(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 12 月 8 日(08.12.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/194586 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 227/18 (2006.01) *C07B 59/00* (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01) *C07C 229/48* (2006.01)
B01J 20/22 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/064396

(22) 国際出願日: 2016 年 5 月 13 日(13.05.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-115179 2015 年 6 月 5 日(05.06.2015) JP

(71) 出願人: 日本メジフィジックス株式会社(NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1360075 東京都江東区新砂３丁目４番１０号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 中村 大作(NAKAMURA, Daisaku); 〒1360075 東京都江東区新砂３丁目４番１０号 日本メジフィジックス株式会社内 Tokyo (JP). 外山 正人(TOYAMA, Masahito); 〒1360075 東京都江東区新砂３丁目４番１０号 日本メジフィジックス株式会社内 Tokyo (JP). 赤間 佳(AKAMA, Kei); 〒1360075 東京都江東区新砂３丁目４番１０号 日本メジフィジックス株式会社内 Tokyo (JP). 江原 秀明(EHARA, Hideaki); 〒1360075 東京都江東区新砂３丁目４番１０号 日本メジフィジックス株式会社内 Tokyo (JP).

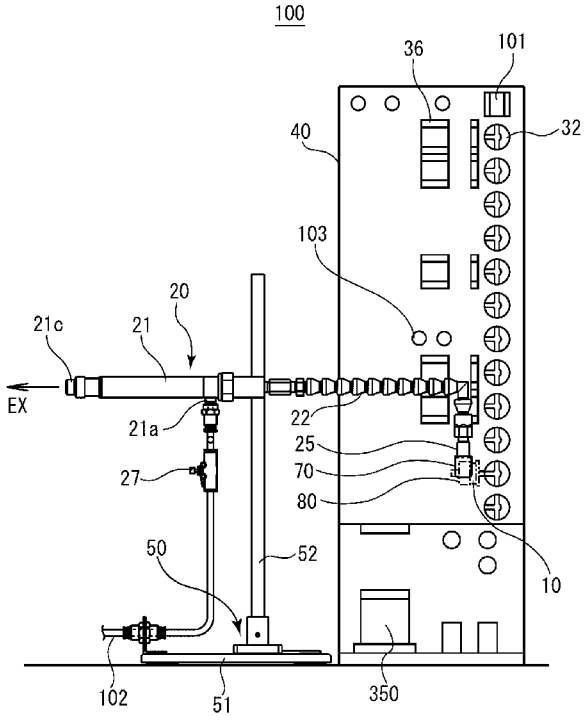
(74) 代理人: 右田 俊介(MIGITA, Shunsuke); 〒1020076 東京都千代田区五番町５－６ビラカーサ五番町５０９号 ソナーレ特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) **Title**: DEVICE AND METHOD FOR PRODUCING RADIOACTIVELY LABELED COMPOUND

(54) 発明の名称 : 放射性標識化合物の製造装置及び製造方法



(57) **Abstract**: A radioactively labeled compound production device (100) is a production device for producing a radioactively labeled compound by introducing a radioactive isotope into a non-radioactively labeled precursor compound. The production device (100) is provided with: a solid phase extraction section (10) in which a specific treatment, i.e., the reaction of an intermediate compound, the purification of the intermediate compound or the purification of the radioactively labeled compound, is carried out; and a cooling section (20) for cooling the solid phase extraction section (10) during the specific treatment.

(57) 要約: 放射性標識化合物の製造装置（１００）は、非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する製造装置である。製造装置（１００）は、中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は放射性標識化合物の精製である特定処理が実行される固相抽出部（１０）と、特定処理が実行される際に固相抽出部（１０）を冷却する冷却部（２０）と、を備える。

WO 2016/194586 A1

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 放射性標識化合物の製造装置及び製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、放射性標識化合物の製造装置及び製造方法に関する。

背景技術

[0002] 放射性標識化合物は、放射性同位元素で標識した化合物であり、放射性同位元素（核種）を所定の標識前駆体化合物に導入する工程などを経て製造される。放射性標識化合物は、放射性薬剤などとして用いられる。

[0003] 特許文献１には、放射性標識化合物等の有機化合物の製造に用いられる製造装置について記載されている。

更に、特許文献１には、上記の製造装置を用いて、放射性標識化合物の一種である［^{18}Ｆ］１－アミノ－３－フルオロシクロブタンカルボン酸（以下、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣという）を製造する方法についても記載されている。

［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを製造する場合、例えば、特許文献１に記載されているように、脱保護反応を行う固相抽出カラムと、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの精製を行う精製カラムと、を備える製造装置が用いられる。

[0004] ［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを製造する方法としては、例えば特許文献２にも記載されているように、標識前駆体化合物に放射性フッ素を導入する放射性フッ素化工程と、放射性フッ素化工程により製造された中間体化合物についてアルカリ溶液により脱保護（脱エステル化）を行う脱保護工程（脱エステル化工程）と、脱保護工程にて得られた化合物につきアミノ保護基の脱保護を行う脱アミノ保護基工程と、を含むものが知られている。

上記の製造装置を用いる場合、脱保護工程（脱エステル化工程）は、上記の固相抽出カラムにて行われ、精製カラムにおける［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの精製は、脱アミノ保護基工程の後で行われる。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開２０１４－２０１５７１号公報

特許文献2：国際公開第２００７／１３２６８９号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者等は、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの製造に際し、アルカリ溶液と接触させて行う脱保護工程中に固相抽出カラムが高温となると、カラム中の充填剤の一部が溶出液に混入し精製カラムの詰まりが生じて反応液を送液できなくなるという現象が発生することを新たに見出した。この不具合は、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの製造に限らず、放射性標識化合物を製造又は精製するに際しても、固相抽出カラム等の固相抽出部が高温となることにより、同様に発生しうる。更に、精製カラムを用いない場合であっても、充填剤が溶出することにより、充填剤が最終生成物に混入することで最終生成物の純度を低下させたり、精製を煩雑にしたりする等の不具合が生じることが懸念される。

[0007] 本発明は、上記の課題に鑑みなされたものであり、固相抽出法により中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は放射性標識化合物の精製を行う工程で固相抽出部が高温となることに起因する不具合の発生を抑制することが可能な、放射性標識化合物の製造装置および放射性標識化合物の製造方法を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明によれば、非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する放射性標識化合物の製造装置であって、中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は前記放射性標識化合物の精製である特定処理が実行される固相抽出部と、前記特定処理が実行される際に前記固相抽出部を冷却する冷却部と、を備える放射性標識化合物の製造装置が提供される。

[0009] また、本発明によれば、非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する放射性標識化合物の製造方法であって、中間体化合物又は前記放射性標識化合物が保持された固相抽出部を局所的

に冷却しながら、前記中間体化合物の反応、前記中間体化合物の精製、又は前記放射性標識化合物の精製である特定処理を前記固相抽出部にて行う工程を備える放射性標識化合物の製造方法が提供される。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、固相抽出法により中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は放射性標識化合物の精製を行う工程で固相抽出部が高温となることに起因する不具合の発生を抑制することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]第１の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置の模式図である。

[図2]第２の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置の正面図である。

[図3]第２の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置の流路カートリッジの一例を示す斜視図である。

[図4]図４（ａ）及び図４（ｂ）は第２の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置の冷却部を示す図であり、このうち図４（ａ）は正面図、図４（ｂ）は平面図である。

[図5]図５（ａ）及び図５（ｂ）は第２の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置の冷却部を示す図であり、このうち図５（ａ）は右側面図、図５（ｂ）は圧縮空気供給管保持ブラケットの左側面図である。

[図6]図６（ａ）及び図６（ｂ）は第２の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置のカバー周辺を示す図であり、このうち図６（ａ）は正面図、図６（ｂ）は側面形状及び側断面形状を示す図である。

[図7]第２の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置のブロック構成を示す図である。

[図8]第２の実施形態の変形例に係る放射性標識化合物の製造装置の固相抽出部及びヒートシンクを示す正面図である。

[図9]第３の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置を説明するための図である。

[図10]第３の実施形態及び比較形態に係る放射性標識化合物の製造装置の固

相抽出部の温度変化の一例を示すタイムチャートである。

[図11]放射性標識化合物の製造時における固相抽出部の温度と、固相抽出部からのケイ素の溶出量との関係を示す図である。

[図12]変形例に係る放射性標識化合物の製造装置の冷却部を示す正面図である。

発明を実施するための形態

[0012] 上述した目的、およびその他の目的、特徴および利点は、以下に述べる好適な実施の形態、およびそれに付随する以下の図面によってさらに明らかになる。

以下、本発明の実施形態について、図面を用いて説明する。なお、すべての図面において、同様の構成要素には同一の符号を付し、適宜に説明を省略する。

[0013] 〔第１の実施形態〕

図１は第１の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置１００（以下、単に製造装置１００）の模式図である。

図１に示すように、製造装置１００は、非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する装置であって、特定処理が実行される固相抽出部１０と、特定処理が実行される際に固相抽出部１０を冷却する冷却部２０と、を備えている。特定処理は、中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は放射性標識化合物の精製である。

このうち、中間体化合物の反応には、脱エステル化などの加水分解反応などが含まれる。また、この加水分解反応には、脱保護反応などが含まれる。

本発明において「中間体化合物」とは、標識前駆体化合物から製造装置１００を用いて製造される目的放射性標識化合物の反応が多段階に亘る場合に得られる中間生成物のことをいい、放射性同位元素が導入されたものである。例えば、目的の放射性標識化合物が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基など、放射性同位元素の導入反応に対して活性を有する置換基を備える場合は、放射性同位元素と置換される脱離基とともに、これらの活性基

を保護した保護基を備える化合物を標識前駆体化合物とし、放射性同位元素を有する置換基と保護基とを備える化合物を中間体化合物とすることができる。

冷却部２０の冷却方式は特に限定されない。例えば、循環水を用いて冷却する方式（水冷式）であっても良いし、ペルチェ素子を利用して冷却する方式のものであっても良いし、後述する他の実施形態のように冷風により冷却する方式のものであっても良い。

また、製造装置１００を用いて製造される放射性標識化合物は、特に限定されないが、有機化合物が好ましい。また、放射性同位元素は、特に限定されないが、一例として、^{18}Ｆ又は^{11}Ｃを例示することができる。

固相抽出部１０は、クロマトグラフィー充填剤として適切な粒子または他の形態の固定相が充填されたカラム又はカートリッジである。このカラム又はカートリッジに使用される充填剤としては、シリカゲルベースの充填剤、樹脂ベースの充填剤、イオン交換充填剤、フロルジルベースの充填剤、アルミナベースの充填剤等が挙げられるが、シリル基が結合した固相担体が好ましい。

固相抽出部１０における反応又は精製に供される中間体化合物又は放射性標識化合物の種類も限定されないが、有機化合物が好ましい。

固相抽出部１０において反応又は精製に用いられる試薬は液体であればその種類については特に限定されないが、固相抽出部１０においてシリル基が結合した固相担体が用いられる場合は、アルカリが好ましい。アルカリとしては、例えばアルカリ金属の水和物やアルコキシドが挙げられる。これらアルカリは、水やアルコールに溶解して用いられる。アルカリとして、具体的には、水酸化ナトリウムの水溶液や、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液が挙げられる。

このように、固相抽出部１０は、例えば、シリル基が結合した固相担体を備えており、固相抽出部１０において、アルカリ存在下で特定処理が実行される。

製造装置１００は、標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入する標識導入部３４０と、製造される目的物を回収する目的物回収容器３５０と、を更に備えている。

[0014] また、本実施形態に係る放射性標識化合物の製造方法は、非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する放射性標識化合物の製造方法であって、放射性標識化合物が保持された固相抽出部１０を局所的に冷却しながら、特定処理として、中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は放射性標識化合物の精製を固相抽出部１０にて行う工程を備える。

ここで、固相抽出部１０を局所的に冷却するとは、製造装置１００において固相抽出部１０を含む一部領域（製造装置１００の全体ではない領域）を選択的に冷却することを意味する。

また、例えば、後述する第２の実施形態のように製造装置１００がキャビネット（筐体）を備える場合、キャビネット内において固相抽出部１０を含む一部領域（キャビネットの全体ではない領域）を選択的に冷却することを意味していても良い。

また、製造装置１００が、加熱条件下で行う工程を実行するための加熱部を備える場合、冷却部２０による冷却作用によって実質的に加熱部が冷却されないように、冷却部２０により固相抽出部１０を冷却することを意味していても良い。

[0015] 本実施形態によれば、冷却部２０により固相抽出部１０を冷却することによって、固相抽出部１０が高温となってしまうことを抑制することができる。よって、固相抽出法により中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は放射性標識化合物の精製を行う工程で固相抽出部１０が高温となることに起因して固相抽出部１０の充填剤の一部が溶出液に混入することによる不具合の発生を抑制することができる。例えば、製造装置１００が精製カラムを備える場合、精製カラムの詰まりを抑制することができる。

[0016] 〔第２の実施形態〕

図２及び図３は第２の実施形態に係る製造装置１００を説明するための図である。このうち図２は製造装置１００の正面図、図３は製造装置１００が備える流路カートリッジ６０の一例を示す斜視図である。

図４（ａ）～図６（ｂ）は製造装置１００が備える冷却部２０を説明するための図である。このうち図４（ａ）、図４（ｂ）及び図５（ａ）は、冷却部２０とそれを支持する支持器具５０とを示しており、このうち図４（ａ）は正面図、図４（ｂ）は平面図、図５（ａ）は右側面図である。図５（ｂ）は支持器具５０が備える圧縮空気供給管保持ブラケット５４等を示す左側面図である。図６（ａ）及び図６（ｂ）は製造装置１００が備えるカバー７０の周辺を示す図であり、このうち図６（ａ）は正面図、図６（ｂ）は側面形状及び側断面形状を示す図である。

図７は第２の実施形態に係る製造装置１００のブロック構成を示す図である。

[0017] 本実施形態に係る製造装置１００は、様々な化合物の合成や精製に対応しうるように構成されている。

製造装置１００は、当該製造装置１００の動作制御を行う制御部１１０（図７）を備えており、制御部１１０の制御下で製造装置１００の各構成要素の動作制御を行うことにより、所定の放射性標識化合物の製造に必要な各工程を自動的に行って、当該所定の放射性標識化合物を自動的に製造することが可能に構成されている。より具体的には、モータ等の電気部品の動作制御を制御部１１０が行うことによって、所定の放射性標識化合物が自動的に製造される。

[0018] 図２に示すように、製造装置１００は、各種の構成要素が搭載されるキャビネット４０を備えている。キャビネット４０には、製造装置１００を用いて製造する化合物の種類や製造の方法などに応じた構成要素が搭載されている。

製造装置１００における各構成要素の並び方は、特に限定されない。例えば、製造装置１００において、各構成要素は、上下に並んで配置されていて

も良いし、水平方向に並んで配置されていても良いし、上下方向に並んで配置された構成要素と水平方向に並んで配置された構成要素とが混在していても良い。

製造装置１００は、放射性標識化合物の製造過程で用いられる液体の流路上に複数の三方活栓を備えていることが一般的であるが、これら三方活栓は、キャビネット４０に対して着脱可能に設けられていても良いし、着脱不能に固定的に設けられていても良い。

一例として、製造装置１００には、図３に示される流路カートリッジ６０が着脱可能に設けられている。

この場合、キャビネット４０の上部の前面には、流路カートリッジ６０（図３）の液溜６１を保持するカートリッジ保持部１０１が設けられている。

また、キャビネット４０の前面には、複数のバルブホルダ３２が設けられている。バルブホルダ３２は、流路カートリッジ６０が備える三方活栓６２のハンドルを受容し保持することが可能に構成されている。キャビネット４０内には、各バルブホルダ３２と対応するモータが設けられており、各バルブホルダ３２には各モータの回転軸が連結されている。モータが駆動することにより、バルブホルダ３２が回転するとともに、当該バルブホルダ３２によって保持されている三方活栓６２が回転し、流路カートリッジ６０が構成する流路が切り替えられるようになっている。

キャビネット４０に設けられたモータ等の電気的に駆動する部品（電気部品）は、制御部１１０から出力される制御信号によって動作制御される。したがって、流路の切り替え等の動作は、制御部１１０の制御下で自動的に行うことができる。

[0019] 更に、キャビネット４０の前面には、例えば、シリンジ装着部３６が設けられており、キャビネット４０の前面側にシリンジ（不図示）を装着することができるようになっている。この場合、キャビネット４０には、シリンジのプランジャをモータやバネなどで移動させるシリンジ駆動機構が設けられており、シリンジからの液の排出やシリンジへの液の吸入を自動的に行うこ

とが可能となっている。

また、入出力ポート１０３がキャビネット４０の前面側に設けられていても良い。入出力ポート１０３は、放射性標識化合物の製造過程で用いられる液体の入出力ポートである。入出力ポートの奥には液体に様々な処理を行う要素が搭載されていてもよい。一例として、例えば液温を調節する要素や、液圧を上昇させるポンプなどが搭載されていてもよい。

[0020] 図３に示される流路カートリッジ６０は、放射性標識化合物の製造過程で用いられる液体の流路の少なくとも一部分を構成するものである。

流路カートリッジ６０は、例えば、相互に連結された複数の三方活栓６２と、三方活栓６２に装着されたシリンジ６３と、三方活栓６２に装着された固相抽出部１０などのカラムと、最上位置の三方活栓６２の上側に連結された液溜６１と、を備えている。

一例として、流路カートリッジ６０は、キャビネット４０の前面側に着脱可能となっている。この場合、流路カートリッジ６０は、各三方活栓６２のハンドルが、キャビネット４０の前面側に設けられた各バルブホルダ３２により保持されるとともに、キャビネット４０の上部前面に設けられたカートリッジ保持部１０１により液溜６１が保持されることによって、キャビネット４０の前面側に保持される。

ただし、流路カートリッジ６０は、キャビネット４０に対し着脱不能に固定されていても良い。

[0021] 流路カートリッジ６０が上部に液溜６１を備えることや、図示される固相抽出部１０やシリンジ６３の位置や数、三方活栓６２の数、隣接する三方活栓までの距離などは、全て例示であり、具体的な要望に応じて様々に変更可能である。

なお、製造装置１００は、図示しないプラスチックチューブ等の流路構成部材を含んでおり、三方活栓６２、固相抽出部１０、入出力ポート１０３などに対して、適宜に流路構成部材が接続されることにより、流路が構成されている。

[0022] 製造装置１００を用いて製造される放射性標識化合物の好適な一例としては、ＰＥＴ（ポジトロン断層法）やＳＰＥＣＴ（単一光子放射断層撮影）を用いた核医学検査で使用される短寿命の放射性標識化合物が挙げられる。ただし、製造装置１００によりその他の放射性標識化合物を製造しても良い。

[0023] 図２に示すように、本実施形態の場合も、製造装置１００は、特定処理が実行される固相抽出部１０と、特定処理が実行される際に固相抽出部１０を冷却する冷却部２０と、を備えている。

[0024] 本実施形態の場合、冷却部２０は、固相抽出部１０を冷風により冷却する冷風装置を含む。

図４（ａ）に示すように、この冷風装置は、例えば、ボルテックスチューブ２１を含んで構成されている。

ボルテックスチューブ２１は、圧縮空気が導入されることにより該圧縮空気を冷風と温風とに分離してそれぞれ出力するものであり、圧縮空気が導入される導入部２１ａと、冷風を吹き出す冷風出力部２１ｂと、熱風を吹き出す熱風出力部２１ｃと、を備えている。

ボルテックスチューブ２１は、一方向に長尺な筒状に形成されており、その一端（図４（ａ）における右端）には冷風出力部２１ｂが、他端（図４（ａ）における左端）には熱風出力部２１ｃが、それぞれ形成され、ボルテックスチューブ２１の両端間の中間部における外周面に導入部２１ａが形成されている。

導入部２１ａからボルテックスチューブ２１内に圧縮空気が導入されると、冷風出力部２１ｂからボルテックスチューブ２１の長手方向における一方の側（図４（ａ）における右側）に向けて冷風が吹き出され、熱風出力部２１ｃからボルテックスチューブ２１の長手方向における他方の側（図４（ａ）における左側）に向けて熱風が吹き出されるようになっている。

ここで、図２に示すように、導入部２１ａを基準として固相抽出部１０側とは反対側に向けて熱風出力部２１ｃが熱風を吹き出すように、ボルテックスチューブ２１が配置されている。これにより、熱風出力部２１ｃから吹き

出される熱風により固相抽出部１０が加熱されてしまうことを抑制できるようになっている。

[0025] ボルテックスチューブ２１の導入部２１ａには、図示しない圧縮空気の供給源から、圧縮空気供給管１０２（図２）、継手２９、圧縮空気供給管２８、継手２６等を介して、圧縮空気が供給される。なお、圧縮空気供給管２８には、ボルテックスチューブ２１に供給される圧縮空気の流速を調節して、ボルテックスチューブ２１による冷却能力を調節するためのスピードコントローラ２７が設けられている。使用者がスピードコントローラ２７に対して調節操作を行うことによって、ボルテックスチューブ２１に供給される圧縮空気の流速が増大すると、ボルテックスチューブ２１による冷却能力が高まる一方で、ボルテックスチューブ２１に供給される圧縮空気の流速が減少すると、ボルテックスチューブ２１による冷却能力が低下する。

[0026] 冷風装置は、例えば、ボルテックスチューブ２１の冷風出力部２１ｂに対し、継手２３を介して接続されたフレキシブルチューブ２２を備え、フレキシブルチューブ２２の先端側には、冷風出力部２１ｂから吹き出された冷風を外部に吐出する吐出口２５ａが形成されている。

フレキシブルチューブ２２は、中空のリンク部材２２ａを複数備え、これらリンク部材２２ａを順次に連結することにより構成されている。各リンク部材２２ａは、球面継手により連結されており、相互に屈曲可能となっている。このため、フレキシブルチューブ２２の全体が容易に屈曲することができるようになっている。

より具体的には、例えば、図４（ａ）に示すように、フレキシブルチューブ２２の先端には、Ｌ字継手２４を介して吐出管２５が接続され、吐出管２５の先端に吐出口２５ａが形成されている。このため、冷風出力部２１ｂから吹き出された冷風は、継手２３の内部、フレキシブルチューブ２２の内部、Ｌ字継手２４の内部、及び吐出管２５の内部をこの順に介して、吐出口２５ａから外部に吐出される。なお、図４（ａ）に示すように、Ｌ字継手２４と吐出管２５との間にも短いフレキシブルチューブ２２が接続されていても

良い。

このように冷風装置がフレキシブルチューブ２２を備えることにより、冷風を外部に吐出する位置及び冷風の向きを容易に調節することが可能となっている。

[0027] 製造装置１００は、冷却部２０を支持する支持器具５０を備えている。例えば、キャビネット４０に併設して支持器具５０を配置した状態で、支持器具５０により支持された冷却部２０によって固相抽出部１０を冷却することができる。

支持器具５０は、例えば、床面等に配置される平板状のベース５１と、ベース５１から起立した状態に設けられた支柱５２と、支柱５２に固定されているとともに冷却部２０を保持している保持部５３と、継手２９を保持することにより圧縮空気供給管１０２と圧縮空気供給管２８との接続部を保持する圧縮空気供給管保持ブラケット５４と、を備えている。

[0028] 図４（ｂ）に示すように、保持部５３は、例えば、第１ブラケット５３ａと、棒状の第２ブラケット５３ｂと、第３ブラケット５３ｃと、を備えて構成されている。

第１ブラケット５３ａは、支柱５２に固定されているとともに、第１ブラケット５３ａに対する第２ブラケット５３ｂの位置を当該第２ブラケット５３ｂの長手方向において調節可能に、第２ブラケット５３ｂを保持している。

一方、第３ブラケット５３ｃは、ボルテックスチューブ２１を保持しているとともに、第２ブラケット５３ｂを保持している。第３ブラケット５３ｃも、第３ブラケット５３ｃに対する第２ブラケット５３ｂの位置を当該第２ブラケット５３ｂの長手方向において調節可能に、第２ブラケット５３ｂを保持していても良い。

この状態で、棒状の第２ブラケット５３ｂは、ボルテックスチューブ２１と平行に配置されている。このため、第１ブラケット５３ａに対する第２ブラケット５３ｂの位置、又は、第３ブラケット５３ｃに対する第２ブラケッ

ト５３ｂの位置を調節することにより、支柱５２に対するボルテックスチューブ２１の位置を、ボルテックスチューブ２１の長手方向において調節することが可能となっている。

また、支柱５２に対する保持部５３の固定位置は任意に調節することが可能となっており、支柱５２に対する保持部５３の固定位置を調節することにより、支持器具５０により支持されるボルテックスチューブ２１の高さ位置を任意に調節することができるようになっている。

[0029] 支持器具５０によって支持される冷却部２０の数は、１つであっても良いし、複数であっても良い。

例えば、支持器具５０によって複数の冷却部２０を支持する場合は、複数の冷却部２０が互いに段違いとなるように、それぞれ保持部５３を介して支柱５２に支持させる。

なお、圧縮空気供給管保持ブラケット５４は、例えば、２つの冷却部２０とそれぞれ対応する圧縮空気供給管１０２と圧縮空気供給管２８との接続部を保持可能に構成されている。すなわち、図５（ｂ）に示すように、圧縮空気供給管保持ブラケット５４には、圧縮空気供給管１０２（図２）と圧縮空気供給管２８との接続部を保持するための２つの保持穴（第１保持穴５４ａ及び第２保持穴５４ｂ）が形成されている。

[0030] また、製造装置１００は、支持器具５０を備えていなくても良く、その場合、冷却部２０は、例えば、キャビネット４０に固定することができる。この場合、キャビネット４０に対する冷却部２０の固定位置（高さ位置、キャビネット４０の幅方向における位置など）や、キャビネット４０に固定された冷却部２０の向きなどが可変となるように、冷却部２０がキャビネット４０に固定されていることが好ましい。

[0031] また、冷却部２０は、フレキシブルチューブ２２、Ｌ字継手２４、吐出管２５等を備えていなくても良い。この場合、ボルテックスチューブ２１の冷風出力部２１ｂから直接固相抽出部１０に向けて冷風が吹き出されるように、ボルテックスチューブ２１を配置することができる。

[0032] また、本実施形態の場合、製造装置１００は、固相抽出部１０を覆うカバー７０を備える構成とすることができる。この場合、冷風装置は、カバー７０の内部に冷風を供給するように構成されている。

固相抽出部１０を覆うカバー７０の内部に冷風を供給することにより、カバー７０によって冷風を整流し、該冷風を固相抽出部１０に向けて供給することが可能となる。よって、固相抽出部１０の冷却効率を向上させることができる。

