

国際医療福祉大学大学院
医療福祉学研究科博士課程

^{99m}Tc 製剤の実用的な放射化学的純度測定法の検討

平成 24 年度

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：富沢 比呂之

^{99m}Tc 製剤の実用的な放射化学的純度測定法の検討

横塚 記代

^{99m}Tc 製剤の品質管理である放射化学的純度測定の迅速で実用的な方法を検討した。本研究では ^{99m}Tc-HMDP と ^{99m}Tc-ECD、^{99m}Tc-MAA を対象にした。

迅速なクロマトグラフィに適した材料は、^{99m}Tc-ECD に対しては固定相がアルミニウム逆相シリカゲル薄層板、移動相がアセトン/0.5M 酢酸アンモニウム混合液 (2:3) であった。^{99m}Tc-MAA に対しては固定相がワットマン社製の 3MM ろ紙、移動相が 85%アセトン水溶液であった。また、^{99m}Tc-HMDP、^{99m}Tc-ECD、^{99m}Tc-MAA のそれぞれのスポット量が 2 μ l、2 μ l、5 μ l のとき、展開時間は 10 分、15 分、7 分であり、従来の方法と比べて約 1/6、約 1/2、約 1/17 に短縮された。シンチレーションカメラを用いた放射線量測定の収集条件は、低エネルギー汎用型またはスペクト汎用型コリメータを使用し、マトリックスが 128 \times 128 のときで収集時間が 3 分以上必要である結果となった。今まで示されていなかった放射線量測定の条件を含めたことで、従来の方法よりも迅速で実用的な方法が明らかとなった。

キーワード：^{99m}Tc 製剤、品質管理、放射化学的純度、クロマトグラフィ、シンチレーションカメラ

Investigation of a practical method to measure the radiochemical purity of ^{99m}Tc -labeled radiopharmaceuticals

Noriyo YOKOTSUKA

As a quality control of ^{99m}Tc -labeled radiopharmaceuticals, quick and practical methods of radiochemical purity (RCP) measurement were investigated. The investigated radiopharmaceuticals were ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP), ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (ECD) and ^{99m}Tc -macro aggregated albumin (MAA).

For ^{99m}Tc -HMDP, the fastest materials of the chromatography were aluminum-backed reversed-phase thin-layer chromatography silica gel plate as a support and acetone, 0.5M acetic acid ammonium (2:3) as a mobile phase. For ^{99m}Tc -MAA, those were a paper (Whatman 3MM) as a support and 85% acetone solution as a mobile phase. When ^{99m}Tc -HMDP, ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -MAA are spotted 2 μl , 2 μl , 5 μl , development time were 10 minutes, 15 minutes, 7 minutes, respectively. A time of these were about 1/6, 1/2, 1/17 of the time by conventional method. Acquisition time to measure a radiation dose, using the scintillation camera with low energy general purpose (LEGP) collimator or SPECT general purpose collimator, was more than 3 minutes for 3 radiopharmaceuticals, when the number of matrices was 128×128 . By the investigation of a condition which was not reported, the new method which is quicker and more practical with than a conventional method was found.

Keyword: ^{99m}Tc -labeled radiopharmaceuticals, quality control, radiochemical purity, chromatography, scintillation camera

倫理上の配慮について

本研究は放射性医薬品を対象にした基礎研究であり、人や生体組織、臨床結果等を取り扱わないことから、倫理審査を受けていない。

また、本研究では 141keV の γ 線を放出する ^{99m}Tc 放射性物質を扱う。放射能は一つの試料あたり 400～500kBq で微量であるが、遮蔽器具を用いて被ばくへの配慮を行った。

目 次

1	はじめに	1
2	方法	3
2.1	クロマトグラフィ	3
2.1.1	固定相と移動相の検討 (^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)	3
2.1.2	スポット量の検討 (^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)	5
2.2	放射線量測定	5
2.2.1	NaI (TI) シンチレーションカメラ	5
2.2.2	井戸型電離箱検出器	7
2.3	マニュアル化	8
2.3.1	他施設でのマニュアル試行	8
2.3.2	低 RCP 値試料によるマニュアル精度の検証	8
3	結果	10
3.1	クロマトグラフィ	10
3.1.1	固定相と移動相の検討 (^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)	10
3.1.2	スポット量の検討 (^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)	14
3.2	放射線量測定	18
3.2.1	NaI (TI) シンチレーションカメラ	18
3.2.2	井戸型電離箱検出器	23
3.3	マニュアル化	23
3.3.1	他施設でのマニュアル試行	23
3.3.2	低 RCP 値試料によるマニュアル精度の検証	25

4	考察	26
4.1	クロマトグラフィ	26
4.1.1	固定相と移動相の検討 (^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)	26
4.1.2	スポット量の検討 (^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)	27
4.2	放射線量測定	28
4.2.1	NaI (Tl) シンチレーションカメラ	28
4.2.2	井戸型電離箱検出器	30
4.3	マニュアル化	31
4.3.1	他施設でのマニュアル試行	31
4.3.2	低 RCP 値試料によるマニュアル精度の検証	32
5	結論	34
6	謝辞	36
	文献一覧	37
	資料 1	39
	「放射化学的純度測定マニュアル- ^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -ECD、 ^{99m}Tc -MAA」	
	資料 2	52
	「スポットティングシート」	

1 はじめに

核医学検査で使用されている放射性医薬品のうち、放射性同位元素である ^{99m}Tc を標識核種とした放射性医薬品 (^{99m}Tc 製剤) は、全放射性医薬品の約 6 割を占め、日本アイソトープ協会の調査報告¹⁾によると使用頻度は最も高い。現在、本邦では既に標識された状態で販売されている ^{99m}Tc 製剤 (標識済完成製剤、いわゆるシリンジタイプ) と ^{99m}Tc を使用施設で調製するためのキット化された製剤 (キット製剤) が市販されている。キット製剤が $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ジェネレータ (Tc ジェネレータ) から抽出した過テクネチウム酸ナトリウム溶液 ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) 中の過テクネチウム酸イオン ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) と反応すること (標識) で、 ^{99m}Tc 製剤が調製される。しかし、この標識方法はキット製剤の種類により手順が異なり、標識後から投与時間までに制約がある製剤もある。

日本核医学会によって 2003 年に行われた ^{99m}Tc キット製剤の品質管理 (Quality Control ;QC) の実施状況および標識不良の発生件数の調査²⁾ では、以下の 3 点について報告されている。第一に、124 施設の回答数に対して、 ^{99m}Tc キット製剤の QC を「時々 QC を実施している」と回答した施設は 5 施設で、それ以外の施設では QC を行っていない。第二に、「 ^{99m}Tc キット製剤の QC が不要である」と考える理由」としては、「指示書に従った調製を行なった製剤は標識不良を起さない」という先入観によるもの、QC の知識や時間がない、薄層板や展開溶媒の試薬の入手や準備に手間がかかる、という意見が多い。第三に、標識不良の発生件数は、 ^{99m}Tc -macroaggregated albumin (^{99m}Tc -MAA) で 18 例、 ^{99m}Tc -ethyl cysteinyl dimer (^{99m}Tc -ECD) で 17 例、 ^{99m}Tc -hexamethyl propylene amine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) で 17 例、 ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphate (^{99m}Tc -HMDP) で 11 例、 ^{99m}Tc -tetrofosmin で 10 例であった。つまり、標識不良が起きているにも関わらず、多くの施設で QC が行われていないのが現状である。

放射性医薬品における QC のなかでも使用施設で測定が可能で、標識不良を確認できる指標として、放射性医薬品の全放射性物質中に含まれる標識化合物の割合を示す放射化学的純度 (radiochemical purity ;RCP) がある。 ^{99m}Tc 製剤の RCP 値測定の方法は、日本アイソトープ協会による参考資料³⁾ (以下、Japan Radioisotope Association; JRIA 資料) に示されており、「放射性医薬品取り扱いガイドライン」⁴⁾ においても ^{99m}Tc 製剤の QC はこの資料に従った方法で行うことが推奨されている。しかし、JRIA 資料では、RCP 値測定に要する時間が不明なものや長いものがある。また、製剤により RCP 値測定方法が異なり、手法の統一が充分でないため、検査前に迅速に RCP 値測定を行うことは困難である。 ^{99m}Tc 製剤の簡便な RCP 測定法に関しては国内外でも研究されている製剤は限られており、未だ充分とはいえない^{5) 6) 7) 8)}。特に、 $\text{NaI}(\text{Tl})$ シンチレーションカメラを用いたクロマトグラフィ後のろ紙または薄層板の放射線量測定の方法は確立されていない。さらに、クロマトグラフィや放射能測定の手技は、 ^{99m}Tc 製剤によって異なるため、上記で挙げた標識不良の報告が多く、使用頻度が高い ^{99m}Tc -HMDP と ^{99m}Tc -ECD、 ^{99m}Tc -MAA の 3 製剤を研究対象とした。

本研究の目的は、 ^{99m}Tc 製剤の QC が行われていない理由のひとつでもある「QC に時間や手間がかかる」を改善し、日常的に QC を行うことができる迅速かつ簡便な RCP 測定法を ^{99m}Tc -HMDP と ^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD を対象に提案することである。そのため、RCP 測定の手順の中でも多くの時間を占めるクロマトグラフィを迅速に行うことのできる薄層板および展開溶媒、試料のスポット量を検討する。さらに、シンチレーションカメラおよび井戸型電離箱検出器による放射線量測定で測定者間による変動の少ない条件について検討し、詳細な項目を記載したマニュアルを作成することで、経験や知識の有無に関わらずに従来の方法よりも迅速に実施できる RCP 測定法を確立することを目的とした。

7 方法

7.1 クロマトグラフィ

^{99m}Tc 製剤の調製は、 ^{99m}Tc -HMDP にクリアボーンキット(日本メジフィジックス社製)、 ^{99m}Tc -ECD にニューロライト第一キット(富士フィルム RIファーマ)、 ^{99m}Tc -MAA にテクネMAAキットを用い、各キットの指示書通りに実施した。これらの試料を用い、迅速に展開できる条件として、クロマトグラフィの固定相である薄層板やろ紙などの種類、移動相である展開溶媒の薬品や配分量、試料の量(スポット量)について検討を行った。ただし、 ^{99m}Tc -HMDP の固定相と移動相に関しては2012年7月に報告していることから⁹⁾、これらを用いてスポット量の検討を行った。また、移動相および固定相の検討では、JRIA資料に記載があるものと比較して展開時間が速く、RCP値が同等であるかの確認を行った。

7.1.1 固定相と移動相の検討 (^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)

表1にクロマトグラフィにおいて検討した固定相と移動相の材料を示す。ここに示すHPTLC (high-performance thin-layer chromatography) プレートは高性能薄層板である。このときの試料は、標識化合物(^{99m}Tc -ECDまたは ^{99m}Tc -MAA)と ^{99m}Tc 製剤の調製に使用した $^{99m}\text{TcO}_4$ 溶液とし、マイクロピペットで固定相の6箇所(箇所)に滴下した。スポット量は ^{99m}Tc -ECDで $3\mu\text{l}$ 、 ^{99m}Tc -MAAで $5\mu\text{l}$ とした。固定相の保存湿度は分離やRCP値に影響を及ぼすことが一般的には懸念されている¹⁰⁾¹¹⁾ことから、30%以下の湿度で保存したものを使用した。今回用いた展開溶媒は、先行研究¹²⁾によって短時間での展開の可能性が示唆されたアセトン溶液を使用、または配分量を変えたものにした。

表1. クロマトグラフィの検討材料

^{99m}Tc 製剤	^{99m}Tc -MAA	^{99m}Tc -ECD
固定相	ろ紙(ADVANTEC社製、No.51B) ろ紙(Whatman社製、3MM) シリカゲル薄層板 (支持体:ガラス、アルミニウム) セルロースHPTLCプレート (支持体:ガラス、アルミニウム)	逆相シリカゲル薄層板 (支持体:ガラス*、アルミニウム) 逆相シリカゲルHPTLCプレート (支持体:ガラス)
移動相	75%メタノール水溶液* 100%アセトン 95%、90%、85%、80%アセトン水溶液	アセトン/0.5M酢酸アンモニウム水溶液 =3:2*、4:1、9:1、2:3 (重量比) アセトン/2.7M酢酸アンモニウム水溶液 =9:11 (重量比)

* JRIA資料の材料

^{99m}Tc -MAAでの展開時間は、2012年に報告している ^{99m}Tc -HSAでの研究成果⁹⁾を参考に10分とした。 ^{99m}Tc -ECDでの展開時間はJRIA資料に記載がなく、溶媒の移動距離が約10cmとの記載があったことから、これに達する時間とした。展開中は、シンチレーションカメラを用いて固定相を60秒/フレームでダイナミック収集にて展開終了まで撮像することで、標識化合物と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が移動の様子を画像化した。これらのダイナミック収集画像から展開によって標識化合物と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ のスポットが分離する最小の時間(分離時間)を調べた。図1に分離時間を算出する際の関心領域(Region of Interest; ROI)の設定法を示す。標識化合物スポットの2倍の大きさのROIの下端とスポット下端を合わせ、これと同じ大きさのROIを同じ高さで $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の展開軌道の上に設定する。さらに、ROI内の計数値[counts]を測定し、バックグラウンドと同じ計数値になった時間を分離時間として算出した。

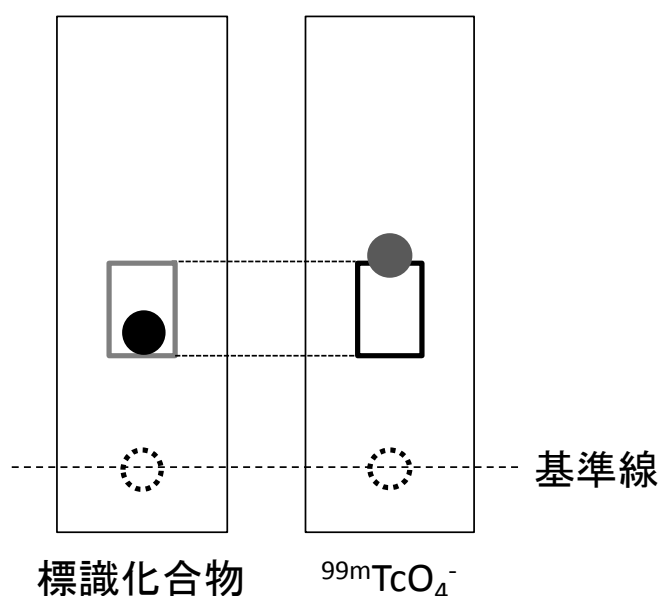


図1 分離時間算出時のROIの設定法

- 移動した標識化合物
- 移動した $^{99m}\text{TcO}_4^-$
- ⊙ スポット位置(原点)
- 仮のROI
- 真のROI

移動した標識化合物像の2倍の大きさで仮のROIを設定し、これと同じ大きさの真のROIを移動した標識化合物像下端とROI下端を合わせた高さで $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の展開軌道の上に設定

7.1.2 スポット量の検討 (^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD)

2.1.1 の実験で最も速く展開できた固定相に、1、2、3、5、10 μl の ^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MAA、 ^{99m}Tc -ECD とそれらの調製に使用した $^{99m}\text{TcO}_4$ 溶液をそれぞれ 6 箇所スポットした。その後、それぞれの製剤において分離時間を 2.1.1 の実験と同様に調べた。

7.2 放射線量測定

RCP 値を算出するためには、クロマトグラフィによって分離された標識化合物と $^{99m}\text{TcO}_4$ をはじめとした放射性異物からの放射線量を測定する必要がある。その測定機器として、核医学検査を実施している施設が保有している NaI (TI) シンチレーションカメラと井戸型電離箱検出器を使用し、測定者間によって RCP 値に影響を与えにくい測定条件を検討した。特に、シンチレーションカメラの測定条件についての研究報告がなく、JRIA 資料にも記載がない。井戸型電離箱検出器は使用できる測定機器として JRIA 資料に記載があるものの、1 cm 程度の等間隔で固定相を切断して測定する分画法が推奨されており、簡便性に欠ける手法である。そこで、固定相に切断可能なる紙を使用する ^{99m}Tc -MAA において、切断位置を特定するための検討を行った。

7.2.1 NaI (TI) シンチレーションカメラ

上記 2.1 の実験方法により検討した条件でクロマトグラフィを行った固定相をスタティック収集にて撮像した。この時、試料のスポット位置（原点または基準線）と展開溶媒が上昇した位置（溶媒フロント）を撮像画面上で確認するために、 $^{99m}\text{TcO}_4$ を用いてあらかじめ作成した点状線源をマーカーとして固定相と共に検出器のコリメータ上に配置した。表 2 に検討を行った NaI (TI) シンチレーションカメラでの収集条件と放射線量測定の条件を示す。なお、コリメータは構造が平行多孔の汎用型とファンビームコリメータの SPECT 汎用型を用いて RCP 測定に適しているか検討した。各収集条件で撮像したシンチグラム上に ROI を設定し、計数値 [counts] を調べた。図 2 に放射線量測定条件を検討する際の ROI の形状を示す。なお、Point Draw は選択した点を線で結んでいく、フリーハンドによって作成されたものを表す。これらの ROI 内の計数値 [counts] から、式 (1) により RCP 値を算出し、RCP 値が変動しない条件を検討した。ここで、RCP 値算出における標識化合物の計数値 $C_{ROI\#2}$ [counts] および全体の計数値 $C_{ROI\#1}$ [counts] は、それぞれ同じ大きさの ROI でのバックグラウンドを引いた値とした。また、展開による化合物の移動率 (Rate of flow; Rf) を式 (2) により算出した。なお、図 3 に RCP 値算出時の ROI 設定と Rf 値算出時の距離計測について示す。

$$RCP[\%] = \frac{\text{標識化合物の計数値; } C_{\text{ROI\#2}}[\text{counts}]}{\text{全体の計数値; } C_{\text{ROI\#1}}[\text{counts}]} \times 100 \quad \dots (1)$$

$$Rf = \frac{\text{基準線 - 標識化合物のスポット間距離; } a [\text{cm}]}{\text{基準線 - 溶媒フロント間距離; } h [\text{cm}]} \quad \dots (2)$$

表 2. NaI (Tl) シンチレーションカメラでの収集条件と放射線量測定条件

収集条件	コリメータ	低エネルギー用		汎用型
				スペクト汎用型
マトリックス (ピクセルサイズ)		128×128 (2.34mm)	256×256 (1.17mm)	512×512 (0.586mm)
収集時間		1, 2, 3, 4, 5 分		
放射線量測定	ROI の形状	矩形	円形	Point Draw
	階調表示	最高値 : 100, 75, 50, 30%		

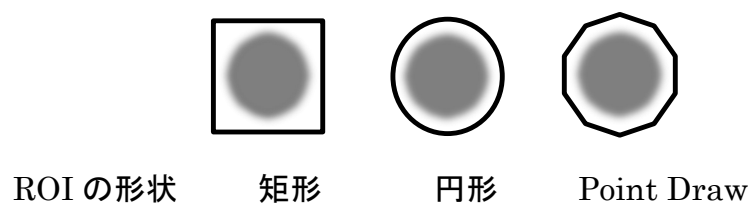


図 2 放射線量測定条件検討時の ROI の形状

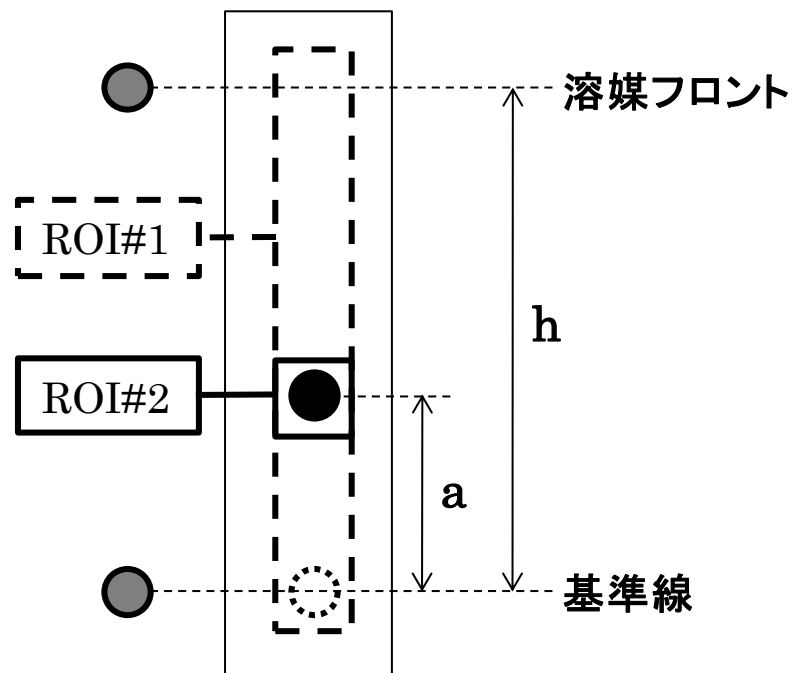


図3 RCP 値算出時の ROI 設定と Rf 値算出時の距離計測

● マーカー (^{99m}Tc) ● 移動した標識化合物 ○ 標識化合物のスポット位置 (原点)

7.2.2 井戸型電離箱検出器 (^{99m}Tc -MAA)

シンチレーションカメラで撮像したスタティック画像データのプロファイル曲線を作成し、標識化合物とそれ以外に分割できる切断位置を決定した。その後、透明なテープでろ紙を包み、切断した2つのろ紙を2cm程度に折り重ね、2つの線源を作成した。それらの放射能 [Bq] を井戸型電離箱検出器で測定した。RCP値 [%] は (標識化合物の放射能 [Bq] / 全体の放射能 [Bq]) $\times 100$ によって算出した。

7.3 マニュアル化

検討した項目を集約し、RCP測定の実験者でも実施できるような写真や図の多いマニュアルを作成した。さらに、準備の手間を軽減するため、試料のスポット位置を示したスポッティングシートを作成した。作成したマニュアルに従ったRCP測定が臨床の現場で、かつ未経験者でも実施が可能か検証するために病院でのマニュアル試行を実施した。さらに、RCP値が高い^{99m}Tc製剤を試料として検討したマニュアルであるため、RCP値が低い^{99m}Tc製剤においてもJRIA資料の方法と同等のRCP値を算出できるかの検証も行った。

7.3.1 他施設でのマニュアル試行

2施設の病院で合計9名の研究協力者によって、作成したマニュアルの試行を行った。この際にRCP測定を行った試料は、3製剤それぞれのその施設で調製を行った^{99m}Tc製剤と標識済みの完成製剤（注射液）の合計6製剤であった。なお、^{99m}Tc製剤の調製は、各施設の研究協力者の代表1名がキットの指示書通りに行った。放射線量の測定機器は、NaI (TI)シンチレーションカメラを全ての試料で用い、^{99m}Tc-MAAの試料のみで井戸型電離箱検出器も使用した。

7.3.2 低RCP値試料によるマニュアル精度の検証

表3にキットの指示書による調製法と低RCP値を想定し作成した試料の調製法を示す。ここで、キットの指示書による調製法の手順の中で作成試料調製時に変更した箇所を下線で記した。なお、表3中の「放置」と「静置」は指示書に記載されていた用語であり、ほぼ同じ状態を意味するが、特に「静置」はバイアルを全く動かさずに置くことを表しているものと推測し、調製を行った。作成した試料のRCP値をJRIA資料の方法およびマニュアルによる方法で算出し、T検定によって両者の有意差を確認した。

表 3. キットの指示書による調製法と低 RCP 値を想定し作成した試料の調製法

99mTc 製剤	キットの指示書による調製法	作成した試料の調製法 (指示書との相違箇所)
99mTc-HMDP	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品を冷蔵庫から取り出し、約 5 分間放置して室温に戻す。 2. 過テクネチウム酸ナトリウム (99mTc) 注射液 3~9ml を加える。 3. 振とうして内容物を溶解し、室温に <u>10 分間放置</u> する。 	<ol style="list-style-type: none"> 3. 室温での放置 <ul style="list-style-type: none"> ・なし ・5 分間
99mTc-MAA	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品をフリーザーから取り出し、10~20 分間放置して室温に戻す。 2. 過テクネチウム酸ナトリウム (99mTc) 注射液 1~9ml を加える。 3. <u>10~15 秒間よく振り混ぜ</u>、室温に <u>15 分間放置</u> する。 	<ol style="list-style-type: none"> 3. 振り混ぜ <ul style="list-style-type: none"> ・なし 室温での放置 <ul style="list-style-type: none"> ・なし ・5 分間 ・10 分間
99mTc-ECD	<ol style="list-style-type: none"> 1. 過テクネチウム酸ナトリウム (99mTc) 注射液ジェネレータの溶出液 400~800MBq (3ml 以下) をバイアル B に加える。 2. 生理食塩液 3.0ml をバイアル A に加えて振り混ぜ、内容物を溶解する。 3. バイアル A の溶液 1.0ml を直ちにバイアル B に加えて振とうする。 4. 室温に <u>30 分間静置</u> する。 	<ol style="list-style-type: none"> 4. 室温での静置 <ul style="list-style-type: none"> ・なし ・10 分間 ・20 分間

8 結果

8.1 クロマトグラフィ

8.1.1 固定相と移動相の検討 ($^{99m}\text{Tc-MAA}$ 、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$)

$^{99m}\text{Tc-MAA}$ を試料として、アドバンテック社製 No.51 ろ紙と各展開溶媒によるクロマトグラフィを行った結果を表 4 に示す。なお、 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ と同じアルブミン製剤である $^{99m}\text{Tc-HSA}$ による研究成果⁹⁾ から、標識化合物の Rf 値は約 0.0 (原点付近)、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の Rf 値は約 1.0 (溶媒フロント付近) であり、10 分の展開で十分分離することが分かった。そのため、展開を 10 分間行った際の原点-溶媒フロント間距離を調べた。さらに、収集画像では、展開軌道の上に上昇が遅れた化合物が残ってしまうテーリングの有無を確認した。テーリングが生じず原点から溶媒フロントまでの距離が最も長い溶媒は 85%アセトン水溶液であった。

表 4. $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ($5\mu\text{l}$) に対して各展開溶媒で 10 分間展開した溶媒フロントとテーリングの結果

(サンプル数; n=6)

展開溶媒	原点-溶媒フロント間距離 [cm]	テーリングの有無**
100%アセトン	13.26±1.04	有り
95%アセトン水溶液	13.02±0.99	有り
90%アセトン水溶液	12.77±0.60	やや有り
85%アセトン水溶液	12.58±0.62	無し
80%アセトン水溶液	12.49±0.58	無し
75%メタノール水溶液*	7.37±0.66	無し

* JRIA 資料に記載されている展開溶媒

**シンチグラム上で視覚的に判断したもの

$^{99m}\text{Tc-MAA}$ を試料として、各固定相と展開溶媒である 85%アセトン水溶液によるクロマトグラフィを行い、10 分の展開中に行ったダイナミック収集データから、図 1 の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 展開軌道上に設定した ROI 内の合計計数値 [counts] と展開時間の関係を図 4 に示す。図 4 は各クロマトグラフィの 6 つのサンプルの中で展開が遅かったサンプルを示している。これらの中で最も展開が速い固定相は Whatman 3MM のろ紙であり、ROI 内の計数値がバック

グラウンドになる時間として算出した分離時間は 7 分であった。このことから、Whatman 3MM のろ紙を用いた場合には 7 分展開することで、十分に分離が可能であることが分かった。

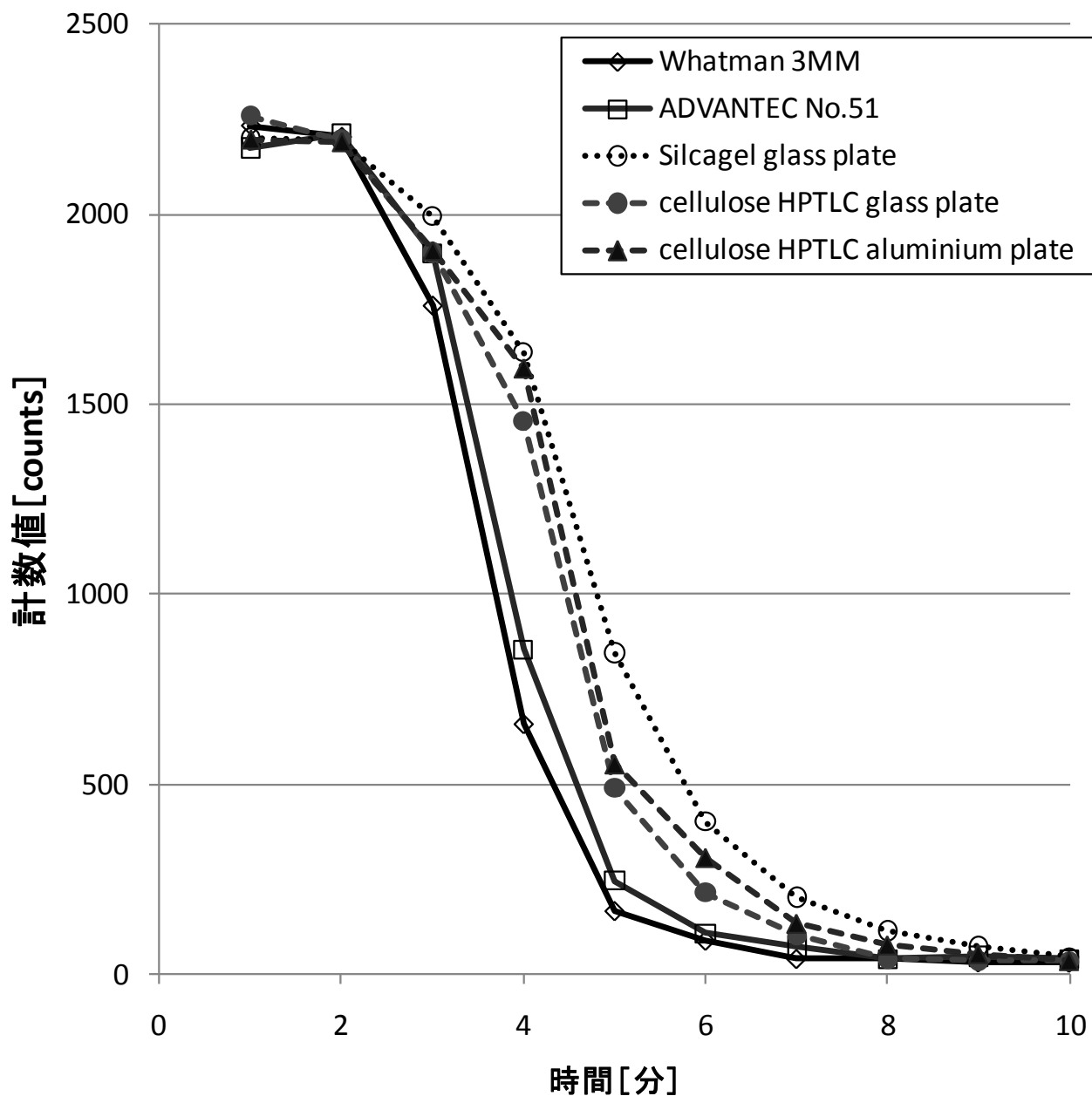


図 4 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ($5\mu\text{l}$) に対する各固定相の計数值 (図 1 の ROI) と時間の関係

展開溶媒として 85%アセトン水溶液を用い、10 分間展開を行ったクロマトグラフィの結果

$^{99m}\text{Tc-ECD}$ を試料として、JRIA 資料で用いられている固定相（逆相シリカゲル薄層板 KC18）と各展開溶媒によるクロマトグラフィを行い、30 分の展開中に行ったダイナミック収集データから、図 1 の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 展開軌道上に設定した ROI 内の合計計数値 [counts] と展開時間の関係を図 5 に示す。なお、実験機材の関係上、1 つの試料に対して 3 つの展開溶媒を比較する実験しか行えなかったため、分離かつ展開が速かった溶媒を含む実験結果のみを図 5 に示した。図 5 より、JRIA 資料の展開溶媒であるアセトン/0.5M 酢酸アンモニウムが重量比 3:2 の混合液よりも 2:3 の混合液の方が、分離が速いことが分かった。また、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の Rf 値は全溶媒で 0.6~0.8 であったが、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の Rf 値は重量比 3:2 の溶媒で 0.2~0.3、重量比 2:3 の溶媒で 0.05~0.1 であった。

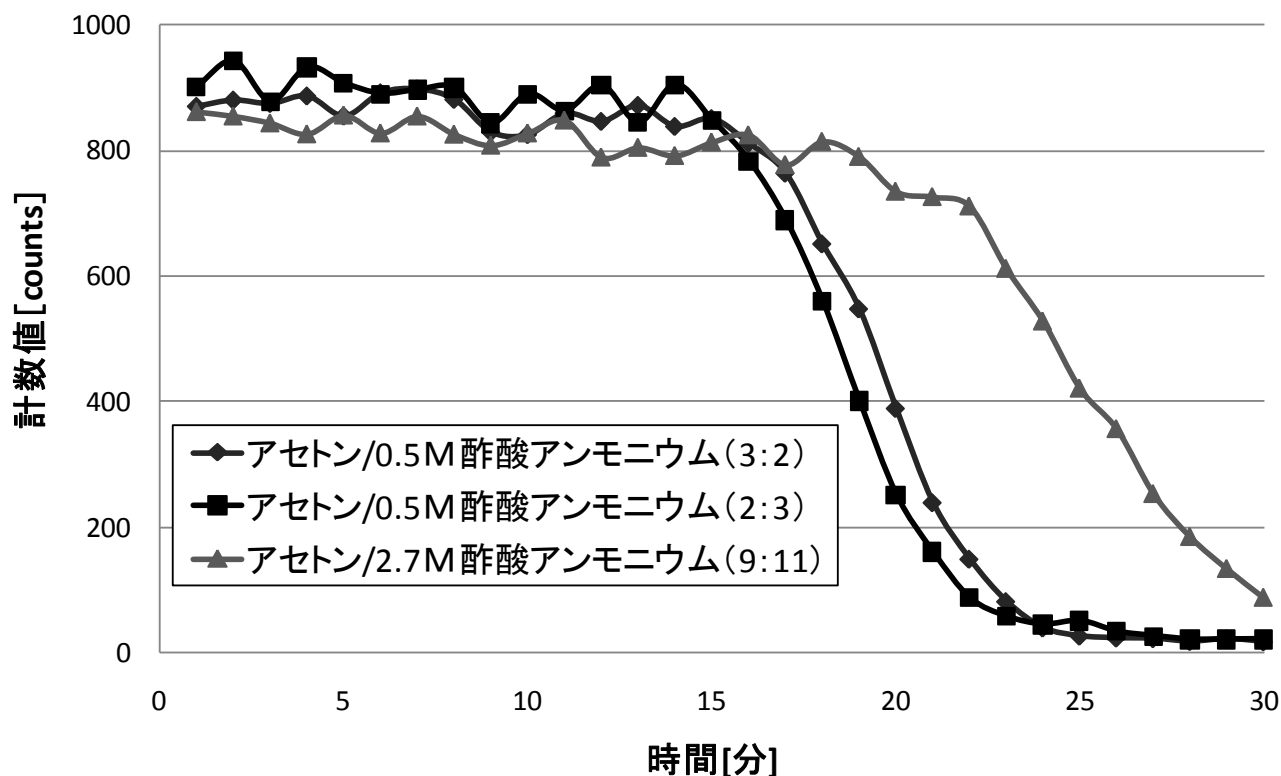


図 5 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ($3\mu\text{l}$) に対する各展開溶媒の合計計数値 (図 1 の ROI) と時間の関係

