



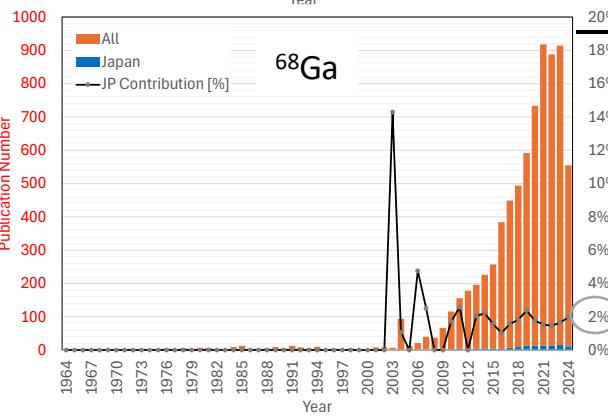
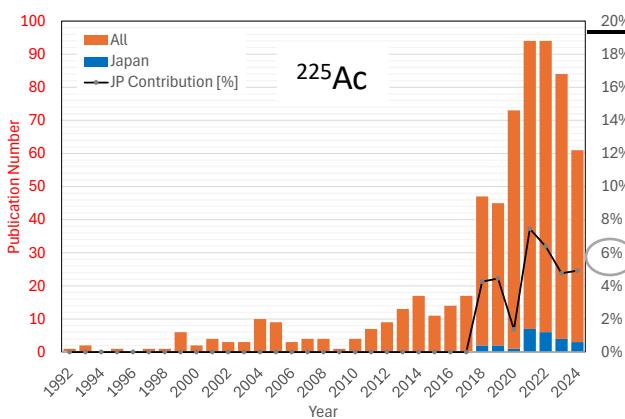
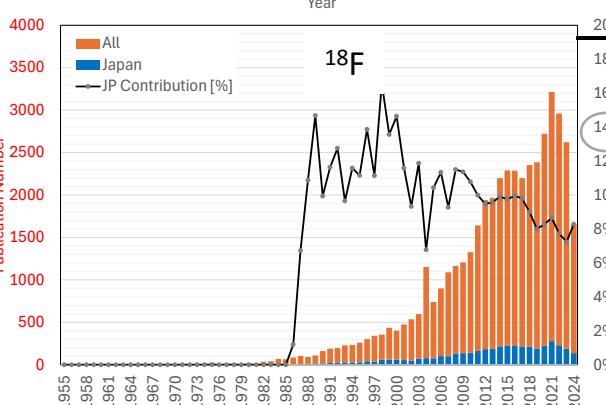
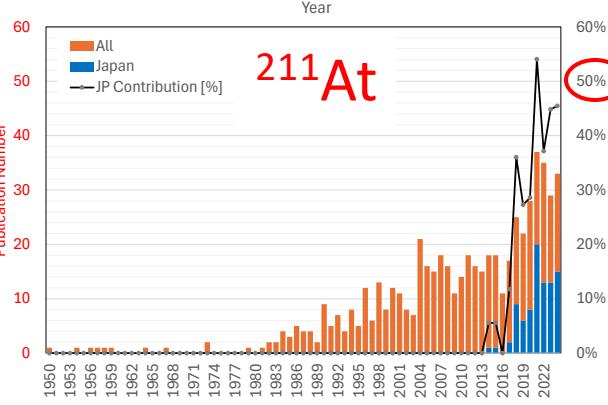
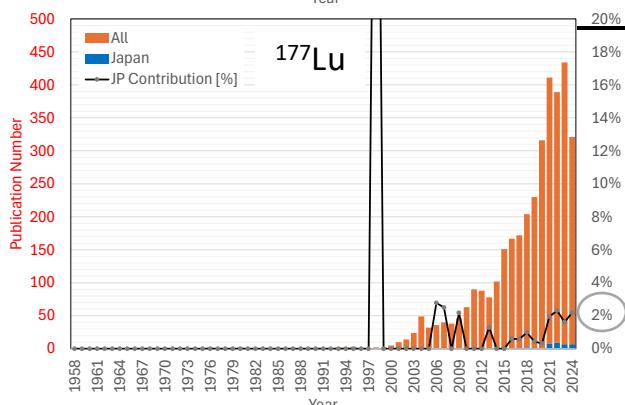
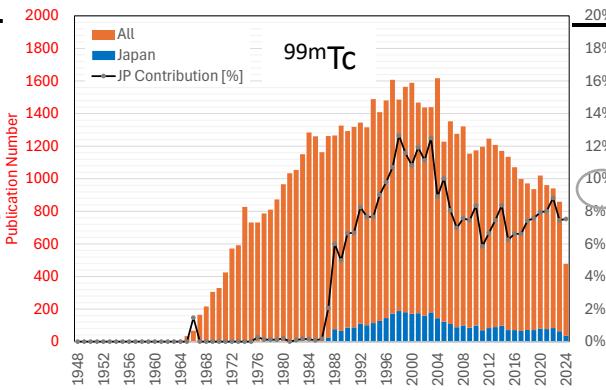
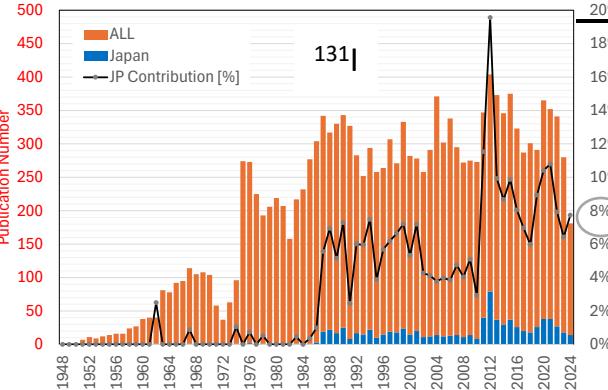
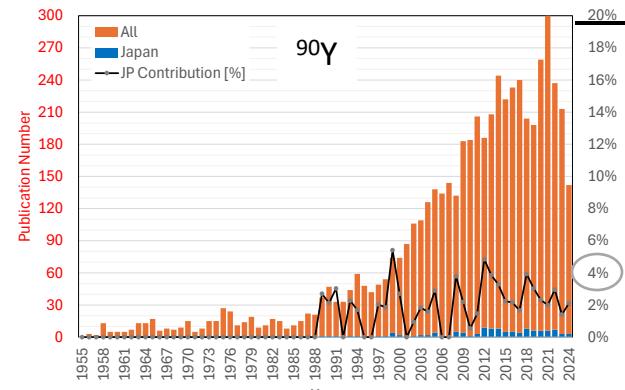
公立大学法人
福島県立医科大学

令和6年第24回原子力委員会
資料第1-2-1号

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6年7月29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
鷲山 幸信

医学データベース (PubMed) に基づく論文動向調査 2024/7/24調べ



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.

