

厚生労働科学研究委託費
 (医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究事業))
 「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
 委託業務成果報告(総括・業務項目)

炭素 11 標識メチオニンの製造に関する事項

担当責任者 久下 裕司 北海道大学アイソトープ総合センター 教授
 西嶋 剣一 北海道大学アイソトープ総合センター 講師

研究要旨

北海道大学病院 PET 薬剤製造施設は、日本核医学会が定める「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」に適合しているとして日本核医学会より「炭素 11 標識メチオニンに関する PET 薬剤製造施設」の認証を受けている(2014 年 4 月)。同基準及び「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」に則り、炭素 11 標識メチオニンを製造し、臨床試験用として 2 回の供給(出荷)を行った。この 2 回の炭素 11 標識メチオニンの製造について、自己点検および第三者による監査の結果、製造が適切に行われ、得られた炭素 11 標識メチオニン注射液が上記薬剤基準を満たすことが確認された。

A. 研究目的:

本分担研究では、日本核医学会より「炭素 11 標識メチオニンに関する PET 薬剤製造施設認証」を受けた施設において、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」に則り炭素 11 標識メチオニンの製造を行い、製造した炭素 11 標識メチオニン注射液を臨床研究に供することを目的とする。

本年度は、炭素 11 標識メチオニンの製造体制、及び製造した炭素 11 標識メチオニン注射液の品質に関して、上記基準への適合性を確認するとともに、臨床試験への供給を行った。合わせて、放射化学的異物の分析法、及び製剤中ヨウ素の簡便・迅速な分析法について予備的に検討した。

B. 研究方法:

1) 炭素 11 標識メチオニンの製造

炭素 11 標識メチオニンは、日本核医学会より「炭素 11 標識メチオニンに関する PET 薬剤製造施設認証」を受けた施設において、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準(2014 年 2 月 4 日版)」 「第 4 各条」「C-11 メチオニン」に則り製造を実施した。また、製造された炭素 11 標識メチオニンに関して、自己点検を実施するとともに、第 3 者機関による監査を受けた。

以下に製法・品質基準の概要を記す。

【製法】

炭素 11 を用いて、気相法により¹¹C]メタンを¹¹C]ヨウ化メチルとし、これをトリフルオロメタンスルホン酸銀中を通じ¹¹C]メチルトリフレー

トを製する。¹¹C]メチルトリフレートを用い、固相合成法により塩基存在下、L-ホモシステインチオラクトンの(求核的)開環反応に続くメチル化反応により製した L-メチオニン(¹¹C)を精製した後、注射剤の製法により製する。

【品質基準】

性状、確認試験、純度試験(放射化学的異物、放射化学的光学的異物(D-メチオニン)、化学的異物、異核種、残留溶媒)、エンドトキシン試験、無菌試験、フィルター完全性試験を実施する。また、システム適合性、システムの再現性、定量法等はすべて、上記 PET 薬剤基準に従うものとした。

2) 放射化学的異物の分析法の検討

光学分割用のクラウンエーテル系固定相を使用する液体クロマトグラフィーによる分析法について、再現性(シグナル/ノイズ(S/N)比、シンメトリー係数、分離度、ピーク面積の相対標準偏差)を確認した。

3) 簡便・迅速なヨウ素分析法の検討

炭素 11 標識メチオニンの製造過程で、装置の不具合によりヨウ素が混入する危険性がある。製剤中ヨウ素濃度を測定し、極端に多い場合は装置の不具合発見につながる。今回、簡便迅速なヨウ素を測定するため、DPD 法を用いたヨウ素分析装置デジタルテスターの検出限界、定量限界について検討した。

(倫理面への配慮)

該当せず

C. 研究結果と考察：

1) 炭素11標識メチオニンの製造

本年度においては、PET 薬剤製造施設認証のもと「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準(2014年2月4日版)」「第4各条」「C-11 メチオニン」に則り、2回の炭素11標識メチオニンの製造を実施した。製造においては、手順書および指図書に従い適切に製造し、その製造の記録を適切に保管した。品質試験においては、定められた品質基準に適合しており、その記録を適切に保管した。製造記録および品質記録を確認承認し、手順書に従い適切に炭素11標識メチオニン製剤の出荷を実施した。また、手順書に従い自己点検を実施するとともに、第三者機関による監査を受けた結果、製造が適切に行われたことが確認された。

2) 放射化学的異物の分析法の追加検討

光学分割用のクラウンエーテル系固定相を使用する液体クロマトグラフィーにより、L-メチオニンとD-メチオニンは、再現性よく明確に分離され、これらの分別定量が可能であった。再現性(シグナル/ノイズ(S/N)比、シンメトリー係数、分離度、ピーク面積の相対標準偏差)は、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」の光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相に関する規格に適合した。

3) 簡便・迅速なヨウ素分析法の検討

ヨウ素標準溶液を調製し、デジタルテスターにて測定した結果、検出限界は0.2 ppm、定量限界は0.7 ppmであった。用いる製剤検体は100倍希釈されるため20 ppm以上のヨウ素の混入であれば検出されることが確認された。

E. 結論：

「炭素11標識メチオニンに関するPET薬剤製造施設」の認証を受けたPET薬剤製造施設において、炭素11標識メチオニンを製造し、臨床試験用として2回の供給(出荷)を行った。得られた炭素11標識メチオニン注射液が「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」を満たすことが確認された。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告(総括)を参照

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし