
医療用テクネチウムの国内製造に関する提言

日本学術振興会 産学協力連携委員会
「放射線の利用と生体影響第195委員会」
第2、第3合同分科会

2022年4月20日

1. はじめに

1. 主要な医療用RI Tc-99mの原料となるMo-99の海外からの調達が不安定かつ困難になりつつある。
 - 世界における原子炉の老朽化が進行
 - 天災等による航空輸送リスクが年々上昇
 - OECD/NEAから、全てのサプライチェーン参加国がfull-cost recovery(総費用の回収)を受益者負担で実行すべきと、の声明が出されている
2. Tc-99m標識放射性医薬品の企業から医療機関への販売価格は、保険診療を行った際に医療機関に支払われる薬価以下である必要がある。一方、輸入原料費等の上昇を薬価に転嫁することは困難。
3. 最大の使用国であるアメリカは国産化に舵を切ろうとしている
4. 日本でも国産化の議論が始まっており、原子炉で製造する案が議論されている。
5. 日本学術振興会「放射線の利用と生体影響 第195委員会」では加速器でのMo-99/Tc-99m製造を議論した。この提言ではその検討の詳細を述べる。

2. 提言の論点

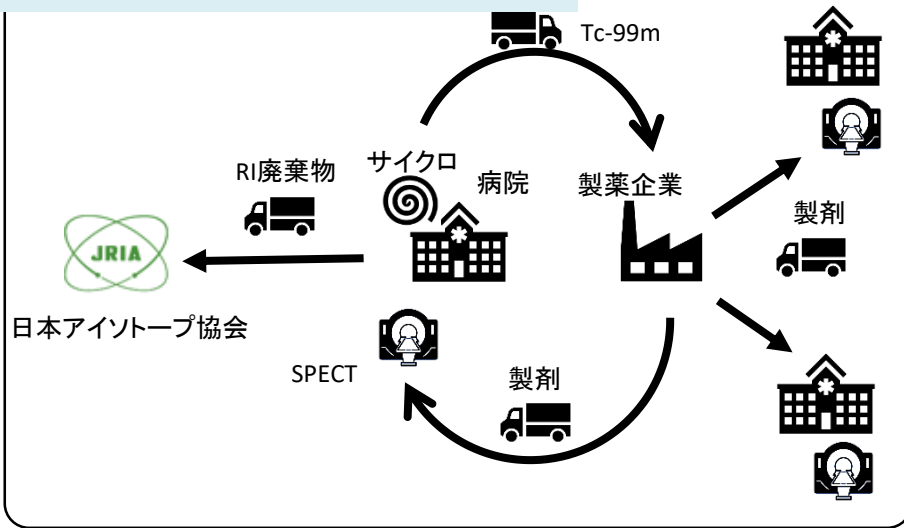
1. 加速器による医療用Mo-99/Tc-99m製造モデルを、技術、バリューチェーン全体、経済性等の観点から検討し、各モデルを実行する際の障壁や問題点を整理した上で、実現性の高いモデルを提案する
2. 現在は、輸入に依存している天然モリブデンとこれを精製・濃縮して得られるMo-100の価格差が極めて大きい。経済性、安定供給、他分野へのインパクトの観点から国内濃縮の可能性を検討する

