

**第 52 回日本核医学会学術総会
第 32 回日本核医学技術学会総会学術大会
合同企画抄録**

合同企画抄録目次

会長講演・大会長講演

1. 核医学に求められる個別化医療
..... 玉木 長良..... S41
2. 小動物イメージングと挑戦
..... 鈴木幸太郎..... S42

合同シンポジウム

「PET検査の質の向上を目指して：薬剤合成から検査・診断まで」

1. 趣旨説明：なぜ標準化が必要か
..... 千田 道雄..... S43
2. 標準的な診断から
..... 栗原 宏明..... S44
3. PET 薬剤院内製造の標準化
..... 脇 厚生..... S45
4. PET 撮像の標準化
..... 松本 圭一..... S46
5. 行政の立場から
..... 高江 慎一..... S47

合同薬剤調製セミナー

1. 放射性医薬品の標識Ⅰ
..... 吉成 糸子..... S48
2. 放射性医薬品の標識Ⅱ
..... 伊藤栄次郎..... S49

核医学に求められる個別化医療

玉木 長良

北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座 核医学分野

核医学検査の最大の利点は、主要臓器や病巣内部の分子細胞機能情報を映像化でき、病変の重症度評価、予後推定が可能な点である。同様に治療効果判定や治療効果を予測することも可能で、個々の患者に合わせた治療戦略が立てられる。これからの医療にはこの個別化医療の役割は大きい。これまでの疾患ごとの治療戦略に代わり、今後は患者ごとの病態をとらえ、最適な治療の提供が求められる。とりわけ医療技術が高度化し、分子標的治療薬などシャープな切れ味を持ちかつ副作用が多い高価な治療薬も登場している。このような治療法をできるだけ有効に活用するためにも、個別化医療の重要性はますます増大するであろう。

個別化医療を主眼とした核医学の果たす役割は大きい。現在悪性腫瘍の治療戦略に、FDG-PET検査が多用されるようになった。とりわけFDG-PETを用いた悪性リンパ腫の治療効果判定は、国際的なコンセンサスレポートが作成され、2012年度から本邦でも健康保険適用に採用されている。今後はエビデンスに基づき、機能画像診断法が治療戦略に活用され、個別化医療に貢献できるように

なることが期待される。またこの目的に沿った有効な画像診断法の開発利用も求められる。

個別化医療の最終的な目的は治療法の効果予測であろう。そのためには遺伝子診断を含むバイオマーカーの利用が期待されている。他方、病巣の受容体機能などの分子細胞機能を事前に解析できれば、その病態に即した有効な治療法の選択ができ、無駄な治療を回避することができるため、患者にやさしく、医療の有効利用に貢献できる。この目的にはさらなる画像診断技術の発展が求められる。

この数年各種画像診断法が進歩する中、画像の融合も注目されている。しかしこれからは診断と治療の融合があつてこそ、画像診断法の真価が問われるように思える。機能画像に基づいた治療法が推進されていると共に、治療を視野に入れた画像診断法がさらに発展するであろう。診断と治療の融合により、患者にやさしく効果的な医療が提供できる明るい未来医療が実現されることを願っている。

小動物イメージングと挑戦

鈴木幸太郎

医療法人社団 南樽整形さいとう

3モダリティー (PET/SPECT/CT) 一体型の小動物イメージング装置を数年前から操作することになり、従来取り扱ってきた臨床用装置とは異なる性能、操作法などに担当当初は新鮮さと驚きの連続でした。装置の性能で目立つのは各モダリティーの分解能の良さでありその一部を紹介させて頂くと、PETは検出器にLSOを用いAxial方向の視野は12.7cmであり、仕様ではPETの空間分解能は1.38mm (FWHM) 以下と臨床用装置に比べて大幅に向上している。又、SPECTは主にピンホールコリメータを使用して撮像を行いその分解能は約1mm (FWHM) とこれも臨床機を凌いでいる。CTに関して私自身は宿日直時に取り扱ったくらいで詳しくは知りませんが、検出器には5.5cm×8.4cm CCD (2048×3072 elements) を採用しており、通常の撮影条件で空間分解能は40 μ m弱となっている。

