ルテチウムビピボチドテトラキセタン（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル

第１版

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本核医学技術学会

日本泌尿器科学会

日本放射線技術学会

日本放射線腫瘍学会

背景

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）注射液（以下、本剤という）は、転移性の前立腺癌に対する治療薬として開発された放射性医薬品である。このような非密封放射性同位元素による内部放射線治療を核医学治療（RI 内用療法）という。本剤の使用に当たっては、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すること、また、製剤的及び臨床的特徴を理解した上で放射性同位元素としての取扱いに留意することが重要である。このため、本マニュアルは、放射性同位元素としての取扱い上の注意を中心とした安全管理編及び臨床使用を中心とした臨床編の 2 部構成とし、内容の充実及び利用者の便宜を図った。

安全管理編は、本剤の公共の被ばく防止等の放射線取扱いに関し、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号通知）を始めとする本邦独自の関連法規及び ICRP 等の国際勧告に基づき、放射性医薬品としての安全管理に関する遵守事項の徹底を図るために作成された。

また、臨床編は、転移性前立腺癌の治療用放射性医薬品に関し、本邦及び海外の適正使用ガイドラインを参考に、上記「放射性医薬品を投与された患者の退出について」及び本剤の添付文書における「使用上の注意」を基に作成された。

本剤の臨床使用に関し、医療従事者が本剤の特性及び関連法令に精通し、多くの医療分野の関係者の総合的な協議・協力によるチーム医療により患者への最大の利益がもたらされること、また、家族・介護者及び一般公衆の安全性が確保されるために、本マニュアルが活用されることが望まれる。

なお、本マニュアルは、令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究」及び Lu-177 適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループにより検討後、日本医学放射線学会、日本核医学会、日本核医学技術学会、日本泌尿器科学会、日本放射線技術学会、日本放射線腫瘍学会、日本アイソトープ協会医学・薬学部会アイソトープ内用療法専門委員会の協同で作成された。

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル

―安全管理編―

目　次

1　放射線安全管理の目的 ---------- 1
2　Lu-177及び本剤の特性 ---------- 1
2.1　Lu-177の特性 ---------- 2
2.2　ルテチウム無機化合物の体内動態 ---------- 2
2.3　本剤の薬物動態（PK） ---------- 2
2.3.1　国内第2相試験（A11201試験）における薬物動態（PK） ---------- 3
2.3.2　国内第2相試験（A11201試験）における線量率 ---------- 3
3　本治療を実施する施設の要件 ---------- 4
3.1　本治療を実施する病院等の構造設備等 ---------- 5
3.2　本治療を実施する病院等での安全管理体制 ---------- 5
3.2.1　本治療での安全管理体制の確立について ---------- 5
3.2.2　本治療に係る放射線安全管理責任者の配置と役割 ---------- 5
3.2.3　本治療に係る放射線安全管理担当者の配置と役割 ---------- 5
3.2.4　本治療に係る被ばく線量の管理及び記録等 ---------- 6
3.3　本治療を実施する際の患者及び家族（介護者）の条件 ---------- 6
4　放射性医薬品を投与された患者の退出について ---------- 7
4.1　放射性医薬品を投与された患者の退出基準について ---------- 8
4.2　退出基準の評価に係る諸因子について ---------- 11
5　本剤投与患者の退出について ---------- 11
5.1　本剤投与患者から第三者の被ばく線量 ---------- 11
5.2　外部被ばく線量の評価 ---------- 12
5.2.1　本剤投与患者から1メートルの距離での外部被ばくの実効線量率 ---------- 12
5.2.2　本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量 ---------- 12
5.2.3　本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について 12
5.2.4　本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の評価 ---------- 13
5.3　本剤投与患者から第三者の 内部被ばく線量の評価 ---------- 15
5.4　外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価 ---------- 16
5.5　本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準 ---------- 16
5.6　患者及び家族に対する注意事項 ---------- 17
5.6.1　本剤投与後の患者に関する注意事項 ---------- 17

5.6.2　オムツ・導尿カテーテル等を使用している患者に対する
放射線安全管理 ---------- 17
5.6.3　管理区域内での患者に関する注意事項 ---------- 18
5.6.4　本剤投与後3日間（各投与後の最初の3日間）の注意事項 ---------- 18
5.6.5　本剤投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項 ---------- 19
5.6.6　本剤投与後3か月間（各投与後の最初の3か月間）の注意事項 ---------- 19
5.6.7　本剤投与後14週間（各投与後の最初の14週間）の注意事項 ---------- 19
6　本剤を臨床使用する場合の規制法令について ---------- 20
6.1　診療用放射性同位元素使用室等に係る基準 ---------- 20
6.2　診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準 ---------- 20
6.3　使用の場所等の制限 ---------- 21
7　本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について ---------- 22
7.1　管理区域内での本剤投与患者の管理 ---------- 22
7.1.1　管理区域内での投与 ---------- 22
7.1.2　管理区域内での尿等の取扱い ---------- 22
7.2　使用記録簿等による管理） ---------- 22
7.2.1　本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録
（放射性医薬品使用記録簿） ---------- 22
7.2.2　放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録 ---------- 23
7.2.3　放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録 ---------- 23
7.2.4　電離放射線健康診断個人票 ---------- 23
7.3　本剤を投与された患者の退出に関する記録 ---------- 23
8　放射線の測定 ---------- 24
8.1　投与量（放射能）の測定 ---------- 24
8.2　使用場所等の線量測定 ---------- 24
9　教育研修 ---------- 25
9.1　本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等の教育研修 ---------- 25
10　医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について ---------- 26
10.1　本剤の取扱いに係る放射線防護対策 ---------- 26
10.2　医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく） ---------- 29
10.3　医療従事者に対する注意事項 ---------- 30
11　医療用放射性汚染物（Lu-177により汚染された物）の廃棄について ---------- 31
12　参考文献 ---------- 32

1　放射線安全管理の目的

核医学治療は、投与した放射性薬剤を患者体内に散在する転移性腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積させ、放射線を局所的に照射して治療する分子標的療法である。核医学治療が安全に施行されるためには、放射性薬剤の安全取扱い、放射線被ばく及び汚染防止対策を図ることが不可欠である。核医学治療を実施する病院又は診療所（以下、病院等という）は、当該放射性薬剤の物理的・化学的性質を理解している必要があり、被ばく防護及び汚染防止のためには、医療従事者だけでなく、患者や家族等の関係者に対し、当該核医学治療の特徴を十分に理解させることが重要である。

安全管理編は、ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）注射液（以下、本剤という）を用いた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に対する治療（以下、本治療という）を適切な放射線安全管理下で実施するために、医療法及び国際機関の放射線防護に関する勧告[1-5]の趣旨を取り入れて作成された実施要綱である。

この安全管理編は、本治療を実施するに当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下、医薬安発第70号通知という）[6]に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いを確保することを目的として下記の留意点を取りまとめた。

（１）施設管理の指針

（２）被ばく防護

（３）医療用放射性汚染物の保管廃棄について

なお、本剤投与に先立ちPSMA陽性腫瘍を確認するためのイメージングを目的として投与される放射性核種の放射線管理上の取扱い及び放射線防護に関する患者及び家族（介護者）に対する注意点については、従来の放射性同位元素の取扱いに準じること。ただし、Ga-68によって汚染されたRI廃棄物は、医療法施行規則第30条の11第1項第6号及び第4項は適用されないことに留意すること。

2　Lu-177 及び本剤の特性

本治療を実施する医療従事者は、Lu-177及び本剤の特性と体内動態を十分に理解している必要がある。

2.1　Lu-177 の特性

ルテチウムは原子番号71の希土類元素の一つである[7]。ルテチウム-177（Lu-177）の核種としての物理的性質は、以下の表1の通りである。

Lu-177は、物理学的半減期6.6457日、軟部組織内の飛程が短いベータ線（平均：0.67 mm、最大：2mm未満）とガンマ線を放出する。この放射性核種は、主にLu-176（n,γ）反応により製造される。

表1　Lu-177の物理的性質について

半減期	壊変形式	おもなβ線のエネルギー(MeV)と放出割合	おもな光子のエネルギー(MeV)と放出割合	内部転換電子の放出割合	実効線量率定数 1cm線量当量率定数 （$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$）
6.6457日	β^-	0.176－12.2% 0.385－9.1% 0.498－78.6% 他	0.113－6.4% 0.208－11.0% 他 0.0555－4.5% Hf-Kα 0.0637－1.2% Hf-Kβ	14.5% 0.73%	0.00517 0.00627

［アイソトープ手帳　12 版[8]より作成］

2.2　ルテチウム無機化合物の体内動態

ルテチウムの人についての生体内動態に関するデータは示されていないが、動物実験データによると、ルテチウムの無機化合物は骨組織に60%、肝臓に2%及び腎臓には0.5%と、それぞれの組織・臓器に集積することが明らかになっている。また、ルテチウムの無機化合物の生物学的半減期は、骨と肝臓で3,500日、腎臓では10日と報告されている[9]。したがって、体内に取り込まれたルテチウムの無機化合物の大部分は骨に集積し、当該部位で長期間貯留する。なお、本剤に含まれるLu-177は、リガンドとキレート体を形成しており、フリー体はほぼ存在しない。

2.3　本剤の薬物動態（PK）

本剤をmCRPC（転移性去勢抵抗性前立腺癌：metastatic castration-resistant prostate cancer）患者に静脈内投与した後のLu-177は、腎臓より速やかに尿中排泄される。Kratochwilらは、本剤投与48時間後に体内残留放射能は投与放射能の約50%まで低下することを患者の排泄物中の放射能から推定している[10]。

2.3.1　国内第2相試験（A11201試験）における薬物動態（PK）

令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）による「放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究」（研究代表者：細野 眞　近畿大学医学部放射線医学教室教授）（以下、厚生労働科学研究という)において､A11201 試験での 4 名の日本人患者で本剤の PK を評価した。

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

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

AAA617の静脈内投与後、血液中濃度は、24～48 時間までの急速相と120 時間までの緩徐相の二相性で低下した。終末相T1/2の幾何平均値（幾何CV%）は31.6時間（18.4%）であった（表2）。

表2　本剤の終末相T1/2

Parameter unit	n	Mean (SD)	CV% mean	Geo-mean	CV% geo-mean	Median	Min-Max
T1/2(hr)	4	32.1 (6.33)	19.8	31.6	18.4	29.1	28.5-41.5

CV%=coefficient of varidation (%) =sd/mean*100

CV% geo-mean=(sqrt(exp(variance for log transformed data)-1))*100

2.3.2　国内第2相試験（A11201試験）における線量率

厚生労働科学研究において、A11201 試験では 7 名の日本人患者で本剤の線量率を評価した。

線量率は本剤の投与終了時、投与後 1 時間、2 時間、4 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、120 時間、144 時間及び 168 時間に、患者の体表面から 1 メートル離れた地点で測定した。投与直後で最大値（26～33μSv/h）を示したのち、時間の経過とともに低下し、投与後 168 時間では検出限界未満～1.07μSv/h であった（表 3）。

表 3　本剤投与後の患者体表面から 1 メートル離れた地点の線量率

	線量率（μSv/h）						
	1	2	3	4	5	6	7
投与終了時	-	-	-	33	29.4	26	32
投与後1 時間	29.6	30.2	37.8	32	30.4	28	36
投与後2 時間	-	-	-	28.5	27.4	29	33
投与後4 時間	18.9	19.4	26.8	21	24.7	24	32
投与後24 時間	4.4	8.55	8.38	8.5	9.75	22	23
投与後48 時間	3.27	4.4	4.5	6.7	6.3	16	20
投与後72 時間	-	-	-	3.5	4.3	12.7	13.6
投与後96 時間	-	-	-	2.7	-	11	13
投与後120 時間	-	-	-	-	-	8.5	11
投与後144 時間	-	-	-	-	-	-	9
投与後168 時間	0	1.07	-	-	-	-	-

3　本治療を実施する施設の要件

本治療は、本剤の特殊性に鑑みて、実施病院等の医師、放射性医薬品の取扱い及び放射線安全管理等に携わる診療放射線技師並びに患者の介護・介助等に携わる看護師などの医療関係者によるチーム医療により達成される。

本治療を実施する施設は、下記の要件を満たすことが必要である。

（１）本治療を実施する病院等は、関係法令で定めている診療放射線の防護に関する基準を満たし、かつ、法令上の使用に係る手続きが完了していること（3.1項参照）。

（２）本治療は、放射性医薬品等の取扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、前立腺癌治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。

（３）本治療に係る放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者は、本マニュアルに規定する所定の教育・講習を受講していること。また、本治療を実施する病院等には、これら教育・講習を受講した医師と診療放射線技師が最低1名ずつ常勤していること。

（４）本治療は、放射線安全管理上で必要な条件を満たした患者に対して治療を実施すること（3.3項参照）。

3.1　本治療を実施する病院等の構造設備等

本治療を実施する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9、同第30条の11及び同第30条の12に規定するそれぞれの使用室等の構造設備等が、同第30条の13～第30条の26の各基準に適合していることを、病院等を所管する都道府県知事等により認められた施設であること。

3.2　本治療を実施する病院等での安全管理体制

3.2.1　本治療での安全管理体制の確立について

本治療を実施する病院等の管理者は、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者に対して、あらかじめ日本核医学会及び関連学会等が主催する「ルテチウムビピボチドテトラキセタン（Lu-177）注射液を用いた核医学治療の安全取扱講習会」（以下、安全取扱講習会という）を受講させなければならない(9.1 項参照)。

また、本治療は、以下のような病院等の組織的な医療安全に係る安全管理体制に組み込まれた、“ルテチウムビピボチドテトラキセタン（Lu-177）注射液を用いる核医学治療”の体制下で実施すること。

3.2.2　本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された医師の中から本治療に関する放射線安全管理責任者を指名すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療に携わる医師等に対して教育研修を実施するとともに、本治療の指揮・監督に当たるものとする。

本マニュアルに定める放射線安全管理責任者は医療法施行規則第1条の11第2項第3号の2に規定される責任者（医療放射線安全管理責任者）との兼務が可能であるが、別々に指名する場合は両者の関係性を明確にした上で、本治療が実施されるよう体制を整備すること。

3.2.3　本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された診療放射線技師又は看護師等の中から放射線安全管理担当者を１名以上指名すること。当該放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全管理等

に関する業務に従事し、また、本治療に携わる医師等に対する教育研修の実施に携わるものとする。

3.2.4　本治療に係る被ばく線量の管理及び記録等

本剤は医療法施行規則第24条第8号の2に規定される「診療用放射性同位元素」であることから、本治療を実施する病院等においては、同第1条の11第3号の2に規定される「放射線診療を受ける者の当該放射線による被ばく線量の管理及び記録その他の診療用放射線の安全利用を目的とした改善のための方策の実施」が求められる。その内容については「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行等について」（平成31年3月12日付け医政発0312第7号厚生労働省医政局長通知）において示されており[注3-1)]、病院等の状況に合わせて、適切に管理する必要がある。

3.3　本治療を実施する際の患者及び家族（介護者）の条件

本治療を実施する際は、下記の条件が満たされていることとする。

（１）患者及び家族（介護者）に対して事前に放射線安全管理責任者等の専門知識を有する者から本治療に関する注意事項等の説明を行った際、その内

注3-1)　平成31年3月12日付け医政発0312第7号では、第1の4において以下のように示されている。

（１）線量管理について

ア　（略）

イ　放射線診療を受ける者の医療被ばくの線量管理とは、関係学会等の策定したガイドライン等を参考に、被ばく線量の評価及び被ばく線量の最適化を行うものであること。

ウ　放射線診療を受ける者の医療被ばくの線量管理の方法は、関係学会等の策定したガイドライン等の変更時、管理・記録対象医療機器等の新規導入時、買換え時、放射線診療の検査手順の変更時等に合わせて、必要に応じて見直すこと。

（２）線量記録について

ア　管理・記録対象医療機器等を用いた診療に当たっては、当該診療を受ける者の医療被ばくによる線量を記録すること。

イ　医療被ばくの線量記録は、関係学会等の策定したガイドライン等を参考に、診療を受ける者の被ばく線量を適正に検証できる様式を用いて行うこと。なお、医師法（昭和23年法律第201号）第24条に規定する診療録、診療放射線技師法（昭和26年法律第226号）第28条に規定する照射録又は新規則第20条第10号に規定するエックス線写真若しくは第30条の23第2項に規定する診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の使用の帳簿等において、当該放射線診療を受けた者が特定できる形で被ばく線量を記録している場合は、それらを線量記録とすることができること。

（３）その他の放射線診療機器等における線量管理及び線量記録について

（略）

（４）診療用放射線に関する情報等の収集と報告

医療放射線安全管理責任者は、行政機関、学術誌等から診療用放射線に関する情報を広く収集するとともに、得られた情報のうち必要なものは、放射線診療に従事する者に周知徹底を図り、必要に応じて病院等の管理者への報告等を行うこと。

容に従って生活することが可能と判断され、かつ、患者及び家族（介護者）により説明内容について実行可能と同意された場合。

（２）患者の帰宅後の居住内に適切な排水設備や水洗トイレ等が備えられ、周囲の被ばくに配慮して使用できること。

（３）患者自身が自主的判断や行動等を行う生活を営むことができること

（４）本剤の投与後1週間は、患者と小児及び妊婦との接触を最小限にできること。

4　放射性医薬品を投与された患者の退出について

医療法施行規則第30条の15（患者の入院制限）第1項は「病院又は診療所の管理者は、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具を持続的に体内に挿入して治療を受けている患者又は診療用放射性同位元素使用器具、診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素により治療を受けている[注4-1)]患者を放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。」と規定し、当該治療患者以外の第三者への被ばく低減を意図している。また、“放射性医薬品を投与された患者の退出について”は「治療を受けている患者等の取扱い」を示したものとされている[注4-2)]。

注 4-1)「治療を受けている」とは、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」（平成 31 年 3 月 15 日厚生労働省医政局長通知[11)]。以下、医政発 0315 第 4 号通知という）の第 3 の 12 の（1）において、「診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具の体内への挿入、診療用放射性同位元素使用器具の使用又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の投与により治療を受けている患者（以下、「放射線治療を受けている患者」という。）であって、放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルトを超えるおそれがある場合」と示されている。

注 4-2)「治療を受けている患者等の取扱い」について、同通知の第 4 の 3 の（5）で示している。

（5）　治療を受けている患者等の取扱いについては、次のとおりであること。

ア　放射線治療病室から一般病室等に退出させる場合には、他の患者が被ばくする実効線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルト以下でなければならないこと。また、国際放射線防護委員会の勧告等に鑑み次の退出基準を示しており、それぞれの退出基準を参照し、患者及び介護者等への指導並びに退出の記録について徹底すること。

（ア）診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いは「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日付け医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「医薬品退出基準」という。）を参照すること。

（イ）・（ウ）　（略）

イ　省略

ウ　省略

4.1　放射性医薬品を投与された患者の退出基準について

退出基準（医薬安発第70号通知）は、放射性医薬品により治療を受けている患者のQOLの確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための指針として発出された。退出基準の骨子は概ね次の通りである。なお、以下は医薬安発第70号からの抜粋であり、本療法の対象患者には該当しない場合もある。

１）適用範囲：この指針は、医療法に基づいて放射性医薬品を投与された患者が病院内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出する場合に適用する。

２）退出基準：「抑制すべき線量の基準」として、公衆は1年間につき1ミリシーベルト[注4-3)]、介護者は、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して1件当たり5ミリシーベルト[注4-4)]と定めた[注4-5)]。

具体的には次の（１）から（３）のいずれかに該当する場合、退出・帰宅を認めるとしている。

（１）投与量に基づく退出基準

注4-3) 公衆被ばくの線量限度：1mSv/年
公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60（1990年勧告）[2)]（1年について1mSvの実効線量。ただし特別な事情においては、定められた5年間にわたる平均が年1mSvを超えないという条件付きで、単年ではもっと高い値も容認されることがある）を採用する。なお、現在、国内法令には取り入れられていないが、新勧告のICRP Publication 103（2007年勧告）[12)]に記載されている値も変更されていない。またIAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018年）[13)]においても、公衆被ばくの線量限度は年間1mSvとされている。

注4-4) 介護者の積算線量値：5mSv
介護者、志願者等に対する被ばく線量について、ICRP Publication 73（1996年）「医学における放射線の防護と安全」[3)]の95項に、患者の介護と慰撫を助ける友人や親族の志願者の被ばくを医療被ばくと位置づけて、その「線量拘束値は1件につき数mSv程度の値が合理的と思われる。」と勧告している。一方、国際原子力機関（IAEA）の国際基本安全基準（1996）[5)]において、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関する実際的な値を勧告しており、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている患者の介護、付添及び慰撫を（雇用上、又は職業上ではなく）自発的に助ける間、承知の上で被ばくする個人あるいはその患者の訪問者には適用されない。しかしながら、如何なる慰安者又は訪問者の線量も患者の診断又は治療の間、一行為あたり5mSvを超えないように拘束されるべきである。放射性物質を摂取した患者を訪問する子供の線量は、同様に1mSv未満に抑制されなければならない。」と勧告している。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3（2014年）[14)]においては介護者の線量拘束値が遵守されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018年）[13)]では、一行為当たり5mSvを超えないように拘束されるべきであるとされている。

注4-5) 医薬安発第70号通知[6)]と同時に発出された事務連絡（退出基準算定に関する資料：平成10年6月30日厚生省医薬安全局安全対策課）[15)]において、当時わが国でよく用いられている放射性医薬品に係る積算ガンマ線量（投与患者からの放射性物質の体内における推移は、核種の物理学的半減期のみ考慮した場合の、線源から1mの距離における積算線量）は、放射性医薬品8核種のうち、I-131（投与量1,110MBq、被ばく係数＝1）が20mSvを超えて、他の診断用放射性医薬品核種は、0.02～0.28mSv（被ばく係数＝1）であったことから、治療目的に使用される放射性医薬品を投与された患者についての退出基準が設定された。

投与量又は体内残留放射能量が次の表に定める放射能量を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射能量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量（MBq）
ストロンチウム-89	200*1)
ヨウ素-131	500*2)
イットリウム-90	1184*1)

*1）最大投与量

*2）ヨウ素-131 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

（２）測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から1メートルの点で測定された線量率が次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率

治療に用いた核種	患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率（μSv/h）
ヨウ素-131	30*)