固定相として逆相シリカゲル薄層板 KC18 を用い、30 分間展開を行ったクロマトグラフィの結果

$^{99m}\text{Tc-ECD}$ を試料として、分離が速かったアセトン/0.5M 酢酸アンモニウムが重量比 2:3 の混合液を展開溶媒として用い、各固定相の逆相シリカゲル薄層板でクロマトグラフィを行い、30 分の展開中に行ったダイナミック収集データから、図 1 の $^{99m}\text{TcO}_4$ 展開軌道上に設定した ROI 内の合計計数値 [counts] と展開時間の関係を図 6 に示す。図 6 より、JRIA 資料の固定相である支持体がガラスの薄層板よりも支持体がアルミニウムの薄層板の方が、分離が速いことが分かった。また、固定相による Rf 値の違いは認められなかった。

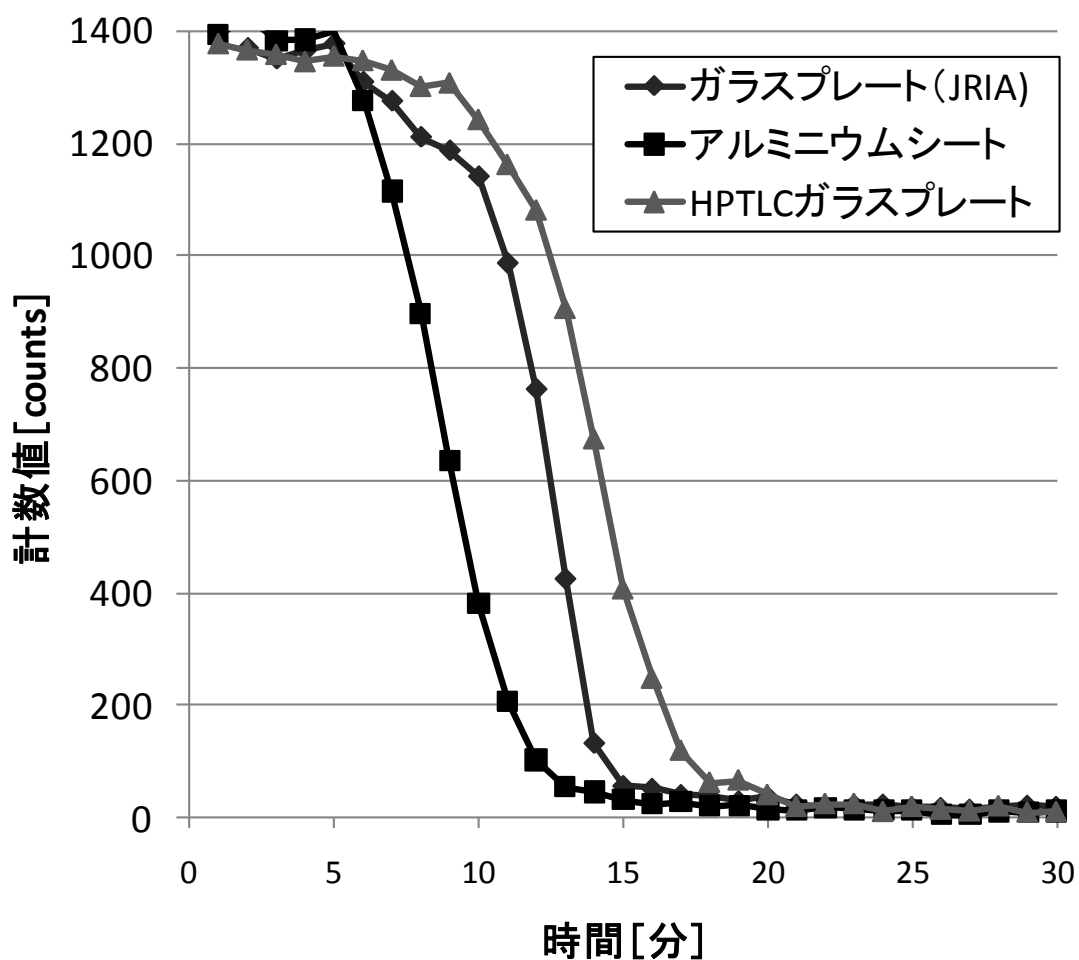


図 6 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ($3\mu\text{l}$) に対する各逆相シリカゲル薄層板の合計計数値 (図 1 の ROI) と時間の関係

アセトン/0.5M 酢酸アンモニウム (重量比 2:3) の展開溶媒を用い、30 分間展開を行ったクロマトグラフィの結果

8.1.2 スポット量の検討 ($^{99m}\text{Tc-HMDP}$ 、 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ 、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$)

スポット量の違う $^{99m}\text{Tc-HMDP}$ を試料として、1M 塩化アンモニウム/1M 尿素/酢酸の重量比が 70:28:2 の展開溶媒とセルロース高性能薄層板でクロマトグラフィを行い、30 分の展開中に行ったダイナミック収集データから、図 1 のように設定した ROI 内の計数値 [counts] と展開時間の関係を図 7 に示す。スポット量の違う $^{99m}\text{Tc-MAA}$ を試料として、85%アセトン水溶液の展開溶媒と Whatman 3MM のろ紙でクロマトグラフィを行い、15 分の展開中に行ったダイナミック収集データから、図 1 のように設定した ROI 内の計数値 [counts] と展開時間の関係を図 8 に示す。スポット量の違う $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を試料として、アセトン/0.5M 酢酸アンモニウムの重量比が 2:3 の展開溶媒と支持体がアルミニウムの逆相シリカゲル薄層板でクロマトグラフィを行い、30 分の展開中に行ったダイナミック収集データから、図 1 の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 展開軌道上に設定した ROI 内の合計計数値 [counts] と展開時間の関係を図 9 に示す。なお、この時の試料のスポット量は 1、2、3、5、 $10\mu\text{l}$ としたが、HPTLC プレートを用いる $^{99m}\text{Tc-HMDP}$ の場合のみ、薄層板の適量である $1\sim 5\mu\text{l}$ で実施した。さらに、全てのサンプル数は各 6 回であり、その中で最も分離が遅いものを示した。

図 7 より、 $^{99m}\text{Tc-HMDP}$ のスポット量毎の分離時間は $1\mu\text{l}$ で 9 分、 $2\mu\text{l}$ で 10 分、 $3\mu\text{l}$ で 13 分、 $5\mu\text{l}$ で 17 分であった。図 8 より、 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ での分離時間は、 $1\mu\text{l}$ で 4 分、 $2\mu\text{l}$ で 5 分、 $3\mu\text{l}$ で 6 分、 $5\mu\text{l}$ で 7 分、 $10\mu\text{l}$ で 9 分であった。図 9 より、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ での分離時間は、 $1\mu\text{l}$ で 13 分、 $2\mu\text{l}$ で 14 分、 $3\mu\text{l}$ で 21 分、 $5\mu\text{l}$ で 24 分、 $10\mu\text{l}$ で 27 分であった。

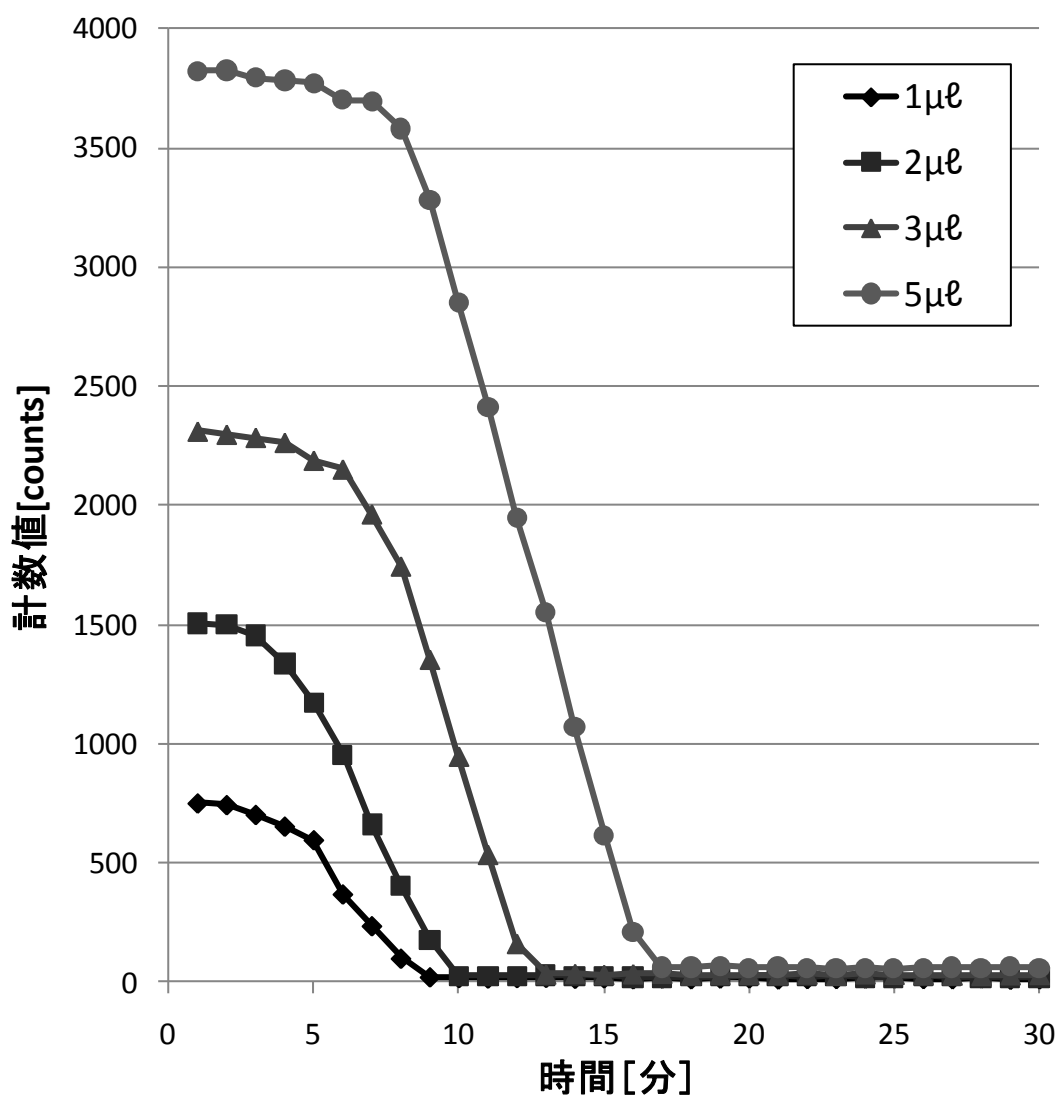


図7 ^{99m}Tc -HMDP のスポット量の違いによる合計計数値 (図1の ROI) と時間の関係

1M 塩化アンモニウム/1M 尿素/酢酸 (重量比 70:28:2) の展開溶媒とセルロース HPTLC の薄層板を用い、30分間展開を行ったクロマトグラフィの結果

