

序文

我が国は、1970年代より米国とほぼ歩みを同じくしてポジトロン核医学研究を開始した。1996年には米国に先駆けて酸素-15 ガス検査の保険承認、また FDG-PET 検査では高度先進医療承認から 2002 年の、保険承認など、臨床展開分野においても大きな役割を果たしてきたと考えられる。これらの実現には、医学利用のための院内サイクロトロン製造 PET 薬剤の安全かつ効率的な利用推進を目的として定められた「日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」(1985 年)、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2009 年改訂)」が大きな役割を果たしてきたことはいままでのない。

一方、FDG-PET 検査の、保険承認に先立つ 2001 年、日本核医学会では前述の基準を土台として、施設、作業環境、作業基準、製造管理体制、FDG 品質規格、撮像基準、臨床使用基準、検査法等を定めた「院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン」を発表した。同ガイドラインは 2005 年には改訂が加えられ、第 2 版となっている。これらと並行して、厚生労働省科学研究補助金診療技術評価総合研究事業「PET 検査施設における放射・線安全の確保に関する研究班」からは「FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン」(2005 年)が発表された。これらは、未承認の院内製造薬剤である FDG の安全かつ有効な提供を保証するための枠組みとして機能している。

一方、種々の院内製造 PET 薬剤が治験や臨床研究においてバイオマーカーとして活用される世界的傾向や、治療薬・診断薬の有効性・安全性の根拠にもとづく評価や製造・使用方法の標準化の傾向を鑑み、2010 年、日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準の今後のあり方について」を発表した。この中で、従来の「認定」の枠組みに代えて、専門性のある学会組織によって新たな指針が作成されること、新たな指針においては、製造基準、非臨床安全性基準、臨床評価基準を設けた上で、個別薬剤毎に製法、品質等を各条として定めることが望ましいとの結論に至った。

これを受けて、日本核医学会では分子イメージング戦略会議を設置し、2011 年 11 月「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」を策定した。これには製造基準、非臨床安全性基準、臨床評価基準が含まれており、前述の要請への対応の前半にあたるものである。今回策定された「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」は、「通則」、「製剤総則」、「一般試験法」に加えて個別薬剤毎の「院内製造 PET 薬剤各条」を定めるものであり、対応の後半にあたるものである。総則は、放射性医薬品基準および「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2009 年改訂、日本アイソトープ協会)」を基本としている。院内製造 PET 薬剤各条 (製法、規格およびその試験方法) は、原則として前項の総則 (通則、製剤総則および一般試験法) を適用して策定

されるが、総則に規定されない試験方法を用いるときはその科学的妥当性を検証した上で利用する。各条の対象は、PET 検査が高度医療あるいは保険診療として新たに計画、申請あるいは承認されたものとし、当該 PET 検査実施施設（予定を含む）あるいは合成装置製造メーカーからの依頼に基づいて、分子イメージング戦略会議が選定する。ただし、その医療が既承認合成装置の対象疾患や効能効果の拡大を目的とする場合は、原則として対象としないこととする。

- 第1 通則
- 第2 製剤総則
 - [1]製剤総則
 - [2]製剤各条
 - 1 液剤
 - 2 ガス剤
 - 3 カプセル剤
 - 4 ジェネレータ剤
 - 5 注射剤
- 第3 一般試験法
 - 1 液体クロマトグラフィー
 - 2 ガスクロマトグラフィー
 - 3 エンドトキシン試験法
 - 4 ガンマ線測定法
 - 5 紫外可視吸光度測定法
 - 6 原子吸光光度法
 - 7 鉍油試験法
 - 8 注射剤用ガラス容器試験法
 - 9 鉄試験法
 - 10 電気泳動法
 - 11 薄層クロマトグラフ法
 - 12 発熱性物質試験法
 - 13 pH測定法
 - 14 ベータ線測定法
 - 15 崩壊試験法
 - 16 無菌試験法
 - 17 油脂試験法
 - 18 ろ紙クロマトグラフィー
 - 19 試薬・試液、標準液
 - 20 滅菌法
- 第4 PET製剤各条
(作成中)

第1 通則

1 「放薬基」とは、薬事法第42条第1項の規定により定める放射性医薬品基準をいう。「日本薬局方」及び「生物学的製剤基準」とは、薬事法第41条第1項の規定により定める日本薬局方及び同法第42条第1項の規定により定める生物学的製剤基準をいい、「日本工業規格」とは、工業標準化法（昭和24年法律第185号）第11条の規定により定める日本工業規格をいう。

2 各条放射性薬剤の適否は、通則、製剤総則、PET薬剤各条および一般試験法の規定によって判定する。

3 主な使用単位については、次の記号を用いる。

メートル (m)

