

201438022A

厚生労働科学研究委託費

平成26年度革新的がん医療実用化研究事業

(委託業務題目) がんの早期診断に資する新規のPET薬剤標識技術開発と普及に向けた自動合成装置の開発に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 栗原 宏明

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センター理事長 堀田知光 が実施した平成26年度「がんの早期診断に資する新規のPET薬剤標識技術開発と普及に向けた自動合成装置の開発に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	-----	1
がんの早期診断に資する新規のPET薬剤標識技術開発と 普及に向けた自動合成装置の開発 に関する研究 栗原宏明		
II. 委託業務成果報告（業務項目）		
1. 新規PET薬剤の薬事戦略相談 に関する研究	-----	11
伊丹純、荒井保明、栗原宏明		
2. ^{18}F -FBPAの ^{18}F アニオンからの合成法の開発 に関する研究		
新規合成方法の開発	-----	16
高橋和弘		
3. ^{18}F -FBPAの ^{18}F アニオンからの合成法の開発 に関する研究	-----	21
従来法の改良		
金井泰和		
4. GMP対応型カセット式PET薬剤自動合成装置の開発 に関する研究	-----	25
大崎勝彦		
5. ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ合成のキット化 に関する研究	-----	31
田村研治、吉本光喜		
III. 学会等発表実績	-----	35
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	45

I . 委託業務成果報告（総括）

がんの早期診断に資する新規のPET薬剤標識技術開発と普及に
向けた自動合成装置の開発に関する研究

業務主任者 栗原 宏明 独立行政法人国立がん研究センター中央病院放射線診断科 医長

研究要旨

早期診断に有用なバイオマーカー分子や薬剤へのアイソトープ標識を可能とするための標識技術の確立と、その標識技術を反映させた PET 薬剤自動合成装置のプロトタイプの開発を目的として研究を進めた。 ^{18}F -FBPA の ^{18}F アニオンからの合成では、十分な量の ^{18}F -FBPA を合成可能な新たな合成法を開発し、施設内にて発明届けを提出した。特許申請準備中である。また、新たな合成法を実行できる自動合成装置の試作機を製作した。来年度以降、詳細な条件の最適化を行い、臨床研究に進む予定である。これらの新規開発技術につき、医療機器としての薬事承認を目指すべく薬事戦略相談の個別相談を行った。

業務項目担当責任者

栗原宏明	独立行政法人国立がん研究センター 中央病院放射線診断科 医長
伊丹 純	独立行政法人国立がん研究センター 中央病院放射線治療科 科長
高橋和弘	独立行政法人理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター ユニットリーダー
大崎勝彦	JFE エンジニアリング株式会社メディカル事業部 グループマネージャー
金井泰和	国立大学法人大阪大学医学系研究科助教
田村研治	独立行政法人国立がん研究センター 中央病院乳腺腫瘍内科 科長
吉本光喜	独立行政法人国立がん研究センター 研究所 主任研究員
荒井保明	独立行政法人国立がん研究センター 中央病院放射線診断科 科長・病院長

A. 研究目的

分子標的治療の多様化に伴いその効果や副作用を予測する早期診断のための革新的な高度画像診断技術として、患者にやさしく負担の少ないPET薬剤を用いた画像診断法（分子イメージング）が注目されている。PET検査による分子イメージングは治療効果や副作用を予測する早期診断に最適な診断技術の一つであり、早期高精度診断・低侵襲治療や患者の QOL 向上に資するが、こういったPET薬剤が製造可能なのは国立がん研究センターや大阪大学、理化学研究所など

ごく一部の施設に限られているのが現状で、これらの施設においても大量合成は難しく、現在の技術では1日に製造できる薬剤数に限界がある。今後の臨床応用に向けた研究のためにも、より多くの患者が利用可能となり新規のPET薬剤が普及していくためにも、一回の合成で高収率・高比放射能を達成できる新たなPET薬剤製造技術の開発と、多くの施設でも実施可能となるようPET薬剤合成自動化の開発が必須である。

本研究では、早期診断に有用なバイオマーカー分子や薬剤へのアイソトープ標識を可能とするための標識技術の確立と、その標識技術を反映させたPET薬剤自動合成装置のプロトタイプの開発を目的とする。

B. 研究方法

本研究の最終目的である、新たな標識技術の開発と、その標識技術を反映させた PET 薬剤自動合成機の開発のため、必要となる要素研究を以下のように分担し、研究を進めた。

1) 新規PET薬剤の薬事戦略相談

（研究分担者：栗原宏明、荒井保明、伊丹純）

新規の PET 薬剤または自動合成機、キット化製剤について、薬剤として、あるいは医療機器として薬事承認に向けた申請を行う。

2) ^{18}F -FBPA の ^{18}F アニオンからの合成法の開発

（研究分担者：高橋和弘、金井泰和）

一回の合成あたりより多くの薬剤を大量生産できるよう改良を続ける。

3) GMP 対応型カセット式 PET 薬剤自動合成装置の開発

（研究分担者：大崎勝彦）

最適化された α 機から必要最小限のパーツ構成に小型化した β 機を設計・製作する。 β 機で不具合等を修正したプロトタイプ的设计・製作

を行い、GMPに適合可能な試薬等のカセット化を行った上で、臨床試験を行い、薬剤、あるいは医療機器としての申請を行う。

4) ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ合成のキット化

(研究分担者：田村研治、吉本光喜)

^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブの院内製造はサイクロトロンに依存するところが大きく、多くの施設で院内製造を目指すのは現実的でない。トラスツズマブ誘導体に ^{64}Cu を標識するキットの開発を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究は機器の開発が目的であり、現段階では自動合成装置を用いた臨床研究にすすんでいないため、該当しない。

C. 研究結果

1) 新規PET薬剤の薬事戦略相談

本分担研究においては、日本国内の専門化集団である関連学会の意見も参考としつつ、以下の点につき文献的に調査し、多くの情報を得た。

1. 米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査とその他の国における動向調査
2. 本邦における自動合成装置の薬事承認のあり方の検討

これらの過程にて得られた知見や成果を踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との薬事戦略相談として、平成 27 年 1 月 20 日にも別面談を行った。

2) ^{18}F -FBPA の ^{18}F アニオンからの合成法の開発

一回の合成あたりより多くの薬剤を大量生産できるよう開発を続ける。

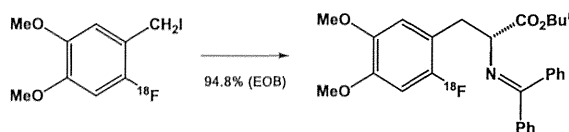
・ ^{18}F 化反応の条件検討

反応条件は、前駆体の濃度：5mg / ml、反応溶媒：DMSO、反応温度：150°C、反応時間：10分を基準として、種々の条件で検討を行った。

- ・前駆体濃度を変化させると、濃度依存的に収率向上が見られた。
- ・反応時間を増やすと収率向上が見られた。
- ・反応温度と収率の関係は 130-40 °C に最適な温度があることが分かった。
- ・反応溶媒については DMSO が DMF の約 2 倍の収率を示した。
- ・使用するフッ素化試薬の量は炭酸カリウム 3.5mg, K222 15.0mg が最適と判断した。

以上のように、アルデヒド基の 2 位ニトロ基の置換反応による ^{18}F 標識反応では反応条件の検討が重要であることが示された。

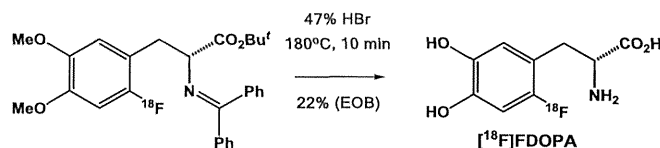
・丸岡触媒を用いた不斉アルキル化反応



不斉アルキル化反応

ヨウ素化物のトルエン溶液 3.0ml に丸岡触媒 2.5mg を加え、さらにグリシン誘導体 $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$ 25mg を加える。そこに 9.0M KOH 水溶液 0.2ml を加えて、室温で 20 分攪拌することで収率よく目的物が得られた。

