

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線核医学治療の治験開始に向けて
(英語) Toward the initiation of clinical trial of targeted alpha therapy against refractory thyroid cancer

研究開発実施期間：令和2年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 渡部 直史
(英語) Tadashi Watabe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・助教
(英語) Assistant professor, Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine

II 研究開発の概要

「背景と目的」

現在、分化型甲状腺がんの治療において、ヨウ化ナトリウムカプセル ($^{131}\text{I-NaI}$) を用いた内用療法が行われている。本治療は甲状腺全摘術後の残存甲状腺床のアブレーションとして実施されるのに加えて、多発転移症例に対する治療としても実施される。しかしながら、多発転移症例においては、十分な治療効果が得られずに複数回の投与が必要となる患者が少なくない。特に放射性ヨウ素が病変に取り込まれているにも関わらず、転移巣の縮小効果が得られない患者もいることから、より治療効果の高い α 線核種を用いた治療に期待が寄せられている。

α 線は細胞数個分という短い飛程で大きなエネルギーを与えることから、がん細胞に選択的に集積させることで周囲組織への影響を抑えた上で、大きな治療効果を得ることができる (図1)。

また多発転移症例における $^{131}\text{I-NaI}$ 内用療法においては、半減期が長く、介護者への被ばくのリスクがあるため専用の放射線治療病室への隔離的入院が必要となる。当病室への入院は患者の精神的・経済的な負担が大きく、多くの医療機関にとってもコスト面から治療病室の維持が難しい状況となっている (平均的な医療機関で年間 800 万円近い赤字)。このため、 $^{131}\text{I-NaI}$ 内用療法の治療が必要な患者数は増加している一方で、治療病床は減少傾向にあり、治療までの平均待機期間も約 5 ヶ月となっている。 もし放射性ヨウ素を α 線核種に切り替えることができた場合には放射性医薬品ゾーフィゴと同様に外来通院での治療が可能となる (α 線は飛程が短いことから、介護者への被ばく等の影響が極めて少ない)。

今回、新規 α 線核種であるアスタチン (^{211}At) を用いた新たな核医学治療によって、難治性甲状腺分化がんに対するアンメット・メディカル・ニーズを解消し、患者・医療機関の両者にとって負担の少ない外来通院による治療を目指すことを最終ゴールとしている。 本研究においては、これまでの PMDA 相談をベースに、質の高い医師主導治験プロトコルを作成し、開始用量を含む治験デザイン、対象患者についての PMDA 対面助言を実施することを目標とした。

