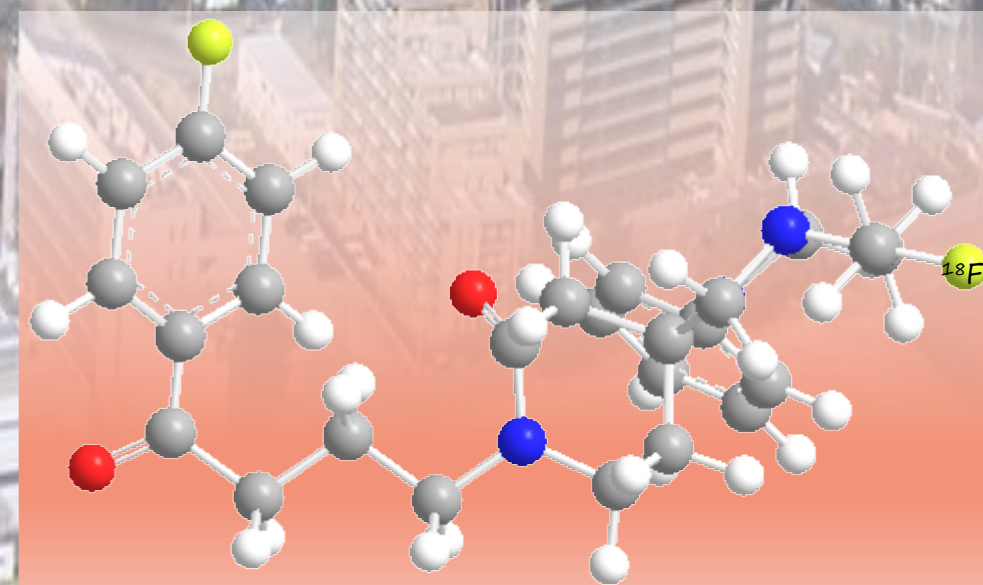
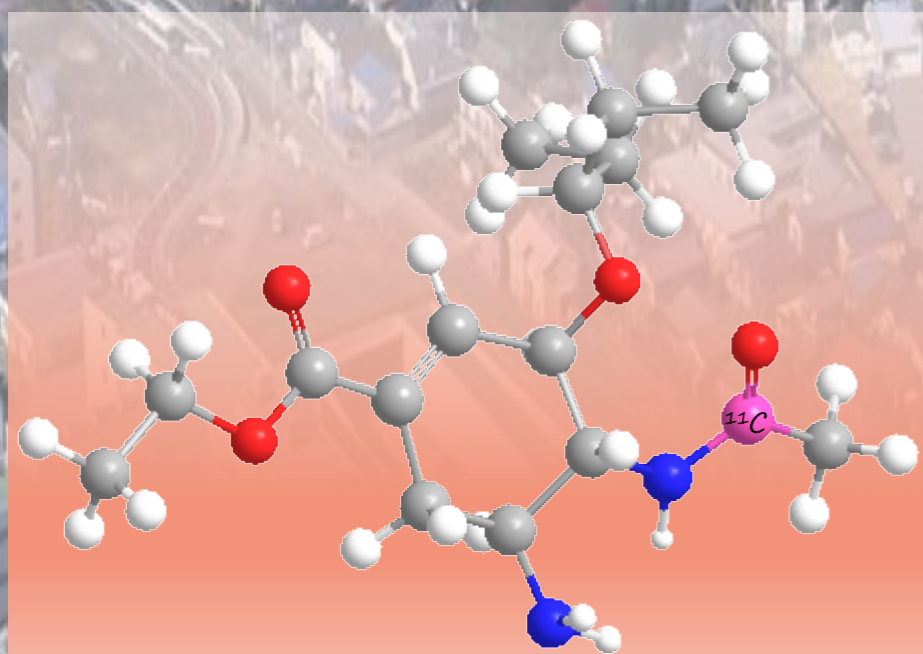
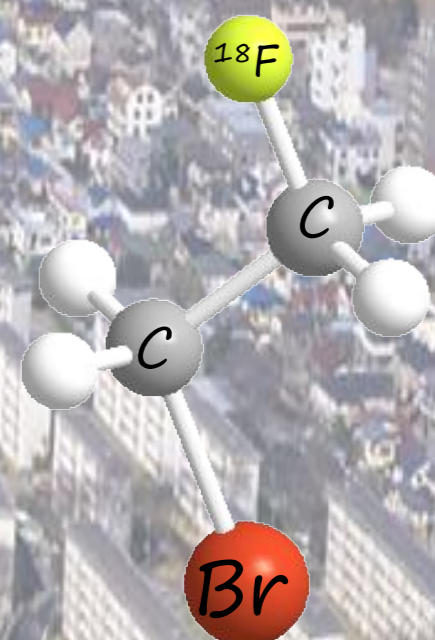
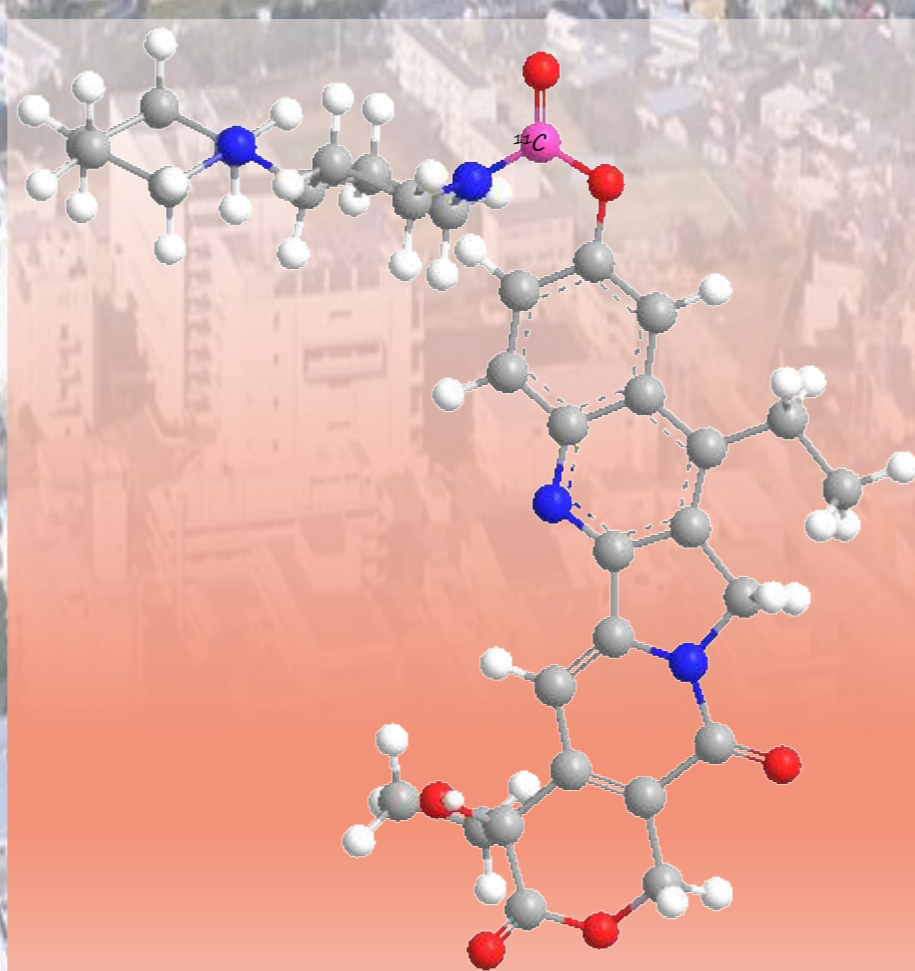
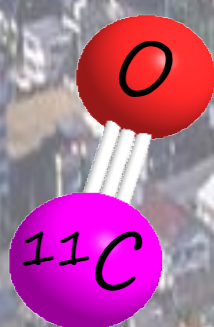
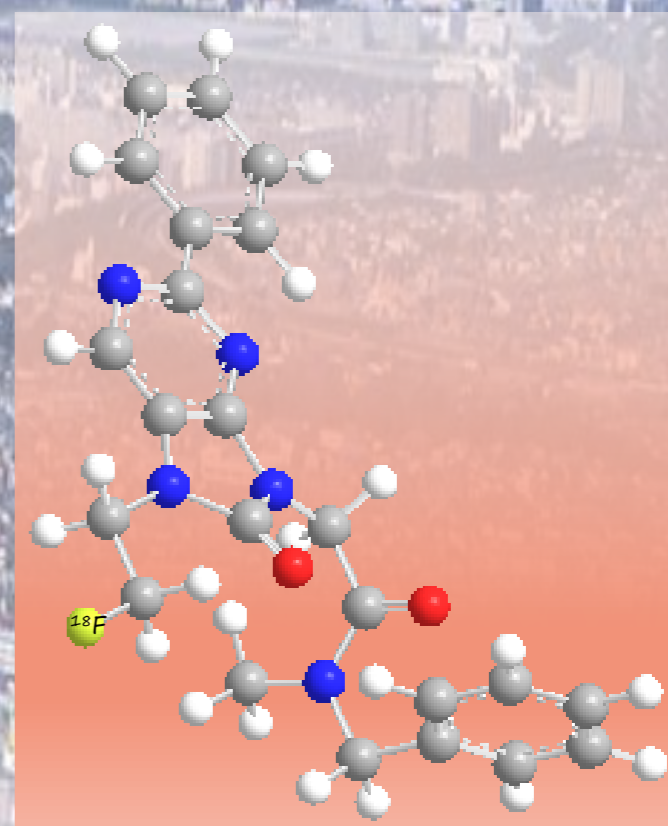
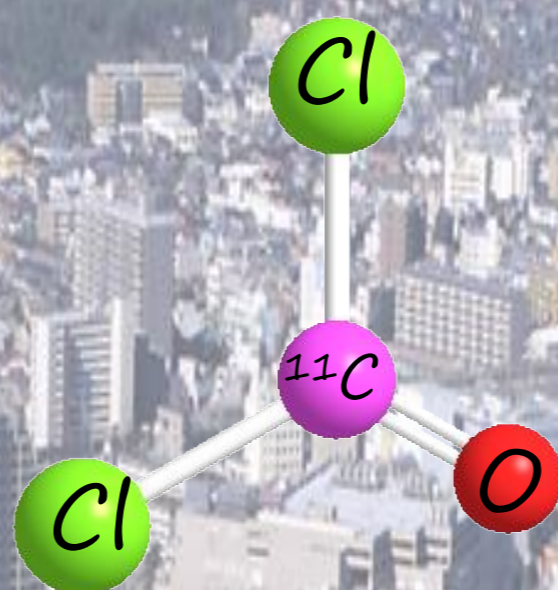
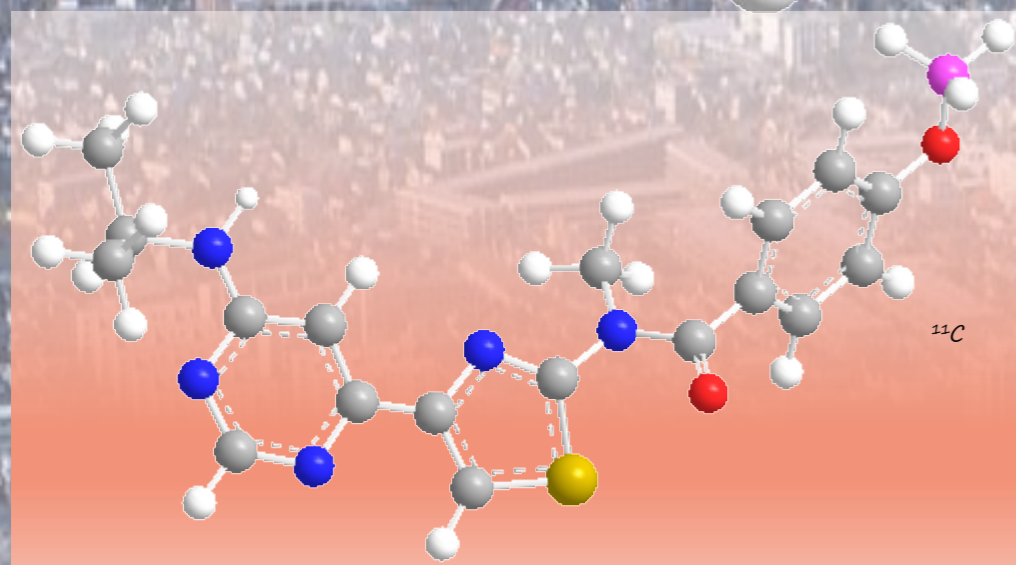
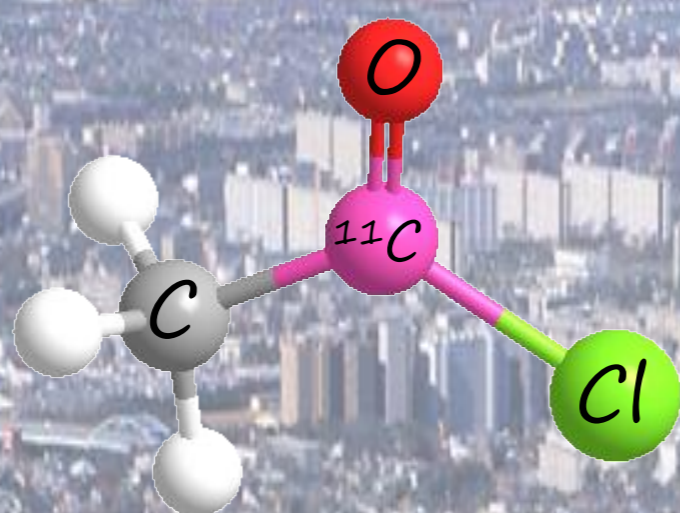