211Atは他の核種と異なる傾向

アスタチンMABGの安定的 製造および治験の開始

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

**【褐色細胞腫/パラガングリオーマの患者さんを
対象とした²¹¹At-MABG治療】**
の治験に参加いただける患者さんを募集しています。

参加していただける患者さん

①褐色細胞腫、パラガングリオーマ、悪性褐色細胞腫、悪性パラガングリオーマのいずれかに組織学的または臨床学的に診断されている患者さん

②標準的な治療法(CVD化学療法またはI-131 MIBG治療)で効果がなかった、または他に適切な治療法がない患者さん

✓20歳以上の方

※上記の他にも参加いただくための条件があります。

診察や検査の結果、参加いただけないことがありますので、あらかじめご了承ください。

治験とは

患者さんにご協力いただき、新しい薬の安全性と効果を確認するための臨床試験のことです。今回は安全性を主に調べます。

この治験について詳しく知りたい方や参加を希望される方は、下記の相談窓口までご連絡ください。

相談窓口：

福島県立医科大学附属病院 核医学科・志賀哲
問い合わせ時間：月、火、木(9:00-16:00) (祝日を除く)
電話：024-547-1567



FMU 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。

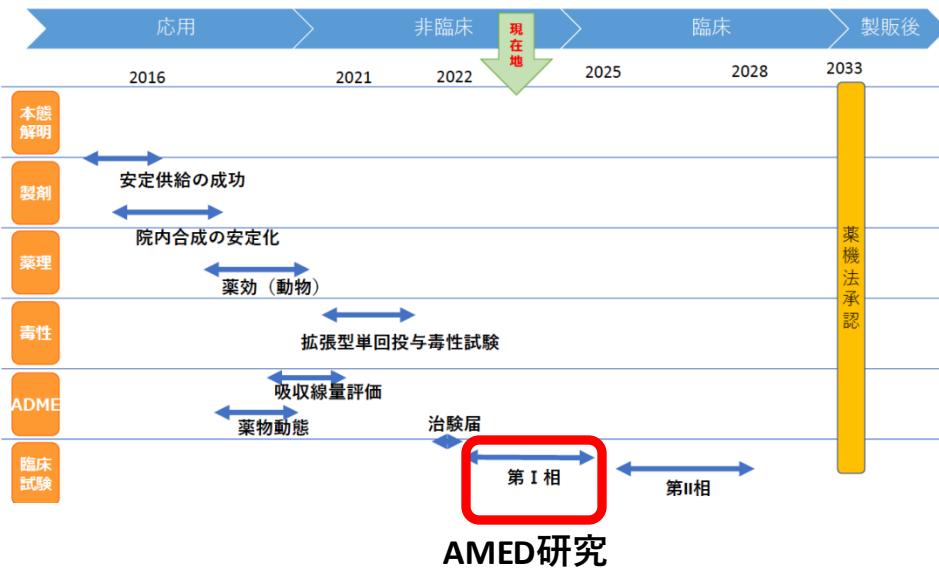
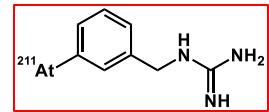
※悪性褐色細胞腫は、動悸や重度の頭痛、高血圧、脳出血などをきたす進行性の病気で、国内では約300人の患者がいると言われています。

先端臨床
研究センターは
こちらから



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

研究代表者 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】

褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者を対象に²¹¹At-MABGを単回静脈内ボー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>

用量制限毒性: DLT、最大耐量: MTD、推奨用量: RD

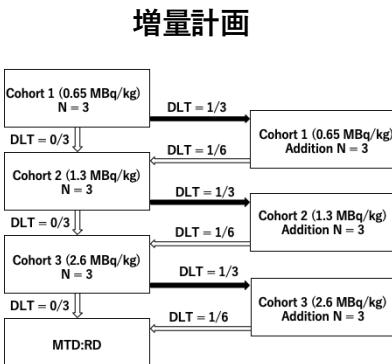
<治験実施期間>

令和4年7月～令和7年3月

被験者スケジュール

Time point	Enrollment	Baseline	Administration	Follow-up								
				In hospital				Outpatient/in hospital				
				Day -7 to -1	Day 1	Day 2	Day 3	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8
Informed consent	X											
At-211 MABG administration			X									
KI premedication		X	X									
5-HT ₁ RA premedication			X									
ECOG PS	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Weight	X							X	X	X	X	X
Physical examinations	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs and SpO ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood and chemistry tests	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X										X
Electrocardiograph	X		X	X				X	X	X	X	X
Cardiac ultrasonography	X											X
Catecholamines in urine	X											X
I-131 MIBG scintigraphy	X											X
Computed tomography	X											X
Quality of life	X											X
Radio pharmacokinetic												
Urinary radioactivity												
Adverse events												

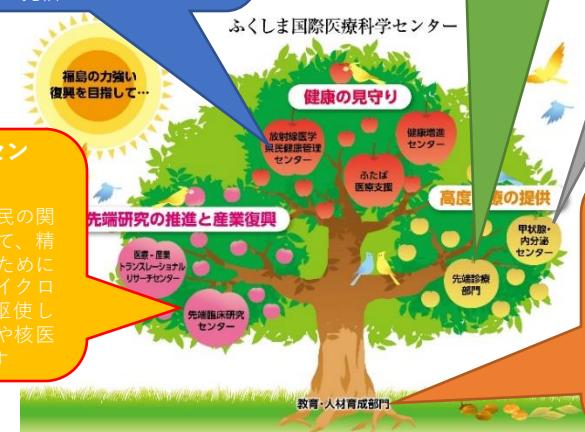
- 令和5-6年度：第I相試験
 - 実施中
 - 総括報告書作成
- 令和7年度：第II相試験試験計画書作成
 - 第I相試験の結果から用量を決定
 - 反復投与** 4週間毎を検討
 - 主要評価項目：尿中カテコラミンを選択検討
 - 臨床的意義のある有効性を判定予定**