*）線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

（３）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

患者毎に計算した積算線量に基づいて、以下のような場合には、退出・帰宅を認める。

ア　各患者の状態に合わせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から1メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量は5ミリシーベルト、公衆については1ミリシーベルトを超えない場合とする。

イ　この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取り扱う。

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する放射能量の事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量（MBq）
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊（アブレーション）治療*1)	1110*2)
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療*3)	12.1*4) (72.6*5))

*1）実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「残存甲状腺破壊を目的とした I-131（1,110 MBq）による外来治療」）に従って実施する場合に限る。

*2）ヨウ素-131 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

*3）実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」）に従って塩化ラジウム（^{223}Ra）注射液 1 投与当たり 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで投与することにより実施する場合に限る。

*4）1 投与当たりの最大投与量。

*5）1 治療当たりの最大投与量。

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する線量率の事例

治療に用いた核種	適用範囲	患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率（μSv/h）
ルテチウム-177	ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療*1)	18
	PSMA陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌治療*2)	16

*1）実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウムオキソドトレオチド（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル」）に従って、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）注射液 1 投与当たり 7.4GBq を 8 週毎に計 4 回まで投与することにより実施する場合に限る。

*2）実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウムビピボチドテトラキセタン(Lu－177)注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル」）に従って、ルテチウムビピボチドテトラキセタン(^{177}Lu)注射液 1 投与当り 7.4GBq を 6 週毎に計 6 回まで投与することにより実施する場合に限る。

３）退出の記録

退出を認めた場合は、下記の事項について記録し、退出後2年間保存すること。

（１）投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率

（２）授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

（３）前項（３）に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法（以下省略）

４）注意事項

（１）当該患者の退出・帰宅を認める場合は、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこと。

（２）患者に授乳中の乳幼児がいる場合は、十分な説明、注意及び指導を行うこと。

（３）放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考に行うこと。

4.2　退出基準の評価に係る諸因子について

退出基準の評価に係る諸因子として、被ばく係数が挙げられる。被ばく係数とは、着目核種の点線源（この場合は患者）から1メートルの距離の場所に無限時間（核種が全て壊変するまでの時間）滞在したときの積算線量に対する、患者以外の第三者が実際に患者から受けると推定される積算線量の比である。

患者と接する時間、患者との距離及び放射線量は、外部被ばく線量の要素となる。したがって、第三者の被ばく線量を評価する上で考慮すべき因子とされた被ばく係数は、患者と関わりあう程度によって設定されている。

本治療では、2種類の被ばく係数を採用する。

（１）介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5が合理的とする報告がある[16)]。また、投与患者からの被ばく線量を測定した我が国の調査研究においても、当該被ばく係数は0.5を用いるのが適当としている[17)]。以上より、患者の退出・帰宅後の介護者の線量評価における被ばく係数として0.5が採用された。

（２）公衆に関する被ばく係数：0.25

一般家庭における、患者の家族の被ばく線量の実測値に基づき、被ばく係数0.25の採用が妥当とする報告[18)]がある。患者の退出・帰宅後の、介護者以外の家族、及びその他の公衆に対する被ばく係数として0.25が採用された)。

5　本剤投与患者の退出について

5.1　本剤投与患者から第三者の被ばく線量

介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量は、本剤投与患者体内の放射性物質から放出される放射線による外部被ばくと、患者の排泄物等の汚染による内部被ばくの両方からの被ばくがある。以下に第三者が被ばくする線量の複合的評価を行う。

5.2　外部被ばく線量の評価

5.2.1　本剤投与患者から1メートルの距離での外部被ばくの実効線量率

本剤を投与された患者から患者以外の第三者が被ばくする外部被ばくの実効線量率は、次式で算出される。

$$I = A \times C \times F_a \div L^2 \qquad \text{（式5.2.1）}$$

ここで、

I ：算定評価点における実効線量率［μSv/h］

A ：投与患者の体内残留放射能［MBq］

C ：Lu-177の実効線量率定数［$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$］

；2.1項 表1の値0.00517［$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$］

F_a：実効線量透過率（複数の遮へい体がある場合は、各遮へい体の透過率の積の値を全透過率とする）

L ：線源から評価点までの距離［m］

5.2.2　本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量

本剤を投与された患者からの第三者が継続して被ばくする場合の積算実効線量は次式で算出される。

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \qquad \text{（式 5.2.2）}$$

ここで、

E ：第三者が被ばくする積算実効線量［μSv］

A ：投与患者の体内残留放射能［MBq］

T ：Lu-177 の物理学的半減期

C ：Lu-177の実効線量率定数［$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$］

；2.1項 表1の値0.00517［$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$］

f_0 ：被ばく係数（介護者；0.5、介護者以外の公衆；0.25）

5.2.3　本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について

本剤を投与された患者の退出・帰宅後に第三者が被ばくする積算線量の評価に当たっては、日本人患者を対象とした国内臨床試験で測定された投与患者の体表

面から1メートルの距離での1センチメートル線量当量率（μSv/h）を参考として評価する。また、実効線量率についてはLu-177の実効線量率定数と1センチメートル線量当量率定数を参照して評価した。

本剤を投与された患者体内の放射能分布は、Lu-177の物理学的半減期と本剤の体内動態を加味した実効半減期（次式）に依存する。

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{biol;}}$$

日本人患者を対象とした国内臨床試験の結果、本剤投与後のLu-177は二相性で推移し、消失相の実効半減期の最大値は32.9時間であった。本評価に当たっては、薬剤が臓器や組織に移行する分布相については考慮せず、投与された薬剤が体内から消失・排泄される消失相の実効半減期の最大値に基づき保守的に評価する。

本剤投与患者により第三者が被ばくする積算線量は、下記条件を用いて算出したLu-177の体内放射能の推移を基に推算する。

① 本剤の投与量：7,400MBq

② 本剤投与後患者の実効半減期：消失相：32.9時間

③ 投与回数：6回

④ 被ばく係数：0.5（介護者）、0.25（介護者以外の公衆）

5.2.4　本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の評価

上記の評価因子を前提として、投与患者の体表面から1メートルの距離での1センチメートル線量当量率に基づいて患者を退出させた場合の第三者の外部被ばくの積算線量について、式5.2.2を用いて算出し、評価結果を図1に示した。

また、国内第2相試験（A11201試験）によって得られた患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率の経時的な推移値（表3）の範囲を参考として、段階的に想定したいくつかの1メートルの点における1センチメートル線量当量率に基づいて、公衆及び介護者に対する抑制すべき線量に係る外部被ばく線量の検討を目的として試算した結果を表4に示した。

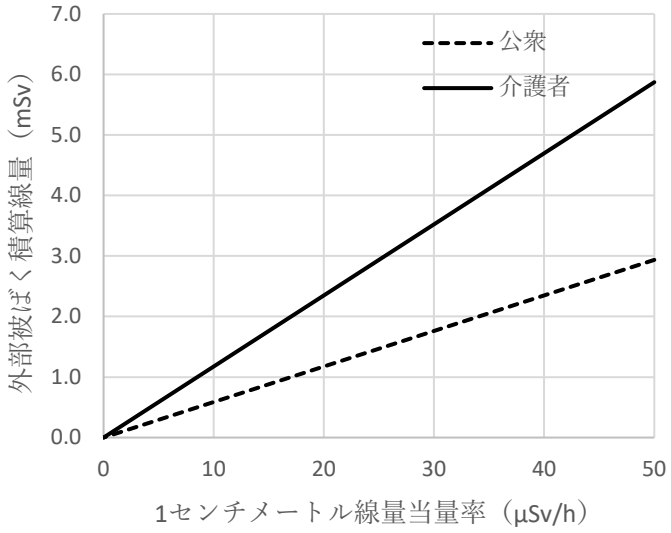


図1　患者の退出時における1センチメートル線量当量率と第三者が受ける積算実効線量の関係

表4　本剤投与患者から第三者が受ける外部被ばくの積算実効線量

	患者退出時における1センチメートル線量当量率（μSv/h）					
	35	30	20	16	15	10
介護者（mSv/件）	4.11	3.52	2.35	1.88	1.76	1.17
公衆（mSv/年）	2.06	1.76	1.17	0.94	0.88	0.59

例えば、国内第2相試験（A11201試験）に当たって「ルテチウム-177標識PSMA特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第2版）」（日本核医学会承認）[19]で示されていた値である1センチメートル線量当量率が5μSv/hであった場合の外部被ばくの積算線量は次の通り試算される。

（1）介護者の被ばく

外部被ばくの積算線量

$$= 5[\mu Sv/h] \div (0.00627[\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}] \div 0.00517[\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}]) \times 32.9[h] \times 1.443 \times 0.5 \times 6[\text{回}/\text{治療}]$$

$$= 587[\mu Sv/\text{治療}] = 0.587[mSv/\text{治療}]$$

なお、

0.00627［$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$］：Lu-177の実効線量率定数

32.9［h］：本剤の消失相の実効半減期（国内臨床試験での最大値）

0.5：介護者の被ばく係数

6［回/治療］：本治療の投与回数

（２）公衆の被ばく

外部被ばくの積算線量

$= 5[\mu Sv/h] \div (0.00627[\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}] \div 0.00517[\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}])$

$\times 32.9[h] \times 1.443 \times 0.25 \times 6[回/治療]$

$= 294[\mu Sv/治療] = 0.294[mSv/治療]$

なお、

0.25 ：公衆の被ばく係数

今回試算した結果、第三者に対して抑制すべき線量に対しての外部被ばく線量の観点から評価した場合、投与患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率が16μSv/h以下である必要があると考えられる。

5.3　本剤投与患者から第三者の内部被ばく線量の評価

本剤投与患者からの排泄物は、主に尿の形で下水処理場を経て河川に流出し、再処理後に飲料水として利用される可能性がある。したがって、内部被ばく線量の試算においては、患者に投与した放射能の全てが河川に流出するという仮定をおき、その際の評価モデルとして、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を採用することとする。

・淀川水系の平均流量：およそ4.1［Tリットル/年］

・飲料水水系人口：約12,100千人（令和2年）[20]

・我が国の総人口：約126,146千人（令和2年）[21]

・淀川水系人口が、我が国の総人口に占める割合：9.6%（0.096）

・我が国での転移性去勢抵抗性前立腺癌の患者数：約20,000［人/年］

・保守的に全例に本剤が投与された場合の患者数：約20,000［人/年］

・大阪圏で治療対象となる患者数：20,000×0.096=1,920人（人口比で計算）
　ただし、0.096は淀川水系人口比

・7,400MBqの本剤を患者1人当たり年6回投与すると仮定する。

・大阪圏の患者に対する、本剤の年間の総投与放射能：
　7,400［MBq/回］×6［回/人］×1,920［人/年］=85.25［TBq/年］
　全ての本剤が淀川水系に排出され、これが全て水溶性の形態で存在すると仮定する。

・河川中の本剤濃度：85.25［TBq/年］÷4.1［Tリットル/年］
　=20.79［Bq/リットル］

・公衆の、一人当たりの年間の本剤の摂取量（1日2.65リットル飲用すると仮定）[22]：

20.79［Bq/リットル］×2.65［リットル/日］×365［日/年］=20,109［Bq/年］

・上記の場合の1年間の内部被ばく線量：

20,109［Bq/年］×5.3×10^{-7}［mSv/Bq］=10.66［μSv/年］

ただし、5.3×10^{-7}［mSv/Bq］は、Lu-177の経口摂取による実効線量係数[23]。

算出された10.66μSv/年は、公衆の年線量限度1mSvを大きく下回る。

5.4　外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

本治療のために、7,400MBq（最大投与量）の本剤を年間で最大6回投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量（表4）と内部被ばく線量（5.3項）について複合的に評価した結果、投与患者の体表面から1メートルの点において測定された1センチメートル線量当量率が16μSv/hを超えない場合、本治療を受けた患者から介護者及び公衆の被ばく積算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量（介護者：5mSv/件、公衆：1mSv/年）が担保されるものと考えられる。

介護者　1.88［mSv］＋10.66［μSv］＝1.89［mSv］

公衆　　0.94［mSv］＋10.66［μSv］＝0.95［mSv］

5.5　本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準

本剤（7,400 MBq）を投与した転移性前立腺癌治療患者の放射線治療病室等からの退出・帰宅を可能とする基準としては「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針 3．退出基準（３）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用し[6]、下記の条件が満たされる場合に公衆及び介護者に対する“抑制すべき線量の基準”が担保されるものと考えられる。

・退出時に放射線測定器を用いて患者の体表面から1メートルの距離での1センチメートル線量当量率を測定し、16μSv/hを超えない場合。

上記指針の退出基準（３）を適用する場合は、患者の医学的及び放射線防護に係る安全確保の面から、関連学会が作成した本剤による治療に係る実施要綱としての本マニュアルに従って実施する場合とする。

そして、本マニュアルでの退出に係る考え方としては、以下の事項が挙げられる。

１）他の患者等に対する被ばくを抑制するための適切な措置を講じること。また、本剤は投与後速やかに尿中に排泄されることから、本剤投与後の早い段階における排尿の処置については放射線安全管理に十分留意すること。

２）本剤投与患者の退出に係る記録等は、本マニュアルに基づき作成し、一定期間保存すること。

３）本剤投与患者が退出に係る基準を満たすまでの入院が必要な場合は、医療法施行規則第30条の12に規定する放射線治療病室（同条第2項に規定する特別措置病室を含む）に入院させること。なお、本剤投与患者は呼気によるRIの排泄が極めて少ない[24),25)]ことから関連学会が承認した「特別措置病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル」[26)]に基づく特別措置病室へ入院させることが可能である。

5.6　患者及び家族に対する注意事項

治療開始前に、患者及び家族に対して本治療の有効性、起こりうる副作用等について説明を行うこと（臨床編4.3項、6項参照）

本剤の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に微量の放射能が存在する。腫瘍に取り込まれなかった本剤のほとんどは腎・尿路系から排泄され、投与48時間後程度までは比較的高レベルの放射能が尿中に検出されることが報告されていることから、5.6.1～5.6.6項にて例示する注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書をもって、投与前に説明して理解を得ておく必要がある。

5.6.1　本剤投与後の患者に関する注意事項

膀胱部の被ばくを軽減させるため、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。

本剤は投与後速やかに尿中に排泄され、体内残留放射能は投与48時間後までに約50%にまで減少することが報告されている[10)]。本剤は、投与後速やかに尿中に排泄されるが、投与後早期の尿中には高い放射能が含まれていることから、投与後早期の尿の取扱いに注意する。

5.6.2　オムツ・導尿カテーテル等を使用している患者に対する放射線安全管理

オムツ・導尿カテーテル等を使用している患者に対しては、投与後早期（3日間を目途）では、以下の注意が必要である。なお、オムツ・導尿カテーテル・蓄尿バッグを取り扱う時には、バイオハザード対策と同様に、使い捨て手袋を着用する。

【オムツ・導尿カテーテル等を使用している場合の注意（家庭内・院内）】

① 尿失禁がありオムツを使用する患者においては、ビニール製のシーツを使用することを推奨する。

② 患者が放射線治療病室等から退出後も導尿カテーテルを使用する場合、

尿バッグ中の尿はトイレに捨て、水を2回流し、処理後は石けんでよく手を洗うこと。

③　入院患者では原則、導尿カテーテル・蓄尿バッグは退院前に交換すること。

【オムツ・導尿カテーテル等を廃棄する場合の注意】

①　家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れ、内容物が漏れないように封入して、一般ごみとして処理すること。ただし、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。

②　院内においてオムツ等の感染性廃棄物を廃棄する場合には、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）（平成13年3月初版、平成16年3月改訂2版）」[27]を参考にすること。

5.6.3　管理区域内での患者に関する注意事項

診療用放射性同位元素使用室のある管理区域内にて本剤の投与を受けた患者は、管理区域内での待機の間、医療従事者及び他の患者等との接触を可能な限り避けること。また、本剤投与患者からの第三者への被ばく線量を低減させるために、本剤投与後、待機の間に管理区域内で排尿を促すことが望ましい。排尿させる場合は、必ず座位にて排尿させ、使用後は便器の蓋を閉めて、2回水洗させること。

5.6.4　本剤投与後3日間（各投与後の最初の3日間）の注意事項

【日常生活での注意】

①　患者の血液又は尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、ゴム製の使い捨て手袋等を着用してから取り扱うこと。

②　患者が出血した場合の血液はトイレットペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。

③　患者の血液等の体液に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんで洗い、十分すすぐこと。

④　患者の入浴は家族の中で最後に行うこと。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。

⑤　排尿を促すため、水分を多めに摂取すること。

【洗濯物の取扱いに関する注意】

①　患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の者の衣類とは別にし、同時洗濯は避けること。また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類につい

ては十分に予洗いを行うこと。

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

① 排尿は座位で行うこと。

② トイレ使用後は、便器の蓋を閉めて2回水洗すること。

③ 排尿・排便後は、手を石けんでよく洗うこと。

④ 便器及び床面に尿や糞便がこぼれた場合は、トイレットペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。

⑤ 患者の排泄物又は嘔吐物等に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんで洗い、十分すすぐこと。

5.6.5 本剤投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項

【日常生活での注意】

① 性行為は禁じること。

② 小児を抱いたり、添い寝しないこと。小児及び妊婦との接触は最小限にすること。

③ 患者と同居する人は可能な限り（少なくとも1m）離れて患者と接すること。なお、患者と長い時間接する必要がある場合は2m以上離れておくことが望ましい。

④ 他の人と同じベッドで就寝することは避けること。別室で就寝することが望ましいが、同室で就寝する必要がある場合は少なくとも2m離れること。

⑤ 公共の場（例えば、スーパーマーケット、ショッピングセンター、映画館、レストラン、スポーツ観戦等）への外出は可能な限り控えること。また、公共交通機関で移動する場合は、できるだけ他の人との距離をあけ（1m以上）、同一公共交通機関内で6時間以上過ごさないようにし、同じ車両当たりの乗車時間を減らすこと。タクシーで移動する場合は、運転手からできるだけ離れて座り、同じ運転手当たりの乗車時間を減らすこと。

5.6.6 本剤投与後3か月間（各投与後の最初の3か月間）の注意事項

【日常生活での注意】

① 海外においてテロ防止のために放射線検知が行われる施設（国境、空港等）を利用する際には、診断書等の診療証明書を携帯すること。

5.6.7 本剤投与後14週間（各投与後の最初の14週間）の注意事項

【日常生活での注意】

① 本剤の投与を受けた患者は避妊すること。

6 本剤を臨床使用する場合の規制法令について

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）第2条第1項に規定する医薬品を診療目的に使用する場合に規制を受ける放射線障害防止に関する法令は概ね次の通りである。

① 医療法[28]（医療法施行規則[29]）：厚生労働省
② 薬機法：厚生労働省
③ 医師法：厚生労働省
④ 薬剤師法：厚生労働省
⑤ 診療放射線技師法：厚生労働省
⑥ 臨床検査技師等に関する法律：厚生労働省
⑦ 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則[30]（以下、電離則という）、作業環境測定法）：厚生労働省
⑧ 国家公務員法（人事院規則10-5[31]）：人事院

本剤は、原子力規制庁所管の「放射性同位元素等の規制に関する法律」（以下、RI規制法という）施行令第1条第1項第2号の規定（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第1項に規定する医薬品及びその原料又は材料であって同法第13条第1項の許可を受けた製造所に存するもの）により、RI規制法の規制から除外されるため、医療法施行規則第24条第8号の2に規定する「診療用放射性同位元素」として単独規制される。本剤を使用する病院等においては、医療法の届出だけで可能である。

6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準

本剤等の診療用放射性同位元素を診療の用に供する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9、第30条の11及び第30条の12に規定する診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、廃棄施設及び放射線治療病室を備えていなければならない。

6.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準

核医学診療を実施する病院等は、6.1項に示す各使用室等の構造設備が表5に示す濃度限度等の基準に適合していなければならない。

表5　診療用放射性同位元素使用室等の線量限度及び濃度限度に関する基準

使用室等	医　療　法
使用室等	診療用放射性同位元素使用室*1)
	貯蔵施設*2)
	廃棄施設*3)
	放射線治療病室*4)
管理区域*5)における線量限度及び濃度限度	・外部放射線の実効線量*6)：3月間につき1.3mSv ・空気中の放射性同位元素（以下、RIという）の濃度*6)：3月間の平均濃度が空気中のRIの濃度限度の1/10 ・RIによって汚染される物の表面密度*6)：表面密度限度の1/10（アルファ線を放出しないRI：4Bq/cm^2）
RI使用施設内の人が常時立ち入る場所*1-3)における線量限度及び濃度限度	・画壁等の外側における実効線量：1週間につき1mSv以下 ・空気中のRIの濃度*6)：1週間の平均濃度が空気中のRIの濃度限度 ・RIによって汚染される物の表面密度*6)：表面密度限度（アルファ線を放出しないRI：40Bq/cm^2）
病院等の境界における線量基準（院内の人が居住する区域も含む）*7)	実効線量が3月間につき250μSv以下*6)
入院患者の被ばく線量*8)	実効線量が3月間につき1.3mSvを超えない

*1）医療法施行規則第 30 条の 8：診療用放射性同位元素使用室
*2）医療法施行規則第 30 条の 9：貯蔵施設
*3）医療法施行規則第 30 条の 11：廃棄施設
*4）医療法施行規則第 30 条の 12：放射線治療病室
*5）医療法施行規則第 30 条の 16：管理区域
*6）医療法施行規則第 30 条の 26：濃度限度等
*7）医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護
*8）医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

6.3　使用の場所等の制限（医療法施行規則第30条の14）

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室で取り扱わなければならない。ただし、手術室において一時的に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室（特別措置病室を除く）において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合（適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合に限る。）についてはこの限りでは

ないとされている[注6-1)]。

7　本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について

7.1　管理区域内での本剤投与患者の管理

7.1.1　管理区域内での投与

診療用放射性同位元素使用室のある管理区域内での本剤投与に当たっては、投与患者のベッドの周辺等に必要に応じて鉛の遮へい板を設置する等、医療従事者や他の患者等への放射線防護措置を講じること。また、投与時における放射能汚染を防止するために適切な箇所を吸水性ポリエチレンシートで覆う等の措置を講じること。

