



# 展 TENBO 望

## α線内用療法の現状と展望



細野 眞

Hosono Makoto

(近畿大学高度先端総合医療センター)

### 1 はじめに

放射性同位元素 (RI) 内用療法 (内照射療法, 核医学治療) とは非密封放射性核種による内部放射線治療であり, 放射性核種を含んだ薬剤を病巣 (がん, あるいは良性疾患) に選択的に取り込ませて放射線を照射するものである。英語では Unsealed radionuclide therapy, Radionuclide therapy, Targeted radionuclide therapy などと呼ばれることが多い。

従来は, RI 内用療法に  $\beta$  線を放出する核種が主として用いられており (同時に  $\gamma$  線を放出する核種もある), 甲状腺機能亢進症・分化型甲状腺癌に対する  $^{131}\text{I}$  (ヨウ素) は 1940 年代から臨床に利用されてきた歴史を持つ<sup>1)</sup>。また, 褐色細胞腫・神経芽腫など神経内分泌腫瘍に対する  $^{131}\text{I}$ -MIBG (カテコラミン類似体) も国内外で約 30 年来用いられてきた<sup>2)</sup>。これらは組織の特異的な取込み機序を応用した古典的かつ優れた分子標的療法と言える。また, 転移性骨腫瘍の疼痛緩和療法として向骨性放射性薬剤が 1990 年前後から世界的に広く使われ, 主なものは,  $^{89}\text{Sr}$  (ストロンチウム, 販売名メタストロン),  $^{153}\text{Sm}$  (サマリウム)-EDTMP (販売名 Quadramet) である<sup>3)</sup>。さらに, B 細胞性非ホジ

キンリンパ腫治療薬として RI 標識抗 CD20 モノクローナル抗体が 1990 年代に入って登場し, 米国で 2002 年に  $^{90}\text{Y}$  (イットリウム)-ゼヴァリンが, 2003 年に  $^{131}\text{I}$ -Bexxar (ベキサール) が相次いで認可された<sup>4)</sup>。2010 年前後からは, ソマトスタチン受容体を発現する神経内分泌腫瘍に対する RI 標識ソマトスタチンアナログ治療が Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) として海外で盛んに行われるようになり,  $^{177}\text{Lu}$  (ルテチウム)-DOTA-[Tyr3]-octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) などが代表的な薬剤である<sup>5)</sup>。

現在 (2013 年 6 月時点), 日本国内で保険収載されている内用療法薬剤は, 甲状腺機能亢進症・分化型甲状腺癌に対する  $^{131}\text{I}$ , 固形癌骨転移疼痛緩和の  $^{89}\text{Sr}$  (2007 年保険収載), B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する  $^{90}\text{Y}$ -ゼヴァリン (2008 年保険収載) である。

最近,  $\alpha$  放出核種である Radium-223 ( $^{223}\text{Ra}$ , 塩化ラジウム-223, Xofigo<sup>®</sup>, 以前は Alpharadin と呼ばれていた) が, 転移性骨腫瘍に対する放射性薬剤として登場し, 症状を緩和し, 骨関連事象 (病的骨折など) の出現を遅らせ, 生命予後を延長し, さらに副作用の少ない優れた抗腫瘍薬として, 欧米での第 III 相臨床試験の結果が 2011~12 年にかけて報告され, 2013 年 5 月 15

表 1 臨床利用可能な  $\alpha$  核種の例

核種	半減期	娘核種	崩壊系列	元素分類
<sup>223</sup> Ra ラジウム	11.4 日	<sup>219</sup> Rn	アクチニウム系列	アルカリ土類金属
<sup>211</sup> At アスタチン	7.21 時間	<sup>211</sup> Po <sup>207</sup> Bi	アクチニウム系列	ハロゲン
<sup>212</sup> Bi ビスマス	60.6 分	<sup>212</sup> Po <sup>208</sup> Tl	トリウム系列	窒素族
<sup>225</sup> Ac アクチニウム	10.0 日	<sup>221</sup> Fr	ネプツニウム系列	アクチノイド
<sup>213</sup> Bi ビスマス	45.6 分	<sup>213</sup> Po <sup>209</sup> Tl	ネプツニウム系列	窒素族
<sup>149</sup> Tb テルビウム	4.15 時間	<sup>149</sup> Gd <sup>145</sup> Eu	—	ランタノイド

日に米国食品医薬品局 (FDA) の承認を得たことから、<sup>223</sup>Ra を含めた  $\alpha$  放出核種による内用療法に注目と期待が集まるようになった。本稿では、 $\alpha$  放出核種による内用療法について概説する。

## 2 なぜ $\alpha$ 放出核種による内用療法か

$\beta$  放出核種による内用療法が前述のように <sup>131</sup>I による甲状腺癌治療、<sup>90</sup>Y 及び <sup>131</sup>I 標識抗体による非ホジキンリンパ腫などにおいて有効であることは議論の余地がないが、様々ながんの治療において内用療法の果たす役割はまだ限定的であると言わざるを得ない。RI 標識抗体による放射免疫療法にしても数多くのがんに対してこの四半世紀試みられたが、いまだに固形癌に対して有効性を確立したものはなく、実用化に至ったのは非ホジキンリンパ腫に対するものだけである。そこで内用療法の有効性を高める研究が精力的に行われ、がんに親和性の高い新規化合物の開発とともに、核種自体についても、様々な物理学的化学的性質を持つ核種が内用療法への応用を試みられ、その中で  $\alpha$  放出核種も取り上げられた<sup>6)</sup>。また、世界各地の原子炉や加速器で生成する核種を医療に応用しようという動きも自然なことであった。表 1 に臨床利用可能な  $\alpha$  核種の例を示す。

$\alpha$  線の大きな特徴は、高い線エネルギー付与 (linear energy transfer : LET) と短い飛程にある。例えば、転移性骨腫瘍治療で用いられている代表的な核種である <sup>89</sup>Sr や <sup>153</sup>Sm の  $\beta$  放出核種と

表 2 向骨性放射性同位元素の物理学的性質<sup>13)</sup>

核種	半減期 (日)	放出放射線当たりの平均エネルギー (MeV)	組織中の平均飛程 (mm)
<sup>89</sup> Sr	50.5	0.58	2.4
<sup>153</sup> Sm	1.9	0.22	0.55
<sup>223</sup> Ra	11.4	27.4*	<0.10

\* 子孫核種の放出エネルギーを含む

$\alpha$  放出核種である <sup>223</sup>Ra を比較すると (表 2)、<sup>223</sup>Ra の放射線のエネルギーは <sup>89</sup>Sr に比べて数十倍高く、 $\alpha$  線の LET は  $\beta$  線の LET のほぼ 400 倍 (80 keV/ $\mu$ m vs 0.2 keV/ $\mu$ m) である。このように  $\alpha$  線の LET が高いため、DNA 二重鎖切断を起こして損傷の修復がしにくいので、生物学的効果比 (RBE) も高く、RBE は用いる指標によって異なる値を示し得るが、 $\alpha$  線の細胞不活化作用に関する RBE は 3.8 であるとの報告がある。なお、ここで留意すべきは、 $\alpha$  線の放射線加重係数が 2007 年 ICRP 勧告等で 20 とされているが、それは放射線防護の見地から設定されている値であり、RBE とはかなり大きく違う点である。 $\alpha$  線の LET が高いことから、酸素増感比 (OER) が小さいため低酸素細胞にも有効で、細胞周期依存性が小さいため放射線感受性の低い S 後期細胞にも有効と考えられる。

また  $\alpha$  線の飛程は非常に短く、例えば <sup>223</sup>Ra で 100  $\mu$ m 以下と、細胞数個分の長さである (図 1)。このため  $\alpha$  放出核種が腫瘍にうまく局在すれば、周囲の正常組織の不要な被ばくが少なくなる。その一方で、 $\alpha$  放出核種を腫瘍部位

