

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

資料4

医療用RIの需要と供給について

公益社団法人日本アイソトープ協会
医薬品部 医薬品・試薬課
北岡 麻美

目次

- ✓ 国産が可能な医療分野での密封RI
- ✓ 医療利用される非密封RI
- ✓ モリブデンを取り巻く状況、今後の課題
- ✓ 核医学治療に用いられるRI
- ✓ 新たな薬剤開発と課題
- ✓ まとめ

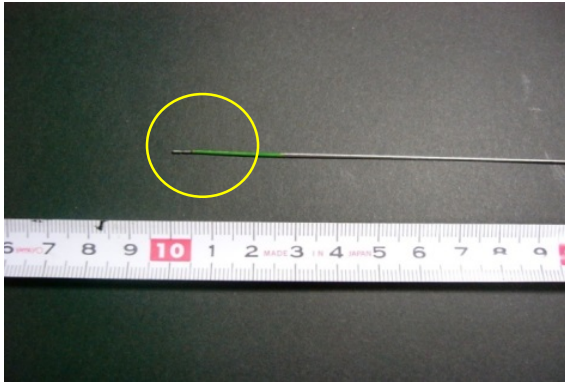
目次

- ✓ 国産が可能な医療分野での密封RI
- ✓ 医療利用される非密封RI
- ✓ モリブデンを取り巻く状況、今後の課題
- ✓ 核医学治療に用いられるRI
- ✓ 新たな薬剤開発と課題
- ✓ まとめ

【国産が可能な医療分野での密封RI】

国産が可能な医療分野での製品例 (放射線治療用密封線源)

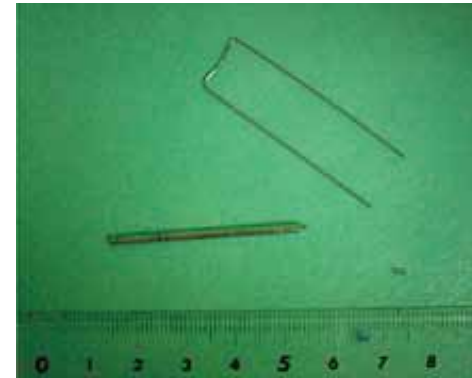
イリジウム (^{192}Ir) アフターローディング
(子宮がん等治療)



(参考: 装置)



イリジウム (^{192}Ir) ピン
(口腔がん等)



金 (^{198}Au) グレイン (舌がん等)



【国産が可能な医療分野での密封RI】

治療用密封小線源（医療機器）の供給量

(個)
2,500

供給数量推移

<主な放射能公称値>

^{192}Ir ピン : 740MBq/個

^{198}Au グレイン : 185MBq/個

2,000

1,500

1,000

500

0

- Ir-192国産
- Ir-192輸入
- Au-189国産
- Au-198輸入

2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020

(年)

東日本大震災以前はほぼ国産で賄っていたが、東日本大震災以降はオーストラリア、オランダ、カザフスタン等の原子炉で照射した製品を輸入していた。JRR-3の稼働後、一部、輸入を併用しているが、2021年7月から再び国産で供給している。

目次

- ✓ 国産が可能な医療分野での密封RI
- ✓ 医療利用される非密封RI**
- ✓ モリブデンを取り巻く状況、今後の課題
- ✓ 核医学治療に用いられるRI
- ✓ 新たな薬剤開発と課題
- ✓ まとめ

【医療利用される非密封RI】

医療利用される代表的な非密封RI

国内製造

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

輸入

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

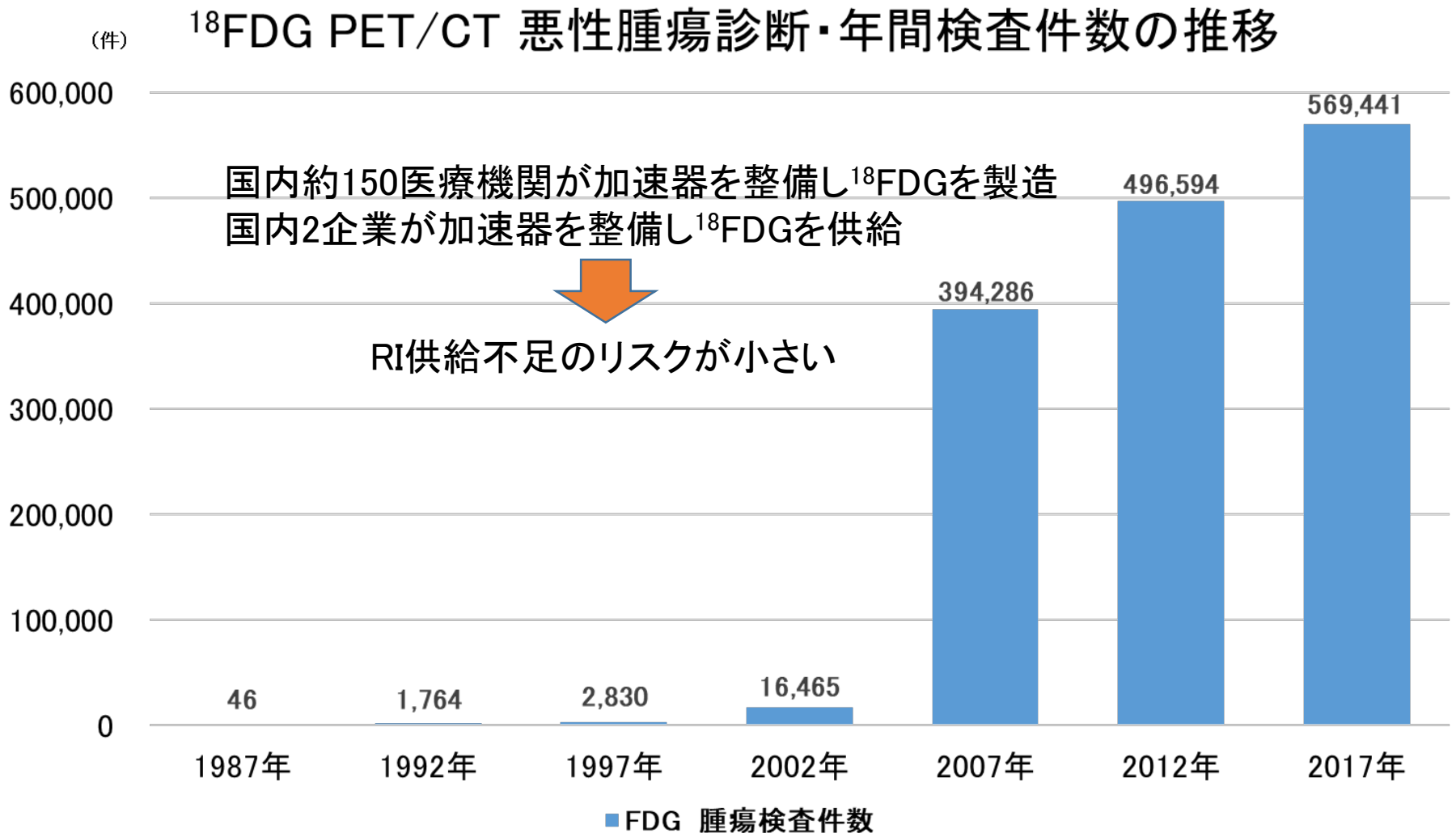
【医療利用される非密封RI】

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)

【医療利用される非密封RI】

核医学画像診断の現状 (PET)



