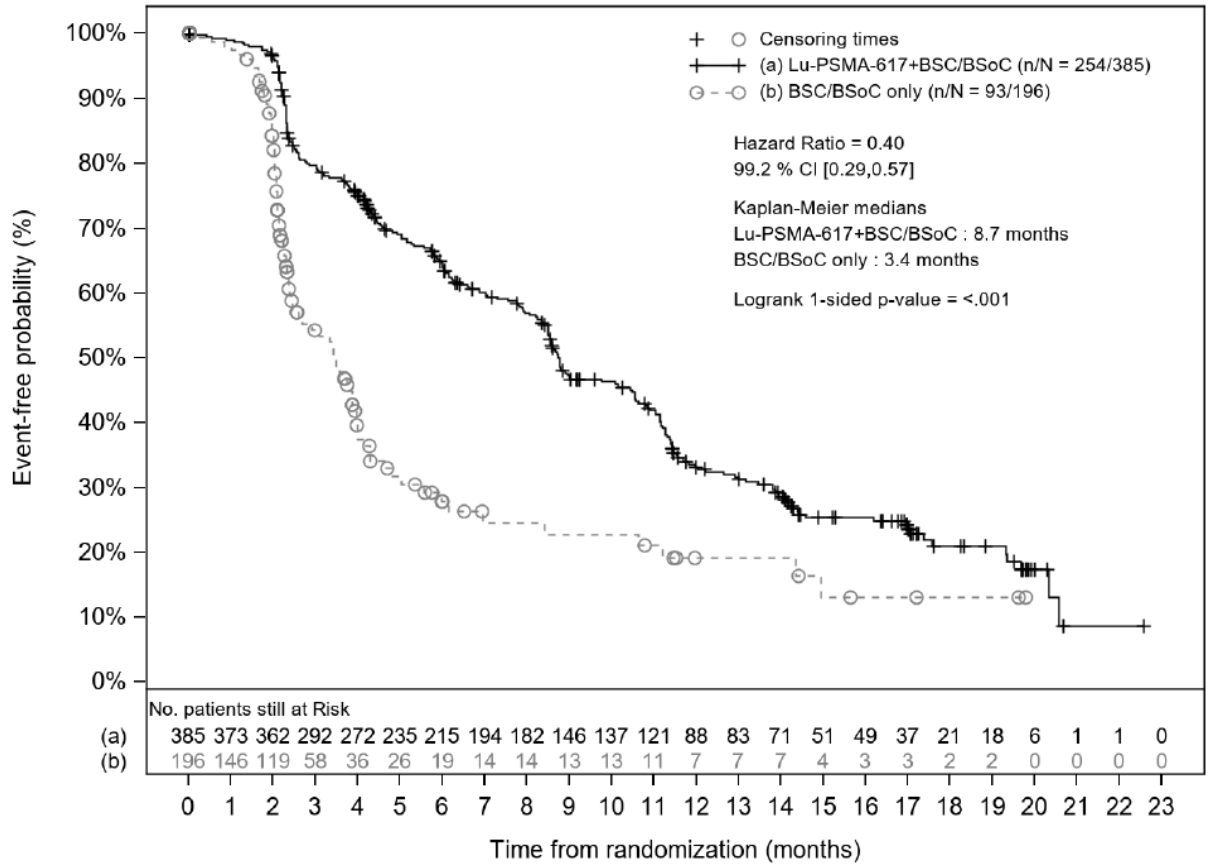
BSC/BSoC として ARSI が併用された被験者の割合は AAA617+BSC/BSoC 群 52.6%，BSC/BSoC 群 67.8%（以下同順）であり，エンザルタミドの使用割合は 29.7%，42.4%，アビラテロンの使用割合は 25.0%，35.1%であった（VISION 試験-PA-Table 14.3.5.6.7）。

有効性（臨床転帰への影響）の成績

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンにより PSMA 陽性であることが確認された mCRPC 患者で，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うち ORR 及び DCR は BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に高く，新たな SSE 発現までの期間は BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で有意に延長した。

rPFS 主要解析で，rPFS イベントは AAA617+BSC/BSoC 群で 254/385 名［66.0%（画像診断による疾患進行 171 名，死亡 83 名）］，BSC/BSoC 群で 93/196 名［47.4%（画像診断による疾患進行 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）］（VISION 試験-PA-Table 14.2.2.1）。rPFS の Kaplan-Meier 曲線は，ベースライン後の最初の腫瘍評価時点である約 8 週間後から乖離し，追跡調査期間を通じて AAA617+BSC/BSoC 群で良好な結果が維持された（Figure 3-1）。

Figure 3-1　　rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，PFS-FAS）



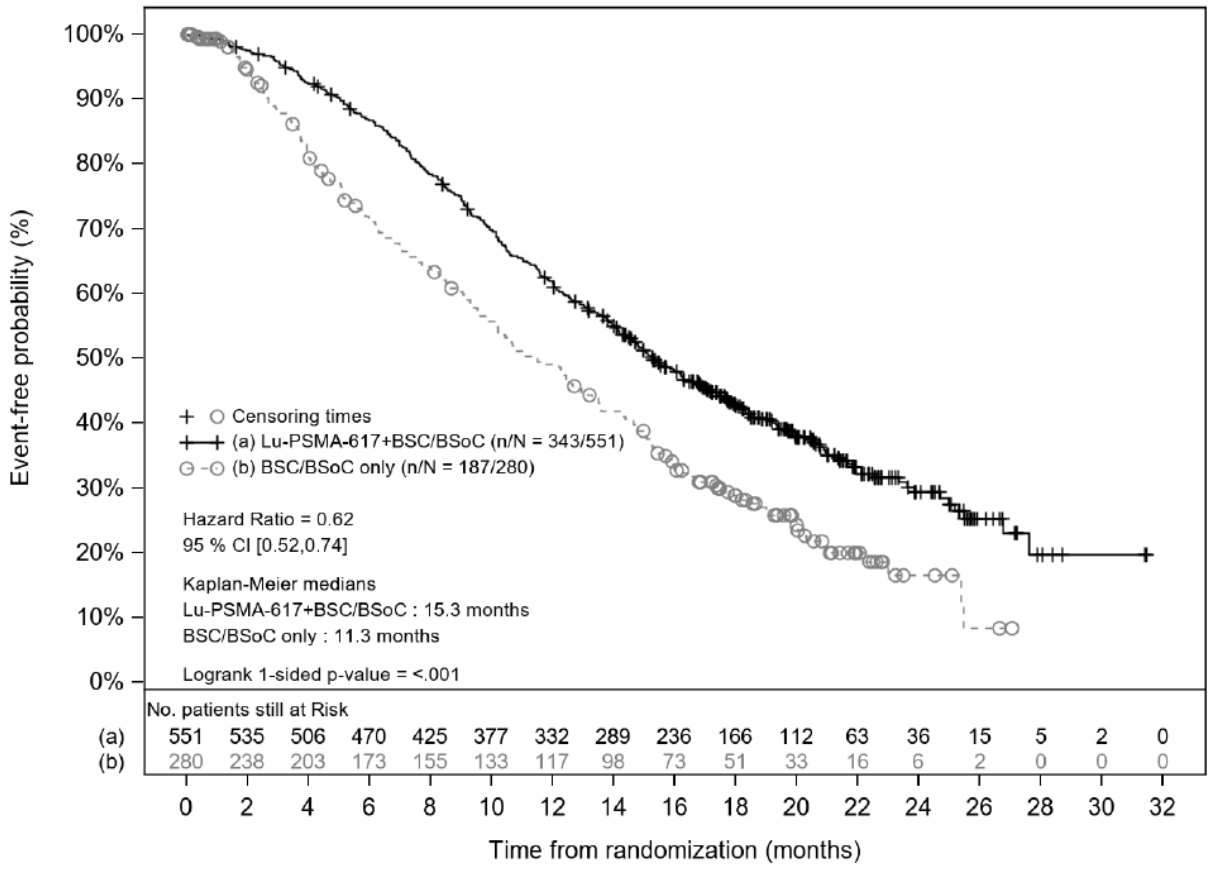
Source: VISION 試験-PA-Figure 14.2.2.1

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.

OS 最終解析で，死亡は AAA617+BSC/BSoC 群で 343/551 名（62.3%），BSC/BSoC 群で 187/280 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）］（VISION 試験-PA-Table 14.2.1.1）。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（Figure 3-2）。

Figure 3-2　　OS 最終解析の Kaplan-Meier 曲線（VISION 試験，FAS）



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.

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。BICR 判定に基づく 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）。AAA617+BSC/BSoC 群では CR は 18 名（5.6%）に，PR は 77 名（24.1%）に認められた。BSC/BSoC 群では CR は認められず，PR は 2 名（1.7%）に認められた（VISION 試験-PA-Table 14.2.3.1）。BICR 判定に基づく 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）（VISION 試験-PA-Table 14.2.3.1）。

新たな SSE 発現までの期間は PFS-FAS を対象に解析した。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。SSE 発現又は死亡のリスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 50%低下した［ハザード比（95% CI）：0.50（0.40，0.62），両側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］（VISION 試験-PA-Table 14.2.4.1）。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 PFS-FAS を対象に解析した。PSA 奏効率（95% CI）は，BSC/BSoC 群［7.1%（4.0，11.7）］と比較して AAA617+BSC/BSoC 群［46.0%（40.9，51.1）］で高かった（VISION 試験-PA-Table 14.2.6.2）。

3.2.1.1.1 定量的解析

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られた PSMA PET パラメータ（PSMA 陽性病変の有無，SUVmean，SUVmax，PSMA 陽性腫瘍量，及び腫瘍量）を評価した［AAA617+BSC/BSoC 群 551 名，BSC/BSoC 群 280 名，AAA617+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群（両群）831 名，以下同順］。腫瘍の部位ごとの PSMA 取込み陽性が認められた被験者の割合は，いずれの群でも骨で高く（92.7%，91.0%，92.1%），肝臓で最も低かった（13.1%，13.3%，及び 13.2%）。各部位での平均 SUVmean はいずれの群でも同様であり，骨で各群 7.3，リンパ節で 8.8～8.9 の範囲であった。また，平均 SUVmax は，肝臓で 19.6～23.0 の範囲，骨で 35.2～35.5 の範囲であった。平均 PSMA 陽性腫瘍量及び平均腫瘍量は，いずれの群でも軟部組織で最も低く，骨で最も高かった（VISION 試験-quantitative analysis-Post-text Table 1.2）。

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評価した（Table 3-1）。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。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。

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。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。

全身での SUVmean の四分位別に rPFS を解析したところ，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。SUVmean が最高四分位値のサブグループでの rPFS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 14.1 ヵ月，BSC/BSoC 群で 3.9 ヵ月であり，最低四分位値のサブグループでの rPFS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 5.8 ヵ月，BSC/BSoC 群で 3.9 ヵ月であった。同様に，SUVmean の四分位別に OS を解析したところ，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。SUVmean が最高四分位値のサブグループでの OS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 21.4 ヵ月，BSC/BSoC 群で 15.0 ヵ月であり，最低四分位値のサブグループでの OS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 14.5 ヵ月，BSC/BSoC 群で 11.3 ヵ月であった（Table 3-2）。

Table 3-1 PSMA PET パラメータと VISION 試験有効性評価項目との関連（VISION 試験定量的解析）

Anatomic region	Parameter	rPFS		OS		ORR		PSA	
		All	T	All	T	All	T	All	T
Whole body	SUVmean	S+	S+	S+	S+	S+	S+	S+	S+
	SUVmax					S-	S-		
	PSMA+ tumor volume								
	Tumor load	S-	S-	S-	S-				
	Absence of PSMA+ lesion in bone	S+	S+	S+	S+		S+		
	Absence of PSMA+ lesion in liver	S+	S+	S+	S+		S+	S+	S+
	Absence of PSMA+ lesion in lymph node	S+		S+	S+	S-	S-		
	Absence of PSMA+ lesion in soft tissue								
Bone	SUVmean	S+	S+	S+	S+			S+	S+
	SUVmax								
	PSMA+ tumor volume			S-	S-				
	Tumor load	S-	S-						

Anatomic region	Parameter	rPFS		OS		ORR		PSA	
		All	T	All	T	All	T	All	T
Liver	SUVmean								
	SUVmax								
	PSMA+ tumor volume	S-	S-	S-	S-				
	Tumor load								
Lymph node	SUVmean				S+	S+	S+		S+
	SUVmax	S+	S+	S+				**S+**	
	PSMA+ tumor volume			S-	S-	S+	S+		
	Tumor load								
Soft tissue	SUVmean								
	SUVmax	S+	S+	S+	S+	S+	S+	S+	S+
	PSMA+ tumor volume	**S-**		S-	S-				
	Tumor load								

Source: VISION 試験-quantitative analysis-Post-text Table 3.1, Table 3.2, Table 3.3, Table 3.4, Table 3.5, Table 6.1, Table 6.2, Table 6.3, Table 6.4, Table 6.5, Table 9.1, Table 9.2, Table 9.3, Table 9.4, Table 9.5, Table 11.1, Table 11.2, Table 11.3, Table 11.4, Table 11.5

All = ([^{177}Lu]-Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC arm) and (BSC/BSoC only arm)

T = Treatment arm ([^{177}Lu]-Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC arm)

S+ = statistically significant association with improved clinical outcome

S- = statistically significant association with worse clinical outcome

Blank = no statistical significant association observed

Bold = difference with respect to the initial analysis of ([^{177}Lu]-Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC arm)

Bold S+ = 1 unit increase in lymph node SUVmax was associated with 2% increase in the odds of PSA response

Bold S- = 1 unit increase in soft tissue PSMA+ TV (1000cc) was associated with a 48% increase in the risk of rPFS event

Table 3-2 PSMA PET パラメータのサブグループ別の rPFS 及び OS の要約（VISION 試験定量的解析）

Patient population	Kaplan-Meire Median rPFS (months)		Kaplan-Meire Median OS (months)	
	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC	BSC/BSoC only	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC	BSC/BSoC only
Highest quartile of SUVmean	14.1	3.9	21.4	15.0
Lowest quartile of SUVmean	5.8	3.9	14.5	11.3
Absence of PSMA+ lesions in liver	9.0	3.9	16.2	12.5
Presence of PSMA+ lesions in liver	4.4	2.1	9.2	5.1
Absence of PSMA+ lesions in bone	11.5	3.9	Not reached	Not reached
Presence of PSMA+ lesions in bone	8.7	3.4	14.8	10.2

Source: VISION 試験-quantitative analysis-Post-text Figure 2-1-1-b, Figure 2-1-5-b, Figure 2-1-6-b, Figure 5-1-1-a, Figure 5-1-5-a, Figure 5-1-6-a

3.2.1.2 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。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，FAS の内訳は AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.7，Table 14.1-2.1）。

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。主な中止理由は疾患進行（AAA617 群 23.1%，ARSI 群 69.7%）であった。また，ARSI 群では BICR により進行と判定された 173 名のうち 134 名がクロスオーバー期に移行し，AAA617 の投与を受けた（PSMAfore 試験-Table 14.1-1.2, Table 14.2-1.5b）。

人口統計学的特性及びその他の疾患特性

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%）と比べて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（PSMAfore 試験-Table 14.1-4.1）。

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（PSMAfore 試験-Table 14.1-5.1）。

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（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.3，Table 14.1-7.4，Table 14.1-7.5）。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 2 レジメン（50.6%）であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.3）。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 53.8%，エンザルタミドが 38.2%であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.2）。

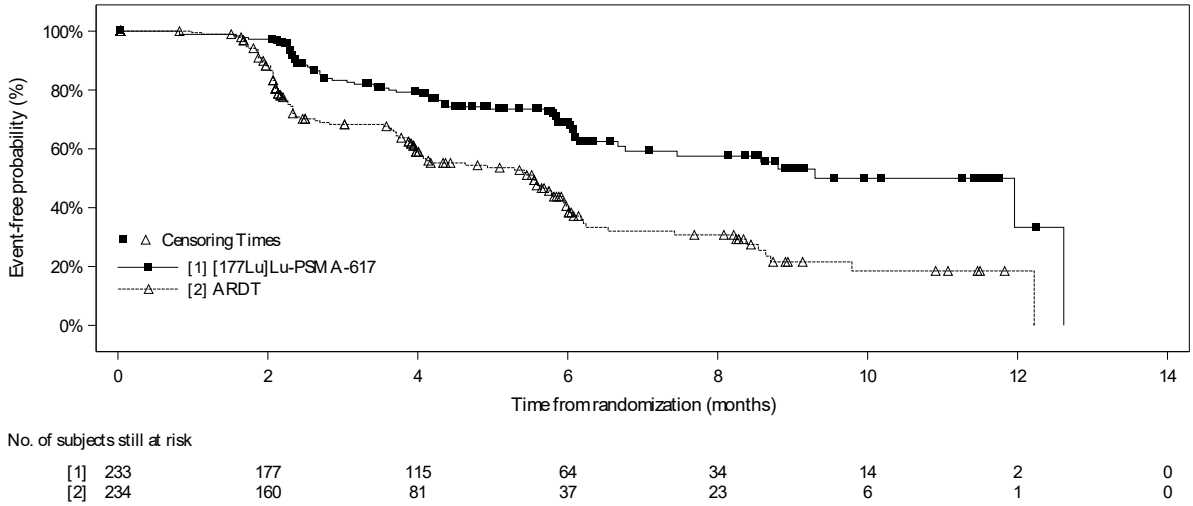
有効性（臨床転帰への影響）の成績

rPFS の主要解析で，AAA617 群で ARSI 群と比較して rPFS は統計学的に有意に延長し，本試験の主要目的が達成された。

rPFS 主要解析の DCO 後に 1 名が AAA617 群にランダム化されたため，本解析は AAA617 群 233 名，ARSI 群 234 名を対象に実施した。rPFS イベントは AAA617 群 60/233 名［25.8%（画像診断による疾患進行 53 名，死亡 7 名）］，ARSI 群 106/234 名［45.3%（画像診断による疾患進行

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）］（PSMAfore 試験-Table 14.2-1.1a）。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 3-3）。

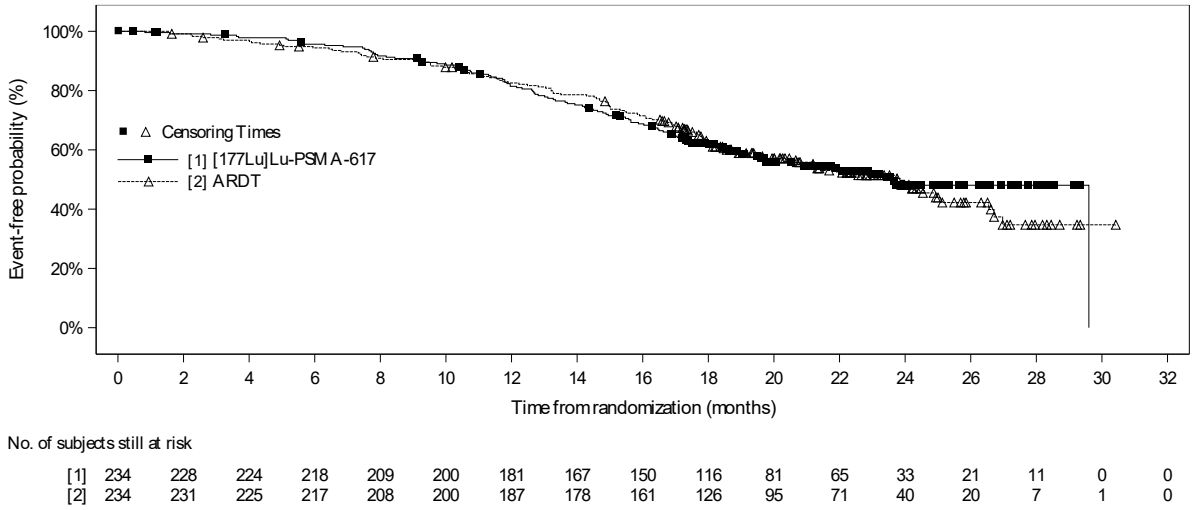
Figure 3-3　　rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線（PSMAfore 試験，FAS）



Source: PSMAfore 試験-Figure 14.2-1.1a

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。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（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，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。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（PSMAfore 試験-Table 14.2-2.1）。OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3-4 に示す。

Figure 3-4 OS の Kaplan-Meier 曲線（PSMAfore 試験，FAS，3 回目の中間解析）



Source: PSMAfore 試験-Figure 14.2-2.1

PSMAfore 試験では ORR 及び DCR は探索的評価項目であり，RAS を対象に解析した。BICR 判定に基づく ORR（95% CI）は，ARSI 群［13.7%（7.7，22.0）］と比較して AAA617 群［41.3%（31.8，51.4）］で高かった。AAA617 群では CR は 22 名（21.2%）に，PR は 21 名（20.2%）に認められた。ARSI 群では CR は 6 名（5.9%）に，PR は 8 名（7.8%）に認められた。BICR 判定に基づく DCR（95% CI）は ARSI 群［61.8%（51.6，71.2）］と比較して AAA617 群［83.7%（75.1，90.2）］で高かった（PSMAfore 試験-Table 14.2-13.1）。

新たな SSE 発現までの期間は FAS を対象に解析した。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 AAA617 群では到達せず，ARSI 群で 17.97（14.26，NE）ヵ月であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.41（0.26，0.63）であった。12 ヵ月時点の SSE 非発現割合（95% CI）は，AAA617 群で 82.6%（75.3，88.0），ARSI 群で 61.9%（53.0，69.7）であった（PSMAfore 試験-Table 14.2-6.1）。新たな SSE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線は約 1 ヵ月後から乖離し，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-Figure 14.2-6.1）。

PSA 奏効率は FAS を対象に解析した。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）。

3.2.1.3 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 回以上受けた。このうち 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 回以上受けた。このうち 7 名が投与を中止した（A11201 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.4）。

人口統計学的特性及びその他の疾患特性

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（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 6/12 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-Table 14.1-4.2）。

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（A11201 試験-Table 14.1-4.6）。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 14.1-4.8）。

タキサン既治療集団で 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（A11201 試験-Table 14.3-4.4）。

有効性（臨床転帰への影響）の成績

主要評価項目の実施医療機関の判定に基づく ORR は，いずれの集団でも 90% CI の下限が事前に設定した閾値（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，本試験の主要目的が達成された。

タキサン既治療集団

実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2，52.7）で，CR は認められず，PR は 3 名に認められた。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（A11201 試験-Table 14.2-1.1a）。

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%）であった。中央評価機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 16.7%（0.9，58.2）で，CR は 1 名に認められ，PR は認められなかった（A11201 試験-Table 14.2-2.1a）。

実施医療機関の判定に基づく rPFS イベントは 9/12 名に認められ，rPFS の中央値（95% CI）は 3.71（1.87，11.07）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の画像診断に基づく無増悪生存率の推定値（95% CI）は，それぞれ 41.7%（15.2，66.5），20.8%（3.5，47.9）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.6a）。

DCO までに 4/12 名が死亡し，OS の中央値（95% CI）は 14.42（10.35，NE）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の生存率の推定値（95% CI）は，それぞれ 90.9%（50.8，98.7），80.8%（42.3，94.9）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.5a）。

SSE は 1/12 名（8.3%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値は推定できなかった。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（A11201 試験-Table 14.2-2.10a）。

PSA 奏効率（95% CI）は 33.3%（9.9，65.1）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.13a）。

タキサン未治療集団

実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）で，CR は 4 名に，PR は 2 名に認められた。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（A11201 試験-Table 14.2-1.1b）。

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%）であった。中央評価機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 36.4%（13.5，65.0）で，CR は 3 名に，PR は 1 名に認められた（A11201 試験-Table 14.2-2.1b）。

実施医療機関の判定に基づく rPFS イベントは 8/18 名に認められ，rPFS の中央値（95% CI）は 12.25（3.65，NE）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の画像診断に基づく無増悪生存率の推定値（95% CI）はいずれも 59.1%（32.5，78.2）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.6b）。

DCO までに 4/18 名が死亡し，OS の中央値（95% CI）は 12.94（8.77，NE）ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の生存率の推定値（95% CI）は，それぞれ 94.1%（65.0，99.1），82.4%（42.6，95.7）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.5b）。

SSE 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 81.1%（51.9，93.5）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.10b）。

PSA 奏効率（95% CI）は 55.6%（30.8，78.5）であった（A11201 試験-Table 14.2-2.13b）。

3.2.2 診断性能

3.2.2.1 初期病期分類

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）はそれぞれ 85%（74，96），38%（24，52），特異度はそれぞれ 98%（95，100），91%（85，97）であった（Hofman et al. 2020）。従来の画像検査と比較したその他の公表文献では，Lengana et al. 2018 で ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT と骨スキャンを直接比較した結果，骨スキャンと比較して ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT で感度，特異度，精度，PPV，及び NPV は高く，また Maurer et al. 2016 のレトロスペクティブ試験で，^{68}Ga-PSMA-11 PET と形態学的画像検査（CT 及び MRI）を比較した結果，患者レベル及びリンパ節テンプレートレベルのいずれでも，リンパ節病変の病期分類で ^{68}Ga-PSMA-11 PET の方が感度，特異度，及び精度が高かった。

また，試験デザインが異なるものの，他の 3 つの公表文献でもリンパ節転移での ^{68}Ga-PSMA-11 の感度及び特異度が報告され（Yaxley et al. 2019，Kopp et al. 2020，van Kalmthout et al. 2020），リンパ節転移の初期病期分類における患者レベルでの感度は 38.2%～97%，特異度は 90%～100% の範囲であった（Table 3-3）。さらに，Hope et al. 2019 のメタアナリシスでは初期病期分類での感度（95% CI）及び特異度（95% CI）はそれぞれ 74%（51，89）及び 96%（85，99）であった。

van Kalmthout et al. 2020 及び Yaxley et al. 2019 では感度が低かった。これらの試験では転移リンパ節の大きさが検出能に影響を及ぼすと考えられ，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像の解像度及び直径 5 mm 未満のリンパ節での検出という点で限界があった。

以上の結果は，根治的手術又は放射線治療前の初期病期分類においてリンパ節転移の検出に関する ^{68}Ga-PSMA-11 PET の良好な診断性能を支持するものである。前立腺癌の初期病期分類でのリンパ節転移の検出に関する ^{68}Ga-PSMA-11 PET の感度は中程度であるものの，CT 又は MRI で検出されない病変を高い特異度で診断することができる。手術領域外の病変を検出することにより，患者の診断や臨床管理に影響を及ぼす可能性があることは注目すべき点である。