センチメートル (cm)

ミリメートル (mm)

マイクロメートル (μm)

ナノメートル (nm)

キログラム (kg)

グラム (g)

ミリグラム (mg)

マイクログラム (μg)

ナノグラム (ng)

ピコグラム (pg)

セルシウス度 ($^{\circ}\text{C}$)

モル (mol)

平方センチメートル (cm^2)

リットル (L)

ミリリットル (mL)

マイクロリットル (μL)

メガヘルツ (MHz)

モル毎リットル (mol/L)

キロパスカル (kPa)

ルクス (lx)

質量百分率 (%)

質量百万分率 (ppm)

体積百分率 (vol%)
質量対容量百分率 (w/v%)
エンドトキシン単位 (EU)
ギガベクレル (GBq)
メガベクレル (MBq)
キロベクレル (kBq)
ベクレル (Bq)
メガ電子ボルト (MeV)
キロ電子ボルト (keV)
電子ボルト (eV)
シーベルト (Sv)
ミリシーベルト (mSv)
マイクロシーベルト (μ Sv)

4 製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が放薬基に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略することができる。

5 生物学的な試験法の規定は、試験の本質に影響のない場合に限り、試験方法の細部については変更することができる。

6 試験又は貯蔵に用いる温度は、原則として、具体的な数値を記載することとするが、以下の記述を用いることもできる。

標準温度は 20℃、常温は 15–25℃、室温は 1–30℃、微温は 30–40℃とする。冷所は、別に規定するもののほか、1–15℃以下の場所とする。冷水は 10℃以下、微温湯は 30–40℃、温湯は 60–70℃、熱湯は約 100℃の水とする。

7 「検定日」又は「検定日時」とは、院内製造 PET 薬剤が表示された放射能を有すべき日または日時をいう。また「製造日」又は「製造日時」とは、院内製造 PET 薬剤が製造された日または日時をいう。

8 減圧は、別に規定するもののほか、2.0kPa 以下とする。

9 院内製造 PET 薬剤の試験に用いる水は、試験を妨害する物質を含まないなど、試験を行うのに適した水とする。

1 0 溶質名の次に溶液と記載し、特にその溶媒名を示さないものは、水溶液を示す。

1 1 溶液の濃度を (1→3)、(1→10)、(1→100) 等で示したものは、固形の薬品は 1 g、液状の薬品は 1 mL を溶媒に溶かして全量をそれぞれ 3、10、100 mL 等とする割合を示す。また、混液を (1 : 10) または (5 : 3 : 1) 等で示したものは、それぞれ液状薬品の 1 容量と 10 容量の混液または 5 容量と 3 容量と 1 容量の混液等であることを示す。

1 2 質量を「精密に量る」とは、量るべき最小位を考慮し、0.1mg、0.01mg 又は 0.001mg まで量ることを意味し、また、質量を「正確に量る」とは、指示された数値の質量をその桁数まで量ることを意味する。

1 3 院内製造 PET 薬剤の試験において、n 桁の数値を得るには、通例、(n + 1) 桁まで数値を求めた後、(n + 1) 桁目の数値を四捨五入する。

1 4 院内製造 PET 薬剤の試験は、別に規定するもののほか、常温で行い、操作直後に観察するものとする。ただし、温度の影響のあるものの判定は、標準温度における状態を基準とする。

1 5 院内製造 PET 薬剤の試験の操作において、「直ちに」とあるのは、通例、前の操作の終了から 30 秒以内に次の操作を開始することを意味する。

1 6 性状の項において、白色と記載したものは白色またはほとんど白色、無色と記載したものは、無色またはほとんど無色であることを示すものである。

1 7 性状の項において、溶解性を示す用語は次による。溶解性は、別に規定するもののほか、固形の場合は粉末とした後、溶媒中に入れ、 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で 5 分ごとに強く 30 秒間振り混ぜるとき、30 分以内に溶ける度合をいう。

用語	溶質 1g 又は 1mL を溶かすのに要する溶媒量
極めて溶けやすい	1mL 未満
溶けやすい	1mL 以上 10mL 未満
やや溶けやすい	10mL 以上 30mL 未満
やや溶けにくい	30mL 以上 100mL 未満
溶けにくい	100mL 以上 1000mL 未満
極めて溶けにくい	1000mL 以上 10000mL 未満
ほとんど溶けない	10000mL 以上

18 院内 PET 薬剤の試験において、院内製造 PET 薬剤が溶媒に溶け又は混和するとは、澄明に溶けるか又は任意の割合で澄明に混和することを示し、繊維などを認めないか又は極めてわずかに認める程度である。

