

2024年5月28日

令和6年第16回原子力委員会  
資料第1-2号

# 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 ～ $^{99}\text{Mo}$ 国産化における製薬企業のニーズについて ～

日本放射性医薬品協会 片倉 博

# 日本放射性医薬品協会（放薬協）について

- 放射性医薬品関連企業は、薬事関連法令だけでなく放射線関連法令も遵守し、安全な取り扱いや輸送時の安全確保などに取り組むなど、様々な企業活動に取り組む必要がある。
- これらの有機的な取組み推進を目的に、業界団体として日本放射性医薬品協会が1971年に設立された。

## <会員会社（2024年6月現在）>

in vivo医薬品：テリックスファーマジャパン(株)、**日本メジフィジックス(株)\***

ノバルティスファーマ(株)、バイエル薬品(株)、**PDRファーマ(株)\***

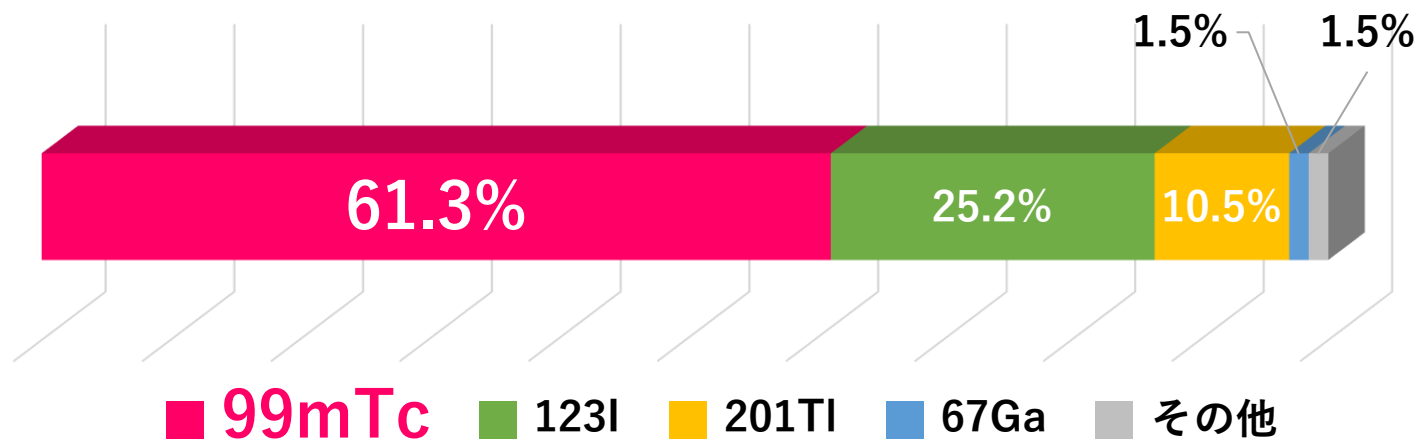
in vitro医薬品：(株)コスミックコーポレーション

DENISファーマ(株)、ヤマサ醤油(株)

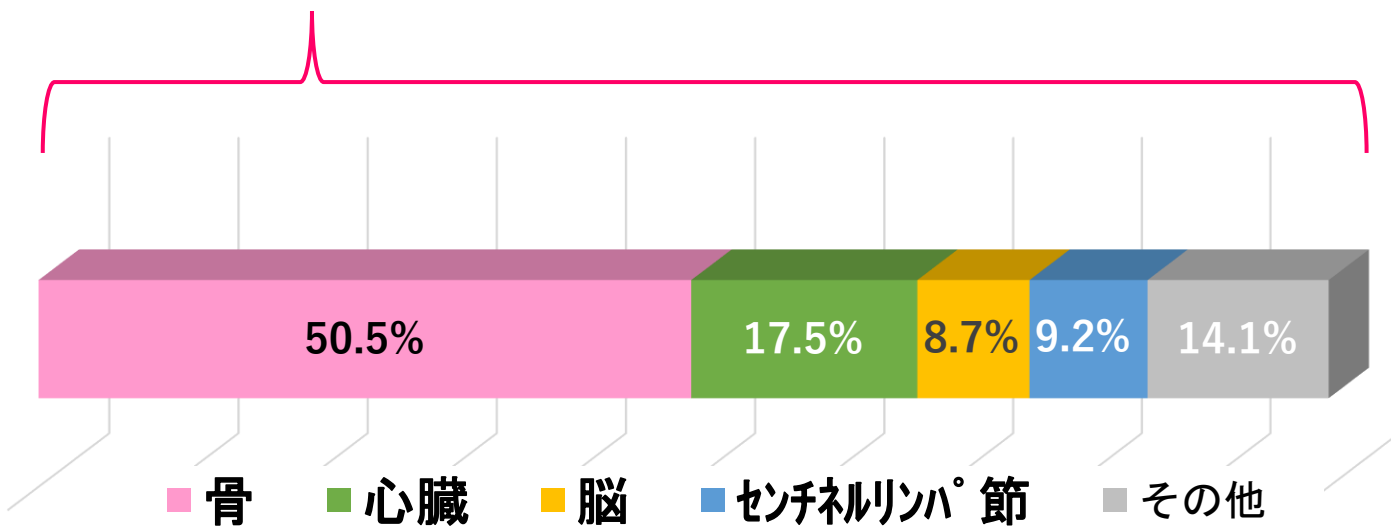
医療機器：GEヘルスケア・ジャパン(株)

※<sup>99</sup>Moおよび<sup>99m</sup>Tc医薬品取扱い企業

# 国内で実施されているSPECT検査について



※国内で実施されているSPECT検査のうち、99mTc製剤を使った検査数の割合が最も高い(約6割)



