

## 内用療法 —我が国で展開するには—



出席者 細野 眞<sup>1)</sup>  
鷺山 幸信<sup>2)</sup>  
藤林 靖久<sup>3)</sup>  
永井 泰樹<sup>4)</sup>  
織内 昇<sup>5)</sup>  
羽場 宏光<sup>6)</sup>  
(司会) 絹谷 清剛<sup>7)</sup>

【2015年8月24日(月)開催】

絹谷(司会) 本日は『Isotope News』の新春座談会、「内用療法—我が国で展開するには—」というタイトルで始めさせていただきます。

金沢大学医薬保健研究域医学系核医学の絹谷です。核医学の世界に入ってから、継続して本座談会のタイトルである内用療法を専門にしてきました。本日は冒頭に若干ネガティブな話題を挙げていますが、裾が広がるような終わり方ができればと思っています。

### —我が国におけるアイソトープ治療の現状—

絹谷 さて、アイソトープ治療のことを話し始めると必ず冒頭に日本の現状を話さなくては

いけないのですが、現状は残念ながらお寒い状況になっています。私や細野先生、織内先生、藤林先生が核医学の世界に足を入れたときの内用療法の盛り上がりはものすごく大きく、抗体の創薬が進み、核医学そのものも右肩上がりの時代でした。研究は相当広い領域で、更にいろいろな施設の方々が様々な研究をされていて、夢のある分野だったのですが、いつの間にか縮小してしまいました。

それはどういったところに原因があったのでしょうか。例えば私が医学部を卒業したのは1986年ですが、当時、RIの治療、内用療法はバラ色の世界に見えました。それがいつの間にかバラが枯れてしおれた状況になってしまいました。ほかの先生方、どういったところに理由があったか、ご意見ございませんか。

織内 佐久医療センターで核医学の診療をしている織内です。絹谷先生の言われるとおり、1980年代後半は核医学全体が発展の途上にあって、そういう時期だから勢いがあったのではないのでしょうか。抗体についても臨床利用が始められてきた時期で、発展の予感があり、若い人が研究を始めたり、研究会でもそれがトピッ

- 1) 近畿大学高度先端総合医療センター
- 2) 金沢大学医薬保健研究域保健学系
- 3) 国立研究開発法人放射線医学総合研究所
- 4) 国立研究開発法人日本原子力研究開発機構
- 5) 佐久医療センター、現 福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター
- 6) 国立研究開発法人理化学研究所
- 7) 金沢大学医薬保健研究域医学系核医学



織内 昇氏

クになりました。その後、米国は臨床に利用されるまで早かったのですが、日本はなぜか遅れてしまいました。研究している人はたくさんいらっしゃいましたし、それなりの研究成果はあったと思います。日本人は臨床に持っていく力がシステムとして弱いために、花が咲かずに終わってしまいました。

絹谷 そうですね、あの当時、基礎的なことだけではなく、幾つかのメーカーは、診断ですが、抗体の標識製剤の治験をしていました。私が卒業して1年目だったと思いますが、ZME-018\*<sup>1</sup>という、悪性黒色腫の診断薬を標識した記憶があります。国内の開発の遅れといった問題もあるのですが、それ以上にRIを使う限り、放射能そのものの規制の問題が付いて回ります。行政の理解が深い細野先生、どんなところが日本の開発の妨げになっていたと思われませんか。

細野 近畿大学高度先端総合医療センターの細野です。専門は同じく核医学です。規制の面から言うと、例えば障防法と医療法のハーモナイゼーション\*<sup>2</sup>はだんだん明確にはなっ

\*<sup>1</sup> ZME-018：In-111 標識抗ヒトメラノーマモノクローナル抗体。

\*<sup>2</sup> ハーモナイゼーション：共通の基準と規制手段を設定、認証、そして導入すること。

ているので、やりやすい環境は整備されつつあります。ただ、明文化されると、それに沿ってやらなければいけないので、逆に縛りが強くなります。絹谷先生が言われたZME-018, ZCE-025\*<sup>3</sup>などがありましたが、あの当時、どこまで規制を明確に意識しながらやっていたかという、自由度がありました。今だと、法令やガイドラインなど、がんじがらめの規制の中でやらなければいけないというところはあります。

どうして伸び悩んだのかというのは、規制だけではなく、放射免疫療法も固形がんについては十分に有効なものがありません。それでバラ色の未来が冷静なものになりました。

絹谷 そうですね、細野先生の2番目の点は私もそう思います。ゼヴァリンがアメリカで最初に認可されて、日本でも使えるようになりました。あれが成功した理由の1つには、固形がんとは違って、放射線感受性の強いものがターゲットだったということがあります。