また，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）。

3.2.2.2 根治的治療後（前立腺摘除術又は放射線療法）の再分類

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ため，感度及び特異度に基づく評価で真陰性，真陽性，及び偽陰性を評価することは困難である。このため，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。

Fendler らの報告によると，BCR 患者 635 名（BCR は，前立腺摘除術後 6 週間以上経った時点での PSA 値が 0.2 ng/mL 以上，又は放射線療法後に PSA 値が最低値から 2 ng/mL 以上上昇と定義した）での PPV 及び検出率は高かった（Fendler et al. 2019）。検出率は 75%で，患者レベルの PPV は，病理組織学的検証で 84%，複合参照基準で 92%であり，部位レベルの PPV は病理組織学的検証で 84%，複合参照基準で 92%であった。また，PSA 値上昇に伴い検出率は高値を示した。同様に，Hamed et al. 2019 及び Lawhn-Heath et al. 2019 でも，根治的治療後に PSA 値が上昇し BCR に至った患者での検出率は高かった。

Fendler らの報告を含めて，BCR 患者を対象とした複数の公表文献での PPV は 84%～100%であった（Ceci et al. 2019，Fendler et al. 2019，Hamed et al. 2019，Lawhn-Heath et al. 2019）。また，Hope et al. 2019 のメタアナリシスから BCR 患者 256 名での PPV は 99%であり，同様の結果であった。BCR 患者で PPV が高かったことは，この患者集団での ^{68}Ga-PSMA-11 PET の良好な診断性能を裏付けるものである（Table 3-3）。BCR 患者での検出率は 39.9%～87.8%であり，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る。Ceci et al. 2019 及び Deandreis et al. 2020 では PSA 値が低値（それぞれ 2.0 ng/mL 未満，1.5 ng/mL 未満）の患者のみを対象としており，検出率は低かった。Fendler et al. 2019 での PSA 値別のサブループ解析でも PSA 低値の集団での検出率は低かった。また，Hope et al. 2019 のメタアナリシスでの 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。

以上のことから，BCR 患者を対象とした公表文献で ^{68}Ga-PSMA-11 PET 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，PSMA 陽性病変の同定に関する診断性能が支持された。このことは，^{68}Ga-PSMA-11 PET は BCR 患者で使用可能であることを示している。また，^{68}Ga-PSMA-11 PET は，さまざまな種類の転移病変（前立腺床の局所転移，骨及び軟部組織への遠隔転移）を検出することができ，BCR 患者でのさまざまな臨床病期の病変を検出することができる。

UCLA 及び UCSF が診断性能を評価した PSMA-BCR 試験では，BCR 患者での検出率（95% CI）は 74%（70，77）であり，PSA 値別では以下のように PSA 値の上昇に伴い高値を示した（Multi-Discipline Review FDA 2020a，Multi-Discipline Review FDA 2020b）。

- PSA<0.5 ng/mL：36%（28，44）
- PSA 0.5～<1 ng/mL：56%（45，67）
- PSA 1～<2 ng/mL：83%（75，91）
- PSA≥2 ng/mL：91%（88，94）

3.2.2.3 進行性前立腺癌

前立腺癌での ^{68}Ga-PSMA-11 PET による PSMA 陽性病変同定に関する記述（3.2.2.1 項及び 3.2.2.2 項）を踏まえると，進行性前立腺癌でも ^{68}Ga-PSMA-11 PET の有用性を示すと考えることは理論上可能である。実際に，進行性前立腺癌患者での PSMA 同定が，複数の文献で報告されている（Pyka et al. 2016，Kallur et al. 2017，Zang et al. 2017，Weber et al. 2021）。

Table 3-3 ^{68}Ga-PSMA-11 の診断性能に関する公表文献の結果

Reference Country	No. of Patients Enrolled/ Included in Analysis	Standard of Truth	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)	Detection Rate (95% CI)
根治的治療前の生検で確認された前立腺癌（初期病期分類）								
Woythal et al. 2018 Germany	31	Histopathology	97%	90%	NA	NA	NA	NA
Basha et al. 2019 Egypt	173 / 173	Histopathology	96% (91.84-98.36%)	No true-negative patients	No true-negative patients	No true-negative patients	NA	NA
Yaxley et al. 2019	208/ 208	Histology	Patient based: 38.2% (25.4-52.3%) Per node: 24.4% (18.2-31.5%)	Patient based: 93.5% (88.3-96.8%) Per node: 99.5% (99.2-99.7%)	Patient based: 67.7% (48.6-83.3%) Per node: 75.0% (61.6-85.6%)	Patient based: 80.8% (74.2-86.3%) Per node: 95.5% (94.7-96.2%)	62%	NA
Hofman et al. 2020 Australia	302/ 148	Composite Truth Standard (CTS) including histopathology, imaging, and biochemistry at 6-month	85% (74-96%)	98% (95-100%)	NA	NA	92% (88-95%)	NA
van Kalmthout et al. 2020 Netherlands	103 / 103	Histopathology	Patient based: 41.5% (26.7-57.8%) Template based: 35.1% (23.2-48.9%)	Patient based: 90.9% (79.3-96.6%) Template based: 96.4% (93.5-98.1%)	Patient based: 77.3% (54.2-91.3%) Template based: 64.5% (45.4-80.2%)	Patient based: 67.6% (55.6-77.7%) Template based: 89.0% (85.0-92.0%)	NA	NA
Maurer et al. 2016	130	Histopathology	Patient based:	Patient based:	Patient based:	Patient based:	Patient based:	NA

Reference Country	No. of Patients Enrolled/ Included in Analysis	Standard of Truth	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)	Detection Rate (95% CI)
Germany			65.9% (49.4-79.9%) Template based: 73.5% (62.1-82.5%)	98.9% (93.9-100%) Template based: 99.2% (97.8-99.7%)	96.4% Template based: 94.5%	86.3% Template based: 95.2%	88.5% (81.7-93.4%) Template based: 95.1% (92.6-96.8%)	
Kopp et al. 2020 Germany	90	Histology	Patient based: 43.8% per-pelvic side: 42.9% Region based: 47.6%	Patient based: 96.0% per-pelvic side: 95.6% Region based: 98.9%	Patient based: 70.0% per-pelvic side: 56.3% Region based: 66.7%	Patient based: 88.8% per-pelvic side: 92.7% Region based: 97.5%	NA	NA
Lengana et al. 2018 South Africa and Belgium	113 / 113	CTS including CT, MRI, skeletal survey, clinical follow-up, and histologic correlation	96.2%	100.0%	100.0%	98.9%	99.1%	98.2%
前立腺摘除術又は放射線療法による根治的治療後に BCR に至った前立腺癌（再分類）								
Fendler et al. 2019 USA	635 / 79-90 635 / 217-249	Histopathology CTS including histopathology, imaging, and PSA	Patient based: 92% (84-96%) Region based: 90% (82-95%) NA	NA NA	Patient based: 84% (75-90%) Region based: 84% (76-91%) Patient based: 92% (88-95%)	NA NA	NA NA	75%

Reference Country	No. of Patients Enrolled/ Included in Analysis	Standard of Truth	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)	Detection Rate (95% CI)
		follow-up	NA		Region based: 92% (88-95%)			
Ceci et al. 2019 Italy	332 / 105 (PPV), 332 (detection rate)	Histology (n=10) / Imaging or clinical follow-up	NA	NA	96.2% (95.6-96.7%	NA	NA	53.6% (48.1−59.1%)
Deandreis et al. 2020 Italy	223	Histopathology / Imaging+clinical follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	39.9% (33.5-46.7%)
Hamed et al. 2019 Egypt	188 / 188	Histopathology (n=151) / Clinical and Imaging follow-up (n=37)	98.8% (95.74-99.85%)	100.0% (83.89-100.0%)	100.0% (97.79-100.0%)	91.3% (71.96-98.93%)	98.8%	87.8%
Lawhn-Heath et al. 2019 USA	150 (72 in analysis reader average)	Histopathology (n=43) / Clinical and Imaging follow-up (n=29)	89.1%	31.2%	90.6%	24.7%	NA	80.6%

3.2.3 技術性能

3.2.3.1 原発腫瘍での PSMA 発現の同定

^{68}Ga-PSMA-11 PET により PSMA 陽性病変を正確に同定できるか，を評価した。初期病期分類の大半では，手術時に切除した組織検体の病理が ^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像の真のスタンダードとして使用可能であるため，原発腫瘍は標的組織での診断薬の取込みを評価するための適切な組織検体と考えられる。そのため，原発腫瘍での PSMA 陽性の検出により，^{68}Ga-PSMA-11 の作用機序を実証することができる。

Woythal et al. 2018 によるレトロスペクティブ試験で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT が高い感度及び特異度（それぞれ 97%，90%）で PSMA 発現を検出すること，また平均 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。さらに，免疫組織化学染色を用いた PSMA 発現が正常な前立腺と比較して前立腺癌でより高かった。Basha et al. 2019 のプロスペクティブ試験で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT は原発性前立腺癌での PSMA 発現を高い感度で検出し，初期病期分類で PSMA 陽性前立腺癌を同定できることが示された。本試験では，PSA 値と ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による原発腫瘍の SUVmax，及び PSA 値と病期の間に有意な相関が示され，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による PSMA 発現の同定との関連性，及び前立腺癌の病期分類との関連性を示すものであった。Yaxley et al. 2019 によるレトロスペクティブ試験で，初期病期分類時に原発性前立腺癌での ^{68}Ga-PSMA-11 の取込みが 95.2%の患者で認められ，SUV は 3 以上であることが報告された。

原発腫瘍での PSMA 発現の同定に関するこれらの結果は，^{68}Ga が PSMA 発現組織に効果的に取り込まれ，また ^{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を示すものであり，^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像検査が PSMA 陽性前立腺癌の診断に有用であることが示された。

3.2.3.2 ^{68}Ga-PSMA-11 PET 読影結果の一致性

3.2.3.2.1 VISION 試験 Reviewer variability study

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，96/125 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（VISION 試験-reviewer variability-Table 3-3）。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（VISION 試験-reviewer variability-Table 3-5），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（VISION 試験-reviewer variability-Table 3-6）。

3.2.3.2.2 公表文献

公表文献での読影者間の一致性の結果を Table 3-4 に示し，公表文献での主な結果を以下に述べる。

Fanti et al. 2017 は，BCR 患者 49 名を対象に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像をレトロスペクティブに解析した。対象患者は，根治的前立腺全摘除術後に PSA 値が 2 回連続して 0.2 ng/mL を超えて上昇した，又は PSA の最低値よりも 2 ng/mL を超えて上昇した患者で，放射線療法後の PSA の最低値は問わなかった。7 医療機関で独立した 7 名の読影者が画像を読影した。読影者間の一致性は Krippendorff の α 係数を用いて評価した。異常所見の一致性に関して α=0.47 であり，異常所見に病理学的画像を含む場合の一致性は α=0.64 であった。

Fendler et al. 2017b は，前立腺癌患者 50 名を対象にした ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT を用いたプロスペクティブ試験であった。患者の内訳は，BCR 患者（25 名），初期診断時の患者（10 名），初期治療後の生化学的持続性の患者（5 名），又は既知の転移性疾患の病期分類での患者（10 名）であった。局所性又は遠隔病変の解釈のために標準化された方法を用いて 16 名の読影者が画像を読影した。読影者間の一致性は Fleiss のカッパ係数を用いて評価し，部位別のカッパ係数（95% CI）は，原発部位で 0.62（0.59，0.64），リンパ節で 0.74（0.71，0.76），骨で 0.88（0.86，0.91），内臓病変で 0.46（0.44，0.49）であった。

Derwael et al. 2020 は，組織学的に中程度又は高リスクの前立腺癌と新たに診断され，根治的前立腺全摘除術に適格で，術前に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査を受けた 43 名をレトロスペクティブに解析した。画像は，PROMISE 基準に従って 3 名の読影者が独立して読影した。読影者間の一致性は Krippendorff の α 係数を用いて評価した。α 係数（95% CI）は，分子イメージング TNM 病期分類で 0.64（0.48，0.76），PSMA-RADS version 1.0 分類で 0.76（0.56，0.90）であった。

Miksch et al. 2020 は，前立腺摘除術後に PSA 値が 0.6 ng/mL 以下の患者 116 名をレトロスペクティブに解析した。2 名の読影者が盲検下で ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像を解釈した。解釈が不一致の場合は，第 3 の読影者が判読した。病変所見は 5 段階で評価した。読影者間の一致性は Cohen のカッパ係数を用いて評価した。全体の一致性は 0.74 であった。

Table 3-4 ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像読影での読影者間の一致性に関する公表文献の結果

Reference	Inter-reader variability (for difference prostate cancer populations and regions)
Fendler et al. 2017b	Fleiss's κ: 0.36 to 0.91
Fanti et al. 2017	Krippendorff's alpha coefficient: 0.47 and 0.64
Fendler et al. 2019	Fleiss's κ: 0.65 to 0.78
Basha et al. 2019	Fleiss's κ: 0.63 to 0.89
Lawhn-Heath et al. 2019	Cohen's κ: 0.78 to 0.87

Reference	Inter-reader variability (for difference prostate cancer populations and regions)
Derwael et al. 2020	Krippendorff's alpha coefficient: 0.59 to 0.94
Miksch et al. 2020	Cohen's κ: 0.58 to 0.76

VISION 試験 Reviewer variability study の結果及び公表文献の報告から，前立腺癌患者集団及び病期，読影者数及び分類ルールによらず，読影者間の評価の一致性は概ね中程度以上で同様であり，このことは PSMA 陽性病変の同定に ^{68}Ga-PSMA-11 を使用することを支持するものである。

3.2.4 臨床管理への影響（治療計画への影響）

公表文献での ^{68}Ga-PSMA-11 による前立腺癌の治療計画への影響の結果を Table 3-5 に示す。

複数の試験で，初期画像診断での前立腺癌の病期分類の変更に関する ^{68}Ga-PSMA-11 による影響を検討した。初期病期分類では，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の所見により 21%～67%の患者で病期が再分類された（Hruby et al. 2018，Roach et al. 2018，Basha et al. 2019，Sonni et al. 2020）。初期病期分類以外の場合（BCR 等）では 38%～86%の患者で再分類された（Roach et al. 2018，Sonni et al. 2020）。^{68}Ga-PSMA-11 PET による前立腺癌の治療計画への影響（治療計画の変更の意向又は実施を含む）を評価した結果，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）。また，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）。

公表文献での主な結果を以下に述べる。

Roach et al. 2018 では，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査により初期病期分類又は再病期分類の患者の 51%で治療計画が変更された。

Sonni et al. 2020 では，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査により前立腺癌患者（BCR 患者，術前の病期分類の患者を除く）での病期分類の変更が 69%，治療計画の変更が 57%で行われた。

Hruby et al. 2018 では，従来の画像検査（骨スキャン，CT 及びマルチパラメトリック MRI）と比較して ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査による中程度又は高リスクの前立腺癌患者での病期分類の変更割合が高かった。upstaging は 21.1%，downstaging は 2.8%で認められた。

Fendler et al. 2020 では，^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像検査により，治療計画の意向が調査された BCR 患者 382 名中 260 名（68%）で治療計画変更の意向が認められ，このうち 176 名（46%）が重大な変更であった。また，治療計画の変更実施が調査された 206 名中 160 名（78%）で治療計画の変更が実施された。

Bianchi et al 2019 では，術後に BCR 患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査により 177 名（64.1%）で治療計画の重大な変更が認められた。その内訳は，緩和療法から治療への変更が

17.8%，治療から緩和療法への変更が 7.2%，治療からサーベイランス療法への変更が 23.9%，緩和療法からサーベイランス療法への変更が 8%であった。

Deandreis et al. 2020 では，腫瘍委員会の判定に基づき ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査により再発性 HSPC 患者の 34.5%で治療計画が変更された。

Hope et al. 2017 では，BCR 患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査により 67/126 名（53.2%）で治療計画の意向に重大な変更が認められた。最も多かった変更は，全身療法からフォーカルセラピーへの変更であった（31.7%）。

Calais et al. 2018 では，BCR 患者を対象としたプロスペクティブな調査で，^{68}Ga-PSMA-PET/CT 画像検査により 54/101 名（53%）で治療計画の変更が実施された。

van Leeuwen et al. 2016 では，サルベージ放射線療法が検討されている BCR 患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査により 20/70 名（28.6%）で治療計画の重大な変更が認められた。

以上のことから，他の検査で検出不能な前立腺癌病変の ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT での検出能は，より正確な病期分類及び再病期分類を可能とするものであり，前立腺癌患者の治療計画に大きく影響を及ぼす。

Table 3-5 ^{68}Ga-PSMA-11 による治療計画への影響に関する公表文献の結果

Reference Country	No. of Patients Enrolled / Included in Analysis	Method of assessment	Pre-PET stage changed after ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT	Intended change in therapy	Implemented change in therapy
初期病期分類					
Hofman et al. 2020 Australia	150 / 147	Questionnaires	NA	41/147 (28%)	NA
Roach et al. 2018 Australia	431 / 108	Questionnaires	Disease state: More extensive: 22/108 (20%) Less extensive: 1/108 (1%) Unchanged: 81/108 (75%) Unsure/equivocal: 4/108 (4%)	23/108 (21%)	NA
van Kalmthout et al. 2020 Netherlands	103 / 103	Tumor board	NA	NA	13/103 (12.6%)
Sonni et al. 2020 USA	234 / 30	Questionnaires	67%	NA	12/28 (43%)
Basha et al. 2019 Egypt	173 / 112	NA	32/112 (28.6%) Upstage: 20/112 (17.9%) Downstage: 12/112 (10.7%)	NA	NA
Hruby et al. 2018 Australia	109 / 109	Conventional imaging	26/109 (23.9%) Upstage: 23/109 (21.1%) Downstage: 3/109 (2.8%)	NA	NA
再病期分類					
Fendler et al. 2020 USA	635 / 382 / 206*	Questionnaires	NA	260/382 (68%)	160/206 (78%)
Bianchi et al. 2019 Italy	276 / 276	Multidisciplinary team	NA	Major: 177/276 (64.1%) Minor: 7/276 (2.5%)	NA
Deandreis et al. 2020 Italy	223 / 223	Tumor board evaluation	NA	NA	34.5%

Reference Country	No. of Patients Enrolled / Included in Analysis	Method of assessment	Pre-PET stage changed after ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT	Intended change in therapy	Implemented change in therapy
Hope et al. 2017 USA	150 / 126	Questionnaires	NA	Major: 67/126 (53.2%) Minor: 8/126 (6.4%)	NA
Calais et al. 2018 USA	161 / 101	Questionnaires	NA	62/101 (61%)	54/101 (53%)
van Leeuwen et al. 2016 Australia	300 / 70	2 radiation oncologists assessment	NA	NA	20/70 (28.6%)
Roach et al. 2018 Australia	431 / 312	Questionnaires	Disease state: More extensive: 158/312 (51%) Less extensive: 30/312 (10%) Unchanged: 89/312 (29%) Unsure/equivocal: 32/312 (10%) Not answered: 3/312 (1%)	192/312 (62%)	NA
Sonni et al. 2020 USA	234 / 167	Questionnaires	38-86%	NA	40-72%

*No. of Patients Enrolled / No. of Patients who completed Q1 and Q2 surveys / No. of Patients who completed Q1, Q2 and Q3 surveys

3.3 部分集団における結果の比較

臨床転帰への影響を評価した臨床試験（VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験）では ^{68}Ga-PSMA-11 の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。以下に診断性能及び技術性能の評価に用いた公表文献から得られた情報に基づいて述べる。

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，実効半減期が 1 時間未満（主に ^{68}Ga の物理学的半減期による）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，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 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。

4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠

VISION 試験及び PSMAfore 試験

VISION 試験及び PSMAfore 試験の ^{68}Ga-PSMA-11 の用法・用法は，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。1.8～2.2 MBq/kg の用量範囲は，欧州核医学会（EANM）及び米国核医学・分子イメージング学会（SNMMI）のガイドライン（Fendler et al. 2017a）での推奨に準じた。

A11201 試験

^{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，A11201 試験の ^{68}Ga-PSMA-11 の用法・用量は外国試験の用法・用量に基づいて設定した。

in vitro での検討から，^{68}Ga-PSMA-11 はチトクローム P450 による代謝を受けず，トランスポーターの基質ではないと考えられた。静脈内投与であるためバイオアベイラビリティは 100%であり，^{68}Ga-PSMA-11 の PK は線形であると予想された。また，マイクロドーズで投与されること及び主に腎排泄を介して体循環血から速やかに消失する特性から，^{68}Ga-PSMA-11 が薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。さらに，^{68}Ga-PSMA-11 は PSMA を発現している腫瘍に特異的に取り込まれ，外国試験での実効線量は 3.17 mSv と十分に低いことから，^{68}Ga-PSMA-11 の忍容性は良好であると考えられた。

^{68}Ga-PSMA-11 の用量は薬理作用を示さない極めて低い用量であると考えられ，またゲノム多様性統合データベース（TogoVar）を用いた検討から PSMA の遺伝子多型等に民族的差異はないと推察されることから，^{68}Ga-PSMA-11 の薬力学について民族差はないと考えられた。

また，国内外のガイドラインで mCRPC の診断，治療体系に大きな差異はなく，外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられる。

A11201 試験の ^{68}Ga-PSMA-11 の用法・用量は，当初外国試験と同一用法・用量である 111～185 MBq（3～5 mCi）の静脈内投与であったが，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。

^{68}Ga は物理学的半減期 68 分で減衰することから，高い精度で正確な用量に調整することは困難であると考えられる。用量範囲が狭いと複数回の放射能測定を必要とする場合があり，それによって実施医療機関スタッフの放射線被ばく量が増加するおそれがある。上限用量を引き上げることで調製手順の柔軟性及び実現可能性が改善され，実施医療機関での放射線安全管理上の利点となる。

4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠

^{68}Ga-PSMA-11 の添付文書の推奨用法・用量は 111～259 MBq（3～7 mCi）と設定した。この用法・用量は，EANM 及び SNMMI のガイドライン（Fendler et al. 2017a）で推奨されている 1.8～

2.2 MBq/kg の用量範囲に準じており，米国で承認された ^{68}Ga-PSMA-11 の添付文書の用法・用量と合致している。この推奨用法・用量を下回る場合，画質及び病変検出が低下することが示されている（Rauscher et al. 2020）。

^{68}Ga-PSMA-11 の推奨用法・用量は，^{68}Ga-PSMA-11 投与により PSMA 陽性と確認された mCRPC 患者を対象とした臨床試験（VISION 試験，PSMAfore 試験，及び A11201 試験）の成績から支持される。

VISION 試験で ^{68}Ga-PSMA-11 を 111～185 MBq（3～5 mCi）で静脈内投与したところ，減衰補正後の投与量の平均（標準偏差）は，167.1（23.1）MBq であり，範囲は 92.8～287.5 MBq であった（2.7.4-Table 1-8）。^{68}Ga-PSMA-11 投与により PSMA 陽性と確認されたタキサン既治療の進行性 mCRPC 患者に，AAA617 と BSC/BSoC を併用投与したときに BSC/BSoC 単独投与と比べて良好な有効性が認められた。また，一部の被験者では治験実施計画書で規定した上限用量を上回る ^{68}Ga-PSMA-11 が投与されたものの，安全性上の懸念は認められなかった。

PSMAfore 試験で ^{68}Ga-PSMA-11 を 111～185 MBq（3～5 mCi）で静脈内投与したところ，投与量の平均（標準偏差）は 160.15（16.569）MBq であり，範囲は 108.8～239.8 MBq であった（2.7.4-Table 1-10）。^{68}Ga-PSMA-11 投与により PSMA 陽性と確認されたタキサン未治療の進行性 mCRPC 患者に，AAA617 を投与したときに ARSI の変更と比べて良好な有効性が認められ，^{68}Ga-PSMA-11 の安全性上の懸念は認められなかった。

A11201 試験で ^{68}Ga-PSMA-11 を 111～259 MBq（3～7 mCi）で静脈内投与したところ，投与量の平均（標準偏差）は 167.01（23.375）MBq であり，範囲は 112.8～243.0 MBq であった（2.7.4-Table 1-11）。^{68}Ga-PSMA-11 投与により PSMA 陽性と確認されたタキサン既治療又はタキサン未治療の日本の進行性 mCRPC 患者に AAA617 による治療を実施したところ，いずれの集団でも AAA617 の治療効果が認められた。^{68}Ga-PSMA-11 の安全性上の懸念は認められなかった。

文献報告では，^{68}Ga-PSMA-11 の 150 MBq での実効線量の範囲は 0.0158～0.0258 mSv/MBq（2.37～3.87 mSv）であった。また，259 MBq（7 mCi）投与時の実効線量は 6.68 mSv と推定された。さらに，A11201 試験で日本人 mCRPC 患者 3 名に ^{68}Ga-PSMA-11 155～177 MBq を投与したときの実効線量は 4.1～5.6 mSv であった。これらの ^{68}Ga-PSMA-11 の実効線量は，通常診療で用いられる診断用 CT スキャンの実効線量（約 15～20 mSv）より低く，許容可能であると考えられた（2.7.2-3.6 項）。

用法及び用量に関連する注意として「ガリウム（^{68}Ga）ゲゼトチドを静脈内投与し，50～100 分後に陽電子放出断層撮影（PET）画像を得ること。」を設定した。これは，臨床試験での経験，文献報告，及び EANM 及び SNMMI のガイドライン（Fendler et al. 2017a）での推奨に基づいた。

5 効果の持続，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。

6 付録

6.1 公表文献の要約

6.1.1 Basha et al. 2019

目的： 未治療の前立腺癌患者の診断及び病期分類での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の診断感度及び読影者間の一致性を評価する