7.1.2　管理区域内での尿等の取扱い

診療用放射性同位元素使用室のある管理区域内で発生した投与患者の尿等の液体状の感染性の医療用放射性汚染物を、管理区域内の排水設備に廃棄する際は、排水時において法令で定める排水濃度限度を超えないように考慮し、必要に応じて管理区域内で一定期間適切に保管・管理するなどの措置を講じる必要がある。

7.2　使用記録簿等による管理（医療法施行規則第 30 条の 23）

本剤を使用する場合は、放射線の安全を図るため適切な方法で使用し、また、所定の場所に保管することにより放射性物質の所在を明確にする等、放射線の安全管理を確保しなければならない。そのために医療法施行規則では、以下の事項に関して使用記録簿等を備えて、常時管理することを定めている。

7.2.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿）（医療法施行規則第30条の23第2項、厚生省医務局通知昭和49年指第51号、医政発0315第4号通知[11)]）

使用記録簿には次の項目が必須である。

①製品規格、②入荷日、③使用日、④使用量、⑤残量、⑥使用者、⑦使用患者名、⑧保管廃棄日、⑨保管廃棄時の放射能

また、貯蔵医薬品の保管記録簿を作成し、当該施設の貯蔵数量について、核種ごとに届出されている最大貯蔵予定数量を超えていないことを定期的に確認すること。

注 6-1) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、医政発 0315 第 4 号通知の第 4 の 1 の（11）、（13）に具体的に記載されている。

7.2.2 放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録（医療法施行規則第30条の22、電離則第54条）

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備））、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に1回及び診療を開始した後にあっては1月を超えない期間（指定された場所については6月を超えない期間）ごとに1回、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を5年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1センチメートル線量当量（率）（70マイクロメートル線量当量（率）が1センチメートル線量当量（率）の10倍を超えるおそれのある場所においては、70マイクロメートル線量当量（率）について）で行い、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行うこと[注7-1)]。ただし、放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合には、計算によってこれらの値を算出することができる[注7-2)]。

7.2.3 放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第30条の18、電離則第8条）

放射線診療従事者等の実効線量及び等価線量は外部被ばく及び内部被ばくによる線量について測定し、その結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（厚生省告示第398号[23)]）により算定する。

7.2.4　電離放射線健康診断個人票（電離則第57条）

放射線診療業務に常時従事する労働者（放射線診療従事者）における「電離放射線健康診断」の結果を、「電離放射線健康診断個人票」に記録する。

7.3　本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第70号通知）

退出・帰宅を認めた場合には、下記の事項について記録し、退出後2年間保存する。

①　投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率

注 7-1)　1センチメートル線量当量（率）の測定は、原則、当該使用している放射性同位元素から放出される放射線の量を適切に測定可能な放射線測定器で測定することとされている。

注 7-2)　「放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合」とは、「物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。」と、医政発 0315 第 4 号通知に示しているように、安易にこの規定を適用することは容認されない。

② 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

8 放射線の測定

8.1 投与量（放射能）の測定

投与量に関するLu-177の放射能の測定は、Tc-99mやI-123等の放射性診断薬やY-90、I-131及びRa-223等の放射性治療薬と同様にドーズキャリブレータやキュリーメータ等と呼ばれる井戸形電離箱を用いて行う。測定法は放射性診断薬等の従来のものと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入されたLu-177を器具を用いて井戸形電離箱の測定位置に設置して測定する。Lu-177はこれまでに使用実績の少ない核種であるため、使用する井戸形電離箱がLu-177で校正されていない（Lu-177の校正定数をもっていない）場合がある。初めて測定するときは、あらかじめ測定器をLu-177で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

8.2 使用場所等の線量測定

診療用放射性同位元素の使用に当たっては、管理区域内の人が常時立ち入る場所、管理区域境界、敷地の境界、居住区域等における空間線量、あるいは患者の退出時の放射線量や放射線診療従事者等の作業者の個人被ばく線量等を定期的若しくは必要に応じて測定しなければならない（7.2.2項参照）。Lu-177の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。場の空間線量については周辺線量としての1センチメートル線量当量$H^*(10)$で、被ばく線量は個人線量当量としての1センチメートル線量当量$H_p(10)$で校正された測定器を用いて測定する。

空間線量を測定対象とする測定器は、電離箱又はNaI（Tl）シンチレーション検出器等のシンチレーション検出器を検出部としたサーベイメータが利用される。使用場所等、比較的線量率の高い場所での測定には電離箱式サーベイメータが向いており、管理区域境界や敷地境界等の線量の低いところでは感度の高いNaI（Tl）シンチレーションサーベイメータが有効である。また、1週間、3月間等の一定期間における積算線量を評価するには、上記のサーベイメータで測定した一瞬の線量率（一般的に単位はμSv/hで表されるが、実際は数～数十秒の時定数における積算線量）を基に期間中の積算線量を適切に算定すればよいが、積算線量を測定できる測定器を用いることもある。

個人線量計には直接被ばく線量を表示するものと一定期間装着の後に読み取り装置で被ばく線量を算定するもの（パッシブ形と呼ばれる）があり、パッシブ形のものは、一般的に個人線量測定サービス機関に依頼して被ばく線量を読みとる。

直接被ばく線量を表示するものはポケット等に入れて測定するので、直読式ポケット線量計等とも言われ、最近はSi等の半導体を利用したものが多く使われている。パッシブ形線量計はフィルムバッジが主流であったが、最近は蛍光ガラス線量計や光刺激ルミネセンス線量計等が普及している。

9　教育研修

9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修

本治療を実施する場合、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全取扱いに関する知識の修得が必要である。したがって、本治療に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者等は、あらかじめ日本核医学会及び関連学会等が主催する安全取扱講習会を受講すること。また、各医療機関においては、安全取扱講習会及び本マニュアルに基づいて次の内容を含む教育研修を、安全取扱講習会を受けていない本治療に携わる医師等に実施する。医療機関で実施する教育研修は、安全取扱講習会を受講した本治療の放射線安全管理責任者の下で、以下の項目について実施することを原則とする。

① 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
② 本剤の化学的及び物理的性質及び放射線防護
③ 医療従事者の被ばく防止並びに患者・家族（介護者）に対する指示事項について
④ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理

院内で実施される教育研修により専門的知識を修得した医師等は、本治療の実施者としての役割を担うことができるものとするが、その場合、当該医師等が所属する病院等の管理者から指名されることが望ましい。

また、安全取扱講習会を受講した医師が転出等によって、当該病院等において講習会受講者がいなくなった病院等においては、当面の間、当該病院等で実施した教育研修を受けた核医学（放射線科）医師等の中から放射線安全管理責任者を決めることにより、本治療を継続して実施できるものとする。ただし、この場合にあって、当該放射線安全管理責任者は直近に開催される安全取扱講習会を受講することを必要条件とする。安全取扱講習会を受講した診療放射線技師等が転出等により不在となった場合も同様に、当該病院等で教育研修を受けた技師等の中から放射線安全管理担当者を指名することができることとし、当該放射線安全管理担当者は、直近に開催される安全取扱講習会を受講するものとする。この例外条件は、本治療の実施経験のある施設においてのみ適用され、本治療の実施経験

のない施設では、この例外条件は適用されない。

なお、院内で実施される教育研修の実施記録を作成し、実施記録は少なくとも2年間保管することとする。

10　医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について

10.1　本剤の取扱いに係る放射線防護対策

１）防護用具の準備

① 防護メガネ（必須）：本剤が直接眼球を汚染する可能性を想定して準備する（本剤は、1回の投与当たり7,400 MBqと高レベルの放射能を有することから注意が必要である）。

② 防護手袋（必須）：手指等への直接の汚染を防ぐため着用する。

③ 吸水性ポリエチレンシート：放射能を含む液体を吸収して汚染の広がりを防ぐため、汚染の可能性がある箇所をあらかじめ吸水性ポリエチレンシートで被覆する。

④ ピンセット：バイアル瓶等をつかむことが容易になるよう、滑り止めの役割として、ピンセットの先端部にシリコンチューブ等を装着する。

⑤ 適切なサイズのステンレス製バット：減量投与に当たって本剤を分注する必要がある場合は、バットの上に吸水性ポリエチレンシートを重ねて、その上で分注等を行う。操作中に放射能を含む液体がこぼれた場合でも、放射能汚染はバット内に留めることができ、汚染の拡大防止に役立つ。

２）放射性物質の取扱いに関する基本

密封されていないRIである放射性医薬品の取扱いにおいて注意することは、外部被ばくの他、体内に取り込まれた結果として起こる内部被ばくを起こさないことである。放射性医薬品は比較的近距離で操作することが多いこと、また、投与後の患者も放射線源になることも考慮しておく必要がある。したがって、本剤を取り扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、遮へい体を設ける（外部被ばく防護の3原則）ことにより被ばく軽減に努める。

（１）コールドランの履行（本剤を取り扱う操作の練習）

本剤を投与する際の実際の手順について、放射性物質（RI）を用いないで、RIを用いる場合と同じ手順で実施する行為をコールドランという。①この作業を繰り返して練習し熟練することによって作業手順の確認・把握ができる。②必要な器材や防護部品の準備の確認ができる。③実際のRIを用いて操作する作業が素早くなり、間違いを減らすのに役立つ。すなわち、線源を取り扱う作業のスピード化（時間の短縮）、手順の手違い等の操作

ミスを減らすことができる。

（２）管理区域における注意事項

管理区域や検査室等へ出入りする際の注意事項は、出入り口付近に掲示することが医療法等での遵守事項になっている。したがって、放射線作業に携わる放射線診療（医療）従事者へ、この注意事項を周知徹底する必要がある。主な注意事項について次に示す。

① 入室記録をつける。

② 放射線診療従事者は管理区域専用のスリッパ、運動靴、安全靴等に履き替える。

③ 放射線診療従事者は管理区域専用の作業着等に着替える。

④ ポケット線量計等の個人被ばく線量計を、男子は胸、女子は腹部に装着する。

⑤ 排気設備の換気装置が稼働していることを確認する。

⑥ 放射性医薬品を取り扱う作業は、必ず防護メガネ、防護手袋を着用する。

⑦ 使用後の放射性医薬品や放射性物質で汚染された物は、作業終了後直ちに保管廃棄室に移す。

⑧ 使用後は室内の放射能の汚染検査を行い、汚染している箇所を発見した場合は直ちに汚染除去（除染）する。

⑨ 洗剤及び流水で手を洗う。

⑩ 手、足、袖口、衣服表面、履物等を汚染検査する。

⑪ 汚染がなければ履き替え、着替えを行う。汚染が見つかった場合は放射線管理者の指示に従って除染する。

⑫ 退室記録をつける。

⑬ 個人被ばく線量計の値を読み取り記録する。

（３）本剤の取扱いについて

【本剤の分注作業】

減量投与に当たって本剤を分注する必要がある場合は、分注作業は原則として安全キャビネット内、かつ、吸水性ポリエチレンシートを重ねたステンレス製バットの上で行う。安全キャビネットが確実に稼働していることを確認する。また、安全キャビネット付近の床面は汚染を拡大しないために吸水性ポリエチレンシートを敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面も吸水性ポリエチレンシートでカバーする。また、分注作業時の被ばくを低減するため鉛板やブロック等の遮へい体を用いる。

【本剤の投与方法】

本剤の投与においては、シリンジ法（シリンジポンプの使用の有無は問わない）又は重力滴下法（クランプ又は輸液ポンプを用いる）にて実施する。

【本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する注意事項】

投与前に遮へい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。本剤は調製済みの単回使用の製剤である。他の静注用溶液に直接注入しないこと。

本剤の取扱い時には、防護メガネを用いること。また、白衣や手袋等の防護具を着用すること。万一、顔等の皮膚の表層面や眼球が本剤で汚染された場合は、直ちに洗剤及び流水で十分洗浄すること。

放射線診療従事者は、本剤の投与準備等に係る放射線作業を行っている間、その場を離れたり、歩き回ったりしないこと。

作業が終了したら直ちに廃棄物を分別して保管廃棄すること。汚染物処理の作業時にも、本剤取扱い時と同様に、防護メガネ、白衣や手袋等の防護具の着用すること。

【本剤を使用した部屋等（壁・床等）の汚染検査及び汚染除去】

本剤による汚染の有無は、安全キャビネット内や床等について本剤を使用した動線に沿って、放射線測定器を用いて測定すること。

Lu-177はベータ線及びガンマ線を放出するため、表面汚染の検出には、Lu-177の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いることが重要である。なお、準備室等で複数の医薬品核種の同時調製・分注等を行うと、相互の汚染を引き起こしたり、医薬品を取り違えて投与するおそれがあることから、医療の安全確保の観点から極力避けること。

Lu-177による汚染箇所を測定する際に用いる測定器は、ベータ線とガンマ線が高感度で分別測定が可能なこと等から、作業台や床面の汚染検査にはGMサーベイメータによる探査が最も有効である。

作業台や床面等に放射能汚染が発見された場合には、迅速に除染を行う必要がある。汚染を比較的早く発見した場合は、ペーパータオル等で吸い取り、水、中性洗剤、クエン酸等のキレート試薬等を用いて段階的に除染する手順が一般的である。なお、除染作業に当たっては使用手袋の亀裂やピンホール等に注意して、身体への二次汚染を起こさないようにすること。完全な汚染除去ができない場合は、汚染の範囲、測定値及び汚染した月日を油性ペン等で印をつけて、汚染部位を明確にする。また、ポールを立てるなどして人が近寄らないための措置を行い汚染の拡大を防止する。

10.2　医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）

病院等の管理者は、医療法施行規則第30条の18及び同第30条の27、医政発0315第4号通知の第5（限度に関する事項）の1～2並びに第6（線量等の算定等）の1～5に基づき、医療従事者（放射線診療従事者等）の被ばく防止に努めなければならない。

本剤の投与量は、通常7,400MBqであるが、患者の状態及び肝臓や腎臓の機能や病巣の大きさや転移の数によって減らす場合もある。ここでは、安全側を想定して通常投与量である7,400MBqで計算した場合の、作業時間、線源との距離から算出した医療従事者の外部被ばく線量を表6に示す。線量評価に用いる実効線量率定数は、表1の0.00517［μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}］を用いた。作業時には10.1項に従って、外部被ばく線量を低減するための防護措置を必ず講じること。

表6　医療従事者の外部被ばく線量

作業	実効線量（1例当たり）			皮膚の等価線量（1例当たり）*			線量限度	
	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	実効線量限度（全身）	等価線量限度（皮膚）
準備	5	50	0.013	5	10	0.19	放射線診療従事者：50mSv/年 100mSv/5年 妊娠する可能性のある女性：5mSv/3月	500mSv/年
投与（シリンジ法）	10	50	0.026	10	10	0.37		
投与（重力滴下法）	30	150	0.009	30	100	0.021		

* モンテカルロシミュレーションPHITS[32]を用いた参考値。シリンジ等の模擬として点線源から9mmの位置に厚さ1mmのアクリルを設置し計算した。線量換算係数はICRP Publ.116に示されているISO（等方）照射に対する皮膚の線量換算係数を使用し、男女の平均とした。

従事者の1週間当たりの内部被ばくによる実効線量（mSv/週）Eは、「平成12年12月26日厚生省告示第398号[23]」に基づき、下式により算出される[32]。

$E=e\times I$

ここで、I：1週間につき吸入摂取した診療用放射性同位元素の数量［Bq］

$I=1.2\times10^6\times C\times t$

ここで、1.2×10^6：成人が1時間に吸入する空気の摂取量［cm^3/h］

C：1週間当たりの空気中平均放射能濃度［Bq/cm^3］

t：1週間当たりの作業時間

$C=A\times$飛散率×1週間の使用日数÷（$V\times10^6\times8$［h］×1週間の排気設備の

稼働日数）

ここで、A：1日の最大使用予定数量［Bq］

V：室内の排気量［m^3/h］

排気量V［m^3/h］で8時間/日運転するものとする。

本剤の場合、A：7,400 MBq、飛散率：0.001、1日の室内の排気量：560［m^3/h］×8［h］、1週間の使用日数：1日（本剤の使用日数）、1週間の排気設備の稼働日数：5日、作業時間：5分（=0.083h）、e（Lu-177を吸入摂取した場合の実効線量係数）：1.0×10^{-6}［mSv/Bq］とする。1週間当たりの内部被ばくによる実効線量E［mSv］は以下の通りとなる。

$C=7{,}400\times10^{6}\times0.001\times1\div(560\times10^{6}\times8\times5)=3.30\times10^{-4}$［Bq/$cm^3$］

$I=1.2\times10^{6}\times C\times0.083\times1=32.87$［Bq］

$E=e\times I=1.0\times10^{-6}\times32.87=3.29\times10^{-5}$［mSv］

10.3　医療従事者に対する注意事項

本剤による核医学治療に携わる医療従事者は、本マニュアル及び本剤の体内動態について十分理解した上で、前述の放射線防護に関する原則を患者・家族（介護者）にわかりやすく説明すること。また、本治療に関する専門知識を有する医師は、医療従事者に対して適切な教育・研修を実施し、当該医療機関における協力体制の充実に努めること。なお、緊急の医学的処置が必要な場合は患者等の人命確保を旨として、上記の放射線防護に関する遵守事項よりも、適切な医学的処置が優先される場合がある。

特に患者の介護に従事するものは、投与後3日間は以下の点に注意する。

（１）患者の血液又は尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、ゴム製の使い捨て手袋等を着用してから取り扱うこと。

（２）患者の血液等の体液、排泄物又は嘔吐物等に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんで洗い、十分すすぐこと。

（３）患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の者の衣類とは別にし、同時洗濯は避けること。また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗いを行うこと。

11　医療用放射性汚染物（Lu-177により汚染された物）の廃棄について

本剤によって汚染された物は、医療法施行規則第30条の11に規定する「医療用放射性汚染物」に当たる。医療用放射性汚染物は同第30条の11の規定に基づく病院等内の「廃棄施設（保管廃棄設備）」で保管廃棄すること。また、当該汚染物の取扱いは、同第30条の14の2第1項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受けることを指定された者に廃棄を委託することができる[注11-1)]。

オムツや尿バッグ等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いは、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」[27)]を参考にすること。

注11-1) 医療法施行規則第30条の14の2第1項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受ける者を指定する省令（平成13年9月28日厚生労働省令第202号）において、公益社団法人日本アイソトープ協会が指定されている。

12　参考文献

1) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol.18, No.1-4 (1988)

2) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3 (1991)

3) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2 (1996)

4) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2 (2004)

5) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115 (1996)

6) 放射性医薬品を投与された患者の退出について(平成10年6月30日医薬安発第70号 厚生省医薬安全局安全対策課長通知)

7) 化学便覧 基礎編 改訂5 版、日本化学会（2004）

8) アイソトープ手帳 12版、日本アイソトープ協会（2020）

9) ICRP Publication 30 (Part 3), Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Annals of the ICRP, Vol.6, No.2-3 (1981)

10) Kratochwil C., Giesel FL., Stefanova M., Benešová M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. J Nucl Med, 57, 1170-6 (2016)

11) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて（医政発0315第4号（平成31年3月15日厚生労働省医政局長通知））

12) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4 (2007)

13) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46) (2018)

14) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part 3) (2014)

15) 放射性医薬品を投与された患者の退出について（平成10 年6 月30 日厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡）

16) Draft Regulatory Guide DG-8015 RELEASE OF PATIENTS ADMINISTERED RADIOACTIVE MATERIALS, US Nuclear Regulatory Commission, June 1994

17) 越田吉郎、古賀佑彦、折戸武郎、平木辰之助他、外部被曝線量に基づく^{131}I治療患者の帰宅基準および一般病室への帰室基準について、核医学、26、591-599（1989）

18) Regulatory Guide 8.39 Revision 1 RELEASE OF PATIENTS ADMINISTERED RADIOACTIVE MATERIAL , US Nuclear Regulatory Commission, April 2020

19) ルテチウム-177標識PSMA特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第2版）（日本核医学会承認2022年9月4日）

20) BYQ水環境レポート ―琵琶湖・淀川の水環境の現状― 令和5年度、琵琶湖・淀川水質保全機構（2024）

21) 令和2年国勢調査 総務省統計局（2020）

22) 放射線審議会基本部会、外部被ばく及び内部被ばくの評価法に係る技術的指針（平成11年4月）

23) 放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法（平成12 年12 月26 日厚生省告示第398 号）

24) 令和3年度厚生労働科学研究費補助金 研究代表者 細野 眞（「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」分担研究報告書「ルテチウム-177標識PSMA特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617）の治験適正使用に関する検討」）（2022）

25) 稲木杏吏、平田健司、神原弘弥、野村怜史他、[^{177}Lu]Lu-PSMA-617をヒトに投与した後の病室内における空気中放射能濃度測定、核医学、59、51-55（2022）

26) 特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル、日本医学放射線学会、日本核医学会、日本核医学技術学会、日本神経内分泌腫瘍研究会、日本内分泌学会、日本放射線技術学会、日本放射線腫瘍学会（2022）

27) 「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて(核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）（平成13 年3 月初版、平成16 年3 月改訂2 版）」、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル（平成13 年3 月初版、平成16 年3 月改訂2版）」、日本核医学会、（社）日本医学放射線学会、（社）日本放射線技術学会、日本核医学技術学会、医療放射線防護連絡協議会 https://jsnm.org/archives/734/（accessed April 8, 2025）

28) 医療法（昭和23 年7 月30 日法律第205 号）

29) 医療法施行規則（昭和23 年11 月5 日厚生省令第50 号）

30) 電離放射線障害防止規則（昭和47 年9 月30 日労働省令第41 号）

31) 人事院規則10-5（職員の放射線障害の防止）（昭和38 年9 月25 日人事院規則10-5）

32) Sato T., Iwamoto Y., Hashimoto S., Ogawa T. et al. Recent improvements of the particle and heavy ion transport code system – PHITS version 3.33, J. Nucl. Sci. Technol, 61, 127-135 (2024)

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル

―臨床編―

目　次

1　「臨床編」の目的 ---------- 1
2　本治療の概要 ---------- 1
3　適応疾患について ---------- 3
3.1　適応疾患の概要 ---------- 3
3.2　効能又は効果 ---------- 4
3.2.1　本剤の効能又は効果 ---------- 4
3.2.2　効能又は効果に関連する注意 ---------- 4
3.3　用法及び用量 ---------- 4
3.3.1　本剤の用法及び用量 ---------- 4
3.3.2　用法及び用量に関連する注意 ---------- 5
4　使用上の注意 ---------- 6
4.1　禁忌 ---------- 6
4.2　本剤の重要な基本的注意 ---------- 6
4.3　有害事象 ---------- 7
4.3.1　重大な副作用 ---------- 7
4.3.1.1　骨髄抑制 ---------- 7
4.3.1.2　腎機能障害 ---------- 7
4.4　特定の背景を有する患者に関する注意 ---------- 7
4.4.1　重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者 ---------- 7
4.4.2　生殖能を有する者 ---------- 7
4.4.3　小児等 ---------- 7
4.5　臨床使用に基づく情報 ---------- 8
5　取扱い上の注意 ---------- 8
6　患者及び家族への説明・指導 ---------- 8
6.1　入院 ---------- 8
6.2　一般的な注意事項 ---------- 8
7　臨床データ ---------- 8
7.1　試験デザイン ---------- 8
7.1.1　VISION試験 ---------- 8
7.1.2　PSMAfore試験 ---------- 10

7.1.3　A11201試験 ---------- 11
7.2　臨床成績 ---------- 14
7.2.1　タキサン既治療集団 ---------- 14
7.2.1.1　VISION試験 ---------- 14
7.2.1.1.1　rPFS ---------- 14
7.2.1.1.2　OS ---------- 16
7.2.1.1.3　ORR及びDCR ---------- 19
7.2.1.1.4　PSA奏効率 ---------- 19
7.2.1.1.5　新たなSSE発現までの期間 ---------- 19
7.2.1.1.6　HRQoL ---------- 19
7.2.1.1.7　曝露状況 ---------- 20
7.2.1.1.8　比較的よくみられる有害事象 ---------- 20
7.2.1.1.9　死亡 ---------- 21
7.2.1.1.10　その他の重篤な有害事象 ---------- 22
7.2.1.1.11　その他の重要な有害事象 ---------- 22
7.2.1.2　A11201試験（タキサン既治療集団） ---------- 23
7.2.1.2.1　ORR及びDCR ---------- 23
7.2.1.2.2　rPFS ---------- 24
7.2.1.2.3　OS ---------- 24
7.2.1.2.4　PSA奏効率 ---------- 24
7.2.1.2.5　新たなSSE発現までの期間 ---------- 24
7.2.1.2.6　HRQoL ---------- 24
7.2.1.2.7　曝露状況 ---------- 24
7.2.1.2.8　比較的よくみられる有害事象 ---------- 25
7.2.1.2.9　死亡 ---------- 25
7.2.1.2.10　その他の重篤な有害事象 ---------- 25
7.2.1.2.11　その他の重要な有害事象 ---------- 26
7.2.2　タキサン未治療集団 ---------- 26
7.2.2.1　PSMAfore試験 ---------- 26
7.2.2.1.1　rPFS ---------- 26
7.2.2.1.2　OS ---------- 28
7.2.2.1.3　ORR及びDCR ---------- 30
7.2.2.1.4　PSA奏効率 ---------- 31

7.2.2.1.5　新たなSSE発現までの期間 ---------- 31
7.2.2.1.6　HRQoL ---------- 31
7.2.2.1.7　曝露状況 ---------- 31
7.2.2.1.8　比較的よくみられる有害事象 ---------- 32
7.2.2.1.9　死亡 ---------- 33
7.2.2.1.10　その他の重篤な有害事象 ---------- 33
7.2.2.1.11　その他の重要な有害事象 ---------- 33
7.2.2.2　A11201試験（タキサン未治療集団） ---------- 34
7.2.2.2.1　ORR及びDCR ---------- 34
7.2.2.2.2　rPFS ---------- 35
7.2.2.2.3　OS ---------- 35
7.2.2.2.4　PSA奏効率 ---------- 35
7.2.2.2.5　新たなSSE発現までの期間 ---------- 36
7.2.2.2.6　HRQoL ---------- 36
7.2.2.2.7　曝露状況 ---------- 36
7.2.2.2.8　比較的よくみられる有害事象 ---------- 36
7.2.2.2.9　死亡 ---------- 37
7.2.2.2.10　その他の重篤な有害事象 ---------- 37
7.2.2.2.11　その他の重要な有害事象 ---------- 37
7.3　吸収線量 ---------- 37
7.4　薬物動態 ---------- 38
7.4.1　血中濃度 ---------- 38
7.4.2　分布 ---------- 39
7.4.3　排泄 ---------- 39
8　臨床毒性 ---------- 40
9　参考文献 ---------- 41

1 「臨床編」の目的

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）注射液（以下、本剤という）は、前立腺特異的膜抗原（以下、PSMA という）に特異的リガンドを放射性ルテチウム 177（^{177}Lu）で標識した、転移性の前立腺癌に対する放射性リガンド療法（以下、本治療という）で使用されるベータ線放出放射性医薬品である。本剤を用いた本治療が安全に施行され、最大限の治療効果がもたらされるためには、本治療にかかわる医療従事者が、本治療の放射線管理上並びに臨床使用上の注意点を十分理解し、患者・家族（介護者）の安全性について十分に配慮することが重要である。

本マニュアルの臨床編は、本治療にかかわる医療従事者が、本治療を適正に実施できるよう、本治療の特徴と臨床上の注意点及び主な臨床試験データをまとめた実施要綱である。

本治療を実施する際の放射線管理上の注意点、並びに放射線防護に関する患者及び家族・介護者に対する注意点については、本マニュアルの安全管理編を参照されたい。

2　本治療の概要

本剤は、主に悪性細胞に発現する細胞表面蛋白を利用して、PSMA を発現する前立腺癌病変を特異的に標的とする放射性リガンド療法（以下、RLT という） 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あり、前立腺癌に多く発現している。PSMA は腺癌を含むほぼ全ての前立腺癌に発現しているが、十二指腸粘膜、近位尿細管及び唾液腺等の一部の正常組織における発現は前立腺癌と比べ数百分の 1 と限定的である。また、PSMA の過剰発現は進行性、高悪性度、転移性、去勢抵抗性前立腺癌と相関することが示されている。PSMA 発現は予後不良の予測因子であり、PSMA の発現量が多い前立腺癌患者では生存期間が有意に短く再発リスクが高いことが報告されている。^{177}Lu-PSMA-617 等の高親和性リガンドは、標的である PSMA に結合するとエンドサイトーシスを介して細胞に内在化され、リガンド及びそれに結合している放射性核種が癌細胞内に持続的に保持される。この PSMA の特徴により、抗体ベースの標的治療に限定されず、良好な薬物動態特性と腫瘍透過性を有する低分子量標的放射性医薬品の開発が可能となる。

本剤の非標識体である PSMA-617 は、画像診断と前立腺癌の RLT の双方のために開発され、^{68}Ga、^{177}Lu、^{111}In、^{64}Cu、^{44}Sc、^{225}Ac、又は ^{90}Y で標識するこ

とが可能である。PSMA-617 は PSMA 結合モチーフであるグルタミン酸-尿素-リジンと DOTA キレーターから構成されており、これらはナフチル - シクロヘキシルリンカーにより結合されている（図 1）。PSMA-617 により送達される放射性元素である Lu-177 は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（以下、mCRPC という）治療のための理想的な放射性核種の物理的特性を持っている。Lu-177 は中エネルギーのベータ線を放出する放射性核種（497keV）であり、最大組織透過性は 2mm 未満である。Lu-177 から放出されるベータ線の飛程は比較的短いことから、Lu-177 はベータ線の飛程が比較的長い Y-90 よりも小さな腫瘍の照射の点で優れている [1)]。この短い飛程は周辺の正常な組織ではなく腫瘍内にエネルギーを集中させる働きもあり、腫瘍病変内にバイスタンダー効果及びクロスファイヤー効果を生じさせるために十分である。

また、Lu-177 の物理学的半減期は 6.6457 日と比較的長く、本剤の腫瘍内滞留性により必要な投与頻度も減少する。これらの物理的特性と、PSMA を標的とする

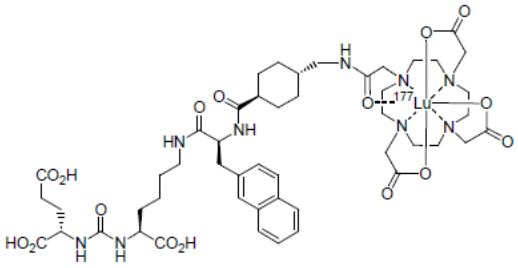
一般名称	：ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）
	：Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan（INN）
化学名	：2-[4-[2-[[4-[[(2S)-1-[[(5S)-5-carboxy-5-[[(1S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoylamino]pentyl]amino]-3-naphthalen-2-yl-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl]methylamino]-2-oxoethyl]-4,7,10-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]acetate; lutetium-177(3+)
分子式	：$C_{49}H_{68}{}^{177}LuN_9O_{16}$
化学構造式	
核物理学的特性（^{177}Lu として）	
物理学的半減期	：6.6457 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%）

図 1　Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan

ことの利点により前立腺癌細胞に Lu-177 の実効放射能を送達することが可能である。

以上のことから、本剤はそのデザインにより、腫瘍への高い結合親和性と内在化、持続的な腫瘍内滞留性、迅速な腎クリアランス、及び高い腫瘍対バックグラウンド比を示しており[2)]、PSMA 陽性の mCRPC に対する治療効果及び安全性が期待される。

3　適応疾患について

3.1　適応疾患の概要

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

早期前立腺癌は緩徐な臨床経過をたどり無症候性であることが多いが、一度転移すると悪性度が高く、骨転移した場合は重大な骨関連事象を引き起こし臨床管理が困難となる。ほとんどの前立腺癌は限局性であり、初期の段階では外科的あるいは放射線による治療が行われるが、その後に転移を来した場合や診断時から転移を有する場合には薬物療法としてホルモン療法であるアンドロゲン遮断療法（以下、ADT という）を基盤とした薬物療法を受ける。初期の有効性は高いものの、ほぼ全ての患者が ADT の実施中に進行を来し、最終的にホルモン療法抵抗性の mCRPC に進行する。mCRPC 患者では約 90%で骨転移が認められ、このうち約半数で 2 年以内に骨関連事象（骨痛、骨折又は脊髄圧迫等）が発現する。これらの症状は一般的に放射線療法又は手術を要し、生活の質（以下、QOL という）を著しく損なう可能性がある。また、転移性前立腺癌の 5 年生存率は 32%、mCRPC の生存期間は 13～19 か月と極めて予後不良である。国内の 2024 年 4 月時点での mCRPC の罹患数は約 13,000 人と推定される。転移性前立腺癌患者の治療の選好に関する系統的文献レビューによると、患者は治療効果及び症状発現までの期間の延長を重要視していることが示された。一方、mCRPC 患者での治療の選好に関する研究結果では、mCRPC 患者が最も重要と考える治療ベネフィットは

QOL（56%）であり、次いで無増悪生存期間（以下、PFS という）（52%）、全生存期間（以下、OS という）（48%）、疼痛緩和（44%）と報告されている。したがって、mCRPC の治療では、疾患進行を遅らせ生存期間を延長するとともに、骨関連事象の発現を抑制し、QOL を改善することが重要である。

3.2　効能又は効果

3.2.1　本剤の効能又は効果

> 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

（添付文書より抜粋；以下同じ）

3.2.2　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等について、「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。

その他、本剤添付文書「17.臨床成績」の項については、本マニュアル付録を参照のこと。

3.3　用法及び用量

3.3.1　本剤の用法及び用量

> 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。

3.3.2　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	ベースラインに回復するまで休薬し、減量して再開する。

	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）	
	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

4　使用上の注意

4.1　禁忌

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

4.2 本剤の重要な基本的注意

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］

4.3 有害事象

4.3.1 重大な副作用

4.3.1.1 骨髄抑制

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］

4.3.1.2 腎機能障害

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］

4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

4.4.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者

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］

4.4.2 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］

4.4.3 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。

4.5　臨床使用に基づく情報

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。

5　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。

この他、安全管理編「10　医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について」を参照のこと。

6　患者及び家族への説明・指導

6.1　入院

患者に対し、本剤投与終了後に患者からの 1 センチメートル線量当量率を測定し、その結果が厚生労働省が示している退出基準の値（16μSv/h：患者の体表面から 1m の距離）を下回っていない場合は、当該基準を下回るまでの期間、入院が必要となる旨を説明しておくこと。

6.2　一般的な注意事項

患者に対し、本剤投与後に発熱、悪寒、めまい、息切れ、出血及びあざの増加などの骨髄抑制や感染を疑う兆候が見られた場合は、担当医師に連絡するように指導しておくこと。

また、本剤投与までに、患者に対して本療法に伴う患者の家族（介護者）・公衆への不要な被ばくを防止するため、安全管理編「5.6　患者及び家族に対する注意事項」に示す行動を遵守するように説明し、理解を得ること。

7　臨床データ

7.1　試験デザイン

7.1.1　VISION 試験

VISION 試験は、1 種類以上の新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（以下、

ARSI という）による治療歴があり、かつ 1 又は 2 種類のタキサンを含むレジメンによる治療歴がある進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者に AAA617（^{177}Lu-PSMA-617）と最良の支持療法／標準治療（以下、BSC/BSoC という）を併用投与したときの有効性及び安全性を、BSC/BSoC 単独投与と比較評価する第 3 相非盲検多施設共同ランダム化試験であった。主要評価項目（alternate primary endpoints）は画像診断に基づく無増悪生存期間（以下、rPFS という） 及び OS であった。本試験は、スクリーニング期、投与期、及び長期追跡調査期から構成された(図 2)。

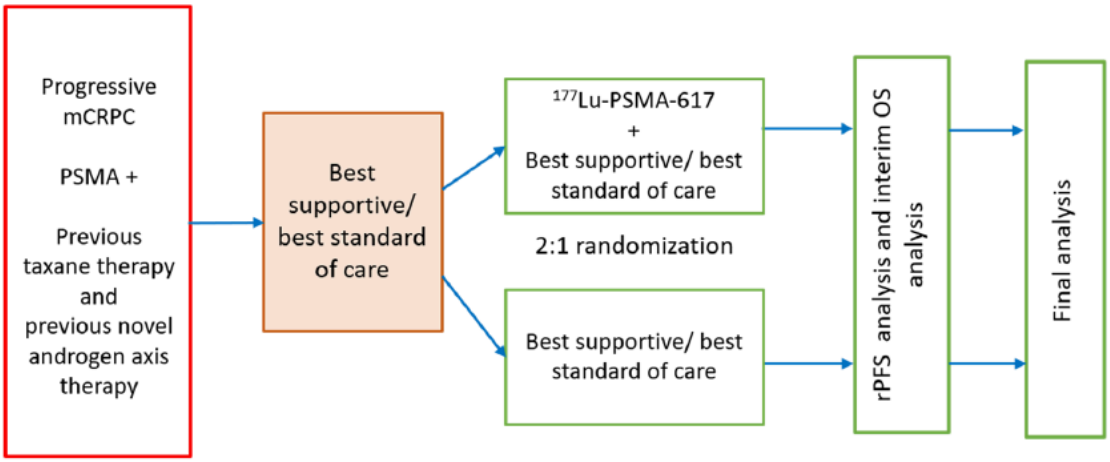


図 2　試験デザイン（VISION 試験）

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

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

投与期に、AAA617+BSC/BSoC 群の被験者は AAA617 と BSC/BSoC の併用投与を受けた。AAA617 の初回投与はランダム化後 28 日以内に実施した。BSC/BSoC 群の被験者は BSC/BSoC の投与を受けた。ランダム化後いつでも BSC/BSoC の投与開始が可能であった。AAA617 は、7.4GBq（200mCi）（±10%）

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

投与終了（以下、EOT という）来院後に、同意した被験者は長期追跡調査期に移行した。長期追跡調査期は、EOT 来院から最初の被験者の長期追跡調査移行後 24 か月まで又は 508 件の OS イベントが集積されるまでのいずれか早い時点とし、OS の最終解析後も長期追跡調査を継続した。

本試験は、2019 年 3 月 5 日以降にランダム化された被験者で 347 件の rPFS イベントが集積され、また全てのランダム化された被験者で 530 件の OS イベントが集積された時点（データカットオフ（以下、DCO という）：2021 年 1 月 27 日）で、rPFS 主要解析及び OS 最終解析を実施した。また、長期の有効性及び安全性評価のため最終解析（DCO：2023 年 12 月 14 日）を実施した。

7.1.2　PSMAfore 試験

本試験は、1 種類の ARSI による治療歴があり、タキサンを含むレジメンを延期することが適切と考えられた PSMA 陽性 mCRPC 患者を対象に、AAA617 を投与したときの有効性及び安全性を ARSI の変更と比較評価する第 3 相非盲検多施設共同ランダム化試験であった。主要評価項目は rPFS であった。本試験は、スクリーニング期、ランダム化期、投与期、クロスオーバー期、及び長期追跡調査期から構成された。本試験では、進行性疾患の患者に AAA617 へのアクセスが可能となるように、また対照群での脱落を抑えるためにクロスオーバーを可能とする試験デザインを設定した（図 3）。

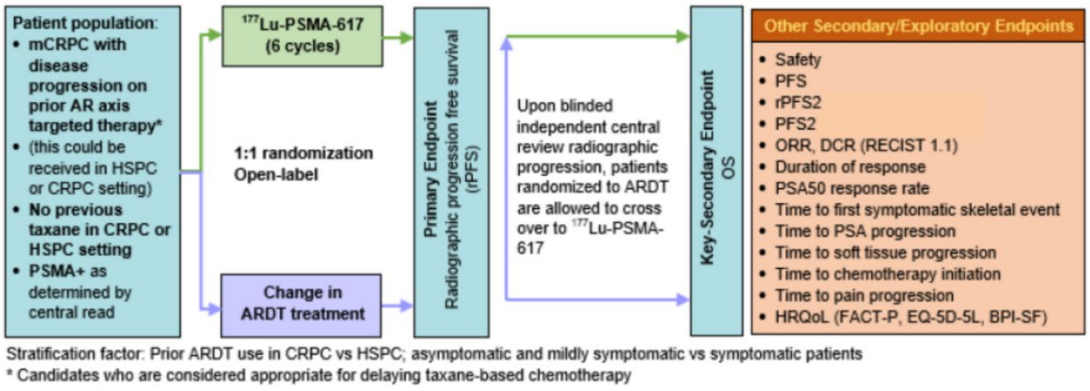


図 3　試験デザイン（PSMAfore 試験）

スクリーニング期に被験者の適格性を確認するために、^{68}Ga-PSMA-11 を 111～185MBq（3～5mCi）の用量で単回静脈内投与し、^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。

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

・ARSI の使用歴（CRPC で使用、ホルモン感受性前立腺癌（以下、HSPC という）で使用）

・Brief Pain Inventory-Short Form（以下、BPI-SF という）質問票の項目 3（評価時 24 時間以内の最も強い痛み）に基づく症状［無症候性又は軽度症候性（スコアが 0～3）、症候性（スコアが 4 以上）］

投与期に、AAA617 群の被験者はランダム化後 14 日（＋3 日まで許容）以内に AAA617 の投与を開始した。AAA617 は、7.4GBq（200mCi）（±10%）を 6 週（±1 週）に 1 回、最大 6 サイクル静脈内投与した。ARSI 群の被験者は、ランダム化後に ARSI の投与を開始した。ARSI は、治験担当医師の指示に基づき各薬剤の添付文書に従って経口投与し、投与中止基準に該当するまで継続した。

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

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

本試験では、166 件の rPFS イベントが集積された時点で rPFS 主要解析を実施した。また、OS は最終解析を含めて 4 回の解析を計画しており、本承認申請までに OS は 3 回の中間解析（rPFS 主要解析時点を含む）を実施した。

7.1.3　A11201 試験

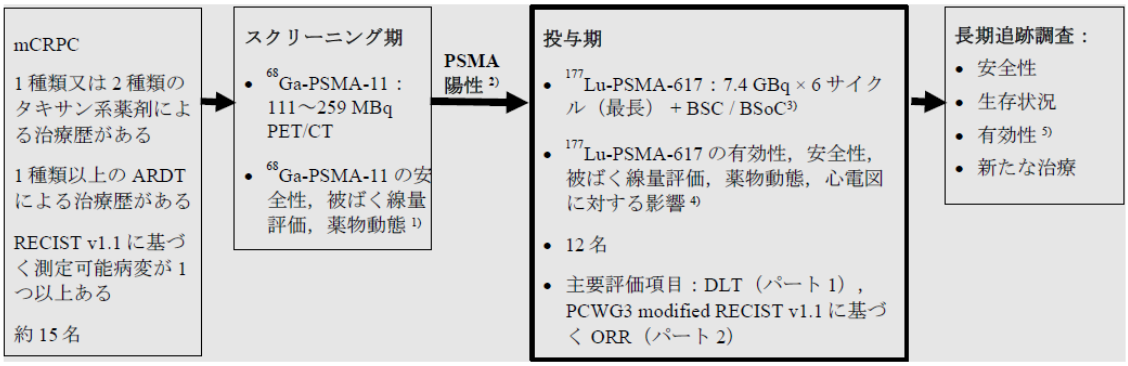
本試験は、日本の進行性 PSMA 陽性 mCRPC 患者に AAA617 を投与したときの有効性、忍容性、安全性、薬物動態（以下、PK という）、及び被ばく線量を評価する、第 2 相非盲検多施設共同単群試験であった。主要評価項目は実施医療機関の判定に基づく奏効率（以下、ORR という）であった。本試験は、パート 1（安

全性導入パート)、パート 2（タキサン既治療パート)、パート 3（タキサン未治療パート)、及びパート 4（拡大治験パート）の 4 パートから構成された。なお、パート 4 は主要解析に含まれないことから、以降はパート 1～3 について述べる。

パート 1 では、タキサン既治療又は未治療の被験者 3 名を対象に AAA617 の忍容性を評価した。AAA617 の被ばく線量及び PK も評価した。パート 1 で AAA617 の忍容性を確認した後にパート 2 及びパート 3 を開始した（図 4、5)。

