



公立大学法人

福島県立医科大学

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フォローアップ
福島県立医科大学におけるアスタチン-211製造に向けた取組

令和5年6月19日
公立大学法人 福島県立医科大学
先端臨床研究センター
鷺山 幸信

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

アクションプラン策定の経緯

2022年5月31日原子力委員会決定

核医学治療への期待

- ・ **「セラノスティクス」**
(診断と治療を合わせて行う考え方やその手法) への注目の高まり

国内の動き・課題

- ・ ラジオアイソトープの大量製造を可能とする**研究炉の再稼働**の動き
- 一方、
- ・ 核医学治療を行う**病床数の不足**
- ・ ラジオアイソトープ製造・利用を推進する**人材不足**

海外の状況

- ・ 製造・研究に**多額の投資**
- ・ 研究炉・加速器の**ネットワーク形成**を推進
- ・ ラジオアイソトープ及びその原料について**獲得競争**の様相

最先端の原子力科学技術により医療体制を充実し、国民の福祉向上に貢献するとともに、
医療サービスの観点から経済安全保障の確保に寄与すべく、
国産ラジオアイソトープを患者のもとへ届けるためのアクションプランを策定

10年の間に実現すべき目標

- ① **モリブデン-99/テクネチウム-99mの一部国産化**による安定的な核医学診断体制の構築
- ② **国産ラジオアイソトープによる核医学治療**の患者への提供
- ③ 核医学治療の**医療現場での普及**
- ④ 核医学分野を中心としたラジオアイソトープ関連分野を**我が国の「強み」**へ

アクションプラン (4項目)

(1) 重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給のための取組推進

- ・ JRR-3・加速器を用いたモリブデン-99/テクネチウム-99mの安定供給 (可能な限り2027年度末に国内需要の約3割を製造し、国内へ供給)
- ・ 「常陽」・加速器を用いたアクチニウム-225大量製造のための研究開発強化 (「常陽」において2026年度までに製造実証)
- ・ アスタチン-211実用化に向けた取組強化 (2028年度を目途に医薬品としての有用性を示す) 等

(2) 医療現場でのアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備

- ・ 核医学治療を行える病室の整備 (特別措置病室等) (核医学治療実施までの平均待機月数について、3.8か月 (2018年) → 平均2か月 (2030年))
- ・ トリウム-227・ガリウム-68等、新たな放射性医薬品への対応 等

(3) ラジオアイソトープの国内製造に資する研究開発の推進

- ・ 研究炉・加速器による製造のための技術開発支援
- ・ 福島国際研究教育機構による取組推進
- ・ 新たな核医学治療薬の活用促進に向けた制度・体制の整備 等

(4) ラジオアイソトープ製造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化

- ・ 人材育成の強化 (研究人材、医療現場における人材等)
 - ・ 国産化を踏まえたサプライチェーン強化
 - ・ 廃棄物の処理・処分に係る仕組みの検討 等
- 科学技術・イノベーション政策、健康・医療政策、がん対策の観点からも重要であるため、関係する政府戦略の方向性とも軌を一にして取り組む

(1) 重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給に向けた取組の推進 アスタチン-211について

取り組みの方向性について

- 日本の「強み」を活かすため、アスタチン-211を用いた放射性医薬品に係る研究開発や臨床試験を推進するための後押しが必要である。また、アスタチン-211を利用した研究が切れ目なく続くよう、アスタチン-211製造を行う大学や研究機関間の連携も重要である。日本の「強み」を維持し発展させるためには、我が国の知財戦略が重要であり、アスタチン-211についても、アクチニウム-225と同様、ラジオアイソトープ製造から新たな放射性医薬品の製薬までの工程で知財を適切に確保し、国の産業を守り発展させることが重要である。
- 上述の取組と並行して、将来的に医薬品として利用できるように、放射性医薬品としての承認を得ることのほか、PET製剤のように自動合成装置による院内製造も可能とすることも見据え、加速器技術の飛躍的向上や、製薬企業や医療機器企業との対話を進めていくことも重要である。
- 院内製造に際して自動合成装置の薬事承認を受けようとする場合に装置や製造に用いる構成成分についての医療機器あるいは医薬品への該当性や治験デザインについて相談できる体制は重要である。

10年の間に実現すべき目標

① アクチニウム-225/テクネチウム-99mの一部国内産化による安定的な核医学診断体制の構築

- ② アスタチン-211の放射性医薬品による核医学治療の患者への提供 ③ 核医学治療の医療現場での普及
④ 核医学分野を中心としたラジオアイソトープ関連分野を我が国の「強み」へ

アクションプラン（4項目）

(1) 重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給のための取組推進

- JRR-3・加速器を用いたモリブデン-99/テクネチウム-99mの安定供給（可能な限り2027年度末に国内需要）
- 「常陽」・加速器を用いたアクチニウム-225大量製造のための研究開発強化（「常陽」において2026年度まで）
- アスタチン-211実用化に向けた取組強化（2028年度を目途に医薬品としての有用性を示す）等

(2) 医療現場でのアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備

- 核医学治療を行える病室の整備（特別措置病室等）（核医学治療実施までの平均待機月数について、3）
- トリウム-227・カリウム-68等、新たな放射性医薬品への対応 等

(3) ラジオアイソトープの国内製造に資する研究開発の推進

- 研究炉・加速器による製造のための技術開発支援 ・福島国際研究教育機構による取組推進
- 新たな核医学治療薬の活用促進に向けた制度・体制の整備 等

(4) ラジオアイソトープ製造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化

- 人材育成の強化（研究人材、医療現場における人材等） ・国産化を踏まえたサプライチェーン強化 ・廃棄物の処理・処分に係る仕組みの検討 等
- 科学技術・イノベーション政策、健康・医療政策、がん対策の観点からも重要であるため、関係する政府戦略の方向性とも軌を一にして取り組む

政府による具体的取組

- AMED、JST等の競争的研究費などを通じて、大学や研究機関におけるアスタチン-211を用いた放射性医薬品に係る基礎・応用研究開発から非臨床・臨床研究を推進する。【文科省、厚労省、復興庁】
- 「短寿命RI供給プラットフォーム」事業などにより、アスタチン-211製造機関のネットワークを維持し、研究用のアスタチン-211の安定的な供給を支援する。【文科省】
- 福島国際研究教育機構と関係機関が連携し、アスタチン-211標識製剤開発をはじめ医薬品開発等を推進する。【復興庁、文科省、厚労省】

三つ星レストランになるために



To be a 3-star!



お客を満足させる要素

1. 美味しい料理
2. お客の嗜好に沿った対応



お店が栄える要素

1. 旬の食材
2. 機能的なキッチン
3. 機能的な調理器具
4. 秘伝の調味料
5. 有能なシェフ
6. 給仕能力の高いスタッフ
7. 先を見据えた運営ができるオーナー
8. 運転資金、利益

標識放射性薬剤での視点



患者を治療するための要素

1. 治療薬
2. 適切な診断と処方

施設の運営必須要素

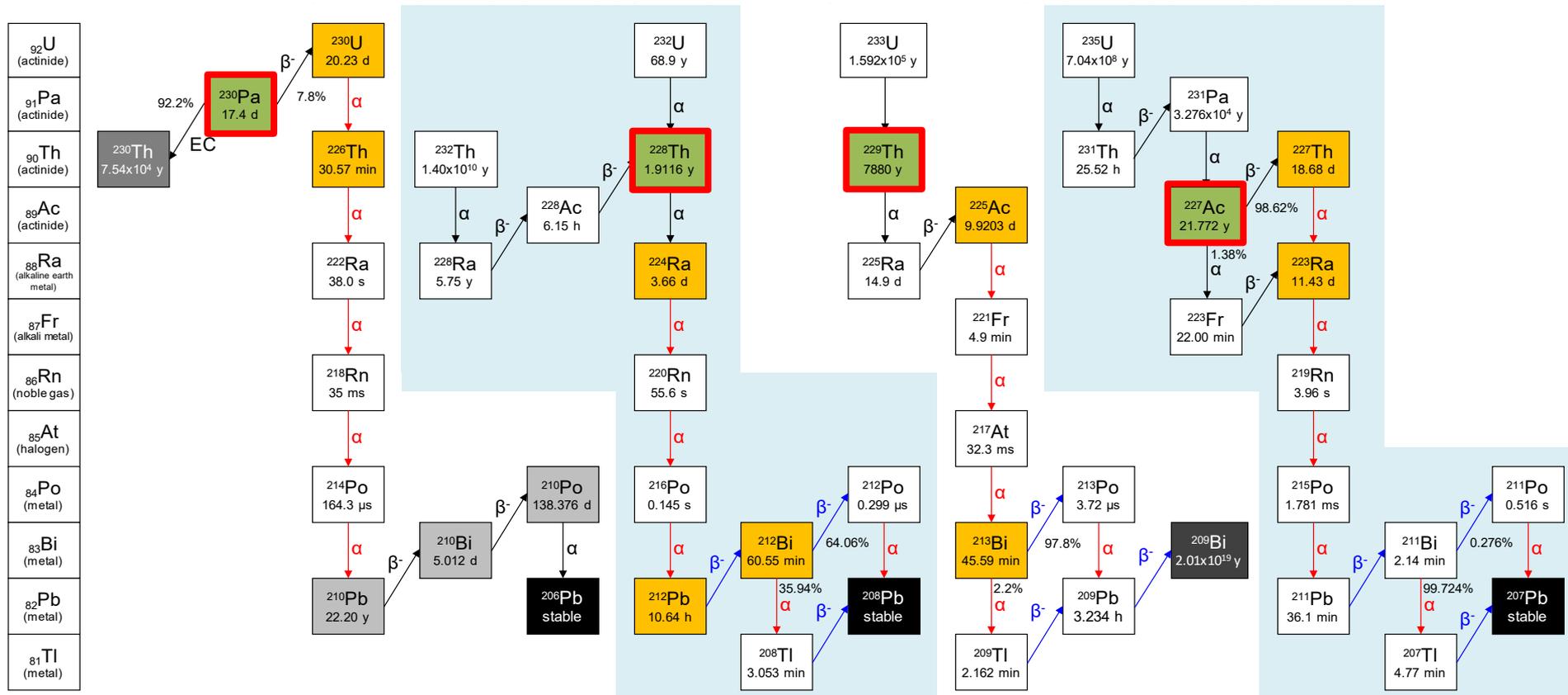
1. 放射性医薬品の原料
2. 持続運転可能な加速器
3. RI製造と分離技術を支援する環境
4. 特許で守られた製法と薬剤
5. 有能な科学者
6. 有能な医療スタッフ
7. 基礎と臨床、産業創出をマネジメントできる指導者
8. 利益、競争的資金など

三つ星レストランになるために



関連要素	標識放射性薬剤の場合
肉、魚、野菜、他の食材	ターゲット材料 (^{209}Bi , ^{226}Ra , ^{176}Yb , ^{100}Mo , ^{18}O etc)
ソース	抗体やペプチド、医療支援技術等
システムキッチン	装置建屋
ヒーター、オーブン	加速器・原子炉
熱（炎）	加速粒子・中性子
シェフ、パティシエ	研究者
フロアスタッフ	医療スタッフ
チーフスタッフ	医師
マネージャー	施設長（病院長？）
レストラン	病院
運転資金、利益	利益、競争的資金など

壊変系列由来のアルファ放射体 (Stockpile)



親核種
 期待のα放射体

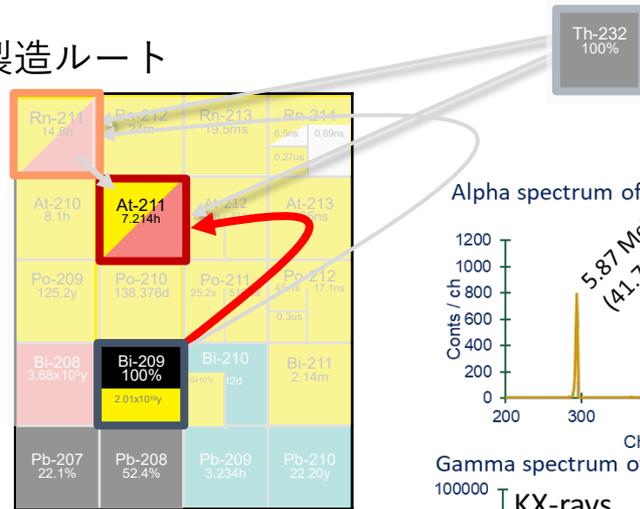
これらの有望α核種を過去の遺産(Legacy stockpile)から入手する手法は今後の需要を十分に満たすことはできない。→自ら**加速器とターゲット材料**を利用し核反応を用いて製造する必要がある。

核反応を用いた α 放射体の製造に必要な標的と入射粒子

標的	入射粒子	生成核種
^{209}Bi 安定核種 (2.01×10^{19} y)	^4He	^{211}At
	^6Li	^{211}Rn
	^7Li	^{211}Rn
^{226}Ra 1600 y	e	$^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
	n (thermal)	$^{227}\text{Ac}, ^{228}\text{Th}, ^{229}\text{Th}$
	n (fast)	$^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
	p (low)	^{225}Ac
^{230}Th 7.54 $\times 10^4$ y	d	^{225}Ac
	e	^{229}Th
	n (fast)	^{229}Th
	p (low)	$^{229}\text{Pa} \rightarrow ^{229}\text{Th}, ^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
^{231}Pa 3.276 $\times 10^4$ y	^3He	^{230}U
	n (fast)	$^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
	p (low)	^{230}U
^{232}Th 1.40 $\times 10^{10}$ y	d	^{230}U
	e (high)	$^{211}\text{At}, ^{211}\text{Rn}, ^{223}\text{Ra}, ^{225}\text{Ac}, ^{227}\text{Th}, ^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
	p (low)	$^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}, ^{229}\text{Pa} \rightarrow ^{229}\text{Th}$
	p (high)	$^{211}\text{At}, ^{211}\text{Rn}, ^{223}\text{Ra}, ^{225}\text{Ac}, ^{227}\text{Th}, ^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
	d	$^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}, ^{229}\text{Pa} \rightarrow ^{229}\text{Th}$

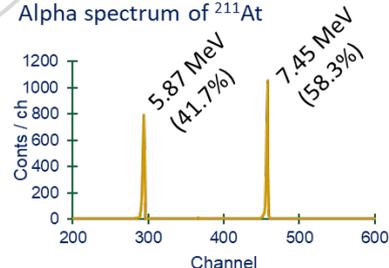
アスタチン-211 (^{211}At)

製造ルート

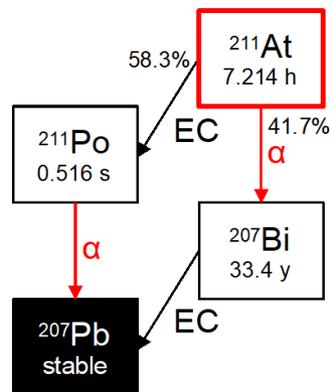
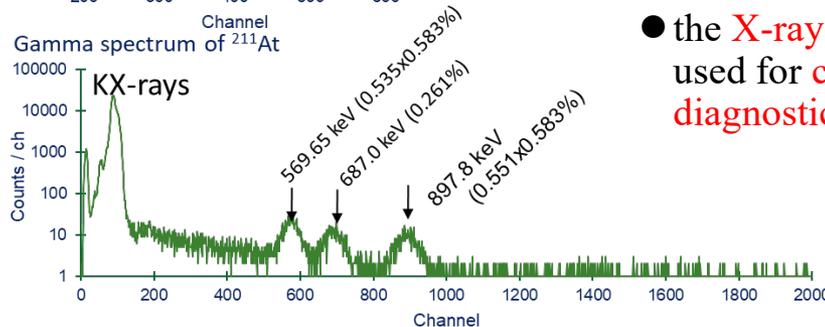


Infra.	Projectile	Production Route
⊙ Accelerator	$a < 29\text{MeV}$	$^{209}\text{Bi}(a, 2n)^{211}\text{At}$
Accelerator	$^7\text{Li} > 60\text{MeV}$	$^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn} \xrightarrow{\text{EC}} ^{211}\text{At}$
Accelerator	$^6\text{Li} > 50\text{MeV}$	$^{209}\text{Bi}(^6\text{Li}, 4n)^{211}\text{Rn} \xrightarrow{\text{EC}} ^{211}\text{At}$
Accelerator	$p > 70\text{MeV}$	$^{232}\text{Th}(p, \text{spall}) ^{211}\text{Rn} \xrightarrow{\text{EC}} ^{211}\text{At}$

Alpha spectrum of ^{211}At



Gamma spectrum of ^{211}At



Decay scheme of ^{211}At

- the α -particles energy of 5.9 and 7.4 MeV emitted from $^{211}\text{At}/^{211}\text{Po}$ is suitable for the treatment.
- the X-rays emitted from ^{211}Po can be used for counting and suitable to diagnostic imaging.

