

# 国内外におけるTargeted Alpha Therapyの現状と展望

金沢大学 医薬保健研究域 保健学系

鷺山 幸信



金沢大学  
KANAZAWA  
UNIVERSITY

あかるく  
まじめに  
のびのびと  
天野研究室

# 放射性医薬品開発過程

基礎研究

動物研究

治験

発想

核反応

分離・  
精製

化学

マウス・ラット

サル

第1相

第2相

第3相

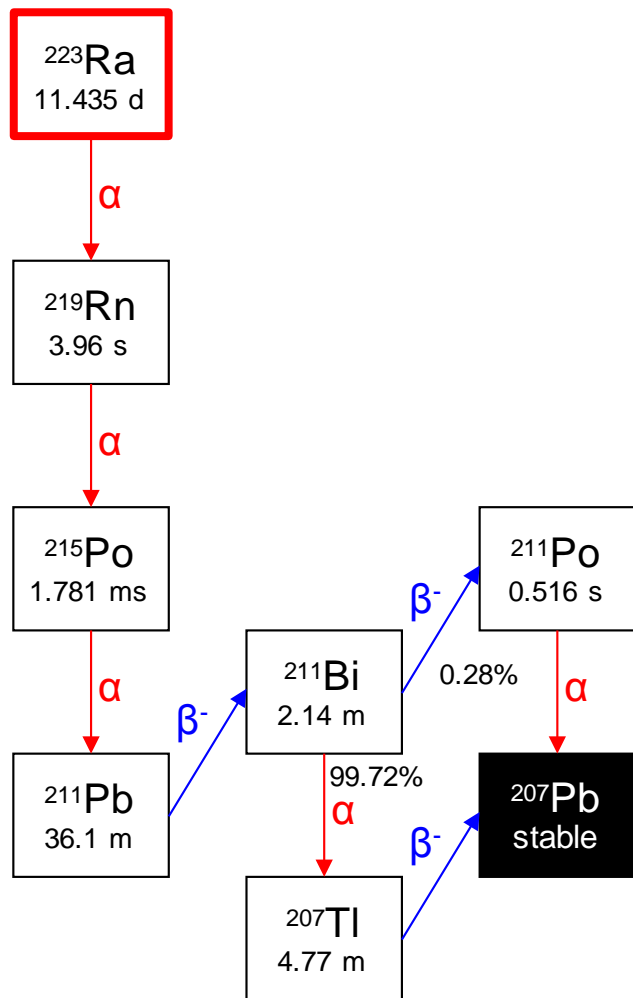
第4相

理工系分野

医薬系分野

企業

# $\alpha$ 放射体の医薬品が欧米で使用開始



## 塩化ラジウム-223, $^{223}\text{RaCl}_2$

前立腺がん骨転移の患者に対して、

- 13年 5月15日米国 F D A 承認
- 13年11月15日欧州委員会承認
- 日本国内でも臨床試験進行中

# RaCl<sub>2</sub>薬剤の臨床試験(現状と計画)

NCT Number	対象癌	治験	患者数	進行状況	投与放射能	投与回数	備考
			報告(予定)		[kBq/kg b.w.]	No. of injections	
NCT01798108	前立腺がん / 乳がん	第Ia+b相	15+6 / 10	試験終了	93, 163, 213, 250→1回, 50→5回3週毎, 125→2回6週毎		増量試験
NCT00459654	前立腺がん	第II相	64	試験終了	50 vs. placebo	4回4週毎	骨関連事象発現期間評価
NCT00667199	前立腺がん	第II相	100	試験終了	5, 25, 50, 100	1回	疼痛緩和と効果評価
NCT00337155	前立腺がん	第II相	122(117)	試験終了	25, 50, 80	6回4週毎	PSAとALPの線量依存評価
NCT00667537	前立腺がん	第I相	6	試験終了	100	2回6週毎	薬物動態、体内分布、線量評価
NCT00699751	前立腺がん	第III相	921(922)	参加者募集終了-試験継続中	50 vs. placebo	6回4週毎	ALSYMPCA、全生存期間評価
NCT00748046	前立腺がん	第I相	9(10)	試験終了	50, 100, 200	1回	薬物動態、体内分布、線量評価
NCT01070485	乳がん	第IIa相	23(20)	参加者募集終了-試験継続中	50	4回4週毎	乳がん患者のuTXとALP評価
NCT01106352	前立腺がん	第I/IIa相	17?(18/42)	参加者募集中	50+D vs. D	5回6週毎	ドセタキセルの併用
NCT01565746	前立腺がん	第I相	(19)	参加者募集終了-試験継続中	50, 100	1回	日本人対象臨床試験
NCT01618370	前立腺がん	第III相	(1500)	参加者募集中	50	6回4週毎	急性および長期安全性評価
NCT01810770	前立腺がん	第III相	(230)	参加者募集中	50	6回4週毎	アジア対象 (中国、韓国、シンガポール、台湾)
NCT01833520	骨肉腫	第I/II相	(9/6)	参加者募集中	50	4週毎	最大耐用線量評価
NCT01929655	前立腺がん	第II相	(43)	参加者募集中	50	6回4週毎	日本人対象臨床試験
NCT01934790	前立腺がん	第I/II相	(40)	参加者募集中	50	6回4週毎	Ra治療歴のある患者の再治療
NCT02023697	前立腺がん	第II相	(360)	募集前	50→6回4週毎, 80→6回4週毎, 50→12回4週毎		投与放射能と投与回数の評価
NCT02034552	前立腺がん	第IIa相	(66)	募集前	50 vs. 50+A+P vs. 50+E	6回4週毎	アピラテロンとエンザルタミドとの併用
NCT02043678	前立腺がん	第III相	(800)	募集前	50+A+P vs. p+A+P	6回4週毎	アピラテロンとブレドニゾンとの併用
NCT01516762	前立腺がん	-	-	打ち切り	50	6回4週毎	治験用新薬利用範囲拡大制度

Data were taken from following URL, <http://clinicaltrials.gov/>  
2014年2月現在

# α放射体の臨床報告例 ( $^{223}\text{Ra}$ 以外)

核種	薬剤	対象癌	患者数 報告(予定)	治験	投与経路	備考
$^{211}\text{At}$	抗テネイシン抗体 MX35 F(ab') <sub>2</sub>	多型性神経膠芽腫	18	第I/II相	SCRC*内	feasibility & safety study
		卵巣癌	12	第I相	IP	pharmacokinetics & toxicity study
$^{212}\text{Pb}$	トラスツツマブ	乳癌、卵巣癌、膵臓癌 etc.	3(18)	第I相	IP	toxicity & efficacy study
$^{213}\text{Bi}$	Lintuzumab	急性骨髄性白血病	18	第I相	IV	feasibility & safety study
	同上	同上	31	第I/II相	IV	シタラビンの併用
	Substance-P	神経膠芽腫	2	第I相	IV	$^{90}\text{Y}$ , $^{177}\text{Lu}$ との比較試験
	同上	同上	5	第I相	IV	feasibility & safety study
	リツキシマブ	再発性非ホジキンリンパ腫	12	第I相	IV	dose escalation study
	9.2.27 IgG	転移性黒色腫	16	第I相	IL*	feasibility & safety study
	同上	同上	38	第I相	IV	dose escalation study
DOTATOC	胃腸膵内分泌腫瘍肝転移	12	第I相	IA*	toxicity & efficacy study	
$^{225}\text{Ac}$	Lintuzumab	急性骨髄性白血病	18(30)	第I相	IV	dose escalation study
$^{225}\text{Ac}$	同上	同上	7(24)	第I/II相	IV	シタラビンの併用

