

# 報告

## 医療用ラジオアイソトープの供給に関する 国際ワークショップ

International Workshop on Medical Radioisotopes  
Supply

30-31 October 2023 OECD Conference Center Paris, France

公益社団法人 日本アイソトープ協会

畑澤順

# 出席者

## 国際機関

OECD/NEA

IAEA

European Commission/Joint Research Center

## 政府

Belgian Ministry of Economics and Energy

DOE US

FDA US

DOE/NNSA US

Federal Office for Public Health, Switzerland

Advisor to government of Canada

National Atomic Energy Commission, Argentine

Advisor to government of France

Japan Atomic Energy Commission

## 原子炉・加速器施設

Brookhaven National Laboratory

TRIUMF

JHR

Japan Atomic Energy Agency

ANSTO

Fukushima Medical University

## 企業

Institut des Radioelements (Belgium)

Curium (US)

SHINE TECHNOLOGIES (US)

BWXT Technologies (Canada)

Novartis Pharma AG (Switzerland)

IDB Holland BV (Netherland)

Lantheus (US)

Institute for Radioelements (IRE) (Belgium)

NRG/PALLAS (Netherland)

Isotopia (Israel)

NTP Radioisotopes SOC Ltd (South Africa)

Pantera (Belgium)

## 核医学治療医

Richard Paul Baum (Germany)

Munir Ghesani (US)

以上の組織から42名

# 国際ワークショップ開催の背景

## 概要

本ワークショップはNEAが主催し、OECDカンファレンスセンターで開催。Molybdenum-99 ( $^{99}\text{Mo}$ )の供給について、現状を把握し安定供給に必要なアクションを明らかにする。また、診断・核医学治療に必要な新世代のRIについて議論する。

## これまでの活動

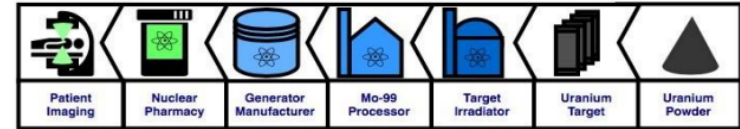
NEAは、2009年に発生した $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の世界的な供給不足以降、この医療用重要RIの安定供給を維持するために、18カ国の代表、Euratom Supply Agency, IAEAからなる専門家会議 (High-level Group) を組織し、関係各国の政策決定に資する活動を継続してきた。

## 本ワークショップの目的

2019年以降の $^{99}\text{Mo}$ 供給と需要を検討する。承認済みもしくは承認を目指している核医学治療用のRI、例えばlutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )、actinium-225 ( $^{225}\text{Ac}$ )、astatine-211 ( $^{211}\text{At}$ ) など、近い将来に著しく需要が増すと予想されるものについて議論する。これらの核医学治療用RIの安定供給実現するために、現在行われている政府や民間企業による投資を含めて、議論する。

# これまでの合意事項

- ・放射性医薬品の頒布コストは受益者負担(Full Cost Recovery)を原則とする
- ・余剰製造分のコストも含める
- ・各国政府は効率的な運用を支援する
- ・政府は低濃縮ウランの使用を支援する
- ・本活動を継続し、情報共有と進捗を確認する
- ・日本からは経産省が参加、2018年の総括会議には米国、欧州、日本の核医学会代表がオブザーバーとして出席。



Full Cost Recovery (経費の受益者負担)

$$\text{Full Cost for } ^{99}\text{Mo} = wA + y_m(x_r B + C) + zD + E$$

Where:

A = Capital costs

B = General overhead costs of the entire site

C = General operational costs of the reactor

D = Decommissioning

E = Specific  $^{99}\text{Mo}$  irradiation costs

設備投資

経常経費 (光熱費など)

原子炉の運転経費

原子炉の廃炉措置経費

$^{99}\text{Mo}$ 製造経費 (照射原材料費等)

Source: *Guidance Document: Full-cost Recovery for Molybdenum-99 Irradiation Services: Methodology and Implementation*, OECD/NEA, NEA/SEN/HLGMR(2012)9, Feb. 2012

# ワークショッププログラム

## Day 1

Opening session

Session 1 : Assessing the security of supply of  $^{99}\text{Mo}$  and  $^{131}\text{I}$

Session 2: The current situation and challenges to supply of  $^{177}\text{Lu}$

Session 3: Current developments in new production

Session 4: Programs and sustainable financing models

## Day 2

Session 1: Innovative medical radioisotopes and radiopharmaceuticals (1)

Session 2: Innovative medical radioisotopes and radiopharmaceuticals (2)

Session 3: Pharmaceutical regulatory consideration for medical radioisotopes  
and radiopharmaceuticals

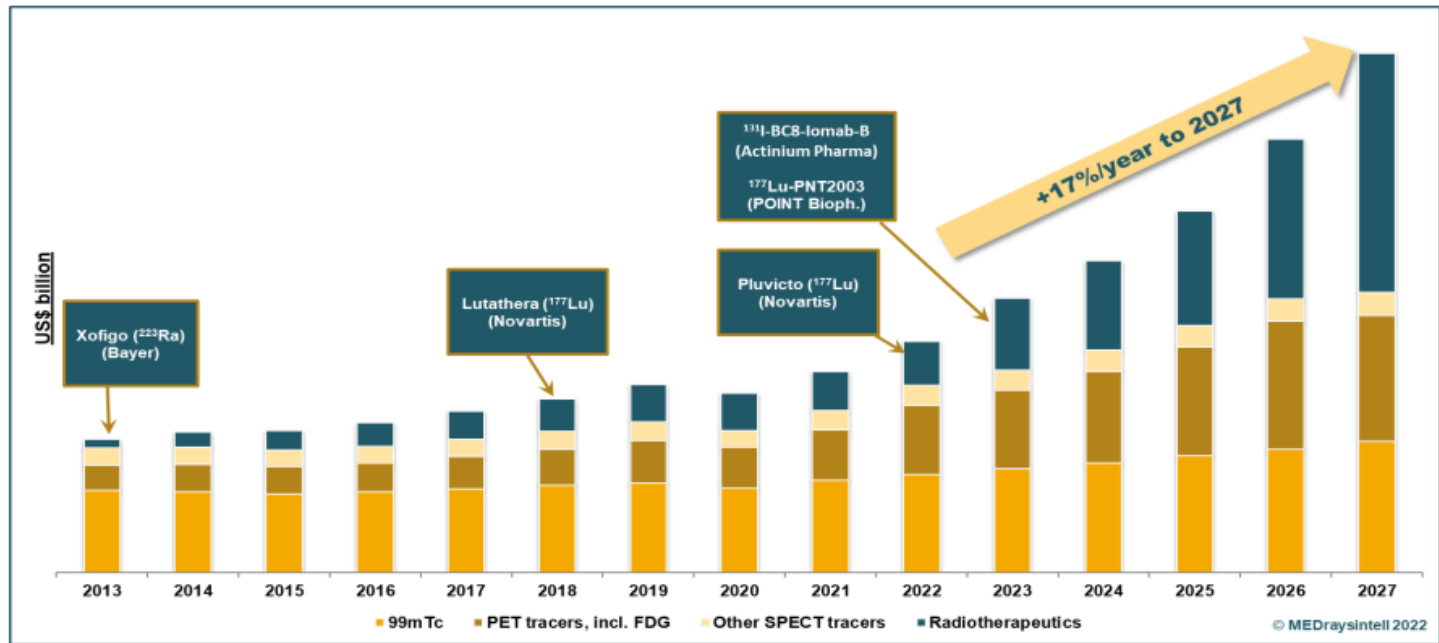
Session 4: Stakeholders panel discussion

