

アルファ線核医学治療(内用療法)開発

- 阪大における取組状況
- アルファフュージョン社における取組と将来ビジョン

中野貴志

大阪大学核物理研究センター

令和4年1月13日

^{211}At アルファ線核医学治療の社会実装

- ^{211}At は、世界的に俯瞰しても入手が困難であり、医薬品企業単独では、医薬品としての性能評価が困難。→医師主導治験開始までを大学・機関主導で行う。
 - まずは、医師主導治験実施に向けて ^{211}At の安定供給網の整備が必須。

- 医薬品としての開発は、最終的には第Ⅲ相試験まで実施して、有効性、安全性の評価目標を達成する必要があるが、通常、その前に製造設備投資の検討に入る。
 - 臨床試験の必要性の判定基準、プロトコルの適格性の審査の基準、GMP製造の基準やガイドラインが設定されていることが必須。

- 大強度30MeVのヘリウムビームが加速可能な自己遮蔽型のサイクロトロンが5～8億円の価格で実装できれば、PET製剤の製造工場等に ^{211}At 製造機能を追加することが可能
 - 小型で高性能な自己遮蔽型の加速器を開発する。

医理連携による 進行がん治療のための国際医療拠点形成事業（2016年度概算要求）

背景・課題

がん患者の1/3は初診時に進行がん

- 隣接臓器浸潤、遠隔転移

現在の治療では生存率は低い

- 5年相対生存率が15%以下

→新しい治療法

α線放射性核種：高い治療効果が期待されるが未利用

→製造法の確立

目的・ねらい

新治療法としてアルファ線内用療法が必要

- 高い治療効果と副作用の低減
- 短寿命α線放射性核種を投与し体内から照射
- 高効率ターゲティング：がん細胞だけを攻撃
- α線の短い飛程：周辺臓器の侵襲がない
- 短寿命：投与後速やかに放射能が消失

アルファ線内用療法薬の製造法が必要

- 高効率医療用加速器の開発
- 分離精製を含めた製造法の開発
- 短寿命α線放射性核種の迅速医薬化

事業を実施する効果

初診時進行がんの新治療法の確立

- 生存率の劇的な向上と安全性の向上
- 多くの病院で外来加療が可能

新たな医療方法の国際標準化

- 海外（特にアジア諸国）への普及
- 新医療イノベーション
- グローバルな教育・人材育成

阪大がα線内用療法薬の聖地に！

大阪大学の有する技術を集結！

アスタチン ^{211}At (半減期: 7.2 時間) が有望

阪大なら製造から3時間で患者に投与可能！

地の利

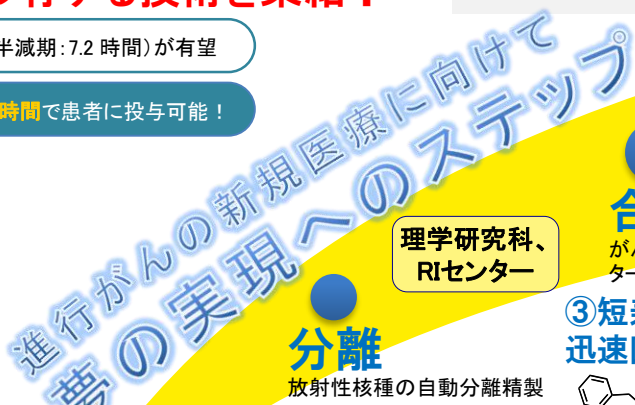
加速器から病院まで、備えた吹田キャンパス

人の和

強固な連携の実績

①～④

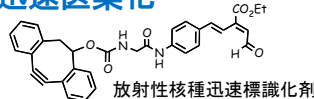
阪大だから出来ること！



合成

がん標的薬合成とターゲティング

③短寿命放射性核種の迅速医薬化



医学系研究科

理学研究科、RIセンター

分離

放射性核種の自動分離精製

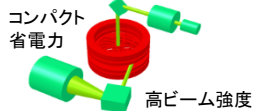
②阪大独自の抽出分離法の自動化

核物理研究センター

製造

α線放射性核種の多量製造

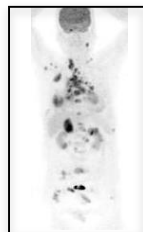
①世界初のスケルトン・サイクロトロンの開発



小型高性能医療用加速器の実現！



低作業被曝



進行がん

臨床

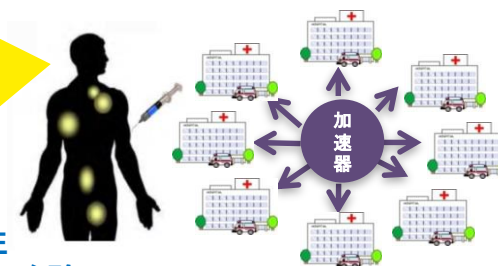
α線内用療法薬の治験

④国内唯一のGMPレベルの放射性医薬品臨床施設での治験



全身薬物動態PET

α線内用療法薬を近隣病院へ供給



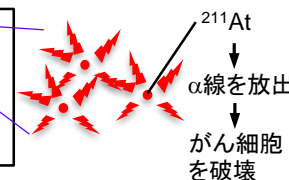
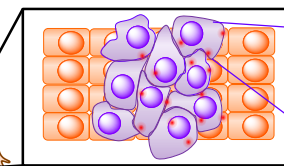
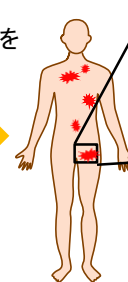
α線内用療法X PET
＝診断と治療が直結