対象患者： 新たに診断された未治療の前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，多施設共同試験

画像検査方法： 画像は，経験を有する 5 名の PET 読影者が独立して読影した。読影者は臨床データ及び生検結果を盲検化された。

評価項目・手法： ・感度

・病期分類の変更

・読影者間の一致性

感度は患者レベルで評価した。特異度，PPV，及び NPV は算出できなかった（すべての患者が組織学的に前立腺癌患者であり，真陰性の患者が含まれなかったため）。

参照基準として病理組織学的所見を用いた。

読影者間の一致性は，Fleiss のカッパ係数を用いて評価した。

結果： 組み入れられた 173 名すべてが解析対象であった。

年齢（平均 ± 標準偏差）は 68 ± 7.7 歳（範囲：46～84 歳）であった。PSA 値（平均 ± 標準偏差）は 44.4 ± 50.5 ng/mL であり，中央値（範囲）は 17.7 ng/mL（1.4～185 ng/mL）であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT により 166/173 名が前立腺癌と診断された。感度（95% CI）は 96%（91.84，98.36）であった。

PSA 値と原発腫瘍の SUVmax［r=0.57（95% CI：0.35，0.74；p<0.001）］，及び PSA 値と病期［r=0.59（95% CI：0.37，0.75；p<0.001）］の間に有意な正の相関が認められた。PSA 値と前立腺外転移の SUVmax の間に有意な相関は認められなかった。

従来の画像診断（CT 又は MRI）で過去に前立腺癌の病期診断を受けた 112 名を対象に，初期病期診断時の臨床管理に対する ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の影響を評価した。従来の画像診断と比較して，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT により 28.6%の患者で病期分類が変更となった。その内訳は，Stage III 又は IV の患者への upstaging が 17.9%，Stage IIA，IIB 又は III への downstaging が 10.7%であった。

読影者間の一致性（視覚的画像解釈，SUVmax 測定，及び腫瘍病期分類）は良好～完全であった（Fleiss カッパ係数 0.63～0.89）。完全な一致性は，全体［カッパ係数 0.81（95% CI：0.61，1.00）］，骨転移の視覚的検出［カッパ係数 0.83（95% CI：0.74，0.92）］，原発腫瘍の SUVmax［カッパ係数 0.89（95% CI：0.82，0.96）］，及び腫瘍病期分類［カッパ係数 0.82（95% CI：0.70，0.94）］で認められた。

6.1.2 Bianchi et al. 2019

目的： 手術後に BCR に至った前立腺癌患者での治療計画に対する ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の臨床的影響を評価する

対象患者： 初期治療として根治的前立腺全摘除術を受けた前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，単施設試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は平均用量 2 MBq/kg（用量範囲：150 ± 50 MBq）で投与した。画像検査は投

与 60 分後に実施した。

腫瘍領域での経験を有する 2 名の核医学医師が独立して ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT を読影・解釈した。評価結果の相違は，両者の合意により解決した。

また，複数の専門家から成るチームが ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT を評価した。

評価項目・手法： ・検出率

・^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 陽性の独立予測因子の評価

・治療計画の変更

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 前の治療計画の意向を，European Association of Urology ガイドライン，患者の臨床状態，及び臨床パラメータに基づき，複数の専門家から成るチームが評価した。その後，^{68}Ga-PSMA PET/CT 後に上述のチームがプロスペクティブに治療計画の意向を再評価した。^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による治療計画への臨床的影響は，重大，軽微，又はなしで評価した。

結果： 組み入れられた 276 名すべてが解析対象であった。

年齢の中央値（IQR）は 68 歳（62～73 歳）であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による検出率は 47.5%であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 陽性の独立した予測因子は，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 時の PSA 値［オッズ比 3.52（95% CI：1.48，8.39；p=0.005）］，及び PSA 倍化時間 3 ヵ月未満［オッズ比 3.98（95% CI：1.19，13.28；p=0.03）］であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の実施により，重大な治療変更は 177 名（64.1%）で，軽微な治療変更は 7 名（2.5%）で認められた。治療計画に変更がなかった患者の割合は 33.3%であった。

6.1.3 Calais et al. 2018

目的： BCR に至った前立腺癌患者の治療計画に対する ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の影響，及びどのように影響するかを検討する

対象患者： BCR に至った前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は用量（中央値）196 MBq（範囲：93～241 MBq）で投与した。また，フロセミド 20 mg を投与した。画像検査は投与 62 分後（中央値）（範囲：52～96 分）に実施した。

評価項目・手法： ・治療計画の変更

担当医による質問票（3 種類）への記入により評価した。

1 つ目の質問票はスキャン検査前の質問票（Q1）で，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による情報を得る前に治療計画を記入した。2 つ目の質問票はスキャン検査後の質問票（Q2）で，診療報告書及びスキャン画像の受領直後に治療計画を記入した。3 つ目の質問票は 3～6 ヵ月後の最終質問票（Q3）で，治療計画の変更が実際に行われたかどうか，を記入した。

結果： 161 名を組み入れた。このうち 101 名で Q1，Q2，及び実際に実施した治療に関する情報を入手した。

101 名での年齢の中央値（範囲）は 69 歳（43～88 歳）であった。

PET/CT による検出率は 75%（76/101 名）であった。

Q1 及び Q2 の結果から，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT により 62/101 名（61%）で予定していた治療計画が変更された。その内訳は，フォーカルセラピー又は新たなフォーカルセラピーへの変更が 40 名（40%），全身治療への変更が 12 名（12%），全身治療の内容変更が 5 名（5%），積極的サーベイランスへの変更が 5 名（5%）であった。

Q2 での治療計画は 66/101 名（67.5%）で実施された。治療計画の変更の有無別では，計画が変更された 62 名中 33 名（53%）で，また計画が変更されなかった 39 名中 33 名（85%）で，計画された治療が実施された。

Q1 での治療計画は/101 名中 54 名（53%）で変更された。その内訳は，フォーカルセラピー又は新たなフォーカルセラピーへの変更が 29 名（29%），全身療法への変更が 13 名（13%），全身療法の内容変更が 5 名（5%），積極的サーベイランスへの変更が 7 名（7%）であった。

6.1.4 Ceci et al. 2019

目的： PSA 値が低値（0.2～2 ng/mL）の患者集団での再発部位（骨盤内病変，又は遠隔再発）を特定し，BCR のさまざまな臨床病期における ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の性能を評価するために，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による検出率を評価する

対象患者： BCR に至った前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，非盲検，単施設試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA は平均用量 2 MBq/kg で静脈内投与した。画像検査は投与 60 分後に実施した。

PET 画像は，2 名の核医学医師が独立して読影・解釈した。読影者間で意見が一致しなかった場合，第 3 の読影者が最終判定した。

評価項目・手法： ・検出率

・患者レベルでの PPV

陽性病変は，組織学的に，あるいは臨床的又は画像診断による追跡調査によりバリデートされた。

結果： 組み入れられた 332 名が解析対象であった。

年齢の平均値は 68.2 歳（範囲：54～83 歳）であった。PSA 値（平均 ± 標準偏差）は 0.84 ± 0.62 ng/mL であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT により 178/332 名で陽性と判断された。検出率（95% CI）は 53.6%（48.1，59.1）であった。

検出率は，BCR の病期分類別で異なった。根治的前立腺切除後に PSA 高値が持続している患者集団（45 名）での検出率は 64.5%，根治的前立腺切除後に BCR に至った患者集団（149 名）での検出率は 45.6%，サルベージ療法後に BCR に至った患者集団（138 名）での検出率は 58.7%であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT により陽性と判断された 178 名のうち 105 名が，組織学的に（10 名），あるいは臨床的又は画像診断による追跡調査（95 名）によりバリデートされた。

患者レベルでの PPV（95% CI）は 96.2%（95.60，96.70）であった。

6.1.5 Deandreis et al. 2020

目的： HSPC 患者で ^{68}Ga-PSMA-11 PET による再発病変の検出能を評価する

対象患者： アンドロゲン遮断療法（ADT）未治療で，再発時の PSA が低値の HSPC 患者

試験デザイン： プロスペクティブ，単施設，非盲検，観察試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は平均用量 ± 標準偏差 2 ± 0.2 MBq/kg で静脈内投与した。画像検査は投与 60 分後に実施した。

経験を有する 3 名の核医学医師が中央読影で独立して画像を評価・解釈した。これらの核医学医師はすべての臨床データにアクセス可能であった。評価・解釈に相違がある場合は多数決（2：1）により最終判定した。

評価項目・手法： ・検出率（患者レベル，部位レベル）

・治療計画の変更

治療計画は，施設の腫瘍委員会が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 前に，すべての臨床的及び病理組織学的所見，臨床検査値，高齢者機能評価スクリーニングスコア（G スコア），並びに画像

データに基づいて評価し，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 後に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の結果を含めて再評価した。

結果： 組み入れられた 223 名すべてが解析対象であった。

年齢の中央値（IQR）は 70 歳（66～75 歳）であった。PSA 値の中央値（IQR）は 0.65 ng/mL（0.44～1.18 ng/mL）であった。

患者レベルでの PSMA 陽性は 89/223 名で認められ，検出率（95% CI）は 39.9%（33.5, 46.7）であった。

部位レベルでの PSMA 陽性は骨盤領域で 52/223 名（23.3%）に，1 つ以上の遠隔転移（骨盤外リンパ節，骨，又は内臓）で 37/223 名（16.6%）に認められた。

治療計画は 34.5%の患者で変更された。

6.1.6 Fendler et al. 2019

目的： ^{68}Ga-PSMA-11 PET の精度を評価する

対象患者： BCR に至った前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，2 施設，単群試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 を平均用量 ± 標準偏差 5.1 ± 1.1 mCi で投与した。骨盤でのアーチファクトを抑制するために 588/635 名（93%）にフロセミド 20 mg を投与した。画像検査は投与後平均 ± 標準偏差 64 ± 13 分に実施した。

9 名の独立した読影者が ^{68}Ga-PSMA-11 スキャンを評価した。各患者の画像データに 3 名の読影者がランダムに割り当てられ，盲検下で患者レベル及び部位レベルで読影した。なお，初期治療の内容及び直近の血清 PSA 値はアクセス可能であった。

評価項目・手法： ・PPV 及び感度（患者レベル及び部位レベル），検出率

・読影者間の一致性

複合参照基準として，病理組織学的所見，従来の画像検査，及びフォーカルセラピー後の血清 PSA 値を用いた。

読影者間の一致性は Fleiss カッパ係数を用いて評価した。

結果： 635 名を組み入れた。

年齢の中央値は 69 歳（範囲：44～95 歳）であった。PSA 値の中央値（範囲）は 2.1 ng/mL（0.1～1154.0 ng/mL）であった。

患者レベルでの PPV（95% CI）は，病理組織学的検証から評価可能な患者（87 名）で 0.84（0.75，0.90），複合参照基準から評価可能な患者（217 名）で 0.92（0.88，0.95）であった。患者レベルでの感度（95% CI）は，病理組織学的検証から評価可能な患者で 0.92（0.84，0.96）であった。

部位レベルでの PPV（95% CI）は，病理組織学的検証から評価可能な患者（90 名）で 0.84（0.76，0.91），複合参照基準から評価可能な患者（249 名）で 0.92（0.88，0.95）であった。部位レベルでの感度（95% CI）は，病理組織学的検証から評価可能な患者で 0.90（0.82，0.95）であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET の検出率は 75%であった。検出率は PSA 値上昇に伴い有意に上昇し，PSA 値別の検出率は<0.5 ng/mL（136 名）で 38%，0.5～<1.0 ng/mL（79 名）で 57%，1.0～<2.0 ng/mL（89 名）で 84%，2.0～<5.0 ng/mL（158 名）で 86%，及び 5.0 ng/mL 以上（173 名）で 97%であった（p<0.001）。

^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像読影の読影者間の一致性は，4 つの部位（前立腺床，骨盤リンパ節，骨盤外軟部組織，及び骨）すべてで高度であった（Fleiss カッパ係数 0.65～0.78）。

6.1.7 Fendler et al. 2020

目的： ^{68}Ga-PSMA-11 PET が BCR 患者の治療計画に及ぼす影響を評価する

対象患者： 病理組織学的に確定診断された BCR に至った前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，2 施設，単群試験

画像検査方法： Fendler et al. 2019 と同じ

評価項目・手法： ・治療計画の変更

担当医は 3 つの質問票に記入した。

1 つ目の質問票（Q1）では，^{68}Ga-PSMA-11 PET 前に，^{68}Ga-PSMA-11 PET の結果なしで，検査結果に基づき再発部位及び治療計画を回答した。

2 つ目の質問票（Q2）では，^{68}Ga-PSMA-11 PET 後に，^{68}Ga-PSMA-11 PET の結果も含めた検査結果に基づき再発部位及び治療計画を回答した。また，^{68}Ga-PSMA-11 PET により検査や処置を回避できたかどうか，あるいは何らかの処置をおこなったかどうか，を回答した。

3 つ目の質問票（Q3）では，3～6 ヵ月後に追跡調査を実施し，Q2 で回答した治療計画が実際になされたどうか，を回答した。

モダリティ間の変更及び全身治療への切替えは重大な変更と判断し，局所療法への ADT の追加又は局所療法からの ADT の削除は軽微な変更と判断した。

結果： 635 名を組み入れた。

年齢の中央値（範囲）は 70.1 歳（43.8～95.3 歳）であった。PSA 値の中央値（範囲）は，intended management コホートで 1.86 ng/mL（0.05～425 ng/mL），implemented management コホートで 1.75 ng/mL（0.2～425 ng/mL）であった。

Q1 及び Q2 の回答は 382/635 名（60%）で得られた（intended management コホート）。また，Q1，Q2，及び Q3 の回答は 206/635 名（32%）で得られた（implemented management コホート）。

治療計画は 260/382 名（68%）で変更された。重大な変更は 176/382 名（46%）で認められた。PSA 値別の重大な変更は，PSA 値が 0.5 ng/mL 以上 2.0 ng/mL 未満の患者で最も多く認められた（81/147 名，55%）。

^{68}Ga-PSMA-11 PET により 150 の検査が回避され，そのうち主なものは骨スキャン又は ^{18}F-NaF PET の回避（52/150 検査，35%），CT の回避（43/150 検査，29%）であった。また，^{68}Ga-PSMA-11 PET 後に 70 名で新たに 73 の診断検査を実施した［3/382 名（1%）で 2 回検査を実施］。主な検査は ^{68}Ga-PSMA-11 PET 陽性病変部位を確認するための生検であった（44/73 検査，60%）。

Q3 の回答から，治療計画の意向は 160/206 名（78%）で実施された。

6.1.8 Hamed et al. 2019

目的： ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の検出効果と診断精度を評価する

対象患者： 根治治療実施後に PSA 値が上昇した前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，多施設共同試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は体重に基づき平均 4.0 mCi を静脈内投与した。画像検査は投与 60 分後に実施した。

2 名の独立した盲検下の中央読影者が画像を読影した。読影結果の相違は両者での合意により最終判定した。

評価項目・手法： ・感度，特異度，PPV，NPV，精度，及び検出率

参照基準として病理組織学的所見（151 名）並びに追跡調査（臨床的及び画像）（37 名）を用いた。

結果： 組み入れられた 188 名が解析対象であった。

年齢（平均 ± 標準偏差）は 67.4 ± 6.9 歳（範囲：56～79 歳）であった。PSA 値の中央値（範囲）は 2.2 ng/mL（0.01～70 ng/mL）であった。

165/188 名で ^{68}Ga-PSMA-11 により 1 つ以上の陽性病変が認められた。検出率は 87.8%であった。PSA 値別の検出率は<0.5 ng/mL（24 名）で 54.2%，0.5～<1.0 ng/mL（35 名）で 71.4%，1.0～<2.0 ng/mL（23 名）で 95.7%，2.0 ng/mL 以上（106 名）で 99.1%であった。

感度（95% CI）は 98.8%（95.74，99.85），特異度（95% CI）は 100.0%（83.89，100.00），精度は 98.8%，PPV（95% CI）は 100.0%（97.79，100.00），NPV（95% CI）は 91.3%（71.96，98.93）であった。

6.1.9 Hofman et al. 2020

目的： 診断精度及び前立腺癌治療計画に関して，PSMA PET/CT 画像検査での精度を従来の画像検査（CT と骨スキャンの併用）と比較する

対象患者： 生検で診断された高リスクの前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，多施設共同，ランダム化，2 群，第 III 相試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は平均用量 ± 標準偏差 164.2 ± 38.6 MBq で投与した。画像検査は投与後平均 ± 標準偏差 63.2 ± 17.7 分に実施した。

一次撮像及びクロスオーバーによる二次撮像を実施した。

画像は，専門の読影者が評価した。

評価項目・手法： ・精度，感度，特異度

・治療計画の変更

精度は receiver operating characteristic curve（ROC 曲線）の曲線下面積（AUC）で評価し，AUC は推定感度と特異度の平均から算出した。

参照基準として，事前に規定した複合パネル（ランダム化 6 ヵ月後の病理組織学的所見，画像，臨床的及び生化学的所見）を用いた。

治療計画の変更は，質問票を用いて評価した。質問票の回答は，ベースライン時（ランダム化前）並びに一次撮像及び二次撮像後に収集した。治療計画の変更は，治療計画の変更の意向，モダリティの追加又は回避，あるいは手術又は放射線療法の変更に基づき，4 段階（高レベル，中レベル，低レベル，潜在的効果は無視）で評価した。

結果： 302 名をランダム化した［^{68}Ga-PSMA PET/CT 画像検査を受ける群 150 名，従来の画像検査（CT 及び骨スキャン）を受ける群 152 名，以下同順］。解析対象は，画像検査の精度については 300 名（148 名，152 名），治療計画の変更については 299 名（147 名，152 名）であった。

年齢の中央値（IQR）は 69.0 歳（63.0～73.5 歳）であった。

^{68}Ga-PSMA PET/CT 画像検査では，従来の画像検査と比較して，精度（95% CI）［^{68}Ga-PSMA PET/CT 画像検査 92%（88，95），従来の画像診断 65%（60，69）；p<0.0001（以下同順）］，感度（95% CI）［85%（74，96），38%（24，52）］，及び特異度（95% CI）［98%（95，100），91%（85，97）］が高かった。

^{68}Ga-PSMA PET/CT 画像の中央画像検査機関の 2 名の読影者間の一致性［Cohen 加重カッパ係数（95% CI）］は，リンパ節転移［0.87（0.81，0.94）］及び遠隔転移［0.88（0.84，0.92）］で高かった。

治療計画の変更（95% CI）は，一次撮像［28%（21，36），15%（10，22）；p=0.0076］，二次撮像［27%（20，35），5%（2，10）］のいずれでも，^{68}Ga-PSMA PET/CT 画像検査で従来の画像検査と比較して多く認められた。

6.1.10 Hope et al. 2017

目的： BCR に至った前立腺癌患者での治療計画の意向に及ぼす ^{68}Ga-PSMA-11 PET の影響を検討する

対象患者： BCR に至った前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，単施設試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 を平均用量 ± 標準偏差 199.8 ± 48.1 MBq（5.4 ± 1.3 mCi）で投与した。画像検査は投与後平均 ± 標準偏差 63 ± 10 分に実施した。また，110 名にフロセミド 20 mg を投与した。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 又は PET/MRI は，核医学医師及び放射線科医が読影した。核医学医師及び放射線科医師には，画像検査前及び画像検査後の治療に関する臨床医の判断は提供されなかった。

評価項目・手法： ・治療計画の変更

治療計画の変更は質問票を用いて評価した。担当医は，画像検査前及び画像検査後に質問票に記入した。画像検査前では，^{68}Ga-PSMA-11 PET の結果が得られない場合はどの検査を使用するかについて，記入した。また，画像検査後では，計画していた検査を中止したかどうか，^{68}Ga-PSMA-11 PET の結果が得られたことによりどの検査を実施しなかったかについて，記入した。治療計画の変更は，事前に規定した分類に基づいて，4 段階（重大，軽微，変更なし，不明）で評価した。

結果： 3 コホート（根治療法前の患者，根治的局所療法後に BCR に至った患者，及び CRPC 患者）から成る試験であり，225 名を組み入れた。本論文では，BCR 患者 150 名について要約する。

年齢（平均 ± 標準偏差）は 69.0 ± 6.9 歳であった。PSA 値（平均 ± 標準偏差）は 5.9 ± 10.3 ng/dL であった。

画像検査前と画像検査後の両方で，治療計画の意向に関する回答が 126 名から得られた（回答率 84%）。

^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像から 103/126 名（82%）で病変が検出された。検出率は PSA 値にかかわらず 50%以上であった。

治療計画の意向について，重大な変更は 67/126 名（53.2%）で，軽微な変更は 8/126 名（6.4%）で認められた。重大な変更が認められた患者割合は，PSA 値にかかわらず比較的一定であった。

6.1.11 Hope et al. 2019

目的： 限局性又は転移性前立腺癌患者での ^{68}Ga PSMA PET/CT 又は PET/MRI による病期分類及び再病期分類を要約する

対象患者： 限局性又は転移性前立腺癌患者

試験デザイン： 系統的レビュー及びメタアナリシス

以下の用語を含めて文献検索した。

・prostate，prostate cancer，prostate neoplasm，prostate malignancy

・positron emission tomography，PET

・prostate specific membrane antigen，PSMA

・PSMA PET with prostate

2 名の評価者が検索及び文献選択を実施した。タイトル，抄録をスクリーニングした。また，英語の文献のみに限定した。2012 年以前に発表された文献，臨床検査結果に関する文献，前立腺癌以外の新生物に関する文献，^{68}Ga-PSMA-11 以外の放射性トレーサーに関する文献，バイオアベイラビリティに関する文献，ケーススタディ，少数の患者数（20 名未満）での文献は除外した。その結果，2178 報が該当し，重複の除外，抄録及び全文レビュ

一の結果，41 報が本メタアナリシスに適格と判断した。

画像検査方法： ほとんどの試験で ^{68}Ga-PSMA-11 は 120～230 MBq の用量で投与された。画像検査は投与約 60 分後に実施した。

評価項目・手法： ・感度，特異度，PPV，NPV，精度，検出率

参照基準として，初期病期分類では前立腺切除での病理学的所見を，BCR 患者での再分類では病理学的に相関するあらゆる病変を用いた。

検出率は，再発時の PSA 値別に解析した。

結果： 患者数：4149 名

年齢（平均値又は中央値）の範囲は 62～80 歳であった。PSA 値（平均値又は中央値）の範囲は 0.2～52.31 ng/mL であった。

初期病期分類の前立腺癌患者は 266 名含まれた（5 報）。前立腺切除でのリンパ節病理学的所見を参照基準として用いた場合に，初期病期分類での感度は 0.74（95% CI：0.51，0.89），特異度は 0.96（95% CI：0.85，0.99），PPV は 0.93（95% CI：0.86，0.99），NPV は 0.86（95% CI：0.75，0.93），精度は 0.86（95% CI：0.79，0.92）であった。

BCR 患者は 256 名含まれた（15 報）。BCR での感度は 0.99（95% CI：0.96，1.00），特異度は 0.76（95% CI：0.02，1.00），PPV は 0.99（95% CI：0.96，1.00），NPV は 0.76（95% CI：0.02，1.00），精度は 0.98（95% CI：0.94，1.00）であった。

検出率は PSA 値で異なった。検出率は PSA 値 2.0 ng/dL 未満で 0.63（95% CI：0.55，0.70），PSA 値 2.0 ng/dL 超で 0.94（95% CI：0.91，0.96）であった。

6.1.12 Hruby et al. 2018

目的： PSMA-PET/CT によるリンパ節病変の病期分類の変更を評価する

対象患者： 中等度又は高リスクの前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は 2.0 MBq/kg で投与した。CT 検査は投与 45 分以上後に実施し，その直後に全身 PET 検査を実施した。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT は，経験を有する核医学医師又は放射線科医師が解釈した。読影者は他の画像診断結果にアクセス可能であった。

評価項目・手法： ・病期分類の変更

結果： 組み入れられた 109 名すべてが解析対象であった。

年齢の平均値は 73 歳（範囲：59～86 歳）であった。

108 名で前立腺内の腫瘍が陽性であった。1 名では中等度の集積を示す不明瞭な原発腫瘍が認められた。^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT により，患者の 99%で原発腫瘍が特定された。

患者レベルでの病期分類の変更は，N0 から N1 への upstaging が 19 名（17.4%）で，M0 から M1 への upstaging が 7 名（6.4%）で，M1 から M0 への downstaging が 3 名（2.8%）で認められた。N0 から N1 への upstaging には単一骨転移（3 名）が含まれ，これらの転移は従来の画像検査では検出されなかった。また，M1 から M0 への downstaging では ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT で明らかなリンパ節転移が 2 名で認められた。

6.1.13 Kopp et al. 2020

目的： 初期病期分類での PSMA PET/CT の予測パラメータを評価する

対象患者： 根治的前立腺全摘除術時に拡大骨盤リンパ節郭清術を受けた中程度又は高リスクの前立腺癌患者

試験デザイン： レトロスペクティブ試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA リガンド複合体を用量（範囲）92～242 MBq で投与した。画像検査は投与 60 分後に実施した。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT は，1 名の放射線科医師がレトロスペクティブに再評価し，根治的前立腺切除時の病理組織学的所見と比較した。

評価項目・手法： ・感度，特異度，PPV，及び NPV（患者レベル，骨盤レベル，部位レベル）

結果： データベースから 91 名を特定し，解析対象は 90 名であった。

年齢の中央値（IQR）は 64.9 歳（60.2～71.3 歳）であった。

患者レベル（n=90）では，感度 43.8%，特異度 96.0%，PPV 70.0%，及び NPV 88.8%であった。

骨盤レベル（n=180）では，感度 42.9%，特異度 95.6%，PPV 56.3%，及び NPV 92.7%であった。

部位レベル（n=458）では，感度 47.6%，特異度 98.9%，PPV 66.7%，及び NPV 97.5%であった。

6.1.14 Lawhn-Heath et al. 2019

目的： 放射線療法又は前立腺摘除術後に BCR に至った前立腺癌患者での疾患検出のための ^{68}Ga-PSMA-11 PET の診断精度を検討する

対象患者： 放射線療法又は前立腺摘除術後に BCR に至った前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，単施設試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は平均用量 ± 標準偏差 199.8 ± 48.1 MBq（範囲 107.3～273.8 MBq）［5.4 ± 1.3 mCi（2.9～7.4 mCi）］で静脈内投与した。また，110 名にフロセミド 20 mg を投与した。画像検査は投与後平均 ± 標準偏差 63 ± 10 分（範囲 45～93 分）に実施した。

