

R I に係る研究開発について／
R I の体系的な製造・流通について
(現状整理・論点提示)

令和 4 年 2 月 2 1 日
内閣府 原子力政策担当室



医療利用される代表的な非密封RI

国内製造

輸入

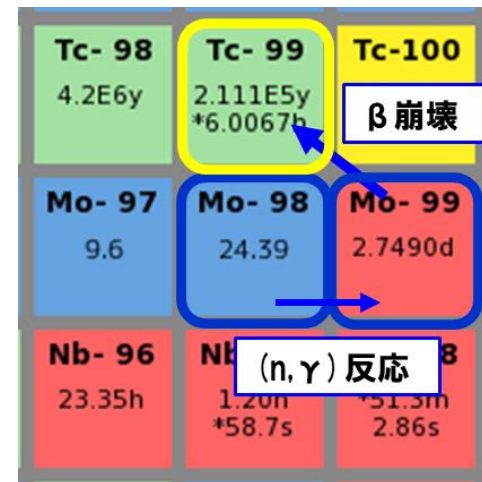
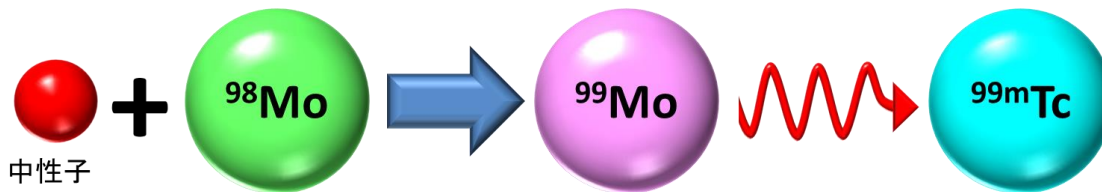
用途	核種	半減期	主な製造方法
診断	^{18}F	110 m	加速器
治療 国内未承認	^{64}Cu	13 h	加速器
診断	^{67}Ga	3.3 d	加速器
診断	$^{81}\text{Rb} (^{81\text{m}}\text{Kr})$	4.6 h (13 s)	加速器
診断	^{111}In	2.8 d	加速器
診断	^{123}I	13 h	加速器
診断	^{201}Tl	73 h	加速器
治療 国内未承認	^{211}At	7.2 h	加速器

用途	核種	半減期	主な製造方法
診断 国内未承認	$^{68}\text{Ge} (^{68}\text{Ga})$	271d (68m)	加速器
治療	^{90}Y	64.1 h	ジェネレータ
診断	$^{99}\text{Mo} (^{99\text{m}}\text{Tc})$	66h (6h)	原子炉
治療/診断	^{131}I	8.0 d	原子炉
治療	^{177}Lu	6.6 d	原子炉
治療	^{223}Ra	11.4 d	原子炉
治療 国内未承認	^{225}Ac	10 d	ジェネレータ 加速器 原子炉
治療 国内未承認	^{227}Th	18.7 d	ジェネレータ

輸入品における国内製造検討の必要性

用途	核種	半減期	主な製造方法	輸入形態	国内製造を検討する際の懸念点
診断 国内未承認	$^{68}\text{Ge} (^{68}\text{Ga})$	271d (68m)	加速器	ジェネレータ	商業ベースの容量(1GBq程度)のジェネレータ製造技術と供給が可能であることが必要
治療	^{90}Y	64.1 h	ジェネレータ	製剤	国内での薬剤製造の予定があるならば、製造施設を含めて要検討
診断	$^{99}\text{Mo} (^{99\text{m}}\text{Tc})$	66h (6h)	原子炉	原料	核分裂法以外の方法での製造における課題解決が必要(後述)
治療/診断	^{131}I	8.0 d	原子炉	原料	大量に製造するには核分裂法となるため、現状では商業ベースの量の国産は難しい
治療	^{177}Lu	6.6 d	原子炉	製剤	国内での薬剤製造の予定があるならば要検討
治療	^{223}Ra	11.4 d	原子炉	製剤	国内での薬剤製造の予定があるならば要検討
治療 国内未承認	^{225}Ac	10 d	ジェネレータ 加速器 原子炉	—	研究用途での量は確保できるが、国内で薬剤製造することになれば大量に必要(後述)
治療 国内未承認	^{227}Th	18.7 d	ジェネレータ	—	将来的に製剤を輸入するにせよ、国内での製造にせよ国内法令の整備が必要(後述)

