

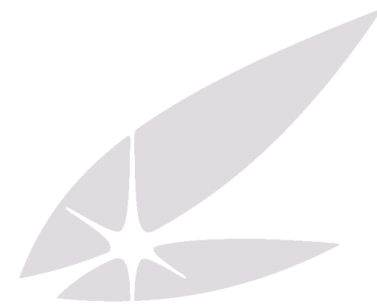
第66回 I A E A 総会サイドイベント

# α線薬剤の開発とアイソトープの供給 ～アスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ ) と国際機関に期待する役割～

## 開催結果報告

令和4年11月

内閣府  
原子力政策担当室



# 第66回IAEA総会における原子力委員会主催サイドイベント

## タイトル

α線薬剤の開発とアイソトープの供給～アスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ ) と国際機関の役割及びその可能性～  
(The Development of Alpha-emitting radiopharmaceuticals and the Supply of the Isotopes:  
 $^{211}\text{At}$  and the possible role of the international organization)

## 概要

- α線薬剤について、世界の注目を集める画期的な研究成果を発表した独・デュッセルドルフ大学のギーセル教授より基調講演を実施。
- IAEA幹部、米国欧州の製造・供給網の代表者、 $^{211}\text{At}$ の製造・研究開発について先進的な取組を推進している各国研究者が現状や課題、今後の期待について発表。
- 会議はオンラインとウィーン現地のハイブリッド形式で開催。各国・地域及び国際機関からオンラインで計約240名が参加（米、中、シンガポール、インドネシア、マレーシア、IAEA、OECD/NEA等）



上坂委員長による開会挨拶



会場の様子



IAEA物理化学部門 部長  
メリッサ・デネケ氏によるスピーチ



欧州及び米国のAt-211製造・供給網の代表者  
ナント大学ジャスティン博士、DOEバルキン博士

# 上坂充 原子力委員会委員長による挨拶

近年、 $\alpha$ 線放出核種を用いたがん治療は、

- ・高い細胞殺傷効果があり、がんを標的とした治療に有効
  - ・ガンマ線の放出が少ないため、隔離病床が不要
  - ・体内の飛程が短いため、正常組織の損傷を軽減可能
- といったメリットから、世界各国において研究が加速。



日本においても、医療用ラジオアイソトープへの関心の高まりを背景に、重要な医療用ラジオアイソトープを国産化等を目的とする医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプランを本年5月に原子力委員会が決定。

昨年は、アクチニウム-225( $^{225}\text{Ac}$ )に着目したイベントを実施したが、今回は基礎研究が進みつつあるアスタチン-211( $^{211}\text{At}$ )をテーマに設定。 $^{211}\text{At}$ の基礎研究から臨床研究まで最前線で活躍する研究者・企業の皆様にご登壇いただくとともに、 $^{211}\text{At}$ に関する供給プラットフォームのアメリカ、欧州の例をご提示いただく。また、IAEAより、 $^{211}\text{At}$ に係る取組や期待について国際的に共有いただくことにより、この分野における研究や医療の国際的協力を促進することが本イベントの目的である。

本日は、ハイブリッドでの開催。会場には、IAEA物理化学部門からデネケさん、DOEからバルキンさん、ナント大学からジャスティンさんに来ていただいた。オンラインでは、ドイツ、アメリカ、ウルグアイ、そして日本から登壇いただく。

本日のイベントが、核医学治療の更なる前進に貢献することを期待。

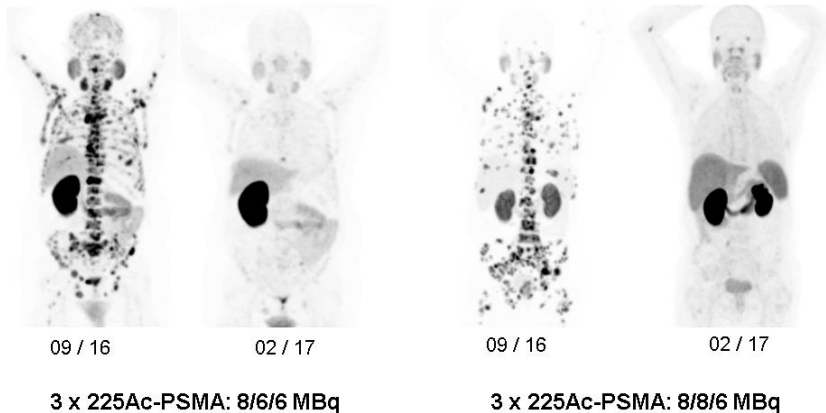
## デュッセルドルフ大学病院核医学部長 フレデリック・ギーセル 氏 テーマ：核医学治療の現状とアルファ線放出核種への期待

