

E. 結論

^{18}F FDOPA の 5 工程の組立式合成法は比較的容易に再現できた。さらに工夫することで、本研究の目的である ^{18}F フッ化物イオンを原料とする ^{18}F -FBPA 合成法の 1 つの候補として、従来から利用されているベンゼン環の ^{18}F フッ素標識法を用いた組立式合成 (5 工程もしくは 6 工程の合成ルート) の実用化が期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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
【¹⁸F-FBPA の ¹⁸F アニオンからの合成法の開発 従来法の改良】

分担研究者 金井泰和 大阪大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

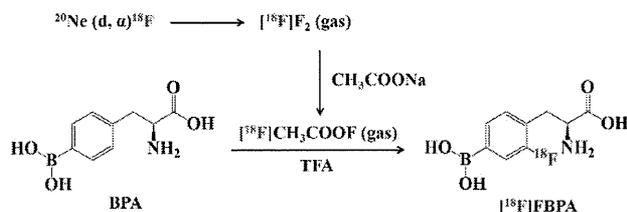
[¹⁸F] FBPA の合成法について、[¹⁸F] F₂ ガスから合成する従来法では 1 回の合成で得られる [¹⁸F] FBPA の放射エネルギーが極めて少ないといわれている。このような短所のある従来法だが、キャリアーガスの添加量および [¹⁸F] F₂ ガスのターゲットからの回収速度を再検討し、最適化を行った。見出した合成条件によると、臨床使用可能な品質で、かつ 1 回の合成で 2-3 件の検査が可能な量の [¹⁸F] FBPA を合成できることを確認した。

A. 研究目的

中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Theraph, BNCT) は腫瘍の治療において、非侵襲的であり外科的治療や抗がん剤による治療が困難ながんにも適応が可能であることから、以前より注目されている治療である。しかし、BNCT は中性子源として原子炉が必要であることから、一般の病院などへの導入は非常に困難であった。近年、中性子源として加速器を用いる方法が開発された。このことから、一般の病院でも BNCT が実施できるようになり、今後、BNCT の拡大が見込まれている。

[¹⁸F] FBPA (Fluoro Borono Phenyl Alanine) は BNCT において、その治療の可否を決定するために使用される PET 用放射性医薬品である。BNCT の拡大とともに [¹⁸F] FBPA の需要も増大すると考えられる。

現在、[¹⁸F] FBPA は [¹⁸F] F₂ ガスから Scheme 1 に示す方法で合成されている。この合成方法では、1 回の合成で得られる [¹⁸F] FBPA の放射エネルギーが極めて少なく、1 度の合成で 2~3 人程度しか PET 検査を行う事ができない。前述のように、今後は [¹⁸F] FBPA の需要が増大する事が見込まれるため、1 回の合成で得られる [¹⁸F] FBPA 放射エネルギーの改善が求められている。



Scheme 1: [¹⁸F] FBPA 合成経路

しかし、[¹⁸F] FBPA の合成条件を詳細に検討した報告はほとんどなく、どのような条件が最適かは明らかになっていない。そこで今回、我々は [¹⁸F] FBPA 合成における最適化を試みる事にした。

[¹⁸F] FBPA の合成において、以下に列挙する項目を検討することにした。

- ・キャリアー-F₂ ガス濃度
(濃度 0.05, 0.1, 0.2, 0.5 および 1.0 % を検討)
- ・ターゲットからの [¹⁸F] F₂ ガス回収速度
(流速 150, 300 および 600 ml/min を検討)
- ・臨床スケールでの合成

B. 研究方法

[¹⁸F] F₂ ガスの製造は、住友重機社製 HM-18 サイクロトロンを使用し、ターゲットガスにネオンガスを使用し、20 μA の重水素を照射することにより、²⁰Ne (d, α) ¹⁸F 核反応により得た。

[¹⁸F] FBPA の合成は、[¹⁸F] F₂ ガスを酢酸ナトリウムカラムに通すことにより、[¹⁸F] CH₃COOF に変換し、このガスを住友重機社製 F1 合成装置に導入し、Scheme 1 に示す方法で合成した。

諸条件は以下に示す。

前駆体: BPA 30 mg/ 5 ml (TFA 溶液)

反応温度、時間: 室温、2 分間

分離精製条件: YMC-Pack ODS A

0.1 % 酢酸 (流速 10 ml/min)

C. 研究結果

・キャリアーF₂ガス濃度の検討

キャリアーガス濃度 0.05 %、0.1 %、0.2 %、0.5 %および 1.0 %について検討を行った結果、0.2 %が最適であることを確認した(Table 1 参照)。

Concentration of F ₂ (%)	[¹⁸ F]F ₂ RA (MBq)	[¹⁸ F]FBPA RCY (%)	[¹⁸ F]FBPA RA (MBq)
0.05	308±178	41.3±1.4	121±33
0.1	499±165	-	-
0.2	924±150	34.1±1.7	232±27
0.5	1134±83	19.4±0.4	215±5
1.0	940±155	-	-