- 周期表のハロゲン族に属する。
- 半減期が長いので、放射性医薬品をアスタチン化するのに適している。
- 半減期が長いので、At標識ペプチドや免疫複合体を使用する場合、生体内で有効な線量を照射するのに適している。

国内の ^{211}At (^{211}Rn)製造拠点とサプライチェーン

製造拠点	製造に用いる核反応 および分離方法	製造開始年	地図
大阪大学核物理研究センター (RCNP) 	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 管状炉を用いた乾式分離	1980年代 ~ 化学研究用 2015年 ~ 医理核連携	
量子科学技術研究開発機構 (QST) 高崎量子応用研究所 量子バイオ基盤研究部 	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 管状炉を用いた乾式分離 および湿式分離法	2012年 ~	
量子科学技術研究開発機構 (QST) 量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部 	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 管状炉を用いた乾式分離	2013年 ~ 2021年11月26日 (火災事故)	
理化学研究所 (RIKEN) 仁科加速器科学研究センター 	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ 管状炉を用いた乾式分離	2015年 ~ 2022年 ~	
福島県立医科大学 (FMU) 先端臨床研究センター (ACRC) 	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 管状炉を用いた乾式分離	2016年 ~	
日本原子力研究開発機構 (JAEA) 原子力科学研究所 タンデム加速器施設 	$^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ 管状炉を用いた乾式分離 および湿式分離法	2011年 ~	



ASCO2012年報告：Bayer HealthCare Pharmaceuticals社のPhase-3 ALSYMPCA試験で ^{223}Ra が去勢抵抗性前立腺がんの骨転移に対して延命効果を示した。
 → 2013年 5月15日 US FDA承認, 2013年11月13日 EU EMA承認
 → 2016年3月28日日本承認

1995年の閣議決定により、日本原子力研究所（現在のJAEA）は放射性同位元素製造頒布事業の合理化をすすめ、アイトープ部を解散した結果、原子炉での Rn 製造の研究開発が停滞
 2011年以降研究用原子炉は長きに亘って運転を停止
 → β^- 放射体 (^{90}Y , ^{177}Lu など) で研究開発を行うには費用対効果が低い海外からの輸入が前提

国内の ^{211}At (^{211}Rn)製造拠点とサプライチェーン

サプライチェーン

地図

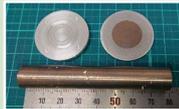
材料

加工

加速器

化学操作

放射性医薬品



ビスマス (^{209}Bi)

ターゲット作成

^{211}At 製造

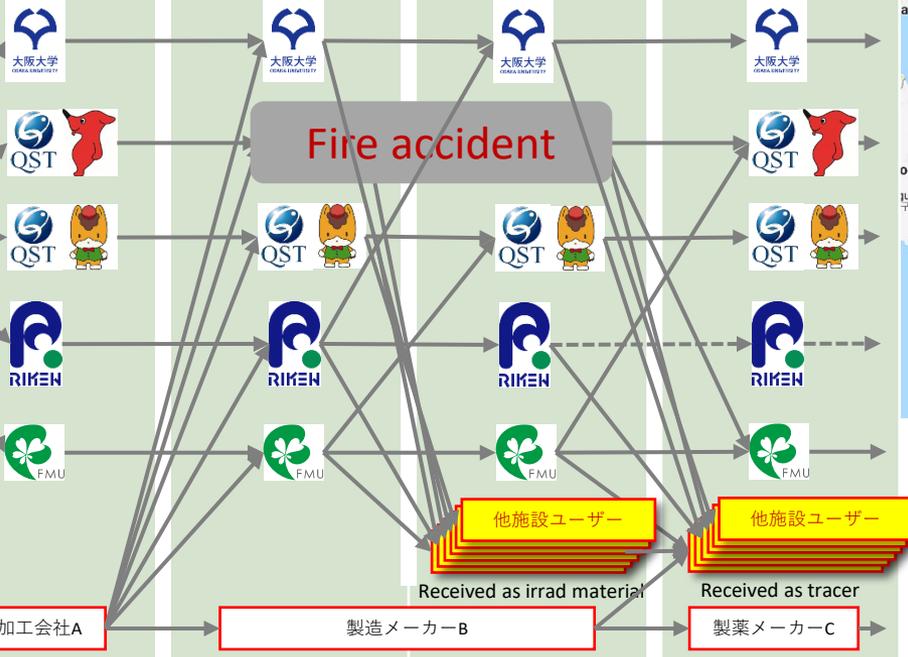
^{211}At 分離精製

製剤化

国内精製工場

金属加工会社

輸入 (中国)



照射には、28MeVまでアルファビームを加速できる加速器が不可欠。
 ターゲットの加工は、照射装置の形状に左右されるので、通常は自分たちで行う。

Need more chance and experience to gain our knowledge of astatine !

in your element

Enigmatic astatine

D. Scott Wilbur points out the difficulty in studying the transient element astatine, and the need to understand its basic chemical nature to help in the development of targeted radiotherapy agents.

Since the discovery of astatine over 70 years ago, many of its characteristics have remained elusive. Unlike the other halogens, abundant and ubiquitous in nature, astatine is one of the rarest of all elements. This arises from the fact that it has no stable isotopes; the longest lived of its 32 known radioisotopes, ^{210}At , has a half-life of only 8.1 hours. The rarity and radioactive nature of element 85 lends to its mystery, as it cannot be observed or weighed in a conventional sense. Even its colour is unknown; based on increasingly dark colours for halogens from fluorine to iodine, however, black seems a logical guess.

The rarity of this radioactive element is reflected in its name, derived from the Greek word *αστατος* (astatos) meaning 'unstable'. What little astatine is present in nature comes from the decay of heavy radioactive elements found in the Earth's crust. The total amount of natural astatine at any given time has been estimated to be between a few hundred milligrams and 30 g. In any case, naturally occurring astatine isotopes are too unstable, and would be too difficult to obtain, for characterization.

Fortunately, the two longest-lived isotopes — ^{210}At and ^{211}At (half-life = 7.2 h) — can both be produced by α -beam irradiation of bismuth-209 targets (pictured, on aluminium support).

Nevertheless, these longer-lived isotopes can only be produced in small quantities, which, combined with their short half-lives and high costs, have considerably limited astatine research. Of the artificial isotopes, ^{211}At has been the primary focus of chemical studies owing to its potential in medicine.

The other 'long-lived' isotope, ^{210}At , is not suitable because it decays into polonium-210 — the notorious radiation poison used to kill the Russian Federal Security Service officer Alexander Litvinenko in 2006, after he took political asylum in the United Kingdom.

Although some chemical data has been compiled for astatine isotopes, many physical properties have only been extrapolated. Similar to other halogens, astatine undergoes nucleophilic and electrophilic reactions. The reproducibility of some reactions however has proved highly variable. This may arise in part from

the low amounts of astatine present, resulting in very high reaction dilutions. Quantities of ^{211}At used in chemical and radiolabelling reactions range from 37 kBq to 4 GBq. These only represent from $\sim 4.8 \times 10^{-13}$ to $\sim 5.2 \times 10^{-8}$ g of ^{211}At — and this upper limit is rarely encountered, because of the costs involved and the potential for radiation damage to the molecule being labelled. For most reactions, the quantity of ^{211}At present ranges from 10^{-13} – 10^{-6} g, and can be smaller than that of trace organic species and metals in solvents. Impurities may thus interfere with the reactions studied, and might even catalyse reaction pathways other than that expected.

The interest in ^{211}At in medicine mentioned above arises from its potential use in systemically targeted therapy of cancers — it is one of only a few α -emitting radioisotopes considered appropriate for medical use, as most others can cause severe damage to internal organs. Its short path length (60–90 μm) and high-energy α -particles (6.0–7.5 MeV) are very effective in killing cells bound by a carrier-targeting agent. However, a major impediment to practical applications is the low stability of astatine bonds with aromatic carbon bonds *in vivo*. The development

of labelling reagents containing more stable aromatic astatine–boron bonds has improved that situation, and studies evaluating bonding with other elements may further advance it.

To determine *in vivo* stability, the same cancer-targeting molecule can be labelled with ^{211}At and (stably) with radioiodine (^{125}I or ^{131}I), and the two co-injected. The concentrations of ^{211}At in various tissues (higher lung, spleen, stomach and thyroid) indicate whether it is being released from the carrier molecule. However, even in studies in which low stomach and thyroid (neck) concentrations suggest that ^{211}At and ^{125}I are both stable to *in vivo* dehalogenation, very dissimilar concentrations may be observed for the two elements in other organs such as kidney and liver. This is likely to be due to variations in metabolism of the radioiodinated and astatinated molecules, or may arise from preferential clearance of the radioiodinated metabolites.

In the quest to produce targeted therapeutics for treatment of cancer and other diseases, many of the basic chemical studies with ^{211}At have unfortunately been set aside. Although some of its physical properties will continue to elude direct characterization, it is apparent that we need to gain a better understanding of its basic chemical and radiochemical properties to unravel the enigma of astatine. □

D. SCOTT WILBUR is at the Department of Radiation Oncology, University of Washington, Box 355076, 616 NE Northlake Place, Seattle, Washington 98105, USA. e-mail: dswilbur@uw.edu

References

1. Condon, D. R. *et al. Phys. Rev.* 58, 672–678 (1940).
2. Condon, D. R. *et al. Nature* 159, 24 (1947).
3. Kugler, H. K. & Koller, C. (eds) *Astatine 10–14* (Cmelin, Handbook of Inorganic Chemistry series, 1985).
4. Zaksasly, M. R. & Ptaszynski, M. *Curr. Radiopharm.* 4, 177–185 (2011).
5. Wilbur, D. S. *Curr. Radiopharm.* 4, 214–247 (2011).
6. Hall, R. J. & Giacca, A. J. *Radiobiology for the Radiologist* (6th edn, 106–116 (Lippincott Williams & Wilkins, 2006)).
7. Wilbur, D. S. *Curr. Radiopharm.* 1, 144–176 (2008).

In the quest to produce targeted therapeutics for treatment of cancer and other diseases, many of the basic chemical studies with ^{211}At have unfortunately been set aside. Although some of its physical properties will continue to elude direct characterization, it is apparent that we need to gain a better understanding of its basic chemical and radiochemical properties to unravel the enigma of astatine.

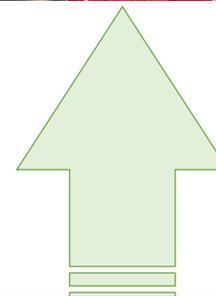
がんや他の病気の治療のための標的治療薬を作ること
を追求する中で、 ^{211}At を使った基礎化学研究の多くは
残念ながら脇に置かれているのが現状である。 ^{211}At の
物理的性質の一部は、今後も直接的に解明されること
はないだろうが、アスタチンの謎を解明するためには、
その基本的な化学的性質と放射化学的性質をよりよく
理解する必要があることは明らかである。



Prof. D Scott WILBUR
Univ. Washington
(Seattle, USA)



^{211}At NaAt
 ^{211}At MABG
MAJOR LEAGUE BASEBALL
Wikipediaより



プロ野球

高校野球

少年野球

未経験者

b Bi Po At Rn Fr Ra Ac Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No

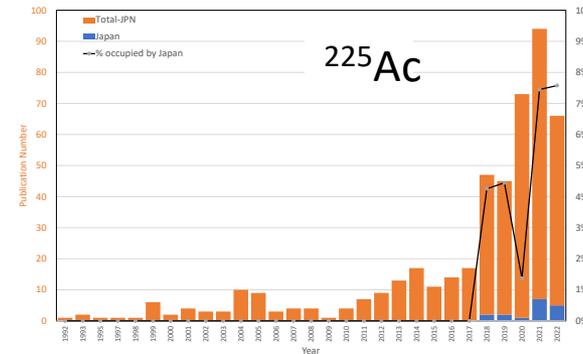
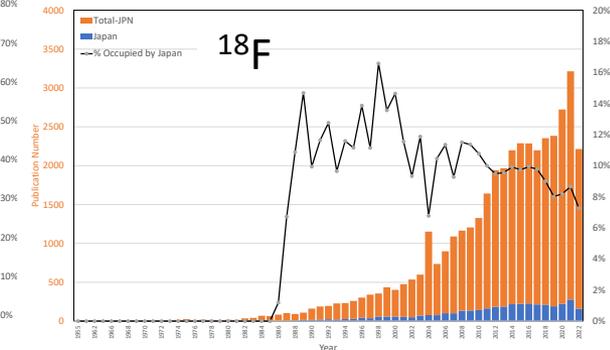
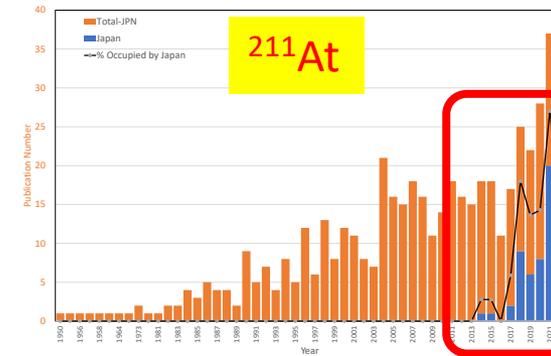
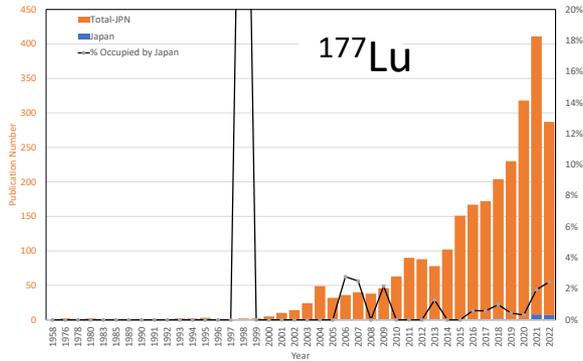
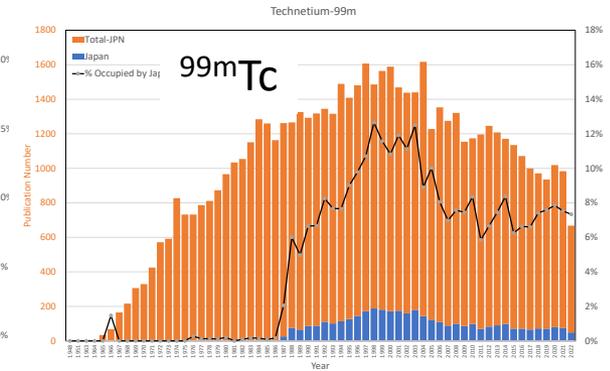
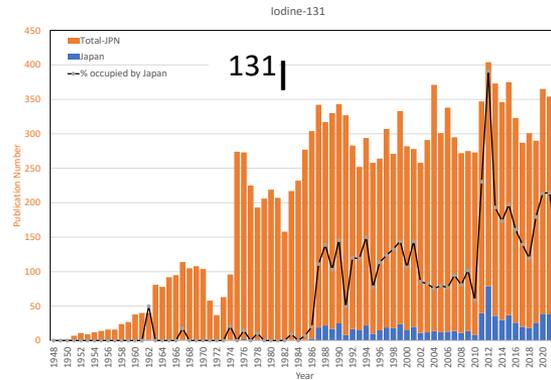
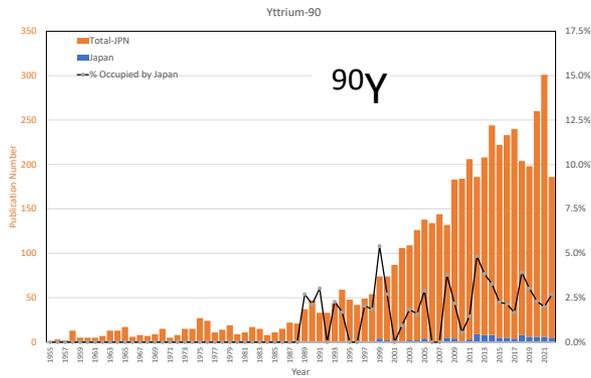
246

NATURE CHEMISTRY | VOL 5 | MARCH 2013 | www.nature.com/naturechemistry

© 2013 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

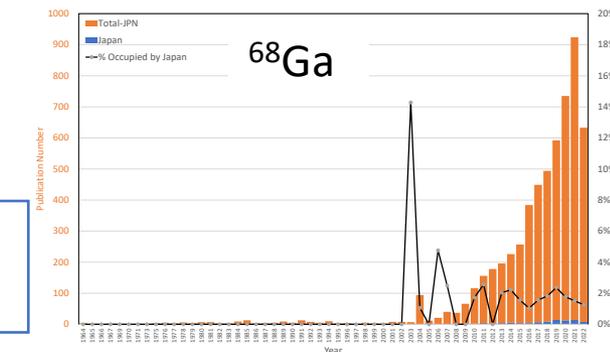
DS Wilbur; Nature Chemistry 5, 246 (2013)

Publication trend survey based on medical database (PubMed)



Why has research on ²¹¹At progressed in Japan?