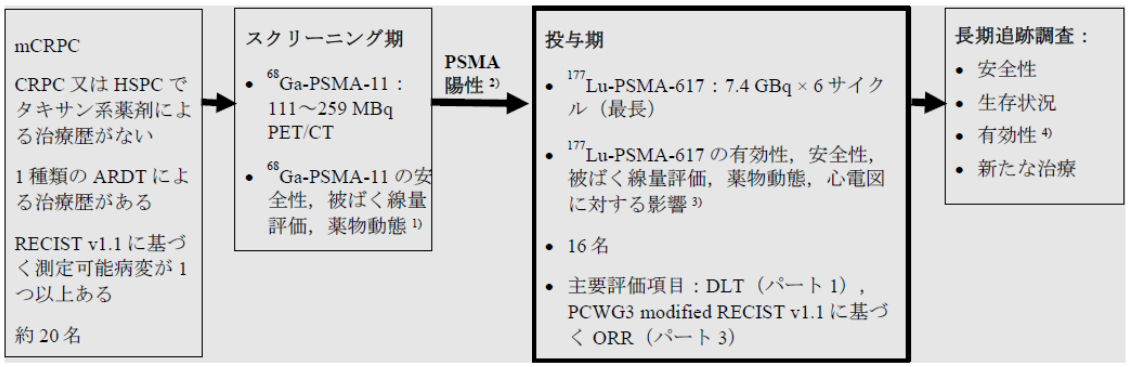
パート 2 では、1 種類以上の ARSI による治療歴があり、かつ 1 又は 2 種類のタキサンを含むレジメンによる治療歴がある（タキサン既治療集団）を対象に、AAA617+BSC/BSoC の有効性及び安全性を評価した（図 4)。

パート 3 では、1 種類の ARSI による治療歴があり、タキサンを含むレジメンを延期することが適切と判断された被験者（タキサン未治療集団）を対象に、AAA617 の有効性及び安全性を評価した（図 5)。



1) 被ばく線量評価及び薬物動態は，特定の実施医療機関において評価する。
2) PSMA の発現状態を確認するため，すべての被験者を ^{68}Ga-PSMA-11 により検査する。
3) BSC / BSoC には，治験担当医師の判断で ARDT を含める。
4) 被ばく線量評価，薬物動態，心電図は，特定の実施医療機関において評価する。
5) 治験担当医師による PCWG3-modified RECIST v1.1 評価に基づく軟部組織病変の病勢進行以外の理由で被験者が投与期を中止した場合のみ

図 4　試験デザイン（A11201 試験，タキサン既治療集団）



1) 被ばく線量評価及び薬物動態は，特定の実施医療機関において評価する。
2) PSMA の発現状態を確認するため，すべての被験者を ^{68}Ga-PSMA-11 により検査する。
3) 被ばく線量評価，薬物動態，心電図は，特定の実施医療機関において評価する。
4) 治験担当医師による PCWG3-modified RECIST v1.1 評価に基づく軟部病変の病勢進行以外の理由で被験者が投与期を中止した場合のみ

図 5　試験デザイン（A11201 試験，タキサン未治療集団）

パート 1～3 の各パートはスクリーニング期、投与期、及び長期追跡調査期から構成された。各パートのスクリーニング期に被験者の適格性を確認するために、^{68}Ga-PSMA-11 を 111～259MBq（3～7mCi）の用量で単回静脈内投与し、^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT スキャンを実施した。中央読影者の判定により PSMA 陽性が確認された被験者は投与期に移行した。

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

有効性の主要解析は、タキサン既治療及びタキサン未治療の被験者が AAA617 初回投与から少なくとも 24 週間の投与を完了又は投与を中止した時点のうち、いずれか早い方の時点までに収集されたデータに基づいて実施した（DCO：2023 年 12 月 8 日）。

7.2　臨床成績

7.2.1　タキサン既治療集団

7.2.1.1　VISION 試験

7.2.1.1.1　rPFS

rPFS は VISION 試験の主要評価項目であり、alternate primary endpoints の一つであった。

rPFS 主要解析で、rPFS イベントは AAA617+BSC/BSoC 群で 254 名（66.0%）、BSC/BSoC 群で 93 名（47.4%）に認められた。rPFS の中央値は、AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 5.3 か月延長した。rPFS イベントリスクは、BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 60%低下した［ハザード比（99.2% 信頼区間（以下、CI という））：0.40（0.29、0.57）、片側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］（表 1）。rPFS の Kaplan-Meier 曲線は、ベースライン後の最初の腫瘍評価時点である約 8 週間後から乖離し、追跡調査期間を通じて AAA617+BSC/BSoC 群で良好な結果が維持された（図 6）。

感度分析の結果は、COVID-19 による rPFS への影響の検討も含めていずれもハザード比が 1 未満（0.36～0.53）であり、rPFS 主要解析の頑健性が示された。脱落による打切りの影響を検討した解析結果からハザード比がいずれも 1 未満（0.4～0.77）であり、rPFS 主要解析の結果との一貫性が示された。また、高頻度にみられた治験実施計画書からの逸脱の影響及び主要評価項目に関する試験計画の変更に関する治験実施計画書の改訂の影響を検討した post hoc 補足的解析の結果からハザード比は概ね 1 未満［それぞれ 0.38～1.04、0.12～0.68］であり、治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書の改訂による rPFS 主要解析への影響は小さいと考えられる。

表 1　rPFS 主要解析の要約
（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=385	BSC/BSoC only N=196
rPFS, n (%)		
Events (progression or death)	254 (66.0)	93 (47.4)
Radiographic progressions	171 (44.4)	59 (30.1)
Deaths	83 (21.6)	34 (17.3)
Censored	131 (34.0)	103 (52.6)
Ongoing without event	90 (23.4)	24 (12.2)
Event documented after 2 or more missed tumor ssessments	36 (9.4)	44 (22.4)
Adequate assessment not available [1]	5 (1.3)	35 (17.9)
Kaplan-Meier estimates (months)		
25th percentile [99.2% CI]	4.1 [2.6, 4.9]	2.1 [2.0, 2.3]
Median rPFS [99.2% CI]	8.7 [7.9, 10.8]	3.4 [2.4, 4.0]
75th percentile [99.2% CI]	16.2 [12.9, NE]	7.0 [4.2, NE]
rPFS rates (%)		
3 months (SE) [99.2% CI]	79.8 (2.09) [73.6, 84.7]	54.3 (4.41) [42.0, 65.1]
6 months (SE) [99.2% CI]	64.6 (2.53) [57.5, 70.9]	27.8 (4.51) [16.7, 40.1]
12 months (SE) [99.2% CI]	33.2 (2.67) [26.2, 40.3]	19.1 (4.50) [9.0, 32.1]
HR (stratified Cox PH model)	0.4	
99.2% CI [2],[3]	[0.29, 0.57]	
Stratified Log-rank Test one-sided p-value [3]	< 0.001	
Follow-up time (months) [4]		
Median [95% CI]	16.4 [14.3, 17.0]	3.9 [2.4, 5.4]
Minimum-Maximum	0.0 - 22.6	0.0 - 19.8

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

[2] Hazard Ratio of 177Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only.

[3] Both Cox PH model and Log-rank test are stratified for LDH (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L); presence of liver metastases (yes vs. no); ECOG score (0 or 1 vs. 2); and inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization (yes vs no). IRT data for stratification are used.

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

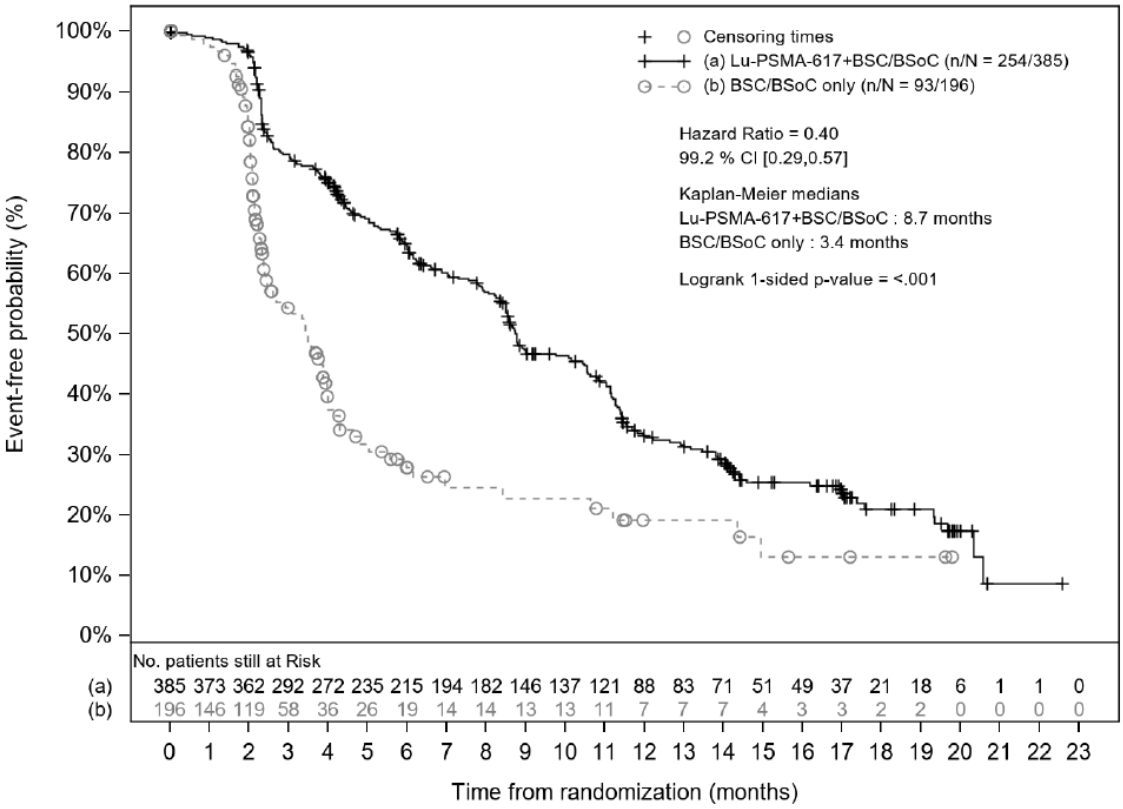


図 6　rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線
（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

7.2.1.1.2　OS

OS は VISION 試験の主要評価項目であり、alternate primary endpoints の一つであった。

OS 最終解析で、死亡は AAA617+BSC/BSoC 群で 343 名（62.3%）、BSC/BSoC 群で 187 名（66.8%）に認められた。OS の中央値は、AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 4.0 か月延長した。死亡リスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 38%低下した［ハザード比（95% CI）：0.62（0.52、0.74）、片側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］（表 2）。OS の Kaplan-Meier 曲線は約 8 週間後から乖離し、追跡調査期間を通じて AAA617+BSC/BSoC 群の生存率は BSC/BSoC 群より高かった（図 7）。

表 2　OS 最終解析の要約（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

	^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC only N=280
OS, n (%)		
Deaths	343 (62.3)	187 (66.8)
Censored	208 (37.7)	93 (33.2)
Reasons censored, n (%)		
Alive [1]	189 (34.3)	55 (19.6)
Lost to follow-up [2]	4 (0.7)	5 (1.8)
Withdrew consent [3]	15 (2.7)	33 (11.8)
Kaplan-Meier estimates (months)		
25th percentile [95% CI]	9.0 [7.9, 9.7]	5.1 [4.2, 6.3]
Median OS [95% CI]	15.3 [14.2, 16.9]	11.3 [9.8, 13.5]
75th percentile [95% CI]	26.8 [23.9, NE]	19.8 [17.3, 23.0]
OS rates (%)		
6 months (SE) [95% CI]	86.6 (1.46) [83.5, 89.2]	71.5 (2.86) [65.5, 76.7]
12 months (SE) [95% CI]	61.7 (2.09) [57.5, 65.6]	49.0 (3.21) [42.6, 55.1]
18 months (SE) [95% CI]	43.0 (2.18) [38.7, 47.2]	28.8 (2.98) [23.1, 34.7]
Hazard Ratio (Stratified Cox PH model) [4] [5]	0.62	
95% CI	[0.52, 0.74]	
Stratified Log-rank Test one-sided p-value [5]	<0.001	
Follow-up time (months) [6]		
Median [95% CI]	20.3 [19.8, 21.0]	19.8 [18.3, 20.8]
Minimum-Maximum	0.0 - 31.5	0.0 - 27.1

[1] Patients without event and still on study at data cut-off date.

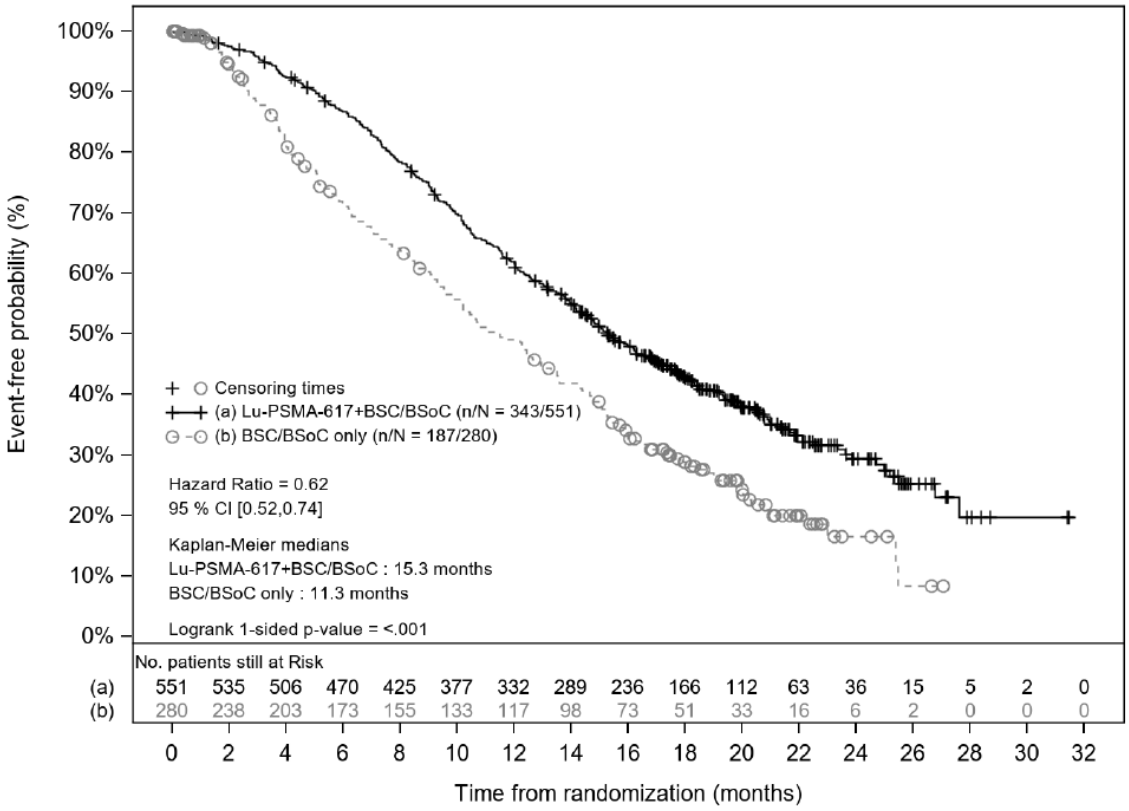
[2] Patients who discontinued the study for reasons other than withdrew consent.

[3] Patients who withdrew consent from the study.

[4] Hazard Ratio of 177Lu-PSMA-617+BSC/BSoC vs. BSC/BSoC only.

[5] Both Cox PH model and Log-rank test are stratified for LDH (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L); presence of liver metastases (yes vs. no); ECOG score (0 or 1 vs. 2); and inclusion of NAAD in best supportive/standard of care at time of randomization (yes vs no). IRT data for stratification are used.

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



Stratified log-rank test and stratified Cox model using strata per IRT defined by LDH level, presence of liver metastases, ECOG score and inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization.n/N: number of events/number of patients in treatment arm.

図 7　OS 最終解析の Kaplan-Meier 曲線
（VISION 試験，FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

COVID-19 による OS への影響を検討した感度分析からハザード比（95% CI）は 0.62（0.52、0.75）で、OS 最終解析結果と同様の結果であり、COVID-19 による OS 解析結果への影響はないことが示された（2.7.3－3.2.2.1.2 項）。脱落による打切りの影響を検討した解析結果からハザード比がいずれも 1 未満（0.63～0.84）であり、OS 最終解析の結果との一貫性が示された。また、高頻度にみられた治験実施計画書からの逸脱の影響及び主要評価項目に関する試験計画の変更に関する治験実施計画書の改訂の影響を検討した post hoc 補足的解析の結果からハザード比はいずれも 1 未満［それぞれ 0.50～0.83、0.26～0.66］であり、治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書の改訂による OS 最終解析への影響は小さいと考えられる。

7.2.1.1.3　ORR 及び DCR

BICR 判定に基づく ORR 及び病勢コントロール率（以下、DCR という）は奏効評価可能解析対象集団を対象に解析した。

評価可能病変を有する被験者で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は、BSC/BSoC 群（1.7%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（29.8%）で有意に高かった［オッズ比（95% CI）: 24.99（6.05、103.24）、両側 p 値<0.001、層別 Wald カイ二乗検定］。DCR は BSC/BSoC 群（66.7%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（89.0%）で有意に高かった［オッズ比（95% CI）: 5.79（3.18、10.55）、両側 p 値<0.001、層別 Wald カイ二乗検定］。

また、ベースライン時に測定可能病変を有する被験者（AAA617+BSC/BSoC 群 184 名、BSC/BSoC 群 64 名）で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は、BSC/BSoC 群（3.1%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（51.1%）で高かった。DCR は BSC/BSoC 群（50.0%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（86.4%）で高かった。

7.2.1.1.4　PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は AAA617+BSC/BSoC 群で 339.1ng/mL、BSC/BSoC 群で 365.8ng/mL であった。PSA 値のベースラインからの最良変化率の中央値は、AAA617+BSC/BSoC 群で−68.6%、BSC/BSoC 群で 24.3%であり、BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で PSA 値のベースラインからの減少が多く認められた。また、PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は、AAA617+BSC/BSoC 群 71.5%、BSC/BSoC 群 35.5%であった。

PSA 奏効率は BSC/BSoC 群（7.1%）と比較して AAA617+BSC/BSoC 群（46.0%）で高かった。

7.2.1.1.5　新たな SSE 発現までの期間

症候性骨関連事象（以下、SSE という）又は死亡は AAA617+BSC/BSoC 群で 256 名（66.5%）、BSC/BSoC 群で 137 名（69.9%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値（95% CI）は、AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群と比較して 4.7 か月延長した。SSE 発現又は死亡のリスクは BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で 50%低下した［ハザード比（95% CI）: 0.50（0.40、0.62）、両側 p 値<0.001（層別 log-rank 検定）］。

7.2.1.1.6　HRQoL

いずれの指標でも BSC/BSoC 群と比較して AAA617+BSC/BSoC 群で悪化までの期間を延長した（表 3）。

表 3　HRQoL 各指標の悪化までの期間
（VISION 試験，PFS-FAS，DCO：2021 年 1 月 27 日）

Score	HR [95% CI]	Median time to worsening in months [95% CI]	
		^{177}Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
FACT-P total score	0.54 [0.45, 0.66]	5.7 [4.8, 6.6]	2.2 [1.8, 2.8]
EQ-5D-5L utility score	0.65 [0.54, 0.78]	1.0 [0.7, 1.8]	0.5 [0.4, 1.0]
BPI-SF time to worsening in disease related pain	0.51 [0.42, 0.63]	5.0 [4.2, 5.9]	2.0 [1.7, 2.2]
BPI-SF time to worsening in pain intensity scale	0.52 [0.43, 0.63]	5.9 [4.8, 6.9]	2.2 [1.8, 2.8]
BPI-SF time to worsening in pain interference scale	0.57 [0.47, 0.69]	5.0 [4.2, 6.1]	2.3 [1.7, 2.9]

7.2.1.1.7　曝露状況

FAS safety set（FAS のうち、AAA617 又は BSC/BSoC を 1 回以上投与された全被験者）の 734 名（AAA617+BSC/BSoC 群 529 名、BSC/BSoC 群 205 名）でのランダム化された治療の曝露期間の中央値（範囲）は、AAA617+BSC/BSoC 群で 7.82（0.3～36.5）か月、BSC/BSoC 群で 2.07（0.0～34.0）か月であり、AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べて長かった。

AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は 46.5%（246/529 名）であった。AAA617 の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は 5.48（1.233）GBq/month、累積投与量の平均値（SD）は 33.35（12.797）GBq であった。

BSC/BSoC の曝露期間の中央値（範囲）は、AAA617+BSC/BSoC 群で 7.56（0.3～36.5）か月、BSC/BSoC 群で 2.07（0.0～34.0）か月であった。

7.2.1.1.8 比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現割合は AAA617+BSC/BSoC 群で 97.9%（518/529 名）、BSC/BSoC 群で 82.9%（170/205 名）であり（以下同順）、AAA617+BSC/BSoC 群で高かった。器官別大分類（以下、SOC という）別で、いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 40%以上）は、胃腸障害（75.4%、31.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（61.4%、39.0%）、筋骨格系および結合組織障害

（59.4%、40.5%）、血液およびリンパ系障害（48.0%、18.0%）、代謝および栄養障害（42.0%、29.8%）であった。また、AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ発現割合が 20%以上高かった事象は、上記の胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、血液およびリンパ系障害であった。

基本語（以下、PT という）別で、いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 30%以上）は、疲労（AAA617+BSC/BSoC 群 43.3%、BSC/BSoC 群 22.9%、以下同順）、口内乾燥（38.8%、0.5%）、悪心（35.7%、16.6%）、貧血（31.9%、13.2%）であった。両群ともに疲労の発現割合が最も高かった。AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ発現割合が 10%以上高かった事象は、上記の疲労、口内乾燥、悪心、貧血に加え、下痢（19.1%、2.9%）、嘔吐（18.9%、6.3%）、血小板減少症（17.2%、4.4%）、リンパ球減少症（14.2%、3.9%）、白血球減少症（12.5%、2.0%）、尿路感染（11.3%、1.0%）であった。

治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）との関連ありと判断された有害事象の発現割合は、AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった（AAA617+BSC/BSoC 群 85.3%、BSC/BSoC 群 28.8%、以下同順）。AAA617+BSC/BSoC 群で発現割合が 10%以上であった事象は、口内乾燥（35.9%、0%）、疲労（31.4%、6.8%）、悪心（28.0%、3.9%）、貧血（25.7%、2.9%）、血小板減少症（15.7%、0%）、食欲減退（12.9%、2.9%）、嘔吐（11.9%、1.5%）、リンパ球減少症（11.5%、1.0%）、下痢（11.0%、0%）、白血球減少症（11.0%、1.5%）であった。BSC/BSoC 群ではいずれの事象も 10%未満での発現であった。