Table 1: キャリアーF₂ガス濃度の検討結果

・ターゲットからの[¹⁸F] F₂ガス回収速度

[¹⁸F] F₂ ガス回収速度 150, 300 および 600 ml/min について検討を行った結果、300 ml/min および 600 ml/min で良好な結果が得られた(Table 2 参照)。

Gas flow rate (ml/min)	[¹⁸ F]F ₂ RA (MBq)	[¹⁸ F]FBPA SRA (GBq/mmol)	[¹⁸ F]FBPA RCY (%)	[¹⁸ F]FBPA RA (MBq)
150	848±150	10.2±3.9	33.4±3.0	181±9
300	924±150	12.0±2.0	34.0±1.8	243±18
600	982±171	13.0±0.5	34.1±1.7	232±27

Table 2: ターゲットからの[¹⁸F] F₂ガス回収速度検討結果

・臨床スケールでの合成

最適化した合成条件で、臨床スケールでの合成を行い、本合成法で十分に臨床使用に耐えうる量の[¹⁸F] FBPA を合成できることを確認した(Table 3)。また、合成した[¹⁸F] FBPA を臨床使用の基準を満たすものであることを確認した(Table 4)。

No.	[¹⁸ F]FBPA RA (MBq)	[¹⁸ F]FBPA SRA (GBq/mmol)	[¹⁸ F]FBPA RCY (%)
1	626	34.2	30.9
2	745	40.7	31.4
3	740	40.4	36.4

Table 3: 臨床スケールでの合成検討結果

Test items	Specification	No.1	No.2	No.3
Appearance	Clear solution, Free of particles	Clear solution, Free of particles	Clear solution, Free of particles	Clear solution, Free of particles
Half life	105-115 min	109.5 min	109.7 min	109.1 min
Bacterial endotoxine	< 0.25 IU/ml	N.D.	N.D.	N.D.
Sterility testing	Sterile	Sterile	Sterile	Sterile
pH	5.0-8.0	5.7	6.2	6.2
Radiochemical purity	No signal except for 511 keV and 1022 keV	No signal except for 511keV and 1022 keV	No signal except for 511keV and 1022 keV	No signal except for 511keV and 1022 keV
Radiochemical purity	≥ 95.0 %	≥ 99.9 %	99.7 %	98.9 %
Ethanol	< 3333 ppm	< 5 ppm	< 5 ppm	14 ppm
Acetic acid	≤ 3333 ppm	65 ppm	78 ppm	101 ppm
TFA	≤ 100 ppm	≤ 5 ppm	≤ 5 ppm	≤ 5 ppm

Table 4: [¹⁸F] FBPA の品質管理結果

D. 考察

今回の検討では、[¹⁸F] FBPA 合成において、キャリアー添加量とターゲットからの[¹⁸F] F₂ガスの回収速度の影響を検討した。キャリアー添加量は、合成結果に大きな影響を与える事を確認した。低濃度の添加は、比放射能を改善するが、[¹⁸F] FBPA 生成量は低減する。高濃度の添加は、非放射能が低くなるが、[¹⁸F] FBPA 生成量は増加する。これらはキャリアー添加により、[¹⁸F] F₂ガスが回収中に吸着する事を防ぎ、回収放射エネルギーを改善する事を確認できた。しかし、キャリアー添加は比放射能にも悪影響を与える事を確認した。

[¹⁸F] F₂ガスの回収速度についても、回収速度が[¹⁸F] FBPA 生成量に影響を与える事を確認した。回収速度は速すぎれば、反応が進行しにくくなることが予想されたが、今回の検討範囲ではそのような結果は見られず、むしろ遅すぎれば[¹⁸F] FBPA 生成量が悪くなることを確認した。これは[¹⁸F] F₂ガスが移送ラインに吸着してしまっているのかもしれない。

E. 結論

今回の検討により、[¹⁸F] FBPA 合成において、キャリアーガスの添加量および[¹⁸F] F₂ガスの回収速度について検討を行い、最適な条件を見出すことが出来た。

最適化した条件で臨床使用を想定したスケールで合成を行い、臨床使用に十分に耐えうる放射エネルギーと品質の[¹⁸F] FBPA を合成できることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 ^{10}B 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: ^{11}C -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. Ultrahigh-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 [^{62}Zn]-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.