How to search and graph: In PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), search for example "¹³¹I OR Iodine-131", then search for "Japan" AND (¹³¹I OR Iodine- 131). The difference between the two results is related to "total minus Japan" and displayed as a stacked bar graph.



日本におけるアスタチンの研究で得られた新しい知見 (化学的観点から)






ニュースリリース

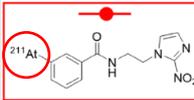
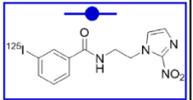
令和3年10月29日
国立大学法人千葉大学
国立大学法人東京工業大学
国立大学法人大阪大学
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

生体内で安定して機能するアスタチン-211 標識法を開発 より有効で安全な核医学治療への応用に期待

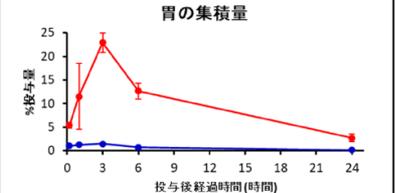
千葉大学、東京工業大学、大阪大学放射線科学基盤機構、量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所の共同研究グループは、生体内で安定して機能するアスタチン-211 (^{211}At)^{注1)} を用いる新しい標識法を開発しました。 ^{211}At はがんやバセドウ病などの治療で行われる核医学治療^{注2)} への応用が期待されるアルファ線^{注3)} という放射線を放出する原子であり、これまでに ^{211}At を結合した様々な放射性薬剤が開発されています。しかし、従来の薬剤では生体への投与後に、 ^{211}At が脱離してしまうことに伴う正常組織への放射能集積が観察されており、副作用が懸念されていました。本手法により ^{211}At と炭素の結合が安定化されたことから、今後より有効で安全な治療薬剤の開発への応用が期待されます。

本研究成果は、2021年10月28日(木)午後7時(日本時間)に Journal of Medicinal Chemistry 誌に掲載されました。

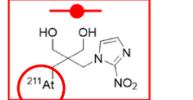
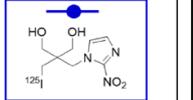
従来の標識法

胃の集積量



本研究で開発した標識法

胃の集積量

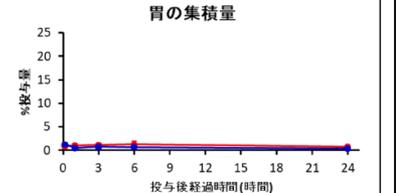


図 2. 2 種類の標識法で作製した ^{211}At 、及び放射性ヨウ素標識モデル化合物をマウスに投与した後の胃への集積 (赤: ^{211}At 、青: 放射性ヨウ素)。ネオペンチル構造を利用して作製した ^{211}At 標識モデル化合物の集積量は低値であったが(右)、従来法で作製したモデル化合物では胃に高い放射能が観察された(左)。

https://www.chiba-u.ac.jp/general/publicity/press/files/2021/20211029_1.pdf から引用、抜粋

これらの研究成果は今後のアスタチン化学の理解と創薬の基礎として重要な知見である。



国立がん研究センター
と理化学研究所

http://pubs.acs.org/journal/acsomega Article

Stabilization of an ^{211}At -Labeled Antibody with Sodium Ascorbate

Shino Manabe,* Hiroki Takashima, Kazunobu Ohnuki, Yoshikatsu Koga, Ryo Tsumura, Nozomi Iwata, Yang Wang, Takuya Yokokita, Yukiko Komori, Sachiko Usuda, Daiki Mori, Hiromitsu Haba, Hirofumi Fujii, Masahiro Yasunaga, and Yasuhiro Matsumura*

Cite This: *ACS Omega* 2021, 6, 14887–14895 [Read Online](#)

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsomega.1c00684>



国立がん研究センター
と理化学研究所

EJNMMI Physics

SHORT COMMUNICATION Open Access

Protection from contamination by ^{211}At , an enigmatic but promising alpha-particle-emitting radionuclide

Kazunobu Ohnuki¹, Mitsuyoshi Yoshimoto¹, Hiromitsu Haba², Shino Manabe^{3,4}, Hiroki Takashima⁵, Masahiro Yasunaga⁶, Yasumasa Takenaka⁶ and Hirofumi Fujii^{1,6}

<https://ejnmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-022-00469-9>

Paper Radiation Safety Management Vol. 18 (16–22)

Dispersal rates of astatine-211 from aqueous solutions and chloroform

大阪大学

Atsushi TOYOSHIMA^{1,2*}, Kojiro NAGATA^{2,3}, Kazuhiro OOE^{1,2,4}, Zijian ZHANG^{2,5}, Takumi IKEDA⁵, Soichiro ICHIMURA⁵, Honoka OBATA⁵, Takashi YOSHIMURA^{2,3,6} and Atsushi SHINOHARA^{2,5,7}

¹Division of Science, Institute for Radiation Sciences, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan
²Project Research Center for Fundamental Sciences, Graduate School of Science, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan
³Radioisotope Research Center, Institute for Radiation Sciences, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan
⁴Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka 565-0871, Japan
⁵Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan
⁶Division of Safety Management, Institute for Radiation Sciences, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan
⁷Division of Education, Institute for Radiation Sciences, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan

Received Apr. 23, 2019; accepted Jul. 10, 2019

https://www.jstage.jst.go.jp/article/rsm/18/0/18_190423/_pdf/-char/ja



^{211}At に関連した発表 (7演題中3つが日本から)

- Radiolabeling of two different precursors of m- ^{211}At astatobenzylguanidine using ^{211}At purified by wet extraction. (RF-05, P-206) Choong Mo Kang, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), South Korea
- Synthesis and Characterization of Radio-Halogenated Talazoparib Analogues for Radioligand Therapy Applications (O-36) Riccardo Muzzioli, University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA
- Development of Astatine-211 labeling reaction using arylodonium ylide (O-37) Mikako Ogawa, Hokkaido University, **Japan**
- Pretargeted alpha therapy of disseminated cancer -combining click chemistry and Astatine-211 (P-281) Chiara Timperanza, University of Gothenburg, Sweden
- Development of a radiotheranostics agent with albumin binder aiming to increase the therapeutic effects for At-211 labeled RGD peptide (P-333) Hiroaki Echigo, Kanazawa University, **Japan**
- Theoretical and experimental study of astatine-metal bonds: towards new ^{211}At -labelling approaches based on transition metal complexes (O-53) Mathilde Ligeour, Nantes Université, France
- Development of radio-halogen-labeled PSMA-targeting ligand with high in vivo stability (P-340) Tomoya Uehara, Chiba University, **Japan**

いずれも ^{211}At 製造拠点ではない

北海道大学Gr.

金沢大学Gr.

千葉大学Gr.

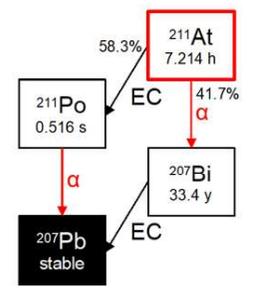
211Atを用いた臨床試験 過去と現在

実施機関	標識化合物	標的がん	患者数	Phase	参考情報
UC Berkley & UCSF (USA)	²¹¹ At in water	Thyroid gland disorders	8	-	JG Hamilton et al., (1954)
Carl Gustav Carus Univ. Hospital (East Germany)	[²¹¹ At]-human serum albumin microspheres	Recurrent tongue cancer	1	-	I Doberenz et al., (1990)
Duke Univ. Med. Center (USA)	[²¹¹ At]-ch81C6	Glioblastoma	18	I	NCT00004361 (2008 reported)
Sahlgrenska Univ. Hospital (Sweden)	[²¹¹ At]-MX35 F(ab') ₂	Ovarian Cancer	12	I	NCT04461457 (2009 reported)
実施機関	標識化合物	標的がん	想定患者数	Phase	参考情報
Fred Hutchinson Cancer Center & Univ. Washington Med. Center (USA)	[²¹¹ At]-BC8-B10	AML, ALL, MDS	50	I	NCT03128034
	[²¹¹ At]-BC8-B10	Acute Leukemia, MDS	30	I/II	NCT03670966
	[²¹¹ At]-BC8-B10	Hematopoietic Cell Transplantation	40	I/II	NCT04083183
	[²¹¹ At]-OAK10-B10	Multiple Myeloma	30	I	NCT04579523
	[²¹¹ At]-OAK10-B10	Multiple Myeloma	24	I	NCT04466475
Osaka Univ. Hospital (Japan)	[²¹¹ At]-NaAt	Thyroid Cancer	11	I	NCT05275946 (2022~)
Fukushima Med. Univ. (Japan)	[²¹¹ At]-MABG	Malignant Pheochromocytoma / Paraganglioma	18 (Max.)	I	jRCT2021220012 (Oct. 2022~)

小括：アスタチン-211研究開発の振り返り

約10年前の²²³Raの出現により、α線が持つがん治療効果が多く医師・研究者に認識された。そして²¹¹Atはα線の利用に早期にアクセス可能な核種として開発が進められ、短寿命R1供給プラットフォームや福島医大独自のネットワークの形成により多くの研究者が利用できるようになった。その結果、日本の「強み」に基づく多くの知見が得られ、さらに2つの大学において臨床試験を開始するに到った。今後はF-REIやベンチャー企業の参入によってこの動きを更に加速・拡大していく。

Production and use of alpha-emitting At-211 for targeted radionuclide therapy in Japan



Supply Platform of Short-lived Radioisotopes

+ **FMU platform of ²¹¹At**

大阪大学 TOHOKU QST RIKEN

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Phase-1 trial	Compound	Object
Osaka Univ. Hospital (Osaka, Japan)	[²¹¹ At]-NaAt	Thyroid Cancer
Fukushima Med. Univ. (Fukushima, Japan)	[²¹¹ At]-MABG	Malignant Pheochromocytoma / Paraganglioma

Since Nov. 2021

Since Oct. 2022



The Action Plan for supporting the production of medical radioisotopes such as ^{99m}Tc, ²²⁵Ac, and ²¹¹At

Action Plan for Promotion of Production and Utilization of Medical Radioisotopes (Outline)

11th May, 2022 Atomic Energy Commission, Japan

Background

Development of an Action Plan that aims to provide domestic radioisotopes to patients

Improvement of people's welfare by enhancing the medical diagnosis and therapy using radioisotopes and technology

Goals to be Achieved during next decade

- 1 Establishment of a Public Radioisotope Supply System through optimal domestic production of the 99mTc
- 2 Implementation of Radioisotope Development Using Domestic Radioisotopes
- 3 Enhancement of Radioisotope Treatment in Medical Field
- 4 Making Radioisotope-Related Fields, Centered on Medicine, as a "Strength" of Japan



Center for Astatine Nuclear Medicine Therapeutics (CANMT) at Osaka University

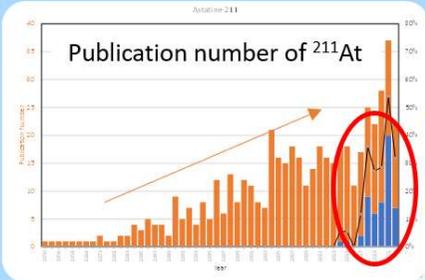
Collaboration with **Sumitomo Heavy Industries, Ltd.**

TOSHIBA
Alpha Fusion Inc.

Fukushima institute for Research, Education and Innovation

F-REI

Funding Institute for Research, Education and Innovation



Radiation Science, Medicine and Drug Development, & Industrial Applications for Radiation

Creation of an all-Japan research promotion system, conduct of basic research on radiation science, development of advanced medical applications and drug discovery technologies for R1 and industrial applications for radiation.

