

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09950

研究課題名(和文) 婦人科腫瘍診断を目指したプロゲステロンレセプターイメージング薬剤の開発

研究課題名(英文) Development of F-18 FFNP for progesterone receptor imaging of PET

研究代表者

森 哲也 (Mori, Tetsuya)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・助教

研究者番号：40397287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、婦人科腫瘍等に深く関与しているプロゲステロンレセプターの生体内イメージングを目指し、PET用放射性薬剤フッ素-18標識Fluoro furanyl norprogesterone ([F-18]FFNP)について簡便合成法の確立に取り組んだ。その結果、標識率は触媒量、前駆体量および反応温度に依存することが確認され、最適化した条件では放射化学的純度95%以上と高純度な最終物を放射化学的収率13%で得ることに成功した。本検討で高品質かつ高収率の自動合成化が達成されたことから、有望薬剤の臨床応用が推進できると期待される。

研究成果の概要(英文)：Progesterone receptor (PR) expression is an important factor to predict tumor responsiveness to hormonal therapy in gynecological oncology. The F-18 labeled fluoro furanyl norprogesterone ([F-18]FFNP) is a candidate for a PR imaging PET radiopharmaceutical, however, the reported method was difficult to adopt an automatic modules because of the complex reaction conditions. In this study, we developed an automatic synthesis for [F-18]FFNP using a plastic cassette-type automatic synthesizer system. The [F-18]FFNP synthesis was started from a mesylate precursor. F-18 fluoride was prepared by a small proton cyclotron, and the fluoride was purified by an ion exchange cartridge. Then the precursor was added to the reaction vial for the labelling. After that, the crude solution was purified by a preparative HPLC system. The radiochemical yields of the final product was 13%, and the radiochemical purity was >95%. The quality adapts for clinical research.

研究分野：放射性薬剤

キーワード：放射性薬剤 PET FFNP

### 1. 研究開始当初の背景

ポジトロン断層撮影法(以下、PET)はドラッグデザインされた放射性薬剤(以下、PET薬剤)の挙動を生きたままの状態で見ることができ、分子イメージングというキーワードのもと臨床だけでなく基礎研究分野においても重要な画像化技術として認知されている。さらに、投与薬物量がナノからピコモルオーダーと薬理作用を発現するレベルに至らないと考えられており、動物からヒトに展開する際にリスクが少なく、最近では国内外の製薬企業がPETを探索的新薬臨床試験のフェーズ0という位置づけで利用しつつある。このPETに不可欠なPET薬剤は、物理学的な特性上、非常に半減期が短い放射性同位元素が用いられるため、一般薬と違い製薬企業からの供給は難しく、使用当日に各PET施設で製造する必要がある。そのため、有用な薬剤であっても施設にその薬剤製造の技術がなければ利用できない現状があり、簡便な製造法の開発が望まれている。

乳ガンに代表される婦人科腫瘍は、ホルモン依存性の高いものが多く、負担が少ない内分泌療法の有効性が期待できるかが治療方針決定およびQOL向上の重要な要素となっている。なかでもエストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプター(以下、PR)は婦人科腫瘍に深く関与していることが知られており、これらの異常発現や動態を把握することは、早期診断、早期治療の手助けになると考えられる。しかし、患者間でその有効性および予後が異なることから、対象病変特有のホルモン依存性が治療効果のカギを握っていると考えられている。F-18 標識 Fluorofuranyl norprogesterone (以下、<sup>18</sup>F-FFNP)は、女性ホルモンのひとつであるプロゲステロンの誘導体で、構造内のフッ素をポジトロン核種<sup>18</sup>Fで標識したPET用PRイメージング薬剤として期待されている(図1)。このPET薬剤はPRに選択的な親和性を有し、生体内でも比較的安定なため、最近の臨床研究において乳ガン患者のPR陽性腫瘍組織に集積することが報告されている。しかし、<sup>18</sup>F-FFNPの腫瘍細胞に対する集積量とPR密度との関係は未だ明らかになっていない。その一因として、既報の<sup>18</sup>F-FFNPの合成法は難易度が高く、自動合成化が難しいため、海外でもごく限られた施設でしか実施されていないことが挙げられる。そのため、汎用機での自動化が達成されれば、薬剤の普及が促進できるものと考えられる。

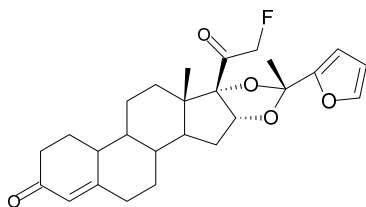


図1. [<sup>18</sup>F]FFNP

### 2. 研究の目的

<sup>18</sup>F-FFNPは、PRの異常発現に関連した腫瘍等の病変イメージング薬剤として期待されているが、合成の煩わしさから製造できる施設が限られており、基礎的評価は十分に行われていない。そのため、汎用機での自動合成化が達成されれば、薬剤の普及という点だけでなく基礎や臨床研究を推進する原動力となり得ると考えられる。さらに、PR密度と病変の関連性が明らかとなれば、治療方針の決定においても極めて重要な情報源となる。本検討では高価でかつ制約の多い臨床用装置ではなく、申請者が考案した低価格自動合成システムで<sup>18</sup>F-FFNPの自動合成化を試み、化学的・工学的な専門知識なしに合成可能なシステムの構築を行うことを目的とする。実現できれば予算が限られている基礎分野での汎用性が期待でき、いまだ不明な点が多い婦人科腫瘍の病態解明の手助けとなると考えられる。