α線内用療法とは

α線放射性核種 ^{211}At を含む標的剤を投与



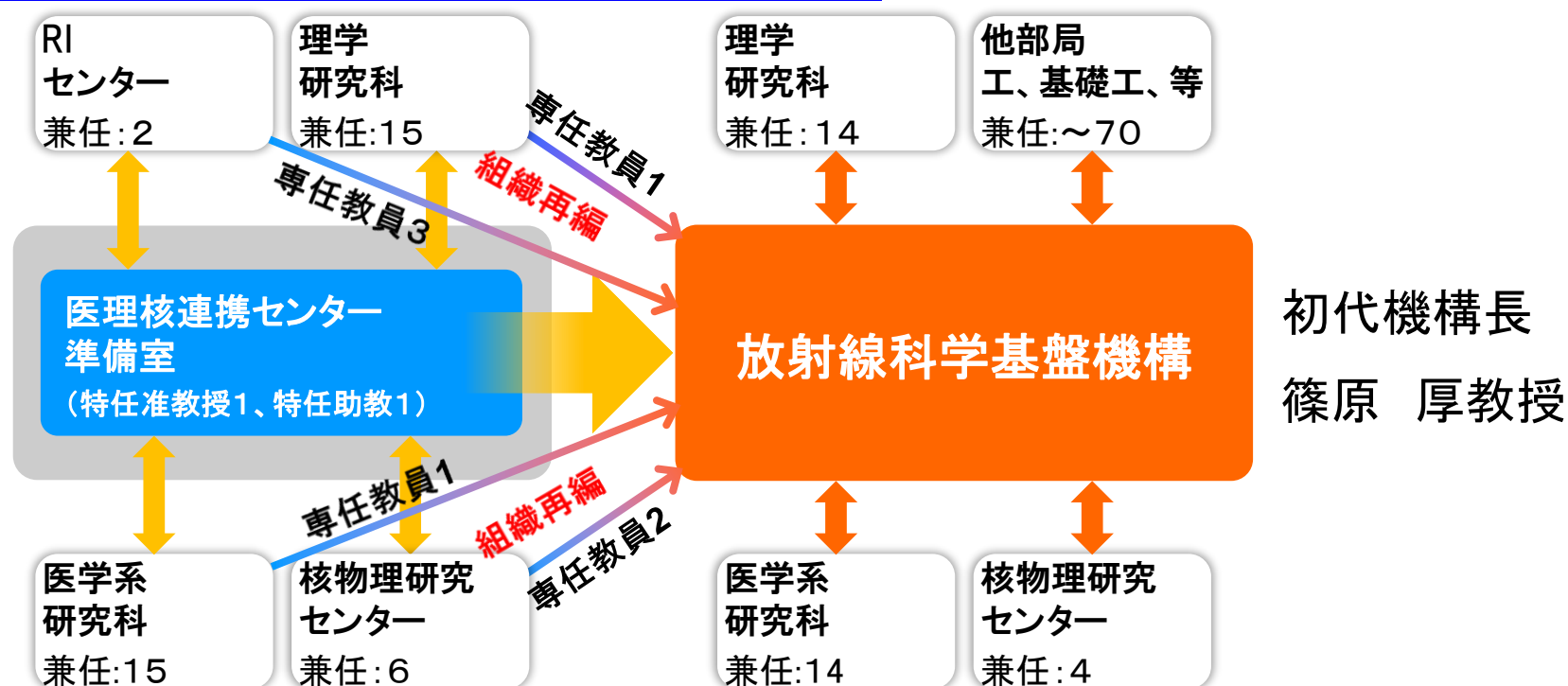
進行がん患者



^{211}At から放出されたα線が、がん細胞を破壊

- ・α線の短い飛程 → 周辺臓器の侵襲がない
- ・短寿命核種 → 治療時間の短縮(QOL向上)

放射線科学基盤機構の設立(2018年度発足)

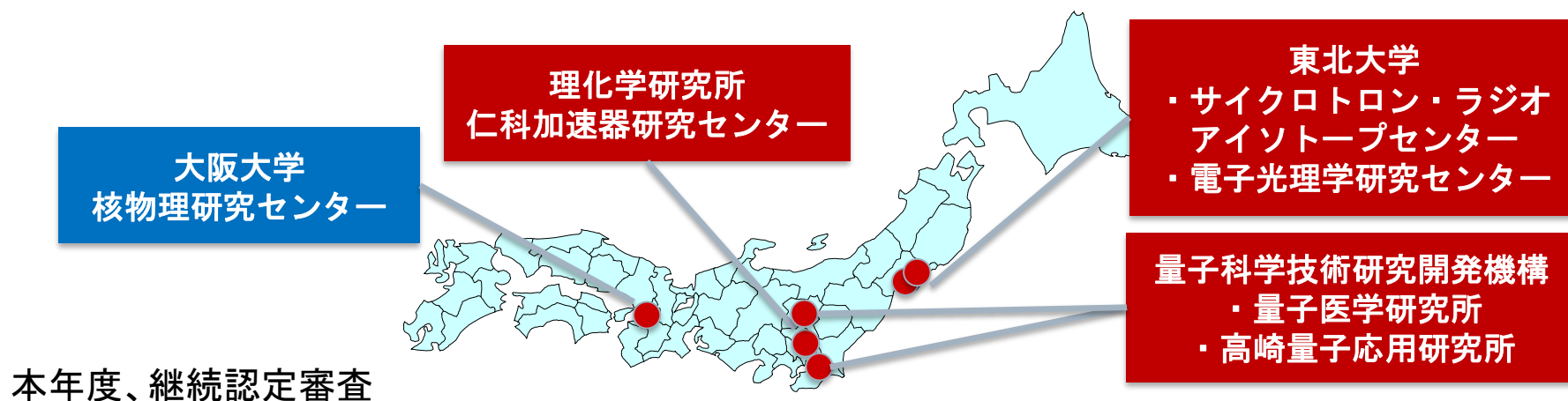


項目	新たな機能
RI管理	医療用短寿命アルファ線核種に対するワンストップ体制(事業所横断的管理)を構築。動物実験の機能を強化。
人材育成	医学物理士養成プログラム、アジア人材育成プログラムを実施し、放射線医療人材を育成。
共同研究	全学施設の共用促進、組織対組織の産学共創や分野横断型その他機関との連携。

短寿命RI供給プラットフォーム(2016年度発足)

研究用RIの年間を通じた安定な供給とその安全な取り扱いのための技術的な支援を行う。

- 日本アイソトープ協会などから購入できない短寿命RIの供給。
- 世界最高レベルの加速器施設の連合体による速やかで安定な供給。
- 国際共同利用・共同研究拠点である阪大RCNPに窓口を一元化、利便性を格段に改善し、利用者を拡大。
- 幅広い分野の基礎研究の推進を支援：**次世代PET用プローブの開発、次世代RI治療薬の開発、生体微量元素の代謝研究、などなど**