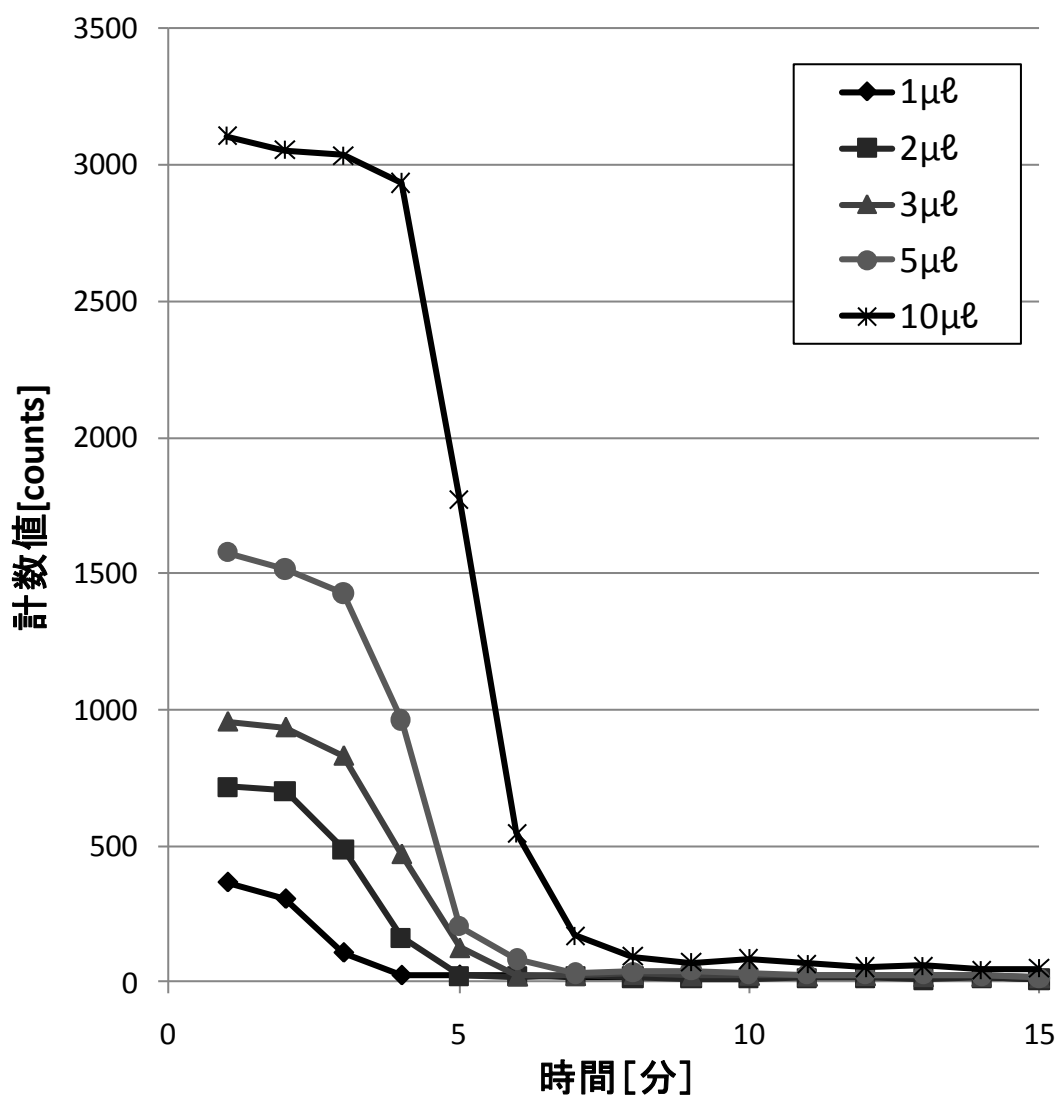


図8 ^{99m}Tc -MAA のスポット量の違いによる合計計数値 (図1のROI) と時間の関係

85%アセトン水溶液の展開溶媒と Whatman 3MM のろ紙を用い、15分間展開を行ったクロマトグラフィの結果

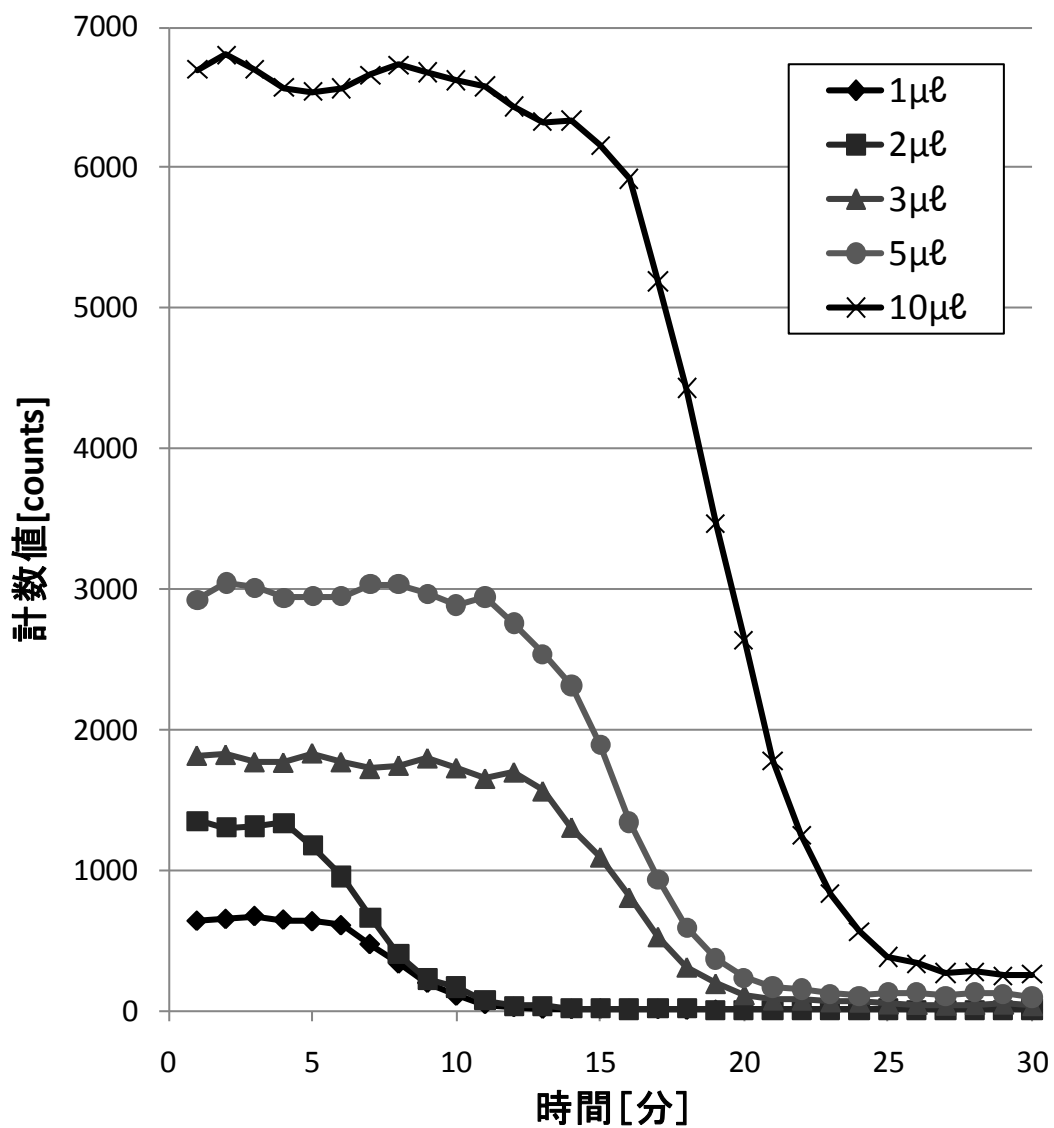


図9 ^{99m}Tc -ECDのスポット量の違いによる合計計数値(図1のROI)と時間の関係

アセトン/0.5M 酢酸アンモニウム(重量比 2:3)の展開溶媒と支持体がアルミニウムの逆相シリカゲル薄層板を用い、30分間展開を行ったクロマトグラフィの結果

8.2 放射線量測定

8.2.1 NaI (TI) シンチレーションカメラ

^{99m}Tc -HMDP を試料としたシンチグラムの階調表示を変化させ、かつ ROI の形状を変化させて算出した RCP 値を表 5 に示す。この時のクロマトグラフィは、サンプル数が 6 回、スポット量が $2\mu\text{l}$ 、移動相が 1M 塩化アンモニウム/1M 尿素/酢酸（重量比 70:28:2）の展開溶媒、固定相がセルロース高性能薄層板、展開時間が 10 分であった。また、収集条件は低エネルギー用汎用型コリメータを用い、収集マトリックスが 128×128 、収集時間が 5 分のスタティック収集であった。表 5 に ^{99m}Tc -HMDP におけるシンチグラムの階調表示と ROI 形状の違いによる RCP[%]の結果を示す。この結果より、最も変動が少ない ROI の形状は矩形であることが分かった。さらに、階調表示のウィンドウ幅が広いほど RCP 値が低く算出され、ばらつきも大きくなる。ROI 形状が矩形の場合では、バックグラウンドが十分に画像上で視覚的に判断できる階調最大値が 30~50%で RCP 値が安定することも分かった。

表 5. ^{99m}Tc -HMDP におけるシンチグラムの階調表示と ROI 形状の違いによる RCP[%]の結果

階調表示		ROI の形状		
最小値	最大値 (相対値)	矩形	円形	Point Draw
0	255 (100%)	92.7 ± 0.9	92.3 ± 1.2	92.1 ± 1.5
0	191 (75%)	95.2 ± 0.7	94.4 ± 1.1	94.2 ± 1.4
0	128 (50%)	96.7 ± 0.7	95.8 ± 0.8	94.9 ± 1.1
0	77 (30%)	96.8 ± 0.5	96.7 ± 0.9	96.3 ± 1.1

図 10 に上記と同様の試料 (232.5MBq/ml の ^{99m}Tc -HMDP) でクロマトグラフィを行った後に、収集条件のうちマトリックス ($128\times 128, 256\times 256, 512\times 512$) と収集時間 (1,2,3,4,5 分) を変えて撮像したシンチグラムの標識化合物スポットに設定した ROI 内平均計数値 [counts/pixel] とそれによって算出した RCP 値の関係を示す。この時の ROI は、階調表示の最高値を 30%にして ROI 形状を矩形で設定した。この結果から、標識化合物の ROI 内の平均計数値が $100[\text{counts/pixel}]$ 未満では計数値が小さくなるほど RCP 値は高値で算出され、平均計数値が $100[\text{counts/pixel}]$ 以上では RCP 値がほぼ一定になることが分かった。

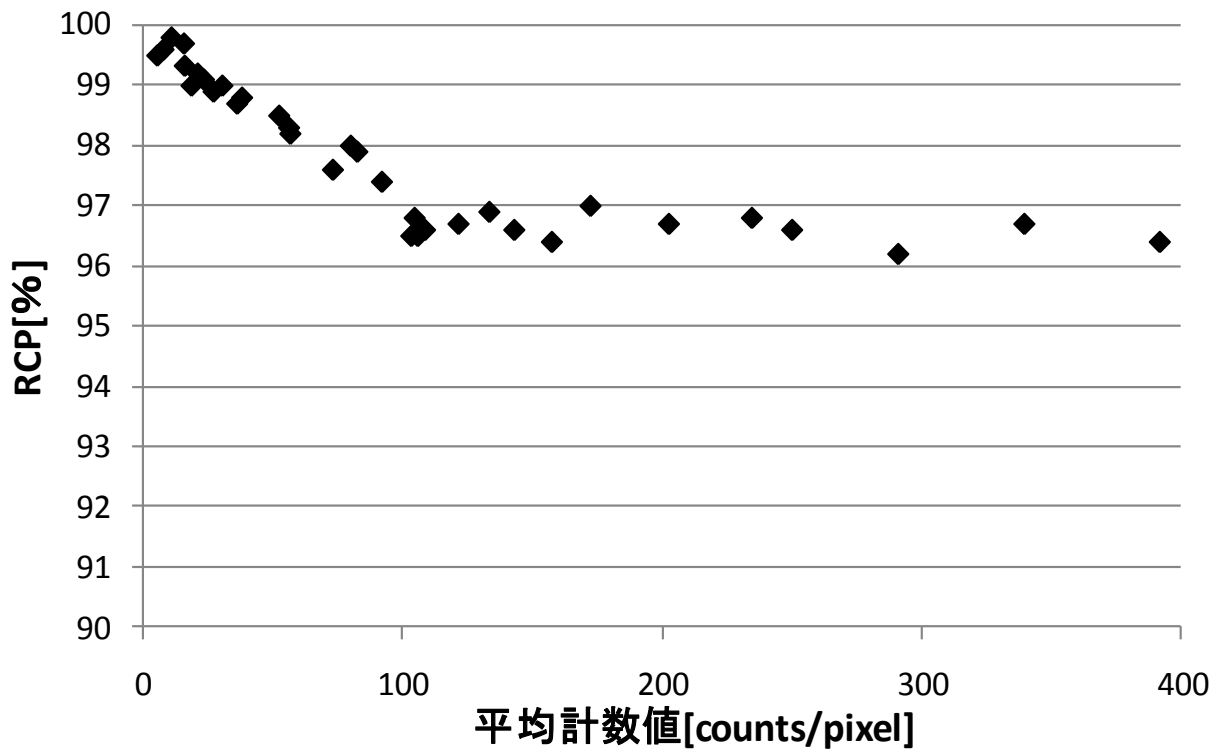


図 10 シンチグラム上の ^{99m}Tc -HMDP スポットに設定した ROI 内の平均計数値と RCP 値の関係

クロマトグラフィ後にマトリックス (128×128, 256×256, 512×512) と収集時間 (1, 2, 3, 4, 5 分) を変えて撮像したシンチグラムによる結果

コリメータ (低エネルギー汎用型およびスペクト汎用型) とマトリックス (128×128, 256×256, 512×512)、収集時間 (1, 2, 3, 4, 5 分) の収集条件で取得したシンチグラム上の標識化合物に設定した ROI 内の計数値 [counts/pixel] を $2\mu\text{l}$ の ^{99m}Tc -HMDP に対しては表 6、 $5\mu\text{l}$ の ^{99m}Tc -MAA に対しては表 7、 $2\mu\text{l}$ の ^{99m}Tc -ECD に対しては表 8 に示す。なお、図 10 の結果より、算出される RCP 値が安定する計数率は 100 [counts/pixel] 以上が必要であることが分かったため、これを満たす収集条件およびマトリックスを抽出し、グレー色で表示した。これらの結果より、マトリックスが 128×128 のとき、 ^{99m}Tc -HMDP では 2 分以上、 ^{99m}Tc -MAA では 3 分以上、 ^{99m}Tc -ECD では 3 分以上 (スペクト汎用型コリメータ使用時) の収集時間が必要であることが明らかになった。また、 ^{99m}Tc -MAA については、表 7 に示した $5\mu\text{l}$ 以外のスポット量においても同様の解析を行ったところ、 $1\sim 3\mu\text{l}$ では収集時間が 5 分でも平均計数値 100 [counts/pixel] 以上の条件を満たさないことが分かった。

表 6. 各収集条件における ^{99m}Tc -HMDP スポットに設定した ROI 内の平均計数値の結果

[counts/pixel]

低エネルギー 用コリメータ	マトリックス	収集時間				
		1分	2分	3分	4分	5分
スペクト汎用	512×512	5.3	10.8	15.9	20.9	26.2
	256×256	18.5	36.1	56.1	73.0	91.9
	128×128	56.6	108.5	172.3	234.5	290.9
汎用	512×512	7.7	15.6	23.3	30.4	38.0
	256×256	27.0	52.3	79.9	105.7	133.3
	128×128	82.4	157.4	250.0	339.5	421.7

表 7. 各収集条件における ^{99m}Tc -MAA スポットに設定した ROI 内の平均計数値の結果

[counts/pixel]

低エネルギー 用コリメータ	マトリックス	収集時間				
		1分	2分	3分	4分	5分
スペクト汎用	512×512	2.8	5.0	8.0	10.3	12.4
	256×256	10.6	18.6	26.7	34.9	42.3
	128×128	35.6	66.9	100.5	135.1	1864× 64
汎用	512×512	4.1	7.3	11.6	14.9	18.0
	256×256	15.4	27.0	38.7	50.6	61.3
	128×128	51.6	97.0	145.7	195.9	270.3

表 8. 各収集条件における ^{99m}Tc -ECD スポットに設定した ROI 内の平均計数値の結果

[counts/pixel]

低エネルギー 用コリメータ	マトリックス	収集時間				
		1分	2分	3分	4分	5分
スペクト汎用	512×512	3.7	7.4	11.3	14.2	17.8
	256×256	13.9	27.6	41.5	52.2	64×64.5
	128×128	55.1	98.8	139.1	154.8	183.4
汎用	512×512	6.0	12.0	17.5	20.8	26.8
	256×256	21.6	42.1	61.2	73.1	95.7
	128×128	69.6	121.8	172.2	210.7	280.4

表 9 に検討した条件（本法）と JRIA 資料の方法（JRIA 法）でクロマトグラフィを行い、検討した NaI (TI) シンチレーションカメラによる放射線量測定法を用いて算出した RCP 値の結果を示す。なお、 ^{99m}Tc -HMDP における JRIA 法の固定相であるセルロース薄層板を用いるとテーリングの影響により正確な RCP 値が算出できないことが 2012 年の研究報告⁹⁾ によって明らかにされていることから、セルロース高性能薄層板を用いた。JRIA 資料に展開時間が記載されていない ^{99m}Tc -HMDP と ^{99m}Tc -ECD では、記載されている展開距離に到達した時間で展開を行った。表 9 の RCP 値の結果において T 検定を行った結果、全ての製剤で本法と JRIA 法の RCP 値間に有意差は認められなかった。

表 9. 本法と JRIA 法によって算出した RCP[%]値の結果

試料** (スポット量)	クロマトグラフィ		放射線量測定 の 収集条件	RCP 値 [%]
^{99m} Tc-HMDP (2 μℓ)	本法	移動相：1M 塩化アンモニウム/1M 尿素/酢酸 (重量比 70:28:2) 固定相：セルロース高性能薄層板 展開時間：10 分 Rf 値：標識化合物 0.96~0.98 ^{99m} TcO ₄ ⁻ 0.79~0.81	<ul style="list-style-type: none"> ・マトリックス 128×128 ・収集時間 2 分 ・コリメータ SPECT 汎用 	96.8±0.7
	JRIA 法	移動相：2M 塩化アンモニウム/10M 尿素/酢酸 (重量比 49:49:2) 固定相：セルロース薄層板 (セルロース高性能薄層板*) 展開時間：展開距離が約 10 cm との記載のみ (60 分*) Rf 値：標識化合物 0.96~0.98 ^{99m} TcO ₄ ⁻ 0.81~0.83		96.4±0.6 <u>推奨値： 95%以上</u>
^{99m} Tc-MAA (5 μℓ)	本法	移動相：85%アセトン水溶液 固定相：ろ紙 (Whatman 3MM) 展開時間：7 分 Rf 値：標識化合物 約 0.0 (原点付近) ^{99m} TcO ₄ ⁻ 約 1.0 (溶媒先端)	<ul style="list-style-type: none"> ・マトリックス 128×128 ・収集時間 3 分 ・コリメータ 汎用 	99.2±0.2
	JRIA 法	移動相：75%メタノール水溶液 固定相：ろ紙 展開時間：約 2 時間 (60 分*) Rf 値：標識化合物 約 0.0 (原点付近) ^{99m} TcO ₄ ⁻ 約 1.0 (溶媒先端)		99.0±0.4 <u>推奨値： 95%以上</u>
^{99m} Tc-ECD (2 μℓ)	本法	移動相：アセトン/0.5M 酢酸アンモニウム (重量比 2:3) 固定相：逆相シリカゲル薄層板 (RP18、アルミニウム支持体) 展開時間：14 分 Rf 値：標識化合物 0.05~0.10 ^{99m} TcO ₄ ⁻ 約 1.0 (溶媒先端)	<ul style="list-style-type: none"> ・マトリックス 128×128 ・収集時間 3 分 ・コリメータ SPECT 汎用 	97.9±1.0
	JRIA 法	移動相：アセトン/0.5M 酢酸アンモニウム (重量比 3:2) 固定相：逆相シリカゲル薄層板 (KC18、ガラス支持体) 展開時間：展開距離が約 10 cm との記載のみ (30 分*) Rf 値：標識化合物 0.20~0.30 ^{99m} TcO ₄ ⁻ 約 1.0 (溶媒先端)		97.3±1.2 <u>推奨値： 90%以上</u>

* 実験で使用した材料または条件

** サンプル数=各 10

8.2.2 井戸型電離箱検出器 ($^{99m}\text{Tc-MAA}$)

表 9 の $^{99m}\text{Tc-MAA}$ において、シンチグラムの展開軌道上のプロファイル曲線を作成したところ、本法と JRIA 法ともに、標識化合物のスポットは原点から 1.1 cm より上方に移動しないことが分かった。そのため、原点から 1.5 cm (ろ紙下端から 3.5 cm) 上方でろ紙を切断し、井戸型電離箱検出器で放射能を測定した。その結果、本法による RCP 値は $99.3 \pm 0.6\%$ 、JRIA 法による RCP 値は $99.2 \pm 0.7\%$ であった。これらと表 9 の RCP 値で T 検定を行ったところ、井戸型電離箱検出器と NaI(Tl)シンチレーションカメラを用いて算出された RCP 値には有意な差はなかった。

8.3 マニュアル化

3.1 と 3.2 で検討した内容を含め、写真や図によって手順を詳しく記載したマニュアルを作成した。作成したマニュアルを資料 1 に添付する。クロマトグラフィではスポット位置を紙面等に記入する必要がある。そのため、この手間を省きかつスポット量の間違えを防ぐ目的で作成した「スポッティングシート」を資料 2 に添付する。

8.3.1 他施設でのマニュアル試行

未経験者である 2 施設の 9 名がマニュアルに従って RCP 測定を行ったところ、滞りなく実施することができ、6 製剤のクロマトグラフィと 2 種類の放射線量測定全てを約 1 時間で実施することができた。マニュアル試行で測定した RCP 値 [%] の結果を表 10 に示す。なお、表 10 では算出された RCP [%] のなかで最大値を二重下線で、最小値を下線で表した。シンチレーションカメラを用いた場合では全ての試行者による結果が、JRIA 資料に記載されている検査の使用する際の RCP の推奨値 (JRIA 推奨値) を上回っていた。しかし、 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ において、井戸型電離箱検出器を用いた場合には、1 例 (No.2) の結果が基準値を下回る結果となった。

