

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

放射性医薬品・抗悪性腫瘍剤

放射性医薬品基準 ルテチウムビピボチドテトラキセタン(^{177}Lu)注射液

プルヴィクト® 静注
PLUVICTO® Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル（7.5～12.5mL）中 ルテチウムビピボチドテトラキセタン（ ^{177}Lu ）7.4GBq（検定日時）
一般名	和名：ルテチウムビピボチドテトラキセタン（ ^{177}Lu ） 洋名：Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年9月19日 薬価基準収載年月日： 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.pro.novartis.com/jp-ja/

®：登録商標

本IFは2025年9月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443411460

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	IV-11. 別途提供される資材類	8
I-1. 開発の経緯	1	IV-12. その他	8
I-2. 製品の治療学的特性	2	V. 治療に関する項目	9
I-3. 製品の製剤学的特性	2	V-1. 効能又は効果	9
I-4. 適正使用に関して 周知すべき特性	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	V-3. 用法及び用量	10
(1) 承認条件	3	(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 流通・使用上の制限 事項	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
I-6. RMP の概要	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
II. 名称に関する項目	4	V-5. 臨床成績	12
II-1. 販売名	4	(1) 臨床データパッケージ	12
(1) 和名	4	(2) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名	4	1) 忍容性試験	13
(3) 名称の由来	4	2) QT/QTc 評価	13
II-2. 一般名	4	(3) 用量反応探索試験	13
(1) 和名 (命名法)	4	(4) 検証的試験	16
(2) 洋名 (命名法)	4	1) 有効性検証試験	16
(3) システム	4	2) 安全性試験	27
II-3. 構造式又は示性式	4	(5) 患者・病態別試験	27
II-4. 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	27
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	27
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	27
III. 有効成分に関する項目	5	(7) その他	27
III-1. 物理化学的性質	5	VI. 薬効薬理に関する項目	28
(1) 外観・性状	5	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
(2) 溶解性	5	VI-2. 薬理作用	28
(3) 吸湿性	5	(1) 作用部位・作用機序	28
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	29
(5) 酸塩基解離定数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	32
(6) 分配係数	5	VII. 薬物動態に関する項目	33
(7) その他の主な示性値	5	VII-1. 血中濃度の推移	33
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 治療上有効な血中濃度	33
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 中毒域	34
IV-1. 剤形	7	(4) 食事・併用薬の影響	34
(1) 剤形の区別	7	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	34
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 解析方法	34
(3) 識別コード	7	(2) 吸収速度定数	34
(4) 製剤の物性	7	(3) 消失速度定数	34
(5) その他	7	(4) クリアランス	34
IV-2. 製剤の組成	7	(5) 分布容積	34
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(6) その他	34
(2) 電解質等の濃度	7	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	34
(3) 熱量	7	(1) 解析方法	34
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(2) パラメータ変動要因	34
IV-4. 力価	7	VII-4. 吸収	35
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7	VII-5. 分布	35
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(1) 血液-脳関門通過性	35
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	35
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	8	(3) 乳汁への移行性	35
IV-9. 溶出性	8	(4) 髄液への移行性	35
IV-10. 容器・包装	8	(5) その他の組織への移行性	36
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8	(6) 血漿蛋白結合率	37
(2) 包装	8		
(3) 予備容量	8		
(4) 容器の材質	8		

VII-6. 代謝	37	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	37	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	45
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	38	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	38	X-11. 再審査期間	45
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	38	X-12. 投薬期間制限に関する情報	45
VII-7. 排泄	38	X-13. 各種コード	45
VII-8. トランスポーターに関する情報	38	X-14. 保険給付上の注意	45
VII-9. 透析等による除去率	38	X I. 文献	46
VII-10. 特定の背景を有する患者	38	X I-1. 引用文献	46
VII-11. その他	38	X I-2. その他の参考文献	46
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39	X II. 参考資料	47
VIII-1. 警告内容とその理由	39	X II-1. 主な外国での発売状況	47
VIII-2. 禁忌内容とその理由	39	X II-2. 海外における臨床支援情報	48
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39	X III. 備考	51
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39	X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	51
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	39	(1) 粉砕	51
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	51
(1) 合併症・既往歴等のある患者	40	X III-2. その他の関連資料	51
(2) 腎機能障害患者	40	〈別紙〉	52
(3) 肝機能障害患者	40	1) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした国内第 II 相試験（A11201 試験）における副作用の種類別発現状況一覧	52
(4) 生殖能を有する者	40	2) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第 III 相試験（A12301/VISION 試験）における副作用の種類別発現状況一覧	53
(5) 妊婦	40	3) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第 III 相試験（B12302/PSMAfore 試験）における副作用の種類別発現状況一覧	57
(6) 授乳婦	40		
(7) 小児等	40		
(8) 高齢者	40		
VIII-7. 相互作用	41		
(1) 併用禁忌とその理由	41		
(2) 併用注意とその理由	41		
VIII-8. 副作用	41		
(1) 重大な副作用と初期症状	41		
(2) その他の副作用	41		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42		
VIII-10. 過量投与	42		
VIII-11. 適用上の注意	42		
VIII-12. その他の注意	42		
(1) 臨床使用に基づく情報	42		
(2) 非臨床試験に基づく情報	42		
IX. 非臨床試験に関する項目	43		
IX-1. 薬理試験	43		
(1) 薬効薬理試験	43		
(2) 安全性薬理試験	43		
(3) その他の薬理試験	43		
IX-2. 毒性試験	43		
(1) 単回投与毒性試験	44		
(2) 反復投与毒性試験	44		
(3) 遺伝毒性試験	44		
(4) がん原性試験	44		
(5) 生殖発生毒性試験	44		
(6) 局所刺激性試験	44		
(7) その他の特殊毒性	44		
X. 管理的事項に関する項目	45		
X-1. 規制区分	45		
X-2. 有効期間	45		
X-3. 包装状態での貯法	45		
X-4. 取扱い上の注意	45		
X-5. 患者向け資材	45		
X-6. 同一成分・同効薬	45		
X-7. 国際誕生年月日	45		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
¹⁷⁵ Lu/ ¹⁷⁷ Lu	Lutetium-175/177	ルテチウム 175/177
⁴⁴ Sc	Scandium-44	スカンジウム 44
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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AUC	area under the drug blood concentration-time curve	血液中薬物濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug blood concentration-time curve (time 0 to infinity)	血液中薬物濃度－時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血液中薬物濃度－時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
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
BSEP	bile salt export pump	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLcrBL	creatinine clearance at baseline	ベースライン時のクレアチニンクリアランス
Cmax	maximal drug blood concentration	最高血液中薬物濃度
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	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
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
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-tetraacetic acid	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸
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
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
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
GBq	gigabecquerel	ギガベクレル
Gy	gray	グレイ
HEK-293	human embryonic kidney-293	ヒト胎児腎細胞 293
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
HSPC	hormone-sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LNCaP	lymph node carcinoma of the prostate	ヒト前立腺癌細胞株
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MBq	megabecquerel	メガベクレル
mCi	millicurie	ミリキュリー
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
NAALADase	N-acetylated- α -linked-acidic dipeptidase	N-アセチル化- α -結合酸性ジペプチダーゼ
NCI	National Cancer Institute	全米国立がん研究所
NE	not estimable	推定不能
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PARP	Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase	ポリADPリボースポリメラーゼ
PC-3	human prostate cancer cell line	－
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
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
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia法で算出したQTc
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定
rhPSMA	recombinant human PSMA	リコンビナントヒト PSMA
RLT	radioligand therapeutic	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
SD	Sprague-Dawley	－
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
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug blood concentration	最高血液中薬物濃度到達時間
Vz	distribution volume during terminal elimination phase	消失相での分布容積

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) (販売名：ブルヴィクト静注) (以下、本剤) は、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) の治療薬として開発された国内初のセラノスティクス※に用いる放射性医薬品である。PSMA は、葉酸加水分解酵素 I 又はグルタミン酸カルボキシペプチダーゼ II としても知られる II 型膜貫通タンパク質で、ほぼすべての前立腺癌に高発現が認められる一方、正常組織での発現は限定的で^{i、ii)}、PSMA の過剰発現と進行性で悪性度の高い mCRPC への進展には相関が認められており^{i、iii、iv)}、前立腺癌の画像診断や治療の標的として確立されている^{iv)}。

本剤は、PSMA 標的部位とキレート剤 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸 (DOTA)、及びこれらをつなぐリンカーから成るビピボチドテトラキセタンを、放射性ルテチウム 177 (^{177}Lu) で標識した放射性リガンド治療薬で、標的である PSMA に結合した後、エンドサイトーシスを介した内在化により腫瘍細胞内に取り込まれ、 ^{177}Lu により抗腫瘍活性を示す。 ^{177}Lu は半減期が 6.647 日のベータ線放出核種で、ベータ線が腫瘍細胞に照射され DNA 損傷を引き起こすことで細胞増殖抑制作用を発揮する。 ^{177}Lu の放出するベータ線の最大エネルギー (Emax) は 498keV で、組織中での飛程は最大で約 2.2mm (平均 0.67mm) であるため、周辺の正常組織への傷害が抑えられ、腫瘍への効率的な放射線照射が可能である。

海外では、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療の mCRPC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (A12301/VISION 試験) で有効性及び安全性が示され、この結果に基づき、2022 年 3 月、米国において新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬 (ARSI) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法を含む治療歴がある PSMA 陽性の mCRPC を有する成人患者に対する治療薬として承認を取得し、同年 12 月には欧州で承認された。その後、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療の mCRPC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (B12302/PSMAfore 試験) の第 3 回中間解析 (2024 年 2 月 27 日データカットオフ) の結果に基づき、2025 年 3 月、米国においてタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がない PSMA 陽性 mCRPC の成人患者に対する治療薬として承認を受けた。

日本では、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療又は未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした国内第 II 相試験にて有効性及び安全性が確認され、2025 年 9 月に「PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」を効能又は効果として承認を取得した。

※セラノスティクス (Theranostics) は、治療 (Therapy) と画像診断 (Diagnostics) を融合させた新たな概念で、同じ標的分子に対して特異的な親和性を有する抗体やペプチド等の薬剤を、診断時には診断用放射性同位体 (診断用 RI)、治療時には治療用 RI で標識することで診断と治療を行う。

I-2. 製品の治療学的特性

1. プルヴィクト静注は、前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性※の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に対する国内初のセラノスティクスに用いる放射性リガンド治療薬である。
※PSMA 陽性病変の確認には、承認された診断用医薬品を用いること。
（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」「VI-2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. 放射性ルテチウム 177（¹⁷⁷Lu）で標識されたビピボチドテトラキセタンが PSMA に結合し、腫瘍細胞内に取り込まれ、¹⁷⁷Lu から放出されるベータ線が DNA 損傷を惹起し、腫瘍増殖抑制作用を発揮する。
（「VI-2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験）において、主要評価項目の盲検下独立中央判定（BICR）による前立腺癌ワーキンググループ 3（PCWG3）基準に従った画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）及び全生存期間（OS）は、最良の支持療法／標準治療（BSC/BSoC）群と比較しプルヴィクト静注+BSC/BSoC 群で有意に延長した〔rPFS 主要解析：ハザード比 0.40 [99.2%信頼区間（CI）：0.29, 0.57]、片側 p<0.001；層別 log-rank 検定、有意水準 0.004（片側）〕〔OS 最終解析：ハザード比 0.62（95%CI：0.52, 0.74）、片側 p<0.001；層別 log-rank 検定、有意水準 0.025（片側）〕（検証的解析結果）。
（「V-5.（4）検証的試験」の項参照）
4. 1 種類の ARSI の治療歴がありタキサン系抗悪性腫瘍剤未治療の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（B12302/PSMAfore 試験）において、主要評価項目である BICR 判定による PCWG3 基準に従った画像診断に基づく rPFS は ARSI 変更群と比較しプルヴィクト静注群で有意な延長を示した〔ハザード比 0.41（95%CI：0.29, 0.56）、片側 p<0.0001；層別 log-rank 検定、有意水準 0.025（片側）〕（検証的解析結果）。
（「V-5.（4）検証的試験」の項参照）
5. 重大な副作用として、骨髄抑制、腎機能障害が報告されている。
（「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状、（2）その他の副作用」の項参照）

詳細については、電子添文の副作用の項及び各臨床成績の安全性の結果を参照すること。

I-3. 製品の製剤学的特性

被曝軽減のため、バイアルは鉛容器に梱包されている。
（「IV-10.（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I-6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	作成中	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2025 年 9 月時点）

I-5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限
事項

「使用の制限あり」

本剤は放射性医薬品であることから、以下の制限事項を考慮すること。

- ・ 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。

I-6. RMPの概要

現在、RMP は策定中である。

Ⅱ. 名称に関する項目

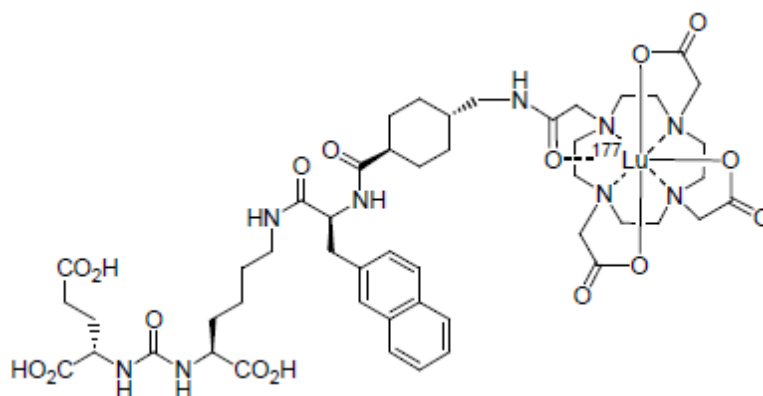
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名 プルヴィクト静注
- (2) 洋名 PLUVICTO® Injection
- (3) 名称の由来 該当資料なし

Ⅱ-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu)
- (2) 洋名 (命名法) Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan (INN)
- (3) ステム
ペプチド: -tide
キレート剤: -xetan

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{49}\text{H}_{68}^{177}\text{LuN}_9\text{O}_{16}$
分子量: 1216.06

Ⅱ-5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[4-[2-[[[4-[(2S)-1-[[[(5S)-5-carboxy-5-[(1S)-1,3-dicarboxy propyl] carbamoylamino]pentyl]amino]-3-naphthalen-2-yl]-1-oxopropan-2-yl] carbamoyl]cyclohexyl]methylamino]-2-oxoethyl]-4,7,10-tris(carboxylato methyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]acetate; lutetium-177(3+)

Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: AAA617
有効成分の別名: [^{177}Lu]Lu-PSMA-617、 ^{177}Lu -PSMA-617

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色澄明の液

本剤の原薬である ^{177}Lu -PSMA-617 は、化学的前駆体であるビピボチドテトラキセタン (PSMA-617) を、放射性の出発物質である塩化ルテチウム (^{177}Lu) により標識し、水溶液として製造する。放射性物質としての特性 (崩壊) のため、原薬は単離しない。

(2) 溶解性

該当資料なし

<参考>

ルテチウム (^{175}Lu) を使用した非放射性化合物で評価した結果は以下のとおりである。

^{175}Lu -PSMA-617 の溶解性

溶媒	温度 (°C)	溶解性 (mg/mL)
水 (pH7)	25°C	≥ 10.0
水 (pH7)	37°C	≥ 10.0
酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5)	25°C	≥ 10.0
酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5)	37°C	≥ 10.0

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

核物理学的特性 (^{177}Lu として)

- ・物理的半減期：6.647 日
- ・主な β 線エネルギー：0.498MeV (78.6%)、0.385MeV (9.1%)、0.176MeV (12.2%)
- ・主な γ 線エネルギー：0.208MeV (11.0%)、0.113MeV (6.4%)
- ・減衰表：

経過時間	残存放射能
0 (hour)	1.000
1 (hour)	0.996
2 (hours)	0.991
5 (hours)	0.979
10 (hours)	0.958
24 (1 day)	0.901
48 (2 days)	0.812
72 (3 days)	0.731
120 (5 days)	0.594
168 (7 days)	0.482
336 (14 days)	0.232
720 (30 days)	0.044
1080 (45 days)	0.009

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性	該当しない（原薬は製造工程において単離されない）
Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法	該当しない（原薬は製造工程において単離されない）

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブルヴィクト静注
外観	バイアル
性状	無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 4.5～7.0
浸透圧 : 528mOsm/L

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブルヴィクト静注
有効成分	1バイアル（7.5～12.5mL）中 ルテチウムビピボチドテトラキセタン（ ¹⁷⁷ Lu）7.4GBq（検定日時）
添加剤	1バイアル（7.5～12.5mL）中 酢酸 2.25～3.75mg 酢酸ナトリウム 3.08～5.13mg ゲンチジン酸 2.93～4.88mg アスコルビン酸ナトリウム 375.0～625.0mg ジエチレントリアミン五酢酸 0.75～1.25mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

放射性原料である塩化ルテチウム（¹⁷⁷Lu）に由来する不純物として、異核種がある。
・異核種：¹⁷⁷Lu は ¹⁷⁶Yb より生成される。
¹⁷⁶Yb が原料の場合は、¹⁷⁵Yb（物理的半減期：4.2 日）が生成し、混入する可能性がある。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃	ガラスバイアル ＋プロモブチル ゴム栓＋アルミ キャップ	5日間	5日まで 規格内であった
加速試験	40±2℃	ガラスバイアル ＋プロモブチル ゴム栓＋アルミ キャップ	5日間	5日まで 規格内であった

試験項目：性状、不溶性異物、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン試験等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない
IV-9. 溶出性	該当しない
IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	被曝軽減のため、バイアルは鉛容器に梱包されている。
(2) 包装	1 バイアル
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブロモブチルゴム キャップ：アルミ
IV-11. 別途提供される資料類	該当しない
IV-12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

(解説)

本剤は、前立腺特異的膜抗原（PSMA）陽性が確認された新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象に本剤と最良の支持療法／標準治療（BSC/BSoC）の併用投与（本剤＋BSC/BSoC）の有効性及び安全性を治験担当医師が選択した BSC/BSoC と比較した海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験）、PSMA 陽性が確認された 1 種類の ARSI 治療歴がありタキサン系抗悪性腫瘍剤未治療の mCRPC 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を ARSI の変更と比較した海外第Ⅲ相試験（B12302/PSMAfore 試験）、及びこれら海外第Ⅲ相試験の結果を外挿する目的で実施した国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）において、いずれも主要評価項目を達成し有効性が認められ、安全性プロファイルは良好であったことから、効能又は効果を「PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。（「V-5.（4）検証的試験」の項参照）

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 承認された診断用医薬品を用いた検査により、PSMA 陽性病変を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された診断用医薬品の情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0035.html>
- 5.2 アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミド又はダロルタミドによる治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の治療歴について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、タキサン系抗悪性腫瘍剤の適応となる患者においては、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3 参照]
- 5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

- 5.1 本剤の作用機序及び臨床試験成績から、期待される効果を得るためには PSMA 陽性を適切な検査により確認することが重要であることから設定した。本剤の臨床試験では、ガリウム（⁶⁸Ga）ゴゼトチドによる陽電子放出断層撮影／コンピュータ断層撮影（PET/CT）検査が用いられた。
- 5.2 アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミド又はダロルタミドによる治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- 5.3 「17. 臨床成績」の項に記載されている海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験、B12302/PSMAfore 試験）及び国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）で設定された組み入れ基準（登録基準）や実施方法に従った上で本剤の有効性及び安全性が確認されているため、本剤の適応患者の選択にあたっては「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で本剤の適応患者を選択することが重要であることから設定した。さらに、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療の患者においては、タキサン系抗悪性腫瘍剤を含め最適な治療が選択されることがより重要であることから設定した。
- 5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) として 1 回 7.4GBq を 6 週間間隔で最大 6 回静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(解説)

