

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)

大阪大学における炭素11標識メチオニンをを用いたPET検査

担当責任者 畑澤 順 大阪大学大学院医学研究科 教授
下瀬川 恵久 大阪大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

炭素 11 標識メチオニンの製造基準の確立に向けて、合成時の添加剤量、エンドトキシン試験及び光学純度試験の検討を行った。これに基づいて、日本核医学会の製造基準に対応可能な ^{11}C メチオニン製品標準書を作成した。日本核医学会の監査による PET 薬剤製造施設認証監査を受け、適合レベル A の判定により、薬剤製造施設認証を取得した。

A. 研究目的:

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、本学会の製造基準に則った薬剤合成及び品質管理体制を確立必要があるため、平成26年度においては、まず、 ^{11}C メチオニン注射液に加える添加剤の量、エンドトキシン試験及び光学純度試験について検討を行った。また、日本核医学会の製造基準に対応可能な ^{11}C メチオニン製品標準書を作成し、これに従い、3Lot試験製造を含む各種バリデーションを実施し、日本核医学会の製造施設認証のための監査を受けた。

B. 研究方法:

- ^{11}C メチオニン注射液に加える添加剤の量
本薬剤においては、製造後の経時的な放射化学的純度の低下を防ぐために日本薬局方炭酸水素ナトリウム注射液を添加することになっている。当初は0.1 mLの添加量となっていたが、放射化学的純度が経時的に低下することが確認されたため、添加量1.0mLに変更し、種々の保管条件にて放射化学的純度の変化を確認した。

• エンドトキシン試験

上記の添加量の変更に伴い、エンドトキシン試験における反応干渉因子試験に影響を及ぼさないことを確認するために、日本薬局方エンドトキシン試験に従い、確認を行った。

• 光学純度試験

日本核医学会のメチオニン規格策定作業チームが策定したガイドライン記載の方法では、良好な分離ができなかったため、化学結合型光学活性クラウンエーテルカラムを用いて予備検討を行い、その結果

から、分析法バリデーション及びシステム適合性試験を確立した。また、今後の汎用性も考え、これまで検討したカラム以外のカラムにて、同様の検討を行った。

- ^{11}C メチオニン製品標準書の作成
日本核医学会の「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」に従った内容にて ^{11}C メチオニンの製品標準書を作成した。
- 3Lot試験製造を含む各種バリデーション
分析法バリデーションとして、「化学的純度試験法」、「放射化学的純度試験法」、「残留溶媒試験法」、「エンドトキシン試験法」、「無菌試験法(外注)」を実施した。また、「製造工程ベリフィケーション(3Lot試験製造)」を実施し、これらの結果を持って、日本核医学会の製造施設認証のための監査を受けた。

(倫理面への配慮)

非該当。(理由)研究内容に動物実験や臨床検査が含まれていないため。

C. 研究結果:

- ^{11}C メチオニン注射液に加える添加剤の量
炭酸水素ナトリウム注射液0.1mL添加時には、合成直後では放射化学的純度が98%で、40分後には97%に低下することが確認され、より顕著に低下する例も見られた。特に製剤を分注後、抜き取りサンプルを開放系で放置すると分解する割合が大きく、酸化分解しているものと推察された。そこで、分解防止に寄与している本注射液の添加量を1.0mLにしたところ、経時的な分解もみられなかったことから、北海道大学・住友重機械工業社との3者会議にて添加量の変更を依頼し、承認された。

・エンドトキシン試験

エンドトキシン試験において炭酸水素ナトリウム注射液は、反応干渉因子になることが知られていたため、1.0mLへの変更において、本影響がみられないか確認した結果、回収率は98%と日本薬局方で規定される回収率50-200%を十分に満たす値であることを確認した（本内容も併せて3者会議にて報告済み）。

・光学純度試験

化学結合型光学活性クラウンエーテルカラムである株式会社ダイセルのCROWNPAK CR(-)を用いて、移動相に過塩素酸水溶液(pH2.0)で分析した結果、標準品についてL体、D体の分離度は6.1と良好な分離を示し、また、放射能におけるクロマトグラムにおいても十分な分離を確認することができた。ただ、理論段数においては、ガイドライン記載の5000を達成することはできなかったが、本分析系における理論段数規格設定の必要性も含めて、規格策定作業チームに確認し、本条件もガイドラインに追記していただくよう要請している。

