

フルシクロビン (^{18}F) 診療ガイドライン 2024

令和6年(2024年)8月

日本核医学会

フルシクロビン(¹⁸F)診療ガイドライン 2024

日本核医学会理事会承認 2024 年 8 月 16 日

ガイドライン作成メンバー

専門メンバー

陣之内正史、伊藤公輝*

PET 核医学委員会

総括理事 細野 眞

委員長 立石 宇貴秀*

副委員長 伊藤 浩、馬場 眞吾

委員 石井 賢二、奥山 智緒、小野 正博、川本 雅美、菊川 薫、久慈 一英、
小山 孝一、菅原 敬文、間賀田 泰寛、三宅 可奈江*、村上 康二、脇 厚生

健保委員会

委員長 加藤 克彦

副委員長 金田 朋洋

委員 伊藤 健吾、内山 眞幸、梶原 宏則、絹谷 清剛、高野 祥子、東 達也、
福島 賢慈、間賀田 泰寛、待鳥 詔洋、丸野 廣大、南本 亮吾、村上 康二

*原案作成に参画、利益相反管理基準に従って承認作業には携わっていない

目次

1. はじめに
2. 薬剤の概要 (添付文書に準拠)
 - 1) 化学組成
 - 2) 体内動態・集積機序
 - 3) 効能・効果
- 4) 用法・用量
- 5) 基本的注意事項、毒性、副作用など
- 6) 特定の患者背景を有する患者に関する注意
(妊婦、授乳婦、幼児等、高齢者)
3. 施設基準、撮像機器の保守管理、安全管理等に関するガイドライン
4. 検査法に関するガイドライン
 - 1) 患者管理 (検査前)
 - 2) 投与方法 (投与放射エネルギー)、投与時の留意点
 - 3) 患者管理 (待機時)
 - 4) 撮像方法 (撮像プロトコール、ポジショニングなど)
 - 5) 患者管理 (撮像後)
 - 6) 画像処理 (減弱補正、再構成法、フィルター、階調など)
5. 画像の評価
 - 1) 画像表示法
 - 2) 読影法
6. 検査の適応
 - 1) 神経膠腫の術前診断
 - 2) 神経膠腫の再発・治療効果判定

1. はじめに

フルシクロビン (^{18}F) は米国では一般名 Fluciclovine (^{18}F) (商品名 AXUMIN) として既に市販されている薬剤である。国内では 2021 年 3 月に初の ^{18}F 標識アミノ酸 PET 薬剤アキュミン[®]として薬事承認され、2024 年 6 月に保険収載された。これを機に日本核学会として診療ガイドラインを策定することになった。これは現在のフルシクロビン (^{18}F) に関する論文を集約し、エビデンスのある有用性とその適切な使用法・撮像法などを明確にするためである。これにより適切なフルシクロビン (^{18}F) の用法・用途を定めるとともに、本検査が臨床的に有用であることを示すエビデンスの 1 つとして保険適用申請の際の資料に用いられることを目標としている。また現在の効能・効果は「初発の悪性神経腫瘍が疑われる患者における腫瘍の可視化」であるが、将来的には「治療効果判定」「再発の早期診断」などにも用途が広がる可能性があることを考慮し、本ガイドラインではこれらの用途における現時点での報告にも触れることとした。今後本薬剤が普及し、エビデンスが蓄積してきたら更なる適応拡大が期待でき、その際には本ガイドラインの改訂が行われることを望みたい。

本ガイドラインの作成に際しては国内臨床試験に関わった厚地記念クリニック陣之内正史先生、国立がん研究センター中央病院の伊藤公輝先生の両名に専門メンバーとして加わっていただいた。この場を借りて深謝申し上げたい。

2. 薬剤の概要

1) 化学組成

(1) 有効成分の含量

本剤は、バイアルに充填され放射線遮蔽用容器に収められた水性の注射剤で、1 バイアル (2ml) 中フルシクロビン (^{18}F) (検定日時において) 185MBq の放射性医薬品である。添加物として、2 ml 中に日本薬局方無水 D-マンニトール 3.64mg (5%)、生理食塩液、pH 調整剤が含まれる。

(2) 製剤の性状

外観は無色澄明の液、pHは2.8～4.8、浸透圧比は約1.4（生理食塩液に対する比）

(3) 有効成分に関する理化学的知見

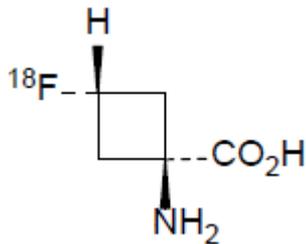
一般名：フルシクロビン (^{18}F) (Fluciclovine(^{18}F))

化学名：trans-1-アミノ-3- ^{18}F フルオロシクロブタンカルボン酸

分子式： $\text{C}_5\text{H}_8^{18}\text{FNO}_2$

分子量：132.12

構造式：



核物理学的特性 (^{18}F として) :

- ・物理的半減期：109.739分
- ・主 γ 線エネルギー：511keV（放出率：193.4%）

2) 体内動態・集積機序

(1) 薬物動態

①血中濃度

健康成人6名に本剤174.4～201.4MBqを単回静脈内投与したとき、フルシクロビン (^{18}F) の血中及び血漿中放射能分布率の平均値は、投与後2分でそれぞれ7.68%ID及び6.71%IDを示した後、経時的に減少し、投与後240分ではそれぞれ3.13%ID及び1.98%IDとなった。

②分布

健康成人における臓器・組織当たりの放射能分布率の平均値は、全ての撮像時間点において筋肉で最大となり、次いで、肝臓、赤色骨髄及び肺などの臓器・組織で高い値を示した。これらの臓器・組織のうち、肝臓、赤色骨髄及び肺への分布は投与早期（投与後3～10分）で最大となり（投与後3分又は10分における最大平均値は、それぞれ18.1%ID、6.28%ID、5.56%ID）、その後、徐々に

消失した。また筋肉への分布は、投与後 72 分まで徐々に上昇し（109%ID）、その後、徐々に消失したが、投与後 220 分まで高い値を維持していた（95.8%ID）。脳への分布は、投与後 220 分まで徐々に上昇したが、全ての評価時間点においてほぼ一定であった（0.533～1.20%ID）。

③吸収線量

MIRD 法により算出した吸収線量は次のとおりである。実効線量は 0.0138mSv/MBq である。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
心臓壁	0.0239
肝臓	0.0406
筋肉	0.0248
膵臓	0.0308
脾臓	0.0213

④代謝

本剤は肝臓にて代謝を受けず、血漿中及び尿中ではほとんどが未変化体として存在していることが示唆された。

⑤排泄

累積尿中放射能排泄率は経時的に増加し、投与直後から投与後 24 時間までの尿中放射能排泄率の平均値は 5.40%ID となった。

（2）集積機序

フルシクロビン（¹⁸F）は、血液脳関門を透過し、アミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれるが、腫瘍細胞等では正常細胞よりもアミノ酸代謝が亢進していることから、正常細胞よりも腫瘍組織でより多く集積する。

3) 効能・効果

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

4) 用法・用量

(1) 通常、本剤 1 バイアル (87~270MBq) を静脈内投与し、投与 10~50 分後にポジトロン断層撮影法により撮像を開始する。

(2) 用法・用量に関連する注意

本剤投与 60 分後までの範囲で撮像を行うこと。撮像時間は、投与量、撮像機器データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定すること。

(3) FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像で高信号領域かつ病理検査で腫瘍である部位においても、本剤の集積が認められないことがあるため、本剤を用いた PET 検査では偽陰性が生じる可能性を考慮した上で、腫瘍摘出範囲を決定すること。

5) 基本的注意事項、毒性、副作用など

(1) 重要な基本的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	頻度不明
消化器	口渇	
その他		嗅覚錯誤、注射部位紅斑、注射部位疼痛、味覚異常

6) 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 授乳婦

エビデンスはないが被ばくを考慮して検査当日の授乳は中止する方が望ましい。

(3) 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(4) 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

3. 施設基準、撮像機器の保守管理、安全管理等に関するガイドライン

1) 人的体制の基準、施設基準

フルシクロビン (^{18}F) は ^{18}F 標識の薬剤であるため、PET 検査を実施する施設基準は薬剤の取り扱いが類似する ^{18}F -FDG-PET 検査の施設基準に準じるものとする。 ^{18}F -FDG-PET 検査では診療報酬算定の施設基準として、① 核医学診断の経験を 3 年以上有し、かつ、所定の研修を修了した常勤医師が 1 名以上いること、② 診断撮影機器ごとに、PET 製剤の取扱いに関し、専門の知識および経験を有する専任の診療放射線技師が 1 名以上いること、があげられている。日本核医学会では、① の条件を満足する者として、PET 核医学診療に優れ、PET 検査に関する安全管理に習熟した臨床医を養成することを目的として「PET 核医学認定医」および「核医学専門医」制度を設けているのでいずれかの資格を取得することが望ましい。これらの資格はいずれも 5 年ごとの更新が必要であり、そのためも含めて、医師や技師が専門の知識を習得できるように PET 研修セミナーを開催しているので、積極的に利用されたい。

2) 画像読影

日本核医学会認定の核医学専門医、PET 核医学認定医により、読影され、報告書が作成されることが望ましい。PET/CT の CT 部分については必要に応じ、日本医学放射線学会 放射線科専門医・放射線診断専門医などの医師の協力を仰ぐこと、が必要と考えられる。PET あるいは PET/CT 検査結果を記載した文書の発行は 200 例以上の PET あるいは PET/CT 検査の読影経験を持っている医師の指導のもとに行われることが望ましい¹⁾。

3) 施設全般の基準

施設の届け出、従事者の資格や運営方法などの基準については、医療法施行規則とその関連通知²⁻³⁾の規定によること。

4) 撮影機器の保守管理

撮影機器の保守管理については「FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン」⁴⁾によること。

5) PET 検査における安全管理

PET 検査における安全管理については、「FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン (2005 年)」⁵⁾によること。

参考文献

- 1) FDG-PET/CT 検査施行のガイドライン (日本医学放射線学会/日本核医学会).
<http://www.radiology.jp/modules/news/article.php?storyid=120>
- 2) 医療法施行規則 (昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号).
- 3) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて (医政発 0315 第 4 号)
- 4) FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン. 核医学技術 2007; 27: 425- 456.
- 5) FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン (厚生労働科学研究費補助金 研究班編/日本核医学会). 核医学 2005; 42 (2): 1-26.