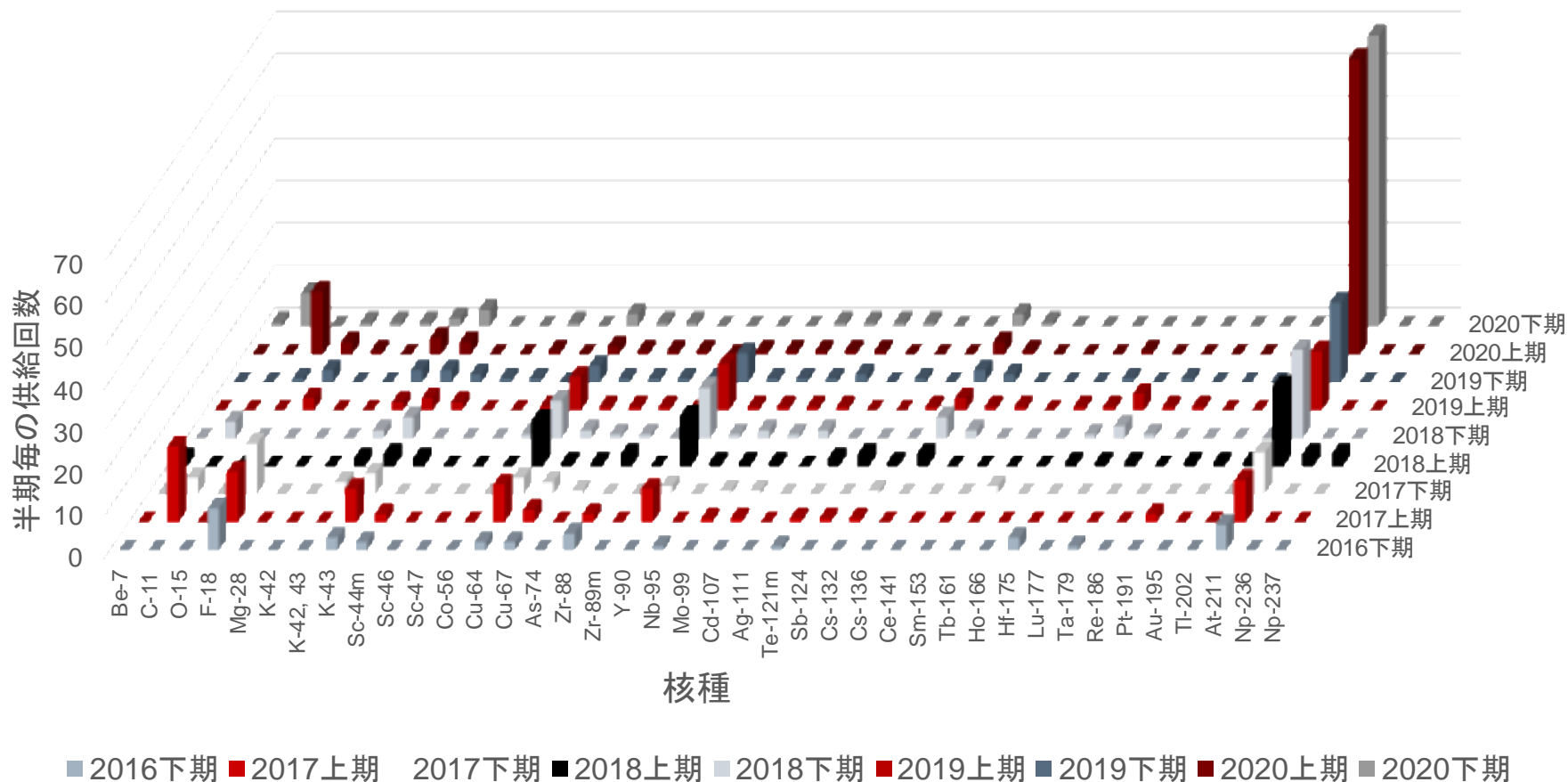


短寿命RI供給における各施設の役割分担

支援内容	阪大・RCNP	理研・RIBF	東北大・CYRIC	東北大・ELPH	量研・量医研 H30参画	量研・高崎研 H31参画
ポジトロン放出核種の供給	○	○	◎	○	◎	◎
シングルフォトン核種の供給	◎	○	—	◎	○	○
ベータ線放出核種の供給	○	○	○	○	○	○
アルファ線放出核種の供給	◎	◎	○	—	◎	◎
中性子過剰放射性核種の供給	—	—	—	◎	—	—
重元素放射性核種の供給	—	◎	—	—	—	—
RI技術支援人材育成	—	—	◎	◎	—	—

実施体制と各種別RI供給実績

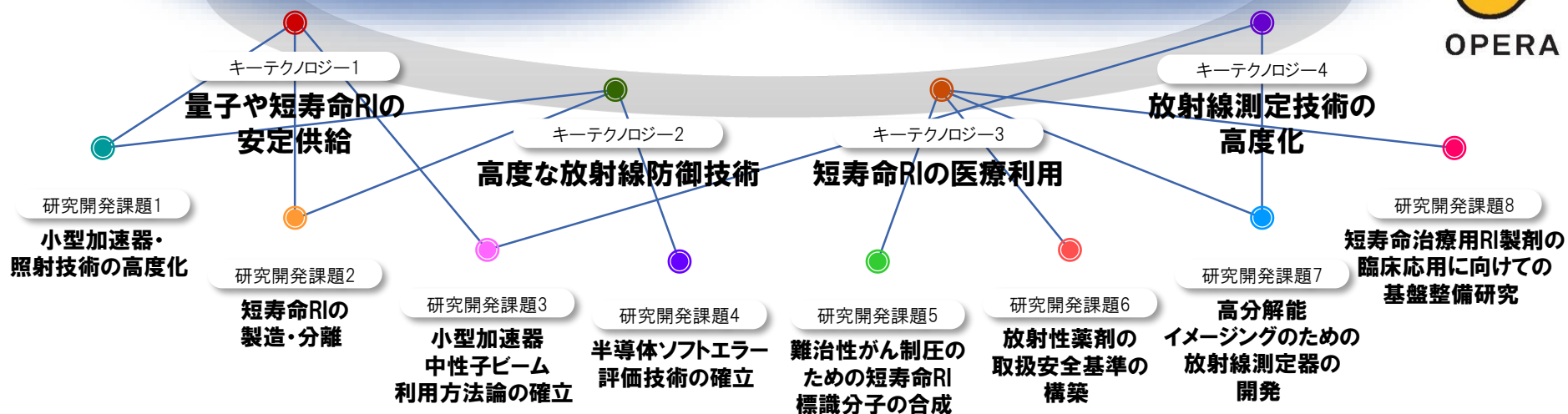
- 大阪大学RCNPに一元化窓口を設置
- 外部委員を過半数とする課題採択委員会で実施課題を採択
- 中核機関である大阪大学RCNPが、各種の調整や事務手続きを統括
- 課題選択委員会を年2回開催。外部委員が9名、内部委員が6名