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 ^{18}F -FMISO and ^{15}O -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 ^{11}C -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 ^{11}C -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- [^{18}F]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 ^{15}O -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, Isohashi K, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantitative assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve using adenosine A2A agonist CGS-21680: ^{13}N -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. [^{18}F] 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
なし。
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
【GMP 対応型カセット式 PET 薬剤自動合成装置の開発】

分担研究者 大崎勝彦 JFE エンジニアリング株式会社 グループマネージャー

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 の合成方法を採用した簡便な GMP 対応型カセット式自動合成装置を開発することを目的として、装置コンセプト、基本仕様を検討した。本年度は、試作機の仕様決定、試作機の製作を実施した。

A. 研究目的

ホウ素中性子補足療法（BNCT）は、頭頸部腫瘍の新たな治療方法として注目されており、腫瘍組織内への BPA の集積量を正確に予測することが、治療成績を左右する。従って BNCT 治療において ^{18}F により BPA を標識した ^{18}F 標識 2-フルオロ-4-ボロノ-L-フェニルアラニン（ ^{18}F -FBPA）を用いた陽電子断層撮影（PET）検査は、欠かせない診断方法として需要が増している。

^{18}F -FBPA は、石渡らにより最初に $^{18}\text{F}_2$ ガスを原料とする合成が報告されて以来、現在に至るまで $^{18}\text{F}_2$ ガスを用いた親電子置換反応により合成されており、その方法を用いた自動合成装置が開発されている。

しかしながら、 $^{18}\text{F}_2$ ガスを用いた方法は大量の製造が困難であるため、1回の合成により数名の患者用の薬剤しか製造できず、その使用はごく一部の施設に限られている。このような背景から ^{18}F -FBPA の大量合成を可能とする ^{18}F フッ化物イオンを原料とした求核置換反応を用いる方法の確立及びその合成装置の開発が求められている。

^{18}F -FBPA の ^{18}F フッ化物イオンを用いた合成を広く普及させるためには、合成方法の確立だけでなく、より簡便な自動合成装置の開発が重要となってくる。

^{18}F フッ化物イオンを原料とした求核置換反応は、多段階ステップでの合成となり、腐食性の強

い薬品の使用を伴う。従って、その合成装置の開発にあたっては、従来の合成装置よりも、多くのバルブ、反応容器等を必要とし、接液部の材質についてもより耐薬品性の材質が要求されることを考慮しなければならない。

また、より多くの施設での実施を実現するためには、操作の簡便化を推進する必要がある、接液部流路のカセット化が必須である。

本研究では、 ^{18}F フッ化物イオンを原料とする ^{18}F -FBPA の合成方法を確立し、その確立された合成方法を自動化し、簡便な GMP 対応型カセット式自動合成装置を開発することを目的とする。

B. 研究方法

^{18}F フッ化物イオンを原料とする ^{18}F -FBPA の簡便なカセット式自動合成装置の開発を目指し、以下の方法で本研究を実施する。

① 装置コンセプトの決定

より多くの施設で簡便に実施可能となるように装置コンセプトを決定する。

② 装置基本仕様の決定

開発した ^{18}F -FBPA 合成方法が実施可能である合成装置の基本仕様を決定する。試作機に関しては、合成反応の多様性を考慮して、パーツ数や配

置に余裕のある装置とし、 ^{18}F -FBPA の ^{18}F フッ化物イオンを原料とする合成方法を導入し、そのプロセスの最適化検討を行うことができる装置とする。

③ 試作機の製作

決定された装置仕様をもとに試作機の製作を行う（三方活栓を基本ユニットとした試作機の製作を行う）。

④ ^{18}F -FBPA 合成方法の最適化

サイクロトロン施設においてホット試験を行い、合成プロセスの最適化を図る。試作機で合成プログラムが固まったところで必要最小限のパーツ構成を考慮し、HPLC ユニットの含まれたプロトタイプ仕様を決定する。

⑤ ^{18}F -FBPA カセットの製作

最適化された合成プロセスを実施するための GMP 対応型カセットを製作する。

⑥ 臨床評価用プロトタイプの製作

試作機で得られた評価結果をもとに医療機器承認申請に向けた仕様を決定し、臨床評価用プロトタイプの製作を行う。

⑦ 臨床評価用プロトタイプの実証試験

製作したプロトタイプ及びカセットを使用して薬剤の合成確証試験を実施する。

本年度は①装置コンセプトの決定、②装置基本仕様の決定、③試作機の製作を実施した。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

① 装置コンセプトの決定

^{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は、接液部であるバイアル、チューブ、バルブを合成毎に洗浄し、乾燥させる従来タイプの合成装置と、使い捨てのバイアル、チューブ、三方活栓等を組み合わせ合わせたディスポーザ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。従来タイプの合成装置の場合、洗浄準備操作に時間がかかり、また、不十分な洗浄はクロスコンタミネーションや合成失敗の原因となっていた。このような背景のもと、ディスポーザブルのカセットを用いた合成装置が主流となってきており、GMP 対応を考慮した場合、このようなカセットタイプの合成装置の重要性がさらに増している。カセットタイプの合成装置としては三方活性を使用したものやピンチバルブを使用したものが市販されているが、本研究では、実績や信頼性を考慮し、三方活栓を用いたカセットタイプを採用した。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キット化したカセットを使用することとした。

