



国立がん研究センター東病院
土井俊彦

本日の発表においては、臨床現場で複数の核医学製品を取り扱う企業のご意見や開発担当者のご意見に基づくスライドに加え私個人の見解も入っていることをご了承ください

本日のお話し 出口戦略の立場から

- ① アクションプランにおけるNCCにおける現在の状況
- ② 臨床の立場から
 - 1) 臨床開発の現状と課題
 - 2) 実臨床における問題点
 - 3) 臨床開発における企業の抱える課題

臨床の立場から製造側に期待・要望すること

(1) 放射性同位元素で標識された薬剤の研究開発

(ア)JAEAは、医用利用可能な放射性同位元素の製造・提供を担当する。

(イ)NCCは、JAEAから提供された放射性同位元素について、医用利用に関する基盤に係る研究を担当する。

(2) 医用利用可能な放射性同位元素のサプライチェーンに関する検討

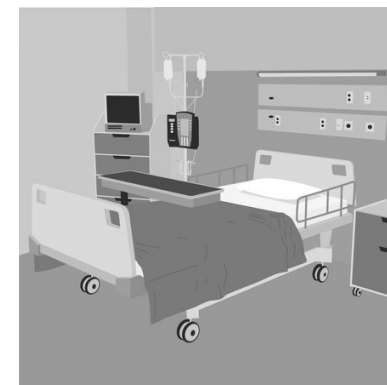
(ア)JAEAは、医用利用可能な放射性同位元素の原料調達や提供体制の確立などの製造を中心とした検討を行う。

(イ)NCCは、JAEAの放射性同位元素の提供体制の確立に向けた技術的なサポートを行う。

(3) これらに関連する事項



出口からの
バックキャスト視点での
アドバイス



原料調達・放射性同位元素製造



協力協定



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

NCC内部研究費での核アイソトープ臨床開発への取り組み（臨床での手順書、人材、患者教育、開発など）

がんセンター内部研究費による研究開発①

国立がん研究センター研究開発費により、⁸⁹Zr(ジルコニウム-89)の院内製造に関する手順書等、臨床導入に必要な各種資料を作成。

4. RI治療関連の薬剤開発に関する検討

1. (研究開発) α線radiotheranostics用核種の製造および管理体制の構築
 高分子製剤(抗体製剤等)のRI治療前の体内動態評価に、長半減期PET核種Zr-89(半減期78.4時間)が有用。しかし、高価であるため施設内製造ができると便利。このためZr-89の製造を試み、標準手順書を作成した。

合成反応 $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$, 照射時間 30分, 照射条件 12 MeV, 20 μA, 最終合成量 78MBq

① Yのフォイル
② Yをサイクロトロンターゲットに設置
③ 精製カラムを組み立て
④ Yフォイルをリザーバー内へ設置
⑤ Yフォイルを6M塩酸で抽出
⑥ Yフォイルを6M塩酸で抽出
⑦ Yフォイルを6M塩酸で抽出

① 希釈
② 樹脂カラム充填
③ 樹脂カラムより2M塩酸にてYを抽出し
④ QMAカラム充填

① Yのフォイルを6M塩酸で抽出
② Yをサイクロトロンターゲットに設置
③ 精製カラムを組み立て
④ Yフォイルをリザーバー内へ設置
⑤ Yフォイルを6M塩酸で抽出
⑥ Yフォイルを6M塩酸で抽出
⑦ Yフォイルを6M塩酸で抽出

分担当研究者伊藤公博先生(中央病院)との研究開発

2022年度国立がん研究センター研究開発費 (TR・早期開発) 研究代表者: 藤井博史

がんセンター内部研究費による研究開発②

国立がん研究センター研究開発費により、核医学治療に係る人材育成のための教材を作成。

3. RI治療に携わる人材育成に関する検討

1. (研究開発) 核医学治療スタッフに対して核医学治療を説明する教材

- 教材の種類: インフォグラフィックス教材
 - 福島原発事故後に一般の方に放射線の健康影響を理解してもらうために有効であったため
Takashima R, Fujii H: Radiat Prot Dosimetry 184(3-4):543-546, 2019
- 教材の主な対象: RI治療患者に接することが多い看護師
- 教材の内容: α線RI治療を行う際に知っておいて欲しい点 (特に揮発性核種At-211)
 - “α線とβ線放出核種との違い”
 - “揮発性α線核種At-211を用いる際のニトリル製手袋の使用の推奨”
 - “At-211を用いる際の活性炭入りマスクの着用”
 - “At-211使用時のポリエチレン濾紙の効果”

製した教材は、以下のQRコードより視聴可能

“揮発性α線核種At-211を用いる際のニトリル製手袋の使用の推奨”のインフォグラフィックス教材の一部で、医療現場で汎用されているラテックス製手袋を用いた場合に、At-211が手袋を浸透するシーン

2022年度国立がん研究センター研究開発費 (TR・早期開発) 研究代表者: 藤井博史

がんセンター内部研究費による研究開発③

国立がん研究センター研究開発費により、核医学治療に係る人材育成のための教材、平易な患者説明を可能とする資料を作成。

2. 核医学治療に関わる人材

一般医療スタッフに対して核医学治療を説明する教材の発表

インフォグラフィックス技術を利用し、特に頻度の高い放射性ヨード治療に関して、患者、一般医療スタッフが理解しやすいような動画資料の作成を行った。

模擬患者に対して説明文書に基づく説明を実施している状況を3方向のビデオカメラで撮影し、患者表情等から理解困難な部分を抽出し、一般の患者等が核医学治療を理解しやすい動画資料を作成。

