

# 日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準

2019年6月14日 第5.2版

日本核医学会  
PET 核医学委員会・分子イメージング戦略会議

## 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证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 検査が先進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）あるいは合成装置メーカーからの依頼に基づいて、本学会の分子イメージング戦略会議および PET 核医学委員会が選定する。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 5.2 版の発行にあたり 参考情報を追加

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」および個別薬剤毎の「院内製造 PET 薬剤各条」（以下、各条）を定めるものとして規定されている。各条に記載されている PET 薬剤は主に先進医療や治験、保険診療に使用されるもので、依頼を受けて学会で規格と試験方法についての妥当性を審査した上で記載されている。一方で、探索的な臨床研究に使用する PET 薬剤においても適切な規格と試験法の設定が必要であることは言うまでもない。そこで、院内製造 PET 薬剤の規格と試験方法の設定法に関する一般的な考え方を、PET 薬剤基準に参考情報 1 として記載することとした。

また、2018 年 4 月より臨床研究法が施行され、使用する医薬品等の品質基準として「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保に必要な措置について」が厚生労働省より示された。この基準に従って院内製造 PET 薬剤を製造し品質を確保するための対応について、院内製造 PET 薬剤の特性に合わせてまとめたので、参考情報 2 として記載した。院内製造 PET 薬剤を用いた探索的な臨床研究を実施する際の、PET 薬剤の品質確保の最低限の基準と考え、参考にして頂きたい。

参考情報 1：院内製造 PET 薬剤の品質規格およびその試験方法の設定について

参考情報 2：臨床研究法が適応される臨床研究に用いる PET 薬剤の、「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保に必要な措置について」への対応について

## 目次

日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準.....	1
序文.....	2
第 5.2 版の発行にあたり.....	4
目次.....	5
第 1 通則.....	7
第 2 製剤総則.....	11
[1]製剤通則.....	11
[2]製剤各条.....	12
1 液剤.....	12
2 ガス剤.....	12
3 カプセル剤.....	12
4 ジェネレータ剤.....	12
5 注射剤.....	13
第 3 一般試験法.....	16
1 液体クロマトグラフィー.....	16
2 ガスクロマトグラフィー.....	16
3 エンドトキシン試験法.....	16
4 ガンマ線測定法.....	16
5 紫外可視吸光度測定法.....	22
6 原子吸光光度法.....	22
7 鉍油試験法.....	23
8 注射剤用ガラス容器試験法.....	23
9 鉄試験法.....	23
10 電気泳動法.....	23
11 薄層クロマトグラフィー.....	23
12 発熱性物質試験法.....	24
13 pH 測定法.....	24
14 ベータ線測定法.....	25
15 崩壊試験法.....	30
16 無菌試験法.....	30
17 油脂試験法.....	30
18 ろ紙クロマトグラフィー.....	30
19 試薬・試液、標準液.....	31
20 滅菌法.....	45

第4 PET 薬剤各条.....	46
1 L-メチオニン ( <sup>11</sup> C) 注射液.....	46
2 florbetapir ( <sup>18</sup> F) 注射液.....	51
3 フルテメタモル( <sup>18</sup> F)注射液.....	58
4 florbetaben ( <sup>18</sup> F) 注射液.....	63
5 フッ化ナトリウム (F-18) 注射液.....	69
参考情報 1.....	72
参考情報 2.....	75

## 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 ( $\mu\text{m}$ )

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 ( $\mu\text{g}$ )

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 ( $\text{cm}^2$ )

リットル (L)

ミリリットル (mL)

マイクロリットル ( $\mu\text{L}$ )

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 ( $\mu$ 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°C、常温は 15–25°C、室温は 1–30°C、微温は 30–40°Cとする。冷所は、別に規定するもののほか、1-15°C以下の場所とする。冷水は 10°C以下、微温湯は 30–40°C、温湯は 60–70°C、熱湯は約 100°C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。

10 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 1g、液状の薬品は 1mL 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±5°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

1 8 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。なお、放射化学的異物の測定に用いる放射線測定器は、原則として測定に用いる総放射能の 0.3% 以下の放射化学的異物を検出する感度を有すること。

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、または更に薬剤の組成を物理的、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 $\pm 10\%$ 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 100µSv 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°C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。

(1 1) 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。

(1 2) 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。

(1 3) 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。

(1 4) 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。

(1 5) 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。

(1 6) 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。

(1 7) 通例、懸濁性注射剤は血管内又は脊髄腔内投与に、また、乳濁性注射剤は脊髄腔内投与に用いない。

(1 8) 懸濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、150 $\mu$ 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 $\mu$ m 以下である。

(1 9) 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。

(2 0) 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。

(2 1) 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。

(注) 日本薬局方収載以外の方法にて実施する場合は同等以上の信頼性が確保されていることをバリデーション等により示すことが必要である。

#### 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<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>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。

$$F = \frac{N}{A \cdot R} \cdot C$$

F：ピーク計数効率

N：ピーク領域の正味計数率（s<sup>-1</sup>）

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変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。

$$A = \frac{N}{F \cdot R} \cdot C_g$$

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<sup>-1</sup>）

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<sub>g</sub>：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。

$$A = \frac{N}{F} \cdot C_g$$

A：試料中の放射能（Bq）

N：正味計数率（s<sup>-1</sup>）

F：計数効率

C<sub>g</sub>：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。

$$K = \frac{A_s}{I_s}$$

$K$ ：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。

$$\begin{aligned} I_{total} &= \frac{A_0}{K_0} + \frac{A_1}{K_1} + \frac{A_2}{K_2} + \dots \\ &= \frac{A_0}{K_0} \left\{ 1 + \left( \frac{A_1}{A_0} \right) \cdot \left( \frac{K_0}{K_1} \right) + \left( \frac{A_2}{A_0} \right) \cdot \left( \frac{K_0}{K_2} \right) + \dots \right\} \end{aligned}$$

$I_{total}$ ：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。

$$H = \frac{1}{\left\{ 1 + \left( \frac{A_1}{A_0} \right) \cdot \left( \frac{K_0}{K_1} \right) + \left( \frac{A_2}{A_0} \right) \cdot \left( \frac{K_0}{K_2} \right) + \dots \right\}}$$

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。

$$A = K \cdot I \cdot C_g \cdot H$$

$A$  : 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、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 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 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 鋇油試験法

日本薬局方の一般試験法の鋇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。

#### 11 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

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

## 12 発熱性物質試験法

日本薬局方の一般試験法の発熱性物質試験法を準用する。

## 13 pH 測定法

日本薬局方の一般試験法の pH 測定法を準用する。

#### 14 ベータ線測定法

ベータ線測定法は、一般的に純ベータ核種と呼ばれるガンマ線を放出しないでベータ線だけを放出する核種の測定に用いる。本法には、液体シンチレーション計数装置及び電離箱による測定法がある。

液体シンチレーション計数装置による測定は、ベータ線測定法として一般的なものであるが、測定可能な放射能の上限が低いため、試料の希釈及び分取を行う必要がある。これに対し、電離箱による測定法は、高エネルギーベータ線で、かつ放射能が高い場合に有効であり、一般的に放射性医薬品を測定する場合には希釈は必要ない。

##### (1) 液体シンチレーション計数装置による測定法

液体シンチレーション計数装置は、液体シンチレータに測定試料を添加し、ベータ線とシンチレータとの相互作用によって生じる光を計測するものである。液体シンチレータは有機溶媒と蛍光体を主成分としたものであるが、本定量法では界面活性剤等を加え、測定試料をシンチレータに均質に分散することができる親水性のシンチレータを用いる。このとき、含水量によって相変化が生じるが、通常は、計数率が高く安定なゾルの状態で測定する。

本測定法は、測定する溶液からの分取により測定試料を調製するため、その分取は正確に行う必要がある。また、測定可能な放射能に上限があるため、分取した溶液は、適切に希釈しなければならない。更に、液体シンチレーション計数装置のベータ線に対する計数効率、クエンチングとよばれる消光効果に依存するため、その補正が必要である。

本測定法には、液体シンチレーション計数装置の一般的な定量法である外部標準法及び効率トレーサ法がある。

##### ア 外部標準法

外部標準法は試料に外部から一定のガンマ線を照射して、生じたコンプトン電子スペクトルを測定することにより、クエンチング指標と計数効率の関係を得る測定方法である。

##### ア-1) 試料調製

##### ア-1-1) クエンチング標準線源

クエンチング校正曲線を作成するためにクエンチングの異なる標準線源を数本調製する。バイアルに親水性のシンチレータの一定量を加えた後、クエンチャ（強制的にクエンチングを起こさせるために添加する物質をいう。）として測定試料と同一の溶媒を、量を変化させて添加し、クエンチング効果の異なる試料を作製する。測定核種と同一核種の標準溶液から一定量正確に分取して、それぞれのバイアルに同一の

放射能を滴加する。密栓後、均一に混合し、クエンチング標準線源とする。

#### ア－１－２) 測定試料

測定試料は、クエンチングがクエンチング校正曲線の範囲内となるように適量滴加する。また、高計数率によるパイルアップや数え落としがないように、測定試料は適切に希釈したものを用いる。このときの希釈倍率及びバイアルへの滴加液量は正確に測定する。

#### ア－１－３) バックグラウンド試料

バックグラウンド試料は、クエンチング標準線源と同様の手順で、標準溶液の代わりに蒸留水等を用いて試料を作製する。

#### ア－２) クエンチング校正曲線の作成

クエンチング標準線源を測定して計数率を求める。このとき、計数領域の上限 (ULD) は無限大 ( $\infty$ )、下限 (LLD) は電気ノイズの影響を受けない範囲で低レベルに設定する。また、バックグラウンド試料についても同様に測定し、バックグラウンド計数率を求め、正味計数率 ( $N_n$ ) を算出する。

また、外部線源照射によるコンプトン電子スペクトルの測定も行い、クエンチング指標  $Q_s$  を求める。一般的な液体シンチレーション計数装置は内部に外部線源を装備し、外部標準法モードを選択すれば自動的に照射される機能を持っているため、試料測定と同時にクエンチング指標も得られる。

$N_n$  及びクエンチング標準線源の放射能から、計数効率を次の式によって求める。

$$\varepsilon_{\beta} = \frac{N_n}{A_{st}}$$

$\varepsilon_{\beta}$ : 計数効率

$N_n$ : 正味計数率 ( $s^{-1}$ )

$A_{st}$ : クエンチング標準線源の放射能 (Bq)

クエンチング指標  $Q_{si}$  に対する計数効率  $\varepsilon_{\beta i}$  をグラフにプロットし、クエンチング校正曲線を作成する。

#### ア－３) 放射能の定量

試料より得られる計数率を求める。このとき ULD 及び LLD の設定は、クエンチング校正曲線作成時の測定条件と同一とする。また、バックグラウンド試料についても同様に測定し、正味計数率 ( $N_{ns}$ ) を求める。このとき、外部線源照射によるコンプトン電子スペクトルの測定

も行い、試料に対するクエンチング指標  $Q_{ss}$  を求める。クエンチング校正曲線から、 $Q_{ss}$  における計数効率を読み取り、次の式により試料中の放射能を求める。

$$A = \frac{N_{ns}}{\epsilon_{\beta s}}$$

A: 試料中の放射能 (Bq)

$N_{ns}$ : 正味計数率 ( $s^{-1}$ )

$\epsilon_{\beta s}$ :  $Q_{ss}$  における計数効率

一般的な液体シンチレーション計数装置では、クエンチング校正曲線のデータを内蔵メモリに登録することで、一連の解析を自動的に行うことが可能である。しかし、クエンチング校正曲線は機器の安定性に影響されるため、定期的に、あるいは必要に応じて再校正する。

#### イ 効率トレーサ法

効率トレーサ法は、同一条件の下で標準線源と試料を測定し、標準線源の計数効率が 100% となる点へ試料に対する計数効率を補外して測定試料の放射能を求める方法である。効率トレーサ法は、クエンチング効果の影響が小さいことや、測定対象核種と同一核種の標準線源を必要としない、即ち長半減期核種の標準線源を用いることができるという利点がある。

##### イ-1) 試料調製

###### イ-1-1) 標準線源

効率トレーサ法に用いる標準線源は、クエンチング効果があまり大きくない条件下で 100% に近い計数効率を得られる核種であれば良く、必ずしも測定試料と同一のものである必要はない。ただし、標準線源のベータ線エネルギーは測定試料のベータ線エネルギーより高くないことが望ましい。一般的に多くの核種の測定において、炭素 14 は半減期も長く有効である。

###### イ-1-2) 測定試料

測定試料は、高計数率によるパイルアップや数え落としがないように、適切に希釈したものをを用いる。希釈率及び滴加量は正確に測定する。また、本法においては必ずしも標準線源と同じシンチレータを用いる必要はない。

###### イ-1-3) バックグラウンド試料

バックグラウンド試料は、測定試料とクエンチング効果を同程度にするため、ほぼ同じ液量の蒸留水又は希塩酸溶液を滴加して作製する。

## イー 2) 放射能の定量

標準線源のスペクトル測定において、ULD を $\infty$ として、LLD のチャンネル  $R_1, R_2, \dots$  を設定し、それぞれのエネルギー範囲における計数率  $N_{S1}, N_{S2}, \dots$  を求める。得られた計数率と標準線源の放射能から、それぞれの計数領域における計数効率  $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots$  を次の式により算出する。

$$\varepsilon_i = \frac{N_{Si}}{A_{st}} \quad (i = 1, 2, \dots)$$

$\varepsilon_i$ : 領域  $R_i$  における計数効率

$A_{st}$ : 標準線源の放射能 (Bq)

