

令和元年6月12日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19640

研究課題名(和文) オン・デマンドPET検査のための新しいディスポ・チップ型PET薬剤合成装置

研究課題名(英文) A new disposable chip type PET drug synthesizer for on-demand PET examination

研究代表者

久下 裕司 (KUGE, YUJI)

北海道大学・アイソトープ総合センター・教授

研究者番号：70321958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高額なホットセル(放射線遮蔽装置)、PET薬剤合成装置を統合・小型化し、オン・デマンド供給を可能とする新規PET薬剤製造装置の開発を試み、以下の成果を得た。ディスポチップによる¹⁸F標識技術の最適化検討を行い、合成時間の大幅な短縮、合成工程の簡略化、少量合成への適応、大気圧下反応(従来は加圧環境)を可能とする新規¹⁸F化法(濃縮¹⁸F化法)を考案した(特2018-155850)。本技術を導入した小型自己遮蔽型PET薬剤合成装置(26 cm四方)を試作した。以上のように、オン・デマンド合成を可能とする新規ディスポ・チップ型PET薬剤合成装置の製作に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、“新しいディスポ・チップ型PET薬剤合成装置”を提案し試作することに成功した。これにより、適切なPET薬剤(ポジトロンCT検査用薬剤)を、患者の都合・治療医の要望に合わせて必要時に供給することが可能となり、“オン・デマンド型のPET検査”の実現が期待できる。すなわち、個々の患者に応じたPET検査が可能となり、詳細な病態診断、診断精度の向上と個別化医療に貢献できる。また装置の小型化による大幅なコストダウンとPET薬剤合成に必要な試薬量の低減による安全なPET製剤の製造が可能となり、安価で安全なPET検査を実現できる。

研究成果の概要(英文)：In this research, we tried to develop a new PET drug synthesizer that enables on-demand delivery of PET drugs. For this purpose, we integrated and miniaturized the expensive hot cell (radiation shielding device) and the PET drug synthesizer. Optimization studies on the ¹⁸F-labeling reaction were performed using a disposable chip. As the result, we invented a new ¹⁸F-labeling method (concentrating labeling reaction) that greatly shortened the synthesis time and simplified the synthesis processes (Japanese Patent Application No. 2018-155850). Small amount synthesis at ambient pressure was also achieved. A small self-shielding PET drug synthesizer (26 cm square) incorporating this technology was prototyped. Accordingly, we succeeded in developing a new disposable chip-type PET drug synthesizer capable of on-demand synthesis.

研究分野：放射性薬品化学

キーワード：PET 薬剤合成装置 オン・デマンド 自己遮蔽型 ディスポチップ

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) PET (ポジトロン CT) 検査とその現状

PET 検査は、適切な PET 薬剤を使用することで、各種疾患における様々な機能異常を測定しうる画像診断法であり、疾患の確定、治療方針の決定や予後の推定などに寄与している。近年では、多くの PET 薬剤が報告され、がんだけでなく、アルツハイマー病、生活習慣病などの早期診断、確定診断、治療方針の決定や予後の推定等における有効性も示されている。しかし、 ^{18}F -FDG 以外の PET 薬剤は医薬品メーカーからの供給はなく、各病院内に設置された小型サイクロトロンを用いて放射性核種 (^{18}F , ^{11}C など) を産生した後、専門の知識を有する者が標識合成を行い、PET 薬剤を製造している。

(2) PET 検査・PET 薬剤製造に関わる問題点

PET 薬剤合成施設では、放射性核種を製造するためのサイクロトロンや放射線を遮蔽するホットセル等の高額な設備、放射線に関する法令に準拠した建屋の構築等が要求される。また、注射剤の製造のための清浄環境の維持も要求され、清浄環境ブース内での短半減期放射性物質の取り扱いという煩雑な作業を強いられることから、熟練技術者の確保が必要である。さらに、PET 薬剤合成装置はホットセル内に設置されるため、その設置可能数 (製造できる PET 薬剤の種類) が限られ、個々の患者に対して必要時に適切な PET 薬剤を提供することが困難である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、“新しいディスポ・チップ型 PET 薬剤合成装置”を開発することにより、PET 薬剤製造に関わる上記諸問題を解決し、大幅なコストダウンを達成すること、および、これにより、患者の都合・治療医の要望に合わせて必要時に適切な PET 薬剤を供給する“オン・デマンド型の PET 検査”の基盤を築くことにある。

