

# α線治療

今回の特集はα線治療です。現在までにα線を用いた色々な治療法が開発されており、今後の発展が期待されています。BNCTについて高井良尋先生、密封小線源治療について伊丹純先生、<sup>211</sup>Atについて渡部直史先生、<sup>223</sup>Raについて細野眞先生にご寄稿頂きました。これらの治療が「α線治療」と一括りにされることはあまりありませんが、様々な治療を比較することでα線以外の放射線を利用した治療についても理解が深まるのではないかと思います。開発途中の治療法もあり日常臨床で用いられないものもありますが、近い将来には我々の頼もしい味方となると思われます。第一線の先生方にご寄稿頂き、最新の情報を会員の皆様にお届けします。

斗南病院 鬼丸力也

## ホウ素中性子捕捉療法：世界初病院併設加速器 BNCT センター —保険診療 1年の現状—

●(一財)脳神経疾患研究所附属 南東北BNCT研究センター 高井良尋、廣瀬勝己、佐藤まり子、加藤貴弘

### はじめに

今回のNEWSLETTERの特集が「アルファ線治療」とのことでホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: 以下BNCT) も紹介してほしいとの依頼を頂いた。

BNCTはホウ素と熱中性子との核反応 (核変換反応) で生成するアルファ線とリチウム核を利用する治療であり、アルファ線はBNCTにおける生物効果のうち大きな部分を占める。本稿ではBNCTの原理、南東北BNCT研究センターの紹介、保険診療から一年経過した臨床経験等について解説する。

### 原理

BNCTは、ホウ素と熱中性子との核反応で生成するアルファ線と反跳リチウム核 ( $^{10}\text{B} + \text{n} \rightarrow ^7\text{Li} + \alpha + 2.31\text{MeV}$  (93.7%)) の殺細胞効果を利用した治療である (図1)。

生成された2つの粒子のエネルギーはα線1.47MeV、リチウム核0.84MeVと低いため飛程はそれぞれ9、5 μmと極めて短くほぼすべてのエネルギーが一個の細胞内に付与される。また、生成してからの残余飛程に対してLETは図2のように変化し、その平均LETはアルファ線163keV/μm、リチウム核210keV/μmで、HIMACのSOBPの中央深での50keV/μm

図1

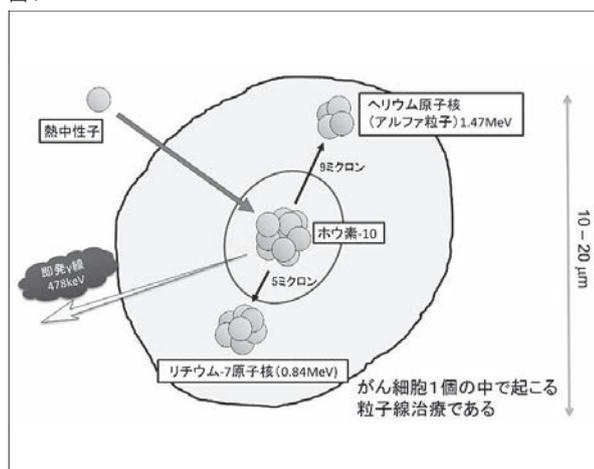
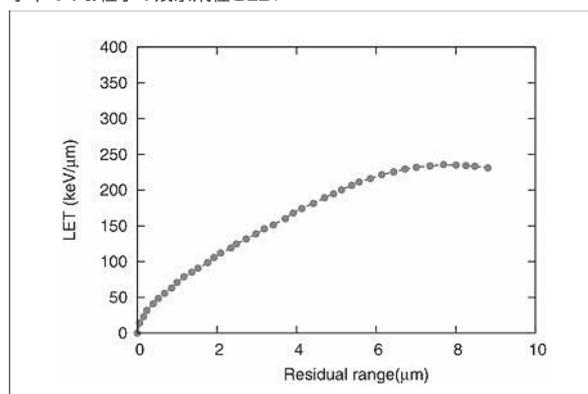


図2

水中でのα粒子の残余飛程とLET



(Nuclear Data Table A7 (1970) 233-463より改写:  
京大複合原子力研・田中浩基先生ご提供)

よりも高く、最も生物効果の高いLET領域の粒子である。

さらに、使用するホウ素薬剤、ボロノフェニールアラニン (BPA、一般名：Borofalan) はがん特異的アミノ酸トランスポーターLAT1を介して取り込まれ、がん細胞に選択的に集積する。従って、BNCTは細胞単位でのがん細胞選択的な極めて殺細胞効果の高い粒子線治療と言える。

ホウ素と核反応を起こすのは熱中性子(代表的エネルギー0.025eV)であるが、加速器BNCTでは熱中性子より少しエネルギーの高い熱外中性子(0.5eV～40keV)を照射している。熱外中性子は体内で主に水素との散乱反応によりエネルギーを失い熱中性子となる。熱外中性子を用いることによって体表面から7～8cm程度の深さまでが治療可能となる(熱中性子では2～3cm)。

