

多分野連携で推進する 標的アルファ線がん治療の社会実装

第19回原子力機構報告会

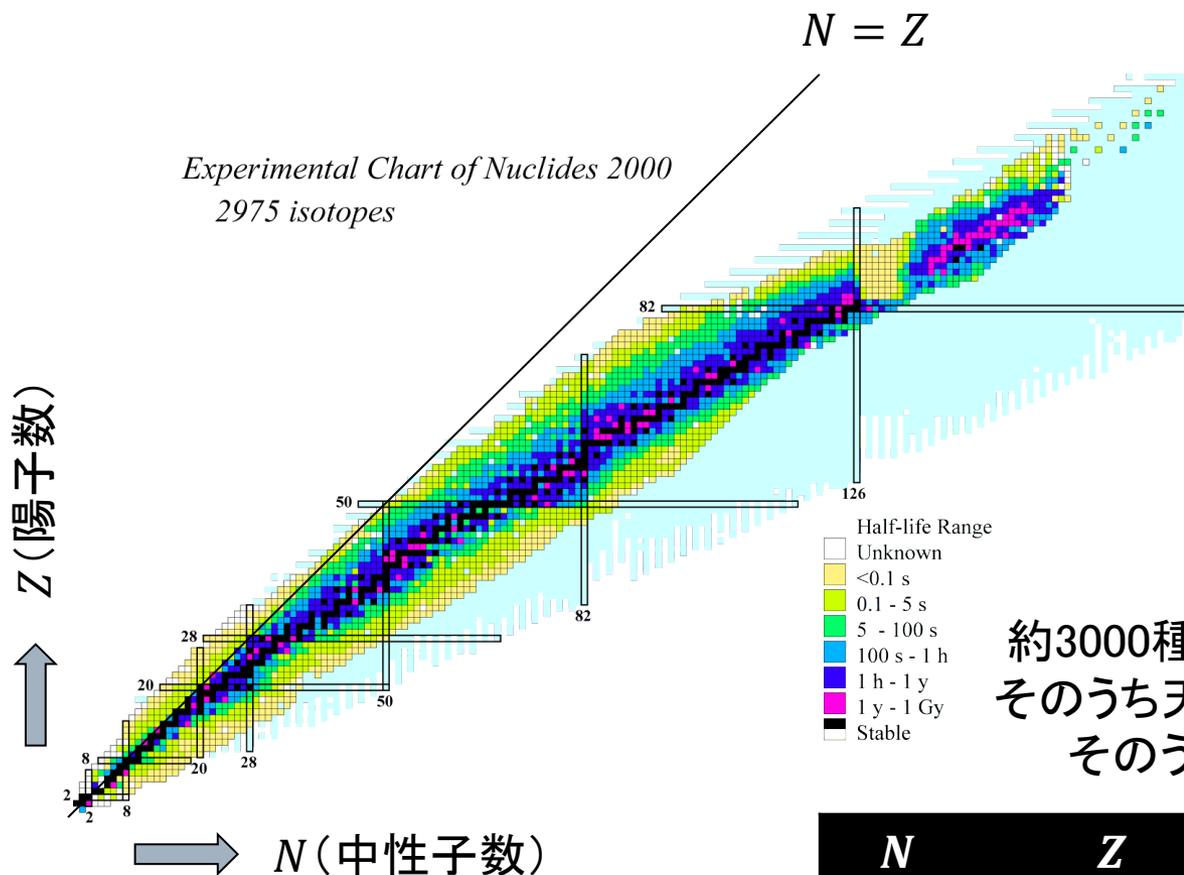
原子力による新たな価値の創造に向けて ～原子力科学のユビキタス化で未来を切り拓く～

2024年11月21日

中野 貴志

大阪大学核物理研究センター

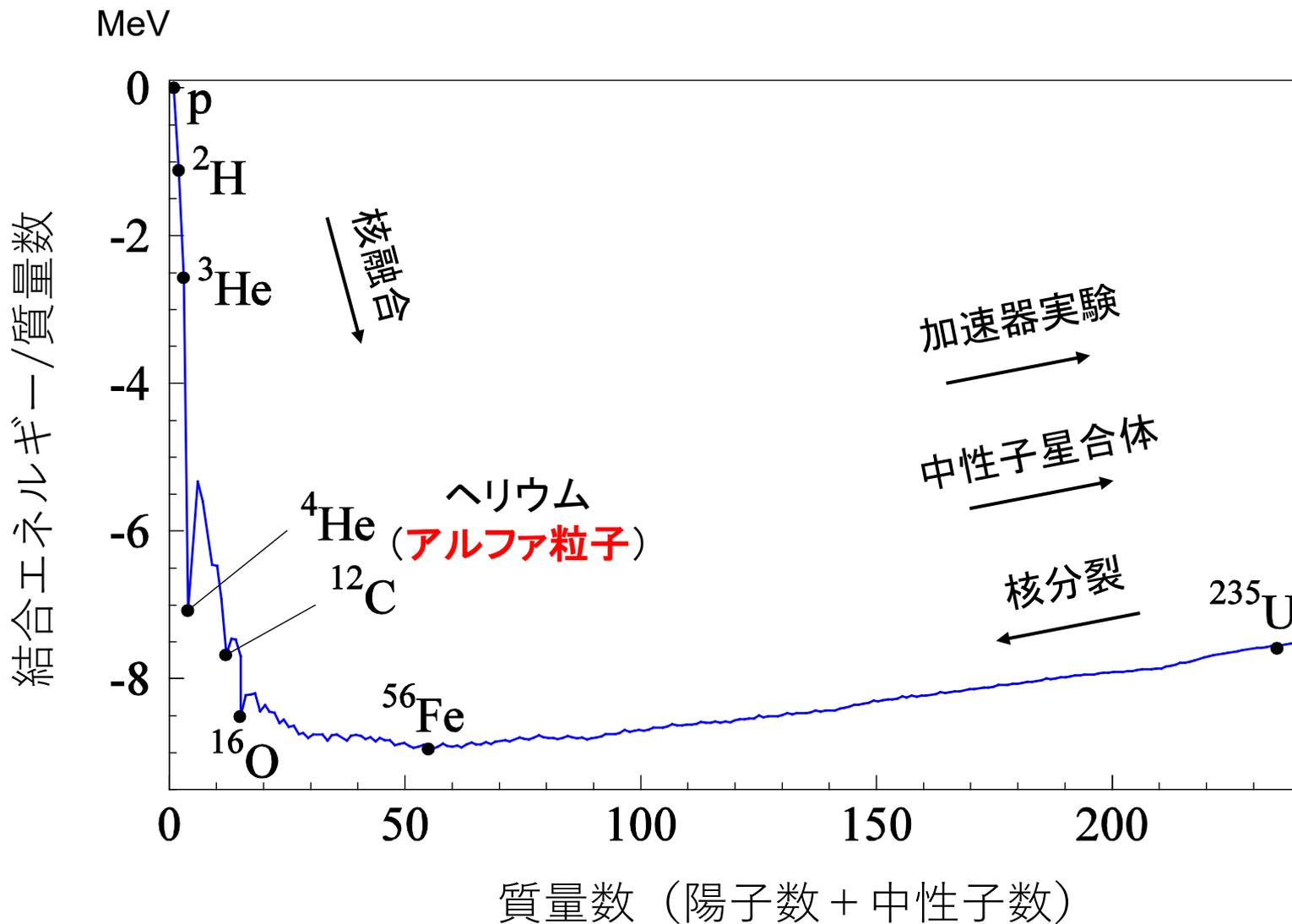
原子核の分類



約3000種の原子核が知られていて、
そのうち天然に存在するのは約300種
そのうち安定なものは約250種

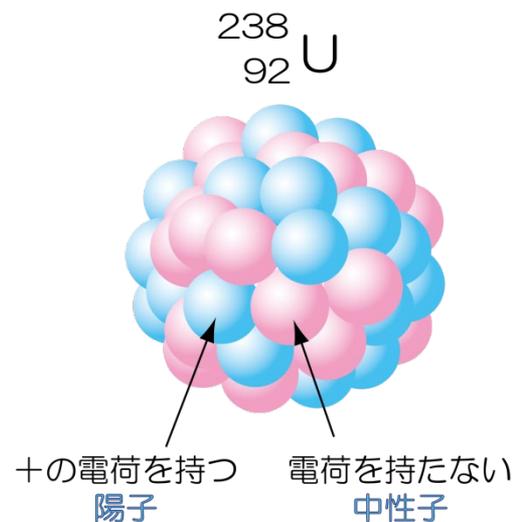
N	Z	安定な原子核の数
偶数	偶数	156
偶数	奇数	48
奇数	偶数	50
奇数	奇数	5

