

PSMA-PET ～PET による最新の前立腺癌診断法～

久下 裕司*¹

Kuge Yuji

志賀 哲*²

Shiga Tohru

水野 雄貴*¹

Mizuno Yuki

平田 健司*³

Hirata Kenji

1. はじめに

前立腺癌は本邦でも患者数増加が著しく、2016 年の罹患数（新たな患者数）は約 9 万件、男性では胃癌に次いで 2 番目に多いがんである¹⁾。前立腺癌の診断には優れた血液マーカー、前立腺特異抗原（PSA）があるが、病巣の広がりや転移の有無を判断することはできない。CT, MRI, 骨シンチグラフィといった画像検査法も、感度や特異度が十分ではなく、より精度の高い診断法の開発が求められている。

一方、近年前立腺癌に高く発現する PSMA（prostate-specific membrane antigen, 前立腺特異的膜抗原）に特異的に結合する放射性薬剤を用いる PET 検査法（PSMA-PET）の顕著な臨床的有効性が報告され、高い関心を集めている^{2,3)}。すなわち、PSMA-PET により、前立腺癌の原発巣の広がりや転移の有無の正確な把握が可能となり、生検時の侵襲低減、正確なステージング、更には適切な治療介入による患者の予後、QOL の向上に繋がることが期待されている。

これまでに PSMA に特異的に結合する放射性薬剤として、⁶⁸Ga, ¹⁸F 等で標識された数種の類似化合物（図 1）が報告され、欧米の企業・アカデミアによる開発・臨床研究が行われてきた。その結果、ごく最近、米国で ⁶⁸Ga-PSMA-11 と呼ばれる化合物が PSMA-PET 用放射性薬剤として初めて承認された（2020 年 12 月）。

本稿では、代表的な PSMA-PET 用放射性薬剤の概要と特徴について述べると共に、本邦での開発状況を紹介する。

2. ⁶⁸Ga 標識 PSMA-PET 用放射性薬剤 (⁶⁸Ga-PSMA)

2.1 ⁶⁸Ga の製造・入手方法

⁶⁸Ga（半減期 68 分）は、ポジトロンを放出する PET 用核種である。⁶⁸Ga の製造・入手方法としては、病院内に設置したサイクロトロンを用いて ⁶⁸Ga を製造する方法と、⁶⁸Ge（半減期 271 日）を親核種とするジェネレータ（⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ジェネレータ）として入手する方法がある。

⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ジェネレータからの ⁶⁸Ga の溶出原理を図 2 に示した。比較的半減期の長い ⁶⁸Ge（親核種）を吸着剤に保持させておくと、壊変して ⁶⁸Ga（娘核種）が生じ、この ⁶⁸Ga が更に壊変するので、時間が経つと ⁶⁸Ge と ⁶⁸Ga の原子数の比が一定になる。これを放射平衡という。⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ジェネレータでは、このような放射平衡現象を利用し、平衡時に ⁶⁸Ga を単離（溶出）して標識に用いることができる。⁶⁸Ga を単離（溶出）すると ⁶⁸Ga は一旦なくなるが、時間が経つとまた親核種である ⁶⁸Ge から ⁶⁸Ga が生じ、平衡に戻るので、繰り返し ⁶⁸Ga を単離（溶出）して利用することができる。

ジェネレータを用いれば、サイクロトロンを有しない施設（病院）においても院内標識による PET 検査が可能となる。すなわち、ジェネレータは普及性・汎用性に優れることから、現在のところジェネレータとしての入手が主流である。