Closing session

# 放射性医薬品の需要予測

## Market Size of Radiopharmaceuticals

- The PET market has grown over the past 10 years and is expected to continue growing
- The market for therapeutic radiopharmaceuticals is projected to grow dramatically in the near future

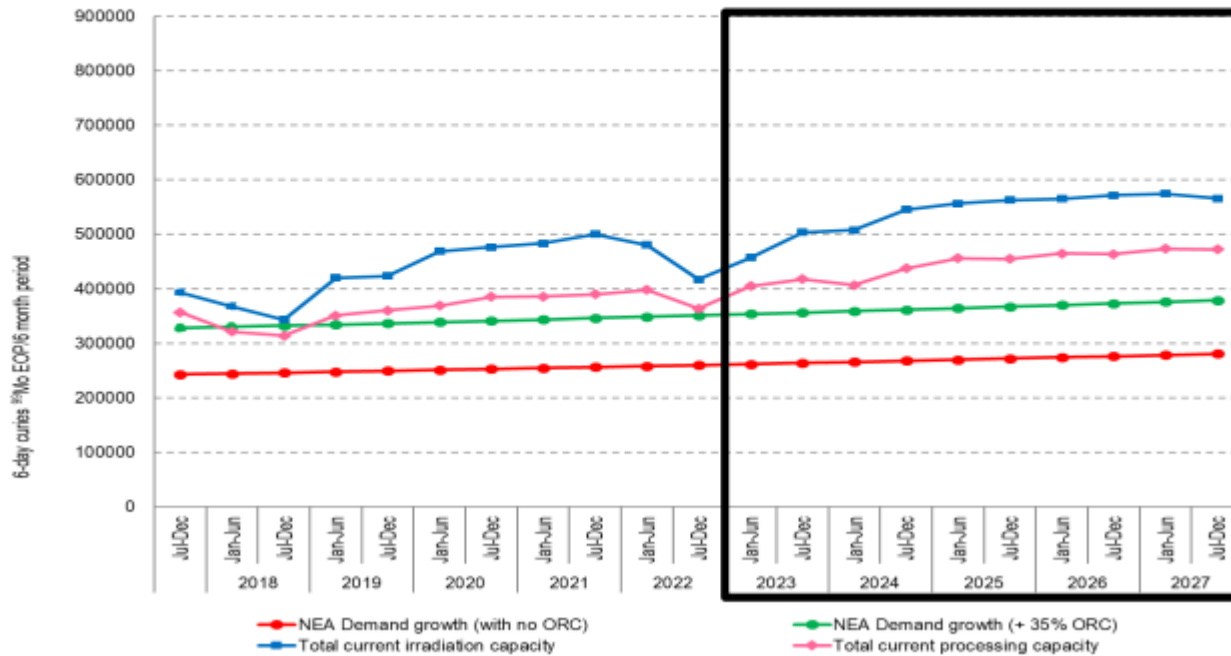


Source: MEDraysintell Nuclear Medicine Report & Directory Edition 2022, [www.medraysintell.com](http://www.medraysintell.com)

PETによる画像診断は、世界規模で地域的な普及拡大が見込まれる。  
核医学治療は、医薬品の治験が急増しており大幅な増加が見込まれる。

# $^{99}\text{Mo}$ の需要と供給予測

## Demand and Capacity Projections: Scenario A "Reference" – Processing and Irradiation



照射能力  
抽出・精製能力  
需要+35%(余力)  
需要

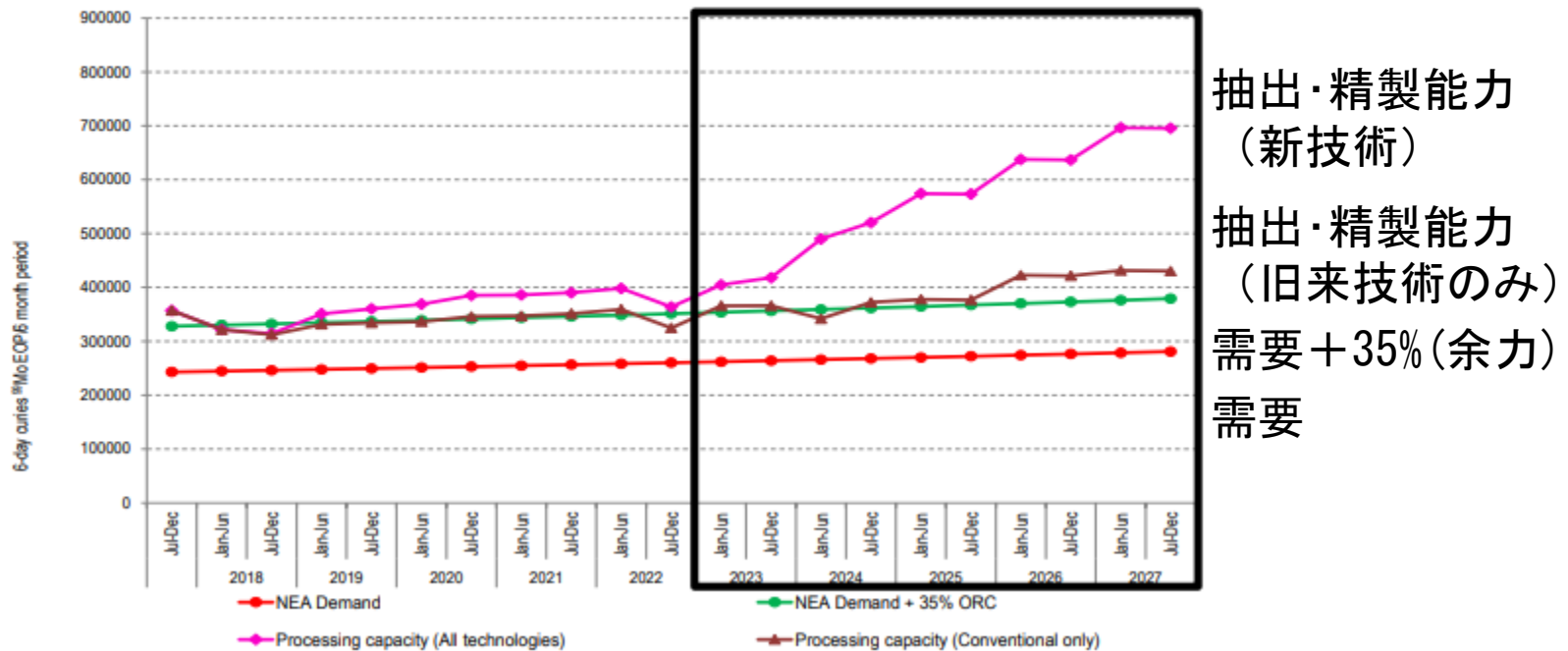
現在稼働している以下の原子炉および抽出・精製設備を改修しながら $^{99}\text{Mo}$ を製造する場合:

BR-2, HFR, LVR-15, MARIA, MURR, OPAL RA-3/RA10, SAFARI-1 (低濃縮ウラン照射炉), RIAR, KARPOV (高濃縮ウラン照射炉)

Kevin Charlton, NEA

# <sup>99</sup>Moの需要と供給予測

## Demand and Capacity Projections: Scenario B "Projected Capacity Additions" – Total and Conventional Processing Capacity