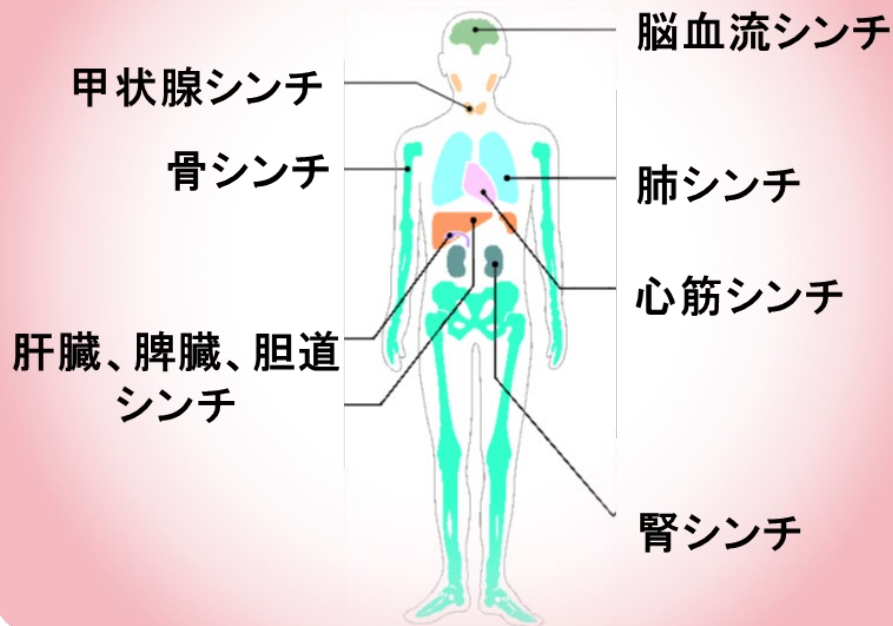
目次

- ✓ 国産が可能な医療分野での密封RI
- ✓ 医療利用される非密封RI
- ✓ **モリブデンを取り巻く状況、今後の課題**
- ✓ 核医学治療に用いられるRI
- ✓ 新たな薬剤開発と課題
- ✓ まとめ

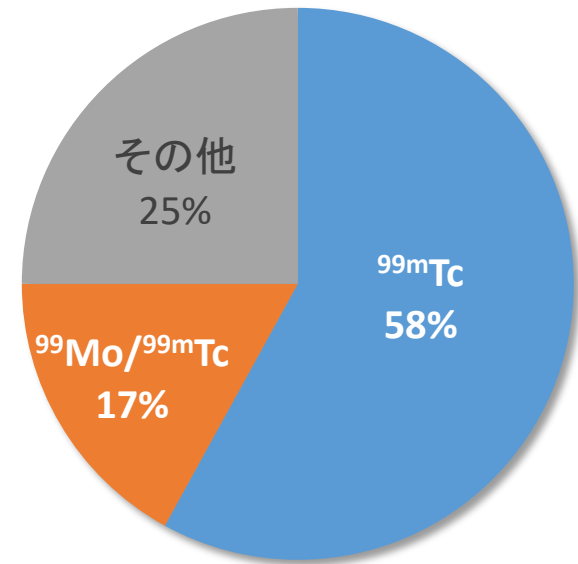
【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

核医学における $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の利用

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ を利用する核医学検査



放射性医薬品の供給量(Bq)割合



アイソトープ等流通統計2020

- ・日本で流通している放射性医薬品に使用される核種の75%を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ とその原料となる ^{99}Mo が占めている。
- ・日本における $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤の市場規模は150億円弱程度。

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ のサプライチェーン(1)

- ❖世界の $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 需要：約9,500 [6-day Ci/週*1](OECD/NEA, 2019*2)
- ❖最近では約9,000 [6-day Ci/週]とも試算されている。
- ❖世界の ^{99}Mo 生産量の約60%を米国(45%)と日本(15%)で消費している。

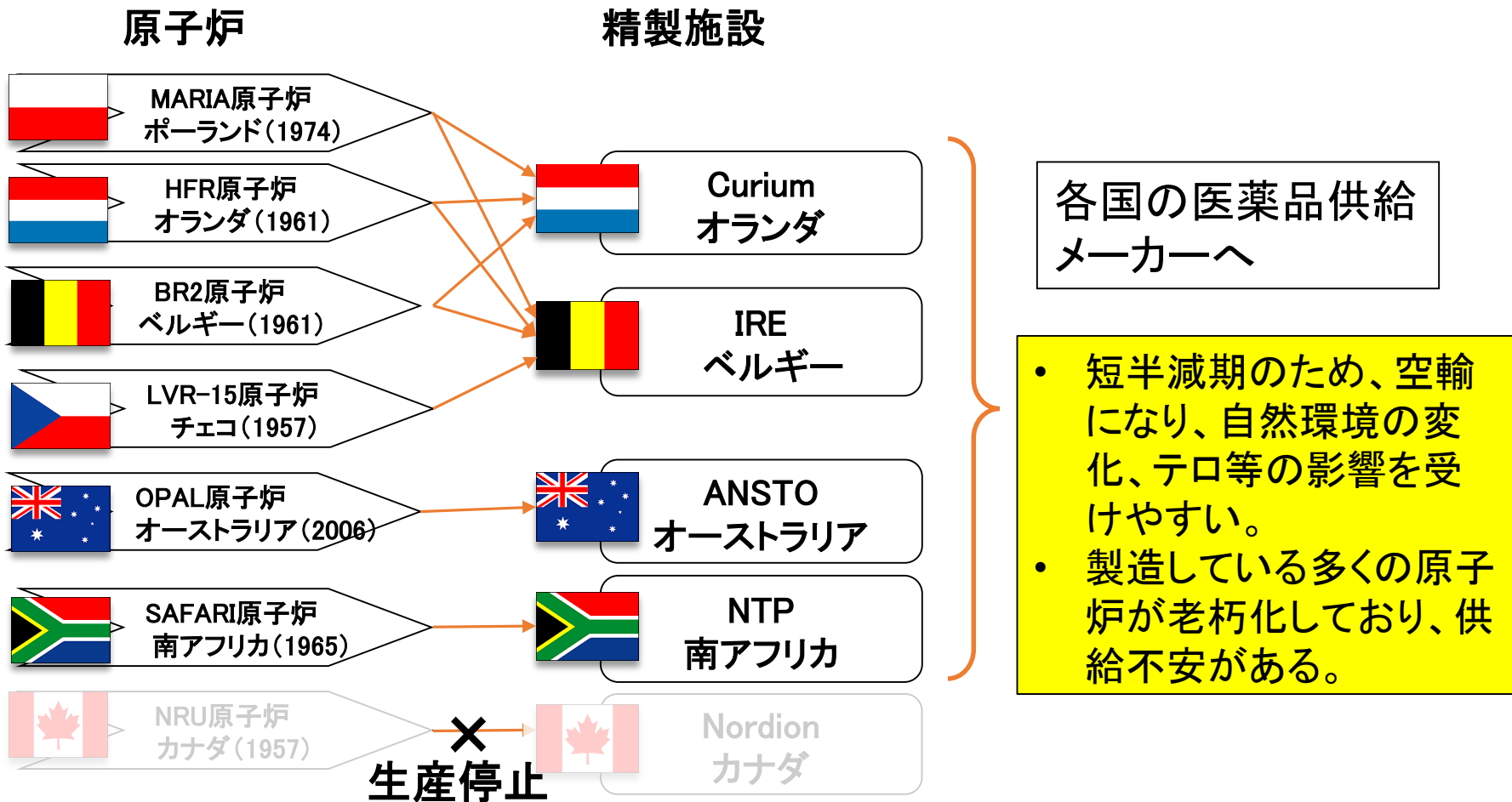


※1 6-day Ci : 精製施設を出た後、6日後の放射能を指す。製造から、実際に診療で使用するまでの減衰を考慮。

※2 OECD/NEA「The Supply of Medical Radioisotopes 2019 Medical Isotope Demand and Capacity Projection for the 2019-2024 Period」より

