

厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究事業
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
(19IA1004)

(研究代表者：細野 眞)
分担研究報告書

分担研究課題名：

「アスタチン-211 (^{211}At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療 (RI 内用療法) における安全管理に関する研究 (退出基準の作成)」

研究分担者：

東 達也 (国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門
放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部 部長)

研究協力者：

右近直之 (公立大学法人 福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター
先端臨床研究センター 助教)

研究要旨：

近年、核医学治療 (RI 内用療法) あるいは標的アイソトープ治療 (Targeted Radioisotope Therapy/ TRT) が盛んとなり、 α 線核種を標識した製剤による TRT が大きな注目を浴びている。世界的には α 線 TRT 製剤が多数開発されており、国内でも次世代 α 線核種としてアスタチン-211 (^{211}At) の医学利用に期待が寄せられ、アスタチン-211 (^{211}At) 化ナトリウムによる転移性甲状腺癌に対する TRT 製剤や、 ^{211}At MABG による転移性悪性褐色細胞腫に対する TRT 製剤が開発中である。本研究では、 ^{211}At MABG による転移性悪性褐色細胞腫に対する TRT の臨床応用を進めるに当たって必要な退出基準の策定を目的として、検討を進めた。

A. 研究目的：

核医学診療の分野では近年「theranostics」概念に基づいた、PET/SPECT 核種による診断と治療用核種への置換による治療である核医学治療 (RI 内用療法) あるいは標的アイソトープ治療 (Targeted Radioisotope Therapy/ TRT) が盛んに行われている。また、従来 TRT には β 線核種 (^{131}I 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y) のみが用いられてきたが、最近 α 線 TRT 製剤が臨床応用され急速に広がっている。 α 線核種 TRT はその高い治療効果 (高い線エネルギー付与/ Linear Energy Transfer/ LET、高い生物学的効果比/ Relative Biological Effectiveness/ RBE) から大きな注目を浴びており、2016 年には我が国で

も塩化ラジウム (^{223}Ra) 製剤 (商品名ゾーフイゴ) が保険承認された。

^{223}Ra 製剤は世界初の α 線 TRT 製剤として前立腺癌を対象に臨床応用され、従来の類似 β 線 TRT 製剤の塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 注射液では達成出来なかった予後の延長を示し、欧米では 2013 年保険承認後、ブロックバスター薬 (1 千億円規模の売り上げを誇る製剤) となっている。国内でも ^{223}Ra 製剤は 2016 年承認の翌年 2017 年には国内治療件数年間 4000 件超と甲状腺癌のヨウ化ナトリウム (^{131}I) カプセルによる治療に匹敵する件数に達している。今後 α 線 TRT 製剤はさらに広がっていくものと予想されている。

国内では、量研機構において ^{211}At 標識 TRT 製剤を用いた動物モデルでの前臨床検討にて成果を挙げており¹⁻³⁾、とくに悪性褐色細胞腫を対象とした ^{211}At 標識 MABG では著明な治療効果を示して¹⁾、従来の β 線 TRT 製剤である ^{131}I 標識 MIBG を凌駕する成果が期待されている。現在、福島県立医科大学との共同で臨床研究を準備中である。また、大阪大学でも ^{211}At 標識 TRT 製剤を用いた動物モデルでの治療検討の報告があり⁴⁾、その他複数の国内の機関でも ^{211}At 標識製剤の研究開発が始まっている。

いよいよ ^{211}At 標識 MABG を用いた TRT の臨床試験が近づく中、臨床試験の開始に先立ち、放射性治療薬である ^{211}At 標識 MABG を投与された患者の医療機関の管理される区域からの退出に関しての退出基準案を策定しておく必要がある。放射性治療薬を投与された患者の退出に関しての退出基準は、放射性ヨウ素 (^{131}I) 等に対する医薬安発第 70 号 (平成 10 年 6 月 30 日) があり、介護者・公衆の積算線量計算を基に基準が策定されてきた。これは α 線核種でも同様に必要であり、それぞれの核種、それぞれの製剤に対して、安全かつ適切な投与量を検討し、積算線量計算などを行う必要がある。

一方、飛程が一般的に数ミリメートル程度を有する β 線核種と異なり、 α 線核種では飛程が一般的に数十マイクロメートル程度しかないため、一臓器内の分布においても均一に線量分布すると仮定できないため、その線量計算は非常に複雑なものとなる。 α 線核種においては、介護者・公衆の積算線量計算に使用される係数等の考え方は、これまで安全寄りのモデル計算が用いられてきたが、これまでの文献、報告書などを再評価し、より臨床利用を念頭にした計算モデル構築を基にした退出基準の策定を行っていくことが必要である。

本研究では、既存の α 線核種製剤である塩化ラジウム ^{223}Ra 製剤の退出基準を参考としながら、新規の α 線核種製剤、 ^{211}At 標識 MABG の線量評価を行い、これまでの文献、報告書などを再評価し、量研機構と福島県立医科大学での実測データを加えて、適切な退出基準の策定を行っていくことを目的とする。

