

# RIに係る研究開発について

令和4年 2月21日

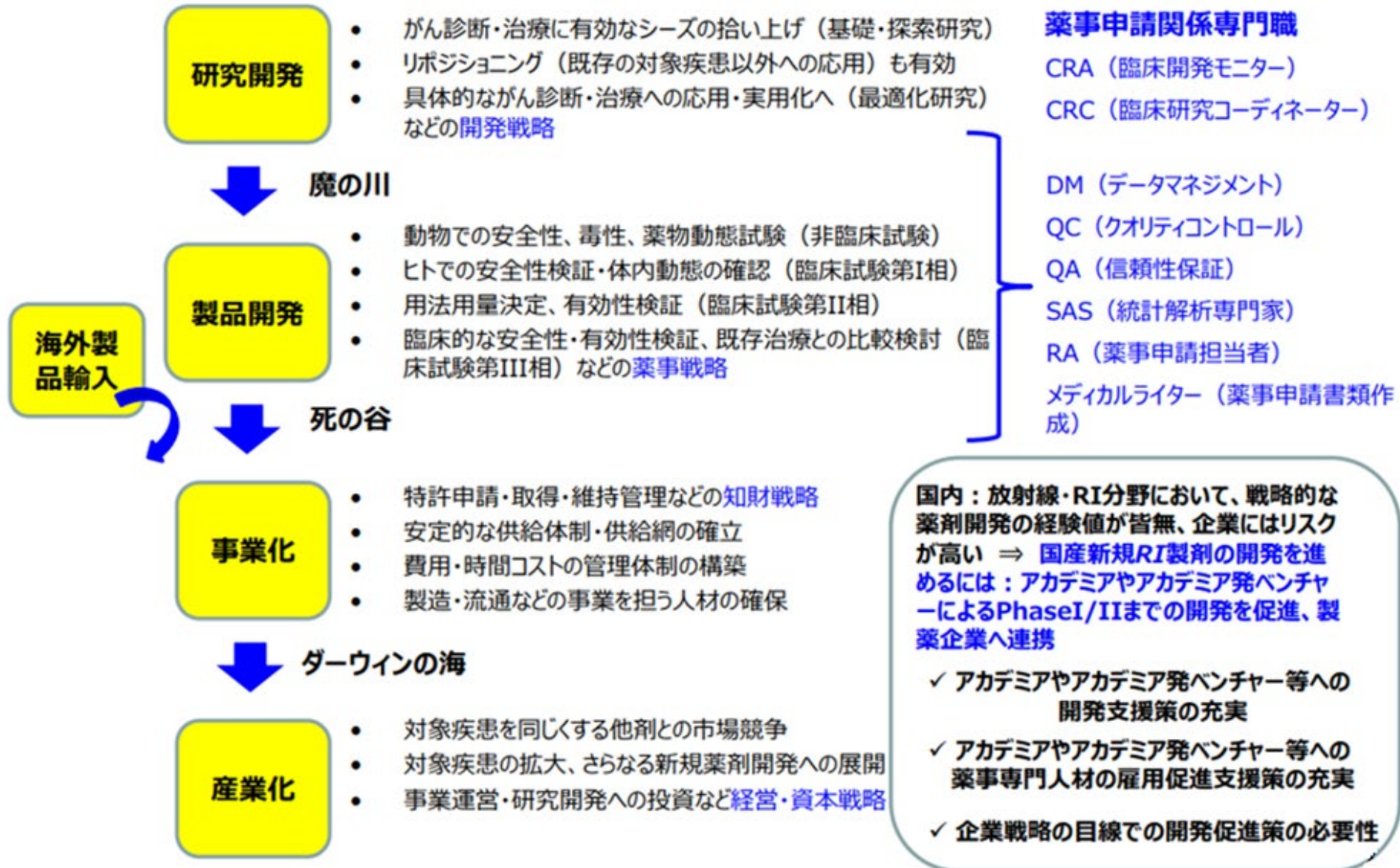
文部科学省研究振興局



# 「核医学治療・標的アイソトープ治療の現況と課題」



医薬品開発：一般医薬品での課題、**RI医薬品ではさらにRI管理の課題**

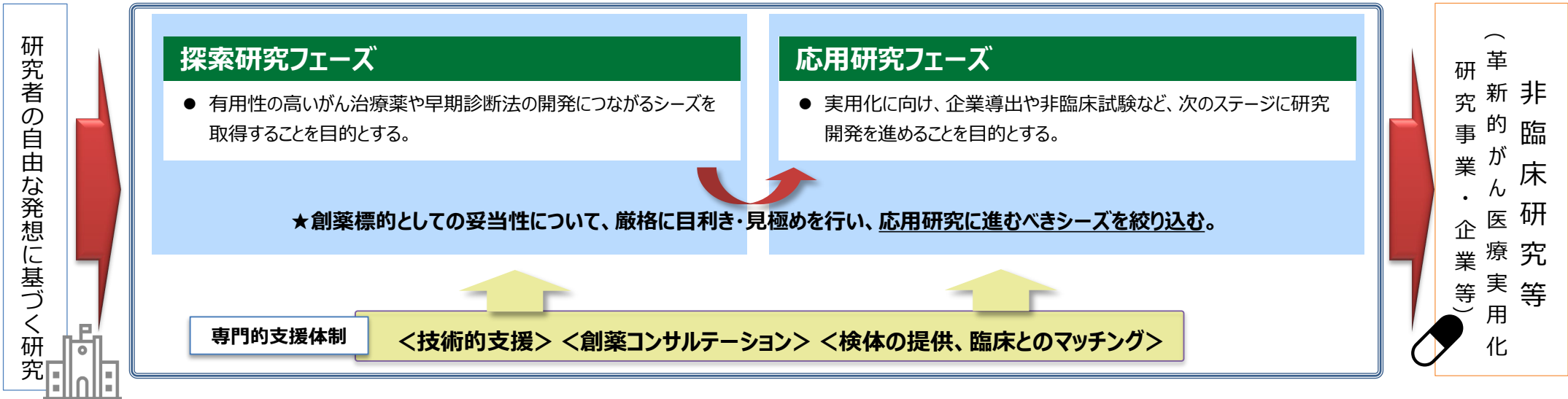


# 基礎研究の成果を医薬品等の実用化につなげる仕組み①（がん研究の推進）

## 次世代がん医療加速化研究事業の概要

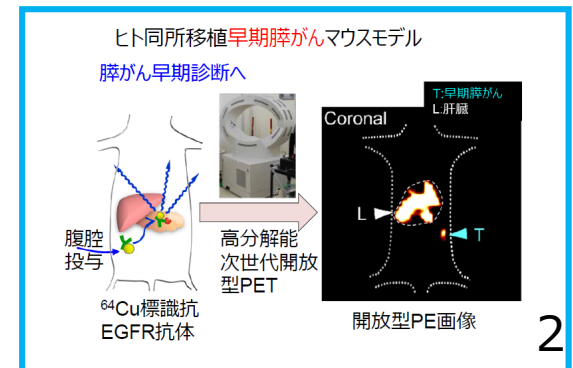
- 臨床現場を大きく変革するようながん治療薬や診断薬の実用化に向け、出口を意識した基礎的研究を公募により支援。
- 研究者の実施する研究開発を円滑に推進するため、がん研究に特化した技術的支援や創薬コンサルテーション支援を実施。  
➔ 有望な基礎研究を応用研究まで連続して支援できる体制により、新規薬剤シーズを迅速に非臨床研究等に導出する。