画像は，2 名の盲検化された核医学医師が解釈した。

評価項目・手法： ・感度（患者レベル，部位レベル），特異度，PPV，NPV，及び検出率

・読影者間の一致性

参照基準として病理組織学的所見を用いた。病理組織学的所見が得られない場合は，臨床的及び画像検査による追跡調査を用いた。

読影者間の一致性は Cohen のカッパ係数を用いて評価した。

結果： 組み入れられた 150 名すべてが解析対象であった。

年齢の平均値は 68.5 歳（範囲：47～86 歳）であった。PSA 値の中央値（範囲）は 2.1 ng/dL（0.05～83.7 ng/dL）であった。

参照基準として，病理組織学的所見を 43 名で，臨床的及び画像検査による追跡調査を 29 名で用いた。

PSA 値別の検出率は，<0.5 ng/mL で 55.6%（15/27 名），0.5～<1.0 ng/mL で 61.5%（8/13 名），1.0～<2.0 ng/mL で 80.0%（24/30 名），2.0～<5.0 ng/mL で 88.0%（22/25 名），及び 5.0 ng/mL 以上で 95.9%（47/49 名）であった。

患者レベルでの感度は 89.1%，特異度は 31.2%，PPV は 90.6%，NPV は 24.7%であった。

部位レベルでは，前立腺床での感度は 83.9%，特異度は 19.4%，PPV は 84.0%，NPV は 24.3%，骨盤リンパ節での感度は 77.3%，特異度は 50.0%，PPV は 89.4%，NPV は 29.2%，軟部組織での感度は 100%，特異度は NA，PPV は 100%，NPV は NA，骨での感度は 98.1%，特異度は NA，PPV は 100%，NPV は NA であった。

読影者間の一致性はカッパ係数 0.70 であった。部位別では，前立腺床及び骨盤リンパ節でほぼ完全な一致（ぞれぞれ 0.87，0.81）が，軟部組織及び骨で高度な一致（ぞれぞれ 0.79，0.78）が認められた。

6.1.15 Lengana et al. 2018

目的： ^{68}Ga-PSMA PET/CT 及び ^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィ（骨スキャン）の診断性能を比較する

対象患者： 生検で確認された高リスクの前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は用量（中央値）3.7 mCi（範囲：1.24～8.25 mCi）で投与した。画像検査は投与 60 分後に実施した。

画像は，経験を有する 2 名の核医学医師が盲検下で読影した。評価結果の相違は両者の合意により解決した。

評価項目・手法： ・感度，特異度，PPV，NPV，精度，及び検出率

骨スキャンの後に ^{68}Ga-PSMA PET/CT 画像検査を実施し，^{68}Ga-PSMA PET/CT 及び骨スキャンでの各評価項目を評価・解析した。

画像検査結果を，CT，MRI，骨スキャン，臨床的追跡調査，及び組織学的相関に基づく最終診断と比較した。

結果： 組み入れられた 113 名すべてが解析対象であった。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は 66.65 ± 7.98 歳（範囲 43～88 歳）であった。

111 名（98.2%）で ^{68}Ga-PSMA PET/CT 陽性であった。

骨スキャンと比べて ^{68}Ga-PSMA PET/CT で，感度（^{68}Ga-PSMA PET/CT 96.2%，骨スキャン 73.1%，以下同順），特異度（100%，87.4%），PPV（100%，63.3%），NPV（98.9%，91.6%），及び精度（99.1%，84.1%）はいずれも高かった。

6.1.16 Maurer et al. 2016

目的： 前立腺癌患者でのリンパ節病変の病期分類のための ^{68}Ga-PSMA PET 画像検査の診断性能を評価し，形態学的画像検査（CT 及び MRI）と比較する

対象患者： 中程度又は高リスクの前立腺癌患者

試験デザイン： レトロスペクティブ試験

画像検査方法： 形態学的画像検査（CT 及び MRI）を実施し，4 週間以上後に ^{68}Ga-PSMA PET 画像検査を実施した。

^{68}Ga-PSMA リガンド複合体は，用量（中央値）1.76 MBq/kg（IQR：1.47～2.03 MBq/kg）で投与した。患者は少なくとも 6 時間前から絶食した。画像検査は投与後平均 ± 標準偏差 59.8 ± 17.8 分（範囲 36～165 分）に実施した。

それぞれの画像はトレーニングを受けた放射線・核医学医師が読影した。術後の病理組織学的検査結果は盲検化された。

評価項目・手法： ・精度，感度，特異度，PPV，NPV

ROC 分析により，^{68}Ga-PSMA PET 画像検査及び形態学的画像検査のそれぞれについて，患者レベル及びテンプレートレベルで評価・解析した。

参照基準として病理組織学的所見を用いた。

結果： 130 名が解析対象であった。

年齢の中央値は 66.5 歳（範囲 45～84 歳）であった。

患者レベルでの結果：

病理組織学的にリンパ節転移は 41/130 名（31.5%）で認められた。

^{68}Ga-PSMA-PET の感度（95% CI）は 65.9%（49.4，79.9），特異度（95% CI）は 98.9%（93.9，100），精度（95% CI）は 88.5%（81.7，93.4）であった。PPV は 96.4%，NPV は 86.3%であった。

形態学的画像検査での感度（95% CI）は 43.9%（28.5%，60.3），特異度（95% CI）は 85.4%（76.3，92.0），精度（95% CI）は 72.3%（63.8，79.8）であった。PPV は 58.1%，

NPV は 76.8%であった。

テンプレートレベルでの結果：

病理組織学的にリンパ節転移は 117/734（15.9%）の切除解剖学的リンパ節テンプレートで認められた。

^{68}Ga-PSMA-PET の感度（95% CI）は 73.5%（62.1，82.5），特異度（95% CI）は 99.2%（97.8，99.7），精度（95% CI）は 95.1%（92.6，96.8）であった。PPV は 94.5%，NPV は 95.2%であった。

形態学的画像検査での感度（95% CI）は 28.2%（17.6，42.0），特異度（95% CI）は 97.1%（95.1，98.3），精度（95% CI）は 86.1%（81.4，89.8）であった。PPV は 64.7%，NPV は 87.7%であった。

6.1.17 Perera et al. 2016

目的： ^{68}Ga-PSMA-11 PET 陽性の予測因子，並びに感度及び特異度を検討する

対象患者： 進行性前立腺癌患者

試験デザイン： 系統的レビュー及びメタアナリシス

以下の用語を含めて文献検索した。

・prostate，prostate cancer，prostate neoplasm，prostate malignancy

・positron emission tomography，PET

・prostate specific membrane antigen，PSMA

1895 報が特定され，重複しているもの，リサーチクエスションと関係ないもの，及び品質評価ができないもの（抄録，レビュー，レター，論説）の除外等により，最終的に評価可能な文献は 16 報であり，これらをメタアナリシスに用いた。また，感度及び特異度の評価に適格な文献は 5 報であった。

画像検査方法： 記載なし

評価項目・手法： ・^{68}Ga PSMA PET 陽性の予測因子の特定

・感度，特異度

結果： 患者数：1309 名（16 報）

年齢（中央値）の範囲は 62～73 歳であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET 陽性の割合（95% CI）は，初期病期分類で 40%（19，64），BCR 再分類で 76%（66，85）であった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET 陽性の割合は PSA 値が高いほど高値を示した。PSA 値別の陽性割合（95% CI）は 0～0.19 ng/mL で 42%（29，56），0.20～0.99 ng/mL で 58%（49，67），1.0～1.99 ng/mL で 76%（61，89），2.0 ng/mL 以上で 95%（92，97）であった。

患者レベルでは，感度と特異度はいずれも 86%であった。病変レベルでは，感度は 80%，特異度は 97%であった。

6.1.18 Perera et al. 2020

目的： ^{68}Ga PSMA PET 陽性の予測因子，並びに感度及び特異度を検討する

対象患者： 高リスク及び進行性の転移性前立腺癌患者

試験デザイン： 系統的レビュー及びメタアナリシス

以下の用語を含めて文献検索した。

・prostate，prostate cancer，prostate neoplasm，prostate malignancy

・positron emission tomography，PET

・prostate specific membrane antigen，PSMA

1532 報が特定され，重複しているもの，リサーチクエスションと関係ないもの，及び品質評価ができないもの（抄録，レビュー，レター，論説）の除外等により，最終的に評価可能な文献は 37 報であり，これらをメタアナリシスに用いた。初期病期分類は 13 報，再病期分類（BCR 又は疾患進行）は 30 報含まれた。

画像検査方法： 記載なし

評価項目・手法： ・感度，特異度

感度及び特異度の解析には，事前に計画したリンパ節郭清の前に ^{68}Ga-PSMA PET を実施した試験を対象に含めた。

結果： 患者数：4790 名（37 報）

年齢（平均値又は中央値）の範囲は 61～74 歳であった。

初期病期分類での PSMA-PET 画像検査の感度及び特異度は 5 報で得られ，患者レベル及び部位レベルで感度と特異度を算出した。患者レベルでの感度は 77%，特異度は 97%であり，部位レベルでの感度は 75%，特異度は 99%であった。

PSA 値別の PSMA PET 陽性は，原発腫瘍及び再発腫瘍の 3693 名（24 報）が評価可能であった。PSA 値が高いほど検出率（95% CI）は高値であり，PSA 値別の検出率は，<0.2 ng/mL で 33%（16，51），0.2～0.49 ng/mL で 45%（39，52），0.5～0.99 ng/mL で 59%（50，68），1.0～1.99 ng/mL で 75%（66，84），2.0 ng/mL 超で 95%（92，97）であった。

部位別の陽性は，4476 名（30 報）で評価可能であった。初期病期分類では，前立腺領域での検出率は 90%であり，骨盤外の部位での検出率は低かった。再病期分類での検出率は，前立腺床で 28%，骨盤リンパ節で 38%，骨盤外リンパ節で 13%，骨で 22%，及び遠隔部位で 5%であった。

6.1.19 Roach et al. 2018

目的： ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による治療計画の意向への影響を評価する

対象患者： 前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，多施設共同試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は用量（範囲）1.8～2.2 MBq/kg で投与した。画像検査は投与 45～60 分後に実施した。

画像は，核医学医師が読影・解釈した。核医学医師は，診療記録，生化学的検査結果，及び従来の画像検査結果にアクセス可能であった。

評価項目・手法： ・治療計画の変更

・病期分類の変更

質問票を用いて治療計画の変更を評価した。

^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像検査前に，担当医は治療計画案を回答した。また，画像検査 4～5 週後に，^{68}Ga-PSMA-11 PET 画像検査の結果を分かった状態で治療計画の変更について回答した。

結果： 431 名を組み入れた（初期病期分類 108 名，BCR 323 名）。解析対象は，420 名（初期病期分類 108 名，BCR 312 名）であった。

年齢（平均 ± 標準偏差）は 68.5 ± 8.0 歳であった。PSA 値の中央値（範囲）は 2.9 ng/mL（0.01～120 ng/mL）であった。

治療計画の変更は 51%の患者で認められた。その割合は，BCR 患者（192/312 名，62%）で，初期病期分類の患者（23/108 名，21%）より有意に高かった（カイ二乗統計量 54.26；p<0.0001）。治療計画の変更が認められた患者の割合は PSA 値にかかわらず高かった。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT により，前立腺床の病変（27%），所属リンパ節への転移（39%），及び遠隔転移（16%）が認められた。

^{68}Ga-PSMA PET/CT による病期変更は，upstaging が多くの患者で認められた（43%）。Upstaging が認められた患者の割合は，初期病期分類（20%）と比べて BCR 患者（51%）で高かった。

6.1.20 Sonni et al. 2020

目的： 前立腺癌患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による治療計画の変更を検討する

対象患者： 前立腺癌患者（BCR 患者及び術前病期分類の患者を除く）

試験デザイン： プロスペクティブ，単施設，非盲検，単群，第 II 相試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は平均用量 ± 標準偏差 197.95 ± 14.8 MBq（範囲 74～236.8 MBq）で投与した。画像検査は投与後平均 ± 標準偏差 65.5 ± 9.8 分（範囲 44～100 分）に実施した。

画像は，核医学医師及び放射線科医師による合意で読影・解釈した。

評価項目・手法： ・治療計画の変更

・病期分類の変更

担当医は 3 つの質問票に記入した。

画像検査の前後に，それぞれの時点での病期分類，治療計画の意向を回答した。画像検査後の質問票では，PSMA PET/CT 後にその他の画像検査や診断を回避したかどうか，又は追加実施したかどうか，を回答した。追跡調査の質問票では，PSMA PET/CT により治療計画が変更されたか，またどのように変更されたかを回答し，実施された他の画像検査又は診断について回答した。

画像検査後及び追跡調査の質問票の回答率が低かったため（それぞれ 27%，33%），PET 後の治療計画の意向に関するデータは，最終解析から除外した。

また，以下のサブグループ別に解析した。

- サブグループ 1：手術の適応とならない未治療患者（去勢感受性前立腺癌患者）での初期病期分類
- サブグループ 2：初期治療としてアンドロゲン除去療法後の再病期分類
- サブグループ 3：去勢感受性前立腺癌（PSA<0.2 ng/mL）での術後の再病期分類
- サブグループ 4：去勢感受性前立腺癌（PSA≤2 ng/mL+最低値）での放射線療法後の再病期分類
- サブグループ 5：去勢感受性前立腺癌での従来の初期根治療法以外の治療後の再病期分類
- サブグループ 6：進行性疾患（CRPC）（転移が確認されている患者，複数のサルベージ療法又は二次治療を受けた患者）

結果： 234 名を組み入れた。解析対象は 197 名であった。

年齢（平均 ± 標準偏差）は 68.52 ± 8.64 歳（範囲：46～95 歳）であった。PSA 値の平均値は 30.03 ng/mL（範囲 0.02～1789 ng/mL）であった。

検出率は 84%（166/197 名）であった。病期分類の変更は 135/197 名（69%）で認められた。治療計画の変更は 104/182 名（57%）で認められた。

サブグループ別の検出率，病期分類の変更割合，治療計画の変更割合は以下のとおりであった。

- サブグループ 1（30 名）：100%，67%，43%
- サブグループ 2（16 名）：100%，81%，40%
- サブグループ 3（13 名）：8%，38%，46%
- サブグループ 4（22 名）：86%，86%，72%
- サブグループ 5（13 名）：100%，69%，67%
- サブグループ 6（103 名）：84%，67%，61%

6.1.21 van Kalmthout et al. 2020

目的： 中程度又は高リスクの前立腺癌患者での ^{68}Ga-PSMA PET/CT によるリンパ節転移検出の診断精度を評価する

対象患者： 新たに診断された前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，多施設共同試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 を 1.5 MBq/kg で静脈内投与した。画像検査は投与約 60 分後に実施した。

画像は，核医学医師が評価し，その結果を治療計画の決定に使用した。その後，2 名の独立した評価者が，前立腺領域，所属リンパ節及び非所属リンパ節，骨病変，並びに内臓病変における疑わしい病理所見を 5 段階スケールで，盲検下で評価した。評価に相違がある場合は，第 3 の独立した評価者が判定した。

評価項目・手法： ・感度，特異度，PPV，及び NPV（患者レベル，切除テンプレートレベル）

・治療計画の変更

参照基準として病理組織学的所見を用いた。

治療計画の変更は，PET 所見及び腫瘍委員会での検討に基づいた。

結果： 103 名を組み入れた（中程度リスク 11 名，高リスク 92 名）。このうち 6 名で拡大骨盤リンパ節郭清（ePLND）が中止された。ePLND での摘出リンパ節数は合計 1427 であった。

年齢の中央値（範囲）は 70 歳（53～82 歳）であった。

^{68}Ga-PSMA PET/CT による患者レベルの感度（95% CI）は 41.5%（26.7，57.8），特異度（95% CI）は 90.9%（79.3，96.6），PPV（95% CI）は 77.3%（54.2，91.3），NPV（95% CI）は 67.6%（55.6，77.7）であった。

テンプレートレベルの感度（95% CI）は 35.1%（23.2，48.9），特異度（95% CI）は 96.4%（93.5，98.1），PPV（95% CI）は 64.5%（45.4，80.2），NPV（95% CI）は 89.0%（85.0，92.0）であった。

治療計画は 13 名（12.6%）で変更された。

6.1.22 van Leeuwen et al. 2016

目的： 根治的前立腺切除後に BCR に至った前立腺癌患者での ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の検出率，及び患者の治療計画に及ぼす影響を検討する

対象患者： サルベージ放射線療法が検討されている BCR に至った（PSA 値が≥0.05～<1.0 ng/mL）前立腺癌患者

試験デザイン： プロスペクティブ，単施設試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査は，トレーサー注射 45 分後に実施した。

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT は，経験を有する 2 名の核医学医師が独立して解釈した。解釈に相違がある場合は両者の合意により解決した。

評価項目・手法： ・検出率

・治療計画の変更

経験豊富な 2 名の核医学医師が，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像検査の前後に各患者の治療計画を報告した。治療計画の変更は，なし，中程度，重大に分類した。

結果： 300 名を組み入れた。70 名が解析対象であった。

年齢の中央値（IQR）は 62 歳（57～67 歳）であった。PSA 値の中央値（IQR）は 7.3 ng/mL（5.2～10.1 ng/mL）であった。

検出率は 54.3%（38/70 名）であった。

^{68}Ga-PSMA-11 画像検査により治療計画の重大な変更は 20 名（28.6%）で実施された。

6.1.23 Woythal et al. 2018

目的： ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT による前立腺の所見と免疫組織化学染色での PSMA 発現との関連性を評価し，正常な前立腺と前立腺癌との鑑別のためのカットオフ値を設定する

対象患者： 前立腺癌患者

試験デザイン： レトロスペクティブ試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は，平均用量 ± 標準偏差 117.23 ± 19.86 MBq で投与した。画像検査は投与後平均 ± 標準偏差 60.9 ± 26.13 分に実施した。

画像は 2 名の核医学医師が読影した。周辺組織と比べて前立腺での取込みが高い場合は病的な状態と判断した。

評価項目・手法： ・前立腺癌及び正常な前立腺での SUVmax

・感度，特異度（ROC 曲線解析に基づく）

抗 PSMA モノクローナル抗体を用いて免疫組織化学染色を実施した。

正常な前立腺の SUVmax は原発腫瘍に隣接した視覚的に正常な前立腺組織で測定した。多巣性原発腫瘍を有する患者では，正常な前立腺の SUVmax は，免疫組織化学染色に用いた病理検体に隣接した部位で測定した。

結果： 41 名を特定し，31 名が組入れ基準に合致した。

年齢（平均 ± 標準偏差）は 66.57 ± 8.77 歳であった。

SUVmax（平均値 ± 標準偏差）は，正常な前立腺（2.43 ± 0.63，n=31）と比べて前立腺癌（14.06 ± 15.56，n=31）で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

前立腺癌の SUVmax の ROC 曲線解析から最適カットオフ値は 3.15 であり，感度は 97%，特異度は 90%であった。

6.1.24 Yaxley et al. 2019

目的： 根治的前立腺全摘除術及び PLND の前に骨盤リンパ節転移を予測するための ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT の有用性を評価する

対象患者： 中程度又は高リスクの前立腺癌患者

試験デザイン： レトロスペクティブ試験

画像検査方法： ^{68}Ga-PSMA-11 は平均用量 200 MBq で投与した。画像検査は投与 45～60 分後に実施した。

画像は経験を有する核医学放射線科医が読影した。

評価項目・手法： ・感度，特異度，PPV，NPV（患者レベル，リンパ節レベル），及び精度

参照基準として組織学的所見を用いた。

結果： 適格性基準を満たした患者は 208 名であった。

年齢の中央値は 68 歳（範囲：44～80 歳）であった。

前立腺の原発腫瘍の検出率は 95.2%（198/208 名）であり，SUV は 3 以上であった。

患者レベルでの感度（95% CI）は 38.2%（25.4，52.3），特異度（95% CI）は 93.5%（88.3，96.8），PPV（95% CI）は 67.7%（48.6，83.3），NPV（95% CI）は 80.8%（74.2，86.3）であった。

リンパ節レベルでの感度（95% CI）は 24.4%（18.2，31.5），特異度（95% CI）は 99.5%（99.2，99.7）。PPV（95% CI）は 75.0%（61.6，85.6），NPV（95% CI）は 95.5%（94.7，96.2）であった。

精度は 62%と示唆された。

6.2 UCLA 及び UCSF が実施した試験

UCLA 及び UCSF が診断性能を評価した PSMA-PreRP 試験及び PSMA-BCR 試験の要約を以下に示す（Multi-Discipline Review FDA 2020a，Multi-Discipline Review FDA 2020b）。

6.2.1 PSMA-PreRP 試験

本試験は，^{68}Ga-PSMA-11 PET により PSMA 陽性前立腺癌を同定するためのプロスペクティブ，非盲検試験であった。生検により中程度又は高リスクの前立腺癌と確認され，前立腺切除及び骨盤リンパ節郭清の候補と考えられた患者を対象とした。^{68}Ga-PSMA-11 は 3～5 mCi（UCLA）又は 3～7 mCi（UCSF）で静脈内投与し，投与 45～60 分後（UCLA）又は 50～100 分後（UCSF）に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 又は PET/MRI を実施した。

6 名中 3～5 名の中央読影者が独立して各 PET スキャンを読影した。読影者は，根治的治療前の前立腺癌病歴を除き，あらゆる臨床情報が盲検化された状態で評価した。

主要評価項目は，患者レベルでの感度及び特異度であった。^{68}Ga-PSMA-11 PET 結果と切除骨盤リンパ節から得た参照標準の病理組織学的所見を部位（左骨盤，右骨盤，その他）ごとに比較した。重要な副次評価項目は，患者レベルでの PPV 及び NPV であった。感度，特異度，PPV 及び NPV は 95% CI とともに提示し，95% CI は Wilson スコア法を用いて算出した。

本試験には 325 名が登録され，127 名が前立腺摘除術を受けた。この 127 名の年齢の中央値（範囲）は 65（44～76）歳であり，白人は 85%を占めた。画像検査時の血清 PSA 値の平均値は 18.5 ng/mL であった。

外科的に切除したリンパ節数が確認されなかった 4 名を除外した 123 名を対象に解析した結果，感度（95% CI）は 47%（29，65），特異度（95% CI）は 90%（84，96），PPV（95% CI）は 61%（41，81），NPV（95% CI）は 84%（79，91）であった。

6.2.2 PSMA-BCR 試験

本試験は，^{68}Ga-PSMA-11 PET により BCR に至った前立腺癌を同定するためのプロスペクティブ，非盲検試験であった。前立腺摘除術又は放射線療法後に BCR（前立腺摘除術後 6 週間超経過した後の血清 PSA が 0.2 ng/mL 超，又は根治的放射線療法後の血清 PSA の最低値から 2 ng/mL 超の増加）に至った患者を対象とした。^{68}Ga-PSMA-11 は 3～5 mCi（UCLA）又は 3～7 mCi（UCSF）で静脈内投与し，投与 45～60 分後（UCLA）又は 50～100 分後（UCSF）に ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 又は PET/MRI を実施した。9 名中 3 名の中央読影者が，各スキャンを独立して評価した。読影者は，初期治療の種類と直近の血清 PSA 値を除き，あらゆる臨床情報が盲検化された状態で評価した。

主要評価項目は，病理組織学的所見を参照標準とした患者レベル及び部位レベルの PPV であった。重要な副次評価項目は，複合参照標準を用いた患者レベル及び部位レベルの PPV，並びに PSA 値別の検出率とした。複合参照標準には，病理組織学的所見，ベースライン又は ^{68}Ga-

PSMA-11 PET 後 12 ヵ月以内の画像所見（骨スキャン，CT，又は MRI），あるいは血清 PSA 値が含まれた。

本試験に 635 名が登録され，^{68}Ga-PSMA-11 PET を受けた。平均年齢（範囲）は 69（44～95）歳で，白人は 86%を占めた。血清 PSA 値の中央値は 2.14 ng/mL で，前治療別では根治的前立腺摘除術が 73%，放射線療法が 58%であった。

病理組織学的所見を参照標準とした患者レベルの PPV は 111 名を対象に，部位レベルの PPV は 117 部位を対象に解析した。患者レベル及び部位レベルの PPV（95% CI）はいずれも 83%（75, 91）であった。また，複合参照基準を用いた患者レベルの PPV は 210 名を対象に，部位レベルの PPV は 239 部位を対象に解析した。患者レベル及び部位レベルの PPV（95% CI）はいずれも 91%（88，95）であった。

検出率は，血清 PSA 値が高いほど高値を示した。全体の検出率（95% CI）は 74%（70，77）（462/635 名）で，血清 PSA 値別の検出率（95% CI）は以下のとおりであった。

- PSA<0.5 ng/mL：36%（28，44）（49/136 名）
- PSA 0.5～<1 ng/mL：56%（45，67）（44/79 名）
- PSA 1～<2 ng/mL：83%（75，91）（71/89 名）
- PSA≥2 ng/mL：91%（88，94）（302/331 名）

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 7
1.1.2 評価方法 9
1.2 全般的な曝露状況 13
1.2.1 被験者の内訳 13
1.2.2 総合的な曝露の程度 15
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 18
1.3.1 選択基準及び除外基準 18
1.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 18
1.3.3 前治療薬及び併用療法 21
2 有害事象 22
2.1 有害事象の解析 22
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 22
2.1.2 死亡 29
2.1.3 その他の重篤な有害事象 30
2.1.4 その他の重要な有害事象 31
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 32
2.1.6 FDA 承認の ^{68}Ga-PSMA-11（UCLA 及び UCSF の共同開発）における安全性の概要 33
2.2 個別有害事象の文章による説明 33
3 臨床検査値の評価 34
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 34
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 35
5.1 内因性要因 35
5.1.1 年齢 35
5.1.2 腎機能 35
5.1.3 肝転移 37
5.1.4 肝機能 38
5.1.5 人種別（日本人，日本人以外） 38
5.2 外因性要因 38
5.2.1 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の画像検査実施有無別の有害事象 38

5.2.2 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の放射線治療の実施有無別の有害事象 39
5.2.3 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の BSC/BSoC 投与有無別 40
5.2.4 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の ARSI 投与有無別 40
5.3 薬物相互作用 41
5.4 妊娠及び授乳時の使用 41
5.5 過量投与 41
5.6 薬物乱用 42
5.7 離脱症状及び反跳現象 42
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 42
6 市販後データ 43
6.1 医薬品安全性監視活動から得られた重要所見 43
6.2 市販後の経験 43
6.2.1 推定患者数 43
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 43
6.2.3 PSUR の要約 43
7 付録 44