B. 研究方法：

アスタチン-211 (^{211}At) 標識 MABG 療法における注射液 (^{211}At -MABG) 投与後の患者の退出基準に関して、以下に現時点での退出基準 (案) を示す。アスタチン-211 (^{211}At)

標識 MABG 療法に関しては、現在 PMDA との事前面談を進めており、今後も PMDA との相談に基づいて引き続き非臨床検討などを行うこととなる。そのため、福島県立医大、量研機構での非臨床研究で得られた実測値などを今後も適宜追加して精査し、アスタチン化ナトリウム ($^{211}\text{At-NaAt}$) との比較検討なども含めた議論を進めた上で、退出基準の最終案を固めていくこととなる。以下は、現時点でのシナリオ考察であり、今後の研究の推移に伴い、内容は適宜変更となる可能性がある。

『 ^{211}At 標識 MABG 投与後の患者の退出基準に関するシナリオ考察』

α 線核種のアスタチン (^{211}At) においては α 壊変および EC 壊変により 2 種類の子孫核種へ壊変することが知られている (図 1) が、 ^{211}Po は半減期 0.516 s で安定核種である ^{207}Pb へ壊変するため ^{211}At の動態と同じであると考えられるが、半減期の関係から放射平衡となるため被ばく影響の評価が必要となるが、 ^{211}Po から放出される X 線や γ 線はエネルギーが低く放出割合も少ない。 ^{207}Bi は半減期 31.6 y の長半減期核種であるため影響は無視できる。そのため、ここでは内部被ばくの影響のみ考察した。

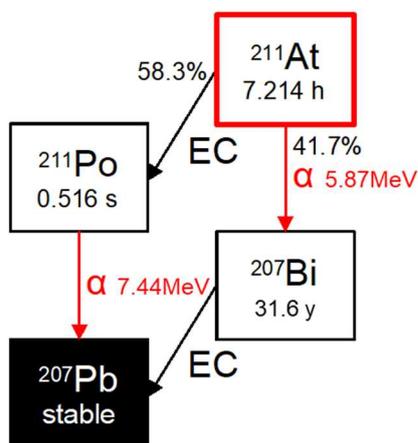


図 1 : ^{211}At の壊変図

(National Nuclear Data Center, Nuclear structure and decay data on linelibrary, Nudat 2.7 (2017) を基に作成)

C. 研究結果及び考察：

- ・ 公衆の内部被ばく線量評価

患者に投与した放射能のすべてが河川に流出するという仮定をおき、評価モデルとして、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を採用し検討した。その際の条件ならびに方法は以下のとおりである。

- 1) 淀川水系の平均流量は1年におよそ4.1 [Tリットル] (平成3～7年までの年平均) である。
- 2) 飲料水として利用している大阪圏の人口は約13,812千人 (令和元年) (大阪府 + 奈良県 + 和歌山県 + 1/2 兵庫県) である。
- 3) 我が国の総人口は約126,180千人 (令和元年) である。⁵⁾
- 4) 大阪圏の人口が、我が国の総人口に占める割合は10.95% (大阪圏の人口比 0.11) となる。
- 5) 我が国での褐色細胞腫の年間新患数は約1,000例/年 (平成10年) と報告されている。その中で悪性と診断される割合は、11%とされている。⁶⁾
- 6) 大阪圏で想定される悪性褐色細胞腫の患者数を推定すると、 $1,000 \times 0.11 \text{ 例} \times 0.11 = 12.1 \text{ 人}$ (人口比で計算) になる。
- 7) 治療投与量の推定は以下の通り。
 - ・正常マウス (ICR、オス) における最大耐量 (MTD) は、3.3 MBq/匹。⁷⁾
 - ・ここでは正常マウス (ICR) 3.3 MBq/30g 体重を使ってヒト MTD に外挿する。
 - ・動物の用量をヒト臨床用量に置き換える際に使われる以下の計算式を用いた。⁸⁾
 - ・ $\text{HED (MBq/kg)} = \text{animal dose (MBq/kg)} \times (\text{animal weight in kg} / \text{human weight in kg})^{0.33}$
 - ・ICR マウスの投与時体重は約30 g、ヒトの体重を60 kg と仮定すると、
 - ・ $\text{HED (MBq/kg)} = 3.3 \text{ MBq} / 0.03 \text{ kg} \times (0.03 / 60)^{0.33} = 110 \text{ MBq/kg} \times 0.0814 = 8.954 \text{ MBq/kg}$
 - ・²¹¹At-MABG の正常マウスにおける毒性試験が示唆する ²¹¹At-MABG のヒト MTD は 8.954 MBq/kg (537.24 MBq/60 kg \doteq 540 MBq/60 kg) となる。
- 8) ¹³¹I-MIBG 治療における投与量は、3,700～7,400 MBq が一般的であり、¹³¹I-MIBG 治療の間隔は、少なくとも3～4ヶ月は空けることが好ましいとされている。⁶⁾したがって同様の治療プロトコルと仮定すると最大で年4回の投与となり、大阪圏での使用量は人口比で考えて、 $540 \times 4 \times 12.1 = 26,136 \text{ [MBq/年]}$ (26.136 GBq/年) となる。
- 9) この時の河川中の ²¹¹At-MABG 濃度は、 $26,136 \text{ [MBq/年]} \div 4.1 \text{ [Tリットル/年]}$ (淀川水系の年間の平均流量) $= 6.375 \times 10^{-3} \text{ [Bq/リットル]}$ になる。
- 10) 公衆1人あたり、1日2リットルの飲料水を飲用すると仮定すると、1人あたりの年間の ²¹¹At-MABG 摂取量は、 $6.375 \times 10^{-3} \text{ [Bq/リットル]} \times 2 \text{ [リットル/日]} \times 365 \text{ [日/年]} = 4.654 \text{ [Bq/年]}$ になる。
- 11) ²¹¹At の経口摂取実効線量係数 $1.1 \times 10^{-5} \text{ [mSv/Bq]}$ ⁹⁾ を用い、上記の場合の1年間の内部被ばく線量を計算すると、 $4.654 \text{ [Bq/年]} \times 1.1 \times 10^{-5} \text{ [mSv/Bq]} \times 1,000 \text{ [μSv/mSv]} = 0.05 \text{ μSv}$ になる。この値は、公衆の年線量限度 1 mSv を大きく下回る。

