

放射性同位元素 ^{64}Cu を用いた 新規放射性抗体医薬の開発

吉井 幸恵*¹
Yoshii Yukie

栗原 宏明*⁴
Kurihara Hiroaki

肱岡 範*²
Hijioka Susumu

松本 博樹*⁵
Matsumoto Hiroki

伊藤 公輝*³
Ito Kimiteru

上野 誠*⁶
Ueno Makoto

1. 難治性がん治療における課題とラジオセラノスティクス

がんは、1981年に我が国において死因第1位の疾患になって以来、重点的な対策が進められてきた。しかしながら、依然として生存率が極めて低く有効な治療法の確立されていない難治性がんが存在する。このため、こうしたアンメットメディカルニーズの高いがんに対する革新的治療法の開発は非常に重要な課題である。

なぜ、こうした難治性がんの治療は依然として困難なのだろうか？その原因として、①早期の発見治療が非常に困難である、②個々の患者のがんに治療薬が実際に届いているか確認できない、③個々の患者における副作用を評価できないため画一的治療になってしまう、といった課題が指摘されている。こうした中で今世紀に入り、ラジオセラノスティクス (Radio-Theranostics) という概念に基づき多くの放射性医薬品が開発されてきた。Radio-Theranostics は放射線 (Radio) と診断 (Diagnosis) と治療 (Therapy) を組み合わせた造語で、一般にがん特異的に結合する化合物を診断用と治療用の放射性核種でそれぞれ標識した診断薬と治療薬を使用し、あらかじめ診断薬で効果や副作用を予測しながら、効率よく治療していこうという試みである。これまでのラジオセラノスティクスでは、CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ 抗CD20抗体イブリトモマブチウキセタン (^{111}In : SPECT診断, ^{90}Y :

β^- 線治療) やソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する ^{111}In インジウムペンテトレオチド/ ^{177}Lu ルテチウムオキシドトレオチド (^{111}In : SPECT診断, ^{177}Lu : β^- 線治療) が臨床で使用されている。しかしながら、こうした従来のラジオセラノスティクスでは、診断薬と治療薬は類似体ではあるが異なる化合物となるため、薬剤の挙動が必ずしも一致しない、製造や開発のコスト・時間がかかることが課題であった。

2. 放射性同位元素 ^{64}Cu を用いた診断治療一体型ラジオセラノスティクス

こうした問題を解決するべく筆者らは、PET診断と治療の両目的で使用できる放射性核種 ^{64}Cu に世界に先駆けて注目し、 ^{64}Cu を使用した放射性薬剤開発研究を進めてきた (図1)。 ^{64}Cu (半減期13時間)

PET診断と治療に使用できる放射性核種 ^{64}Cu

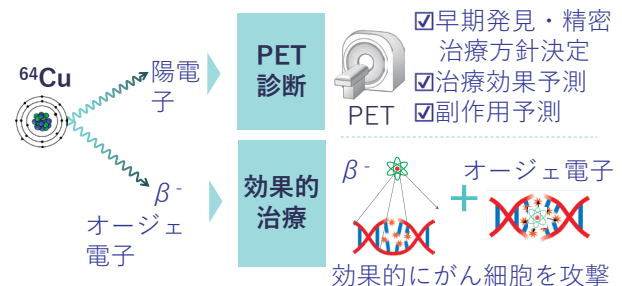


図1 ^{64}Cu の特性

^{64}Cu は陽電子を放出するため、PET診断目的で使用できる。また、 β^- 線とオージェ電子も放出するため、腫瘍を近傍から放射線で照射する内照射治療目的でも使用できる

^{64}Cu 標識抗EGFR抗体 (^{64}Cu -NCAB001)

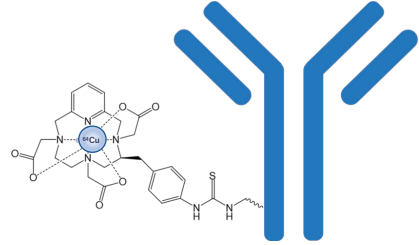
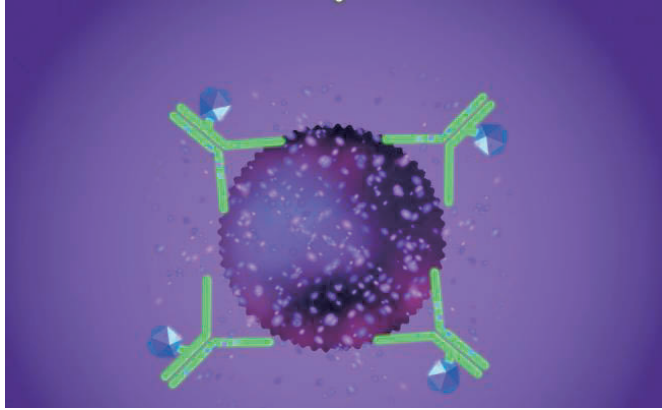