法規制について少しだけ踏み込んで話をしたいのですが、日本のRIの診療の足かせになっているのは障防法です。昔から開発もひっくり返して進められないかという議論があつて、やっと何とかそこに持っていこうという機運が出てきました。2011年の福島原発の事故で更に厳しくなった規制の中で、我々が開発したものを臨床まで持っていくのは現状のままでは困難です。つまり厚労省の中だけで完結するように、文科省や原子力規制委員会などの関与なしで医療を進める環境にしていけないとだめだと強く思います。

細野 おっしゃるとおり、内用療法を目指した薬剤に関しては、製造のところまでは障防法下にあつていいのですが、人に投与することになってからは医療法での扱いにしたらいと思

\*<sup>3</sup> ZCE-025：In-111 標識抗CEAモノクローナル抗体。



細野 眞 氏

なっています。しかし本当はもう少し広げて、人に投与するものは医療法でいいとなればよろしいのですが、そこまで到達していないということです。

行政の間の調整を進めて、人に使うものは医療法でいいですよとしていただくと、内用療法がとてもしやすくなります。しかも研究がやりやすいです。いったん認可されて放射性医薬品になってくれればもちろんできるけれども、それを進めるプロセスにおいては研究の段階があって、その研究の段階がいま非常に悩ましいところですよ。障防法をクリアしている施設でないと、人に対する研究もできません。そうすると結局、推進力が弱いから、全体として停滞してしまいます。

網谷 現在、企業が行う治験は医療法の中でできますが、我々が開発を試みたものと障防法が足かせになり非常にハードルが高くなります。そこをブレイクスルーするために厚労省に認めていただけないか、学会として交渉しようというタイミングに来ています。6月の国会で衆議院の階猛議員が質問主意書を出されたのをご存じだと思いますが、その中に1つは規制緩和、もう1つは開発を進めなさいという2点がありました。今そういった活動をするのにいいタイミングに来ているので、皆さんと一緒に頑張りたいと思います。

織内先生、細野先生がおっしゃったような面で何とか進めたかったのが鬱滞し、活性化がなくなり、研究者もどんどん少なくなっていくということで、今の日本の遅れができてしまいました。しかし開発を考えると、RIプロダクションもしかりですが、放射化学抜きでは行えないわけです。あれだけの時間が掛かってやっとゼヴァリンが出てきました。<sup>90</sup>Yが出てきた理由の1つは、キレート<sup>\*4</sup>の安定なものが長年なかったと理解しているのですが、藤林先生、その理解でよろしいのですか。

藤林 放医研の藤林です。*in vivo*放射性医薬品の開発研究に従事しておりますが、分子イメージング研究も行っています。その部分はあるのですが、もう1つは抗体として、ないしは抗体の誘導体として人に投与できるものが確保できるだけの体制が整ってきました。ゼヴァリンの場合はマウスモノクローナル抗体<sup>\*5</sup>です。ということは、HAMA<sup>\*6</sup>の問題が出てくるはずですが、致命的な副作用はあまり出てこないという経験が人類に十分積み重ねられました。それが許可をもらえる大きな理由だったのでしょうか。今ヒト型など様々な新しいアイデアが出ていますが、間違いなく人に投与していいという保証が取れるかということ、長い経験があつて初めてまあいいでしょうということ、期間が必要ではないかと思っています。

抗体を人に投与することに関しての経験が積み重ねられました。その過程にはかなりチャレンジングな研究をされた方も多くいらっしゃっ

<sup>\*4</sup> キレート：抗体などに金属性放射性核種を結合させるための錯体物質。

<sup>\*5</sup> マウスモノクローナル抗体：モノは「単一」、クローナルは「混じりつけのない集合」の意味で、モノクローナル抗体は、ただ1種類のB細胞が作る抗体のコピー。特定の目印を持った抗体だけを攻撃することができる。マウスに抗原を感作させ注射した抗原に対する抗体を産生する細胞ができる。

<sup>\*6</sup> HAMA：ヒト抗マウス抗体 (Human Anti Mouse Antibody)。マウス由来の抗体を人に使用したときに人に産生される抗体で紛糾の種となる。



藤林 靖久 氏

て、それらが積み重なったのが現状として許可されるまで到達できたということです。

絹谷 抗体も製薬としていろいろな研究が進められている一方で、小分子の研究も盛んになっています。当然、抗体は大きなタンパクなのでいろいろな問題が出てくるし、小分子は小分子で問題があるのでしょうか、今おっしゃった観点から言うと、ハードルは似たようなものですか。

藤林 例えば、大学でモノクローナル抗体を作るのはそんなに難しくはなくなっています。あっちこちの大学でとても面白くて良い抗体はできてきています。ところがこれを人に投与する段階では、ヒトタンパク由来の成分、動物タンパク成分は全く含まない無血清培地を使います。そういったタンパクの製造法が確立してきています。そして、それを使って人に投与できるクオリティの抗体を作れるだけの企業的な技術があっちこちに確立してきています。これは10年前にはなかったことではないでしょうか。少なくとも物としては信頼できるから、いいものがあつたらそこに乗せれば良いという機運がやっと来ていると感じています。