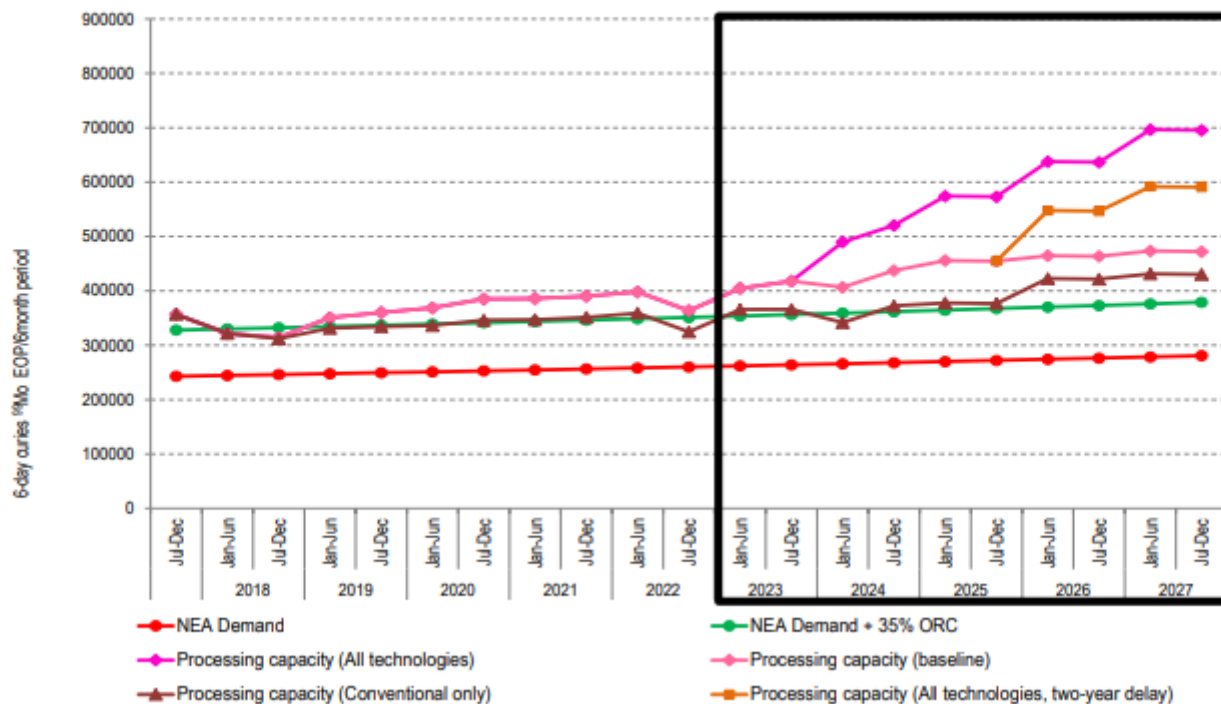
新技術を応用した現在進行中の以下の計画が実現した場合：

新技術には、低濃縮ウランターゲット（固体、液体）、非ウランターゲット（天然Moなど）、発電用原子炉の利用、電子加速器による照射、等

NorthStar (non-U, electron accelerator), SHINE USA (non-U, LEU in solution), Ontario Power Generation (natural U, natural Mo, power reactor), FM II (HEU, LEU target, research reactor), RA-10 (LEU, LEU research reactor), Niowave (non-U natural U and LEU/electron Linac), SHINE Europe (non-U, LEU in solution)

# <sup>99</sup>Moの需要と供給予測

## Demand and Capacity Projections: Scenario C "2-year Delay to Projected Capacity Additions" – Processing Capacity



抽出・精製能力（新技術）  
 抽出・精製能力  
 （新技術導入2年遅延）  
 基盤となる抽出・精製能力  
 抽出・精製能力（旧来技術）  
 需要+35%（余力）  
 需要

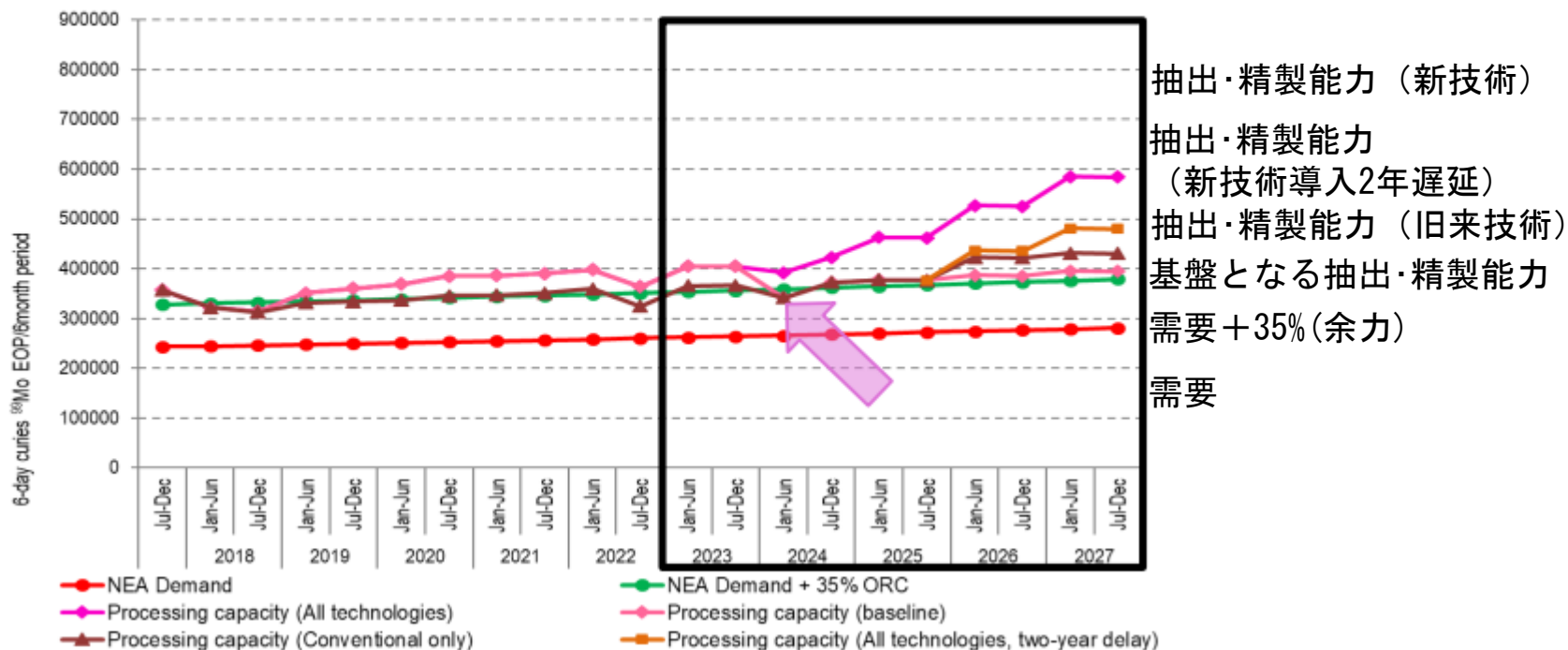
現在進行中の以下の計画が2年遅れた場合：

NorthStar (non-U, electron accelerator), SHINE USA (non-U, LEU insolution), Ontario Power Generation (Natural U, natural Mo, power reactor), FM II (HEU, LEU target, research reactor), RA-10 (LEU, LEU research reactor), Niowave (non-U natural U and LEU/electron linac), SHINE Europe (non-U, LEU in solution)

Kevin Charlton, NEA

# <sup>99</sup>Moの需要と供給予測

## Scenario C+: "2-year delay to projected capacity additions and no NorthStar" – Total and conventional processing capacity



抽出・精製能力（新技術）  
 抽出・精製能力（新技術導入2年遅延）  
 抽出・精製能力（旧来技術）  
 基盤となる抽出・精製能力  
 需要+35%（余力）  
 需要