※検査種類（上位4種類）

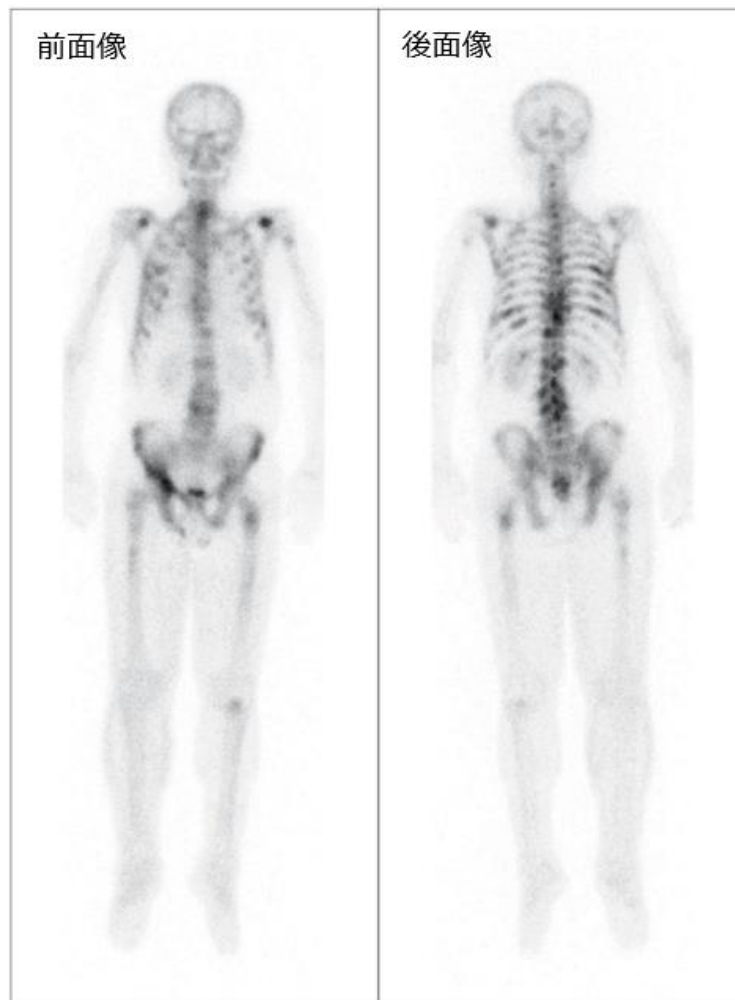
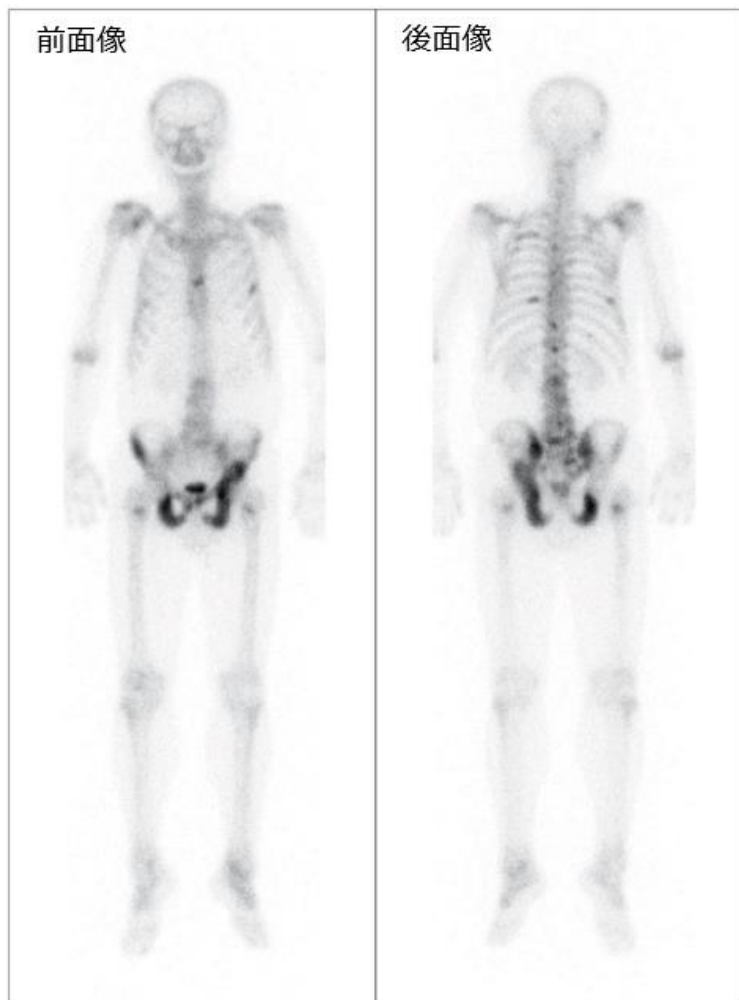
- ・骨シンチグラフィ
- ・心筋(心臓)シンチグラフィ
- ・脳血流シンチグラフィ
- ・センチネルリンパ節シンチグラフィ

第9回全国核医学診療実態調査報告書(日本アイソトープ協会)より

# 99mTc製剤① 骨シンチグラフィ

初診時

5年後



## <検査概要>

骨転移など、骨代謝亢進箇所への高集積の確認

## <臨床的意義>

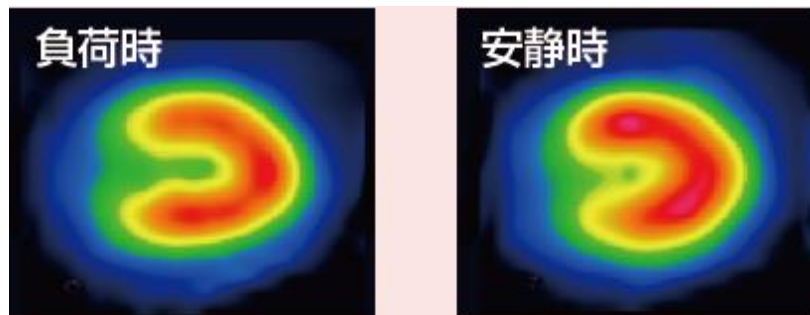
- ・骨転移検索(左図)
- ・疲労骨折の診断
- ・骨髄縁、関節炎などの診断、活動性評価
- ・骨壊死の早期診断や経過観察

など

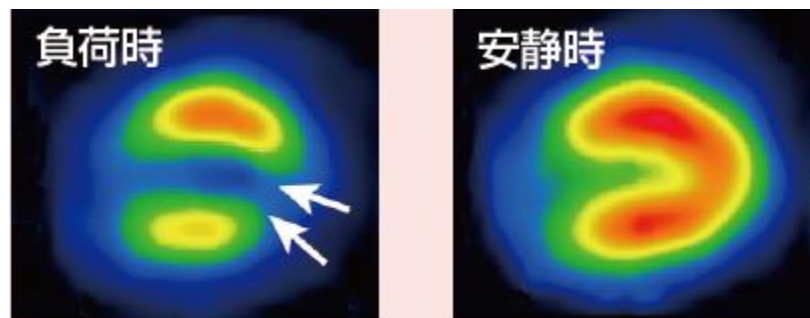
【画像提供】大阪公立大学医学部附属病院 河邊讓治先生

# 99mTc製剤② 心筋シンチグラフィ

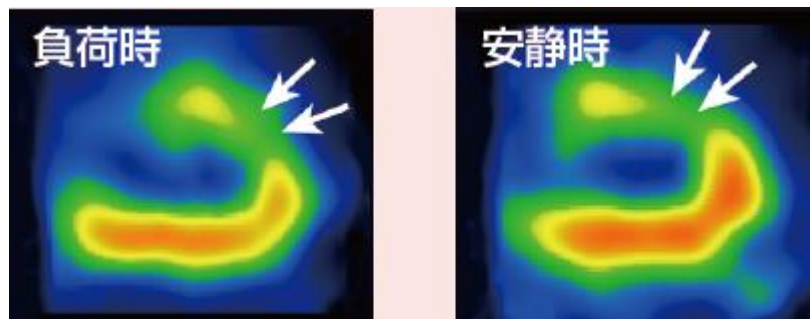
正常例



狭心症



心筋梗塞



## <検査概要>

心臓に血液を供給する冠状動脈から心臓組織(心筋)への血液供給状況を評価

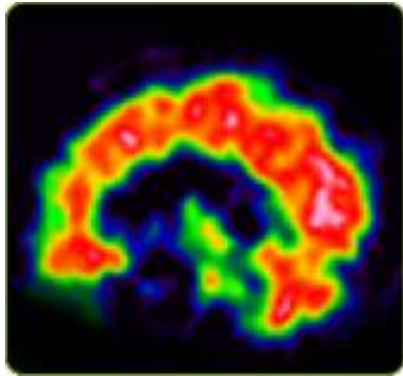
## <臨床的意義>

- ・ 心筋梗塞、狭心症の診断(左図)
- ・ 心筋生存率(バイアビリティ)評価
- ・ 血行再建術の適用判断、および治療効果判定
- ・ 心筋炎、心筋症、サルコイドーシス、先天性心疾患などの心筋障害の判定など

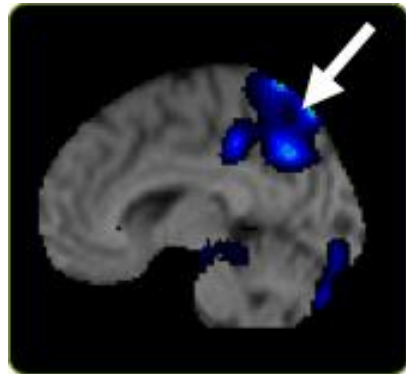
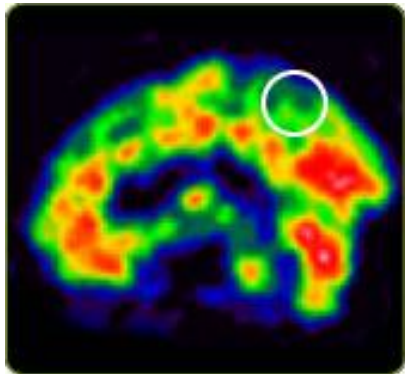
『心筋シンチグラフィをお受けになる患者さんへ』 (日本メジフィジックス) より