原子核の結合エネルギー

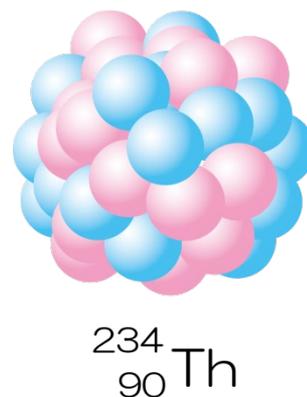


アルファ崩壊

重い原子核が、アルファ線 (${}^4\text{He}$) を放出して、より軽い(質量数が少ない) 原子核に変化する。



陽子: 92個、中性子: 136個



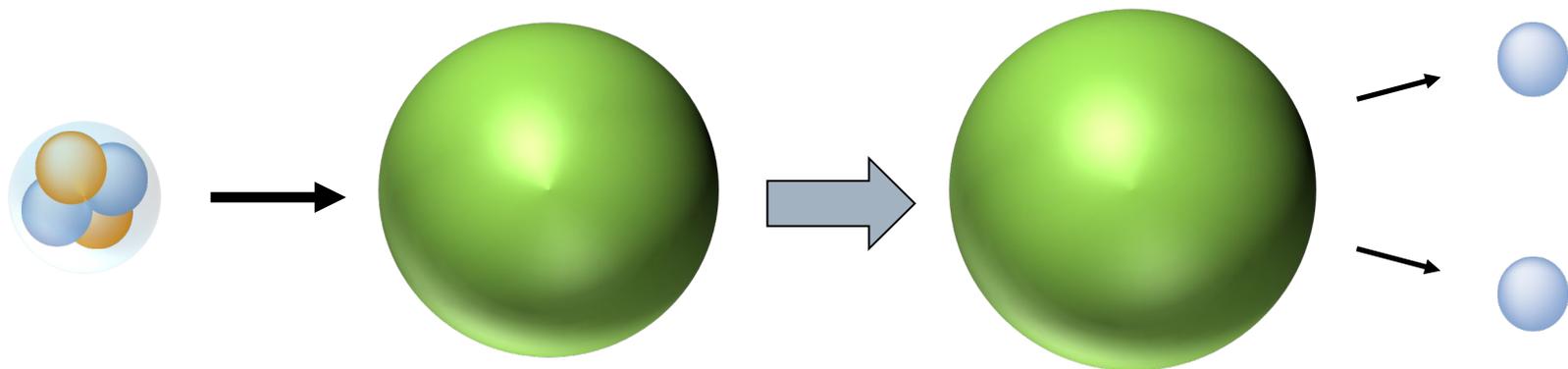
陽子: 90個、中性子: 134個



アルファ線は薄い紙や
空気中で停止する。

アルファビームを用いた核変換

加速器を用いてアルファ粒子を原子核にぶつけると、より重い原子核を人工的に作ることが出来る。



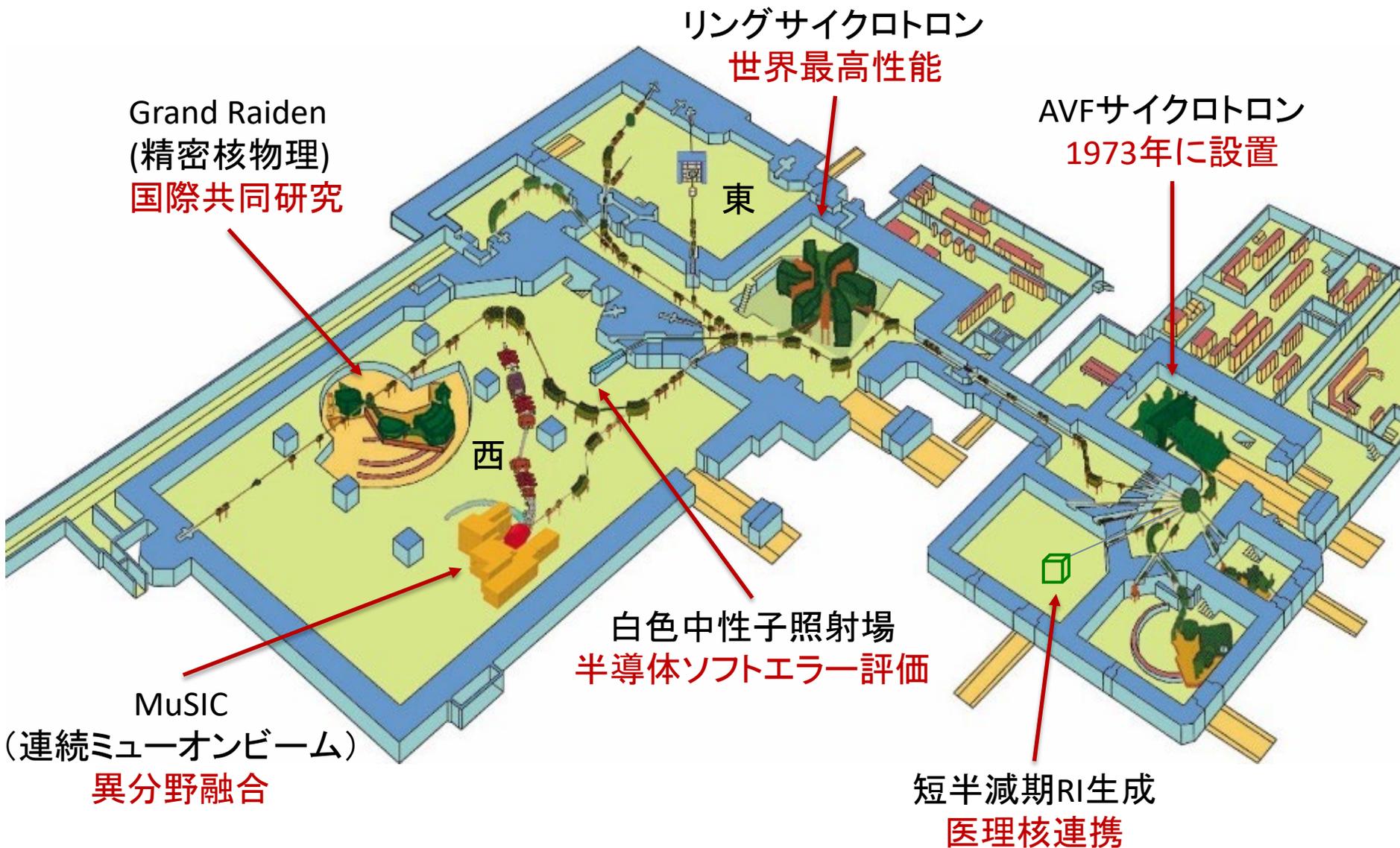
陽子: 83個、中性子: 126個

安定なビスマス

陽子: 85個、中性子: 126個

不安定なアスタチン

核物理研究センター・サイクロトロン施設



核物理研究センターの学内での位置付け

学内で唯一の国際共同利用・共同利用拠点

常勤教員当たり研究業績数 2位 (理工情報系10部局中)

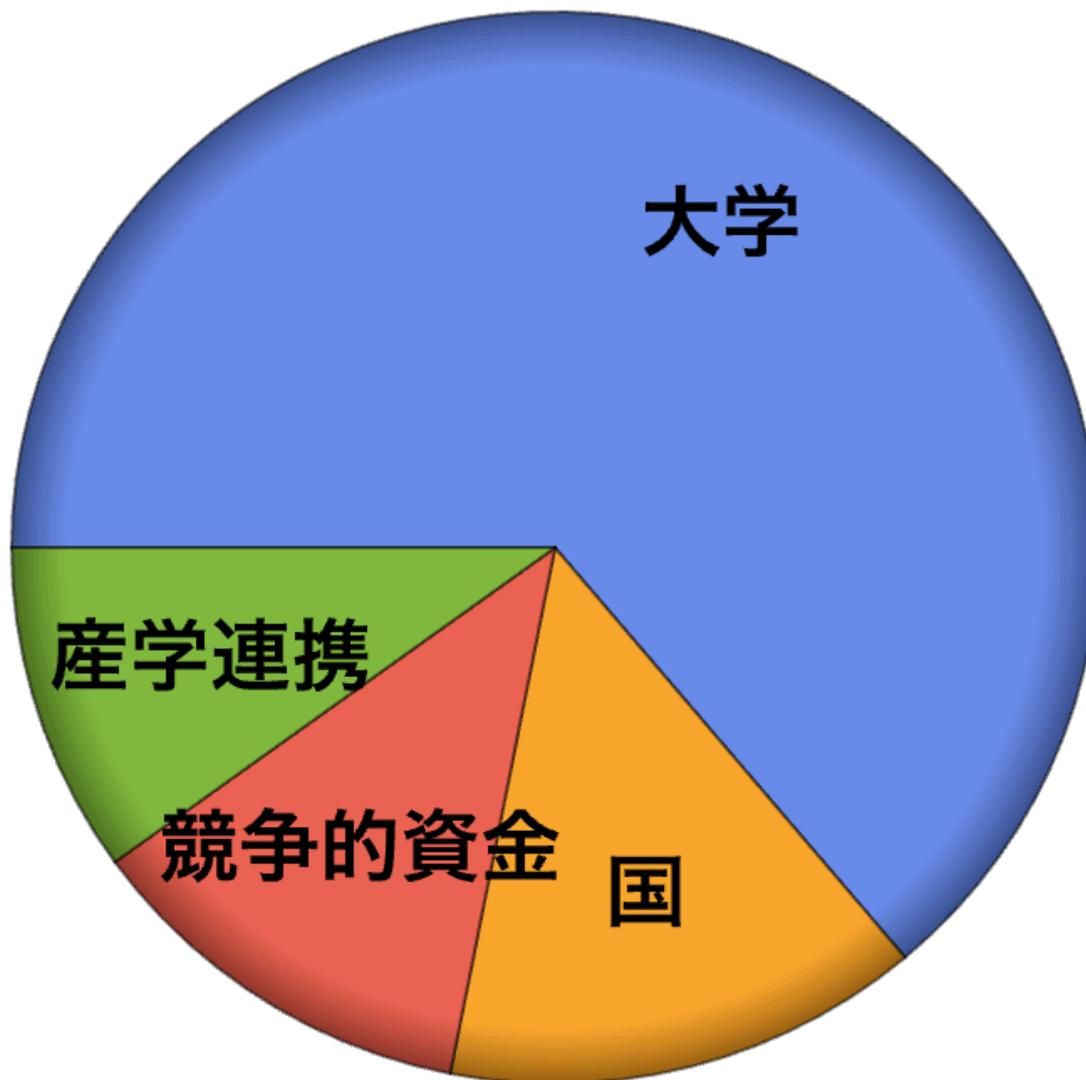
常勤教員当たり科研費獲得件数 2位 (理工情報系10部局中)

常勤教員当たり科研費獲得額 2位 (理工情報系10部局中)

常勤教員当たり電気代 1位 (全部局中)

あまりサステイナブルでない...

