

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の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

PET 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「コンパシオネットユース」に該当 ) の枠組みを活用する。

#### PET 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。

#### PET 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

#### USP 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。

NDA 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。

#### 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。

EU/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

( EMEA/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。

##### 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。

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。

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。

#### 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。

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。

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, Akihiro 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 and

- 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  
【 $^{18}\text{F}$ -FBPA の  $^{18}\text{F}$  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、 $^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを原料とする  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$  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  $^{18}\text{F}$ 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、 $^{18}\text{F}$ -FBPA が合成されることを確認した。

A. 研究目的

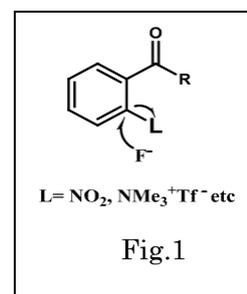
がん細胞を選択的に殺傷できる中性子捕捉療法（BNCT）では、その治療効果予測に用いられる  $^{18}\text{F}$  標識ホウ素化フェニルアラニン（ $^{18}\text{F}$ FBPA）の大量合成法必要とされている。現行法として  $^{18}\text{F}$ FBPA 合成は、 $^{18}\text{F}_2$  を用いた合成が用いられているが、 $^{18}\text{F}_2$  の製造効率が悪いことに加え、合成効率が低いことや比放射能が低いことが問題とされている。そこで、我々は  $^{18}\text{F}^-$  から  $^{18}\text{F}$ FBPA 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  $^{18}\text{F}$ 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  $\text{F}^-$  から 1 ロットで複数人分の薬剤を用意できる  $^{18}\text{F}$ FBPA 合成法の確立を目指す。

B. 研究方法

$^{18}\text{F}$  標識化合物を得る方法は、 $\text{F}^+$  を用いた方法と、 $\text{F}^-$  からの方法がある。 $\text{F}^+$  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  $\text{AcONa}$  を反応させることで  $\text{F}^+$  源となる  $\text{AcO}^{18}\text{F}$  を得る。 $\text{AcO}^{18}\text{F}$  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  $^{18}\text{F}$  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、 $\text{AcO}^{18}\text{F}$  を合成する際、 $^{18}\text{F}_2$  の半分は  $\text{Na}^{18}\text{F}$  として消費される。そのため  $\text{F}^+$  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  $^{18}\text{F}$ FBPA 合成法は  $\text{F}^+$  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  $^{18}\text{F}$ FBPA を得られる  $\text{F}^-$  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  $^{18}\text{F}$  を  $\text{F}^-$  から導入する際、Fig.1 に示すように、 $^{18}\text{F}$  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、 $^{18}\text{F}$  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  $^{18}\text{F}$  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