さらに、今後、各PET施設で本試験を実施する際の選択肢を広げる目的(より取扱いやすいカラムとする目的)で、同社のCROWNPAK CR-I(-)カラムを用いて分析を行った結果、標準品においては、過塩素酸水溶液(pH1.5)/アセトニトリル=80/20の移動相にて分離度9.6と良好な分離を示すことが確認できた。また、本カラムは、有機溶媒が使用可能であり、汎用カラムと同様に取り扱うことができることから、こちらの分析法についても今後、規格策定作業チームと検討していく予定である。

・¹¹Cメチオニン製品標準書の作成

日本核医学会の「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」に従った内容にて、¹¹Cメチオニンの製品標準書を作成し、現在、学会監査時の指摘事項等の修正などから第3版として運用している。

・3Lot試験製造を含む各種バリデーション

「化学的純度試験法」、「放射化学的純度試験法」及び「残留溶媒試験法」の分析法バリデーションを実施し、特異性・直線性、検出限界(定量限界)及び真度・精度において設定した評価基準を満たすことを確認した。「エンドトキシン試験法」については、エンドトキシン標準品の安定性について調製後3時間は安定であり、検定開始3時間前より調製可能であることを確認した。「無菌試験法」については、培地性能試験等の日本薬局方に準拠した方法については、施設内で実施できないため、非臨床毒性試験と併せて住化分析センターに依頼し、問題なきことを確認した。また「製造工程ベリフィケーション」

として、3Lot試験製造を実施し、全ての試験検査項目が適合していることを確認した。製造後の合成装置の洗浄法についても、残留物は見られず、本法が適当であることが確認できた。全ての結果をまとめた後、日本核医学会の製造施設監査を受け、重要度の高い項目の指摘事項はなく、適合レベルA判定にて合格した。

D. 考察：

添加剤0.1mlにおける放射化学的純度の経時的低下は、北海道大学の合成でも同様の現象が発生し、試験検査サンプルの保管状態が影響した可能性があるが、明確な原因は不明である。添加剤量を1.0mlに増量することによって、両施設で純度が安定し、エンドトキシン試験でも問題が無かったことから、1.0mlを統一合成条件とした。

光学純度試験では、化学結合型光学活性クラウンエーテルカラムによるL体、D体の光学異性体の分離が安定的に行えることが確認できた。これを受けて、性能にばらつきがあった従来のカラムから新カラムへの切り替えを行っている。カラムの理論段数については、メーカーによって設定値が異なることや、光学異性体分離には別に分離度の設定があることから、理論段数の設定は不要と判断し、規格策定作業チームに項目の削除を提案した。

E. 結論：

¹¹Cメチオニン注射液に加える添加剤の量、エンドトキシン試験及び光学純度試験について検討を行い、¹¹Cメチオニンの放射化学的純度および光学異性体分離が安定的に行えることを確認した。この合成法に基づいた¹¹Cメチオニン製品標準書の作成を行い、運用を開始した。製造後の3Lot試験の結果を日本核医学会の製造施設監査に提出し、本合成法の適合性についてレベルAで認証された。

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

1. Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J. Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on ¹¹C-methionine PET study. The 13th Annual General Meeting of Asia Regional Cooperative Council of Nuclear Medicine. Nov 5-6, 2014, Osaka, Japan.

2. Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J. Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on ¹¹C-methionine PET study. 11th World Federation of Nuclear Medicine and Biology. Aug 27-31, 2014, Cancun, Mexico.
3. Ishibashi M, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Jun Hatazawa. The usefulness of ¹¹C-methionine PET for primary brain tumor: Diagnostic value for tumor grading. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61st Annual Meeting. Jun 7-12, 2014, St. Louis, U.S.A.
4. 石橋愛、磯橋佳也子、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順：神経膠腫の悪性度評価におけるC-11 メチオニンPETの有用性、第47回日本核医学会近畿地方会、2014年7月 神戸市.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし