

悪性脳腫瘍に効果が期待される日本発放射性治療薬 ^{64}Cu -ATSM



吉井 幸恵

Yoshii Yukie

(国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部)

1 悪性脳腫瘍に対する新規治療法開発の必要性

悪性脳腫瘍は、既存治療法（外科手術、放射線治療、化学療法等）が奏功しなかった場合、再発・増悪に対する有効な治療法は確立していない難治がんであり、新規治療法の開発が強く望まれている。既存の治療が効きづらい原因として、悪性脳腫瘍は活発に増殖するため血管新生が追い付かず、酸素供給が乏しい低酸素環境になり、低酸素化悪性脳腫瘍では既存治療法の効果が減弱することが知られる（図1）¹⁾。また、悪性脳腫瘍ではHIF1 α （低酸素誘導因子

Hypoxia Inducible Factor 1 α ）が亢進し、HIF1 α は治療抵抗性に関係することが知られる²⁾。

2 日本発の腫瘍低酸素標的放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM

一方、筆者らはこれまでに、腫瘍低酸素環境に高集積し、低酸素下で治療抵抗性を有する腫瘍に対し高い治療効果を発揮する放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM [^{64}Cu -diacetyl-bis (N^4 -methylthiosemi-carbazone)] を開発してきた（図1）³⁻⁸⁾。放射性 Cu -ATSM は藤林康久上席研究員¹⁾により、初めて合成された日本発の放射性薬剤である³⁾。 Cu -ATSM は、配位子であるATSMと放射性 Cu とが錯形成した構造をとる低分子化合物であり、腫瘍低酸素環境において還元され、同環境で放射性 Cu を放出し、これが細胞内に蓄積することにより、過還元状態を呈する腫瘍低酸素環境に高集積する⁹⁾。また、本薬剤は、組織浸透性が高く血流の乏しい腫瘍内にも到達できるため、腫瘍低酸素環境標的薬剤として必要な特性を兼ね備えている³⁾。放射性 ^{64}Cu は、既存の放射性治療薬 (^{131}I や ^{90}Y) で放出される β 線の他に、局所的に高いエネルギーを付与しがん細胞 DNA を効果的に損傷できるオージェ電子を放出するため、がん細胞に対し高い殺傷効果が期待できる¹⁰⁾。

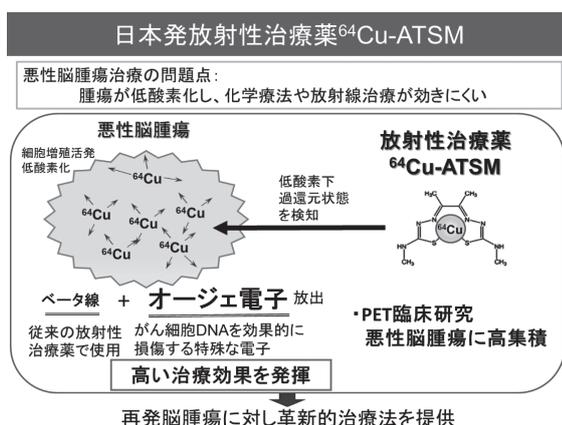


図1 日本発放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM による悪性脳腫瘍治療の概念図

悪性脳腫瘍は、細胞増殖が活発で、腫瘍内部が低酸素化し、化学療法や放射線治療が効きにくくなる。日本発放射性治療薬 ^{64}Cu -ATSM は、低酸素状態にある悪性脳腫瘍に高集積し、がん細胞に損傷を与える β 線・オージェ電子を放出する。特にオージェ電子は、がん細胞 DNA を効果的に損傷できる