表 10. マニュアル試行によって算出された RCP[%]の結果

99mTc製剤		測定機器	RCP[%]												全体平均	JRIA推奨値
			施設A							施設B						
			No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	平均	No.8	No.9	平均			
99mTc-HMDP	キット調製	シンチカメラ	95.0	96.1	<u>95.0</u>	<u>96.9</u>	95.2	96.8	95.1	95.7	95.4	95.6	95.5	95.7 ±0.8	95以上	
	完成製剤	シンチカメラ	97.5	96.7	<u>97.7</u>	97.4	<u>96.2</u>	97.5	96.7	97.1	97.4	97.4	97.4	97.2 ±0.5		
99mTc-MAA	キット調製	シンチカメラ	<u>99.9</u>	99.5	98.6	99.7	<u>95.1</u>	98.9	99.7	98.8	99.6	99.6	99.6	98.9 ±1.5	95以上	
		井戸型電離箱検出器	97.2	<u>97.0</u>	97.5	99.0	98.9	99.4	99.7	98.4	99.6	<u>99.9</u>	99.7	98.7 ±1.1		
	完成製剤	シンチカメラ	99.7	99.1	<u>99.9</u>	99.1	98.6	<u>98.5</u>	99.4	99.2	<u>99.9</u>	99.0	99.4	99.2 ±0.5		
		井戸型電離箱検出器	98.7	<u>62.7</u>	97.5	98.9	98.6	<u>99.9</u>	<u>99.9</u>	98.9*	98.9	99.8	99.4	99.0 ±0.8*		
99mTc-ECD	キット調製	シンチカメラ	<u>99.6</u>	98.6	98.2	<u>97.6</u>	97.9	98.5	98.5	98.4	98.6	98.9	98.8	98.5 ±0.6	90以上	
	完成製剤	シンチカメラ	<u>97.7</u>	<u>95.7</u>	97.5	96.9	95.9	95.8	96.7	96.6	97.6	97.1	97.3	96.8 ±0.8		

* No.2 の結果を除いて算出した結果 二重下線：最大値 下線：最小値

8.3.2 低 RCP 値試料によるマニュアル精度の検証

表 3 の通りに低 RCP 値を想定した試料を作成し、本法と JRIA 法で RCP 測定を行った結果を表 11 に示す。3 製剤とも放置または静置しないものや時間が短い場合で RCP 値が JRIA 推奨値よりも低いことが分かった。さらに、算出した RCP 値が JRIA 推奨値よりも低い製剤において、本法と JRIA 法による結果で T 検定を行ったところ、有意な差はなかった。

表 11. 低 RCP 値を想定した調製による RCP 値の結果

製 剤	試料の調製法 (指示書との相違箇所)		RCP[%]		
			本法	JRIA 法	JRIA 推奨値
^{99m}Tc -HMDP	室温での放置	なし	93.4 ± 0.6	93.1 ± 0.8	95 以上
		5 分間	93.8 ± 0.4	93.5 ± 0.8	
^{99m}Tc -MAA	振り混ぜ	なし	76.6 ± 2.5	76.3 ± 3.5	95 以上
	室温での放置	なし	92.4 ± 0.8	91.7 ± 1.0	
		5 分間	98.5 ± 0.6	98.3 ± 0.4	
		10 分間	98.6 ± 0.4	98.5 ± 0.5	
^{99m}Tc -ECD	室温での静置	なし	51.1 ± 1.3	50.8 ± 1.3	90 以上
		10 分間	90.1 ± 0.7	89.8 ± 0.9	
		20 分間	93.8 ± 0.7	93.2 ± 0.6	

(サンプル数=各 5)

9 考察

9.1 クロマトグラフィ

9.1.1 固定相と移動相の検討 ($^{99m}\text{Tc-MAA}$ 、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$)

$^{99m}\text{Tc-MAA}$ に対する展開溶媒の比較において、アセトン水溶液の濃度が低くなると展開距離がやや短くなる傾向にあったが、標準偏差を考慮するとほぼ違いがない。しかし、90%以上のアセトン水溶液においてはテーリングが生じた。2012年に報告した $^{99m}\text{Tc-HSA}$ の研究結果⁹⁾では、今回と同様の100%アセトンとろ紙を用いたクロマトグラフィにおいてテーリングは生じなかった。 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ に対してテーリングを生じた要因として、キット製剤に含まれる添加物の違いが考えられる。 $^{99m}\text{Tc-HSA}$ と $^{99m}\text{Tc-MAA}$ 用キット製剤内の組成を表12に示す。テクネ MAA キットの添加物に含まれるプロピレングリコールは吸湿性のある油状液体であり、水やアセトンと混和する。試料内のプロピレングリコールが展開溶媒であるアセトンに溶解、展開溶媒に微かに何らかの変化を及ぼし、一部のスポット試料の移動速度が低下したことがテーリングの原因であると考えられる^{13)・16)}。さらに、アセトンは油分を溶かす性質があるため、含有量が多いほどテーリングを起こしやすいと思われる。従って、 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ のクロマトグラフィではテーリングの影響を防ぐ適量の水分が含まれる85%アセトン水溶液が適している。

$^{99m}\text{Tc-MAA}$ に対する固定相の比較(図4)では、展開による分離時間が速いものから、ろ紙>セルロース HPTLC プレート>シリカゲル薄層板であった。展開溶媒として用いた85%アセトン水溶液に対してはシリカゲルの吸水速度がセルロースに劣る要因は、水の量であると考えられる。シリカゲルは水に対しての吸水性に優れており、セルロース(ろ紙)は液体の粘調度や揮発性が関係する。HPTLC プレートは分解能を重視した薄層板であるため、セルロース分子径が細かく、迅速性に欠けたと考えられる。ろ紙の厚さは Whatman 3MM が 0.34mm、ADVANTEC No.51 が 0.17mm であり、Whatman 3MM の方がやや分離時間が速かったのは、担体の厚さによる吸水性の違いであると推測される。さらに、Whatman 3MM は Theobald, T.によって¹⁷⁾ 迅速なクロマトグラフィでの使用が推奨されており、ろ紙が厚いことで薄層板のように取り扱うことができるため、迅速性と簡便性に優れている。

表 12. ^{99m}Tc -HSA と ^{99m}Tc -MAA 用キット製剤内の組成 (1 バイアル中)

^{99m}Tc 製剤	^{99m}Tc -HSA	^{99m}Tc -MAA
キット製剤	テクネアルブミンキット	テクネ MAA キット
組 成	人血清アルブミン 50mg	大凝集人血清アルブミン 2.1mg
	添加物:塩化第一スズ \cdot 2H ₂ O 0.5mg	添加物:塩化第一スズ \cdot 2H ₂ O 0.12mg
	塩酸 適量	ベンジルアルコール 10.4mg
	水酸化ナトリウム 適量	酢酸ナトリウム 7.13mg
		プロピレングリコー 82.9mg

^{99m}Tc -ECD に対する展開溶媒の比較 (図 5) において、アセトン/0.5M 酢酸アンモニウムの重量比 2:3 の展開溶媒が JRIA 資料の展開溶媒 (重量比 3:2 の溶媒) よりも分離が速かった理由は、酢酸アンモニウムの含有量が増えたによって ^{99m}Tc -ECD のスポットが移動しにくくなり、 $^{99m}\text{TcO}_4$ との分離距離が生じたためである。 $^{99m}\text{TcO}_4$ の Rf 値が溶媒によって変化しなかったが、酢酸アンモニウムの含有量が多い溶媒ほど ^{99m}Tc -ECD スポットの Rf 値が低くなったことが根拠である。

^{99m}Tc -ECD に対する固定相である逆相シリカゲル薄層板の比較 (図 6) では、展開による分離時間が速いものから、アルミニウム支持体>ガラス支持体>ガラス支持体の HPTLC であった。支持体がアルミニウムの薄層板の方がガラス支持体よりも分離が速かった要因は支持体が影響していると推測される。2 つの薄層板は担体の厚さと粒子径に違いがなく、支持体のみが違う。可能性として考えられる溶媒の上昇に影響をきたす因子は、担体と支持体との密着度の違い、支持体表面の平滑さや液体の付き易さなどであるが、定かではない。また、HPTLC の分離速度が遅かった要因としては、 ^{99m}Tc -MAA で述べた理由と同様で、分解能に特化した担体を用いているためであると思われる。

分離時間に対する固定相と移動相 (展開溶媒) の交互作用を確認したところ、 ^{99m}Tc -MAA および ^{99m}Tc -ECD とも交互作用はなかった。よって、本邦の固定相と移動相は、検討した組合せの中では最も迅速な材料であるといえる。

9.1.2 スポット量の検討 (^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -ECD、 ^{99m}Tc -MAA)

図 7 と図 8 の結果から、 ^{99m}Tc -HMDP と ^{99m}Tc -MAA ではスポット量が増えれば比例するように分離時間が長くなった。両者とも使用した固定相は担体が紙の素材であるセルロースであり、液体の量が多くなるほど染み込む範囲、いわゆるスポットサイズが大きくなり、2 つのスポットが分離する時間が長くなったと考えられる。図 9 より、 ^{99m}Tc -ECD に用いた逆相シリカゲル薄層板の場合、1 μ l と 2 μ l、3 μ l と 5 μ l の分離時間が近くなる傾向にあった。

固定相の担体であるシリカゲルは粒子で吸水性が高いため、セルロースのようなスポット量とスポットサイズに比例関係がないのではないかと推測される。確実な要因は定かではないが、担体の単位面積あたりに吸水できる許容量が存在する可能性があると考えられる。薄層板を用いた ^{99m}Tc -HMDP と ^{99m}Tc -ECD については、 $1\mu\text{l}$ と $2\mu\text{l}$ の分離時間に大きな違いがないことから、後の収集時間の短縮化を考慮し、 $2\mu\text{l}$ が適していると考えられる。また、ろ紙を使用する ^{99m}Tc -MAA では、3.2 の実験結果により、 ^{99m}Tc -MAA のスポット量が $5\mu\text{l}$ 未満では、全ての収集条件で 6 分以上収集する必要があったことから、収集が 3 分で可能な $5\mu\text{l}$ が適していると考えられる。

9.2 放射線量測定

9.2.1 シンチレーションカメラ

表 5 の矩形 ROI の結果では、階調表示のウィンドウ幅が広い 0~100% と 0~75% で RCP 値が低く算出されている。RCP 値を算出する際、設定 ROI 内の合計計数値[counts]から同じ ROI の大きさを測定したバックグラウンドを差分した値を用いる。そのため、理論的に ROI を設定する際にはスポットの範囲を十分に含められる範囲で設定した方が、より正確な RCP 値を算出できることになる。階調最大値を下げると見た目のスポット像が大きくなり、それに合わせた ROI 設定を行うと、ROI サイズが大きくなりスポット範囲を十分に含めることができる。またその逆では、標識化合物のスポット像に設定した ROI が実際よりも小さくなり、算出される RCP 値も小さくなることから、RCP 値が高い方が真値に近いと考えられる。一方、ROI 形状が円形と Point Draw では、階調表示が 0~50% においても RCP が比較的 low 値で算出された。矩形よりも僅かにスポット範囲を欠けた領域が存在するのではないかと思われる。また、標準偏差は矩形 > 円形 > Point Draw の順で大きく、ROI の形状が複雑な構造であるほど、スポット範囲が欠けた ROI 設定になりやすいと考えられる。よって、ROI を設定する際には階調の最大値を 30~50% で表示し、矩形でスポットを十分に含めることが望ましいと考えられる。

図 10 の結果から、標識化合物内に設定した ROI 内の平均計数値が 100 [counts/pixel] 未満では、その値が低いほど RCP 値が高く算出されることが分かった。同じ試料を違う収集条件で撮像して算出した結果であるため、本来ならば全てが同等の RCP 値であるにも関わらず、100 [counts/pixel] 未満では見かけ上、RCP 値が高値になった。この現象の要因は定かではないが、以下のことが推測される。検出器内の渦電流または光電子増倍管の感度不均一などの機械的な影響によって、プラスにのみ作用するノイズが発生する。これにより、入出力特性の 0 に近い低計数付近では、入力値に対して出力値がやや高値になるような非線形を示すものと推測される。推測される入出力特性図を図 11 に示す。この場合、0 または低い計数値

の画素を多く含む「全体の B.G. 関心領域」、「全体の関心領域」の順で影響が大きくなる。そのため、これらを RCP の計算式に当てはめると分母の値が小さくなり、RCP 値が大きくなる。前述した入出力特性の非線形箇所が 0 に近いほど出力が大きくなると仮定すると、図 10 のように平均計数値 [counts/pixel] が低いほど RCP 値が高値に算出されることになる。よって、標識化合物内の関心領域内の平均計数値が 100 [counts/pixel] 以上の収集条件で撮像したデータを用いれば、これらの影響がない RCP 値を算出することができる。しかし、これは機器によって違う可能性も示唆されたが、他施設でのマニュアル試行の結果では施設間にほぼ差はなかった。そのため、標識化合物のスポット像に設定する ROI がひと回り大きいことから、平均計数値 100 [counts/pixel] は比較的余裕のある基準であると思われる。

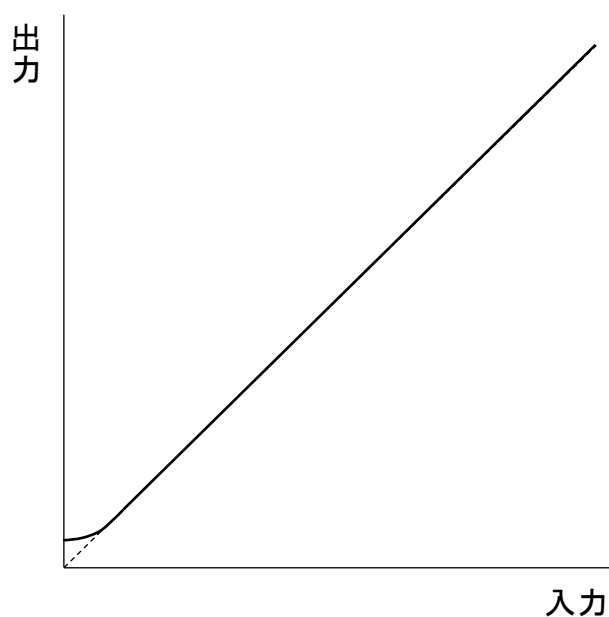


図 11 NaI (TI) シンチレーション検出器の入出力特性推測図

収集時間とマトリックスの検討結果では、今回使用した NaI (TI) シンチレーションカメラ (ADAC 社製、FORTE) においてはマトリックスが 128×128 のとき、2～3 分の収集時間が必要であることが示唆された。今回の実験では撮像範囲である有効視野を 30 cm×30cm で行った。マトリックスが 64×64 の場合でのピクセルサイズは約 4.7mm であり、スポットサイズが 5～8mm のクロマトグラフィにおいては分離した化合物の放射線量を測定することは困難である。短時間かつ測定に必要な分解能を得るためにはマトリックスは 128×128 の方がより適しているといえる。しかし、使用する機器やコリメータの感度は固有のもので、

施設によって違いがある。そのため、今回の実験結果による収集時間はひとつの目安であり、各施設でスポット内の平均計数率が 100 [counts/pixel] 以上となる時間で収集する必要がある。今回使用した低エネルギー汎用型とスペクト汎用型の 2 種類のコリメータの規格では汎用型の相対感度はスペクト汎用型の約 1.5 倍であるが、表 6~8 の結果においても低い計数値を除いて規格通りの結果であった。^{99m}Tc-ECD を用いる脳血流シンチグラフィでは SPECT 収集は必須であるが、^{99m}Tc-HMDP を用いる骨シンチグラフィと ^{99m}Tc-MAA を用いる肺血流シンチグラフィでは SPECT 収集の実施は施設や病状によって異なる。臨床現場で RCP 測定を行うために検査で用いるコリメータ交換することは手間であり、時間も掛かる。そこで、汎用型よりも感度が劣るスペクト汎用型で 100 [counts/pixel] 以上の平均計数値が得られる収集時間を用いることで、RCP 値を過大評価してしまう危険性が少なくなり、より実用的であると考えられる。

本法と JRIA 法を比較した結果 (表 9) では、クロマトグラフィの Rf 値にやや違いが生じた製剤があるものの、RCP 値は同程度であった。さらに、JRIA 資料に記載されていなかった展開時間を明らかにでき、JRIA 法よりも展開時間を約 1/17~約 1/2 に短縮できた。よって、本法は JRIA 法よりも迅速な RCP 測定法であるといえる。また、キットの指示書通りに調製した製剤は、JRIA 推奨値以上の RCP 値 [%] であることも確認できた。

9.2.2 井戸型電離箱検出器 (^{99m}Tc-MAA)

本実験で使用した ^{99m}Tc-MAA のクロマトグラフィでは標識化合物が原点に留まって移動しないため、比較的容易に切断位置を特定することができた。しかし、^{99m}Tc-HMDP や ^{99m}Tc-ECD におけるクロマトグラフィのように標識化合物が原点から移動する場合には、移動距離が湿度や温度の影響を受けるため、切断位置の十分な検討が必要である。さらに、井戸型電離箱検出器は感度が低く、さらに放射能が少ない計測では計測時間を自動で長くして測定するため、1 回の測定に 1.5 分~2 分掛かった。測定時間が長かったもののシンチレーションカメラと同等の RCP 値を算出できたため、井戸型電離箱検出器で測定できる範囲の放射能であったと思われる。よって、^{99m}Tc-MAA の RCP 測定においては井戸型電離箱検出器の使用も可能であることが明らかになった。さらに、日本核医学会と日本核医学技術学会による緊急実態調査の報告¹⁹⁾ では井戸型電離箱検出器の保有状況は、回答があった 878 施設の 99.7%であり、ほとんどの施設で井戸型電離箱検出器を用いた RCP 測定ができる。

