

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591751

研究課題名(和文) 有用薬剤の橋渡し研究を推進する薬剤自動製造システムの開発

研究課題名(英文) Development of a low cost flexible module system for automatic PET tracer production

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬剤開発研究者が新薬開発を行う上で渴望している高い汎用性とメンテナンス性を兼ね備えた多目的かつ低価格なPET用放射性薬剤自動製造システムの構築を目的として開発に取り組んだ。システムは、ホビー用サーボモータとその制御ボードを応用して、シリンジや活栓ならびに温調器が制御可能なユニットを製作し、スタンダードPET核種のF-18を用いた標識薬剤に適したレイアウト設計を行った。その結果、異なる反応機構の4種類の薬剤に対し高収率で合成できることが示された。本システムは、工学的な専門知識が不要であるため作業者の負担軽減が期待され、有望な薬剤の基礎から臨床への展開を推進できると期待される。

研究成果の概要(英文)：Automated synthesizer is necessary for translational research of PET tracers because it has advantages such as reproducibility production and workers exposure reduction. Most of the synthesizer is a high performance for clinical use, but is expensive. Therefore, we have designed a flexible module system at low cost for preclinical studies using commercially available servomotors for hobby robot kits. The system was realized to control plastic three-way valves, plastic syringes and I/O units for external devices. The layout of the modules were optimized for the synthesis of target tracers, and accomplished 4 tracers production. This flexible system can modify layout to suit the needs or preferences of the user. Therefore, the convenient system may help the research of the PET tracer development.

研究分野：核医学

キーワード：PET薬剤 自動合成 放射性薬剤

1. 研究開始当初の背景

PET (ポジトロン断層撮影法) 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を観察できるため、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いため、最近では欧米の製薬企業が 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、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 施設で製造されている。

PET 薬剤の開発では、非放射性化合物によるスクリーニング後、Radiochemist と呼ばれる放射性薬剤合成化学者により手合成で標識合成法が模索される。その後、細胞や動物を用いた基礎実験を経て、有用なものについて臨床研究に応用される。PET 薬剤の製造で取り扱われる放射能は、対象とする個体の大きさに比例するため、基礎研究から臨床研究に展開する際、より多くの放射能が必要となり、作業者の被曝軽減の観点から遠隔・自動操作が必須となっている。しかし、基礎研究レベルに適した安価で汎用性の高い装置はなく、ハンドメイドでシステムを構築しているのが現状である。一方、ヒトを対象とした臨床研究では自動合成装置が市販化されているが、すでに PET 薬剤として確立された化合物の製造装置としての利用を目的とするため、完成度が高く非常に安定した動作が期待できる反面、1 台数千万円と高価であり、規格以外の薬剤を製造することは困難となっている。また、これらの装置は、いわゆる自動制御工学技術者によって開発されているため、回路やプログラムの変更を行うには高度な工学的知識が不可欠であるとともに、高額な装置に修復不可能な障害を与える可能性を考えなければならない。そのため、これら装置の使用は自動化を求める Radiochemist にとって大きな負担となっている。したがって、各施設で製造できる薬剤は装置依存となっており、新規薬剤のみならず有望な薬剤であっても研究が推進されにくいのが実情である。このような背景から、汎用性に富み、かつ安価な自動放射性薬剤製造システムが開発されれば、合成化学者の自

由な発想のもとに、安心して新規薬剤開発に取り組むことができ、さらに、本システムで開発された薬剤に興味を持った研究者が気軽にシステムを導入して研究を遂行できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、薬剤開発研究者が新薬開発を行う上で渴望している高い汎用性とメンテナンス性を兼ね備えた多目的かつ低価格な放射性薬剤自動製造システムの構築を目的として、主に PET 用放射性薬剤を自動合成可能なシステム製作に取り組んだ (図 1)。

	合成条件 検討	システム 汎用性	コスト	技術的負担	製造量・ 安定供給	被曝
手合成	◎	◎	◎	×	×	×
遠隔装置	○	○	○	×	○	△
市販自動合成 装置	△	×	××	◎	◎	◎
本システム	○	○	○	○	○	○

図 1. 本システムのコンセプト

3. 研究の方法

本研究では、主にスタンダード PET 核種である F-18 で標識した化合物の製造を自動化するためのシステムを想定し、これまでに開発した放射性液体ハンドリング技術と融合した標識合成ユニットおよび装置を制作した。装置は、これまでの知見と経験のもとに、PET 薬剤標識合成反応の試薬数や送液工程を考慮してレイアウト設計し、これと並行して動作プログラムの作成を行った。その後、非放射性物質によるコールドランを十分に行なって問題点の抽出および安全性の確認をし、少量の放射性物質によるホットランを試行して安全性の確認をした後、反応条件の最適化を行い機能評価した。最終生成物は、放射化学的収率および放射化学的純度を求め、既存自動合成装置もしくは手合成で製造したものと比較した。対象薬剤は PET 検査で最も使われているグルコース代謝イメージング薬剤の F-18 標識 FDG、酢酸代謝イメージング薬剤として注目されている F-18 標識フルオロ酢酸 (FA)、ならびにホルモン受容体を対象としたエストロゲンレセプターイメージング薬剤の 16 α -[¹⁸F]fluoro-17 β -estradiol (FES) およびアンドロゲンレセプターイメージング薬剤の 16 β -[¹⁸F]fluoro-5 α -dihydro-testosterone (FDHT) で実施した。