本剤はシリンジ法（シリンジポンプの使用の有無は問わない。投与時間：約 1～10 分）又は重力滴下法（クランプ又は輸液ポンプを用いる。投与時間：約 30 分）のいずれかの方法で投与する。投与方法の詳細については、「プルヴィクト静注 投与の手引き」を参照すること。

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験、B12302/PSMAfore 試験）及び国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）では、いずれの試験も本剤 7.4GBq（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回、最大 6 サイクル静脈内投与したが、この用法及び用量は臨床使用経験に関する公表文献に基づいて設定したものである。

A12301/VISION 試験が 2018 年 5 月に開始されるまでに、20 を超える公表論文で本剤の有効性、被曝線量及び安全性プロファイルが報告されていた。

German Society of Nuclear Medicine 2016 では、本剤は 6GBq を 8 週間間隔で 3 サイクル投与することが推奨されたが、多くの公表文献では 6GBq を 8 週間間隔で 4 サイクル投与する用法及び用量が使用された。Hofman らによるプロスペクティブな第Ⅱ相単群試験では、平均 7.5GBq（範囲：4.4～8.7GBq）を 6 週間間隔で最大 4 サイクル投与し、良好な忍容性と有効性が示された（Hofman et al. 2018）。また、4 サイクルを超えて（最大 9 サイクル）投与しても安全性の懸念は認められないことが、複数報告された（Bräuer et al. 2017, Yordanova et al. 2017, Kulkarni et al. 2018a, Kulkarni et al. 2018b）。

海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験、B12302/PSMAfore 試験）及び国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）の結果、いずれも主要評価項目を達成し有効性が認められ、安全性プロファイルは良好であったことから本剤の用法及び用量を設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、副作用による休薬が 4 週間を超えた場合は、本剤の投与中止を考慮すること。副作用により本剤を減量した場合には、再増量しないこと。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

減量の目安

減量レベル	1回用量
通常投与量	7.4GBq
1段階減量	5.9GBq
2段階減量	投与中止

副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安

副作用	程度 ^(注)	処置
骨髄抑制 (貧血、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症)	Grade2	Grade1又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	Grade3以上	Grade1又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。

腎機能障害	・ Grade2以上の血清クレアチニン増加 又は ・ CLcr<30mL/min (Cockcroft-Gault式により計算)	Grade1又はベースラインに回復するまで休薬し、同量で再開する。
	・ ベースラインから40%以上の血清クレアチニン増加かつ ・ ベースラインから40%を超えるCLcr減少 (Cockcroft-Gault式により計算)	ベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
	Grade3以上の再発	投与を中止する。
口内乾燥	Grade3	減量して再開する。
胃腸障害	Grade3以上	Grade2又はベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。
AST上昇又はALT上昇	AST又はALTがULNの20倍超	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

ULN：基準値上限

7.3 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- 7.2 副作用が発現した場合に適切に対処するため、海外第Ⅲ相試験 (A12301/VISION 試験、B12302/PSMAfore 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験) における基準に準じて、本剤の休薬・減量・中止基準を設定した。各臨床試験では、これらの基準により副作用を管理することが可能であった。
- 7.3 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内 第Ⅱ相	A11201	タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療又は未治療の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者：30 例	多施設共同 非盲検 単群	有効性 忍容性 安全性 被曝線量 PK	タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団：本剤 ^{a)} 7.4 GBq (200mCi) (±10%) 静脈内投与 (6 週間間隔最大 6 回) +BSC/BSoC タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団：本剤 ^{a)} 7.4 GBq (200mCi) (±10%) 静脈内投与 (6 週間間隔最大 6 回)	◎
海外 第Ⅲ相	VISION (A12301)	1 種類以上の ARSI 及び 1 又は 2 種類のタキサン系抗悪性腫瘍剤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：831 例 本剤 + BSC/BSoC 群 551 例 BSC/BSoC 群 280 例	多施設共同 実薬対照 非盲検 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性	本剤 ^{b)} 7.4 GBq (200mCi) (±10%) 静脈内投与 (6 週間間隔最大 6 回) +BSC/BSoC 又は BSC/BSoC 単独	◎
	VISION サブスタディ	同上 本剤 + BSC/BSoC 群 30 例	非ランダム化 単群	被曝線量 PK 心電図	本剤 ^{b)} 7.4 GBq (200mCi) (±10%) 静脈内投与 (6 週間間隔最大 6 回) +BSC/BSoC	
	PSMAfore (B12302)	1 種類の ARSI による治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤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 PSMA 陽性 mCRPC 患者：468 例 本剤群 234 例 ARSI 変更群 234 例	多施設共同 実薬対照 非盲検 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性	本剤 ^{a)} 7.4 GBq (200mCi) (±10%) 静脈内投与 (6 週間間隔最大 6 回) 又は ARSI (アビラテロン又はエンザルタミド) への変更	◎

◎：評価資料

- a) A11201試験及びB12302/PSMAfore試験では市販予定製剤を使用した。市販予定製剤の組成は以下のとおりである。
ルテチウムビピボチドテトラキセタン (¹⁷⁷Lu) 1GBq/mL、酢酸0.30mg/mL、酢酸ナトリウム0.41mg/mL、ゲンチジン酸 0.39mg/mL、アスコルビン酸ナトリウム50.0mg/mL、ジエチレントリアミン五酢酸 0.10mg/mL
- b) A12301/VISION試験では臨床試験製剤を使用した。臨床試験製剤は市販予定製剤と定性的及び定量的に同等と評価された。

国内試験		外国試験	
タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴あり	A11201 試験^{a)} タキサン系抗悪性腫瘍剤及びARSIの治療歴のあるPSMA陽性mCRPC患者 PE: ORR (local reading) Arm: AAA617+BSC/BSoC	⇔	VISION 試験^{b)} タキサン系抗悪性腫瘍剤及びARSIの治療歴のあるPSMA陽性mCRPC患者 Alternate PE: rPFS, OS Arm: AAA617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only
	タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴なし	⇔	PSMAfore 試験 ARSIの治療歴のあるPSMA陽性mCRPC患者 (Taxane-naïve) PE: rPFS Arm: AAA617 vs. ARSI の変更

PE: primary endpoint

- a) 測定可能病変を有する患者集団を対象とした。
b) VISION サブスタディ (ドイツ) を含む：被曝線量、PK、安全性、心電図

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験 パート 1) ^{1,2)}

ガリウム (⁶⁸Ga) ゴゼトチド PET/CT スキャンを実施し、中央読影判定により PSMA 陽性が確認されたタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療又は未治療の mCRPC 患者を対象として、本剤 7.4GBq (±10%) を 6 週 (±1 週) 間隔で最大 6 サイクル静脈内投与した。タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療患者では、本剤投与開始前に治験担当医師が選択した BSC/BSoC を併用投与した。

パート 1 として、用量制限毒性 (DLT) 観察期間 (サイクル 1 の 6 週間) 中の DLT 発現状況に基づき本剤の忍容性を評価した結果、最初に組み入れられた 3 例 (忍容性解析対象集団) に DLT は認められなかった。なお、3 例全例がタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療の患者であった。

2) QT/QTc 評価

海外第Ⅲ相試験 (A12301/VISION 試験サブスタディ、外国人のデータ) ³⁾

1 種類以上の ARSI 及び 1 又は 2 種類のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴があり、中央読影判定によるガリウム (⁶⁸Ga) ゴゼトチド PET/CT スキャンで PSMA 陽性が確認された mCRPC 患者 30 例を対象として、BSC/BSoC との併用で本剤 7.4GBq (±10%) を 6 週 (±1 週) 間隔で最大 6 サイクル静脈内投与したサブスタディにおいて、心電図 (ECG) 及び時間を一致させた PK データを収集し心臓に対する影響を評価した。

評価時点別解析の結果、Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) は -5.2~2.1ms であり、本剤は QTcF に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析に用いた最高濃度の幾何平均値が 3.8ng/mL のときの Δ QTcF のモデル予測値は 3.1ms [両側 90%信頼区間 (CI) 上限: 5.5ms] であり、濃度-QTc 解析に基づく観察された本剤の血液中濃度の約 6ng/mL まで、20 ms を超える Δ QTcF への影響はないと考えられた。また、本剤は心拍数、PR 間隔、及び QRS 時間に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

以上より、本剤は QT 延長に対するリスクを有しないことが確認された。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験) ^{1,2)}

目的: 日本人の進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に、本剤の有効性、忍容性、安全性、PK、及び被曝線量を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	ガリウム (⁶⁸ Ga) ゴゼトチドPET/CTスキャンによりPSMA陽性が確認されたタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療又は未治療のmCRPC患者30例
主な登録基準	・ ECOG Performance status (PS) が以下の患者 タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団: PS 0~2 タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団: PS 0~1 ・ 進行性のmCRPCと確認され、ガリウム (⁶⁸Ga) ゴゼトチドPET/CTスキャンで中央読影判定によりPSMA陽性と確認された20歳以上の患者 ・ 血清/血漿テストステロン値が去勢レベル (50ng/mL未満又は1.7nmol/L未満) の患者 ・ PCWG3-modified 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 タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団: 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種類のタキサン系抗悪性腫瘍剤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系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンが1種類のみ患者は、2種類目のタキサン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンによる治療が適応とならないと担当医師が判断した場合に組入れを可とした。 タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団: 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、かつタキサン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンによる治療歴がなく、タキサン系抗悪性腫瘍剤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。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可とした。 ・ 十分な骨髄予備能、肝機能及び腎機能を有する患者

主な除外基準	・PSMAを標的とする放射性リガンド療法（RLT）による治療歴のある患者 ・登録前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、半身照射のいずれかの治療を受けた患者 ・タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団：登録日前28日以内に全身抗腫瘍療法〔例：化学療法、免疫療法、生物学的療法（モノクローナル抗体等）、ただしARSIは除く〕を受けた患者 ・タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団：去勢抵抗性又は去勢感受性前立腺癌に対するPARP阻害剤、細胞傷害性化学療法、免疫療法又は生物学的療法による治療歴のある患者〔注：術後補助療法又は術前補助療法としてのタキサンの投与（最大6サイクル）は、術後補助療法又は術前補助療法の終了から12ヵ月が経過している場合に許容される〕
試験方法	本試験は、4つのパートで構成され（パート4は拡大治験パートであり、主要解析に含まれないため、本項ではパート1～3について記載）、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で構成された。 ・パート1（安全性導入パート）：タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療又は未治療患者3例を対象に本剤の忍容性を評価し、忍容性を確認した後にパート2と3を開始 ・パート2（タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療パート）：1種類以上のARSI、及び1又は2種類のタキサン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンによる治療歴がある患者（タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団）を対象に、本剤+BSC/BSoC併用投与の有効性及び安全性を評価 ・パート3（タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療パート）：1種類のARSIによる治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤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（タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団）を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価 各パート、スクリーニング期にガリウム（⁶⁸Ga）ゴゼトチド111～259MBq（3～7mCi）を単回静脈内投与してPET/CT スキャンを実施し、中央読影判定によりPSMA陽性が確認された患者は投与期に移行した。 投与期では、本剤7.4GBq（200mCi）（±10%）を6週（±1週）間隔で最大6サイクル静脈内投与した。タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療患者では、本剤投与開始前に治験担当医師が選択したBSC/BSoC*を併用投与し、本剤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。 投与終了（EOT）来院を、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団では本剤最終投与日又はBSC/BSoC投与終了決定日のいずれか遅い日から7日以内、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団では本剤最終サイクル完了日又は投与中止日から7日以内に実施し、EOT来院の30日後に安全性追跡調査を実施して長期追跡調査期に移行し、24ヵ月間経過又は試験終了のいずれか早い時点まで継続した。 *BSC/BSoCとして使用された併用薬： ARSIが併用された患者は1例（エンザルタミド）であった。その他の主なBSC/BSoCとして使用された併用薬はブレドニゾロン（66.7%）、デノスマブ（41.7%）、ゴセレリン及びリュープロレリン（各33.3%）であった。
評価項目	・有効性 - 主要評価項目：実施医療機関判定によるPCWG3-modified RECIST v1.1に基づく確定奏効率（ORR）*1 - 副次評価項目：実施医療機関判定による画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）*2、全生存期間（OS）、中央評価機関判定によるPCWG3-modified RECIST v1.1に基づく確定ORR、病勢コントロール率（DCR）*3、奏効期間（DOR）、新たな症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間*4、生化学的奏効（PSA奏効率）*5、無増悪生存期間（PFS）*6、健康関連QoL *1 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又は確定PRであった患者の割合とした。BORの判定には軟部組織病変の腫瘍評価のみを用い、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。 *2 本剤初回投与日から実施医療機関判定によるPCWG3基準に従った画像診断に基づく進行が認められた日又は死因を問わない死亡までの期間とした。 *3 BORが確定されたCR、PR、安定（SD）、又はNon-CR/Non-PDであった患者の割合とした。 *4 本剤初回投与日から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までの期間とした。 *5 4週間以上後の連続したPSA値測定により確認された、PSA値がベースラインから50%以上低下した患者の割合と定義した。 *6 本剤初回投与日から進行（画像診断による進行、臨床的進行、又はPSA進行）が認められた日又は死亡までの期間とした。画像診断による進行及び臨床的進行は実施医療機関の評価、PSA進行はPSA値の結果に基づいた。 ・忍容性：パート1のサイクル1におけるDLTの発現 ・安全性：有害事象 ・その他：PK、被曝線量（吸収線量及び実効線量）
結 果	有効性（主要解析：2023年12月8日データカットオフ） ・有効性の解析は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団（パート1のタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療患者とパート2の患者）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団（パート1のタキサン系抗悪性腫瘍剤未治療患者とパート3の患者）の各集団について、すべての組入れ患者が本剤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した（データカットオフ日2023年12月8日）。 ・有効性の解析対象集団は、主要解析対象集団とした。40例がスクリーニングされ、35例がガリウム（⁶⁸Ga）ゴゼトチドPET/CT スキャンを受け〔最大の解析対象集団（FAS）〕、このうち、PSMA陽性が確認され本剤を1回以上投与された30例が主要解析対象集団及び安全性解析対象集団（SAS）に含まれた（タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団12例、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団18例）。

結 果	有効性 (主要解析： 2023年12月8 日データカッ トオフ)	[主要評価項目] ・ 確定ORR 実施医療機関判定によるPCWG3-modified RECIST v1.1に基づく最良総合効果 (BOR) は、確定完全奏効 (CR) 及び確定部分奏効 (PR) が、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団でそれぞれ0例及び3例、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で4例及び2例であり、確定ORRはタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で25.0% (3/12例) (90%CI : 7.2, 52.7)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で6/18例 (33.3%) (90%CI : 15.6, 55.4) であった。いずれの集団でも、確定ORRの両側90%CIの下限値は事前に規定した閾値 (タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団5%、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団12%) を上回り、本試験の主要評価項目が達成された。 [副次評価項目] ・ rPFS 画像診断に基づく進行 (実施医療機関判定) 又は死亡のイベントが発現した症例は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で9/12例、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で8/18例であり、いずれも画像診断による進行であった。rPFS中央値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で3.71ヵ月 (95%CI : 1.87, 11.07)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で12.25ヵ月 [95%CI : 3.65, 推定不能 (NE)] であった。 ・ OS データカットオフまでに、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で4/12例 (33.3%)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で4/18例 (22.2%) が死亡した。OS中央値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で14.42ヵ月 (95%CI : 10.35, NE)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で12.94ヵ月 (95%CI : 8.77, NE) であった。 ・ 確定ORR (中央評価機関判定) 軟部組織病変を対象とした中央評価機関の判定に基づく確定ORRは、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団では16.7% (90%CI : 0.9, 58.2) で、CRは1例に認められ、PRは認められなかった。タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団では36.4% (90%CI : 13.5, 65.0) で、CRは3例、PRは1例に認められた。 ・ DCR 軟部組織病変を対象とした実施医療機関判定によるDCRは、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で11/12例 (91.7%) (95%CI : 61.5, 99.8)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で15/18例 (83.3%) (95%CI : 58.6, 96.4) であった。軟部組織病変を対象とした中央評価機関判定によるDCRは、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で66.7% (95%CI : 22.3, 95.7)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で72.7% (95%CI : 39.0, 94.0) であった。 ・ DOR タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団では、BORが確定CR又は確定PRであった3例のいずれにもrPFSイベント発現はなく、DORの中央値は算出できなかった。タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団では、BORが確定CR又は確定PRであった6例中1例でrPFSイベントが認められ、この患者でのDORは10.41ヵ月であった。 ・ 新たなSSE発現までの期間 SSEは、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団では1/12例 (8.3%)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団では3/18例 (16.7%) に認められた。新たなSSE発現までの期間の中央値はいずれの集団でも推定できなかった。6ヵ月時点のSSE非発現率の推定値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で91.7% (95% CI : 53.9, 98.8)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で81.1% (95% CI : 51.9, 93.5) であった。 ・ 生化学的奏効 (PSA奏効率) ベースラインのPSA値平均値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団86.82µg/L、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団54.49µg/Lで、PSA値のベースラインからの最良変化率中央値はそれぞれ-34.31%、及び-85.32%であり、PSA奏効率はタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で33.3% (95%CI : 9.9, 65.1)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で55.6% (95%CI : 30.8, 78.5) であった。 ・ PFS PFSのイベントが発現した症例は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で10/12例 (83.3%)、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で9/18例 (50.0%) に認められ、PFS中央値はそれぞれ3.71ヵ月 (95%CI : 1.87, 8.51) 及び5.59ヵ月 (95%CI : 3.25, NE) であった。 ・ 健康関連QoL FACT-P : ベースラインのFACT-P合計スコアの平均値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で107.70、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で107.13 であった。各サイクルのFACT-P 合計スコアの平均値は、いずれの集団でもベースラインからほとんど変化しなかった。 BPI-SF 疼痛の強さスケール : ベースラインのBPI-SF疼痛の強さスケールの平均値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で2.05、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で2.35であった。各サイクルのBPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団ではベースラインからわずかに減少 (改善) し、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団ではほとんど変化しなかった。 BPI-SF生活への影響スケール : ベースラインのBPI-SF生活への影響スケールの平均値は、タキサン
--------	--	--

	有効性 (主要解析： 2023年12月8 日データカッ トオフ)	系抗悪性腫瘍剤既治療集団で1.16、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で1.77であった。各サイクルのBPI-SF生活への影響スケールの平均値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団ではサイクル3～5にかけてベースラインから増加したものの顕著な変化ではなく、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団ではサイクル4に一過性にやや増加したものの、その他のサイクルではほとんど変化は認められなかった。 EQ-5D-5L：ベースラインのEQ-5D-5L Japan utility scoreの平均値は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で0.88、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で0.84であった。各サイクルのEQ-5D-5L Japan utility scoreの平均値は、いずれの集団でもベースラインからほとんど変化しなかった。 [その他の評価項目] 被曝線量 パート1において、サイクル1で得られたSPECT/CT及びプラン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全身及び各臓器の吸収線量並びに実効線量を算出した（解析対象は、本剤を1回以上投与され評価可能な被曝線量評価データを1つ以上有している患者3例）。 本剤の吸収線量（平均値±標準偏差）が最大であった臓器は涙腺（$2.0 \pm 1.0 \text{ Gy/GBq}$）であり、次いで唾液腺（$0.78 \pm 0.026 \text{ Gy/GBq}$）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$90 \pm 45 \text{ Gy}$及び$35 \pm 1.2 \text{ Gy}$であった。赤色骨髄の吸収線量は$0.033 \pm 0.0072 \text{ Gy/GBq}$で、全6サイクルの推定吸収線量は$1.5 \pm 0.32 \text{ Gy}$、腎臓の吸収線量は$0.34 \pm 0.059 \text{ Gy/GBq}$で、全6サイクルの推定吸収線量は$15 \pm 2.6 \text{ Gy}$であった。実効線量は$0.090 \pm 0.020 \text{ mSv/MBq}$と算出された。
結 果	安全性	治験薬投与下での安全性評価期間中*における副作用（本剤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20/30例（66.7%）、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で8/12例（66.7%）、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団12/18例（66.7%）であった。 - 主な副作用 主な副作用（10%以上）は、全体で便秘及び血小板数減少各6/30例（各20.0%）、貧血5/30例（16.7%）、口内乾燥及び倦怠感各4/30例（各13.3%）、悪心、食欲減退及び味覚不全各3/30例（各10.0%）であった。 タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団では、3例以上に発現した事象はなく、2例（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。タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団では、3例以上に発現した事象は、便秘及び血小板数減少が各4例（各22.2%）、貧血及び味覚不全が各3例（各16.7%）であった。2例（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。 - Grade3以上と判定された副作用 重症度がGrade3以上と判定された副作用は、全体で3例（10.0%）、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で1例（8.3%）、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で2例（11.1%）に認められた。タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団の1例はリンパ節症、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団では血小板数減少及び好中球数減少（同一患者）、肝機能検査異常が各1例に発現した。 - 重篤な有害事象 重篤な有害事象は、全体で4例（13.3%）、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で2例（16.7%）、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で2例（11.1%）に認められた。重篤な事象は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団でリンパ節症及び腎後性腎不全（同一患者）、レジオネラ感染が各1例、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団で肺の悪性新生物及び不全対麻痺が各1例であった。これらのうち、リンパ節症は本剤との関連ありと判断された。 - 投与中止に至った有害事象 本剤の投与中止に至った有害事象は、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団で1例に血小板数減少が発現し、本剤との関連ありと判断された。 - 死亡例 治験薬投与下での安全性評価期間中*に、死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。 試験期間中（主要解析のデータカットオフ日まで）では、全体で8例（タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団4例、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団4例、以下同順）が死亡した。7例（4例、3例）の死因は原疾患（前立腺癌）であり、タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団の1例が急性肺損傷により本剤最終投与から205日後に死亡した。本事象は有害事象報告期間後に発現したため有害事象として報告されず、治験担当医師により本剤との関連なしと判断された。 *タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療集団：本剤又はBSC/BSoCの投与開始日からEOT来院の30日後、又は本剤最終投与から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 タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療集団：本剤の投与開始日からEOT来院の30日後又は本剤最終投与から41日後のいずれか遅い日まで

(4) 検証的試験

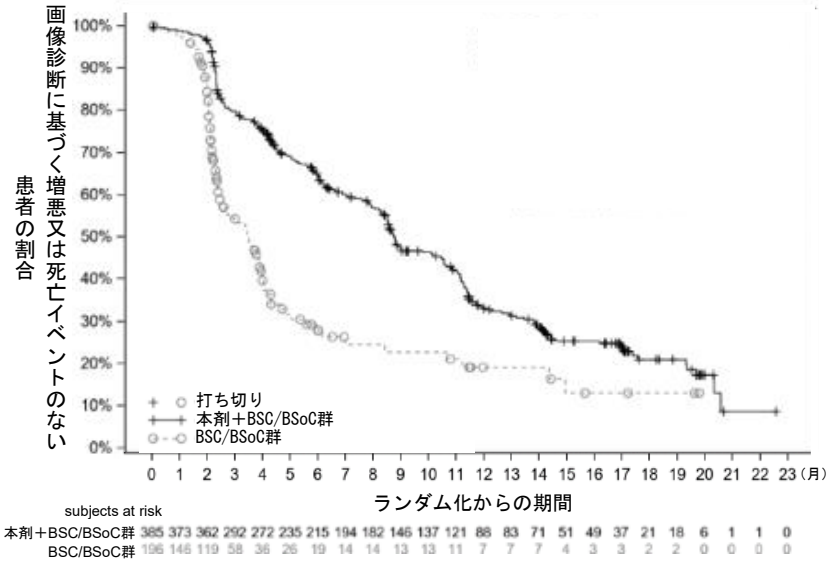
1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験、外国人のデータ）^{4,5)}

目的：ARSI 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療の進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に、本剤と BSC/BSoC 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。

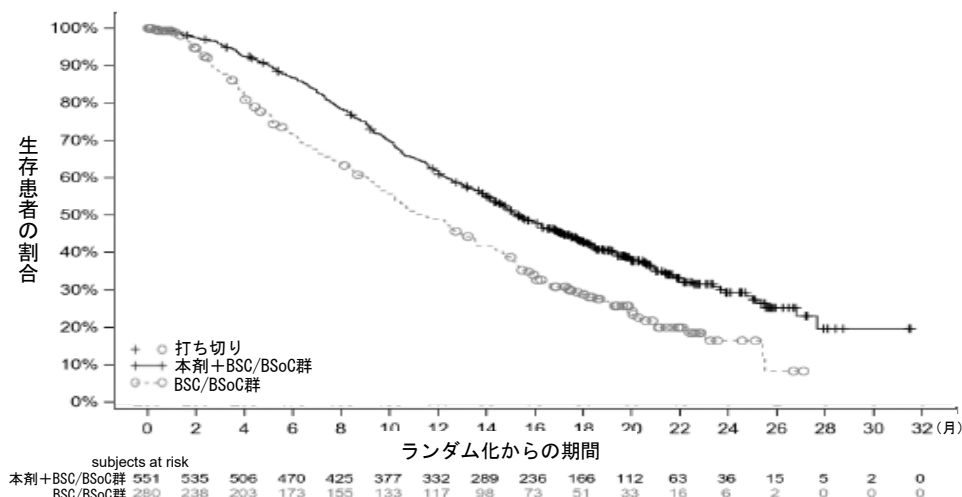
試験デザイン	多施設共同（欧州、北米の86施設）、ランダム化、非盲検、並行群間比較（検証試験）
実施国	ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、オランダ、スウェーデン、英国、米国
対象	ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドPET/CTスキャンによりPSMA陽性が確認されたARSI及びタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療のmCRPC患者831例
主な登録基準	・ ECOG PSが0～2の患者 ・ 前立腺癌であることが、組織学的、病理学的、又は細胞学的に確認されている患者 ・ ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドPET/CTスキャンを実施し、中央読影判定によりPSMA陽性と確認された患者 ・ 血清／血漿テストステロン値が去勢レベル（50ng/dL未満又は1.7nmol/L未満）の患者 ・ 1種類以上のARSIによる治療歴がある患者 ・ 1又は2種類のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者〔タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療とはタキサン系抗悪性腫瘍剤の投与期間が最低2サイクルの場合と定義。タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴が1種類のみでも、2種類目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療が適さない（例えば高齢又は健康状態のため衰弱している、あるいは不耐容）と治験担当医師が判断した場合は組み入れ可〕 ・ 進行性mCRPC（血清PSA進行、軟部組織病変の進行、又は骨病変の進行のうち1つ以上に該当する場合）を有する患者 ・ ベースライン時のCT、MRI、又は骨スキャンで転移性病変を1つ以上有する患者 ・ 十分な骨髓予備能、肝機能及び腎機能を有する患者
主な除外基準	・ PSMA標的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 ・ 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
試験方法	本試験は、スクリーニング期（ランダム化前4週間）、投与期及び長期追跡調査期で構成された。 スクリーニング期： ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチド111～185 MBq（3～5 mCi）を単回静脈内投与してPET/CTスキャンを実施し、中央読影判定によりPSMA陽性を評価した。PSMA陽性、かつすべての適格性が確認された患者を、本剤＋BSC/BSoC群又はBSC/BSoC群に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。ランダム化では、LDH値（≤ 260 IU/L、> 260 IU/L）、肝転移（有、無）、ECOG PS（0～1、2）、BSC/BSoCにARSIが含まれるか（有、無）を層別因子とした。 投与期： ・ 本剤＋BSC/BSoC群では、ランダム化後28日以内〔ただし、ガリウム (^{68}Ga) ゴゼトチドPET/CTスキャン実施後6日以内を除く〕に治験薬の投与を開始した。本剤は7.4GBq（200mCi）（$\pm 10\%$）を6週（± 1週）間隔で最大6サイクル静脈内投与した（サイクル4完了後、投与継続の基準を満たし、かつ患者が同意する場合に2サイクルを追加投与）。 ・ 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、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とした。BSC/BSoCとして、ARSI（エンザルタミド、アビラテロン等）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、他の放射性医薬品（ラジウム223 等）の全身投与、又は半身照射の使用は不可とした*。 * BSC/BSoCとして使用された薬剤： 本剤＋BSC/BSoC群において、ARSIが併用された患者の割合は52.6%で、エンザルタミドが29.7%、アビラテロンが25.0%であった。また、ARSIを除く主なBSC/BSoCとして使用された併用薬は、リュープロレリン（72.4%）、オンダンセトロン（50.7%）、アセトアミノフェン（38.0%）、デノスマブ（34.8%）、プレドニゾン（34.0%）であった。 BSC/BSoC群では、ARSIが投与された患者の割合は67.8%で、エンザルタミドが42.4%、アビラテロンが35.1%であった。また、ARSIを除く主なBSC/BSoCとして使用された薬剤は、リュープロレリン（62.9%）、オンダンセトロン（16.6%）、アセトアミノフェン（42.9%）、デノスマブ（39.0%）、プレドニゾン（37.6%）であった。 ・ 本剤の最終投与日、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、投与終了時（EOT）来院を実施し、長期追跡調査への参加に同意した患者はEOT来院後に長期追跡調査期に移行した。 長期追跡調査期： 長期追跡調査期はEOT来院後から最初の患者が長期追跡調査期に移行後24ヵ月、又は508件のOSイベントが集積された時点（OS 最終解析時）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。
主要評価項目	・ rPFS ランダム化日から盲検下独立中央判定（BICR）によるPCWG3基準に従った画像診断に基づく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 ・ OS ランダム化日から死因を問わない死亡日までの期間

副次評価項目	[主要な副次評価項目] ・ ORR ベースライン時に評価可能病変を有する患者における、BICR判定によるRECIST v1.1に基づくBORが確定されたCR又はPRを達成した患者の割合 ・ DCR ベースライン時に評価可能病変を有する患者における、BICR判定によるRECIST v1.1に基づくBORが確定されたCR、PR、SD又はNon-CR/Non-PDの患者の割合 ・ 新たなSSE発現までの期間 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 [副次評価項目] ・ 生化学的奏効（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%以上低下した患者の割合 ・ PFS ランダム化日から進行（画像診断による進行、臨床的進行、又はPSA進行）が初めて認められた日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間（画像診断による進行はBICR判定、臨床的進行は実施医療機関の評価、PSA進行はPSA値の結果に基づく） ・ 健康関連QoL FACT-P、BPI-SF及びEQ-5D-5Lによる評価
解析方法	解析対象集団： ・ FAS ランダム化されたすべての患者（本剤＋BSC/BSoC群551例、BSC/BSoC群280例） ・ PFS-FAS 2019年3月5日以降にランダム化されたすべての患者（本剤＋BSC/BSoC群385例、BSC/BSoC群196例） ・ 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的病変）を有する患者集団（本剤＋BSC/BSoC群319例、BSC/BSoC群120例） ・ FAS安全性解析対象集団 FASのうち本剤又はBSC/BSoCを1回以上投与されたすべての患者（本剤＋BSC/BSoC群529例、BSC/BSoC群205例） [主要評価項目] ・ rPFSはPFS-FASを、OSはFASを解析対象集団とし、rPFS又はOSのいずれかで有意な結果が得られた場合に本剤＋BSC/BSoC群の治療効果が認められたと判断することとした。 ・ rPFSは364件のrPFSイベントが発生した時点で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イベントが発生した時点でOS最終解析を実施することとした。なお、実際には、rPFSイベントが347件発生した時点でOSイベントが530件発生していたことから、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。そのため、rPFSが有意であった場合（有意水準：片側0.004）のOS最終解析の有意水準は片側0.025、有意ではなかった場合は片側0.021となった。 ・ rPFSの群間比較は、ランダム化時の層別因子を用いた層別log-rank検定により解析した。Kaplan-Meier法を用いてrPFS中央値とその99.2%CIを推定し、層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルによりハザード比とその99.2%CIを算出した。 ・ OSも同様に、ランダム化時の層別因子を用いた層別log-rank検定を用いて群間比較を行った。Kaplan-Meier法を用いてOS中央値とその95%CIを推定し、層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルによりハザード比とその95%CIを算出した。 ・ rPFS及びOSは、患者背景別のサブグループ解析を実施することが事前に計画された。 [主要な副次評価項目] ・ 主要評価項目のいずれかが達成された場合、主要な副次評価項目についてHochbergの閉手順を用いて試験全体の第一種の過誤率を制御し、適用可能な有意水準で検定することとした。rPFS主要解析時点でOS最終解析を実施したことから、主要な副次評価項目の有意水準は、rPFSが有意かつOSが有意の場合は両側0.05、rPFSが有意でOSが有意ではない場合は両側0.05（名目上）、rPFSが有意ではなくOSが有意の場合は両側0.042となった。 ・ ORR及びDCRは奏効評価可能解析対象集団を対象に、ランダム化時の層別因子を用いた層別ロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を算出し、層別Waldカイ二乗検定を行った。 ・ 新たなSSE発現までの期間は、PFS-FASを解析対象として、層別log-rank検定により群間比較を行った。

結果	有効性 (2021年1月27日データカットオフ)	[主要評価項目] ・ rPFS (rPFS主要解析) (検証的解析結果) 画像診断に基づく進行 (PCWG3基準に従ったBICR判定) 又は死亡のイベントが発現した症例は、本剤+BSC/BSoC群で254/385例 (66.0%)、BSC/BSoC群で93/196例 (47.4%) であった。rPFS中央値は、本剤+BSC/BSoC群8.7ヵ月 (99.2%CI : 7.9, 10.8)、BSC/BSoC群3.4ヵ月 (99.2%CI : 2.4, 4.0) であり、本剤+BSC/BSoC群で有意な延長が認められ、rPFSイベントリスクはBSC/BSoC群と比較して本剤+BSC/BSoC群で60%低下した [ハザード比0.40 (99.2%CI : 0.29, 0.57)、片側$p < 0.001$; 層別log-rank検定、有意水準0.004 (片側)]。 BICR判定によるrPFSのKaplan-Meier曲線 (PFS-FAS)  <table border="1" data-bbox="370 1012 1436 1310"> <thead> <tr> <th></th><th>本剤+BSC/BSoC群</th><th>BSC/BSoC群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td><td>385</td><td>196</td></tr> <tr> <td>イベント発現例数 (%)</td><td>254 (66.0)</td><td>93 (47.4)</td></tr> <tr> <td>画像診断に基づく増悪</td><td>171 (44.4)</td><td>59 (30.1)</td></tr> <tr> <td>死亡</td><td>83 (21.6)</td><td>34 (17.3)</td></tr> <tr> <td>打ち切り例数 (%)</td><td>131 (34.0)</td><td>103 (52.6)</td></tr> <tr> <td>rPFS中央値 (月) [99.2%CI]</td><td>8.7 [7.9, 10.8]</td><td>3.4 [2.4, 4.0]</td></tr> <tr> <td>層別log-rank検定p値</td><td colspan="2">片側$p < 0.001$</td></tr> <tr> <td>ハザード比 [99.2%CI]</td><td colspan="2">0.40 [0.29, 0.57]</td></tr> </tbody> </table> ・ OS (OS最終解析) (検証的解析結果) 死亡は、本剤+BSC/BSoC群で343/551例 (62.3%)、BSC/BSoC群で187/280例 (66.8%) に認められた。OS中央値は、本剤+BSC/BSoC群15.3ヵ月 (95%CI : 14.2, 16.9)、BSC/BSoC群11.3ヵ月 (95%CI : 9.8, 13.5) であり、本剤+BSC/BSoC群で有意な延長が認められ、死亡リスクはBSC/BSoC群と比較して本剤+BSC/BSoC群で38%低下した [ハザード比0.62 (95%CI : 0.52, 0.74)、片側$p < 0.001$; 層別log-rank検定、有意水準0.025 (片側)]。		本剤+BSC/BSoC群	BSC/BSoC群	症例数	385	196	イベント発現例数 (%)	254 (66.0)	93 (47.4)	画像診断に基づく増悪	171 (44.4)	59 (30.1)	死亡	83 (21.6)	34 (17.3)	打ち切り例数 (%)	131 (34.0)	103 (52.6)	rPFS中央値 (月) [99.2%CI]	8.7 [7.9, 10.8]	3.4 [2.4, 4.0]	層別log-rank検定p値	片側 $p < 0.001$		ハザード比 [99.2%CI]	0.40 [0.29, 0.57]	
	本剤+BSC/BSoC群	BSC/BSoC群																											
症例数	385	196																											
イベント発現例数 (%)	254 (66.0)	93 (47.4)																											
画像診断に基づく増悪	171 (44.4)	59 (30.1)																											
死亡	83 (21.6)	34 (17.3)																											
打ち切り例数 (%)	131 (34.0)	103 (52.6)																											
rPFS中央値 (月) [99.2%CI]	8.7 [7.9, 10.8]	3.4 [2.4, 4.0]																											
層別log-rank検定p値	片側 $p < 0.001$																												
ハザード比 [99.2%CI]	0.40 [0.29, 0.57]																												

有効性
(2021年1月
27日データ
カットオフ)

OSのKaplan-Meier曲線 (FAS)



	本剤+BSC/BSoc群	BSC/BSoc群
症例数	551	280
イベント発現例数 (%)	343 (62.3)	187 (66.8)
打ち切り例数 (%)	208 (37.7)	93 (33.2)
OS中央値 (月) [95%CI]	15.3 [14.2, 16.9]	11.3 [9.8, 13.5]
層別log-rank検定p値	片側p<0.001	
ハザード比 [95%CI]	0.62 [0.52, 0.74]	

[主要な副次評価項目]

・ORR及びDCR

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）を有する患者（奏効評価可能解析対象集団）での軟部組織病変を対象とした評価で、BICR判定によるORRは本剤+BSC/BSoc群29.8%（95/319例）、BSC/BSoc群1.7%（2/120例）であった［オッズ比24.99（95%CI：6.05，103.24）、両側p値<0.001、層別Waldカイ二乗検定］。また、BICR判定によるDCRは、本剤+BSC/BSoc群89.0%（284/319例）、BSC/BSoc群66.7%（80/120例）であった［オッズ比5.79（95%CI：3.18，10.55）、両側p値<0.001、層別Waldカイ二乗検定］。

ORR、DCR及び最良総合効果（奏効評価可能解析対象集団）

	本剤+BSC/BSoc群 (n=319)	BSC/BSoc群 (n=120)
ORR、n (%)	95 (29.8)	2 (1.7)
オッズ比 [95%CI]、p値	24.99 [6.05, 103.24]、p<0.001	
DCR、n (%)	284 (89.0)	80 (66.7)
オッズ比 [95%CI]、p値	5.79 [3.18, 10.55]、p<0.001	
最良総合効果 (確定)、 n (%)	CR	18 (5.6)
	PR	77 (24.1)
	SD	68 (21.3)
	Non-CR/Non-PD	121 (37.9)
	PD	33 (10.3)
	不明	2 (0.6)

