

ブログ

手持ちの抗がん剤をいかにして分子放射線治療薬候補に衣替えするか

2023年12月

発展し続けるがん治療においては、精度が特に重要になっている。腫瘍細胞で過剰発現している特定の受容体に狙いを定めた分子標的薬が治療戦略を一変させたが、次のフロンティアでは、単なる精度を越えて診断と治療の融合をめざす。セラノスティックスは、分子標的薬の威力と診断ツールを組み合わせる画期的手法である。

この組み合わせが、セラノスティックス薬の背景にある興味深い考え方である。既存の分子標的薬に放射核種を結合させることにより、放射核種を腫瘍細胞に直接到達させる。ベースとなる薬は生物学的製剤(抗体など)が多いが、実際には、何らかの方法で放射核種を結合させることができれば、低分子薬、ペプチド、ナノ粒子、抗体フラグメントなど、どのような形の分子標的薬でも良い。放射核種の中には、がん細胞を死滅させるほか、SPECT(単一光子放射コンピューター断層撮影)、PET(陽電子放出断層撮影)といった核医学画像診断でトレーサーとして使用されるものもある。このような検査では、がん病変を可視化し、追跡し、監視することが可能である。

最初のセラノスティック薬はヨウ素

標的への到達性を高めた放射核種を治療薬として使うという考え方は全く新しいものではなく、その歴史は甲状腺疾患の治療に放射性ヨウ素が使用された1940年代に遡るが、ルタテラ®の成功によりこの分野が改めて注目されるようになった。ただし、市場への道のりは平坦ではなく、当局によりその開発にはフル・データ・パッケージが求められた。

ルタテラ®は、ソマトスタチン受容体陽性膵消化管神経内分泌腫瘍(GEP-NETs)を適応として2017年に承認された。これは、放射核種である¹⁷⁷Luを、二官能性キレート剤DOTAを介して、ソマトスタチン受容体アゴニストであるチロシンオクトトレオテ

ートに結合させたものである。ルタテラ®は、アドバンスト・アクセラレーター・アプリケーションズ社(その後ノバルティスが買収)によって商業化された。ノバルティスは、この分野の別のスタートアップであるエンドサイト社も買収した。エンドサイト社は、ルテチウム標識した別の分子標的核医薬品で前立腺がんが適応のプルビクト®を開発した企業である。プルビクト®は、この分野の現在の標準的承認スケジュールでは記録的な速さですでに承認されている。

バイオ企業はセラノスティックス薬に非常に大きな可能性を認めており、他にもさまざまな候補が開発パイプライン上にある。

手持ちの抗がん剤を優れたセラノスティックス薬候補に衣替えする

そのためには当然ながら、適切な分子標的薬を選択することが重要である。腫瘍細胞表面に過剰発現している膜受容体、あるいはがん病変の微小環境で産生される免疫原性マーカーに対して親和性を持ち、体内の他の部位でむやみに取り込まれる可能性が低いものが理想的である。二官能性キレート剤を添加して選んだ生物学的製剤に放射核種を囲い込ませ、放射核種と薬剤の結合体を形成する。放射核種が崩壊するときに放出されるエネルギーによって二官能性キレート剤との結合が切れ、容易に遊離する可能性があるため、これら放射核種とキレート剤の間の結合安定性が非常に重要である。

治療効果は放射核種によるものであるため、必要な分子標的薬の用量はそれ自体を治療目的で使用するよりもはるかに少なく、1/100、あるいは1/1000の用量であることも珍しくない。このように低用量であるため、薬剤自体の副作用が問題になることは少ないと考えられる。さらに、この分子標的薬の部分については、毒性試験などほとんどの前臨床研究が実施済みである。ただし、核医薬品としての開発研究は必須である。放射核種を薬剤に

結合させると、その作用により生物学的製剤の特性（薬物動態、生体内分布など）が変化する可能性がある。治療薬として新規核医薬品を開発するには、有効性の証明も必要不可欠である。

循環中及び排泄時の放射能の影響も評価しなければならない。低分子標的薬は尿路から排泄されると考えられ、腎での取り込みが多いため、これが問題となる可能性がある。一方、抗体は血流中で循環する時間がもっと長いと考えられ、そのため骨髄や造血機能に影響する可能性がある。このため、体内でどの程度の時間循環または残留するかにより、健常臓器に対する放射能毒性を評価する線量測定試験を行うことが重要である。

もう一つのキーポイントはロジスティックス

放射核種は半減期が比較的短く、ルテチウム177は6.6日である。このため、核医薬品は大量生産、大量保存ができない。もちろん、分子標的薬の部分はあらかじめ製造できるが、放射核種は投与直前に取り込む必要がある。幸い、がん治療機関は核医薬品取り扱い施設を併設していることが多く、そのような施設では放射核種をジェネレーターで使用するようになり（ ^{68}Ga ）、サイクロトロンにより現場で作り出すことができ（ ^{18}F ）、投与直前に施設内でこれらをあらかじめ調製した薬剤・キレート剤複合体に取り込むことができる。これよりも半減期が長い放射核種（ ^{177}Lu ）の場合は、専門CDMOで集中的に調製する方が望ましい。このような施設では、最終的な核医薬品の調製は、確立されたロジスティックスソリューションを活用することにより、受注後、その都度行われる。

非臨床薬事データパッケージにおいては、いくつかについてすでに述べたように、考慮が必要な項目が多い。規制当局も、新しい分野として学習途上にある。しかし、かなりの品目数が開発中で、いくつ

かの核医薬品については有効性がすでに証明されていることから、開発が慎重に行われ、製造時のロジスティックスが当初から適切に対応されれば、この分野が有望であることは明らかである。

Oncodesign Servicesは、Covalab、CheMatechおよびABX-CROとDRIVE-MRTとして戦略的提携関係を確立することにより、標的への到達性を高めた核医薬品の理論確立、設計、最適化においてこれら会社を支援し、その専門的知見が応用できるようにしている。当社目的は、分子放射線治療（MRT）の分野において、INDを可能にする包括的前臨床データパッケージを設計、作成することである。



著者について

このブログ記事は、Dr Eftychia Koumarianou (Oncodesign Services薬剤画像診断・分子放射線治療部長) によって執筆された。同氏は、現在の役職でセラノスティックス薬分野への参入を試みる製薬企業をサポートしている。

皆さんの研究に適した前臨床モデルを開発したく、皆さんからの相談をお待ちしています。お問い合わせは電子メールにてお願いします。
contact.japan@oncodesign-services.com



Oncodesign Servicesは創薬と前臨床試験に特化した受託研究機関（CRO）ですターゲット同定から新薬申請まで医療ニーズの高いがん炎症感染症における革新的な治療法開発に貢献します。

Oncodesign Servicesは医薬品化学DMPKファーマコイメージング、バイオアナリシス、in vivo/in vitro薬理学に関する総合的な能力を通じグローバルに展開する顧客の研究開発プログラムを支援します。

フランスの大学病院集積地であるディジョン・パリサクレ・クラスターを拠点とするOncodesign Servicesはフランスカナダ米国に230人の従業員を擁する企業です。

oncodesign-services.com