

前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的とした難治性前立腺癌に対する革新的α線治療

プロジェクト  
責任者

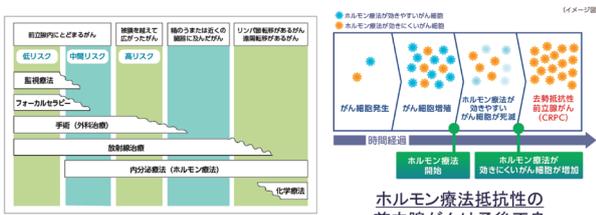
大阪大学大学院医学系研究科 核医学

助教 渡部 直史

プロジェクト概要

前立腺がんにおけるunmet needs

- 患者データ(2018年、国内)
  - 新規患者数: 92,021人/年 (男性1位)
  - 死亡患者数: 12,544人/年
- 去勢抵抗性(ホルモン療法抵抗性)前立腺がん
  - 5年生存率: 42% (low risk), 24% (intermediate risk), 5% (high risk)

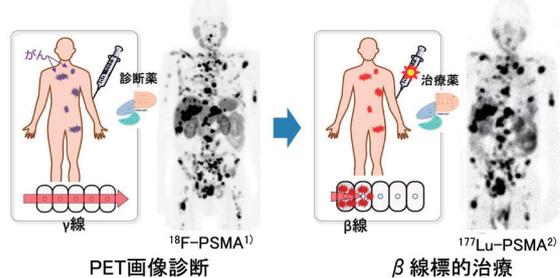


(国立がん研究センターがん情報サービス、https://betterlbayer.jp/, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020)

前立腺特異的膜抗原(PSMA)について

(Prostate specific membrane antigen)

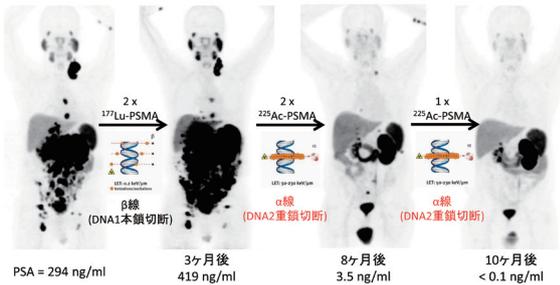
- 前立腺がん細胞の膜表面に高発現しているType II 内性膜タンパク質
- 去勢抵抗性前立腺がんを含む前立腺がんの9割以上で発現している



(F. Giesel et al. EJNMMI. 2016)

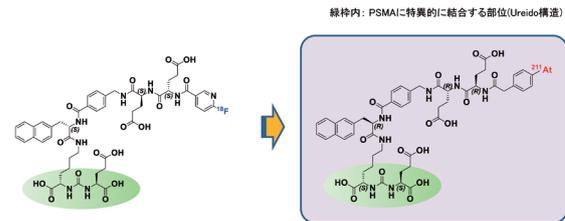
1) 2021年5月FDA承認, 2) 2022年3月FDA承認

アクチニウム(<sup>225</sup>Ac)標識PSMAによるα線治療



(Kratzschwil et al. J Nucl Med 2016)

本シーズ(<sup>211</sup>At-PSMA5)について



[<sup>18</sup>F]PSMA-1007 (PET診断薬)

(大阪大学にて臨床研究実施中)

<sup>211</sup>At-PSMA5 (大阪大学発)

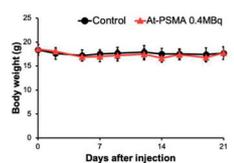
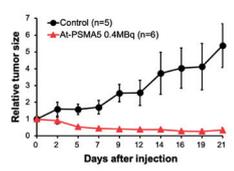
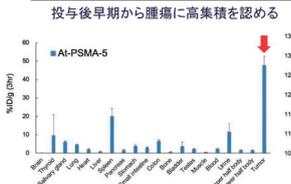
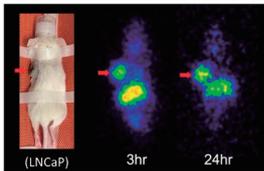
(特許出願済み)

