A decorative horizontal bar consisting of two parallel lines, the top one is bright green and the bottom one is blue.

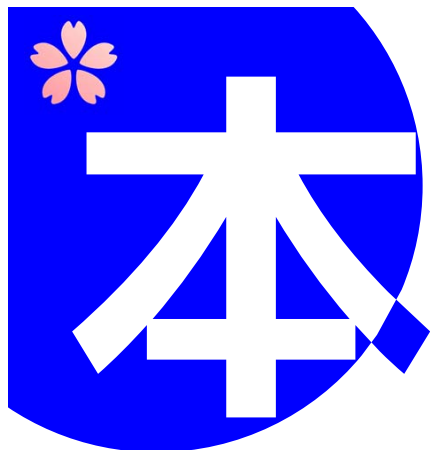
医用 RI の国際的動向 並びに 量研機構での放射性薬剤開発について



永津 弘太郎

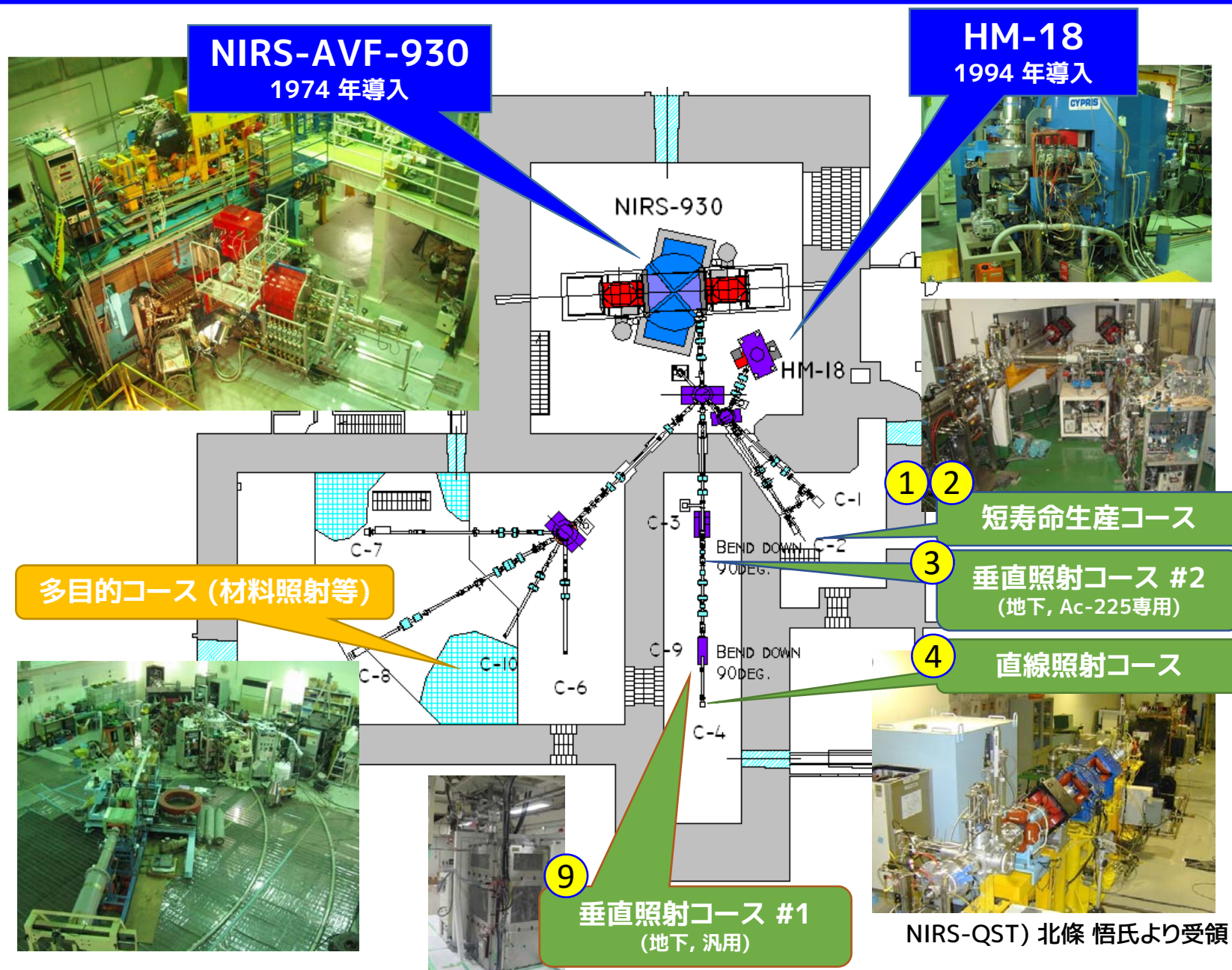
国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所
先進核医学基盤研究部
放射性核種製造グループ

Jul 18 (2019), 原子力委員会



本日の内容

1. 量研機構・放射線医学総合研究所の紹介
RI 製造能力と利用例
2. 医療用 RI の世界的動向
研究的側面から見る RI の利用傾向
3. 標的アイソトープ治療 (TRT・TAT) 用 RI の今
アルファ線放出 RI の開発・利用状況
4. 量研機構・放医研での研究例
At-211・Ac-225 の製造 と TAT 研究例





量研・放医研の RI 生産設備： 5 ポート / 3 照射室 + 小型加速器

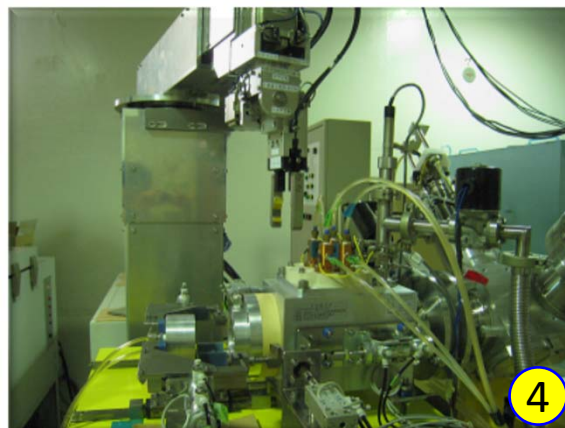


実践指向



◆ 短寿命核種生産コース

PET診断用 ^{11}C , ^{18}F 等のルーティン製造
励起関数測定



◆ 直線照射コース

中寿命金属核種の定期的製造
ターゲットの遠隔自動処理装置の導入



◆ 垂直照射コース

低融点・難照射物質の効率的照射
希少核種の新規製造法の開発・実製造

研究

本支援プラットフォームの目的

研究用RIの年間を通じた安定な供給とその安全な取り扱いのための技術的な支援を行う。

- 日本アイソトープ協会などから購入できない短寿命RIの供給。
- 世界最高レベルの加速器施設との連合体による速やかで安定な供給。
- 共同利用・共同研究拠点である阪大RCNPに窓口を一元化。利便性を格段に改善し、利用者を拡大。
- 幅広い分野の基礎研究の推進を支援：
次世代PET用プローブの開発、次世代RI治療薬の開発、生体微量元素の代謝研究など。

平成28年度「新学術領域研究（研究領域構築型）」
「学術研究支援基盤形成」シリーズ支援プログラムの
**短寿命RI
供給プラットフォーム**



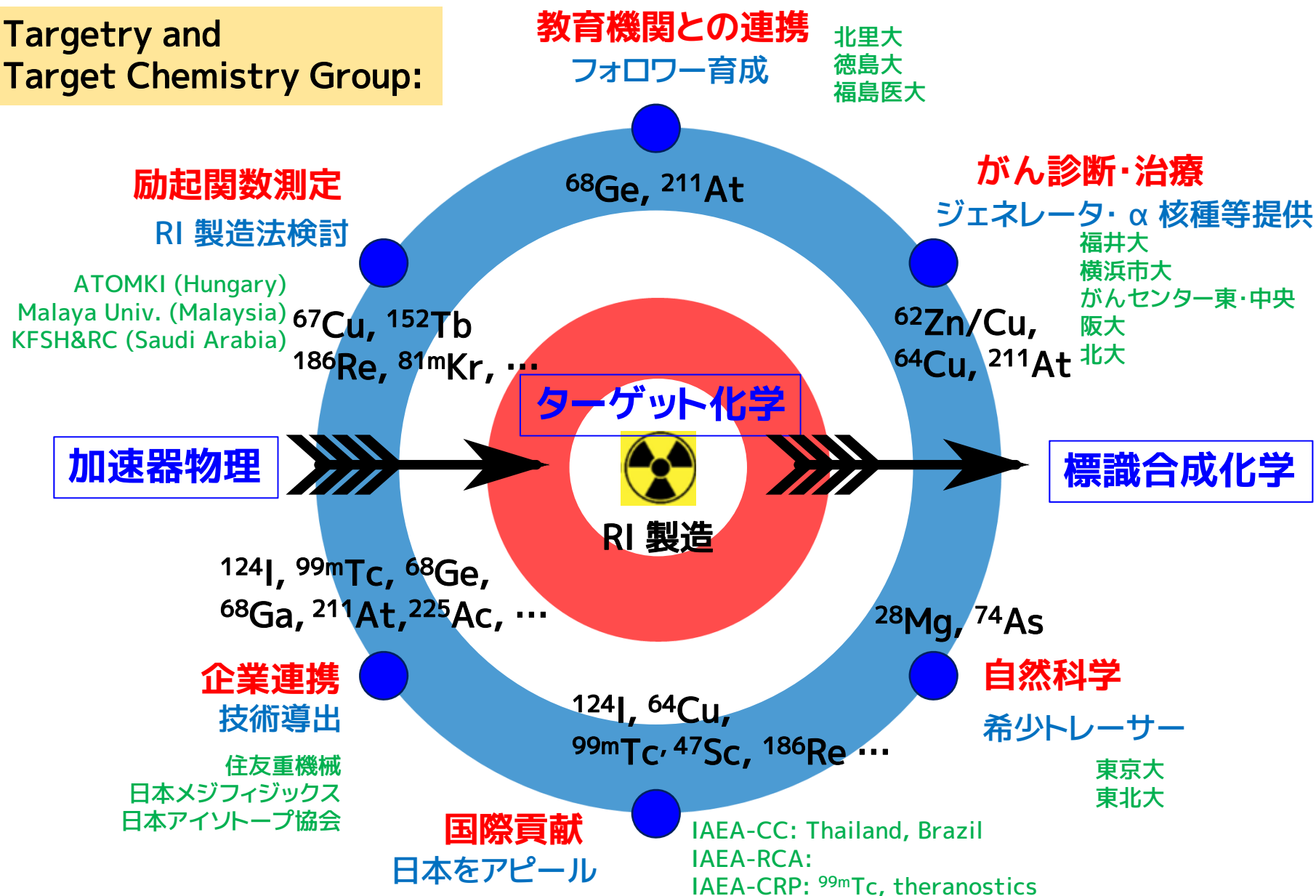
医学利用に特化した RI 製造技術の構築と実践

- 医科学的に利用される約 90 種類の同位体のうち
約 30 種類を遠隔製造 可能
- 画像化・治療利用を前提とする 高品位 な核種を
必要量・高頻度 で製造可能
- 汚染・被ばくのリスクを低減 した製造装置の独自設計
- ユーザーとの連携により 利用しやすい RI を調製
- 現在も製造可能核種を 拡大中
- 製造核種の 所外頒布も実施中（要相談）
- 短寿命 RI 供給プラットフォーム（大阪大学：中野貴志代表）にも参画（2018-）





Targetry and
Target Chemistry Group:



2

1. 量研機構・放射線医学総合研究所の紹介

RI 製造能力と利用例

短～中寿命 RI の定常的生産, 製造可能 RI の加増
照射装置を含めた RI 製造技術の高度化
加速器物理 と 標識化学 を融合

2. 医療用 RI の世界的動向

研究的側面から見る RI の利用傾向

3. 標的アイソトープ治療 (TRT・TAT) 用 RI の今 アルファ線放出 RI の開発・利用状況

4. 量研機構・放医研での研究例

At-211・Ac-225 の製造 と TAT 研究例



自然科学で利用の可能性のある約 300 種類の放射性同位体

アルカリ金属

アルカリ土類金属

希土類

ランタニド

アクチニド

鉄族

白金族

カルコゲン

非金属

ハロゲン

希ガス

参考資料:

Zhuikov BL. *Appl. Radiat. Isot.* **84** (2014)

Jia HM and Liu BL. *Radiochim. Acta* **102** (2014)

Qaim SM (Ed). *IAEA Tech. Reports* **473** (2011)

Silberstein EB. *J. Nucl. Med.* **46** (2005)

Silberstein EB. *J. Nucl. Med.* **41** (2000)

Ketchum LE, et al. *J. Nucl. Med.* **38** (1997)

Tilyou SM. *J. Nucl. Med.* **31** (1990)

Ruth TJ, et al. *Nucl. Med. Biol.* **16** (1989)

H																		He	
3																		---	
Li	Be															F	Ne		
---	7															18	19		
Na	Mg	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	S	Cl	Ar		
22,24	28																		
38,40,42,43	45,47	43,44m,44,46,47	44,45	48,49	49,51	51,52,52m,54,54m	52,55,59	55,56,57,58,60	63	60,61,62,64,67	62,63,65,69m	66,67,68	68,69	71,72,73,74,76	72,73,75,77m	75,76,77,78,82	77,79m,79,81m,83m,85m,85		
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	*Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		
81,82,83,84,86	82,83,85,87m,89,90	86,87m,87,88,89m,90	87,88,89,95	90,90m,92m,95,96	90,99	92,93,94m,94,95m,95,96,97m,97,98,99m,99	97,103,106	99m,99,100,101m,102m,103m,105	100,103,109	109m,109,111	107,109,111m,115m,115	110,111,112m,113m,114m,114,115m	113,117m	117,118,120,122,124	118,121m,121,123m,125m,129m,132	120,122,123,124,125,126,128,129,130,131,132	122,123,127m,127,133		
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	*Po	*At	Rn		
128,129,132,134,137	128,133m,133,137m	134,135,140	172	178,179,183	178,181,183m,188	186,188	191	191m,192	191,193,193m,195m	195m,197m,198,199	195m,197m,203	199,201	203,212	204,206,207,212,213,218	209,210,213	210,211	211,222		
*Fr	*Ra	*Ac																	
---	223,224,225,226	225,227	Ce	Pr	Nd	*Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu			
			134,139,141,144	140,144	---	147,149	145,153	152,154	148,153	149,160,161	157,166	166m,166	165,169	167	169	172,177			
			*Th	*Pa	*U	*Np	*Pu	*Am	*Cm	*Bk	*Cf	*Es	*Fm	*Md	*No	*Lr			
			227,228,229,230	---	233,234,235,236,238	237	238,239,240,241,242	241,243	244,248	249	249,252	---	---	---	---	---			