カバー７０は、吐出管２５から、当該吐出管２５の先端側に突出するように、吐出管２５の先端に設けられている。図５（ａ）及び図６（ｂ）に示すように、カバー７０は、断面Ｃ字状ないしはＵ字状に形成され、先端側（吐出管２５から遠い側）に向けて開放している。一例として、カバー７０は、吐出管２５から遠ざかるにつれて開口幅が広がる形状に形成されている（図６（ｂ））。

カバー７０は、例えば、吐出管２５に対して直交した状態で吐出管２５の先端に設けられた第１壁部７１と、それぞれ第１壁部に対して交差して配置されているとともに互いに斜向かいに配置されている一対の第２壁部７２と、を備えている。このうち第１壁部７１には、吐出口２５ａと連通する開口７１ａが形成されており、吐出口２５ａから吐出される冷風は、開口７１ａを介して、カバー７０の内側に供給されるようになっている。

ここで、吐出管２５は、固相抽出部１０が吐出管２５の延長上に位置するとともに、固相抽出部１０の軸方向に対して吐出管２５の軸方向が交差（例えば直交）するように、配置されている。

カバー７０は、固相抽出部１０の全体を覆っていても良いし、固相抽出部１０の一部分を覆っていても良い。図６（ａ）に示す例では、固相抽出部１０の小径部１０ｂ（後述）において、吐出管２５に近い側に位置する半部が、カバー７０により覆われている。

カバー７０の材料は特に限定されないが、例えば、後述するヒートシンク８０よりも熱伝導率が小さい材料（樹脂など）により構成されていることが

好ましい。

なお、製造装置１００は、カバー７０を備えていなくても良い。

[0033] 図６（ａ）及び図６（ｂ）に示すように、製造装置１００は、例えば、固相抽出部１０の周囲に配置されたヒートシンク８０を備えている。

ヒートシンク８０としては、例えば、筒状の金属部材を用いることができ、固相抽出部１０は、ヒートシンク８０の内部に挿通した状態に配置することができる。ヒートシンク８０を構成する金属材料は特に限定されないが、熱伝導性に優れた金属材料であることが好ましく、例えば、アルミニウム、銅、又はそれらの合金とすることができる。

吐出口２５ａから吐出された冷風は、ヒートシンク８０の外面に吹き付けられる。よって、固相抽出部１０は、ヒートシンク８０を介して冷却される。

ヒートシンク８０を介して固相抽出部１０を冷却することにより、固相抽出部１０をより均一に冷却することが可能となる。

ここで、固相抽出部１０は、例えば、ショートカラムと称されるものであり、それぞれ円柱状に形成された大径部１０ａ及び小径部１０ｂと、雄コネクタ１１と、雌コネクタ１２と、を互いに同軸の配置で備えている。この場合、ヒートシンク８０には、例えば、固相抽出部１０の小径部１０ｂを挿通させることができる。この場合、冷却部２０は、小径部１０ｂを局所的に冷却することになる。ただし、冷却部２０により固相抽出部１０の全体を均一に冷却するようにしても良い。

ここで、固相抽出部１０において、雄コネクタ１１及び雌コネクタ１２を除く部位、すなわち大径部１０ａ及び小径部１０ｂの内部には、充填剤が充填されている。このため、冷却部２０により大径部１０ａ及び小径部１０ｂを局所的に冷却するようにしても良い。

図６（ａ）に示すように固相抽出部１０の軸方向が水平方向に配置される場合は、必ずしもヒートシンク８０を固相抽出部１０に固定しなくても、固相抽出部１０からヒートシンク８０が脱落することなく、固相抽出部１０に

よってヒートシンク８０を保持させることができる。ただし、ヒートシンク８０は、固相抽出部１０に対して固定することも好ましい。

また、製造装置１００がカバー７０を備える場合、カバー７０は、例えば、ヒートシンク８０を介して固相抽出部１０を覆うようにできる。

なお、図６（ｂ）において、吐出管２５、カバー７０及びヒートシンク８０については、断面形状を示しており、その他の構成については、側面形状を示している。また、図６（ｂ）においては固相抽出部１０の図示を省略している。

[0034] 図７に示すように、製造装置１００は、固相抽出部１０の表面温度を検出する温度検出部９０と、温度検出部９０による検出結果に応じてボルテックスチューブ２１の動作制御を行う制御部１１０と、制御部１１０により制御される電磁弁１２０と、を備えている。

図６（ａ）に示すように、温度検出部９０は、例えば熱電対であり、その一端には端子９１が設けられ、該端子９１はボルト等の止着部材９２によってヒートシンク８０に固定されている。すなわち、温度検出部９０は、例えば、ヒートシンク８０の温度（表面温度）を検出することによって、固相抽出部１０の表面温度を間接的に検出する。ただし、温度検出部９０は、固相抽出部１０の表面温度を直接検出しても良い。

電磁弁１２０は、例えば、圧縮空気供給管１０２（図２）に設けられており、制御部１１０の制御下で、ボルテックスチューブ２１に圧縮空気が供給される状態と供給されない状態との切り替えを行う。

制御部１１０は、例えば、固相抽出部１０の表面温度が所定範囲内の温度に維持されるように、温度検出部９０による検出結果に応じて電磁弁１２０をフィードバック制御する。

一例として、予め任意の目標温度を設定しておき、温度検出部９０により検出された温度が目標温度以下になるまで、ボルテックスチューブ２１に圧縮空気が供給され、温度検出部９０により検出された温度が目標温度以下となると、ボルテックスチューブ２１への圧縮空気の供給が停止されるように

、電磁弁１２０を制御する。以下の実施形態において、このようなフィードバック制御を第１制御と称する。

ただし、ＰＩＤ制御（Ｐｒｏｐｏｒｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｔｅｇｒａｌ　Ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌ）などのより高精度のフィードバック制御によって電磁弁１２０の動作制御を行っても良い。以下の実施形態において、ＰＩＤ制御を第２制御と称する。

[0035] なお、製造装置１００は、冷却部２０とは別に、当該製造装置１００の全体を一定の室温に調温（冷却を含む）する調温部を備えていても良い。ただし、この場合において、冷却部２０は、調温部による冷却温度よりも低温に、固相抽出部１０を冷却することが可能である。

[0036] ＜第２の実施形態の変形例＞

図８は第２の実施形態の変形例に係る放射性標識化合物の製造装置（全体図示略）の固相抽出部１０及びヒートシンク８０を示す正面図である。

本変形例の場合、固相抽出部１０の軸方向は水平方向に対する交差方向（例えば鉛直方向）に延在しており、且つ、大径部１０ａよりも小径部１０ｂが下方に配置された状態で、ヒートシンク８０に小径部１０ｂが挿通されている。この場合、小径部１０ｂからのヒートシンク８０の脱落を抑制するために、クランプ２１０によってヒートシンク８０を固相抽出部１０に固定することが好ましい。

クランプ２１０は、例えば、大径部１０ａの外周面を保持する第１保持部２１１と、ヒートシンク８０を構成する金属筒の下端を保持する第２保持部２１２と、を備えている。なお、第２保持部２１２は、ヒートシンク８０を構成する金属筒の下端に係合する一対の係止片を備えており、この一対の係止片が、雌コネクタ１２を間に挟んで雌コネクタ１２の両側に配置されている。

ここで、ヒートシンク８０の内径は、小径部１０ｂの外径よりも大きいが、大径部１０ａの外径よりも小さい。そして、第２保持部２１２の一対の係止片は、弾性変形可能な材料により構成されており、バネ作用によって、ヒ

ートシンク８０を大径部１０ａに対して（つまり上方へ）押し付けている。これにより、クランプ２１０によってヒートシンク８０を固相抽出部１０に対して安定的に固定することができる。

なお、クランプ２１０は、例えば、その全体が金属により構成されている。ただし、クランプ２１０は、弾性変形可能な樹脂材料により構成されていても良い。

[0037] 〔第３の実施形態〕

図９は第３の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置１００を説明するための図である。本実施形態に係る製造装置１００は、以下に説明する点で、上記の第２の実施形態に係る製造装置１００と相違し、その他の点では、上記の第２の実施形態に係る製造装置１００と同様に構成されている。

[0038] 本実施形態の場合、製造装置１００は、図９を用いて以下に説明する機能を実現可能なように、適宜の構成を備えている。

[0039] 製造装置１００のバルブホルダ３２（図２参照）には、図３に例示されたような流路カートリッジ６０の三方活栓６２が装着されているものとする。なお、固相抽出部１０は、図９に示すように、流路カートリッジ６０の三方活栓６２どうしの間に挿入されて、複数の三方活栓６２と固相抽出部１０とが縦に直列に配置されていても良い。この場合、固相抽出部１０の軸方向は、図２に示される場合とは異なり、鉛直に配置される。

ここで、図９において、各三方活栓６２の左側、上側又は下側には、各三方活栓６２と対応する符号である符号Ｃ０１～Ｃ３０が付されている。

このうち三方活栓Ｃ０１には、^{18}Ｆイオン含有^{18}Ｏ水を貯留するタンク３１１と水を貯留するタンク３１２とが接続されており、三方活栓Ｃ０２には水が入ったシリンジが装着され、三方活栓Ｃ０３には塩酸が入ったシリンジが装着されている。タンク３１１及び３１２は、キャビネット４０に搭載されたものであってもよい。三方活栓Ｃ１９とＣ１８とはチューブ３２１を介して接続され、三方活栓Ｃ２０とＣ１３とはチューブ３２２を介して接続されている。三方活栓Ｃ０６とＣ０７とは、ｔＣ１８カラムと称される逆相カ

ラムである固相抽出部１０を介して接続されている。本実施形態の場合も、固相抽出部１０はショートカラムである。

固相抽出部１０は、樹脂製の容器と、当該容器に充填された充填剤と、を有している。充填剤は、シリカゲルであり、例えば、炭素数１以上１８以下のアルキル鎖がケイ素を介して担体と結合した構造を有する。より具体的には、この充填剤は、例えば、オクタデシルシリル（Ｏｃｔａ　Ｄｅｃｙｌ　Ｓｉｌｙｌ）基（$C_{18}H_{37}Si$）で（ビーズの）表面が修飾された化学結合型多孔性球状シリカゲルであり、当該充填剤が固定相として固相抽出部１０に充填されている。

[0040] 以下、図９に示す製造装置１００を用いて［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを製造する例を説明する。

[0041] ＜Ｆ化処理＞

まず、三方活栓Ｃ０６、Ｃ２０及びＣ１３のハンドルをそれぞれ回転させて、^{18}Ｆイオン含有^{18}Ｏ水を、例えばＱＭＡなどの陰イオン交換樹脂（ＡＥＲ）に通液し、^{18}Ｆイオンを陰イオン交換樹脂に吸着させる。^{18}Ｏ水は、三方活栓Ｃ１２を通過し、回収容器（ＢＴ）に回収される。なお、回収容器（ＢＴ）は、例えば、キャビネット４０に搭載されている。

ここで、ＱＭＡなどの陰イオン交換樹脂に捕集された^{18}Ｆイオンの放射能は、例えば、キャビネット４０に内蔵された放射線検出器により検出することができる。

次に、三方活栓Ｃ０５、Ｃ０１３、Ｃ１１及びＣ１０のハンドルをそれぞれ回転させて、キャビネット４０に取り付けられたシリンジ駆動機構を作動させ、シリンジに収容された炭酸カリウム水溶液を押し出し、陰イオン交換樹脂から^{18}Ｆイオンを溶出させ、三方活栓Ｃ１０を経由して第１反応容器（ＲＶ１）に回収する。この第１反応容器（ＲＶ１）もキャビネット４０に搭載されていてもよい。

第１反応容器（ＲＶ１）にクリプトフィックス２２２（商品名）のアセトニトリル溶液を加え、三方活栓Ｃ１８、Ｃ１７、Ｃ０８、Ｃ１０のハンドル

をそれぞれ回転させて、不活性ガス（Ｈｅガス）気流下、共沸乾固させる。

なお、第１反応容器（ＲＶ１）には、切り替えバルブを介してベントとなる吸引ポンプ及び蒸散したアセトニトリル及び水の回収容器に接続するためのラインが取り付けられているが、このラインの図示は省略されている。その後、三方活栓Ｃ０９のハンドルを回転させて、シリンジ駆動機構を作動させ、三方活栓Ｃ１０を通じて［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの標識前駆体化合物であるアセトニトリル溶液を第１反応容器（ＲＶ１）に加え、［^{18}Ｆ］フッ素化反応を行う。

こうして、標識前駆体化合物に放射性同位元素として^{18}Ｆが導入されることにより、中間体化合物としての［^{18}Ｆ］フッ素化化合物が生成される。

ここで、第１反応容器（ＲＶ１）は、標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入する標識導入部３４０として機能する。

[0042] ＜カラム捕集処理＞

反応終了後、三方活栓Ｃ０６、Ｃ１３、Ｃ１４のハンドルをそれぞれ回転させて、逆相カラムである固相抽出部１０に、［^{18}Ｆ］フッ素化化合物を吸着させる。溶媒のアセトニトリルは、三方活栓Ｃ１４を通液して廃液バイアル（Ｗａｓｔｅ）に回収される。