今後、患者、一般医療スタッフの理解度を定量的に評価し、有用であれば公表や学会・行政等を通じたスタッフ教育に利用。

研究分担者 渡邊敏之先生(東京理科大学)

2023年度国立がん研究センター研究開発費 (TR・早期開発) 研究代表者: 福木杏史

核医学治療の推進に係る取り組み

① RIの製造に関する研究
 ② 医薬品の開発
 ③ 核医学関連技術の開発
 ④ 放射性医薬品の適正使用のための基礎整備
 ⑤ 医療用放射性同位元素の国産化のための基礎整備

ペプチドドリーム(株)とのCRAに基づく特定臨床研究

・CAIXを標的とする放射性医薬品の腫瘍への集積評価を迅速に、ラジオセラノスティクス(放射性医薬品による診断・治療の融合)を加速させる。
 ・がんセンターで行う特定臨床研究により、放射性医薬品をより早く実臨床へ届けるシステムの構築を目指す。

セラノティクス(Theranostics)

治療(Therapeutics)と診断(Diagnostics)の融合

1-(2) α線セラノティクスの開発

抗IL-7R抗体 クロウン577

抗IL-7R抗体 クロウン165

IL-7Rへの結合活性 ELISA

6

本日のお話し 出口戦略の立場から

- ① **アクションプランにおけるNCCにおける現在の状況**
- ② **臨床の立場から**
 - 1) **臨床開発の現状と課題**
 - 2) **実臨床における問題点**
 - 3) **臨床開発における企業の抱える課題**

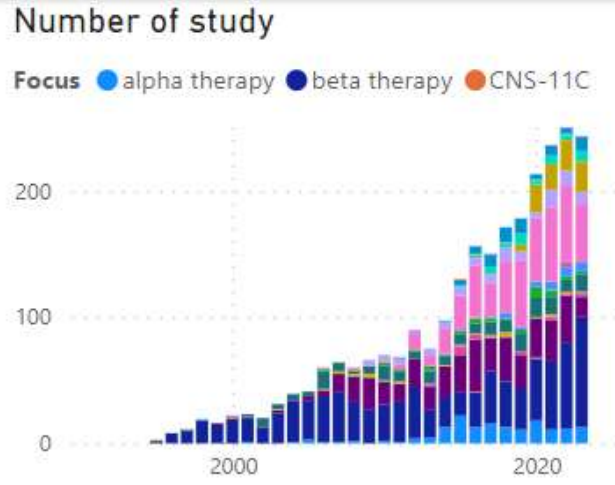
臨床の立場から製造側に期待・要望すること

日本で行われる放射性医薬品の治験数の現状

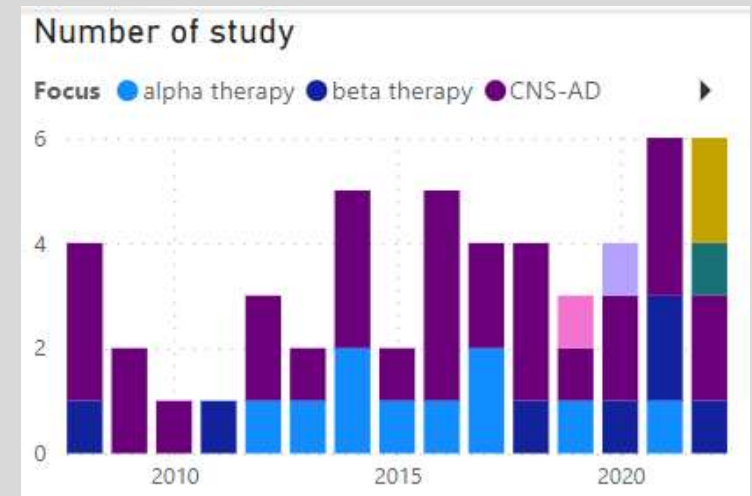
放射性医薬品治験は、アメリカで80-100、中国で60だが、日本は？

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
ClinicalTrials.gov
2624
Study

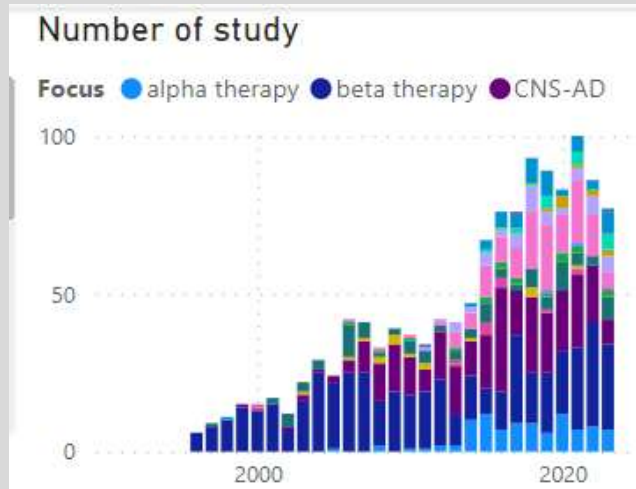
Global



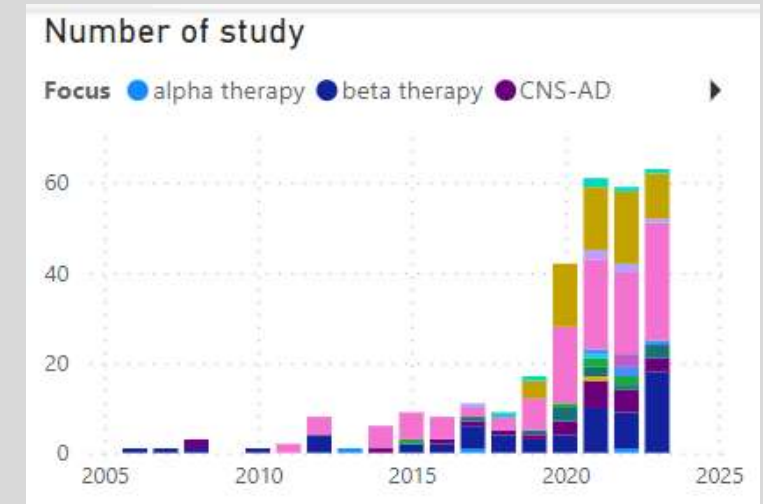
Japan



USA



China

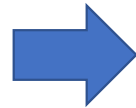


clinicaltrial.gov (2000-2024)

武装化抗体医薬品開発は、現在注目の薬剤の一つ

抗体医薬品の特性を応用

- ・ シグナル阻害 ⇒ がんへの直接作用
- ・ 標的選択性 ⇒ がんへ運ぶ



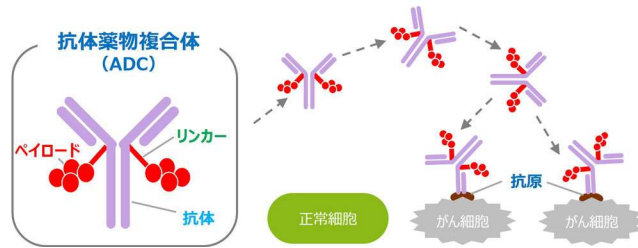
がんへ運ぶ能力をエンジニアの力でコントロール

- ・ 抗原（標的）選択制強化
- ・ 薬剤の体内薬理動態（濃度）変化をコントロール
- ・ EPR効果（がんへ集まる）+ 内在化率（細胞内へはいりこむ）を制御



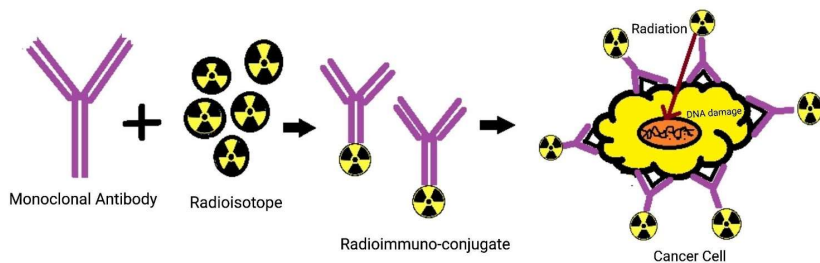
強力な抗腫瘍作用技術で修飾

ADC(antibody drug conjugate)



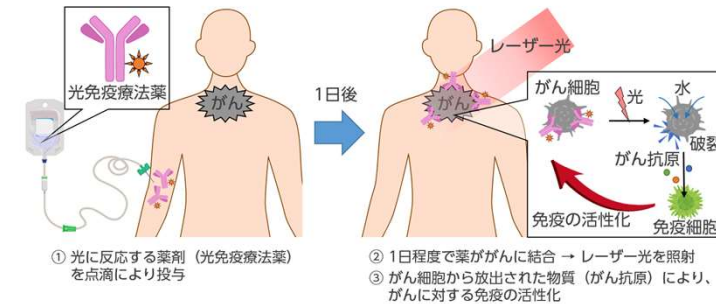
<https://www.daiichisankyo.co.jp/investors/individual/cancer/>

RIT(Radioimmunotherapy)



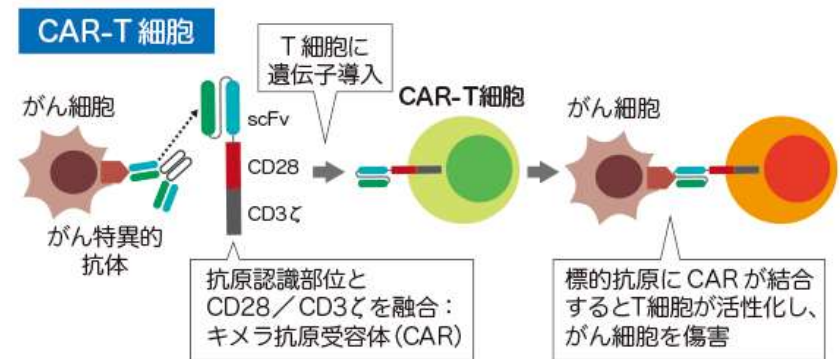
<https://manavrachna.edu.in/blog/radioimmunotherapy/>

NIR-PIT(Near Infrared Photoimmunotherapy); 光免疫



<https://www.kmu.ac.jp/research/pit/commentary/index.html>

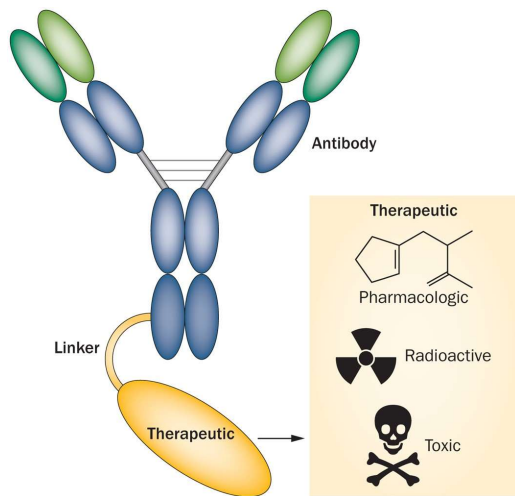
CAR-T(Chimeric Antigen Receptor-T cell)



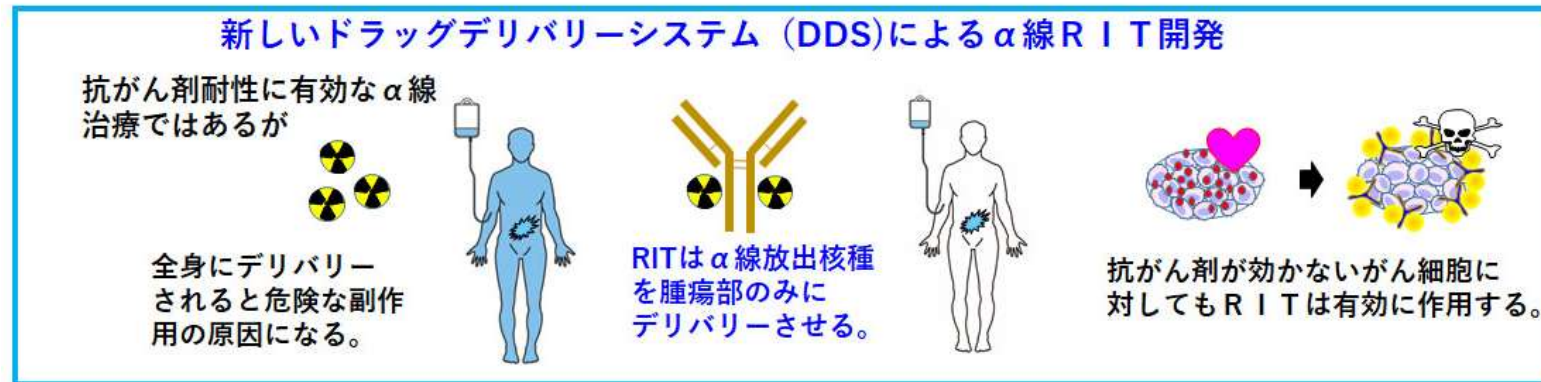
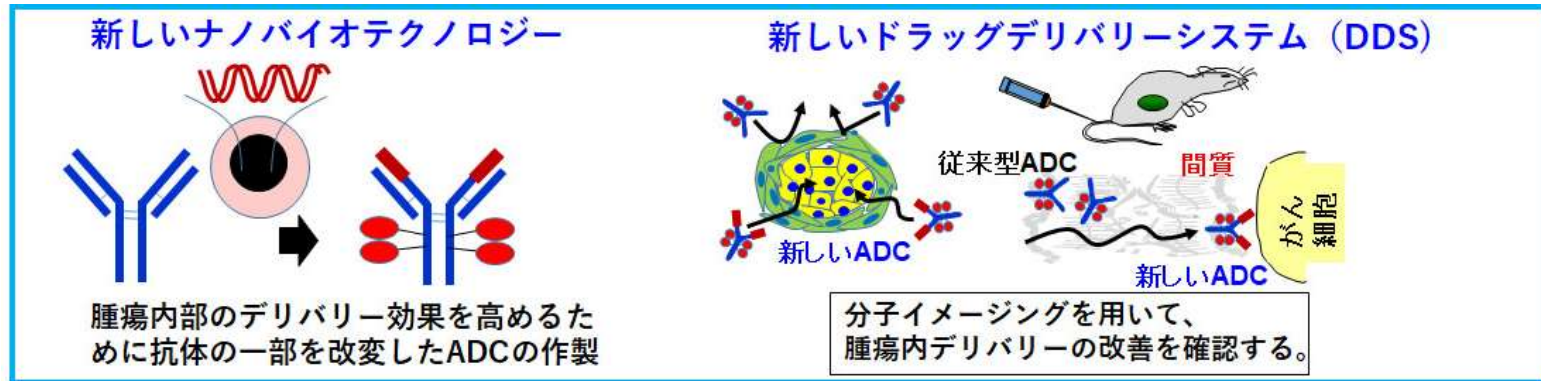
https://www.amed.go.jp/pr/2017_seikasyu_02-01.html

次世代放射線医薬品は、バイオテクノロジーに基づいた武装化抗体の一つ

武装化抗体 強い毒を腫瘍のみに運ぶ



<https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2014.159>



ADC: Antibody-drug conjugate: 抗原薬剤複合体
RLT: Radio-labelling therapy: 放射線標識治療 (薬)

