

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 7日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591350

研究課題名（和文） PET 製剤のための製造工程管理

研究課題名（英文） In-process control for PET radiopharmaceuticals

研究代表者

寺崎 一典 (TERASAKI KAZUNORI)

岩手医科大学・高エネルギー医学研究部門・講師

研究者番号：60285632

研究成果の概要（和文）：PET 薬剤の有効性と安全性が発揮されるように、数種の PET 薬剤に対して製造工程管理試験を実施し、製剤中の不純物、特に放射性異核種の混入を最小限に制御するための製造プロセスを最適化した。 $^{18}\text{F}$ -標識薬剤製造工程の初期段階で照射容器の金属材料に由来とする  $^{18}\text{F}$  以外の放射性異核種が混入するが、その後の精製・分離の過程でほぼ完全に除去されているのを確認した。また、エバポレーター法に替わる固相抽出法による製剤化によって高度な品質を保持する注射剤を製することができた。

研究成果の概要（英文）：In process of control was conducted to assure the efficacy and safety for several PET radiopharmaceuticals. By using this technique, the manufacturing process was optimized to keep the amounts of radionuclidic impurities to a minimum. Significant amounts of radionuclidic impurities from the constitute metal of target chamber were detected in the target water when using a titanium target chamber. However, the impurities were almost completely eliminated subsequent purification or separated process. Solid phase extraction technique for the final formulation gave high-quality injection without impurities over rotary evaporation technique.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,200,000	360,000	1,560,000
23年度	900,000	270,000	1,170,000
24年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：放射性薬品学、核薬学

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、放射性薬剤

### 1. 研究開始当初の背景

PET 製剤にとって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。これまで、超短半減期のポジトロン放出核種の標識が施された PET 薬剤の特殊性のため、その品質は最終製剤に対してのみ担保されてきた。しかしながら、その品質は、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可能性がある。そのため想定される不純物の生成原因を究明するとともに不純物の特性を利用して効果的な除去方法を探し出し、これらの知見に基づいて製造方法を最適化することが重要である。

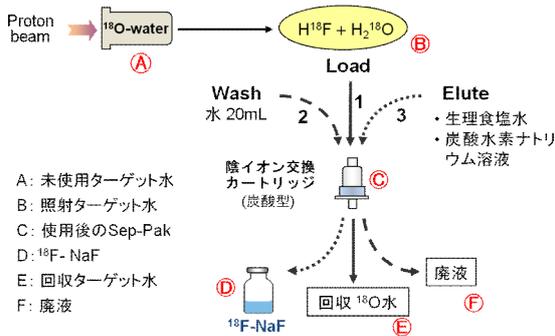
PET 用ポジトロン核種は照射容器内でター

ゲット物質との核反応によって製造される。しかし、金属製照射容器、および合金のビーム入射窓によって照射ターゲット中に想定されていない放射性異核種不純物が混入する。また、照射ビームによるスパッタリングによって金属元素が溶出する恐れがある。これら不純物は最終製剤に持ち込まれる危険性をはらんでいる。

## 2. 研究の目的

PET 薬剤の有効性と安全性が最大限発揮されるように、臨床的有用性が高い数種の PET 薬剤に対して製造工程管理（インプロセスコントロール）試験を導入し、不純物、特に放射性異核種の混入を最小限に制御するため製造プロセスを最適化するとともに、製剤に至る最終精製の方法として C18 カラムなどによる固相抽出を用いた製剤化法を確立する。最終精製としての信頼性のある固相抽出法を確立する。また、製剤の品質検査項目として異核種放射性不純物の具体的な限度基準を設定するための基礎的データを収集することを目的とする。

## 3. 研究の方法



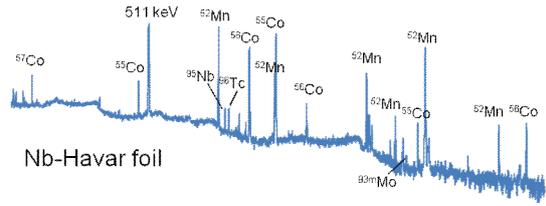
### <sup>18</sup>F-NaF の製造プロセスとサンプリングポイント

