福島県立医科大学
先端臨床研究センターの歩み
-アスタチンと抗がん剤-

福島県立医科大学
ふくしま国際医療科学センター
先端臨床研究センター
城寶大輝

COI

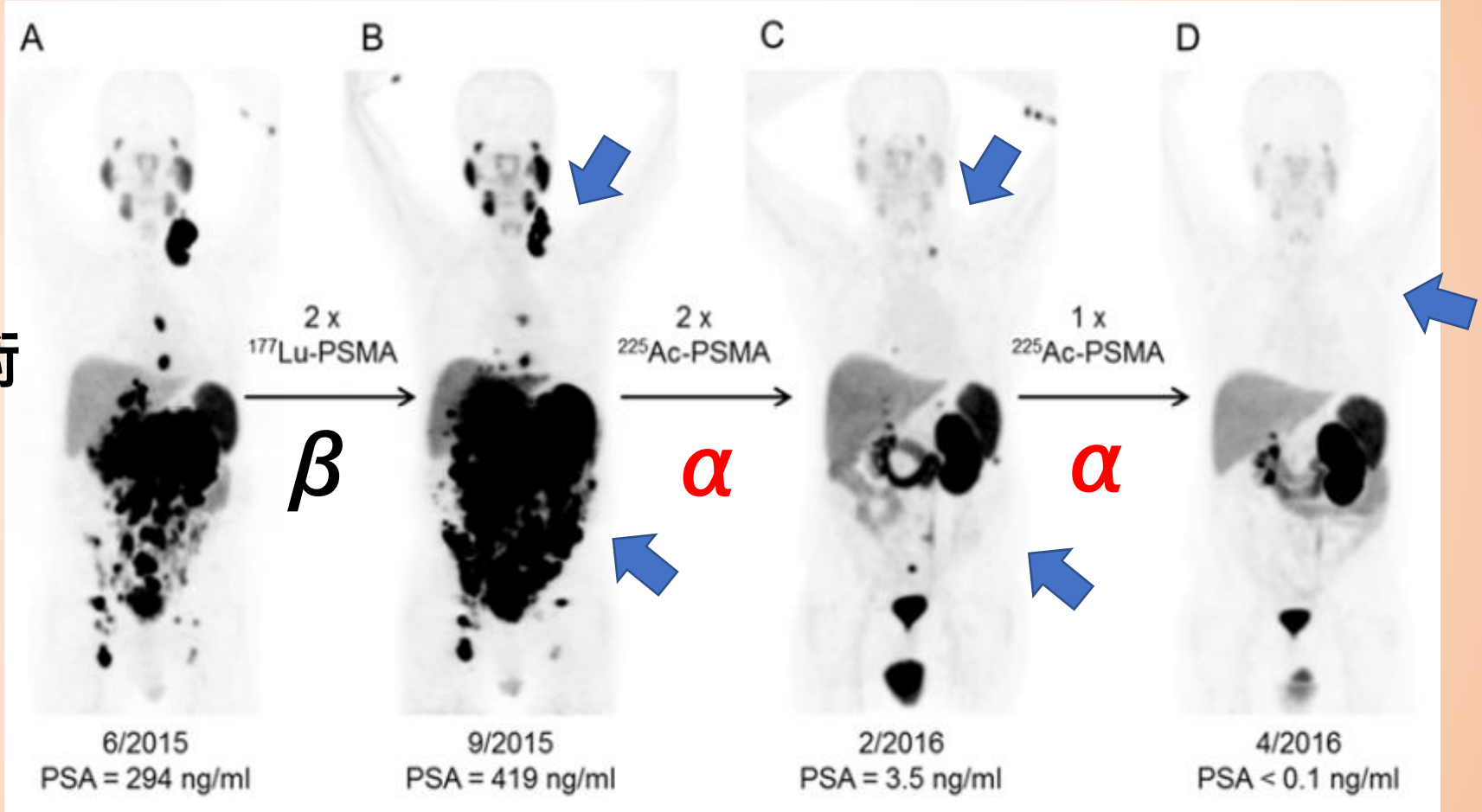
- 利益相反はありません

項目

- アルファ線（α線）について
- アスタチン（^{211}At）について
- 抗がん剤 ^{211}At-MABGについて
- 医師主導治験について
- F-REI（福島国際研究教育機構）について

α線の効果 (臨床)

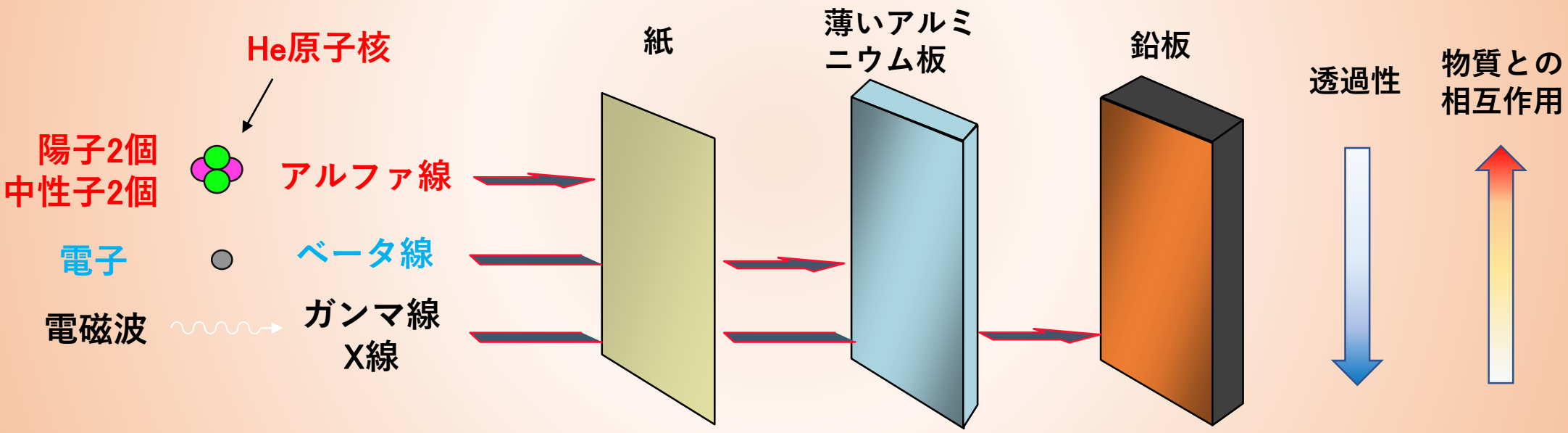
- ~~化学療法~~
- ~~外科的手術~~



Kratochwil C et al. *J Nucl Med* 2016

α線の性質

- α線の特徴: **エネルギーは大きいが飛程が短い。**



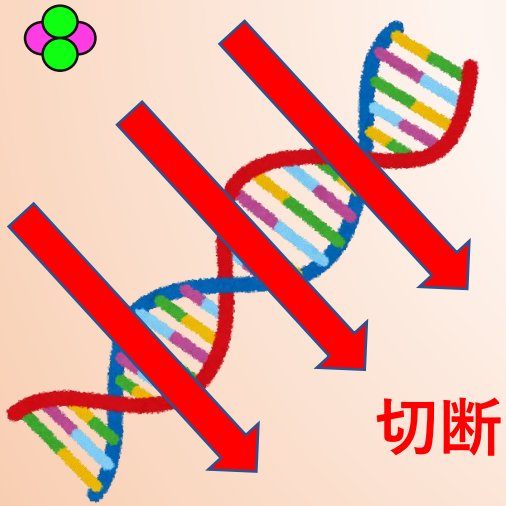
質量: 電子1800個≒陽子（中性子）1個

α線の特徴①

- **エネルギーが大きい**

→高い治療効果が期待できる（DNA2本鎖の切断）

→副作用が強い可能性がある



がん細胞のDNA

がん細胞の修復が不可能

がん細胞

細胞死へ誘導

α線の特徴②

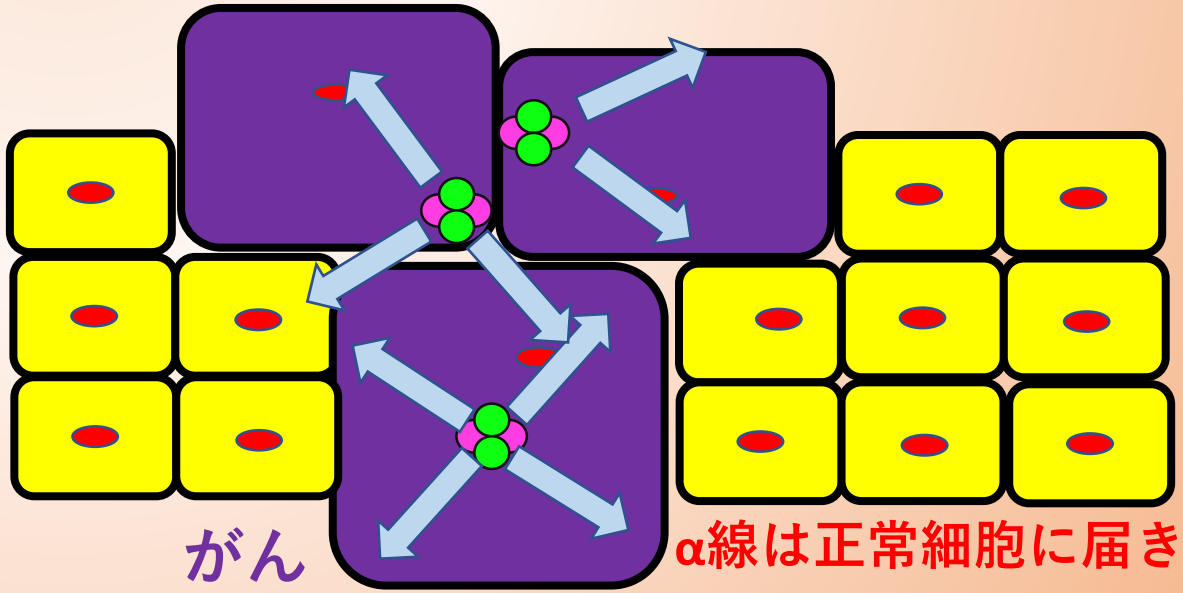
- **飛程が短い**

→患者家族や医療スタッフへの被ばくが減る
（α線は体内からでない）

→腫瘍だけに効く可能性がある

→正常な臓器に集積すると正常組織への障害となる可能性がある

α線は体内から出てこない



α線は正常細胞に届きにくい

項目

- アルファ線（α線）について
- アスタチン（^{211}At）について
- 抗がん剤 ^{211}At-MABGについて
- 医師主導治験について
- F-REI（福島国際研究教育機構）について

