

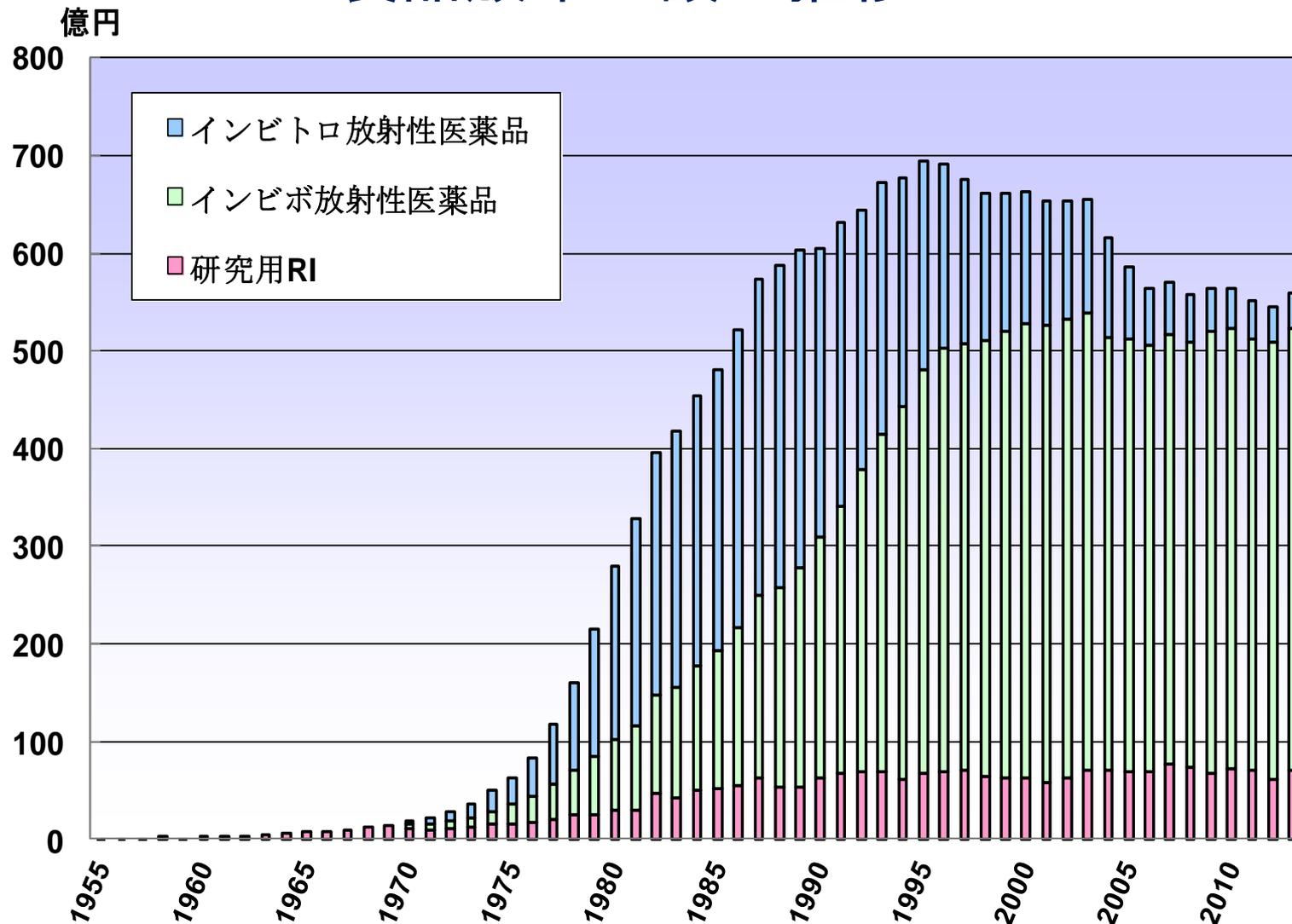
放射性医薬品に用いるRIの現状と今後

公益社団法人 日本アイソトープ協会
柴田徳思 中村吉秀

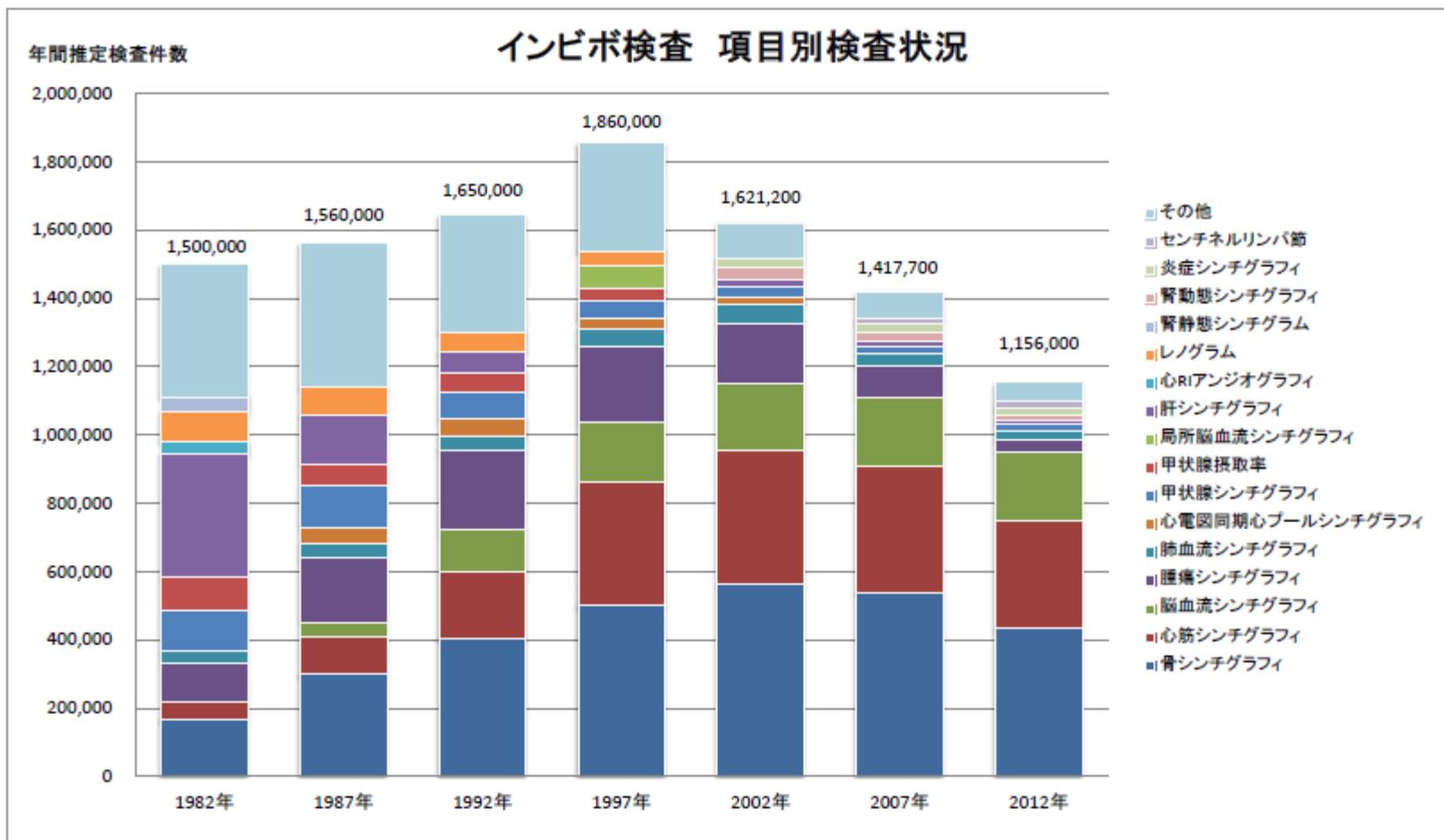
1. 放射性医薬品の利用状況
2. 核医学検査による診断、放射線治療
3. RI内用療法
4. RI内用療法の今後
5. 加速器を用いたRI製造に関する国内の取り組み

1. 放射性医薬品の利用状況

RI製品頒布金額の推移



インビボ検査数の推移(SPECT核種)

