8. 放射性医薬品

(2) PET[†]

井戸達雄

東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター
980-8578 仙台市荒巻字青葉

Key Words : positron emitting radiopharmaceuticals, clinical PET, carbon-11, nitrogen-13, oxygen-15, fluorine-18, copper-62, rubidium-82, FDG, automated labeling system

日本における PET 用標識薬剤は放射性医薬品として公定書に記載される状態には現在のところ至っていない。しかし自家製の PET 薬剤を使用しクリニカル PET を実施している医療施設は30を超える数になっており、一部酸素-15による脳機能検査が保険診療に適用されている。最近では特に全身を対象とする悪性腫瘍の鑑別診断薬として FDG を保険診療に適用することが切望されている。

さてこの項目では最近 4 半世紀における日本での PET 用薬剤の開発の過程とそれに呼応して日本アイソトープ協会が果たしてきた役割を紹介したい。

1. 黎明期 (1970 - 1980)

理化学研究所の160 cm サイクロトロンを使用する野崎博士を中心とした研究グループおよび放射線医学総合研究所サイクロトロンを利用した樫田博士を中心とするグループによって、短寿命 PET 核種の製造法・標識薬剤の合成法・薬剤の品質管理法などについて精力的に研究が進められた。

この間に臨床目的で使用された薬剤は¹¹C 標識 CO₂・CO, ¹³N 標識 N₂・アンモニア, ¹⁵O

標識 O₂・CO・CO₂, ¹⁸F 標識 NaF・FDG であった。特に FDG については1976年米国ブルックヘブン研究所で開発され、1976年 8 月世界で初めて人体に応用された。日本では1980年10月放射線医学総合研究所で臨床試験が開始された。

初期において、PET 用薬剤の人体への適用のための薬剤の品質を保証するシステム作りに多くの努力が費やされ、日本薬局方・放射性医薬品基準に基づいて自家製造医薬品としての品質基準・製造管理基準が独自に定められた。これが現在各 PET 施設で行われている品質管理基準の原形となった。人体へは経気道投与、経口投与、経腸投与、静脈投与によって使用された。

薬剤の製造にあたって¹¹C については¹⁴N(p, α)¹¹C の核反応が、¹³N は¹⁶O(p, α)¹³N, ¹⁵O は¹⁴N(d, n)¹⁵O, そして¹⁸F は²⁰Ne(d, α)¹⁸F 反応が採用された。現在では、この他¹⁵N(p, n)¹⁵O, ¹⁸O(p, n)¹⁸F 反応も選択されている。

1978年ころから日本において標識合成の機械化、自動化が研究され、サイクロトロン製造メーカーの協力を得て自動標識合成装置 (CBB) の開発が活発に進められた。ヨウ化メチル自動合成装置、シアン合成装置のように標識合成の中間体を対象としたもの、メチオニン合成装置、脂肪酸合成装置、FDG 合成装置のように最終製剤を目的とした装置が開発された。特に後者

[†]8. Radiopharmaceuticals. (2)PET. Tatsuo Ido: Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University, Aoba, Aramaki, Sendai-shi 980-8578, Japan.

では無菌的に処理する工夫がなされている。

2. 創成期 (1980 - 2000)

東北大学、秋田県立脳血管研究センター、国立中野病院、京都大学、九州大学、群馬大学と順次サイクロトロンと PET 装置を設置し、PET 核医学診療を目指す施設が増えてくると臨床応用を目的として種々の標識薬剤が合成され、生体での動態を解析する基礎研究が進められて、安全性、有効性が検討されてきた。その数は優に200種を超えている。特に ^{11}C 標識メチルスピペロンに代表される神経受容体と結合する標識薬剤についてはドパミン受容体の他、ベンゾジアゼピン受容体、アセチルコリン・ムスカリン受容体、アセチルコリン・ニコチン受容体、セロトニン受容体、オピエイト受容体、ヒスタミン受容体、シグマ受容体、NMDA 受容体などについて前臨床試験が進められてきた。またドパミントランスポーター、セロトニントランスポーターなどを対象とした標識薬剤も開発された。

このうち脳機能の診断に現在も広く臨床応用されているのはドパミン受容体の親和性を測定するための ^{11}C 標識ラクロブライドとドパミン代謝能を診断する ^{18}F 標識 6-フルオロドーパである。このように数多くの標識化合物が合成できたのは、 ^{11}C 標識体の場合は ^{11}C ヨウ化メチルによる ^{11}C メチル化反応が効率よく進行すること、 ^{18}F では二重結合や芳香核を持っている化合物が ^{18}F - F_2 やアセチルハイポフロライドで容易に ^{18}F 化ができること、さらに $^{18}\text{F}^-$ による求核置換反応を促進するクラウンエーテルや環状ポリアミンなどが開発されたことなどによる。