[0043] ＜アルカリ加水分解処理（第１ＮａＯＨ処理、第２ＮａＯＨ処理）＞

そして、三方活栓Ｃ０７、Ｃ１５のハンドルをそれぞれ回転させ、シリンジ駆動機構を作動させ、シリンジに収容された水酸化ナトリウム水溶液を２回に分けて逆相カラムである固相抽出部１０に通液してアルカリ加水分解処理を行う。これにより、固相抽出部１０上で中間体化合物（［^{18}Ｆ］フッ素化化合物）のカルボン酸の保護基の脱保護（脱エステル化）が行われる。

すなわち、特定処理として、アルカリ加水分解による脱エステル化が、固相抽出部１０にて行われる。

本明細書では、１回目の水酸化ナトリウム水溶液の通液によるアルカリ加水分解処理を第１ＮａＯＨ処理と称し、１回目の水酸化ナトリウム水溶液の通液によるアルカリ加水分解処理を第２ＮａＯＨ処理と称することがある。

アルカリ加水分解処理に用いられた水酸化ナトリウム水溶液は、第２反応容器（ＲＶ２）に回収される。ここで、第２反応容器（ＲＶ２）もキャビネット４０に搭載されていてもよい。なお、第２反応容器（ＲＶ２）には切り替えバルブを経由してベントに接続できるラインが接続されているが、このラインの図示は省略されている。

[0044] ＜水洗浄処理＞

次に、三方活栓Ｃ０１、Ｃ０２のハンドルをそれぞれ回転させ、シリンジ駆動機構を駆動して、タンク３１２の水を三方活栓Ｃ０２に取り付けられたシリンジに充填する。その後、三方活栓Ｃ０２、Ｃ１５のハンドルをそれぞれ回転し、シリンジ駆動機構を作動させ、逆相カラムである固相抽出部１０に水を注入して、固相抽出部１０から脱エステル化された中間体化合物（［^{18}Ｆ］フッ素化化合物）を溶出させ、第２反応容器（ＲＶ２）に回収する。脱エステル化された中間体化合物は、第２反応容器（ＲＶ２）にて、予め回収された水酸化ナトリウム水溶液と合わせられる。

[0045] ＜酸加水分解反応処理＞

次に、三方活栓Ｃ０３のハンドルを回転し、シリンジ駆動機構を作動させ、シリンジに収容された塩酸を第２反応容器（ＲＶ２）に加える。第２反応容器（ＲＶ２）中で、酸性下で加水分解反応（酸加水分解反応処理）を行うことにより、脱エステル化された中間体化合物のアミノ保護基の脱保護とカルボン酸保護基の脱保護とを行う。ここで、第２反応容器（ＲＶ２）は、酸加水分解部３６０として機能する。

[0046] ＜精製処理＞

その後、三方活栓Ｃ１５、Ｃ０１６、Ｃ２７、Ｃ２８のハンドルをそれぞれ回転し、イオン遅滞樹脂（ＩＲＲ）、アルミナ（ＡＩ）及び逆相カラム（以下、精製カラム３３０）に通液し、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを目的物回収容器３５０に回収する。

[0047] この後、必要に応じて、三方活栓Ｃ０１、Ｃ０２のハンドルをそれぞれ回転し、シリンジ駆動機構を駆動して、タンク３１２の水を三方活栓Ｃ０２に

取り付けられたシリンジに充填した後、三方活栓Ｃ０２、Ｃ０６、Ｃ１９、Ｃ１８、Ｃ１６のハンドルをそれぞれ回転させ、シリンジ駆動機構を駆動して、精製カラム３３０を水により洗浄してもよい。

[0048] また、精製カラム３３０への通液後、三方活栓Ｃ２８を介して目的物回収容器３５０に［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを回収する前に、三方活栓Ｃ２７のハンドルを回転して、溶出液をＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー（Ｈｉｇｈ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ Ｌｉｑｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ））カラム（不図示）に注入し、ＨＰＬＣにより［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの精製を行ってもよい。この場合は、あらかじめポンプを駆動し、ＨＰＬＣカラムに展開溶媒を充填させておく。ＨＰＬＣカラムを通過した展開溶媒は、三方活栓Ｃ２４、Ｃ２３、Ｃ２９、Ｃ３０を通過して廃棄される。インジェクターからＨＰＬＣカラムに［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを注入した後は、放射線検出器を用いて［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣのピークを把握し、三方活栓Ｃ２８、Ｃ２９のハンドルを制御して、三方活栓Ｃ２８から［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣのピークを分取する。

[0049] 以上により、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを得ることができる。

[0050] ここで、上記のように、Ｆ化処理（［^{18}Ｆ］フッ素化反応）が行われる第１反応容器（ＲＶ１）は、標識前駆体化合物に放射性同位元素として放射性フッ素（^{18}Ｆ）を導入する標識導入部３４０として機能する。そして、第１反応容器（ＲＶ１）において標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して、中間体化合物である放射性フッ素標識体エステルを生成する処理（標識導入処理）は、室温よりも高温で行われる。

一方、標識導入処理にて得られた中間体化合物（放射性フッ素標識体エステル）に対して固相抽出部１０において反応を行う処理（特定処理）は、固相抽出部１０を冷却部２０により冷却しながら行う。

このように、本実施形態に係る製造装置１００は、標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入する標識導入部３４０（第１反応容器（ＲＶ１））を更に備え、当該製造装置１００は、標識導入部３４０において室温よりも高温

で標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して中間体化合物を生成する標識導入処理と、標識導入処理にて得られた中間体化合物の反応である特定処理と、を実行する。

これにより、特定処理の際に固相抽出部１０が高温となることに起因する不具合の発生を抑制することができる。

なお、標識導入処理は、室温よりも高温で行われるため、製造装置１００の全体を冷却部２０により一定の温度に冷却するのは好ましくなく、冷却部２０によって固相抽出部１０を局所的に冷却することが好適である。

[0051] ここで、上記のようにＨＰＬＣカラムを用いて、ＨＰＬＣにより［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの精製を行う場合、冷却部２０によるＨＰＬＣカラムの冷却は不要である。すなわち、製造装置１００が固相抽出部１０とＨＰＬＣカラムとを備える場合、冷却部２０は、固相抽出部１０とＨＰＬＣカラムとのうち固相抽出部１０を選択的に冷却する。

[0052] また、特定処理は、エステル基を有する中間体化合物（［^{18}Ｆ］フッ素化化合物）に対してアルカリ存在下で行われるエステル基の加水分解反応である。

すなわち、特定処理は、アルカリ水溶液を用いて中間体化合物の脱エステル化を行うアルカリ加水分解処理である。

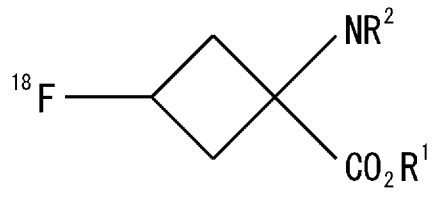
脱エステル化に用いるアルカリ水溶液としては、例えば、水酸化ナトリウム水溶液、又は、水酸化カリウム水溶液を用いることができる。

[0053] また、本実施形態に係る製造装置１００は、特定処理にて反応を実行することにより得られた化合物に対して酸性下で加水分解反応を行う酸加水分解部３６０を更に備えている。

本実施形態の場合、酸加水分解部３６０は、第２反応容器（ＲＶ２）であり、加水分解反応は、上記の酸加水分解反応処理である。酸加水分解反応処理では、アミノ保護基の脱保護に加えて、カルボン酸保護基の脱保護も行う。

[0054] より具体的には、例えば、特定処理では、下記式（１）：

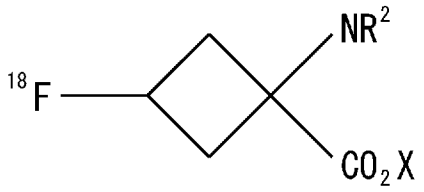
[化1]



(1)

（式中、Ｒ[1]は直鎖若しくは分岐鎖の炭素数１～１０のアルキル鎖又は芳香族置換基であり、Ｒ[2]は保護基である）で表される中間体化合物を固相抽出部１０に保持して、冷却部２０で固相抽出部１０を冷却しながらアルカリ溶液を固相抽出部１０に通液することにより下記式（２）：

[化2]

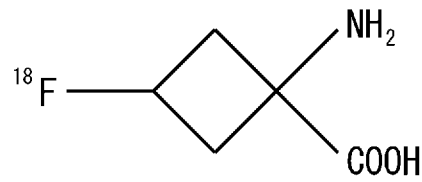


(2)

（式中、Ｘは脱エステル化で用いる前記アルカリ溶液に含まれる陽イオン（例えば、ナトリウム又はカリウム）であり、Ｒ[2]は保護基である）で表される化合物を得る。

[0055] そして、酸性下での加水分解反応（上記酸加水分解反応処理）では、特定処理にて得られた化合物に対し、酸性化で加水分解反応を行うことにより、アミノ保護基の脱保護（及びカルボン酸保護基の脱保護）を行って下記式（３）：

[化3]



(3)

で表される化合物を得る。

[0056] ここで、冷却部２０による固相抽出部１０の冷却を行う期間は、少なくともアルカリ加水分解処理（特定処理）の少なくとも一部の期間を包含する期間であれば、特に限定されない。ただし、アルカリ加水分解処理（特定処理）の全期間を含むことが好ましく、この場合、Ｆ化処理（標識導入処理）の途中又は終了後から、酸加水分解反応処理の途中又は開始前までの期間としても良く、Ｆ化処理の終了後から水洗浄処理の開始前までの期間（すなわち、特定処理の期間中のみ）としても良い。

[0057] ここで、上述のように、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの製造に際し、脱保護工程中に固相抽出部１０が高温となると、精製カラム３３０（上記イオン遅滞樹脂（ＩＲＲ）、アルミナ（ＡＩ）及び逆相カラム）が詰まることによって、精製カラムにおいて反応液を送液できなくなるという現象が発生し、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの精製を好適に行うことが困難となる場合がある。

このことについて、図１１を用いて説明する。

[0058] 図１１は、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの製造時における固相抽出部１０の表面温度と、固相抽出部１０の下流側におけるケイ素の溶出量との関係を示す図である。より具体的には、上記のアルカリ加水分解処理（第１ＮａＯＨ処理及び第２ＮａＯＨ処理）の際における固相抽出部１０の表面温度と、固相抽出部１０の下流側におけるケイ素の溶出量との関係を示している。

なお、図１１の例では、固相抽出部１０の表面温度は、ヒートシンク８０の表面温度を検出することによって間接的に検出した。

図１１から、ケイ素の溶出量は、アルカリ加水分解処理の際における固相抽出部１０の表面温度と正の相関があることが分かる。

本発明者等は、固相抽出部１０の下流側において検出されるケイ素は、固相抽出部１０から溶出したものであると推定した。より具体的には、固相抽出部１０から溶出するケイ素は、固相抽出部１０の充填剤に由来するものであると推定した。すなわち、化学結合型多孔性球状シリカゲルのビーズからオクタデシルシリル基（$C_{18}H_{37}Si$）が分離して固相抽出部１０から溶出するものと考えられる。

そして、固相抽出部１０から溶出したケイ素が精製カラムに詰まることによって、精製カラムにおいて反応液が送出できなくなると考えた。

[0059] 本発明者等がさらに検討を行ったところ、固相抽出部１０の表面温度を３０℃以下に維持しながらアルカリ加水分解処理を行うことにより、精製カラム３３０の詰まりの発生頻度を低減でき、固相抽出部１０の表面温度を２０℃以下に維持しながらアルカリ加水分解処理を行うことにより、精製カラム３３０の詰まりの発生頻度を更に低減できることが分かった。

一方、固相抽出部１０の表面温度を３０℃よりも高温に設定してアルカリ加水分解処理を行った場合には、精製カラム３３０の詰まりが発生する可能性があるレベル（図１１の許容レベルＬＶを超えるレベル）までケイ素の溶出量が増大する頻度が高まることが分かった。

より具体的には、例えば、固相抽出部１０の表面温度を４０℃に設定してアルカリ加水分解処理を行った場合には、３０℃の場合よりも高頻度で、精製カラム３３０の詰まりが発生するレベルまでケイ素の溶出量が増大することが分かった。

したがって、アルカリ加水分解処理中、固相抽出部１０の表面温度を３０℃以下に維持させることにより、精製カラムにおける反応液の詰まりを好適に抑制できる。また、アルカリ加水分解処理中、固相抽出部１０を２５℃以下に維持させることが更に好ましい。

すなわち、特定処理では、エステル基を有する中間体化合物に対し、固相

抽出部１０の表面温度を３０℃以下に維持しながら、当該中間体化合物のエステル基に対し、アルカリ存在下で加水分解を行うことが好ましく、当該加水分解は、固相抽出部１０の表面温度を２５℃以下に維持しながら行うことが更に好ましい。

また、固相抽出部１０の温度が低すぎてもアルカリ加水分解処理の効率が低下するため、アルカリ加水分解処理中、固相抽出部１０の表面温度を１５℃以上に維持させることが好ましい。これにより、半減期が短い核種を有する放射性標識化合物の製造に多くの時間を要することを抑制できる。

以上より、アルカリ加水分解処理中における固相抽出部１０の表面温度は、１５℃以上２５℃以下に設定することが好ましい。

[0060] 本実施形態では、上述のように、アルカリ加水分解処理は、冷却部２０により固相抽出部１０を冷却しながら行う。

これにより、以下に説明するように、固相抽出部１０が高温となってしまうことを抑制できる。その結果、アルカリ加水分解処理中における固相抽出部１０からのケイ素の溶出量を低レベルに維持できるため、精製カラムにおける反応液の詰まりを抑制できる。

