

研究では、我々の施設を含めた多くの施設で利用されており、また合成手順がキット法と大きく異なる、液相法で FDG を合成する装置を用いた場合の書類を作成することとする。

B. 研究方法

まず、液相法 FDG 合成装置およびキット法合成装置、それぞれを用いた際の FDG の合成手順を比較検討する。その上で「放射性薬剤の基準に関する参考資料」に例示されているキット法の各種書類を基に、液相法 FDG 合成装置を用いる場合の書類を作成する。

なお、「放射性薬剤の基準に関する参考資料」に例示されている書類は、以下の通りであり、FDG を例として作成されているものはそのうち、製品標準書、製造指図書兼製造記録、品質試験記録の 3 種である。

1. 製造管理組織図
2. 製品標準書(FDG)
3. 製造管理基準書
4. 製造衛生管理基準書
5. 品質管理基準書
6. 入退出手順書
7. クリーンベンチ操作手順書
8. 浮遊微粒子試験標準作業書
9. 原料および資材の品質管理記録
10. 製造指図書兼製造記録(FDG)
11. 品質試験記録(FDG)
12. 浮遊微粒子測定記録
13. 落下菌試験記録

C. 研究結果・考察

合成反応の相違点

液相法およびキット法を用いた際の FDG の合成反応の相違は、2 点ある。即ち、液相法では、原料であるマンノーストリフレートを ^{18}F フッ素化する際、触媒として Kryptofix222 を用いるが、キット法の場合、触媒を用いず 4 級 4-aminopyridinium bicarbonate 樹脂に ^{18}F をトラップした後、樹脂上で ^{18}F フッ素化反応を行う。したがって、液相法を用いる場合、触媒である Kryptofix222 を除去するために陽イオン交換樹脂を通ずる必要があり、品質検定項目に Kryptofix222 の混入量を挙げなければならない。また、いずれの装置を用いた場合も、 ^{18}F フッ素化した原料を塩酸により加水分解し、FDG を合成するが、液相法では、イオン遅延樹脂に通ずることにより塩酸を除去するのに対し、キット法の場合、緩衝液にて中和する。

合成手順の相違点

キット法では、合成操作を容易にする、準備、洗浄の手間を省く、繰り返し合成を容易にすることなどを達成するために、合成反応部を、ディスポーザブルのカセット(キット)としている。またキット法 FDG 合成装置には反応中の各種パラメータをモニタリングできる装置が備えられていない。一方、液相法で FDG を合成する場合、反応器、試薬のリザーバーなどはディスポーザブルではないため、準備、洗浄の過程が必要である。また当施設の合成装置では、合成中

も各種パラメータがモニタリングできる。
以上のように、液相法での FDG の合成手順は、キット法と大きく異なる。

これらの結果を基に、当施設の液相法 FDG 合成装置を使用した際の製造指図書（別紙 1）、製造記録（別紙 2）、品質試験記録（別紙 3）を作成した。なお、「放射性薬剤の基準に関する参考資料」では、キット法の合成手順が容易であることが理由だと考えられるが、製造指図書と製造記録が「製造指図書兼製造記録」と一つにまとめられている。しかし、液相法を用いる場合、上記に示したように合成手順が複雑であるため、それぞれ別々の書類として作成することとした。

今回作成したこれらの書類は我々の施設だけでなく、液相法を利用した各種の FDG 合成装置を使用している施設に対し、PET 薬剤の適正使用と合理的管理を推進するための有用な情報を与えるものとする。

D. 添付資料

製造指図書（別紙 1）

製造記録（別紙 2）

品質試験記録（別紙 3）

製造指図書

京都大学医学部附属病院

薬剤名：2-デオキシ-2-[¹⁸F]フルオロ-D-グルコース ([¹⁸F]FDG) 注射液

製造に使われる装置：〇〇社製 FDG 合成装置〇〇

1. 原材料

本薬剤の製造に使用する原材料は以下のものとする。

- ・ マンノーストリフレート：〇〇社(#〇〇)および相当品
- ・ ターゲット水(¹⁸O-水)：〇〇社(#〇〇)および相当品
- ・ Kryptofix222：〇〇社(#〇〇)および相当品
- ・ K₂CO₃·1.5H₂O：〇〇社(99.995%, #〇〇)および相当品
- ・ アセトニトリル：〇〇社(max 10ppm H₂O, #〇〇)および相当品
- ・ 1N HCl：〇〇社(容量分析用, #〇〇)および相当品
- ・ 1N NaOH：〇〇社(容量分析用, #〇〇)および相当品
- ・ 消毒用エタノール：〇〇社(日局)および相当品
- ・ 注射用水：〇〇社(日局)および相当品
- ・ 陰イオン交換樹脂：〇〇社(AG1-X8 100-200 mesh, #〇〇)および相当品
- ・ イオン遅延樹脂：〇〇社(AG11A8 50-100 mesh, #〇〇)および相当品
- ・ 陽イオン交換樹脂：〇〇社(AG50W-X8 50-100 mesh, #〇〇)および相当品
- ・ C18 カートリッジ：〇〇社(Sep-Pak Plus tC18, #〇〇)および相当品
- ・ アルミナカートリッジ：〇〇社(Sep-Pak Plus Alumina N, #〇〇)および相当品
- ・ エクステンションチューブ (X1-50)：〇〇社(医療用具承認品, #〇〇)および相当品
- ・ エクステンションチューブ (X1-100)：〇〇社(医療用具承認品, #〇〇)および相当品
- ・ フィルターMillex-GS：〇〇社(医療用具承認品, #〇〇)および相当品
- ・ フィルターDualetx：〇〇社(医療用具承認品, #〇〇)および相当品
- ・ 18G 注射針：〇〇社(医療用具承認品, #〇〇)および相当品
- ・ 22G 注射針：〇〇社(医療用具承認品, #〇〇)および相当品
- ・ シリコンオイル：〇〇社(#〇〇)および相当品

2. 準備

以下の原材料を準備する。

- ① 66 mM K₂CO₃ 溶液：K₂CO₃·1.5H₂O を 1.090 g を注射用水 100 ml に溶かし、

66 mM の K_2CO_3 溶液を調整する（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。溶液は、滅菌バイアルに密封し、冷暗所にて保存。

- ② 0.5 M K_2CO_3 溶液： $K_2CO_3 \cdot 1.5H_2O$ を 4.131 g を注射用水 50 ml に溶かし、0.5 M の K_2CO_3 溶液を調整する（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。溶液は、滅菌バイアルに密封し、冷暗所にて保存。
- ③ Kryptofix222 溶液：Kryptofix222 を 360 mg 秤量し、アセトニトリル 27 ml に溶解する（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。溶液は、滅菌バイアルに密封し、窒素置換を行い、冷暗所にて保存。
- ④ 陰イオン交換樹脂：10 倍量の注射用水で 2 回洗浄する。その後 20 倍量の 1N NaOH にて OH 型へ変換後、注射用水にて pH7 になるまで洗浄。次いで、5 倍量の 0.5 M K_2CO_3 にて Carbonate 型に変換後、注射用水にて pH7 になるまで洗浄（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。滅菌された容器に密封し、冷蔵庫にて保存。
- ⑤ イオン遅延樹脂：注射用水で十分に洗浄し（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）、消毒用エタノール中にて保存。
- ⑥ 陽イオン交換樹脂：注射用水で十分に洗浄し（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）、消毒用エタノール中にて保存。
- ⑦ C18 カートリッジ：消毒用エタノール中にて保存。
- ⑧ アルミナカートリッジ：消毒用エタノール中にて保存。

3. ターゲット水(^{18}O -水)の注入

ターゲット水(^{18}O -水) 4-5 ml を滅菌バイアルに入れる（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。これをターゲット注入装置にセット後、注入する。

4. ^{18}F フッ化物イオンの製造

サイクロトロン（〇〇社、〇〇）にて陽子を照射して $^{18}O(p, n)^{18}F$ の核反応により ^{18}F フッ化物イオンを製する。

5. 装置の点検

- ① 液体窒素トラップ：トラップ内を目視にて確認し、溶媒が残留している場合は除く。
- ② Waste トラップ：トラップ内を目視にて確認し、溶媒が残留している場合は除く。
- ③ ターゲット水回収バイアル：液で満たされている場合は、新しい滅菌バイアルに交換。
- ④ Waste バイアル：新しい滅菌バイアルに交換。

- ⑤ Vバイアル：六方バルブへつながるチューブ（V100-2）をVバイアルの底まで差し込み、他の2本のチューブ（Target）（V114）は、セプタムから約1 cm できるようにする。

6. 分離精製カラムの準備

乾熱滅菌したガラスカラムに洗浄済のイオン遅延樹脂を、空気が混入しないよう、約10 cmの高さまで充填。続いて、洗浄済の陽イオン交換樹脂をその上に約3 cm 充填（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。充填後、注射用水500 mlで洗浄。

7. 配管の洗浄

陰イオン交換樹脂カラムホルダーをユニオンと交換。 K_2CO_3 溶液注入部より注射用水5 mlを注入（Wasteバイアルへ排水されることを確認）。「18F RELEASE」ジョブを実行し、 K_2CO_3 通過ラインの洗浄する。

同じ操作をもう一度繰り返す。

8. 反応容器の交換

乾熱滅菌した反応容器に滅菌したスターラチップをいれ、反応器に取り付ける。その後、オイルバス中のオイル量を確認（不足している場合は、シリコンオイルを追加）。「LEAK TEST RV」ジョブを実行し、リークがないことを確認する。リークが見つかった場合には、以下を確認する。

- 1) 反応容器の固定状態
- 2) Oリングの状態
- 3) 配管ラインの破損
- 4) 電磁バルブのフィティングの緩み

9. リザーバーの洗浄

原料リザーバーと Kryptofix222 溶液リザーバーにそれぞれ4 mlのアセトニトリルを注入。また、HClリザーバー、水リザーバー1および2にはそれぞれ10 mlの消毒用エタノールを注入。分離精製カラムに取り付けたFDGラインを外し、廃液バイアルに取り付ける。「WASH MeCN」「WASH Triflate」「WASH HCl」「WASH Water1」「WASH Water2」ジョブを順次実行し、各リザーバーを洗浄する（廃液バイアルへ排水されることを確認）。HClリザーバー、水リザーバー1および2にそれぞれ10 mlの注射用水を注入し、「WASH Water1」「WASH Water2」ジョブを順次実行し、各リザーバーを洗浄する（廃液バイアルへ排水されることを確認）。注射用水によるHClリザーバー、水リザーバー1および2

