

グローバル技術が支える革新的な 完全自動ロボテックPETプローブ合成装置



松井 一裕

Matsui Kazuhiro

(住商ファーマインターナショナル(株))

1 はじめに

有機化学合成における自動化装置として、コンビナトリアルケミストリーでのロボット合成装置、DNA・ペプチド合成装置あるいは核医学における各種プローブ合成装置などが広く知られている。それらの装置の多くは、多数のチューブ、バルブ等を使用し、複雑なものが多い。

核医学分野（特にPET分野）でのプローブの化学合成においては、ハードウェアの煩雑な変更（チューブの付け替え・バルブ操作等）を軽減するため、ホットセル内で使用可能な使い捨てのカセット方式の合成装置が普及している。それらカセット式装置が合成するプローブのほとんどは [^{18}F]Fluoro deoxy glucose (FDG) であり、他プローブの多くは、前臨床及び臨床研究での使用を目的として、マニュアルタイプの装置により合成されている。現在普及している [^{18}F]FDG 合成を主目的とするカセット式プローブ合成装置は、高度に洗練されているが、FDG 以外を合成する場合（改変し得る装置に限定されるが）、マニュアル合成装置と同様に、装置に連結された多数のチューブやバルブ類の大幅な変更が必要である。

合成装置のハードウェア上に煩雑な改変をほとんど加えることなく、複数種のプローブ合成を完全自動でかつ同時に成し遂げる装置が、米



図1 新規PETプローブ合成装置

国カリフォルニア州立大学（UCLA）のグループらにより開発された。装置に関する文献（主に文献1, 2）を中心として、新たなコンセプト（加温・加圧可能な複数反応槽使用、ドラック探索・開発・生産を同一機台で実施等）を実現した新規完全自動ロボテックPETプローブ合成装置ELIXYS（以下、本装置）（図1）を紹介させていただきたい。

2 装置のコア技術

2.1 反応槽（リアクター又はポット）及びフレキシブルアクセスが可能なカセット

本装置は3つのプローブ合成用反応槽を備えているが、それらの反応槽バイアルの上部は、カセットカートリッジ（図2）下面に取り付けられた、シリコンラバー部に密着させることで完全密閉が可能である。ロボテック機構によ

る、この反応槽開口部の完全密閉状態へのキャッピングと試薬添加・気化反応時などにおける反応槽へのアクセスが、本装置のコア技術である(図3)。反応槽位置はロボテック機構により制御され、合成反応のユニットシーケンスが規定するとおりに、反応槽は完全密閉状態で反応させる位置(React 1・React 2)、試薬を追加導入する位置(Add)、反応溶液を気化させる位置(Evaporate)、反応後の溶液を導出する位置(Transfer)等へ移動する。

カセットカートリッジは11個の試薬バイアル(ゴムキャッピングされた状態でアルミシーリングされている)を装着でき、ガスの出入り、バキューム、反応溶液の移動が可能な構造となっている。試薬がプレセットされたカートリッジとして、GMP*製造されたものも提供できる。

2.2 反応槽及び試薬バイアルを移動させるためのロボテック機構

反応槽はシリンダーとY軸直線アクチュエーターから成るロボテック機構で移動が可能となっており、加温・冷却が可能である。反応槽はCCDカメラで内部観察できるようになっており、3つの反応槽のそれぞれの内部状態はリアルタイムモニタリングできる(図4)。

* GMP (Good Manufacturing Practice) は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」の略称である。