産学共創プラットフォームQiSS(2017年度発足)

健康長寿社会実現のための
アルファ線核医学治療の開発

超スマート社会の安全基盤を支える
ソフトウェア対策



- 『安全・安心・スマートな長寿社会実現のための高度な量子アプリケーションの創出』が、H29年度 JST産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)に採択される。
- 大阪大学が幹事機関となり、「量子アプリ共創コンソーシアム(QiSS)」を設立した。現在、15大学・機関、34企業が参画。今年度でQiSSが終了、来年度からは(一社)QASSが中心となって実施
- アルファ線核医学治療に関しては、第1候補薬剤の医師主導治験(First in Human)を実施することがゴール

^{211}At アルファ線核医学治療の対象と規模

表1. ^{211}At 薬剤の対象疾患・患者数および国内市場予測

薬剤名	対象疾患	総患者数/年*	対象患者数/年**	市場規模***
^{211}At -NaAt	甲状腺がん	8,849	2000-2500	40～50億円
^{211}At -MABG	褐色細胞腫	約3,000	30-50	希少疾患
^{211}At -Phe系	脳腫瘍(神経膠腫)	約2,000	1,300	13～26億円
^{211}At -AMT等	すい臓がん	18,523	3,111	61～125億円
^{211}At -AMT等	肝臓がん	18,350	2,202	44～88億円

* がん診療連携拠点病院等 院内がん登録 2015年全国集計報告書より

** 薬価100万円/回，最大投与回数4回と仮定

*** 国際市場規模は国内市場規模の約10倍

- アルファ線核医学治療開発は黎明期
- 世界の主流は半減期10日のアクチニウム薬剤の開発
- アスタチン(半減期7時間)の供給体制が一番整っているのは日本
- タイムリーに有効性と優位性を示すことで開発競争のトップに躍り出る可能性が有る

阪大での医師主導治験

- 内容: 第 I 相試験 (First in Human) を 2022年2月に開始
- 対象: 標準的治療にて治療効果が得られない、あるいは標準的治療の実施・継続が困難である分化型甲状腺がん(乳頭がん、濾胞がん)の患者
- 目的: アスタチン化ナトリウム注射液 ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) を静脈内単回投与し、安全性、薬物動態、体内分布、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
- RI供給: ^{211}At は理研・仁科加速器科学研究センターと阪大・核物理研究センターから供給(アップグレード後のAVFサイクロトロンが稼働するまでは、理研・仁科からの単独供給)

シリーズ◎放射線治療のパラダイムシフト

NEWS◎難治性甲状腺癌を対象に医師主導治験開始

注目高まる α 線内用療法、アスタチンに期待

2021/12/03

加藤勇治 = 日経メディカル

大阪大学などのグループは、11月29日、アスタチン (At) による α 線内用療法による難治性甲状腺癌を対象とした医師主導第1相治験を開始すると発表した。同大医学系研究科核医学助教の渡部直史氏が治験責任医師を務め、アスタチンの製造は理化学研究所が担う。アスタチンを使った治療薬の開発は、大阪大学核物理研究センター・センター長の中野貴志氏が代表取締役を務めるベンチャー企業で、2021年5月に設立されたアルファフェュージョン (大阪市北区) が担当する。

甲状腺癌は国内年間新規患者数が1万6000人弱で、比較的進行が遅く、5年生存率は90%だが、ステージ4になると71.5%まで下がるとされる。標準治療は手術可能であれば根治切除だが、転移・再発例に対してはヨウ素-131 (^{131}I) による内用療法が行われ、それでも進行した場合、分子標的治療を行う。 β 線が放出される ^{131}I を使った内用療法は、甲状腺細胞がヨウ素を取り込みやすい性質を応用した治療法だが、 ^{131}I 内用療法でも十分に効果が得られなかったり、抑えきれずに数年後に進行してしまうケースは少なくない。



その他の候補薬剤の開発

□ ^{211}At -AMT

- L型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) は 様々ながんに高発現
- マウスすい臓がんモデルの増殖抑制を確認(プレスリリース)
- セラノスティクス (診断と治療) が可能

□ アスタチン金ナノ粒子: 金のアスタチン標識化は95%以上

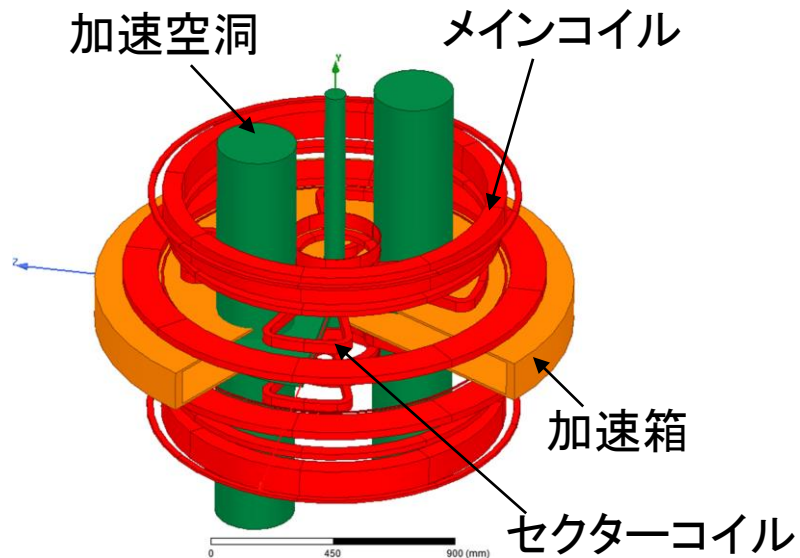
- C6グリオーマラットモデルで抗腫瘍効果を確認
- 表面修飾(糖鎖+受容体リガンド)により、がん細胞への取り込み促進
- ^{211}At -担持ウイルス様粒子(HVJ-E)の製造に成功

