# 目次

目次 ..... 2
表一覧 ..... 2
略号一覧 ..... 3
1 製品開発の根拠 ..... 4
1.1 薬理学的分類，製造，及び特性 ..... 4
1.2 診断上の適応 ..... 5
1.3 開発の科学的背景 ..... 6
1.4 外国の承認状況 ..... 6
2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 7
3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 7
4 有効性の概括評価 ..... 7
5 安全性の概括評価 ..... 7
6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 8

# 表一覧

Table 6-1 $^{68}$Ga-PSMA-11 の主要なベネフィットと主要なリスク ..... 9

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| $^{68}Ga$ | Gallium-68 | ガリウム 68 |
| $^{68}Ge$ | Germanium-68 | ゲルマニウム 68 |
| ARSI | novel androgen receptor signaling inhibitor | 新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬 |
| BSC/BSoC | best supportive care / standard of care | 最良の支持療法／標準治療 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| DCR | disease control rate | 病勢コントロール率 |
| DOTA | 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-tetraacetic acid | 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸 |
| EDTA | ethylenediaminetetraacetic acid | エチレンジアミン四酢酸 |
| EEA | European Economic Area | 欧州経済領域 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GBq | gigabecquerel | ギガベクレル |
| HBED-CC | N,N'-Bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]-ethylenediamine-N,N'-diacetic acid | N,N'-ビス-[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)-ベンジル]- エチレンジアミン-N,N'-二酢酸（N,N'-Bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]-ethylenediamine-N,N'-diacetic acid） |
| MBq | megabecquerel | メガベクレル |
| mCi | millicurie | ミリキュリー |
| mCRPC | metastatic castration-resistant prostate cancer | 転移性去勢抵抗性前立腺癌 |
| NET | neuroendocrine tumour | 神経内分泌腫瘍 |
| ORR | overall response rate | 奏効率 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PCa | prostate cancer | 前立腺癌 |
| PET | positron emission tomography | 陽電子放出断層撮影 |
| Ph. Eur. | European Pharmacopeia | 欧州薬局方 |
| PSA | prostate-specific antigen | 前立腺特異抗原 |
| PSMA | prostate specific membrane antigen | 前立腺特異的膜抗原 |
| rPFS | radiographic progression-free survival | 画像診断に基づく無増悪生存期間 |
| SmPC | summary of product characteristics | 製品概要 |
| SSE | symptomatic skeletal event | 症候性骨関連事象 |
| USPI | United States Prescribing Information | 米国添付文書 |

# 1 製品開発の根拠

## 1.1 薬理学的分類，製造，及び特性

$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータ（[Germanium ($^{68}$Ge) chloride, Gallium ($^{68}$Ga) chloride] Radionuclide generator, EZR001）は，有効成分ガリウム（$^{68}$Ga）を含む塩化ガリウム（$^{68}$Ga）溶液を溶出するジェネレータ剤であり，直接的な臨床適用はない。放射能の量はジェネレータあたり 1.85 GBq である。$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータの薬理作用，有効性，及び安全性は，標識に使用される塩化ガリウム（$^{68}$Ga）ではなく，最終的な放射性医薬品の臨床特性のみによって決定される。また，ガリウムは DOTA（1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-四酢酸）及び PSMA-11 と不可逆的に錯体を形成し，$^{68}$Ga-DOTA 結合ペプチド又は $^{68}$Ga-PSMA-11 の投与後に，臨床的に意味のある量の遊離 $^{68}$Ga は認められないと予想される。これらを踏まえ，本書及び第 5 部に添付した EU Clinical Overview（5.3.5.3-2）では，最終的な放射性医薬品の臨床特性を中心に概括した。

親核種としての $^{68}$Ge は二酸化チタンに吸着される。$^{68}$Ge の半減期は 270.95 日で，電子捕獲により娘核種 $^{68}$Ga へと壊変する。0.1 mol/L 塩酸によりジェネレータから塩化ガリウム（$^{68}$Ga）溶液を溶出する。その後，$^{68}$Ga の半減期は 67.71 分で，$^{68}$Ga の 89%が低い光子放出（1.077 keV，3.22%）を伴って陽電子に分岐し安定同位体である亜鉛（Zn）へと壊変し，残りの 11%は電子捕獲により壊変する。