19 確認試験は、院内製造 PET 薬剤中に含有されている放射性核種を当該放射性核種から放出される放射線の性質に基づいて確認するために、又は放射性薬剤をその化学的特性に基づいて確認するために必要な試験法である。

20 純度試験は、放射化学的異物、異核種、その他の混在物を試験するために行うもので院内製造 PET 薬剤各条の他の試験項目とともに、院内製造 PET 薬剤の純度を規定する試験であり、通例、その混在物の量の限度を規定する。この試験の対象となる混在物は、その院内製造 PET 薬剤を製造する過程又は保存の間に混在を予想されるものである。混在物のうち、放射化学的異物とは、主に放射性薬剤の製造の過程で生成する同一放射性核種を含む異種化合物をいい、異核種とは、放射性の異種核種をいう。その他、放射性薬剤の製造原料に由来し、または製造の過程で混入する有害な非放射性混在物が予想される場合については、その試験を行う。

21 定量法は、院内製造 PET 薬剤の放射能を物理的方法によって測定するか、または更に製剤の組成を物理的、化学的方法によって測定して比放射能を算出する試験法である。

22 定量に供する試料の採取量に「約」を付けたものは、記載された量の±10%の範囲をいう。

23 本基準に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合には、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

24 容器とは、院内製造 PET 薬剤を入れるもので、せん、ふた等容器の構成の一部として用いるものも含む。ガス剤については、オンラインで直接供給することが可能である。

25 気密容器とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、固形又は液状の異物が侵入せず、内容医薬品の損失、風解、潮解又は蒸発を防ぐことができる容器をいう。気密容器の規定がある場合には、密封容器を用いることができる。

26 密封容器とは、通常の手扱い、または保存状態において、気体または微生物の侵入しない容器をいう。

27 遮光とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することができることをいう。

28 放射線を遮へいするための容器は、十分な遮へい能力を有するものを用いる。容器の外装は、容易に破損しないものを用いる。容器の外装に係る1センチメートル線量当量率は次のとおりとする。

- (1) 容器の外装の表面において2mSv 毎時以下
- (2) 容器の外装の表面から1m離れた位置において100 μ Sv 毎時以下

29 院内製造PET薬剤の直接の容器又は直接の被包に必ず必要となる記載事項は、

- (1) 検定日又は検定日時における放射能
 - (2) 日本工業規格による放射能標識及びその上部に「放射性PET薬剤」の明らかな文字。
 - (3) 製造施設の名称
 - (4) PET薬剤の名称
 - (5) 製造番号又は製造記号
 - (6) 有効期間
 - (7) その他必要となる事項
- とする。

第2 製剤総則

[1] 製剤通則

- (1) 製剤通則は、製剤全般に共通する事項を記載する。
- (2) 製剤各条においては、剤形に応じた製剤特性を規定する。製剤特性は、適切な試験により確認する
- (3) 製剤における放射能の規定、例えば、検定日又は検定日時において、表示された放射能の90～110%を含むと規定してあるのは、放射能を定量するとき、検定日又は検定日時において、上記の範囲内にあることを示すものである。
- (4) 添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の効果を妨げるものであってはならない。

(5) 製剤の製造などに用いられる精製水は「精製水」及び「精製水(容器入り)」を示し、注射用水は「注射用水」及び「注射用水(容器入り)」を示す。

(6) 製剤の容器・包装は、製剤の品質確保、適正な使用及び投与時の安全確保に適したものとする。

[2]製剤各条

1 液剤

(1) 液剤は、液状の製剤で、ガス剤、カプセル剤、ジェネレータ剤及び注射剤を除いたものである。

(2) 本剤を製するには、通例、有効成分をそのまま用いる又は溶剤に溶解する。本剤は、医薬品の性質により、用時溶解して用いる製剤とすることもある。

(3) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする。

2 ガス剤

(1) ガス剤は、常温で気体であるような物質（以下「ガス」という。）の製剤であり、ほかの適切なガスで薄められたものを含む。

(2) 本剤を製するには、通例、適切な方法でガスを分離、精製し、オンラインで供給する。

3 カプセル剤

(1) カプセル剤は、カプセルに充てん又はカプセル基剤で被包成形した製剤であって、経口投与するものである。

(2) 本剤を製するには、通例、有効成分に賦形剤等の添加剤を加えて混和して均質としたもの、又は適切な方法で粒状若しくは成形物としたものを、カプセルにそのまま又は軽く成形して充てんする。

(3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法に適合する。

(4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法又は崩壊試験法に適合する。

(5) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする。

4 ジェネレータ剤

(1) ジェネレータ剤は、適切な化学形の親核種又はその化合物を適切な保持体に保持させ、これに子孫核種又はその化合物を溶出させるために必要な装置及び不必要な被ばくを避けるための十分な遮へい装置を合わせたものである。