さて、BNCTによる吸収線量は上記の核反応によって与えられるホウ素線量の他に、窒素線量、水素線量、ガンマ線量がある。窒素線量は $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ 反応によって生じる主に陽子線による線量、水素線量は照射ビームに混在する高速中性子による線量、ガンマ線量は中性子源(原子炉中心、減衰体系、遮蔽材の放射化)や体内で発生する中性子捕獲反応 $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ による $\gamma$ 線であるが、腫瘍組織と正常組織は同じで、腫瘍組織ではホウ素線量以外のそれらの線量割合は極めて小さい。ホウ素線量がBNCTの腫瘍細胞に対するアドバンテージであり、これにより高い治療利得が得られることがこの治療の本質である(図3)。

物理的吸収線量をX線等価線量に換算するためにはホウ素線量以外は従来使われているRBE(窒素線量=3、水素線量=3、ガンマ線量=1)を用いるわけであるが、ホウ素線量に関しては、ホウ素化合物の微視的分布や組織の違いによって生物効果に違いが生じることから、ホウ素線量の生物効果を評価することは従来のRBEのように単純ではない。このことは核反応で生じる2つの粒子の飛程が極めて短いため細胞のサイズや核/細胞質比などが影響する

ことに起因する。従って、いわゆるRBEはホウ素薬剤ごと、組織ごとに異なる値となり、薬剤生物学的効果比とも呼ぶべきCBE (Compound biological effectiveness) factorが導入されている。

CBE factorはMorrisらによって  

$$\text{CBE factor} = \frac{\text{X-ray ED} - (\text{Thermal beam ED} \times \text{RBE})}{^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li ED}}$$
 の式で表されている<sup>1)</sup>。  
 (X-rayED:ある効果(ED)を生じるのに必要なX線吸収線量、Thermal beam ED:ホウ素薬剤併用時に同じ効果を生じる熱中性子線量、RBE:照射した熱中性子線のRBE(X-rayED/ホウ素薬剤非併用時に同じ効果を生じる熱中性子線量)、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li ED}$ :ある効果を生じるホウ素線量)

ホウ素線量( $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li ED}$ )はホウ素濃度と照射された熱中性子フルエンスによって決定される吸収線量である。臨床において組織内ホウ素濃度は実測できず、動物実験で求められた正常組織においては血中濃度と同じ値(N/B比=1)、腫瘍に関しては血中濃度の3.5倍の値(T/B比=3.5)を用いている。すなわち、ホウ素線量とはホウ素がそれぞれの組織にN/B比:1、T/B比:3.5で均等に分布していると仮定した場合の吸収線量である。

現在使用されているCBEは動物実験により求められておりBPAのCBE値は一般的に腫瘍3.8～4.0(当センターの加速BNCTでは4.0を使用)、皮膚2.5、粘膜4.9とされている。

がん組織のホウ素濃度をFBPA-PETを用いて評価し、それによりホウ素線量を求める検討がなされているが、ホウ素薬剤の微視的分布の違いから生じる諸問題があり臨床で用いるには時期尚早である<sup>2)</sup>。

### 南東北BNCT研究センター

総合南東北病院では、福島県「国際的先端医療機器開発実証事業費補助金」からの補助を受け、加速器BNCT装置を導入、2014年に病院併設としては世界初となる加速器BNCT施設・南東北BNCT研究センター(図4)を設立した。

図3 腫瘍及び正常組織の線量構成

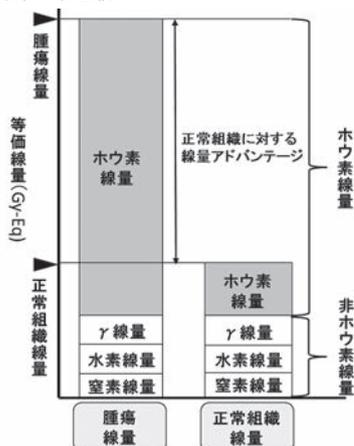


図4 南東北BNCT研究センター(2014年竣工)



図5はBNCT治療システム (NeuCure<sup>®</sup>：住友重機械工業)の鳥瞰図である。加速器室、照射室、照射準備室、そして線量評価に必要な血中ホウ素濃度の測定のための検査室で構成されている。このシステムは、2009年に京都大学原子炉実験所（現・複合原子力科学研究所）と住友重機械工業株式会社で共同開発された世界初のBNCT用加速器および照射システム（陽子エネルギー 30 MeV、最大2mAの陽子電流出力が可能なサイクロトロン (HM-30)とベリリウムターゲットを組み合わせたシステム：Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source (C-BENS))<sup>3)</sup>を基盤としたBNCT治療システムである。

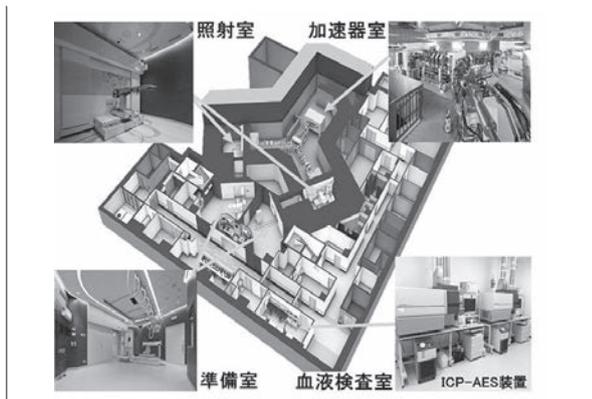
治療室は2室あり、別フロアには事前に治療体位の決定や患者固定具を作成するためのシミュレーション室や治療計画用CT室を設置、また、ホウ素薬剤を点滴投与するための待機室も5室設けるなど、将来的により多くの患者に本治療を提供することを見据えた構造となっているのが当施設の特徴である<sup>4)</sup>。