# 99mTc製剤③ 脳血流シンチグラフィ

健常者



アルツハイマー型認知症



統計解析結果

## <検査概要>

脳に血液を供給する血管と脳との間の組織を通過する性質を持つ製剤の集積程度を評価。

製剤の分布は脳血流量に比例する。

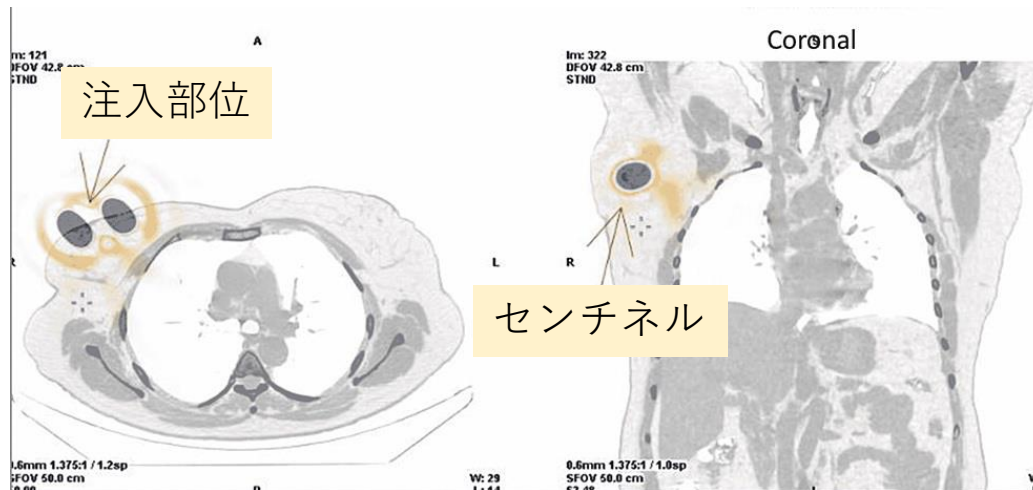
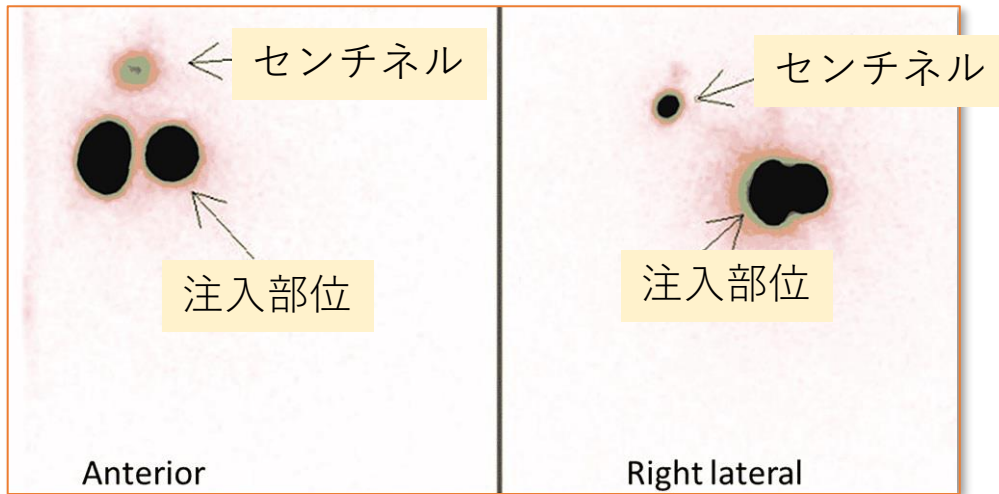
## <臨床的意義>

- ・認知症の早期発見、進行度評価や鑑別診断(左図)
- ・脳血管障害(脳梗塞、内頸動脈狭窄,モヤモヤ病 等)の診断および治療効果判定
- ・脳血管障害 血行再建術の適用判断、および治療効果判定
- ・てんかん

など

『撮って診る！！認知症』（PDRファーマ）より

# 99mTc製剤④ センチネルリンパ節シンチグラフィ



## <語句説明：センチネルリンパ節>

原発巣のがんが転移する際に最初に到達するリンパ節

## <検査概要>

リンパ移行性の高い放射性医薬品を原発巣の局所、または周辺組織に注入し動態を追うことで、センチネルリンパ節を特定し、領域全体のリンパ節転移の有無を評価する

## <臨床的意義>

- ・適切なリンパ節郭清の範囲の決定(乳がん・悪性黒色腫)
- ・手術の縮小化も可能になるケースがある

【引用】 Yasmin T, et al. Cureus. 2022 Jun 16;14(6): PMID: 35859965

# 放射性医薬品の特性に起因するサプライチェーン上のリスク

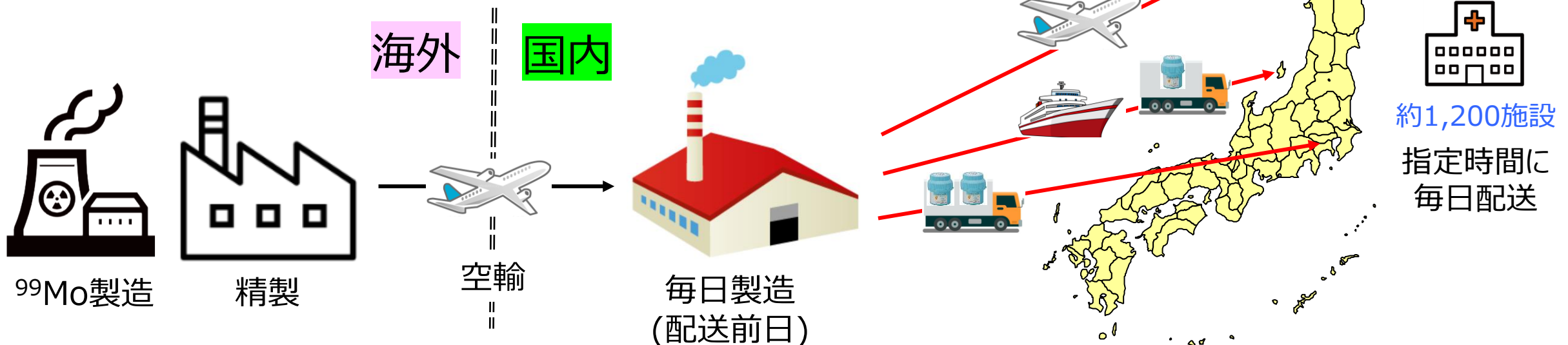
- 放射性医薬品で使用する核種の半減期は短く、製造所および病院で在庫として持つことができないため、検査は原則、予約検査で、検査予定に合わせて薬剤を準備する。
- また、RI原料の安定調達にも半減期は影響し、 $^{99}\text{Mo}$ は一定量を在庫しているが、過剰な在庫は製薬メーカーのコストを圧迫する。
- 放射性医薬品が安定的に製造／流通されない状況では、検査の実施が不安定となり、診療の全体計画に支障が出る。
- 放射性医薬品を供給できず、検査が中止となった場合、予定通り手術に進めなかったり（核医学検査で治療方針決定⇒手術のケース）、患者側、医療従事者側にとって日程再調整などによる負担増加、などの不利益が生じる。



# $^{99}\text{Mo}$ 輸入～ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤製造～施設への配送

- 半減期が短い( $^{99}\text{Mo}$  : 約66時間、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  : 約6時間)ため、 $^{99}\text{Mo}$ の定期的な調達(複数回/週)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤の毎日製造/配送が必要
- $^{99}\text{Mo}$ は海外からの輸入に100%依存している
- $^{99}\text{Mo}$ の入手が滞ると $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤を製造できない
- $^{99}\text{Mo}$ 製造トラブル、輸入トラブルにより、実際に放射性医薬品の供給制限が発生

## ⇒ $\text{Mo}$ 国産化の意義



# 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

- ※アクションプランは、国産のラジオアイソトープが安定的に供給され、患者に届くよう、製造から医療現場での利用まで切れ目なく推進するために制定された。
- ※放薬協は放射性医薬品を製造する立場から会合等へ参画。質疑や発表を通じ、国産モリブデンに求めたいことや留意点などを関係者と共有している。