現在進行中の以下の計画からNorthStar社が撤退した場合：

NorthStar (non-U, electron accelerator), SHINE USA (non-U, LEU in solution), Ontario Power Generation (Natural U, natural Mo, power reactor), FM II (HEU, LEU target, research reactor), RA-10 (LEU, LEU research reactor), Niowave (non-U natural U and LEU/electron Linac), SHINE Europe (non-U, LEU in solution)

Kevin Charlton, NEA

# <sup>99</sup>Moの需要と供給予測（まとめ）

## 2023 NEA Report: Conclusions Adapted to New Developments

- NorthStar development indicates that **economics are underlying problem** as Full Cost Recovery (FCR) remains elusive
  - Delays **and losses** in both conventional and alternative technology projects are thus of **serious** concern
  - With ORC **even lower**, co-ordination even **more essential**
  - “Reference” scenario A has **no longer improved** since 2019 report
  - Capacity to manage adverse events very limited in 2023-**25** and further project delays **would increase vulnerability**
- 
- ・ NorthStar社の対応は、受益者負担の原則がはっきりしない状況では経済（企業収益）が問題点であることを示している。
  - ・ 既存技術、新規技術の導入の遅れや中止が懸念される。
  - ・ 余剰な製造能力が低下した際には、相互補完の協調体制が必須。
  - ・ 2023-2025年の対応能力と事業遅延により、供給体制の脆弱性が増す。

Kevin Charlton, NEA

## <sup>131</sup>Iの需要と供給予測（まとめ）

<sup>131</sup>Iは、1941年以来甲状腺疾患の治療に用いられ核医学治療の礎となり、以後現在まで広く用いられている。その抗がん剤としての価値は高いものの、価格は極めて安い。適正な価格にすることが必要。

Uraniumの核破砕生成物から抽出・精製されているが、<sup>99</sup>Moの抽出・精製が増すと<sup>131</sup>Iの製造は減少する。収益を考え、<sup>99</sup>Moの製造は行うが<sup>131</sup>Iは製造しない企業がある。限られた原子炉での製造なので、供給予備能力が低い。

今後の安定供給のためには、価値に見合う価格設定に変更すべき。

Jean Bonnet, IRE

### 参考1：ヨウ素<sup>131</sup>Iの不安定な供給

MARIA炉（ポーランド）の大規模メンテナンスの長期化に伴い、高用量カプセル<sup>131</sup>I製剤の欠品が発生している。一部製剤は用量の違うカプセルで対応するも、高用量カプセルが必要な患者への投与を延期する措置が取られている。

### 参考2：治療用放射性医薬品の販売価格と薬価基準

核種	治療用放射性医薬品	対象疾患（年間患者数）	頒布価格（円）	薬価基準（円）
<sup>131</sup> I	<sup>131</sup> I-NaI	分化型甲状腺がん（4099例）	69,300	69,300
<sup>131</sup> I	<sup>131</sup> I-MIBG	褐色細胞腫・パラガングリオーマ（21例）	1,051,600	1,072,335
<sup>177</sup> Lu	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	神経内分泌腫瘍（386例）	2,601,500	2,647,734
<sup>223</sup> Ra	<sup>223</sup> Ra-RaCl <sub>2</sub>	骨転移のある去勢抵抗性前立腺がん（1194例/3819件）	683,650	697,614

# $^{225}\text{Ac}$ の需要と供給予測

## $^{225}\text{Ac}$ -PSMA617 for therapy of prostate cancer – A success story for Targeted Alpha Therapy

2013

Synthesized and characterized in vitro

2014

Collaboration Univ. Hospital Heidelberg

2015

Increasing number of patients treated

2016

1st report on remarkable efficacy published

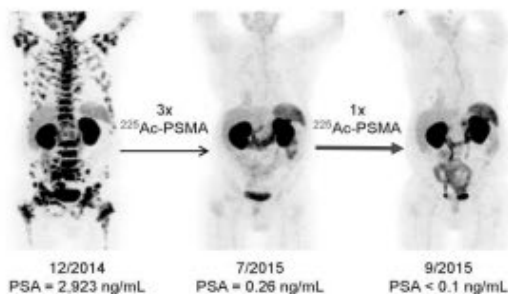
=> Surge in worldwide interest in  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA and in TAT in general

For the 1st time at JRC Karlsruhe

1st patient treated •  $^{225}\text{Ac}$  currently produced from available stocks of  $^{229}\text{Th}$

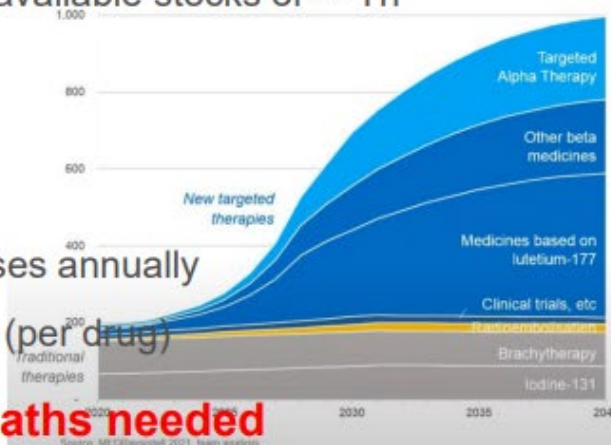
- 33 GBq/a at ORNL
- 22 GBq/a at IPPE Obninsk
- 8.4 GBq/a at JRC

- Sufficient for  $\approx 5000$  patient doses annually
- Projected demand: **3–5 TBq/a (per drug)**



Kratochwil C. et al, J Nucl Med. 2016;57(12):1941-1944

⇒ **Alternative production paths needed**



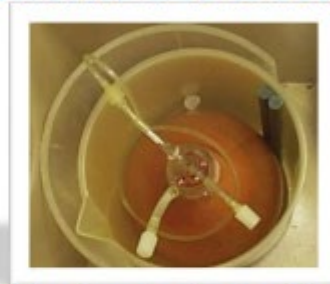
EC Joint Nuclear Research Center Karlsruheは $^{225}\text{Ac}$ -PSMAによる前立腺がん治療のための $^{225}\text{Ac}$ を供給した。現在も製造、抽出・精製技術開発を行っている。

Rachel Eloirdi, EC/JRC Karlsruhe

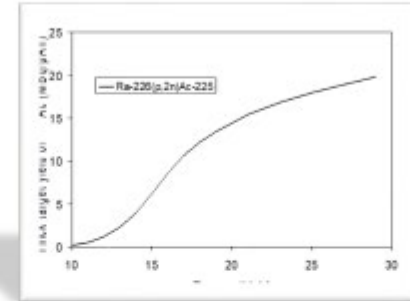
# $^{225}\text{Ac}$ の需要と供給予測

## Main JRC activities in the development of TAT from bench to bedside

- Methods for production of Ac-225 to secure its supply



**Radiochemical extraction from Th-229**



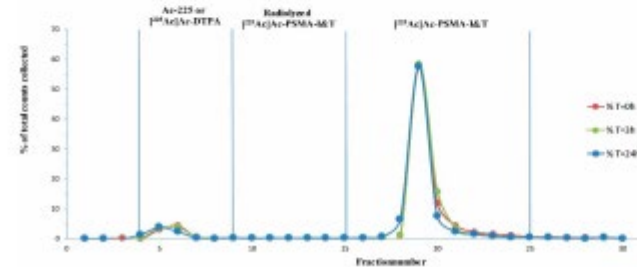
**Accelerator production**

**Irradiation of Ra-226 & other routes**

- Standardized protocols for synthesis and quality control of Ac-225 based radiopharmaceuticals



