

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
総合研究報告書

^{99m}Tc 製剤の実践的な放射化学的純度測定法の検討

研究代表者 横塚 記代 国際医療福祉大学 助教

研究要旨

市販されている標識用キットを用いて、使用施設で調製することが可能である ^{99m}Tc 製剤のうち ^{99m}Tc -tetrofosmin を対象にした迅速かつ簡便な放射化学的純度(Radio Chemical Purity; RCP)測定法の検討を行った。従来の RCP 測定法では時間や手間がかかり、手法が不明確であるものがあることから、これらの問題点を解決できるクロマトグラフィの使用材料および放射線量測定の方法について検討を行った。

^{99m}Tc -tetrofosmin の RCP 測定では 2 種類のクロマトグラフィを実施するが、本法では何れも 5 分で展開が可能となり、従来の方法の約 2/3 と約 1/24 に時間を短縮できた。この時の試料のスポット量が 2 μl で、シンチレーションカメラによる収集マトリックス数が 128 $\times$ 128 の場合は、3 分以上の収集が適切であることが分かった。よって、より実用的な RCP 測定法を提案できたといえる。

研究分担者：富沢 比呂之
国際医療福祉大学 准教授

A. 研究の背景と目的

核医学検査で使用されている放射性医薬品のうち、 ^{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、使用頻度は最も高い。 ^{99m}Tc 製剤は、既に標識された状態で販売されている標識済の完成製剤と標識用キット製剤と ^{99m}Tc 溶液を用いて、使用施設で調製 (^{99m}Tc キット製剤) する場合がある。しかし、 ^{99m}Tc キット製剤の標識は、製剤の種類によって手順や方法が異なる。

^{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が日本核医学会によって 2003 年に実施された。その調査によると、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などの理由で多くの施設が QC を行っていない。実際に標識不良を起きている報告があるに

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 の一つの指標に放射化学的純度 (radiochemical purity ; RCP) がある。これは、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のことである。 ^{99m}Tc 製剤の RCP 値測定の方法は、「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」という日本アイソトープ協会による参考資料 (以下、Japan Radioisotope Association; JRIA 資料) に示されている。さらに、「放射性医薬品取り扱いガイドライン」では、 ^{99m}Tc 製剤の QC は JRIA 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。さらに、製剤により測定方法が異なり、詳細な記載が少ないことから、専門知識や経験がない者が臨床現場で実施することは困難であると推測される。また、RCP 測定の中でも放射線量を測定する手法や条件の統一がなされていない。

本研究の対象とした ^{99m}Tc -tetrofosmin の RCP 測定は JRIA 資料によると 2 種類のクロマトグラフィを行う必要があり、他の ^{99m}Tc 製剤に比べて手間が

かかる。さらに、検査での使用頻度も比較的多いことから、簡便かつ迅速な RCP 測定法が必要となる。そのため、 ^{99m}Tc -tetrofosmin を対象に迅速かつ誰でも簡便に実施できる RCP 測定法をすることを目的とした。

B. 研究方法

1. クロマトグラフィ

1-1. 材料の検討

クロマトグラフィに用いられるろ紙や薄層板などの固定相、展開溶媒の移動相の種類は ^{99m}Tc キット製剤ごとに日本アイソトープ協会による参考資料(以下、Japan Radioisotope Association; JRIA資料)に示されている。2種類のクロマトグラフィのうち方法1で検討した材料を表1に、方法2で検討した材料を表2に示す。表1および表2の方法でクロマトグラフィを実施し、展開中のろ紙および薄層板をシンチレーションカメラで連続撮像(1分/フレーム)し、そのデータから最短で分離できる時間を求めた。

表1 方法1のクロマトグラフィにおける検討材料

移動相	ジクロロメタン:アセトン = 13:7混合液(JRIA資料) = 1:1 混合液 = 7:13混合液
固定相	シリカゲル薄層板 ・支持体: ガラス(JRIA資料) ・支持体: アルミニウム

表2 方法2のクロマトグラフィにおける検討材料

移動相	アセトニトリル水溶液 = 30% = 50% (JRIA資料) = 80% アセトン水溶液 = 50% = 80%
固定相	ろ紙 ・Whatman No.1(JRIA資料) ・Whatman 3MM ・ADVANTEC No.51B セルロース薄層板 ・支持体: アルミニウム

1-2. スポット量の検討

^{99m}Tc -HMDP, ^{99m}Tc -MAA, ^{99m}Tc -ECDを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 ずつスポットし、それぞれ最短で分離できる時間を1-1実験と同様に調べた。

