

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

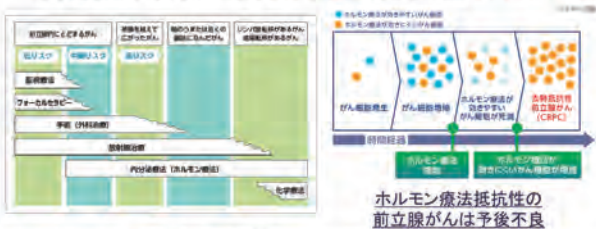
大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学

講師 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)

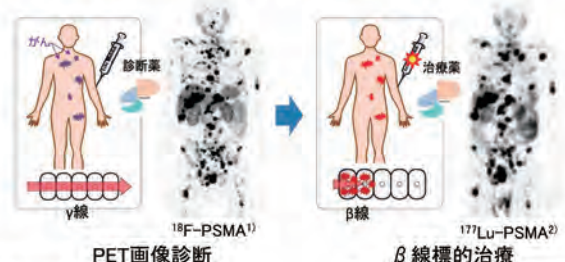


(国立がん研究センターがん情報サービス, <https://better.bayer.jp/>, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020)

前立腺特異的膜抗原(PSMA)について

(Prostate specific membrane antigen)

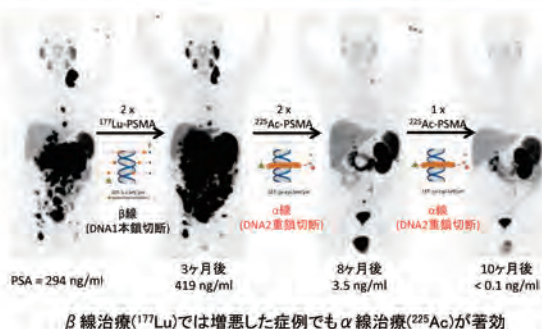
- 前立腺がん細胞の膜表面に高発現しているType II 内在性膜タンパク質
- 去勢抵抗性前立腺がんを含む前立腺がんの9割以上で発現している



(F. Giesel et al. EJNMMI 2016)

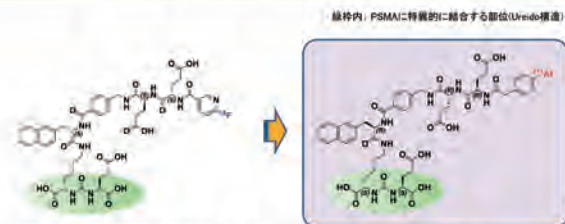
1) 2021年5月FDA承認, 2) 2022年3月FDA承認

アクチニウム(^{225}Ac)標識PSMAによるα線治療



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

本シーズ(^{211}At -PSMA5)について



(大阪大学にて臨床研究実施中)

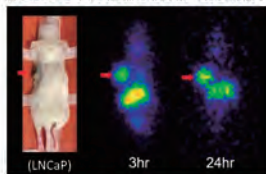
(特許出願済み)

大阪大学では、放射性核種を ^{211}At に置き換えた新規化合物を創製した(^{211}At -PSMA5)。 ^{211}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 ^{177}Lu -PSMA617よりも優れた性質がある。

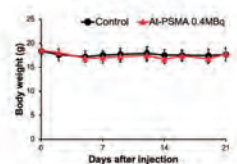
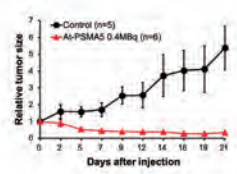
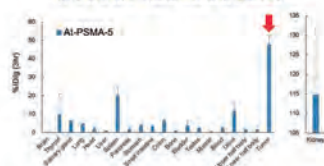
(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

^{211}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



投与後早期から腫瘍に高集積を認める



(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

競合との比較による優位性

	^{177}Lu -PSMA (ルテチウム)	^{225}Ac -PSMA (アクチニウム)	^{211}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

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

2024年度より去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第1相医師主導治験(first in human)を開始

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240527_1

AMED橋渡し研究(シーズF)採択課題(2022-2026年度) 特許情報: 物質特許を出願済み(出願番号: 特願2021-125774)

Innovative alpha therapy targeting PSMA for refractory prostate cancer

Principal Investigator

Department of Radiology, Graduate School of Medicine,
The University of Osaka

Associate Professor (Lecturer) 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