^{211}Atの特徴①

核種	半減期	崩壊形式
^{223}Ra	11.4日	α
^{225}Ac	10.0日	α
^{211}At	7.2時間	α
^{131}I	8.0日	β
^{177}Lu	6.7日	β

- 他のα線核種と比べて半減期が短く、ヒットアンドアウェイが可能

→治療中に有害事象が出てもすぐに対応できる

→早期退院が可能

^{211}Atの特徴②

- サイクロトロンで製造可能

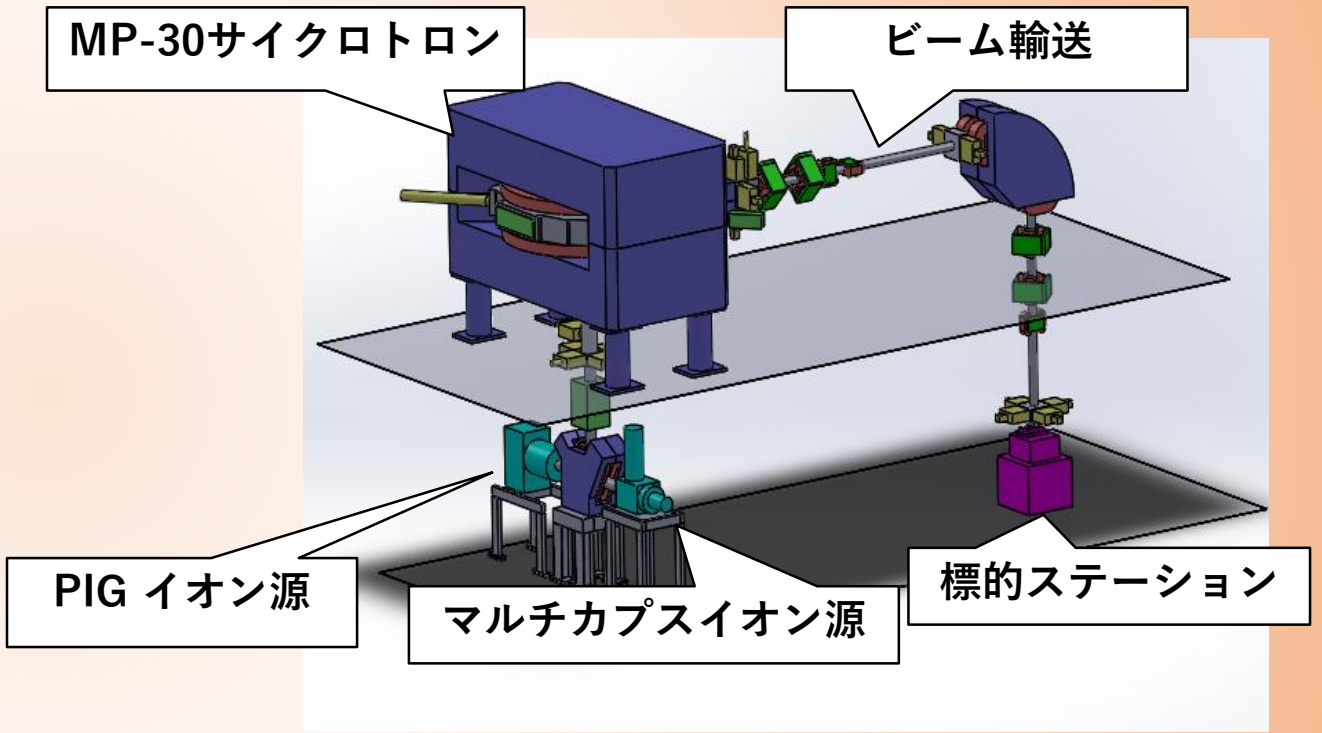
→日本各地で生産できる可能性

^{211}Atを製造可能なサイクロトロン

- 原材料の^{209}Biは天然で存在比100%

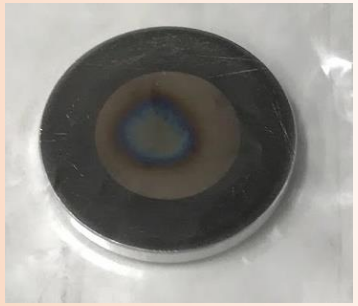
→安価に入手可能

^{211}Atの製造法①

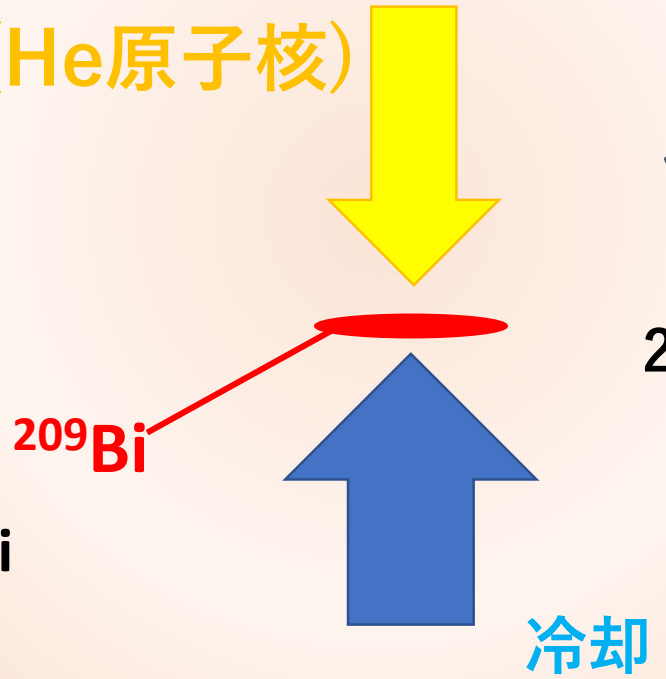


住友重機械工業㈱ 中型サイクロトロンMP-30

^{211}Atの製造法②



照射後の ^{209}Bi



ぶつかる粒子

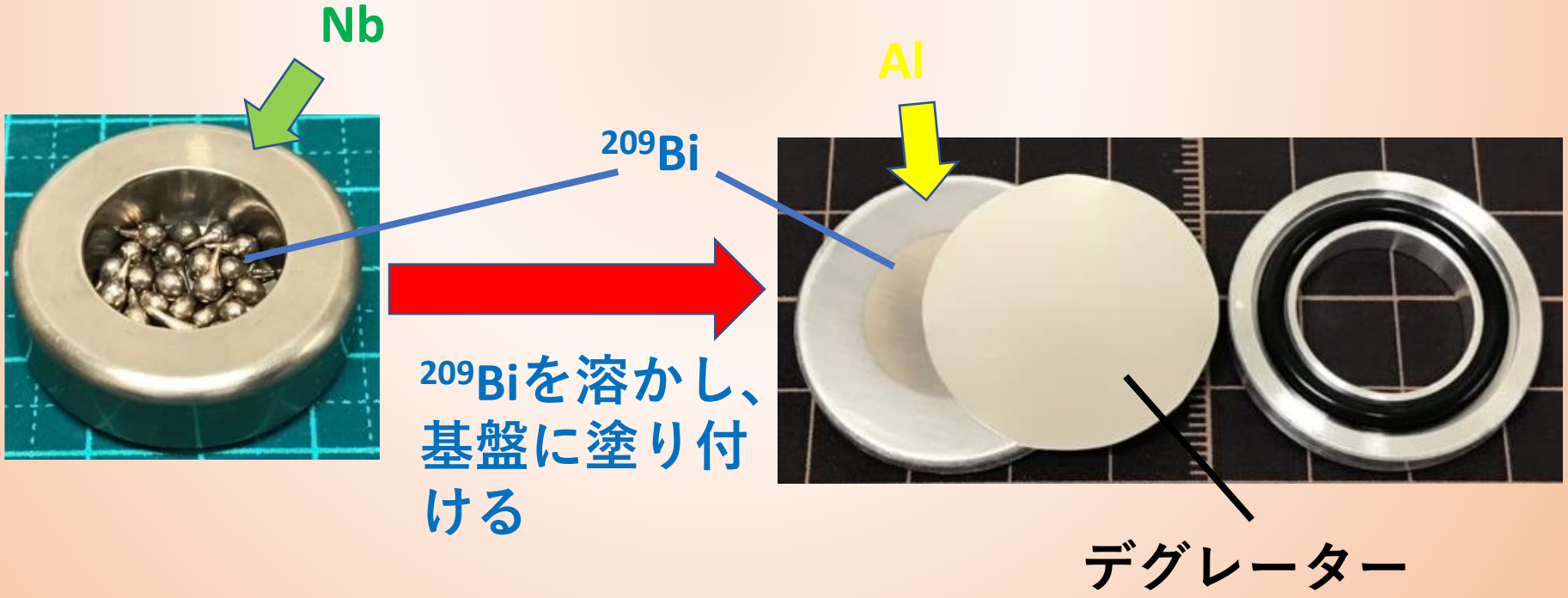
^{209}Bi(α, 2n)^{211}At

出ていく粒子

^{211}Atの製造法③

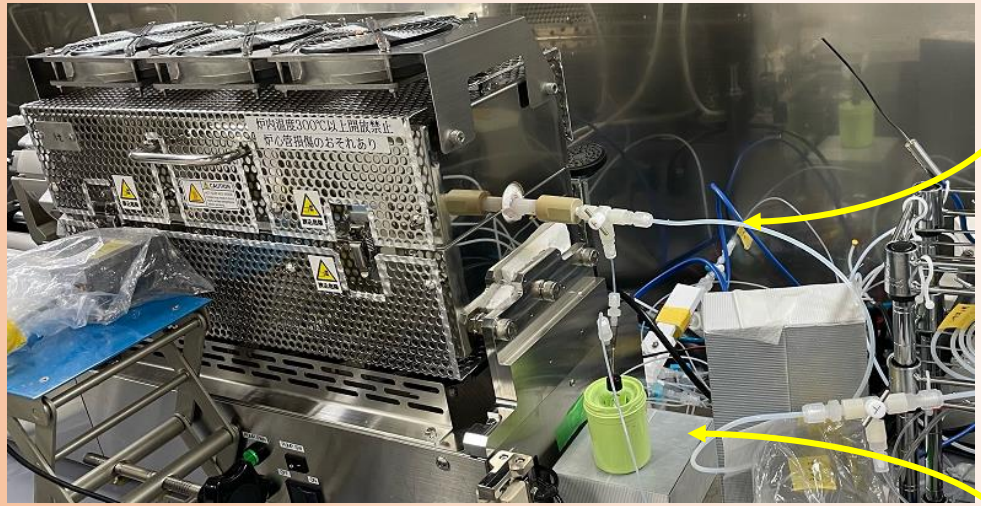
- アスタチンの単離の際にアスタチンの気化にばらつきがあるという問題点があったため、^{209}Bi基盤の変更

