

## アスタチンを用いた標的 $\alpha$ 線治療の今後の展望



渡部 直史  
Watabe Tadashi

### 1 はじめに

近年、海外を中心に放射性同位元素で標識された核医学治療薬が開発され、国内でも2021年から、ルタテラ（ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE, 対象：神経内分泌腫瘍）、ライアット（ $^{131}\text{I}$ ]MIBG, 対象：悪性褐色細胞種・パラングリオーマ）が保険診療で実施されるようになった。また2016年には初めての $\alpha$ 線治療薬としてゾーフイゴ<sup>®</sup>（ $^{223}\text{RaCl}_2$ , 対象：去勢抵抗性前立腺癌の骨転移）が国内でも承認され、保険診療として実施されている。前立腺癌に対する前立腺特異的膜抗原（PSMA：Prostate specific membrane antigen）を標的とした治療については、Pluvicto（ $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617）が2022年3月に米国FDA、同年12月に欧州EMAで承認となり、国内でも企業治験が開始されている。更に海外では、ケモカイン受容体（CXCR4）、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）等のがん種横断的に発現している標的分子に対する新規核医学治療薬の開発と臨床応用が開始されている。このように、がん治療の中で核医学治療の対象が広がりがつつある。

### 2 $\alpha$ 線核医学治療の現状

現在の核医学治療の主役は $^{131}\text{I}$ や $^{177}\text{Lu}$ といった $\beta$ 線放出核種であるが、より有効性の高い治療として、 $\alpha$ 線を用いた核医学治療に注目が集まっている。 $\alpha$ 線は短い飛程で高いエネルギーを放出することから

従来 $\beta$ 線核種を用いた治療に不応性の患者であっても治療効果が期待できる。実際に前立腺癌に膜蛋白として9割以上に高発現するPSMAを標的とした核医学治療について、 $\beta$ 線核種のルテチウム（ $^{177}\text{Lu}$ ）標識PSMA治療では増悪傾向の患者においても、 $\alpha$ 線核種のアクチニウム（ $^{225}\text{Ac}$ ）標識に切り替えたことで完全寛解に至ったことが報告されている<sup>1)</sup>。

このため、世界的にはアクチニウム（ $^{225}\text{Ac}$ ）を用いた治療薬の開発が盛んである。前立腺癌については、 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617に加えて、 $^{225}\text{Ac}$ 標識PSMA抗体（J591）や $^{225}\text{Ac}$ 標識ヒト化抗カリクレイン-2抗体といった様々な $^{225}\text{Ac}$ 標識抗体の治験が米国で実施されている。 $^{225}\text{Ac}$ は半減期10日の $\alpha$ 線放出核種であり、デリバリーに適している。しかし、 $^{225}\text{Ac}$ の製造には希少RIであるラジウム（ $^{226}\text{Ra}$ ）が必要であること等から、限られた拠点でのみ製造可能であり、世界的に供給が限定されているのが現状である。

そこで、最近では他の $\alpha$ 線核種に注目が集まってきている。アスタチン（ $^{211}\text{At}$ ）は半減期7.2時間の $\alpha$ 線放出核種であり、加速器（中型サイクロトロン）を用いて、天然同位体のビスマス（ $^{209}\text{Bi}$ ）に $\alpha$ ビームを照射することで製造可能である。 $\beta$ 線治療用核種（ $^{131}\text{I}$ や $^{177}\text{Lu}$ ）は医療用の原子炉での製造が必要であることから、日本国内では原則輸入に頼っているが、アスタチンは加速器を用いた国内製造が可能である。またアスタチンはヨウ素の同族元素であり、

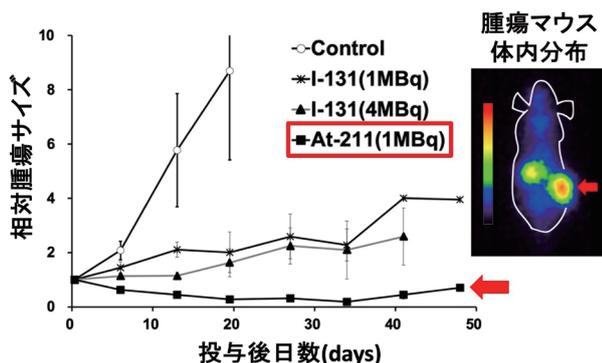


図1  $^{211}\text{At}$ の投与による腫瘍縮小効果（左： $^{131}\text{I}$ との比較）と腫瘍モデルマウスにおける腫瘍への高集積画像（右）

