

First-in-human results of terbium-161 [^{161}Tb]Tb-PSMA-I&T dual beta–Auger radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VIOLET): a single-centre, single-arm, phase 1/2 study

James P Buteau, Louise Kostos, Price A Jackson, Jing Xie, Mohammad B Haskali, Ramin Alipour, Lachlan E McIntosh, Brittany Emmerson, Lisa MacFarlane, Claire A Martin, Joanna Chan, Sarah E Williams, Kerry E Jewell, Michal Eifer, Anthony J Hamilton, William Q Harris, Tim Akhurst, Lewis Au, Anthony J Cardin, Luc Furic, Raghava K Kashyap, Grace Kong, Aravind S Ravi Kumar, Declan G Murphy, Rajeev Ravi, Javad Saghebi, Shahneen Sandhu, Ben Tran, Arun A Azad*, Michael S Hofman*

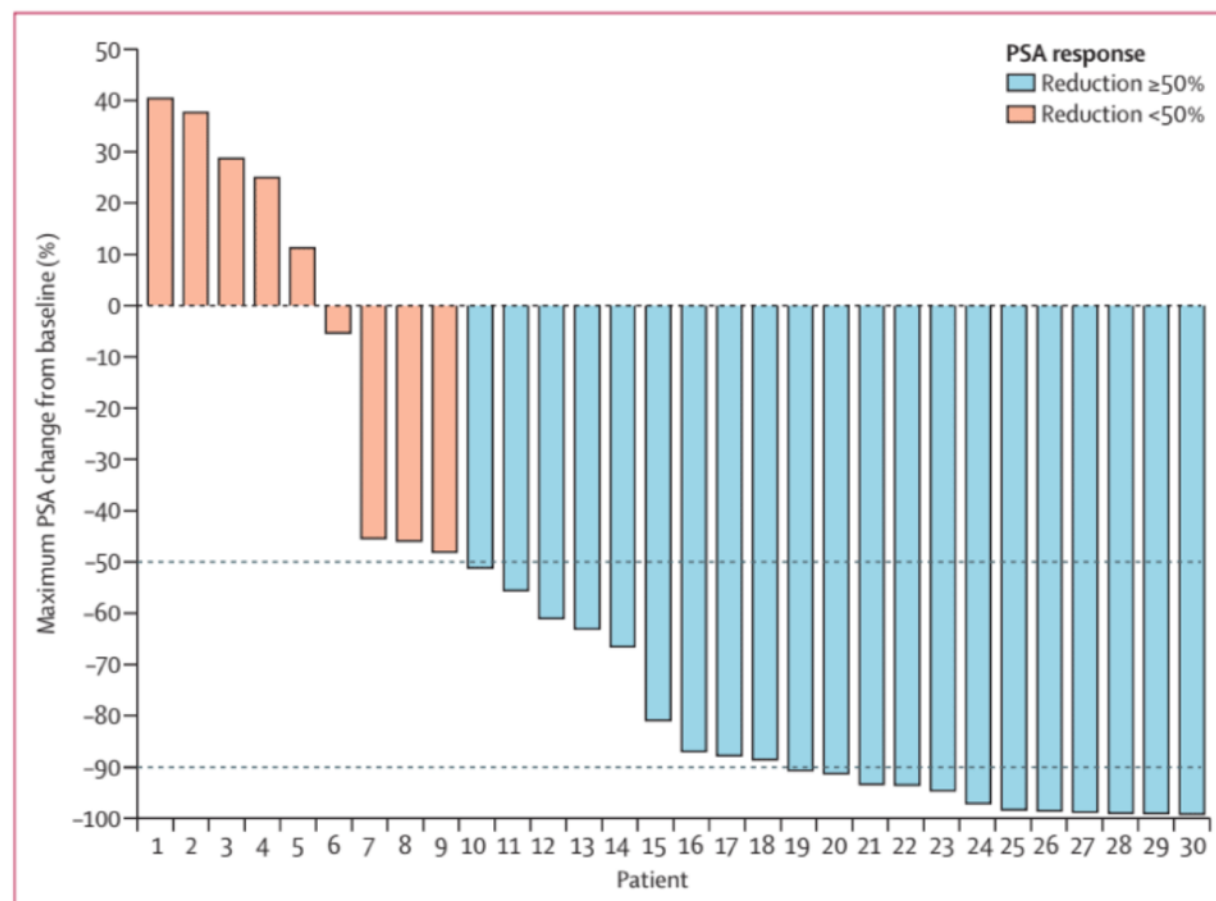


Figure 2: Waterfall plot of best PSA response
PSA=prostate-specific antigen.



目的

^{161}Tb は ^{177}Lu と同様にベータ線を放出するが、オージェ電子からのultra-short path lengths（超短光路長）の放射線も放出する。 ^{161}Tb は ^{177}Lu と比較して、in vitroおよびin vivoで優れた有効性を示している。本研究では、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者における ^{161}Tb Tb-PSMA-I&Tの安全性を評価することを目的とした。

方法

VIOLET試験は、ピーター・マッカラムがんセンター（オーストラリア、ビクトリア州メルボルン）で実施された、医師主導単施設第I/2相試験である。適格患者は、18歳以上の男性で、進行性mCRPC（組織学的または細胞学的に前立腺腺癌と診断された、または血清中前立腺特異抗原値の上昇を伴う転移性前立腺癌の明確な診断）を有し、過去にアンドロゲン受容体経路阻害薬およびタキサン系化学療法（医学的に不適切でない限り）による治療を受け、Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータスが0～2で、前立腺特異膜抗原（PSMA）陽性（PSMA PET-CTで最大標準化集積値が20以上）であり、2- ^{18}F フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース（FDG）PET-CTで不一致のない患者とした。

線量漸増（3+3設計）では、3つの放射線量を事前に指定した（4.4 GBq、5.5 GBq、および7.4 GBq）。 ^{161}Tb Tb-PSMA-I&Tを最大6サイクル、6週間ごとに静脈内投与し、サイクルごとに0.4 GBqずつ減量した。第1相試験の主要評価項目は、用量制限毒性、最大耐量、および第2相試験の推奨用量だった。第2相試験の主要目的は、有害事象共通用語基準（CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events）バージョン5.0で定義された有害事象の評価だった。本試験では中間解析の結果を示す。追跡調査は継続中であり、追加の用量レベル（9.5 GBq）の登録が再開された。

結果

2022年10月14日から2024年2月15日までの間に、30名の適格患者が登録された。年齢中央値は69.0歳（四分位範囲66.0～74.8）、スクリーニングPSA値は26.9 ng/mL（10.1～70.0）、PSMA SUVmeanは8.2（7.4～10.8）、30例中20例（67%）がドセタキセルによる前治療歴を有していた。用量制限毒性は認められなかった。最大投与量および第2相試験の推奨用量は7.4 GBqであった。グレード3の治療関連有害事象（TRAE: Treatment Related Adverse Event）は、疼痛（30例中1例 [3%]）、唯一の重篤なTRAE）およびリンパ球減少症（30例中1例 [3%]）のみであった。グレード4のTRAEおよび治療関連死亡は認められなかった。毒性による用量減量または治療中止は認められなかった。

考察

^{161}Tb Tb-PSMA-I&Tは、最大投与量7.4 GBqにおいて安全である。この有望な放射性核種のさらなる調査は、より大規模なランダム化臨床試験で行われる必要がある。

セラヨコ・トーク



- ・最近、オーストラリアの担当医が、9 GBq以上のTbを提案することがあって、この報告が根拠のひとつだと言っていました。
- ・Tbの効果はLuの3割増し、とも言っていたね。
- ・治療効果、費用、ロジスティックなどの面からも有望な核種ですね。