一方、⁶⁸Ga は病院内設置の小型サイクロトロンを用いた ⁶⁸Zn(p,n)⁶⁸Ga 反応による製造も可能である。サイクロトロンによる製造では、比較的高い放射能

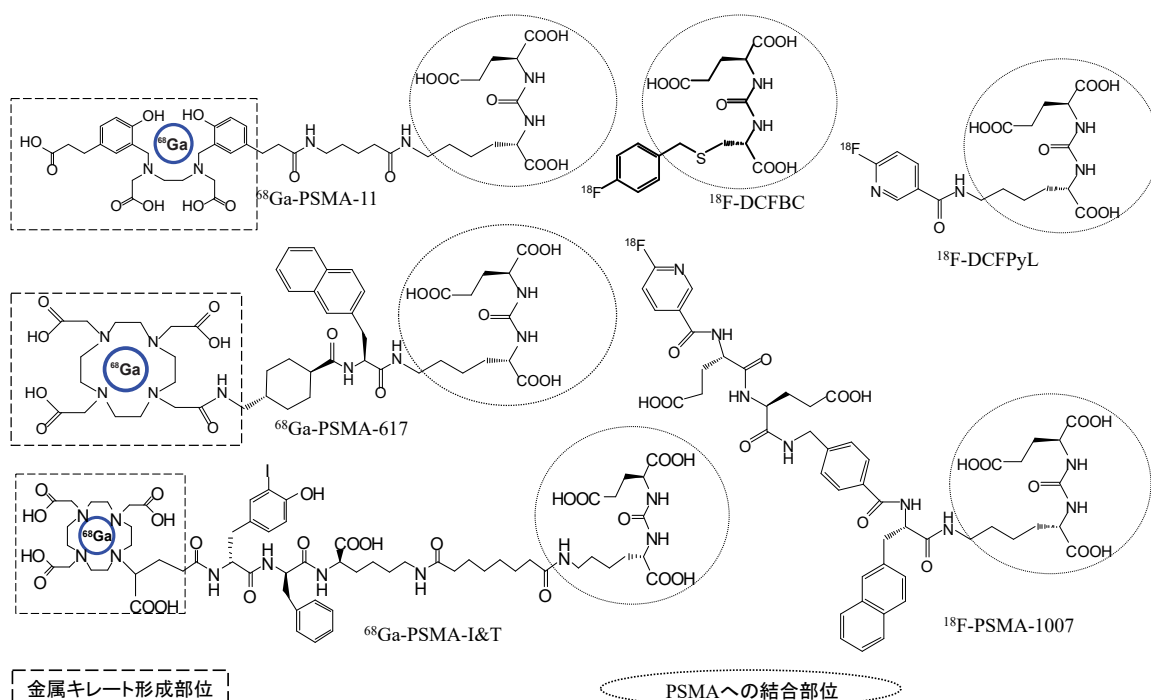
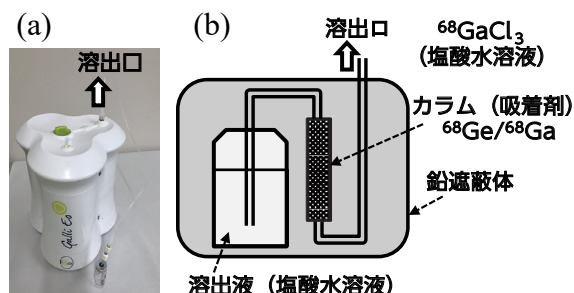


図1 代表的な PSMA-PET 用放射性薬剤



(c) ^{68}Ga の溶出原理

1. 親核種である ^{68}Ge (半減期 271 日) と娘核種 ^{68}Ga (半減期 68 分) の間には放射平衡が成立する。
2. ^{68}Ge 及び生成した ^{68}Ga は、カラム内の吸着剤に吸着している。
3. ^{68}Ge と ^{68}Ga では吸着剤への親和性が異なるため、溶出液 (塩酸水溶液) をカラムに通じると、溶出液中に $^{68}\text{Ga}^{3+}$ のみが溶出 (単離) される ($^{68}\text{GaCl}_3$)。
4. ^{68}Ge は吸着剤に吸着したままである。
5. ^{68}Ge が存在すれば、新たに ^{68}Ga が生成するので、繰り返して $^{68}\text{Ga}^{3+}$ を溶出することができる。
6. 溶出後、 ^{68}Ga の生成量は約 4 時間で最大生成量の 90% 以上となるので、約 4 時間毎 (1 日に数回) の溶出が可能である。
7. 親核種である ^{68}Ge の半減期 (271 日) が長いので、 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータは半年～1 年間使用できる。但し、 ^{68}Ge の半減期に応じて ^{68}Ga の生成量も減少する。