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ のサプライチェーン(2)

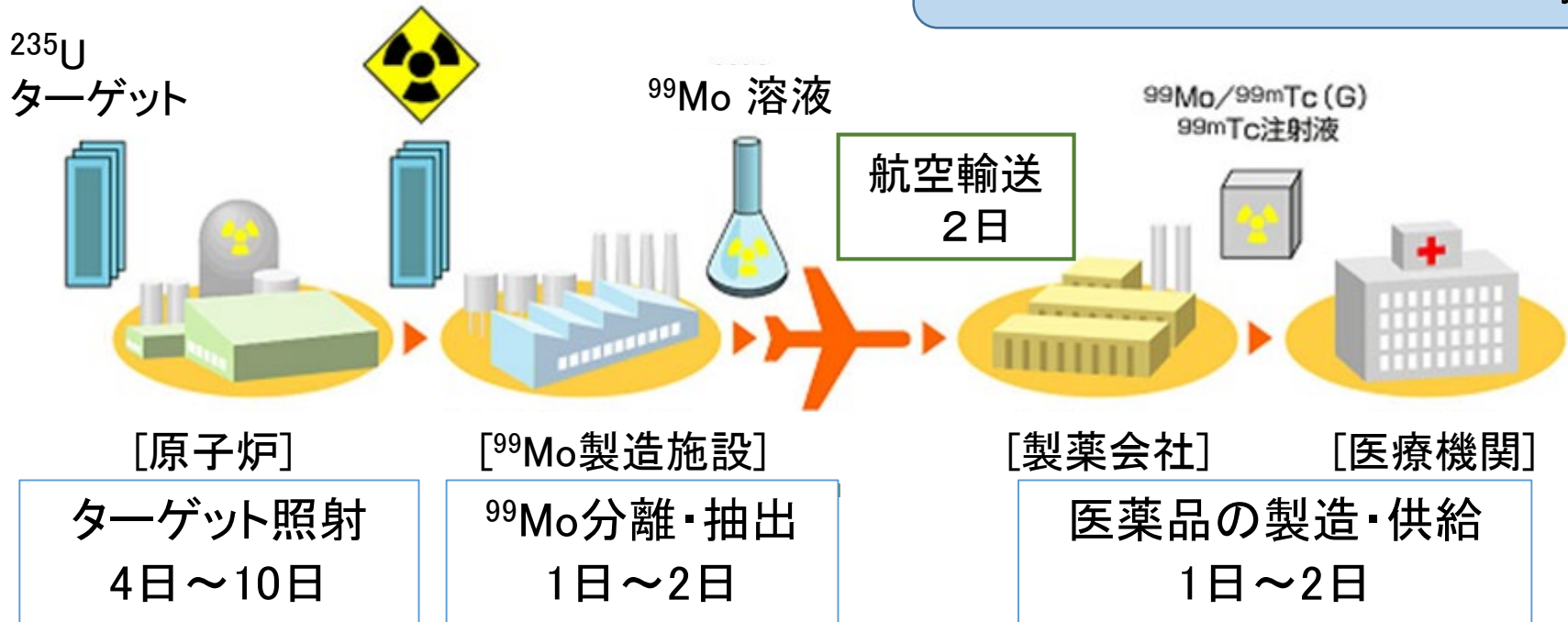


(※) カナダNRU炉は、2016年10月末で ^{99}Mo の生産を停止

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

^{99}Mo 生成から医薬品までの流れ(輸出品)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤ができるまでの流れ



^{99}Mo の半減期が66時間、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の半減期が6時間であることから、各プロセス間の輸送を迅速に行う必要がある。

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

製品欠品につながった最近の⁹⁹Moトラブル

トラブル発生時期	理由
2009年4月～2010年8月	カナダNRU炉が計画外停止
2010年4月	アイスランド火山噴火による航路一時停止
2013年4月	カナダNRU炉の製造量低下
2013年11月～2014年5月	オランダHFR炉が計画外停止
2014年7月	南アフリカSAFARI-1炉が計画外停止
2017年11月～	南アフリカSAFARI-1炉が計画外停止
2018年7月～8月	オーストラリアANSTO精製施設のトラブル等
2018年10月～11月	オランダHFR炉トラブルによる一時計画外停止
2019年6月～7月	ベルギーBR II 炉の定期メンテナンス中に発生したオーストラリアOPAL炉の低出力、ANSTO新精製施設ANMの施設内汚染による供給不足
2020年4月～	COVID-19による南アフリカ、オーストラリア航路の一時停止