**Microwave based synthesis**















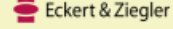







**Quality control**



# $^{225}\text{Ac}$ の需要と供給予測

## Mainstream $^{225}\text{Ac}$ production methods

	Early supply			Commercial supply
	Thorium generator	Thorium spallation	Radium proton	Radium gamma
Quality	✓	✗ <ul style="list-style-type: none"><li><math>^{227}\text{Ac}</math> contaminated</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Decay required to reach expected quality</li></ul>	✓
Quantity	 <ul style="list-style-type: none"><li>Up to 70 Ci/y<sup>+</sup> per production line</li></ul>		 <ul style="list-style-type: none"><li>1-20 Ci/y max per production line</li></ul>	 <ul style="list-style-type: none"><li>Hundreds of Ci/y per production line</li></ul>
Scalability	✗ <ul style="list-style-type: none"><li>Limited to Th retrieved</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Upscaling program</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Cyclotron "farms" (costly)</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Requires large quantity of <math>^{226}\text{Ra}</math> (not an issue for PanTera)</li></ul>
Reliability	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>No dependency on irradiation machines</li></ul>	✗ <ul style="list-style-type: none"><li>High energy linear accelerators</li></ul>	✗ <ul style="list-style-type: none"><li>Direct production of <math>^{225}\text{Ac}</math> and safety risks</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Significant amount of time to react</li></ul>
Timing	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Already available in low quantity</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Already available</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Could supply small amounts (clinical tests)</li></ul>	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Longer timeline due to novelty of photonuclear production</li></ul>
Sustainability	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Recycling of waste</li></ul> → Limited max capacity cannot supply more than one commercial compound	✗ <ul style="list-style-type: none"><li>Generation of long-lived radioactive waste</li></ul> → Not suitable for commercial use due to low Actinium quality (R&D use only)	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Commercial supply requires heavy infrastructure</li></ul> → OK for Early supply → Commercial supply is risky and costly	✓ <ul style="list-style-type: none"><li>Large scale with single accelerator</li></ul>
Players	   	 	     	   

PUBLIC

ベルギーのPanTera社は $^{226}\text{Ra}$ を保有しており、 $^{225}\text{Ac}$ の製造計画を進めている。

Sven Van den Berghe, PanTera

# 常陽による $^{225}\text{Ac}$ の製造



## Current and potential methods of $^{225}\text{Ac}$ production

Production Method	Facility
$^{229}\text{Th}$ generator	ORNL
	ITU
	IPPE
$^{232}\text{Th}(p, x)^{225}\text{Ac}$	TRIUMF
	BNL
	INR Arronax
	LANL
	iThemba LABS
$^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$	cyclotron
Isotope Separation On-Line (ISOL)	TRIUMF (existing) TRIUMF (potential upgrades)
$^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$	medical linac ALTO
<b><math>^{226}\text{Ra}(n, 2n)^{225}\text{Ra}</math></b>	<b>Fast reactor</b>

- The parent nuclide,  $^{225}\text{Ra}$ , can be produced in a reactor by  $^{226}\text{Ra}(n, 2n)^{225}\text{Ra}$  reaction with fast neutron, and then produce  $^{225}\text{Ac}$  by milking.



- We focus on  $^{226}\text{Ra}(n, 2n)^{225}\text{Ra}$  reaction to produce  $^{225}\text{Ac}$  at Joyo

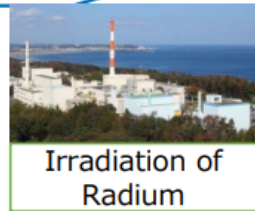
高速炉での製造に大きな期待が寄せられた。

\* Henderson Robertson, A. K., Ramogida, C. F., Schaffer, P. and Radchenko, V., Development of  $^{225}\text{Ac}$  Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences, *Curr. Radiopharm.*, 11, 156–172 (2018)