の洗浄をもう一度繰り返して行う。

10. 反応容器および原料リザーバーの乾燥

液体窒素トラップのデュアー瓶に液体窒素を入れた後、「REACTOR PURGE」ジョブを実行し、反応容器および原料リザーバーを乾燥させる。反応容器温度等のパラメータをモニターし、異常がないことを確認する。

11. 陰イオン交換樹脂カラムの準備

コンディショニング済の陰イオン交換樹脂から濾紙で水分を除去する。PE カラムの片方にフィルターを取り付けた後、水分を除去した陰イオン交換樹脂をカラムに充填し、フィルターを取り付ける。充填したカラムをカラムホルダーに取り付け、注射用水 30 ml にて洗浄する（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。十分に水分を切った後、所定の位置にしっかりと取り付ける。

12. カートリッジカラムの洗浄

C18 カートリッジは消毒用エタノール 10 ml で洗浄後、注射用水 50 ml で洗浄する。アルミナカートリッジは消毒用エタノール 10 ml で洗浄後、注射用水 100 ml で洗浄する（滅菌された器具を使用し、クリーンベンチ内で行う）。

13. 分離精製カラム、カートリッジカラム、製品バイアルの取り付け

分離精製カラム、エクステンションチューブ (X1-50)、C18 カートリッジ、アルミナカートリッジ、エクステンションチューブ 2 本 (X1-100)、フィルター Millex-GS、22G 注射針、製品バイアルの順に繋ぐ。さらに製品バイアルには、排気用としてフィルター Dualex、18G 注射針を取り付ける。これらを合成装置に取り付ける。He ラインおよび FDG 回収ラインの 22G 注射針を新しいものと交換し、分離精製カラム上部のセプタムに、取り付ける。エクステンションチューブ (X1-100) はピンチバルブ (V106) に通す。

14. 試薬の注入

66 mM K_2CO_3 溶液を合成装置の注入部より約 4 ml を、気泡が入らないように注入 (Waste バイアルへ排水されることを確認)。次いで、下記の試薬を順に所定のリザーバーに入れる。

- ① 注射用水 6 ml : 水リザーバー1
- ② 注射用水 6 ml : 水リザーバー2
- ③ 1N 塩酸 2 ml : HCl リザーバー

- ④ Kryptofix222 溶液 1.5 ml : Kryptofix222 溶液リザーバー
- ⑤ 原料(マンノーストリフレート)10-30 mg をアセトニトリル1 ml に溶かし、原料リザーバーに入れる。

1 5. 合成直前の確認

以下の項目について確認する。

- ① デュアー瓶の液体窒素量が十分であること
- ② リザーバーのキャップがしっかり閉まっていること
- ③ 圧縮空気圧力が所定の圧力(設定圧力 6 kg/cm^2)を示していること
- ④ He 圧力が所定の圧力(1 kg/cm^2)を示していること

1 6. [^{18}F]FDG 合成

照射を終了し、合成プログラムの「合成」をスタートする。以後、以下のジョブが作動することにより、自動的に[^{18}F]FDG が合成され、製品バイアル中に回収される。合成中、温度等のパラメータをチェックし、正常に合成が進行しているかどうかモニターする。

「TG RECOVERY」ターゲット水(^{18}O -水)が V バイアルに回収される。このジョブは計 2 回行われる。

「18F ADSORPTION」V バイアルから陰イオン交換樹脂カラムを通し、F が吸着されるとともに、ターゲット水(^{18}O -水)がターゲット水回収バイアルに回収される。

「18F RELEASE」 K_2CO_3 溶液にて F が脱着され、反応容器に導かれる。

「K222 LOAD」Kryptofix222 溶液が反応容器に投入される。

「DRY UP1」反応容器内の溶媒が蒸発乾固される。

「Triflate LOAD」原料であるマンノーストリフレート溶液が反応容器に投入される。

「FLUORINATION」マンノーストリフレートがフッ素化される。

「DRY UP2」反応容器内の溶媒が蒸発乾固される。

「HCl LOAD」1N HCl が反応容器に投入される。

「HYDROLYSIS」フッ素化されたマンノーストリフレートが加水分解される。

「PREPARATION1」反応容器から分離精製カラムに反応液が送られる。また、水リザーバー1 から注射用水が反応溶液の注入された後、分離精製カラムに送られる。続いて、He 加圧により、分離精製カラム、カートリッジカラムを通し、製品バイアルに[^{18}F]FDG が回収される。製品バイアルに溶液が回収されなくなったことを目視で確認し、待機状態を解除する。

「PREPARATION2」水リザーバー2 から注射用水が反応溶液の注入された後、

分離精製カラムに送られる。続いて、He 加圧により、分離精製カラム、カートリッジカラムを通し、製品バイアルに ^{18}F FDG が回収される。カラム上部の液溜に液がなくなったことを目視で確認し、待機状態を解除する。

1 7. ^{18}F FDG 注射液

「END」ジョブが終了したことを確認し、 ^{18}F FDG 注射液を取り出す。

別紙 2

製造記録

〇〇病院

薬剤名：2-デオキシ-2-[¹⁸F]フルオロ-D-グルコース ([¹⁸F]FDG) 注射液

製造日：平成 年 月 日 製造ロット No.：

「本製造ロットの使用した原材料」

名称	目的	メーカー	規格	ロット	有効期限
マンノースリブト	合成原料	〇〇	#〇〇		
ターゲット水 (¹⁸ O-水)	¹⁸ Fの製造	〇〇	〇〇		
Kryptofix222 溶液	反応触媒	〇〇			
66 mM K ₂ CO ₃ 溶液	¹⁸ Fの脱着	〇〇			
0.5 M K ₂ CO ₃ 溶液	樹脂の洗浄	〇〇			
陰イオン交換樹脂	¹⁸ Fの吸着	〇〇	AG1-X8		
アセトニトリル	リガ-バ-の洗浄	〇〇	#〇〇		
アセトニトリル	原料溶媒	〇〇	#〇〇		
1N HCl	加水分解	〇〇	容量分析用		
1N NaOH	樹脂の洗浄	〇〇	容量分析用		
消毒用エタノール	洗浄	〇〇	日局		
注射用水	洗浄	〇〇	日局		
注射用水	製剤の溶媒	〇〇	日局		
イオン遅延樹脂	製剤の精製	〇〇	AG11A8		
陽イオン交換樹脂	製剤の精製	〇〇	AG50W-X8		
アルミナカートリッジ	製剤の精製	〇〇	Sep-Pak Plus Alumina N		
C18 カートリッジ	製剤の精製	〇〇	Sep-Pak Plus tC18		
エクステンションチューブ (X1-50)	反応液の移送	〇〇	医療用具承認品		
エクステンションチューブ (X1-100)	反応液の移送	〇〇	医療用具承認品		
フィルターMillex-GS	製剤の滅菌	〇〇	医療用具承認品		
フィルターDuaalex	製品バイアルの排気	〇〇	医療用具承認品		
22G 注射針	反応液の移送	〇〇	医療用具承認品		
18G 注射針	製品バイアルの排気	〇〇	医療用具承認品		
製品バイアル	製剤の保存	〇〇			

ターゲット水(¹⁸O-水)の注入
 ターゲット水注入量 _____ ml

¹⁸Fフッ化物イオンの製造
 ビーム電流: _____ μA
 照射開始: _____ 時 _____ 分
 照射終了: _____ 時 _____ 分
 照射時間: _____ 時間 _____ 分

装置の点検
 液体窒素トラップ
 Wasteトラップ
 Wasteバイアル
 Vバイアル

分離精製カラムの準備
 イオン遅延樹脂 _____ cm
 陽イオン交換樹脂 _____ cm
 洗浄: 注射用水 _____ ml

K₂CO₃配管の洗浄
 注射用水注入 _____ ml
 Wasteバイアルへの排水
 「18F RELEASE」
 注射用水注入 _____ ml
 Wasteバイアルへの排水
 「18F RELEASE」

反応容器の交換
 反応容器
 スターラッチ
 オイル量: 適・不適 (追加)
 「LEAK TEST RV」 合・否
 否の場合の対処

リザーバーの洗浄
 原料リザーバー: アセトリル _____ ml
 K222リザーバー: アセトリル _____ ml
 HClリザーバー: 消毒用エタノール _____ ml
 水リザーバー-1: 消毒用エタノール _____ ml
 水リザーバー-2: 消毒用エタノール _____ ml
 廃液バイアルへの排水確認

HClリザーバー: 注射用水 _____ ml
 水リザーバー-1: 注射用水 _____ ml
 水リザーバー-2: 注射用水 _____ ml
 廃液バイアルへの排水確認

HClリザーバー: 注射用水 _____ ml
 水リザーバー-1: 注射用水 _____ ml
 水リザーバー-2: 注射用水 _____ ml
 廃液バイアルへの排水確認

反応容器および原料リザーバーの乾燥
 液体窒素の充填確認
 「REACTOR PURGE」
 異常の有無: 有・無
 有の場合: 内容及び対処

陰イオン交換樹脂カラムの準備
 洗浄: 注射用水 _____ ml

カートリッジカラムの洗浄
 C18 カートリッジ
 消毒用エタノール _____ ml
 注射用水 _____ ml
 アルミナカートリッジ
 消毒用エタノール _____ ml
 注射用水 _____ ml

分離精製カラム等の取り付け
 分離精製カラム _____ 個
 イクシジョンチューブ (X1-50) _____ 個
 イクシジョンチューブ (X1-100) _____ 個
 C18 カートリッジ _____ 個
 アルミナカートリッジ _____ 個
 22G 注射針 _____ 個
 フィルターMillex-GS _____ 個
 18G 注射針 _____ 個
 フィルターDualet _____ 個
 製品バイアル _____ 個
 ピンチバルブ