□ ^{211}At -標識抗体

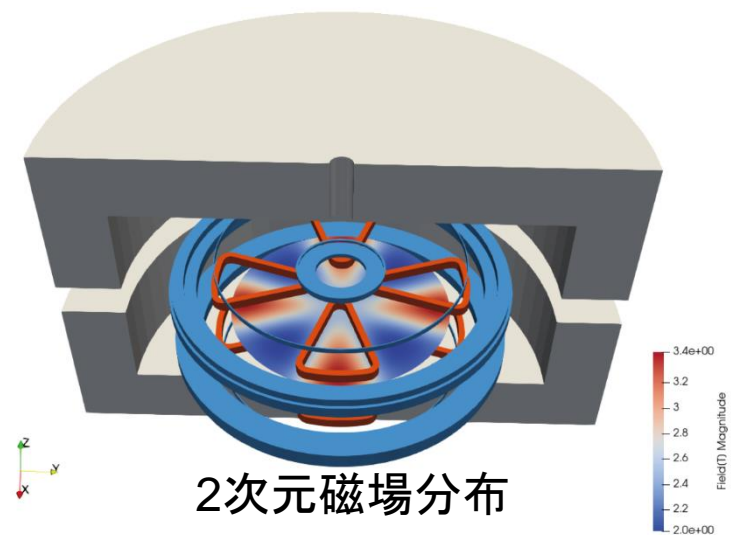
- 優れた抗腫瘍作用を確認(がん間質をターゲットにした抗体など)
- DNAの二重鎖切断を確認
- HMGB1放出を確認(免疫活性化につながる可能性)

スケルトンサイクロトロンの開発

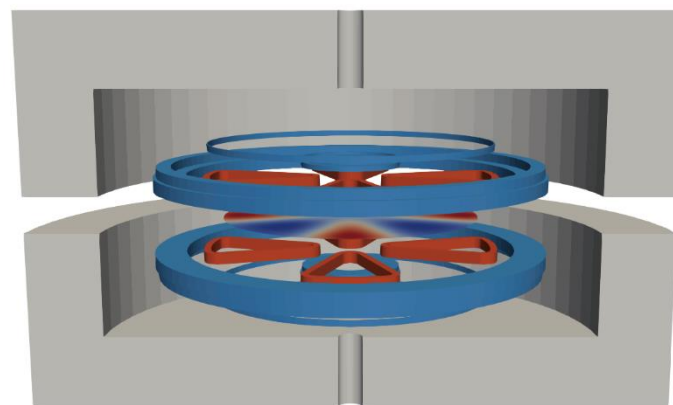
Model HTSC-K80-R50-AC
(完全空芯型)



Model HTSC-K80-R50-SS
(自己遮蔽型)



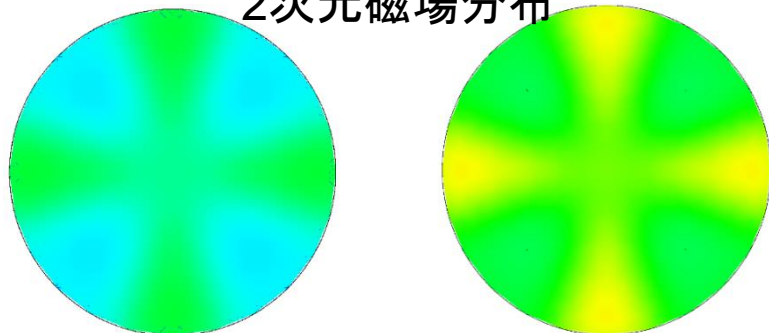
空芯コイルと自己遮蔽用リターンヨーク



4He^{2+} 36 MeV

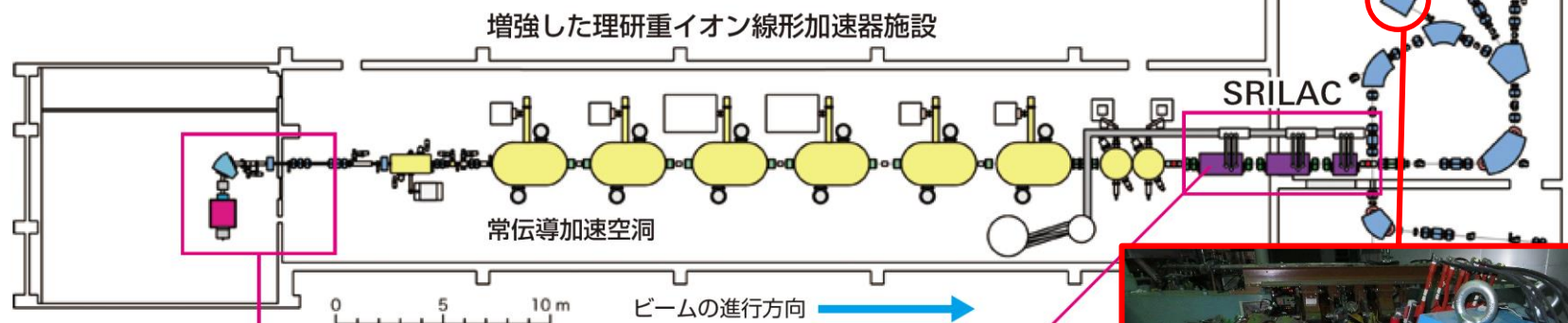
D^+ 40 MeV

2次元磁場分布



211At大量製造装置の開発状況

- ❑ 世界最大強度を誇る理研超伝導線形加速器が完成
- ❑ 2020年1月、ファーストビーム加速に成功
- ❑ 2020年度、RI製造ビームラインの建設を開始
- ❑ 大規模アスタチン211 (^{211}At) 製造装置のビームスリットと回転式真空隔壁が完成



超伝導 ECR イオン源 (右奥の赤色)



超伝導加速空洞



TRIUMFとのパートナーシップ

TRIUMFにおける産学共創の取り組み

- 新規RI医薬品製造のためのキーテクノロジーを開発し、知財化
- 生産法のロイヤリティ契約を企業と結び、企業のRI生産を支援

黎明期にあるアルファ線核医学治療薬開発

TRIUMF

カナダの国立粒子加速器研究所

^{225}Ac 半減期10日

大量生産法の開発

北米最大のRI医薬品メーカーと連携

課題: 国際標準の製法になるか?