イメージングは主にPETを用いたものが主流で行われてきたが最近ではSPECTを用いた実験も増えてきている。収集データはすべてリストモードデータでHistogramming、Reconstructionの処理によりイメージデータが得られる。装置の操作は結構マニアックでコリメータの交換、ファイルの取

り扱い、PETノーマライズファイルの作成、撮像範囲の決定などどれを取っても自動又は半自動での操作は皆無に等しい。それに加えて保守点検用ファントムの使用、小動物の取り扱い方や麻酔のかけ方なども永年臨床検査のみを経験してきた私にとっては新しい分野への挑戦と言えるものでした。

ここまでは私個人の挑戦の話でしたが、核医学全般に目を転じてみると核医学界でもまだまだ挑戦しなければならない事が多く存在するような気がします。その一つが最初に述べた分解能であると思っています。デジタル画像は核医学では他のモダリティーに比べ早くから利用されて来たが、CTやMRが世の中に出てくるとその画像の鮮明さに驚かされたものでした。今学会のテーマは「核医学の新たな挑戦」となっていますが、分解能の向上に向けては主に装置メーカーに負うところが大きいと思われますが是非挑戦してほしいと思います。他にも放射線管理、核医学検査の一般の人達への啓蒙など核医学会、核医学技術学会だけでなく関係団体も含めて新たな挑戦をしてほしいと思う次第です。

合同シンポジウム

第1会場 10月12日(金) 13:30 ~ 15:30

PET検査の質の向上を目指して：薬剤合成から検査・診断まで

1. 趣旨説明：なぜ標準化が必要か

千田 道雄

先端医療センター 分子イメージング研究グループ

PETはPETカメラの機種、投与量と待機時間、撮像時間、画像再構成などの撮像条件、患者の安静状態などによって、画質や放射能集積の程度が影響を受ける。カメラの機種は当然施設によって異なり、機器の更新もある。画質やコントラストが変われば診断精度も変わると考えられるので、論文に掲載されている診断精度があらゆる施設のデータにあてはまるとは限らない。

また、得られた画像を評価し診断する方法として、視覚的読影による判定法は当然読影者に依存し、ROIによる定量解析は得られる値がROIの設定方法に依存する。定量値が変われば正常レンジも変わってくる。コンピュータによる自動定量解析法は客観的ではあるが、つねに適切な処理が行われるとは限らない。

さらにPET薬剤は院内製造されることが多いが、院内製剤の品質管理は医療機関に任されているため、施設によって品質がばらつくおそれがある。たとえば、PET薬剤の放射化学的純度や比放射能が低い場合、放射能の分布に影響する可能性もある。

このように、PET検査では、PET薬剤の品質、PETデータの収集、PETデータの評価のそれぞれに関して、施設差や読影解析者による差が生じる

おそれがある。PETの臨床的有効性を実証しエビデンスを蓄積するためには、また医療として一定の質のPET検査を患者に提供するためにも、PETの方法が標準化されなければならない。

わが国では合成装置が医療機器として規制の対象になっており、決められた原材料をセットしプログラムを走らせれば一定の品質のPET薬剤が合成される仕組みになっている。しかし、合成されたPET薬剤の品質試験は、重要なステップであるにもかかわらず、実際問題として合成装置の機能と直接関係ない。またPETカメラはもちろん医療機器であるが、幅広い目的と状況に対応するため柔軟な使い方ができるようになっている。PET薬剤（の合成装置）もPETカメラも新しいものが次々開発されるので、合成装置のメーカーやPETカメラのメーカーに、撮像法や読影解析法の標準化まで責任を負わせるのは無理がある。

そこで日本核医学会の分子イメージング戦略会議では、企業や行政と連携して、PET薬剤の品質、PETデータの収集、PETデータの評価のそれぞれに関して、標準化をめざしてガイドラインを策定し、教育プログラムや認証制度の構築に取り組んでいる。

2. 標準的な診断から

栗原 宏明

国立がん研究センター中央病院 放射線診断科

平成14年の保険診療化以降、PET検査は全国に普及し、その大部分はがん診療のためのFDG-PET検査だが、広く国民の医療・福祉に貢献している。他にも不明熱や認知症など、FDG-PET検査が有用な疾患が知られているが未だ保険適用となっておらず、今回は「標準的な診断」の内容から割愛する。がん診療に係るPET/CT検査の保険適用範囲は「早期胃癌を除く悪性腫瘍の病期診断または転移・再発の診断」だが、悪性リンパ腫のように治療効果判定にFDG-PETが利用されることもある。ここでは、＜1＞がんの病期診断、＜2＞転移・再発の診断、＜3＞治療効果判定を、FDG-PET/CTで行う際に考慮すべき点や現時点での限界を示す。例えば、病期診断においては各がん取扱規約に則って診断するが、T診断やN診断の

際にはPETの空間分解能以下の病変が臨床的に問題になることがある。M診断の際は転移か炎症性病変かが問題となることがある。治療効果判定の際は、治療前と治療後のPET検査が同等の条件下で実施されることが最低限必要となる。異なる機種種のPET装置が導入されている施設においては、検査条件を一定に保つために患者毎に治療前後でどのPET装置を使用したか把握する必要があるかもしれない。SUVなどの半定量指標を活用する場合も、SUVmaxを活用するか、SUVpeak、あるいはSUVmean、SUVlbm等を活用するか統一されていない。このような問題に対して当院で行っている対策や行えていない対策案等を紹介しつつ、PET検査の品質向上にむけて何をするか、何ができるかを考える一助になればと期待する。

合同シンポジウム

第1会場 10月12日(金) 13:30 ~ 15:30

PET検査の質の向上を目指して：薬剤合成から検査・診断まで

3. PET 薬剤院内製造の標準化

脇 厚生

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

PET 薬剤を院内製造している施設は日本で100を超えるが、そのほとんどのPET施設では週に3～5回、 ^{18}F -FDGが製造され、また ^{18}F -FDG以外にも、 ^{11}C -Methionineや、最近では ^{11}C -PiBなどの脳機能診断用PET薬剤が製造されている。結果、PET施設当りの年間延べ製造回数は300回を超えているであろう。すなわち年間300ロット以上の注射剤が1つのPET施設で製造され、300ロットの注射剤の規格試験が行われ、投与されている。同日に2-3種類の注射剤を製造している施設も少なくない。投与患者数は他の注射剤(医薬品)と比較して決して多いとは言えないが、1製造施設が年間300ロットもの注射剤を製造するケースは非常に稀であろう。加えて、今後も有望なPET薬剤の診療展開が期待されていることから、製造回数は増加の一途を辿ることが予想されるが、製造の失敗や規格不適合による診療・臨床研究の実施不能は、年間製造ロット数が増えれば当然増加するものと考えられ、現場に一層の緊張をもたらすだろう。こうした環境においても、製造現場が混乱することなく安全で恒常的に製造を行う体制を保ちかつPET薬剤の品質を確保するための仕組み

が、製造(管理)を標準化することの目的であり、標準化を進めるために日本核医学会はPET薬剤の製造基準を制定した(「分子イメージング臨床研究のためのPET薬剤の基準 I. 製造基準」)。この基準は製造現場において、勘違いや間違えを排除し、予定通りの製造・試験検査を行い、適正な記録を確認することでPET薬剤の品質を確保する方法の手引書である。例えば本基準で定めている必要な手順の文書化や記録は、製造現場でエラーを防止するための第一選択肢である。また、製造に使用する原材料の規格と試験法設定は、指定外の「似たような」原材料の使用を排除すること、及び、使用期限切れ原材料を使用しないことにより、品質の同一性を保証するために重要である。試験検査では、出荷前の無菌試験適合性が確認できないPET薬剤であるからこそ、特にろ過滅菌以降の衛生環境や製造者の無菌操作の適格性、滅菌フィルターの完全性の確認を求めている。本講演では、学会製造基準を基にした製造管理のうち、特に重要度が高く学会施設認証に必須と考えられる項目(衛生環境、品質の正当性を示す記録、品質保証に必要な記録)を概説する。

