

プラスチック表面への PET 薬剤吸着研究



山口 博 司
(アイソトープ総合センター分館)

藤田尚利 (医学部附属病院), 櫻木庸博 (医学部附属病院),
山城敬一 (医学部附属病院), 中村嘉行 (アイソトープ総合センター分館)

1. はじめに

PET (Positron Emission computed Tomography) や SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) など核医学に用いる放射性医薬品は超希薄濃度であり, 合成過程, 薬剤調製や投与時, 機器校正に用いる器具類への吸着が問題となる場合がある。標識化合物の合成や精製にはシリンジやチューブなどの各種プラスチックデバイスが使用され, これらのプラスチックデバイスへの放射性医薬品やその原料の吸着は最終製剤の放射エネルギーを著しく減少させるという問題がある。これまで我々は PET, SPECT 薬剤のプラスチック素材に対する吸着の評価をおこなってきた。

2. 目的

本研究は, ^{18}F -Fluoro Deoxy Glucose (FDG) およびその原料である ^{18}F -F⁻ マイナスイオン (F⁻ イオン) の各種プラスチック材料への吸着と溶液による洗浄効果の評価を目的とした。

例えば, 病院内での ^{18}F -FDG の製造には主として小型サイクロトロンと標識合成装置を用いるが, 初期の化学形は ^{18}F -F⁻ イオンである。 ^{18}F -F⁻ イオン, 標識合成・精製を経て製剤化した ^{18}F -FDG 薬剤は, いずれも安定同位体 ^{19}F -F⁻ イオン, ^{19}F -FDG と同等の化学的・物理的性質を持つ化合物ではあ

るが, 超希薄濃度という点から配管や容器への吸着によって生ずる損失は大きな問題となる。

本研究では, 標識合成・精製時に用いるプラスチック材料などの素材を対象として, ^{18}F -FDG および ^{18}F -F⁻ イオンの吸着率と洗浄効果について評価した。

3. 実験方法

3.1 使用放射性薬剤

実験には名古屋大学医学部附属病院放射線部アイソトープ検査室内ホットラボに設置されている小型サイクロトロン HM-18 および FDG 標識合成装置 F200 を用いて合成した ^{18}F -FDG (生理食塩水溶液) および標識合成の過程に用いる QMA から溶出した ^{18}F -F⁻ イオン (アセトニトリル溶液) を用いた。

3.2 吸着検討素材

吸着検討に使用した素材について表 1 に示した。

3.3 実施場所

実験はアイソトープ検査室内ホットラボおよび, 譲渡譲受によってポジトロン核種を移送した医学部アイソトープ総合センター分館で実施した。アイソトープ検査室とアイソトープ総合セン

表1 吸着検討素材一覧

No.	素材名
1	ガラス ※ 通常使用容器としての参照用
2	アクリル樹脂
3	塩化ビニル
4	コルク ※ 吸着しやすい素材としての参照用
5	シリコン
6	ブチルゴム
7	ポリエチレンテレフタレート (PET)
8	PET (アルミ蒸着)
9	ポリスチレン樹脂 (PS)
10	ポリプロピレン (PP)
11	PP + シリコン塗布
12	PP + 表面フッ素ガス処理
13	ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)
14	ニトリル

ター分館は同じ敷地内にあるが、事業所が異なるため、移送にあたっては法令に従った手続きを取り、L型輸送物として徒歩で運搬した(図1)。

3.4 サンプルセットおよび測定方法

各吸着検討素材切片に対して約1 kBq / 10 μLの各放射性溶液をスポットして速やかにNaIシンチレーションサーベイメータ(TCS-172:アロカ社製)を用いて放射線量の測定をおこなった。サンプルスポットおよび装置セッティングの様子を図2に示す。

濃度調製した各放射性溶液10 μLを吸着検討素材上にスポット後1分経過後にピペットを用いてサンプルを吸引除去し、残存放射線量を測定し



図1 運搬に用いたL型輸送箱(上)と運搬経路(下)
※ 地図は医学部ホームページから引用

た。さらに各放射性溶液をスポットした部分に洗浄用として20 μLの生理食塩水(¹⁸F-F⁻イオンの場合はアセトニトリル)をスポットし、1分後にピペットを用いて洗浄液を吸引除去したのちに洗浄後放射線量として測定した。実験の流れを図3に示す。