### 保険診療と治療例の初期効果

2016～2018年の期間に再発悪性神経膠腫（再発膠芽腫）、再発/局所進行頭頸部癌に対し第2相臨床試験（企業治験）を施行し、頭頸部癌に関してはその結果<sup>5)</sup>をもって薬事申請し、2020年3月にホウ素薬剤（ステゴロニン<sup>®</sup>：ステラファーマ）、BNCT治療システム（NeuCure<sup>®</sup>：住友重機械工業）およびBNCT線量計算プログラム（NeuCureドーズエンジン<sup>®</sup>：住友重機械工業）が承認され、6月に保険収載された。治療費は技術料238万5000円、薬剤料44万4000円/パック、薬剤は体重18kg毎に1パックで通常3～5パックを使用するので114～223万円、合計350～460万円程度である。高額療養費制度が適用され体重60kgで年収500万円の方の場合は約12万円の支払いとなる。

2020年6月より開始された保険診療で2021年6月末までに74例の手術不能・再発頭頸部癌症例

図5 加速器BNCTシステム (NeuCure<sup>®</sup>、住友重機械工業株式会社)



サイクロトロンで生成された陽子は、照射室手前に設置されたベリリウムターゲットに照射され、中性子に変換され、患者に照射される。患者は照射室前の準備室で固定され、照射室に自動で搬送される。

に対してBNCTを行った。男女比55：19、平均年齢70.3歳、照射された原発部位は中、下咽頭（17例）、口腔癌（12例）が多く、リンパ節転移が22例、組織型は66例が扁平上皮癌であった。照射後3カ月の腫瘍評価が終了した扁平上皮癌55例での奏効率（RECIST v1.1）は71%（完全奏効26例（47%）、部分奏効13例（24%））と良好であった。

BNCTは基本的にはがん細胞選択的な放射線治療ではあるものの、有害事象は多彩で嘔気、食欲不振等の消化器症状、口腔粘膜炎、脱毛などは高頻度に生じる。6か月以上経過した33名では、急性障害としての口腔粘膜炎は30例に生じ、7例（21%）がグレード3であり、3例が摂食障害で入院加療が必要であった。しかしながら、化学放射線治療後の再発例に対する治療でありながら、ほとんどの障害がグレード1、2であり、比較的 안전한治療と言える。6か月時点でのグレード3以上の晩期障害は認めなかった。

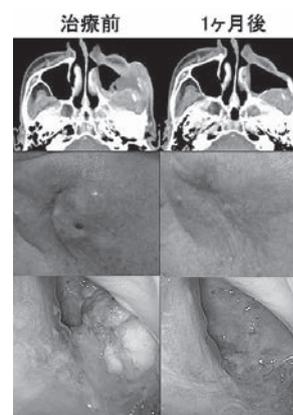
症例を提示する（図6）。70歳代男性、左上顎洞癌で上顎部分切除術+化学放射線療法を受け、1年後に再発した症例で、左上顎洞内と頬部皮膚に浸潤した腫瘍が認められた。BNCT後1カ月でほぼ消失しており、現在1年6カ月経過しているが再発を認めていない。多くの症例は緩和治療のみが残された道であったが、そのような症例でも完全奏効となり治癒も期待される状態となっているなど、驚異的な効果を示すものが少なからずある。

### おわりに

再発した扁平上皮癌がBNCT後1～2週間でほとんど消失するなど、従来の放射線治療ではありえない効果を示す症例があり、治癒も期待できる治療法である。

しかしながら、現在紹介していただいている症例は再発時点で化学療法や免疫療法が施行され、それらの治療が無効となつてからのものが多く、すでにサイズが大きすぎ線量が十分に入らなくなつていたり、頸

図6 症例：70代男性 左上顎洞癌



左上顎部切+左顎部郭清+化学放射線療法を受け1年後に左頬部皮膚浸潤を伴って左上顎に再発

動脈浸潤や頭蓋底浸潤が疑われBNCTの適応とならなくなってしまうものが多い。治療可能例は紹介患者の1/3以下である。再発時点で、BNCTをファーストチョイスとしていただくのが最も再発癌の根治率を高める方法であろうかと思考している。保険医療となった加速器BNCTが多くの再発頭頸部癌に苦しむ患者さんに福音をもたらすであろうことを確信している。

### 参考文献

1) Morris GM et al. : Response of rat skin to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine or borocaptate sodium, *Radiother Oncol*, 32:144-153 (1994)  
 2) 高井良尋：ホウ素中性子捕捉療法と分子イメージング—18F-FBPA-PETの意味するもの・期待すること— *RADIOISOTOPES* 68:25-35 (2019)

