

年次大会ポスター発表紹介 優秀ポスター賞

α 線内用療法薬である塩化ラジウムの利用紹介と治療効果から見える課題

門前 暁^{*1}, 真里谷 靖^{*2}, 多田羅 洋太^{*3}, Lovisa Lundholm^{*4}, Andrzej Wojcik^{*4}

1. 背景:

国内認可されている唯一の α 線内用療法薬として塩化ラジウム($^{223}\text{RaCl}_2$)製剤が知られており(2016年3月認可), 去勢抵抗性前立腺癌由来の骨転移にのみ適用され, 4週間おきに最大6回の静脈投与が認められている¹⁾。この製剤は骨代謝に伴い骨微小環境へ取り込まれ, 図1に示されるように α 壊変によって安定核種となるまでに放出される α 線をおよそ $100\mu\text{m}$ (計算上細胞10個分)の深さまでのがん転移巣に損傷を与える分子標的療法である。筆者らは国内利用認可直後からその治療効果の臨床解析を進めてきたが, 過去に施行された国際共同第III相臨床(ALSYMPCA)試験デザインと比べ, その治療効果(患者のQOL改善がみられる状態)には大きな個人差があることを確認したものの²⁾, その要因についての詳細は不明のままである。当年度大会において, 当製剤の特徴と対象患者について説明すると共に, 筆者らが認可から約4年経過して臨床解析から見てきた当製剤を用いた治療の課題について紹介する。

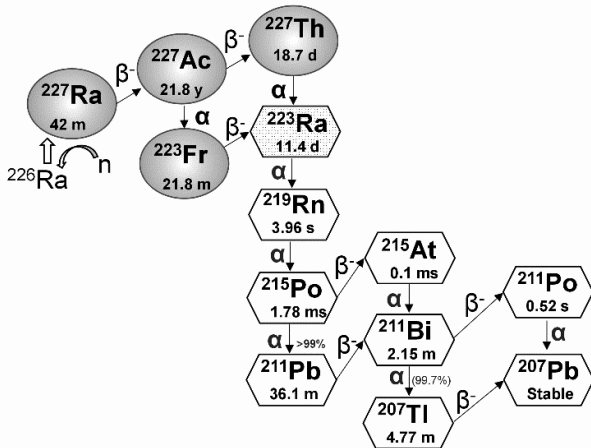


図1 ^{223}Ra の生成と α 壊変後の核種

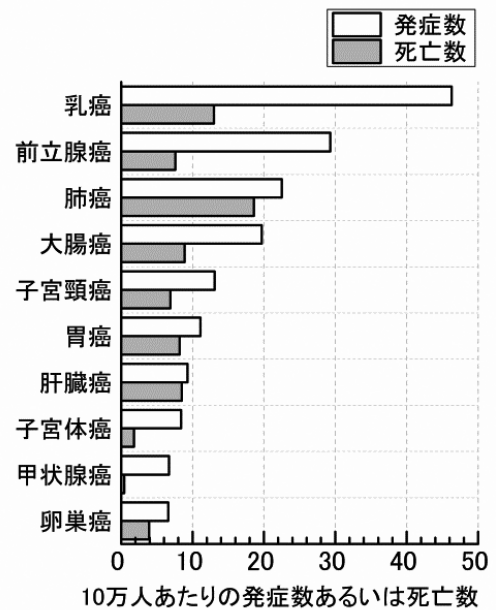


図2 世界における癌罹患数及び死亡数³⁾

2. 前立腺癌の特徴:

世界における前立腺癌は, 罹患者数が10万人当たりおよそ29.3人(全がんにおいて第2位), また前立腺癌を原発巣としての死亡数は7.6人(全がんにおいて第6位)とされており, 国内外いずれも増加傾向にある³⁾。

前立腺癌はLH-RH agonist, Antiandrogen agent, Estrogen agent等といったホルモン療法を先行施行し, 患者状態に合わせ手術療法や放射線療法(外照射や組織内照射)を組み合わせる。ホルモン抵抗性となると, 骨への遠隔転移が好発し, 脊髄圧迫による疼痛, 高カルシウム血症や骨折等QOLは次第に低下し, 終末期を迎え, 転移巣が増多すると根治は困難となる。

