

アルファ線核医学治療の薬剤開発 —臨床試験に向けた安全性基準構築への考察—

長谷川功紀
佐藤達彦
蜂須賀暁子
深瀬浩一
平林容子
矢野恒夫

京都薬科大学共同利用機器センター

日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター

国立医薬品食品衛生研究所 生化学部

大阪大学大学院理学研究科化学専攻

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

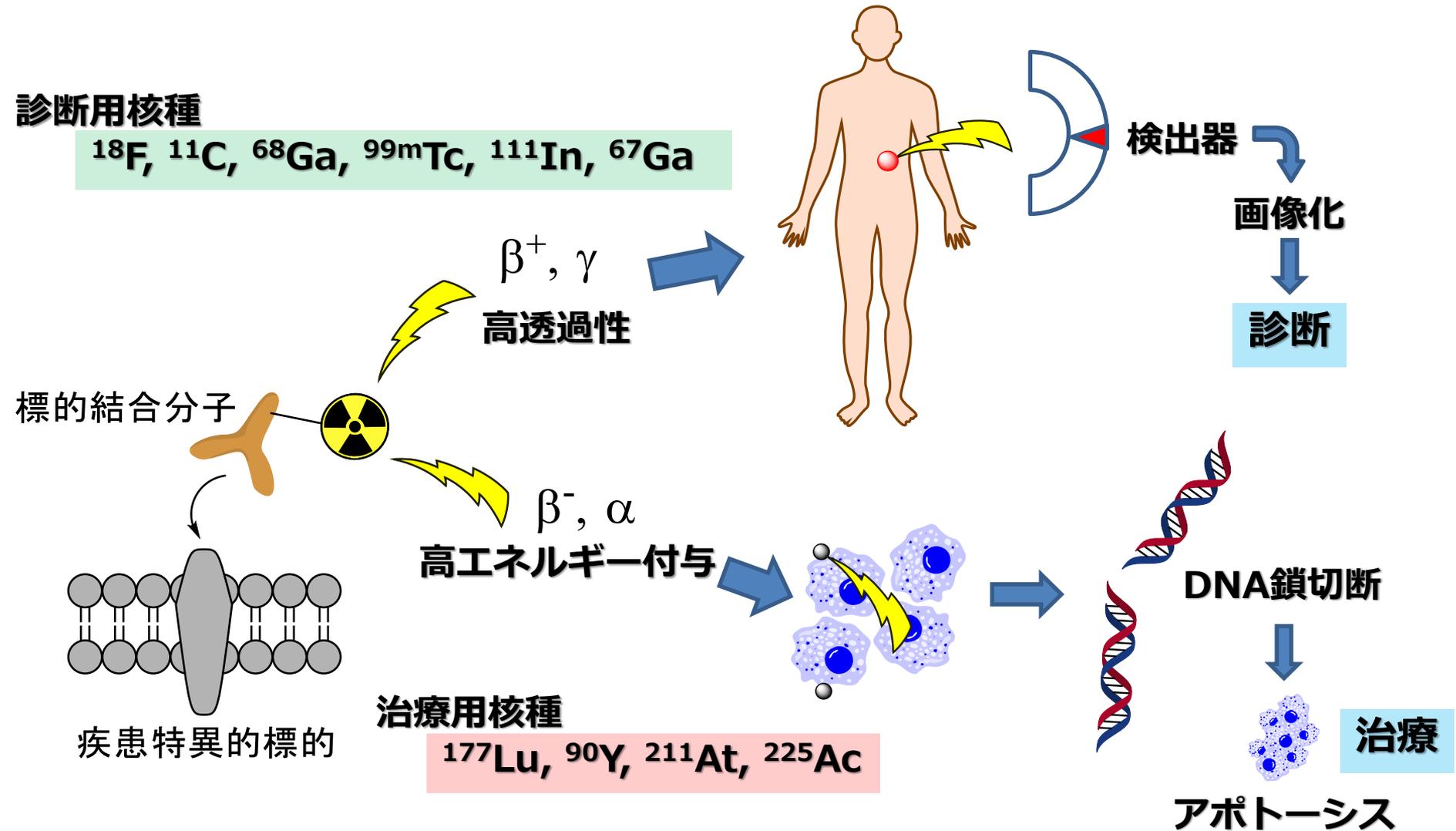
大阪大学 核物理研究センター アルファ線核医学治療研究

本日の話

- **Theranosticsとイメージング薬剤の臨床応用について**
- **α 線核医学治療の動向と大阪大学での現状**
- **新規 α 線核医学治療薬剤の安全性評価基準作成に向けて**

Theranostics

疾患特異的な標的に結合する分子に放射性核種を標識し、
診断 (Diagnostics) ・ 治療 (Therapy) を行う



疾患特異的標的に結合する分子

標的結合リガンド	標的受容体	疾患	モデル動物
Peptide	Receptor	Overexpressed tumor	Tumor model
Octreotate	Somatostatin receptor	neuroendocrine tumor	AR42J
NeoBOMB1	Bombesin receptor	prostate and breast cancers	PC-3
Pentixather	CXCR4	hematological malignancies and some solid tumors	Jurkat
PSMA617	PSMA	prostate cancers	LNCaP
Minigastrin	CCK2 receptor	medullary thyroid carcinomas	TT

標的結合抗体	標的抗原	疾患	モデル動物
Antibody	Target	Overexpressed tumor	Tumor model
Lintuzumab	CD33	acute myeloid lymphoma	HL-60
Rituximab	CD20	non-Hodgkin's lymphoma	Raji
Trastuzumab	HER2	breast cancer	SK-BR-3

イメージング薬剤の臨床応用について

Trastuzumabはマウス抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であり、HER2過剰発現する乳がんの化学療法で広く用いられている。



Trastuzumab

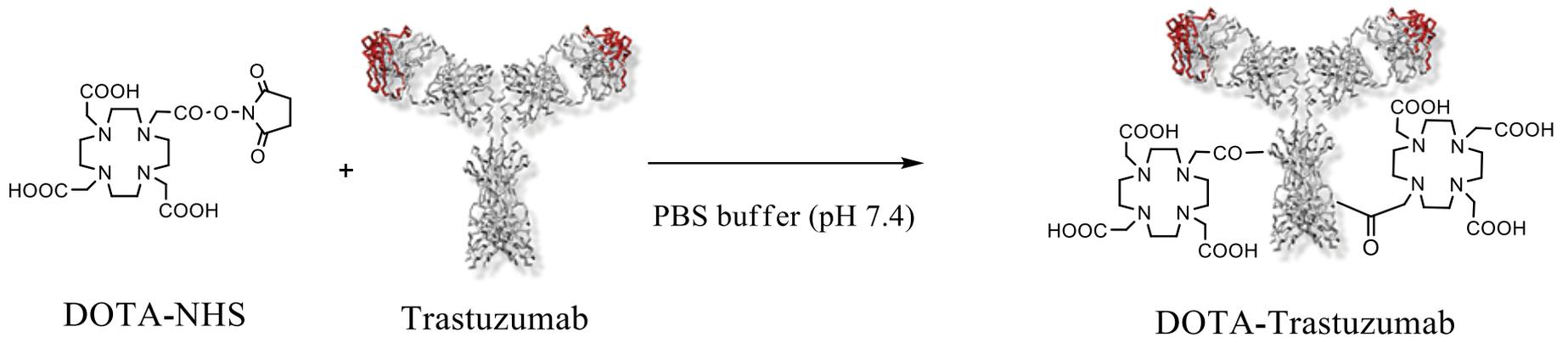
HER2の状態は治療や転移により変化する可能性があり、再発時には可能な限りバイオプシーによる癌組織の**再採取**が求められる。

1. Gong Y, et al. *Cancer*. 2005;**103**(9):1763-1769.
2. Simon R, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2001;**93**(15):1141-1146.
3. Gancberg D, et al. *Ann Oncol*. 2002;**13**(7):1036-1043.
4. Zidan J, et al. *Br J Cancer*. 2005, **93**(5):552-556.