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 供給の問題点

①原子炉の老朽化に伴う予期せぬ運転停止

- 多くの原子炉は稼働から50年以上経過
→定期メンテナンスによる停止の他、トラブルによる緊急停止の増加
→供給不足の発生

②精製過程が不可欠

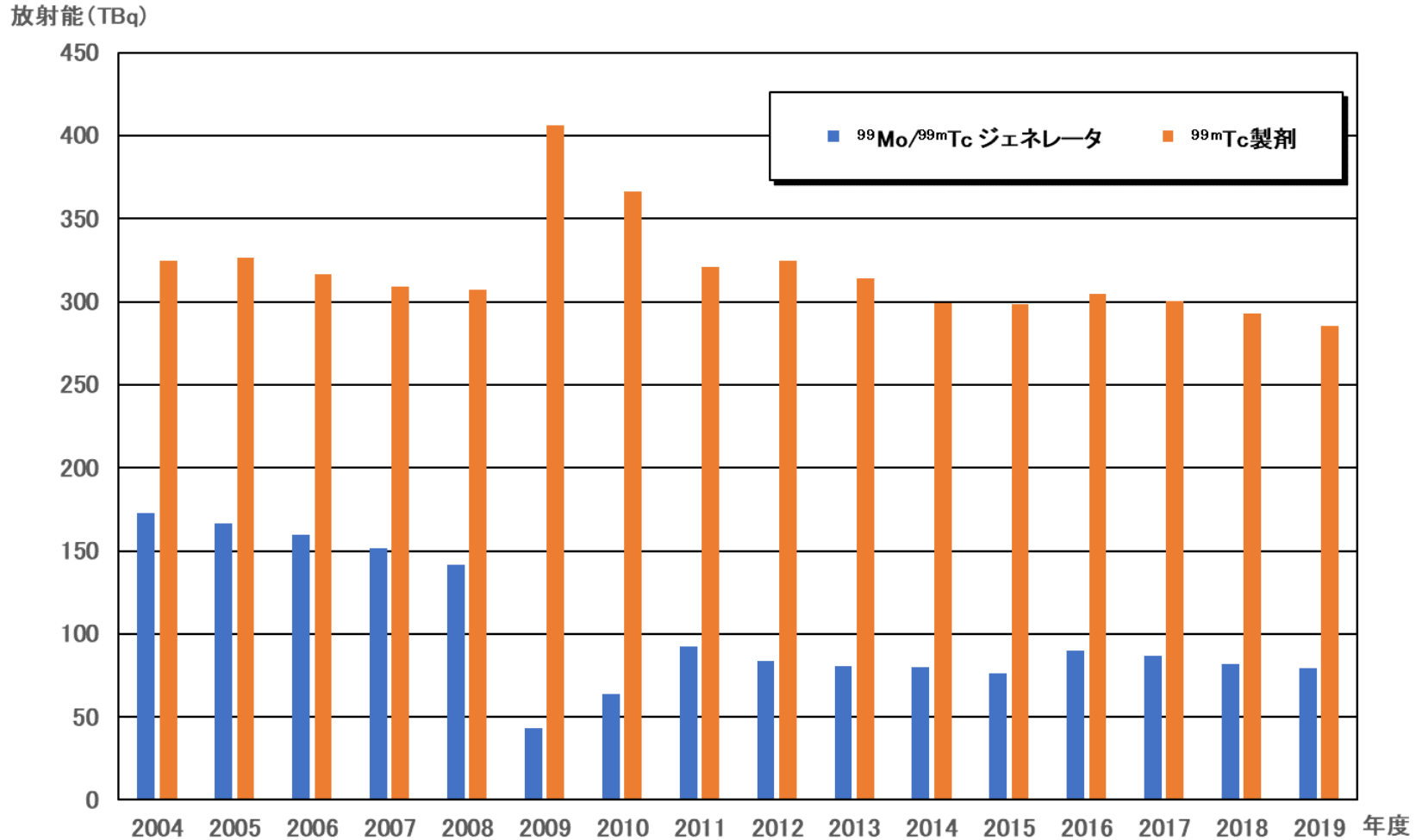
- ^{99}Mo 製造後、精製過程が必要
→精製施設でのトラブルも供給に影響

③輸送に関する問題

- 日本は ^{99}Mo 生産炉や精製施設から距離があるため、輸送リスクがある
- 現在COVID19により、 ^{99}Mo の海外からの航空輸送に影響あり
→旅客便、直行便の減便による輸送回数増加、乗り継ぎの発生等によるコスト増

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の使用量推移



【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 安定供給のための官民検討会（内閣府）

- 官民が一体となって放射性医薬品原料である ^{99}Mo の安定供給のあり方について検討
- 内閣府、厚生労働省、文部科学省、研究機関、医学関係学会、事業者等が参加
- 2010年10～2011年7月まで5回開催
- 「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を取りまとめた
- 原子炉による ^{98}Mo を ^{99}Mo に変換する方法（中性子放射化法）を優先的に検討することとし、JMTRと商業用の沸騰水型軽水炉（BWR）の利用を想定
- 中性子放射化法以外の加速器を用いた国産化方策については、開発を行う研究機関と事業者が技術開発を継続
- ビジネスとして成立するよう検討を進め、5年程度での開始を目指す

→ ^{99}Mo 抽出、分離、濃縮方法の検討は行ったが、東日本大震災による発電炉の停止、JMTR廃炉などにより、国内製造には繋がっていない。

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

OECD/NEAの政策と進捗

<OECD/NEA(経済協力開発機構/原子力機関)>

OECD/NEAは医療用アイソトープの供給の安定化の観点から活動を実施

⁹⁹Moの安定供給に関する専門家会合HLG-MR

(High-level Group on the Security of Supply of Medical Radioisotopes)

(2009年6月～2018年10月計17回開催)

・2014年には**6原則**を実行するための**共同声明**が日本を含む14か国で採択。

https://www.oecd-nea.org/jcms/pl_31375/joint-declaration-on-the-security-of-supply-of-medical-radioisotopes

1. 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
2. Outage Reserve Capacity(緊急時の生産余力)を残し、サプライチェーンは余力分の費用についても支払わなければならない
3. 政府は効率的かつ安定した市場運用ができる環境を作るべき
4. 政府は原子炉と精製過程における低濃縮ウラン(LEU)への変換促進に助力すべき
5. 国際協力は政策や情報共有を通じて続けるべき
6. 経済的安定性と安定供給を目指して、定期的にサプライチェーンの進捗状況をレビューすべき

・世界の⁹⁹Mo需要に関する報告書を定期的に発行するなど一定の成果を残し、ひとまず役割を終えたものとして、OECD/NDC(原子力開発・核燃料サイクルに係る技術的経済的検討委員会)に継承されることで合意した。

・2019年度はメンバー限定で「Lite meeting」を開催したが、2020年度以降はコロナの影響により開催が延期している。

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

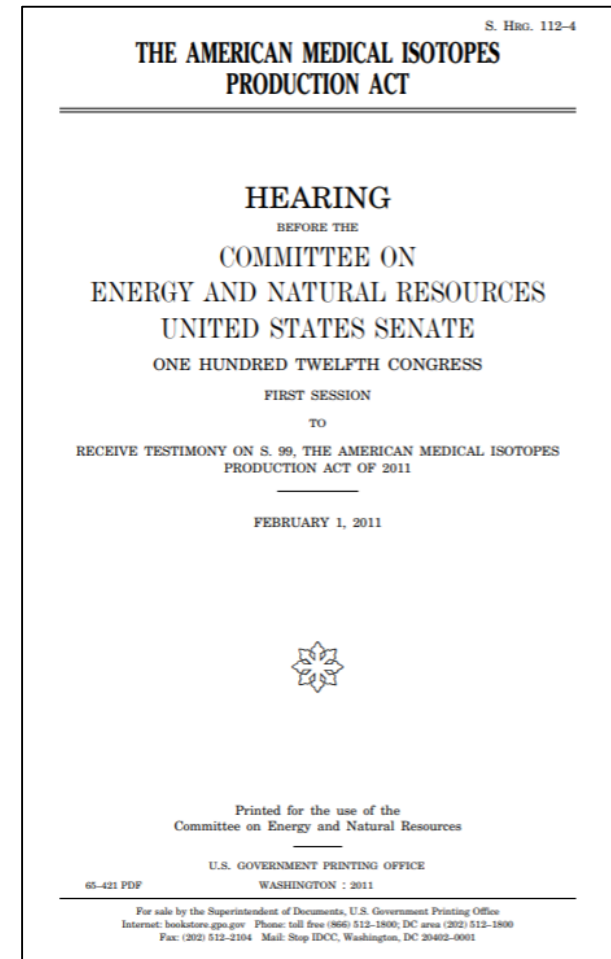
米国の⁹⁹Mo製造方法と国の助成制度①

American Medical Isotopes Production Act (AMIPA) (米国医療用放射性同位元素製造法)

2011年2月1日発出

- 米国では1989年まで高濃縮ウラン(HEU)を使用して⁹⁹Moを生産していたが、**その後は国内需要の全量を輸入**していた。
- 2012年、高濃縮ウラン(HEU)を使用しない⁹⁹Mo生産技術の開発を支援し、国内供給の確立をサポートするために、米国エネルギー省国家核安全保障局(DOE/NNSA)は、DOEに属する**国立研究所等に資金授与を開始**。
- 2018年11月、NorthStar Medical Radioisotopesは、⁹⁸Moターゲットを使用した中性子捕獲技術を利用して、**約30年ぶりの国内生産を開始した**。

<https://www.energy.gov/nnsa/nnsas-molybdenum-99-program-establishing-reliable-domestic-supply-mo-99-produced-without>



【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

米国の ^{99}Mo 製造方法と国の助成制度②

国家核安全保障局 (NNSA) による開発支援を受けた4社の状況

- NorthStar Medical Radioisotopes

- ^{98}Mo ターゲットを使用した中性子捕獲技術
- ^{100}Mo ターゲットを使用した加速器ベースの技術

→2021年8月30日 : NNSAとの協力協定基金として3,700万ドルを授与されたことを公表。現在までに、NorthStarはNNSAから**合計1億ドルを超える協力協定基金を授与**されている。

<https://www.northstarm.com/u-s-department-of-energys-national-nuclear-security-administration-awards-northstar-medical-radioisotopes-37-million-in-cooperative-agreement-funds-to-further-domestic-molybdenum-99-mo-99/>

- SHINE Medical Technologies

- 低濃縮ウラン (LEU) ソリューションターゲットで ^{99}Mo を生成する核分裂技術を備えた加速器

- Niowave

- 低濃縮ウラン (LEU) ターゲットを備えた ^{99}Mo を生成するための核分裂技術を備えた超伝導電子線形加速器

- Northwest Medical Isotopes

- 低濃縮ウラン (LEU) ターゲットを製造し、大学の原子炉ネットワークを利用して ^{99}Mo 製造後、自社施設に戻して精製し、ジェネレータ製造メーカーへ出荷