4. 検査法に関するガイドライン¹⁾⁻⁶⁾

1) 患者管理 (検査前)

本剤の投与にあたって、絶食の必要性は添付文書において規定されていない。なお、患者が脳腫瘍患者であることを考慮し、検査中の嘔吐などを防ぐために、検査前は適宜絶食とすることを推奨する。第Ⅲ相臨床試験では4時間以上の絶食が実施されている。投与前には激しい運動を避けること。

2) 投与方法 (投与放射能量)、投与時の留意点

上肢などの静脈より 87~270MBq を投与する。これは検定日時の1時間前から2時間後の間に1バイアル (2mL、検定日時において 185MBq/2mL) 全量の放射能量に相当する。投与後、生理食塩水でフラッシュする。

小児に対する本検査の有用性や安全性はデータが無い。

3) 患者管理 (待機時)

投与 10 分以降に撮像を開始するので待機時間は 10 分以上必要である。病状の安定しない患者も想定されるため、安静室など待機室を用意する事が望ましい。

4) 撮像方法 (撮像プロトコール、ポジショニングなど)

(1) ポジショニング

患者の脳全体が PET カメラの撮像視野に収まるように背臥位でポジショニングを行う。撮像中の体動は画質の劣化を引き起こすことから、体動は可能な限り抑制しなければならない。従って患者が静止した状態で撮像が行えるよう、頭や首がリラックスするポジショニングを行う必要がある。

(2) 撮像プロトコール

投与 10 分以降に PET/CT (もしくは PET/MRI) の撮像を開始し、60 分以内に撮像終了する。撮像時間は 10 分程度とする。ただし、PET 画像の画質は PET カメラの性能と撮像時間に依存することから、実際の撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定する。位置決め用と減弱補正用の CT (もしくは MRI) は PET 撮影前に行う。ただし、エミッション撮像中に患者が動いた可能性があり、再度減弱補正用の CT (もしくは MRI) 撮影を行った方がよいと判断される場合には、必要に応じてエミッション撮像終了後に再度減弱補正用の CT (もしくは MRI) 撮影を行う。

5) 患者管理 (撮像後)

撮像後は、患者の異常の有無を医師又は医師の指示を受けたものが確認する。検査終了後はすぐに退出可能であるが、周囲への被ばくを減らす観点から、状態が良ければ 30 分から 1 時間程度管理区域内に待機させる方が望ましい。

6) 画像処理 (減弱補正、再構成法、フィルター、階調など)

横断画像のマトリックスは 128 x 128 または 256 x 256 を標準とし、減弱補正を行う。

参考文献

- 1) Kondo A, et al. Phase IIa clinical study of [18F]fluciclovine: efficacy and safety of a new PET tracer for brain tumors. *Ann Nucl Med.* 2016; 30: 608-618.
- 2) Wakabayashi T, et al. Diagnostic Performance and Safety of Positron Emission Tomography Using ¹⁸F-Fluciclovine in Patients with Clinically Suspected High- or Low-grade Gliomas: A Multicenter Phase IIb Trial. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2017; 5: 10-21.
- 3) Tsuyuguchi N, et al. Diagnosis of Brain Tumors Using Amino Acid Transport PET Imaging with ¹⁸F-fluciclovine: A Comparative Study with L-methyl-11C-methionine PET Imaging. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2017; 5: 85-94.
- 4) Wakabayashi T, et al. Determining the extent of tumor resection at surgical planning with ¹⁸F-fluciclovine PET/CT in patients with suspected glioma: multicenter phase III trials. *Ann Nucl Med.* 2021; 35: 1279-1292.
- 5) ¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のための標準的プロトコール公開版 第2版 日本核医学会 2016/3/28
- 6) ¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書 第3版 日本核医学会・PET 核医学委員会 2018/1/17

5. 画像の評価¹⁾²⁾

本診断薬は新規薬剤のため画像評価のデータは少なく、画像評価法・読影に関して改良の余地がある。本ガイドラインでは臨床試験でコンセンサスが得られた評価方法について記載する。

1) 画像表示法

表1に画像カラースケールの表示基準を記載する。

通常、フルシクロビン (¹⁸F) PET 画像は脳腫瘍の摘出範囲を決定するための補助として使用される画像である。このため、撮影・画像評価を担当する放射線科医は、実際に手術を行う脳神経外科医が理解しやすい画像を提供する必要がある。

PET 画像のカラーマップは各施設で慣れているものを使用して良いが、カラーマップは同程度の集積度の差であっても色で変化量が強調されてしまう場合があるため、必要に応じてグレースケールでも集積の濃淡を確認する。

フルシクロビン (^{18}F) 集積の拡がり判定では、腫瘍が高集積を呈する場合と低集積を呈する場合でカラースケールの変更を行う。その変更は経験のある読影者の視覚的判断で行う。カラースケール変更の目安としては、腫瘍の SUVmax が高い場合には高集積用カラースケール、低い場合には低集積用カラースケールを用いる。ただし、撮像条件や視覚評価で SUV 値に疑義が生じる場合は読影者・手術者の判断でカラースケールの変更を行ってもよい。

客観的な画像評価手順は以下のとおりとする。

まず腫瘍の SUVmax と正常組織の SUVmean を測定する。腫瘍の全体を囲むように VOI を置き、腫瘍の SUVmax を測定する。その後、MRI の矢状断像（造影 T1 強調画像または FLAIR/T2 強調画像）にて腫瘍の中心部を同定し、この中心部の水平断像を表示する。この水平断像にて腫瘍対側の正常領域に 10 mm の VOI を設定し、SUVmean を測定する。正常領域は MRI を参照に視覚評価で判断し、血液プールや下垂体などの生理的集積部位を避ける。

その後、高集積用カラースケールか低集積用カラースケールを決定する。高集積用カラースケールではスケール上限は腫瘍の SUVmax の 50%、下限は正常部位の SUVmean の 2 倍と設定する。低集積用カラースケールではスケール上限は腫瘍の SUVmax の 75%、下限は正常部位の SUVmean の 1.5 倍と設定する。この時、腫瘍が正常の脳実質と区別が困難な場合には SUVmax が 1.0 をスケール上限とする。必要に応じて下限スケールは MRI を参照に腫瘍の輪郭(エッジ)が明瞭に表示されるレベルに調整する。また、高集積用スケールではしばしば頭皮や脳実質の集積によるハレーションで脳表層の病変の評価が難しい場合がある。この場合は腫瘍の SUVmax や T/N 比が高い場合でも低集積用スケールを用いて評価する。

このように表示方法を統一することで、読影者間の不一致を低減できると考えられる。

2) 画像読影法

フルシクロビン (^{18}F) の PET 画像は形態画像と機能画像の複合機である PET/CT（または PET/MRI）装置を用いて撮影を行う。読影はナビ用 MRI などと

の融合画像が評価できる PET 解析ソフトウェアを用いて、MRI で集積部位の解剖学的部位を同定しながら読影を行う。脳腫瘍のフルシクロビン (^{18}F) 集積は通常は造影 T1 強調画像の増強病変の範囲と同等又はより広く、FLAIR/T2 強調画像の高信号域の範囲と同等又はより狭い。造影 T1 強調画像の増強病変では検出されない領域にてフルシクロビン (^{18}F) で検出される病変の陽性的中率は 88% (25 例中 22 例) とされる。

フルシクロビン (^{18}F) は正常脳実質の集積は低い。一方、海綿静脈洞や脳表面などの血液プール、下垂体、骨髄、皮膚などに生理的集積を認める。腫瘍の進展範囲がこれらの構造物に近接する場合には、読影時には注意を要する。このため MRI で構造物を確認しながら読影を行う。

脳神経外科医は術前にニューロナビゲーションシステムを用いて MRI と PET の融合画像を作成し、手術時の参考画像とする。このため、フルシクロビン (^{18}F) の PET 画像を担当する放射線科医は MRI の読影やニューロナビゲーションシステムに精通していることが望ましい。ナビゲーション用 MRI は造影 T1 強調画像を基準として、フルシクロビン (^{18}F) PET 画像、ナビゲーション用 T1 強調画像、ナビゲーション用 FLAIR/T2 強調画像による位置合わせを行う。

なお、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像で高信号領域かつ病理検査で腫瘍である部位においても、本剤の集積が認められないことがあるため、本剤を用いた PET 検査では偽陰性が生じる可能性を考慮した上で、腫瘍摘出範囲を決定する必要がある。

自施設で PET/CT (または PET/MRI) 装置を有していない医療機関でフルシクロビン (^{18}F) を使用した手術計画を予定する場合、PET 撮影を行った PET 保有施設と綿密な連携をとり画像評価が読影の判断に疑義が生じないように努めるべきである。

参考文献

- 1) Wakabayashi T, et al. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2017 Winter;5(1):10-21.
- 2) Wakabayashi T, et al. Ann Nucl Med. 2021 Dec;35(12):1279-1292.

