

長谷川功紀<sup>1</sup>、佐藤達彦<sup>2</sup>、蜂須賀暁子<sup>3</sup>、深瀬浩一<sup>4</sup>、平林容子<sup>5</sup>、矢野恒夫<sup>6</sup>

1 京都薬科大学 共同利用機器センター

2 日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター

3 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部

4 大阪大学大学院理学研究科化学専攻

5 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

6 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

### 緒言

欧米では放射性核種を標識した薬剤が次々に登場し、臨床応用も行われている。放射性薬剤により、疾患を診断 (diagnostics) し、治療 (Therapy) することを合わせてセラノステイクス (Teranostics) と呼ぶ。具体的には、同じ標識前駆体に、放射性核種として透過性の高いガンマ線放出核種を用い診断し、次に細胞傷害性の強いベータ線もしくはアルファ線放出核種を標識し治療を行う (図 1)。

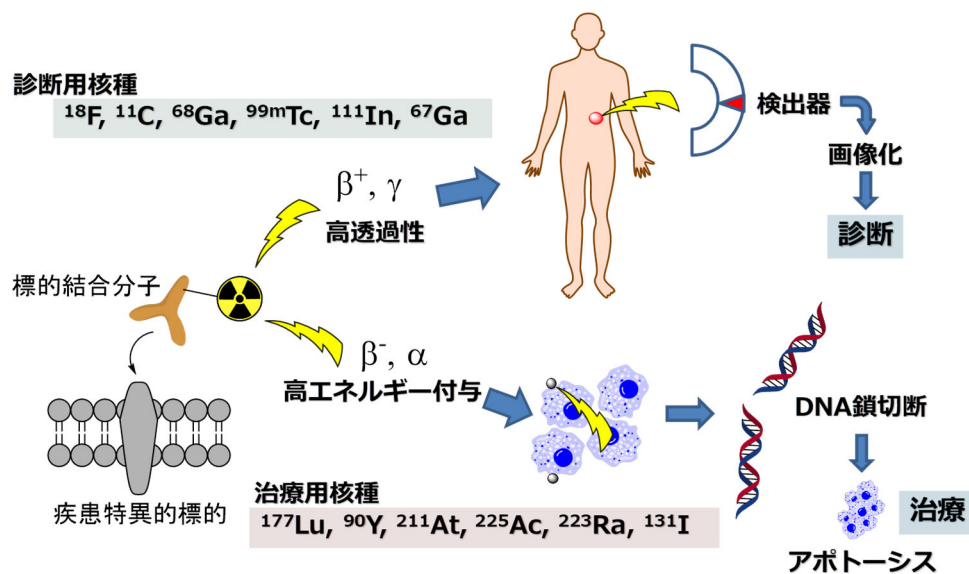


図 1 Theranostics の概念 ; 疾患特異的な標的に結合する分子に放射性核種を標識し、診断 (Diagnostics) ・治療 (Therapy) を行う

すでに本邦でも CD20 陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に、抗体医薬イブリツモマブチウキセタン (ゼヴァリン®) にガンマ線放出核種である In-111 を標識し治療可能性を診断し、ベータ線放出核種である Y-90 を標識し治療が行われている。さらに欧米では開発が先行し、近年ではベータ線よりもさらに細胞傷害性の大きいアルファ線放

出核種を標識した薬剤が登場し、臨床応用の結果、腫瘍縮小に成功している。アルファ線の特徴としては、ベータ線に比べ飛程が短く、LET（線エネルギー付与）が大きい。現在、アルファ線は単純に RBE（生物学的効果比）を 5 とし線量に荷重をかけて効果を推定している。しかし飛程が短いので薬剤の集積する位置によっても効果が変わるはずである。よって効果推定には薬剤ごとに体内分布も考慮し、さらに精密な計算が必要と我々は考えている。臨床へ向けた安全性評価基準構築に向けて本邦でも様々な分野の研究者が協力し協議が開始された。本報告書ではまず従来行われている抗体への標識法とそのアルファ線放出核種標識への応用、また大阪大学で行われているアルファ線核医学治療薬剤について紹介し、日本で臨床試験に至るまでにどのような議論を経て、安全性基準を構築しようとしているかを報告する。

### 抗体への標識とそのアルファ線放出核種標識への応用

抗体は分子量 150 万程度で、投与後に腫瘍へ集積する抗体は医薬品として用いられている。その抗体へ  $\alpha$  線放出核種を標識し、腫瘍のみ  $\alpha$  線を照射する。抗体の標識にはまずキレ