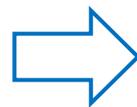
核物理研究センターの予算プロフィール



核物理研究センターの目指す方向性

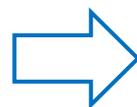
大学内に加速器を持つ価値を最大化する。

国際共同研究の推進により、
新しいアイデア、新しい装置、
新しい人を呼び込む。



- ✓ 国際頭脳循環の促進
- ✓ 研究トレンドの創出

異分野融合や産学共創により、
社会課題の解決に取り組む。



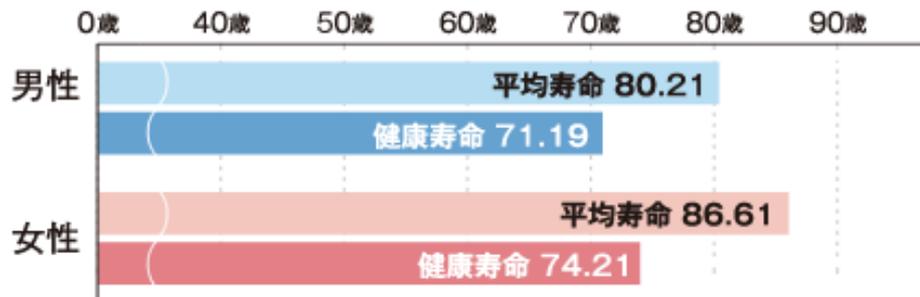
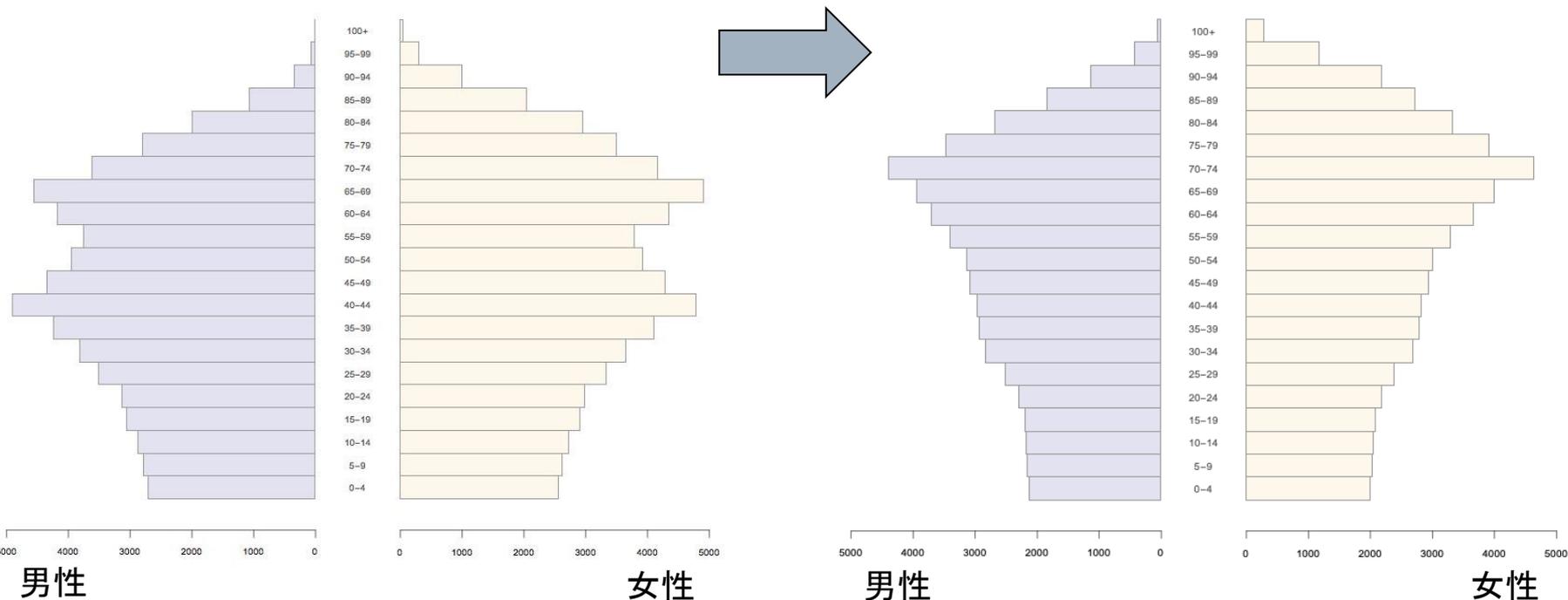
- ✓ イノベーションの創出
- ✓ 大学の財務基盤強化

そして、それらを支える人材を育成する。

少子高齢化が進む日本の課題

2017年人口分布

2045年人口分布(予想)



平均寿命と健康寿命の差

この差を縮めて健康
長寿社会を実現する。

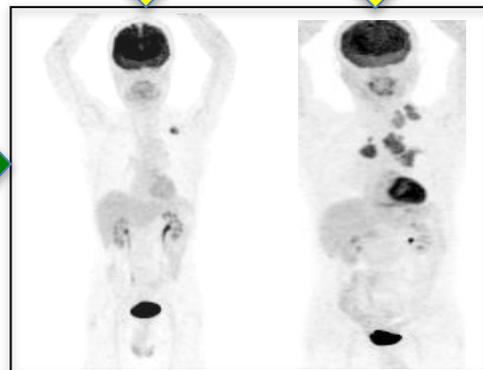
初診時進行がんの制圧を目指す

大阪府におけるがん登録年報 第67報
 (大阪府健康福祉部、大阪府医師会、大阪府成人病センター)

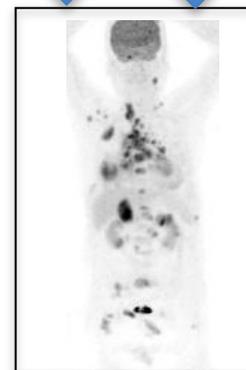
1/3は初診時にすでに進行がん

臨床進行度	原発臓器限局	所属リンパ節転移	隣接臓器浸潤	遠隔転移
初診時割合	47%	22%	12%	19%

外科的切除
放射線照射
化学療法
免疫療法



化学療法
免疫療法

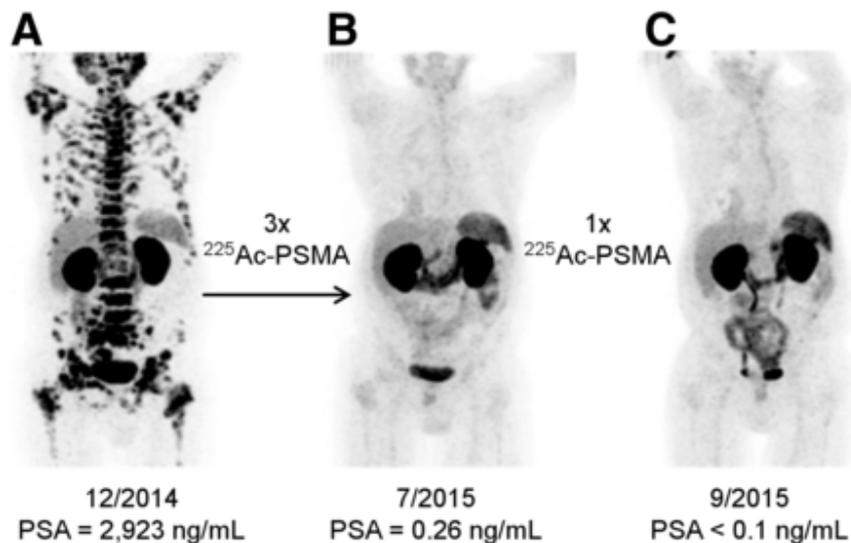
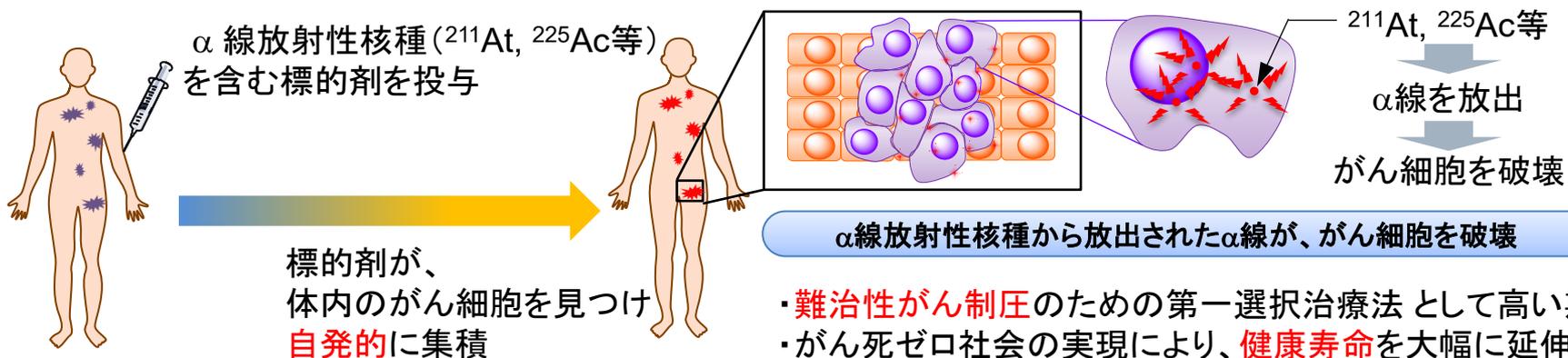


5年相対生存率	74.5%	47.2%	17.9%	6.1%
---------	-------	-------	-------	------

現在の治療
では生存率
が低い

標的アルファ線がん治療の開発

標的アルファ線がん治療とは？

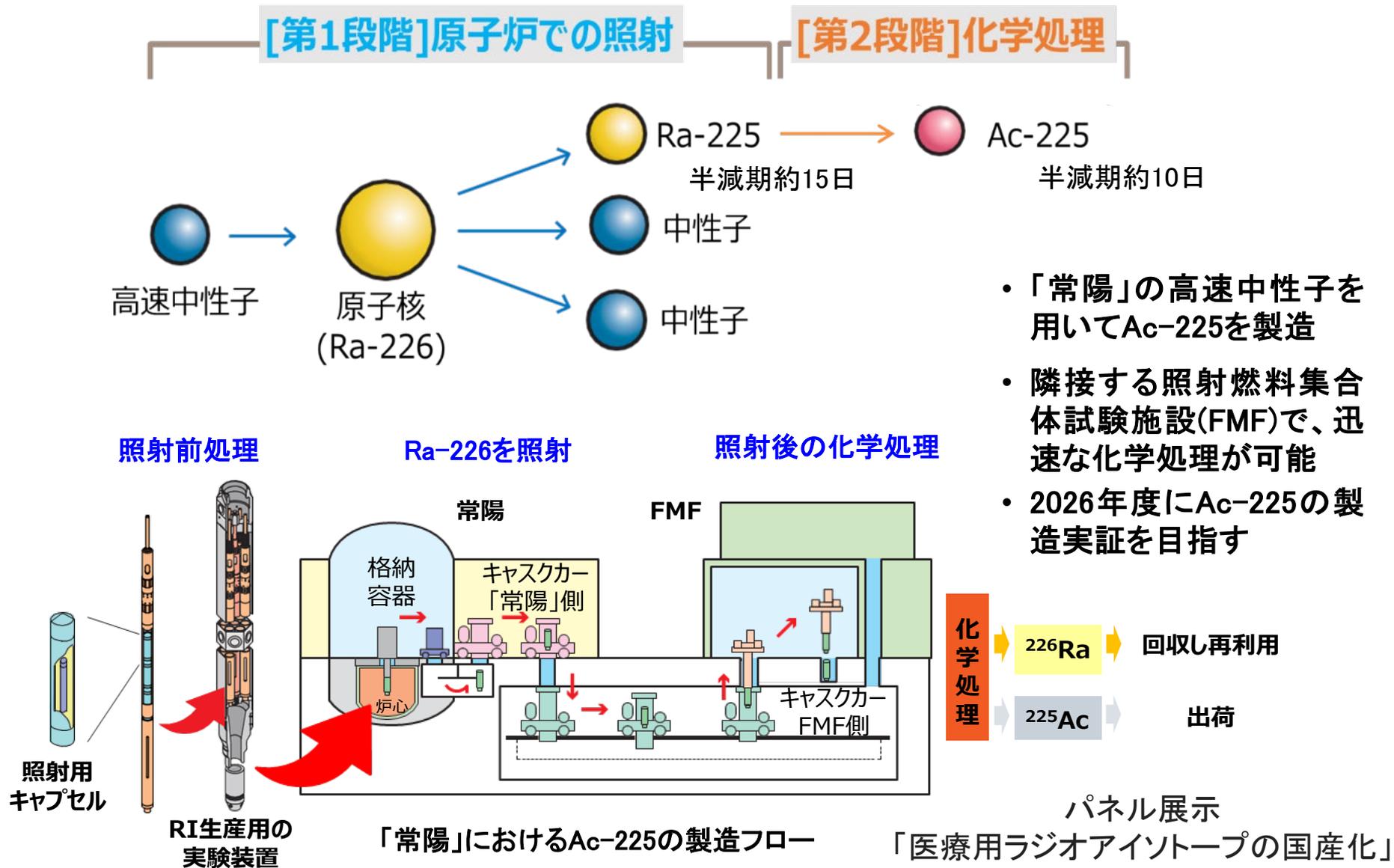


Kratochwil et al., J Nucl Med. 2016, 57, 1941-1944.