9.3 マニュアル化

9.3.1 他施設でのマニュアル試行

表 10 の結果から、2 施設で算出された RCP 値は同等のものであり、作成したマニュアルの RCP 測定法は施設の使用機器の違いによる影響をほぼ受けないといえる。さらに、シンチレーションカメラを用いた場合の RCP 値は全てが JRIA 推奨値以上であり、標準偏差も当施設で行った結果と同程度であったことから、試行者間による誤差も少なかったといえる。しかし、キット調製の $^{99m}\text{Tc-MAA}$ における井戸型電離箱検出器使用時の 1 例 (No.2) では、JRIA 推奨値を大きく下回る結果となった。このシンチグラムを確認したところ、同製剤の完成製剤と比べて計数值およびスポットサイズが 2 倍あり、さらにスポット位置が原点よりも上方に位置していた。そのため、標識化合物のスポットに掛かるようにろ紙を切断してしまい、RCP 値が低くなったと推測される。計数值とスポットサイズが 2 倍になった原因として、マイクロピペットの吸引操作を 2 回行う、またはスポットを 2 回行うといったスポット時の誤操作が考えられる。また、井戸型電離箱検出器による測定ではろ紙を切断し密封線源を作成するが、普段の業務では行わない作業に手間取っている様子であった。さらに、2 施設の井戸型電離箱検出器とも測定終了の合図がなく、測定値が安定するまでその場を離れずに確認する必要があった。測定時間は 1 回の測定に 1.5 分~2 分掛かり、1 つの試料に対して 2 回測定を行うため、密封線源の作成から RCP 算出まで約 10 分の時間を要した。一方、シンチレーションカメラを用いた場合は収集時間が 3 分であったため、撮像の準備から RCP 算出まで約 7 分の時間を要したが、収集中に他の作業ができ、ROI 設定などは通常業務で行っている作業であるため順調に進んでいた。スポット時のミスがあった 1 例を除いた井戸型電離箱検出器による RCP 値とシンチレーションカメラによる RCP 値は同等であり、どちらの測定機器を用いることが可能であることが確認できた。しかし、上記のように井戸型電離箱検出器による測定では視覚的な確認ができないため、スポット時や展開時のミスと標識不良の判断がつかない。臨床現場で正確に RCP 測定を行うことができ、より実用的であるのはシンチレーションカメラを用いた測定であると考ええる。

2 施設で実施したマニュアル試行の流れを踏まえて、臨床現場で作成したマニュアルによる RCP 測定が可能であるか考察する。図 12 に 3 製剤の中で展開時間が長い $^{99m}\text{Tc-ECD}$ においてシンチレーションカメラを用いた場合の臨床現場での RCP 測定の想定図を示す。キットを常温に戻し、調製をおこない、静置させる業務の合間にクロマトグラフィの準備と展開溶媒の充満を行うことができる。その後、RCP 測定のために通常業務に約 20 分追加し、算出された RCP 値が JRIA 推奨値以上であれば検査に使用でき患者に投与される。よって、追加される 20 分の間のうちクロマトグラフィによる展開と収集の時間は別の業務を行うことができ、臨床現場で実施できる可能性があると考ええる。

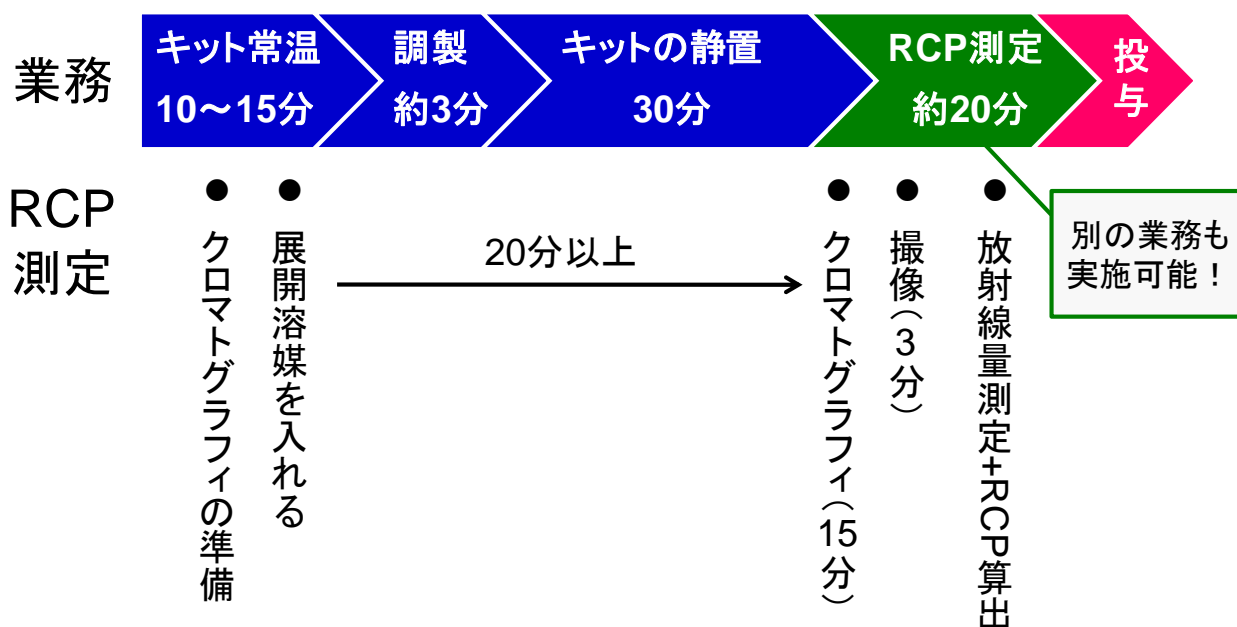


図 12 臨床業務内での RCP 測定の想定図

業務と ^{99m}Tc -ECD においてシンチレーションカメラを用いた場合の RCP 測定の流れ

9.3.2 低 RCP 値試料によるマニュアル精度の検証

表 11 の算出された RCP 値の結果より、作成した全ての試料において本法と JRAI 法に有意な差はなかった。よって、JRIA 推奨値よりも RCP 値が低い製剤でもマニュアルによる本法は JRIA 法と同等の精度で測定できることが分かった。JRIA 推奨値に満たない試料は ^{99m}Tc -HMDP で 2 つ、 ^{99m}Tc -MAA で 2 つ、 ^{99m}Tc -ECD で 1 つあり、キットの指示書に従わない調製では標識不良が起こる場合があることが明らかになった。特に、室温でのキットの放置または静置を行わないものや時間が短いものは、低い RCP 値を示した。この要因として、化合物に ^{99m}Tc が標識される速度が関係していると考えられる。3 製剤の標識方法は、+7 価の $^{99m}\text{TcO}_4$ を塩化第一スズ (SnCl_2) の還元剤によって、+1～+5 価の状態にした後、各々の化合物 (配位子) に標識される。 ^{99m}Tc の標識反応は、配位子の濃度、 Sn^{2+} の濃度、反応液の pH、酸素の有無、反応時間など、多くの因子によって影響を受けやすいため、キットの指示書によって厳密な設定がなされている^{22) -24)}。つまり、キットの放置または静置が設定よりも少ないと十分に標識反応が進まずに低い RCP 値になったと考えられる。また、 ^{99m}Tc -MAA の振り混ぜなしの条件で RCP 値が低かった要因は振り混ぜないことでコロイド粒子同士が結合し、粒子と ^{99m}Tc の接する面積の低下によって標識が進まなかったことと考えられる。

標識手順等の誤りにより今回のように RCP 値が低下すると、目的臓器や部位への集積が低下し、それ以外の集積が増すことでバックグラウンドの増加を引き起こす。これにより、診断画像の画質や定量精度の低下につながり、誤診へ発展する可能性もある²⁰⁾。河村氏²¹⁾の論文により、実際にキットを用いて調製し、標識不良があった^{99m}Tc-ECD と^{99m}Tc-MAA が画像に影響を及ぼした実例が報告されている。そのため、^{99m}Tc 製剤を使用する前に行う日常的な RCP 測定が理想的であるが、業務の負担を考慮すると、調製手順を確認するチェックリスト等の使用を併用し、最低でも 1 ヶ月に 1 度の頻度で RCP 測定を行うことを推奨したい。

10 結論

スポット量が $5\mu\text{l}$ の $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ に対するクロマトグラフィでは、展開溶媒に 85%アセトン水溶液とろ紙 (Whatman 3MM) を用いた本法は、75%メタノール水溶液を用いて約 2 時間の展開を行う JRIA 法よりも約 1/17 の時間である約 7 分で展開が可能であった。キットの指示書に従い調整を行った製剤の RCP 値は本法で $99.2\pm 0.2\%$ 、JRIA 法で $99.0\pm 0.4\%$ であり、両者に有意な差はなく、JRIA が推奨している検査に使用できる RCP 値 (JRIA 推奨値) の 95% 以上であった。また、JRIA 資料に記載されていなかった $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ での展開時間は、記載されている展開距離が約 10 cm に達する時間とすると約 30 分であることが分かった。スポット量が $2\mu\text{l}$ の $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ では、アセトン/0.5M 酢酸アンモニウムの重量比が 2 : 3 の展開溶媒とアルミニウム支持体の逆相シリカゲル薄層板を用いた本法は、重量比が 3 : 2 の展開溶媒とガラス支持体の薄層板 (KC18) を用いる JRIA 法よりも約 1/2 の時間である約 14 分で展開が可能であった。キットの指示書に従った調製をした製剤の RCP 値は本法で $97.9\pm 1.0\%$ 、JRIA 法で $97.3\pm 1.2\%$ であり、両者に有意な差はなく、JRIA 推奨値の 90% 以上であった。 $^{99\text{m}}\text{Tc-HMDP}$ の本法である 1M 塩化アンモニウム/1M 尿素/酢酸の重量比が 70 : 28 : 2 の展開溶媒と支持体がガラスのセルロース高性能薄層板を用いたクロマトグラフィでは、スポット量は $2\mu\text{l}$ が適しており、約 10 分で展開が可能であった。本法は、2M 塩化アンモニウム/10M 尿素/酢酸を用いて約 1 時間の展開を行う JRIA 法よりも約 1/6 の時間で展開が可能であった。キットの指示書に従った調製をした製剤の RCP 値は本法で $96.8\pm 0.7\%$ 、JRIA 法で $96.4\pm 0.6\%$ であり、両者に有意な差はなく、JRIA 推奨値の 95% 以上であった。また、これら 3 製剤の本法は JRIA 推奨値に満たない RCP 値の試料においても JRIA 法と同等の RCP 値を算出することができたため、本法によるクロマトグラフィは JRIA 法と比べて測定精度を保ちつつ短時間で行えることが明らかとなった。

クロマトグラフィ後の放射線量測定においては、低エネルギー用汎用型およびスペクト汎用型を装着した NaI (Tl) シンチレーションカメラを用いる場合には、標識化合物のスポット像内の平均計数値が 100 [counts/pixel] 以上で正確な RCP 値 [%] を算出できることが確認された。この条件を満たすマトリックスは 128×128 が適しており、当施設の機器における収集時間は約 3 分であった。適切な収集時間は機器の感度によって変わるため、各施設で確認する必要があるが、目安を提示できたと考える。さらに、放射線量測定時は、自動表示による階調の最大値をバックグラウンドが視覚的に確認できる 30% から 50% に下げ、矩形の ROI を設定することで、変動の少ない RCP 値を算出できることも分かった。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ に対しては井戸型電離箱検出器を用いた RCP 測定が可能である結果となったが、他施設での RCP 測定においてスポット時の誤操作を視覚的に判断できず、正確な RCP 値 [%] を算出できなかった。

たことから、臨床現場での実用性に欠けるものと思われる。

上記の検討した条件にて写真や図を使用し詳細に RCP 測定手順をまとめたマニュアルを作成した。このマニュアルに従い 2 施設で RCP 測定を行ったところ、他施設での施設間および試行者間の影響を受けない RCP 値を算出することができた。さらに、RCP 測定が未経験である試行者全てがマニュアルに従い滞りなく実施できたことから、JRIA 資料よりも実用的な RCP 測定法を確立することができた。

11 謝辞

本研究が平成 22 年度、平成 23 年度、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）により実施できたことに厚く感謝の意を表します。

本研究実施にあたり、資料や情報提供にご協力いただきました富士フィルム RI ファーマ株式会社の皆様、日本メジフィジックス株式会社の皆様に御礼申し上げます。

また、実験補助やデータ解析などにご協力いただきました平成 23 年度卒業生の松岡理沙さん、研究にご協力いただきました国際医療福祉大学病院および国際医療福祉大学塩谷病院の放射線室の皆様にご協力いただき、心より感謝いたします。

文献一覧

- 1) 社団法人日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会. 第 6 回核医学診療実態調査報告書. RADIOISOTOPES 2008; 57(3): 1-35
- 2) 日本核医学会 放射性医薬品等適正使用評価委員会. 放射性医薬品の適性使用におけるガイドラインの作成. 核医学 2004; 41: 1-58
- 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) 日本核医学会・日本核医学技術学会・日本放射線技師会・日本病院薬剤師会. 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/housyaseiiryakuhin-toriatukai_guideline20110704.pdf 2011.7.5
- 5) 立木一博, 石井亘友, 高橋秀樹ら. ^{99m}Tc を標識核種とした放射性医薬品の RCP 値測定簡便法. 核医学技術 2004; 24: 200
- 6) 立木一博, 石井亘友, 久保圭一郎ら. 放射性医薬品の RCP 値チェック日常業務化について第 2 報. 第 26 日本核医学技術学会総会発表予稿 2006: 122
- 7) Luebke AL, Wilary DM, Mahoney DW, et al. Evaluation of alternative radiochemical purity testing method for technetium- ^{99m}Tc -sestamibi. J.Nucl.Med.Technol. 2000; 28: 259-263
- 8) Koslowsky IL, Brake SE, Bitner SJ. Evaluation of the stability of ^{99m}Tc -ECD and stabilized ^{99m}Tc -HMPAO stored in syringes. J.Nucl.Med. 2001; 29: 197-200
- 9) 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. RADIOISOTOPS 2012; 61(7): 353-364×64
- 10) 日本化学会. 第 5 版実験化学講 1:基礎編 I 実験・情報の基礎. 東京: 丸善出版, 2003 : 202-223
- 11) Gritter RJ, Bobbitt JM, Schwarting AE (原昭二訳). 入門クロマトグラフィー. 第 2 版. 東京: 東京化学同人出版, 1988: 4-8
- 12) Verbeke K, Verbruggen A. Usefulness of fast protein liquid chromatography as an alternative to high performance liquid chromatography of ^{99m}Tc -labelled human serum albumin preparations. J.Pharm.Biomed.Anal 1993; 14: 1209-1213
- 13) 安東醇, 真田茂, 安東逸子ら. ^{99m}Tc 標識医薬品の迅速純度検定法. RADIOISOTOPES 1984; 33: 226-229

- 14) Colombetti LG, Moerlien S, Patel GC, et al. Rapid determination of oxidation state of unbound ^{99m}Tc and labeled radiopharmaceuticals. *J.Nucl.Med.* 1976; **17**: 805-809
- 15) Billingham MW. Chromatographic quality control of ^{99m}Tc -labeled compounds. *J.Nucl.Med.* 1973; **14**: 793-797
- 16) 原昭二, 森定雄, 花井俊彦. *クロマトグラフィ分離システム*, 東京: 丸善出版, 1981: 113-117
- 17) Theobald T (ed.). *Sampson's Textbook of Radiopharmacy Fourth edition*. London・Chicago: Pharmaceutical Press pp, 2011: 381-418
- 18) 日本核医学技術学会(編). *核医学技術総論*. 京都: 山代印刷株式会社出版部, 2008: 138-139
- 19) 日本核医学会・日本核医学技術学会. 2012. 日本核医学会ならびに日本核医学技術学会緊急実態調査と追加調査の報告
http://www.jsnm.org/files/pdf/2012/interim_survey120130_last.pdf 2012.2.10
- 20) 浜田和保. 放射性医薬品の標識と管理について. *核医学技術*. 2010; **30**: 51-54
- 21) 横山陽. キット標識放射性医薬品の品質管理(1). *RADIOISOTOPES*. 1984; **33**: 170-179
- 22) 横山陽. キット標識放射性医薬品の品質管理(2). *RADIOISOTOPES*. 1984; **33**: 237-246
- 23) 河村誠治. 放射性医薬品調製の基礎と実際. *核医学技術*. 2006; **26**: 340-343
- 24) 中村佳代子. RI 標識化合物の安定性-標識した RI はどこに-. *核医学技術*. 1993; **13**: 123-125