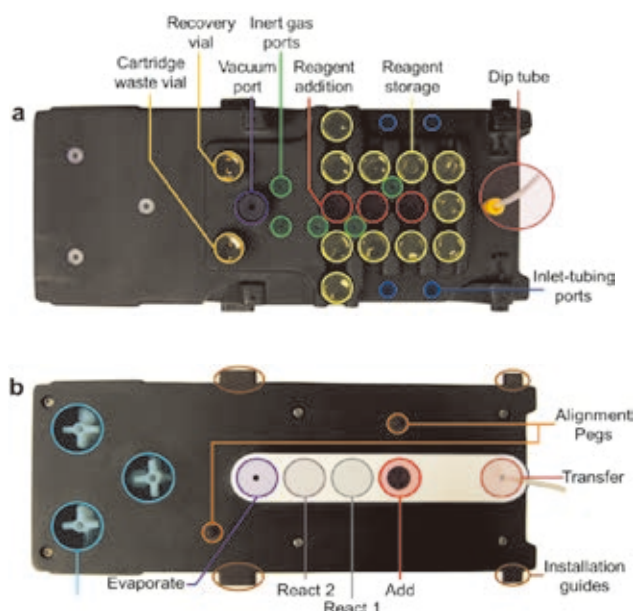


図2 カセットカートリッジの配置
a) 上面図, b) 下面図
(文献2)より

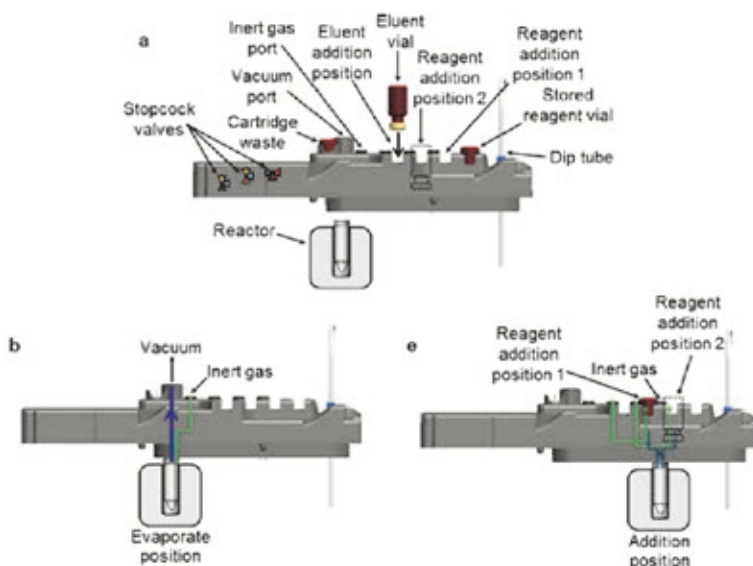


図3 カセットカートリッジと反応槽の位置関係
a) 反応槽非密閉状態, b) 反応槽密閉状態(気化反応位置),
e) 反応槽密閉状態(試薬添加位置)
(文献2)より

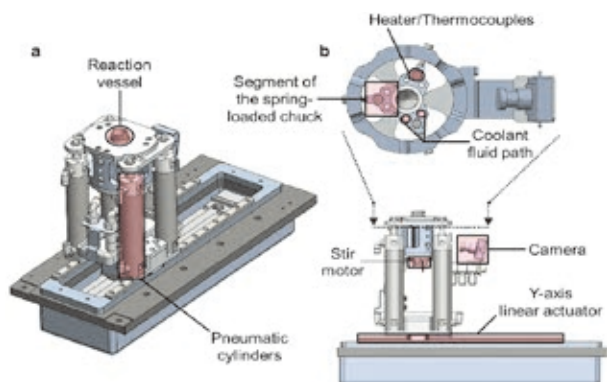


図4 反応槽を支える機構
 a) 圧縮空気入りシリンダー4本からなる支持体上部の反応槽
 b) 反応槽周囲のばねかけ式固定具、攪拌モータ、ヒータ、冷却機構及びカメラ これら全体はY軸上で直線移動でき、シリンダーで上下可能 (文献2より)

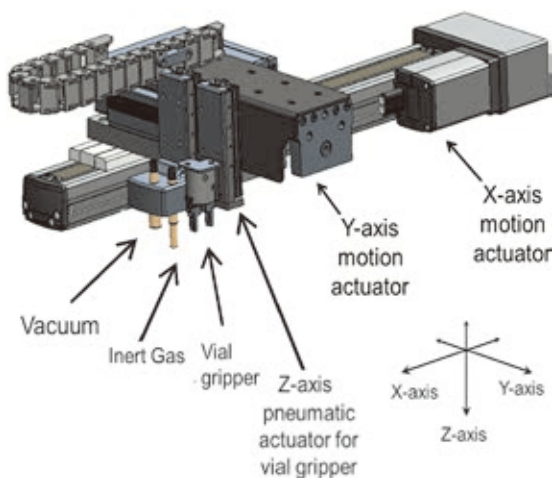


図5 カセットカートリッジ上部にアクセスするロボテック機構
 X軸・Y軸方向に稼働し、バイアルをつかんで移動させる。ガス供給、吸引ラインより、カートリッジにアクセスできる (文献2より)

