

記録

文書番号	SCJ 第 25 期-050828-25550700-085
委員会等名	日本学術会議総合工学委員会・臨床医学委員会合同 放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会
表題	放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備について
作成日	令和5年（2023年）8月28日

※本資料は、日本学術会議会則第二条に定める意思の表出ではない。掲載され得たデータ等には、確認を要するものが含まれる可能性がある。

この記録は、日本学術会議総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会核医学分野の大型計画検討小委員会の審議結果を分科会が審議し取りまとめて公表するものである。

○ 日本学術会議 総合工学委員会・臨床医学委員会合同
放射線・放射線放射能の利用に伴う課題検討分科会 委員

柴田 徳思（委員長）、中野 隆史（副委員長）、神谷 研二（幹事）、竹田 敏一（幹事）、神田 玲子、佐治 英郎、大倉 典子、青木 茂樹、井上 優介、遠藤 啓吾、岡沢 秀彦、櫻井 博義、多胡 正夫、中嶋 英雄

○日本学術会議 総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射線放射能の利用
に伴う課題検討分科会 核医学分野の大型計画検討小委員会 委員

柴田 徳思（委員長）、中野 隆史（副委員長）、絹谷 清剛（幹事）、東 達也（幹事）、神田 玲子、大倉 典子、青木 茂、井上 優介、遠藤 啓吾、岡沢 秀彦、櫻井 博義、足達 芳嗣、内堀 幸夫、張 明栄、畑澤 順、藤井 博史

○協力者

日本核医学会 甲状腺 RI 治療委員会、RI 内用療法戦略会議

要 旨

1 作成の背景

放射性薬剤は核医学検査において重要な診断ツール（放射性診断薬）であり、核医学治療（がん治療）において重要な治療ツール（放射性治療薬）である。放射性薬剤の原薬となる放射性核種・いわゆるradioisotope (RI)の製造に研究用原子炉や大型の加速器が必要であるが、多くの診断用核種や全ての治療用核種が海外からの輸入に依存している。

2 記録の内容

世界的に核医学診療分野は大きな市場規模を持ち、特になん治療において有効性の高い治療用放射性医薬品では2025年には1兆円規模の市場規模も期待されている[1]。一方で、我が国では多くの核種を輸入に頼るなど、この分野には多くの課題が山積している。日本は、国内利用量が最大の診断用核種Mo-99/Tc-99mを海外原子炉からの輸入に100%依存しており、その国内供給体制の改善につき日本学術会議では2008年から様々な提言を行ってきたが[2-4]、依然として未解決である。さらに、治療用核種では従来の核種（I-131、Y-90等の原子炉製造β線核種）に加え、2021年に承認された治療用核種Lu-177（原子炉製造核種）や、近年注目のα線核種Ac-225（加速器製造核種、原子炉製造も検討中の核種）でも海外輸入にほぼ依存している[5]。また、放射性薬剤開発研究分野も諸外国に大きく後れをとっており、国産の放射性治療薬はこれまで薬事承認されたものがないのみならず、治験や臨床試験も全く行われてこなかった。

このような核種の海外依存からの脱却などの諸問題の解決を目指し、2022年5月31日原子力委員会より「医療用ラジオアイソトープ製造・利用促進アクションプラン」（以下「アクションプラン」という。）が発出された[6]。(1)JRR-3・加速器を用いたMo-99/Tc-99mの安定供給体制、(2)「常陽」・加速器を用いたAc-225大量製造のための研究開発強化、(3)アスタチンAt-211実用化に向けた臨床試験や知財確保の強化、薬事承認の推進などが提唱され、政府による具体的取組も言及され、試験研究炉の活用や高速実験炉「常陽」の整備などが10年間に目指すべき目標とされた。一方で、大型加速器の整備に関しては具体的な目標は示されていない。放射性薬剤の保険診療では常時対応可能な放射性核種供給体制の国内構築が必要で、原子炉と複数の大型加速器の組み合わせが重要である（参考資料2）。アクションプランに示された試験研究炉や「常陽」の整備に加え、同時に大型加速器による医療用放射性核種の国内供給体制の構築も必要である。

加速器を用いた放射性核種製造に関しては、アクションプランでは製薬企業の加速器を用いたMo-99/Tc-99m製造や、量子科学技術研究開発機構（以下「量研機構」という。）、福島県浜通り地域の福島国際研究教育機構(Fukushima Institute for Research, Education and Innovation、以下「F-REI」という。）等によるAc-225製造、短寿命RI供給プラットフォーム事業やF-REIによるAt-211製造などの言及があるが、政府からの

具体的な加速器整備などに関する提言は示されていない。F-REIの基本構想では、 α 線放出核種等を用いた新たな放射性医薬品の開発など世界最先端の研究開発を一体的に推進することが明記されたが [7]、F-REIへの導入が予想される研究教育を主たる目的とする加速器では放射性核種の大量製造は難しいだろう。単機関による放射性核種大量製造ではなく、国内をつなぐ加速器ネットワーク体制の構築・高度化が望ましい。既存の短寿命R I 供給プラットフォーム事業関連の機関では、大阪大学に新型の大型加速器が導入されるなど、国内需要を賄う放射性核種大量製造体制の準備が徐々に進みつつある。が、その一方で、量研機構では、2021年の千葉地区での加速器施設の火災による大型・小型加速器の損傷や、高崎地区での大型加速器の長期運転停止措置などがあり、放射性核種の製造技術開発に大いに支障をきたしている。国内をつなぐ加速器ネットワークの構築・高度化による医療用放射性核種の製造体制整備のためには、アクションプランで十分に示されなかった、量研機構等における大出力の大型加速器の導入が望まれる。

我が国のがん対策は、平成18年（2006年）のがん対策推進基本計画に基づき厚生労働省が所轄してきたが、平成25年（2013年）首相官邸主導で内閣官房に健康・医療戦略室（後の健康・医療戦略推進本部）設置の際、がん対策は健康・医療戦略から除外された。「健康長寿社会」の実現にとってがん対策は不可欠であり、厚生労働省のみならず、内閣府、文部科学省、経済産業省、原子力規制庁なども含めた省庁横断的な健康・医療戦略に基づくがん対策が望まれる。

3 本記録のまとめ

(1) 放射性薬剤に用いる放射性同位体の製造拠点の整備

放射性薬剤の創薬研究開発を行い、放射性薬剤の国内製造・切れ間のない安定供給を実現するため、複数の大型加速器や研究用原子炉を組み合わせた国内核種供給網の早急な整備・高度化が必要で、アクションプランで提唱された研究用原子炉に加えて、開発戦略上小回りの利く大型加速器施設の国内整備と創薬研究開発を推進すべきである。本記録で提言される新規大型加速器施設に期待する加速器性能は、プロトンビーム換算で、およそ 70 MeV、150 μ A（10 kW 程度）程度を想定している。創薬研究開発は基礎研究による創薬シーズの拾い上げから放射性薬剤候補薬剤の選定までの基礎段階から、非臨床試験、臨床試験、薬事承認まで長期間の研究開発を要するため、国内に複数の医療機関との連携体制を有し、かつ大型加速器を保有する放射性薬剤創薬拠点の整備が必要である。国内加速器施設を所轄する文部科学省の検討・対策を期待する。

(2) 治療に有用な Ac-225 の製造に必要な Ra-226 の供給ルートの構築

近年注目されている α 線核種 Ac-225 の原子炉製造・加速器製造の両方で重要な原料とされる Ra-226 の確保が必要で、Ra-226 をウラン採掘現場等から取り出す技術を開発し、システム構築する必要がある。本分野で経験豊富な日本原子力研究開発機構

や所轄する文部科学省の検討・対策を期待する。

(3) 放射性薬剤研究開発の新拠点の役割とオールジャパン体制の構築

放射性薬剤研究開発の新拠点は、全国の大学・研究機関と密な連携を取り、基礎医学、放射薬学、物理工学、加速器工学、薬理学・毒性学を含む規制科学などを融合して考え、将来の放射性薬剤創薬研究開発の指針作成を行う。また、研究開発では産学連携、薬事申請・承認では産官連携、申請作業等の簡素化・大型研究費制度の設立・薬事承認に係る規制緩和等では産官学のオールジャパン体制の構築が必要である。国の医療戦略として既存省庁の枠組みを超えた、医療行政・経済産業行政を推進する司令塔組織を、内閣府健康・医療戦略推進本部内に「放射性薬剤研究開発推進戦略会議」として設置することが望ましい。内閣府、厚生労働省、文部科学省、経済産業省、国土交通省、外務省、復興庁、原子力規制庁などの検討・対策・協力体制の構築を期待する。

目 次

1	はじめに	1
(1)	放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備に向けた社会的背景	1
(2)	審議における考え方	3
(3)	ステークホルダーからの提言や要望	4
2	放射性薬剤による核医学診断の現状と課題	5
(1)	放射性薬剤による画像診断（シンチグラフィ、SPECT、PET）の現状	5
(2)	画像診断用核種の国際・国内供給状況	5
(3)	診断用核種 Ga-68 の国内利用が困難な状況について	6
(4)	まとめ	7
3	放射性薬剤による核医学治療現状	7
(1)	放射性薬剤による核医学治療の現状	7
(2)	治療用核種の国際・国内供給状況	8
(3)	放射性薬剤の研究開発と承認審査体制	9
(4)	まとめ	11
4	放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備に必要な施設・設備・体制	12
(1)	放射性核種製造に必要な加速器・原子炉	12
(2)	治療に有用な Ac-225 の製造に必要な Ra-226 の供給	12
(3)	放射性薬剤合成施設・設備	14
(4)	非臨床研究施設・設備	14
(5)	産官学連携オールジャパン体制の構築	14
(6)	まとめ	15
5	本記録の提言内容	16
(1)	放射性薬剤に用いる放射性同位体の製造拠点の整備	16
(2)	治療に有用な Ac-225 の製造に必要な Ra-226 の供給ルートの構築	16
(3)	放射性薬剤研究開発の新拠点の役割とオールジャパン体制の構築	17
<参考資料 1>		22
<参考資料 2>		23
<参考資料 3>		24
<参考資料 4>		25
<参考資料 5>		26
<参考資料 6>		28
<参考資料 7>		30

1 はじめに

(1) 放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備に向けた社会的背景

我が国は、65歳以上の高齢者が、すでに4人に一人という高齢化社会を迎えており、認知症などの脳神経疾患、心疾患、がんなどを中心とした医療の高度化、医療体制の整備が極めて重要となっている。放射性薬剤は、脳神経疾患、心疾患、がんなど幅広い疾患の診断を担う核医学検査として重要な診断ツールであり、放射性薬剤は核医学治療（RI内用療法、標的アイソトープ治療）としても利用され、がん治療における重要な治療ツールとなっている。「第2期健康・医療戦略」（令和3年策定）においても「健康長寿社会」の実現にとってこれらの疾患に利用可能な放射性薬剤の研究開発の推進は不可欠な技術とされている。核医学診療分野は世界的に大きな市場規模を持ち、特に治療用放射性医薬品は診断用に対し規模が大きく、2025年には1兆円規模の市場規模も期待されるなど輸出産業としてのポテンシャルが高い [1]。

これまで我が国は、核医学診断製剤の多くで、また核医学治療製剤のすべてで海外輸入に頼ってきた。これは1996年に科学技術庁（当時）が示した「海外からの輸入可能な中長寿命ラジオアイソトープは製造中止」（一部を除く）、「安定、大量需要の工業用ラジオアイソトープ線源は民間移転」という政策に由来する [6]。診断製剤用の核種の一つ、Tc-99mはすべて海外原子炉で製造され100%輸入依存が続いており、20年以上の時を経て海外原子炉の老朽化に伴いその供給体制の脆弱化が不安視されている [2-5]。認知症を中心とした脳神経疾患で有用とされる脳血流シンチ検査やがん診療上重要な骨シンチ等に利用されるTc-99mの国内供給の安定は高齢化社会を迎えた我が国にとって重要であり、経済安全保障の観点からも解決すべき課題と考えられている。また、代表的なβ線核医学治療製剤である放射性ヨウ素I-131においても2023年初頭から海外原子炉の大規模メンテナンスに伴い世界的な供給不足状況となり、我が国でも半年程度の供給制限が続く状況となっている。近年、核医学治療の新規治療薬が続々と開発され、従来のβ核種製剤のみならず、α核種を利用した核医学治療の画期的な治療効果が注目されている。一方、α核種及びその標識薬剤の多くは世界的にも研究開発段階にあり、まだまだ国際的な供給体制は確立されておらず、国内独自の核種製造が検討中である。α核種及びその標識薬剤の研究開発、さらにはTc-99mを含む診断用核種及び製剤の研究開発のためには原子炉及び大型加速器の整備が必要だが、大型施設や設備は民間レベルでは整備困難で、諸外国と同様、我が国でも国家予算を投じた整備計画が求められる。2022年5月31日原子力委員会より放射性薬剤と医療用放射性核種の国内製造と利用の推進を目的としたアクションプランが発出され、試験研究炉の活用や高速実験炉「常陽」の整備などが目標として示されたが、大型加速器の整備に関しては具体的な目標は示されていない [6]。