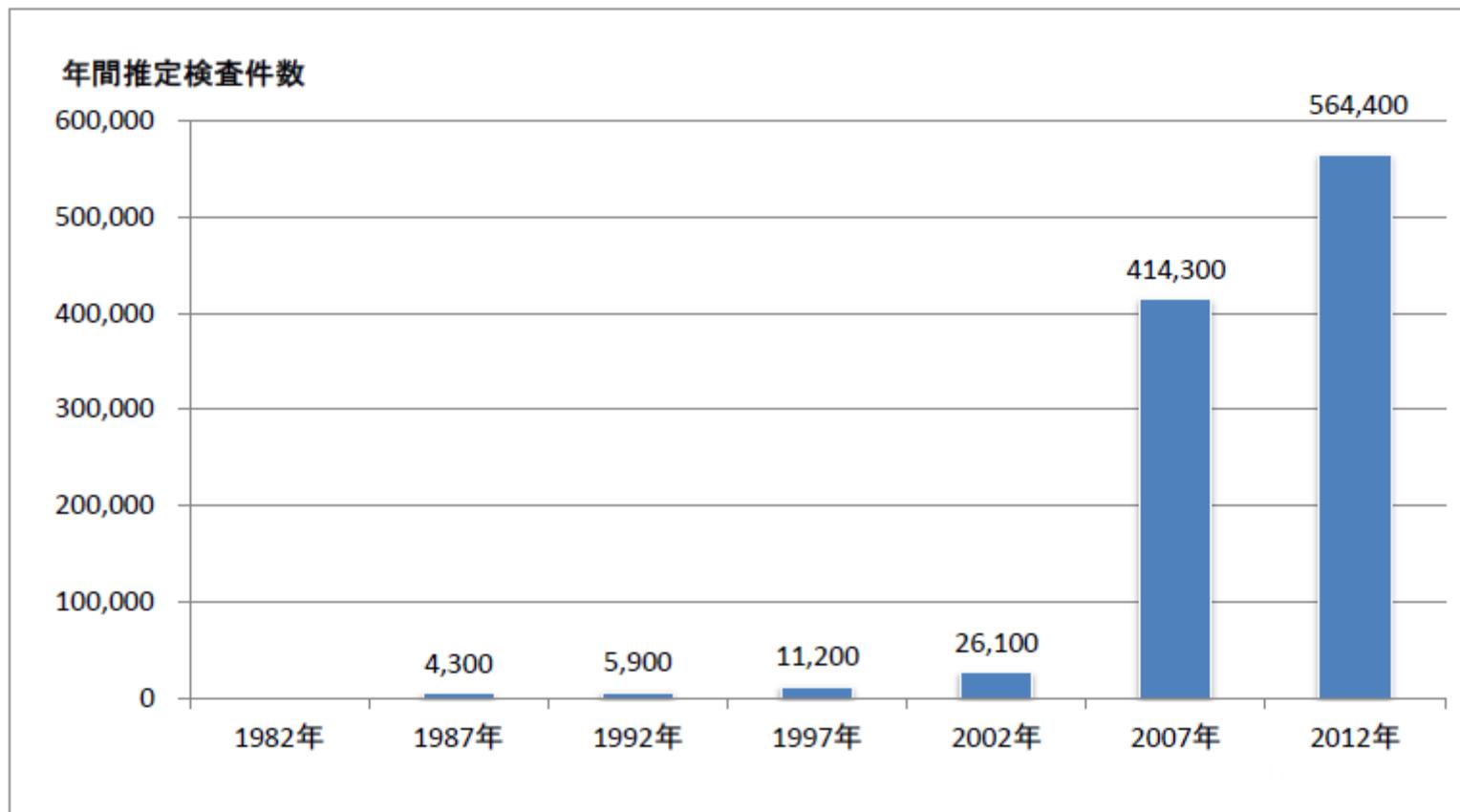


(注)・各回の検査件数上位10項目を表しています。

・2002年以降の調査では、それ以前と異なり、各検査項目の内数の件数を加えていません。

・年間推定検査件数は $[(1\text{ヵ月の報告件数} \div \text{頒布金額の施設回収率}) \times 12\text{ヶ月}]$ で求めた数値です。

PET検査数の推移



(注)2012年の数値は、以下を合計し求めた年間推定検査件数です。

- FDG(デリバリ)[1年の報告件数÷頒布金額の施設回収率]
- FDG(院内製造)、FDG以外のPET検査項目[1年間の報告件数÷回答回収率]

2007年の数値は、以下を合計し求めた年間推定検査件数です。

- FDG(デリバリ)[(1カ月の報告件数÷頒布金額の施設回収率)×12ヶ月]
- FDG(院内製造)[1カ月の報告件数×12ヶ月]
- FDG以外のPET検査項目[1年間の報告件数]

第7回全国核医学診療実態調査中間報告

放射性医薬品使用施設数の推移

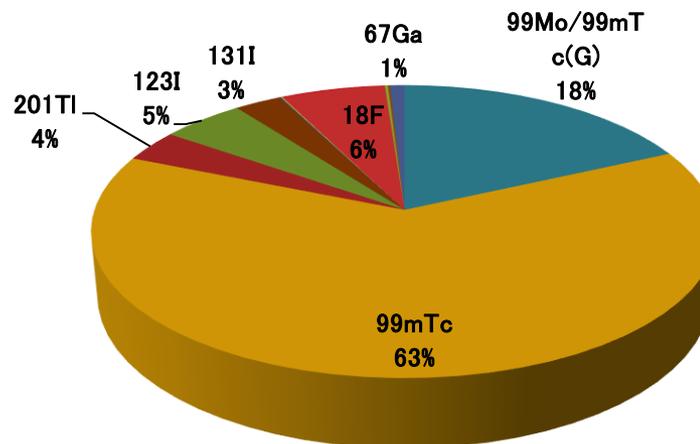
	2009	2010	2011	2012	2013
<i>in vivo / in vitro</i> 両方使用 both <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> use	19	17	12	5	4
<i>in vivo</i> のみ使用 <i>in vivo</i> use only	1,244	1,250	1,247	1,251	1,257
<i>in vitro</i> のみ使用 (医療機関) <i>in vitro</i> use only (Hospital)	0	0	0	0	0
<i>in vitro</i> のみ使用 (衛生検査所) <i>in vitro</i> use only (Clinical lab.)	15	14	14	12	9
合 計 Total	1,278	1,281	1,273	1,268	1,270
<i>in vivo</i> 施設 <i>in vivo</i> use	1,263	1,267	1,259	1,256	1,261
<i>in vitro</i> 施設 <i>in vitro</i> use	34	31	26	17	13

インビボ放射性医薬品核種別放射能数量

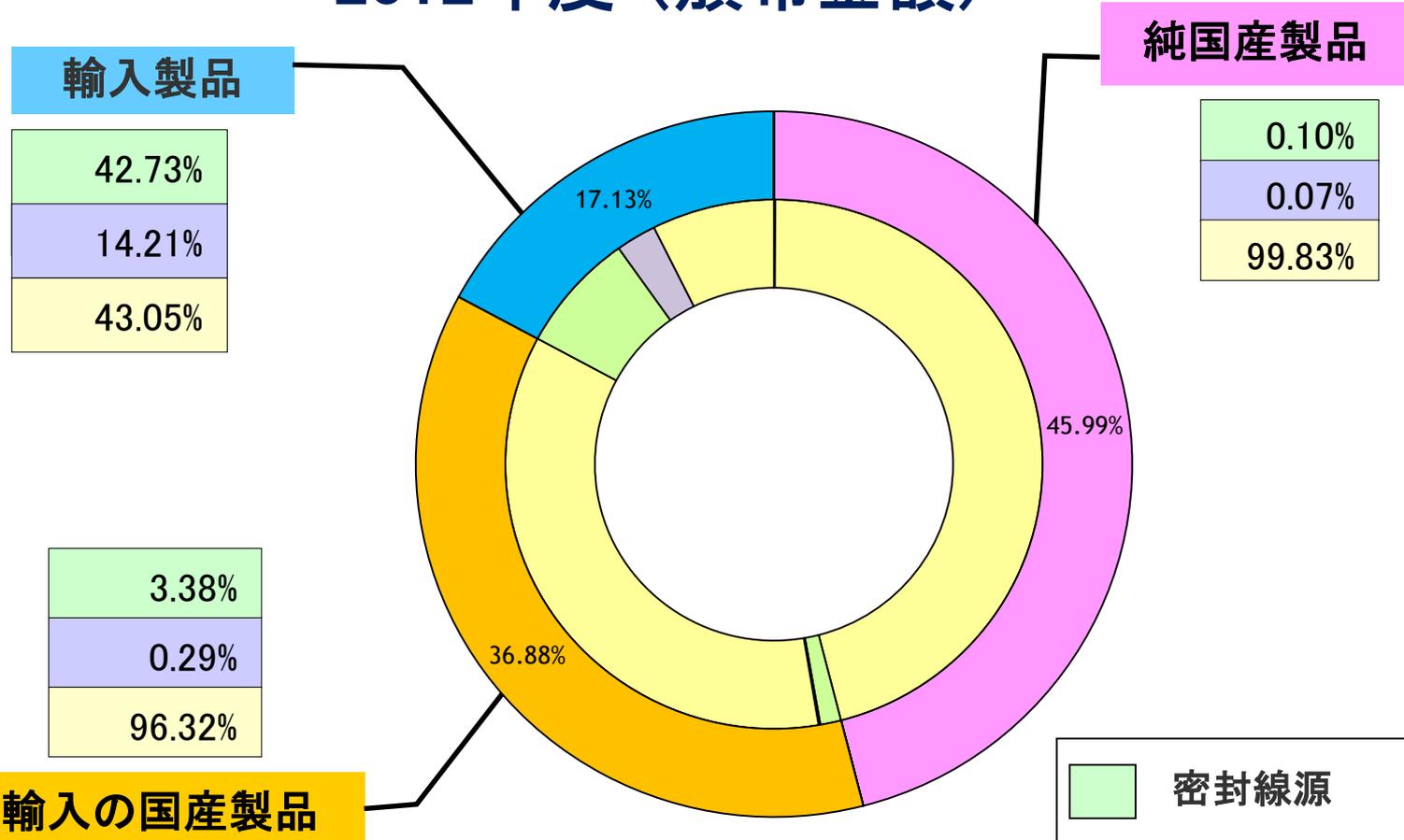
(単位Unit:MBq)

年度 Year 核種 Nuclide	2009	2010	2011	2012	2013
¹⁸ F	24,694,170	28,730,685	31,783,925	36,058,720	40,120,395
⁵¹ Cr	1,295	1,351	962	814	796
⁶⁷ Ga	6,018,531	5,191,359	4,419,983	3,957,150	3,524,065
⁸¹ Rb- ^{81m} Kr(G)	562,215	592,925	604,210	603,655	595,515
⁸⁹ Sr	163,701	245,904	272,271	241,110	202,335
⁹⁰ Y	495,800	603,100	414,400	338,550	344,100
⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc(G)	43,453,050	63,559,525	92,609,150	83,888,250	80,319,600
^{99m} Tc	406,342,734	366,592,140	321,106,358	324,536,027	313,997,808
¹¹¹ In	190,846	190,365	155,844	158,508	145,780
¹²³ I	23,853,351	24,461,953	25,319,350	26,996,755	28,066,916
¹³¹ I	12,973,724	13,300,113	14,174,481	14,561,627	15,377,938
¹³³ Xe	1,071,890	880,600	892,070	818,070	818,810
²⁰¹ Tl	20,917,543	19,343,267	17,835,184	16,927,352	16,085,306
合計 Total	540,738,849	523,693,287	509,588,189	509,086,588	499,599,363

(G) : ジェネレータ : Radioisotope Generator



RI製品の輸入と国産の比 - 2012年度（頒布金額）-



	純国産	原料輸入の国産	輸入製品
密封線源	0.53%	14.5%	84.9%
標識化合物・溶液	1.25%	4.16%	94.6%
放射性医薬品	51.7%	40.0%	8.30%