ORR：CR+PR

DCR：CR+PR+SD又はNon-CR/Non-PD（標的病変を有しない患者）

・新たなSSE発現までの期間

SSE又は死亡は、本剤+BSC/BSoc群で256/385例（66.5%）、BSC/BSoc群で137/196例（69.9%）に認められた。新たなSSE発現までの期間の中央値は、本剤+BSC/BSoc群で11.5ヵ月（95%CI：10.3，13.2）、BSC/BSoc群で6.8ヵ月（95%CI：5.2，8.5）であり、本剤+BSC/BSoc群で有意な延長が認められ、新たなSSE又は死亡イベントの発生リスクを50%低減した［ハザード比0.50（95%CI：0.40，0.62）、p<0.001；層別log-rank検定、有意水準0.05］。

結
果

有効性 (2021年1月 27日データ カットオフ)		本剤＋BSC/BSoC群	BSC/BSoC群	
	症例数	385	196	
	イベント発現例数 (%)	256 (66.5)	137 (69.9)	
	SSE	60 (15.6)	34 (17.3)	
	死亡	196 (50.9)	103 (52.6)	
	打ち切り例数 (%)	129 (33.5)	59 (30.1)	
	中央値 (月) [95%CI]	11.5 [10.3, 13.2]	6.8 [5.2, 8.5]	
	層別log-rank検定p値	p<0.001		
	ハザード比 [95%CI]	0.50 [0.40, 0.62]		
	[副次評価項目]	・生化学的奏効 (PSA奏効率)	ベースラインPSA値の平均値は本剤＋BSC/BSoC群339.1 ng/mL、BSC/BSoC群365.8 ng/mL、ベースラインからの最良変化率の中央値はそれぞれ-68.6%、24.3%で、PSA奏効率は本剤＋BSC/BSoC群で46.0% (95%CI : 40.9, 51.1) 、BSC/BSoC群で7.1% (95%CI : 4.0, 11.7) であった。	
・PFS		PFSのイベントが発現した症例は、本剤＋BSC/BSoC群で299例 (77.7%) 、BSC/BSoC群で114 例 (58.2%) であった。PFS 中央値は、本剤＋BSC/BSoC 群で5.9ヵ月 (95%CI : 5.2, 6.6) 、BSC/BSoC群で2.4ヵ月 (95%CI : 2.2, 3.0) であった。		
・健康関連QoL		FACT-P : ベースラインのFACT-P合計スコアの平均値は、本剤＋BSC/BSoC群で108.4、BSC/BSoC群で110.1 であった。FACT-P合計スコアの悪化 (ベースラインから10ポイント以上の減少) 、臨床的進行、又は死亡のいずれかが認められるまでの期間の中央値は、本剤＋BSC/BSoC群で5.7ヵ月 (95%CI : 4.8, 6.6) 、BSC/BSoC群で2.2ヵ月 (95%CI : 1.8, 2.8) であった。 BPI-SF 疼痛の強さスケール : ベースラインのBPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値は、本剤＋BSC/BSoC群で2.57、BSC/BSoC群で2.65であった。BPI-SF 疼痛の強さスケールの悪化 (ベースラインから30%以上又は2ポイント以上の増加) 、臨床的進行、又は死亡のいずれかが認められるまでの期間の中央値は、本剤＋BSC/BSoC群5.9ヵ月 (95%CI : 4.8, 6.9) 、BSC/BSoC群2.2ヵ月 (95%CI : 1.8, 2.8) であった。 BPI-SF 生活への影響スケール : ベースラインのBPI-SF 生活への影響スケールの平均値は、本剤＋BSC/BSoC群、BSC/BSoC群ともに2.49であった。BPI-SF 生活への影響スケールのベースラインからの悪化 (30%以上又は2ポイント以上の増加) 、臨床的進行又は死亡のいずれかが認められるまでの期間の中央値は、本剤＋BSC/BSoC群で5.0ヵ月 (95%CI : 4.2, 6.1) 、BSC/BSoC群で2.3ヵ月 (95%CI : 1.7, 2.9) であった。 EQ-5D-5L : ベースラインのEQ-5D-5L utility scoreの平均値は、本剤＋BSC/BSoC群で0.71、BSC/BSoC群で0.72 であった。EQ-5D-5L utility scoreの悪化までの期間 (EQ-5D-5L utility scoreのベースラインからの変化なし又は減少、臨床的進行、あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間) の中央値は、本剤＋BSC/BSoC群で1.0ヵ月 (95%CI : 0.7, 1.8) 、BSC/BSoC群で0.5ヵ月 (95%CI : 0.4, 1.0) であった。		
結 果		安全性 (最終解析 : 2023年12月 14日データ カットオフ)	ランダム化治療下での安全性評価期間中における副作用 (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、本剤＋BSC/BSoC群で451/529例 (85.3%) 、BSC/BSoC群59/205例 (28.8%) であった。 * 治験薬の初回投与日から最終投与30日後又は後治療開始の前日のいずれか早い日までに発現した有害事象。本剤投与中止又は完了後にBSC/BSoCのみを継続できることとしたため、本剤又はBSC/BSoCの終了時のいずれか遅い方までに発現した治験薬投与期間中の有害事象を収集した。 ・主な副作用 本剤＋BSC/BSoC群の主な副作用 (5%以上) は、口内乾燥190/529例 (35.9%) 、疲労166/529例 (31.4%) 、悪心148/529例 (28.0%) 、貧血136/529例 (25.7%) 、血小板減少症83/529例 (15.7%) 、食欲減退68/529例 (12.9%) 、嘔吐63/529例 (11.9%) 、リンパ球減少症61/529例 (11.5%) 、下痢及び白血球減少症各58/529例 (各11.0%) 、便秘46/529例 (8.7%) 、好中球減少症43/529例 (8.1%) であった。 BSC/BSoC群の主な副作用 (3%以上) は、疲労14/205例 (6.8%) 、悪心8/205例 (3.9%) であった。 ・Grade3以上と判定された副作用 重症度がGrade3以上と判定された副作用は、本剤＋BSC/BSoC群で152例 (28.7%) 及びBSC/BSoC群で8例 (3.9%) に認められた。本剤＋BSC/BSoC群の主なGrade3以上の副作用 (5%以上) は、貧血51例 (9.6%) 、血小板減少症及びリンパ球減少症各36例 (各6.8%) であった。 ・重篤な副作用 重篤な副作用は、本剤＋BSC/BSoC群で51例 (9.6%) 、BSC/BSoC群で5例 (2.4%) に認められた。本剤＋BSC/BSoC群で2例以上に発現した事象は、貧血11例 (2.1%) 、汎血球減少症5例 (0.9%) 、血小板減少症3例 (0.6%) 、急性腎障害、便秘、血尿、頭蓋内出血、白血球減少症、悪心、肺炎及び嘔吐各2例 (各0.4%) であった。	

安全性
(最終解析：
2023 年 12 月
14 日 データ
カットオフ)

・投与中止に至った有害事象
本剤＋BSC/BSoC群において、本剤の投与中止に至った有害事象は63例（11.9%）に認められた。2
例以上発現した事象は、貧血及び血小板減少症各15例（各2.8%）、白血球減少症7例（1.3%）、好中
球減少症4例（0.8%）、汎血球減少症3例（0.6%）、疲労、血尿、リンパ球減少症、肺炎、血栓性血
小板減少性紫斑病及び体重減少各2例（各0.4%）であった。BSC/BSoCの投与中止に至った有害事象
は、本剤＋BSC/BSoC群で47例（8.9%）、BSC/BSoC群で16例（7.8%）に認められた。主な事象は
BSC/BSoC群の脊髄圧迫3例（1.5%）であった。
・死亡例
死亡に至った有害事象は、本剤＋BSC/BSoC群で19例（3.6%）、BSC/BSoC群で6例（2.9%）に認め
られた。本剤＋BSC/BSoC群で敗血症4例（0.8%）、汎血球減少症2例（0.4%）、急性肝不全、骨髄
機能不全、COVID-19、疾患進行、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、誤嚥性肺炎及び硬膜下血腫各1例（0.2%）、BSC/BSoC群
で疾患進行、硬膜下血腫、動脈硬化症、心肺停止及び肺炎が各1例（0.5%）であった。これらのう
ち、副作用による死亡は本剤＋BSC/BSoC群で5例（汎血球減少症2例、骨髄機能不全、硬膜下血腫、
頭蓋内出血各1例）報告された。BSC/BSoC群では死亡に至った副作用は報告されなかった。

副作用一覧（重症度別：すべての副作用、いずれかの群で≥5%）（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	本剤＋BSC/BSoC群（n＝529）		BSC/BSoC群（n＝205）	
	全Grade n（%）	Grade3以上 n（%）	全Grade n（%）	Grade3以上 n（%）
すべての副作用	451（85.3）	152（28.7）	59（28.8）	8（3.9）
いずれかの群で≥5%発現				
口内乾燥	190（35.9）	0	0	0
疲労	166（31.4）	21（4.0）	14（6.8）	0
悪心	148（28.0）	5（0.9）	8（3.9）	0
貧血	136（25.7）	51（9.6）	6（2.9）	1（0.5）
血小板減少症	83（15.7）	36（6.8）	0	0
食欲減退	68（12.9）	6（1.1）	6（2.9）	0
嘔吐	63（11.9）	3（0.6）	3（1.5）	0
リンパ球減少症	61（11.5）	36（6.8）	2（1.0）	0
下痢	58（11.0）	3（0.6）	0	0
白血球減少症	58（11.0）	12（2.3）	3（1.5）	0
便秘	46（8.7）	3（0.6）	1（0.5）	0
好中球減少症	43（8.1）	17（3.2）	2（1.0）	0

MedDRA version 26.1

②海外第Ⅲ相試験（B12302/PSMAfore 試験、外国人のデータ）^{6,7)}

目的：ARSI 既治療でタキサン系抗悪性腫瘍剤未治療の（タキサン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンを延期することが適切と考えられた）、進行性のPSMA陽性mCRPC患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をARSIの変更に比較する。

試験デザイン	多施設共同（欧州、北米の72施設）、ランダム化、非盲検、並行群間比較（検証試験）
実施国	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
対象	ARSI既治療でタキサン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンを延期することが適切と考えられ、ガリウム（ ⁶⁸ Ga）ゴゼトチドPET/CTスキャンによりPSMA陽性が確認されたmCRPC患者468例
主な登録基準	・年齢18歳以上、ECOG PSが0～1の患者 ・前立腺癌であることが組織学的又は細胞学的に確認されている患者 ・ガリウム（⁶⁸Ga）ゴゼトチドPET/CTスキャンで中央読影判定によりPSMA陽性と確認された患者 ・血清／血漿テストステロン値が去勢レベル（50ng/dL未満又は1.7nmol/L未満）の患者 ・1種類のARSI（アピラテロン、エンザルタミド、ダロルタミド又はアパルタミド）による前治療中に1回のみ進行した患者（ビカルタミドなど第一世代アンドロゲン受容体阻害療法は許容されるが、ARSIによる前治療とはみなさない。ARSIは直近の治療でなければならない。） ・タキサン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンによる治療を延期することが適切であると判断された患者 [術前又は術後補助療法におけるタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴（最大6サイクル）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可] ・担当医の評価によりARSIの変更が見込まれる患者（エンザルタミド及びアピラテロンの両剤に対して過去に進行が認められておらず、忍容不能な毒性が認められていない患者） ・進行性mCRPC（血清／血漿PSA進行、軟部組織病変の進行、又は骨病変の進行のうち1つ以上に該当する場合）を有する患者

主な登録基準	・スクリーニング／ベースライン時のCT、MRI、又は骨スキャンで転移性病変を1つ以上有する患者 ・十分な骨髓予備能、肝機能及び腎機能を有する患者
主な除外基準	・PSMA標的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 ・去勢抵抗性又は去勢感受性前立腺癌に対するPARP阻害剤、細胞傷害性化学療法、免疫療法又は生物学的療法による治療歴のある患者〔術後補助療法又は術前補助療法としてのタキサン投与（最大6サイクル）は、術後補助療法又は術前補助療法の終了から12ヵ月が経過している場合に許容される〕
試験方法	本試験は、スクリーニング期（ランダム化前4週間）、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。 スクリーニング期： ガリウム（⁶⁸Ga）ゴゼトチド111～185 MBq（3～5 mCi）を単回静脈内投与してPET/CTスキャンを実施し、中央読影判定によりPSMA陽性を評価した。 ランダム化期： PSMA陽性が確認され、かつすべての適格性が確認された患者を、本剤群又はARSIへの変更群に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。ランダム化では、ARSI治療歴（CRPCで使用、HSPCで使用）、BPI-SFの質問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）〕を層別因子とした。 投与期： ・本剤群は、ランダム化後14日（+3日）以内に本剤の投与を開始した。本剤は7.4 GBq（200 mCi）（±10%）を6週（±1週）間隔で最大6サイクル静脈内投与した。 ・ARSI変更群：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として、アンドロゲン遮断療法（ADT）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、他の放射性医薬品（ラジウム223 等）の全身投与、PARP阻害薬、又は半身照射は不可とした。また、本剤群では、ARSIの併用は不可とした。 ・本剤又はARSIの最終投与日（本剤群では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、EOT来院を実施した。 クロスオーバー期： ・ARSI変更群では、BICR判定で画像診断に基づく進行と評価され、かつその他のクロスオーバー基準を満たした患者は、進行の判定後28日以内に本剤群へクロスオーバーが可能であった。 ・クロスオーバーした患者は、本剤群と同じ投与方法に従って本剤を投与し、本剤の最終投与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判定された時点から7日以内にEOT2来院を実施した。 長期追跡調査期： ・ランダム化されたすべての患者は、EOT来院（クロスオーバーした患者はEOT2来院）の30日後に安全性追跡調査を実施し、その後、長期追跡調査期に移行した。 ・長期追跡調査は、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した。
主要評価項目	rPFS：ランダム化日からBICR判定によるPCWG3基準に従った画像診断に基づく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
副次評価項目	[主要な副次評価項目] ・OS ランダム化から死因を問わない死亡日までの期間 [副次評価項目] ・新たなSSE発現までの期間 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 ・生化学的奏効（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%以上低下した患者の割合 ・クロスオーバー後のrPFS（rPFS2） 画像診断による進行後にARSI変更群から本剤投与にクロスオーバーされた患者における、クロスオーバーの日からBICR判定による画像診断に基づく進行又は死因を問わない死亡日までの期間 ・PFS ランダム化日から進行（画像診断による進行、臨床的進行、又はPSA進行）が初めて認められた日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間（画像診断による進行及び臨床的進行は実施医療機関の評価、PSA進行はPSA値の結果に基づく）

副次評価項目	・ 次治療の治療中のPFS（PFS2） ランダム化日から次治療の治療中に実施医療機関の評価により進行（画像診断による進行、臨床的進行、又はPSA進行）が初めて認められた日、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 ・ 健康関連QoL FACT-P、BPI-SF及びEQ-5D-5Lによる評価
探索的評価項目	・ ORR ベースライン時に評価可能病変を有する患者における、BICR判定によるPCWG3 modified RECIST v1.1に基づくBORが確定されたCR又はPRを達成した患者の割合 ・ DCR ベースライン時に評価可能病変を有する患者における、BICR判定によるPCWG3 modified RECIST v1.1に基づくBORが確定されたCR、PR、SD又はNon-CR/Non-PDの患者の割合 ・ DOR BORのCR又はPRが認められた日から、進行が認められた日又は死因を問わない死亡日のうちいずれか早い日までの期間
解析方法	解析対象集団： ・ FAS ランダム化されたすべての患者（本剤群234例、ARSI変更群234例） ・ 安全性解析対象集団 治験薬（本剤又はARSI）を1回以上投与されたすべての患者（本剤群227例、ARSI変更群232例）；実際に投与された治験薬に基づき解析 ・ クロスオーバー解析対象集団 ARSI変更群のうち、クロスオーバーにより本剤を1回以上投与された患者（rPFS2の解析対象集団） ・ RECIST解析対象集団 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）を有する患者（本剤群104例、ARSI変更群102例） [主要評価項目] ・ rPFSは、FASを解析対象集団とし、約156件のrPFSイベントが発生した後に解析する計画とした。 ・ rPFSに関して群間比較するための主要解析は、ランダム化時の層別因子を用いた層別log-rank検定を行い、有意水準を片側0.025とした。また、Kaplan-Meier法を用いてrPFSの中央値とその95%CIを推定し、層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルによりハザード比とその95%CIを算出した。 ・ 患者背景別のサブグループ解析を実施することが事前に計画された。 [主要な副次評価項目] ・ OSは、FASを解析対象集団とし、中間解析をrPFS主要解析の実施時（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）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件集積した時点でOS最終解析を実施する計画とした。 ・ OSの解析は、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とし、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を実施し、試験全体での有意水準を片側0.025に維持した。 ・ OSの群間比較は、ランダム化時の層別因子を用いた層別log-rank検定により解析し、Kaplan-Meier法を用いてOSの中央値とその95%CIを推定するとともに、層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルによりOSのハザード比とその95%CIを算出した。 ・ 患者背景別のサブグループ解析を実施することが事前に計画された。
結 果	有効性（rPFS：2022年10月2日データカットオフ、その他の有効性：2024年2月27日データカットオフ） [主要評価項目] ・ rPFS（rPFS主要解析：2022年10月2日データカットオフ）（検証的解析結果） rPFS主要解析時点のFAS（本剤群233例*、ARSI変更群234例）において、rPFSのイベントが発現した症例は、本剤群で60例（25.8%）、ARSI変更群で106例（45.3%）であった。rPFS中央値は、本剤群9.30ヵ月（95%CI：6.77, NE）、ARSI変更群5.55ヵ月（95%CI：4.04, 5.95）であり、本剤群で有意な延長が認められ、rPFSイベントリスクはARSI変更群と比較して本剤群で59%低下した〔ハザード比0.41（95%CI：0.29, 0.56）、片側$p < 0.0001$；層別log-rank検定、有意水準0.025（片側）〕。

有効性
(rPFS : 2022
年10月2日デー
タカットオフ、
その他の有効性 : 2024年2月
27日データカ
ットオフ)

死亡
画像診断に基づく増悪又は
打ち切りイベントのない患者の割合

100%

80%

60%

40%

20%

0%

■ ▲ 打ち切り

—■ 本剤群

-▲- ARSI変更群

ランダム化からの期間

02468101214 (月)

subjects at risk

本剤群 233

ARSI変更群 234

177

160

115

81

64

37

34

23

14

6

2

1

0

0

症例数

233*

234

イベント発現例数 (%)

60 (25.8)

106 (45.3)

画像診断に基づく増悪

53 (22.7)

99 (42.3)

死亡

7 (3.0)

7 (3.0)

打ち切り例数 (%)

173 (74.2)

128 (54.7)

rPFS中央値 (月) [95%CI]

9.30 (6.77, NE)

5.55 (4.04, 5.95)

層別log-rank検定p値

片側p<0.0001

ハザード比 [95%CI]

0.41 [0.29, 0.56]

*本剤群のFASは234例であるが、このうち1例はrPFS主要解析のデータカットオフ後にランダム化されたため、rPFS主要解析対象は233例となった。

[主要な副次評価項目]

・OS (第3回OS中間解析 : 2024年2月27日データカットオフ) (検証的解析結果)

死亡は、第3回OS中間解析のデータカットオフまでに本剤群で104/234例 (44.4%)、ARSI変更群で112/234例 (47.9%) に認められた。OS中央値は、本剤群で23.66ヵ月 (95%CI : 19.75, NE)、ARSI変更群で23.85ヵ月 (95%CI : 20.60, 26.55) であった [ハザード比0.98 (95%CI : 0.75, 1.28)、片側p = 0.44、層別log-rank検定、有意水準0.008582 (片側)]。