## 【事業イメージ(令和4年度)】



## RI創薬研究の支援実績

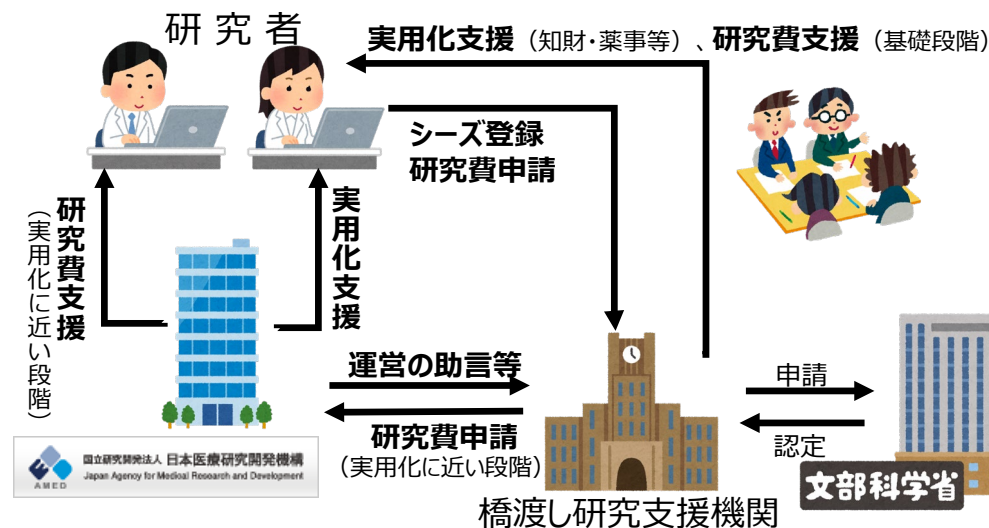
- ◆ **放射性抗体医薬による革新的早期膵がん診断法の開発：製剤化・マウス毒性試験（R2-R4）**  
研究開発代表者：吉井 幸恵 量子科学技術研究開発機構分子イメージング診断治療研究部 上席研究員  
【研究概要】：膵がんの早期診断法を確立するために、<sup>64</sup>Cu-Cetuximabを製造しマウス毒性試験を実施し、臨床試験に向けた製剤化を行う。
- ◆ **新規膵癌PETプローブ[<sup>11</sup>C]MeLeuと画像解析技術を基盤とした膵癌高感度画像診断法の創出（R3-R4）**  
研究開発代表者：山崎 香奈 量子科学技術研究開発機構分子イメージング診断治療研究部 研究員  
【研究概要】：膵がんの特異的に集積するPETプローブ[<sup>11</sup>C]MeLeuの安全性検証や動態機序の解明を実施し、また安定供給を目指し効率的な製造法を開発する。



# 基礎研究の成果を医薬品等の実用化につなげる仕組み②（橋渡し研究の推進）

## 橋渡し研究の概要

- アカデミア等の優れた基礎研究の成果を臨床研究・実用化へ効率的に橋渡しするため、橋渡し研究の支援拠点を活用して、革新的な医薬品・医療機器等の創出を推進。
- 橋渡し研究の支援拠点では、各機関に登録された研究シーズ（拠点外も含む）に対して、研究のフェーズに応じて、実用化に向けた支援を実施（例えば、特許の取扱い、企業との連携、治験に関する助言等）。
- 橋渡し研究に関して研究費の支援も実施（早期段階は各橋渡し研究支援機関が支援。後期段階はAMEDにより支援）。
- 文部科学大臣が橋渡し研究支援機関を認定する仕組みを新たに構築し、令和3年12月に全国の11機関を認定。



## 【主な研究費プログラム(令和4年度)】



## 事例

### ◆ ポドプランン標的放射免疫療法の実用化に向けた橋渡し研究 (令和3年度preBで研究費等支援)

研究開発代表者：東 達也 量子科学技術研究開発機構分子イメージング診断治療研究部 部長

橋渡し研究支援拠点：東北大学

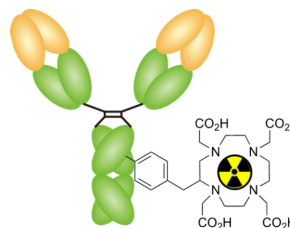
#### 【研究概要】

悪性中皮腫の新規治療法として、ポドプランンを認識する抗体を放射性標識し、ポドプランン標的放射免疫療法の実用化に向けた橋渡し研究を実施

#### 【橋渡し研究支援拠点の支援内容】

- ・非臨床試験の助言
- ・開発ロードマップの策定
- ・PMDAレギュラトリーサイエンス戦略相談支援

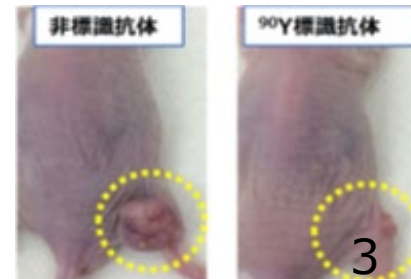
DOTA結合NZ-16：3種類のRI標識



$^{111}\text{In}$  (イメージング)

$^{90}\text{Y}$  (β線治療)

$^{225}\text{Ac}$  (α線治療)