■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

放射線医学県民健康管理センター
県民の健康を長期にわたり見守るという使命のもと、福島県「県民健康調査」の結果から得られた知見を社会に還元することにより、県民の健康維持・増進につなげるとともに、調査の成果を世界へと発信



先端診療部門

福島の医療の砦として、幅広い医療分野をカバーし、必要とする方に高度な医療を提供出来る体制を整え、実施する

甲状腺・内分泌センター

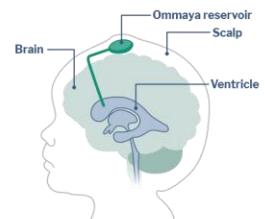
甲状腺を含む内分泌疾患の診療と研究を担うことを目的として設立。診療部門である甲状腺・内分泌診療センターは、内科系・外科系の診療科の総合窓口となって、患者さんにとって最適な医療を提供

教育・人材育成部門

- 放射線健康管理学講座
- 甲状腺内分泌学講座
- 災害こころの医学講座
- 放射線腫瘍学講座
- 腫瘍内科学講座
- 放射線災害医療学講座
- 疫学講座
- 健康リスクコミュニケーション学講座
- 放射線生命化学講座
- 放射線物理化学講座

■小児・AYA世代がん治療への貢献

神経芽腫の中脳神経系／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



研究の種別	企画治験
治療の区分	主たる治療
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
中止や廃止日	
観察期間終了日	
研究名称	神経芽腫の中脳神経系／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	神経芽腫の中脳神経系／軟膜髄膜転移に対する ¹³¹ I-omburtamabを用いた試験
研究・治療の目的	中脳神経系／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
進歩状況	募集中
医薬品等の一般名称	¹³¹ I-omburtamab
販売名	なし
認定委員会の名称	福島県立医科大学附属病院治験審査委員会
認定番号	

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

■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)



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～主要プロジェクト～

■先端臨床研究センターの全体概要

【取組内容】

- ・PET-MRIやPET/CTによる各種疾患の早期診断の実施
- ・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



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設備



小型サイクロotron(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ブ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otron(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 アストチニウム(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

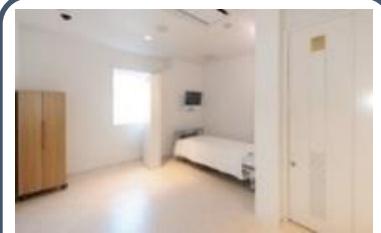


左 : PET/CT 右 : PET-MRI

- ・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

(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

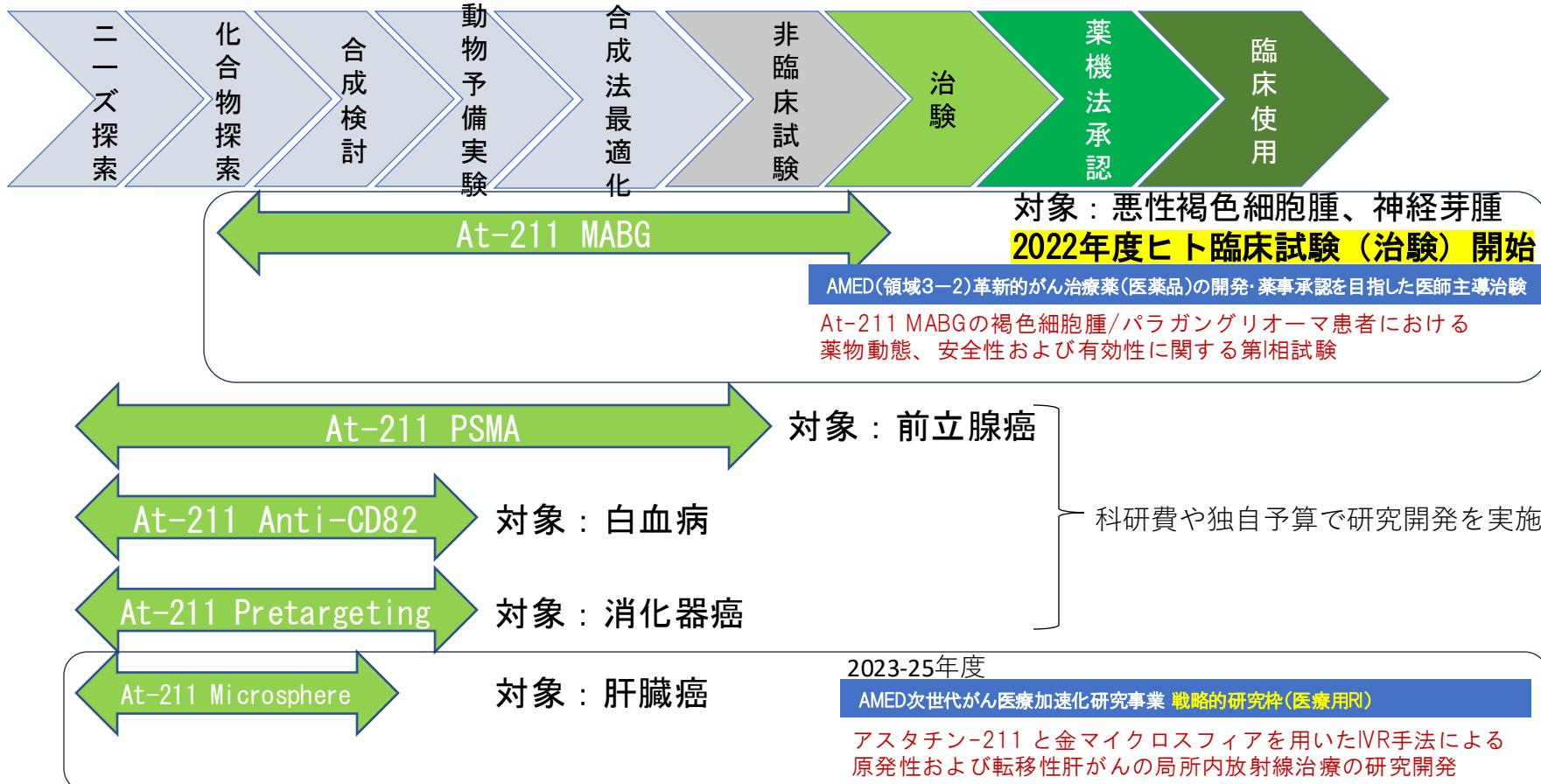


・RI病室数は9床

■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

アスタチン安定供給に向けた製造技術の開発 事業概要



募集課題名 令和5年度 「加速器を活用したRIの安定的かつ効率的な製造技術の開発」

研究実施者 高橋 和弘 (福島県立医科大学)