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 7
Table 1-2 安全性に関するその他の情報源の要約 9
Table 1-3 注目すべき有害事象の定義 11
Table 1-4 本書に提示した安全性データの一覧 13
Table 1-5 被験者の内訳（VISION 試験，All Screened Subjects） 13
Table 1-6 被験者の内訳（PSMAfore 試験，All Screened Subjects） 14
Table 1-7 被験者の内訳（A11201 試験，All Screened Participants） 15
Table 1-8 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況（VISION 試験, PSMA-11 SAS） 15
Table 1-9 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露量（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 16
Table 1-10 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS） 16
Table 1-11 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況（A11201 試験，PSMA-11 SAS） 17
Table 1-12 人口統計学的特性及び疾患特性（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 18
Table 1-13 人口統計学的特性及び疾患特性（A11201 試験，FAS） 20
Table 2-1 SOC 別の有害事象（VISION 試験及び A11201 試験 PSMA-11 SAS, PSMAfore 試験 Ga-PSMA-11 FAS） 23
Table 2-2 PT 別の有害事象（発現割合 0.5%以上）（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 24

Table 2-3 PT 別の有害事象（発現割合 0.5%以上）（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS） 24
Table 2-4 PT 別の有害事象（A11201 試験，PSMA-11 SAS） 25
Table 2-5 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（発現割合 0.2%以上）（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 26
Table 2-6 ^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された有害事象（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS） 27
Table 2-7 用量別の有害事象の発現状況（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 28
Table 2-8 死亡例の一覧（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 29
Table 2-9 重篤な有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 30
Table 2-10 重篤な有害事象（PSMAfore 試験，Ga-PSMA FAS） 31
Table 2-11 注目すべき有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 32
Table 5-1 年齢別の有害事象の概要（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 35
Table 5-2 スクリーニング時の eGFR 別の有害事象の概要（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 36
Table 5-3 スクリーニング時の蛋白尿の陽性又は陰性別の有害事象の概要（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 36
Table 5-4 腎機能障害の既往歴の有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 37
Table 5-5 肝転移の有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 38
Table 5-6 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の画像検査実施有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 39
Table 5-7 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の放射線治療の実施有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 39
Table 5-8 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の BSC/ BSoC 投与有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 40
Table 5-9 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の ARSI 投与有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS） 41
Table 7-1 内因性及び外因性要因の部分集団別の ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露量（PSMA-11 SAS） 44

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSC/BSoC	best supportive care/standard of care	最良の支持療法／標準治療
CMQ	custom MedDRA query	—
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
DCO	Data cut off	データカットオフ
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HLT	high level term	高位用語
HSPC	Hormone-sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
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
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
PA	primary analysis	主要解析
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
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
PT	preferred term	基本語
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SAS	safety analysis set	—
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SNMMI	Society of nuclear medicine & molecular imaging	核医学・分子イメージング学会
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
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
ULN	upper limit of normal	正常値上限

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

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

[^{68}Ga]Ga-PSMA-11（^{68}Ga-PSMA-11，プロジェクトコード：AAA517）は，前立腺特異的膜抗原（PSMA）に高い親和性で結合する放射性診断薬であり，成人前立腺癌患者の PSMA 発現を PET 検査で可視化することを目的に開発された。放射性同位体ガリウム 68（^{68}Ga）は物理学的半減期が 68 分と短いため，投与直前に ^{68}Ge/^{68}Ga-Generator（EZR001）から $^{68}GaCl_3$ 溶液を溶出した後に PSMA-11（治験成分記号：AAA517JPN）と混合し，キレート化した[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 を放射性診断薬として患者に静脈内投与し PET 検査を実施する。

PSMA-11 は，商標名 Locametz として 2022 年 3 月に米国，2022 年 12 月に欧州で，いずれも ^{68}Ga を用いた標識後，PET/CT スキャンによる成人前立腺癌患者の PSMA 陽性病変の同定，並びに PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者を選択するための放射性診断薬として承認を取得している。

放射性診断薬である ^{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。

PSMAfore 試験及び A11201 試験は本承認申請時点で継続中である。PSMAfore 試験は 3 回目の OS 中間解析（DCO 2024 年 2 月 27 日），A11201 試験は主要解析（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。

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験名	国内/外国	相	試験デザイン	用法・用量	^{68}Ga-PSMA-11 安全性評価対象集団	状況	評価/参考
VISION	外国	III	ランダム化，非盲検	111～185 MBq (3～5 mCi) /単回	1003 名	完了 PA DCO：2021 年 1 月 27 日	評価
PSMAfore	外国	III	ランダム化，非盲検	111～185 MBq (3～5 mCi) /単回	547 名	主要評価終了 実施中 3rd interim OS analysis DCO：2024 年 2 月 27 日	評価
A11201	国内	II	非盲検，非対照	111～259 MBq (3～7 mCi) /単回	35 名	主要評価終了 実施中 PA DCO：2023 年 12 月 8 日	評価

DCO = データカットオフ，PA=Primary Analysis

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 と表記する。

1.1.1.1 VISION 試験

VISION 試験は，進行性の PSMA 陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象に，[^{177}Lu]Lu-PSMA-617（以下，AAA617）と最良の支持療法／標準治療（BSC/BSoC）の併用投与の有効性及び安全性を BSC/BSoC 単独投与と比較する，第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。

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，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 の併用群又は BSC/BSoC 単独群のいずれかに 2：1 の比でランダム化した。適格被験者は，1 種類以上の ARSI の投与を受け，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を有していた。

^{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，投与後 50～100 分以内に画像を撮影した。これは ^{68}Ga-PSMA-PET/CT の EANM/SNMMI ガイドラインの画像検査時間の推奨範囲内であった（Fendler et al. 2017a）。PSMA 陽性は中央判定により Imaging review charter に基づき評価された。

VISION 試験の試験デザインの詳細は 2.7.3-1.1.1.1 項に示した。

1.1.1.2 PSMAfore 試験

PSMAfore 試験は，進行性の PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象に，AAA617 投与の有効性及び安全性を ARSI の変更と比較する，第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。

被験者の適格性を判断するため ^{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 投与群と，対照薬として治験実施計画書で規定された ARSI（アビラテロン又はエンザルタミド）への変更群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。適格被験者は，CRPC 又は非転移性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 の治療歴を有しており，かつタキサン系薬剤未治療であった。

^{68}Ga-PSMA-11 は，VISION 試験と同様に約 150 MBq［許容範囲：111～185 MBq（3～5 mCi）］の用量で単回静脈内投与した。PSMA 陽性は中央判定により Imaging review charter に基づき評価された。

PSMAfore 試験の試験デザインの詳細は 2.7.3-1.1.1.2 項に示した。

1.1.1.3 A11201 試験

A11201 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ことを目的とした，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。過去に 1 種類以上の ARSI 治療歴があるタキサン既治療，1 種類の ARSI 治療歴があるタキサン未治療の mCRPC 患者がスクリーニングを受けた。なお，主要解析にはパート 4 は含まれない。

^{68}Ga-PSMA-11 は，111～259 MBq（3～7 mCi）の用量で単回静脈内投与した。^{68}Ga-PSMA-11 の投与 60 分（50～100 分）後に PET/CT スキャンを実施した。パート 1～3 での PSMA 陽性は中央判定により Imaging review charter に基づき評価された。パート 4 では実施医療機関により PSMA 陽性が判定された。

^{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。

A11201 試験の試験デザインの概略は 2.7.3-1.1.1.3 項に示した。

1.1.1.4 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を下表に示す。Locametz の定期的安全性最新報告（PSUR）の安全性データの要約を 6 項に示した。

Table 1-2 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	2023 年 9 月 23 日～2024 年 3 月 22 日	5.3.6-1
EU-RMP (Version 1.3)	Date of final sign off: 2022 年 9 月 19 日	Data lock point: 2021 年 1 月 27 日	1.11.2

また，UCLA 及び UCSF が開発した ^{68}Ga-PSMA-11 と同一成分である Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection が，いずれも 2020 年に米国で承認を取得しており，これらの審査報告書及び添付文書を参照した。これらの安全性の結果の概要を 2.1.6 項にまとめて示した。

1.1.2 評価方法

1.1.2.1 評価項目

^{68}Ga-PSMA-11 の安全性評価では主に有害事象を収集した。VISION 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。

本項では有害事象の評価方法について記載する。VISION 及び PSMAfore 試験のスクリーニング時の臨床検査，バイタルサイン，心電図の測定結果は第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

（1）有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 の有害事象は，^{68}Ga-PSMA-11 の投与前には認められず投与後に発現した有害事象，又は投与時に認められたが，投与中若しくは投与後に悪化した有害事象と定義した。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。有害事象の収集期間については 1.1.2.3 項に記載した。

VISION 試験では ^{68}Ga-PSMA-11 又は BSC/BSoC との因果関係を薬剤別に収集していなかったことから，薬剤を区別せず治験薬（^{68}Ga-PSMA-11 と BSC/BSoC のいずれか，又は両方）との関連性を収集した。また，治験薬（^{68}Ga-PSMA-11 又は BSC/BSoC）との関連性は 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，^{68}Ga-PSMA-11 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

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を用いてコード化した。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，PT（preferred term，PT）を記載した。

有害事象のコード化に用いた試験ごとの MedDRA version を以下に示す。

- VISION 試験 主要解析：23.1
- PSMAfore 試験 3 回目の OS 中間解析：26.1
- A11201 試験 主要解析：26.1

注目すべき有害事象

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と定義し，解析時点での最新の定義に基づきその発現状況を評価した。VISION 試験では投与下で発現した注目すべき安全性上の懸念を定義し評価した。PSMAfore 試験，A11201 試験の解析時点では，注目すべき有害事象として「radiation risk」のみが定義されていたことから，上記 2 試験については本リスクに該当する有害事象の発現状況を評価した。

有害事象のグループ化は MedDRA，MedDRA SMQ，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 Novartis MedDRA Query（NMQ）又は Custom MedDRA query（CMQ）を用いた。注目すべき有害事象の定義を下表に示し，VISION 試験の定義の詳細は VISION 試験-PA-Listing 16.2.7.11 に示した。また，PSMAfore 試験及び A11201 試験は同一の定義を用いており，定義の詳細は A11201 試験-Listing 16.2.7-1.2a に示した。

Table 1-3 注目すべき有害事象の定義

注目すべき事象	VISION	PSMAfore [a)]	A11201	Search criteria
Radiation risk	—	○	○	Inadvertent radiation exposure (CMQ)
口内乾燥	○	—	—	Oral dryness and saliva altered (HLT)
骨髄抑制	○	—	—	Haematopoietic cytopenias (SMQ, broad)
悪心及び嘔吐	○	—	—	Severe nausea and vomiting (NMQ, narrow)
疲労	○	—	—	Asthenic conditions (HLT)
腎臓への影響	○	—	—	Acute renal failure (SMQ, broad)
過敏症	○	—	—	Hypersensitivity (SMQ, narrow)
QTc 延長	○	—	—	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ, broad)
肝毒性	○	—	—	Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ, broad) Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ, broad) Hepatitis, non-infectious (SMQ, broad) Liver-related investigations, signs and symptoms (SMQ, broad) Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ)

VISION 試験-PA-Listing 16.2.7.11：MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released [redacted]20[redacted].
A11201 試験-Listing 16.2.7-1.2a：MedDRA version 26.1 , Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]-[redacted]-[redacted].
a) PSMAfore 試験は A11201 試験と同一の定義を使用した。

1.1.2.2 解析対象集団

安全性の主な解析対象集団である PSMA-11 SAS（VISION 試験及び A11201 試験）又は Ga-PSMA-11 FAS（PSMAfore 試験）の定義は以下のとおりであった。その他の解析対象集団の定義は試験総括報告書に示した。

- ^{68}Ga-PSMA-11 を投与されたすべての被験者。
  VISION 試験及び PSMAfore 試験でスクリーニングを受けたがランダム化されなかった被験者，A11201 試験で投与期に移行しなかった被験者（A11201 試験）（すなわち PSMA 陰性等）も含まれた。

1.1.2.3 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，^{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。

1.1.2.4 部分集団

安全性の部分集団解析は VISION 試験を対象に実施した。検討した部分集団を以下に示す。VISION 試験の部分集団解析の結果は 5.1 項 内因性要因，5.2 項 外因性要因，及び 2.1.1.5 項 用量別の検討に提示した。

このほか，人種別の安全性を検討するため，国内試験と外国試験での安全性の比較結果を 5.1.5 項に示した。

内因性要因（VISION 試験）

- 年齢（< 65; ≥ 65-<75; ≥75 歳）
- スクリーニング時の eGFR（正常，軽度，中等度）
- スクリーニング時の蛋白尿（陽性：≥ 100 mg/dL, “2+” , “3+”， “4+”，陰性）
- 腎機能障害の既往歴（あり，なし）
- スクリーニング時の肝転移（あり，なし）
- スクリーニング時の肝機能検査［elevated (ALT or AST >ULN) and bilirubin > ULN vs. non-elevated (ALT and AST ≤ULN) or bilirubin ≤ ULN］
- 肝機能障害の既往歴（あり，なし）

外因性要因（VISION 試験）

- ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の画像検査実施有無別
- ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の放射線治療実施有無別
- ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の BSC/BSoC 投与有無別
- ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の ARSI 投与有無別
- ^{68}Ga-PSMA-11 の用量別（≤ 185 MBq，> 185 MBq）

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 1-4 に示す。

Table 1-4 本書に提示した安全性データの一覧

Safety topic	VISION	PSMAfore	A11201
総合的な曝露の程度	○	○	○
人口統計学的特性及びその他の基準値の特性	○	△	○
前治療	○	△	○
併用療法	○	△	○
被験者の内訳	○	○	○
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	○	○	○
器官別又は症候群別有害事象	○	○	○
部分集団別有害事象	○	—	—

—：本書に提示なし，△：PSMAfore 試験にランダム化された被験者（FAS）での結果を提示

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

適格性のスクリーニングを受けた 1179 名中 176 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 検査の前に脱落した。主な脱落理由は，画像検査前にランダム化の適格性基準を満たさなかった（12.0%，141 名），又は同意撤回（2.0%，24 名）であった。残り 1003 名に ^{68}Ga-PSMA-11 が投与された。

Table 1-5 被験者の内訳（VISION 試験，All Screened Subjects）

	All Screened Patients N=1179
Patients who signed informed consent	1179 (100)
Screened patients	1179 (100)
Screen failures	176 (14.9)
Reason for screen failure:	
Eligibility Criteria Not Fulfilled	141 (12.0)
Withdrew Consent (Protocol)	24 (2.0)
Progressive Disease	2 (0.2)
Investigator Decision	3 (0.3)
Death	4 (0.3)
Other	2 (0.2)

Source：VISION 試験-PA-Table 14.1.1

1.2.1.2 PSMAfore 試験

適格性のスクリーニングを受けた 585 名のうち，116 名（19.8%）はスクリーニングを完了しなかった。スクリーニングを完了しなかった主な理由は，スクリーニング不適格（17.4%，102/585 名），治験担当医師の判断（1.4%，8/585 名），被験者の判断（0.7%，4/585 名），有害事象及び死亡（各 0.2%，1 名）であった。116 名中 79 名（13.5%）は，スクリーニング未完了であるものの ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。

最終的に ^{68}Ga-PSMA-11 が投与された 547 名が安全性の解析対象集団となった。

Table 1-6 被験者の内訳（PSMAfore 試験，All Screened Subjects）

Disposition Reason	All Subjects N=585 n (%)
Screened	585 (100)
Completed screening phase, randomized	469 (80.2)
Did not complete screening	116 (19.8)
Primary reason for not completing screening	
Screen failure	102 (17.4)
Physician decision	8 (1.4)
Subject decision	4 (0.7)
Adverse event	1 (0.2)
Death	1 (0.2)
Subjects who did not complete screening and did not receive [^{68}Ga]Ga-PSMA-11	37 (6.3)
Primary reason for not completing screening	
Screen failure	30 (5.1)
Physician decision	5 (0.9)
Subject decision	2 (0.3)
Subjects who did not complete screening and received [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 [1]	79 (13.5)
Primary reason for not completing screening	
Screen failure	72 (12.3)
Physician decision	3 (0.5)
Subject decision	2 (0.3)
Adverse event	1 (0.2)
Death	1 (0.2)

Source: PSMAfore 試験-Table 14.1-1.1

[1] Subjects who received [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 but not randomized.

1.2.1.3 A11201 試験

適格性のスクリーニングを受けた 40 名のうち，5 名が ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンの前に脱落した。いずれも脱落理由はスクリーニング不適格（12.5%，5/40 名）であった。残り 35 名に ^{68}Ga-PSMA-11 が投与された。

Table 1-7 被験者の内訳（A11201 試験，All Screened Participants）

Disposition/Reason	All N=40 n (%)
Screened	40 (100)
Completed screening phase, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 treated	30 (75.0)
Completed screening, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 not treated	2 (5.0)
Did not complete screening	8 (20.0)
Primary reason for not completing screening	
Screen Failure	8 (20.0)
Participants who did not complete screening and did not receive [^{68}Ga]Ga-PSMA-11	5 (12.5)
Primary reason for not completing screening	
Screen Failure	5 (12.5)
Participants who did not complete screening and received [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 [1]	3 (7.5)
Primary reason for not completing screening	
Screen Failure	3 (7.5)

Source：A11201 試験-Table 14.1-1.2

[1] Participants who received [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 but were not treated with [^{177}Lu]Lu-PSMA-617.

1.2.2 総合的な曝露の程度

^{68}Ga-PSMA-11 の実効線量については 2.7.2-3.6 項に示した。

1.2.2.1 VISION 試験

^{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の平均（標準偏差）は 2.0（0.4）MBq/kg であった。

Table 1-8 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況（VISION 試験, PSMA-11 SAS）

	Overall N=1003
^{68}Ga-PSMA-11 activity injected-decay corrected dose (MBq)*	
n	1003
Mean (SD)	167.1 (23.1)
Median	166.6
Min-Max	92.8-287.5
^{68}Ga-PSMA-11 activity injected-decay corrected* dose per body weight (MBq/kg)	
n	976
Mean (SD)	2.0 (0.4)
Median	1.9
Min-Max	0.9-3.7

Source：VISION 試験-PA-Table 10-15

*A decay correction calculation was performed if there was more than 3 minutes between pre-injection syringe measurement time and ^{68}Ga-PSMA-11 administration time or if there was more than 3 minutes between post-injection syringe measurement time and ^{68}Ga-PSMA-11 administration time.

VISION 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することとした（1.1.1.1 項）。^{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た。上限用量を超えて投与されたケースの多くは，治験担当医師が被験者の体重に応じて用量調整すると誤解したためであった（VISION 試験-PA-Listing 16.2.2）。

^{68}Ga-PSMA-11 の投与量が 185 MBq 超の部分集団（149 名）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。^{68}Ga-PSMA-11 の用量別の有害事象の発現状況は 2.1.1.5 項で考察する。

Table 1-9 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露量（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	≤ 185 MBq (N=854)	> 185 MBq (N=149)
^{68}Ga-PSMA-11 activity injected-decay corrected dose (MBq)		
n	854	149
Mean	161.2	201.3
SD	18.91	13.20
Median	162.8	199.8
Min-Max	93-185	185-288
^{68}Ga-PSMA-11 activity injected-decay corrected dose per body weight (MBq/kg)		
n	832	144
Mean	1.9	2.3
SD	0.38	0.42
Median	1.9	2.2
Min-Max	1-3	1-4

Source：SCS Appendix 1-Table GA-14

1.1.2.4 項に示す部分集団別の曝露量の一覧を Table 7-1 に示す。

1.2.2.2 PSMAfore 試験

^{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。

Table 1-10 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS）

	All Subjects N=547
Total number of subjects receiving [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 -n (%) *	547 (100)
Total number of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 doses received	552
Dose intensity (MBq)	
Mean (SD)	160.15 (16.569)
Median	159.10

	All Subjects N=547
Min-Max	108.8 - 239.8
Relative dose intensity (%)	
Mean (SD)	106.77 (11.046)
Median	106.07
Min-Max	72.5 - 159.8

Source：PSMAfore 試験-Table 14.3-1.5

* A few re-screened subjects have received more than one dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11.

Planned dose for [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 is 150 MBq.

Dose intensity is defined as actual dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11.

Relative dose intensity is defined as actual dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 divided by planned dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11.

Conversion factor for [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 - 1 mCi = 37 MBq.

1.2.2.3 A11201 試験

^{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。平均相対用量強度の平均（標準偏差）は 111.34%（15.583%）であった。

Table 1-11 ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露状況（A11201 試験，PSMA-11 SAS）

	[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 All N=35
Total number of participants receiving [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 -n (%)	35 (100)
Dose intensity (MBq)	
Mean (SD)	167.01 (23.375)
Median	160.00
Q1-Q3	156.00-177.40
Min-Max	112.8-243.0
Relative dose intensity (%)	
Mean (SD)	111.34 (15.583)
Median	106.67
Q1-Q3	104.00-118.27
Min-Max	75.2-162.0
Relative dose intensity categories-n (%)	
>75-90%	1 (2.9)
>90-110%	19 (54.3)
>110%	15 (42.9)

Source：A11201 試験-Table 14.3-1.2a

Dose intensity and relative dose intensity include days of zero dose in the calculation.
Dose intensity is defined as cumulative dose of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 divided by duration of exposure to [^{68}Ga]Ga-PSMA-11.
Relative dose intensity is defined as dose intensity divided by planned dose intensity.

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 選択基準及び除外基準

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 検査は VISION 試験，PSMAfore 試験，A11201 試験の適格性確認のために実施された。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。

各病変における PSMA 陽性の基準は，視覚的評価により ^{68}Ga の取込みが，正常な肝臓で認められた取込みよりも高い場合とし，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。

1.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

1.3.2.1 VISION 試験

PSMA-11 SAS の年齢の中央値（範囲）は 70.0（40～94）歳であり，65 歳以上の割合は 75.0%であった。ほとんどの被験者が白人（86.5%）であった。

初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 8.3（5.5）年であった。初回の病理組織学的分類は腺癌が 9 割を占めた。

Table 1-12 人口統計学的特性及び疾患特性（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall N=1003
Age (years)	
n	1003
Mean (SD)	69.9 (7.6)
Median	70.0
Min-Max	40-94
Age (categorized), n (%)	
< 65 years	251 (25.0)
≥ 65 years	752 (75.0)
≥ 65-84 years	733 (73.1)
≥ 85 years	19 (1.9)
Race, n (%)	
White	868 (86.5)
Black or African American	66 (6.6)
Asian	24 (2.4)
Other (1)	4 (0.4)
Missing	41 (4.1)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	18 (1.8)
Not Hispanic or Latino	858 (85.5)
Not reported	127 (12.7)
Weight (kg)	
n	938
Mean (SD)	88.4 (17.3)
Median	86.0

	Overall N=1003
Min-Max	53.4-171.9
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	907
Mean (SD)	28.4 (5.1)
Median	27.73
Min-Max	17.0-57.4
Time since initial cancer diagnosis (years)	
n	1003
Mean (SD)	8.3 (5.5)
Median	7.0
Min-Max	0.3-28.9
Initial histopathological classification, n (%)	
Adenocarcinoma	908 (90.5)
Neuroendocrine	1 (0.1)
Unknown	85 (8.5)
Other	9 (0.9)

Source: VISION 試験-PA-Table 14.1.7.4，Table 14.1.8.4

(1) Other includes Native Hawaiian or other Pacific Islander and American Indian or Alaska Native and more than one race reported.