(2) 本剤を製するには、通例、適切な保持体に親核種又はその化合物を保持させ、必要な装置と合わせる。

5 注射剤

(1) 注射剤は、皮下、筋肉内又は血管等の体内組織・器官に直接投与する、通例、溶液、懸濁液若しくは乳濁液又は用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。

(2) 本剤のうち溶液、懸濁液又は乳濁液の製剤を製するには、通例、次の方法による。

ア 有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤等に溶解、懸濁又は乳化して均質としたものを注射剤用の容器に充てんして密封し、滅菌する。

イ 有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤等に溶解、懸濁又は乳化して均質としたものを無菌ろ過するか、無菌的に調製して均質としたものを注射剤用の容器に充てんして密封する。

ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌に至る操作は、注射剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。有効成分の濃度を%で示す場合には w/v% を意味する。

用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で、その名称に「注射用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液（以下「溶解液等」という。）を添付することができる。また、用時 pH を調節して用いる本剤にあっては、適切な pH 調節用の液を添付することができる。

(3) 有効成分が溶液中で分解又は失活することを防ぐために、凍結乾燥注射剤として製することができる。

凍結乾燥注射剤は、通例、有効成分をそのまま、又は有効成分及び賦形剤などの添加剤を注射用水に溶解し、無菌ろ過し、注射剤用の容器に充てんした後、凍結乾燥するか、又は専用容器で凍結乾燥した後、直接の容器に充てんして製する。

(4) 薬液調製時若しくは投薬時の過誤、細菌汚染若しくは異物混入の防止、又は緊急投与を目的に、充てん済みシリンジ剤として製することができる。

充てん済みシリンジ剤は、通例、有効成分をそのまま、又は有効成分及び添加剤を用いて溶液、懸濁液又は乳濁液を調製して注射筒に充てんして製する。

(5) 本剤を製するに用いる溶剤、又は本剤に添付する溶解液等若しくは pH 調節用の液は、本剤の使用に際して無害なものでなければならない。また、

本剤の効果を妨げるものであってはならない。溶剤を分けて次の2種類とし、それぞれの条件に適合する。

ア 水性溶剤：水性注射剤の溶剤には、注射用水を用いる。ただし、通例、生理食塩液、リンゲル液そのほかの適切な水性溶液をこれに代用することができる。

これらの水性溶剤は、皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き、別に規定するもののほか、エンドトキシン試験法に適合する。エンドトキシン試験法の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法を適用できる。

イ 非水性溶剤：非水性注射剤の溶剤には、通例、植物油を用いる。この溶剤は、別に規定するもののほか、10℃で澄明で、酸価 0.56 以下、けん化価 185~200、ヨウ素価 79~137 のもので、鉱油試験法に適合する。

また、そのほかの適当な有機溶剤も非水性溶剤として用いることがある。

(6) 本剤には、別に規定するもののほか、着色だけを目的とする物質を加えてはならない。

(7) 本剤で水性溶剤を用いるものは、血液又は体液と等張にするため、塩化ナトリウム又はそのほかの添加剤を、また、pHを調節するため酸又はアルカリを加えることができる。

(8) 本剤で分割投与するものは、微生物の発育を阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる。

(9) 本剤及び添付された溶解液等又は pH 調節用の液は、皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き、別に規定するもののほか、エンドトキシン試験法に適合する（特に規定するもののほか、150EU/バイアル未満。ただし、脊髄腔内に投与するものにあつては 12EU/バイアル未満）。エンドトキシン試験法の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法を適用できる。発熱性物質試験は別に規定するもののほか、出荷後に放射能の減衰を待って試験を行うことができる。

(10) 本剤及び添付された溶解液等又は pH 調節用の液は、別に規定するもののほか、無菌試験法に適合する。ただし、半減期 14 日以内の核種を含む本剤で、バリデートされた滅菌法又は無菌操作法により製造されているものについては、製造日に開始した無菌試験法の完了以前に出荷することができる。

(11) 本剤の容器は、注射剤用ガラス容器試験法の規定に適合する無色のものを使用する。ただし、別に規定する場合は、注射剤用ガラス容器試験法の規定に適合する着色容器を使用することができる。

(12) 本剤及び添付された溶解液等又は pH 調節用の液は、別に規定するもののほか、注射剤の不溶性異物検査法に適合する。

(13) 本剤で用時溶解して用いるもの又は pH 調節用の液は、別に規定するもののほか、不溶性微粒子試験法に適合する。

(14) 本剤の薬液の実容量は、別に規定するもののほか、表示量よりやや過量で、表示量を注射するに足りる量である。

(15) 用時、本剤の調製に用いる薬液で、放射性物質を含有しないものは、別に規定するもののほか、注射剤の採取容量試験法に適合する。

(16) 本剤で用時溶解又は用時懸濁して用いるものは、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法に適合する。

