

題目：^{99m}Tc 製剤の実用的な放射化学的純度測定法の検討

保健医療学専攻・放射線・情報科学分野・医用画像学領域

学籍番号：10S3075 氏名：横塚 記代

研究指導教員：佐々木 博 副研究指導教員：冨沢 比呂之

1. 研究の背景と目的

核医学検査で使用されている ^{99m}Tc 標識放射性医薬品 (^{99m}Tc 製剤) のうちキット製剤を用いて使用施設で調製したものに標識不良が起きているとの報告¹⁾があるため、放射性医薬品中に含まれる放射性標識化合物の割合を示す放射化学的純度 (radiochemical purity; RCP) の測定を行う品質管理が必要である。しかし、同調査報告によると、時間や手間がかかる、知識がないなどの理由から多くの施設で品質管理が行われていない。放射性医薬品取り扱いガイドライン²⁾によると、これらの品質管理は日本アイソトープ協会 (Japan Radioisotope Association; JRIA) による参考資料³⁾ (JRIA 資料) に従った方法で行うことが推奨されているが、クロマトグラフィに要する時間が長いものや記載がないものがあり、かつ放射線量測定の方法や条件が充分とはいえない。

そこで、使用数と標識不良の報告が多い ^{99m}Tc-HMDP、^{99m}Tc-MAA、^{99m}Tc-ECD の 3 製剤を対象に迅速かつ簡便なクロマトグラフィの条件と放射線量の測定法を検討することで、臨床現場で実用が容易な RCP 測定法を提案することを目的とする。副論文⁴⁾により ^{99m}Tc-HMDP の迅速なクロマトグラフィの条件を一部提案したことから、本研究では、それ以外のクロマトグラフィの条件、かつ 3 製剤全ての放射線量測定法を含めた総合的な RCP 測定法の検討を行う。

2. 方法

2.1 クロマトグラフィ

^{99m}Tc-MAA では、移動相に 75%メタノール^注および 75,80,85,90,95,100%アセトンを用い、固定相に支持体がガラスとアルミニウムのシリカゲル薄層板およびセルロース高性能薄層板、2 種類のろ紙 (Whatman 3MM, ADVANTEC No.51) を用いた。^{99m}Tc-ECD では、移動相にアセトン/0.5M 酢酸アンモニウムの重量比が 3 : 2^注、2 : 3 の混合液およびアセトン/2.7M 酢酸アンモニウム水溶液の重量比が 9 : 11 の混合液を用い、固定相に支持体がガラス (KC18^注) とアルミニウムの逆相シリカゲル薄層板を用いた。これら 2 製剤において、最も迅速かつ JRIA 資料の方法と同等の RCP 値を得る移動相および固定相を調べた。また、1,2,3,5,10 μl の 3 つの製剤を展開し、分離時間を調べることで適切なスポット量の検討を行った。(注: JRIA 資料に記載されている材料)

2.2 放射線量測定

固定相を NaI (TI) シンチレーションカメラを用いて、収集条件 (マトリックス: 128×128,256×256,512×512、撮像時間: 1,2,3,4,5 分) とコリメータ (低エネルギー汎用型、スペクト汎用型) を変えて撮像した。シンチグラム上に設定する関心領域の形状 (矩形、円形、Point draw) や諧調表示 (0-100,75,50,30%) を変えて放射線量を測定し RCP (= (標識化合物の放射線量/全体の放射線量) × 100) [%] を算出した。さらに、井戸型電離箱検出器を用いて放射線量を測定し、RCP 測定における使用の可否とろ紙の切断位置を検討した。

2.3 マニュアル化

検討した条件を含めたマニュアルを作成し、2 施設の 9 名の被検者によるマニュアル試行を実施した。さらに、標識不良製剤に対してマニュアルと JRIA 資料による方法で RCP を測定した。

3. 倫理上の配慮

本研究は医薬品が対象であり、ヒトを対象としていないことから、倫理審査は受けていない。また、本研究では放射性物質を取り扱うが、一つの試料の放射能は 400~500kBq と微量であり、人体への影響も少ない。さらに、遮蔽器具を用いて被ばくへの配慮も行った。