3-1. 加速器による医療用テクネチウム製造の検討

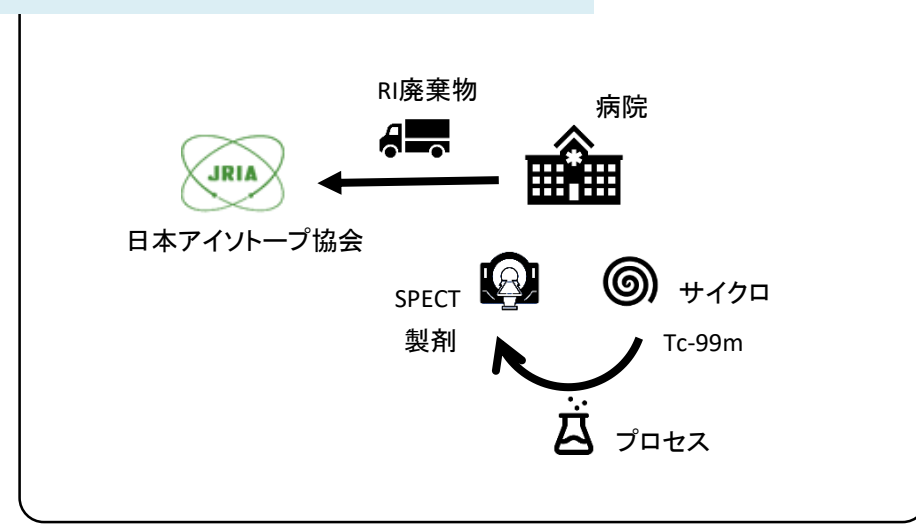
1. 原子炉の代替方法として加速器を使う場合の技術が世界的に検討された。現在では加速器によるMo-99/Tc-99mの製造の原理検証は終わっているといえる。
2. 加速器としては、粒子加速器を使う場合と電子線形加速器を使う場合がある。実現が可能である方法として電子線形加速器を使う場合とPET用サイクロトロンを使う場合の詳細を検討した
3. 電子線形加速器は加速が容易であり、大電流を利用することができる。Mo-100(γ, n)Mo-99の反応を使う。2次ビームを使うことになり、電力は大きく電気代は膨大にはなるが、加速器技術が確立しており、しかも集中的にMo-99を作ることができるので、輸入Mo-99と同じインフラストラクチャーを使うことができる
4. PET用小型サイクロトロンは、現在155台が日本で稼働している(日本核医学会PET核医学分科会HP2021年8月18日)。Mo-100($p, 2n$)Tc-99mの反応で製造する技術は確立している。既存のPET用サイクロトロンにターゲット部と引出し部、更には分離精製部、標識合成部をカセット化する可能性が考えられる。