試薬の注入
 66 mM K₂CO₃ 溶液 _____ ml
 Wasteバイアルへの排水
 水リザーバー-1: 注射用水 _____ ml
 水リザーバー-2: 注射用水 _____ ml
 HClリザーバー: 1N HCl _____ ml

マンノストリフレート _____ mg
 アセトリル _____ ml
 原料リザーバーへの注入

合成直前の確認
 液体窒素量
 リザーバーのキャップ
 圧縮空気圧力 _____ kg/cm²
 He 圧力 _____ kg/cm²

¹⁸F]FDG 合成
 合成開始: _____ 時 _____ 分
 合成終了: _____ 時 _____ 分
 合成時間: _____ 時間 _____ 分
 収量: _____ MBq(_____ 時 _____ 分)

合成中のパラメータ

「TG RECOVERY」 RI1 値： _____

「18F RELEASE」 RI2 値： _____

その他パラメータの異常の有無：有・無
有の場合：内容及び対処

異常及びその対処

製造担当及び記録者： _____ 印

製造管理責任者： _____ 印

品質試験記録

〇〇病院

薬剤名：2-デオキシ-2-¹⁸Fフルオロ-D-グルコース (¹⁸F)FDG 注射液

製造日：平成 年 月 日 製造ロット No. :

項目	結果	規格値	判定	頻度 ^{*1)}
バッチあたりの容量	mL	14 mL ± 2 mL	合・否	毎合成後
放射能	MBq	—	合・否	毎合成後
比放射能	MBq/ mol	37 MBq/ mol 以上	合・否	毎合成後 ^{*2)}
放射能半減期	分	105～115 分	合・否	毎合成後
性状	適・不適	澄明	合・否	毎合成後
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	毎合成後
エンドトキシン試験	EU/vial	175 EU/vial 以下	合・否	毎合成後
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	毎合成後 (事後) ^{*3)}
pH		5.0 ～ 8.0	合・否	毎合成後
放射能の確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	毎合成後
放射性核種純度	適・不適	511 keV および 1022 keV 以外にピークを認めない	合・否	1 回/年以上
放射化学的純度 ^{*4)}	%	95 % 以上	合・否	毎合成後
化学的純度等				
エタノール ^{*4)}	ppm	2000 ppm 以下	合・否	1 回/年以上
アセトニトリル ^{*4)}	ppm	164 ppm 以下	合・否	1 回/年以上
アルミニウムイオン	ppm	10 ppm 以下	合・否	毎合成後
CIDG ^{*4)}	ppm	40 ppm 以下	合・否	1 回/年以上
Kryptofix222	ppm	40 ppm 以下	合・否	毎合成後

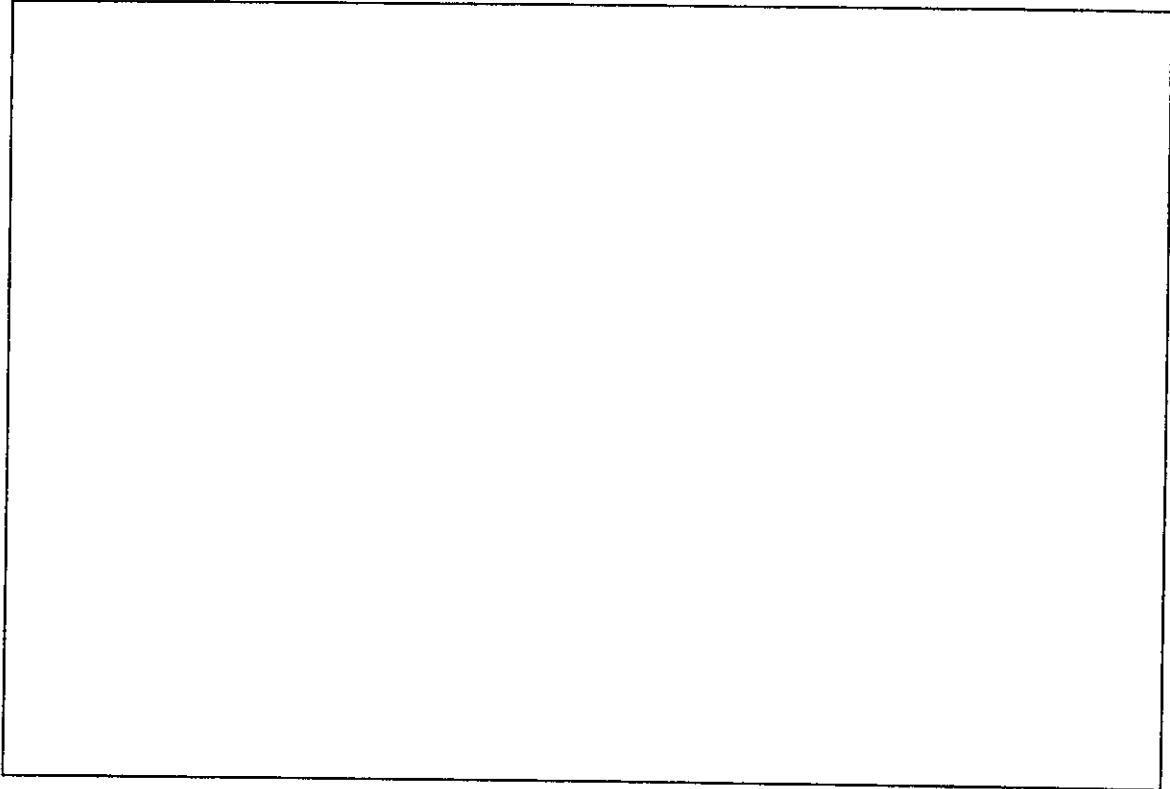
*1) 初めて合成を行う時、長期間使用しなかった後、製造工程・設備・装置を変更した場合、作業従事者を変更した場合には、すべての検定を実施し、3バッチ連続して適合していることを確認すること。