4. 研究成果

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が制御可能なユニットを製作し、F-18 標識薬剤の製造に適した装置のデザインを行った。装置は、これまでの知見と経験をもとに F-18 標識合成反応の試薬数や送液工程を考慮して設計し、これと並行して動作プログラムの作成を行った (図 2)。



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

具体的には、(1) 院内サイクロトロンで製造した F-18 を陰イオン交換樹脂でターゲット水から抽出・精製、(2) F-18 標識合成、(3) 二次反応および精製、の順に各薬剤合成に対応したレイアウトおよび動作プログラムの作成を行った。次いで、非放射性物質によるコールドランを実施し、送液時に生じる問題点の抽出および安全性確認をした。その際、液が全量移送できない等の問題が発覚し、チューブ径の見直しや、注入ガスと真空圧の調整を実施した。その後、少量の放射性物質によるホットランを試行した。上述 (1) の F-18 フッ素イオン濃縮精製工程では、試薬の導入方法を模索した結果、バルブユニット 3 個分と従来機に比べよりコンパクトな設計が可能となった。各薬剤の合成は、シリンジユニットと三方バルブユニット、タイマー付温調器で構成した装置で条件検討し、FDG は放射化学的収率 29%、FA は放射化学的収率 53%とともに放射化学的純度 97%以上と高純度な薬剤を得ることに成功した。FA 合成の際、陰イオン交換樹脂に捕捉させた[F-18] フッ素イオンの溶出に用いる炭酸カリウムについて、その濃度に依存して収率が変化することが分かった (図 3、4)。

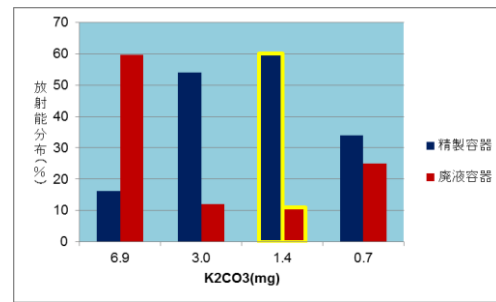


図 3. 試薬量に related した収率変化

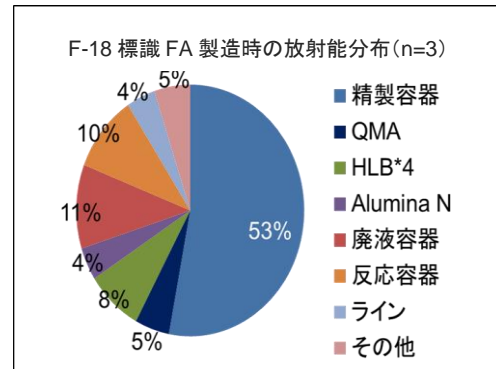


図 4. FA 合成時の放射能分布

一方、反応が複雑な FES および FDHT の合成は、それぞれ既報の方法を参考に以下のように行った。FES: 陰イオン交換樹脂による[F-18]フッ素イオンの抽出後、アセトニトリル溶液中 110°C で 8 分間標識反応を行い、次いで 0.2M 塩酸/90%アセトニトリル溶液で加水分解を行った。FDHT: FES と同様の標識反応を行った後に水酸化ホウ素ナトリウム/エタノール溶液を用いて室温でケトン基を還元し、1M 塩酸で反応を行った。なお、FDHT の合成では FA や FES に比べ反応が 1 段階増えるため、試薬数の増加に伴うバルブおよびシリンジの追加を試み、合成プログラムの作成を行った。その結果、FES、FDHT の放射化学的収率はそれぞれ 43%、27%で、放射化学的純度はすべて 95%以上と高純度な薬剤を得ることに成功し、本システムの実用性が示された。

本システムは、研究者のフレキシブルな発想で装置のレイアウト設計が可能であり、さらに工学的な専門知識が不要であるため作業者の負担軽減が期待され、有望な薬剤の基礎研究から臨床への展開を推進できると期待される。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 3 件)

- ① T.Mori, M.Kunieda, H.Okazawa, Y.Kiyono, Development of a low cost multipurpose system for F-18 labeled

PET probe synthesis. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015 Annual Meeting, 2015.6, Baltimore(MD, USA)

② T.Mori, K.Takaki, Y.Fujibayashi, H.Okazawa, Y.Kiyono, Development of a low cost flexible module system for F-18 labeled PET tracer production. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014 Annual Meeting, 2014.6, St.Louis(MO, USA)

③ 森 哲也、高木健志、近藤篤彦、藤林靖久、岡沢秀彦、清野 泰、低価格高汎用性を目指した F-18 標識薬剤自動合成システムの開発、第9回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2014.5、千里ライフサイエンスセンター（大阪府豊中市）

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：40397287

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

清野 泰 (KIYONO, YASUSHI)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・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ター・教授

研究者番号：50360813

藤林 康久 (FUJIBAYASHI, YASUHISA)

放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・センター長

研究者番号：50165411