・臭化水素酸による脱保護反応



脱保護反応

臭化水素酸による脱保護反応は放射化学的収率 22% と低い結果が得られているが、条件検討により収率向上が可能と考えられる。

3) GMP 対応型カセット式 PET 薬剤自動合成装置の開発

①装置コンセプトと基本仕様の決定

^{18}F -FBPA の ^{18}F フッ化物イオンを原料とする合成方法を実現するための装置コンセプトの検討を行った。PET 薬剤の合成装置としてディスプレイブルキットを用いたカセットタイプの合成装置が開発され、販売されている。GMP 対応を考慮した場合、三方活栓を用いたカセットタイプの合成装置が実績、信頼性があり、採用した。基本ユニットとしては使い捨て 6 連の三方活栓、シリンジ、チューブを組み合わせてキット化したカセットを使用することとした。

GMP 準拠した合成に最適なカセットタイプの合成装置は、基本的に樹脂製材料を中心とした三方活栓、ピンチバルブ、シリンジ、チューブ、注射針、バイアルをつないだカセットを基本ユニットとして構成した。 ^{18}F -FBPA の ^{18}F フッ化物イ

オンを原料とした合成においては、DMSO、HIなどを使用するので、本装置で使用する三方活栓カセットには、これらの試薬にも耐性のある耐薬品性の材質仕様とした。三方活栓本体についてはゼロデッドボリュウム仕様とした。

装置本体の大きさは、既存のホットセルに設置可能であるよう、W550×D440×H400程度とし、装置構成は下記のとおりとした。

合成装置本体
管理用コンピュータ
合成装置アクセサリ
消耗品：カセット

4) ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ合成のキット化

①Cu-64 放射性同位元素の精製

Cu-64 溶液は陽イオン交換樹脂により高度に精製することが可能であった。

②トラスツズマブ誘導体

トラスツズマブ誘導体は、トラスツズマブとDOTAを40℃、3時間反応させることにより効率よく生成することができた。質量分析により、トラスツズマブ誘導体はトラスツズマブ1分子に平均約8.2個のDOTAが反応してできることがわかった。

③ ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ標識

24時間保管したCu-64溶液と、4℃下にて24時間保管したトラスツズマブ誘導体を反応させたところ、抗体活性を維持しながら、標識率95%以上で標識できた。

D. 考察

PETプローブの標識合成では、核種の半減期の短い点から短時間合成が要求され、工程数は少ない程良いとされ、通常は2工程くらいが普通である。したがって、 ^{18}F DOPAの組立式合成で用いられている5工程の合成の実用化は興味深く、且つ ^{18}F -FBPAに応用できれば、最も確実な方法と考えられる。

PET薬剤の合成は、同じ標識合成方法で合成する場合でもそれぞれの薬剤に適した標識方法を最適化する必要がある。しかし、これはGMPの観点から決して受け入れられず、研究から臨床応用に移行するためには、GMP基準をクリアしたプラットフォームを有する合成装置の開発が必要である。本研究が目的とするGMP対

応型カセット式PET薬剤自動合成装置は、多種多様な化合物のPET薬剤の合成に対応でき、そのPET薬剤をスムーズに臨床応用に移行するためのプラットフォームとなりうる。

また、トラスツズマブ標識のキット化については、GMPレベルでトラスツズマブ誘導体とCu-64溶液を生産できる基幹施設(或いはRIファーマ)があれば、それらをキットとして24時間以内に臨床病院に配達することにより、多施設で ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブを用いた抗がん抗体/PETイメージングを実施することが可能となりうることを示唆された。

E. 結論

十分な量の ^{18}F -FBPAを合成できる新規合成方法を開発した。この新規方法を実施可能な合成装置の試作機を製作した。

トラスツズマブ誘導体とCu-64溶液を作成し、これらの試薬を用いることで、24時間後でも放射標識が可能で、抗体活性も保たれることを示した。 ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ合成のキット化が可能であると示唆される。

F. 健康危険情報

特にない。

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究代表者) 栗原宏明

1. Tani H, Kurihara H, Hiroi K, Honda N, Yoshimoto M, Kono Y, Murakami R, Kumita S, Arai Y, Itami J. Correlation of (18)F-BPA and (18)F-FDG uptake in head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 2014 ;113:193-7.

(研究分担者) 伊丹純

1. Ken Harada, Naoya Murakami, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Yoshinori Ito, Minako Sumi, Shigenobu Suzuki, Kensei Tobinai, Takashi Uno, and Jun Itami. Localized Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated With Radiation Therapy: A Long-Term Outcome in 86 Patients With 104 Treated Eyes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 88:650-654, 2014.
2. Hiroyuki Okamoto, Ako Aikawa, Akihisa Wakita, Kotaro Yoshio, Naoya Murakami, Satoshi Nakamura, Minoru Hamada, Yoshihisa Abe and Jun Itami. Dose error from deviation of dwell time and source position for highdose-rate ^{192}Ir in remote afterloading system. *J Radiat Res*, 2014, 55, 780-787.