## <国内試験研究炉を用いた医療用RI製造に関する打合せ>

・第1回：2022/ 8/ 1 第2回：2022/12/ 5

・第3回：2023/ 6/22

発表 「製薬メーカーとして受け入れ可能な原料に関して」…**品質**

・第4回：2023/12/ 4

発表 「放射性医薬品企業の立場から

・国産 Mo を活用するための供給頻度と量に関する想定について

・<sup>99m</sup>Tc 抽出法について」…**頻度・量**

・第5回：2024/ 4/17

# 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

## ＜内閣府委託事業：重要ラジオアイソトープの国産化を踏まえた サプライチェーンの強化に関する調査＞

- ・2023/11 …第1回検討会 第1回供給ワーキンググループ (WG) 第1回製造WG

[発表](#) 「<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc国産化に向けてのポイント ～医薬品メーカーの立場から～」…**全般**

- ・2023/12 …第2回供給WG 第2回製造WG

- ・2024/ 1 …第2回検討会

- ・2024/ 2 …第3回供給WG 2024/ 2第3回製造WG

- ・2024/ 3 …第3回検討会

[発表](#) 「<sup>99</sup>Mo国産化に係り必要となる製薬メーカーコスト概算」…**コスト**

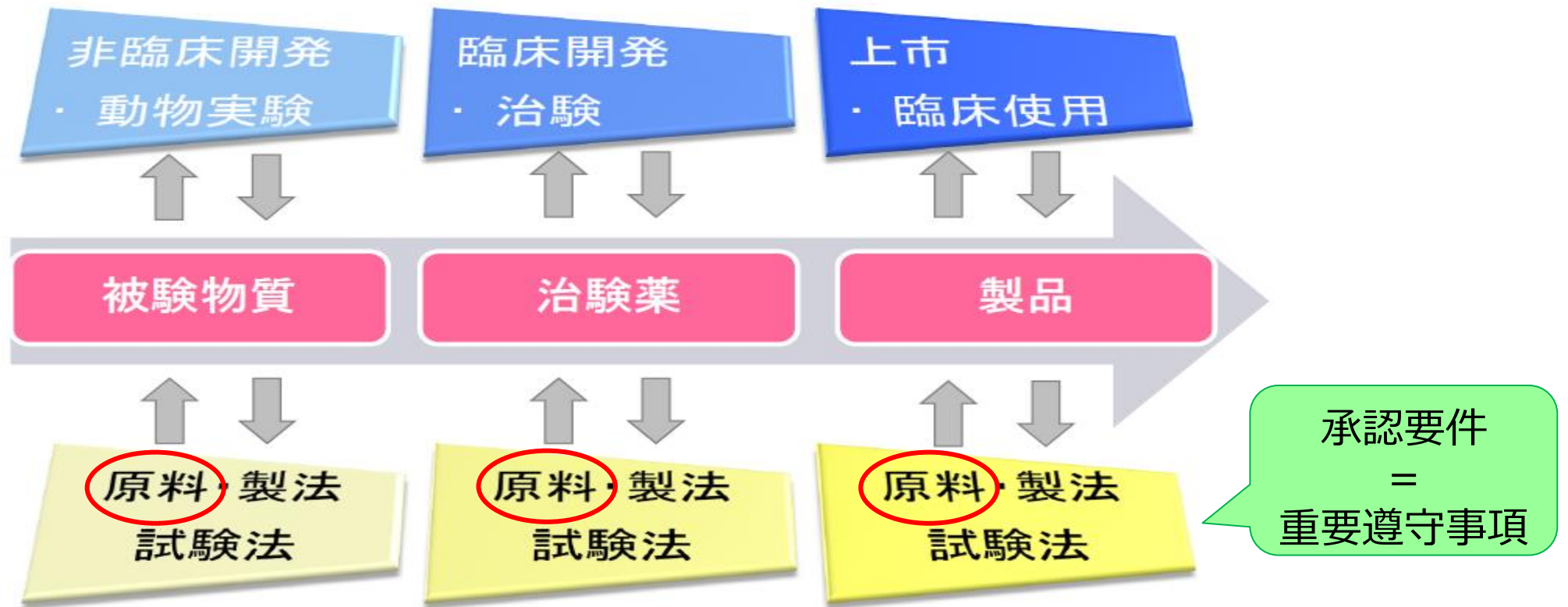
# 本日の要旨

$^{99}\text{Mo}$ 国産化にあたり、製薬企業の立場では以下のニーズがある。

- ✓ **品質**：承認要件を満たす品質が必要であり、関係者間の協力のもと、 $^{99}\text{Mo}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造／精製方法や規格を確立する必要がある。
- ✓ **頻度と量**：医療現場における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤の使用は定期的な $^{99}\text{Mo}$ の調達、日々の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤の製造によって可能となる。輸入 $^{99}\text{Mo}$ との併用を念頭に置いた国産 $^{99}\text{Mo}$ の調達（頻度と量）が必要である。
- ✓ **コスト**：薬価に占めるMoの費用を一定額以下にする必要がある。  
⇒国産 $^{99}\text{Mo}$ のサプライチェーン全体が機能するコストの手当てが必要である。

# 製薬企業のニーズ：品質

# 医薬品原料としての要求を満たす品質

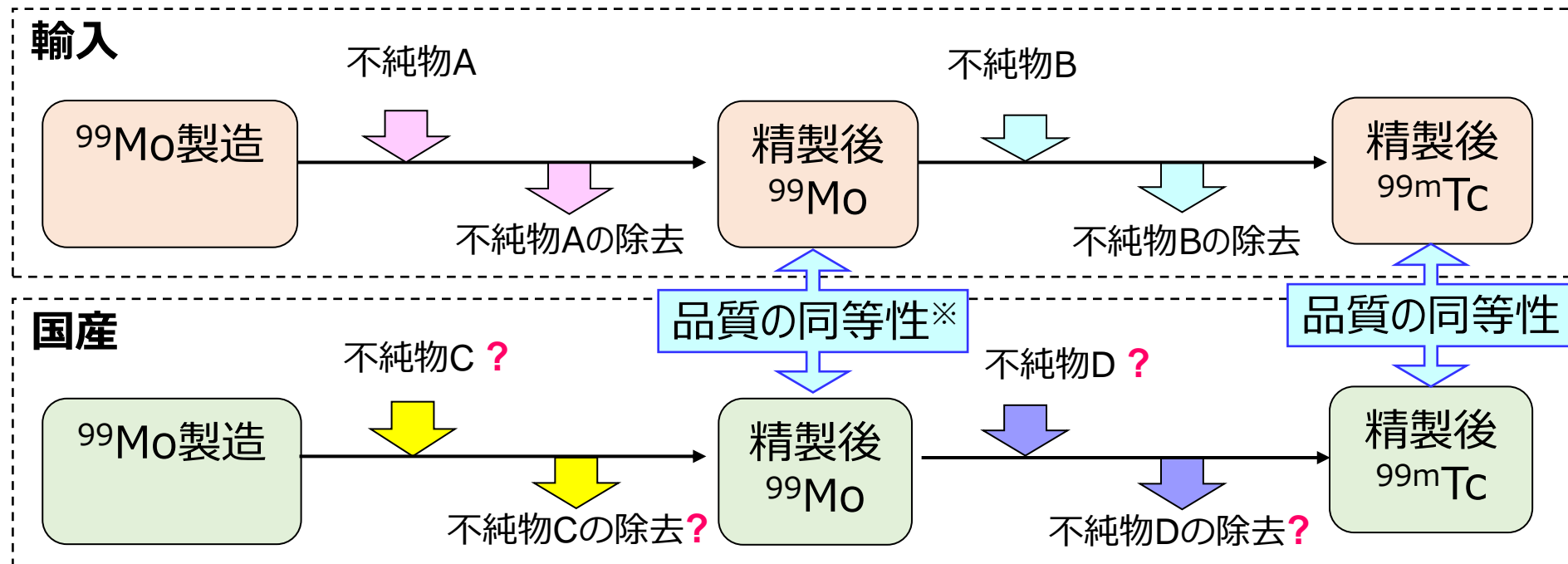


- ・研究開発段階から、品質・有効性・安全性等の確認  
⇒同じ原料・製法・試験法などを用いることで製剤の最終品質を担保している
- ・国産<sup>99</sup>Moにおいては、医薬品原料としての海外<sup>99</sup>Moとの同等性確保が重要なポイント