→^{211}At製造の安定化

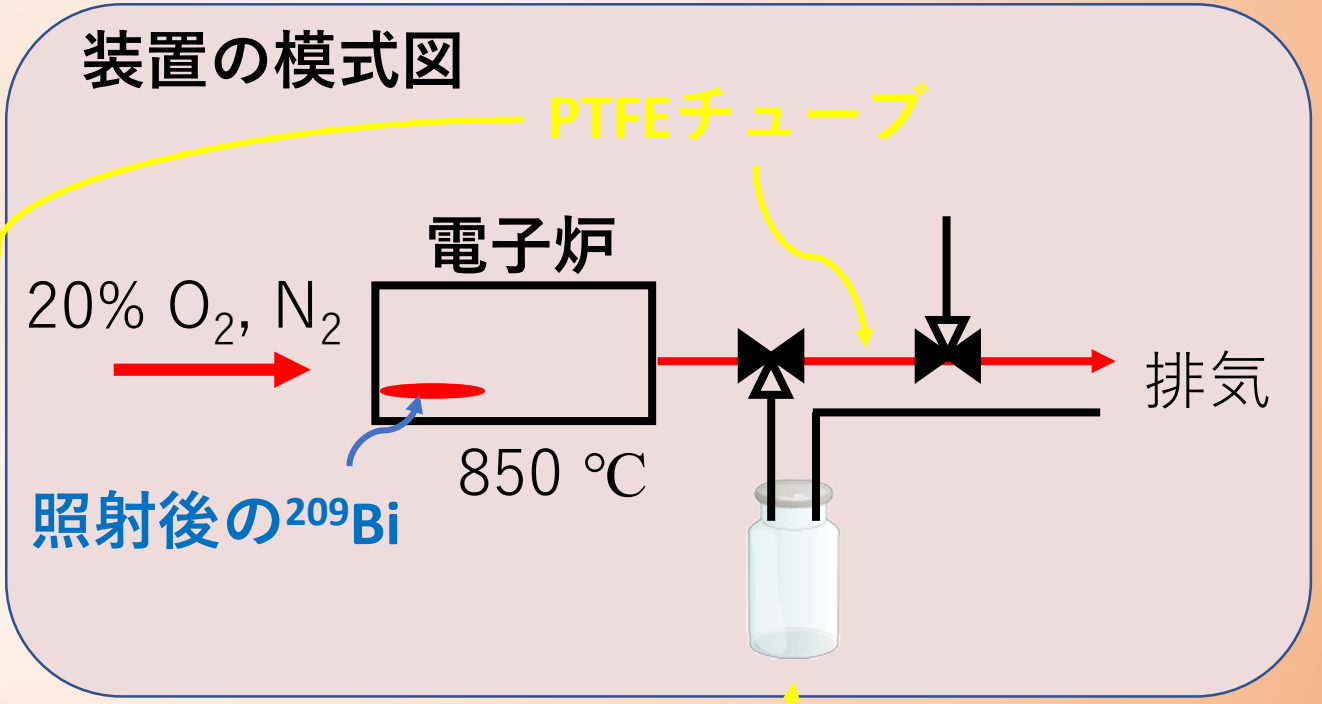


^{211}Atの製造法④

照射後の ^{209}Bi

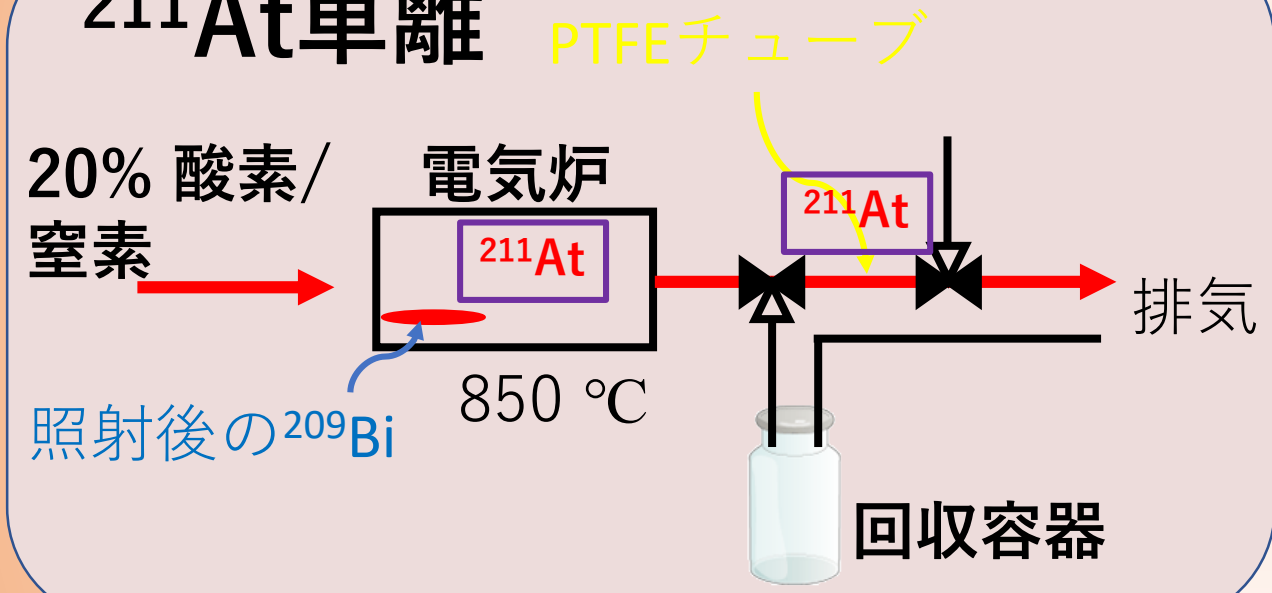


住友重機械工業㈱ 乾式分離装置

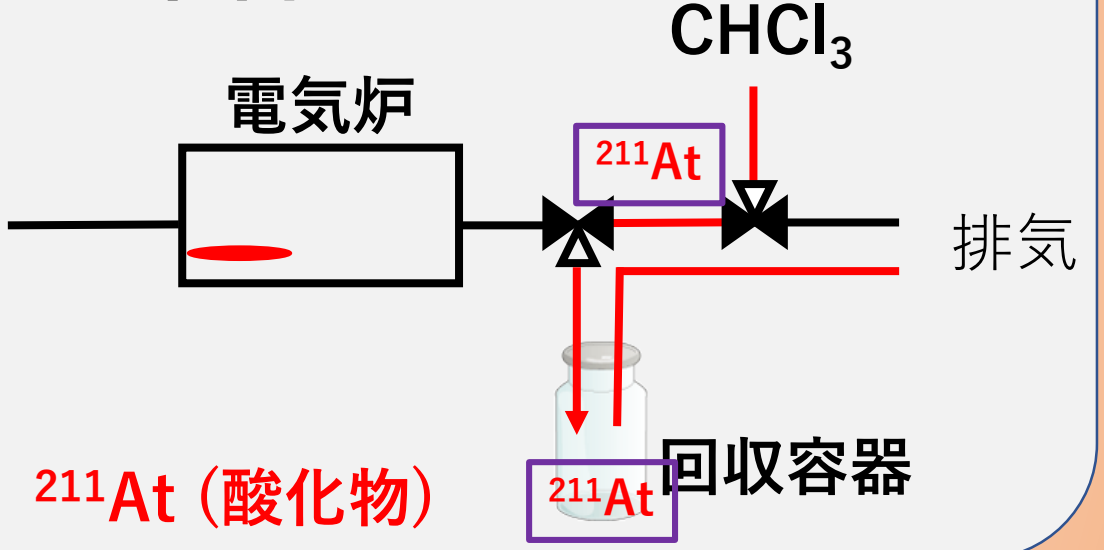


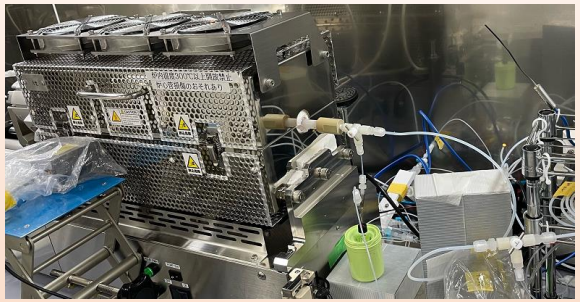
^{211}Atの製造法⑤

^{211}At単離



^{211}At回収





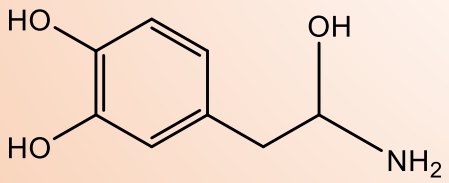
項目

- アルファ線（α線）について
- アスタチン（^{211}At）について
- 抗がん剤 ^{211}At-MABGについて
- 医師主導治験について
- F-REI（福島国際研究教育機構）について

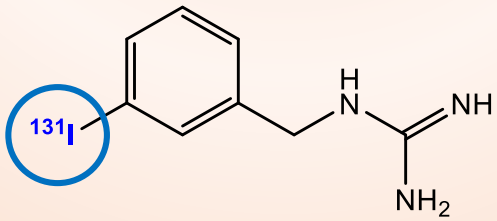
^{131}I-MIBGから^{211}At-MABGへ

- **悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマ治療薬**
- **^{131}I-MIBG （^{131}I-メタヨードベンジルグアニジン）**
- **FDA（米国食品医薬品局）2018年7月承認**
- **日本 2021年9月承認**

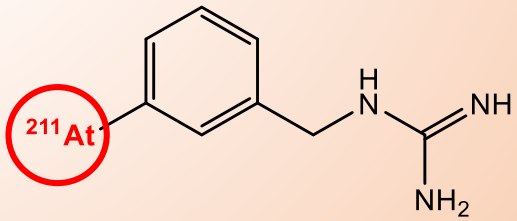
腫瘍に多く発現しているノルエピネフリントランスポーターから細胞内に取り込まれ、**α線により腫瘍細胞を破壊する。**