(17) 通例、懸濁性注射剤は血管内又は脊髓腔内投与に、また、乳濁性注射剤は脊髓腔内投与に用いない。

(18) 懸濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、 $150\mu\text{m}$ 以下であり、乳濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、 $7\mu\text{m}$ 以下である。

(19) 本剤は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、別に規定するもののほか、次の事項を記載する。

ア 本剤で溶剤の規定のない場合は、本剤を製する溶剤に注射用水若しくは 0.9%以下の塩化ナトリウム液又は pH を調節するための酸若しくはアルカリを用いたときを除き、本剤を製する溶剤の名称。

イ 本剤に溶解液等又は pH 調節用の液を添付するときは、溶解液等又は pH 調節用の液の名称、内容量、成分及び分量又は割合。また、その外部容器又は外部被包に溶解液等又は pH 調節用の液を添付していること。

ウ 本剤に安定剤、保存剤又は賦形剤を加えたときは、その名称及びその分量。

ただし、容器内の空気を二酸化炭素又は窒素で置換したときを除く。

(20) 本剤で 2mL 以下のアンプル又はこれと同等の大きさの直接の容器に収められたものについては、その名称中の「注射液」、「注射用」又は「水性懸濁注射液」の文字の記載は「注」、「注用」又は「水懸注」の文字の記載をもって代えることができる。

2mL を超え 10mL 以下のアンプル又はこれと同等の大きさのガラスその他これに類する材質からなる直接の容器で、その記載がその容器に直接印刷されているものに収められた本剤についても、同様に記載を省略することができる。

(21) 本剤に用いる容器は、密封容器とする。

第 3 一般試験法

一般試験法は、共通の試験法、医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項をまとめたものである。別に規定するもののほか、液体クロマトグラフィーによる試験、エンドトキシン試験、ガスクロマトグラフィーによる試験、ガンマ線測定、原子吸光光度法による試験、紫外可視吸光度測定、製剤均一性試験、注射剤の採取容量試験、注射剤の不溶性異物検査、注射剤の不溶性微粒子試験、注射剤用ガラス容器試験、鉄試験、電気泳動法による試験、薄層クロマトグラフィーによる試験、発熱性物質試験、pH測定、ベータ線測定、崩壊試験、無菌試験、溶出試験及びろ紙クロマトグラフィーによる試験は、それぞれの試験法により行う。

1 液体クロマトグラフィー

日本薬局方の一般試験法の液体クロマトグラフィーを準用する。

2 ガスクロマトグラフィー

日本薬局方の一般試験法のガスクロマトグラフィーを準用する。

3 エンドトキシン試験法

日本薬局方の一般試験法のエンドトキシン試験法を準用する。ただし、放射性廃棄物の削減のため、予備試験を除き当該項目の表 4.01-2、表 4.01-3 及び表 4.01-4 の B 液は用いない。

4 ガンマ線測定法

ガンマ線測定法は、放射性核種が放出する放射線のうちガンマ線又は X 線（以下「ガンマ線」という。）を測定する方法である。本法には、放射線検出部として Ge 半導体検出器、NaI(Tl)シンチレーション検出器及び電離箱による測定法がある。別に規定するもののほか、Ge 半導体検出器による測定法は、核種の確認、異核種の検出又はこれらの定量に用い、電離箱又は NaI(Tl)シンチレーション検出器による測定法は、核種が特定されている場合の放射能又は放射能濃度の定量に用いる。なお、ポジトロン放出核種 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F のガンマ線スペクトルは、NaI(Tl)シンチレーション検出器、波高分析器、データ処理装置、遮へい体等から構成されるガンマ線スペクトロメータを用いることもできる。

(1) Ge 半導体検出器による測定法

Ge 半導体検出器による測定法は、試料から放出されるガンマ線のスペクトルを測定し、全エネルギーピーク（以下「ピーク」という。）のエネルギーとその計数率から、核種の確認、異核種の検出又はこれらの定量を行う。核種の確認、異核種の検出を行う場合は、あらかじめエネルギー校正曲線を、定量を行う場合には、ピーク計数効率曲線（以下「計数効率曲線」という。）を作成する。

ア 装置

Ge 半導体検出器、波高分析器、データ処理装置、遮へい体等から構成されるガンマ線スペクトロメータを用いる。

イ エネルギー校正曲線の作成

適切なガンマ線エネルギー標準線源を検出器から一定の距離に置き、ガンマ線スペクトルを測定する。スペクトルのピークチャンネルと核データから得られるエネルギーとの関係を低エネルギーから高エネルギーにわたって適当な間隔で求め、スペクトロメータのエネルギー校正曲線を作成する。