3. 研究の方法

(1) 新しいマイクロリアクタチップ (濃縮反応型) による ^{18}F -標識技術の開発と最適化

^{18}F -標識技術の開発と最適化

小型ディスポ・チップでの PET 薬剤合成に適合させるため、少量でも安定かつ簡便に合成できる標識合成法を低酸素イメージング用 PET 薬剤 ^{18}F -FMISO をモデル化合物として検討した。すなわち、溶媒中の水分除去と ^{18}F と前駆体との ^{18}F 化反応を同時に行う手法 (濃縮 ^{18}F 化法) の有効性の検証のため、以下の ~ 条件による ^{18}F -FMISO の ^{18}F 化について比較検討を実施した。

含水 ^{18}F 溶液と FMISO 標識前駆体 (NITTP) 溶液を混合した溶液 (MeCN 1.0 mL、含水率 2.85% : 試料 及び) および含水 ^{18}F 溶液を加熱乾固した後に NITTP 溶液を加えた溶液 (MeCN 1.0 mL 含水率 0% : 試料) を作製した。は窒素ガス気流下の開放系での反応 (濃縮 ^{18}F 化) 、は従来の密閉系での反応 (従来 ^{18}F 化) とし、各々 100 で 3~10 min 反応させた。反応終了後、直ちに氷冷し、には 50%含水 MeCN を加えた。各反応液中の目的物 (^{18}F -化体) の割合および収率を高速液体クロマトグラフィー (分析条件: カラム XBridge C18 4.6×150 mm, 流速 1.0 mL/min, 検出波長 210 nm, 325 nm, 移動相 10 mM(NH₄)₂HPO₄ : MeCN = 88 : 12 (1.5-10.0 min 30 : 70)) にて評価した。

さらに、新規低酸素イメージング PET 薬剤 ^{18}F -DiFA、核酸誘導体である PET 薬剤 ^{18}F -FLT について、濃縮 ^{18}F 化法による標識合成検討を実施した。すなわち、含水 ^{18}F 溶液と DiFA 標識前駆体溶液、または FLT 標識前駆体溶液を混合した溶液 (いずれも MeCN 1.0 mL、含水率 2.85%) を作製し、反応温度 100 で 10 分間、濃縮 ^{18}F 化法で反応させた。反応後、各々の反応液に 50%含水 MeCN を加えた。DiFA、および FLT の ^{18}F -化体の割合および収率評価は高速液体クロマトグラフィー (^{18}F -DiFA : 上記 ^{18}F -FMISO と同条件、 ^{18}F -FLT : カラム XBridge C18 4.6×150 mm, 流速 1.0 mL/min, 検出波長 210 nm, 移動相 H₂O : MeCN = 15 : 85) にて行った。

サイクロトロンにて製造される ^{18}F の精製に関する検討

一般に、サイクロトロンにて製造された ^{18}F を精製・回収するには、カリウム塩とクリプタンドを含むアセトニトリル水溶液 (^{18}F 精製溶液) が使用される。今回我々は、水を使用せずにカリウム塩を有機溶媒に溶解する方法を検討した。すなわち、無水 ^{18}F 溶液と従来の含水溶液を用いた場合の ^{18}F 精製・回収効率を検討するため、以下の 4 種類 (: 炭酸水素カリウム / アセトニトリル溶液、 : 炭酸水素カリウム / アセトニトリル・20%エタノール溶液、 : 炭酸カリウム / アセトニトリル・20%エタノール溶液、 : 炭酸カリウム / アセトニトリル・6%水溶液 (従来法) の ^{18}F 溶液を用いて、陰イオン交換樹脂上に保持された ^{18}F を溶出し、その効率を確認した。

