

2024年6月18日

日本メジフィジックスのセラノステイクス開発について

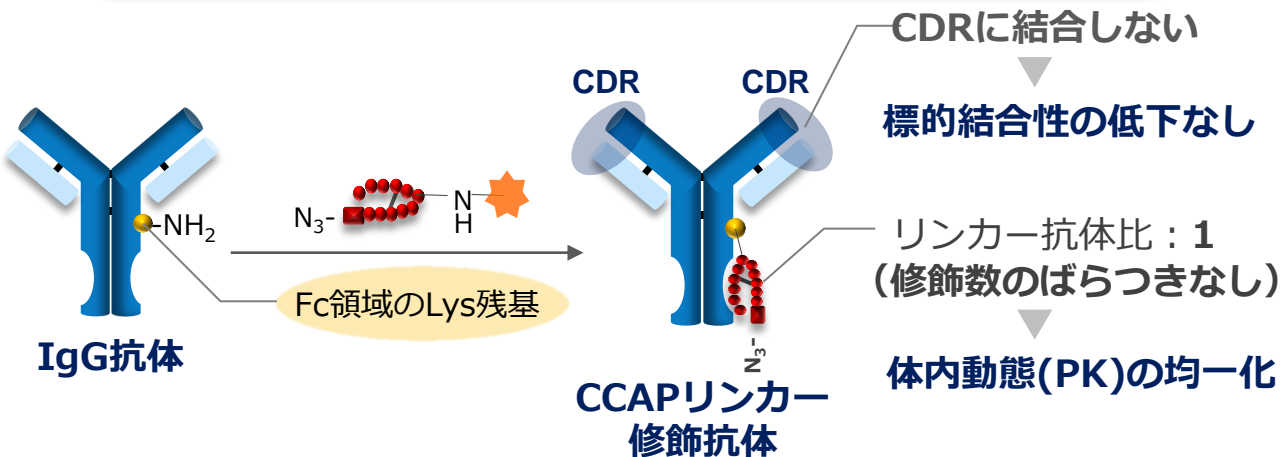
研究開発本部

波多野 正

日本メジフィジックス株式会社

汎用性の高いリンカー技術

CCAP : Chemical Conjugation by Affinity Peptide
IgG1, IgG2, IgG4を就職できる汎用性の高い技術



CCAPリンカーによる修飾

修飾抗体の均一性

- 単一：
- 修飾数のばらつきなし = PKの均一化
 - Fc領域のみに結合 = 標的結合性の低下なし

薬効/毒性

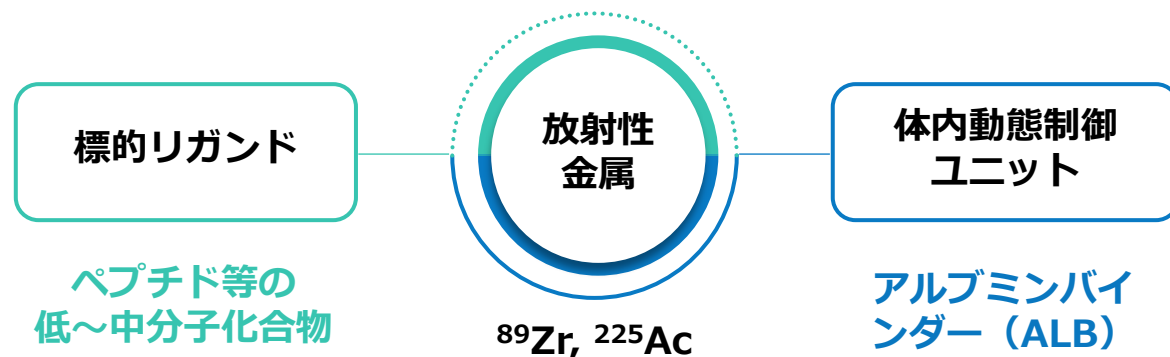
ばらつきなし

排泄速度/安全性

修飾前の抗体/従来の修飾技術で修飾した抗体より体外排泄が促進される