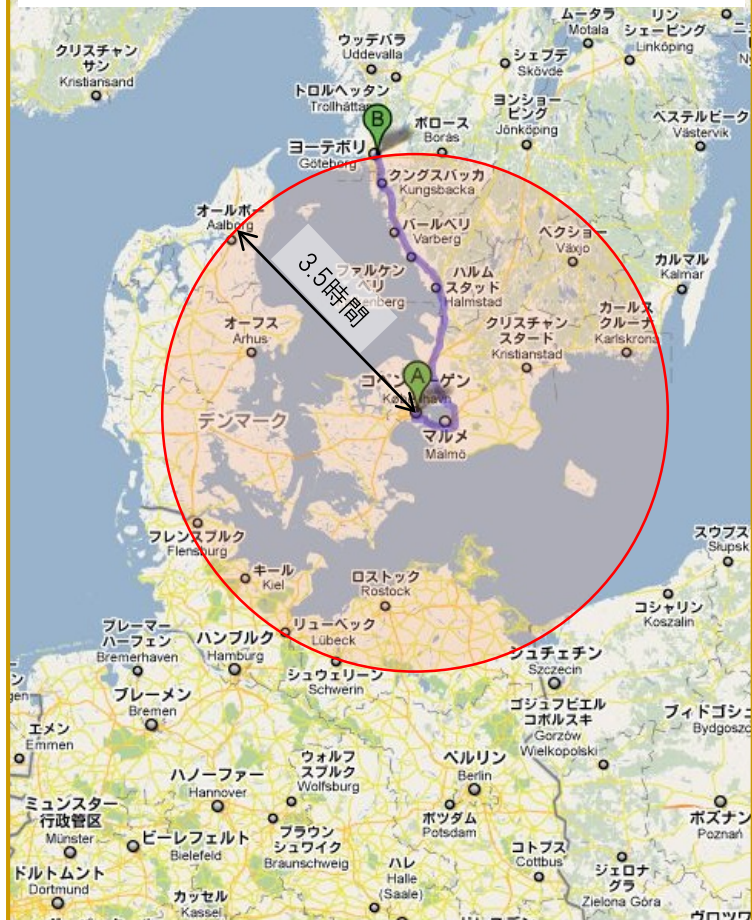
\*SCRC:surgically created resection cavity (外科的に生じた切除空洞), \*IL:intralesional(病巣内)

\*IA:intraarterial(動脈内), \*Expanded Access Program (治験用新薬利用範囲拡大制度)