阪大・核物理 研究センター

^{211}At 半減期7.2時間

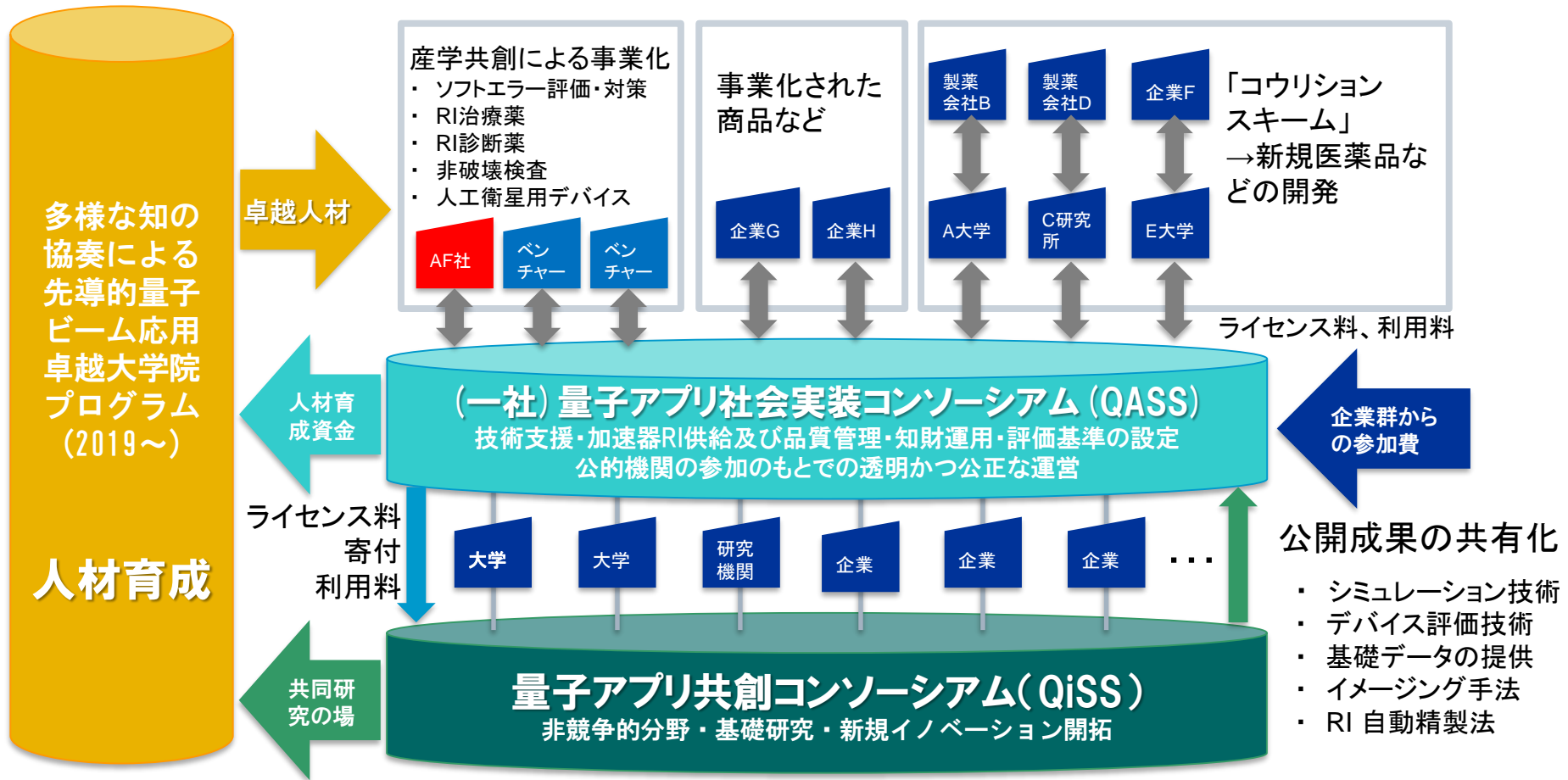
大強度小型加速器の開発

オールジャパン体制を整備

課題: 国際標準の加速器になるか?

- 2018年9月に大阪大学分室をTRIUMFに設置
- 2019年1月にLife Sciences部門長とクロスアポイントメント契約を締結
- 2021年大阪大学分室に日本人スタッフを雇用
- 2022年1月に ^{225}Ac を施行輸入