実施予定期間 令和11年度まで（ただし実施期間中の各種評価等により変更があり得る）

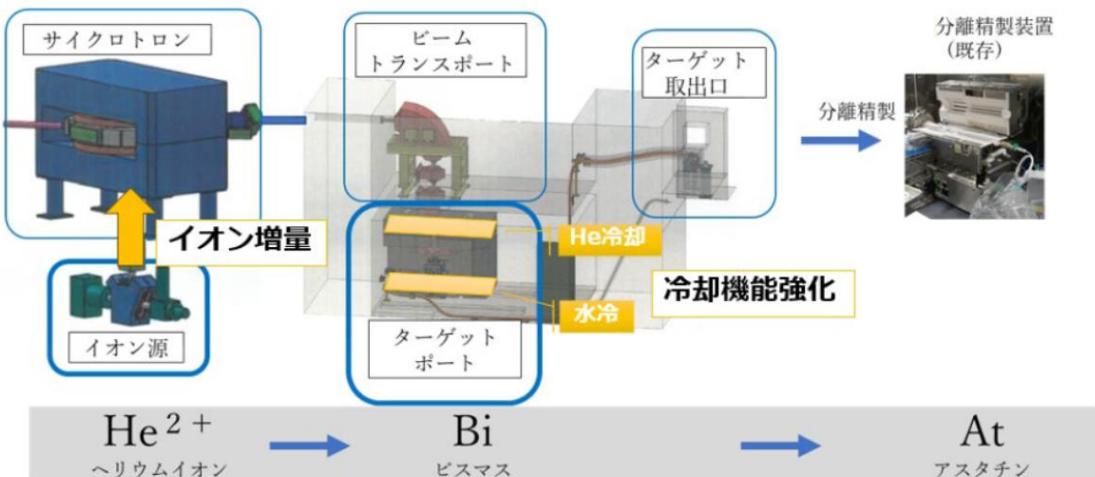
【背景・目的】

医療用RI（放射性同位元素）として今後の需要の高まりが期待されるアスタチン-211を安定供給するための製造技術開発を行う。

【研究方法（手法・方法）】

アスタチン-211の安定供給のために、ビーム電流の大強度化による製造量の増加に関連する技術開発を行う。

具体的には、ビーム照射の大強度化による反応熱を抑えるためにターゲットの冷却機能を強化する。また、アスタチン-211の製造に必要なイオンを容易に生成可能なイオン源を導入するための設計等を行う。

