

審議結果報告書

令和 7 年 8 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ガリアファーム⁶⁸Ge/⁶⁸Gaジェネレータ
[一 般 名] ガリウム (⁶⁸Ga) ジェネレータ
[申 請 者 名] Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
[申請年月日] 令和 6 年12月12日

[審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

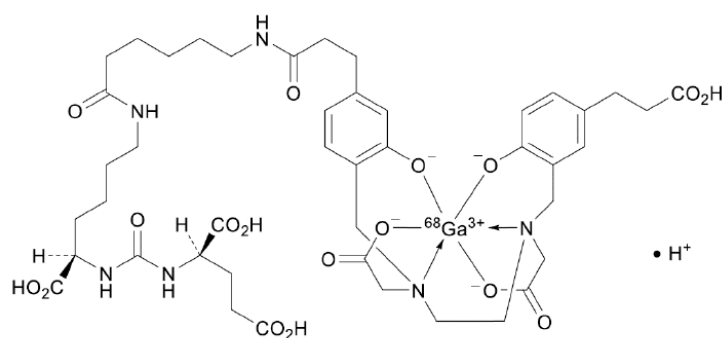
令和7年8月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ロカメッツキット
②ガリアファーム $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータ
- [一 般 名] ①なし¹⁾
②ガリウム (^{68}Ga) ジェネレータ
- [申 請 者] ①ノバルティスファーマ株式会社
②Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
選任外国製造医薬品等製造販売業者 ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①②令和6年12月12日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にゴゼトチド 25 μg を含有する凍結乾燥製剤
②ジェネレータユニット 1 個中に塩化ゲルマニウム (^{68}Ge) 1.85 GBq (検定日時において) を含有するジェネレータ剤
- [申 請 区 分] ①②医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]²⁾



分子式: $\text{C}_{44}\text{H}_{59}^{68}\text{Ga}\text{N}_6\text{O}_{17}$

分子量: 1011.90

化学名:

¹⁾ ガリウム (^{68}Ga) 標識後の一般名はガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドである。

²⁾ ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドの化学構造。

(日 本 名) 2-[[5-[3-[[6-[[[(5S)-5-カルボキシ-5-[[[(1S)-1,3-ジカルボキシプロピル]カルバモイルアミノ]ペンチル]アミノ]-6-オキソヘキシル]アミノ]-3-オキソプロピル]-2-オキシドフェニル]メチル-[2-[[5-(2-カルボキシエチル)-2-オキシドフェニル]メチル-(カルボキシラトメチル)アミノ]エチル]アミノ]アセタート;ガリウム-68(3+);ヒドロン

(英 名) 2-[[5-[3-[[6-[[[(5S)-5-carboxy-5-[[[(1S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoylamino]pentyl]amino]-6-oxohexyl]amino]-3-oxopropyl]-2-oxidophenyl]methyl-[2-[[5-(2-carboxyethyl)-2-oxidophenyl]methyl-(carboxylatomethyl)amino]ethyl]amino]acetate;gallium-68(3+);hydron

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、ロカメッツキット及びガリアファーム $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータにより調製されたガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドについて、PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。ロカメッツキット及びガリアファーム $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータは生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しない。ロカメッツキットの原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、ガリアファーム $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの原体及び製剤は劇薬に該当する。

[効能又は効果]

①PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定の補助

②陽電子放出断層撮影 (PET) イメージングのために承認された被標識用製剤のガリウム (^{68}Ga) 標識

[用法及び用量]

①通常、成人にはガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドとして 111～259 MBq を静脈内投与し、投与 50～100 分後に陽電子放出断層撮影 (PET) 法により撮像を開始する。

②適量の溶出用 0.1 mol/L 塩酸溶液により塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液の必要量を溶出し、担体分子の *in vitro* 標識に用いる。

[承 認 条 件]

①②医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ロカメツツキット
②ガリアファーム $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータ
- [一 般 名] ①なし¹⁾
②ガリウム (^{68}Ga) ジェネレータ
- [申 請 者] ①ノバルティスファーマ株式会社
②Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
選任外国製造医薬品等製造販売業者 ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①②令和 6 年 12 月 12 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にゴゼトチド 25 μg を含有する凍結乾燥製剤
②ジェネレータユニット 1 個中に塩化ゲルマニウム (^{68}Ge) 1.85 GBq (検定日時において) を含有するジェネレータ剤

[申請時の効能・効果]

- ①ガリウム (^{68}Ga) を用いた標識後に、前立腺癌を有する成人の前立腺特異的膜抗原 (PSMA) 陽性病変の陽電子放出断層撮影 (PET) による PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択
- ②陽電子放出断層撮影 (PET) イメージングのために承認された被標識用製剤のガリウム (^{68}Ga) 標識

[申請時の用法・用量]

- ①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。
- ②標識に必要な塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液の量及びその後投与する ^{68}Ga 標識医薬品の量は、標識する医薬品とその使用目的によって異なる。標識する個別の医薬品の電子添文を参照すること。

[目 次]

- | | |
|--------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 7 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 8 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 10 |

¹⁾ ガリウム (^{68}Ga) 標識後の一般名はガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドである。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	33
9 審査報告（1）作成時における総合評価.....	33

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、ドイツがん研究センター及びハイデルベルク大学病院により創製された PSMA リガンド (PSMA-11) を、ガリウムの放射性同位体 (^{68}Ga) で標識した放射性医薬品である。PSMA との結合を介して前立腺癌細胞に取り込まれた本薬より放出される γ 線を PET で検出することで、前立腺癌における PSMA 陽性病変の検出が可能と考えられている。

ロカメッツは、本薬を用時調製するための PET 用放射性医薬品調製用キットであり、ガリアファームは、当該キットの放射性標識に用いる塩化ガリウム (^{68}Ga) を溶出するジェネレータ剤である。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Endocyte 社により、ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (VISION 試験) が実施され、その後、ロカメッツの申請者により ARSI による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PSMAfore 試験) が実施された。

ロカメッツについて、欧米では VISION 試験を主要な試験成績として、前立腺癌患者における PSMA 陽性病変の検出に係る PET 用放射性医薬品調製用キットとして、米国で 2022 年 3 月、欧州で 2022 年 12 月に承認された。

ガリアファームについて、PET 用放射性医薬品調製用キットの放射性標識に係る効能・効果で、イタリアで 2014 年 9 月、英国で 2017 年 8 月、欧州で 2024 年 8 月に承認された。

なお、2025 年 6 月時点において、ロカメッツは米国及び欧州を含む 7 の国又は地域、ガリアファームは欧州を含む 8 の国又は地域で承認され、米国においては原薬として DMF に登録されている。

本邦においては、ロカメッツの申請者により ARSI による治療歴、又は ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験) への患者の組入れが 2022 年 1 月から開始された。

今般、VISION 試験、A11201 試験及び PSMAfore 試験を主要な臨床試験成績として、ロカメッツ及びガリアファームの承認申請が行われた。なお、ガリアファームの申請者である Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH は製造販売業許可を取得していないため、ロカメッツの申請者であるノバルティスファーマ株式会社が選任製造販売業者として選任された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 ロカメッツ

2.1.1 原薬

原薬のゴゼトチドは、[REDACTED] により [REDACTED] として [REDACTED] されている。

2.1.1.1 特性

原薬は白色～微灰白色又は薄いピンク色の固体であり、性状、溶解度、比旋光度及びモル吸光係数について検討されている。

原薬の化学構造は、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) 及び MS により確認されている。

2.1.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（MS、IR）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX純度（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX（GC）、残留溶媒（GC）〕、水分（GC）、エンドトキシン（比色法）、微生物限度、XXXXXXXXXX（HPLC）及び定量法〔XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）〕が設定されている。

2.1.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産：3 ロット	XXXX ± XX °C	XXXX	XXXX XXXXXXXXXX + XXXX XXXXXXXXXX	XX カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、XXXX XXXXXXXXXXに充填して XXXX XX の XXXXXXXXXX XX で施栓し、XXXX ～ XXXX °C で遮光保存するとき、XX カ月と設定された。なお、安定性試験は XX カ月まで継続予定である。

2.1.2 製剤

2.1.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬を 25 µg 含有する凍結乾燥製剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム及びゲンチジン酸が添加剤として含まれる。

2.1.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXX、無菌ろ過、充填・半打栓、凍結乾燥、巻締め及び包装・表示工程により製造される。なお、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXX工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、エンドトキシン（ゲル化法）、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産：3 ロット	25±2℃	60±5%RH	ガラスバイアル＋クロロブチルゴム栓＋ポリプロピレン製フリップ	2 ロット：18 カ月 1 ロット：12 カ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH	オフ付きアルミニウムキャップ	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充填し、クロロブチルゴム栓及びポリプロピレン製フリップオフ付きアルミニウムキャップで施栓し、室温保存するとき 12 カ月と設定された。なお、安定性試験は 12 カ月まで継続予定である。

2.1.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、ロカメツツの原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.2 ガリアファーム

ガリアファームはジェネレータ剤であり、親核種である ^{68}Ge （半減期 270.95 日）が塩化ゲルマニウム (^{68}Ge) の形で二酸化チタンカラムに保持されている。子孫核種である ^{68}Ga （半減期 67.71 分）は、使用時に溶出用 0.1 mol/L 塩酸溶液を用いてカラムから塩化ガリウム (^{68}Ga) として溶出される。したがって、ガリアファームの有効成分は塩化ガリウム (^{68}Ga) である。

2.2.1 原薬

ガリアファームの有効成分である塩化ガリウム (^{68}Ga) は用時溶出されることから、 ^{68}Ga として管理することは ^{68}Ga である。そのため、ガリアファーム中に保持させる塩化ゲルマニウム (^{68}Ge) を ^{68}Ge として管理する旨が説明されており、その概略は以下のとおりである。なお、 ^{68}Ge 塩化ゲルマニウム (^{68}Ge) は、 ^{68}Ge の観点から ^{68}Ge 製剤の製造に使用されることから、安定性試験は実施されていない。

- $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ の壊変系列、物理的半減期及び壊変形式について検討されている。
- 管理項目として、性状（外観）、確認試験（ガンマ線測定法）、放射能（ガンマ線測定法）、比放射能、純度試験 [^{68}Ge 、 ^{68}Ga 、 ^{68}Zn 及び ^{68}Ga （ ^{68}Ge 、 ^{68}Ga 又は ^{68}Zn ）]、異核種（ガンマ線測定法）、 ^{68}Ge 及び ^{68}Ga が設定されている。

2.2.2 製剤

2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日において放射エネルギー 1.85 GBq を含有するジェネレータ剤であり、塩化ゲルマニウム (^{68}Ge) を保持させた二酸化チタンカラムを鉛製の遮へい容器に組み込んだジェネレータユニット、溶出用 0.1 mol/L 塩酸溶液（250 mL）及び溶出用構成成分から構成される。

2.2.2.2 製造方法

製剤は、 ^{68}Ge 、塩化ゲルマニウム (^{68}Ge) の負荷、 ^{68}Ge 、 ^{68}Ga 、 ^{68}Zn 及び試験・表示・保管からなる工程により製造され、 ^{68}Ge

、 、 及び の工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.2.3 製剤の管理

製剤の管理は、 に された に対して実施され、規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔ガンマ線スペクトル（ガンマ線測定法）、半減期（ガンマ線測定法）〕、pH、純度試験〔鉄及び亜鉛（原子吸光光度法又は ICP-MS）、放射化学的異物（薄層クロマトグラフィー）、ゲルマニウム（⁶⁸Ge）及びガンマ線放出異核種（ガンマ線測定法）〕、エンドトキシン、不溶性異物、無菌及び定量法〔放射能（ガンマ線測定法）〕が設定されている。

2.2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、長期保存試験及び中間的試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、含量の低下が認められた。なお、製剤の光安定性については検討されていない。

表 3 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット*1	温度	湿度*2	保存期間
長期保存試験	実生産：2 ロット	成り行き（25℃）	成り行き	1 ロット：18 カ月 1 ロット：9 カ月
中間的試験	実生産：1 ロット	30±2℃		6 カ月
加速試験	実生産：2 ロット	40±2℃		6 カ月