 ▶ RI曝露↓ ▶ 安全性↑

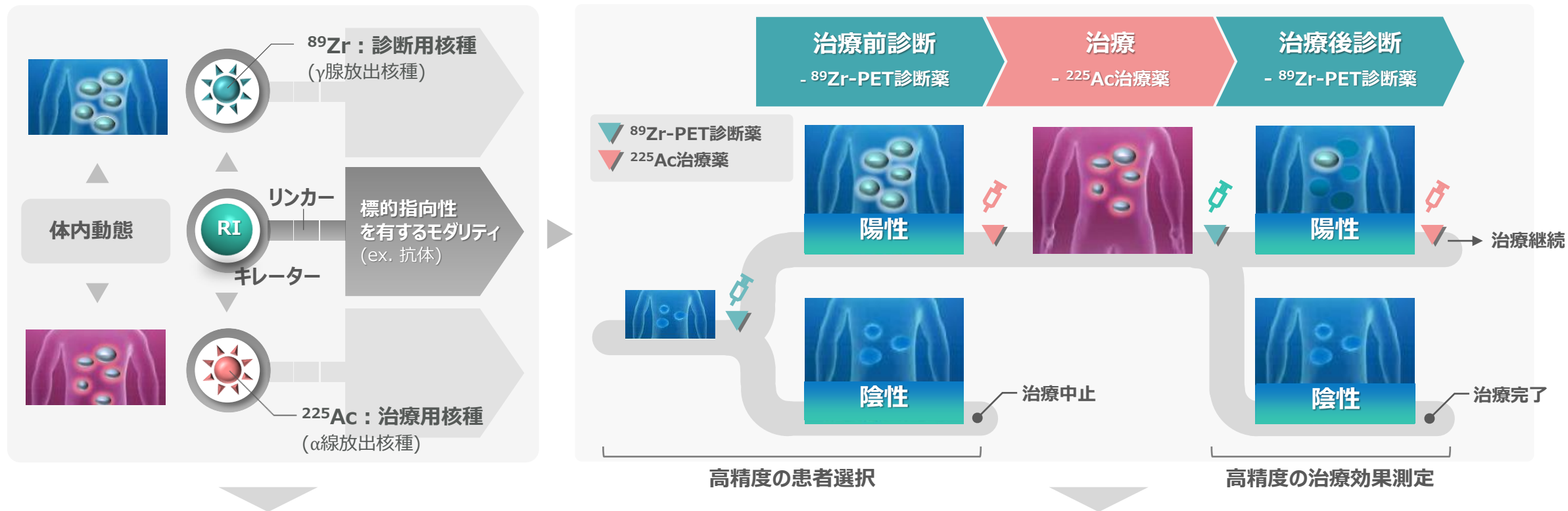
低~中分子の体内動態の制御を可能にするIn Lineリンカー

標的リガンド、キレーター、体内動態制御ユニットを直線上に配置



- 体内動態制御ユニットの導入により、血中滞留性を向上させ、腫瘍集積量の増加を図る
- 標的リガンドを変更することで、同様の効果を期待できる汎用性の高い技術である

当社のセラノスティクスコンセプト（2つの核種に同一キレーター使用）



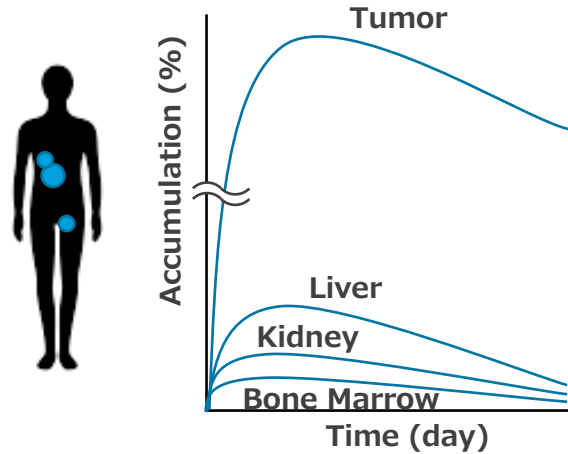
- 89Zr標識コンパニオン診断薬による 225Ac標識治療薬の投与対象の選択
 - 放射性核種以外の化学構造が同一
 - 投与される非放射性物質の総量に大きな差がない
 - ▶ 体内動態も大きな差がない

- 225Ac治療薬の開発成功確度の向上
- 不要な225Ac治療薬の投与の回避、及び医療経済への貢献
- 効果の高いPrecision Medicineの提供

^{89}Zr PETから ^{225}Ac 治療のための正確な患者選択、有効性と安全性を予測する

- 診断と治療で同じ化学構造 / 同じ投与量 (ADCの様に標的を飽和させる必要がない)

▶ ^{225}Ac 治療薬と ^{89}Zr 診断薬で同じ体内動態・腫瘍への分布



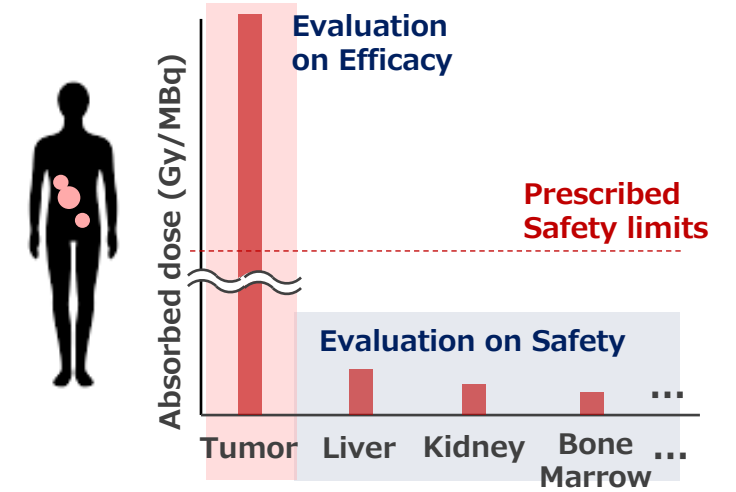
Same PK for NMT25 and NMK89

- Same Chemical Structure / Mass Dose can bring Same PK for them

MIRD Method (OLINDA*)

- AUC is calculated from Accumulation curves plotted from PET Images and Absorbed Dose in each organ is calculated with OLINDA*

*Absorbed Dose calculation software authorized by FDA



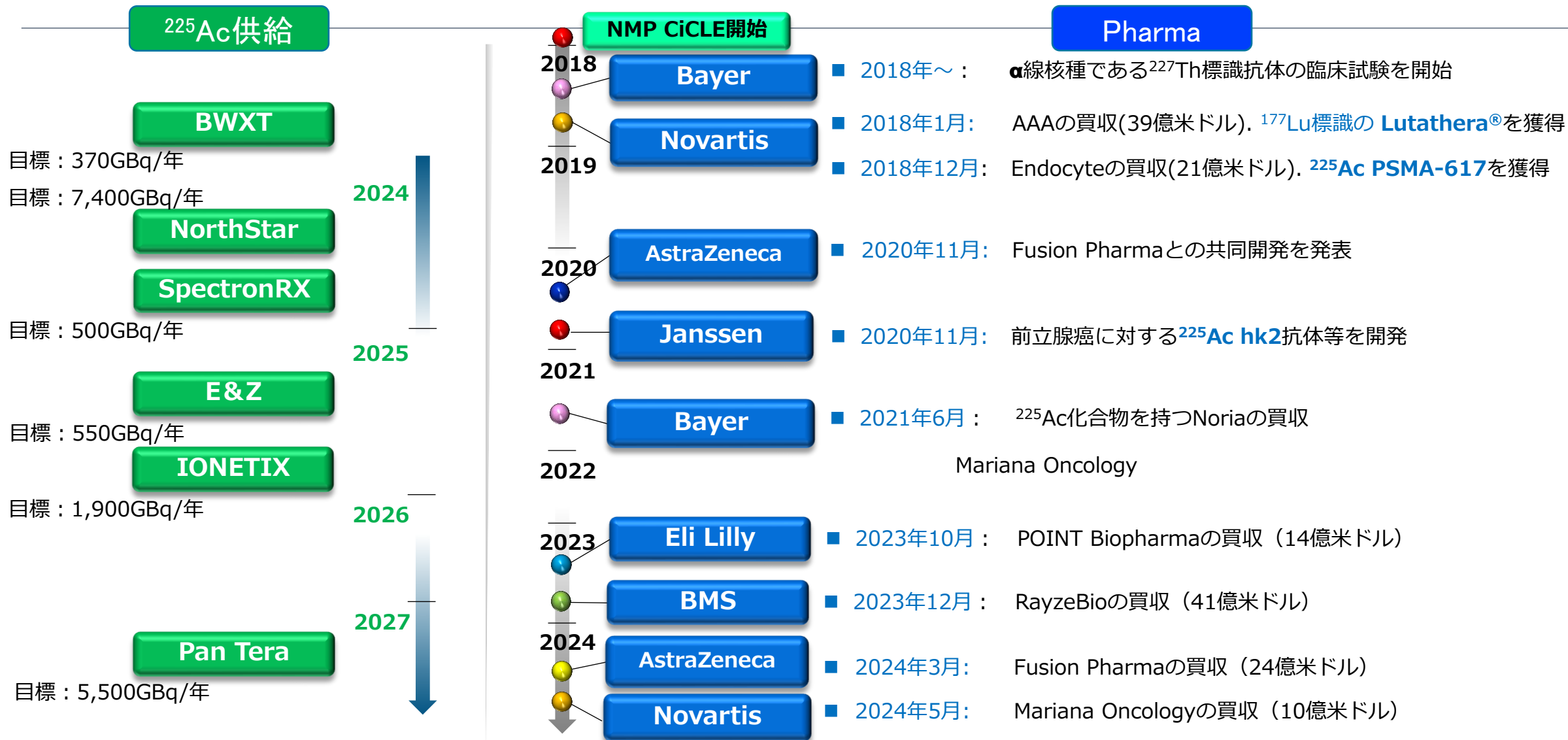
^{89}Zr PET data

- Time course of Distribution is plotted from PET imaging

^{225}Ac Absorbed Dose data

- 腫瘍及び正常臓器の吸収線量を計算
- 有効性 (腫瘍の吸収線量) と安全性 (正常臓器の吸収線量) を推定可能



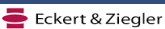






225Ac セラノスティクスを取り巻く環境



2032年には25,000GBq (約200万dose分に相当) の²²⁵Acが供給されると予想*

* JNM August 17, 2023

^{225}Ac セラノスティクスを取り巻く環境

	NorthStar 	IONETIX 	Eckert & Ziegler 	TerraPower 	Niowave 	BWXT 	TRIUMF 	Pan Tera 	Actinium Pharma 
Eli Lilly	●	●	●	●					
AstraZeneca					●	●	●		
Convergent	●	●							
Curie	●								
Aktis	●								
Nucleus	●								
Clovis	●								
PharmaLogic			●						
Bayer	●	●				●	●	●	
Novartis				●					
Curadh	●								
Radiopharm	●			●					
Actinium Pharma									●
Undisclosed								●	

- Pharmaは複数の供給元から ^{225}Ac の確保を進めている。
- ^{225}Ac 製造者は、現時点では十分な供給能力を有していないが、将来の供給について契約を行っている。

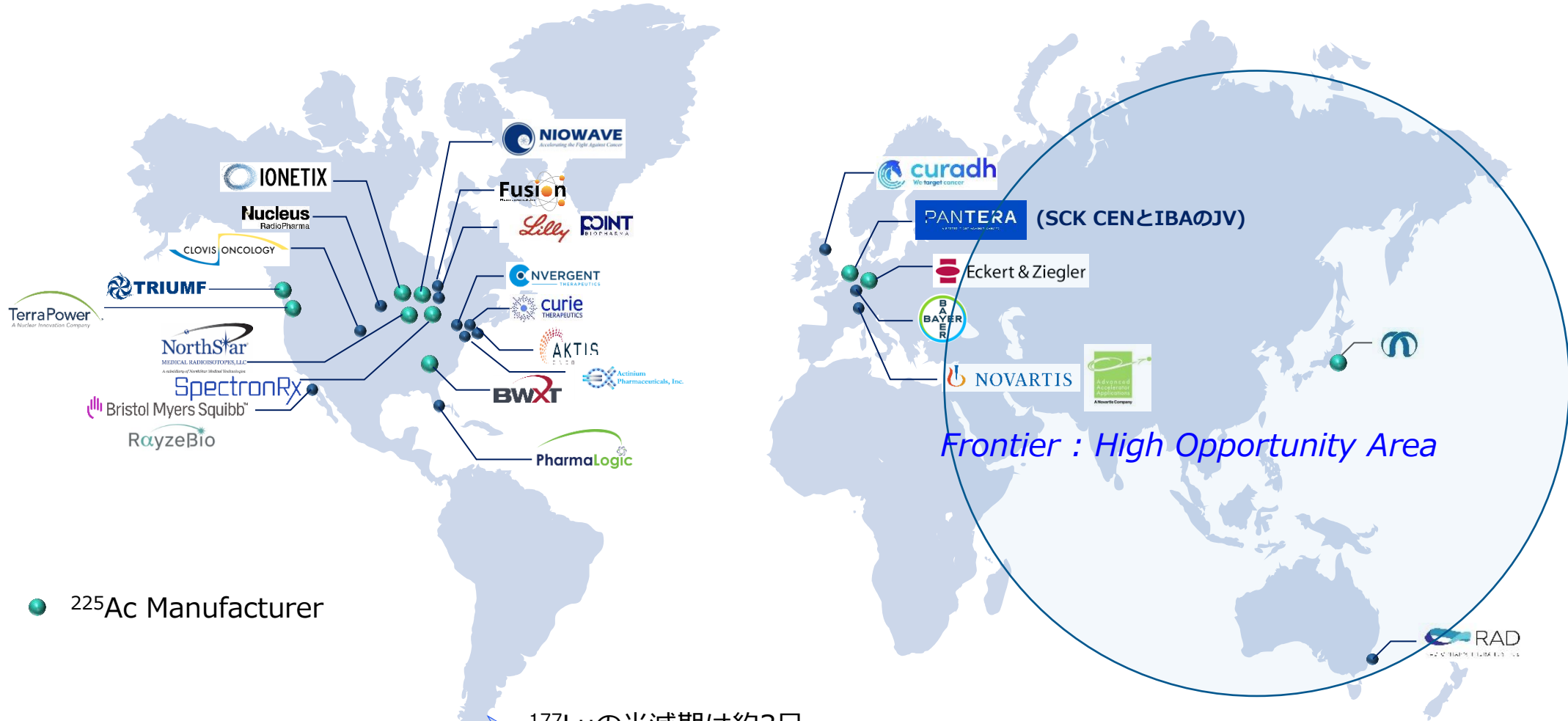
Bristol Myers' RayzeBio halts radiotherapy trial enrollment after isotope runs scarce

By Fraiser Kansteiner · Jun 3, 2024 3:38pm

Thanks to a shortage of the isotope actinium, RayzeBio has temporarily halted new patient enrollment in its ACTION-1 phase 3 study, a RayzeBio spokesperson confirmed over email.

All patients currently enrolled in ACTION-1 will continue to receive treatment, RayzeBio's spokesperson stressed. The company plans to resume new patient enrollment in the third quarter.

^{225}Ac セラノスティクスを取り巻く環境



● ^{225}Ac Manufacturer

- ^{177}Lu の半減期は約3日
- ^{225}Ac の半減期は10日と ^{177}Lu よりは長く、Globalデリバリーは可能であるが消費地に近い方が良い
- NMPは、欧米のCMO/CDMOとアジア地域において協業が可能と考える

225Ac セラノスティクスを取り巻く環境

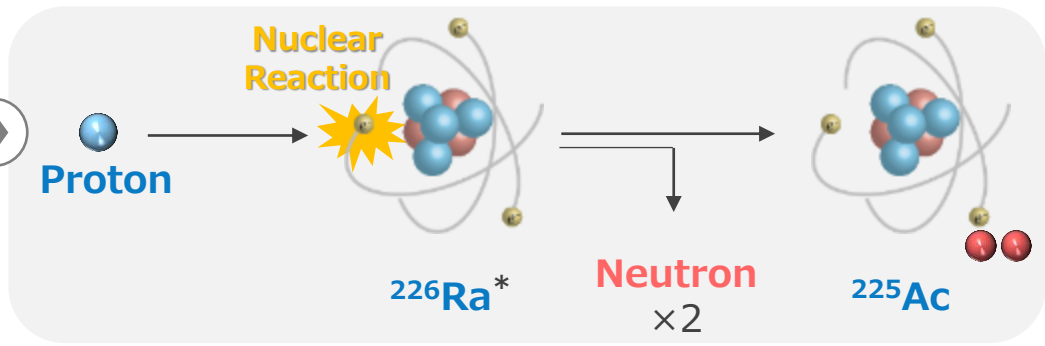
		Non-Clinical	NMP	Phase I	Phase II	Phase III
225Ac	抗体	<ul style="list-style-type: none"> • Precirix (FAP) • RAD (NSCLC) • Precirix (HER2) • Perceus/PDR (Solid) 		<ul style="list-style-type: none"> • Bayer (PSMA) • Telix (PSMA) • J&J (PSMA) • AZ:FPI-2059 (Colectal Gastric) • AZ:FPI-2068 (Panc. etc) • Actinium/AbbVie (CD33) 	<ul style="list-style-type: none"> • Convergent (PSMA) • AZ (Solid) 	
	ペプチド 低分子	<ul style="list-style-type: none"> • Bracco/BETx (PSMA) • Lilly (PSMA) • CellBion (PSMA) • ITM (PSMA) • Ratio (FAPI) • FULL-LIFE (Cancer) • BMS (Hepatic) • ITM (Ovarian) • FULL-LIFE (NETs, SCLC) • Aktis (?) • Actinium (?) 		<ul style="list-style-type: none"> • Novartis:AAA802(PSMA) • FULL-LIFE (PSMA) • Novartis:AAA604 (Panc.) • Lilly (Solid) 	<ul style="list-style-type: none"> • AZ(PSMA) • Novartis :PSMA617/PSMA) 	<ul style="list-style-type: none"> • BMS (NETs)

- NMPがCiCLE事業を開始した時点では、225Ac治療薬開発はわずかであったが、急激に開発会社数と研究開発品目数が増加中
- 225Acの潜在的な顧客が増え、十分な市場機会が生まれているが、欧米PharmaのSC担当はアジアのNMPの存在を知らない

