

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
 特別寄稿
 18(3) 169-181 (1992)]

病院薬学研究へのインジウム-113m および

テクネチウム-99m 標識放射性薬剤の利用†¹

丹野 慶 紀

新潟大学医学部附属病院薬剤部†²

Use of Indium-113m and Technetium-99m Radio- pharmaceuticals for the Research in Hospital Pharmacy†¹

KEIKI TANNO

Division of Pharmacy, Niigata University Medical Hospital†²

(Received March 17, 1992)

Radioactive compounds as the radiopharmaceuticals, ^{113m}In -EDTA sterile solution, $^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ -aggregate sterile suspension of the various particle sizes and ^{113m}In -GSH sterile solution were prepared for the general method of injection preparation and Kit systems as simplified methods. These sterile solutions were tested with animals and human subjects as scanning agents of brain, kidney, blood pool, lung, bone marrow, liver and spleen.

The use of ^{113m}In and ^{99m}Tc to the pharmaceutics has included radioactive tracers of the components of various solid dosage forms and suppositories. For example, these are as follows; application of ^{113m}In for measurement of the degree of mixing, characteristics of the rectal suppositories in the release of ingredients as determined with ^{99m}Tc , and scintigraphical methods for evaluation of tablets and capsules in the gastrointestinal tract.

Keywords—radiopharmaceuticals; indium-113m; technetium-99m, scintigram; drug release; mixing properties; gastrointestinal tract; dosage forms

はじめに

疾病の診断や治療に利用される放射性核種(RI)およびその化合物と製剤は、診断・治療の目的に必要な十分な放射能と適当な物理的および生物学的半減期を有し、さらにその物理的特性と化学構造が人体の各臓器または病巣部に選択的に

親和するが障害を起こさないものでなければならぬ。

この目的にあった物理的半減期($t_{1/2}$)の短い核種である ^{99m}Tc と ^{113m}In のジェネレータが、1960年代に開発利用されるようになり¹⁻⁵⁾、病院内でも院内製剤としてミルキングと化合物の調製が可能になった。その後1970年代に入ってジェネレータと調製法の改良が行われ、さらに測定機器類の発達と相まってこれらの短寿命放射性核種の化合物は、核医学における *in vivo* 診断用薬剤として重要な位置を占めるようになった。

†¹ 本論文は平成3年度日本病院薬剤師会病院薬学賞の受賞業績を中心に記述したものである。

†² 新潟市旭町通1-754; 1-754, Asahimachi-dori, Niigata-shi, 951 Japan

また、近年医療用小型サイクロトロンが開発され、全国の基幹病院への導入が期待されているが、これによって $t_{1/2}$ の短い ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F などの陽電子放射体を病院内で製造し化合物を調製することができ^{6,7)}、すでに USP XXII 版には Fludeoxyglucose F-18, Ammonia N-13, Fluorodopa F-18 などの注射剤が収載されている⁸⁾。

一方、 $t_{1/2}$ が数十分～数時間の核種は、放射能の減衰がはやく生体の放射線被曝線量を低減するほか、使用する器具類の放射能汚染も短時間で消失し、さらに環境への影響もほとんどない。このことから核医学への利用以外にトレーサーとして、医薬品の製剤設計や調剤設計に利用可能である。すなわち固体薬品の混合系における主薬の均一性、*in vitro* における各種製剤の崩壊・溶出特性、*in vivo* での製剤の消化管内での挙動や薬物吸収などを知ることができる。

本論文では著者が行ってきた $^{113\text{m}}\text{In}$ -放射性薬剤の開発とその臨床応用、並びに薬剤学への $^{113\text{m}}\text{In}$ と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 利用法について概説する。

核種の性質と製法

1. $^{113\text{m}}\text{In}$

$t_{1/2}$ が 99.4 分⁹⁾ と短い核種で、 $t_{1/2}$ が 115 日の ^{113}Sn の崩壊により生じた娘核種の $^{113\text{m}}\text{In}$ をミルキング操作により得ることができる。 $^{113\text{m}}\text{In}$ は β 線を放出せず 0.393MeV の γ 線のみを放出する。親核種の ^{113}Sn の $t_{1/2}$ が長いので、1 日 2～3 回のミルキングを行っても 6 カ月以上にわたって使用に耐える利点がある。