放射性薬剤に用いられる医療用放射性核種製造における原子炉と加速器の製造の能力・特徴を参考資料2に示す。放射性薬剤の国内自給には、原子炉と複数の大型加速器の組み合わせによる切れ間のない安定供給体制の構築が必要で、アクションプランに示された原子炉の整備以外にも、同時並行的に大型加速器を保有する複数の拠点

を早急に整備する必要がある。令和4年2月には、「創造的復興の中核拠点」として福島国際研究教育機構・F-REIの整備が閣議決定され、加速器の整備や放射線科学分野の研究、さらには福島県立医科大学との共同研究による放射性薬剤開発などの構想が示されていたが、医療機関の併設はなく、具体的な研究開発の内容、方向性等は未だ明確ではない [7]。我が国の放射性薬剤の海外依存を解消し、放射性薬剤の安定的な供給体制の構築を実現するため、単一拠点の整備のみでなく、医療機関を併設する複数の大型加速器保有拠点の整備と広域ネットワーク体制の構築・高度化が必要である。

放射性薬剤は医学のみにとどまらない融合科学技術の結晶で、その研究開発・社会実装・普及のためには、広範な研究分野・社会基盤の整備協力体制が必要である。がん患者の命を左右する放射性薬剤の海外依存からの脱却には、このような基礎研究から社会実装・普及までの早急な整備が望まれる。すなわち、放射性核種の製造拠点の整備、ネットワーク化のみならず、我が国の放射性薬剤分野の研究開発から出口に至る効率化、ひいては国際競争力向上を図るべきである。さらに、放射性薬剤の利用者である核医学分野の視点のみではなく、薬剤研究開発分野の観点から、シーズの掘り起こし、開発、承認申請と治験体制の充実などについて、基礎医学、放射薬学、物理工学、加速器工学、薬理学・毒性学を含む規制科学など広範な分野に関わる問題点を抽出すべきであろう。また、社会実装を見据えた、創薬企業の育成、放射性薬剤製薬産業の活性化など、産業社会基盤の充実も幅広く検討することが必要である。

なお、本記録では、放射性薬剤の原薬となる放射性核種の製造や薬剤研究開発分野の在り方に焦点を当てることとし、放射性薬剤を実際に利用する核医学診療の臨床現場が抱える問題については、別途検討し、記録として公表する [8]。

これまで我が国のがん対策は、平成18年（2006年）のがん対策推進基本計画に基づき、厚生労働省が所轄してきたが [9]、そのため平成25年（2013年）首相官邸主導で内閣官房に健康・医療戦略室（後の健康・医療戦略推進本部）が設置されたものの、がん対策は健康・医療戦略からは除外されてきた [10]。健康・医療戦略推進本部が提唱する「健康長寿社会」の実現にとって本来がん対策は不可欠であり、上述のような融合科学技術たる放射性薬剤分野においては、厚生労働省のみならず、首相官邸主導で、内閣府、文部科学省、経済産業省、原子力規制庁なども含めた省庁横断的な幅広い健康・医療戦略に基づくがん対策が必要であろう。俯瞰的かつ長期的な視点から大型加速器施設の利活用の計画、ならびに放射性薬剤に関わる法規制の問題や薬事承認・治験体制の整備、創薬産業の育成、関連人材の育成などを解決するオールジャパンでの産学官連携と拠点の整備について、医学、薬学、工学、規制科学などの放射性薬剤の研究開発の観点から問題を整理し、解決策をまとめる。これらを反映し、首相官邸主導で、省庁横断的な健康・医療戦略に基づくがん対策として、放射性薬剤の研究開発の観点から今後20-30年の研究開発計画を策定し、必要な加速器についても具体的な検討を行うことを要望する。

(2) 審議における考え方

上述のとおり、国内での放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備に関しては、すでに多くのステークホルダーが意思の表出や検討結果の公表を行い、日本学術会議関係者もこうした活動に参加している。そこで、放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会（以下「課題検討分科会」という。）及び核医学分野の大型計画検討小委員会（以下「核医学検討小委員会」という。）では、議論の効率化のため、公表資料を参考に、患者の意見や核医学診療に関わる様々な分野のアカデミアの意見を収集した。（患者団体として：全国がん患者団体連合会、がん患者団体支援機構、核医学診療推進国民会議、日本希少がん患者会ネットワーク、すい臓がんアクションネットワーク等。アカデミア・関学術団体として：日本核医学会、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本泌尿器科学会、日本泌尿器腫瘍学会等。）

また、放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備には、大きく分けて、研究開発の促進と高度化と、高度な製造拠点の整備の両面があるが、本記録では、原子力委員会が策定したアクションプラン[6]を議論の主軸として、国内での大型加速器による放射性核種製造拠点の整備について論じることとする。そして、研究開発の促進と高度化については、課題検討分科会ならびに核医学検討小委員会が引き続き議論を行うこととした。

原子力委員会のアクションプランは、医療用放射性核種の一部国産化に向けた具体的なマイルストーンとともに、十年後を見据えた医療用放射性核種の国内製造・安定供給に向けて、現有の原子力施設の活用を前提に現実的なプランが示された点で画期的であるが、「現時点で必要なラジオアイソトープの種類と量を確保するため、現有の施設を利用する」という特徴には限界もある。前述のように、原子力施設は大量製造には適しているが、柔軟な研究開発方針の変更には適さない。例えば現在の主たる治療対象疾患である前立腺がんから、20-30年後にはその治療対象がその他のがんにも拡大された場合、アクションプランにて重要ラジオアイソトープとされている Ac-225 や At-211 以外の放射性核種が医療用ラジオアイソトープ製造主流となっている可能性もある。将来的な放射性薬剤の臨床利用の拡大期への対応策としての原子力施設の活用に加え、放射性核種製造研究開発の大変革期にも柔軟に対応可能な大型加速器を保有する複数の拠点の整備と国内ネットワーク体制の構築・高度化や医療機関を併設する大型加速器拠点の整備を目指し、国策として重点的に予算配分を行い、放射性核種製造を海外輸出も含めた世界的な市場シェア率の高い産業に育てるといった選択肢もありうる。

そこで日本学術会議では、「現時点」ではなく、既に開発され、臨床上の有益性が検証されている最新技術が社会実装された「20-30年先」を見据え、その時に必要な医療用放射性核種を供給するという考え方で、議論を進めることとした。

なお、放射性核種を人体に液体として静脈注射、あるいは粉末として経口投与する

治療には、核医学治療のほかに、RI 内用療法、内照射療法、非密封線源治療、標的アイソトープ治療などさまざまな呼称があるが、本記録内では、核医学診断と対となる名称として、「核医学治療」を用いることとする。

(3) ステークホルダーからの提言や要望

放射性薬剤の研究開発の推進には、日本学術会議からは放射性核種製造に関わる複数の提言が表出されている [2-4]。放射性薬剤による核医学治療に関する提言は 2014 年に日本学術会議から「緊急被ばく医療に対応できるアイソトープ内用療法拠点の整備」が出され [11]、これを受けて緊急被ばく医療に対応できる核医学治療の拠点として福島県立医科大学・ふくしま国際医療科学センター内に先端医療研究センターや先端診療部門等が設置され、東北地方における放射性薬剤の研究開発診療拠点としての整備が進んでいる。

本分野は、さまざまな分野が関与するため、近年核医学、放射化学・放射薬品学、医学物理学、生体医工学、放射線安全管理学など、分野横断での議論が活発化し、2019 年 12 月には放射性核種製造に関わる物理工学分野も含めた、医学、薬学、物理工学等の専門家から成る「標的アイソトープ治療に関する検討会」（量子科学技術研究機構が設置）が、加速器を使った医療用 α 線核種の安定的な製造、国内供給体制の整備を提言 [12]、2020 年 8 月には放射線医療及びがん治療に関わる 7 学会が、文部科学省研究開発局長に対し、日本原子力研究開発機構の原子炉を活用した医療用放射性核種の国産化・安定供給体制の構築に関する要望書を提出し [13]、国内での議論が一気に加速した。その後、患者団体による意思表示や要望書の提出も進められ、2021 年 5 月には全国がん患者団体連合会が、文部科学大臣や厚生労働大臣等に対して、国内における放射性医薬品の需給体制の確立、新規核医学治療の導入、試験研究炉を用いた医療用放射性核種の国産化・安定供給体制の構築を要望している [14]。これらを受け、2021 年 5 月に参議院決算委員会で、がん医療における核医学治療・検査や医療用放射性核種の国内製造に関する質疑が実施され、これが 2022 年 5 月の原子力委員会による「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」の策定 [6] に繋がった。

また、がん創薬を目指した提言として、2017 年に日本学術会議基礎医学委員会・臨床医学委員会合同腫瘍分科会から「我が国におけるがん創薬を目指した基礎研究の推進と臨床試験体制の整備について」が出され [15]、創薬ベンチャー企業の設立推進なども提唱されており、これを受けて本記録でも記載の平成 29 年（2017 年）の薬機発第 0316001 号による医薬品医療機器総合機構 (PMDA) における創薬ベンチャー支援制度「レギュラトリーサイエンス総合相談 (RS 総合相談)」や「レギュラトリーサイエンス戦略相談 (RS 戦略相談)」に繋がったものと思われる [16]。

2 放射性薬剤による核医学診断の現状と課題

(1) 放射性薬剤による画像診断（シンチグラフィ、SPECT、PET）の現状

核医学検査総数はこの10年間は160万件から180万件/年程度を推移している(参考資料3)。5年ごとに行われる全国核医学診療実態調査報告による推定値では、2018年の第8回報告において総数約179万件/年程度で、シングルフォトン検査（シンチグラフィないしSPECT）が約108万件/年、PET検査が約71万件/年である。シングルフォトン検査は、1997年調査での検査総数約180万件/年から徐々に低下傾向を示し最新報告では108万件/年まで減少した。核医学検査総数は概ね変化はないものの、シングルフォトン検査からPET検査への移行傾向が明らかである。一方、PET検査総数の増加傾向は著しい(参考資料4)。2002年のF-18 FDG-PETの保険収載後徐々に普及し、現在はすべての悪性腫瘍に対して幅広く行われており、2018年報告ではPET検査数は5年前に比し約25%増、特に製薬企業からのデリバリーF-18 FDG製剤の検査数が大きく増加している。PET検査での放射性核種は、半減期が短く基本的には国内製造され、F-18 FDGでは医療機関が保有する加速器・合成装置にて院内製造、ないし民間製薬企業から医療機関へ供給されており、国内製造体制整備は順調に進んでいる。

(2) 画像診断用核種の国際・国内供給状況

シングルフォトン検査で用いられる核種は大半がTc-99mで、Tl-201、I-123、Ga-67が続く。後者の3核種は全て加速器製造で、世界的にも自国生産されており、国内では2つの民間放射性薬剤製薬企業（日本メジフィジックス社、富士フィルム富山化学社）からの供給体制が構築されている[5]。一方、世界でも国内でも最も利用されているTc-99mは、多くはU-235の中性子捕獲核分裂による原子炉製造核種である。国内には、医療用原子炉によるMo-99/Tc-99m供給はないため、国内のTc-99m製剤は全て輸入に頼っている。Tc-99mの親核種であるMo-99のほとんどは、高濃縮ウランU-235をターゲットとした核分裂法により世界6カ国（カナダ、オランダ、ベルギー、フランス、南アフリカ、オーストラリア）の原子炉により生産/分離精製され、Mo-99として世界各国に輸出される[5]。世界のMo-99/Tc-99m最大の消費国は米国で、2011年の統計で約44%を占め、第2位が日本で14%である。欧州全体でも約22%であり、日本の消費量の多さが目立つ[17]。国内では2つの民間製薬企業が日本アイソトープ協会を通じて海外からMo-99供給を受け、①Tc-99mを抽出し各種薬剤として標識合成して、あるいは②Mo-99/Tc-99mジェネレータとして医薬品として医療機関へ供給している。