標的アルファ線がん治療薬の特徴

- 圧倒的に少量
1G bq ~ $2 \cdot 10^{13}$ 個 ~ 6ナノg
- 圧倒的に高エネルギー
化学エネルギーの $10^6 \sim 10^7$ 倍
- 標的剤とRIの組合せで多様な疾患に対する薬剤が開発可能

「常陽」を用いたアクチニウム (Ac-225) 生産



アスタチン(At-211)について

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1 H																	He
2	3 Li	4 Be													7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na														15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K														33 As	34 Se	53 I	36 Kr
5	27 R														51 Sb	52 Te	85 At	54 Xe
6	55 C														83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra	~103	104 Rf	105 Db	106 Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	M	116	117 At	118

フッ素 (I)



ヨウ素 (I)

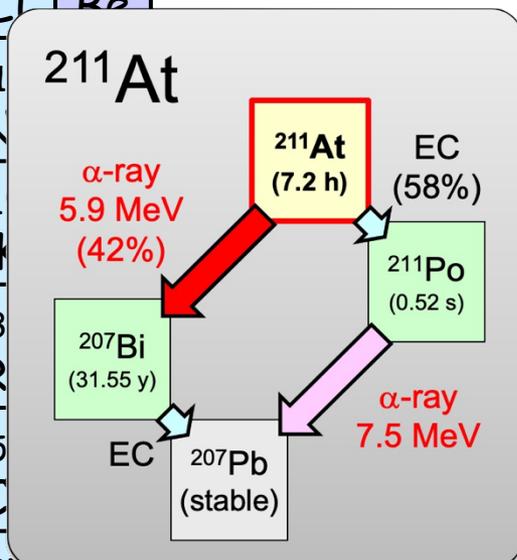


アスタチン (At)

アスタチン(At)

フッ素やヨウ素によく似た
化学的性質を示すアルファ
線放出性核種

- アルファ線放出核種
- 半減期は7.2時間
- ハロゲン族元素
- 安定同位体がない。
- 製造には加速器が必要



57 ~ 71
Lanthanoids

57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu

89 ~ 103
Actinoids

89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

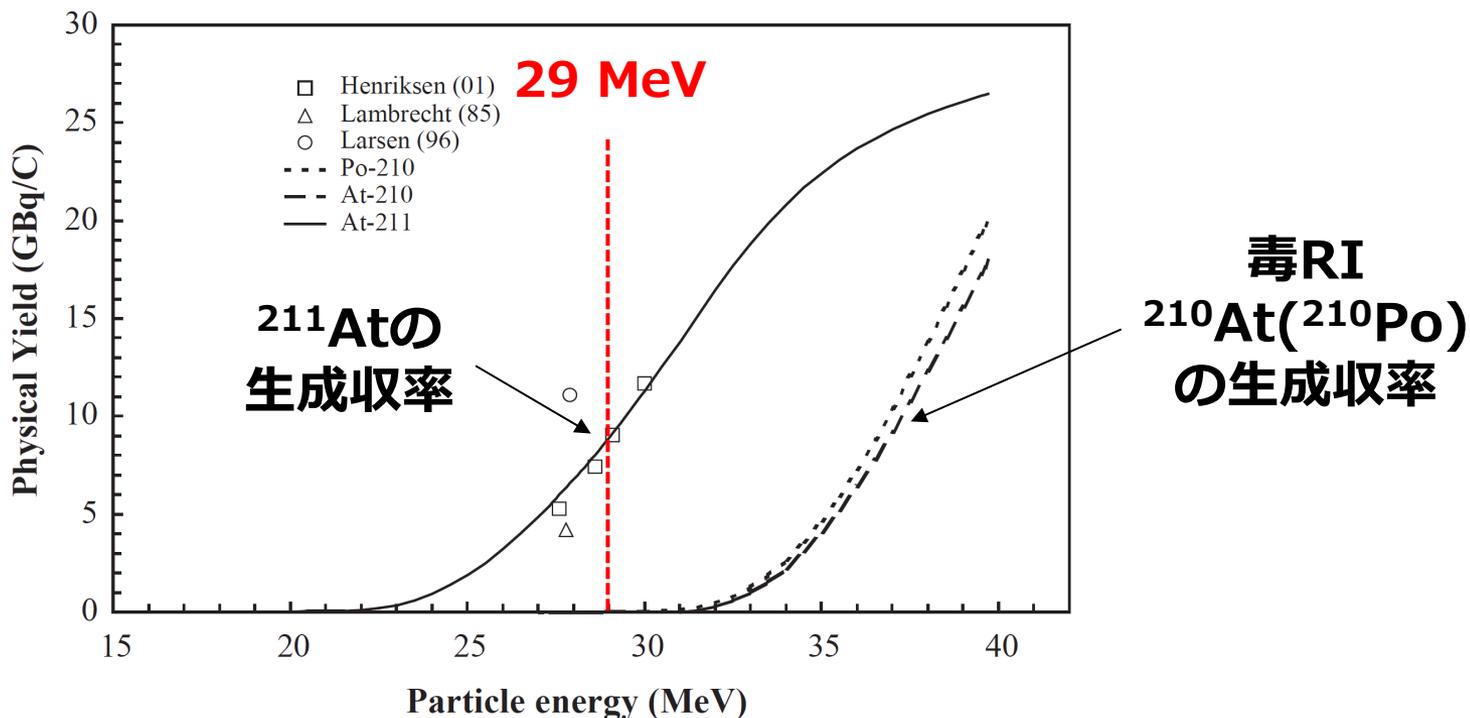
$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 反応による ^{211}At の製造

^{211}At の製造量は、ビームエネルギーが高いほど増加する。

29 MeV以上では、 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ 反応が起こる。

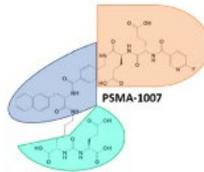
→ ^{210}At が生成しない最大エネルギー(29 MeV)で ^{211}At を製造することが必要

^{210}At と ^{211}At の生成収率曲線



核医学セラノスティクスへの発展

同一の標的剤
(同種がんへの集積)



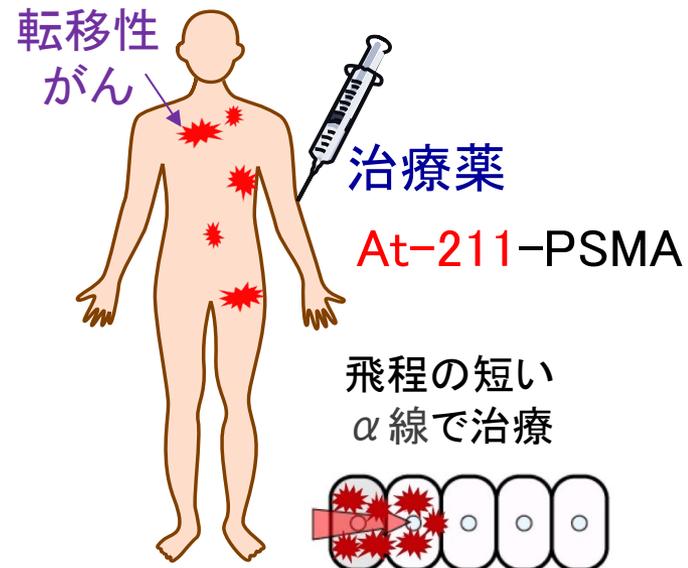
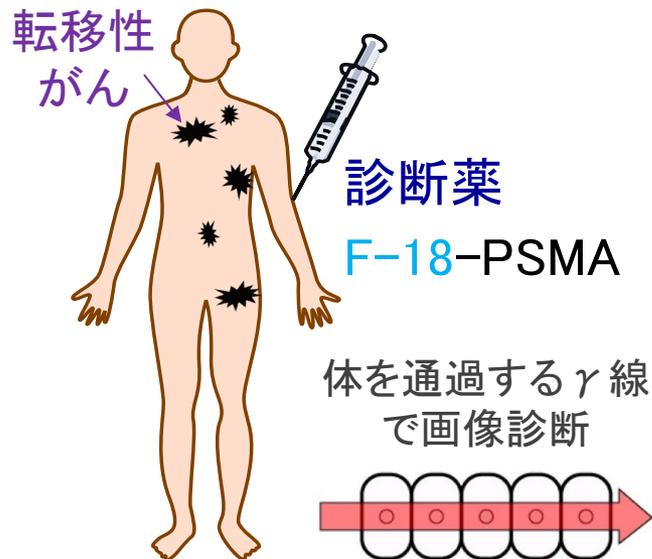
例: PSMA (前立腺特異的膜抗原)