1.3.2.2 PSMAfore 試験

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。そのため，PSMAfore 試験に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。

FAS での年齢の中央値（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。人種別ではほとんどが白人（91.0%）であった。初回診断時のステージ分類は IV（44.9%）が最も多く，次いで III（25.0%）であった。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 7.72（5.811）年であった。ECOG PS は，「0」（56.0%）が最も多く，次いで「1」（42.7%）であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-4.1，Table 14.1-5.1）。

1.3.2.3 A11201 試験

^{68}Ga-PSMA-11 が投与された被験者の年齢の中央値（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。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 55.43（46.895）ヵ月であった。ECOG PS は，大部分（80.0%）が「0」であり，残り 20.0%が「1」であった。初回診断時のステージ分類は IV（74.3%）が最も多く，次いで III（17.1%）であった（A11201 試験-Table 14.1-4.2）。

Table 1-13 人口統計学的特性及び疾患特性（A11201 試験，FAS）

Characteristic Categories/Statistics	[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 All N=35
Age (years)	
n	35
Mean (SD)	70.3 (6.94)
Median	72.0
Q1-Q3	68.0-75.0
Min-Max	50-82
Age group -n (%)	
< 65 years	6 (17.1)
>= 65 years	29 (82.9)
Sex -n (%)	
Male	35 (100)
Race -n (%)	
Asian	35 (100)
Ethnicity -n (%)	
Not Hispanic or Latino	35 (100)
Weight (kg)	
n	35
Mean (SD)	69.81 (9.361)
Median	69.20
Q1-Q3	63.10-75.10
Min-Max	48.9-95.9
Height (cm)	
n	35
Mean (SD)	166.66 (4.339)
Median	168.00
Q1-Q3	162.90-170.10
Min-Max	159.0-173.9
BMI (kg/m^2)	
n	35
Mean (SD)	25.10 (2.919)
Median	24.47
Q1-Q3	23.50-26.46
Min-Max	18.2-32.4
ECOG performance status -n (%)	
0	28 (80.0)
1	7 (20.0)
Stage at initial diagnosis -n (%)	
II	2 (5.7)
III	6 (17.1)
IV	26 (74.3)
Missing	1 (2.9)

Source：A11201 試験-Table 14.1-4.1, Table 14.1-4.2

1.3.3 前治療薬及び併用療法

1.3.3.1 VISION 試験

ほとんどの被験者が前治療としてタキサンを含むレジメン又は ARSI を使用していた（タキサンを含むレジメン 99.8%，VISION 試験-PA-Table 14.1.13.5）。^{68}Ga-PSMA-11 の画像検査時及び投与後 7 日以内（又は BSC/BSoC にランダム化された被験者では C1D1 まで）の併用薬の詳細は VISION 試験-PA-Table 14.3.11.2.1 に示した。ほとんどの被験者（97.4%，977/1003 名）が ^{68}Ga-PSMA-11 の投与前後 6 日以内に BSC/BSoC を併用していた（SCS Appendix 1-Table GA-26）。^{68}Ga-PSMA-11 の投与前 6 日以内又は投与期間中に放射線療法を受けた被験者はわずかであった（2.9%, 29/1003 名）（SCS Appendix 1-Table GA-25）。被験者のほぼ半数（47.4%，475/1003 名）が ^{68}Ga-PSMA-11 の投与前後 6 日以内に画像検査を受けていた（SCS Appendix 1-Table GA-24）。^{68}Ga-PSMA-11 の投与前後 6 日以内に前立腺癌に関連した手術を受けた被験者はいなかった（SCS Appendix 1-Listing GA-2）。

治験実施計画書での規定はないものの，一部の治験実施施設で，残存放射性物質の排泄を促進するために利尿剤が用いられた（VISION 試験-PA-9.4.1 項）。

1.3.3.2 PSMAfore 試験

PSMAfore 試験ではスクリーニング不適格となった患者での前治療薬及び併用療法のデータを収集しておらず，Ga-PSMA-11 FAS でのデータはない。そのため，ランダム化された全被験者（468 名，FAS）での前治療薬及び併用療法を示した。

FAS の全被験者に前治療歴があった（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.1）。前治療の抗腫瘍薬の主な内訳（30%超）は，ビカルタミドが 44.2%，アビラテロンが 41.7%，エンザルタミドが 38.2%であった（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.2）。また，68.8%の被験者に前立腺癌に関連する放射線療法，78.4%の被験者に生検手術歴，38.0%の被験者に非生検手術歴があった（PSMAfore 試験-Table 14.1-7.4，Table 14.1-7.5）。

1.3.3.3 A11201 試験

^{68}Ga-PSMA-11 が投与された 35 名全員が前治療薬を使用していた（A11201 試験-Table 14.1-4.5）。前治療歴の主な内訳は，ARSI が 100%，タキサン系薬剤が 45.7%であった（A11201 試験-Table 14.1-4.8）。また，51.4%の被験者に前立腺癌に関連する放射線治療歴，74.3%の被験者に前立腺癌に関連する手術歴があった（A11201 試験-Table 14.1-4.9，Table 14.1-4.10）。

^{68}Ga-PSMA-11 の投与期間中に前立腺癌に関連した手術を受けた被験者は 1 名のみであった（A11201 試験-Table 14.3-4.3a）。

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。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 SOC 別有害事象

すべての臨床試験における SOC 別の有害事象の一覧を Table 2-1 に示す。

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。

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。

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。

Table 2-1 SOC 別の有害事象（VISION 試験及び A11201 試験 PSMA-11 SAS, PSMAfore 試験 Ga-PSMA-11 FAS）

	VISION 試験 All N=1003		PSMAfore 試験 All N=547		A11201 試験 All N=35	
SOC	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	122 (12.2)	21 (2.1)	65 (11.9)	8 (1.5)	8 (22.9)	0
胃腸障害	35 (3.5)	3 (0.3)	11 (2.0)	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (3.3)	1 (0.1)	10 (1.8)	3 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (2.5)	1 (0.1)	20 (3.7)	0	2 (5.7)	0
血液およびリンパ系障害	17 (1.7)	3 (0.3)	7 (1.3)	0	2 (5.7)	0
代謝および栄養障害	10 (1.0)	2 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (2.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
神経系障害	7 (0.7)	3 (0.3)	8 (1.5)	2 (0.4)	1 (2.9)	0
感染症および寄生虫症	6 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.9)	0	1 (2.9)	0
腎および尿路障害	6 (0.6)	1 (0.1)	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	0	0
臨床検査	4 (0.4)	0	6 (1.1)	0	0	0
血管障害	4 (0.4)	1 (0.1)	6 (1.1)	2 (0.4)	0	0
精神障害	3 (0.3)	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	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）	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (5.7)	0
耳および迷路障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Source：VISION 試験-PA-Table 14.3.1.6.1, PSMAfore 試験-Table 14.3.1-1.2，A11201 試験-Table 14.3.1-1.3a

MedDRA version：VISION 試験 23.1，PSMAfore 試験及び A11201 試験 26.1

2.1.1.2 PT 別の有害事象

VISION 試験

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。

Table 2-2 PT 別の有害事象（発現割合 0.5%以上）（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

PT	Overall (N=1003) All grades n (%)	Overall (N=1003) 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：VISION 試験-PA-Table 14.3.1.6.2

^{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 a preferred term is only counted under the maximum grade.

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

PSMAfore 試験

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。

Table 2-3 PT 別の有害事象（発現割合 0.5%以上）（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS）

PT	All Subjects N=547 All Grades n (%)	All Subjects N=547 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

PT	All Subjects N=547 All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
下痢	4 (0.7)	1 (0.2)
食欲減退	4 (0.7)	0
便秘	3 (0.5)	0
無力症	3 (0.5)	1 (0.2)
ほてり	3 (0.5)	0

Source：PSMAfore 試験-Table 14.3.1-1.2

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.

A11201 試験

PT 別の有害事象は，いずれも 1 名のみの発現であった。

Table 2-4 PT 別の有害事象（A11201 試験，PSMA-11 SAS）

PT	[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 N = 35 All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	8 (22.9)	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：A11201 試験-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.

2.1.1.3 治験薬との関連ありと判断された有害事象

VISION 試験

VISION 試験では薬剤別に関連性を収集していなかったことから，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は，^{68}Ga-PSMA-11 と BSC/BSoC のいずれか又は両方と関連している可能性がある（1.1.2.1 項）。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は，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。

最も高頻度に認められた事象は，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。

Table 2-5 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（発現割合 0.2%以上）（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall N=1003	
PT	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	55 (5.5)	4 (0.4)
疲労	10 (1.0)	0
無力症	6 (0.6)	0
悪心	6 (0.6)	0
貧血	5 (0.5)	0
リンパ球減少症	5 (0.5)	2 (0.2)
食欲減退	3 (0.3)	0
口内乾燥	3 (0.3)	0
腹痛	2 (0.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0
背部痛	2 (0.2)	0
骨痛	2 (0.2)	0
便秘	2 (0.2)	0
下痢	2 (0.2)	0
末梢性浮腫	2 (0.2)	0
体重減少	2 (0.2)	0

Source：VISION 試験-PA-Table 14.3.1.6.4

^{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.
Numbers (n) represent counts of patients.
A patient with multiple severity grades for a PT is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 23.1, NCI CTCAE version 5.0.

PSMAfore 試験

^{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。

Table 2-6 ^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された有害事象（PSMAfore 試験，Ga-PSMA-11 FAS）

	All subjects N=547	
	All Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	9 (1.6)	0
口内乾燥	2 (0.4)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0
便秘	1 (0.2)	0
悪心	1 (0.2)	0
アミラーゼ増加	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0
四肢痛	1 (0.2)	0
頭痛	1 (0.2)	0
嗜眠	1 (0.2)	0
血尿	1 (0.2)	0
毛細血管脆弱	1 (0.2)	0

Source：PSMAfore 試験-Table 14.3.1-1.3

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.

A11201 試験

^{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（A11201 試験-Table 14.3.1-1.4a, Listing 16.2.7-1.1）。

2.1.1.4 重症度別の有害事象

VISION 試験

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。また，^{68}Ga-PSMA-11 との関連ありと判断された Grade 3 以上の事象は 4 名（0.4%）に発現し，内訳はリンパ球減少症が 2 名，低ナトリウム血症及び高血圧が各 1 名であった。いずれも Grade 3 であり Grade 4 又は 5 の事象は報告されなかった（VISION 試験-PA-Table 14.3.1.6.2，Table 14.3.1.6.4，Listing 16.2.7.1）。

PSMAfore 試験

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（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-1.2）。

A11201 試験

Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった（Table 2-4）。

2.1.1.5 用量別の検討

VISION 試験では，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 を上回った集団と 185 MBq 以下であった集団で有害事象の発現状況を比較した。

その結果，有害事象の発現割合は 185 MBq 以下と 185 MBq 超で同程度であった（12.9% vs. 8.1%）。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，185 MBq 以下の集団と 185 MBq 超の集団で同程度であった。

Table 2-7 用量別の有害事象の発現状況（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	≤185 MBq (N=854) n (%)	> 185 MBq (N=149) n (%)
有害事象	110 (12.9)	12 (8.1)
重篤な有害事象	13 (1.5)	3 (2.0)
Grade 3 以上の有害事象	18 (2.1)	3 (2.0)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	50 (5.9)	5 (3.4)
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)	0
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 (0.5)	0
死亡に至った有害事象	3 (0.4)	0

Source：SCS Appendix 1-Table GA-42

^{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.

MedDRA version 23.1, NCI CTCAE version 5.0.

2.1.2 死亡

VISION 試験では 3 名の死亡の報告があった。PSMAfore 試験では ^{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）に死亡の報告はなかった（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-1.6）。また，A11201 試験では ^{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）に死亡の報告はなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.21a）。

Table 2-8 死亡例の一覧（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

試験	被験者番号	年齢/性別/人種	死因（PT）	死亡日 a)	治験薬との関連
VISION	[redacted]	7[redacted]/M/CA	心肺停止	2	Probably not related
	[redacted]	6[redacted]/M/AS	硬膜下血腫	1	Definitely not related
	[redacted]	7[redacted]/M/CA	左室機能不全	11	Definitely not related

Source: VISION 試験-PA-Listing 16.2.7.2，14.3.3 項

a) ^{68}Ga-PSMA-11 投与日からの日数。

VISION 試験

^{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（VISION 試験-PA-12.2.1.1 項，14.3.3 項，Table 14.3.1.6.6，Listing 16.2.5.1.3，Listing 16.2.7.2）。死亡例の要約を以下に示す。

- **PSMA-617-01-[redacted]**（7[redacted] 歳，男性）：本被験者は，^{68}Ga-PSMA-11 投与 2 日後に無反応となり救急治療部に入院したが，原因不明のまま良好な状態で退院した。同日，心肺停止により死亡した。死因は前立腺癌の合併症によるものと考えられた。治験担当医師は心肺停止と ^{68}Ga-PSMA-11 又は BSC/BSoC（leuprorelin）との関連なしと判断した。本被験者は AAA617+BSC/BSoC 群にランダム化される予定であったが，AAA617 の投与前に死亡した。
- **PSMA-617-01-[redacted]**（6[redacted] 歳，男性）：本被験者は，^{68}Ga-PSMA-11 投与の翌日，無反応となり入院した。本被験者には間欠性頭痛が報告されていた。頭部 CT スキャンにより，大量の右硬膜下血腫と大脳鎌下ヘルニア形成が認められ，rocuronium の投与及び挿管が行われたものの，同日，硬膜下血腫のため死亡した。治験担当医師は硬膜下血腫と ^{68}Ga-PSMA-11 又は BSC/BSoC との関連なしと判断した。本被験者は適格性の基準に合致せず，本試験にランダム化されなかった。
- **PSMA-617-01-[redacted]**（7[redacted] 歳，男性）：本被験者は，^{68}Ga-PSMA-11 投与の 4 日後に，冠動脈虚血及び高血圧に続発する左室収縮機能障害（Grade 4）のため入院した。トロポニン I は 0.08 ng/mL（正常範囲 0.02 ng/mL 未満）であった。β 遮断薬（詳細不明）及びフロセミドによる治療を受け，その後さらなる治療ため他院に転院し退院した（退院日不明）。有害事象発現から 7 日後に被験者は左室収縮機能障害により死亡した。治験担当医師は，左室機能不全を ^{68}Ga-PSMA-11 又は BSC/BSoC との関連なしと評価した。本被験者は適格性の基準に合致せず，本試験にランダム化されなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

VISION 試験

重篤な有害事象の発現割合は1.6%（16/1003名）であった。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。2.1.2 項に記載したとおり，3 名（心肺停止，左室機能不全，硬膜下出血）は死亡に至った。

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（VISION 試験-PA-Table 14.3.1.6.5，Table 14.3.1.5.1，Listing 16.2.7.2）。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 （VISION 試験-PA-14.3.3 項）。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。

Table 2-9 重篤な有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall (N=1003)	
PT	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	16 (1.6)	15 (1.5)
脊髄圧迫	2 (0.2)	2 (0.2)
急性腎障害	1 (0.1)	1 (0.1)
腹水	1 (0.1)	1 (0.1)
二血球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
心肺停止	1 (0.1)	1 (0.1)
胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)
低ナトリウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)
頭蓋内圧上昇	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸閉塞	1 (0.1)	1 (0.1)
左室機能不全	1 (0.1)	1 (0.1)
疼痛	1 (0.1)	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
腫瘍熱	1 (0.1)	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.1)	1 (0.1)

Source：VISION 試験-PA-Table 14.3.1.6.3

^{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.
MedDRA version 23.1, NCI CTCAE version 5.0.

PSMAfore 試験

重篤な有害事象の発現割合は 1.5%（8/547 名）であった。PT 別ではいずれも 1 名の発現であった。いずれの事象も ^{68}Ga-PSMA-11 との関連なしと判断された（PSMAfore 試験-Table 14.3.1-1.5）。

Table 2-10　　重篤な有害事象（PSMAfore 試験，Ga-PSMA FAS）

	All Subjects N=547	
	All Grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)
合計	8 (1.5)	8 (1.5)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
下痢	1 (0.2)	1 (0.2)
無力症	1 (0.2)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)
脊髄圧迫	1 (0.2)	1 (0.2)
尿管結石症	1 (0.2)	1 (0.2)
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)	1 (0.2)

Source：PSMAfore 試験-Table 14.3.1-1.4

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 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.

A11201 試験

重篤な有害事象は発現しなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.5a）。

2.1.4　　その他の重要な有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 は，成人前立腺癌患者での PSMA の発現を確認する単回投与の診断薬であるため，いずれの臨床試験でも治験薬の投与中止，休薬，又は用量調節に至った有害事象は評価しなかった。

^{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，VISION 試験で以下に示す 2 名の患者は ^{68}Ga-PSMA-11 投与下での有害事象の発現により，ランダム化されなかった（VISION 試験-PA-12.1.1.1 項）。

- [redacted]：重篤かつ Grade 3 の疼痛が発現した。本事象は発現から 14 日後に回復し，治験薬との関連なしと判断された。
- [redacted]：重篤かつ Grade 3 の二血球減少症が発現した。本事象は発現から 12 日後に回復し，治験薬との関連なしと判断された。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

VISION 試験

VISION 試験の注目すべき有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

注目すべき有害事象で最も高頻度に認められたのは，「疲労」（2.2%，22/1003 名）であり，次いで「骨髄抑制」（1.7%，17/1003 名），「悪心及び嘔吐」（1.3%，13/1003 名），「肝毒性」（0.6%，6/1003 名），「口内乾燥」（0.4%，4/1003 名）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（VISION 試験-PA-14.3.1.8.3）。

「過敏症」について広範な Grouping term を設定し検索した結果，^{68}Ga-PSMA-11 に対する過敏症又はアナフィラキシー反応が疑われる事象は認められなかった。報告された 1 件は発疹であり，軽度，かつ ^{68}Ga-PSMA-11 の投与日又は投与翌日の発現ではなかったことから，^{68}Ga-PSMA-11 に対する過敏症の徴候を示す可能性は低いと考えられた（VISION 試験-PA-12.2.5.1 項）。

Table 2-11 注目すべき有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall (N=1003)	
	All grades	Grade ≥3
Safety topic	n (%)	n (%)
疲労	22 (2.2)	1 (0.1)
骨髄抑制	17 (1.7)	3 (0.3)
悪心及び嘔吐	13 (1.3)	0
肝毒性	6 (0.6)	1 (0.1)
口内乾燥	4 (0.4)	0
過敏症	1 (0.1)	0
QTc 延長	1 (0.1)	1 (0.1)
腎臓への影響	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: VISION 試験-PA-Table 14.3.1.8.1

PSMAfore 試験

「radiation risk」に該当する有害事象は発現しなかった（PSMAfore 試験-Listing 16.2.7-1.1，A11201 試験-Listing 16.2.7-1.2a）。

A11201 試験

「radiation risk」に該当する有害事象は発現しなかった（A11201 試験-Table 14.3.1-1.18a）。

2.1.6 FDA 承認の ^{68}Ga-PSMA-11（UCLA 及び UCSF の共同開発）における安全性の概要

UCLA 及び UCSF で共同開発された ^{68}Ga-PSMA-11 が 2020 年に米国で承認されている。当該申請では初回の根治的治療の対象となる中等度から高リスクの前立腺癌患者，及び前立腺全摘除術又は放射線療法による根治的治療後の BCR 患者を対象とした 2 つのプロスペクティブ試験から得られた計 960 名での ^{68}Ga-PSMA-11 投与時の安全性が評価された。これらの試験ではいずれも ^{68}Ga-PSMA-11 を 111～259 MBq（3～7 mCi）で単回静脈内投与した。両試験は，同一の用法・用量及び追跡調査手順であり，原発性前立腺癌と再発性前立腺癌の違いを除き選択除外基準が類似していたことから，安全性評価のために併合した。^{68}Ga-PSMA-11 の投与後 2 時間は有害事象のモニタリングを行い，投与後 1～3 日目には電話でのモニタリングを行った。ADT 以外の前治療薬及び併用薬に関する情報は収集しなかった。血圧と心拍数は ^{68}Ga-PSMA-11 PET 検査前後に測定した。臨床検査は実施しなかった。

安全性の結果

併合安全性解析対象集団における ^{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。被験者の年齢の平均値は 68 歳，中央値（範囲）は 69（40～95）歳であり，被験者の 72%が 65 歳以上であった。

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。

^{68}Ga-PSMA-11 が心拍数又は血圧に対し臨床的に意味のある影響を及ぼすことを示唆する所見は認められなかった（Ga 68 PSMA-11 USPI 2020，Multi-Discipline Review FDA 2020a，Multi-Discipline Review FDA 2020b）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価対象とした試験で報告された死亡及び重篤な有害事象の叙述は第 5 部に添付した各試験の試験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

VISION 試験及び PSMAfore 試験のいずれも ^{68}Ga-PSMA-11 の投与後に臨床検査値の評価は実施しなかった。A11201 試験では ^{68}Ga-PSMA-11 の投与後に臨床的に問題となる変動は認められなかった。臨床検査値の結果の詳細は第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

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

VISION 試験及び PSMAfore 試験のいずれも，^{68}Ga-PSMA-11 の投与後にバイタルサイン，心電図，その他の安全性評価を実施しなかった。

A11201 試験で ^{68}Ga-PSMA-11 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ほとんど認められなかった（A11201 試験-Table 14.3-3.4a，Table 14.3-3.5a）。注目すべき心電図検査値として，ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QT 延長が 17.6%（6/34 名）に，450 ms 超 480 ms 以下の新規 QT 間隔延長が 15.2%（5/33 名）に認められたものの，補正後の QTc ではベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTc 延長が 2.9%（1/34 名），450 ms 超 480 ms 以下の新規 QTc 間隔延長が 3.2%（1/31 名）であった。いずれも一過性であった（A11201 試験-Listing 16.2.9-1.3）。また，^{68}Ga-PSMA-11 投与下での心臓障害に関連する有害事象は報告されなかった（A11201 試験-Table 14.3-3.1a）。バイタルサイン及び心電図の結果の詳細は第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

^{68}Ga-PSMA-11 は薬理作用を示さないこと，マイクロドーズであること，心筋への分布及び滞留がないことから，QT/QTc 間隔延長の潜在的リスクは低いと考えられる。また，生物学的半減期は 3.9～4.4 時間，物理的半減期は 68 分と短く，全身曝露量は極めて低い（2.7.2-2.3.2.1 項，3.1.1 項）。PSMA は心筋細胞には発現しておらず，心臓への曝露について特記すべき事項はない。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

VISION 試験を対象に部分集団別の安全性を検討した。 また，人種別（日本人，日本人以外）の安全性を外国試験と国内試験との比較により検討した（5.1.5 項）。

5.1 内因性要因

^{68}Ga-PSMA-11 の曝露量は，すべての内因性要因の部分集団間で同程度であった（Table 7-1）。また，以下に示すとおりいずれの部分集団間でも有害事象の発現割合及び重症度に大きな違いはなかった。

5.1.1 年齢

年齢区分別の有害事象の発現割合は 65 歳未満で 12.4%，65 歳以上 75 歳未満で 10.9%，75 歳以上で 14.1%であり，年齢区分別で大きな違いはなかった。また重症度についても年齢区分別で大きな違いはなかった。

Table 5-1 年齢別の有害事象の概要（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall		
	< 65 years (N=251) n (%)	≥ 65-< 75 years (N=468) n (%)	≥ 75 years (N=284) n (%)
有害事象	31 (12.4)	51 (10.9)	40 (14.1)
重篤な有害事象	5 (2.0)	7 (1.5)	4 (1.4)
Grade 3 以上の有害事象	9 (3.6)	7 (1.5)	5 (1.8)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	10 (4.0)	29 (6.2)	16 (5.6)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	0	1 (0.2)	0
治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象	2 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.4)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-30

^{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.

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.1.2 腎機能

スクリーニング時の eGFR

有害事象の発現割合は，eGFR が中等度の部分集団（15.4%）で，正常（12.7%）又は軽度（10.7%）の部分集団に比べわずかに高かった。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は全体的に低かったものの，eGFR が中等度の部分集団で正常又は軽度の部分集団に比べわずかに高かった。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象（低ナトリウム血症）は，スクリーニング時の eGFR が正常値であった 1 名に 1 件報告された（VISION 試験-PA-Listing 16.2.7.2）。

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，又は死亡に至った有害事象は，eGFR が中等度の部分集団での発現がなかった。ベースラインの腎機能による有害事象の発現割合又は重症度への影響は示唆されなかった。

Table 5-2 スクリーニング時の eGFR 別の有害事象の概要（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall		
	Normal (N=410) n (%)	Mild (N=422) n (%)	Moderate (N=123) n (%)
有害事象	52 (12.7)	45 (10.7)	19 (15.4)
重篤な有害事象	5 (1.2)	7 (1.7)	4 (3.3)
Grade 3 以上の有害事象	6 (1.5)	9 (2.1)	5 (4.1)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	21 (5.1)	23 (5.5)	8 (6.5)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	1 (0.2)	0	0
治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象	1 (0.2)	2 (0.5)	0
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	2 (0.5)	0

Source: SCS Appendix 1-Table GA-31

^{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.
eGFR categories are defined as follows: normal (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2), mild (eGFR= 60-<90 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR= 30-<60 mL/min/1.73 m^2) and severe (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2).
Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

スクリーニング時の蛋白尿

スクリーニング時の蛋白尿が陽性であった被験者数が少ない点に注意を要するものの，スクリーニング時の蛋白尿の陽性又は陰性別の有害事象の発現割合は同様であった。

Table 5-3 スクリーニング時の蛋白尿の陽性又は陰性別の有害事象の概要（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	Elevated (N=86) n (%)	Non-elevated (N=788) n (%)
有害事象	11 (12.8)	100 (12.7)
重篤な有害事象	1 (1.2)	14 (1.8)
Grade 3 以上の有害事象	1 (1.2)	18 (2.3)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	5 (5.8)	45 (5.7)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	0	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	0	3 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	3 (0.4)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-32

^{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.
* Elevated is defined as having the following proteinuria values at screening: ≥100 mg/dL, 'Positive', '2+' , '3+' and '4+'
Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

腎機能障害の既往歴の有無別の有害事象

腎機能障害の既往歴ありの部分集団の被験者数が少ない点に注意を要するものの，腎機能障害の既往歴ありの部分集団での有害事象の発現割合（14.5%）は，腎機能障害の既往歴なしの部分集団（12.0%）に比べてわずかに高かった。また，治験薬との関連ありと判断された有害事象も，腎機能障害の既往歴ありの部分集団（8.1%）で，腎機能障害の既往歴なしの部分集団（5.3%）に比べてわずかに高かった。

腎機能障害の既往歴ありの部分集団での重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象の発現はなく，腎機能障害の既往歴の有無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。

Table 5-4 腎機能障害の既往歴の有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	Yes (N=62) n (%)	No (N=941) n (%)
有害事象	9 (14.5)	113 (12.0)
重篤な有害事象	0	16 (1.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	21 (2.2)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	5 (8.1)	50 (5.3)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	0	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	0	4 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	3 (0.3)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-34

^{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.
Renal impairment is determined through search of selected PTs in Medical History. Patients with at least one event are classified as 'Yes', otherwise as 'No', regardless of the events or timing of events.
Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.1.3 肝転移

スクリーニング時に肝転移が認められた被験者数が少ない点に注意を要するものの，有害事象の発現割合は肝転移ありの部分集団（14.9%）は，肝転移なしの部分集団（11.9%）に比べわずかに高かった。その他は部分集団間で発現割合は同様であった。

Table 5-5 肝転移の有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	Yes (N=74) n (%)	No (N=929) n (%)
有害事象	11 (14.9)	111 (11.9)
重篤な有害事象	2 (2.7)	14 (1.5)
Grade 3 以上の有害事象	2 (2.7)	19 (2.0)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	3 (4.1)	52 (5.6)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	0	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	0	4 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	3 (0.3)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-35

^{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.

5.1.4 肝機能

スクリーニング時に肝機能検査値の上昇が認められた被験者はいなかった。既往歴として肝機能障害を有する被験者はいなかったため，部分集団別の有害事象は評価できなかった（SCS Appendix 1-Table GA-22，Table GA-23）。

5.1.5 人種別（日本人，日本人以外）

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（Table 2-2，Table 2-3，Table 2-4）。

5.2 外因性要因

^{68}Ga-PSMA-11 の曝露量は，すべての外因性要因の部分集団間で同程度であった（Table 7-1）。また，以下に示すとおり，いずれの部分集団間でも有害事象の発現割合及び重症度に大きな違いはなかった。

5.2.1 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の画像検査実施有無別の有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内に画像検査を実施した被験者での有害事象の発現割合（11.8%）は，画像検査未実施の被験者（12.5%）と同様であった。重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内に画像検査未実施の被験者の方が画像検査を実施した被験者よりもわずかに高かった。

その他は部分集団間で発現割合は同様であり，画像検査実施有無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。

Table 5-6 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の画像検査実施有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	Yes (N=475) n (%)	No (N=528) n (%)
有害事象	56 (11.8)	66 (12.5)
重篤な有害事象	2 (0.4)	14 (2.7)
Grade 3 以上の有害事象	5 (1.1)	16 (3.0)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	27 (5.7)	28 (5.3)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	0	1 (0.2)
治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象	2 (0.4)	2 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	3 (0.6)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-38

^{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.