2.3 カセットカートリッジ上バイアルの取扱い等のためのロボテック機構

カセットカートリッジ上のバイアルは図5に示す、X、Y、Z軸にモータ稼働できるロボテックアームにより取り扱うことができる。バイアルは“Vial Gripper”で掴まれ、カートリッジ

上を移送される。また、ガス及びバキュームのアクセスもこの機構が実行する。

これらの機構の構成パーツ及び制御システムは、オムロン(株)、(株)アイエイアイ、SMC社などの日本を起点とする企業や、ドイツ、米国の企業が製造している。

2.4 合成反応のプログラミングと操作単位 (Operation Unit)

本装置による合成ステップは、簡易に操作可能なソフトウェア上で、理解しやすいユニットを単位として設定される(表1)。複雑なプログラムステップを構築する必要がないため、ユーザー側の負担が少なく、プログラム作成時エラーも減少できる。そして各プローブのプログラムシーケンスはどの本装置でも使用可能であるため、ある施設で作成されたシーケンスを調整することなく、ほかの施設でも使用可能である。マニュアル合成装置で必要となることが多い、装置ごとのプログラム調整が不要となる。

3 本装置による合成反応事例

文献1)においては、 $[^{18}\text{F}]$ FDGをはじめ、8種類のPETプローブの合成結果が示されている(表2) ($[^{18}\text{F}]$ FAC: 2-deoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro- β -D-arabinofuranosyl cytosine, $[^{18}\text{F}]$ FMAU: 2-deoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-5-methyl-1- β -L-arabinofuranosyl uracil, $[^{18}\text{F}]$ FEAU: 2'- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-5-ethyl-1- β -D-arabinofuranosyl uracil, $[^{18}\text{F}]$ SFB: N-succinimidyl-4- $[^{18}\text{F}]$ fluorobenzoate, $[^{18}\text{F}]$ FLT: $[^{18}\text{F}]$ fluorothymidine, $[^{18}\text{F}]$ SFB: 9-(4- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-3-[hydroxymethyl]butyl) guanine, $[^{18}\text{F}]$ Fallypride)。

論文中の合成条件は、コンセプトの実証を目的としているため、十分には至適化されていないが、収量は他装置での値と同等であり、条件検討で更に向上する可能性がある。

本装置1台が有する3つの反応槽を使用する

ことで、1日の間で前臨床用途の3種のPETプローブの合成が可能であり、それぞれのプローブは臨床用途での品質管理(QC)テストをパスすることができる。複数合成したPETプローブは、マウス等の小動物及び前臨床PET装置を用いて(例えば10分間のPETスキャンなどを実施して)、撮像に使用できるが、合成装置のハードウェアをほとんど変更することなく、達成できるのである(図6)。

4 本装置で可能となること

本装置により以下のことが実現できる。

- 1) 複数種(最多で3種)のPETプローブの同時合成
- 2) 複数種の合成条件(最多で3条件)の同時検討
- 3) 高圧・高温下での合成(各槽の反応状態はリアルタイムでCCDカメラにて確認)

表1 各種合成装置に必要な操作単位数

| System | Probe | Operation count |
|------------|------------------------------|--------------------|
| ELIXYS | [¹⁸ F]FDG | 18 unit operations |
| ELIXYS | D-[¹⁸ F]FAC | 42 unit operations |
| ELIXYS | L-[¹⁸ F]FMAU | 42 unit operations |
| ELIXYS | [¹⁸ F]SFB | 15 unit operations |
| ELIXYS | [¹⁸ F]FLT | 15 unit operations |
| ELIXYS | [¹⁸ F]Fallypride | 12 unit operations |
| Synthera | [¹⁸ F]FDG | 227 program steps |
| Synthera | [¹⁸ F]FLT | 241 program steps |
| Synthera | [¹⁸ F]SFB | 206 program steps |
| FASTlab | [¹⁸ F]FDG | 335 program steps |
| Explora RN | [¹⁸ F]FLT | 72 program steps |

- 4) 少ステップ数のプログラム設定での自動合成
- 5) 試薬ラインやジョイントをほとんど変更しない、別種プローブ合成への切り替え
- 6) ミニセル内での合成装置の格納・使用