*2) 担体を添加しない製法（キャリアーフリー状態での合成法）を用いる場合は、毎合成時、比放射能としては理論値を用いる。ただし、1回/年以上は製品中に含まれる非放射性 FDG の量を測定し、規格を満たすことを確認する。

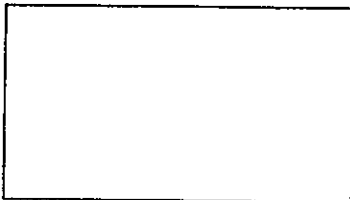
*3) 使用開始前に、3バッチ連続した検定において適合するとき、これ以降の検定を事後検定とする。ただし、不適合が生じた場合、その要因を排除し、3バッチ連続した検定において適合すること。

*4) クロマトグラムを試験記録に貼付する。

クロマトグラム



製品ラベルのコピー



品質試験判定： 合格・不合格
判定日時： 平成 年 月 日 時 分
(無菌試験判定日時：平成 年 月 日 時 分)

試験担当および記録者： _____ 印

品質管理責任者： _____ 印

臨床使用に係わる総合判定： 合格・不合格
判定日時： 平成 年 月 日 時 分
製造管理者： _____ 印

平成13年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

「医療機関における使用済放射線源及び診療用放射性同位元素の管理の合理化等のあり方に関する研究（H12-医薬-006）」

分担研究報告書

分担研究課題：ポジトロン放出短寿命放射薬剤製造用小型サイクロトロンの使用状況と廃棄に関する研究

分担研究者：棚田修二（放射線医学総合研究所画像医学部）

要旨

陽電子断層撮影（Positron Emission Tomography: PET）に不可欠なポジトロン放出短寿命核種を製造する設備として、小型サイクロトロンが設置されてきたが、初期の装置が導入されてから既に20年近くが経過し、その廃棄・更新が重要な検討課題であることが認識されつつある。そこで、我が国におけるポジトロン放出短寿命放射薬剤製造用小型サイクロトロンの設置状況とその廃棄・更新状況について調査を行い、今後解決すべき問題点について検討した。現在までPET検査に供されてきた小型サイクロトロンの廃棄・更新を行った施設は、まだ少数であり必ずしも普遍的な問題点が明らかになった訳ではないものの、その旧サイクロトン設備を保持しつつ、同じ建物内に新たにサイクロトロンを設置した施設と、旧設備を利用してサイクロトロンの一部のみを更新して新サイクロトロンを導入した施設が認められた。我国の研究・医療機関の敷地面積等の状況を考慮すると、新たに設置用敷地を確保して新サイクロトロンを設置することは困難であり、旧施設を利用した形での更新が行われることが予想される。このような条件では、廃棄すべき放射化物をいかに効率良く処分すること、減量すること、再利用すること等を考慮することが重要であり、本研究では、その廃棄・更新についての具体的な方策について検討を行った。

1. はじめに

短寿命陽電子放出核種を用いたポジトロン断層撮影 (PET) は、生理・病理機能の画像診断技術として、臨床研究・診療における役割が重視されている。さらに腫瘍画像診断に大きく貢献することが期待されるフッ素-18 標識フロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET 検査が、保険診療として認められるであろう期待とともに、我が国でも急速に普及することが予想されている。一方、使用される放射薬剤は、標識 RI である陽電子放出核種の半減期が極めて短いため (2 分から 120 分程度)、半減期が 120 分であるフッ素-18 標識放射薬剤を除いて、放射性医薬品メーカーからの供給は困難であり、これらの核種を製造するサイクロトロンが PET 施設に併設されることが必要である。事実、我国でも PET 装置を保有するすべての研究・医療機関がポジトロン放出短寿命放射薬剤製造用小型サイクロトロン (以下、小型サイクロトロン) を設置してきた。しかしながら、最初の小型サイクロトロンが設置されてから既に 20 年近く経過し、古いサイクロトロンを廃棄または更新する必要性を認める研究・医療機関が出現している。それにも係わらず、こうした小型サイクロトロンの廃棄方法は確立していないのが現状である。本研究では、小型サイクロトン保有機関の現状の把握と、古いサイクロトロンの廃棄・更新に関わる諸問題、あるいは今後新たに PET を導入することを計画している研究・医療施設等にとって小型サイクロトロンの設置に際して、考慮すべき問題点を明らかにし、その解決法について検討した。