中性子放射化法 (n,γ) による⁹⁹Moの製造



中性子捕獲によって生成された⁹⁹Moには、ウラン235核分裂法と比較して放射性廃棄物の発生を大幅に削減しながら、後続の処理スキームを大幅に簡素化するという主な利点がある。

⁹⁹Mo製造方法の比較

	核分裂法	放射化法
ウランの使用	有	無
プルトニウムの生成	有	無
核拡散抵抗性	低い	高い
比放射能	高い	低い
⁹⁹ Mo製造コスト	高い	(安い)

【社会実装に向けた⁹⁹Mo製造目標】

比放射能：1 Ci/g.Mo以上
(製薬メーカー引渡し時)

総放射能：1,000 Ci/週以上
(製薬メーカー引渡し時)

製造頻度：毎週又は隔週

（第1回医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会：北岡委員提示資料より）

□ 比放射能の低さ

核分裂製造法に比べて ^{99}Mo の比放射能が $1/5,000 \sim 1/10,000$ であるため、抽出、分離、濃縮方法の検討が必要。濃縮度合いによって現在の $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータで利用するには内蔵されるカラムサイズでは難しいため、新たなジェネレータを開発するか、 ^{99}Mo 壊変により生成された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を抽出し、さらに溶媒抽出した高濃度 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を利用することができるか

□ 精製技術の開発

照射後の大量 ^{99}Mo 精製技術開発が必要である。精製の担い手の育成、精製施設の場所について検討が必要。精製施設は照射炉の近辺が望ましく、かつ複数あるとリスク回避になるがコストが見合うか