3. Koji Inaba, Hiroyuki Okamoto, Akihisa Wakita, Satoshi Nakamura, Kazuma Kobayashi, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Naoya Murakami, Madoka Morota, Yoshinori Ito, Minako Sumi, Takashi Uno and Jun Itami. Radiotherapy for gastric lymphoma: a planning study of 3D conformal radiotherapy, the half-beam method, and intensity-modulated radiotherapy. *J Radiat Res*, 2014, 55, 1141–1145
 4. Naoya Murakami, Takahiro Kasamatsu, Akihisa Wakita, Satoshi Nakamura, Hiroyuki Okamoto, Koji Inaba, Madoka Morota, Yoshinori Ito, Minako Sumi and Jun Itami. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *BMC Cancer* 2014 14:447.
 5. Naoya Murakami, Takahiro Kasamatsu, Minako Sumi, Ryoichi Yoshimura, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Yoshinori Ito and Jun Itami. Vaginal tolerance of CT based image-guided high-dose rate interstitial brachytherapy for gynecological malignancies. *Radiation Oncology* 2014 9:31.
 6. Naoya Murakami, Hiroyuki Okamoto, Takahiro Kasamatsu, Kazuma Kobayashi, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Minako Sumi, Takafumi Toita, Yoshinori Ito and Jun Itami. A Dosimetric Analysis of Intensity-modulated Radiation Therapy with Bone Marrow Sparing for Cervical Cancer. *ANTICANCER RESEARCH*, 34: 5091-5098 (2014)
 7. Naoya Murakami, Seiichi Yoshimoto, Fumihiko Matsumoto, Takao Ueno, Yoshinori Ito, Satoru Watanabe, Kazuma Kobayashi, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Minako Sumi, Yutaka Saito and Jun Itami. Severe gastrointestinal bleeding in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by concurrent radiotherapy and Cetuximab. *J Cancer Res Clin Oncol* (2015) 141:177–184.
 8. Hiroyuki Okamoto, Yukio Fujita, Kyoko Sakama, Hidetoshi Saitoh, Tatsuaki Kanai, Jun Itami, Toshiyuki Kohno. Commissioning of 6 MV medical linac for dynamic MLC-based IMRT on Monte Carlo code GEANT4. *Radiol Phys Technol* (2014) 7:246–253.
 9. Watanabe T, Ueno H, Watabe Y, Hiraoka H, Morizane C, Itami J, Okusaka T, Miura N, Kakizaki T, Kakuya T, Kamita M, Tsuchida A, Nagakawa Y, Wilber H, Yamada T and Honda K. ACTN4 copy number increase as a predictive biomarker for chemoradiotherapy of locally advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* (2015), 1–10
 10. Naoya Murakami, Taisuke Mori, Seiichi Yoshimoto, Yoshinori Ito, Kazuma Kobayashi, Harada Ken, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Minako Sumi, Jun Itami. Expression of EpCAM and Prognosis in Early-Stage Glottic Cancer Treated by Radiotherapy. *Laryngoscope*, 124:E431–E436, 2014.
- (研究分担者) 金井泰和
1. Hanaoka K, Watabe T, Naka S, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J. FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of ¹⁰B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. *EJNMMI Res*. 4(1) 70. eCollection, 2014
 2. Nakai K, Takahashi N, Hatazawa J, Shinohara A, Hayashi Y, Ikeda H, Kanai Y, Watabe T, Fukuda M, Hatanaka K. Feasibility studies towards future self-sufficient supply of the (99)Mo-(99m)Tc isotopes with Japanese accelerators. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2014, 90 (10): 413-21.
 3. Watabe T, Naka S, Ikeda H, Horitsugi G, Kanai Y, Isohashi K, Ishibashi M, Kato H, Shimosegawa E, Watabe H, Hatazawa J. Distribution of intravenously administered acetylcholinesterase inhibitor and acetylcholinesterase activity in the adrenal gland: ¹¹C-donepezil PET study in the normal rat. *PLoS One*. 2014 9(9):e107427.
 4. Yamamoto S, Hamamura F, Watabe T, Ikeda H, Kanai Y, Watabe H, Kato K, Ogata Y, Hatazawa J. Development of a PET/Cerenkov-light hybrid imaging system. *Med Phys*. 2014, 41(9) 092504.
 5. Yamamoto S, Watabe T, Ikeda H, Kanai Y, Watabe H, Ogata Y, Kato K, Hatazawa J. Ultra-high-resolution Cerenkov-light imaging system for positron radionuclides: potential applications and limitations. *Ann Nucl Med*. 2014, 28(10):961-9.
 6. Tamura M, Matsui H, Hirohara S, Kakiuchi K, Tanihara M, Takahashi N, Nakai K, Kanai Y, Watabe H, Hatazawa J. Selective accumulation of [⁶²Zn]-labeled glycoconjugated porphyrins as multi-functional positron emission tomography tracers in cancer cells. *Bioorg Med Chem*. 2014, 22(8):2563-70.
 7. Yamamoto S, Watabe H, Kanai Y, Kato K, Hatazawa J. Development of a high-resolution YSO gamma camera system that employs 0.8-mm pixels. *Ann Nucl Med*. 2014, 28(3):232-40
- (分担研究者) 田村研治
1. Yamamoto H, Ando M, Aogi K, Iwata H, Tamura K, Yonemori K, Shimizu C, Hara F, Takabatake D, Hattori M, Asakawa T, Fujiwara Y. Phase I and pharmacokinetic study of trastuzumab emtansine in Japanese patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*

- 1, 2014
2. Tanaka R, Tamura K: Anti-angiogenic therapy in breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2:153-156, 2014
 3. Hattori Y, Yoshida A, Sasaki N, Shibuki Y, Tamura K, Tsuta K: Desmoplastic small round cell tumor with sphere-like clusters mimicking adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2014 May 13. [Epub ahead of print]
 4. Kobayashi T, Masutomi K, Tamura K, Moriya T, Yamasaki T, Fujiwara Y, Takahashi S, Yamamoto J, Tsuda H: Nucleostemin expression in invasive breast cancer. *BMC Cancer*. 2014 Mar 21; 14:215.
 5. Ono M, Kosaka N, Tominaga N, Yoshioka Y, Takeshita F, Takahashi RU, Yoshida M, Tsuda H, Tamura K, Ochiya T: Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells. *Sci Signal*. 2014 Jul 1;7(32):ra63.
 6. Hashimoto K, Tuda H, Koizumi F, Schimizu C, Yonemori K, Ando M, Kodaira M, Yunokawa Y, Fujiwara Y, Tamura K: Activated PI3K/AKT and MAPK pathways are potential prognostic markers in node-positive, triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 25: 1973-1979, 2014
 7. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Sakaida E, Tamura K: Current status of medical oncology in Japan-reality gleaned from a questionnaire sent to designated cancer care hospitals†. *Jpn J Clin Oncol*. 44: 632-640, 2014
 8. Hashimoto J, Tamura K, Fujiwara Y: Latest diagnostic methods in fields outside of otorhinolaryngology: current status and overview of individualized therapy using companion diagnostic drugs and molecular targeting drugs for the management of breast cancer. *Nihon Jibiinkoka Gakkaikai Kaiho*. 117:161-167. Review, 2014
 9. Taniyama TK, Hashimoto K, Katsumata N, Hirakawa A, Yonemori K, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Ando M, Fujiwara Y: Can oncologists predict survival for patients with progressive disease after standard chemotherapies? *Curr Oncol*. 21(2):84-90. 2014
- (分担研究者) 荒井保明
1. Arai Y, Aoyama T, Inaba Y, Okabe H, Ihaya T, Kichikawa K, Ohashi Y, Sakamoto J, Oba K, Saji S: Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015 ;11:41-8.
 2. Sone M, Arai Y, Morita S, Tomimatsu H, Sugawara S, Ishii H, Takeuchi Y. Percutaneous creation of an extraanatomic splenoportal shunt in a patient with bleeding ectopic varices. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(8):1301-3.
 3. Morita S, Arai Y, Sone M. Two esophageal stents in the abdomen. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(8):1193.
 4. Sofue K, Tsurusaki M, Murakami T, Onoe S, Tokue H, Shibamoto K, Arai Y, Sugimura K. Does Gadoteric acid-enhanced 3.0T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases? *Eur Radiol*. 2014;24(10):2532-9.
 5. Okamoto D, Takeuchi Y, Arai Y, Sone M, Shibamoto K, Sugawara S, Tomimatsu H, Morita S. Bridging stent placement through the superior vena cava to the inferior vena cava in a patient with malignant superior vena cava syndrome and an iodinated contrast material allergy. *Jpn J Radiol*. 2014;32(8):496-9.
 6. Sofue K, Takeuchi Y, Arai Y, Sugimura K. Reply to letter re: anticoagulant therapy in oncologic patients undergoing venous stenting for superior vena cava syndrome and other interventional procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(5):1405-6.
 7. Sofue K, Takeuchi Y, Shibamoto K, Sugimoto K, Sugimura K, Arai Y. Infusion of 50% glucose solution to occlude an intrahepatic portosystemic venous shunt before percutaneous transhepatic portal embolization: report of a case. *Surg Today*. 2014;44(12):2366-8.
2. 学会発表
1. Yasukazu Kanai, Mai Yoshikawa, Youhei Mukai, Yuki Tomono, Naoki Okada, Hiroshi Watabe, Eku Shimosegawa, Shinsaku Nakagawa, Jun Hatazawa, Radiolabeling and gamma camera imaging of anti-VEGFR antibody. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61th Annual Meeting (SNMMI 2014). June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 2. Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Abe K, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantitative PET imaging of intratumoral oxygen metabolism in hypoxic lesions: comparison study of 18F-FMISO and ¹⁵O-labeled gas inhalation PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2014), Oct 8-12, 2014, Gothenburg, Sweden.
 3. Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J. Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on ¹¹C-methionine PET study. Asia Regional Cooperative Council of Nuclear Medicine (ARCCNM 2014). Nov 4-6, Osaka, Japan.
 4. Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi

- M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J. Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on ¹¹C-methionine PET study. (Poster) World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2014). august 27-31, 2014, Cancún, México
5. Naka S, Miyake Y, Ohta Y, Kanai Y, Hattori Y, Kato H, Shimosegawa, Mitsunori Kirihata, Jun Hatazawa A novel method for synthesis of 4-Borono-2-[¹⁸F]fluoro-L-phenylalanine. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 6. Watabe T, Horitsugi G, Kanai Y, Ikeda H, Kato H, Hanaoka K, Naka S, Fukushima K, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantitative PET imaging of intratumoral oxygen metabolism by ¹⁵O-labeled gas inhalation PET. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 7. Ishibashi M, Watabe T, Horitsugi G, Ikeda H, Naka S, Kanai Y, Ishohashi K, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantitative assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve using adenosine A2A agonist CGS-21680: ¹³N-Ammonia PET study in normal rats. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 8. Mochida I, Shimosegawa E, Watabe T, Kanai Y, Naka S, Isohashi K, Ishibashi M, Kato H, Hatazawa J. Plasma concentration of donepezil hydrochloride did not accurately predict tissue concentration: A dynamic whole-body PET study in humans. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 9. Kato H, Takata K, Mochida I, Shimosegawa E, Isohashi K, Watabe T, Tatsumi M, Kanai Y, Naka S, Nakatsuji J, Hatazawa J. Detection of altered astrocyte reactivity in multiple sclerosis patients by C-11 acetate PET. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 10. Morita T, Watabe T, Watabe H, Kanai Y, Isohashi K, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J. Radioactivity concentration of small amount of blood samples in rodents PET study: A comparison between conventional well counter method and CCD camera based methods. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 11. Ikeda H, Watabe T, Kanai Y, Hayashi Y, Takahashi N, Shinohara A, Nakai K, Hatazawa J. Whole body distribution of astatine: The need for iodine blocking in α -particle radionuclide therapy. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 12. Shimosegawa E, Isohashi K, Naka S, Kanai Y, Horitsugi G, Hatazawa J. [¹⁸F] FBPA PET can contribute to reduce normal tissue damage in boron neutron capture therapy for cancer. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
 13. Yamamoto S, Watabe T, Ikeda H, Kanai Y, Watabe H, Ogata Y, Kato K, Hatazawa J. Ultrahigh resolution Cerenkov light imaging system for positron radionuclides: potential applications and limitations. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
申請予定あり
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

II. 委託業務成果報告（業務項目）

がんの早期診断に資する新規のPET薬剤標識技術開発と普及に
向けた自動合成装置の開発に関する研究

【新規 PET 薬剤の薬事戦略相談】

分担研究者 伊丹 純 独立行政法人国立がん研究センター中央病院放射線治療科 科長
分担研究者 荒井保明 独立行政法人国立がん研究センター中央病院放射線診断科 科長・病院長
研究代表者 栗原宏明 独立行政法人国立がん研究センター中央病院放射線診断科 医長

研究要旨

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態を可視化し観察することができる有用な検査であるが、我が国においては、PET薬剤の合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保するという独自の制度となっているため、新規のPET薬剤を臨床現場に導入する際にこの制度がもたらすさまざまな問題について指摘がなされている状況である。今回の研究は新規のPET製剤を自動合成する装置の開発でもあるため、PET薬剤合成装置を用いて院内製造されたPET薬剤による核医学診断技術の規制体系や臨床応用について広く国内外の状況調査を行い、薬事法など行政政策上考慮すべき点等について抽出して整理し、合成装置の薬事承認を担当する独立行政法人医薬品医療機器総合機構と薬事戦略相談を通して意見交換を行い、新規開発する自動合成装置に関して事前に相談しておく必要がある。

A. 研究目的

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は臨床現場で実用化されている唯一の分子イメージング技術であり、投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態やメカニズムを可視化し観察することができる。しかしながら、PET薬剤の特性を考慮した適切な製造管理体制や評価の枠組みがないことにより、不必要に副作用などのリスクが懸念されたり、研究段階から日常診療へと組み込まれる道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な未承認PET薬剤が不用意に広がることが懸念されてもいる。

本分担研究では、

1. 院内製 PET 薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の規制体系やイメージング技術の標準化を含めた臨床応用について、国内外広く状況調査を行い、薬事法など行政政策上考慮すべき点等について抽出して整理こと
2. 合成装置の薬事承認を担当する独立行政法人医薬品医療機器総合機構と薬事戦略相談を通して意見交換を行い、新規開発する自動合成装置に関して事前に相談しておくことを目的とする。

B. 研究方法

本研究においては、日本国内の専門化集団である関連学会の意見も参考としつつ、以下の点につき文献的に調査した。

1. 米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査とその他の国における動向調査
2. 本邦における自動合成装置の薬事承認のあり方の検討

これらの過程にて得られた知見や成果を踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談にあたった。

（倫理面への配慮）該当しない。

C. 研究結果

1. 米国のPET 医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査とその他の国における動向調査

A. 米国の場合

①PET 医薬品の承認審査に関わる行政指導および承認状況

2011年度調査で、米国FDA（Food and Drug Administration：食品医薬品局）は1997年FDA近代化法に基づきPET 医薬品の規制体系を構築し、PET 医薬品に特化したCGMP（current good

manufacturing practice) (以下、PET-CGMP) については連邦行政規則 21CFR (code of federal regulations) 212 およびそのガイダンス”PET Drugs-Current Good Manufacturing Practice”を2009年12月最終化、2011年12月施行、としたが、この施行が2012年6月に延長された。新規制は製薬企業と医療・研究機関を区別することなく適用され、医療・研究機関内におけるPET医薬品製造についても臨床使用 (clinical use) する限りはNDA (new drug application : 新薬承認申請) またはANDA (abbreviated new drug application : 迅速承認申請、他の申請者が既に承認取得した医薬品のジェネリック承認申請) を行わなければならない、製造についてはPET-CGMPが適用される、というものである。

FDA は米国核医学会 (SNM) と連携し協議を重ねて新規制を構築し、施行にあたり普及啓発に注力していたことが伺われた。FDA その他のweb-siteからの情報収集によると、PET医薬品の承認状況および行政指導に関する状況は以下のようである。

(1) 臨床使用するPET医薬品はNDA またはANDA (以下「NDA/ANDA」) を行い、GMP 査察を受け承認取得しなければならない。これができない場合は、IND (investigational new drug application : 研究用新薬承認申請) を行い FDA の管理する臨床試験として実施するか、または、RDRC (radioactive drug research committee : 放射性医薬品研究審査委員会) の承認を得て、FDA がRDRC の情報を管理する体制のもとで探索的研究として実施しなければならない。

(2) 2012年6月12日までにNDA/ANDA 提出されたPET医薬品については、2015年12月12日までにFDA がGMP 査察を行い、申請データを審査した上、承認可否を決定する。

(3) NDA/ANDA 申請をしているPET医薬品の申請者は、2015年12月12日までは、申請者である施設内で行う臨床試験をIND 申請なしに行うことができる。2015年12月12日以降は、NDA/ANDA を取得済でなければこのIND の例外規定は適用されない。

(4) NDA/ANDA 申請および通常のIND 申請による臨床試験としての実施が不可能または適さない臨床的な使用については、従来の Expanded Access IND (日本で検討されている「コンパッションネートユース」に該当) の枠組みを活用する。

②PET 医薬品用 GMP

米国連邦行政規則 (Code of Federal Regulations : CFR) としてのPET 医薬品用CGMP (21 CFR 212) およびそのガイダンス、およびこれに基づくNDA/ANDA の状況は上述し