ノルアドレナリン

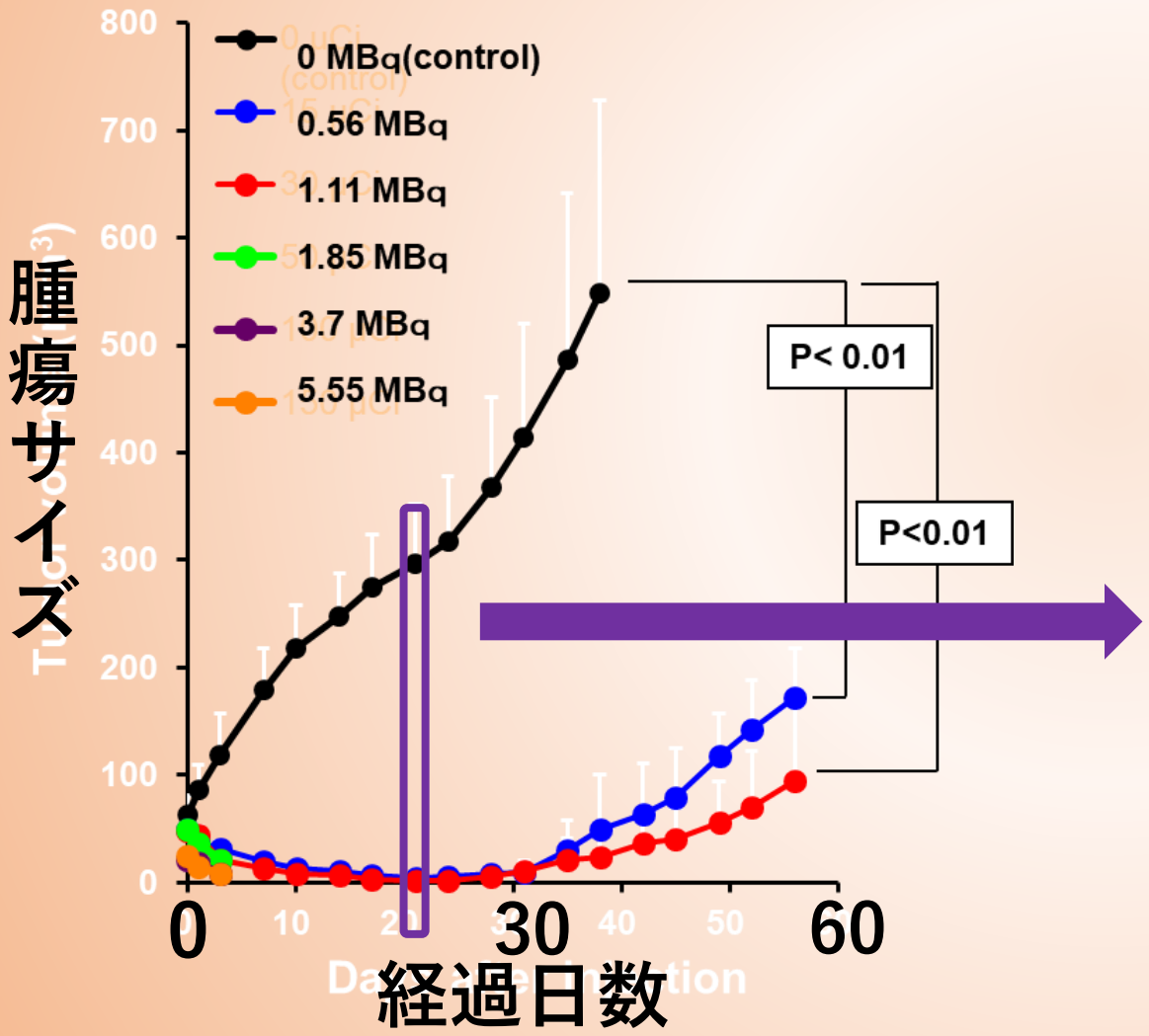


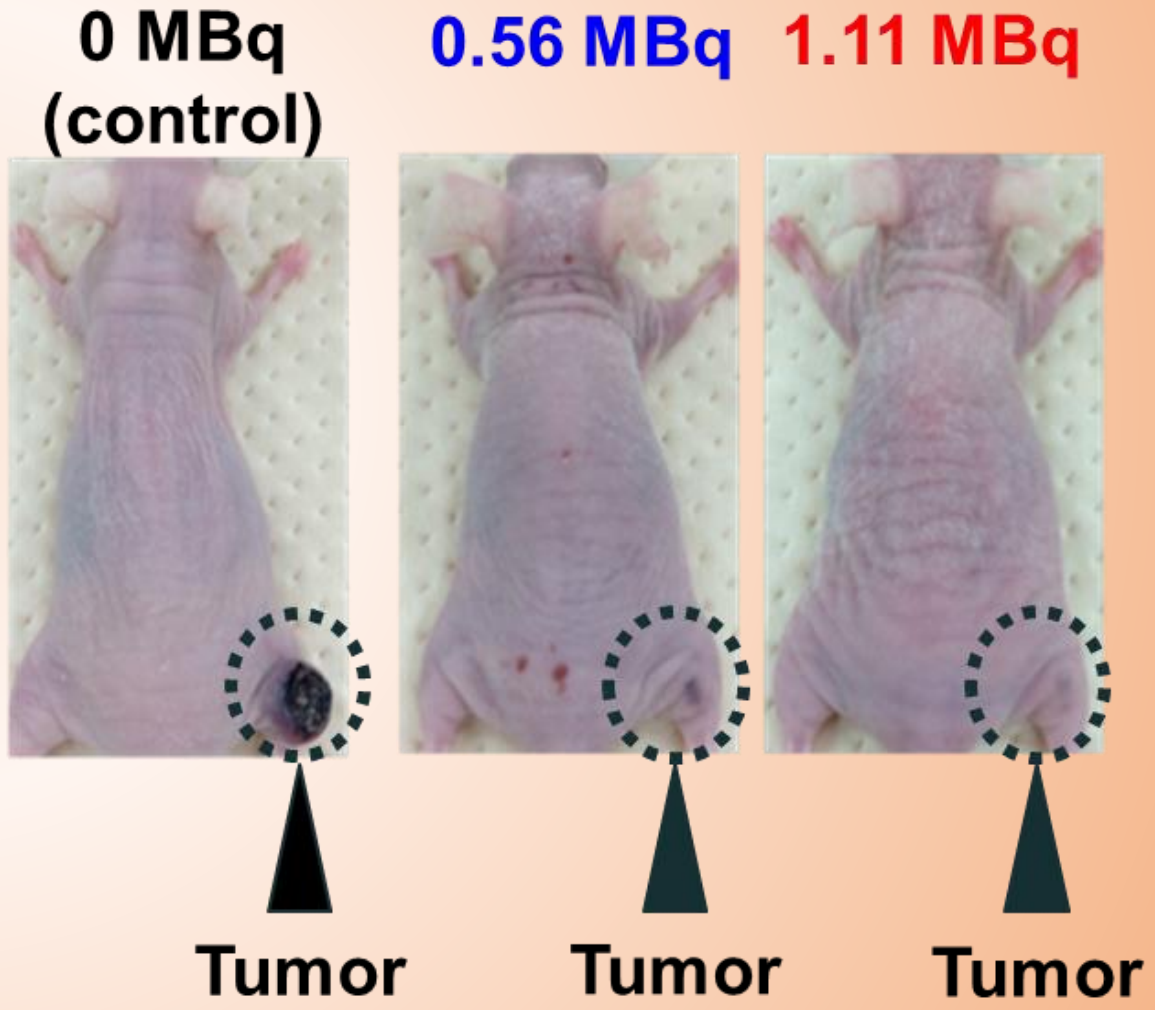
^{131}I-MIBG



^{211}At-MABG

^{211}At-MABGの有効性



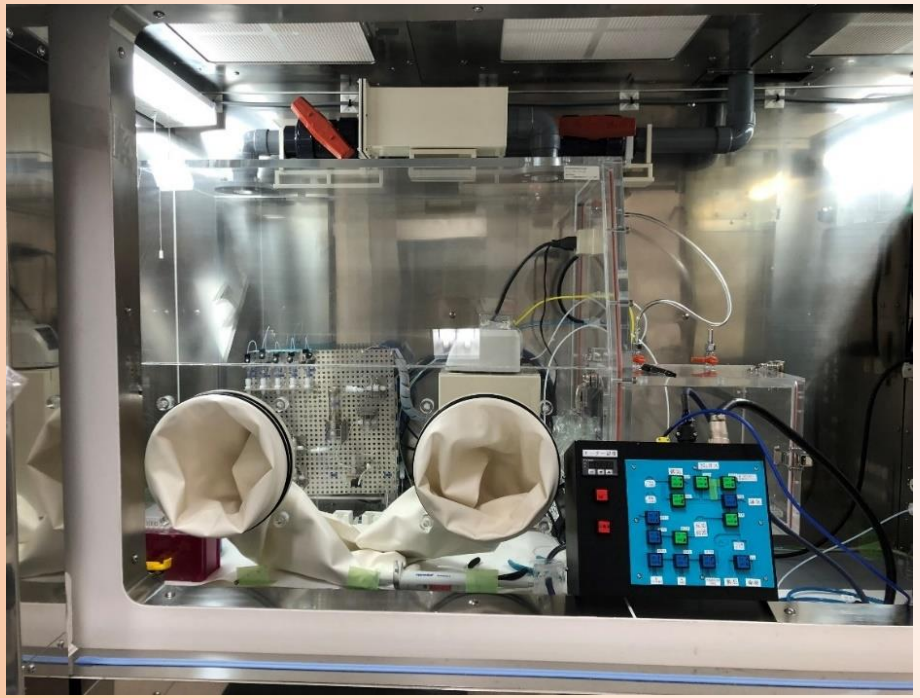


Ohshima Y, Sudo H, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018:45:999-1010