^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ cow ($^{113\text{m}}\text{In}$ ジェネレータ) は、 ^{113}Sn を 100～200 メッシュの酸化ジルコニウムの結晶に吸着させ、ガラスカラムに充填した状態のものがイギリス、アメリカ、オランダなどの製薬会社から発売されている。これらのジェネレータからの $^{113\text{m}}\text{In}$ の分離は、溶離剤に 0.04N 塩酸溶液 (pH 1.5)⁹⁾ を用いて $^{113\text{m}}\text{InCl}_3$ 液の形で溶離する。 ^{113}Sn の崩壊は軌道電子捕獲により $^{113\text{m}}\text{In}$ を生じ、この $^{113\text{m}}\text{In}$ は核異性体転移により ^{113}In という安定同位体になり終結する。

2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ は $t_{1/2}$ が 66.02 時間の ^{99}Mo の娘核種で、 $t_{1/2}$ は 6.02 時間である。 ^{99}Mo は β^- 崩壊により $^{99\text{m}}\text{Tc}$ になり、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は核異性体転移により ^{99}Tc になる。このとき放出される 0.140MeV の γ 線のエネルギーがトレーサーとして利用される。 ^{99}Tc は放射性を有し、 $t_{1/2}$ が 2.14×10^5 年で β^- 崩壊して ^{99}Ru になる。すなわち ^{99}Tc の放射能は半永久的に地球上に存在することを意味する。しかし放射性医薬品として繁用されているのが $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -放射性医薬品である。日局 12 には過テクネチウム酸ナトリウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 注射液が、放射性医薬品基準には過テクネチウム酸ナトリウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 注射液ジェネレータなど約 20 製剤が収載されている¹⁰⁾。ジェネレータは、 ^{99}Mo をモリブデン酸アンモニウムの形でアルミナに吸着させカラムに充填したもので、これに生理食塩液を通じることにより、 $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 溶液として得ることができる。

In- $^{113\text{m}}\text{In}$ 標識放射性薬剤の調製とその体内動態並びに核医学診断への応用

1. $^{113\text{m}}\text{In}$ -ジェネレータの品質と性能

溶離剤である塩酸溶液の濃度と $^{113\text{m}}\text{In}$ の収率、親核種の ^{113}Sn の漏出量、放射性異核種の混入、全スズ混入量、並びにジルコニウム混入量との関係について、塩酸溶液 0.001～1.0N (pH 3.05～0.1) の各濃度の溶離剤を用いて検討し、溶離剤の至適酸濃度を決定した。

溶出液中の $^{113\text{m}}\text{In}$ の収率は、溶離剤の酸濃度が大きくなると上昇する傾向を示し、酸濃度が 0.04N 以下になると急激に低下することが示された。放射性 ^{113}Sn の混入率は、溶離剤の酸濃度 0.05N では $10^{-7} \sim 10^{-5} \%$ であるが、酸濃度が大きくなるとともに上昇して、0.1N 塩酸では $10^{-4} \sim 10^0 \%$ とジェネレータにより大きな漏出量の相違がみられた。0.04N 塩酸で溶離した溶出液の γ 線スペクトルを測定すると、393keV に $^{113\text{m}}\text{In}$ の光電ピークがあるが、これ以外に $^{114\text{m}}\text{In}$ によると考えられる 192keV のピークと 24keV に In-KX 線が観察される。0.1N 塩酸で溶離した溶出

Table 1. Acid-Concentrations of Eluant and Total Tin-Concentration of ^{113}mIn -Eluates from Cow

Sample	Eluant		Breakthrough of tin from cow (ppm)		
	Conc. of HCl (N)	pH	A	B	C
1	Water	6.00	<0.02	<0.02	<0.02
2	0.001	3.05	<0.05	<0.05	<0.05
3	0.005	2.36	"	"	"
4	0.01	2.05	"	"	"
5	0.02	1.78	"	"	"
6	0.04	1.50	"	"	"
7	0.05	1.40	<0.1	<0.1	<0.1
8	0.06	1.32	"	"	"
9	0.08	1.19	<0.5	"	"
10	0.1	1.10	<5.0	"	"
11	0.2	0.80	<50	<0.2	<0.2
12	0.4	0.52	"	<2.5	<2.5
13	0.6	0.32	"	<5.0	<5.0
14	1.0	0.10	>50	"	"

液中には 255keV に明らかに ^{113}Sn の光電ピークが確認される^{9,11)}.

