

## 2. 前立腺がんにおける $^{177}\text{Lu}$ -PSMA治療と今後の展望

後藤 崇之 京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室

prostate specific membrane antigen (PSMA) は、前立腺細胞の表面に発現する膜タンパクで、正常組織では近位尿管や唾液腺、涙腺、小腸などに発現する。PSMAは、特に前立腺がん細胞で強く発現し、進行例や転移・再発症例でさらに発現が上昇することが知られており、進行性前立腺がんの新たな画像診断ツールや治療標的としての研究が進められてきた。2022年3月に、VISION試験の結果を基に、PSMAリガンドに治療用核種である $^{177}\text{Lu}$ を結合させた $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617が米国および欧州で承認され、前立腺がんに対する放射性リガンド治療 (radio-ligand therapy: RLT) が急速に広まっている。本邦でも、2025年秋に同治療薬〔プルヴィクト静注〔一般名：ルテチウムビビボチドテトラキセタン ( $^{177}\text{Lu}$ )〕：ノバルティスファーマ社〕が製造販売承認を受けており、本稿では、PSMAを利用したセラノスティクス (theranostics) の概念、臨床試験データ、今後の展望、本邦での課題について包括的にまとめる。

### PSMA-PET とは

PSMA-PETの詳細は「前立腺がんにおけるPSMA-PET診断、コンパニオン診断薬としての導入」(45～47ページ)を参照されたいが、前立腺がん細胞に多く発現する膜タンパクであるPSMAに結合する低分子リガンドに $^{68}\text{Ga}$ を標識した $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11が、ドイツのハイデルベルク大学で開発された。それ以降、 $^{18}\text{F}$ -DCFPyLや $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007といった多様なPSMA-PET製剤が開発され、CTやMRI、骨シンチグラフィといった従来の画像診断法と比べて非常に高い診断精度を持つことが示されてきた<sup>1)</sup>。われわれも、 $^{18}\text{F}$ -FSU-880という、 $^{18}\text{F}$ -DCFPyLと比べて7倍高いPSMA結合能を有するPSMA-PET製剤を開発し、根治療法後の前立腺特異抗原 (PSA) 再発症例における有効性を確認している<sup>2)</sup>。

### PSMAによる theranostics

theranosticsとは、同一の分子標的を診断 (diagnostics) と治療 (therapeutics) の両方に活用するアプローチである。PSMAリガンド内の放射線性複合体部の標識を、PSMA-PETに使用される $^{68}\text{Ga}$ や $^{18}\text{F}$ といった診断用核種から、 $\beta$ 線を放出する $^{177}\text{Lu}$ や $\alpha$ 線を放出する $^{225}\text{Ac}$ といった治療用核種に変えることで、PSMAを発現する前立腺がん細胞に対して、その局在診断とともに標的治療を行うtheranosticsが可能となる

(図1)。現在、各病期に対してさまざまな臨床試験が行われているが、以下に $^{177}\text{Lu}$ -PSMA治療および $^{177}\text{Lu}$ 以外の治療用核種を用いたPSMA治療について代表的なものを示す。

#### 1. $^{177}\text{Lu}$ -PSMA治療 (mCRPCに対するタキサン系化学療法後)

現在、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA治療は、転移性去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC) に対して主に行われている。mCRPCに対するタキサン系化学療法後の $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617に関する主な前向き臨床試験として、VISION試験とTheraP試験が挙げられる<sup>3), 4)</sup>。

VISION試験 (NCT03511664) は、第Ⅲ相ランダム化比較試験 (RCT) であり、対象は少なくとも1種類のアンドロゲン受容体シグナル阻害薬 (androgen receptor signaling inhibitor: ARSI) と、1種類または2種類のタキサン系化学療法の既往を有するmCRPC患者である。組み入れ条件は、少なくとも1つ以上のPSMA-PET陽性病変を有し、かつPSMA陰性病変を認めないことであった<sup>3)</sup>。本試験では、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (6週ごとに7.4GBq投与、4～6サイクル) + 標準治療 (SOC) 群とSOC単独群を2:1で割り付け、主要評価項目として画像的無増悪生存期間 (rPFS) と全生存期間 (OS) を比較した。rPFSは、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617+SOC群 (中央値8.7か月) がSOC単独 (中央値3.4か月) より有意に延長していた〔ハザード比 (HR) = 0.40, 95%信頼区間 (CI) :