[0061] 図１０は第３の実施形態に係る放射性標識化合物の製造装置１００の固相抽出部１０、及び、比較形態に係る放射性標識化合物の製造装置の固相抽出部の表面温度変化の一例を示すタイムチャートであり、実際の計測結果を示す。

図１０には、上述のＦ化処理、カラム捕集処理、アルカリ加水分解処理（第１ＮａＯＨ処理、第２ＮａＯＨ処理）及び水洗浄処理を行う期間（以下、計測期間）中におけるヒートシンク８０の表面温度、すなわち温度検出部９０により検出された温度の推移が示されている。

ここで、図１０には、本実施形態の好ましい例として、上述の第１制御（図中、冷却あり（オン／オフ）と、上述の第２制御（図中、冷却あり（ＰＩＤ）と、の２種類のフィードバック制御によって、それぞれ固相抽出部１０を冷却した場合を示している。なお、第１制御、第２制御のいずれにおいて

も、冷却による目標温度は２０℃である。

一方、比較形態に係る放射性標識化合物の製造装置は、冷却部２０を備えていない点で、本実施形態に係る製造装置１００と相違している。従って、比較形態に係る放射性標識化合物の製造装置を用いた例（図中、冷却なし）では、計測期間中に冷却部２０による固相抽出部１０の冷却を行っていない。

図１０に示すように、比較形態の場合、第１ＮａＯＨ処理及び第２ＮａＯＨ処理のそれぞれにおいて、ヒートシンク８０の表面温度の上昇が観測され、且つ、第１ＮａＯＨ処理及び第２ＮａＯＨ処理のそれぞれにおいて、ヒートシンク８０の表面温度が３０℃以上となるタイミングが生じた。

これに対し、本実施形態の場合、第１制御、第２制御の何れの場合においても、計測期間の全体（第１ＮａＯＨ処理及び第２ＮａＯＨ処理を含む）に亘って、ヒートシンク８０の表面温度が２５℃以下且つ１５℃以上に維持された。

[0062] このように、本実施形態によれば、特定処理中において固相抽出部１０が高温となることを抑制できるため、特定処理中において固相抽出部１０が高温となることに起因する不具合（精製カラムの詰まり）の発生を抑制することができる。

[0063] なお、上記の第３の実施形態では、第２の実施形態で説明したような製造装置１００を用いて［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣを製造する場合について説明したが、第２の実施形態で説明したような製造装置１００は、構成要素の種類の選択及び配置、三方活栓バルブの駆動のさせ方等を適宜変更することにより、［^{18}Ｆ］フルテメタモル、２－［^{18}Ｆ］フルオロ－２－デオキシ－Ｄ－グルコース（ＦＤＧ）など、その他の放射性標識化合物の製造に用いることも可能である。

[0064] このうちＦＤＧの製造は、下記のようにして行うことができる。

先ず、ＦＤＧの製造用の標識前駆体化合物に対して、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの製造の場合と同様に放射性同位元素を導入することにより、中間体化合物

を生成する。この中間体化合物は、２－［^{18}Ｆ］フルオロ－１，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－Ｄ－グルコースであり、テトラアセチルフルオログルコースまたはＴＡＦｇと略称される。

次に、中間体化合物（ＴＡＦｇ）を固相抽出部１０に吸着させ、固相抽出部１０に対し、１回又は複数回に亘ってＮａＯＨ等のアルカリ溶液を通液し、中間体化合物（ＴＡＦｇ）の脱保護処理（アルカリ加水分解処理）を行う。その後、［^{18}Ｆ］ＦＡＣＢＣの製造の場合と同様に、水洗浄処理、酸加水分解反応処理及び精製処理を行うことにより、ＦＤＧを得ることができる。

ここで、ＦＤＧの製造において、標識前駆体化合物に対する放射性同位元素の導入は、固相抽出部１０とは別の容器（標識導入部）において、室温よりも高温で行われる。

そして、標識前駆体化合物に対する放射性同位元素の導入により得られた中間体化合物（ＴＡＦｇ）に対して行う上記の脱保護処理（アルカリ加水分解処理）は、冷却部２０により固相抽出部１０を局所的に冷却しながら、固相抽出部１０にて行われる。

[0065] また、［^{18}Ｆ］フルテメタモルの製造においては、放射性同位元素が導入された中間体化合物の脱保護を、塩酸などの酸を用いて行うことができる。この脱保護は、固相抽出部１０に中間体化合物を吸着させた状態で、固相抽出部１０を局所的に冷却しながら、固相抽出部１０にて行っても良い。

この場合、製造装置１００は、複数（例えば２つ）の固相抽出部１０の各々において脱保護を行っても良い。この場合、各固相抽出部と１対１で対応する２つの冷却部２０を備えることとし、各冷却部２０によって、それぞれ対応する固相抽出部１０を冷却することできる。更にこの場合、例えば、上述の支持器具５０に２つの冷却部２０を支持させることができる。

[0066] なお、標識導入処理にて得られた中間体化合物に対して行われる特定処理は、中間体化合物の反応に限らず、中間体化合物の精製であっても良い。

また、酸加水分解部で行われる酸性下での加水分解反応は、特定処理にて中間体化合物の反応を実行することにより得られた化合物に対する加水分解

反応に限らず、特定処理にて中間体化合物の精製を実行することにより得られた化合物に対する加水分解反応であっても良い。

[0067] ＜変形例＞

また、上記の第２の実施形態では、冷却部２０が固相抽出部１０を冷風により冷却する例について詳細に説明したが、上述のように、冷却部は、循環水を用いて固相抽出部１０を冷却する方式（水冷式）であってもよい。ここでは、図１２を用いて、水冷式の冷却部の構成の例を説明する。

[0068] この場合、図１２に示すように、冷却部は、金属製の冷却管２２０を備えて構成されている。冷却管２２０は、銅管であることが、熱伝導性の観点から好ましい。冷却管２２０は、固相抽出部１０の周囲に巻き付けられた巻回部を有している。巻回部は、例えば、冷却管２２０の一部分が密着巻きで複数回巻回されることにより構成されている。

固相抽出部１０において冷却管２２０が巻き付けられている部分（つまり、巻回部が設けられている部分）は、例えば、円筒状の本体部（上述の大径部１０ａ及び小径部１０ｂに相当）である。

冷却管２２０の表面には、温度検出部９０である熱電対が貼り付けられている。

冷却管２２０の巻回部は、当該巻回部に対して循環水（冷却水）が導入される導入端２２２を一端側に有し、当該巻回部から循環水が排出される排出端２２１を他端側に有している。

[0069] ここで、固相抽出部１０には、図１２の右方（三方活栓６２側）から薬液等の流動物が流入し、図１２の左方から薬液等の流動物が流出する。このため、固相抽出部１０は、図１２の右方の部分がより高温となる。そして、冷却管２２０の巻回部の排出端２２１は、導入端２２２よりも右方に配置されている。つまり、冷却管２２０の巻回部を流れる循環水が最も高温になる部分が、固相抽出部１０の高温側（図１２の右方）に配置されている。これにより、循環水と固相抽出部１０との間に温度差が生じやすくなるため、循環水による固相抽出部１０の冷却が安定する。

[0070] 本実施形態は以下の技術思想を包含する。

（１）非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する放射性標識化合物の製造装置であって、中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は前記放射性標識化合物の精製である特定処理が実行される固相抽出部と、前記特定処理が実行される際に前記固相抽出部を冷却する冷却部と、を備える放射性標識化合物の製造装置。

（２）前記固相抽出部は、シリル基が結合した固相担体を備え、アルカリ存在下で前記特定処理が実行される、（１）に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（３）前記標識前駆体化合物に前記放射性同位元素を導入する標識導入部を備え、当該製造装置は、前記標識導入部において室温よりも高温で前記標識前駆体化合物に前記放射性同位元素を導入して前記中間体化合物を生成する標識導入処理と、前記標識導入処理にて得られた前記中間体化合物の反応又は精製である前記特定処理と、を実行する（１）又は（２）に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（４）前記特定処理は、エステル基を有する前記中間体化合物に対してアルカリ存在下で行われる前記エステル基の加水分解反応である（３）に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（５）前記特定処理にて前記反応又は前記精製を実行することにより得られた化合物に対して酸性下で加水分解反応を行う酸加水分解部を更に備える（３）又は（４）に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（６）前記特定処理では、

上記式（１）で表される前記中間体化合物を前記固相抽出部に保持して、前記冷却部で前記固相抽出部を冷却しながらアルカリ溶液を前記固相抽出部に通液することにより、上記式（２）で表される化合物を得る（１）から（５）のいずれか一項に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（７）前記冷却部は、前記固相抽出部を冷風により冷却する冷風装置を含む（１）から（６）のいずれか一項に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（８）前記冷風装置は、圧縮空気が導入される導入部と、冷風を吹き出す冷風出力部と、熱風を吹き出す熱風出力部と、を備えるボルテックスチューブを含み、前記導入部を基準として前記固相抽出部側とは反対側に向けて前記熱風出力部が前記熱風を吹き出すように、前記ボルテックスチューブが配置されている（７）に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（９）前記固相抽出部を覆うカバーを備え、前記冷風装置は前記カバーの内部に前記冷風を供給する（７）又は（８）に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（１０）前記固相抽出部の周囲に配置されたヒートシンクを備える（１）から（９）のいずれか一項に記載の放射性標識化合物の製造装置。

（１１）非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する放射性標識化合物の製造方法であって、中間体化合物又は前記放射性標識化合物が保持された固相抽出部を局所的に冷却しながら、前記中間体化合物の反応、前記中間体化合物の精製、又は前記放射性標識化合物の精製である特定処理を前記固相抽出部にて行う工程を備える放射性標識化合物の製造方法。

（１２）前記固相抽出部は、シリル基が結合した固相担体を備え、アルカリ存在下で前記特定処理を実行する、（１１）に記載の放射性標識化合物の製造方法。

（１３）前記特定処理では、エステル基を有する前記中間体化合物に対し、前記固相抽出部の表面温度を３０℃以下に維持しながら、当該中間体化合物の前記エステル基に対し、アルカリ存在下で加水分解を行う、（１１）又は（１２）に記載の放射性標識化合物の製造方法。

[0071] この出願は、２０１５年６月５日に出願された日本出願特願２０１５－１１５１７９号を基礎とする優先権を主張し、その開示の総てをここに取り込む。

請求の範囲

[請求項1] 非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する放射性標識化合物の製造装置であって、

中間体化合物の反応、中間体化合物の精製、又は前記放射性標識化合物の精製である特定処理が実行される固相抽出部と、

前記特定処理が実行される際に前記固相抽出部を冷却する冷却部と、

を備える放射性標識化合物の製造装置。

[請求項2] 前記固相抽出部は、シリル基が結合した固相担体を備え、アルカリ存在下で前記特定処理が実行される、請求項１に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項3] 前記標識前駆体化合物に前記放射性同位元素を導入する標識導入部を備え、

当該製造装置は、

前記標識導入部において室温よりも高温で前記標識前駆体化合物に前記放射性同位元素を導入して前記中間体化合物を生成する標識導入処理と、

前記標識導入処理にて得られた前記中間体化合物の反応又は精製である前記特定処理と、

を実行する請求項１又は２に記載の放射性標識化合物の製造装置。

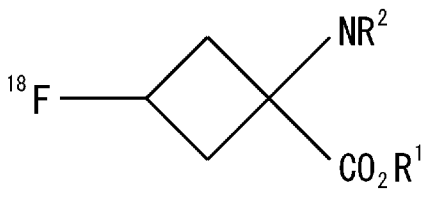
[請求項4] 前記特定処理は、エステル基を有する前記中間体化合物に対してアルカリ存在下で行われる前記エステル基の加水分解反応である請求項３に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項5] 前記特定処理として前記反応又は前記精製を実行することにより得られた化合物に対して酸性下で加水分解反応を行う酸加水分解部を更に備える請求項３又は４に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項6] 前記特定処理では、

下記式（１）：

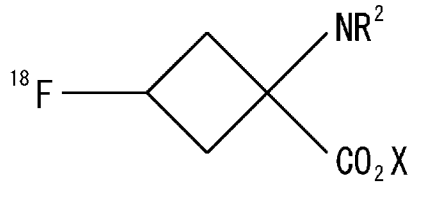
[化1]



(1)

（式中、Ｒ[1]は直鎖若しくは分岐鎖の炭素数１～１０のアルキル鎖又は芳香族置換基であり、Ｒ[2]は保護基である）で表される前記中間体化合物を前記固相抽出部に保持して、前記冷却部で前記固相抽出部を冷却しながらアルカリ溶液を前記固相抽出部に通液することにより下記式（２）：

[化2]



(2)

（式中、Ｘはナトリウム又はカリウムであり、Ｒ[2]は保護基である）で表される化合物を得る請求項１から５のいずれか一項に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項7] 前記冷却部は、前記固相抽出部を冷風により冷却する冷風装置を含む請求項１から６のいずれか一項に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項8] 前記冷風装置は、圧縮空気が導入される導入部と、冷風を吹き出す冷風出力部と、熱風を吹き出す熱風出力部と、を備えるボルテックスチューブを含み、

前記導入部を基準として前記固相抽出部側とは反対側に向けて前記熱風出力部が前記熱風を吹き出すように、前記ボルテックスチューブが配置されている請求項７に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項9] 前記固相抽出部を覆うカバーを備え、