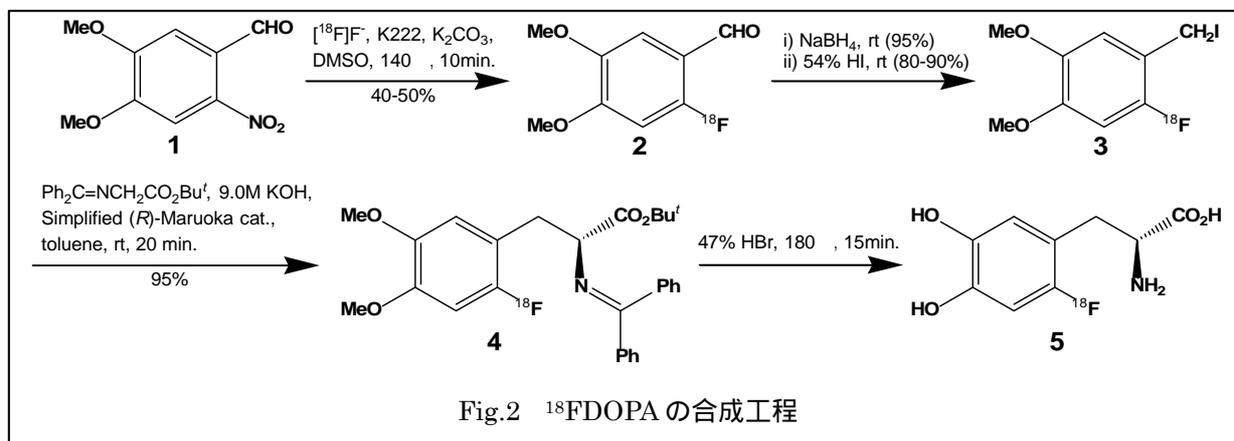


Fig.2  $^{18}\text{F}$ DOPAの合成工程

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  $^{18}\text{F}$  標識フルオロDOPA ( $^{18}\text{F}$ DOPA) 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、アルデヒド基の p 位のニトロ基を  $^{18}\text{F}$  に置換する反応。ここが本方法における  $^{18}\text{F}$  標識の始まりとなる。続いて化合物 2 化合物 3 では、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、アミノ基とカルボン酸を保護したグリシンの活性な炭素に化合物 3 によるアルキル化を行い、 $^{18}\text{F}$ DOPA 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る。

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。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  $^{18}\text{F}$ DOPA となる。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  $^{18}\text{F}$ -FBPA となることが期待される。我々からはからの一連の  $^{18}\text{F}$ DOPA 合成反応を追試して、反応の実際を経験すると共に、の  $^{18}\text{F}$ -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

$^{18}\text{F}$  化反応 (Fig.3) の条件検討 反応条件は、前駆体の濃度 :  $5\text{mg} / \text{ml}$ 、反応溶媒 :  $\text{DMSO}$ 、反応温度 :  $150^\circ\text{C}$ 、反応時間 : 10 分を基準として、種々の条件で検討を行った。

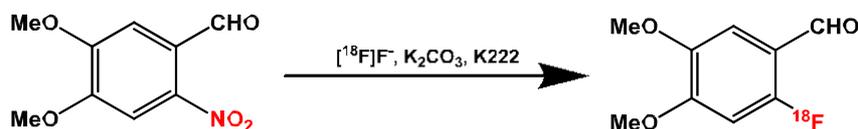


Fig.3  $^{18}\text{F}$  化反応

・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。

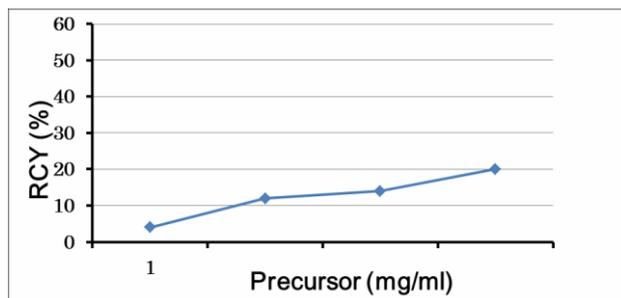


Fig.4 前駆体(化合物 1)濃度と収率

・反応時間を増やすと収率向上が見られた。

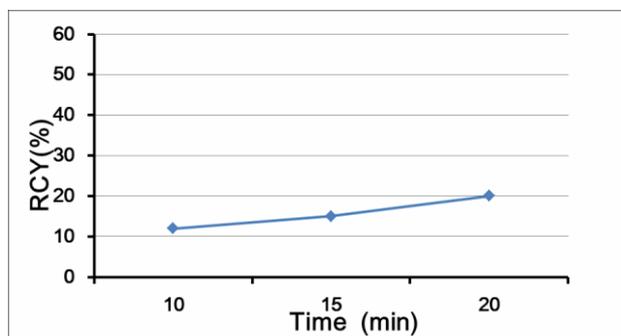


Fig.5 反応時間と収率

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

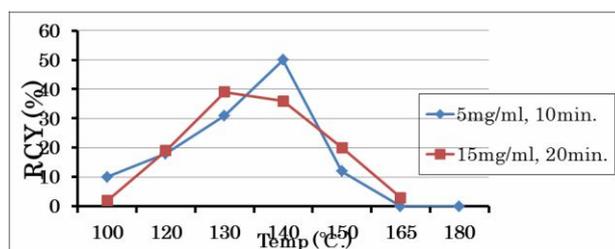


Fig.6 反応温度と収率

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 <sup>18</sup>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。