2. 我が国における小型サイクロトロン設置の現状について

現在、我が国において小型サイクロトロンを保有している研究機関・医療施設等は平成 14 年 2 月時点で別表の通りである。ここに記載したすべての研究・医療機関において、サイクロトロンの設置年が正確に把握されている訳ではないが、1973 年に放射線医学総合研究所に最大加速エネルギー 70MeV の大型サイクロトロンが設置されて以来 30 年近く経過した。例えば 1997 年には 24 研究・医療機関に設置されていたのが¹⁾、現在新たに設置中の施設を含めると 38 研究・医療機関を数え、設置する研究・医療機関が急速に増加し

ている。従って、サイクロトロン¹⁾の耐用年数をどのように評価するかは、議論の余地があるとはいえ、設置後 15～20 年以上経過すれば、当然、廃棄あるいは更新の対象になると考えられる。事実、既に廃棄・更新した研究・医療機関が存在しており、このような施設が行った方法が、今後の廃棄・更新を考慮している研究・医療機関等に有用な情報を与えるとともに、これから PET、サイクロトロンを新たに導入しようと考えている研究・医療機関にとっても、廃棄・更新を見越した形での、計画作成が容易になると考えられる。ただし、放射線医学総合研究所や東北大学サイクロトロン RI センターのように、大型サイクロトロンを設置している研究機関における廃棄・更新と PET 専用の小型サイクロトロンを設置している研究・医療機関とでは、事情がかなり異なることが予想される²⁾。従って、ここでは PET 専用の小型サイクロトロンについてのみ、廃棄・更新等に関わる諸問題について検討する。

3. 既に廃棄・更新した施設について

現在まで、小型サイクロトロンを廃棄・更新した施設として、1 国立医療機関および 2 国立大学附属病院が挙げられる。前掲の国立医療機関はその廃棄に際して、設置されていた小型サイクロトロンは製造元メーカーに引き取られたが、これは特殊な事例と考えられ今後このような形での小型サイクロトロンの廃棄が行われることは考えにくく、前掲の 2 国立大学附属病院の事例を参考にすべきである。この 2 附属病院とも設置後 15 年を経過して新たなサイクロトロンに更新しており、やはり設置後 15～20 年が一応の廃棄・更新の目安になると考えられる。

この 2 附属病院では、更新方法に違いがあり、A 大学附属病院では、既に設置されていた旧サイクロトロンの一部設備およびその施設を利用する形で、新サイクロトロンが導入されている。これは、サイクロトロンを収容する建物スペースに制限があったためであり、いわば苦肉の策ともいえるものである。一方、B 大学附属病院では、旧サイクロトロンに併置する形で新サイクロトロンを設置したものであり、旧サイクロトロンは使用されないまま保存される形である。つまり、前者は旧サイクロトロンの加速方式である陽イオ

ン加速タイプを踏襲せざるを得ず、現在主流である陰イオン加速タイプを導入することは困難であった。一方、後者は陽イオン加速タイプである旧サイクロトロンをそのまま保持する形で新サイクロトロンを導入できたため、陰イオン加速タイプを設置できた。従って、これら2国立大学附属病院の方法が、今後の廃棄・更新を考える上で有益な情報を与えてくれる。しかし、我が国の研究・医療機関の敷地等を考慮すると、B 大学附属病院のように、旧サイクロトロンを保存したままで新サイクロトロンを設置できるような十分なスペースを確保してサイクロトロンを収容する建物を建設することは、なかなか容易な方法とはいえず、やはり A 大学附属病院のように既存のサイクロトロン施設をできるだけ有効に利用した形で、更新を進めることが必要になる。そのためには、サイクロトロンの解体に伴って発生する様々な放射化物の取り扱いが重要となる。しかしながら、現状ではその取り扱いについて明確な処理方法はない。従って、上記の2国立大学附属病院では、部分的撤去と搬出不可能なものは、施設内に保存する形で放射化物の処理が行われた。今後も同様な方法での処理が一般的になることが予想される。ただし、1980年代後半から設置導入されてきたサイクロトロンは、陰イオン加速タイプであり、陽イオン加速タイプに比較して、放射化される部品の量が少ないことが言われており、処理についても比較的容易になることが見込まれる。一方、最近では自己シールドされたさらに小型化されたサイクロトロンも開発され、一部研究・医療機関に導入されつつあるので、このようなサイクロトロンの使用状況や設置状況を検討することも必要である。

4. 今後導入される小型サイクロトロンに期待される点について

PET 検査は、我国の医学・医療のなかで、ポストゲノム研究・医療の一環としての分子動態イメージング法による生理・病理機能を解明する上で、極めて有用な画像診断技術として、今後益々重要な位置を占めることは容易に想像される。従って、その技術の基本とも言うべき短半減期放射薬剤の供給のための小型サイクロトロンは必要不可欠な設備である。一方、比較的耐用期間が長い（15年から20年程度と考えられる）とは言え、その設置から廃

棄・更新を見越した長期的な展望を明確にすることが求められている。そこで、小型サイクロトロン製造メーカーへの要望も含めて、今後以下のような事項を検討して行く必要がある。則ち、