ウ 計数効率曲線の作成法

適切なガンマ線標準線源を検出器から一定の距離に置き、ガンマ線スペクトルを測定する。ピーク領域の計数率と標準線源の放射能との比に適切な補正を行って計数効率を算出する。適当なエネルギー範囲にわたって何点かの計数効率を算出し、計数効率曲線を作成する。

計数効率は次の式により求める。

F : ピーク計数効率

N : ピーク領域の正味計数率 (s^{-1})

A : 標準線源の放射能 (Bq)

R : 1 壊変当たりのガンマ線放出割合

C : 補正係数

なお、標準線源として、試料と同一核種の放射能標準溶液を用いる場合は、計数効率曲線を作成する必要はなく、標準線源と試料の計数率を比較するだけで試料中の放射能を定量することができる。

エ 核種の確認及び異核種の検出方法

試料のガンマ線スペクトルを測定し、スペクトル中に認められるピークのエネルギーをエネルギー校正曲線から求め、核種を決定する。放出されるガンマ線が 1 種類の場合など、得られたガンマ線スペクトルからだけでは核種同定が困難な場合がある。このような場合には、一定時間経

過後、再度同一測定条件でガンマ線スペクトルを測定し、ピークエネルギーの計数率の時間的变化から半減期を算出して核種を決定する。

オ 放射能の定量

放射能を定量するときは、試料溶液を適切な測定容器に入れ、計数効率曲線の作成時と同一の測定条件でガンマ線スペクトルを測定する。着目するガンマ線のピーク領域の計数率を算出し、次の式により試料の放射能を求める。

A : 試料中の放射能 (Bq)

N : 試料溶液のピーク領域の正味計数率 (s^{-1})

F : 計数効率曲線から求めたピーク計数効率

R : 1 壊変当たりのガンマ線放出割合

C_g : 補正係数

なお、異核種が混入している場合は、着目するピークへの重なり等の影響がないことを確認する。また、異核種の放射能も同様の方法で求める。エネルギー校正曲線、計数効率曲線は一定期間使用できるが、必要に応じて再校正する。

(2) NaI(Tl)シンチレーション検出器による測定法

本法による定量は、NaI(Tl)シンチレーション検出器を用いて試料と同一核種の放射能標準溶液から放出されるガンマ線に対する計数効率を求め、同一条件で試料を測定することにより行う。

ア 装置

NaI(Tl)シンチレーション検出器、光電子増倍管、波高分析器などから構成される NaI(Tl)シンチレーション計数装置を用いる。

イ 計数効率の求め方

標準溶液の一定量を適切な材質、形状の測定容器に採取し、標準線源とする。NaI(Tl)シンチレーション計数装置を用いて適切なエネルギー範囲の計数率を求め、その正味計数率と標準線源の放射能との比から計数効率を算出する。

ウ 放射能の定量

放射能の定量は、標準線源と同一容量の試料溶液を材質及び形状が同一である測定容器に採取し、NaI(Tl)シンチレーション計数装置を用いて、標準線源による校正時と同じエネルギー範囲の計数率を求め、次の式により放射能を算出する。

A : 試料中の放射能 (Bq)

N : 正味計数率 (s^{-1})

F : 計数効率

C_g : 補正係数

NaI(Tl)シンチレーション計数装置はエネルギー依存性の高いスペクトロメータであり、計数効率校正時のエネルギー範囲と試料測定時の範囲が異なると、計数率に大きな変化を与えることがあるので注意が必要である。また、計数効率が高い条件でカスケードガンマ線を測定するとパルスのサム効果が無視できなくなるので、測定距離を遠ざけるなどの対応が必要となる。計数効率は、一定期間使用できるが、必要に応じて再校正する。

(3) 電離箱による測定法

本法では、電離箱を用いて電離電流又は換算された指示値(以下「電離電流値」という。)を測定する。放射能を定量するときは、目的とする核種ごとに電離電流値を放射能に換算する定数(以下「放射能換算定数」という。)をあらかじめ求めておく。

ア 装置

電離箱、電流測定器、データ処理装置、遮へい体等から構成される放射線測定装置を用いる。電離箱には、高感度で気温・気圧変動の影響を受けない井戸形の加圧型電離箱(以下「電離箱」という。)を用いる。

イ 放射能換算定数の求め方(校正) 測定対象核種と同一核種の放射能標準溶液の一定量を定められた測定容器に採取し、標準線源とする。標準線源を電離箱内の一定の位置に置いて測定し、放射能と電離電流値との比を次の式から算出して放射能換算定数とする。

K : 放射能換算定数 (Bq/A)