第3回OS中間解析までにARSI変更群の134/234例 (57.3%) がクロスオーバーにより本剤の投与を受けていたことから、クロスオーバーがOSに及ぼす影響について、事前に計画されていたRPSFT (rank preserving structural failure time) 法*1 及びIPCW (Inverse Probability of Censoring Weighting) 法*2 を用いた補足的解析により検討した。その結果、RPSFT法では、OS中央値は本剤群23.7ヵ月 (95%CI : 19.75, NE)、ARSI変更群23.8ヵ月 (95%CI : 20.38, 26.07) であった [ハザード比0.98 (95%CI : 0.76, 1.27)]。一方、IPCW法では、ランダム化時の層別因子を共変量として組み込んだモデルの場合のハザード比は0.61 (95%CI : 0.37, 0.99)、共変量の候補を変更した他のモデルの場合でハザード比は0.61~0.86であった。したがって、OSの主解析の結果はクロスオーバーによる影響を受けたと考えられた。

*1 RPSFT法 : 投与開始時期 (すなわち、ランダム化時点又はクロスオーバー時点) にかかわらず本剤の治療効果は同一と仮定する方法。RPSFT法による推定法のメカニズムに基づく、ITT解析で生存曲線が重なる場合には交絡を調整できない。したがって、本試験のクロスオーバーを調整する方法としてはIPCW法がより適切である。

*2 IPCW法 : 測定されない交絡因子はないと仮定し、ベースライン因子及び時間依存因子を共変量又は層としてモデルに組み込んだ層別重み付け多変量Cox比例ハザードモデルによりクロスオーバーによるバイアスを除外し、治療効果を比較する方法。

[副次評価項目] (2024年2月27日データカットオフ)

・新たなSSE発現までの期間

SSE又は死亡は、本剤群で31/234例 (13.2%)、ARSI変更群で68/234例 (29.1%) に認められた。新たなSSE発現までの期間の中央値は、本剤群では推定できず、ARSI変更群では17.97ヵ月 (95%CI : 14.26, NE) であった。

・生化学的奏効 (PSA奏効率)

ベースラインPSA値の平均値は本剤群で79.0μg/L、ARSI変更群で81.2μg/Lであり、PSA奏効率は本剤群で51.4% (95%CI : 44.6, 58.1)、ARSI変更群17.3% (95%CI : 12.6, 22.8) であった。

結果

有効性 (rPFS : 2022年10月2日データカットオフ、その他 の 有効性 : 2024年2月27日データカットオフ)	・クロスオーバー後のrPFS (rPFS2) ARSI変更群の234例中134例がクロスオーバーにより本剤の投与を受けた。これら134 例において、rPFSのイベントは86例 [64.2% (画像診断による進行78例、死亡8例)] に認められ、rPFS2中央値は5.42ヵ月 (95%CI : 3.65, 5.91) であった。 ・PFS PFSのイベントが発現した症例は、本剤群で191例 (81.6%)、ARSI変更群で217例 (92.7%)、PFS中央値は本剤群で6.70ヵ月 (95%CI : 5.49, 8.77)、ARSI変更群で3.12ヵ月 (95%CI : 3.02, 3.29) であった。 ・PFS2 PFS2のイベントは、本剤群で119例 (50.9%)、ARSI変更群で121例 (51.7%) に認められた。PFS2中央値は本剤群で18.00ヵ月 (95%CI : 15.70, 20.53)、ARSI変更群で15.31ヵ月 (95%CI : 13.37, 20.21) であった。 ・健康関連QoL FACT-P : ベースラインのFACT-P合計スコアの平均値は、本剤群で115.42、ARSI変更群で111.15であった。FACT-P合計スコアの悪化までの期間 [FACT-P合計スコアのベースラインからの悪化 (10ポイント以上の減少)、臨床的進行、又は死亡のいずれかが認められるまでの期間] の中央値は、本剤群7.46ヵ月 (95% CI : 6.08, 8.54)、ARSI変更群4.27ヵ月 (95% CI : 3.45, 4.50) であった。 BPI-SF 疼痛の強さスケール : ベースラインのBPI-SF 疼痛の強さスケールの平均値は、本剤群で2.21、ARSI変更群で2.35であった。BPI-SF 疼痛の強さスケールの悪化までの期間 [BPI-SF 疼痛の強さスケールの悪化 (ベースラインからの30%以上又は2ポイント以上の増加)、臨床的進行、あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間] の中央値は、本剤群で5.03ヵ月 (95% CI : 4.40, 6.80)、ARSI変更群で3.65ヵ月 (95% CI : 3.09, 4.37) であった。また、BPI-SF 最大疼痛スケールの悪化までの期間 [BPI-SF 最大疼痛スケールの悪化 (ベースラインからの30%以上又は2 ポイント以上の増加)、臨床的進行、あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間] の中央値は、本剤群で5.13ヵ月 (95% CI : 4.11, 6.14)、ARSI変更群で3.65ヵ月 (95% CI : 3.06, 4.34) であった。 BPI-SF 生活への影響スケール : ベースラインのBPI-SF 生活への影響スケールの平均値は、本剤群で1.77、ARSI変更群で1.96であった。BPI-SF 生活への影響スケールの悪化までの期間 [BPI-SF 生活への影響スケールのベースラインからの悪化 (30%以上又は2 ポイント以上の増加)、臨床的進行、あるいは死亡のいずれかが認められるまでの期間] の中央値は、本剤群で5.82ヵ月 (95%CI : 4.57, 7.03)、ARSI変更群で3.71ヵ月 (95%CI : 3.06, 4.40) であった。 EQ-5D-5L : ベースラインのEQ-5D-5L utility score の平均値は、本剤群で0.79、ARSI変更群で0.77であった。EQ-5D-5L utility score の悪化までの期間 [EQ-5D-5L utility scoreのベースラインからの悪化 (0.08ポイント以上の減少)、臨床的進行、又は死亡のいずれかが認められるまでの期間] の中央値は、本剤群で6.28ヵ月 (95% CI : 4.70, 7.89)、ARSI変更群で3.88ヵ月 (95% CI : 3.25, 4.44) であった。 [探索的評価項目] ・ORR、DCR及びDOR RECIST解析対象集団において、軟部組織病変を評価対象としたBICR判定によるORRは本剤群で43/104例 (41.3%)、ARSI変更群で14/102例 (13.7%)、DCRはそれぞれ87/104例 (83.7%)、63/102例 (61.8%) であった。 BORがCR又はPRであった患者において、本剤群で13/43例 (30.2%)、ARSI変更群で5/14例 (35.7%) にrPFSのイベントが認められ、DOR中央値は本剤群ではNE、ARSI変更群では13.90ヵ月 (95% CI : 4.63, NE) であった。
安全性 (第3回中間解析 : 2024年2月27日データカットオフ)	ランダム化治療下の安全性評価期間*中における副作用 (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、本剤群で199/227例 (87.7%)、ARSI変更群で148/232例 (63.8%) であった。 *治験薬の初回投与日からEOT来院の30日後、又は本剤の最終投与から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の期間 ・主な副作用 本剤群の主な副作用 (5%以上) は、口内乾燥126/227例 (55.5%)、悪心59/227例 (26.0%)、無力症55/227例 (24.2%)、疲労42/227例 (18.5%)、貧血33/227例 (14.5%)、食欲減退32/227例 (14.1%)、下痢18/227例 (7.9%)、味覚不全18/227例 (7.9%)、嘔吐17/227例 (7.5%)、便秘16/227例 (7.0%)、血小板減少症12/227例 (5.3%) であった。 ARSI変更群の主な副作用 (5%以上) は、無力症51/232例 (22.0%)、疲労43/232例 (18.5%)、食欲減退20/232例 (8.6%)、高血圧16/232例 (6.9%)、ほてり14/232例 (6.0%) であった。 ・Grade3以上と判定された副作用 重症度がGrade3以上と判定された副作用は、本剤群で27例 (11.9%) 及びARSI変更群で29例 (12.5%) に認められた。 主なGrade3以上の副作用 (3例以上に発現) は、本剤群で貧血7例 (3.1%)、リンパ球数減少6例 (2.6%)、血小板減少症3例 (1.3%)、ARSI変更群で無力症及び高血圧各5例 (各2.2%)、貧血4例 (1.7%)、疲労3例 (1.3%) であった。 ・重篤な副作用 重篤な副作用は、本剤群で6例 (2.6%)、ARSI変更群で6例 (2.6%) に認められた。本剤群で発現した事象は、貧血3例 (1.3%)、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

安全性
(第3回中間
解析：2024
年2月27日デ
ータカット
オフ)

結果

・

投与中止に至った有害事象

本剤群で投与中止に至った有害事象は13例（5.7%）に認められ、口内乾燥及び血小板減少症が各3例（各1.3%）、腹痛、急性腎障害、貧血、背部痛、好中球減少症、血小板数減少及び敗血症が各1例（各0.4%）であった。このうち、本剤と関連ありと判断された事象は、血小板減少症及び口内乾燥各3例、貧血1例であった。

ARSI変更群で投与中止に至った有害事象は12例（5.2%）に認められ、呼吸困難、疲労及び脊髄圧迫が各2例（各0.9%）、アナフィラキシー反応、脳卒中、昏睡、肝細胞融解、知覚過敏、振戦が各1例（各0.4%）であった。

・

死亡例

死亡に至った有害事象は、本剤群で4例（1.8%）、ARSI変更群で5例（2.2%）に発現した。本剤群で心停止、腸管虚血、COVID-19肺炎及び敗血症が各1例（各0.4%）、ARSI変更群で心停止、多臓器機能不全症候群、脳卒中、昏睡及び呼吸困難各1例（各0.4%）であった。治験薬との関連ありと判断された死亡は、本剤群では報告されなかった。

副作用一覧（重症度別：すべての副作用、いずれかの群で≥5%）（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	本剤群（n=227）		ARSI変更群（n=232）	
	全Grade n（%）	Grade3以上 n（%）	全Grade n（%）	Grade3以上 n（%）
すべての副作用	199（87.7）	27（11.9）	148（63.8）	29（12.5）
いずれかの群で≥5%発現				
口内乾燥	126（55.5）	2（0.9）	2（0.9）	0
悪心	59（26.0）	0	8（3.4）	0
無力症	55（24.2）	2（0.9）	51（22.0）	5（2.2）
疲労	42（18.5）	1（0.4）	43（18.5）	3（1.3）
貧血	33（14.5）	7（3.1）	9（3.9）	4（1.7）
食欲減退	32（14.1）	0	20（8.6）	0
下痢	18（7.9）	0	8（3.4）	0
味覚不全	18（7.9）	0	3（1.3）	0
嘔吐	17（7.5）	0	4（1.7）	0
便秘	16（7.0）	0	5（2.2）	0
血小板減少症	12（5.3）	3（1.3）	2（0.9）	1（0.4）
ほてり	1（0.4）	0	14（6.0）	0
高血圧	0	0	16（6.9）	5（2.2）

MedDRA version 26.1

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査（一般 使用成績調査、特定 使用成績調査、使用 成績比較調査）、製 造販売後データベ ース調査、製造販売後 臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施 した調査・試験の概 要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

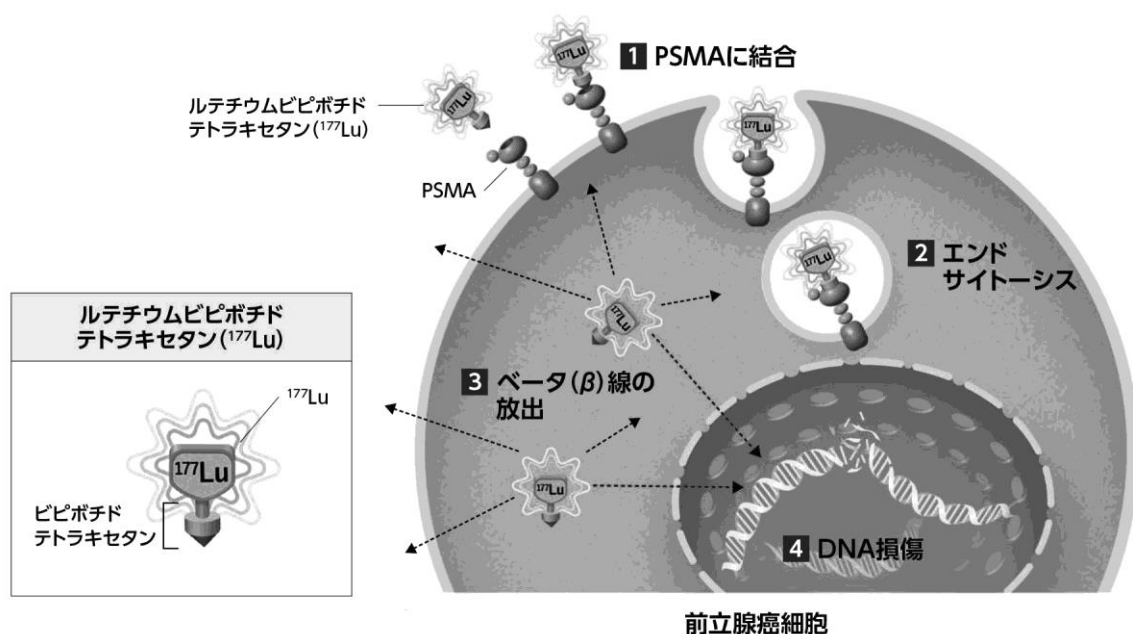
VI-1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

なし

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) は、PSMA に高い親和性を示すビピボチドテトラキセタンを ^{177}Lu (ルテチウムの放射性同位体) で標識した放射性リガンド治療薬である⁸⁾。遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌で高発現する PSMA に結合後、エンドサイトーシスを介した内在化により ^{177}Lu とともに腫瘍細胞内に取り込まれ⁹⁻¹¹⁾、 ^{177}Lu から放出されるベータ線が DNA 損傷を誘発し、腫瘍増殖抑制作用を発揮する¹²⁾。 ^{177}Lu の放出するベータ線の最大エネルギー E_{max} は 498keV、組織中での飛程は最大約 2.2mm (平均 0.67mm) であるため、周辺の正常組織への傷害が抑えられ、腫瘍に対し効率的な放射線照射が可能である。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*試験

①PSMA に対する結合親和性⁸⁾

PSMA 陽性 LNCaP 細胞を用いたリガンド競合アッセイ並びに N-アセチル化- α -結合酸性ジペプチダーゼ (NAALADase) 活性を指標とした酵素阻害アッセイにより、ビピボチドテトラキセタンの PSMA に対する結合親和性を検討した。その結果、 K_i 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、リガンド競合アッセイで 2.34 ± 2.94 nM ($n=7$)、NAALADase 阻害アッセイで 0.37 ± 0.2 nM ($n=2$) であった。

[試験方法]

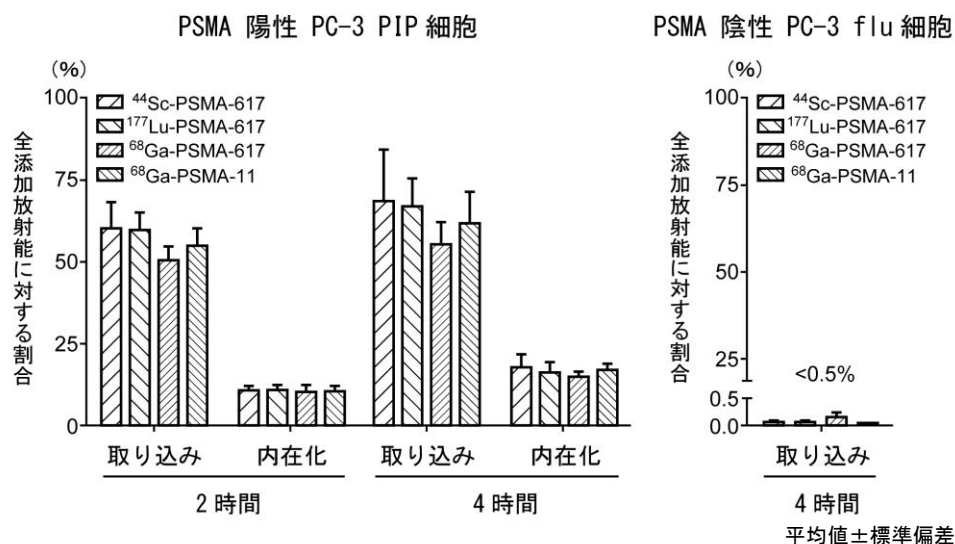
LNCaP細胞 (1×10^5 個/ウェル) を ^{68}Ga 標識[Glu-urea-Lys-(Ahx)]₂-HBED-CC (0.75nM) 存在下でPSMA-617又は ^{177}Lu 標識PSMA-617 (0~5000nM) と室温で1時間インキュベーションし、細胞を洗浄後、結合放射能をガンマカウンターで測定した。また、基質としてAc-Asp-Glu (最終濃度40 μ M) を用い、アッセイ用緩衝液中で終濃度0.05~1000 nMのビピボチドテトラキセタンと混合し、その後、組換えヒト (rh) PSMA溶液 (0.4 μ g/mL) を添加して37°Cで1時間インキュベーションした。95°Cで5分間の加熱により反応を停止させた後、マイクロプレートリーダー (励起波長330 nm、蛍光波長450 nm) にて蛍光強度を測定し、非線形回帰モデルを用いて K_i 値を算出した。

②細胞内取り込み及び内在化¹¹⁾

PSMA 陽性ヒト前立腺癌細胞株である PC-3 PIP 細胞を用いた細胞内取り込み及び内在化の検討において、ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) 添加後 2 時間又は 4 時間で添加量の約 55%~70%が細胞内に取り込まれ、約 10%~15%が内在化した。一方、PSMA 陰性 PC-3 flu 細胞では、ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) の細胞内取り込みは 0.5%未満に低下した。

異なる放射性核種 (^{44}Sc -ビピボチドテトラキセタン) 又はリガンド (^{68}Ga -ビピボチドテトラキセタン及び ^{68}Ga -ゴセチド) の間で細胞内取り込みに明らかな差はみられなかった。

PSMA 陽性 PC-3 PIP 細胞及び PSMA 陰性 PC-3 flu 細胞における PSMA 標的放射性リガンドの取り込みと内在化



[試験方法]

PC-3 PIP細胞又はPC-3 flu細胞 (5×10^5 個/ウェル) を37°Cで一晩培養した後、放射性標識PSMAリガンド (25 μ L、7.5 pmol) を添加して37°Cで2又は4時間インキュベートした。インキュベーション終了後、放射性リガンドの総取り込み量 (細胞表面上のPSMA結合画分と内在化画分) を測定した。プレート洗浄後、各ウェルにNaOH (1 M、1 mL) を加えて細胞を溶解した後、細胞懸濁液検体をガンマカウンターで測定し、放射性リガンドの内在化率を測定した。細胞懸濁液をホモジナイズした後、Micro BCA タンパク質Assay キットを用いて各検体のタンパク量を測定し、総取り込み量を300 μ g/mLタンパク質あたりの全添加放射能に対する割合で示した。

2) マウス前立腺癌モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo* 試験)

ヒト PSMA 発現マウス前立腺癌細胞株 (RM1-hPSMA 又は RM1-PGLS) をマウスの皮下に同種移植した前立腺癌モデルを用い、ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) の DNA 損傷作用及び抗腫瘍効果に対する比放射能と総放射線量の影響を検討した。