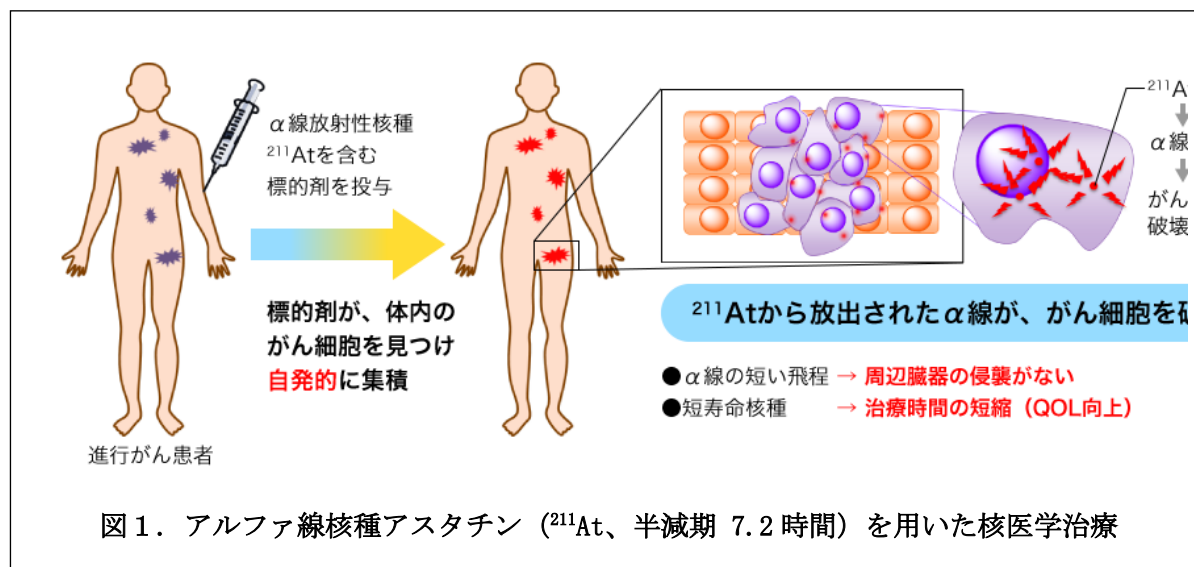


表 1. ^{131}I (ヨウ素) と ^{211}At (アスタチン) の比較

	^{131}I (ヨウ素)	^{211}At (アスタチン)
放射線の種類	ベータ線	アルファ線
生物学的効果比	1	5
治療効果	△~○	◎(推定)
飛程	短い	極めて短い

γ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(推定)
専用治療病室への入院*	必要	なし
外来治療*	×	○

(*：外来アブレーションを除く)

「成果報告」

豊富な経験と実績を有する大阪大学医学部附属病院（未来医療開発部）とイーピーエス株式会社の支援の下で、定期的にミーティング（オンラインを含む）を開催し、医師主導治験のプロトコル作成を行った。また平行して、治験開始までに必要な非臨床安全性試験として、PMDA 対面助言に基づいたマウスを用いた拡張型単回投与毒性試験を実施した(2020年5-7月)。プロトコル作成会議(計4回)は概ね予定通り開催され、2020年8月5日にPMDA 事前面談、2020年12月17日に対面助言を実施することができた。結果として、今回のFirst-in-human 治験における初回投与量、治験デザイン、対象患者について、PMDA との間で合意を得ることができた。

またAMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム (PreC)において、治験薬の院内製造検討を進め、阪大病院におけるアスタチンの使用（治験薬製造）についても原子力規制庁への変更申請を行い、2021年3月に承認が得られている。

さらに、令和2年度厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」(研究代表者：近畿大学 細野眞教授)に研究協力者として参画し、治験を実施する医療機関におけるアスタチン化ナトリウム注射液の安全管理のためのマニュアルを作成し、厚生労働省、日本核医学会の承認を得て、日本核医学会 HP に公開されている。

(<http://jsnm.org/archives/6016/>)

その他、令和2年度原子力規制庁放射線対策委託費（放射線安全規制研究戦略的推進事業費）における「短寿命放射性同位元素の合理的な安全確保のための許可・信頼性担保・教育訓練等に関するガイドライン」の作成にも協力し、日本核医学会を含む関連学会の承認を得て、日本核医学会 HP に公開されている。

(<http://jsnm.org/archives/6065/>)

「今後期待される成果」

新規アルファ線核種であるアスタチン製剤 ($^{211}\text{At-NaAt}$) を分化型甲状腺がんの治療に用いることで、従来のヨウ化ナトリウムカプセル ($^{131}\text{I-NaI}$) を用いた内用療法が奏功しない患者への有効な治療法になることが期待される。特にα線(^{211}At)はβ線(^{131}I)よりも飛程が短いことから、標的外の周囲組織への影響を最小限に抑えることができる。また ^{131}I の半減期8日に対して、 ^{211}At の半減期は7.2時間と短寿命であることから、副作用が遷延しないことが見込まれる。

さらに、 ^{211}At は周囲への被ばくが極めて少ないことから、医療従事者や介護者にとっても、職業被ばくや医療被ばくを低減させることができる。このため、従来の $^{131}\text{I-NaI}$ 内用療法のように介護者の被ばくを防止するための隔離環境である専用病室への入院を必要としないことから、介護の必要な高齢者においても外来で実施しやすい治療となることを見込まれる。