- ・アルファ線放出核種は、周辺組織を温存しつつ、選択的に転移がんを破壊することが可能であるなど、優れた特性を持つ。
- ・神経内分泌がん、前立腺がん、甲状腺がん等に関する研究を実施。
- ・ $^{211}\text{At}$ を用いた甲状腺がんに関する臨床研究を大阪大学で実施。
- ・複数種のがん細胞を標的とした研究として、がん関連繊維芽細胞を標的とした画像診断法の臨床研究を大阪大学で実施。

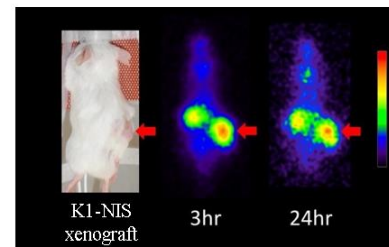


### PSMA-Phenotyping

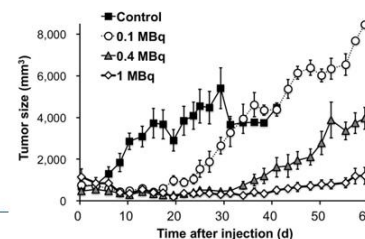
Effective treatment response using Alpha-Therapy



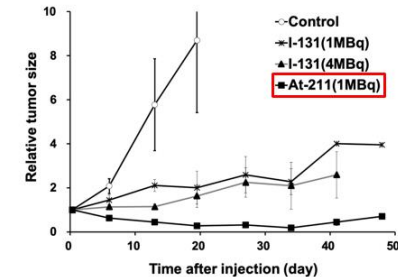
### [ $^{211}\text{At}$ ]NaAt: treatment effect (K1-NIS)



(Imaging of  $^{211}\text{Po}$  ( $^{211}\text{At}$  daughter nuclide) )



### Comparison with $^{131}\text{I}$



(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

# 事例紹介：基礎研究から出口まで一貫通貫の取組

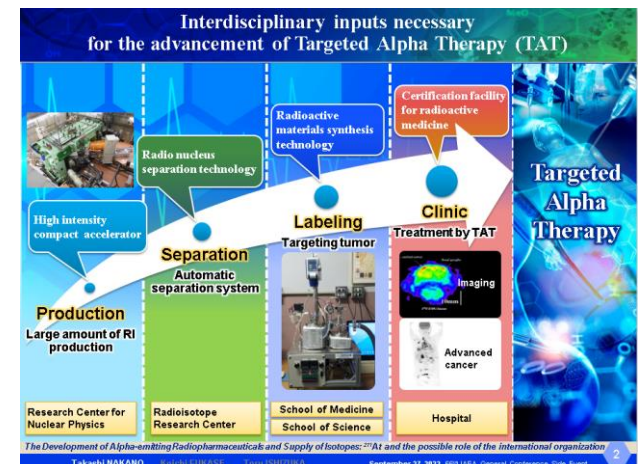
大阪大学核物理研究センター長 中野 貴志 氏

大阪大学大学院理学研究科長 理学部長 深瀬 浩一 氏

住友重機械工業診断機種統括部長 石塚 徹 氏

テーマ：At-211を用いた標的 $\alpha$ 線治療における基礎研究から社会実装

- ・大阪大学核物理研究センターでは短寿命RIの製造・供給から、臨床・非臨床の研究開発まで幅広く実施。短寿命RIを全国に供給するプラットフォームを構築。
- ・ $^{211}\text{At}$ 創薬の社会実装を担うベンチャー企業（アルファフュージョン）を設立し、 $^{211}\text{At}$ 創薬応用の可能性を具体化し、革新的ながん治療プラットフォームの構築を目指す。
- ・甲状腺がん、前立腺がん、膵臓がん、リンパ腫、メラノーマ等に対する $^{211}\text{At}$ を用いた研究開発を実施。甲状腺がんの臨床研究に加え、前立腺がんの非臨床研究を開始。
- ・加速器メーカーとも連携し、アスタチン製造のための加速器を開発中。