3) Tanaka H et al. : Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). *Appl Radiat Isot*, 69:1642-1645 (2011)  
 4) Kato T, et al. : Design and construction of an accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) facility with multiple treatment rooms at the Southern Tohoku BNCT Research Center. *Appl Radiat Isot*, 156:108961 (2020)  
 5) Hirose K, et al. : Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (10B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002) : An open-label phase II trial. *Radiother Oncol* 155:182-187 (2020)

## α線を用いた密封小線源治療

●新松戸中央総合病院 高精度低侵襲治療センター 伊丹 純

α線は、直接作用によりDNAの二重鎖切断を起こすため、生物学的効果 (RBE) が高く、酸素効果が少なく、更に細胞周期による感受性の差が少ないという特徴がある。またその生体内での飛程はμm単位であり、腫瘍に局限した強力な放射線治療が可能である。実際、アクチニウム (Ac-225) やアスタチン (At-211) などのα崩壊をする核種を用いたさまざまな内部照射が開発されつつあり、今後大きく発展する領域である。臨床的にはすでにRa-223を用いたXofigoによる前立腺癌骨転移の治療で生存率改善効果さえ得られている。これに対して、RBEが低いβ線を用いたSr-89による前立腺癌骨転移治療では、除痛は得られるが、生存率の向上までは見られなかった。α線によるがん治療に大きな期待がかかる所以である。

α崩壊する放射性同位元素を用いた内部照射に当たっては、腫瘍選択性に優れたligandを開発し、それに放射性同位元素を結合させる必要がある。したがって、各々の腫瘍種に対して別々のligandを製造し、治験を経て承認を得なければならない。

もしα崩壊する放射性同位元素を用いた密封小線源治療が可能となれば、線源留置が可能となすすべての腫瘍に対してα線治療を施行することが可能となり、Ligandの新規開発が必要なくなるのである。ところが、α線放出核種の密封小線源治療は、α線飛程がμm単位であるため、たかだか線源周囲の極微小な領域をα線照射できるのみである。

これに対して、イスラエルのKelsonらは、α崩壊

するRa-224 (半減期3.7日) を、耐食性にすぐれた非磁性ステンレス管表面にアモルファス結合した密封小線源 (φ0.7mm×10mm) を開発した。そのα線照射の方法は従来の密封小線源によるγ線照射とは全く異なっている。Ra-224の崩壊形式を図1に示す。その密封線源では、Ra-224のα崩壊の反跳recoilで腫瘍組織内に娘核種が遷移する。ただし、Ra-224自体は線源から遊出せず線源表面に強固に固着したままである。その娘核種のRn-220やPo-216は非常に短時間に崩壊するが、Pb-212が10時間強の半減期を

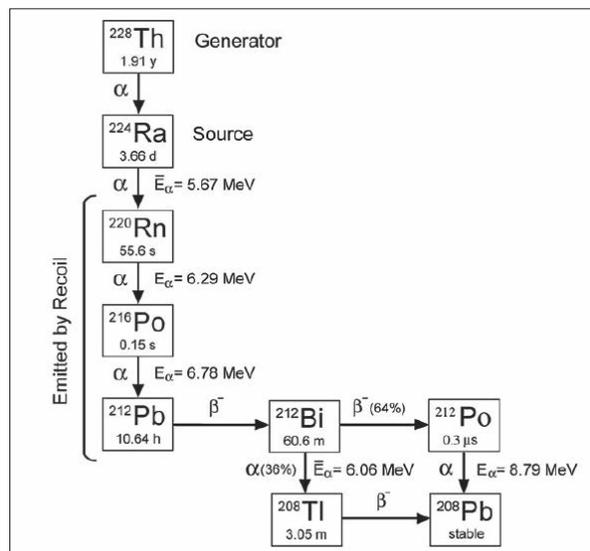


図1.Ra-224の崩壊系列

もち、腫瘍中を拡散しながら $\alpha$ 崩壊し、その拡散範囲内で $\alpha$ 線照射が行われる。Pb-212の拡散距離は腫瘍によってわずかな差があるが、線源から5mm程度の距離に拡散し $\alpha$ 線照射が行われるのである。通常の小線源治療とは全く異なる方式で線量分布が得られ、核種の腫瘍内拡散速度が照射範囲と線量を規定するのである。最終的には安定なPb-208となるが、その量はわずかであり、患者に対する鉛負荷の影響は無視できるほどである。 $\alpha$ 線のRBEが高いため10Gy程度の線量で腫瘍を根絶することが示されている。

この小線源を腫瘍内に5mm以下の間隔で均一に刺入配置することで根治照射を施行する。線源は2週間程度で抜去する。娘核種の拡散範囲外には全く放射線照射がされず術者の被ばくも無視できるほどである。また、線源1個あたりの放射能は2 $\mu$ Ciであり、RI法での放射性同位元素に相当しないため施術には管理区域を必要とせず、通常の手術室などで使用可能である。線源は、あらかじめ刺入方法と必要本数を決定し注文する。糸状のスーチャー(φ0.5mm)が管状線源の中を通り、計画に従った線源本数が連結されている状態で、針状アプリケーション内に装填されて支給される(図2、3)。アプリケーション内はグリセリンで充填され封入されており、Ra-224からの娘核種の飛散が防止されるようになった密封線源である。2週間後の線源抜去時には、線源にグリセリンを塗布しながら抜去することにより線源の密封性を担保する。