本研究では、製造工程管理に基づくモデル薬剤として、臨床的有用性の高い数種の PET 薬剤、<sup>18</sup>F-フッ化ナトリウム (NaF)、<sup>18</sup>F-FRP-170 (低酸素部位イメージング剤)、<sup>18</sup>F-AV-45 (アミロイドイメージング剤)、<sup>11</sup>C-コリン、<sup>11</sup>C-メチオニンを対象に不純物（放射性不純物、元素不純物）を最小限に制御する製剤化の最適条件を検討した。特に、<sup>18</sup>F-標識薬剤の製造においては、材質の異なる 2 種類の照射容器、チタン製容器およびニオブ製容器を使用し、<sup>18</sup>O ターゲット水中に混入する照射容器由来の金属や放射性異核種などの不純物の混入を製造工程の中間生成物、および最終製剤のサンプリングを実施し、Ge 検出器（放射性不純物）と PIXE 分析法（元素不純物）を用いて検証を行いながら高品質な最終製剤を得るための最適な製剤化の条件を設定した。

## 4. 研究成果

### (1) <sup>18</sup>F-フッ化ナトリウム

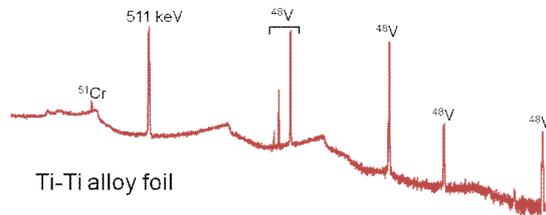
#### ① ニオブ製容器 (Havar フォイル)



照射ターゲット水で、フォイルの構成金属を由来とする多数の放射性核種が検出された。<sup>52</sup>Mn、<sup>55</sup>Co、<sup>93m</sup>Mo (841、660、610 Bq/mL) が多く、次いで <sup>56</sup>Co の順だった。最終製剤には短半減期の <sup>93m</sup>Mo (T<sub>1/2</sub>=6.85 h) が陰イオン交換樹脂 (QMA) による精製過程では除去されず比較的少量 (175 Bq/mL) に混入していた。主要なイオン形は MoO<sub>4</sub><sup>2-</sup> と想定された。

#### ② チタン製容器 (チタン合金フォイル)

照射ターゲット水中には <sup>18</sup>F イオンの他、ビ



ーム入射窓のチタンから生成した <sup>48</sup>V (2006 Bq/mL) が多量に存在し、その他 <sup>51</sup>Cr も検出された。製剤化は VO<sub>4</sub><sup>2-</sup> として陰イオン交換樹脂に吸着された <sup>48</sup>V を保持しながら <sup>18</sup>F のみを効率的に回収することが重要であり、そのためには溶出液の種類、イオン強度を適切に設定する必要がある。<sup>48</sup>V は低濃度 (0.2%) の炭酸水素ナトリウム溶液で溶出した場合、0.03 Bq/mL まで低減できた。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。

(2) 窒素ガスをターゲット物質する <sup>11</sup>C-標識薬剤の製造では、いずれの工程から採取した試料には <sup>11</sup>C 以外の放射性核種は全く検出されなかった。