1 量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所（量研放医研）（当時、京都大学）

⁶⁴Cu-ATSMの治療効果—実験動物での検証

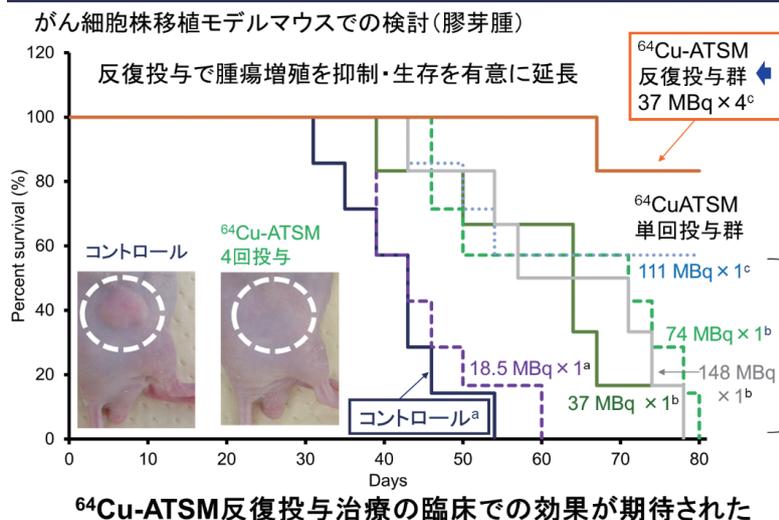


図2 ⁶⁴Cu-ATSM の治療効果

ヒト膠芽腫細胞 U87MG 移植マウスモデルを用いた ⁶⁴Cu-ATSM の治療効果の検討。マウスに対し、生理食塩水を投与した群 (コントロール)、18.5 MBq、37 MBq、74 MBq、111 MBq、148 MBq の ⁶⁴Cu-ATSM をそれぞれ単回投与した群、⁶⁴Cu-ATSM を 37 MBq × 4 回反復投与した群 (各群 7 匹) となる。反復投与群において、顕著な腫瘍増殖の抑制、生存期間の延長を観察した。a, b, c: 異なる文字間で有意差あり

⁶⁴Cu-ATSM治療—血液毒性の検討

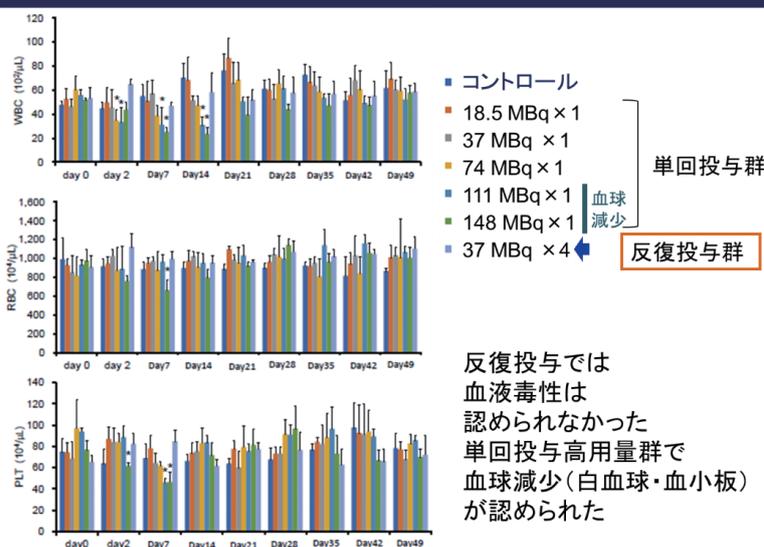


図3 ⁶⁴Cu-ATSM 治療における血液毒性

マウスを用いた ⁶⁴Cu-ATSM 治療における血液毒性の検討。マウスに対し、生理食塩水を投与した群 (コントロール)、18.5 MBq、37 MBq、74 MBq、111 MBq、148 MBq の ⁶⁴Cu-ATSM をそれぞれ単回投与した群、⁶⁴Cu-ATSM を 37 MBq × 4 回反復投与した群 (各群 5 匹) となる。反復投与群では、血液毒性は見られなかった。* 有意差あり。WBC: 白血球, RBC: 赤血球, PLT: 血小板

3 ⁶⁴Cu-ATSM の悪性脳腫瘍への治療効果・安全性—非臨床試験

筆者らはこれまでに、⁶⁴Cu-ATSM の治療効果につき、悪性脳腫瘍の一種である膠芽腫のヒト由来細胞 (U87MG) 移植腫瘍マウスモデルを用い検討し、

⁶⁴Cu-ATSM を反復投与 (37 MBq × 4 回) することで、膠芽腫に対し、高い治療効果が得られること、未治療コントロール群に対し生存期間を有意に延長する効果があることを明らかにしている (図2)⁷⁾。反復投与 (37 MBq × 4 回) は、単回投与 (18.5 MBq,