先述するように密封線源1個あたりの放射能が低いためRI法の規制対象ではないが、作用機序としては放射性同位元素であり、遷移拡散した娘核種が微量ではあるが血流を介して体内に広がるため放射線治療医が患者管理・線源管理にあたる必要がある。また、線源刺入の均一性を保つことが通常の小線源治療と同様に重要である。(余談だが、光免疫治療における光源ファイバーの刺入の仕方がほとんどめっちゃめっちゃであるのが光免疫療法の再発の多さにつながっていると思う、小線源治療医にやらせればいいのにといつも思う)我が国においては放射線治療後の照射野内再発頭頸部がんおよび乳がんに対して治験が施行され、2021年12月に頭頸部がんに対する治験が世

界に先駆けて終了した。当療法は理論的に薬物療法ではなく放射線治療であるのですべてのがんに対して適応可能であるが、5mm以下の間隔で均等に刺入するのが困難な場合もあることが問題ではある。また現在、腫瘍中のPb-212の拡散能や腫瘍ごとのRBEの相違を反映した線量分布計算システムの開発が進んでいる。更に、線源の小型化により単位体積あたりの刺入放射能を増やすことや、永久挿入法の導入も視野にいられている。また、当治療ではAbscopal Effectも見られるということも注目されつつある。今後再発頭頸部がんだけでなく多くの腫瘍の根治治療の一環としても用いられることが期待される。

### 文献

1. Arazi L, Cooks T, Schimidt M, Keisari Y, Kelson I Treatment of solid tumors by interstitial release of recoiling short-lived alpha emitters. Phys. Med. Biol. 52:5025-5042, 2007.
2. Bellia SR, Feliciani G, Duca MD, Monti M, Turri V, Sarnelli A, Romeo A, Kelson I, Keisari Y, Popovtzer A, Ibrahim T, Paganelli G, Stanganelli I. Clinical evidence of abscopal effect in cutaneous squamous cell carcinoma treated with diffusing alpha emitters radiation therapy: a case report. J Contemp Brachytherapy. 2019 Oct;11 (5) :449-457.
3. Popovtzer A, Rosenfeld E, Mizrachi A, Bellia SR, Ben-Hur R, Feliciani G, Sarnelli A, Arazi L, Deutsch L, Kelson I, Keisari Y. Initial Safety and Tumor Control Results From a "First-in-Human" Multicenter Prospective Trial Evaluating a Novel Alpha-Emitting Radionuclide for the Treatment of Locally Advanced Recurrent Squamous Cell Carcinomas of the Skin and Head and Neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Mar 1;106 (3) :571-578

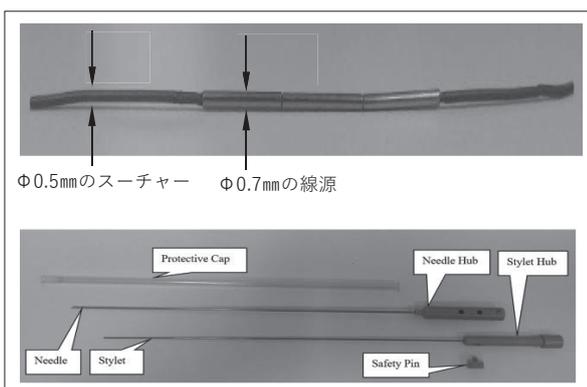


図2.スーチャーに連結された3個の線源とNeedle Applicator。Needle Applicator内の線源をStyletで押し出して腫瘍に挿入する

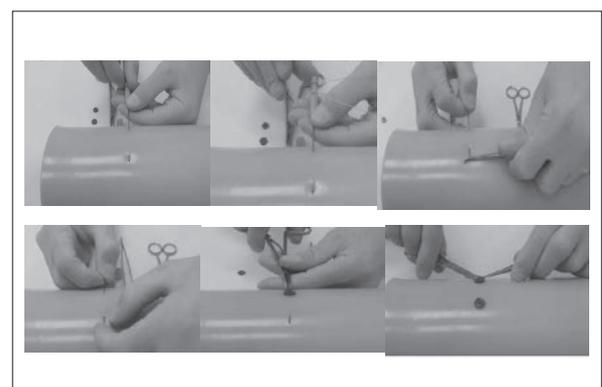


図3.実際の刺入手順、スーチャーで線源の位置を調節しボタン固定する

## 「アスタチン( $^{211}\text{At}$ )を用いた標的 $\alpha$ 線治療：難治性がんの治療に向けて」

●大阪大学 放射線統合医学講座 核医学 渡部 直史

近年、 $\alpha$ 線を用いた核医学治療に注目が集まっている。 $\alpha$ 線は短い飛程で高いエネルギーを放出することから従来の $\beta$ 線核種を用いた治療に不応性の患者であっても治療効果が期待できる。実際に前立腺がんを発現するPSMA (prostate specific membrane antigen) を標的としたPSMA核医学治療では $\beta$ 線核種のルテチウム ( $^{177}\text{Lu}$ ) 標識PSMA治療では増悪傾向の患者においても、 $\alpha$ 線核種のアクチニウム( $^{225}\text{Ac}$ ) 標識に切り替えたことで大きな治療効果が得られたことが報告されている (Kratochwil C, et al. J Nucl Med. 2016)。