前記冷風装置は前記カバーの内部に前記冷風を供給する請求項７又は８に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項10] 前記固相抽出部の周囲に配置されたヒートシンクを備える請求項１から９のいずれか一項に記載の放射性標識化合物の製造装置。

[請求項11] 非放射性の標識前駆体化合物に放射性同位元素を導入して放射性標識化合物を製造する放射性標識化合物の製造方法であって、

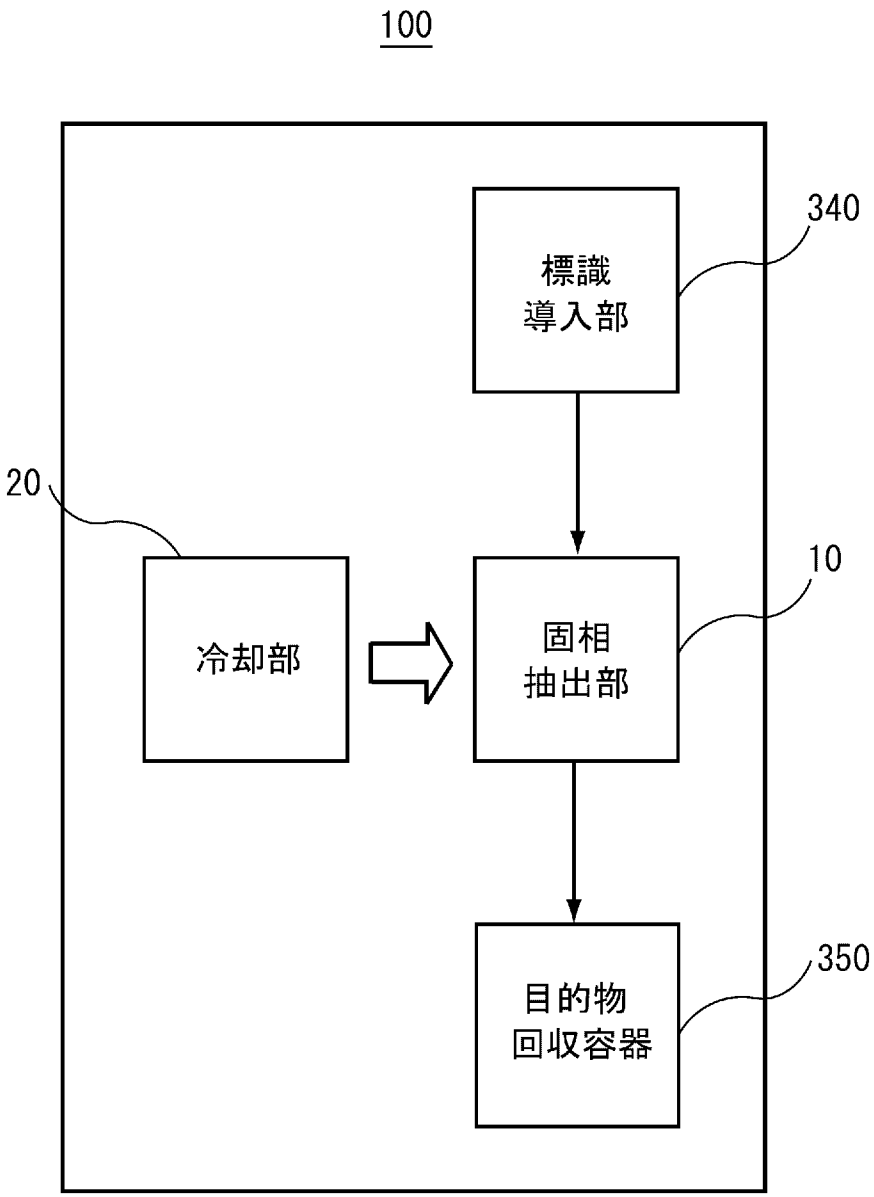
中間体化合物又は前記放射性標識化合物が保持された固相抽出部を局所的に冷却しながら、前記中間体化合物の反応、前記中間体化合物の精製、又は前記放射性標識化合物の精製である特定処理を前記固相抽出部にて行う工程を備える放射性標識化合物の製造方法。

[請求項12] 前記固相抽出部は、シリル基が結合した固相担体を備え、

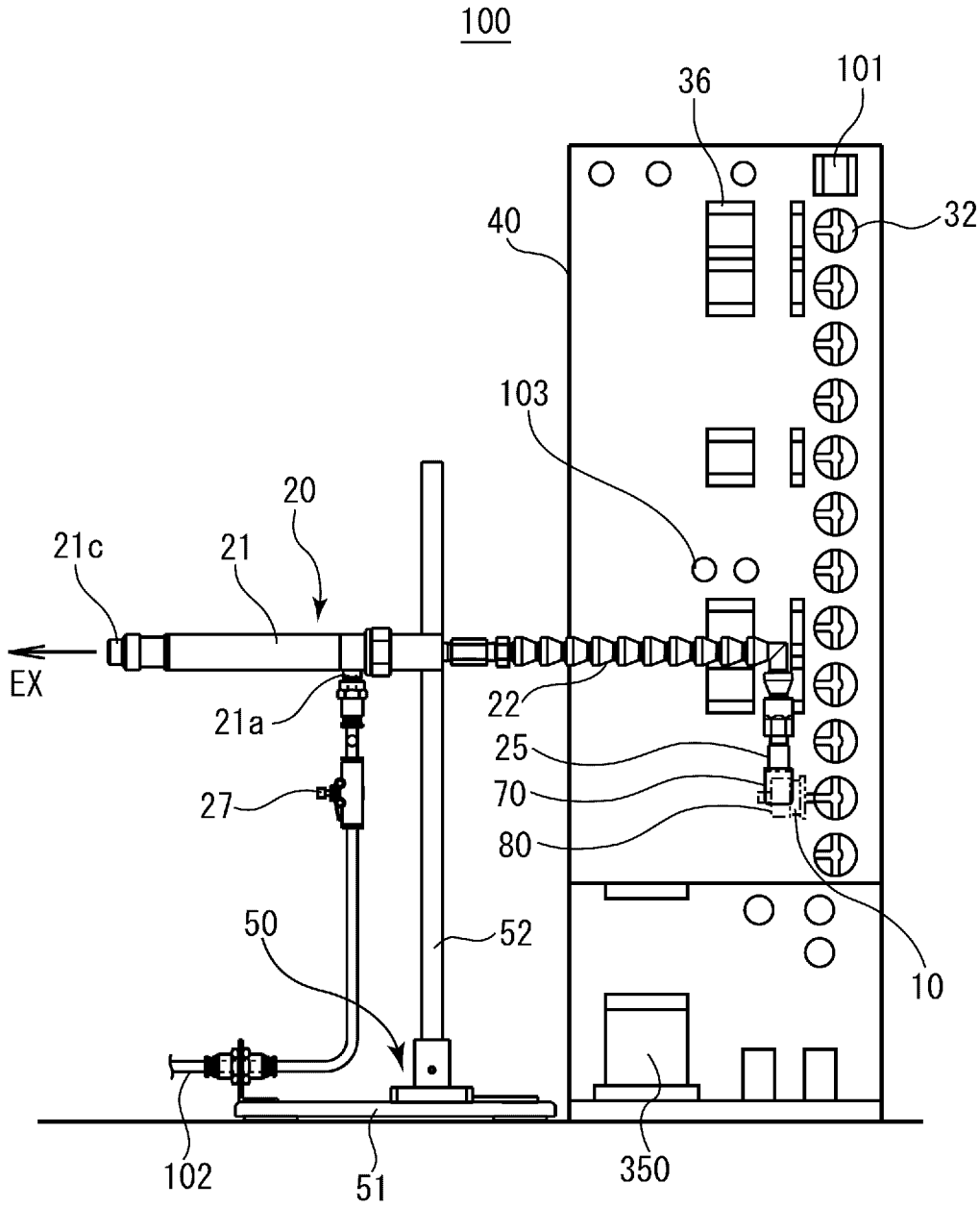
アルカリ存在下で前記特定処理を実行する、請求項１１に記載の放射性標識化合物の製造方法。

[請求項13] 前記特定処理では、エステル基を有する前記中間体化合物に対し、前記固相抽出部の表面温度を３０℃以下に維持しながら、当該中間体化合物の前記エステル基に対し、アルカリ存在下で加水分解を行う、請求項１１又は１２に記載の放射性標識化合物の製造方法。

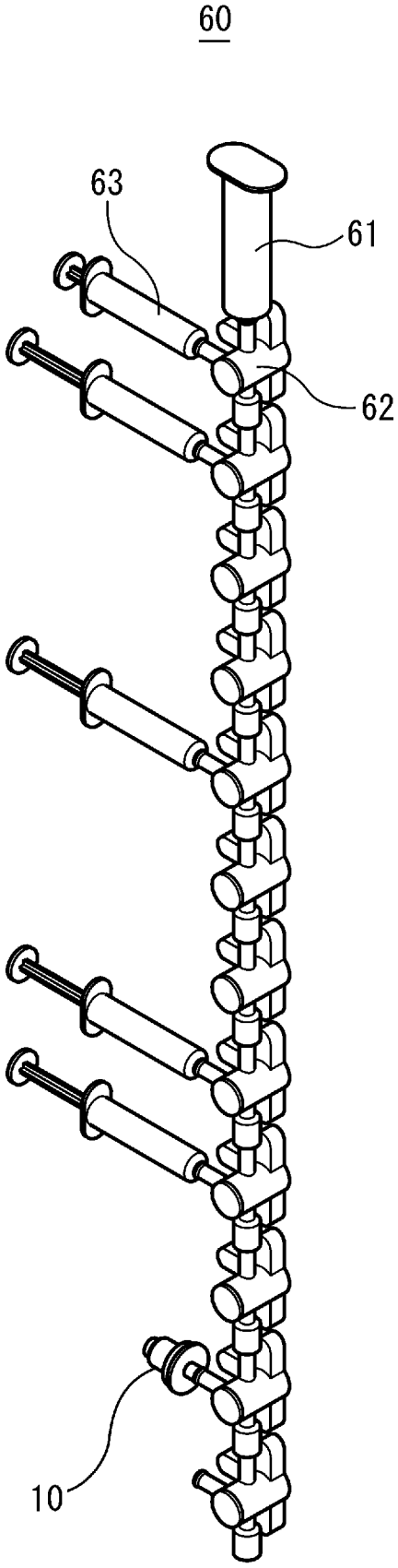
[図1]



[図2]

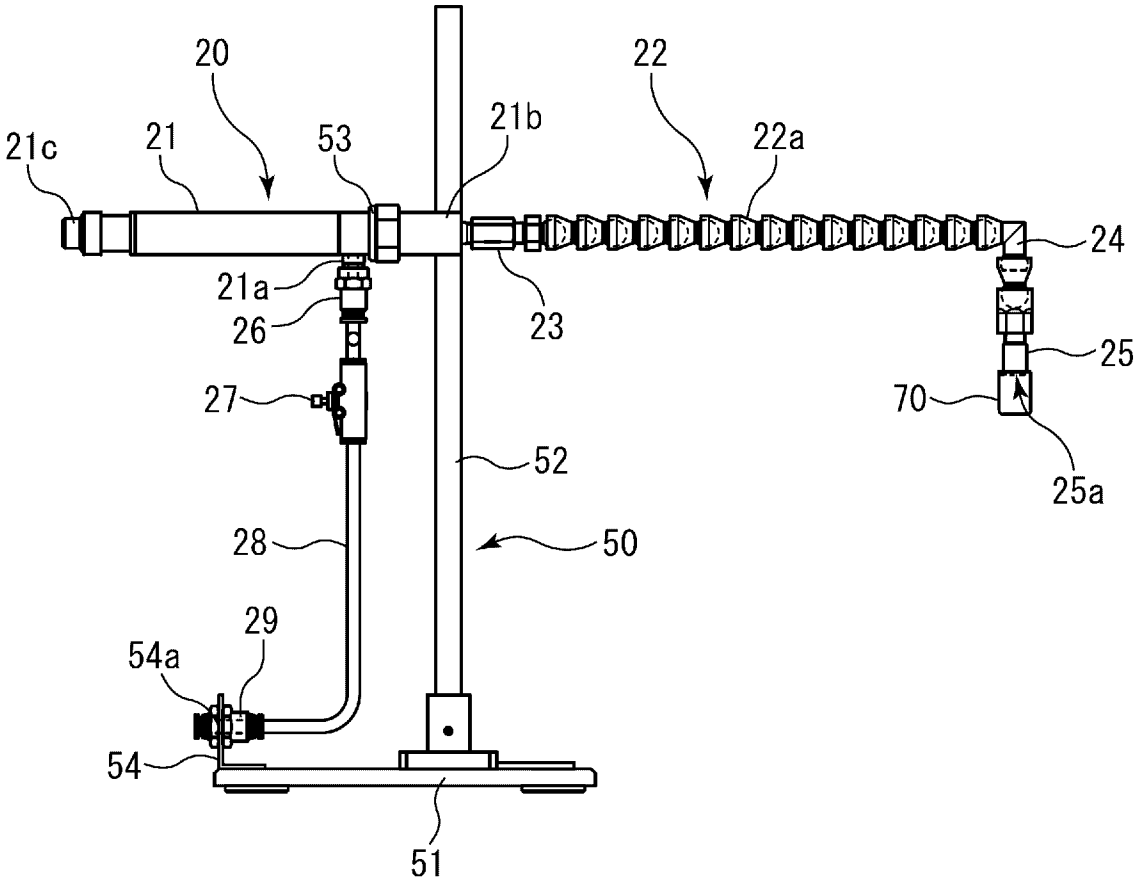

100
36
101
40
32
103
20
21c
21
EX
21a
22
25
70
80
27
50
52
10
102
51
350

[図3]