# 国産<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tcの規格及び試験方法の策定に向けて

**輸入<sup>99</sup>Mo** : 製法が確立されており、混入する不純物及び除去法が明確  
⇒品質を担保する規格及び試験方法が設定されている。

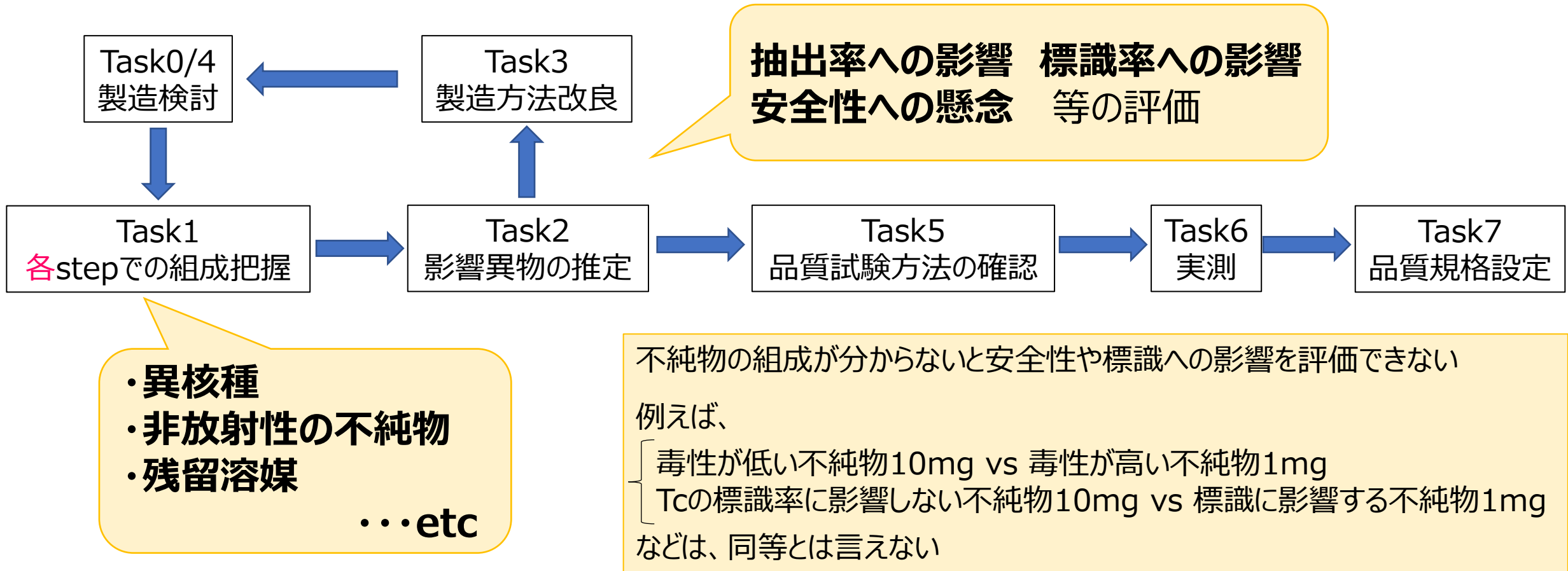
**国産<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc** : 「どのような不純物がどこで混入」し、「不純物をどのように、どのタイミングで除去」するかを解明し、それを担保する製法を確立する必要がある  
⇒それに基づき、国産<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tcの規格及び試験方法が決まる。



※精製後<sup>99m</sup>Tcの品質同等性を担保できるレベル

# 医薬品原料としての要求を満たす品質

- 医薬品原料として用いるためには、原料や製法由来の不純物の組成把握が重要





# 医薬品原料の品質確保に向けて

- ✓ 医薬品の製造においては、治験薬製造時などで使用した原材料の品質との同等性を確保できる原材料を使用することが医薬品製造販売の承認要件の一つとなっており、これを遵守する必要がある。
- ✓ 品質が確立されて初めて、医薬品の製造に「新しい」原料を使用することが可能になる。国産Moにおいては、海外Moとの品質同等性を確保する必要がある。
- ✓ 国産<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tcの規格及び試験方法、並びに製造/精製方法は、不純物プロファイルを明らかにし、精製プロセスを決定した上で確立する必要がある。
- ✓ 受入れ形態：<sup>99</sup>Mo溶液 >> <sup>99</sup>Moペレット（品質管理の観点でペレットの品質均一性に懸念）
- ✓ 関係者（放射性医薬品企業、<sup>99</sup>Mo製造事業者、<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc精製技術者等）が連携し、課題を共有し、課題克服に向けた対策を講じる必要がある。

