

会議のトピックス(I)

国際原子力機関協同研究 (IAEA-CRP)

「高濃縮ウランを利用しない加速器による Mo-99/Tc-99m の代替製法」

国立研究開発法人放射線医学総合研究所

分子イメージング研究センター

永津 弘太郎

nagatsu@nirs.go.jp

1. はじめに

核医学診断や画像診断、あるいはより具体的に SPECT 検査・PET 検査といった単語は近年、社会的に広く認識され、半減期数分から数日を有する様々な放射性同位元素 (以下、RI とする) が医学的用途に利用されている。本検査が与える客観的な生体内情報は現代医学を支える大きな診断ツールの一つになっていると共に、視覚に直接訴える機能画像等は受診者も自らの心身状態を把握するための一助になっていることと推測される。

核医学診断を実施するためには、RI で標識された放射性薬剤と、体内に投与した RI から発せられる放射線 (ガンマ線もしくは 511 keV の消滅放射線) を検出するカメラが相補的に発展する必要がある。特異的な集積や機能評価を与える薬剤、及び検出器の感度や分解能の向上をそれぞれの目的として、精力的な研究開発が行われている。後者の解説については別の専門家に譲り、本稿では、RI 標識薬剤に関する研究及び臨床の場において非常に重要な役割を果たしている ^{99m}Tc ($T_{1/2}=6$ 時間, IT $\sim 100\%$) について、本 CRP “高濃縮ウラン (HEU) を利用しない加速器による $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ の代替製法” の報告及び世界各国の状況等を紹介してみたい。特に、加速器科学を医学分野へ応用する計画は近年、国内外で益々盛んになっていることを踏まえ、RI そのものに注目するだけではなく、ヒトへ投与可能な RI 標識薬剤、並びに核医学の現場・実運用で求められる諸条件等について、情報の整理と共有を目的に筆者の考えを述べていきたい。

2. ^{99m}Tc — 核医学一の workhorse

放射線利用統計[1]によれば、10 種を越える臨床用非密封 RI が国内に流通し、その中で

^{99}Mo と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の両者を合わせた供給量（放射能）は、現在に至るまでの長い間、総量の約 8 割を占めている。この利用を支える大きな理由には、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ のもつ物理的特性（半減期、検知しやすい 141 keV の放射線）や化学的特性（複数の価数に基づく標識（キレート）の多様性）が医学利用に適するほか、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータ¹と呼ばれる供給形態の利便性が挙げられる。特にジェネレータによる線源頒布は、自施設に大掛かりな設備を準備しなくても一定量の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用時、容易に確保できるため、臨床・研究いずれの利用現場であっても重要視される実用的・実践的特徴となっている。効果や薬効の低下を意味する RI の物理的減衰、即ち長期保管が出来ない RI を取扱う以上、線源確保の高い利便性は想像以上の価値を持っている。

このような環境において、2009 年から 2010 年に発生したいわゆるテクネチウムクライシス（世界需要の約 3 割を占めていたカナダ・NRU 炉の緊急停止による ^{99}Mo の供給障害）は世界の核医学臨床現場に大きな混乱を引き起こした。特に日本は米国に次ぐ世界第二の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 利用国であることに加え、米国同様、自国で $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (^{99}Mo) を生産していない輸入・消費国家であるため[2]、その影響は大きかったように記憶している。我が国では、 ^{99}Mo を輸入し $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤を販売する放射性医薬品企業の努力によってその混乱が最小限に抑えられたものの、世界各国では原子炉に頼らない $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の代替製法に関する研究機運が大いに高まった。このような背景から、本 IAEA-CRP は 2011 年に活動が始まった[3]。実際、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ に関する課題や加速器による RI 製造は近年、非常に重要視されており、2012 年には、同じく IAEA-CRP として“荷電粒子モニター反応と医療用アイソトープ生成のための核データ”に関する共同研究が開始されている[4]。こちらの CRP については永井先生による別の報告を参考にされたい[5]。

3. 加速器による $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 代替製法

現在、世界に流通する大部分の ^{99}Mo は、初臨界から 40～50 年が経過した 10 程度の国々が有する研究炉によって生産されている。 ^{99}Mo 供給障害を経験して以降、安定した供給を維持させるために、いくつかの国々が ^{99}Mo 製造を開始・再開したと報告される。但し、ほとんどの研究炉が老朽化問題を抱えている以上、安定供給や原子力安全に関する課題が本質的に解決されているとは言い難い。この状況下、歴史的に ^{99}Mo の主要生産炉としての役割を担っていたカナダが、老朽化を理由に NRU 炉（135 MW_{TH}、初臨界 1957 年）の停止を決定すると共に、自国向け需要については、加速器を利用した $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ 反応で直接得られる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を供給することを計画した。製造装置として“原子炉から加速器へ”という大きな方向転換を意味する本計画では、実用的かつ高品位

¹ 放射平衡を利用した RI 供給装置（医薬品として扱われる）。親核種を支持体へ固定化しており、減衰によって生ずる娘核種を選択的に、また繰返し溶出できる。日々、一定量の娘核種が得られるため、乳牛になぞらえ cow system と呼ばれることもある。

な製造法の確立や医薬品としての品質評価・薬事承認取得だけでなく、コスト意識を持った生産の運用と最適化、線源頒布のためのロジスティクス構築といった多くの課題がある。これらの課題はカナダに限ったものではなく、加速器による代替製法を企図する各国に共通するため、本 CRP では各参加国が課題解決に向けた研究開発を行うと共に、加速器製 ^{99m}Tc の有効性を示すことを目的としている。

4. 会議の内容

本 CRP は、2015 年 6 月 22 日から 6 月 26 日まで IAEA 本部（ウィーン）で行われた。参加した国は 12 カ国（アルメニア、カナダ、ハンガリー、インド、イタリア、日本、サウジアラビア、ポーランド、シリア、アメリカ；及びオブザーバーとしてスイス、イギリス）であり、我々を含む大多数の参加国が、荷電粒子を濃縮同位体へ照射する $^{100}\text{Mo}(p,2n)$ 反応を用いた ^{99m}Tc の直接製造について報告を行った（唯一、スイス（CERN-MEDICIS）は 1 GeV の陽子ビームを ^{238}U に衝突させ、FP として得られる Mo の製造を基礎的に検討されていた）。本反応は医療用小型加速器で得られる比較的低いエネルギー（ $E_p \leq 24 \text{ MeV}$ ）で十分な ^{99m}Tc 収量を望むことが出来る特徴を持つ。これ以上の入射エネルギー、例えば $E_p \geq 25 \text{ MeV}$ を利用すると、 $^{100}\text{Mo}(p,x)$ 反応から ^{99}Mo の製造が期待できる一方、その収率は実用的と見なされておらず、当該チャンネルに関する報告は無かった。各国の詳細に関しては今年中に発行が予定されている報告書に譲り、興味深い主だったものを以下に簡単に記す。

カナダ： $E_p = 19 \text{ MeV}$, $I_p = 100 \text{ } \mu\text{A}$ にて製造した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ （pertechnetate）に関する第一相治験を終えた現在、本目的のために開発された専用の小型加速器を利用した $E_p = 24 \text{ MeV}$, $I_p = 500 \text{ } \mu\text{A}$ による製造に着手。（製法が変化したことを受け）二回目の第一相治験を準備・実施中。安価・ディスポーザブルな Al 製ターゲット支持体へ ^{100}Mo を熱圧縮し、薄層状に調製・照射していることが特徴（この結果、製造コストを従来比の 1/1000 に低減）。品質検定項目について、従来品（原子炉製）と比較すると、既存の一般的項目はその規格値を厳格化し、加速器に特異的な項目では分離しがたい ^{99m}Tc 以外の Tc 量を規定（ $\leq 0.03\%$ ）。米国薬局方（USP）の新項目として収載されることを目的とする。

ハンガリー：励起関数（protons on ^{100}Mo ）を精査し、比較的大きなばらつきがある従前報告との比較検討。ばらつき原因の一つには $^{99}\text{Mo} \cdot ^{99m}\text{Tc}$ の崩壊に由来する関心ガンマ線（141 keV）の扱い方[6]、及び stacked foil method では生成した関心核種の一部がターゲット前後のエネルギー吸収材へ反跳し、僅かなマイナス誤差（0.6～1.8%）を与えること等を報告。

会議的一幕には、参加各国に代替製法の実現可能性を問われる場面があったものの、ポジティブな答えはカナダ以外に無かった。医薬品としての承認取得の難しさと、従前の原子炉製法と比較して製造コストをどこまで受け入れられるレベルに抑えられるかの二点