3-2. 検討したモデル

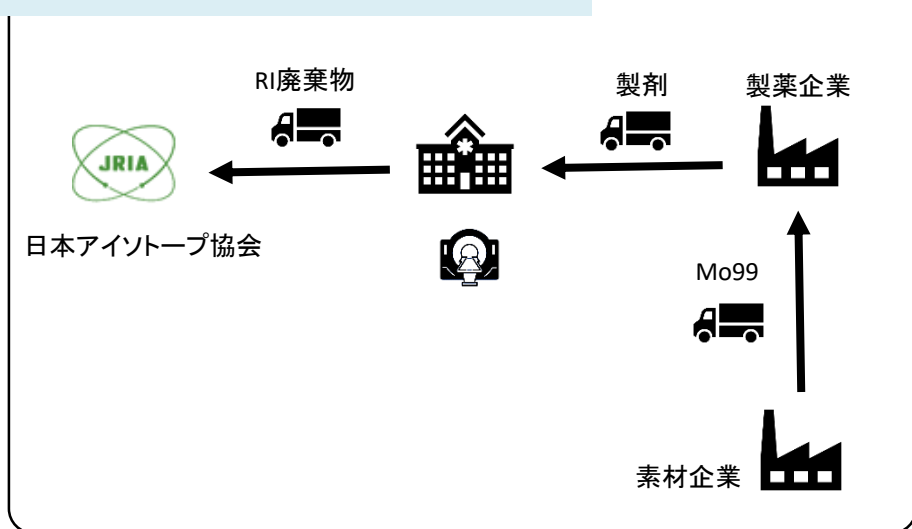
モデル1. 院内Tc-99m製造企業頒布



モデル2. 院内Tc-99m標識製剤自給



モデル3. 電子線形加速器集中製造



モデル1. 院内Tc-99m製造企業頒布

医療機関にすでに設置されているPET用加速器を利用し、Tc-99mを製造して製薬企業に頒布する。

モデル2. 院内Tc-99m標識製剤自給

医療機関にすでに設置されているPET用加速器を利用し、Tc-99mを製造して自施設での診療に用いる。

モデル3. 電子線形加速器集中製造

センター化された施設に電子線形加速器を設置しMo-99を製造して製薬企業に頒布する。

3-3. モデルの比較と評価

	モデル1 院内Tc-99m製造企業頒布	モデル2 院内Tc-99m標識製剤自給	モデル3 電子線形加速器集中製造
経済性	Tc-99m原料販売単価 → 約17万円/検査	Tc-99m製剤単価 → 約2万円/検査	Mo99販売価格 → 約1.6万円/GBq
バリューチェーン	<ul style="list-style-type: none"> 病院からのTc99m原料買取配送と製剤配送の2回の全国レベルの製造拠点(数か所)と病院(検査:1,000病院、製造:50病院)が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 基本的な問題なし 	<ul style="list-style-type: none"> 製薬企業が自前で製造するか、製造企業を別におくか要検討
法規制上の考察	<ul style="list-style-type: none"> 病院での製造にあたり、RI廃棄物に関する特例(クリアランス制度の適用、decay in storageの適用)等について要検討 	<ul style="list-style-type: none"> FDG-PETと同様の法関連整備(診療報酬、学会GMPの整備、RI使用廃棄に関する特例など)が必要 院内製剤であり、薬価の設定ができない 	<ul style="list-style-type: none"> 法規制上の大きな課題はない
運営課題	<ul style="list-style-type: none"> 設備が整えば、FDG-PETと類似であり基本的な問題は無い ターゲット原料Mo-100の安定調達 	<ul style="list-style-type: none"> 病院における体制整備が課題 GMPレベルの製造プロセスの整備 品質保証体制の整備 ターゲット原料Mo-100の安定調達 	<ul style="list-style-type: none"> 電子線形加速器の設置主体として製薬企業を想定した場合、初期設備投資が大きい ターゲット原料Mo-100の安定調達
技術課題	製薬企業側の工程が変わり、再開発が必要	<ul style="list-style-type: none"> 標識合成装置の開発・自動化 消耗品のキット化 標識合成装置の薬機法承認 	<ul style="list-style-type: none"> 精製プラント開発が必要 電子線形加速器は現行技術で開発可能
総合評価	バリューチェーンの複雑さ、経済性から成立困難なモデル	経済的には実現性のあるモデルだが病院の負荷が大きい	最も実現性の高いモデル

4. Mo-100の国内濃縮に関して

1. 加速器でMo-99を製造する場合、Mo-100をターゲットにする必要がある。Mo-100の含有量は天然Moの10%である。現在、天然のMoの輸入原価は1Kgで約1万円である。一方、Mo-100の輸入原価は1Kgで約2億円である。
2. Mo-100の製造は主にロシアで行われており、これを輸入している。現在の国際情勢と今後の動向を考えると、ロシア一国にMo-100の製造を委ねるのは安定供給や価格の観点からリスクを伴う。加速器製造のインフラを作ったとしてもMo-100調達的不安定さを考えると、Mo-100の国内濃縮を検討する必要がある。

5. 医療用テクネチウムの国内製造に関する提言

1. 電子線形加速器でMo-99を製造する方式が、最も実現性が高い。粒子加速器と比較して、電子線形加速器は低価格であり、1検査あたりに用いるTc-99mを最も低コストで製造できる。企業の場合、これまで輸入Mo99を利用していた際のインフラ(標識合成設備)を使うことができる。
2. PET用小型加速器の場合、新規ターゲットの追加、ターゲット取り出しのための自動搬送装置およびTc-99m抽出・精製のための装置を取り付ける必要がある。既設の加速器装置を使うことができる一方、Tc-99mを企業に頒布する方式では減衰による損失が大きく、検査件数の大幅な増加を見込めない。Tc-99mを自施設の検査に供する方式では、院内製造の放射性医薬品と位置付けられ、薬価を設定できず保険診療を行うには障壁がある。
3. 加速器でMo-99/Tc-99mを製造する際には、Mo-100をターゲットにする。現在、Mo-100はロシアからの輸入に依存しているが、安定供給のためにはMo-100の国内製造を検討する必要がある。