・介護者の被ばく線量

介護者の被ばく線量については、アスタチン化ナトリウム ($^{211}\text{At-NaAt}$) の資料¹⁰⁾に基づき検討した。

- 1) 投与量 1 MBq あたりの介護者の体内摂取放射エネルギーは、 $1 [\text{MBq}] \times 1.4 \times 10^{-5} [\text{h}^{-1}] \times (1/30 [\text{m}^{-3}] \times 1 [\text{h}] \times 20 [\text{m}^3/\text{d}] \times 1/24 [\text{d}/\text{h}] \times 10.41 [\text{h}]) = 4.05 \times 10^{-6} [\text{MBq}]$
- 2) 1 MBq あたりの内部被ばくの実効線量 (被ばく係数 0.5 を適用) は、 $4.05 \times 10^{-6} [\text{MBq}] \times 10^6 [\text{Bq}/\text{MBq}] \times 2.7 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}] \times 0.5 = 5.47 \times 10^{-5} [\text{mSv}] = 0.0547 [\mu\text{Sv}]$
- 3) 540 MBq 投与したとして、 $0.0547 \times 540 = 29.5 [\mu\text{Sv}]$
- 4) これに公衆の経口摂取による内部被ばくを加えて、 $29.5 + 0.05 = 29.55 [\mu\text{Sv}]$
29.55 $[\mu\text{Sv}]$ は介護者の 1 件あたりの線量拘束値 5 mSv (5000 μSv) を大きく下回る。

D. 結論：

以上の結果より、国際放射線防護委員会 (ICRP) の勧告及び国際原子力機関 (IAEA) の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」(平成 10 年 6 月 30 日付け医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知) における退出基準の考え方を満たすことができると考えられる。

このため、 $^{211}\text{At-MABG}$ を投与された患者については、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。

参考文献：

- 1) Ohshima Y, et al. Therapeutic efficacy of α -emitter meta- ^{211}At -astato-benzylguanidine (MABG) in a pheochromocytoma model. J Nucl Med. 2016;57:468-78.
- 2) Li HK, et al. Locoregional therapy with α -emitting trastuzumab against peritoneal metastasis of human epidermal growth factor receptor 2-positive gastric cancer in mice. Cancer Sci. 2017;108:1648-1656.
- 3) Li HK, et al. α -particle therapy for synovial sarcoma in the mouse using an astatine- ^{211}At -labeled antibody against frizzled homolog 10. Cancer Sci. 2018;109:2302-2309.
- 4) Watebe-T, et al. Enhancement of ^{211}At Uptake via the Sodium Iodide Symporter by the Addition of Ascorbic Acid in Targeted α -Therapy of Thyroid Cancer. J Nucl Med. 2019 Sep;60(9):1301-1307.
- 5) 「人口推計」(総務省統計)

- 6) 日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会 ^{131}I -MIBG 内照射療法検討委員会. 神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案 –2014年改訂–. 核医学 52(1): 1-48, 2015.
- 7) Preclinical Evaluation of the Acute Radiotoxicity of the α -Emitting Molecular-Targeted Therapeutic Agent ^{211}At -MABG for the Treatment of Malignant Pheochromocytoma in Normal Mice. Sudo H, Tsuji A, Sugyo A, et al. Translational Oncology 2019. 12:879-888.
- 8) Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005, FDA.
- 9) 放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法（平成十二年十二月二十六日）（厚生省告示第三百九十八号）
- 10) 細野 眞、渡部直史、厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」（19IA1004）、令和元年度分担研究報告書「アスタチン化ナトリウム注射液（ ^{211}At -NaAt）を用いた分化型甲状腺がん治療における退出基準に関する検討」