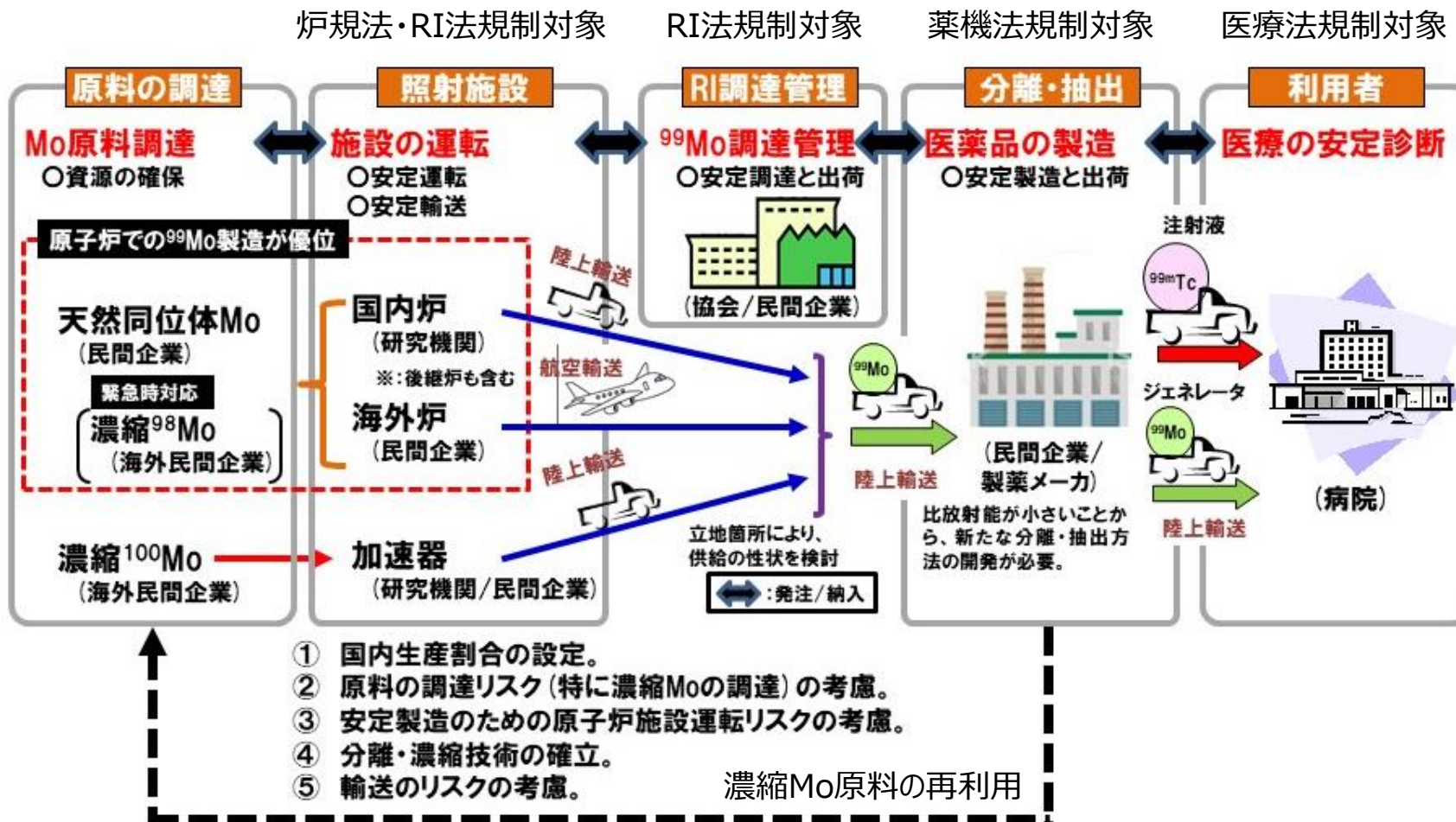
□ ターゲット回収

少しでも高い比放射能を得るために天然モリブデンよりも濃縮モリブデンの使用が望ましいが、高価であるため再利用するための回収ノウハウを構築できるか

□ 医薬品原料としての実用性

放射性医薬品基準に記載されている医薬品原料としての品質、安定供給、海外製品と競争力のある価格が担保できるか

中性子放射化法による99Mo/99mTc製造シナリオ



- 99Mo/99mTc製造・実用の鍵となる供給目標値を関係者間で統一する。
- 供給目標値に応じた製造施設の特徴を最大限に活用するベストミックスを決定する。
- フェーズごとに規制及び事業主体が異なり関係省庁及び官民の連携が求められる。

❖ 品質

- 医薬品の有効性・安全性の担保に必要な品質
 - ✓ 既存製剤→すでにある規格等との同等性(特に、不純物、比放射能)
 - ✓ 新薬→開発において設計する(変動因子と品質特性の理解)