人材育成と社会実装に向けての取り組み

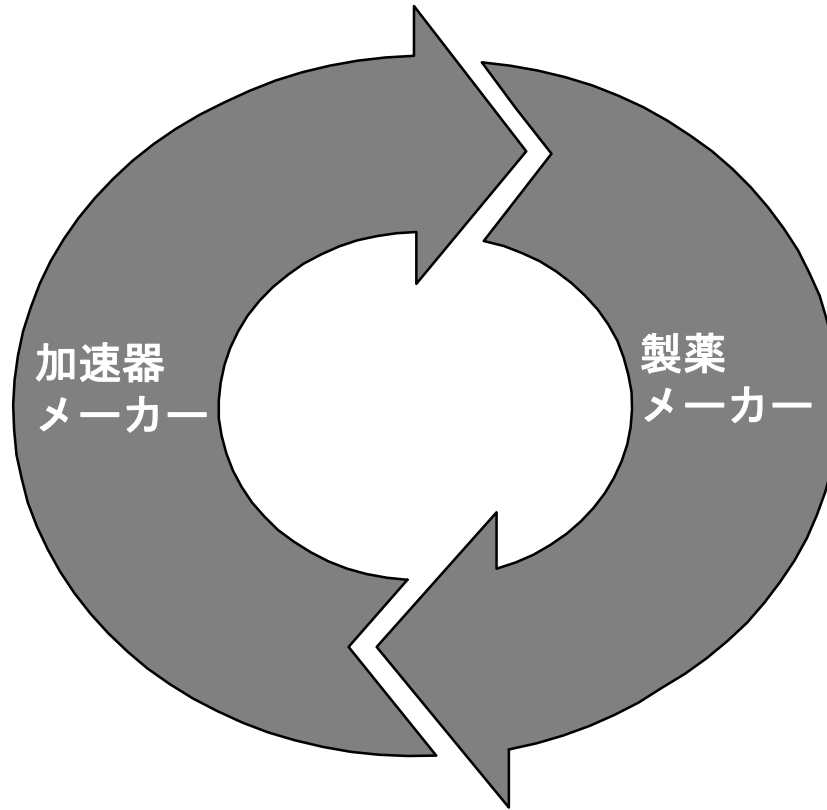


□ 出口戦略を加速するため、2021年4月にアルファフュージョン株式会社を設立

- At-211の革命的抗がん剤としての可能性を実証と実用に向けた様々な問題解決を推進することで、大規模治験推進力・販売力のある大手製薬企業への導出を目指す。—義的には「創薬ベンチャー」となる
 - 抗がん剤（低分子・抗体）として有効性・安全性、製品型の示唆
 - At-211生産から医薬品化（化合物導入）、ベッドサイドに届けるまでの、製造・流通スキーム
 - At-211の安定供給体制の構築（支援：連携加速器メーカーが推進）
- 日本発の科学技術で、世界中の難治癌患者への革命的治療手段を提供する
- 単剤薬剤の提案ではなく、汎用性の高い「At-211を用いた治療プラットフォーム」構築を実現する
- 約2年間の準備期間に基本戦略を策定し、2021年4月30日に登記、10月28日にバイオヘルスケアファンド D3 LLCより総額1億円を調達
- 阪大にとどまらぬ、オールジャパン、ボーングローバルの座組で国内外のAt創薬研究者・企業を集約し日本発の、世界的な創薬基盤組織を目指す

このままだと何もおきません

- 製薬メーカーのやる気が読めず、需要が読めない。投資判断をしようがない
- 自ら創薬に取り組めるわけもないし...



- 安定供給ができないので創薬の検討しようがない
- 無理して土地勘のないAt-211創薬に取り組まなくても他にも仕事はたくさんあるし...



世界

- Lu-177
- Ac-225
- Ra-223 etc..



- Ac-225が世界のradiotherapyのメイン!
- 安定供給ができないAt-211なんてそもそも薬になるわけない（そもそも興味がない）

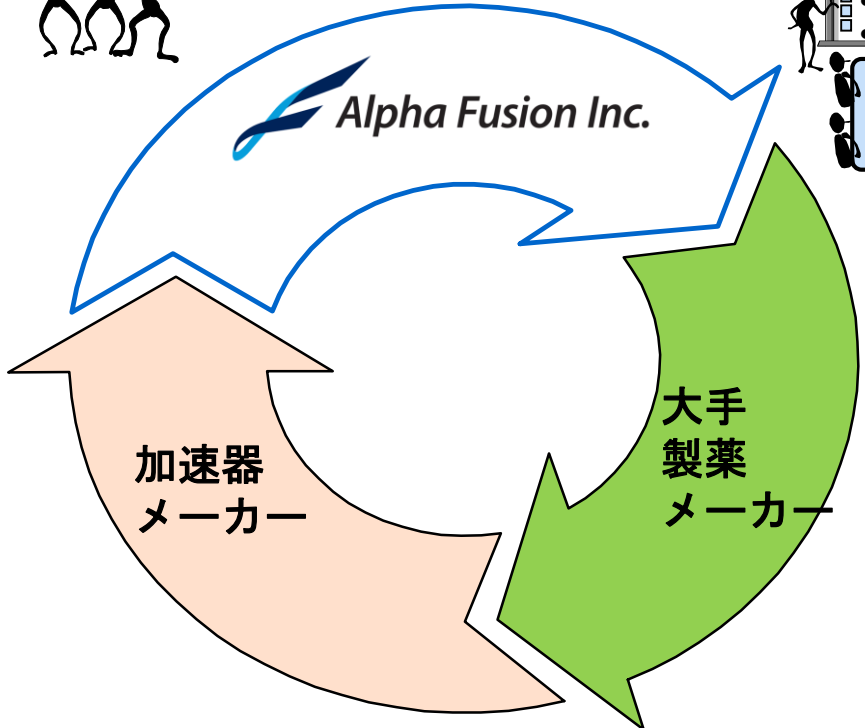
何をすべきか、実に明確です



- リスクをとってリード。具体的かつ賢く踏み出す!
- 粘り強い問題解決能力。At-211の可能性を世に示す!



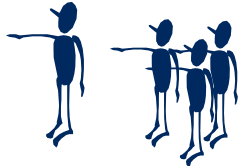
- 可能性あります! できます!
- 薬効
 - 1薬剤でおわらないPF可能性
 - 製造~流通~投与の設計案
 - 安定供給の道筋
 - etc.etc.



- 日本発の革新的創薬を世界に届ける為のインフラを構築するぞ!

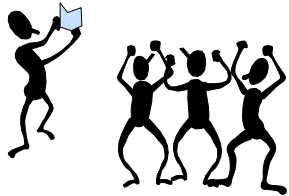


- At-211創薬で勝負するぞ!



世界

- Lu-177
- Ac-225
- Ra-223
- **At-211** etc..



- At-211は素晴らしい医薬技術じゃないか!
- 加速器も導入して、弊社(我が国)も進めたい!