研究目的

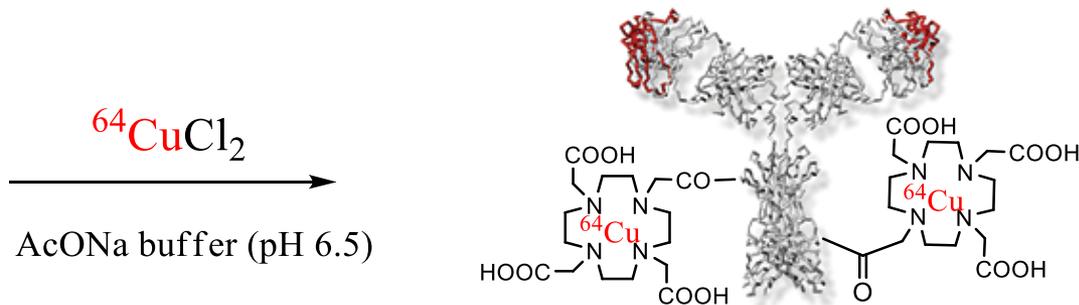
侵襲的な手技を何度も行うことは患者の苦痛や癌の拡散危険も伴う。そこで分子イメージングを用いて非侵襲的に生体内のHER2を定量することが求められている。そこで我々はTrastuzumabのPETプローブ化を行い、活性、比放射能、標識率に着目し種々の基礎検討を行った。

TrastuzumabのPETプローブ化



①反応モル比の検討

②活性の検討



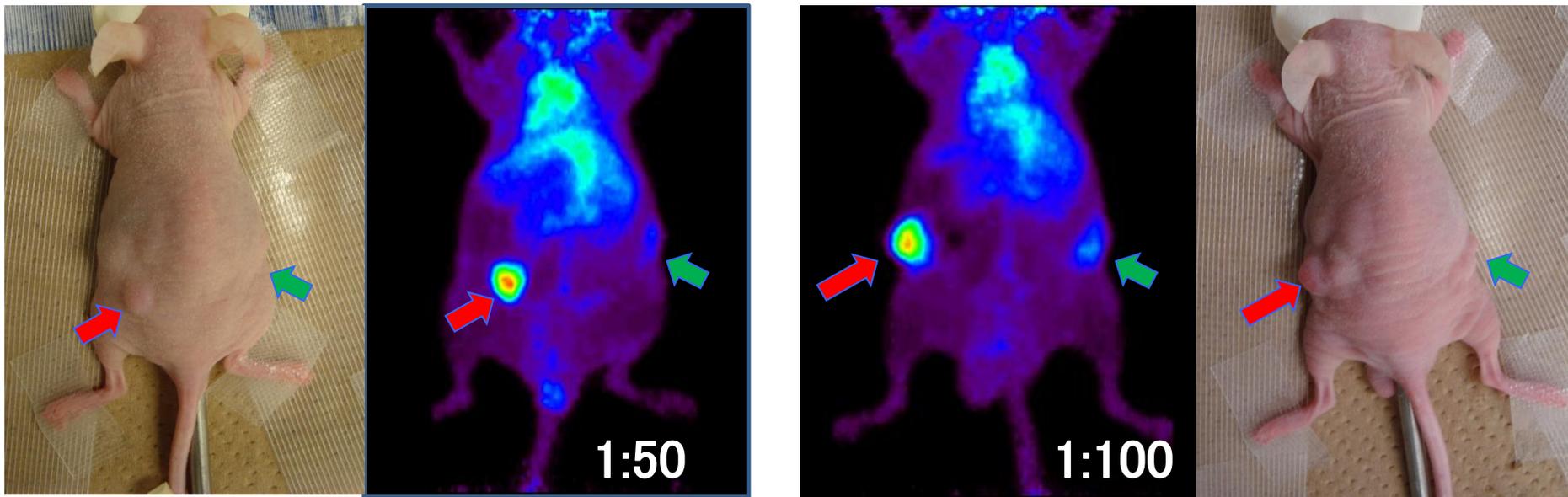
③反応量比の検討

^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab

Optimization of modification conditions and affinities for HER2

	Trastuzumab	molar ratio (Trastuzumab : DOTA-NHS)	
		1 : 50	1 : 100
Number of DOTA per one Trastuzumab	0	4.6	6.6
Kd	1.2 nM	4.9 nM	7.8 nM

PET images of mice implanted HER2(+) and HER2(-) tumors



→ A431 HER2 (+) tumor

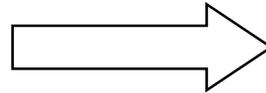
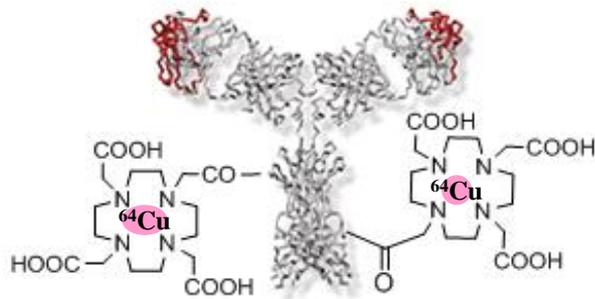
→ C6 HER2 (-) tumor

%ID/g 1.5



MIP imaging (at 48h postinjection)

臨床試験の結果



放射線障害防止法



理研 CMIS GMP 準拠製造

^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab

国立がん研究センター

PET/CT装置: GE Discovery 600

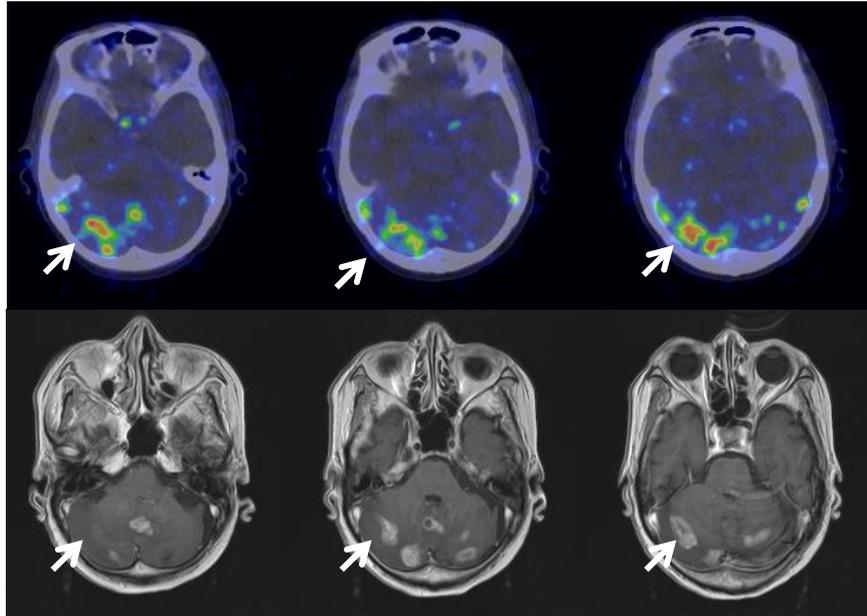
投与RI: 115–147 MBq

Trastuzumab: 70 μg 以下

撮像時間: 1時間(投与24時間後、48時間後)

Patient No. 1.

