

Kanazawa University Hospital
金沢大学病院

核医学におけるRI内用療法の現状と展望

稲木 杏吏

金沢大学附属病院 核医学診療科

COI開示

発表者：稲木杏吏

演題発表内容に関連し、
発表者が開示すべきCOI関係にある企業等として

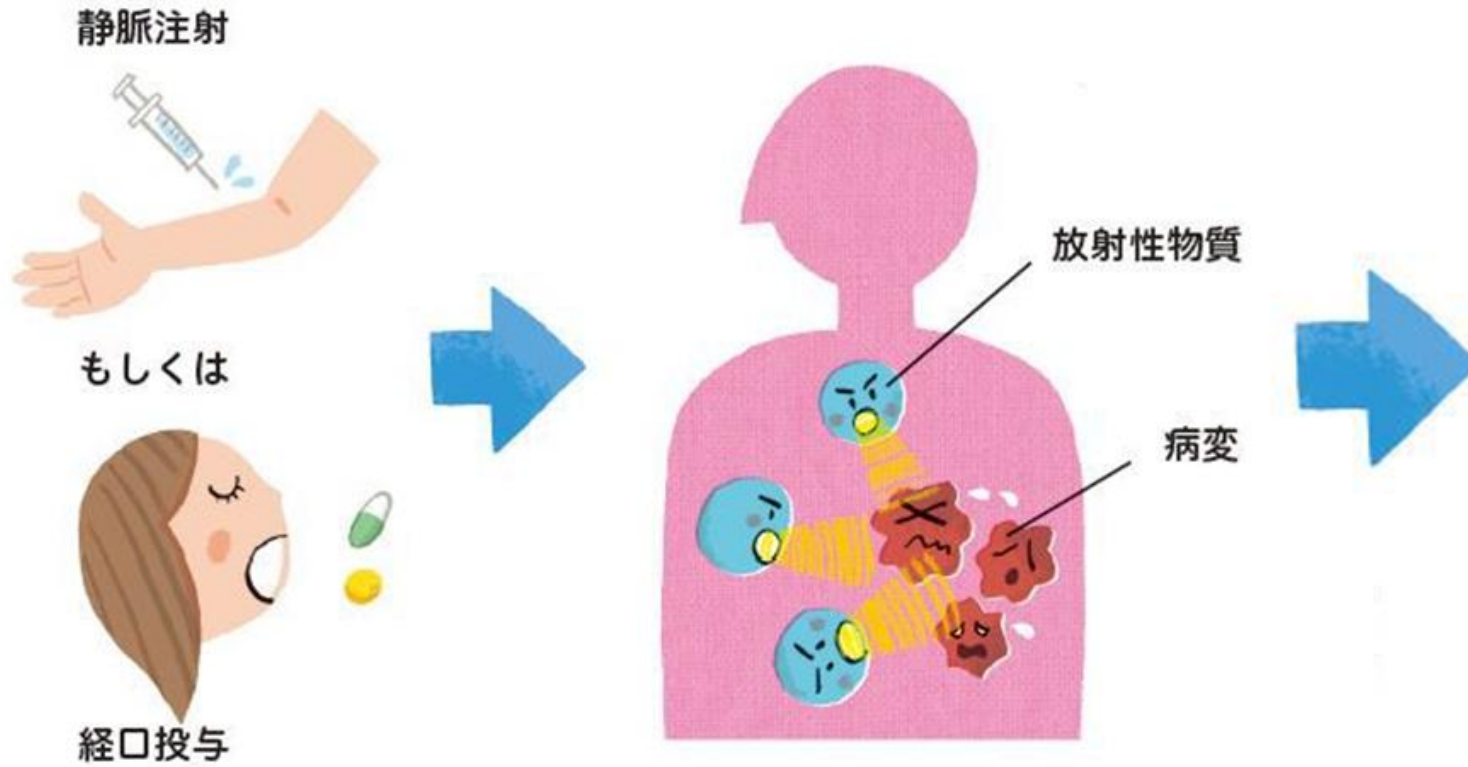
①顧問：	なし
②株保有・利益：	なし
③特許使用料：	なし
④講演料：	なし
⑤原稿料：	なし
⑥受託研究・共同研究費：	富士フイルム富山化学株式会社
⑦奨学寄附金：	なし
⑧寄付講座所属：	なし
⑨贈答品などの報酬：	なし

本日の内容

- ✓ 核医学治療について
- ✓ なぜ日本の核医学治療は立ち遅れているのか

核医学

➤ 放射性同位元素を用いた診断、治療



ポジトロン放射断層撮影装置
(PET装置)

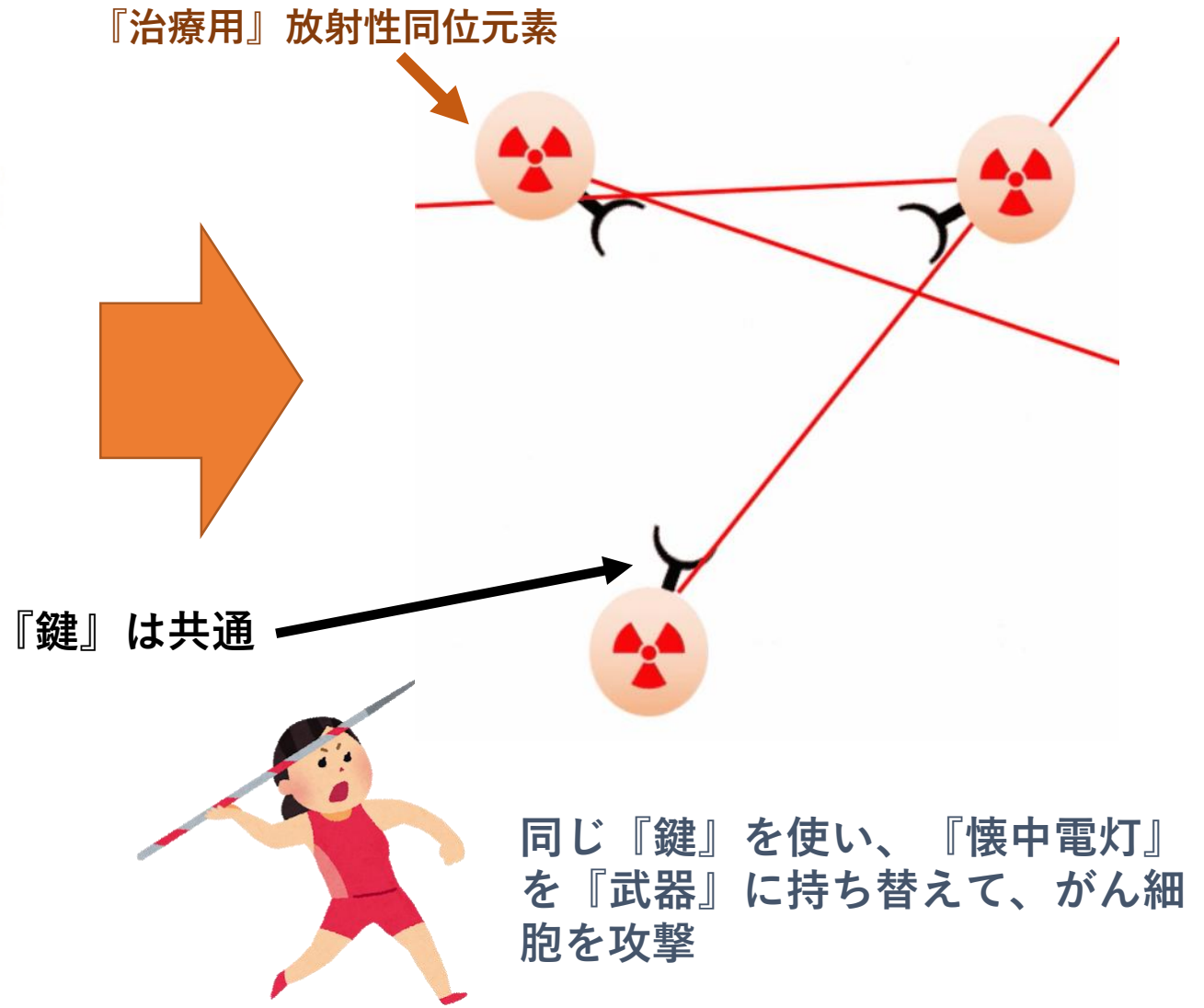
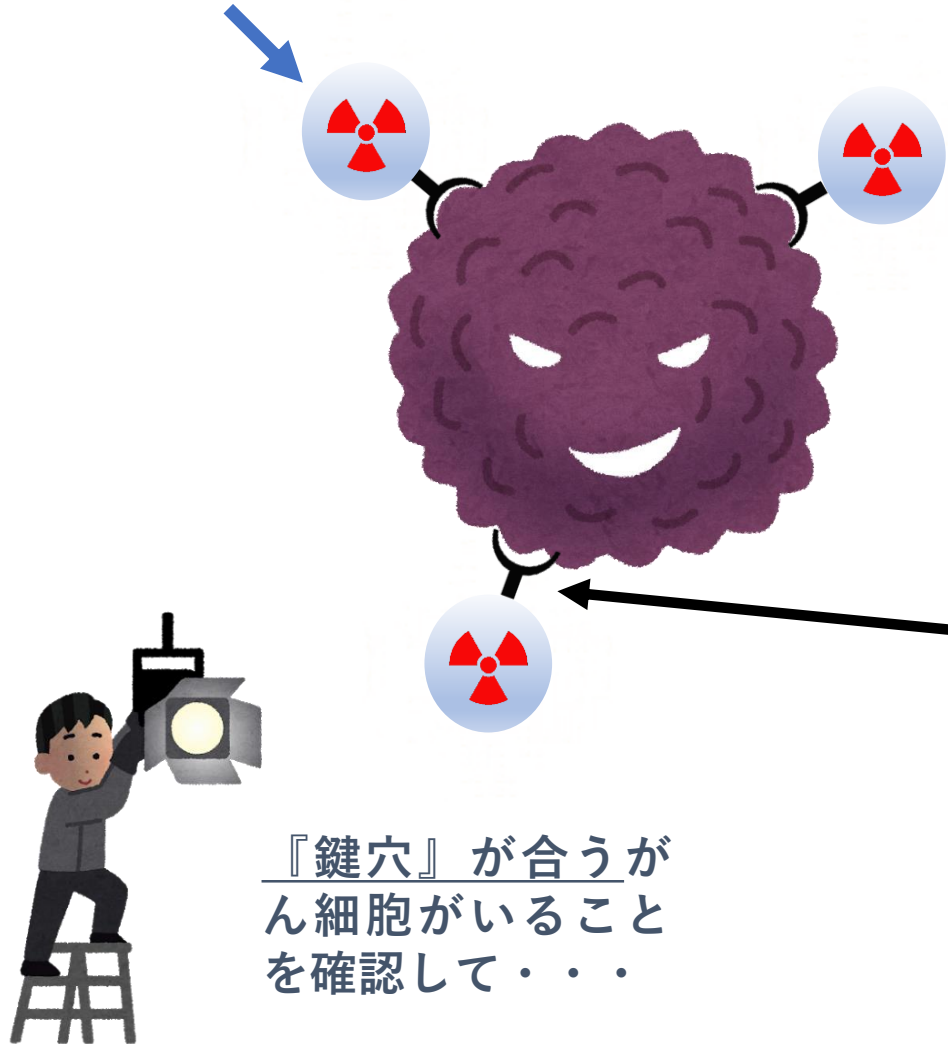
がんなどに集まる性質をもつ微量の放射性物質をからだに投与し、出てくる放射線をカメラで撮影し病気を発見又は治療する。

