

臨床供給のための ^{18}F フッ化ナトリウムの製剤化と品質

後藤祥子¹、寺崎一典²、岩田 錬³、世良耕一郎²

¹ 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

² 岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

³ 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉

1 はじめに

^{18}F フッ化ナトリウム(^{18}F NaF)注射液は、がんの骨転移などの画像診断に利用される。従来より、がんの骨転移の診断には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDPのガンマカメラによる骨シンチグラムが用いられてきたが、 ^{18}F NaFは、短時間で高収率の製造が可能であり、また、単純な化合物であるため、骨への集積機序が明快であるという特長を持つ。静注された ^{18}F NaFは血液中から骨表面に化学吸着し、フッ素イオンが骨の主成分であるヒドロキシアパタイトの水酸基と交換され、骨に取り込まれる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDPは投与して撮像を開始するまで3~4時間を要するが、 ^{18}F NaFは血漿中のタンパク質との結合が少ないため、速やかな血液クリアランスにより、投与後1時間以内に撮像が可能である。また、その画像は優れたコントラスト・空間分解能を持ち、診断精度が高い。こうしたことから、 ^{18}F NaFは今後注目される診断剤になると考えられる。

^{18}F NaF注射液は、照射した ^{18}O 濃縮水(ターゲット水)の ^{18}F フッ素イオンを陰イオン交換樹脂で捕捉・精製することにより製造される。一方、このようにして得られた注射液の品質は、原料の照射ターゲット水の品質に直接影響されやすく、また、照射容器由来の金属イオンや照射中に生成した異核種放射性不純物が混入する可能性を有している。したがって、臨床供給に適した高品質の ^{18}F NaFを合成するためには、各製造工程においてサンプリングを実施し、含有する不純物の種類・量を把握しつつ、最適な製造条件を設定することが重要となる。今回、ゲルマニウム半導体検出器とPIXE分析法を用いて、混入する不純物を最小限に抑えるための製造法を検討した。

2 方法

2-1 ^{18}F NaFの合成

^{18}F NaFの合成手順を図1に示す。Sep-Pak QMAは使い捨てのカートリッジ型強塩基性陰イオン交換

樹脂で、 $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物の合成に必要なフッ素化剤の製造に不可欠な器材である。図2に示すように、官能基として4級アミンを導入し、塩素イオンを対イオンとして供給されている。このカラムのイオン選択性は概ね $\text{Cl}^- > \text{CO}_3^{2-} > \text{HCO}_3^- > \text{OH}^- > \text{F}^-$ となっており、フッ素イオンを保持させるために、通常、カラムのイオン型を、フッ素イオンと交換可能な炭酸型あるいは水酸型に変換して使用する。