表 1. 集積範囲決定のための画像スケール表示法

項目	内容		表示測定方法
カラーマップ			カラースケール/グレースケール
カラースケール (高集積用)	Upper 目安	腫瘍領域の SUVmax の 50%	【正常領域の SUVmean 測定】 ・矢状断で腫瘍領域の中央部を特定。 ・特定した部位の水平断を表示。 ・腫瘍部位の対側に直径 10 mm の VOI を設定。 【腫瘍領域の SUVmax 測定】 ・腫瘍部位全体を含む球形 VOI を設定。 ・SUVmax を測定。 ・腫瘍が複数領域に認められる場合は最も SUVmax が高い病変を採用。 【留意点】 ・血管（内部プールも含めて）や下垂体の生理的集積は VOI に含めない。 ・高集積用のスケールを適用した場合、頭皮や脳実質への生理的集積が MRI 上解剖学的にも集積が不自然な画像でない事。 ・脳全体がハレーションしていないことを確認
	Lower 目安	正常領域の SUVmean の 2 倍	
カラースケール (低集積用)	Upper 目安	腫瘍領域の SUVmax の 75%（腫瘍の集積が正常の脳実質と区別が困難な場合は 1.0 とする）	【留意点】 ・血管（内部プールも含めて）や下垂体の生理的集積は VOI に含めない。 ・高集積用のスケールを適用した場合、頭皮や脳実質への生理的集積が MRI 上解剖学的にも集積が不自然な画像でない事。 ・脳全体がハレーションしていないことを確認
	Lower 目安	正常領域の SUVmean の 1.5 倍	

6. 検査の適応

1) 保険適用疾患

フルシクロビン (^{18}F) は効能又は効果として「初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化 ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる」とされ術前診断に用いられる。

神経膠腫は脳神経細胞を支持するグリア細胞（神経膠細胞）から発生する脳原発の腫瘍の総称であり、我が国の原発性脳腫瘍の 25-30%を占める¹⁻³⁾。星細胞腫、乏突起神経膠腫、膠芽腫のほか上皮腫、脈絡叢乳頭腫など多くの種類があり、悪性度は様々である。WHO2007 分類では、病理上の悪性度に応じてグレード I（毛様細胞性星細胞腫）、グレード II（星細胞腫や乏突起神経膠腫など）、グレード III（退形成星細胞腫や退形成乏突起神経膠腫など）、グレード IV（膠芽腫）の 4 段階に分けられる⁴⁾。手術は神経膠腫に対して第一選択となる治療法であり、可能な限り腫瘍を切除することが生存率に寄与するとされる⁵⁾が、一方で広すぎる切除範囲は機能障害につながるため、切除範囲の決定には細心の注意が必要である。

なお、WHO 分類は、WHO2016 では病理組織学的診断に遺伝子情報を用いた分子生物学的診断に⁶⁾、WHO2021 ではさらに遺伝子情報の重要性が強調された分類（グレード 1~4）に再編されている⁷⁾が、本ガイドラインにおいては、WHO2007 分類で検討された文献に基づき、旧分類を用いたレビューを行っている。

MRI は組織分解能に優れ脳腫瘍の評価に不可欠なモダリティであり、ガドリニウム (Gd) 造影 T1 強調画像 (Gd-T1WI) は、神経膠腫の診断に重要な役割を果たす。しかし、MRI における造影効果は血液脳関門 (BBB) の破綻した組織を反映するものであり、必ずしも腫瘍組織を反映していない。一方、造影域の外に浸潤する high grade glioma や造影効果を伴わない low grade glioma が存在していることも知られている⁸⁻¹⁰⁾。FLAIR 画像では、造影効果よりも広い異常信号を示すが、腫瘍以外の浮腫も高範囲に異常信号部位として描出される。

腫瘍の進展範囲の評価における MRI 検査の限界に対し分子イメージングとしての PET 検査の役割への期待が高まり、神経膠腫に対する ^{18}F -FDG やアミノ酸製剤である ^{11}C -Methionine (^{11}C -MET) を用いた PET の有用性が報告されてきた

¹¹⁾。しかし、FDGは、健常脳への生理的集積のために、腫瘍の背景の脳の集積が高いことが欠点であり、¹¹C-METは、¹¹Cの物理的半減期が短い(約20分)ために、サイクロトロンを有する施設でしか施行できないことが問題であった。

フルシクロビン (¹⁸F) は、1999年に Shoup らにより開発された ¹⁸F (半減期約110分) 標識の人工アミノ酸製剤である。Shoup らは、ラットを用いた検討にて脳腫瘍組織への高集積を確認したうえで、First-in-human studyとして神経膠芽腫の術後の残存腫瘍の描出を報告した¹²⁾。脳腫瘍に先立ちFDAで承認となった前立腺がんの評価に対して本製剤を用いる中で、incidental に乏突起神経膠腫や、髄膜腫が描出された症例などの報告が相次いでいる¹³⁻¹⁵⁾。

神経膠腫に対して ¹¹C-MET とフルシクロビン (¹⁸F) の2製剤の比較を行った Tsuyuguchi らの術前の神経膠腫6例¹⁶⁾、Michaud らの再発神経膠腫27例¹⁷⁾に対する検討では、いずれもフルシクロビン (¹⁸F) において ¹¹C-MET と同等の病変検出能があることに加え、病変と健常脳とのコントラストはフルシクロビン (¹⁸F) の方が ¹¹C-MET に比べて高い tumor-to-background ratio (T/B ratio: lesion/background ratio (L/B ratio)、tumor/normal tissue ratio (T/N ratio) などとも呼ばれる) を呈し、病変と正常組織の境界を描出するうえで優れた製剤であると報告されている。