In-house Ac-225 Production process



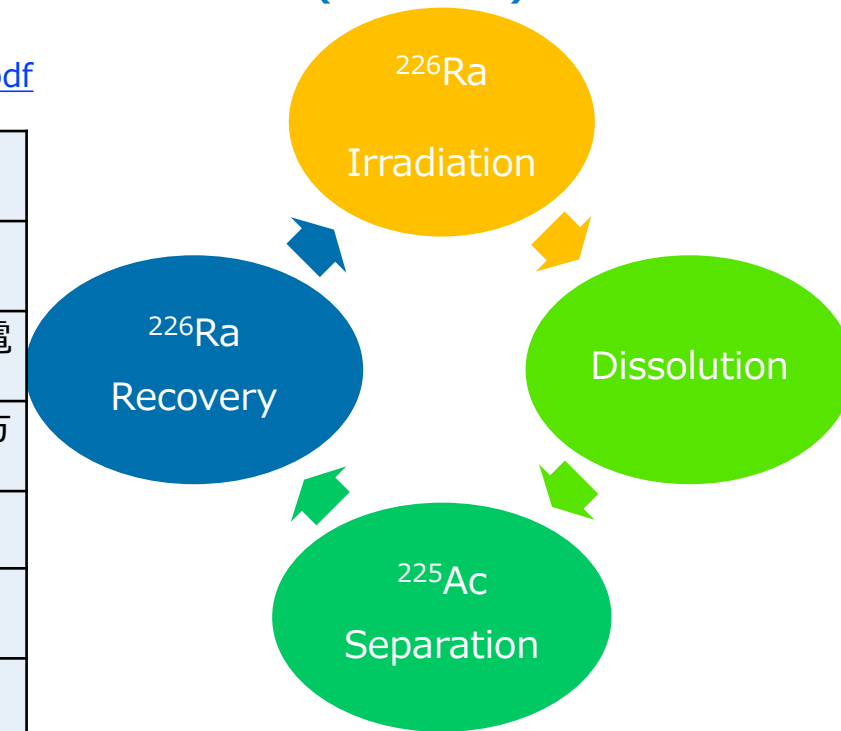
商用小型サイクロトロン



CRADLE棟 (2019竣工)

https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/public/en/press_release/20220405_newsrelease_ac225_e.pdf

PCT/JP2019/35253	2019/9/6	ターゲット搬送システム、ターゲット体及びターゲット搬送方法 (水送式ターゲット装置)
PCT/JP2019/12583	2019/3/25	加速器を用いた放射性核種の製造装置、製造方法、および放射性核種製造用容器 (Ra封込ターゲットシステム)
PCT/JP2020/23971	2020/6/18	^{226}Ra ターゲットの製造方法、 ^{225}Ac の製造方法及び ^{226}Ra ターゲット製造用電着液 (Ra電着)
PCT/JP2020/25059	2020/6/25	^{226}Ra 含有溶液の精製方法、 ^{226}Ra ターゲットの製造方法および ^{225}Ac の製造方法 (Raリサイクル)
PCT/JP2021/26222	2021/7/13	^{225}Ac 溶液の製造方法 (Ac/Ra分離精製)
PCT/JP2022/116	2022/1/5	^{225}Ac 溶液の製造方法および ^{225}Ac 溶液を用いた医薬の製造方法 (Ac多段階精製)
PCT/JP2021/48690	2021/12/27	^{226}Ra の回収方法、 ^{226}Ra 溶液の製造方法及び ^{225}Ac 溶液の製造方法 (Ra回収)



^{225}Ac の重要性と今後の課題

- 次世代の抗がん剤開発に必要な、「超レアアース」である
- メガファーマが ^{225}Ac の確保に必死となっている
- 欧米各国で ^{225}Ac 製造への巨額投資が加速している
- 日本メジフィジックスが2019年から ^{225}Ac 製造に着手し、サイクロトロンを使用した製造方法では、現在は、世界の最先端にいるが、各国の巨額投資によりその競争力は危うい
- 我が国においても、官民が協力して、将来の日本の医薬品産業の基盤となる「超レアアース」の確保を進めるべきである
- 並行して、 ^{225}Ac の原料となる ^{226}Ra の確保が喫緊の課題である
- 官民の協力により、日本が ^{225}Ac とその製剤の供給において、アジア地域のハブ的存在となることは十分に可能である