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

国内の最近の主な動向紹介

【日本学術会議による提言】

- 「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
- 「大学等における非密封放射性同位元素使用施設の拠点化について」2017年9月9日
- 「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
- 「核医学分野における放射性薬剤の研究開発・製造拠点の整備」2021年12月予定
(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)

【委員会、会議等】

- 標的アイソトープ治療研究に関する検討会(QST) 2017年9月21日第1回
- JMTR後継炉検討委員会(JAEA) 2019年3月26日第1回
- もんじゅサイトに設置する新たな試験研究炉の概念設計及び運営の在り方検討コンソーシアム委員会(文部科学省委託事業) 2021年3月23日第1回
- 成長戦略フォローアップ 2021年6月18日閣議決定
- 医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会(内閣府原子力委員会)
2021年11月22日第1回

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

テクネチウム製剤の安定供給方策の概要

「⁹⁹Mo/^{99m}Tc安定供給のための官民検討会アクションプラン」より一部抜粋

【国産】



■核分裂製造法(n,f)	研究炉での製造(Mo-99)	Mo-99分離	製剤orジェネレータ ^{※1} の製造・配布
■研究炉(JMTR)製造法(n,y)	研究炉(JMTR)での製造(Mo-99)	濃縮(PZC ^{※2} +MEK ^{※3})	製剤(orジェネレータ)の製造・配布
■発電炉(BWR)製造法(n,y)	発電炉(BWR)での製造(Mo-99)	濃縮(PZC+MEK)	製剤(orジェネレータ)の製造・配布
■加速器製造法(n,2n)	加速器での製造(Mo-99)	濃縮(昇華法)	製剤の製造・配布
■加速器製造法(小型)(p,x)	病院内加速器での製造(Tc-99m)	濃縮(イオン交換樹脂)	病院内での原料・製剤の製造
■加速器製造法(中型)(p,x)	加速器での製造(Mo-99/Tc-99m)	濃縮(イオン交換樹脂)	全国の拠点施設からの製剤の配布
■活性炭濃縮法		濃縮(活性炭)	製剤の製造・配布

※1 医療機関においてTc-99mを抽出するための装置

※2 ポリ塩化ジルコニウム(Mo-99吸着剤) ※3 メチルエチルケトン(Tc-99mの濃縮剤)

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

中性子放射化(n, γ)法による製造後の課題

- 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

【モリブデンを取り巻く状況、今後の課題と要望】

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの必要性

- $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータを備えておくことで、医療機関内で抽出した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ をコールドキットに標識することで複数の検査に迅速に使用できるため、特に緊急(救急)時の検査に用いられる。
 - 緊急時検査回数: 約50回/年(大学病院の例)
 - 主な検査対象: 肺塞栓症、消化管出血、婦人科関連出血、てんかんなど
 - PET検査も有用であるが、医療機関内でのサイクロ製造では核種製造、製剤化、品質検査と薬剤ができるまで時間がかかる。デリバリーを利用する場合も前日までの注文が必要であるため、突然の検査要求への対応は難しい。
- 現在の型式を用いたジェネレータ製造を継続するためには、核分裂法で製造された比放射能が高い ^{99}Mo が必要であるため、国産原料が製造できたとしても、輸入原料と並行していくことが現実的である。

目次

- ✓ 国産が可能な医療分野での密封RI
- ✓ 医療利用される非密封RI
- ✓ モリブデンを取り巻く状況、今後の課題
- ✓ 核医学治療に用いられるRI**
- ✓ 新たな薬剤開発と課題
- ✓ まとめ

【核医学治療に用いられるRI】

がんの核医学治療の進歩

1951年以降

甲状腺機能亢進症
甲状腺がん

^{131}I

2007年以降

転移性骨腫瘍 (^{89}Sr)
前立腺がん骨転移 (^{223}Ra)
神経内分泌腫瘍 (^{177}Lu)
去勢抵抗性前立腺がん (^{225}Ac)
難治性甲状腺がん (^{211}At)
脳腫瘍 (^{211}At)
悪性褐色細胞腫 (^{211}At)
など

将来

腫瘍細胞を標的

^{211}At -phenylalanine
 ^{211}At - α -methyl tyrosine
QST、阪大、福島県立医大
国立がん研究センター

腫瘍間質細胞を標的

^{225}Ac -FAPI
ハイデルベルグ大、阪大

米国原子力委員会より
入手(仁科芳雄博士)
国立東京第二病院で
診療開始。山下久雄
先生(慶應義塾大学
放射線科教授)

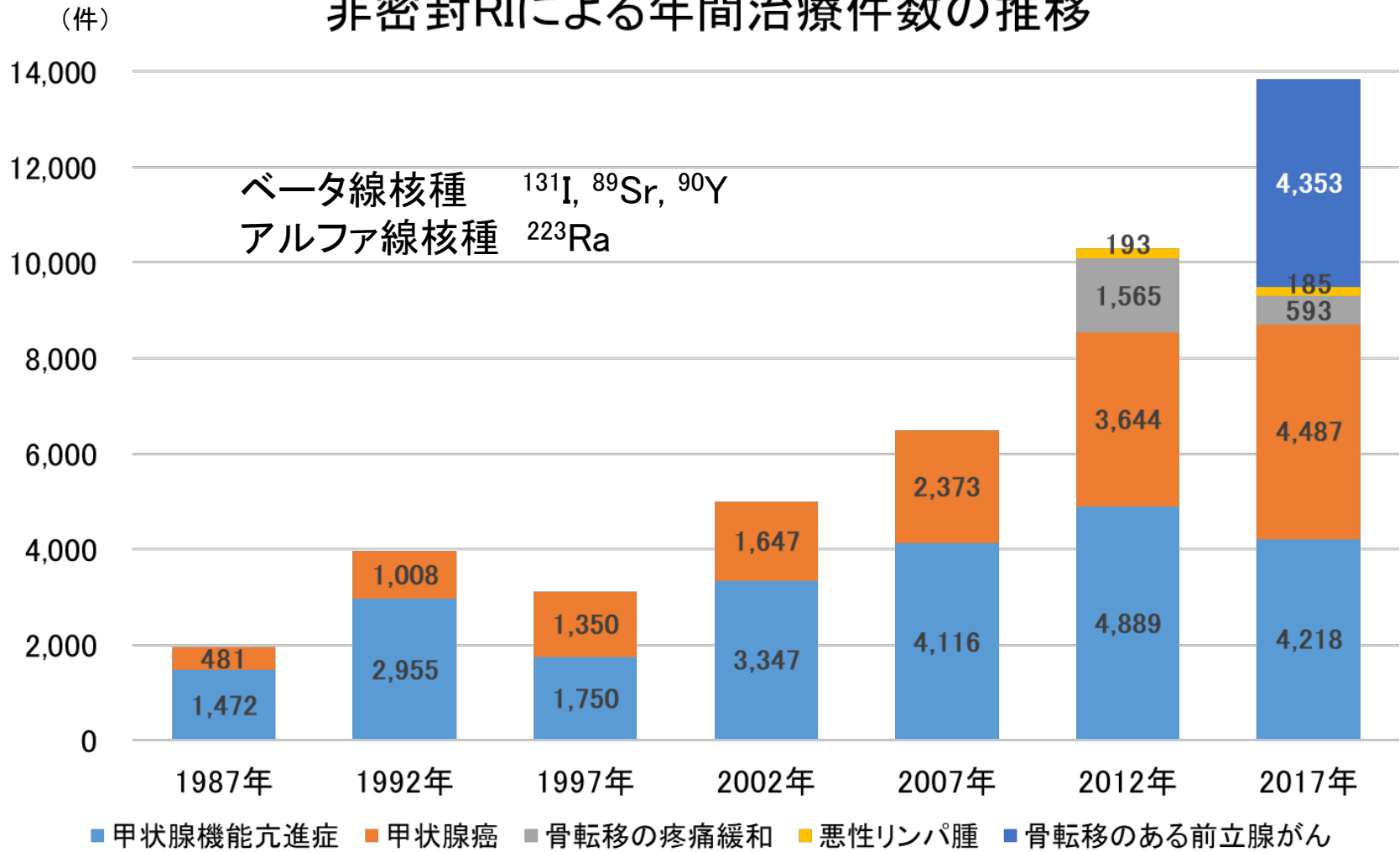
治療用RIはすべて輸入。
日本では臨床レベルの
量の ^{225}Ac の入手が困難。
加速器で製造可能な ^{211}At
の標識化合物の研究が
進んでいる。