世界各国にあるMo-99供給原子炉は、2000年代初頭から一部の原子炉の故障やメンテナンスによる休止等が相次ぎ、またアイスランドの火山噴火による空輸停止などの事態もあり、世界的なMo-99の供給不足が生じた。我が国では一時的にMo-99入手不能による検査中止状況が続き、問題視された[2]。2006年にはオーストラリアが新規のMo-99製造原子炉OPALを導入、現状ではMo-99/Tc-99m供給は安定しているが、

その後新規の Mo-99 製造原子炉は建造されず、世界 5 カ国（カナダ、オランダ、ベルギー、フランス、南アフリカ） Mo-99 製造原子炉は老朽化が進み、2026 年頃には世界的な Mo-99 供給不足に陥る危険性が示唆されている[18]。これまで輸入に頼っていた米国も Mo-99 /Tc-99m 自給に政策転換したとされ、カナダでは従来の Nordion 社の製造ライセンスを BWX Technology 社が取得し、従来法である原子炉利用・高濃縮ウラン U-235 核分裂法に頼らない、独自開発の新規の原子炉利用製造法（安定 Mo-98 の中性子捕獲）が U. S. Food & Drug Administration (FDA)（日本の PMDA に相当する米国医薬品医療機器機構）承認申請中とされており[19]、近い将来 Tc-99m の世界的供給網は変革の時を迎えるだろう。医療用原子炉の利用が難しい我が国でも、従来法に頼らない、別法の Mo-99/Tc-99m 製造方法の模索が続けられ、加速器製造法や研究炉を利用した方法などが検討中である[17]。

PET 検査で用いられる PET 核種は通常小型加速器で製造され、国内でも製造供給体制は整っている（参考資料 4）。一方、近年新しい PET 核種である Ga-68 標識製剤の利用が世界的に拡大している。Ga-68（半減期約 68 分）は現状では O-15, C-11, N-13, F-18 らの「PET4 核種」と異なり加速器製造ではない。Ge-68/Ga-68 ジェネレータという医療機関内に設置される小型機器により核種供給される。各医療機関は承認済みジェネレータを購入（Ge-68 は半減期約 270 日であり、約 1 年間利用可能）、検査毎に Ga-68 を抽出し医療機関内で標識キット等による薬剤製造の上で、PET 検査を行う[20]。2011 年に設立された Ga-68 の普及を目指す国際会議である「Theranostics World Congress Ga-68 & PRRT」によれば、欧米のみならず、アジア 10 カ国、南米 3 カ国、アフリカ 1 カ国を含む世界各国で Ga-68 標識製剤による PET が利用され[21]、2017 年神経内分泌腫瘍に対する Ga-68 DOTATATE が FDA 承認（GalioMedix®*や NETSPOT®）、2020 年には前立腺がんに対し Ga-68 PSMA-11 が FDA 承認され、世界的に保険診療として広く普及している。一方、国内では 2023 年現在 Ga-68 標識製剤は保険診療での利用が行われておらず、供給体制は限定的で、2021 年現在医師主導治験が金沢大学で開始され[22]、第 1 相試験は終了したとのことである。

（3） 診断用核種 Ga-68 の国内利用が困難な状況について

我が国では、世界的に幅広く普及している上述の Ge-68/Ga-68 ジェネレータが承認されず、Ga-68 PET 診断が臨床利用できない状況が続いており、世界の核医学から大きく後れをとっている。さらに近年、世界的に Ge-68/Ga-68 ジェネレータ需要が高まり、研究用途での国内輸入も困難となっている。日本核医学会では長年この Ge-68/Ga-68 ジェネレータの臨床承認のためロビー活動を行ってきたが実現できず、日本の放射性薬剤研究・医療の大きな弱点となってきた。国内でこのジェネレータ承認の進まなかった理由の一つは、厚労省と開発企業の考え方の食い違いにより、「薬機法上、Ge-68/Ga-68 ジェネレータは医療機器か、医薬品か」に結論が出なかったことである。Mo-99 /Tc-99m ジェネレータでは、抽出された Tc-99m が直接患者に投与できることから「医薬品」扱いとなっているが、Ge-68/Ga-68 ジェネレータは Tc-99m ジ

ェネレータと異なり、抽出される Ga-68 はそのままでは患者に投与できない。

2018 年「医療機器、医薬品でなく」、加速器と同様に「原料扱い」との厚生労働省の判断がなされ、2019 年北海道大学が Ga-68 PSMA 合成装置の薬事承認に向けた共同研究の開始をプレスリリース[23]、その後も北海道大学や東京医科歯科大学を中心とするグループ等による複数の AMED 研究が開始、2021 年 8 月には福島県立医科大学からサイクロトロンを利用した Ga-68 の製造、及び前立腺がん診断を目指した Ga-68 標識 PSMA-11 製造システム確立のニュースリリースがなされるなど[24]、Ga-68 や PSMA 関連の国内の動きは漸く活発化している。新規 Ga-68 製剤の普及、医師主導治験への進展など今後の展開が期待される。

(4) まとめ

国内の放射性薬剤を用いた核医学診断は、日常診療でシングルフォトンによる脳・心臓血管検査、PET による腫瘍診断検査を中心に幅広く用いられており、検査件数は総数として堅調に推移しているが、シングルフォトン検査から PET 検査への移行傾向が目立ち、F-18 FDG 製剤による腫瘍診断の増加傾向が顕著である。Tc-99m 及びその標識製剤は国内で核医学検査に最も利用されているが、100%海外依存のため安定的な供給体制に課題があり、国内自給に向けた取組が望まれる。PET 検査は基本的に国内自給体制が確立も、近年世界的に発展普及している Ga-68 標識製剤による PET 検査が国内で利用困難な状況が続いており、早期に Ga-68 の国内臨床導入を進める方策が望まれている。

3 放射性薬剤による核医学治療現状

(1) 放射性薬剤による核医学治療の現状

2021 年 4 月当時、保険収載された核医学治療に実診療で利用される放射性薬剤は 3 剤あり、①放射性ヨウ素 I-131・ヨウ化カプセルによる甲状腺疾患治療（対象疾患：甲状腺機能亢進症、転移性分化型甲状腺がん）、②Y-90 標識抗 CD20 モノクローナル抗体・イブリツモマブチウキセタンによる放射免疫療法（対象疾患：CD20 陽性の再発または難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞性リンパ腫）、③放射性ラジウム Ra-223・塩化ラジウム注射液による転移性骨腫瘍治療（対象疾患：骨転移のある去勢抵抗性前立腺がん、国内販売名ゾーフイゴ®、英語名 Xofigo®）のみであった。骨転移疼痛緩和薬として承認された Sr-89 塩化ストロンチウム注射液による転移性骨腫瘍治療（対象疾患：骨シンチにて陽性を示す転移性骨腫瘍）は 2019 年販売中止となり、現在も臨床使用出来ないが、2021 年度新たに 2 製剤が製造販売承認された。④Lu-177 ルテチウムドータオクトレオテート (DOTATATE) によるペプチド受容体核医学内用療法 (PRRT)（対象疾患：ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍、国内販売名ルタテラ®、英語名 Lutathera®）及び⑤放射性ヨウ素 I-131 標識ヨードベンジルグアニジン MIBG による神経内分泌腫瘍治療（対象疾患：治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ）で、合わせて 5 製剤による治療が 2022 年

4月の診療報酬改訂において保険収載された。これら核医学治療5製剤は全ての標識製剤ないし核種（I-131, Y-90, Ra-223, Lu-177）が海外輸入に依存しており、国内で研究開発された製剤は存在しない。

放射性薬剤による核医学治療は、戦後すぐより甲状腺機能亢進症を対象にして海外輸入の放射性ヨウ素 I-131 による甲状腺疾患治療が開始されたが、2007年まで対象疾患は甲状腺疾患のみ、核種も I-131 のみであった。I-131 では治療用途のβ線に加えて、ガンマ線放出も伴うため、医療者、介護者等の被ばく防護のため、後述のように医療法により退出基準が定められ、RI 治療病室での入院治療が必須である。国内では RI 治療病室病床が不足しており、転移性分化型甲状腺がん患者の RI 治療開始遅延[25]、生命予後の悪化が報告されるなど[26]、放射性薬剤による核医学治療環境の整備には問題点が多い[27]。

(2) 治療用核種の国際・国内供給状況

日本国内で臨床使用されている4核種（I-131, Y-90, Ra-223, Lu-177）のうち、3核種（I-131, Y-90, Lu-177）は原子炉製造核種で、世界6カ国にある医療用原子炉により生産/分離精製されており、核種として、あるいは標識製剤として世界各国に輸出されている。一方、日本国内で臨床使用される唯一のα核種放射性ラジウム Ra-223 は現在バイエル社が世界供給を独占し、アクチニウム Ac-227 ジェネレータからトリウム Th-227 を経由した抽出法として製造され、スウェーデンから世界各国に輸出されている。すなわち、日本国内で臨床使用の全ての核医学治療用の核種は海外輸入依存である。

次世代の治療用核種として、複数のα線核種が注目されている。特に、アクチニウム Ac-225 は標識製剤である Ac-225 PSMA-617 による進行前立腺がんに対する核医学治療が著明な治療効果を示し、注目された[28]。この分野では創薬ベンチャー企業の台頭が目立ち、2002年設立の製薬ベンチャー企業 Advanced Accelerator Applications (AAA)による2020年 Ac-225 PSMA-617 による進行前立腺がんに対する核医学治療の第一相臨床治験の開始など、順調に研究開発を進めている（その後、Novartis 社に買収）[29]。国内でも複数の Ac-225 標識製剤で臨床治験に向けた準備が進んでいる[30]。一方、Ac-225 は現状では核種製造方法がトリウム Th-229 ジェネレータからの抽出法のみと限定的であり、Ac-225 製剤の臨床展開のためには、さらなる研究開発が必要である（参考資料4）。

量子科学技術研究機構（以下「量研機構」という。）では、AMED/CiCLE 研究を通じて、Ac-225 を Ra-226 (p, 2n)Ac-225 反応で加速器製造することに成功した。この加速器製造法は標的核に Ra-226 を用いるので、原料である Ra-226 の確保が重要である。国内では廃棄物からの再利用しか入手できず、調達困難な Ra-226 の確保が重要な課題である。Ra-226 は U-228 の壊変系列で生じ、ウラン鉱石を採掘する場所で多く産出される。ウラン鉱石から Ra-226 の分離製造する方法の確立は重要課題である。

アスタチン At-211 も治療用α核種として注目される。こちらは中型以上の加速器

によるヘリウムイオン照射が必要で、世界的にも研究開発は小規模限定的に行われている状況である[31]。国内の At-211 の製造研究では量研機構がいち早く着手した他[32]、中型加速器を保有する大阪大学、福島県立医科大学、量研機構千葉、量研機構高崎、理研和光でも At-211 製造が進み、大阪大学にて At-211 NaAt を用いた難治性甲状腺がん治療[33]、福島県立医科大学にて At-211 MABG を用いた悪性褐色細胞腫治療[34]が、それぞれ 2021、2022 年度に開始された。半減期 7 時間と短い At-211 ではあるが、短寿命 RI 供給プラットフォームを通じた全国供給網が整備されつつある[35]。しかし、At-211 や Ac-225 など新規 α 線核種製造の全国的な基盤整備は、現状では基礎研究程度の小規模なレベルにとどまっている。

他の次世代治療用 α 核種の注目株はトリウム Th-227 で、Ra-223 の親核種であることからバイエル社が独占的に開発を進めており、複数の標識製剤で臨床治験に入っている。