資料 1

平成 22 年 23 年度厚生労働科学研究費助成金

医薬品・医療機器等レギュラリーサイエンス総合研究事業

放射化学的純度測定マニュアル

— ^{99m}Tc -HMDP, ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -MAA —

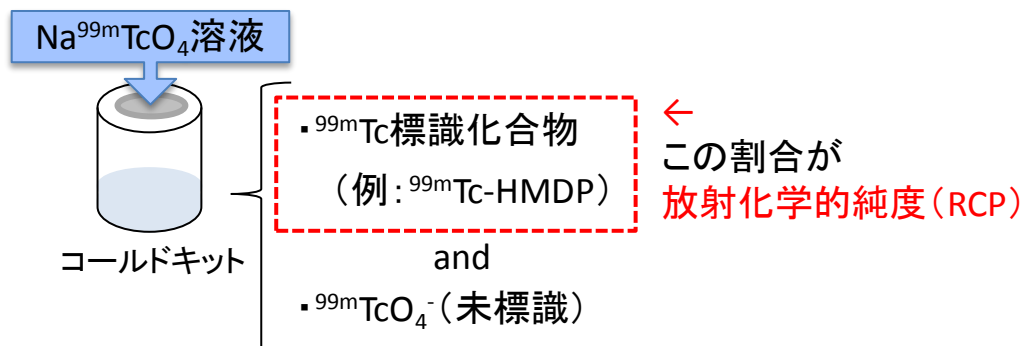
国際医療福祉大学

保健医療学部 放射線・情報科学科

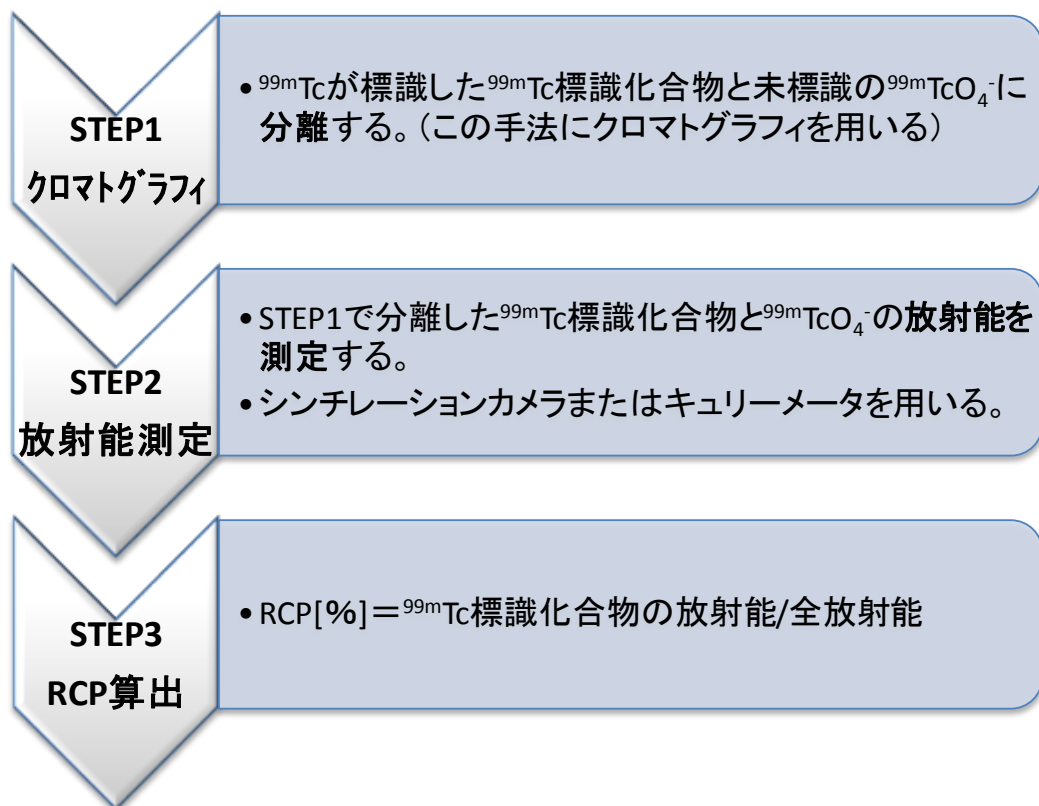
横 塚 記 代

1. 放射化学的純度 (radiochemical purity; RCP) 測定について

放射化学的純度 (radiochemical purity; RCP) [%] : 放射性医薬品の品質管理の一つで、全放射能に対する標識化合物の放射能を示す。RCP 値が高いほど目的 (検査に使用する) とする標識化合物の含有量が多く、 ^{99m}Tc 標識放射性医薬品の種類によって検査で使用できる基準値*が異なる。(この基準値は項目 3 に記載している。)



RCP 測定法の概要

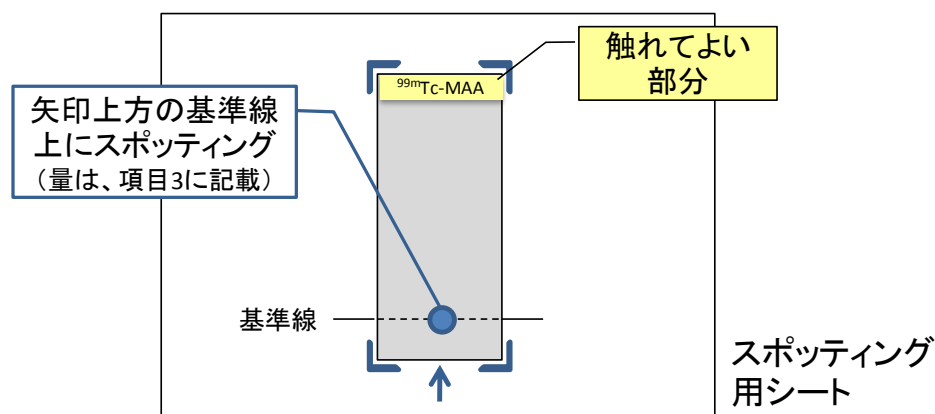


*本マニュアルは、社団法人日本アイソトープ協会 医学・薬学部会放射性医薬品専門委員会発行の「資料 標識キット方式による ^{99m}Tc 放射性医薬品の調整について」に記載されている RCP 測定法と比較して相違がなかった実験結果をもとに作成したため、基準値はこの資料に準じて記載している。

2. RCP 測定手順と注意事項

STEP1 : クロマトグラフィ

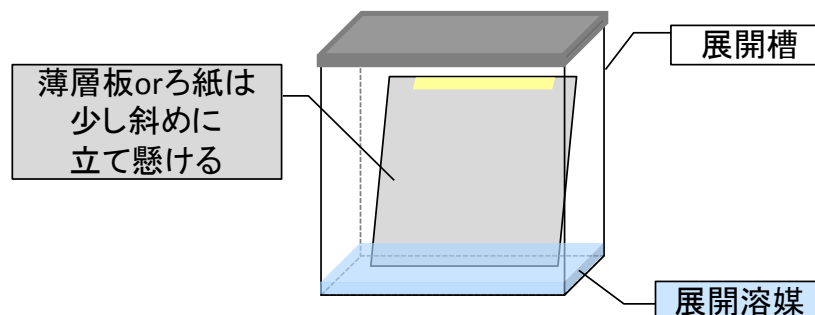
- ① 展開槽に展開溶媒を入れて 20 分以上蓋をしたまま保つ。
…展開槽内を展開溶媒の蒸気で満たしておくため。
- ② 薄層板またはろ紙に ^{99m}Tc 標識化合物をマイクロピペットでスポッティング（滴下）する。



〔注意〕

- ・薄層板やろ紙の上部 1cm（シールや記載のある部分）以外には触れないようにする
- ・スポッティングする際に薄層板の塗布物質を削らないようにチップ先端を薄層板に付けないようにする。特に、シリカゲルは削れやすい。スポッティングの練習をあらかじめ行っておくとよい。

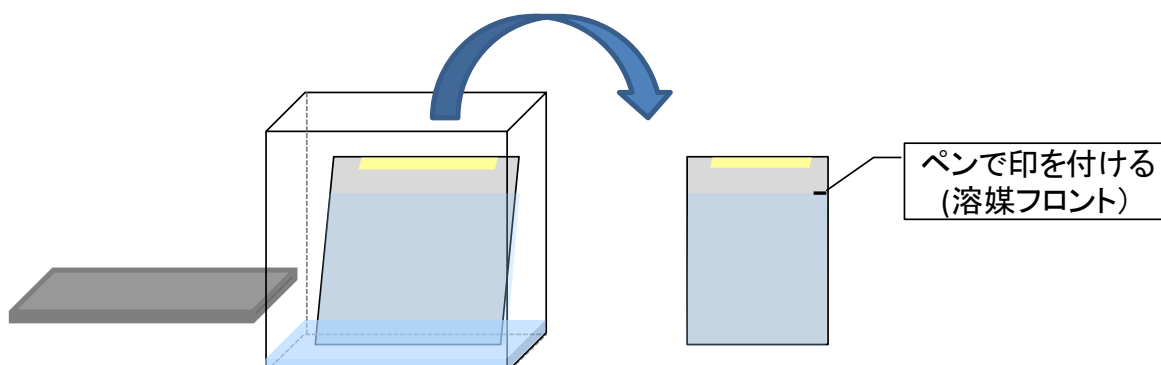
- ③ スポッティングした試料が乾いた後、薄層板またはろ紙を展開槽に入れ、再び蓋をする。（この操作によって、薄層板やろ紙に展開溶媒がしみ込み、上昇していく。これを「展開」という。）



〔注意〕

- ・展開槽の蓋を開ける時間は必要最小限にする。（展開溶媒の蒸気が漏れるため）
- ・ろ紙または薄層板を展開槽に入れる際は、展開槽の壁に触れないようにする。
- ・展開後は展開槽を揺らしたり、移動したりしないようにする。

- ④ 展開開始から所定の時間が経過した後、展開槽から薄層板またはろ紙を取り出し、直ぐに展開溶媒が上昇したところ（溶媒フロント）にボールペンなどで印をつける。
（着色した展開溶媒を用いる場合は溶媒フロントに印をつける必要はない。）

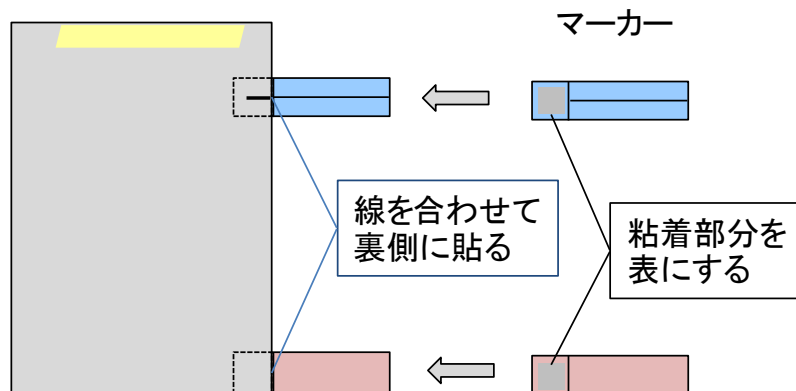


- ⑤ 薄層板またはろ紙を乾燥させる。
（ホットプレートを使用する場合と自然乾燥させる場合がある。）

STEP2 : 放射能測定 **STEP3 : RCP 算出**

《シンチレーションカメラ》

- ⑥ 薄層板またはろ紙の下端と溶媒フロントにマーカーを付ける。



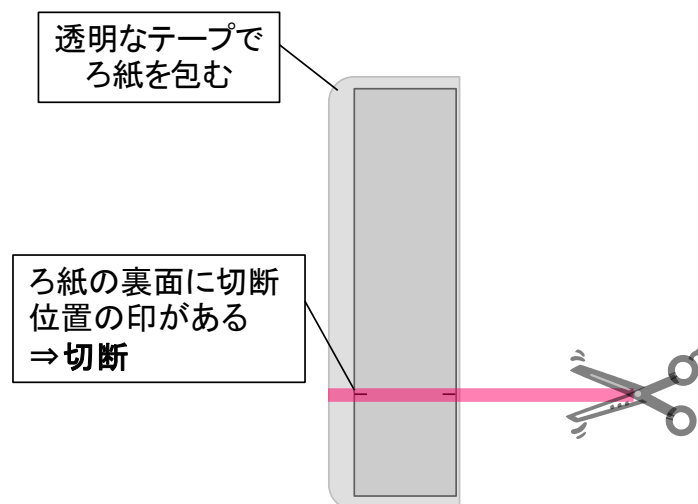
- ⑦ 検出器の上にポリエチレンろ紙を敷き（汚染防止）、その上に薄層板またはろ紙を置き、スタティック収集を行う。
※収集条件：マトリックスサイズ 128×128×128×128、3分、1.0～1.8 拡大
コリメータは、検査で用いるものでよい。

- ⑧ 撮像したシンチグラム上に関心領域を設定して、放射能を調べる。関心領域の設定の方法は放射性医薬品によって異なるため、項目 3 に記載する。

- ⑨ $RCP[\%] = (A_b - BG_b) / (A_{all} - BG_{all}) \times 100$ によって、RCP を算出する。
 A_b : 標識化合物の放射能 BG_b : A_b と同じ範囲のバックグラウンド
 A_{all} : 全放射能 BG_{all} : A_{all} と同じ範囲のバックグラウンド

《井戸型電離箱検出器》…実施はろ紙のみ

- ⑩ ろ紙を透明なテープで包み、ろ紙裏面の印部分をハサミで2つに切断する。2つのろ紙をそれぞれ切断面が内側になるように1.5~2.0cm間隔で折りたたみ、テープで固定する。



- ⑪ 切断した2つのろ紙を一緒に井戸型電離箱検出器で放射能を測定 (A_{all} : 全放射能) し、次いでろ紙下端側の1つのろ紙を測定 (A_b : 標識化合物の放射能) する。
- ⑫ $RCP[\%] = A_b / A_{all} \times 100$ によって、RCPを算出する。

3. 各 ^{99m}Tc 標識放射性医薬品の RCP 測定法

3-1. ^{99m}Tc 標識放射性医薬品の調製

- ・キットに付属している指示書に従って調製する。

〔注意〕

- ・検査で使用する前に RCP 測定に使用する分 (0.2~0.5ml) を取り出す*ことを考慮し、投与する放射能の1~2割多めに調製する。

例) ^{99m}Tc -ECD を 600MBq 投与する場合…約 660MBq, 3ml 調製⇒RCP 測定に 0.3ml 使用

^{99m}Tc -HMDP を 740MBq 投与する場合…約 800MBq, 4ml 調製⇒RCP 測定に 0.3ml 使用

^{99m}Tc -MAA を 185MBq 投与する場合…約 220MBq, 2. ml 調製⇒RCP 測定に 0.3ml 使用

*製剤は RCP 測定直前にキットバイアルから注射器で取り出し、マイクロチューブや空のバイアルに移し入れる。

3-2. RCP 測定法

- ・以降のページに示した ^{99m}Tc 標識放射性医薬品 (^{99m}Tc -ECD、 ^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MAA) ごとの RCP 測定手順に従って実施する。

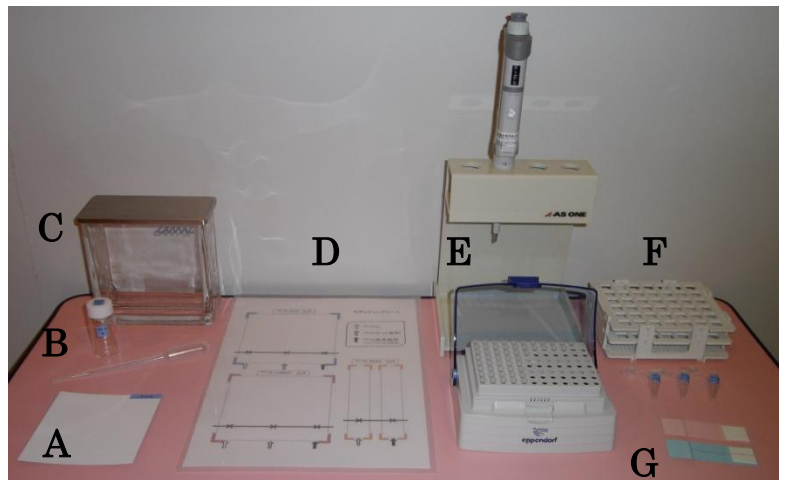
〔注意〕

- ・実施前に必要な材料を確認し、揃えておく。
- ・3つの製剤の RCP 測定を同時進行で行う場合には展開時間を考慮し、 ^{99m}Tc -ECD → ^{99m}Tc -HMDP→ ^{99m}Tc -MAA の順で展開を始めるとよい。

- ・測定値は別紙の「RCP 測定結果記入用紙」に記載する。なお、同じ形式の excel ファイル (計算式入力済み) に入力してもよい。

《必要な材料》

- A 薄層板 (ECD 用)
- B 展開溶媒 (ECD 用) とスポイト
- C 展開槽 (ECD 用)
- D スポットティングシート
- E マイクロピペットとチップ
- F マイクロチューブとスタンド
- G マーカー (赤と青、各 1)



STEP1 : クロマトグラフィ

(1) 展開槽に展開溶媒をスポイトで注ぎ、**20分以上**蓋を閉めた状態を保つ。



(2) 調製に使用した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 、調製した ^{99m}Tc -ECD、ニューロライト第一注射液のそれぞれ 0.3ml をマイクロチューブに入れる。