5 おわりに

論文中で使用されている合成装置はUCLAグループ(Crump研究所)のオリジナル技術のみならず日本のロボティックベンチャーの技術・パーツが織り込まれており、新規プローブ合成装置のコンセプト(複数反応槽での同時合成、加温・加圧による合成反応の実施、ロボテックスによる装置制御、バルブ・チューブ等のハード面の変更を加えない複数プローブの合成)はグローバル技術を集結する形で実現されており、成果物である各種PETプローブは臨床QCテストをクリアできるレベルであることが確認された。

本装置を開発したUCLAグループは、PET装置の生みの親の1人であるProf. M. Phelpsの流れを汲むとともに、これまで数多くの小動物PET装置のプロトタイプ・実証機を開発した経緯があり、それらの商業機は小動物イメージング分野にて主要なものとなっている。現在はUCLAグループから独立起業したSofie Biosciences社(以下Sofie社)が中心となり、世界最小サイズの小動物用PET装置(G4 PET/X-rayとG8 PET-CT装置)、及び本装置を開発・製品化し、PETイメージングにおける様々

表2 各種PETプローブの合成データ(文献1より)

| Tracer | Decay-corrected radiochemical yield (%) | Synthesis duration (min)* | Specific activity [†] | |
|---------------------------------------|---|---------------------------|--------------------------------|-----------|
| | | | GBq/μmol | Ci/μmol |
| D-[¹⁸ F]-FAC | 31 ± 4 (n = 11) | 163 | 37-44 | 1.0-1.2 |
| L-[¹⁸ F]-FMAU | 49 ± 7 (n = 7) | 170 | 100-170 | 2.7-4.6 |
| D-[¹⁸ F]-FEAU (3-reactor) | 39 ± 4 (n = 3) | 180 | 3.8-5.1 [‡] | 0.10-0.14 |
| D-[¹⁸ F]-FEAU (1-reactor) | 28 ± 4 (n = 3) | 140 | 7.4-20 [‡] | 0.20-0.53 |
| [¹⁸ F]-FDG | 70 ± 9 (n = 3) | 38 | NA | |
| [¹⁸ F]-FLT | 69 ± 3 (n = 5) | 65 | 67-481 | 1.8-13 |
| [¹⁸ F]-fallypride | 66 ± 8 (n = 6) | 56 | 15-78 [‡] | 0.4-2.1 |
| [¹⁸ F]-FHBG | 11 ± 2 (n = 3) | 87 | 92-189 | 2.5-5.1 |
| [¹⁸ F]-SFB | 69 ± 8 (n = 6) | 78 | 63 | 1.7 |

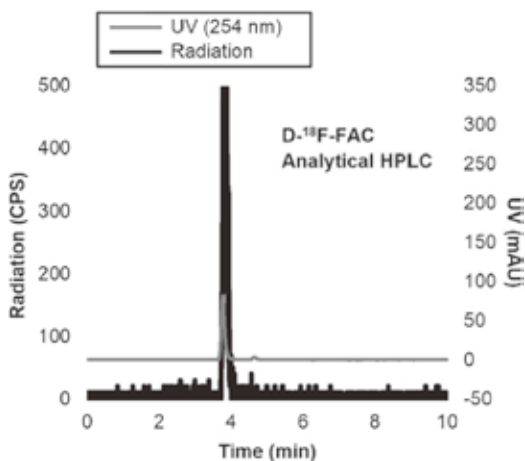


図6 合成した ^{18}F FACのHPLC分析
(文献1より)

な面でのハードルを打破することを試みている。UCLA等と協業しつつ、本装置は現在も

PETプローブの合成アプリケーション例を増している。さらに、別形式で放射線完全自己遮蔽型マイクロフルイデクス自動合成装置(PHENYX)が、同社より上市される予定となっている。

PETイメージングにおける、UCLAグループ及びSofie社が目指す新しいコンセプト・装置の早期実現は、グローバル技術の積極的取り入れによるものであり、ほかの追従を許さないスピード感が感じられる。

参考文献

- 1) Lazari, M., *et al.*, *J. Nucl. Med. Technol.*, **42**, 203–210 (2014)
- 2) Claggett, S., *et al.*, *EJNMMI Research*, **3**(1), 53 (2013)
- 3) Lazari, M., *et al.*, *EJNMMI Research*, **3**(1), 52 (2013)