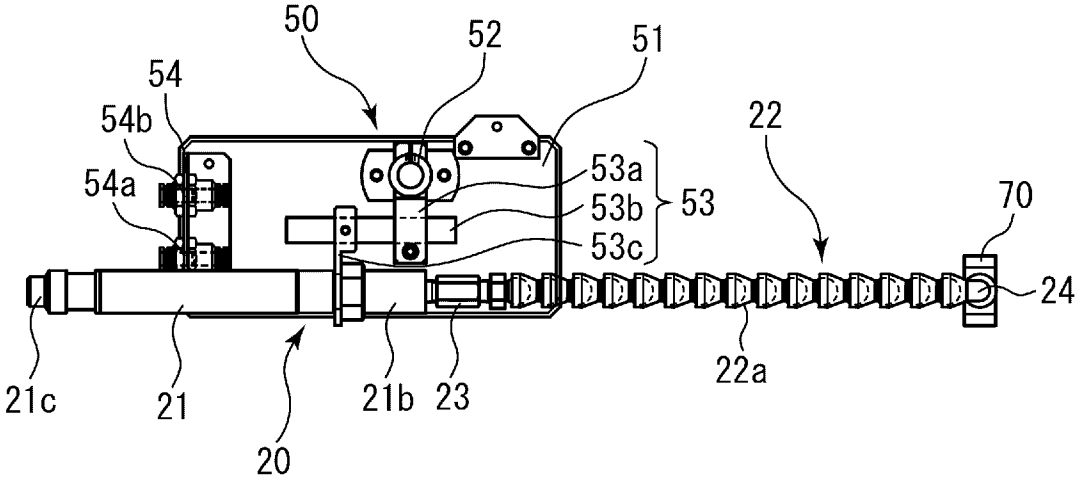


[図4]

(a)

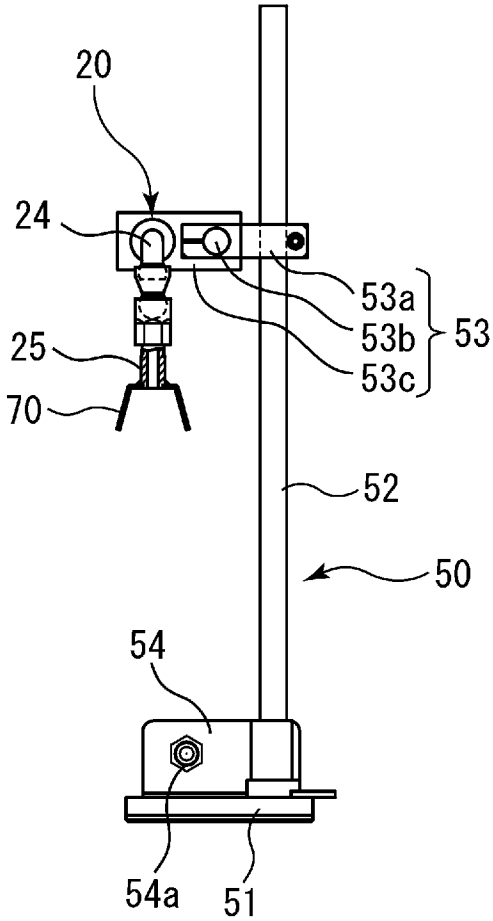

20
22
21c
21
53
21b
22a
24
21a
23
26
25
27
70
52
25a
28
50
29
54a
54
51

(b)

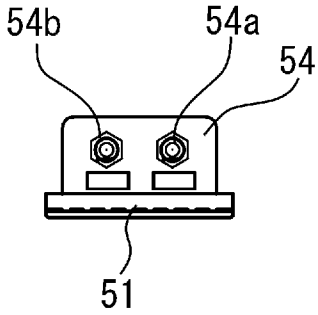

50
52
51
54
54b
22
54a
53a
53b
53
70
53c
24
21c
21
21b
23
22a
20

[図5]

(a)

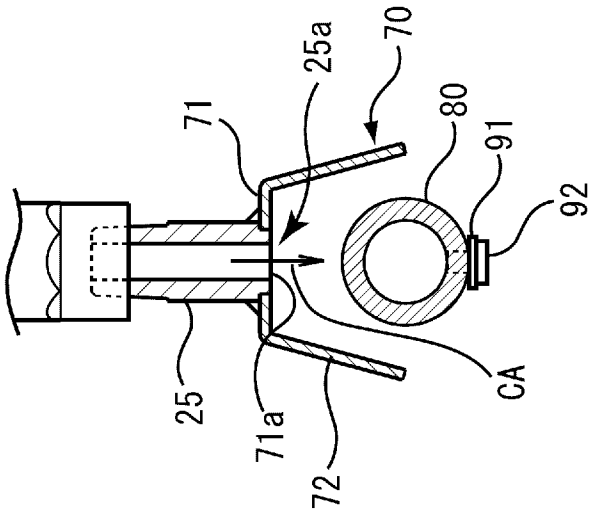


(b)

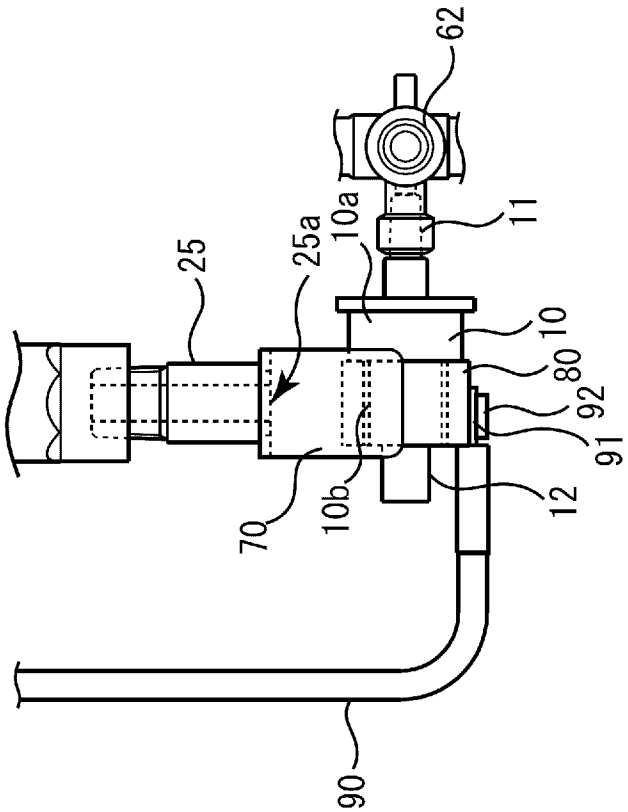


[図6]

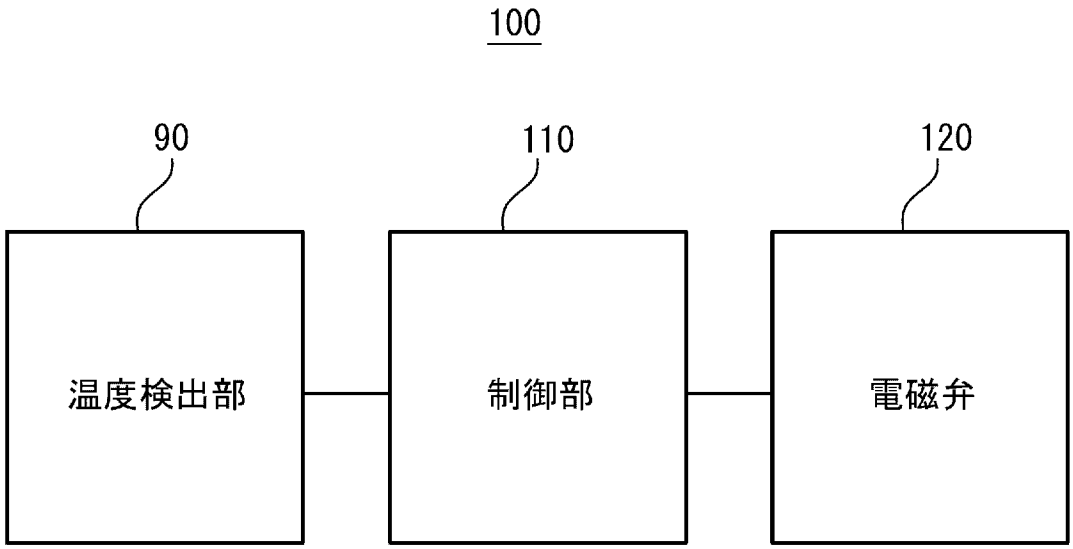
(b)


25a
70
71
80
91
92
25
71a
72
CA

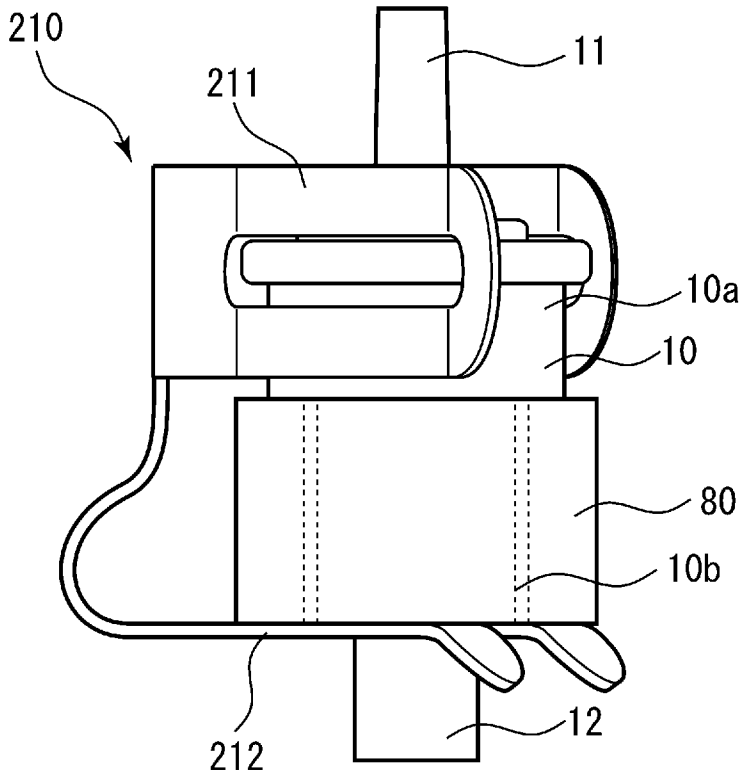
(a)


62
11
10a
25
25a
10
80
92
91
12
70
10b
90

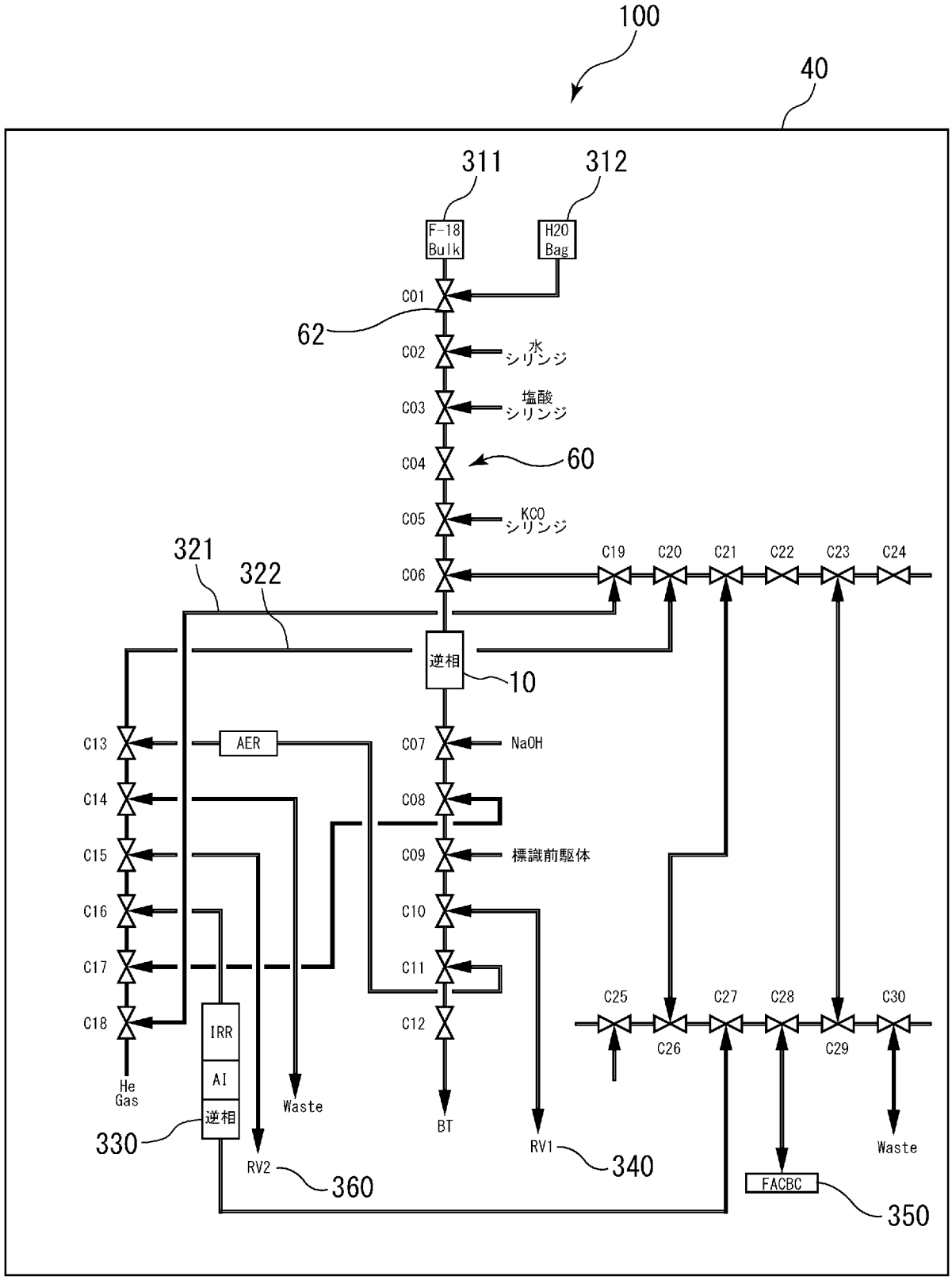
[図7]