図2 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの一例 (a), 内部構造 (b), 及び溶出原理 (c)

量の ^{68}Ga を得ることができる。このことから、複数の PET カメラを持つ大規模な病院 (施設) での利用が期待され、国内外で研究開発が進められている。

2.2 ^{68}Ga -PSMA の標識合成

^{68}Ga -PSMA の標識合成は、 ^{68}Ga を PSMA への結合部位とキレート部位の両方を有する前駆体と反応させ、金属キレート錯体を形成することにより行われる (図 1)。一般に、金属キレート錯体形成による標識合成は、 ^{18}F 等の有機合成による標識合成に比べ、温和な条件で簡便に進行するという特徴を持っている。例えば、 ^{68}Ga -PSMA-11 は、基本的には「① ^{68}Ga -塩化ガリウム溶液を、標識前駆体を含むバイアルに加える。②上記バイアルを激しく振とう (攪拌) して内容物を溶解し、室温で 5 分間反応させる。」という簡単な操作で標識できる。

このことから、 ^{68}Ga -PSMA の標識合成については、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -標識放射性薬剤と同様の標識キットを用いた簡便なマニュアル標識法の研究開発が行われている。しかしながら、 ^{68}Ga -PSMA の開発の当初には、固相ミニカラムによる精製操作が必要とされたため、現時点では、自動合成装置での標識合成が主流である。

2.3 ^{68}Ga -PSMA の開発状況

前述のように、 ^{68}Ga の製造・入手方法には、院内サイクロトロンによって製造する方法と、ジェネレータとして入手する方法がある。また、 ^{68}Ga -PSMA の標識合成については、自動合成装置を用いる方法と標識キットを用いるマニュアル標識法がある。したがって、これらの組合せにより、以下の4とおりの製造方法が考えられる。

- ①ジェネレータ + 自動合成装置
- ②ジェネレータ + 標識キット
- ③サイクロトロン + 自動合成装置
- ④サイクロトロン + 標識キット

米国で承認された ^{68}Ga -PSMA-11 の臨床試験では、①のジェネレータ + 自動合成装置の組合せや、③のサイクロトロン + 自動合成装置の組合せ等が用いられたと思われる⁴⁾。一方、我が国では ^{68}Ga 標識 PET 用放射性薬剤を用いた大規模臨床研究や企業による開発はこれまでに行われておらず、薬事承認を受けた例もない。筆者らのグループでは、①の組合せでの ^{68}Ga -PSMA-11 自動合成装置の薬事承認を目指して、これまでに厚労省や医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と意見交換を行うと共に、 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの性能評価を行ってきた。

具体的には、アトックス社から $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータ (図 2, Galli Eo®, IRE ELiT 社) の供給を受け、12 か月以上にわたって ^{68}Ga 溶出液の品質評価に関する共同研究を実施した。その結果、溶出放射エネルギーは ^{68}Ge の減衰に伴って減少したが、溶出収率に大きな変動は認めなかった。 ^{68}Ga の放射性核種純度は 99.9% 以上であり、 ^{68}Ge の漏出 (ブレイクスルー) は ^{68}Ga の放射能に対して 0.0001% 未満であった。また $^{68}\text{Ga}^{3+}$ としての放射化学的純度は $99.7 \pm 0.2\%$ であった。金属不純物として Fe, Zn が認められたが、 ^{68}Ga -PSMA の標識合成には影響を及ぼさなかった。エンドトキシン試験、無菌試験にも適合した。これらの結果はすべて、現在公表されている唯一の公的規格である欧州薬局方の規格値を満たしており、有効期限の 12 か月を超える評価期間において、その品質が維持されていることが確認された。