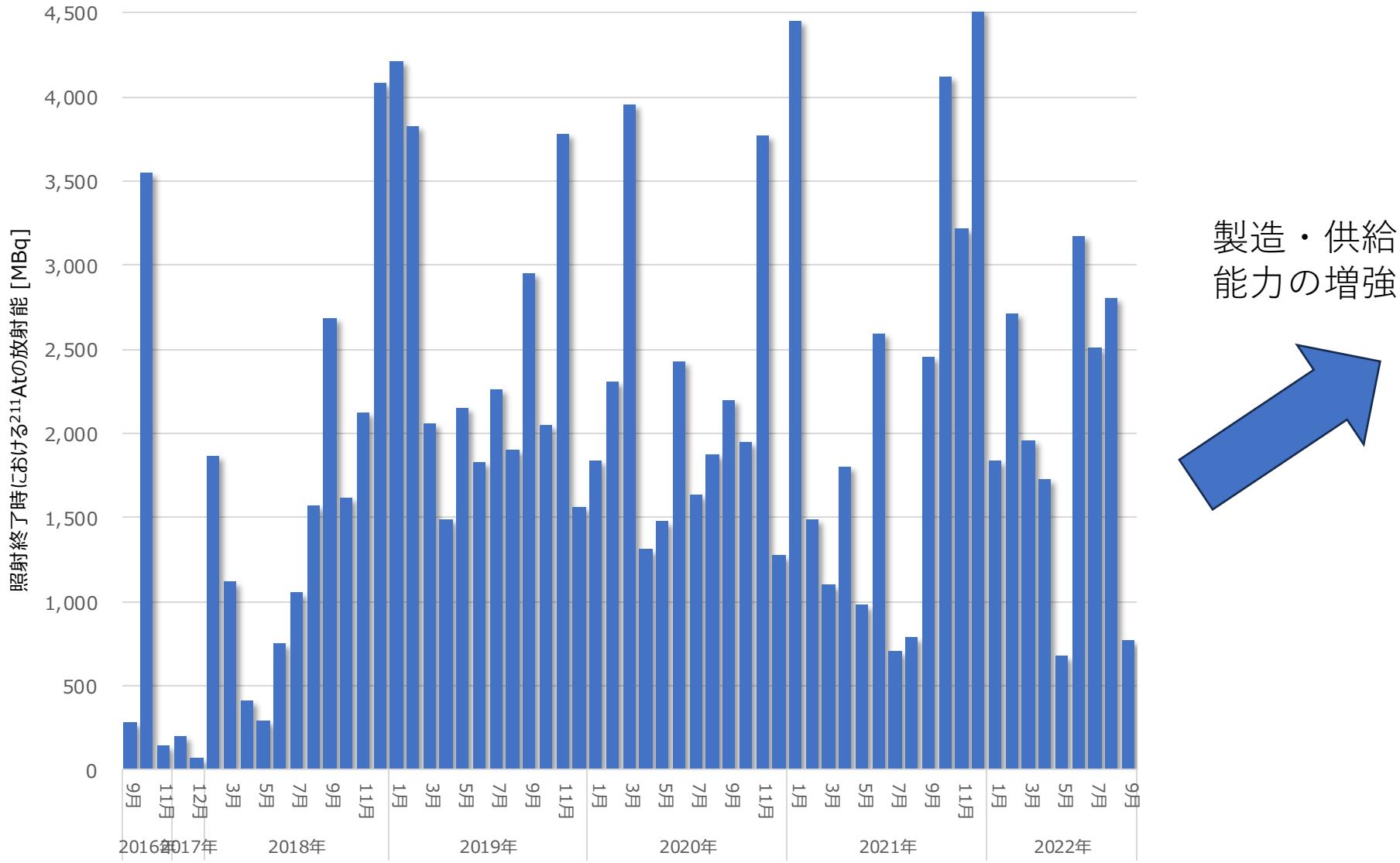


【期待される研究成果】

東日本地域の研究機関等へのアスタチン-211の安定供給の実現

(図) 加速器（サイクロトロン）に付随するイオン源とビームを照射させるターゲット

Monthly production of ^{211}At at FMU



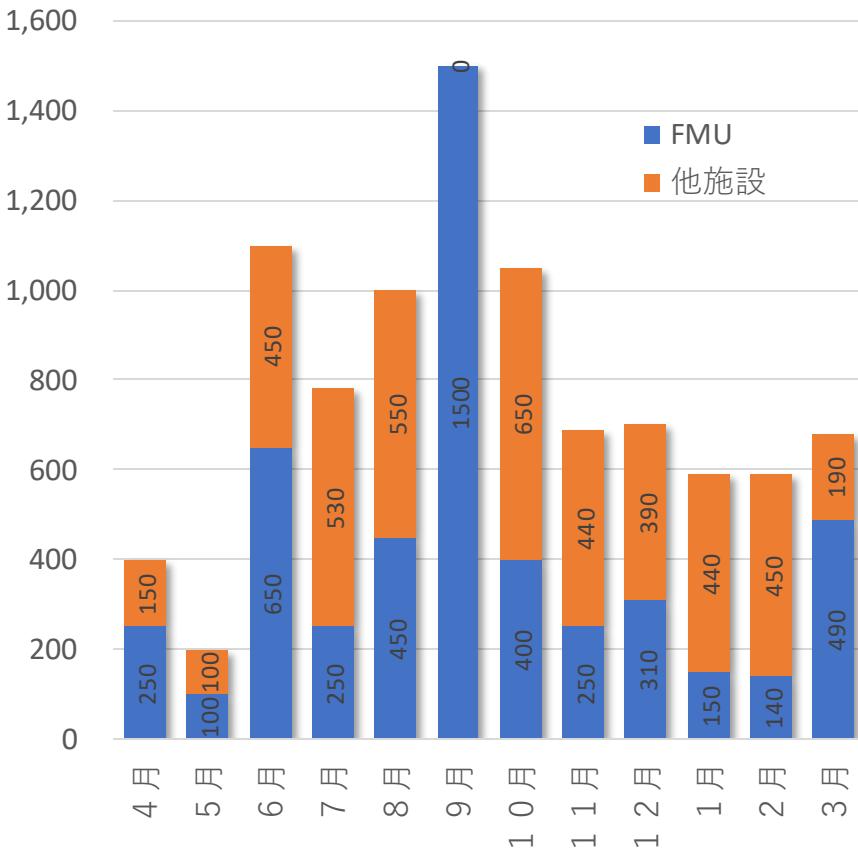
共同研究機関への頒布

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
 - 東京工業大学
- ：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、科研費共同研究やAMED
次世代がん事業や革新がん事業等、放射線災害・医学
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）

福島復興を加速する多機関連携による放射性薬剤の研究開発 事業概要



募集課題名	令和5年度「RIで標識した診断・治療薬に関する研究開発」委託事業	F-REI 福島県放射能災害対応
研究実施者	織内 昇（画期的なアルファ線核種標的治療薬の開発コンソーシアム（福島県立医科大学（代表機関）、大阪大学、量子科学技術研究開発機構））	
実施予定期間	令和11年度まで（ただし実施期間中の各種評価等により変更があり得る）	

【背景·目的】

福島の復興の加速及び産業創出に寄与するため、がんの診断・治療に用いる画期的な放射性医薬品の開発を目指すとともに、F-REIの将来を担う研究人材を育成する。

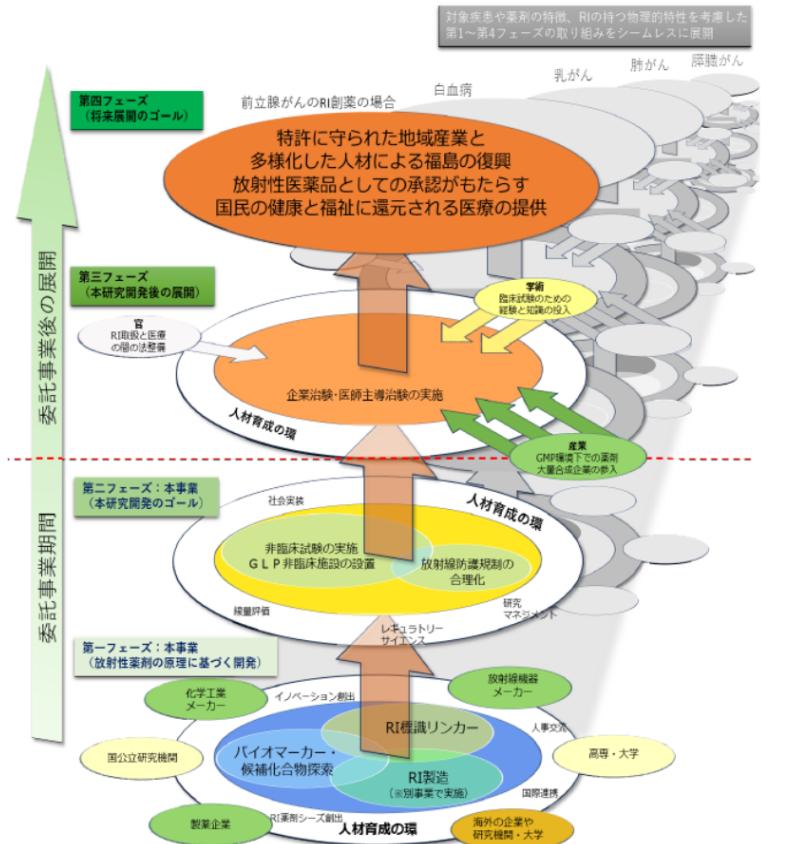
【研究方法（手法・方法）】

既存の治療法や他のモダリティと比較して、RI（放射性同位元素）を用いた診断・治療に優位性や経済合理性が見込まれるがん種を選定し、バイオマーカーや創薬候補化合物を多様な手法を用いて探索するとともに、RI標識化合物の設計・合成や非臨床試験を実施する。