マイクロリアクタチップ (濃縮反応型) の開発

20 cm 四方のサイズの合成装置の開発を目標として、チップ内流路の最適化・高密度化を 3D-CAD を用いて検討した。また、本検討結果を基に、安価で大量製造に適する射出成型技術にてチップ本体を試作するとともに、流路、各部品等を配置した。

(2) ディスポ・チップ型 PET 薬剤合成装置の開発

20 cm 四方のサイズの合成装置の開発を目標として、PET 薬剤合成装置の部品(流路制御弁、窒素ガス流量制御コントローラ、加熱・冷却機構、RI 検出器、温度検出器、圧力検出器など) 周辺機器(空気圧縮機、真空ポンプ、窒素ガスボンベなど) について、小型化可能な部品・機器、必須ではないと考えられる部品・機器等を精査した。一方、装置の放射線遮蔽に関しては、PET 薬剤合成中に RI が長時間滞在する反応容器を局部的に遮蔽することで、装置外側の遮蔽体厚を低減することを考案し、局所遮蔽及び外側遮蔽の材質・厚さと遮蔽能力の関係を計算した。なお、放射線遮蔽能力としては、合成装置内に ^{18}F 放射エネルギー (RI) として 10 GBq を導入した際に、1 mSv/週 (管理区域内作業室の常時立ち入る場所の実効線量限度) 以下を担保できることを条件とした。

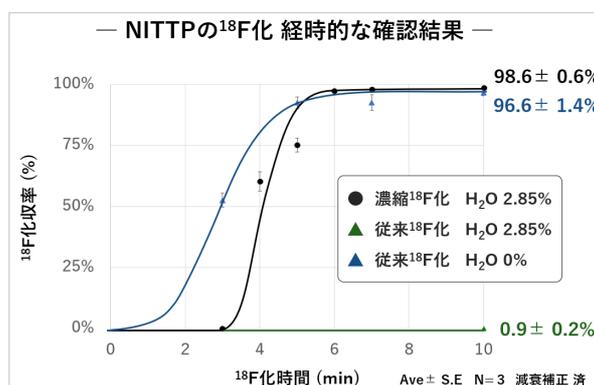
これらの検討結果を基に 3D-CAD を用いて装置内部部品の高密度実装と放射線遮蔽体の装備方法について検討し、放射線遮蔽体を装備したディスポ・チップ型 PET 薬剤合成装置を設計した。さらに 3D-CAD データを基に設計した部品・機器・遮蔽体を購入もしくは製作し、PET 薬剤合成装置を試作した。加えて、で製作したディスポ・チップを取り付け、電磁弁、真空ポンプ、窒素ガスとの連動動作について検討した。

4. 研究成果

(1) 新しいマイクロリアクタチップ (濃縮反応型) による ^{18}F -標識技術の開発と最適化

^{18}F -標識技術の開発と最適化

各標識条件での目的物 (^{18}F -化物) の収率を右図に示した。標識条件 1 では反応開始後 3 min において目的物は検出されなかったが、4 min、6 min では各々 $60.3 \pm 4.0\%$ 、 $97.4 \pm 0.6\%$ の収率であった。標識条件 2 では目的物は検出されなかった。標識条件 3 では反応開始 3 min、5 min において目的物の収率は各々 $52.6 \pm 2.9\%$ 、 $92.5 \pm 2.4\%$ (平均 \pm 標準偏差, $n=3$) であった。反応開始 10 min 後の目的物の収率には、標識条件 1 (濃縮 ^{18}F 化法) と標識条件 2 (従来法) 間で有意差は認められなかった ($p = 0.25$)。