Research content of FY2023

- Development of new R1 nuclear device using alpha emitting radionuclides, promotion of research and assistance (R&D) in the field of drug discovery and medical treatment
- Development of image range R1 in CT machine, R1 in image processing technology, and study related using actual data

Elimination of prostate cancer with alpha emitting radionuclides

Search for gene mutation with alpha-emitting CT scanner

福島県立医科大学の取組



■福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センターが取り組む放射線科学と放射線医学

■医学的立場からの放射能・放射線・放射性核種への取り組み



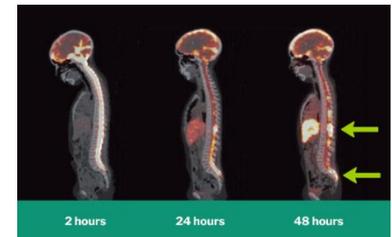
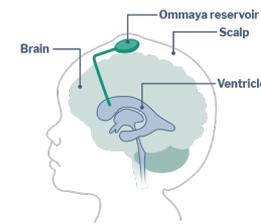
■放射線医学の観点での国際教育を目指した取り組み

外務省支援の原子力科学技術に関する研究・開発及び訓練のための地域協力協定(RCA)の一つRAS-6097:
Enhancing Capacity and Capability for the Production of Cyclotron-Based Radiopharmaceuticals をサポート
NPC: 鷲山 (FMU)
ANPC: 永津(QST)



■小児・AYA世代がん治療への貢献

神経芽腫の中枢神経系／軟膜髄膜転移に対する¹³¹I-omburtamabを用いた脳室内放射免疫療法の有効性及び安全性を評価する多施設共同第II/III相試験



米国Y-mabs社ホームページより転載

研究の種類	企業治験	
治験の区分	主たる治験	
初回公表日	令和2年10月21日	
最終公表日	令和3年8月24日	
中止年月日		
観察期間終了日		
研究名称	神経芽腫の中枢神経系／軟膜髄膜転移に対する ¹³¹ I-omburtamabを用いた脳室内放射免疫療法の有効性及び安全性を評価する多施設共同第II/III相試験	
平易な研究名称	神経芽腫の中枢神経系／軟膜髄膜転移に対する ¹³¹ I-omburtamabを用いた試験	
研究・治験の目的	中枢神経系／軟膜髄膜転移を伴う神経芽腫患者の次世代治療法として ¹³¹ I-omburtamabを確立するための根拠を得ることを目的としている。	
試験のフェーズ	2-3	
対象疾患名	神経芽腫	
進捗状況	募集中	
医薬品等の一般名称	¹³¹ I-omburtamab	
販売名	なし	
認定委員会名称	福島県立医科大学附属南院治験審査委員会	
認定番号		

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021200024>

国内で小児の神経芽腫を対象としたRI治療製剤の治験は¹³¹I-MIBGを用いた試験[jRCT2041190104, jRCT2041190105] (金沢大学附属病院) と¹³¹I-omburtamabを用いた試験[jRCT2021200024] (福島県立医科大学病院) のみである。

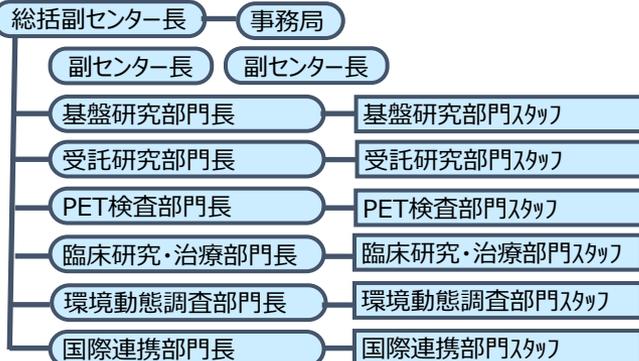
■先端臨床研究センターの全体概要

【取組内容】

- ・PET-MRIやPET/CTによる各種疾病の早期診断の実施
- ・放射性薬剤を用いた新たながん診断および治療法の開発
- ・先進的な機器による研究・治験の実施

【センターの組織】

センター長



■先端臨床研究センターの設備



小型サイクロロン(HM-20)

- ・放射性薬剤により、ブドウ糖の代謝、心筋血流、脳血流・酸素代謝・血液量のイメージングを日常の診療に提供
- ・アルツハイマー型認知症の原因物質と言われているβ-アミロイドや心血管系の不安定プラークのイメージング剤の放射性薬剤を製造
- ・新しいPET用標識薬剤の開発研究（動物実験用）にも供給



小動物用
PET/
SPECT/
CT



中型サイクロロン(MP-30)

- ・30MeVのα粒子を加速する性能を有し、半減期7.2時間のα放射体 アスタチン(²¹¹At)を製造
- ・近年α線放出核種を用いたRI内用療法の有効性が注目されていることから、有用な²¹¹At標識治療薬のファースト・イン・ヒューマン試験を目指した研究開発に利用



左：PET/CT 右：PET-MRI

- ・PET-MRI装置は、画像診断装置であるMRI装置の中にPET装置を組み込んだハイブリッド型の画像診断装置

- ・PET-MRIでは、MRIによる高精度の形態画像とPETによる生体機能画像の融合画像を容易かつ精度よく得ることができ、画像診断や臨床研究に威力を発揮

診断・治療

臨床研究・
治験

非臨床試験
(小動物RI試験)

放射性薬剤
の製造合成

(先端臨床研究センターの強み)

- ・薬剤製造可能なGMP対応のラボ
 - ・放射線管理区域内でGLPに準じた非臨床試験が可能
 - ・国内最大級のRI病床でGCPに沿った臨床試験が可能
- **放射性薬剤の製造・合成から、非臨床試験、臨床試験・治験、診断治療まで一貫して対応可**



・RI病室数は9床

第1章 | 福島県立医科大学先端臨床研究センターの設立目的と沿革について

先端臨床研究センターの 10年の歩み

HISTORY

2011年福島県は東日本大震災と東京電力福島第一原子力発電所事故という未曾有の複合災害に見舞われました。翌年の2012年には福島県立医科大学先端臨床研究センターを設立し、日本初のPET-MRIの導入や医療研究用に特化した中型サイクロトロンを整備、世界の研究者を招聘したシンポジウムの開催、国内トップクラスの研究者を集め高度な研究と県民の健康を守るための医療を同時に進めてきました。
今後は福島県立医科大学が国際医療機関の中心となることで、新たな産業を創り復興への更なる推進と医療の発展で県民の健康を守り続けます。

2011

東日本大震災

2013

復興事業推進室を
復興事業推進課へ拡充
MR-PETキックオフ
シンポジウム



2015

「分子治療学部門」を新設、
「分子イメージング部門」を
「分子画像学部門」に名称変更

第1回 核医学治療国際シンポジウム
第2回 核医学治療国際シンポジウム



2012

事務局に復興事業推進室を新設
ふくしま国際医療科学センター新設
先端臨床研究センター新設
PET/CT、PET-MRI (国内1号機) 設置



2017

復興事業推進課を
復興推進課へ名称変更

量子科学技術研究開発機構と
アルファ線核種アスタチン-211 At-211
標識MABGの開発に関する共同研究を開始

前立腺癌に対する治療薬
At-211 Bonbesin開発開始

第3回 核医学治療国際シンポジウム



2018

「分子画像学部門」、
「分子治療学部門」を
「製造・合成部門」、
「非臨床試験部門」、
「PET検査部門」に改編

At-211 大量合成成功
平成30年度の日本医療
研究開発機構 (AMED)
「革新的がん医療実用化
研究事業革新的がん
診断・治療薬に向けた
非臨床試験」採択

消化器癌に対する治療薬
At-211 PSYCHE
開発開始

悪性褐色細胞腫に対する
治療薬 At-211 MABG
開発開始

白血病の根絶を目指した
At-211 CD82抗体薬
開発開始

脳腫瘍に対する診断薬
C-11メチオンin先進医療
B開始



2019

肺小細胞癌に対する治療薬
At-211 DLK1開発開始

GLPに準拠した
At-211 MABG拡張型
単回投与毒性試験開始



2020

令和2年度の日本医療研究開発機構 (AMED)

「医療機器開発推進事業
医療費適正化に資する革新的
医療機器の探索的医師主導
治験・臨床研究」採択

前立腺癌に対する診断薬
Ga-68 PSMA開発開始
前立腺癌に対する治療薬
At-211 PSMA開発開始

2021

「製造・合成部門」、「非臨床試験部門」を統合して
「基盤研究部門」に改編、「受託研究部門」を新設
サイクロトロンを利用したGa-68の製造およびGa-68標識PSMA製造システムを確立
肝臓癌に対する治療薬 At-211 Microsphere開発開始
令和3年度の日本医療研究開発機構 (AMED)
「革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し研究戦略的推進プログラム」採択
がんの放射線検査療法に関する
福島県立医科大学と福島大学の共同研究開始



FUTURE

国際医療機関の中心となり
新たな産業を創り復興への
更なる推進と
医療の発展で県民の健康を
守り続ける社会を創る



先端臨床研究センター 10周年誌 (2021年12月発刊)



THE ANKUSSEIT
FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY
ADVANCED CLINICAL RESEARCH CENTER

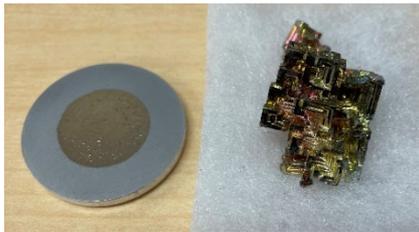
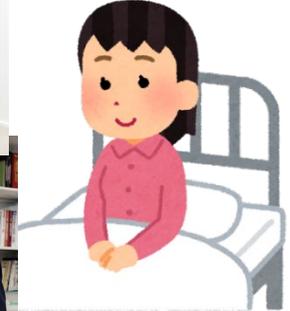
福島県立医科大学 先端臨床研究センターの取組

最先端の臨床診断・治療の確立及び医療機器の推進を促す
最先端の臨床診断・治療の確立及び医療機器の推進を促す






福島県立医科大学の場合



患者を治療するための要素

1. 治療薬
2. 適切な診断と処方

施設の運営必須要素

1. 放射性医薬品の原料
2. 持続運転可能な加速器
3. RI製造と分離技術を支援する環境
4. 特許で守られた製法と薬剤
5. 有能な科学者
6. 有能な医療スタッフ
7. 基礎と臨床、産業創出をマネジメントできる指導者
8. 利益、競争的資金など

アスタチンMABGの安定的製造および治験の開始

- 2022年10月～
- 悪性褐色細胞種を対象
- 安全性や効果を検証
- 放射線科学・創薬医療分野に貢献

令和5年AMED 臨床研究・治験推進研究事業（一次募集）採択

At-211 MABGの褐色細胞腫/パラングリオーマ患者における薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

研究代表者
福島県立医科大学
医療研究推進センター
小早川 雅男 教授

F M U NEWS Letter

SEPTEMBER 02, 2022 Vol.5

TOPIC

「アスタチン」を用いたがん治療薬候補「アスタチン MABG」の安定的製造および治験の開始

本学先端臨床研究センターは、世界で初めて、アルファ線放出核種（放射性物質）の「アスタチン」を低分子の有機化合物に結合させて開発したがん治療薬の候補である「アスタチン MABG」を、人体に投与できる品質で安定的に製造することが可能となっております。

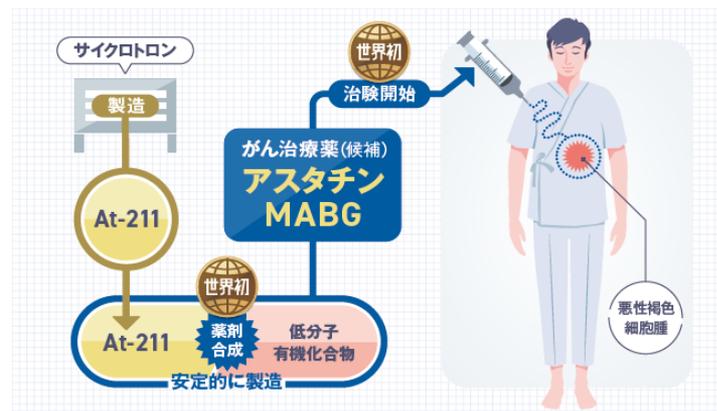
「アスタチン MABG」は、主に副腎にできる「悪性褐色細胞腫」を標的としてその治療効果を高めることが期待されています。

国内唯一の医療用のRI製造用中型サイクロトロンで製造

この「アスタチン MABG」は、本学が所有する国内で唯一の医療用のRI製造用中型サイクロトロンにて製造したアスタチンと悪性褐色細胞腫に集まる性質のある有機化合物を結合させたもので、アスタチンが放つアルファ線によってがん細胞を選択的に死滅させる仕組みです。

世界初の治験へ

アルファ線は数十マイクロメートル（1マイクロメートル=千分の1ミリメートル）しか飛ばないため、正常な細胞に与える影響が少ない



という特徴があります。このアスタチンの利点から、特殊な病室も必要なく、患者さんの負担軽減が期待されます。また、アスタチンの半減期は約7時間にとどまります。

現在進めている治験で安全性や効果を検証してまいります。

福島国際研究教育機構 基本構想

本学では、放射性核種「アスタチン」を用いた様々な治療薬の開発研究を進めています。

そして、このアスタチンを用いた医薬品の研究と開発を通じて、政府の福島国際研究教育機構基本構想の5つの重点分野のうち、第4の「放射線科学・創薬医療分野」について、本学先端臨床研究センターを中心に本格的に参画してまいりたいと考えています。

※悪性褐色細胞腫は、動悸や重度の頭痛、高血圧、脳出血などをきたす進行性の病気で、国内では約300人の患者がいるとされています。

先端臨床
研究センターは
こちらから

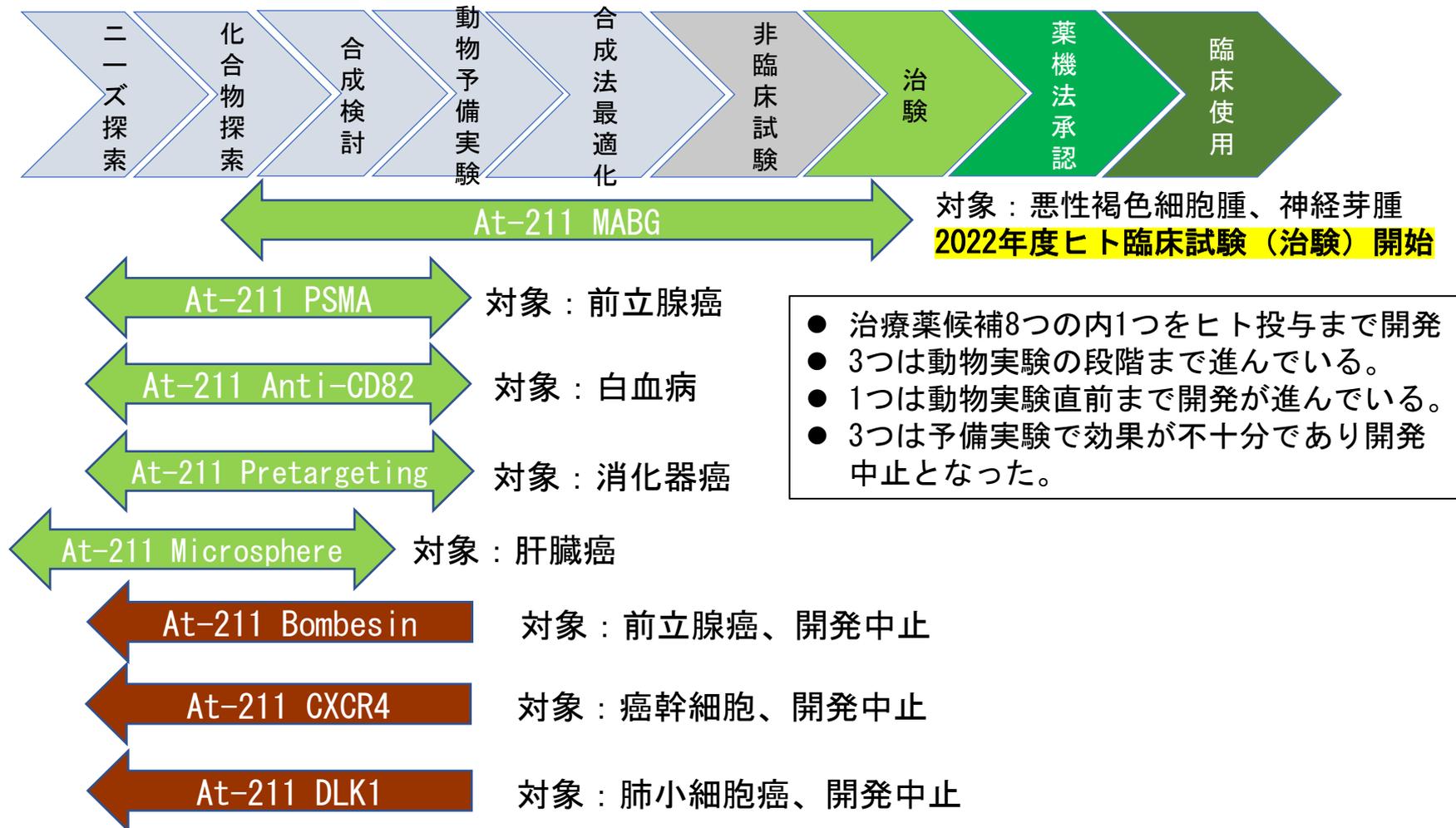


Web site

■先端臨床研究センター ～主要プロジェクト～

★At-211治療薬開発

○薬剤開発は以下の図の様に多くのプロセスがあります。当センターで今までに開発してきた薬剤の開発状況について以下に示します。



At-211 MABGの褐色細胞腫/パラグングリオーマ患者における薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