セラノスティックス（診断と治療の融合）へ

➤ 診断用の医薬品から治療用の医薬品へのシームレスな移行

『診断用』放射性同位元素

『治療用』放射性同位元素

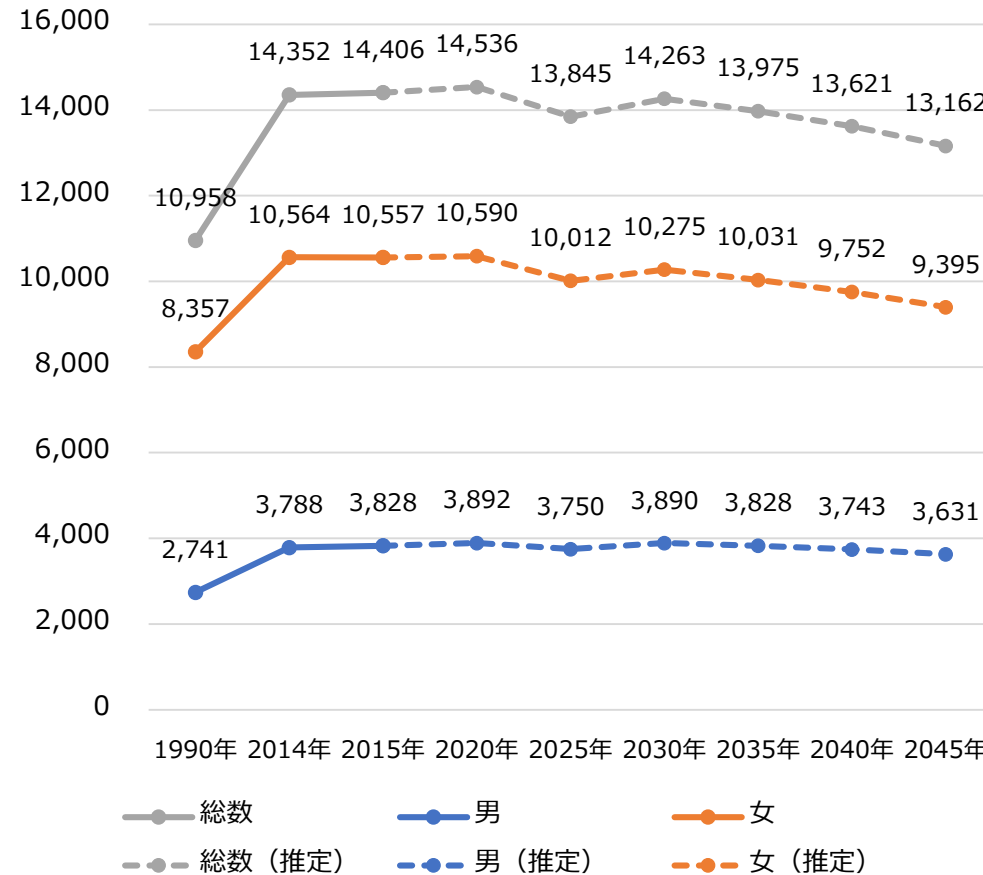


日本国内で行われている核医学治療

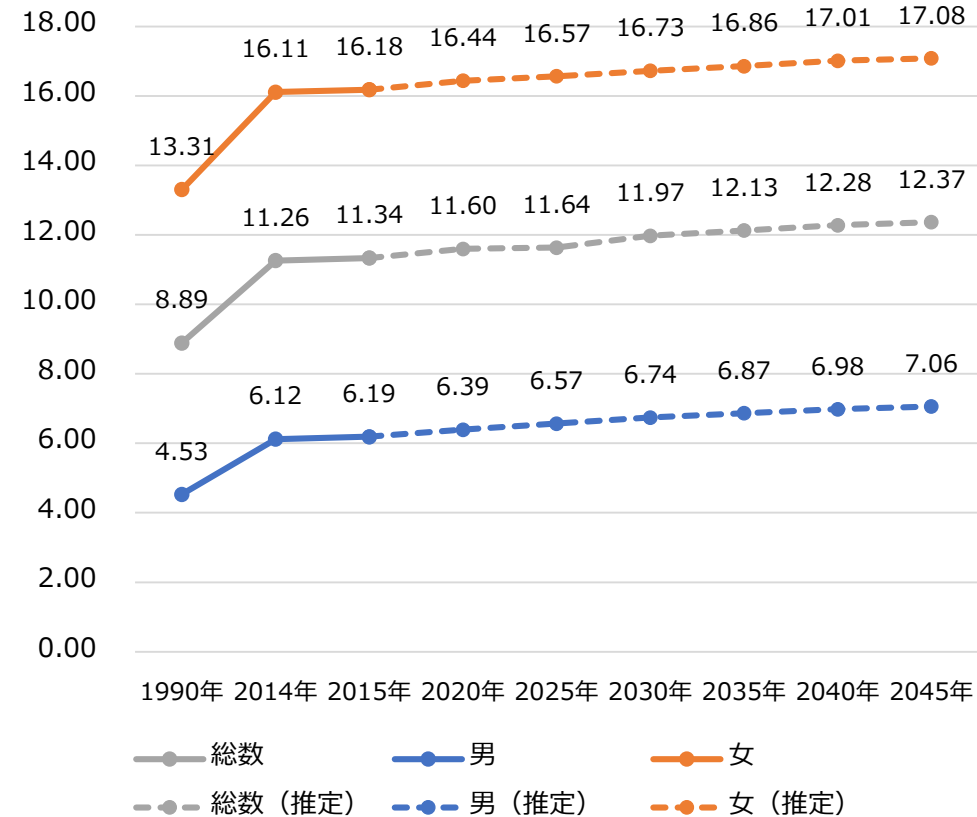
薬剤名	核種	適用疾患	現状
ヨウ化ナトリウム (^{131}I)	^{131}I (β)	甲状腺癌 バセドウ病	製造販売承認済み
^{90}Y -イブリツモマブチウキセタン	^{90}Y (β)	悪性リンパ腫	製造販売承認済み
塩化ラジウム (^{223}Ra)	^{223}Ra (α)	前立腺癌骨転移	製造販売承認済み
^{131}I -MIBG	^{131}I (β)	難治性褐色細胞腫 小児神経芽腫	製造販売承認申請中（自由診療） 医師主導治験（Phase I）
^{177}Lu -DOTATATE	^{177}Lu (β)	神経内分泌腫瘍	製造販売承認申請中
^{64}Cu -ATSM	^{64}Cu (β)	悪性脳腫瘍	医師主導治験（Phase I）

甲状腺癌の疫学的背景

甲状腺癌罹患者の推移と将来推計



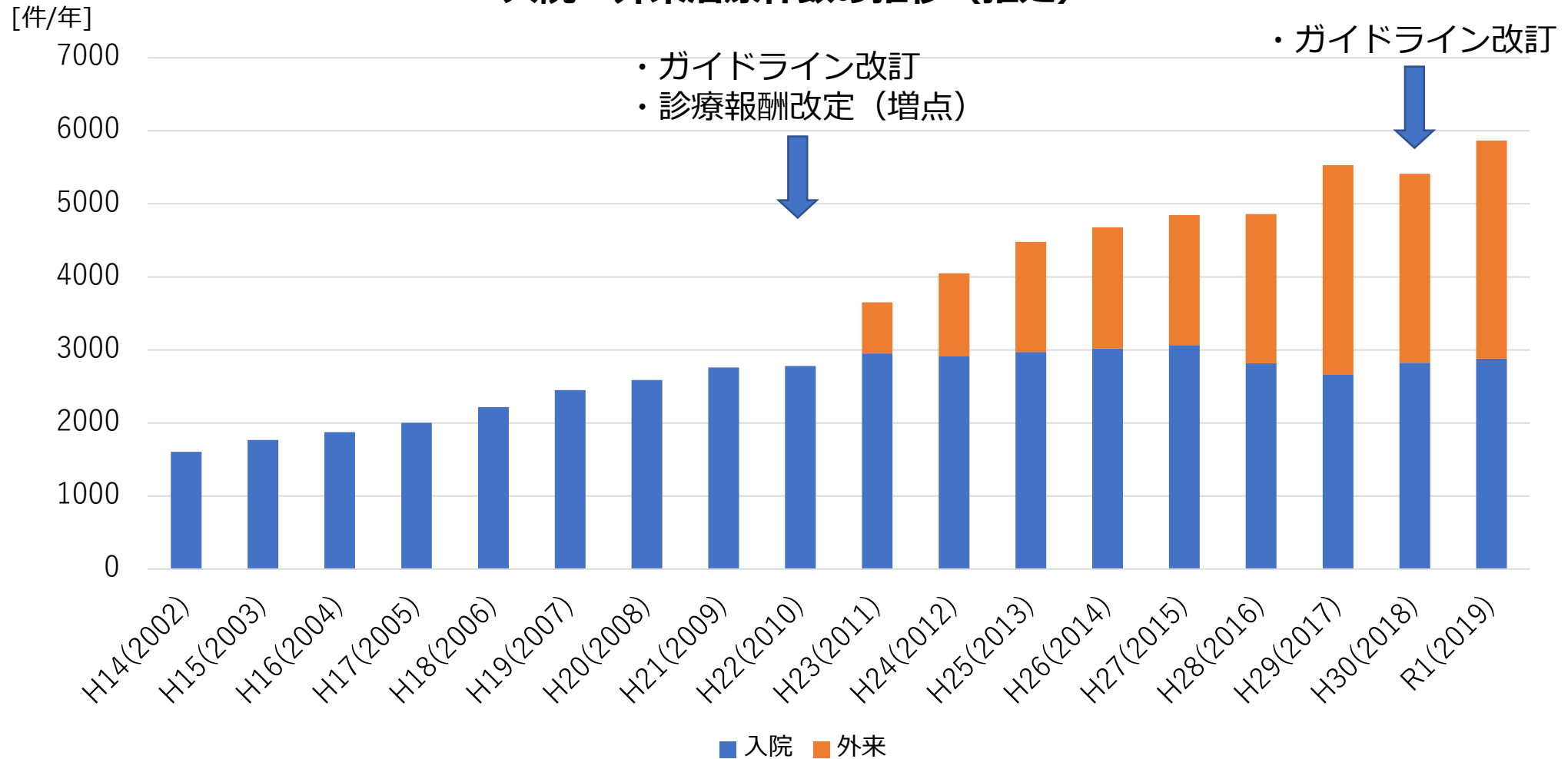
甲状腺癌の年齢調整罹患率の推移と将来推計



- 甲状腺癌の年齢調整罹患率は、高齢化に伴い今後も増加する。
- 甲状腺癌の罹患者数は、人口減少に伴い長期的には減少する可能性があるが、しばらくは大きく変化しない。

内用療法の実施件数の推移

入院・外来治療件数の推移（推定）



社会医療診療行為別統計（厚生労働省）、アイソトープ等統計（日本アイソトープ協会）より推定。

○ RI (^{131}I) 治療は増加傾向。

3-iodobenzylguanidine(MIBG)

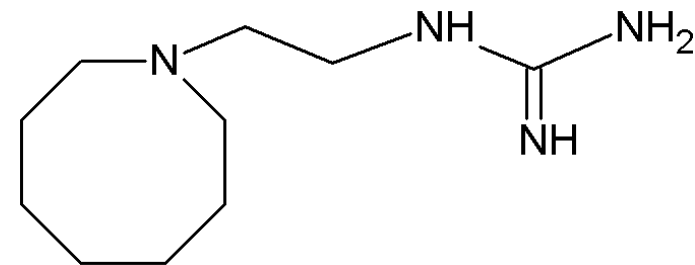
- ・ 1980年に米国Michigan大学のWielandらによって副腎イメージング剤として開発されたグアナネチジン誘導体。

- ・ 1981年にSissonらによって¹³¹I標識製剤（¹³¹I-MIBG）の褐色細胞腫のイメージングにおける有用性を報告、ほぼ同時期より治療への応用が開始。

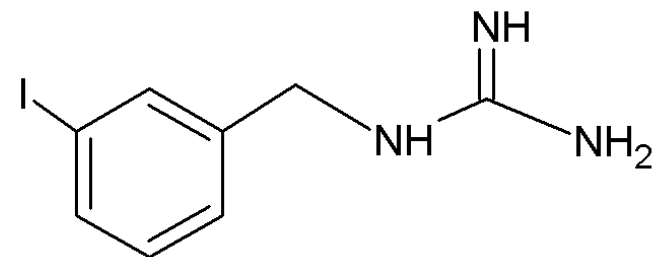
- ・ 1984年にTreunerらによって神経芽腫に対する¹³¹I-MIBGイメージングの有用性が報告され、悪性褐色細胞腫及びパラガングリオーマ（PPGL）並びに神経芽腫に対する治療への応用も開始された。

- ・ 金沢大学病院においては2001年頃よりMIBG治療の自由診療が開始され、先進医療B及び治験の症例とあわせてこれまでPPGL約100例、神経芽腫約60例に対して治療を行っている。