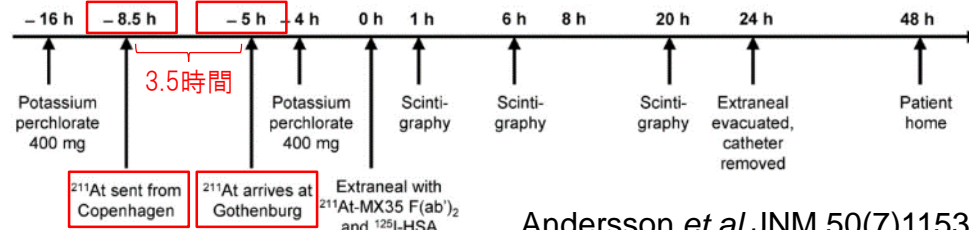


# 211Atを利用した臨床研究の可能性

コペンハーゲンからヨーテボリまで  
車で316km, 3時間15分\*



211At製造から患者治療までの時間の流れ

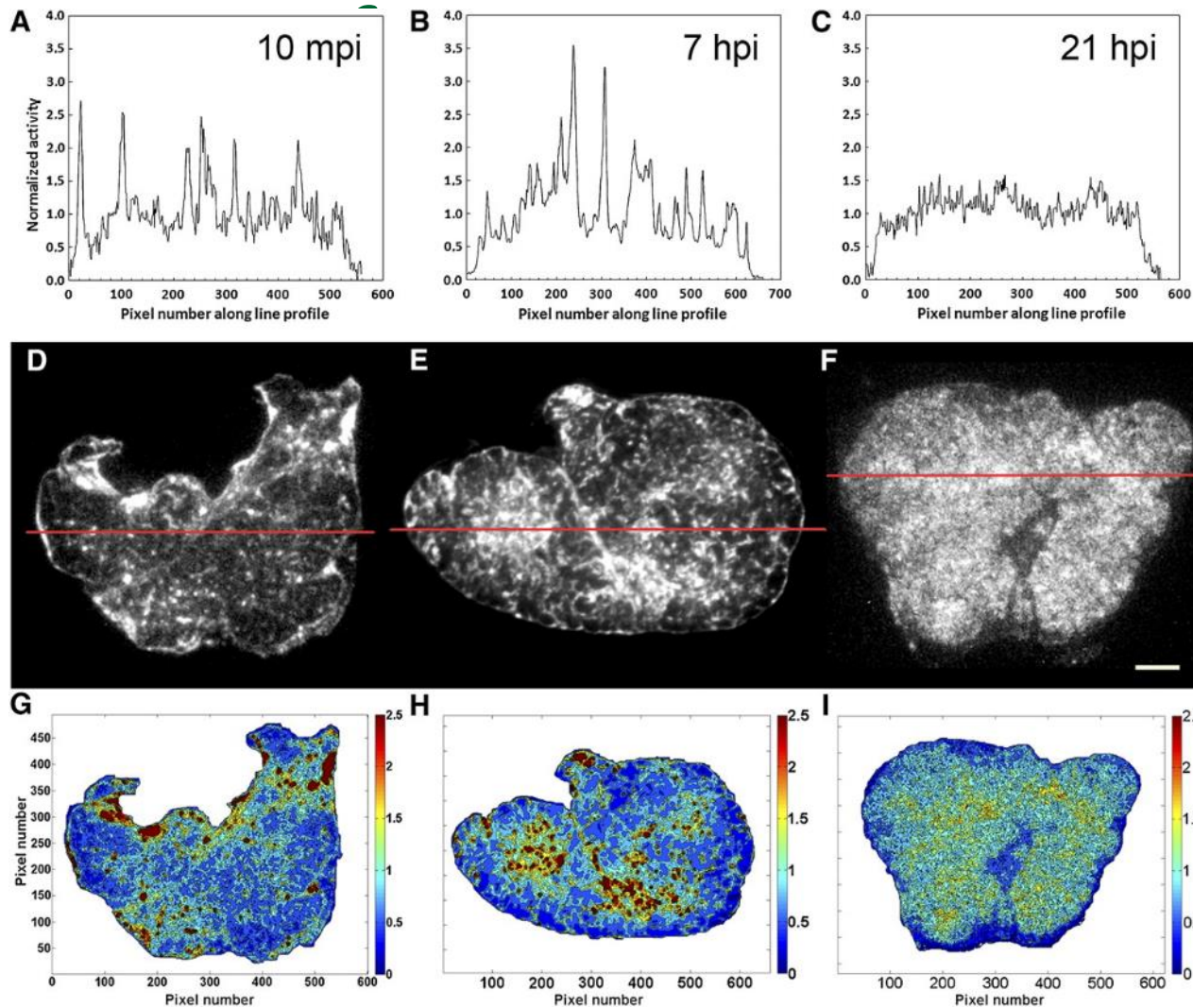


大阪から金沢まで 車で307km, 4時間12分\*



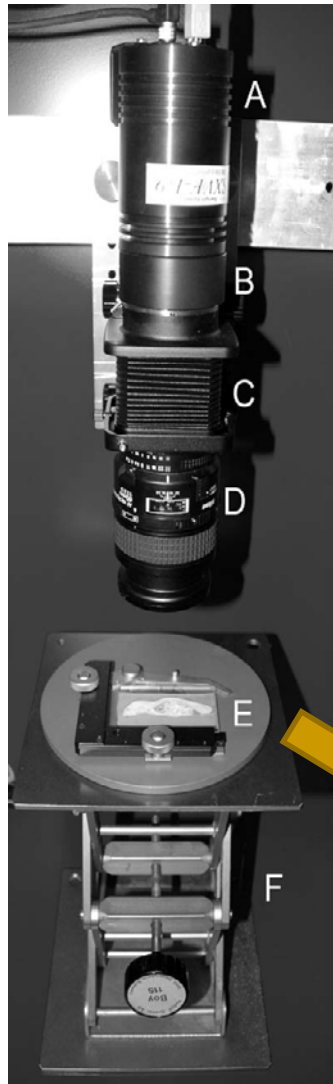
\*2010/9/23 Google map調べ

# $^{211}\text{At}$ -MX35-F(ab')<sub>2</sub> in OVCAR-3



# アルファカメラシステム

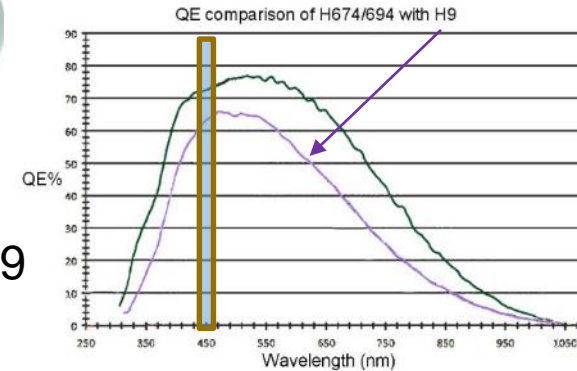
SXVR-H9の量子効率(%)



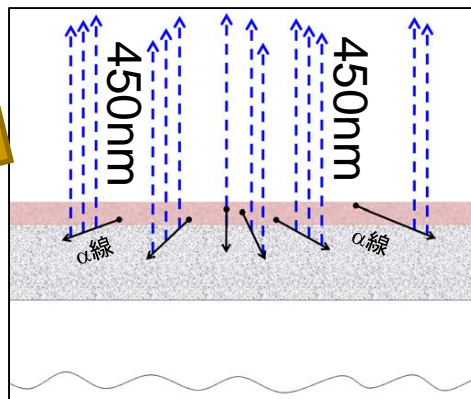
- A: 冷却型CCD
- B: 変換アダプタ
- C: 拡大用ベローズ
- D: マクロレンズ
- E: ZnS(Ag)シート+試料
- F: 高さ調節用ラボジャッキ



冷却型CCD, SXVR-H9  
Starlight Xpress社

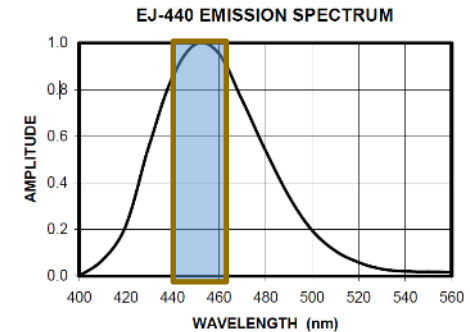


Eの詳細



- 動物の凍結切片(厚さ10 $\mu$ m)
- ZnS(Ag)層
- ZnS(Ag)の支持プレート

ZnS(Ag)シート,  
EJ-440  
ELJEN technology社

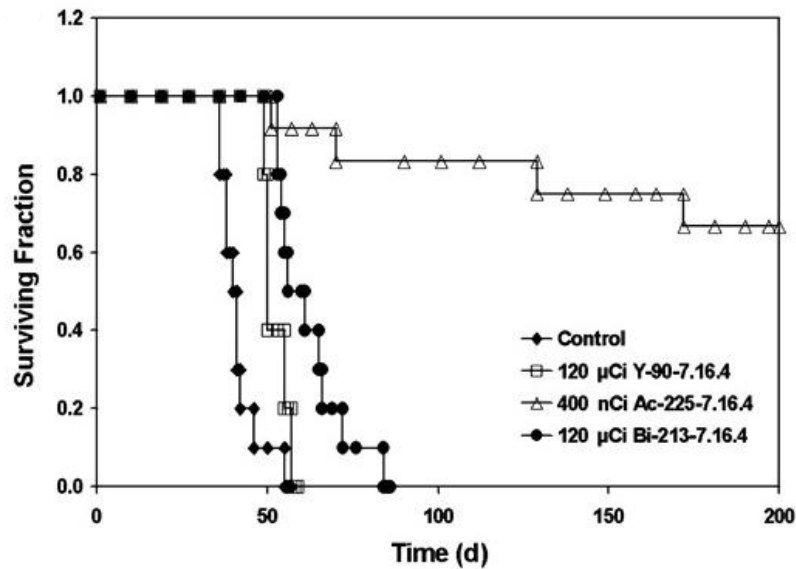




# Radioimmunotherapy of Breast Cancer Metastases with $\alpha$ -Particle Emitter $^{225}\text{Ac}$ : Comparing Efficacy with $^{213}\text{Bi}$ and $^{90}\text{Y}$

H Song *et al.* Cancer Res 2009; 69(23): 8941-8948

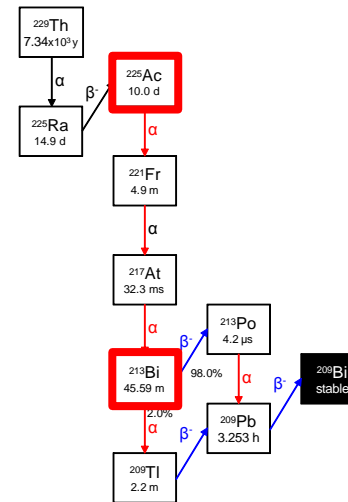
John Hopkins University, George Sgourosらのグループ