(3) 放射性薬剤の研究開発と承認審査体制

我が国では、放射性薬剤の承認は 2001 年以降 PMDA が行っているが、2000 年代初頭まで厳しい審査が続いたこともあり、その後も放射性薬剤製薬メーカーの積極的な参入がない状況が続いている。2000 年以降に国内で新規に薬事承認された放射性医薬品は診断薬 7 製剤、治療薬 5 製剤（2021 年承認の 2 剤を含む）の計 12 製剤（効能追加を除く）であるが、これまで国産放射性薬剤は診断薬でも治療薬でも保険収載されず、放射性薬剤の研究開発でも海外依存状況が続いている。国産放射性治療薬での国内治験（第 I 相）さえ後述のように 2018 年までなかった。一般的に薬剤の治験は、第 I 相（自由意志に基づき参加した少数の健康な被験者での安全性や薬物動態の検討を目的とする）、第 II 相（比較的少数の患者さんを用いた有効性・安全性や用法用量の検討を目的とする）、第 III 相（第 II 相で定められた用法用量に基づき、多数の患者さんを対象として薬剤の効果判定や安全性の検討を行う）の 3 段階からなるが、放射性治療薬を含む抗癌剤では、健常者に大きな不利益をもたらす可能性があるため、第 I 相においても通常がん患者を対象として行われる。我が国では、放射線に関わる法規制等が厳しいこともあり、国内治験（第 I 相）とこれに先立つ非臨床試験がほとんど行われることがなく、欧米の FDA や EMA にて承認済みの海外開発薬を導入する形で、日本人を対象とした臨床治験（第 III 相や第 II/III 相）のみが行われてきた。すなわち、PMDA ではヒトでの臨床治験における審査体制は存在したが、国産放射性薬剤の開発審査に必須の、動物を用いた非臨床試験の審査体制が未整備であった。

企業主導治験においては、PMDA 審査において一般的に高い費用と高い安全性基準を求められるが、前述のように国産放射性治療薬での国内治験自体もこれまで存在しなかったという状況のため、要求される非臨床試験の項目等の前例がなく（海外治験における非臨床試験のデータも公表は少なく、国内でも利用可能かどうかは不明）、非臨床試験モデルの設定等も難しく、不備などを指摘されれば治験開始以前に中止に追い込まれる可能性もある。すなわち、これまで国産放射性薬剤が存在せず、海外依存

の状況が続いている現状では、国内 2 社の放射性薬剤製薬メーカーにとっては、前例のない国産放射性薬剤の非臨床試験や第 I 相臨床試験からの承認申請は極めてリスクの高い案件と考えられてきた。

研究開発側のアカデミアでも、2000 年以降に我が国では薬事承認に適した「治験薬 GMP」での製造は行われなかった。一般的に開発薬剤の非臨床試験・臨床治験においては、①非臨床試験段階では「試験実施規範」 Good Laboratory Practice (GLP) レベルでの非臨床試験の実施体制を構築し、PMDA からの承認を得て、ヒトでの臨床治験の為の準備を進める[36]。非臨床試験については**参考資料 5**をご参照されたい。GLP レベルの RI 管理区域内の非臨床試験実施は外注でも一部可能な部分もあるが、受け入れ可能な施設は少なく、また α 線核種に対応する施設は国内には存在しない。さらに、②臨床治験段階ではクリアしておくべき安全性等の基準「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」、いわゆる Good Manufacturing Practice (GMP) でのいわゆる「治験薬 GMP」レベルでの製造体制を確立しておく必要がある[37]。GMP を遵守するには、◆製造組織体制の確立、◆作業場所・構造設備の構築と維持、◆基準書類等の作成・遵守と記録、◆衛生管理、◆作業者の教育訓練等に、膨大な資金・人員・労力を要する。一方、放射性薬剤では RI 管理区域内での製造を要するため、開発薬剤の非臨床試験・臨床治験における状況は異なる。放射性薬剤合成施設は、設備面で相反する陰圧管理（非密封 RI 取扱施設に求められる仕様）と陽圧管理（薬剤製造設備）を要するなどの特殊性により少人数で運営されることも多く、通常の「治験薬 GMP」の実現は難しく、過負荷によりかえって製品の安全性を損なう恐れも生ずる。このため、国内では日本核医学会が独自に定めた院内製造 PET 薬剤基準等（基準の緩やかな、いわゆる「学会 GMP」）により、放射性薬剤合成施設・設備の仕様決定と運用を行い[38]、2000 年以降に「治験薬 GMP」での製造は行われなかった。今後の薬事承認を念頭においた国産放射性治療薬剤開発においては、RI 管理区域内での①GLP レベルの非臨床試験実施可能な設備等、②臨床治験での GMP レベルの放射性医薬品の製造の実施には特有の設備、ノウハウ、人員体制等を有する少数のアカデミアや国内 2 社の放射性薬剤製薬メーカー以外での研究開発は事実上難しいと考えられる。

一方、2017 年（平成 29 年）の薬機発第 0316001 号により、アカデミア発の医師主導治験による承認申請は、レギュラトリーサイエンス総合相談（RS 総合相談）やレギュラトリーサイエンス戦略相談（RS 戦略相談）に改正され、比較的安価での治験開始が可能となった[39]。これは大学、研究機関、ベンチャー企業を対象とし、医薬品・医療機器・再生医療等製品等の開発製品候補選定の最終段階から、主に臨床開発初期（POC (Proof of Concept) 試験*（前期第 II 相試験程度）まで）に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する指導・助言を行う仕組みである。これは日本発の革新的医薬品・医療機器の創出に向けた取組で、国内アカデミア等に数多く存在する薬剤候補を幅広く拾い上げ、少ない資金でも医師主導治験の開始を促進、安全性、効果のある程度確認したのち、多額の資金が必要となる臨床治験の第 III 相試験以降を、比較的確実に製薬企業につなげる画期的な取り組みである。

すなわち、我が国で国産放射性薬剤の承認を目指すには、RI 管理区域内での GMP レベル製造のノウハウを有するアカデミアやアカデミア発ベンチャー企業により、RS 総合相談や RS 戦略相談を通して、医師主導治験第 I 相・第 II 相前期を推進し、これを踏まえて有望薬剤の第 II 相試験後期以降を製薬企業につなげることが有効と期待される状況である。量研機構は、RI 管理区域内での GMP レベル製造のノウハウを有するアカデミアとして、我が国独自開発の低酸素イメージング用 PET 薬剤 Cu-62 ATSM の核種の付け替えにより、低酸素領域に集積し難治性悪性脳腫瘍に効果が期待されている β 線（及びオーージェ電子）放出核種 Cu-64 標識の核医学治療薬剤 Cu-64 ATSM において、2018 年より国立がん研究センター中央病院と医師主導治験治験を開始した [40]。この治験は、国産放射性治療薬として国内初の治験であり、かつ国産放射性治療薬として国内初の GMP 準拠製造を達成したという快挙である。その後も新規の α 線放出核種 At-211 を用いた At-211 NaAt [33] による難治性甲状腺がん治療が、2021 年大阪大学にて、また At-211 MABG [34] による悪性褐色細胞腫治療が 2022 年福島県立医科大学（量研機構との共同開発）からそれぞれ医師主導治験治験として開始された。また、2021 年には大阪大学発のベンチャー「Alpha Fusion Inc.」 [41]、2022 年に量研機構発のベンチャー「リンクメッド社」が設立され [42]、我が国でも本格的なアカデミアやアカデミア発ベンチャー企業による国産放射性医薬品研究開発、医師主導治験の時代が到来した。

(4) まとめ

現在、日本国内で臨床使用されている全ての核医学治療用の核種（I-131, Y-90, Ra-223, Lu-177）及び核医学治療用の 5 薬剤は海外輸入状態で、2000 年以降に我が国が独自開発した放射性薬剤は、診断薬でも治療薬でも保険収載されていない。国内では RI 治療病室病床が不足しており、核医学治療環境の整備には問題点が多く、現在次世代の治療用核種として、 α 線核種薬剤が注目され、核医学治療薬剤の市場規模は拡大すると推定されている。

放射性薬剤では RI 管理区域での GLP レベルの非臨床試験や GMP レベルの放射性医薬品製造のための特有の設備、ノウハウ、人員体制が必要であり、これらの設備等を有する少数のアカデミアや放射性薬剤製薬メーカー以外での研究開発は事実上難しい。近年、我が国の放射性医薬品開発の分野では、アカデミアやアカデミア発ベンチャー企業による医師主導治験の時代が到来し、薬事承認審査体制もレギュラトリーサイエンス総合相談や戦略相談により迅速簡素化され、非臨床試験や第 I 相医師主導治験への導入が容易になり、国産放射性治療薬の開発が加速されつつある。アカデミアやアカデミア発ベンチャー企業による第 I 相から第 II 相前期までの医師主導治験から、多額の資金が必要となる放射性医薬品企業による第 II 相試験後期から第 III 相を経て薬事承認に円滑に繋がり、我が国の悲願である国産放射性治療薬の薬事承認が実現することが期待される。

4 放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備に必要な施設・設備・体制

(1) 放射性核種製造に必要な加速器・原子炉

SPECT 製剤として代表的な Tc-99m 標識薬剤は原料である Mo-99 の供給を 100%海外依存し、諸外国の原子炉や空路の状況に影響されるため、安定的な供給体制に懸念がある。また、Ga-68 標識 PET 製剤は世界的に普及・発展し、Ga-68 の臨床利用に必要な Ge-68/Ga-68 ジェネレータが不足・高騰しており、輸入困難な状況である。さらに核医学治療目的の国内利用の α ・ β 核種に関しても全種類・全量を輸入に頼る。このため、我が国が開発した国産放射性医薬品は、診断薬・治療薬ともに保険収載薬は存在せず、核種の国内自給や臨床導入に向けた創薬への取り組みが望まれる。現状の打破には、既存放射性医薬品の標識合成に必須な核種 Tc-99m や Ga-68 に加え、At-211 や Ac-225、Lu-177 といった新規 α ・ β 核種の自給・国産化が望まれる。国産放射性医薬品、特に α 線放出治療薬の創薬活性化も、当該核種の自給とともに重要課題である。

国産放射性医薬品の総合開発環境、供給体制の構築には、大型加速器施設と原子炉施設の両者併用による放射性核種及び放射性薬剤の国内供給体制の整備が望まれる。ただし、前述のように、我が国では核種製造以降の薬剤研究開発、製造承認の部分に大きな障壁があるため、アカデミア主導での核医学治療製剤の研究開発と開発進捗後の企業連携という体制が理想的で、研究施設に設置された大出力・大電流を有する大型加速器での開発が現実的で、仕様変更など機敏性・経済性に優れると考えられる。大型加速器施設の詳細なスペックなどは**参考資料 7**をご参照されたい。しかしながら、単機関の大型加速器施設のみでの供給量には限界があり、またメンテナンス期間での供給停止も考えれば、単機関による RI 大量製造ではなく、国内をつなぐ加速器ネットワーク体制の構築・高度化が望ましい。前述のように、すでに国内では At-211 を中心とした、短寿命 RI 供給プラットフォームを通じた全国供給網が整備されつつある[35]。しかし、At-211 や Ac-225 など新規 α 線核種製造の全国的な基盤整備は、現状では基礎研究程度の小規模なレベルにとどまっている。さらなる加速器ネットワーク体制の構築・高度化が期待される。メンテナンス期間での供給停止を勘案すると、大型加速器施設と原子炉施設の両者併用による国内供給体制の整備は理想的である。一方、原子炉の運営には財政負担が大きく、仕様変更などの機動性に乏しく研究開発には向かない。また、原子炉運営をアカデミアが担当することは実現困難である。原子炉では一定の限られた核種の大量製造、安定的国内供給体制の構築に特化し、政府主導で日本原子力研究開発機構などの政府関係機関が進めるべきであろう。原子炉による医療用放射性核種の製造開発は、原子力委員会などの政府関連諮問機関での検討に譲り、日本学術会議からの記録は大型加速器施設の設置に関する見解に繋げる。

(2) 治療に有用な Ac-225 の製造に必要な Ra-226 の供給

2016 年、Journal of Nuclear Medicine 誌での Kratochwil らの衝撃的な転移性前立腺がん治療における完全治癒症例の報告[28]を受け、世界的に α 核種 Ac-225 の製

造研究が活発化した。当時実用化された Ac-225 核種製造は核燃料 U-233 由来の Th-229 ジェネレータ抽出法のみで、供給は限定的であった（参考資料 4）。量研機構と日本メジフィジックス社は共同で AMED・CiCLE 研究を進め、Ra-226 へのプロトン照射法による Ac-225 加速器製造を国内開始、千葉県袖ヶ浦にセラノスティクス創薬拠点を形成するなど、Ac-225 の国内自給体制に向けた準備が進んだ[43]。