❖ 供給量

- 検査数(需要)を賄う量が安定して供給される
 - ✓ 注文数/半減期を踏まえた適切なスケール

❖ 価格

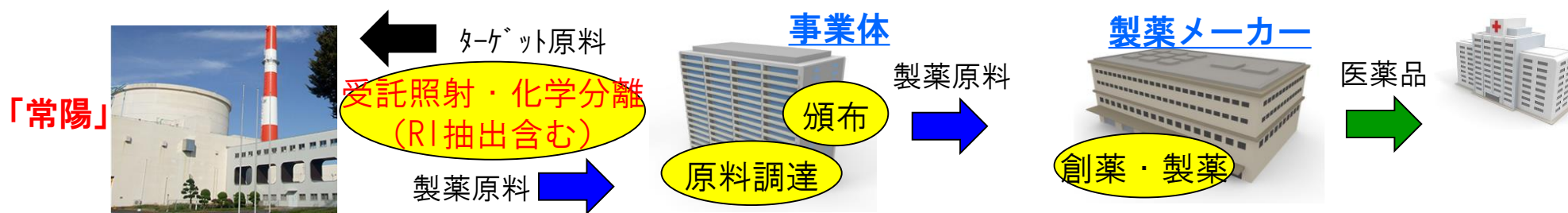
- 持続的に医薬品を提供できる適正な価格
 - ✓ 薬価

製造原価
一般管理 販売費
営業利益
流通経費
消費税

製造法	原理	国・施設	備考
Th-229ジェネレーターからの抽出法	核燃料U-233の壊変で生じたTh-229を使用し、Ac-225を抽出 (Th-229→Ra-225→Ac-225)	米国(ORNL) 独(JRC) 露(IPPE)	製造量はTh-229の量に依存。
加速器法	Th-232の核破砕 (Th-232(p,spall) Ra-225→Ac-225)	カナダ(TRIUMF)	製造実績報告あり。Ac-227フリーの製造が可能
	Ra-226の核変換 (Ra-226(p,2n)Ac-225)	サイクロトロン (日本ではQST+メジフィジックス)	製造実績報告あり。Ac-226混入が課題。
	Ra-226の光核反応 (Ra-226(γ,n) Ra-225→Ac-225)	線形加速器 (日本では日立+東北大ELPH、東大+東北大ELPH)	製造実績報告あり。
原子炉法	Ra-226の核変換 (Ra-226(n,2n) Ra-225→Ac-225)	露(IPPE) (日本では、都市大+JAEA)	製造実績報告なし。

- ✓ 現在、米、独、露(いずれも原料のTh-229を保有)のみがAc-225を供給。
総供給量は約2Ci/年(前立腺癌で約3000人分)。世界的な供給不足。
- ✓ 供給を増やす方法として、高エネルギー中性子の照射場がないため、世界的に加速器を指向。
- ✓ 日本は「常陽」という高エネルギー中性子照射場を保有。

- 照射ターゲットRa-226の調達
 - 原理～中規模レベルの実証(～0.1 Ci) 機構内保有線源を確保済
 - 大規模実証～大量製造(>1 Ci) Ra-226産出国との交渉等
→ 機構外の協力が必要
- 「常陽」の運転
 - 運転再開(新規制基準への適合性)
 - 運転継続、安定運転
- 「常陽」及び照射後試験施設の許認可(RIの使用、製造、廃棄)
- オールジャパンでの取組
 - 医療用RI供給の在り方について政策構築が必要
 - FDAのDrug Master File(米国)や原薬等登録原簿(マスターファイル:MF)(日本)への登録への助成
- 国産医療用RIの円滑な供給に向けたサプライチェーンの構築
 - 機構は保有する設備(原子炉、照射後試験施設)、技術(運転、化学処理)を施設供用制度を利用して提供。
 - ターゲットの調達、製造したRIの頒布、照射委託元には「事業体」の設置が必須



注目のアルファ核種アクチニウム Ac-225: 核種の製造法に問題点

第3回専門部会
資料3(東委員資料)より

従来法① ^{229}Th ジェネレーターからの抽出法のみが実用化: 世界的な供給不足

・ 原材料: 核燃料由来の ^{229}Th (米国やロシアでは保有、日本では入手困難、炉規法にて輸出入制限)

① ^{229}Th ジェネレーター

核燃料 ^{233}U の壊変で生じた ^{229}Th を使用

A U.S. Department of Energy
National Laboratory



A therapy using actinium (^{225}Ac) and its daughter product bismuth (^{213}Bi) is a new and promising treatment for many forms of cancer. Clinical trials for acute myeloid leukemia have been promising, with about 22% of terminal patients seeing complete remission. [Read more](#)