ヨウ素によく似た性質を示すことが分かっている。これまでの大阪大学での検討において、アスタチンは甲状腺癌に取り込まれ、従来の放射性ヨウ素 ( $^{131}\text{I}$ ) よりも大きな治療効果を示すことを報告した (図1)<sup>2,3)</sup>。 $^{131}\text{I}$ 治療は分化型甲状腺癌の標準治療として実施されているが、再発・転移病変に集積があっても十分な治療効果が得られない患者がいること、周囲の一般公衆や介護者への被ばくを避けるために専用病室への隔離の入院が必要となることから、実施できる医療機関に限られるという問題点がある。また最近では高齢の認知症患者においては、治療病室への入院が難しいことが問題となっている。アスタチンは、余計な $\gamma$ 線をほとんど放出しないため、周囲の被ばくがほとんどなく投与後すぐに管理区域から退出することが可能である (表1)<sup>4)</sup>。そこで、大阪大学では外来治療可能かつ治療効果の高い次世代の甲状腺癌治療薬として、アスタチン化ナトリウム ( $^{211}\text{At}$ ]NaAt) の臨床応用を目指し、治験開始までに必要な非臨床安全性試験を進めると共に、医学部附属病院において、治験薬 GMP 基準での製造体制を確立した。

表1  $^{131}\text{I}$ と $^{211}\text{At}$ の比較

	$^{131}\text{I}$ (ヨウ素)	$^{211}\text{At}$ (アスタチン)
放射線の種類	$\beta$ 線	$\alpha$ 線
生物学的効果比	1	5
治療効果	$\Delta\sim\bigcirc$	$\odot$
飛程	短い	極めて短い
$\gamma$ 線の放出	多い	少ない
投与量(MBq)	多い	少ない
周囲への被ばく	比較的多い	極めて少ない
半減期	約8日	7.2時間
副作用	軽度	軽度
専用病室への入院	必要	なし
外来治療	x	$\bigcirc$

### 3 難治性甲状腺癌に対する医師主導治験： $^{211}\text{At}$ ]NaAt

前述のとおり、大阪大学では治験薬製造体制の確立並びに治験審査委員会の承認を経て、2021年11月より難治性甲状腺癌を対象とした医師主導治験を実施している（治験責任医師：渡部直史, jRCT2051210144）(図2)。本治験は、抗癌剤のPhase-I試験として、難治性分化型甲状腺癌患者に $^{211}\text{At}$ ]NaAtを静脈内単回投与し、安全性、薬物動態、吸収線量、有効性を評価し、Phase-II試験以降における推奨用量を決定することを目的としている。治験薬の製造については、大阪大学医学部附属病院核医学診療科内の短寿命放射性薬剤製造施設において、治験薬 GMP 基準で製造を行っている。具体的には理化学研究所 仁科加速器科学研究センターから原料として、照射済みのBiターゲットを送っていただき、阪大病院内で自動分離精製装置を用いて、 $^{211}\text{At}$ ]NaAt注射液の製造を行っている (図3)。用量漸増試験のデザインとなっており、1.25 MBq/kgの開始用量から患者さんへの投与を開始し、現時点