A_s : 標準線源の放射能 (Bq)

I_s : 正味の電離電流値 (A)

算出した放射能換算定数は同一の測定条件に対して一定期間使用できるが、セシウム 137 等の長半減期核種の同一線源を測定して、放射能換算定数に変化がないことを適宜確認することが望ましい。また、必要に応じて再校正する。

ウ 異核種が含まれる場合の放射能換算定数の補正

試料に異核種が含まれる場合、得られる電離電流値には、異核種による寄与が付加される。このような場合、試料の一部又は全部を Ge 半導体検出器で測定して、含まれる異核種の定量を行い、その混入率から、放射能換算定数に対する補正係数 (H) を求める。

異核種の寄与も含めた全電離電流値は次の式で表される。

I_{total} : 異核種の寄与を含めた正味の全電離電流値 (A)

A_0 : 目的核種の放射能 (Bq)

K_0 : 目的核種に対する放射能換算定数 (Bq/A)

A_1 : 異核種 1 の放射能 (Bq)

K_1 : 異核種 1 に対する放射能換算定数 (Bq/A)

A_2 : 異核種 2 の放射能 (Bq)

K_2 : 異核種 2 に対する放射能換算定数 (Bq/A)

放射能換算定数に対する補正係数 H は次の式で表される。

異核種に対する放射能換算定数 ($K_i, i=1, 2, \dots$) は、それぞれの放射能標準線源を用いて求めることが望ましいが、測定器のエネルギー特性から算出する方法でもよい。

これらの方法で異核種に対する放射能換算定数を求めることが困難な場合で、異核種が 1 種類又は 2 種類までに限定されているときには次に示す方法から補正係数を求めることができる。

異核種の混入率をパラメータとして、混入率ごとに見かけ上の放射能換算定数 (放射能換算定数 $K \times$ 補正係数 H) をあらかじめ求めておく。例えば目的核種と異核種との半減期の違いを利用して、同一試料を経時変化させて測定すれば様々な混入率に対する見かけ上の放射能換算定数を得ることができ、校正曲線を作成することができる。実際の試料を測定するときは、Ge 半導体検出器で異核種の混入率を求め、作成した校正曲線から目的核種の放射能を算出する。

エ 放射能の定量

試料中の放射能を定量するときは、電離箱内の所定の位置に測定試料を置いて電離電流値を測定し、次の式により放射能を求める。

A : 試料中の放射能 (Bq)

K : 放射能換算定数 (Bq/A)

I : 正味の電離電流値 (A)

C_g : 試料の測定条件が校正時の測定条件と異なることによる補正係数

H : 異核種による補正係数

C_g の主な補正因子は液量及び測定容器の材質、形状である。

(5) 半減期測定法

Ge 半導体検出器、NaI(Tl)シンチレーション検出器または電離箱による測定法によって放射性薬剤のガンマ線を定量することにより行う。

〔操作法〕

別に規定するもののほか、次のいずれかの方法による。

ア 崩壊曲線から求める方法

放射性薬剤の製造直後に試料の一定量を取り、同じ測定条件および幾何学的条件で放射能の経時変化を測定し、横軸に時間、縦軸に放射能（または測定器の読み値からバックグラウンドを引いたもの）の対数をプロットする。このようにして得られた崩壊曲線が直線であることを確認する。その直線より放射能が 1/2 になる時間を読み取る。

イ 2点測定法

放射性薬剤の製造直後に試料の一定量を取り、同じ測定条件および幾何学的条件で2回放射能を測定する。2回目の測定は当該核種の1半減期時間程度後に行う。当該核種の半減期が短すぎたり長すぎたりして測定に支障をきたす恐れがあるときにはその1/4から3半減期時間程度後に2回目の測定を行ってもよい。1回目、2回目に測定された放射能（または測定器の読み値からバックグラウンドを引いたもの）をそれぞれ A_0 、 A 、時間間隔を t とするとき、半減期 T を $T=0.693 \times t/\ln(A_0/A)$ より求める。

(6) ポジトロン核種の放射性核種純度の測定

ポジトロン放出核種 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F は、いずれも特性的なガンマ線を放出せず、ポジトロンの消滅放射線である 511keV により定性・定量される。したがって、ポジトロン放出核種が複数混じっている場合、核種純度を測定することは通常のガンマ線スペクトルによる方法では不可能である。ポジトロン核種の放射性核種純度の測定は別に規定するもののほか、次の方法による。

〔操作法〕

試料の一定量を取り、同じ測定条件および幾何学的条件で放射能の経時変化を測定し、横軸を時間、縦軸に放射能（または測定器の読み値からバックグラウンドを引いたもの）の対数をプロットし、崩壊曲線を作成する。この時、測定は、崩壊曲線の後部が直線になるまで継続する。得られた崩壊曲線が全測定期間にわたり直線であれば核種純度が 100%であることを意味し、崩壊曲線から求めた半減期が当該核種のそれと一致することを確認する。

