

Zr-89 放射性試薬の製造方法および応用例の紹介

Introduction and Application of Zr-89 Radioactive Reagent

1. はじめに

JFE エンジニアリングメディカル事業センターでは、2018 年より横浜本社敷地内に建設された第 3 実験棟を拠点として、放射性診断薬の受託製造事業の事業化を目指し取り組んでいる。その一環として、2021 年度より、国内の研究の促進のため、公益社団法人日本アイソトープ協会を通じて放射性医薬品の原料として製造されるジルコニウム-89（以下、Zr-89）放射性試薬の頒布を開始した。今回、その取り組みについてご紹介する。

2. Zr-89 放射性試薬の製造方法と製品の詳細

2.1 Zr-89 放射性試薬の製造方法

Zr-89 放射性試薬は、下記に示す工程で、第 3 実験棟内に設置された機器で製造している。

- ① 加速器でのイットリウム (a) の核反応を利用した Zr-89 (b) の生成
- ② イットリウム箔の溶解、および Zr 吸着樹脂 (c) を用いたイットリウムと Zr-89 の分離（精製）
- ③ 分離した Zr-89 放射性試薬のバイアルへの小分け
- ④ Zr-89 放射性試薬の品質試験
- ⑤ 放射性物質輸送用の資材 (d) を用いた Zr-89 放射性試薬の梱包および輸送業者への引き渡し

上記工程の模式図を **図 1** に示す。これらの工程は、放射線を放出する物質を取り扱うため、放射線を遮断する目的および放射性物質を内部に封じ込める目的で、機器は厚いコンクリートの壁を持つ部屋、もしくは鉛でつくられたホットセルという設備内に設置されている。具体的には、加速器での照射は厚いコンクリートの壁で覆われた部屋で行い、それ以降の工程はホットセルで行う。

また、製造した Zr-89 放射性試薬について **表 1** に示す品質試験を行い、品質に問題がないことを出荷前に確認する。

2.2 Zr-89 放射性試薬の製品の詳細

製品は **写真 1** に示す形状である。試薬はガラス製のバイアルに小分けされ、液量が通常 0.1 mL 以下と極少量であるため、容器には内部底面が V 字形のバイアルを使用し、試薬の全量を採取可能としている。さらに、Zr-89 放射性試薬は、発生する放射線を遮へいするために鉛製容器に入れ、

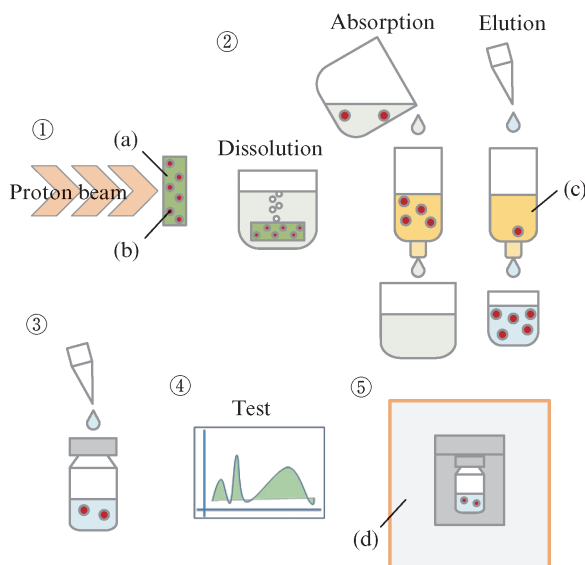


図 1 Zr-89 放射性試薬 調整方法の模式図

Fig. 1 Schematic diagram of preparation of Zr-89 radioactive reagent

表 1 Zr-89 放射性試薬の品質試験項目および規格

Table 1 Quality control items and specifications of Zr-89 radioactive reagent

Quality control test item	Specification
Radioactivity	37,74, 111, 148, or 185 (MBq)
Radioactive concentration	0.1-5 (GBq/mL)
Volume	0.005-1 (mL)
pH	< 4
Radionuclide purity	> 99 (%)

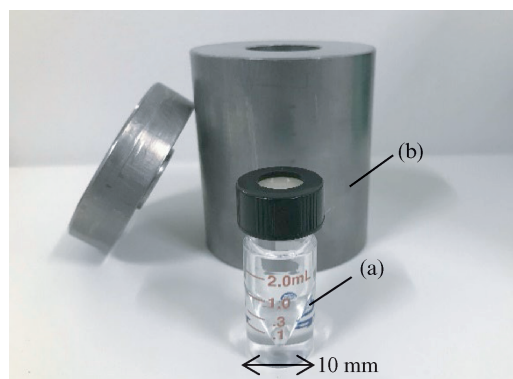


写真 1 Zr-89 放射性試薬の外観および鉛遮へい容器

Photo 1 Vial containing Zr-89 radioactive reagent (a) and lead shield container (b)