2018年IAEA主催Ac-225 国際ワークショップで代替製造法が討議 (17カ国・65名の参加)



Ac-225 代替製法の開発状況



反応	国・施設	仕様・実績・計画値	Pros/ Cons		
$^{232}\text{Th}(p,f)^{225}\text{Ac}$ $\text{nat}(^{238}\text{U})(p,f)^{225}\text{Ac}$ 製造法②	Inst. Nucl. Res.	135 MeV x 5 μA	高エネルギー陽子ビームが必要 ^{227}Ac 混入 (~0.2% ^{225}Ac @EOB) 生体影響はないとされるが許可・廃棄物の扱いが未解決		
	LANL	100 MeV x 275 μA			
	BNL	200 MeV x 165 μA			
$^{232}\text{Th}(p,f)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ 製造法③	TRIUMF	500 MeV x ~70 μA	^{227}Ac フリーの製造が可能		
	JRC	Ra-30 mg, 28MeVx20-50 μA	^{226}Ac 混入 ^{226}Ra に由来する ^{222}Rn の扱い 低エネルギープロトンビームで製造可能		
	DKFZ	(N/A)			
	NPICAS	(50 mg, 15.5 MeV x 50 μA)			
	CNEA	(60 mg, 24 MeV x 50 μA)			
	KIRAMS	(N/A)			
	SCK-CEN	(N/A)			
	QST+NMP	Ra-1 mg, 15.6 MeV x 20 μA			
	$^{226}\text{Ra}(d,3n)^{225}\text{Ac}$	JRC		(18.5 MeV+)	$^{226}\text{Ac}/^{225}\text{Ac}$ が増加 (対陽子法)
	$^{226}\text{Ra}(\gamma,n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ (electron beam)	JRC		Ra-1 mg, 52 MeV	^{225}Ra に由来するため、化学処理により高純度 ^{225}Ac が得られる グラムオーダーの ^{226}Ra があるとき効率の良い製造が可能
JINR		(N/A)			
Illawarra Cancer C.		(N/A)			
Hitachi+KURNS+ELPH		Ra-50 kBq, 44 MeV x 160 μA			
U.Tokyo+QST+ELPH		Ra-140 kBq, 27 MeV x 61 μA			

黒, 仕様・実績値
灰, 計画もしくはデータなし

A. et al. *Seminars in Nucl. Med.* 50 (2020) 119;
H. et al. *Inorg. Chem.* 59 (2020) 12156; Abergel, R. et al. *J Med Imaging Radiat Sci.* 50 (2019) S23;
IAEA-JRC workshop "supply of actinium-225" (2018); 日本原子力学会 2021 年春の年会

世界的に注目の次世代α線放出核種 (^{225}Ac) の製造研究

Ra-226: 半減期1600年
Ac-225: 半減期10日

- ^{225}Ac は現行のジェネレータ製造は供給不足
- ^{225}Ac の別法による製造開発競争が世界的激化
- 加速器による製造法に注目：原材料 (^{226}Ra)
- ^{226}Ra (かつて密封小線源、廃棄物扱い)

日本メジフィジクス、「セラノスティクス」の早期実現に向け千葉事業所内に「CRADLE (クレイドル) 棟」建設着工

AMED 平成29年度事業「医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)」
「セラノスティクス概念を具現化するための創薬拠点整備を伴う、抗体等標識治療薬 (アルファ線) とコンパニオン診断薬の開発」

日本メジフィジクス (株) は、放射線を利用した「治療と診断の融合 (セラノスティクス)」実現のため、放射線の一種であるアルファ線¹⁾を放出するラジオアイソトープ (RI: 放射性同位元素) を用いた治療薬とコンパニオン診断薬²⁾の同時開発を目指している。当社ではこの研究開発課題を「プロジェクト CRADLE (Consortium for Radiolabeled Drug Leadership)」とし、新薬創出へ向けて全社を挙げて取り組んでいる。

