

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) がんの早期診断に資する新規の PET 薬剤標識技術開発と普及に向けた自動合成装置の開発に関する研究
(英語) Development of novel synthesis and automation technique for PET agent
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 放射線診断科
医長 栗原 宏明
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Diagnostic Radiology.
Chief Physician. Hiroaki Kurihara
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) FBPA 自動合成装置の治験、或いは先進医療にむけた準備
開発課題名： (英語) arrangement of clinical trial for FBPA-PET and automated synthesizer.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 放射線腫瘍科
科長 伊丹 純
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Radiation Oncology.
Department Chair. Jun Itami
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
科長 田村 研治
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Breast and Medical
Oncology. Department Chair. Kenji Tamura
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 放射線診断科
科長 荒井 保明
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Diagnostic Radiology.
Department Chair. Yasuaki Arai

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 薬剤部
薬剤師 本田 納紀

所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Pharmacy.
Pharmacist. Natsuki Honda

研究開発分担者 (日本語) ステラファーマ株式会社
常務取締役 上原 幸樹

所属 役職 氏名: (英語) Stella Pharma Corporation, Executive Officer General Manager of clinical
Development. Kouki Uehara

分担研究 (日本語) FBPA 自動合成装置の開発
開発課題名: (英語) Development of FBPA-automated synthesizer.

研究開発分担者 (日本語) 大学法人慶應義塾大学医学部 放射線診断科
特任准教授 高橋 和弘

所属 役職 氏名: (英語) Keio University School of Medicine, Department of Diagnostic Radiology.
Associate Professor. Kazuhiro Takahashi

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科
助教 金井 泰和

所属 役職 氏名: (英語) Osaka University Graduate School of Medicine.
Assistant Professor. Yasukazu Kanai

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター
主任研究員 吉本 光喜

所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Exploratory Oncology Research and Clinical Trial
Center. Senior Scientist. Mitsuyoshi Yoshimoto

研究開発分担者 (日本語) JFE エンジニアリング株式会社 メディカル事業部
グループマネージャー 大崎 勝彦

所属 役職 氏名: (英語) JFE Engineering Corporation, Comfortable Community Creation.
Group Manager. Katsuhiko Oosaki

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
研究員 立石 裕行

所属 役職 氏名: (英語) National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology.
Scientist. Hiroyuki Tateishi

II. 成果の概要（総括研究報告）

分子標的治療など個々の症例におけるがんの性状に着目した治療法が発展するのに伴い、その効果や副作用の予測など早期診断のための革新的な高度画像診断技術として、患者にやさしく負担の少ないPET薬剤を用いた画像診断法（分子イメージング）が注目されている。ホウ素中性子補足療法（BNCT）も腫瘍の性状に着目した新たな治療法であり、本邦を中心に開発が進められている。BNCTはその原理上、ホウ素が多く蓄積する悪性腫瘍細胞ほど治療効果が期待できるため、適格患者選択には腫瘍組織内のホウ素濃度を正確に予測することが重要である。BNCTの適格患者選択法として現在 ^{18}F 標識フルオロフェニルアラニン（ ^{18}F -FBPA）を用いたPET検査（ ^{18}F -FBPA PET検査）が行われているが、現状では十分な量の ^{18}F -FBPAを合成する方法がなく、 ^{18}F -FBPA PET検査を実施できるのも国内に数施設と限られ、普及が進んでいない。このようにPET検査による分子イメージングは治療効果や副作用を予測する早期診断に最適な診断技術であるが、臨床に応用され新たなPET検査として普及していくためには、高収率・高比放射能を達成できるPET薬剤製造技術の開発とそれを応用したPET薬剤自動合成装置の開発が必須である。我々は ^{18}F -FBPAに焦点を当て、民間企業と連携して、①高収率・高比放射能を達成できる標識技術の確立と、②その標識技術を反映させたPET薬剤自動合成装置の開発を目的として本研究を進めてきた。

平成26年度から28年度の研究により、 ^{18}F アニオンから ^{18}F -FBPAを製造する方法として、6工程からなる合成法と3工程からなる合成法を開発した。平成28年度には、開発した合成法のうち3工程からなる合成法を自動合成装置へ組み込み、プロトタイプの自動合成装置として研究を進めた。プロトタイプの自動合成装置を用いた実験により、 ^{18}F アニオンから ^{18}F -FBPA合成には特に注意を要する工程があることが判明したため、プロトタイプの改造を行い、改良した自動合成装置を用いることで10%前後の収率で ^{18}F -FBPAを自動合成することに成功した。

開発した ^{18}F -FBPA製造法を研究成果として企業に導出するため、関連企業との情報交換を行った。 ^{18}F -FBPAを用いたPET検査の承認に向けた治験は起業主導で行う予定となり、関連する学会と協力して「FBPA-PET戦略会議」を組織し、 ^{18}F -FBPAを用いたPET検査のためのガイドラインを作成開始した。

Boron neutron capture therapy (BNCT) has recently attracted attention and is a targeted radiotherapy method, based on the nuclear reaction of neutrons and ^{10}B . Success of BNCT is dependent on the sufficient accumulation of ^{10}B in tumor cells and not in normal cells. However, even tumors of the same grade may differ according to their biochemical properties. Therefore, it is necessary to assess ^{10}B accumulation in each case prior to performing BNCT. BPA, ^{10}B -borono-L-phenylalanine, is the most frequently used ^{10}B carrier, and ^{18}F -FBPA, an ^{18}F -labelled analog of BPA, has been developed to predict ^{10}B accumulations in tumors and normal tissues by positron emission tomography (PET). Before BNCT, ^{18}F -FBPA-PET study is carried out to evaluate the tumor to normal tissue accumulation ratio. However, the synthesis of ^{18}F -FBPA, which is a radiolabeled amino acid, is limited due to low radio yield, low synthetic yield, and high cost. Therefore few hospitals or institutions can perform synthesis of ^{18}F -FBPA practically. In this study, we have developed two novel methods of ^{18}F -FBPA radio-synthesis, 6-step production method and 3-step production method. Because of its simple procedures, we built a three-step production method into the ^{18}F -FBPA automatic synthesizer. With several modification of the synthesizer, the radio yield of results of ^{18}F -FBPA produced by the automatic synthesizer

has been improved to be approximately 10 % yielding. Under the non-disclosure agreement, we discussed with affiliated companies and exchanged information about ^{18}F -FBPA synthesizer in order to derive our research result to the company. The company agreed with us to collaborate and promote clinical trials for the approval of PET examination using ^{18}F -FBPA, and in cooperation with related academic societies, to formulate guidelines for PET examination using ^{18}F -FBPA.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 15 件)

1. Kono Y, Kurihara H, Kawamoto H, Yasui N, Honda N, Igaki H, Itami J. Radiation absorbed dose estimates for ^{18}F -BPA PET. *Acta Radiol.* 2017 Jan 1;284185116688378.
2. Watanabe Y, Kurihara H, Itami J, Sasaki R, Arai Y, Sugimura K. Relationship between the uptake of ^{18}F -borono-L-phenylalanine and L-[methyl- ^{11}C] methionine in head and neck tumors and normal organs. *Radiat Oncol.* 2017 Jan 14;12(1):17.
3. Kitahara H, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Miyamoto KI, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Tajima K, Terauchi T, Kurihara H, Taniguchi H, Komatsu N, Tobinai K. Prognosis of patients with peripheral T cell lymphoma who achieve complete response after CHOP/CHOP-like chemotherapy without autologous stem cell transplantation as an initial treatment. *Ann Hematol.* 2017 Mar;96(3):411-420.
4. Kano D, Nakagami Y, Kurihara H, Hosokawa S, Zenda S, Kusumoto M, Fujii H, Kaneta T, Saito S, Uesawa Y, Kagaya H. Development of a double-stranded siRNA labelling method by using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and single photon emission computed tomography imaging. *J Drug Target.* 2017 Feb;25(2):172-178.
5. Kobayashi K, Kurihara H, Watanabe Y, Murakami N, Inaba K, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Umezawa R, Takahashi K, Igaki H, Ito Y, Yoshimoto S, Shigematsu N, Itami J. In vivo spatial correlation between $(^{18}\text{F})\text{-BPA}$ and $(^{18}\text{F})\text{-FDG}$ uptakes in head and neck cancer. *Appl Radiat Isot.* 2016 Sep;115:138-46.
6. Gobara H, Arai Y, Kobayashi T, Yamakado K, Inaba Y, Kodama Y, Yamagami T, Sone M, Watanabe H, Okumura Y, Shinya T, Kurihara H, Kanazawa S. Percutaneous radiofrequency ablation for patients with malignant lung tumors: a phase II prospective multicenter study (JIVROSG-0702). *Jpn J Radiol.* 2016 Aug;34(8):556-63.
7. Kurihara H, Shimizu C, Miyakita Y, Yoshida M, Hamada A, Kanayama Y, Yonemori K, Hashimoto J, Tani H, Kodaira M, Yunokawa M, Yamamoto H, Watanabe Y, Fujiwara Y, Tamura K. Molecular imaging using PET for breast cancer. *Breast Cancer.* 2016 Jan;23(1):24-32.
8. Kurihara H, Hamada A, Yoshida M, Shimma S, Hashimoto J, Yonemori K, Tani H, Miyakita Y, Kanayama Y, Wada Y, Kodaira M, Yunokawa M, Yamamoto H, Shimizu C, Takahashi K, Watanabe Y, Fujiwara Y, Tamura K. $(^{64}\text{Cu})\text{-DOTA-trastuzumab}$ PET imaging and HER2

specificity of brain metastases in HER2-positive breast cancer patients. EJNMMI Res. 2015;12:5-8