ジェネレータからの溶出液は患者に直接投与されないが，ジェネレータの原材料由来の不純物が最終製品（被標識用製剤と結合した $^{68}$Ga）中に検出される可能性があり，これが静脈内投与される可能性がある。また患者の安全面に加えて，金属不純物はキレート剤と干渉し，標識反応の収率が低下するおそれがある。したがって，$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータ開発の設計段階では，「二酸化チタンカラムの材料及び塩酸は高純度グレードとする」という特別な要件を満たすため，すべての添加剤を選択した。製造工程全体を通じて金属表面への接触を避けることで，金属イオンの混入を最小限に抑えている。溶出液の金属不純物は Zn 又は鉄（Fe）として 10 µg/GBq 未満であり，これは欧州薬局方（Ph. Eur.）2464「Gallium ($^{68}$Ga) chloride solution for radiolabeling」に準拠している。なお，$^{68}$Ga 250 MBq の壊変で生成される Zn はわずか 0.1 ng ほどである（2.4 非臨床試験の概括評価 1.1 項）。

ジェネレータからの溶出液の品質に関するもう 1 つの重要なパラメータは，親核種 $^{68}$Ge の含有量（$^{68}$Ge ブレークスルー）である。$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータからの溶出液中の $^{68}$Ge の量は 0.001%未満であり，これは Ph. Eur. 2464 で設定されている制限値に等しい（2.4 非臨床試験の概括評価 5.8 項）。

塩化ガリウム（$^{68}$Ga）溶液は，キレート剤を用いることにより，診断イメージングのための被標識用製剤と結合させることができる。ガリウムは室温で不可逆的に錯体化するため，最も一般的に用いられている大環状キレート剤 DOTA により，動力学的及び熱力学的安定性が優れた錯体を得ることができる。DOTA は他のキレート剤よりも商業的に入手しやすく合成が困難ではない

ため，さまざまなペプチド及び蛋白質の標識に最も頻繁に用いられるキレート剤である。後述する $^{68}$Ga，$^{68}$Ga-DOTA-TOC，$^{68}$Ga-DOTA-TATE，及び $^{68}$Ga-DOTA-NOC で標識したソマトスタチンアナログペプチドでも用いられているキレート剤である。

しかしながら，前立腺特異的膜抗原（PSMA）との結合では，DOTA は非環状放射性金属キレート剤 HBED-CC（N,N'-ビス-[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)-ベンジル]-エチレンジアミン-N,N'-二酢酸）と比較して，$^{68}$Ga標識 PSMA トレーサーの *in vivo* 画像品質を劇的に低下させることが示された。また，生理的 pH で $^{68}$Ga と HBED 錯体の熱力学的安定度定数は $10^{39}$ 超と極めて高く，$^{68}$Ga-HBED-CC 錯体は *in vivo* 及びヒト血清中で 72 時間以上にわたって安定していた。したがって，$^{68}$Ga-PSMA 標識では HBED-CC が最も一般的に使用されている確立されたキレート剤であり，PSMA-11 でも HBED-CC が使用されている。

今般，日本では $^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータの承認申請と同時に，PSMA 標的療法の適応となる患者選択の診断薬である PSMA-11 及び PSMA 陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の治療薬である lutetium-177($^{177}$Lu)-PSMA-617 の申請を同時に行う。PSMA-11（プロジェクトコード：AAA517）の承認申請資料には $^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータを用いて $^{68}$Ga 標識した $^{68}$Ga-PSMA-11（プロジェクトコード：AAA517）の臨床データが含まれる。

なお，ノバルティスファーマ株式会社が主たる治験依頼者として日本人を対象に実施した AAA617A11201（A11201）試験において，PSMA-11（治験成分記号：AAA517JPN）を標識するために $^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータ（治験成分記号：EZR001）が使用された。当該被験薬 EZR001 については，Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH 社が海外治験依頼者，ノバルティスファーマ株式会社が治験国内管理人である。

## 1.2 診断上の適応

$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータから溶出される塩化ガリウム（$^{68}$Ga）溶液は，滅菌済み高純度 0.1 mol/L 塩酸を通じることにより溶出される。陽電子放出断層撮影（PET）診断のための被標識用製剤の *in vitro* 標識用として使用され，患者に直接投与されることはない。$^{68}$Ga を標的部位に送達するためには，被標識用製剤に $^{68}$Ga を結合させる必要がある。

日本における $^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータの効能又は効果（案）は以下のとおりとした。

- **陽電子放出断層撮影（PET）イメージングのために承認された被標識用製剤のガリウム（$^{68}$Ga）標識**

$^{68}$Ga 標識分子は主に，さまざまな腫瘍の PET 診断イメージングに用いられる。$^{68}$Ga，$^{68}$Ga-DOTA-TOC，$^{68}$Ga-DOTA-TATE，及び $^{68}$Ga-DOTA-NOC で標識したソマトスタチンアナログペプチドは最も重要な放射性医薬品であり，現在，多くの神経内分泌腫瘍（NET）並びに髄膜腫で過剰発現するさまざまなソマトスタチン受容体サブタイプの病変の画像検査及び鑑別に使用されている。DOTA-TOC の $^{68}$Ga 標識のためのキット製剤［SomaKit TOC®，Advanced Accelerator

Applications（ADACAP）社］が EU で 2016 年 12 月 8 日に承認され，他の国（例：米国，カナダ，及びスイス）でも同様のキットが製造販売承認を取得している。また，現在日本で開発中の DOTA-TATE（NETSPOT）も，米国で 2016 年 6 月に承認を取得している。

最新かつ最も普及している $^{68}$Ga 応用の 1 つが，PSMA を発現する前立腺癌（PCa）病変の PET イメージングである。PSMA は大部分の PCa 細胞に顕著に過剰発現し，正常ヒト組織では発現量が少ない II 型膜貫通蛋白質である。PSMA は一般的に速やかな血液クリアランス及び低いバックグラウンド放射能を示す小分子放射性医薬品を用いた PCa の画像検査及び治療において，標的分子として関心を集めている。特に，$^{68}$Ga で標識した小分子ペプチド PSMA-11 は，PCa 腫瘍の PET イメージングのための効率的な診断トレーサーとして確立されている。$^{68}$Ga-PSMA-11 はカリフォルニア大学ロサンゼルス校とカリフォルニア大学サンフランシスコ校が共同開発し，米国で 2020 年に承認された。また，2021 年 12 月 20 日に PCa 男性患者における PSMA 陽性病変の PET を適応とした $^{68}$Ga-ゴゼトチド調製用の PSMA-11（ゴゼトチド）を含有する Illuccix キット（Telix 社）が米国食品医薬品局（FDA）により承認された［詳細は Illuccix の米国添付文書（USPI）参照］。また，PCa 男性患者における PSMA 陽性病変の PET を適応として，ノバルティス社の $^{68}$Ga-ゴゼトチド調製用キット（商品名：Locametz）が，FDA により 2022 年 3 月 23 日に，欧州医薬品庁（EMA）により 2022 年 12 月 9 日にそれぞれ承認された（詳細は Locametz の USPI 又は SmPC 参照）。

## 1.3 開発の科学的背景

$^{68}$Ga は診断薬として 1960 年代初頭から利用可能となったが，当初は $^{68}$Ga-EDTA 錯体としてのみであった（5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 4.1）。したがって，最初に報告された臨床適用は $^{68}$Ga-EDTA であり，主な使用目的は脳病変の局在化であった。この錯体は現在では使用されていないものの歴史的に重要であり，その臨床使用経験の短い概要を 5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 4.1 に示した。

その後，標識抗体やアルブミンのような診断イメージングに有用な錯体の開発が進められ，特に有望であったのはソマトスタチン受容体陽性腫瘍の画像検査を目的とした $^{68}$Ga-DOTA 標識ソマトスタチンアナログの開発，及び再発 PCa の画像検査を目的とした $^{68}$Ga 標識 PSMA の開発であった。$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータの臨床的有用性を示すために，NET，髄膜腫，及び PCa の画像検査におけるこれら $^{68}$Ga 標識製剤の使用について 5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 4.2～4.4 に記述した。

## 1.4 外国の承認状況

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH 社が開発したガリアファーム $^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータ（0.74～1.85 GBq）の欧州での初回の製造販売承認は，分散審査方式 DK/H/2294/001/DC を介して付与された。2014 年 9 月 9 日にイタリアで最初の製造販売承認を取得した。2024 年 8 月現在，Eckert &

Ziegler Radiopharma GmbH 社は，EU/EEA（欧州経済領域）においてガリアファームの製造販売承認を保持している（EU/1/24/1836/001-008）。また，EU/EEA に加え，英国，カナダ，ブラジル，トルコ，台湾，及びシンガポールでガリアファームが承認されている。[redacted]では申請済みであり，現在審査中である。なお，EU 以外の国では，各国・地域の法律に準拠した現地企業が製造販売承認保持者の場合がある。

塩化ガリウム（$^{68}Ga$）は患者に直接投与されないため $^{68}Ga$ を用いた臨床試験は実施していない。しかしながら，偶発的投与の場合の $^{68}Ga$ 及び $^{68}Ge$ の分布を明らかにするため，ラットを用いた非臨床試験を実施した（5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 5）。