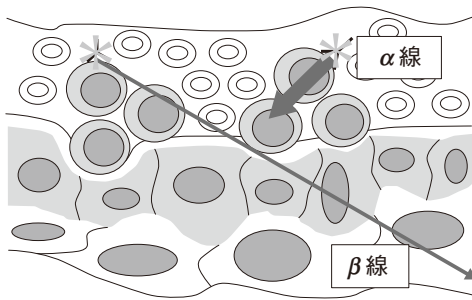


図1 組織中のα線とβ線  
α線の飛程は数十μmと標的細胞に留まるが、β線は正常組織にも到達する

に選択的に運ぶドラッグデリバリーの手法が不可欠である。なぜならば、β放出核種の場合ならば、組織内の飛程が数mmあるので腫瘍組織に結合したβ放出核種が、血流や結合部位が少ない腫瘍組織をも照射できる（クロスファイヤー効果）が、α放出核種は飛程の短さゆえに、それを期待できないからである。後述の<sup>223</sup>Ra（塩化ラジウム-223）はカルシウムと同様に核種そのものが骨に結合して標的部位に照射するが、多くの場合は核種と標的をマッチさせるドラッグデリバリーの手法が不可欠であり、その1つが腫瘍に特異的なモノクローナル抗体に結合し、それを体内に投与し、抗体の力を借りて腫瘍組織まで運搬する放射免疫治療である。1996年にBismuth（ビスマス）-213標識抗CD33抗体が骨髄性白血病に使用されたのが、α放出核種標識抗体がヒトに投与された初めての例とされる<sup>7)</sup>。

このような内用療法におけるα放出核種の応用は、外部放射線治療の分野での粒子線の応用にシンクロするとも考えられる。

### 3 塩化ラジウム-223による骨転移治療の現状

最近、α放出核種である<sup>223</sup>Ra（塩化ラジウム-223, Xofigo<sup>®</sup>）が、転移性骨腫瘍に対する抗腫瘍薬としてノルウェーのAlgeta社（www.

algeta.com）によって開発された。<sup>89</sup>Srが骨転移疼痛緩和の対症療法薬であるのに対して、<sup>223</sup>Raは抗腫瘍薬として生命予後の改善を示す。現在Algeta社とバイエル社とのパートナーシップによって国際市場への導入が進められている。

元素としてラジウムはカルシウム、ストロンチウムと同様のアルカリ土類金属であり、骨に親和性がある。<sup>223</sup>Ra（半減期11.4日、α：5.716 MeV）は骨代謝の亢進した骨転移部位に集積して、病巣を照射する。そのα線の飛程が組織中で100μm以下と短いため骨髄の被ばくが少なく、腫瘍に選択的に高い線量を与えることができる。<sup>223</sup>Raから娘核種の<sup>219</sup>Rn、<sup>215</sup>Po、<sup>211</sup>Pb、<sup>211</sup>Bi、<sup>207</sup>Tlと壊変を経て安定核種<sup>207</sup>Pbに至るまでα線とともにβ線、γ線も放出する（図2）。<sup>223</sup>RaはActinium-227（アクチニウム、半減期21.77年）から取り出すことができ、半減期11.4日と医薬品として製造して世界中に運搬するのに適し、医療現場でも扱いやすい。

<sup>223</sup>Ra開発の経緯に関しては、2005年に乳癌と前立腺癌の骨転移症例を対象にした第I相臨床試験の結果が報告され<sup>8)</sup>、2007年に前立腺癌の骨転移症例を対象にした第II相臨床試験の結果が報告された<sup>9)</sup>。さらに、2008年から実施された第III相臨床試験ALSYMPCA（ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer）で去勢抵抗性（ホルモン抵抗性）前立腺癌多発骨転移症例における大規模な臨床試験が欧米で実施され、全生存期間を延長し、骨関連事象（病的骨折など）発現までの期間を延長することが2011～12年にかけて公表された<sup>10,11)</sup>。報告によれば、全生存期間中央値は<sup>223</sup>Ra群の14.9か月と全く治療効果のないプラセボ群の11.3か月、骨関連事象発現期間中央値は<sup>223</sup>Ra群の15.6か月、プラセボ群の9.8か月と<sup>223</sup>Raによって有意な延長を示した。一方副作用に関しては、α線は生物学的効果が大きいので副作用が強いのではないかとの予想もあるかもしれないが、実際には軽微であり、grade 3～4の好中球減少は1.8%、grade 3～4の血小板減少は4.1%と骨髄抑