国内では、術前の腫瘍の範囲の評価を目的とした臨床試験が行われてきた。未治療の神経膠腫5例37検体を対象とした第IIa相臨床試験では、MRI 所見とフルシクロビン (¹⁸F) の集積、摘出後の組織の比較が行われた¹⁸⁾。全例においてGd造影効果、PET集積共に陽性を示していたが、MRI造影域、フルシクロビン (¹⁸F) 陽性域、それらの辺縁部やその外側などからの複数の組織サンプリングを行ったところ、Gd陽性域に比べPET陽性域の方が広範囲であり、腫瘍部においてフルシクロビン (¹⁸F) のT/B ratioは有意に高く、フルシクロビン (¹⁸F) PET/CTは造影MRIで検出の困難な神経膠腫の広がりを描出することができるとの有用性が示された。

術前の神経膠腫40例を対象とした第IIb相臨床試験では、MRIとPET結果をもとに腫瘍の辺縁境界を検討するために、Gd造影効果、フルシクロビン (¹⁸F) 集積と摘出された組織の比較検討が行われた¹⁹⁾。Gd陰性でPET陽性の26全検体から腫瘍組織が検出され、造影MRIで描出されない腫瘍の浸潤を描出することにおけるフルシクロビン (¹⁸F) の有用性が示された。

さらに Wakabayashi らは、第Ⅲ相臨床試験による2つのトライアルから、45症例を対象とした神経膠腫の切除範囲の決定におけるMRIとフルシクロビン (^{18}F) PETの有用性の比較検討を行い、組織結果との対比にて、Gd(+)/PET(+)、Gd(-)/PET(+)²⁰⁾領域における Positive predictive values (PPV) はそれぞれ、100.0% (3/3)、88.0% (22/25)、PET陽性域のPPVは89.3% (25/28)と報告した²⁰⁾。本研究では、47.2% (17/36)の症例において想定していた切除範囲がPET施行後に変更(30.6%;11例で拡大、16.7%;6例で縮小)されており、切除範囲の決定におけるフルシクロビン (^{18}F) の有用性が示された。同研究における同一症例内での複数のサンプルにおいて、組織のgradeが異なる場合にはhigh gradeの病変の方が高集積である症例が多かった。

神経膠腫の組織gradeと集積については、グレードⅡからⅣの17症例18検体を対象とした頭部専用PET装置を用いた検討にて、high gradeの方がフルシクロビン (^{18}F) 高集積であり集積程度はKi-67と良好に相関することが示され、MRIでは鑑別が困難なlow gradeとhigh gradeの神経膠腫をT/B ratio=2.15やSUVmax = 4.3が両者を鑑別するthresholdとなることが報告されている²¹⁾。Karlbergらは、グレードⅡ～Ⅳの神経膠腫を対象としPET/MRIによる集積とMRI所見を対比し、フルシクロビン (^{18}F) 集積はhigh gradeの方が高く、Ki-67 indexや細胞密度とも関連することを示した。その検討では、Gd造影効果がみられるのはgradeの高い病変であるが、PETで評価した腫瘍体積の方がGd造影で評価した腫瘍体積より大きく(1.5～2.8倍)、PET/MRIがPET単独/MRI単独よりも正確で切除範囲の決定に有用であった²²⁾。退形成性乏突起神経膠腫の症例においてMRIの信号異常域が腫瘍の範囲を示す一方で、PET陽性部は腫瘍の中におけるhigh grade領域を示し、PET/MRIが悪性度の高い部位をターゲットとした生検、治療ガイドに応用できる可能性が示された²³⁾。FLAIR高信号、PET陰性を呈する領域にはしばしば浮腫やgliosisがみられ、Gd-T1WIのみでは過小評価、FLAIRでは過大評価する傾向があるが、一方で、low gradeの神経膠腫においてはGd陰性、PET陰性を呈する部に腫瘍浸潤がみられることがあり、注意が必要である²⁰⁾。神経膠腫のgradeを考慮しながら、MRIの複数のシークエンスとフルシクロビン (^{18}F) を組み合わせた術前評価を行うことが切除範囲の決定に寄与すると考える。

参考文献

- 1) 日本脳神経外科学会, 日本病理学会. 臨床・病理脳腫瘍取扱い規約. 第4版 ed: 金原出版; 2018.
- 2) 日本脳腫瘍学会, 日本脳神経外科学会. 脳腫瘍診療ガイドライン2019年版. 1 成人脳腫瘍編・2 小児脳腫瘍編: 金原出版; 2019.
- 3) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of brain tumor registry of Japan (2005–2008) 14th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57: 9–102, 2017
- 4) Louis DN, International Agency for Research on C. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed: International Agency for Research on Cancer, 2007.
- 5) Sanai N, Polly MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 115; 3–8, 201
- 6) Louis DN, International Agency for Research on C. WHO classification of tumours of the central nervous system. rev. 4th ed: International Agency for Research on Cancer, 2016.
- 7) WHO classification of tumours editorial board. WHO classification of tumours of the central nervous system tumours. 5th ed: International Agency for Research on Cancer, 2021.
- 8) Miwa K, Shinoda J, Yano H, Okumura A, Iwama T, Nakashima T, et al. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(10):1457–62.
- 9) Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, et al. Prognostic value of O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med.* 2007;48(4):519–27.
- 10) Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, et al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain.*

128:678-87, 2005.