(3) スポットティングシートの枠内に薄層板を置く。マイクロピペットを用いて、**2 μL** の試料をスポットティングする。

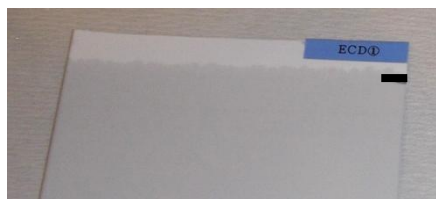


(4) スポットティングした試料が乾いた後に薄層板を展開槽に入れ、再度蓋を閉めて、展開を開始する。

⇒ストップウォッチ START



- (5) **15分以上**展開した後、薄層板を展開槽から取り出す。溶媒フロントに印を付け、薄層板が乾くまで、フード（ドラフトチェンバー）内に放置しておく。



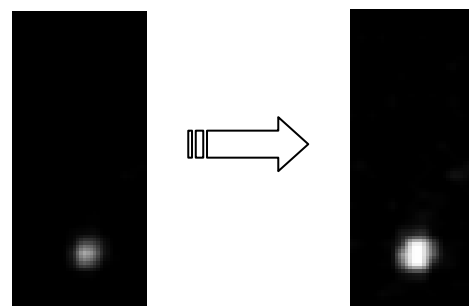
- (6) 薄層板が乾いた後にマーカ―を付ける。



STEP2 : 放射能測定

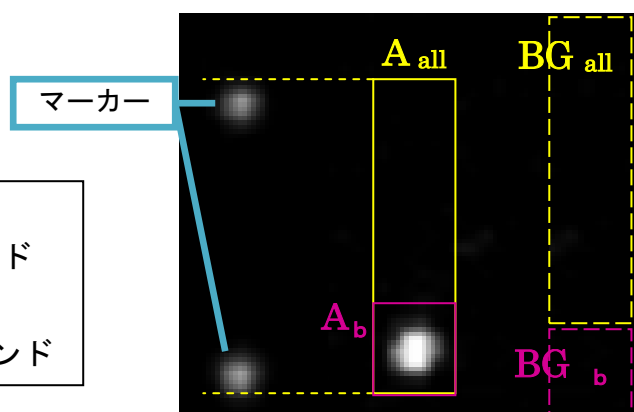
- (7) シンチレーションカメラで3分間のスタティック収集を行う。
（マトリックスサイズ：128×128×128×128、16ビット）

- (8) シンチグラム中の BRIGHTNESS の高値をバックグラウンドが見える程度に下げ（5～7割）、
ウィンドウ幅を狭く表示する。



- (9) 関心領域（ROI）を右図のようにスポットサイズよりも一回り大きく設置する。

A_b : 標識化合物の放射能
 BG_b : A_b と同じ範囲のバックグラウンド
 A_{all} : 全放射能
 BG_{all} : A_{all} と同じ範囲のバックグラウンド



STEP3 : RCP 算出

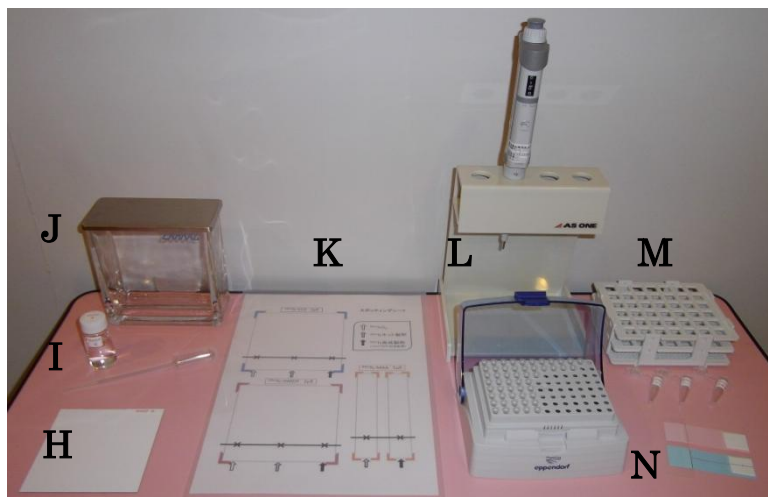
- (10) 放射能の測定値を「RCP 測定結果記入用紙」または excel ファイルに記入し、RCP を算出する。

$$RCP[\%] = (A_b - BG_b) / (A_{all} - BG_{all}) \times 100$$

※ RCP の基準値：90%以上

《必要な材料》

- H 薄層板 (HMDP 用)
- I 展開溶媒 (HMDP 用) とスポイト
- J 展開槽 (HMDP 用)
- K スポットティングシート
- L マイクロピペットとチップ
- M マイクロチューブとスタンド
- N マーカー (赤と青、各1)



STEP1 : クロマトグラフィ

(1) 展開槽に展開溶媒をスポイトで注ぎ、**20分以上**蓋を閉めた状態を保つ。



(2) 調製に使用した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 、調製した ^{99m}Tc -HMDP、クリアボン注のそれぞれ 0.3ml をマイクロチューブに入れる。



(3) スポットティングシートの枠内に薄層板を置く。マイクロピペットを用いて、**2 μl** の試料をスポットティングする。

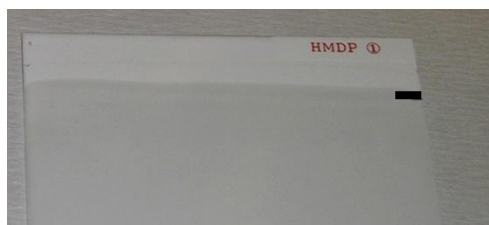


(4) スポットティングした試料が乾いた後に薄層板を展開槽に入れ、再度蓋を閉めて、展開を開始する。

⇒ストップウォッチ START



- (5) **10分以上**展開した後、薄層板を展開槽から取り出す。溶媒フロントに印を付け、ホットプレートまたはドライヤーで薄層板を乾かす。



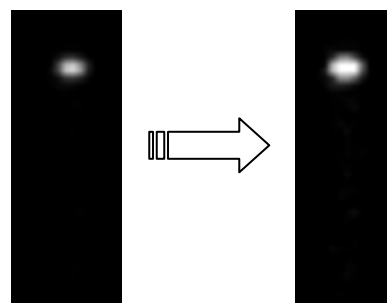
- (6) 薄層板が乾いた後にマーカーを付ける。



STEP2 : 放射能測定

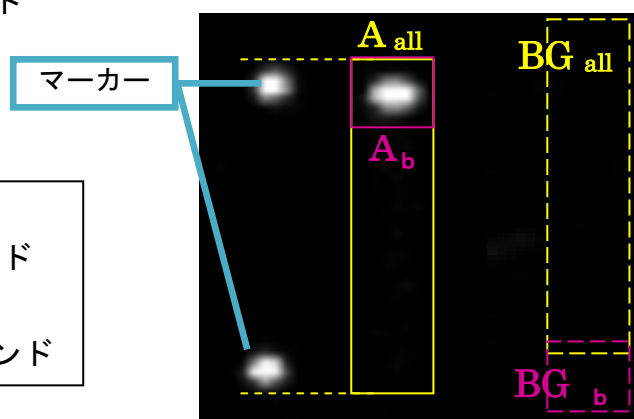
- (7) シンチレーションカメラで3分間のスタティック収集を行う。
(マトリックスサイズ : 128×128×128×128、16ビット)

- (8) シンチグラムの BRIGHTNESS の高値をバックグラウンドが見える程度に下げ (5~7 割減)、**ウィンドウ幅を狭く**表示する。



- (9) 関心領域 (ROI) を右図のようにスポットサイズよりも一回り大きく設置する。

A_b : 標識化合物の放射能
 BG_b : A_b と同じ範囲のバックグラウンド
 A_{all} : 全放射能
 BG_{all} : A_{all} と同じ範囲のバックグラウンド



STEP3 : RCP 算出

- (10) 放射能の測定値を「RCP 測定結果記入用紙」または excel ファイルに記入し、RCP を算出する。

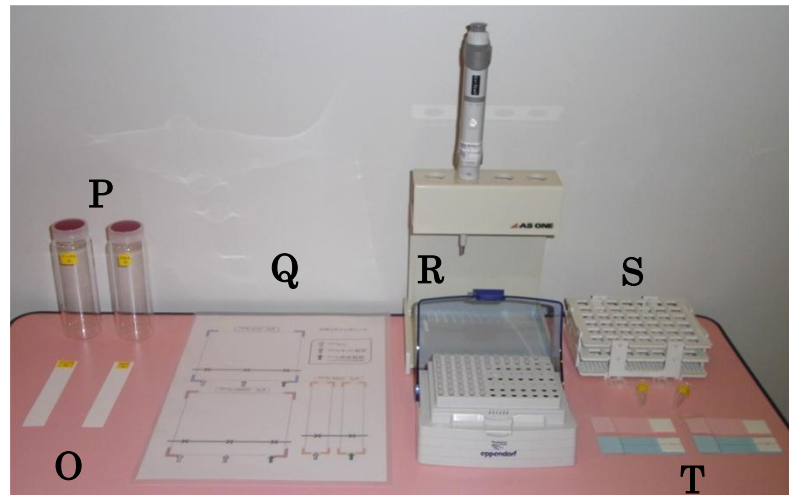
$$RCP[\%] = (A_b - BG_b) / (A_{all} - BG_{all}) \times 100$$

※ RCP の基準値 : 95%以上

^{99m}Tc -MAA

《必要な材料》

- O ろ紙
- P 展開溶媒と展開槽 (MAA 用)
- Q スポットティングシート
- R マイクロピペットとチップ
- S マイクロチューブとスタンド
- T マーカー (赤と青、各2)



STEP1 : クロマトグラフィ

- (1) 調製した ^{99m}Tc -MAA、ラングシンチ注のそれぞれ 0.3ml をマイクロチューブに入れる。
- (2) スポットティングシートの枠内にろ紙を置く。マイクロピペットを用いて、 $5\mu\text{L}$ の試料をスポットティングする。



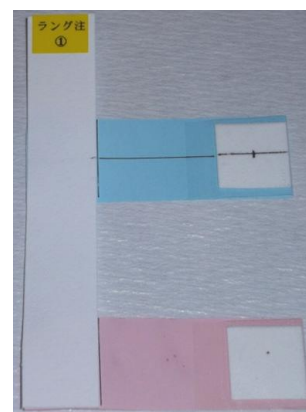
- (3) スポットティングした試料が乾いた後にろ紙を展開槽に入れ、再度蓋を閉めて、展開を開始する。ラップの上に蓋を被せると、展開終了後に蓋を開ける作業が行いやすい。

⇒ストップウォッチ START



(4) **7分以上**展開した後、ろ紙を展開槽から取り出す。溶媒フロントに印を付け、ホットプレートまたはドライヤーで薄層板を乾かす。

(5) ろ紙が乾いた後にマーカを付ける。



STEP2 : 放射能測定

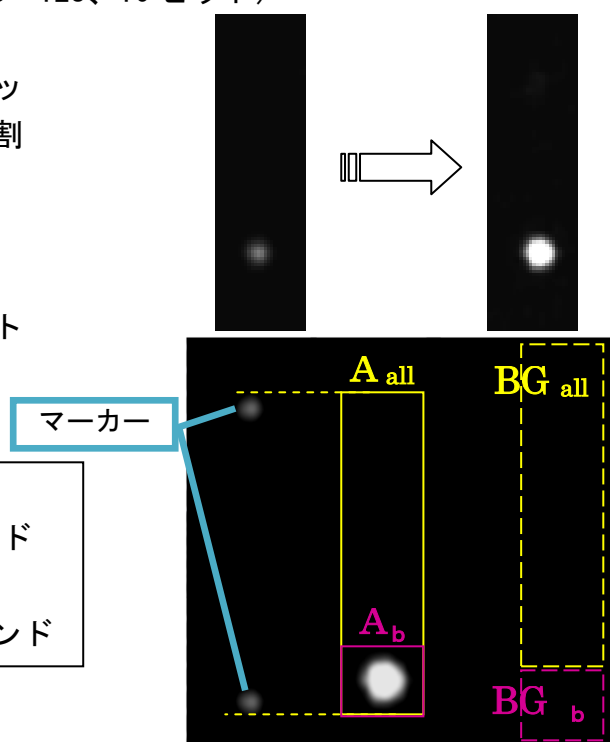
《シンチレーションカメラ》

(6) シンチレーションカメラで3分間のスタティック収集を行う。
(マトリックスサイズ : 128×128×128×128、16ビット)

(7) シンチグラムの BRIGHTNESS の高値をバックグラウンドが見える程度に下げ (5~7 割減)、**ウィンドウ幅を狭く**表示する。

(8) 関心領域 (ROI) を右図のようにスポットサイズよりも一回り大きく設置する。

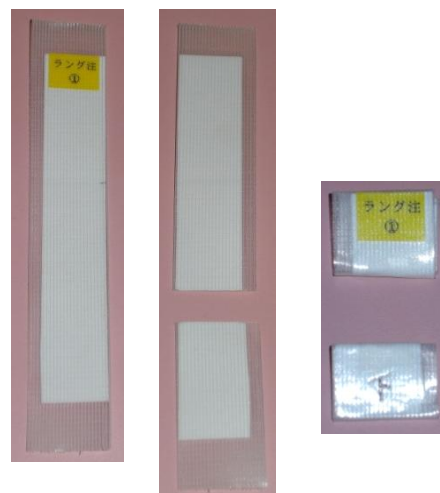
A_b : 標識化合物の放射能
 BG_b : A_b と同じ範囲のバックグラウンド
 A_{all} : 全放射能
 BG_{all} : A_{all} と同じ範囲のバックグラウンド



《井戸型電離箱検出器》

(9) ろ紙を透明なテープで包み、ろ紙裏面の印部分をハサミで2つに切断する。2つのろ紙をそれぞれ切断面が内側になるように1.5~2.0cm 間隔で折りたたみ、テープで固定する。

(10) 切断した2つのろ紙を一緒に井戸型電離箱検出器で放射能を測定 (A_{all} : 全放射能) し、次いでろ紙下端側の1つのろ紙を測定 (A_b : 標識化合物の放射能) する。



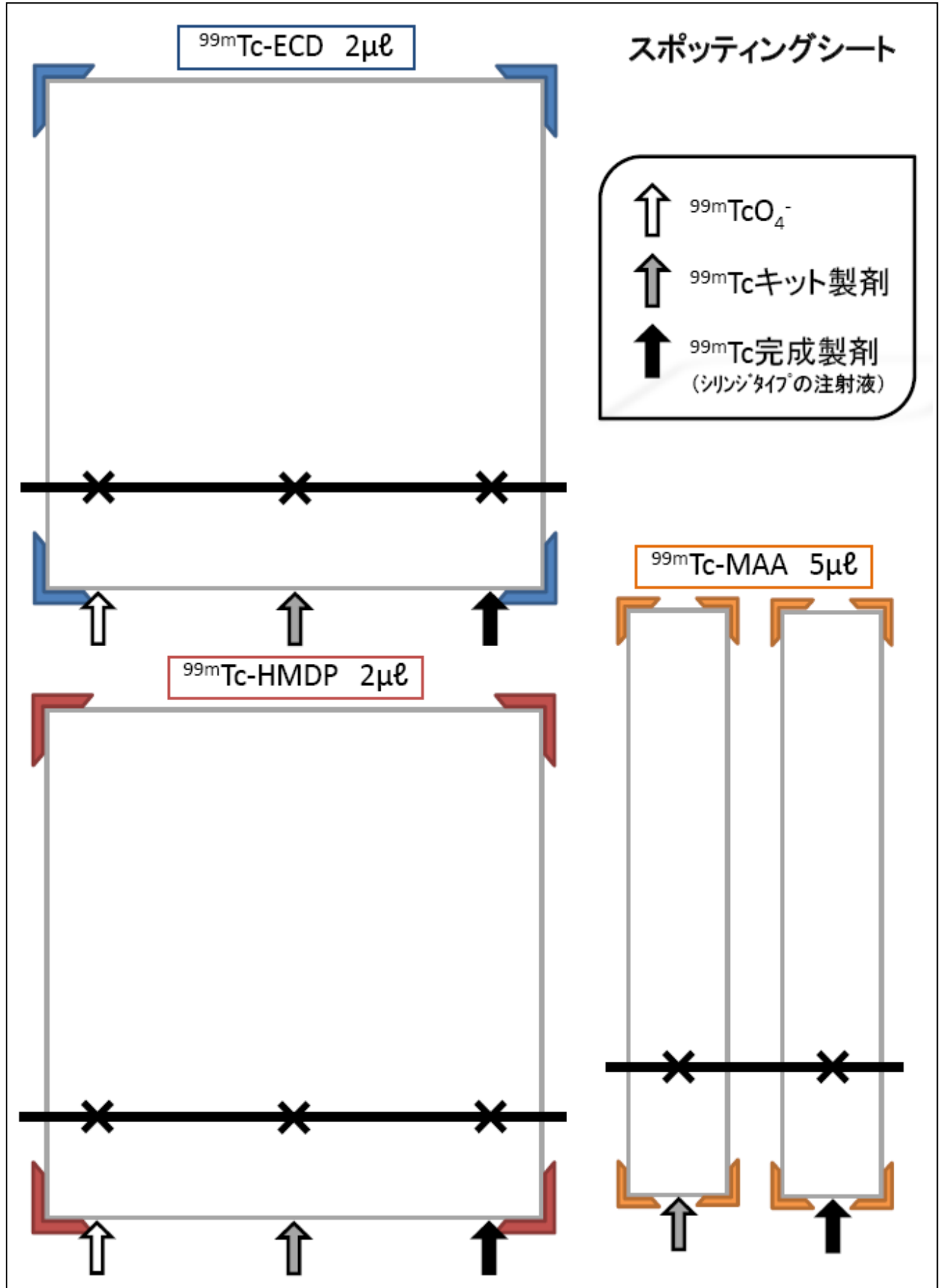
STEP3 : RCP 算出

- (11) 放射能の測定値を「RCP 測定結果記入用紙」または excel ファイルに記入し、RCP を算出する。

シンチレーションカメラ : $RCP[\%] = (A_b - BG_b) / (A_{all} - BG_{all}) \times 100$

井戸型電離箱検出器 : $RCP[\%] = A_b / A_{all} \times 100$

※ RCP の基準値 : 95%以上



(75%縮小図)