- ・ 現在は自由診療のみを実施しており、入院（検査入院＋治療入院）費用として約60万円、MIBG薬剤（7.4GBq）として約40万円程度の自己負担となる。



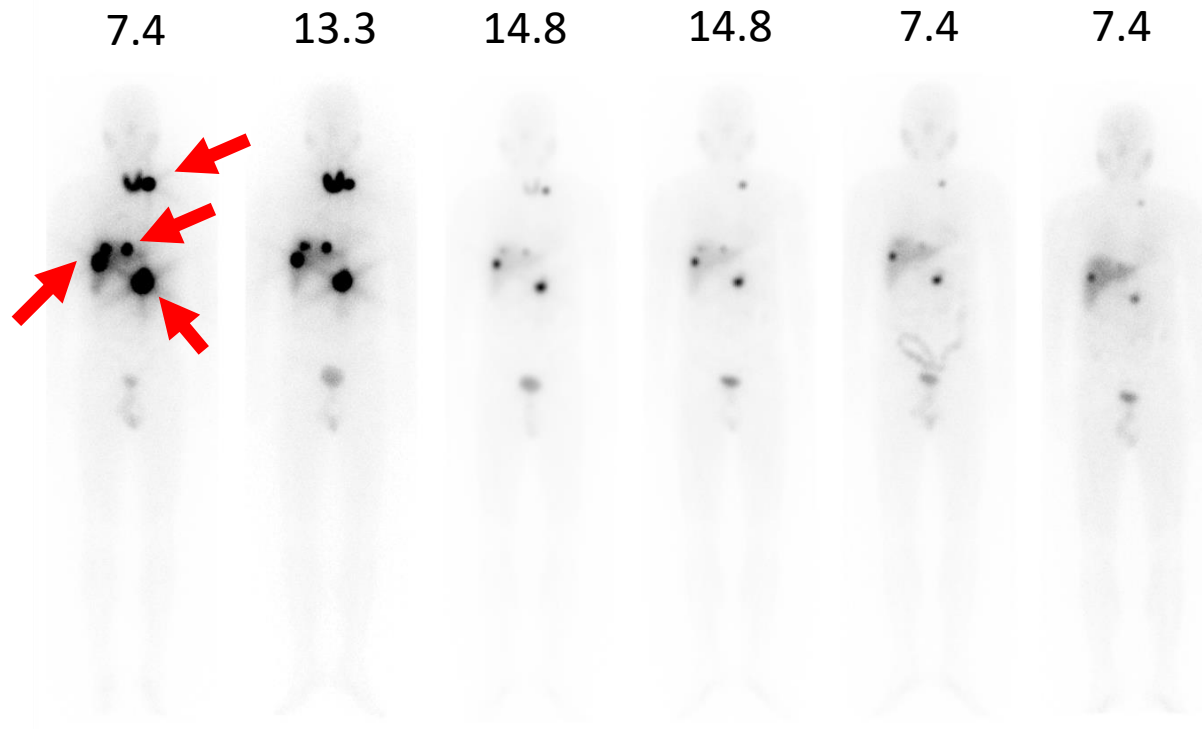
Guanetidine



3-iodobenzylguanidine

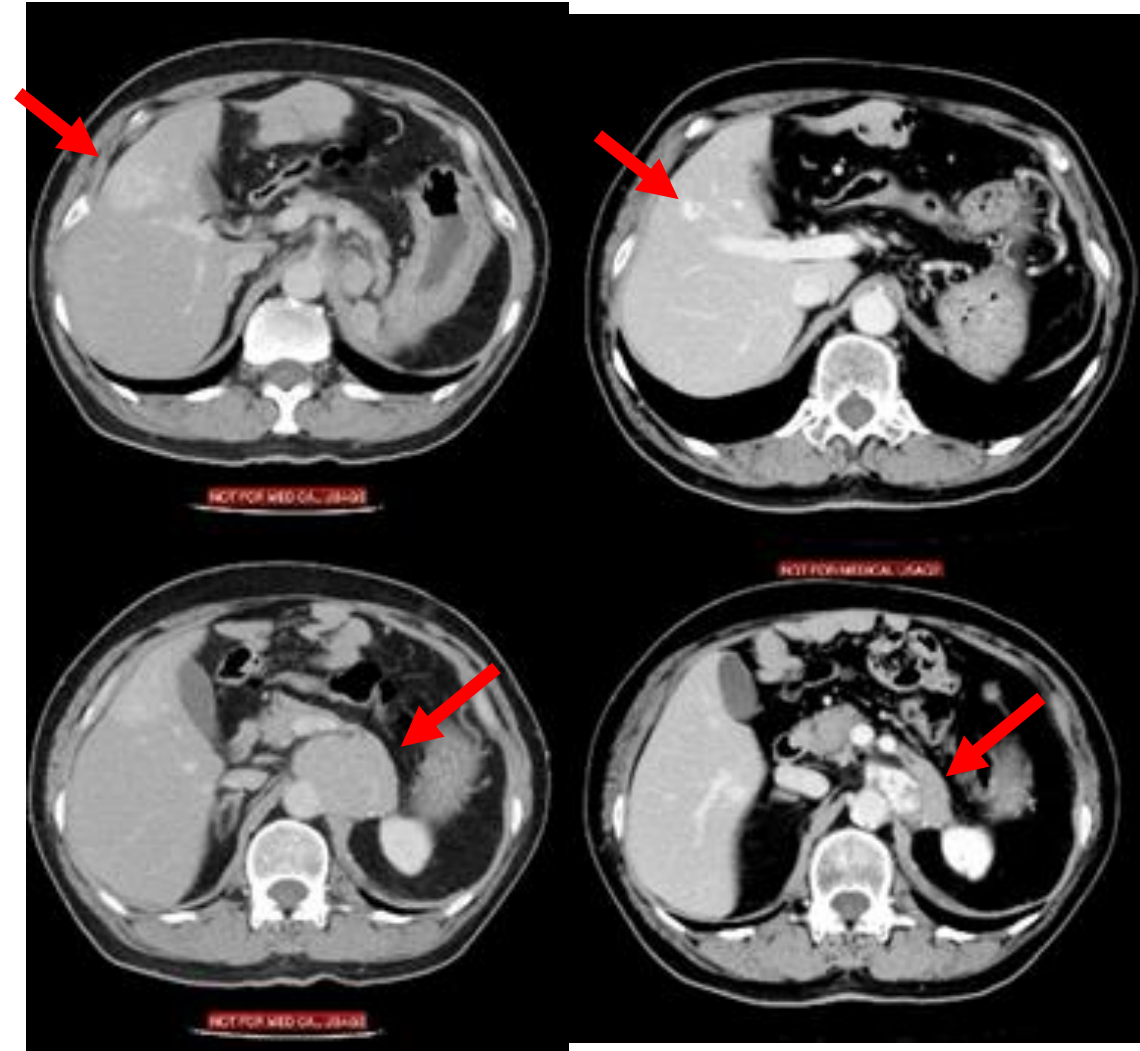
症例①

Administration dose of ^{131}I -MIBG [GBq]