図2 ^{64}Cu を用いた新規放射性抗体医薬
 ^{64}Cu 標識抗EGFR抗体 (^{64}Cu -NCAB001)を示す

は陽電子を放出するため、PET（陽電子放出断層撮影）画像診断が可能で、腫瘍病変を高感度・高解像度で定量化できる。また、 ^{64}Cu はオージェ電子と β^- 線を放出するため、腫瘍を近傍から放射線で照射する内照射治療目的でも使用できる。また、 ^{64}Cu は従来の放射性医薬品で使われる β^- 線と高い線エネルギー付与を示すオージェ電子との組み合わせた照射により、がん細胞を効果的に殺傷できることも筆者らの研究から分かっている¹⁾。このことは、 ^{64}Cu を使用することで、全く同一の薬剤で診断と治療の両方を行えることを意味しており、PET診断薬と治療薬を同時に開発することが可能であると言える。

3. 膵癌に対する ^{64}Cu を用いた新規放射性抗体医薬の開発

膵癌は、生存率が極めて低い難治性がん、予後改善のために革新的な診断法・治療法の開発が望まれる。特に、1 cm未満の微小膵癌の発見と治療はより高い生存延長効果が得られると報告されており、非常に重要である。近年、血液バイオマーカーによる早期膵癌患者スクリーニング法が世界各国で臨床開発され、一部は既に実用化している。

現在、膵癌の標準的な診断として、血液検査や超音波検査で膵癌が疑われる場合、造影CT（コン

ピュータ断層撮影）検査、造影MRI（核磁気共鳴画像）検査、超音波内視鏡検査が行われる。しかし、現状の画像診断法では1 cm未満の膵癌病変の位置の決定は極めて困難で、適切な治療計画を策定することが難しい。

これに対し、筆者らはこれまでに、多くの膵癌に過剰発現することが報告されているEpidermal Growth Factor Receptor (EGFR) に対する抗体であるCetuximabと同じアミノ酸配列を持つモノクローナル抗体(NCAB001)を ^{64}Cu で標識した ^{64}Cu -NCAB001を開発してきた(図2)。

まず筆者らは、膵癌同所移植マウスに ^{64}Cu -Cetuximabを腹腔投与し、PETで撮像すると従来法(FDG-PET)では検出できない3 mm~1 cmの早期膵癌を明瞭に画像化できることを明らかにしてきた他、 ^{64}Cu -NCAB001と ^{64}Cu -Cetuximabの薬物動態、腫瘍集積性が同等であることを示してきた^{2,3)}。また、 ^{64}Cu -NCAB001腹腔投与のマウス毒性試験を行いその安全性を確認してきた他、カニクイザルにおける薬物動態試験も実施し、線量解析を行い、ヒトにおける正常臓器への推定被ばく線量は十分に低いことを示した^{2,4,5)}。

これらの成果に基づき筆者らは、 ^{64}Cu -NCAB001の診断目的での推奨用量を決定する第I相医師主導試験(PRIME-64, Pancreatic cancer IMaging Early

diagnosis with copper-64) を開始し、現在実施している。本試験は、臨床的に遠隔転移がないと診断される膵癌患者を対象に、⁶⁴Cu-NCAB001 の安全性を評価し、第 II 相試験以降の推奨用量を決定することを目的としている。現在、国立がん研究センター中央病院並びに神奈川県立がんセンターが治験実施施設として登録されている。また、治験薬の製造は、国立がん研究センター中央病院で実施している。本臨床試験の詳細は、参考文献にある URL を参照されたい⁶⁾。

また、筆者らはこれまでに、⁶⁴Cu-Cetuximab の腹腔投与で膵癌マウスモデルに対し、術後併用療法を施すと、転移・再発が抑制され、有意な生存延長効果を示すことも明らかにしている⁴⁾。こうしたことから、⁶⁴Cu-NCAB001 の今後の治療目的も含むラジオセラノスティクスとしての開発も有用であると考えている。

参考文献

- 1) D. D. McMillan, *et al.*, *J Radiat Res*, **56**, 784-791 (2015)
- 2) H. Matsumoto, *et al.*, *Pharmaceuticals (Basel)*, **14**(10) (2021)
- 3) Y. Yoshii, *et al.*, *Sci Rep*, **10**(1), 4143 (2020)
- 4) Y. Yoshii, *et al.*, *J Nucl Med*, **60**(10), 1437-1443 (2019)
- 5) H. Matsumoto, *et al.*, *Pharmaceuticals (Basel)*, **14**(10) (2022)
- 6) 国立がん研究センター プレスリリース 放射性抗体の超音波内視鏡ガイド投与による膵がん PET 画像診断の医師主導治験（第 I 相臨床試験）を開始、https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2024/0611_2/index.html

(*¹ リンクメッド(株), *² 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科, *³ 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科, *⁴ 神奈川県立がんセンター 放射線診断・IVR 科, *⁵ 東京大学アイソトープ総合センター, *⁶ 神奈川県立がんセンター 消化器内科 (肝胆膵))