絹谷 規制は別としていろいろな意味で進歩してきて、ハードルは下がりつつあるわけですね。

藤林 分からないことだらけだった20~30

年前に比べると、今はクエスチョンにかなり答えられるようになってきています。残念ながら費用は掛かるかもしれないですが、クエスチョンには答えられて、やっとそこまでたどり着いたという気がします。

絹谷 なるほど、了解しました。まだクリアすべき点は多々あるのですが、最近、国内でも明るい材料が少しずつ出てきています。内用療法の治療のベッドの不足の解決の一步として、福島医大の新病棟に9床の病床が計画されていて、2017年に稼働を始めます\*7。

先ほども申しましたが、国会の衆議院の中で質問が上がり、それに対して安倍総理大臣が開発を適切に進め、排水・排気の問題を日本核医学会が考えている規制緩和の方向で進めていくとしっかりおっしゃっています。行政側もだんだん理解してくれているというところに来たのですが、ここで更にワンプッシュ、一押しも二押しもして、最終的には研究開発も医療法の中だけでできる環境に作り上げましょうということで、光が少しだけ見えてきた段階です。

もう1つ明るい話題は塩化ラジウム-223注射液です。<sup>223</sup>Ra、 $\alpha$ 線という、今まで使われたことのない核種が使われるめどが付いているということで、国内でも進捗が出てきています。

そこで視野を広げて世界を見ると、塩化ラジウム-223注射液はとうの昔にアメリカでもヨーロッパでも承認が終わっていて、次の製剤の開発がどんどん進んでいます。そのうちの1つは<sup>177</sup>Lu、<sup>90</sup>Yという $\beta$ 線核種のペプチドの治療です。今、国内でこの治療が受けられないために、スイスやドイツに多くの患者さんたちが渡航されて治療を受けている現実があります。1回当たり百数十万円掛けて渡航されていて、これを3回受けなくては行けないということは、相当な出費を負担されながら頑張って治療を受けてきておられます。そこを我々は何とかしたいわけです。

\*7 福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター。



$^{177}\text{Lu}$ の情報を少しだけお伝えすると、 $^{177}\text{Lu}$ による国内での治療を現実にとってきたいので、ガイドライン(案)を学会で作りました。まだドラフトの段階ですが、放射線治療病室に入れないで治療できないかということです。先ほどの規制緩和の流れですが、患者さんに一般病室で一晩だけ臨時の管理区域として設定したところにおいていただき、退室していただくということを認めていただきたいと思います。

では次に、日本で新しく開発しようとする、RIの合成抜きでは進められないので、そこを議論したいと思います。複数の施設が新しい核種を合成して研究されているのですが、核医学会まで情報として届かないし、コラボレーションがうまくできていない気がします。どうやって進めていきましょうか。例えば羽場先生、永井先生の施設で、今どういう核種を考えておられて、実際どんなことをされていますか。

#### —RI 製造について—

永井 日本原子力研究開発機構の永井です。加速器を用いた医療用のRIの製造研究に携わっています。私たちは現在、 $\text{Mo} \cdot \text{Tc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{90}\text{Y}$ について、加速器で得られる中性子を用いて生成しています。

$\text{Mo} \cdot \text{Tc}$ についての最近の成果は、加速器で製造したTcのマウス画像を撮り、それを原子炉で作られた市販のTcのマウス画像と比較して、相違がないことを明らかにしたことです。これは富士フィルムRIファーマのグループとの共同研究です。

それから $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、特に $^{67}\text{Cu}$ に興味を持っているのですが、これも加速器中性子で作られ、標識するところまでできています。 $^{67}\text{Cu}$ の場合、私たちが文献で見ると世界的に注目され、長年、開発が進められてきたのですが、問題は生成量がそれほど大きくないということと、 $^{64}\text{Cu}$ が同時生成され、それが $^{67}\text{Cu}$ の利用に対し



永井 泰樹 氏

ては不純物であるということです。これは陽子ビームを使う限りは避けられないことですが、中性子を使うと避けることができ、私たちとしてはこれを進めていきたいと思っています。

$^{90}\text{Y}$ は、富士フィルムRIファーマの人たちも興味を持ってスタートしています。これも化学分離と標識をほぼ終えました。ただし、これをマウス実験に持つていくためには、加速器の新設が必要です。今これが問題で、 $^{90}\text{Y}$ についてはこれ以上進められないと思います。

