

医療用等 RI 製造・利用推進アクションプランと今後の展望

北岡 麻美
Kitaoka Asami

1. アクションプランの策定

我が国の診療で用いられるラジオアイソトープ (RI) は、その多くを海外からの輸入に依存しているため、海外での製造トラブル、自然災害や紛争の影響を受けて入手困難となる事態を繰り返し経験してきている。

このような状況を踏まえて、政府は、2021 年度の成長戦略フォローアップ¹⁾ に「試験研究炉等を使用したラジオアイソトープの製造に取り組む」旨を明記し、省庁横断的に検討するべく内閣府原子力委員会内に医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会 (以下、専門部会) を立ち上げた。

専門部会には各分野の専門家が委員として招集され、RI の利用者側として、主にアカデミア、研究者、医師等が、製造者側として原子炉及び加速器施設の関係者が参画した。

2021 年 11 月 22 日に第 1 回会議が開催され、その後、8 回にわたり、核医学診断及び治療の推進、新規開発中の放射性医薬品の実用化、RI 製造及び流通、廃棄物処理、人材育成等の様々な課題が検討された。

その結果、主に医療用 RI の国産化に向けた今後の対応が具体的な行動計画として取りまとめられ、2022 年 5 月 31 日付けで、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²⁾ (以下、アクションプラン) として公表された。

本稿では、アクションプランが策定されたことを機に、我が国の医療用 RI の供給を取り巻く課題、公表されたアクションプランの概要、RI の国内製

造に向けて取り組むべき 4 つの項目と現時点の進捗状況について解説する。

2. 我が国の医療用 RI の供給を取り巻く課題

放射性医薬品のうち診断薬として最も多く流通している核種は ^{99m}Tc であり、続いてジェネレータとして利用される ^{99}Mo である (図 1)³⁾。

^{99m}Tc は親核種である ^{99}Mo から抽出されるが、その原料となる ^{99}Mo は海外の研究用原子炉で製造され、100% 輸入に頼っている状況である。表 1 の通り製造を担う原子炉のほとんどは稼働から 50 年以上経過し、老朽化に伴う設備の不具合による緊急稼働停止が度々発生している⁴⁾。加えて供給元は欧州、

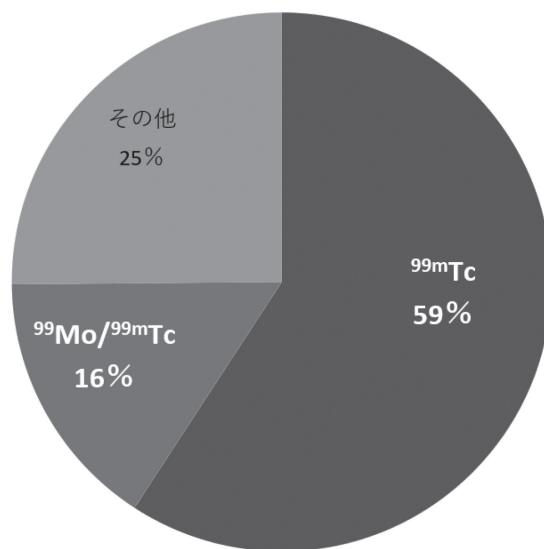


図 1 放射性医薬品の供給量の割合 (2021 年度・放射能換算)

表1 ^{99}Mo を供給している世界の主な原子炉

原子炉名	稼働開始年	国名
MARIA	1974	ポーランド
HFR	1961	オランダ
BR2	1961	ベルギー
LVR-15	1957	チェコ
OPAL	2006	オーストラリア
SAFARI	1965	南アフリカ

南アフリカ、オーストラリアであることから日本は地理的に不利な状況にあり、自然災害等により輸送が困難になることで原料が入手できず、供給を一時的に停止せざるを得ない事態も起きている。この状況は関係者のご尽力により、過去に比べると現在では安定した調達が実現できているものの、海外に依存している状況は変わっていない。また、国内では治療用放射性医薬品として、2022年11月現在までに、表2のとおり6種類が承認され、うち4種類（1つは製造中止、1つは供給一時停止中）が流通している。

1950年頃より甲状腺疾患の治療薬として利用され、現在においても需要が大きい ^{131}I ヨウ化ナトリウムカプセル、2021年に承認された β 線放出核種 ^{177}Lu を利用した神経内分泌腫瘍の薬剤が国内で流通している。しかしながらこれらの薬剤は海外で製造された原料を用いての製造、あるいは薬剤そのものを輸入しているものであり、海外での製造が滞ったり、航空機による輸送の遅延が起きる等して、これまでも度々治療スケジュールの変更を余儀なくされている。これらの原料核種が国内製造され、かつ国内で医薬品とすることができれば、少なくとも輸送トラブルによる入手不可は無くなるものと考えられるが、原料ターゲットの確保や、製造法に違いが生じることによる分離・抽出方法の確立が必要である等、そのハードルは依然高い。