更にごく最近、AMS 企画社から自動合成装置 (図 3, ITM Medical Isotopes 社) の提供を受け、 ^{68}Ga -PSMA-11 注射液の製造方法及び品質試験方法の確立に関する共同研究を開始した (2020 年 7 月プレスリリース⁵⁾)。

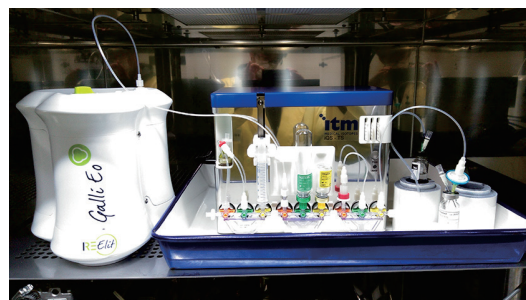


図 3 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータと自動合成装置
(北海道大学アイソトープ総合センター)

本研究に並行して、本学画像診断学教室、腎泌尿器外科学教室と協力して治験計画等の策定を進め、 ^{68}Ga -PSMA-11 自動合成装置の早期の薬事承認を実現したい。

②のジェネレータ + 標識キットの組合せについても、研究開発が進んでいる。我が国においても、テリックスファーマジャパン社が、これらの組合せにより製造した ^{68}Ga -PSMA-11 を用いる医師主導治験の実施について、金沢大学と契約を締結したと発表している (2020 年 12 月)。ジェネレータと標識キットによる簡便なマニュアル標識法による ^{68}Ga -PSMA が承認されれば、比較的小規模な病院でも PSMA-PET が可能となり、医療の均てん化に大きく貢献すると期待される。一方で、 ^{68}Ga からは高エネルギー (511 keV) の消滅放射線が放出されるため、標識合成作業者の被ばく低減に注意する必要がある。

小型サイクロトロンによる ^{68}Ga 製造技術の進展により、③のサイクロトロン + 自動合成装置の組合せも可能になっている。実際、最近、この組合せで製造した ^{68}Ga -PSMA-11 の臨床研究結果が海外 3 施設の共同研究として報告されている⁶⁾。我が国においても、筆者らのグループ (住友重機械工業、福島県立医科大学、北海道大学) が、日本医療研究開発機構 (AMED) 「医療機器開発推進研究事業 (2020 ~ 2022 年度)」の支援を受けて、サイクロトロン産生 ^{68}Ga を用いる ^{68}Ga -PSMA-11 自動合成装置の研究開発を開始した。日本では、サイクロトロンを持つ病院 (施設) が多いことから、これらの既存施設や、PSMA-PET 検査数の多い病院 (施設)、多種類の ^{68}Ga 標識放射性薬剤を利用する病院 (施設) での利用が期待される。

なお、④のサイクロトロン + 標識キットの組合せは、需要がなく、研究開発は行われていないと思われる。

3. ^{18}F 標識 PSMA-PET 用放射性薬剤 (^{18}F -PSMA)

^{18}F -PSMA についても、これまでに数種の化合物 (図 1) が報告され、研究開発が進められてきた。欧米では、本格的な臨床開発は ^{68}Ga -PSMA が先行したが、日本ではむしろ ^{18}F -PSMA に関する研究開発が先行し、2019 年 9 月から大阪大学のグループによる臨床研究が行われている。これは、日本にはサイクロトロンを持つ病院 (施設) が多く、関連企業や病院が ^{18}F -FDG や ^{18}F -標識アミロイドイメージング用放射性薬剤等、 ^{18}F 標識放射性薬剤の開発や臨床使用の経験を有していたことも一因と考えられる。更に、最近、立石らのグループ (東京医科歯科大学、大阪大学、住友重機械工業) は、AMED「革新的がん医療実用化研究事業 (2020 年度～)」の支援を受けて、 ^{18}F -PSMA 自動合成装置の薬事承認に向けた研究を開始した。 ^{18}F -PSMA は、これまでの ^{18}F -FDG やアミロイド製剤と同様、 ^{18}F -PSMA 自動合成装置が医療機器として承認されると共に、将来的には ^{18}F -PSMA が医薬品として製薬会社から供給 (デリバリー) されることも期待される。

