

α線核医学治療薬とレギュラトリーサイエ ンス

—安全性評価に向けた考察—

1. 放射性医薬品の非臨床安全性評価：
ゾーフイゴの場合
2. QiSS第6班の活動紹介



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長

平林 容子

この発表内容は、
個人の見解であり、
所轄の厚生労働
省の行政施策を代
表するものでも、
それにより制約さ
れるものでもあり
ません。

- イントロダクション：毒性学について
- ゴーフィゴの公開審査資料より

放射性医薬品の非臨床安全性評価：
ゴーフィゴの場合

「毒性学（トキシコロジー）」とは、

ヒトを含む生物の身の回りの物質（異物）と、

生物との相互作用を研究する分野、つまり、**生体異物応答学**である。

毒物学 — 毒性物質学（**toxicum**）

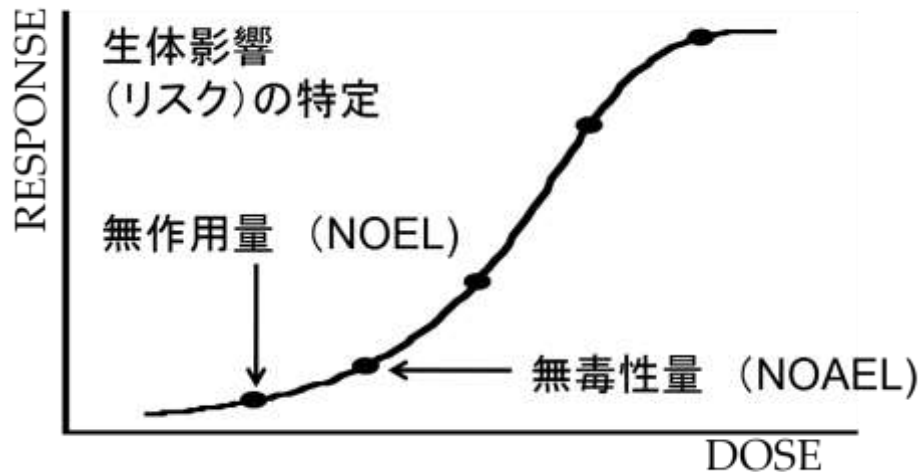
vs.

毒性学 — **生体異物応答学**

ヒトに起こりうる毒性（生体影響）を知るために

実験動物などを用いた「毒性試験」を行い、

- 毒性（生体影響）を同定し、
- その用量作用関係を明らかにする。



Paracelsusのことば

All things are poisonous, for there is nothing without poisonous qualities.

It is only the dose which makes a thing a poison.

Paracelsus (1493-1541)

毒でないものなんか無いのだ！
用量が多いか少ないかが、物質が毒であるか薬であるかを決めるのだ。

毒性試験法

- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- 遺伝毒性試験
- がん原性試験
- 生殖発生毒性試験
- その他
局所刺激性試験、免疫毒性試験、光毒性試験
...

単回投与毒性試験

目的：概略の致死量の検索
短期間ばく露による有害作用の検索

動物種	マウス、ラット（雌雄） イヌ、サル、ウサギ（雌又は雄） 成熟期
動物数(／群)	> 5匹（マウス、ラット） > 2～3頭（イヌ、サル、ウサギ）
用量段階	> 4（限界；2～5 g/kg）
投与経路	経口、経皮、吸入、注入（静脈、腹腔、皮下、筋肉）
投与回数	1～数回（24時間以内）
観察期間	0～24時間～7日～14日
観察事項	死亡、毒性兆候、体重、剖検（病理組織）

反復投与毒性試験

目的：長期間ばく露による有害作用の検索
最大無作用量や確実中毒量を知る

動物種	二種以上：マウス、ラット、イヌ、サル（雌雄） 成熟期	
動物数(／群)	10～20匹（マウス,ラット）／2～4頭（イヌ,サル）	
用量段階	最高用量	毒性発現（+）
	最低用量	毒性発現（-）
	回復群	可逆性の有無
	中間屠殺群	毒性発現の経過
投与経路	経口、経皮、吸入、注入（静脈、腹腔、皮下、筋肉）	
観察期間	1～3～6～12～24ヶ月	
観察事項	症状, 体重, 摂餌量, 飲水量, 血液学的検査, 臨床生科学的検査, 剖検, 臓器重量, 病理組織学的検査	