重症度別で、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、AAA617+BSC/BSoC 群で BSC/BSoC 群に比べ高かった（AAA617+BSC/BSoC 群 53.7%、BSC/BSoC 群 38.5%、以下同順）。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった Grade 3 以上の事象は、貧血（12.9%、4.9%）、血小板減少症（7.9%、1.0%）、リンパ球減少症（7.8%、0.5%）、疲労（5.9%、1.5%）、脊髄圧迫（1.3%、5.9%）であった。治験薬との関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、AAA617+BSC/BSoC 群（28.7%）で BSC/BSoC 群（3.9%）に比べ高かった。AAA617+BSC/BSoC 群で発現割合が 5%以上であった事象は、貧血（9.6%）、血小板減少症及びリンパ球減少症（各 6.8%）であった。

7.2.1.1.9 死亡

ランダム化治療下での安全性の評価期間中（治験薬の最終投与 30 日後まで）に、AAA617+BSC/BSoC 群の 529 名中 68 名（12.9%）、BSC/BSoC 群の 205 名中 19 名（9.3%）が死亡した。最も多かった死因は両群ともに疾患進行（AAA617+BSC/BSoC 群 8.5%、BSC/BSoC 群 6.8%）であった。

死亡に至った有害事象は、AAA617+BSC/BSoC 群で 19 名（3.6%）、BSC/BSoC 群で 6 名（2.9%）に発現した。AAA617+BSC/BSoC 群で 2 名以上に発現した事象は、敗血症（4 名、0.8%）及び汎血球減少症（2 名、0.4%）であり、BSC/BSoC 群ではいずれの事象も 1 名（0.5%）の発現であった。治験薬との関連ありと判断された死亡が AAA617+BSC/BSoC 群の 5 名（汎血球減少症 2 名、骨髄機能不全、硬膜下血腫、頭蓋内出血が各 1 名）に報告された。BSC/BSoC 群で治験薬との関連ありと判断された死亡の報告はなかった。

7.2.1.1.10　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、AAA617+BSC/BSoC 群（36.9%、195/529 名）で BSC/BSoC 群（28.3%、58/205 名）に比べ高かった。PT 別で、いずれかの群で発現割合が 3%以上であった事象は脊髄圧迫（AAA617+BSC/BSoC 群 1.1%、BSC/BSoC 群 5.4%、以下同順）であった。AAA617+BSC/BSoC 群で最もよくみられた重篤な事象は貧血（2.8%、0.5%）であり、次いで、尿路感染（2.5%、0.5%）、血尿（2.1%、0.5%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、AAA617+BSC/BSoC 群で 9.6%（51/529 名）、BSC/BSoC 群で 2.4%（5/205 名）であった。PT 別で、AAA617+BSC/BSoC 群で 2 名以上に発現した事象は、貧血（2.1%、11 名）、汎血球減少症（0.9%、5 名）、血小板減少症（0.6%、3 名）、急性腎障害、便秘、血尿、頭蓋内出血、白血球減少症、悪心、肺炎、嘔吐（各 0.4%、2 名）であった。

7.2.1.1.11　その他の重要な有害事象

AAA617 の投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.9%（63/529 名）であった。発現割合が最も高かった事象は貧血及び血小板減少症（各 2.8%）であり、次いで白血球減少症（1.3%）、好中球減少症（0.8%）、汎血球減少症（0.6%）であった。発現割合が高かった事象は、いずれも骨髄抑制に関連する事象であった。その他の事象はいずれも 2 名（0.4%）以下での発現であった。投与中止に至った有害事象の多くは、最終観察時点で転帰が未回復であった。

AAA617 の用量調節（減量）に至った有害事象の発現割合は 5.7%（30/529 名）であった。発現割合が最も高かった事象は血小板減少症（1.9%）であり、次いで貧血（1.3%）であった。

AAA617 の休薬に至った有害事象の発現割合は 16.1%（85/529 名）であった。発現割合が最も高かった事象は貧血（5.1%）であり、次いで血小板減少症（3.6%）、白血球減少症（1.5%）であった。

7.2.1.2　A11201 試験（タキサン既治療集団）

7.2.1.2.1　ORR 及び DCR

実施医療機関の判定に基づく ORR は A11201 試験の主要評価項目であった。本試験では選択基準で測定可能病変を有する患者のみを対象としていたため、実施医療機関の判定で全ての被験者がベースライン時に測定可能病変を有していた。

軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2、52.7）であり、DCR（95% CI）は 91.7%（61.5、99.8）であった(表 4)。

表 4　軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR 及び DCR（A11201 試験，主要解析対象集団，タキサン既治療集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）

	post-taxane part N=12 n (%)
Participant with measurable disease at baseline [1]	12 (100)
Best overall response	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	3 (25.0)
Non-CR/Non-PD	0
Stable Disease (SD)	8 (66.7)
Progressive Disease (PD)	1 (8.3)
Unknown (UNK)	0
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	3 (25.0)
90% CI	(7.2, 52.7)
95% CI	(5.5, 57.2)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	11 (91.7)
95% CI	(61.5, 99.8)

[1] N is used as denominator.
For the others, n of "Participant with measurable disease at baseline" is used as denominator.
Responses are based on soft tissue assessment only and bone lesion progression is ignored.
Exact binomial confidence interval using Clopper and Pearson method.

中央評価機関の判定で 12 名中 6 名がベースライン時に測定可能病変を有していた。軟部組織病変を対象とした中央評価機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 16.7%（0.9、58.2）であり、DCR（95% CI）は 66.7%（22.3、95.7）であった。

7.2.1.2.2 rPFS

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

7.2.1.2.3 OS

DCO までに 12 名中 4 名が死亡し、OS の中央値（95% CI）は 14.42（10.35、NE）か月であった。6 か月及び 12 か月時点の生存率の推定値（95% CI）は、それぞれ 90.9%（50.8、98.7）及び 80.8%（42.3、94.9）であった。

7.2.1.2.4 PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は 86.82μg/L であった。PSA 値のベースラインからの最良変化率の中央値は−34.31%であった。PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は 66.7%であった。

PSA 奏効率（95% CI）は 33.3%（9.9、65.1）であった。

7.2.1.2.5 新たな SSE 発現までの期間

SSE は 12 名中 1 名（8.3%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値は推定できず、6 か月時点の SSE 非発現率の推定値（95% CI）は 91.7%（53.9、98.8）であった。

7.2.1.2.6 HRQoL

健康関連 QoL（以下、HRQoL という）評価結果から AAA617 の投与は QOL を悪化させるものではないことが示された。

各サイクルの FACT-P 合計スコア及び EQ-5D-5L Japan utility score の平均値は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の平均値はベースラインからやや減少（改善）し、BPI-SF 生活への影響スケールの平均値はサイクル 3～5 にかけてベースラインから増加したものの、顕著な変化ではなかった。

7.2.1.2.7 曝露状況

タキサン既治療集団で、AAA617 の曝露期間の中央値（範囲）は 4.17（2.8～9.5）か月であった。AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は 41.7%（5/12 名）であった。AAA617 の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は

5.20（0.309）GBq/month、累積投与量の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 22.50（20.76～43.34）GBq であった。治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）の曝露期間の中央値（範囲）は 4.17（2.8～12.8）か月であった。被験者の半数以上（58.3%）が AAA617 の投与を中止し、主な中止理由は疾患進行（50.0%）であった。

7.2.1.2.8　比較的よくみられる有害事象

タキサン既治療集団での有害事象の発現割合は 91.7%（11/12 名）であった。SOC 別で、発現割合が最も高かった事象は胃腸障害（91.7%）であり、次いで筋骨格系および結合組織障害（50.0%）であった。

PT 別で、発現割合が最も高かった事象は便秘（75.0%）であり、次いで、食欲減退（33.3%）、貧血、悪心、口内乾燥、末梢性浮腫、嘔吐、及び関節痛（各 25.0%）であった。

治験薬（AAA617 又は BSC/BSoC）との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 66.7%（8/12 名）であった。3 名以上に発現した事象はなく、2 名（16.7%）に発現した事象は、貧血、便秘、口内乾燥、倦怠感、及び血小板数減少であった。なお、治験薬との関連ありと判断された事象は、BSC/BSoC との関連ありと判断された歯痛 1 件を除き、AAA617 との関連ありと判断された。

重症度別で、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 8.3%（1/12 名）であった。PT 別の内訳は、リンパ節症及び腎後性腎不全（同一被験者に発現）が各 1 名であった。このうち、リンパ節症は AAA617 との関連ありと判断された。

タキサン既治療集団で、有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。Grade 3 以上の有害事象は 1 名での発現であり、外国試験との比較には限界があるものの、日本人で外国人に比べ発現が少なかった。

7.2.1.2.9　死亡

治験薬投与下での安全性の評価期間中に、死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。主要解析の DCO までに 12 名中 4 名が死亡した。死因は 4 名全員で疾患進行（前立腺癌）であった。

7.2.1.2.10　その他の重篤な有害事象

タキサン既治療集団での重篤な有害事象の発現割合は 16.7%（2/12 名）であった。PT 別の内訳は、リンパ節症及び腎後性腎不全（同一被験者に発現）、レジオネラ感染であった。このうち、リンパ節症は AAA617 との関連ありと判断された。

治験薬（AAA617 及び BSC/BSoC）に対する処置はなく、リンパ節症、腎後性腎不全、及びレジオネラ感染はいずれも回復した。

タキサン既治療集団で、重篤な有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。

7.2.1.2.11　その他の重要な有害事象

タキサン既治療集団で AAA617 の投与中止に至った有害事象は、1 名に発現した血小板数減少（Grade 2）であった。本事象は AAA617 との関連ありと判断された。本事象は DCO 時点で未回復であった。

治験薬の用量調節に至った有害事象は報告されなかった。

治験薬の休薬に至った事象は、血小板数減少（Grade 2）、歯痛（Grade 1）、COVID-19 の疑い（Grade 1）が各 1 名に発現した。血小板数減少は AAA617 との関連ありと判断され、AAA617 の休薬後、軽快した。本事象は、上記の AAA617 の投与を中止した被験者と同一被験者で発現した。歯痛は BSC/BSoC との関連ありと判断され、BSC/BSoC を休薬したものの、DCO 時点で未回復であった。COVID-19 の疑いは、治験薬との関連なしと判断され、AAA617 の休薬後に回復した。

7.2.2　タキサン未治療集団

7.2.2.1　PSMAfore 試験

7.2.2.1.1　rPFS

rPFS は PSMAfore 試験の主要評価項目であった。

rPFS 主要解析で、rPFS イベントは AAA617 群で 60 名（25.8%）、ARSI 群で 106 名（45.3%）に認められた。rPFS の中央値は、AAA617 群で ARSI 群と比較して 3.75 か月延長した。rPFS イベントリスクは、ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した［ハザード比（95% CI）: 0.41（0.29、0.56）、片側 p 値<0.0001（層別 log-rank 検定）］（表 5）。rPFS の Kaplan-Meier 曲線は、ベースライン後の最初の腫瘍評価時点である約 8 週間後から乖離し、追跡調査期間を通じて AAA617 群で良好な結果が維持された（図 8）。

表 5　rPFS 主要解析の要約
（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）

	[177Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
	N=233	N=234
Number of events - n (%)	60 (25.8)	106 (45.3)
Radiographic progression	53 (22.7)	99 (42.3)
Death [1]	7 (3.0)	7 (3.0)
Number censored - n (%)	173 (74.2)	128 (54.7)
Ongoing without event [2]	154 (66.1)	114 (48.7)
Adequate assessment no longer available [3]	10 (4.3)	7 (3.0)
Withdrew consent	3 (1.3)	3 (1.3)
Event documented after two or more missing tumor assessments	6 (2.6)	4 (1.7)
Lost to follow-up [4]	0	0
Hazard ratio (95% CI) [177Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [5]	0.41 [0.29, 0.56]	
P-value [177Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [6]	0.00000001	
Percentiles (95% CI)		
25th	4.40 [3.42, 6.05]	2.30 [2.10, 2.83]
50th (Median)	9.30 [6.77, NE]	5.55 [4.04, 5.95]
75th	12.62 [11.96, NE]	8.64 [6.24, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) (95% CI)		
6 months	69.0 [60.7, 75.9]	40.6 [32.1, 48.8]
9 months	53.1 [41.9, 63.1]	21.6 [13.2, 31.3]
12 months	33.3 [9.6, 59.8]	18.5 [10.0, 29.0]
Follow-up time (months)		
N	226	232

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

NE=Not estimable
[1] Death without radiographic progression.
[2] Patients without event and had adequate follow-up as of DCO (02-Oct-2022).
[3] Patients censored without adequate evaluations for a specified period prior to DCO or without adequate baseline assessment.
[4] Recorded on the End of treatment or End of post-treatment follow-up disposition CRF.
[5] Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.
[6] One-sided p-value at 2.5% level of significance obtained from stratified log-rank test.
Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic and mildly symptomatic (score of 0-3 on item 3 of the Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) questionnaire) vs symptomatic (score >3 on item 3 of the BPI-SF questionnaire).

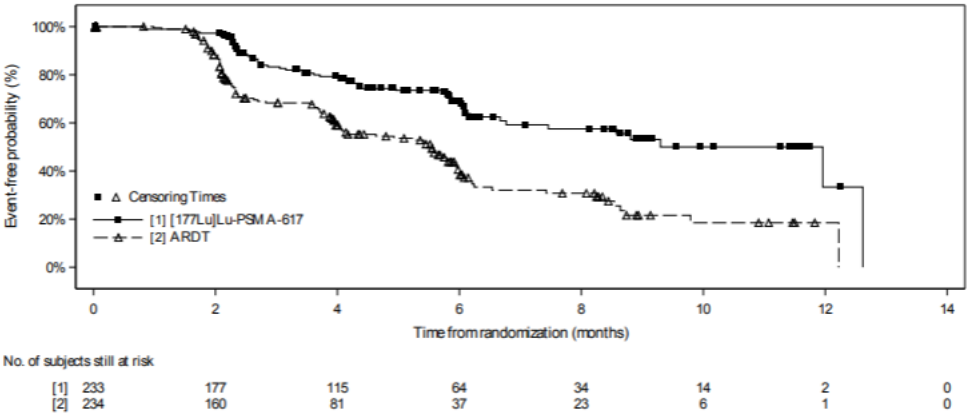


図 8　rPFS 主要解析の Kaplan-Meier 曲線
（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2022 年 10 月 2 日）

感度分析の結果は、COVID-19 による rPFS への影響の検討も含めていずれもハザード比が 1 未満（0.38～0.46）であり、rPFS 主要解析の頑健性が示された。ベースラインの疾患特性の影響を検討した補足的解析のハザード比は 0.38 であり、rPFS 主要解析と一貫性がみられた。また、高頻度にみられた治験実施計画書からの逸脱の影響を検討した補足的解析からハザード比はいずれも 1 未満（0.15～0.58）であり、治験実施計画書からの逸脱による rPFS 主要解析への影響は小さいと考えられる。

7.2.2.1.2　OS

OS は PSMAfore 試験の主要な副次評価項目であった。

OS の 3 回目の中間解析で、死亡は AAA617 群で 104 名（44.4%）、ARSI 群で 112 名（47.9%）に認められた。Intent To Treat（以下、ITT という）原則に従い、最大の解析対象集団（以下、FAS という）を対象にクロスオーバーの影響を調整しない OS 解析を実施した。OS の中央値は AAA617 群及び ARSI 群で同程度であった。ARSI 群に対する AAA617 群のハザード比（95% CI）は 0.98（0.75、1.28）で、片側 p 値は 0.44 であり、事前に規定した LanDeMets（O'Brien-Fleming 型）の有効性の境界値（片側有意水準=0.008582）を下回らなかった。12 か月時点の生存率（95% CI）は、AAA617 群で 81.4%（75.7、85.9）、ARSI 群で 82.6%（77.0、86.9）（以下同順）であり、24 か月時点では 48.1%（40.1、55.6）、48.2%（40.5、55.5）であった（表 6）。

表 6　OS 中間解析（3 回目）の要約
（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

	[177Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
	N=234	N=234
Number of events - n (%)	104 (44.4)	112 (47.9)
Number censored - n (%)	130 (55.6)	122 (52.1)
Hazard ratio (95% CI) [177Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [1]	0.98 [0.75, 1.28]	
P-value [177Lu]Lu-PSMA-617 vs ARDT [2]	0.44	
Percentiles (95% CI)		
25th	14.16 [12.32, 15.64]	14.98 [13.21, 16.76]
50th (Median)	23.66 [19.75, NE]	23.85 [20.60, 26.55]
75th	29.60 [NE, NE]	NE [26.97, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) (95% CI)		
6 months	95.6 [92.0, 97.6]	94.4 [90.6, 96.7]
12 months	81.4 [75.7, 85.9]	82.6 [77.0, 86.9]
24 months	48.1 [40.1, 55.6]	48.2 [40.5, 55.5]

NE=Not estimable
[1] Hazard ratio obtained from stratified Cox PH model.
[2] One-sided p-value obtained from stratified log-rank test.Stratification factors from IRT data: prior ARDT use in CRPC vs HSPC; asymptomatic and mildly symptomatic (score of 0-3 on item 3 of the Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) questionnaire) vs symptomatic (score >3 on item 3 of the BPI-SF questionnaire).

COVID-19 による死亡は AAA617 群の 1 名のみであり、COVID-19 による死亡は OS 主解析に影響を及ぼさなかった。

3 回目の中間解析の DCO までに ARSI 群の 57.3%がクロスオーバーにより AAA617 の投与を受けており、クロスオーバーが OS に及ぼす影響を検討するために、rank preserving structural failure time（以下、RPSFT という）法及び Inverse Probability of Censoring Weighting（以下、IPCW という） 法を用いた補足的解析を実施した。

RPSFT 法を用いてクロスオーバーの影響を調整した OS 解析のハザード比（95% CI）は 0.98（0.76、1.27）であった。OS の中央値（95% CI）は AAA617 群 23.7（19.75、NE）か月、ARSI 群 23.8（20.38、26.07）か月であった。

IPCW 法を用いてクロスオーバーの影響を調整したハザード比を推定した。ベ

ースライン及び投与中の特性（共変量）に基づき各被験者に割り当てた時間依存的な重みを用いた重み付け Cox 比例ハザードモデルにより、クロスオーバーによるバイアスを除外し AAA617 群と ARSI 群の両群間の真の治療効果を比較した。ランダム化時の層別因子を層として扱った場合のハザード比（95% CI）は 0.61（0.39、0.96）であり、ランダム化時の層別因子を共変量として扱った場合のハザード比（95% CI）は 0.61（0.37、0.99）であった。共変量の候補を変更してさらに解析した結果、いずれのモデルでも IPCW 法を用いてクロスオーバーを調整したときのハザード比は 0.61～0.86 であった。

RPSFT 法では、AAA617 の治療効果は投与開始時期（すなわち、ランダム化時点又はクロスオーバー時点）にかかわらず同一と仮定する。AAA617 の治療効果が早期治療ライン及び画像診断による進行後で同一であることを支持するデータが不十分であり、RPSFT 法の使用に必須な仮定を満たさない可能性がある。また、RPSFT 法の別の限界として、ITT での生存曲線が重なる場合に交絡を調整できないことがある。したがって、PSMAfore 試験のクロスオーバーを調整する方法として IPCW 法がより適切であると考える。

IPCW 法を用いた解析から、OS に対する AAA617 の有効性が認められた。この解析では、測定されない交絡因子はないと仮定する。この仮定を完全に裏付けることはできないものの、臨床的意義に基づきベースライン因子と時間依存因子を本モデルに含めた。層別重み付け多変量 Cox モデルを用いて打切り確率を推定した。クロスオーバーの時期は被験者間で異なるため、共変量で調整したこの解析方法は適切であると考えられた。

したがって、OS 主要解析の結果はクロスオーバーによる影響を受けたと考える。また、治験実施計画書からの逸脱の影響を検討した post hoc 補足的解析でも OS 主要解析と概ね一貫した結果が得られ、治験実施計画書からの逸脱による OS 解析への影響は小さいと考える。

7.2.2.1.3　ORR 及び DCR

BICR 判定に基づく ORR、DCR、及び DOR は RECIST 解析対象集団を対象に解析した。

評価可能病変を有する被験者で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は、ARSI 群（13.7%）と比較して AAA617 群（41.3%）で高かった。また、DCR は ARSI 群（61.8%）と比較して AAA617 群（83.7%）で高かった。

ベースライン時に測定可能病変を有する被験者（AAA617 群 72 名、ARSI 群 72 名）で軟部組織病変を評価対象とした BICR 判定に基づく ORR は、ARSI 群（15.3%）と比較して AAA617 群（50.0%）で高かった。また、DCR は ARSI 群

（59.7%）と比較して AAA617 群（81.9%）で高かった。

7.2.2.1.4　PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は AAA617 群 79.0 μg/L、ARSI 群 81.2 μg/L であった。PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は、ARSI 群（42.99%）と比較して AAA617 群（69.95%）で高かった。

投与期中の PSA 奏効率は、ARSI 群（17.3%）と比較して AAA617 群（50.7%）で高かった。

7.2.2.1.5　新たな SSE 発現までの期間

SSE 又は死亡は AAA617 群で 31 名（13.2%）、ARSI 群で 68 名（29.1%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値（95% CI）は ARSI 群で 17.97（14.26、NE）か月であり、AAA617 群では推定できなかった。SSE 発現又は死亡のリスクは ARSI 群と比較して AAA617 群で 59%低下した［ハザード比（95% CI）：0.41（0.26、0.63）］。