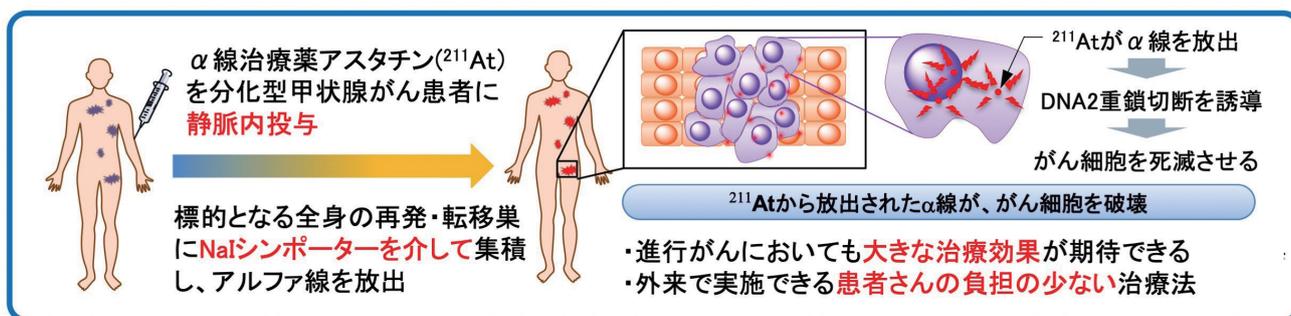


図2  $^{211}\text{At}$ を用いた核医学治療

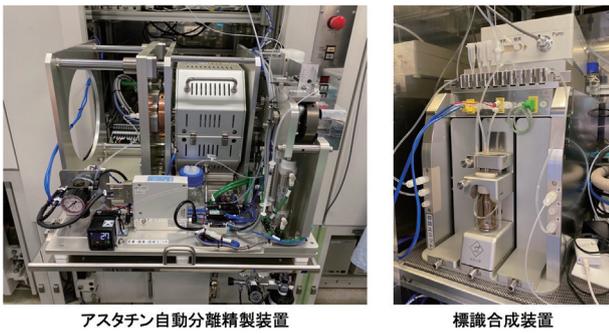


図3 アスタチン自動分離精製装置と標識合成装置

(2023年8月時点)において、合計7名の患者への投与を終えている。治験実施中のため、経過の詳細を申し上げることはできないが、大きなトラブルもなく、順調に進捗している。

#### 4 去勢抵抗性前立腺癌に対する医師主導治験： [<sup>211</sup>At]PSMA-5

甲状腺癌の治療においては、アスタチンの元素としての性質を利用しているが、アスタチンは様々な化合物や抗体への標識が可能であり、幅広いがん種の治療薬となることが期待されている。更に大阪大学では2番手のシーズとして、前立腺癌に高発現しているPSMAを標的とした $\alpha$ 線治療薬の開発を進めている。既に [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 (商品名: Pluvicto<sup>TM</sup>) は2022年に欧米で承認となり、国内でも治験が実施されている。 [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617は標準治療に比べて、有意に生存期間を延長させることが示されており、転移を有するホルモン療法抵抗性患者において大変有効な治療である<sup>5)</sup>。一方、<sup>177</sup>Lu-PSMA治療抵抗性の患者については前述のとおり、 $\alpha$ 線核種の<sup>225</sup>Ac標識PSMA治療が大変有効であることが報告されている<sup>1)</sup>。大阪大学ではアスタチン標識PSMA治療薬([<sup>211</sup>At]PSMA5)を新たに開発し、担がんモデルマウスでの有効性を検証した。LNCaPモデルマウスを用いて、 [<sup>211</sup>At]PSMA5 (0.4 MBq)の単回投与を行ったところ、大変良好な治療効果を認めた(図4)<sup>6)</sup>。また副作用についても問題となるような重篤なものは観察されなかった。<sup>211</sup>Atは化合物から遊離しやすいとも言われているが、本化合物については比較的安定であり、投与24時間後に甲状腺や胃に多少の集積を認めるものの、高用量の投与においても、病理組織学的に問題となるような

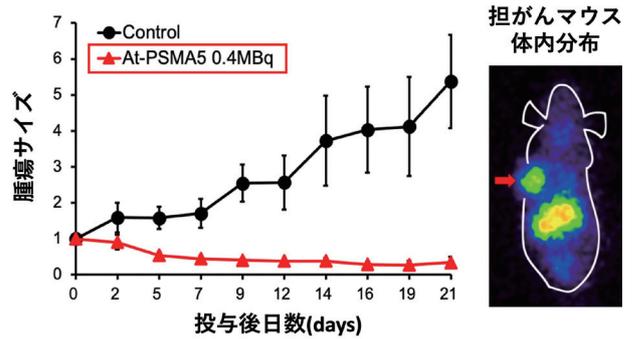


図4 前立腺癌モデルマウスにおける単回投与後の抗腫瘍効果(左)と担がんモデルにおける体内分布(右)