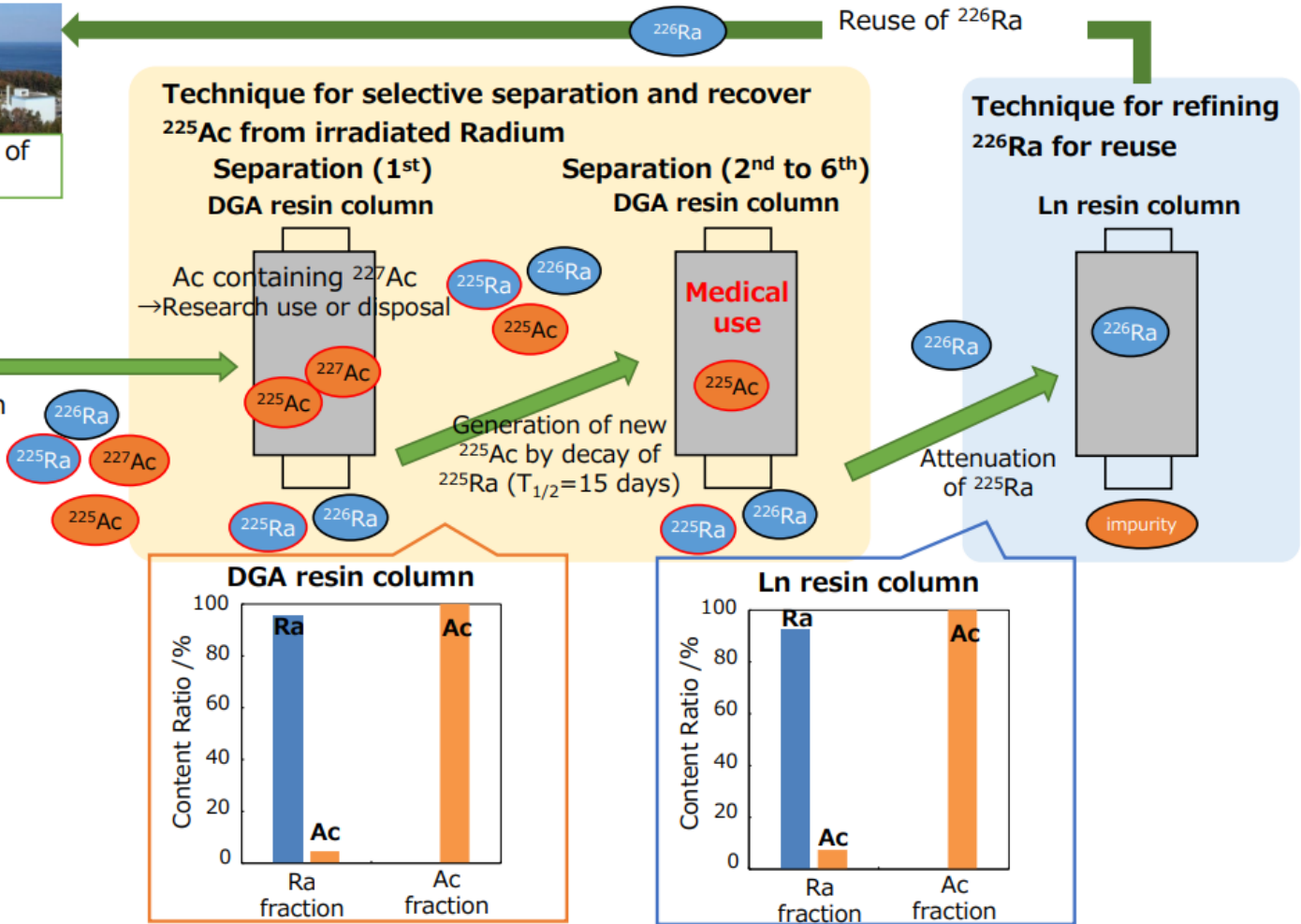
# $^{225}\text{Ac}$ の需要と供給予測



## 抽出・精製および再利用のための化学処理



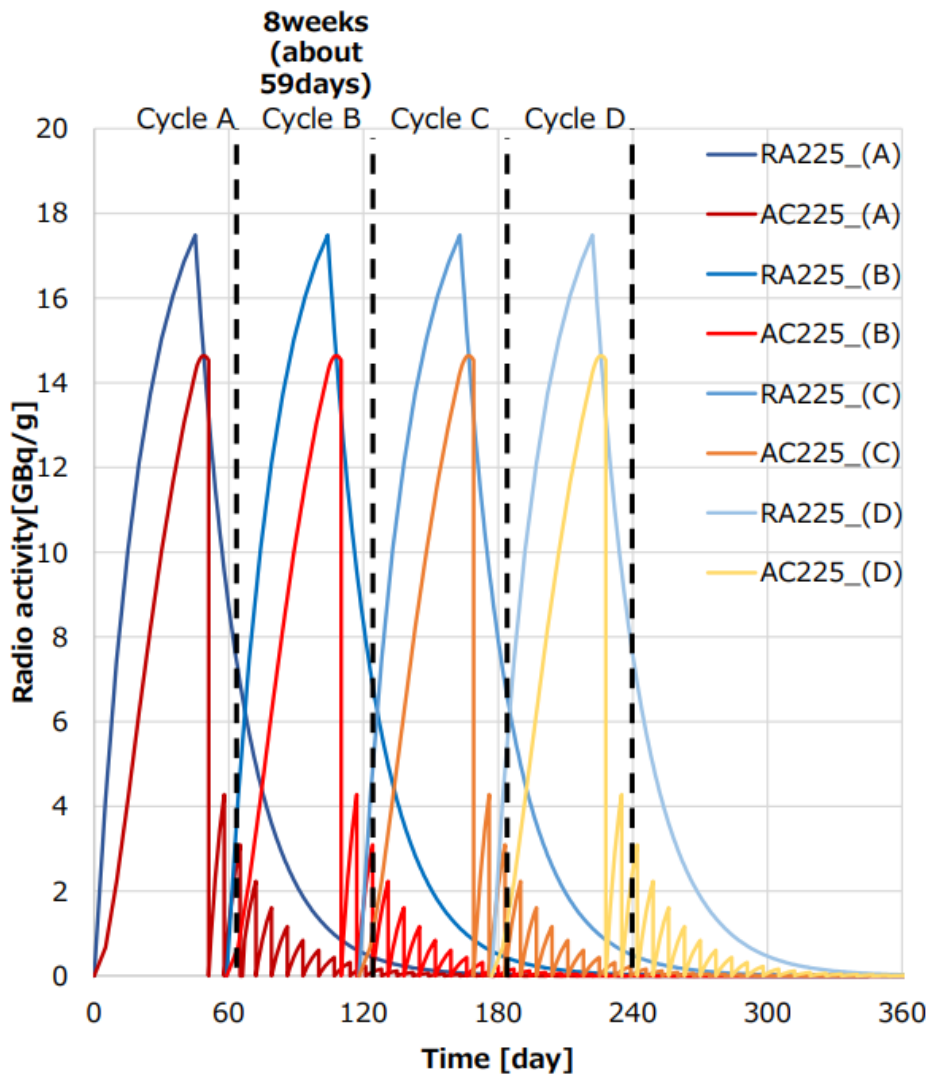
Dissolution of Ra



Separation between Actinium and Radium was confirmed.

Shigetaka Maeda, JAEA

# 医療にニーズに対応した<sup>225</sup>Acの製造・供給計画



Shigetaka Maeda, JAEA

## Medical needs

- 4 doses per patient at 8 weeks interval
- 100 kBq/kg-weight\* → 6 MBq / patient (≒60kg)

## Operation Pattern

- Irradiation : 45 days/cycle
- Fuel exchange and maintenance : 14 days/cycle
- Operation Cycle : 4 cycle/y

## Other conditions

- Ra-226 target : 1 g/cycle
- Milking interval : 1 week



Milking	#1	#2	#3	#4	#5	#6	Total	
							1cycle	Annual
<sup>225</sup> Ac [GBq] (patient)	4.28 (710)	3.09 (520)	2.23 (370)	1.61 (270)	1.16 (190)	0.84 (140)	13.2 (2,200)	<b>52.8</b>

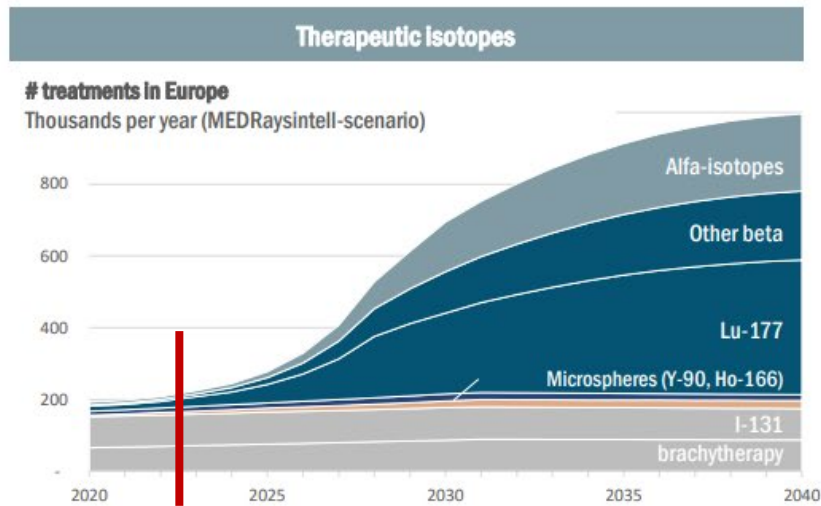
\* Clemens Kratochwil, Frank Bruchertseifer, et al. Targeted aTherapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control, J Nucl Med 2018; 59:795-802

# 今後の核医学診療の展開



## Therapeutic isotopes demand is growing

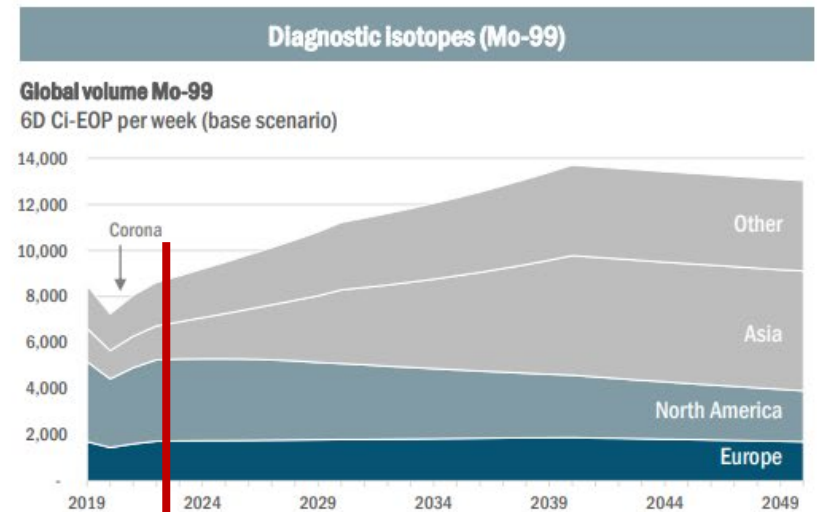
### 核医学治療に要する核種の予測



供給が可能なベータ核種標識医薬品で治療を開始し、治療効果が十分でない場合、アルファ核種標識医薬品を用いるプロトコールが現実的。  
(Baum R, Day 2, session 1)

International Workshop on Medical Radioisotopes Supply October 30-31, 2023 Paris, France