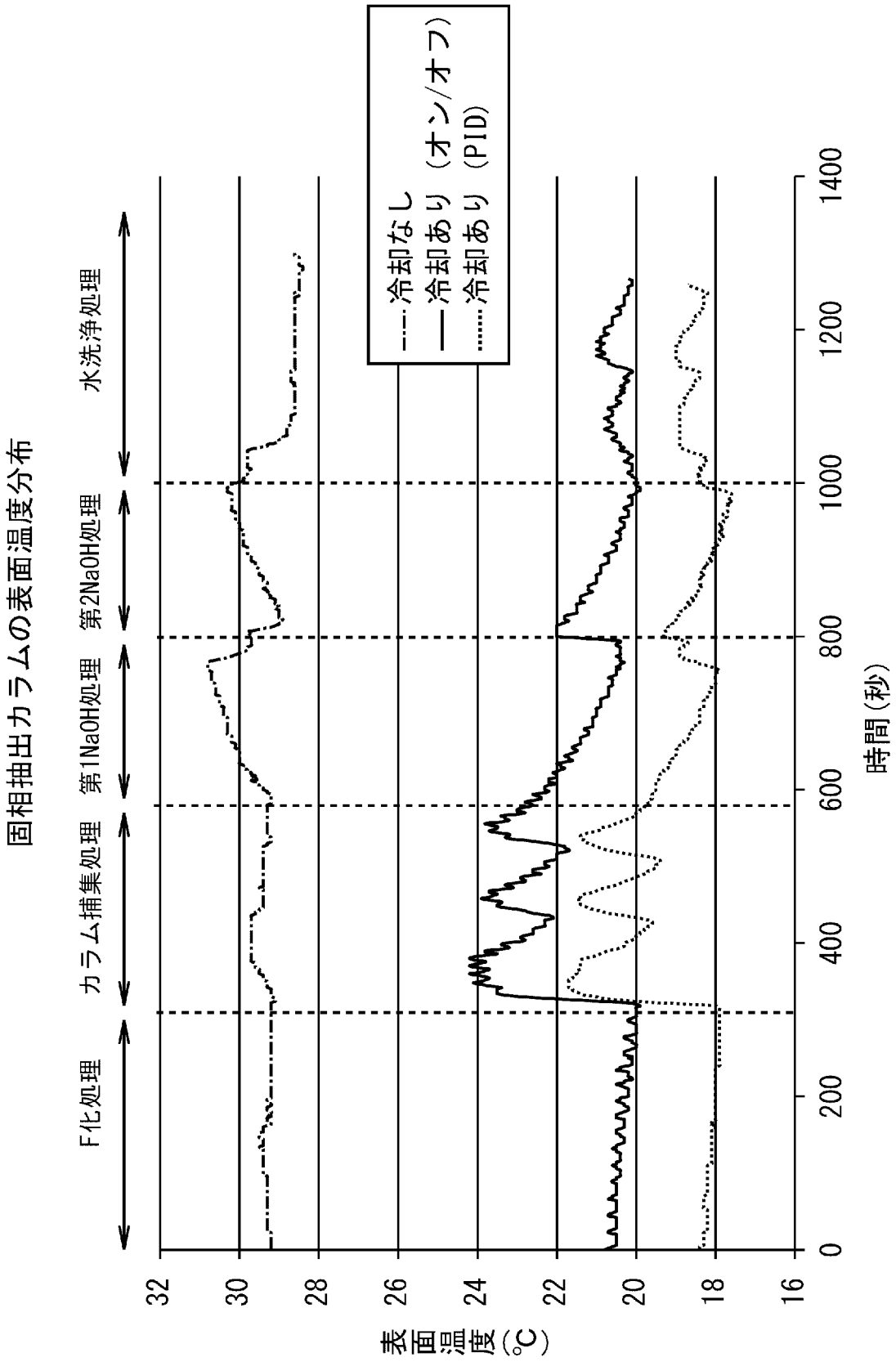
[図8]



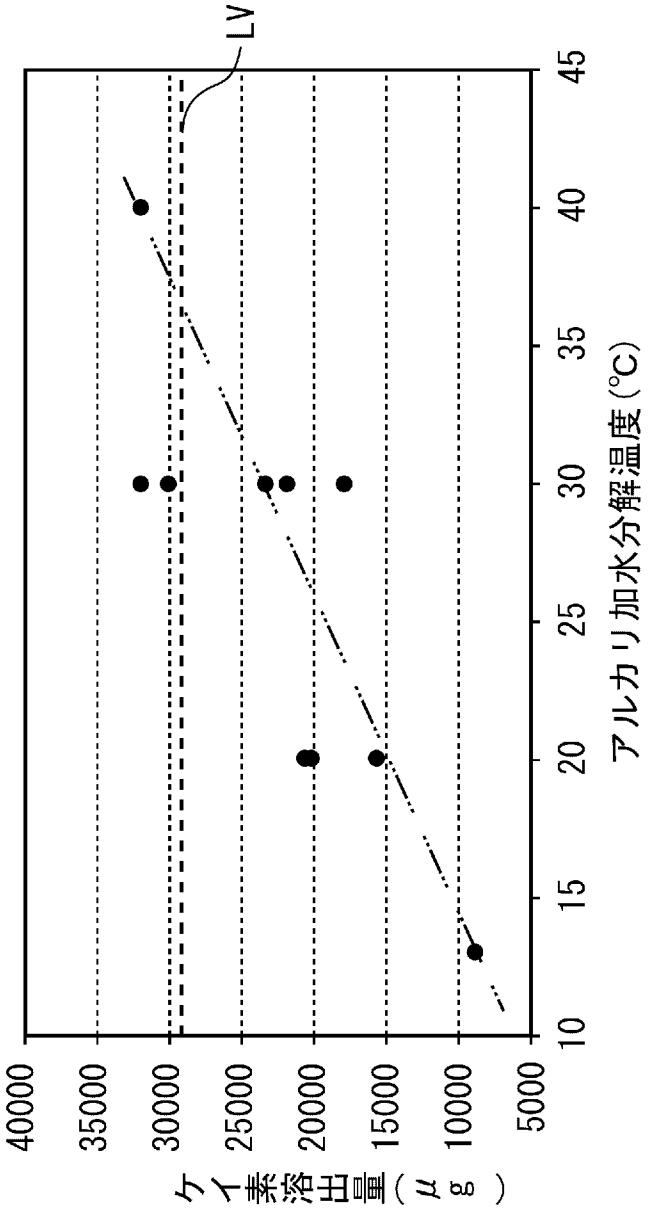
[図9]


100
40
311
312
F-18 Bulk
H20 Bag
C01
62
C02
水シリンジ
C03
塩酸シリンジ
C04
60
C05
KCO シリンジ
C06
321
322
C19
C20
C21
C22
C23
C24
逆相
10
C13
AER
C07
NaOH
C14
C08
C15
C09
標識前駆体
C16
C10
C17
C11
C18
C12
C25
C27
C28
C30
C26
C29
IRR
AI
逆相
330
He Gas
Waste
BT
RV2
360
RV1
340
Waste
FACBC
350

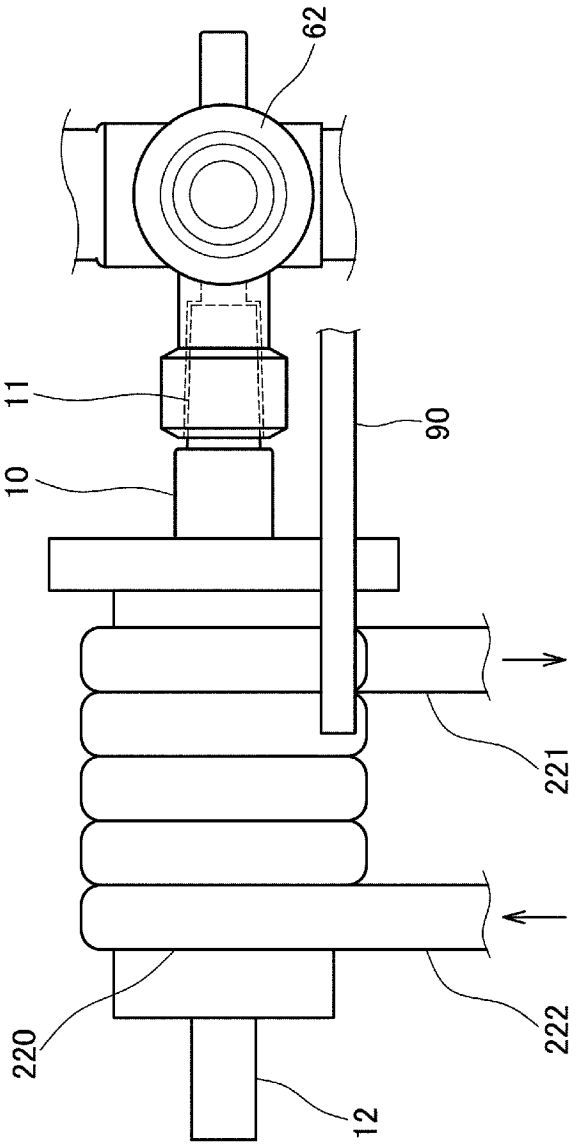
[図10]


固相抽出カラムの表面温度分布
F化処理
カラム捕集処理
第1NaOH処理
第2NaOH処理
水洗浄処理
冷却なし
冷却あり（オン/オフ）
冷却あり（PID）
表面温度(℃)
時間(秒)
32
30
28
26
24
22
20
18
16
0
200
400
600
800
1000
1200
1400

[図11]


LV
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
ケイ素溶出量（μg）
10
15
20
25
30
35
40
45
アルカリ加水分解温度（℃）

[図12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/064396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C227/18(2006.01)i, *A61K51/00*(2006.01)i, *B01J20/22*(2006.01)i, *C07B59/00*(2006.01)i, *C07C229/48*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C227/18, A61K51/00, B01J20/22, C07B59/00, C07C229/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/132689 A1 (Nihon Medi-Physics Co., Ltd.), 22 November 2007 (22.11.2007), claims 1 to 3; paragraphs [0032], [0035], [0048], [0050]; examples 1, 2 & JP 4550141 B & US 2009/0198085 A1 claims 1 to 4; paragraphs [0031], [0038], [0044], [0046]; examples 1, 2 & EP 2017258 A1 & CN 101443307 A & KR 10-2009-0034805 A	1-13
Y	BMEXPRESS, Vol.110, 2011.10, page 2	1-13
Y	JP 2011-17566 A (GL Science Inc.), 27 January 2011 (27.01.2011), claim 1; paragraphs [0029] to [0031] (Family: none)	7-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 August 2016 (05.08.16)	16 August 2016 (16.08.16)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/064396

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-316673 A (Fujitsu Ltd.), 29 November 1996 (29.11.1996), claims 1 to 3, 8; paragraphs [0004] to [0006], [0023] to [0025]; fig. 1 to 5, 11 (Family: none)	7-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０６４３９６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C227/18(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, B01J20/22(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)i, C07C229/48(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C227/18, A61K51/00, B01J20/22, C07B59/00, C07C229/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Ｙ	WO 2007/132689 A1（日本メジフィジックス株式会社）2007.11.22, 請求項１－３、段落［００３２］、［００３５］、［００４８］、［００５０］、実施例１、２ & JP 4550141 B & US 2009/0198085 A1, 請求項１－４、段落［００３１］、［００３８］、［００４４］、［００４６］、実施例１、２ & EP 2017258 A1 & CN 101443307 A & KR 10-2009-0034805 A	１－１３
Ｙ	BMEXPRESS, Vol.110, 2011.10, 第２頁	１－１３

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０５．０８．２０１６	１６．０８．２０１６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｈ　４５０９
斉藤　貴子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Ｙ	JP 2011-17566 A（ジーエルサイエンス株式会社）2011.01.27, 請求項１、段落【００２９】－【００３１】（ファミリーなし）	７－９
Ｙ	JP 8-316673 A（富士通株式会社）1996.11.29, 請求項１－３、８、段落【０００４】－【０００６】、【００２３】－【００２５】、図１－５、１１（ファミリーなし）	７－９