2. 核医学検査による診断、放射線治療

主な核医学検査と放射性医薬品

^{131}I 、 ^{131}I カプセル、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl

甲状腺ソチ

骨ソチ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP / HMDP

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -アシアロ / ヘパティメージ

肝臓、脾臓、胆道ソチ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フチン酸 / ススコロイド

腫瘍ソチ

^{67}Ga / ^{201}Tl

副腎ソチ

^{131}I アドステロール、 ^{131}I MIBG

脳血流ソチ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD / HMPAO

^{123}I -IMP

肺ソチ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA

心筋ソチ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI / TF

^{201}Tl

^{123}I -MIBG / BMIPP

腎ソチ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA



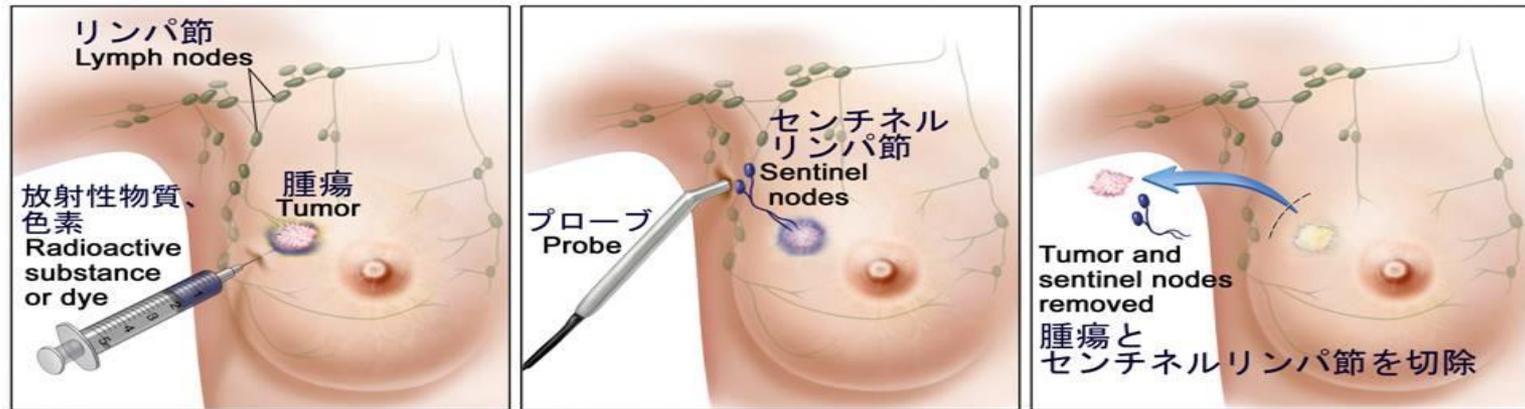
新しい放射性診断薬

センチネルリンパ節生検

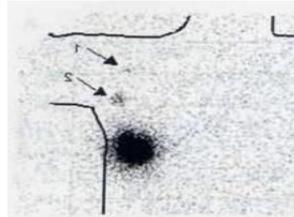
2012年4月保健適用

^{99m}Tc スズコロイド, テクネフチン酸

乳がん手術において不要な腋窩リンパ節切除を避ける



© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights



←センチネルリンパ節シンチグラフィ

cancerinfo.tri-kobe.org

ダツスキャン®静注

イオフルパン(^{123}I)注射液

2013年9月 承認

パーキンソン症候群, レビー小体型認知症の診断における
ドパミントランスポーターシンチグラフィ

アルツハイマー型認知症等に係るPET画像診断薬

RIを用いた放射線治療

細胞分裂を盛んに行うがん細胞は正常細胞よりも放射線の影響を受けやすいことを利用して、放射線照射によってがん細胞を死滅させる治療法

照射装置(加速器).....外部照射

密封線源.....外部照射・腔内照射・組織内照射
(外照射治療)

放射性医薬品...RI内用療法
(内照射治療)



3. RI内用療法

放射性医薬品を用いたRI内用療法

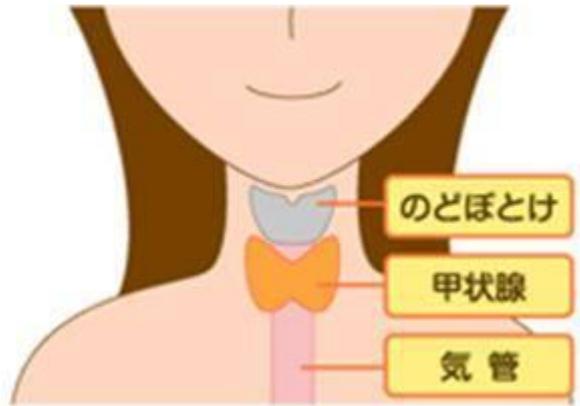
- ^{131}I (β 線)カプセルによるバセドー病、甲状腺がん治療
- ^{89}Sr (β 線)によるがん骨転移の疼痛緩和
- ^{90}Y (β 線)による悪性リンパ腫の放射免疫治療



- ^{223}Ra (α 線)による骨転移がんの治療(治験実施中)

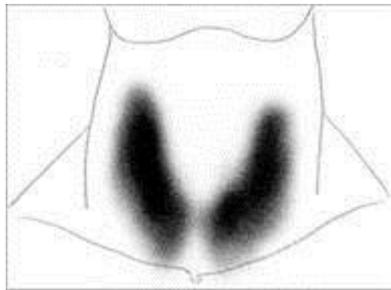


甲状腺の治療

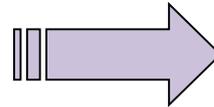


- ・甲状腺は血中からヨードを取り込み、甲状腺ホルモン(トリヨードサイロニン(T3)、サイロキシン(T4))を合成し分泌する
- ・甲状腺ホルモンには、体の発育を促進し、新陳代謝を盛んにする働きがある

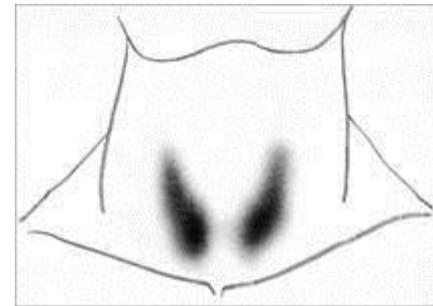
☆ ホルモン代謝機能を利用した特異的な治療法 ☆



治療前



Na¹³¹I-カプセルを投与



治療後

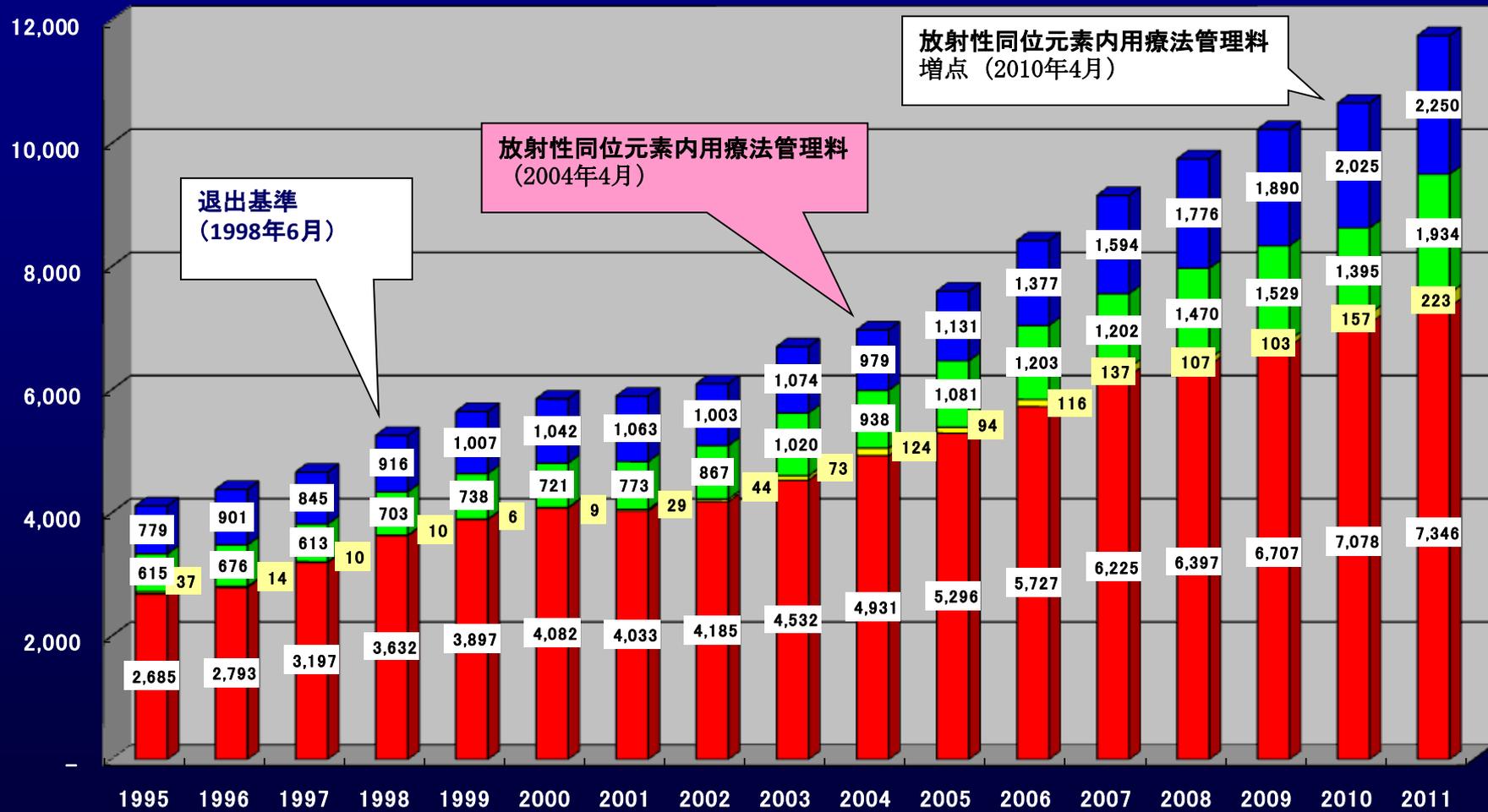
甲状腺がん全摘手術後の残存破壊(アブレーション)

