

放射性医薬品（PET 薬剤）の製造から管理まで

櫻木 庸博^{*1}山口 博司^{*2}

1. はじめに

放射線検査としては単純撮影検査や透視検査、CT等X線を用いた一般検査、磁場と電波によって画像を得るMRI検査、放射性医薬品を体内に投与して検査するPET、SPECT等の核医学検査が知られている。

本稿では核医学検査に用いられる放射性医薬品（特にPET薬剤）の製造から管理までについて報告する。前半では小型サイクロトロンを用いたPET核種製造と標識合成装置を用いたPET薬剤標識合成について、後半に放射線取扱主任者（以下主任者という）及び診療放射線技師の立場から小型サイクロトロンの使用から診療で使用するPET薬剤の管理について記述する。

加えて主任者業務とは関係ない管理も含まれているが、新しいPET薬剤を開始する際の経験談について現状を知っていただけたらと思い今回記述することとした。少しでも皆様へ今後の参考になればと思う。

2. サイクロトロンによる核種製造

サイクロトロンは、イオン等の粒子を加速するための円形加速器の一種である。ローレンツ力と電場からの力の組み合わせにより、荷電粒子を加速することができる。サイクロトロンは円運動しながら加速する装置であるため、直線加速器よりも非常にコンパクトにできるのが特長である。病院内で院内製造に用いられるものは小型サイクロトロンと呼ばれ、ヒトの背丈ほどの大きさであり、一般的に部屋の大きさは5m×5m×高さ2.5m程度あれば設置可能である（図1）。

かつては図1のような非自己遮蔽型サイクロトロンが多かったが、近年は自己遮蔽型が主流となってきている。前述のように小型化されたことで非常に

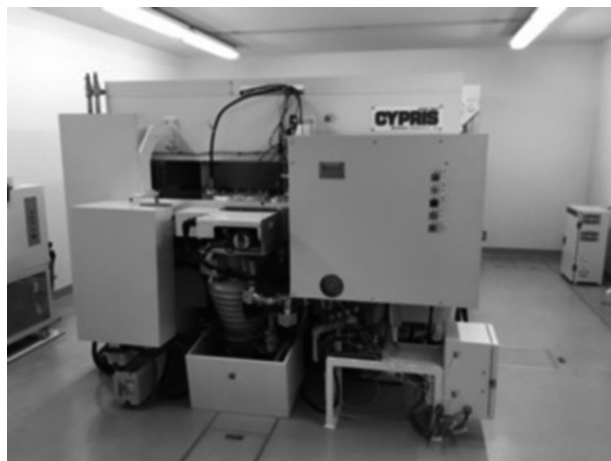


図1 名古屋大学医学部附属病院のサイクロトロン

小さな部屋に設置可能となったが、周囲のシールド重量も加わるため、非常に頑丈で耐荷重性の高い床設計が必要となる¹⁾。

PET薬剤の標識合成に用いる核種は主としてこのサイクロトロンを用いて製造する。¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸Fは主要PET4核種と呼ばれ、様々なPET薬剤の標識合成に用いられる。また、近年では⁶⁸Gaのような金属核種を製造することが可能となり、更に多くのPET薬剤が合成可能となってきた。

サイクロトロンの使用にあたっては、避けて通れないのが放射化である。

放射化とは中性子等の照射を受けた物質が放射性物質に変化することである。高エネルギーの中性子、陽子、重陽子、 α 粒子等の粒子線あるいは γ 線が安定な物質の原子核と相互作用（吸収、散乱等）を行うと、放射性核種が生成し、物質は放射化する。表1にPET主要4核種及び⁶⁸Gaの核種の製造法を記した。

いずれの反応においても核種合成反応において陽子や重陽子を用い、反応の結果、目的核種以外に中性子や α 粒子が生成される。これらがサイクロト

表1 PET に用いられる主なポジトロン核種の製造法

PET核種	半減期(分)	核反応	ターゲット物質	生成物および化学形
^{11}C	20.4	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$	$\text{N}_2(\text{trace O}_2)$	$^{11}\text{C}-\text{CO}_2$
			$\text{N}_2 + \text{H}_2$	$^{11}\text{C}-\text{CH}_4$
^{13}N	9.96	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	$\text{H}_2\text{O} + \text{Ethanol}$	$^{13}\text{N}-\text{NO}_x, ^{13}\text{N}-\text{NH}_3$
^{15}O	2.04	$^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$	$\text{N}_2 + \text{O}_2$	$^{15}\text{O}-\text{O}_2$
			$\text{N}_2 + \text{CO}_2$	$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$
^{18}F	109.8	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	$^{18}\text{F}-\text{F}^-$
		$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$	$\text{Ne} + \text{F}_2$	$^{18}\text{F}-\text{F}_2$
^{68}Ga	67.7	$^{68}\text{Zn}(\text{p}, \text{n})^{68}\text{Ga}$	^{68}Zn Plating	^{68}Ga (HClaq)

ロン本体を構成する金属部品や周囲の遮蔽用コンクリートの含有する微量金属を放射化するのである。ターゲット薄膜等金属組成が明らかになっている物質に単一の粒子線の照射がなされるのであれば、生成する放射性核種はある程度の予想を立てられるが、コンクリート中の微量金属や不純物を含む金属部品は中性子や α 粒子の複雑な衝突、生成核種の更なる核反応変化で複雑な二次、三次生成物となり放射性核種が特定できず、放射化物と総称されることになる。放射性核種の種類や量が特定できない放射化物の取扱いや管理は非常に難しい。日本国内にはサイクロトロンを所有する施設が多く、今後、施設の閉鎖時に大量に出る放射化物の処理、サイクロトロンの廃止・廃棄が大きな問題になってくる可能性があると考ええる。

3. 標識合成装置を用いた PET 薬剤標識合成

これまで PET 薬剤の標識合成装置には、 ^{18}F -FDG の専用標識合成装置の他、 ^{11}C 化合物専用標識合成装置、 ^{18}F 化合物専用標識合成装置等が知られていた。ここ最近では PET 核種が短半減期である性質と、薬剤や溶液のコンタミネーションを防ぐため流路をディスポーザブル式とすることで、同一装置で多核種、種類の異なる標識薬剤を合成できるようになってきた。名古屋大学医学部附属病院アイソトープ検査室や藤田医科大学病院サイクロトロン・セラノスティクスセンターに導入される装置 MPS-200 (図2) は、複数の核種 (^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga 等) と薬剤 (^{11}C -Methionine, ^{18}F -Fluorobetapir, ^{18}F -THK5351, ^{68}Ga -PSMA-11 等) の合成が可能であり、また用いるシーケンスや条件検討により更に数多くの PET 薬剤の標識合成が可能となる。

核医学検査に用いられる核種の中でも PET 4 核種

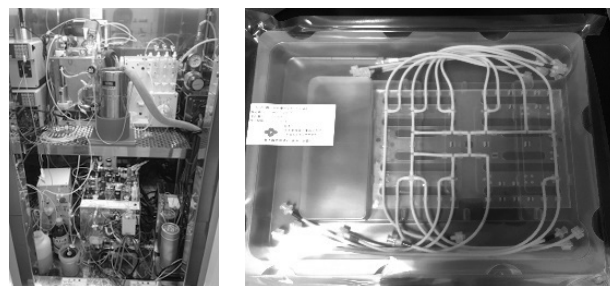


図2 名古屋大学医学部附属病院に設置の標識合成装置

左) MPS-200 と右) ディスポーザブル式キット

の固体廃棄物は、封をしてから7日間管理区域内に保管した後、非放射性廃棄物として廃棄することができるという7日間ルールというものがある²⁾。これは PET 用放射性薬剤の合成や使用に伴って発生する RI 廃棄物に、通常合成量の10倍の PET 核種が全量含まれたとしても7日間保管することにより放射能は完全に消滅することを利用したものである。現時点ではこの4核種に ^{68}Ga は含まれておらず、 ^{18}F より半減期が短いものの、製造、合成に際して発生した廃棄物は分別する必要がある。近年、院内製造で ^{68}Ga を合成できるサイクロトロンが増えてきたことから、施設の運用上、7日間ルールの核種に追加や変更が必要になる可能性も考えられる。