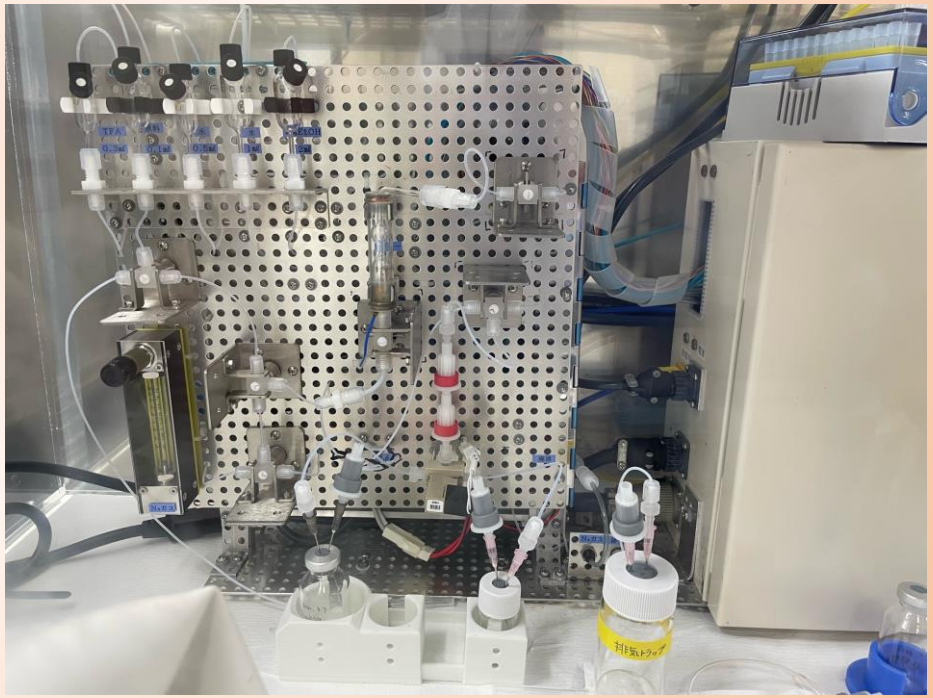
^{211}At-MABG合成法①

- グローブボックス内に合成装置を設置

→放射性物質 (^{211}At)を隔離しながら合成が可能。

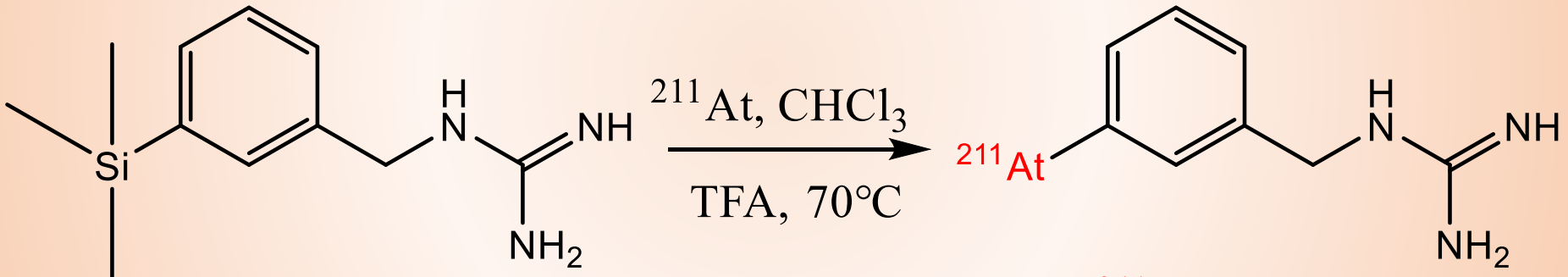


グローブボックス



合成装置

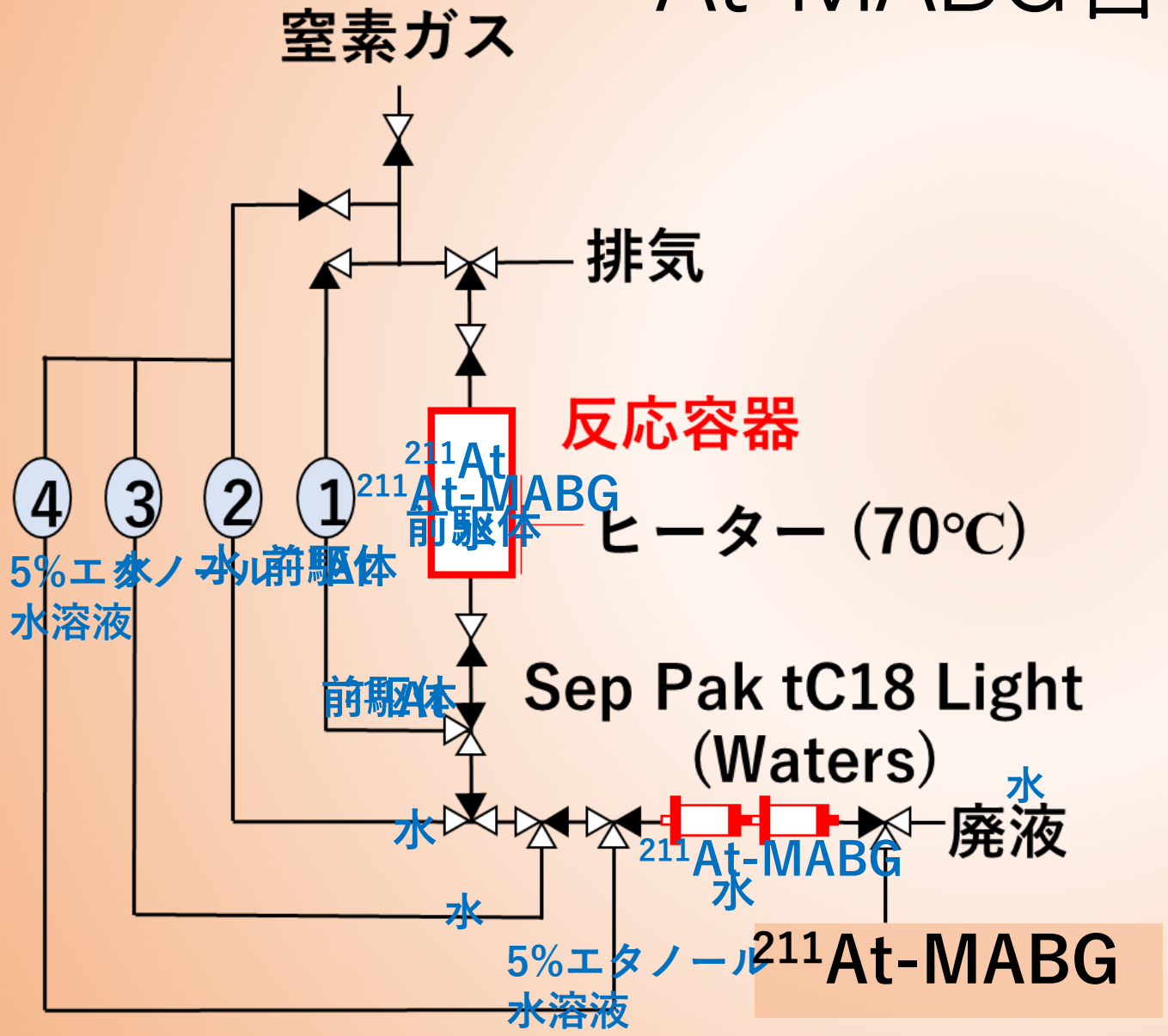
^{211}At-MABG合成法②



MTMSBG
(前駆体)

^{211}At-MABG

^{211}At-MABG合成法③



試薬の投入

1: MTMSBG in TFA,
その後 ^{211}At in $CHCl_3$
2: 水
3: 水
4: 5% EtOH水溶液

抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験①

- 非臨床試験の問題点とPMDAの回答

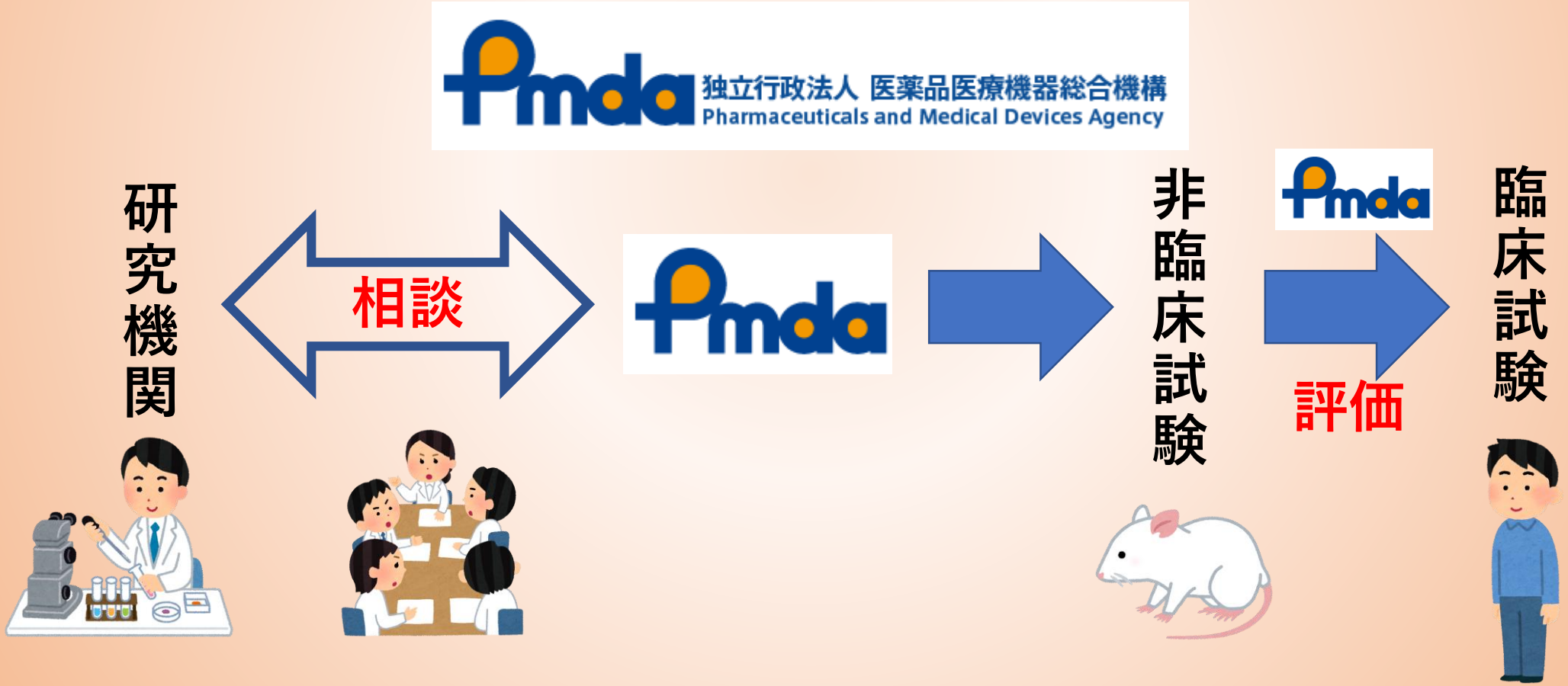
→ヒトへの投与を見越した動物実験を行う必要がある。

- 問題点

1. Atの安定同位体が存在しないこと
2. 医大の施設ではGLP (国が定めたの品質基準)が難しい
3. 医大の施設ではマウス以外の動物での試験は難しい

抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験②

- PMDA: 医薬品等の品質、有効性、安全性の審査機構



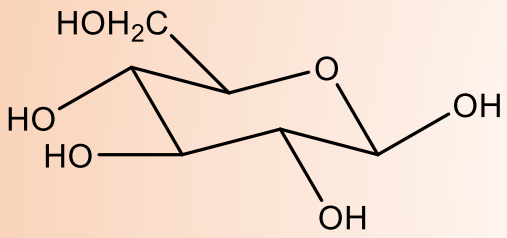
抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験③

- 非臨床試験の問題点とPMDAの回答

1. **Atの安定同位体が存在しないため標準品がないこと。**

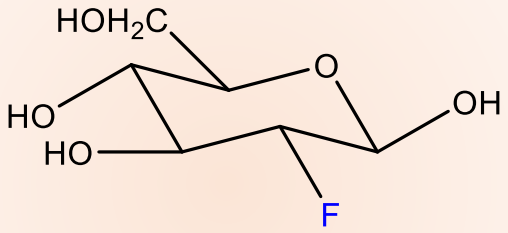
抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験④