131I内用療法の供給数量推移

大包装(主として甲状腺癌の治療)

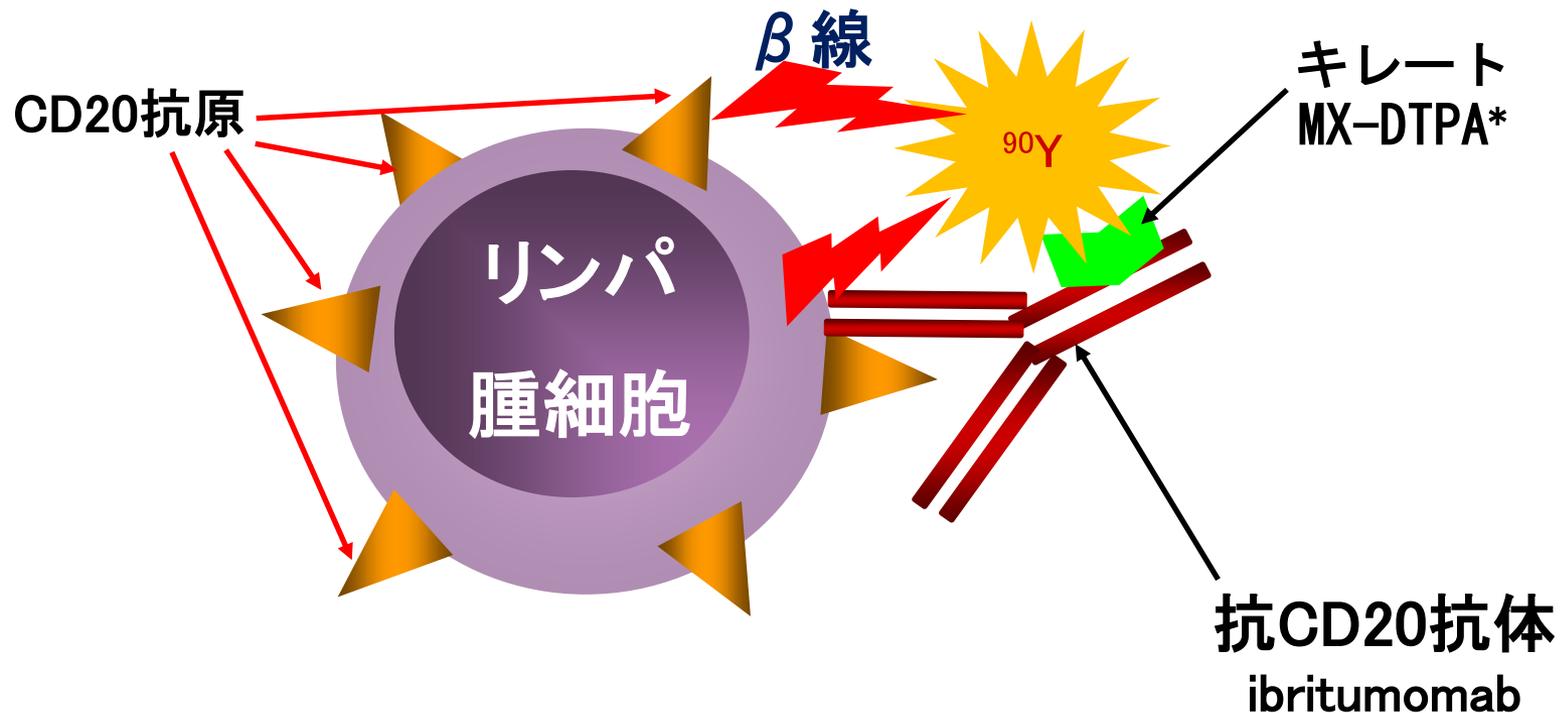
ヨウ化ナトリウムカプセル-50号
ヨウ化ナトリウムカプセル-30号

単位: GBq



■ 大学病院 ■ 国立病院 ■ 公立病院 ■ 民間病院

悪性リンパ腫の放射免疫治療 (^{90}Y ゼヴァリン)



(特徴)

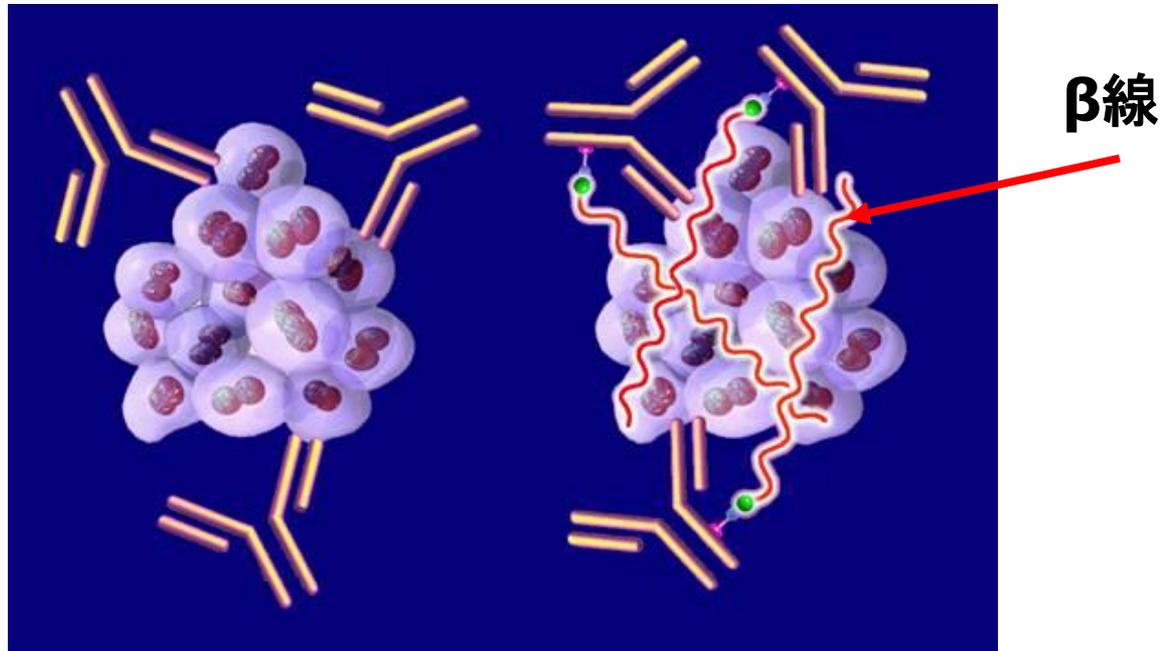
- ・CD20抗原は、悪性リンパ腫の細胞に高頻度に発現している
- ・悪性リンパ腫細胞は、放射線の感受性が正常細胞よりきわめて高い

放射免疫治療薬

リツキサンとゼヴァリンの効果の違い

抗体療法
(リツキサン)

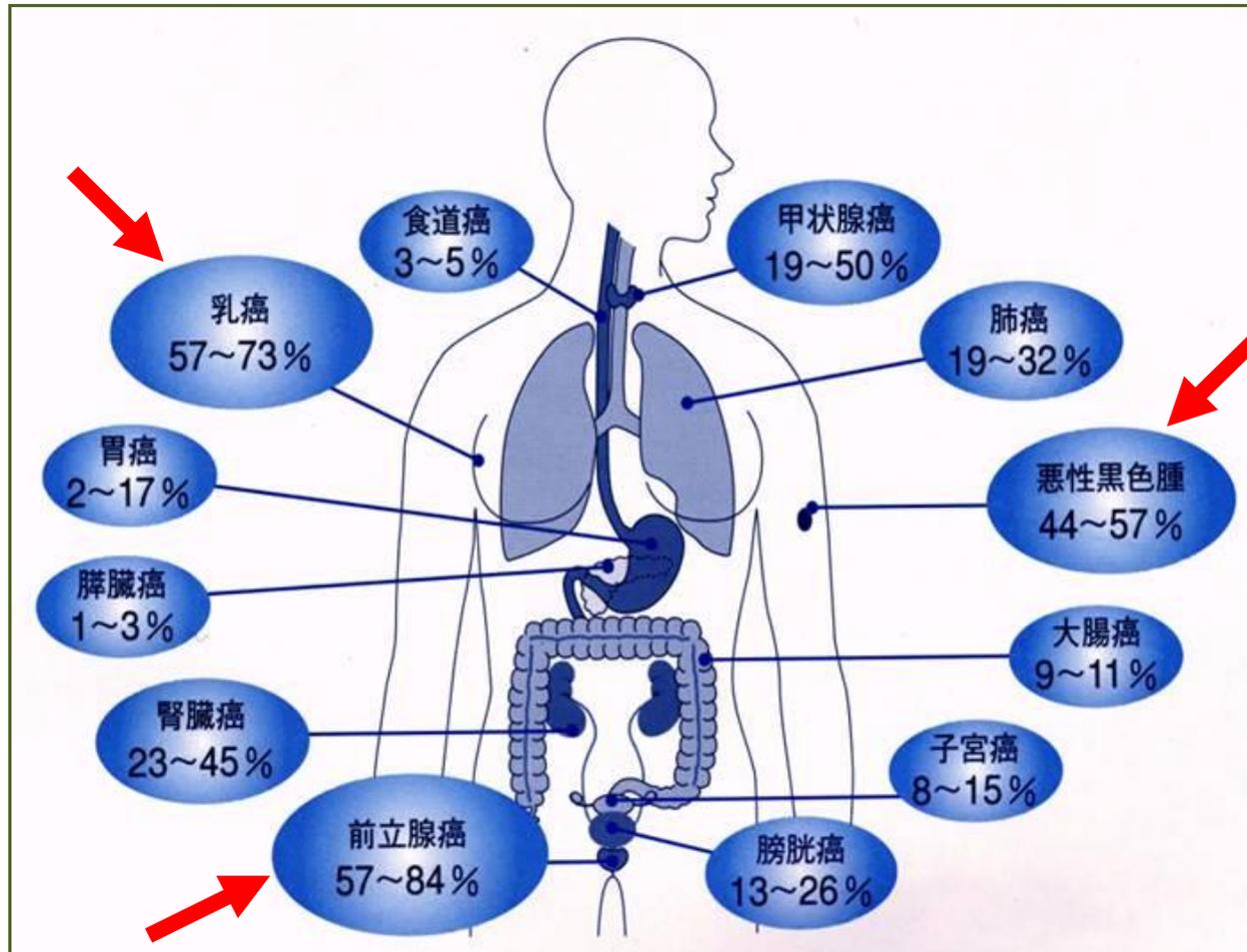
放射免疫療法
(ゼヴァリン)



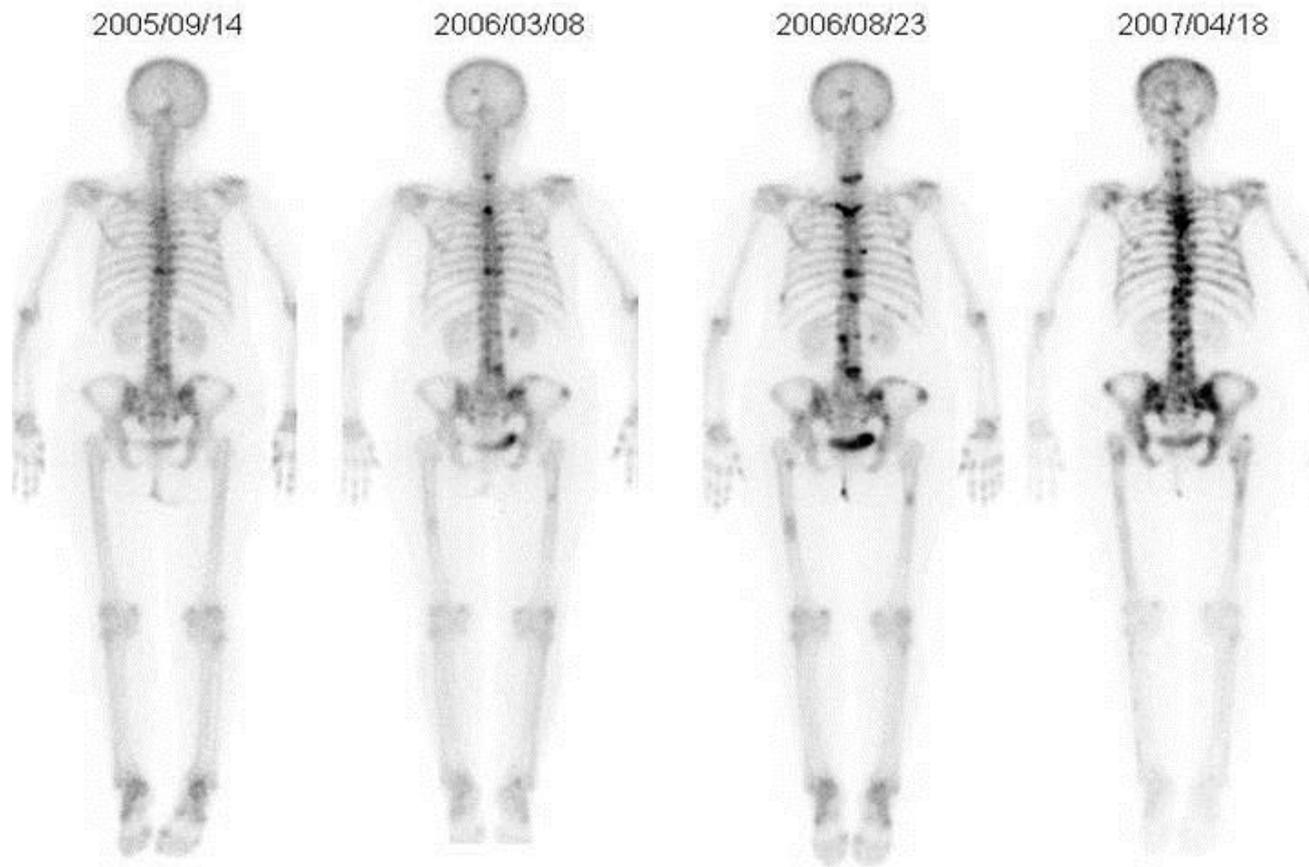
抗悪性腫瘍剤「トレアキシン®」(ベンダムスチン塩酸塩)

^{89}Sr (β 線)によるがん骨転移の疼痛緩和

骨転移がよく起こる癌は・・・

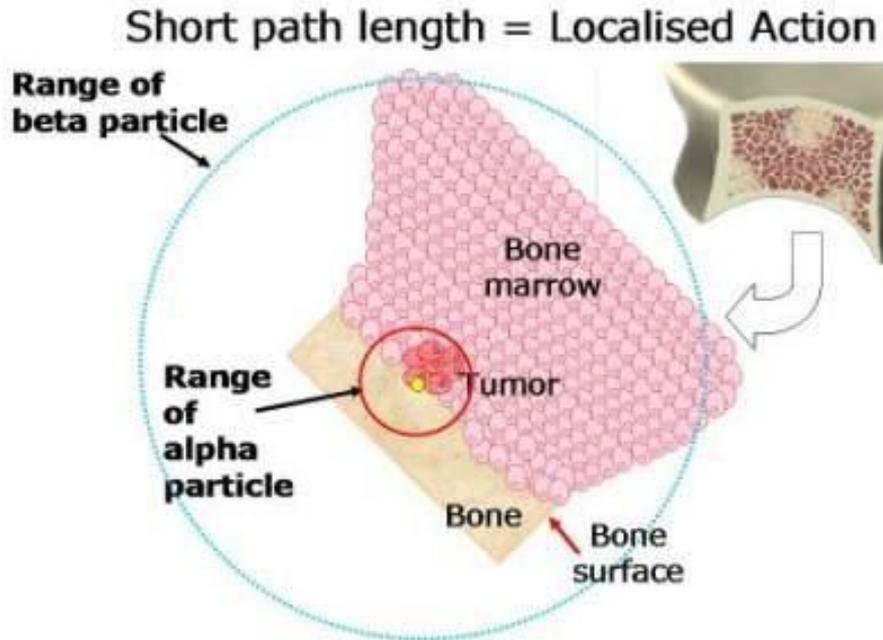


骨転移の画像(乳癌)

