

委託研究「PET薬剤製造システムの構築とその評価」 (研究開発テーマ：放射性同位元素の医学・工学等への応用)

研究開発の概要

(研究実施期間) 平成30年度～令和3年度

(目的)

本研究は、青森県量子科学センター（QSC）において、高度・先進的医療を担うPET臨床研究を展開させることを目的とし、PET用プローブの開発及び製造技術の標準化を推し進め、製剤の高い品質と信頼性確保のため日本核医学会GMPに準拠した製造管理体制および効率的・機動的な運用法を構築するものである。有益なPET薬剤の供給体制を整備し、がん、認知症、脳血管疾患等へのPET診断技術を広く県民に提供することを目指す。

(必要性)

青森県は、がん、心疾患、脳血管疾患の「三大死因」の死亡率で最上位を占めている状況を踏まえ、疾患の早期発見・治療に向けた取組の推進、がん予防対策などの施策を積極的に推進している。こうした取り組みに対して、QSCでは多様なPET薬剤による高度なPET撮像技術で早期診断、高度・先進的な医療、テーラーメイド医療（個別化医療）への支援を行っていく。地域医療への貢献度は高いものとする。

(新規性)

PET薬剤製造システムの技術基盤を強化し、有用性が高いPET用プローブについて臨床応用に適合した標準化製造法を確立し、高品位な製剤の安定的供給を実現する。多様な疾患に応じたPET臨床研究を展開するためには、多種のPETプローブの供給体制を整備しておく必要がある（十数種を設定）。特に、 $[^{11}\text{C}]$ メチオニンの新たに開発した合成技術を確立し、 $[^{18}\text{F}]$ FRP-170の効率的な製造法の開発を推進させる。

(独創性)

^{15}O 標識酸素ガス剤による脳循環代謝機能測定は全国での実施施設は多くないが、脳の血流や酸素代謝の状態が定量画像して得られ、脳血管障害の重症度評価、治療方針の決定、治療効果判定などに適用できる。QSCではこの有益な検査法を広く県民に提供することで、特色のあるPET施設の構築を実現させる。さらに、脳腫瘍などFDGでは診断が困難ながん、認知症などの神経・精神疾患を描出する種々のトレーサーによるイメージング診断研究を推進していく。

(有用性)

S/N比を大幅に向上させるTOF（Time of Flight 飛行時間分解）機能を有するPET/CT装置と多様で臨床的有用性の高いPET用プローブを用いて、青森県内の地域医療施設との連携体制の基、脳血管障害、認知症などの脳・神経疾患や難治がんを標的とするPETイメージング研究を行う。

研究成果①

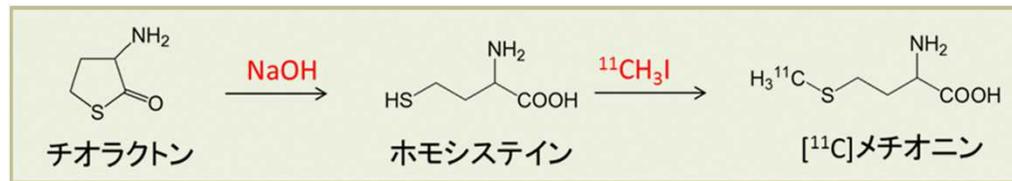
オンカラム標識法と固相抽出法による製剤化に基づく¹¹C-メチオニン合成装置の開発

[¹¹C]メチオニンはFDGが苦手とする脳腫瘍診断および放射線治療による脳組織の壊死、腫傷再発の診断などに有用である。 [¹¹C]メチオニン合成の簡便法である [¹¹C]ヨウ化メチル用いたオンカラム標識法と新たに開発するイオン交換固相抽出による製剤化法をリンクし、合成の迅速・効率化を実現させ、標準製造法になり得る [¹¹C]メチオニンの合成法を確立した。また、本製造工程を効率的に実施し、使い捨て部品で構成されるカセットを適用し、医療機器として流用可能な機能を備えた自動合成装置を開発した。

[¹¹C]メチオニンは、 [¹¹C]ヨウ化メチルによりミニカラム中で標識反応させ、反応生成物を陰イオン交換固相カートリッジで精製後、リン酸緩衝液で溶出し、 [¹¹C]メチオニン注射剤を製した。本法（SPE法）および従来法による [¹¹C]メチオニン注射液をHPLCで分析し、製剤中の化学的不純物量から本法の有効性を評価した。イオン交換固相抽出法の適応は、ヨウ化物、反応基質を由来とする不純物の低減、さらには放射性揮発成分、エタノールの除去に効果的に機能した。本製法および合成装置は、PET薬剤GMPに対する適応性が高く、今後の [¹¹C]メチオニン標準製法になり得る可能性が示唆された。



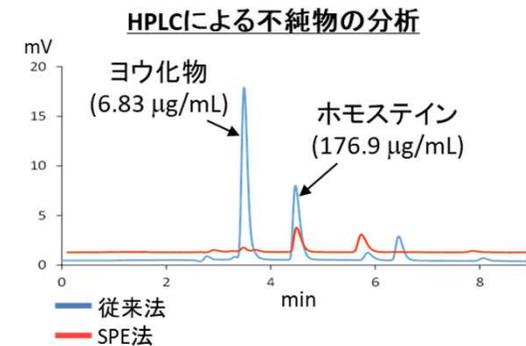
¹¹C-メチオニン合成装置



脳腫瘍の診断
に有用

1. ミニカラム内でのフロー式の標識反応
2. 生成物をイオン交換カラムで精製して製剤化

- 効率的で簡便な方法
- 不純物の低減（高品質）
- メチオニン製法の標準化



研究成果②

ループ標識法による簡便・効率的な製造法の確立

ループ標識法は、コイル状にした内径の小さな(約1 mm)チューブを反応容器の代わりに使用し、そこに基質反応液を注入し、標識前駆体の ^{11}C ヨウ化メチル、または、より高反応性の ^{11}C メチルトリフレートと基質を反応させるフロー式の迅速・高効率な標識合成法である。さらに、ループ法は、標識反応から製剤化に至る各工程の合成プログラムを変更することなく、多種の ^{11}C 標識プローブの合成を可能にする実用的な製造法である。

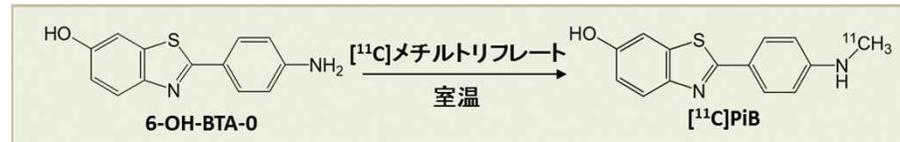
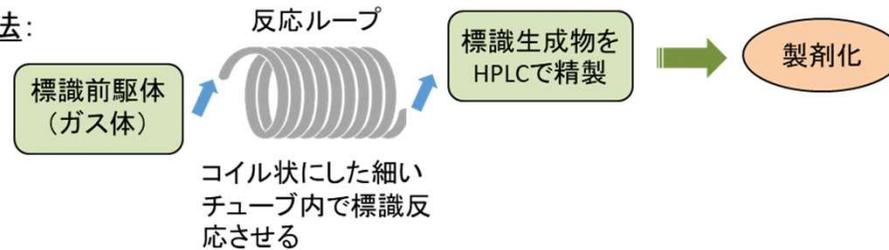
このような特性を活かし、 ^{11}C PiB、 ^{11}C フルマゼニル、 ^{11}C PK11195、 ^{11}C ラクロプライドなどのPET臨床利用を想定した安定供給、高品質な製剤の合成を推し進めた。特に、アミロイド β の沈着を描出し、アルツハイマー型認知症の診断に用いる ^{11}C PiBは、PET検査に供与できる体制が整い、最終年度までに健常者4例のPET撮像を実施した。

^{11}C PiB合成に関しては、固相抽出による製剤化工程で放射線に起因する分解が生じたが、ラジカル捕捉型抗酸化物質であるアスコルビン酸ナトリウム液の存在下で、放射化学的純度は有意に改善し、より高品位な製剤が得られることが示された。さらに、本法を適確に実施でき、ループ法に特化したカセット型の自動合成装置をメーカーと共同開発した。



ループ標識合成装置

ループ標識法:



^{11}C PiB (アルツハイマー病)
 ^{11}C フルマゼニル (てんかんの焦点診断, 脳虚血)
 ^{11}C PK11195 (神経炎症)
 ^{11}C ラクロプライド (パーキンソン病)