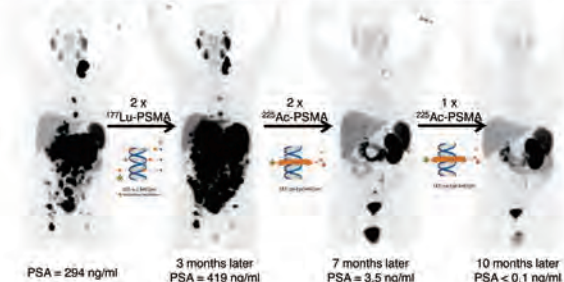
- Five-year survival rate: 42% (low risk), 24% (intermediate risk), 5% (high risk)



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

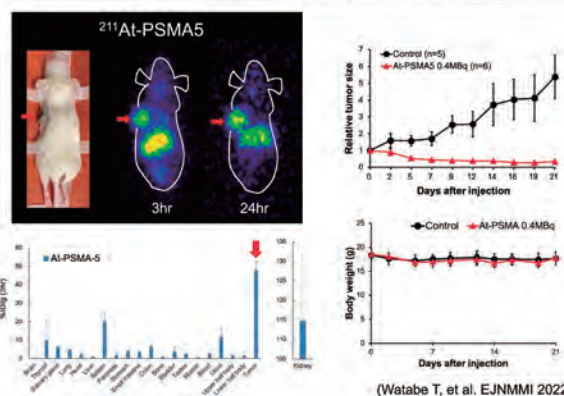
Alpha-ray therapy with actinium(^{225}Ac)-PSMA

Advanced prostate cancer with multiple metastases



α -therapy (^{225}Ac) is remarkably effective in refractory cases in β -therapy (^{177}Lu).
(C. Kratochwil et al. J Nucl Med. 2016)

^{211}At -PSMA5: new alpha therapy

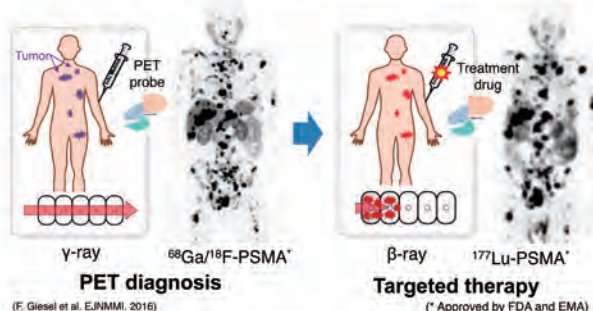


(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

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

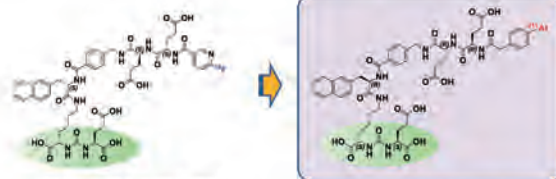


(F. Giesel et al. EJNMMI. 2016)

(* Approved by FDA and EMA)

^{211}At -PSMA5: new alpha therapy

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



(Clinical research in Osaka University)

(Patent filed)

In Osaka University, we developed a new drug ^{211}At -PSMA5 by replacing the radionuclide with ^{211}At . ^{211}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 (^{177}Lu , ^{225}Ac , and ^{211}At)

	^{177}Lu -PSMA	^{225}Ac -PSMA	^{211}At -PSMA5
Radiation	β	α	α
Half-life	7 days	10 days	7.2 hrs
Therapeutic effect	$\Delta \sim \bigcirc$	$\bigcirc$	$\bigcirc$
Exposure to surroundings	Relatively high	very low	Very low
Isolation	Required	Not required	Not required
Outpatient treatment	x	$\bigcirc$	$\bigcirc$
Domestic production	x (Reactor)	Δ	$\bigcirc$
Cyclotron manufacturing	x	Δ	$\bigcirc$
Imaging	$\bigcirc$	x	$\bigcirc$
Approval status	FDA approved	No	No

Target disease: prostate cancer

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

A first-in-human phase 1 investigator-initiated clinical trial targeting patients with castration-resistant prostate cancer began in FY2024

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240527_1

AMED Translational Research (Seeds F) Selected Project (FY2022-2026) Patent Application Number: JP 2021-125774