その他、装置本体については、ユニット分割をせず、1 台の装置において全ての機能を持たせた装置仕様とし、操作性に関しては、すべての操作を前面で可能する前面アクセス仕様とした。また、制御については、ユーザーフレンドリーな制御画面などをコンセプトとして仕様を検討した。

② 装置基本仕様の決定（試作機）

（カセット）

GMP 準拠した合成に最適なカセットタイプの合成装置は、その接液合成流路部に関して、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される。従って、有機合成で多用される有機溶媒で溶け出さない材料選択が鍵となる。この材料選択にはどんな反応を実現するか、どんな有機溶媒を使うか、合成試薬を使うかを考慮し、最適な材質を選定する必要がある。 ^{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。従って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。また、合成流路にデッドボリュームが存在すると試薬が残存し、クロスコンタミネーションや合成失敗の原因となる。従って、三方活栓本体についてはゼロデッドボリューム仕様とした。

(装置本体)

三方活栓カセットを用いた合成装置本体は、三方活栓回転用のアクチュエータ、シリンジの駆動アクチュエータ、バイアル反応容器の昇温ヒーターなどのパーツから構成される。これらのパーツを自動シーケンスにより動作させることにより、流路の切り替え、液の移送を行い、反応工程や精製工程が実施される。合成の状況は、各種センサーによりモニタリングされる。モニタリング用のセンサーとしては放射能センサーなどが必要となってくる。また、その他、液の移送、パージ用の窒素ガス供給口、溶媒留去のための真空・排気ラインへの接続口などが必要となってくる。

試作機は合成プロセスの最適化を図るために使用する。現状では、 ^{18}F -FBPA の ^{18}F フッ化物イオンを原料とする合成は、反応プロセスは 5-6 工程、固相抽出による精製プロセスは 3 工程程度が必要となる。これらを考慮に入れて基本仕様を決定した。今後の検討において固相カラム上での反応実施（オンカラム合成）、精製プロセスの省略などによりプロセスが簡略化される可能性はあるが、今回の試作機としては余裕をもった仕様とした。

装置本体の概寸は、上記の機能を持たせて、**W550×D440×H400** 程度とし、既存のホットセルに設置可能な大きさとした。

装置本体の各パーツの詳細仕様は以下のとおりとした。

○三方活栓回転アクチュエータ

多段階の合成ステップに対応するために 36 個の三方活栓が設置可能である仕様とする。電動の回転アクチュエータを使用し、全閉を含むあらゆるポジションに回転可能とする。

○シリンジアクチュエータ

多段階の合成ステップに対応可能であるようにシリンジ 5 本設置できる仕様とする。アクチュエータは位置、速度、圧力制御／フィードバック機能付きとする。

○放射能センサー

反応容器や固相抽出カラムなどの要所の放射能を計測し、合成工程のモニタリングが可能であるのに十分な設置数とする。放射能センサーは位置が変更可能で **mCi** 以下の計測が可能な高感度センサーとする。

○反応容器ヒーター

精製工程を省略したワンポット合成が可能かどうかは最適化での課題となるため、試作機では反応容器を 3 個設置できるようにする。反応容器のヒーターは高温での反応にも対応可能な温度範囲を仕様とする。

○ピンチバルブ

反応容器を閉鎖系とする目的で、高压反応対応の強力なピンチバルブを設置する。

○窒素ライン、真空・排気ライン

窒素ライン、真空・排気ラインは接続口をルアー接続とし、接続が容易であるように前面からアクセスできる位置に各 4 箇所設置することとする。

(管理用コンピュータ)

管理用コンピュータのソフトウェアに関し、ネットワークを介したクライアント/サーバー型アプリケーションを採用する。

○制御ソフトウェア

制御ソフトウェアについては、薬剤の開発から臨床使用のための製造へスムーズに移行することが可能であるプラットフォームを仕様とした。**GMP** 製造にも対応可能とするために、システムにアクセスするユーザーの管理、**ER/ES** 指針に適合した改ざんを防止するシステムを仕様とする。

