ミニレビュー

使い捨て FDG 合成キット：

MicroLab[†]

久下裕司，西嶋剣一，玉木長良*

(北海道大学大学院医学研究科

トレーサ情報解析学講座，

*同大学院病態情報学講座核医学分野)

Key Words : positron emission tomography
(PET), ¹⁸F-FDG, disposable cassette,
FDG MicroLab

1. はじめに

ポジトロン断層撮影法 (PET) は，種々の放射性薬剤を用いて生体機能をインビボで非侵襲的に映像化する最先端の画像診断法である。

2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) は，この PET 検査において最も広く用いられている放射性薬剤であり，特に，悪性腫瘍の鑑別診断，治療効果判定などにおいてきわめて有効性の高いことが報告されている。

FDG は1978年，Ido ら¹⁾によりはじめて合成され，現在では多くの施設において1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-*O*-trifluoromethanesulfonyl-(β-D-manno-pyranose (mannose triflate) と¹⁸F-fluoride を用いる求核的フッ素化反応により合成されている²⁾⁻⁵⁾。一方，陰イオン交換性の官能基を有する樹脂に¹⁸F-fluoride を捕集し，乾燥した後に，mannose triflate を通してオンカラム的に¹⁸F-FDG を製する，いわゆるオンカラム合成法についても検討され，1990年，Toorongian ら⁶⁾は4級4-aminopyridinium 樹脂を用いて，その合成に成功した。

PET 用放射性薬剤のルーチン合成においては，合成者の被曝を軽減するために，合成の自動化が必須である。FDG 合成に関しても自動化のための多くの検討⁷⁾⁻¹⁰⁾が行われてきた。最近，GE Medical Systems 社は，Toorongian らのオンカラム法⁶⁾を応用して反応カラム類を使い捨てキット化することに成功し，これを用いる完全自動合成装置 (FDG MicroLabTM，図1) を市販した。筆者らは，国内ではじめて本装置を導入し，種々の製剤学的検討¹¹⁾⁻¹⁴⁾とともに1500例以上の FDG-PET 検査を行ってきた。

本稿では，この使い捨て FDG 合成キットを用いる合成装置，FDG MicroLabTM の概要と利点について述べる。

2. 合成方法と操作性

FDG MicroLabTM では，FDG は全自動的に合成されるので，合成に関する操作はキットの準備だけである。この準備操作は10-15分程度で終了する。準備操作の後，キット(カセット)を装置にセットし，サイクロトロンから¹⁸F-fluoride を回収してシステムをスタートするだけで FDG の合成が可能である。FDG MicroLabTM ではスタート操作の後，Toorongian らのオンカラム法⁶⁾に基づき，図2に示した反応が自動的に行われている。

繰返し合成が容易である点も，使い捨てのキットを用いる FDG MicroLabTM の大きな特長である。キットは一体化されているため，その交換操作はきわめて容易であり，交換作業に伴う被曝はほとんどない。

このように，FDG MicroLabTM では，使い捨てのキットを用いることにより，①合成の操作を容易にすること，②準備，洗浄などの手間をはぶき，人為的ミスを少なくすること，③合成者の被曝を低減すること，④再現性を向上すること，⑤繰返し合成を容易にすることなどを実現している。これらの点は臨床のためのルーチン合成を行う上で，大きな利点である。

[†]MicroLab: A FDG Synthesis Apparatus Using a Disposable Cassette. Yuji KUGE, Ken-ichi NISHIJIMA and Nagara TAMAKI: Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Kita-15 Nishi-7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan.

図1 FDG MicroLab™ システム
 "PETtrace FDG MicroLab Specification (Direction 2102967, Revision 2)"
 (GE Medical Systems) より許諾を得て転載。

3. FDG 製剤の品質

筆者らは、FDG MicroLab™ システムを用いて製造した FDG 製剤を臨床応用するにあたり、その品質と再現性について検討した^{11) - 14)}。その結果、放射化学的純度は良好であり、その他の確認試験、純度試験等もすべて放射性薬剤の基準と臨床使用の指針^{15), 16)}に適合していた。これらの結果から、合成された FDG の品質は良好であり、再現性にも問題がないことが示された。

一方、FDG MicroLab™ では、Toorongian ら⁶⁾の開発した 4 級 4-aminopyridinium (4-methylpiperidine) 樹脂を用いてカラム上で FDG を合成するので、毒性の問題が指摘¹⁷⁾されている Kryptofix 222 や tetrabutylammonium bicarbonate を触媒として使用しない。したがって、FDG MicroLab™ による FDG 合成法は安全性の高い合成法であると考えられる。