得られた崩壊曲線が直線ではない場合、崩壊曲線後部の直線を測定開始時点まで延長し、各時点において崩壊曲線と直線の差をとり再度時間に対してプロットする。このような操作を直線が得られるまで繰り返す。各直線を外挿し、測定開始時における各直線（それぞれの核種に相当）からの測定値に対

する寄与率を求め、放出率に関する補正を行った後、当該核種の放射性核種純度を決定する。

5 紫外可視吸光度測定法

日本薬局方の一般試験法の紫外可視吸光度測定法を準用する。

6 原子吸光光度法

日本薬局方の一般試験法の原子吸光光度法を準用する

7 鉍油試験法

日本薬局方の一般試験法の鉍油試験法を準用する。

8 注射剤用ガラス容器試験法

日本薬局方の一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法を準用する。

9 鉄試験法

日本薬局方の一般試験法の鉄試験法を準用する。

10 電気泳動法

電気泳動法は、適当な緩衝液と支持体を用い、両端に直流電圧を与えることで混合物を移動させてそれぞれの成分に分離する方法であり、物質の確認、純度の試験等に用いる。

操作法

別に規定するもののほか、次の方法による。

電気泳動膜の適当な位置を原線とする。この泳動膜を第4 医薬品各条に規定する緩衝液に浸し、過剰の液を除いた後、試料の適当量を原線上に点状又は帯状に塗布する。

なお、第4 PET 薬剤各条にスポット又はバンドの位置を確認するための対照物質の規定がある場合は、これらを緩衝液等の適当な溶媒に溶かした液について同様に試験を行う。担体を必要とするときは、第4 医薬品各条に規定する担体溶液を原線上に塗布し、さらに同じ位置に上記の試料を塗布する。この泳動膜を適当な支持枠に固定し、泳動膜の両端を等しい長さだけ緩衝液に浸すように支持枠を泳動用容器に入れる。緩衝液容器に白金電極を固定し、直流定電圧発生装置に連結して電気泳動を行う。泳動後、支持枠を泳動用容器から取り出し、泳動膜を外し、風乾した後、第4 医薬品各条に規定する方法により、スポット又はバンドの位置を調べ、さらに放射能を計数する。

放射能の計数は、適当なクロマトグラムスキャナを用いて測定した後、ピーク面積を求めるか、又は泳動膜を適当な一定の幅に切り離し、適当な計数装置により計数する。

1 1 薄層クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーは、適当な固定相で作られた薄層を用い、混合物を移動相で展開させてそれぞれの成分に分離する方法であり、物質の確認又は純度の試験等に用いる。

〔薄層板の調製〕

別に規定するもののほか、次の方法による。

日本薬局方の一般試験法の薄層クロマトグラフィーの薄層板の調製の項を準用する。ガラス板の代わりに適当なプラスチック板あるいはアルミ板を使うことができる。

〔操作法〕

別に規定するもののほか、次の方法による。

薄層板の下端から約 20 mm の高さの位置を原線とし、適当量の試料溶液を原線上に点状または帯状に塗布し、風乾する。担体を必要とする場合には、医薬品各条に規定する担体溶液を薄層板の原線上に塗布し、更に同じ位置に試料溶液を塗布し、風乾する。次に、別に規定するもののほか、あらかじめ展開用容器の内壁に沿ってろ紙を巻き、ろ紙を展開溶媒で潤し、更に展開溶媒を約 10 mm の深さに入れ、展開用容器を密閉し、常温で約 1 時間放置し、これに先の薄層板を器壁に触れないように入れ、容器を密閉し、常温で展開を行う。展開後、薄層板を取り出し、ただちに溶媒の先端の位置に印を付け、風乾した後、放射性薬剤各条に規定のある場合はその方法によって、スポットまたはバンドの位置を調べる。放射能を計数する場合は、更に適当なクロマトグラムスキャナを用いて測定した後、ピーク面積を求めるか、薄層を適当な一定の幅にかき取るかまたは薄層板を切り離して、適当な計数装置により計数する。Rf 値は次の式によって求める。

なお、放射性薬剤各条にスポットまたはバンドの位置を確認するための対照物質の規定がある場合には、これらの緩衝液等の適当な溶媒に溶かした液について同様に行う。

原線からスポットまたはバンドの中心までの距離

Rf = $\frac{\text{原線からスポットまたはバンドの中心までの距離}}{\text{原線から溶媒先端までの距離}}$

原線から溶媒先端までの距離