- 11) Pirotte B, Goldman S, Dewitte O, Massager N, Wikler D, Lefranc F, et al. Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures. *J Neurosurg.* 104: 238-253, 2006.
- 12) Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, Votaw J, Eshima D, Eshima L, et al. Synthesis and evaluation of [^{18}F] 1-amino-3 fluorocyclobutane-1 carboxylic acid to image brain tumors. *J Nucl Med.* 40: 331-338, 1999.
- 13) Manganaro MS, Millet JD, Manganaro MS. Multifocal meningiomas mimicking dural-based intracranial metastases at ^{18}F -fluciclovine PET/CT. *Clin Nucl Med* 44: 594-595, 2019.
- 14) Nguyen QBD, Amato R, Riascos R, Ballester L, Tandon N, Blanco A, et al. Fluciclovine, Anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid: a novel radiotracer for meningioma. *World Neurosurg.* 119: 132-136, 2018.
- 15) Pernthaler B, Hooshmand TN, Igrac J, Kvaternik H, Aigner RM. Oligodendroglioma in ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{18}F -Fluciclovine PET/CT. *Clin Nucl Med* 46: e231-232, 2021.
- 16) Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Nakajo K, Kanemura Y. Diagnosis of brain tumors using amino acid transport PET imaging with ^{18}F -fluciclovine: A comparative study with L-methyl- ^{11}C -methionine PET imaging. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 5: 85-94, 2017.
- 17) Michaud L, Beattie BJ, Akhurst T, Dunphy M, Zanzonico P, Finn R, et al. ^{18}F -Fluciclovine (^{18}F -FACBC) PET imaging of recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 47: 1353-1367, 2020.
- 18) Kondo A, Ishii H, Aoki S, Suzuki M, Nagasawa H, Kubota K, et al. Phase IIa clinical study of [^{18}F]fluciclovine: efficacy and safety of a new PET tracer for brain tumors. *Ann Nucl Med.* 30: 608-618, 2016.
- 19) Wakabayashi T, Iuchi T, Tsuyuguchi N, Nishikawa R, Arakawa Y, Sasayama T, et al. Diagnostic performance and safety of positron emission tomography using ^{18}F -Fluciclovine in patients with clinically

suspected high- or low-grade gliomas: A multicenter phase IIb trial. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 5:10-21. 2017.

- 20) Wakabayashi T, Hirose Y, Miyake K, Arakawa Y, Kagawa N, Nariai T, et al. Determining the extent of tumor resection at surgical planning with ¹⁸F-fluciclovine PET/CT in patients with suspected glioma: multicenter phase III trials. Ann Nucl Med. 35: 1279-1292. 2021.
- 21) Parent EE, Benayoun M, Ibeanu I, Olson JJ, Hadjipanayis CG, Brat DJ, et al. [¹⁸F]Fluciclovine PET discrimination between high- and low-grade gliomas. EJNMMI Res. 25;8(1):67.
- 22) Karlberg A, Bernstsen EM, Johansen H, Skjulsvik AJ, Reinertsen I, Dai HY, et al. ¹⁸F-FACBC PET/MRI in diagnostic assessment and neurosurgery of gliomas. Clin Nucl Med. 44: 550-559, 2019.
- 23) Karlberg A, Bernstsen EM, Johansen H, Myrthue M, Skjulsvik AJ, Reinertsen I, et al. Multimodal ¹⁸F-Fluciclovine PET/MRI and ultrasound-guided neurosurgery of an anaplastic oligodendroglioma. World Neurosurgery. 108: 989.E1-8, 2017.

2) 保険非適用疾患

フルシクロビン (¹⁸F) は神経膠腫の再発診断・治療効果判定について効能・効果は認められておらず保険適用はされないが現時点での報告について記載する。

(1) 再発診断

脳腫瘍の治療は、手術、放射線療法、化学療法の3つを適宜組み合わせで行われる。手術後の変化や、放射線治療・放射線化学療法後の放射線壊死は、MRIで造影効果を呈するため、しばしば腫瘍再発との鑑別に難渋する。

Michaudら¹⁾の報告では、原発性脳腫瘍の手術を含む集学的治療後に再発をきたした27例中において、造影MRIでは3例に判断困難な再発病変があったが、フルシクロビン (¹⁸F) PETでは全例に異常集積 (SUVmax、平均 4.5 ± 2.3 [1.5~10.5]: Lesion-to-background、平均 10.8 ± 4.5 [3.6~23.8]) を認めたと報告している。27例中13例は再発巣の組織学的検証も行われており、low grade gliomaと診断された2例のうち1例は集積が低かったが、glioblastoma・high grade glioma・high grade astrocytomaと診断された11

