

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591432

研究課題名（和文） PET 薬剤製造における酸素 18-濃縮水の品質管理法の開発

研究課題名（英文） Quality control of ^{18}O -water target for the production of ^{18}F -labeled radiopharmaceuticals using PIXE analysis

研究代表者

寺崎 一典 (TERASAKI KAZUNORI)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：60285632

研究成果の概要：

FDG を合成する上で重要なターゲット物質である ^{18}O -濃縮水を再利用するため、PIXE（粒子線励起 X 線放出）分析法に基づく信頼性の高い品質管理法を確立した。未使用の ^{18}O -濃縮水、使用済みターゲット水および再生水を対象として残留不純物（元素）の分析を行った。蒸留再生水ではターゲット水として利用可能な清浄度が保持されており、その精製効果が確認できた。PIXE の検出感度、精度、再現性は実用的な範囲にあり、PIXE 分析法が ^{18}O -濃縮水の品質管理に適応できることが実証できた。

交付額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2007 年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2008 年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：PET、フッ素 18 標識薬剤、PIXE

1. 研究開始当初の背景

PET（陽電子断層撮影法）による分子イメージングは、がんと認知症の早期診断の有力な手段として急速に普及しつつある。PET 用薬剤の品質を考えると、最も重要なことは目的とする有効性と安全性が発揮されるように高い品質が保証されていることである。一方、PET 薬剤の品質は、ターゲット物質などの出発原料または製造・精製過程に由来する不純物によって直接影響を受けることが予想される。特に、ポジトロン核種製造にお

けるターゲット物質の品質は時として決定的に重要なパラメータとなりうる。

FDG に代表されるフッ素 18 標識薬剤の製造においてターゲット物質として ^{18}O -濃縮水（ターゲット水）を使用し、照射後のターゲット水は陰イオン交換樹脂によって ^{18}F フッ素イオンを分離した後回収され、蒸留によって不純物が除かれ再生される。しかしながら、ターゲット水の品質は、 ^{18}F フッ素イオンを用いて合成される FDG などの診断プローブの収率と最終薬剤の品質に直接影響

を及ぼすことが指摘されており、注射薬製造原料の観点からも、蒸留精製水（再生水）に混入する不純物を適切な方法で分析し、品質が保証（管理）されることが非常に重要となっている。

不純物として報告されているものは、照射容器の材質由来の金属イオン、付随する核反応で生成するトリチウムなどの長半減期アイソトープの存在も確認され、多種多様に及んでいる。一方、回収ターゲット水の再生方法として一般に用いられている蒸留法は、精製速度が遅く、揮発性の高い不純物あるいはその分解物が混入しやすく、蒸留環境からの汚染を受けやすいなど、期待するほどの効果が得られにくい。蒸留法による精製を過信することは非常に危険である。加えて、PET 施設の大部分は品質検査の手段を持っておらず、蒸留ターゲット水をそのままプローブ合成に使用しているのが現状である。

従来から ^{18}O -濃縮水の品質検査法として、無機物に関してイオンクロマトグラフ装置や誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) が主に使用されているが、一般にこれら分析法は測定に至るまでの試料調製および測定方法が煩雑である場合が多い。

本研究で用いる PIXE (Particle Induced X-ray Emission: 粒子線励起 X 線) 分析法は、迅速・簡便で高感度多元素同時定量分析として、多岐に渡る分野で利用され信頼性が高く、微量 ($50\ \mu\text{L}$ 以下) 測定試料を用い、簡便な試料調製だけで測定から解析まで 10 分以下と短時間で結果が得られることなど、 ^{18}O -濃縮水の品質管理にとって最適な分析法と考える。

2. 研究の目的

(1) ^{18}O -濃縮水（ターゲット水）は、 ^{18}F -標識薬剤を合成する上で重要な出発原料である。本研究はターゲット水を再利用するため、PIXE 分析法を用いた信頼性の高いターゲット水の品質管理法を確立することを目的とする。また、この有益な分析法を多くの PET 施設に提供し、現状では検査法を有していない他の PET 施設でも同様の ^{18}O -濃縮水品質検査をルーチンな品質管理に活用できることになる。また、その利用体制を整備する。