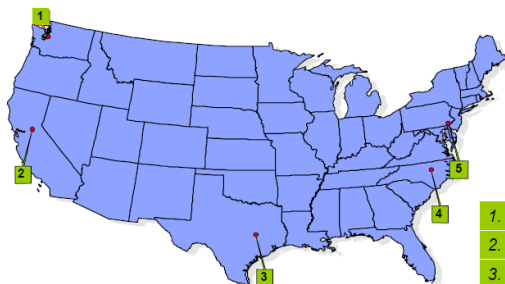
# At-211の製造・供給に関する欧米の取組について①

## 米国エネルギー省科学局 同位体研究開発・製造課 同位体製造研究連邦プログラムマネージャー イーサン・バルキン 氏 テーマ：米国における<sup>211</sup>Atの製造・供給の現状について

- 米国エネルギー省のRI研究開発・製造に係るミッションは、  
① RIの製造・分配、② RI製造インフラの整備、③RI製造・処理技術に係る研究開発、④国内サプライチェーンの確立、の4点
- 大学のRI製造ネットワーク（UIN:現在5大学、全米をカバーするため地域を分散）を構築し、<sup>211</sup>Atの新規市場の発展と国内需要を満たすことを目指す。
- ガストラップ法、ジェネレーターの改良等に取り組むとともに、アスタチンに特化した加速器の開発や企業との連携による商業化の機会を探る。



### At-211 Production Capabilities in the U.S.



- Limited production capabilities for At-211
  - None of the DOE/NNSA National Laboratories used by DOE IP are suited to produce At-211.
- ~250 university, hospital and research facility cyclotrons in the U.S. are capable of isotope production
  - Only 5 with potential to produce At-211
- Geographic distribution constraints driven by production batch yields and short physical half-life (7.2 hours)

1. University of Washington
2. University of California - Davis
3. Texas A&M University
4. Duke University
5. University of Pennsylvania

### Current Capabilities and Status Update

- University of Washington is a member of the UIN since 2017 with routine production
  - Batch yields of 0.518 GBq or 1.85 GBq (14 mCi or 50 mCi) at shipment
  - Capable of increasing to weekly scheduled production
- Texas A&M received an R&D grant to develop and scale up At-211 production
  - Development and scale up work complete
  - Working on establishing routine production & plan to join UIN in FY 2023
- Penn received an R&D grant to develop and scale up At-211 production
  - Development work complete; scale up in progress
  - Plan to join UIN in FY 2024
- U.C. Davis received an R&D grant to refurbish its cyclotron, and develop At-211 production
  - Refurbishment work complete; development and scale up of batch yields in progress
- Duke received an R&D grant to refurbish its cyclotron and increase batch yields
  - Researchers actively collaborate with other researchers and promote At-211 usage worldwide

# At-211の製造・供給に関する欧米の取組について②

ナント大学化学・放射化学核腫瘍研究チーム長 ジャン=フランソワ・ジャスティン 氏

テーマ：欧州における $^{211}\text{At}$ の製造の現状と将来への期待

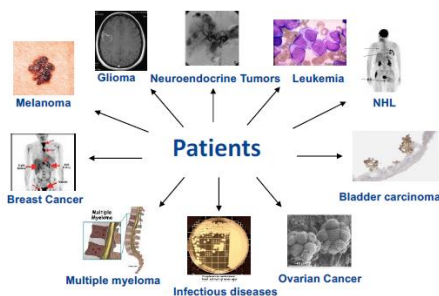
- EUの支援を受けて $^{211}\text{At}$ 放射性医薬品のネットワーク(NOAR)を構築。
- $^{211}\text{At}$ の製造・治療拠点（アルファノード）のネットワークを構築し、欧州をカバーすることを目指す。
- 5つのWGで活動：①製造・供給（製造拠点の増加、新たな製造法の研究開発、供給法の検討、製造コスト分析）、②放射性医薬品の研究開発、③核医学治療に特化した線量測定法の向上、④臨床応用（複数拠点で臨床研究を実施、様々ながんへの研究を推進）、⑤利用・普及（ネットワークの拡大）。



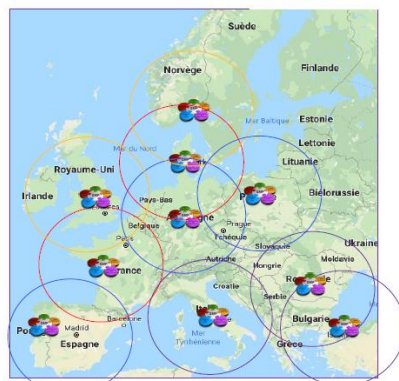
Our ambition is to built an European Network



Alpha nodes: specialized treatment centres



IAEA SIDE EVENT VIENNA, September 27th, 2022



5 Working groups



- WG1 -  $^{211}\text{At}$  targetry, production, extraction, back-up, logistics
- WG2 - Radiopharmaceuticals: development and preclinical Proof Of Concept
- WG3 - Improving Dosimetry for Optimizing Targeted Alpha Therapy with  $^{211}\text{At}$
- WG4 - Clinical applications in Nuclear Medicine
- WG5 - Valorisation of project results: exploitation, dissemination, communication