*1：表に記載のロットの他、 で されていない の製剤（ GBq： ロット GBq： ロット、 GBq： ロット）において 18 カ月の長期保存試験が、 GBq の製剤 ロットにおいて 6 カ月の加速試験が実施されており、結果は表に記載のロットと同様であった。また、 GBq の製剤 ロットにおいて 9 カ月の中間的試験が実施されており、含量の低下が認められた。

*2：製剤の容器及び施栓系は密封容器であるとされ、湿度による影響を受けないと考えられたことから、湿度は管理されなかった。

申請者は、加速試験、 GBq の製剤の中間的試験、及び の の に含量（溶出効率）の低下が認められたことについて、長期保存試験の保存条件（25℃）に一定期間戻すことにより回復したことから、一過性の事象であり、15～25℃で使用する旨、及び 15～25℃の範囲を超えて保管した場合は使用前に一定時間 15～25℃に保管する旨を注意喚起することが適切である旨を説明している。

以上より、製剤の有効期間は、室温で保存するとき、検定日より 18 カ月と設定された。なお、検定日は、製造日の 5 週間後である。

2.2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、ガリアファームの塩化ゲルマニウム（⁶⁸Ge）及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2) °℃と °℃の で ～ に を する の試験。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 PSMA に対する結合活性 (Bioconjug Chem 2012; 23: 688-97)

PSMA を発現するヒト前立腺癌由来の LNCaP 細胞に非放射性 Ga で標識した PSMA-11 存在下で ^{67}Ga -PSMA-11 を添加したときの K_i 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 12.0 ± 2.8 nmol/L であった。

3.1.1.2 細胞内への取込み (EJNMMI Res 2017; 7: 9)

PSMA を発現するヒト前立腺癌由来の PC-3 PIP 細胞又は PSMA を発現しないヒト前立腺癌由来の PC-3flu 細胞に本薬 0.3 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、細胞内への本薬の取込みを評価した結果、PC-3PIP 細胞及び PC-3flu 細胞への本薬の取込み割合 (添加時の放射能量に対する添加 4 時間後の放射能量の割合) はそれぞれ約 70%及び 0.5%未満であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 マウス前立腺癌モデルにおける腫瘍集積性 (EJNMMI Res 2017; 7: 9)

右肩及び左肩にそれぞれ PC-3 PIP 細胞又は PC-3flu 細胞を異種移植した雌性担癌マウス (3 例/群) に、移植 2 週間後に本薬 5 MBq が静脈内投与され、本薬の腫瘍集積性が評価された。その結果、PSMA 陽性腫瘍に顕著な本薬の集積が認められた一方、PSMA 陰性腫瘍では集積は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、チャネル、トランスポーター等に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1 (参考資料))

^{87}Sr のターゲット分子 (受容体、チャネル、トランスポーター等) に対する放射性標識リガンド等を用いて、それぞれの結合に対する PSMA-11 の結合活性又は阻害作用が検討された。その結果、PSMA-11 10 $\mu\text{mol/L}$ において 50%以上の阻害作用が認められたターゲット分子はなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 ^{*1}	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (Sprague Dawley) (雄 1 群 5 例)	Irwin 法	0 ^{*2} 、0.08、0.25、 0.75 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-2
心血管系	hERG 遺伝子導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0 ^{*3} 、1.0、10、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	100 µmol/L で hERG 電流を 17± 5%阻害	4.2.1.3-1
	ミニブタ (Göttingen) (雄 4 例)	収縮期血圧、拡張期 血圧、平均動脈血圧、 心拍数、心電図 (テレ メトリー法)	0 ^{*2} 、0.03、0.09、 0.29 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-4
呼吸系	ラット (Sprague Dawley) (雄 1 群 8 例)	吸気及び呼気時間、 最大及び最小換気 量、分時換気量、1 回 換気量、呼吸数 (プレ チスモグラフ法)	0 ^{*2} 、0.08、0.25、 0.75 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3

*1: PSMA-11 を用いた。

*2: 塩化ナトリウム 40 mg/mL を含む酢酸ナトリウム緩衝液

*3: Tyrode's solution

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の腫瘍集積性について

申請者は、本薬の作用機序及び PSMA 陽性の前立腺癌細胞への集積性について、以下のように説明した。本薬は、前立腺癌で高発現する膜貫通タンパク質である PSMA (Clin Cancer Res 1997; 3: 81-5) を標的とするグルタミン酸-尿素-リジン構造、キレート部位である HBED-CC 及びリンカーの 3 部位から構成された化合物 (PSMA-11) とガリウムの放射性同位体である ⁶⁸Ga の錯体である。PSMA との結合を介して前立腺癌細胞内に取り込まれた本薬より放出される γ線を PET で検出することで、前立腺癌における PSMA 陽性病変を検出することが可能となると考えられる。

効力を裏付ける試験において、本薬が PSMA 陽性の前立腺癌細胞に取り込まれ、集積することが示されていることから、本薬を用いた PET 検査により mCRPC 患者において、PSMA 陽性病変の有無を検出可能であると考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

組織中放射能はガンマカウンターにより測定された。血漿中の PSMA-11 濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 33 ng/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 ラット (CTD 4.2.3.1-1 (評価資料))

雌雄ラットに PSMA-11 を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 雌雄ラットに PSMA-11 を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	V _z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	t _{1/2} (h)
0.67	雄	9	0.083	2396.3	1260.7	284.46	515.32	0.4
	雌	9	0.083	3123.7	1056.98	506.99	591.43	0.6
1.33	雄	9	0.083	5262.7	2042.06	370.06	635.74	0.4
	雌	9	0.083	5697	2040.58	310.68	642.03	0.3

* : PK パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値 (3 例/時点) に基づき算出された。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (EJNMMI Res 2017; 7: 9)

右肩及び左肩にそれぞれ PC-3 PIP 細胞 (PSMA 陽性腫瘍) 及び PC-3 flu 細胞 (PSMA 陰性腫瘍) を皮下移植した雌性担癌マウスに本薬 5 MBq を単回静脈内投与し、投与 15、30 及び 120 分後における組織中放射能濃度が検討された (3 例/時点)。投与した放射能は血液中から速やかに消失し、各時点の血液中放射能濃度 (投与放射能に対する単位組織重量あたりの放射能の割合) はそれぞれ 5.05、2.55 及び 0.08%ID/g であった。PSMA 陽性腫瘍における各時点の放射能濃度はそれぞれ 31.5、49.3 及び 40.0%ID/g であり、投与 120 分後の放射能濃度は、血液と比較して約 500 倍、PSMA 陰性腫瘍と比較して約 300 倍高かった。また、PSMA 発現組織である腎臓 (58.8%ID/g、投与 120 分後) を除き、その他の組織への放射能の集積は低く、消失は速やかであった (いずれも 3.00%ID/g 未満、投与 120 分後)。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1 (評価資料))

ラット及びミニブタの血漿に PSMA-11 (1 及び 5 µg/mL) を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 36.3~44.3%及び 38.0~41.0%であった。

4.2.3 血液／血漿分布 (CTD 4.2.2.3-2 (参考資料))

マウス、ラット、ミニブタ及びイヌの血液に PSMA-11 (5 µg/mL) を添加したとき、血液／血漿濃度比はそれぞれ 0.54、0.43、0.71 及び 0.46 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* (CTD 4.2.2.4-2 (参考資料) 、CTD 4.2.2.4-3 (参考資料) 、CTD 4.2.2.4-4 (参考資料))

マウス、ラット及びミニブタの血漿に PSMA-11 (93 µg/mL (マウス)、74 µg/mL (ラット及びミニブタ)) を添加したとき、代謝物は認められなかった。

ラット及びミニブタ由来の肝又は腎 S9 画分に PSMA-11 (1 µmol/L) を添加したとき、酵素特異的な PSMA-11 の消失は認められなかった。

4.4 排泄

申請者は、マウス組織分布試験の結果から、本薬の主要排泄経路は腎排泄であると説明した (4.2.1 項参照)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、拡張型単回投与毒性試験の成績が提出された。なお、本薬の毒性は、PSMA-11 を用いて評価された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験が実施された（表 6）。当該試験に基づき本薬の急性毒性が評価され、死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 1.33 mg/kg 超と判断された。また、投与部位における局所刺激性を示唆する所見を含め、被験薬投与に伴う毒性所見は認められなかった。

表 6 拡張型単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量*1 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0*2、0.67、1.33	なし	> 1.33	1.33	4.2.3.1-1

*1：PSMA-11 を用いた。

*2：塩化ナトリウム 40 mg/mL を含む酢酸ナトリウム緩衝液

5.2 遺伝毒性試験

放射線は変異原性を有すると考えられることから、放射性化合物である本薬の遺伝毒性試験は実施されていないが、(Q)SAR 法（Derek Nexus 及び Sarah Nexus）を用いた解析結果が提出され、PSMA-11 について変異原性のアラートは認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 ラット拡張型単回投与毒性試験のみで本薬の一般毒性を評価することについて

申請者は、以下の点を踏まえると、ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験のみで本薬の一般毒性を評価することは可能と判断したと説明した。

- 本薬の臨床最大用量（25 µg）と、ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験の無毒性量（1.33 mg/kg）とで約 530 倍（ヒト体重を 60 kg と想定した体表面積換算値に基づき算出）の安全域が確保されていること。
- 国内外の臨床試験及び海外の臨床使用実績（推定 36000 人以上）において、本薬の投与に特段の安全性上の問題は認められていないこと（7.R.3 項参照）。

機構は、以下のように考える。申請者の説明内容に加え、本薬の臨床使用は単回投与が想定されることを踏まえると、提出された資料から本薬の一般毒性の評価は可能であり、また本薬の臨床使用時に留意すべき毒性は認められていないと判断した。

5.R.2 ジェネレータ由来の不純物の安全性評価について

申請者は、患者に投与される薬液にガリアファーム由来の不純物（遊離 ⁶⁸Ga、⁶⁸Ge、⁶⁸Zn 等）が含まれた場合の安全性について、以下の理由から特段の懸念はないと説明した。

- 溶出液 5 mL 中の遊離 ^{68}Ga の推定最大量 1.2 ng^3 (60 kg のヒトに投与した場合 20 pg/kg) は、乳酸ガリウム (非放射性 Ga) のラット及びウサギ単回静脈内投与毒性試験における LD_{50} (ラット: 46 mg/kg 、ウサギ: 43 mg/kg) (J Pharmacol Exp Ther 1949; 95: 487-93) と比較して極めて微量であること。
- 溶出液 5 mL 中の ^{68}Ge の推定最大量 0.07 ng^4 は、食品からのゲルマニウムの一日常摂取量 $367\sim 3700 \text{ }\mu\text{g}$ (Mutat Res 1997; 387: 141-6) と比較して極めて微量であること。
- 溶出液 5 mL 中の $^{68}\text{Zn}^5$ の推定最大量 1.2 ng は、本邦における亜鉛の耐用上限摂取量 ($35\sim 45 \text{ mg/日}$) (日本人の食事摂取基準 (2025 年版)) と比較して極めて微量であること。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤試験

血液中及び尿中放射能の定量は、ガンマカウンターにより行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1 (評価資料))

ヒトの血漿に PSMA-11 (1 及び $5 \text{ }\mu\text{g/mL}$) を添加したとき、タンパク結合率は $33.2\sim 33.0\%$ であった。

6.2.1.2 血液／血漿分布 (CTD 4.2.2.3-2 (参考資料))

ヒトの血液に PSMA-11 ($5 \text{ }\mu\text{g/mL}$) を添加したとき、血液／血漿濃度比は 0.71 であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-2 (参考資料)、CTD 4.2.2.4-3 (参考資料)、CTD 4.2.2.4-4 (参考資料))

ヒトの血漿に PSMA-11 ($93 \text{ }\mu\text{g/mL}$) を添加したとき、代謝物は認められなかった。

ヒト由来の肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分に PSMA-11 ($1 \text{ }\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、酵素特異的な PSMA-11 の消失は認められなかった。

6.2.1.4 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-2 (参考資料))

ヒト肝ミクロソーム及び CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する典型基質薬を用いた検討の結果、PSMA-11 ($0\sim 10 \text{ }\mu\text{g/mL}$) はいずれの CYP 分子種に対しても可逆的及び時間依存的阻害作用を示さなかった。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-1 (参考資料))