(3) 酸素 18 濃縮水をターゲットとして製造され、複数の精製工程からなる <sup>18</sup>F-FRP-170 と <sup>18</sup>F-AV-45 の場合、照射ターゲット水中には <sup>18</sup>F イオンの他、ビーム入射窓のチタンから生成した <sup>48</sup>V (2~3 kBq/mL) が多量に存在し、その他 <sup>51</sup>Cr (50~70 Bq/mL) も検出された。これらは陰イオン錯体として <sup>18</sup>F の分離操作の過程で除去されず、<sup>18</sup>F-標識薬剤の製造工程に持ち込まれていた。しかし、標識反応、その後の固相抽出を用いた粗精製によって、<sup>18</sup>F 以外の大部分の異核種は除去され、HPLC による分離・精製でほぼ完全に <sup>18</sup>F のみの単一核種になっているのを確認した。さらに HPLC 分取フラクションは C18 固相抽出による精製、洗浄、および少量のエタノール回収、生理食塩水で希釈し、注射剤に製した。

以上の製法による製剤化により得られた注射剤は放射性不純物、元素不純物を含まない高度な品質を保持していることを確認した。

#### 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 23 件)

1. 千田光平, 小笠原邦昭, 麻生謙太, 黒田博紀, 小林正和, 吉田研二, 寺崎一典, 小川 彰: 慢性脳主幹動脈閉塞性疾患における Iomazenil/IMP SPECT による脳酸素摂取率画像. NMCC 共同利用研究成果報文集 18, 2013, 1-6. (査読なし)
2. 黒田博紀, 小笠原邦昭, 鈴木太郎, 麻生謙太, 千田光平, 小林正和, 吉田研二, 佐々木敏秋, 寺崎一典, 小川 彰: <sup>123</sup>I-Iomazenil および脳血流 SPECT を用いた貧困灌流の検出精度: アセタゾラミド反応性との比較. NMCC 共同利用研究成果報文集 18, 2013, 7-12. (査読なし)
3. 鈴木太郎, 小笠原邦昭, 黒田博紀, 千田光平, 麻生謙太, 小林正和, 藤原俊朗, 吉田研二, 寺崎一典, 小川 彰: <sup>123</sup>I-iomazenil SPECT の早期・晩期像を用いた貧困灌流の検出法: PET との比較. NMCC 共同利用研究成果報文集 18, 2013, 13-18. (査読なし)
4. 柴田俊秀, 米澤久司, 高橋 智, 高橋純子, 工藤雅子, 小原智子, 寺山靖夫, 佐々木敏秋, 寺崎一典, 世良耕一郎: <sup>18</sup>F-AV45 (Florbetapir) を用いた脳アミロイドイメージング. NMCC 共同利用研究成果報文集 18, 2013, 19-27. (査読なし)
5. 原 康文, 寺崎一典, 星 秀樹, 小豆嶋正典, 杉山芳樹: <sup>18</sup>F-Choline 集積に対する血中グルコース濃度の影響. NMCC 共同利用研究成果報文集 18, 2013, 28-32. (査読なし)
6. 佐々木敏秋, 寺崎一典, 世良耕一郎: 異なるファントム基準濃度が PET 評価に与える影響. NMCC 共同利用研究成果報文集 18, 2013, 226-231. (査読なし)
7. Sera K, Terasaki K, Sasaki T, Goto S, Takahashi C, Saitoh Y. Movement of heavy elements in plants by means of a standard-free method for living plants in In-Air PIXE. Int'l J PIXE. 2012;22(1-2), 149-155. (査読あり)
8. Suzuki T, Ogasawara K, Kuroda H, Chida K, Aso K, Kobayashi M, Fujiwara S, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A. Comparison of early and late images on <sup>123</sup>I-iomazenil SPECT with cerebral blood flow and oxygen extraction fraction images on PET in the cerebral cortex of patients with cerebral unilateral major cerebral artery occlusive disease. Nucl Med Commun. 2012;33(2):171-178. (査読あり)
9. Kuroda H, Ogasawara K, Suzuki T, Chida K, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Fujiwara S, Kubo Y, Ogawa A. Accuracy of central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow SPECT imaging for detecting misery perfusion in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases: comparison with cerebrovascular reactivity to acetazolamide and cerebral blood flow SPECT imaging. Clin Nucl Med. 2012;37(3):235-240. (査読あり)
10. Saura H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Yamashita T, Kobayashi M, Terasaki K, Ogawa A. Effect of combination therapy with the angiotensin receptor blocker losartan plus hydrochlorothiazide on brain perfusion in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: a SPECT study. Cerebrovasc Dis. 2012;33(4): 354-361. (査読あり)
11. Ogasawara Y, Ogasawara K, Suzuki T, Yamashita T, Kuroda H, Chida K, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A. Preoperative <sup>123</sup>I-iomazenil SPECT imaging predicts cerebral hyperperfusion following endarterectomy for unilateral cervical internal carotid artery stenosis. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2012;2(1):77-87. (査読あり)
12. 寺崎一典, 石川洋一, 後藤祥子, 高橋 智, 小豆嶋正典, 岩田 錬: ループ標識法を用いた [<sup>11</sup>C]PIB の迅速・効率的な合成法の検討. NMCC 共同利用研究成果報文集 17, 2012, 260-267. (査読なし)
13. 別府高明, 寺崎一典, 佐々木敏秋, 松浦秀樹, 小笠原邦昭, 岩田 錬, 高井良尋, 世良耕一郎: 膠芽腫における [<sup>18</sup>F]FRP-170 PET による腫瘍内低酸素細胞検出-酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関-. NMCC 共同利用研究成果報文集 17, 2012, 12-20. (査読なし)
14. 米澤久司, 高橋 智, 高橋純子, 工藤雅子, 柴田俊秀, 小原智子, 寺山靖夫, 佐々木敏秋, 寺崎一典, 世良耕一郎: <sup>18</sup>F-AV-45 (Flobetapir) を用いた脳アミロイドイメージング: preliminary studies. NMCC 共同利用研究成果報文集 17, 2012, 27-33. (査読なし)

15. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Kuroda H, Saito H, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A. Postoperative resolution of  $^{123}\text{I}$ -iomazenil uptake and metabolic rate of oxygen in the cerebral cortex accompanied by postoperative improvement of cognition in a patient undergoing extracranial-intracranial arterial bypass surgery for internal carotid artery occlusion: a case report. Clin Nucl Med. 2011;36(5):361-362. (査読あり)
16. Saito H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Terasaki K, Ogawa A. Adverse effects of intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity using brain perfusion single-photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery steno-occlusive diseases. Neurol Med Chir. 2011;51(7):479-483. (査読あり)
17. Sato Y, Ogasawara K, Kuroda H, Suzuki T, Chida K, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A. Preoperative central benzodiazepine receptor binding potential and cerebral blood flow images on SPECT predict development of new cerebral ischemic events and cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. J Nucl Med. 2011;52(9):1400-1407. (査読あり)
18. 寺崎 一典, 石川洋一, 別府高明, 小豆島正典, 後藤祥子, 岩田 鍊:  $^{18}\text{F}$  標識薬剤合成システムの構築とその評価: 低酸素腫瘍イメージング剤 [ $^{18}\text{F}$ ]FRP-170 合成による検証. NMCC 共同利用研究成果報文集 16, 2011, 219-225. (査読なし)
19. 別府高明, 寺崎 一典, 佐々木敏秋, 武田 勝, 西本英明, 藤原俊朗, 小笠原邦昭, 世良耕一郎: マルチモダリティ神経画像による再発悪性脳腫瘍と放射線壊死の鑑別. NMCC 共同利用研究成果報文集 16, 2011, 25-29. (査読なし)
20. 原 康文, 寺崎 一典, 星 秀樹, 小豆嶋正典, 杉山芳樹:  $^{18}\text{F}$ -Choline PET による口腔癌の診断. NMCC 共同利用研究成果報文集 16, 2011, 15-18. (査読なし)
21. 小豆島正典, 原 康文, 寺崎 一典, 後藤祥子, 岩田 鍊: 顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対する FDG 集積の特徴. NMCC 共同利用研究成果報文集 16, 2011, 19-24. (査読なし)
22. 鈴木真紗子, 米澤久司, 高橋純子, 工藤雅子, 小原智子, 柴田俊秀, 石塚直樹, 高橋 智, 寺山靖夫, 別府高明, 櫻村博史, 小笠原邦昭, 佐々木敏秋, 寺崎 一典, 世良耕一郎: 進行性多巣性白質脳症 (PML) の脳血流・酸素代謝. NMCC 共同利用研究成果報文集 16, 2011, 6-13. (査読なし)
23. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Suga Y, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Tsushina E, Ogawa A. Postcarotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion and increase in  $^{123}\text{I}$ -iomazenil uptake in the cerebral cortex: a SPECT study. Cerebrovasc Dis. 2010;29(4):343-351. (査読あり)