例はいずれも明らかな異常集積が観察された。Bogsrudら²⁾は、初期標準治療後に high grade glioma の再発をきたしたと考えられた 21 例において、フルシクロビン (¹⁸F) PET は異常集積(SUV_{max}、平均 8.3±5.3: Lesion-to-background、中央値 21.6 [3.1~84.4])として再発腫瘍を描出したと報告している。また、MRI で造影効果を認めなかった小さな satellite lesion についても 4 例全例で異常集積を検出できたとしている。Hendersonら³⁾は、手術・放射線治療・化学療法による集学的治療後に glioblastoma の再発をきたした 2 例において、フルシクロビン (¹⁸F) PET/CT 画像を癒合させた MRI ガイド下生検を実施しており、複数箇所が生検サンプルの検証よりフルシクロビン (¹⁸F) の集積が組織学的な再発腫瘍の推定密度と合致する傾向を示した。MRI のみでは鑑別の難しい治療後変化が背景にある状態でも、フルシクロビン (¹⁸F) PET を用いた PET-MRI ガイドを行うことで、再発巣の切除に役立つ可能性があると言う。また、原発性脳腫瘍ではないが、Parentら⁴⁾は、肺、腎、乳腺、結腸からの転移性脳腫瘍に stereotactic radiosurgery を受けた患者 8 名に対してフルシクロビン (¹⁸F) PET を行い、正診度 100% (カットオフ SUV_{max}1.3、投与後 30 分後) という高い成績で真の腫瘍再発と放射線壊死の鑑別ができたことを報告した。以上より、フルシクロビン (¹⁸F) PET は脳腫瘍、特に glioblastoma や high grade glioma のようなグレードの高い腫瘍において、再発診断の補助として有用である可能性があり、今後の evidence の蓄積が待たれる。

同じアミノ酸製剤である ¹¹C-MET PET との比較に関しては、Michaudら¹⁾の原発性脳腫瘍の再発 27 例の報告の中で、フルシクロビン (¹⁸F) PET と同日に ¹¹C-MET PET を施行した 16 例のデータがある。フルシクロビン (¹⁸F) PET は 25 例で集積陽性、2 例で低集積であった一方で、¹¹C-MET PET は 10 例で良好な集積があったが 6 例で低集積であった。また、再発病変の SUV_{max} はフルシクロビン (¹⁸F) で 4.5±2.3、¹¹C-MET で 5.0±2.2 とほぼ同程度であったが、Background の SUV_{mean} はフルシクロビン (¹⁸F) で 0.5±0.2、¹¹C-MET で 1.3±0.4 とフルシクロビン (¹⁸F) のほうが低く、Lesion-to-background のコントラストはフルシクロビン (¹⁸F) のほうが良好であった。以上より、フルシクロビン (¹⁸F) PET のほうが ¹¹C-MET PET よりも背景に対する病変集積のコントラストが高く、再発診断が容易である可能性が示唆される。

(2) 治療効果判定

Pseudoprogression は、放射線治療完遂後通常 12 週以内に MRI にて進行性に造影域が拡大するが無治療で改善する良性の変化を指す。Pseudoprogression も腫瘍増悪も MRI で造影効果を呈するため、しばしば鑑別に難渋する。近年では、pseudoprogression と腫瘍増悪との鑑別にフルシクロビン (^{18}F) PET を用いて正確に鑑別が可能であったとの報告も見られるが⁵⁾、まだ少数例であり、今後の研究が待たれる。治療効果判定に関する文献報告は、検索する限りでは見つけることができなかった。

参考文献

- 1) Michaud L, Beattie BJ, Akhurst T, Dunphy M, Zanzonico P, Finn R, Mauguen A, Schöder H, Weber WA, Lassman AB, Blasberg R. ^{18}F -Fluciclovine (^{18}F -FACBC) PET imaging of recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jun;47(6):1353-1367.
- 2) Bogsrud TV, Londalen A, Brandal P, Leske H, Panagopoulos I, Borghammer P, Bach-Gansmo T. ^{18}F -Fluciclovine PET/CT in Suspected Residual or Recurrent High-Grade Glioma. *Clin Nucl Med*. 2019 Aug;44(8):605-611.
- 3) Henderson F Jr, Brem S, O'Rourke DM, Nasrallah M, Buch VP, Young AJ, Doot RK, Pantel A, Desai A, Bagley SJ, Nabavizadeh SA. ^{18}F -Fluciclovine PET to distinguish treatment-related effects from disease progression in recurrent glioblastoma: PET fusion with MRI guides neurosurgical sampling. *Neurooncol Pract*. 2020 Mar;7(2):152-157.
- 4) Parent EE, Patel D, Nye JA, Li Z, Olson JJ, Schuster DM, Goodman MM. [^{18}F]-Fluciclovine PET discrimination of recurrent intracranial metastatic disease from radiation necrosis. *EJNMMI Res*. 2020 Dec 7;10(1):148.
- 5) Nabavizadeh A, Bagley SJ, Doot RK, et al. Distinguishing Progression from Pseudoprogression in Glioblastoma Using ^{18}F -Fluciclovine PET. *J Nucl Med*. 2023 Jun;64(6):852-858.