$N_{Si}$ : 領域  $R_i$  における正味計数率 ( $s^{-1}$ )

測定試料のスペクトルデータにおいて、標準線源測定時と同じ LLD チャンネル  $R_1, R_2, \dots$  における、それぞれの範囲の計数率  $N_1, N_2, \dots$  を求める。算出した  $\varepsilon_i$  に対する測定試料の計数率  $N_i$  をプロットし、最小二乗法によって標準線源の計数効率 100% に補外した値が測定試料の放射能となる。

通例、液体シンチレーション計数装置は自動放射能測定機能を装備し、これら一連の手順を自動的に解析可能である。また、標準線源のデータがあらかじめ解析プログラムに記録されている場合はこれも利用可能である。しかし、装置の安定性とともにプログラムの正常動作を確認する意味においても、必要に応じて標準溶液を測定して正常に動作しているかを確認することが望ましい。

## (2) 電離箱による定量法

本法による定量法は、本来ガンマ線を測定するために設計された電離箱を用いるため、ベータ線測定の場合には、測定対象が最大エネルギー 1MeV 以上の純ベータ核種で、放射能が数十 MBq 以上であるときに限り用いることができる。この測定法は試料から放出されるベータ線が線源自身や容器、保持具などの周辺部材及び電離箱壁などとの相互作用の結果生じる制動放射線(電磁)を測定する。このため、これらの測定条件は全て校正時と同一、又は適切に補正できるものとする。

### ア 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。

$$K = \frac{A_s}{I_s}$$

$K$  : 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)

#### イ 放射能の定量

放射能の定量は、標準線源と同一形状の測定試料を同一条件で測定し、次の式から算出する。

$$A = K \cdot I \cdot C$$

$A$  : 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)

$C$  : 試料の測定条件が校正時測定条件と違うことによる補正係数

$C$  の主な補正因子は、液量及び測定容器の材質・形状であるが、電離箱でベータ線を測定する場合、これらの補正因子の影響は非常に大きいため、補正係数は高い精度で求める。

#### ウ ガンマ線放出異核種の確認及び補正

本法において定量を行う場合、ガンマ線スペクトロメータを用いて不純物として含まれるガンマ線放出核種の確認を行う。

試料中に異核種が含まれる場合、次の式に従って、得られた全電離電流値から異核種の寄与分を差し引く。

$$I = I_0 - \sum_{i=1}^n \frac{A_i}{K_i}$$

$I$  : 目的核種による正味の電離電流値 (A)

$I_0$  : 得られる正味の電離電流値 (異核種からの寄与を含む) (A)

$A_i$  : 異核種  $i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) の放射能 (Bq)

$K_i$  : 異核種  $i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) に対する放射能換算定数

ベータ線エネルギーの制動放射線への変換率は一般的に低いため、純ベータ核種に対する電離箱レスポンスは、ガンマ線放出核種のレスポンスに対して非常に小さく、1/100程度となることも少なくない。このため、不純物として含まれるガンマ線放出核種の混入率が低い場合でも、寄与率は相対的に大きくなる。したがってこの補正はガンマ線スペクトロメータによる異核種の測定精度に大きく依存することに注意

しなければならない。また、異核種としてガンマ線放出核種の混入率がある程度高くなると（核種にもよるが、1%程度が上限の目安である。）測定精度そのものに影響を与えることになるため、注意を要する。

#### 15 崩壊試験法

日本薬局方の一般試験法の崩壊試験法を準用する。

#### 16 無菌試験法

日本薬局方の一般試験法の無菌試験法（最少供試個数に係る部分を除く。）を準用する。

#### 17 油脂試験法

日本薬局方の一般試験法の油脂試験法を準用する。

#### 18 ろ紙クロマトグラフィー

ろ紙クロマトグラフィーは、ろ紙を用い、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、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。

幅 20～30mm の長方形のろ紙の下端から約 50mm の高さの位置を原線とし、適当量の試料を原線上に点状又は帯状に塗布し、風乾する。担体を必要とする場合には、第 4 医薬品各条に規定する担体溶液をろ紙の原線上に塗布し、さらに同じ位置に上記の試料を塗布し、風乾する。次に、あらかじめ展開溶媒を入れ、その蒸気で飽和させておいた高さ約 500mm の展開用容器に、このろ紙を入れ、器壁に触れないように注意してつるし、下端から約 10mm までを、器底の展開溶媒中に浸し、容器を密閉し、常温で展開を行う。展開後、ろ紙を容器から取り出し、直ちに溶媒の先端の位置に印を付け、風乾した後、第 4 医薬品各条に規定のある場合はその方法により、スポット又はバンドの位置を調べる。放射能を計数する場合は、さら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、又はろ紙を適当な一定の幅に切り離して、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、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には、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行う。

Rf=原線からスポット又はバンドの中心までの距離／原線から溶媒先端までの距離

## 19 試薬・試液、標準液

試薬は放薬基における試験に用いるものである。〔 〕内の記載は、日本工業規格及び日本薬局方によるものである。〔 〕内に特級、1級と記載したものは、それぞれ日本工業規格試薬の特級、1級の規格に適合するもので、試験法は日本工業規格の試薬の試験法に従い、日本薬局方医薬品各条と記載したものは、日本薬局方の医薬品各条の規格に適合するものである。放薬基の試薬名が日本工業規格及び日本薬局方と相違する場合は、これを併記する。

試液は放薬基における試験に用いるために調製した液である。

標準液は放薬基における試験において、試験の比較の基礎として用いる液である。

放薬基における試験において、試薬、試液及び標準液は次のものを用いる。

亜鉛 Zn [K8012、特級]

亜鉛標準液 亜鉛標準原液 5ml を正確に量り、2.8%クエン酸ナトリウム試液を加えて正確に 1,000ml とする。用時製する。この液 1ml は亜鉛 (Zn)0.005mg を含む。

亜鉛標準原液 亜鉛 1.000g を正確に量り、水 100ml 及び塩酸 5ml を加えて徐々に加熱して溶かし、冷後、水を加えて正確に 1,000ml とする。

亜硝酸カリウム  $\text{KNO}_2$  [K8017、特級]

亜硝酸カリウム試液 亜硝酸カリウム 10g を水に溶かし、100ml とする。用時製する。

L-アスコルビン酸  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$  [K9502、L(+)-アスコルビン酸、特級]

アセトニトリル  $\text{CH}_3\text{CN}$  [K8032、特級]

アセトン  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  [K8034、特級]

アリザリンエローGG  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{NaO}_5$  [K8056、特級]

アリザリンエローGG 試液 アリザリンエローGG0.1g をエタノール (95)100ml に溶かし、必要ならばろ過する。

アリザリンエローGG・チモールフタレイン試液 アリザリンエローGG 試液 10ml にチモールフタレイン試液 20ml を加えて混和する。

アルブミン被覆活性炭懸濁液 活性炭 5g に水 100ml を加えて懸濁させ A 液とする。ウシ血清アルブミン 1g を水に溶かし、100ml とし B 液とする。A 液及び B 液のそれぞれ等量を合わせ、室温で 30 分間かき混ぜて用いる。

アルミニウムイオン試験紙 イオン検出部にアルミノンをしみこませた試験紙。アルミニウムイオン濃度により、桃色～赤色に変色する。

アルミニウム標準液 硫酸カリウムアルミニウム十二水和物 0.3517g を正確に量り、水に溶かし、1,000ml とする。この液 1ml はアルミニウム (Al)0.02mg を含む。

アルミノン  $C_{22}H_{23}N_3O_9$  [K8011、特級]

アルミノン試液 アルミノン 0.1g を水に溶かし、100ml とする。24 時間放置した後、用いる。

アンモニア試液 アンモニア水(28)400ml に水を加えて 1,000ml とする (10%)。

アンモニア試液、0.01mol/L アンモニア水(28)0.67ml に水を加えて 1,000ml とする。

アンモニア水(28)  $NH_3$  [K8085、アンモニア水、特級、比重約 0.90、密度 0.908g/ml、含量 28~30%]

イオマゼニル  $C_{15}H_{14}IN_3O_3$  白色~淡黄色の結晶又は粉末である。クロロホルムに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水、99.5vol%エタノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点 241~246°C

含量 99%以上

定量法 本品を乾燥(減圧、シリカゲル、24 時間)し、その 20mg を精密に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とする。この液 2.5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。この試料溶液につき、メタノールを対照とし、日本薬局方一般試験法の紫外可視吸光度測定法を準用して試験を行い、層長 10mm のセルで波長 238nm における吸光度を測定する。

イオマゼニルの量(mg) = [吸光度 / 吸光度(1%、1cm)] × 40,000

イオマゼニルの含量(%) = [イオマゼニルの量 / イオマゼニルの秤量値] × 100

吸光度(1%、1cm) : あらかじめ求めた分子吸光係数

イミノ二酢酸キレート樹脂 イミノ二酢酸を配位子として持つスチレンジビニルベンゼン共重合体を成分とするキレート樹脂。銅、鉄及び遷移金属原子に対して強い保持力を有する。粒径 100~200 メッシュ。ナトリウム塩型。

イミノ二酢酸キレート樹脂カラム イミノ二酢酸キレート樹脂約 50g をビーカーにとり、薄めたアンモニア水(28)を加えて緩やかにかき混ぜて放置後 2 層に分離した後、過剰のアンモニア水を捨てる。この操作を 5 回繰り返す。その後、水を加えて緩やかにかき混ぜて洗浄を行い、洗液の pH が 7 付近になるまで繰り返す。次に、pH7 酢酸アンモニウム緩衝液を加えて緩やかにかき混ぜ、洗液の pH が 6.8~7.2 になるまで洗浄を繰り返す。この樹脂を内径 7.3mm のカラムに 5.5cm 充てんする。

ウシ血清アルブミン、アルブミン被覆活性炭懸濁液用 ウシの血漿又は血清から適当な方法で分離して精製し、乾燥して得た粉末で、アルブミン 97% 以上を含む。

エタノール(95)  $C_2H_5OH$  [K8102、特級]

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物  $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$  [K8107、特級]

塩化アンモニウム  $NH_4Cl$  [K8116、特級]

塩化アンモニウム試液 塩化アンモニウム 10.5g を水に溶かし、100ml とする(2mol/L)。

塩化インジウム  $InCl_3$  黄色の結晶で潮解性がある。水に溶けやすい。融点  $586^\circ C$

塩化インジウム・塩酸液 塩化インジウム 1.93mg をとり、0.1mol/L 塩酸試液 100ml を加えて溶かす。

塩化カリウム  $KCl$  [K8121、特級]

塩化カリウム試液、2mol/L 塩化カリウム 149.1g を水に溶かし、1,000ml とする。用時製する。

塩化カリウム溶液、1w/v% 塩化カリウム 9.5333g を水に溶かし、500mL とする。

塩化コバルト・クエン酸ナトリウム試液 塩化コバルト(II)六水和物 1g にクエン酸ナトリウム・塩化ナトリウム緩衝液を加えて溶かし、200ml とする。

塩化コバルト(II)六水和物  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  [K8129、特級]

塩化ストロンチウム試液 塩化ストロンチウム六水和物 0.133g を水に溶かし、50mL とする。

塩化ストロンチウム六水和物  $SrCl_2 \cdot 6H_2O$  [K8132、特級]

塩化鉄(III)試液 塩化鉄(III)六水和物 9g を水に溶かし、100ml とする(0.33mol/L)。

塩化鉄(III)六水和物  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  [K8142、特級]

塩化タリウム  $TlCl$  95%以上。

塩化ナトリウム  $NaCl$  [K8150、特級]

塩化ランタン試液 塩化ランタン七水和物 1.335g を水に溶かし、50mL とする。

塩化ランタン七水和物  $LaCl_3 \cdot 7H_2O$  白色の結晶性の固体で、においはない。含量 99%以上。融点  $91^\circ C$ 。

塩酸  $HCl$  [K8180、特級]

塩酸、10vol% 塩酸 50mL に水を加えて 500mL とする。

塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン  $C_{12}H_{18}IN \cdot HCl$  無色の結晶又は白色の粉末である。水又はメタノールによく溶け、エーテルに溶けにくい。融点  $160 \sim 165^{\circ}C$

塩酸、希塩酸 23.6ml に水を加えて 100ml とする(10%)。

塩酸試液、0.04mol/L 0.1mol/L 塩酸試液 40mL に水を加えて 1,000mL とする。

塩酸試液、0.1mol/L 1mol/L 塩酸試液 100ml に水を加えて 1,000ml とする。

塩酸試液、1mol/L 塩酸 90ml に水を加えて 1,000ml とする。

塩酸試液、2mol/L 塩酸 180ml に水を加えて 1,000ml とする。

塩酸試液、0.1mol/L、エンドトキシン試験用 塩酸 9.0ml にエンドトキシン試験用水を加えて 1,000ml とする。

塩素  $Cl_2$  窒息性のおいがある黄緑色の気体で、空気より重く、水に溶ける。サラシ粉に塩酸を作用させて製する。耐圧金属製密封容器に入れたものを用いてもよい。

塩素試液 塩素の飽和水溶液を用いる。遮光した共栓瓶に入れ、全満してなるべく冷所に保存する。

エンドトキシン試験用 0.1mol/L 塩酸試液 塩酸試液、0.1mol/L、エンドトキシン試験用に同じ。

エンドトキシン試験用水 [日本薬局方医薬品各条、「注射用水」又はそのほかの方法により製造した水で、エンドトキシン試験に用いる LAL 試薬の検出限度で反応を示さないもの]

エンドトキシン試験用 0.1mol/L 水酸化ナトリウム試液 水酸化ナトリウム試液、0.1mol/L、エンドトキシン試験用に同じ。

王水 塩酸 3 容量に硝酸 1 容量を加える。用時製する。

オタタデシルシリル化シリカゲル、薄層クロマトグラフ用 薄層クロマトグラフ用に製造したもの。

1-オクタノール  $CH_3(CH_2)_6CH_2OH$  [K8213、特級]

オクトキシノール  $(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_2C_6H_4O(C_2H_4O)NH$  淡黄色の粘性の液体。

活性炭 [日本薬局方医薬品各条、「薬用炭」]

カリウム・塩酸溶液 1w/v% 塩化カリウム溶液 10mL を量り、10vol% 塩酸 40mL を加えた後、水を加えて 100mL とする。

カルバメート試液 N, N-ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水合物 0.2g を水に溶かし、100ml とする。この液に水酸化ナトリウム試液 1ml を加えて、褐色瓶に保存する。

希塩酸 塩酸、希に同じ。

希酢酸 酢酸、希に同じ。

ギ酸  $\text{HCOOH}$  [K8264、特級、密度 1.21g/ml 以上]

希硝酸 硝酸、希に同じ。

キシレン  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$  [K8271、1 級]

希硫酸 硫酸、希に同じ。

クエン酸一水和物  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [K8283、特級又は日本薬局方医薬品各条、「クエン酸」]

クエン酸 EDTA 試液 クエン酸水素二アンモニウム 0.8g 及びエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物 0.2g を量り、水に溶かし、40ml とする。

クエン酸・エデト酸ナトリウム試液 クエン酸水素二アンモニウム 20g 及びエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物 5g を水に溶かし、100ml としてから、N, N—ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物溶液(1→100)1ml 及び四塩化炭素 10ml を加えて振り混ぜる。水層を用いる。

クエン酸三ナトリウム二水和物  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [K8288、特級又は日本薬局方医薬品各条、「クエン酸ナトリウム」]

クエン酸試液、0.1mol/L クエン酸一水和物 21.0g を水に溶かし、1,000ml とする。

クエン酸・水酸化ナトリウム試液 クエン酸一水和物 42g 及び水酸化ナトリウム 16g を水に溶かし、100ml とする。

クエン酸水素二アンモニウム  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$  [K8284、特級]

クエン酸第二鉄  $\text{FeC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  暗紅色透明な鱗<sup>うるこ</sup>状又は薄い褐色の粉末で冷水にはゆっくりであるが完全に溶ける。アルコールにはほとんど溶けない。

クエン酸ナトリウム試液、2.8%、亜鉛試験用 クエン酸三ナトリウム二水和物 28g を水に溶かし、1,000ml とする。

クエン酸ナトリウム・塩化ナトリウム緩衝液 クエン酸三ナトリウム二水和物 1.0g 及び塩化ナトリウム 0.6g を水に溶かし、100ml とする。

クエン酸ナトリウム緩衝液、0.025mol/L、pH6.0 クエン酸一水和物 2.63g を水に溶かして 500ml とした液に、クエン酸三ナトリウム二水和物 3.68g に水を加えて 500ml とした液を徐々に加えて pH を 6.0 に調整する。

クエン酸ナトリウム試液、0.1mol/L クエン酸三ナトリウム二水和物 29.4g を水に溶かし、1,000ml とする。

グリセリン  $C_3H_8O_3$  [K8295、特級又は日本薬局方医薬品各条、「濃グリセリン」]

クリプトフィックス 222 4, 7, 13, 16, 21, 24—hexaoxa—1, 10—diazabicyclo [8.8.8] hexacosane  $C_{18}H_{36}N_2O_6$  白色の粉末。融点 69～75°C

クロム酸カリウム  $K_2CrO_4$  [K8312、特級]

クロム酸カリウム液、0.5w/v% クロム酸カリウム 0.5g を水に溶かし、100mL とする。

クロム酸カリウム標準液 クロム酸カリウム 74.698mg を正確に量り、水を加えて溶かし、正確に 1,000ml とする。この液 1ml は、クロム(Cr)0.02mg を含む。

クロム酸ナトリウム  $Na_2CrO_4$  [K8313、特級]

クロモトロープ酸試液 水 30ml に硫酸 68ml を注意して加え、冷後、水を加えて 100ml とした液に、クロモトロープ酸二ナトリウム二水和物 0.05g を溶かす。遮光して保存する。

クロモトロープ酸二ナトリウム二水和物  $C_{10}H_6Na_2O_{88}S_2 \cdot 2H_2O$

[K8316、特級] 遮光して保存する。

クロロホルム  $CHCl_3$  [K8322、特級]

抗ヒトミオシンマウスモノクローナル抗体(Fab)ジエチレントリアミン五酢酸 ヒトミオシンで免疫したマウスの脾<sup>ひ</sup>細胞とマウス骨髄腫<sup>しゆ</sup>細胞との融合細胞から産生された抗ヒトミオシンマウスモノクローナル抗体(IgG)をフラグメント化し、ジエチレントリアミン五酢酸を結合させたもの。

酢酸(31) 酢酸(100)31.0g に水を加えて 100ml とする(5mol/L)。

酢酸(100)  $CH_3COOH$  [K8355、酢酸、特級]

酢酸、希 酢酸(100)6g に水を加えて 100ml とする(1mol/L)。

酢酸アンモニウム  $CH_3COONH_4$  [K8359、特級]

酢酸アンモニウム試液、0.5mol/L 酢酸アンモニウム 38.5g を水に溶かし、1,000ml とする。

酢酸アンモニウム試液、1mol/L 酢酸アンモニウム 77g を水に溶かし、1,000mL とする。

酢酸エチル  $CH_3COOC_2H_5$  [K8361、特級]

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、pH3.8 酢酸ナトリウム三水和物 13.61g を水に溶かし、これに酢酸(100)60ml 及び水を加えて 1,000ml とする。

酢酸ナトリウム三水和物  $CH_3COONa \cdot 3H_2O$  [K8371、特級]

酸化アルミニウム  $Al_2O_3$  白色の結晶、結晶性の粉末又は粉末である。沸点約 3,000°C、融点約 2,000°C

次亜塩素酸ナトリウム試液 次亜塩素酸ナトリウム( $\text{NaClO}$  : 74.44)が 5% 含量となるように、水酸化ナトリウムの水溶液に氷冷しながら塩素を通じて製する。用時製する。

シアノコバラミン  $\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{CoN}_{14}\text{O}_{14}\text{P}$  [日本薬局方医薬品各条]

ジエチルエーテル  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$  [K8103、特級]

N, N—ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCS}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  [K8454、特級]

ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム試液 N, N—ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物 1g を水に溶かし、100ml とした後、ろ過する。用時製する。

ジエチレントリアミン五酢酸  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$  白色の結晶性の粉末で、においはない。水、エタノール(95)又はクロロホルムに極めて溶けにくい。融点  $230^\circ\text{C}$

四塩化炭素  $\text{CCl}_4$  [K8459、特級]

ジクロロメタン  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [K8161、特級]

ジチゾン  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNHCSN} : \text{NC}_6\text{H}_5$  [K8490、特級]

ジチゾン・四塩化炭素試液 ジチゾン 1mg をとり、四塩化炭素 100ml に溶かす。用時製する(0.001%)。

1, 5—ジフェニルカルボノヒドラジド  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$  [K8488、特級]

臭化水素酸  $\text{HBr}$  [K8509、特級]

臭化水素酸、0.1mol/L 臭化水素酸 56.8mL を量り、約 250mL の水に加え、冷後、水を加えて 500mL とする。この液 50mL を量り、水を加えて 500mL とする。

硝酸  $\text{HNO}_3$  [K8541、特級、濃度 69~70%、密度約 1.42g/ml]

硝酸、希 硝酸 10.5ml に水を加えて 100ml とする(10%)。

硝酸アルミニウム  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  [K8544、特級]

硝酸カリウム  $\text{KNO}_3$  [K8548、特級]

硝酸銀  $\text{AgNO}_3$  [K8550、特級]

硝酸銀液、0.05mol/L 硝酸銀試液に水を加えて正確に 2 倍容量とする。用時製する。この液 1mL は硝酸銀( $\text{AgNO}_3$ )8.4935mg を含む。

硝酸銀試液 硝酸銀 17.5g を水に溶かし、1000mL とする(0.1mol/L)。

硝酸タリウム [硝酸第一タリウム]

硝酸鉛(II)  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  [K8563、特級]

食塩液、飽和 塩化ナトリウム 50g に水 100ml を加えて 24 時間かき混ぜた後、静置し、上澄液をとる。

シリカゲル 無定形の一部水加性のケイ酸で、不定形ガラス状顆粒<sup>カ</sup>粒である。乾燥剤用として水分吸着によって変色する変色料を含ませたものもある。110°Cで乾燥して元の色に戻る。

強熱減量 6%以下(2g、950±50°C)

水分吸着能 31%以上。本品約 10g を精密に量り、比重 1.19 の硫酸で湿度を 80%とした容器内に 24 時間放置した後、重量を量り、試料に対する増量を求める。

シリカゲル、薄層クロマトグラフ用 薄層クロマトグラフ用に製造したもの。

シリカゲル、薄層クロマトグラフ用(蛍光剤入り) 薄層クロマトグラフ用シリカゲルに蛍光剤を加えたもの。

シンチレータ試液 PPO5g 及び POPOP0.3g をとり、トルエン又はキシレンを加えて溶かし、1,000ml とする。この液 1,000ml にオクトキシノール 500ml を加えて、混合する。

水酸化カリウム・エタノール液、0.1mol/L 水酸化カリウム 7g を水 20ml に溶かし、エタノール(95)を加えて 1,000ml とし、密栓し、24 時間放置した後、上澄液を速やかに傾斜してとり、次の標定を行う。

標定 0.25mol/L 硫酸 25ml を正確に量り、水 50ml 及びフェノールフタレイン試液 2 滴を加えて、調製した水酸化カリウム・エタノール液で淡赤色を呈するまで滴定し、モル係数を計算する。

遮光した瓶に密栓して保存する。標定は用時行う。

水酸化カリウム KOH [K8574、特級]

水酸化ナトリウム NaOH [K8576、特級]

水酸化ナトリウム試液 水酸化ナトリウム 4.3g を水に溶かし、100ml とする(1mol/L)。ポリエチレン瓶に保存する。

水酸化ナトリウム試液、10mol/L 水酸化ナトリウム 430g を水に溶かし、1,000ml とする。ポリエチレン瓶に保存する。

水酸化ナトリウム試液、0.1mol/L、エンドトキシン試験用 水酸化ナトリウム 4.3g をエンドトキシン試験用水に溶かし、1,000ml とする。

水酸化ナトリウム試液、希 水酸化ナトリウム 4.3g に新たに煮沸して冷却した水を加えて溶かし、1,000ml とする。用時製する(0.1mol/L)。

ストロンチウム 90 標準液 JCSS 校正品。

ストロンチウム標準溶液 炭酸ストロンチウム 1.6849g をとり、水で湿らせた後、塩酸 10mL を徐々に加えて溶かし、水を加えて 100mL とする。この液 10mL をとり、塩酸 10mL 及び水を加えて 100mL とする。この液 1mL は、ストロンチウム(Sr)1mg を含む。

スルホサリチル酸試液、10w/v% 5—スルホサリチル酸二水和物 1.0g を水に溶かし、10ml とする。

5—スルホサリチル酸二水和物  $C_7H_6O_6S \cdot 2H_2O$  [K8589、特級]

精製水 [日本薬局方医薬品各条]

精製ゼラチン [日本薬局方医薬品各条]

生理食塩液 [日本薬局方医薬品各条]

セルロースアセテート膜 セルロースの水酸基をアセチル化した後、適当な有機溶媒を用いて均一な薄い膜としたもの。屈折率  $ND_{20}1.47 \sim 1.48$

セルロース、薄層クロマトグラフ用 薄層クロマトグラフ用に製造したものの。

炭酸水素ナトリウム  $NaHCO_3$  [K8622、特級]

炭酸ストロンチウム  $SrCO_3$  白色の粉末である。含量 99.994% 以上。融点  $1497^\circ C$

炭酸ナトリウム十水和物  $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$  [K8624、特級]

炭酸ナトリウム(標準試薬) $Na_2CO_3$  [K8005、容量分析用標準物質]

チオシアン酸アンモニウム  $NH_4SCN$  [K9000、特級]

チオシアン酸アンモニウム試液 チオシアン酸アンモニウム 8g を水に溶かし、100ml とする(1mol/L)。

チオシアン酸第二鉄  $Fe(SCN)_3$  暗赤色の結晶で潮解性がある。水に極めて溶けやすい。

チオ硫酸ナトリウム五水和物  $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$  [K8637、特級]

チミン  $C_5H_6N_2O_2$  白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくい。含量 99% 以上。融点  $335 \sim 337^\circ C$ (分解)

チミン・1—ナフトール試液 チミン 0.2g を 10w/v% 水酸化ナトリウム溶液 10ml に溶解し、1—ナフトールのエタノール溶液(1→2,500)10ml を加えて、混和する。

チモールフタレイン  $C_{28}H_{30}O_4$  [K8642、特級]