提案代表者 福島県立医科大学医療研究推進センター 教授 小早川 雅男

褐色細胞腫・パラグングリオーマ治療の現状

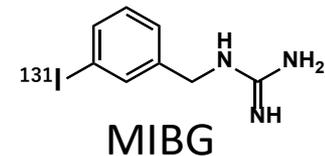
- カテコラミン産生腫瘍（神経内分泌腫瘍の一種）

→ 動悸、頭痛、高血圧、クリーゼ

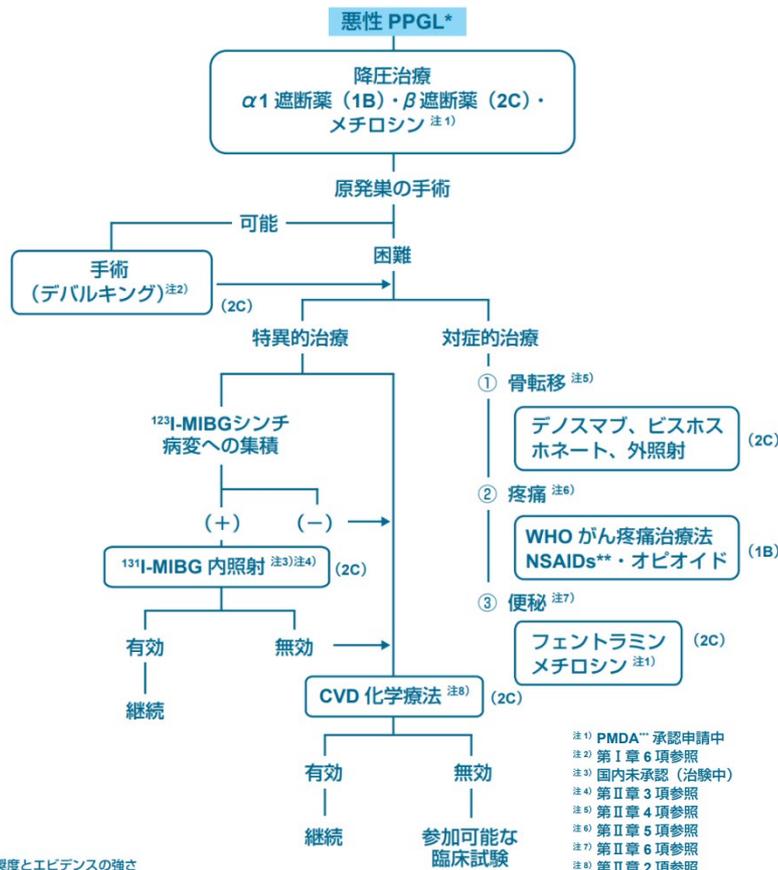
- 手術・困難症例多い
- 特異的治療

- CVD化学療法

- 131I-MIBG



- 効果不十分
(奏効割合5.9% 国内Ph2試験)
- β線放出核種のため
RI治療室での隔離が必要



()内: 推奨度とエビデンスの強さ

*PPGL: 褐色細胞腫・パラグングリオーマ

**NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)

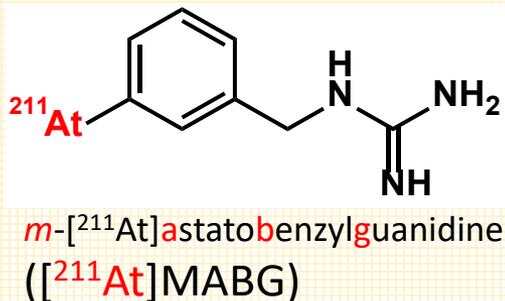
***PMDA: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

At-211 MABGの褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者における薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

提案代表者 福島県立医科大学医療研究推進センター 教授 小早川 雅男

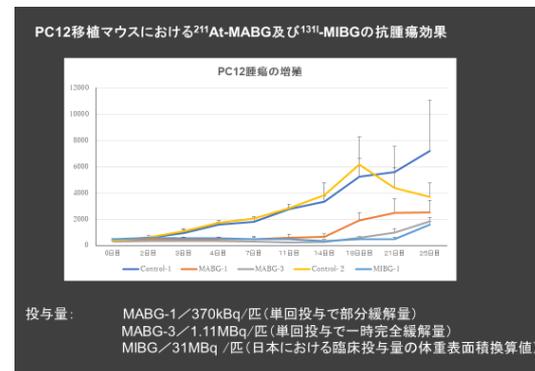
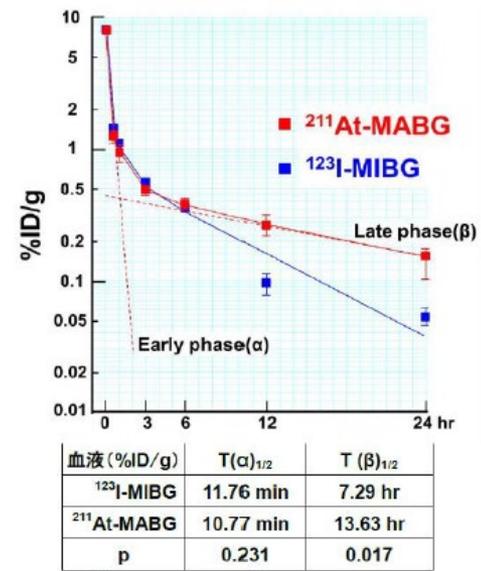
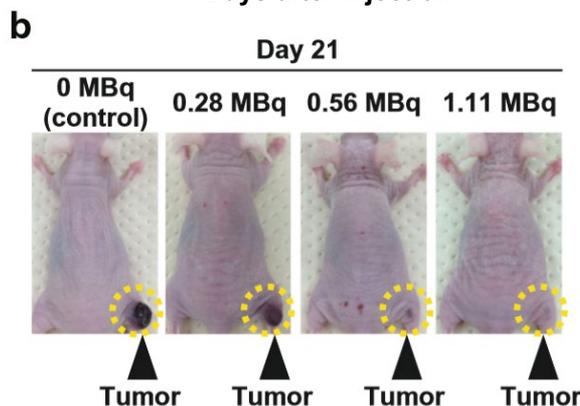
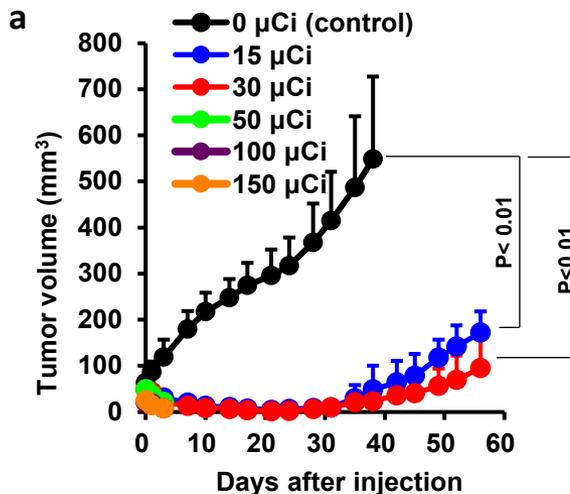
治療試験 (マウス)

薬物動態試験 (マウス)



福島医大において治験薬GMPレベルにて安定的な薬剤合成を行うことが可能 (確認試験と定量法については2020年8月のPMDA医薬品戦略相談で合意)

- [²¹¹At]MABGは、 α -放射体²¹¹Atで標識されたノルエピネフリン類似物質。
- 診断・治療に用いられる[^{123/131}I]MIBGと同様に、ノルエピネフリントランスポーター (NET) を利用して細胞内に取り込まれる。
- [²¹¹At]MABGは、悪性褐色細胞腫腫瘍 (PC12) 異種移植マウスにおいて、高い集積性と治療効果を示した。(QST大島ら)



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

At-211 MABGの褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者における 薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

提案代表者 福島県立医科大学医療研究推進センター 教授 小早川 雅男

正常マウス (BALB/c)におけるAt-211 MABGの 拡張型単回投与毒性試験

- A-211 MABGを単回静脈内投与
- 投与量: 16MBq/kg、48MBq/kg、80MBq/kg
- 対照群30匹、各用量群50匹、計180匹
- 投与後5日、14日、35日に屠殺
- 80Mb/kg群の雌で3匹に死亡イベント
- 死因は造血系の障害
- マウスにおける**STD10:80MBq/kg以上**と推定。

2020年8月のPMDA
医薬品戦略相談の
内容を踏まえ実施

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する
ガイドライン」(令和3年改訂)

ヒトへの初回投与量:
マウスのSTD10のヒト等価用量の1/10(**0.65MBq/kg**)

At-211 MABGの褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者における 薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

提案代表者 福島県立医科大学医療研究推進センター 教授 小早川 雅男

Ph1試験(jRCT2021220012)の概要

Fibonacci変法 (3+3)

<試験デザイン>

褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者を対象にAt-211 MABGを単回静脈内ボラス投与した場合の忍容性について評価し、本剤のRDを決定することを目的とした用量漸増試験

<目標症例数>

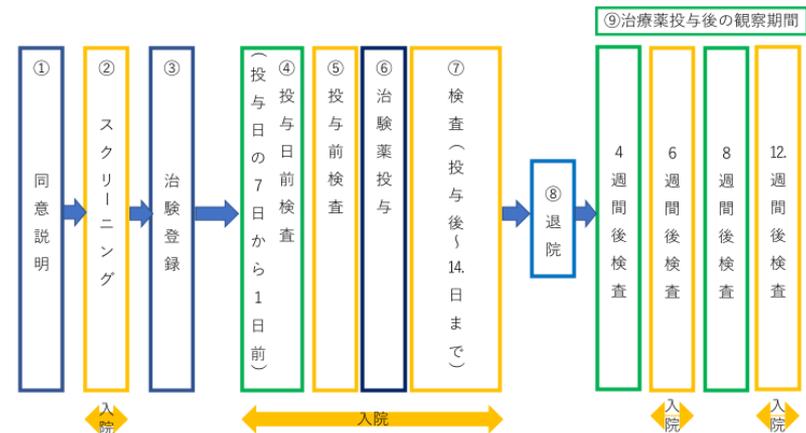
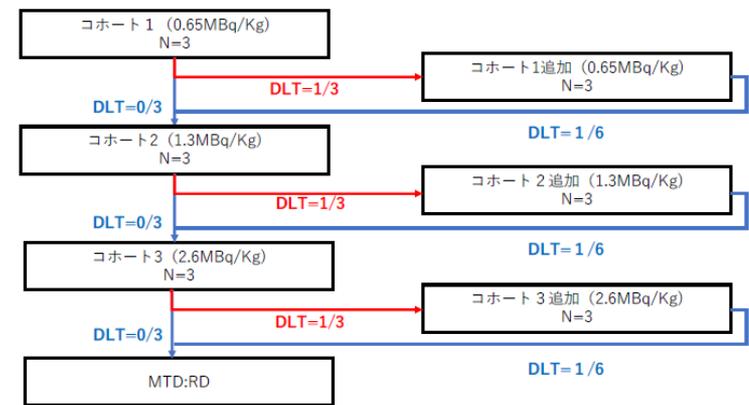
最大18例

<主要評価項目>

安全性 (用量制限毒性:DLT、最大耐量: MTD、推奨用量: RD)

<治験実施期間>

令和4年7月～令和6年6月



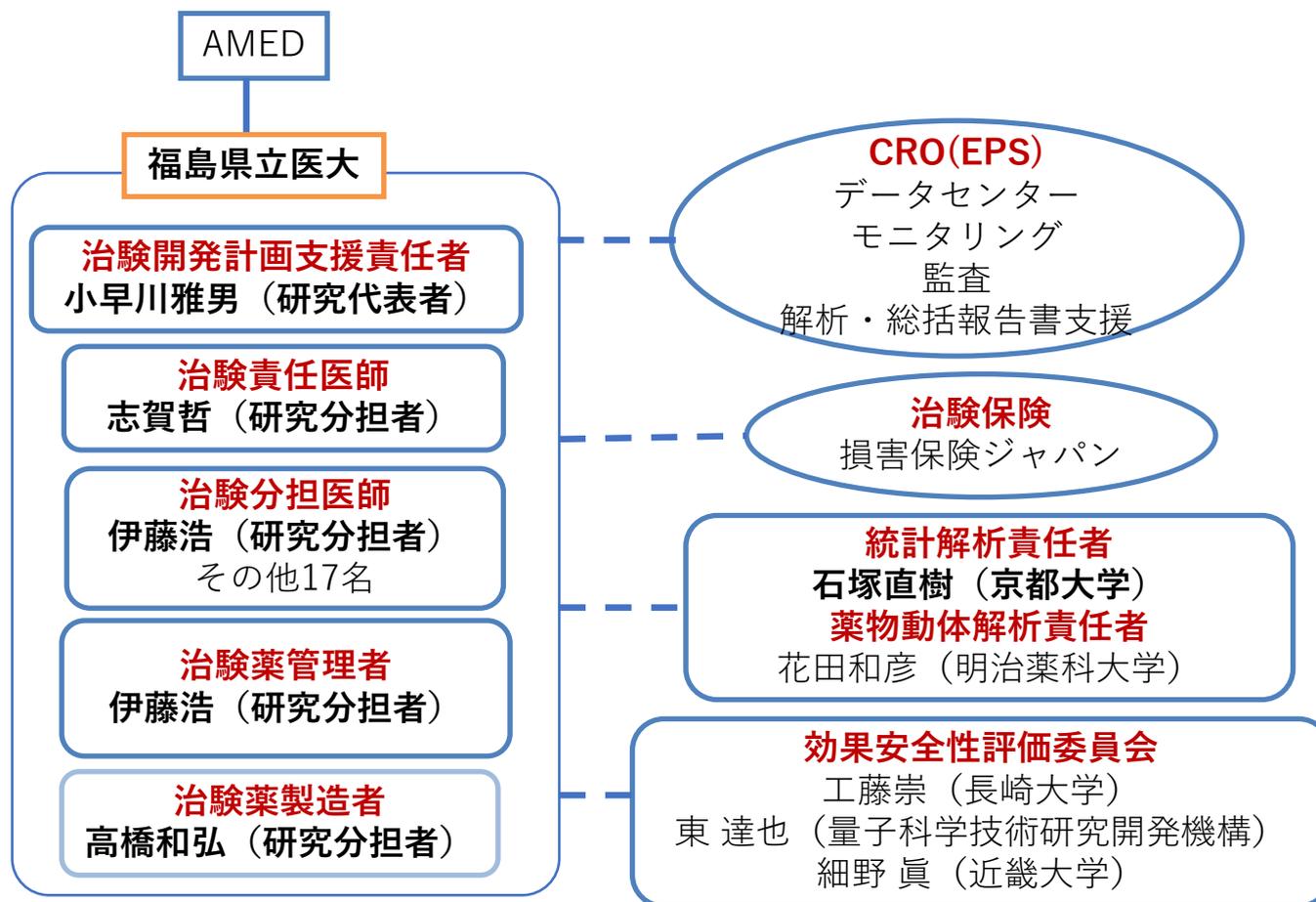
<求められる成果>

令和6年3月 **総括報告書**の提出

At-211 MABGの褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者における 薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

提案代表者 福島県立医科大学医療研究推進センター 教授 小早川 雅男

Ph1試験(jRCT2021220012)の実施体制



At-211 MABGの褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者における 薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

提案代表者 福島県立医科大学医療研究推進センター 教授 小早川 雅男

実用化までのロードマップ



• (4)– 1 放射線科学・創薬医療

放射線及び放射性同位元素（ラジオアイソトープ、R I）の利用は、医療、工業、農業をはじめとする幅広い分野で利用され、社会を支える重要基盤となっており、その経済規模も、東日本大震災以前の原子力発電収益に匹敵する約4.4兆円（2015年度）に達している。また、放射線及びR Iの利用は、医療・医学分野を中心に増加傾向にあり、先端的な科学技術と共通の科学的基盤を有することから、医学、工学、理学等複数の専門領域を融合した取組とともに、官民が連携したイノベーションの創出が期待されている。さらに、放射線に対する科学的な基盤強化は、原子力災害に見舞われた地域での不安を解消し、安心して暮らしていく環境の実現や、廃炉や放射性物質による汚染など中長期的な課題解決に貢献するものである。