たが、NDA/ANDA 申請に対応し順次FDA による査察が行われ、上述の期限2015年12月12日までに査察を終え審査結果を出す予定で進められている。

PET-CGMP ガイダンスのみならず多くの関連ガイダンスやQ&A が出されており、査察結果として指摘事項の概要がプレゼンテーションなどで紹介されている。

③PET 医薬品毒性試験

PET 医薬品に特有の毒性試験ガイダンスはなく、以下3つのガイダンスが参照されていることを追加調査で再確認した。

- ・ Developing Medical Imaging Drug and Biological Products (2004) Part 1: Conducting Safety Assessments (イメージングガイダンス)
- ・ Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies (2006) (Ex-IND ガイダンス)

- ・ ICH-M3 ガイダンス

④USP のPET 薬剤モノグラフ

USP (United States Pharmacopeia : 米国薬局方) には1997年FDA 近代化法に基づき12のPET 薬剤モノグラフが収載され、その多くは未承認であるが例外的に収載され、新規制体系が構築されるまでは企業が商業的に販売することも可能とされていた。しかしながら、このUSP モノグラフは新制度が構築されるまでの暫定的な対応として作成されたものであり、適切・妥当でない内容が含まれ改訂が必要であるとの見解が示されることがあった。

今後USP 側の対応、FDA がexpanded access を認める際の対応など、各薬剤が承認されモノグラフが入れ替わるまでの扱いは、注目に値する。

B.韓国におけるPET 医薬品に関わる規制状況
韓国については、PET 医薬品の一般的な治療薬とは異なる規制状況であった。

①NDA 取得と他機関への供給

韓国では、放射性医薬品については、韓国保健省下の食品医薬品安全庁 (Korean Food and Drug Administration : KFDA) より医薬品としての承認 (以下、「NDA」) を取得し、KINS (Korea Institute of Nuclear Science) からradioisotope delivery license を取得すれば、企業、医療・研究機関を問わず、他機関に供給することができる。運搬については、日本では薬事法下の規則が適用されるが、韓国では、放射線安全関連法 (Radiation Safety Law) で規制され、薬事法下の規制は無い。

PET 医薬品のGMP については、現在は薬事法のGMP を適用しているが、PET 用医薬品に特化したGMP を、KFDA が韓国核医学会委員を入れて

作成したが、これに対し学会側が異論を唱え、KFDA は改めて学会に作成を委ね、近く完成予定である。米国 FDA の PET-CGMP を強く意識しているが、ヨーロッパ核医学会による”Good Radiopharmaceutical Practice” (後述) をもとにして作成している。

②薬局方収載と有効性安全性の臨床データの必要性

KFDA は、USP、EP (欧州薬局方)、JP (日本薬局方) に収載されている医薬品については、有効性安全性の臨床試験データを求めずに承認する (医薬品一般については韓国では民族差に関する ICH-E5 ガイドラインを 2001 年導入、2002 年以降は必要に応じて国内試験を求めているため、PET 医薬品に特有または NDA 取得したいくつかの事例における運用であると推測される)。特に USP に収載されている医薬品については、有効性安全性の臨床試験データを求めないが、製造法と品質の検査結果を求める。USP から製造法を変更する場合には、変更された方法を評価するための臨床試験データが求められる。

C. 欧州における PET 医薬品に関わる規制状況
欧州については、規制体系の詳細は各国様々な状況があり個別の情報も得られているが、根拠文書の確認未了の件も多いため、本報告では欧州の規制体系の大枠の概要をまとめた上、フランスについての特に着目すべき状況を記述する。

①EU/欧州医薬品庁の規制

欧州では、医薬品一般 (放射性医薬品も含む) の欧州における承認に関する指令 2001/83/EC で、放射性医薬品、および放射性医薬品を製造するジェネレーター、キット、プレカーサーの製造販売については承認が必要であるとしている。製造については、承認申請する放射性医薬品の製造に関する欧州医薬品庁のガイドライン”Guideline on Radiopharmaceuticals”が 2008 年最終化、2009 年施行されている

(EMA/CHMP/QWP/306970/2007. London, 26 November 2008.)。

欧州薬局方 (European Pharmacopoeia : EP) には、Radiopharmaceutical preparation についての総論がある他、以下に記す個別医薬品についての規格も収載されている。EU 内で未承認の PET 医薬品についても収載されているとみられるが、収載の方針に関する詳細は未確認である。

②欧州核医学会の基準

欧州核医学会 (European Association of Nuclear Medicine : EANM) では、2007 年に”Good Radiopharmacy Practice (cGRPP)”と称する製造に関するガイドライン (EANM Radiopharmacy

Committee. Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the Preparation of Radiopharmaceuticals. version 2 March 2007.)、2008 年には”The Radiopharmacy : A Technologist’s Guide”と称するわかりやすい写真・図表入りのガイドブックを出している。

また、2008 年に既存の規制を整理し解説する論文 (Verbruggen A, et al. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 ; 35 (11) : 2144-51.) を発表している。

未承認放射性医薬品の臨床試験における使用については、国によっては臨床試験の実施申請が必要とされない場合もあることを述べている。

③フランスの状況

フランスにおける規制対応の情報が断片的に得られたので記載する。フランスでは、米国と同様に、医師による個別の患者の診断上の必要性に応じた容量で PET 医薬品を供給できる体制が望まれたことから、米国のように製造販売業に加えて薬局の許可を取得する形態ではなく、医薬品の製造販売業の規制の改正または運用によって、同様に医師の指示に応じた容量での出荷が可能となる方向で検討されている。

2. 本邦における自動合成装置の薬事承認のあり方の検討

以上のような海外調査結果、日本における枠組みづくりに必要な論点の抽出を行った。以下は論点として記載するが、今後、さらに検討していきたい。

①医療機器としての合成装置承認

合成装置を医療機器として承認する場合に、合成を行う医療機関における製造プロセスの信頼性保証は、現在の日本の薬事法の体系では難しい面がある。米国で、PET 医薬品に特化した CGMP (PET-CGMP) が企業・医療機関を問わず適用され、FDA 査察を経て承認を取得した医療・研究機関も出てきていること、韓国では医療機関であっても薬事法上の GMP が適用され米国同様に近隣へのデリバリが可能になっていること等を踏まえると、日本においては、医療機関内の合成に薬事法の GMP 省令を適用することは制度上も難しいことから、今後の新たな合成装置の機器承認には、承認合成装置を用いた一般診療のための院内製造の基準を定めることが適切であると考えられる。

②承認合成装置を用いて製造される PET 薬剤の他機関への譲渡

承認合成装置を用いて製造される PET 薬剤を医療・研究機関から他機関へ譲渡できるか、という論点は度々議論されたが、結論は出ていない。米国や韓国の状況を鑑み、また日本において今後新たな合成装置が承認されていく状況においてサイクロトロンを整備して PET 薬剤を院内において製造できる医療・研究機関は限られていることから、承認合成装置を用いて製造される PET 薬剤を、限られた範囲の近隣の医療機関へ譲渡できる体制を整備していく方向性は、検討に値する。特に、医療機関に対して薬事法上の製造販売承認を与えることは日本の制度上難しいが、医療機関どうしであれば院内製剤の延長とみなせるか、などの論点が考えられる。

③非臨床安全性試験

新規の合成装置を初めて使用して臨床研究を行う際には、当該施設での実施に沿った安全性試験が必要と考える。特に合成装置を医療機器とみなして承認取得をめざし治験や先進医療を進めていく場合には、信頼性の高い実施方法で行った安全性試験を1度行えば、合成装置の使用方法を変更しない限り、研究グループ内で安全性試験の情報を共有し、機関ごとに繰り返さないでよいと考えられる。