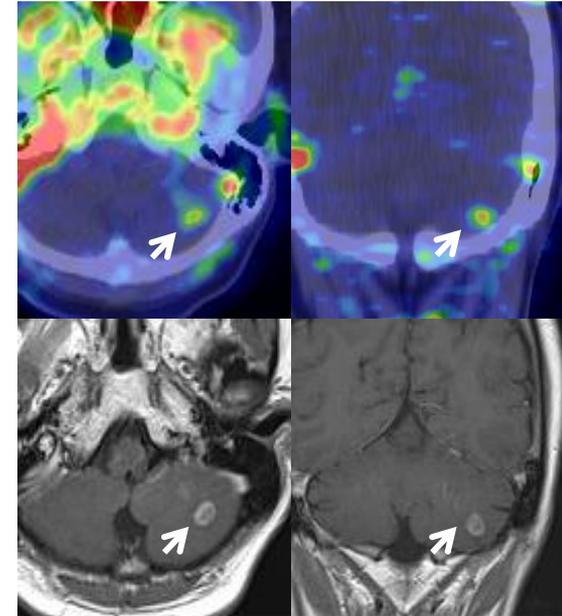
^{64}Cu -DOTA-
Trastuzumab
-PET



Patient No. 4.

Axial

Coronal



^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab PET Imaging in Patients with HER2-Positive Breast Cancer

Kenji Tamura, Hiroaki Kurihara, Kan Yonemori, Hitoshi Tsuda, Junko Suzuki, Yuzuru Kono, Natsuki Honda, Makoto Kodaira, Harukaze Yamamoto, Mayu Yunokawa, Chikako Shimizu, Koki Hasegawa, Yousuke Kanayama, Satoshi Nozaki, Takayuki Kinoshita, Yasuhiro Wada, Shusaku Tazawa, Kazuhiro Takahashi, Yasuyoshi Watanabe and Yasuhiro Fujiwara

核医学治療

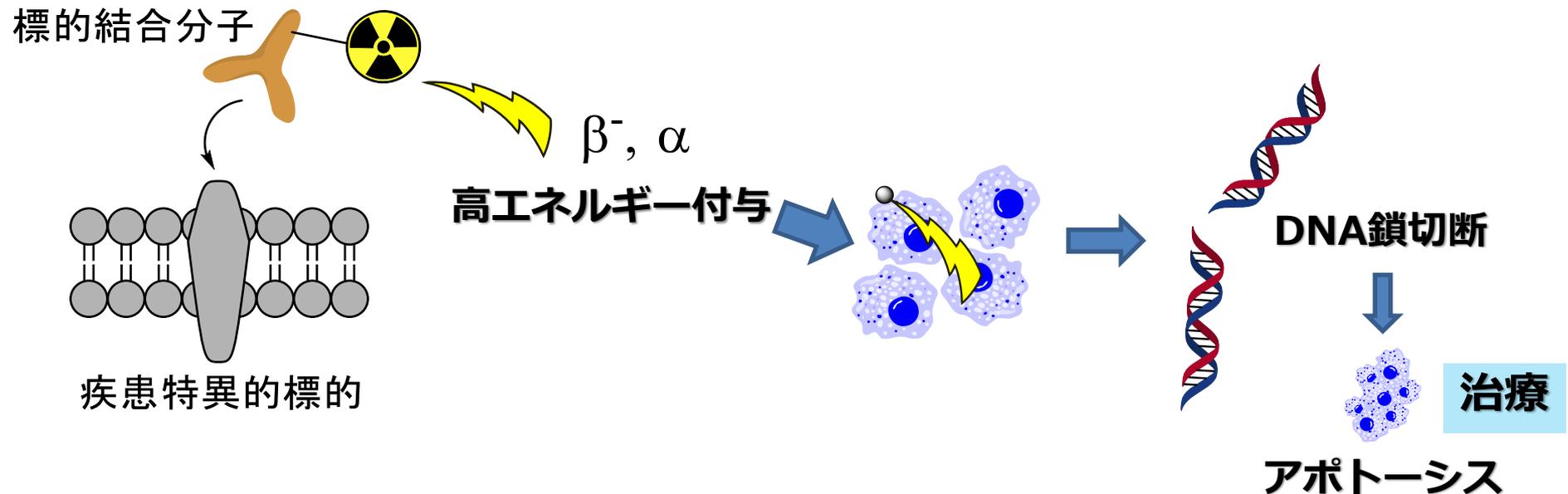
疾患特異的な標的に結合する分子に細胞傷害性の高い放射性核種を標識し、治療 (Therapy) を行う

治療用核種

α 核種 : ^{211}At , ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{212}Pb , ^{213}Bi

β 核種 : ^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{67}Cu , ^{186}Re

オージエ核種 : ^{64}Cu , ^{125}I , ^{67}Ga



α 線放出核種を用いた核医学治療

^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Clemens Kratochwil*¹, Frank Bruchertseifer*², Frederik L. Giesel¹, Mirjam Weis², Frederik A. Verburg³, Felix Mottaghy³, Klaus Kopka⁴, Christos Apostolidis², Uwe Haberkorn¹, and Alfred Morgenstern²

¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; ²European Commission, Joint Research Centre, Institute for Transuranium Elements, Karlsruhe, Germany; ³Department of Nuclear Medicine, RWTH University Hospital Aachen, Aachen, Germany; and ⁴Division of Radiopharmaceutical Chemistry, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