チモールフタレイン試液 チモールフタレイン 0.1g をエタノール(95)100ml に溶かし、必要ならばろ過する。

チモールブルー  $C_{27}H_{30}O_5S$  [K8643、特級]

チモールブルー試液 チモールブルー 0.1g をエタノール(95)100ml に溶かし、必要ならばろ過する。

注射用水 [日本薬局方医薬品各条]

鉄標準液 硫酸アンモニウム鉄(III)十二水和物 86.3mg を正確に量り、水 100ml に溶かし、希塩酸 5ml 及び水を加えて正確に 1,000ml とする。この液 1ml は、鉄(Fe)0.01mg を含む。

4, 5, 6, 7-テトラクロロ-2', 4', 5', 7'-テトラヨードフルオレセンナトリウム  $C_{20}H_2Cl_4I_4O_5Na_2$  鮮紅色の結晶であり、水によく溶ける。本品の水溶液は深赤色を、また、濃硫酸溶液は褐色を呈する。含量 80% 以上。

テトラヒドロフラン  $CH_2(CH_2)_2CH_2O$  [K9705、特級]

デンプン [K8658、でんぷん特級]

デンプン試液 デンプン 1g を冷水 10ml とよく擦り混ぜ、これを熱湯 200ml 中に絶えずかき混ぜながら徐々に注ぎ込み、液が半透明となるまで煮沸し、放置した後、上澄液を用いる。用時製する。

トリクロロ酢酸  $CCl_3COOH$  [K8667、特級]

トルエン  $C_6H_5CH_3$  [K8680、特級]

七モリブデン酸六アンモニウム四水和物  $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$  [K8905、特級]

1-ナフトール  $C_{10}H_7OH$  [K8698、特級] 遮光して保存する。

鉛標準原液 硝酸鉛(II)159.8mg を正確に量り、希硝酸 10ml に溶かし、水を加えて正確に 1,000ml とする。この液の調製及び保存には可溶性鉛塩を含まないガラス容器を用いる。

鉛標準液 鉛標準原液 10ml を正確に量り、水に加えて正確に 100ml とする。用時製する。この液 1ml は、鉛(Pb)0.01mg を含む。

1-ニトロソ-2-ナフトール  $C_{10}H_7NO_2$  [K8713、特級]

尿素  $H_2NCONH_2$  [K8731、特級]

尿素試液、10mol/L 尿素 60.1g を水に溶かし、100ml とする。

ニンヒドリン  $C_9H_6O_4$  [K8870、特級]

薄層クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル オクタデシルシリル化シリカゲル、薄層クロマトグラフ用に同じ。

薄層クロマトグラフ用シリカゲル シリカゲル、薄層クロマトグラフ用に同じ。

薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り) シリカゲル、薄層クロマトグラフ用(蛍光剤入り)に同じ。

薄層クロマトグラフ用セルロース セルロース、薄層クロマトグラフ用に同じ。

バルビタール  $C_8H_{12}N_2O_3$  [日本薬局方医薬品各条]

バルビタール緩衝液、pH8.6、イオン強度 0.06 バルビタール 1.62g 及びバルビタールナトリウム 12.38g を水 900ml に溶かし、塩酸を加えて pH8.6 とした後、水を加えて 1,000ml とする。

バルビタール緩衝液、pH8.6、イオン強度 0.075 バルビタール 2.76g 及びバルビタールナトリウム 15.46g を水 900ml に溶かし、塩酸を加えて pH8.6 とした後、水を加えて 1,000ml とする。

バルビタール・酢酸ナトリウム緩衝液、pH5.4 バルビタールナトリウム 4.94g、酢酸ナトリウム 3.24g、塩化ナトリウム 5.66g を水に溶かし、塩酸 2.24ml を加えた後、水を加えて 1,000ml とする。

バルビタールナトリウム  $C_8H_{11}N_2NaO_3$  白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

pH 本品 1.0g を水 200ml に溶かした液の pH は 9.9~10.3 である。

乾燥減量 1.0%以下(1g、105°C、4時間)

含量 98.5%以上

定量法 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、分液漏斗に入れ、水 20ml に溶かし、エタノール(95)5ml 及び希塩酸 10ml を加えて、クロロホルム 50ml で抽出する。さらにクロロホルム 25ml で 3 回抽出し、全クロロホルム抽出液を合わせ、水 5ml ずつで 2 回洗い、洗液はクロロホルム 10ml ずつで 2 回抽出し、前後のクロロホルム抽出液を合わせ、三角フラスコ中にろ過する。ろ紙をクロロホルム 5ml ずつで 3 回洗い、ろ液及び洗液を合わせ、エタノール(95)10ml を加えて、0.1mol/L 水酸化カリウム・エタノール液で滴定する(指示薬：アリザリンエローGG・チモールフタレイン試液 2ml)。ただし、滴定の終点は液の黄色が淡青色を経て紫色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 水酸化カリウム・エタノール液 1ml = 20.618mg  $C_8H_{11}N_2NaO_3$

POPOP  $C_{22}H_{16}N_2O_2$  1, 4-ビス [2-(5-フェニルオキサゾリル)] ベンゼン 淡黄色の結晶で、トルエンに溶けにくい。418nm に蛍光極大を示す。融点 245~246°C

人血清アルブミン [生物学的製剤基準]

ヒドロキノン  $C_6H_4(OH)_2$  [K8738、特級]

PPO  $C_{15}H_{11}NO$  2, 5-ジフェニルオキサゾール 白色の結晶又は粉末で、トルエンにやや溶けにくい。366nm に蛍光極大を示す。融点 70~72°C

2, 2'-ビピリジル  $C_{10}H_8N_2$  [K8486、特級]

フェノールフタレイン  $C_{20}H_{14}O_4$  [K8799、特級]

フェノールフタレイン試液 フェノールフタレイン 1g をエタノール(95)100ml に溶かす。

1-ブタノール  $CH_3(CH_2)_2CH_2OH$  [K8810、特級]

2-ブタノン  $CH_3COC_2H_5$  [K8900、特級]

2-ブタノン標準液 2-ブタノンを蒸留して沸点 79.6～81.6℃の留分をとる。この留分 0.25ml を正確に量り、水を加えて正確に 1,000ml とする。この液 1ml は、2-ブタノン 0.2mg を含む。

フルオレセインナトリウム  $C_{20}H_{10}Na_2O_5$  [日本薬局方医薬品各条]

フルオロデオキシグルコース  $C_6H_{11}FO_5$  白色の粉末である。水に溶けやすく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点 150～185℃

#### 確認試験

赤外吸収スペクトル 本品を乾燥し、日本薬局方の一般試験法の赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法を準用して試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 60 \sim + 65^\circ$ 。本品を乾燥し、その約 100mg を精密に量り、アンモニア試液 20 $\mu$ L 及び水を加えて溶かし、正確に 10mL とする。この液につき、層長 100mm で測定する。

#### 純度試験

類縁物質 本品 50mg を水 1mL に溶かし、試料溶液とする。この試料溶液 0.5mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、日本薬局方の一般試験法の薄層クロマトグラフ法を準用して試験を行う。試料溶液及び標準溶液 2 $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、アセトニトリル/水混液(19:1)を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254nm)を照射するとき、原点のスポット以外に検出されるスポットはない。また、これに 10vol% 硫酸・メタノール溶液を均等に噴霧した後、150～250℃で加熱するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点のスポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 2.0% 以下(0.5 g、105℃、3 時間)

ブロモクレゾールグリーン  $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$  [K8840、特級]

ブロモクレゾールグリーン試液 ブロモクレゾールグリーン 0.05g をエタノール(95)100ml に溶かし、必要ならばろ過する。

ベータ線スペクトル測定用イットリウム 90 標準液 含量 99.999% 以上の酸化イットリウム( $^{89}Y$ )を原料として、原子炉で中性子照射することにより生成したイットリウム 90 を溶解・希釈することにより、1mol/L 硝酸溶液として製する。ストロンチウム 90 を含む他のベータ線放出核種をほとんど含有しない。検定日時における放射能は 1mL 当たり 5MBq である。

ヘリウム He 99.995vol%以上。

ペルオキシ二硫酸アンモニウム  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  [K8252、特級]

ベンゼン  $\text{C}_6\text{H}_6$  [K8858、特級]

ポリジメチルシロキサン、ガスクロマトグラフ用 ガスクロマトグラフ用に製造したもの。

ポンソー3R  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_7\text{S}_2$  暗赤色の粉末で、水に溶けやすい。本品の水溶液は、暗赤色を呈する。含量 85%以上。

ポンソー3R 試液 ポンソー3R0.8g 及びトリクロ酢酸 6.0g を水に溶かし、100ml とする。

水 [日本薬局方医薬品各条、「精製水」]

メタノール  $\text{CH}_3\text{OH}$  [K8891、特級]

メチルレッド  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  [K8896、特級]

メチルレッド試液 メチルレッド 0.1g をエタノール(95)100ml に溶かし、必要ならばろ過する。

モリブデン酸アンモニウム試液 七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 21.2g を水に溶かし、200ml とする(10%)。用時製する。

ヨウ化カリウム KI [K8913、よう化カリウム、特級]

ヨウ化ナトリウム NaI [K8918、よう化ナトリウム、特級]

2-ヨウ化ヒプル酸  $\text{C}_9\text{H}_8\text{INO}_3$  無色～白色の結晶である。融点 171～174℃

ヨウ素 I [K8920、よう素、特級]

ヨウ素酸ナトリウム  $\text{NaIO}_3$  [K8923、よう素酸ナトリウム、特級]

ヨウ素・ヨウ化カリウム試液 ヨウ化カリウム 20g を水 16ml に溶かし、この液にヨウ素 10g を加えてよく振り混ぜて溶かす。

15-(4-ヨードフェニル)-3(R, S)-メチルペンタデカン酸標準液 精製した 15-(4-ヨードフェニル)-3(R, S)-メチルペンタデカン酸 1g を正確に量り、エタノール(95)を加えて溶かし、正確に 100ml とする。

LAL 試薬 本品はカプトガニ(Limulus polyphemus 又は Tachyplesus tridentatus)の amebocytelysate を原料として調製された凍結乾燥品である。

注意：LAL 試薬はエンドトキシンのほかに、(1→3)-β-D-グルカンに対しても反応する。LAL 試薬の調製時に β-グルカンと反応する G 因子を除去、又は G 因子系の反応を抑制した LAL 試薬もある。検体中に β-グルカンの存在が否定できない場合には、これらのエンドトキシンに特異的な LAL 試薬を用いる。

LAL 試薬 LAL 試薬にエンドトキシン試験用水、又はエンドトキシンが検出されないことを確認した緩衝液を加えて、静かにかき混ぜて溶かす。保存

する場合は、 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下に凍結し、保存期間は LAL 試薬の添付文書の記載に従う。

硫化水素  $\text{H}_2\text{S}$  無色の有毒ガスで空気より重く、水に溶ける。硫化鉄(II)に希硫酸又は希塩酸を作用させて製する。希酸を作用させるとき、硫化水素を発生するものであれば、硫化鉄(II)以外の硫化物を代用してもよい。

硫化鉄(II)  $\text{FeS}$  [K8948、硫化水素発生用]

硫化ナトリウム九水和物  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  [K8949、特級]

硫化ナトリウム試液 硫化ナトリウム九水和物 5g を水/グリセリン混液(1:3)40ml に溶かす。又は水酸化ナトリウム 5g を水/グリセリン混液(1:3)120ml に溶かし、その半容量に冷時硫化水素を飽和し、それに残りの半容量を混和する。遮光した瓶にほとんど全満して保存する。調製後 3 か月以内に用いる。

硫化ナトリウム試液、亜鉛試験用 硫化ナトリウム九水和物 50mg を水に溶かし、100ml とする(0.05%)。

硫酸  $\text{H}_2\text{SO}_4$  [K8951、特級]

硫酸、0.25mol/L 硫酸 15ml を水 1,000ml 中にかき混ぜながら徐々に加えて、放冷し、次の標定を行う。

標定 炭酸ナトリウム( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、標準試薬)を  $500\sim 650^{\circ}\text{C}$  で 40~50 分間加熱した後、デシケーター(シリカゲル)で放冷し、その約 0.7g を精密に量り、水 50ml に溶かし、メチルレッド試液 3 滴を加えて、調製した硫酸で滴定し、ファクターを計算する。ただし、滴定の終点は液を注意して煮沸し、緩く栓をし、冷却するとき、持続するだいたい色~だいたい赤色を呈するときとする。

0.25mol/L 硫酸 1ml = 26.497mg  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

硫酸、希 硫酸 5.7ml を水 10ml に注意しながら加えて、冷後、水を加えて 100ml とする(10%)。

硫酸アンモニウム鉄(III)十二水和物  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  [K8982、硫酸鉄(III)アンモニウム・12 水、特級]

硫酸カリウムアルミニウム十二水和物  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  [K8255、硫酸カリウムアルミニウム・12 水、特級]

硫酸銅(II)五水和物  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  [K8983、特級]

硫酸ナトリウム、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  [K8987、硫酸ナトリウム、特級]

10vol% 硫酸・メタノール試液 硫酸 2mL にメタノールを加え、正確に 20mL とする。

硫酸 3-ヨードベンジルグアニジン  $(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{IN}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けにくい。含量 98.5% 以上。融点  $164\sim 168^{\circ}\text{C}$

リン酸塩緩衝液、pH6.5 0.2mol/Lリン酸二水素カリウム試液 50ml に  
0.2mol/L水酸化ナトリウム液 15.20ml 及び水を加えて 200ml とする。