ヒト肝細胞及び CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する典型基質薬を用いた検討の結果、PSMA-11 ($0\sim$

³⁾ $[\{(\text{放射能} \times \text{放射性核種のモル質量}) / (\text{アボガドロ定数} \times \text{自然対数 } 2)\} \times \text{半減期}]$ の算出式に、最大放射能 1850 MBq を代入することにより算出された。

⁴⁾ ^{68}Ge 及びガンマ線放出異核種の規格 (0.001% 以下) に基づき、脚注 3 の算出式に最大放射能 1850 MBq を代入した結果に 0.001% を乗算して算出された。

⁵⁾ ^{68}Ga 1.2 ng の壊変により ^{68}Zn 1.2 ng が生成する。

125 µg/mL) はいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.2-3 (参考資料))

P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、並びに OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討の結果、PSMA-11 (P-gp 及び BCRP : 0.5、1 及び 5 µmol/L、その他 : 0.5 及び 5 µmol/L) はいずれのトランスポーターに対しても基質性を示さなかった。

P-gp、BCRP 及び BSEP を発現させた HEK293 細胞から調製した膜小胞、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞、並びに各種トランスポーターに対する典型基質薬を用いた検討の結果、PSMA-11 (0.007~5 µmol/L) はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : A11201 試験<2022 年 1 月~実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 12 月 8 日] >)

PSMA 陽性の日本人 mCRPC 患者 3 例を対象に本薬 111~259 MBq を単回静脈内投与したときの、血液中放射能濃度、各組織における吸収線量等が検討された。

血液中放射能濃度に基づき算出された本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 本薬の PK パラメータ

C _{max} (%IA/L)	AUC _{last} (%IA・h/L)	AUC _{0-inf} (%IA・h/L)	t _{1/2} (h) *	V _Z (L)	CL (L/h)
6.45 (18.5)	8.93 (29.6)	18.1 (52.9)	3.93 (38.1)	31.3 (17.9)	5.52 (52.9)

幾何平均値 (幾何 CV%)、3 例、* : 消失相における t_{1/2}

各組織における推定吸収線量 (平均値±標準偏差) は、腎臓、肝臓、涙腺及び唾液腺の順で高く、それぞれ 0.23±0.14、0.17±0.19、0.13±0.11 及び 0.12±0.068 mGy/MBq であり、実効線量は 0.03±0.007 mSv/MBq であった。日本人の各組織における吸収線量及び実効線量について、公表文献で報告されている外国人データとの間に明らかな差は認められなかった (Radiat Prot Dosimetry 2018; 182: 518-24、EJNMMI Phys 2019; 6: 2)。

6.2.2.2 公表文献に基づく検討

前立腺癌の再発が疑われる外国人被験者 9 例を対象として、本薬 (平均投与量 : 112.5 MBq) を単回静脈内投与したときの放射能の全身分布が評価された (Nucl Med Biol 2017; 46: 32-5)。投与 15 及び 90 分後における組織別の放射能取込み量 (投与放射能に対する割合) は、腎臓でそれぞれ 11.23 及び 14.21%、肝臓でそれぞれ 9.24 及び 5.98%、膀胱壁でそれぞれ 0.85 及び 2.97%であった。腎臓への高い放射能集積が認められたことから、本薬の主要排泄経路は腎排泄であると考えられた。投与後 2 時間までの放射能の累積尿中排泄率は投与量の 14%であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、ヒトにおける本薬の PK は適切に評価されていると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 8 に示す試験が提出された。

表 8 主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	A11201	II	1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者、又は 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者	35	本薬 111～259 MBq (3～7 mCi) を単回静脈内投与	被曝線量 PK 有効性 安全性
	海外	VISION	III	1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者	1003	本薬 111～185 MBq (3～5 mCi) を単回静脈内投与	有効性 安全性
		PSMAfore	III	1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない PSMA 陽性の mCRPC 患者	547	本薬 111～185 MBq (3～5 mCi) を単回静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は 7.2 項、被曝線量及び PK に関する試験成績は 6.2 項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : A11201 試験<2022 年 1 月～実施中[データカットオフ日 : 2023 年 12 月 8 日] >)

以下の PSMA 陽性の mCRPC 患者（目標症例数はパート 1 : 3～6 例、パート 2 : 12 例^{6, 7)}、パート 3 : 16 例^{6, 8)}）を対象に、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 と BSC/BSoC との併用又は ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の忍容性、安全性、有効性及び本薬の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

- パート 1 : 1 剤以上の ARSI 及び 1 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者、又は 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者
- パート 2 : 1 剤以上の ARSI 及び 1⁹⁾ 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者
- パート 3 : 1 剤の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない¹⁰⁾ 患者

⁶⁾ パート 1 に組み入れられた患者は、選択・除外基準を満たす場合、それぞれパート 2 又はパート 3 にも組み入れ可能とされた。その結果、パート 1 に組み入れられた 3 例全例が、パート 2 にも組み入れられた。

⁷⁾ パート 2 における奏効率の閾値を 5% (設定根拠は脚注 17 参照)、期待値を 35% と仮定し、有意水準 (片側) 0.05、症例数を 12 例とした場合における検出力は 80% 以上であることから設定された。

⁸⁾ パート 3 における奏効率の閾値を 12% (設定根拠は脚注 18 参照)、期待値を 45% と仮定し、有意水準 (片側) 0.05、症例数を 16 例とした場合における検出力は約 90% であることから設定された。

⁹⁾ 2 剤目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療が適応にならないと治験担当医師に判断された場合に、組み入れ可能とされた。

¹⁰⁾ 2 剤目の ARSI による治療が適切と治験担当医師に判断された患者が対象とされた。

PSMA 陽性の確認は、本薬¹¹⁾ 111～259 MBq¹²⁾ を単回静脈内投与し、その 50～100 分後に撮像¹³⁾ した PET/CT 画像の中央判定¹⁴⁾ により行われた¹⁵⁾。

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の用法・用量は、7.4 GBq を Q6W で最大 6 回静脈内投与することとされた。¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の投与は、本薬を用いた PET 検査の実施後 7 日以降に開始することとされた。パート 1 及びパート 2 では、併用する BSC/BSoc¹⁶⁾ は本試験開始前に治験担当医師によって選択され、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の投与終了後も投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験のパート 1 の主要評価項目は DLT とされ、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 投与開始日から 6 週間が DLT 評価期間とされた。パート 2 及びパート 3 の主要評価項目は、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 (J Clin Oncol 2016; 34: 1402-18)に基づく治験担当医師判定による軟部組織病変の奏効率とされ、すべての患者が ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 投与開始から少なくとも 24 週間 (4 回) の投与を完了又は中止した時点で主要解析を実施することとされた。

本試験に登録され、本薬を用いた PET/CT 検査を受けた 35 例全例が FAS とされ、本薬の安全性の解析対象とされた。また、FAS のうち、PSMA 陰性と判定された 2 例及び他の適格基準を満たさなかった 3 例を除く 30 例 (パート 1 : 3 例、パート 2 : 12 例 (パート 1 に組み入れられた 3 例を含む)、パート 3 : 18 例) に ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 が投与され、全例が ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の有効性 (奏効率以外) 及び安全性の解析対象とされた。さらに、そのうち、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変を有する患者が奏効率の解析対象とされ、30 例全例が評価された。

パート 1 に組み入れられた 3 例全例が DLT 評価対象とされ、評価期間において DLT は認められなかった。

有効性について、パート 2 及びパート 3 の主要評価項目とされた軟部組織病変の奏効率の結果 (2023 年 12 月 8 日データカットオフ) は、それぞれ表 9 及び表のとおりであり、いずれも 90%CI の下限値は事前に設定された閾値 (5%¹⁷⁾ 及び 12%¹⁸⁾) を上回った。

¹¹⁾ ロカメッツ及びガリアファームにより調製された本薬が使用された。

¹²⁾ 本薬の用量は、試験開始時点では海外臨床試験と同一用量 (111～185 MBq) が設定されていたが、米国の承認用法・用量と一致させること等から、治験実施計画書改訂第 4 版 (2023 年 11 月 1 日付け) において 111～259 MBq に変更された。

¹³⁾ 撮像時間はベッドポジション毎に 2～4 分とされた。なお、骨盤上の 1～2 のベッドポジションについてはベッドポジション毎 4 分とされた。

¹⁴⁾ トレーニングを受けた 1 名の読影者が判定した。

¹⁵⁾ 視覚的評価により、腫瘍組織における ⁶⁸Ga の取込みが正常組織である肝臓よりも高い場合を PSMA 陽性と判定し、肝臓と同程度以下の場合に PSMA 陰性と判定した。

¹⁶⁾ ADT、ARSI の使用は可とされ、他の治験薬、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、免疫療法、他の放射性医薬品、半身放射線療法、PARP 阻害剤及び AKT 阻害剤の使用は不可とされた。

¹⁷⁾ 当該パートの対象患者における標準的治療は確立していないことから、5%と設定された。なお、治験実施計画書初版の作成後に VISION 試験の主要解析結果が報告され、BSC/BSoc 群の奏効率は 3.1%であった。

¹⁸⁾ ARSI による治療歴のある mCRPC 患者を対象とした臨床試験 (N Engl J Med 2019; 381: 2506-18 等) における 2 剤目の ARSI の奏効率が 4～11.5%であったことを参考に設定された。

表 9 パート 2 における軟部組織病変の最良総合効果及び奏効率
(PCWG3-modified RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、奏効率の解析対象、2023 年 12 月 8 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全体 12 例
CR	0
PR	3 (25.0)
SD	8 (66.7)
PD	1 (8.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	3 (25.0 [7.2, 52.7])

* : Clopper-Pearson 法

表 10 パート 3 における軟部組織病変の最良総合効果及び奏効率
(PCWG3-modified RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、奏効率の解析対象、2023 年 12 月 8 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全体 18 例
CR	4 (22.2)
PR	2 (11.1)
SD	9 (50.0)
PD	3 (16.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	6 (33.3 [15.6, 55.4])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬の安全性評価期間中（本薬の投与日から投与後 14 日以内、かつ ^{177}Lu -PSMA-617 の開始前まで）の死亡は認められなかった。

また、治験薬（ ^{177}Lu -PSMA-617 又は BSC/BSoC）投与下の安全性評価期間中（ ^{177}Lu -PSMA-617 の投与開始日から投与終了の来院後 30 日以内又は ^{177}Lu -PSMA-617 の投与終了後 41 日以内（若しくは BSC/BSoC の投与終了後 30 日以内（パート 2 でのみ））のいずれか遅い日まで）の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：VISION 試験＜2018 年 5 月～2023 年 12 月＞）

1 剤以上の ARSI 及び ^{19}I 又は 2 剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある PSMA 陽性の mCRPC 患者（目標症例数：814 例 $^{19)}$ ）を対象に、 ^{177}Lu -PSMA-617 と BSC/BSoC との併用の有効性及び安全性を BSC/BSoC と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 86 施設で実施された。

PSMA 陽性の確認は、本薬 $^{20)}$ 111～185 MBq を単回静脈内投与し、その 50～100 分後に撮像 $^{21)}$ した PET/CT 画像の中央判定により行われた。PSMA 陽性が確認され、他のすべての適格性が確認された患者

$^{19)}$ 主要評価項目とされた①PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による rPFS 及び②OS について、ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある mCRPC 患者の PFS 及び OS の中央値に基づき BSC/BSoC 群における中央値を①4 カ月及び②10 カ月、BSC/BSoC 群に対する ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群のハザード比を①0.67 及び②0.7306 と仮定し、 ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群及び BSC/BSoC 群への割付比を 2 : 1、有意水準（片側）①0.004 及び②0.02、イベント数を①2019 年 3 月 5 日以降に無作為化された患者で 364 件及び②508 件とした場合の検出力は①84%及び②90%以上であることから、観察期間等を考慮して 814 例と設定された。

$^{20)}$ ロカメッツ及びガリアファーム以外の製剤等により調製された本薬が使用された。

$^{21)}$ 撮像時間はベッドポジション毎に 2～4 分とされた。

を ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群又は BSC/BSoC 群に 2:1 の割付比で無作為化²²⁾ することとされた。