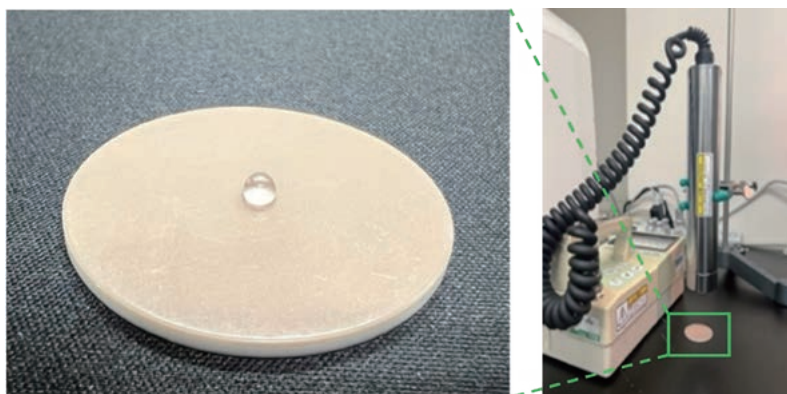


図2 サンプルスポットおよび測定装置構成
サンプル(10 μL)スポット(左)
測定装置セッティングの様子(右)

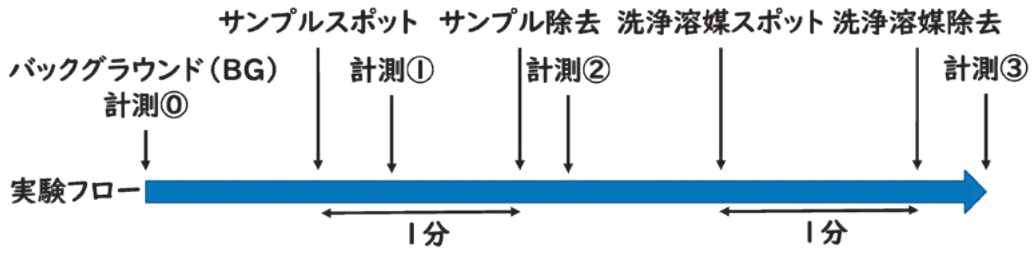


図3 実験プロトコル

3.5 データの処理

いずれも¹⁸F半減期(109.8分)を元に同一時刻に減衰補正し、溶液除去後および洗浄後の放射線量を初期スポットサンプルの放射線量で除して、各素材への吸着率(%)とした。

4. 結果

4.1 ¹⁸F-FDG 吸着実験

各検討素材への¹⁸F-FDGの吸着についての結果

を図4に示す。

コルクは¹⁸F-FDGの吸着というよりは滴下した¹⁸F-FDG溶液全てが吸収され、ピペットで回収ができなかった。コルクを除く素材はいずれも滴下した放射性溶液を目視確認で十分除去できたように見えるが、放射線の測定結果では10~30%の吸着があることが判明した。PPとシリコン塗布PPの比較では、シリコン塗布タイプはPPより初期吸着率が高いが、各溶液の共洗いによる洗浄効果