2016 年から量研機構千葉地区で開始された Ac-225 加速器製造法研究は、放射性廃棄物となっていた密封小線源としての Ra-226 の調達が試験開始のカギとなる。Ra-226 の医学利用は 1901 年に Ra-226 小線源治療として開始され、Ra-226 はがんなどの患部に刺入され、 α 崩壊して Rn-222 になり、その後の娘核種の放出する β 線やガンマ線を利用し放射性治療に応用されてきた。20 世紀半ば以降小線源治療は他核種の利用が中心となり、Ra-226 小線源針は医療廃棄物として各国で貯蔵され、日本国内では 2010 年代までに回収した Ra-226 密封線源が数十グラム程度保管貯蔵されている状況であった。2015 年に日本では保管していた大半の Ra-226 をリサイクル目的で米国エネルギー省 (DOE) に譲渡、その後残った Ra-226 針が量研機構に研究目的で提供された [44]。現在国内には医療廃棄物としての Ra-226 の備蓄はほとんどない状況である。既存の Ra-226 の国際的なリサイクル体制については、IAEA が主導して、「Technical Meeting on the Global Radium-226 Management Initiative」が 2023 年 6 月に開催され、世界的な Ra-226 リサイクル体制の構築が始まろうとしている。我が国からも、日本原子力機構や量研機構が参加しており、今後の進展が期待される。

Ra-226 確保はアクションプランでも重要課題として提唱されたが、具体的な調達法として「産学官連携の下、原料となるラジウム-226 の国内外の賦存量を把握することや、海外との獲得競争もしくは連携が必要である」等の記載のみで、具体的な方策は示されていない。重要な放射性核種の海外依存が問題視される中、Ra-226 確保の国家戦略では、海外調達に頼らず、国内自給の確立を目指すべきである。現在国内では医療廃棄物としての Ra-226 の備蓄は不十分である以上、ウラン採掘現場から取り出すシステム構築を、原子力機構と共同で目指すべきである。Ra-226 は U-238 の壊変系列に属するので、ウランの採掘場に存在する。国内での人形峠のウラン鉱石採掘現場跡、海外でのウラン鉱山などで産出されるウラン鉱石からの Ra-226 分離製造法の確立を原子力機構と共同で目指すべきであろう。

ウラン鉱石からの Ra-226 分離製造法は、19 世紀末にキュリー夫妻が行ったピッチブレンドからの Ra-226 抽出法に準拠し、U-238 からのウラン系列の崩壊過程に沿って Ra-226 を分離精製する複数の工程が知られるが、近年の α 線放射性薬剤開発研究の進歩に伴い、さらに効率の良い Ra-226 分離精製技術が進みつつある。すでに多くの関連特許が量研機構と日本メジフィジックス社共同により取得されており、これらを発展させ、ウラン鉱石からの Ra-226 分離製造法の確立、Ra-226 国内自給体制の確立を進めるべきである。

(3) 放射性薬剤合成施設・設備

通常の市販医薬品と異なり、放射性薬剤合成施設は、設備面で相反する陰圧管理と陽圧管理を要するなどの特殊性により少人数で運営され「治験薬 GMP」を適用することは困難で、過負荷によりかえって製品の安全性を損なう恐れがあるとされるが、今後国産創薬の一層の活性化を図るためには、薬事承認申請に対応できる臨床治験や治療用放射性薬剤の調製・投与・利用環境が必須で、「治験薬 GMP」[37]に準拠した大型施設・設備が必要不可欠である。具体的には、放射性薬剤の製造エリアを確保し、ホットセル・薬剤自動合成装置・品質検査システム・薬剤分注システム・薬剤搬送システムを内包した施設とする。また、薬剤製造に直接関係する、製造依頼受付け・文書管理・認証機能・製造責任体制を有すると共に、人為的な誤りの最小化・製造過程のトレーサビリティ（追跡可能性）確保・教育訓練・文章記録の改変防止・クリーンエリアの立ち入り許可について、管理措置を執れることが必要である。円滑な運営のためには、製造計画の策定・衛生管理・教育訓練等を支援する補助的機能も有することが望ましい。本記録で計画する大型加速器施設では、臨床出口を意識した「治験薬 GMP」に準拠する放射性薬剤合成施設・設備を提唱する。

(4) 非臨床研究施設・設備

原子力委員会アクションプランでも、非臨床試験設備、施設の充実が目標として掲げられており[6]、本記録で計画提案する大型加速器施設は、臨床の出口を前提とし GLP 準拠の非臨床施設・設備を備えるべきである。20-30 年後までを見据えた新規放射性薬剤の研究開発と国内供給を念頭に、複数の拠点の整備が必要となる。大阪大学、福島県立医科大学はそれぞれ大型、中型加速器に加えて病院機能を有し、放射性薬剤の研究開発を積極的に進めているが、その研究開発は、現在新規 α 線核種 At-211 標識製剤を中心に限定している。近年、福島浜通り地域には大型加速器を有する F-REI の整備計画が近年進んでいるが、病院機能はなく教育研究開発拠点である。臨床治験の推進・拡大に必要な患者の集客を考えれば、病院機能を有する大都市圏の研究機関への大型加速器及び関連施設の設置が望ましい。我が国の放射性薬剤の研究開発をリードし、我が国初の国産放射性治療薬 Cu-64 ATSM の医師主導臨床治験を開始した実績を有する研究開発拠点である量研機構は、非臨床試験設備から併設する量研機構病院での臨床治験も可能な「一気通貫の放射性薬剤の研究開発拠点」であり、上記の新研究開発拠点に最もふさわしい施設であるが、2021 年量研機構千葉地区において電源火災のため不幸にして大型・小型加速器が使用不能となり、さらなる研究開発に大きな支障となっている。

(5) 産官学連携オールジャパン体制の構築

がん患者の命を左右するがん治療薬や診断薬の海外依存脱却のため、オールジャパン体制での α 核種を中心とした核医学治療薬・診断薬の研究開発の活性化、国内自給を可能にする放射性薬剤の大型研究開発拠点の整備が必要である。

近年複数の国産放射性薬剤の医師主導治験が第 I 相に到達した[33, 34, 40]。一方、民間放射性薬剤製薬企業の参入が必須となる第 II 相以降に、新たな企業参入を促す体制構築が必要である。放射性薬剤製薬企業は治験中断、開発資金の回収不能等のリスクから、国産放射性薬剤の開発に消極的であった。PMDA は、企業承認申請作業等の簡素化に向けた対策の導入、制度設計や変更を進め、日本発の革新的医薬品・医療機器の創出に向けた取り組みを推進すべきである。戦略的な大型研究費制度の設立や薬事承認関連の規制緩和等の政策立案、非臨床・臨床試験実施施設をサポートする予算の立案等が望まれる。

国産放射性薬剤の承認後の安定した自給体制を目指すには、①核種製造、②標識合成、③医薬品としての薬剤製造、④医薬品としての供給、が安定的に確立される必要がある。とくに、①の核種製造において途切れることなく安定的に医薬品としての供給できることである。加速器に必須のメンテナンス期間中の供給途絶を考慮し、医薬品として全国の患者に供給するため必要な量から加速器のスペックや総数を勘案し、複数の加速器による全国的な製造供給体制を構築する必要がある。全国的な製造供給体制を立案、構築、維持・監督・指導する機関等の整備も必要となるだろう。米国ではエネルギー省 (Department of Energy /DOE) が存在し、戦略的に放射性核種供給体制の整備のみならず、原子炉も含めたエネルギー需給バランスの調整、資源の管理、これらの研究体制のサポートまでを幅広く統括している。DOE は次世代 α 核種である Ac-225 の製造研究開発に着手、FDA と連携し複数の製造法の登録を終え、Ac-225 標識の医薬品への利用に承認が得られている (参考資料5)。国際的な薬剤市場での幅広い普及を目指し、我が国でも国の医療戦略として FDA Drug Master File への登録などの作業をサポートする体制、機関の整備も必要となるだろう。こうした施策の足並みをそろえながら推進する司令塔組織を設置することが望ましい。

我が国のがん対策は、がん対策推進基本計画に基づき厚生労働省が所轄してきた。その後、首相官邸主導で内閣官房に健康・医療戦略推進本部が設置されたが、がん対策は健康・医療戦略からは除外された。健康・医療戦略推進本部が提唱する「健康長寿社会」の実現にとって本来がん対策は不可欠であり、融合科学技術たる放射性薬剤分野は、厚生労働省のみならず、首相官邸主導で、内閣府、文部科学省、経済産業省、原子力規制庁なども含めた省庁横断的な幅広い健康・医療戦略に基づくがん対策が必要と考える。産官学のオールジャパン体制を統率・推進する司令塔組織として、内閣府健康・医療戦略推進本部内に「放射性薬剤研究開発推進戦略会議」を設置することが望ましい。

(6) まとめ

放射性薬剤に用いる放射性核種の海外依存状況を打破するため、新規 α ・ β 核種の自給を見据えた国産化が重要で、大型加速器施設と原子炉施設の両者併用による放射性核種及び放射性薬剤の国内供給体制の整備が必要である。大きな進歩や変化も予想される 20-30 年後の医療環境に柔軟かつ弾力的に対応可能な研究開発のためにはア

カデミア・研究機関に設置された大出力・大電流を有する大型加速器での開発が現実的で、仕様変更などの機敏性、また経済性に優れる。また、国内には複数の大型加速器を保有する放射性薬剤創薬研究開発拠点が必要であり、臨床出口を意識した「治験薬 GMP」に準拠する放射性薬剤合成施設・設備や、GLP 準拠の非臨床施設・設備を併設し、迅速な放射性核種標識、放射性薬剤合成・非臨床試験の実施を可能とし、治験体制を有する病院の併設が望ましく、このような「一気通貫の放射性薬剤の研究開発拠点」の特性を生かし、放射性薬剤創薬研究成果のシーズを次々と速やかに臨床治験第 I 相の実施まで進めるべきである。

我が国初の国産放射性治療薬 Cu-64 ATSM の医師主導臨床治験を開始した実績を有し、我が国をリードする量研機構は「治験薬 GMP」に準拠する放射性薬剤合成施設・設備や、GLP 準拠の非臨床施設・設備を完備し、敷地内に併設する量研機構病院での臨床治験も可能な「一気通貫の放射性薬剤の研究開発拠点」であるが、2021 年量研機構千葉地区において電源火災のため大型・小型加速器が使用不能となり、研究開発が滞っている。国産核医学治療の発展には、放射性薬剤開発に実績を有する量研機構などのアカデミアに、本記録で提案する大出力・大電流を有する大型加速器の新規導入を行い、我が国の放射性医薬剤の新しい放射性薬剤創薬研究開発拠点として整備を進めるべきである。

さらに、国産の有望薬剤を育成し、市場拡大、海外輸出までを見据え、国の医療戦略として既存省庁の枠組みを超えて、医療行政・経済産業行政を推進する司令塔組織を、内閣府健康・医療戦略推進本部内に「放射性薬剤研究開発推進戦略会議」として設置することが望ましい。

5 本記録の提言内容

(1) 放射性薬剤に用いる放射性同位体の製造拠点の整備

放射性薬剤の創薬研究開発を行い、放射性薬剤の国内製造・切れ間のない安定供給を実現するため、複数の大型加速器や研究用原子炉を組み合わせた国内核種供給網の早急な整備・高度化が必要で、アクションプランで提唱された研究用原子炉に加えて、開発戦略上小回りの利く大型加速器施設の国内整備と創薬研究開発を推進すべきである。本記録で提言される新規大型加速器施設に期待する加速器性能は、プロトンビーム換算で、およそ 70 MeV、150 μ A (10 kW 程度) 程度を想定している。創薬研究開発は基礎研究による創薬シーズの拾い上げから放射性薬剤候補薬剤の選定までの基礎段階から、非臨床試験、臨床試験、薬事承認まで長期間の研究開発を要するため、国内に複数の医療機関との連携体制を有し、かつ大型加速器を保有する放射性薬剤創薬拠点の整備が必要である。

(2) 治療に有用な Ac-225 の製造に必要な Ra-226 の供給ルートの構築

近年注目されている α 線核種 Ac-225 の原子炉製造・加速器製造の両方で重要な原料とされる Ra-226 の確保が必要で、Ra-226 をウラン採掘現場等から取り出す技術を