加速器で製造する短寿命RI
(F-18、At-211)で標識

F(フッ素)とAt(アスタチン)は共にハロゲン族

核医学診断

アルファ線
核医学治療



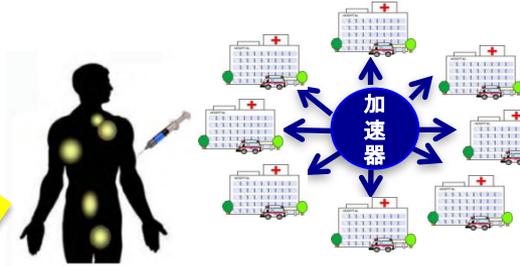
異分野の垣根を超えた融合が切り拓く革新

アスタチン ^{211}At (半減期: 7.2 時間) が有望

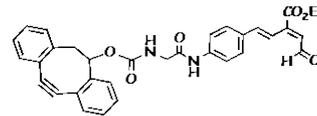
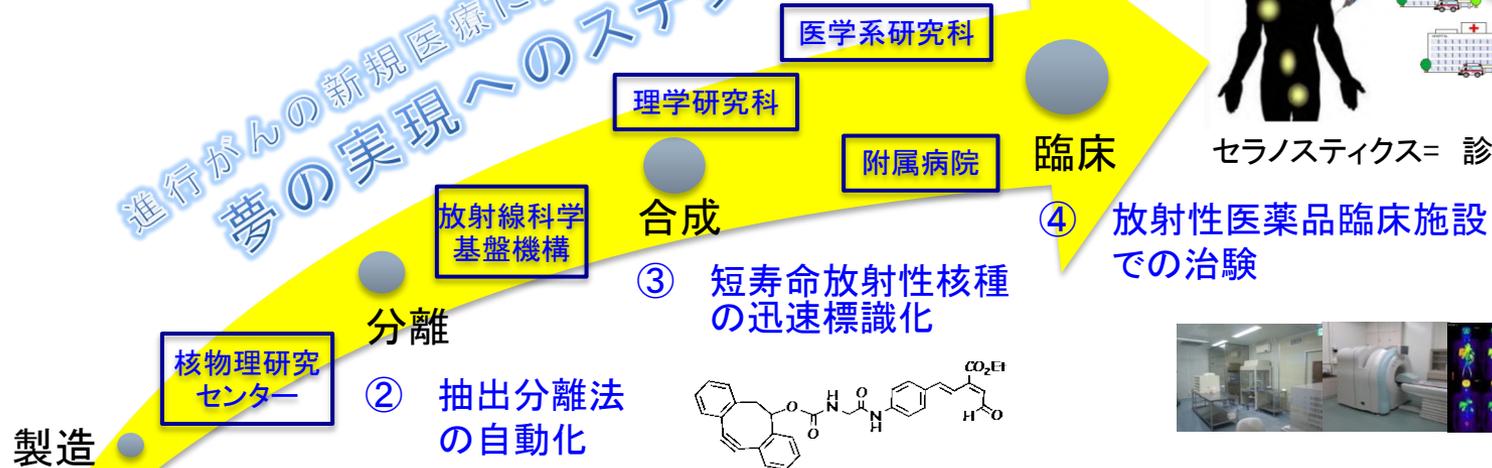
阪大なら製造から3時間で患者に投与可能!

進行がんの新規医療に向けて
夢の実現へのステップ

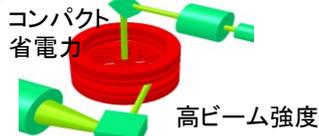
標的 α 線がん治療薬
を近隣病院へ供給



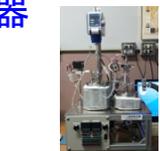
セラノスティクス= 診断と治療が直結



① 大強度小型加速器の開発



進行がん



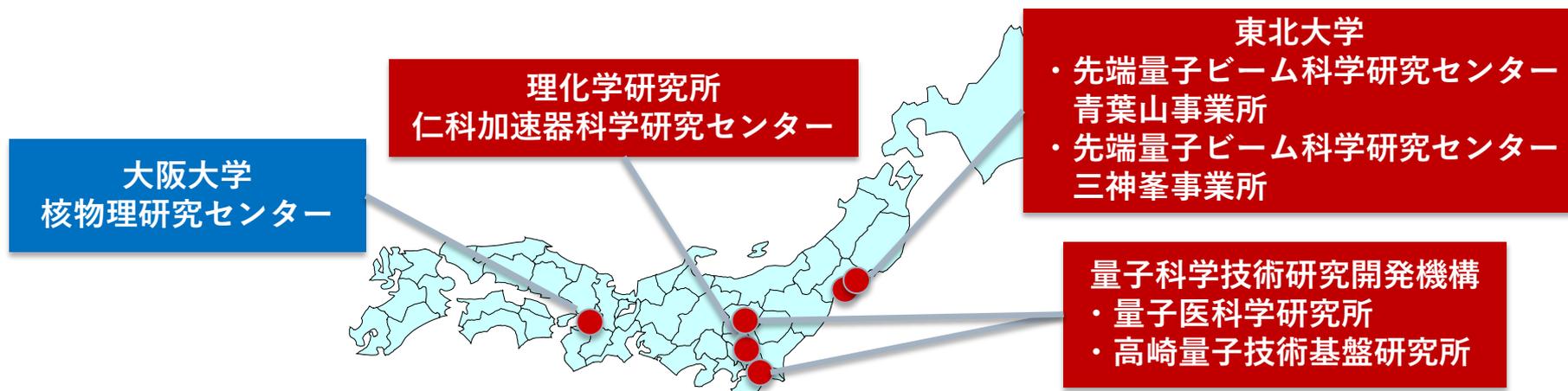
低作業被曝

阪大内でのプロジェクトの経緯

- 2013年 医、理、核物が持ち回りで勉強会を実施
- 2014年 「新規医療イノベーションのためのシンポジウム」
- 2015年 医理連携事業(概算要求事業)を開始
- 2018年 放射線科学基盤機構(新組織)を設立

短寿命RI供給プラットフォーム

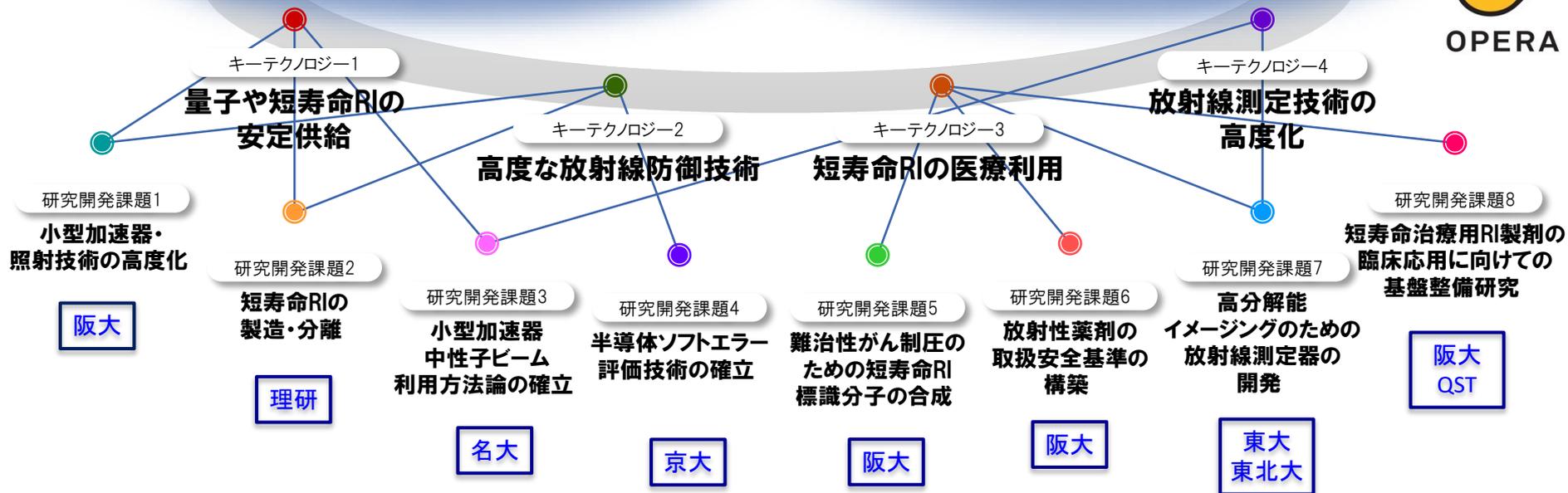
- 2016年に科研費「学術研究支援基盤支援」事業に採択
- 日本アイソトープ協会などから購入できないアスタチン-211を含む短寿命RIの供給
- 核物理研究センターに窓口を一元化、利便性を格段に改善し、利用者を拡大
- 面積あたりの加速器設置数が多い日本は、短寿命RIを用いた研究に強みを持つ。



組織対組織の産学連携によるPJ推進

健康長寿社会実現のための
標的アルファ線がん治療の開発

超スマート社会の安全基盤を支える
ソフトウェア対策

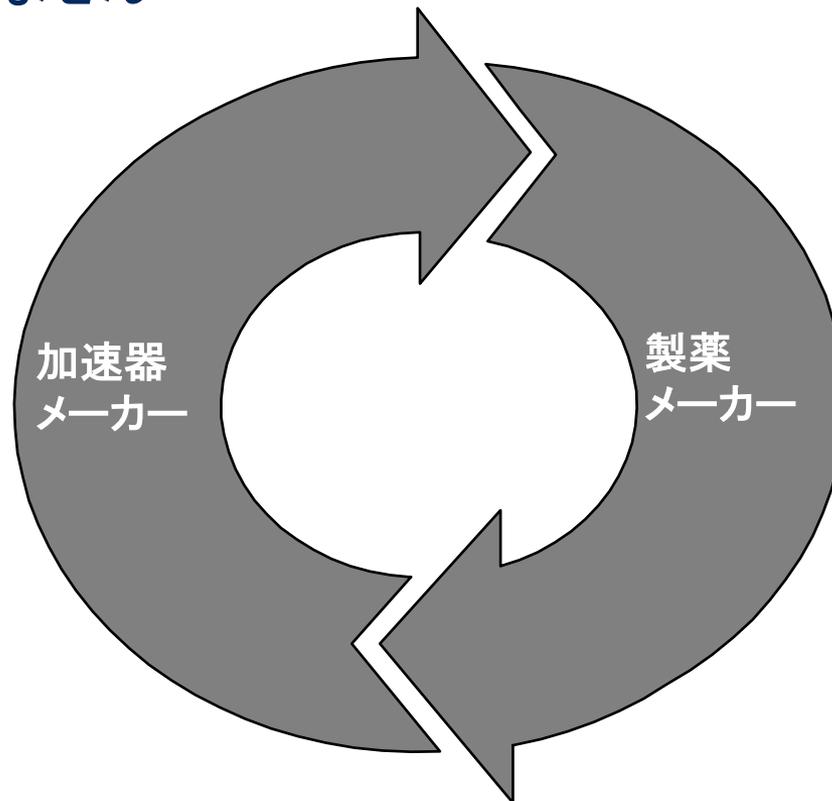


- 2017年に大阪大学が幹事機関となり、JST OPERAプログラムに採択
- 理研、東北大、QST、東大、名大、京大等、16大学・機関、36企業が参画
- 2021年に阪大発ベンチャーとしてアルファフュージョン社を設立

アルファフュージョン社設立前夜

このままだと何もおきません

- 製薬メーカーのやる気が読めず、需要が読めない。投資判断をしようがない
- 自ら創薬に取り組めるわけもないし...