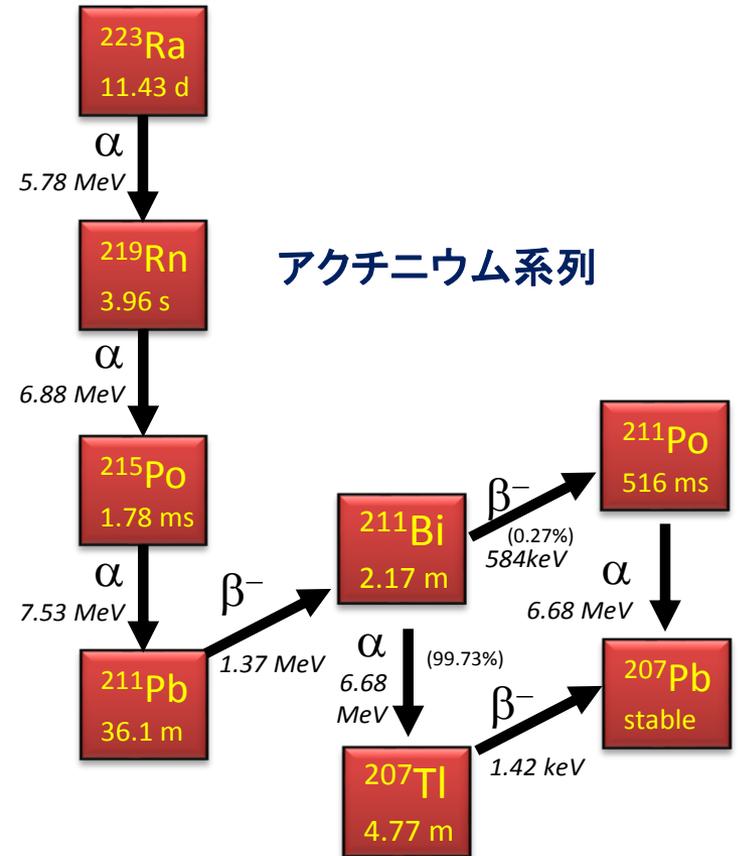


癌が全身に転移していく様子

^{223}Ra α 線による骨転移がん治療への期待



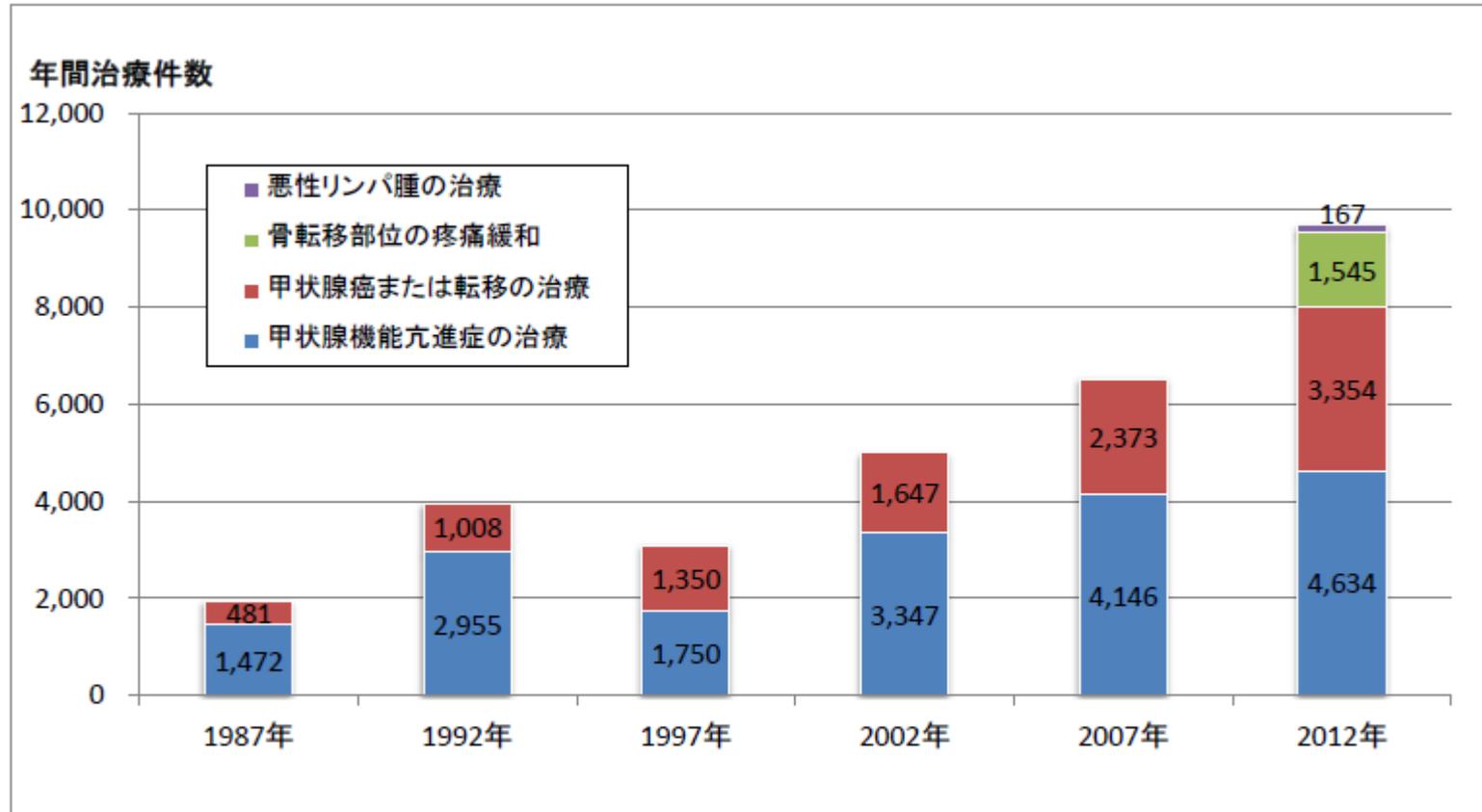
α 線組織内飛程: $< 100\mu\text{m}$
 → 骨髄照射が低減



Xofigo[®] (抗がん剤)

海外: 2013年5月FDA、11月EMC承認以降すでに使用が開始
 国内: 第II相治験進行中

RI内用療法の治療件数の推移



第7回全国核医学診療実態調査中間報告

RI内用療法を実施するために

➤ 学会ガイドライン(適正使用マニュアル)

➤ 退出基準

[抑制すべき線量基準]

(1) 介護者の被ばく線量が1患者当たり5ミリシーベルト(IAEA)

(2) 公衆に対する被ばく線量が1年間に1ミリシーベルト(ICRP)

1. 平成10年(1998年)6月30日 医薬安発第70号 退出基準通知
2. 平成20年(2008年)3月19日 医政指発第0319001号 Y-90退出基準
3. 平成22年(2010年)11月8日 医政指発第1108第2号 アブレーション退出基準通知

➤ 安全講習会

- ・有痛性骨転移の疼痛治療における塩化ストロンチウム-89治療安全取扱講習会
- ・イットリウム-90標識抗CD20抗体を用いた放射免疫療法の安全取扱講習会
- ・I-131(1,110MBq)による残存甲状腺破壊(アブレーション)の外來治療における適正使用に関する講習会

海外で既に承認されている国内未承認薬の主な核種

核種	主な放射線	半減期	主な適用	備考
Ra-223	α線, β線, γ線	11.4 d	去勢抵抗性前立腺がんの骨転移	治験中
Rb-82	β ⁺ 線	1.27 m	心筋血流PET画像診断	⁸² Sr/ ⁸² Rb
Sm-153	β線	46.3 h	骨転移巣の疼痛緩和	日本は ⁸⁹ Sr

開発が期待されている主な核種

核種	主な放射線	半減期	主な適用	備考
Lu-177	β線, γ線	6.65 d	神経内分泌腫瘍	¹¹¹ In OctreoScan
Re-186	β線, γ線	3.72 d		
Re-188	β線, γ線	17 h		¹⁸⁸ W/ ¹⁸⁸ Re
Cu-64	β線, β ⁺ 線	12.7 h	PET画像診断	
Cu-67	β線, γ線	61.8 h	診断とβ線治療	
Br-76	β ⁺ 線, γ線	16.2 h	PET画像診断	
As-211	α線, (γ線)	7.21 h	α線治療	
Pb-212	α線, β線, γ線	10.6 h	α線治療	²²⁴ Ra/.../ ²¹² Pb

医療イノベーション5か年戦略(抜粋)

医療イノベーション会議 平成24年6月6日

事務局:内閣官房医療イノベーション推進室

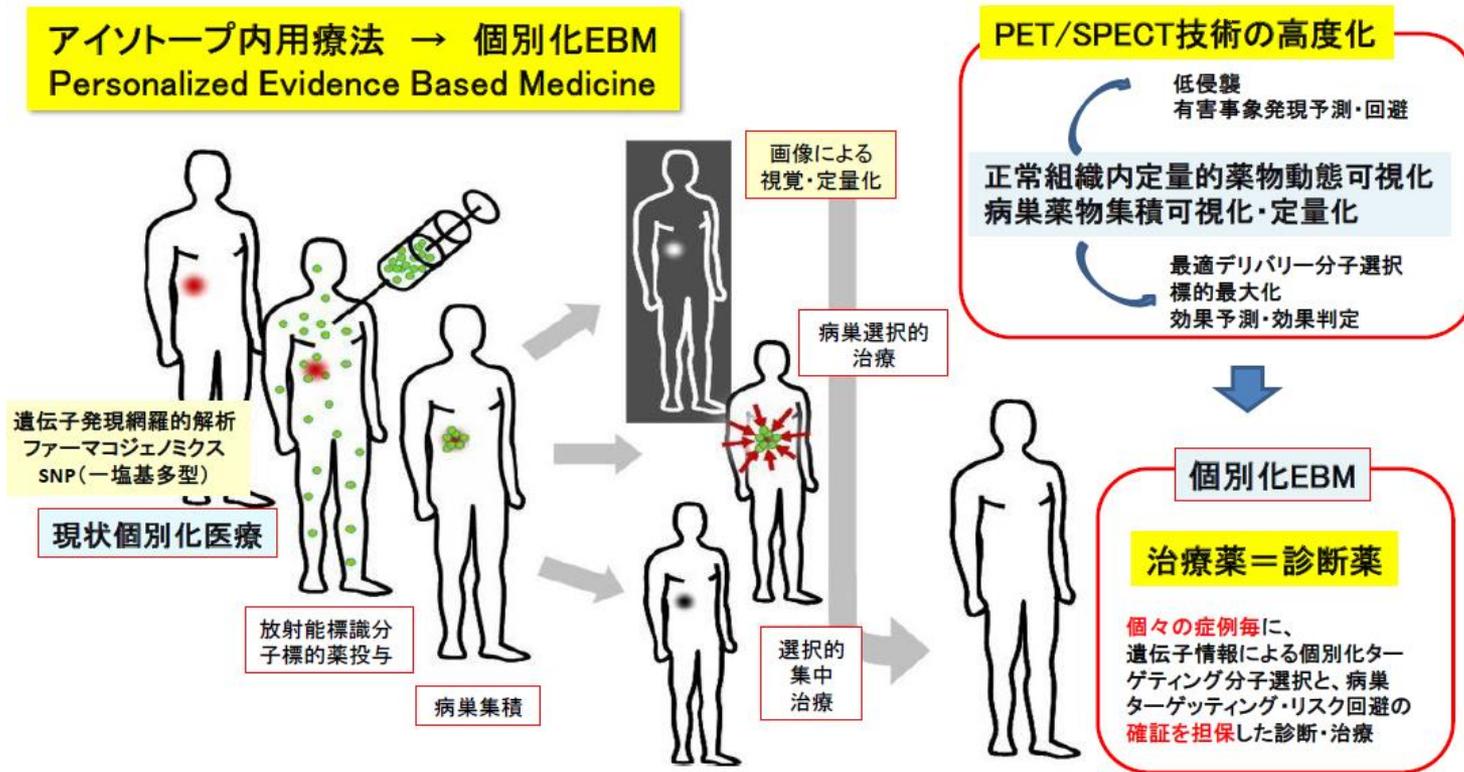
— 新たな戦略策定の意義 —

- ・ これまでの「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」を継承・発展させ、産学官一体となって、医薬品・医療機器産業を育成し、**世界一の革新的医薬品・医療機器の創出国**となる。
- ・ **再生医療**や**個別化医療**のような世界最先端の医療の分野で日本が世界をリードする実用化モデルを作る。さらに、医療サービスのイノベーションに向けての検討を併せて進める。

今後5年間はこれらを車の両輪として進め、医療イノベーション大国としての地位を築くべくこの戦略を策定する。

核医学診療の対応

— 日本核医学会 —



医療イノベーション5か年戦略

個別化医療・標準化・低侵襲化・バイオ医薬品・革新的医薬品・医療機器開発、革新的放射線治療・レギュラトリーサイエンス研究

個別化医療 (personalized medicine) :

個々人に適した、有効かつ副作用の少ない医療

事前に治療薬が効くかどうかを予測できる診断薬を使って患者一人

ひとりに合った治療を行う

5. 加速器を用いたRI製造に関する国内の取り組み

- ^{99}Mo の課題
- ^{99}Mo の製造
永井グループ、中井グループ
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造
放医研
- Cu-ATSMについて
- ^{64}Cu の製造
放医研
- ^{67}Cu の製造
永井グループ、理研、放医研