2022 年 3 月 30 日受付

外部から衝撃が加わった場合も内部のバイアルが破損しないよう放射性物質輸送用の資材で梱包する。また、梱包工程では、放射性物質の容器外側への付着がないことや放射線の漏れが国で定められた放射性物質輸送時の基準を満たすことを確認し、輸送業者に引き渡す。

3. Zr-89 放射性試薬の応用例

3.1 放射性試薬を利用した技術

Zr-89 は放射線を発する性質を持つことから、Zr-89 を抗体などの生体分子に結合させて動物に注射し、体内から発せられる放射線を外部のカメラで検出することで、分子の行方や働きを追跡できる。

この原理を利用して、動物を傷つけることなく、生体内で起こる様々な生命現象を分子レベルで捉えて可視化する技術が分子イメージングである。

この分子イメージングの技術は近年、医薬品の開発に応用されている。

医薬品は開発段階で、薬が目的とする部位に到達し効果を発揮すること、および目的とする部位以外に到達し副作用を起こす恐れがないことを確認することが非常に重要である。分子イメージングの技術はこれらを評価するのに、最適なツールである。

3.2 バイオ医薬品市場の活性化と Zr-89 放射性試薬の利用

これまで、医薬品は化学合成により製造される低分子化合物が主流であったが、近年はバイオテクノロジーを応用して製造される、核酸やタンパクなどの生体分子やそれを改良したものが中心となっている。

なかでも抗体は近年医薬品開発の中心となっており、抗体の行方や働きを開発の初期段階で正確に把握することは大変重要である^{1,2)}。

抗体の行方や働きを追跡するため、放射性試薬を用いた研究は古くから行われているが、近年、Zr-89 を用いた研究が世界中で盛んに行われている。Zr-89 が用いられる理由は下記の通りである³⁾。

- ①透過性の高い放射線を出す
- ②大きな分子との結合が容易で、その結合が強固である
- ③約3日と比較的長い物理学的半減期を持つ

Zr-89 は透過性の高い放射線を出すため、専用カメラにより高感度で検出できる。また、Zr-89 と分子の結合が切れてしまうと抗体の行方を追えなくなってしまうが、Zr-89 を大

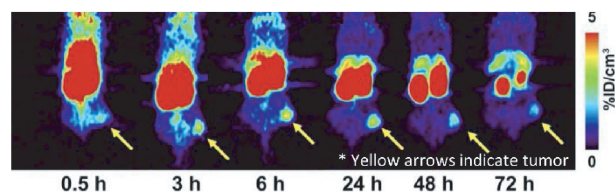


写真2 Zr-89 を結合した抗体を小動物に注射して得られるカメラ画像の時間的変化（黄色矢印が、がんのある場所を示す）

Photo 2 Camera images of small animal injected of labeled antibody with Zr-89 at 0.5, 3, 6, 24, 48, 72 hours (yellow arrows indicate tumor)

きな分子に結合する技術が開発され、その結合も強固である。さらに、放射能は時間とともに減少するが、Zr-89 は放射能が半分になるまで約3日あり、これは生体内から抗体が排泄され減少する速度とほぼ同じである。そのため、Zr-89 を結合した抗体を生体内に投与することにより、抗体の行方や働きを把握できる。

最後にかん細胞に親和性を持つ抗体に Zr-89 を結合し、それを小動物に注射して得られた画像を**写真2**に示す⁴⁾。

この画像から、Zr-89 を結合した抗体を用いることにより、時間の経過とともにがんのある部位が鮮明に描写されることが確認できる⁴⁾。

4. おわりに

メディカル事業センターでは Zr-89 放射性試薬の頒布を通じてこれまで海外に依存していた Zr-89 の供給を、国内で可能とする体制を構築し、企業や大学の研究開発を下支えることで、国内の Zr-89 の利用を促進し、医学の進歩に貢献していきたいと考えている。

参考文献

- 1) 石井明子, 川崎ナナ. バイオ医薬品の現状と展望[®]. ファルマシア. 2015, vol. 51, no. 5, p. 403-407.
- 2) 永井知美. 医薬品業界の現状と課題. 経営センサー. 2020, vol. 227, p. 9-20.
- 3) 竹中文章, 小林和子, 木村俊作, 小関英一, 大概高史, 小淵浩嗣, 松浦栄次. 89Zr 標識ヒト抗体バリエーションと新規 DDS キャリアによる Theranostics 技術. 2018, Drug Delivery System 33-3, p. 214-222.
- 4) Frank J. W. et al. Biodistribution and PET Imaging of Labeled Bispecific T Cell-Engaging Antibody Targeting EpCAM. Journal of Nuclear Medicine. 2016, vol.57, no. 5, p. 812-817.

〈問い合わせ先〉

JFE エンジニアリング 技術本部 メディカル事業センター
TEL: 045-505-7478 FAX: 045-505-6523