ゾーフィゴ (Zofigo)

- 一般名：塩化ラジウム (^{223}Ra)

ラジウム223を活性本体とする放射性医薬品

腫瘍の骨転移部に集積し、アルファ線を放出することで、DNAの二重鎖切断を誘発し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

- 申請時用法・用量：1回 55kBq/kgを4週間ごとに静脈内投与する／予定総投与回数は6回

[放射エネルギーはNISTによる ^{223}Ra の標準の見直しに基づく新表示値]

1バイアル(5.6mL)中に塩化ラジウム(^{223}Ra)6,160kBq(検定日において)を含有する注射剤(体重20kgあたり1mLに相当)

ゾーフィゴの承認における効能効果

- 日本:骨転移のある前立腺癌 (2015年11月)
- 米国及びEU:castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease (2013年5月／同年11月)
- その他45の国又は地域で前立腺癌に関する効能効果で承認されている(2015年10月現在)

医薬品の承認申請時に提出される 非臨床試験

- 薬理試験
- 薬物動態試験
- 毒性試験

ゾーフィゴの承認申請に係る資料

(独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の公開資料

- 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160407001/630004000_22800AMX00383_B100_1.pdf

- 薬理試験の概要文

http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160407001/630004000_22800AMX00383_H100_1.pdf

- 非臨床試験の概括評価

http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160407001/630004000_22800AMX00383_F100_1.pdf

ゾーフィゴの承認申請に係る資料

米国食品医薬品局医薬品評価研究センター（FDA-CDER）の公開資料

- SUMMSRY REVIEW

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203971Orig1s000SumR.pdf

- MEDICAL REVIEW(S)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203971Orig1s000MedR.pdf