④合成装置承認に関わるその他の論点

承認機器を用いた PET 検査の保険診療化は、薬事の機器の点数ではなく従来どおりの検査点数とすることが望ましい。

以上の調査結果、本邦におけるあり方の検討を踏まえ、平成 27 年 1 月 20 日に PMDA と個別面談を行った。

D. 考察

米国を中心とし、韓国、欧州についての PET 医薬品規制、承認審査、研究開発、一般診療のあり方について多くの情報が得られた。多くの情報について根拠となる規制文書や実態を示す根拠文書を得ているが、国によって得られた情報の種類が異なり、体系的でない部分も含まれる。今後さらに調査を発展させ、各国の規制状況を踏まえ、日本における体制整備を着実に進めていくことが望まれる。

E. 結論

米国、欧州、韓国などの規制状況を調査したところ、合成装置を医療機器として承認する制度を持つ国は日本以外には現在までに見出されていない。今後、国際的な状況の進展を踏まえ、日本における合成装置承認の仕組みを整備していく

ことが望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tani H, Kurihara H, Hiroi K, Honda N, Yoshimoto M, Kono Y, Murakami R, Kumita S, Arai Y, Itami J. Correlation of (18)F-BPA and (18)F-FDG uptake in head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 2014 ;113:193-7.
2. Ken Harada, Naoya Murakami, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Yoshinori Ito, Minako Sumi, Shigenobu Suzuki, Kensei Tobinai, Takashi Uno, and Jun Itami. Localized Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated With Radiation Therapy: A Long-Term Outcome in 86 Patients With 104 Treated Eyes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 88:650-654, 2014.
3. Hiroyuki Okamoto, Ako Aikawa, Akihisa Wakita, Kotaro Yoshio, Naoya Murakami, Satoshi Nakamura, Minoru Hamada, Yoshihisa Abe and Jun Itami. Dose error from deviation of dwell time and source position for high-dose-rate 192Ir in remote afterloading system. *J Radiat Res*, 2014, 55, 780-787.
4. Koji Inaba, Hiroyuki Okamoto, Akihisa Wakita, Satoshi Nakamura, Kazuma Kobayashi, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Naoya Murakami, Madoka Morota, Yoshinori Ito, Minako Sumi, Takashi Uno and Jun Itami. Radiotherapy for gastric lymphoma: a planning study of 3D conformal radiotherapy, the half-beam method, and intensity-modulated radiotherapy. *J Radiat Res*, 2014, 55, 1141-1145
5. Naoya Murakami, Takahiro Kasamatsu, Akihisa Wakita, Satoshi Nakamura, Hiroyuki Okamoto, Koji Inaba, Madoka Morota, Yoshinori Ito, Minako Sumi and Jun Itami. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *BMC Cancer* 2014 14:447.
6. Naoya Murakami, Takahiro Kasamatsu, Minako Sumi, Ryoichi Yoshimura, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Yoshinori Ito and Jun Itami. Vaginal tolerance of CT based image-guided high-dose rate interstitial brachytherapy for gynecological malignancies. *Radiation Oncology* 2014 9:31.
7. Naoya Murakami, Hiroyuki Okamoto, Takahiro Kasamatsu, Kazuma Kobayashi, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Minako Sumi, Takafumi Toita, Yoshinori Ito an

- d Jun Itami. A Dosimetric Analysis of Intensity-modulated Radiation Therapy with Bone Marrow Sparing for Cervical Cancer. *ANTICANCER RESEARCH*, 34: 5091-5098 (2014)
8. Naoya Murakami, Seiichi Yoshimoto, Fumihiko Matsumoto, Takao Ueno, Yoshinori Ito, Satoru Watanabe, Kazuma Kobayashi, Ken Harada, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Minako Sumi, Yutaka Saito and Jun Itami. Severe gastrointestinal bleeding in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by concurrent radiotherapy and Cetuximab. *J Cancer Res Clin Oncol* (2015) 141:177-184.
 9. Hiroyuki Okamoto, Yukio Fujita, Kyoko Sakama, Hidetoshi Saitoh, Tatsuaki Kanai, Jun Itami, Toshiyuki Kohno. Commissioning of 6 MV medical linac for dynamic MLC-based IMRT on Monte Carlo code GEANT4. *Radiol Phys Technol* (2014) 7:246-253.
 10. Watanabe T, Ueno H, Watabe Y, Hiraoka H, Morizane C, Itami J, Okusaka T, Miura N, Kakizaki T, Kakuya T, Kamita M, Tsuchida A, Nagakawa Y, Wilber H, Yamada T and Honda K. ACTN4 copy number increase as a predictive biomarker for chemoradiotherapy of locally advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* (2015), 1-10
 11. Naoya Murakami, Taisuke Mori, Seiichi Yoshimoto, Yoshinori Ito, Kazuma Kobayashi, Harada Ken, Mayuka Kitaguchi, Shuhei Sekii, Kana Takahashi, Kotaro Yoshio, Koji Inaba, Madoka Morota, Minako Sumi, Jun Itami. Expression of EpCAM and Prognosis in Early-Stage Glottic Cancer Treated by Radiotherapy. *Laryngoscope*, 124:E431-E436, 2014.
 12. Arai Y, Aoyama T, Inaba Y, Okabe H, Ihaya T, Kichikawa K, Ohashi Y, Sakamoto J, Oba K, Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015 ;11:41-8.
 13. Sone M, Arai Y, Morita S, Tomimatsu H, Sugawara S, Ishii H, Takeuchi Y. Percutaneous creation of an extraanatomic splenoportal shunt in a patient with bleeding ectopic varices. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(8):1301-3.
 14. Morita S, Arai Y, Sone M. Two esophageal stents in the abdomen. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(8):1193.
 15. Sofue K, Tsurusaki M, Murakami T, Onoe S, Tokue H, Shibamoto K, Arai Y, Sugimura K. Does Gadoteric acid-enhanced 3.0T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases? *Eur Radiol*. 2014;24(10):2532-9.
 16. Okamoto D, Takeuchi Y, Arai Y, Sone M, Shibamoto K, Sugawara S, Tomimatsu H, Morita S. Bridging stent placement through the superior vena cava to the inferior vena cava in a patient with malignant superior vena cava syndrome and an iodinated contrast material allergy. *Jpn J Radiol*. 2014;32(8):496-9.
 17. Sofue K, Takeuchi Y, Arai Y, Sugimura K. Reply to letter re: anticoagulant therapy in oncologic patients undergoing venous stenting for superior vena cava syndrome and other interventional procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(5):1405-6.
 18. Sofue K, Takeuchi Y, Shibamoto K, Sugimoto K, Sugimura K, Arai Y. Infusion of 50% glucose solution to occlude an intrahepatic portosystemic venous shunt before percutaneous transhepatic portal embolization: report of a case. *Surg Today*. 2014;44(12):2366-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
申請予定あり
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

がんの早期診断に資する新規のPET薬剤標識技術開発と普及に向けた自動合成装置の開発に関する研究
【 ^{18}F -FBPAの ^{18}F アニオンからの合成法の開発 新規合成方法の開発】

分担研究者 高橋和弘 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター

研究要旨

本研究では、 ^{18}F フッ化物イオンを原料とする ^{18}F -FBPA の合成法の開発とその実用化を目的とする。確実に実現するために、安定して利用されている ^{18}F 標識法の検討し、既に報告され現在実用化も完成している類似アミノ酸 ^{18}F DOPA 合成について追試し実際の工程について経験した。合成の工程は長くなるが、新規の合成反応により、 ^{18}F -FBPA が合成されることを確認した。