# 放射性薬剤の国内研究開発事例

開発元

QST



国立がんセンター中央病院



神奈川県立がんセンター



## 放射性薬剤と外部資金

### ➤ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM

- ・日本初日本発放射性治療薬
- ・対象：悪性脳腫瘍
- ・医師主導治験（第I相）を実施中



AMED  
革新シーズ

H29-R1  
非臨床安全性

AMED  
革新がん

H29-R1  
治療薬製剤化

AMED  
革新がん

R2-R4  
医師主導第I相臨床試験

JST  
START

R2-R4  
医薬品製造販売をするベンチャーの起業に向け、大量製造法の研究開発

## 開発の歴史

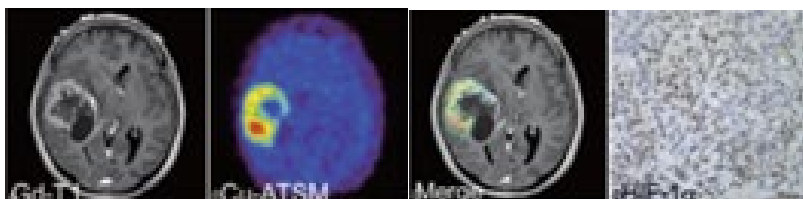
$^{64}\text{Cu}$ -ATSMによるイメージング技術  
(Fujibayashi Y et al. J Nucl Med 1997)



$^{64}\text{Cu}$ -ATSMによる  
脳腫瘍の治療への応用



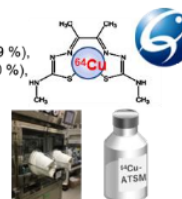
国産TRTとして、国内初の治験  
かつ国内初の治験薬GMP製造



### $^{64}\text{Cu}$ -ATSM

$^{64}\text{Cu}$   $\beta^+$  (0.66 MeV, 19 %),  
 $\beta^-$  (0.58 MeV, 40 %),  
EC (44 %),  
 $T_{1/2} = 12.7$  hr