[学会発表] (計 25 件)

1. 寺崎 一典: エタノール製剤のすすめ. PET 化学ワークショップ 2013, 2月18日, 大分
2. 佐々木敏秋, 寺崎 一典, 世良耕一郎: NEMA IEC Body ファントムの球体インサートを回転した SUV 値の変化. 第 52 回日本核医学会学術総会, 2012, 10月12日, 札幌
3. 小豆島正典, 齋藤圭輔, 原康文, 寺崎 一典: 下顎歯肉癌浸潤様式と  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積との関係. 口腔顎顔面核医学フォーラム 2012, 10月12日, 札幌
4. 寺崎 一典, 石川洋一, 小豆島正典, 世良耕一郎, 岩田鍊: 固相抽出法による効率的な PET 薬剤の製剤化. 第 52 回日本核医学会学術総会, 2012, 10月12日, 札幌
5. 寺崎 一典: エタノール製剤は使える?. PET サマーセミナー2012, 7月31日, 松本
6. 寺崎 一典: FRP-170 合成の実際と臨床応用. 低酸素 molecular imaging セミナー. 2012, 7月17日, 大分
7. 千田光平, 小笠原邦昭, 麻生謙太, 黒田博樹, 小林正和, 吉田研二, 寺崎 一典, 小川 彰: 慢性脳主幹動脈閉塞疾患における iomazenil/脳血流 SPECT による脳酸素摂取率画像. 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2012, 5月11日, 盛岡
8. 黒田博樹, 小笠原邦昭, 麻生謙太, 千田光平, 小林正和, 吉田研二, 寺崎 一典, 小川 彰:  $^{123}\text{I}$ -iomazenil および脳血流 SPECT を用いた貧困灌流の検出精度: アセトゾラミド反応性との比較. 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2012, 5月11日, 盛岡
9. 鈴木太郎, 小笠原邦昭, 黒田博樹, 麻生謙太, 千田光平, 小林正和, 吉田研二, 寺崎 一典, 小川 彰:  $^{123}\text{I}$ -iomazenil SPECT の早期・晩期像を用いた貧困灌流の検出