- 安定供給ができないので創薬の検討しようがない
- 無理して土地勘のないAt-211創薬に取り組まなくても他にも仕事はたくさんあるし...



世界

- Lu-177
- Ac-225
- Ra-223 etc..



- Ac-225が世界のradiotherapyのメイン!
- 安定供給ができないAt-211なんてそもそも薬になるわけない(そもそも興味がない)

何をすべきか、実に明確

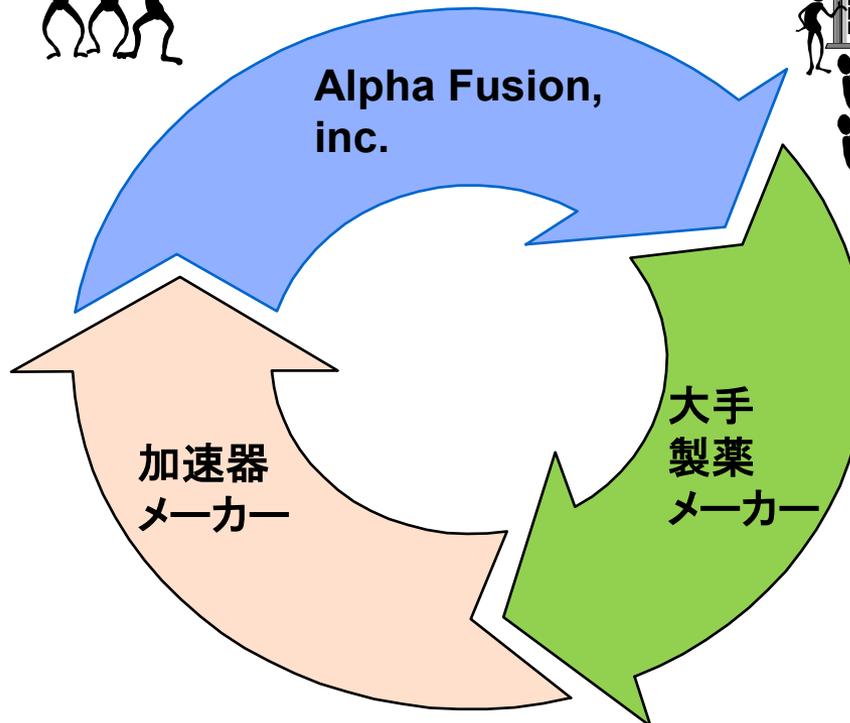


- リスクをとってリード。具体的かつ賢く踏み出す!
- 粘り強い問題解決能力。At-211の可能性を世に示す!



可能性あります! できます!

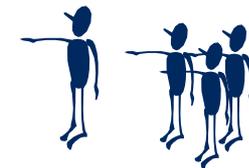
- 薬効
- 1薬剤でおわらないPF可能性
- 製造~流通~投与の設計案
- 安定供給の道筋
- etc.etc.



- 日本発の革新的創薬を世界に届ける為のインフラを構築するぞ!



- At-211創薬で勝負するぞ!



世界

- Lu-177
- Ac-225
- Ra-223
- **At-211** etc..



- At-211は素晴らしい医薬技術じゃないか!
- 加速器も導入して、弊社(我が国)も進めたい!

社会実装のための戦略

- 非臨床研究により、複数の有望な薬剤候補の存在を示す。
- 第1候補薬剤の医師主導治験 (First in Human) を実施する。
- 医師主導治験レベルの ^{211}At を安定に供給する実績を示す。
- 開発のパイプライン化により複数の薬剤候補の存在を示す。
- 産業レベルの ^{211}At の安定供給が実現可能であることを示す。
- メガファーマのコミットメントを得る。

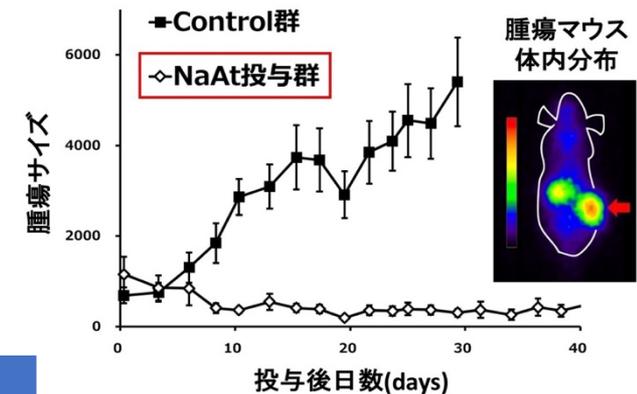
「医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプラン」
(令和4年5月内閣府原子力委員会決定)

【目標】

- アクチニウム-225について、将来的な放射性医薬品の実用化及び流通に向け、高速実験炉「常陽」において、2026年度までに製造実証を行うとともに、創薬の研究開発で必要となる一定量の確保・供給に向けた体制構築を図る。
- アスタチン-211を用いた放射性医薬品 $^{211}\text{At-NaAt}$ について、2028年度を目途に医薬品としての有用性を示す。

難治性甲状腺がんに対する医師主導治験

- アスタチンはヨウ素に類似した体内分布を示す
- 分化型甲状腺がんにはヨウ素を取り込むナトリウムヨウ素シンポーター(NIS)が発現している
- 放射性ヨウ素(^{131}I : β 線核種)抵抗性の症例にアスタチン化ナトリウム($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$)を投与



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

Alpha-T1試験 (Phase-1, First in human)

期間	2021年11月～2025年3月
対象	標準的治療にて治療効果が得られない、あるいは標準的治療の実施・継続が困難である分化型甲状腺がん(乳頭がん、濾胞がん)の患者
目的	アスタチン化ナトリウム注射液($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$)を静脈内単回投与し、安全性、薬物動態、吸収線量、有効性を評価し、Phase II 試験以降における推奨用量を決定する。
実施機関	大阪大学医学部附属病院(治験責任医師: 渡部 直史)

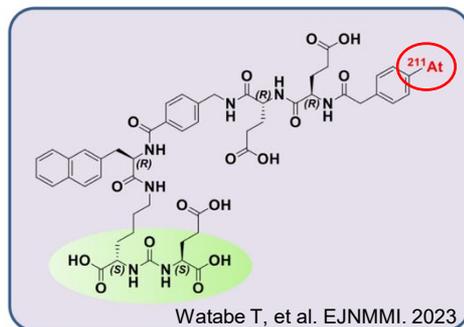
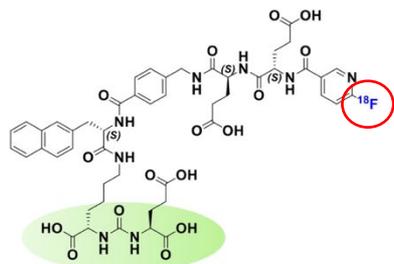


アスタチン自動分離精製装置
(阪大病院にて治験薬をGMP製造)

被験者11名に投与完了

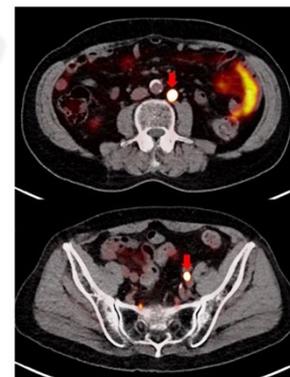
前立腺がんに対する医師主導治験を開始

$^{18}\text{F}/^{211}\text{At}$ 標識PSMA(前立腺特異的膜抗原)標的リガンド



画像診断

α 線治療(阪大発)



^{18}F PSMA-1007 PET/CT

PET/CT画像でPSMAの発現を確認

Alpha-PS1試験 (Phase-1: First in human)

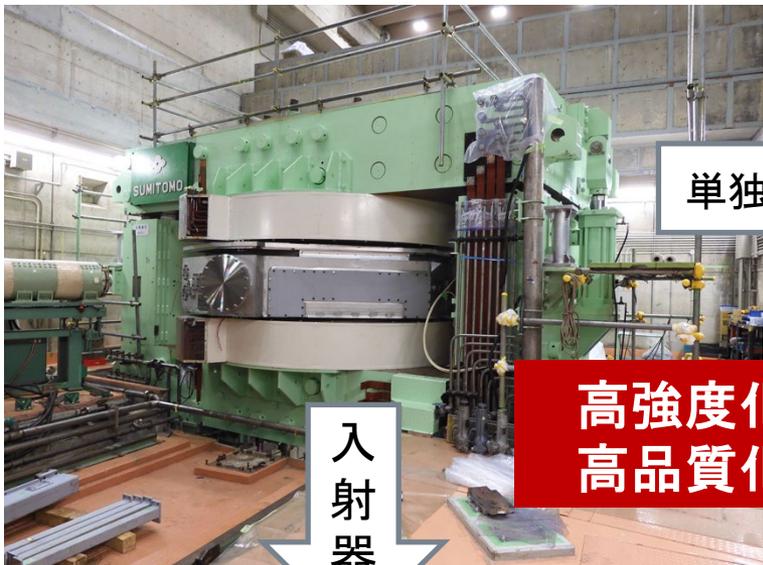
対象	標準治療抵抗性の去勢抵抗性前立腺がんの患者
目的	^{211}At PSMA-5を静脈内反復投与し、安全性、薬物動態、吸収線量、有効性を評価し、第Ⅱ相以降の推奨用量を決定する
実施期間	2024年6月～2027年3月
予定症例数	15例
実施機関	大阪大学医学部附属病院(治験責任医師:渡部 直史)



治験開始時の記者会見(2024/5/27)

AVFサイクロトロンの更新

AVFサイクロトロン



単独利用

入射器

高強度化
高品質化

● 短寿命RI供給

数 $10 \sim 100 \mu\text{A}$ 級

- ・陽子・重陽子ビーム
→ 短寿命RI供給プラットフォーム
- ・ヘリウムビーム
→ α 線核医学治療用 ^{211}At の製造

リングサイクロトロン



複合利用

● 異分野融合・産学連携

陽子
400MeV
 $10 \mu\text{A}$ 級

- ・陽子ビーム
→ ミューオン (MuSIC)
→ 白色中性子

● 超高分解能実験

$\Delta E/E \sim 10^{-4}$

- ・高品質・ハローフリービーム

● ハイパー変形核研究

- ・中低エネルギー重イオン
→ CAGRA + Grand-RAIDEN

標的アルファ線がん治療開発：成果と展望

- アスタチンを用いた基礎研究で世界をリード（2021年以降、学術論文の約30%が日本発）
- 複数の候補薬剤の非臨床研究で優れた抗腫瘍効果を確認
- 2021年、甲状腺がんを対象としたアスタチン化ナトリウム薬剤の医師主導治験を開始
- 2024年、第2薬剤の医師主導治験を開始