第9回 分子イメージング研究センターシンポジウム

温故知新

～放射性医薬品科学の過去、現在、未来～



独立行政法人
放射線医学総合研究所

独立行政法人 放射線医学総合研究所 第9回分子イメージング研究センターシンポジウム
 温故知新～放射性医薬品科学の過去、現在、未来～
 平成26年12月17日（水） 9:30～17:40

9:30-9:40	開会の辞	米倉 義晴（放射線医学総合研究所理事長）
1.	放射性核種製造	座長 鈴木 和年（放医研）
09:40-10:40	放医研に育てられ歩んだ放射性薬剤製造開発の道	岩田 鍊（東北大学）
10:40-11:00	休憩	
		座長 福村 利光（放医研）
11:00-11:30	放医研での放射性銅の製造と利用状況	鈴木 寿（放医研）
11:30-12:00	実用量を目指したイメージング・RI 内用療法向け核種の製造	永津 弘太郎 (放医研)
12:00-13:00	昼 食	
2.	放射性プローブ開発と標識技術	座長 張 明栄（放医研）
13:00-13:40	タウプローブ開発物語	古本 祥三（東北大学）
		座長 加藤 孝一（国立精神・神経医療研究センター）
13:40-14:10	[¹⁸ F]芳香族フッ化物の革新的合成法	丹羽 節（理化学研究所）
14:10-14:40	¹⁸ F-フルオロアルキル剤の製造とPET プローブ開発への応用	藤永 雅之（放医研）
14:40-15:10	¹¹ C-カルボニル化反応ーこれまでとこれからー	石井 英樹（放医研）
15:10-15:30	休憩	
3.	放射性医薬品製造の標準化	座長 脇 厚生（放医研）
15:30-16:00	日米欧における放射性医薬品標準化製造	藤林 靖久（放医研）
16:00-16:30	承認医療機器としてのPET 薬剤合成装置の使用に関する注意点と考え方	藤澤 大輔（医薬品医療機器総合機構）
16:30-17:00	¹¹ C-メチオニン標準化製造	西嶋 剣一（北海道大学）
17:00-17:30	放医研における PET 薬剤製造の標準化と技術移転	河村 和紀（放医研）
17:30-17:40	閉会の辞	明石 真言（放射線医学総合研究所理事）

目 次

はじめに	張 明栄.....	3
放医研に育てられ歩んだ放射性薬剤製造開発の道	岩田 鍊.....	4
放医研での放射性銅の製造と利用状況	鈴木 寿.....	6
実用量を目指したイメージング・RI 内用療法向け核種の製造	永津 弘太郎...	8
タウプローブ開発物語	古本 祥三.....	10
[^{18}F]芳香族フッ化物の革新的合成法	丹羽 節.....	12
^{18}F -フルオロアルキル剤の製造と PET プローブ開発への応用	藤永 雅之.....	14
^{11}C -カルボニル化反応ーこれまでとこれからー	石井 英樹.....	16
日米欧における放射性医薬品標準化製造	藤林 靖久.....	18
承認医療機器としての PET 薬剤合成装置の使用に関する注意点と考え方	藤澤 大輔.....	20
^{11}C -メチオニン標準化製造	西嶋 剣一.....	22
放医研における PET 薬剤製造の標準化と技術移転	河村 和紀.....	24

はじめに

1974年に日本初の医療用サイクロトロンが放医研に設置され、また、当時の技術部、臨床研究部、環境衛生研究部から総勢8名の研究者・技術者が集まり、短寿命R I チームを結成し、核種製造法や標識法の研究、標識薬剤開発などの研究を開始しました。それ以来、幾度もの組織編成と名称変更を経て現在の分子認識研究プログラムとなりました。分子認識研究プログラムは、実直な「もの作り」の現場から一貫して、放射性核種、標識中間体、自動合成システム及び世界最高の比放射能に関する技術開発、及び有用な分子プローブの開発と臨床への展開など幅広い研究を行うことによって、「放射性医薬品科学」という研究分野の発展に多大な役割を果たしてきました。また、多くの有用な放射性薬剤を開発・製造し、放医研における臨床画像研究に提供し貢献してきました。

今回放医研にサイクロトロンが導入されて丁度40周年になるという節目の年に、分子認識研究プログラムは「温故知新～放射性医薬品科学の過去、現在、未来～」というタイトルで本シンポジウムを企画しました。本シンポジウムでは、まず、日本の放射性薬剤の発展を牽引してきた放医研OBで東北大学サイクロトロンセンターの岩田錬先生にご自身の研究暦を回顧しながら、後進達にエールを送っていただきたいと思います。また、座長は、草創期から放医研薬剤製造開発の基礎を築き、また長年に亘り指導してきた分子認識研究プログラムの初代プログラムリーダーである鈴木和年先生にお願いしました。続いて、本プログラムの研究者は今後の発展が期待できる内用療法に資する放射性核種製造の技術開発について発表します。午後から東北大の古本祥三先生に認知症診断に有用なタウ蛋白PETイメージング剤開発のサクセスストーリーを語っていただきます。続いて、所内外の研究者は、 ^{11}C 、 ^{18}F などのPET核種による標識中間体と新しい標識反応の開発及び薬剤開発への応用などについて、放射科学の醍醐味を披露します。一方、今中期計画から当研究プログラムは日本核医学会GMPに準拠する放射性薬剤の製造に注力してきました。その結果、昨年10月よりサイクロトロン棟ホットラボ室において、新たな基準に適合した臨床用PET薬剤の製造を開始し、今年5月に日本核医学会の認証を取得しました。本シンポジウムでは、これらの活動を指導してきたは当センターの藤林靖久センター長に日米欧のGMP現状を紹介していただいた後に、行政の立場からGMP化に対する考え方、また、北海道大学と放医研の現場から学会査察を受けるまでの道のりの苦楽を享受していただきたいと思います。

最後に本シンポジウムを通じ、分子イメージングにおける放射性医薬品科学が果たしてきた役割、現状及び今後の展望に対してご理解いただき、新たな展開と益々の発展を願っております。