4. 結果

4.1 クロマトグラフィ

^{99m}Tc -MAA において最も適した材料は 85%アセトン水溶液と Whatman 3MM のろ紙を用いた場合であり、この方法での RCP 値は $98.3 \pm 0.3\%$ であった。JRIA 資料の方法では $99.2 \pm 0.2\%$ であり、両者の RCP 値に有意な差はなかった。 ^{99m}Tc -ECD において最も適した材料はアルミニウム支持体の逆相シリカゲル薄層板とアセトン/0.5M 酢酸アンモニウム混合液（重量比 2 : 3）の場合であり、この方法での RCP 値は 95.5 ± 0.4 であった。JRIA 資料の方法では 95.3 ± 0.2 であり、両者の RCP 値に有意な差はなかった。

^{99m}Tc -HMDP では試料のスポット量が $2 \mu\text{l}$ のとき展開に 10 分を要し、JRIA 試料の方法では 60 分要することから約 1/6 の時間に短縮された。 ^{99m}Tc -ECD ではスポット量が $2 \mu\text{l}$ のとき展開に 15 分を要し、JRIA 資料の方法から約 1/2 の時間が短縮された。 ^{99m}Tc -MAA ではスポット量が $5 \mu\text{l}$ のとき展開に 7 分を要し、JRIA 資料に記載されている約 2 時間から大幅に時間が短縮された。

4.2 放射線量測定

シンチレーションカメラの収集条件は、上記のスポット量であれば、マトリックスが 128×128 かつ収集時間が 3 分以上で撮像した画像は RCP 値に影響を与えにくい。また、視覚的に確認できない井戸型電離箱と比べて測定時間に差がないことから RCP 測定に適していることが分かった。

4.3 マニュアル化

上記により検討した項目を踏まえて作成したマニュアルの試行を 2 つの他施設で実施したところ、測定者全てが各製剤の使用基準値以上の RCP 値を算出し、滞りなく測定手順を進めることができた。また、RCP 値が低い状態の製剤においても本研究の方法と JRIA 資料の方法によって算出した RCP 値に有意な差はなかった。

5. 考察

^{99m}Tc -MAA と ^{99m}Tc -ECD の展開溶媒についてはアセトンを使用または含有量を増やすことで、固定相に浸透する速度が増し、時間の短縮につながったと考えられる。 ^{99m}Tc -HMDP と ^{99m}Tc -ECD のスポット量が $2 \mu\text{l}$ と ^{99m}Tc -MAA の $5 \mu\text{l}$ に比べて少なかった理由として、試料の放射能濃度が高く、薄層板を使用していたことでろ紙よりもスポットサイズが小さかったとがあげられる。収集に関してはコリメータの種類を問わず、条件も統一できたことで同時に撮像することも可能であり、臨床での実用性があると推測される。

他施設での簡易 RCP 測定マニュアルの試行により、実際の臨床現場で経験や知識の有無に左右されることなく、RCP を測定できるマニュアルを作成できたといえる。

6. 結語

^{99m}Tc -MAA および ^{99m}Tc -ECD の放射化学的純度測定に使用するクロマトグラフィの材料として、迅速かつ分離精度を保った展開が可能な固定相および移動相を得ることができた。さらに、 ^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MAA および ^{99m}Tc -ECD の 3 製剤においては、クロマトグラフィ時の試料のスポット量と展開時間、シンチレーションカメラで放射線量を測定する際の収集条件を総合して、短時間で実施可能な条件を検討したことで、従来の JRIA 資料の方法よりも実用的な RCP 測定法を提案することができた。

7. 引用文献

- 1) 日本核医学会 放射性医薬品等適正使用評価委員会. 放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成. 核医学 2004; 41: 1-58
- 2) 日本核医学会, 日本核医学技術学会, 日本放射線技師会他. 2011. 放射性医薬品取り扱いガイドライン. http://www.jsnm.org/files/pdf/guideline/2011/housyaseiikuhin-toriatukai_guideline20110704.pdf 2012.9.3
- 3) 社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品専門委員会. 標識キット方式による ^{99m}Tc 放射性医薬品の調製について. RADIOISOTOPES 2004; 53: 155-178
- 4) 横塚記代, 富沢比呂之, 佐々木博. ^{99m}Tc 標識放射性医薬品の迅速かつ簡便な放射化学的純度測定法に関する検討. RADIOISOTOPES 2012; 61(7): 353-364