^{177}Lu -PSMA-617 の用法・用量は、7.4 GBq を Q6W で最大 6 回²³⁾ 静脈内投与することとされた。 ^{177}Lu -PSMA-617 の投与は、本薬を用いた PET/CT 検査実施後 7 日以降に開始することとされた。BSC/BSoC²⁴⁾ は本試験開始前から実施中の治療を含み、試験期間を通じて変更可能とされた。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では OS が設定されたが、試験開始後に、米国での早期の承認申請を目的として、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による rPFS²⁵⁾ 及び OS が主要評価項目として設定され、いずれか一方で統計学的に有意な延長が認められた場合に ^{177}Lu -PSMA-617 の有効性が示されたと判断することとされた（治験実施計画書第 2 版（2019 年 1 月 16 日付け））。また、rPFS の主要解析時点において、OS の中間解析を有意水準（片側）0.001 で実施することとされた。さらに、BSC/BSoC 群において同意撤回による脱落割合が高いことが明らかとなり、特に BSC/BSoC 群に割り付けられた患者の多くは治験実施計画書では許容されていない他の治療法（タキサン系抗悪性腫瘍剤等）を希望したため、選択基準から 2 種類目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療を受ける意思がない患者の組入れを許容する規定を削除した（治験実施計画書第 3 版（2019 年 4 月 1 日付け））。加えて、同意撤回をした患者の rPFS に係るデータを収集できないことから、治験実施医療機関への教育等の対応策を実施した 2019 年 3 月 5 日以降に無作為化された患者を PFS-FAS として、rPFS の解析対象集団とする解析計画に変更した（治験実施計画書第 4 版（2019 年 7 月 8 日付け））。本試験の統計解析計画及び主な変更内容は、表 11 のとおりであった。

²²⁾ LDH 値（ ≤ 260 IU/L、 >260 IU/L）、肝転移の有無（あり、なし）、ECOG PS（0 又は 1、2）及び無作為化時に BSC/BSoC に ARSI が含まれるか（あり、なし）が層別因子とされた。

²³⁾ 4 回投与後に、投与継続の基準（有効性が認められており、造影 CT 又は MRI で病変の残存があり、 ^{177}Lu -PSMA-617 による治療に忍容である）を満たすと治験担当医師により判断された場合に、かつ患者が同意した場合に、2 サイクルの追加投与が可能とされた。

²⁴⁾ ADT、ARSI の使用は可とされ、他の治験薬、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、免疫療法、他の放射性医薬品及び半身放射線療法の使用は不可とされた。

²⁵⁾ 無作為化された日から、PCWG3-modified RECIST ver.1.1 に基づく疾患進行又はあらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最後の評価可能な画像評価日
- 評価可能な画像がない患者は、無作為化された日
- 疾患進行又は死亡の前に 2 回以上連続して画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった前の最後の評価可能な画像評価日

表 11 VISION 試験の統計解析計画及び主な変更内容

	治験実施計画書初版 (2018 年 3 月 22 日付け)	治験実施計画書第 2 版 (2019 年 1 月 16 日付け)	治験実施計画書第 4 版 (2019 年 7 月 8 日付け)
主要評価項目	OS	rPFS OS	(変更なし)
解析対象集団	FAS	(変更なし)	rPFS : PFS-FAS OS : FAS
BSC/BSoC 群の 中央値の仮定	10 カ月	rPFS : 4 カ月 OS : 10 カ月	(変更なし)
ハザード比の 仮定	0.7306	rPFS : 0.67 OS : 0.7306	(変更なし)
有意水準 (片側)	0.025	rPFS : 0.001 OS : ・ 中間解析 : 0.001 ・ 最終解析 : 0.023	rPFS : 0.004 OS : ・ 中間解析 : 0.001 ・ 最終解析 : 0.02
検出力	90%	rPFS : 84% OS : 90%以上	(変更なし)
目標症例数	750 例	(変更なし)	814 例
解析時点	・ 1 回目の中間解析 : 243 件の OS イベントが観察された時点 ・ 2 回目の中間解析 : 344 件の OS イベントが観察された時点 ・ 最終解析 : 489 件の OS イベントが観察された時点	rPFS : ・ 主要解析 : 457 件の rPFS イベントが観察された時点 OS : ・ 中間解析 : rPFS の主要解析時点 ・ 最終解析 : 489 件の OS イベントが観察された時点	rPFS : ・ 主要解析 : PFS-FAS において 364 件の rPFS イベントが観察された時点 OS : ・ 中間解析 : rPFS の主要解析時点 ・ 最終解析 : 508 件の OS イベントが観察された時点
改訂理由	—	米国での早期の承認申請を行うため	BSC/BSoC 群において同意撤回による脱落割合が高いことが明らかとなったため

複数の主要評価項目を設定すること及び OS の中間解析を実施することに伴う多重性の調整については、①rPFS の主要解析、②OS の中間解析及び③OS の最終解析にそれぞれ有意水準（片側）①0.004、②0.001 及び③0.02 を割り当てた上で、①rPFS の主要解析及び②OS の中間解析における検定の結果に基づき、③OS の最終解析における検定を有意水準（片側）0.02、0.021、0.024 又は 0.025 のいずれかで実施²⁶⁾することとし、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御された。しかしながら、PFS-FAS において 364 件の rPFS イベントが観察される前に FAS において 530 件の OS イベントが観察されたことから、当該時点で rPFS の主要解析（347 件（95%）の rPFS イベントが観察されていた）及び OS の最終解析が実施された。OS の中間解析が実施されなかったことに伴い、OS の最終解析では、rPFS の主要解析の結果、統計学的に有意な延長が認められた場合は有意水準（片側）として 0.025、統計学的に有意な延長が認められなかった場合は 0.021 を用いることとされた。

本試験に登録され、本薬を用いた PET/CT 検査を受けた 1003 例全例が、本薬の安全性の解析対象とされた。また、無作為化された 831 例（¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoC 群 551 例、BSC/BsoC 群 280 例、以下同順）全例が FAS とされ、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の有効性の解析対象とされた（うち、581 例（385 例、196 例）が 2019 年 3 月 5 日以降に無作為化された PFS-FAS であった）。そのうち、治験薬（¹⁷⁷Lu-PSMA-617

²⁶⁾ OS の最終解析における検定の有意水準（片側）について、rPFS の中間解析及び OS の中間解析のいずれも統計学的に有意な延長が認められなかった場合は 0.02、OS の中間解析のみ統計学的に有意な延長が認められた場合は 0.021、rPFS の主要解析のみ統計学的に有意な延長が認められた場合は 0.024、rPFS の中間解析及び OS の中間解析のいずれも統計学的に有意な延長が認められた場合は 0.025 で実施することとされた。

又は BSC/BSoC) が投与されなかった 97 例 (18 例、79 例) を除く 734 例 (529 例、205 例²⁷⁾) が ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた rPFS の主要解析 (2021 年 1 月 27 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 1 のとおりであり、BSC/BSoC 群に対する ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoC 群の優越性が検証された。

表 12 rPFS の主要解析結果 (BICR 判定、PFS-FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ)

	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSC/BSoC 群	BSC/BSoC 群
例数	385	196
イベント数 (%)	254 (66.0)	93 (47.4)
中央値 [99.2%CI] (カ月)	8.7 [7.9, 10.8]	3.4 [2.4, 4.0]
ハザード比 [99.2%CI] *1	0.40 [0.29, 0.57]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

*1: LDH 値 (≤260 IU/L、>260 IU/L)、肝転移の有無 (あり、なし)、ECOG PS (0 又は 1、2) 及び無作為化時に BSC/BSoC に ARSI が含まれるか (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.004

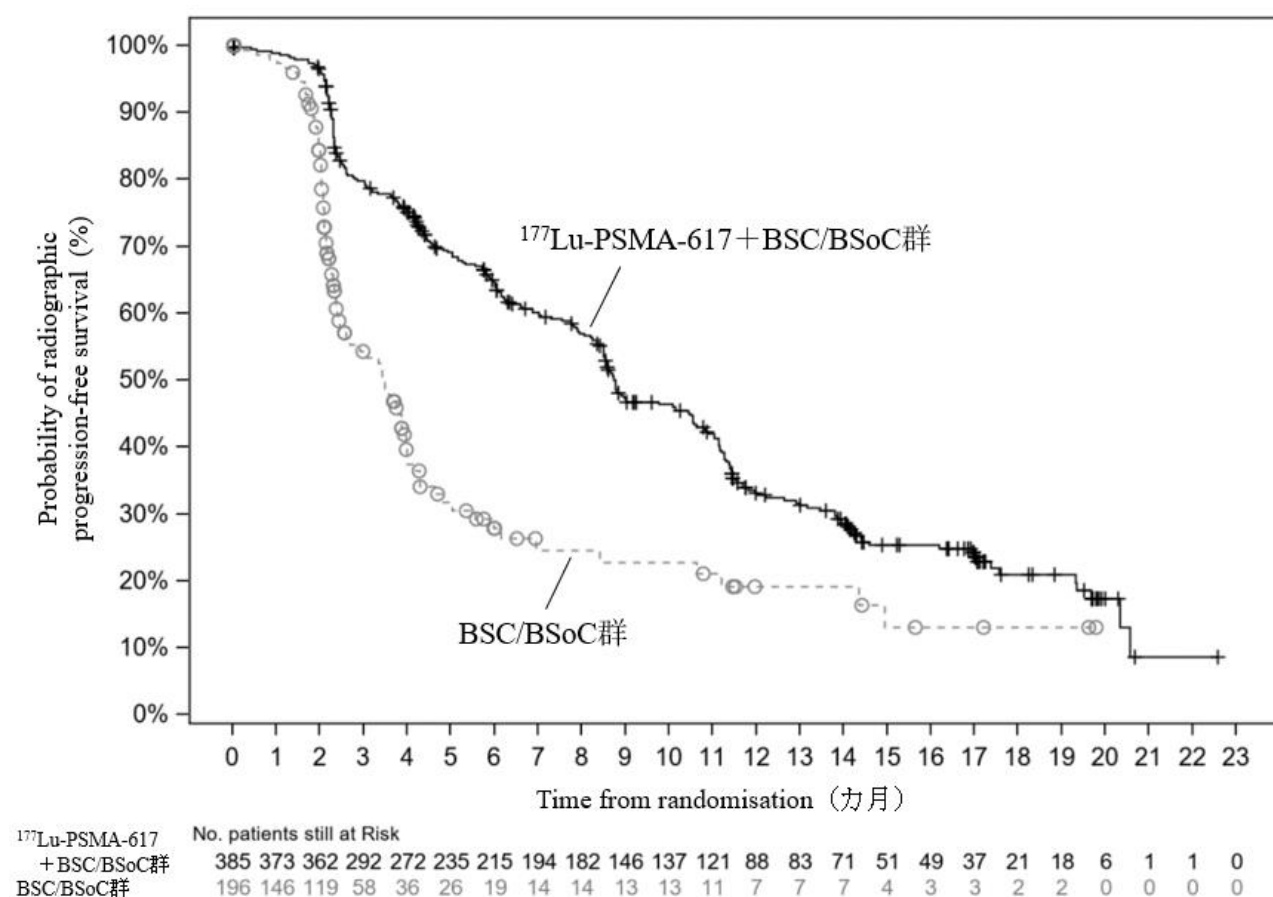


図 1 rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、PFS-FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ)

また、もう一つの主要評価項目とされた OS の最終解析 (2021 年 1 月 27 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 及び図 2 のとおりであり、BSC/BSoC 群に対する ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoC 群の優越性が検証された。

²⁷⁾ ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoC 群に割り付けられたものの、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 が投与されず、BSC/BSoC のみが投与された 4 例を含む。

表 13 OS の最終解析結果 (FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ)

	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSC/BSoc 群	BSC/BSoc 群
例数	551	280
イベント数 (%)	343 (62.3)	187 (66.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.3 [14.2, 16.9]	11.3 [9.8, 13.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.62 [0.52, 0.74]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

*1: LDH 値 (≤260 IU/L、>260 IU/L)、肝転移の有無 (あり、なし)、ECOG PS (0 又は 1、2) 及び無作為化時に BSC/BSoc に ARSI が含まれるか (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.025