A. 研究目的

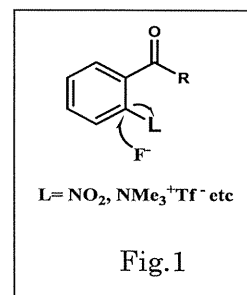
がん細胞を選択的に殺傷できる中性子捕捉療法（BNCT）では、その治療効果予測に用いられる ^{18}F 標識ホウ素化フェニルアラニン（ ^{18}F FBPA）の大量合成法必要とされている。現行法として ^{18}F FBPA 合成は、 $^{18}\text{F}_2$ を用いた合成が用いられているが、 $^{18}\text{F}_2$ の製造効率が悪いことに加え、合成効率が低いことや比放射能が低いことが問題とされている。そこで、我々は $^{18}\text{F}^-$ からの ^{18}F FBPA 合成法確立の最初のチャレンジとして、既に確立している $^{18}\text{F}^-$ を高収率でベンゼン環に導入する方法即ちベンズアルデヒド誘導体から目的の ^{18}F FBPA を数ステップの長い反応工程を経て組立てる方法を用いて F^- から 1ロットで複数人分の薬剤を用意できる ^{18}F FBPA 合成法の確立を目指す。

B. 研究方法

^{18}F 標識化合物を得る方法は、 F^+ を用いた方法と、 F^- からの方法がある。 F^+ を用いた合成法はサイクロトロンより製造される $^{18}\text{F}_2$ ガスに AcONa を反応させることで F^+ 源となる AcO^{18}F を得る。 AcO^{18}F は芳香族化合物への求電子置換反応を容易に起こすため、ベンゼン環に ^{18}F を導入する際に最も簡便な方法である。しかし、 $^{18}\text{F}_2$ ガスのター

ゲットラインからの回収率は低く、さらにラインへの吸着を避けるために $^{19}\text{F}_2$ のキャリアガスを添加するため、比放射能も低くなる。また、 AcO^{18}F を合成する際、 $^{18}\text{F}_2$ の半分は Na^{18}F として消費される。そのため F^+ からの合成法は目的物の総収率が低く、比放射能も低い。

現在用いられている ^{18}F FBPA 合成法は F^+ からの合成であり、前述した合成上の問題から一度の合成で複数人への薬剤の提供には



向かない。そのためコストや手間などの観点から、一度の合成でより多くの ^{18}F FBPA を得られる F^- からの合成法が望まれている。

一方、電子 rich なベンゼン環に $^{18}\text{F}^-$ を求核置換反応により導入することは困難で、これまで一定の制限された構造でのみ可能である。即ちベンゼン環に ^{18}F を F^- から導入する際、Fig.1 に示すように、 ^{18}F 置換したい部位のオルトまたはパラ位にケトンやアルデヒドなどの電子吸引性基を導入した上で、 ^{18}F 置換する部位にニトロ基や4級アンモニウム基などの脱離基を有する化合物を用いることが要求される。この場合 ^{18}F 標識を行い、その後に置換基（アルデヒド基）を修飾し、目的とする標識化合物を一つ一つ組み立てていくよ

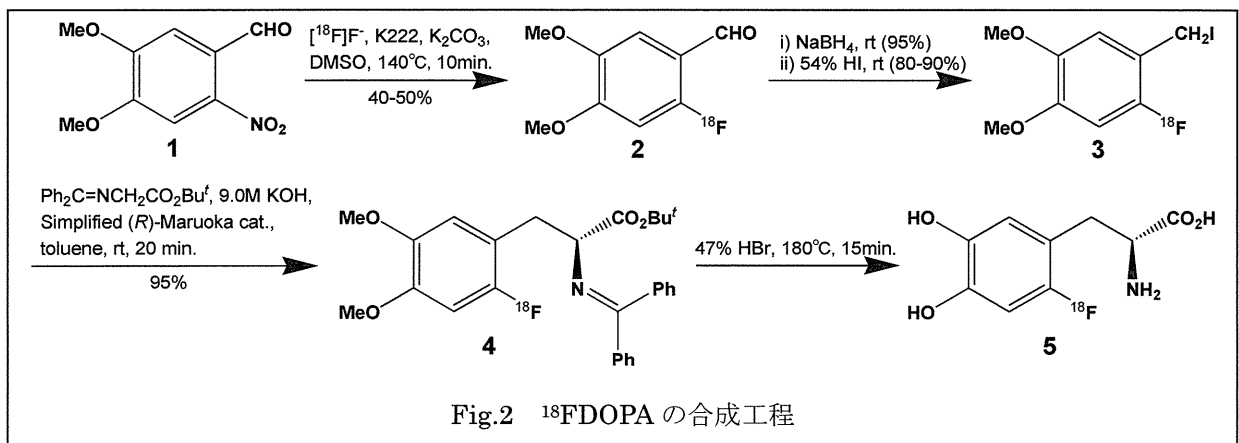


Fig.2 ^{18}F FDOPAの合成工程

うに合成する（組立法）こととなる。ただし、この方法は反応工程数が多くなり、臨床使用する際に必要な自動合成化が困難であった。しかし、近年、合成技法の改良によって、従来の組立式の合成でも自動合成化を可能にした ^{18}F 標識フルオロDOPA (^{18}F FDOPA) の合成論文が発表され、工夫次第で自動化が可能であることが示された。

(Lionel C. Libert et al. *J Nucl Med.* 2013,54,1154-1161) この合成工程の概略を Fig.2 に示す。まず化合物 **1**→化合物 **2** では、①アルデヒド基の *p* 位のニトロ基を ^{18}F に置換する反応。ここが本方法における ^{18}F 標識の始まりとなる。続いて化合物 **2**→化合物 **3** では、②アルデヒド基の還元によりアルコール基に変換し、次いで③よう化水素酸によりよう素化する。化合物 **3**→化合物 **4** では、④アミノ基とカルボン酸を保護したグリシンの活性な α 炭素に化合物 **3** によるアルキル化を行い、 ^{18}F FDOPA の基本骨格が完成する。このアルキル化は丸岡触媒を用いた不斉合成であり、触媒の選択により天然型アミノ酸 L 体

の割合が多くなる。⑤最後に化合物 **4**→化合物 **5** では、臭化水素酸による加水分解により保護基を外して目的の ^{18}F FDOPA となる。⑥この Fig.2 の化合物 **1** の 3,4 メトキシ基の代わりに 4-ピナコールボリル基をつけた化合物 **6** を出発物質とすると最終化合物が ^{18}F -FBPA となることが期待される。我々は①から⑤の一連の ^{18}F FDOPA 合成反応を追試して、反応の実際を経験すると共に、⑥の ^{18}F -FBPA への応用を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は機器の開発が目的であり、現段階では自動合成装置を用いた臨床研究にすすんでいないため、倫理面への配慮に当たらないが、開発した機器を用いて臨床研究を実施する際には、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

① ^{18}F 化反応 (Fig.3) の条件検討

反応条件は、前駆体の濃度：5mg / ml、反応溶媒：DMSO、反応温度： 150°C 、反応時間：10 分を基準として、種々の条件で検討を行った。

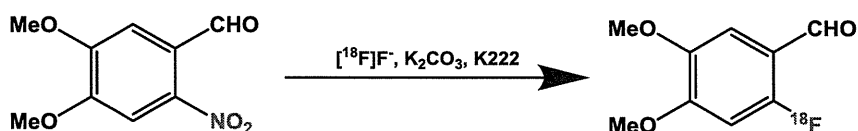


Fig.3 ^{18}F 化反応

・前駆体濃度を Fig.4 に示すように 1 mg/ml、5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml と変化させると、濃度依存的に収率向上が見られた。