近年では、 α 線や β 線放出核種が新たな医薬品開発の目的で研究に利用されている。前述の ^{177}Lu の他、 ^{211}At 、 ^{225}Ac 等で標識され、海外で治験が進められている薬剤もあり、これらの核種を用いた薬剤の国内での治験に向けて、企業やアカデミアで研究が進められている。

これらの核種の入手方法であるが、 ^{211}At は国内の大学や研究機関等で保有する中型サイクロトロン

表2 治療用放射性医薬品（国内承認）

承認	効能効果	核種	半減期
1969年	甲状腺疾患治療薬	^{131}I	8日
2007年	有痛性骨転移の疼痛緩和剤 ※販売終了	^{89}Sr	50日
2008年	再発・難治性悪性リンパ腫 に対する放射性抗体治療薬 ※販売一時停止中	^{90}Y	64時間
2016年	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療薬	^{223}Ra	11日
2021年	ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療薬	^{177}Lu	7日
2022年	褐色細胞腫・パラガングリオーマ治療薬	^{131}I	8日

で製造され、研究機関に供給されている。一方、 ^{225}Ac については製造方法がいくつかあるが、その中でも ^{229}Th を親核種としたジェネレータを利用したミルキングによる方法で製造された ^{225}Ac が不純物核種が少なく利用しやすい。しかしこの方法による製造は ^{229}Th を持つ米国、ドイツ、ロシアの3か所の国立研究所でしかできず、供給量が限られている。核破砕反応による方法等その他の製造方法も開発が進んでいるが、 ^{227}Ac 等の不純物核種が混入することや大量に製造するための技術が確立していない状況である。このように海外からの輸入に頼らざるを得ない核種については、世界の需要に供給が追いつかず、生産国ファーストの様相も見せている。そのため年々価格が上昇し、かつ入手が困難となっている上、日本までの輸送費等を加えると更に費用がかさむ。特に最近ではロシア・ウクライナ情勢や急激な円安傾向等、コスト面を含めた安定的な入手がますます不安定な状況である。現在、我が国でも小型加速器や、電子線形加速器を用いて ^{225}Ac を製造する技術開発が進められているところであるが、これらの製法は ^{226}Ra を原料とするものであり、国内には十分な量の ^{226}Ra が存在しないため、その確保が新たな問題となっている。

3. アクションプランの概要

前段で述べた背景とそれに伴う課題を解決すべく取りまとめられたアクションプランは、現状把握、基本的な方向性、具体的な取組みの3段階にて記載されている²⁾。

初めに、医療用等ラジオアイソトープを取り巻く状況として治療（Therapeutics）と診断（Diagnostics）とを合わせて行うセラノスティクス（Theranostics）が注目されていることや、諸外国及び我が国のこれまでの動き等が整理され、我が国においても戦略的にラジオアイソトープ製造・利用に取り組むことの必要性が述べられている。

次に基本的な方向性が示され、今後10年の間に実現すべき目標として以下の4点が挙げられた。

- ①モリブデン-99/テクネチウム-99mの一部国産化による安定的な核医学診断体制の構築
- ②国産ラジオアイソトープによる核医学治療の患者への提供
- ③核医学治療の医療現場での普及
- ④核医学分野を中心としたラジオアイソトープ関連分野を我が国の「強み」へ

そしてこれらの目標実現に向け取り組むべき4つの事項として、以下が示された。

- (1) 重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給のための取組推進
- (2) 医療現場でのラジオアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備
- (3) ラジオアイソトープの国内製造に資する研究開発の推進
- (4) ラジオアイソトープ製造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化

後段でこれら4つの項目について個別に内容を紹介する。

4. アクションプランとして取り組むべき4つの項目と現時点の進捗状況

(1) 重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給のための取組推進では、重要アイソトープとして $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{225}Ac 、 ^{211}At の3核種が位置付けられた。

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ については一部国産化による製造目標として、可能な限り2027年度末までに試験研究炉等を活用して国内需要の約3割を製造し、国内へ供給することが明記された。

^{225}Ac については高速実験炉「常陽」において、2026年度までに製造実証を行うと共に、創薬の研究開発で必要となる一定量の確保・供給に向けた体制を構築することが明記された。これら2核種につい

ては主に日本原子力研究開発機構を中心に今後の製造及び供給体制の検討が始められたところである。

また ^{211}At を利用した $^{211}\text{At-NaAt}$ について、2028年度を目途に医薬品としての有用性を示すことが明記され、既に大阪大学での治験が開始される等、国内のアカデミアを中心に上市に向けた取組みが進められている。