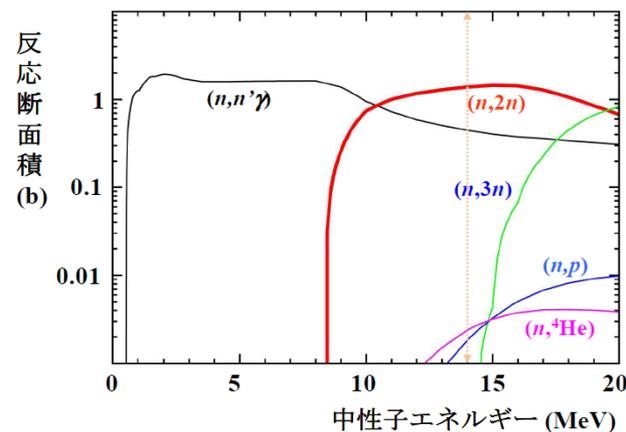
・⁹⁹Moの課題

- ・世界では、1日に約7万件の診断が^{99m}Tcを用いて行われている。
- ・供給の多くは研究用原子炉による高濃縮Uの核分裂で製造されている。
- ・用いられている原子炉の多くは1950～60年に作られたもので老朽化は深刻である。
- ・世界の供給量の1/3を製造しているカナダのChalk Riverの炉は2016年に閉鎖される。
- ・現在の⁹⁹Moの価格は、研究用原子炉がそれぞれの国の支援を受けて運用されているために、低く抑えられている。OECDのNEAはこの支援をやめることを承認した。また、米国は高濃縮Uの輸出を止めることを決定した。これらの結果価格が高騰する可能性がある。
- ・アジア原子力協力フォーラム(FNCA)のRegional Reactor Working Groupでは、域内の需要が3000 6dayCi/wであり、域内の原子炉の⁹⁹Mo製造について、
 - 韓国の新研究炉KAERIは2018年までに2000 6dayCi/w(始めの5年間はこの1/2)
 - オーストラリアのOPALは2016年に3500 6dayCi/wの新設備を完成させる
 - JAEAは千代田テクノルと共同で日本の需要の20%を2019年に始める
 - 2014年-2015年の供給に不安があると述べている。
- ・日本は全量を輸入に頼っているので大きな影響を受ける
- ・⁹⁹Moを核分裂以外で製造すると比放射能が低く、放射性医薬品として使用できない、比放射能を上げる方法が要る。

- ・ ^{99}Mo の製造(我が国の必要量:1000 6day-Ci/w=180TBq/w)
永井グループ、中井グループ

永井グループの方法

- ・用いる反応: $^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$
- ・中性子ビームの生成:
D-ビーム(40MeV、2mA、AVFサイクロトロン)
- ・ ^{99m}Tc の分離法:昇華法
- ・ ^{99}Mo 生成量:8.1TBq/w(週に2日の照射を3回)



^{100}Mo に中性子を照射した際に起こる全ての原子核反応の断面積

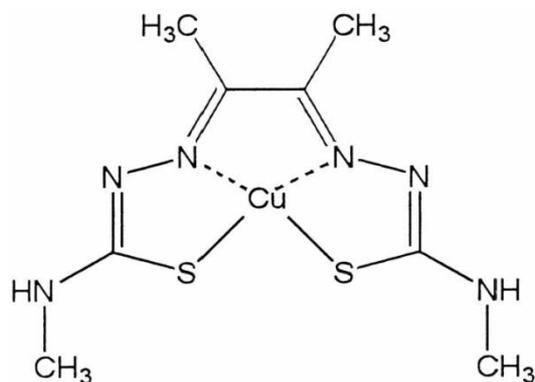
中井グループの方法

- ・用いる反応: $^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$
- ・中性子ビームの生成:
J-PARC(400MeV、330 μA 陽子によるスポレーション)
- ・ ^{99m}Tc の分離法:MEK法
- ・ ^{99}Mo 生成量:30TBq/w(週に3回の照射)

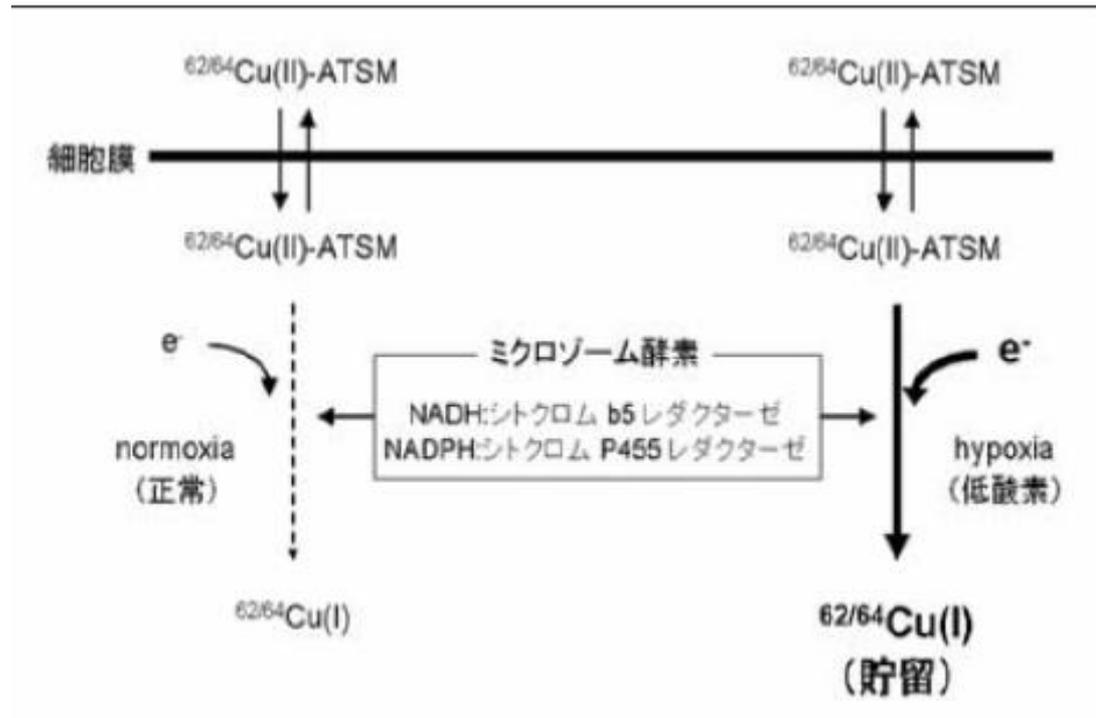
▪ ^{99m}Tc の直接製造 (放医研グループ 永津弘太郎氏の資料より)

- 用いる反応: $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$
(AVF-930サイクロトロン 垂直照射法)
Ep=18MeV、10-20 μA 、max 3h on 99atom% + ^{100}Mo elemental powder
Target yield = 8 mCi/ μAh at EOB
- ^{99m}Tc の分離法:
 $^{100}\text{Mo} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{NH}_3$ Tc-selective resins - TEVA (eichrom) - AnaLig Tc-02 (GL Sciences)
Processing time \sim 1.5 h (incl. Mo dissolution)
- ^{99m}Tc 生成量:
 ^{99m}Tc (as TcO_4^-) in 5 - 10 cc \sim 0.9% NaCl
Product yield = \sim 6 mCi/ μAh (170 mCi/10 μA 3h as our max)
Radionuclidic purity, 99%+ at end of separation

・Cu-ATSMについて

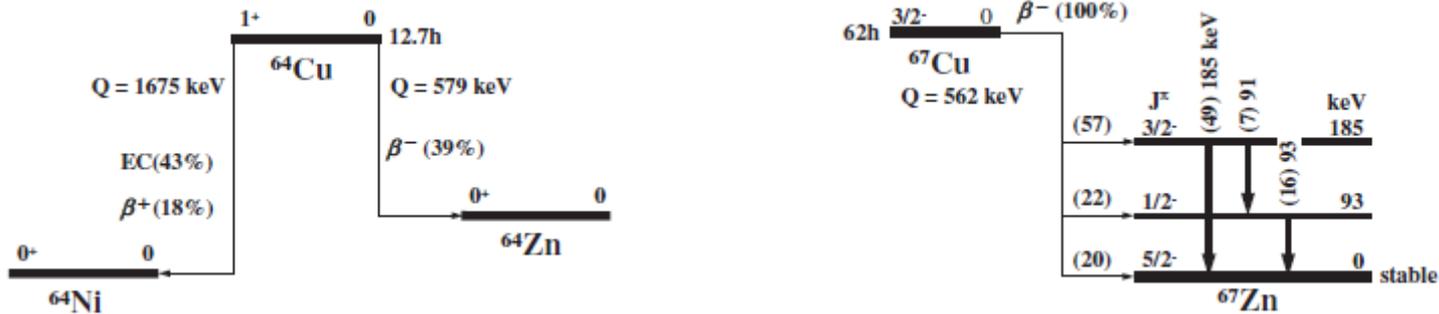


Cu-ATSM



Cu-ATSMが低酸素がんに溜まるわけ

放射性Cu-ATSMは低酸素がん組織に集積するので診断治療に有効



^{64}Cu (半減期は12.7h)はPET核種である。

^{67}Cu (半減期は62h)は185keVの γ 線を放出し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の γ 線(141keV)と近いので、画像診断(SPECT)が可能。半減期が比較的長く治療に用いることができる。

画像はPETの方がSPECTより鮮明なので、 ^{64}Cu と ^{67}Cu を同時に投与し、PET診断と治療が行える可能性がある。

■ ^{64}Cu の製造 放医研(鈴木寿氏の資料より)

^{64}Cu の製造法

核反応: $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$

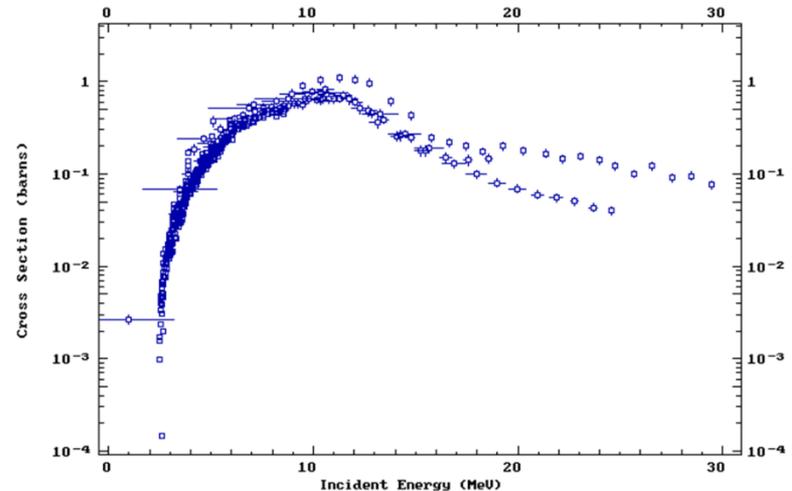
^{64}Ni 99.07 atom%
(^{58}Ni , ^{60}Ni , ^{61}Ni , ^{62}Ni)