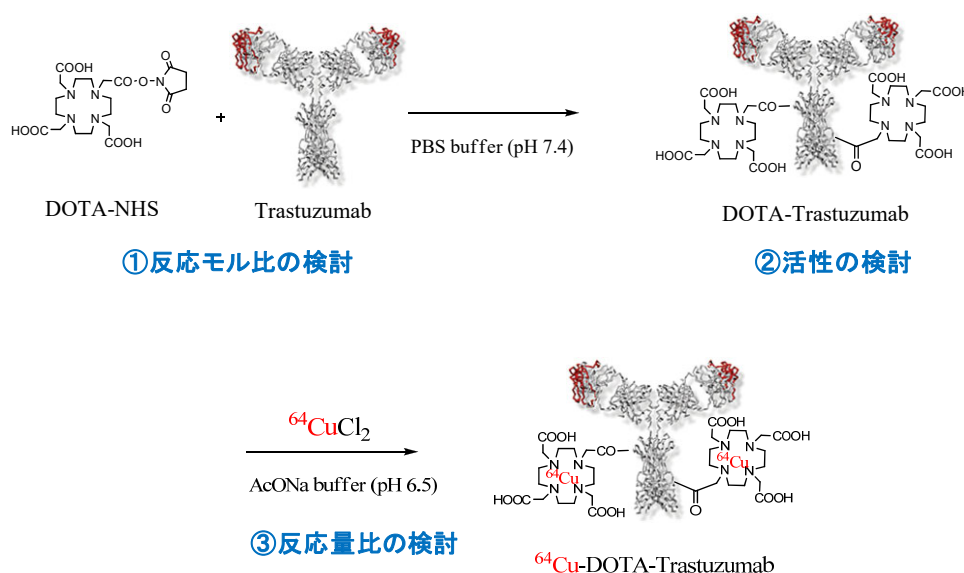


図 2 抗体医薬 (Trastuzumab) への放射性核種標識

ーターを修飾する。キレーターとは金属と結合する分子である。DOTA (1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸) が良く用いられている。次に金属核種をキレーターに結合させ標識を行う (図 2)。具体的な方法としては、抗体に対し DOTA-NHS を反応させる。この際に抗体は分子量が大きいので DOTA が複数個結合する。DOTA の結合は抗体にランダムに起こるため、抗体が腫瘍と結合する部分 (図中の抗体で赤い部分) にキレーターが結合してしまうと抗体が腫瘍へ結合できなくなる。そこで抗体中の DOTA 個数と腫瘍への結合活性のバランスを評価することが重要となる。具体的には反応モル比に対する結合活性変化を評価し、元の抗体に対し標識抗体の同質性・同等性を担保する。本研究では抗体に対しモル比 1 : 100 で DOTA-NHS を反応させ、抗体 1 分子に 6 個程度の DOTA を導入した。その際の腫瘍結合活性である Kd 値は 8nM と強い活性を維持できた。また次に

金属核種（図中では Cu-64）を標識した。この際に反応量比（抗体  $\mu\text{g}$  に対する核種 MBq の比）と標識後の比放射能 ( $\text{MBq}/\mu\text{g}$ ) の関係を明らかにし、また活性確認を行う。臨床試験に供する薬剤では標識後の活性に注目し、標識の影響でどの程度活性に変化をきたすか確認し、一定の標識法を確立し、薬剤調製ルートを決定する。本研究では抗体に  $1\mu\text{g}$  対し  $6\text{MBq}$  の Cu-64 を反応させ、 $4\text{MBq}/\mu\text{g}$  の比放射能で標識抗体を得ることに成功した。この研究ではポジトロンおよびベータ線放出核種となる Cu-64 を標識しているが、DOTA にはアルファ線放出核種である Ac-225 を標識することもできる。よってアルファ線核医学治療薬剤についても、同様の薬剤調製法を踏襲し、標識後の活性に注意し、標識法の開発を行うことが重要と考える。

### 大阪大学で行われているアルファ線核医学治療薬剤について

アルファ線核医学治療薬剤について、大阪大学ではいくつかのプロジェクトが進行している。大阪大学ではアルファ線放出核種として At-211 を製造している。At-211 はハロゲン族で、フッ素、ヨウ素、臭素と類似している。よってヨウ素と同様に  $\text{Na}^{211}\text{At}$  は甲状腺に集積する。そこで高分化型甲状腺癌に対し  $\text{Na}^{211}\text{At}$  を投与し、治療する方法が検討されている。また他に、大阪大学では多くの腫瘍で LAT1 トランスポーターが高発現し、その基質に 3-フルオロ-L- $\alpha$ -メチル-チロシン (FAMT) が有用であることを見出している。そのフッ素を At-211 に置換した AAMT が開発された。膵臓癌細胞株を担持させたマウスに AAMT を投与した結果、コントロールに対し顕著な腫瘍縮小効果を示すことが判った (図 3)。今後、これらの薬剤が臨床研究に供される可能性が高い。AAMT は低分子薬剤となる。抗体、低分子薬剤など各薬剤の性質に合った安全性評価基準の構築が重要と考える。