これからも新たな薬剤候補が次々と現れる

^{211}At の必要量： 臨床研究 >> 非臨床研究/基礎研究

アスタチン製造能力向上の必要性和緊急性

今後3年以内に需要が最大製造能力を上回る

- アスタチンの不足により、標的アルファ線がん治療に関連する基礎研究や応用研究が滞る。
- 安定的な原料調達が見込めない状況では、事業の継続性や収益性に対する懸念から、投資を躊躇する投資家が増える。
- 標的アルファ線がん治療関連事業の国際競争力が低下する。
- 標的アルファ線がん治療開発への傾倒により、核物理研究センターの本来のミッションである基礎研究や幅広い分野への貢献が損なわれる。

大量・安定供給のための専用施設が必要

アルファ線核医学治療社会実装拠点

令和3年度「産学連携推進事業費補助金(地域の中核大学の産学融合拠点の整備)」
(Jイノベ プラットフォーム型)に採択(経産省補助金事業)



- ❑ 核物理研究センター敷地内に加速器設置のためのインフラとホットラボを有する施設を整備
- ❑ 企業による ^{211}At 製造専用の加速器の設置
- ❑ 複数大学での非臨床研究と医師主導治験の実施
- ❑ 令和9年度に ^{211}At の大量安定供給を開始
- ❑ アスタチン生産施設のモデルプラントを世界に提示

 **Sumitomo**
Heavy Industries, Ltd.

 **Alpha Fusion Inc.**

TOSHIBA

アスタチン製造に対する当社の取り組み

MP-30 サイクロロン加速器

2016年 福島県立医科大学様に納入。

ビーム電流 $20\mu\text{A}$ 、2時間照射で約 1.2GBq 製造 ($30\mu\text{A}$ 最大ビーム電流)。



新MP-30 サイクロロン加速器の開発

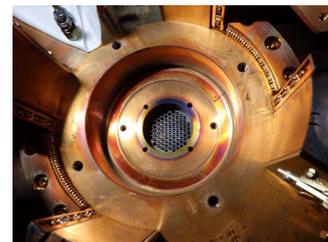
当社がこれまで構築してきた技術を集結し、2026年中に**現行機の7倍である $200\mu\text{A}$** を目指し開発中。
ターゲットシステムは $100\mu\text{A}$ での照射(6時間照射で 13.0GBq)を第一段階、 $200\mu\text{A}$ を第二段階として開発中。



サイクロロン加速器技術



重粒子線治療装置用イオン源技術



ホウ素中性子補足療法(BNCT)用入射技術



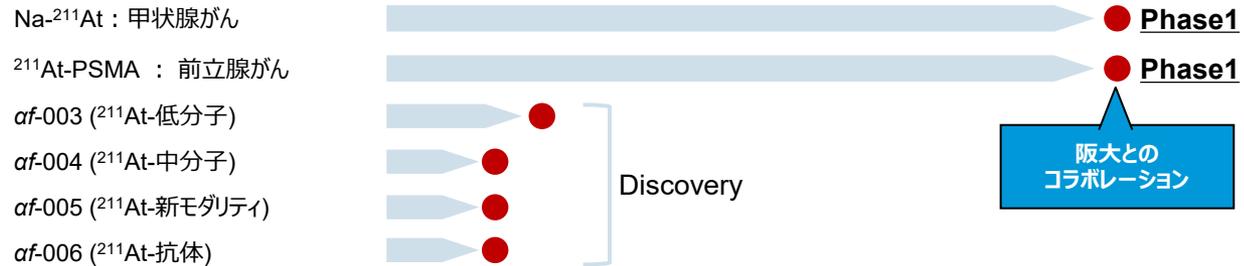
PET用同位体製造技術

住友重機械工業のミッションは大量に ^{211}At を製造可能な新MP-30を早期に実現し、
“アスタチンの不足で創薬を遅らせない”

Alpha Fusion (AF) 社はアスタチン創薬の社会実装に向け、
中心的な役割を担う

AFは複数の臨床入りパイプラインを持っており、 ^{211}At 創薬企業として世界最先端を走る
国内はもとより、海外での企業主導治験を準備中

現在のパイプライン



プラットフォーム技術・ノウハウ

- 抗体導入技術・低分子導入技術（阪大・QSTといった国内の ^{211}At 研究機関と開発が進展）
- ^{211}At 新モダリティの探索
- 製造・流通ノウハウ

Other ^{211}At
companies

PRECISION
MOLECULAR

^{211}At -PSMA

^{211}At -FAP

IND-Enabling

Discovery

Atonco

^{211}At -DFO-girentuximab

Discovery

TELIX
PHARMACEUTICALS

^{211}At -DFO-girentuximab

Discovery

TREVARX
BIOMEDICAL

^{211}At -Parthanatine

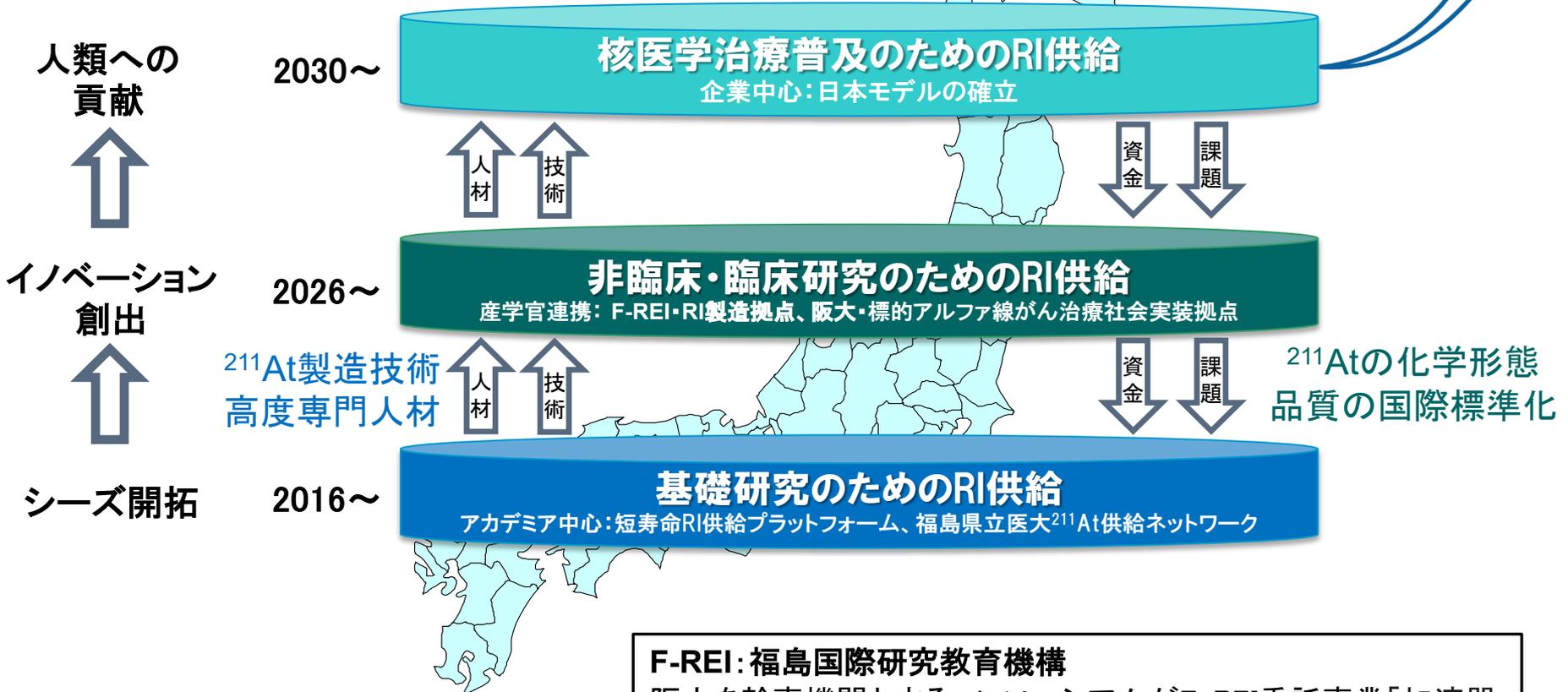
Discovery

※Therapeutic pipelines only

アスタチン供給プラットフォームの段階的整備

持続可能な研究エコシステムの構築と発展

世界へ！



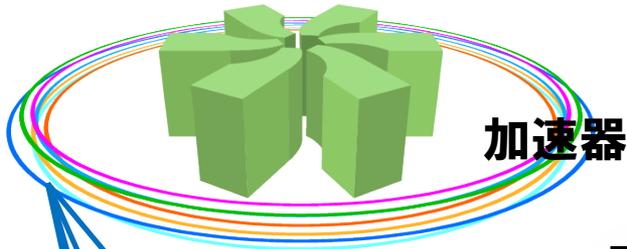
F-REI: 福島国際研究教育機構

阪大を幹事機関とするコンソーシアムがF-REI委託事業「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」を実施

卓越大学院

2019年度採択

pqba Multidisciplinary PhD Program for
Pioneering Quantum Beam Application
先導的量子ビーム応用卓越大学院プログラム



加速器

中性子ビーム
(擬似宇宙線)

短寿命RI
(人工元素)

ミュオン
(重い電子)

放射光
(高輝度X線)

宇宙観測



核医学



情報科学



化学・物理学



健康長寿社会を
実現する標的アル
ファ線がん治療

超スマート社会の
安全を支えるソフ
トエラー対策

社会課題を解決
する新たな応用

- 異分野を経験する。
- トランスファブルなスキルを身につける。
- 28日間以上の海外研修を必修とする。

様々な分野でグローバルに
活躍できる人材を創出

育成する人材像

1. 人類の持続可能性に対するリスクを考える能力
2. 主たる専門分野での卓越した学識や技術力
3. 多分野にまたがる異なるスケールの現象を俯瞰する能力
4. 異なる分野の先端実験や計算を複数こなした経験と知識
5. 先端技術を社会実装する際のリスクとベネフィットを評価する能力
6. 国際的な活動の中で、リーダーシップを発揮し、人的ネットワークを構築し活用する能力

福島復興への主体的な取り組み

社会問題を客観的かつ科学的に理解し、主体的に行動できる力を育むため、R5年度に「福島浜通り地区環境放射線」およびその英語科目「Radiation Science in the Environment」を俯瞰力・社会実装涵養科目に追加した。