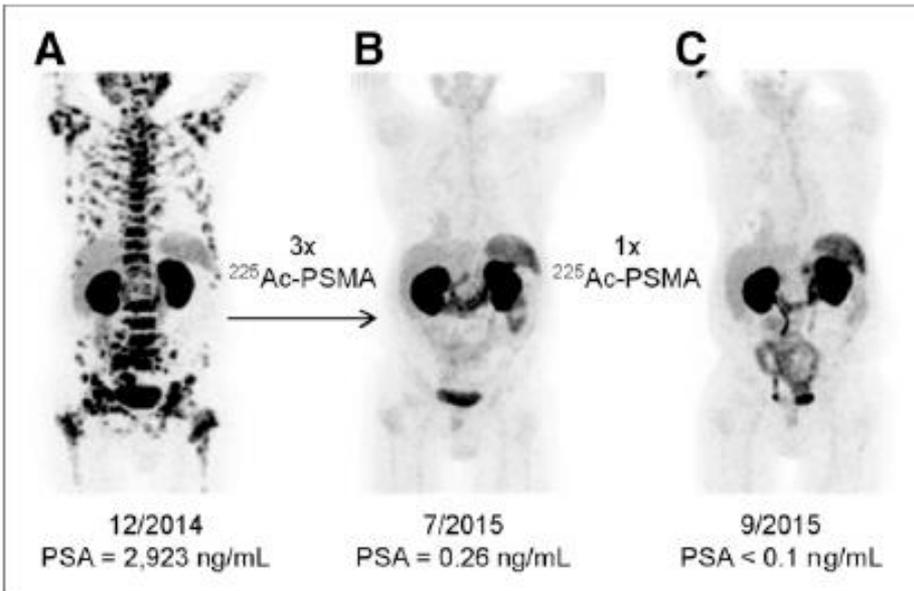


FIGURE 1. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT scans of patient A. Pretherapeutic tumor spread (A), restaging 2 mo after third cycle of ^{225}Ac -PSMA-617 (B), and restaging 2 mo after one additional consolidation therapy (C).

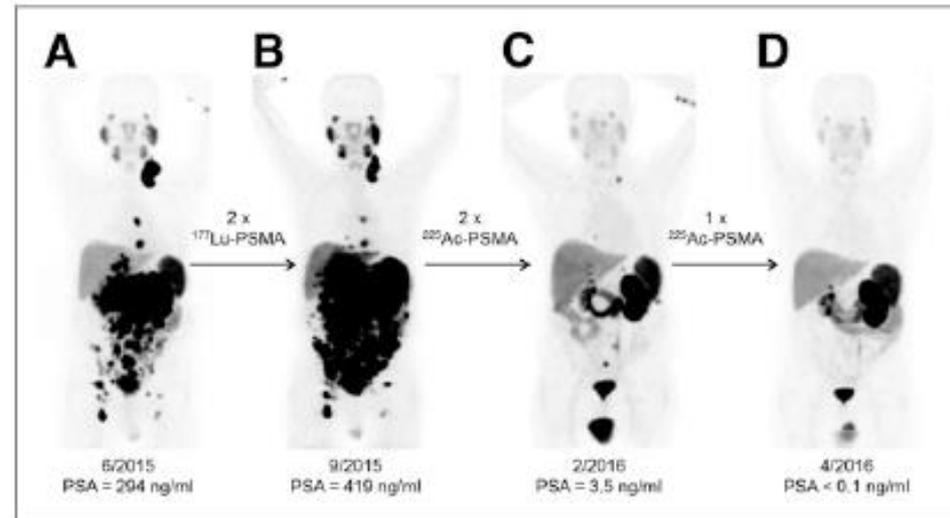


FIGURE 3. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT scans of patient B. In comparison to initial tumor spread (A), restaging after 2 cycles of β -emitting ^{177}Lu -PSMA-617 presented progression (B). In contrast, restaging after second (C) and third (D) cycles of α -emitting ^{225}Ac -PSMA-617 presented impressive response.

OPERAプログラム

超スマート社会の安全基盤を支える
ソフトウェア対策

健康長寿社会実現のための
アルファ線核医学治療の開発



量子アプリ共創コンソーシアム [量子アプリ共創協議会]

【幹事機関】

大阪大学

【民間企業】

株式会社メディカルテクノロジー/HIREC株式会社/イービーエス株式会社/株式会社ヨタ自動車/株式会社金属技研/シマフジ電機株式会社/富士電機株式会社/株式会社ソシオネクスト/中部電力株式会社/株式会社アトックス/株式会社日立製作所/株式会社日本メジフィジックス/株式会社住友重機械工業/株式会社富士フィルムRIファーマ/三菱電機株式会社

【大学等・研究開発】

理化学研究所/名古屋大学/九州大学/東北大学サイクロトロンRIセンター/東北大学電子光物理学研究センター/京都工芸繊維大学/量子科学技術研究開発機構/日本原子力研究開発機構/J-PARCセンター/早稲田大学

量子アプリ共創コンソーシアムと 資金・知・人材の好循環

- 幹事機関における知的財産の一元管理と経費の見える化
- 公開シンポジウムの開催

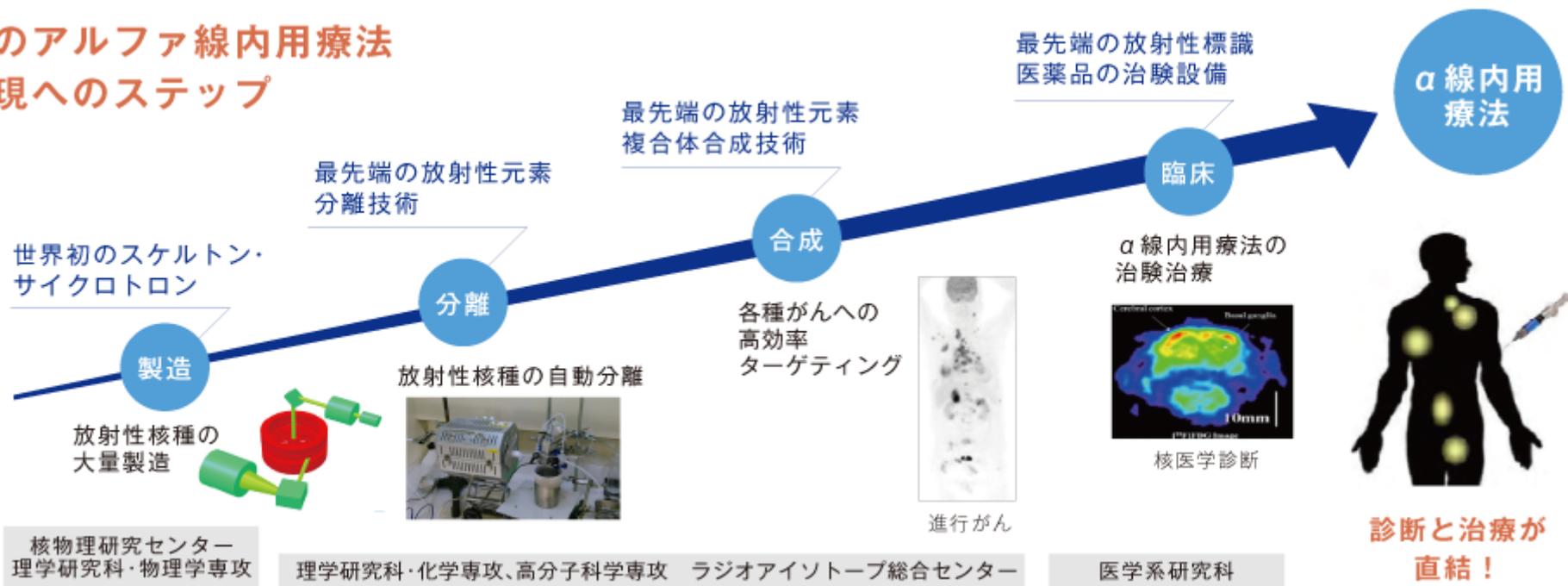


- RA雇用経費や加速器運転経費等の積算根拠の見える化

- クロアボ制度の充実(大学・企業間)
- インターンシップ制度の導入

大阪大学 医理核連携教育研究拠点

夢のアルファ線内用療法 実現へのステップ



Attractive radionuclides for radiotherapeutic applications

	Radionuclide	Decay mode	Half-life	Max range in soft tissue
Halogen	I-131	β -emitter	8.0 days	2 mm
	I-123	Auger electron emitter	13.2 h	< 100 nm
	I-125	Auger electron emitter	60.2 days	< 100 nm
	At-211	α -emitter	7.2 h	60 μ
Metal	Y-90	β -emitter	64.1 h	12 mm
	Lu-177	β -emitter	6.7 days	2 mm
	Ac-225	α -emitter	9.9 days	60 μ
	Bi-213	α -emitter	45.6 min	80 μ