細胞殺傷効果の高い ^{225}Ac 、
 ^{211}At 標識分子が中心。
適応範囲が広いため、
年間テラベクレルレベル
が必要になる。

【核医学治療に用いられるRI】

悪性腫瘍の核医学治療実績

非密封RIによる年間治療件数の推移



【核医学治療に用いられるRI】

国内外の医薬品開発

核種	製造方法 主な入手経路	代表的な開発中の薬剤 (国内未承認薬、治験薬含む)
^{64}Cu	加速器 国産	^{64}Cu -ATSM
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータ	加速器 輸入	^{68}Ga -PET(合成装置又はキットと組み合わせて診断)
^{177}Lu	原子炉 輸入	^{177}Lu -PSMA
^{211}At	加速器 国産	^{211}At -NaAt, ^{211}At -MABG
^{225}Ac	ジェネレータ、 原子炉、加速器 —	^{225}Ac -PSMA, ^{225}Ac -FAPI, ^{225}Ac -がん抗体
^{227}Th	ジェネレータ —	HER2-TTC, PSMA-TTC

【核医学治療に用いられるRI】

国内需要 (^{225}Ac)

日本アイソトープ協会からの販売実績

総放射能: 2018年度: 111MBq

2019年度: 141MBq

2020年度: 297MBq (アイソトープ流通統計2020 日本アイソトープ協会)

海外への注文放射能: 17~74MBq/回

販売価格: 約60万円~150万円

(費用内訳: 製品代、海外からの輸入費、日本国内輸送費等含む)

- 現在は研究施設(3か所)にのみ販売実績あり。
- 各施設ごとに年間で数回程度の購入であり、研究目的の利用は限定的。
理由は α 線放出核種を使用するための許可量取得のハードルが高いこと等が挙げられる。
- 将来的に ^{225}Ac を利用した医薬品を国内で開発、製造するのであれば、原料となる ^{225}Ac が大量に必要となることが見込まれる。

【核医学治療に用いられるRI】

^{225}Ac の主な製造方法①

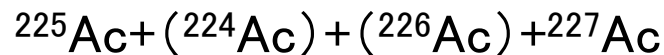
ジェネレータによる製造



→不純物としての ^{227}Ac がほぼ混入しない。

→供給能力に限りがある。

加速器による製造 (^{232}Th と ^{238}U の核破砕反応)



→ ^{227}Ac (半減期21.8年)が0.1%程度混入。

→DIS (減衰待ち保管 decay in storage) を実施している国では、混入する ^{227}Ac の半減期が長いことためDISが利用できず、廃棄物となった際の取扱いに課題がある。

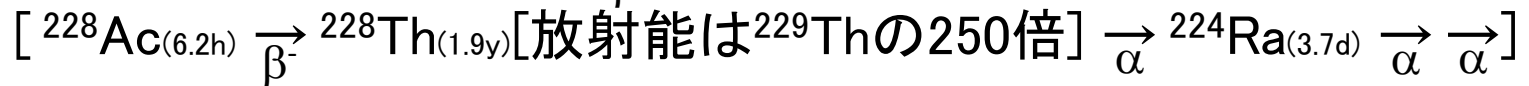
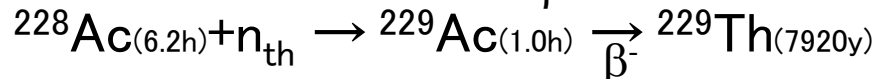
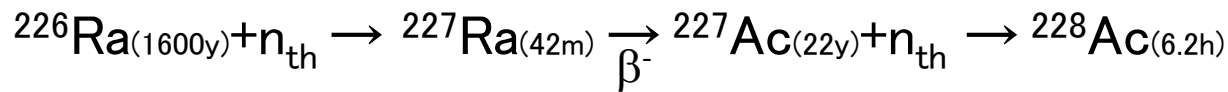
→米国から ^{225}Ac を輸入するときには、不純物として ^{227}Ac が含まれることから、輸出許可手続きの際にエンドユーザーの使用許可証に ^{225}Ac の他に ^{227}Ac についても許可を得ていることの提示を米国側から求められる。

【核医学治療に用いられるRI】

^{225}Ac の主な製造方法②

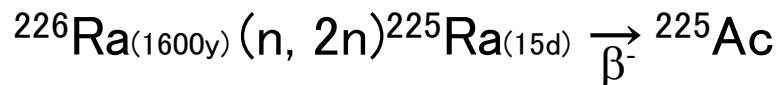
原子炉による製造

- ^{226}Ra の熱中性子照射による ^{229}Th の製造



⇒ $1 \times 10^{15} \text{ n/cm}^2/\text{s}$ の場なら 1g の ^{226}Ra 1日照射で 5.6GBq の ^{229}Th 生成
 ただし副生成物、生成物と標的 ^{226}Ra の分離などが難しく利用は困難

- ^{226}Ra の速中性子照射による ^{225}Ac の製造



⇒ 生成率、副反応等は未検討 (高速炉が必要でありしきいは高い)

→ いずれにせよ ^{226}Ra の確保が課題













目次



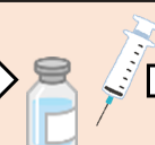


- ✓ 国産が可能な医療分野での密封RI
- ✓ 医療利用される非密封RI
- ✓ モリブデンを取り巻く状況、今後の課題
- ✓ 核医学治療に用いられるRI
- ✓ **新たな薬剤開発と課題**
- ✓ まとめ

【新たな薬剤開発と課題】

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを用いた ^{68}Ga PET製剤の取扱い

- $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータは流通過程により、ジェネレータの規制法令が異なり、煩雑であることが、学協会における懸念になっている。
- 既存のPET製剤は法令に従い7日間保管することで、非放射性廃棄物とできるが、 ^{68}Ga は当該規定が整備されていないことから、学協会から法令整備が望まれている。

	現行規制法令	RI法			医療法		
	使用施設	サイクロロン室/ホットラボ			陽電子準備室	陽電子使用室	保管廃棄設備
	行為	RI製造	薬剤合成	安全性試験	投与準備	投与	廃棄
医療機器	^{18}F -FDG 院内製剤の流れ	サイクロロン※ 	合成装置※ 	^{18}F -FDG 			法令に従い7日間保管 非放射性廃棄物 
	^{68}Ga -PSMA 院内製剤の流れ	ジェネレーター※ 	合成装置※ 	^{68}Ga -抗体 			医療用放射性汚染物 

	現行規制法令	医療法					
	使用施設	陽電子準備室			陽電子使用室	保管廃棄設備	
	行為	RI製造	薬剤標識		投与準備	投与	廃棄
医薬品	^{68}Ga -PSMA キット製剤の流れ	キット製剤※ 	^{68}Ga -抗体 				医療用放射性汚染物 