平成 26 年 12 月 17 日

第9回分子イメージング研究センターシンポジウム実行委員会

実行委員長 張 明栄

独立行政法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子認識研究プログラム プログラムリーダー

放医研に育てられ歩んだ放射性薬剤製造開発の道

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター

岩田 錬

rencyric@cyric.tohoku.ac.jp

1. はじめに

放医研では特別研究「中性子線等の医学利用に関する調査研究（昭和 45 年～50 年）」と「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究（昭和 51 年～53 年）」で医用サイクロトロンを導入して速中性子治療と短寿命陽電子放出核種標識薬剤の核医学診断利用を推進することになり、いくつかの研究員の増員ポストが認められたため、当時私は理化学研究所（和光市）の核分析化学研究室（斎藤信房主任研究員、野崎正副主任研究員）に研修生として在籍してホットアトムの研究を行っていたが、修士課程修了後の昭和 49 年 4 月に放医研臨床研究部（梅垣洋一郎部長）に就職することができた。その頃には大型機器の据え付け工事は完了しサイクロトロンがちょうど運転を開始する時期であった。立ち上げ時の薬剤開発部隊は、臨床研究部（福士清、入江俊章、岩田錬）、環境衛生研究部（樫田義彦、井戸達雄）と技術部（鈴木和年）で構成されていた。私は放射化学が専門であったがガスクロマトグラフィーの専門家を自称していたせいか、与えられた開発課題はガス関係のものであった。最初に取り組んだのは、Ar ガス循環ターゲットを α 粒子照射し、 $^{40}\text{Ar}(\alpha, p)^{43}\text{K}$ 反応で $^{43}\text{K}^+$ を製造することと、ガスターゲットの照射による $^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{13}\text{N}_2$ 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 C^{15}O_2 の製造システム（ガスコントロールパネルと呼んでいた）を設計・作製することであった。次に、 ^{11}C -標識ヨウ化メチルの合成装置の製作に取り組んだが、この合成装置の開発には東北大に移ってからずっと関与することになった。PET 放射性薬剤開発の分野に入って最初の 7 年間の放医研時代にこれらの製造・合成装置の開発に携わったことが PET 薬剤自動合成装置開発の道を歩む原点になった。しかし、本講演では自動合成装置開発にはできるだけ触れないようにして、ターゲット系の開発と薬剤合成を主に紹介したい。

2. ターゲット開発と利用

1970 年代半ば頃には気体をターゲットとする ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F -標識ガスの製造法はほぼ確立され開発や改良の余地はないように思われたが、液体ターゲットを使用する標識ガスの新たな製造法を開発した。 $^{13}\text{N}_2$ と $^{15}\text{O}_2$ ガスの製造法を紹介する。

ターゲット中に生成する PET 核種の挙動を理解する上では、ホットアトム化学よりは放射線化学的な知見がより有用であったが、両者の観点に基づき基礎から応用を目指す研究を実施した。液体アンモニア系における ^{11}C と $\text{H}_2\text{O}\cdot\text{NH}_3$ や $\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2$ 系での ^{13}N などの液体ターゲット系における直接合成法の研究を紹介する。

固体ターゲットに関しては、東北大には当時遠隔的なターゲット照射と運搬システムがなかったため、放射性金属核種の開発には積極的ではなかったが、農学分野でのトレーサー利用を目的とした ^{48}V や ^{28}Mg の製造法を開発した。 ^{28}Mg の製造に関しては、2011 年以降東大－東北大－放医研の共同研究体制のもと放医研での ^{28}Mg 製造に協力している。

3. PET 薬剤開発

東北大学では PET 研究開始当初から腫瘍イメージングを主要なターゲットとしていた。1981 年東北大学に移り、RI 製造研究部（後に核薬学研究部に改称）の一員としてグルコース代謝イメージング剤の ^{18}F FDG、アミノ酸代謝の ^{11}C メチオニン、DNA 合成の ^{18}F FdUrd の 3 つの PET 薬剤のルーチン合成の確立を急いだが、1983~84 年までに臨床利用を開始することができた。これらのために自動合成装置の開発を主に担当したが、これ以降も ^{18}F FDG では合成法の変更に対応した装置開発と、 ^{11}C メチオニンでは合成の簡便化を進めた。また、 ^{11}C HCN 製造法を確立して種々の ^{11}C -標識アミノ酸を合成し、動物モデルを使用した腫瘍イメージング研究に貢献できた。後年、 ^{18}F -標識 *O*-フルオロエチル-*L*-タイロシン (FET) の有用性に触発され ^{11}C -標識 *O*-メチル-*L*-タイロシンを開発し、国際医療センターで臨床的に評価した。また、細胞膜代謝イメージング剤である ^{18}F フルオロコリンを合成するためヨウ化 ^{18}F フルオロメチル（または ^{18}F フルオロメチルトリフレート）の合成法を立ち上げ、 ^{18}F -標識 *O*-フルオロメチル-*L*-タイロシンの合成へとつながった。

放射線治療の適用性を臨床的に判断するため低酸素細胞イメージング剤が 1980 年代半ばから要望されていたが、1990 年代末ころになって漸く臨床利用を目指して ^{18}F FRP170 を開発し、2004 年に臨床利用を開始することができた。

レセプターリガンドや阻害剤など脳の高次機能をターゲットとするイメージング剤に関しては、まず ^{18}F FDOPA を導入して 1987 年に臨床利用を開始した。しかし、その自動合成装置を開発することなく、ほとんど手動操作による合成であった。 ^{11}C -標識リガンドの臨床利用は、問題であった比放射能を改善した後に放医研などに比べかなり遅れ、1990 年に入りようやく開始することができた。 ^{11}C ドキセピンや ^{11}C ドネペジル等の薬剤開発の取り組みに関してもできれば紹介したい。

4. おわりに

1974 年に放医研に入所し、薬学的な知識ゼロの状態から出発してなんとか薬剤開発に携わってくることができた。昨今の GMP 云々と厳しい合成基準に照らせば信じられない環境で注射液の製造をよくやってきたものだと感心せざるを得ないが、放射能（被曝）以外に大きな制約がない研究開発環境で自由を少なからず享受できたことは、大変幸運であったのかもしれない。

最後に、定年を間近に迎える時に、このように自分の研究歴を振り返る良い機会を与えていただいたことを感謝します。2011 年 3 月に発生した東日本大震災により、東北大ではサイクロトロンを使用するホット実験の 1 年半にわたる中断を余儀なくされましたが、放医研をはじめ理研や都老研から貴重な実験の機会を提供していただきました。この場を借りて心からの感謝を述べさせていただきます。

放医研での放射性銅の製造と利用状況

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子認識研究プログラム

鈴木 寿

hisashi@nirs.go.jp

我々分子認識研究プログラムは、医療用小型加速器(BC2010, HM18)及び大型加速器(AVF930)を利用して、様々な放射性核種及び標識化合物の製造を行っている。今回は、大型加速器を利用した放射性銅に関し、高品質な製造を安定的に遂行するための要点などについてまとめた。昨年度(平成25年度)の大型加速器利用統計を図1に示す。AVF930の年間稼働時間(総ビームタイム)は1790.8時間であり、我がグループが主となる放射性核種・薬剤の製造研究に費やした割合は

約44%(791.3時間)

に相当した。ここ

には、放射性金属・

ハロゲンのみならず、

いわゆる短寿命

PET核種(^{11}C ,

^{15}O , ^{18}F 等)の製造

も含まれる。この

44%の内訳としては、日常的な提供用製造が75%強を占め、その半数以上(全体の43.8%)が放射性銅に関連する照射となっている。

上述のとおり、AVF930の全課題としても二割程度に相当する本課題は、(1) $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレータの外部施設を含めた提供、(2)同じく所内外施設への ^{64}Cu 提供、そして(3)将来的な内用療法研究を視野に入れた ^{67}Cu の製造研究と試験的提供に大別される。

まず(1)について、所内を含めた4施設分の $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレータを製造・出荷する際のタイムラインを図2に示した。法規制(非密封線源の取扱許可量、加速器の運転等)、及び現AVF930で常用できる能力などから判断すると、例示した運転状況・製造能力が現在の我々

における最大出力と考えて差し支えない。9時間に及ぶ照射の結果生成する大量の放射能を扱うため、我々は安定・確実な製造を実現させるための検討を重ねてきた。具体的には、①装置開発と必要に応じた改良、②誤操作を極力排除するための自動化、③進行状況を容易

に確認し、確実な製造を保证するための各処理時間の把握、及び④実製造時に発生した不具合の抽出とその対処・改良を必ず次回製造へ反映、などが挙げられる。この結果、4年10ヶ月に渡る56回(近年では月2回の頻度)、最大4施設(所内1+外部医療機関3)への提供を全て成功させた。出荷量としては、出荷時点(製造日の24時)で80 mCiの要求に対し、