$\alpha$ 線治療に関して、日本国内では去勢抵抗性前立腺がんの骨転移に対して、ゾーフィゴ ( $^{223}\text{Ra}$ ) が用いられている。しかし、 $^{223}\text{Ra}$ は腫瘍ターゲティングされておらず、あくまで骨代謝の盛んな骨転移の最前線に集まるのみであり、治療効果としては限定的である。 $\alpha$ 線核種を有効に用いるためには適切な腫瘍ターゲティング、特にPSMAのように内在化され、高集積を維持することが必要と考えられる。現在、世界的にはアクチニウム ( $^{225}\text{Ac}$ ) を用いた治療薬の開発が盛んになっている。前立腺がんについては、 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617に加えて、 $^{225}\text{Ac}$ 標識PSMA抗体 (J591) や $^{225}\text{Ac}$ 標識ヒト化抗カリクレイン-2抗体の第I相治療が米国で実施されている。また進行固形がん患者を対象とした $^{225}\text{Ac}$ 標識インスリン様成長因子1受容体 (IGF-1R) 抗体の第I/II相治療、AML患者に対するCD33を標的とした $^{225}\text{Ac}$ 標識Lintuzumab治療の治験も開始されている。 $^{225}\text{Ac}$ は半減期10日の金属核種であり、デリバリーにも適している。しかし、 $^{225}\text{Ac}$ の製造には核燃料物質や大型加速器を必要とするなど、供給が限定されているのが現状である。

一方、アスタチン ( $^{211}\text{At}$ ) は半減期7.2時間の $\alpha$ 線放出核種であるが、加速器 (中型サイクロトロン) を用いて、天然同位体のビスマス ( $^{209}\text{Bi}$ ) に $\alpha$ ビームを照射することで製造可能である。現在の $\beta$ 線治療用核種の多くは原子炉での製造が必要であり、原則輸入に頼っているが、アスタチンは国内の加速器を用いて、国内自給が可能である (国内に5箇所の製造拠点あり)。アスタチンはヨウ素の同族元素であり、ヨウ素によく似た性質を示すことがわかっており、甲状腺がんに取り込まれ、従来の放射性ヨウ素 ( $^{131}\text{I}$ ) よりも大きな治療効果を示すことがわかっている (Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019.)。 $^{131}\text{I}$ 治療は分化型甲状腺がんの標準治療として実施されているが、再発・転移病変に集積があっても十分な治療効果が得られない患者がいること、周囲の被ばくを避けるために専用病室への隔離的入院が必要となることから、高齢患者では治療が難しいケースが増えていることが問題となっている。さらに治療病室の維持自体がコスト的に医療機関にとって負担となっている。アスタチンは $^{131}\text{I}$ と異なり、周囲の被ばくがほとんどないために投与後すぐに管理区域から退出することが可能である (Watabe T, et al. Ann Nucl Med. 2021)。そこで、大阪大学では外来治療可能かつ治療効果の高い次世代の治療薬としてアスタチンの臨床応用を目指し、非臨床試験やPMDA相談を進めてきた。平行して、医学部附属病院において、アスタチンを治験薬GMP基準で製造する体制も確立した (図2)。その結果、2021年11月より難治性甲状腺がんを対象とした医師主導治療を開始することができた (治験責任医師：渡部直史)。本治療は、抗がん剤の第I相治療として、難治性分化型甲状腺がん患者にアスタチン化ナトリウム ( $^{211}\text{At}$ -

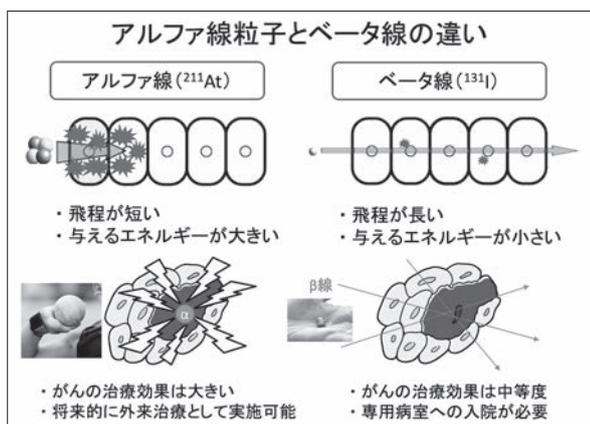


図1. アルファ線とベータ線の違い

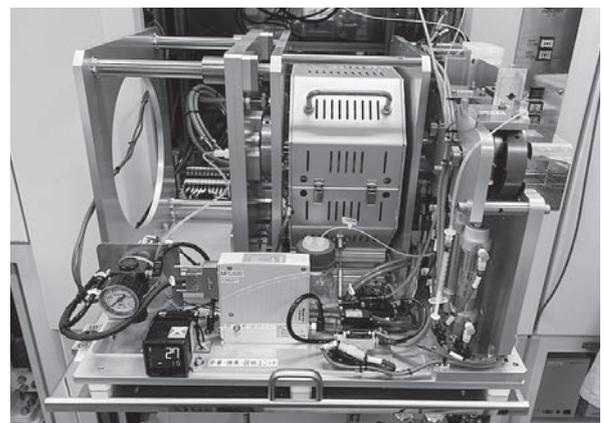


図2. 阪大病院に設置された治験薬GMP製造のためのアスタチン自動分離精製装置

NaAt)を静脈内単回投与し、安全性、薬物動態、吸収線量、有効性を評価し、Phase II試験以降における推奨用量を決定することを目的としており、症例数は最大16名程度の予定である。用量漸増試験のデザインとなっており、開始用量は1.25MBq/kgから、副作用を慎重に評価しながら、10MBq/kgまで増量する予定となっている。プロトコル治療としては、現在の $^{131}\text{I}$ 治療のプロトコルと同様に2週間のヨード制限、前処置として甲状腺刺激ホルモン(TSH)製剤のタイロゲン投与した上で、本治療薬のアスタチン化ナトリウム注射液を静脈内に単回投与する形となっている。投与後は1週間後まで入院にて経過観察を行い、4週間後まで用量制限毒性の評価を行った上で、6ヶ月後まで経過観察を行う。主要評価項目として、有害事象、用量制限毒性、副次評価項目として、薬物動態、吸収線量、予備的な有効性を評価する形となっている。現時点(2022年2月現在)で、1例目の患者のエントリーが完了しており、間もなく初回投与が行われる段階である。FIH(First in human)試験であることから、慎重に経過観察を行うことが求められており、関係者の多大なサポートを頂きながら、初回投与に向けた最終確認を行っている。治験は2023年度末までの完了を目指しており、引き続き順調に進

むように尽力したい。

さて、甲状腺がんの治療においては、アスタチンの元素としての性質を利用しているが、アスタチンは様々な化合物や抗体への標識が可能であり、幅広いがん種の治療薬となることが期待されている。実際に大阪大学では多くのがんに発現しているL型アミノ酸トランスporter 1(LAT1)を標的とした $^{211}\text{At}$ 標識アミノ酸誘導体( $^{211}\text{At}$ -Phenylalanine、 $^{211}\text{At}$ - $\alpha$ -methyl-L-tyrosine)の標識合成に成功し、代表的な難治性がんである脳腫瘍ならびに膵臓がんモデルにおいて、高い治療効果を確認している(Watabe T, et al. Oncotarget. 2020., Kaneda-Nakashima K, et al. Cancer Sci. 2021.)。また福島県立医大では、量研機構(QST)連携して、悪性褐色細胞腫に対する[ $^{211}\text{At}$ ]MABGの医師主導治験の開始準備を進めている。今後、アスタチン標識薬が日本発の核医学治療薬として、世界中の患者さんに使用されることを期待したい。

以上、標的 $\alpha$ 線治療の現状を報告した。現在は多くの治療薬が前臨床～治験の段階であるが、今後、 $\alpha$ 線核種の大量製造も可能となり、日常臨床で使用できる日はそう遠くないと思われる。今後の展開にぜひ注目して頂きたい。

## 塩化ラジウム-223による前立腺癌骨転移の治療

●近畿大学医学部放射線医学教室 細野 眞

塩化ラジウム-223(Radium-223 dichloride、以下 $^{223}\text{Ra}$ )は、骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌に対する放射性同位元素(RI)内用療法(核医学治療)の放射性医薬品として、全生存期間(OS)の延長と良好な認容性を示し、2013年に欧米で、2016年に国内で承認された。 $\alpha$ 線を放出する放射性医薬品として史上初めて実用化に至ったものでもある。 $^{223}\text{Ra}$ は骨親和性放射性医薬品であり、ラジウム元素が生体内でカルシウム元素と類似の性質により骨転移病巣を含む骨組織に集積することにより $\alpha$ 線を照射する(Hosono M, et al. 2019, Ann Nucl Med)。

$^{223}\text{Ra}$ は国内導入当初には初めて実用化された $\alpha$ 線治療ということから、 $\alpha$ 線の高い生物学的効果に注目が集まった感があるが、その後の実臨床では、副作用が少なくQOLを高く保つことができ患者さんに優しい治療であることが認識されている。治療を受ける患者さんにとっては $\alpha$ 線か $\beta$ 線かという説明はあまりピンと来ないとも言える。筆者は患者さんには敢えて $\alpha$ 線であることを強調した説明はしていないが、当科の内

用療法外来では看護師の方々が $^{223}\text{Ra}$ 治療の特徴についてよく勉強して患者さんにオリエンテーションして下さるので患者さんの理解が深まっている。なお $\alpha$ 核種である $^{223}\text{Ra}$ は投与後に患者さんの体から出る放射線( $\gamma$ 線や特性X線)が少ないため周囲の被ばくが低く(患者さんから1mの点で概ね0.3-0.4マイクロシーベルト/時ほど、ちなみに自然放射線は外部被ばく・内部被ばく合わせて6マイクロシーベルト/日ほど)、RI治療病室への入院を必要とせず外来で実施することも患者さん・医療側双方に大きなメリットである。