$^{68}Ge/^{68}Ga$ジェネレータは，DOTA結合ペプチド標識用の放射性医薬品前駆体を得るために10年以上使用されており，主に NET 及び髄膜腫の診断イメージングで活用されている（5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 4.2～4.3）。さらに，2012 年に最初に臨床使用された PSMA ベースペプチド，特に PSMA-11 は，PCa の画像検査及び治療の主要な標的分子とされている（5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 4.4）。

したがって，$^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータの臨床的有用性を実証するにあたっては，$^{68}Ga$ 標識ペプチドの上記適応での使用に関する情報を，公表データに基づいて提示した。

## 2 生物薬剤学に関する概括評価

最終的な放射性医薬品のみがヒトに投与されるため，$^{68}Ge/^{68}Ga$ ジェネレータでの生物薬剤学試験は実施していない。

## 3 臨床薬理に関する概括評価

塩化ガリウム（$^{68}Ga$）は放射性医薬品前駆体であり患者に直接投与することを意図していないため，塩化ガリウム（$^{68}Ga$）の臨床薬理試験は実施していない。

## 4 有効性の概括評価

$^{68}Ga$-PSMA-11 の臨床的有効性は，ロカメッツキットの「臨床に関する概括評価」の 4 項に示した。

塩化ガリウム（$^{68}Ga$）は放射性医薬品前駆体であり患者に直接投与することを意図していないため，塩化ガリウム（$^{68}Ga$）を用いた臨床試験は実施していない。公表文献に基づいた臨床診断用途に関する $^{68}Ga$標識分子の臨床的有用性については，5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 4 に示した。

## 5 安全性の概括評価

$^{68}Ga$-PSMA-11 の臨床的安全性は，ロカメッツキットの「臨床に関する概括評価」の 5 項に示した。

$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータから生成される溶出液は患者に直接投与されない。安全性は最終的な放射性医薬品についてのみ評価可能であり，標識後の製剤の薬物動態及び分布によって決定されるため，塩化ガリウム（$^{68}$Ga）及び $^{68}$Ga の他のイオン型についてヒトにおける臨床的安全性又は放射線被ばく線量測定データは得られていない。$^{68}$Ge/$^{68}$Ga の偶発的な投与による安全性への影響，溶出液の静脈内投与以外の偶発的投与，ラットを用いた非臨床データからヒトに外挿した Ga 放射能の放射線被ばく線量推定値の結果，及び $^{68}$Ga-DOTA 及び $^{68}$Ga-PSMA-11 投与時の安全性の結果を 5.3.5.3-2-EU Clinical Overview-Section 5 に示した。

# 6 ベネフィットとリスクに関する結論

$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータ，PSMA 標的療法の適応となる患者選択の診断薬である $^{68}$Ga-PSMA-11，及び PSMA 陽性の mCRPC 患者に対する治療薬である lutetium-177($^{177}$Lu)-PSMA-617 の承認申請を目的とした臨床開発プログラムで得られた，$^{68}$Ga-PSMA-11 の主要なベネフィット及び主要なリスクについて以下に述べる。

### $^{68}$Ga-PSMA-11 の主要なベネフィットと主要なリスク

下表に示すとおり，$^{68}$Ga-PSMA-11 に臨床的に問題となる安全性上の懸念はなく，PSMA 標的療法が有益と考えられる PSMA 陽性前立腺癌患者の選択で $^{68}$Ga-PSMA-11 が利用可能であることが確認されたことから，$^{68}$Ga-PSMA-11 の期待されるベネフィットはリスクを上回ると考える。