New Wave for Anti-tumor antibodies development

Extra molecular design of cleavage is unnecessary due to short half-life of α emitter
Advantage of TAT-antibody

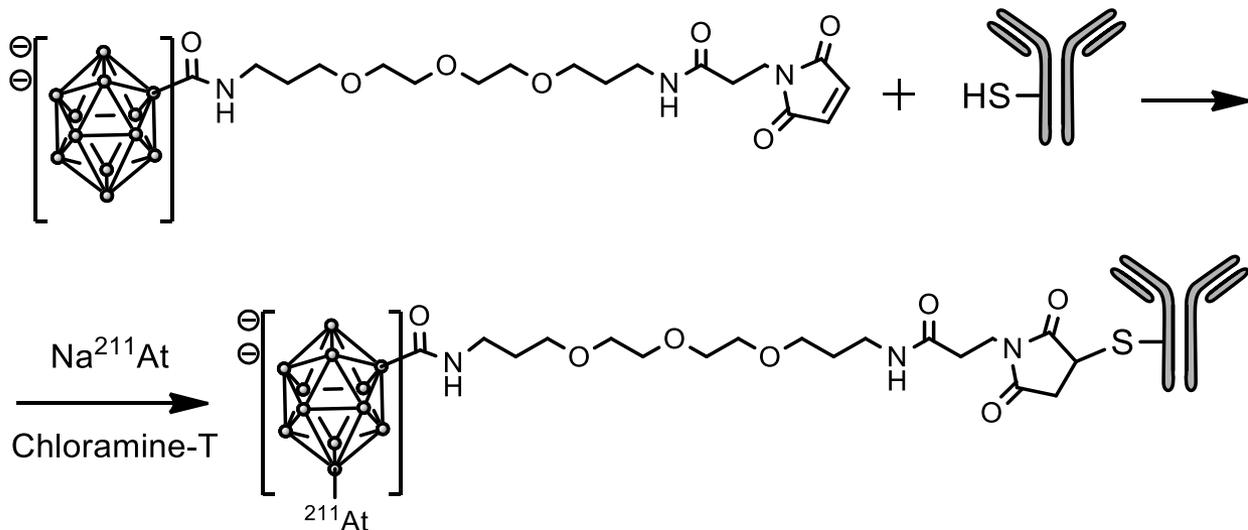
^{90}Y -OTSA101	phase I
^{212}Pb -trastuzumab [trastuzumab]	phase I
^{177}Lu -DOTA-HH1 [tetulomab]	phase I/II or phase II
^{90}Y -IMMU-102 [epratuzumab]	phase I/II or phase II
^{225}Ac -huM195 [lintuzumab]	phase I/II or phase II
^{131}I -chTNT-1/B [chTNT]	phase I/II or phase II
^{131}I -BC8 [BC8]	phase I/II or phase I
^{177}Lu -ATL-101 [J591]	phase I/II or phase II
^{90}Y -IMMU-107 [clivatuzumab]	phase III

Four mAbs—trastuzumab, epratuzumab, lintuzumab, and J591 have been studied in cold as well as radiolabeled forms.

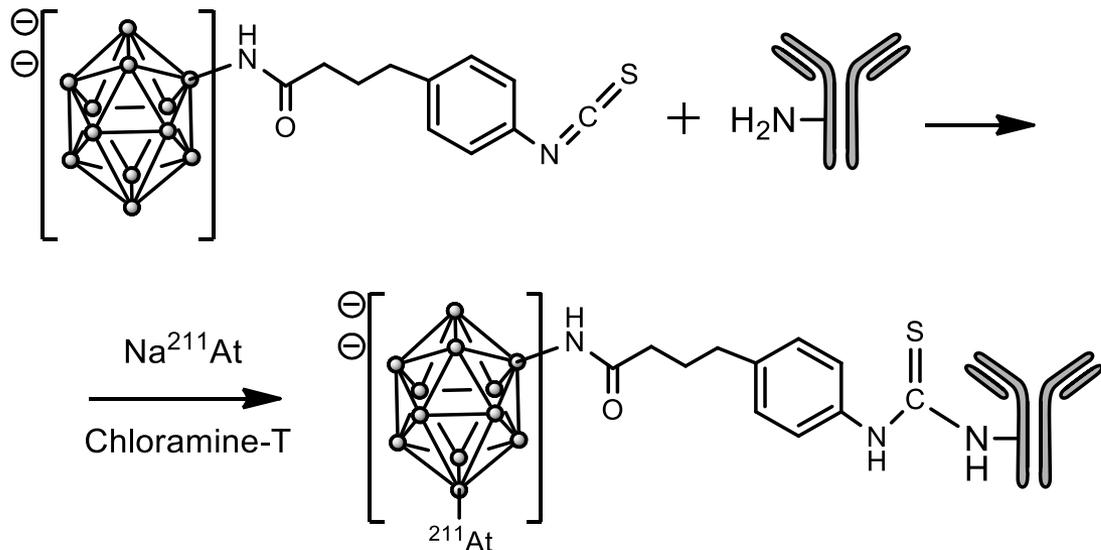
F. Fahey, et.al, J. Nucl. Med, 55, 337-348 (2014).