マウス乳がん(NT2.5)移植後3日でRIを投与した際のマウス生存曲線

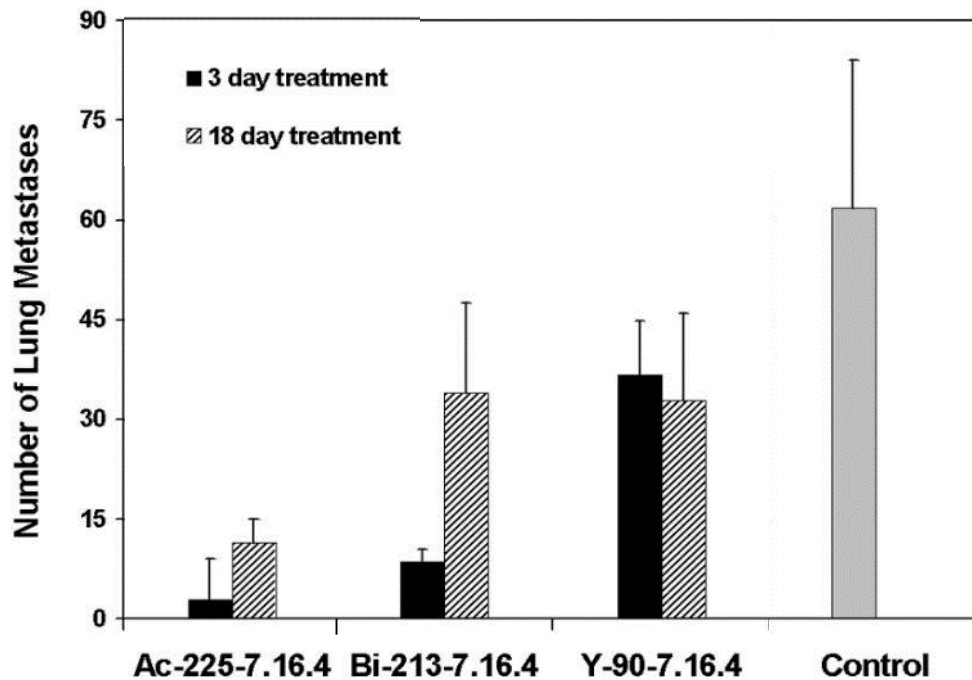
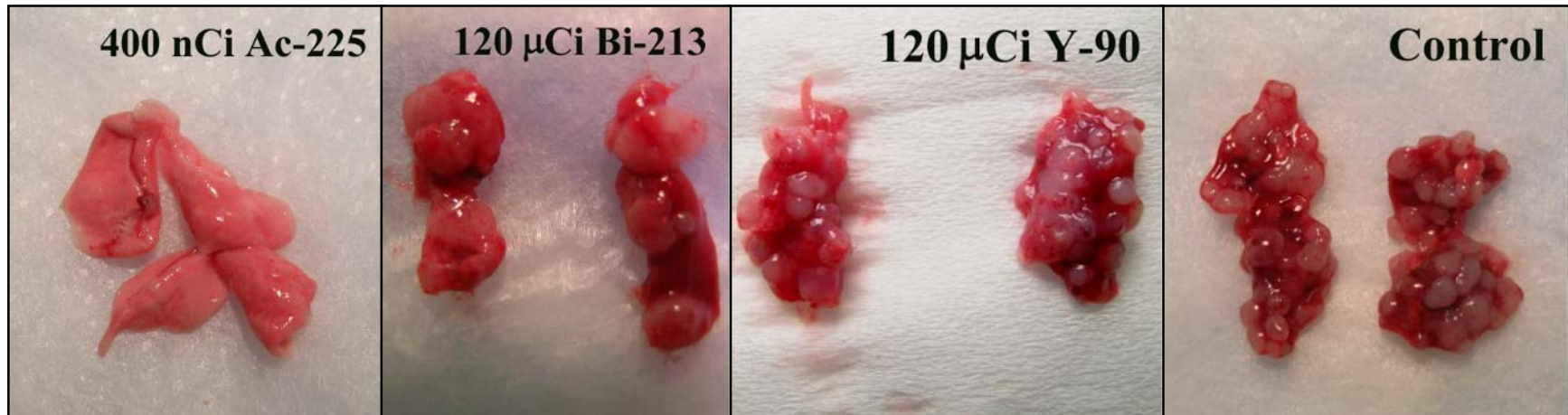
- $^{225}\text{Ac}$ の単回投与では67%が一年以上生存
- $^{213}\text{Bi}$ の場合は、平均生存期間61日
- $^{90}\text{Y}$ の場合は、平均生存期間50日
- コントロールは、平均生存期間41日

- 乳癌(NT2.5)転移マウスモデル
- $^{225}\text{Ac}$ と $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{90}\text{Y}$ による治療効果の検討
- HER-2/neu陽性の乳癌のモノクローナル抗体(7.16.4)を使用



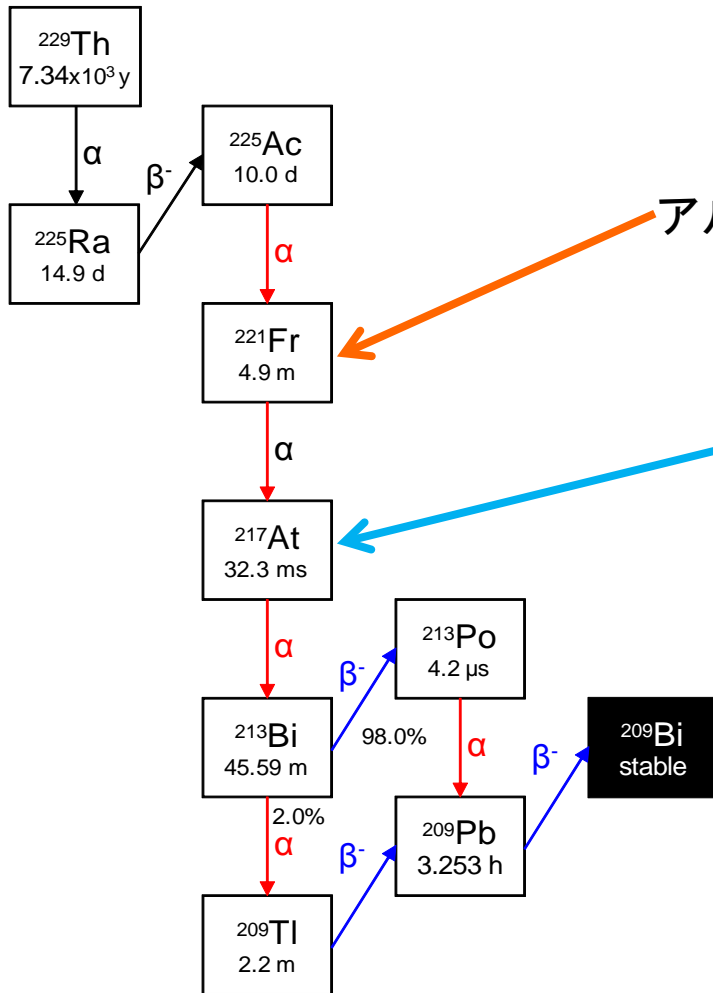
G Sgouros

# Radioimmunotherapy of Breast Cancer Metastases with $\alpha$ -Particle Emitter $^{225}\text{Ac}$ : Comparing Efficacy with $^{213}\text{Bi}$ and $^{90}\text{Y}$



- $\beta$ 線 $\alpha$ 線ともに転移抑制効果を持つ
- $\alpha$ 線は腫瘍サイズが小さいほど転移抑制効果を持つ
- 複数 $\alpha$ 線放出型のほうが単一放出型よりも転移抑制効果が高い

# In vivo generatorの問題点



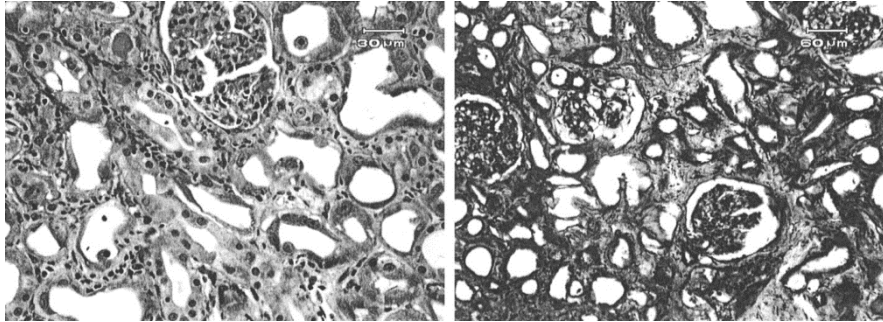
アルカリ金属元素

ハロゲン元素

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	Ln	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	An	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	113	Flerovium	115	Livermorium	117	118

ランタノイド	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
アクチノイド	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

# *In vivo* generatorの問題点



$^{225}\text{Ac}$ -HuM195 (370kBq/kg)を投与したときのカニクイザルの腎臓の病理標本。尿細管のネクロシスと顕著な間質性線維症が見られる。

