

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

公開

I 基本情報

研究開発課題名: 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医師主導治験

Clinical trial of targeted alpha therapy against refractory thyroid cancer

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: 渡部 直史

Tadashi Watabe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・助教

Osaka University Graduate School of Medicine, Associate Professor

II 研究開発の概要

現在、分化型甲状腺がんの治療において、放射性ヨウ素 (^{131}I -NaI) を用いた内用療法が行われている。本治療は主に多発転移症例に対する治療として実施されるが、十分な治療効果が得られない患者が少なくない。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、病変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。また多発転移に対する ^{131}I -NaI治療においては、周囲への被ばくリスクがあるため専用の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。このため、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。さらに、近年は新たな β 線治療薬であるルタテラ (対象: 神経内分泌腫瘍) が保険収載され、日常臨床で利用されるようになり、さらにRI病床が混み合っている状況である。もし放射性ヨウ素を α 線核種のアスタチンに切り替えることができれば、外来通院での早期治療開始が可能となり、患者の精神的負担が軽減されることに加え、医療経済面でも大きな改善が見込まれる。

本研究では、難治性の分化型甲状腺がん患者を対象とした第I相医師主導治験 (First in human) を実施し、アスタチン化ナトリウム注射液 ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) の安全性・有効性に関するPOCを取得し、企業導出につなげることを目的とした。

図 2. 大阪大学に新たに建設されたアスタチン製造供給拠点（サイクロトロン施設）

さらに 2 番手として開発を行っていた難治性前立腺癌を対象としたアスタチン標識薬（ ^{211}At]PSMA-5、標的分子：前立腺特異的膜抗原）は 2022-2026 年度 AMED 橋渡し研究（シーズ F）に採択され、非臨床試験を進めていた。2024 年 4 月に治験審査委員会の承認が得られ、医師主導治験を開始できることになった。 ^{211}At]PSMA-5 の臨床応用においても、アスタチン化ナトリウムで培われたあらゆるノウハウが生かされ、動物実験開始から治験開始まで 3 年というかなりのスピード感で達成することができた。本事業によって、どのような非臨床試験を実施し、どのように治験薬の GMP 製造を行い、どのようなプロトコルで第 I 相治験を実施すべきかという重要な情報を蓄積することが出来た意義は非常に大きい。

このように、本事業によって、アスタチン化ナトリウムを用いた第 I 相医師主導治験が順調に進捗したことで、アスタチン創薬のスタートアップ企業への導出、アスタチンを供給するためのサイクロトロン施設の整備、アスタチン標識薬による 2 番手のシーズの医師主導治験の開始といった次の展開につながるという好循環が生まれている。今後、第 II 相治験を含めて、引き続き治験を進めるとともに、安定したサプライチェーンを構築し、医薬品としての承認、社会実装へとつながっていくことが期待される。

（英文）

Radioactive iodine has long been used clinically for patients with differentiated thyroid cancer, with ^{131}I employed for ablating thyroid remnants or treating metastatic thyroid cancer. However, some patients with extensive metastases are resistant to repeated ^{131}I treatments, despite the targeted regions demonstrating significant iodine uptake. According to the 2015 American Thyroid Association guidelines, radioactive iodine-refractory cancer includes metastatic diseases that progress despite substantial radioactive iodine uptake. In such cases, beta-particle therapy using ^{131}I is insufficient, necessitating an alternative strategy that involves more effective radionuclides targeting the sodium/iodide symporter (NIS).

Astatine-211 (^{211}At), an alpha-emitting halogen with chemical properties similar to iodine, is gaining attention for targeted alpha therapy. Alpha particles from ^{211}At , with their higher linear energy transfer compared to ^{131}I 's beta particles, offer superior therapeutic effects by inducing DNA double-strand breaks and forming free radicals. Our research demonstrated that enhancing the radiochemical purity of ^{211}At solution with ascorbic acid significantly increased ^{211}At uptake in both normal thyroid tissue and differentiated thyroid cancer cells. Moreover, the therapeutic effect of ^{211}At solution in the K1-NIS xenograft model was dose-dependent and associated with prolonged survival, highlighting the potential of targeted alpha therapy for treating advanced differentiated thyroid cancer.

Targeted alpha therapy using ^{211}At shows great promise for treating advanced differentiated thyroid cancer. The objective of this study is to initiate an investigator-initiated clinical trial based on the protocol developed during the first phase of the AMED project and to out-license it to a company.

This Phase-1 clinical trial began in December 2021. Alpha Fusion Co., Ltd., a start-up company from Osaka University, is engaged in joint research on astatine drug discovery. As this investigational drug is a radioactive alpha-emitting drug, it is produced under GMP compliance in Osaka University Hospital's short-lived radioactive drug manufacturing facility. Stable production has been achieved with optimized manufacturing conditions. A facility equipped with

an astatine-specific accelerator is under construction at Osaka University, expected to enable large-scale astatine supply by 2026. Additionally, an astatine-labeled drug ($[^{211}\text{At}]$ PSMA-5, targeting prostate-specific membrane antigen) for treating refractory prostate cancer has been developed as the second candidate. This drug has entered AMED translational research (Seeds F) for the period 2022-2026, with clinical trials set to begin shortly.

As outlined, the phase-I investigator-initiated clinical trial using sodium astatide has proceeded smoothly, leading to the licensing of astatine for drug discovery to a startup company, the development of a cyclotron facility to supply astatine, and the initiation of clinical trials using $[^{211}\text{At}]$ PSMA-5. It is anticipated that clinical trials will continue, including phase II trials, and a stable supply chain will be established, paving the way for drug approval and societal implementation.