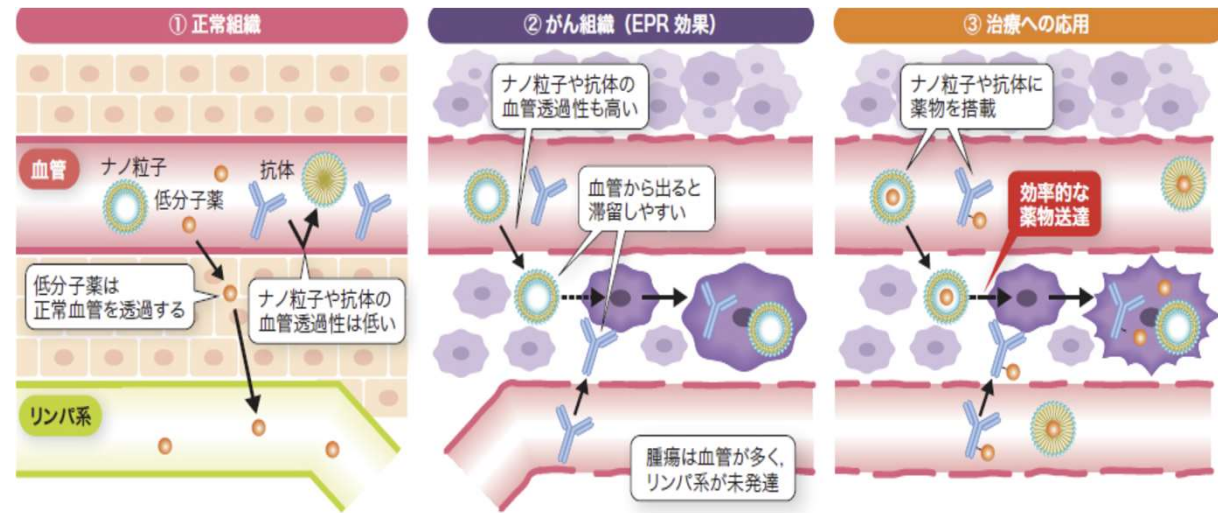
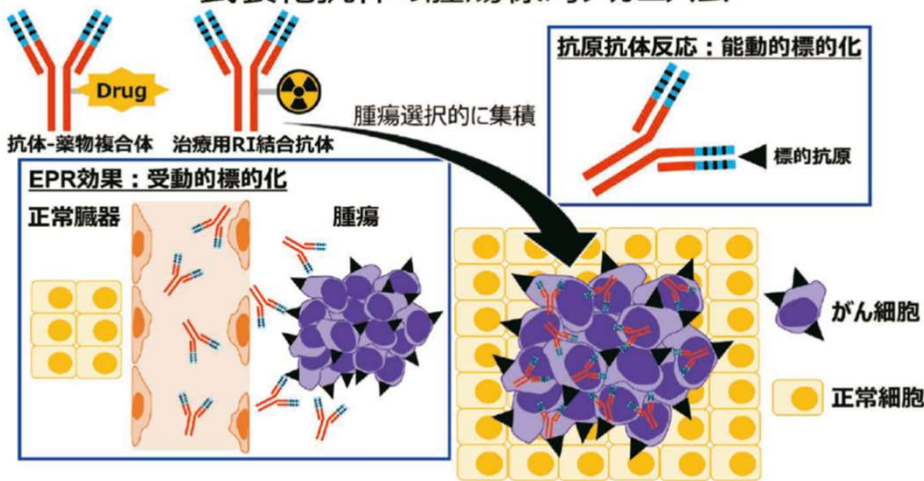
- がん細胞以外の正常細胞に届くと危険な毒性→適切に未知の毒性の対応が可能な経験とスキル
- 放射線生物学・放射線医薬品の取り扱いの規制に対する知識

武装化抗体医薬品の注意すべき点 (RLT)

- がん周囲の血管のあなから漏れやすい、もどりにくいことを利用してがん細胞にRLTを運ぶ
- がん細胞の表面にある目印と結合しやすい、抗体 (タンパク) でがん細胞に結合
- 放射線によりがん細胞を殺す

血液中を流れている間も放射線は、正常組織を障害。がん細胞周囲に存在する正常細胞も障害
 (武装化抗体全体の問題点 = 予測していない集積が起こると強い毒性を生じる)