M Miederer *et al.* J Nucl Med 2004; 45(1): 129-137

RI	Whole Kidney (Gy)	Renal Cortex (Gy)
$^{225}\text{Ac}$	0.6	0.8
$^{221}\text{Fr}$	7.1	10
$^{217}\text{At}$	7.9	11
$^{213}\text{Bi}$	12	17
Total	27.6	38.8

$^{225}\text{Ac}$ -HuM195 (720kBq/kg)を投与したときのマウスの腎臓の被曝線量

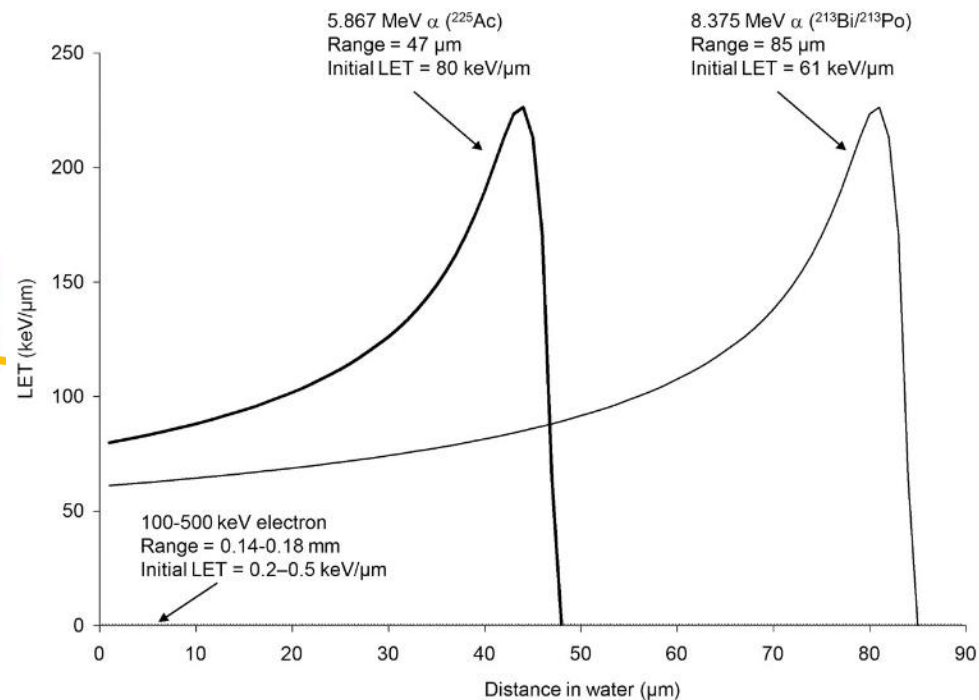
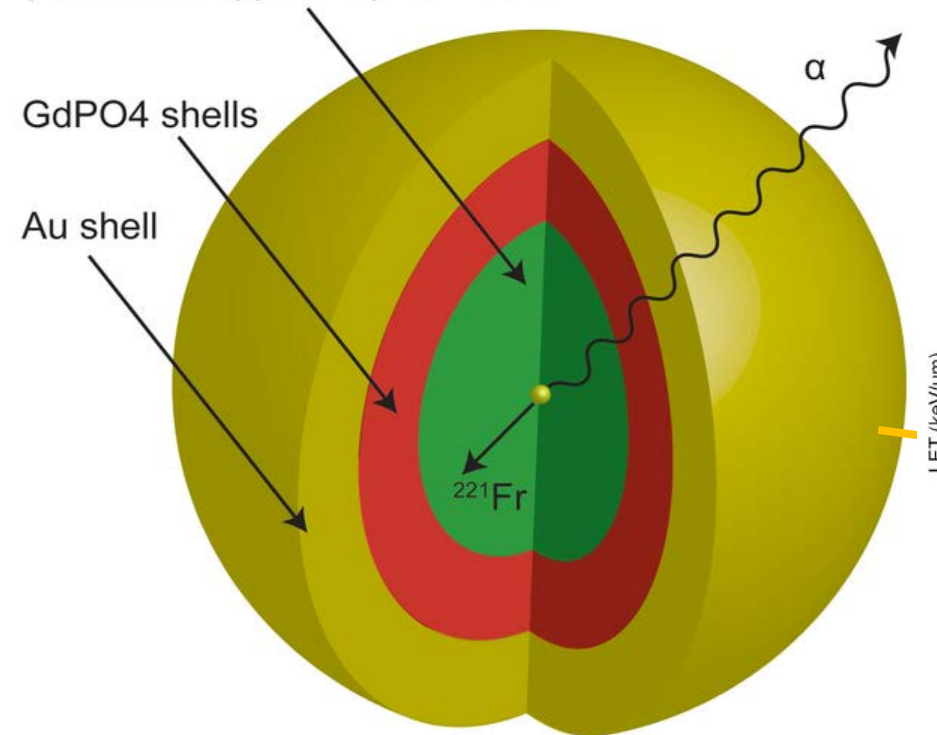
JS Jaggi *et al.* J Am Soc Nephrol 2005; 16(9): 2677-2689



D.A. Scheinbergらのグループ  
Memorial Sloan Kettering-  
Cancer Center

# 金で覆ったリン酸ランタノイドナノ粒子への $^{225}\text{Ac}$ (in vivo generator) の封じ込め

{La<sub>0.5</sub>Gd<sub>0.5</sub>}(<sup>225</sup>Ac)PO<sub>4</sub> Core



# Promising Alpha-emitting Radionuclides

Radionuclide	Half-life	Energy <sub>ave.</sub> [MeV]	Range <sub>ave.</sub> [μm]	Main Production Route
<sup>149</sup> Tb	4.12 h	3.968	26.7	Cyclotron
★ <sup>211</sup> At	7.21 h	5.867	48.1	Cyclotron
★ <sup>212</sup> Pb/ <sup>212</sup> Bi	60.6 m	6.050	50.4	<sup>228</sup> Th-generator
<sup>227</sup> Th	18.7 d	5.883	48.3	<sup>227</sup> Ac-generator
★ <sup>223</sup> Ra	11.4 d	5.667	45.6	<sup>227</sup> Ac-generator
★ <sup>225</sup> Ac	10.0 d	5.787	47.1	<sup>229</sup> Th-generator Cyclotron
★ <sup>213</sup> Bi	45.6 m	5.846	47.8	<sup>225</sup> Ac-generator
<sup>230</sup> U	20.8 d	5.864	48.0	Cyclotron
<sup>226</sup> Th	30.6 m	6.308	53.8	<sup>230</sup> U-generator