### 核医学診療の国際的普及の予測



99Moの利用は、欧州、北米からアジア、その他の地域に拡大し、必要量が増す。

Source | MEDRaysintell 2021, investor document BC 1.2 (15-dec 2022)

Ronald Schram, PALLAS NRG (オランダ)

# Lu-177 製造の現状

## Current Lu-177 Production

Producer	Processing	Reactor(s)	nca/carrier
Eckert & Ziegler	Germany	BR-2 HFR	Yes/No
Isotopia	Israel Canada (AtomVie/CPDC)	BR-2 HFR	Yes/Yes
ITM-ITG (EndolucinBeta®)	Germany Australia - ANSTO	BR-2 OPAL HFR SAFARI FRM-2 ILL (FR)	Yes/No
Isogen/ITM-ITG	Germany	Bruce NPP (Canada)	Yes/No
JSC Isotope	Russia	RIAR, other (Russia)	Yes/Yes
McMasters University	Canada	McMasters RR	No/Yes
Monrol (LuMagic®)	Turkey	BR-2 HFR	Yes/Yes
MURR	USA	MURR	Yes/Yes
Novartis - AAA/IDB	Netherlands Indiana USA (2023?)	HFR INM? (RU)	Yes/Yes
POLATOM (LutaPol)	Poland	Maria	No/Yes
SHINE (IOCB Prague license)	USA	MURR	Yes/No

Additional small-scale production at BRIT (India), PARS (Iran), CMR (Russia), Perkin-Elmer (U.S.) and other locations

日本を含め欧米各国でFCRを考慮した価格で販売されていると推定される。

Ira Goldman, Lantheus

## 今後のLu-177 製造計画

### Lu-177 Production Projects

Planned Producer	Partner	Location	Announced
BWXT	Isogen	Canada	7/20/2020
Curium	Monrol (licensee)	Netherlands	1/28/2022
Eckert & Ziegler (\$10M)	Point (supply)	Massachusetts, USA	9/25/2023
IRE/SCK		Belgium Fleurus, Mol/BR-2	2/13/2020 3/4/2022
Isotopia	Seibersdorf Labor	Austria	10/8/2021
Global Morpho Pharma (Framatome minority)	?	?	7/29/2022
Monrol (E35M expansion/new)		Turkey (Gebze)	9/11/2023
Point Biopharma (2023) (Lilly acquisition 10/3/2023)	IRE/SCK (licensee)	Indiana, USA	11/24/2021
SHINE (new facility end 2023)	IOCB Prague	Wisconsin, USA	6/22/2023

事業の予見性が高いため、企業が将来計画を立てやすい。

# $^{211}\text{At}$ の現状と将来展望

## STRENGTHS

- Half-life 7,2h
- 1 alpha particle emitted
- Cyclotron,  $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$
- Scalable production
- Independence from unstable countries,
- Cheap raw material
- Mastered Patented Chemistry
- Preclinical & clinical applications
- Waste management is not an issue

## WEAKNESSES

- Lack of accessibility
- Very little production centres in EU and only at academic level
- Half-life is too short for usual centralized production
- Lack of sufficient clinical POC
- There is a need for a critical mass of users.

# $^{211}\text{At}$ の現状と将来展望

### Current production sites:

- **Copenhagen University** (Denmark), internal beam, Scanditronix MC32 /MC35 (1.2GBq-2GBq). **Increasing production ongoing.**
- **Arronax Nantes** (France), extracted beam, IBA 70, (1GBq-1.5GBq). **Increasing production ongoing.**
- **Forschungszentrum Jülich**, Germany, IBA 30 XP, extracted beam. **Starting production.**
- **Birmingham University** (UK), extracted beam, Scanditronix MC32 /MC35, (1GBq). **On demande.**

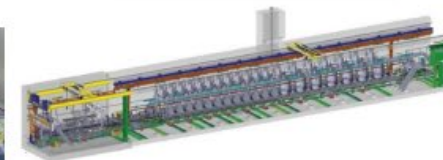


### Production sites starting soon:

- **Polatom Warsaw**, Poland, IBA 30 XP, extracted beam. **In a year.**

### Alternatives: linac projects

- **COLIBRI**, (Hamburg, Germany) and **GANIL**, Caen France (not ready yet)



**Insufficient production today to envisage clinical routine!**

NEA/OECD, Paris, October 30-31, 2023.

# $^{211}\text{At}$ の現状と将来展望：治験の状況

## Past and current clinical studies using $^{211}\text{At}$

Past

Institute	Compound	Cancer type	Pts.	Phase	Ref. No.
UC Berkley & UCSF (SA, USA)	$^{211}\text{At}$ in water	Thyroid gland disorders	8	-	JG Hamilton et al., (1954)
Carl Gustav Carus Univ. Hospital (East Germany)	$^{211}\text{At}$ -human serum albumin microspheres	Recurrent tongue cancer	1	-	I Doberenz et al., (1990)
Duke Univ. Med. Center (Durham, NC, USA)	$^{211}\text{At}$ -ch81C6	Glioblastoma	18	I	NCT00004361 (2008 reported)
Sahlgrenska Univ. Hospital (Gothenburg, Sweden)	$^{211}\text{At}$ -MX35 F(ab') <sub>2</sub>	Ovarian Cancer	12	I	NCT04461457 (2009 reported)

Current

Seattle, USA

Institute	Compound	Object	Planned Pts.	Phase	Ref. No.
Fred Hutchinson Cancer Center & Univ. Washington Med. Center (Seattle, WA, USA)	$^{211}\text{At}$ -BC8-B10	AML, ALL, MDS	50	I	NCT03128034
	$^{211}\text{At}$ -BC8-B10	Acute Leukemia, MDS	30	I/II	NCT03670966
	$^{211}\text{At}$ -BC8-B10	Hematopoietic Cell Transplantation	40	I/II	NCT04083183
	$^{211}\text{At}$ -OAK10-B10	Multiple Myeloma	30	I	NCT04579523
	$^{211}\text{At}$ -OAK10-B10	Multiple Myeloma	24	I	NCT04466475