武装化抗体の腫瘍標的メカニズム



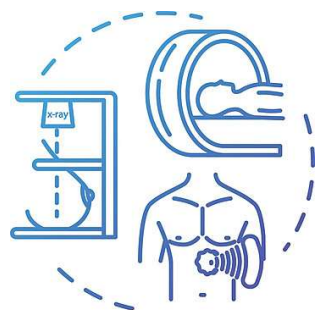
臨床開発・臨床上の問題点（臨床開発・試験・実地臨床体制）

放射線医薬品特有の物質として取り扱い

放射線治療医・診断医としての知識



規制・取り扱い

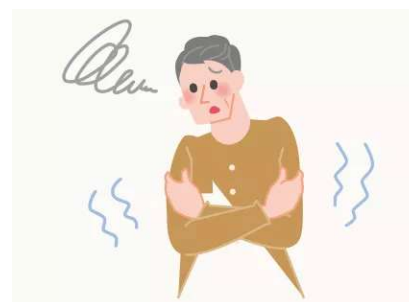


放射線生物学の知識

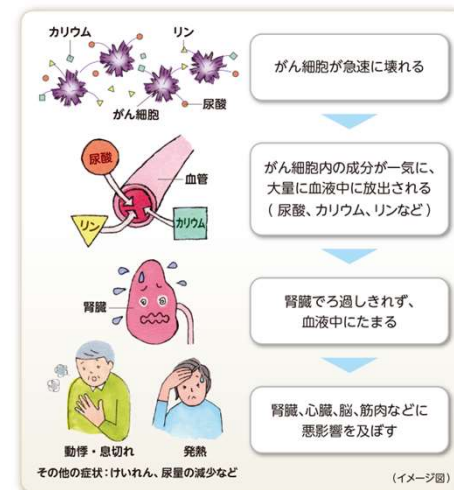
放射線診断医・治療医のファーストインマン
試験や第Ⅰ相試験の経験が乏しい

分子標的治療・抗体医薬品の取り扱い

透析・ICU管理 未知の毒性管理
腫瘍内科医としての専門性 緊急時対応
類似薬での毒性経験と知識



サイトカイン放出症候群

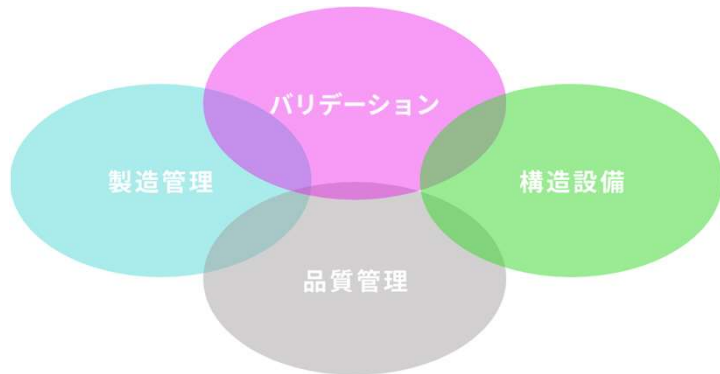


腫瘍融解症候群

PETによる放射線診断体制・規制に応じた放射線医薬品管理能力の資格の欠如

補完しあうチーム体制や施設間の連携体制・人材育成が必要

原薬・薬剤としての品質に加えて世界に通用する臨床試験のデータの品質



1. 人為的な誤りを最小限にすること。
責任体制の明確化、作業工程のダブルチェック
2. 医薬品の汚染および品質低下を防止すること
無菌操作が可能な設備、作業室の清掃など
3. 高い品質を保証するシステムを設計すること
設備機器の定期点検、工程のバリデートなど

<https://www.pdradiopharma.com/about/salessystem/productionsystem/>

抗体は、同じでも



作り方が違う場合にできた薬剤が同じかどうか？

同等性の証明が必要

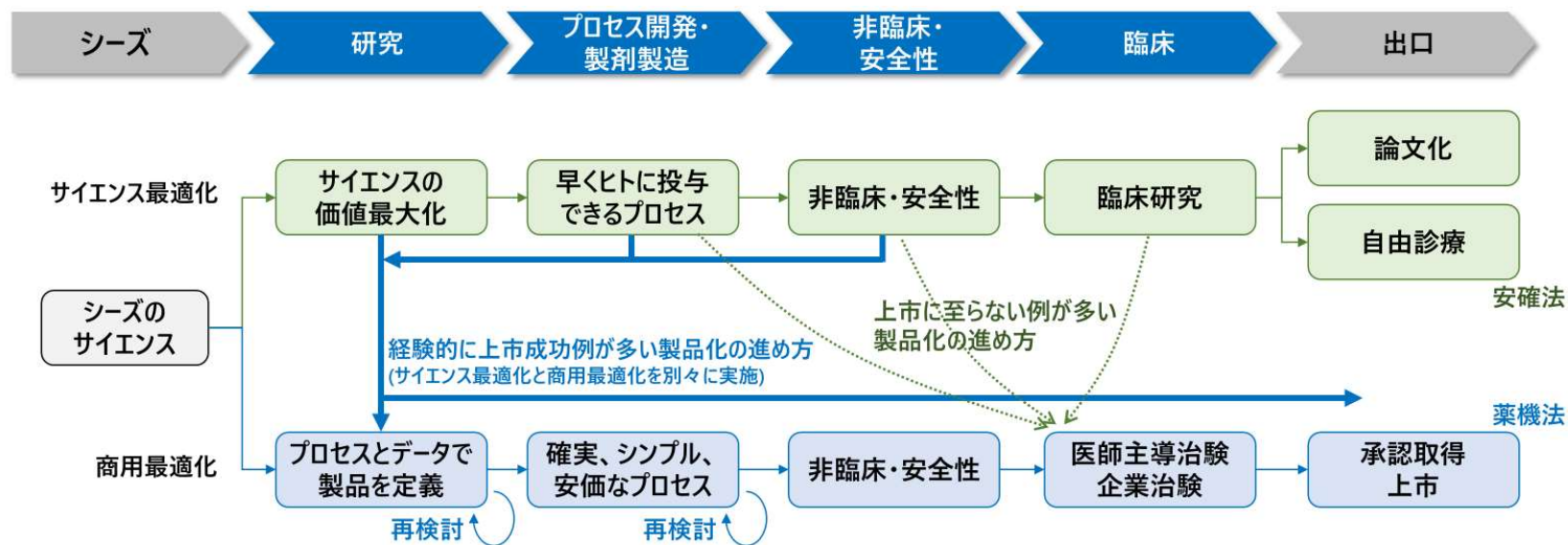
https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/shinohara/researches/nucl_med.html

結合するRIの原薬も同じでないと一緒に扱えないリスク
開発企業は、リスクを避ける

1. 国際共同治験を前提で同じ医薬品であることの証明
2. 日本発の医薬品が海外で認められるには
→ 同じものが海外でも製造できる作り方
治験・臨床研究のデータが海外で信用される
ISO CAP などの治験・臨床試験の品質
施設への規制の監査経験 (PMDA EMA FDA)

出口戦略を見据えての開発体制を間違えると再生医療と同じ轍を踏む リスクがある 研究と臨床出口の見方

- ① 放射線核種の原薬としての規格・製法設計がのちのち医薬品として作りこみできる規格かどうか
 - 1) 国際共同試験ができる製法と品質設計になっているか
 - ・ 日本に企業を呼び込むか
 - ・ 日本で事業を立ち上げるか (スタートアップ)
 - 2) 海外の規制に耐えられるデータになっているか (前臨床、臨床試験)
- ② 海外に展開する場合
 - 1) **現地生産が可能な製法か否か**
 - 2) **現地で製造ができる汎用的な技術で製造できるか**
 - 3) 論文や公開情報で実験室レベルで製造ができても事業化ができない場合も多い

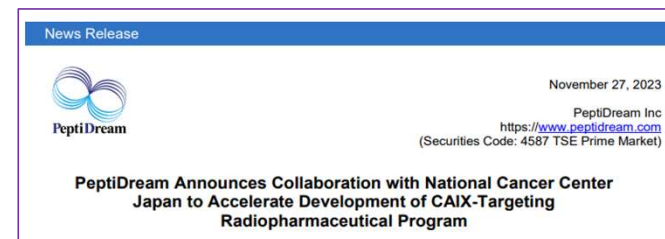


国立がんセンターでPO臨床研究

First in HumanイメージングデータをP1試験デザイン検討に利用



国立がん研究センター（NCC）と、PD-32766のイメージング臨床研究等の取組開始を発表（2023年11月）



IND enabling studies



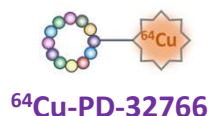
IND Filing



Phase 1 Tx & Dx



Phase 0結果を活用し
より効率的なPhase1/2試験をデザイン
“加速”



臨床研究
(Phase 0)



データ一部利用

診断用化合物を対象がん患者に投与しイメージングデータ
を取得
“リスク軽減”

- ✓ NCCによる⁶⁴Cu-PD-32766を用いたFirst-in-human imaging study (臨床研究)
- ✓ PD-32766のIND enabling study が進行中, PeptiDream/PDR 共同してIND
- ✓ 臨床研究結果を活用することで、PD-32766のccRCCに対する臨床開発の加速

セラノティクス（がんPET画像診断X核医学治療）の課題解決には協力体制が必要

- ・“セラノスティクス”は有望な次世代の標的放射線がん治療
- ・欧米・豪州が先行し、日本人患者が海外渡航して“セラノスティクス”を受けている状況もある。
- ・日本は要素技術は有るが課題は規制、人材育成に加えて各ファンクションのインテグレーションが重要。
- ・医療資源としての放射性同位元素の安定供給と産業育成には国の関与が必須。継続的支援体制が必要

<p>規制</p>  <p>サプライチェーン</p>  <p>専門家の育成</p> 	<p>課題</p> <p>スピード感が無い 高コスト構造</p> <ul style="list-style-type: none"> ・放射性同位元素を取り巻く複雑な規制環境（RI法、医療法） ・使用の許認可に長時間と高コストがかかる ・規制に配慮した過剰設備による高コスト構造（治験、薬剤製造等） ・医療用放射性同位元素の海外依存度が高い ・専門家の不足（研究者、医師・技師、製薬会社） ・多領域を橋渡しできるリード人材の不足 	  <p>官</p> <ul style="list-style-type: none"> ・競争力のある規制・運用プランの検討（脱高コスト構造：製造、運搬、医療） ・学会ガイダンスの受け入れ ・医療資源としての放射性同位元素確保に向けた国家施策 <p>学</p> <ul style="list-style-type: none"> ・専門家の育成 ・治験に通用する開発治験体制 ・臨床エビデンス発信力強化 ・学会ガイダンス策定 ・GxP対応施設構築 <p>産</p> <ul style="list-style-type: none"> ・放射性医薬品に精通したリード人材育成 ・コア技術開発 ・異業種（製薬・医療機器・量子機器） ・国際連携 	 <p>迅速な変化対応能力</p> <ul style="list-style-type: none"> ・科学的根拠に基づく実用的な規制・運用 ・医療資源としての放射性同位元素重要性認識（資源の囲い込み） ・迅速かつ柔軟な医薬品審査・許認可・低開発コスト ・基礎研究から製品化までを網羅する国家支援 ・多領域を牽引できる強いリーダーシップ
---	--	--	---

創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議 中間とりまとめ概要

課題認識

ドラッグ・ラグ/ドラッグ・ロス問題、我が国の医薬品産業の国際競争力の低下、産学官を含めた総合的・全体的な戦略・実行体制の欠如

医薬品産業・医療産業全体を我が国の科学技術力を活かせる重要な成長産業と捉え、政策を力強く推進していくべき

戦略目標

治療法を求める全ての患者の期待に応えて最新の医薬品を速やかに届ける

- 現在生じているドラッグ・ラグ/ドラッグ・ロスの解消
- 現時点で治療法のない疾患に対する研究開発を官民で推進

我が国が世界有数の創薬の地となる

- 豊かな基礎研究の蓄積と応用研究の進展
- 国内外の投資と人材の積極的な呼び込み

投資とイノベーションの循環が持続する社会システムを構築する

- アカデミアの人材育成や研究開発環境の整備、医薬品産業構造の改革
- スター・サイエンティストの育成、投資環境の整備、イノベーションとセルフケアの推進

1. 我が国の創薬力の強化

創薬は基礎から実用化に至るまでの幅広い研究開発能力とともに、社会制度や規制等の総合力が求められる。創薬エコシステムを構成する人材、関連産業、臨床機能などすべての充実と発展に向け、国際的な視点を踏まえながら、我が国にふさわしい総合的かつ現実的な対策を講じていくことが必要である。

- 多様なプレーヤーと連携し、出口志向の研究開発をリードできる人材
 - 海外の実用化ノウハウを有する人材や資金の積極的な呼び込み・活用
 - 外資系企業・VCも含む官民協議会の設置（政府・企業が政策や日本での活動にコミット）
 - 国内外のアカデミア・スタートアップと製薬企業・VCとのマッチングイベントの開催
- 国際水準の臨床試験実施体制
 - ファースト・イン・ヒューマン（FIH）試験実施体制の整備
 - 臨床研究中核病院の創薬への貢献促進
 - 国際共同治験・臨床試験の推進
 - 治験業務に従事する人材の育成支援・キャリアトラックの整備
 - 海外企業の国内治験実施の支援
 - Single IRBの原則化・DCTの推進・情報公開と国民の理解促進
- 新規モダリティ医薬品の国内製造体制
 - CDMOに対する支援強化とバイオ製造人材の育成・海外からの呼び込み
 - 国際レベルのCDMOとFIH試験実施拠点の融合や海外拠点との連携
- アカデミアやスタートアップの絶え間ないシーズ創出・育成
 - アカデミア・スタートアップの研究開発支援の充実、知財・ビジネス戦略の確立
 - 持続可能な創薬力の維持・向上のための基礎研究振興
 - AIやロボティクス×創薬や分野融合、再生・細胞医療・遺伝子治療等
 - 医療DX、大学病院等の研究開発力の向上に向けた環境整備

2. 国民に最新の医薬品を迅速に届ける

治療薬の開発を待ち望む患者・家族の期待に応えるためには、新薬が開発されにくい分野や原因を把握しつつ、薬事規制の見直しや運用の改善、国際的な企業への働きかけも含め、積極的な施策を講じていくことが求められる。

- 薬事規制の見直し
 - 国際共同治験を踏まえた薬事規制の見直しと海外への発信
- 小児・難病希少疾病医薬品の開発促進
 - 採算性の乏しい難病・希少疾病医薬品の開発の促進
- PMDAの相談・審査体制
 - 新規モダリティの実用化推進の観点からの相談・支援
 - 各種英語対応や国際共同審査枠組みへの参加等の国際化推進
 - 国際的に開かれた薬事規制であることの発信

3. 投資とイノベーションの循環が持続する社会システムの構築

患者に最新の医薬品を届けるためには、患者のニーズの多様化や新しい技術の導入などに対応し、広義の医療市場全体を活性化するとともに、医薬品市場が経済・財政と調和を保ち、システム全体が持続可能なものとなることが重要である。中長期的な視点から議論が継続して行われる必要がある。

- 革新的医薬品の価値に応じた評価
- 長期収載品依存からの脱却
- バイオシミラーの使用促進
- スイッチOTC化の推進等によるセルフケア・セルフメディケーションの推進
- 新しい技術について公的保険に加えた民間保険の活用
- ヘルスケア分野のスタートアップへの支援強化

中長期的に全体戦略を堅持しつつ、常に最新の情報を基に継続的に推進状況をフォローアップしていくことが重要

臨床導出を目指したRI医薬品の開発スキーム

治験薬に対応できるRI薬剤製造（調整）、非臨床評価が一貫して実施可能なCDMO + CMC施設の構築に加えて国際的な質の保障された治験実施施設との連携がキーとなる

RI原薬「医用利用」に向けた協調製造

- ・ ターゲット分子、キャリアの最適化
- ・ RI核種の最適化（揮発性、長半減期核種は実施医療機関の施設要件設定が困難になる、など実用化観点からフィードバック）
- ・ スケーラビリティ など

精製

- ・ 精製法の確立
- ・ 薬物としての体内動態
- ・ 人体安全性 など

規制当局との対話

- ・ 放射線規制
- ・ RI薬剤としての品質確保
- ・ ジェネレーター規格

後期臨床研究
(GCP/GPSP)



放射線治療病室
NCC/国内医療機関
承認試験、
晩期毒性追跡など



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

医用RI（原薬）製造



研究炉 加速器
RI製造施設
(JAEAなど)

評価・
助言

海外展開を目指した
世界標準の非臨床・
早期臨床研究

早期臨床研究
(治験薬GMP*/GCP)

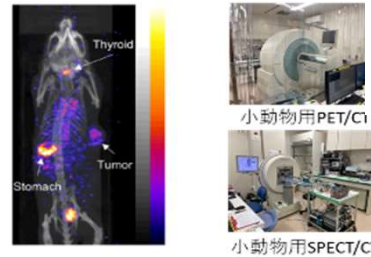


画像診断装置 放射線治療病室
(東病院)

RI医療均てん化への貢献

- ・ 汚染物管理等のガイドライン
- ・ サポートインダストリーの整備
- ・ 啓蒙活動

RI薬剤の合成・評価
(ラボGMP/Ex-IND*相当)



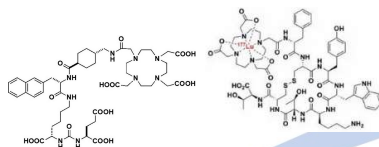
NCC-EPOC・東病院

NCC中央病院・東病院

*GMPは、医療法上、院内製造を想定しておらず、特に早期開発期には治験施設に近接した製造拠点が有効

原薬提供

キャリア薬剤（腫瘍特異的
リガンド）開発・製造



薬剤開発者（企業・
アカデミア）・CDMO

*Exploratory IND Study (FDA)：人を対象とする限定的な初期の試験で仮説を検証し、一般化可能な知識を生成することを目的とする行為。日本では特定臨床研究を想定。

RI医薬品早期開発の課題克服

- ・ 開発初期段階では試験的合成と小規模投与を一体化・連動して実施可能な施設が必要
- ・ 本格開発以降の製造スケーラビリティ、ロジスティクス等の課題をバックキャストで解決
- ・ 品質保証方法を確立
- ・ 人材育成 など

引き続き、放射線医薬品が患者さんに早く届けることができるよう
にご協力をお願いします