2. 放射線量測定

2-1. 収集条件の検討

NaI(Tl)シンチレーションカメラを用いて、表3のような条件で、クロマトグラフィ後の固定相を撮像した。

表3 NaI (Tl) シンチレーションカメラでの収集条件

コリメータ	スペクト汎用型
マトリックス数	64 × 64 128 × 128 256 × 256
収集時間	1分、2分、3分、4分、5分

撮像画面上の標識化合物のスポットが移動した像に関心領域を設定し、関心領域内の平均カウント数を調べた。その値が100counts/pixel以上になる収集条件をRCP算出に適した条件として、検討した。

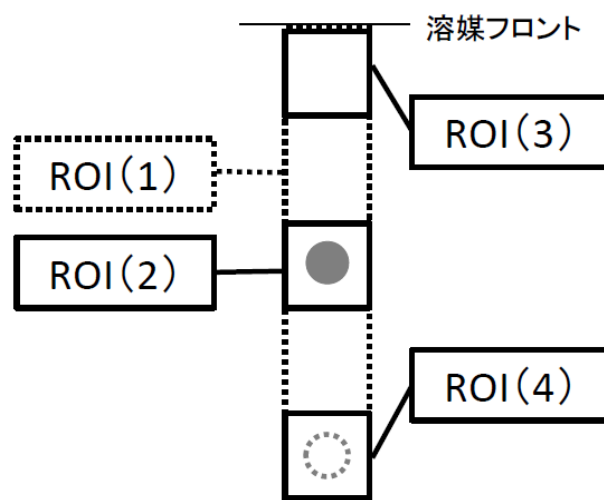
2-2. RCPとRf値の算出

上記の条件で収集した画面上に図1のような関心領域を設定し、3種類のRCP値 [%] を算出した。なお、計算で使用している関心領域内の総カウント数は、同じ大きさの関心領域によるバックグラウンドを差分した値を用いた。

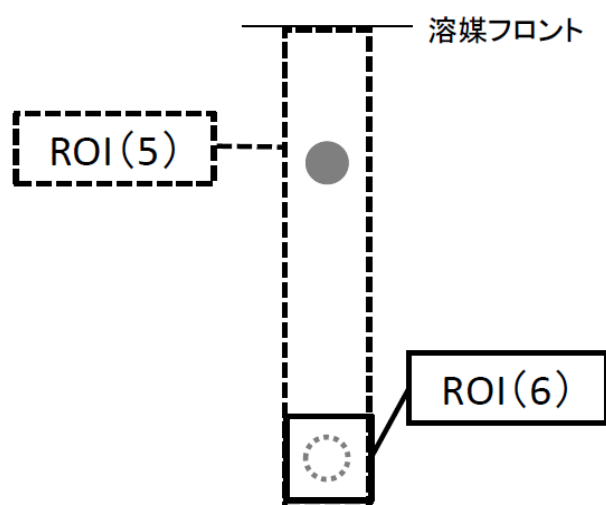
展開によって移動した化合物の移動率Rf値は、撮像画面上で移動距離を測定し、以下の式で算出した。

$$Rf = \frac{\text{化合物の移動距離 [cm]}}{\text{原点から溶媒フロントまでの距離 [cm]}}$$

方法1



方法2



● 移動した標識化合物のスポット像 ○ スポットした場所(原点)

$$RCP① = \frac{ROI(2)の総カウント数}{ROI(1)の総カウント数} \times 100 [\%]$$

$$RCP② = 100 - \left(\frac{ROI(3)の総カウント数}{ROI(1)の総カウント数} + \frac{ROI(6)の総カウント数}{ROI(5)の総カウント数} \right) \times 100 [\%]$$

$$RCP③ = 100 - \left(\frac{ROI(4)の総カウント数}{ROI(1)の総カウント数} - \frac{ROI(6)の総カウント数}{ROI(5)の総カウント数} \right) \times 100 [\%]$$

図1. RCP値算出方法の説明図

C. 研究結果

1. クロマトグラフィ

1-1. 材料の検討

方法1の固定相を比較した実験では、支持体がアルミニウムの薄層板よりもガラスの方が早く展開できることが分かった。移動相である展開溶媒は、アセトンの配分量が少なく、ジクロロメタンの配分量が多いほど標識化合物および $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の移動距離が短くなることが分かった。同一の展開時間で標識化合物および $^{99m}\text{TcO}_4^-$ のスポットがより長く離れるほど、分離が早いことを示しているため、両者のRf値の差を算出した。この結果を表3に示す。これより、最も展開が早い溶媒ジクロロメタン：アセトン＝1：1の混合液であった。