4. PET 撮像の標準化

松本 圭一

京都医療科学大学 医療科学部 放射線技術学科

生体内の生理学的生化学的性質を特異的に画像化するPETイメージングは、基礎研究や探索的臨床研究に限らず、PET診断薬の保険診療化や新しいがん治療法の評価基準などに活用されつつある。しかしながら、PET画像の画質と測定値は、使用装置の基本性能、被検者の体格や状態、投与放射線量や撮像時間、および画像再構成法など種々の要因によって影響を受ける。このため、常に同程度の質を有した画像を得るためには、これらの影響を考慮した撮像条件の標準化が必須となる。腫瘍¹⁸F-FDG PETでは、2009年に日本核医学技術学会と日本核医学会PET核医学科分会が合同で「がんFDG-PET/CT撮像法ガイドライン」を策定し、全身FDG-PET/CTにおける一定の画質と病変検出能を確保する暫定基準を定めた。本ガイドラインは、標準的な体格における基準であるため、最新のPET装置(time of flight PETやpoint spread function技術を組み込んだ反復画像再構成法など)にも対応したガイドラインを現在改訂作業中である。一方、日本核医学会の分子イメージング戦略会議では、「日本核医学会分子イメージ

ング戦略会議第二次中間報告」にも示されているように、前述の成果を基にして「PETイメージングの標準化とデータの品質管理および撮像の施設認証」を提案している。ここでは、がんFDG-PET/CTに限定せずに、多施設や単独施設の臨床研究、および今後予想される先進医療や高度医療における撮像の質を確保することを目的としている。本施設認証は、1. 各施設の責任体制を整備、2. PET装置をはじめとした機器の初期性能評価および点検と校正、3. 各プロジェクトの撮像責任者による品質検証、を主幹としたデータの品質管理体制と、4. 書類審査、5. 認証委員による施設訪問とファントム試験(画質とSUVの精度確認)から構成されており、当該PET検査が一定の質以上で実施可能であることを期限付きで学会が認定するものであり、その試行を2012年3月に開始した。本シンポジウムでは¹⁸F-FDGによる全身PET/CT検査と¹¹C-methionineによる脳PET検査を対象にした「PETイメージングの標準化とデータの品質管理および撮像の施設認証」について報告し、議論したい。

合同シンポジウム

第1会場 10月12日(金) 13:30 ~ 15:30

PET検査の質の向上を目指して：薬剤合成から検査・診断まで

5. 行政の立場から

高江 慎一

厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室

近年、国民の健康に対する意識の高まりとともに、医療に関する国民の関心はますます大きいものとなってきている。それと同時に、急速な少子高齢化、科学技術の進歩、国際化の進展など、行政を取り巻く環境も日々大きく変化している。そのような中、これまでも政府全体の取組として、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に導くとともに、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供するための施策を講じてきているところである。本年6月には、産学間一体となって、医薬品・医療機器産業を育成し、世界一の革新的医薬品、医療機器の創出国となること、再生医療や個別化医療のような世界最先端の医療の分野で日本が世界をリードする実用化モデルを作るため、「医療イノベーション5か年戦略」を新たに策定し、医薬品・医療機器・再生医療製品・個別化医療などを核とした今後のイノベーションのあるべき姿について示したところである。

このような流れの中、PET薬剤を用いた最新の医療技術の進展に伴い、PET薬剤合成装置等の必要

性がクローズアップされており、厚生労働省の「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において、 $[^{11}\text{C}]$ 標識メチオニン合成装置、 $[^{18}\text{F}]$ 標識NaF合成装置、FDG合成装置（アルツハイマー鑑別診断、不明熱の原因病巣）が、早期に医療現場に導入されるべき品目として選定されている。一方、諸外国と比較した場合、PET薬剤合成装置そのものやそれを取り巻く周辺環境に関する法規制について、薬事法をはじめとする関係法令における取扱についての疑義も増えてきているところである。例えば、PET薬剤合成装置とPET医薬品の関係、PET薬剤合成装置の承認申請時に必要な資料、諸外国との制度の違いを踏まえた必要な各種対応等、多岐にわたる課題が指摘されている。

このような課題については、行政の一存で決められるものではなく、幅広い関係者の意見を集約した上で、我が国において最適な枠組みを構築することが求められているが、本合同企画を通じてそのような環境が整っていくことに期待している。

放射性医薬品の標識 I

吉成 糸子

日本メジフィジックス (株)

放射性医薬品には、使用前に院内での調製を必要とするキット製剤がある。調製後の製剤は注射剤として体内に投与されるものであるため、その調製は無菌的に行われる必要がある。一方で、放射性物質としての安全管理も考慮しなければならないため、一般的な調剤とは少し異なる取り扱いも必要となる。今回は、テクネチウム-99mジェネレーターから過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液を溶出し、キット製剤を標識・調製するまでの操作における無菌的取り扱いについて紹介する。