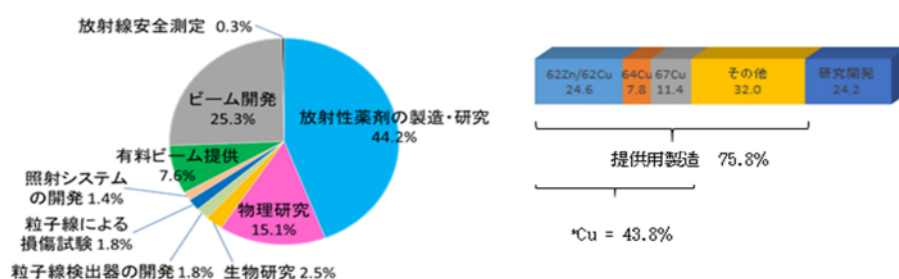


図1 平成25年度大型加速器の利用状況

左) 課題別運転状況; 右) 放射性薬剤製造に関するビームタイム内訳

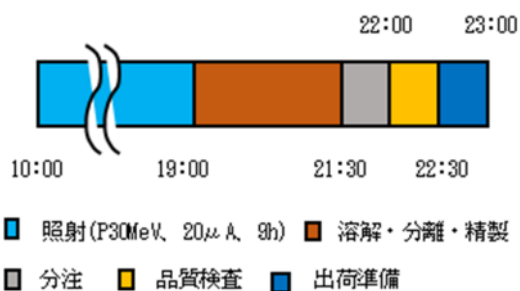


図2 $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレータ製造タイムライン

平均 83.2 mCi となっている。

つづいて(2) ^{64}Cu は、低酸素部位を画像化できる診断薬 (^{64}Cu -ATSM) をはじめとして、近年その有用性が評価されている PET 核種である。また、ベータ線も 39%の割合で放出するため、放射線内用療法への応用も期待される。このような展望を後押しするがごとく、本核種は医療用加速器でも製造が可能なことから、今回改めて高品質 ^{64}Cu を製造する上で重要視すべき点を再検討した。我々が行っている ^{64}Cu の製造工程を図 3 に示す。効率的な標識を実現するため、キャリアを含めた不純物の混入を抑えることが、最も重要な事項と考えている。従って、品質低下に関連する要素を抽出すべく要因分析図をまとめ、製造手順の再検討と評価を行うことで、高い品質での製造を可能にした。平成 23 年度から現在に至るまで、動物・細胞実験を目的とする 42 回の要求に対し、溶出液の調製誤認によるトラブル 1 度を除き、表 1 に示す結果を得ている。

最後に(3) ^{67}Cu に関し、本核種を利用した放射線内用療法の前臨床研究及び first-in-human study に応えるべく、現在、その製法について検討を行っている。特にヒトへの応

用では、イメージングと比較してより大量の放射能が要求されることから、大強度ビームに耐えうる照射法・装置、並びに高品位製品が得られる分離手法等について開発中である。

上記のとおり我々が製造を行った放射性銅をはじめとする核種について、将来的には我が国及び近隣諸外国を含めた多数施設への頒布・提供等も検討しており、核医学の発展へ貢献していきたい。

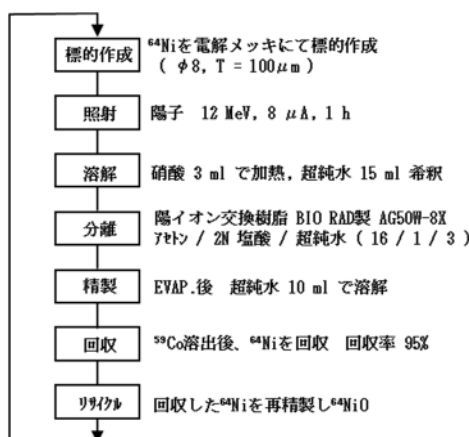


図3 ^{64}Cu の製造フローチャート

表1 製造結果 (直近 n=6)

製造条件	$^{64}\text{Ni}(p, n)$, 再生ターゲット 106.2 ± 8 mg / φ 8 mm H_2^+ 24 MeV 10 μA (= Ep 12 MeV, 20 μA 相当), 1 h
生産量 (mCi)	143.9 ± 34.8 (2.5 h from EOB)
比放射能	17.0 ± 6.8 (Ci / μmol)
放射化学的純度	> 99.9% (Cu ²⁺ として)
不純物物質濃度	Fe : 0.05 ± 0.02 ppm* Cu : 0.07 ± 0.03 ppm* Zn : 0.07 ± 0.14 ppm* Ni : < 3 ppm**
ターゲット調整	2 日
ターゲット再生	3 日

*陽イオンクロマトグラフィ+ポストカラム法
**ICP-MS分散型蛍光X線分析

実用量を目指したイメージング・RI 内用療法向け核種の製造

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子認識研究プログラム

永津 弘太郎

nagatsu@nirs.go.jp

現在の核医学で利用頻度が増加している放射性核種は、①院内設置の小型加速器等から得られる短・中寿命ポジترون核種 (^{11}C , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{89}Zr , ^{124}I 等), ②比較的長期に渡って利用出来るジェネレータ由来の娘核種 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga 等), 及び③放射線内用療法で利用されるベータ・アルファ核種 (^{131}I , ^{90}Y , ^{211}At , ^{223}Ra 等) のように大きく分類できるものとする。各々の臨床・研究課題で製造・利用される核種及びその放射能は、その目的や規模、半減期、入手を含めた利便性等によって決定される。一例として、ヒトの PET 診断を行う場合には、5–20 mCi 程度の ^{11}C , ^{18}F 標識化合物を投与し、数時間から半日程度に渡る薬物動態が評価されている。短半減期核種の物理的減衰や化合物の標識効率等を考慮すれば、投与量の約 5 倍、即ち一検査あたり 25–100 mCi 程度の放射能を、照射終了時に求められる実用的生産量として見積もることが出来る。一方、内用療法向け治療用核種や中・長半減期核種の場合、その必要量は線種や半減期に依存し、概ね 10 mCi (治療用アルファ崩壊核種, 中・長半減期核種等) から 30–100 mCi (治療用ベータ崩壊核種等) に調製される。目的に応じて、高い品質を持った至適放射能を、適切な時間に製造・調製できる環境を整え、安定した提供を繰り返すことが、我々に課せられる第一の要求と考えている。

加速器を用いて一定量の核種製造を企図する際、照射時間の延長ではなく、可能な限り大強度 (電流) ビームでの照射を検討すべきである。近年の加速器技術は著しい発展を遂げ、数百 μA から mA 級の強度を持ったビームが得られており、このエネルギーに耐えうる照射手法の開発が喫緊の課題となっている。具体的には、数 kW 以上に及ぶ発熱条件下で製造環境の健全性を保つべく、冷却法やターゲット物質の選択と管理、揮発性物質の散逸抑制等が検討すべき項目として挙げられる。同時に、目的核種を効率的かつ高純度で製造・回収・分離するための物理・化学的な検討と実装置の具現化、高線量物質を対象とする安全・確実性の高い遠隔的取扱い手法の確立、メンテナンスの容易性確保等、核種製造においては総合的なエンジニアリングも常に要求される。

我々が利用する大型加速器 AVF-930 ($K_{\text{r}} = 90 \text{ MeV}$) は 1974 年に設置され、複数のビーム種 (p, d, α 等) を高い精度を持った可変エネルギーで加速でき、核種製造に理想的な性能を持つ。一方で、いわゆる大量のバッチ製造を可能にするほどのビーム強度は得られず、陽子ビームエネルギー 30 MeV 相当で最大 25 μA 前後 (発熱量は $\sim 0.75 \text{ kW}$) という製造環境となっている。この結果、所内あるいは限られた数施設への核種提供が、現在の我々が示すことのできる最大パフォーマンスといえる。今回は、上述の条件下で定常的に生産している多数の核種について、いくつかの具体的な製造例を紹介していきたい。

我々は、遠隔操作の容易性や分離精製の効率化、低コスト性等の実現を優先的課題として定め、ターゲット物質の小型化及び高熱密度での安定した核種製造に関し検討を行ってきた。これらの検討は将来、加速器が強化され、より高強度のビームが得られるようになった場合

にも応用可能な基礎的照射技術開発に相当する。検討の結果我々は、ターゲット物質を水平に設置し、ビームを上から下に向けて供給する垂直照射法を開発した。本法では、熱によるターゲット物質の変形や揮発を許容する設計とし、ビーム強度の制限を考慮することなく、1 製造回あたり 10–20 mCi の ^{124}I や ^{211}At を照射当日内に得ることを可能にした。

照射法の開発と共に、生成核種の遠隔回収に関する検討は、作業者の被ばく低減のために極めて重要なものである。しかしその実現には、当該機能を有する装置導入により比較的高いコストが要求されることが多く、課題が多い。そこで我々はターゲット容器を照射容器としてだけではなく、ターゲット物質の溶解槽として共用する手法を考案し、その実証試験を行った。具体的には耐熱・耐酸性に優れるセラミック (Al_2O_3 , SiC) 製の容器を製作し、照射終了後、ターゲット物質溶解液(強酸)を当該容器内へ直接導入した。その結果、生成核種を粗製溶液化、即ち固体の搬送ではなく配管経由の液体移送という形で実現し、大掛かりな装置類を要しない回収に成功した。

さらに本セラミック製容器を垂直照射法と組み合わせ、固形化されていないターゲット物質の照射に関しても同時に評価を行った。固体ターゲット、特に濃縮同位体を利用する場合、一般には電気めっきや熱圧縮等の事前処理によって、照射位置・厚みの確保を意図したターゲット物質の固形化が求められる。本工程は、少なくない労力や大掛かりな機器を要することも多いため、当該作業の省略によって作業負荷を著しく軽減できるものと考えられる。実際の製造例として、約 30 mCi の ^{89}Zr (←粉末 ^{89}Y)、約 30 mCi の ^{43}Sc (←粉末 $^{\text{nat}}\text{CaO}$)、約 150 mCi の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (←粉末 ^{100}Mo) 等を、最長半日程度(照射時間含む)で得ることに成功した。

以上の通り、いわゆる短寿命 PET 核種だけでなく、中・長半減期核種、治療用核種等の効率的製造法の開発及びそれら核種の提供を通じて、各核種が持つ特性を応用した課題発展に貢献していきたい。