### 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。

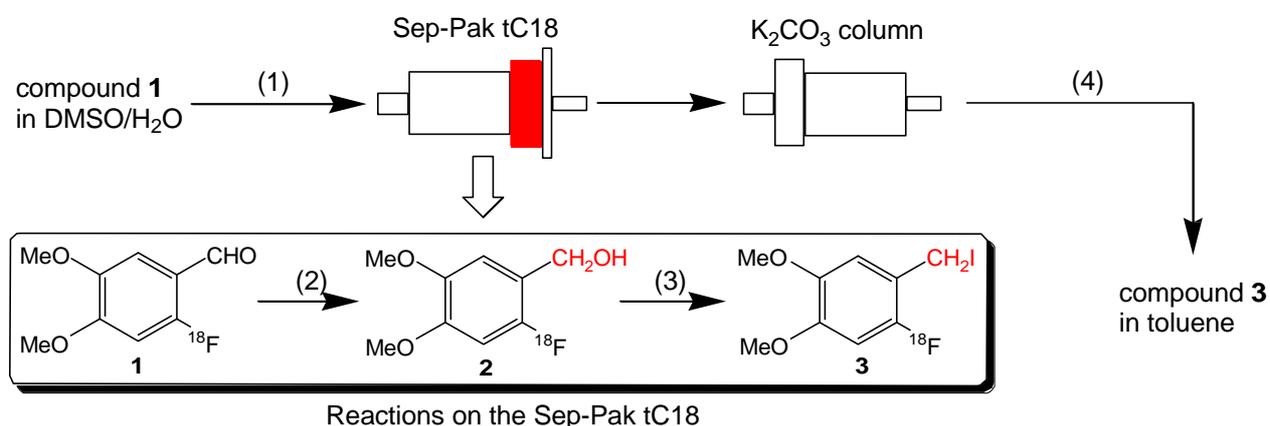


Fig.7 オンカラムの還元およびヨウ素化反応

### 丸岡触媒を用いた不斉アルキル化反応

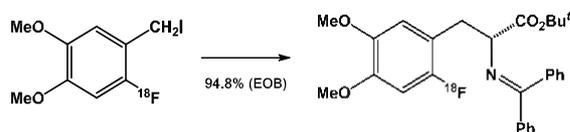


Fig.8 不斉アルキル化反応

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  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$  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

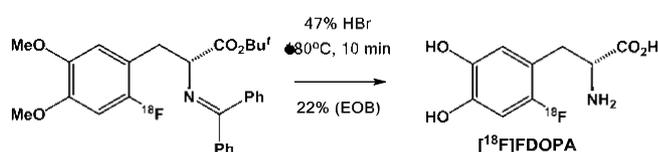


Fig.9 脱保護反応 臭化水素酸による脱保護反応は放射化学的収率

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。

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

6 位のニトロ基の  $^{18}\text{F}$  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  $^{18}\text{F}$  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、 $^{18}\text{F}$ 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  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$ 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、 $^{18}\text{F}$ 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  $^{18}\text{F}$ -FBPA を合成することが難しいことから、 $^{18}\text{F}$ -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  $\text{F}^-$  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  $\text{AgF}$  を  $\text{F}^-$  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、 $\text{F}^-$  からの新規 FBPA 合成法の考案も考えて行く予定である。

## E. 結論

$^{18}\text{F}$ DOPA 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  $^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを原料とする  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$  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  
【<sup>18</sup>F-FBPA の <sup>18</sup>F 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