無菌調製の基本は、環境、人、ものからの菌の持ち込みを防ぐことである。無菌操作環境は、操作を行うエリアに供給される空気及びエリアを構成する設備表面が清浄であることによって成り立つ。空気の清浄化には微粒子を99.97%以上除去するHEPAフィルターを用いる。設備表面は定期的な清掃、消毒によって清浄化を行う。人は最大の汚染源であると言われるが、手指の消毒や適切な着衣を行うことによって衛生状態を保つ。また消毒に

関する知識や無菌操作手技の教育も重要である。

操作手技について動画を用いて具体的な注意事項を紹介する。無菌調製はクリーンベンチの中で行うのが一般的であるが、放射性医薬品の場合は放射能の拡散にも留意する必要があるため、クリーンな空気が供給されるタイプの安全キャビネットを用いて調製を行うことが推奨されている。調製操作はすべて安全キャビネット内で行い、安全キャビネットに持ち込む物品は消毒を行い、調製に用いる針が触れるゴム栓表面は直前に消毒用エタノールなどで消毒する。

最後に、弊社が提供するキット製剤のうち、特に注意を要するマイオビュー®「注射用」とセレブロテック®キットの標識方法を紹介する。これらは、標識操作を誤ると標識率低下を起こすことがあるため、添付文書の注意事項にしたがって正確に標識する必要があり、無菌操作と合わせて標識時の注意事項を紹介する。

放射性医薬品の標識Ⅱ

伊藤栄次郎

富士フイルム RI ファーマ (株)

テクネキット標識では、ジェネレータから溶出した過テクネチウム酸ナトリウム注射液($^{99m}\text{TcO}_4^-$)でテクネキットを溶解して調製します。一部を除き、凍結乾燥した薬剤を溶解するだけの簡単な作業ですが、バイアル内では臓器へ集積する薬剤とテクネとの化学反応(標識)が起きており、薬剤ごとに決められた調製条件(時間、温度、濃度、pHなど)から外れた作業を行うと、標識不良が発生する場合があります。適正な調製作業を行うためには、 $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$ ジェネレータの仕組みとテクネキット標識の化学反応の理解が必要になります。

テクネキット標識には、テクネと薬剤(リガンド)と還元剤が必要で、これらが一定の量的バランスで反応が進行し、バランスが崩れると標識不良が起こる場合があります。ジェネレータから溶出した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ は反応性に乏しく(酸化数+7価)、臓器に集積する薬剤(MDPなど)との反応性を持たせるには+1～+5価に還元する必要があるため、テクネキットには還元剤として塩化スズ(Ⅱ)二水和物が入っています。 ^{99m}Tc と ^{99}Tc は同じ化学反応をするため、調製時には ^{99m}Tc の放射能だけでなく、総テクネ量に注意が必要です。ジェネレータエイジ(溶出間隔)が長くなると ^{99}Tc 比率が高くなり、還元剤・薬剤(リガンド)を多く消費し、 ^{99m}Tc との反応率が小さくなる場合があります。こ

のような事態を回避するため、ジェネレータは毎日溶出することが推奨されます(^{99m}Tc の比率を高めるため)。

標識不良が起こる原因として、高放射能による標識、 ^{99}Tc の影響、そしてクロスコンタミネーション(交差汚染)などがあります。クロスコンタミネーションとは別のキットの混入を意味し、複数種類のキットを調製する時の注射器の使い回しにより起こります。調製作業の工程ごとに注射器を取り替えることで回避できます。通常は1つのキットを調製し、投与のための分注までに3～4本のシリンジを使用します。1度使用したシリンジには他キット成分が付着していることがあり、わずかな量のクロスコンタミネーションでも標識不良を起こす原因となるため、必ず工程ごとにシリンジを取り替えることが重要となります。

今回のセミナーでは、テクネキットに共通した注意事項や、特に注意が必要なキットおよび当社ジェネレータ使用方法と、調製時に必要な資材を例示して解説いたします。またテクネキット以外にも、取り扱いに注意が必要な医薬品取り扱いも解説します。

放射性医薬品の安全で適正な取り扱いについて、より一層の理解が深まり、日々の業務に役に立つ機会となれば幸いです。