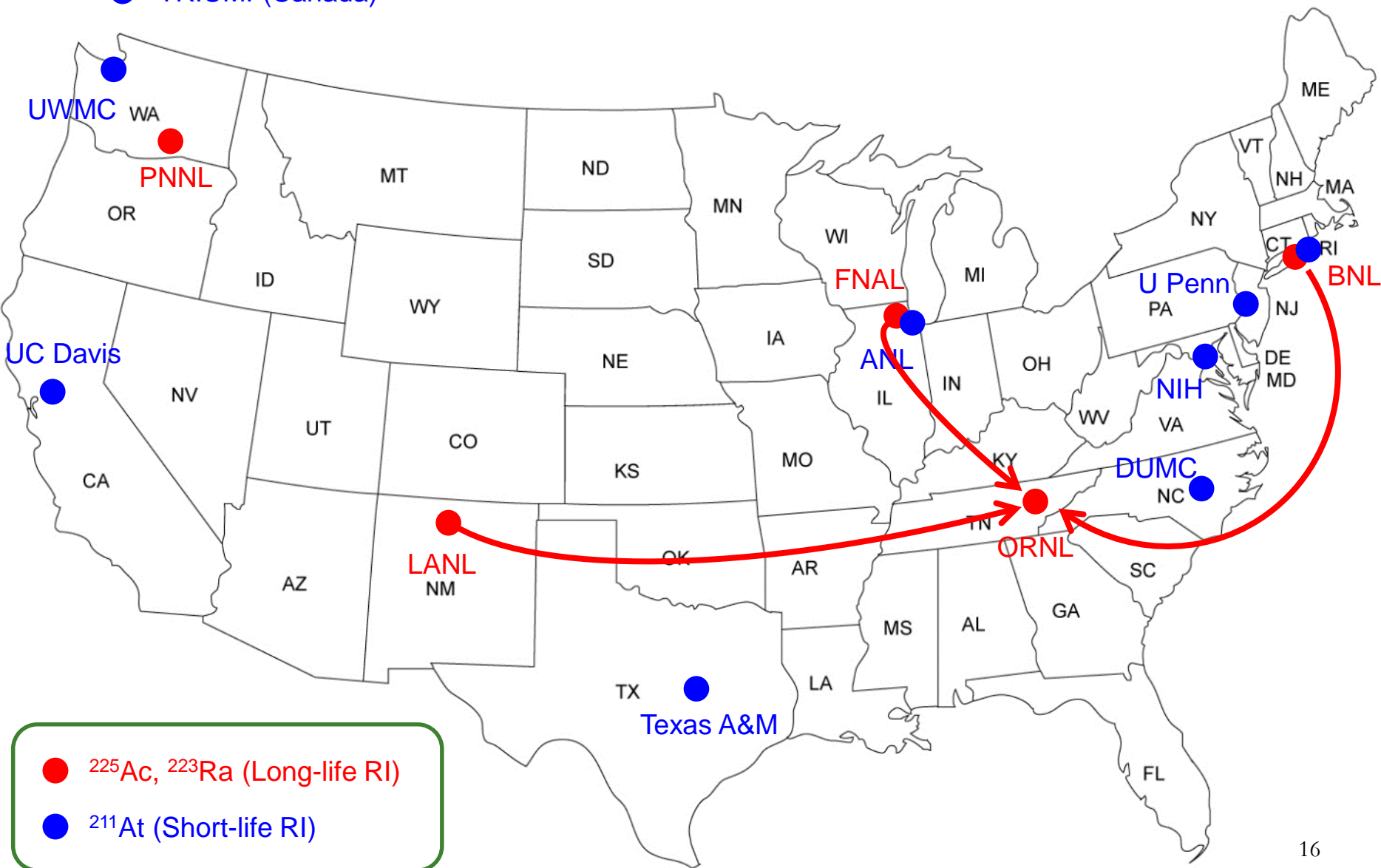
★ Clinically relevant alpha emitters to date

# $\alpha$ 放射体の製造方法

Radionuclide	Production Method	Production Route
$^{149}\text{Tb}$	accelerator	$^{152}\text{Gd}(p, 4n)^{149}\text{Tb}$ , $^{142}\text{Nd}(^{12}\text{C}, 5n)^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$
		$^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C}, 5n)^{149}\text{Tb}$ , $^{\text{nat}}\text{Ta}(p, \text{spall})^{149}\text{Tb}$
$^{211}\text{At}$	accelerator	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$
	$^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator	$^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$ , $^{232}\text{Th}(p, \text{spall})^{211}\text{Rn}$
$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$	$^{228}\text{Th}/^{212}\text{Pb}$ generator	Decay of $^{232}\text{Th}$ , $^{226}\text{Ra}$ multiple(n, $\gamma$ ) $^{228}\text{Th}$
$^{227}\text{Th}$ , $^{223}\text{Ra}$	$^{227}\text{Ac}$ source	Decay of $^{235}\text{U}$ , $^{226}\text{Ra}(n, \gamma)^{227}\text{Ra} \rightarrow ^{227}\text{Ac}$
	accelerator	$^{232}\text{Th}(p, \text{spall})^{223}\text{Ra}$
$^{225}\text{Ac}$	$^{229}\text{Th}$ source	Decay of $^{233}\text{U}$ , $^{226}\text{Ra}$ multiple(n, $\gamma$ ) $^{229}\text{Th}$
	accelerator	$^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$ , $^{226}\text{Ra}(d, 3n)^{225}\text{Ac}$ $^{236}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ , $^{232}\text{Th}(p, \text{spall})^{225}\text{Ac}$
$^{213}\text{Bi}$	$^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generator	
$^{230}\text{U}$	$^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ generator	$^{232}\text{Th}(p, 3n)^{230}\text{Pa}$
	accelerator	$^{231}\text{Pa}(p, 2n)^{230}\text{U}$ , $^{231}\text{Pa}(d, 3n)^{230}\text{U}$
$^{226}\text{Th}$	$^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ generator	

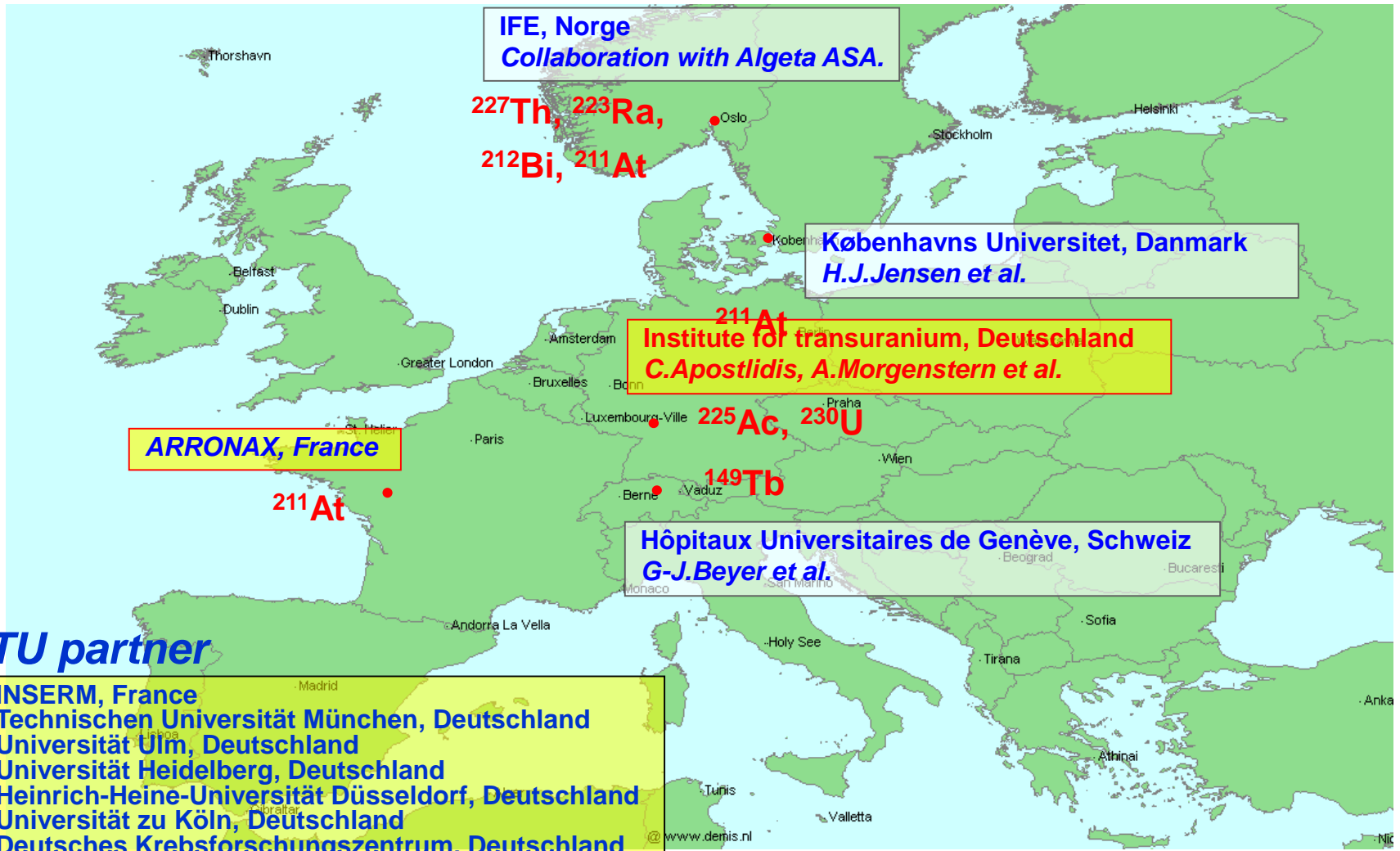
# Production facilities of $\alpha$ -emitter in the US