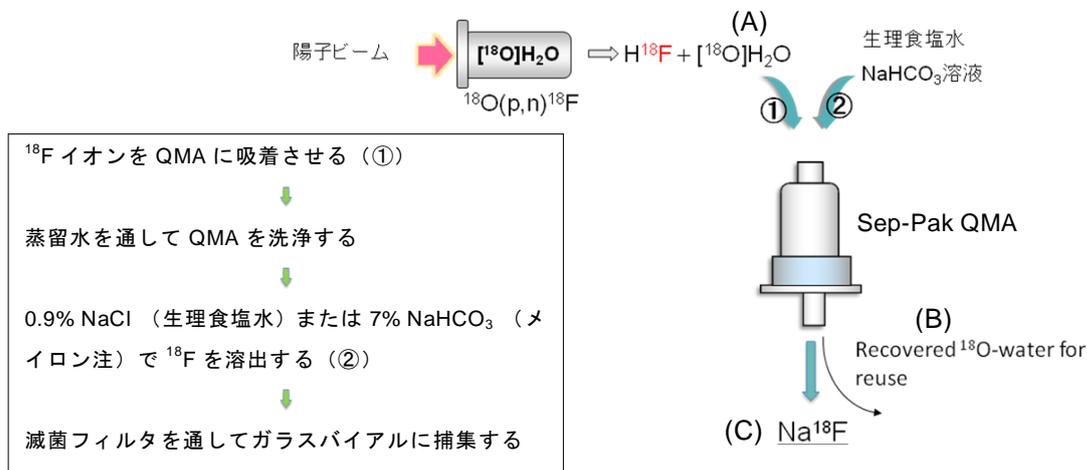


図1 $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ 合成の流れ

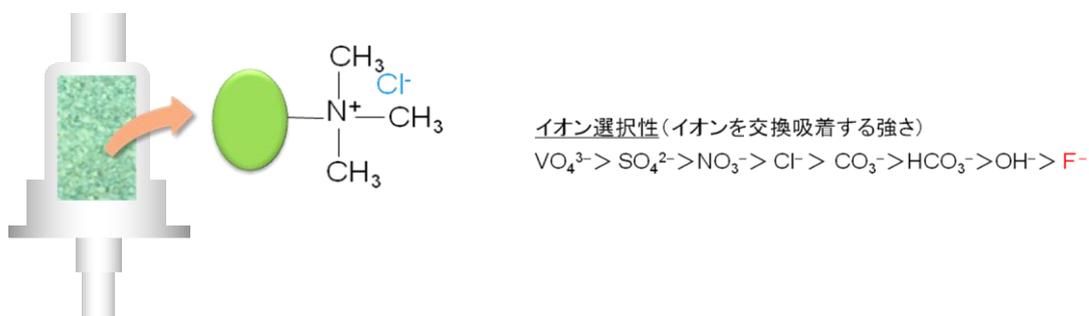


図2 Sep-Pak QMA

一方、表1に示すように、NMCCでは ^{18}F 製造用にチタン製の照射容器を用いているが、照射容器の材質にチタンが含まれている場合、 $^{48}\text{Ti}(\text{p},\text{n})^{48}\text{V}$ 反応により、半減期約16日のバナジウム48が生成することが知られている。バナジウムは、水溶液中では大部分が酸化されてマイナスイオンとして存在しているため、照射後のターゲット水をQMAカラムに通すと、バナジウムイオンがフッ素イオンと同様に捕捉される。したがって、 ^{18}F 標識薬剤を合成する際には、フッ素イオンをカラムから溶出するときにバナジウムのような不純物の混入を防ぐための最適な溶離条件を検討することが重要となる。今回、溶離液の種類、濃度、用量を変えて、以下の手順で合成を行った。

サイクロトロン(島津製作所、MCY-1750)で加速した陽子ビームを20 μA の電流値で5分間 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (太陽日酸)に照射し、住友重機械工業製FDG合成装置(F-100)により照射後ターゲット水の回収およびSep-Pak QMAによる ^{18}F の保持(図1①)を行った。

次にSep-Pak QMAをFDG合成装置から外し、新たに構築したNaF合成モジュールに取り付けて、蒸

留水 20 mL (注射用蒸留水、大塚製薬) で洗浄、0.9% NaCl (生理食塩水、大塚製薬) または 7% NaHCO₃ (メイロン注、大塚製薬) で ¹⁸F を溶出 (図 1②) した。

表 1 ターゲットの材質と照射条件

Target box material	Foil material (Thickness)	Beam and energy	Irradiation time (min)	Irradiation current (μA)
Ti	Ti: 90%, V: 4%, Al: 6% (100 μm)	Proton (16.9 MeV)	5	20

2-2 サンプルングおよび分析

照射前の [¹⁸O]濃縮水、照射後の回収水 (図 1(A))、QMA を通過し ¹⁸F がトラップされた後の水 (図 1(B))、QMA から ¹⁸F を溶出させて得られた最終製剤 (図 1(C)) について PIXE 分析を行った。

各々 400 μL ~ 1 mL をボルテクスミキサーで攪拌し、25 μL をバッキング膜上に滴下、ある程度乾燥させた後、10 倍希釈したインジウム標準液 (1000 ppm 原子吸光分析用標準液、和光純薬工業) 5 μL を試料にかぶせるように滴下し (終濃度 20 ppm)、再度乾燥させて分析試料とした。また、放射性異核種の混入について調べるため、照射後のサンプル (図 1(A)(B)(C)) については、ゲルマニウム半導体検出器を用いて γ 線測定も行った。

3 結果および考察

表 2 に PIXE による分析結果、表 3 にゲルマニウム半導体検出器による測定結果を示す。

表 2 PIXE 分析結果

	照射前 [¹⁸ O]H ₂ O	照射後 [¹⁸ O]H ₂ O	QMA 通過 回収液	溶出液の濃度と用量				
				0.9%NaCl 5mL	0.9%NaCl 2mL	7%NaHCO ₃ 2mL	0.7%NaHCO ₃ 2mL	0.4%NaHCO ₃ 2mL
Al		4.90						
Si	1.66	5.29	17.29	7.38	5.45	2.09	7.01	2.65
S								
Cl	1.17	1.29	1.54	*	*	3.97	6.81	1.42
K			9.26	3.94	3.92	1.28	3.52	3.01
Ti		0.99	0.16	0.07	0.15	0.12	0.07	0.09
Cr		0.02						
Fe		5.67	0.05	0.09	0.04	0.05	0.03	0.05
Cu			0.01		0.03	0.05	0.02	
Zn	0.02	0.02	0.11	0.08	0.12	0.11	0.12	0.09
Br				0.23	0.13		0.02	

(*主元素につき、除外)

表 3 Ge 測定結果

	照射後 [¹⁸ O]H ₂ O	QMA 通過 回収液	溶出液の濃度と用量					
			0.9%NaCl	0.9%NaCl	7%NaHCO ₃	7%NaHCO ₃	0.7%NaHCO ₃	0.4%NaHCO ₃
			5mL	2mL	5mL	2mL	2mL	2mL
⁵¹ Cr	7.6×10			2.6×10	1.2×10	1.1×10	6.2	
⁵⁶ Co		4.2×10 ⁻¹						
⁴⁸ V	2.0×10 ³	2.3	4.1×10 ²	1.1×10 ³	4.7×10 ²	7.0×10 ²	1.2×10 ²	1.1×10