治療前

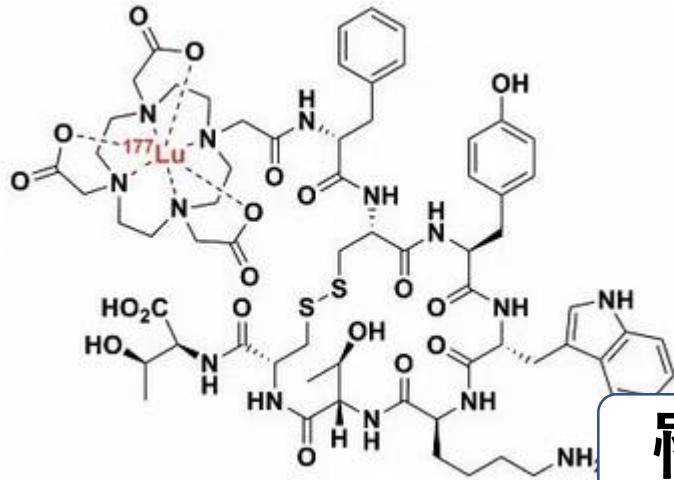
治療後



^{177}Lu -DOTATATE

^{177}Lu -DOTATATE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

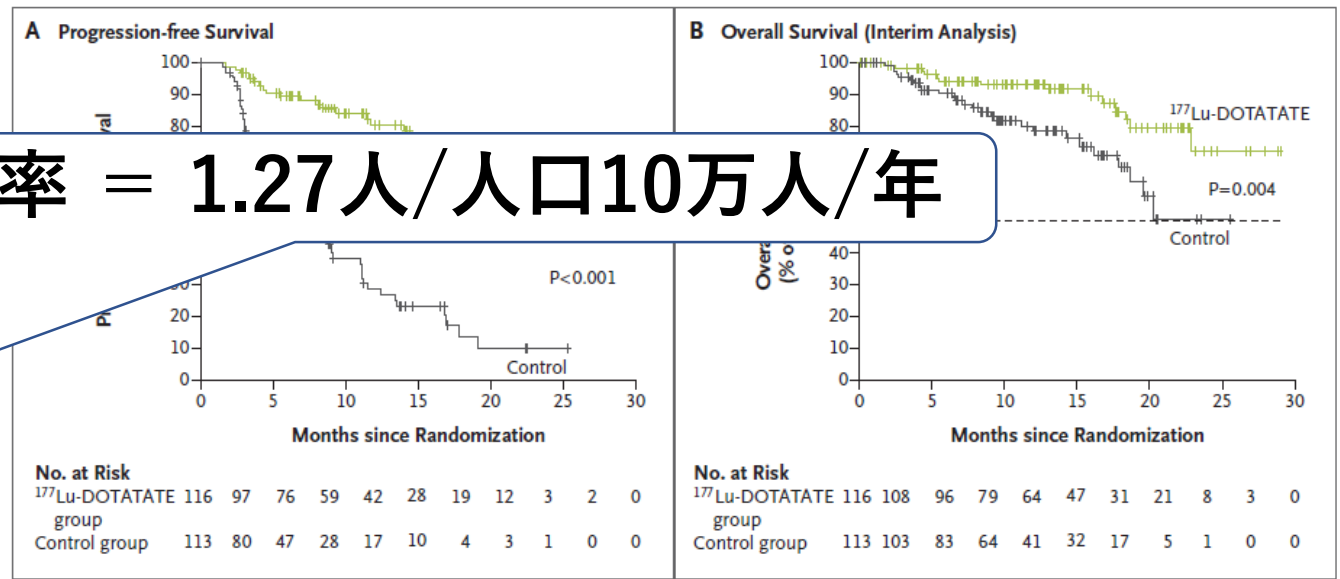


ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

罹患率 = 1.27人/人口10万人/年

- ・ソマトスタチンアナログ製剤
- ・ ^{111}In -オクトレオチド（オクトレオスキャン®）陽性の神経内分泌腫瘍に対する治療薬
- ・7.4GBqを隔月で4回投与



Strosberg J. et al. N Engl J Med 2017;376:125-35.

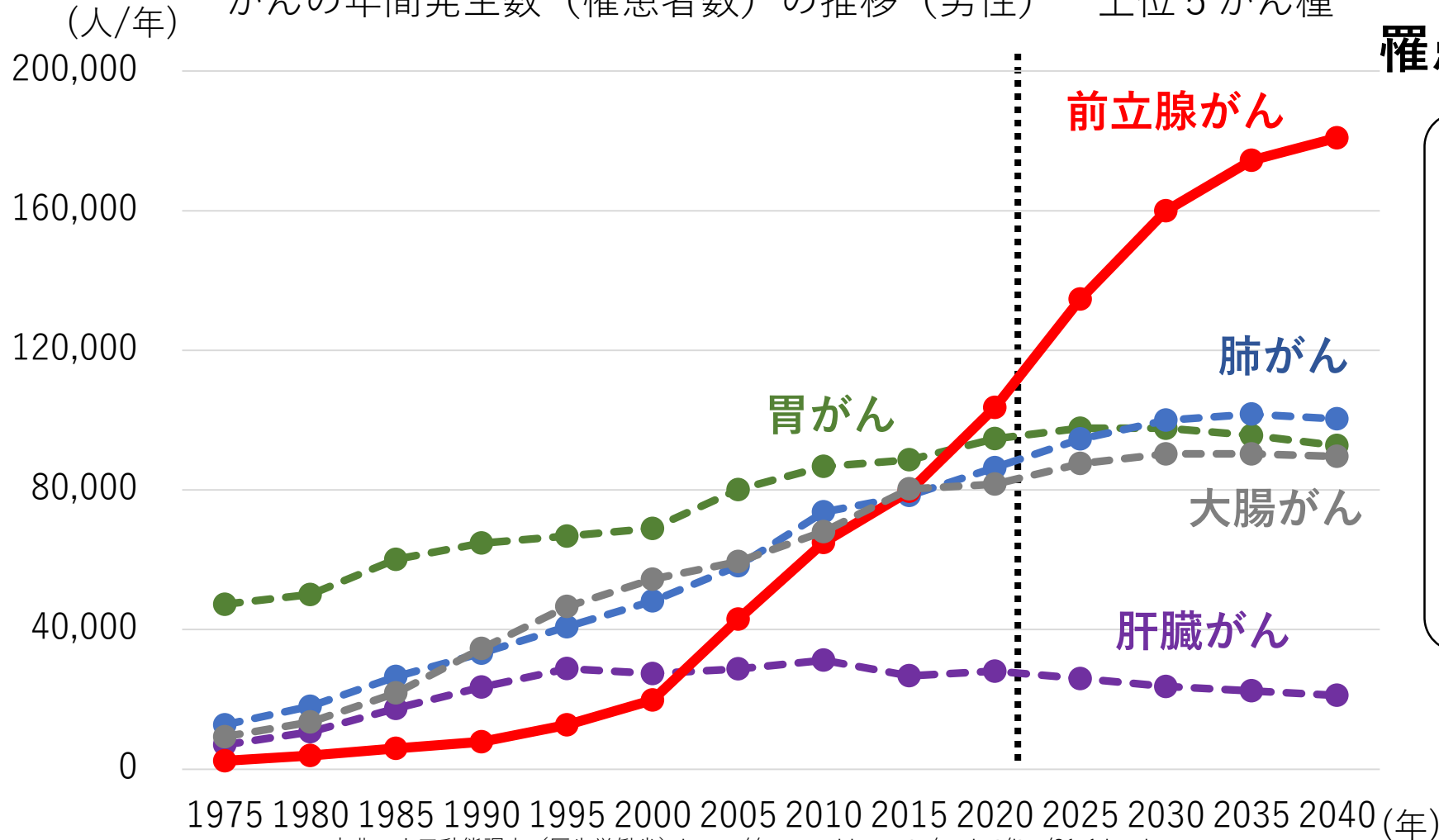
○NETに対して高い治療効果を持つ ^{177}Lu -Dotatateが（おそらく）が製造販売承認申請中。

前立腺がん患者の急激な増加

➤ 前立腺がんの患者数は右肩上がりで、今後も増加すると予想

がんの年間発生数（罹患者数）の推移（男性） 上位5がん種

罹患率 = 99.5人/10万人/年



前立腺がん増加の要因

高齢化

食生活の欧米化

PSA検査の普及

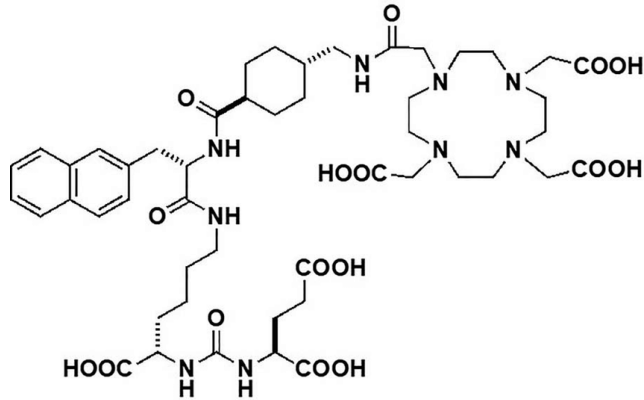
出典：人口動態調査（厚生労働省）<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>

日本の地域別将来推計人口（平成30（2018）年推計）（国立社会保障・人口問題研究所）<http://www.ipss.go.jp/pp-shicyoson/j/shicyoson18/t-page.asp>