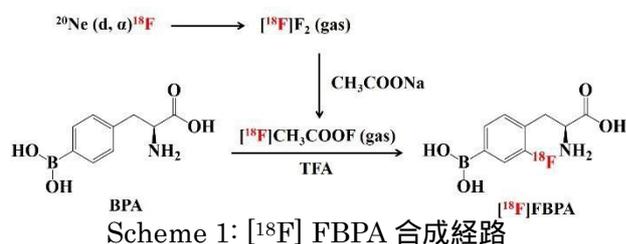
[<sup>18</sup>F] FBPA の合成法について、[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> ガスから合成する従来法では 1 回の合成で得られる [<sup>18</sup>F] FBPA の放射エネルギーが極めて少ないといわれている。このような短所のある従来法だが、キャリアーガスの添加量および [<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> ガスのターゲットからの回収速度を再検討し、最適化を行った。見出した合成条件によると、臨床使用可能な品質で、かつ 1 回の合成で 2-3 件の検査が可能な量の [<sup>18</sup>F] FBPA を合成で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

[<sup>18</sup>F] 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 [<sup>18</sup>F] FBPA の需要も増大すると考えられる。

現在、[<sup>18</sup>F] FBPA は [<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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 [<sup>18</sup>F] 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 [<sup>18</sup>F] 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 [<sup>18</sup>F] FBPA 放射エネルギーの改善が求められている。



しかし、[<sup>18</sup>F] 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 [<sup>18</sup>F] FBPA 合成における最適化を試みる事にした。

[<sup>18</sup>F] 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-F<sub>2</sub> 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 [<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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

[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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、<sup>20</sup>Ne (d, α) <sup>18</sup>F 核反応により得た。

[<sup>18</sup>F] FBPA の合成は、[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> ガスを酢酸ナトリウムカラムに通すことにより、[<sup>18</sup>F] CH<sub>3</sub>COOF 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F<sub>2</sub>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 <sub>2</sub> (%)	[ <sup>18</sup> F]F <sub>2</sub> RA (MBq)	[ <sup>18</sup> F]FBPA RCY (%)	[ <sup>18</sup> F]FBPA RA (MBq)
0.05	308±178	41.3±1.4	121±33
0.1	499±165	-	-
<b>0.2</b>	<b>924±150</b>	<b>34.1±1.7</b>	<b>232±27</b>
0.5	1134±83	19.4±0.4	215±5
1.0	940±155	-	-

Table 1: キャリアーF<sub>2</sub>ガス濃度の検討結果

#### ・ターゲットからの[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub>ガス回収速度

[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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)	[ <sup>18</sup> F]F <sub>2</sub> RA (MBq)	[ <sup>18</sup> F]FBPA SRA (GBq/mmol)	[ <sup>18</sup> F]FBPA RCY (%)	[ <sup>18</sup> 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
<b>600</b>	<b>982±171</b>	<b>13.0±0.5</b>	<b>34.1±1.7</b>	<b>232±27</b>

Table 2: ターゲットからの[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub>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 [<sup>18</sup>F] FBPA を合成できることを確認した(Table 3)。また、合成した[<sup>18</sup>F] 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.	[ <sup>18</sup> F]FBPA RA (MBq)	[ <sup>18</sup> F]FBPA SRA (GBq/mmol)	[ <sup>18</sup> 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
Radionuclidic 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	≤ 400 ppm	≤ 5 ppm	≤ 5 ppm	≤ 5 ppm

Table 4: [<sup>18</sup>F] FBPA の品質管理結果

### D. 考察

今回の検討では、[<sup>18</sup>F] FBPA 合成において、キャリアー添加量とターゲットからの[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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、[<sup>18</sup>F] 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、[<sup>18</sup>F] FBPA 生成量は増加する。これらはキャリアー添加により、[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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。