(Bq/mL)

照射前の[¹⁸O]濃縮水は新品を使用したが、PIXE 分析で Si、Cl、Zn が検出された。製品には品質試験成績書が添付されており、それによれば、Cl が 0.1mg/L 未満（イオンクロマトグラフ法による）、Zn が 0.05 mg/L 未満（ICP 質量分析法による）となっている。Si については記載されていない。Si が検出された原因としては、ガラス製容器からの溶出が考えられる。Cl が検出された原因については不明だが、試料調製過程における汚染の可能性はある。

照射後のターゲット回収水からは、PIXE 分析ではさらに Al、Ti、Cr、Fe が検出され、ゲルマニウム半導体検出器による測定では ⁵¹Cr と ⁴⁸V が検出された。Ti、Al はターゲットフォイルに含まれているため、照射によるスパッタリングで混入したものと考えられる。⁴⁸V は前述のように照射容器の材質であるチタンの ⁴⁸Ti (p,n) ⁴⁸V 反応によるものである。⁵¹Cr はターゲットフォイルに微量に含まれるバナジウムの ⁵¹V (p,n) ⁵¹Cr 反応により生成したものと考えられる。Fe は Cl と同様に試料調制作業中の汚染が原因かもしれない。

QMA カートリッジ通過後の試料と最終製剤からは上記元素以外にカリウムが検出された。これは QMA カートリッジのコンディショニングに用いた 0.5 M K₂CO₃ 水溶液が影響しているものと思われる。また、QMA カートリッジ通過液で ⁵⁶Co が検出されたが、原因は不明である。PIXE 分析では QMA 通過以降のいくつかの試料でさらに Cu、Br が検出されているが、これも原因は不明である。

PIXE 分析は、高感度な定量分析が可能で、特別な試料調製を必要としないなどの特長を持つが、最終製剤の分析においては[¹⁸F]フッ素イオンの溶出に用いられる生食やメイロン中のナトリウムによる γ 線バックグラウンドによって感度が低下し、微量に含まれる不純物の測定は困難ではないかと思われた。しかし、試料調製法や測定法を工夫することにより、11 元素の検出が可能であった。表 2、表 3 に示した結果から、生食よりもメイロンで溶出した方が、またどちらで溶出する場合でも濃度が低い方が不純物の混入が少ないという傾向が見てとれる。今後さらに、溶出液の種類や、イオン濃度、液量の最適化を検討することが重要であると考えられる。

4 まとめ

[¹⁸F]NaF 注射剤の製造過程 4 か所で採取した試料を PIXE 法、およびゲルマニウム半導体検出器を用いて測定した結果、不純物の混入を最小限に抑えるためには QMA カートリッジからフッ素 18 を脱着する際の溶出液の種類や、イオン濃度、液量の検討が重要であることが示された。また、今後さらに精度・感度の向上を目指して、試料調製法や分析法を改良することにより、PIXE 法が PET 製剤の品質管理を行うための有用な手段となる可能性が示された。

Preparation and quality control of [^{18}F]NaF for clinical application

S. Goto¹, K. Terasaki², R. Iwata³ and K.Sera²

¹Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

³CYRIC, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan

Abstract

[^{18}F]NaF is used for skeletal imaging. While some $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled pharmaceuticals such as [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]methylene diphosphonate also have high affinity for bones and widely used, [^{18}F]NaF is considered to be more preferable agent in some viewpoints. One benefit of using [^{18}F]NaF is rapid blood clearance which serves shorter study time for patient convenience. [^{18}F]NaF is a simple compound and easily prepared only by eluting $^{18}\text{F}^-$ trapped on an anion exchange column (QMA) with normal saline or NaHCO_3 solution through a 0.20 μm membrane filter. However, [^{18}F]NaF injection produced by this way is subject to the quality of ^{18}O enriched water that is irradiated to produce ^{18}F , and the product is likely accompanied by some impurities such as vanadium-48 (^{48}V), a radionuclide with half-life of 15.97 days derived from irradiation of titanium target chamber. To use [^{18}F]NaF for clinical purpose, it is important to assure the quality. In this paper, content of impurities in samples taken at some points of [^{18}F]NaF preparation is analyzed by using PIXE method and pure-Ge semiconductor detector to find optimum conditions (ion form of QMA, kind of eluent and its volume) for preparing [^{18}F]NaF. Contamination is shown least in [^{18}F]NaF eluted with 2 mL of 0.4% NaHCO_3 solution. This suggests that inorganic nuclides such as ^{48}V are oxidized in aqueous solution and held trapped on QMA when $^{18}\text{F}^-$ is eluted with diluted NaHCO_3 .