QiSS第6班の活動紹介

前臨床段階での安全性評価

Preclinical Safety Evaluation

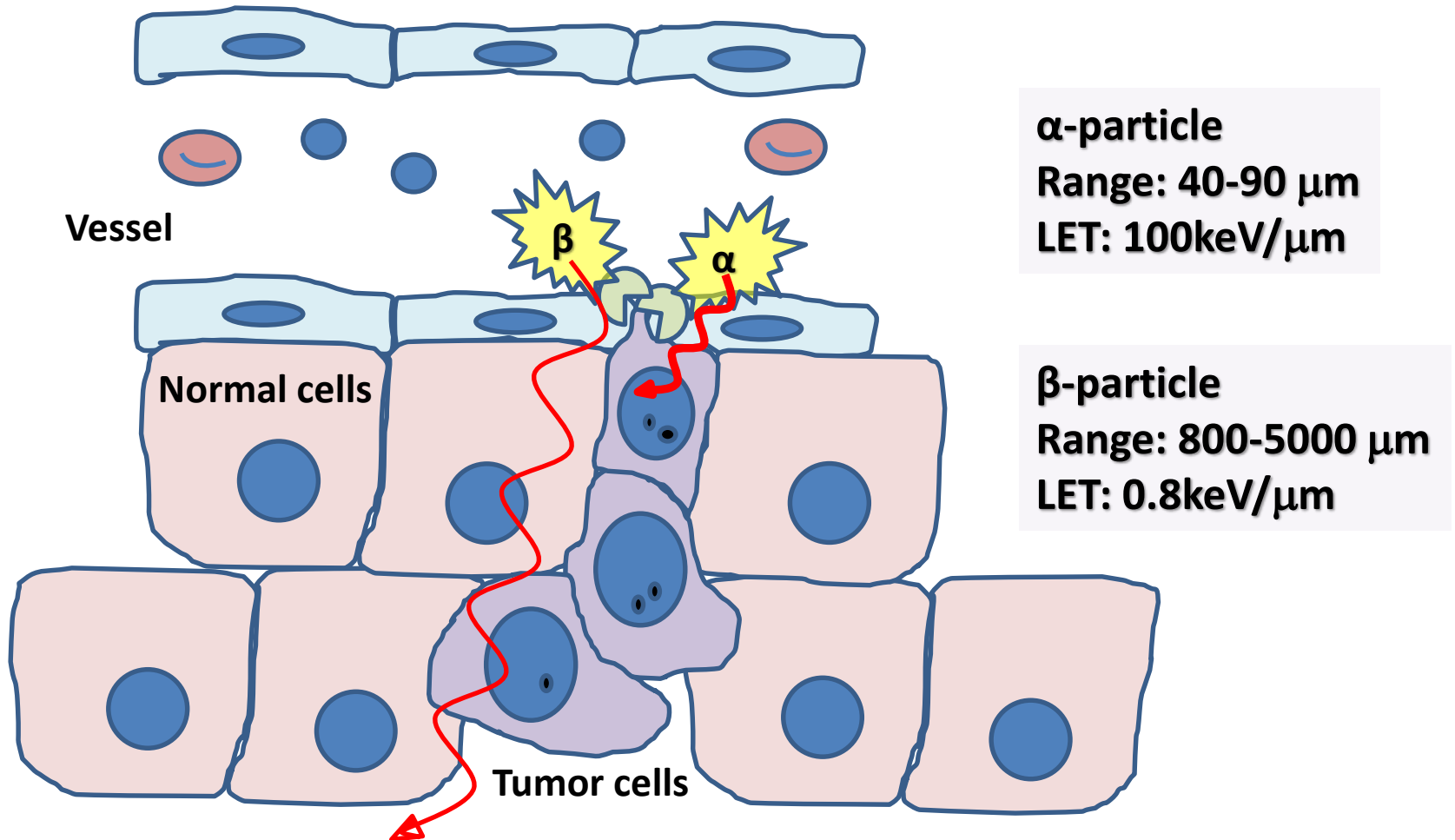
- 1) ヒトに適用する際の安全な初回投与量とその後の増量計画を設定すること
- 1) to identify an initial safe dose and subsequent dose escalation scheme in human
- 2) 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定し、その毒性が可逆的なものであるか検討を行うこと
- 2) to identify potential target organs for toxicity and to examine whether such toxicity is reversible
- 3) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと
- 3) to identify safety parameters for clinical monitoring

α粒子の特徴

Characteristics of Alpha Particle

線エネルギー付与(LET)が大きいこと High LET
飛程が短い Short Range

Cell size: 10-100 μm



Biodistribution analysis with PET or SPECT imaging (分子イメージングによる生体内分布解析)

In order to set initial dose and escalation study, the method of elucidating normal organ biodistribution with positron or single photon nuclides corresponding to alpha nuclides (PET or SPECT study) is adopted.

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
Utilization of Theranostics

非臨床安全性評価方法 Strategy for Safety Evaluation at Preclinical Stage

Problems to be solved (解決しようとする課題)

Stable isotopes corresponding to alpha nuclides are labeled to test compounds, and toxicity test is conducted. However, Ac and At do not have stable isotopes.

Therefore, above mentioned strategy can not be applied.

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

Alternative strategy (新しい戦略)

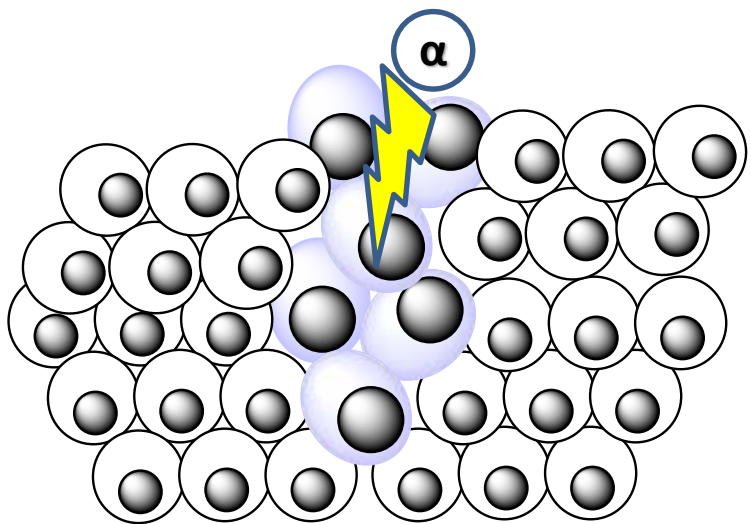
Safety evaluation with alpha nuclides labeled compounds including histopathological evaluation allows us to evaluate the toxicities at cellular level in mice.