典型元素

遷移元素

* 全て放射性同位体

参考資料:

Zhuikov BL. *Appl. Radiat. Isot.* **84** (2014)
Jia HM and Liu BL. *Radiochim. Acta* **102** (2014)
Qaim SM (Ed). *IAEA Tech. Reports* **473** (2011)
Silberstein EB. *J. Nucl. Med.* **46** (2005)
Silberstein EB. *J. Nucl. Med.* **41** (2000)
Ketchum LE, et al. *J. Nucl. Med.* **38** (1997)
Tilyou SM. *J. Nucl. Med.* **31** (1990)
Ruth TJ, et al. *Nucl. Med. Biol.* **16** (1989)





Home Archives Authors Subscriptions Permissions Advertising & Sales Contact Us SNMMI Journals

JNM
The Journal of Nuclear Medicine

Institution: Hoshasen Igaku Ken, S87255 Sign In as Member / Individual

Search

January 1964 - present

Clear Submit

Specify Citation

Year Volume First page

Specify DOI

e.g., 10.9999/123XYZ456

Specify Authors, Key Words

Author e.g., Smith, JS
Author e.g., Smith, JS
Title words: ☐ any ☒ all ☐ phrase
Abstract | Title words: ☐ any ☒ all ☐ phrase
Text | Abstract | Title **3H-H-3** words: ☐ any ☐ all ☐ phrase

Specify Journals to Search

☐ JNM ☐ JNM Meeting Abstracts ☒ Both

Limit Results

Limit to dates between: 1964 and 2019

Specify Area to Search ☒ all articles ☐ review articles

Format Results

☒ standard format ☐ condensed format

View 10 results per page

Sort: ☒ best match ☐ newest first ☐ earliest first

Clear Submit

Help

- Introduction
- Main search
- Advanced search
- Search errors

This Month in JNM

- FEATURED ARTICLE OF THE MONTH: Deep Learning Analysis of Upright-Supine High-Efficiency SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease: A Multicenter Study
- FEATURED BASIC SCIENCE ARTICLE: A Distinct Advantage to Intraarterial Delivery of 89Zr-Bevacizumab in PET Imaging of Mice With and Without Osmotic Opening of the Blood-Brain Barrier
- THE STATE OF THE ART: Novel Structured Reporting Systems for Theranostic Radiotracers
- HOT TOPICS: Continuing Board Certification: Vision for the Future
- FOCUS ON MOLECULAR IMAGING: The Impact of Emerging Bioconjugation Chemistries on Radiopharmaceuticals
- Fully Automated 89Zr Labeling and Purification of Antibodies
- Cerebral Metabolic Changes Related to Freezing of Gait in Parkinson Disease

Alert me to new issues of J Nucl Med

① 検索語 (無条件検索) 299 種類の RI

ex. "3H + H-3"

:

"252Cf + Cf-252"

② 検索対象

投稿論文 及び
学会要旨 (SNMMI)

③ 検索範囲

1. 通期 (1964 - 2019)
2. 近 10 年 (2008 - 2019)

<http://jnm.snmjournals.org/search>



検索ヒット総数 (結果)

通期 55 年間: 67429 件 ... (1) __ 259 種類の RI がヒット

最近 10 年間: 34051 件 ... (2) __ 184 種類の RI がヒット



① 通期 55 年間のヒット数 = (1)

論文(= 研究用途)であり, 実利用される数量を反映しにくい
が, 多少の粗さを認めたうえで 全体像・傾向 (研究者や課題の数) を推測

② 最近 10 年間のヒット数 = (2)

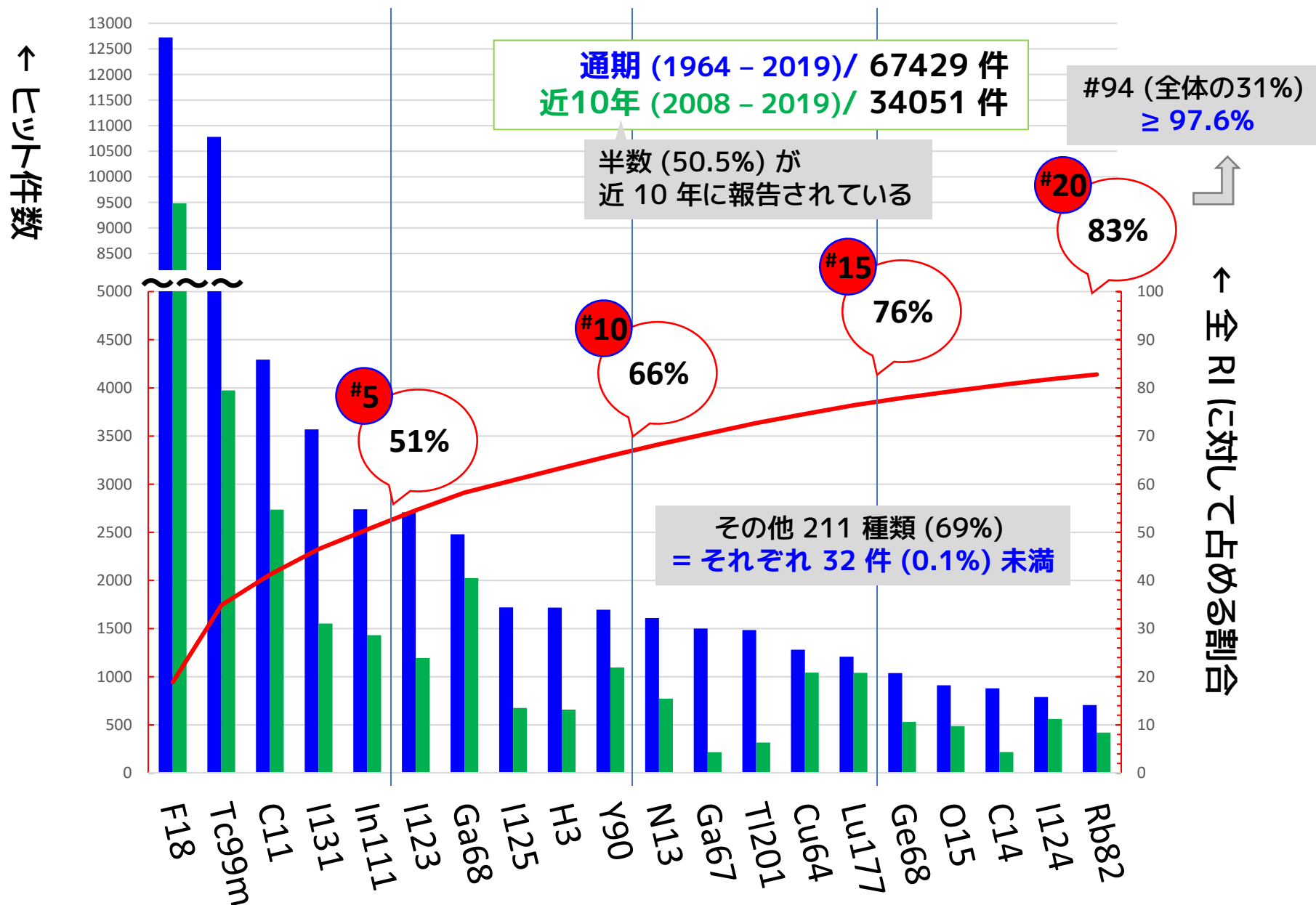
①同様, 最近の利用像 を推測

③ 最近 10 年で 特に注目を集めているもの = 個々の RI について (2) / (1)

通期に占める 近年の出現割合 を評価することで,
この 10 年間における 注目度・新規性などの動的傾向 を推測
(ヒット数 15件 (<0.05%) 未満 = 評価から除外 (120 種類))



結果(1)：出現頻度 TOP 20 (通期+近年) と全体に占める割合(通期)





結果(2)：通期 TOP-20 RI：製造・利用目的と近年の傾向

1964 – 2019 Frequency		T1/2	崩壊 型式	10年 出現数	通期 出現数	10年 順位	原子炉	加速器	ジェネ レータ	PET	SPECT	基礎	治療
# 1	F-18	1.8H	β+	---	12722	---		●		●			
# 2	Tc-99m	6.0H	IT	---	10779	---	●	●	Mo99→		●		
# 3	C-11	20M	β+	---	4293	---		●		●			
# 4	I-131	8.0D	β	---	3569	---	●						●
# 5	In-111	2.8D	EC	---	2739	---		●			●	●	
# 6	I-123	13H	EC	---	2708	---		●			●	●	
# 7	Ga-68	68M	β+	---	2479	---		●	Ge68→	●			
# 8	I-125	58D	EC	---	1720	---	●					●	●小線源
# 9	H-3	12Y	β	---	1718	---	●					●	
#10	Y-90	2.7D	β	---	1696	---	●		Sr90→				●
#11	N-13	10M	β+	---	1609	---		●		●			
#12	Ga-67	3.3D	EC	---	1500	---		●			●		
#13	Tl-201	3.0D	EC	---	1485	---		●			●		
#14	Cu-64	13H	β,β+	---	1280	---		●		●			●
#15	Lu-177	6.7D	β	---	1208	---	●						●
#16	Ge-68	271D	EC	---	1038	---		●	→Ga68				
#17	O-15	2.0M	β+	---	911	---		●		●			
#18	C-14	5730Y	β	---	879	---	●					●	
#19	I-124	4.2D	β+	---	789	---		●		●			
#20	Rb-82	1.3M	β+	---	706	---		●	Sr82→	●			

商業的生産；
 院内製剤・用時生産



結果(2)：通期 TOP-20 RI：製造・利用目的と近年の傾向

1964 – 2019 Frequency		T1/2	崩壊 型式	10年 出現数	通期 出現数	10年 順位	原子炉	加速器	ジェネ レータ	PET	SPECT	基礎	治療
# 1	F-18	1.8H	β^+	---	12722	---		●		●			
# 2	Tc-99m	6.0H	IT	---	10779	---	●	●	Mo99→		●		
# 3	C-11	20M	β^+	---	4293	---		●		●			
# 4	I-131	8.0D	β	---	3569	---	●						●
# 5	In-111	2.8D	EC	---	2739	---		●			●	●	
# 6	I-123	13H	EC	---	2708	---		●			●	●	
# 7	Ga-68	68M	β^+	---	2479	---		●	Ge68→	●			
# 8	I-125	58D	EC	---	1720	---							
# 9	H-3	12Y	β	---	1718	---							
#10	Y-90	2.7D	β	---	1696	---							
#11	N-13	10M	β^+	---	1609	---							
#12	Ga-67	3.3D	EC	---	1500	---							
#13	Tl-201	3.0D	EC	---	1485	---							
#14	Cu-64	13H	β, β^+	---	1280	---							
#15	Lu-177	6.7D	β	---	1208	---							
#16	Ge-68	271D	EC	---	1038	---							
#17	O-15	2.0M	β^+	---	911	---							
#18	C-14	5730Y	β	---	879	---							
#19	I-124	4.2D	β^+	---	789	---							
#20	Rb-82	1.3M	β^+	---	706	---							

◆ RI 製造

原子炉・加速器共に利用

F-18 (=PET・加速器), Tc-99m (=SPECT・原子炉)
用時入手可能な利便性 (ジェネレータ)

◆ 応用

PET・SPECT・治療 共に広く利用されている
基礎検討 (in vitro 等) に利用される RI も多い

我々が持つ従来の印象
いわゆる “RI の科学応用” の典型例



結果(3)：近 10 年 TOP-20 RI：製造・利用目的と近年の傾向

2008 – 2019 Frequency		T1/2	崩壊 型式	10年 出現数	通期 出現数	順位 変動	原子炉	加速器	ジェネ レータ	PET	SPECT	基礎	治療
# 1	F-18	1.8H	β+	9480	12722	→ 1		● 〓		●			
# 2	Tc-99m	6.0H	IT	3973	10779	→ 2	●	● 〓	Mo99→		●		
# 3	C-11	20M	β+	2735	4293	→ 3		● 〓		●			
# 4	Ga-68	68M	β+	2024	3569	↑ 7		● 〓	Ge68→	●			
# 5	I-131	8.0D	β	1552	2739	↓ 4	●						●
# 6	In-111	2.8D	EC	1431	2708	↓ 5		● 〓			●	●	
# 7	I-123	13H	EC	1195	2479	↓ 6		● 〓			●	●	
# 8	Y-90	2.7D	β	1096	1720	↑ 10	●		Sr90→				●
# 9	Cu-64	13H	β, β+	1043	1718	↑ 14		● 〓		●			●
#10	Lu-177	6.7D	β	1040	1696	↑ 15	●						●
#11	N-13	10M	β+	772	1609	→ 11		● 〓		●			
#12	I-125	58D	EC	676	1500	↓ 8	●					●	● 小線源
#13	H-3	12Y	β	658	1485	↓ 9	●					●	
#14	I-124	4.2D	β+	561	1280	↑ 19		● 〓		●			
#15	Zr-89	3.3D	β+	534	1208	↑ 21		● 〓		●			
#16	Ge-68	271D	EC	530	1038	→ 16		● 〓	→Ga68				
#17	O-15	2.0M	β+	487	911	→ 17		● 〓		●			
#18	Rb-82	1.3M	β+	419	879	↑ 20		● 〓	● Sr82→	●			
#19	Tl-201	3.0D	EC	316	789	↓ 13		● 〓			●		
#20	C-14	5730Y	β	218	706	↓ 18	●					●	