(2) 医療現場でのラジオアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備では3つの目標が示された。その1つとして2019年の調査で3.8か月であった核医学治療実施までの平均待機月数を2030年度までに平均2か月に短縮することを目指すことが明記された。令和4年10月1日より施行された改正医療法施行規則において、特別措置病室が要件を明確にして放射線治療病室の1つとして扱われるようになり、 ^{177}Lu を使用した薬剤において特別措置病室が利用できるようになったことは、前述の待機時間短縮に貢献するところである。

海外において薬剤開発が進んでいる ^{227}Th で標識した薬剤を用いた国内での治験実施に当たっては、少量のトリウムに関する規制が無いためにその開始までに至っていない状況となっている。これを解消すべく、 ^{227}Th やトリウムに由来して製造される核種を用いる場合の制度のあり方の検討の必要性が述べられており、規制当局等による検討開始が待たれるところである。

PET検査で利用され、特に今後セラノスティクスを主とした目的で用いられることが想定される ^{68}Ga は半減期が約68分である。現在のところ、 ^{68}Ga はPET検査で利用されている4核種(^{11}C ^{13}N ^{15}O ^{18}F)について定められているいわゆる7日間ルール（1日最大使用数量を超えない範囲での使用に従って発生した汚染物については、7日間保管した後に放射性汚染物としなくてもよい）には該当しない。また ^{68}Ga の他にも新たに利用が期待される短半減期核種があり、これらを7日間ルールの適用範囲に加えることの是非について検討し、より合理的な運用ができるように制度整備されることが期待される。

(3) ラジオアイソトープの国内製造に資する研究開発の推進では、既に(1)で述べられた ^{99}Mo と ^{225}Ac の供給の他に、2023年度までに、核医学治療薬の非臨床試験に関するガイドラインを整備することが記載された。診断薬については「診断用放射性

医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」が策定されているが、治療薬の非臨床試験においては類するものが無いため、欧米でも作成の動きが見られるように治療薬の非臨床試験項目が明示されることが期待される。

(4) ラジオアイソトープ製造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化については、目標には国産化を見据えたサプライチェーン強化として2023年度までに方向性を固め、2025年度までに体制を整備すること、医療用放射性汚染物の廃棄方法を見直し、処理・処分の合理化に係る規定の整備が挙げられた。この中において、国産 RI 製造が軌道に乗った際のサプライチェーンのあり方や、人材育成として加速器施設や原子炉等 RI 製造者の育成、薬学教育における RI の位置付け、核医学治療や放射線治療に携わる職種が専門性を十分に発揮できる仕組みを検討すること等が明記された。

アクションプランは「実効性確保に向けて」という項目で締められている。原子力委員会において関係省庁やステークホルダーの取組みをフォローアップすること、関係者は1年ごとに進捗状況を取りまとめて原子力委員会に報告することが明記され、内閣府がリーダーシップを持って進めていく覚悟が読み取れる。

5. おわりに

この度公表されたアクションプランについて紹介した。今まで幾度となく議論されてきた国産による放射性医薬品原料や、今後更なる研究開発が期待される治療用核種のために必要な RI 製造が具体的に進むことが期待される。2022年6月7日に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針（骨太の方針）」⁵⁾には、アクションプランに基づく取組み

を推進する旨が記載され、強い後押しとなっている。

国産 RI のサプライチェーン構築には製造者、購入者はもとより、配分調整や輸送、廃棄の担い手も必要である。当然ながら国との緊密な連携を取りつつ体制を整えることが望ましい。

アイソトープ協会は研究者に RI を配分することを目的の1つとして設立された。現在においても新しい薬剤開発等に利用される核種を希望する研究者の手に渡すには、国産 RI 製造には大いに期待するところである。アクションプランが確実に実行されるよう、関係者による取組みに協力していくところであるが、今後も利用者の利便性をより良くする役割を担うことで、放射性医薬品の将来にわたる安定供給の実現と、海外が先行している放射性薬剤の速やかかつ安定的な国内導入に貢献できれば幸いである。

参考文献

- 1) 成長戦略フォローアップ（2021年6月18日）
<https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/seicho/pdf/fu2021.pdf>
- 2) 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（2022年5月31日）
<http://www.aec.go.jp/jicst/NC/about/kettei/kettei220531.pdf>
- 3) アイソトープ等流通統計2022
<https://www.jrias.or.jp/pdf/ryutsutokei2022.pdf>
- 4) The Supply of Medical Radioisotopes
2019 Medical Isotope Demand and Capacity Projection for the 2019-2024 Period
<https://www.oecd-nea.org/med-radio/docs/sen-hlgmr2019-1.pdf>
- 5) 経済財政運営と改革の基本方針2022（骨太の方針2022）（2022年6月7日）
https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2022/2022_basicpolicies_ja.pdf

((公社)日本アイソトープ協会 医薬品部医薬品・試薬課)