投与は4週間隔で最大6回となっており、そのおよそ5-6ヶ月の期間は去勢抵抗性前立腺癌の経過の中で穏やかに過ぎてQOLを享受していただける期間と言えるであろう。5回ないし6回の投与実施に到達することが良好な予後に繋がる。去勢抵抗性前立腺癌の化学療法はもちろんホルモン療法も患者さんには辛い副作用があり、 $^{223}\text{Ra}$ の副作用としては比較的軽度の血球減少などで、薬であると感じられる患者さんが多いようである。なお、日常診療で $^{223}\text{Ra}$ の奏効を

維持するため7回あるいはそれ以上投与したくなる症例を経験するが、現在のところ<sup>223</sup>Raの増量・追加投与の検討で有効性は確認されていない (Sternberg CN, et al. 2020, Annals Oncology)。とは言うものの増量・追加投与からベネフィットを得られるサブグループもあり得ると思われ今後の検討課題である。

<sup>223</sup>Raの使用のタイミングは大きなポイントであり、骨転移の少ない比較的早期の段階の方がより良好な治療効果を見込めることがコンセンサスとなりつつある (Yamamoto Y, et al. 2021, IJCO)。また、アビラテロンや化学療法の前治療歴の有無は安全性・有効性に関わらないとのデータがあり (Sartor O, et al. 2018, Oncologist, Uemura H, et al. 2021, IJCO)、<sup>223</sup>Raは新規ホルモン療法、化学療法との順序に制約は少なく、より有効なタイミングが探られ個々の患者さんの状況に合わせて実施されている。

国内導入後6年の間に起きたこととして、<sup>223</sup>Raとアビラテロン/プレドニゾロンとの同時併用の国際臨床試験で骨折が生じるリスクが指摘され (Smith M, et al. 2019, Lancet Oncol)、実臨床でも同時併用は推奨されないこととなったが、同時併用の有無はともかくとして国内実臨床で<sup>223</sup>Raによって骨折が増える現象は観察されていない (細野, ら. 2021, 核医学)。ただし骨保護剤 (ゾレドロン酸やRANKL阻害剤) の使用は推奨されるので筆者は基本的に用いることにしているし、患者さんに転倒して骨折しないように注意することを繰り返し口頭で伝えるようにしている。

<sup>223</sup>Ra投与期間中にPSAは1/3の症例で低下、2/3の症例で上昇するとされるので、<sup>223</sup>Raを始める前に患者さんにこの治療はPSAが上昇しても心配しないように説明をすることが、のちの円滑な治療継続につながる。一方で、<sup>223</sup>Ra投与期間中にPSA上昇を見る症例ではプラスアルファの併用療法が望まれるのも確かで、海外でエンザルタミドとの併用の国際臨床試験 (PEACE III) が実施中で、中間結果では骨保護剤を用いることにより骨折は抑えられることが報告されている (Gillissen S, et al. 2021, ASCO abstract)。

さて<sup>223</sup>Raの作用機序として骨組織に集積するのであって腫瘍そのものに集積するわけではないことも興味深い点である。前立腺癌の転移巣は多くの場合に骨を主座とし、増殖因子等の骨の微小環境が前立腺癌に有利に働いているのであろうと考えられる。その微小環境に $\alpha$ 線の短い飛程 (100 $\mu$ m以下) で照射して腫瘍を叩き、造血細胞や免疫細胞は温存するのであろう。

前立腺癌そのものに結合する化合物を用いた核医学治療として、ルテチウム-177 (<sup>177</sup>Lu、 $\beta$ 核種) -PSMAリガンド、アクチニウム-225 (<sup>225</sup>Ac、 $\alpha$ 核種) -PSMAリガンド治療が海外で実施されている。前者は2021年に第3相国際臨床試験 (VISION試

験) の結果が公表され、去勢抵抗性前立腺癌に対して<sup>177</sup>Lu-PSMA-617群と対照群のOSが15.3ヵ月と11.3ヵ月であったことが報告され注目を集めた (Sartor O, et al. 2021, NEJM)。ちなみに<sup>223</sup>Raは第3相国際臨床試験 (ALSYMPCA試験) で<sup>223</sup>Ra群と対照群のOSが14.9ヵ月と11.3ヵ月であった (Parker C, et al. 2013, NEJM)。解釈はさまざまであろうが、前立腺癌細胞を直接に標的とする<sup>177</sup>Lu-PSMA-617と、骨の代謝亢進部位を標的とする<sup>223</sup>Raとに決定的と言えるほどの差はないのは興味深い。さらに興味深いのはVISION試験で<sup>223</sup>Ra治療歴のある症例も含まれていることで、去勢抵抗性前立腺癌の核医学治療に<sup>223</sup>Raと<sup>177</sup>Lu-PSMA-617の2つが使える時代が到来したことが示された。今後、<sup>177</sup>Lu-PSMA-617は国内臨床試験を経て数年後には国内承認され、さらに<sup>225</sup>Ac-PSMAリガンド治療も加わっていくであろう。

まとめとして<sup>223</sup>Raは去勢抵抗性前立腺癌骨転移に使いやすく患者さんのQOLを保つことのできる核医学治療薬であり、新規ホルモン療法などの他の薬物療法とのタイミングを考慮することや骨保護剤を併用することがポイントであるとともに、PSMAリガンド核医学治療を含めた治療戦略が今後検討されていくであろう。