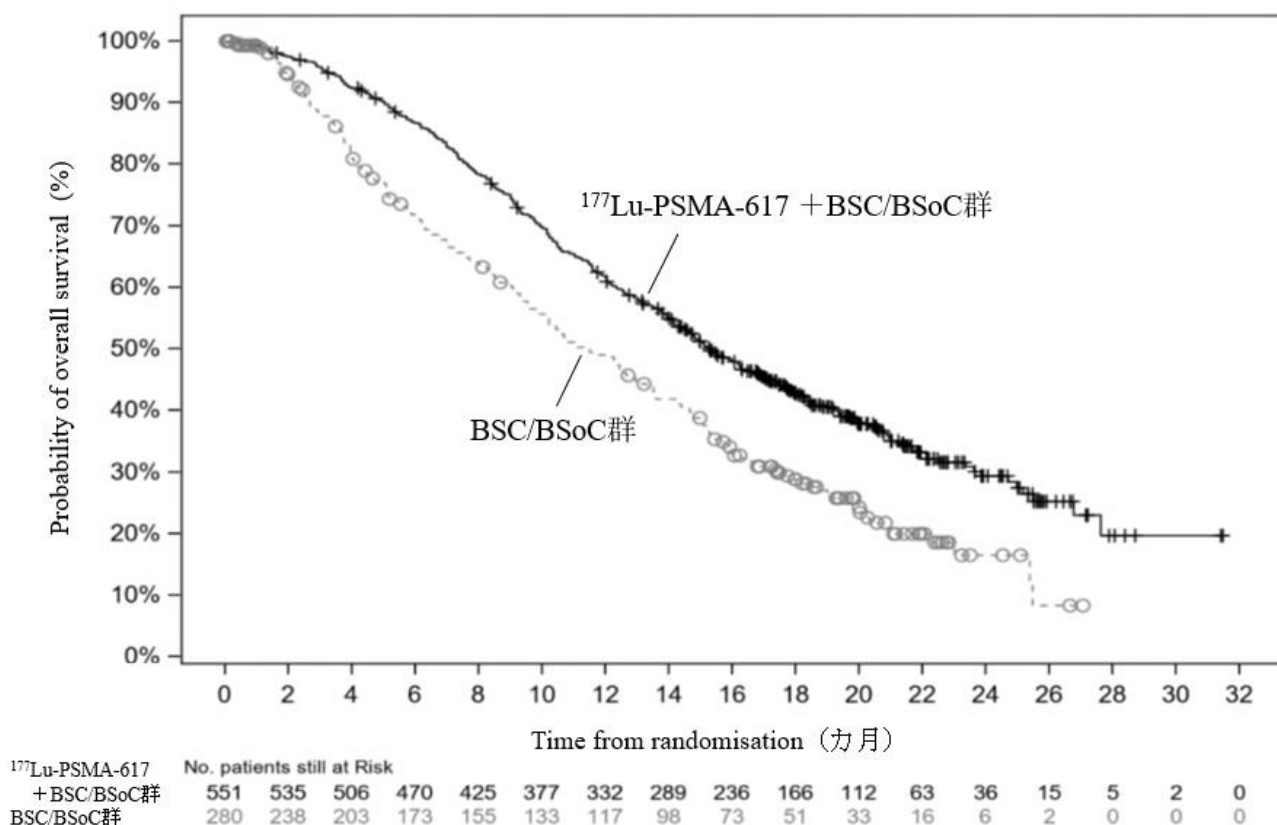


図 2 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2021 年 1 月 27 日データカットオフ)

安全性について、本薬の安全性評価期間中 (本薬の投与日から投与後 6 日以内、かつ無作為化治療の開始前まで) の死亡は、2/1003 例 (0.2%) に認められた。患者の死因は心肺停止及び硬膜下血腫各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。なお、本薬の投与日から投与後 6 日以降、かつ無作為化治療の開始前までの死亡が 1 例 (左室機能不全) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

無作為化治療下の安全性評価期間中 (治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内) の死亡は、¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoc 群 68/529 例 (12.9%)、BSC/BSoc 群 19/205 例 (9.3%) に認められた。疾患進行による死亡例 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoc 群 45 例、BSC/BSoc 群 14 例) を除く患者の死因は、¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoc 群で敗血症及び不明各 4 例、硬膜下血腫、汎血球減少症、急性肝不全、骨髓機能不全、COVID-19、大腸菌性敗血症、安楽死、頭蓋内出血、肝不全、虚血性脳卒中、中枢神経系転移、多臓器機能不全症候群、誤嚥性肺炎、疾患進行²⁸⁾ 及びその他 (医師報告用語: 肺炎) 各 1 例、BSC/BSoc

²⁸⁾ 疾患進行は死亡に至った有害事象として報告しないこととされていたが、死亡に至った有害事象として報告された。

群で硬膜下血腫、動脈硬化症、心肺停止、疾患進行²⁸⁾及びその他（医師報告用語：原疾患）各1例であった。このうち、¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoc 群の汎血球減少症、骨髓機能不全、硬膜下血腫及び頭蓋内出血各1例では治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2：PSMAfore 試験＜2021年6月～実施中〔データカットオフ日：2022年10月2日、2024年2月27日及び2025年1月1日〕＞）

1剤のARSIによる治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない²⁹⁾PSMA陽性のmCRPC患者（目標症例数：450例³⁰⁾）を対象に、BSC³¹⁾の併用下で、¹⁷⁷Lu-PSMA-617と治験担当医師により選択された2剤目のARSI（アビラテロン又はエンザルタミド）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外72施設で実施された。

PSMA陽性の確認は、本薬³²⁾111～185 MBqを単回静脈内投与し、その50～100分後に撮像³³⁾したPET/CT画像の中央判定³⁴⁾により行われた。PSMA陽性が確認され、他のすべての適格性が確認された患者を¹⁷⁷Lu-PSMA-617群又はARSI群に1：1の割付比で無作為化³⁵⁾することとされた。

¹⁷⁷Lu-PSMA-617の用法・用量は、7.4 GBqをQ6Wで最大6回静脈内投与することとされた。ARSIは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することとされた。また、ARSI群に割り付けられた患者のうち、画像診断のBICR判定により進行と判断され、かつ他のクロスオーバー基準を満たした患者は、¹⁷⁷Lu-PSMA-617へのクロスオーバーが可能とされた。

本試験の主要評価項目は、PCWG3-modified RECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるrPFS³⁶⁾と設定され、約156件のrPFSイベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。

本試験に登録され、本薬を用いたPET/CT検査を受けた547例全例が、本薬の安全性の解析対象とされた。また、無作為化された469例（¹⁷⁷Lu-PSMA-617群235例、ARSI群234例、以下同順）のうち、同意取得の手順が適切でなかった¹⁷⁷Lu-PSMA-617群の1例を除く468例（234例、234例）がFAS³⁷⁾と

²⁹⁾ タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療を延期することが適切と担当医師に判断された場合に、組入れ可能とされた。なお、術前又は術後補助療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴については、当該治療の終了から12カ月が経過している場合に、組入れ可能とされた。

³⁰⁾ 主要評価項目とされたPCWG3-modified RECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるrPFSについて、ARSIによる治療歴のあるmCRPC患者を対象とした臨床試験等（N Engl J Med 2019; 381: 2506-18等）における2剤目のARSIのrPFSが3.5～15カ月であったことを参考に、ARSI群における中央値を6カ月、ARSI群に対する¹⁷⁷Lu-PSMA-617群のハザード比を0.56と仮定し、¹⁷⁷Lu-PSMA-617群及びARSI群への割付比を1：1、有意水準（片側）を0.025、イベント数を156件とした場合の検出力は95%以上であることから、観察期間等を考慮して450例と設定された。

³¹⁾ ADTの使用は可とされ、他の治験薬、生物学的製剤、免疫療法、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、他の放射性医薬品、PARP阻害剤及び半身放射線療法の使用は不可とされた。また、¹⁷⁷Lu-PSMA-617群ではARSIの使用は不可とされた。

³²⁾ ロカメッツ及びガリアファームにより調製された本薬の他、ロカメッツ及びガリアファーム以外の製剤等により調製された本薬が使用された。

³³⁾ 試験開始前に撮像機器の調査、ファントム画像の評価等が実施され、承認を得た条件下で撮像することとされた。

³⁴⁾ トレーニングを受けた2名の読影者が判定した。2名の判定結果が一致しなかった場合には、別の1名の読影者が2名の読影者の結果を踏まえて判定した。

³⁵⁾ ARSIによる治療歴（CRPCに対する治療、HSPCに対する治療）及び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0～3）、症候性（スコア4以上））が層別因子とされた。

³⁶⁾ 無作為化された日から、PCWG3-modified RECIST ver.1.1に基づく画像診断上の疾患進行又はあらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン時点の評価が行われていない患者は、無作為化された日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最後の評価可能な画像評価日
- ・ 疾患進行又は死亡の前に2回以上画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が2回以上実施されなかった前の最後の評価可能な画像評価日

³⁷⁾ ¹⁷⁷Lu-PSMA-617群の1例はrPFSの主要解析のデータカットオフ日（2022年10月2日）以降に無作為化されたため、rPFSの主要解析に係る有効性の解析対象は467例（¹⁷⁷Lu-PSMA-617群233例、ARSI群234例）とされた。

され、 ^{177}Lu -PSMA-617 の有効性の解析対象とされた。そのうち、治験薬 (^{177}Lu -PSMA-617 又は ARSI) が投与されなかった 9 例 (7 例、2 例) を除く 459 例 (227 例、232 例) が ^{177}Lu -PSMA-617 の安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた rPFS の主要解析 (2022 年 10 月 2 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 14 及び図 3 のとおりであり、ARSI 群に対する ^{177}Lu -PSMA-617 群の優越性が検証された。

表 14 rPFS の主要解析結果 (BICR 判定、FAS、2022 年 10 月 2 日データカットオフ)

	^{177}Lu -PSMA-617 群	ARSI 群
例数	233* ¹	234
イベント数 (%)	60 (25.8)	106 (45.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.30 [6.77, -]	5.55 [4.04, 5.95]
ハザード比 [95%CI] * ²	0.41 [0.29, 0.56]	
p 値 (片側) * ³	0.00000001	

—: 推定不能

*¹: ^{177}Lu -PSMA-617 群の 1 例は rPFS の主要解析のデータカットオフ日 (2022 年 10 月 2 日) 以降に無作為化されたため、rPFS の主要解析に係る有効性の解析対象は 467 例 (^{177}Lu -PSMA-617 群 233 例、ARSI 群 234 例) とされた

*²: ARSI による治療歴 (CRPC に対する治療、HSPC に対する治療) 及び 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 0~3)、症候性 (スコア 4 以上)) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

*³: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.025

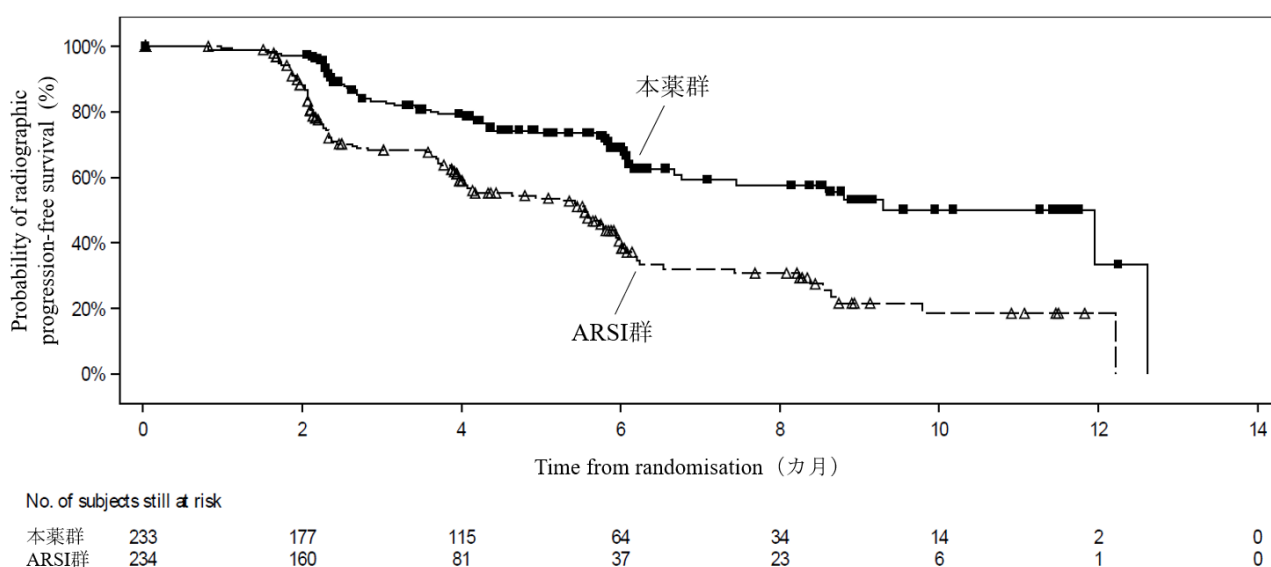


図 3 rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、FAS、2022 年 10 月 2 日データカットオフ)

安全性について、本薬の安全性評価期間中 (本薬の投与日から投与後 14 日以内、かつ無作為化治療の開始前まで) の死亡は認められなかった。

また、無作為化治療下の安全性評価期間中 (治験薬の投与開始日から投与終了の来院後 30 日以内、 ^{177}Lu -PSMA-617 の投与終了後 41 日以内若しくは ARSI の投与終了後 30 日以内のいずれか遅い日まで³⁸⁾) の死亡は、 ^{177}Lu -PSMA-617 群 4/227 例 (1.8%)、ARSI 群 9/232 例 (3.9%) に認められた。疾患進行による死亡例 (ARSI 群 4 例) を除く患者の死因は、 ^{177}Lu -PSMA-617 群で心停止、腸管虚血、COVID-

³⁸⁾ ARSI 群の患者が ^{177}Lu -PSMA-617 にクロスオーバーした場合には、当該定義による終了日と ^{177}Lu -PSMA-617 投与開始前日のいずれか早い日までの期間とされた。

19 肺炎及び敗血症各 1 例、ARSI 群で心停止、多臓器機能不全症候群、脳卒中、昏睡及び呼吸困難各 1 例であった。このうち、ARSI 群の脳卒中 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。

さらに、クロスオーバー治療の安全性評価期間中 (^{177}Lu -PSMA-617 の投与開始日から投与終了の来院後 30 日以内又は ^{177}Lu -PSMA-617 の投与終了後 41 日以内のいずれか遅い日まで) の死亡は、 ^{177}Lu -PSMA-617 へのクロスオーバーがされた 10/134 例 (7.5%) に認められた。疾患進行による死亡例 (7 例) を除く患者の死因は、心肺停止、全身健康状態悪化及び硬膜下血腫各 1 例であり、いずれも ^{177}Lu -PSMA-617 との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、ロカメッツ及びガリアファームの臨床的有用性を評価する上で重要な臨床試験は、ロカメッツ及びガリアファームにより調製された本薬が用いられた海外第Ⅲ相試験 (PSMAfore 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。PSMA に対する結合親和性、PSMA 陽性腫瘍への集積性等に係る検討 (3.1 項参照) に基づき、本薬について PSMA 陽性病変の有無を検出する上での性能は示されており、本薬を用いた PET/CT 検査により PSMA 陽性が確認された mCRPC 患者を対象とした PSMAfore 試験及び A11201 試験の結果、 ^{177}Lu -PSMA-617 の臨床的有用性が示された (7.1.1.1 及び 7.1.2.2 項参照) ことを踏まえると、本薬を用いた PET 検査について、 ^{177}Lu -PSMA-617 (プルヴィクト静注) の対象となる PSMA 陽性の mCRPC を特定する上での有効性は示されていると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 適正な読影評価を行うための方策について

申請者は、 ^{177}Lu -PSMA-617 の対象となる前立腺癌患者の特定に際し、本薬を用いた PET 画像の読影を適正に実施するための方策について、以下のように説明した。VISION 試験のスクリーニング時に本薬を用いた PET/CT 検査により PSMA 陽性と判定された 75 例、PSMA 陰性と判定された 50 例の PET/CT 画像を、後方視的に再読影したところ、本薬を用いた PET/CT 画像の 3 名の独立した読影者間の判定一致率は 77% (96/125 例) であり、PSMA 陽性集団及び PSMA 陰性集団での一致率はそれぞれ 88% (66/75 例) 及び 60% (30/50 例) であった。当該結果を踏まえると、陽性病変と比較して本薬の取込みがない又は低い陰性病変を見つけることは難しく、当該病変の検出可否が読影者間で異なっていたことが陰性集団での判定一致率に影響した可能性があると考ええる。また、本薬を用いた PET 画像評価について、局所病変又はリンパ節病変と比較して、骨病変では読影者間の判定一致率が低いこと、及び排泄に伴う本薬の腎臓、尿路、膀胱等への集積、PSMA を発現が認められる正常組織への集積が読影者の解釈に影響を及ぼす可能性があることが報告されている (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020; 47: 2339-47、Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021; 48: 1626-38)。

以上を踏まえ、本薬を用いた PET 画像の読影が適正に実施されるよう、読影時の留意点等について添付文書で注意喚起を行うとともに、読影方法に関する医療従事者向け資料を作成し、情報提供を行うこ

とする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明した。

PSMAfore 試験及び A11201 試験において、本薬が投与され、本薬の安全性の解析対象とされた 582 例（それぞれ 547 例及び 35 例）における安全性を検討した。

本薬の安全性評価期間³⁹⁾に、PSMAfore 試験で 11.9% (65/547 例)、A11201 試験で 22.9% (8/35 例) に有害事象が認められた。PSMAfore 試験で 0.5%以上に認められた有害事象は、表 15 のとおりであった。A11201 試験で認められた有害事象は 8 例 9 件（白血球減少症、血小板減少症、COVID-19、食欲減退、関節痛、頸部痛、頭痛、発疹及び日光黒子各 1 件）であった。重症度は、PSMAfore 試験では Grade 1 又は 2 が 87.7% (57/65 例)、Grade 3 以上が 12.3% (8/65 例)、A11201 試験ではいずれも Grade 1 又は 2 であった。

表 15 0.5%以上の発現が認められた有害事象（PSMAfore 試験、安全性解析対象集団）

	PSMAfore 試験 (547 例)
貧血	1.1 (6)
背部痛	1.1 (6)
関節痛	0.9 (5)
下痢	0.7 (4)
食欲減退	0.7 (4)
便秘	0.5 (3)
無力症	0.5 (3)
ほてり	0.5 (3)

% (例数)

PSMAfore 試験において、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 8 例（心不全、下痢、無力症、胸痛、発熱、虚血性脳卒中、脊髄圧迫、尿管結石症、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び高血圧各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

A11201 試験において、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

PSMAfore 試験及び A11201 試験において、日本人と外国人で有害事象の発現状況に特段の違いは認められず、また、本薬との因果関係が否定できない有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であり、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められていないことを踏まえると、本薬の投与により臨床的に懸念される安全性の問題が生じる可能性は低いと考える。なお、VISION 試験においても、本薬の安全性の懸念は示唆されていない。

また、本薬投与時の放射線曝露に起因する安全性について、以下のように説明した。ガリアファームから塩化ガリウム (⁶⁸Ga) 溶液を溶出する際に、少量のゲルマニウム (⁶⁸Ge) が漏出 (⁶⁸Ge ブレークスル

³⁹⁾ 有害事象の収集期間は、以下のとおりとされた。

- PSMAfore 試験：本薬の投与日から投与 14 日後まで、かつ無作為化治療の開始前まで
- A11201 試験：本薬の投与日から投与 14 日後まで、かつ ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の開始前まで

本薬との因果関係がある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本薬投与下の有害事象として集計された。

一) するが、ガリアファームを数日間使用しなかった場合にカラム中で遊離ゲルマニウム (^{68}Ge) が蓄積し、漏出量が増加する可能性があり、溶出液中に半減期が比較的長いゲルマニウム (^{68}Ge) が過量に存在した場合には、放射線曝露に起因する有害事象が発現する可能性が否定できない。したがって、ガリアファームの重要な潜在的リスクとして、 ^{68}Ge ブレークスルー増加による長期の放射線曝露を設定した上で、添付文書において、数日間使用していない場合には ^{68}Ge ブレークスルー増加を避けるために標識用溶出に先立って溶出を行うこと等について注意喚起する必要があると考える。なお、現在までに、海外の製造販売後の使用において、ガリアファームを適切に管理した場合における ^{68}Ge ブレークスルー増加の確認事例や ^{68}Ge ブレークスルー増加による放射線被曝の有害事象は報告されていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

ロカメッツ及びガリアファームの申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、それぞれ下表のように設定されていた。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
ロカメッツ	ガリウム (^{68}Ga) を用いた標識後に、前立腺癌を有する成人の前立腺特異的膜抗原 (PSMA) 陽性病変の陽電子放出断層撮影 (PET) による PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択	• 放射性医薬品基準に記載されたガリウム (^{68}Ga) ジェネレータから溶出した塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液で標識の上、使用すること。
ガリアファーム	陽電子放出断層撮影 (PET) イメージングのために承認された被標識用製剤のガリウム (^{68}Ga) 標識	—

機構は、7.R.2 項及び 7.R.4 項、並びに以下の項に示す検討の結果、ロカメッツ及びガリアファームの効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
ロカメッツ	PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定の補助	• 本剤で調製したガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドを用いた PET 検査は、PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定において PSMA 陽性病変の有無に関する情報を得る目的のみ実施すること。前立腺癌の再発又は転移の診断における有用性は確立していない。
ガリアファーム	陽電子放出断層撮影 (PET) イメージングのために承認された被標識用製剤のガリウム (^{68}Ga) 標識	—

7.R.5.1 本薬の臨床的位置付け並びにロカメッツ及びガリアファームの効能・効果について

申請者は、本薬を用いた PET 検査の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本薬を用いた PET/CT 検査により PSMA 陽性が確認された mCRPC 患者を対象に実施された PSMAfore 試験及び A11201 試験の結果、 ^{177}Lu -PSMA-617 の臨床的有用性が示された (7.1.1.1 及び 7.1.2.2 項参照) ことに加え、以下の点を踏まえると、本薬を用いた PET 検査の使用目的を、 ^{177}Lu -PSMA-617 の前立腺癌患者への適応判定に限定せず、 ^{177}Lu -PSMA-617 を含む PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定とすることは可能と考える。

- 海外の診療ガイドラインにおいて、本薬を含む PSMA PET トレーサーを用いた PET 検査について、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 等の PSMA 標的療法の対象患者の特定に使用可能である旨の記載があること（EANM・SNMMI ガイドライン、EAU ガイドライン（2025 年 3 月版）等）。
- ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 以外の現在開発中の様々な PSMA 標的療法の臨床試験において、本薬を用いた PET 検査が対象患者の特定に用いられていること。

以上を踏まえ、ロカメッツの効能・効果に関連する注意において、以下の旨を設定した上で、ロカメッツ及びガリアファームの効能・効果は、それぞれ「ガリウム（⁶⁸Ga）を用いた標識後に、前立腺癌を有する成人の前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性病変の陽電子放出断層撮影（PET）による PSMA 標的療法の適応となる前立腺癌患者の選択」及び「陽電子放出断層撮影（PET）イメージングのために承認された被標識用製剤のガリウム（⁶⁸Ga）標識」と設定した。

- 放射性医薬品基準に収載されたガリウム（⁶⁸Ga）ジェネレータから溶出した塩化ガリウム（⁶⁸Ga）溶液で標識の上、使用すること。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性及び安全性に関する検討（7.R.2 及び 7.R.4 項参照）に加え、国内外における PSMA 標的療法及び PSMA-PET トレーサーの開発状況、並びにこれらの開発状況を踏まえた海外の診療ガイドラインの記載内容等も考慮すると、ロカメッツの効能・効果を、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の前立腺癌患者への適応判定に限定せず、PSMA 標的療法の当該患者への適応判定と設定することは受入れ可能である。ただし、現時点で、本薬を用いた PET 検査により今後本邦での開発が期待される PSMA 標的療法の対象患者を適切に特定できることを示す根拠はないことから、本薬を用いた PET 検査により適応判定を行うことの妥当性は、個別の PSMA 標的療法の審査において確認した上で、本薬を用いた PET 検査により適応判定可能な PSMA 標的療法の情報については、適切に医療現場に情報提供していく必要があると考える。また、ロカメッツで調製した本薬を用いた PET 検査は、PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定において PSMA 陽性病変の有無に関する情報を得る目的で実施されるものであり、前立腺癌の再発又は転移に係る診断性能を評価した試験成績は提出されていないことから、当該内容を効能・効果に関連する注意に設定することが適切と考える。本薬の調製に際し、放射性医薬品基準に収載されたガリウム（⁶⁸Ga）ジェネレータを使用することについては、用法・用量に関連する注意に設定すべき内容であり、ロカメッツの効能・効果に関連する注意からは削除することが適切である。