4. 標的画像診断から標的治療へ

近年、核医学領域では核医学検査のみならず核医学治療との組み合わせによるセラノスティクス (Theranostics) が注目されている。セラノスティクスは治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を融合した造語である。PET 核種等を用いた標的画像診断で腫瘍への特異的集積を確認し、 α 線、 β 線を放出する治療核種に置き換えることにより標的治療につながる手法である。セラノスティクスの発展により、これまで PET 核種や薬剤のような超短半減期を使用していた施設においても標的治療に用いる半減期の長い α 線、 β 線放出核種を導入する施設が増えてくると考えられる。これに伴い使用する核種の変更申請や放射線障害予防規程や教育訓練の見直しはもちろんのこと、発生する医療用放射性汚染物の管理や処分方法を考える必要がある。

5. 放射線に関する法律

PET 薬剤やサイクロトロンの使用には多くの法律

が関わっており、その中では薬品、装置あるいは人において管理することが求められている。

筆者らにおいて主に関係する法律は、放射性同位元素等の規制に関する法律(以下 RI 規制法と言う)、医療法施行規則及び電離放射線障害防止規則(以下電離則と言う)がある。その中で主任者は RI 規制法で選任が義務付けられているが、多くの施設では医療法施行規則と電離則に関する業務も兼業で携わっている方が多いであろう。また新しい薬剤、未承認薬及び治験薬を取り扱う上では医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下薬機法と言う)や臨床研究法が関係してくる。こちらは医師や薬剤師が主として関係してくるため今回は割愛する。

6. 放射線管理

主任者業務は多岐にわたり、放射線管理業務の一部に線量の測定や書類作成、予防規程の改定及び立入検査の対応が挙げられる。

名古屋大学医学部附属病院(名大病院)のサイクロトロンは ^{18}F -FDG が保険適用になる以前から多くの PET 薬剤の合成を扱ってきた。そのため新規に ^{18}F -FDG 以外を使用する施設よりはるかに準備することが少なかった。管理に携わってみると新規導入には多くの申請が必要であったことは容易に想像できる。

放射線管理は作成する書類が多く、どうしても作成することに気を取られがちだが、実情がどのようになっているかが重要であることを忘れないように心掛けたい。

7. 薬剤使用までの管理

例えば名大病院においては、未承認薬(^{11}C -PiB, ^{11}C -PBB3, ^{18}F -THK5351)の製造合成によりサイクロトロンの運転時間及び合成量が増えることが容易に考えられた。前記したように以前から多くの PET 薬剤を合成していたため、 ^{18}F の合成量は多かった。一方で、 ^{11}C の合成量は今まで主に ^{11}C -Methionine を行える量を考慮していたため、今までの届出量を超える可能性があった。そのため ^{11}C の使用量変更が必要となり、使用量としては以前の3倍へ増やす形となった。前記3薬剤の合成では問題はなかったが、合成する薬剤によっては同じ核種でも物理的

態が違うことがある。その際は核種の追加と同様の手続きになるため合成薬剤をしっかりと確認しておく必要がある。

新薬の使用開始当初は未承認薬に関してはすべて RI 規制法で管理が実施されており、人への投与に関しても RI 規制法への届け出が必要であった。そのため一部医療法施行規則と2重規制の形になっていたのは記憶に新しい。現在では PET 薬剤投与直後から医療法のみでの管理が可能となっているため、名大病院では他の RI 規制法の変更申請の際に PET 製剤投与直後の使用方法を廃止する手続きを行った。

放射性汚染物の廃棄の管理では前記に示すとおり7日間ルールにより非放射性廃棄物として廃棄できる方法を取られている施設が多くみられる。名大病院では適用していないが、こちらのルールを適用するにはいくつかの条件²⁾がある。もちろん RI 規制法と医療法でそれぞれ管理する必要があるためこの点は注意したい。