羽場 理化学研究所仁科加速器研究センターの羽場です。私の専門は核化学、放射化学で、埼玉県和光市にあるRIビームファクトリー(RIBF)という重イオン加速器研究施設においてこれまで100種類以上のRIを作ってきました。作ったRIの主な利用分野は核化学です。核医学分野のコラボレーターはほとんどいない状況で、主に化学や物理学の先生方にRIを提供してきました。

日本は仁科芳雄先生の頃から加速器科学や原子核物理で世界に誇るものがあり、どんなRIでも製造できたと思うのですが、核化学と核医学の連携が上手く取れてこなかったことが、アイソトープ治療で遅れを取った1つの原因ではないかと思っています。最近、我々のところに $^{67}\text{Cu}$ やアスタチン( $\text{At}$ )211などのRIを作ってほしいという依頼があり、RIBFの加速器で製造



羽場宏光氏

技術開発を進めています。 $^{67}\text{Cu}$ は、日本アイソトープ協会と共同で、AVFサイクロトロンを使って加速した重陽子を $^{70}\text{Zn}$ の濃縮同位体ターゲットに照射して、数GBq程度をユーザーに提供できるめどを付けたところです。

理研では、RIBFの特徴を生かして、 $\alpha$ 粒子以上の大強度重イオンビームを使ったRI製造に特に力を入れたいと考えています。だから核医学の先生方から、こんなRIを作ってほしいという声が聞きたい。我々は、新しいRIを開発する意欲は非常に持っていますので、核医学の先生方とうまく連携してRI製造技術開発を進めていきたいと考えています。

絹谷 先生方が作られたRIを受け手である我々医師側にうまく橋渡しできていません。例えば $^{67}\text{Cu}$ は永井先生のところで興味を持たれていて、羽場先生のところも作ることができる状況にあります。製造グループと日本の核医学の人間と共有できていませんでした。さらに、臨床の我々医師だけではなく、もう1つのキーパーソンである放射化学の藤林先生のような方々とも密に連携されていなかったと私は理解します。

もう1つお二人の話を聴いていて、サイクロトロンを保有する方々の間に横のつながりは研究者レベルでは持っていらっしゃるのを知っていますが、施設全体として協調されているよう

には端から見ると感じません。これから国全体としてこういった治療をしっかりと進めていこうとすると、何らかの役割分担が必要だと思います。ただ、私は物理のことをあまり知らないで、どこのサイクロトロンにどんな特性があるというのを全然知らないで生意気なことを申し上げているのですが、例えば原研、理研、放医研、あと幾つかの施設の加速器の役割分担は可能でしょうか。どこかのサイクロトロンは加速のエネルギーなどによって特性が変わってくると思うのですが、すみ分けの方向性は考えられますか。

永井 なかなか重要で微妙な問題があります。私は長く大阪大学の核物理研究センターに所属していたのですが、そこはまず全国の共同利用施設としてスタートし、ある時期から世界の共同利用施設として利用されています。共同利用の研究対象は何かというと、基本的には基礎物理、原子核物理の研究でそのための施設としてできたという経緯があります。

ところが、その後だんだん国の方針も変わってきて、これは国民の税金で作ったものであるから産業利用も考えてほしいということで、産業利用もやり始めたのですが、その割合は10~15%ではないでしょうか。具体的には、私が所属しているときにもエレクトロニクスを作るソニー、富士通、日立などがビームタイムを申請してきました。

一方、絹谷先生がおっしゃったことについては、あるビームタイムがRI製造のために以前から開放されていました。だから申請さえすればRI製造は可能になっている状況にはあります。

絹谷 なるほど。今、先生方が保有されている装置は、ビームタイムは医学利用が非常に限られているのだと思っていました。

永井 ビームタイムを申請すると、PACという研究計画諮問委員会があり、そこで評価されて利用できます。

絹谷 ということは、今10~20%使ってい

るのを、しっかりとした計画を立てて申請すればもっと使えるということですか。

永井 大阪大学の核物理研究センターではそうです。それから東北大学のサイクロトロン・ラジオアイソトープセンターでも同じようなシステムを採用して、理研も……。

羽場 同じですね。

絹谷 なるほど。すると、行政側の立場としては、産業利用、その中に医学利用も1つ入っているのですが、そこは見ているわけですね。

永井 はい、そうです。

絹谷 いい話を伺いました。そのあたりのことは全然存じ上げませんでした。

藤林 放医研と原研の高崎にあるサイクロトロンはもともと同じものです。阪大や東北大のものも同じタイプのAVF930です。生まれは同じですが、育ちがずいぶん違うので、使われる能力や機能も違います。

ただ、大型機は専用機ではなく汎用機です。そして大勢の方が使っています。また年間に2か月ぐらいのメンテナンスタイムが必ず入っていて、その間は止まってしまいます。これを医学利用となると、患者さんに「停止中ですから2か月間待ってください」というのは難しい。ましてや1台で1,000人分とか100人分作れるのだったら、国内に2台ぐらいあればいいのですが、今の能力だと数人分、状況によっては1人分を作るとというのが当面の目標ではないでしょうか。