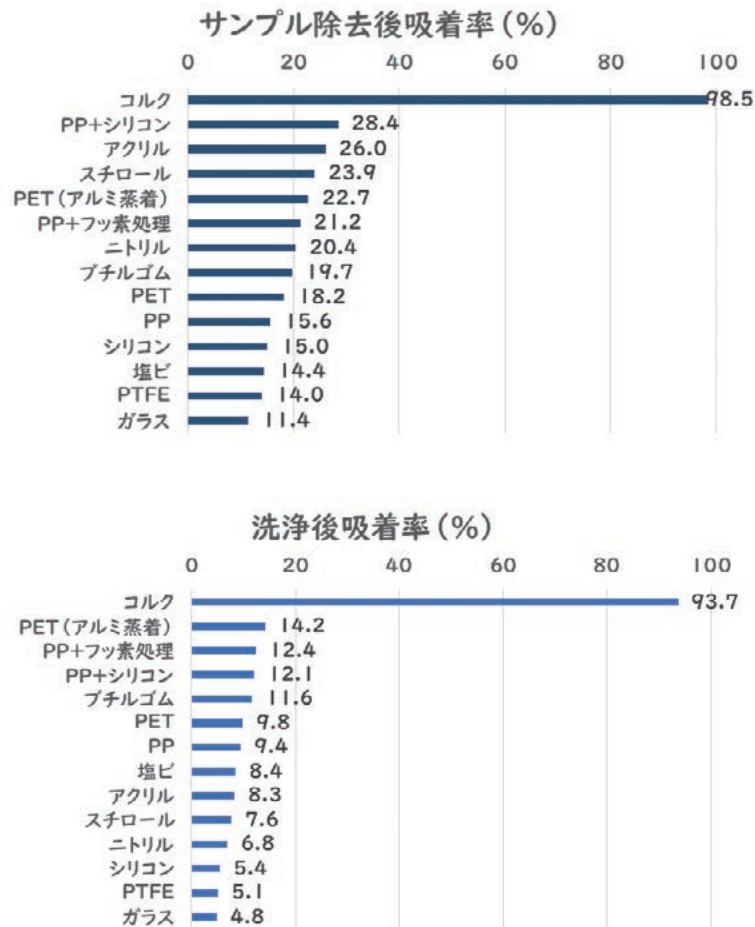


図4 ¹⁸F-FDG 吸着検討結果
サンプル除去後(上)、洗浄後(下)

(除去率)が高い。

コルクには ^{18}F -FDG 溶液と同様に生理食塩水も吸収されてしまい、洗浄できたとは言い難い。

4.2 ^{18}F - F^- 吸着実験

各検討素材への ^{18}F - F^- の吸着についての結果を図5に示す。

^{18}F -FDG の結果と同様に ^{18}F - F^- 溶液サンプルはコルクに溶液全てが吸収され、ピペットで回収ができなかった。全体的には ^{18}F -FDG の検討素材への吸着と類似した傾向が見られたが、一般的な化学物質の吸着が低いPTFE に対しては ^{18}F -FDG 溶液より ^{18}F - F^- イオンではその化学特性効果が低い(吸着率がやや高い)結果となった。

洗浄用アセトニトリルもコルクに吸収されてしまい、洗浄できたとは言い難い。

5. 考察

コルクのように表面に凹凸や細孔が多く、溶液自体を吸収するような素材は、除去や洗浄が出来ないため、放射性薬剤どころか薬剤を取り扱う操作に用いることは不適切である。

全ての素材において、目視確認で溶液除去が出来ていても放射能としての吸着があるとの結果から、放射性薬剤の取り扱いにおいては目視確認より線量測定が有効(必要)であると言える。

一部の薬剤と洗浄による除去効果の関係から、標識合成装置上等で洗浄(共洗い)操作を入れるべき工程の参考情報を得られた。

PTFE は全体的に吸着率が低かったが、 ^{18}F -FDG においては生理食塩水に溶解させているため、撥水性が寄与していると考えられる。 ^{18}F - F^- イオンのアセトニトリル溶液でも共洗い操