7.2.2.1.6　HRQoL

いずれの指標でも AAA617 群で悪化までの期間を延長した（表 7）。

表 7　HRQoL 各指標の悪化までの期間
（PSMAfore 試験，FAS，DCO：2024 年 2 月 27 日）

Score	HR [95% CI]	Median time to worsening in months [95% CI]	
		[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	ARDT
FACT-P total score	0.61 [0.50, 0.75]	7.46 [6.08, 8.54]	4.27 [3.45, 4.50]
EQ-5D-5L utility score	0.67 [0.54, 0.82]	6.28 [4.70, 7.89]	3.88 [3.25, 4.44]
BPI-SF time to worsening in disease related pain	0.73 [0.59, 0.88]	5.13 [4.11, 6.14]	3.65 [3.06, 4.34]
BPI-SF time to worsening in pain intensity scale	0.72 [0.59, 0.88]	5.03 [4.40, 6.80]	3.65 [3.09, 4.37]
BPI-SF time to worsening in pain interference scale	0.74 [0.61, 0.91]	5.82 [4.57, 7.03]	3.71 [3.06, 4.40]

7.2.2.1.7　曝露状況

Safety set の 459 名（AAA617 群 227 名、ARSI 群 232 名）での治験薬の曝露

期間の中央値（範囲）は、AAA617 群で 8.41（0.36～11.63）か月、ARSI 群で 6.52（0.03～29.24）か月であった。また、AAA617 の曝露期間は、AAA617 にクロスオーバーした被験者で 7.10（0.49～11.04）か月、AAA617 が投与された全被験者で 8.28（0.36～11.63）か月であった。

AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は、AAA617 群で 63.4%（144/227 名）、クロスオーバーした被験者で 46.3%（62/134 名）、AAA617 が投与された全被験者で 57.1%（206/361 名）であった。AAA617 の用量強度（累積投与量／曝露期間）の平均値（SD）は AAA617 群で 4.97（1.079）GBq/month、クロスオーバーした被験者で 5.13（0.956）GBq/month、AAA617 が投与された全被験者で 5.03（1.036）GBq/month（以下同順）、累積投与量の平均値（SD）はそれぞれ 35.93（11.208）GBq、30.98（12.833）GBq、34.09（12.059）GBq であった。

7.2.2.1.8　比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現割合は AAA617 群 98.7%（224/227 名）、ARSI 群 97.4%（226/232 名）であり、投与群間で同程度であった（以下同順）。SOC 別で、いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 40%以上）は、胃腸障害（81.9%、41.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（65.2%、65.5%）、筋骨格系および結合組織障害（48.0%、62.5%）であった。また、AAA617 群で ARSI 群に比べ発現割合が 10%以上高かった事象は、上述の胃腸障害に加え、血液およびリンパ系障害（33.9%、22.4%）であった。

PT 別で、いずれかの投与群で比較的よくみられた事象（発現割合 30%以上）は、口内乾燥（57.7%、2.6%）、無力症（32.6%、28.9%）、悪心（31.7%、11.6%）であった。AAA617 群で ARSI 群に比べ発現割合が 5%以上高かった事象は、上記の口内乾燥及び悪心に加え、貧血（26.9%、19.0%）、便秘（22.0%、14.2%）、下痢（16.7%、9.1%）、嘔吐（11.5%、4.7%）、味覚不全（8.4%、2.6%）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は、AAA617 群で ARSI 群に比べ高かった（AAA617 群 87.7%、ARSI 群 63.8%、以下同順）。AAA617 群で発現割合が 10%以上であった事象は、口内乾燥（55.5%、0.9%）、悪心（26.0%、3.4%）、無力症（24.2%、22.0%）、疲労（18.5%、18.5%）、貧血（14.5%、3.9%）、食欲減退（14.1%、8.6%）であった。このうち、AAA617 群で ARSI 群に比べ発現割合が 10%以上高かった事象は、上記の口内乾燥、悪心、貧血であった。

重症度別で、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、AAA617 群で ARSI 群に比べ低かった（AAA617 群 35.7%、ARSI 群 48.3%、以下同順）。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった Grade 3 以上の事象は、貧血（6.2%、6.9%）のみで

あった。治験薬との関連ありと判断されたGrade 3以上の有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（11.9%、12.5%）。AAA617群で発現割合が1%以上（3名以上に発現）であった事象は、貧血（3.1%、7名）、リンパ球数減少（2.6%、6名）、血小板減少症（1.3%、3名）であった。

7.2.2.1.9　死亡

ランダム化治療下での安全性の評価期間中に、AAA617群の227名中4名（1.8%）、ARSI群の232名中9名（3.9%）が死亡した。疾患進行（前立腺癌）による死亡は、AAA617群で0名、ARSI群で4名（1.7%）であった。

死亡に至った有害事象は、AAA617群で4名（1.8%）、ARSI群で5名（2.2%）に発現した。いずれの群でも2名以上に発現した事象はなかった。治験薬との関連ありと判断された死亡はAAA617群では報告されず、ARSI群の1名（脳卒中）に報告された。

クロスオーバー治療下での安全性の評価期間中に、AAA617にクロスオーバーした134名中10名（7.5%）が死亡した。死因は、7名が疾患進行（前立腺癌）であった。残る3名の死因は心肺停止、全身健康状態悪化、硬膜下血腫（各1名）であり、いずれの事象もAAA617との関連なしと判断された。

7.2.2.1.10　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、AAA617群（20.3%、46/227名）でARSI群（32.3%、75/232名）に比べ低かった。いずれかの群で発現割合が2%以上であった事象は脊髄圧迫（AAA617群 0.4%、ARSI群 2.2%、以下同順）であった。PT別で、いずれかの群で発現割合が1%以上（3名以上に発現）であった事象は、貧血（AAA617群 1.8%、ARSI群 1.3%）、尿路感染（1.8%、1.7%）、敗血症（1.3%、0%）、急性腎障害（0.9%、1.7%）、大腿骨骨折（0.9%、1.3%）、背部痛（0.4%、1.7%）、COVID-19（0.4%、1.3%）、呼吸困難（0.4%、1.3%）、疼痛（0.4%、1.7%）、病的骨折（0.4%、1.3%）、肺炎（0.4%、1.3%）、脊髄圧迫（0.4%、2.2%）、尿閉（0.4%、1.3%）、血尿（0%、1.3%）であった。

7.2.2.1.11　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、AAA617群で5.7%（13/227名）、ARSI群で5.2%（12/232名）であり、群間で同程度であった。AAA617群で発現割合が最も高かった事象は口内乾燥及び血小板減少症（各1.3%、3名）で、その他の事象はいずれも1名での発現であった。このうち、AAA617との関連ありと判断されたのは、血小板減少症及び口内乾燥（各3名）、貧血（1名）であり、

DCO 時点で未回復であった血小板減少症（2 名）及び貧血（1 名）を除き、AAA617 の投与中止により回復又は軽快した。ARSI 群では、発現割合が最も高かった事象は呼吸困難、疲労、及び脊髄圧迫（各 0.9%、2 名）で、その他の事象はいずれも各 1 名の発現であった。

治験薬の用量調節に至った有害事象の発現割合は、AAA617 群で 3.5%（8/227 名）、ARSI 群で 15.5%（36/232 名）であった。AAA617 群で発現割合が最も高かった事象は口内乾燥（0.9%、2 名）で、その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。ARSI 群では、疲労（4.7%、11 名）及び無力症（4.3%、10 名）の発現割合が高かった。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、AAA617 群で 12.3%（28/227 名）、ARSI 群で 19.4%（45/232 名）であった。AAA617 群で発現割合が最も高かった事象は COVID-19（3.1%、7 名）で、次いで、貧血（1.8%、4 名）、白血球数減少及び好中球減少症（各 0.9%、2 名）であった。

7.2.2.2　A11201 試験（タキサン未治療集団）

7.2.2.2.1　ORR 及び DCR

実施医療機関の判定に基づく ORR は A11201 試験の主要評価項目であった。本試験では選択基準で測定可能病変を有する患者のみを対象としていたため、実施医療機関の判定で全ての被験者がベースライン時に測定可能病変を有していた。

軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6、55.4）であり、DCR（95% CI）は 83.3%（58.6、96.4）であった（表 8）。

中央評価機関の判定で 18 名中 11 名がベースライン時に測定可能病変を有していた。軟部組織病変を対象とした中央評価機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 36.4%（13.5、65.0）であり、DCR（95% CI）は 72.7%（39.0、94.0）であった。

表 8　軟部組織病変を対象とした実施医療機関の判定に基づく ORR 及び DCR（A11201 試験，主要解析対象集団，タキサン未治療集団，DCO：2023 年 12 月 8 日）

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

[1] N is used as denominator. For the others, n of "Participant with measurable disease at baseline" is used as denominator. Responses are based on soft tissue assessment only and bone lesion progression is ignored.

Exact binomial confidence interval using Clopper and Pearson method.

7.2.2.2.2　rPFS

A11201 試験では rPFS 評価は実施医療機関の判定に基づいた。rPFS イベントは 18 名中 8 名に認められ、rPFS の中央値（95% CI）は 12.25（3.65、NE）か月であった。6 か月及び 12 か月時点の画像診断に基づく無増悪生存率の推定値（95% CI）は、いずれも 59.1%（32.5、78.2）であった。

7.2.2.2.3　OS

DCO までに 18 名中 4 名が死亡し、OS の中央値（95% CI）は 12.94（8.77、NE）か月であった。6 か月及び 12 か月時点の生存率の推定値（95% CI）は、それぞれ 94.1%（65.0、99.1）及び 82.4%（42.6、95.7）であった。

7.2.2.2.4　PSA 奏効率

ベースライン PSA 値の平均値は 54.49μg/L であった。PSA 値のベースラインからの最良変化率の中央値は−85.32%であった。PSA 値がベースラインから減少した被験者の割合は 77.8%であった。

PSA 奏効率（95% CI）は 55.6%（30.8、78.5）であった。

7.2.2.2.5　新たな SSE 発現までの期間

SSE は 18 名中 3 名（16.7%）に認められた。新たな SSE 発現までの期間の中央値は推定できず、6 か月時点の SSE 非発現率の推定値（95% CI）は 81.1%（51.9、93.5）であった。

7.2.2.2.6　HRQoL

HRQoL 評価結果から AAA617 の投与は QOL を悪化させるものではないことが示された。

各サイクルの FACT-P 合計スコア、BPI-SF 疼痛の強さスケール、及び EQ-5D-5L Japan utility score の平均値はベースラインからほとんど変化しなかった。BPI-SF 生活への影響スケールの平均値は、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。

7.2.2.2.7　曝露状況

タキサン未治療集団で、AAA617 の曝露期間の中央値（範囲）は 6.82（2.8～9.2）か月であった。AAA617 の 6 サイクルを完了した被験者の割合は 38.9%（7/18 名）であった。AAA617 の用量強度の平均値（SD）は 5.29（0.379）GBq/month、累積投与量の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 36.08（28.12～43.38）GBq であった。被験者の約 4 割（38.9%）が AAA617 の投与を中止し、主な中止理由は疾患進行（22.2%）であった。

7.2.2.2.8　比較的よくみられる有害事象

タキサン未治療集団での有害事象の発現割合は 94.4%（17/18 名）であった。SOC 別で、発現割合が最も高かった事象は胃腸障害（55.6%）であり、次いで一般・全身障害および投与部位の状態及び臨床検査（各 38.9%）であった。

PT 別で、発現割合が最も高かった事象は便秘（38.9%）であり、次いで、血小板数減少（27.8%）、食欲減退（22.2%）であった。

AAA617 との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 66.7%（12/18 名）であった。最もよくみられた事象は便秘及び血小板数減少（各 4 名、22.2%）であり、次いで貧血及び味覚不全（各 3 名、16.7%）、白血球減少症、血小板減少症、ドライアイ、口内乾燥、悪心、倦怠感、及び食欲減退（各 2 名、11.1%）であった。

重症度別で、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 27.8%（5/18 名）であった。PT 別の内訳は、血小板数減少が 2 名であり、その他の事象（貧血、好中球数減

少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能異常、肝機能検査異常、肺の悪性新生物、疼痛、不全対麻痺）は各 1 名であった。このうち、血小板数減少及び好中球数減少（同一被験者に発現）、肝機能検査異常（各 1 名）は治験薬との関連ありと判断された。

タキサン未治療集団で、有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。

7.2.2.2.9　死亡

治験薬投与下での安全性の評価期間中に、死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。

主要解析の DCO までに 18 名中 4 名が死亡した。死因は、3 名が疾患進行（前立腺癌）、残る 1 名が急性肺損傷であった。本事象は有害事象報告期間の後に発現したため、有害事象として報告されなかった。本被験者の死亡は治験薬との関連なしと判断された。

7.2.2.2.10　その他の重篤な有害事象

タキサン未治療集団で、重篤な有害事象の発現割合は 11.1%（2/18 名）であった。PT 別の内訳は、肺の悪性新生物及び不全対麻痺（各 1 名）であった。いずれの事象も AAA617 との関連なしと判断され、AAA617 に対する処置はなく、最終観察時点で転帰は未回復であった。

タキサン未治療集団で、重篤な有害事象の発現状況に外国試験と大きな違いはなかった。

7.2.2.2.11　その他の重要な有害事象

タキサン未治療集団で、治験薬（AAA617）の投与中止に至った有害事象及び用量調節に至った有害事象は報告されなかった。

休薬に至った事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 4）が各 1 名（同一被験者）に発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。

7.3　吸収線量

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者（3 例）に本剤 7.4GBq を単回又は 6 回静脈内投与したときの各臓器の吸収線量推定値は以下の通りであった（表 9）。

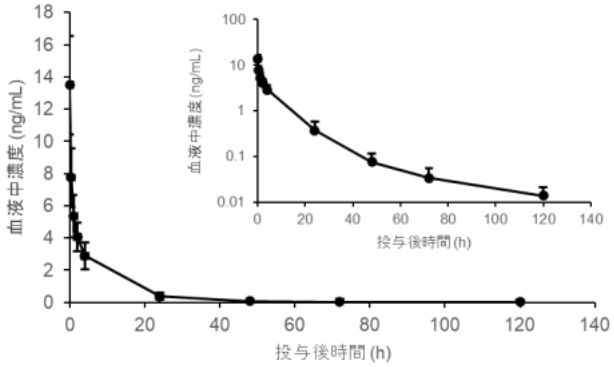
表 9　各臓器の吸収線量推定値

臓器	本剤 7.4GBq を単回静脈内投与(Gy)		本剤 7.4GBq を 6 回（累積放射能として 44.4GBq）静脈内投与(Gy)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
副腎	0.15	0.029	0.92	0.18
脳	0.11	0.055	0.68	0.33
食道	0.1	0.023	0.61	0.14
眼	0.09	0.02	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	0.1	0.024	0.62	0.14
右結腸	1.9	0.7	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	0.3	0.025	1.8	0.15
膵臓	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	0.02	0.55	0.12
胸腺	0.096	0.02	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

7.4　薬物動態

7.4.1　血中濃度

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者（3 例）に本剤 7.4GBq を単回静脈内投与したときの血液中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった（図 9）。



日本人患者に本剤7.4GBqを単回静脈内投与したときの
血液中濃度推移（平均値±標準偏差又は平均値+標準偏差）

日本人患者に本剤7.4GBqを単回静脈内投与したときの
薬物動態パラメータ

n	Cmax (ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	CL (L/h)	T1/2 (h)
3	13.3 (24.8)	57.4 (30.4)	1.71 (15.5)	28.9 (1.65)

幾何平均値（幾何CV%）

図 9　日本人患者に本剤 7.4GBq を単回静脈投与したときの血液中濃度推移及び薬物動態パラメータ

7.4.2　分布

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

7.4.3　排泄

AAA617 は主に未変化体として腎臓から尿中に排泄される [3)]。AAA617 の投与量の約半分が 24～48 時間以内に排泄された [3)、4)]。Kratochwil et al.（2016）によると、投与量の 1%～5%のみが糞中に排泄されると推定された。

8　臨床毒性

^{175}Lu-PSMA-617溶液又は非標識PSMA-617を用いて実施した、ラット及びミニブタの拡張型単回投与毒性試験、並びにラットの反復投与毒性試験では、標的器官毒性は特定されなかった。毒性試験及び安全性薬理試験の成績から、^{175}Lu-PSMA-617及びPSMA-617の曝露による安全性上の懸念は低いことが示唆された。毒性試験における無毒性量と予定臨床最高用量（275μg）を体表面積換算用量で比較した結果、用量比は15～400倍であった（表10）。なおミニブタでは、Day 2の病理組織学的検査で全^{175}Lu-PSMA-617溶液群の投与部位に血管及び血管周囲の壊死を伴う急性炎症が認められ、本変化に対する無毒性量は求められなかった。これらの変化は14日間の観察期間で回復傾向が認められ、ラットでは認められなかった。

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験の結果、非標識PSMA-617は非変異原性と判断されたものの、治療用放射線のDNA反応性機序により、^{177}Lu-PSMA-617には遺伝毒性／変異原性、並びに潜在的な発がん性が示唆される。さらに、生殖発生毒性試験は実施していないが、^{177}Lu-PSMA-617のDNA反応性を考慮すると、生殖発生毒性を有するものと考えられる。

本剤に含有されるアスコルビン酸ナトリウム（新規添加剤）及び金属-PSMA-617（不純物）について評価を実施し、安全性上の懸念はないと考えられた。

表10　毒性量と臨床用量の体表面積換算用量での比較

試験の種類	動物種	無毒性量 (mg/kg) [a]	ヒト等価用量 (mg/m^2) [b]	用量比 [c]
単回投与毒性試験	ラット（雌雄）	4	24.0 [d]	150
	ミニブタ（雌雄）	1.8	63.0 [e]	400
反復投与毒性試験	ラット（雄）[f]	0.4	2.4 [d]	15

a = PSMA-617の全質量（標識 + 非標識）
b = 体表面積換算用量
c = PSMA-617 ペプチド（標識 + 非標識の全質量）の予定臨床最高用量を 275μg/1.7m^2（0.162mg/m^2）とした。
d = 体表面積換算係数を 6 として算出
e = 体表面積換算係数を 35 として算出
f = PSMA-617を1週間に1回，計4回投与

9 参考文献

1) Emmett L, Willowson K, Violet J, et al., Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy, J Med Radiat Sci, 64(1), 52-60 (2017)
2) Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al, Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. J Nucl Med, 56, 6, 914-20 (2015)
3) Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al, Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. Mol Imaging Radionucl Ther, 26, 2, 62-68 (2017)
4) Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al, 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med, 57, 12, 1941-1944 (2016)

付　録

・放射性医薬品を投与された患者の退出について（医薬安発第 70 号通知）

・添付文書

・Lu-177 によって汚染された廃棄物の収納方法について

放射性医薬品を投与された患者の退出について

平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号
各都道府県衛生主管部（局）長　宛
厚生省医薬安全局安全対策課長通知

〔改正経過〕
第一次改正（平成 22 年 11 月 8 日　医政発第 1108 第 2 号）
第二次改正（平成 28 年 5 月 11 日　医政地発 0511 第 1 号）
第三次改正（令和 3 年 8 月 19 日　医政地発 0819 第 1 号）
第四次改正（令和 7 年 9 月 26 日　医政地発 0926 第 1 号）

放射性医薬品を投与された患者の取扱いについては、医療法施行規則第 30 条の 15 に基づき、対応してきたところであるが、近年、医学の進歩に伴い、我が国においても放射性医薬品を利用した適切な治療を可能とする環境を整える必要が生じたことから、標記について、「医薬放射線安全管理に関する検討会」において検討を行い、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（別添）をとりまとめたところである。今後、放射性医薬品を用いた治療を行う際には、この指針を参考に、安全性に配慮して実施するよう関係者への周知徹底方お願いする。

〔別添〕

放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針

1.　指針の目的

わが国において、これまで、ヨウ素-131、ストロンチウム-89、イットリウム-90、ラジウム-223 及びルテチウム-177 を用いた放射性医薬品による癌等の治療が既に認められているところである。

放射性医薬品を利用した治療法の進歩により、癌患者の生存期間が著しく延長したことから、患者の延命のみならず、生活の質（QOL）も向上しているが、放射性医薬品を投与された患者が医療機関より退出・帰宅する場合、公衆及び自発的に患者を介護する家族等が患者からの放射線を受けることになり、その安全性に配慮する必要がある。

以下のとおり放射性医薬品を用いた治療における退出基準等をまとめたので活用されたい。

2.　適用範囲

この指針は、医療法に基づいて放射性医薬品を投与された患者が病院内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出する場合に適用する。

3.　退出基準

本指針では、1 に述べた公衆及び介護者について抑制すべき線量の基準を、公衆については、1 年間につき 1 ミリシーベルト、介護者については、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して 1 件あたり 5 ミリシーベルトとし、退出基準を定めた（注）。

具体的には、以下の(1)から(3)のいずれかの基準に該当する場合に、退出・帰宅を認めることとする。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射能量が次の表

に示す放射能量を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から１メートルの点における被ばく係数 0.5、１センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射能量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量（MBq）
ストロンチウム-89	200 *1)
ヨウ素-131	500 *2)
イットリウム-90	1184 *1)

*1) 最大投与量

*2) ヨウ素-131 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(2) 測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から１メートルの点で測定された線量率が次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から１メートルの点における被ばく係数 0.5、１センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率

治療に用いた核種	患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率（μSv/h）
ヨウ素-131	30 *)

*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

患者毎に計算した積算線量に基づいて、以下のような場合には、退出・帰宅を認める。

ア　各患者の状態に合わせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から１メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量は５ミリシーベルト、公衆については１ミリシーベルトを超えない場合とする。

イ　この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取扱う。

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する放射能量の事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量（MBq）
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊（アブレーション）治療 *1)	1110 *2)
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 *3)	12.1 *4)（72.6 *5)）

*1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「残存甲状腺破壊を目的とした I-131（1,110MBq）による外来治療」）に従って実施する場合に限る。

*2) ヨウ素-131 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

*3) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」）に従って塩化ラジウム（^{223}Ra）注射液１投与当たり 55kBq/kg を４週間間隔で最大６回まで投与することにより実施する場合に限る。

*4) １投与当たりの最大投与量。

*5) １治療当たりの最大投与量。

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する線量率の事例

治療に用いた核種	適用範囲	患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率（μSv/h）
ルテチウム-177	ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療*1)	18
	PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌治療*2)	16

*1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウムオキソドトレオチド（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル」）に従って、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）注射液１投与当たり 7.4GBq を８週毎に計４回まで投与することにより実施する場合に限る。

*2) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウムビピボチドテトラキセタン(Lu－177)注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル」）に従って、ルテチウムビピボチドテトラキセタン(^{177}Lu)注射液 1 投与当り 7.4GBq を６週毎に計６回まで投与することにより実施する場合に限る。