がん統計（国立がん研究センター）https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html

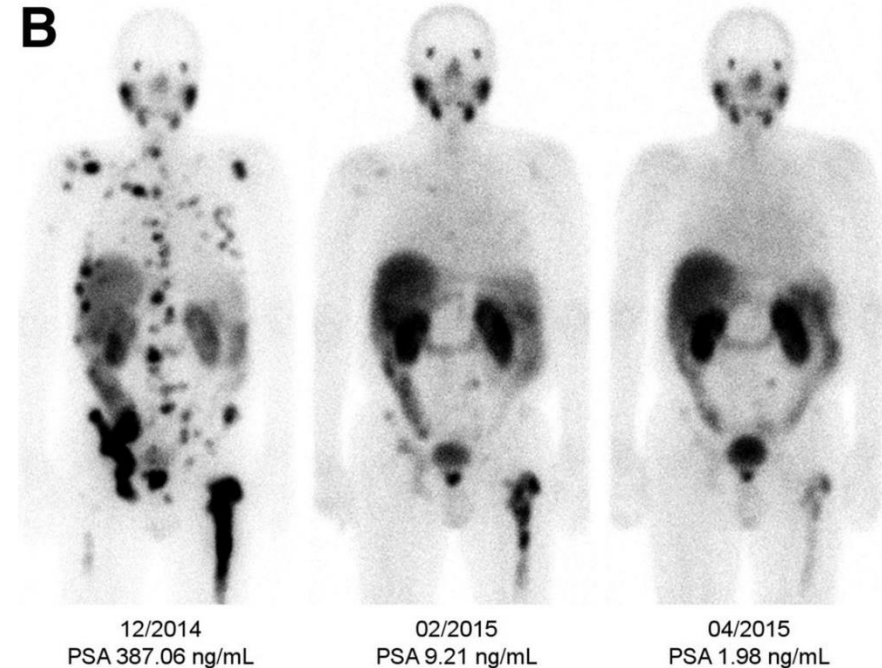
^{177}Lu -PSMA治療の開発・普及

^{177}Lu -PSMA-617



PSMA-617

- 前立腺癌特異抗原（PSA）に結合
- ^{68}Ga -PSMA-11陽性の前立腺癌に対する治療薬



○前立腺癌に対して高い治療効果を持つ ^{177}Lu -PSMA-617の治験が近々開始される可能性あり。

海外渡航して治療を受ける日本人が増えている

PSMA治療 ブログ



✓ PSMA治療-1 in Sydney | 精一杯生きてるか 自分! - アメブロ

2020/09/14 — Ga-PSMA PETで見えるがんは、**PSMA治療**で焼くことができる。外に紅葉が見えるような粋な ... Lu-**PSMA治療** in Sydney. 治療スケジュール ... **ブログ**の更新情報が受け取れて、アクセスが簡単になります. フォロー・PSMA ...

✓ 試練4回目のブログ(オーストラリアPSMA前立腺癌治療)

さんの**ブログ**です。最近の記事は「**PSMA治療**(3回目)後の血液検査結果(画像あり)」です。

plaza.rakuten.co.jp › tennisoyabaka ▾

✓ 最新情報 前立腺がんの診断と治療 - 楽天ブログ

5 日前 — 進行前立腺がん、とくに転移性前立腺がんでは、よほどのことがない限り、長期間の内科的去勢術の継続が必要です。去勢抵抗性前立腺がんとなり、病状の進行がみられれば、積極的な**治療**を希望 ...

plaza.rakuten.co.jp › tennisoyabaka › diary ▾

✓ PSMAを標的とした進行前立腺がんの治療 | 最新情報 前立腺が ...

2019/09/23 — 日本以外の国では**PSMA**による診断そして**治療**が活発に行われてきました。夢の

西郷輝彦が選択した前立腺がん最新治療 治療費は約600万円

5/21(金) 6:10 配信 40

《前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん ステージ4って言うとな、もう横綱ですよ。だけど強くはない、強くはない...後がないんだ》

【写真あり】西郷を心配しているという娘の辺見えみり

5月12日、前立腺がんを治療するため、オーストラリアに渡ったことを自身の公式YouTubeチャンネルで明かした、西郷輝彦(74)。



Copyright (C) 2021 Kobunsha Co., Ltd. All Rights Reserved.

「西郷さんは11年に前立腺がんの全摘手術を受けました。'17年に再発して以降、11回もの放射線や抗がん剤などの治療を続けてきました」(スポーツ紙記者)

だが、ここにきてPSA(前立腺特異抗原)という腫瘍マーカーの数値が急上昇し、主治医と相談した結果、シドニーで最先端治療を受ける決断をしたと明かす西郷。

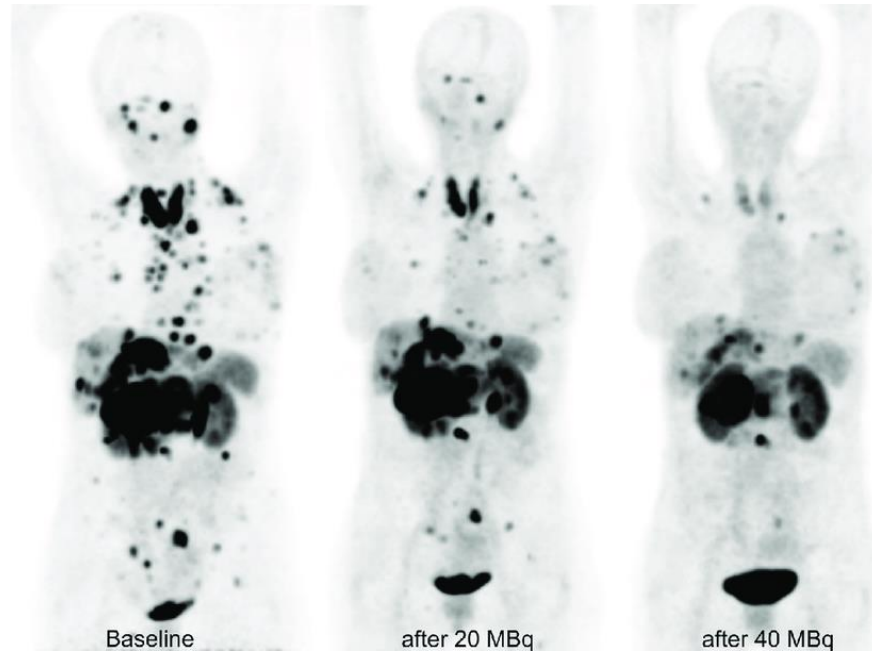
《願いはただひとつ。なんとかもう少しだけ好きな仕事をさせてほしい》と悲痛な表情で訴えていた。

彼が渡豪してまで選択した最先端治療とは、どんなものなのか。前立腺がんに詳しい宇都宮セントラルクリニックの佐藤俊彦理事は言う。

「現在、前立腺がんは男性が罹患するがんの第1位です。西郷さんのケースでいう最先端治療は、ルテチウム-177PSMA-617と呼ばれる新規標的放射線療法です。日本ではまだ未承認なので海外で受けなければなりません。

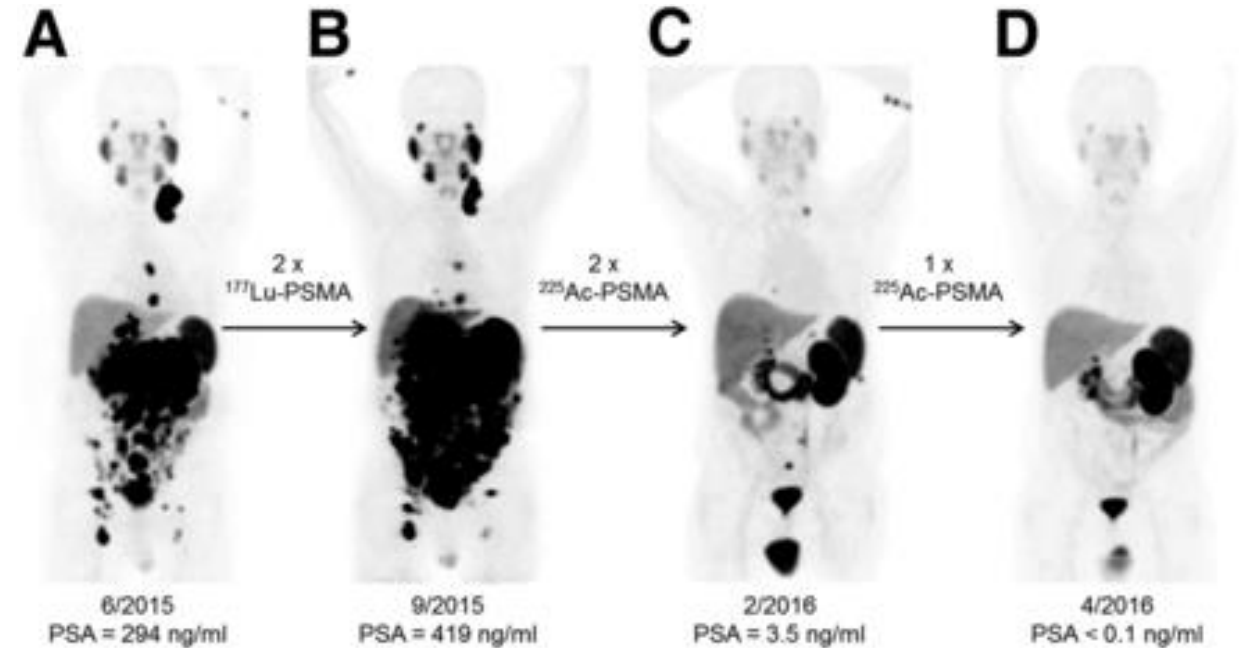
^{225}Ac 製剤の開発

^{225}Ac -DOTATATE



Seminars in Nuclear Medicine 2020; 50(2):171-176.