リンモリブデン酸 n 水和物  $P_2O_5 \cdot 24MoO_3 \cdot nH_2O$  [K9026、12 モリブド  
(VI)りん酸 n 水和物、特級]

リンモリブデン酸試液 リンモリブデン酸 n 水和物 1.0g をエタノール(95)に  
溶かし、10ml とする。用時製する。

ローダミン B  $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$  [K9038、特級]

ローダミン B 試液 ローダミン B25mg に塩酸を加えて溶かし、50ml とす  
る。

## 20 滅菌法

日本薬局方の一般試験法の滅菌法及び無菌操作法並びに超ろ過法の滅菌法を  
準用する。

## 第4 PET 薬剤各条

### 1 L-メチオニン ( $^{11}\text{C}$ ) 注射液

本品は、水性の注射剤で、炭素 11 を L-メチオニンの形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、炭素 11 の表示された放射能の 90~110% を含む。

### 製法

本品は、炭素 11 を用いて、気相法<sup>\*1</sup>により [ $^{11}\text{C}$ ]メタンを [ $^{11}\text{C}$ ]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に通じ [ $^{11}\text{C}$ ]メチルトリフレートを製する。 [ $^{11}\text{C}$ ]メチルトリフレートをを用い、固相合成法<sup>\*2</sup>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 ( $^{11}\text{C}$ ) を精製した後、注射剤の製法により製する。

\*1 気相法とは、 [ $^{11}\text{C}$ ]メタンを高温のヨウ素ガス中に通し、ラジカル反応により [ $^{11}\text{C}$ ]ヨウ化メチルとする合成法をいう。

\*2 固相合成法とは、L-ホモシステインチオラクトンを水酸化ナトリウムで開環させた状態で、逆相使い捨てカラムに充填した後に、カラム中でメチル化標識反応を行う合成法をいう。

### 性状

本品は、無色澄明の液であり、粒子を認めない。

### 確認試験

(1) 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、511 keV にピークを認める。本試験の頻度は、1回/年以上とする。

(2) 本品について、ガンマ線測定法による定量により半減期を測定するとき、その値は 19~21 分である。または 20 分後の放射能残存率は 47~53% である。

(3) 純度試験(1)により確認する。

pH6.0~9.0

### 純度試験

(1) 放射化学的異物

① 50 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、L-及び D-メチオニン ( $^{11}\text{C}$ ) の画分以外の放射能は液体クロマトグラム上の総放射能の 5% 以下である。なお、L-メチオニン ( $^{11}\text{C}$ ) の画分は L-メチオニンの適量を同様に移動させ、液体クロマトグラム上の位置を紫外吸光光度計で確認する。液体クロマトグラフィーにおける固定

相は逆相用を用いる。

なお、放射化学的異物の測定に用いる放射線測定器は、原則として測定に用いる総放射能の0.3%以下の放射化学的異物を検出する感度を有すること。

以下に試験条件例を示す。

#### 試験条件例

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225 nm）及び放射化学検出器

カラム：内径 4.6 mm，長さ 150 mm のステンレス管に 5 µm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル（例えば、YMC-Pack Pro C18 4.6×250 mm, 5µm, YMC）を充てんする。

カラム温度：室温

移動相：50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

流量：毎分 1.0 mL

#### システム適合性

検出の確認：L-メチオニン、ホモシステイン及びホモシステインチオラクトン（標準品）を希釈用溶液に溶かして 10 µg/mL の濃度とし、システム適合性用溶液とする。この液 10 µL につき、上記の条件で試験を行うとき、L-メチオニンのシグナル/ノイズ (S/N) 比が 10.0 以上となることを確認する。

システムの性能：システム適合性用溶液 10 µL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのシンメトリー係数の平均値は 1.5 以下であり、理論段数の平均値は 5000 以上である。またホモシステイン、ホモシステインチオラクトン、L-メチオニンの順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性用溶液 10 µL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのピーク面積の相対標準偏差は 5% 以下である。

② D-メチオニン (<sup>14</sup>C) 光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相または、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試験を行うとき、D-メチオニン (<sup>14</sup>C) の画分の放射能は液体クロマトグラム上の総放射能の 10% 以下である。本試験の頻度は、1 回/年以上とする。以下に試験条件例を示す。

#### 試験条件例 1

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225 nm）及び放射化学検出器

カラム：Astec CHIROBIOTIC T1 (Sigma-Aldrich) の光学分割カラム

カラム温度：室温

移動相：50% MeCN-H<sub>2</sub>O または 50% MeOH-H<sub>2</sub>O

流量：毎分 1.0 mL

#### システム適合性

検出の確認：L-メチオニンならびに D-メチオニンを 10 µg/mL の濃度となるように希釈用溶液に溶かし、この液 10 µL につき、上記の条件で試験を行うとき、L-メチオニンならびに D-メチオニンのシグナル/ノイズ (S/N) 比が 10.0 以上となることを確認する。

システムの性能：

L-メチオニン及び D-メチオニンを希釈用溶液に溶かして 10 µg/mL の濃度とし、システム適合性用溶液とする。この液 10 µL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのシンメトリー係数の平均値は 1.5 以下である。また L-メチオニン、D-メチオニンの順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性用溶液 10 µL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのピーク面積の相対標準偏差は 5% 以下である。

#### 試験条件例 2

検出器：紫外吸光光度計 (225 nm) 及び放射化学検出器

カラム：CROWNPAK CR(-) (ダイセル) の光学分割カラム

カラム温度：室温

移動相：11.36 mM 過塩素酸水溶液 (pH2.0)

流量：毎分 1.0 mL

検出の確認：L-メチオニンならびに D-メチオニンを 100 µg/mL の濃度となるように希釈用溶液に溶かし、この液 1 µL につき、上記の条件で試験を行うとき、L-メチオニンならびに D-メチオニンのシグナル/ノイズ (S/N) 比が 10.0 以上となることを確認する。

システムの性能：L-メチオニン及び D-メチオニンを希釈用溶液に溶かして 100 µg/mL の濃度とし、システム適合性用溶液とする。この液 1 µL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのシンメトリー係数の平均値は 1.5 以下である。また L-メチオニン、D-メチオニンの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性用溶液 1 µL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのピーク面積の相対標準偏差は 5% 以下である。

(2) 異核種 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、511 keV, 1022 keV 以外にピークを認めない。本試験の頻度は、1 回/年以上とする。

(3) 化学的異物 50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験

を行うとき、ホモシステインは2 mg/V (V; 最大投与液量)以下、ホモシステインチオラクトンは0.6 mg/V 以下、メチオニンは2 mg/V 以下である。試験条件およびシステム適合性については(1) 放射化学的異物を参照する。

#### (4) 残留溶媒

エタノール 本品及び定量用標準溶液の10 µLにつき、次の条件により試験を行い、それぞれの液のエタノールのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定し、本品中のエタノールの残留量を求めるとき、5000 ppm 以下である。本試験の頻度は、1回/年以上とする。

$$\text{エタノールの残留量(ppm)} = A_T / A_S \times 1000$$

定量用標準溶液の調製 あらかじめ水 50 mL を入れた容器にエタノール 1.00g を精密に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、定量用標準溶液 (エタノール 1 g/L) とする。

#### 試験条件例

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム TSG-1 15% SHINCARBON A 60/80 3.2 × 3100 mm (島津製作所)

カラム温度 90°C

注入口温度 180°C

キャリアーガス 窒素

流量 毎分 25 mL

#### システム適合性

システムの性能：定量用標準溶液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、システム適合性試験用溶液 (エタノール 0.05 g/L) とする。システム適合性試験用溶液 10 µL につき、上記の条件で試験するとき、エタノールのシメトリー係数は 0.8 以上 1.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 µL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、エタノールのピーク面積の相対標準偏差が 10.0% 以内、保持時間の相対標準偏差が 2.0% 以内であることを確認する。

#### エンドトキシン試験

本品 1 容量に水を加えて 10 容量とし、これを試料溶液とする。日本薬局方エンドトキシン試験法 カイネティック-比濁法により試験を行うとき 15.0 EU/mL 未満である。

#### 無菌試験

試験を行うとき、これに適合する。

#### フィルター完全性試験

医療機器として承認されたフィルターを用い、バブルポイント法により試験を行うとき、バブルポイント圧は、メーカーの定める規格値以上とする。

#### 有効期限

本規格に適合しうる有効期限を設定する。

#### 定量法

本品の適当量について、ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。

## 2 florbetapir (<sup>18</sup>F) 注射液

本品は、水性の注射剤で、フッ素 18 を florbetapir (<sup>18</sup>F) \*の形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、本品 1 mL につき 500～1900 MBq を示す。

\*florbetapir (<sup>18</sup>F) : (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy) pyridin-3-yl)vinyl)-N-methylaniline

### 製法

本品は、florbetapir (<sup>18</sup>F) の前駆体であるAV-105\*にフッ素18を加え、求核置換反応によりフッ素18を導入し、脱保護並びに精製してflorbetapir (<sup>18</sup>F) を製した後、注射剤の製法により製する。

\*AV-105 : (E)-2-(2-(2-(5-(4-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)styryl)pyridin-2-yloxy)ethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate

### 性状

本品は、無色澄明の溶液で、肉眼で観察するとき、たやすく検出される粒子を認めない。

### 確認試験

(1) 本品について、ガンマ線測定法による定量により半減期を測定するとき、その値は 105～115 分である。

(2) 純度試験(1)により確認するとき、florbetapir (<sup>19</sup>F)に対する florbetapir (<sup>18</sup>F)の相対保持時間は 0.92～1.08 である。

### pH

5.5～8.0

### 純度試験

(1) 放射化学的純度 本品 20  $\mu$ L 及び常用標準溶液 20  $\mu$ L につき、以下の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、個々のピーク面積を自動積分法により測定し、次式により放射化学的純度を求めるとき、90%以上である。

$$\text{放射化学的純度 (\%)} = A_{R18F} / A_{RTOTAL} \times 100$$

$$\text{個々の放射化学的異物 (\%)} = A_{RI} / A_{RTOTAL} \times 100$$

$$\text{florbetapir (<sup>19</sup>F)濃度 (\mu g/mL)} = A_{C19F} \times \text{florbetapir (<sup>19</sup>F)常用標準物質の感度係数}$$

個々の化学的異物の量 ( $\mu\text{g/mL}$ ) =  $A_{\text{CI}} \times \text{florbetapir } (^{19}\text{F})$  常用標準物質の感度係数  
化学的異物の合計量 ( $\mu\text{g/mL}$ ) =  $0.08 \mu\text{g/mL}$  以上の個々の化学的異物の合計  
ピークの相対保持時間 (放射化学的同一性) = 本品の florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) ピークの保持時間  
／常用標準溶液の主ピークの平均保持時間

$A_{\text{R18F}}$  : 放射化学検出器測定による florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) のピーク面積

$A_{\text{RTOTAL}}$  : 放射化学検出器測定による S/N10.0 以上のすべてのピークのピーク面積の合計

$A_{\text{RI}}$  : 放射化学検出器測定による個々の不純物のピーク面積

$A_{\text{CI}^{19\text{F}}}$  : 紫外吸光光度計測定による florbetapir ( $^{19}\text{F}$ ) のピーク面積

$A_{\text{CI}}$  : 紫外吸光光度計測定による個々の不純物のピーク面積

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 320 nm) 及び放射化学検出器 (Eckert & Ziegler (旧 Bioscan) FC-3500 又は同等のもの)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 150 mm のステンレス管に  $5 \mu\text{m}$  の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 室温

移動相 : 水 250 mL、メタノール 750 mL 及び酢酸 1.0 mL の混液にフッ化カリウム 1.00 g を加えて溶かす。

流量 : 毎分 1.0 mL

#### システム適合性

検出の確認 : florbetapir ( $^{19}\text{F}$ ) 常用標準物質を  $0.25 \mu\text{g/mL}$  の濃度となるように希釈用溶液に溶かし、この液  $20 \mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を行うとき、florbetapir ( $^{19}\text{F}$ ) のシグナル／ノイズ (S/N) 比が 10.0 以上となることを確認する。

システムの性能 : florbetapir ( $^{19}\text{F}$ ) 常用標準物質を希釈用溶液に溶かして  $2 \mu\text{g/mL}$  の濃度とし、システム適合性用溶液とする。この液  $20 \mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのシンメトリー係数の平均値は 1.5 以下であり、理論段数の平均値は 5000 以上である。

システムの再現性 : システム適合性用溶液  $20 \mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

#### 試薬及び試液

希釈用溶液 : 塩化ナトリウム溶液 (9→1000) 45 mL とエタノール 5.0 mL の混液にアスコルビン酸ナトリウム 220~230 mg を溶かす。

常用標準溶液：florbetapir (<sup>19</sup>F)常用標準物質を 1.00 mg/mL の濃度となるようにエタノール (99.5) に溶かし、一次標準原液とする。一次標準原液 0.1 mL を正確に量り、希釈用溶液を加えて正確に 10.0 mL とし、二次標準原液とする。二次標準原液 0.400 mL を量り、希釈用溶液を加えて正確に 2 mL とする。

(2) 放射化学的異物 純度試験(1)により試験をするとき、個々の放射化学的異物は 5%以下である。

(3) florbetapir (<sup>19</sup>F)濃度 純度試験(1)により試験をするとき、florbetapir (<sup>19</sup>F)濃度は 5.0 μg/mL 以下である。