※ 画像は企業HPより

【新たな薬剤開発と課題】

トリウム等の医療利用に関する現状と課題

<現状>

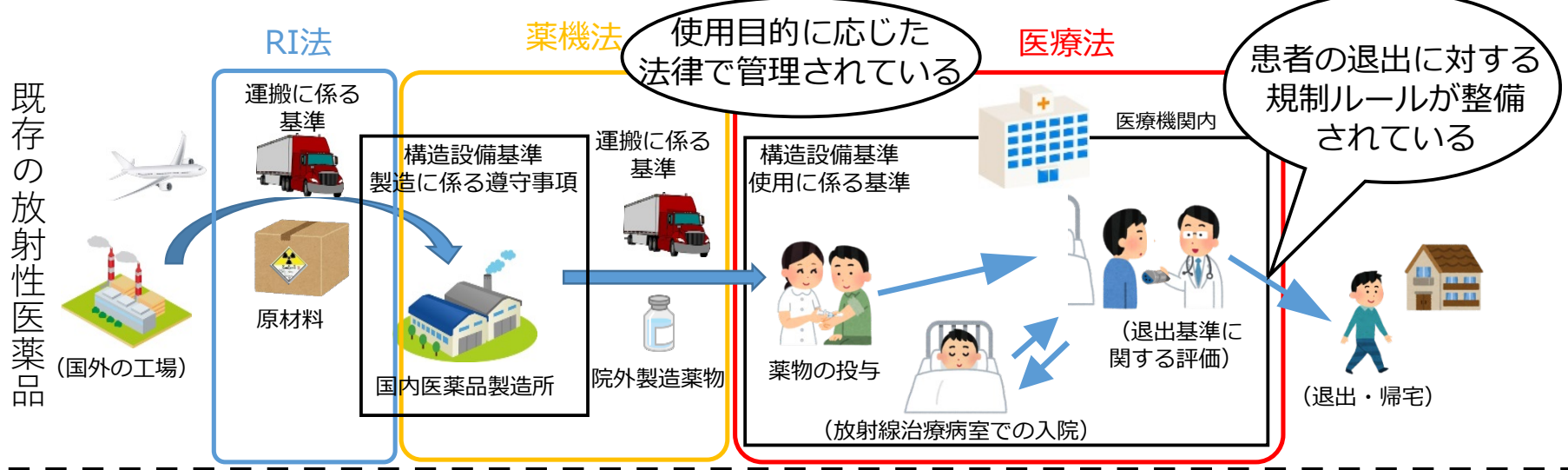
- 欧米ではアルファ線放出核種で標識された放射性医薬品や、 ^{227}Th で標識された放射性医薬品(以下「 ^{227}Th 標識医薬品」という。)の開発が行われており、我が国においても導入が期待されている。
- 我が国においてはウラン、トリウム、プルトニウムを核燃料物質及び核原料物質(以下「核燃料等」という。)と定義し、関係法令において規制している。
- 核燃料等については、定義量がなく微量であっても炉規法※による管理を求められている。※核原料物質、核燃料物質及び原子炉の規制に関する法律(昭和32年法律第166号)
- 医療機関で使用される ^{227}Th 標識医薬品は、現行の炉規法において使用の許可が必要となる量(900グラム=約 1EBq ($E=10^{18}$))よりはるかに少ない使用量であることから、 ^{227}Th 標識医薬品の使用や製造に係る構造設備基準等が国内法令に存在していない状況。

<課題>

- 医療機関で使用されるトリウムの適切な定義量が検討されていない。
- ^{227}Th 標識医薬品の製造や使用をする際に必要となる構造設備基準等が定められていない。

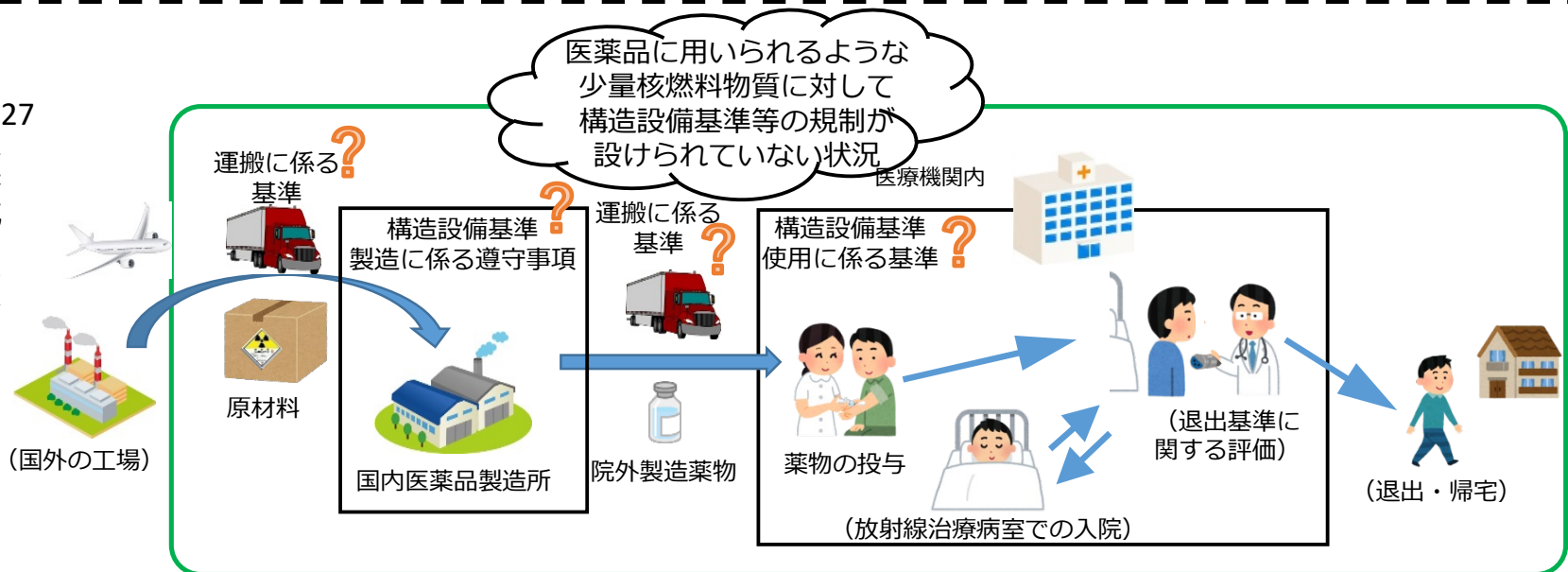
【新たな薬剤開発と課題】

既存の放射性医薬品と²²⁷Th標識医薬品の規制に関する現状の比較



Th-227

標識医薬品



【新たな薬剤開発と課題】

医薬品原料に新たな製造方法を採用することの障壁

- 「医薬品の原料」という観点から、混入する不純物(核種)には留意が必要。
- 承認済みの医薬品の場合、革新的な製造方法を確立したとしても、混入する不純物によっては、薬事上利用できなかつたり、新たに治験が必要になったりする可能性もある。
- 新規に開発する医薬品であれば、候補になり得る原料の製造方法を考慮に入れた開発・治験が必要と考えられる。

承認済み医薬品の場合

以下のような既に決められた基準を満たす原料でなければ、迅速な利用ができない。

- 放射性医薬品基準
 - 核種純度
 - 異核種の許容量 等
- 製造販売承認書

新規開発品の場合

候補となる製造方法を考慮に入れた開発が必要。例えば、Ac-225は製造方法により不純物核種の混入が異なる。

製造方法	不純物の混入
$^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ ジェネレータ	ほとんどない
$^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$	^{226}Ac が混入
$^{232}\text{Th}(p,f)^{225}\text{Ac}$	^{227}Ac が0.1%程度混入