同社は、プロジェクトCRADLEを推進していく創薬拠点「CRADLE (クレイドル) 棟」の建設に着手した。

名称: 「CRADLE棟」

開設地: 千葉県袖ヶ浦市北袖3-1 日本メジフィジクス千葉事業所内

規模: 建築面積 約980m² 延床面積 約1900m² (構造: 1階RC造 2階鉄骨造)



CiCLE
Center for Innovative Drug Development

加速器による ^{225}Ac 製造・供給： 製造法③

QST が国内初の試験製造に成功

$^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$

$^{226}\text{Ra} \rightarrow$ プロトン照射(p, 2n) \rightarrow ^{225}Ac

創薬拠点「CRADLE 棟」の建設

開設地： 千葉県袖ヶ浦市

竣工時期：2019年9月

総投資額：33億円



廃棄物の ^{226}Ra を精製し、
加速器用のターゲットに加工

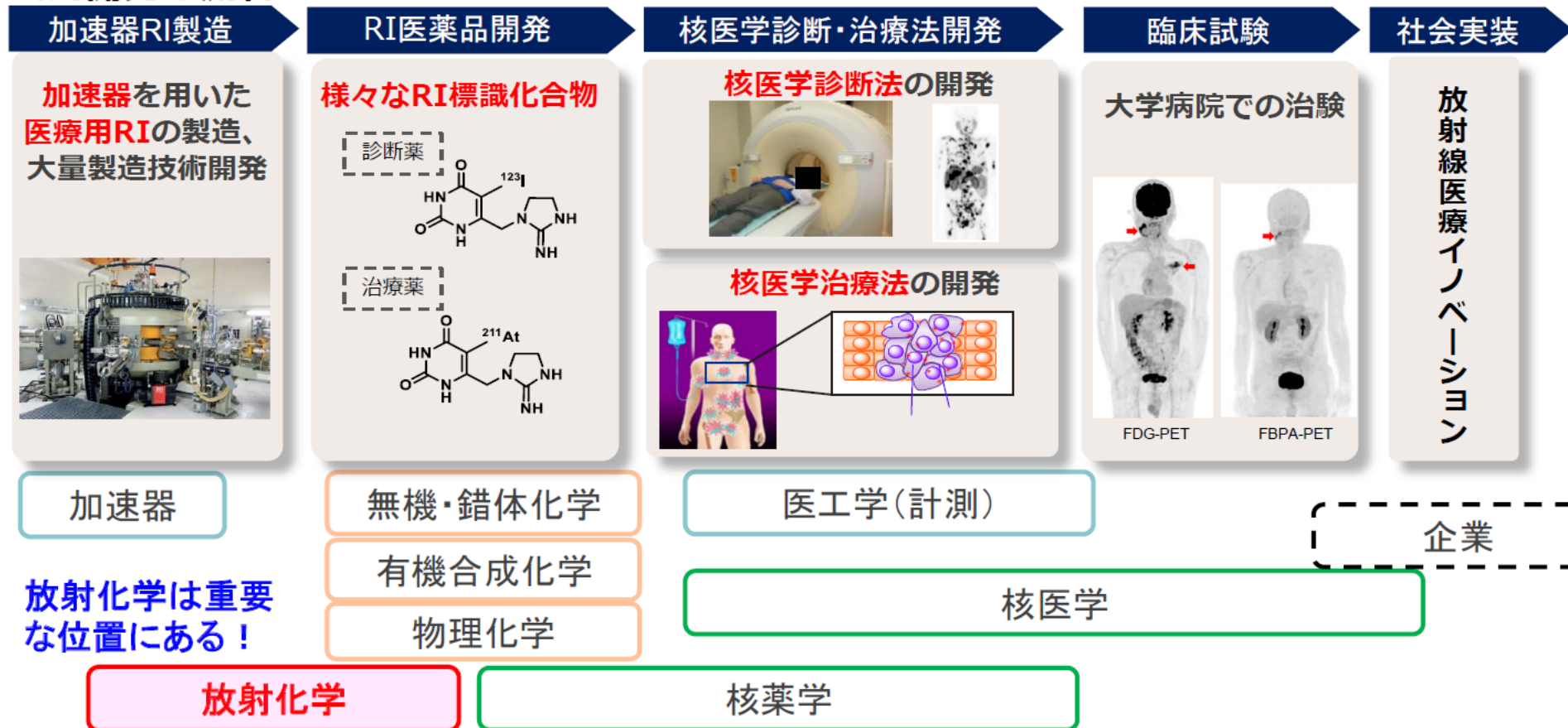
多くの困難を克服

- 限られた放射性廃棄物入手
- ターゲットも製品もαエミッター
- ^{226}Ra の精製、ターゲット作成：
汚染のリスク、ラドンのコントロール
- 照射時の熱処理、被ばく対応
- 照射後に副生成物 (異核種) を除去し、 ^{225}Ac を精製