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.2.2 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の放射線治療の実施有無別の有害事象

^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内に放射線治療を受けた被験者での有害事象の発現割合（37.9%）は，放射線治療を受けなかった被験者（11.4%）と比べて高かった。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を除き，いずれも放射線治療を受けた被験者での発現割合が，受けていない被験者と比べて高かった。しかしながら，放射線治療を受けた被験者数は少なく，解釈には限界がある。

Table 5-7 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の放射線治療の実施有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	Yes (N=29) n (%)	No (N=974) n (%)
有害事象	11 (37.9)	111 (11.4)
重篤な有害事象	3 (10.3)	13 (1.3)
Grade 3 以上の有害事象	4 (13.8)	17 (1.7)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	5 (17.2)	50 (5.1)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	0	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	1 (3.4)	3 (0.3)
死亡に至った有害事象	1 (3.4)	2 (0.2)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-39

^{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.

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.2.3 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の BSC/BSoC 投与有無別

^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内に BSC/BSoC の投与を受けた被験者の有害事象の発現割合（12.4%）は，BSC/BSoC の投与を受けなかった被験者（3.8%）と比べて高かった。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，及び死亡に至った有害事象は，^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内に BSC/BSoC の投与を受けた被験者のみに認められた。BSC/BSoC の投与を受けた被験者がほとんどであり解釈には限界があるものの，BSC/BSoC 投与有無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。

Table 5-8 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の BSC/ BSoC 投与有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	Yes (N=977) n (%)	No (N=26) n (%)
有害事象	121 (12.4)	1 (3.8)
重篤な有害事象	16 (1.6)	0
Grade 3 以上の有害事象	21 (2.1)	0
治験薬との関連ありと判断された有害事象	55 (5.6)	0
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)	0
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)	0
死亡に至った有害事象	3 (0.3)	0

Source: SCS Appendix 1-Table GA-40

^{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.

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.2.4 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の ARSI 投与有無別

^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内に ARSI を投与された被験者の有害事象の発現割合（14.8%）は，ARSI を投与されなかった被験者（11.1%）と比べてわずかに高かった。また，治験薬との関連ありと判断された有害事象も，ARSI を投与された被験者で，ARSI を投与されなかった被験者に比べわずかに高かった。

その他は部分集団間で発現割合は同様であり，ARSI 投与有無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。

Table 5-9 ^{68}Ga-PSMA-11 投与前後 6 日以内の ARSI 投与有無別の有害事象（VISION 試験，PSMA-11 SAS）

	Overall	
	Yes (N=290) n (%)	No (N=713) n (%)
有害事象	43 (14.8)	79 (11.1)
重篤な有害事象	6 (2.1)	10 (1.4)
Grade 3 以上の有害事象	9 (3.1)	12 (1.7)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	25 (8.6)	30 (4.2)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	0	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	2 (0.7)	2 (0.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	2 (0.3)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-41

^{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.

Coded using MedDRA version 23.1 and NCI CTCAE version 5.0.

5.3 薬物相互作用

In vitro 試験の結果，^{68}Ga-PSMA-11 は CYP450 の基質，阻害剤又は誘導剤，若しくは OATP1B1, OCT1 又は BCRP 等のトランスポーターの基質ではない。したがって，^{68}Ga-PSMA-11 は他の薬剤と臨床的に問題となる相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2-3.5.1.1 項）。また，^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズであることから，他の造影剤の併用による相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2-3.5.2 項）。

ADT や，ARSI であるエンザルタミド及びアビラテロン等のアンドロゲン経路を標的とするその他の治療法については 2.7.2-3.5.1.2 項で考察した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

^{68}Ga-PSMA-11 は女性には投与されない。女性における ^{68}Ga-PSMA-11 の安全性及び有効性は確立されていない。また，妊婦を対象とした ^{68}Ga-PSMA-11 の臨床試験は実施しておらず，^{68}Ga-PSMA-11 のリスクに関する情報は得られていない。

^{68}Ga-PSMA-11 を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

5.5 過量投与

^{68}Ga-PSMA-11 はマイクロドーズであること，患者による自己投与ではないことを考慮すると，薬理学的な意味での過量投与は想定されない。

ただし，VISION 試験では ^{68}Ga-PSMA-11 を規定用量の上限（185 MBq）を超えて投与された被験者が報告された。^{68}Ga-PSMA-11 の実際の投与量が 185 MBq（5 mCi）超であった被験者と，185 MBq（5 mCi）以下であった被験者の間で有害事象の発現状況は同様であった（2.1.1.5 項）。

VISION 試験で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），体重補正用量の中央値（範囲）は 1.9（0.9～3.7）MBq/kg であり，この用量範囲で良好な安全性プロファイルが確認された。

なお，公表文献では最大で 400 MBq の投与が報告されているが，有害な影響は認められていない（Afshar-Oromieh et al. 2017）。

5.6 薬物乱用

^{68}Ga-PSMA-11 の薬物乱用の経験はない。また，^{68}Ga-PSMA-11 に対する依存性に関する報告はない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

^{68}Ga-PSMA-11 の離脱症状や反跳現象を検討した臨床試験は実施していないものの，^{68}Ga-PSMA-11 は単回投与であり離脱症状や反跳現象は予測されない。

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

^{68}Ga-PSMA-11 の自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していないが，^{68}Ga-PSMA-11 の影響はない，又は無視できる程度と考えられる。

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36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

国際誕生日である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）までの終了及び実施中の臨床試験での使用患者数は 3,458 人で，市販後での推定使用患者数は24,013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 1.3）では，重要な潜在的リスクとしてPET画像読影エラーが定められている。

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ベネフィット・リスク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「1.6.3 企業中核データシート」に示した。

7 付録

Table 7-1 内因性及び外因性要因の部分集団別の ^{68}Ga-PSMA-11 の曝露量（PSMA-11 SAS）

Subgroups	Categories	N	^{68}Ga-PSMA-11 activity injected-decay corrected dose (MBq) Mean (SD)	^{68}Ga-PSMA-11 activity injected-decay corrected dose per body weight (MBq/kg) Mean (SD)
内因性要因				
Age	<65 Years	251	166.5 (22.42) (n=251)	1.8 (0.37) (n=248)
	≥65-<75 Years	468	167.0 (23.62) (n=468)	1.9 (0.40) (n=452)
	≥75 Years	284	168.0 (22.93) (n=284)	2.1 (0.40) (n=276)
Screening eGFR Level	normal (≥90 mL/min/1.73 m^2)	410	165.9 (23.64) (n=410)	1.9 (0.41) (n=398)
	mild (60-<90 mL/min/1.73 m^2)	422	168.4 (21.68) (n=422)	2.0 (0.40) (n=414)
	moderate (30-<60 mL/min/1.73 m^2)	123	168.3 (24.49) (n=123)	2.0 (0.39) (n=122)
Screening Proteinuria	Elevated (≥100 mg/dL, “Positive”, “2+” , “3+” and “4+”)	86	169.0 (24.94) (n=86)	2.0 (0.37) (n=85)
	Non-elevated	788	168.2 (22.29) (n=788)	2.0 (0.41) (n=773)
Renal Impairment based on Medical History	Yes	62	166.7 (21.53) (n=62)	2.0 (0.41) (n=61)
	No	941	167.2 (23.23) (n=941)	1.9 (0.40) (n=915)
Screening Liver Metastases	Yes	74	170.3 (25.19) (n=74)	2.1 (0.41) (n=74)
	No	929	166.9 (22.94) (n=929)	1.9 (0.40) (n=902)
Screening Liver Parameters	Elevated (baseline (ALT or AST >ULN) and bilirubin > ULN)	-	-	-
	Non-elevated (baseline (ALT and AST ≤ULN) and bilirubin ≤ ULN)	948	167.3 (22.89) (n=948)	2.0 (0.40) (n=927)
Hepatic Impairment based on Medical History	Yes	-	-	-
	No	1003	167.1 (23.12) (n=1003)	2.0 (0.40) (n=976)
外因性要因				
Imaging Procedures Within 6 Days Prior to or After ^{68}Ga-PSMA-11 Administration	Yes	475	166.2 (24.06) (n=475)	2.0 (0.40) (n=466)
	No	528	168.0 (22.23) (n=528)	1.9 (0.41) (n=510)
Radiotherapy Within 6 days Prior to or After ^{68}Ga-PSMA-11 Administration	Yes	29	165.5 (24.73) (n=29)	2.0 (0.37) (n=28)
	No	974	167.2 (23.08) (n=974)	2.0 (0.41) (n=948)
BSC/BSoC Within 6 Days Prior to or After ^{68}Ga-PSMA-11 Administration	Yes	977	167.0 (23.20) (n=977)	2.0 (0.41) (n=951)
	No	26	170.7 (19.86) (n=26)	2.0 (0.29) (n=25)
ARDTs Within 6 days Prior to or After Ga-PSMA-11 Administration	Yes	290	170.0 (20.12) (n=290)	2.0 (0.40) (n=286)
	No	713	166.0 (24.15) (n=713)	2.0 (0.40) (n=690)

Source: SCS Appendix 1-Table GA-2, Table GA-3, Table GA-4, Table GA-6, Table GA-7, Table GA-8¸ Table GA-9, Table GA-10, Table GA-11, Table GA-12, Table GA-13

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

該当なし

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

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)

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

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)

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 4
1 生物薬剤学試験 6
2 臨床薬物動態（PK）試験 6
3 臨床薬力学（PD）試験 6
4 有効性及び安全性試験 7
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 7
4.1.1 VISION 試験（評価資料） 7
4.1.2 PSMAfore 試験（評価資料） 45
4.2 非対照試験 64
4.2.1 A11201 試験（評価資料） 64

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
^{68}Ga	Gallium-68	ガリウム 68
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
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
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
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 Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
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
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
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
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	—
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GBq	gigabecquerel	ギガベクレル
Gy	gray	グレイ
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
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
MBq	megabecquerel	メガベクレル
mCi	millicurie	ミリキュリー

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
NCI	National Cancer Institute	全米国立がん研究所
NE	not estimable	推定不能
OLINDA/EXM	Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling	—
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase	ポリ ADP リボースポリメラーゼ
PAS	pharmacokinetic analysis set	PK 解析対象集団
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3	—
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD	progressive disease	病勢進行
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
PR	partial response	部分奏効
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
PT	preferred term	基本語
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
REAS	response evaluable analysis set	奏効評価可能解析対象集団
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定
RLT	radio ligand therapy	放射性リガンド療法
rPFS	radiographic progression-free survival	画像診断に基づく無増悪生存期間
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SD	stable disease	安定
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
SUV	standard uptake value	標準摂取率
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
UNK	unknown	不明

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）

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

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 Reviewer variability study，VISION 定量的解析（参考資料）

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。

さらに，VISION 試験の ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価に関する追加解析として Reviewer variability study 及び定量的解析を実施した。Reviewer variability study 及び定量的解析に特有の計画及び結果をそれぞれ 4.1.1.2 項及び 4.1.1.3 項に記載した。

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。

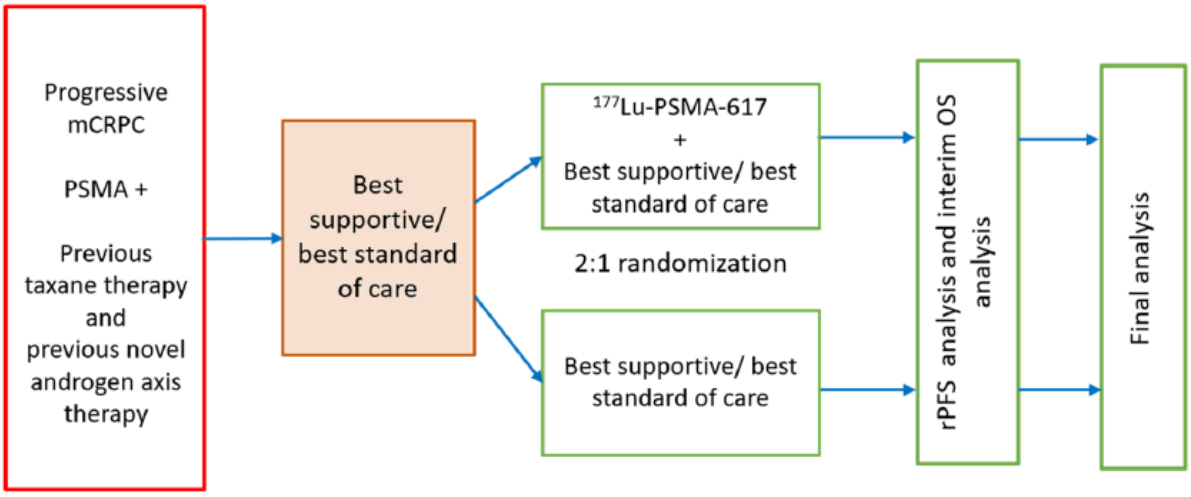
試験開始当初，主要評価項目は OS であり，rPFS は主要な副次評価項目であったが，米国及び欧州の規制当局と合意の上で治験実施計画書を改訂し（第 2 版），主要評価項目を rPFS 及び OS に変更した。これらは alternate primary endpoints であり，rPFS 又は OS のいずれかで群間に有意な差が認められた場合に，AAA617 + BSC/BSoC の治療効果が認められたと判断することとした。

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，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：割り付けられた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）

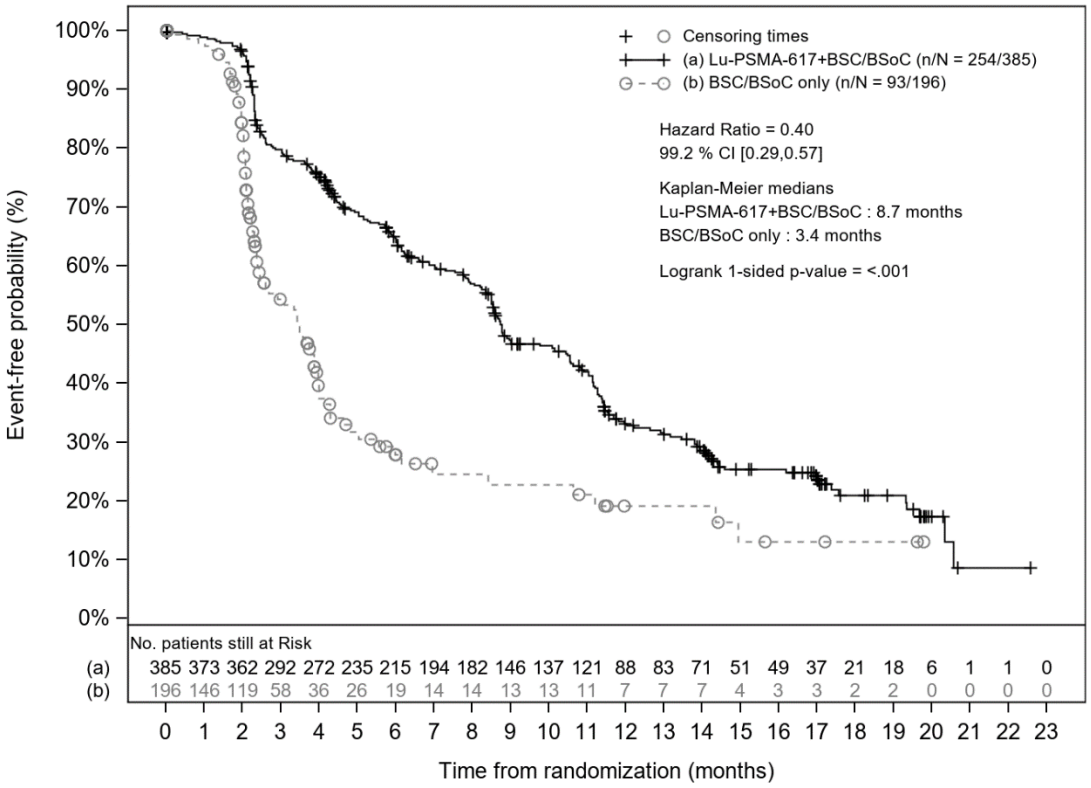
PFS-FAS（AAA617 + BSC/BSoC 群 385 名，BSC/BSoC 群 196 名）を対象とした解析で，AAA617 + BSC/BSoC 群は BSC/BSoC 群と比較して rPFS を有意に延長した（片側 $p < 0.001$，層別 log-rank 検定，片側有意水準 = 0.004）。

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）

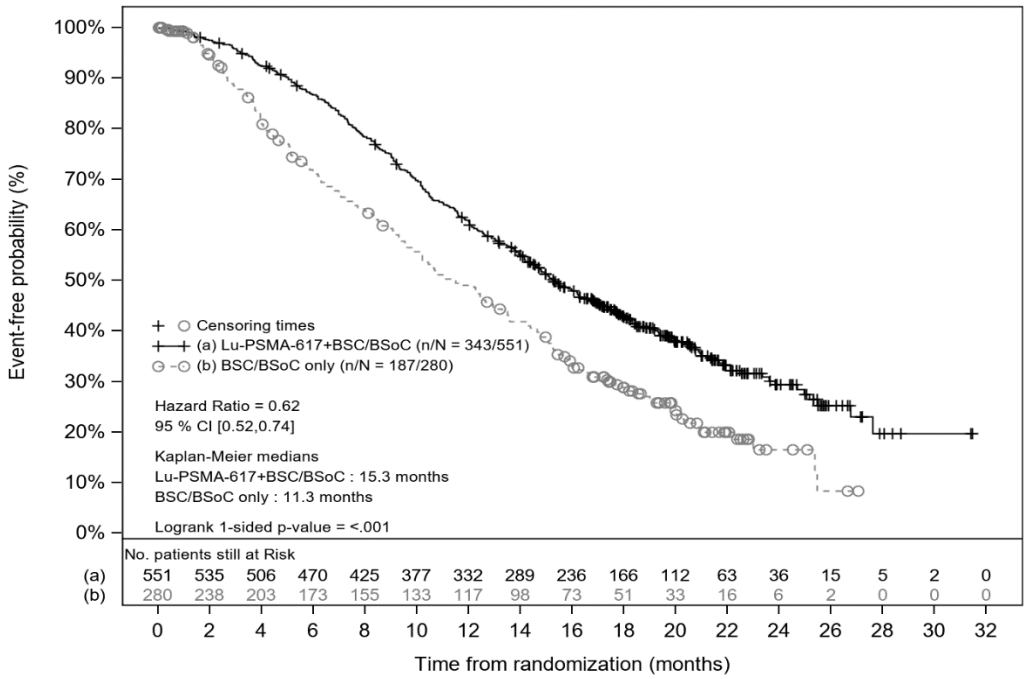
FAS（AAA617 + BSC/BSoC 群 551 名，BSC/BSoC 群 280 名）を対象とした解析で，AAA617 + BSC/BSoC 群は BSC/BSoC 群と比較して OS を有意に延長した（片側 $p < 0.001$，層別 log-rank 検定，片側有意水準 = 0.025）。

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	^{177}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）

	^{177}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（割り付けられた治験薬の最終投与 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 48 時間後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）。

4.1.1.2 Reviewer variability study

目的

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者間の一致性及び読影者内の再現性を評価する。

試験方法

VISION 試験の基準に基づく ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者間の一致性及び読影者内の再現性を評価するために，本 reviewer variability study では 3 名の独立した読影者が VISION 試験で撮影された ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像及び診断用 CT/MRI 画像をレトロスペクティブに評価した。VISION 試験で撮影された画像データから 125 名の画像データがランダムに選択された。その内訳は，読影基準に基づき VISION 試験に適格と判定された患者（陽性）が 75 名，不適格と判定された患者（陰性）が 50 名であった。また，125 名中 20 名（陽性 12 名，陰性 8 名）の画像データを用いて読影者内の再現性を評価した。これら 20 名の画像データは再現性の評価のために 3 名の読影者が 2 回読影した。本 reviewer variability study の結果を，VISION 試験への組入れを決定した適格性判定の読影結果と比較した。

評価項目

- ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者間の一致性
- ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像評価の読影者内の再現性
- 本 reviewer variability study の読影結果と VISION 試験での適格性判定との一致性

統計手法

読影者間の一致性は，3名の独立した読影者全員について Fleiss のカッパ係数を用いて評価し，2 名の読影者を一組として計 3 組での Cohen のカッパ係数を用いて一致性を解析した。被験者数を 125名とした場合，Fleiss のカッパ係数を約 0.70 と仮定し，帰無仮説としてのカッパ係数を 0.52 と仮定すると検出力は 85%であった。読影者内の再現性は Cohen のカッパ係数を用いて評価した。本 reviewer variability study の読影結果と VISION 試験での適格性判定との一致性は，一致率を用いて評価した。一致率は，本 reviewer variability study で適格と判定された被験者のうち VISION 試験で実際に組み入れられた被験者の割合と定義した。カッパ係数の解釈は Landis and Koch の基準（Table 4-10）に基づいた。

Table 4-10　　カッパ係数の解釈

カッパ係数	解釈
< 0	一致せず
0.01～0.20	わずか
0.21～0.40	軽度
0.41～0.60	中程度

カッパ係数	解釈
0.61～0.80	高度
0.81～1.00	ほぼ完全

試験成績

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，96/125 名（77%）で読影結果が完全に一致した（Table 4-11）。

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）であり，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。2 名を一組として読影者間の一致性を解析したところ，各組の一致率は 82%，88%，84%であり，それぞれの Cohen のカッパ係数（95% CI）は，0.54（0.38，0.71），0.67（0.52，0.83），及び 0.59（0.43，0.75）であった（Reviewer variability-Table 3-3，Table 3-4）。

読影者内の再現性に関して，各読影者での一致率は 90%，90%，95%であり，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）であった（Reviewer variability-Table 3-5）。読影者内の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 と VISION 試験の適格性判定での読影結果を比較したところ，各読影者での一致率は 76%，80%，76%であった（Table 4-12）。

Table 4-11　読影結果の要約

Reader Outcomes			Results	
Reader 1	Reader 2	Reader 3	Frequency	Proportion
Pos	Pos	Pos	76	61%
Pos	Pos	Neg	3	2%
Pos	Neg	Pos	11	9%
Pos	Neg	Neg	3	2%
Neg	Pos	Pos	6	5%
Neg	Pos	Neg	3	2%
Neg	Neg	Pos	3	2%
Neg	Neg	Neg	20	16%

Source: Reviewer variability-Table 3-2

Pos=cases assessed as “inclusion”; Neg=cases assessed as “exclusion”

Table 4-12　本 reviewer variability study と VISION 試験の適格性判定での読影結果の比較

	Reader 1	Reader 2	Reader 3
Number of inclusion cases assessed by reader in this reader variability study	93	88	96

	Reader 1	Reader 2	Reader 3
Number of actual inclusion cases in VISION among the inclusion cases assessed by reader	71	70	73
Number of actual exclusion cases in VISION among the inclusion cases assessed by reader	22	18	23
Agreement rate defined as proportion of actual VISION inclusion case out of the inclusion cases assessed by each reader (95% CI)	0.76 (0.66, 0.85)	0.80 (0.70, 0.87)	0.76 (0.66, 0.84)

Source: Reviewer variability-Table 3-6

4.1.1.3 定量的解析

目的

主要目的

主要目的は，VISION 試験で AAA617 投与患者の選定のための ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られる PSMA PET パラメータと，PCWG3 基準により判定された rPFS との関連を評価することであった。

副次目的

副次目的は以下のとおりであった。

- ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られた PSMA PET パラメータと OS との関連を評価する。
- ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られた PSMA PET パラメータと ORR との関連を評価する。
- ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られた PSMA PET パラメータと PSA 奏効率との関連を評価する。
- rPFS の主要解析から特定されたモデルの線形予測因子に基づき最適カットポイントを特定する。この最適カットポイントは，rPFS を最も良好に分離する線形予測値である。
- OS の副次解析から特定されたモデルの線形予測因子に基づき最適なカットポイントを特定する。この最適なカットポイントは，OS を最も良好に分離する線形予測値である。

試験方法

VISION 試験にランダム化された 831 名の ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像データのうち，画質評価で画像データが解析不能であった 5 名を除外した 826 名（AAA617+BSC/BSoC 群 548 名，BSC/BSoC 群 278 名）の画像データを用いて，Table 4-13 に示す PSMA PET パラメータについて定量化した。これらの PSMA PET パラメータは，骨，肝臓，リンパ節，軟部組織の各部位，及びこれら組織の合計について求めた。その後，各 PSMA PET パラメータと VISION 試験の有効性評価項目（rPFS，OS，ORR，及び PSA 奏効率）との関連を評価した。

Table 4-13 PSMA PET パラメータ

Parameter	Definition	Unit
PSMA 陽性病変の有無	腫瘍での PSMA 取込みの有無	NA

Parameter	Definition	Unit
SUVmean	平均 SUV	g/mL
SUVmax	最大 SUV	g/mL
PSMA 陽性腫瘍量	各部位での PSMA 陽性病変の容量	cc
腫瘍量	PSMA 陽性腫瘍量と SUVmean の積	g

SUV: standardized uptake value

評価項目

PSMA PET パラメータと有効性評価項目（rPFS，OS，ORR，及び PSA 奏効率）との関連

統計手法

＜解析対象集団＞

本書で提示する解析対象集団を以下に示す。

- Body-Full Analysis Set（Body-FAS）：VISION 試験にランダム化され，定量的解析用に高品質な画像が得られたすべての被験者集団
- Body-PFS Full Analysis Set（Body-PFS-FAS）：VISION 試験にランダム化され，rPFS の解析対象であり，定量的解析用に高品質な画像が得られたすべての被験者集団
- Body-Response Evaluable Analysis Set（Body-REAS）：Body-PFS-FAS のうち，ベースライン時に RECIST による評価可能病変（BICR 判定で 1 つ以上の標的病変又は非標的病変）を有する被験者集団
- Bone-Full Analysis Set（Bone-FAS）：VISION 試験にランダム化され，定量的解析用に高品質な画像が得られ，骨に PSMA 陽性病変が 1 つ以上あるすべての被験者集団
- Liver-Full Analysis Set（Liver-FAS）：VISION 試験にランダム化され，定量的解析用に高品質な画像が得られ，肝臓に PSMA 陽性病変が 1 つ以上あるすべての被験者集団
- Lymph Node-Full Analysis Set（Lymph Node-FAS）：VISION 試験にランダム化され，定量的解析用に高品質な画像が得られ，リンパ節に PSMA 陽性病変が 1 つ以上あるすべての被験者集団
- Soft Tissue-Full Analysis Set（Soft Tissue-FAS）：VISION 試験にランダム化され，定量的解析用に高品質な画像が得られ，軟部組織に PSMA 陽性病変が 1 つ以上あるすべての被験者集団