(4) 化学的異物 純度試験(1)により試験をするとき、個々の化学的異物の量は 0.25 μg/mL 以下、化学的異物の合計量は 0.50 μg/mL 以下である。

(5) エタノール及び残留溶媒 (アセトニトリル) アセトン 40 μL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、アセトン標準溶液とする。塩化ナトリウム 800~820 mg 及びアスコルビン酸ナトリウム 440~460 mg を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、塩化ナトリウム/アスコルビン酸ナトリウム原液とする。アセトニトリル 52 μL を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、アセトニトリル標準溶液とする。水 4 mL、塩化ナトリウム/アスコルビン酸ナトリウム原液 1 mL、アセトニトリル標準溶液 1 mL 及びエタノール 1 mL を正確に量り、混合した後、水を加えて正確に 10 mL とし、一次標準原液とする。アセトン標準溶液 5 mL 及び一次標準原液 100 μL を正確に量り、混合し、GC 用標準溶液とする。

次に、本品 1 容量にアセトン標準溶液 50 容量を加え、試料溶液とする。

試料溶液及び GC 用標準溶液 1 μL につき、ガスクロマトグラフィーにより次の条件で試験を行う。得られたガスクロマトグラムにつき、自動積分法により、それぞれの成分のピーク面積を測定する。次式によりエタノール含量を求めるとき、8~12%である。

エタノール含量 (%)

$$= \text{GC 用標準溶液中のエタノール濃度 (g/L)} \times (A_{ST\text{acetone}} / A_{ST\text{ethanol}}) \times (A_{T\text{ethanol}} / A_{T\text{acetone}}) \\ \times (5.1 \text{ mL} / 0.1 \text{ mL}) \times (1 \text{ L} / 1000 \text{ mL}) \times (1 \text{ mL} / 0.789 \text{ g}) \times 100$$

$A_{ST\text{acetone}}$  : GC 用標準溶液中のアセトンのピーク面積

$A_{ST\text{ethanol}}$  : GC 用標準溶液中のエタノールのピーク面積

$A_{T\text{acetone}}$  : 試料溶液中のアセトンのピーク面積

$A_{T\text{ethanol}}$  : 試料溶液中のエタノールのピーク面積

また、次式により、アセトニトリルの量を求めるとき、410 ppm 以下である。

$$\text{アセトニトリル濃度 (ppm)} = \text{GC 用標準溶液中のアセトニトリル濃度 (ppm)} \times (A_T / A_{ST}) \times 51$$

$A_T$  : 試料溶液中のアセトニトリルのピーク面積

$A_{ST}$  : GC 用標準溶液中のアセトニトリルのピーク面積

#### 試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 0.53 mm、長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィ用ポリエチレングリコールを厚さ 1  $\mu\text{m}$  で被覆する。

カラム温度 : 注入後、55°C で 5 分間保持する。

検出器温度 : 240°C

キャリアーガス : ヘリウム

流量 : 毎分 25 mL

#### システム適合性

システムの再現性 : GC 用標準溶液 1  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、エタノール及びアセトニトリルの各ピーク面積の相対標準偏差はいずれも 10.0% 以下である。

(6) エタノール及び残留溶媒 (アセトニトリル並びにジメチルスルホキシド (DMSO)) 本法は、純度試験(5)の代替として、エタノール、アセトニトリル及び DMSO の年次測定に用いることができる。

アセトン 40  $\mu\text{L}$  を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、アセトン標準溶液とする。塩化ナトリウム 800~820 mg 及びアスコルビン酸ナトリウム 440~460 mg を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、塩化ナトリウム/アスコルビン酸ナトリウム原液とする。アセトニトリル 52  $\mu\text{L}$  及び DMSO 455  $\mu\text{L}$  を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、DMSO/アセトニトリル標準溶液とする。水 4 mL、塩化ナトリウム/アスコルビン酸ナトリウム原液 1 mL、DMSO/アセトニトリル標準溶液 1 mL 及びエタノール 1 mL を正確に量り、混合した後、水を加えて正確に 10 mL とし、一次標準原液とする。アセトン標準溶液 5 mL 及び一次標準原液 100  $\mu\text{L}$  を正確に量り、混合し、GC 用標準溶液とする。

次に、本品 1 容量にアセトン標準溶液 50 容量を加え、試料溶液とする。

試料溶液及び GC 用標準溶液 1  $\mu\text{L}$  につき、ガスクロマトグラフィーにより次の条件で試験を行う。得られたガスクロマトグラムにつき、自動積分法により、それぞれの成分のピーク面積を測定する。次式によりエタノール含量を求めるとき、8~12%である。

エタノール含量 (%)

$$= \text{GC 用標準溶液中のエタノール濃度 (g/L)} \times (A_{ST\text{acetone}} / A_{ST\text{ethanol}}) \times (A_{T\text{ethanol}} / A_{T\text{acetone}}) \\ \times (5.1 \text{ mL} / 0.1 \text{ mL}) \times (1 \text{ L} / 1000 \text{ mL}) \times (1 \text{ mL} / 0.789 \text{ g}) \times 100$$

$A_{ST\text{acetone}}$  : GC 用標準溶液中のアセトンのピーク面積

$A_{ST\text{ethanol}}$  : GC 用標準溶液中のエタノールのピーク面積

$A_{T\text{acetone}}$  : 試料溶液中のアセトンのピーク面積

$A_{T\text{ethanol}}$  : 試料溶液中のエタノールのピーク面積

また、次式により、分析対象物であるアセトニトリル及び DMSO の量を求めるとき、それぞれ 410 ppm 以下及び 5000 ppm 以下である。

$$\text{各分析対象物濃度 (ppm)} = \text{GC 用標準溶液中の各分析対象物濃度 (ppm)} \times (A_T / A_{ST}) \\ \times 51$$

$A_T$  : 試料溶液中の各分析対象物のピーク面積

$A_{ST}$  : GC 用標準溶液中の各分析対象物のピーク面積

#### 試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 0.53 mm、長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを厚さ 1  $\mu\text{m}$  で被覆する。

カラム温度 : 注入後、55°C を 4 分間、その後、毎分 40°C で 200°C まで昇温し、200°C を 3 分間保持する。

検出器温度 : 240°C

キャリアーガス : ヘリウム

流量 : 毎分 25 mL

#### システム適合性

システムの再現性 : GC 用標準溶液 1  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、エタノール、アセトニトリル及び DMSO の各ピーク面積の相対標準偏差はいずれも 10.0% 以下である。

## エンドトキシン

本品 1 容量に水を加えて 50 容量とし、これを試料溶液として、日本薬局方に準拠して試験を行う。なお、比色法の場合には、校正済みのカートリッジを利用した簡易型エンドトキシン測定システム (Endosafe-PTS®等) を使用し、試料溶液 25  $\mu\text{L}$  につき試験を行う。次式により本品中のエンドトキシン量を求めるとき、15.0 EU/mL 未満である。

$$\text{エンドトキシン (EU/mL)} = \text{試料溶液中のエンドトキシン量 (EU/mL)} \times 50$$

## アスコルビン酸ナトリウム

本品 1 容量に水 20 容量を加え、試料溶液とする。反射式光度計を用いてアスコルビン酸濃度を測定するとき、3.8~5.2 g/L である。

## クリプタンド 222

クリプタンド 222 を 50 mg、エタノール 100 mL、アスコルビン酸ナトリウム 4.5 g 及び塩化ナトリウム 8.1 g を正確に量り、水を加えて正確に 1 L とし、50  $\mu\text{g/mL}$  クリプタンド 222 溶液とする。また、クリプタンド 222 を 80 mg、エタノール 100 mL、アスコルビン酸ナトリウム 4.5 g 及び塩化ナトリウム 8.1 g を正確に量り、水を加えて正確に 1 L とし、80  $\mu\text{g/mL}$  クリプタンド 222 溶液とする。

シリカゲルコートされたプレート上の 3 ヶ所に、ヨウ化白金カリウム試験溶液各 3  $\mu\text{L}$  を塗布 (スポット) し乾燥する。次に、50  $\mu\text{g/mL}$  及び 80  $\mu\text{g/mL}$  クリプタンド 222 溶液、並びに本品を各 2  $\mu\text{L}$  ずつ、異なるスポット上に塗布する。

約 2 分間静置後、50  $\mu\text{g/mL}$  及び 80  $\mu\text{g/mL}$  クリプタンド 222 溶液のスポットが灰色を示すこと、並びに 80  $\mu\text{g/mL}$  クリプタンド 222 溶液のスポットが 50  $\mu\text{g/mL}$  クリプタンド 222 溶液のスポットより濃いことを目視により確認する。

プレート上の本品のスポットを目視観察するとき、そのスポットは灰色を示さない、又は 50  $\mu\text{g/mL}$  クリプタンド 222 溶液のスポットより薄い灰色を呈する。

## 試薬及び試液

ヨウ化白金カリウム試験溶液

Spectrum Chemicals & Laboratory Products 社製 Potassium Iodoplatinate TS 又は同等のもの

## フィルター完全性試験

バブルポイント法により試験を行うとき、バブルポイント圧は 255 k Pa (37 psi) 以上である。

無菌

メンブランフィルター法又は直接法により試験を行うとき、適合する。

定量（放射能強度）

ドーズキャリブレータを用いて液量既知の本品の放射能強度を測定する。次式により florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )の合成終了時における減衰補正後の放射能強度を求めるとき、500～1900 MBq/mL である。

$$\text{減衰補正後の放射能強度 (MBq/mL)} = (A_0 \times e^{-kt}) / V_s$$

$A_0$  : ドーズキャリブレータで測定した放射能 (MBq)

$k$  : 減衰定数 (= 0.693/109.77)

$t$  : florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )の合成終了時から本品の放射能強度測定時までの時間 (分)

$V_s$  : 放射能強度測定時の本品の液量 (mL)

### 3 フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射液

本品は、水溶性の注射剤で、フッ素 18 をフルテメタモル<sup>※1</sup>の形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、フッ素 18 の表示された放射能の 90～110%を含む。

本品の放射能濃度（合成終了時）は、18.5MBq/mL 以上、800MBq/mL 以下である。

本品に含まれるフルテメタモルは、10mL あたり 20μg 以下である。

#### 製法

本品は、フッ素 18 を、AH111907<sup>※2</sup>のニトロ基と置換させ塩基処理及び脱保護基反応し精製した後、注射剤の製法により製する。

#### 性状

本品は、無色～微黄色澄明の液である。

#### 粒子の有無

本品は、粒子を認めない。

#### 確認試験

- (1) 本品について、ガンマ線測定法により試験を行うとき、0.511MeV にピークを認める。
- (2) 本品について、ガンマ線測定法による定量により半減期を測定するとき、その値は、105～115 分である。
- (3) 純度試験(4)により確認する。

#### pH

本品について、pH メータを使用して試験を行うとき、その値は、6.0～8.5 である<sup>※3</sup>。

#### エタノール

- (1) エタノール：本品及び定量用標準溶液の 1 μL につき、次の条件で日本薬局方によるガスクロマトグラフィー法により試験を行い、それぞれの液のピーク面積を測定し、本品中のエタノールの含量を求めるとき、3.5 – 10.0%(v/v)である。

定量用標準溶液： 10%(v/v)エタノール水溶液

試験条件：

検出器：水素炎イオン化検出器

ブランク：水

カラム：内径 0.32mm、長さ 30m のフューズドシリカ管の内面に、ガスクロマトグラフィ用 6% cyanopropyl-phenyl-94% dimethyl polysiloxane を厚さ 1.8 μm で被覆する。

キャリアガス流量：ヘリウム	2 ml/min
オープン温度プログラム	
初期温度	40 °C
初期温度維持時間	5 min
昇温速度	20°C/min
最終温度	200 °C
最終温度維持時間	3 min
インジェクタ温度	200°C
スプリット比	1:30
検出器温度	250°C
インジェクション容量	1 μl

システム適合性：

分離度；各定量用標準溶液を用いて分析するとき、エタノールとアセトニトリルの分離度は、3.0 以上である。また、エタノールとメタノールの分離度は、1.5 以上である（残留溶媒の項参照）。

尚、システムの設置時及び年に一回以上の頻度で、定量用標準溶液のエタノールのピーク面積の標準偏差は 5% 未満であること確認すること。

#### 純度試験

- (1) フルテメタモル及び類縁物質：本品を適量とり試料溶液とする。フルテメタモル標準品を無水エタノールに溶解し 20μg/mL の濃度の標準溶液 1 とする。AH111832<sup>\*4</sup> 標準品を無水エタノールに溶解し 20μg/mL の濃度の標準溶液 2 とする。標準溶液 1、2.0mL 及び標準溶液 2、2.0mL を正確に量り水を加え正確に 20mL とし標準溶液 3 とする。試料溶液と標準溶液 3 を用いて次の条件で日本薬局方による液体クロマトグラフィ法により試験を行うとき、フルテメタモル (GEH121015<sup>\*5</sup> 含む) は、2.00 μg/mL 以下、フルテメタモル及び類縁物質の総量は、6.00 μg/mL 以下である。

#### 試験条件

ブランク：7%(v/v)エタノール水溶液

検出器：紫外吸光光度計（測定波長 330nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 150mm ステンレス管に 3μm の液体クロマトグラフィ用オクタデシルシリカゲルカラムを充填する。（例：Phenomenex Luna C18(2)、粒子径 3μm、

内径 4.6mm、長さ 150mm)

移動相 A：20mM 酢酸アンモニウム水溶液(pH6)

移動相 B：アセトニトリル (HPLC グレード)