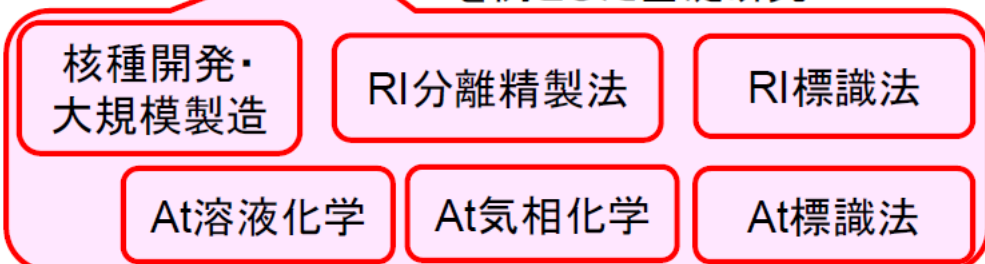
国内でのAc-225の製造
本格化に期待

研究開発の流れ



放射化学は重要な位置にある！

Atを例とした基礎研究



RI製造の基礎研究の推進

- ・ RIを取り扱える人材 (RI人材)
- ・ 非密封RI使用施設 (含動物遺伝子)
- ・ 関連分野間の連携とベースアップ

RI製造における基礎研究(短寿命RI製造にポイント)

- ・製造法: 核反応→入射ビーム: 荷電粒子(p、 α 、HI、)、光(電子)、中性子
⇒加速器の選択、(原子炉)、照射方法
- ・(製造)分離精製: 化学・物性研究→乾式法、湿式法、製造-分離オンライン、
迅速自動化・プラント化の想定
- ・標識(+薬剤合成): 迅速高効率、汎用性 ⇒医学的基礎研究への接続
- ・分析手法: 核特性、検出系の検討・開発
- ・大規模化: 大電流加速器、ターゲット系、高レベルRI取扱、遠隔・自動化
- ・安全取扱い法、放射線管理、製造供給体制—専用施設の必要性



非密封RIを扱える各分野の研究人材
非密封RI(核燃料物質)取扱い施設

課題あり!

広い放射線関連科学のベースアップ 関連機関-大学研究室の連携

研究分野(要素)

放射化学・核化学、有機化学、無機・物理化学、核薬学、分析化学、
原子核物理学、加速器科学・技術、放射線計測学、化学工学、ロボット
工学、コンピュータ制御、等
放射線管理、、放射線医学、核医学、放射線影響、薬理学、、