9. Yoshimoto M, Kurihara H, Fujii H. Theragnostic imaging using radiolabeled antibodies and tyrosine kinase inhibitors. ScientificWorldJournal. 2015:842101. 2015.
10. Kono Y, Shimizu Y, Wakatsuki Y, Yasui N, Aso T, Kawamoto H, Kurihara H. Letter to the editor. Radiat Prot Dosimetry. 20BG radiotherapy for neuroendocrine tumors : Guideline Drafting Committee for Radiotherapy with (131)I-MIBG, Committee for Nuclear Oncology and Immunology, The Japanese Soci15 Mar;163(4):533-4.
11. Kinuya S, Yoshinaga K, Higuchi T, Jinguji M, Kurihara H, Kawamoto H. Draft guidelines regarding appropriate use of (131)I-MIety of Nuclear Medicine. Ann Nucl Med. 2015;29:543-52.
12. Kinuya S, Yoshinaga K, Higuchi T, Jinguji M, Kawamoto H, Kurihara H. [Draft guideline regarding appropriate use of 131I-MIBG radiotherapy for neuroendocrine tumors Drafting Committee for Guideline of Radiotherapy with 131I-MIBG, Committee for Nuclear Oncology and Immunology, The Japanese Society of Nuclear Medicine]. Kaku Igaku. 2015;52:1-15.
13. Tani H, Kurihara H, Hiroi K, Honda N, Yoshimoto M, Kono Y, Murakami R, Kumita S, Arai Y, Itami J. Correlation of (18)F-BPA and (18)F-FDG uptake inth head and neck cancers. Radiother Oncol. 2014;113(2):193-7
14. Kono Y, Tanaka R, Tsutsumida A, Yamazaki N, Kitamura H, Aso T, Kurihara H, Fukushi M. Sentinel lymph node mapping of melanoma using technetium-99m phytate by a hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography. J Dermatol. 2014;41:655-6
15. Nagao T, Hojo T, Kurihara H, Tsuda H, Tanaka-Akashi S, Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous breast augmentation surgery. Breast Cancer. 2014;21:624-8

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ¹⁸F-FBPA-PET を用いた腫瘍内 BPA 濃度予測の妥当性の評価, ポスター, 吉本光喜, 本田納紀, 廣井建太, 中村哲志, 栗原宏明, 伊藤昌司, 伊丹純, 藤井博史, 日本薬学会第 137 年会. 2016/3/24-27, 国内.
2. 銅触媒を用いた酸化的フッ素化反応を利用した [¹⁸F]FBPA の標識合成, ポスター, 本田納紀, 吉本光喜, 栗原宏明, 水川陽介, 大崎勝彦, 伊丹純, 立石裕行, 高橋和弘, 寺門浩之, 日本薬学会第 137 年会. 2016/3/24-27, 国内.

3. 担癌マウスにおける ^{18}F -FBPA 及び BPA の腫瘍集積に関する比較検討, ポスター, 吉本光喜, 本田納紀, 廣井建太, 中村哲志, 栗原宏明, 伊藤昌司, 伊丹純, 藤井博史, 第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2016/8/6-7, 国内.
4. LAT1 トランスポータを介した [^{18}F]-2-fluoro-4-borono-L-phenylalanine (^{18}F -FBPA) の細胞内輸送に関する検討, 口頭, 本田納紀, 吉本光喜, 栗原宏明, 井垣浩, 伊丹純, 第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2016/8/6-7, 国内.
5. [^{18}F]FBPA 製造のこれから～保険診療に向けて～, 口頭, 吉本光喜, PET 化学ワークショップ 2017, 2017/2/10-12, 国内.
6. ^{18}F アニオンを用いた ^{18}F -FBPA の合成, 口頭, 立石裕行, 高橋和弘, 荒野泰, 辻厚至, 渡辺恭良, 佐賀恒夫, 第 12 回日本中性子捕獲療法学会学術大会, 2015/9/4, 国内.
7. [^{18}F] FBPA の ^{18}F (イオン) からの合成法の検討, 金井 泰和, 第 12 回日本中性子捕獲療法学会学術大会, 2015/9/4, 国内.
8. Biological characterization of 4-borono-2- ^{18}F -fluoro-phenylalanine for boron neutron capture therapy. Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N, Fujii H. The 62st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2015/6, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Immuno-imaging of HER2 and Molecular Targeting Therapy, 栗原宏明, 第 74 回日本放射線学会総会 シンポジウム 6, 2015/4, 国内
2. ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab PET imaging in HER2-positive breast cancer patients, 栗原宏明, International Congress of Radiation Research 2015, Symposium 2, 2015/5, 国内
3. 核医学の最前線 診断と治療, 栗原宏明, 第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会 教育講演, 2015/7, 国内

(4) 特許出願