

技術紹介

Water-¹⁷O の高精度酸素同位体分析High Precision Analysis of Oxygen Isotope Ratio for Water-¹⁷O

吉田 秀俊*

YOSHIDA Hidetoshi

1. はじめに

¹⁷O-MRI (核磁気共鳴画像法) による脳疾患診断法の開発が北海道大学を中心に行われており、当社が製造する「¹⁷O 標識生理食塩液」が、その診断薬として利用されている^{1,2)}。当社は本製品の品質保証を GMP (医薬品の製造管理及び品質管理の基準) に準拠して実施している。本稿では、¹⁷O-MRI 診断薬の重要な原料である Water-¹⁷O の高精度酸素同位体分析について紹介する。

2. 分析方法

Water-¹⁷O 試料を電気分解後、発生した酸素ガス中の酸素同位体濃度を四重極型質量分析計で測定する。本方法は Water-¹⁸O 分析でも採用されており、その特徴を以下に示す。

- 1) GMP 準拠を目的にバリデート (分析性能の妥当性検証) され、標準化・文書化されている。
- 2) 分析計は、環境大気混入による試料汚染防止のため、リークタイトに設計されている。
- 3) Water-¹⁷O 試料は少量 (0.5mL) で分析可能である。

なお、電気分解装置は自社で作製、四重極型質量分析計はキャノンアネルバ製 (型式 M-401GA-DM) である。

具体的な分析手順としては、Water-¹⁷O 試料を電気分解装置へ導入し、同装置内部の環境大気成分を除去した後、電気分解で発生した酸素ガスを小型ガスサンプラーに採取する。次に、同サンプラーを四重極型質量分析計の試料導入口へ接続し、酸素ガスを同分析計へニードルバルブを介して導入する。その後、質量分析により取得した $m/z=32\sim 36$ のマススペクトルより ¹⁷O 濃度を算出する。電気分解装置及び四重極型質量分析計を図 1 に示す。



図 1 電気分解装置(左), 四重極型質量分析計(右)

3. 分析性能

Water-¹⁷O の酸素同位体濃度の分析性能として、1) 正確さ、2) 分析精度、3) 同一試料の相互比較、について紹介する。

3.1 正確さ

正確さは、濃度既知の物質である標準物質と対象試料の測定値との偏差等により評価するのが一般的である。しかし、Water-¹⁷O の酸素同位体濃度は天然存在比 (¹⁶O 濃度:99.757atom%, ¹⁷O 濃度:0.038 atom%, ¹⁸O 濃度:0.205 atom%) から乖離しており、Water-¹⁷O 試料の酸素同位体濃度に近い標準物質は存在しない。

そこで、今回の正確さ評価では、四重極型質量分析計で測定した ¹⁶O, ¹⁷O 及び ¹⁸O 濃度を用いて測定試料の密度を算出 (算出密度) し、これと同試料の密度を精密に測定した値 (実測密度) とを比較した。使用した精密密度計は京都電子工業製 (型式 DA-650) である。

3.1.1 Water-¹⁷O での検証

Water-¹⁷O の酸素同位体濃度 (3 日間の平均値, ¹⁶O 濃度:16.77 atom%, ¹⁷O 濃度:12.64 atom%, ¹⁸O 濃度:70.60 atom%) における算出密度及び実測密度は、1.0835 g/mL 及び 1.0840 g/mL となり、両者は良好に一致した。

3.1.2 他社製 ¹⁷O 標識水での検証

他社製 ¹⁷O 標識水についても同様に検証した。当社での測定値（当社値）と他社の分析保証値（COA 値）は 3 ロットについて概ね一致していた（表 1）。

表 1 他社製 ¹⁷O 標識水の酸素同位体濃度比較 1

ロット No.	WG-17-01-10	WG-17-01-13	WG-17-01-16
¹⁶ O 濃度 (atom%)	77.30 ^{※1} (76.9) ^{※2}	73.45 (72.7)	77.05 (77.97)
¹⁷ O 濃度 (atom%)	20.36 (20.70)	20.43 (20.90)	20.44 (20.57)
¹⁸ O 濃度 (atom%)	2.34 (2.4)	6.12 (6.4)	2.51 (1.46)

※1 上段:当社値 ※2 下段()内:COA 値

しかし、ロットによっては当社値と COA 値の ¹⁷O 濃度が 1 atom%以上異なる結果となった（表 2）。

表 2 他社製 ¹⁷O 標識水の酸素同位体濃度比較 2

ロット No.	WG-17-01-17	
	当社値	COA 値
¹⁶ O 濃度(atom%)	76.94	78.31
¹⁷ O 濃度(atom%)	21.93	20.65
¹⁸ O 濃度(atom%)	1.13	1.04

この ¹⁷O 標識水の算出密度を COA 値及び当社値から算出すると、順に 1.0106 g/mL 及び 1.0114 g/mL となった。一方、同密度を前述の精密密度計にて測定した結果 1.0115g/mL となり、当社値を使った算出密度とほぼ一致する結果となった。

3.2 分析精度

分析精度評価として実施した繰返し精度及び 3 日間の室内再現精度の算出結果を表 3 に示す。繰返し精度及び室内再現精度は、0.022 atom%~0.056atom% と良好な結果となった。

表 3 繰返し精度及び 3 日間の室内再現精度

分析年月日	酸素同位体濃度(atom%) 15 データ取得/1 日		
	¹⁶ O 濃度	¹⁷ O 濃度	¹⁸ O 濃度
2018.05.24	4.90 ^{※3} (0.032) ^{※4}	10.52 (0.053)	84.58 (0.044)
2018.05.25	4.93 (0.022)	10.47 (0.056)	84.60 (0.051)
2018.05.28	4.88 (0.024)	10.47 (0.050)	84.64 (0.052)
3 日間	4.91 (0.032)	10.49 (0.055)	84.61 (0.055)

※3 上段:平均値 ※4 下段()内:標準偏差

3.3 同一試料の相互比較分析

2 名の分析者が、分析日及び分析場所を変え、同一試料を同一分析装置にて分析した結果を表 4 に示す。分析者、分析日及び分析場所を変えても、分析結果は全て良好に一致した。

表 4 同一試料の相互比較分析結果

分析年月日	分析場所 ^{※5}	分析者 (A,B)	¹⁷ O 濃度 (atom%)
2018.03.16	事業所 1	A	10.87
		B	10.92
2018.04.16	事業所 2	A	11.02
		B	10.91

※5 2018 年 3 月末に分析装置を事業所 1 から 2 へ移設

4. まとめ

Water-¹⁷O の高精度酸素同位体分析につき 1) 正確さ、2) 分析精度、3) 同一試料の相互比較、を評価したところ、全て良好な結果となった。特に、正確さ評価では、標準物質が存在しない中、精密密度計での実測密度と算出密度との比較により、当社の酸素同位体分析技術が正確であることが証明できた。

参考文献

- 1) Kudo K. et al., Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2018, 47(5), p1373-1379.
- 2) Kudo K. et al., Magnetic Resonance in Medical Science, 2018, 17(3), p223-230.