また、線量評価や放射線防護規制に関するレギュラトリーサイエンスなど放射性薬剤の研究開発に必要な視点をもった研究人材を育成する。

【期待される研究成果】

- ・創薬シーズの臨床応用
 - ・放射性薬剤の研究開発における研究人材の育成



画期的なアルファ線核種標識治療薬の開発コンソーシアム スタートアップミーティング

コンソーシアム代表者 織内昇教授(福島医大)
分担機関代表者 東達也部長(QST), 中野貴志教授(阪大)

令和5年度事業として会議を計画・実施し、多くの研究者が参加して各事業内容の検討ならびに令和6年度及びそれ以降の実施内容についての議論を行った。

この議論をもとに令和6年度以降の事業内容、事業実施スケジュール、実施課題積算経費の素案を作成。

日時：令和6年5月8日（水）16:00-18:30、9日（木）8:20-10:30

会場：（8日）コラッセふくしま 5F小研修室（Web併用）

（9日）福島県立医科大学福島駅前キャンパス 5F講義室11（Web併用）

参加者：現地とWebを含めて71名

1. 全体会議

- F-REI事業への申請と採択に至った経緯及び令和5年度の契約についての概要説明
- コンソーシアム運営時の予算の執行等の注意点の説明
- 以下の事業内容①～③に沿ったセミナーをそれぞれの事業内容の主軸となる研究者が実施

2. 個別会議

事業内容① RI治療に資するバイオマーカーおよび候補化合物の探索

事業内容② 非臨床試験

事業内容③ 専門人材の育成・確保

- 事業内容に則り担当する研究者が検討を実施



共同利用・共同研究による国際的にも優れた研究成果等

福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター（放射線災害・医科学研究拠点）

13

がんの標的α線治療の効果増大を目指したラジオセラノスティクス用薬剤を開発 — より効果的なα線治療への応用に期待 — 金沢大学 小川数馬 教授



金沢まで
約 470km
約 6時間
2ヶ月に1回
約100MBq※
(※発送時)

概要

ラジオセラノスティクスは、がんの核医学診断・核医学治療を一体化して行う手法である。核医学治療に用いられるα線は高い細胞傷害性を持つことから、特にα線放出核種であるアスタチン-211 (^{211}At) は強力ながん治療効果が期待されている。本研究では、 ^{211}At によるがんの標的α線治療の効果増大を目指し、アルブミン結合部位を導入したラジオセラノスティクス用薬剤の開発に成功した。

具体的な成果・効果

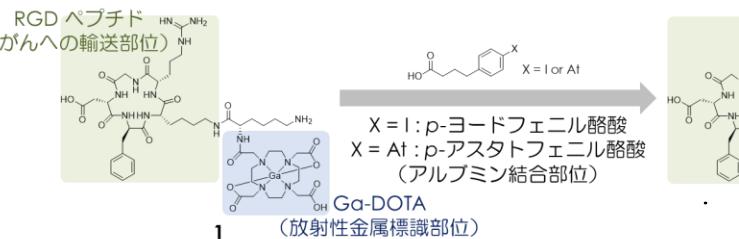


図1：開発した薬剤の構造式

【目的】 ^{211}At は国内での製造方法が確立しているα線放出核種であり、近年、臨床応用に向けた ^{211}At 標識薬剤の開発が盛んに行われている。しかし、 ^{211}At 標識ペプチド薬剤のがんへの集積が不十分であることや、がんからの消失の速さが課題となっていた。そこで、血中アルブミンに高親和性のアルブミン結合部位を薬剤に導入することで、薬剤の排泄を遅らせ、がんへの集積・保持を増加させることを目的とした評価を行った。

【方法】 ^{211}At をがんへ運ぶ役割を担うRGDペプチドに対して、放射性金属を配位可能なキレート剤(DOTA)を結合させた化合物1を合成した。さらに、化合物1へアルブミン結合部位(p -ヨードフェニル酪酸)を導入した化合物([^{125}I]2)を合成した。この薬剤の p -ヨードフェニル酪酸のヨウ素と置換して ^{211}At を導入した化合物([^{211}At]3)合成し、担がんマウスを用いて体内放射能分布実験、治療実験を行った。

【結果】 ●体内放射能分布実験(図2)から、化合物[^{125}I]2と[^{211}At]3は類似した体内分布を示し、 p -ヨードフェニル酪酸のヨウ素をアスタチンに置換した化合物もアルブミン結合部位として機能することが示された。
●アルブミン結合部位を持たない化合物[^{67}Ga]1と比較して、化合物[^{125}I]2と[^{211}At]3の血中滞留性は増大し、がんへの集積・保持も増大した。さらに化合物[^{211}At]3は治療実験(図3)においてがんの増殖抑制効果を示した。
●上記の結果から、アルブミン結合部位を導入した ^{211}At 標識薬剤は核医学治療用薬剤としての可能性を持つ。

※本研究成果は、Springer Nature社のEuropean Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imagingに掲載された。
Development of probes for radiotheranostics with albumin binding moiety to increase the therapeutic effects of astatine-211 (^{211}At). Eur J of Nuc Med Mol Imaging. 2024, 51(2), 412-421. DOI: 10.1007/s00259-023-06457-0