大阪大学では、放射性核種を<sup>211</sup>Atに置き換えた新規化合物を創製した(<sup>211</sup>At-PSMA5)  
<sup>211</sup>Atは加速器で製造可能なα線放出核種であり、外来治療が可能、国内で一貫製造可能など、先行するβ線治療薬の<sup>177</sup>Lu-PSMA617よりも優れた性質がある。

(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

<sup>211</sup>At-PSMA5: 新しい標的α線治療薬

前立腺がんマウスにおける腫瘍への集積分布



(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

競合との比較による優位性

|             | <sup>177</sup> Lu-PSMA (ルテチウム) | <sup>225</sup> Ac-PSMA (アクチニウム) | <sup>211</sup> At-PSMA5 (アスタチン) |
|-------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 放射線の種類      | β線                             | α線                              | α線                              |
| 半減期         | 7日                             | 10日間                            | 7.2時間                           |
| 治療効果        | △~○                            | ◎                               | ◎                               |
| 周囲への被ばく     | 比較的多い                          | 極めて少ない                          | 極めて少ない                          |
| 専用病室への入院    | 必須                             | 必要なし                            | 必要なし                            |
| 外来治療        | ×                              | ○                               | ○                               |
| 国内製造        | × (原子炉)                        | △                               | ◎                               |
| サイクロトロンでの製造 | ×                              | △                               | ◎                               |
| 体内分布イメージング  | ○                              | ×                               | ○                               |
| 承認状況        | FDA承認あり                        | 未                               | 未                               |

対象疾患: 前立腺がん 特許情報: 物質特許を出願済み (出願番号: 特願2021-125774)  
技術の特徴: α線を放出する抗がん剤(放射性医薬品)であり、多発転移を伴う進行癌でも治療可能  
今後の予定: 2022-2026年度AMED橋渡し研究(シーズF)にて、2024年度に第I相治療開始予定

## Innovative alpha therapy targeting PSMA for refractory prostate cancer

Principal Investigator

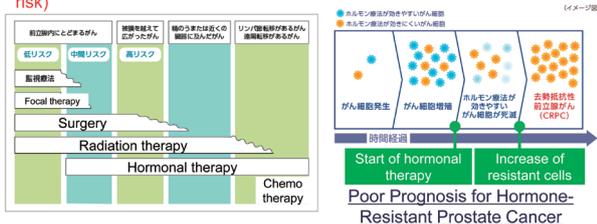
Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Graduate School of Medicine, Osaka University

Assistant Professor Tadashi WATABE

### Project Outline

#### Unmet needs in prostate cancer

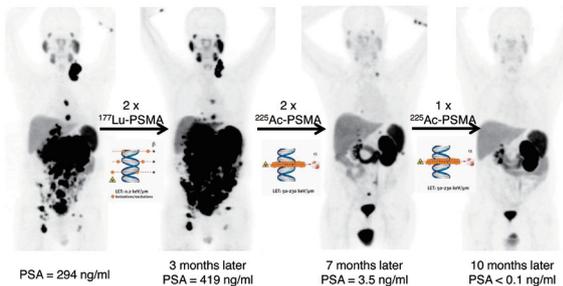
- Patient data (2018, Japan)
  - Number of new patients: 92,021/year (1st in male)
  - Number of deaths: 12,544/year
- Castration-resistant prostate cancer
  - Five-year survival rate: 42% (low risk), 24% (intermediate risk), 5% (high risk)



(National Cancer Center Cancer Information Service <https://better.bayer.jp/>, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020.)