初の国産放射性治療薬の製造に向けて

放射性治療薬の現状：
現在承認されている放射性治療薬は、海外で製造され輸入に頼っている
→経済的負担の増加、将来的には供給不安のリスクも

量研放医研の取り組み

治験用国産放射性治療薬製造に挑戦

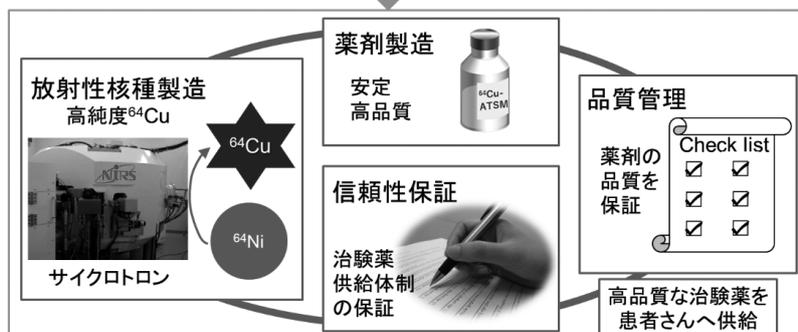


図4 本研究での放射性治療薬製造における取り組み

本研究では、治験用放射性治療薬に適した⁶⁴Cu-ATSMの製剤化を行った。また、高純度⁶⁴Cuの製造、安定高品質な薬剤製造を行う体制を構築した。更に、薬剤の品質を保証する品質保証管理、信頼性保証の体制を整えることで、高品質な治験薬を患者に供給できるようにした

37 MBq, 74 MBq, 111 MBq, 148 MBq) と比較しても腫瘍抑制・生存延長効果が高かった。

また、マウスにおける⁶⁴Cu-ATSM治療実験において、⁶⁴Cu-ATSMを37 MBq×4回で反復投与した際、体重減少・血液毒性(図3)・腎毒性・肝毒性等の主要な副作用は見られないこと、⁶⁴Cu-ATSM反復投与は単回投与に比べ、治療効果が優れているだけでなく、副作用を軽減し安全性においても優れていることを明らかにした⁷⁾。

更に、マウス体内分布を基にしたヒト正常臓器における被ばく線量解析の結果、副作用標的臓器となり得る肝臓・骨髄において、被ばく線量は十分に低いことを確認した。

4 Cu-ATSM PET (陽電子放射断層撮影) 臨床研究—再発脳腫瘍へ高集積を証明

近年、世界各国でCu-ATSMを用いたPET臨床研究が進行してきた。アメリカでは、サイクロトロン製造の⁶⁰Cuや⁶⁴Cuを用いたCu-ATSMのPET臨床研究が行われてきた。日本では、放医研が製造した⁶²Zn/⁶²Cuジェネレータを他のPET施設に配送することで⁶²Cu-ATSM PETの多施設臨床研究が実施された。これらのCu-ATSM PET臨床研究の成果から、

多種のがんにおいてCu-ATSM高集積性の腫瘍は、予後不良であることが明らかとなった¹¹⁻¹⁵⁾。また、悪性脳腫瘍に対するCu-ATSM PETも行われ、Cu-ATSMは初発並びに再発脳腫瘍に高集積すること、Cu-ATSM集積の高い腫瘍はgradeが高く低酸素に関係するHIF1αの発現が高いこと、正常脳への集積は低いことが明らかになっている¹⁵⁾。また、悪性脳腫瘍においては全般に、HIF1αが高発現で、低酸素化していることも報告されており、Cu-ATSM PET臨床研究の結果から、そうした悪性脳腫瘍へのCu-ATSMの高集積が期待された。これらのCu-ATSM PET臨床研究より、ヒトにおけるCu-ATSMの体内分布、腫瘍集積特性等、様々なデータが蓄積されると共に、診断用量の⁶⁴Cu-ATSMをヒトに投与した際の安全性も明らかになった。

5 ⁶⁴Cu-ATSM治療の臨床試験

こうした背景から、⁶⁴Cu-ATSMが現在有効な治療法のない悪性脳腫瘍に対する新たな治療薬となることが期待され、量研放医研は国立がん研究センター中央病院と共同で、⁶⁴Cu-ATSM治療の臨床試験の準備をしてきた。

その中で、量研放医研では、標識薬剤開発部並び

に信頼性保証監査室が中心となり、⁶⁴Cu-ATSM を治療目的の治験で使用するために適した薬剤組成・安定的な製造方法・品質試験方法等を詳細に検討し、放射性治療薬として、⁶⁴Cu-ATSM を製剤化し、安定的に供給する体制を構築した。