IAEA SIDE EVENT VIENNA, September 27th, 2022

# 各国におけるAt-211の研究事例①

フレッドハッチンソンがんセンター、ワシントン大学医学部腫瘍学教室教授  
ブレンダ・サンドマイヤー 氏

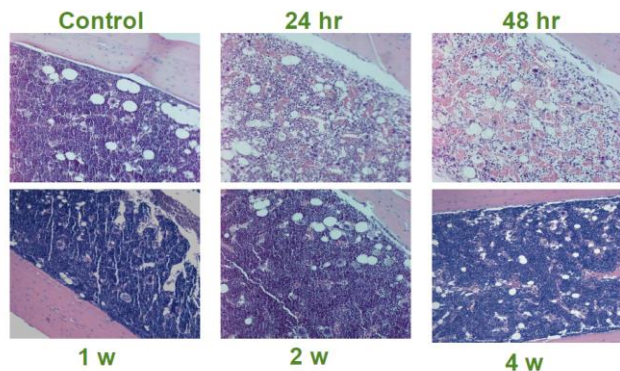
テーマ：  $^{211}\text{At}$ の臨床研究への応用

- 白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫などの血液悪性腫瘍を専門とする腫瘍内科医として、特定のがん細胞への照射が可能で比較的副作用を抑えつつ治療を行うことが可能とする放射線免疫療法 (Radioimmunotherapy: RIT) に取り組む。
- 2017年から $^{211}\text{At}$ を用いた臨床研究を実施。ワシントン大学医療センター(UWMC)の加速器で製造した $^{211}\text{At}$ と、フレッドハッチンソンがんセンターで開発した抗体を、UWMCの現行医薬品適正製造基準 (cGMP) 下にて標識製剤化。
- 臨床研究を通じて最大放射線耐量の推定や疾患反応、寛解期間の割り出しを行う。

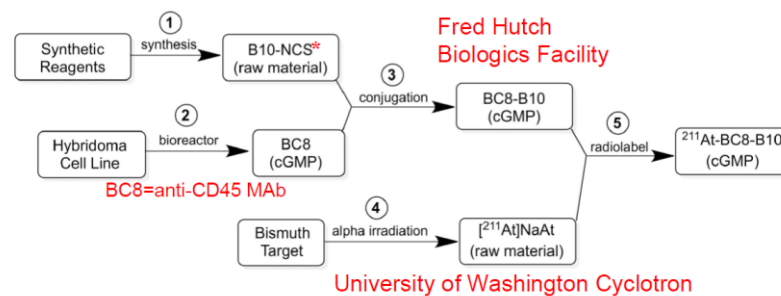


## Murine Marrow

(10 uCi  $^{211}\text{At}$  / 10 ug anti-CD45 MAb 30F11)



## cGMP production of $^{211}\text{At}$ -BC8-B10



\*p-isothiocyanato-phenethyl-closo-decaborate(2-)



# 各国におけるAt-211の研究事例②

## 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 准教授 鷲山幸信氏 テーマ：日本及び福島県医大における<sup>211</sup>Atの研究開発状況

- 福島先端臨床研究センターでは、<sup>211</sup>Atの製造並びに悪性褐色細胞腫、前立腺がん、白血病、胃がん、肝細胞がん等、多様ながんに関する研究開発を実施。
- 令和4年度から悪性褐色細胞腫を標的とした核医学治療に関するフェーズ I の臨床研究を実施。
- 福島では、福島国際研究教育機構 (F-REI) が発足し、アルファ線放出核種等を用いた R I 医薬品の開発など世界最先端の研究開発を一体的に推進することとされている。



### Advanced Clinical Research Center(ACRC): An <sup>211</sup>At Manufacturing and R&D site at Fukushima Medical University(FMU)

The MP-30 cyclotron and its irradiation system

Monthly production of <sup>211</sup>At at FMU

#### Our <sup>211</sup>At R&D pipeline

R&D of <sup>211</sup>At drugs

Advanced Clinical Research Center

### [<sup>211</sup>At] MABG for Malignant Pheochromocytoma

**Malignant pheochromocytoma**

- Pheochromocytoma and paraganglioma are catecholamine-producing tumors arising from chromaffin cells of the adrenal medulla or paraganglia. The former is called pheochromocytoma and the latter is paraganglioma, collectively called pheochromocytoma and paraganglioma. It is one of the neuroendocrine tumors.
- The 2017 WHO Classification of Tumors defined all pheochromocytomas and paragangliomas as malignant tumors with metastatic potential, requiring appropriate treatment and follow-up.
- 320 people are diagnosed as malignant in Japan (ex. Benign 2,600), Year 2009 survey (Pheochromocytomas and Paragangliomas Clinical Practice Guidelines 2019 in Japan)