#### Alpha-ray therapy with actinium(<sup>225</sup>Ac)-PSMA

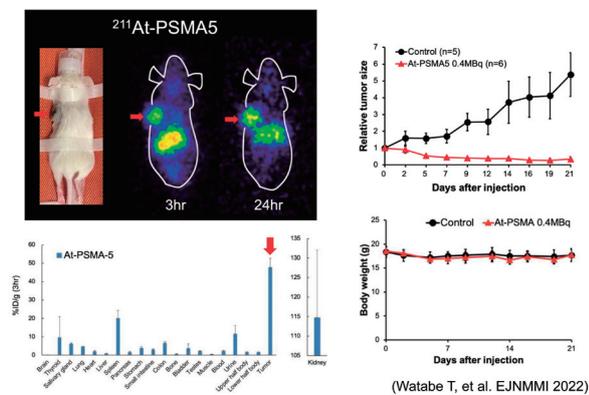
Advanced prostate cancer with multiple metastases



α-therapy (<sup>225</sup>Ac) is remarkably effective in refractory cases in β-therapy (<sup>177</sup>Lu).

(C.Kratochwil et al. J Nucl Med. 2016)

#### <sup>211</sup>At-PSMA5: new alpha therapy

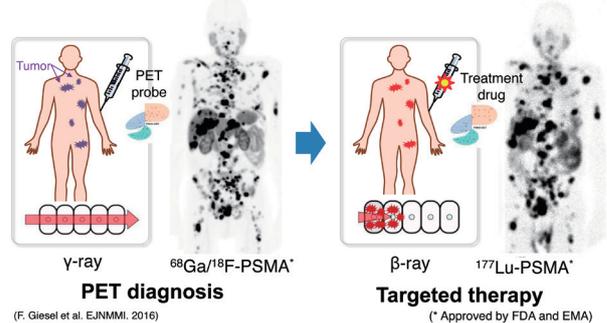


(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

#### PSMA theranostics

##### (Prostate specific membrane antigen)

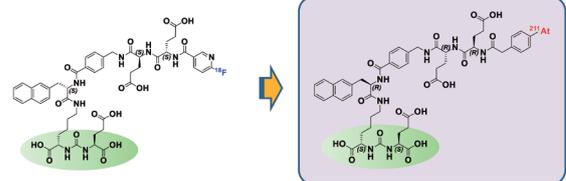
- Membrane protein highly expressed on the membrane surface of prostate cancer cells
- Expressed in most of prostate cancers, including castration-resistant prostate cancer



(F. Giesel et al. EJNMMI. 2016)

#### <sup>211</sup>At-PSMA5: new alpha therapy

Green area: Specific binding site to PSMA (Ureido structure)



[<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET

(Clinical research in Osaka University)

<sup>211</sup>At-PSMA5 therapy

(Patent filed)

In Osaka University, we developed a new drug <sup>211</sup>At-PSMA5 by replacing the radionuclide with <sup>211</sup>At. <sup>211</sup>At is an alpha-emitting nuclide that can be produced in an accelerator, which can be used on an outpatient basis and manufactured domestically.

(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

#### Comparison (<sup>177</sup>Lu, <sup>225</sup>Ac, and <sup>211</sup>At)

|                          | <sup>177</sup> Lu-PSMA | <sup>225</sup> Ac-PSMA | <sup>211</sup> At-PSMA5 |
|--------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Radiation                | β                      | α                      | α                       |
| Half-life                | 7 days                 | 10 days                | 7.2 hrs                 |
| Therapeutic effect       | △~○                    | ◎                      | ◎                       |
| Exposure to surroundings | Relatively high        | very low               | Very low                |
| Isolation                | Required               | Not required           | Not required            |
| Outpatient treatment     | ×                      | ○                      | ○                       |
| Domestic production      | × (Reactor)            | △                      | ◎                       |
| Cyclotron manufacturing  | ×                      | △                      | ◎                       |
| Imaging                  | ○                      | ×                      | ○                       |
| Approval status          | FDA approved           | No                     | No                      |

Target disease: prostate cancer

Patent information: Application number: JP 2021-125774)

Technology features: An anticancer drug that emits alpha rays for advanced cancer with multiple metastases

Future plans: Under AMED translational research (seeds F) in 2022-2026, and Phase I clinical trials are scheduled to start in 2024.