# 製薬企業のニーズ：頻度・量

# 国産Moの供給（頻度と量）について

## 供給頻度

週単位/固定曜日での納入頻度が望ましい

⇒①製造計画性 ②製造する製剤別に使い分け

## 想定する具体例

週3回調達を仮定し、週1回を国産Moで置き換え

⇒JRR-3照射条件・改修等の検討の必要性

## 必要な供給量

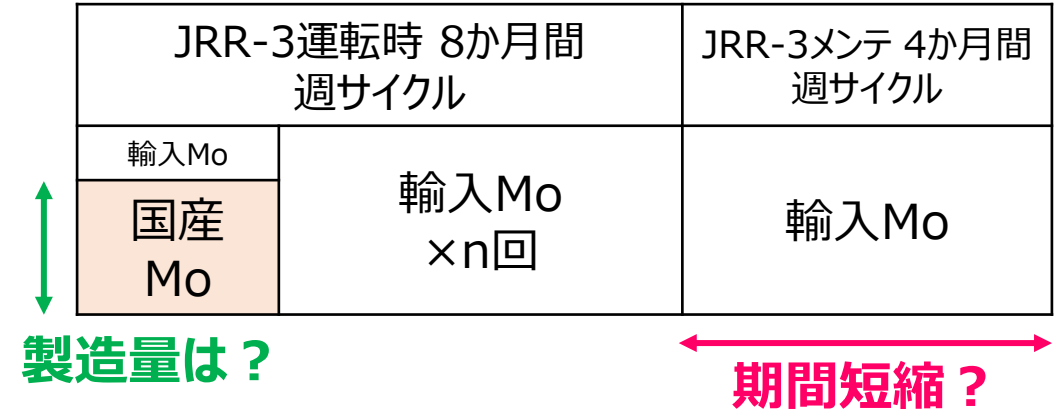
↑ 週3回分割納入と仮定すると **1回あたり330Ci/回/1社**

納品時ベースに置き換えると **約1,000Ci/週/1社**

**2社で週1,000Ci/6-day Ci** (2023/4/25 第3回全体会合のpre会議にて放薬協から発言)

海外Moがトラブルなどのために輸入制限となった際は、1週間あたり納品時 約1,000Ci/1社 (=約2,000Ci/2社)の製造能力があることが望ましい

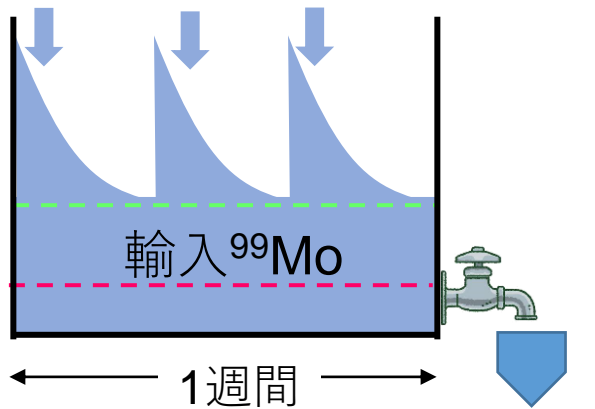
例 Mo入手頻度と国産Moの位置づけ



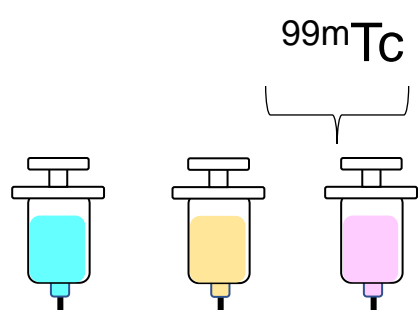
輸入のみ

至適量

下限量

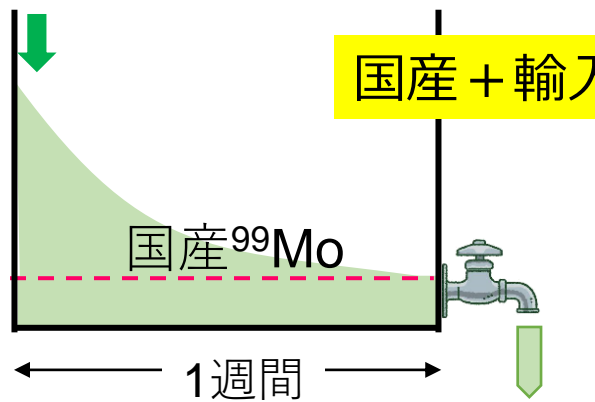


下限～至適量を確保するよう、定期的に<sup>99</sup>Moを調達

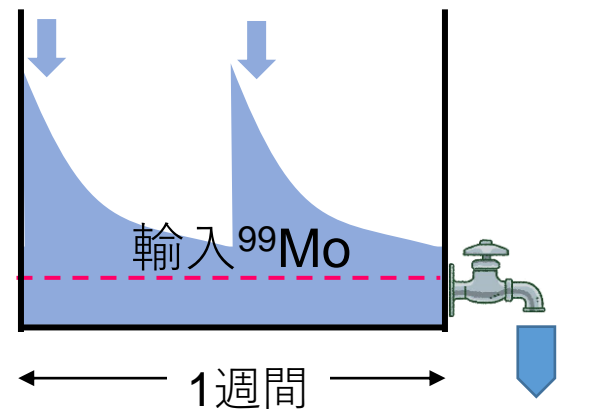
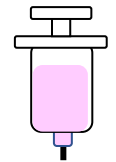


全てのラインナップの製剤を製造する

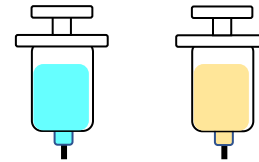
国産 + 輸入



国産<sup>99</sup>Moを用いてある製剤を製造する



輸入<sup>99</sup>Moを用いてその他の製剤を製造する



- 国産<sup>99</sup>Moと輸入<sup>99</sup>Moを混ぜ合わせることはできない
- ある製剤の製造は同一原料が望ましい（製造効率の観点）  
悪い例）ある製剤を同一日に国産及び輸入原料それぞれで製造する  
⇒作業工程、使用機材 等が2倍必要となり、非効率である
- 国産<sup>99</sup>Moを用いた製剤の薬事承認上の整理
- 国産<sup>99</sup>Moと輸入<sup>99</sup>Moから抽出される<sup>99m</sup>Tcを混ぜることが出来るかは、それぞれの<sup>99m</sup>Tcの品質次第

# 国産<sup>99</sup>Moの安定供給とは

- 予定されている出荷計画に基づき、予定通りの時期／量で納品される
  - 予定量を下回った際、全ての受注に対応できない可能性がある
  - 輸入<sup>99</sup>Moの輸入トラブル時には<sup>99m</sup>Tc製剤の供給制限が起こり、実際に検査を受けられなかった患者さんがいた
- 事前に長期スパンでの国産<sup>99</sup>Moの製造計画が共有される
  - 国産<sup>99</sup>Moの製造計画が示されないと輸入<sup>99</sup>Moの調達計画が立てられない
- 仮にトラブルが生じた際、製薬メーカー側への迅速かつ正確な情報共有が必要であり、<sup>99</sup>Moを製造/利用する当事者のみならず、「中間事業者」等も含めたサプライチェーンを構築する
  - <sup>99m</sup>Tc製剤の供給制限などの影響を最小限に留めるため、製薬メーカー側は早急に製造計画 等の見直しを行う必要がある

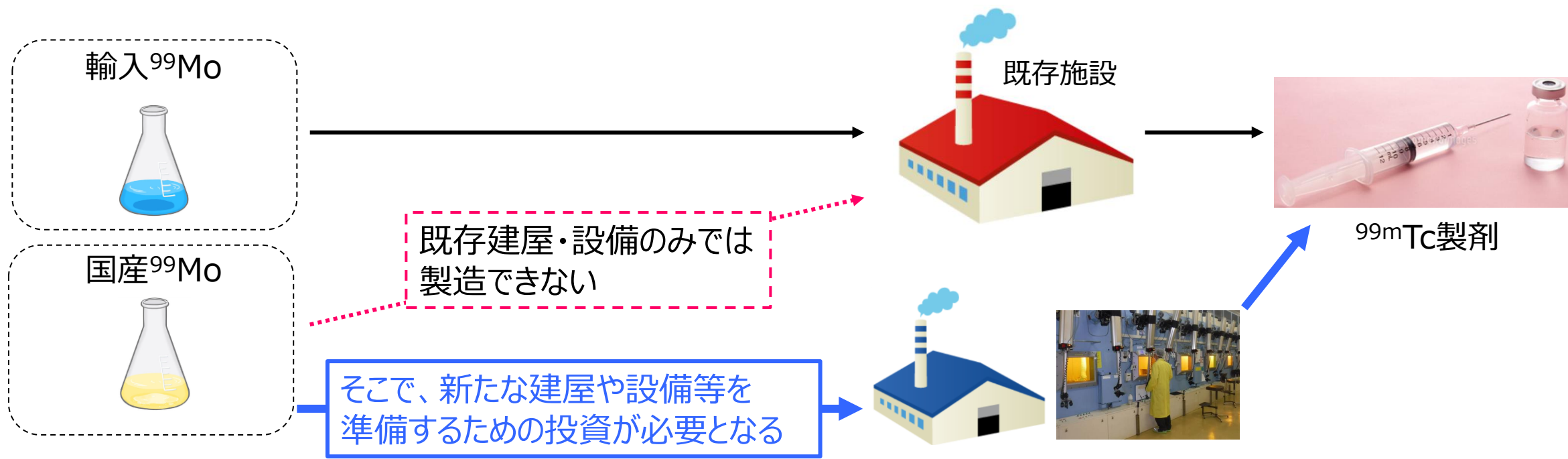
## 国産<sup>99</sup>Moに求める頻度と量について

- ✓ <sup>99m</sup>Tc製剤の安定製造のためには<sup>99</sup>Moの安定供給は必須であり、それが見通せた上で国産<sup>99</sup>Moの使用が可能となる。
- ✓ 加えて、製造計画上、必要なタイミングで必要な量を調達できることが重要。
- ✓ 輸入<sup>99</sup>Moも併せて調達する必要性が考えられ、国産<sup>99</sup>Moの製造計画も踏まえた輸入計画を立てる必要があるため、事前にある一定期間（年単位）の製造計画に関する情報の共有が必要。
- ✓ JRR-3定期点検期間短縮や加速器等からの供給など、年間通して国産<sup>99</sup>Mo調達が図れると輸入<sup>99</sup>Moの調達計画や製造計画がより立てやすい。