開発し、システム構築する必要がある。

(3) 放射性薬剤研究開発の新拠点の役割とオールジャパン体制の構築

放射性薬剤研究開発の新拠点は、全国の大学・研究機関と密な連携を取り、基礎医学、放射薬学、物理工学、加速器工学、薬理学・毒性学を含む規制科学などの将来の放射性薬剤創薬研究開発の指針作成を行う。また、研究開発では産学連携、薬事申請・承認では産官連携、申請作業等の簡素化・大型研究費制度の設立・薬事承認に係る規制緩和等では産官学のオールジャパン体制の構築が必要である。国の医療戦略として既存省庁の枠組みを超えた、医療行政・経済産業行政を推進する司令塔組織を、内閣府健康・医療戦略推進本部内に「放射性薬剤研究開発推進戦略会議」として設置することが望ましい。

<参考文献>

[1] Lancet Oncol 2020, 21(3), e146-e156

[2] 日本学術会議基礎医学委員会・総合工学委員会合同放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会、提言「我が国における放射性同位元素の安定供給体制について」、2008年7月24日。

[3] 日本学術会議放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会、提言「研究用原子炉の在り方について」、2013年10月16日。

[4] 日本学術会議総合工学委員会原子力安全に関する分科会、提言「研究と産業に不可欠な中性子の供給と研究用原子炉の在り方」、2018年8月16日。

[5] 第18回原子力委員会資料. 日本アイソトープ協会北岡麻実. 「医療用RIの需要と供給をめぐる状況について」(2021年6月22日)

[HTTP://WWW.AEC.GO.JP/JICST/NC/IINKAI/TEIREI/SIRYO2021/SIRYO18/1_HAIFU.PDF](http://www.aec.go.jp/jicst/NC/IINKAI/TEIREI/SIRYO2021/SIRYO18/1_HAIFU.PDF)

[6] 原子力委員会、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31日)

<http://www.aec.go.jp/jicst/NC/senmon/radioisotope/kettei/kettei220531.pdf>

[7] 復興庁ホームページ・第33回復興推進会議(令和4年3月29日)

<https://www.reconstruction.go.jp/topics/main-cat7/sub-cat7-1/20220330114822.html>

[8] 日本学術会議基礎医学委員会・総合工学委員会合同放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会、見解「核医学診療の推進について」(未公表)

[9] 厚生労働省ホームページ・がん対策推進基本計画

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>

[10] 首相官邸ホームページ・健康・医療戦略推進本部

<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/index.html>

[11] 日本学術会議臨床医学委員会放射線・臨床検査分科会、提言「緊急被ばく医療に対応できるアイソトープ内用療法拠点の整備」、2014年3月31日。

[12] 量子科学技術研究開発機構ホームページ。「標的アイソトープ治療研究に関する検討会」<https://www.量研機構.go.jp/soshiki/14/37726.html>

[13] 医用アイソトープ製剤の国産化に関する要望書－試験研究炉を用いた安定供給と研究開発の推進について－(令和2年8月7日)

[http://jsnm.org/wp_jsnm/wp-](http://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2020/08/%E5%AD%A6%E4%BC%9A%E7%99%BA%E6%96%87%E7%A7%91%E7%9C%81%E5%AE%9B.pdf)

[content/uploads/2020/08/%E5%AD%A6%E4%BC%9A%E7%99%BA%E6%96%87%E7%A7%91%E7%9C%81%E5%AE%9B.pdf](http://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2020/08/%E5%AD%A6%E4%BC%9A%E7%99%BA%E6%96%87%E7%A7%91%E7%9C%81%E5%AE%9B.pdf)

[14] 一般社団法人全国がん患者団体連合会. 我が国における核医学の推進に関する要望書－試験研究炉を用いた安定供給と研究開発の推進について－(令和3年5月28日)

<http://zenganren.jp/?p=3301>

[15] 日本学術会議基礎医学委員会・臨床医学委員会合同腫瘍分科会、提言「我が国におけるがん創薬を目指した基礎研究の推進と臨床試験体制の整備について」、2017年9月30日。

<https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t251-6.pdf>

[16] 医薬品医療機器総合機構. 薬機発第 0316001 号「薬事戦略相談に関する実施要綱の一部改正等について」(平成 29 年 3 月 16 日)

<https://www.pref.ehime.jp/h25300/tsuuchishuu/seizou/documents/290316-pmda0316001.pdf>

[17] モリブデン-99/テクネチウム-99M の安定供給のための官民検討会資料. 「我が国のテクネチウム製剤の安定供給」に向けてのアクションプラン (平成 23 年 7 月 7 日)」

<https://www.cao.go.jp/oaep/mo-supply/houkokusho.pdf>

[18] Nuclear Energy Agency, NEA/SEN/HLGMR (2016)4, Jul, 2016. High-Level Group on the Security of Supply of Medical Radioisotopes.

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=NEA/SEN/HLGMR\(2016\)4&docLanguage=En](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=NEA/SEN/HLGMR(2016)4&docLanguage=En)

[19] Government of Canada ホームページ. 「CNSC issues BWXT Medical Ltd. a Class IB nuclear substance processing facility licence to operate the Nuclear Medicine Production Facility. (2021 年 10 月 15 日)」

<https://www.canada.ca/en/nuclear-safety-commission/news/2021/10/cnsc-issues-bwxt-medical-ltd-a-class-ib-nuclear-substance-processing-facility-licence-to-operate-the-nuclear-medicine-production-facility.html>

[20] 久下裕司ら. 68Ge/68Ga ジェネレータを用いる PET 薬剤の研究開発と将来展望. INNERVISION(33/11)2018 年 11 月号

[21] THERANOSTICS WORLD CONGRESS GA-68 & PRRT. HOMEPAGE.

<https://wcga68.org/>

[22] 金沢大学ホームページ. 「68Ga-PSMA-11 PET の医師主導治験のプレスリリース」(2020 年 12 月 14 日)

https://nucmed.w3.kanazawa-u.ac.jp/news/detail.php?news_id=148

[23] 北海道大学プレスリリース. 「68Ga-PSMA 合成装置の薬事承認に向けた共同研究を開始. (2019 年 2 月 13 日)」 https://www.hokudai.ac.jp/news/190213_pr.pdf

[24] 福島県立医科大学ホームページ. 「サイクロトロンを利用した前立腺がん診断を目指した製造システムの確立.」

<https://www.fmu.ac.jp/univ/daigaku/topics/20210824.html>

[25] 日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 甲状腺 RI 治療委員会. 甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法における RI 治療病室稼働状況の実態調査報告 (第 5 報). 核医学 2019; 56:107-116.

- [26] Higashi T, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. J Nucl Med. 2011 May;52(5):683-9.
- [27] 東達也ら. RI 内用療法の将来展望と提言. 核医学 2016; 53: 27-43.
- [28] Kratochwil C, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 2016 Dec;57(12):1941-44.
- [29] ClinicalTrials.gov ホームページ. Study of ²²⁵Ac-PSMA-617 in Men With PSMA-positive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04597411 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04597411>
- [30] 量子科学技術研究開発機構ホームページ. 「悪性中皮腫に対する新しい α 線標的アイソトープ治療薬候補を開発」
<https://www.量研機構.go.jp/site/press/20210923.html>
- [31] Radchenko V, et al. Production and supply of alpha particles emitting radionuclides for Targeted Alpha Therapy (TAT). J Nucl Med. 2021 Jul. Online ahead of print.
- [32] Nagatsu K, et al. Production of (²¹¹)At by a vertical beam irradiation method. Appl Radiat Isot. 2014 Dec;94:363-371.
- [33] 大阪大学大学院ホームページ. 「難治性甲状腺がんに対する医師主導治験を開始」
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/archives/28162>
- [34] 福島県立医大ふくしま国際医療科学センターホームページ. 「褐色細胞腫/パラグングリオーマの患者さんを対象とした ²¹¹At-MABG 治療」
<https://www.fmu.ac.jp/home/acrc/>
- [35] 大阪大学核物理研究所「短寿命 RI 供給プラットフォーム」ホームページ.
<https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~ripf/>
- [36] 厚生労働省. 厚生省令第二十一号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 26 日)
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81997378&dataType=0&pageNo=1
- [37] 厚生労働省医薬食品局長. 薬食発第 0709002 号「治験薬の製造管理、品質等に関する基準(治験薬 GMP)について」(平成 20 年 7 月 9 日)
<https://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokuhatu-0709002.pdf>
- [38] 日本核医学会ホームページ. 「分子イメージングに関する全般的ガイドラインと薬剤製造関係文書一覧」(2021 年 10 月 7 日)
<http://jsnm.org/useful/molecule/documents/>
- [39] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 薬機発第 0316001 号「薬事戦略相談に関する実施要綱の一部改正等について」(平成 29 年 3 月 16 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000217709.pdf>
- [40] 量子科学技術研究開発機構ホームページ. 「悪性脳腫瘍に対する日本発放射性治療薬の製剤化に成功—日本で初めて放射性治療薬を第 I 相臨床試験に製造・供給—」

<https://www.量研機構.go.jp/site/press/1214.html>

[41] Alpha Fusion Inc. ホームページ.

<https://alpha-fusion.com/>

[42] 量子科学技術研究開発機構ホームページ. 「量研機構認定ベンチャー企業「リンクメッド株式会社」が誕生」

<https://www.量研機構.go.jp/site/press/20220810.html>

[43] 日本メジフィジックス株式会社ホームページ. 「千葉事業所内に「CRADLE (クレイドル) 棟」を竣工」 [https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2019-](https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2019-09/20190910_NMP%20Press%20Release_CRADLE.pdf)

[09/20190910_NMP%20Press%20Release_CRADLE.pdf](https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2019-09/20190910_NMP%20Press%20Release_CRADLE.pdf)

[44] Higashi T, et al. Research and Development for Cyclotron Production of ^{225}Ac from ^{226}Ra —The Challenges in a Country Lacking Natural Resources for Medical Applications.

Processes 2022, 10(6), 1215;

<https://doi.org/10.3390/pr10061215>

＜参考資料 1＞

**総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会
及び核医学分野の大型計画検討小委員会審議経過**

令和 3 年

3 月 4 日 総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会（第 1 回）

委員長、副委員長、幹事の選出、
小委員会の設置、今後の進め方について

3 月 14 日 総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会（第 2 回）

核医学分野の拠点の整備に関する今後の活動について

7 月 26 日 総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会 核医学分野の大型計画検討小委員会（第 1 回）

委員長、副委員長、幹事の選出及び第 25 期の活動について

9 月 28 日 総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会 核医学分野の大型計画検討小委員会（第 2 回）

核医学分野の研究拠点に関する見解案に関する審議

令和 4 年

6 月 13 日 総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会 核医学分野の大型計画検討小委員会（第 3 回）

「放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備」に関する申出書及び
見解案の作成に関する今後の活動の審議

令和 5 年

1 月 17 日 総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会 核医学分野の大型計画検討小委員会（第 4 回）

見解「放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備」に関する審議

4 月 18 日 「見解」の発出について、25 期内の公表は難しいので、「記録」として残り 26 期で引き続き審議を行うこととし、総合工学委員会・臨床医学委員会合同放射線・放射射能の利用に伴う課題検討分科会を 5 月 22 日に開催し、記録案の審議をすることとした。

<参考資料 2>

放射性核種製造における原子炉と加速器の比較

放射性薬剤に用いられる医療用RI製造における原子炉と加速器の製造の能力・特徴を以下に示す。両者で製造可能な核種の製造における比較、対照であることを冒頭に付記する。

原子炉：大量製造に向く。運転期間（週～月単位）が長く、研究開発には不向き。比較的長半減期（一日以上）のRI製造を得意とする。RIの比放射能は比較的低く、精製施設などの併設が必要。電気代などの運転経費が比較的抑えられる。大規模施設が必要で、設置場所の設定には政治的な調整も必要で、民間の運営は困難。定期検査のための停止期間は長期間（月単位）必要。

加速器：小～中規模製造に向く（大量製造には技術面・運用面のハードルあり）。運転期間（数時間～日単位）が短く、変更・修正などの小回りが利き、研究開発に適する。比較的短半減期（一日未満）のRI製造を得意とする。RIの比放射能が高く、医療用RI製造に適する。運転経費、人的コストも必要。小規模施設も可能で、設置場所の設定におけるハードルも比較的 low、アカデミアや民間の運営も可能。定期検査のための停止期間は比較的短い（週単位）。