**Table 6-1 $^{68}$Ga-PSMA-11 の主要なベネフィットと主要なリスク**

| 主要なベネフィット |
|---|
| 臨床転帰への影響<br>臨床試験から，$^{68}$Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性が確認されたタキサン既治療 mCRPC 患者に対する AAA617 と BSC/BSoC の併用投与の有効性が認められた。<br>• VISION 試験では，PSMA 陽性が確認されたタキサン既治療の mCRPC 患者で，AAA617 と BSC/BSoC の併用投与は BSC/BSoC のみの投与と比較して rPFS 及び OS を有意に延長した（rPFS は 5.3 ヵ月，OS は 4.0 ヵ月の延長）。ORR，DCR，及び新たな SSE 発現までの期間の各評価項目はいずれも，BSC/BSoC のみの投与と比較して AAA617 と BSC/BSoC の併用投与で有意に改善した。<br>• A11201 試験で日本のタキサン既治療の mCRPC 患者に AAA617 と BSC/BSoC を併用投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 25.0%（7.2，52.7）で，90% CI 下限は事前に設定した閾値（5%）を上回った。<br>臨床試験から，$^{68}$Ga-PSMA-11 の投与により PSMA 陽性が確認されたタキサン未治療 mCRPC 患者に対する AAA617 の有効性が認められた。<br>• PSMAfore 試験では，PSMA 陽性が確認されたタキサン未治療の mCRPC 患者で，AAA617 の投与は ARSI の変更と比較して rPFS を有意に延長した（3.75 ヵ月の延長）。OS 中央値は同程度であったが，クロスオーバーにより OS に対する有効性が過小評価された可能性が考えられる。新たな SSE 発現までの期間，PSA 奏効率，ORR，及び DCR の評価項目では，ARSI の変更と比較して AAA617 の投与で改善が認められた。<br>• A11201 試験で日本のタキサン未治療の mCRPC 患者に AAA617 を投与した結果，実施医療機関の判定に基づく ORR（90% CI）は 33.3%（15.6，55.4）で，90% CI 下限は事前に設定した閾値（12%）を上回った。 |
| **主要なリスク** |
| 有害事象<br>臨床試験の結果から $^{68}$ Ga-PSMA-11 を 111～259 MBq（3～7 mCi）の用量範囲で投与したときの忍容性は良好であった。また，海外で承認されている他の $^{68}$Ga-PSMA-11 で報告された安全性プロファイルと同様であった。<br>• VISION 試験では，1003 名が平均値（± SD）として 167.1 ± 23.1 MBq の用量で $^{68}$Ga-PSMA-11 の単回静脈内投与を受けた。全体で発現割合 0.5%以上であった治験薬との関連ありと判断された有害事象は，疲労（1.0%），無力症及び悪心（各 0.6%），貧血及びリンパ球減少症（各 0.5%）であった。<br>• PSMAfore 試験では，547 名が平均値（± SD）として 160.15 ± 16.569 MBq の用量で $^{68}$Ga-PSMA-11 の単回静脈内投与を受けた。複数名に認められた治験薬との関連ありと判断された有害事象は，口内乾燥（2 名）のみであった。<br>• A11201 試験では，35 名が平均値（± SD）として 167.01 ± 23.375 MBq の用量で $^{68}$Ga-PSMA-11 の単回静脈内投与を受けた。報告された治験薬との関連ありと判断された有害事象は，白血球減少症（Grade 1）及び血小板減少症（Grade 1）（各 1 名）であった。 |

Source: AAA517（Locametz） 2.5 臨床に関する概括評価

## 他の分子の *in vitro* 標識のための $^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータの使用

$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータは，有効成分 $^{68}$Ga を含む溶出液を溶出する。本ジェネレータは，PET 診断用の被標識用製剤を標識するための前駆体としてのみ機能し，患者に対する直接的な臨床適用はない。

万が一，塩化ガリウム（$^{68}$Ga）を含有する $^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータからの溶出液を偶発的に投与しても，$^{68}$Ga は物理学的半減期が短いことから特別な措置は不要である。

$^{68}$Ga を標的部位に送達するためには，DOTA 結合ペプチドや PSMA-11 等の被標識用製剤に $^{68}$Ga を結合させる必要がある。ガリウムは DOTA 及び PSMA-11 と不可逆的に錯体を形成するため，$^{68}$Ga-DOTA 結合ペプチド又は $^{68}$Ga-PSMA-11 の投与後に臨床的に意味のある量の遊離 $^{68}$Ga は認められないと予想された。したがって，$^{68}$Ge/$^{68}$Ga ジェネレータの薬理作用，有効性，及び安全性は，標識に使用される塩化ガリウム（$^{68}$Ga）ではなく，最終的な放射性医薬品の臨床特性のみによって決定される。

このため，成人及び小児集団の両方のベネフィット・リスク評価は，患者に投与される最終的な複合体に左右され，承認又は臨床試験で使用される $^{68}$Ga 標識医薬品ごとに検討が必要である。

ガリアファームが欧州（現在，16 の EU/EEA 諸国と英国で構成される）の各国で最初に承認されてからの 8 年間に，ガリアファームのベネフィット・リスクプロファイル評価を変更する理由となる報告，臨床試験，又は実験的試験はなかった。ガリアファームは，塩化ガリウム（$^{68}$Ga）溶液での標識用として世界各国で承認されており，PET 診断イメージングで使用される特定の被標識用製剤を *in vitro* 標識するための放射性医薬品として，引き続き良好なベネフィット・リスクプロファイルを示している。