日本中の機械でそれぞれのマシンタイムと能力に応じて、統一された臨床の研究プロトコルに従って、うまくバランスを取りながら供給することによって穴を空けないようにします。少なくとも複数施設が製造コンソーシアム（共同事業体）のようにまとまって規格化された製法で安定した薬を供給します。恐らくこれをしないと放医研だけでも理研だけでも原研だけでも臨床のプロトコルを実用化にまでたどり着かせることは難しいです。

これが大型機を持っているグループで何かできないかという提案に対する1つのプロポーザルとして言えるのではないか。放医研が独りで作ってやるよと言ってできるものでないことは我々自身も理解していて、またよそのセンターではできるかと言われると、現状の体力では1か所では厳しいという気がします。

絹谷 了解しました。今おっしゃっていたことは私の視点になかった部分なので、有り難いご意見です。いずれにせよ、今の全ての施設のサイクロトロンは完全には医療用として使えませんが、今度の福島の中型のものは100%医療用として使える状況になり、Atは1回の運転で数人分が取れると聞いています。ただ、かなり特殊な施設であることは事実ですから、当面はある1つの核種に対してオールジャパンで行く必要があると思います。

藤林 福島のマシンが立ち上がっても、RIを製造して人に投与できるまでのシステムを構築するには福島だけでは手が出ないでしょう。あっちこっちの方々の応援、放医研も手伝わさせていただきたいと思っているのですが、そういうものがあって初めて福島にもそのパートナーシップの中の大きな一翼を担っていただけます。

絹谷 福島が病床9床の大きいキャパシティを持っている施設として運営を始めます。あそこの役割は臨床開発です。もう1つベーシックな開発の役割は先生方だと、私は今日ここに来るまでずっと考えてきました。そうすると臨床でプロダクションを始めたとき、穴を空けないように、全ての施設が1つのコンソーシアムとなります。

藤林 全部とは言わないまでも、例えば全体のマシンタイムのうちの3割ぐらいまで医学に使えるキャパがあり、それが3か所あったら90%カバーできますね。そういった枠組みと純粋な基礎研究への供給をするリサーチオリエンテッド（研究志向）な施設が幾つかあってもいいのではないか。それぞれの施設の特性に合わ

せて、顔を突き合わせてお互いにカバーしましょうというスタンスを取れば非常によいと思います。

絹谷 藤林先生がおっしゃるとおり、関連の施設が顔を突き合わせるというのは今一番欠けているところだと思います。そこを何とかしたいです。

藤林 原研の一部が放医研と統合されるということで、結果として新機構にAVFのサイクロトロンが2台あります。キャラクターの全く違うマシンですが、ともに内用療法（TRT）に関する方向性を持っているので、そこで規格化した製造を提案できるのではないかと考えています。

絹谷 今話をその新しい施設だけではなく、理研、福島など全部一緒になって考えていただけるといいと思います。

藤林 同じ方法で一緒にやっつけてこうよというかたちで集まっていたのが最もよいのではないのでしょうか。

### —世界の情勢—

絹谷 鷲山先生には、 $\alpha$ 核種とその世界の情勢を日本で一番深く理解されている方だと思ってわざわざ来ていただいたのですが、施設のコラボレーション、あるいは医者、放射化学者、物理の方々のコラボレーションがないというのは、今の議論の中で日本の欠点として分かったわけです。アメリカやヨーロッパでは、 $\alpha$ 核種を患者さんに投与していますね。こういったハードルを彼らはどうやって越えているのでしょうか。

鷲山 金沢大学医薬保健研究域保健学系の鷲山です。いろいろなRI、特に $\alpha$ 核種を中心とした医学応用を目指し基礎研究に従事しております。

アメリカやヨーロッパで $\alpha$ 核種を取り扱っているグループは製造と基礎、そして臨床で密なチームワークを組んでいるようです。私は数



鷲山 幸信氏

年前にスウェーデンのヨーテボリに4か月ほど短期留学したのですが、そのチームは $^{211}\text{At}$ を使った卵巣癌治療でフェーズIまで進んでいます。ですが彼らは $^{211}\text{At}$ の製造施設を持っていません。そこで、約300 km離れたデンマークのコペンハーゲンで作った $^{211}\text{At}$ をタクシーで運んで、それから分離・標識をして臨床試験に使っています。