また、国立がん研究センター中央病院にて、2018年7月より、量研放医研にて製造する⁶⁴Cu-ATSM 治療薬を用い、標準治療終了後に再発した悪性脳腫瘍(膠芽腫、原発性中枢神経系悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍、悪性髄膜腫)患者を対象とした⁶⁴Cu-ATSM 治療の医師主導治験(第I相臨床試験*)を開始した。本試験は、⁶⁴Cu-ATSM を治療目的で、世界で初めて人へ投与するファースト・イン・ヒューマン試験となる。またこれまでに、日本で製造した放射性治療薬を用いた治験は例がなく、本試験は日本初の国産放射性治療薬を用いた治験の実施となる。

6 今後の展開

⁶⁴Cu-ATSM 治療は、放射性治療薬を投与して体内から低酸素化した治療抵抗性腫瘍を攻撃する新しいメカニズムの治療法である。今回始まった第I相臨床試験並びに今後行われる臨床試験を踏まえ、⁶⁴Cu-ATSM の安全性・有効性が示されれば、現在有効な治療法のない悪性脳腫瘍に対し、新たな治療の選択肢を提供できる可能性がある。また、ヒトにおける⁶⁴Cu-ATSM PET 臨床試験から、⁶⁴Cu-ATSM は難治性の様々ながんに高集積することも明らかになっている。このため、⁶⁴Cu-ATSM 治療は低酸素環境形成が悪性化に関与する他の難治性がんにも使用できる治療法になり得ると考えられ、将来的な適応拡大も期待される。

【本稿で紹介した研究における共同研究者】

鈴木 寿, 橋本裕輝, 河村和紀, 張 明榮, 脇 厚生, 東 達也, 藤林康久(量研放医研)

栗原宏明, 吉本光喜, 成田善孝(国立がん研究センター)

松本博樹(日本メジフィジックス(株))

その他関係者の皆様にこの場を借りて心から感謝申し上げます。また、本研究の薬剤製造体制強化・製剤化は日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業の支援を受け、日本メジフィジックス(株)の協力を得て実施した。臨床試験は、AMED 革新的医療シーズ実用化研究事業の支援を受け実施している。

参考文献

- 1) Joseph JV., et al., *Cancer Lett.*, **359**, 107-116 (2015)
- 2) Huang WJ., et al., *Oncol Lett.*, **12**, 2283-2288 (2016)
- 3) Fujibayashi Y., et al., *J Nucl Med.*, **38**, 1155-1160 (1997)
- 4) Yoshii Y., et al., *Nucl Med Biol.*, **38**, 151-157 (2011)
- 5) Yoshii Y., et al., *Cancer Lett.*, **376**, 74-82 (2016)
- 6) Yoshii Y., et al., *PLoS One.*, **9**, e86996 (2014)
- 7) Yoshii Y., et al., *Transl Oncol.*, **11**, 24-30 (2018)
- 8) Yoshii Y., et al., *Oncotarget.*, **8**, 88815-88826 (2017)
- 9) Yoshii Y., et al., *Nucl Med Biol.*, **39**, 177-185 (2012)
- 10) McMillan DD., et al., *J Radiat Res.*, **56**, 784-791 (2015)
- 11) Dehdashti F., et al., *J Nucl Med.*, **49**, 201-205 (2008)
- 12) Dietz DW., et al., *Dis Colon Rectum.*, **51**, 1641-1648 (2008)
- 13) Lewis JS., et al., *J Nucl Med.*, **49**, 1177-1182 (2008)
- 14) Sato Y., et al., *Clin Nucl Med.*, **39**, 1027-1032 (2014)
- 15) Tateishi K., et al., *AJNR Am J Neuroradiol.*, **34**, 92-99 (2013)

* 第I相臨床試験

治験とは、新薬について国の承認を得ることを目的として行う臨床試験である。治験には、その開発段階に応じ、第I相臨床試験(薬の安全性と投与量を調べることを目的とする試験)、第II相臨床試験(第I相で決定された投与量を用いて薬の有効性と安全性を確認する試験)、第III相臨床試験(第I相、第II相の結果を踏まえ、より多くの患者さんに参加していただく大規模試験)がある。