(1) サイクロトロンのさらなる小型化：

現状でも前掲した自己シールド型のサイクロトロンは、小型化が図られているが、加速エネルギーが陽子 10MeV、重陽子 5MeV で、小さいという問題点もあり、陽子 18MeV、重陽子 9MeV の装置でもその要望は小さくない。当然ながら設置スペースが小さければ、配置の自由度も飛躍的に高まり、既設の診療施設に設置することも可能となることが期待される。

(2) 自己シールド化：

現在設置されている小型サイクロトロンに対して、放射線遮蔽のために厚いコンクリートで囲う必要があるが、自己シールド化によって、そのようなコンクリート壁の構築が軽減されるため、(1)と同様に設置スペースの自由度が大幅に増すとともに、収容すべき建物の建設コストの面からのメリットも大きく、廃棄・更新の際に果たす役割は重要である。

(3) 搬入・搬出のための出口や通路の確保：

小型サイクロトロンは一旦設置されてしまうと、前述したように 10 数年から 20 年もの間、搬出されることがなくなることが予想されるため、往々にして搬入口やその通路が、新たに建設された施設などで塞がれてしまっていることがありうる。このため、廃棄・更新に際して思わぬ困難に遭遇することになり兼ねない。これは小型サイクロトロンがすべて小部品に分割できないという事情が関係している訳であるが、設置に際しては十分留意することが要求される。

(4) 放射化物の処理、特にマグネットの処理について：

マグネットは超伝導タイプと常伝導タイプがあるが、どちらが廃棄・更新も含めた形で有利かを今後検討する必要がある。特にマグネットは分割できない最も大きな部品と考えられるからである。

(5) 部品の共通化：

可能であれば恒常的に使用できる部品デザインが望ましく、今後メーカーへ要望して行くことが必要である。ただし、設備装置の進歩の妨げにならないよう留意すべきである。

(6) ICなどの電子部品が多用されることによる問題点の発生：

これらの部品は小型サイクロトロン的高度化には不可欠であるが、一方で放射線（特に中性子線）に対して耐久性が悪いという弱点があり、その対策が必要になってくることが予想される。

以上、小型サイクロトロンを今後新たに導入しようとしている研究・医療機関が考慮すべき点、あるいはメーカーへの要望事項も含めて現状での問題点を検討した。これらの中で、放射化された廃棄物処理は小型サイクロトロンにおいて最も解決が難しい問題であり、極力、廃棄すべき容積の大きい放射化部品を発生させないような装置の開発が望まれる。

参考文献

- 1) (社)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4回全国核医学診療実態調査報告. RADIOISOTOPES 47: 1-54, 1998.
- 2) 柴田徳思：使用を廃止加速器の放射化の問題. RADIOISOTOPES 48: 208-215, 1999.

(別表)

(2002年2月現在)

	施設名	サイクロトロン	設置年(更新状況等)	PET装置(参考)
1	放射線医学総合研究所	トムソン CSF AVF930 SHI CYPRIS HM18 JSW BC2010N	1973(大型) 1993 2000	ECAT EXACT HR ECAT EXACT HR+
2	東北大学サイクロトロン RI センター	SHI AVF930 SHI CYPRIS HM12	1977(大型) (1998更新)	CTI PET930 SET2400
3	京都大学医学部附属病院	SHI CYPRIS325	1982 (1997一部更新)	GE ADVANCE
4	秋田県立脳血管研究センター	JSW BC168	1982	SET2400
5	九州大学医学部附属病院	JSW BC1710	1983	ECAT EXACT HR+
6	群馬大学医学部附属病院	JSW BC1710	1984	SET2400
7	西陣病院	JSW BC1710	1985	SET-120W
8	千葉大学医学部附属病院	SHI CYPRIS370 (SHI CYPRIS HM18)	1985 (2000更新)	GE ADVANCE
9	東京大学医学部附属病院	SHI CYPRIS370	1988	SET-1400W
10	名古屋市総合リハビリテーションセンター	SHI CYPRIS370	1988	PCT-3600W
11	東京都老人総合研究所	SHI CYPRIS370	1989	SET-1400W
12	国立循環器病センター	SHI CYPRIS370	1989	SET-1400W
13	県西部浜松医療センター(先端医療技術センター) 浜松ホトニクス PET センター	SHI CYPRIS HM18	1991	SHR-22000
14	金沢循環器病院	JSW BC1710	1991	SET-1400W
15	生体機能研究所	SHI CYPRIS HM18	1993	ECAT EXACT
16	ハイメディック山中湖クラブ	SHI CYPRIS HM18	1993	ECAT EXACT
17	大阪市立大学医学部附属病院	NKK OSCAR	1993	
18	大阪大学医学部附属病院		1994	ECAT EXACT
19	福井医科大学高エネルギー医学研究センター	NKK OSCAR	1994	GE ADVANCE
20	国立療養所中部病院長寿医療研究センター	SHI CYPRIS HM18	1994	ECAT EXACT HR
21	日鋼記念病院	CTI RDS111	1998	ECAT EXACT HR+
22	北海道大学医学部附属病院	SHI CYPRIS HM18	1999	ECAT EXACT HR+
23	滋賀県立成人病センター	SHI CYPRIS HM18	1999	