

難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線治療

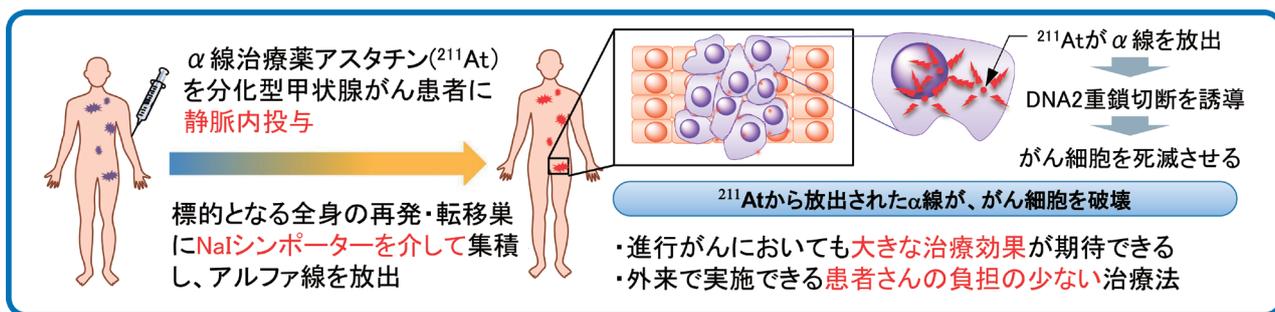
プロジェクト
責任者

大阪大学 放射線科学基盤機構 臨床展開研究部門

特任准教授 渡部 直史

プロジェクト概要

近年、アルファ線を用いたがん治療が注目を集めており、従来のベータ線では増悪傾向であった進行がんの治療において、良好な治療効果が報告されている。分化型甲状腺がんの治療においては、放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いたベータ線治療が行われているが、治療効果が十分でないことがあり、また専用病室への隔離的入院が必要となっている。一方、アルファ線は短い飛程で大きなエネルギーを放出し、周囲への放射線の影響がほとんどないことから、外来通院での治療が可能である。アスタチン (^{211}At) はヨウ素によく似た性質を示すアルファ線放出核種であり、ヨウ素と同じ機序で甲状腺がん細胞に取り込まれる。これまでの非臨床試験において、アスタチン化ナトリウム (^{211}At] NaAt) 注射液の有効性と安全性を十分に検証した後に、大阪大学医学部附属病院において、難治性甲状腺癌を対象としたアスタチン (^{211}At) を用いた医師主導治験を実施し、忍容性と有効性を確認した。



「医師主導治験の概要」

放射性ヨウ素 (^{131}I) 抵抗性の分化型甲状腺がん患者を対象にアルファ線治療薬アスタチン化ナトリウム (^{211}At] NaAt) の安全性、薬物動態、有効性を確認するための第 I 相医師主導治験 (Alpha-T1試験) をヒト初回単回投与試験として実施した。低用量 (1.25MBq/kg) から開始し、2.5 MBq/kg、3.5MBq/kg と徐々に用量を増やしていき、合計11名の患者に単回投与を行った。

中・高用量群 (2.5または3.5MBq/kg、合計9名) のうち、3名で腫瘍マーカー (サイログロブリン) が投与開始前から50%以上の低下、また3名で放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いた画像診断において、転移病変への ^{131}I 集積の消失 (1名は完全消失、2名はほぼ消失) を確認した (図1)。従来治療で抵抗性を示した患者であっても、アスタチンを用いた標的アルファ線治療の有効性を示すことができた。

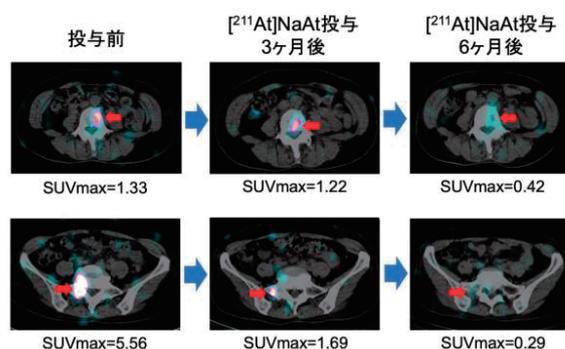


図1. アスタチン(^{211}At)投与後の ^{131}I -SPECT画像: 病変がほぼ消失していることがわかる (矢印)

- ・アルファ線を体内から放出する新たながん治療薬「アスタチン」を用いた標的 α 線治療では放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いた標準治療で効果が得られない難治性甲状腺がん患者であっても、治療効果の高い α 線によってがん細胞の狙い撃ち治療を実現可能。RI病室への入院も不要。
- ・アスタチンは加速器を用いた国内製造が可能であり、将来的には様々ながんに対する標的アルファ線治療薬への展開が期待される。