表4 方法1展開溶媒別の標識化合物および $^{99m}\text{TcO}_4^-$ スポットのRf値の差

展開溶媒	Rf値の差
ジクロロメタン： アセトンの重量比	($^{99m}\text{TcO}_4^-$ のRf値) - (標識化合物のRf)
13：7	0.75 ± 0.04
1：1	0.85 ± 0.03
7：13	0.80 ± 0.03

方法2では何れの移動相と固定相の組合せにおいても、展開後のスポットの移動は標識化合物が原点付近、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が溶媒先端付近であったため、同一の展開時間で原点から溶媒フロントまでの距離が長いほど分離が早いことを示している。表5に各移動相と固定相の10分展開による原点から溶媒フロントまでの距離を示す。この結果から、最も方法2の展開が早い移動相と固定相の組合せは、80%アセトニトリル水溶液と支持体がアルミニウムのセルロース薄層板であることが分かった。

表5 各移動相と固定相の10分展開による原点から溶媒フロントまでの距離 [cm]

移動相	固定相			
	ろ紙	ろ紙	ろ紙	薄層板
溶媒A	8.7	9.7	7.8	7.9
溶媒B	7.8	7.9	8.4	8.5
溶媒C	10.1	11.0	10.6	12.0
溶媒D	5.7	6.5	6.1	7.3
溶媒E	8.1	9.2	9.9	8.4

溶媒A：30%アセトニトリル水溶液

溶媒B：50%アセトニトリル水溶液

溶媒C：80%アセトニトリル水溶液

溶媒D：50%アセトン水溶液

溶媒E：80%アセトン水溶液

ろ紙：Whatman No.1

ろ紙：ADVANTEC No.51B

ろ紙：Whatman 3MM

薄層板：セルロース薄層板

(支持体：アルミニウム)

1-2. スポット量の検討

スポット量による標識化合物と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が分離する時間（分離時間）を表6に示す。この結果から、方法1と方法2ともスポット量は $2\mu\text{l}$ が適していることが分かった。これらの展開時間は方法1で3分、方法2で5分あれば分離に問題ないことが分かった。

表6 スポット量ごとの分離時間

スポット量 [μl]	分離時間 [分]	
	方法1	方法2
1.0	3	4
2.0	3	5
3.0	4	6
5.0	4	8
10	5	10

2. 放射線量測定

2-1. 収集条件の検討

マトリックス数が 64×64 の画像ではピクセルサイズが大きすぎて、精度よく関心領域を設定できるほどの分解能がなかった。標識化合物スポットROI内の平均カウント数が100counts/pixel以上となる条件は、マトリックス数が 128×128 、収集時間が方法1で3分以上、方法2で2分以上であった。方法1と方法2を同時に収集する場合には、3分以上の収集時間に設定すればよいことが確認できた。

2-2. RCPとRf値の算出

本法とJRIA法でRCPを算出した結果およびT検定にて両者の有意差を調べた結果を表7に示す。この結果から、RCP とRCP の算出値は本法とJRIA法によるものとに有意差はなかった。しかし、RCP では有意差が生じ、RCP値が低く算出される結果となった。この要因は撮像画面から確認でき、方法1の展開溶媒のアセトンの配分量が少ないことで標識化合物の移動が少なく、このスポットが原点付近のROI (4) にやや掛かったためであった。よって、本法の展開溶媒の方が放射線量測定に影響をきたさない分離が可能であることが新たに分かった。

表7 本法とJRIA法によるRCP値とT検定の結果

算出法	RCP [%]		T検定による有意差
	本法	JRIA法	
RCP	98.9 ± 0.1	98.3 ± 0.6	なし
RCP	99.5 ± 0.1	99.5 ± 0.7	なし
RCP	99.6 ± 0.1	96.9 ± 0.1	あり

D . 健康危険情報

当該事業において、健康に特に問題は確認されていない。

F . 研究発表

1. 論文発表

日本アイソトープ協会によって発行されている学術誌「RADIOISOTOPES」に論文を投稿し、平成24年7月に発行された61巻7号で掲載された。

2. 学会発表

平成24年10月に開催予定の日本放射線技術学会秋季大会でポスター発表を行った。

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

クロマトグラフィの材料やマニュアルをキット化し、特許申請が可能であるか検討している段階である。

2. 実用新案登録

上記の特許申請と同様に、検討段階である。

3.その他

特になし