③ 試作機の製作

決定された仕様をもとに試作機の製作を行った。試作機の装置構成は下記のとおりとなる。

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

装置の外観を写真1に示す。必要なユーティリティ及び設置条件は以下のとおりとなる。

寸法：550×440×400mm
電氣的定格：100-240Vac、50-60Hz、600W
圧縮空気：0.6-1.0MPa
窒素：0.6-1.0MPa

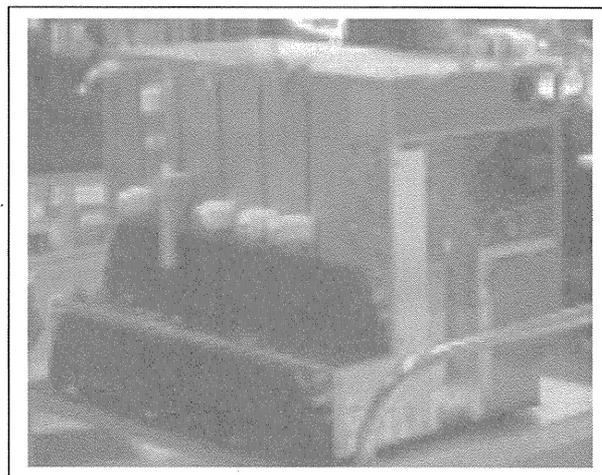


写真1 装置外観

D. 考察

PETの有用性が広く示されるようになってきており、様々なPET用標識薬剤の研究開発が行われてきている。しかしながら、そのほとんどが臨床研究まで発展していない。そのため、基礎実験することを前提としており、臨床応用を見据えた合成方法の最適化などは考慮されていない。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り、標識方法に合わせて自動合成装置を改良する必要がある。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を目指している。

制御ソフトウェアに関しては**GMP**の要件に則した以下の機能を備える必要があるだろう。

- ・ユーザーのアクセス権カスタマイズ
- ・プロジェクトのバージョン管理
- ・広範囲のデータログ
- ・包括的な pdf 形式の報告書

臨床評価用プロトタイプ合成装置の設計・製作にあたっては、GMP 対応の仕様書作成、適格性評価 (DQ) を実施する。設置施設において適格性評価 (IQ、OQ、PQ) を行い、 ^{18}F -FBPA の合成性能評価を行う。

また、日本において PET 薬剤の合成装置は、一般的名称「放射性医薬品合成設備」で高度管理医療機器 (クラスⅢ) に分類されている。従って、院内製剤として臨床応用を行うためには医療機器の承認を取得しなければならない。このため、本研究の臨床評価用の合成装置においても医療機器承認申請を視野に入れ、機器に関する性能及び安全性について適合させる規格を検討する必要がある。これらについては類似の既承認医療機器の規格を参照し、性能について以下の項目を設定し、安全性については準拠する規格として以下の規格を設定する。

○性能

- ・合成収率・合成時間
- ・合成した薬剤の品質規格

○安全性

- ・装置本体

電気安全性 : IEC61010-1:2010 計測、制御及び試験室使用の電気機器の安全要求事項—第 1 部 : 一般要求事項

電磁両立性 : IEC/EN61326-1:2006 計測、制御及

び試験室使用の電気機器—電磁両立性要求事項—第 1 部 : 一般要求事項

- ・制御用コンピュータ

電気安全性 : IEC/EN60950-1 情報技術機器—安全性—第 1 部 : 一般的要求事項

電磁両立性 : EN55022:2010 情報技術機器—無線妨害特性—限度値及び測定方法、EN55024:2010 情報技術機器—イミュニティ特性—限度値及び測定方法

- ・カセットの生物学的安全性

「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について (平成 24 年 3 月 1 日薬食機発 0301 第 20 号)」

臨床評価用プロトタイプにおいては上記の規格を考慮に入れ、その確認試験を行い、申請用データを取得していく必要がある。

さらに医療機器承認申請においては、上記の機器の有効性及び安全性のデータの他に、合成された薬剤の有効性、安全性についてもデータを求められることとなる。

E. 結論

本研究では、 ^{18}F フッ化物イオンを原料とする合成方法を用いた ^{18}F -BPA の GMP 対応型カセット式自動合成装置の開発を目的として、本年度は、本研究で検討された合成方法の最適化を行うための試作機の装置コンセプトの決定、装置基本仕様の決定、さらには、その仕様をもとに試作機の製作を行った。

次年度には本試作機を用いて ^{18}F -FBPA 合成方法の最適化を実施し、合成プロセスを確立する。合成プロセスが確立された後に、臨床評価用プロトタイプの仕様に反映させ、確立された ^{18}F -FBPA 合成用のカセットの製作を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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
【 ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ合成のキット化】

分担研究者 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
分担研究者 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

研究要旨

^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブの院内製造は多くの施設では現実的でない。本分担研究においては、トラスツズマブ誘導体に対し ^{64}Cu を用いて簡便に標識できるようにするキット化の開発が必須である。われわれの作成したトラスツズマブ誘導体とCu-64溶液は24時間後も放射標識可能で、交代活性も維持された。標識手技はゼバリン治療を行っている病院であれば十分可能であり、GMPレベルでトラスツズマブ誘導体とCu-64溶液を作成する基幹施設（あるいはRIファーマ）が現ればキット化は十分可能と考えられた。