^{225}Ac -PSMA



Journal of Nuclear Medicine December 2016; 57(12):1941-1944.

○ ^{177}Lu 製剤不応性の症例に対しても ^{225}Ac 製剤は有効

国外で臨床又は臨床研究で行われている核医学治療

医薬品名	対象疾患	現状
¹³¹ I-MIBG	褐色細胞腫、パラガングリオーマ	承認済み
¹³¹ I-tositumomab	非ホジキンリンパ腫	承認済み
¹³¹ I-CLR131	小児頭頸部癌、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫	Phase I
¹³¹ I-CLR1404	多発性骨髄腫	Phase I
¹⁵³ Sm-lexidronam pentasodium	骨転移の疼痛緩和	承認済み
¹⁵³ Sm-CycloSam	骨肉腫	Phase I
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	神経内分泌腫瘍	承認済み
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	前立腺癌	承認済み
¹⁷⁷ Lu-PSMA-R2	前立腺癌	Phase I/II
¹⁷⁷ Lu-NeoBOMB1	GRPR陽性腫瘍	Phase II
¹⁷⁷ Lu-RM2	GRPR陽性腫瘍	First in human
¹⁷⁷ Lu-DOTA-JR11	神経内分泌腫瘍	Phase I/II
¹⁷⁷ Lu-CTT-1403	前立腺癌	Phase I
²¹² Pb-DOTAMTATE	神経内分泌腫瘍	Phase I
²¹² Pb-aSSR	SSR陽性腫瘍（神経内分泌腫瘍）	Phase I
²¹² Pb-trastuzumab	HER2陽性乳癌	Phase I
²²⁵ Ac-PSMA-617	前立腺癌	Phase III
²²⁵ Ac-aCD38	多発性骨髄腫	Phase I
²²⁵ Ac-FPX-01	非小細胞肺癌等	Phase I
²²⁷ Th-MSLN-TTC	メゾテリン陽性腫瘍	Phase I
²²⁷ Th-PSMA-TTC	前立腺癌	Phase I
²²⁷ Th-aCD22-TTC	リンパ腫	Phase I

本日の内容

- ✓ 核医学治療について
- ✓ なぜ日本の核医学治療は立ち遅れているのか

✓ なぜ日本の核医学治療は立ち遅れているのか

- 法令の複雑さ
- 治療病室の不足
- RIの製造・供給体制の不備

放射性薬物の運搬に係る規制法令のまとめ

- 人体に対して使用することを前提とした放射性同位元素で標識された薬物及びその原材料は、医薬品医療機器等法の承認の有無や、当該薬物等の存する場所等によって以下のような規制を受ける。

		原材料の輸送	製造所	運搬	医療機関
承認済医薬品	原材料	R I 法	医薬品医療機器等法	—	—
	承認済医薬品	—	医薬品医療機器等法	医薬品医療機器等法	医療法
治験薬	原材料	R I 法	R I 法	—	—
	治験薬	—	医薬品医療機器等法	医薬品医療機器等法	医療法
医療機関外で製造した 未承認放射性薬物	原材料	R I 法	R I 法	—	—
	完成した 放射性薬物	—	R I 法	R I 法 (外運搬)	R I 法
		原材料の輸送	医療機関内（製造～運搬～使用）		
P E T 検査薬 (院内調剤 R I 薬物)		R I 法	R I 法	R I 法 (内運搬)	医療法
医療機関で製造した 未承認放射性薬物		R I 法	R I 法	R I 法	R I 法

放射性薬物の運搬に係る規制法令のまとめ

- 人体に対して使用することを前提とした放射性同位元素で標識された薬物及びその原材料は、医薬品医療機器等法の承認の有無や、当該薬物等の存する場所等によって以下のような規制をうける。

		原子炉での製造	原材料の輸送	製造所	運搬	医療機関
承認済医薬品	原材料	炉規法？	R I 法	医薬品医療機器等法	－	－
	承認済医薬品	炉規法？	－	医薬品医療機器等法	医薬品医療機器等法	医療法
治験薬	原材料	炉規法？	R I 法	R I 法	－	－
	治験薬	炉規法？	－	医薬品医療機器等法	医薬品医療機器等法	医療法
医療機関外で製造した 未承認放射性薬物	原材料	炉規法？	R I 法	R I 法	－	－
	完成した 放射性薬物	炉規法？	－	R I 法	R I 法 (外運搬)	R I 法
			原材料の輸送	医療機関内（製造～運搬～使用）		
P E T 検査薬 (院内調剤 R I 薬物)			R I 法	R I 法	R I 法 (内運搬)	医療法
医療機関で製造した 未承認放射性薬物			R I 法	R I 法	R I 法	R I 法



- 放射性医薬品による治療を受けている患者の入院制限は、医療法施行規則第30条の15に規定されている。

放射性医薬品による治療を受けている患者は放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。

ただし、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合は、この限りでない。



放射線治療病室に入院

- 放射線治療病室等から患者が退出する場合の基準を通知により示している。

平成10年に「医療放射線安全管理に関する検討会」において「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（平成10年6月30日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知別添（以下「退出基準指針」という。））がとりまとめられ、退出基準は（1）～（3）のいずれかとされた。

- （1）投与量に基づく退出基準
- （2）測定線量率に基づく退出基準
- （3）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準



退出基準を満たした場合
放射線治療病室から退出

退出基準

- 承認済み医薬品は、十分な安全域をもって公衆被ばくの線量限度及び介護者の線量拘束値を担保できる退出基準が策定されている。

(1) 投与量に基づく退出基準

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能 (MBq)
ストロンチウム-89	200
ヨウ素-131	500
イットリウム-90	1184

(2) 測定線量率に基づく退出基準

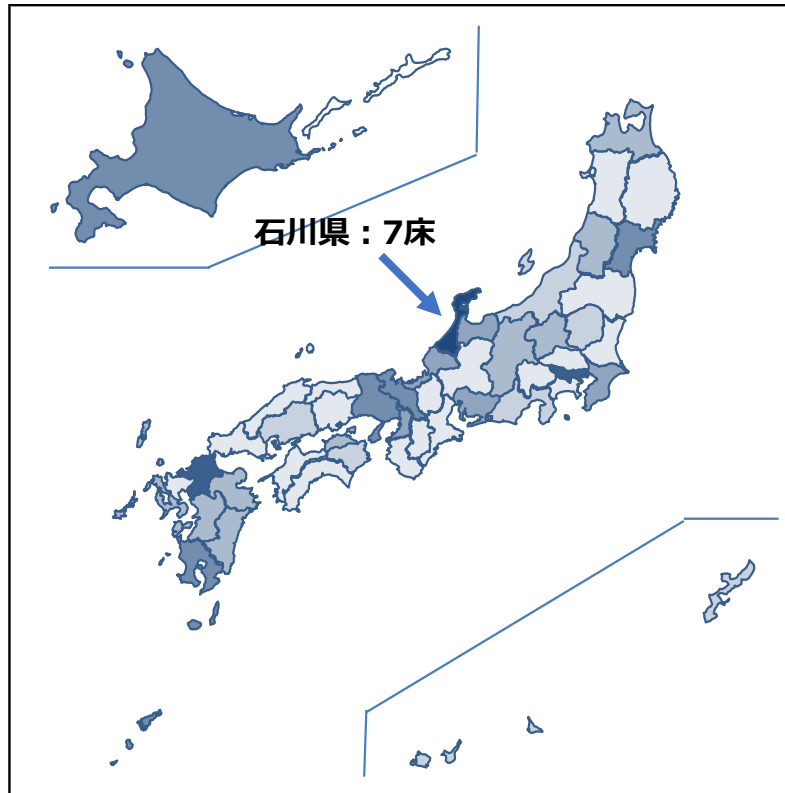
治療に用いた核種	1センチメートル線量当量率 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2/\text{h}$)
ヨウ素-131	30