4. おわりに

本稿では、代表的な PSMA-PET 用放射性薬剤の概要と特徴について述べると共に、本邦での開発状況を紹介した。

前述のように、欧米では ^{68}Ga -PSMA の臨床応用が進んでいる。 ^{68}Ga の入手方法はジェネレータが主体であるが、サイクロトロン産生 ^{68}Ga の利用も進みつつある。 ^{68}Ga -PSMA の標識合成法については、自動合成装置を用いた標識合成が主体であるが、キット式標識方法を用いた ^{68}Ga -PSMA の開発も進んでいる。

一方、本邦では、 ^{68}Ga -PSMA の臨床研究・臨床使用はこれまでに行われていない。また、 ^{68}Ga 標識用自動合成装置や ^{68}Ga 標識放射性薬剤の薬事承認申請事例は未だ 1 つもない。しかし、2020 年度に入って、本邦においても ^{68}Ga -PSMA-11 自動合成装置や ^{68}Ga -PSMA-11 標識キットの薬事承認に向けた研究開発が本格化している。 ^{18}F -PSMA 自動合成装置も臨床研究段階から薬事承認に向けた治験へと展開しつつある。

^{68}Ga -PSMA と ^{18}F -PSMA は各々の利点を有している。また ^{68}Ga の入手方法 (ジェネレータとサイクロトロン)、 ^{68}Ga -PSMA の標識方法 (自動合成装置、標識キット法) にも各々の利点がある。近い将来、各病院 (施設) の実情に即した ^{68}Ga -PSMA あるいは ^{18}F -PSMA の利用が可能となることを期待したい。

また、PSMA-PET 用放射性薬剤の ^{68}Ga や ^{18}F の代わりに、 ^{177}Lu や ^{225}Ac 等の治療用核種を用いて標識し、内用放射線療法に応用する研究も行われており、セラノスティクス (theranostics: 診断と治療の融合・一体化) にも貢献しうるものと期待されている。実際、PSMA-617 や PSMA-I&T (図 1) は ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 標識にも応用され、治療用放射性薬剤としての研究開発も行われている。

以上、述べてきたように、PSMA-PET による前立腺癌診断法が一刻も早く実現し、適切な診断・治療に繋がるのが強く望まれている。

謝辞

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを供給いただいた株式会社アトックス、自動合成装置を提供いただいた AMS 企画株式会社、住友重機械工業株式会社に厚く御礼申し上げます。また、共同研究に参加いただいた株式会社アトックスの富田翔氏、多田哲朗氏、住友重機械工業株式会社の上野悟史氏、並びに関係諸氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) がんの統計'19 (公財)がん研究振興財団
- 2) Afshar-Oromieh, A., *et al.*, *Eur. J Nucl Med Mol Imaging*, **39**(6), 1085-1086 (2012)
- 3) Fendler, WP., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **44**(6), 1014-1024 (2017)
- 4) Giuseppe Carlucci, *et al.*, *J Nucl Med*, Published Ahead of Print (2020)
- 5) https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/200701_pr3.pdf
- 6) Rodnick, ME, *et al.*, *EJNMMI Radiopharm Chem*, **5**(1), 25 (2020)

(*1 北海道大学 アイソトープ総合センター 大学院医理工学院応用分子画像科学分野, *2 福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 先端臨床研究センター, *3 北海道大学 大学院医学研究院 画像診断学教室)