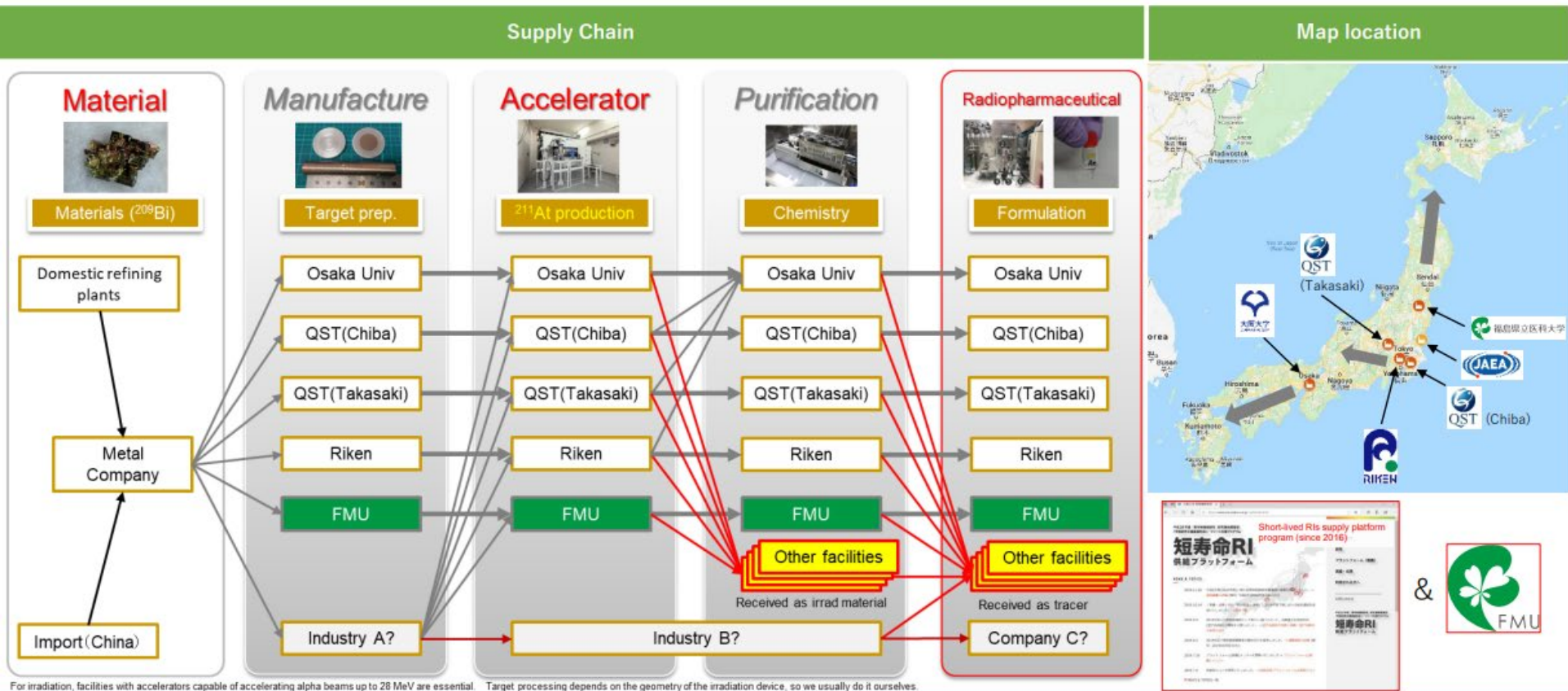
Japan

Osaka Univ. Hospital (Osaka, Japan)	$^{211}\text{At}$ -NaAt	Thyroid Cancer	11	I	NCT05275946 (Nov. 2021~)
Fukushima Med. Univ. (Fukushima, Japan)	$^{211}\text{At}$ -MABG	Malignant Pheochromocytoma / Paraganglioma	18 (Max.)	I	(Oct. 2022~)

Achieved the 1<sup>st</sup> stage milestone

# $^{211}\text{At}$ の現状と将来展望：日本国内の供給体制

## $^{211}\text{At}$ production site (5+1) in Japan



# 関心のある放射性核種

## 企業

company A	Mo-99, I-131, Xe-133, Ge-68, Ga-68
company B	Mo-99, I-131, Ge-68, Cu-64, Lu-177, In-111, I-123, Ga-67, Tl-201, Ir-192, Re-186, Yo-90, Sr-82, Sm-153, Xe-133
company C	Lu-177, Mo-99, I-131, Xe-133, Tb-161, Tb-155
company D	Mo-99/Tc-99m, Ac-225, Ge-68, In-111, I-123, Sr-82
company E	Mo-99/Tc-99m, F-18, Lu-177
company F	Lu-177
company FF	Lu-177
company G	Mo-99, Lu-177
company H	Mo-99, I-131, Xe-133, Lu-177
company I	Lu-177, Tb-161, Tc-99m, Ga-68, F-18
company J	Mo-99, I-131, Lu-177
company K	Ac-225

## 医師

physician	Ga-68, Lu-177, Y-90, Ac-225, Mo-99/Tc-99m, I-131, I-123
physician	Mo-99/Tc-99m, Ac-225, At-211, Lu-177

## 研究機関

Belgium	Ac-225
France	At-211
US government	Mo-99,
Japan	Ac-225
Australia	Mo-99
Argentina	Mo-99, I-131, Sm-153, Lu-177, Bi-213, Ac-225
Japan	At-211, cyclotron produced radioisotope

## ワークショップのまとめ

$^{99}\text{Mo}$ の製造は、原子炉での高濃縮ウランによる核破砕法から低濃縮ウラン照射による核破砕法への技術転換が進行、非ウランターゲット（天然 $\text{Mo}$ ,  $^{98}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}$ ）の利用、加速器による製造、抽出精製技術の開発により、製造量・供給量の増加が見込まれる。一方、受益者負担の原則が浸透しないため、収益への懸念から企業は事業計画を立てにくい状況にある。

$^{131}\text{I}$ は頒布価格が低く設定されており、少数の原子炉で行われている。企業の新規参入が困難。受益者負担の原則の下、適正な頒布価格の再設定が必要。

$^{225}\text{Ac}$ は去勢抵抗性前立腺がんへの有用性が確認され、核医学治療の可能性を証明した。一方、照射原料 $^{226}\text{Ra}$ の入手が障壁となり事業化を計画している企業は12社中2社と少ない。「常陽」で開発中の技術への評価が高い。

$^{177}\text{Lu}$ は照射原料の入手が容易で、 $^{177}\text{Lu}$ 標識放射性医薬品は受益者負担の原則のもと、頒布価格が適正に設定されていると考えられ、12社中9社が事業化を含めて関心を持っている。

$^{211}\text{At}$ は $^{131}\text{I}$ の代替として期待が大きい。治験実施数がまだ少なく、臨床上の有用性を証明する必要がある。照射原材料の調達が容易、加速器製造が可能などの優位性がある。World Astatine Communityが形成された。

## ワークショップに参加して考えたこと（私見）

核物理、核化学、生命科学の進歩とともに、難治性悪性腫瘍の治療が可能な新規医療技術が開発され、有効性と安全性が立証されつつある。正確な診断に基づいた核医学セラノスティクスへの期待が大きい。

一方、これらの技術は放射性同位元素および腫瘍特異的送達分子（抗体、ペプチドなど）の製造にコストがかかり、これを受益者負担の原則で費用設定すると高額となり、受益者（患者さん）の負担が過重になる。

日本では国民皆保険制度のもと、優れた医療技術を等しく国民に提供する体制が整っている。受益者負担の原則の下で核医学セラノスティクスを導入すると、医療費の増加が懸念される。一方、開発経費や製造コストが反映された適正な頒布価格設定が行われないと、企業の参入が期待できないことになる。

国民皆保険制度と高度先進医療の受益者負担の考え方が両立する制度設計が必要である。

# 参考資料：放射性医薬品

核種	放射性医薬品 製品名	対象疾患
$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	カーディオライト マイオビュー	心筋血流検査（虚血性心疾患、心筋梗塞、心不全）
（診断用ガンマ線核種）	クリアボーン テクネMDP	骨シンチグラフィ（悪性腫瘍の骨転移）
年間約	アシアロシンチ	肝機能・形態診断
	キドニーシンチ MAGシンチ テクネMG3	腎疾患
	メジテック	脳腫瘍、脳血管障害、唾液腺疾患、異所性胃粘膜
	他、ニューロライトなど多数	脳血流検査、肺血流検査、副甲状腺検査など
$^{131}\text{I}$	ヨウ化ナトリウムカプセル	分化型甲状腺がん
（治療用ベータ線核種）	ライアットMIBG-I	治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ
$^{225}\text{Ac}$ （治療用アルファ線核種）	$^{225}\text{Ac}$ -PSMA化合物 （保険未収載）	去勢抵抗性前立腺がん
$^{177}\text{Lu}$ （治療用ベータ線核種）	ルタテラ	神経内分泌腫瘍
$^{211}\text{At}$	$^{211}\text{At}$ -AaAt （保険未収載、国内で治験進行中）	難治性甲状腺がん
（治療用アルファ線核種）	$^{211}\text{At}$ -MABG （保険未収載、国内で治験進行中）	治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