F. Fahey, et.al, J. Nucl. Med, 56, 1119-1129 (2015).

Thiol modification



Amine modification



比較的安定性の高い ^{211}At の標識法

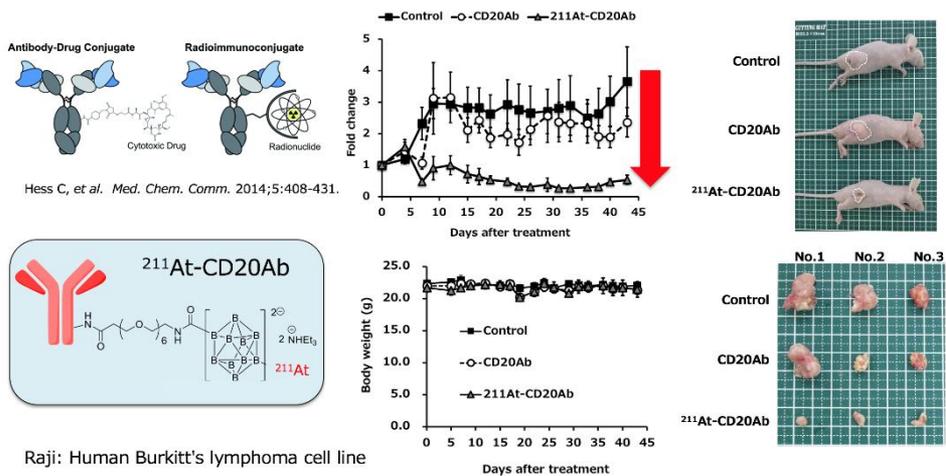
European Journal of Medicinal Chemistry. **116**, 156-164, 2016
Tahra Ayed, Julien Pilmé, David Tézéa, Fadel Bassal, Jacques Barbet, Michel Chérel, Julie Champion, Rémi Maurice, Gilles Montavon, Nicolas Galland

Pipeline of TAT Research Candidates in Osaka University

Enhancement of **astatine-211** uptake via the sodium iodide symporter by the addition of **ascorbic acid** in targeted alpha therapy of **thyroid cancer**

Tadashi Watabe, Jun Hatazawa, et.al., J. Nuclear Medicine, February 22, 2019 as doi:10.2967

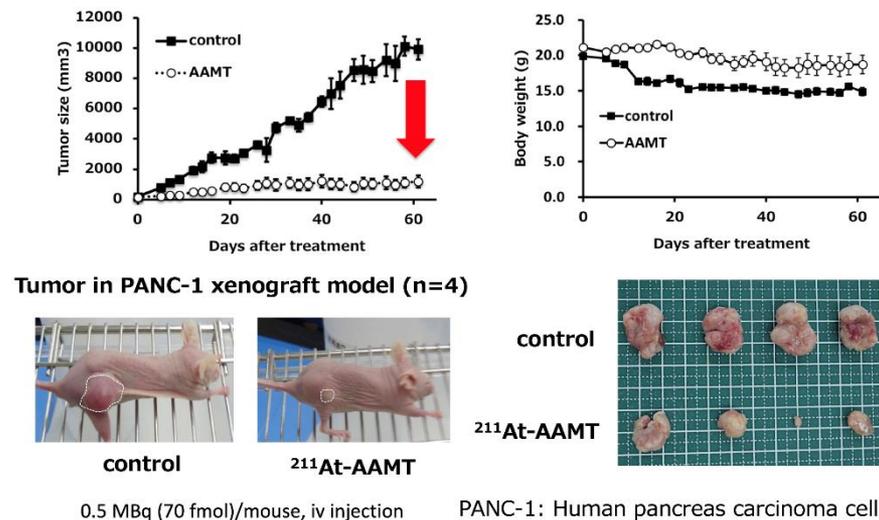
Antitumor effect by ^{211}At -labeled antibody



Raji: Human Burkitt's lymphoma cell line

^{211}At -CD20Ab: 0.6 MBq (3 μg)/mouse, iv injection (non-labeled CD20Ab study: usually used 50-100 μg /mouse)

Antitumor effect by ^{211}At -AAMT



Tumor in PANC-1 xenograft model (n=4)



control

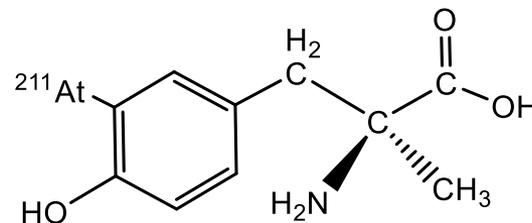
^{211}At -AAMT

control

^{211}At -AAMT

0.5 MBq (70 fmol)/mouse, iv injection

PANC-1: Human pancreas carcinoma cell line



AAMT

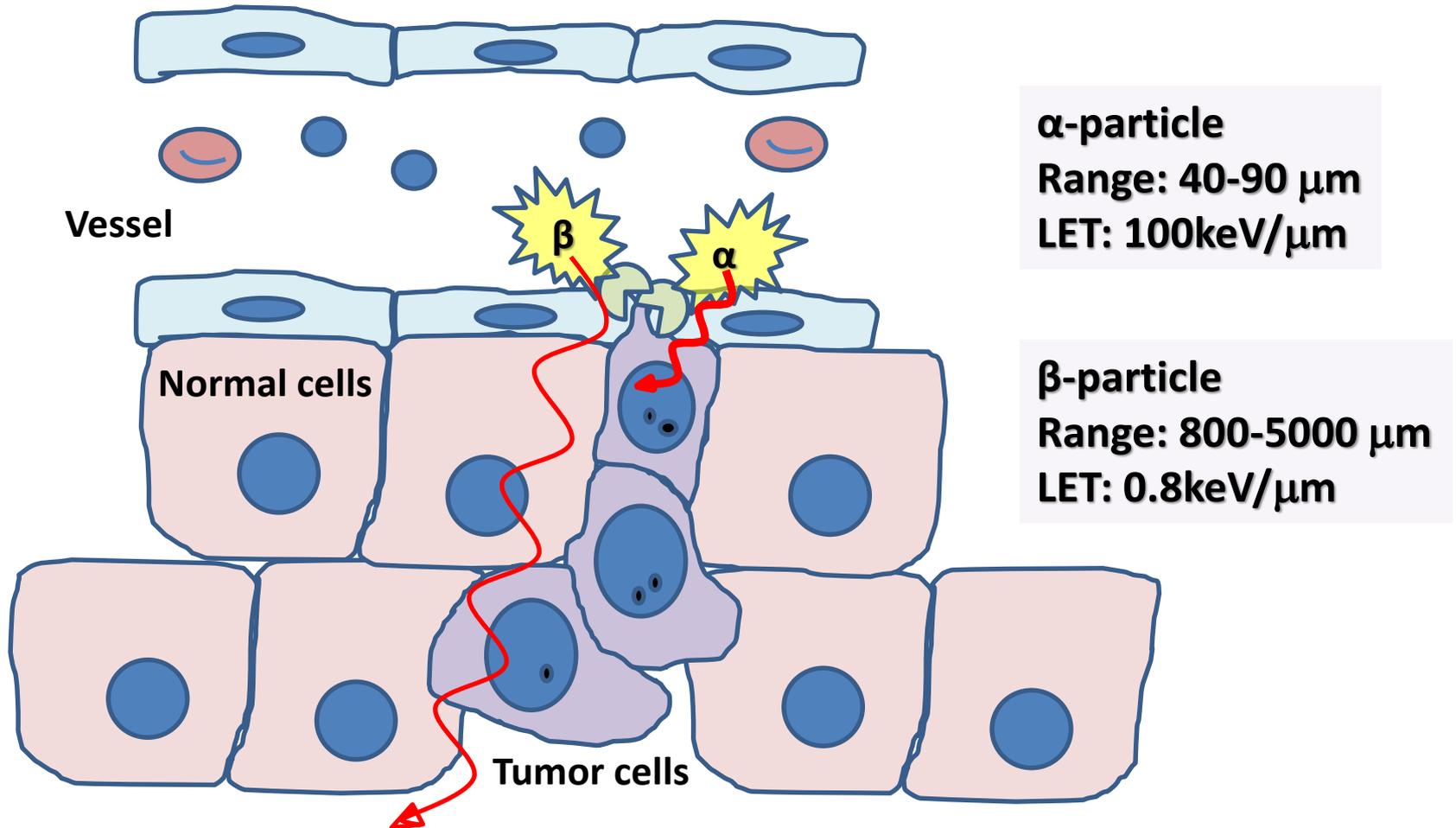
前臨床段階での安全性評価

- 1) ヒトに適用する際の安全な初回投与量とその後の増量計画を設定すること
- 2) 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定し、その毒性が可逆的なものであるか検討を行うこと
- 3) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと

α 粒子の特徴

線エネルギー付与(LET)が大きいこと
飛程が短い

Cell size: 10-100 μm

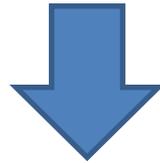


α -particle
Range: 40-90 μm
LET: 100keV/ μm

β -particle
Range: 800-5000 μm
LET: 0.8keV/ μm

分子イメージングによる生体内分布解析

アルファ線核医学治療剤の初回投与量およびその後の
増量計画に関してはアルファ線核種に相補する
放射性イメージング薬剤(PETあるいはSPECT薬剤)が利用
できる場合は、それを用いて正常臓器への分布を評価する



Theranosticsの活用

非臨床安全性評価方法

解決しようとする課題

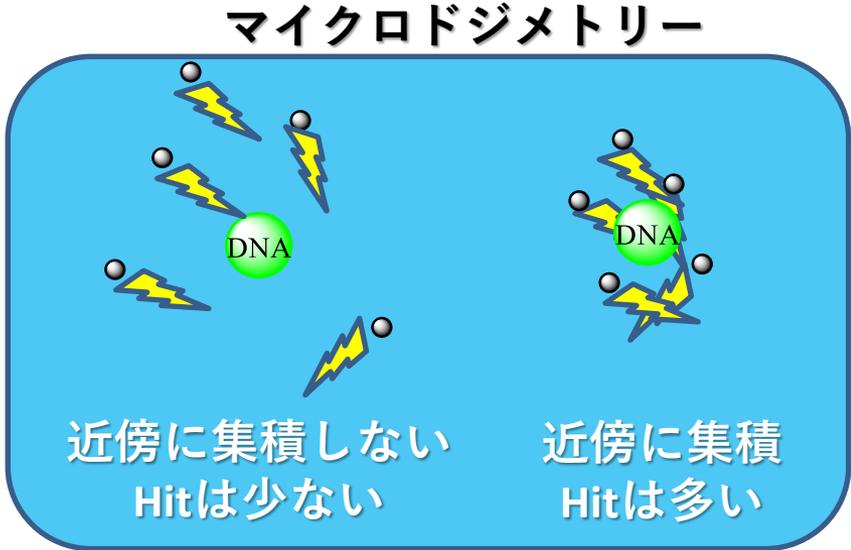
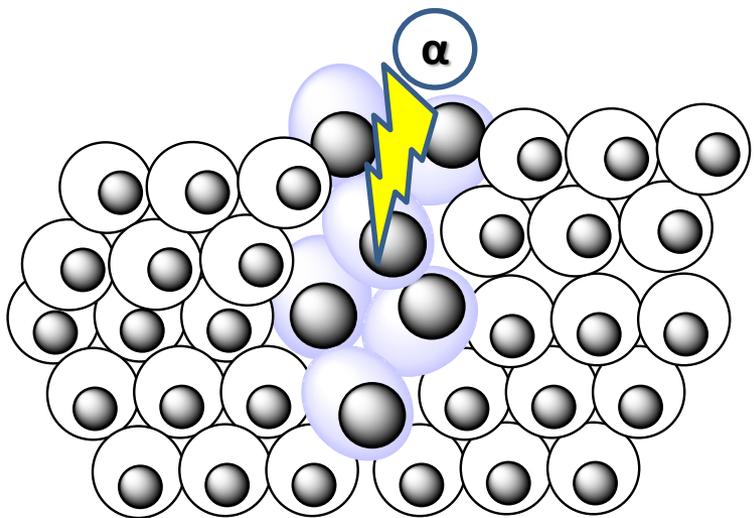
標識核種に対応する安定同位体があれば安定同位体標識した被験物質を用いて毒性試験を実施。しかし、アルファ線核医学治療に用いるアクチニウムおよびアスタチンは安定同位体が存在せず、上記の手法を採用できない

新しい戦略

アルファ線放出核種による安全性評価において病理組織学的評価を包含することで細胞レベルでの安全性評価方法を提供する。

注射後長期間（1週間または1ヶ月）にわたって病理組織学的評価を行うために遅延毒性および回復可能性が明らかになる

α線の細胞への作用

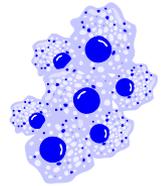
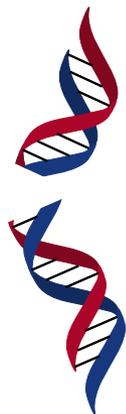
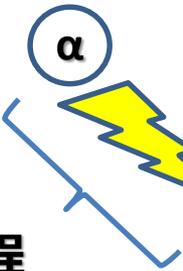


細胞数十個程度の微小空間の差なので測定で求めるのは困難



シミュレーション

短い飛程
(細胞 2 ~ 10 個程度)