低酸素化  
難治がん標的  
放射性治療薬



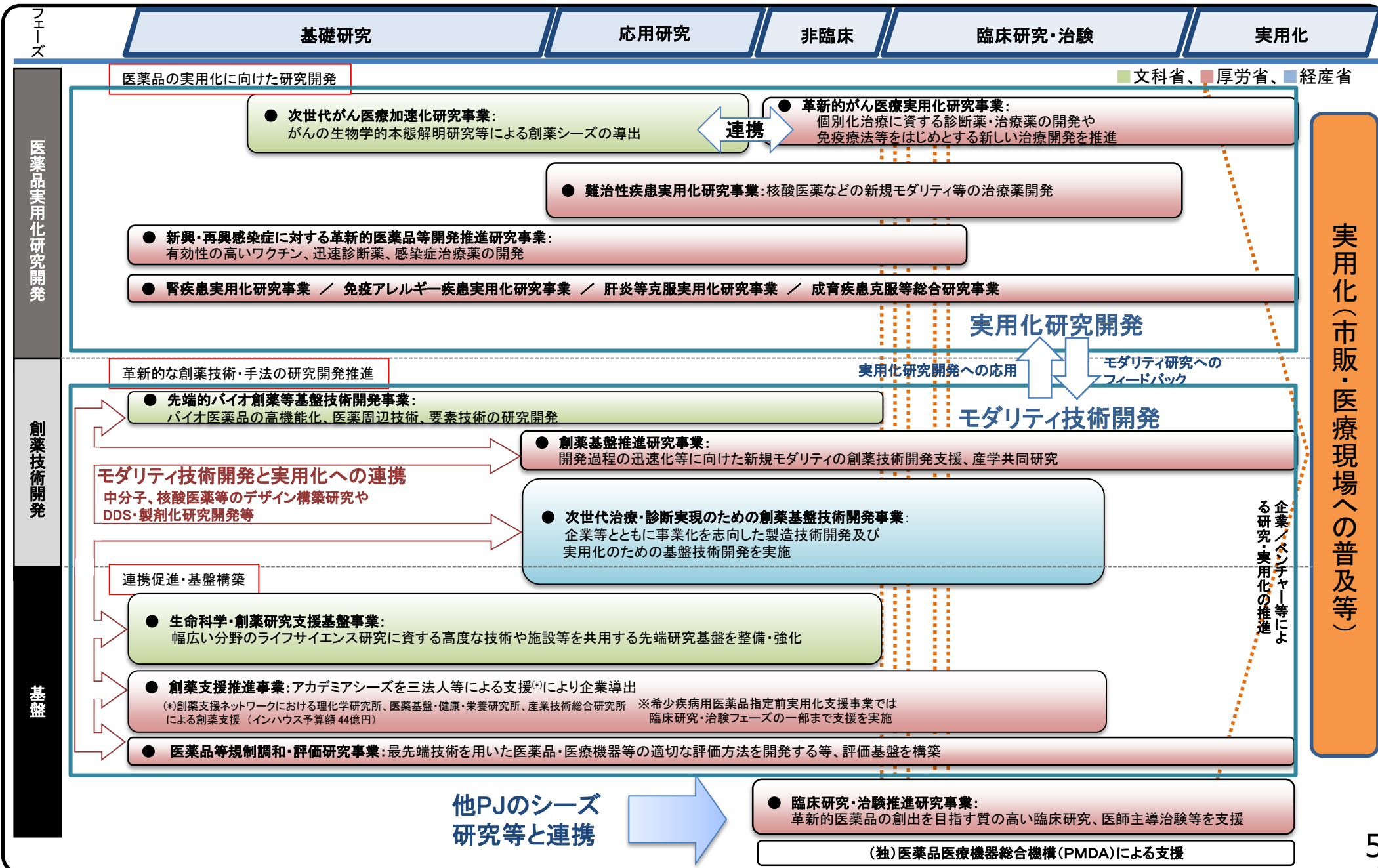
QST: 治験薬GMP製造



国立がんセンター中央病院  
神奈川県立がんセンター : 臨床試験

# 1. 医薬品プロジェクト

医療現場のニーズに応える医薬品の実用化を推進するため、創薬標的の探索から臨床研究に至るまで、モダリティの特徴や性質を考慮した研究開発を行う。



加速器ビームを用いたアルファ線放出核種等の製造技術、臨床診断・治療に有用な放射性薬剤の開発等、標的アイソトープ治療に係る研究開発を推進

## 量子医科学研究所

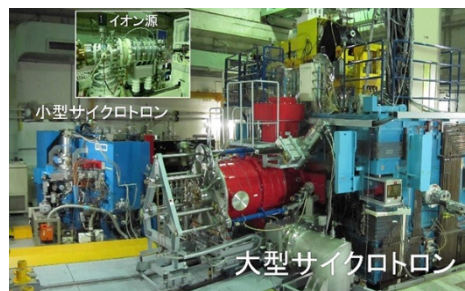
### 1. 加速器、主なイオン種

#### 大型サイクロトロン

- 陽子10~80MeV、25 $\mu$ A
- 重陽子20~50MeV、20 $\mu$ A
- ヘリウム25~100MeV、25 $\mu$ A

#### 小型サイクロトロン

- 陽子18MeV、50 $\mu$ A
- 重陽子9MeV、50 $\mu$ A



### 2. 主な製造RI

- 211At、64Cu、28Mg、67Cu、74As、89Zr、103Pd、191Pt、225Acなど

### 3. 施設、装置の特徴

#### 医学用途を前提とした高品位RIの遠隔製造が可能

- 研究開発から非臨床研究、治験、臨床まで見据えたRI製造体制
- ターゲット遠隔操作装置を備えた固体ターゲットステーションや垂直ビームステーションによるRI製造が可能

#### 希少核種を含む多種多様なRIを製造可能

- 3室・5ポートのターゲットステーションを装備
- 診断や治療用に低分子、ペプチド、抗体、ナノ粒子などを標識可能
- 正常・動物疾患モデルや臨床に利用可能な標識化合物ライブラリー