- 法：PET との比較. 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2012, 5 月 11 日, 盛岡
10. 原 康文, 寺崎一典, 小豆島正典, 古屋出, 星 秀樹, 杉山芳樹: 頭頸部悪性腫瘍に対する PET 診断. 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2012, 5 月 11 日, 盛岡
  11. 別府高明, 寺崎一典, 佐々木敏秋, 松浦秀樹, 小笠原邦昭, 岩田 鍊, 高井良尋: 膠芽腫における [<sup>18</sup>F]FRP-170 PET による腫瘍内低酸素細胞検出-酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関-. 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2012, 5 月 12 日, 盛岡
  12. 寺崎一典, 石川洋一, 別府高明, 小豆島正典, 後藤祥子, 岩田 鍊: ループ標識法を用いた [<sup>11</sup>C]PIB の迅速・効率的な合成法の検討. 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2012, 5 月 12 日, 盛岡
  13. 柴田俊秀, 米沢久司, 高橋 智, 高橋純子, 工藤雅子, 小原智子, 藤沢 豊, 寺山靖夫, 寺崎一典, 佐々木敏秋, 世良耕一郎: <sup>18</sup>F-AV-45 (Flobetapir) を用いた脳アミロイドイメージング. 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2012, 5 月 12 日, 盛岡
  14. 寺崎一典: ループ法の基礎と実際. PET 化学ワークショップ 2012, 2 月 11 日, 新潟
  15. 小豆島正典, 寺崎一典, 原康文: 顎骨浸潤を伴う歯肉癌への FDG の集積. 第 51 回日本核医学会学術総会, 2011, 11 月 29 日, つくば
  16. 寺崎一典, 石川洋一, 小豆島正典, 世良耕一郎, 岩田鍊: ループ標識法を用いた [<sup>11</sup>C]PIB の迅速・効率的な合成法の検討. 第 51 回日本核医学会学術総会, 2011, 10 月 29 日, つくば
  17. 佐々木敏秋, 寺崎一典, 世良耕一郎: PET 測定用ファントムが乾燥していない場合の線源調整法. 第 51 回日本核医学会学術総会, 2011, 10 月 29 日, つくば
  18. 別府高明, 寺崎一典, 小笠原邦昭, 高井良尋: 悪性グリオーマにおける <sup>18</sup>F-FRP170-PET による腫瘍内低酸素細胞検出-酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関. 第 70 回日本脳神経外科学会総会, 2011, 10 月 13 日, 横浜
  19. 寺崎一典: [<sup>18</sup>F]AV-45 合成法. PET 化学ワークショップ 2011, 2 月 3 日, 新潟
  20. 寺崎一典: [<sup>18</sup>F]フルオロコリン合成法. PET 化学ワークショップ 2011, 2 月 3 日, 新潟
  21. 原 康文, 寺崎一典, 岩田 鍊, 小豆島正典: <sup>18</sup>F-Choline による口腔癌の診断. 第 50 回日本核医学会, 2010, 11 月 12 日, 大宮
  22. 別府高明, 寺崎一典, 佐々木敏秋, 武田勝, 西本英明, 藤原俊朗, 小笠原邦昭, 世良耕一郎: マルチモダリティ神経画像による再発悪性脳腫瘍と放射線壊死の鑑別. 第 16 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2010, 5 月 14 日, 盛岡
  23. 小豆島正典, 原 康文, 寺崎一典, 後藤祥子, 岩田 鍊: 口腔癌に対する <sup>18</sup>F-Choline 集積の比較. 第 16 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2010, 5 月 14 日, 盛岡
  24. 原 康文, 寺崎一典, 小豆島正典, 杉山芳樹: <sup>18</sup>F-CholinePET による口腔癌の診断. 第 16 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2010, 5 月 14 日, 盛岡
  25. 寺崎一典, 石川洋一, 別府高明, 小豆島正典, 後藤祥子, 岩田 鍊: <sup>18</sup>F 標識薬剤合成システム構築とその評価: 低酸素腫瘍イメージング剤 [<sup>18</sup>F]FRP-170 合成による検証. 第 16 回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 2010, 5 月 15 日, 盛岡
- [図書] (計 1 件)  
寺崎一典: PET 化学ワークショップ, PET 用放射性薬剤の製造及び品質管理, 2011, 26-28
- [その他]  
<http://www.jrias.or.jp/association/cat9/sub-nishina/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
寺崎 一典 (TERASAKI KAZUNORI)  
岩手医科大学・高エネルギー医学研究部門・講師  
研究者番号: 60285632
  - (2) 研究分担者  
小豆島 正典 (SHOZUSHIMA MASANORI)  
岩手医科大学・歯科放射線学分野・教授  
研究者番号: 00118259
  - (3) 連携研究者  
岩田 鍊 (IWATA REN)  
東北大学・サイクロトロンラジオアイソトープセンター・教授  
研究者番号: 60143038