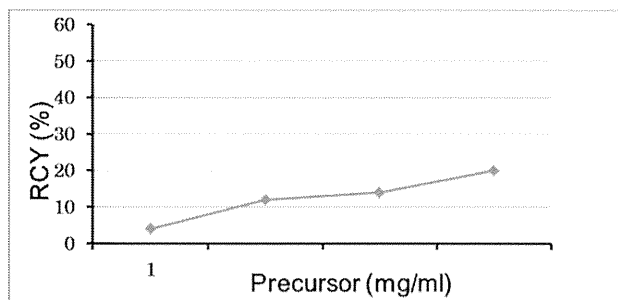


Fig.4 前駆体(化合物 1)濃度と収率

・反応時間を増やすと収率向上が見られた。

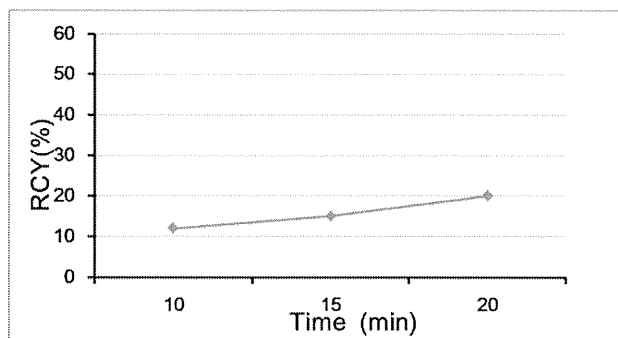


Fig.5 反応時間と収率

・反応温度と収率の関係は 130-140 °C に最適な温度があることが分かった。

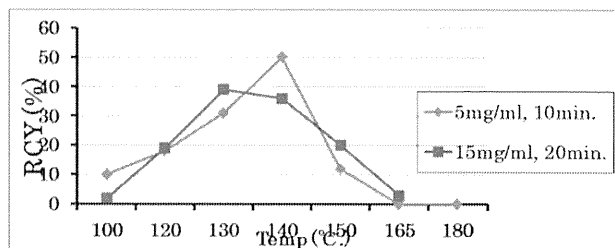


Fig.6 反応温度と収率

反応溶媒については DMSO が DMF の約 2 倍の収率を示した。

使用するフッ素化試薬の量は炭酸カリウム 3.5mg、K222 15.0mg が最適と判断した。

以上のように、アルデヒド基の 2 位ニトロ基の置換反応による ¹⁸F 標識反応では反応条件の検討が重要であることが示された。

②③オンカラムでのアルデヒド基の還元およびヨウ素化反応

この連続した 2 つの反応は Sep-Pak tC18 の中で行われ、放射化学的収率は還元反応 95%以上、ヨウ素化反応 90%以上であった。

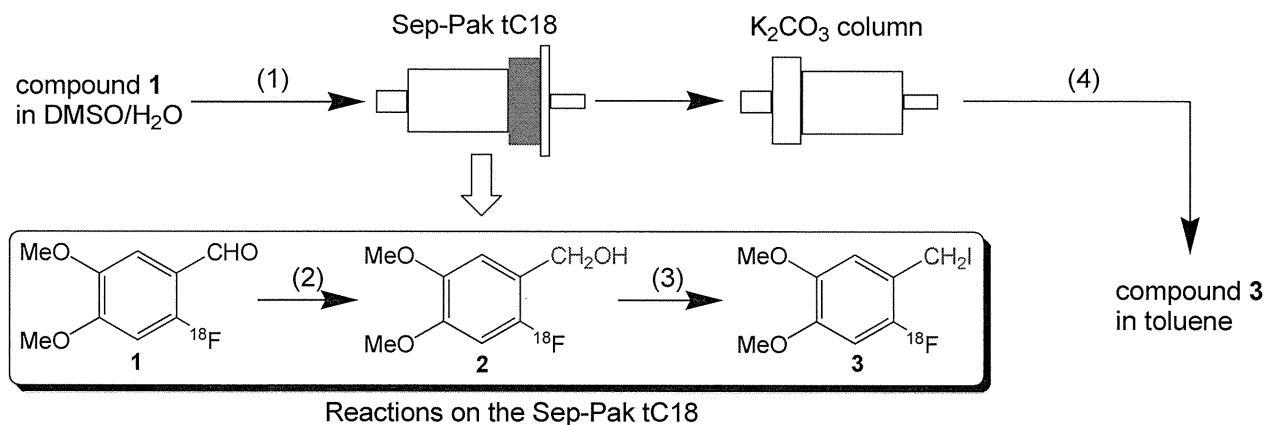


Fig.7 オンカラムの還元およびヨウ素化反応

④丸岡触媒を用いた不斉アルキル化反応

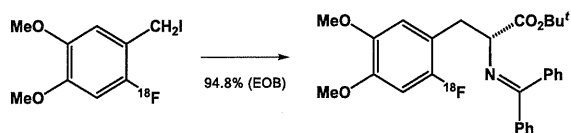


Fig.8 不斉アルキル化反応

ヨウ素化合物 **3** のトルエン溶液 3.0ml に丸岡触媒 2.5mg を加え、さらにグリシン誘導体 $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$ 25mg を加える。そこに 9.0M KOH 水溶液 0.2ml を加えて、室温で 20 分 攪拌することで収率よく目的物が得られた。

⑤臭化水素酸による脱保護反応

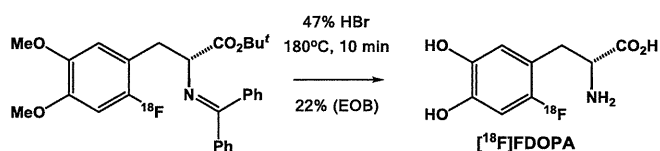


Fig.9 脱保護反応

臭化水素酸による脱保護反応は放射化学的収率 22% と低い結果が得られているが、条件検討により収率向上が可能と考えられる。

⑥4-ピナコールボリル基をつけた化合物 **6** の ^{18}F 化反応

6 位のニトロ基の ^{18}F フッ素置換反応は起こらず、4 位のピナコールボランのホウ素に直接 ^{18}F フッ素化する反応が確認された。

D. 考察

PET プローブの標識合成では、核種の半減期の短い点から短時間合成が要求され、工程数は少な

い程良いとされ、通常は 2 工程くらいが普通である。したがって、 ^{18}F FDOPA の組立式合成で用いられている 5 工程の合成の実用化は興味深く、且つ ^{18}F -FBPA に応用できれば、最も確実な方法と考えられる。今回の追試実験から ^{18}F FDOPA の合成が比較的収率よく出来ることを確認し、5 工程とはいえ、それ程無理な合成ルートではないことが分かった。ただし、 ^{18}F FDOPA 合成で用いられた化合物 **1** の 3,4 メトキシ基の代わりに 4-ピナコールボリル基をつけた化合物 **6** を出発物質とすることで同様に ^{18}F -FBPA を合成することが難しいことから、 ^{18}F -FBPA の 4 位のホウ素を最後に導入する合成ルートが有用と推察される。

さらに、PET 標識化学の進歩により、Fig.1 に示した構造に限定されることなく、種々の官能基が存在していても F⁻を用いたベンゼン環のフッ素化を可能にする新規反応が学術論文に発表された。例えば、Tobias Ritter らは AgF を F⁻源としてパラジウム(IV)クロライドをフッ素置換し、別のアリアルパラジウム種と反応させることで様々な置換基を有する芳香族化合物のベンゼン環をフッ素化することに成功している (Theresa Liang et al. *Angew.Chem.Int.Ed.* 2013, 52, 8214-8264)。また、その他にヨードニウム塩などを用いて達成している論文も発表された (Naoko Ichiishi et al. *Org.Lett.* 2014, 16, 3224-3227)。このような最近の知見をもとに、F⁻からの新規 FBPA 合成法の考案も考えて行く予定である。