[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> ガスの回収速度についても、回収速度が[<sup>18</sup>F] 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事が予想されたが、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[<sup>18</sup>F] FBPA 生成量が悪くなることを確認した。これは[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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、[<sup>18</sup>F] FBPA 合成において、キャリアーガスの添加量および[<sup>18</sup>F] F<sub>2</sub> 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[<sup>18</sup>F] 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  $^{10}\text{B}$  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:  $^{11}\text{C}$ -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 [ $^{62}\text{Zn}$ ]-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.
8. imaging of intratumoral oxygen metabolism in hypoxic lesions: comparison study of  $^{18}\text{F}$ -FMISO and  $^{15}\text{O}$ -labeled gas inhalation PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2014), Oct 8-12, 2014, Gothenburg, Sweden.
9. 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  $^{11}\text{C}$ -methionine PET study. Asia Regional Cooperative Council of Nuclear Medicine (ARCCNM 2014). Nov 4-6, Osaka, Japan.
10. 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  $^{11}\text{C}$ -methionine PET study. (Poster) World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2014). August 27-31, 2014, Cancún, México.
11. 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- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-phenylalanine. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
12. 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  $^{15}\text{O}$ -labeled gas inhalation PET. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
13. 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:  $^{13}\text{N}$ -Ammonia PET study in normal rats. The 61st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. June 7-12, 2014, St Louis, USA.
14. 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.
15. Kato H, Takata K, Mochida I, Shimosegawa E, Isohashi K, Watabe T, Tatsumi M, Kanai Y, Naka S, Nakatsuji J, Hatazawa J. Detection of

### 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

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  $\alpha$ -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. [ $^{18}\text{F}$ ] 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、 $^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを原料とする  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$  により BPA を標識した  $^{18}\text{F}$  標識 2-フルオロ-4-ボロノ-L-フェニルアラニン（ $^{18}\text{F}$ -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。

$^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$ -FBPA の大量合成を可能とする  $^{18}\text{F}$  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。

$^{18}\text{F}$ -FBPA の  $^{18}\text{F}$  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。

$^{18}\text{F}$  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、 $^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを原料とする  $^{18}\text{F}$ -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

$^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを原料とする  $^{18}\text{F}$ -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。

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。

装置基本仕様の決定

開発した  $^{18}\text{F}$ -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、<sup>18</sup>F-FBPA の <sup>18</sup>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。

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）。

<sup>18</sup>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 ユニットを含めたプロトタイプ仕様を決定する。

<sup>18</sup>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。

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。

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 装置コンセプトの決定、 装置基本仕様の決定、 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

### 装置コンセプトの決定

<sup>18</sup>F-FBPA の <sup>18</sup>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で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。

### 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。 $^{18}\text{F}$ -FBPA の  $^{18}\text{F}$  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、 $^{18}\text{F}$ -FBPA の  $^{18}\text{F}$  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、 $W550 \times D440 \times H400$  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  $\text{mCi}$  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度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、高圧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。

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

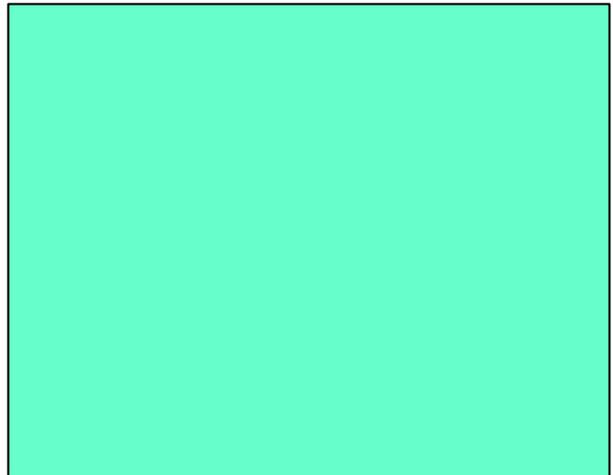


写真 1 装置外観

## 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る。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、<sup>18</sup>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 )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、<sup>18</sup>F フッ化物イオンを原料とする合成方法を用いた <sup>18</sup>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 <sup>18</sup>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 <sup>18</sup>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  
【 $^{64}\text{Cu}$ -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

$^{64}\text{Cu}$ -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  $^{64}\text{Cu}$  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）が現れればキット化は十分可能と考えられた。