＜解析手法＞

rPFS との関連には VISION 試験で rPFS を評価した被験者を，OS との関連には ITT ベースでランダム化されたすべての被験者を対象とした。

rPFS 及び OS に関して単変量 Cox 比例ハザードモデルを構築し，共変量が連続量データの場合は四分位点別に，カテゴリーデータの場合は二値別に Kaplan-Meier 曲線を提示した。

rPFS について，単変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られる全身又は各部位の定量的 PSMA PET 共変量の rPFS に関する予測値を評価し，ハザード比（連

続変数の場合，単位増加に対するハザード比の増加）及び対応する 95% CI を推定した。各共変量の統計学的有意性を両側有意水準 0.05 で評価した。アウトカムと関連する共変量を Cox 比例ハザード多変量モデルに含め，rPFS の独立した予測変数である共変量を特定するために変数減少法を用いた（除外閾値は両側有意水準 0.05 に基づいた）。その後，単変量モデルから含まれなかった，又は変数減少法で除外されたすべての共変量について変数増加法を用い（追加閾値は両側有意水準 0.05 に基づいた），最終的なモデルを構築した。OS について同様に解析し，最終的なモデルを構築した。

定量的パラメータと ORR 及び PSA 奏効率との関連は，ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

試験成績

各解析対象集団の被験者数を以下に要約する。組み入れられた被験者は VISION 試験の組入れ基準に基づき PSMA 陽性病変を一つ以上有していたため，Body-FAS が最も多かった。また，肝転移の割合は低かったため，Liver-FAS が最も少なかった。

Table 4-14　　各解析対象集団の被験者数（All Subjects）

	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC (N = 551)	BSC/BSoC only (N = 280)	All Subjects (N = 831)
Body-Full Analysis Set (Body-FAS)	548 (99.5)	278 (99.3)	826 (99.4)
Body-PFS Full Analysis Set (Body-PFS-FAS)	382 (69.3)	194 (69.3)	576 (69.3)
Body-Response Evaluable Analysis Set (Body-REAS)	317 (57.5)	119 (42.5)	436 (52.5)
Bone-Full Analysis Set (Bone-FAS)	508 (92.2)	253 (90.4)	761 (91.6)
Liver-Full Analysis Set (Liver-FAS)	72 (13.1)	37 (13.2)	109 (13.1)
Lymph Node-Full Analysis Set (Lymph Node-FAS)	369 (67.0)	190 (67.9)	559 (67.3)
Soft Tissue-Full Analysis Set (Soft Tissue-FAS)	233 (42.3)	101 (36.1)	334 (40.2)

Source: Quantitative analysis-Post-text Table 1.1
n (%)

PSMA PET パラメータ（PSMA 陽性病変の有無，SUVmean，SUVmax，PSMA 陽性腫瘍量，及び腫瘍量）を，^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得た（Table 4-15）。腫瘍の部位ごとの PSMA 取込み陽性が認められた被験者の割合は，いずれの群でも，骨で最も高く（AAA617+BSC/BSoC 群 92.7%，BSC/BSoC 群 91.0%，両群 92.1%，以下同順），肝臓で最も低かった（13.1%，13.3%，及び 13.2%）。各部位での平均 SUVmean はいずれの群でも同様であり，骨で各群 7.3，リンパ節で 8.8～8.9 の範囲であった。また，平均 SUVmax は，肝臓で 19.6～23.0 の範囲，骨で 35.2～35.5 の範囲であった。平均 PSMA 陽性腫瘍量及び平均腫瘍量は，いずれの群でも軟部組織で最も低く，骨で最も高かった。

Table 4-15　PSMA PET パラメータの要約（Body-FAS）

	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC (N = 548)	BSC/BSoC only (N = 278)	All Subjects (N = 826)
Whole Body			
Presence of PSMA + tumors, (n (%))			
Yes	548 (100)	278 (100)	826 (100)
No	0	0	0
SUVmean (in g/mL)			
n	548	278	826
Mean (SD)	8.4 (4.16)	8.3 (3.57)	8.4 (3.97)
SUVmax (in g/mL)			
n	548	278	826
Mean (SD)	41.5 (32.01)	41.5 (29.55)	41.5 (31.18)
Volume of segmented PSMA + tumors (in cc)			
n	548	278	826
Mean (SD)	805.0 (950.47)	926.1 (1072.88)	845.8 (994.35)
Tumor Load (in g)			
n	548	278	826
Mean (SD)	6925.1 (8667.49)	7976.4 (9617.49)	7278.9 (9006.32)
Bone			
Presence of PSMA + tumors, (n (%))			
Yes	508 (92.7)	253 (91.0)	761 (92.1)
No	40 (7.3)	25 (9.0)	65 (7.9)
SUVmean (in g/mL)			
n	508	253	761
Mean (SD)	7.3 (3.79)	7.3 (3.04)	7.3 (3.56)
SUVmax (in g/mL)			
n	508	253	761
Mean (SD)	35.2 (29.72)	35.5 (26.52)	35.3 (28.68)
Volume of segmented PSMA + tumors (in cc)			
n	508	253	761
Mean (SD)	684.3 (900.99)	800.0 (1000.70)	722.8 (936.25)
Tumor Load (in g)			
n	508	253	761
Mean (SD)	5296.8 (7292.24)	6174.0 (8120.25)	5588.4 (7583.49)
Liver			
Presence of PSMA + tumors, (n (%))			
Yes	72 (13.1)	37 (13.3)	109 (13.2)
No	476 (86.9)	241 (86.7)	717 (86.8)
SUVmean (in g/mL)			
n	72	37	109
Mean (SD)	8.6 (4.13)	9.3 (2.67)	8.8 (3.70)
SUVmax (in g/mL)			
n	72	37	109
Mean (SD)	19.6 (14.52)	23.0 (15.96)	20.8 (15.04)
Volume of segmented PSMA + tumors (in cc)			

	Lu-PSMA-617 + BSC/BSoC (N = 548)	BSC/BSoC only (N = 278)	All Subjects (N = 826)
n	72	37	109
Mean (SD)	280.0 (619.40)	516.7 (915.78)	360.3 (737.87)
Tumor Load (in g)			
n	72	37	109
Mean (SD)	3021.2 (6870.89)	5646.0 (10027.17)	3912.2 (8130.77)
Lymph Node			
Presence of PSMA + tumors, (n (%))			
Yes	369 (67.3)	190 (68.3)	559 (67.7)
No	179 (32.7)	88 (31.7)	267 (32.3)
SUVmean (in g/mL)			
n	369	190	559
Mean (SD)	8.8 (5.45)	8.9 (4.54)	8.8 (5.15)
SUVmax (in g/mL)			
n	369	190	559
Mean (SD)	32.4 (29.88)	33.2 (29.66)	32.7 (29.78)
Volume of segmented PSMA + tumors (in cc)			
n	369	190	559
Mean (SD)	151.7 (287.99)	165.2 (305.66)	156.3 (293.91)
Tumor Load (in g)			
n	369	190	559
Mean (SD)	1856.2 (4440.14)	2139.3 (4458.56)	1952.4 (4444.44)
Soft Tissue			
Presence of PSMA + tumors, (n (%))			
Yes	233 (42.5)	101 (36.3)	334 (40.4)
No	315 (57.5)	177 (63.7)	492 (59.6)
SUVmean (in g/mL)			
n	233	101	334
Mean (SD)	8.9 (5.51)	8.0 (3.79)	8.6 (5.06)
SUVmax (in g/mL)			
n	233	101	334
Mean (SD)	22.7 (19.69)	21.1 (16.85)	22.2 (18.87)
Volume of segmented PSMA + tumors (in cc)			
n	233	101	334
Mean (SD)	74.7 (297.79)	44.8 (108.54)	65.7 (255.95)
Tumor Load (in g)			
n	233	101	334
Mean (SD)	865.8 (3900.78)	396.6 (870.37)	723.9 (3297.74)

Source: Quantitative analysis-Post-text Table 1.2

^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 画像から得られた PSMA PET パラメータと有効性評価項目との間に統計学的に有意な関連が認められた（Table 4-16，Table 4-17，Table 4-18，Table 4-19）。両群を合わせると，全身での SUVmean が 1 単位増加すると rPFS イベントリスクは 12%低下し，腫瘍量が 1000 単位増加すると rPFS イベントリスクは 2%上昇し，PSMA 陽性病変が骨，肝，又はリンパ節にな

いと rPFS イベントリスクはそれぞれ 49%，54%，24%低下した。また，全身での SUVmean が 1 単位増加すると OS イベントリスクは 10%低下し，腫瘍量が 1000 単位増加すると OS イベントリスクは 4%上昇し，PSMA 陽性病変が骨，肝，又はリンパ節にないと OS イベントリスクはそれぞれ 68%，40%，24%低下した。

また，全身での SUVmean の四分位別に rPFS を解析したところ，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。SUVmean が最高四分位値のサブグループでの rPFS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 14.1 ヵ月，BSC/BSoC 群で 3.9 ヵ月であり，最低四分位値のサブグループでの rPFS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 5.8 ヵ月，BSC/BSoC 群で 3.9 ヵ月であった（Quantitative analysis-Post-text Figure 2-1-1-b）。同様に，SUVmean の四分位別に OS を解析したところ，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。SUVmean が最高四分位値のサブグループでの OS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 21.4 ヵ月，BSC/BSoC 群で 15.0 ヵ月であり，最低四分位値のサブグループでの OS 中央値は，AAA617+BSC/BSoC 群で 14.5 ヵ月，BSC/BSoC 群で 11.3 ヵ月であった（Quantitative analysis-Post-text Figure 5-1-1-b）。

Table 4-16　最終的な多変量モデルでの PSMA PET パラメータと rPFS との関連（Body-PFS-FAS）

Predictor variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC and BSC/BSoC only			
Treatment	0.43	[0.33, 0.55]	<.001[a]
Whole body			
SUVmean	0.88	[0.85, 0.91]	<.001[a]
Tumor load	1.02	[1.01, 1.04]	<.001[a]
Bone			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.51	[0.32, 0.80]	0.004[a]
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.46	[0.35, 0.62]	<.001[a]
Lymph Node			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.76	[0.59, 0.97]	0.027[a]
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			
Whole body			
SUVmean	0.86	[0.82, 0.90]	<.001[a]
Tumor load	1.02	[1.01, 1.04]	0.001[a]
Bone			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.45	[0.26, 0.78]	0.004[a]
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.48	[0.34, 0.67]	<.001[a]

Predictor variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
BSC/BSoC only			
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.35	[0.21, 0.59]	<.001[a]

Source: Quantitative analysis-Post-text Table 3.1

a Indicates statistical significance (2-sided) at the 0.05 level.

b reference is 'Yes'

Table 4-17 最終的な多変量モデルでの PSMA PET パラメータと OS との関連（Body-FAS）

Predictor variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC and BSC/BSoC only			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Treatment	0.62	[0.52, 0.74]	<.001[a]
Whole body			
SUVmean	0.90	[0.87, 0.92]	<.001[a]
Tumor load	1.04	[1.03, 1.05]	<.001[a]
Bone			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.32	[0.21, 0.50]	<.001[a]
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.60	[0.47, 0.76]	<.001[a]
Lymph Node			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.76	[0.63, 0.93]	0.007[a]
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Whole body			
SUVmean	0.88	[0.84, 0.91]	<.001[a]
Tumor load	1.04	[1.03, 1.05]	<.001[a]
Bone			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.38	[0.22, 0.67]	<.001[a]
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.49	[0.37, 0.66]	<.001[a]
Lymph Node			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.74	[0.58, 0.94]	0.014[a]
BSC/BSoC only			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Whole body			
SUVmax	0.99	[0.99, 1.00]	0.024[a]
Volume of segmented PSMA positive tumors	1.44	[1.29, 1.61]	<.001[a]

Predictor variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
Bone			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.24	[0.12, 0.50]	<.001[a]

Source: Quantitative analysis-Post-text Table 6.1

a Indicates statistical significance (2-sided) at the 0.05 level.

b reference is 'Yes'

Table 4-18 最終的な多変量モデルでの PSMA PET パラメータと ORR との関連（Body-REAS）

Predictor variables	Odds ratio	95% CI	p-value
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC and BSC/BSoC only			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Treatment	43.92	[9.80, 196.87]	<.001[a]
Whole body			
SUVmean	1.39	[1.22, 1.58]	<.001[a]
SUVmax	0.98	[0.96, 0.99]	0.006[a]
Lymph Node			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.10	[0.04, 0.25]	<.001[a]
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Whole body			
SUVmean	1.43	[1.24, 1.65]	<.001[a]
SUVmax	0.98	[0.96, 0.99]	0.009[a]
Bone			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	3.06	[1.12, 8.38]	0.030[a]
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	2.55	[1.02, 6.34]	0.045[a]
Lymph Node			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.10	[0.04, 0.25]	<.001[a]
BSC/BSoC only			
No variable with p<0.05 in the univariate analysis			

Source: Quantitative analysis-Post-text Table 9.1

a Indicates statistical significance (2-sided) at the 0.05 level.
b reference is 'Yes'

Table 4-19 最終的な多変量モデルでの PSMA PET パラメータと PSA 奏効率との関連（Body-PFS-FAS）

Predictor variables	Odds ratio	95% CI	p-value
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC and BSC/BSoC only			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Treatment	14.24	[7.55, 26.85]	<.001[a]
Whole body			
SUVmean	1.23	[1.16, 1.31]	<.001[a]
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	2.05	[1.09, 3.86]	0.025[a]
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Whole body			
SUVmean	1.34	[1.23, 1.45]	<.001[a]
Liver			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	2.42	[1.21, 4.86]	0.013[a]
BSC/BSoC only			
Final multivariate model from the backward/forward selection			
Lymph Node			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	5.88	[1.75, 19.78]	0.004[a]
Soft Tissue			
Presence of PSMA positive tumors			
Yes vs. No[b]	0.20	[0.06, 0.70]	0.012[a]

Source: Quantitative analysis-Post-text Table 11.1

a Indicates statistical significance (2-sided) at the 0.05 level.
b reference is ‘Yes’

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

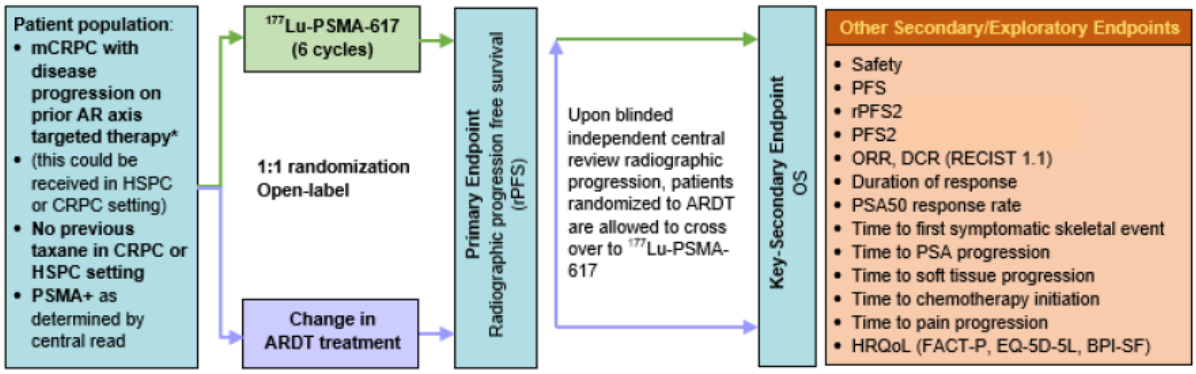
ポリメラーゼ（PARP）阻害薬，又は半身放射線療法は不可とした。また，AAA617 群で ARSI の併用は不可とした。

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：割り付けられた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。

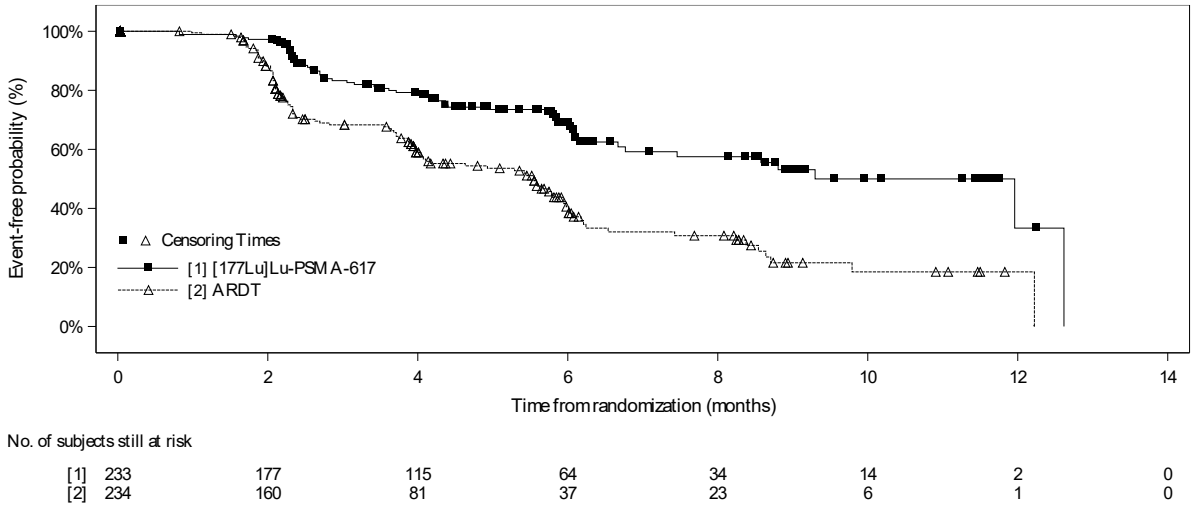
rPFS イベント数は AAA617 群で 60 件（25.8%，60 件 / 233 名），ARSI 群で 106 件（45.3%，106 件 / 234 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した rPFS の中央値（95% CI）は，AAA617 群で 9.30

（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）

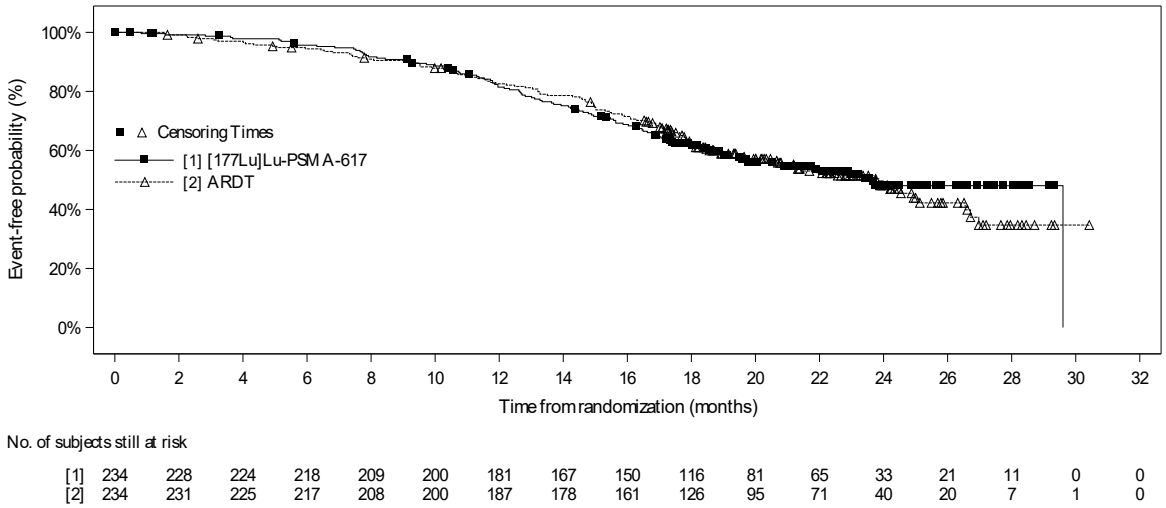
3 回目の OS 中間解析として，FAS（AAA617 群 234 名，ARSI 群 234 名）を対象に，Intent-to-treat（ITT）の原則に従ったクロスオーバーを考慮しない OS 解析を実施した。

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

PT	All Subjects N = 547 All Grades n (%)	All Subjects N = 547 Grade ≥ 3 n (%)
無力症	3 (0.5)	1 (0.2)
便秘	3 (0.5)	0
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，すべての事象が 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 Garde 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

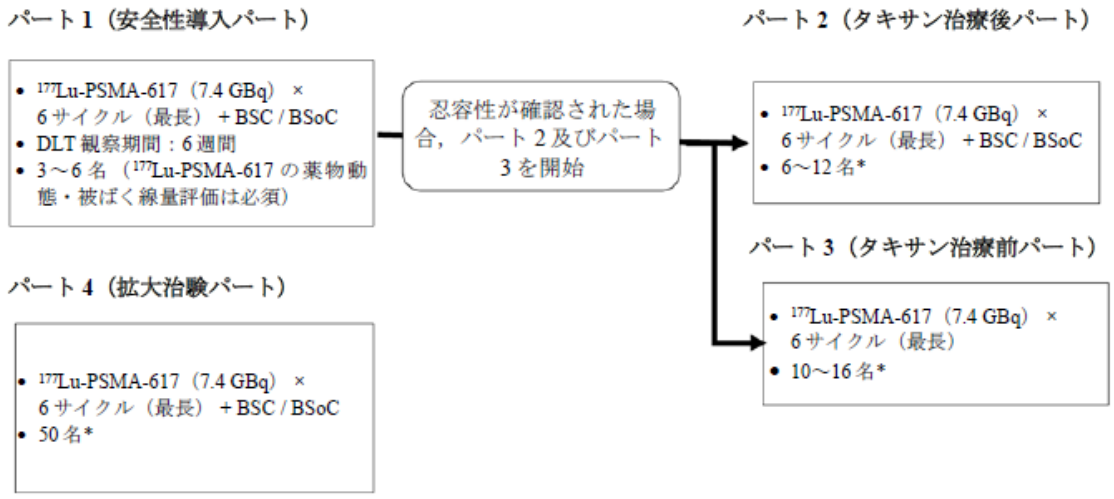
既治療の被験者では，BSC/BSoC を併用投与した。BSC/BSoC は，AAA617 の投与開始前に治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が選択し，医師の指示に従って投与し，AAA617 の最終サイクルの終了後も投与中止基準に該当するまで継続した。BSC/BSoC は通常の診療で利用可能な治療法であり，試験期間を通して変更可能であった。BSC/BSoC として，エンザルタミド，アビラテロン等の ARSI の使用は可としたが，他の治験薬，細胞傷害性化学療法，免疫療法，他のラジオアイソトープ（ラジウム 223 等）の全身投与，半身放射線療法，ポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）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。

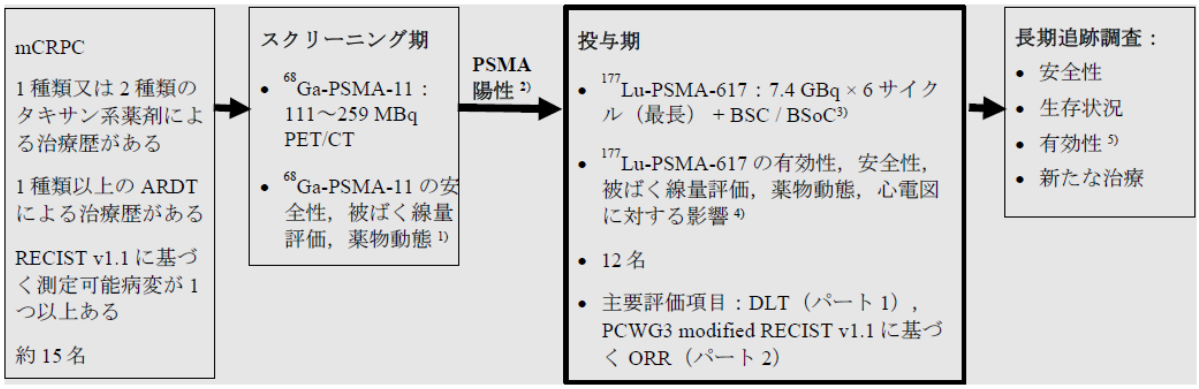
Figure 4-1　　試験デザイン（A11201 試験）



* 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

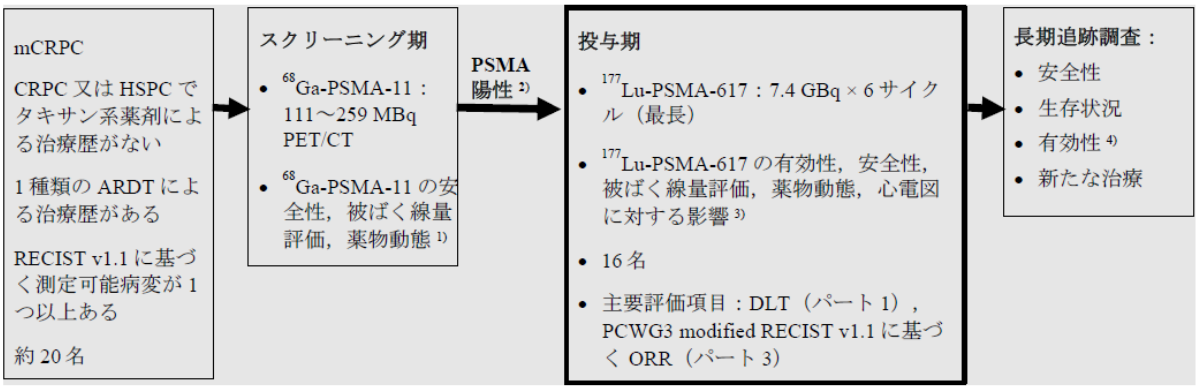
Figure 4-2　タキサン既治療集団（パート 1 及びパート 2）での試験デザイン（A11201 試験）



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		[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18		[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30	
	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	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		[177Lu]Lu-PSMA-617 pre-taxane part N = 18		[177Lu]Lu-PSMA-617 All N = 30	
	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

PT	[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	
	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）。