# 製薬企業のニーズ：コスト

# 国産<sup>99</sup>Mo受入れにあたり必要となるコスト（建屋・設備等）

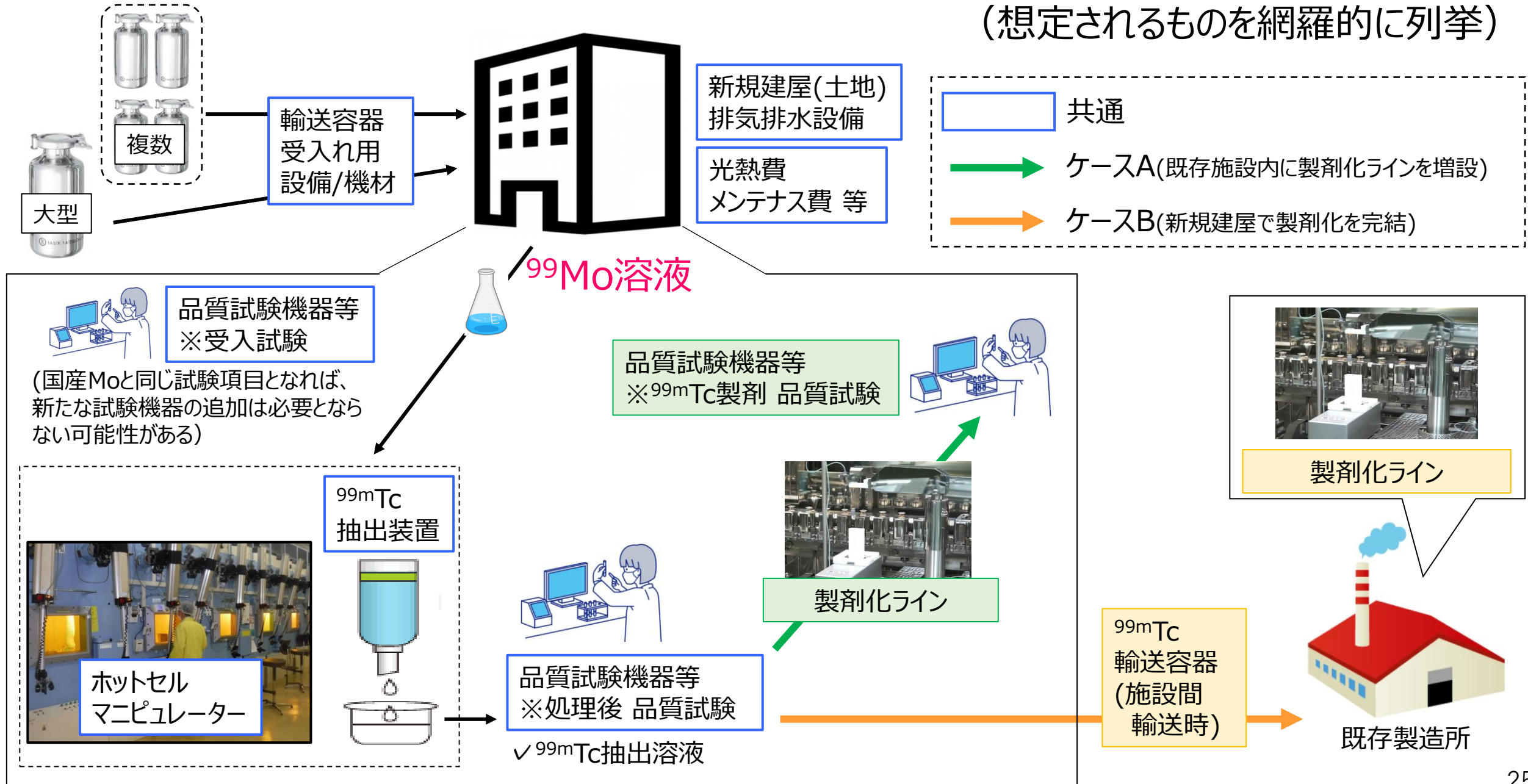
- 現行施設には既存の製剤ラインナップを製造するためのスペースや設備等しかないため、国産<sup>99</sup>Moを用いた<sup>99m</sup>Tc製剤を製造するにあたっては新たな建屋や設備等を準備するためのコストが必要となる。