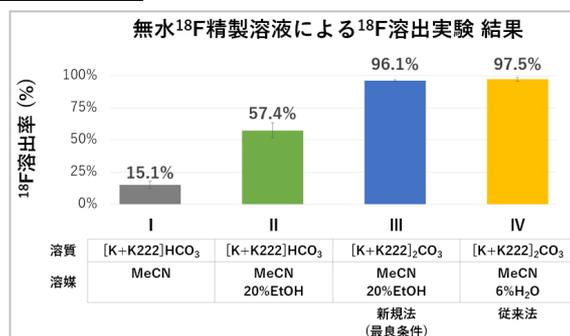
本検討結果から、濃縮 ^{18}F 化法を用いることにより反応液中に水が含まれていても ^{18}F 標識体を得られること、および従来法と同等の ^{18}F 化収率が得られることが示された。

今回開発した濃縮 ^{18}F 化法は、従来合成法で行われていた 1) ^{18}F 化反応前の水分除去 (溶媒乾固) および 2) ^{18}F 化後の溶媒留去の工程を簡素化し、標識合成時間の短縮 (約 20 min、標識合成時間の約 50%) を可能にすると期待される。すなわち、本研究により、合成時間の大幅な短縮、合成工程の簡略化、少量合成への適応、大気圧環境下での反応 (従来は加圧環境) を可能とする新規 ^{18}F 化法 (濃縮 ^{18}F 化法) の技術確立に成功した (特願 2018-155850)。

他方、含水 ^{18}F 溶液と DiFA 標識前駆体、または FLT 前駆体を用いた濃縮 ^{18}F 化法による ^{18}F -化物の収率は、それぞれ $71.1 \pm 16.6\%$ 、 $45.0 \pm 6.5\%$ (平均 \pm 標準偏差, $n=3$) であり、いずれの前駆体を用いた場合においても ^{18}F 化が進行した。これにより、濃縮 ^{18}F 化法が ^{18}F -FMISO に加えて、 ^{18}F -DiFA、 ^{18}F -FLT にも適応できる可能性が示された。

サイクロトロンにて製造される ^{18}F の精製に関する検討

各条件下での ^{18}F の溶出率を右図に示した。 ^{18}F 精製効率は、条件 I で $15.1 \pm 2.9\%$ 、条件 II で $57.4 \pm 0.1\%$ 、条件 III で $96.1 \pm 0.8\%$ であった。一方、従来法である条件 IV では $97.5 \pm 1.5\%$ であった。条件 III と従来法である条件 IV 間に有意差は認められなかった ($p = 0.25$)。



^{18}F 化の反応環境に水が存在した場合、 ^{18}F が水和することにより ^{18}F 化収率が低下するため、濃縮 ^{18}F 化法を用いる場合においても、反応環境への水混入量を低減させることは重要である。 ^{18}F 化の反応環境に水が含まれる要因は、サイクロトロンにて製造された ^{18}F を精製する際に、カリウム塩とクリプタンドを含む含水アセトニトリル溶液 (^{18}F 精製溶液) を使用するためである。我々は、今回の検討により、カリウムイオンをクリプタンドに包摂して極性を変化させ、その溶液を溶媒乾固した後に有機溶媒で再溶解することで、水を使用せずにカリウム塩を有機溶媒に溶解できることを見出した。本手法により得られた無水 ^{18}F 精製溶液の組成は、アセトニトリルと水以外の非プロトン性溶媒で構成できるため、 ^{18}F 精製工程時に無水溶液で精製が可能となる。サイクロトロンで製造された ^{18}F の精製は種々の ^{18}F 標識 PET 薬剤合成