用語解説

- **アルブミン結合部位**：血中アルブミンに対し高親和性を持ち、可逆的に結合する。アルブミン結合部位を薬物に導入することで、薬物の血中半減期が延長され、薬物動態を改善し得る。
- **RGDペプチド**：アルギニン-グリシン-アスパラギン酸配列を含むペプチド。がんに発現する $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに結合するため、結合させた化合物をがんへ輸送することができる。

実験結果

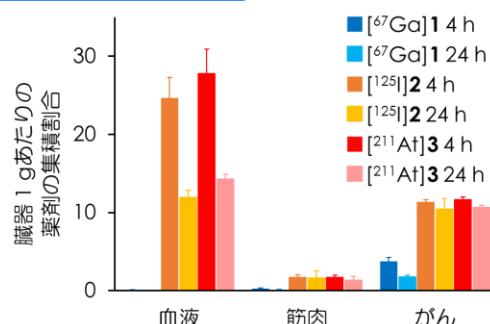


図2：化合物[^{67}Ga]1、[^{125}I]2及び[^{211}At]3の担がんマウスにおける体内放射能分布

化合物[^{125}I]2と[^{211}At]3は類似した体内分布を示し、化合物[^{67}Ga]1と比較して血中滞留性が増大し、がんに高く集積・保持された。

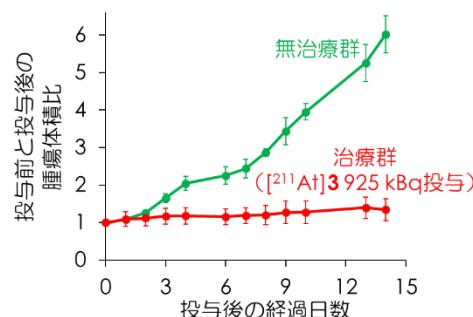


図3：化合物 [^{211}At]3の担がんマウスにおける治療実験
化合物[^{211}At]3を投与した治療群は無治療群と比較して有意な腫瘍の増殖抑制効果を示した。

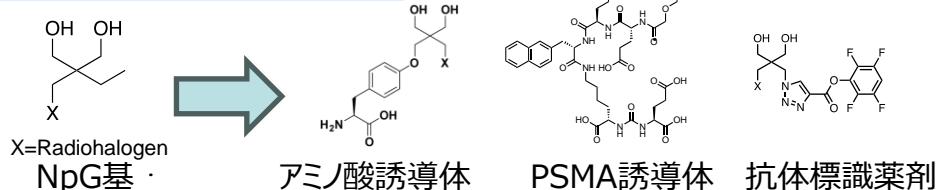
生体内で安定にアスタチン-211を保持する標識薬剤の開発とその応用
—より安全で効果的なラジオセラノスティクス薬剤への応用に期待—

千葉まで
約300km
約24時間(郵送)
約4時間(陸送)
1ヶ月に2回
約50~100MBq
(※発送時)

概要

アスタチン-211 (^{211}At)から放出される α 線は高い細胞傷害性を持つことから、確実に標的へと ^{211}At を送達する必要があり、そのためには生体内で安定に ^{211}At を保持できる標識基が必須である。我々は、ネオペンチルグリコール基が生体内で ^{211}At を安定に保持できることを世界で初めて見出した。そして、本標識基を用いた ^{211}At 標識薬剤として、アミノ酸誘導体、前立腺がん特異的膜抗原に集積する薬剤、抗体を標識する試薬の開発に成功した。

具体的な成果・効果



【目的】アスタチン-211 (^{211}At)は国内製造可能な、汎用性の高い α 線放出核種であるが、従来の ^{211}At 標識試薬では、生体内で ^{211}At が脱離することが問題であった。これに対し、近年我々は、ネオペンチルグリコール(NpG)基が生体内で安定に ^{211}At を保持できることを見出した¹⁾。さらに、NpG基は他の放射性ハロゲンとも安定な結合を形成する。そこで、我々は、NpG基を用いたアミノ酸誘導体²⁾、前立腺がん特異的膜抗原(PSMA)に集積する薬剤³⁾、抗体を標識する試薬⁴⁾へと展開し、ラジオセラノスティクス薬剤の開発を検討した。

【結果】NpGを用いたアミノ酸誘導体(X-NpGT)は、アミノ酸としてがん細胞に取り込まれ、また、 ^{211}At 標識した薬剤はがんの増殖抑制効果を示した。(図1) ^{211}At 標識したPSMA誘導体($[^{211}\text{At}]\text{At-NpG-PSMA}$)は、現在、欧米において認可されている $[^{18}\text{F}]$ PSMA-1007と同様の体内動態を示し、高いがん集積が観察された。(図2) また、あらゆる抗体に簡便にNpG基を標識できる抗体標識薬剤の開発に成功した。

●上記の結果から、NpG基は多様な分子種において適応可能であり、今後のラジオハロゲンを用いたラジオセラノスティクス薬剤の開発に有用と考えられる。また、PSMA誘導体に関しては、現在福島県立医科大学にて臨床研究に進める準備を行っている。

実験結果

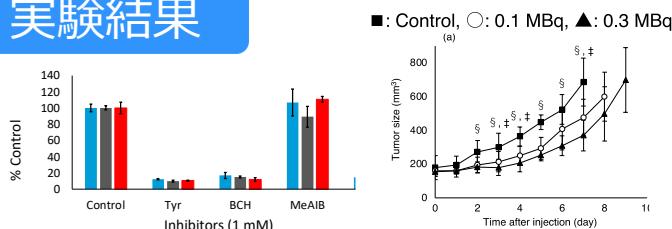


図1. $[^{18}\text{F}]$ F-NpGT, $[^{125}\text{I}]$ I-NpGT, $[^{211}\text{At}]$ At-NpGTはいずれもチロシン(Tyr), L型アミノ酸トランスポーターの阻害剤(BCH), A型アミノ酸トランスポーターの阻害剤(MeAIB)により同程度阻害され、アミノ酸と同様の取り込み経路により取り込まれることを示唆した(左)。 $[^{211}\text{At}]$ At-NpGTは容量依存的に腫瘍増殖抑制効果を示した(右)。