腫瘍への高集積(矢印)が確認できる

異常所見がないことをマウスの毒性試験で確認している。

現在、AMED 橋渡し研究(シーズF)において、大阪大学発ベンチャーのアルファフュージョン社と共に [<sup>211</sup>At]PSMA5の医師主導治験の開始準備を進めている。既に治験開始までに必要な非臨床試験はすべて完了しており、2024年度に医師主導治験(Phase-I)を開始予定である。

#### 5 今後の展開について

大阪大学では多くのがんが発現しているL型アミノ酸トランスポーター1(LAT1)を標的とした<sup>211</sup>At標識アミノ酸誘導体(<sup>211</sup>At-Phenylalanine, <sup>211</sup>At-a-methyl-L-tyrosine)の標識合成に成功し、代表的な難治性がんである脳腫瘍並びに膵臓癌モデルにおいて、高い治療効果を確認している<sup>7,8)</sup>。LAT1は正常臓器での発現がほとんどないため、副作用の少ないpan-tumor治療となることが期待される。更にLAT1同様に多くのがん組織内のがん関連線維芽細胞に発現するFAP(線維芽細胞活性化タンパク)を標的とした<sup>225</sup>Ac/<sup>211</sup>At標識FAPI化合物も開発しており、現在、化合物の最適化を行っている<sup>9,10)</sup>。

その他、日本国内では福島県立医大において、2022年より悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマに対する [<sup>211</sup>At]MABGの医師主導治験が開始されており、現在保険診療で実施されているライアット([<sup>131</sup>I]MIBG)抵抗性症例での有用性が期待される。

アスタチンの供給についても、加速器のアップグレードを終えた大阪大学核物理研究センターからの供給が拡大しつつあり、更に大阪大学内に $\alpha$ 線核医

学治療社会実装拠点（通称，METI 拠点）の建設が進行中である（図5）。本拠点にはアスタチンの製造専用の加速器を設置する予定であり，2026年度以降に<sup>211</sup>Atの大量製造が予定されている。本拠点からの供給が開始されれば，多施設での治験やPhase-II, IIIの実施が格段に進めやすくなり，<sup>211</sup>At標識薬の承認に向けた動きが更に加速することは間違いない。

一方，世界の状況を見渡すと，欧州ではNetwork for Optimized Astatine labeled Radiopharmaceutical (NOAR)，米国ではエネルギー省を中心とするIsotope ProgramのAstatine User's Communityが存在している。そのような状況の中，2023年2月にケープタウンで開催された国際会議TAT12において，これらを統合し更に日本を含む形で世界アスタチンコミュニティ（WAC）が立ち上がった。これに対して，国内でも関係者が集まり，日本アスタチンコミュニティ（JAC）を立ち上げる準備を進めている。今後，グローバルにPhase-III治験を実施する必要も出てくることが想定されるが，WAC並びにJAC



図5  $\alpha$ 線核医学治療社会実装拠点の完成予想図（大阪大学に建設中）

がアスタチン創薬の世界での実用化に向けたハブとなってくれることに期待したい。

## 6 終わりに

アスタチンを用いた標的 $\alpha$ 線治療の実用化に向けた現状と今後の展望を述べた。現在はまだ早期の治験段階であるが，今後，アスタチンの大量製造も可能となれば，医薬品として承認され，日常臨床で使用できる日もそう遠くないと思われる。将来的にアスタチンを用いた標的 $\alpha$ 線治療が日本発の核医学治療として，世界中の患者さんに使用されることを目指し，今後の更なる臨床応用を進めたい。

### 【参考文献】

- 1) Kratochwil C, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **57**(12), 1941-1944 (2016)
- 2) Watabe T., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **60**(9), 1301-1307 (2019)
- 3) Watabe T., *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(16), 9434 (2022)
- 4) Watabe T., *et al.*, *Ann. Nucl. Med.*, **35**(7), 753-766 (2021)
- 5) Sartor O, *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 385(12), 1091-1103 (2021)
- 6) Watabe T., *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, **50**(3) : 849-858 (2023)
- 7) Watabe T., *et al.*, *Oncotarget*, **11**(15), 1388-1398 (2020)
- 8) Kaneda-Nakashima K., *et al.*, **112**(3), 1132-1140 (2021)
- 9) Watabe T. *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **61**(4), 563-569 (2020)
- 10) Aso A., *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(10), 8701 (2023)

（大阪大学 大学院医学系研究科 核医学）