● TRIUMF(Canada)





# Production group of $\alpha$ -emitter in Europe



## ITU partner

INSERM, France  
Technischen Universität München, Deutschland  
Universität Ulm, Deutschland  
Universität Heidelberg, Deutschland  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland  
Universität zu Köln, Deutschland  
Deutsches Krebsforschungszentrum, Deutschland  
Forschungszentrum Karlsruhe, Deutschland  
Universiteit Gent, Belgie  
Virga Jesseziekenhuis, Belgie  
Universitätsspital Basel, Schweiz

Ruusia, Poland

# Production facilities of $\alpha$ -emitter in Japan

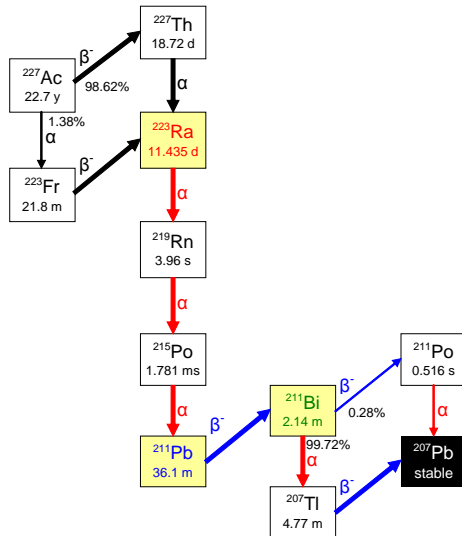


# $^{223}\text{Ra}$ とキレート剤の混合投与による 娘核種 $^{211}\text{Pb}$ の腎排泄促進

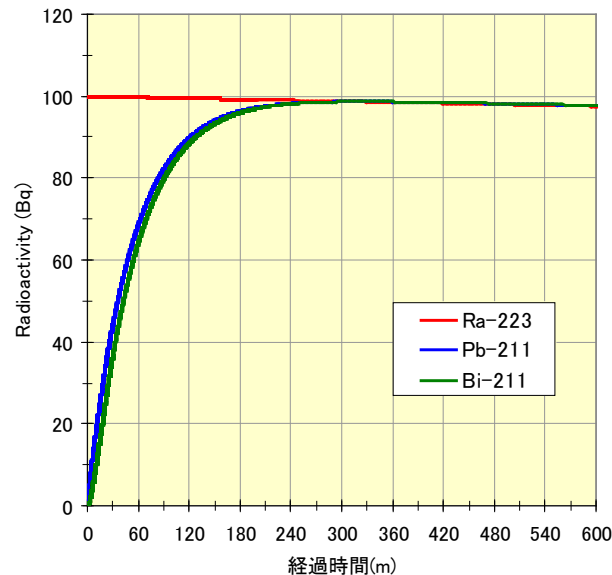


- $^{223}\text{Ra}$ を投与する溶液中で娘核種との平衡状態が既に成立
- (Raが骨に吸着するまでは)娘核種の動態は親核種とは独立
- Pb, Biは血液、肝臓、腎臓に集積することが既知
- Pb, Biの放射線による骨外組織被曝の軽減
- DOTMPは金属錯体形成後、骨に集積&軟組織から迅速排泄

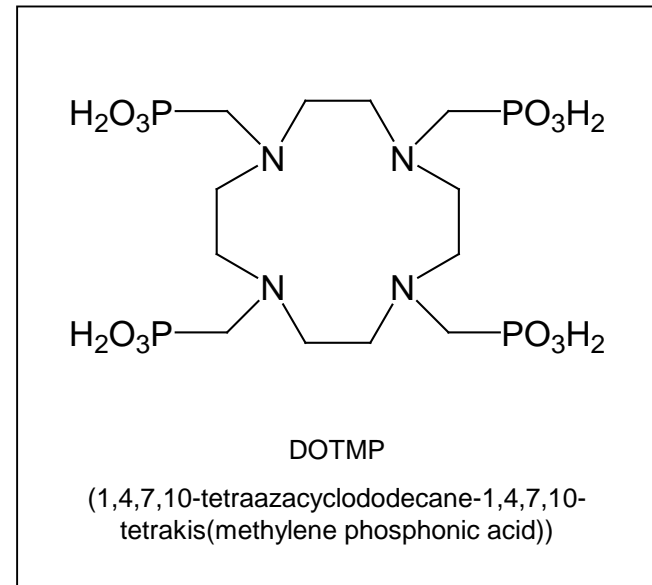
ex.  $^{166}\text{Ho}$ -DOTMP,  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ -DOTMP,  $^{227}\text{Th}$ -DOTMP,  $^{228}\text{Ac}$ -DOTMP



アクチニウム系列

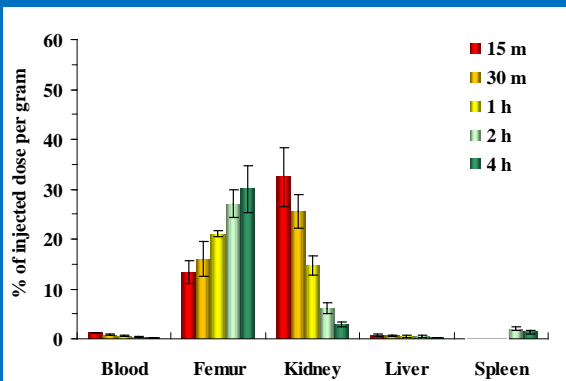


$^{223}\text{Ra}$ を分離精製後の娘核種の成長  
(バイアル中では常に娘核種が存在)