4. 退出の記録

退出を認めた場合は、下記の事項について記録し、退出後２年間保存すること。

(1) 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率

(2) 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

(3) 前項(3)に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法

また、積算線量などの算出において以下に掲げる方法を用いた場合は、それぞれ用いた根拠

ア　投与量でなく体内残留放射能量で判断する方法

イ　1 メートルにおける被ばく係数を 0.5 未満とする方法

ウ　生物学的半減期あるいは実効半減期を考慮する方法

エ　人体（臓器・組織）の遮へい効果を考慮した線量率定数を用いる方法

5. 注意事項

(1) 当該患者の退出・帰宅を認める場合は、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこと。

(2) 患者に授乳中の乳幼児がいる場合は、十分な説明、注意及び指導を行うこと。

(3) 放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考に行うこと。

（注）公衆に対する線量値については、国際放射線防護委員会（ICRP）の Publication 60（1990 年勧告）による公衆に対する線量限度が１年につき１ミリシーベルト（5 年平均がこの値を超えなければ、1 年に

この値を超えることが許される）であること、介護者に対する線量値については、ICRP が Publication 73（1996 年勧告）において「1 行為当たり数ミリシーベルトが合理的である」としていること、国際原子力機関（IAEA）が、Safety Series No.115「電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基本安全基準（BSS）」（1996 年）において、病人を介護する者の被ばく線量について、「1 行為あたり 5mSv、病人を訪問する子供には、1mSv 以下に抑制すべきである。」としていることなどを参考にして、それぞれ定めた。なお、1 年に複数回の被ばくが起こる可能性があれば、それを考慮しなければならない。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 22 年 11 月 8 日医政指発第 1108 第 2 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区衛生主管部（局）長あて厚生労働省医政局指導課長通知）の前文

標記についてはこれまで、医療法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 50 号）第 30 条の 15 に基づき、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。）、「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行について」（平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号厚生労働省医薬局長通知）、及び「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 20 年 3 月 19 日医政指発第 0319001 号厚生労働省医政局指導課長通知。）をお示しし、適切な対応をお願いしてきたところである。

今般、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）において、「医療放射線の安全確保に関する研究」（主任研究者：細野眞近畿大学医学部放射線医学教室教授）を実施し、遠隔転移のない分化型甲状腺癌患者に対する甲状腺全摘後の残存甲状腺破壊療法について、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」3 の(3)で定める退出基準に適合する事例が明らかとなった。

このため、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」の一部を別紙のとおり改正することとした。貴職におかれては、改正の内容について御承知の上、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係者への周知徹底方お願いする。

なお、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 20 年 3 月 19 日医政指発第 0319001 号厚生労働省医政局指導課長通知）については、本通知で含むこととしたため、廃止する。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 28 年 5 月 11 日医政地発 0511 第 1 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）の前文

標記については、これまで医療法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 50 号）第 30 条の 15 に基づき、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日付医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。）により、適切な対応をお願いしてきたところである。

今般、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する放射性医薬品として、塩化ラジウム（Ra-223）が薬事承認を受けたことに伴い、塩化ラジウムを投与された患者が、放射線治

療病室等から退出するに当たっての基準が新たに必要となった。

このため、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」の一部を別紙のとおり改正する。貴職におかれては、改正の内容について御了知されるとともに、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知をお願いする。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(令和3年8月19日　医政地発0819第1号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）の前文

標記については、これまで医療法施行規則（昭和23年厚生省令第50号。以下「規則」という。）第30条の15に基づき、また、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。）により、適切な対応をお願いしてきたところです。

今般、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する放射性医薬品として、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）が薬事承認を受けたことに伴い、下記の改正等を行うこととしましたので、内容を御了知の上、医療機関における治療が安全に配慮して実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知方お願いします。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項に規定する技術的助言であることを申し添えます。

記

1．放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針の一部改正について

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）を投与された患者が放射線治療病室等から退出するに当たっての基準の設定等のため、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」の一部を別紙のとおり改正しました。

2．特別措置病室への入院について

当該医薬品を投与された患者については、規則第30条の12第2項に規定する特別措置病室に入院させることが可能です。当該医薬品の使用を念頭に置いた適切な防護措置及び汚染防止措置の具体的な内容については「医療放射線の適正管理に関する検討会」（令和3年6月24日開催）で専門的な御議論をいただいたところであり、今般、関係学会において、当該議論も踏まえつつ、より詳細な内容をまとめたガイドラインが作成されていますので、これを踏まえた適切な対応をお願いします。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（令和7年9月26日医政地発0926第1号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）の前文

放射性医薬品を投与された患者の取扱いについては、これまで医療法施行規則（昭和23年厚生省令第50号）第30条の15の規定に基づき、また、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。）により、

適切な対応をお願いしてきたところです。

今般、PSMA 陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する放射性医薬品として、ルテチウムビピボチドテトラキセタン(^{177}Lu)注射液が薬事承認を受けたことに伴い、ルテチウムビピボチドテトラキセタン(^{177}Lu)注射液を投与された患者が放射線治療病室等から退出するに当たっての基準が新たに必要となりました。

このため、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」の一部を別紙のとおり改正します。貴職におかれては、改正の内容について御了知の上、医療機関における治療が安全に配慮して実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知方お願いします。

なお、本通知は、地方自治法（昭和 22 年法律第 67 号）第 245 条の 4 第 1 項に規定する技術的助言であることを申し添えます。

2025年11月改訂（第２版）
2025年９月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存、凍結を避ける
有効期間：製造日時より120時間

承認番号	30700AMX00239000
販売開始	2025年11月

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

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）

NOVARTIS

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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プルヴィクト静注
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

3.2 製剤の性状

販売名	プルヴィクト静注
性状	無色～微黄色澄明の液
pH	4.5～7.0
浸透圧	528mOsm/L

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

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等について、「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。

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。

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。

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］

®登録商標

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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]

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

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

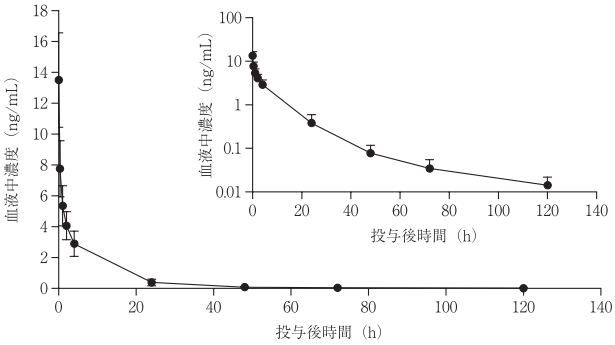
放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者（3例）に本剤7.4GBqを単回静脈内投与したときの血液中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。



日本人患者に本剤7.4GBqを単回静脈内投与したときの
血液中濃度推移（平均値±標準偏差又は平均値+標準偏差）

日本人患者に本剤7.4GBqを単回静脈内投与したときの
薬物動態パラメータ

n	Cmax（ng/mL）	AUCinf（h・ng/mL）	CL（L/h）	T1/2（h）
3	13.3（24.8）	57.9（30.6）	1.71（15.5）	28.9（1.65）

幾何平均値（幾何CV%）

16.3 分布

16.3.1 吸収線量

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者（3例）に本剤7.4GBqを単回又は6回静脈内投与したときの各臓器の吸収線量推定値は以下のとおりであった[1]。

	本剤7.4GBqを単回静脈内投与（Gy）		本剤7.4GBqを6回（累積放射能として44.4GBq）静脈内投与（Gy）	
臓器	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
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
膵臓	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

16.3.2 血漿蛋白結合

非標識及び非放射性ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{175}Lu）のヒト血漿中での蛋白結合率は約60%～70%であった[2]（*in vitro*）。

16.4 代謝

放射性ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）は肝臓及び腎臓で代謝されない[3]（*in vitro*）。

16.5 排泄

本剤は主に腎臓を介して排泄される。去勢抵抗性前立腺癌患者30例に本剤を投与した結果、最初の48時間までに本剤の投与量の約50%が尿中に排泄されることが示された。また、本剤の投与量の約1～5%が糞中に排泄された[4]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析を用いて、本剤の薬物動態に対する軽度から中等度の腎機能障害の影響を評価した結果、本剤の曝露量が増加する傾向が認められた[5]（外国人データ）。[9.2.1 参照]

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（A11201試験）

PSMA陽性[注1]の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者のうち、①1剤以上の新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）及び1[注2]又は2剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者12例、②1剤のARSIによる治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない[注3]患者18例を対象に、①では本剤（7.4GBqを6週間間隔で最大6回静脈内投与）とBSC/BSoC[注4]との併用投与の有効性、安全性等を、②では本剤の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験を実施した。

主要評価項目である治験担当医師判定による奏効率[注5]［90%信頼区間］（%）はそれぞれ、①25.0［7.2，52.7］、②33.3［15.6，55.4］であった。

注1）ガリウム（^{68}Ga）ゴゼトチドを用いたPET/CT検査で、中央判定によりPSMA陽性と診断された患者

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

注3）2剤目のARSIによる治療が適切と治験担当医師に判断された患者が対象とされた。

注4）アンドロゲン除去療法（ADT）、ARSIの使用は可とされ、他の治験薬、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、免疫療法、他の放射性医薬品、半身放射線療法、PARP阻害剤及びAKT阻害剤の使用は不可とされた。

注5）前立腺癌ワーキンググループ3（PCWG3）基準に基づく奏効率

本剤の副作用は30例中20例（66.7%）に認められた。主な副作用は便秘及び血小板数減少各6例（20.0%）、貧血5例（16.7%）、口内乾燥及び倦怠感各4例（13.3%）、悪心、食欲減退及び味覚不全各3例（10.0%）であった（2023年12月8日データカットオフ）[1]。［5.3 参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（A12301/VISION試験）

1剤以上のARSI及び1[注1]又は2剤のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるPSMA陽性[注2]のmCRPC患者831例を対象に、本剤（7.4GBqを6週間間隔で最大6回静脈内投与）とBSC/BSoC[注3]との併用投与の有効性及び安全性をBSC/BSoCと比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施した。

主要評価項目であるPCWG3基準に基づく盲検下独立中央判定による画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）及び全生存期間（OS）は、BSC/BSoC群と比較して本剤+BSC/BSoC群で統計学的に有意な延長を示した（2021年1月27日データカットオフ）。

注1）2剤目のタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療が適応にならないと治験担当医師に判断された場合に、組入れ可能とされた。

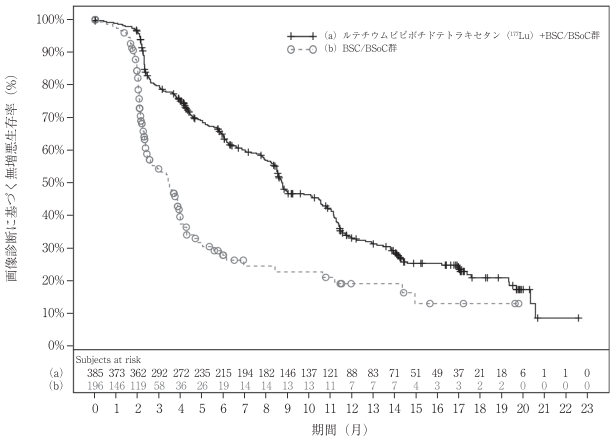
注2）ガリウム（^{68}Ga）ゴゼトチドを用いたPET/CT検査で、中央判定によりPSMA陽性と診断された患者

注3）ADT、ARSIの使用は可とされ、他の治験薬、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、免疫療法、他の放射性医薬品及び半身放射線療法の使用は不可とされた。

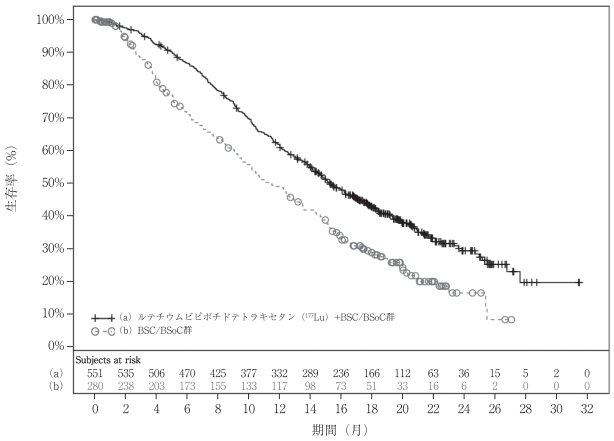
VISION試験：主要評価項目の成績

	本剤+BSC/BSoC群	BSC/BSoC群
画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）*1,2	N=385	N=196
イベント数（%）	254（66.0）	93（47.4）
中央値（月）［99.2%信頼区間］*3	8.7［7.9，10.8］	3.4［2.4，4.0］
ハザード比［99.2%信頼区間］*4	0.40［0.29，0.57］	
P値*5	＜0.001	
全生存期間（OS）*6	N=551	N=280
イベント数（%）	343（62.3）	187（66.8）
中央値（月）［95%信頼区間］*3	15.3［14.2，16.9］	11.3［9.8，13.5］
ハザード比［95%信頼区間］*4	0.62［0.52，0.74］	
P値*7	＜0.001	

*1 PCWG3基準に基づく盲検下独立中央判定
*2 BSC/BSoC群で同意撤回による脱落割合が高かったことから、治験実施医療機関への教育等を行った後に無作為化された患者がPFS-FASとして解析対象集団とされた。
*3 Kaplan-Meier法
*4 層別Cox比例ハザードモデル
*5 層別log-rank検定、有意水準（片側）0.004
*6 本試験に登録され、無作為化された患者がFASとして解析対象集団とされた。
*7 層別log-rank検定、有意水準（片側）0.025



VISION試験：rPFSのKaplan-Meier曲線（盲検下独立中央判定）



VISION試験：OSのKaplan-Meier曲線

本剤の副作用は529例中451例（85.3%）に認められた。主な副作用は口内乾燥190例（35.9%）、疲労166例（31.4%）、悪心148例（28.0%）であった（2023年12月14日データカットオフ）[6]。［5.3 参照］

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（B12302/PSMAfore試験）

1剤のARSIによる治療歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない[注1] PSMA陽性[注2]のmCRPC患者469例を対象に、BSC[注3]の併用下で、本剤（7.4GBqを6週間間隔で最大6回静脈内投与）と治験担当医師により選択された2剤目のARSIの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施した。

主要評価項目であるPCWG3基準に基づく盲検下独立中央判定によるrPFSは、ARSI群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した（2022年10月2日データカットオフ）。

注1）タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療を延期することが適切と治験担当医師に判断された場合に、組入れ可能とされた。

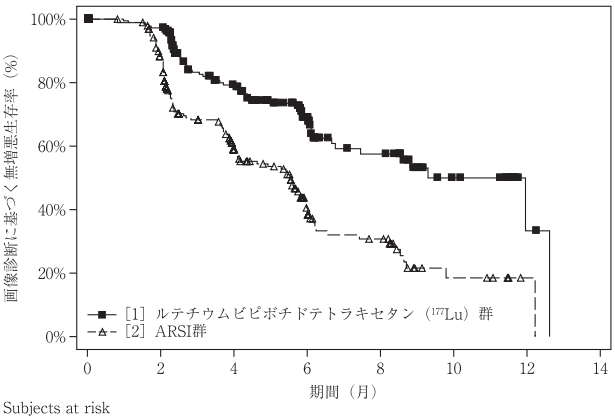
注2）ガリウム（^{68}Ga）ゴゼトチドを用いたPET/CT検査で、中央判定によりPSMA陽性と診断された患者。

注3）ADTの使用は可とされ、他の治験薬、生物学的製剤、免疫療法、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、他の放射性医薬品、PARP阻害剤及び半身放射線療法の使用は不可とされた。また、本剤群ではARSIの使用は不可とされた。

PSMAfore試験：主要評価項目の成績

画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）*1	本剤群 N=233	ARSI群 N=234
イベント数（%）	60（25.8）	106（45.3）
中央値（月）［95%信頼区間］*2	9.30［6.77，－］	5.55［4.04，5.95］
ハザード比［95%信頼区間］*3	0.41［0.29，0.56］	
P値*4	＜0.0001	

－：推定不能
＊1 PCWG3基準に従った盲検下独立中央判定（データカットオフ 2022年10月2日）
＊2 Kaplan-Meier法
＊3 層別Cox比例ハザードモデル
＊4 層別log-rank検定、有意水準（片側）0.025



Subjects at risk

［1］	233	177	115	64	34	14	2	0
［2］	234	160	81	37	23	6	1	0

PSMAfore試験：rPFSのKaplan-Meier曲線（盲検下独立中央判定）

本剤の副作用は227例中199例（87.7%）に認められた。主な副作用は口内乾燥126例（55.5%）、悪心59例（26.0%）、無力症55例（24.2%）、疲労42例（18.5%）、貧血33例（14.5%）、食欲減退32例（14.1%）であった（2024年2月27日データカットオフ）[7]。［5.3 参照］

18．薬効薬理

18.1 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のリガンドであるビピボチドテトラキセタンと^{177}Lu（ルテチウムの放射性同位体）の錯体である。本剤は前立腺癌で高発現するPSMAに結合し、^{177}Luから放出されるベータ線が細胞を傷害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）

Lutetium（^{177}Lu）vipivotide tetraxetan（INN）

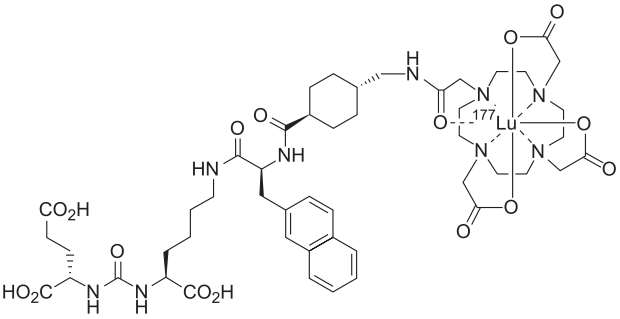
化学名

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

分子式

$C_{49}H_{68}{}^{177}LuN_9O_{16}$

化学構造式



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（1day）	0.901
48（2days）	0.812
72（3days）	0.731
120（5days）	0.594
168（7days）	0.482
336（14days）	0.232
720（30days）	0.044
1080（45days）	0.009

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。

21．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。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：国内第Ⅱ相試験（A11201試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.3.2.2、CTD2.7.2-1.2.2.2、CTD2.7.6-4.2.1）［20250082］
2）社内資料：ヒト蛋白結合（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.1.1）［20250078］
3）社内資料：*In vitro*代謝（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-2.1.3）［20250079］
4）Kratochwil C, et al.：J Nucl Med. 2016；57（8）：1170-1176［20250091］
5）社内資料：母集団薬物動態解析（2025年9月19日承認、CTD2.7.2-3.4.6）［20250074］
6）社内資料：海外第Ⅲ相試験（A12301試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6-4.1.1）［20250072］
7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（B12302試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6-4.1.2）［20250073］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

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

（02）

Lu-177 によって汚染された廃棄物の収納方法について

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）の使用に伴って発生する Lu-177 によって汚染された医療 RI 廃棄物は、通常の SPECT 製剤による RI 廃棄物と同様の廃棄方法となります（素材分別要、核種分別不要）。

詳細は、「RI 廃棄物の集荷について」の「RI 廃棄物の収納について」をご参照ください。

（https://www.jrias.or.jp/waste/cat1/202-01.html）

＜お問合せ先＞

公益社団法人日本アイソトープ協会

環境整備部　環境整備課

TEL：03-5395-8030　FAX：03-5395-8630

E-mail：kankyo@jrias.or.jp

日本アイソトープ協会 第30期医学・薬学部会
アイソトープ内用療法専門委員会　委員名簿

委員長	細　野　　眞	（近畿大学医学部）
委　員	尾 川　　松 義	（横浜市立大学附属病院）
	小川　美香子	（北海道大学大学院薬学研究院）
	織　内　　昇	（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター）
	加 藤　　弘 樹	（大阪大学医学部附属病院）
	絹 谷　　清 剛	（金沢大学医薬保健研究域医学系）
	小 林　　規 俊	（横浜市立大学大学院医学研究科）
	神 宮　　啓 一	（東北大学大学院医学系研究科）
	神宮司メグミ	（南風病院）
	立石　宇貴秀	（東京科学大学大学院医歯学総合研究科）
	西 村　　和 郎	（大阪国際がんセンター）
	花 岡　　宏 史	（関西医科大学光免疫医学研究所）
	馬 場　　眞 吾	（九州大学医学部）
	前 田　　幸 人	（徳島文理大学保健福祉学部）
	三 宅　　秀 明	（神戸大学大学院医学研究科）
	棟　方　　理	（国立がん研究センター中央病院）
	山 口　　一 郎	（国立保健医療科学院）
	横　溝　　晃	（原三信病院）
	吉 村　　真 奈	（東京医科大学）

（所属は2025年10月現在）

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（^{177}Lu）注射液適正使用マニュアル
臨床編作成ワーキンググループ　委員名簿

石黒　雅伸　（藤田医科大学病院）
稲木　杏吏　（国立がん研究センター）
塩田　真己　（九州大学大学院医学研究院）
神宮　啓一　（東北大学大学院医学系研究科）
細野　眞　（近畿大学医学部）
三宅　秀明　（神戸大学大学院医学研究科）
宮司　典明　（福島県立医科大学保健科学部）
吉田　宗一郎　（東京科学大学大学院医歯学総合研究科）

（五十音順、所属は 2025 年 3 月現在）

※ ルテチウムビピボチドテトラキセタンル（^{177}Lu）注射液適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループは、本マニュアル臨床編の原案作成のために組織され、作成のための資料、情報提供、運営の取りまとめ等についてはノバルティスファーマ株式会社が協力した。

ルテチウムビピボチドテトラキセタン（Lu-177）注射液を用いる
核医学治療の適正使用マニュアル

2025 年 10 月　　第 1 版 発行
2026 年 5 月　　第 1 版第 2 刷　発行

日本医学放射線学会
日本核医学会
日本核医学技術学会
日本泌尿器科学会
日本放射線技術学会
日本放射線腫瘍学会
日本アイソトープ協会 医学・薬学部会
　アイソトープ内用療法専門委員会

［事務取扱］
日本アイソトープ協会　医学・薬学部会事務局（学術課）

（２０２６.５）