

311 クリプトン (^{81}Kr) ジェネレータの研究と開発

日本メジフィジックス株式会社 技術部
葉杖正昭, 加藤 真, 中本俊輔, 田中芳正

半減期13秒の放射性希ガスである ^{81}Kr の核医学への応用は1968年にYanoらによって示唆され、その後今日まで多くの基礎的、臨床的報告が発表されているが、 ^{81}Kr -ジェネレータはいまだに欧米諸国においても放射性医薬品として認可されるには至っていない。

我々は当社のサイクロトロンにおいて $^{81}\text{Kr}(p, 2n)^{80}\text{Rb}$ 反応によって生産される ^{81}Rb を用いて、吸入、静脈内投与、動脈内投与のいずれの用途にも使用可能な汎用型 ^{81}Kr ジェネレータの開発を目的として研究に着手した。

^{81}Rb の保持体としては毒性、無菌化の容易さ、非発熱性物質化の容易さ、 Rb の捕捉能、等を考慮して強酸性陽イオン交換樹脂であるDowex wx8 100-200 mesh H型を採用し、まずプロトタイプのジェネレータを試作して種々の検討を加えた。この結果、 ^{81}Rb の充填時の捕捉率99.9%以上、溶出 ^{81}Kr の核的純度99.999%以上を満足するジェネレータを無菌的、かつ非発熱物質的に試作し得た(Radioisotopes 26 25-29, 1977)。

ついでジェネレータシステムをよりコンパクトに改良しその溶出特性を理論的に予測される特性と比較、検討した。この結果、我々のジェネレータの溶出特性について定量的な知見が得られ、またこの特性は、理論的に予測される特性に一致していた (Radioisotopes 26 79-81, 1977)。さらに、吸入、静脈内投与、頸動脈内投与時における ^{81}Kr の体内分布を数種の動物において検討するとともに臨床データと総合して各投与方法における人体内部被曝線量を試算した(本総会において別途発表予定)。

その後、IND段階における安定供給を継続して臨床的評価を収集する一方、ジェネレータシステムの改良を適宜実施し、また、気体状態で ^{81}Kr を溶出するに際して、使用する溶出ガス(空気、酸素)の湿度の溶出効率に対する影響も定量的に評価した (Jap. J. Nucl. Med. 15 402, 1978)。

同時にこのジェネレータの品質管理方法に対しても改良が重ねられ、安定供給体制が確立された。

^{81}Kr はその半減期が13秒と極めて短いため、大量投与が可能であり、また短時間内にくり返し検査を実施することができる。また、放出ガンマ線は190keVの単一光子なので低エネルギー用コリメータを装着したガンマカメラによる撮像に適している。これらの ^{81}Kr の優れた物理的性質はジェネレータシステムの安定供給と呼応してこの新しい核種の利用を促進するものと思われる。

312 新しい肝胆道検査用放射性医薬品 $^{99\text{m}}\text{Tc}-(\text{Sn})$ -ピリドキシリデンイソロイシンの研究と開発

日本メジフィジックス株式会社 技術部
加藤 真, 葉杖正昭

1974年にBaker等によって報告された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピリドキシリデングルタメイト(Tc-PG)は $^{99\text{m}}\text{Tc-HIDA}$ と共に新しい肝胆道検査剤として注目を集めたが Tc-PG では標識にオートクレーブ法を用いること、尿中排泄物が約45%と多いこと、等の問題が指摘されていた。

我々はこのピリドキシリデンアミノ酸系の Tc 錯体に構造-活性相関的なアプローチを応用し、より優れた検査剤を得ることを目標として研究に着手した。

まず、この系のシッフ塩基が2価の金属と錯体を形成し得ることに注目し、アルカリ性溶液中でスズピリドキシリデン錯体をスズコロイドの生成を伴わずに調製し得ることを予想してオートクレーブ法に替えてスズ還元法による Tc 錯体の調製法を研究した。種々の検討の結果、適当な配位子、およびスズ濃度下において Tc -シッフ塩基を選択的に調製する方法を確立した。

さらに、 Tc -錯体が疎水的になれば尿中排泄が低下し、肝胆道系への摂取が増加することを予想して、種々のアミノ酸を構成要素に用いることにより得られる Tc -錯体の疎水性の程度と体内分布の相関を研究した。この結果、予想に一致して疎水性側鎖をもったアミノ酸(ロイシン、イソロイシン、バリン、フェニルアラニン)を用いた場合に肝胆道系検査剤として優れた性質をもつ Tc -錯体が調製された。これらの結果は錯体の推定構造に対する考察によって統一的に理解することができ、さらに詳細な動物体内分布実験、毒性評価実験、安定性実験、等のデータと総合して、最終的に $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -ピリドキシリデンイソロイシンをまず製剤化することに決定した。

製剤化にあたっては無菌性、非発熱物質性の確立、各構成成分の定量法、体内分布検定法の確立、等に加えてキット試薬の保存条件、テクネチウム標識条件、錯体の安定性などについてさらに詳細な検討を加え、テクネチウム既標識の注射液として供給することに成功した。 $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -PIの臨床応用についてはすでに多くの報告が発表され、また各種肝胆道疾患における応用研究が多くの機関で進行中である。

上記のごとく、 $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -PIは構造-活性相関の手法を用いた系統的研究から誕生した新しい放射性医薬品であり、今後、臨床応用での評価が期待されるとともに、その研究開発の経緯は、さらに優れた製剤を得ることを目的とした研究に多くの示唆を与えるものとなった。

(参考文献: J.Nucl.Med. 19:397-406, 1978)