で行われており、本技術の応用範囲は非常に広いと期待される。

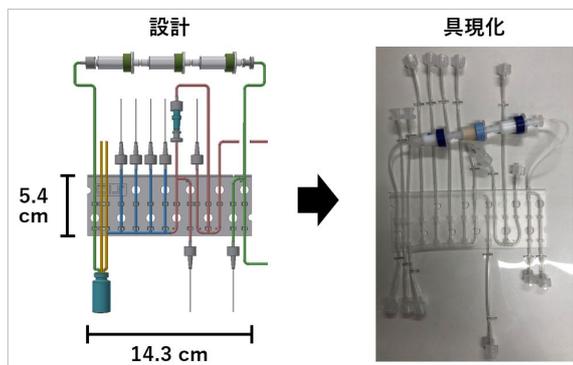
以上のように、従来の ^{18}F 精製法と同等の精製効率を有する無水 ^{18}F 精製法を確立した(特願2018-163034)。

マイクロリアクタチップ(濃縮反応型)の開発

3D-CADを用いた検討の結果、流路の共有化、流路間隔の最小化により、チップサイズを縦5.4 cm、横14.3 cm、厚さ0.1 cmまで小型化できると推測された(右図)。流路の母体となるチップ本体は使い捨てとなることを考慮し、安価で大量製造に適する射出成型技術にて製作した(215円/個)。本チップ本体上に、流路及び各部品を配置し、設計通りの配置が可能であることを確認した。

現在汎用されているディスポ・チップ型合成装置は、チップサイズが縦11 cm、横22 cm、厚さ0.3 cm程度である。今回試作したチップは、従来から汎用されているチップサイズと比較して面積で約68%の縮小に相当する。

以上、今回の検討により、目標とする合成装置サイズ(20 cm 四方)に適合するサイズのチップの設計・試作を達成した。



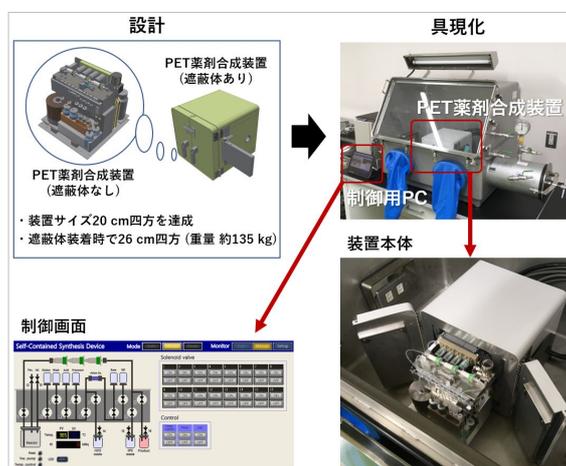
(2) ディ스포・チップ型PET薬剤合成装置の開発

小型化可能な部品・機器、必須ではないと考えられる部品・機器等の精査の結果、以下の各点が見出された。流路制御弁を空気式から電気式に変更することで制御配線が大幅削減できること、窒素ガス流量制御コントローラによる精密な流量制御は不要であり、本装置を装備しなくても標識合成に影響がないこと、加熱・冷却機構のうち、加熱機構はドライヤー式からフィルムヒーター式に変更することで、電熱線および空気配管の排除でき、冷却機構は反応容器を小さくすることで不要となること、濃縮 ^{18}F 化法では容器内圧力を確認しなくても良いため、濃縮反応容器用の圧力検出器が不要であること。

装置の放射線遮蔽に関しては、反応容器部を鉛よりも遮蔽効果が高いタングステン(2 cm厚)で局所遮蔽することで、装置外側の遮蔽体は厚さ3 cmの鉛を用いることで設定した遮蔽能力が得られることが確認された。

以上の検討結果を基に設計した部品・機器・遮蔽体を購入もしくは製作し、3D-CADデータを基にPET薬剤合成装置を組み立てた。その結果、合成装置自体のサイズとしては当初計画通り20 cm 四方を達成した。また、遮蔽体を含めた装置全体のサイズも26 cm 四方であり、グローブボックス内への格納も可能であることを確認した(右上写真)。なお、当初計画では外側遮蔽体として厚さ5 cmの鉛を用いることを想定していたが(総重量250 kg)、反応容器部をタングステンで局所遮蔽することで装置の軽量化を達成できた(総重量130 kg)。