このような基礎研究と前臨床試験の本格的な研究によって、アセチルコリンエステラーゼの活性を画像化する代謝変換トラップ剤 (^{11}C -*N*-メチル-4-ピペリジルアセテート)、アセチルコリン受容体拮抗剤 (^{11}C -*N*-メチル-3-ピペリジルベンジレート)、ドパミン D2 受容体拮抗剤 (^{11}C -ネモナブリド)、ヒスタミン H2 受容体

拮抗剤 (^{11}C -ドキセピン)、広範囲腫瘍診断薬 (^{11}C -コリン) 等は日本で開発されたものであり、臨床試験が活発に進められている。

3. 日本アイソトープ協会の対応

先にも述べたが、PET に利用される薬剤は公定書によりその品質が規定されてはならず、使用施設においてそれぞれ「サイクロトロン製造放射性薬剤品質管理基準」を制定しそれを規範として安全性を担保してきた。PET 施設が増えるに従って、その基準を全国的に統一し、PET の利用促進と安全性の確保を図る必要性が切望されるようになった。これを受けて日本アイソトープ協会は、医学・薬学部にサイクロトロン核医学利用専門委員会（鳥塚莞爾委員長）を設置し、「医療施設ないし医学研究施設内の加速器等で生産された超短寿命核種の臨床利用に関する指針」および「院内サイクロトロン放射性薬剤に関する指針」を1983年に作成し Isotope News 誌（9月号）に公表した。これらの指針は加速器で生産される薬剤の臨床利用を安全かつ効果的に推進する目的で、放射性薬剤の製造、品質管理ならびに前臨床段階における有効性と安全性の評価に関する基本事項を規定するものであった。これらの指針に基づいて、公定書の放射性医薬品基準に対応した「サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針」で放医研、東北大学および秋田脳研の基準を参考にして、9品目 (^{11}C 一酸化炭素ガス、 ^{13}N 窒素ガス、 ^{15}O 酸素ガス、 ^{15}O 二酸化炭素ガス、 ^{15}O 一酸化炭素ガス、 ^{13}N アンモニア注射液、 ^{15}O 水注射液、 ^{18}F 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース注射液、 ^{11}C L-メチオニン注射液)を制定した。その後製法などを一部改定したが、1994年に ^{11}C 酢酸および ^{11}C *N*-メチルスピペロンを追加した。さらに日本薬局方および放射性医薬品基準が改正されたこと、製法に新しい技術が開発されたことなどにより1999年改定し ^{11}C コリン注射液を追加した（全品目

12種類)。

PET 診療の健康保険適用に向けての活動は、1996年4月より ^{15}O 酸素ガス剤が保険に導入されてから、FDG を用いた診療を健康保険の対象とするべく、FDG-PET ワーキンググループ、放射性医薬品専門委員会核薬学ワーキンググループ、PET 薬剤製造施設基準検討ワーキンググループが組織され、日本核医学会 PET 核医学ワーキンググループと連携して環境作りが開始された。その結果「FDG-PET 検査の臨床的有用性と医療経済効果に関する全国調査報告」(2000年3月)、「PET 薬剤製造施設基準」(2000年3月)、「院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン・日本核医学

会」(2001年3月)などのガイドラインが相次いで制定された。さらに「サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」についても市販医薬品に対する放射性医薬品基準(放薬基)に準じて、製法、品質、製造作業環境等に関する基準に対応させて改定した(2001年5月改定)。これらの作業により FDG の健康保険適用の実現性が促進されるであろう。

4. 核医学における FDG の開発の経緯

現在クリニカル PET 分野において最も汎用されている FDG の開発の経緯について紹介する。

図1 三次元収集法 (SET: 2400) で撮影した ^{18}F -FDG の全身 PET 画像

^{18}F -FDG は1976年脳局所グルコース代謝率画像測定用薬剤として開発されたもので、ニューロサイエンス分野における新しい手段として登場した。最初の ^{18}F -FDG は3, 4, 6-トリアセチルグルカルと ^{18}F - F_2 との反応で合成された。このとき ^{18}F -1, 2-ジフルオログルコース体と ^{18}F -1, 2-ジフルオロマンノース体が3:1の割合で生成するので ^{18}F -1, 2-ジフルオログルコース体をガスクロマトグラフィーで分離精製した後、塩酸で加水分解して ^{18}F -FDG を得た。この方法では600 mCi の ^{18}F - F_2 から2時間の操作で98%以上の放射化学純度で17 mCi のFDG を合成することができた。これをブルックヘブン研究所から軽飛行機でフィラデルフィア空港まで運び、合成から約2時間後にペンシルバニア大学でボランティアの被験者に8 mCi が投与され、スクリュウ型の断層撮影装置 Mark IV で世界最初の脳グルコース代謝マップが撮影された。1976年8月16日のことであった。その後分離精製にHPLC が取り入れられ操作が簡略された。またフッ素化試薬として ^{18}F -アセチルハイポフロライド(^{18}F を酢酸カリウム・酢酸カラムに通して生成)を用いることにより立体特異的(95%)にFDG を合成できた。