結果(3)：近 10 年 TOP-20 RI：製造・利用目的と近年の傾向

2008 – 2019 Frequency		T1/2	崩壊 型式	10年 出現数	通期 出現数	順位 変動	原子炉	加速器	ジェネ レータ	PET	SPECT	基礎	治療
# 1	F-18	1.8 H	β+	9480	12722	→ 1		●		●			
# 2	Tc-99m	6.0 H	IT	3973	10779	→ 2	●	●	Mo99→		●		
# 3	C-11	20 M	β+	2735	4293	→ 3		●		●			
# 4	Ga-68	68 M	β+	2024	3569	↑ 7		●	Ge68→	●			
# 5	I-131	8.0 D	β	1552	2739	↓ 4	●						●
# 6	In-111	2.8 D	EC	1431	2708	↓ 5		●			●	●	
# 7	I-123	13 H	EC	1195	2479	↓ 6		●			●	●	
# 8	Y-90	2.7 D	β	1096	1720	↑ 10							
# 9	Cu-64	13 H	β, β+	1043	1718	↑ 14							
#10	Lu-177	6.7 D	β	1040	1696	↑ 15							
#11	N-13	10 M	β+	772	1609	→ 11							
#12	I-125	58 D	EC	676	1500	↓ 8							
#13	H-3	12 Y	β	658	1485	↓ 9							
#14	I-124	4.2 D	β+	561	1280	↑ 19							
#15	Zr-89	3.3 D	β+	534	1208	↑ 21							
#16	Ge-68	271 D	EC	530	1038	→ 16							
#17	O-15	2.0 M	β+	487	911	→ 17							
#18	Rb-82	1.3 M	β+	419	879	↑ 20							
#19	Tl-201	3.0 D	EC	316	789	↓ 13							
#20	C-14	5730 Y	β	218	706	↓ 18							

◆ RI 製造

製造方法 (原子炉/加速器) に大きな変化はない
ジェネレータの利便性が評価される (Ga-68)

◆ 応用

ポジトロン核種の出現頻度が上昇 (PET の増加)
中寿命 RI (Cu-64, I-124, Zr-89) の上昇
治療用 RI (Y-90, Cu-64, Lu-177) も上昇傾向
基礎用途の長寿命 RI は相対的に減少傾向

診断やトレーサー用途に加え、核医学治療の本格化



結果(4)：近 10 年内で新たに利用が始まった RI (出現回数 15件 未満は除外)

2008 – 2019 Emerging index		T1/2	崩壊 型式	10年 出現数	通期 出現数	割合	原子炉	加速器	ジェネ レータ	PET	SPECT	基礎	治療
# 40	Sc-44	3.9 H	β+	46	46	100		● 𐄧	Ti44→	●			
# 15	Zr-89	3.3 D	β+	534	547	98%		𐄧 ● 𐄧		●			
# 24	Ra-223	11.4 D	α	169	177	95%	●		Th227→				●
# 57	Ti-44	63 Y	EC	19	20	95%		● 𐄧	→Sc44				
# 60	Th-227	18.7 D	α	19	21	90%			→Ra223				●
# 10	Lu-177	6.7 D	β	1040	1208	86%	●						●
# 4	Ga-68	68 M	β+	2024	2479	82%		● 𐄧	Ge68→	●			
# 9	Cu-64	13 H	β,β+	1043	1280	81%		● 𐄧		●			●
# 25	Ac-225	10 D	α	136	167	81%		● 𐄧	Th229→	●			●
# 1	F-18	1.8 H	β+	9480	12722	75%		𐄧 ● 𐄧		●			
# 14	I-124	4.2 D	β+	561	789	71%		● 𐄧		●			
# 66	U-235	7E8 Y	α	16	23	70%	●		(→Mo99)				
# 44	Cu-60	24 M	β+	36	54	67%		● 𐄧		●			
# 28	Bi-213	46 M	α	124	187	66%		● 𐄧	Ac225→				●
# 74	Tb-161	6.7 D	β	11	17	65%	●						●
# 8	Y-90	2.7 D	β	1096	1696	65%	●		Sr90→				●
# 27	Y-86	15 H	β+	131	203	65%		● 𐄧		●			
# 3	C-11	20 M	β+	2735	4293	64%		● 𐄧		●			
# 50	Tc-94m	52 M	β+,IT	23	37	62%		● 𐄧		●			
# 18	Rb-82	1.3 M	β+	419	706	59%		● 𐄧	Sr-82→	●			



商業的生産；



院内製剤・用時生産





結果(4)：近 10 年以内で新たに利用が始まった RI (出現回数 15件未満 は除外)



2008 – 2019 Emerging index		T1/2	崩壊 型式	10年 出現数	通期 出現数	割合	原子炉	加速器	ジェネ レータ	PET	SPECT	基礎	治療
# 40	Sc-44	3.9 H	β+	46	46	100		● 倉庫	Ti44→	●			
# 15	Zr-89	3.3 D	β+	534	547	98%		● 倉庫		●			
# 24	Ra-223	11.4 D	α	169	177	95%	●		Th227→				●
# 57	Ti-44	63 Y	EC	19	20	95%		● 倉庫	→Sc44				
# 60	Th-227	18.7 D	α	19	21	90%			→Ra223				●
# 10	Lu-177	6.7 D	β	1040	1208	86%	●						●
# 4	Ga-68	68 M	β+	2024	2479	82%		● 倉庫	Ge68→	●			
# 9	Cu-64	13 H	β,β+	1043	1280	81%							
# 25	Ac-225	10 D	α	136	167	81%							
# 1	F-18	1.8 H	β+	9480	12722	75%							
# 14	I-124	4.2 D	β+	561	789	71%							
# 66	U-235	7E8 Y	α	16	23	70%							
# 44	Cu-60	24 M	β+	36	54	67%							
# 28	Bi-213	46 M	α	124	187	66%							
# 74	Tb-161	6.7 D	β	11	17	65%							
# 8	Y-90	2.7 D	β	1096	1696	65%							
# 27	Y-86	15 H	β+	131	203	65%							
# 3	C-11	20 M	β+	2735	4293	64%							
# 50	Tc-94m	52 M	β+,IT	23	37	62%							
# 18	Rb-82	1.3 M	β+	419	706	59%							

◆ RI 製造

アルファ線放出核種の医学利用が始まる
院内製造・ジェネレータ応用の更なる増加

◆ 応用

診断と治療の融合(セラノスティクス利用)

PET + 治療(ベータ / アルファ)

SPECT, 基礎利用 RI の大幅な減少

Tc-94m (β⁺) ← Tc-99m

消滅放射線 + 3番目の γ 線 = コンプトンカメラ

Sc-44 = 2x 511 keV + 1157 keV (2.9 ps)

院内製剤による PET と 核医学治療の時代
PET カメラの更なる高度化も予期される



商業的生産;



院内製剤・用時生産





◆ 短寿命 RI 標識 院内製剤の魅力

院内小型サイクロトロン等の導入

C-11; F-18; Cu-60,-64; Zr-89; Tc-94m; I-124

◆ ジェネレータの利便性

短寿命 RI の用時入手・利用を可能に

Ti/Sc-44; Ge/Ga-68; Sr/Rb-82; Ac-225/Bi-213; Th-227/Ra-223

◆ 中寿命 ($T_{1/2} = 12 \text{ h}+$) の応用

III 族元素など + キレーター + リンカー + 特異性の高いベクター
ペプチド・抗体医薬品の標識 (診断・治療 共に)

Cu-64; Y-86,-90; Zr-89; I-124; Tb-161; Lu-177; Ac-225

◆ アルファ線放出 RI の応用

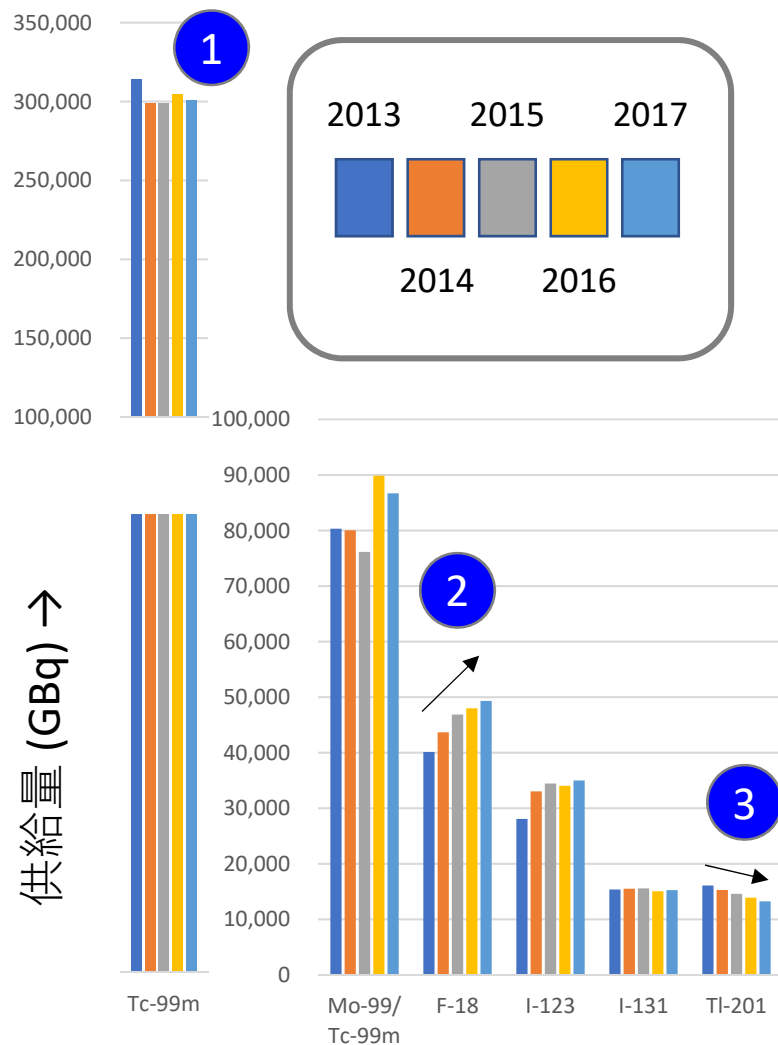
ベータ線 RI の治療効果を上回る期待

Bi-213; Ra-223; Ac-225; Th-227

◆ 新しい検出手法の開発

PET + コンプトンカメラ = 3 gammas による高精度検出

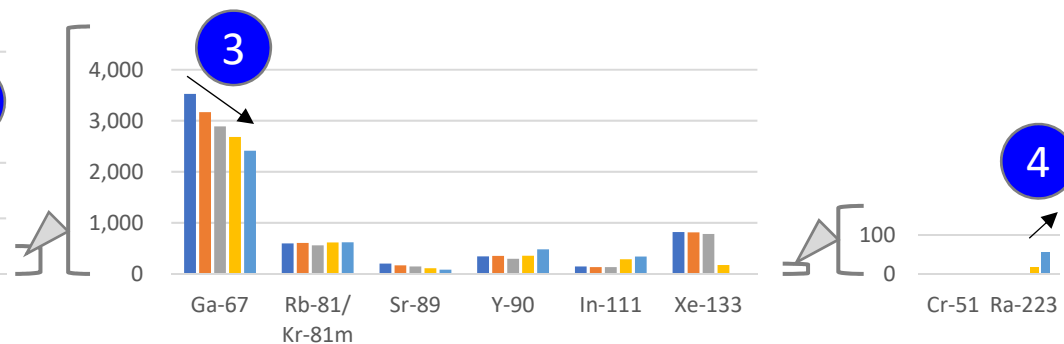
Sc-44



実際に核医学で利用されている RI の種類・量は
いわゆる“従来の印象”に準じているが
時代の流れに影響を受けている感はある

- ① 依然, Tc-99m は 桁違いの需要
- ② F-18 (FDG) の増加傾向
- ③ SPECT 利用 TI-201, Ga-67 の減少
- ④ 治療用 Ra-223 (アルファ) の出現

医療機器 10 年単位の更新や
院内サイクロトロン・PET の導入などで
更なる変化が起こるかもしれない



放射線利用統計 2018 (日本アイソトープ協会)

<https://www.jrias.or.jp/report/pdf/riyoutoukei2018.pdf>



		
短寿命 RI	およそ 150 台の加速器が稼働	ほとんどが FDG-PET 目的
ジェネレーター		親核種生産拠点の不在 (輸入依存) 薬事承認・医療機器化 待ち
中寿命 RI		生産拠点の不足 固体照射技術の導入遅れ
アルファ RI	FDG-PET, 分子イメージングに次ぐ 核医学研究活性化の好材料	管理区域整備負荷の高さ 線源入手の難しさ (^{211}At , ^{225}Ac)
3 γ カメラ	NIRS – ミュンヘン大と共同研究中	