付録

付録1 モデル1 「院内Tc-99m製造企業頒布」の評価

定数	利用可能なサイクロをもつ病院数	1	50	病院
	日本全体での年間検査数	2	650,000	検査/年
	患者一人Tc投与量	3	600	MBq
製造時の仮定	Tc-99m半減期	4	6	時間
	年間稼働日	5	250	日
	1日の照射回数	6	1	回
	エネルギー	7	20	MeV
	電流量	8	50	μA
	電力効率	9	10	%
	照射時間	10	3	hr/回
	一照射あたりの収量	11	50	GBq
	製薬企業引渡～検査	12	1.5	日
	本手法で日本のTc需要を賄える割合	13	3%	
結果	一病院での年間製造量(製造時)	14	13	TBq
	一病院での年間供給量(検査数)	15	326	検査/年
	一検査分Tc-99m原料価格(病院渡し)	16	172	千円/検査

稼働しているサイクロ約150台[文献3]のうち、研究等に使用していない利用可能な台数を推測

QST永津氏の実験による55～550mCi@20MeV, 20μA, 3hrのデータを基に50μA運転で推定
1.5～2.0日必要、またロジスティクスの整備が必要

項目	#	単価	回数	年間額[M¥]	割合	備考
製造原価	1			45	80%	
変動費	2			16		
Moターゲット	3	105 k¥	10 個/年	1.05		MoO3 150mg Mo-100 250M¥/kg
その他消耗品	4	10,000 ¥/回	250 回/年	2.50		
廃棄物処理	5	63,800 ¥/50L不燃物	1.5 回/年			RI法に基づき、廃棄物を想定しコスト計算
品質保証	6					
電力料金	7	18 ¥/kWh	7,500 kWh	0.14		
業務経費	8	1 M¥/月	12 月	12		
固定費	9			29		
減価償却(ターゲット改造)	10	50 M¥(改造費)	10 年償却	5		液体/個体の両ターゲット照射に改造 サイクロの保守費用はFDG-PETで回収
製造人件費	11	12 M¥/人年	2 人	24		FDG製造人員に加え新たな人員が必要
販管費	12			8	15%	一般的な管理費割合
営業利益	13			3	5%	仮置き
売上(合計)	14			56	100%	

付録2 モデル2 「院内Tc-99m製剤自給」の評価

	項目	#	Most Feasible	
定数	利用可能なサイクロをもつ病院数	1	50 病院	稼働しているサイクロ約150台[文献3]のうち、研究等に使用していない利用可能な台数を推測
	日本全体での年間検査数	2	650,000 検査/年	
	患者一人Tc投与量	3	600 MBq	
	Tc-99m半減期	4	6 時間	
製造時の仮定	年間製造量	5	13 TBq	QST永津氏の実験による55~550mCi@20MeV, 20μA, 3hrのデータを基に50μA運転で推定 製剤化や出荷試験による放射能ロス等、各工程でのロスを総合的に仮定 翌日検査を仮定
	年間稼働日	6	250 日	
	1日の照射回数	7	1 回	
	エネルギー	8	20 MeV	
	電流量	9	50 μA	
	電力効率	10	10 %	
	照射時間	11	3 hr/回	
	—照射あたりの収量	12	50 GBq	
	製造工程全体での歩留まり	13	70%	
	照射～検査	14	12 時間	
結果	年間供給可能量	15	3,646 人分	供給可能量に対して平均的な一病院での検査数が小さい実態があるが、運用を改善して製造量を使い切れると仮定
	一日供給可能量	16	15 人分	
	本手法で日本のTc需要を賅える割合	17	28%	
	一病院での年間検査数	18	3,646 検査	
	一病院での一日検査数	19	15 検査/日	
	一検査あたりの製剤コスト	20	20 千円/検査	