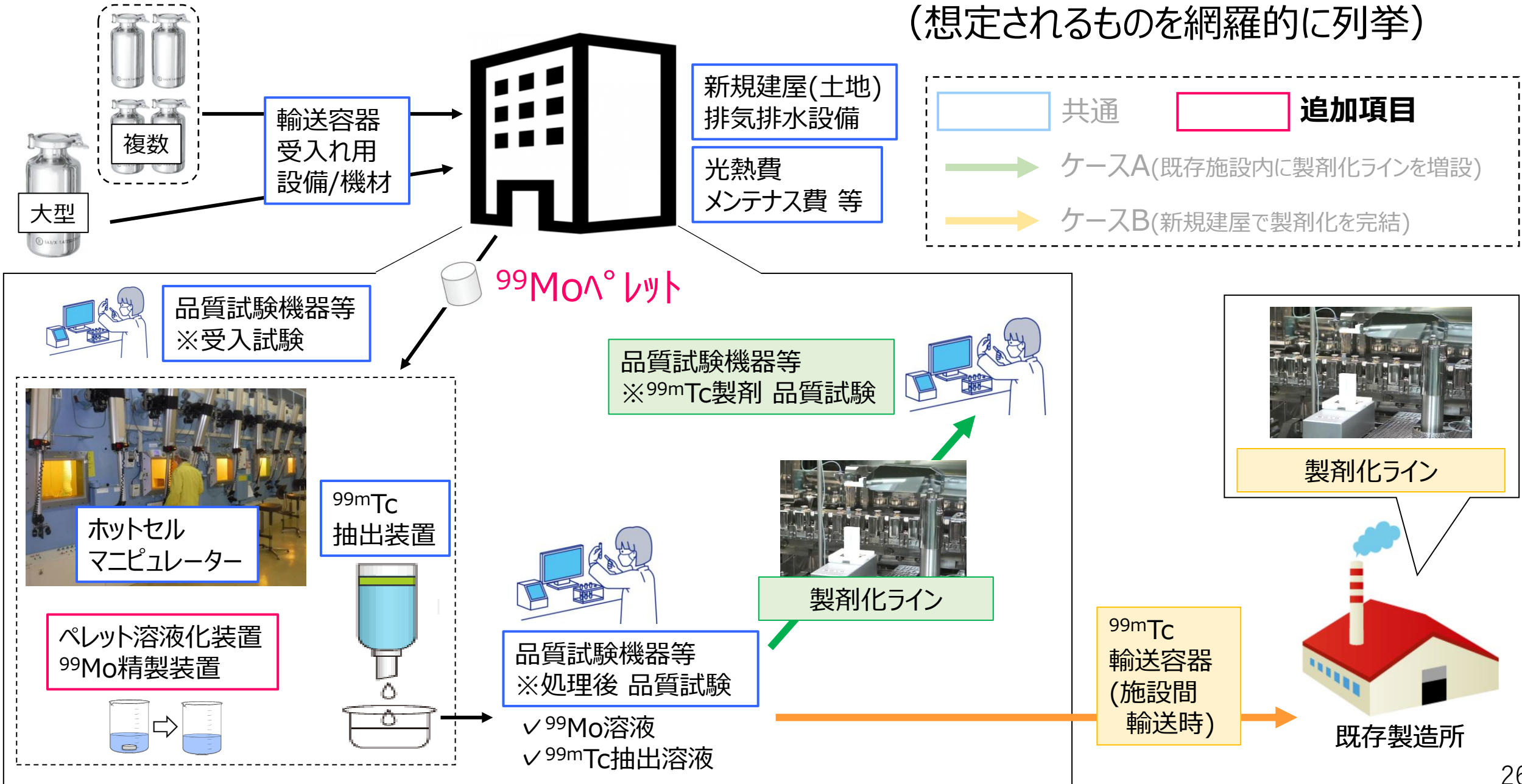


# 国産Mo受入れに新たに必要となる建屋・設備等 ( $^{99}\text{Mo}$ 溶液のケース：望ましい)

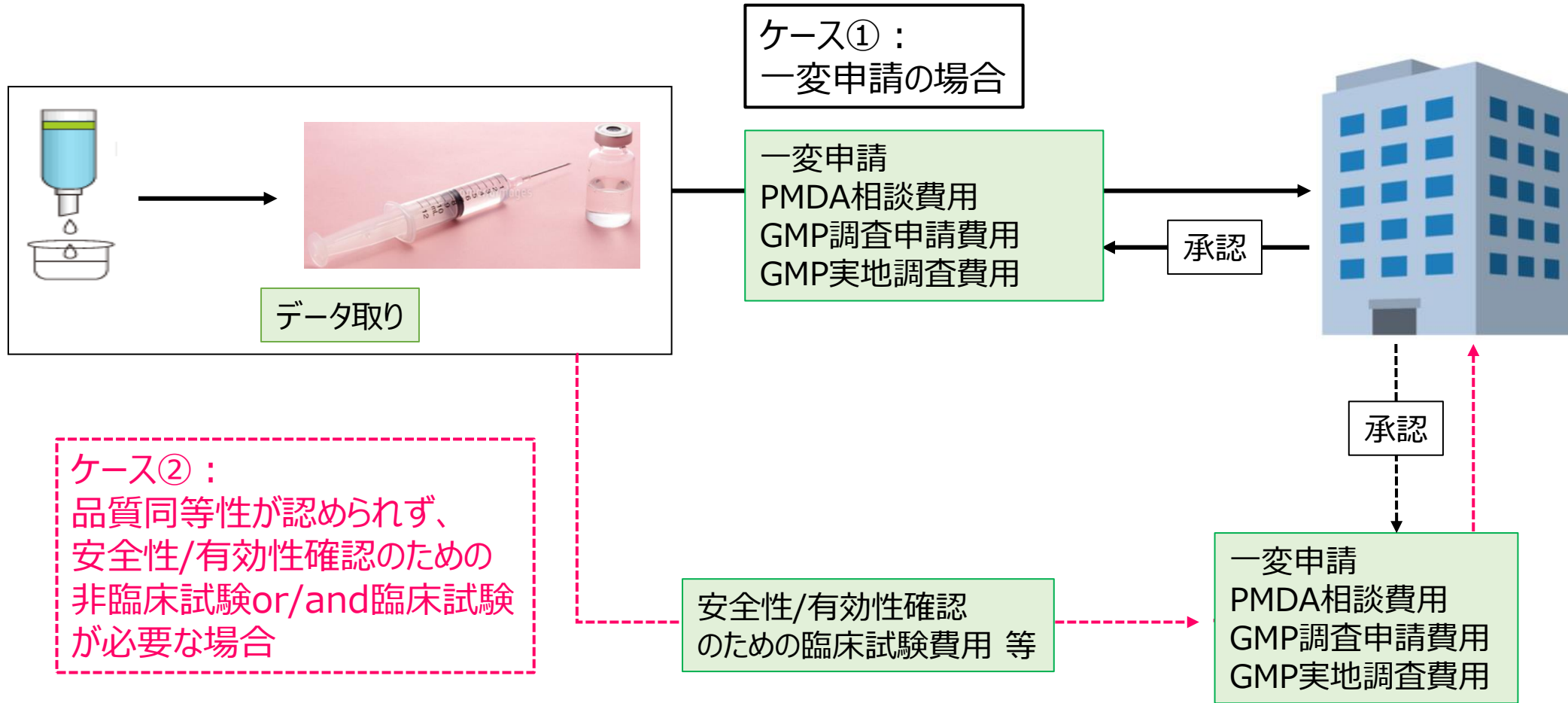
(想定されるものを網羅的に列挙)



# 国産Mo受入れに新たに必要となる建屋・設備等(Moペレットのケース) (想定されるものを網羅的に列挙)

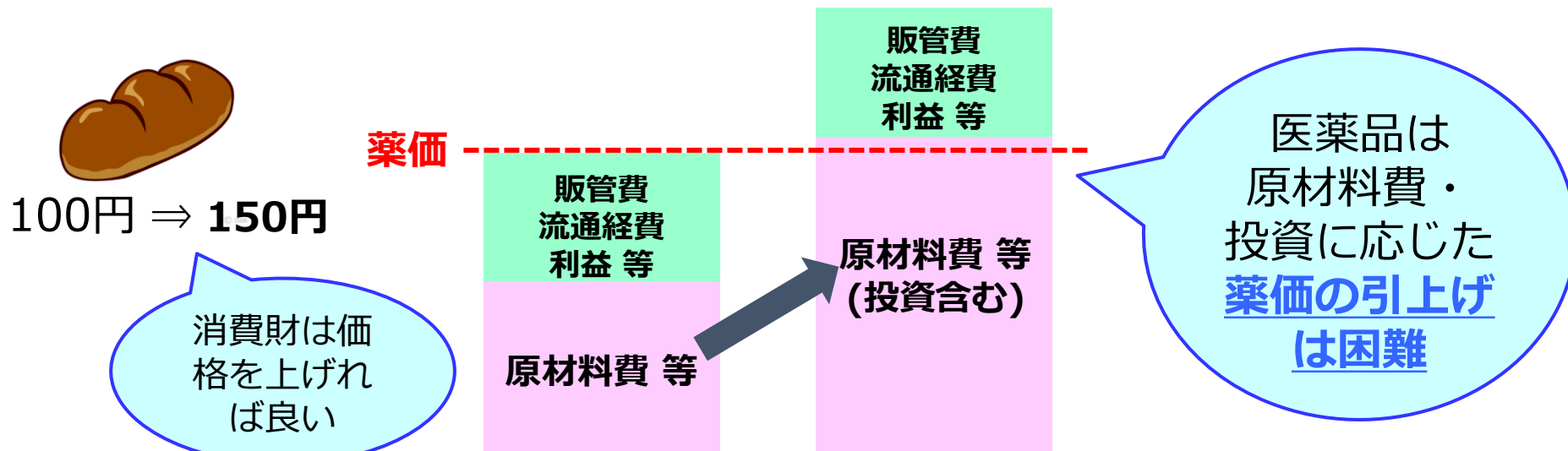


# 国産<sup>99</sup>Mo受入れにあたり必要となるコスト（薬事対応関連）



# 国内における医薬品の価格（薬価）

- 国が定めたルールに基づいて設定されている
- 原材料費が上がった場合においても、薬価を弾力的に引上げる事が困難なため、医薬品メーカーの立場では事業継続が可能となる適切な原材料費が求められる
- 国産<sup>99</sup>Mo受入れに当たり必要な投資コストを薬価へ反映させることは困難
- これらの費用上昇などがメーカーの負担とならないような価格の調整や薬価への対応などが必要



## 原料価格／薬価や設備投資に係るコストへのサポート

- ✓ 国産<sup>99</sup>Moを受け入れるにあたり、建屋、器材、維持管理費、薬事承認変更申請などの新たなコストが様々に必要になると考えられる。
- ✓ 国産<sup>99</sup>Moを用いて製造する医薬品は既存市場製品の置き換えであり、新たな市場創生ではない。
- ✓ 薬価制度も相まって医薬品メーカーは投資回収が困難であるため、製薬メーカーが投資することは不可能である。
- ✓ 国産<sup>99</sup>Moのサプライチェーン全体が機能するコストの手当てが必要である。

## まとめ

$^{99}\text{Mo}$ 国産化にあたり、製薬企業の立場では以下のニーズがある。

- ✓ **品質**：承認要件を満たす品質が必要であり、関係者間の協力のもと、 $^{99}\text{Mo}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造／精製方法や規格を確立する必要がある。
- ✓ **頻度と量**：医療現場における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤の使用は定期的な $^{99}\text{Mo}$ の調達、日々の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤の製造によって可能となる。輸入 $^{99}\text{Mo}$ との併用を念頭に置いた国産 $^{99}\text{Mo}$ の調達（頻度と量）が必要である。
- ✓ **コスト**：薬価に占めるMoの費用を一定額以下にする必要がある。  
⇒国産 $^{99}\text{Mo}$ のサプライチェーン全体が機能するコストの手当てが必要である。

END