Nc1ccc(cc1)Nc2ccc(cc2)N

<sup>211</sup>At-*m*-[<sup>211</sup>At]astato benzylguanidine (<sup>211</sup>At]MABG)

Tumor volume (mm<sup>3</sup>) vs Days after injection

Day 21

0 MBq (control), 0.28 MBq, 0.56 MBq, 1.11 MBq

Ohshima Y, et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging (2018)

**[<sup>211</sup>At] MABG in collaboration with QST has been applied to human clinical trials.**

Advanced Clinical Research Center

### From Fukushima to the world

Fukushima Institute for Research, Education and Innovation (F-REI)

April 17, 2022

While taking a proactive approach to accelerate efforts related to the recovery and revitalization of Fukushima from the nuclear disaster, F-REI aims to become a world-class "core center of creative reconstruction" that will be a dream and hope for realizing the reconstruction of Fukushima and other parts of Tohoku, drive the strengthening of Japan's science and technology capabilities and industrial competitiveness, and contribute to economic growth and improvement of people's lives.

To conduct research and development in the following five areas to raise Japan's scientific and technological capabilities to the world level in a short period and to serve as a driving force for Japan's revitalization:

1. Robotics
2. Agriculture, Forestry, and Fisheries
3. Energy
4. Radiation Science, Drug Discovery Medicine, and Industrial Use of Radiation
5. Accumulation and dissemination of data and knowledge on nuclear disasters

Content: Development of new RI drugs using alpha emitting radionuclides, etc. In addition, the world's most advanced research and development in the field of drug discovery medicine, such as targeting and target chemistry of RI using accelerators, will be promoted in an integrated manner.

Reconstruction Agency and related ministries and agencies

Fukushima Prefecture and local governments

**FMU's mission**

Objective

- 1) Research & Development
- 2) Industrialization and commercialization
- 3) Human Resource Development

Partners: JAEA, QST, FMU, Riken, Local Industries, Local Schools, Osaka Univ, U Tokyo

Advanced Clinical Research Center

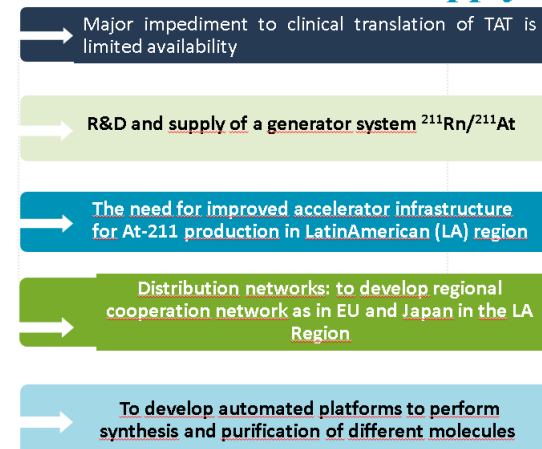
# 各国におけるAt-211の研究事例③

## ウルグアイ分子イメージングセンター (Cudim) 医薬化学研究局放射線医薬品部長 エドュアルド・サビオ 氏

- Cudimではルテチウムを用いた放射線医薬品に関する研究をIAEAの技術協力で開始
- 現在は、Ac-225に関するIAEA技術協力研究プロジェクトを主導。
- 南アメリカ大陸でAt-211を製造可能な加速器の性能向上が必要。
- ラテン地域のみならず、欧州や日本との国際協力も望まれる。



### Development of At-211 Radiopharmaceuticals and the supply of



## 国際原子力機関物理化学部門部長 メリッサ・デネケ 氏

- アルファ線核医学治療については、非常に早く研究開発が進んでいる。
- $^{211}\text{At}$ については、臨床研究では少し遅れをとっているものの、非常に期待値が高い。
- 本日は重要なプレゼンを多数いただいた。
- 国際的なネットワークを構築していくことは非常に重要。米国でもネットワークができおり、欧州でもCOST Actionを立ち上げ、日本や南米地域でもネットワークが出来つつある。これらの地域的な取り組みを連結させることができれば、一層の研究の発展に寄与すると考えられる。
- IAEAがその国際的なネットワークを提供することができれば、議論の場や、共同研究の発出点としても使えることと思う。
- IAEAではこの2月に放射線がん治療・診断に関するイニシアチブ“Rays of HOPE”を立ち上げた。この分野での研究開発が一層進む事を期待する。