グラジエント条件：

注入後の時間 (分)	移動相 A(vol%)	移動相 B(vol%)
0 → 9.0	62 → 40	38 → 60
9.0 → 10.0	40 → 10	60 → 90
10.0 → 20.0	10	90
20.0 → 20.5	10 → 62	90 → 38
20.5 → 30.0	62	38

流量：毎分 1.0 mL

システム適合性：

分離度；標準溶液 3 を上記の条件で操作するとき、フルテメタモル、AH111832 の順に溶出し、その分離度は、1.5 以上である。

尚、システムの設置時及び年に一回以上の頻度で、標準溶液 3 の測定によって得られたフルテメタモルのピーク面積の最大値と最小値の差は、それぞれのピーク面積の平均値と比較して 5% 未満であること確認すること。

- (2) 残留溶媒：本品及び定量用標準溶液の 1  $\mu$ L につき、次の条件で日本薬局方によるガスクロマトグラフィー法により試験を行い、それぞれの液のピーク面積を測定し、本品中のアセトニトリル及びメタノールの残留量を求めるとき、それぞれ 410 $\mu$ g/mL 以下、3000 $\mu$ g/mL 以下である。

定量用標準溶液：410  $\mu$ g/mL アセトニトリル水溶液、3000 $\mu$ g/mL メタノール水溶液

試験条件：

検出器：水素炎イオン化検出器

ブランク：水

カラム：内径 0.32mm、長さ 30m のフューズドシリカ管の内面に、ガスクロマトグラフィー用 6% cyanopropyl-phenyl-94% dimethyl polysiloxane を厚さ 1.8  $\mu$ m で被覆する。

キャリアガス流量：ヘリウム	2 ml/min
オープン温度プログラム	
初期温度	40 °C
初期温度維持時間	5 min
昇温速度	20°C/min
最終温度	200 °C
最終温度維持時間	3 min
インジェクタ温度	200°C
スプリット比	1:30
検出器温度	250°C
インジェクション容量	1 µl

システム適合性：

分離度；各定量用標準溶液を用いて分析するとき、エタノールとアセトニトリルの分離度は、3.0 以上である。また、エタノールとメタノールの分離度は、1.5 以上である（エタノールの項参照）。

尚、システムの設置時及び年に一回以上の頻度で、定量用標準溶液のエタノールのピーク面積の標準偏差は 5% 未満であること確認すること（エタノールの項参照）。

### (3) 放射性異核種

本品について、ガンマ線測定法により放射能を測定するとき、0.511MeV 及び 1.022MeV 以外にピークを認めないこと。

### (4) 放射化学的純度

純度試験(1)による日本薬局方による液体クロマトグラフィー法により試験を行うとき、<sup>18</sup>F の放射能ピークに対して [<sup>18</sup>F]フルテメタモルのピークの占める割合が 93.0% 以上かつ、不特定の放射化学的不純物の最大単一ピークが 3.0% 以下である。なお、HPLC ラジオクロマトグラムのピーク保持時間が、フルテメタモル標準液より得られたピークと一致することを確認する。

放射能検出器の選定：測定対象となる放射能強度の範囲内で直線性が担保されかつ、定量限界が 0.3% 以下であること。

### エンドトキシン試験

日本薬局方によるエンドトキシン試験を行うとき、15 EU/mL 以下である。（欧州及び米国薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行うことも出来る。）

#### 無菌試験

日本薬局方による無菌試験を行うとき、これに適合する。

#### 定量法

本品の適当量について、ガンマ線測定法の放射能の定量により放射能を測定する。

#### フィルタ完全性試験

フィルタ完全性試験を行うとき、これに適合する。

- ※ 1 フルテメタモル：6-Benzothiazolol, 2-[3-fluoro-4-(methylamino)phenyl]
- ※ 2 AH111907:  
N-[4-(6-Ethoxymethoxy-benzothiazol-2-yl)-2-nitro-phenyl]-N-methylformamide
- ※ 3 添付文書においては、pH 試験紙による測定も可能としているが、メーカーと協議の上、規定された精度を担保するため本各条においては、pH メータによる測定に限定した。
- ※ 4 AH111832: 6-Benzothiazolol, 2-[3-nitro-4-(methylamino)phenyl]
- ※ 5 GEH121015: 6-Benzothiazolol, 2-[3-methoxy-4-(methylamino)phenyl])

#### 4 florbetaben (<sup>18</sup>F) 注射液

本品は、水性の注射剤で、フッ素 18 を florbetaben (<sup>18</sup>F) \*の形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、本品 1mL につき 50～5000 MB q を示す。

\*florbetaben (<sup>18</sup>F) : 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethoxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)vinyl]-N-methylaniline

#### 製法

本品は、florbetaben (<sup>18</sup>F) の前駆体であるメシル酸 Boc スチルベン\*にフッ素 18 を加え、求核置換反応によりフッ素 18 を導入し、脱保護並びに精製して florbetaben (<sup>18</sup>F) を製した後、注射剤の製法により製する。

\*メシル酸 Boc スチルベン : 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(tertbutoxycarbonyl) (methyl)amino]phenyl}vinyl]phenoxy}ethoxy) ethoxy] ethyl methanesulfonate

#### 性状

本品は、無色澄明な液であり、肉眼で観察するとき、たやすく検出される粒子を認めない。

#### 確認試験

(1) 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータにより測定するとき、511 keV にピークを認める。

(2) 本品について、ガンマ線測定法による定量により半減期を測定するとき、その値は 105～115 分である。

(3) 本品について、純度試験 (1) により確認するとき、<sup>18</sup>F-florbetaben(トランス異性体)のラジオクロマトグラムにおける HPLC 保持時間は <sup>19</sup>F-florbetaben(トランス異性体)標準溶液の紫外吸光クロマトグラムによる保持時間の±10 %以内である。また、試料溶液の <sup>18</sup>F-florbetaben(シス異性体)の HPLC 保持時間は、<sup>18</sup>F-florbetaben(トランス異性体)保持時間の 1.12～1.16 倍である※<sup>1</sup>。

#### pH

4.5～8.5

#### 純度試験

(1) 放射化学的純度 本品 20 μL 及び参照溶液 20 μL につき、以下の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、個々のピーク面積を自動積分法により測定し、次式により放射化学的純度を求めるとき、93 %以上である※<sup>2</sup>。

$$\text{放射化学的純度(\%)} = \frac{A1(S)+A2(S)}{\sum_{i=1}^n Ai(S)} \times 100$$

$A1(S)+A2(S) = {}^{18}\text{F-florbetaben}$  (トランス異性体) のガンマピーク面積  $A1(S)$  およびシス異性体のガンマピーク面積  $A2(S)$  の合計)

$Ai(S) =$  各信号のガンマピーク面積 (いずれもガンマ線検出器による)  $n =$  ピーク数

#### 試験条件

検出器 1 : 紫外吸光光度計: 320 nm

検出器 2 : ガンマ線検出器

サンプリング間隔 : 10-20 Hz

カラム : 内径(ID)4.6 mm、長さ 150 mm のステンレス管に極性または非極性化合物分析のためのオクタデシルシリル酸シリカゲルを充てんする (Atlantis T3.3  $\mu\text{m}$  又は Atlantis T3.5 $\mu\text{m}$ 、ウォーターズ製)

移動相 A : リン酸緩衝液 A、pH2.2~2.3

移動相 B : アセトニトリル

勾配 :	Time (min)	A (%)	B (%)
	洗浄	60	40
	0	60	40
	5.5	10	90
	5.6	60	40
	9.0	60	40

流量 : 2.0 mL/min

カラム、オートサンプリング温度 : 20 °C~35 °C

ガンマ線検出器の選定 : 測定対象となる放射能強度の範囲内で直線性が担保されており、かつ分析試料中に含まれる全放射能の 1 % を定量的に検出し得ること。

#### システム適合性

検出の確認 : florbetaben ( ${}^{19}\text{F}$ ) 常用標準物質を 1.5  $\mu\text{g/mL}$  の濃度となるように希釈用溶液に溶かし、この液 20  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を行うとき、florbetaben ( ${}^{19}\text{F}$ ) の保持時間は本製造前の連続する 3 回分で得られる結果から計算される平均保持時間から  $\pm 10\%$  以上異なっていないことを確認する。

システムの性能 : 上記標準溶液の  ${}^{19}\text{F-florbetaben}$  (トランス体) のピーク面積は、校正において同じ 1.5  $\mu\text{g/mL}$  の溶液に対して決定されたピーク面積の 90 % ~ 110 % の範囲内であることを確認する。

常用標準溶液の調製 : 褐色ガラスの 100 mL メスフラスコに  ${}^{19}\text{F-florbetaben}$  塩酸塩 4.1 mg を正確に量り、アセトニトリルで正確に 100 mL とし、一次標準原液とする (37.5  $\mu\text{g/mL}$ )。一

次標準原液 10 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とし、二次標準原液とする (3.75 µg/mL)。二次標準原液 10 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 25 mL とし、三次標準原液とする (1.5 µg/mL)。二次標準原液 2 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 25 mL とし、四次標準原液とする (0.3 µg/mL)。

$$\text{フロロベタベン濃度} = {}^{19}\text{F フロロベタベン塩酸塩} \times \frac{359.4}{395.9}$$

フロロベタベン : 359.4 g/mol

フロベタベン塩酸塩 : 395.9 g/mol

(2) 放射化学的異物 純度試験 (1) により試験をするとき、<sup>18</sup>F-florbetaben 以外の放射化学的異物は 7 % 以下、次式によって求められるシス異性体の含量は 6 % 以下である\*<sup>3</sup>。

$$\text{シス異性体放射化学的含量(\%)} = \frac{A_2(S)}{\sum_{i=1}^n A_i(S)} \times 100$$

A<sub>2</sub>(S) = <sup>18</sup>F-florbetaben シス異性体のピーク面積

A<sub>i</sub>(S) = 各信号のガンマピーク面積 (いずれもガンマ線検出器による)、n=ピーク数

(3) 異核種 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータにより測定するとき、511 keV、1022 keV 以外にピークを認めない。合成終了から少なくとも 24 時間後、72 時間以内で再度、試料溶液を用いて少なくとも 10 分間のガンマ線スペクトルを記録して長期持続不純物を測定し、ノイズより 5 倍高い信号はない。

(4) florbetaben 濃度 純度試験 (1) により試験をするとき、<sup>18</sup>F-florbetaben 及び <sup>19</sup>F-florbetaben (トランス異性体) 濃度は 3 µg/mL 以下である。

(5) 化学的異物 純度試験 (1) により試験をするとき、個々の化学的異物の量は <sup>19</sup>F-florbetaben(トランス異性体)換算 3 µg/mL 以下、未知化学的異物の総量は同 5 µg/mL 以下である。

(6) 残留溶媒 (アセトニトリル) 本品及び標準溶液の 0.5 µL につき、次の条件で試験を行い、それぞれのピーク面積を測定し、本品中のアセトニトリルの残留量を求めるとき、410 ppm 未満である。

標準溶液の調製：アセトニトリル 410 mg を量り、水で正確に 100 mL とし、一次標準原液とする。一次標準原液 1.0 mL を正確に量り、水を加えて加えて正確に 10 mL とし、標準溶液 (R) とする。

#### 試験条件

検出器：FID

カラム：毛管カラム, ポリフェニルメチルシロキサン 例:DB 624(アジレント・テクノロジー)または同等物、30 m×0.53 mm、3.0 μm(膜厚)

検出温度：250 °C

インジェクタ温度：250 °C

キャリアガス：ヘリウム

ガス流量：5 mL/min

温度プログラム：開始温度 40 °C で 5 分間／加熱率 A：1 分あたり 32 °C／最終温度 A：200 °C で 5 分間／加熱速度 B：1 分あたり 40 °C／最終温度 B：260 °C で 10 分間

インジェクションシーケンス：ブランク(B)、標準溶液(R)、試料溶液(S)、標準溶液(R)

#### システム適合性

検出の確認：標準溶液(R)につき、上記の条件で検討を行うとき、アセトニトリルの保持時間は本製造前の連続する 3 回分で得られる結果から計算される平均保持時間から ±10 % 以上異なっていないことを確認する。

システムの性能：同様に、ピーク面積は本製造前の連続する 3 回分で得られる結果から計算される平均ピーク面積から ±10 % 以上異なっていないことを確認する。

#### エンドトキシン試験

本品 1 容量に水を加えて 100 容量とし、これを試料溶液とする。日本薬局方に準拠して試験を行うとき、15.0 EU/mL 以下である。

#### クリプタンド 222

アスコルビン酸 107.2 mg とアスコルビン酸ナトリウム 701.6 mg を 16 mL の水と 4.4 mL のマクロゴール 400 と 3.6 mL の無水エタノールで溶解させマトリックス溶液とする。マトリックス溶液を用いてクリプタンド溶液 (100 μg/mL、50 μg/mL) を調製する。<sup>19</sup>F-florbetaben 塩酸塩を 5 μg/mL になるようにマトリックス溶液に溶かし <sup>19</sup>F-florbetaben 溶液とする。

シリカゲルコートされたプレート上の 5 ヶ所に、ヨウ化白金カリウム試験溶液各 3 μL を塗布 (スポット) し乾燥する。次に、①マトリックス溶液、②<sup>19</sup>F-florbetaben 溶液、③<sup>19</sup>F-florbetaben 溶液と 100 μg/mL クリプタンド 222 溶液の等量混合溶液 (50 μg/mL 相当クリプ