3

1. 量研機構・放射線医学総合研究所の紹介

RI 製造能力と利用例

短～中寿命 RI の定常的生産, 製造可能 RI の加増
照射装置を含めた RI 製造技術の高度化
加速器物理 と 標識化学 を融合

2. 医療用 RI の世界的動向

研究的側面から見る RI の利用傾向

加速器・ジェネレータ製 RI や 中寿命 RI 利用の増加
PET + 治療 (=セラノスティクス) の傾向
アルファ核種の利用・画像化技術の高度化

3. 標的アイソトープ治療 (TRT・TAT) 用 RI の今

アルファ線放出 RI の開発・利用状況

4. 量研機構・放医研での研究例

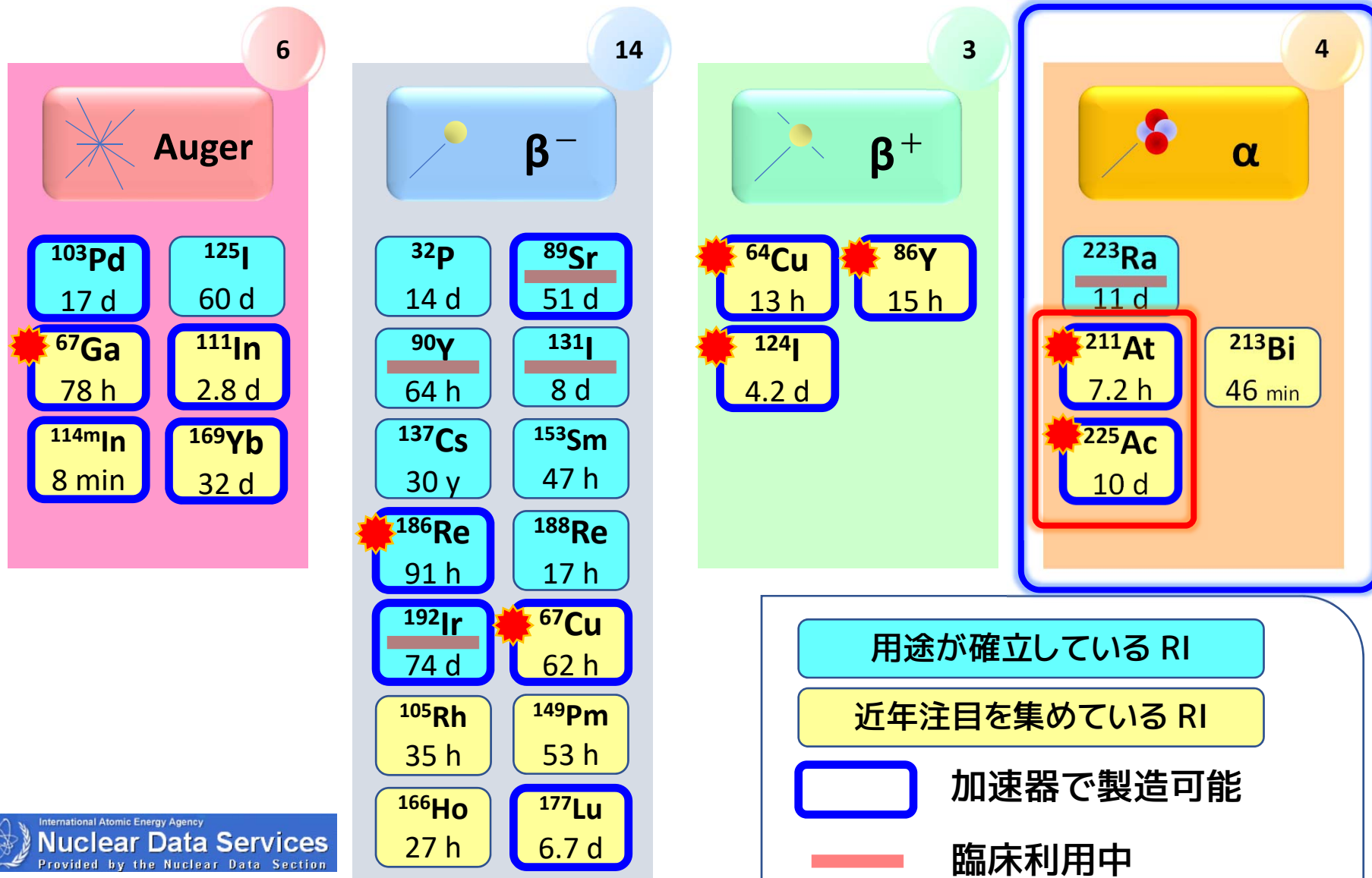
At-211・Ac-225 の製造 と TAT 研究例

TRT = Targeted Radionuclide Therapy 標的アイソトープ治療の略語

TAT = Targeted Alpha Therapy アルファ線を利用した TRT



標的アイソトープ治療に資する 候補 RI





生物 ◆ 線エネルギー付与 (LET) と 生物学的効果比 (RBE) の高さ = 主作用(↑)

DNA 二重鎖の破壊 (DSB) による強力な細胞傷害性
少ない放射能でも治療効果を期待出来る

◆ 短飛程 (～100 μm): 周辺正常組織への付与線量を抑制 = 副作用(↓)

付与線量の集中 (ベータ線の組織内飛程 (～10 mm))
骨髄等, 放射線感受性の高い組織への悪影響を低減
医療従事者・介助者に対する被ばく低減

物理 ◆ 重元素・核物質などの医学利用

ジェネレータ化 (Th-227 $\rightarrow$ Ra-223; U-233 $\rightarrow$ Th-229 $\rightarrow$ Ac-225)
加速器では製造困難な治療用ベータ核種を代替 (At-211, Ac-225)

化学 ◆ ハロゲン (At), アルカリ土類 (Ra), アクチニド (Ac, Th) の特性

放射化学・生体内挙動に則った創薬
子孫核種の存在 $\times$ ナノ粒子として封入 $\rightarrow$ 半減期特性に応じた線源調製

- ◇ 管理区域設定 (十分な許可数量取得) の難しさ
- ◇ 品質規格設定の難しさ
- ◇ 廃棄物管理・処理の複雑さ

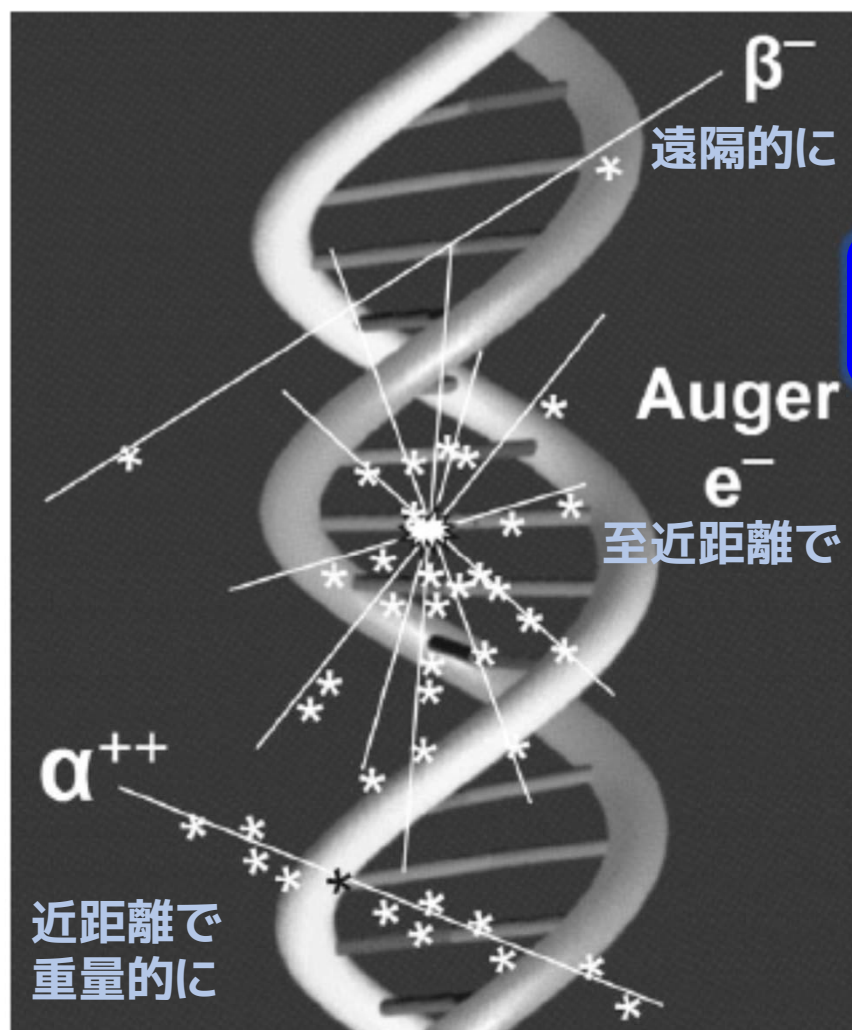


FIGURE 3. Local density of ionizations (*) produced along track (—) of energetic β -particles, Auger electrons, and α -particles.

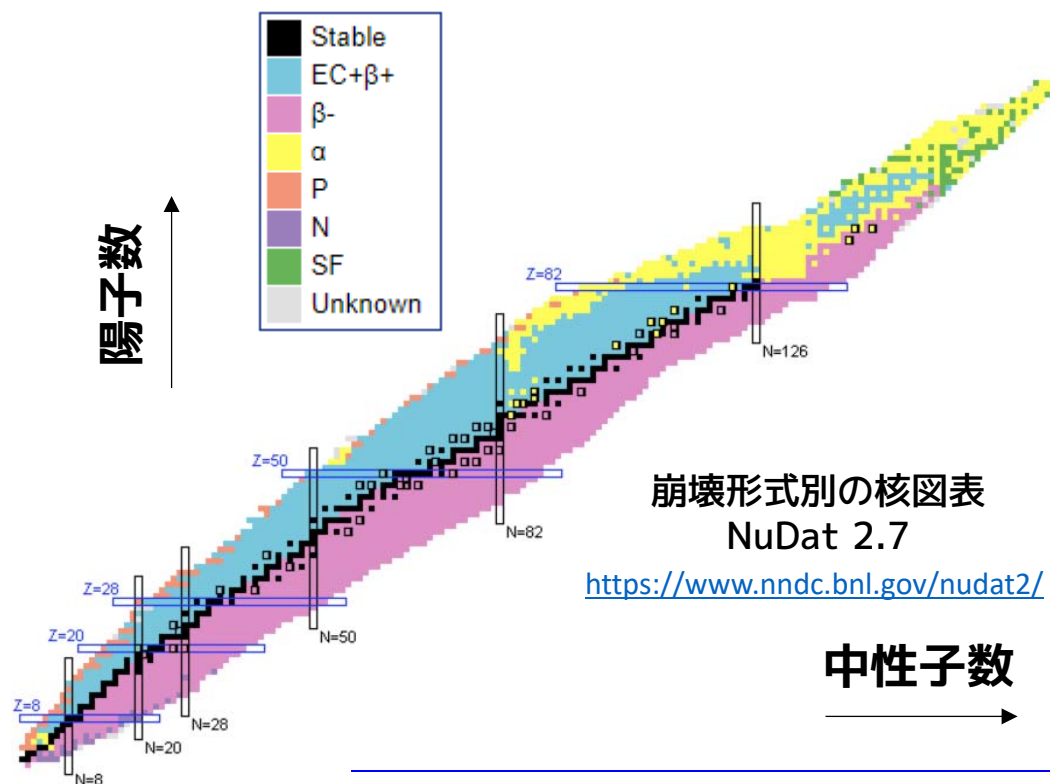
線種	エネルギー	飛程	線エネルギー付与 (LET)
β^-	50 – 2300 keV*	0.05–12 mm	0.2 keV/ μ m
α	5 – 9 MeV	40–100 μ m	80 keV/ μ m
EC IT	eV – keV	2–500 nm	4–26 keV/ μ m

* 平均値

核医学治療 = 放射線による細胞傷害性
= DNA 二重らせんの切断

- ・ 物理的特徴(線種・半減期)
- ・ 薬理学的特徴(化合物の設計)
- ・ 放射化学的特徴(標識の可能性)
- ・ 生化学的特徴(生体内での安定性)

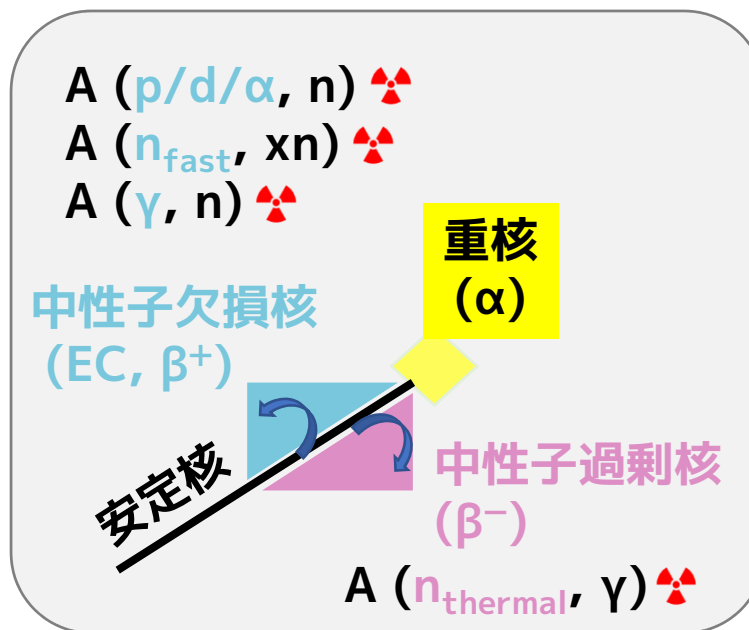
これらの最適化 (= ゴール)



崩壊形式別の核図表

NuDat 2.7

<https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>



- ◆ **加速器** (荷電粒子・高速中性子・電子) 由来の RI = **中性子欠損核**
→ 診断 (β^+)・ジェネレータ親核種 (EC) 生産向き
- ◆ **原子炉** (熱中性子) 由来の RI = **中性子過剰核**
→ 治療 (β^-) 生産向き
- ◆ **重核** は質量数に関わらず **アルファ崩壊** を起こしやすい
→ $(4n + x)$ 系列の利用 = **治療核種** のジェネレータ化
→ 加速器でも **治療核種** を効率的に製造できる可能性



アルファ崩壊 = 第 6 周期以降, $A > 200$ が該当

Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	*Po	*At	Rn
													212	212, 213		211	211
*Fr	*Ra	*Ac															
---	223, 224,226	225, 227	Ce	Pr	Nd	*Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
										149							
			*Th	*Pa	*U	*Np	*Pu	*Am	*Cm	*Bk	*Cf	*Es	*Fm	*Md	*No	*Lr	
			227	---													