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。

Delay toxicity and recovery are revealed to perform histopathological evaluation over a long duration (1 week or 1 month) after injection.

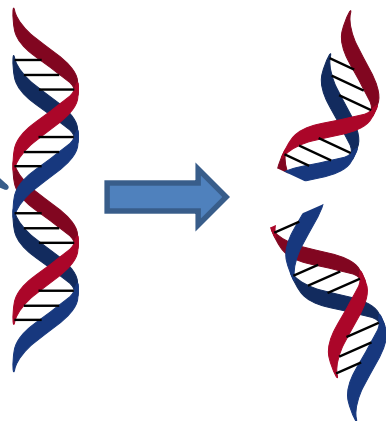
注射後長期間（1週間または1ヶ月）にわたって病理組織学的評価を行うために遅延毒性および回復可能性が明らかになる

α線の細胞への作用



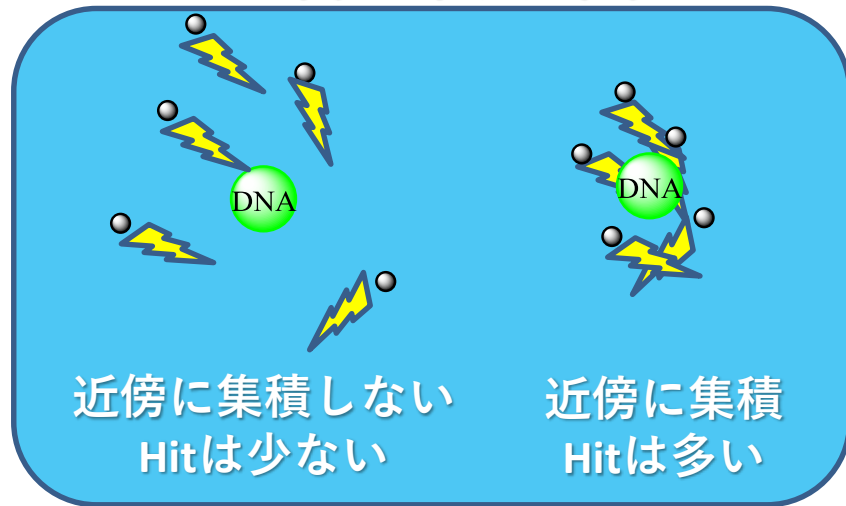
短い飛程
(細胞 2 ~ 10 個程度)