A. 研究目的

^{64}Cu 標識したトラスツズマブ（ ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ）を用いた抗がん抗体/PET イメージングが特定の施設で実施できるようになった。しかし多くの施設においては、 ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブの院内製造に求められる設備や技術レベルが高度であり実施できない。本分担研究においては、 ^{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できるようにするため、トラスツズマブ誘導体に対し ^{64}Cu を用いて簡便に標識できるキットが可能であるか確認する。

B. 研究方法

トラスツズマブ誘導体と放射性同位元素（Cu-64）を作成し、それぞれ分注した状態で保管する。一定の保管期間後、トラスツズマブ誘導体の抗体活性、放射性同位元素の放射能、標識後 ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブの抗体活性と放射能を測定する。添加物や保管条件を変えることにより、抗体活性、放射能が1日以上維持できるよう工夫する。

①Cu-64 放射性同位元素の精製

Cu-64 溶液を陽イオン交換樹脂により精製し滅菌フィルターを通した後、滅菌バイアルに充填し、一定期間保管する。

②トラスツズマブ誘導体

トラスツズマブと特定のキレーターを反応させてトラスツズマブ誘導体を作成する。滅菌フィルターを通した後、滅菌バイアルに充填し、一定期間保管する。

③ ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ標識

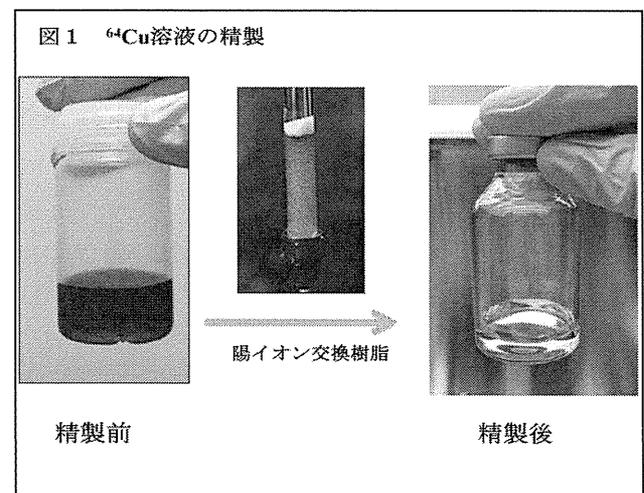
一定期間保管された Cu-64 溶液とトラスツズマブ誘導体を反応させ、標識率を確認する。また、抗体活性、放射能も確認する。

（倫理面への配慮）
該当しない。

C. 研究結果

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（図1、2）



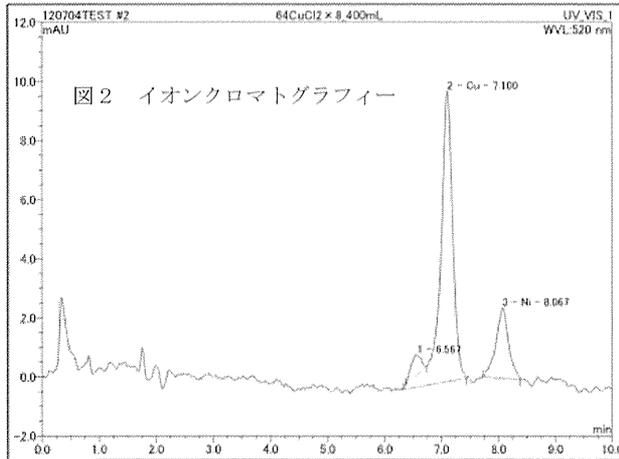
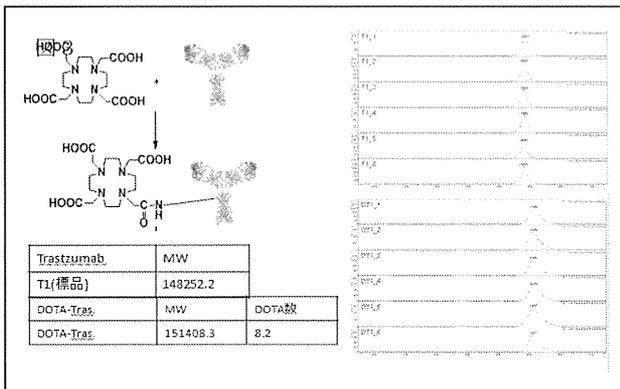


図2 イオンクロマトグラフィー

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 (図 3)。



③⁶⁴Cu-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。

	Trastuzumab	DOTA-trastuzumab	⁶⁴ Cu-DOTA-trastuzumab
Kd value	3.896E-09	9.592E-09	1.112E-08

D. 考察

トラスツズマブ誘導体と Cu-64 溶液は、摂氏 4℃にて 24 時間保管した後も標識反応が可能であり、標識率 98%以上、抗体活性も十分維持されることが判明した。トラスツズマブ誘導体と Cu-64 溶液の標識反応の手技は、保険診療として認められているゼバリン治療の標識キットを使用する際の手技とほぼ同様の手技であり、ゼバリン治療を実施している病院施設であれば実施可能と考えられる。

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 ⁶⁴Cu-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るであろう。

E. 結論

GMP レベルでトラスツズマブ誘導体と Cu-64 溶液を生産できる施設があれば、⁶⁴Cu-DOTA-トラスツズマブ合成のキット化が可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

特にない。

G. 研究発表

1. 論文発表

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, 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 bon

e marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells. *Sci Signal*. 2014 Jul 1;7(332):ra63.