- 放射性フッ素 (^{18}F)を標識したがん検査用薬剤 ([^{18}F]-FDG)の場合



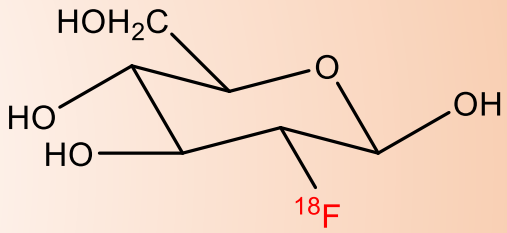
グルコース

対象物質



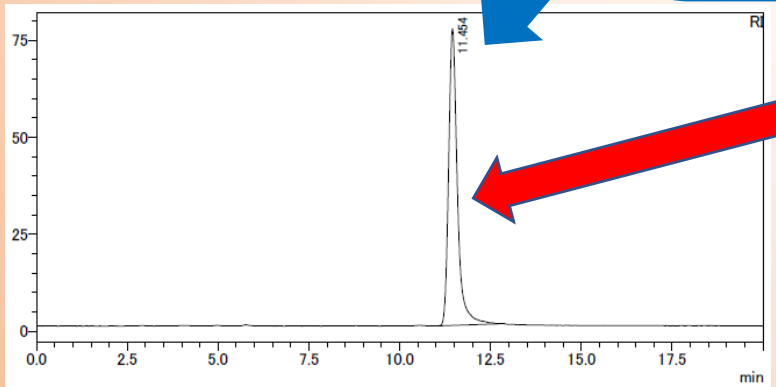
フルオロ
デオキシグルコース

標準品



[^{18}F]フルオロ
デオキシグルコース

ヒト診療用薬剤



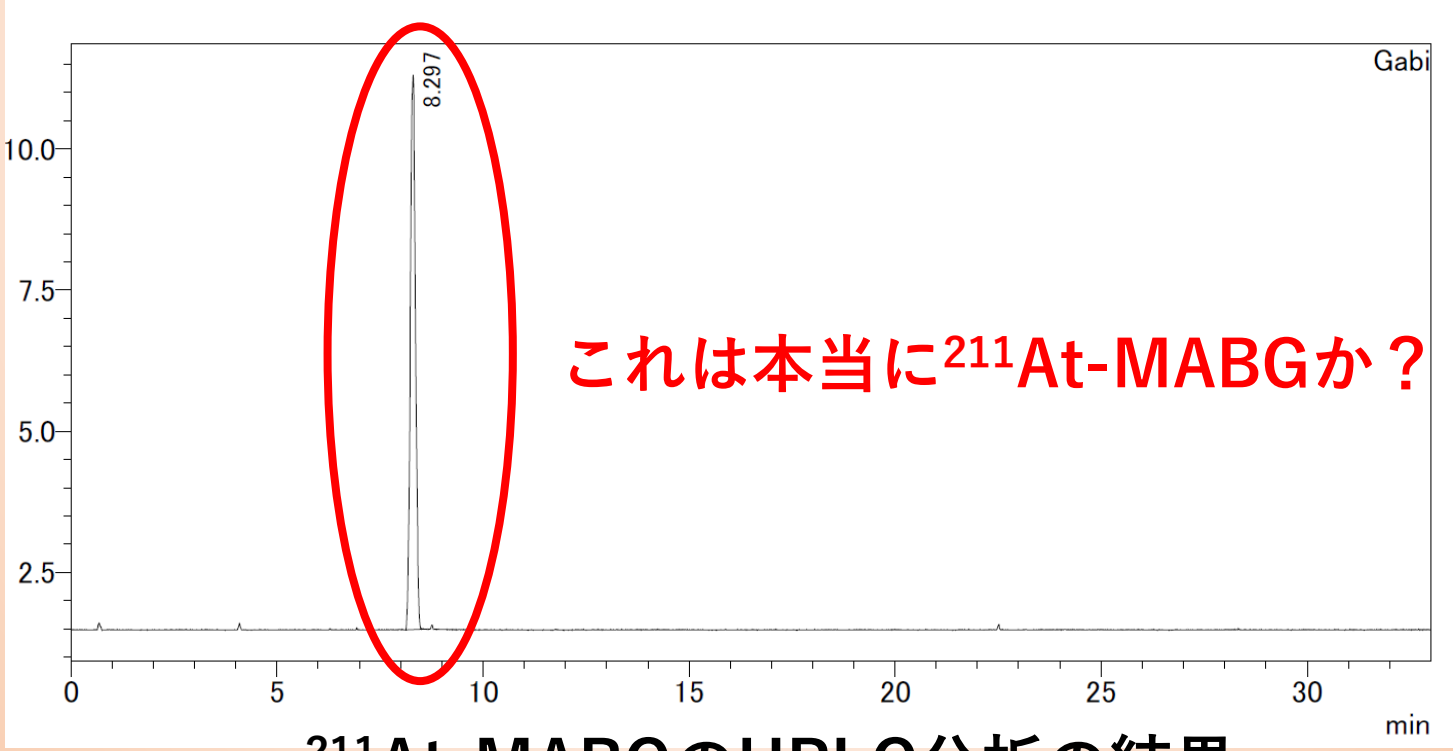
HPLCで化合物の同定や純度の確認を行う

同じところにピークがあれば同一物質

抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験⑤

- Atが希少元素で安定同位体が存在しない

→品質保証（確認試験）が難しい



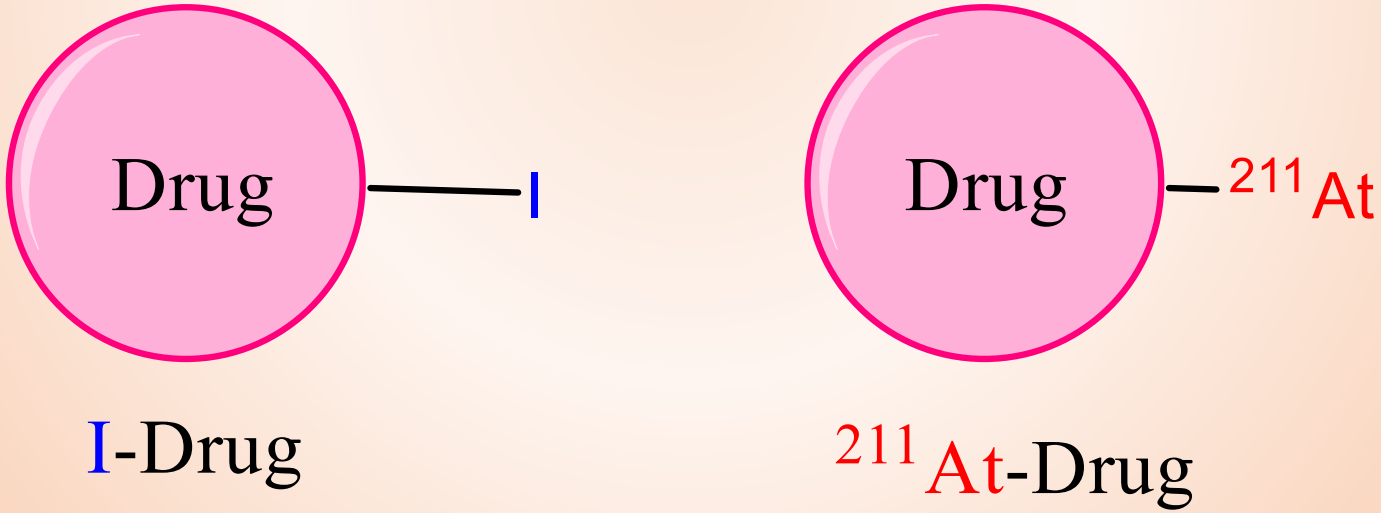
^{211}At-MABGのHPLC分析の結果

抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験⑥

- 安定同位体の代用品の模索

→同族（ハロゲン族）のヨウ素を使用

→品質確認試験が可能か？



これらは同じ化合物とみなせるか？

抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験⑦

- 非臨床試験の問題点とPMDAの回答

1. Atの安定同位体が存在しないため標準品がないこと。

→ヨウ素はAtではないため違う化合物。
ヨウ素体（MIBG）を用いての確認試験は認められない

ではどのように確認試験を行えば認めてもらえるか？

→質量分析などを用いて確認できないか？

LC/MS/MSで化合物情報の確認が可能

抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験⑧

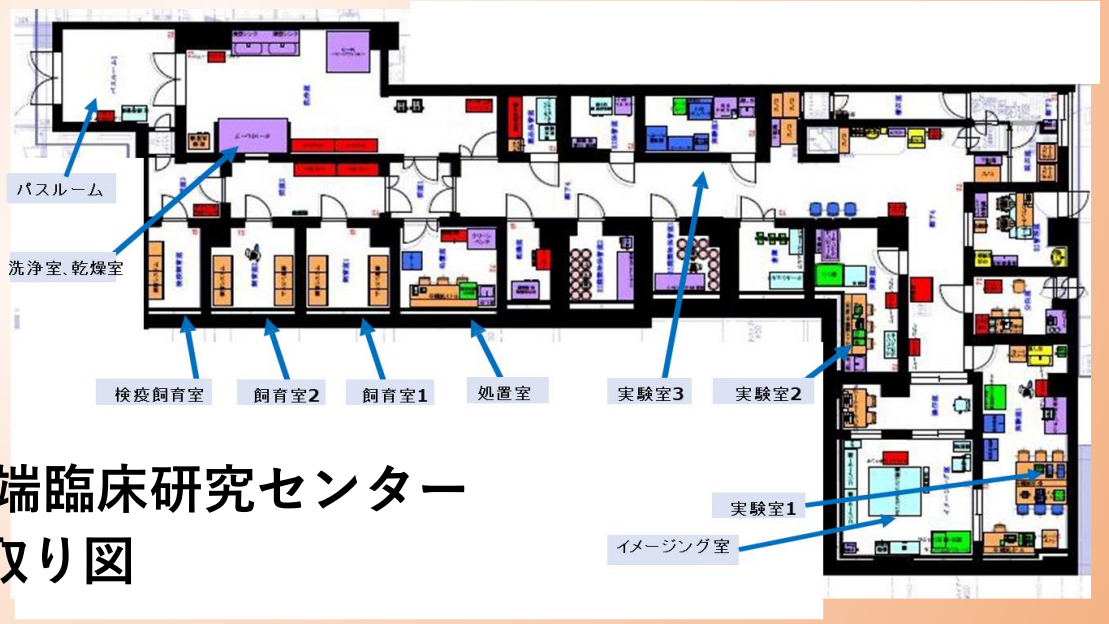
- 非臨床試験の問題点とPMDAの回答

2. 医大の施設ではGLP（国が定める品質基準）は難しい。

医大の動物実験施設は元々GLP基準で作られていない。

^{211}Atの使用許可を有する動物実験施設を整えた受託安全性試験受託会社は、日本には存在しない。

医大で信頼基準を定めて実施



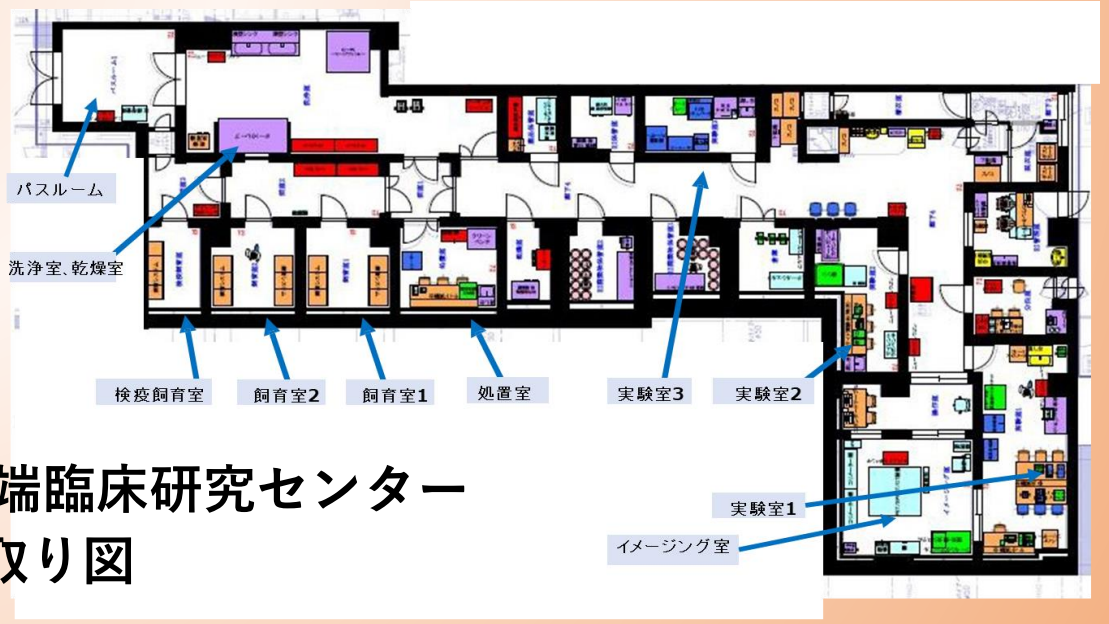
福島県立医科大学 先端臨床研究センター
RI動物実験施設の見取り図

抗がん剤 [^{211}At]-MABGの非臨床試験⑨

- 非臨床試験の問題点とPMDAの回答

3. 医大の施設ではマウス以外の動物の試験は難しい。
飼育スペースが狭いため、サルやイヌなどの動物は使用できない

マウスの単回投与毒性試験のみ
他の非臨床試験は類薬を参照すること



福島県立医科大学 先端臨床研究センター
RI動物実験施設の見取り図

抗がん剤 ^{211}At-MABGの非臨床試験⑩

- 非臨床試験の問題点とPMDAの回答

1. Atの安定同位体が存在しないこと

→^{211}At-MABGの質量分析の結果をもって確認試験とする

2. 医大の施設ではGLP (国が定めた品質基準)が難しい

→医大施設での信頼性の基準を定めること

3. 医大の施設ではマウス以外の動物での試験は難しい

→単回投与毒性試験のみ

→他の非臨床試験は類薬を参照すること

できる事を実施しなさい

項目

- アルファ線（α線）について
- アスタチン（^{211}At）について
- 抗がん剤 ^{211}At-MABGについて
- 医師主導治験について
- F-REI（福島国際研究教育機構）について

医師主導治験について①

１．PMDA治験相談（2021年7月事前面談）

非臨床本試験の結果を基に**ヒト初回投与量を設定する。**

STD10の1/10

→PMDAのガイドライン通りの投与量

STD10: 試験動物の10%に重篤な毒性が発現する投与量

6.5 MBq/kg　投与　90%　10%　1/10　0.65 MBq/kg

STD10の1/10

医師主導治験について②

2．**治験審査委員会の承認（2022年2月）**

PMDA相談の結果を踏まえて治験実施計画書、治験薬概要書、同意文書等必要書類を作成し、治験審査委員会に諮り、承認を得る

3．**PMDAに治験届を提出（2022年3月）**

4．**医師主導治験の実施（2022年7月～）**

CROなど実施体制を整えて治験を開始する

1例目投与10月（**^{211}At-MABG治験は世界初**）

項目

- アルファ線（α線）について
- アスタチン（^{211}At）について
- 抗がん剤 ^{211}At-MABGについて
- 医師主導治験について
- F-REI（福島国際研究教育機構）について

F-REI (福島国際研究教育機構)について

Fukushima
Research
Education
Innovation

福島をはじめ東北の復興を実現するための
夢や希望に

我が国の科学技術力・産業競争力の強化を牽引し、
経済成長や国民生活の向上に貢献

世界に冠たる
「創造的復興の中核拠点」へ

F-REI これまでの経緯

平成26年 6月	福島・国際研究産業都市(イノベーション・コースト)構想研究会 報告書 ※福島イノベーション・コースト構想：福島浜通り地域等の産業基盤を回復するために、イノベーションの創出により新たな産業基盤の構築を目指す福島復興再生特別措置法に位置付けられた国家プロジェクト。