【新たな薬剤開発と課題】

日本核医学会内用療法戦略会議 新核種導入作業部会

- 国内外において開発されている核医学治療薬には、 β 線及び α 線放出核種を利用した放射性医薬品が用いられる。これらを医療機関にて新規に使用することを想定した時において、**医療機関側の許認可内容、遮蔽、排気排水等のキャパシティが懸念されている。**
- これを受けて、日本核医学会内用療法戦略会議の課題解決部会として「新核種導入作業部会」が2020年11月に設置された。
- 近畿大学細野眞教授を主査とし、医師、放射線技師、理工薬学関係、医薬品メーカー、RI管理会社が参画する。
- 医療機関での核種利用の現状を把握するため、**アンケート調査を実施し、施設の状況を把握する。**

【新たな薬剤開発と課題】

「短半減期核種の合理的な規制に向けた調査」

(原子力規制庁平成29年度放射線対策委託費)

報告書: <https://www.nsr.go.jp/data/000256459.pdf>

<委託事業目的>

- 「放射線を放出する同位元素の数量等を定める件」(平成12年10月23日科学技術庁告示第5号)に示されている放射性同位元素の空気中濃度限度や排気、排水中濃度限度について、過大に安全側の評価が実施されている核種を洗い出すとともに、その物理的性状や化学形を踏まえた評価シナリオを定めるため必要な科学的データの収集・整理を目的とする。

<調査結果>

- 米国など海外における濃度限度と比較検討したところ、過度に保守的に設定されているものではなく、喫緊に値の見直しの必要はない。
- 保守的なモデルによる評価は残しながら、新たな選択肢として、IAEAが示すような過度に保守的ではない評価モデルを用いた被ばく評価が行えるようにすることが望ましい。

<アンケート調査による要望>

- 短半減期核種で使用されたものを、十分減衰させ、RIとしての管理から除外することで管理区域外に持ち出し、使用許可を持たない事業所等への譲渡を可能としてもらいたい。
- RI投与した動物を、動物愛護の観点から、生かしたままで管理区域外に持ち出せるルール(退出基準)を構築してもらいたい。
- PET4核種以外でも短半減期核種に関しては、減衰後、計算等の簡便な手法により、一般廃棄物として処理できるようにしてほしい。

目次

- ✓ 国産が可能な医療分野での密封RI
- ✓ 医療利用される非密封RI
- ✓ モリブデンを取り巻く状況、今後の課題
- ✓ 核医学治療に用いられるRI
- ✓ 新たな薬剤開発と課題
- ✓ **まとめ**

【まとめ】

国内製造RIのサプライチェーン

^{99}Mo , ^{225}Ac , ^{211}At などの製造者

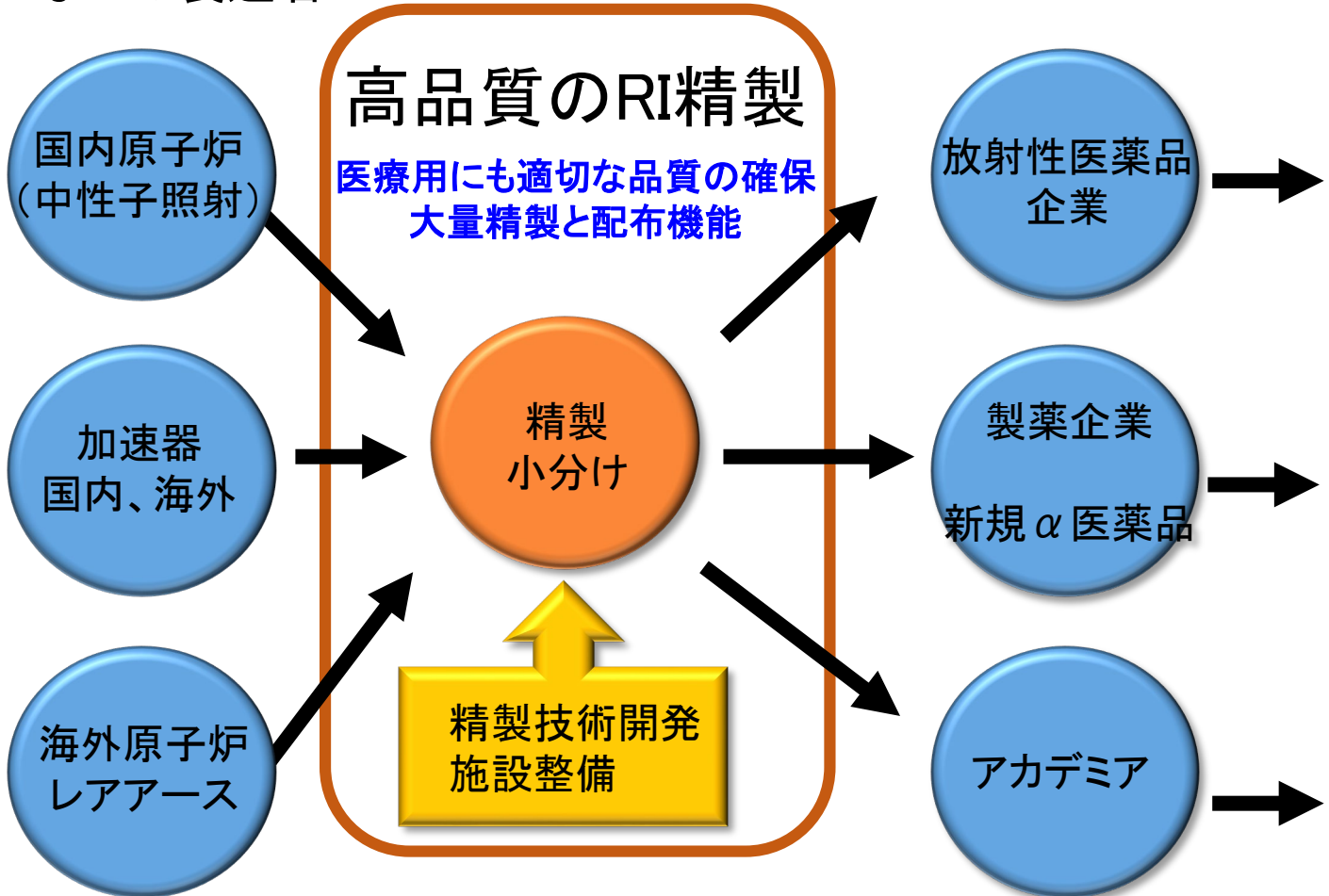
需要者

JRR3
常陽
JMTR後継炉
福井試験炉
商業用原子炉

理研 (^{225}Ac)
QST (^{64}Cu)
阪大 (^{211}At)、
東北大 (^{64}Cu , ^{67}Cu)
福島県医大 (^{211}At)
TRIUMPH
(Canada ^{225}Ac)
国内企業

カザフスタン
インドネシア
中国 (CJK)

国内企業



まとめ

- 現在、医療用非密封RIの多くは海外に依存しており、今後も確保は不安定な状況下にあることが想定され、喫緊に国内製造が求められている
- RI国産化には加速器及び原子炉による製造が見込まれるが、単一の製造元だけでは安定供給に不安があるため、複数の加速器及び原子炉の連携により常に供給元を複数確保できる体制が必要である
- 照射だけではなく、その後の精製プロセスも重要であり、今後のRI需要の動向によって設備の在り方、技術開発、人材育成などの課題がある
- 輸入RIと比較し、国産RIに価格面でメリットがないと購入は進まないもので、負担の担い手(国など)を分散するなどの検討が必要である
- これまでになかった医薬品や医療機器の開発が進む中、現行規制で対応できていない状況にあり、早急な手当が必要である
- 国際的な開発に負けないためにも国内のRI利用を推進するために必要などところに資金を投下することが必要である