Targeted alpha-ray therapy for refractory thyroid cancer

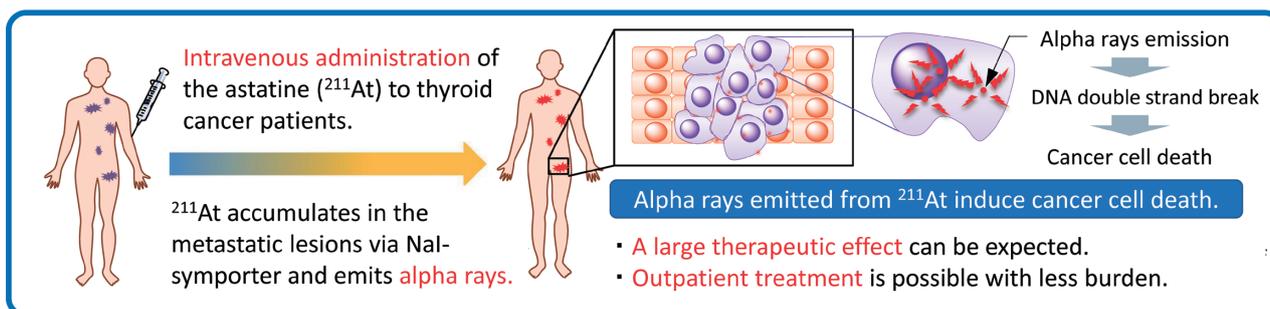
Principal Investigator

Institute for Radiation Sciences, The University of Osaka

Associate Professor Tadashi WATABE

Project Outline

Cancer treatment using alpha rays has garnered attention, with excellent therapeutic effects reported in the treatment of advanced cancers. In the treatment of differentiated thyroid cancer, beta-ray therapy involving radioactive iodine (^{131}I) is commonly employed, but the therapeutic effect may prove insufficient. In addition, it needs isolated hospitalization in dedicated rooms due to regulation. Conversely, alpha rays emit a substantial amount of energy within a short range and have minimal radiation impact on their surroundings, making them suitable for outpatient treatment. Astatine (^{211}At) is an alpha-emitting nuclide that exhibits properties similar to iodine and accumulates in thyroid cancer cells. In preclinical studies, we have confirmed the efficacy and safety of [^{211}At]NaAt and have successfully established stable production as an investigational drug at Osaka University Hospital. Furthermore, we have completed an investigator-initiated clinical trial using astatine (^{211}At) in patients with refractory thyroid cancer and confirmed its tolerability and efficacy.



Outline of Investigator-Initiated Clinical Trial

A phase I investigator-initiated clinical trial (Alpha-T1 study) was conducted as a first-in-human study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of [^{211}At]NaAt in patients with differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine (^{131}I). The study started with a low dose of 1.25 MBq/kg, followed by stepwise dose escalation to 2.5 MBq/kg and 3.5 MBq/kg. A total of 11 patients received a single administration.

Among patients in the mid- and high-dose groups (2.5 or 3.5 MBq/kg; $n = 9$), three patients achieved a $\geq 50\%$ reduction in the tumor marker thyroglobulin compared with baseline. In addition, three patients showed disappearance of ^{131}I uptake in metastatic lesions on ^{131}I imaging (complete disappearance in one patient and near disappearance in two patients). These results demonstrate the therapeutic potential of targeted alpha-particle therapy using astatine, even in patients refractory to conventional treatments.

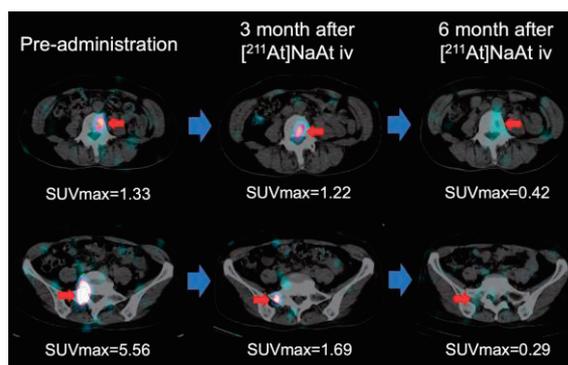


Figure 1. ^{131}I -SPECT image after administration of astatine (^{211}At): The lesions have almost completely disappeared (arrow).

- Astatine, a novel cancer therapeutic that emits alpha particles in the body, is being administered to patients with refractory thyroid cancer. Even in cases where standard treatment with radioactive iodine (^{131}I) is ineffective, alpha particles—characterized by high energy and a very short tissue range—can selectively target cancer cells and show higher therapeutic efficacy.
- As astatine can be produced using accelerator, a domestic supply network can be established and it can expand the development of targeted alpha-ray therapies for a wide range of cancers in the future.