令和2年 6月	国際教育研究拠点に関する最終とりまとめ－福島浜通り地域の復興・創生を目指して－ (有識者会議(座長：坂根正弘 株式会社小松製作所顧問))
令和2年 12月	「国際教育研究拠点の整備について」(復興推進会議決定) "「創造的復興の中核拠点」として、研究開発と人材育成の中核となる国際教育研究拠点を新設する。"
令和3年 11月	「国際教育研究拠点の法人形態等について」(復興推進会議決定)
令和4年 3月	「福島国際研究教育機構基本構想」(復興推進会議決定)
令和4年 6月	福島復興再生特別措置法の一部を改正する法律施行
令和4年 7月	機構の初代理事長予定者として、前金沢大学学長の山崎光悦氏を指名
令和4年 8月	新産業創出等研究開発基本計画を策定(内閣総理大臣決定)
令和4年 9月	福島国際研究教育機構の立地を決定(復興推進会議決定) ○福島国際研究教育機構（以下「機構」という。）の立地については、以下のとおりとする。 機構の施設（本施設）：福島県双葉郡浪江町 川添地区、仮事務所：福島県双葉郡浪江町 権現堂地区 公有施設 ○国及び機構は、福島県及び市町村並びに大学その他の研究機関等と連携し、 機構設置の効果が広域的に波及するよう取組を進めるものとする。

福島国際研究教育機構（F-REI（エフレイ））は、法律（福島復興再生特別措置法）に基づき、2023年（令和5年）4月、国が新たに設立する特別な法人であり、私は岸田内閣総理大臣からF-REI初代理事長となるべき者として指名されました。

東日本大震災から10年以上が経過しましたが、原子力災害に見舞われた福島浜通り地域等には、長期にわたる避難等の影響により、人口減少や産業の担い手不足、残された広大な未利用地・未活用地など、中長期的な課題が残されています。

(1) F-REIのミッション

F-REIの大きなミッションは、福島をはじめ東北の復興を実現するための夢や希望となるものであるとともに、我が国の産業競争力を世界最高の水準に引き上げ、経済成長や国民生活の向上に貢献する、世界に冠たる「創造的復興の中核拠点」を目指すことにあります。

(2) 世界水準の研究推進と成果の社会実装・産業化

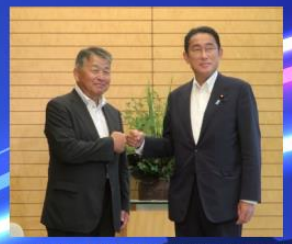
このためF-REIでは、福島や世界の課題解決を現実のものとするため、研究開発を行うのみならず、研究成果の社会実装・産業化や人材育成についてもその主要な業務として取り組みます。あわせて、福島に既に立地している研究施設等の取組について横串を刺す調整機能を持った司令塔としての役割も果たしてまいります。

(3) 創造的復興の中核拠点

F-REI設置の効果が広域的に波及するよう、地域の市町村や住民、企業・団体等との間で様々な形のパートナーシップで連携し、F-REIの施設の中だけでなく、施設の外も含めて広域的な実証研究フィールドととらえ、「世界でここにしかない多様な研究・実証・社会実装の場」を実現し、国際的に情報発信してまいります。

F-REIの取組に対し、皆様のご支援ご協力をお願い申し上げます。

F-REI初代理事長予定者　山崎 光悦



令和4年7月22日 理事長予定者指名後の岸田総理(写真右)表敬訪問

F-REIの研究テーマ

Fukushima Institute for Research, Education and Innovation F-REI

F-REI が取り組む研究開発のテーマ（参考イメージ）

【参考】新産業創出等研究開発基本計画（令和4年8月26日内閣総理大臣決定）

ロボット

廃炉作業の着実な推進を支え、災害現場等の過酷環境下や人手不足の産業現場等でも対応が可能となるよう、ロボット等の研究開発を行います。

- 高い専門性・信頼性を必要とする廃炉作業ロボットについて、触覚フィードバック等の遠隔操作技術を導入し、システムの概念実証を実施し、その後、実用化に向けた試作機の開発を目指します。
- ドローンに搭載可能な水素ガスタービン等の研究開発や福島ロボットテストフィールド等を活用した実証により、長時間飛行・高重量積載を実現し、カーボンニュートラルを達成する水素ドローンの実証機を開発します。

（遠隔地）（現場）

遠隔操作ロボット

物流用ドローン

農林水産業

スマート農業やカーボンニュートラル等を通じた地域循環型経済モデルの構築を目指し、超省力・低コストな持続性の高い農林水産業に向けた実証研究を行います。

- 複数ほ場を自律的に移動・作業する自動走行トラクタや地産地消型エネルギーシステム、農林水産資源の循環利用等の実証研究を行い、地域循環型経済モデルのプロトタイプの提示を目指します。
- 農林水産資源の開発のための有用性評価等に係るデータ基盤を整備し、その後、大学、民間企業等との共同研究による製品開発等の実用化プロジェクトを実施します。

複数ほ場を自律的に移動、作業する農機制御システム

加工業務用野菜、薬用作物、バイオマス作物

エネルギー

福島を世界におけるカーボンニュートラル先駆けの地とするため、水素エネルギーネットワークの構築や、ネガティブエミッション技術の研究開発を進めます。

- 水素エネルギーネットワークを構築するため、電力を水素として高効率に貯蔵・利用するシステム等を開発し、その後、地域内水素エネルギー制御システムを開発します。
- ネガティブエミッションのコア技術となる、大規模なCO_2の吸収に資する植物・藻類等のポテンシャル評価、性能・生産性向上等及び利用技術の研究開発を行います。