が、各国に共通する課題として挙げられた。

5. RI・放射性医薬品の製造と供給に関する日本と諸外国の違い

^{99}Mo や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ をはじめとする RI あるいは標識化合物について、多少の粗さを恐れずに表現すると、諸外国ではいわゆる国研に相当する大規模研究所がその製造と供給を担う“国営型”となっている。一方の日本では、放射性医薬品企業が輸入・製造（製剤化）・供給を担い、アイソトープ協会がその譲渡譲受を管理する“民営主体型”と見なせるだろう。我々も実際、共同研究契約の元で行われる特定の数施設を対象とする RI 頒布を行っているものの、頒布そのものが主目的となる RI 生産は行っていない。

国産化がされていないこと＝安定供給上のリスクそのものであり、これを是正するために現在、我が国では主に国立大学・研究所等が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の代替製法に関する検討を行っている。但し我々を含む“国営”施設には、上述した社会的背景を理由に、生産から頒布に至るまでのインフラ・ノウハウだけでなく、運用を行うためのリソースも形成・準備されていない。従って、出口として何らかの研究成果を市場に反映させる際のハードルは相当に高いものと判断すべきであろう。その原因の一つに、諸外国と比較して桁を一つ二つ異にする世界二位の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 消費国、日本が必要とする量の多さが考えられる。ある資料では 60 Ci/week といわれる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を国内で定期的に製造・供給することが我々に求められる一方、極端な例では自国の検査総数が一日 10 数例、あるいは見積るための資料が不足していると報告する参加国もあり、同じ課題に取り組みながら国の状況によってゴールの基準が大きく乖離することが印象的であった。

さて著者は、医療用小型加速器を用いた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造可能性について報告を行った。その詳細は本 CRP の報告書並びに別の報告[7]に譲るが、世界に類を見ない日本の加速器環境—200 機を越える加速器が現在稼動し[1]、狭い国土面積と相まって、加速器密度と表現できる値はおおよそ直径 50 km 円／1 機に相当する—が本構想の背景となっている。大多数の加速器は、後述する日々の PET 検査を実施する高品位な製造環境に据え付けられ、加速性能としても $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製造に適用可能である。従って、我が国全体で必要となる大量の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、多数稼動する加速器台数で補えるのではないかというのが筆者の提案である。

本 CRP の主題は加速器の利用が前提であったが、一方で、大量の RI を効率良く製造するためには、自国が所有する研究炉を利用することも確実な出口の一つと筆者は考える。特に加速器では得難い中性子過剰核、即ち標的アイソトープ治療（あるいは内用療法とも呼ばれていたが近年では表現が見直されている）と呼ばれるがん治療法に向けた放射性治療薬の製造を視野に入れると、原子炉による RI の国産化は極めて効率的かつ魅力的なものに映る。但し、周知のとおり、日本原子力研究所（現在の日本原子力研究開発機構）における RI 製造頒布事業が閣議決定により合理化されて以降（平成 7 年 2 月、[8]）、輸入可能な中長寿命 RI の製造が中止されるという大きな制約があることも事実である。

様々な理由がこの背景に存在しているものと推測される上、3・11以降、原子炉を取り巻く社会環境が大きく変化したこともあるため、慎重な扱いが求められることも理解している。しかし、我が国が標榜する科学技術立国の形成と先進医療の更なる発展に鑑みれば、我々は研究炉の重要性、加速器との適切な棲み分けについても熟慮すべきであろう。なぜそれぞれの装置が重要なのか。 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ に限らず社会発展に必要不可欠な RI が数多くあることを実例・積極的な社会還元と共に示し、国民の理解を得ながら研究を継続していくことが従来以上に重要になる。掲題を越えるものかもしれないが、これが本 CRP に参加し、得られた筆者の結論である。

6. 医薬品のレギュレーション

上述した医薬品の承認取得、即ち合成したある物質を、医薬品としてヒトへ投与するために必要となる近年の動きを、PET 検査を例に簡単に触れておきたい。

数年に一機の小型加速器が大学病院等に導入されるような、20～30 年以上前の PET 研究黎明期では、文字通りの（薄汚い）実験室的環境で化学合成さながらの半手作業で PET 診断薬の調製が行われていたと聞いている。その後の成長期で、有用なトレーサーがもたらす診断例が評価されるに伴い、多くの施設で PET 検査を受診出来るようになった。受診件数の増加、及び被験者の利益を守る観点から、薬剤品質の向上だけでなく、得られる薬剤が異なる施設間で等しく高品質であることを保証する“標準化”の必要性が唱えられた。その結果、この 10 年強の間に合成環境の大幅な改良・改善が図られた。具体的には、PET 検査用院内製剤は医療機器として厚生労働省により承認された自動合成装置によって調製され、ホットラボ内全体が衛生的な管理下に置かれる、いわゆる GMP 基準²で運用されるようになった。このような動き、即ち標識薬剤の品質を維持・保証する実践は、当然ながら欧米諸国全体にも及んでおり、ヒトへの応用（臨床）を前提とする製造では現代の必須条件となっている。具体的な運用においては、全ての作業——ターゲット調製方法、照射条件、必要とする試薬類の種類・量、化学反応条件・精製方法、品質評価方法等——が手順書に記載され、この規定を逸脱した製造で得られたものはヒトへ投与可能な製品として認められない。また、分析機器は定期的な健全性評価が求められる。これが現在の日本で受診できる PET 検査の“標準品質”である。

今回の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤のように、既存の医薬品でありながら新しい製法で調製する場合でも、許可を与える関係省庁（日本→厚生労働省；米国→米国食品医薬品局；欧州→欧州薬品品質局、欧州評議会 等）へ、その製法並びに品質・安全性評価結果を提出し、新医薬品として承認を得る必要がある（日本の場合は、高品質の放射性医薬品を安定的に合成する

² 日本核医学会では、分子イメージング戦略会議が PET 臨床研究の質の向上を図っており、ガイドラインの策定や施設認証制度の構築などを行っている。現在までにいくつかの文書や通知がなされており、閲覧可能となっている[9]。

設備、つまり医療機器として承認される可能性が高いと筆者は考えている)。承認に至るまでの期間は一般に数年を要することから、新薬開発の律速になっているとも言われている。

研究者・技術者が、高品位かつ必要量の ^{99m}Tc を提供できる何らかの代替製法を確立させることはおそらく可能であろう。但し、我々には現代社会で求められる上述の要件を満たすための経験と訓練が浅いことを認識すべきである。今一度、我が国全体で議論を行い、研究ゴールの明確化と可能性を評価すべきと考える。これは研究停止を暗に意味するのではなく、熱意を持った関係者の一層の奮起を再確認するための議論である。

7. さいごに

現在の様々な産業や体制が戦後 70 年の間に発展してきた社会・技術基盤の上に成立していることに鑑みれば、例えば世代交代や体制の再構成と表現できる大きな変化が、自発的あるいは強制的に求められても不思議ではない。特に社会に対して影響が大きいものには注目が集まり、多くの議論や、あるいは犠牲を経て、多くの人々が望む新体制が動き出す例は歴史が示している。核医学の世界において、最も重要な価値を持つ $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ が変化の対象に選ばれたことは、このような理由で説明できるのではないかと筆者は感じている。この時勢の節目に一当事者、一研究者として課題に直面できることを真摯に受け止め、より良い解決策を提示できるよう、一層の努力を続けたいと思う。

参考資料

- [1] 公益社団法人日本アイソトープ協会, 放射線利用統計 2013 (2014)
- [2] J.R.Ballinger J. Label. Compd. Radiopharm. 53, 167–168 (2010)
- [3] Accelerator-based alternatives to Non-HEU production of Mo-99/Tc-99m (CRP code F22062)
- [4] Nuclear data for charged-particle monitor reactions and medical isotope production (CRP code F41029)
- [5] 永井泰樹 国際原子力機関 CRP 「荷電粒子モニター反応と医療用アイソトープ生成のための核データ」 核データニュース 110, 7–11 (2015)
- [6] S. Takács et al., Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B 347, 26–38 (2015)
- [7] 加速器による核医学検査用 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ の安定供給に向けて 原子核研究 第 60 巻 1 号 94–98 (2015)
- [8] 日本学術会議 基礎医学委員会・総合工学委員会合同：放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会 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」
- [9] 分子イメージング戦略会議 <http://www.jsnm.org/guideline/molecule>
PET 薬剤の「I. 製造基準」を改定し診療にも適用可能 (いわゆる学会 GMP の改定)
<http://www.jsnm.org/guideline/molecule/011>