①抗腫瘍効果と比放射能

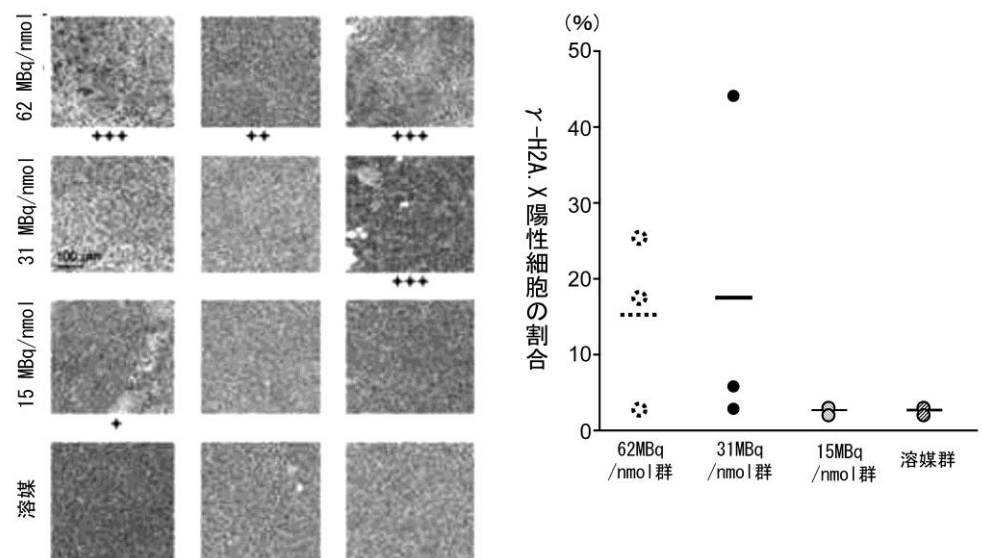
i) DNA 損傷作用¹²⁾

総放射線量 60MBq のルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を 31 及び 62MBq/nmol で投与した 6 例中 4 例 (67%) で、鏡検及び画像解析のいずれにおいても有意な DNA 損傷 (5%以上の陽性細胞) が確認された。

RM1-hPSMA 腫瘍に対するルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) 投与による DNA 損傷

γ -H2A.X 染色後の代表的な腫瘍組織写真 ($\times 10$ 倍)

γ -H2A.X 陽性細胞の割合



[試験方法]

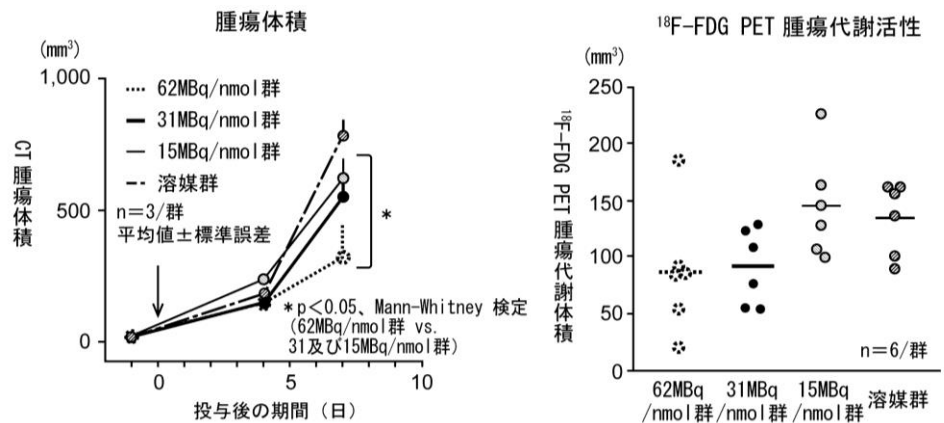
C57BL/6免疫不全マウスにRM1-hPSMA細胞 (1×10^5 個) を皮下移植し、移植4日後に総放射線量60 MBqのルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を、比放射能0 (溶媒)、15、31及び62MBq/nmolで静脈内投与し、投与4日後に腫瘍組織を採取して γ -H2A.X免疫組織化学染色を行った ($n=3$ /群)。鏡検による評価 (盲検) によりH2A.X陽性細胞の割合をスコア化 (+: 5%~10%、++: 10%~20%、+++ : > 20%) した (左図)。また、画像解析ソフトを用いてH2A.X陽性細胞の割合を定量化した (右図; 図中の横線は平均値、 $n=3$ /群)。

ii) 腫瘍増殖抑制作用¹²⁾

総放射線量 60MBq のルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を 62MBq/nmol で投与した群において、最大の有効性を示した。

投与 7 日後の腫瘍体積は、31 及び 15 MBq/nmol 群 ($590 \pm 46 \text{ mm}^3$) と比較して 62 MBq/nmol 群 ($323 \pm 122 \text{ mm}^3$) で有意に減少した ($p < 0.05$, Mann-Whitney 検定)。投与 4 日後の腫瘍代謝体積 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は 62、31、15MBq/nmol 群及び溶媒群でそれぞれ 87 ± 23 、 91 ± 14 、 145 ± 19 及び $134 \pm 13 \text{ mm}^3$ であった。

ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) 単回投与時の 腫瘍体積の推移と腫瘍代謝活性



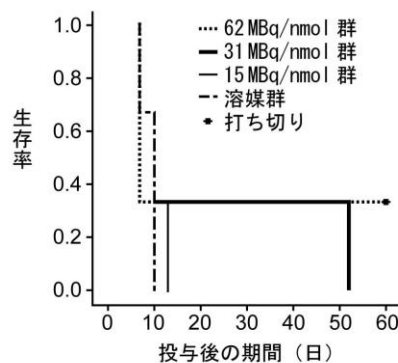
[試験方法]

C57BL/6免疫不全マウスにRM1-hPSMA細胞 (1×10^5 個) を皮下移植した4日後に、総放射線量60 MBqのルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を比放射能0 (溶媒)、15、31及び62MBq/nmolで静脈内投与し (n=6/群)、投与4及び7日後にCTにより腫瘍体積を測定し (n=3/群)、投与4日後には ^{18}F -FDG PETによる腫瘍代謝活性を測定した。

iii) 生存期間¹²⁾

総放射線量 60MBq のルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を 62MBq/nmol で投与した群では、60 日以上生存した個体 (n=1) が認められた。

ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) 単回投与における生存期間



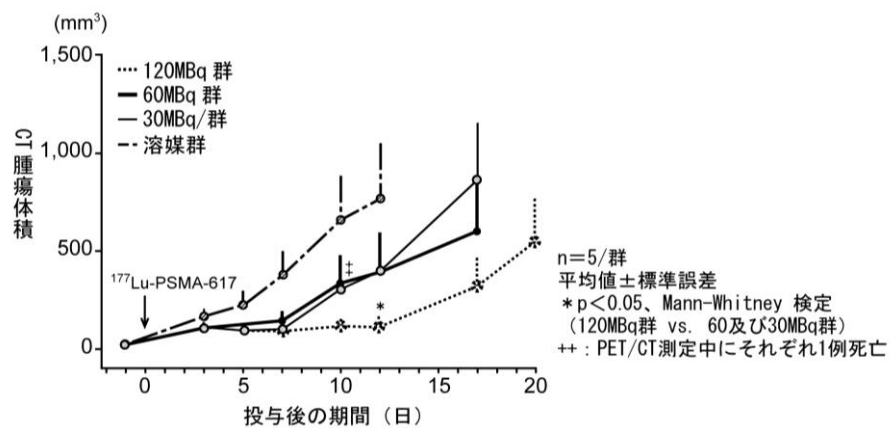
[試験方法]

C57BL/6免疫不全マウスにRM1-hPSMA細胞 (1×10^5 個) を皮下移植した4日後に、総放射線量60 MBqのルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を比放射能0 (溶媒)、15、31及び62MBq/nmolで静脈内投与し (n=6/群)、投与後60日以上にわたりマウスの生存期間を測定した。

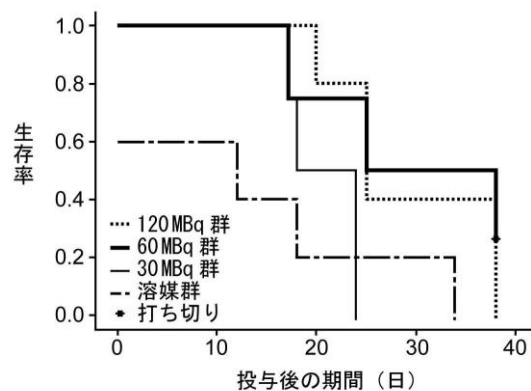
②抗腫瘍効果に対する総放射線量の影響¹²⁾

PSMA 陽性 RM1-PGLS 細胞を同種移植したマウスに、比放射能 62MBq/nmol のルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を単回投与したとき、投与 12 日後の腫瘍体積 (平均値±標準誤差) は、溶媒群 $774 \pm 291 \text{ mm}^3$ 、30MBq 群 $412 \pm 127 \text{ mm}^3$ 、60MBq 群 $393 \pm 214 \text{ mm}^3$ 、120 MBq 群 $113 \pm 50 \text{ mm}^3$ であり、120 MBq 群で最も強い腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、生存期間は 30MBq 群及び溶媒群と比較して 120 及び 60MBq 群で延長した。

各種総放射線量のルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) 投与時の
腫瘍体積の推移



各種総放射線量のルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) 投与における
生存期間



[試験方法]

C57BL/6マウスにRM1-PGLS細胞を皮下移植した4日後に、溶媒又は比放射能62MBq/nmolのルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) を、30、60又は120MBqの総放射線量で投与し (n=5/群)、腫瘍体積及び生存期間を経時的に測定した。

(3) 作用発現時間・持続
時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

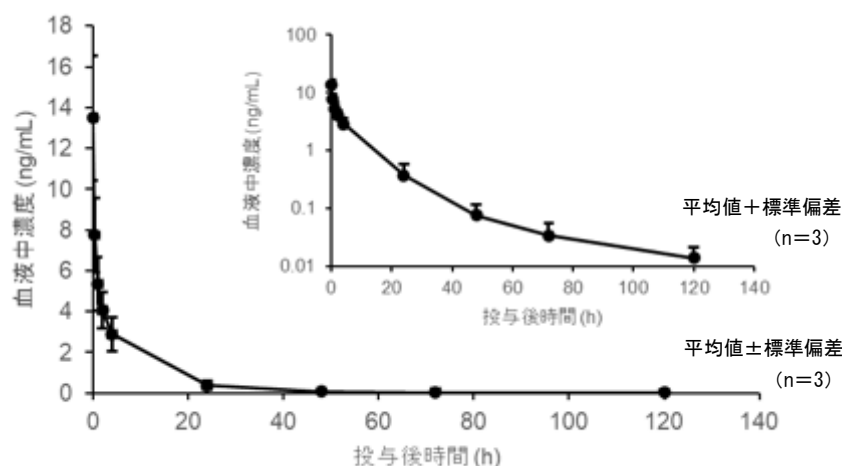
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者における単回投与

[国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験)]¹⁾

日本人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 3 例に本剤 7.4GBq を単回静脈内投与したときの血液中放射能濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血液中放射能濃度は、24～48 時間までの急速相と 120 時間までの緩徐相の二相性の消失が認められた。

本剤単回投与時の血液中放射能濃度の推移 (mCRPC 患者)



薬物動態パラメータ

n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (h·ng/mL)	AUCinf (h·ng/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vz (L)
3	13.5 ±3.06	NA	59.0 ±16.0	59.6 ±16.3	28.9 ±0.478	1.72 ±0.258	71.7 ±10.6
	13.3 (24.8)	0.124 (165)	57.4 (30.4)	57.9 (30.6)	28.9 (1.65)	1.71 (15.5)	71.2 (15.4)

上段：平均値±標準偏差 下段：幾何平均値（幾何CV%）

血液中放射能濃度は、ガンマカウンターで測定して得られた放射能単位kBq/mLを、PK 評価用にng/mLに換算

2) 外国人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者における単回投与 [海外第Ⅲ相試験 (A12301/VISION 試験サブスタディ)、外国人のデータ]³⁾

外国人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 30 例に本剤 7.4GBq を単回静脈内投与したときの血液中放射能濃度の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤単回投与時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (h·ng/mL)	AUCinf (h·ng/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vz (L)
30	7.22 ±3.60	NA	52.1 ±17.9	54.8 ±18.5	51.5 ±44.4	2.13 ±0.586	156 ±128
	6.58 (43.5)	0.266 (180)	49.7 (31.6)	52.3 (31.4)	41.6 (68.8)	2.04 (31.5)	123 (78.1)

上段：平均値±標準偏差 下段：幾何平均値（幾何CV%）

血液中放射能濃度は、ガンマカウンターで測定して得られた放射能単位kBq/mLを、PK 評価用にng/mLに換算

(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	血液中 PK パラメータは、Phoenix WinNonlin ソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析により推定した。
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）¹⁾ 日本人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 3 例に本剤を静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）の幾何平均値（幾何 CV%）は 1.71 L/h（15.5%）であった。 転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験サブスタディ、外国人のデータ）³⁾ 外国人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 30 例に本剤を静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）の幾何平均値（幾何 CV%）は 2.04 L/h（31.5%）であった。
(5) 分布容積	日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）¹⁾ 日本人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 3 例に本剤を静脈内投与したときの分布容積（V_z）の幾何平均値（幾何 CV%）は 71.2 L（15.4%）であった。 転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験サブスタディ、外国人のデータ）³⁾ 外国人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 30 例に本剤を静脈内投与したときの分布容積（V_z）の幾何平均値（幾何 CV%）は 123 L（78.1%）であった。
(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	ラグタイム（Tlag）を伴う 0 次吸収及び線形消失を含む 3 コンパートメントモデル
(2) パラメータ変動要因	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験サブスタディ）の血液中放射能濃度データを用いて母集団 PK 解析を行った。 その結果、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CL_{CrBL}）は CL に対して統計学的に有意な共変量であった。CL_{CrBL} が 40%低下（例：101.5 mL/min から 60.9 mL/min への減少）するとき、CL が平均 21%低下した¹³⁾。本剤の主要排泄経路は腎臓であるため、母集団 PK 解析を用いて本剤の曝露量に対するベースライン時の腎機能障害の影響についてシミュレーションを実施したところ、腎機能正常患者と比較して軽度及び中等度腎機能障害患者では AUC_{inf} の中央値がそれぞれ 20%及び 42%増加したが、C_{max} に対する有意な影響は認められなかった。なお、中等度腎機能障害患者のシミュレーション

は、観察された一つの値 ($CL_{crBL} = 54 \text{ mL/min}$) のみに基づいている。母集団 PK 解析に基づく、ベースライン時に軽度 ($CL_{crBL} 60 \sim 89 \text{ mL/min}$) 又は中等度 ($CL_{crBL} 30 \sim 59 \text{ mL/min}$) の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要と考えられた¹³⁾。

また、ベースライン時の体重 (WT_{BL}) は、中央コンパートメントの分布容積 (V_1) に対して統計学的に有意な共変量であった。 WT_{BL} が 23% 減少 (例: 88.5 kg から 68.1 kg への減少) するとき、 V_1 が平均 18% 減少する。

しかし、 WT_{BL} は C_{max} に顕著な影響を及ぼさないことから、臨床的に意味のあるものではなく、体重に基づく用量調節は不要と考えられた¹³⁾。

VII-4. 吸収

ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) は、点滴静脈内投与する薬剤である。(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験)¹⁾

日本人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 3 例に本剤 7.4GBq を単回又は 6 回 (累積放射能として 44.4GBq) 静脈内投与したときの脳の吸収線量推定値 (平均値) は、それぞれ 0.11Gy、0.68Gy であった。(「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (A12301/VISION 試験サブスタディ、外国人のデータ)³⁾

外国人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 29 例に本剤 7.4GBq を単回又は 6 回 (累積放射能として 44.4GBq) 静脈内投与したときの脳の吸収線量推定値 (平均値) は、それぞれ 0.051Gy、0.30Gy であった。(「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

<参考>

日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験)¹⁾

日本人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 3 例に本剤 7.4GBq を単回又は 6 回 (累積放射能として 44.4GBq) 静脈内投与したときの赤色骨髄の吸収線量推定値 (平均値) は、それぞれ 0.25Gy、1.5Gy であった。(「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (A12301/VISION 試験サブスタディ、外国人のデータ)³⁾

外国人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 29 例に本剤 7.4GBq を単回又は 6 回 (累積放射能として 44.4GBq) 静脈内投与したときの赤色骨髄の吸収線量推定値 (平均値) は、それぞれ 0.26Gy、1.5Gy であった。(「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(5) その他の組織への移行性

1) 血球への移行性 (*in vitro*のデータ)¹⁴⁾

ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{175}Lu) [本剤の有効成分であるルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) の ^{177}Lu を非放射性同位体 ^{175}Lu で標識した化合物] 及び非標識ビピボチドテトラキセタンの血液／血漿濃度比の平均値は、それぞれ 0.49 及び 0.28 であった。いずれも 1 未満であったことから、ヒト赤血球に移行しないと考えられた。

2) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験)¹⁾

日本人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 3 例に本剤 7.4GBq を単回又は 6 回静脈内投与したとき、初回投与 (サイクル 1) 及び 6 回投与時の各臓器及び全身の吸収線量推定値は以下のとおりであった。

臓器・組織	7.4GBq単回投与で算出した吸収線量 (Gy)	6回投与 (累積投与放射能 44.4GBq) で算出した吸収線量 (Gy)
副腎	0.15±0.029	0.92±0.18
脳	0.11±0.055	0.68±0.33
食道	0.10±0.023	0.61±0.14
眼	0.090±0.020	0.54±0.12
胆嚢壁	0.13±0.031	0.77±0.18
左結腸	3.5±1.3	21±7.8
小腸	0.38±0.12	2.3±0.75
胃壁	0.10±0.024	0.62±0.14
右結腸	1.9±0.70	11±4.2
直腸	3.3±1.2	20±7.4
心臓壁	0.45±0.19	2.7±1.1
腎臓	2.6±0.44	15±2.6
涙腺	15±7.4	90±45
肝臓	0.74±0.093	4.4±0.56
肺	0.30±0.025	1.8±0.15
脾臓	0.12±0.027	0.69±0.16
前立腺	0.12±0.024	0.72±0.15
唾液腺	5.8±0.19	35±1.2
赤色骨髄	0.25±0.053	1.5±0.32
骨形成原細胞	0.19±0.037	1.1±0.22
脾臓	0.54±0.12	3.2±0.71
精巣	0.092±0.020	0.55±0.12
胸腺	0.096±0.020	0.58±0.13
甲状腺	0.37±0.049	2.2±0.29
膀胱壁	2.5±0.091	15±0.55
全身	0.18±0.037	1.1±0.22

平均値±標準偏差

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験サブスタディ、外国人のデータ）³⁾

外国人の PSMA 陽性 mCRPC 患者 29 例に本剤 7.4GBq を 6 週間間隔で 6 回静脈内投与したとき、初回投与（サイクル 1）及び 6 回投与時の各臓器及び全身の吸収線量推定値は以下のとおりであった。

臓器・組織	7.4GBq単回投与で 算出した吸収線量（Gy）	6回投与（累積投与放射能 44.4GBq）で算出した 吸収線量（Gy）
副腎	0.25±0.19	1.5±1.1
脳	0.051±0.038	0.30±0.23
食道	0.18±0.19	1.1±1.2
眼	0.16±0.18	1.0±1.1
胆嚢壁	0.21±0.19	1.3±1.2
左結腸	4.3±1.0	26±6.1
小腸	0.52±0.23	3.1±1.4
胃壁	0.19±0.19	1.1±1.2
右結腸	2.4±0.58	14±3.5
直腸	4.1±1.1	25±6.3
心臓壁	1.3±0.88	7.8±5.3
腎臓	3.1±1.4	19±8.4
涙腺	15 ±3.6	92±21
肝臓	0.69±0.37	4.1±2.2
肺	0.78±0.83	4.7±5.0
脾臓	0.20±0.19	1.2±1.2
前立腺	0.20±0.19	1.2±1.2
唾液腺	4.6±2.7	28±16
赤色骨髄	0.26±0.15	1.5±0.91
骨形成原細胞	0.26±0.21	1.6±1.3
脾臓	0.45±0.21	2.7±1.2
精巣	0.17±0.19	1.0±1.1
胸腺	0.18±0.19	1.1±1.2
甲状腺	1.9±2.8	11±17
膀胱壁	2.4±0.19	14±1.1
全身	0.28±0.20	1.7±1.2