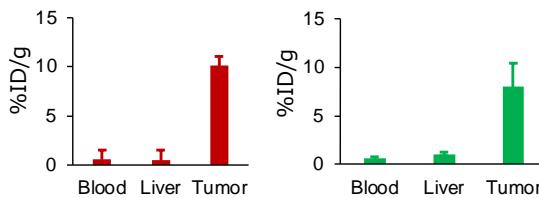


図2. 前立腺がんを移植したマウスにおいて、 $[^{211}\text{At}]$ At-NpG-PSMA(左)は現在欧米で認可されている $[^{18}\text{F}]$ F-PSMA-1007(右)と同様の体内動態を示した。

共同研究による研究成果等

(AMED医療機器等研究成果展開事業) 北海道大学 小川美香子 教授

固相法によるアスタチン標識化合物自動合成装置の開発



札幌まで
約 900km
約 7時間
1ヶ月に2回
約60MBq※
(※発送時)

概要

これまでに、ヨードニウムイリドを標識前駆体として用い、Atアニオン種を直接反応させる独自のAt-211標識化反応を見出している。本研究では、上記技術を基盤とし、固相によるカセット型At-211標識薬剤自動合成装置を開発している。本装置開発により、簡便且つ安全なα線放出核種標識薬剤合成が可能となる。なお、プロトタイプ機で合成する薬剤として、福島医大で臨床試験が始まっている²¹¹At-MABGを選択した。

具体的な成果・効果

◆ 固相でのAt-211標識反応において、高効率で反応が進行する条件を見出すことに成功
本標識法では、標識前駆体であるヨードニウムイリドが熱的に分解することでMIBGが生じる。MIBGは生体に大量に投与されると毒性等の懸念があるため、MIBG生成量が少ない反応条件も探索した。その結果、 PPh_3 (19 μmol)、 Et_4NHCO_3 なし、TMEPO (64 μmol) の条件で標識反応を行うことで、高い放射化学的収率ならびに低いMIBGの生成量の両方を達成できた(表1)。以上の検討により、固相でのAt-211標識反応において、高い放射化学的効率ならびに低いMIBG生成量で反応が進行する条件の探索に成功した。

◆ At-211標識固相カートリッジならびにAt-211標識化合物精製カートリッジを用いた手合成での²¹¹At-MABG標識・精製を達成

高効率でのAt-211標識反応を再現性高く達成するため、円柱形状で突起がない構造のカラムを採用した。このカラムに前駆体担持樹脂20 mgを充填し、At-211標識固相カートリッジを作製した(図1)。さらに、本標識カートリッジに適合した内径の加熱器具によって、ストップ&フロー合成を行った。反応液をTLCで分析した結果、標識効率は最大で84.0%であり、高効率で反応が進行することが示された。

脱保護反応を行った後、精製には陽イオン交換樹脂が充填された使い捨て可能なカートリッジを用いた。精製後の溶液をHPLCで分析した結果、放射化学的純度95%以上の²¹¹At-MABG溶液が得られたことが確認された。標識反応から精製までを含めた放射化学的収率は57.0%であった。

◆ 自動合成システムの構築の達成

春の調整費による上述の検討・達成の加速効果を受けて、目標の令和6年1月より早く機械設計、流路設計、自動合成プログラム作成を経て自動合成システム構築を達成した。今後、福島医大にて装置の検証を行う。

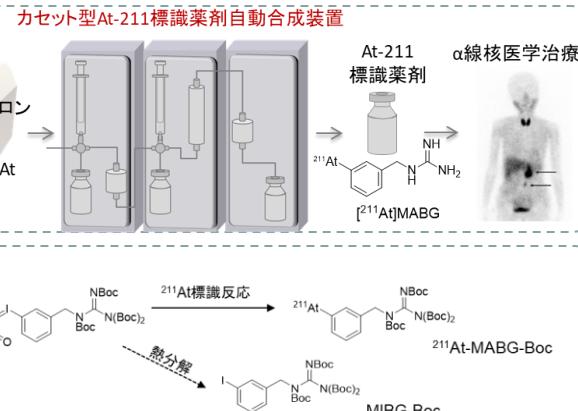


表1. 反応条件の最適化

Entry	Resin (mg)	PPh_3 (μmol)	Et_4NHCO_3 (μmol)	TEMPO (μmol)	Percentage on radio-TLC (%)	Recovery rate (%)	RCY (%) *d.c.	MIBG-Boc (μmol)	Produced MIBG-Boc % ^b
1	10	0	0	0	None	81.5	None	3.03	60.5
2	10	0	36.6	0	16.5	86.2	14.2	1.06	21.6
3	10	19.0	0	0	34.4	73.4	25.2	2.17	43.1
4	10	19.0	36.6	0	10.1	90.8	9.2	1.94	39.2
5	10	19.0	0	64.0	59.0	77.5	45.8	0.72	14.3

^a Recovery rate = (Total activity of ^{211}At after the reaction)/(Total activity of ^{211}At before the reaction)

^b (Produced MIBG-Boc) / (MIBG-Boc on the resin for reaction)

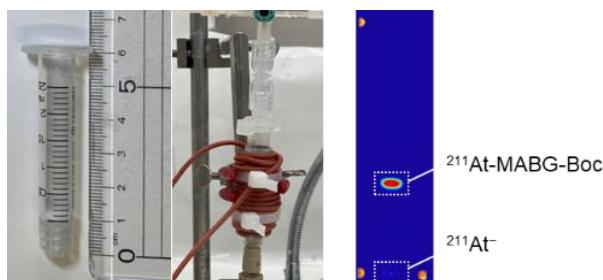


図1. (左) 形状変更したカートリッジ、(右) 反応後溶液のTLC

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品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、アスタチン-211を用いた放射性医薬品の研究開発を進めており、2022年から悪性褐色細胞癌治療候補薬の臨床試験(第Ⅰ相)を実施している。2024年からは、前立腺がん治療候補薬の非臨床試験を実施している。
- 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、製造量を増強し、定期的に外部機関にアスタチン-211を提供している。
- 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第四分野(放射線科学・創薬医療、放射線の産業利用)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、「加速器を活用したRIの安定的かつ効率的な製造技術の開発」委託事業ならびに、「RIで標識した診断・治療薬に関する研究開発」委託事業を実施することで、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。