項目	#	単価	回数	年間額[M¥]	割合	備考
製造原価	1			63	85%	
変動費	2			28		
Moターゲット	3	105 k¥	10 個/年	1.05		MoO3 150mg Mo-100 250M¥/kg
その他消耗品	4	10,000 ¥/回	250 回/年	2.50		
廃棄物処理	5	63,800 ¥/50L不燃物	1.5 回/年			RI法に基づき、廃棄物を想定しコスト計算
品質保証	6	1 M¥/月	12 月	12		
電力料金	7	18 ¥/kWh	7,500 kWh	0.14		
業務経費	8	1 M¥/月	12 月	12		
固定費	9			35		
減価償却(ターゲット改造)	10	50 M¥(改造費)	10 年償却	5		液体ターゲットと併用型に改造
減価償却(製剤合成装置)	11	30 M¥	10 年償却	3		
製剤合成装置保守費用	12	3 M¥/年	1 年	3		装置の10%を年間保守費用と仮定 サイクロの保守費用はFDG-PETで回収
製造人件費	13	12 M¥/人年	2 人	24		FDG製造人員に加え新たな人員が必要
管理費用	14			11	15%	一般的な管理費割合
合計	16			74	100%	

* 建屋等は既存の院内施設を利用できると仮定

付録3 電子線形加速器集中製造モデルの評価

定数	日本全体での年間検査数	1	650,000	検査/年	
	患者一人Tc投与量	2	600	MBq	
	Mo-99半減期	3	66	時間	
	Tc-99m半減期	4	6	時間	
製造時の仮定	年間稼働日	5	230	日	250日から加速器等メンテナンス20日を減じた
	エネルギー	6	35	MeV	文献(1)より
	電流量	7	1,000	μA	文献(1)より
	電力効率=ビーム電力/投入電力	8	10%		
	照射時間	9	8	hr/日	
	精製工程の効率	10	70%		
	一照射あたりの収量(照射終了時点)	11	536	GBq	文献(1)より
	照射～精製～製薬企業引渡し	12	48	時間	
結果	年間製造量(Mo99[製薬企業引渡し時点])	13	52.1	TBq	
	製薬企業引渡し価格	14	15.5	千円/GBeq	

項目	#	単価	回数	年間額[M¥]	割合	備考
製造原価	1			646	80%	
変動費	2			220	27%	
Moターゲット	3	25 M¥	4 個/年	100		Mo-100, 100g 250M¥/kg[文献(2)より]
その他消耗品	4	1 M¥/月	12 月	12		
廃棄物処理	5	63,800 ¥/50L不燃物	12.0 回/年	1		RI法に基づき、廃棄物を想定しコスト計算
Mo99輸送費 (→製薬企業)	6	5 M¥/月	12.0 回/年	60		
品質保証	7	1 M¥/月	12 月	12		
電力料金	8	18 ¥/kWh	644,000 kWh	12		
業務経費	9	2 M¥/月	12 月	24		
固定費	10			426	53%	
減価償却(加速器)	11	1,300 M¥	10 償却年数	130		
保守費用(加速器)	12	130 M¥	1 年契約	130		加速器本体価格の10%と仮定
減価償却(精製装置他)	13	100 M¥	10 償却年数	10		
原価償却(建屋・ユーティリティ)	14	3,300 M¥	25 償却年数	132		
製造人件費	15	12 M¥/人年	2 人	24		
販管費	16			121	15%	一般的な管理費割合を固定
営業利益	17			40	5%	仮置きの固定値
売上(合計)	18			808	100%	

付録4 参考文献

- (1) 田所孝広: 電子線形加速器を利用した医療用放射性核種の製造、加速器 **18**(2) (2021) 89-95.
- (2) G.J.Surette: "Mo-100 Targets for Cyclotron Production of Tc-99m", thesis, Ottawa-Carleton Institute for Mechanical and Aerospace Engineering
- (3) 北岡麻美: 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、内閣府原子力委員会 第1回医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会、2021年11月22日