原子力委員会第28回定例会（2021年）
資料1（篠原委員資料）より

使用事業所の推移

R2 原子力白書

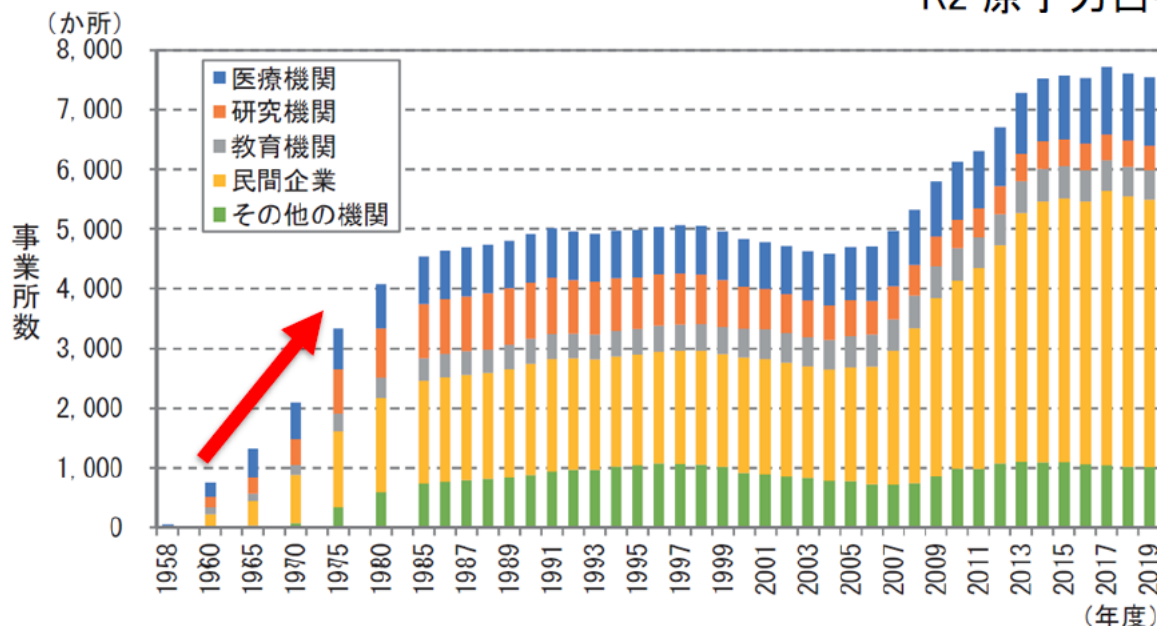


図 7-4 放射性同位元素を使用する事業所数の推移

1970～90年に使用施設が
激増（30～50年経過）

→ 施設の老朽化、
施設更新の時期

法規制強化への対応

2007年以降の増加は表示付
認証機器の届出事業者（民
間企業）の増加が主な増加
の要因

大学の多数ある小規模施設は維持が困難に
なりつつあるが、廃止する予算の確保も困難。
大規模施設の拠点化と全国的な連携が必要
とされている。（RIセンター長会議等で議論）

論点（例）

1. 医療用RIに係る研究開発として、重点的に取り組むべき事項は何か。

(1) モリブデン・テクネシウムの国内製造に向けて

- ・ 医薬品の原料として必要となる品質、供給用量、価格を実現するための方策

(2) 核医学治療に使用されるRIの国内製造に向けて

- ・ 我が国では経験の乏しい放射性医薬品の開発に向けた推進方策
- ・ アクチニウム製造の原料確保の方策

(3) RIに関する多様な研究開発の推進に向けて

- ・ 研究のフィールドとなるRI使用施設のあり方
- ・ 多様な競争的研究費の活用方法

2. 医療用RIの体系的な流通確保のため、重点的に取り組むべき事項は何か。

(1) 放射性医薬品原料の流通に関して

- ・ 国内需要と(国内外の)供給能力について、把握、調整する機能のあり方
- ・ 国際的な枠組みへの参画のあり方

(2) RIに関する研究開発を推進するための流通に関して

- ・ 国内の既存の枠組みの発展に向けた方向性
- ・ 諸外国における枠組みへの参画のあり方