タンド 222 溶液)、④50 µg/mL クリプタンド 222 溶液、及び⑤florbetaben (<sup>18</sup>F) 注射液それぞれ 5 µL を異なるスポット上に塗布する。静置後、①、②の着色が無いこと、③及び④のスポットがブルーブラックを示すこと、並びに⑤florbetaben (<sup>18</sup>F) 注射液のスポットが着色しない、又は③ (50 µg/mL 相当クリプタンド 222 溶液) より薄いことを目視により確認する。

#### 試薬及び試液

ヨウ化白金カリウム試験溶液

Spectrum Chemicals & Laboratory Products 社製 Potassium Iodoplatinate TS 又は同等のもの

#### フィルター完全性試験

バブルポイント法により試験を行うとき、150 kPa/21.8psi(1.5 bar)以上である。(Millex GV 0.22 µm / SLGV033R)

#### 無菌試験

メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

#### 定量 (放射能濃度)

ドーズキャリブレータを用いて液量既知の本品の放射能濃度を測定する。次式により florbetaben (<sup>18</sup>F) の合成終了時における減衰補正後の放射能濃度を求めるとき、50～5000 MBq/mL である。

$$\text{放射能濃度} = \frac{\text{RA(S)}}{\text{V(S)}}$$

RA(S)= 試料溶液[MBq]の全放射能

V(S)= 測定による容量または、重量(ρ = 1.03 g/mL)により算出された容量

#### 算出最大単回投与量

下記の算式に従って算出する。最大投与量は 10mL であり、算出量が 10mL を超えた場合でも 10mL とする。

$$V_{\text{max}} = 1.5 \mu\text{g} / (\text{C}_{\text{max\_imp}}[\mu\text{g/mL}]) \quad (V_{\text{max}} : \text{用量、C}_{\text{max\_imp}} : \text{最大未知化学的異物量})$$

貯法 保存条件：遮光して保存する。

※ 1 本来ならばシス異性体も標品を用意するべきであるが、シス異性体が化学合成上得難いこと、一定の条件下でトランス異性体とシス異性体の保持時間に相関があるこ

とから、トランス異性体のみを標品とし、相対保持時間で規定することとした。

※2 シス異性体もトランス異性体と同等程度の結合活性を有することから、トランス異性体とシス異性体の合計を活性物質として放射化学的純度を求めることとした。

※3 純度試験における定義と異なり、放射化学的異物としてシス異性体を位置付けている。シス異性体は、主として分注された試験用注射液が一時的に光にさらされることで生成するものであり、薬物が露光から保護されている場合、被験者に投与する薬剤ではほとんど生成していないと考えられる。シス異性体もトランス異性体に匹敵する生理活性を持つが、トランス異性体対シス異性体比率が変動した際の安全性や診断性能については検討されていない。そこで、分析試料取扱の巧拙によって生じることがあるシス異性体の含有率を規定することによって、分析技術の安定性とトランス異性体で確認された診断性能の双方を担保することとした。

## 5 フッ化ナトリウム (F-18) 注射液

本品は、水性の注射剤で、フッ素 18 をフッ化物イオンの形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、フッ素 18 の表示された放射能の 90～110 %を含む

### 製法

本品は、酸素-18 水を陽子線にて照射し  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  反応により得られるフッ素 18 を用いて製したフッ化ナトリウム (F-18) を精製したのち、注射剤の製法により製する。

### 性状

本品は、無色澄明の液であり、粒子を認めない。

### 確認試験

(1) 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定により試験を行うとき、511 KeV にピークを認める。

(2) 本品について、ガンマ線測定法による定量により半減期を測定するとき、その値は 105～115 分である。また 110 分後の放射能残存率は 47～53 %である。

(3) 純度試験 (1) により確認する。

### pH

本品について試験を行うとき、その値は 4.5～8.0 である。

### 純度試験

#### (1) 放射化学的異物

液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、フッ化物イオン (F-18) の画分以外の放射能は液体クロマトグラム上の総放射能の 1.5 %以下である。なお、フッ化物イオン (F-18) の画分はフッ化ナトリウム標準品水溶液の適量を同様に移動させ、液体クロマトグラム上における位置を電気伝導度計等により確認する。F-18 放射能画分の相対溶出位置は標準品の 0.9-1.1 である\*1。

なお、放射化学的異物の測定に用いる放射線測定器は、原則として測定に用いる総放射能の 0.5 %以下の放射化学的異物を検出しうる感度を有すること。

### 試薬

フッ化ナトリウム標準品水溶液

フッ化ナトリウム標準品を精製水に  $10\ \mu\text{g/mL}$  (フッ化物イオンとして  $4.5\ \mu\text{g/mL}$ ) の濃度となるよう溶解、希釈し、標準品水溶液とする。

#### システム適合性（暫定）

検出の確認：NaF（F-19）標準品水溶液につき、例示の HPLC 条件で試験を行うとき、フッ化物イオンの保持時間は、本製造前の連続 3 回分で得られる結果から計算される平均保持時間の 90 %から 110 %の範囲内である。

システムの性能：上記標準品溶液から得られるフッ化物イオンのピーク面積は、本製造前の連続 3 回分で得られる結果から計算される平均ピーク面積の 80 から 120 %の範囲内である。

#### （2）異核種

本品は、検定日時において、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、511 KeV、1022 KeV 以外のピークを認めない。

#### （3）化学的異物

フッ化物イオン（F-19）として 30  $\mu\text{g/mL}$  未満である。本試験の頻度は 1 回/年以上とする。製法に依存する化学的異物については個々に分析法を定めて実施するものとする。

#### エンドトキシン試験

日本薬局方エンドトキシン試験法カイネティック比濁法により試験を行うとき、15.0 EU/mL 未満である。

#### 無菌試験

試験を行うとき、これに適合する。

#### フィルター完全性試験

医療機器として承認されたフィルターを用い、バブルポイント法により試験を行うとき、バブルポイント圧はメーカーの定める規格値以上である。

#### 有効期限

本規格に適合しうる有効期限を設定する。

#### 定量法

本品の適当量について、ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。

## 解説

### \* 1. HPLC 条件の例 (ノンサプレッサー法)

カラム : Shodex IC NI-424 (4.6mmI.D. x 100mm)

移動相 : 8mM 4-Hydroxybenzoic acid + 2.8mM Bis-Tris + 2mM Phenylboronic acid  
+ 0.005mM \*CyDTA aq., 2.0mL/min

\* CyDTA: trans-1,2-Diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetic acid

カラム温度 : 40°C (温度管理が重要であり、カラムオープンは必須)

検出器 : 電気伝導度検出器、放射線測定器

試料 : 本品は生理食塩水溶液であり、塩化物イオンの影響を避ける必要がある。したがって、本品を 10 倍以上希釈したものを分析試料とすること。

本例では、主たる F-18 放射能がフッ化物イオンの溶出位置にあること、F-19-フッ化物イオン濃度が規格値未満であることを確認することができる。

\* 2.  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  反応を行った未精製ターゲット水中ならびに精製後の製剤に含まれる放射性異核種について検討した結果、国内で使用されているターゲット容器を起源とする放射性異核種の生成は非常に少なく、さらに精製過程を経ることによりほぼ除去されることが確認され、最終製剤への異核種の混入が問題となる可能性は非常に低いと考えられること、本品が規格内にある時 (十分な F-18 が存在している時) にはごく微量の異核種が存在してもそれらは検出限界以下となるため、511 KeV、1022 KeV 以外のピークが認められることはないと考えられる。

## 参考情報 1 院内製造 PET 薬剤の品質規格およびその試験方法の設定について

院内製造 PET 薬剤（以下、PET 薬剤という）は合成後に、あらかじめ設定した試験により品質規格を満たしていることを確認した上で使用しなければならない。ここでは品質規格及び試験方法の設定方法について解説する。

### （1）必要となる規格項目と考え方について

注射剤として製造される PET 薬剤は、日本核医学会が定めた PET 薬剤基準の製剤各条、注射剤の基準に適合すること。また不純物については、医薬品等で求められているガイドライン<sup>\*1</sup>を参考に設定する必要がある。具体的には下記の考え方に従い、規格項目、規格値及びその試験法を設定する。

- ① 性状…目視等により不溶性異物が無いこと。
- ② 確認試験…ガンマ線測定法で測定するとき、511keV のピークが確認されること、および、含有有効成分が標準品と比較することにより確認されること。
- ③ 無菌…無菌試験法に適合すること。
- ④ エンドトキシン…エンドトキシン試験法により、体重当たり 2.5EU/kg未滿の投与量となること。
- ⑤ 不純物…下記について規格設定すること。

・異核種…原理上、異核種が混入しない場合を除き、ガンマ線測定法により測定する。

・放射化学的純度…液体クロマトグラフィーや薄層クロマトグラフィーを用いて放射化学的純度を算出する。PET 薬剤の場合、純度としておよそ 90%以上の規格値を設定することが望ましい。

・不純物…放射性同位元素以外の不純物の定量が、製造プロセス管理において重要な場合や、不純物が PET 薬剤の有効性や安全性に影響を与えられられる場合、その規格値を設定する。液体クロマトグラフィー等を試験法とする。

・残留溶媒…残留溶媒について、ガイドライン<sup>\*2</sup>で限度値が定められているものについて規定する。

<sup>\*1</sup> 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について（医薬審発第 1216001 号）」および「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（医薬審発第 0624001 号）」

<sup>\*2</sup> 「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて（平成 10 年 3 月 30 日 医薬審 307 号）」

### （2）試験法について

品質規格の試験法は原則として、日本核医学会が定めた PET 薬剤基準および

日本薬局方一般試験法に記載されている試験法を用いること。他の方法を用いる場合には、一般試験法記載方法と同等以上の信頼性を有することをバリデーション等で確認した後に使用すること。

(3) PET 薬剤の標準的な規格設定の例

下記表に、PET 薬剤の標準的な規格項目、試験法および規格値を示す。

表 PET 薬剤の標準的な規格および試験法

項目	試験法	規格値
1.容量等		
1-1.バッチ当たりの容量	重量測定	*.*~*.* mL
1-2.放射能	ガンマ線測定法	<**.GBq
2.性状		
2-1.性状	目視	澄明
2-2.粒子の有無	目視	認めない
3.エンドトキシン試験	エンドトキシン試験法、または、日本核学会が定めたエンドトキシン簡便法	(投与量として2.5 EU/kg体重未満となるよう規格設定)
4.無菌試験	無菌試験法	試験に適合する。
5.pH	pH測定法	*.*~*.*
6.確認試験		
6-1.放射能	ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによる測定法	511keVにピークを認める
6-2.有効成分	液体クロマトグラフィー(薄層クロマトグラフィー)による	標準溶液のUVピークと検体の放射能ピークのずれの範囲が±**%であること。
7.純度試験		
7-1.放射性異核種	ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによる測定法	511、1,022keV(サムピーク)以外に容易にピークを認めない。
7-2.放射化学的異物	液体クロマトグラフィー(薄層クロマトグラフィー)による	有効成分以外の放射能は総放射能の**%以下

7-3アセトニトリル	ガスクロマトグラフィによる	410ppm以下
7-4.メタノール	ガスクロマトグラフィによる	3,000ppm以下

(表の解説)

1-1 容量の設定をする場合。3のエンドトキシン規格値を濃度で設定する場合は容量規格がないと設定できない。

1-2 放射能の規格を設定する場合。

3 限度値は投与量として日本薬局方に 2.5EU/kg 体重と規定されているので、それを超えないような投与量となるよう設定する。通常、注射剤中のエンドトキシン濃度を限度値とする。

6-1 ポジトロン放出核種の放射能の確認はガンマ線スペクトロメータによる測定法および半減期測定による方法がある。

6-2 有効成分の確認試験は、通常、標準品との比較により実施する。ずれの範囲は、UV 検出器と RI 検出器の溶液送達時間の差を考慮して決定する。

7-3、-4 他の残留溶媒については、厚労省の「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて（平成 10 年 3 月 30 日 医薬審 307 号）」を参考に設定する。濃度は 10g 当たり。

参考情報 2 臨床研究法が適応される臨床研究に用いる PET 薬剤の、「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保に必要な措置について」への対応について

臨床研究法が適応される臨床研究に用いる PET 薬剤は、「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保に必要な措置について（平成 30 年 3 月 2 日 医政研発 0302 第 5 号）」に基づき、PET 薬剤の製造管理や品質管理を行わなければならない。下記にその管理方法をまとめた。なお、臨床研究審査委員会への申請に対し、管理文書や記録の提出は求められていない。

① PET 薬剤に関する文書の作成と保存

PET 薬剤の概要について以下の内容を含めた文書を作成する。

- ・有効成分や添加剤を含めた成分の名称とその分量
- ・有効成分の構造
- ・PET 薬剤の規格と試験方法
- ・製法概要
- ・PET 薬剤の包装・表示（名称、製造番号または製造記号、保管方法を含む）
- ・使用方法

② PET 薬剤の製造に係る文書とその保管

PET 薬剤の製造方法について以下の内容を含めた文書を作成する。

- ・製造の具体的な手順
- ・注意事項

③ 製造記録の作成とその保管

PET 薬剤の製造記録を作成する。その際、原料や資材等については、それらのロット番号や使用期限を含めて記録する。

④ PET 薬剤の使用期間の安定性の保証について

PET 薬剤の製造後、使用が予想される時間においても、定めた規格が確保できることをあらかじめ試験しておくことで保証すること。性状、純度、pH など、経時変化が予想される規格項目について検討すると良い。