タウプローブ開発物語

東北大学学際科学フロンティア研究所 新領域創成研究部

古本 祥三

furumoto@cyric.tohoku.ac.jp

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)は、老年性認知症において最も頻度の高い原因疾患であり、病理学的特徴として老人斑(SP、アミロイド β ($A\beta$)の沈着)と神経原線維変化(NFT、タウの沈着)を伴う。両病理所見は AD 診断基準の必須要件とされ、その形成過程は AD 発症機序の中軸をなしているとされる。従って、 $A\beta$ やタウの蓄積を計測できれば、AD の早期診断や根本治療薬開発に役立つ優れたバイオマーカーになると期待されている。そしてその病理変化を早期(発症前)の段階で精度よく計測する手段として、非侵襲的画像化技術の PET に大きな期待が寄せられている。 $A\beta$ の PET 画像化に関しては最近 10 年で急速に研究が発展し、 ^{11}C -PiB や ^{18}F -Amyvid®など、数多くの臨床用 $A\beta$ 画像化プローブが開発されてきた。これらのプローブは、AD の病態解明研究、AD 早期診断法の開発、 $A\beta$ 標的治療薬の評価研究を目的として、世界各国で積極的に臨床利用されている。一方、タウ病変の画像化プローブについては、ごく最近、臨床での評価研究が報告され始めた状況にあり、今後の発展が大いに期待されている。東北大学では、工藤幸司博士、岡村信行博士、筆者が中心となって、2004 年から PET 用 $A\beta$ プローブやタウプローブの開発に取り組んできた。本シンポジウムでは、そのタウプローブの開発ストーリーをお話する。

THK タウプローブは、2-アリアルキノリン(2-AQ)構造を基本骨格としているが、その原型(シーズ)の発見は、ビーエフ研究所時代(1997-2004 年)の研究にまで遡る。ビーエフ研究所では、工藤博士をリーダーとする研究チーム(岡村博士が出向により参加)によって、認知症の画像診断のためのプローブ開発研究が進められていた。当時は世界の趨勢と同じく $A\beta$ を標的としたプローブ開発が中心的な課題であった。 β シート構造を認識する化合物ライブラリーを構築し、 $A\beta$ 凝集体や AD 脳標本を用いた結合評価試験で化合物をスクリーニングしていた。多くの化合物は SP だけに結合するか、または SP および NFT の両方に結合するかのいずれかであったが、2002 年、いくつかのベンゾイミダゾール系化合物およびキノリン系化合物が NFT 選択的に結合することが見出された。類似構造化合物との比較検証を経て、2-AQ 構造がプローブ骨格の有力候補となり、ポジトロン標識化の試みも行われた。しかしビーエフ研究所の閉鎖に伴い、本格的な PET プローブの開発は東北大学へと移行することとなった。

2004 年、工藤博士が東北大学先進医工学研究機構に教授として着任し、岡村博士と筆者が参画して臨床応用を視野に入れた PET 用 $A\beta$ プローブおよびタウプローブの開発研究を開始した。研究の中心は $A\beta$ プローブであったが、並行してタウプローブの開発を進めた結果、2005 年、世界に先駆けてタウ特異的 PET プローブ ^{11}C -BF-158 を開発し、報告することができた。この成果を踏まえ、我々は、汎用性も念頭に置いて 2-AQ 構造を母核とする ^{18}F 標識タウプローブの開発研究を展開した。しかしその頃はタウプローブ開発に関する先行研究例はなく、タウ特異的結合性を効率的かつ正確に評価する手法は確立していなかったため、研究

はその実験方法の構築からスタートするような状況であった。また、プローブ骨格を 2-AQ に絞ったものの構造活性相関に関する知見は乏しかったため、多数の 2-AQ 誘導体や構造類似体を合成して比較検証を行い、構造最適化を進めた。その結果、構造活性に関する一定の知見が得られたため、それをベースとした ^{18}F 標識タウプローブの開発を進めた。

シンプルな構造の ^{18}F 標識 2-AQ 誘導体で、プロトタイプの位置づけで開発した ^{18}F -THK-523 は、*in vitro* でタウ特異的結合性を示し、ヒトの PET ではタウ病変好発部位への放射能集積を認めた。しかしそのダイナミックレンジは狭く、白質への非特異的集積が目立った。そこでその改善を目的としたプローブ研究に取り組み、新規 THK-5XXX シリーズを開発するに至った。その ^{18}F 標識法としては、実用性の観点からアルキル末端を ^{18}F の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により標識する方針をとり、さらに脂溶性低減のためにヘテロ原子を含めた側鎖構造となるよう分子設計した。そして種々の側鎖標識体を合成して評価したところ、有望視していた $^{18}\text{FCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ -側鎖の付いた 2-AQ 誘導体が優れた脳内動態を示した。特に ^{18}F -THK-5105 と ^{18}F -THK-5117 は、AD 患者の PET 試験においてタウの蓄積が多く見られる海馬や側頭葉に高い集積性を示した。しかし、依然として白質への非特異的集積性や脳からの消失性に改良の余地が残っていた。そこで側鎖立体構造の最適化および 2-アリアル基のピリジニル化によってプローブの最適化を図ったところ、そのように開発された ^{18}F -THK-5351 は、タウ特異的結合性を保持しながら白質への非特異的集積がほぼ無くなり、プローブの集積指標である SUVR のダイナミックレンジは既知のタウプローブよりも広いことが明らかになった。AD 脳の PET 画像では、Braak や Delacourte によって報告されている病理学的なタウの蓄積領域に一致する脳内分布で放射能の特異的集積が観察された。さらなる臨床レベルでの評価研究(POC)は必要であるが、現時点で最も画像化性能の高いタウプローブを開発することができたと考えている。

筆者が $\text{A}\beta$ およびタウのプローブ開発に従事して 10 年になるが、その間に汎用性の高い ^{18}F 標識 $\text{A}\beta$ プローブの開発が進み、現在では複数のものが FDA に承認されるに至った。また、それに伴って臨床の $\text{A}\beta$ イメージング研究も飛躍的な発展を遂げてきた。一方、タウプローブは、タウに対する強い結合親和性と高い結合選択性並びに優れた脳移行性と脳からの消失性を兼ね備えることが必要であるが、そのようなプローブの開発は難しく、 $\text{A}\beta$ プローブの場合と比較して開発報告例は少ない。我々は、時には施設の改修工事や震災によって研究の中断を余儀なくされながらも、試行錯誤しながらプローブの改良を行い、ようやく $\text{A}\beta$ プローブ並に汎用性を期待できるタウプローブの開発にまでたどり着いた。これまでに国内外 20 以上の研究施設と MTA を締結し、THK タウプローブの提供を開始している。今後は、グローバルな研究の展開を通じて THK タウプローブの有用性が確認され、 $\text{A}\beta$ プローブの様に広く普及し、臨床タウイメージング研究の大きな躍進につながることを期待している。

[¹⁸F]芳香族フッ化物の革新的合成法

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

分子標的化学研究チーム

丹羽 節

takashi.niwa@riken.jp

芳香族フッ化物は創薬科学において頻繁に見られる重要な骨格である。化合物にフッ素原子を導入すると、代謝安定性や脂溶性が増加し、血液脳関門透過性など薬物動態の性質が向上するほか、最小の水素結合受容体として機能し、化合物とタンパク質との相互作用も向上することがよく見られる。これらの性質はドラッグデザインにおいて重要であり、今後もフッ素原子を持つ医薬品の数は増えると予想される。これらの薬物動態を評価する上で、非侵襲的かつ定量的な解析を可能にする PET イメージングは極めて有効であり、これに必要な PET プローブとしての [¹⁸F]芳香族フッ化物の合成法の重要性は明らかである。

従来 [¹⁸F]芳香族フッ化物は、[¹⁸F]F₂などを用いた芳香環の求電子的フッ素化、もしくはジアリールヨードニウム塩に代表される電子不足芳香環の求核置換反応により合成されてきたが、いずれも適用可能な基質が限定されていた。しかしごく最近、芳香族への [¹⁸F]フッ化物イオンの導入法は劇的に発展し、広範な化合物への ¹⁸F の導入が可能となってきた。近年報告された各 [¹⁸F]フッ素化反応について、以下にその要点を添えて列記する。

(1) 銅錯体を用いたジアリールヨードニウム塩の置換反応の高性能化¹⁾

ジアリールヨードニウム塩への [¹⁸F]フッ化物イオンの求核置換反応は信頼のある手法であるが、2つの芳香環の選択性による収率の低下が問題となっている。Sanford らはこの反応に銅錯体を添加することで、高い選択性で求核置換反応が進行することを報告した。

(2) 新たな高原子価ヨウ素化合物の開発と利用²⁾

ヨードニウム塩のもう一つの問題として、カラムクロマトグラフィーなどによる精製が困難であり、複雑な構造を持つ前駆体の合成に適用できない場合がある。これに対し Vasdev, Liang らは、新たな高原子価ヨウ素化合物としてヨウ素イリドを開発、利用することで、芳香環への [¹⁸F]フッ化物イオンの導入を可能にした。このイリド化合物はカラムクロマトグラフィーによる生成が可能であるだけでなく、空气中安定で取り扱いやすいという利点を持つ。