4. 経済的利点

FDG 製剤の製造と品質管理に関する主な費

用としては、①合成装置、周辺機器に関する費用、②試薬等の消耗品に関する費用、③合成作業に関する人件費が挙げられる。筆者らは、使い捨て FDG 合成キットを用いる FDG MicroLab™ にかかる主な費用を、反応容器を用いる従来の合成装置にかかる費用と比較し、使い捨て FDG 合成キットによる経済効果について検討した¹⁸⁾。その結果、FDG 合成キットの価格を現状の 35 000 円とした場合、使用頻度の少ない場合には、FDG MicroLab™ の方が必要経費は高くなり、使い捨て FDG 合成キットによる経済効果は認められなかった。しかし、使用頻度の高い場合には、FDG MicroLab™ システムを選択した場合の方が必要経費は少なく、医療費の節約が可能であると試算された。これらの試算結果は、1 日に 2 回、3 回と FDG を合成し、多数の PET カメラを用いて検査を行う使用形態において、使い捨て FDG 合成キットによる経済効果が特に高いことを示している。近い将来合成キットの輸入コストの削減ができれば、経済効果がさらに高まることが期待される。

図2 FDG MicroLab™ による FDG の合成

5. おわりに

以上述べてきたように, FDG MicroLab™ では, 使い捨てのキット (カセット) を用いることにより, 準備, 洗浄などの手間をはぶき, 合成の操作を容易にするとともに, 繰り返し合成を可能にしている。このことが, 設備費, 人件費の削減につながると試算されている。FDG MicroLab™ のこれらの特長は, 使い捨て FDG 合成キットを用いる FDG 合成法が, いわゆる “クリニカル PET” に適した合成システムであることを示唆している。

他方, FDG MicroLab™ システムを用いる合成法では得られる FDG の収量が従来法に比べてやや低いことが指摘されている。操作の簡便さはそのままに, 収量を上昇させた新しい合成システムもすでに開発されており, 今後の普及が期待される。

文 献

- 1) Ido, T., Wan, C. N., Cassela, V., Fowler, J. S. and Wolf, A. P.: *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **14**, 175-183 (1978)
- 2) Hamacher, K., Coenen, H.H. Stocklin, G.: *J. Nucl. Med.*, **27**, 235-238 (1986)
- 3) Fowler, J. S., and Wolf, A.P.: *Appl. Radiat. Isot.*, **37**, 663-668 (1986)
- 4) Coenen, H.H., Pike, V., Stocklin, G. and Wagner, R.: *Appl. Radiat. Isot.*, **38**, 605-610 (1987)
- 5) Tewson, T. J.: *Nucl. Med. Biol.*, **16**, 533-551 (1989)
- 6) Toorongian, S. A., Mulholland, G. K., Jewett, D. M., Bachelor, M. A. and Kilbourn, M. R.: *Nucl. Med. Biol.*, **17**, 273-279 (1990)
- 7) Padgett, H. C., Schmidt, D. G., Luxen, A., Bida, G. T., Satyamurthy, N. and Barrio, J.

- R.: *Appl. Radiat. Isot.*, **40**, 433-445 (1989)
- 8) Alexoff, D. L., Russell, J. A., Shiue, C. Y., Wolf, A. P., Fowler, J. S. and MacGregor, R. R.: *Appl. Radiat. Isot.*, **37**, 1045-1061 (1986)
- 9) Hamacher, K., Blessing, G. and Nebeling, B.: *Appl. Radiat. Isot.*, **41**, 49-55 (1990)
- 10) Brodack, J. W., Dence, C. S., Kilbourn, M. R. and Welch, M. J.: *Appl. Radiat. Isot.*, **39**, 699-703 (1988)
- 11) 久下裕司, 塚本江利子, 加藤千恵次, 関興一, 大倉一枝, 大宮康明, 西嶋剣一, 田中 明, 佐々木基仁, 玉木長良: 核医学, **36**, 873-878 (1999)
- 12) 久下裕司, 西嶋剣一, 永津弘太郎, 田中 明, 塚本江利子, 玉木長良: 核医学, **38**, 125-130 (2001)
- 13) Kuge, Y., Nishijima, K., Nagatsu, K., Seki, K., Ohkura, K., Tanaka, A., Sasaki, M., Tsukamoto, E. and Tamaki, N.: *Nucl. Med. Biol.*, **29**, 275-279 (2002)
- 14) Nishijima, K., Kuge, Y., Tsukamoto, E., Seki, K., Ohkura, K., Magata, Y., Tanaka, A., Nagatsu, K. and Tamaki, N.: *Appl. Radiat. Isot.*, (in press)
- 15) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会: サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針(1994年改訂), *Radioisotopes*, **44**, 1-23 (1995)
- 16) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会: サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針(1999年改訂), *Radioisotopes*, **48**, 65-90 (1999)
- 17) 石渡喜一, 佐々木基仁: PET 化学ワークショップ編, “PET 用放射性薬剤の製造および品質管理－合成と臨床使用へのてびき－” pp.13-22 (1996)
- 18) 久下裕司, 塚本江利子, 玉木長良: *INNERVISION 2000*; 15・12:88-93