(2) 一般的に使用される蒸留法に代わる新たな再生法として、活性炭、イオン交換体などの各種使い捨てカートリッジを通すだけの迅速なカートリッジ式精製法を、PIXE 分析法によって評価しつつ新たに開発する。この簡便な ^{18}O -濃縮水の精製法を確立することは、PET 診断プローブ合成の省力化に大きく貢献するものと期待される。

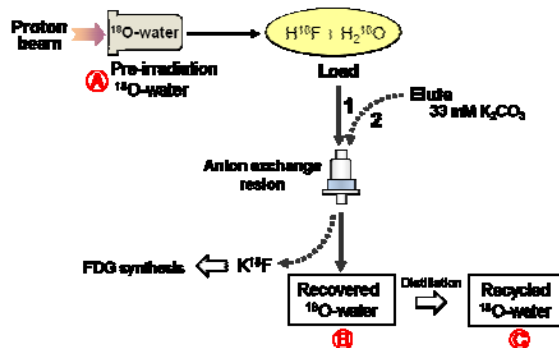
(3) PET 薬剤の合成は時間的制限を受けるため、これまで最終製品の品質管理に対してのみ焦点があてられてきたが、本研究では製造

過程において段階的な品質検査を実施し、最終的に優れた品質の製剤を得るという製造工程管理（プロセスコントロール）の考えに基づき、モデル製剤として、がん骨転移の診断に有用な ^{18}F フッ化ナトリウム (^{18}F NaF) を選択し、PET 薬剤としての要件を満たす製剤化の最適条件をゲルマニウム半導体検出器、PIXE 分析法を用いて検討する。PIXE 分析法を実用的な製剤の品質検査に適用した例は本研究が初めてである。

3. 研究の方法

(1) PIXE 分析による ^{18}O -ターゲット水の分析法の確立

図 1 に示す A、B、C の測定試料に対して PIXE 分析を実施し、混入元素の種類、量を比較するとともに蒸留精製の効果を調べた。



- Ⓐ 未使用の ^{18}O -濃縮水：未使用水
- Ⓑ 照射後、 ^{18}F フッ素イオン分離した陰イオン交換樹脂通過液：回収ターゲット水
- Ⓒ 回収ターゲット水を蒸留したもの：再生水

図 1 照射ターゲット水からの ^{18}F フッ素の回収と蒸留精製までの流れ

微量試料に対して測定精度、再現性の高い PIXE ターゲット試料の作成法を検討し、最適な PIXE 分析条件を設定した。測定ターゲットの調製は、図 2 に示すように内部標準物質として銀標準溶液、試料 $40\sim 50\ \mu\text{L}$ それぞれをポリプロピレン薄膜に滴下、乾燥し PIXE ターゲット試料とした。複数の PET 施設から提供された試料 Ⓐ、Ⓑ、Ⓒ を対象とし、日本アイソトープ協会・仁科記念サイクロト

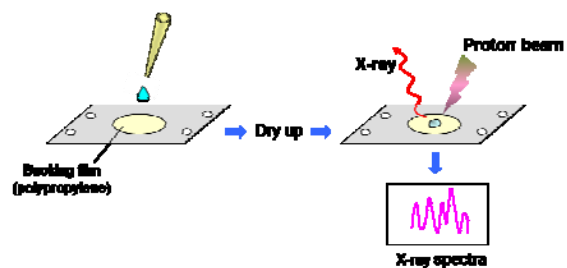


図 2 PIXE ターゲット試料の作成

ロンセンター設置のサイクロトロン陽子ビームを試料に照射し、得られた特性 X 線のスペクトルを解析した。

(2) 回収ターゲット水の再生を目的とした簡便精製法 (カートリッジ式精製法)

PIXE 分析により得られた回収ターゲット水の分析結果に基づいて、各元素を超純水に添加し、回収ターゲット水と同等の不純物を含む試料水、あるいは数種類の元素を含む標準溶液を市販されているイオン交換樹脂、活性炭を含む使い捨てフィルターカートリッジでろ過し、PIXE 分析を行い、クリーン化の程度、蒸留法との比較、および実際の ^{18}F 製造に使用可能かどうか評価した。

(3) 製造工程管理に基づく ^{18}F フッ化ナトリウムの最適な製剤化

チタン製ターゲット容器を用いて製造した ^{18}F から高品質な ^{18}F NaF を得るための最適条件を検討した。 ^{18}F NaF の製剤化は図 3 に示す工程で実施し、各サンプリングポイント (A~F) より得た試料を PIXE および Ge 半導体検出器により分析した。陰イオン交換樹脂で捕捉された ^{18}F フッ素イオンは 7~0.2% 炭酸水素ナトリウム溶液 (2 mL) で溶出し、注射剤とした。

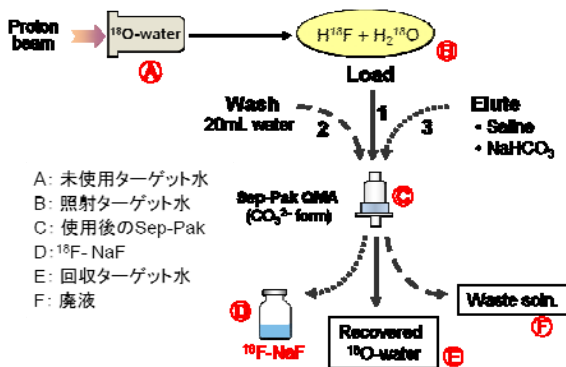


図 3 ^{18}F -フッ化ナトリウムの製造プロセスとサンプリングポイント

4. 研究成果

(1) PIXE 法による ^{18}O -濃縮水の品質管理
最適な試料調整 $10\mu\text{L}$ の銀標準液 (200 ng) を滴下乾燥した後、試料 $40\mu\text{L}$ を乾燥したターゲット試料とした。

① 回収水の混入元素は施設間で若干の違いがあるが、Cl、Si、K、Na、S、Ca が比較的多量 ($0.05\mu\text{g}/\text{mL}$) に含まれ、照射容器の構成素材であるチタンも検出された。しかし、ほとんどの元素の混入経路は特定できなかった。

② 蒸留再生水には K、Na などの低元素類が微量ながら検出されたが、未使用の ^{18}O -濃縮水との比較において、再生水は再利用可能な清浄度を有しているものと判断した。フッ素は検出されなかった。

③ ICP-MS、PIXE 分析の比較結果から、PIXE では Cl、K、Mg 量がわずかに高かったが、両者でほぼ一致した結果が得られ、PIXE 法の妥当性が証明された。

④ PIXE の検出感度、精度、再現性は実用的な範囲にあり、PIXE 分析法が ^{18}O -濃縮水の品質管理に適応できることが実証できた。

(2) カートリッジ式精製法

4 種類のカートリッジを連結した精製によって、多金属標準液中の元素除去率は 95% と効果的に除去できることを確認した。

(3) ^{18}F NaF の最適な製剤化

照射ターゲット水中には ^{18}F イオンの他ターゲット容器素材、ビーム入射窓のチタンから生成した ^{48}V が多量に存在し、その他 ^{51}Cr も検出された。 ^{48}V は低濃度 (0.2%) の炭酸水素ナトリウム溶液では $0.03\text{ Bq}/\text{mL}$ まで低減できた。PIXE の分析結果でも低濃度の炭酸水素ナトリウムで元素不純物の効率的な除去が達成できた。Ge 半導体検出器による放射性不純物と PIXE 分析による不純物元素を指標にすることで効率的、高品質な製剤化の条件設定が実現した。

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)

[雑誌論文] (計 9 件)

1. Fukuda T, Ogasawara K, Kobayashi M, Komoribayashi N, Endo H, Inoue T, Kuzu Y, Nishimoto H, Terasaki K, Ogawa A. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28(4): 737-742. (査読あり)
2. Sera K, Terasaki K, Itoh J, Saitoh Y, Futatsugawa S. Physical quantitative analysis in In-Air PIXE. Int J PIXE 2007; 17 (1,2) 1-10. (査読あり)
3. Watanabe Y, Kato A, Sawara K, Butterworth RF, Sasaki T, Terasaki K, Sera K, Suzuki K. Selective alterations of brain dopamine D2 receptor binding in cirrhotic patients: results of a ^{11}C -N-methylspiperone PET study. Metab Brain Dis 2008; 23(3): 265-274. (査読あり)
4. Sera K, Terasaki K, Itoh J, Saitoh Y, Sakurai S. Standard-free method for hair samples in in-air PIXE. Int J PIXE 2008; 18 (1,2): 21-30. (査読あり)
5. 寺崎一典, 石川洋一, 小豆島正典, 後藤祥

- 子, 岩田 鍊. 住友重機械工業社製FDG自動合成装置による ^{18}F フルマゼニル合成の基礎的検討. NMCC共同利用研究成果報文集. 2007; 14: 265-271. (査読なし)
6. 後藤祥子, 寺崎一典, 岩田 鍊, 世良耕一郎. 臨床供給のための ^{18}F フッ化ナトリウムの製剤化と品質. NMCC共同利用研究成果報文集. 2007; 14: 260-264. (査読なし)
7. 小豆島正典, 山本純子, 原 康文, 寺崎一典, 後藤祥子, 岩田 鍊. HeLa細胞に対する ^{18}F -Choline集積の細胞周期依存性. NMCC共同利用研究成果報文集. 2007; 14: 256-259. (査読なし)
8. 世良耕一郎, 後藤祥子, 齋藤義弘, 佐々木敏秋, 寺崎一典, 伊藤じゅん, ニッ川章二. 異なる2試料に対する真空・大気PIXE同時分析システムの開発. NMCC共同利用研究成果報文集. 2007; 14: 231-241. (査読なし)
9. 世良耕一郎, 後藤祥子, 齋藤義弘, 寺崎一典, 佐々木敏秋, 伊藤じゅん. 大気PIXEにおける無標準法の開発. NMCC共同利用研究成果報文集. 2007; 14: 222-230. (査読なし)

[学会発表] (計 8件)

1. Terasaki K, Takahashi T, Izumisawa M, Shoji S, Sato H, Hoshino M, Shozushima M. The characteristics of FDG and ^{11}C -methionine during proliferation of cultured human cancer cells, 16th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology. 2007, Jun, Beijing, China.
2. 寺崎一典, 世良耕一郎, 小豆島正典, 岩田 鍊. 臨床供給のための ^{18}F フッ化ナトリウムの製剤化と品質. 第48回日本核医学会 2008, 11月, 千葉.
3. 寺崎一典, 岩田 鍊, 伊藤じゅん, 世良耕一郎. PIXE法を用いた酸素18ターゲット水の品質管理. 第45回アイソトープ・放射線研究発表会, 2008, 7月, 東京.
4. 後藤祥子, 寺崎一典, 岩田 鍊, 世良耕一郎. PET製剤品質管理におけるPIXE法の適用. 第25回PIXEシンポジウム, 2008, 9月, 前橋.
5. 寺崎一典. 新しい薬剤導入の実際— ^{18}F -コリン—. PET化学ワークショップ 2008, 2008, 2月, 神戸.
6. 寺崎一典, 世良耕一郎, 小豆島正典. ループ標識法による ^{11}C メチルトリフレートからの ^{11}C -標識薬剤の製造. 第5回岩手医科大学先端医療研究センター公開シンポジウム, 2008; 盛岡.
7. 寺崎一典, 後藤祥子, 小豆島正典, 岩田 鍊. ^{18}F フルマゼニル合成の基礎的検討. 第

- 14回NMCC共同利用研究成果発表会, 2008, 5月, 盛岡.
8. 寺崎一典. 放射性薬剤の添加物ポリソルベート80, PET化学ワークショップ 2009, 2月, 神戸.

6. 研究組織

(1)研究代表者

寺崎 一典(TERASAKI KAZUNORI)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号: 60285632

(2)研究分担者

(3)連携研究者

岩田 鍊(IWATA REN)

東北大学・サイクロトロンRIセンター

研究者番号: 60143038