ビームエネルギー: H2+24 MeV
(Proton 11.3 → 0 MeV)

副生成核種:

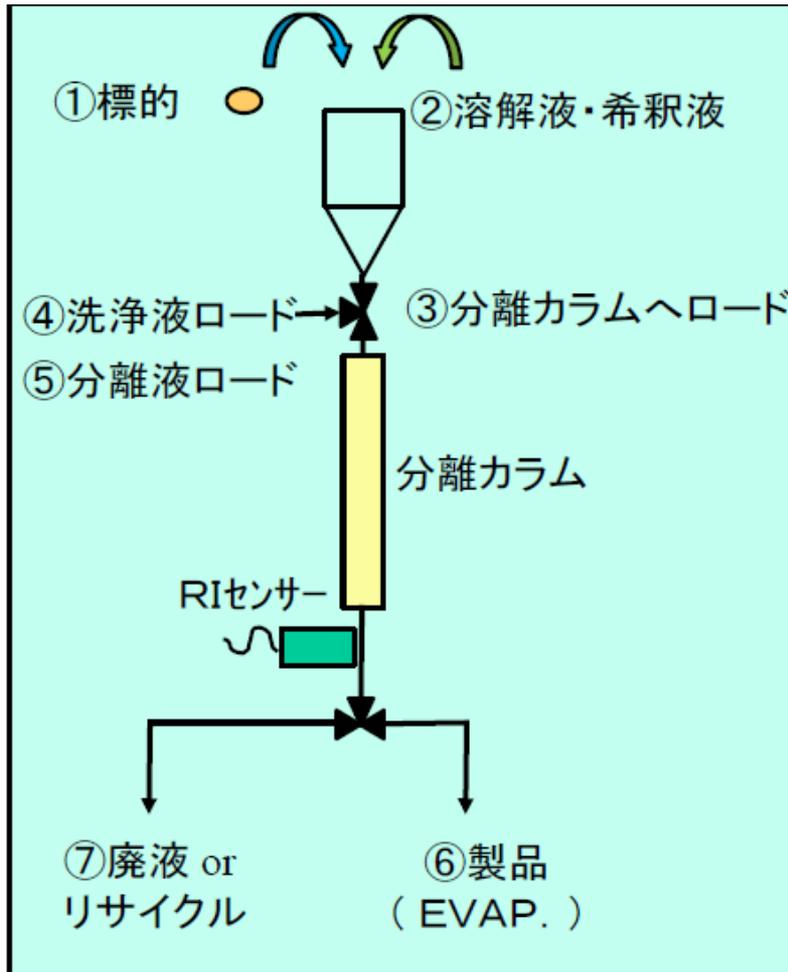
$^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$ ($T_{1/2} = 3.4 \text{ h}$)

$^{64}\text{Ni}(p,\alpha)^{61}\text{Co}$ ($T_{1/2} = 1.5 \text{ h}$)



^{64}Cu の分離精製法

^{64}Cu 核種分離条件

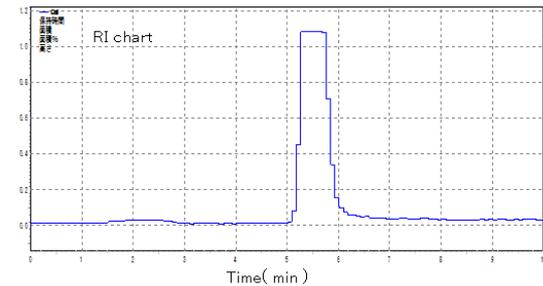
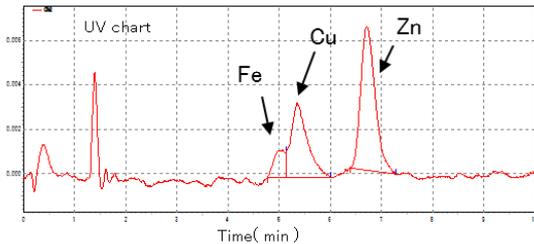
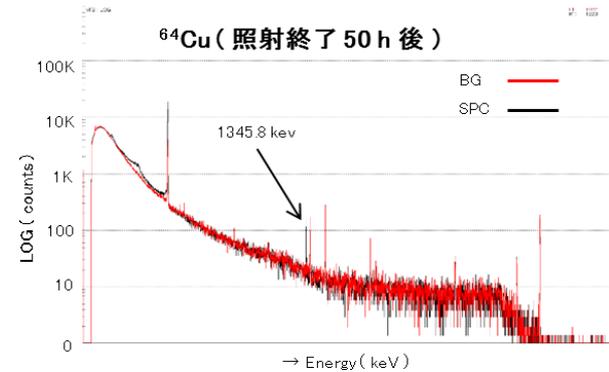


	^{64}Cu
①	^{64}Ni メッキ ($\phi 8$, リサイクル ^{64}Ni 100 mg)
②	硝酸 3 ml (加熱) 超純水 15 ml
③	BIO-RAD製 AG50W - X8
④	超純水 10 ml、 アセトン / 0.5N 塩酸 (4 / 1)
⑤	アセトン / 2N 塩酸 (9 / 1)
⑥	EVAP後超純水 10 ml で溶解
⑦	^{59}Co 溶出後、 ^{64}Ni を回収 (回収率 95%)

^{64}Cu の製造結果

(N = 9)

核反応	$^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$
照射条件	H ₂ + 24 MeV
強度	10 μA 1 h
ターゲット	リサイクル Ni-64 106.2 \pm 8 mg / ϕ 8 mm
生産量 (mCi) (分離精製終了時)	143.9 \pm 34.8
比放射能 (Ci / μmol)	17.0 \pm 6.8
放射化学的純度	> 99.9%
不純物物質濃度 (ポストカラム法)	Fe : 0.05 \pm 0.02 ppm Cu : 0.07 \pm 0.03 ppm Zn : 0.07 \pm 0.14 ppm Ni : < 3 ppm (エネルギー分散型蛍光X線装置)
製造時間 (h)	2.5
Ni メッキ仕込み	2 d
Ni リサイクル	3 d
提供回数	41回



放医研での放射性銅の利用状況

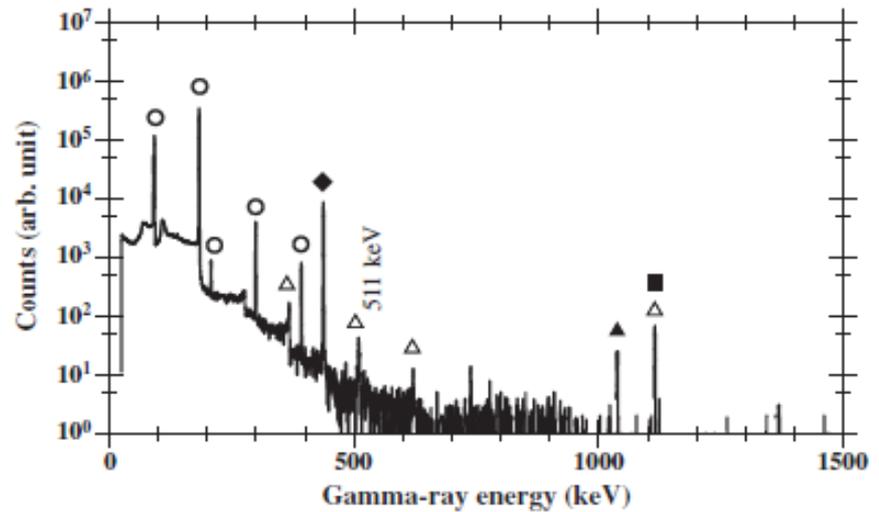
1. ^{64}Cu は抗体やペプチドを対象とした標識を行い、動物実験を行っている。
2. 提供頻度は、月2回程度で実働100mCi/回、最大製造量1000mCi。
3. ^{64}Cu 製造・精製に関する技術指導を民間会社に対して行っている。
4. 放射性銅核種としては、 $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレータの供給を国内3施設に月2回の頻度で行っている。
5. ^{67}Cu の製造を行い、分離性製法の確認実験を行った。

・ ^{67}Cu の製造 永井グループ、理研

永井グループの方法

原子力機構高崎TIARA

- ・用いる反応： $^{68}\text{Zn}(n, x)^{67}\text{Cu}$
- ・中性子ビームの生成：
D-ビーム(40MeV、1.84 μA 、AVFサイクロトロン)
- ・不純物の生成は非常にすくない結果を得た



○ ^{67}Cu 、△ ^{65}Ni 、▲ ^{66}Ni 、◆ $^{69\text{m}}\text{Zn}$ 、■ ^{65}Zn

理研の方法

- ・用いる反応： $^{70}\text{Zn}(d, \alpha n)^{67}\text{Cu}$
d(24MeV、10 μA 、AVFサイクロトロン)
- ・生成量は $\sim 1\text{GBq/d}$ 、不純物の生成は少なそう

これまでの経験

$^{70}\text{Zn}(p, \alpha)$ 反応による ^{67}Cu の製造

$E_p=15\text{MeV}$ 、1 μA 、照射時間:1h

標的： $^{70}\text{Zn}(80\%)$ 100mg/cm 2

^{67}Cu 生成放射能: **720kBq**

放医研の方法

- ・用いる反応： $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$
P(60MeV、5 μA 、AVFサイクロトロン)
- ・生成量は $\sim 8.9\text{MBq}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$
- ・不純物は分離精製で取り除けそう

これまでの経験

$E_p=60\text{MeV}$ 、5 μA 、照射時間:2h

標的： $^{68}\text{Zn}(99.23\%)$ 、再生 ^{68}ZnO 2.5g

^{67}Cu 生成放射能(EOB): **34~89.2MBq**

おしまい