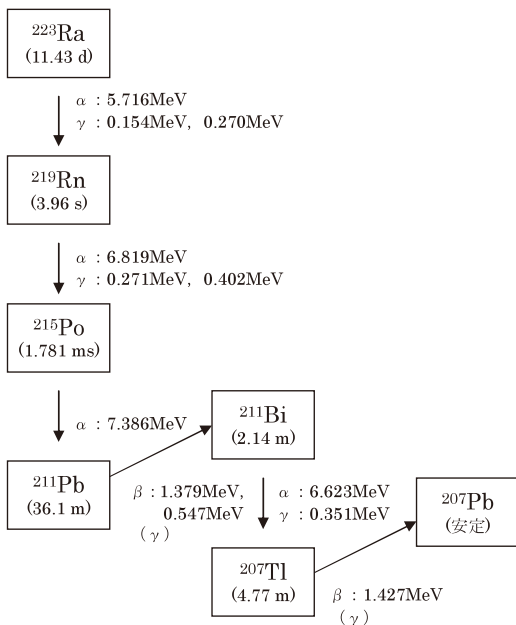


図2  $^{223}\text{Ra}$  壊変系列

制が軽度にとどまり、ほかには悪心・嘔吐・下痢が主なものであった。この報告を受けて、欧米で去勢抵抗性前立腺癌多発骨転移に対する医薬品としての申請がなされ、米国では2013年5月15日に承認された。今後の展開として、乳癌やその他の固形癌への適応も検討され、また $^{223}\text{Ra}$ と化学療法を併用してより高い治療効果を得ることも考えられている。

$\alpha$  放出核種である $^{223}\text{Ra}$ の医療の国内導入の可否に関しては、2010年以前には懐疑的な見方があった。それは、免除レベル取り入れによる法令改正（放射線障害防止法2005年6月1日施行）以前には $\alpha$ 放出核種というだけで、定義数量が4群の中で最も厳しい3.7 kBq（第1群）であったり、 $^{226}\text{Ra}$ （半減期1,600年）/ $^{222}\text{Rn}$ （ラドン、半減期3.824日）から半減期が長いのではないかとの連想があったりしたことが原因かもしれない。法令改正前の定義数量（第1群）3.7 kBqは、法令改正後は、下限数量100 kBqとなり取り扱いやすくなった。いずれにしても、 $^{223}\text{Ra}$ はもともと医療法施行規則に基づ

く告示の別表にも掲載され、医療法の枠内で用いることのできる核種である。

日本核医学会は、ワーキンググループ「 $\alpha$ 線を用いたがんの最小侵襲治療法のあり方について」（代表 井上登美夫）において2008年頃から $\alpha$ 放出核種の内用療法への応用を検討し<sup>12)</sup>、また平成22年度厚生労働科学研究費補助金研究「医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究」（研究代表者 細野 真）は、 $^{223}\text{Ra}$ の有効性と放射線防護の要件を検討して、 $^{223}\text{Ra}$ を国内医療へ導入するための環境整備を進めた<sup>13)</sup>。また $^{223}\text{Ra}$ 内用療法実施において、管理は通常は光子を測定して行うので、 $^{223}\text{Ra}$ から放出される光子に対するサーベイメータ等の計測器の特性を検討することが重要である<sup>14)</sup>。

## 4 $\alpha$ 線内用療法の展望

$\alpha$ 線内用療法を推進するに当たって幾つかの重要な要素があるが、放射線生物学、核種製造と放射性薬剤合成、線量評価の各分野の研究が代表的なものであろう。