平均値±標準偏差

（6）血漿蛋白結合率

*in vitro*のデータ¹⁴⁾

ヒト血漿において、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）の血漿蛋白結合率は、1 及び 5µg/mL でそれぞれ約 70%及び約 62%、非標識ビピボチドテトラキセタンの血漿蛋白結合率は 1 及び 5µg/mL でそれぞれ約 70%及び約 58%であった。

VII-6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

*in vitro*のデータ¹⁵⁾

in vitro 代謝試験の結果、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）及び非標識ビピボチドテトラキセタンはいずれも、ヒトの肝臓及び腎臓の S9 画分中において 37℃で 1 時間まで、ヒト血漿中において 37℃で 2 時間まで、代謝的に安定であることが示された。また、ヒトの肝臓及び腎臓の S9 画分による酵素分解に対して代謝的に安定であることが示された。したがって、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁷Lu）は肝臓又は腎臓中で代謝されないと考えられた。

外国人のデータ（A12301/VISION 試験サブスタディ）³⁾

PSMA 陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 29 例に本剤 7.4GBq を単回投与し、投与後 2 時間まで尿検体の全量を、投与後 24 時間（±2 時間）、48 時間（±2 時間）及び 72 時間（±2 時間）に追加の尿検体（非累積）を採取し、尿中代

	謝物を評価した。その結果、すべての検体で未変化体が検出され、0～2 時間の累積尿検体における未変化体の放射能の相対濃度は 91～100%（1 例は 78%）であった。
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	<i>in vitro</i> のデータ ¹⁶⁾ ヒト肝ミクロソームを用いたチトクローム P450（CYP）阻害試験において、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）及び非標識ビピボチドテトラキセタンの混合溶液（0.01～10.0μg/mL）は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A4/5 を阻害しなかった。 また、単離したヒト肝細胞を用いたヒト CYP 誘導能試験において、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）及び非標識ビピボチドテトラキセタンの混合溶液（0.7、2、7、20、70、200 及び 500μg/mL）は CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する明らかな誘導作用を示さなかった。
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
VII-7. 排泄	1) 排泄部位及び経路 本剤は主に腎臓から排泄される。 2) 排泄率及び排泄速度 外国人のデータ ¹⁷⁾ 既治療去勢抵抗性前立腺癌患者 30 例に、本剤 3.7～6 GBq を 1～3 サイクル投与したとき、投与量の約半分が 24～48 時間以内に排泄された。また、投与量の 1%～5%が糞中に排泄されると推定された。
VII-8. トランスポーターに関する情報	<i>in vitro</i> のデータ ¹⁸⁾ ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）及び非標識ビピボチドテトラキセタン混合溶液（0.0056、0.0168、0.0504、0.151、0.453、1.36 及び 4.082μM、リガンド成分のみを考慮すると 0.0058～4.25μg/mL の範囲）は、排出トランスポーターであるヒト BCRP、BSEP 及び P-gp 並びに取り込みトランスポーターであるヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 に対して阻害作用を示さなかった。 また、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）及び非標識ビピボチドテトラキセタン混合溶液（最終濃度 0.408 及び 4.082 μM、リガンド成分のみを考慮すると 0.425 及び 4.25μg/mL）は、取り込み又は排出トランスポーター（ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2、P-gp、BCRP）の基質ではないことが示された。 したがって、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁷Lu）はトランスポーターを介した薬物相互作用を受ける可能性は低く、また、トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こさないと考えられた。
VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）

本剤は放射性医薬品かつ抗悪性腫瘍剤であるため、放射性医薬品の取扱いに関する適切な基準を満たし、かつ、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療への十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用される必要がある。

本剤の有効性及び安全性は、臨床試験で設定した基準に該当する患者で確認されていることから、電子添文の「17. 臨床成績」の項を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適切に患者を選択することが必要である。

また、本剤は患者又はその家族から、本剤の有効性及び危険性について十分理解が得られた後に投与する必要がある。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔7.2、11.1.1 参照〕

8.2 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与前後は十分な水分補給及び排尿を行うよう指導すること。〔7.2、11.1.2 参照〕

（解説）

8.1 海外第Ⅲ相試験 A12301/VISION 試験において BSC/BSoC 群と比較して本剤＋BSC/BSoC 群で、また同 B12302/PSMAfore 試験において ARSI 群と比較して本剤群で、骨髄抑制の発現頻度が高い傾向が認められていることから設定した。

8.2 A12301/VISION 試験において BSC/BSoC 群と比較して本剤＋BSC/BSoC 群で腎機能障害の発現頻度が高い傾向が認められていること、また、本剤は主に腎排泄され、近位尿細管が PSMA の発現部位であることにより腎被曝が生じると考えられることから設定した。

VII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者

投与の可否を慎重に判断すること。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）15～29mL/分）又は末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。〔16.6.1 参照〕

（解説）

臨床試験において、重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）15～29mL/分）又は末期腎不全患者には投与経験がないため設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 男性には、本剤投与中及び最終投与後 14 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。〔9.4.2 参照〕

9.4.2 放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性があることを考慮すること。本剤の推奨累積投与量 44.4GBq は、精巣への放射線吸収量として不妊を引き起こす可能性のある範囲に該当する。〔9.4.1 参照〕

（解説）

9.4.1 男性に対する避妊期間は、本剤は放射性医薬品であることから遺伝的に損傷した精子の移行を考慮し、7 日間（実効半減期の 5 倍＝ 5×1.4 日間）＋90 日間（完全な精子形成周期）から 14 週間とした。なお、実効半減期（Te）は、物理学的半減期（Tp）（6.647 日）及び生物学的半減期（Tb）（41.6 時間）から算出した〔33 時間（～1.4 日）〕*。

$$* 1/Te = (1/Tp) + (1/Tb)$$

9.4.2 本剤による放射線被曝を考慮すると、放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性がある。本剤の推奨累積投与量 44.4GBq では、永続的な男性不妊の閾値（3.5～6.0Gy）を超える可能性があることから設定した。

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等に対する有効性及び安全性が確立していないことから記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

VII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

貧血（22.4%）、血小板減少症（13.5%）、白血球減少症（12.3%）、リンパ球減少症（9.2%）、汎血球減少症（1.0%）、骨髄機能不全（0.1%）等の骨髄抑制があらわれることがある。〔7.2、8.1 参照〕

11.1.2 腎機能障害（3.6%）

急性腎障害、腎不全、血中クレアチニン増加、血中尿素増加等の腎機能障害があらわれることがある。〔7.2、8.2 参照〕

（解説）

発現頻度は、A12301/VISION 試験、B12302/PSMAfore 試験、及び A11201 試験の本剤群における併合解析結果に基づき記載した。

11.1.1 A12301/VISION 試験及び B12302/PSMAfore 試験において、本剤群で、骨髄抑制の発現頻度が高い傾向が認められていることから設定した。また、汎血球減少症及び骨髄機能不全により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。副作用が発現した場合には、「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載の基準を参考に、本剤の投与を中断、減量又は中止すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII -5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.2 A12301/VISION 試験において、BSC/BSoC 群と比較して本剤＋BSC/BSoC 群で、腎機能障害の発現頻度が高い傾向が認められていることから設定した。本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。副作用が発現した場合には、「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載の基準を参考に、本剤の投与を中断、減量又は中止すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII -5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症	－	口腔真菌感染
神経系障害	味覚不全	頭痛、浮動性めまい
眼障害	－	ドライアイ
耳及び迷路障害	－	回転性めまい
胃腸障害	口内乾燥（41.1%）、悪心（26.6%）、嘔吐（10.2%）、下痢、便秘	腹痛、口内炎、食道障害
皮膚及び皮下組織障害	－	皮膚乾燥
腎及び尿路障害	－	尿路感染
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（35.3%）、食欲減退（12.9%）	体重減少、末梢性浮腫、発熱

（解説）

本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。発現頻度は、海外第Ⅲ相試験である A12301/VISION 試験及び B12302/PSMAfore 試験及び国内第Ⅱ相試験である A11201 試験の本剤群における併合解析結果に基づき記載した。

	1) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A11201 試験）における副作用の種類別発現状況一覧 別紙参照 2) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION 試験）における副作用の種類別発現状況一覧 別紙参照 3) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（B12302/PSMAfore 試験）における副作用の種類別発現状況一覧 別紙参照
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
VIII-10. 過量投与	設定されていない
VIII-11. 適用上の注意	14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 投与前に遮蔽したスクリーン下で目視による確認を行い、微粒子又は変色が認められる場合は、バイアルを廃棄すること。 14.1.2 他の薬剤と混合しないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 膀胱部の被曝を軽減させるため、本剤投与前後にできるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させること。 （解説） 14.1 本剤の臨床試験及び CCDS に基づき設定した。 14.2.1 本剤は腎排泄されることから、排尿により膀胱部への被曝を軽減させることができるため設定した。
VIII-12. その他の注意	
（1）臨床使用に基づく情報	15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。 （解説） 本剤は放射性医薬品であるため、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性があることから設定した。
（2）非臨床試験に基づく情報	設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

in vitro、ラット、ブタ

安全性薬理試験は、ルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) の非放射性同位体であるルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{175}Lu) とビピボチドテトラキセタンを1:1の割合で含有した低金属水 (EMSURE®分析用水) を用いて実施した。

その結果、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対する影響は認められなかった。

試験項目		動物種／系統 動物数／群	投与方法 投与量又は濃度	結果
中枢神経系		ラット／SD系 雄5例	単回静脈内 0 ^{a)} 、0.2、0.6、 1.8 mg/kg	投与後24時間までIrwin法による行動、神経、自律神経系の評価項目に影響は認められなかった。また、投与後6日間、死亡例及び異常な症状は観察されなかった。
呼吸系		ラット／SD系 雄8例	単回静脈内 0 ^{a)} 、0.2、0.6、 1.8mg/kg	呼吸パラメータ（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）に毒性変化及び生物学的に意義のある変化は認められなかった。
心 血 管 系	hERG 電流障害 作用	HEK-293細胞 (hERG発現)	<i>in vitro</i> 0 ^{b)} 、1.0、10、 100μmol/L	1.0、10、100μmol/LでそれぞれhERG電流を8%、8%及び13%（平均値）障害し、陰性対照での最大障害率は10%未満であった。hERG電流への影響は認められなかった。
	テレメト リー試験	ミニブタ／ ゲッチング 雄4例	単回静脈内／ 0 ^{a)} 、0.1、0.33、 1.0 mg/kg	投与後24時間まで心拍数及び血圧に毒性変化は認められず、心電図も有意な変化は認められなかった。

a) 媒体 (EMSURE®分析用水)

b) 媒体 (Tyrode 溶液)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

単回投与毒性試験では ^{177}Lu の代わりに非放射性同位体である ^{175}Lu を用いて臨床用製剤と同じ方法で製造したルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{175}Lu) 溶液（非放射性 ^{175}Lu -PSMA-617 と非標識 PSMA-617 を約 1:1 の割合で含有した酢酸ナトリウム緩衝液）を、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験では非標識ビピボチドテトラキセタンを使用し、放射線非依存性の影響のみを評価した。本剤は、放射性同位体を利用した抗がん剤であるため、*in vivo* 遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施していない。

(1) 単回投与毒性試験

ラット、ミニブタ（拡張型単回投与毒性試験）

被験物質：ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）溶液^{a)}

動物種 動物数／群(観察期間)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg) ^{b)}	主な所見
ラット 雌雄各10例（1日間） 雌雄各5例（14日間）	静脈内	0 ^{c)} 、2、4	4.0	瀕死・死亡例なし 毒性所見なし
ミニブタ 雌雄各3例（1日間） 雌雄各2例（14日間）	静脈内	0 ^{c)} 、 0.2、0.6、 1.8	1.8	瀕死・死亡例なし ≥0.2mg/kg： Day 2剖検時；投与部位に血管及 び血管周囲の壊死を伴う急性炎 症 Day 15剖検時；Day 2剖検時と 同様の変化がみられたが回復傾 向を認める

a) 非放射性ルテチウムビピボチドテトラキセタン（¹⁷⁵Lu）及び非標識ビピボチドテトラキセタンを約1：1の割合で含有した酢酸ナトリウム緩衝液

b) ビピボチドテトラキセタンの全質量（標識＋非標識）

c) 低金属水

(2) 反復投与毒性試験

ラット

被験物質：非標識ビピボチドテトラキセタン

動物種 動物数／群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット 雄各20例	静脈内 4週間（1週間に1回、計4回投与）	0 ^{a)} 、0.04、 0.16、0.4	0.4	瀕死・死亡例なし 毒性所見なし

a) 生理食塩液

(3) 遺伝毒性試験

in vitro

被験物質：非標識ビピボチドテトラキセタン

試験の 種類	動物種 他	試験方法	処理濃度 (μg/plate)	試験結果
復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102)	<i>in vitro</i> (プレート法)	5、16、50、160、 500、1600、5000	陰性

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ラット及びミニブタを用いた単回投与毒性試験、並びにラットを用いた反復投与毒性試験において、投与部位に影響はみられなかった。（「IX・2.（1）単回投与毒性試験、（2）反復投与毒性試験」の項参照）

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：プルヴィクト静注 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ルテチウムビピボチドテトラキセタン（ ¹⁷⁷ Lu）														
X-2. 有効期間	製造日時より 120 時間														
X-3. 包装状態での貯法	室温保存、凍結を避ける														
X-4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。														
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：なし その他の患者向け資材：作成中														
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：該当なし 同 効 薬：塩化ラジウム（ ²²³ Ra）、オラパリブ														
X-7. 国際誕生年月日	2022 年 3 月 23 日（米国）														
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table><tr><td>販売名</td><td>製造販売承認年月日</td><td>承認番号</td><td>薬価基準収載年月日</td><td>販売開始年月日</td></tr><tr><td>プルヴィクト静注</td><td>2025 年 9 月 19 日</td><td>30700AMX00239000</td><td></td><td></td></tr></table>					販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	プルヴィクト静注	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00239000		
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日											
プルヴィクト静注	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00239000													
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない														
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない														
X-11. 再審査期間	8 年：2025 年 9 月 19 日～2033 年 9 月 18 日														
X-12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない														
X-13. 各種コード	<table><tr><td>販売名</td><td>厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</td><td>個別医薬品コード（YJ コード）</td><td>HOT（13 桁）番号</td><td>レセプト電算処理コード</td></tr><tr><td>プルヴィクト静注</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理コード	プルヴィクト静注				
販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理コード											
プルヴィクト静注															
X-14. 保険給付上の注意	該当しない														

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

	社内文献 No.
1) 社内資料：プルヴィクト静注 国内第Ⅱ相試験（A11201試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6-4.2.1）	[20250082]
2) Izumi, K. et al.: Cancers 2025; 17(14): 2351 (PMID : 40723235)	[20250075]
3) 社内資料：プルヴィクト静注 海外第Ⅲ相試験（A12301/ VISION 試験サブスタディ）（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.3.1）	[20250071]
4) 社内資料：プルヴィクト静注 海外第Ⅲ相試験（A12301/ VISION 試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6-4.1.1）	[20250072]
5) Sartor, O. et al. : N. Engl. J. Med. 2021; 385(12): 1091-1103 (PMID : 34161051)	[20250092]
6) 社内資料：プルヴィクト静注 海外第Ⅲ相試験（B12302/ PSMAfore 試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6-4.1.2）	[20250073]
7) Morris, M.J. et al. : Lancet 2024; 404(10459): 1227-1239 (PMID : 39293462)	[20250093]
8) Benešová, M. et al. : J. Nucl. Med. 2015; 56(6): 914-920 (PMID : 25883127)	[20250086]
9) Rajasekaran, S.A. et al. : Mol. Biol. Cell 2003; 14(12): 4835-4845 (PMID : 14528023)	[20250087]
10) Eder, M. et al. : Bioconjug. Chem. 2012; 23(4): 688-697 (PMID : 22369515)	[20250088]
11) Umbricht, C.A. et al. : E. J. N. M. M. I. Res. 2017; 7(1): 9 (PMID : 28102507)	[20250089]
12) Fendler, W.P. et al. : J. Nucl. Med. 2017; 58(11): 1786-1792 (PMID : 28546332)	[20250090]
13) 社内資料：プルヴィクト静注 母集団薬物動態解析（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-3.2）	[20250074]
14) 社内資料：プルヴィクト静注 ヒト蛋白結合・血球移行（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.1.2）	[20250078]
15) 社内資料：プルヴィクト静注 代謝（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.1.3、3.1.4）	[20250079]
16) 社内資料：プルヴィクト静注 CYP 誘導及び阻害（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.1.4）	[20250080]
17) Kratochwil, C. et al. : J. Nucl. Med. 2016; 57(8): 1170-1176 (PMID : 26985056)	[20250091]
18) 社内資料：プルヴィクト静注 トランスポーター（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.1.5）	[20250081]

X I -2. その他の参考文献

- 「I-1. 開発の経緯」の項の参考文献
- i) Bostwick, D.G. et al. : Cancer 1998; 82(11): 2256-2261 (PMID : 9610707)
 - ii) Ghosh, A. et al. : J. Cell Biochem. 2004; 91(3): 528-539 (PMID : 14755683)
 - iii) Wright, G.L. Jr. et al. : Urol. Oncol. 1995; 1(1): 18-28 (PMID : 21224086)
 - iv) Silver, D.A. et al. : Clin. Cancer Res. 1997; 3(1): 81-85 (PMID : 9815541)

X II . 参考資料

X II -1. 主な外国での発売状況

2025 年 9 月現在、プルヴィクト静注は米国、欧州、英国、カナダ、オーストラリアなど世界 50 カ国以上で承認されている。
 なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはルテチウムビピボチドテトラキセタン (^{177}Lu) として 1 回 7.4GBq を 6 週間間隔で最大 6 回静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

米国における承認状況（2025 年 9 月現在）

国名	米国
販売会社	Novartis Pharmaceuticals Corporation
販売名	PLUVICTO® (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan) injection, for intravenous use
剤形・規格	Injection: 1,000 MBq/mL (27 mCi/mL) in a single-dose vial.
承認年月	2022年3月
効能又は効果	本剤は、ARSIによる治療歴があり、以下のいずれかのPSMA陽性のmCRPCを有する成人患者の治療を適応とする。 ・タキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法を延期することが適切だと判断された ・タキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法を含む治療歴がある
用法及び用量 (抜粋)	推奨用量 本剤の推奨用量は、7.4 GBq (200mCi) を6週ごとに最大6回、又は病勢進行もしくは許容できない毒性が発現するまで静脈内投与する。 副作用による用法及び用量の変更 副作用が発現した場合に推奨される用法及び用量の変更を表1に示す。副作用を管理するために、投与の中断（投与間隔を6週間から10週間に延長）、減量又は投与中止が必要となることがある。副作用による中断が4週間を超えた場合は、投与を中止しなければならない。本剤を1回のみ20%減量（5.9GBq (160mCi)）することができる；再増量は行わないこと。更なる減量が必要となる副作用が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。

(2025 年 3 月改訂)

欧州における承認状況（2025 年 9 月現在）

国名	欧州 [EU (ドイツ・フランス等) とその他3カ国の計30カ国]
販売会社	Novartis Europharm Limited (Ireland)
販売名	Pluvicto 1 000 MBq/mL solution for injection/infusion
剤形・規格	Solution for injection/infusion : 1 single-dose vial
承認年月	2022年12月
効能又は効果	本剤とアンドロゲン遮断療法（ADT）の併用、又は本剤とADT 及びARSIの併用は、ARSI及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法を含む治療歴があるPSMA陽性のmCRPCを有する成人患者の治療を適応とする
用法及び用量 (抜粋)	用量 本剤の推奨される治療レジメンは、7400MBqを6週（±1週）ごとに病勢進行又は許容できない毒性がみられない限り最大6回まで静脈内投与する。 副作用による用法及び用量の変更 副作用が発現した場合に推奨される用法及び用量の変更を表1に示す。重度又は許容できない副作用を管理するために、投与の中断（投与間隔を6週間から10週間まで4週間延長）、減量又は投与中止が必要となることがある。副作用による中断が4週間を超えた場合は、投与を中止しなければならない。本剤を1回のみ20%減量することができる；再増量してはならない。更なる減量が必要となる副作用が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。

(2025 年 9 月改訂)

X II-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」において、「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項は設定されておらず、「9.4 生殖能を有する者」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書等とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 男性には、本剤投与中及び最終投与後 14 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。〔9.4.2 参照〕
- 9.4.2 放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性があることを考慮すること。本剤の推奨累積投与量 44.4GBq は、精巣への放射線吸収量として不妊を引き起こす可能性のある範囲に該当する。〔9.4.1 参照〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年3月)	5.4 Embryo-Fetal Toxicity The safety and efficacy of PLUVICTO have not been established in females. Based on its mechanism of action, PLUVICTO can cause fetal harm [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.1)]. No animal studies using lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan have been conducted to evaluate its effect on female reproduction and embryo-fetal development; however, radioactive emissions, including those from PLUVICTO, can cause fetal harm. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PLUVICTO and for 14 weeks after the last dose [see <i>Use in Specific Populations</i> (8.1, 8.3)]. 5.5 Infertility PLUVICTO may cause infertility in males. The recommended cumulative dose of 44.4 GBq of PLUVICTO results in a radiation absorbed dose to the testes within the range where PLUVICTO may cause temporary or permanent infertility [see <i>Use in Specific Populations</i> (8.3)]. 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The safety and efficacy of PLUVICTO have not been established in females. Based on its mechanism of action, PLUVICTO can cause fetal harm [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.1)]. There are no available data on PLUVICTO use in pregnant females. No animal studies using lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan have been conducted to evaluate its effect on female reproduction and embryo-fetal development; however, all radioactive emissions, including those from PLUVICTO, can cause fetal harm. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> The safety and efficacy of PLUVICTO have not been established in females. There are no data on the presence of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan in human milk or its effects on the breastfed child or on milk production. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> <i>Males</i> Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PLUVICTO and for 14 weeks after the last dose [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.1), <i>Nonclinical Toxicology</i> (13.1)].