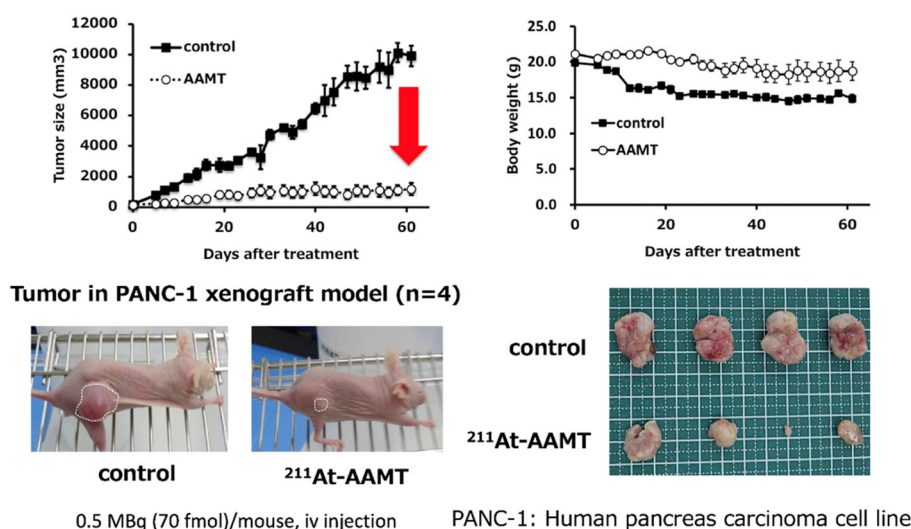


図 3  $^{211}\text{At}$ -AAMT の抗腫瘍効果

### 臨床試験へ向けた安全性評価基準の構築

新規薬剤開発のガイドラインでは動物実験の段階から臨床試験での安全性評価基準を考

えるように勧められている。ガイドラインで示される点は、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とある。これらをアルファ線放出薬剤の開発に当てはめると、評価には薬剤の全身分布、そして集積組織での被曝線量評価を行うこと、集積組織での影響を明確にすることが重要であると考えられる。アルファ粒子の飛程は  $40-90 \mu\text{m}$  程度である。これはベータ粒子の  $800-5000 \mu\text{m}$  と比較し非常に短く、動物に投与後、外部から検出することは難しい。アルファ核種の娘核種がガンマ線を出す場合はイメージングに利用できる。しかし娘核種が親核種と同じ位置に存在するとは限らない。そこで我々はイメージングによる体内動態解析に加え、組織病理学的検査による検討も行うことを提案している。すなわち薬剤を投与後、経時的に動物を屠殺し、臓器を取り出し、観察することで有害事象を直接評価する。またアルファ粒子を検出できる  $\alpha$  カメラも開発されており、組織切片上で経時的な薬剤集積を評価する。またアルファ核種は、薬剤集積が細胞膜上か細胞内なのかで殺細胞効果が異なる。しかしそこまでミクロな観察は難しい。そこで組織学的検査で明らかにした線量と組織の微細構造からモデルを組み、シミュレーションにより投与量を増加させた際の DNA へのアルファ粒子のヒット確率変化を計算で明らかにする。それと実際の腫瘍縮小効果との相関から、シミュレーションの正確性を検証し、最終的にはヒトへの外挿を行う。これらを合わせて臨床試験に向けた安全性評価基準の構築を行う (図 4)。今後は低分子、抗体と動態の異なる薬剤ごとにこれらの手法を用い、性質に合わせた安全性評価基準の構築を目指す。

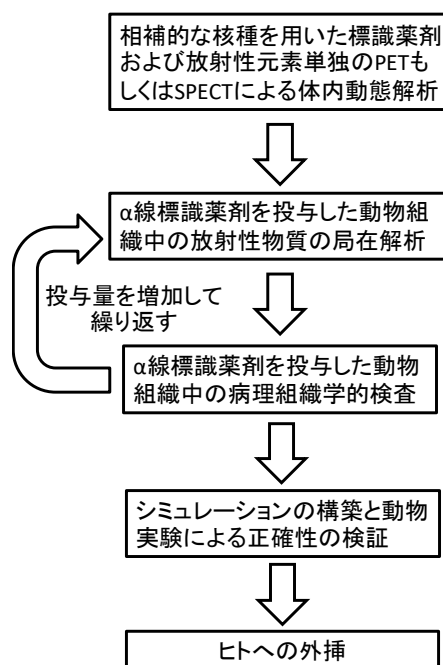


図 4 安全性評価基準構築の流れ

## 結語

欧米では先行してアルファ線核医学治療薬剤の研究が進んでいるが、投与量決定に確たる根拠は乏しく、 $^{225}\text{Ac-PSMA}$  の臨床応用では一定量 ( $4-6 \text{ MBq/ヒト}$ ) が投与されているだけである。いまだ研究から臨床への隔たりが大きく、世界中が手探りで研究を進めている状況である。本邦でも安全性評価基準構築を目指し、世界中とネットワークを築き、議論を繰り返している。大阪大学で開発された薬剤が臨床応用される際には、我々の構築したアイデアが利用され、様々な情報がフィードバックされることでまた新たな進展が起こることを期待する。