放射線生物学の分野では、 $\alpha$ 線の生物学的効果について取り組むべきテーマは多く、 $^{223}\text{Ra}$ を例にとると、なぜ $^{223}\text{Ra}$ が転移性骨腫瘍に対して効くのかについては解明されていないことも多い。 $\alpha$ 線の飛程が組織中で100  $\mu\text{m}$ 以下であるので、骨の沈着部位から腫瘍細胞に十分に照射されるのかどうかという疑問がある。ある程度はクロスファイヤー効果が寄与しているのであろう。また、 $\alpha$ 線照射によって組織中に産生されるサイトカインが直接照射を受けない腫瘍細胞にも作用を与えるというBystander effectの関与も考えられている。

核種製造と放射性薬剤合成の分野では、加速器や原子炉から効率的に $\alpha$ 放出核種を製造する技術が重要であるのはもちろんであるが、 $\alpha$ 放出核種固有の性質、つまり安定核種になるまで複数の壊変を伴い、元素の物理学的化学的性質が遷移するという点に対応して、元素の性質

が変化しても安定にリガンドに結合する手法の開発が不可欠である。通常のキレートでは核種の化合物への安定な結合が得られにくいので、リポソームを使って $\alpha$ 放出核種を化合物に結合させる手法などが試みられつつある<sup>15)</sup>。

線量評価として、放射線生物学的な組織内での微細な評価 (microdosimetry) が基礎となるが、イメージングに基づいて生体内での核種の分布・動態を確認し<sup>16)</sup>、適切な量と種類の放射性薬剤を処方することも、これからの内用療法に不可欠な要素である。今後、個別化医療を実現するためにイメージングを用いた患者さんごとの線量評価が求められるようになるであろう。

このような $\alpha$ 線を含めて内用療法の諸課題について世界中の専門家たちが一堂に会して熱い議論を行っているのが、International Symposium on Targeted Radiotherapy and Dosimetry (ISTARD) であり、2012年10月のヨーロッパ核医学会 (EANM, European Association of Nuclear Medicine, 開催地ミラノ) の際に4th ISTARD が同時開催された。2004年、2006年にはそれぞれヘルシンキ、アテネでEANMと合わせて、2009年にはトロントでSNM, Society of Nuclear Medicine と合わせて開催された。最先端の内用療法を知る上で欠かせない学会である。ISTARD には様々な分野の専門家が参加しているが、とりわけ線量評価を担っている医学物理の専門家が存在感を発揮しつつある。

## 5 まとめ

$\alpha$ 線内用療法は、科学の進歩がもたらした新しいがん治療として注目され、その開発や実施には、医療従事者はもちろん、放射線生物学、核種製造と放射性薬剤合成、線量評価などの高度な分野の専門家が密接に連携することが必要であり、産業界や行政を含めた多数の関係者を巻き込む巨大プロジェクトとして、社会に大きなインパクトを与えようとしている。

## 【謝辞】

本稿の執筆に当たり、 $\alpha$ 核種の国内医療導入に多大なご尽力をいただいた、横浜市立大学大学院 井上登美夫先生 (現 日本核医学会理事長)、近畿大学原子力研究所 伊藤哲夫所長、京都医療科学大学 遠藤啓吾学長、日本アイソトープ協会 池淵秀治先生、中村吉秀氏、中村伸貴氏、柳田幸子氏、山田崇裕氏、北岡麻美氏に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) Higashi, T., Kudo, T., Kinuya, S., Radioactive iodine (<sup>131</sup>I) therapy for differentiated thyroid cancer in Japan: current issues with historical review and future perspective, *Ann Nucl Med*, **26**, 99–112 (2012)
- 2) Grunwald, F., Ezziddin, S., <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors, *Semin Nucl Med*, **40**, 153–163 (2010)
- 3) Lewington, V.J., Bone-seeking radionuclides for therapy, *J Nucl Med*, **46** (Suppl 1), 38S–47S (2005)
- 4) Witzig, T.E., Fishkin, P., Gordon, L.I., Gregory, S.A., Jacobs, S. Macklis, R., McLaughlin, P., Press, O., Zelenetz, A.D., Treatment recommendations for radioimmunotherapy in follicular lymphoma: a consensus conference report, *Leuk Lymphoma*, **52**, 1188–1199 (2011)
- 5) Cremonesi, M., Ferrari, M., Di Dia, A., Botta, F., De Cicco, C., Bodei, L., Paganelli, G., Recent issues on dosimetry and radiobiology for peptide receptor radionuclide therapy, *Q J Nucl Med Mol Imaging*, **55**, 155–167 (2011)
- 6) McDevitt, M.R., Sgouros, G., Finn, R.D., Humm, J.L., Jurcic, J.G., Larson, S.M., Scheinberg, D.A., Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides, *Eur J Nucl Med*, **25**, 1341–1351 (1998)
- 7) Jurcic, J.G., McDevitt, M.R., Sgouros, G., Ballangrud, A., Finn, R.D., Geerlings, M.W.S., Humm, J.L., Molinet, R., Apostolidis, C., Larson, S.M., Scheinberg, D.A., Targeted alpha particle therapy for myeloid leukemias: a phase I trial of Bismuth-213-HuM195 (anti-CD33), *Blood*, **90**, 504a (1997)
- 8) Nilsson, S., Larsen, R.H., Fossa, S.D., Balteskard, L., Borch, K.W., Westlin, J.E., Salberg, G., Bruland, O.S., First clinical experience with alpha-emitting