さらに、(1)で製作したディスポ・チップを取り付け、電磁弁、真空ポンプ、窒素ガスとの連動にも問題がないことを確認した。



以上、本研究では、“新しいディスポ・チップ型PET薬剤合成装置”の開発に取り組み、次に記載する数々の成果を得た。

- ・合成時間の大幅な短縮、合成工程の簡略化、少量合成への適応、大気圧環境下での反応(従来は加圧環境)を可能とする新規 ^{18}F 化法(濃縮 ^{18}F 化法)の技術確立に成功した(特願2018-155850)。
- ・複数のPET薬剤合成(^{18}F -FMISO, ^{18}F -DiFA, ^{18}F -FLT)における濃縮 ^{18}F 化法の適応の可能性を確認し、応用性の高さを証明した。
- ・水を使用せずにカリウム塩を有機溶媒に溶解する方法を見出し、これにより調製した無水 ^{18}F 精製溶液を用いて ^{18}F 溶液の精製に成功した(特願2018-163034)。
- ・チップ流路を高密度化・最適化し、従来の汎用チップとの面積比で68%減となる新規ディスポチップの開発に成功した。
- ・PET薬剤合成装置の構成機器のうち合成への影響が軽微な機器を排除し、高密度実装をすることにより、20 cm 四方サイズの小型合成装置の開発に成功した。
- ・合成装置内機器の高密度化にて得られた空間に小型真空ポンプ、および超小型窒素ガスボン

べを実装し、周辺機器に依存しない新しい合成装置の開発に成功した。

- ・合成装置内の反応容器を遮蔽能力の高いタンクステンで局所的に遮蔽することで、装置外側遮蔽（鉛）を軽減し、装置の軽量化に成功した。

本研究で提案した“ ディスポ・チップ型 PET 薬剤合成装置 ” は、PET 薬剤製造に関わる諸問題を解決し、大幅なコストダウンを可能にすると期待される。また、本研究成果は、患者の都合・治療医の要望に合わせて必要時に適切な PET 薬剤を供給する“ オン・デマンド型の PET 検査 ” のを実現のための基盤的技術を提供するものである。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) 阿保 憲史, 桐生 真登, 東川 桂, 志賀 哲, 久下 裕司
含水 ^{18}F と濃縮 ^{18}F 化法による ^{18}F -FMISO の ^{18}F 化反応の検討
日本薬学会第 139 年会, 千葉県幕張メッセ, 2019 年 3 月 20 日-23 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

(1) 名称: 放射性フッ素標識化合物の製造方法及び放射性医薬組成物の製造方法

発明者: 久下 裕司, 阿保 憲史, 桐生 真登

権利者: 日本メジフィジックス株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2018-155850

出願年: 2018 年 8 月 22 日

国内外の別: 国内

(2) 名称: 無水 ^{18}F 精製溶液による放射性核種 ^{18}F の精製法

発明者: 久下 裕司, 阿保 憲史, 平田 雄一

権利者: 国立大学法人北海道大学

種類: 特許

番号: 特願 2018-163034

出願年: 2018 年 8 月 31 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

北海道大学アイソトープ総合センターホームページ

<https://www.hokudai.ac.jp/radiois/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：志賀 哲

ローマ字氏名：Tohru Shiga

所属研究機関名：北海道大学

部局名：医学研究院

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80374495

研究分担者氏名：東川 桂

ローマ字氏名：Kei Higashikawa

所属研究機関名：北海道大学

部局名：アイソトープ総合センター

職名：助教

研究者番号（8桁）：10756878

研究分担者氏名：木村 寛之

ローマ字氏名：Hiroyuki Kimura

所属研究機関名：京都薬科大学

部局名：薬学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：50437240

(2)研究協力者

研究協力者氏名：阿保 憲史

ローマ字氏名：Norifumi Abo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。