このように、限られた種類の有用RIの大量製造に適するが、研究開発等に不向きな原子炉に対し、加速器では需要と時宜にかなった多品種のRI、ひいては多数の新規放射性薬剤の研究開発に対応可能で、病院併設の施設での臨床治験への移行も容易という特徴があり、それぞれの能力・特徴を生かした医療用RI製造・国内供給体制の整備が求められるといえる。

放射性薬剤の国内自給を目指すには、保険診療を念頭に診療側の要求に常時対応可能な供給体制の構築が求められるが、原子炉に不可欠の長期のメンテナンス期間等を勘案すると、原子炉と複数の大型加速器の組み合わせによる切れ間のない安定供給体制の構築が必要で、アクションプランに示された原子炉の整備以外にも、同時並行的に複数の大型加速器による医療用核種の国内供給体制の構築も進めるべきである。

<参考資料3>

シングルフォトンを用いた核医学検査の推移について

シングルフォトン検査は①脳脊髄液検査、②心臓血管検査、③骨関節検査が中心で、大半が Tc-99m 標識製剤であり、その医学利用は依然として大きい需要を示している。一方長期的には Tc-99m 標識製剤の検査、とくに②、③は顕著な低下傾向にある [1]。Tc-99m 標識製剤検査の減少の原因としては、第一に 2000 年代初頭から顕在化した海外原子炉での製造トラブルや輸入トラブルの影響(後述)による Tc-99m 検査離れの影響、第二に、その結果としての他核種や同種 PET 検査への移行が考えられる。例えば、③では F-18 FDG-PET*で骨転移も含めた転移診断が代用出来る場合(乳がん、肺がん、肝がん、腎がん等)、PET への移行傾向がある。また、骨シンチと同じ骨代謝亢進を指摘し得る F-18 NaF-PET への移行についても臨床治験の開始が検討されている [2]。②Tc-99m 以外の核種での検査が可能で、I-123 製剤でも可能な場合は代用が進んでおり(脳血流 SPECT では I-123 IMP へ移行) [1]、また PET 製剤で代用出来る場合には(Tc-99m 標識製剤による脳血流 SPECT、すなわち単なる血流イメージングから今後はアミロイド PET 等の機能 PET 検査へ)、PET への移行傾向が予想される。さらに、Tc-99m 利用の稼ぎ頭である骨シンチでは、複数のがん腫(乳がん、前立腺がん、肺がん、肝がん、腎がん等)で診療ガイドライン上、無症状患者における経過観察目的での骨シンチの予後改善効果が疑問視され、骨シンチが推奨されないこともあり [3-7]、件数低下に影響していると考えられる。

[1] 絹谷正剛ら. 第8回全国核医学診療実態調査報告. RADIOISOTOPES, 67, 339-387 (2018)

[2] 福井大学.「平成30事業年度に係る業務の実績に関する報告書(令和元年6月)」
https://www.mext.go.jp/content/1422701_012.pdf

[3] 日本乳癌学会編.2018年版乳癌診療ガイドライン(金原出版)

[4]日本泌尿器科学会編.2016年版前立腺癌診療ガイドライン(メディカルビュー社)

[5] 日本肺癌学会編.2018年版肺癌診療ガイドライン

<HTTPS://WWW.HAIGAN.GR.JP/GUIDELINE/2018/1/1/180101050100.HTML>

[6] 日本肝癌学会編.肝癌診療ガイドライン2017年版

<HTTPS://MINDS.JCQHC.OR.JP/N/MED/4/MED0018/G0001050/0001>

[7] 日本泌尿器科学会編. 腎癌診療ガイドライン2017年版(メディカルビュー社)

<参考資料4>

PET核種の国内製造、供給体制について

PET検査で用いられるPET核種は通常小型加速器で製造され、半減期が短いことから世界的にも自国・自施設生産が基本である。日本国内においてはいわゆる「PET4核種（C-11, N-13, O-15, F-18）」が主として国内製造され医療利用されており、安定供給が実現できている。これらPET4核種製剤の提供は2通りあり、第一は、医療機関が自ら保有するPET核種用加速器・合成装置にて院内製造される方法である。PET核種用加速器は2021年8月現在全国155施設に設置されており、日本核医学会PET核医学分科会に152施設が施設登録され、合成装置にて複数の核種製剤が院内製造され、検査が行われている[1]。このうちF-18製剤であるF-18 FDG注射薬は2005年より薬事承認され、第2の方法として民間製薬企業から医療機関へ、いわゆるデリバリー販売の形式で供給されている。国内では2021年8月現在全国267のデリバリーPET施設において、2つの民間製薬企業からデリバリーされたF-18 FDG製剤によりPET検査が行われており、全国85施設でPET核医学分科会によりデリバリー施設として登録されている[1]。このように、自国生産が可能で、安定的な供給体制が構築されていることを背景に、国内では長期的にはPET製剤による核医学診断検査は、F-18 FDG製剤による腫瘍診断を中心として年々増加傾向にある[2]。

[1] 日本核医学会/PET核医学分科会ホームページ「PET施設一覧」

[HTTPS://JCPET.JP/](https://jcpet.jp/)

[2] 絹谷正剛ら. 第8回全国核医学診療実態調査報告. RADIOISOTOPES, 67, 339-387 (2018)

<参考資料5>

新規 α 線放出核種Ac-225の製造法について

現状では、新規 α 線放出核種Ac-225製造は、核燃料U-233由来のTh-229を利用したトリウムTh-229ジェネレータからの抽出法に限られており、このTh-229ジェネレータを保有する米国、ロシア、EUから世界各国に輸出されている。核燃料U-233や核原料であるTh-229へのアクセスを持たない「医療資源不足国家」日本には実現不可能な製造法である。一方、このジェネレータ抽出法は供給能力に限りがあり、全世界的な供給量は年間60GBq程度とされており[1]、全世界の前立腺がん患者数年間31万人[2]を勘案すると現状のAc-225の供給体制は世界的に脆弱であるため、Ac-225新規核種製造法は世界的な開発競争となっている。

米国エネルギー省が主導するTh-232を利用した大型加速器による核破砕法（スパレーション法）の他、Ra-226・Ra-228を利用した原子炉による中性子付加法、Ra-226を利用した直線加速器による光核反応法、小型から中型加速器によるRa-226へのプロトン照射法など、様々な製造法が世界各国で研究開発されている[3]。

日本国内におけるAc-225製造法においては、国内屈指の加速器・医用RI研究施設である量研機構が2015年から開発研究に着手した[4]。注目したのは2005年にApostolidisらが報告した、Ra-226をターゲットとした、加速器によるプロトン照射によるAc-225製造法、Ra-226(p, 2n)Ac-225反応である[5]。すなわち、Ra-226という α 線源をプロトン照射し、別の α 線源を得るという高度な技術・反応を利用して製造する方法である。Ra-226の娘核種として気化する α 線源Rn-222の処理の難しさなどから、2005年以降は世界的にはほとんど利用されてこなかった方法に再び光を当てた試みであった。「資源不足国家」日本国内でも入手可能な、かつて密封小線源として使用され、放射性廃棄物となっていたRa-226に注目し、これをプロトン照射のターゲットとして用いるAc-225加速器製造法研究を2016年より量研機構千葉地区にて試験的に開始した。その後、量研機構と日本メジフィジックス社共同でのAMED・CiCLE研究にてRa-226へのプロトン照射法によるAc-225加速器製造が国内で初めて試験製造に成功し、実用化され、千葉袖ヶ浦にセラノスティクス創薬拠点ができ、日本メジフィジックス社が世界初のGBqレベルでRa-226へのプロトン照射法によるAc-225加速器製造に成功すると報道されている[6-8]。

また2021年10月にはRa-226を利用した直線加速器による光核反応法によるAc-225製造に成功したとの日立製作所・東北大学・京都大学の共同発表もあり[9]、国内のAc-225製造研究は活発化している。

- [1] Morgenstern A, et al. Supply and Clinical Application of Actinium-225 and Bismuth-213. *Semin Nucl Med.* 2020 ;50:119-123.
- [2] 日本泌尿器科学会編.2016 年版前立腺癌診療ガイドライン「総論・疫学」
<http://www.jsco-cpg.jp/prostate-cancer/guideline/>
- [3] 第23回原子力委員会資料.量研機構永津弘太郎.「 α 線源(Ac-225)を利用する核医学治

療 (2021年7月20日)』

http://www.aec.go.jp/jicst/NC/iinkai/teirei/siryo2021/siryo23/1_haifu.pdf

[4] Higashi T, et al. Research and Development for Cyclotron Production of ^{225}Ac from ^{226}Ra —The Challenges in a Country Lacking Natural Resources for Medical Applications—. Processes 2022, 10, 1215. <https://doi.org/10.3390/pr10061215>.

[5] Apostolidis, C. et al. Appl. Radiat. Isot. 62 (2005) 383.

[6] Nagatsu K, et al. Cyclotron production of ^{225}Ac from an electroplated ^{226}Ra target. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Dec;49(1):279–289.

[7] 日本メジフィジックス株式会社ホームページ「千葉事業所内に「CRADLE(クレイドル)棟」を竣工」

[https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2019-](https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2019-09/20190910_NMP%20Press%20Release_CRADLE.pdf)

[09/20190910_NMP%20Press%20Release_CRADLE.pdf](https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2019-09/20190910_NMP%20Press%20Release_CRADLE.pdf)

[8] 日本メジフィジックス株式会社ホームページ「新しいがん治療と期待される TAT のコア原料となるアクチニウム 225 の小型加速器による治験薬製造スケールでの製造に世界で初めて成功」

https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2022-04/20220405_newsrelease_ac225.pdf

[9] 日立製作所ホームページ「体内で放射線がん治療を行う「 α 線内用療法」に必要な材料、アクチニウム225 の高効率・高品質な製造技術を世界で初めて確立」

<https://www.hitachi.co.jp/New/cnews/month/2021/10/1018.pdf>

<参考資料6>

放射性医薬品開発における非臨床試験について

一般に、放射性薬剤の開発から臨床応用に至る流れでは、先ず個々の薬剤の開発目的に応じ、非臨床研究に適した病態モデルを確立する。目的とする薬理効果・効能・作用を結果に反映できるよう評価手法の適正化を行い、疾患原因・病態解明に向けた研究が行われる。このモデルで得られた成果を臨床例に反映させ、薬剤設計の正当性を評価する(PoC: Proof of Concept)研究が行われる。臨床PoC研究の結果は、必要に応じて非臨床に戻り、薬剤及び評価手法の改良に利用される。このような正方向及び逆方向の橋渡し研究(Translational/Reverse Translational Research)を効率的に進めるために、GLPに準拠した非臨床研究施設・設備が求められる[1]。治療用放射性薬剤の開発・臨床応用では、さらにGLPに準拠した非臨床研究施設・設備がRI管理区域で行われる必要があり、実践に向けたハードルは一層高くなる[2]。

また、動物及びヒトでの体内動態評価や線量推計が必ず行われる。このような検討・技術は核医学における医療被ばく(内部被ばく)の評価に欠かせないものであり、当該分野の研究にも資することが期待される。また、核医学治療の展開に向けた研究では、がん組織に高線量を与えると共に、正常組織への望まぬ線量を低く抑えるための技術開発が重要になる。しかし、国内ではRI使用許可数量等の制約から、開発・利用が困難なRI、特に α 線源で標識された核医学治療薬剤の被ばく線量・安全性評価が可能なGLPに準拠した非臨床研究施設・設備は数えるほどしか存在せず、我が国の放射性薬剤開発において、新規参入の機会損失や研究遅延の主因となっている[2]。

精度・信頼性の高い臨床研究推進のためには、非臨床レベルの標準化がより一層重要となる。即ち、GLPに準拠し、薬剤の動態・分布・安全性の計測・評価方法に関する標準化を図ることは、成果の確度向上にとどまらず、資源や実験動物の有効活用、研究の効率化に貢献する。さらにGLP準拠施設・設備では、専門機関による査察が行われ、施設認証を経ることで、取得したデータの信頼性が担保される。従って、非臨床候補薬剤を臨床試験に移行する際の重要な確証となり、臨床試験における有用性の証明に対して大きく貢献するといえる。原子力委員会、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においても、このような非臨床試験設備、施設の充実が目標として掲げられている[2]。

[1] 厚生労働省.厚生省令第二十一号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月26日)

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81997378&dataType=0&pageNo=1