6. Hashimoto K, Tuda H, Koizumi F, Shimizu C, Yonemori K, Ando M, Kodaira M, Yunokawa Y, Fujiwara Y, Tamura K: Activated PI3K/AKT and MAPK pathways are potential good 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 Gakai 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

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

Ⅲ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

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」

機関名 独立行政法人 国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Radiolabeling and gamma camera imaging of anti-VEGFR antibody. (Poster)	Kanai Y, Yoshikawa M, Mukai Y, Tomono Y, Okada N, Watabe H, Shimosegawa E, Nakagawa S, Hatazawa J	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61th Annual Meeting (SNMMI 2014).	2014年6月	国外
Quantitative PET imaging of intratumoral oxygen metabolism in hypoxic lesions: comparison study of 18F-FMISO and 15O-labeled gas inhalation PET.	Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Abe K, Shimosegawa E, Hatazawa J	Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2014)	2014年10月	国外
Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on 11C-methionine PET study. (Oral)	Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J	Asia Regional Cooperative Council of Nuclear Medicine (ARCCNM 2014).	2014年11月	国内
Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on 11C-methionine PET study. (Poster)	Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J	World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2014).	2014年8月	国外
A novel method for synthesis of 4-Borono-2-[18F]fluoro-L-phenylalanine (Poster)	Naka S, Miyake Y, Ohta Y, Kanai Y, Hattori Y, Kato H, Shimosegawa E, Kirihata M, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外
Quantitative PET imaging of intratumoral oxygen metabolism by 15O-labeled gas inhalation PET. (Poster)	Watabe T, Horitsugi G, Kanai Y, Ikeda H, Kato H, Hanaoka K, Naka S, Fukushima K, Shimosegawa E, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外

Quantitative assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve using adenosine A2A agonist CGS-21680: ¹³ N-Ammonia PET study in normal rats. (Poster)	Ishibashi M, Watabe T, Horitsugi G, Ikeda H, Naka S, <u>Kanai Y</u> , Ishohashi K, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外
Plasma concentration of donepezil hydrochloride did not accurately predict tissue concentration: A dynamic whole-body PET study in humans. (Poster)	Mochida I, Shimosegawa E, Watabe T, <u>Kanai Y</u> , Naka S, Isohashi K, Ishibashi M, Kato H, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外
Detection of altered astrocyte reactivity in multiple sclerosis patients by C-11 acetate PET. (Poster)	Kato H, Takata K, Mochida I, Shimosegawa E, Isohashi K, Watabe T, Tatsumi M, <u>Kanai Y</u> , Naka S, Nakatsuji J, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外
Radioactivity concentration of small amount of blood samples in rodents PET study: A comparison between conventional well counter method and CCD camera based methods. (Poster)	Morita T, Watabe T, Watabe H, <u>Kanai Y</u> , Isohashi K, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外
Whole body distribution of astatine: The need for iodine blocking in α -particle radionuclide therapy. (Oral)	Ikeda H, Watabe T, <u>Kanai Y</u> , Hayashi Y, Takahashi N, Shinohara A, Nakai K, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外
[¹⁸ F] FBPA PET can contribute to reduce normal tissue damage in boron neutron capture therapy for cancer. (Oral)	Shimosegawa E, Isohashi K, Naka S, <u>Kanai Y</u> , Horitsugi G, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外
Ultrahigh resolution Cerenkov light imaging system for positron radionuclides: potential applications and limitations (Oral)	Yamamoto S, Watabe T, Ikeda H, <u>Kanai Y</u> , Watabe H, Ogata Y, Kato K, Hatazawa J	The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine	2014年6月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等）	発表した時期	国内・外の別
Correlation of (18)F-BPA and (18)F-FDG uptake in head and neck cancers.	Tani H, <u>Kurihara H</u> , Hiroi K, Honda N, <u>Yoshimoto M</u> , Kono Y, Murakami R, Kumita S, <u>Arai Y</u> , <u>Itami J</u>	Radiother Oncol.	2014 ;113:193-7	国外
Localized Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated With Radiation Therapy: A Long-Term Outcome in 86 Patients With 104 Treated Eyes	Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Ito Y, Sumi M, Suzuki S, Tobinai K, Uno T, <u>Itami J</u> .	Int J Radiation Oncol Biol Phys	2014;88:650-654	国外
Dose error from deviation of dwell time and source position for high-dose-rate 192Ir in remote afterloading system.	Okamoto H, Aikawa A, Wakita A, Yoshio K, Murakami N, Nakamura S, Hamada M, Abe Y, <u>Itami J</u>	J Radiat Res	2014;55:780-787	国外
Radiotherapy for gastric lymphoma: a planning study of 3D conformal radiotherapy, the half-beam method, and intensity-modulated radiotherapy.	Inaba K, Okamoto H, Wakita A, Nakamura S, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Murakami N, Morota M, Ito Y, Sumi M, Uno T, <u>Itami J</u>	J Radiat Res	2014;55:1141-1145	国外
CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer.	Murakami N, Kasamatsu T, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Inaba K, Morota M, Ito Y, Sumi M, <u>Itami J</u>	BMC Cancer	2014;14:447	国外