水素エネルギーネットワーク（水素製造施設）

早生、CO_2大量吸収等の機能を付与した植物生産(BECCS)・海草類(ブルーカーボン)

5

放射線科学・創薬医療、放射線の産業利用

オールジャパンの研究推進体制の構築と放射線科学に関する基礎基盤研究やＲＩの先端的な医療利用・創薬技術開発及び超大型X線CT装置等を中心とした技術開発による放射線の産業利用を実現します。

- アルファ線放出核種等を用いた新たなＲＩ医薬品の開発等を行います。また、加速器を利用したＲＩの製造技術など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します。
- 自動車等の大型部品等を丸ごと計測し、効率的にデジタル化して活用する技術の開発に向け、超大型X線CT装置の開発、CT画像の高画質化及びそのシミュレーション適用のための技術開発に取り組みます。

A B C

アルファ線放出核種により前立腺がんが寛解

世界初のガントリー式超大型X線CT装置

原子力災害に関するデータや知見の集積・発信

自然科学と社会科学の研究成果等の融合を図り、原子力災害からの環境回復、原子力災害に対する備えとしての国際貢献、更には風評払拭等にも貢献します。
また、F-REIを核とした復興まちづくりの効果検証研究を実施し、活力ある地域づくりにつなげます。

- 放射性物質の環境動態の解明や将来予測のため、放射性物質の移行等に関する予測モデルを開発し、生態系への影響評価など社会的課題の検討に資する基盤的なデータや知見の提供を行います。
- ICRU※等の国際会議の招致とともに、原子力災害医療科学における放射線影響のデータ蓄積・研究を実施するほか、国内研究者等が参加するシンポジウムを開催し、復興に関する情報発信等を行います。
- 被災者・コミュニティ・被災地域等の再生・創生研究、国際人材交流・育成、それらの実装化に向けたネットワークや様々な研究者が関わるハブ機能を構築します。

中長期的な環境動態研究の実施

ＩＣＲＵ等の国際会議を招致

※ICRU：International Commission on Radiation Units and Measurements（国際放射線単位測定委員会）

F-REI　ロードマップ（イメージ）

R5年度（2023）	R6年度（2024）	R7年度（2025）	R8年度（2026）	R9年度（2027）	R10年度（2028）	R11年度（2029）	R12年度（2030）	R13年度（2031）	…

第1期中期計画 → 第2期中期計画

※中期計画期間中（7年間）の事業規模として1,000億円程度を想定

外部委託等による研究実施：1～5PI → 10PI → 15PI → 20PI → 30PI → 40PI → 50PI 程度

直接雇用・クロスアポイントメントによる研究開発

さらなる発展・実施

PI（Principal Investigator：研究代表者）を中核とした研究開発及び施設整備の進展と相まって、創業支援・企業との共同研究などの産業化機能、連携大学院や若者世代向け人材育成機能を発揮

F-REI 協議会等を通じ最適な研究開発体制・広域連携体制等の司令塔機能を発揮

施設整備　復興庁設置期間内での順次供用開始を目指すこととし、さらに可能な限りの前倒しに努める
- ▶ 施設基本計画のとりまとめ、都市計画手続き
- ▶ 基本・実施設計、用地取得
- ▶ 造成工事
- ▶ 建設工事 → 竣工後順次供用開始

※本パンフレットは、令和5年4月設立予定のF-REIについて、令和4年12月末時点の情報を基に作成したもので、未確定の内容を含みます。

6

第1分野: ロボットについて

ロボット

廃炉作業の着実な推進を支え、災害現場等の過酷環境下や人手不足の産業現場等でも対応が可能となるよう、ロボット等の研究開発を行います。

- 高い専門性・信頼性を必要とする廃炉作業ロボットについて、触覚フィードバック等の遠隔操作技術を導入し、システムの概念実証を実施し、その後、実用化に向けた試作機の開発を目指します。
- ドローンに搭載可能な水素ガスタービン等の研究開発や福島ロボットテストフィールド等を活用した実証により、長時間飛行・高重量積載を実現し、カーボンニュートラルを達成する水素ドローンの実証機を開発します。

遠隔操作ロボット

物流用ドローン

第2分野: 農林水産業について

農林水産業

スマート農業やカーボンニュートラル等を通じた地域循環型経済モデルの構築を目指し、超省力・低コストな持続性の高い農林水産業に向けた実証研究を行います。

- 複数ほ場を自律的に移動･作業する自動走行トラクタや地産地消型エネルギーシステム、農林水産資源の循環利用等の実証研究を行い、地域循環型経済モデルのプロトタイプの提示を目指します。
- 農林水産資源の開発のための有用性評価等に係るデータ基盤を整備し、その後、大学、民間企業等との共同研究による製品開発等の実用化プロジェクトを実施します。

複数ほ場を自律的に移動、作業する農機制御システム

加工業務用野菜、薬用作物、バイオマス作物

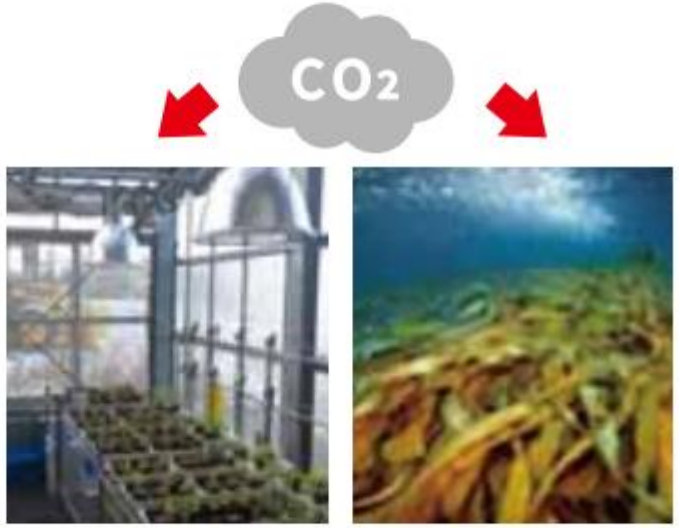
第3分野: エネルギーについて

エネルギー

福島を世界におけるカーボンニュートラル先駆けの地とするため、水素エネルギーネットワークの構築や、ネガティブエミッション技術の研究開発を進めます。

- 水素エネルギーネットワークを構築するため、電力を水素として高効率に貯蔵・利用するシステム等を開発し、その後、地域内水素エネルギー制御システムを開発します。
- ネガティブエミッションのコア技術となる、大規模なCO_2の吸収に資する植物・藻類等のポテンシャル評価、性能・生産性向上等及び利用技術の研究開発を行います。

水素エネルギーネットワーク
(水素製造施設)



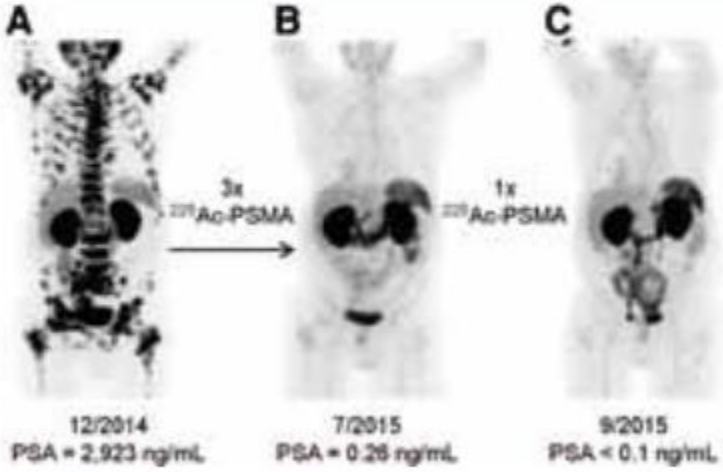
早生、CO_2大量吸収等の機能を付与した植物生産(BECCS)・海草類(ブルーカーボン)

第4分野: 放射線科学・創薬医療について

放射線科学・創薬医療、放射線の産業利用

オールジャパンの研究推進体制の構築と放射線科学に関する基礎基盤研究やＲＩの先端的な医療利用・創薬技術開発及び超大型Ｘ線CT装置等を中心とした技術開発による放射線の産業利用を実現します。

- アルファ線放出核種等を用いた新たなＲＩ医薬品の開発等を行います。また、加速器を利用したＲＩの製造技術など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します。
- 自動車等の大型部品等を丸ごと計測し、効率的にデジタル化して活用する技術の開発に向け、超大型Ｘ線CT装置の開発、CT画像の高画質化及びそのシミュレーション適用のための技術開発に取り組みます。



アルファ線放出核種により
前立腺がんが寛解

世界初のガントリー式
超大型Ｘ線ＣＴ装置

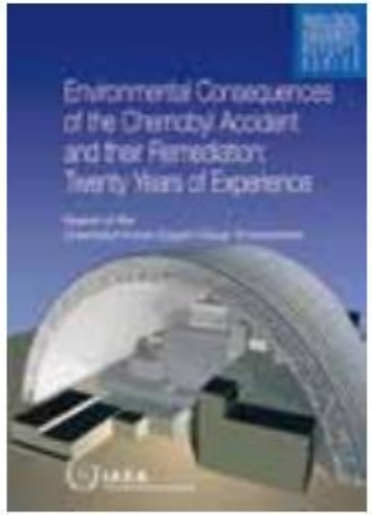
第5分野: 原子力災害のデータの集積と発信について

原子力災害に関するデータや知見の集積・発信

自然科学と社会科学の研究成果等の融合を図り、原子力災害からの環境回復、原子力災害に対する備えとしての国際貢献、更には風評払拭等にも貢献します。
また、F-REIを核とした復興まちづくりの効果検証研究を実施し、活力ある地域づくりにつなげます。

- 放射性物質の環境動態の解明や将来予測のため、放射性物質の移行等に関する予測モデルを開発し、生態系への影響評価など社会的課題の検討に資する基盤的なデータや知見の提供を行います。
- ICRU※等の国際会議の招致とともに、原子力災害医療科学における放射線影響のデータ蓄積・研究を実施するほか、国内研究者等が参加するシンポジウムを開催し、復興に関する情報発信等を行います。
- 被災者・コミュニティ・被災地域等の再生・創生研究、国際人材交流・育成、それらの実装化に向けたネットワークや様々な研究者が関わるハブ機能を構築します。

中長期的な環境動態研究の実施



ICRU等の国際会議を招致

※ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements（国際放射線単位測定委員会）

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY
Advanced Clinical Research Center

発表は以上になります。
ありがとうございました