(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

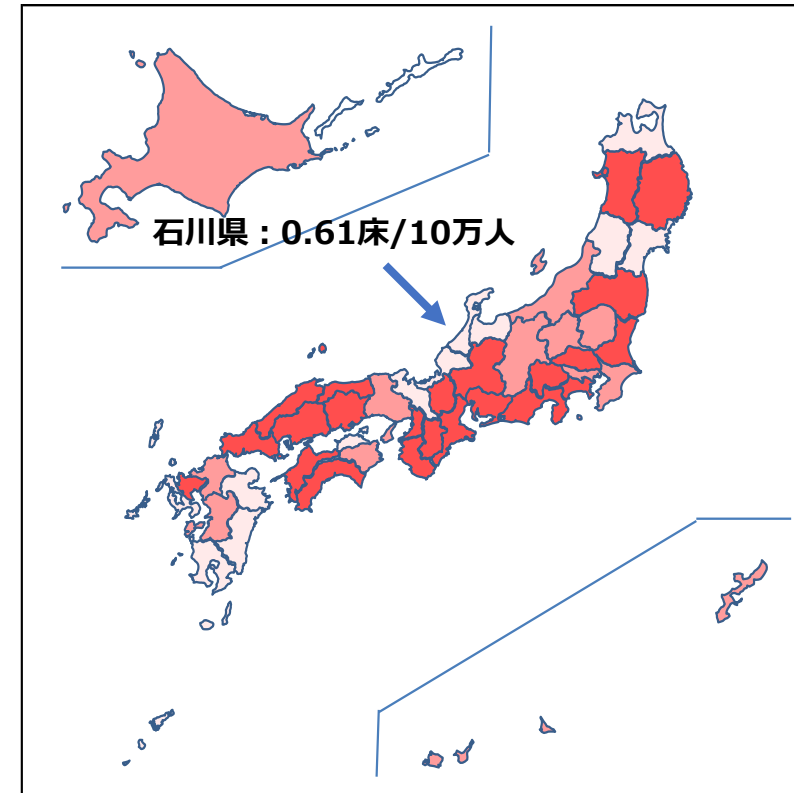
治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	アブレーション治療	1110
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療	12.1

放射線治療病室の現状（2015年）

放射線治療病室の病床数：78床



人口10万人当たり病床数



○ 18県には、 ^{131}I を3.7GBq以上使用可能な放射線治療病室がない。

第7次医療計画における「がん」の追加見直しのポイント

- これまでがん医療の均てん化を目指し体制整備を行ってきたが、がん医療が高度化、複雑化してきていることを踏まえ、均てん化が必要な分野、集約化が必要な分野を検討し、今後のがん医療体制を整備する。
- がんの予防や社会復帰、治療と職業生活の両立に向けた支援に取

第13回 医療計画の
見直し等に関する検討会
平成30年9月28日

資料
1-2

均てん化の取組

引き続きがん診療連携拠点病院を中心とした取組を進める。

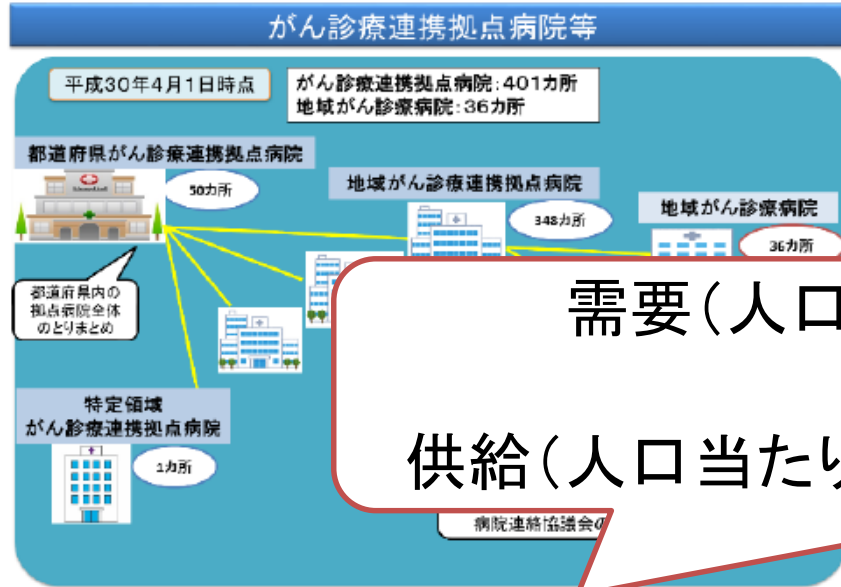
- ・ 標準的治療・集学的治療の実施
- ・ 緩和ケアの普及
- ・ がん相談支援センターの設置
- ・ 院内がん登録の実施 等

集約化の取組

それぞれの拠点病院等が担う機能の分化・連携を進める。

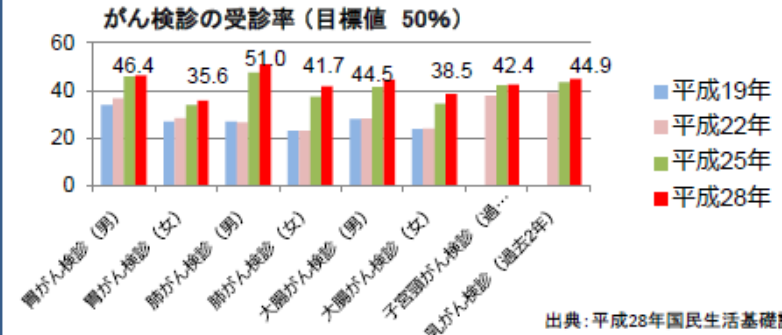
- ・ **がんゲノム医療**
- ・ **一部の放射線治療**
- ・ 小児がん
- ・ 希少がん、難治性がん 等

粒子線治療
RI治療など



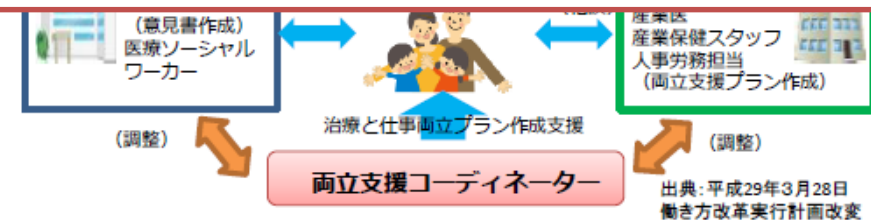
均てん化と集約化のバランスを勘案した
医療提供体制の充実へ

検診の実施、精度管理、受診率



治療と職業生活の両立支援等の取組

需要(人口構成・罹患率・患者流出入)を元に
医療コストを勘案して
供給(人口当たり治療施設数・医療スタッフ)を考えるべき



退出基準とは

- 退出基準とは、放射性医薬品により治療を受けている患者を放射線治療病室等から退出させたとしても、当該患者が第三者へ与える放射線被ばくについて、

一般公衆の線量限度 ^{注1)}	: 1 mSv/年
(病人を訪問する子供の線量拘束値 ^{注2)}	: 1 mSv/一行為) ^{注3)}
介護者の線量拘束値	: 5 mSv/一行為

を上回らないことを担保することができるため、第三者について特別な管理を必要としない基準である。

β、γ emitterならば問題となるが、
極めて生体の透過性が低いα emitterでは問題にならない。

- 退出基準を満たした患者は放射線治療病室等から退出することができる。

注1) 線量限度とは、想定される状況において個人が被ばくする場合の、超えてはならない実効線量又は等価線量の値である。

注2) 線量拘束値とは、任意の線源を想定した場合における予測的な個人線量の制限値。ここでは、患者の介助者や介護者に適用され、介護等にあたって過剰な被ばくをすることがないように、被ばく線量を適切に制限するために使用される個人線量の値である。

RIの製造・供給体制

薬剤	対象疾患	1回使用量	先進7か国の罹患者数	使用量×罹患者
DOTATATE	神経内分泌腫瘍	20 MBq	約9,700人/年	約200GBq/年
PSMA	前立腺癌	6 MBq	約380,000人/年	約2.3TBq/年
FPX-01	非小細胞肺癌	10～120 kBq/kg	約550,000人/年	約360GBq～4.3TBq/年
			計	最大6.8TBq/年

果たして供給可能か？

なぜ日本の核医学治療は立ち遅れているのか

むしろ α emitterの方が有利！

- 法令の複雑さ
 - ・・・慣れれば対応可能
- 治療病室の不足
 - ・・・コストに見合うベネフィットがあれば増える
- **RIの製造・供給体制の不備**
 - ・・・**安定的・持続的な供給体制の確立が必要**
(本シンポジウムの意義)