一方、ガリアファームの使用目的は被標識用製剤のガリウム（⁶⁸Ga）標識であり、ガリアファームで調製した本薬の有効性及び安全性に関する検討（7.R.2 及び 7.R.4 項参照）に加え、国内外における被標識用製剤の開発状況等も考慮すると、ガリアファームにより標識する被標識用製剤を、ロカメッツに限定しないことは受入れ可能と考える。ただし、今後他の被標識用製剤の標識にガリアファームを使用することの適切性については、当該被標識用製剤の審査において個別に確認する必要があると考える。

以上の検討を踏まえ、ロカメッツの効能・効果については、ロカメッツで調製した本薬を用いた PET 検査の使用目的に係る注意喚起を効能・効果に関連する注意に設定した上で、「PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定の補助」と整備して設定することが適切であると判断した。また、ガリアファームの効能・効果については申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.6 用法・用量について

ロカメッツ及びガリアファームの申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、それぞれ下表のように設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ロカメッツ	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。	- ガリウム (^{68}Ga) ゴ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。 - ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドの調製手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。
ガリアファーム	標識に必要な塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液の量及びその後投与する ^{68}Ga 標識医薬品の量は、標識する医薬品とその使用目的によって異なる。標識する個別の医薬品の電子添文を参照すること。	- 塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液を患者に直接投与しないこと。誤って投与した場合、局所の静脈刺激を引き起こし、組織壊死となる可能性がある。カテーテル又は病変部位を 0.9% 塩化ナトリウム溶液で洗浄すること。 - 塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液は、様々な担体分子の <i>in vitro</i> 標識に用いられる。最終的な医薬品の投与経路を遵守すること。 - 本剤の使用手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

機構は、7.R.2 項及び 7.R.4 項、並びに以下の項に示す検討の結果、ロカメッツ及びガリアファームの用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ロカメッツ	通常、成人にはガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドとして 111～259 MBq を静脈内投与し、投与 50～100 分後に陽電子放出断層撮影 (PET) 法により撮像を開始する。	- ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドの調製には、放射性医薬品基準に収載されたガリウム (^{68}Ga) ジェネレータから溶出した塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液を用いること。 - 撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定すること。
ガリアファーム	適量の溶出用 0.1 mol/L 塩酸溶液により塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液の必要量を溶出し、担体分子の <i>in vitro</i> 標識に用いる。	標識に必要な塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液の量は、標識する担体分子とその使用目的によって異なるため、被標識用製剤の電子添文を参照すること。

7.R.6.1 ロカメッツの用法・用量について

申請者は、ロカメッツの用法・用量について、以下のように説明した。

本薬の投与量は、以下の点を踏まえ、111～259 MBq とすることが妥当と考える。

- 本薬の投与量を 111～185 MBq と設定して実施した VISION 試験の実際の減衰補正後の投与量（平均±標準偏差〔範囲〕：167.1±23.1 [92.8～287.5] MBq）、米国で承認されていた本薬を有効成分とする他の製剤の承認用量等を踏まえ、米国におけるロカメッツの承認用量は本薬として 111～259 MBq であること。
- 本薬の投与量を 111～185 MBq 及び 111～259 MBq¹²⁾ と設定して実施された PSMAfore 試験及び A11201 試験において、実際の投与量（平均±標準偏差〔範囲〕）はそれぞれ 160.15±16.569 [108.8～239.8] MBq 及び 167.01±23.375 [112.8～243.0] MBq であり、いずれの用量の本薬を用いた PET 検査により特定された患者においても ^{177}Lu -PSMA-617 の臨床的有用性が示され、本薬について安全性上の懸念は認められなかったこと。

PET 検査の撮像開始時間は、PSMAfore 試験及び A11201 試験における設定を踏まえ、本薬投与 50～100 分後とする旨を用法・用量に関連する注意において注意喚起することが妥当と考える。また、PET 検

査の撮像時間は、投与量、撮像機器等に応じて調整する必要がある、一律に設定することは困難であることから、用法・用量等において設定しないこととした。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性及び安全性に関する検討（7.R.2 及び 7.R.4 項参照）、PSMAfore 試験及び A11201 試験における設定等を踏まえると、本薬の投与量を 111～259 MBq とすること及び PET 検査の撮像開始時間を本薬投与 50～100 分後とすることは妥当である。ただし、PET 検査の撮像開始時間は、得られる画像の質に大きく影響することから、用法・用量に設定する必要があると判断した。また、撮像時間は、投与量、撮像機器等に応じて調整する必要があることから、これらを考慮して決定する旨を用法・用量に関連する注意に設定することが適切と考える。また、本薬の調製に際し、放射性医薬品基準に収載されたジェネレータから溶出した塩化ガリウム（ ^{68}Ga ）溶液を用いる必要があることから、当該内容を用法・用量に関連する注意に設定し、調製方法の詳細は適用上の注意に記載することが適切と判断した。

以上の検討を踏まえ、ロカメッツの用法・用量については、本薬の調製に用いるジェネレータに係る注意喚起及び撮像時間の決定に際し考慮する事項を用法・用量に関連する注意に設定した上で、「通常、成人にはガリウム（ ^{68}Ga ）ゴゼトチドとして 111～259 MBq を静脈内投与し、投与 50～100 分後に陽電子放出断層撮影（PET）法により撮像を開始する。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.6.2 ガリアファームの用法・用量について

申請者は、ガリアファームの用法・用量について、以下のように説明した。

ガリアファームは、被標識用製剤のガリウム（ ^{68}Ga ）標識に使用するジェネレータ剤であり、被標識用製剤ごとにガリウム（ ^{68}Ga ）標識に必要な溶出液の量が決定されること、溶出液の臨床投与量は被標識用製剤の用法・用量により決まることから、溶出液の量及び ^{68}Ga 標識医薬品の投与量は被標識用製剤の添付文書を参照する旨を用法・用量に設定する必要がある、ガリアファームの使用方法の詳細については、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。また、ガリアファームの溶出液は強酸性（pH 1）であり、誤投与した場合は組織損傷等を引き起こす可能性があることから、塩化ガリウム（ ^{68}Ga ）溶液を患者に直接投与しない旨、及び誤投与した場合の処置について、用法・用量に関連する注意において注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性及び安全性に関する検討（7.R.2 及び 7.R.4 項参照）、並びに効能・効果に関する検討（7.R.5 項参照）を踏まえると、ガリアファームを用いた本薬の調製方法を PSMAfore 試験及び A11201 試験に基づき設定することは可能と考える。また、ガリアファームの用法・用量については、ガリアファーム自体の使用方法として記載とすることが適切である。したがって、必要な溶出液の量については被標識用製剤の添付文書を参照する旨を用法・用量に関連する注意に記載した上で、用法・用量として塩化ガリウム（ ^{68}Ga ）溶液の溶出方法及び溶出液による被標識用製剤の標識方法について記載することが適切であると判断した。なお、ガリアファームの使用方法の詳細及びガリアファームの溶出液の誤投与に係る注意喚起については、いずれも適用上の注意に記載することが適切である。

以上の検討を踏まえ、ガリアファームの用法・用量については、標識に必要な塩化ガリウム（ ^{68}Ga ）溶液の量に係る注意喚起を用法・用量に関連する注意に設定した上で、「適量の溶出用 0.1 mol/L 塩酸溶

液により塩化ガリウム (^{68}Ga) 溶液の必要量を溶出し、担体分子の *in vitro* 標識に用いる。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.7 RMP（案）について

ロカメッツ及びガリアファームは、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

申請者は、本薬を用いた PET 画像の読影方法に関する注意喚起及び情報提供を行うものの（7.R.3 項参照）、海外の製造販売後において読影エラーに係る懸念は認められていないことから、ロカメッツの安全性検討事項に読影エラーを設定する必要はないと説明した。

機構は、以下のように考える。本薬を用いた PET 検査において読影エラーが生じた場合、 ^{177}Lu -PSMA-617 の対象患者を適切に特定することができず、患者に不利益が生じる懸念があることから、ロカメッツの重要な潜在的リスクとして「読影エラー」を設定する必要があると考える。また、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 項における検討等を踏まえ、現時点におけるロカメッツ及びガリアファームの RMP（案）について、表 16 及び 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 16 ロカメッツの RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• なし	• 読影エラー	• なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 17 ガリアファームの RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• なし	• ^{68}Ge の漏出増加による長期の放射線曝露	• なし
有効性に関する検討事項		
なし		

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、ロカメッツ及びガリアファームの製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における本薬投与時の有害事象の発現状況等を踏まえると、現時点では、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集に加えて製造販売後調査等を実施して検討すべき事項はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

^{177}Lu -PSMA-617 の安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については 7.1 項に記載したが、死亡以外の有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）

本薬の安全性評価期間中（本薬投与日から本薬投与 14 日後、かつ ^{177}Lu -PSMA-617 の投与開始前まで）に有害事象は 8/35 例（22.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/35 例（5.7%）に認められた（発現した有害事象は 7.R.4 項参照、重篤な有害事象は認められなかった）。

治験薬（ ^{177}Lu -PSMA-617 又は BSC/BSoC）投与下の安全性評価期間中に、有害事象は、①パート 2（パート 1 に組み入れられた 3 例を含む）で 11/12 例（91.7%）、②パート 3 で 17/18 例（94.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①8/12 例（66.7%）、②12/18 例（66.7%）に認められた。各パートで 3 例以上に認められた有害事象は、①便秘 9 例（75.0%）、食欲減退 4 例（33.3%）、貧血、悪心、口内乾燥、嘔吐、末梢性浮腫及び関節痛各 3 例（25.0%）、②便秘 7 例（38.9%）、血小板数減少 5 例（27.8%）、食欲減退 4 例（22.2%）、貧血、悪心、倦怠感及び味覚不全各 3 例（16.7%）であった。

重篤な有害事象は、①2/12 例（16.7%）、②2/18 例（11.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①レジオネラ感染、リンパ節症及び腎後性腎不全各 1 例（8.3%）、②肺の悪性新生物及び不全対麻痺各 1 例（5.6%）であった。このうち①のリンパ節症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①血小板数減少 1/12 例（8.3%）が認められ（②は該当なし）、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（VISION 試験）

本薬の安全性評価期間中（本薬の投与日から投与後 6 日以内、かつ無作為化治療の開始前まで）に有害事象は 122/1003 例（12.2%）に認められ、治験薬（本薬又は BSC/BSoC）との因果関係が否定できない有害事象は 55/1003 例（5.5%）に認められた。0.5%以上の症例で発現が認められた有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 0.5%以上の発現が認められた有害事象（VISION 試験、安全性解析対象集団）

	VISION 試験 (1003 例)
疲労	1.2 (12)
無力症	0.9 (9)
背部痛	0.8 (8)
悪心	0.8 (8)
貧血	0.7 (7)
リンパ球減少症	0.6 (6)
末梢性浮腫	0.6 (6)
便秘	0.5 (5)
食欲減退	0.5 (5)
嘔吐	0.5 (5)

% (例数)

重篤な有害事象は 16/1003 例に認められた。認められた重篤な有害事象は脊髄圧迫 2 例（0.2%）、急性腎障害、腹水、二血球減少症、心肺停止、胃炎、低ナトリウム血症、頭蓋内圧上昇、大腸閉塞、左室機能不全、疼痛、肺塞栓症、硬膜下血腫、腫瘍熱及びシュードモナス性尿路感染各 1 例（0.1%）であった。このうち、低ナトリウム血症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