彼らのチームは医学物理士や放射化学者が所属する学部にあるのですが、その人たちはすぐ隣のオンコロジスト（腫瘍医）のいるグループと2週に1回ぐらい必ず顔を合わせて話しています。そうしながらコペンハーゲンの製造拠点も巻き込んで継続的な研究を進めています。最初はすごく小さなグループで、臨床実験をするまでは $^{211}\text{At}$ をドイツからもったり、ノルウェーのオスロから自分たちで運んだりしています。それでも臨床で何が重要かを議論し、最終的には腹腔内に播種した卵巣癌に対してフェーズIをやると決めてフォーカスして進めていきました。あとは2週に1回の割合で $^{211}\text{At}$ を供給してもらいながら、基礎と臨床がお互いの役割を明確に決めてこれまで進めてきた、という経緯を語ってくれました。

ほかのところも、例えば $^{223}\text{Ra}$ で成功しているグループですが、もともとはノルウェーのオスロ大学化学科のPh.D.の学生がノルウェーの



Radium Hospital のオンコロジストと一緒に博士論文の研究として始めたもので、2002年と2003年にそれぞれ動物実験での治療効果と薬物動態を初めて *Cancer Research* 誌と *JNM* (*Journal of Nuclear Medicine*) 誌に報告しました。それと同時に、自分たちでベンチャーを立ち上げて、お金を集めてフェーズⅠを始め、次いでフェーズⅡ、更にはバイエルなどの外部からの協力ももらって、921人という大人数の国際フェーズⅢを実行して治療効果を示したという経緯です。

ただ、すごく重要なのは先ほどの製造に関する話題と大いに関わってしまっていて、 $^{223}\text{Ra}$  以外の  $\alpha$  核種は大量製造に成功していません。例えばヨーロッパではビスマス (Bi)-213 やアクチニウム (Ac)-225 という  $\alpha$  核種を標識した DOTATOC を使用した臨床試験が始まっていますが、提供できる放射能も一度に数 GBq までです。これは  $^{213}\text{Bi}$  や  $^{225}\text{Ac}$  の供給源となるトリウム (Th)-229 が世界中にわずか十数 GBq しかないという単純な理由からなのです。

それに対して  $^{223}\text{Ra}$  は、親核種である  $^{227}\text{Ac}$  をアメリカの Pacific Northwest National Laboratory が 50 GBq くらい分離して保有しました。それをオスロのベンチャー企業のアルジェタ、今はバイエルですが、そこに提供することによって潤沢に臨床試験ができるようになりました。臨床で使う  $\alpha$  核種の供給源をどれだけ持っているかが非常に重要で、 $^{223}\text{Ra}$  では少なくとも 630 GBq ぐらいいないと、たとえ欧米で認可された状況でも、何かがあったときにも潤沢には頒布できないよということが論文に書かれており、結局のところ製造がキーです。

アメリカは製造の重要性を十分に分かっていたので、2009年から国としてプロジェクトを始め、話し合いの結果として短半減期と長半減期の  $\alpha$  核種でそれぞれ製造拠点を分けています。長半減期のものはビーム強度の強い加速器を使って一度に1年分ぐらいいを作り、それを専用の施設で分離精製して各地に頒布します。短



絹谷 清剛氏

半減期の At などとはそういうことはできないので、デューク大学、NIH (アメリカ国立衛生研究所)、ペンシルベニア大学、テキサス A&M 大学、シアトルのワシントン大学などの加速器施設を拠点にして、それぞれの地域に頒布しようというスタンスを取ります。プロジェクトは着実に進んでいて、 $^{211}\text{At}$  は各施設での製造実績が報告されていますし、加速器で製造した Ac については、動物実験の参加者を募る段階です。

絹谷 先ほどの藤林先生の話がアメリカで実現されているわけですね。

藤林 我々はネットワークを作るという提案ができるし、作れるかもしれないのですが、残念ながら持っているマシンが皆、耐用年数に達しかけています。福島のマシンのように、その目的のために作るというものがこれから何か所かできる必要があって、それが本当に必要だということを示すためにも、今あるマシンでまず1つのモデルケースを作る必要があると思います。

絹谷 行政側に働き掛けて加速器を作っていくのであればいいですね。

藤林 中大型機を国内に何台か作れといても、アメリカがやっているからといって動いてもらえる状態ではないので、エビデンスを示すプロセスが必要ではないかという気がします。

絹谷 今回のタイミングがますます重要になってきますね。行政側にしっかりと理解していただいて、規制に障防法が関与しない環境にしてほしいというのが1つと、もう1つは正に藤林先生がおっしゃった医療用の加速器という専用機器を整備する方向で考えていただかないと進展は難しいですね。限定的には今保有の、あるいは福島で新たにできるもので賄っても、将来の日本の開発を考えると、臨床をやりながら開発というのは限られた資産だけでは難しいです。新しい大型のものをどこかに設置していく方向にならない限り、展開は難しいということです。

永井 私自身が気になっているのは、例えば4~5年前には核医学会の先生方がMo・Tcの供給不安定性のことを非常に気にされていました。我々は4~5年掛けて開発してきているのですが、核医学の先生はMo・Tcの国産化に向けた活動のその後の動向に興味を示してくれていないような気がします。そこが研究開発をやっている側としてははなはだ気になるところで

藤林先生が提案されたことは、各大学の施設で医学利用をやっけいこうとした場合、1つの現実的なアイデアだと思います。その場合、例えば加速器を持っている施設を使って医学の人たちがやろうとしている研究は核医学の分野ではどのように位置付けられているのかということが、例えば核医学会のホームページに診断と治療の中長期研究計画として記載されていると受け入れる側としても、施設利用の研究課題の意義が理解しやすくなると思います。

絹谷 今ものすごく重要なことをおっしゃっていると思うのですが、核医学会だけでそういうものを作るのではなく、先生方と一緒にやらないとだめです。アメリカの人たちはこういった会議の中でどのようにやっているのかを、ついさっき学んだばかりですが、我々のような多分野の人たちが一堂に会して、短期、中期に何が必要といった議論をしっかりとしています。そ

れで国として動いていっているわけです。ですから日本核医学会でホームページを立てるだけでは……。

永井 難しいですか。

絹谷 いや、できます。しかし全員で議論したものを上げていかない限り、うまく進まないと思います。

では、それをどうやってするかが非常に重要なことです。現在、そのためのプラットフォームとして、核医学会には細野先生にも参加していただいている内用療法戦略会議というのがあります。現状では厚労省との対応の窓口としてしか機能していないのですが、そこで定期的に、もっと大きく広げて集まっていただいて議論をし、まとめをホームページに公開していく。そうすると皆の頭がだんだん1つの方向に向いていくという流れができてくる気がします。

永井 アメリカでは、例えば<sup>225</sup>Acは今Los Alamos National Laboratoryが主にやっけていて、Brookhaven National Laboratoryがサポートしているのですが、Brookhaven National Laboratoryの加速器は1970年に作られています。ラジオアイソトープ専用で、ビーム強度が140  $\mu$ Aです。日本の200 MeVの加速器で140  $\mu$ Aは今全く出せません。10  $\mu$ A出るか出ないかではないでしょうか。だから彼らは1桁違うところでやっけています。

私たちは藤林先生がおっしゃった現実的なプランを進めながら、RIの製造ができるナショナルファシリティ（国立施設）を作ることができれば一番理想です。それは医療用のRIだけでないかもしれませんが、原子炉の新設が困難な時代にあつては、最終的にはファシリティの実現のために我々がどういうアクションをするかを考えるのは大切だと思います。

鷺山 10年以上前から2~3年に一度の割合で $\alpha$ 核種の医学応用に特化した国際シンポジウムがあるのですが、そこでは研究者だけではなく、学生、医師、民間企業、国の関係の人た

ちが集まって研究や互いの近況・問題点をざっくばらんに話します。その中で、まず入手が難しいということが議論された結果、国が管理して供給源を作り始めました。欧州では欧州委員会傘下の研究機関が率先してやっているし、アメリカはDOE（エネルギー省）が担っています。またアイソトープ協会のアメリカ版とでもいべき National Isotope Development Center がありまして、プロモーションなどの活動をして国と利用者との連携役をされています。それと同時に、どういうアイソトープのニーズがあるかを逐一聞いています。その結果、RIの製造では医療応用の話だけではなく、例えば超重元素の探索のための<sup>249</sup>Bk ターゲット、冥王星に行くために必要な原子力電池の<sup>238</sup>Pu など、いわゆるコマーシャルでは手に入らないアイソトープを製造することは国として行う意味があるとDOEが表明しています。 $\alpha$ 核種や<sup>67</sup>Cuは企業から買うことのできない、正にコマーシャルでは手に入らないノーブルなアイソトープであるという意味では、そのような認識を共通見解持って議論できる場がどこかに作れたらいいと思います。

絹谷 何とか頑張って作りたいと思いますので、力添えをいただければ助かります。あとは、開発を考えていくと“臨床医のニーズを捉える”，ここが抜けている限りは何もできません。例えば臨床の現場の人間は私と織内先生と細野先生の3名ですが、臨床家の目で見るとどんなニーズがあるか、伺えればありがたいのですが。

織内 がん治療は、分子標的薬などの出現で薬物療法の効果もよくなっているし、放射線治療も高精度化していますが、治療できない疾患は山ほどあります。患者さんのQOLをよくする緩和的な治療を含めて、予後を改善する治療は開発する余地があり、内用療法が役立つ分野だと思います。腫瘍を縮小しなくても、副作用が少なく通院治療しながら自宅で過ごせる、それは政府が進めている病床を減らして医療費を抑制する政策とも一致しているから、当局への