人体への投与に当たっては安全性が確保される必要があり、FDG の毒性が調べられた。ラットにおける LD_{50} 値は600 mg/kgであることが報告されていたが、それだけでは人への投与を保障するに十分とは言えないので、マウスに14.3 mg/kg、犬に対して0.72 mg/kgを1回/週・3週間投与した。体重変化、血液データに変化がないことを確認後、主要臓器について外観および顕微鏡による組織細胞の観察を行い、なんらの影響がないことを確かめて、ボランティアへの投与を最大1 mg(0.014 mg/kg)とした。この値は犬・マウスに対する急性・亜急性効果の起こらない量に対してそれぞれ、50倍・1 000倍(LD_{50} の40 000倍)の安全係数であった。

^{18}F の製造はサイクロトロンにより $^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$ の核反応で、ターゲットのネオンガス

に微量の F_2 を添加したターゲットを重水素照射することによった。約10年間に上記の方法がFDG 製造の主流であったが、1986年1, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-2-*O*-トリフルオロメタンスルフォニル- β -D-マンノピラノースから ^{18}F -による求核置換反応で1, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-2-[^{18}F]フルオロ- β -D-グルコピラノースを高収率で合成し、次いで保護基を加水分解してFDG を製造する方法が開発された。この方法に使用する ^{18}F -は、同位体濃縮した H_2^{18}O をターゲットとして $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 反応で製造される。10 MeV の低いエネルギーのプロトンでも非常に効率よく製造でき、キュリーレベルのFDG 製造が可能となった。さらにこの反応ではキャリアを加える必要がないので高比放射能のFDG を合成できるなど利点が多いのでその後の製造法の主流となっている。さらにこの方法は、自動合成装置への応用が容易であり、特にジメチルアミノピリジニウムやトリブチルフォスフォニウム塩を結合したポリマー支持体のカラムを用いると ^{18}F -と標識前駆体(トリフレート)を順次このカラムに通すことによって反応を進行させることができる。最近ではこの原理を応用したオンカラム自動合成装置が市販されるようになった。

神経機能診断を初期目的として開発されたFDG は、グルコース代謝、ヘキソキナーゼ活性等の画像解析に有効なことから、心機能診断に応用され、最近では腫瘍の診断にクリニカルPET 用診断薬として汎用されている。

5. 将来への展望

核医学の将来展望として各疾患に対して分子レベルで解析する分子イメージング用標識薬剤の開発が活発に進められつつある。日本においても ^{11}C 標識アンチセンスや、細胞内情報伝達系画像化剤(^{11}C -DAG, ^{18}F -FDAG など)が開発中であり、神経細胞のアポトーシスと関連する IP_2 受容体結合剤(15R-[^{11}C]TICメチルエステル)の前臨床試験も開始されている。また

標識中間体として ^{11}C -メチルトリフレートは優れたメチル化剤として汎用されるであろう。

サイクロトロンを設置しなくても PET 診断を可能とするシステム作りが強く要望されており, ^{18}F -FDG をはじめとした薬剤の供給体制の確立を図る必要があり実現のための努力が図られている。さらにこの目的のためポジトロンジェネレータの開発供給も急務であり, ^{62}Zn - ^{62}Cu (低酸素細胞イメージング), ^{82}Sr - ^{82}Rb (心機能診断) などの検討も始まっている。

現在稼動している PET センターは試運転中を含めて35施設あり, 建設中2施設, 7施設が計画中である。クリニカル PET に対応できる新規薬剤の要望は高く, PET 用放射性医薬品の開発は製薬業界を含めてこれに答える方向で努力されつつある。

文 献

- 1) Clark, J. C. and Buckingham, P. D.: "Short-lived Radioactive Gases for Clinical Use", Butterworth (1975)
- 2) Heiss, W. -D. and Phelps, M. E.: "Positron Emission Tomography of the Brain", Springer-Verlag (1983)
- 3) "放射線医学大系 第36巻 インビボ核医学総論", 中山書店(1985年3月)
- 4) 松浦啓一, 中尾弘之, 小島正治 編著: "脳の機能とポジトロンCT", 秀潤社(1986年4月)
- 5) PET 化学ワークショップ編: PET 用放射性薬剤の製造および品質管理, 日本アイソトープ協会(1996年3月)
- 6) 鳥塚莞爾監修: "クリニカル PET", 先端医療技術研究所(1997年3月)