無作為化治療下の安全性評価期間中（治験薬（ ^{177}Lu -PSMA-617 又は BSC/BSoC）投与開始日から投与終了後 30 日以内）に、有害事象は ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群で 518/529 例（97.9%）、BSC/BSoC 群で 170/205 例（82.9%）に認められ、治験薬（ ^{177}Lu -PSMA-617 又は BSC/BSoC）との因果関係が否定できない有害事象は ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群で 451/529 例（85.3%）、BSC/BSoC 群で 59/205 例（28.8%）に認められた（VISION 試験における安全性の概要は表 19 のとおりであった。また、 ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群で一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 20 のとおりであった）。

表 19 安全性の概要（VISION 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、2023 年 12 月 14 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群 529 例	BSC/BSoC 群 205 例*2
全有害事象	518 (97.9)	170 (82.9)
Grade 3 以上の有害事象	284 (53.7)	79 (38.5)
死亡に至った有害事象	19 (3.6)	6 (2.9)
重篤な有害事象	195 (36.9)	58 (28.3)
投与中止に至った有害事象*1	87 (16.4)	16 (7.8)
^{177}Lu -PSMA-617	63 (11.9)	1 (0.5)
BSC/BSoC	47 (8.9)	16 (7.8)
休薬に至った有害事象*1	113 (21.4)	14 (6.8)
^{177}Lu -PSMA-617	85 (16.1)	2 (1.0)
BSC/BSoC	50 (9.5)	14 (6.8)
減量に至った有害事象*1	45 (8.5)	7 (3.4)
^{177}Lu -PSMA-617	30 (5.7)	0
BSC/BSoC	17 (3.2)	7 (3.4)

*1：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

*2： ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC 群に無作為化されたが BSC/BSoC のみを投与された 4 例を含む（有害事象により、1 例で ^{177}Lu -PSMA-617 の初回投与が中止され、2 例で初回投与が休薬となったため、当該患者が集計されている）。

表 20 ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoc 群で一定以上の発現が認められた有害事象*¹
(VISION 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、2023 年 12 月 14 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoc 群 529 例	BSC/BSoc 群 205 例* ³
全有害事象		
疲労	229 (43.3)	47 (22.9)
口内乾燥	205 (38.8)	1 (0.5)
悪心	189 (35.7)	34 (16.6)
貧血	169 (31.9)	27 (13.2)
背部痛	125 (23.6)	31 (15.1)
関節痛	118 (22.3)	26 (12.7)
食欲減退	113 (21.4)	30 (14.6)
便秘	107 (20.2)	23 (11.2)
下痢	101 (19.1)	6 (2.9)
嘔吐	100 (18.9)	13 (6.3)
血小板減少症	91 (17.2)	9 (4.4)
リンパ球減少症	75 (14.2)	8 (3.9)
白血球減少症	66 (12.5)	4 (2.0)
尿路感染	60 (11.3)	2 (1.0)
体重減少	58 (11.0)	20 (9.8)
骨痛	58 (11.0)	17 (8.3)
呼吸困難	54 (10.2)	20 (9.8)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	68 (12.9)	10 (4.9)
血小板減少症	42 (7.9)	2 (1.0)
リンパ球減少症	41 (7.8)	1 (0.5)
疲労	31 (5.9)	3 (1.5)
尿路感染	20 (3.8)	1 (0.5)
背部痛	19 (3.6)	8 (3.9)
好中球減少症	18 (3.4)	1 (0.5)
高血圧	16 (3.0)	3 (1.5)
骨痛	13 (2.5)	5 (2.4)
白血球減少症	13 (2.5)	1 (0.5)
血尿	13 (2.5)	1 (0.5)
重篤な有害事象		
貧血	15 (2.8)	1 (0.5)
尿路感染	13 (2.5)	1 (0.5)
血尿	11 (2.1)	1 (0.5)
投与中止に至った有害事象* ²		
貧血	16 (3.0)	0
血小板減少症	15 (2.8)	0
疲労	7 (1.3)	0
白血球減少症	7 (1.3)	0
休薬に至った有害事象* ²		
貧血	28 (5.3)	0
血小板減少症	19 (3.6)	0
白血球減少症	8 (1.5)	0
減量に至った有害事象* ²		
血小板減少症	10 (1.9)	0
疲労	10 (1.9)	2 (1.0)
貧血	7 (1.3)	0

*1：全有害事象は発現割合が 10%以上、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は発現割合が 2%以上、それ以外は発現割合が 1%以上の事象

*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

*3： ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoc 群に無作為化されたが BSC/BSoc のみを投与された 4 例を含む。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（PSMAfore 試験）

本薬の安全性評価期間中（本薬の投与日から投与後 14 日以内、かつ無作為化治療の開始前まで）に有害事象は 65/547 例（11.9%）に認められ、治験薬（本薬）との因果関係が否定できない有害事象は 9/547 例（1.6%）に認められた（本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象、及び重篤な有害事象は 7.R.4 項参照）。

無作為化治療下の安全性評価期間中（治験薬（ $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 又は ARSI）の投与開始日から投与終了の来院後 30 日以内、 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ の投与終了後 41 日以内若しくは ARSI の投与終了後 30 日以内のいずれか遅い日まで³⁸⁾）有害事象は $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 群で 224/227 例（98.7%）、ARSI 群で 226/232 例（97.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 群で 199/227 例（87.7%）、ARSI 群で 148/232 例（63.8%）に認められた（PSMAfore 試験における安全性の概要は表 21 のとおりであった。 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 群で一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 22 のとおりであった）。

表 21 安全性の概要（PSMAfore 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、
2024 年 2 月 27 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 群 227 例	ARSI 群 232 例
全有害事象	224 (98.7)	226 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	81 (35.7)	112 (48.3)
死亡に至った有害事象	4 (1.8)	5 (2.2)
重篤な有害事象	46 (20.3)	75 (32.3)
投与中止に至った有害事象	13 (5.7)	12 (5.2)
休薬に至った有害事象	28 (12.3)	45 (19.4)
減量に至った有害事象	8 (3.5)	36 (15.5)

表 22 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 群で一定以上の発現が認められた有害事象*
(PSMAfore 試験、無作為化治療下の安全性評価期間、2024 年 2 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 群 227 例	ARSI 群 232 例
全有害事象		
口内乾燥	131 (57.7)	6 (2.6)
無力症	74 (32.6)	67 (28.9)
悪心	72 (31.7)	27 (11.6)
貧血	61 (26.9)	44 (19.0)
疲労	53 (23.3)	59 (25.4)
便秘	50 (22.0)	33 (14.2)
食欲減退	49 (21.6)	43 (18.5)
関節痛	45 (19.8)	54 (23.3)
下痢	38 (16.7)	21 (9.1)
COVID-19	36 (15.9)	27 (11.6)
背部痛	31 (13.7)	46 (19.8)
嘔吐	26 (11.5)	11 (4.7)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	14 (6.2)	16 (6.9)
リンパ球数減少	9 (4.0)	1 (0.4)
血中 ALP 増加	8 (3.5)	6 (2.6)
血小板減少症	5 (2.2)	2 (0.9)
リパーゼ増加	5 (2.2)	1 (0.4)
重篤な有害事象		
貧血	4 (1.8)	3 (1.3)
尿路感染	4 (1.8)	4 (1.7)
敗血症	3 (1.3)	0
投与中止に至った有害事象		
口内乾燥	3 (1.3)	0
血小板減少症	3 (1.3)	0
休薬に至った有害事象		
COVID-19	7 (3.1)	4 (1.7)
貧血	4 (1.8)	2 (0.9)

*: 全有害事象は発現割合が 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 2%以上、それ以外は発現割合が 1%以上の事象

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、ロカメッツ及びガリアファームにより調製された本薬について、PSMA 標的療法 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) の前立腺癌患者への適応判定に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、ロカメッツの原体 (PSMA-11) 及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、ガリアファームの原体 (塩化ガリウム (⁶⁸Ga)) 及び製剤は劇薬に該当する。ロカメッツ及びガリアファームは、PSMA 標的療法 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) の前立腺癌患者への適応判定に用いる本薬を用時調製するための医薬品であり、医療現場に提供する意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、ロカメッツ及びガリアファームを承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和7年8月6日

申請品目

- [販 売 名] ①ロカメッツキット
②ガリアファーム $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータ
- [一 般 名] ①なし¹⁾
②ガリウム (^{68}Ga) ジェネレータ
- [申 請 者] ①ノバルティスファーマ株式会社
②Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
選任外国製造医薬品等製造販売業者 ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①②令和6年12月12日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 RMP（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 RMP（案）について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点におけるロカメッツ及びガリアファームのRMP（案）について、それぞれ表23及び表25に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表24及び表26に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 ロカメッツの RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ なし	・ 読影エラー	・ なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 24 ロカメッツの RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資料の作成、提供

表 25 ガリアファームの RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ なし	・ ^{68}Ge の漏出増加による長期の放射線曝露	・ なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 26 ガリアファームの RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供

1.2 その他

本申請においては、承認申請資料及び照会事項に対する回答中に不備が多く認められ、審査においてそれらに関する確認及び是正の作業に多大な時間を要した。機構は、今後の医薬品開発にあたって、申請者は、各種資料等の適切な作成ができる手順並びに社内体制を整備する必要があると考える。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 ロカメッツ

2.1.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.1.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 ガリアファーム

2.2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。ロカメッツ及びガリアファームはいずれも新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間はいずれも 8 年と判断する。

[効能・効果]

- ①PSMA 標的療法の前立腺癌患者への適応判定の補助
- ②陽電子放出断層撮影（PET）イメージングのために承認された被標識用製剤のガリウム（⁶⁸Ga）標識

[用法・用量]

- ①通常、成人にはガリウム（⁶⁸Ga）ゴゼトチドとして 111～259 MBq を静脈内投与し、投与 50～100 分後に陽電子放出断層撮影（PET）法により撮像を開始する。
- ②適量の溶出用 0.1 mol/L 塩酸溶液により塩化ガリウム（⁶⁸Ga）溶液の必要量を溶出し、担体分子の *in vitro* 標識に用いる。

[承認条件]

- ①②医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
AKT	protein kinase B	
ARSI	novel androgen receptor signaling inhibitor	新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	area under the drug plasma concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration	ゼロ時点から最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	
BSC	best supportive care	最良の支持療法
BSC/BSoC		BSC と BSoC との併用
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BSoC	best standard of care	最良の標準的治療
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
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
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMF	Drug Master Files	
EANM	European Association of Nuclear Medicine	
EANM・SNMMI ガイドライン	PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0	
EAU	European Association of Urology	
EAU ガイドライン	EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
FAS	full analysis sets	最大の解析対象
⁶⁷ Ga	Gallium-67	ガリウム 67
⁶⁷ Ga-PSMA-11		本薬中のガリウム 68 をより半減期の長いガリウム 67 で置換した化合物
⁶⁸ Ga	Gallium-68	ガリウム 68
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
⁶⁸ Ge	Germanium-68	ゲルマニウム 68
HEK293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid	高速液体クロマトグラフィー

	chromatography	
HSPC	hormone-sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
ICP-MS	inductively coupled plasmaatomic emission spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
ICP-OES	inductively coupled plasmaoptical emission spectrometry	誘導結合プラズマ発光分光分析法
%ID	percentage injected dose	投与放射能に対する割合
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD ₅₀	lethal dose, 50%	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Lutetium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tetraxetan	ルテチウムビピボチドテトラキセタン (¹⁷⁷ Lu)
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	遠隔転移を有する CRPC
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MDCK II	Madin-darby canine kidney type II cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PCWG3	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3	
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS-FAS		rPFS の解析における最大の解析対象
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
PSMA-11	gozetotide	ゴゼトチド
PT	preferred term	基本語
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RH	relative humidity	相対湿度

RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rPFS	radiographic progression free survival	画像診断上の無増悪生存期間
SD	stable disease	安定
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TFA	trifluoroacetic acid	トリフルオロ酢酸
$t_{\max}$	time to reach or maximum concentration	最高濃度到達時間
UV/VIS	ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V_z	distribution volume during terminal elimination phase	消失相における分布容積
^{68}Zn	Zinc-68	亜鉛 68
アビラテロン		アビラテロン酢酸エステル
ガリアファーム		ガリアファーム $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
A11201 試験		CAAA617A11201 試験
PSMAfore 試験		CAAA617B12302 試験
VISION 試験		CAAA617A12301 試験
本薬		ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチド
ロカメッツ		ロカメッツキット