このため、機構においては、放射線及びR I利用に関する基礎基盤研究を軸として、医療分野はもとより、工業・農業を含む多様な分野への成果の応用を見据えて取組を行う。

また、我が国において、がんは昭和56年より国民の死因の第1位であり、健康長寿社会の実現に向けて、その克服が重要な課題の一つである。そのため、特に、創薬医療分野では、福島県立医科大学などにおける特徴ある先行研究等の展開を踏まえ、がん治療への応用をはじめとする放射線の先端的医学利用や先端的な創薬技術開発等により、原子力災害を乗り越えた被災地の新たな将来像へとつなげることを目指す。

これらを踏まえ、機構における放射線科学・創薬医療分野での取組として、例えば以下のような取組を進める。その際、他の大学・研究機関等との連携の下、オールジャパンの研究推進体制を構築しつつ、個別の研究テーマ・研究課題等を設定し取り組むとともに、人材・研究開発・資金の好循環を生み出す研究開発に重点を置き、産業競争力の強化等を図る。これにより、長期的な人材・技術基盤を構築し、国内外における放射線科学・創薬医療分野の優秀な頭脳・人材が結集する国際的な研究拠点として、我が国全体の研究力強化や人材育成に貢献するとともに、関連産業の集積につなげていく。

（創薬医療分野の研究開発の一体的推進）

・既存の治療法では生存率の低い転移がん、進行がん等への革新的治療法となり得る標的アイソトープ治療（放射性薬剤をがんに特異的に集積させる治療法）が期待されている。また、「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」（令和4年5月31日原子力委員会決定）において、治療・診断用の重要R Iの国内製造・安定供給の取組は国際社会における我が国の先導性、優位性を意識した新産業創出を目指すことができるとされているところであり、このアクションプランと整合性を図りながら取り組むことが重要である。また、医療関連産業の集積や住民の健康増進を介して原子力災害被災地域の活性化に貢献する観点から、臨床研究の場を附設し地域発の創薬医療研究を担う取組を進めてきた福島県立医科大学の取組を進めながら、本機構でのR I医療利用研究（利用核種の拡大や医薬品の開発）につなげていくのが適切である。

そのため、具体的には福島県立医科大学において復興事業として平成23年度より進められてきたアスタチン-211標識製剤など、標的アイソトープ治療の医薬品等の研究開発に関する取組が加速されるように、先行的に取り組みながら、アルファ線放出核種等を用いた新たなR I医薬品の開発や臨床試験の実施等、R Iの医療利用のための研究開発を行い、機構を核として、関係大学・研究機関等との効果的な連携・協力関係を構築し、様々な内用療法用核種の製造や、そのための創薬の研究をすることで、成果の最大化を図る。その際には、加速器を利用したR Iの製造技術、標的照射後処理と薬剤合成技術、ドラッグデリバリー（薬剤送達）技術、生命科学・情報科学技術等の開発といった創薬医療分野における世界最先端の研究開発を一体的に推進する。【科技、文、厚】

福島国際研究教育機構基本構想【第④-1分野】に係る令和4年度先行研究

「国際ミーティング・国際調査と新規放射性薬剤の臨床応用に向けた課題の抽出」

【目的】

- ・国内外の放射線科学・創薬医療分野の優れた人材が福島に集結し、国際的な研究拠点として継続的かつ発展的に研究活動等を展開するため、人材の交流・連携の機会を創出する。
- ・新たな放射性薬剤の研究・産業化を促進するため、新規放射性薬剤の臨床応用に向けた課題の抽出・整理を行う。

■国際ミーティング（シンポジウム）

国内外の有識者を招聘した放射線科学・創薬医療研究の有用性、活用・連携可能性を主題とした国際ミーティングを開催

開催時期 令和5年1月28日（土）・29日（日）

■国際調査

TRT（targeted radionuclide therapy）研究先進国を訪問し、先進事例の調査・研究を行うとともに、国際研究の推進に必要な人的ネットワークを形成する。

実施時期 令和5年2月1日（水）～2月12日（日）
 調査先 欧州（オランダ、ドイツ、イギリス）

■新規放射性薬剤開発における臨床応用に向けた課題の抽出

～新規放射性薬剤開発施設が備えるべき要件等の明確化～

福島県立医科大学がAt-211 MABGでの開発で獲得した動物実験、非臨床試験、規制当局対応、第Ⅰ相試験の経験を生かし、RI法、炉規法、薬機法、ICHガイドラインなどを中心に、新規特に α 線核種を用い開発を行う施設が備えるべき要件等を明確化する。

国内外の有識者を招聘した放射線科学・創薬医療研究の有用性、活用・連携可能性を主題とした国際ミーティングを開催

- ・開催時期 令和5年1月28日（土）・29日（日）
- ・開催場所 ホテルラフィーナ（南相馬市）
- ・開催方法 現地開催+WEB（ハイブリッド型）
- ・参加者 2日間合計 現地参加者130名
WEB参加 231名



文部科学省委託事業
This project is sponsored by Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

放射性治療薬開発に関する 国際シンポジウム

in 福島 International Symposium on Development of Radiotheranostics in Fukushima

参加無料
No registration fee.

2023.1.28^{SAT} → 29^{SUN}
Date: January 28 (Sat) - 29 (Sun), 2023

開催形式 ZOOMウェビナー
Meeting-style: Zoom Webinar

◆プログラム Program

1日目 9:30 ~ Day 1

開会: 竹之下誠一 福島県立医科大学理事長
Opening remarks: TAKENOSHITA Seichi, President of Fukushima Medical University

SESSION 1 放射性同位元素とセラノスティクスによる薬剤開発
Development of radiotracer and drug for theranostics

基調講演: 日本における医用ラジオアイソトープの製造と利用のアクションプラン
Keynote speech: Action Plan for Production and Utilization of Medical Radioisotopes in Japan

基調講演: 放射性核種治療における規制について
Keynote speech: Regulations in radionuclide therapy

SESSION 2 放射性核種治療における人材育成
Human resource development in radionuclide therapy

基調講演: 放射性核種治療と腫瘍免疫学
Keynote lecture: Radionuclides therapy and tumor immunology

2日目 9:30 ~ Day 2

SESSION 3 福島県立医科大学におけるアスタチン-211を用いた放射性核種治療の開発
Development of radionuclide therapy with Astatine-211 in FMU

SESSION 4 臨床医から見た放射性核種治療への期待と問題点
Expectations and problems with radionuclide therapy from the clinician's point of view

基調講演: 放射性核種治療の現状と将来展望
Keynote lecture: Current status and future prospects of radionuclide therapy

閉会: 山下俊一 福島県立医科大学副学長
closing speech: YAMASHITA Shuntichi Vice President of Fukushima Medical University

お問い合わせ Contact us
Email: secretariat@isdrf.jp
TEL: +81-24-547-1674 FAX: +81-24-547-1666

お申し込みは下記URL/二次元バーコードよりお願いします
Please register by clicking on the following URL/QR barcodes

<https://www.fmu.ac.jp/home/acrc>

TRT (targeted radionuclide therapy) 研究先進国を訪問し、先進事例の調査・研究を行うとともに、国際研究の推進に必要な人的ネットワークを形成する。

- ・実施時期 令和5年2月1日(水)～2月12日(日)
- ・調査先 欧州(オランダ、ドイツ、イギリス)

■調査先機関

- 欧州医薬品庁(EMA) (オランダ)
European Medicines Agency
- 欧州委員会共同研究センター(EC JRC) (ドイツ)
Joint Research Centre
- ビュルツブルグ大学(ドイツ)
Universitätsklinikum Würzburg
- ノッティンガム大学(イギリス)
University of Nottingham
- ライフ・サイエンス・ノード(LSN) (ドイツ)
Life Science Nord



ビュルツブルグ大学にて

【得られた知見・成果】

(総括)

- TRT先進地である欧州と、人材交流や共同研究等、様々な国際連携の可能性を見いだせた。
- 今回の訪問により、先進地の研究開発の状況や規制の在り方など、様々な示唆が得られるとともに、国際研究の推進に必要な人的なネットワークが形成された。
今後、F-REI、福島県立医科大学、ビュルツブルグ大学の3者でMOUを締結するなどにより、F-REIの国際研究の展開につなげていくことも可能。

(得られた知見・成果)

○ F-REIが施設を設置し、放射性薬剤開発を進める上で、今後、直面するであろう5つの課題を明示することができた。

① RIの譲渡・譲受に関する課題

- ・ 製造したRIの譲渡・譲受
継続的な譲渡は販売業の届出
- ・ 下限数量以下のRIの譲渡・譲受
販売業の届出、安全取扱マニュアル
- ・ RI試料片の取扱い
放射性汚染物、規制から外す可能性
7日間ルール、クリアランス

② 放射線安全管理に関する課題

- ・ アルファ線放出核種の利用に伴う安全管理
飛散率の根拠（核種・化学形・物性等）
短寿命アルファ線放出核種等の合理的安全規制
- ・ 排気・排水の管理
排気・排水中の放射能濃度測定

③ 放射性廃棄物に関する課題

- ・ 製造時に生成される不純物核種の取扱い
製法によりAc-225中にAc-227
- ・ RIを投与した動物の処理
PET4核種以外のRI投与動物は放射性廃棄物
- ・ トリウムなどを含む医薬品の取扱い
Th-227は炉規法・RI法の対象外、Th-229の規制
- ・ 放射性廃棄物の管理
協会ルールに従う、放射化物保管設備の設置

④ 臨床研究実施に関する課題

- ・ 臨床研究によるRIの取扱いと投与患者の退出
特定臨床研究以外の臨床研究の退出基準
- ・ 新たなPET核種の利用（Ga-68 PET）
Ga-68薬剤の規制が複雑
- ・ 医師主導治験
院内製造の薬剤は原則院内使用

⑤ 運搬に関する課題

- ・ 運搬を実施する際の留意事項
事業所内運搬はRI法施行規則
事業所外運搬はRI法施行規則と車両運搬規則

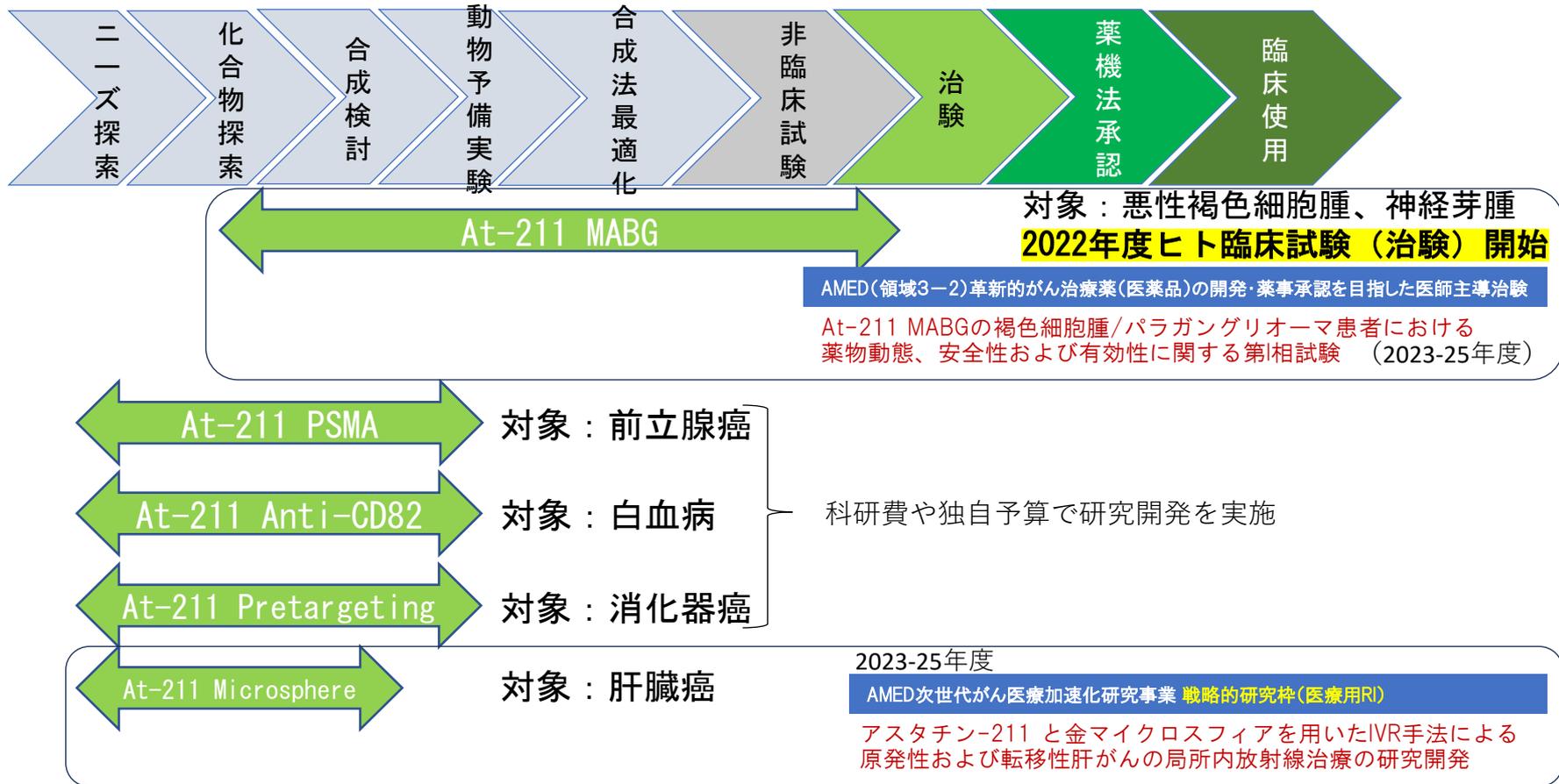
○ 本調査で検討したとおり、施設の設置には慎重を期する必要が示唆されるとともに、本学が進めてきたアスタチン研究の経験・知見を活かすことができることが改めて確認されたところであり、福島県立医大がしっかりとF-REIと連携し、今回の研究を踏まえた助言を行っていく必要があると考えられる。

○ 今後F-REIが、福島県浜通り地域で国の国家戦略特区制度を活用することなどにより、これらの課題解決をリードし、日本における放射性薬剤研究開発を牽引できる可能性がある。

■先端臨床研究センター ～主要プロジェクト～

★At-211治療薬開発

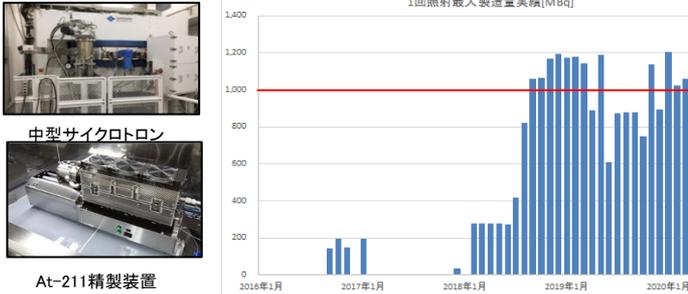
○薬剤開発は以下の図の様に多くのプロセスがあります。当センターで今までに開発してきた薬剤の開発状況について以下に示します。



「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（令和4年度5月 原子力委員会）」等を踏まえ、医療用RIを活用したがん治療創薬や核医学診断・治療に向けた技術開発・アンメットメディカルニーズ等に基づく戦略的研究開発への支援の推進・強化として戦略的研究枠（医療用RI）を新たに研究領域に設定

RI製造

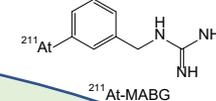
- 収率の高い新たなAt-211製造方法の確立
- Ga-68の製造
- C-11, F-18, O-15, N-18の製造