α線の直接効果



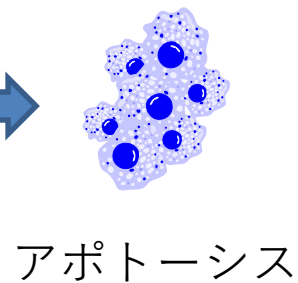
高LETによる
二重鎖の切断

マイクロドジメトリー



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

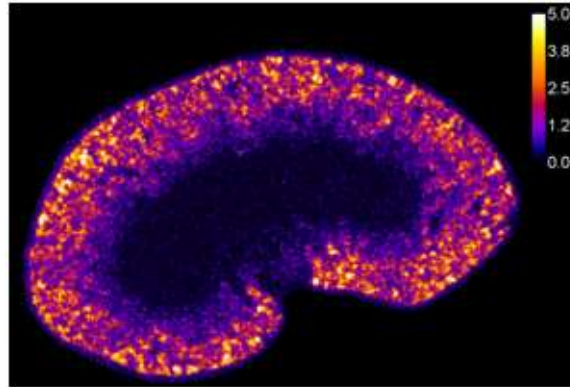
シミュレーション



アポトーシス

アルファ線核医学治療特有のドジメトリの必要性

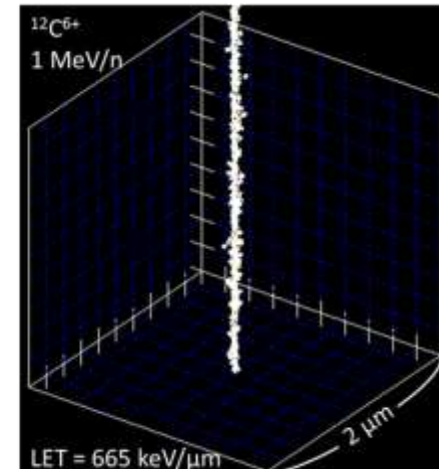
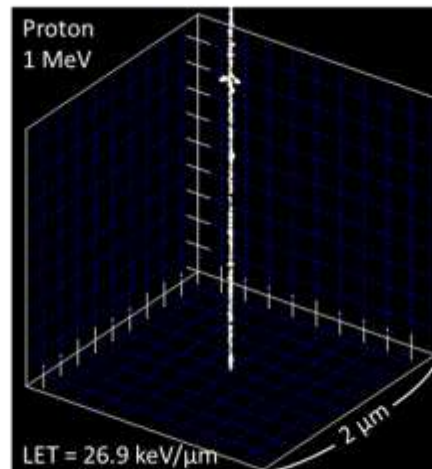
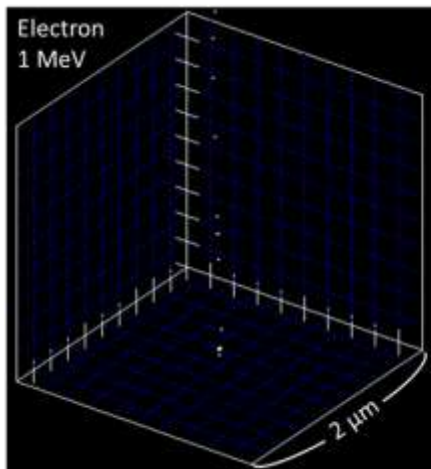
飛程が短い → 臓器微細構造(海綿体, ネフロンなど)の集積性が重要



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

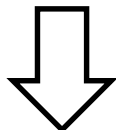
	PHITS-SMKモデル	Johns Hopkinsモデル
放射線挙動解析計算コード	PHITS	GEANT4
シミュレーション幾何形状	格子状の細胞群	臓器の微細構造 (ネフロン, 骨髓腔など)
最小ターゲットサイズ	細胞核内ドメイン(~0.5 μm)	細胞
薬剤濃度分布	細胞部位毎の集積性及び 細胞間での不均一性を考慮	臓器微細構造毎の集積性を 考慮
評価量	RBEもしくは生物学的線量	細胞レベルでのDVH もしくは微細構造のS-value

両者は相補的な役割を果たす

まとめ Summary

相補的な核種を用いた標識薬剤
および放射性元素単独のPETも
しくはSPECTによる体内動態解析

Biodistribution analysis by
PET or SPECT using
complementary
nuclide labeling agents

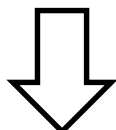


α線標識薬剤を投与した動物組
織中の放射性物質の局在解析

Localization analysis of nuclide
labeling agents in animal tissues



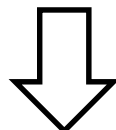
投与量を増加して
繰り返す



α線標識薬剤を投与した動物
組織中の病理組織学的検査

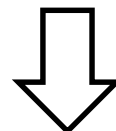
Histopathological analysis of
nuclide labeling agents
in animal tissues

Dose escalation studies



シミュレーションの構築と動物
実験による正確性の検証

Establishment of dosimetric
simulation and verification of
accuracy using an animal model



ヒトへの外挿

Extrapolation to human

研究成果のまとめ

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

長谷川功紀先生 京都薬科大学 共同利用機器センター 准教授

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

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