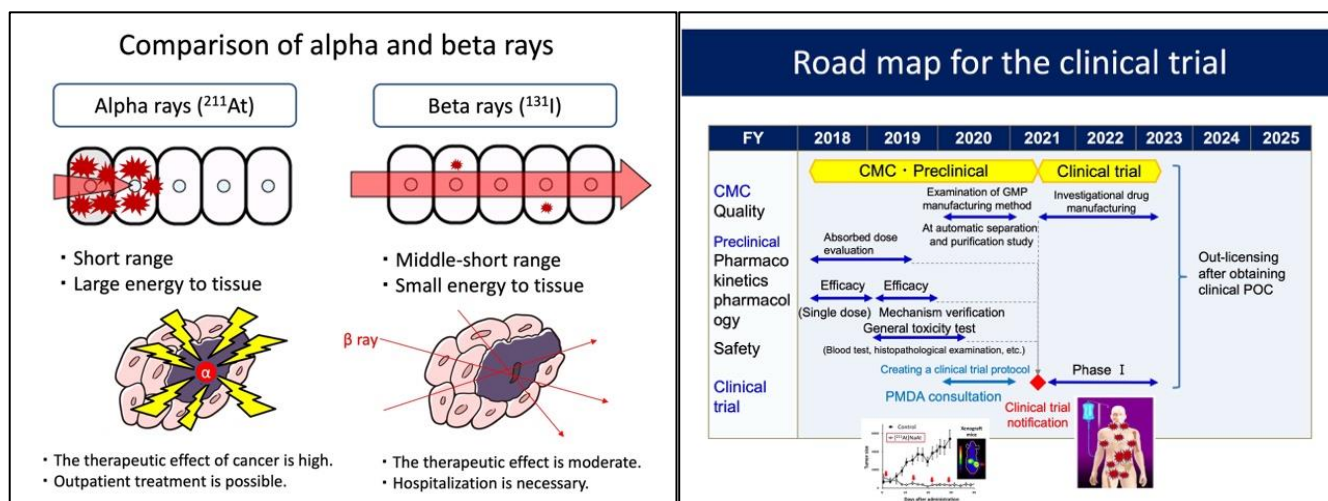
本研究は令和3-5年度AMED 臨床研究・治験推進研究事業(ステップ2)に引き続き採択され、現在、医師主導治験(第I相)の開始に向けて、準備を進めている。順調に行けば、2021年度に治験が開始できる見込みである

Targeted alpha therapy using astatine against refractory thyroid cancer

Radioactive iodine has long been used clinically for patients with differentiated thyroid cancer. ^{131}I is used for the ablation of thyroid remnants or treatment of metastatic thyroid cancer. However, some patients with multiple metastases are refractory to repetitive ^{131}I treatment, despite the targeted regions showing sufficient iodine uptake. According to the criteria described in the 2015 American Thyroid Association guidelines, radioactive iodine-refractory cancer includes metastatic disease that progresses despite showing substantial uptake of radioactive iodine. In such patients, beta-particle therapy using ^{131}I is inadequate and another strategy is needed using more effective radionuclide targeting the sodium/iodide symporter (NIS).

Astatine (^{211}At) is receiving increasing attention as an alpha-emitter for targeted radionuclide therapy. ^{211}At is a halogen element with similar chemical properties to iodine. Alpha particles emitted from ^{211}At has higher linear energy transfer as compared to beta particles from ^{131}I and exert a better therapeutic effect by inducing DNA double strand breaks and free radical formation. We showed that increase of the radiochemical purity of astatide of ^{211}At solution by addition of ascorbic acid was associated with significantly enhanced uptake of ^{211}At by both normal thyroid tissue and differentiated thyroid cancer cells. The treatment effect of ^{211}At solution in the K1-NIS xenograft model was dose-dependent and was associated with prolonged survival, suggesting the potential applicability of targeted alpha therapy for the treatment of advanced differentiated thyroid cancer [1].

We finished the preclinical examinations and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) consultation about Phase-I clinical trial using [^{211}At]NaAt for patients with refractory thyroid cancer [2]. In addition, safety use manual of [^{211}At]NaAt has been approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare and Japanese Society of Nuclear Medicine [3]. We will start a first-in-human physician-initiated clinical trial in 2021 under the support of Agency for Medical Research and Development (AMED) and Japan Science and Technology Agency (JST).



Reference

[1] WATABE, T.; KANEDA, K.; et al, *J Nucl Med*, **2019**, 60(9),1301-1307.
 [2] WATABE, T.; KANEDA, K.; OOE, K., et al., *Ann Nucl Med*, **2021**.

[3] Proper Use Manual of [²¹¹At]NaAt. <http://jsnm.org/archives/6016/>