臨床利用を目的とした合成を推し進める

研究成果③

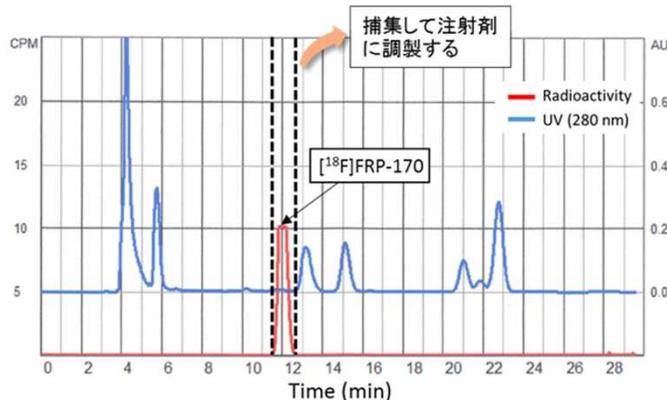
低酸素イメージング剤 $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ の合成と製剤化の最適化

固形腫瘍における低酸素環境は放射線治療抵抗性獲得の重要な因子であり、治療後の再発や転移といった予後不良な転帰に大きく関与している。従って、低酸素領域を画像化することは、早期診断、部位を限局した高線量放射線治療や治療薬の選択などのテーラーメイド治療が可能になる。

使い捨て部品で構成されるカセットを用いる自動合成装置によって、 $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ 注射剤が安定的に合成できることが実証された。また、製剤の高品質化、合成の効率化を指向し、加水分解（脱保護基反応）と粗精製を一つのミニカラムで実施する中間体精製の工程を加えた。カラムに0.5 M水酸化ナトリウム液を満たし、室温で加水分解を行った。この工程により少なからず収量の損失を招くことになったが、最終製剤の純度評価からオンカラム加水分解は、不純物成分の低減に効果的に機能することが示された。

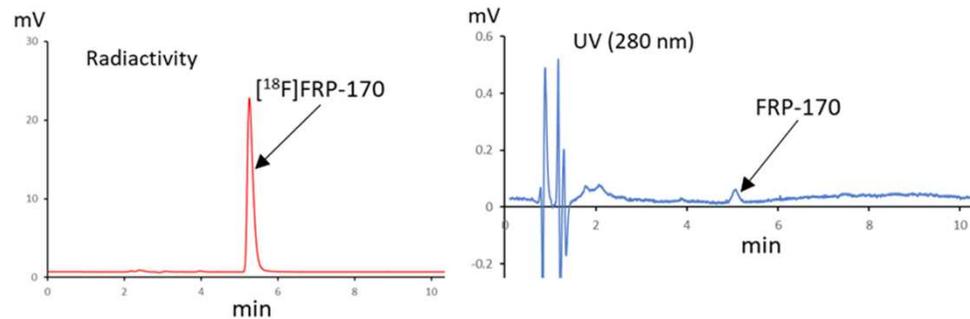
得られた製剤の比放射能は440~668 GBq/ μmol と非常に高い値を保持しており、また、PET投与量370 MBq中の物質質量は0.120~0.182 μg の範囲内にあり、 $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ 製剤の高品位化が達成されたものと判断した。本剤を用いた健康者ボランティアによるPET撮像（4例）を実施した。これらの成果を含め、 $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ 合成法および臨床的有用性をQSCから国内外に広く提言していく。

$[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ 合成における分取HPLC



製剤の品質を決定する重要な工程であり、UVと放射能のピークが完全に分離していないと、不純物成分として製剤に混入する。上のクロマトグラムでは、良好に分離している。

$[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ 注射剤の放射化学的純度と化学的純度測定 (HPLC法による)



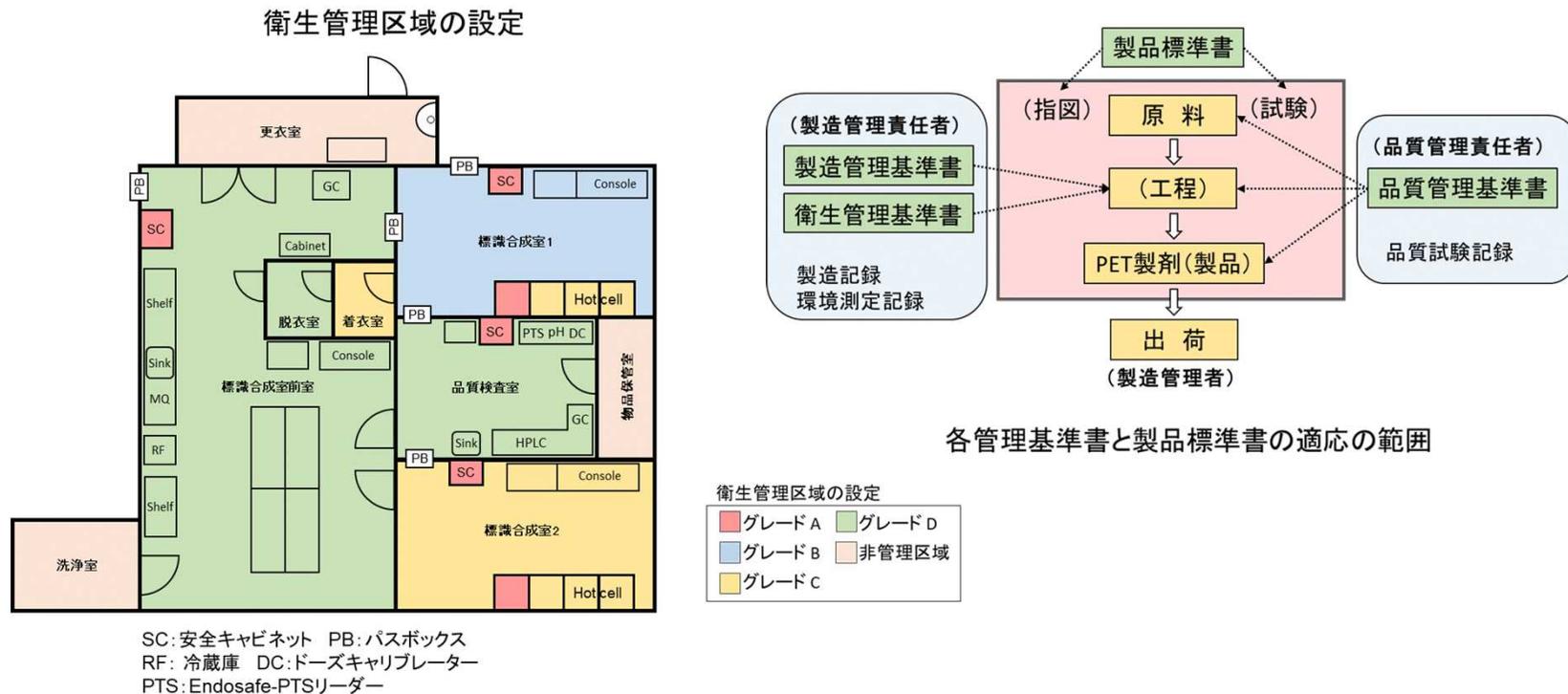
分析HPLCによる純度評価から、放射能、UV不純物の少ない高品質の製剤が得られた。

研究成果④

PET薬剤の製造管理と品質管理体制の整備

PET薬剤の製造・品質管理の体制の構築を指向し、PET薬剤の製造・品質管理の体制について、学会GMP(核医学会製造基準)に準拠できるよう設備および製造管理、品質管理、衛生管理に関する基準書、手順書、操作手順書、記録等の文書を策定し、その運用を開始した。また、構造設備や製造品質に関わる機器類の適格性確認およびバリデーションを行った。さらに、GMP対応ホットラボの清浄環境を整備、維持し、GMPに基づいたPET薬剤製造が継続できるよう維持・管理を強化した。

無菌PET製剤の製造に当たっては、適切な製造区域の清浄度管理を行うことが必要であり、そのため、衛生管理区域を清浄度に応じて設定し、空中微粒子、環境微生物等のモニタリングを実施した。測定結果は、すべてのエリアで基準値からの逸脱はなく、衛生管理が確実に実施されているのが確認された。



研究発表

寺崎一典、岩田 錬、石川洋一、鍵谷茂雄、菊池洋好、馬場豊美. PET薬剤製造システムの構築とその評価—GMP指向性製造体制の基盤整備—. 青森県量子科学センター成果報告会. 2019年12月4日. 六ヶ所村.

発表論文

委託研究での発表論文はありません

青森県内への波及効果

青森県は、がん、心疾患、脳血管疾患の死亡率・罹患率で常に上位を占めており、これら疾病に対する診断能、治療効果の向上は県民の総意であると推察される。QSCでは、この状況を克服するため、種々の有益なPET薬剤による高度なPET撮像技術で、がん、認知症、脳血管疾患の早期診断、高度・先進的な医療、テーラーメイド医療（個別化医療）への支援を行っていく。地域医療への貢献は大きいものとする。