新規治療薬開発・臨床供給を可能とする1GBq/日を超える世界トップクラスのα線核種At-211院内製造

薬剤合成

- At-211 MABGの安定的合成法の確立
- At-211 PSYCHEの合成
- At-211 Bombesinの合成
- At-211 CXCR4の合成
- At-211 Anti-CD82の合成
- 学会GMP製造でのC-11 MET合成
- Ga-68 PSMA-11の合成
- C-11 K2の受託研究
- C-11 PIB, O-15 Gas, N-18アンモニア等の臨床供給



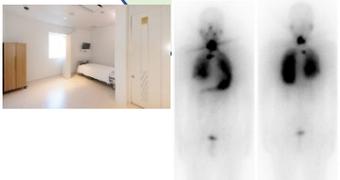
先進医療Bにおける学会GMP準拠の製造から新規α核種治療薬剤開発まで幅広い開発・研究活動

炭素11標識メチオニン合成装置

サイクロトロン・PET/MRを駆使して新しい診断・核医学治療の開発を目指す

核医学治療

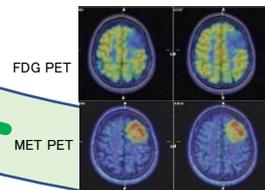
- I-131 37GBqを投与できる日本最大の治療病室
- 年間124症例の甲状腺癌 I-131治療
- パセドウ病に対するI-131治療
- I-131 YmAbsの治験の誘致
- リンパ腫に対するY-90 ゼバリン治療



甲状腺癌に対するI-131治療をはじめとする各種の核医学治療の実践

核医学検査

- メチオニンPETの先進医療B
- K2の受託研究
- C-PIB, O-15 Gas, FDG, N-18アンモニア PETの臨床



セラノスティックスを見据え学会撮像基準を満たし先進医療を支える質の高い撮像・読影体制

非臨床

- At-211 MABGの動物実験・非臨床試験
- At-211 PSYCHEの動物実験
- At-211 Bombesinの動物実験
- At-211 CXCR4の動物実験
- At-211 Anti-CD82の動物実験

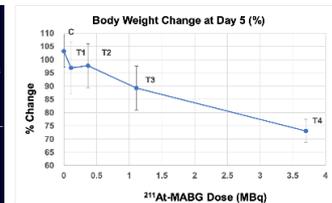
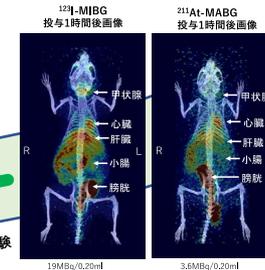


図 22. 投与 5 日後における体重変化率の用量依存性

新規薬剤開発を可能とする信頼性の高い非臨床試験

復興推進会議で示された第④-1分野の構想 (第32回復興推進会議 資料3より)

福島国際教育研究拠点 放射線科学・創薬医療分野における構想

文部科学省
提出資料

- 福島創造的復興の中核を担う福島国際教育研究拠点が、その司令塔機能を発揮し、復興庁・関係府省庁及び福島県・地元自治体と共に、放射線科学・創薬医療分野における①研究開発、②産業化・実用化、③人材育成の3つの取組を一体的に実施。
- 放射線科学の国内ネットワークを構築してオールジャパンの連携・支援による研究拠点化を進めるとともに、当初はファンディングにより革新的な研究開発課題からスタートして拠点における研究者・職員の体制を整備し、インハウス研究で実施する方がより効率的・効果的な段階に進んだ研究開発課題から、インハウス研究への移行・加速に順次着手する。
- なお、特に創薬医療分野においては、RI医薬品の研究開発の実績を有し、研究シーズや加速器等の創薬基盤が整備された福島県立医科大学を軸とすることが、福島発の産業化・実用化をいち早く実現するために効果的。

復興庁・関係省庁

所管

福島国際教育研究拠点
(司令塔機能)

連携

福島県・地元自治体

<研究開発(想定)>

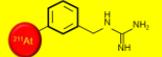
[有用RI製造]&[RI医薬品開発]

次世代がん治療研究
(標的アイソトープ治療)



アルファ核種²¹¹At製造

²¹¹At-MABG :
新開発のα線核種



放射性薬剤合成・GMP準拠製造

オールジャパン体制

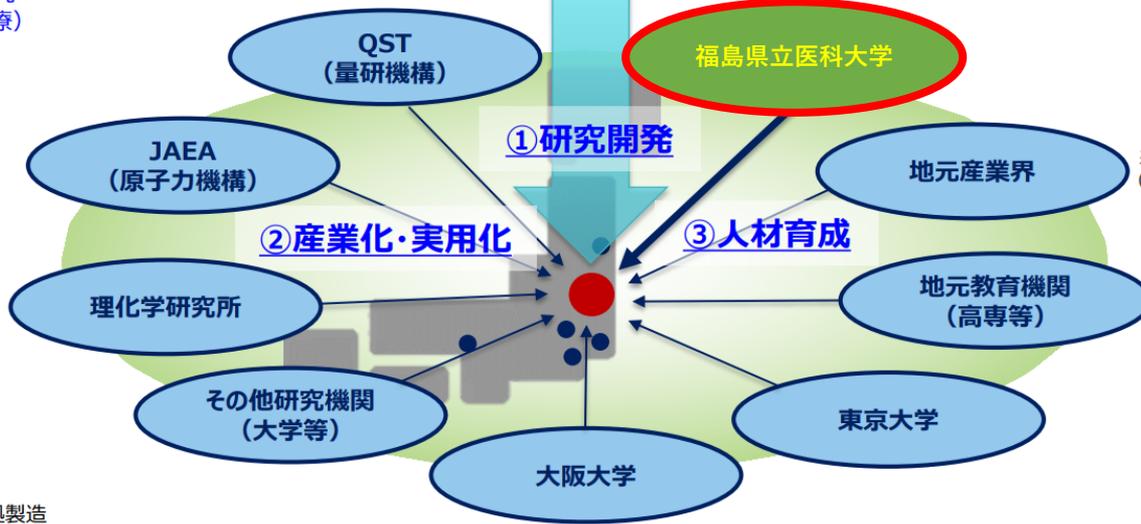
<人材育成(想定)>
放射線医学人材育成



表面電離型質量分析装置
(福島県立医大内QST福島分室)

分析装置
の利用

RI医薬品開発に必要な放射性物質の分析
技術を有する研究者・
技術者等を育成



“福島創造的復興”の実現 & “技術立国復活の狼煙”を上げる

■先行研究として取り組む分野（福島国際研究教育機構基本構想より）

④-1 放射線科学・創薬医療研究

放射線及び放射性同位元素（ラジオアイソトープ、R I）の利用は、医療、工業、農業をはじめとする幅広い分野で利用され、社会を支える重要基盤となっており、その経済規模も、東日本大震災以前の原子力のエネルギー利用に匹敵する約 4.4 兆円（2015 年度）に達している。また、放射線及び R I の利用は、医療・医学分野を中心に増加傾向にあり、先端的な科学技術と共通の科学的基盤を有することから、医学、工学、理学等複数の専門領域を融合した取組とともに、官民が連携したイノベーションの創出が期待されている。

機構は、こうした放射線科学に関する様々な研究開発を、関係機関との連携の下、オールジャパンの研究推進体制を構築して一体的に実施するとともに、放射線及び R I 利用に関する基礎基盤研究を軸として、医療分野はもとより、工業・農業を含む多様な分野への成果の応用を見据え、国内外における放射線科学・創薬医療分野の優秀な頭脳・人材が集結する国際的な研究拠点として、我が国全体の研究力強化や人材育成に貢献するとともに、関連産業の集積につなげていく。その際、人材・研究開発・資金の好循環を生み出す研究開発に重点を置き、産業競争力の強化等を図る。特に、**福島県立医科大学**などにおける特徴ある先行研究等の展開を踏まえた創薬医療分野との連携を進め、がん治療への応用をはじめとする我が国における放射線の先端的医学利用や先端的な創薬技術開発等を先駆的に実現することにより、原子力事故を乗り越えた被災地の新たな将来像へとつなげることを目指す。

機構における放射線科学・創薬医療分野での取組として、以下を想定する。

（研究テーマ）

- ・我が国において、がんは昭和 56 年より国民の死因の第 1 位であり、健康長寿社会の実現に向けて、その克服が重要な課題の一つである。将来的に、既存の治療法では生存率の低い転移がん、進行がん等への革新的治療法となることが期待される標的アイソトープ治療（放射性薬剤をがんに特異的に集積させる治療法）として、アルファ線放出核種を用いた新たな R I 医薬品の開発や臨床試験の実施等、創薬医療分野における世界最先端の研究開発（加速器を利用した R I の製造技術、標的照射後処理と薬剤合成技術、ドラッグデリバリー（薬剤送達）技術、生命科学・情報科学技術等の開発、臨床試験等）を一体的に推進する。
- ・測定対象の内部構造や内部機能を非破壊的に描出できる放射線イメージング技術は、医療、研究開発等の現場で様々な応用が考えられる技術である。薬剤開発等において大きな効果が期待できる水準への高分解能化や、構造物の把握に適した大視野 3 D 化、様々な R I や線源に対応した新たなイメージング技術など革新的な研究開発を推進する。
- ・成果を応用する裾野が広い放射線基礎科学の集積により、放射化学分野の研究はもとより、宇宙放射線科学、地球科学、環境科学、先端分析科学など様々な研究分野において革新的成果の創出に貢献し、新産業の創出や安全・安心な暮らしにつなげることが重要である。そのため、多様な用途に利活用可能な加速器や分析装置等の整備により、今後、宇宙を含む様々な分野での利用が見込まれるデバイスの開発等に貢献していくとともに、放射性医薬品の開発をはじめ様々な社会課題の解決に資する技術革新につなげていく。
- ・放射線の影響解明は、医療応用や安全評価等に貢献するとともに、安全・安心な暮らしにつながる世界的にも重要な研究である。放射線に関わる現象の解明や、放射線の安全利用に関する科学的知見を強化するための基礎的・基盤的な研究開発（例：放射線影響評価、食品中の放射性核種による健康リスク評価、安全規制に関する研究等）や人材育成を推進する。

⑤ 原子力災害に関するデータや知見の集積・発信

原子力政策を推進してきた国の責任として、原子力災害に見舞われた福島を中心とした放射性物質の環境動態を、関係機関と連携しつつ様々な環境媒体を通じて解明し、環境回復に貢献する。また、**得られた科学的知見及び関係機関が蓄積した原子力災害に関するデータや知見を収集・分析し、人材の育成に取り組みとともに、世代や地域を超えて、継続的・効果的に情報発信する。**これらの取組は、科学的・客観的データを地元や国民のニーズに即してわかりやすく伝達することはもとより、原子力災害に対する備えとしての国際貢献の観点からも重要であり、さらには風評払拭等にも貢献する。あわせて、原子力災害の影響を受けた地域の生活環境や、帰還者や移住者、研究人材等が共存する新たなコミュニティ形成に関する実態把握等を通じて、立地地域等の活力ある地域づくりにつなげる。

このため、福島県環境創造センターや東日本大震災・原子力災害伝承館（以下「伝承館」という。）等の取組と連携し、自然科学と社会科学の研究成果・知見の融合を図り、原子力災害による影響や課題を、継続的・包括的かつ効果的に分析・研究・発信する体制を確立する。

機構における原子力災害に関するデータや知見の集積・発信分野の取組として、以下を想定する。

（研究テーマ）

- ・環境中の放射性物質等の移行メカニズムの解明、メカニズムに基づく予測モデルの開発、生態系への移行評価等を実施し、福島県の環境回復に貢献するとともに、原子力災害に関する環境面からの備えを国際発信することで、福島県の経験・知見を通じて世界をリードする。また、環境動態研究により培った計測技術や分析手法等を活用し、人間活動の影響を含めた長期的な変化の解明等により森林や河川、土壌等の現状把握や将来予測、気候変動の生態系影響などの地域課題や社会的問題の検討に資するデータや知見を提供する。
- ・**原子力災害時における情報伝達や平時からのリスクコミュニケーションの在り方、避難対応の在り方、災害・被災者医療、地域コミュニティの再生等の研究課題について、資料収集、単独又は共同での研究、国内外に向けた情報発信及び継続的な人材育成を実施する。**
- ・国際放射線防護委員会（ICRP）等の国際会議を招致することにより、創造的復興への助言を得るとともに、世界に情報を発信することで、機構の知名度・信頼度を向上させる。

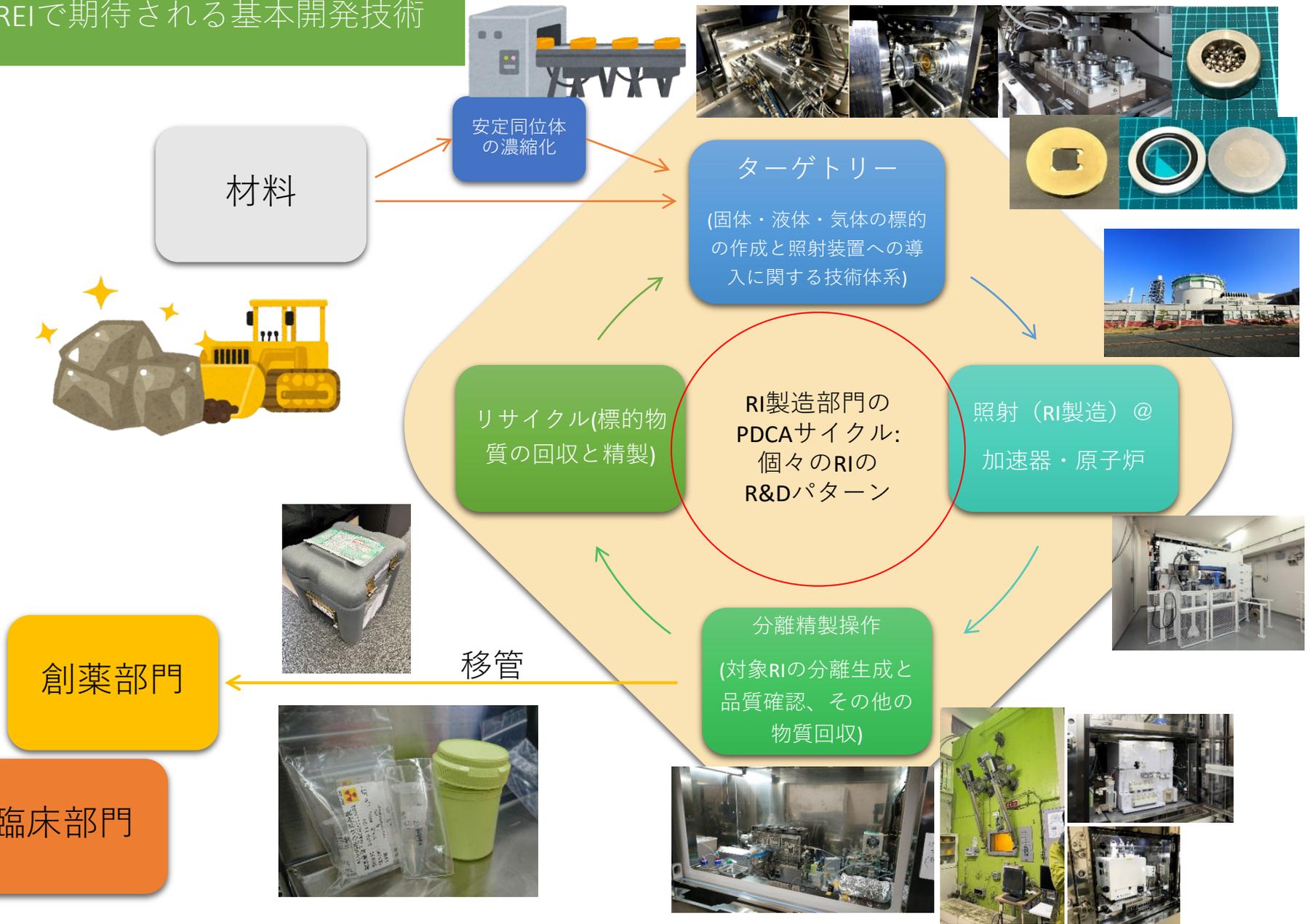
〔福島国際研究教育機構基本構想（令和4年3月29日復興推進会議決定）より抜粋〕

↓ F-REIと連携して本学が実施を目指す研究 ↓

新規放射性薬剤・アイソトープ治療の研究開発及び人材育成

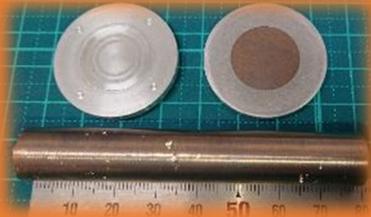
原子力災害に関するデータや知見の集積・発信

F-REIで期待される基本開発技術

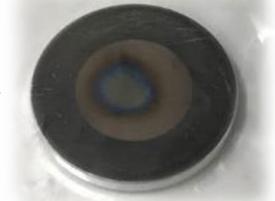


Targetry and target chemistry

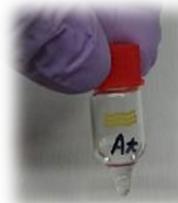
Target preparation



^{211}At production



Raw material(^{211}At)