### 3. 研究の方法

目的化合物である<sup>18</sup>F-FFNPの自動製造化は、申請者が考案したカセット型低価格自動合成システムで試みた(図2)。本システムは、接液部が医療用使い捨てプラスチック製品やチューブ等で構成されており、使用ごとに交換するため合成間のクロスコンタミネーションの防止やメンテナンスの簡便化が図れ、さらに臨床機への応用が容易な仕様となっている。製造工程に適應させるため、装置レイアウトの決定ならびに動作プログラムの作成を行い、まず放射性同位体を使用せずにコールドランで動作確認を実施し安全性を確認した後、放射性同位体のフッ素-18を用いるホットランに移行した。合成は、フッ素-18標識反応、精製および無菌製剤化の順で行った。院内小型サイクロトロン(プロトン照射専用機、Siemens社)で[<sup>18</sup>F]フッ素イオンを製造し、標識前駆体であるFFNPメシル体を相関移動触媒の4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo-[8.8.8]hexacosane(クリプトフィックス222)存在下で標識反応させた。次いで、高速液体クロマトグラフ法(HPLC)またはより簡便な操作が可能となる固相抽出法(SPE)での精製を試みた。その後、溶媒置換を行い生理食塩水に再溶解させて、小型メンブレンフィルターで滅菌濾過し注射剤として製した。目標とする合成収率は臨床使用を視野に入れ、10%以上(減衰補正後)でかつ放射化学的純度95%以上を目指した。



図2. 装置の外観 (a. F-18 イオン精製装置、  
b. 標識合成装置、c. 二次反応・精製装置)

#### 4. 研究成果

自動合成化は、申請者が考案した低価格自動合成システムで試みた。システムは、ホビーツールであるヒューマノイドロボット用サーボモーターとその制御ボードを応用し、滅菌ディスポシリンジや三方活栓、ならびにタイマー付温調器で構成し、F-18 標識合成反応に必要な試薬数や送液工程を考慮しながら動作プログラムの作成を行った。<sup>18</sup>F-FFNP の製造工程は、フッ素-18 標識反応、精製および無菌製剤化の順で実施した。まず、酸素-18 水をターゲットとして院内小型サイクロトロンにて加速したプロトンを照射し<sup>18</sup>O(p, n)<sup>18</sup>F 反応により [<sup>18</sup>F]フッ素イオンを得た。これを陰イオン交換樹脂で捕捉し、種々の濃度の炭酸カリウム/クリプトフィックス 222 混合液で反作用ガラスバイアルに溶出させた。溶媒を完全に蒸発乾固させた後、前駆体である FFNP メシル体 (1-2 mg) /アセトニトリル溶液を加えて無水条件下で 60℃もしくは 110℃で 5 分間標識反応を行った。得られた反応液を HPLC 法もしくは SPE 法にて精製し、放射化学的収率ならびに放射化学的純度を測定した。その結果、標識率は炭酸カリウム/クリプトフィックス 222 混合液の比率、前駆体重量および反応温度に依存することが確認された。最適化した条件での反応液のクロマトグラムチャートを図3に示す。

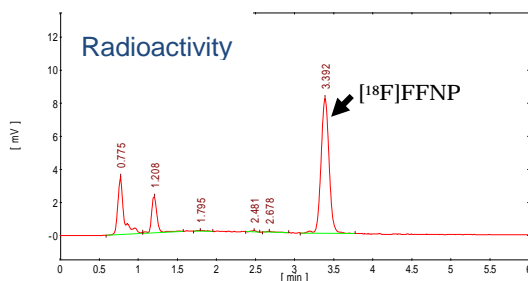


図3. 標識反応後のクロマトグラム  
(縦軸：放射能、横軸：時間(分))

反応後の精製では、HPLC 法を用いた時、Cosmosil 5C18-MS-2 カラム (内径 10 mm×長さ 250 mm, ナカライテスク社) で 60%アセトニトリルを移動相、流速 6 mL/分、UV 254 nm の波長で分取した結果、放射化学的純度 95%以上と高純度な最終物を放射化学的収率 13%で得ることに成功した。一方、固相抽出用カートリッジを用いた検討では、粗反応液を水で希釈して逆相クロマトグラフィーカートリッジ (tC18 および Oasis HLB、ともに Waters 社) に脂溶性画分を捕捉させた後、5%もしくは 30%エタノールで洗浄し高濃度のエタノールで目的物を溶出させた。その結果、Oasis HLB カートリッジを用いた場合に、放射化学的純度が最も高かったものの 81.8%と規格値の 95%以上を満たすことができなかった。そのため、SPE 法による精製法については、数種類のカートリッジを組み合わせる等さらなる検討が必要と考えられる。

本検討の結果、臨床研究にも使用可能な高品質でかつ収率の高い自動合成化が達成されたことから、有望な薬剤の基礎研究から臨床への展開が推進できると期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計2件)

- (1) T. Mori, M. Kunieda, T. Asai, H. Okazawa, Y. Kiyono, Automated Synthesis of [<sup>18</sup>F]FFNP and [<sup>18</sup>F]FES with a low cost module systems. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS2017), 2017. 5, Dresden (Germany)
- (2) 森 哲也、國枝 正基、浅井竜哉、岡沢秀彦、清野 泰、低価格化を目指した汎用型自動合成装置システムによる [F-18]FFNP および[F-18]FES の合成. 第 57 回日本核医学会学術総会, 2017. 10, (神奈川県横浜市)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

森 哲也 (MORI, TETSUYA)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・助教

研究者番号：4 0 3 9 7 2 8 7

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

清野 泰 (KIYONO YASUSHI)

福井大学・高エネルギー医学研究センター

一・教授

研究者番号：50305603

岡沢 秀彦 (OKAZAWA HIDEHIKO)

福井大学・高エネルギー医学研究セン

一・教授

研究者番号：50360813