学生は個人線量計を携帯し、常時線量を測定。これにより、日常的な放射線の存在を実感し、線量の感覚を養う。



2024年8月6日、福島県双葉郡大熊町に大阪大学福島拠点を開設

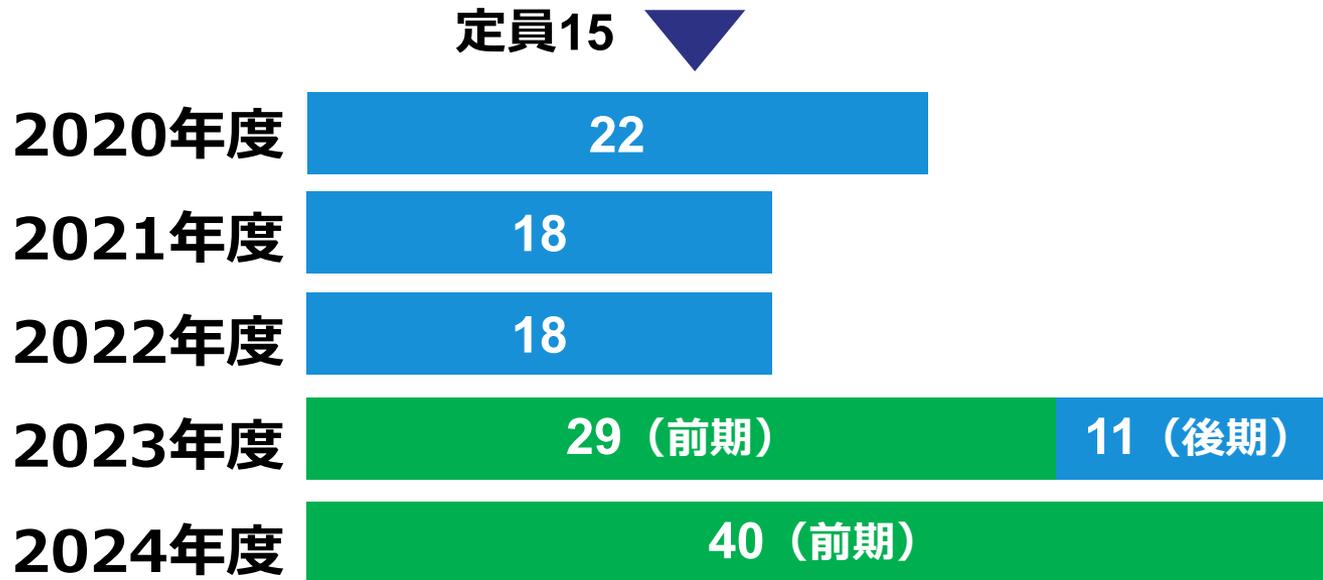
ミス・アメリカとの交流

Miss America 2023のグレース・スタンケさんが大阪大学を訪問。原子力工学を学ぶ彼女は、父のがん治療経験から核医学に関心。PQBAの理系女子受講生や核医学治療研究の大学院生と交流し、意見交換を行った。



誰が相手でも臆することなく、効果的にコミュニケーションを取る能力を身につける。

PQBAの志望者数の推移



5年一貫制の大学院プログラムとしては異例の『狭き門』ブランドが確立しつつある手応えを感じている。

対象研究科・専攻

- ◆ 理学研究科物理学専攻
- ◆ 理学研究科化学専攻
- ◆ 理学研究科高分子科学専攻
- ◆ 医学系研究科医学専攻
- ◆ 医学系研究科保健学専攻
- ◆ 情報科学研究科情報システム工学専攻

事務局：核物理研究センター（吹田）、理学研究科（豊中）

短寿命RIの廃棄規制：国際比較と日本の課題

諸外国における医療用放射性廃棄物の処分の状況

	処分方針
イギリス	廃棄物を短半減期核種と長半減期核種に分類・収集し、一定期間保管後、測定値がバックグラウンド（以下「BG」）値に達した場合、非放射性廃棄物として処分。
ベルギー	半減期180日未満の核種は半減期の10倍の期間保管し、測定後に非放射性廃棄物として処分。半減期が2時間以内の陽電子放出核種は翌日まで減衰保管して処分。半減期が0.5年を超えるものは廃棄委託での処分。
ドイツ	半減期が100日以内の核種は半減期の10倍の期間保管し、非放射性廃棄物として処分。半減期が100日以上は廃棄委託で処分。感染性廃棄物や化学的有害物質が混入している場合は、危険な廃棄物として焼却処分。
デンマーク	廃棄物容器に収納し、表面線量率が5 μ Sv/h未満であれば、非放射性廃棄物として処分。
フランス	半減期が71日未満の核種は一定期間減衰保管し、測定後、記録を残して、非放射性廃棄物として処分。
ポルトガル	固体状放射性廃棄物は容器の表面線量率がBG値（0.1～0.2 μ Sv/h）となるまで減衰保管し、非放射性廃棄物として処分。
アメリカ	半減期120日未満の核種は半減期の10倍の期間保管し、放射線がBGレベルと区別できないレベルになったら非放射性廃棄物として処分。測定記録は3年間保管。

出典：欧米諸国の法令研究及び実態調査、医療行為に伴う固体状放射性廃棄物のクリアランスレベルの算出（平成14年度厚生労働科学研究 医療行為に伴い排出される放射性廃棄物の適正管理に関する研究 主任研究者：日下部きよ子）より作成

12

出所：厚労省『医療分野における放射性廃棄物の廃棄のあり方について』

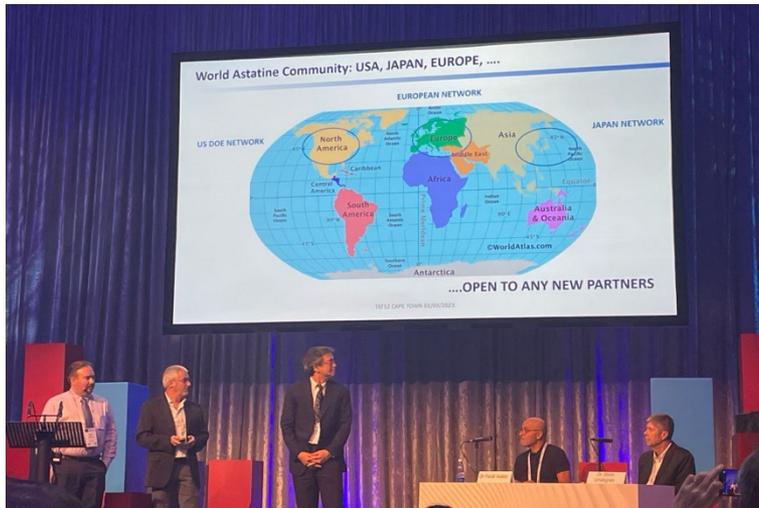
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000191780.pdf>

- 欧米では放射性同位元素の半減期の10倍の期間保管後、非放射性廃棄物として処分可能
- 例えば、アスタチン-211は3日で処分可能
- 日本では半減期に関わらず、指定業者による保管廃棄が必須
- 日本でも海外同様の規制を採用すれば、短寿命RI医薬品の開発・普及が促進される。



国際連携が必須かつ有効

World Astatine Community (WAC) の設立



2023年3月開催のTAT12で日米欧が連携してWACを設立することを宣言



2023年9月に日本アスタチンコミュニティ (JAC)を設立

March 22-24, 2024
7th Theranostics World Congress
Santiago, Chile

11:45 - 12:30 Industry Session V
Joint Symposium

211AT INDUSTRIALS WITHIN THE WORLD ASTATINE COMMUNITY (WAC)

- Introduction of WAC
Jean-Francois Gestin, Ethan Balkin, Kohshin Washiyama
- Industrial presentations
Sumitomo Heavy industries (Taki Kazuya), Toshiba (Yasuhiro Suzuki), Ionetix (David Eve), Nusano (Gregory Moffitt), Atley Solutions (Milton Lönnroth), Tetrakit (Andreas Jensen), Astathera (Michael Zalutsky), Alpha fusion (Sunao Fujioka)

第7回Theranostics World Conference (2024年3月開催)で企業パートナーが取り組みを紹介するWACセッションを実施

グローバルでの影響力の拡大

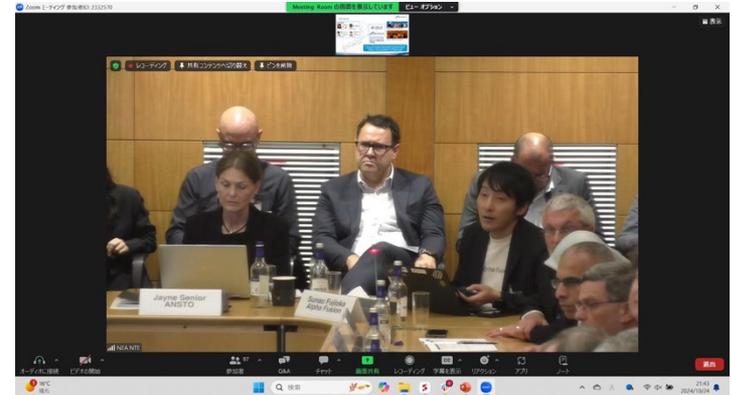
第9回Theranostics World Congress (TWC2027)
の大阪開催が決定！



↑
Dr. Giesel

↑
Dr. Watabe

藤岡AF社CEOがOECD/NEA本部での
医療用RIの供給網に関する会議に参加



まとめ

- 標的アルファ線がん治療は難治性がん制圧による健康長寿社会の実現を目指す革新的治療法で、日本はアスタチン-211を用いた基礎研究で世界をリード(2021年以降、学術論文の約30%が日本発)している。
- 大阪大学の医理連携から始まったプロジェクトは、複数の候補薬剤での非臨床研究の成功を経て、2021年に甲状腺がん、2024年に前立腺がんの医師主導治験開始へと発展した。
- 短寿命RI供給プラットフォームの整備により、基礎研究から臨床応用まで段階的なアスタチン供給体制が構築された。今後の需要急増に対応するため「TATサイクロトロン棟」の整備が進められている。
- 大学発ベンチャーのアルファフュージョン社が設立され、複数の臨床開発パイプラインを持つアスタチン-211創薬のグローバルリーダーとして、国際展開を推進している。
- 住友重機械工業は、現行機の7倍のビーム強度を目指す新型サイクロトロン加速器を開発中で、2026年度中の稼働を目指している。
- 日本アスタチンコミュニティが設立され、2027年のTheranostics World Congress大阪開催決定など、国際的な影響力が拡大している。
- 短寿命RIの廃棄に関する規制緩和や化学形態・品質の国際標準化の推進などが、持続可能な研究開発エコシステムの構築に向けた喫緊の課題である。