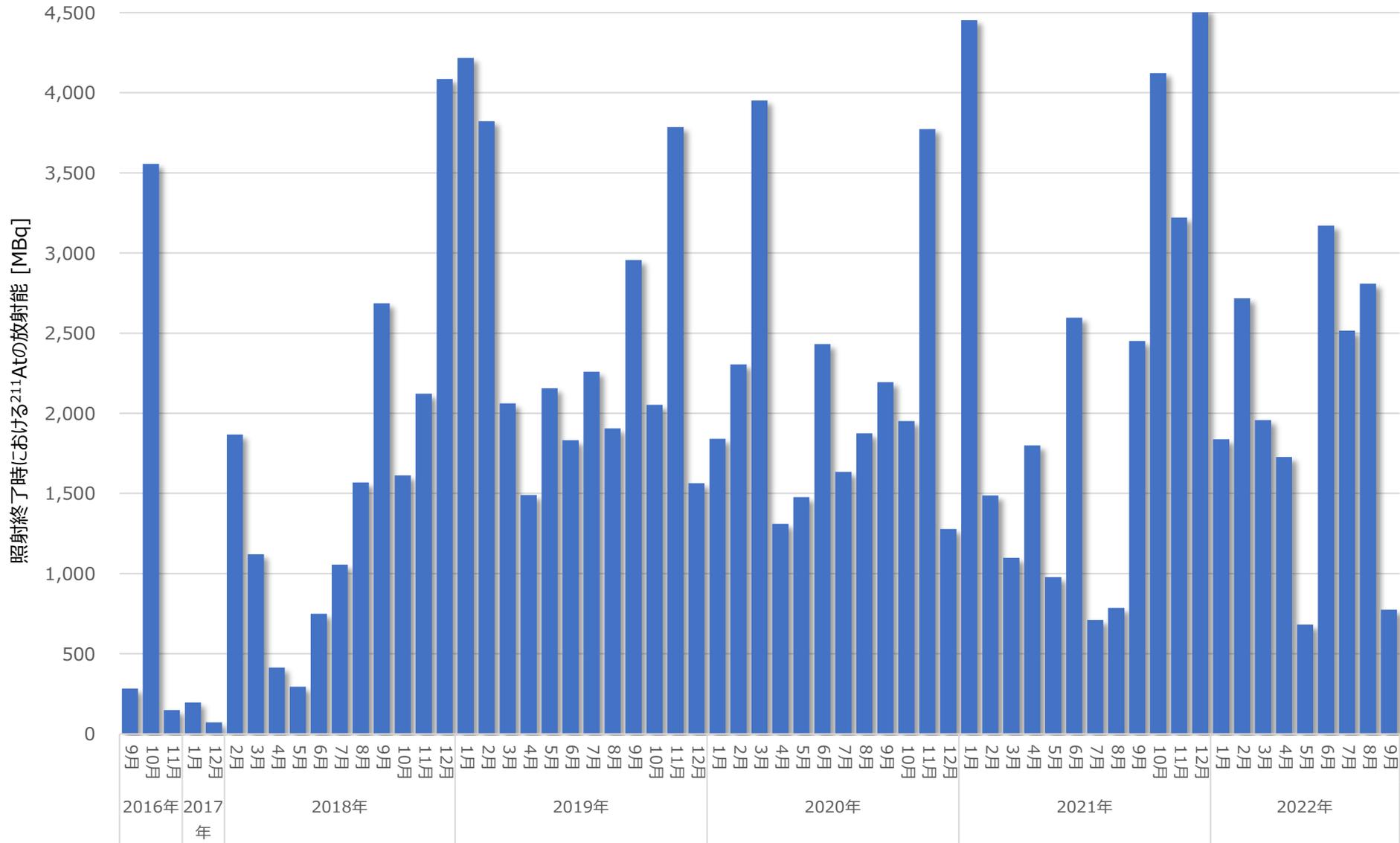


^{211}At Separation



- Dry distillation(Heating, Flow gas)
- Wet chemistry (Extraction, Column)

Monthly production of ^{211}At at FMU



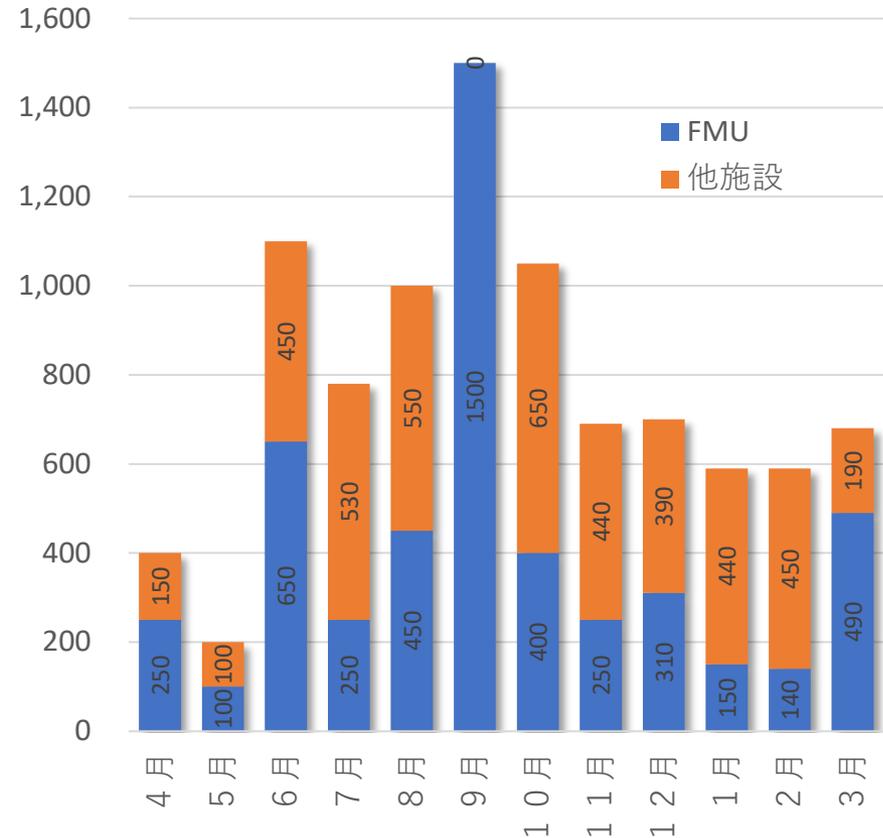
共同研究機関への頒布

2017年以降 ^{211}At を提供した共同研究先

- 北海道大学
 - 国立がん研究センター（柏）
 - 千葉大学
 - QST千葉
 - QST高崎
 - 金沢大学（2グループ）
 - 福島大学
 - 日本原子力研究開発機構（JAEA）
 - 京都薬科大学
- ：それぞれの研究機関に提供
■：福島医大にて実験を実施

二施設間の共同研究に加え、科研費共同研究、AMED次世代がん事業や革新がん事業、放射線災害・医科学研究拠点共同研究課題として実施

令和4年(2022)度の ^{211}At 使用&提供数量 [MBq]



放射能は使用・提供時の値を記載（≠製造時放射能）

211Atの製造と供給で顕在化する課題

➤ 輸送形態

- 照射済みのターゲットとして
- 分離後の211At(乾燥or溶媒中)として
- 標識薬剤として

➤ 施設間のアスタチンの違い

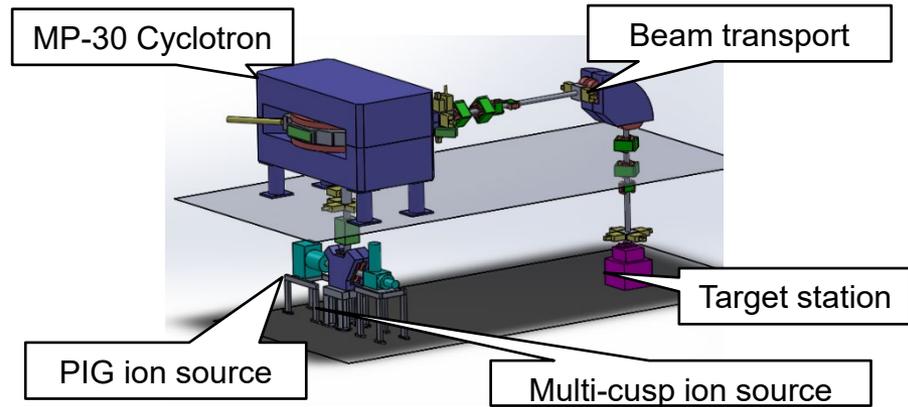
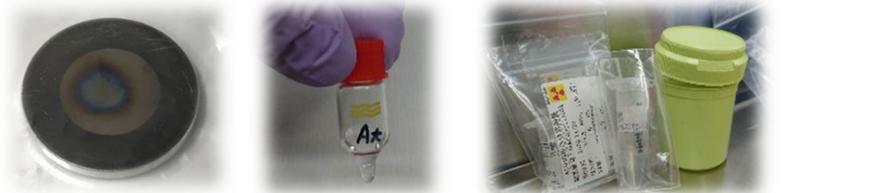
- 異なる製造施設 (加速器も当然違う)
- ターゲットリーの違い (ターゲットの形状と化学形)
- アスタチンの化学分離法の違い (乾式法と湿式法)

➤ 品質管理 アスタチンの化学の理解とも関連

- 放射能 (線量) と溶媒
- アスタチンの存在状態 (At-, At⁰, At+, AtO₂⁻, AtO₃⁻)
- 生体内での安定性 (At-C, At-B 結合)

➤ 電気代

➤ マンパワー



高放射能 (高線量) の211Atは薬剤の標識に影響を及ぼす

Radiopharmaceutical Chemistry of Targeted Radiotherapeutics, Part 1: Effects of Solvent on the Degradation of Radiohalogenation Precursors by ²¹¹At α-Particles
 Pozzi & Zalutsky, JNM 46(4), 700 (2005).

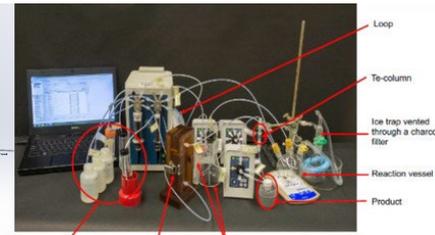
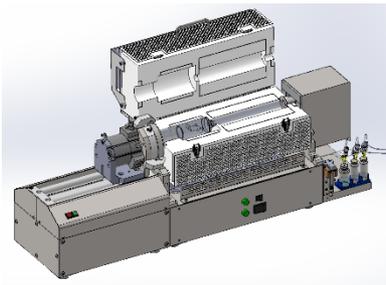
Radiopharmaceutical Chemistry of Targeted Radiotherapeutics, Part 2: Radiolytic Effects of ²¹¹At α-Particles Influence N-Succinimidyl 3-²¹¹At-Astatobenzoate Synthesis
 Pozzi & Zalutsky, JNM 46(8), 1393 (2005).

Radiopharmaceutical Chemistry of Targeted Radiotherapeutics, Part 3: α-Particle-Induced Radiolytic Effects on the Chemical Behavior of ²¹¹At
 Pozzi & Zalutsky, JNM 48(7), 1190 (2007).

Nuclear Medicine and Biology
Radiopharmaceutical chemistry of targeted radiotherapeutics, part 4: Strategies for ²¹¹At labeling at high activities and radiation doses of ²¹¹At α-particles
 Pozzi & Zalutsky, NMB 46, 43 (2017).

SCIENTIFIC REPORTS
Towards elucidating the radiochemistry of astatine – Behavior in chloroform
 Aneheim et al., Sci Rep 9(1), 15900 (2019).

Radiation Physics and Chemistry
How radiolysis impacts astatine speciation?
 Ghalei et al., Rad Phys Chem 18, 110224 (2022).



Automatic purification system using wet chemistry
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805121004807>

アクションプラン（１）重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給に向けた取組の推進 アスタチン-211について

取り組みの方向性について

- 日本の「強み」を活かすため、アスタチン-211を用いた放射性医薬品に係る研究開発や臨床試験を推進するための後押しが必要である。また、アスタチン-211を利用した研究が切れ目なく続くよう、アスタチン-211製造を行う大学や研究機関間の連携も重要である。日本の「強み」を維持し発展させるためには、我が国の知財戦略が重要であり、アスタチン-211についても、アクチニウム-225と同様、ラジオアイソトープ製造から新たな放射性医薬品の製薬までの工程で知財を適切に確保し、国の産業を守り発展させることが重要である。
- 上述の取組と並行して、将来的に医薬品として利用できるように、放射性医薬品としての承認を得ることのほか、PET製剤のように自動合成装置による院内製造も可能とすることも見据え、加速器技術の飛躍的向上や、製薬企業や医療機器企業との対話を進めていくことも重要である。
- 院内製造に際して自動合成装置の薬事承認を受けようとする場合に装置や製造に用いる構成成分についての医療機器あるいは医薬品への該当性や治験デザインについて相談できる体制は重要である。



福島県立医科大におけるアスタチン-211製造に向けた取組のまとめ

まとめ

- 福島県立医科大学は、平成23(2011)年からアスタチン-211を用いた放射性医薬品に係る研究開発を行ない、2022年には悪性褐色細胞種/パラガングリオーマの臨床第一相試験を開始した。
- アスタチン-211を利用した研究が切れ目なく続くよう、AMED・科研費等の共同研究や放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究課題として大学や研究機関と連携している。また、定期的に外部機関にアスタチン-211を提供している。
- 臨床試験は革新的がん医療実用化研究事業の支援の下で進めており、2025年からの第二相臨床試験を経て、2033年に薬機法での承認を目指す。
- アクションプランに基づき新たにAMED次世代がん医療加速化研究事業に設定された研究領域「戦略的研究枠(医療用 RI)」の支援の下で、アスタチン創薬研究を実施している。
- F-REI(第④-1分野)に対しては、F-REI発の創薬の出口としての機能を果たすと共に先行研究等の展開を踏まえ、新規放射性薬剤・アイソトープ治療の研究開発及び人材育成で貢献していく。

課題

- アスタチン供給に関する問い合わせは多く、現在の製造スケジュールではいずれ提供量の限界を迎える。状況の改善が必要。
- 電気代の高騰は新しく顕在化した開発影響要素である。根本的な解決と一時的な対処の双方での取り組みが求められる。
- 学術的および産官学の連携としての医療の産業化・実用化のためにも、供給ネットワーク間連携や品質規格化等の情報共有が重要。