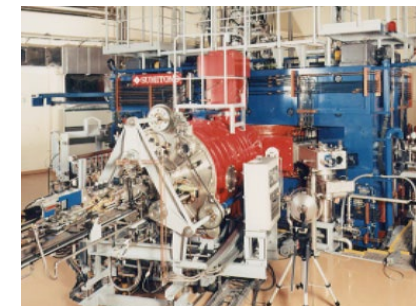
## 高崎量子応用研究所

### 1. 加速器、主なイオン種

#### AVFサイクロトロン

- 陽子10~80MeV
- 重陽子10~50MeV
- ヘリウム20~107MeV

典型的なビーム強度：5-10  $\mu$ A



### 2. 主な製造RI

- 11C、64Cu、76Br、107Cd、127Cs、211At

### 3. 施設、装置の特徴

#### 固体、液体、気体のターゲットに照射が可能

- 同一マシンタイム内でターゲットを遠隔操作により自由自在に変更可能

#### 生成したRIを照射室から実験室へ遠隔操作で回収可能

- 自動搬送装置(固体ターゲット)や配管設備(気体・液体ターゲット)を設置

#### RI分離から生物学的評価まで一連の実験が可能

- RI分離、標識化合物合成、in vitro/in vivo実験が可能
- 植物研究に特化した各種イメージング装置やRIを使用可能な人工気象器を完備

※短寿命RI供給プラットフォーム(大阪大学)に連携機関として参画し、研究用RIの安定供給と安全な取り扱いのため技術的な支援を実施

仁科加速器科学研究センターにおいては、元素周期表の全領域にわたる100種以上のRIの製造技術を開発、RI応用研究を推進している。特に、アルファ線放出核種 $^{211}\text{At}$ においては、1時間で1.3GBqの国内最大の生産能力をもち、国内17グループに提供するとともに、阪大病院でのアルファ線核医学治療薬の治験等に提供している。

## 1. 加速器、主なイオン種

### a) 理研AVFサイクロトロン

- 陽子: 30 MeV, 20  $\mu\text{A}$
- 重陽子: 24 MeV, 15  $\mu\text{A}$
- $^4\text{He}$ : 50 MeV, 40  $\mu\text{A}$
- $^{12}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{22}\text{Ne}$ : 7 MeV/u, 1  $\mu\text{A}$
- $^{211}\text{At}$ や超重元素を含む100種以上のRIを製造 ( $^7\text{Be}$ ~105番元素 $^{262}\text{Db}$ )

### b) 理研リングサイクロトロン

- $^{14}\text{N}$ : 135 MeV/u, 0.6  $\mu\text{A}$ ;  $^4\text{He}$ : 29 MeV, 20  $\mu\text{A}$
- $^{211}\text{At}$ や $^{225}\text{Ac}$ , マルチレーザーを製造

### c) 理研超伝導重イオン線形加速器

- $^{18}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{22}\text{Ne}$ ,  $^{23}\text{Na}$ : 6 MeV/u, 3-7  $\mu\text{A}$
- 特に超重元素のRIを製造 ( $^{261}\text{Rf}$ ,  $^{262}\text{Db}$ ,  $^{265}\text{Sg}$ , 107番元素 $^{266}\text{Bh}$ )
- 次年度より $^{211}\text{At}$ の大規模製造を計画 (特願2021-190640)

## 2. 主な製造RI (頒布実績)

- 日本アイソトープ協会との試料提供契約 (2007年度~) :  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{88}\text{Y}$ ,  $^{109}\text{Cd}$ を50機関 (大学、研究所、企業) に頒布。
- 阪大との試料提供契約 (2019年度~) :  $^{211}\text{At}$ を2019年度: 12回、2020年度: 16回、提供。
- 科研費短寿命RI供給プラットフォーム (2016年度~) : 研究用RI頒布事業により、2020年度までに計136回頒布。 ( $^7\text{Be}$ ,  $^{44\text{m}}\text{Sc}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{88}\text{Zr}$ ,  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{111}\text{Ag}$ ,  $^{121\text{m}}\text{Te}$ ,  $^{124}\text{Sb}$ ,  $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{175}\text{Hf}$ ,  $^{179}\text{Ta}$ ,  $^{211}\text{At}$ )



理化学研究所 RIビームファクトリー

## 3. 施設、装置の特徴

- $^3\text{H}$ から112番元素 $^{283}\text{Cn}$ まで1403種のRI,  $^{228,229,232}\text{Th}$ ,  $^{233,238}\text{U}$ 等の核燃料物質の使用許可を有する。
- RI製造用にサイクロトロン2基、線形加速器1基、専用ビームライン7本、ホットラボ3室を整備。また、ラジオアイソトープ実験棟に、ホットセル、グローブボックスを整備。動物実験も可能。
- 超伝導リングサイクロトロンと超伝導RIビーム生成分離装置「BigRIPS」を用いて、世界最大強度のRIビームを発生。RIビームを用いたRI製造を計画 (特願2005-004285, 特開2006-194630)

→ 核図表の全領域にわたる新規RIの製造開発、多様な分野におけるRI応用研究に適した環境を有する。