3. $^{223}\text{RaCl}_2$ 製剤の投与方法

国内における $^{223}\text{RaCl}_2$ 製剤の投与は, 「日本医学放射線学会」「日本核医学会」「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」により適正使用マニュアルが作成され、それに伴う RI 廃棄物は日本アイソトープ協会にて廃棄委託がなされている。 α 線内用療法の治療計画が決まると、血液検査や問診で治療予備能を確認後、55 kBq/kg (3.3 MBq/60 kg) を基準とし、約 1 分間かけて緩徐に静脈内投与する。最後に生理食塩水でフラッシングする。そして 4 週間間隔以上で計 6 回投与可能である。骨髄抑制に強く働く Taxon 系の抗癌剤との併用については慎重投与とされている。

4. 筆者らの臨床解析（後ろ向き解析より）

筆者らが追跡した臨床解析は、各施設倫理委員会承認のもと実施された。対象患者及びそのご家族より同意の得られた去勢抵抗性前立腺癌症例のうち、多発性骨転移が骨シンチ検査にて確認され、泌尿器科・整形外科等の関連診療科との情報共有のもと、 $^{223}\text{RaCl}_2$ 製剤の投与の計画が施行された。対象患者のすべては、当製剤投与前に原発巣へ外照射が処方された。解析は当製剤投与前後の血液、問診、各種治療内容の情報を収集し、予後の解析を進めた。 α 線内用療法中は Taxon 系の化学療法は中止し、ホルモン療法のみ継続された。なお、 α 線内用療法は、予備能の低下（骨髄抑制や体力低下）が見られた時点で延期あるいは中断された（図 3）。

2019 年 9 月時点において、解析対象患者 12 名（Stage IV）に対し、当製剤を 5 回以上投与された患者（A）群と 4 回以下投与（B）群の 2 群に分類して群間比較したところ、当製剤開始を基準として A 群は B 群より延命となっただけではなく、QOL も比較的良好であった。B 群における主な投与中止の主な要因は、ほとんどが血小板数の減少（骨髄抑制、グレード 3 以上）であった。更に患者個々の状態に注目すると、その骨髄抑制の発症時期には個人差が確認された。これら患者体内での現象は、向骨性であるラジウムが造血組織である赤色骨髄に、微小環境に依存して直接あるいは間接的に α 線が相互作用を及ぼしていることが推察される。

以上のことから、 $^{223}\text{RaCl}_2$ 製剤投与による治療効

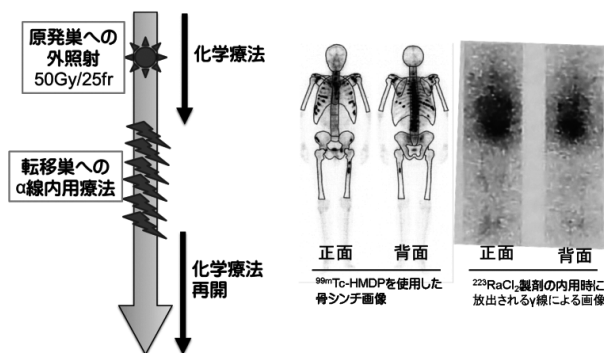


図 3 治療フローの一例

果の個人差出現には、 α 線によって患者ごとに異なる骨微小環境の変化が要因の 1 つとして示唆された。

5. 今後の展開

去勢抵抗性前立腺癌に対する $^{223}\text{RaCl}_2$ 製剤利用による最適化治療法については、治験を含め活発な研究が国内外で進められている。とりわけ骨髄抑制のリスクとなる化学療法の最適な選択及び投与法は未だない。筆者らは、癌骨転移に対する α 線内用療法単独ではどのような骨髄微小環境が造血組織（あるいは転移巣）に対して感受性となるのかを優先課題に挙げ、当治療法の更なる最適化のための詳細な基礎研究が必要と考える。筆者らは現在国内外の研究者らと α 線に曝された骨髄代謝環境のメタボロームによる分析を地道に進めており、その成果が α 線内用療法の最適化に貢献できればと考える。

参考文献

- 1) Hosono, M., *et al.*, *Ann Nucl Med.*, **33**: 211-221, (2019)
- 2) Mariya, Y, Monzen S., *et al.*, 日本放射線腫瘍学会第 31 回学術大会, 報文集 O1-4, (2018)
- 3) The Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer, WHO. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>. (2020 年 1 月アクセス)

(*1 弘前大学 大学院保健学研究科 放射線技術科学領域, *2 青森県むつ総合病院 放射線科, *3 弘前大学 大学院医学研究科 糖鎖工学講座, *4 ストックホルム大学 放射線防護研究センター)