ロビー活動にも有利に働くと思います。そういう観点から、どういう患者さんたちになるべく早くRI内用療法を届けるかです。

先ほどの話を引き継げば、サイクロトロンのマシントimeが医療だけに使えない施設が多いのですが、福島施設は医療に100%使うわけで、そこに各専門の先生方の力を結集していく。それぞれの施設の研究者がばらばらにしのぎを削っていても意味はありませんから、情報交換を密にして知見や技術を持ち寄り、なるべく早く臨床に届くようにします。そういったエビデンスを出していく中で耐用年数の行ったサイクロトロンをリニューアルできるようにしていきたいです。外国からの遅れが目立ってきて、今までの研究にもかかわらず周回遅れであることに危機感を持って今回の座談会があるのだと理解していますが、内用療法について臨床のニーズに応える果実を得られるよう、具体的に動く時期に来ていると思います。

絹谷 細野先生、いかがですか。

細野 臨床医のニーズ、すなわち患者さんに治っていただきたいということです。だから有効な薬剤を開発していただきたい、それに携わりたい、そこに尽きます。

$\alpha$ 核種として、<sup>223</sup>Raの塩化ラジウム-223注射液ですが、これが今までになく有効な内用療法の薬剤です。塩化ラジウム-223注射液が出てきて初めて、どうして $\alpha$ 核種がいいのかという説明が出てきた気がします。今までは研究的に興味深いものでした。ただ、それが本当にはどのように役に立つか、どのように患者さんが治ってくださるか、あまり説明できていませんでした。1990年代後半、<sup>213</sup>Bi、CD33抗体を標識して白血病の患者さんに投与して、一生懸命やってくださっているのですが、目に見えた成果は少ないです。しかし<sup>223</sup>Raが出てきて初めて分かったのは、 $\alpha$ 核種で治療を行うと、切れ味がこんなに良くて、なおかつ副作用がこんなに低い。これは人類にとって全く新しい知見だと思います。

ここで $\alpha$ 核種の意味が初めて出てきたわけで、生物学的効果が高く、かつ飛程が短い。そして腫瘍と正常組織の比が極めて高いものを得ることができる可能性が出てきました。内用療法は、高い腫瘍集積で、低い正常組織集積です。そこに尽きるのですが、 $\alpha$ 核種はそこを担保できる可能性が出てきています。単に腫瘍について正常組織を守るだけではなく、ひょっとすると短い飛程であることが免疫力を保持することにつながっている可能性があります。

$^{223}\text{Ra}$ の前立腺癌の治療だと、腫瘍マーカー、PSAがあまり下がらない患者さんもいます。しかし生存期間が長くなります。これはものすごく不思議なことです。 $\alpha$ 核種、 $^{223}\text{Ra}$ が出てきたおかげで、こんな現象があることに気が付きつつあるのですが、1つの説明は腫瘍に対しては照射しているけれども、免疫細胞を含めた正常組織にはあまり照射されておらず、守っています。だから免疫力を保ち、そのおかげで腫瘍がある程度おとなしくしてくれる可能性があります。PSAが下がらないのはそういうことも関与していると思います。

$\alpha$ 核種がこんなにいいというのは、 $^{223}\text{Ra}$ がきっかけです。これだけ広く使われて、いろいろ不思議なことが見えてきます。だから $\alpha$ 核種は有効であるし、可能性が無限です。何か非常に有効な薬剤が出て初めて枠組みが動いてくれます。それだけでは莫大な運転資金のいる加速器を維持するのは難しいので、いいものがないければいけません。Raが1つ出てきてくれて、Atあたりでいいものが出てくれば、全体が動

きます。そういうことが積み重なって、臨床のニーズ、患者さんのニーズに応えられるというストーリーになっていくと思います。

絹谷 藤林先生と同じで、細野先生もエビデンスをしっかりと提示しない限りは先に進めないよということですね。

最後に総括するならば、皆で力を合わせましょうということ。これを強調したいがためにお忙しいところを皆さん方に集まっていただきました。学会だけではなく、とにかく全員で行政側にしっかりと働き掛けましょう。加速器が老朽化しています。更新しないとプロダクションはできないわけで、1か所だけ作っても不十分であるというのは今日十分に理解しました。

法的なアプローチもしっかりしないとだめで、更には加速器という物理の世界になると、厚労省だけではなく、文科省やほかの関連行政にも働き掛けなくてははいけません。

やるべきことがはっきりと見えたので、今日集まっていたいただいた多業種、いろいろな分野の方々と一致団結していきましょう。さらに、今日この場を提供してくださった協会の力は大きいと思っています。塩化ラジウム-223注射液など新しい放射性医薬品の開発は協会抜きでは進んでいかなない話なので、とにかく関連の団体、関連の方々全員で何とか力を合わせて前に進んで行って、いつか欧米にキャッチアップして、逆に追い抜いて後塵を彼らにぶちまけることができればいいと思います。先生方、本当にありがとうございました。

(終)