[2] 原子力委員会 第3回医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会(令和4年1月13日)資料. 量子科学技術研究開発機構 東達也.「核医学治療・標的アイソトープ治療の実用化・普及に向けた現況と課題」

http://www.aec.go.jp/jicst/NC/senmon/radioisotope/siry03/3_haifu.pdf

[3] 原子力委員会、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31日)

<http://www.aec.go.jp/jicst/NC/senmon/radioisotope/kettei/kettei220531.pdf>

＜参考資料 7＞

本記録において提言される大型加速器施設の詳細な仕様、スペック等について

「大型加速器」という用語の定義は明確ではない。RI 製造を目的に核医学で利用される加速器の大きさに関する厳密な基準は存在せず、プロトン加速エネルギー換算で、～20 MeV 付近、～30 MeV、～70 MeV 程度までの加速能力を基準に、それぞれ便宜的に小・中・大型と区別されることが多い。ここに挙げた加速エネルギーが基準として選ばれる理由は、物理法則で決定される実現可能な核反応の種類と概ね連動しているからである。即ち、加速器が大きくなるほど複雑な反応を起こせるため、結果として多くの種類の RI を製造することが可能となる。希少な RI を利用した創薬や基礎研究、RI の有効利用法の開拓といった開発要素の高さが求められるアカデミアにおいて、大型加速器の需要と必要性は極めて高いと言えるだろう。

プロトンをはじめとする粒子に高いエネルギーを与えるためには、相応の大きさが必要になるため、上述する加速能力に比例して加速器本体も長大になる。従って、加速器規模に応じた設置面積が求められ、管理区域のフロアプラン、即ち施設設計・投資計画にも強い影響を与えることになる。このため、小規模施設（クリニックや大学病院の一部）は限られた数種類の PET 検査用 RI 製造を加速器運用の主目的とし、小型加速器が導入されることが多い。一方、SPECT 核種のように比較的多品種の RI やジェネレータの親核種製造を、高頻度かつ大量に求められる放射性医薬品企業では中型加速器が導入され、また前記したように、希少種への需要や RI 製造自体を研究対象とするアカデミアでは、より多彩な核反応を期待できる大型加速器がそれぞれ導入されることが多い。この傾向は世界共通であり、約 1200 台とも言われる世界中の加速器のうち、9 割以上を小型加速器が占める [1]。いわゆる大型に相当する加速器は全体の 2% に満たないものの、各国を代表する原子力・放射線・放射線医学関連の研究機関に設置され、それぞれの国における本分野への関心度の指標のみならず、研究開発力を表す明確な指標にもなっている。

一方、「大型加速器」＝大量製造可能とは言えない。上述のとおり、加速器の大きさはあくまで反応の種類、即ち製造可能な RI の種類とその可能性を決める要素であり、RI の製造量（放射能）には影響しない。いわゆる大量製造と表現される「製造単位あたりに生成する RI の放射能」を決定する項目は、単位時間あたりに加速器できる粒子の数、即ちビーム電流である。大電流のビームが得られる加速器では、加速器の大小に関わらず、より多くの RI（大量の放射能）を効率的に製造することができるため、商業利用がなされている中型加速器では 200-300 μA といった大電流のビームが日常的に利用される。

必要とする核種の半減期と加速器の照射時間の関係について述べる。周知のとおり、RI はその半減期に従って時間と共に減衰していくが、核反応によって新たに生成した RI も、生成直後から減衰が始まる。この特徴は RI 製造において、半減期の短い RI ほど短い時間で製造量が飽和することを意味する。平易な表現で言い換えると、短寿命 RI

は短い照射時間で十分な量を製造でき、照射時間を延長しても製造単位あたりの放射能はほとんど増加しないため、長時間照射はかえって非効率な製造計画になると言える。例えば国内で多くの医療機関などが実践する F-18 (半減期約 2 時間) の製造では、加速器運転時間はおよそ半減期と等しい概ね 1 ~ 2 時間程度となっている。短い半減期が特長でもある診断用 RI は、ゆとりのある勤務形態に適した、都合の良い加速器運転が可能である。一方、大量の長寿命 RI を得るためには、それ相応の長時間運転が必要となることを想定すべきである。治療用 RI は数日以上半減期を有することが多く、治療用 RI の製造を計画する場合、1 日単位以上の加速器運転を求められる可能性があり、ここに費やされる経費負担 (人件費・光熱費) の増大は、施設運営の上で大きな課題となるだろう。さらに、加速器占有時間の延長は、多くの研究課題を抱える研究現場において課題遂行効率の低下を招き、加速器施設全体の研究出力を大幅に低下させる要因となる。従って、本記録において提言される治療用 RI の製造のための大型加速器施設においては、照射時間の短縮を念頭に加速器の大電流化が必要となるだろう。

加速器の大電流化によって単位時間あたりの製造効率を向上させることは、加速器施設全体の研究能力を大幅に向上させることに等しい。大電流化の効果は、日本初の元素として注目されたニホニウムの生成が好例といえる。世界の競合他施設よりも理研の加速器性能が秀でていた結果、極めて難しいニホニウムの生成と確認を可能にし、日本発の新元素発見と共に、我が国の加速器技術の高さを世界に証明したと言える。幸いにも、加速器運転に必要な消費電力とビームの大電流化の間に比例関係はほとんどなく、投入するエネルギー (約 500 kW) をほぼ一定に保ちながら RI 製造効率を向上させ、上述のように加速器の大電流化は全ての面に好影響を与え得ると言える。

一般に放射性医薬品の製造、安定供給を目的とするならば、大出力・大電流を有する大型加速器の設置が求められる。本記録で提言される新規加速器施設では、必ずしも薬事承認された放射性医薬品の製造、安定供給を目的とする訳ではないが、第二相臨床試験の実施等も念頭においているため、治験薬の提供体制において高い安定性と頻度が求められる。即ち、余裕のある RI 製造能力を基盤とした実践計画を描く必要があり、具体的には従前の国内加速器施設との比較で 1 桁高い加速器能力が求められるだろう。本記録において国内における放射性医薬品研究開発の現況を概説しているように、臨床研究 1 例を実践するために必要となる RI を得るために複数の施設が協働している国内加速器ネットワークの状況は、個々の施設単体が持つ実践能力が不十分であることの証明でもあり、安定した研究計画の遂行において多大なリスク要因になっているとも表現できる。

以上の背景をもとに、本記録で提言される新規加速器施設に期待する加速器性能を検討すると、現在の我が国で稼働する大型加速器の能力 (概ね 1 kW 程度の出力、ビームのエネルギーと電流値の積) を 1 桁向上させ、10 kW 以上を可能とした加速器を提案する。即ち、プロトンビーム換算では、およそ 70 MeV、150 μ A (10 kW 程度) といった出力となる。

2022 年に公表された原子力委員会のアクションプランにおいては [2]、有用 α 核種核

種である Ac-225 の国内需要を賄う方策として日本原子力機構 JAEA の常陽試験炉を中心とした製造（安定的に大量製造が可能）が検討され、これにて国内の必要量を賄うという方向性が明確に示されている。そのため、原子炉・加速器の両製造法が存在する Ac-225 の製造において、加速器での Ac-225 核種製造（電気代を含めて予算が嵩み、量的にも大量製造には向かない）は核種の安定供給を目的としたものではなく、あくまで研究開発を中心とした方向性を考えるべきである。一方、原子炉製造ではなく、加速器製造が主たる製造法となる核種として、アクションプランでは α 核種 At-211 をもう一つの有用核種として挙げており、その将来の国内需要を賄うに足る加速器製造量を勘案して加速器のスペックを検討することが本記録では必要になる。At-211 を製造のためには α ビームとして 33 MeV 程度、これを 100 μ A で加速する必要があり、加速器出力として 33 MeV x 100 μ A = 3.3 kW が必要となる。すなわち、上記の提案「70 MeV、150 μ A (10 kW 程度)」は At-211 加速器製造において十分に余裕のあるスペックと言えるだろう。

実臨床を念頭にしたシミュレーションとして、我が国の核医学領域において必要とされる At-211 の加速器による製造量を検証する。すでに大阪大学で 2021 年より At-211-NaAt を用いた医師主導治験第 1 相が難治性・転移性の分化型甲状腺癌を対象に開始されており [4]、この難治性・転移性の分化型甲状腺癌治療を対象にした At-211-NaAt が薬事承認されると仮定し、これを元に At-211 の国内需要を推計する。東らの推計によれば、高リスクや転移性の分化型甲状腺癌では今後 10 年程度にわたり安定して、第一選択としての I-131 放射性ヨウ素内用療法が年間 3,000 例施行され、その無効例を中心に年間 1,800 例が死亡するとされる。これらのうち、年間 1,000 例が At-211-NaAt による核医学治療を受けるものとする。大阪大学での検討では将来的な投与量は 10MBq/kg とされているため、一患者年一回あたりの投与量は 50kg として 500MBq となる。核種供給施設一施設あたり、毎週 1 回 20 名の治療に必要な量 500MBq X20= 10GBq を製造し、近隣の複数の医療機関に配分して提供すると仮定すると、年間 50 週として、年間 1,000 例が At-211-NaAt による核医学治療が可能となる。すなわち、週一回の製造において、照射時間 7 時間（一半減期程度）を確保し、単位製造量:0.6mCi/ μ Ah（照射終了時）、分離精製効率 85%（減衰補正あり）、分離精製時間:1.5 時間（物理的減衰を加味し 85%）、品質管理等におけるロスを 10%と見積もった場合、例えば 100 μ A の照射が可能であれば、

$$\begin{aligned}
 & 0.6 \times [\text{intensity}] \mu\text{A} \times [\text{time}] \text{h} \times 0.85 \times 0.85 \times 0.9 \\
 & = 0.39 \times 100 \mu\text{A} \times 7 \text{h} \\
 & = 273 \text{ mCi} \quad (\geq 10 \text{ GBq} (270 \text{ mCi}))
 \end{aligned}$$

となり、一回 10GBq の製造は十分可能である。

At-211 標識薬剤は福島県立医大でも 2022 年より始まっている医師主導治験 At-211 MABG もあり [5]、今後も複数の対象疾患に対し、複数の薬剤の薬事承認が期待されている。At-211 の半減期 7.2 時間を考えれば国内で複数箇所の加速器施設が必要とされるだろう。現状でも At-211 を製造可能な施設は大阪大学、福島県立医大、理研（和光）、

量研機構（高崎研）と複数存在するが、複数の対象疾患・薬剤の薬事承認を考えれば、本記録に示すような、中核となる新規の大型加速器施設が必要となるだろう。

以上、本記録で提言される新規加速器施設に期待する加速器性能は、プロトンビーム換算で、およそ 70 MeV、150 μ A（10 kW 程度）といった出力であれば、将来的な国内臨床核医学治療環境に対応可能であると考えられる。

[1] Cyclotrons used for Radionuclide Production, Accelerator Knowledge Portal, the IAEA
<https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Pages/Cyclotron.aspx> (accessed on 11, Jun. 2020)

[2] 原子力委員会、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31日)
<http://www.aec.go.jp/jicst/NC/senmon/radioisotope/kettei/kettei220531.pdf>

[3] 東達也ら。RI内用療法の将来展望と提言。核医学53:27-43, 2016年.

[4] 大阪大学大学院ホームページ「難治性甲状腺がんに対する医師主導治験を開始」
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/archives/28162>

[5] 福島県立医大ふくしま国際医療科学センターホームページ「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」
<https://www.fmu.ac.jp/home/acrc/wp/wp-content/uploads/2022/06/%E8%A4%90%E8%89%B2%E7%B4%B0%E8%83%9E%E8%85%AB%E3%83%91%E3%83%A9%E3%82%AC%E3%83%B3%E3%82%B0%E3%83%AA%E3%82%AA%E3%83%BC%E3%83%9E%E3%81%AE%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%95%E3%82%93%E3%82%92%E5%AF%BE%E8%B1%A1%E3%81%A8%E3%81%97%E3%81%9F211At%E5%BD%B0MABG%E6%B2%BB%E7%99%82%E3%81%AE%E6%B2%BB%E9%A8%93%E3%81%AB%E5%8F%82%E5%8A%A0%E3%81%84%E3%81%9F%E3%81%A0%E3%81%91%E3%82%8B%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%95%E3%82%93%E3%82%92%E5%8B%9F%E9%9B%86%E3%81%97%E3%81%A6%E3%81%84%E3%81%BE%E3%81%99%E3%80%82.pdf>