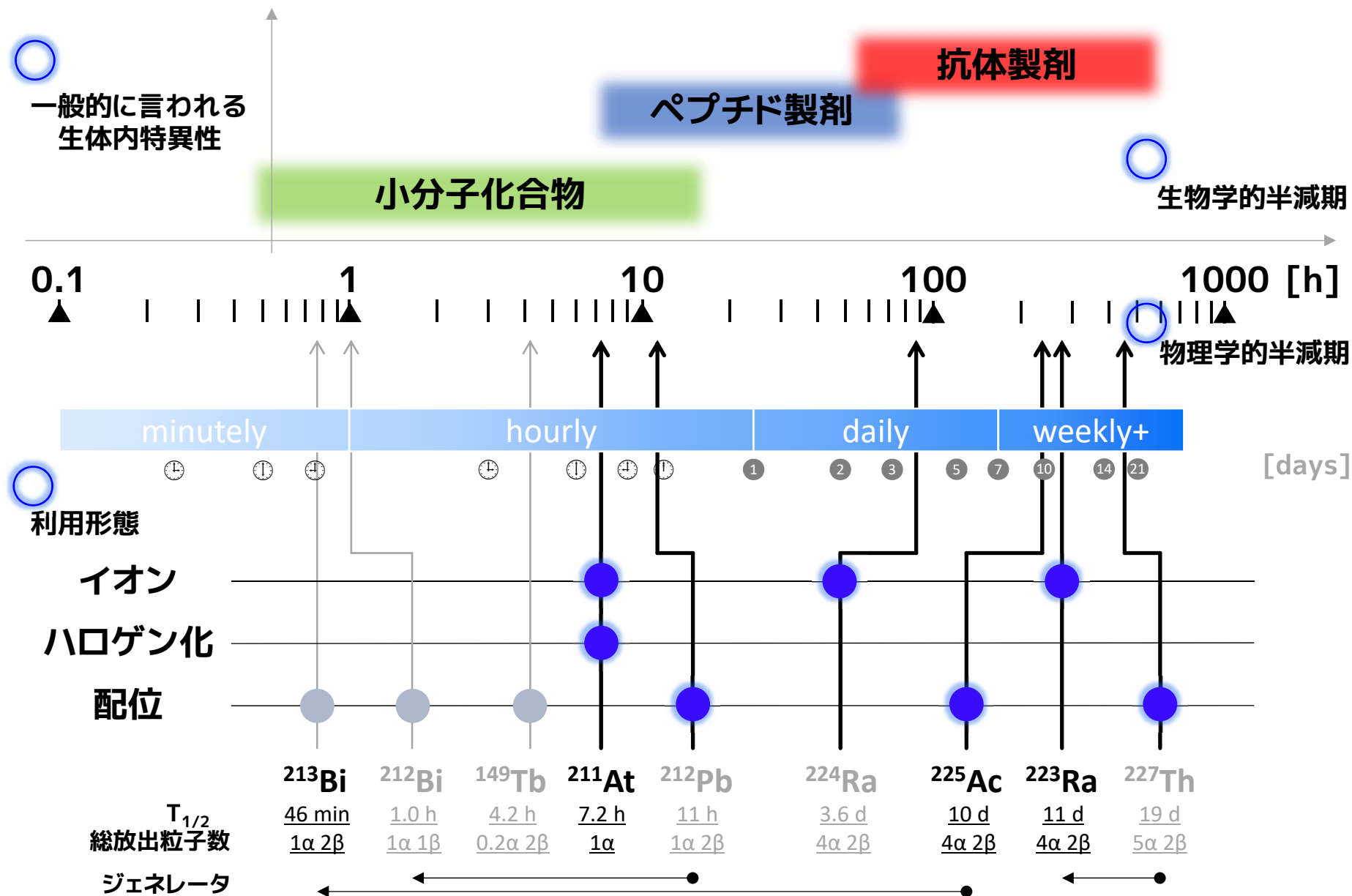
典型元素

遷移元素

* 全て放射性同位体



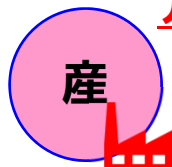
製剤化 = 半減期 (物理学的 × 生物学的) × 特異性 × 化学特性





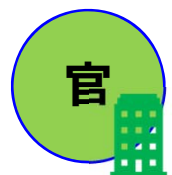
RI	T _{1/2}	臨床利用	供給
Ra-223	11 d	Xofigo 骨転移のある去勢抵抗性前立腺がん FDA (2013) EMA (2013) PMDA (2016) 52カ国で承認(2017)	
Ac-225	10 d	メラノーマ (P. I) グリオーマ (P. I) 白血病 (P. I/II) 前立腺 乳 卵巣 多発性骨髄腫 神経内分泌 +	
Bi-213	0.75 h	脳腫瘍 白血病	
At-211	7.2 h	白血病 卵巣	in-house

- ◆ アルファ線による治療効果は 多くの症例で確認されつつあり、なかでも Ac-225 を利用した治験・臨床研究は世界的に興味を集めている。
- ◆ 現在の Ac-225 供給は、米 (ORNL), 独 (JRC, Karlsruhe), 露 (IPPE) が担う。
総供給量 約 2 Ci/y (Th-229 に由来)。
- ◆ 将来の需要拡大に向けて、米・欧州は国策として Ac-225 供給体制の構築を実施中。
米 (DOE, Tri-Lab), 欧 (JRC), カナダ (TRIUMF) 等に加え、企業も積極的に参画。
- ◆ 日本の臨床研究・治験報告がない。 TRT・TAT の分野では 諸外国との比較で 20 年遅れと言われる。



アルファ線医薬品の社会実装

Ac-225 の国産化 及び 創薬拠点の準備



核医学治療・医用短寿命アルファ線等の規制整備

がん対策推進基本計画 (第3期, H30. 3)

(放射線療法・核医学治療の提言)



短寿命 アルファ核種等の合理的規制のためのデータ取得による
安全性検証と安全管理・教育方法の開発
同 RI利用における合理的な放射線安全管理のあり方に関する研究

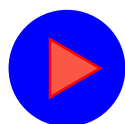


アルファ線源・核医学治療薬等の基礎・応用研究

関連学会におけるアルファ線関連のセッション多数

国際標的アルファ線治療学会の日本開催

標的アイソトープ治療研究に関する検討会 (全4回) など



課題

- ◆ 臨床利用に向けた PMDA との協議
- ◆ TAT 治験審査委員会の国内中央化
- ◆ がん臨床系学会との広範囲な連携
- ◆ TRT/TAT 関連分野の人材育成・確保
- ◆ アルファ線放出核種廃棄物の合理的な考え方
- ◆ 規制方法を含めた 実践的 TAT 臨床・基礎研究環境の整備



ヨーテボリ大学・サルグレンスカ大学病院
Targeted Alpha Therapy Group

<https://targetedalphatherapy.gu.se/>

施設の特徴:

- ◆ アルファ線放出 RI を利用した治療研究を実施 (At-211, Ra-223, Bi-213等)
- ◆ 放射線安全管理は 医学物理士 の責任: EURATOM に準拠
- ◆ 施設設備の 種類・機能・運用方法 は日本と同等
グローブボックス・ドラフト・サーベイメーター など
- ◆ At-211 は 2 週間毎に 隣国デンマークから購入 (約 800 MBq/ 2000 EUR)
- ◆ At-211 について 免除レベルを定めている (10 MBq)
- ◆ 廃棄物保管庫内減衰 (Decay-in-storage, DIS) は未導入だが 検討中とのこと
- ◆ 廃棄物引取りは専門業者に委託 (Studsvik 社)
- ◆ PET 撮像技師の被ばく線量が最大値を示す傾向 (= 2-3 mSv/a)



◆ Justification (正当化)

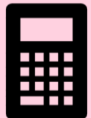
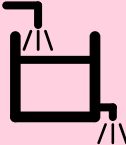
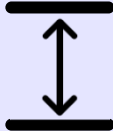
適切な管理が可能か
理論的に正しいか
説明出来るものか

◆ Optimization (最適化)

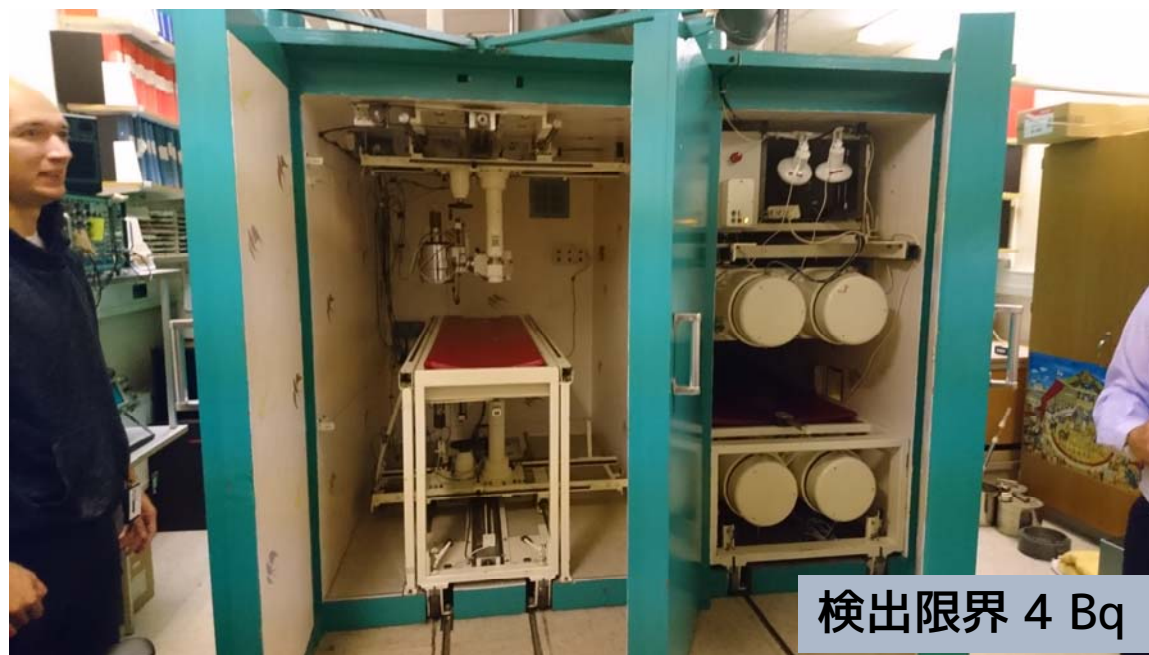
機能・作業性は適当か
コストに見合う投資か

◆ Dose limit (線量限度)

被ばく制限の厳守

	線量 評価	管理の 主体	被ばく 認識	排水 方法
				
	モデル	設備主体 機械が担保	限りなく ゼロへ	貯水槽経由
				
	実測	人主体 正しく扱う =守れている	制限内で	直接廃棄

 主観を含む



- ◆ 安全性の確保は データ取得と行政交渉の繰返しで 確立
- ◆ At-211 (500–600 MBq) 作業者 4 名をヒューマンカウンターで実測 (n = 20)
汚染レベルは 40 Bq(甲状腺), 250 Bq(手指)程度 (約 5 回に 1 回の頻度で検出)
ここから推定される 年間被ばく量 = $<1 \mu\text{Sv}$ ($<< 5 \text{ mSv/a}$ の実践を担保)
- ◆ 1999 年の実測
- ◆ アルファ線標識化合物が治療に有効なことは評価済み
現在は 二次的・副次的な影響 (晩発障害の発生など) を評価中

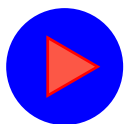


At-211	1日	3か月	1年
 	740 MBq (20 mCi)	3.7 GBq (100 mCi)	14.8 GBq (400 mCi)
 	1200 MBq (32 mCi)	---	---



使用 1 回につき, 最大 1200 MBq という規定
(翌日は別の使用 = 新たに 1200 MBq を利用可能)

- ◆ 診断用途と比較すると 治療に必要な単回投与量が多い
- ◆ 物理的半減期が短いものは 必要投与量が増える
- ◆ 臨床利用の段階になると, 単回・繰返し製造の負荷が上昇



1日のみならず,
3か月・1年間の許可量確保も重要

砒

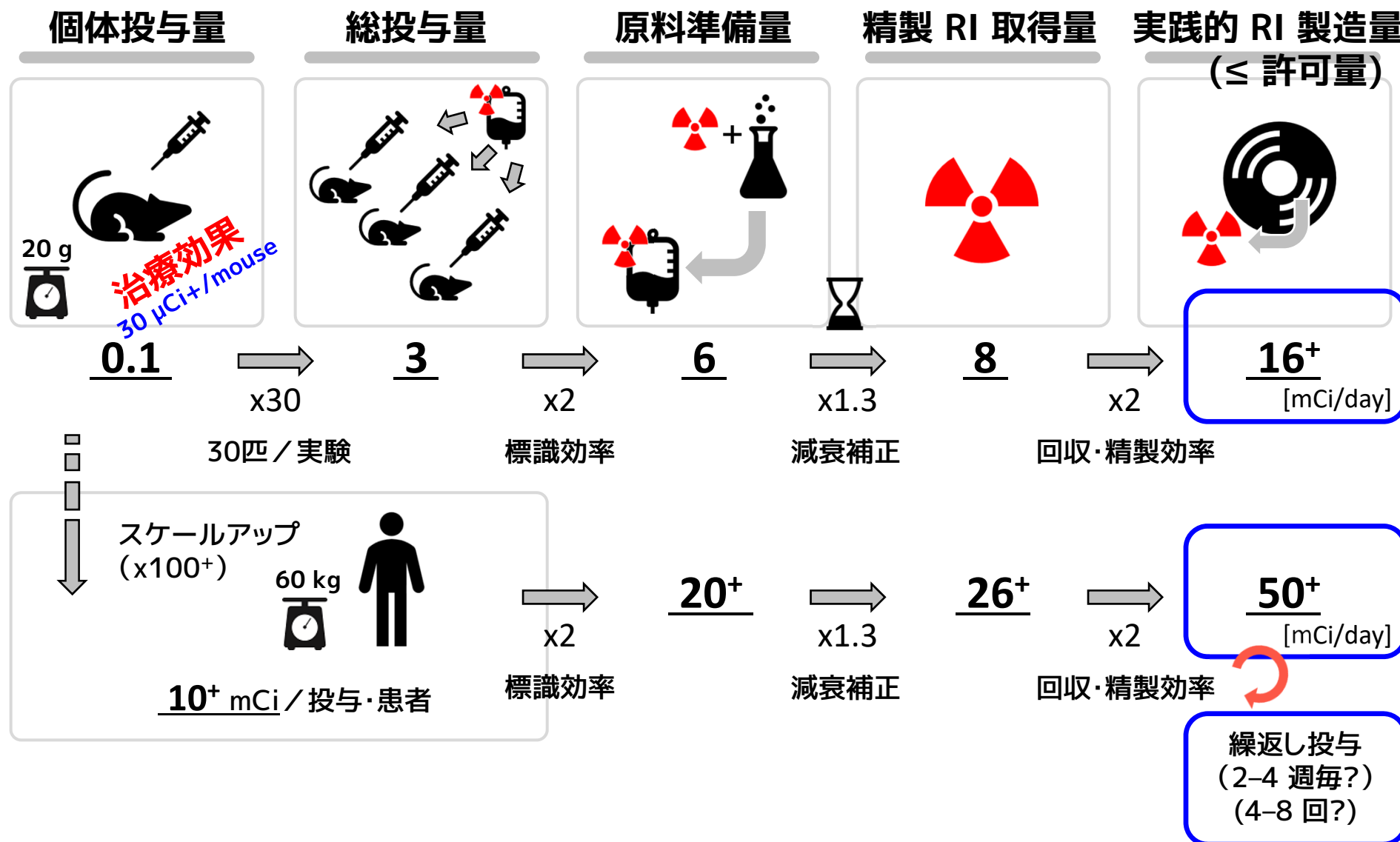
(台湾)

砒介な石 = アスタチン





At-211 の放射能： 治療に必要な製造量の見積り

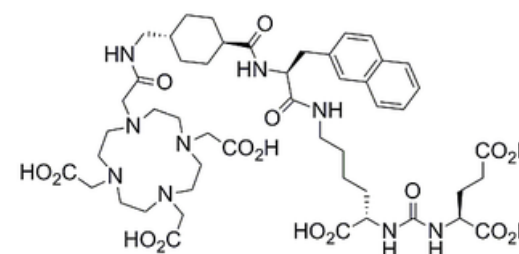
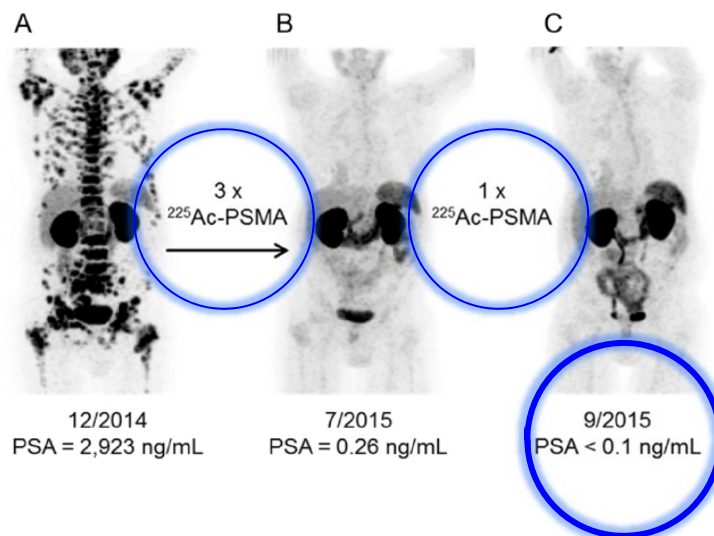




ハイデルベルク大学

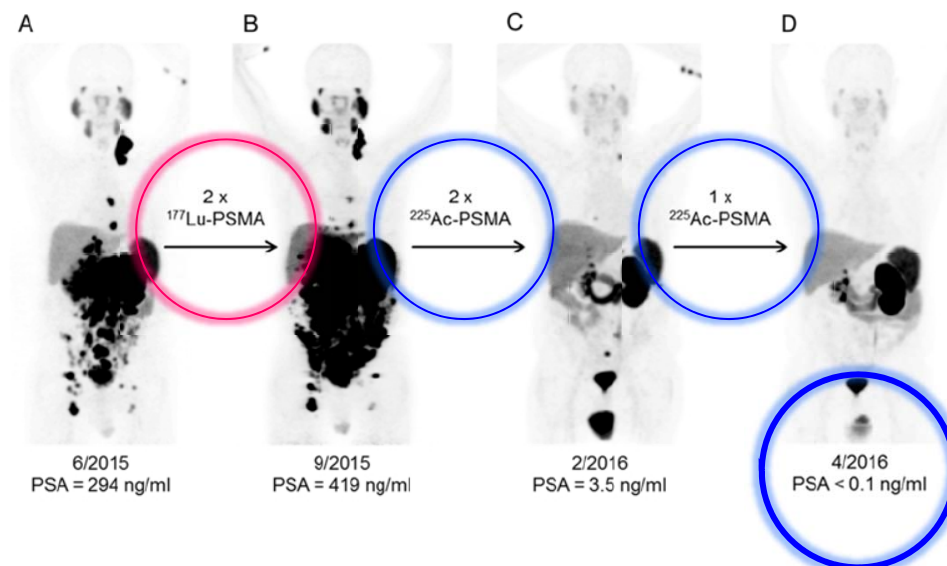


**UNIVERSITÄT
HEIDELBERG**
ZUKUNFT
SEIT 1386



PSMA-617

去勢抵抗性転移性 前立腺がん 治療で
完全奏功 (Complete Response, CR) ・ PSA 陰性



Lu-177-PSMA-617 不適合例に対し
Ac-225-PSMA-617 で CR・PSA 陰性

Kratochwil, C. et al. *J Nucl. Med.* (2016)
DOI: 10.2967/jnumed.116.178673



◆ 投与量と効果

100 kBq/kg, およそ 8 MBq/body (200 μ Ci+程度) で CR

平均 CR 維持期間 = 32 か月 (2年8か月)

(比較例 Ra-223-Xofigo: 55 kBq/kg x 6 回, 全生存期間中央値 = 14 か月)



◆ 付与線量の比較

Y-90(β) : 腫瘍:赤色骨髓比 = 15 : 1

Ac-225 : = 150 : 1



◆ 放射線毒性

腎臓への被ばく線量が低い

致死性の副作用は無い

唾液腺への被ばくが課題 (QOLの低下)



◆ 注目の兆し

人道的使用 でこの効果を確認

→ 現在, 様々な部位・疾患を対象に, 世界中で基礎・臨床試験中



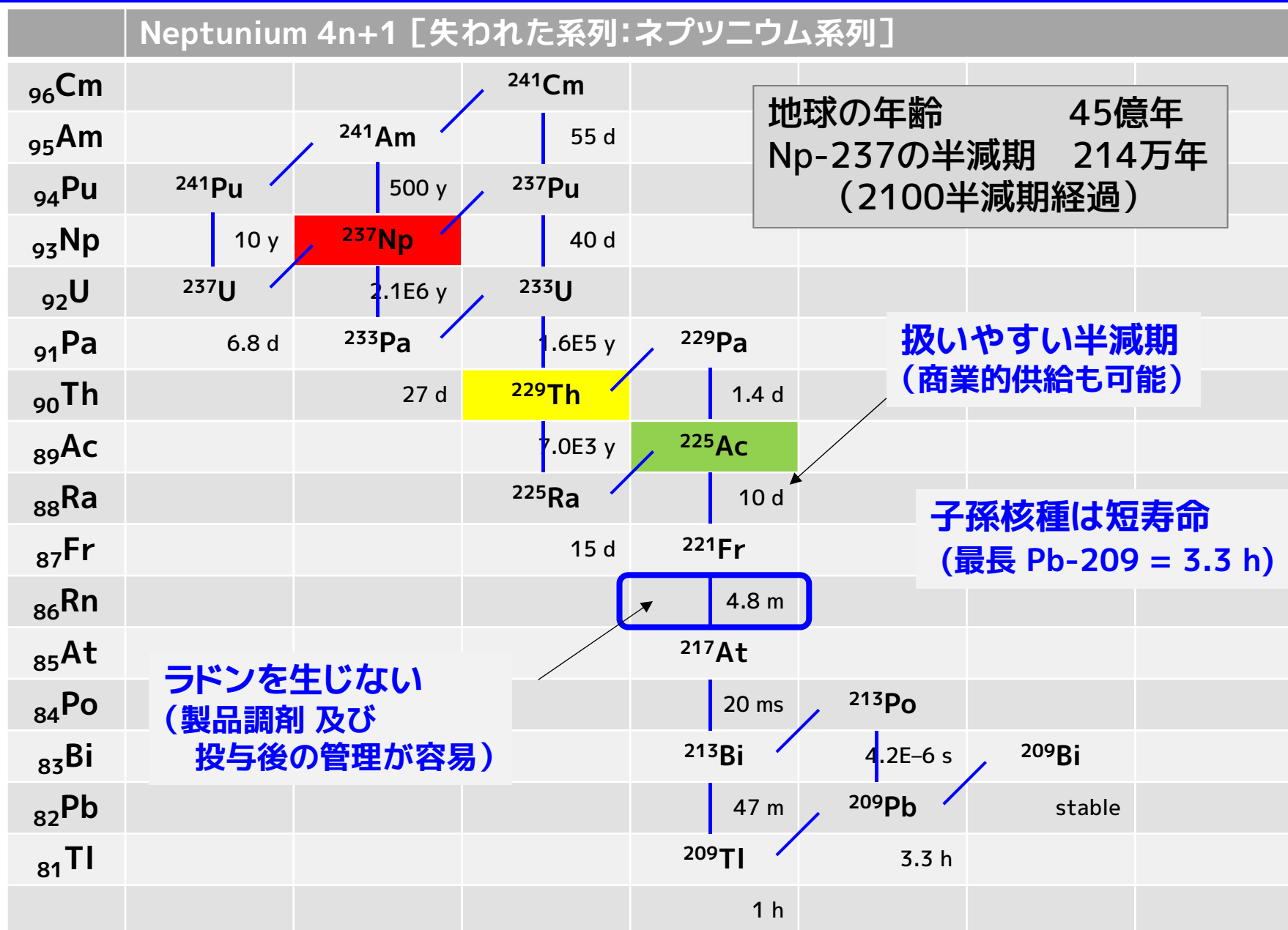
人道的使用 (compassionate use):

基本的に生命に関わる疾患や身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者の救済を目的として, 代替療法が無い等の限定的状況において未承認薬の使用を認める制度。

日本でも拡大治験として導入 (H28.1.22 薬生審査発0122第7号, H28.7.21 薬生機審発0721第1号)

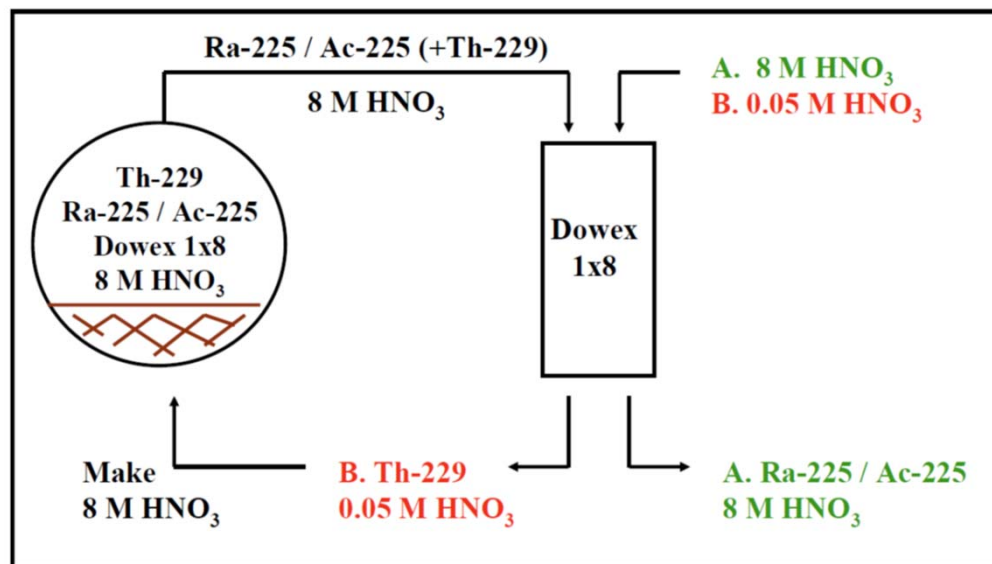


崩壊系列 (4n+1) からみた Ac-225 の利点





EU: JRC-ITU における Th-229/Ac-225 調製の例



年間 250 mCi/ 6 回

提供先 (対象疾患)	
	ハイデルベルク大(白血病)・デュッセルドルフ大(白血病)・ ミュンヘン大(消化器がん)・ウルム大(急性白血病)
	ナント大(多発性骨髄腫)
	ゲント大(慢性白血病)
	バーゼル大(グリオーマ)
	NYC4施設 スローンケタリングがんセンター・アルバートアインシュタイン大・ ガーデンステートがんセンター・NIH(急性白血病)
	シドニー大(メラノーマ)



Ac-225 供給量の増強を検討する会 (IAEA; 9-10 Oct 2018)



- 9:00 - 9:20 **Welcome Session**
- Joao Osso, IAEA
 - Aldo Malavasi, DDG-NA
 - Roberto Caciuffo, Unity Head, JRC
 - Jehanne Gillo, Director DOE
- 9:20 - 9:40 **Opening Statements**
- Joao Osso, IAEA
 - Alfred Morgenstern, JRC



17 カ国・65 名の参加者



Ac-225 製造法の候補

	Th-229/Ac-225 ジェネレータ	Th-232 核破碎	Ra-226 中性子付加	Ra-226 光核反応	Ra-226 核変換
	^{233}U (160k a) $\rightarrow$ ^{229}Th (7.3k a) $\rightarrow$ ^{225}Ra (15 d) $\rightarrow$ <u>^{225}Ac</u>	$^{232}\text{Th}(p, \text{spall})$ <u>^{225}Ac</u>	$^{226}\text{Ra}(3n, 2\beta)$ <u>^{229}Th</u> $\rightarrow$ $^{225}\text{Ra} \rightarrow$ ^{225}Ac $^{228}\text{Ra}(n, \gamma)$ ^{229}Ra $\rightarrow$ <u>$^{229}\text{Th}^*$</u>	$^{226}\text{Ra}(\gamma, n)$ <u>^{225}Ra</u> $\rightarrow$ ^{225}Ac	$^{226}\text{Ra}(p, 2n)$ <u>^{225}Ac</u>
機器	Th-229 保存溶液 天然製法	大型加速器 (100 MeV+)	原子炉	直線加速器など	小型加速器 (<25 MeV)
実施 施設	ORNL	Tri-Lab, NorthStar	ORNL	ANL, NIOWAVE	JRC, ZAG, DKFZ
	JRC	TRIUMF	IPPE	TRIUMF	SCK-CEN
	IPPE	INR	CNL		CNEA/IAEA
					NPI
					KIRAMS
					NIRS-QST
収率	800 mCi/a ORNL 250 mCi/a JRC 800 mCi/a IPPE	200 mCi/d @5 g/cm ² , 100 μ A	20 mCi as ^{229}Th /6 cycle irradi. @20mCi- ^{226}Ra	64 μ Ci/2800 Gy linac	0.5 mCi/ μ Ah, 25 MeV @thick target
不純物	^{229}Th , 5E-6 μ Ci/mCi-Ac ^{225}Ra , <5 nCi/mCi-Ac/ 5 min detection	^{227}Th (18 d) 620% ^{225}Ra (15 d) 7% ^{227}Ra (42 m) 20% ^{227}Ac (22 y) 0.002%	^{228}Th (1.9 y) x3000 ^{227}Ac (22 y) x50	n/a	^{226}Ac (29 h) _{17%} $\rightarrow$ ^{226}Ra ^{224}Ac (3 h)

ORNL = Oak Ridge National Laboratory

JRC = EC - Joint Research Centre - Institute for Transuranium Elements

IPPE = Institute of Physics and Power Engineering



4

1. 量研機構・放射線医学総合研究所の紹介

RI 製造能力と利用例

短～中寿命 RI の定常的生産, 製造可能 RI の加増
照射装置を含めた RI 製造技術の高度化
加速器物理 と 標識化学 を融合

2. 医療用 RI の世界的動向

研究的側面から見る RI の利用傾向

加速器・ジェネレータ製 RI や 中寿命 RI 利用の増加
PET + 治療 (=セラノスティクス) の傾向
アルファ核種の利用・画像化技術の高度化

3. 標的アイソトープ治療 (TRT・TAT) 用 RI の今

アルファ線放出 RI の開発・利用状況

従来のベータ線治療を上回る効果に期待が集まる
産学ともにアルファ核種の製造体制を検討・実践中
国内でも同様の動き。治療分野の遅れ挽回を目指す

4. 量研機構・放医研での研究例

At-211・Ac-225 の製造 と TAT 研究例



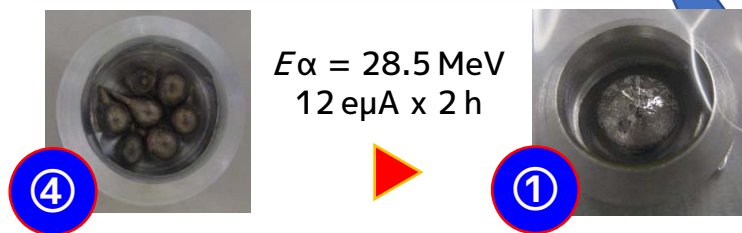
- ① 低融点ターゲット物質の融解を許容
- ② 高い揮発性を持つ At-211 の散逸防止
- ③ アルファ線放出核種の安全な取扱いの実践
- ④ 繰返し製造要求に対する製造負荷の軽減
- ⑤ At-211 低収率と不純物生成の抑制を両立
- ⑥ 高効率な At-211 の分離回収

重力による融解物の保持
カプセル化による半密封
照射装置全体の密閉
簡便な計量による準備
大強度照射可能な装置群
隔離条件下での乾留装置

半密封カプセル型ターゲット容器



照射によるターゲットの熱変化



非自己保持物質の容易な照射を可能にする
垂直照射装置 及び 回収装置(全景)



乾留装置





- ◆ **At-211-トラスツズマブ(抗HER2抗体)** による **胃がん腹膜播種** の治療実証
Li, Hasegawa et al. *Cancer Science* (2017)
- ◆ **At-211-抗FZD10抗体** による **滑膜肉腫** の治療実証
Li, Hasegawa et al. *Cancer Science* (2018)
- ◆ 免疫分子 **MICA/B**を標的とする **At-211標識抗体** の開発と **抗腫瘍効果** の実証
Li, Hasegawa et al. *Biochem. Biophys. Res Comm.* (2018)
- ◆ 生体内局所アルファ線・**線量評価法**の開発
Kodaira, Hasegawa et al. *J. Nucl. Med.* (2018)
- ◆ **代謝型グルタミン酸1型受容体** を標的とする **At-211-AITM** の開発・治療実証
謝琳ほか 第58回日本核医学会学術総会 (2018)
- ◆ **At-211-MABG** による **褐色細胞腫** に対する動物モデルの治療実証
Ohshima et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mole. Img.* (2018)
- ◆ **At-211-MABG** の **放射線急性毒性** の評価
Sudo, Tsuji et al. *Trans. Oncol.* (2019)

治療効果のみならず, 線量評価・毒性評価なども報告

現在も 2-3 週毎に 高品位の At-211 を提供中 (10 mCi+/回)



Dept. of Energy (2015), Meeting isotope needs and capturing opportunities for the future:
The 2015 Long range plan for the DOE-NP isotope program.

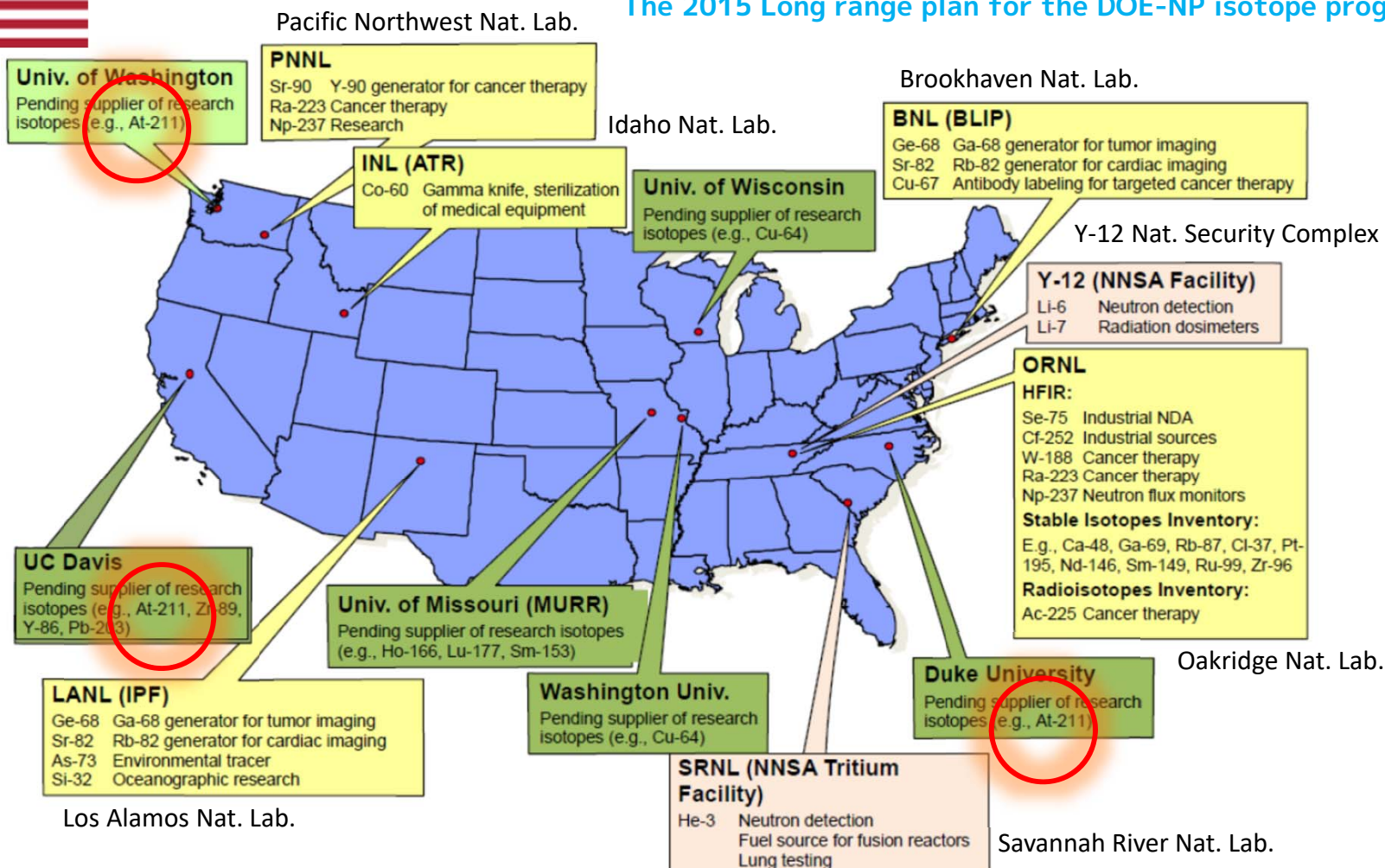


Figure 17: Isotope Production Sites and Affiliated University Sites Circa 2015

At-211 の供給を予定する施設 全てが **保留中 (PENDING)**



	At-211 ($T_{1/2} = 7.2$ h, ハロゲン)	Ac-225 ($T_{1/2} = 10$ d, III 族)
製法	中型加速器(α 粒子加速)	ジェネレータ(Th-229/Ac-225) 小型加速器 + Ra-226 大型加速器 + Th-232
供給可能範囲	院内 近隣施設	国内全土・世界も可能
標識	ハロゲン化	配位 (錯体形成)
必要量	数 10 μ Ci 以上 (マウス) 20–30 mCi? (ヒト)	数 10 nCi 程度 (マウス) 200 μ Ci 程度 (ヒト)

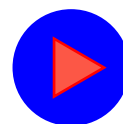
$^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ 反応を利用した 高品位 Ac-225 製造法の開発



NIRS

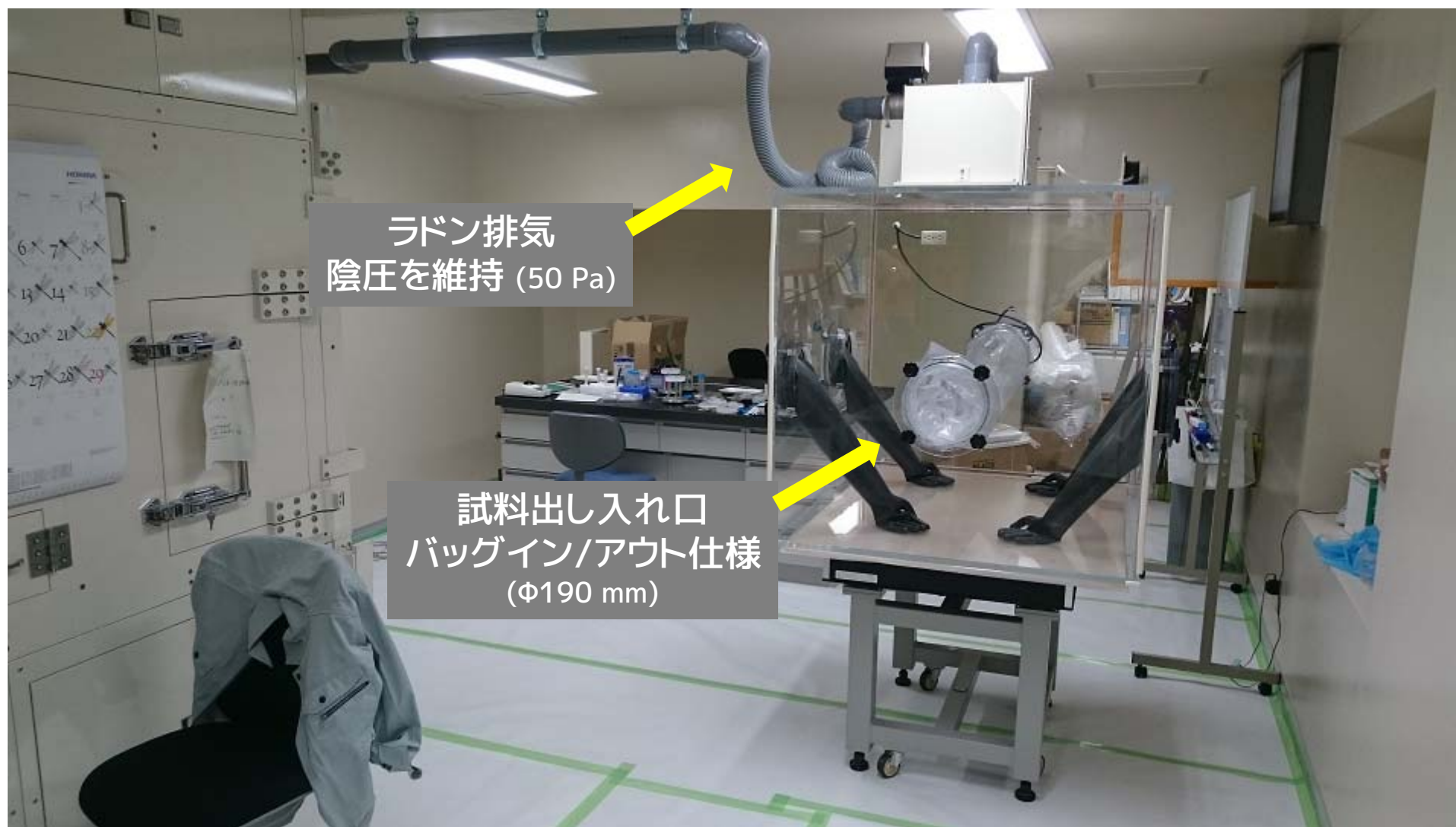
科研費
KAKENHI

基盤C 17K10384



TRT/TAT の分野で遅れをとる日本:

Ac-225 の製造法・供給・創薬
社会実装を見据えた要素技術開発
脱 線源輸入体制・自立した核医学



(Apr, 2017)



◆ 第2垂直ビームコース

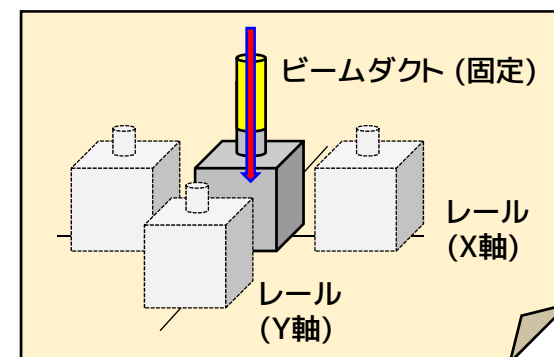
非自己保持固形物の照射
粉末, 顆粒, 沈殿物など

◆ ガイドレール上に設置: 独立型照射装置

最大4台の装置を 十字レール上に配置可能

◆ Ra/Ac 製造に限定利用中

密閉構造, 鉛遮へい付き
二重ビームシャッター
交叉汚染を回避



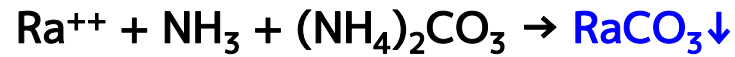
ターゲット容器



ターゲット空間
(鉛遮へい付き)

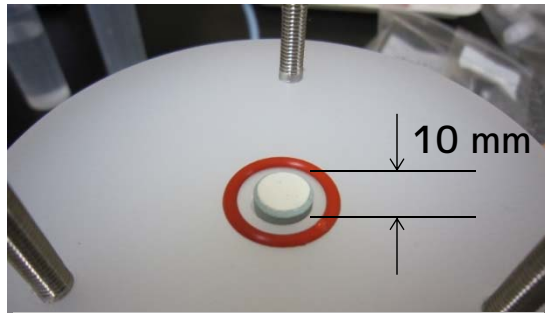


特許 6450211 号
登録 平成30年12月14日
鈴木, 永津, 張

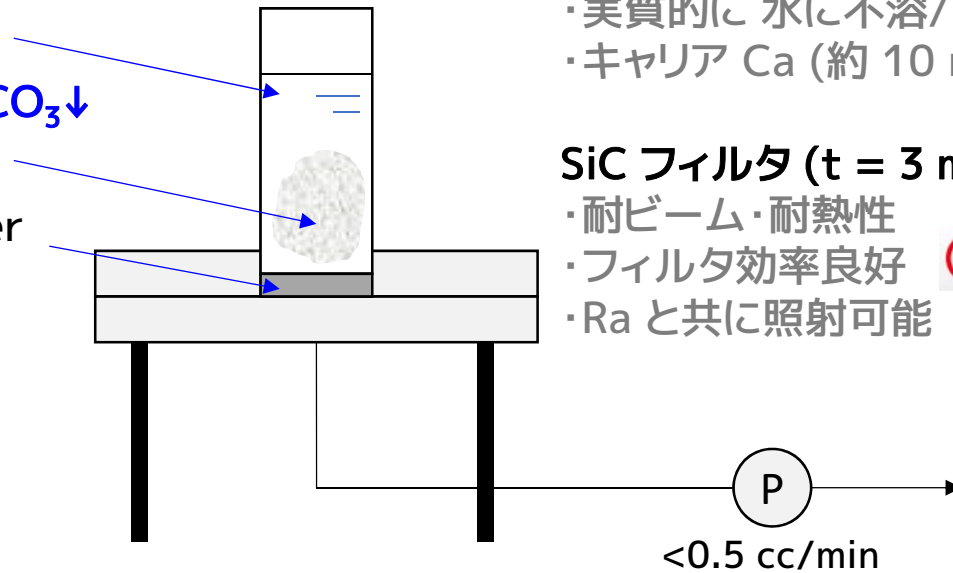


Quartz

SiC filter



調製した Ra ターゲット



$\text{RaCO}_3 + \text{M}^{(II)}\text{CO}_3$ (carrier)

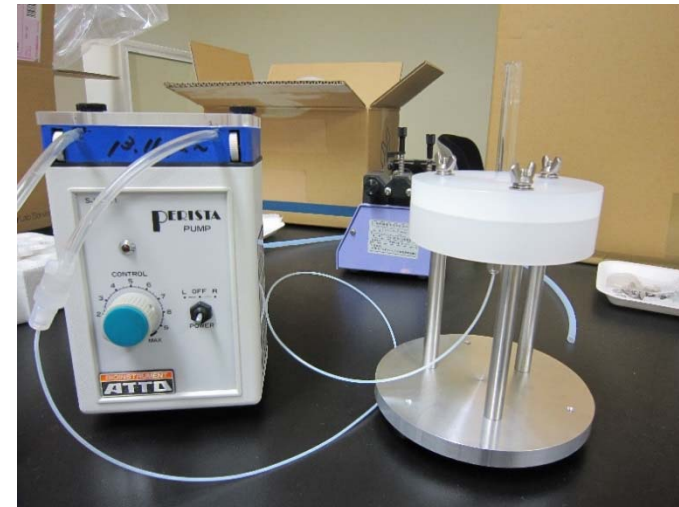
- ・アルカリ条件で沈殿
- ・実質的に 水に不溶/ 酸に可溶
- ・キャリア Ca (約 10 mg) 添加

SiC フィルタ (t = 3 mm, 5 μm)

- ・耐ビーム・耐熱性
- ・フィルタ効率良好
- ・Ra と共に照射可能



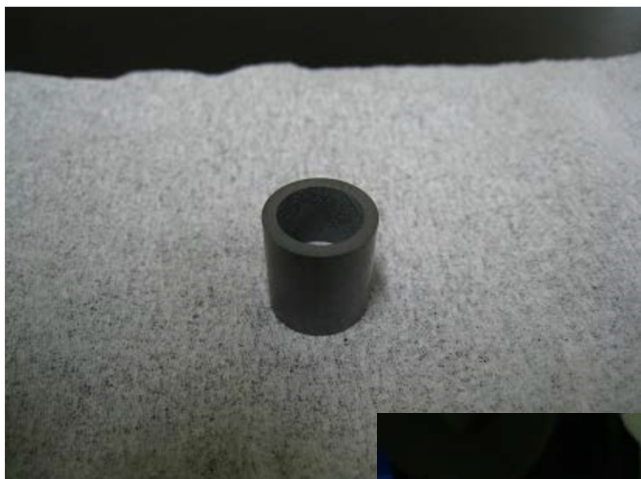
沈殿形成中の様子 (キャリア添加)





1次容器 (SiC 容器)

SiC filter in SiC cup



2次容器 (ターゲット容器)

SiC filter/cup in Nb-box



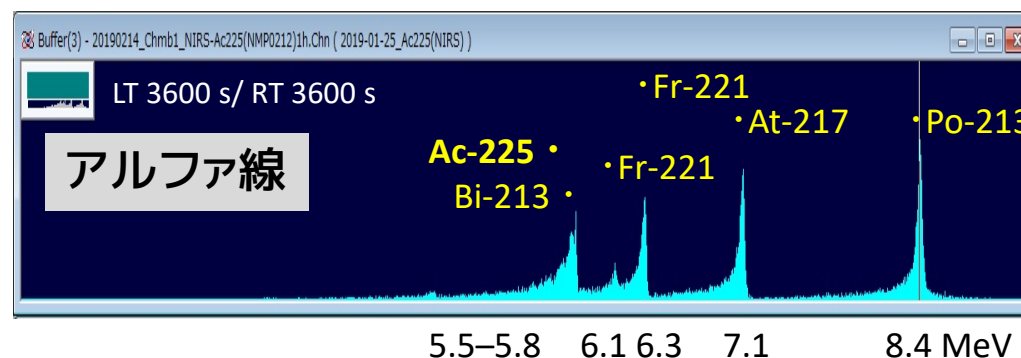
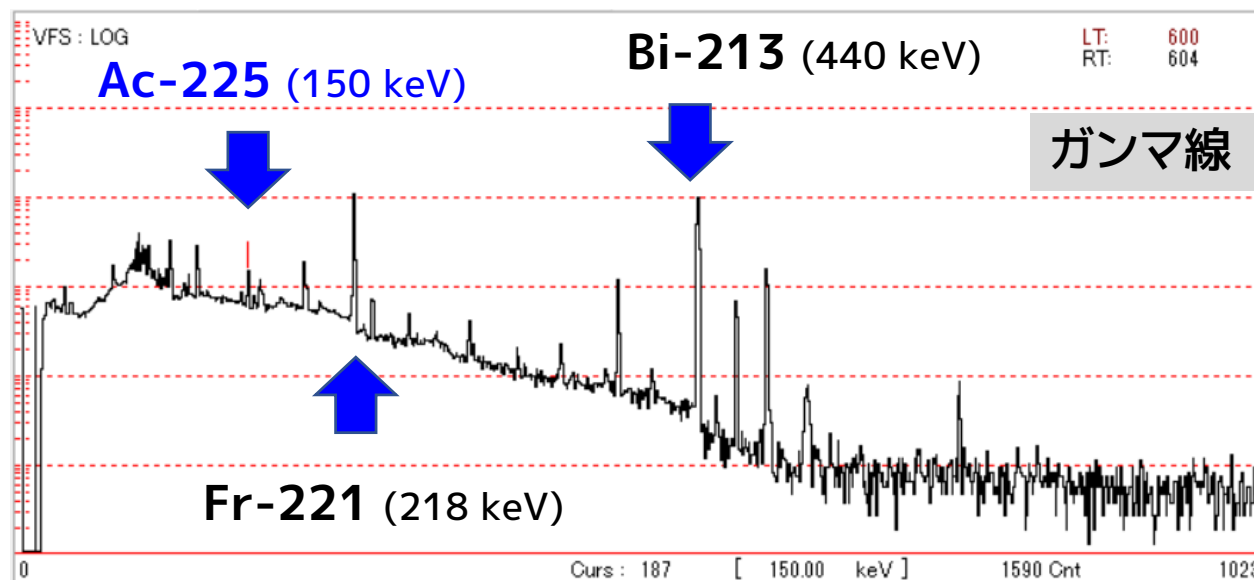
照射状態

Sealed with Nb-foil

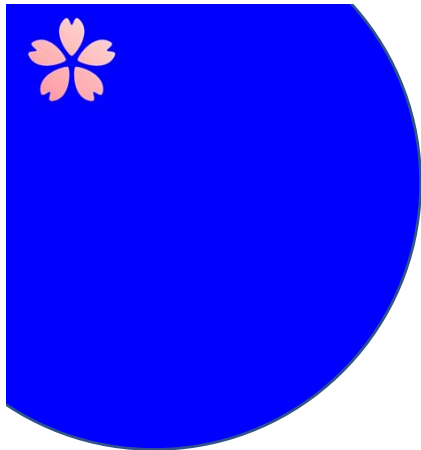


照射後の様子 (15 MeV protons, 3 μ A x 3 h)





- ◆ Ac-225 とその子孫核種 ($4n+1$) を確認
- ◆ 約 1.5 mCi の Ra-226 から 約 6 μ Ci の Ac-225を得た (3 μ A x 2 h)
- ◆ スケールアップ・安定性評価・遠隔機械化へ向けた検討に推移



1. 量研機構・放射線医学総合研究所の紹介

RI 製造能力と利用例

短～中寿命 RI の定常的生産, 製造可能 RI の加増
照射装置を含めた RI 製造技術の高度化
加速器物理と標識化学を融合

2. 医療用 RI の世界的動向

研究的側面から見る RI の利用傾向

加速器・ジェネレータ製 RI や 中寿命 RI 利用の増加
PET + 治療 (=セラノスティクス) の傾向
アルファ核種の利用・画像化技術の高度化

3. 標的アイソトープ治療 (TRT・TAT) 用 RI の今

アルファ線放出 RI の開発・利用状況

従来のベータ線治療を上回る効果に期待が集まる
産学ともにアルファ核種の製造体制を検討・実践中
国内でも同様の動き。治療分野の遅れ挽回を目指す

4. 量研機構・放医研での研究例

At-211・Ac-225 の製造と TAT 研究例

アルファ線による治療効果は大変興味深い
加速器を主体とした TAT プラットフォームは本邦向き
産官学協同による臨床 TAT の早期実現が望まれる



This page is intended blank.





NIRS-QST/

Dr. Zhang, Ming-Rong

Mr. Takei, Makoto

Mr. Minegishi, Katsuyuki

Ms. Obata, Honoka

Mr. Suzuki, Hisashi

Dr. Ohya, Tomoyuki

Mr. Fukada, Masami

Mr. Sakai, Toshiyuki

Dr. Wakui, Takashi

Mr. Hojo, Satoru

Mr. Sugiura, Akinori

Mr. Okada, Takanori

Mr. Kamiya, Takashi

Mr. Takahashi, Yuichi

Dr. Tsuji, Atsushi

Dr. Hasegawa, Sumitaka

Dr. Higashi, Tatsuya

JRIA/

Mr. Matsumoto, Mikio

Mr. Ishizu, Hidetake

Mr. Shiina, Takuya

Ms. Arai, Kasumi

Mr. Akabori, Shogo

Mr. Furukawa, Osamu

Dr. Futatsukawa, Shoji

Mr. Kimura, Toshio

Mr. Sekita, Yasushi

TYK Corp./

Dr. Kubo, Masataka

Mr. Koike, Yasuta

Mr. Yasuda, Hiroyuki

Nihon-Medipysics/

Mr. Itoh, Taku

Mr. Ichinose, Jun

Mr. Honda, Yoshio

Mr. Matsunami, Tomoyuki

Dr. Hatano, Tadashi



基盤C 17K10384



JP17pc0101014