8. 検査開始までの管理

新薬を用いた検査を行う上で検討課題は検査の時間と人員の確保である。

名大病院は臨床病院であるため、検査数を減らして未承認薬の検査を行うことは難しい。そのため必然的に診療業務終了後に行う形となった。

次に診療業務終了後に行うことで、投与を行う医師を確保する必要がでてきた。そのため検査終了時には時間外になることもあったため、放射線の扱いに慣れている放射線科医ではなく、今まであまり使用経験のない診療科の医師が行うこととなった。

もちろん診療科の医師は RI 規制法での放射線業務従事者登録はしていないため、新規に教育訓練を受けてもらう措置が必要となった。

9. 検査開始後の管理

PET 薬剤を投与後は、投与された人からの被ばくを伴うのは言うまでもない。臨床研究では健常者も含まれており「健常志願者を対象とする研究においては、予測される医学への貢献の度合いも含めて、防護の最適化に充分考慮すること」と日本核医学会から提言されているため、注射後の待機する間隔をより離れて待機できるように配慮する工夫をした。

開始後の準備不足としてサイクロトロンや合成装置のエラーで、検査ができなかった場合の手配もしくは予備日も考えておく必要があったと実感している。

撮影後は診療放射線技師として画像を管理することは重要な仕事の1つである。

より診断しやすく正確な画像にするため、機器の点検校正を定期的に行う。そして最適な撮像条件を設定する必要がある。PET 画像の解析方法として Standardized Uptake Value (SUV) を用いて評価することがよく使用されている。SUV を求めるには投与放射能、投与時刻、体重が必要になるが、SUV の精度を担保する上で、放射線測定器や体重計の精度管理も欠かせない。そこで正確な値を出すために必要となってくることの1つとして、放射線測定器や体重計の精度管理が挙げられる。2023 年 10 月より放射線測定器の点検校正も義務化されたので、今後ますます重要視されると注目している。

また PET 画像の画質や客観性を担保するうえで、もちろん PET 装置の保守点検も必要となっている。日本画像医療システム工業会規格にもあるとおり、保守点検項目として Daily QC 及びノーマライズとクロスキャリブレーションがある。これらの方法と頻度に関しては装置毎であらかじめ決められた方法で行い、定期的に確認することが推奨されている。

今回の新薬導入に際しては論文等を参考に撮影条件及び画像再構成条件を設定したが、特に画像再構成条件は各種補正や画像再構成アルゴリズムによって画質は大きく変化するため重要な因子の1つとなっている。

現在、日本核医学会が認める PET 撮像施設認証がある。こちらは主に診療を念頭に置いた認証 (I) と多施設臨床研究や診療研究を念頭に置いた認証 (II) の2種類があり PET 装置の精度管理や画像を担保するために活用するのも1つの手段だと考える。

10. おわりに

今回、放射性医薬品の製造から管理までについて執筆した。施設や製造する核種、合成する薬剤によって、手法や管理状況は異なるだろう。これまで、核医学分野では検査用核種を中心に用いていたが、セラノスティクスのように新たな治療用核種を併用する潮流が出てきており、今後、こうした新核種を導入するには、様々な対応が迫られると考えられる。

多職種が関わる医療現場では薬品や装置の管理はもちろんのこと、人に関する管理が一番苦労した点であったように思う。核医学は現在世界的に注目されている分野の1つだ。今後、新たな核種を用いての診断薬、治療薬の開発が進むと考えられるが、製造と管理が一体となり、より良い医療の提供を行えるよう取り組んでいきたい。

引用文献

- 1) 第一章 PET 施設の Q&A, 一般社団法人日本画像医療システム工業会企画 JESRA TR-0028*A, 2008 (制定) / 2018 (改正)
- 2) FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン, 一般社団法人日本核医学会 (2005)

(*¹ 名古屋大学医学部附属病院 医療技術部 放射線部門, *² 藤田医科大学病院 放射線部)

主任者コーナーの編集は、放射線安全取扱部会広報専門委員会が担当しています。

【広報専門委員】

柴田理尋 (委員長), 井原智美, 恵谷玲央, 出路静彦, 平木仁史, 福島芳子