A. 研究目的

$^{64}\text{Cu}$  標識したトラスツズマブ（ $^{64}\text{Cu}$ -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、 $^{64}\text{Cu}$ -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、 $^{64}\text{Cu}$ -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  $^{64}\text{Cu}$  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。

$^{64}\text{Cu}$ -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

Cu-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）

B. 研究方法

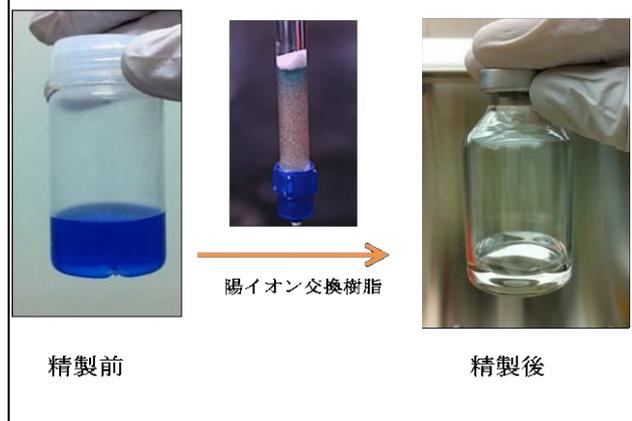
トラスツズマブ誘導体と放射性同位元素（Cu-64）を作成し、それぞれ分注した状態で保管する。一定の保管期間後、トラスツズマブ誘導体の抗体活性、放射性同位元素の放射能、標識後  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブの抗体活性と放射能を測定する。添加物や保管条件を変えることにより、抗体活性、放射能が 1 日以上維持できるよう工夫する。

Cu-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。

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。

図 1  $^{64}\text{Cu}$ 溶液の精製



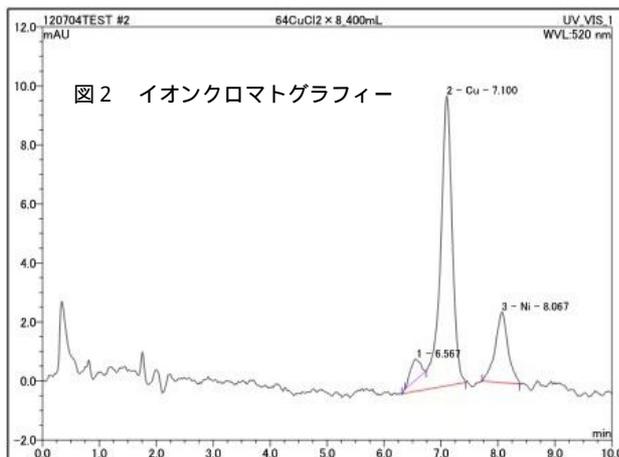
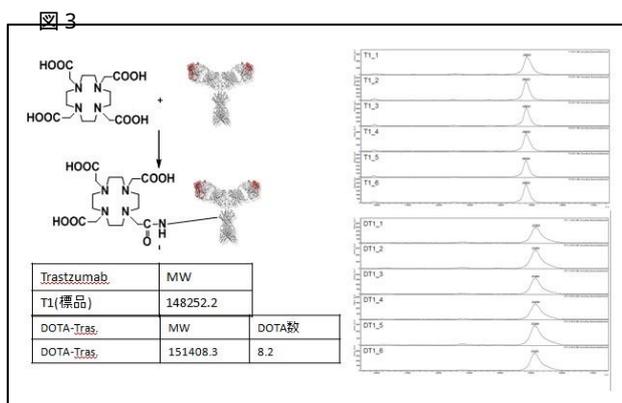


図2 イオンクロマトグラフィー

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)。



<sup>64</sup>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。

	Trastuzumab	DOTA-trastuzumab	<sup>64</sup> 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<sup>64</sup>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、<sup>64</sup>Cu-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

特になし。

#### 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 bone

- marrow mesenchymal stem cells contain a mi croRNA 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/A KT 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 Gak kai 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