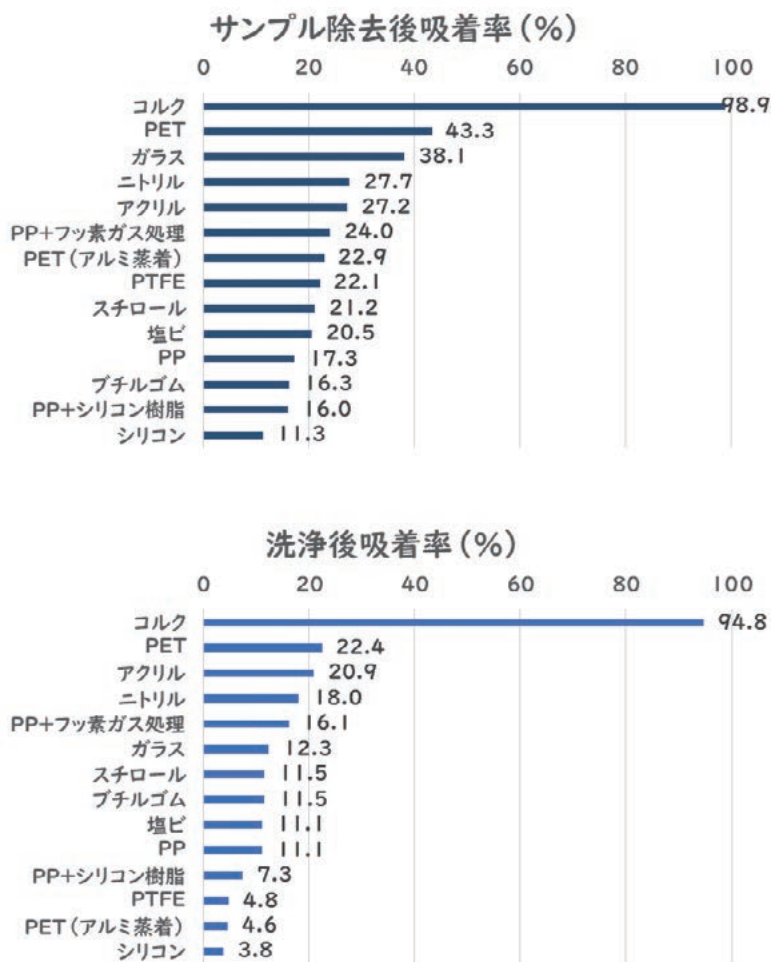


図5 ^{18}F - F^- 吸着検討結果
サンプル除去後(上)、洗浄後(下)

作の吸着率低下が観察できており、合成装置上の溶液移動などに用いるチューブ類を置き換えることで収率向上の可能性があると考える。

その他のフッ素樹脂系での検討も興味深いが、部品製造の可否や耐薬品性、耐熱性、耐久性、コストなどが問題となってくる。

6. 結論

吸着の原因については、表面状態による物理吸着や静電氣的吸着が考えられる。

表面状態による物理吸着については ^{18}F -FDG、 ^{18}F - F^- イオン共にコルクに吸収された点から作用があることは明らかであるが、シリコン塗布した素材ではシリコン樹脂によって生じた表面の凹凸に溶液が吸着すると考えられる。一方、このシリコン塗布において洗浄による脱離効果も高く、共洗いなどを取り入れることで最終的な吸着は低減できる。

静電氣的吸着として、検討した ^{18}F - F^- イオンは、本来、通常の ^{19}F - F^- イオン単体と大きく性質は変わらないと考えられるが、液移送時に多用するガラスバイアルやニトリルキャップへの吸着も観察でき、放射性薬剤の標識原料としてクリプトフィックス-フッ化カリウム (KF) と包摂化しているため、電荷が複雑なことが起因していると予想される。

薬剤の種類によっては疎水相互作用、蛋白質薬剤を介しての錯体形成などが素材によって影響する可能性が考えられる。また、今回の報告は水溶性が高い薬剤であったが、脳機能イメージング剤のような脂溶性の高い薬剤についての検討も追加

したいと考えている。

本報告に用いた手法により、各種素材に対する放射性薬品の吸着評価が可能であるが、実際の放射性医薬品濃度はこの数百から数千倍の高放射線量であり、同様の結果が出るのかは興味深い。しかしながら、高線量下でのサーバイメータの窒息、十分に遮蔽しての操作が必要であり、測定方法の他、遮蔽壁、マニピュレータの使用などの工夫が必要である。

謝辞

本研究の実施にあたり、施設の利用や薬剤の譲渡譲受のご許可およびご助言をいただきました医学部放射線医学教室主任教授（アイソトープ総合センター分館長）の長縄慎二先生、総合保健学専攻バイオメディカルイメージング情報科学教授の加藤克彦先生、医学部附属病院診療放射線技師長の阿部真治先生、アイソトープ検査室副診療放射線技師長の山下雅人先生に心より感謝します。

参考文献

- 1) T. Inagaki, H. Yamaguchi, Y. Asano, K. Kato, J Nucl Med., 2022, 63 (supplement 2) 4121.
- 2) T. Inagaki, H. Yamaguchi, N. Fujita, Y. Asano, S. Abe, K. Kato, 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB) 2022.
- 3) 山口博司, 藤田尚利, 櫻木庸博, 山城敬一, 中村嘉行, 日本フッ素化学会 フッ素化学討論会2022, 講演要旨集 (0-22), 49-50.