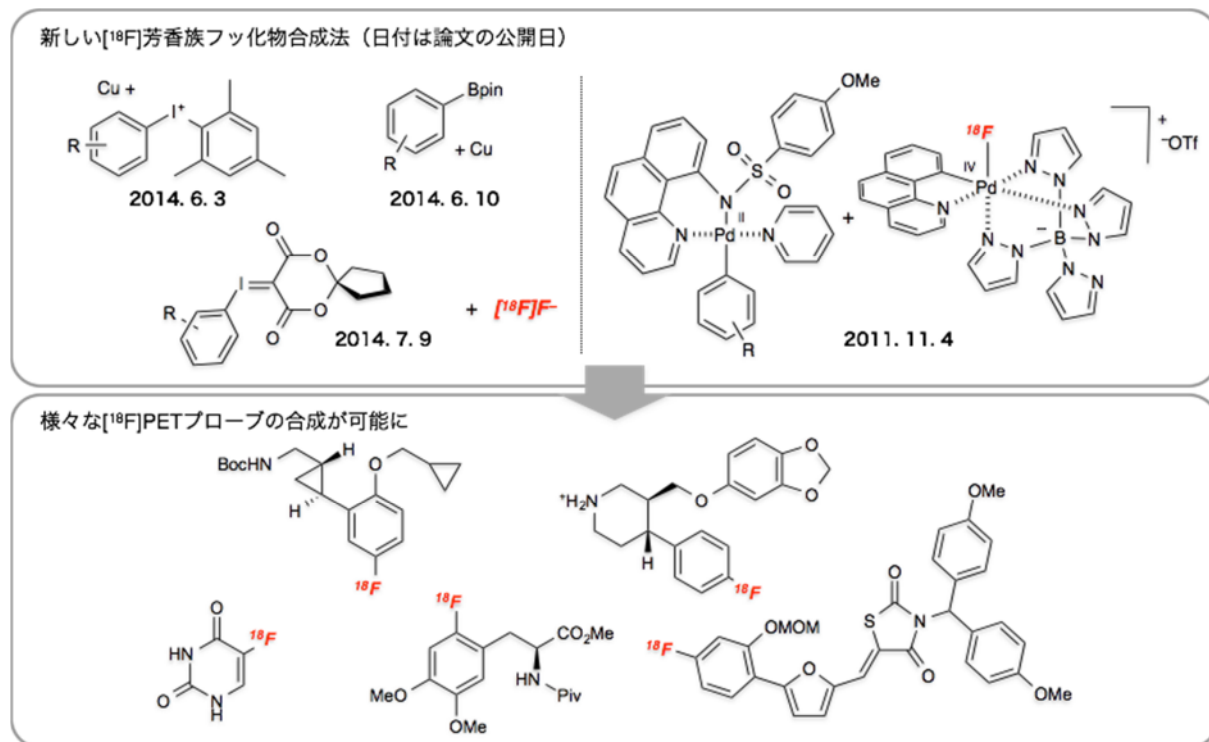
(3) [¹⁸F]フッ化物イオンの極性転換の利用³⁾

様々な求電子的フッ素化反応を開発してきた Ritter らは、その PET プローブ合成への応用に際し、[¹⁸F]フッ化物イオンを求電子的フッ素化剤へ変換することを考えた。フッ素は電気陰性度が最も高い元素であり、その極性変換は最も困難だと予想されたが、高原子価遷移金属錯体を活用することでこれを実現した。フッ素化の前駆体として有機金属錯体の調製が必要だが、これら是对応する有機ホウ素化合物などから誘導可能であり、官能基許容性は高い。

(4) 芳香族ホウ素化合物を前駆体とする合成法⁴⁾

Gouverneur らは銅錯体を用いることで、有機ホウ素化合物を前駆体とする直接的な [¹⁸F]芳香族フッ化物の合成法を開発した。有機ホウ素化合物は合成法が多く、また官能基許容性、空气中での安定性も高いため、非常に実用性の高い [¹⁸F]芳香族フッ化物の合成法と言える。

本講演では上記の反応を含む新しい芳香族化合物の ^{18}F フッ素化反応について、その化学的背景と有用性を中心に議論する。また、 ^{18}F 芳香族フッ化物を持つ PET プローブの開発を加速させるための、我々の最近の試みについて紹介する。



参考文献：

- (1) Sanford, M. S.; Scott, P. J. *et al. Org. Lett.* **2014**, 16, 3224–3227.
- (2) Vasdev, N.; Liang, S. H. *et al. Nat. Commun.* **2014**, 5, 4365.
- (3) Hooker, J. M.; Ritter, T. *et al. Science* **2011**, 334, 639–642; *PLOS ONE* **2013**, 8, e59187.
- (4) Gouverneur, V. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7751–7755.

収することで高純度の $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ を得ることができた。 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ の反応容器への吸着は、 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ の乾燥工程時に少量の *o*-DCB を添加しておくことでほとんど起こらなくなった。この方法により、 $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ を DMF 溶液として $63\pm 21\%$ ($n=25$)の収率で回収できた。また、 $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ の蒸留後、DMF にトラップする際に DMF 中に NaI を共存させる事で可逆的に $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{I}$ を、 $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ を AgOTf 入りカラムに通す事で $[^{18}\text{F}]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTf}$ の合成ができることを明らかにした。

$[^{18}\text{F}]$ フルオロアルキル化剤の反応性

$[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{I}$ の反応性と $[^{18}\text{F}]$ フルオロメチル化合物の安定性を調べるために $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{I}$ とフェノール、チオフェノール、アミド、アミン誘導体の反応を NaH 存在下、室温にて検討した。フェノール誘導体、チオフェノールと $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{I}$ の反応では目的の $[^{18}\text{F}]$ フルオロメチル化合物を高収率で得られ、いずれの目的物も室温、3 時間経過時でも 90%以上の放射化学純度を維持していた。しかし、アミド基の $[^{18}\text{F}]$ フルオロメチル化は進行するものの、製品として単離した場合、ほとんど分解することが分かった。さらに、アニリンや脂肪族 1 級アミン、2 級アミンについては $[^{18}\text{F}]$ フルオロメチル化が進行しなかったが、4 級アミンとの反応では目的物が安定に単離できることが確認できた。

$[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ は $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ と比較するとフェノールやアミンに対しての反応性が低いため、より反応性の高い $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{I}$ および $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OTf}$ を合成し、反応性の比較検討を行った。モデル化合物にアミド、2 級アミンを選択して行った所、 $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ や $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{I}$ は $70\text{--}120^\circ\text{C}$ 、10 分で 26-68%であったのに対し、 $[^{18}\text{F}]\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OTf}$ では室温で 61-82%と高い $[^{18}\text{F}]$ フルオロエチル化効率を示すことが分かった。さらに、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロメチル体として単離できなかった基質でも、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロエチル体は安定して単離でき、その後も分解することなく安定に存在することを明らかにした。

$[^{18}\text{F}]$ フルオロアルキル化を用いた PET リガンドへの応用

我々は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロアルキル化剤が安定的に製造可能になったことから $[^{18}\text{F}]$ フルオロアルキル化したリガンドの開発を行ってきた。その中から、現在、放医研では 4 つの $[^{18}\text{F}]$ フルオロアルキル化リガンドを臨床提供している(Figure 1)。

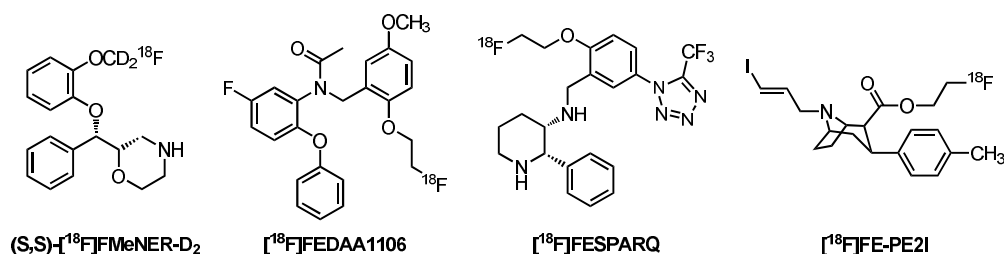


Figure 1. 放医研で臨床応用されている $[^{18}\text{F}]$ フルオロアルキル化合物

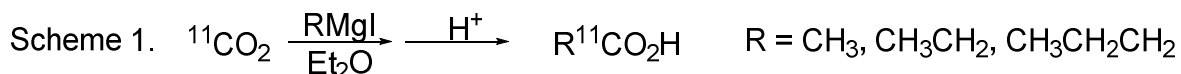
^{11}C -カルボニル化反応—これまでとこれから—

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子認識研究プログラム

石井 英樹

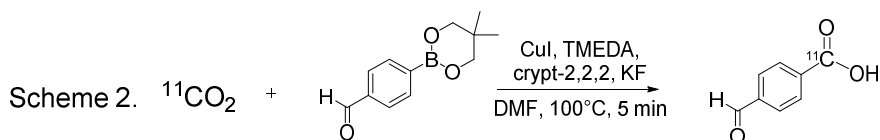
ishiihd@nirs.go.jp

PET 法は低侵襲的ながんやアルツハイマーの診断が行える非常に優れた手法として用いられているが、近年、マイクロドージングコンセプトが受け入れられてから開発段階にある医薬品の動態や代謝物解析、医薬品の最適投与量の決定など様々な利用がなされるようになってきた。現在、PET プローブ合成は主に炭素 ^{11}C ヨウ化メチル($^{11}\text{CH}_3\text{I}$)を用いたメチル化反応が多く用いられているが、これは ^{11}C ヨウ化メチルとアミン(R_2NH)やアルコール (ROH) を塩基存在下で反応すれば容易に、標識化合物($\text{R}_2\text{N}-^{11}\text{CH}_3$ や $\text{RO}-^{11}\text{CH}_3$)が得られることが大きな理由と考えられる。さらに PET プローブの合成に導入されている自動合成装置のほとんどはまずこの $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を合成できる仕様になっていることも一因と言えるだろう。では炭素 ^{11}C カルボニル化はどうであろうか。カルボニル化を行うにはそのソースとして ^{11}C 二酸化炭素 ($^{11}\text{CO}_2$)、 ^{11}C 一酸化炭素 (^{11}CO)、 ^{11}C ホスゲン ($^{11}\text{COCl}_2$) および ^{11}C ニトリル (^{11}CN) を使用するのが一般的であり、特に $^{11}\text{CO}_2$ はサイクロトロンでの $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ 反応と酸素での酸化によって最初に製造される化合物でもあり、その利用の歴史は古く、すでに 1940 年代には $^{11}\text{CO}_2$ のグリニャール反応による ^{11}C 酢酸($\text{CH}_3^{11}\text{CH}_2\text{OOH}$)、 ^{11}C プロピオン酸($\text{CH}_3\text{CH}_2^{11}\text{CH}_2\text{OOH}$)および ^{11}C 酪酸($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^{11}\text{CH}_2\text{OOH}$)の合成が報告されている (Scheme 1)。¹



また、 ^{11}C カルボキシシル基は塩化チオニルやオキシ塩化リンなどで容易に酸塩化物に変換できるため ^{11}C アミドや ^{11}C エステルなども合成されているが、有機金属試薬を用いるため複雑な官能基がある化合物への適用が困難であった。しかし近年、ホウ素化合物と $^{11}\text{CO}_2$ をヨウ化銅の存在下でカップリングできるようになりその適用性がかなり広がったと言える(Scheme 2)。²

一方 ^{11}CO 、 $^{11}\text{COCl}_2$ および ^{11}CN もその製造葉 1940 年代に報告^{3, 4}されているものの、いずれも製造には高温下での反応が必須であるのと(Figure)、製造の再現性の低さや反応性が低いなどの原因で $^{11}\text{CO}_2$ ほどの活用されていない。 $^{11}\text{COCl}_2$ は ^{11}C ウレアや ^{11}C 炭酸エステルの原料として最適であり、 ^{11}CN も求核的に反応し、加水分解で ^{11}C カルボキシシル基や ^{11}C アミド基変換でき



るため $^{11}\text{CO}_2$ とは異なった形でカルボニル化が可能であり両者とも有用な標識原料である。放医研においても 2000 年代に入ってから $^{11}\text{COCl}_2$ のより簡便な合成法を開発し、⁵ $[2-^{11}\text{C}\text{-carbonyl}]\text{dantrolene}$ の合成に活用している。⁶

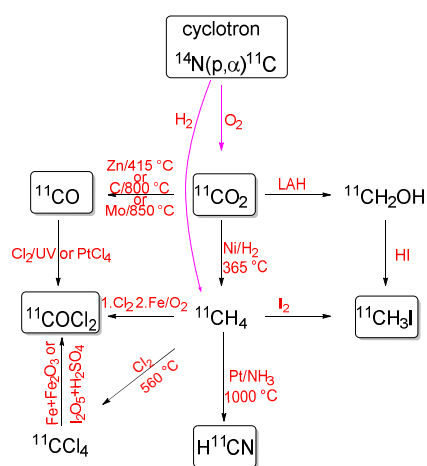
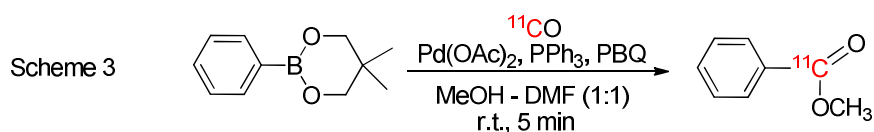
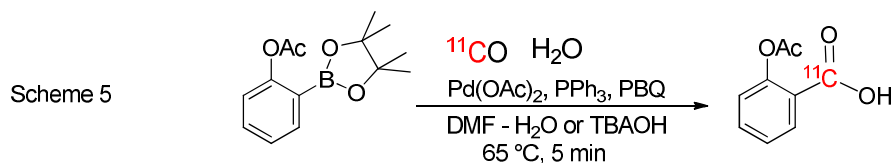
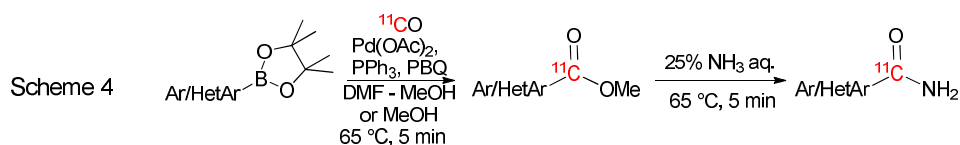


Figure. [^{11}C]標識前駆体の製造。



放医研でも昨年より常圧下での ^{11}CO 導入反応の研究を開始し [^{11}C]エステル、 [^{11}C]アミドや [^{11}C]カルボン酸の合成を可能にした (Scheme 4,5)。



本講演では $^{11}\text{CO}_2$ 、 ^{11}CO 、 $^{11}\text{COCl}_2$ および ^{11}CN を用いた [^{11}C]カルボニル化反応についてこれまでの研究を踏まえ今後の研究の発展について述べていく予定である。

1. Buchanan, J. M.; Hastings, A. B.; Nesbett, F. B. J. Biol. Chem. **1943**, 150, 413.
2. Riss, P. J.; Lu, S.; Telu, S.; Aigbirhio, F. I.; Pike, V. W. Angew. Chem., Int. Ed. **2012**, 51, 2698.
3. Huston, J. L.; Norris, T. H. J. Am. Chem. Soc. **1948**, 70, 1968.
4. Loftfield, R. B. Nucleonics, **1947**, 1, 54.
5. a) Nishijima, K.; Kuge, Y.; Seki, K.; Ohkura, K.; Motoki, N.; Nagatsu, K.; Tanaka, A.; Tsukamoto, E.; Tamaki, N. Nucl. Med. Biol. **2002**, 29, 345. b) Ogawa, M.; Takada, Y.; Suzuki, H.; Nemoto, K.; Fukumura, T. Nucl. Med. Biol. **2010**, 37, 73.
6. Takada, Y.; Ogawa, M.; Suzuki, H.; Fukumura, T. Appl. Rad. Isot. **2010**, 68, 1715.
7. Takashima-Hirano, M.; Ishii, H.; Suzuki, M. ACS Med. Chem. Lett. **2012**, 3, 804.

諸外国および日本におけるPET薬剤製造の標準化

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

藤林 靖久

yfuji@nirs.go.jp

PET 薬剤は、基本的に超短半減期で用時製造となるため、院内製剤として取り扱われていることがほとんどである。院内製剤は、薬事法の規制を受けず、医療法の下で医師の責任において製造されるため、自由度は高いもののその品質を担保することは難しかった。その結果、信頼性基準に基づかない院内製造 PET 薬剤を用いた臨床診断は、先進医療や治験レベルに到達することはなかった。このような状況を打開し、信頼性基準に基づく臨床診断技術として PET 検査を位置付けるためには、PET 薬剤製造の標準化が不可欠と考えられるようになった。

米国では、米国薬局方各条に PET 薬剤が掲載されているが、それらは、生薬等と同様人類の長年の経験に基づく「伝統薬」に位置付けられ、本来行われるべき試験を経ることなく承認されてきた経緯がある。米国政府は、FDA 近代化法に基づきこれらの見直しを実施し、診断目的に用いられる PET 薬剤は、企業供給、院内製造を問わず cGMP for PET Drug に従うこととした。すでに多くの PET 薬剤製造施設が FDA 申請を終え、査察を受けつつある。これらとは別に、過去に人体適用された経験のある化合物について、その放射能標識体の体内動態の検討を目的とする場合には、各機関に設置され FDA の承認を受けた Radioactive Drug Research Committee (RDRC)による審査のみで実施できる制度が用意されている。

EU では基本的に人体に投与される PET 薬剤はすべて GMP 管理が要求されることとなっていると聞いている。ドイツ等では、大学や国立機関等に設置された少数の PET 薬剤製造施設から周辺の病院に提供される形となっているため、院内製剤のみを製造する施設はほとんど存在しないと考えられる。この意味において GMP 管理を要求することは自然と考えられる。一方、我が国では、PET 薬剤自動合成装置を医療機器承認することで、院内製造 PET 薬剤の品質を担保しようとする独自の制度を採用した。この制度では、作られる PET 薬剤は院内製剤であるため、薬事法で品質を規定することができない。したがって、学会等のアカデミアが PET 薬剤の規格を策定し、製造・品質管理法についてガイドラインを策定する手法がとられている。この手法により、サイクロトロンを保有する医療施設が 150 を超えるまでに成長したが、一方、個々の施設で製造された PET 薬剤の品質保証体制を近年のエビデンスを基盤とする医療体系に適合させることが難しくなっている。そこで、日本核医学会が中心となり、院内製造 PET 薬剤製造基準を策定するとともに、基準準拠を確認するための学会による監査・認証体制が構築された。規制当局にもこれらの自主的活動が高く評価され、新規承認される PET 薬剤自動合成装置の導入にあたって学会基準準拠の必須化が盛り込まれることとなった。これにより、我が国独自の制度ではあるが、院内 PET 薬剤の製造は欧米と比肩できる品質を担保できることとなったと考えられる。

国により PET の発展の形態は異なり、規制の形もそれぞれであるが、ヒトに投与する注射剤としての PET 薬剤の品質は同一の基準で担保されるべきであり、現在の趨勢はその方向へ進

んでいるといえる。

承認医療機器としての PET 薬剤合成装置の使用に関する注意点と考え方

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部

藤澤 大輔

fujisawa-daisuke@pmda.go.jp

医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）に基づく医薬品や医療機器等の承認審査、治験等に関する指導及び助言等の審査関連業務を行っており、医療機器審査部では、医療機器のうちリスクの高い医療機器の承認審査を行っている。医療機器の承認審査にあたっては、医薬品医療機器等法に定められる医療機器の製造販売に係る承認拒否要件に該当しないことを確認している。すなわち、提出された非臨床試験成績及び臨床試験成績から、機器の効果又は性能を有することが認められること、その効果又は性能に比して著しい有害な作用が認められないこと等、リスク・ベネフィットバランスの観点から医療機器の品質、有効性及び安全性を審査している。また、審査の過程において、医療機器の品質、有効性及び安全性を確保するために医療現場等で適切な措置が必要となる場合には、それを承認事項とする、又は添付文書において適切な注意喚起を行うよう申請者に対して指導することも行っている。

放射性医薬品合成設備（PET 薬剤合成装置）は、本邦において医療機器として規制されており、医療機器として承認された PET 薬剤合成装置の承認事項には、合成装置本体の性能、安全性等だけでなく、最終生成物（例えば ^{18}F -FDG 等の PET 薬剤）の効能・効果も含まれている。そのため、PET 薬剤合成装置の承認申請にあたっては、合成装置本体の性能、安全性等に関する評価だけでなく、合成装置により製造される PET 薬剤の効能・効果に関する評価も必要であり、その PET 薬剤に人の疾病の診断、治療又は予防に関する効能・効果が認められることが、医療機器としての PET 薬剤合成装置の製造販売が承認される要件の一つとなっている。さらに、PET 薬剤合成装置の審査の過程においては、臨床現場においても PET 薬剤の有効性及び安全性を担保する品質が確保されるように製造販売業者が行う注意喚起等の対応についても確認している。これは、PET 薬剤合成装置の製造販売後、医療現場においても承認申請時に確認された PET 薬剤の有効性及び安全性が確保されるために必要であると考えためである。

本講演においては、承認審査の観点から、製造販売承認後の PET 薬剤合成装置により製造される PET 薬剤の有効性及び安全性を担保するために考慮すべき事項について、並びに臨床現場における使用上の注意について、承認審査を行う審査員の考えを述べたい。

^{11}C -メチオニン標準化製造

北海道大学アイソトープ総合センター

西嶋 剣一

nishijim@ric.hokudai.ac.jp

1) ^{11}C -メチオニンの規格化

アミノ酸 PET 薬剤である ^{11}C -メチオニンは、その集積がタンパク質合成の程度を反映するものとして国内外の多くの施設において臨床研究に用いられている。とくに腫瘍の進展範囲の診断や放射線治療後の再発の検出においては、代表的な PET 薬剤である ^{18}F -FDG による PET 検査よりも、 ^{11}C -メチオニン-PET 検査が優れているなどきわめて有用性が高いことが数多く報告されている。このため、 ^{11}C -メチオニン-PET 検査の保険診療の認可が切に望まれていた。北海道大学では、2009 年より ^{11}C -メチオニン-PET 検査の先進医療としての申請を行い、日本核医学会により ^{11}C -メチオニン合成装置について、厚生労働省が主導する「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入要望に関する意見募集」にて早期導入を要求し、2011 年にはその所管委員会で承認され、 ^{11}C -メチオニン合成装置は優先審査と同等の扱いを受けることとなった。

これらの背景のもと、先進医療において ^{11}C -メチオニン薬剤の必要な高い品質と信頼性保証を確保するために日本核医学会が中心となり、合成装置製造会社や ^{11}C -メチオニンを製造している北海道大学および大阪大学からなる「 ^{11}C -メチオニン規格化作業チーム」を立ち上げ、 ^{11}C -メチオニン合成装置から製造される PET 薬剤の規格・試験法とその妥当性について、議論や検討を繰り返し実施し、 ^{11}C -メチオニンの規格（案）を作成した。 ^{11}C -メチオニンの規格（案）は、PET 薬剤基準小委員会により審議され、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」（2013 年 4 月 26 日）の「通則、総則、一般試験法」に「各条」として「 ^{11}C -メチオニン」の基準が記載、すなわち ^{11}C -メチオニンの規格と試験法が定められた。

2) 学会 GMP 準拠への取り組み

北海道大学では、先進医療に用いる ^{11}C -メチオニンの院内製造について日本核医学会と協議し、PET 薬剤の高い品質と信頼性保証を確保するため「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」（学会 GMP）への準拠に向けた取り組み、主に①組織体制の整備、②ハードウェアの改修、③オペレーションソフトウェアの構築を行った。①組織体制の整備は、従来の製造体制（製造部門と品質部門）に品質保証部門を設置し、製造管理責任者には核医学関連の薬剤師、品質管理責任者には北海道大学病院薬剤部の薬剤師、品質保証責任者には薬剤部部長とした。②ハードウェアの改修は、学会 GMP を遵守した衛生管理区域を設定設計し、ホットセル内に HEPA フィルターと前面に開閉式アクリル板の設置しグレード B の管理、ホットセルの前面に覆うように大きなクリーンブースを設置しグレード C の管理、およびその外側に更衣室（グレード D の管理）を設置し、PET 薬剤製造施設を改修した。またクリーンブース内には卓上型クリーンベンチ（グレード A の管理）を設置し、無菌操作を卓上型クリーンベンチにて実施できるようにした。③オペレーションソフトウェアの構築は、（独）放

射線医学総合研究所で開催された講習会に参加、ご指導を頂きながら総則、各基準書、薬剤標準書、手順書を作成した。

上記の 1) ^{11}C -メチオニンの規格化、2) 学会 GMP 準拠への取り組みにより、学会 GMP に準拠した製造体制、製造環境、標準化された製造を構築した。 ^{11}C -メチオニン薬剤の 3 回の試験製造を行い、日本核医学会による製造施設監査を受け、2014 年 4 月に PET 薬剤製造施設認証（PET 薬剤名： ^{11}C -メチオニン）を得ることができた。

放医研における PET 薬剤製造の標準化と技術移転

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子認識研究プログラム

河村 和紀

kawamura@nirs.go.jp

分子イメージング研究センター分子認識研究プログラムでは、画像診断棟とサイクロトロン棟の2つのPET薬剤製造エリアにおいて臨床用のPET薬剤を安定的に提供し続けている。我々は以前からPET薬剤の製造においてGood Manufacturing Practice (GMP) に準拠できる施設を目指し技術開発を行ってきており、職員の被曝及び人的エラーを最小限に抑えるための設備を整えてきた。2011年秋に日本核医学会分子イメージング戦略会議によりPET薬剤製造基準(学会GMP)が発行され、当施設でPET薬剤を治験に利用できるようにするため、治験で利用する予定の新規¹¹C標識PET薬剤において、学会GMP準拠を目指し製造及び品質管理の環境を整え始めた。まず初めに、迅速に学会GMP化を行うため、すでにクリーンルーム化されている小規模のPET薬剤製造エリアであるサイクロトロン棟第2ホットラボ室において再整備を進めた。クリーンルーム化はすでに行っていたが、衛生管理区域の設定が明確でなかったため、衛生管理区域の設定を行った。改善点としては、グレードC環境で管理されていた合成装置が設置されているホットセルを改造し、グレードを1つ上げてグレードBに向上した。さらに、合成されたPET薬剤が滅菌フィルターを通過した後の衛生環境を向上させるために、フィルター完全性試験装置部内をクリーンブース化した。しかし、設置したクリーンブースは適格性確認を合格したものの、製造時において落下菌測定の実施基準値からの逸脱が生じたため、更なるクリーンブースの改善も行った。その他、流し周りでも多少の菌が検出されたため、流し周り清掃方法の確立や作業導線の改善を行った。その結果、クリーンブース内を十分に排気することによって埃の流入と舞い上がりを低減でき、落下菌が不検出となった。また、流しの周りでの菌を減少させるために使用毎の消毒を確立した結果、表面付着菌は減少できた。

次に、製造環境改善と同時に品質管理の信頼性確保を行った。PET薬剤の品質検査で使用する全ての検査機器においての校正および適格性確認を行い、製造毎に機器が正常に稼働し、定めた規格に適合できることを確認した。特に放射化学的純度、比放射能、残留溶媒を測定する分析機器の試験法に関しては、機器の適格性確認の後、分析法バリデーションを行い、製造前試験前にシステム適合性試験を実施することで、試験検査の信頼性を毎測定時に確認した。さらに、¹¹C標識薬剤は半減期が短いため(約20分)、純度試験、残留溶媒試験、エンドトキシン試験、半減期測定等の時間を要する検査項目に対して測定順序の合理化と時間短縮等の効率化を図った。その結果、これらの試験において¹¹C標識PET薬剤の製造終了後、20分程度で無菌試験を除く全ての品質規格を満たした検査結果を得ることができ、かつ十分に臨床使用できる放射エネルギー、比放射能を担保した高品位のPET薬剤を提供することができた。

以上の臨床用PET薬剤製造における製造管理及び品質管理の改善を行った結果、本年5月にサイクロトロン棟PET薬剤製造エリアでの新規¹¹C標識PET薬剤の製造において、日本核医学会の監査後、学会GMP認証を得ることができた。現在では、学会GMP製造環境の維持をし

つつ、更なる製造環境の向上を目指している。さらに、画像診断棟 PET 薬剤製造エリアにおいて、技術移転及び標準化が迅速に行えるように、メーカー製の合成装置や分注用のアイソレーターを設置しており、次年度の学会 GMP 認証を得るために更なる発展を行っている。

我々は、学会 GMP に準拠できる製造及び品質管理の技術移転を迅速に行える標準化した製造や品質管理法の確立を目指し、日本の PET 薬剤製造及び品質管理の高品位化に尽力して行きたい。

第9回分子イメージング研究センターシンポジウム
ワーキンググループ

事務局：分子イメージング研究センター
分子認識研究プログラム

委員長	張 明栄	分子認識研究プログラム プログラムリーダー
オブザーバー	藤林 靖久	分子イメージング研究センター センター長
委員	河村 和紀	分子認識研究プログラム PET 薬剤製造開発チーム チームリーダー
	永津 弘太郎	分子認識研究プログラム PET 薬剤製造開発チーム 主任研究員
	石井 英樹	分子認識研究プログラム 分子プローブ開発チーム 主任研究員
	脇 厚生	運営企画ユニット研究推進・運営室 室長
	加藤 悠子	運営企画ユニット研究推進・運営室 研究員
	安東 裕世	運営企画ユニット研究推進・運営室 係長
	出田 津多子	分子認識研究プログラム 事務職員

独立行政法人 放射線医学総合研究所
第9回分子イメージング研究センターシンポジウム
温故知新～放射性医薬品科学の過去、現在、未来～

発行年月 2014 年 12 月

編集発行 独立行政法人 放射線医学総合研究所

郵便番号 263-8555

連絡先 独立行政法人 放射線医学総合研究所

分子イメージング研究センター 分子認識研究プログラム

TEL : 043-206-4039 FAX : 043-206-3261

メールアドレス probe-2@nirs.go.jp

ホームページ <http://www.nirs.go.jp>

印刷 株式会社 さくら印刷

©2014 独立行政法人 放射線医学総合研究所

Printed in Japan
ISBN 978-4-938987-93-0
NIRS-M-274

NIRS-M-274

ISBN 978-4-938987-93-0