	<u>Infertility</u> The recommended cumulative dose of 44.4 GBq of PLUVICTO results in a radiation absorbed dose to the testes within the range where PLUVICTO may cause temporary or permanent infertility.
--	--

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2025年9月)	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Fertility</u> Radiations of lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan may potentially have toxic effects on male gonads and spermatogenesis. The recommended cumulative dose of 44 400 MBq of Pluvicto results in a radiation absorbed dose to the testes within the range where Pluvicto may cause infertility. Genetic consultation is recommended if the patient wishes to have children after treatment. Cryopreservation of sperm can be discussed as an option for male patients before treatment (see section 4.6). <u>Contraception in males</u> Male patients are advised not to father a child and to use a condom for intercourse during treatment with Pluvicto and for 14 weeks after the last dose (see section 4.6). 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Contraception in males</u> Because of potential effects on spermatogenesis associated with radiations of lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan, male patients are advised not to father a child and to use a condom for intercourse during treatment with Pluvicto and for 14 weeks after the last dose (see section 4.4). <u>Pregnancy</u> Pluvicto is not indicated for use in females. No animal studies using lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan have been conducted to evaluate its effect on female reproduction and embryo-foetal development. However, all radioactive emissions, including those from Pluvicto, can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. <u>Breast-feeding</u> Pluvicto is not indicated for use in females. There are no data on the presence of lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan in human milk or its effects on the breast-fed newborn/infant or on milk production. <u>Fertility</u> No studies were conducted to determine the effects of lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan on fertility. Radiations of lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan may potentially have toxic effects on male gonads and spermatogenesis. The recommended cumulative dose of 44 400 MBq of Pluvicto results in a radiation absorbed dose to the testes within the range where Pluvicto may cause infertility. Genetic consultation is recommended if the patient wishes to have children after treatment. Cryopreservation of sperm can be discussed as an option for male patients before treatment (see section 4.4).

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	X (2024年7月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書等とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年3月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of PLUVICTO in pediatric patients have not been established.

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2025年9月)	Children and adolescents The safety and efficacy of this medicine have not been established in children and adolescents under 18 years of age. This medicine should not be given to children or adolescents aged under 18 years because no data are available in this age group.

XⅢ. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉碎	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当しない
XⅢ-2. その他の関連資料	1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料 作成中

1) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A11201 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療群 N=12		タキサン系抗悪性腫瘍剤未治療群 N=18	
グレード	全グレードの 合計	グレード3以上	全グレードの 合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	8 (66.7)	1 (8.3)	12 (66.7)	2 (11.1)
血液およびリンパ系障害	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (22.2)	0
貧血	2 (16.7)	0	3 (16.7)	0
白血球減少症	0	0	2 (11.1)	0
血小板減少症	0	0	2 (11.1)	0
リンパ節炎	1 (8.3)	0	0	0
リンパ節症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
好中球減少症	0	0	1 (5.6)	0
眼障害	0	0	2 (11.1)	0
ドライアイ	0	0	2 (11.1)	0
胃腸障害	6 (50.0)	0	6 (33.3)	0
便秘	2 (16.7)	0	4 (22.2)	0
口内乾燥	2 (16.7)	0	2 (11.1)	0
悪心	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0
腹痛	0	0	1 (5.6)	0
上腹部痛	1 (8.3)	0	0	0
歯痛	1 (8.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	0	3 (16.7)	0
倦怠感	2 (16.7)	0	2 (11.1)	0
疲労	0	0	1 (5.6)	0
臨床検査	2 (16.7)	0	5 (27.8)	2 (11.1)
血小板数減少	2 (16.7)	0	4 (22.2)	1 (5.6)
好中球数減少	1 (8.3)	0	1 (5.6)	1 (5.6)
肝機能検査異常	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
代謝および栄養障害	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0
食欲減退	1 (8.3)	0	2 (11.1)	0
神経系障害	0	0	4 (22.2)	0
味覚不全	0	0	3 (16.7)	0
頭痛	0	0	1 (5.6)	0
傾眠	0	0	1 (5.6)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0	0	0
紫斑	1 (8.3)	0	0	0

データカットオフ：2023年12月

2) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (A12301/VISION 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体 N=529	
グレード	全グレードの合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)
発現例数	451 (85.3)	152 (28.7)
口内乾燥	190 (35.9)	0
疲労	166 (31.4)	21 (4.0)
悪心	148 (28.0)	5 (0.9)
貧血	136 (25.7)	51 (9.6)
血小板減少症	83 (15.7)	36 (6.8)
食欲減退	68 (12.9)	6 (1.1)
嘔吐	63 (11.9)	3 (0.6)
リンパ球減少症	61 (11.5)	36 (6.8)
下痢	58 (11.0)	3 (0.6)
白血球減少症	58 (11.0)	12 (2.3)
便秘	46 (8.7)	3 (0.6)
好中球減少症	43 (8.1)	17 (3.2)
関節痛	25 (4.7)	2 (0.4)
無力症	24 (4.5)	3 (0.6)
体重減少	24 (4.5)	0
骨痛	21 (4.0)	2 (0.4)
味覚不全	20 (3.8)	0
低カリウム血症	15 (2.8)	4 (0.8)
末梢性浮腫	15 (2.8)	1 (0.2)
背部痛	14 (2.6)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	14 (2.6)	0
浮動性めまい	13 (2.5)	0
ドライアイ	13 (2.5)	0
低リン血症	12 (2.3)	3 (0.6)
味覚障害	12 (2.3)	0
消化不良	11 (2.1)	0
頭痛	11 (2.1)	0
疼痛	11 (2.1)	1 (0.2)
呼吸困難	10 (1.9)	1 (0.2)
上腹部痛	9 (1.7)	0
倦怠感	9 (1.7)	1 (0.2)
筋肉痛	9 (1.7)	0
腹痛	8 (1.5)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.5)	0
高カルシウム血症	8 (1.5)	1 (0.2)
低カルシウム血症	8 (1.5)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	8 (1.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.3)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (1.3)	2 (0.4)
血尿	7 (1.3)	2 (0.4)
ほてり	7 (1.3)	0
高血圧	7 (1.3)	5 (0.9)
高血糖	6 (1.1)	0
高カリウム血症	6 (1.1)	0
筋力低下	6 (1.1)	2 (0.4)
汎血球減少症	6 (1.1)	5 (0.9)
口内炎	6 (1.1)	0
不眠症	5 (0.9)	0
四肢痛	5 (0.9)	0
急性腎障害	4 (0.8)	4 (0.8)
咳嗽	4 (0.8)	0
脱水	4 (0.8)	2 (0.4)
皮膚乾燥	4 (0.8)	0
鼻出血	4 (0.8)	0
転倒	4 (0.8)	0
低アルブミン血症	4 (0.8)	0
筋痙攣	4 (0.8)	0
肺炎	4 (0.8)	2 (0.4)
発熱	4 (0.8)	0
尿路感染	4 (0.8)	2 (0.4)

対象例数	全体 N=529	
グレード	全グレードの合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)
発現例数	451 (85.3)	152 (28.7)
腹部不快感	3 (0.6)	0
カンジダ感染	3 (0.6)	0
錯乱状態	3 (0.6)	1 (0.2)
挫傷	3 (0.6)	0
腭径部痛	3 (0.6)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	3 (0.6)	0
関節腫脹	3 (0.6)	0
口腔カンジダ症	3 (0.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.6)	0
発疹	3 (0.6)	0
腫脹	3 (0.6)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	3 (0.6)	3 (0.6)
肛門失禁	2 (0.4)	0
食欲障害	2 (0.4)	0
唾液欠乏	2 (0.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.4)	0
悪寒	2 (0.4)	0
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0
譫妄	2 (0.4)	0
齲歯	2 (0.4)	1 (0.2)
嚥下障害	2 (0.4)	0
労作性呼吸困難	2 (0.4)	0
顔面不全麻痺	2 (0.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)
胃食道逆流性疾患	2 (0.4)	0
全身性浮腫	2 (0.4)	1 (0.2)
頭蓋内出血	2 (0.4)	1 (0.2)
帯状疱疹	2 (0.4)	1 (0.2)
股関節部骨折	2 (0.4)	1 (0.2)
関節硬直	2 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.4)	0
筋骨格不快感	2 (0.4)	0
口腔咽頭痛	2 (0.4)	0
末梢腫脹	2 (0.4)	0
点状出血	2 (0.4)	0
そう痒症	2 (0.4)	0
精巣痛	2 (0.4)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (0.4)	2 (0.4)
尿閉	2 (0.4)	0
視力障害	2 (0.4)	0
腹部膨満	1 (0.2)	0
アシドーシス	1 (0.2)	0
副腎機能不全	1 (0.2)	0
味覚消失	1 (0.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.2)	0
脱毛症	1 (0.2)	0
関節炎	1 (0.2)	0
腹水	1 (0.2)	0
平衡障害	1 (0.2)	0
二血球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
血中尿素増加	1 (0.2)	0
尿中血陽性	1 (0.2)	0
骨髓機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
細胞死	1 (0.2)	0
脳梗塞	1 (0.2)	0
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0
胸部不快感	1 (0.2)	0
慢性腎臓病	1 (0.2)	0
認知障害	1 (0.2)	0
結膜出血	1 (0.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0
注意力障害	1 (0.2)	0

対象例数	全体 N=529	
グレード	全グレードの合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)
発現例数	451 (85.3)	152 (28.7)
咽喉乾燥	1 (0.2)	0
排尿困難	1 (0.2)	0
早期満腹	1 (0.2)	0
脳症	1 (0.2)	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)	0
眼そう痒症	1 (0.2)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	0
側腹部痛	1 (0.2)	0
体液貯留	1 (0.2)	0
潮紅	1 (0.2)	0
毛包炎	1 (0.2)	0
胃出血	1 (0.2)	1 (0.2)
消化器痛	1 (0.2)	0
歯肉出血	1 (0.2)	0
歯肉痛	1 (0.2)	0
女性化乳房	1 (0.2)	0
痔核	1 (0.2)	0
心拍数増加	1 (0.2)	0
肝細胞融解	1 (0.2)	0
上腕骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	1 (0.2)	0
高クロール血症	1 (0.2)	0
多汗症	1 (0.2)	0
高リン血症	1 (0.2)	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0
低マグネシウム血症	1 (0.2)	0
低血圧	1 (0.2)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
感染	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位反応	1 (0.2)	0
嗜眠	1 (0.2)	0
口唇乾燥	1 (0.2)	0
口唇痛	1 (0.2)	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0
リンパ浮腫	1 (0.2)	0
メレナ	1 (0.2)	1 (0.2)
髄膜炎	1 (0.2)	0
粘膜の炎症	1 (0.2)	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0
鼻閉	1 (0.2)	0
鼻乾燥	1 (0.2)	0
上咽頭炎	1 (0.2)	0
頸部痛	1 (0.2)	0
食道炎	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0
変形性関節症	1 (0.2)	0
顎骨壊死	1 (0.2)	0
顎痛	1 (0.2)	0
皮膚疼痛	1 (0.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.2)	0
錯感覚	1 (0.2)	0
副鼻腔分泌低下	1 (0.2)	0
耳下腺腫大	1 (0.2)	0
病的骨折	1 (0.2)	0
骨盤骨折	1 (0.2)	0
骨盤痛	1 (0.2)	0
歯周病	1 (0.2)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.2)	0
羞明	1 (0.2)	0
頻尿	1 (0.2)	0
失神寸前の状態	1 (0.2)	0

対象例数	全体 N=529	
グレード	全グレードの合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)
発現例数	451 (85.3)	152 (28.7)
処置による疼痛	1 (0.2)	0
蛋白尿	1 (0.2)	0
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0
落ち着きのなさ	1 (0.2)	0
鼻漏	1 (0.2)	0
唾液管閉塞	1 (0.2)	0
唾液腺痛	1 (0.2)	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	0
痙攣発作	1 (0.2)	0
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	0
洞性頻脈	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚臭異常	1 (0.2)	0
くしゃみ	1 (0.2)	0
傾眠	1 (0.2)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0
脊椎痛	1 (0.2)	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0
皮下血腫	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	1 (0.2)	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.2)	0
顔面腫脹	1 (0.2)	0
舌腫脹	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)
顎関節症候群	1 (0.2)	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0
舌変色	1 (0.2)	0
真菌性舌感染	1 (0.2)	0
歯感染	1 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0
腫瘍疼痛	1 (0.2)	0
上部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.2)	0
上気道咳症候群	1 (0.2)	0
尿路閉塞	1 (0.2)	0
尿路痛	1 (0.2)	0
尿検査異常	1 (0.2)	0
心室性頻脈	1 (0.2)	1 (0.2)
椎骨病変	1 (0.2)	0
回転性めまい	1 (0.2)	0
霧視	1 (0.2)	0
ビタミンB群欠乏	1 (0.2)	0
体重増加	1 (0.2)	0
創傷感染	1 (0.2)	1 (0.2)
乾皮症	1 (0.2)	0

データカットオフ：2023年12月

3) 進行性の PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (B12302/PSMAfore 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体 N=227	
	全グレードの合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)
発現例数	199 (87.7)	27 (11.9)
口内乾燥	126 (55.5)	2 (0.9)
悪心	59 (26.0)	0
無力症	55 (24.2)	2 (0.9)
疲労	42 (18.5)	1 (0.4)
貧血	33 (14.5)	7 (3.1)
食欲減退	32 (14.1)	0
下痢	18 (7.9)	0
味覚不全	18 (7.9)	0
嘔吐	17 (7.5)	0
便秘	16 (7.0)	0
血小板減少症	12 (5.3)	3 (1.3)
ドライアイ	9 (4.0)	0
頭痛	9 (4.0)	0
粘膜乾燥	9 (4.0)	0
関節痛	8 (3.5)	0
リンパ球数減少	8 (3.5)	6 (2.6)
好中球減少症	8 (3.5)	1 (0.4)
白血球数減少	8 (3.5)	0
血中クレアチニン増加	6 (2.6)	0
乾燥症	6 (2.6)	0
背部痛	4 (1.8)	0
血小板数減少	4 (1.8)	2 (0.9)
アミラーゼ増加	3 (1.3)	0
骨痛	3 (1.3)	0
浮動性めまい	3 (1.3)	0
消化不良	3 (1.3)	0
白血球減少症	3 (1.3)	1 (0.4)
筋肉痛	3 (1.3)	0
好中球数減少	3 (1.3)	0
末梢性浮腫	3 (1.3)	0
四肢痛	3 (1.3)	0
そう痒症	3 (1.3)	0
回転性めまい	3 (1.3)	0
唾液欠乏	2 (0.9)	0
カンジダ感染	2 (0.9)	0
鼻出血	2 (0.9)	0
高血圧クリーゼ	2 (0.9)	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.9)	0
リパーゼ増加	2 (0.9)	2 (0.9)
リンパ球減少症	2 (0.9)	0
倦怠感	2 (0.9)	0
筋力低下	2 (0.9)	0
頸部痛	2 (0.9)	0
口内炎	2 (0.9)	0
霧視	2 (0.9)	0
体重減少	2 (0.9)	0
腹部膨満	1 (0.4)	0
腹痛	1 (0.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚乾燥	1 (0.4)	0
咽喉乾燥	1 (0.4)	0
嚥下障害	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)	0
排尿困難	1 (0.4)	0
心窩部不快感	1 (0.4)	0
おくび	1 (0.4)	0
眼そう痒症	1 (0.4)	0
側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)

対象例数	全体 N=227	
グレード	全グレードの合計	グレード3以上
	n (%)	n (%)
発現例数	199 (87.7)	27 (11.9)
鼓腸	1 (0.4)	0
眼の異物感	1 (0.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0
胃炎	1 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0
舌痛	1 (0.4)	0
膵径部痛	1 (0.4)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0
ほてり	1 (0.4)	0
多汗症	1 (0.4)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0
感覚鈍麻	1 (0.4)	0
低カルシウム血症	1 (0.4)	0
低カリウム血症	1 (0.4)	0
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0
低リン血症	1 (0.4)	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0
注射に伴う反応	1 (0.4)	0
流涙増加	1 (0.4)	0
口唇乾燥	1 (0.4)	0
中耳の炎症	1 (0.4)	0
単球数増加	1 (0.4)	0
粘膜感染	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	1 (0.4)	0
筋痙縮	1 (0.4)	0
筋骨格痛	1 (0.4)	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0
嚥下痛	1 (0.4)	0
疼痛	1 (0.4)	0
顎痛	1 (0.4)	0
汎血球減少症	1 (0.4)	0
活動状態低下	1 (0.4)	0
失神寸前の状態	1 (0.4)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0
腎不全	1 (0.4)	0
坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)
唾液腺炎	1 (0.4)	0
皮膚感染	1 (0.4)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0
眼球乾燥症	1 (0.4)	0

データカットオフ：2024年2月

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

PLU00001ZG0001