At-211の社会実装のために解くべき課題

ー 以下の問題解決がない限り、製薬企業のコミットメントは獲得できません

- ① **安定供給体制**

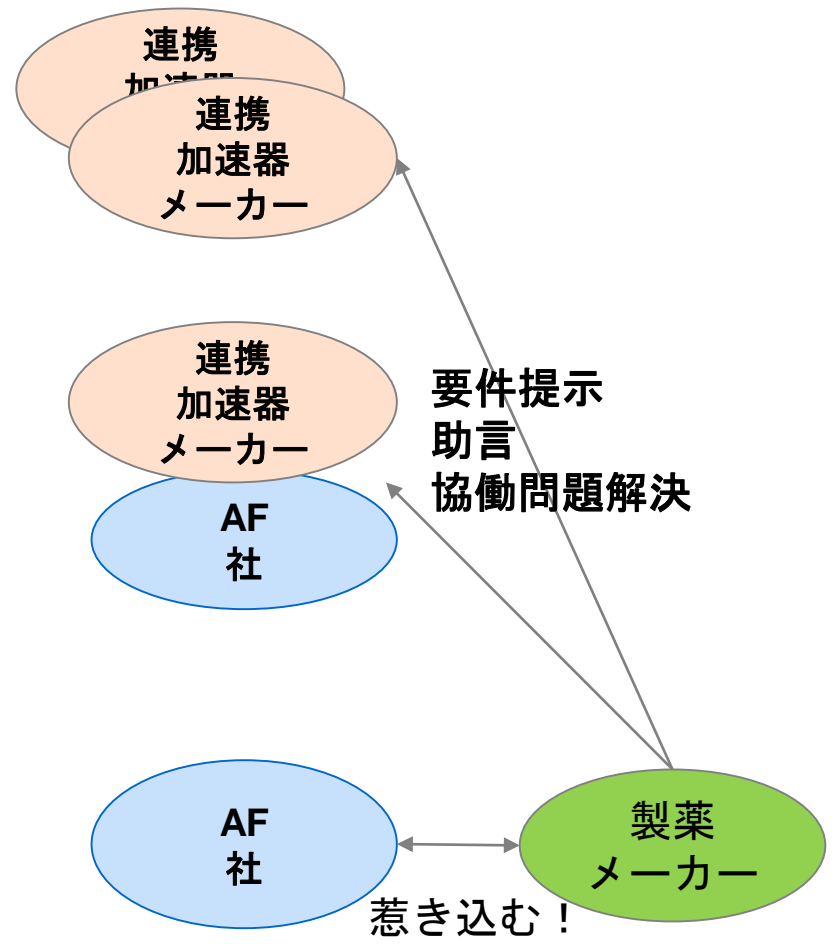
 - 製薬企業が、At-211の安定供給を、一切懸念にならない状況を構築

- ② **At-211導入医薬品の製造・流通ロジスティクス構築 (含法規制対応)**

 - 製薬企業が、At-211医薬品を、既存医薬品と同様に扱える体制を構築

- ③ **医薬品としての汎用性 (PF性)**

 - NaAt単剤の有効性にとどまらず、At-211が様々な化合物に応用可能・スケールラブルであることを示す



日本発で世界のがん治療に貢献するために...

① 国内外のAt-211関連研究者の叡智を集結

→競争ではなく共創。阪大にこだわらず国内外にて共同研究を拡大していく

＜共同研究もwelcome、連携して進める。At-211創薬の社会実装は任せてほしい＞

② At-211の医薬品化に必要な前例無き課題解決をリード

→中途半端ではうまくいかないチャレンジ。未来志向で高い問題解決能力とコミットメントをもったチームが責任を持って進めるベンチャー

→アルファフュージョンがリスクを取る。足場を固めて、大企業と連携していく

＜ファーストペンギンとなりつつ、パーパスを共有した企業連携も重視＞

③ 低分子・抗体・中分子に展開基盤を構築しAt-211価値の最大化

→東証マザーズ上場がゴールでは、決していない

→今回NaAt治験をベースとした、ノウハウ・技術力をもって、低分子化合物・抗体・その他中分子への導入技術基盤確立（現状非公開）

→同時に、プラットフォーム技術のみならず、At-211創薬のPoCとしての具体的な創薬パイプラインも複数仕込み世界に出していく

＜拡張性のある日本発の創薬基盤構築を目指す＞

大まかなロードマップ



STEP3 治験開始後~製薬導出

STEP1 戦略策定

STEP2 ~初回治験開始 研究強化

仕事

- 全体戦略策定・具体化
 - 創薬パイプライン
 - 事業化向け研究戦略
 - 加速器・供給計画
 - ファイナンス計画
- 製造・流通計画策定開始
 - 製造メーカー様との共通認識化
 - 共同問題解決
- コア人材採用
- 製薬興味確認(大まか)
- 規制当局対応

- (前臨床) 事業化を見据えた創薬研究実行
- (臨床) NaAt治験実行
- (臨床) 事業化を見据えたパイプライン治験計画の策定~準備
 - INDデータ取得
 - 治験薬製造
- 加速器メーカー様と製造~ディストリビューション全体設計
- 製薬企業とのすり合わせ(具体化)

- 製薬企業への導出本格化
 - 国内
 - 海外(主に北米市場を想定)
- 導出を見据えたチーム強化
- (臨床) 治験実施
 - 低分子
 - 抗体
- (前臨床) 導出のためのPoC強化創薬研究実行: 他のパイプラインの補充
- 周辺技術強化
 - (化学) 新規合成系
 - (物理) X線検出 等

人材・費用

- フルタイムCEO・COO人材、創薬開発専門家 等

- 追加: PM、BD、研究員等
- 治験関連費用、研究費

- 随時人材強化
- 治験関連費用、研究費

資金

- 1億円~
- D3バイオヘルスケアファンドより創業・シードファイナンス

- ~10億円: 専門性の高いVC
- 資金だけでなくadd valueがある国内外投資家・企業等

- 10億円~: 大規模投資家
- ミドルレイターVC(政府系、海外投資家等を想定)
 - 製薬企業等大企業

年表

取組	目的	2016 → 2017 → 2018 → 2019 → 2020 → 2021 → 2022						
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
出口戦略	アルファ線核 医学治療の 社会実装							・アルファ フュージョン社 →
人材育成	卓越人材育 成・国際人 材交流					・卓越大学院 プログラム		→
国際連携	国際展開・ 国際標準化					・TRIUMFに阪大 分室を設置		→
産学連携	組織対組織 の共同研究						・QiSS ←	→
								・(一社)QASS →
基盤整備	基礎研究の 振興					・短寿命RI供給 プラットフォーム		→
学内連携	異分野融合 と組織整備					・医理連携事業	→	・放射線科学基盤機構 →