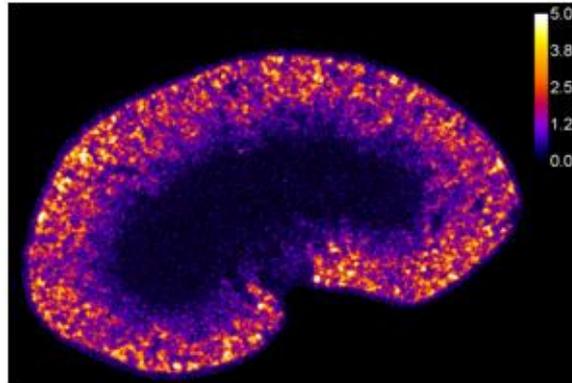
アポトーシス

α線の直接効果

高LETによる二重鎖の切断

アルファ線核医学治療特有のドジメトリの必要性

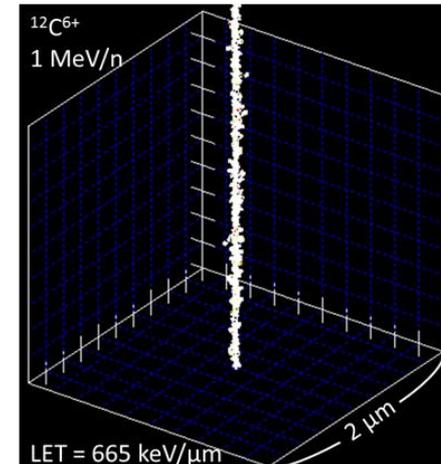
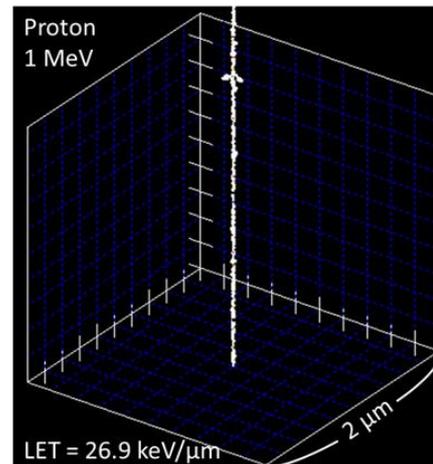
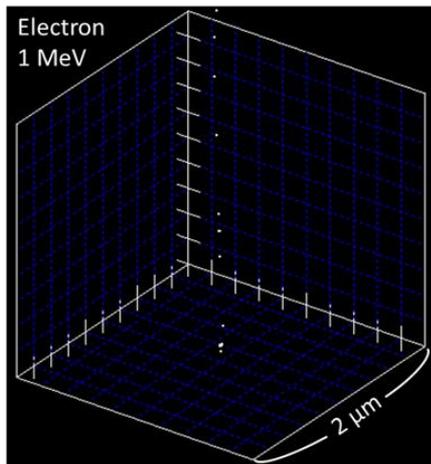
飛程が短い → 臓器微細構造(海綿体, ネフロンなど)の集積性が重要



臓器平均吸収線量ではなく
放射線感受性の高い領域の
線量評価が必要

α カメラで撮影したマウス腎臓 (Hobbs et al.)

電離密度が高い → γ 線や β 線と比べて複雑なDNA損傷を引き起こす



電子・陽子・炭素イオン周辺の電離密度分布

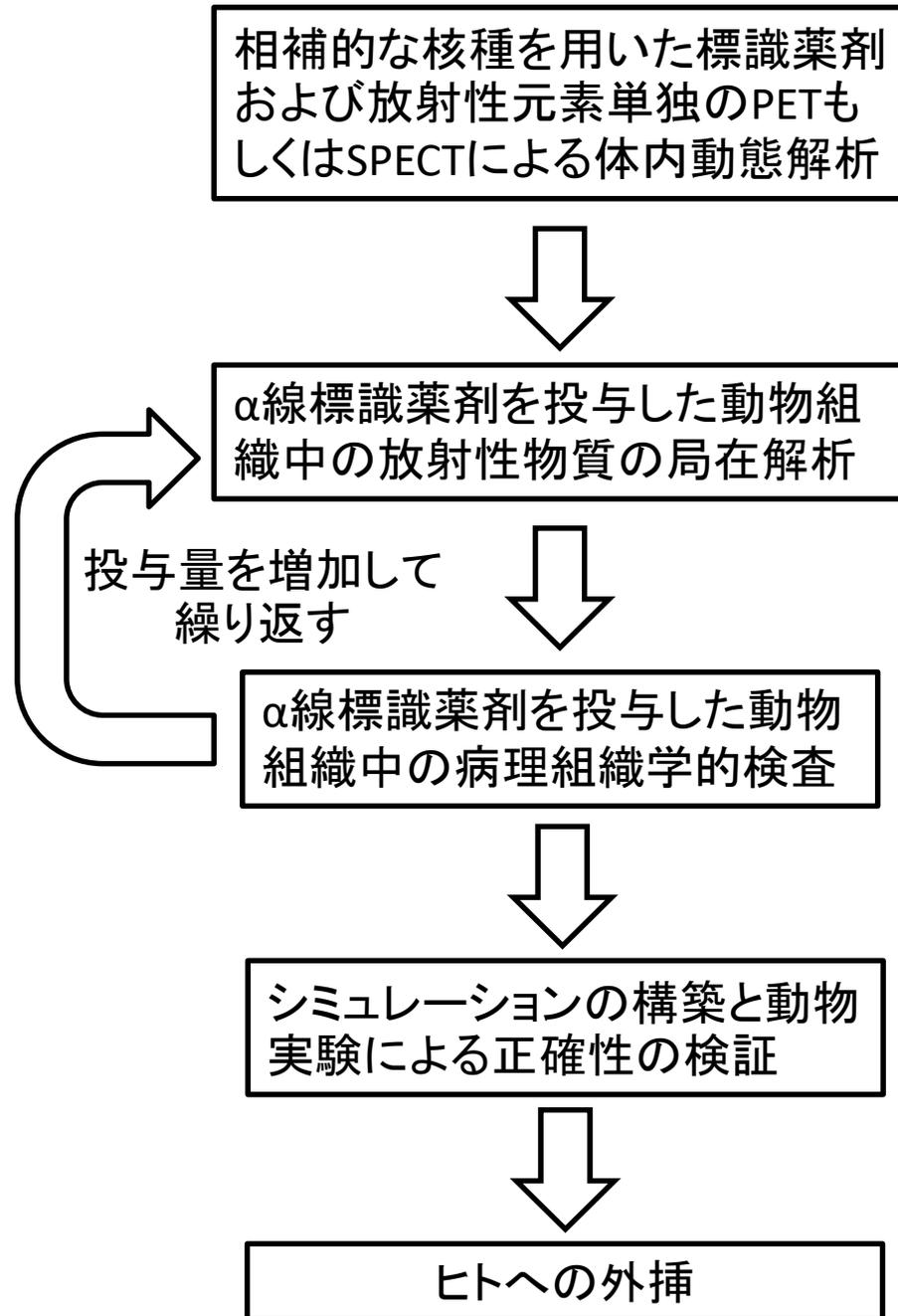
同じ線量でも高い治療効果(生物学的効果比)を考慮した線量評価が必要

提案されている2つのモデル

	PHITS-SMKモデル	Johns Hopkinsモデル
放射線挙動解析計算コード	PHITS	GEANT4
シミュレーション幾何形状	格子状の細胞群	臓器の微細構造 (ネフロン, 骨髓腔など)
最小ターゲットサイズ	細胞核内ドメイン(~0.5 μm)	細胞
薬剤濃度分布	細胞部位毎の集積性及び 細胞間での不均一性を考慮	臓器微細構造毎の集積性を 考慮
評価量	RBEもしくは生物学的線量	細胞レベルでのDVH もしくは微細構造のS-value

両者は相補的な役割を果たす

まとめ



矢野恒夫、長谷川功紀、蜂須賀暁子、深瀬浩一、平林容子.
アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察—その1
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス; 49 (10), 676-684 (2018).
安全性評価法について

矢野恒夫、長谷川功紀、佐藤達彦、蜂須賀暁子、深瀬浩一、平林容子.
アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察—その2
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、50 (3), 118-130 (2019).
マイクロドジメトリーについて

謝辞

OPERAプログラムでは、大阪大学の
金田安史先生、中野貴志先生、畑澤順先生、篠原厚先生、福田光宏先生
たいへんお世話になりました。

QiSS第6班の先生方に感謝申し上げます

佐藤達彦先生 日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター 研究主幹
蜂須賀暁子先生 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 室長
深瀬浩一先生 大阪大学大学院理学研究科 化学専攻 教授
平林容子先生 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター センター長
矢野恒夫先生 大阪大学 核物理研究センター アルファ線核医学治療研究 特任教授



イーピーエス(株)の皆様にも、ここに謝意を表します
安藤秀高様、金田学様、山本剛史様、藤村重顕様