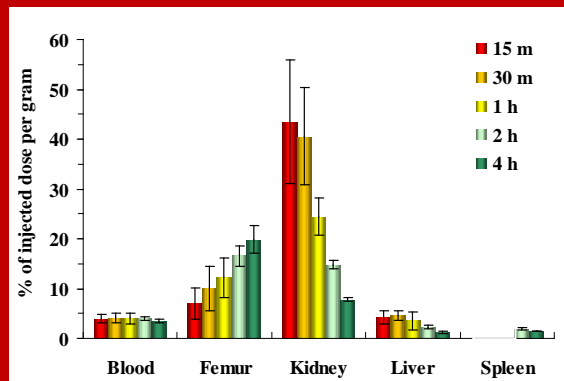


# Biodistribution in mice

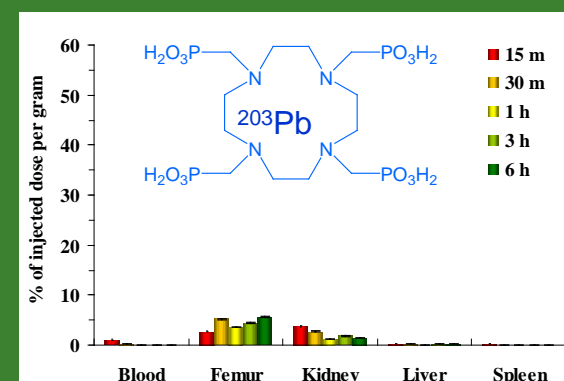
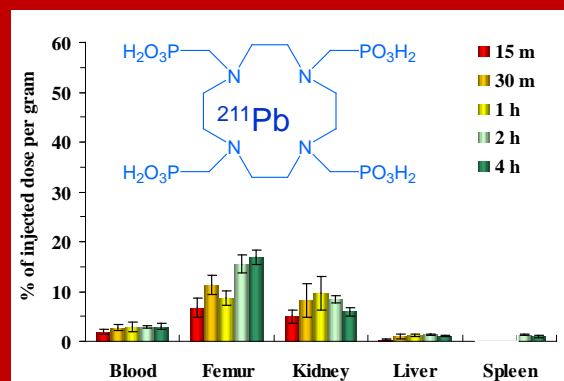
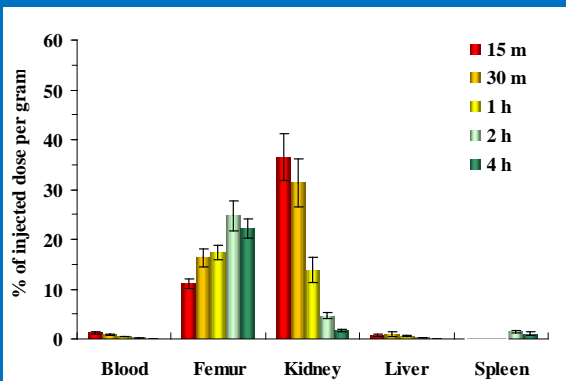
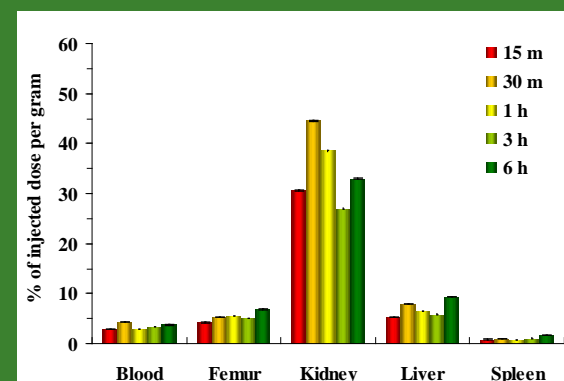
$^{223}\text{Ra}$



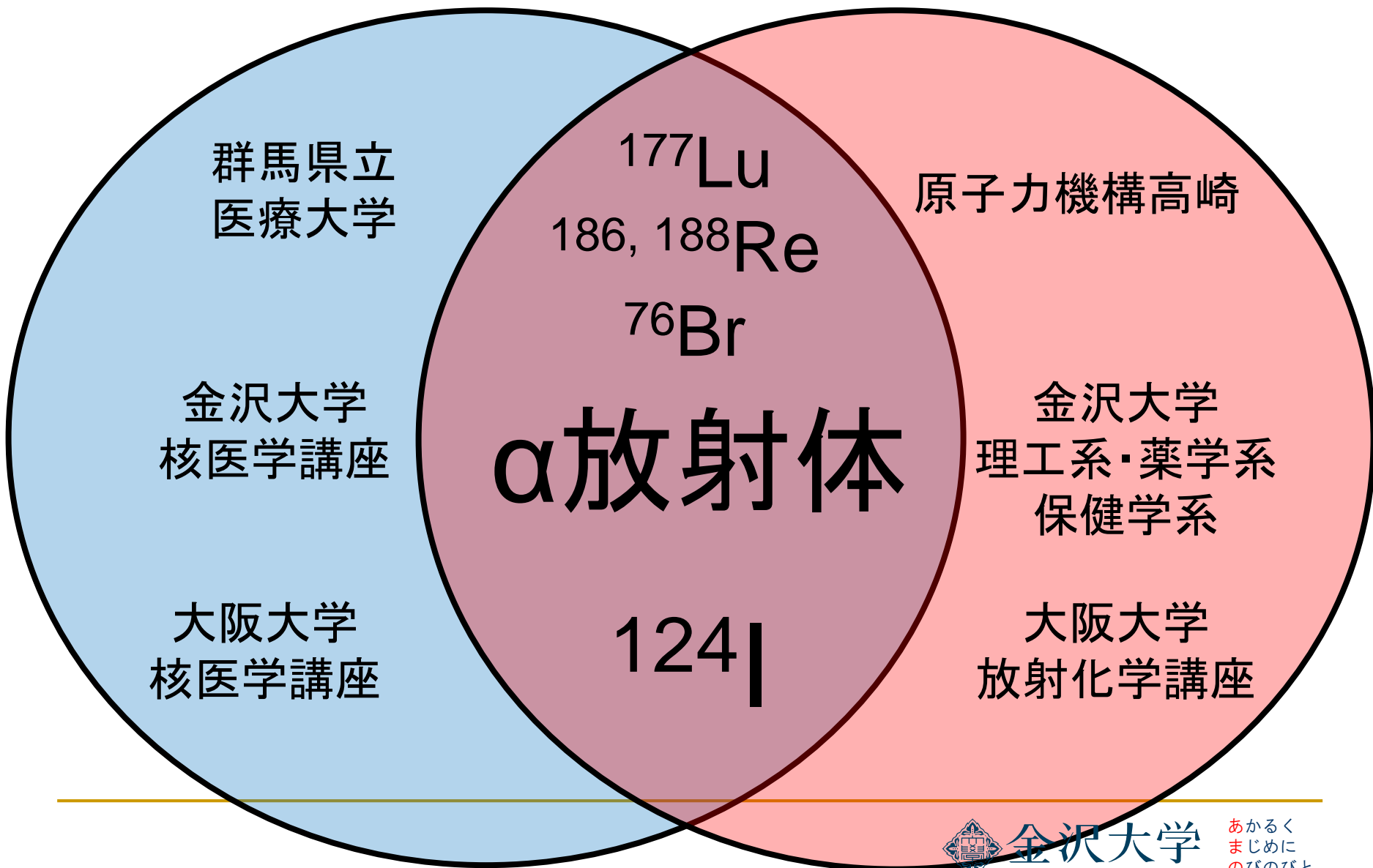
$^{211}\text{Pb}$



$^{203}\text{Pb}$



# 放射化学と核医学の共同研究



# まとめ

- $^{223}\text{Ra}$ は骨転移に対して延命効果を示す  $\alpha$ 線放射性医薬品である。
- $\alpha$ 線は微小転移や白血病などの血液の癌、外科処置後の残存腫瘍、骨転移等が治療の対象となる。
- In vivoジェネレータは  $\alpha$ 線の治療効果を高めるが、娘核種の体内制御が難しい。
- これまでの被曝線量計算法では  $\alpha$ 線の効果や毒性を正しく評価できない(Microdosimetryが必要)。
- 世界的に( $^{223}\text{Ra}$ を除く)  $\alpha$ 放射体の製造と供給は限られている。
- 日本では $^{211}\text{At}$ の製造と利用が期待されるが、同時に $^{225}\text{Ac}$ 等の製造も模索しなければならない。
- 日本で  $\alpha$ 線内用療法の臨床と研究が広まるには産官学(臨床家・研究者)の連携が不可欠である。