- radium-223 in the treatment of skeletal metastases, *Clin Cancer Res*, **11**, 4451–4459 (2005)
- 9) Nilsson, S., Franzen, L., Parker, C., Tyrrell, C., Blom, R., Tennvall, J., Lennernas, B., Petersson, U., Johannessen, D.C., Sokal, M., Pigott, K., Yachnin, J., Garkavij, M., Strang, P., Harmenberg, J., Bolstad, B., Bruland, O.S., Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study, *Lancet Oncol*, **8**, 587–594 (2007)
  - 10) Lewington, V., Lamey, R., Staudache, K., Vogelzang, N., Radiation safety, tolerability, and survival gain in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases receiving radium-223 chloride in a double-blind, randomized, phase III trial (ALSYMPCA), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **39**, S304 (2012)
  - 11) Parker, C., Heinrich, D., O’Sullivan, J.M., Fossa, S.D., Chodacki, A., Demkow, T., Logue, J.P., Seke, M., Widmark, A., Johannessen, D.C., Nilsson, S., Hoskin, P., Solberg, A., James, N.D., Syndikus, I., Cross, A., O’Byrne-Tear, C.G., Garcia-Vargas, J.E., Sartor, A.O., Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical: Results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases, *J Clin Oncol*, **30**, abstract 8 (2012)
  - 12) 井上登美夫, 渡邊直行, 絹谷清剛, 並木宣雄, 梅田泉, 油野民雄, 細野眞, 荒野泰, 鷺山幸信, 藤村洋子,  $\alpha$ 線を用いたがんの最小侵襲治療法のあり方について ワーキンググループ報告, *核医学*, **46**, 241 (S185) (2009)
  - 13) 細野眞, 中村吉秀, 柳田幸子, 山田崇裕, 北岡麻美, 中村伸貴, 池淵秀治, 藤村洋子, ホルモン療法抵抗性前立腺癌の治療に用いられる放射性ラジウム-223の有効性および投与された患者の管理区域からの退出などの放射線防護対策について, 平成22年度厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究」分担研究報告書, 1–10 (2011)
  - 14) 芳原新也, 細野眞, 稲垣昌代, 任誠雲, 森元英夫, 花岡宏平, 坂口健太, 山西弘城, 伊藤哲夫, 223Ra薬剤の汚染管理に関する測定, *RADIOISOTOPES*, in press (2013)
  - 15) Jonasdottir, T.J., Fisher, D.R., Borrebaek, J., Bruland, O.S., Larsen, R.H., First in vivo evaluation of liposome-encapsulated 223Ra as a potential alpha-particle-emitting cancer therapeutic agent, *Anticancer Res*, **26**, 2841–2848 (2006)
  - 16) Hindorf, C., Chittenden, S., Aksnes, A.K., Parker, C., Flux, G.D., Quantitative imaging of 223Rachloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases, *Nucl Med Commun*, **33**, 726–732 (2012)