Vaginal tolerance of CT based image-guided high-dose rate interstitial brachytherapy for gynecological malignancies.	Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Ito Y, <u>Itami J</u>	Radiation Oncology	2014;9:31	国外
A Dosimetric Analysis of Intensity-modulated Radiation Therapy with Bone Marrow Sparing for Cervical Cancer.	Murakami N, Okamoto H, Kasamatsu T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Toita T, Ito Y, <u>Itami</u>	ANTICANCER RESEARCH	2014;34: 5091-5098	国外
Severe gastrointestinal bleeding in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by concurrent radiotherapy and Cetuximab.	Murakami N, Yoshimoto S, Matsumoto F, Ueno T, Ito Y, Watanabe S, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi T, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Saito Y, <u>Itami J.</u>	J Cancer Res Clin Oncol.	2015;141:177-184	国外
Commissioning of 6 MV medical linac for dynamic MLC-based IMRT on Monte Carlo code GEANT4.	Okamoto H, Fujita Y, Sakama K, Saitoh H, Kanai T, <u>Itami J</u> , Kohno T	Radiol Phys Technol.	2014;7:246-253	国外
ACTN4 copy number increase as a predictive biomarker for chemoradiotherapy of locally advanced pancreatic cancer.	Watanabe T, Ueno H, Watabe Y, Hiraoka H, Morizane C, <u>Itami J</u> , Okusaka T, Miura N, Kakizaki T, Kakuya T, Kamita M, Tsuchida A, Nagakawa Y, Wilber H, Yamada T and Honda K	British Journal of Cancer	2015;1-10	国外

Expression of EpCAM and Prognosis in Early-Stage Glottic Cancer Treated by Radiotherapy.	Murakami N, Mori T, Yoshimoto S, Ito Y, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, <u>Itami J</u>	Laryngoscope	2014;124:E431-E436	国外
FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of ¹⁰ B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model.	Hanaoka K, Watabe T, Naka S, <u>Kanai Y</u> , Ikeda H, Horitsugi G, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J	EJNMMI Res.	2014;4:70	国外
Feasibility studies towards future self-sufficient supply of the (99)Mo-(99m)Tc isotopes with Japanese accelerators.	Nakai K, Takahashi N, Hatazawa J, Shinohara A, Hayashi Y, Ikeda H, <u>Kanai Y</u> , Watabe T, Fukuda M, Hatanaka K	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	2014;90:413-21	国内
Distribution of intravenously administered acetylcholinesterase inhibitor and acetylcholinesterase activity in the adrenal gland: ¹¹ C-donepezil PET study in the normal rat.	Watabe T, Naka S, Ikeda H, Horitsugi G, <u>Kanai Y</u> , Isohashi K, Ishibashi M, Kato H, Shimosegawa E, Watabe H, Hatazawa J	PLoS One.	2014;9:e107427	国外
Development of a PET/Cerenkov-light hybrid imaging system.	Yamamoto S, Hamamura F, Watabe T, Ikeda H, <u>Kanai Y</u> , Watabe H, Kato K, Ogata Y, Hatazawa J	Med Phys.	2014;41:092504	国外
Ultrahigh-resolution Cerenkov-light imaging system for positron radionuclides: potential applications and limitations.	Yamamoto S, Watabe T, Ikeda H, <u>Kanai Y</u> , Watabe H, Ogata Y, Kato K, Hatazawa J	Ann Nucl Med.	2014;28:961-9	国内
Selective accumulation of [⁶⁷ Zn]-labeled glycoconjugated porphyrins as multi-functional positron emission tomography tracers in cancer cells.	Tamura M, Matsui H, Hirohara S, Kakiuchi K, Tanihara M, Takahashi N, Nakai K, <u>Kanai Y</u> , Watabe H, Hatazawa J	Bioorg Med Chem.	2014;22:2563-70	国外