溶出液中の全スズ混入率は、ヘマトキシリン試液を用いる比色定量法で行い、溶離剤の酸濃度が大きくなるとスズ混入量も大きくなったが、溶離剤の酸濃度が 0.04N 以下では 0.05ppm 以下の混入量である (Table 1). またジルコニウムの混入率は、アリザリン S 試液により行ったが、溶離剤の酸濃度が 0.06N 以下で 1ppm 以下である⁹⁾.

以上のことから ^{113}mIn -ジェネレータの溶離剤として 0.04N 塩酸 (pH 1.5) が品質の保持と ^{113}mIn の収率の点で優れていることを明らかにした.

また、 ^{113}Sn より ^{113}mIn を完全に分離してから、 ^{113}mIn が再生される速度は 2 時間後で約 57%, 6 時間後で約 92% で、15 時間後に放射平衡となり単位時間における ^{113}Sn と ^{113}mIn の壊変する原子数は等しくなる.

2. 調製法の基礎的検討

2-1 $^{113}\text{mIn}(\text{OH})_3$ の粒子径と pH の関係

Taplin は ^{131}I -albumin を加熱凝集して粒径の異なる種々の凝集体をつくり、肺臓、肝臓、脾臓およびその他の臓器のシンチグラムを得てい

る¹²⁾. このことから $^{113}\text{mIn}(\text{OH})_3$ の粒子径を変えることにより、各臓器のシンチグラムを得ることが可能であると考え粒子径と pH の関係を検討した.

$^{113}\text{mInCl}_3$ 溶液にキャリアとして微量の安定同位体の $^{115}\text{In}^{3+}$ および $^{56}\text{Fe}^{3+}$ 並びにその両者を添加したものについて、pH を変調して 14nm から 14 μm までの各種ポアサイズのメンブランフィルターと電子顕微鏡によって粒子径を測定した. フィルターによる方法は放射能を測定することにより粒子径を求めた. 粒子の生成は pH 3.0 付近から観察され、その大きさは 1nm 程度である. また pH 4.5~5.0 では 1-10nm, pH 5.0-6.0 では 450nm 前後, pH 7.0-7.5 では約 1 μm , pH 11-12 では 14 μm 以上である. 生成した粒子をゼラチンでコーティングすることにより安定化することができる. さらに粒子の物理的安定性は、キャリアに Fe^{3+} を用いたときよりも In^{3+} を用いた場合の方が粒子の結合性が強固で、安定な二次粒子を得ることができた. しかし生体内での崩壊性と化学的毒性を考慮してキャリアを決定する必要があると考えられた.

2-2 $^{113}\text{mIn} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ の粒子生成に及ぼす温度と時間の影響

肺臓シンチグラムのための 10 μm 以上の巨大粒子について、その生成の割合を Fe^{3+} のみをキャリアに用いた Stern ら¹³⁾ の方法と著者の行った $\text{Fe}^{3+} 10\mu\text{g/ml}$ と $\text{In}^{3+} 0.1\mu\text{g/ml}$ を同時に用いる方法を比較した場合、Fig. 1 に示すように 14 μm 以上の粒子の生成率が前者で 80% であるのに対して後者では 99% 以上の生成率であり、実際の肺シンチグラムにおいても高い再現性を示した⁵⁾. また InCl_3 の化学的毒性については、180 $\mu\text{g/kg}$ 体重を注射して中毒症状および組織学的変化を認めなかったと報告されており¹⁴⁾, 著者の投与量はキャリアの In^{3+} として 0.02 $\mu\text{g/kg}$ 体重以下、 $^{113}\text{mIn}^{3+}$ として $1.2 \times 10^{-5}\mu\text{g/kg}$ 体重以下の量であり、化学的毒性は考えられない. またこの粒子の内部構造は Fig. 2 に示すようなものであると推定された.

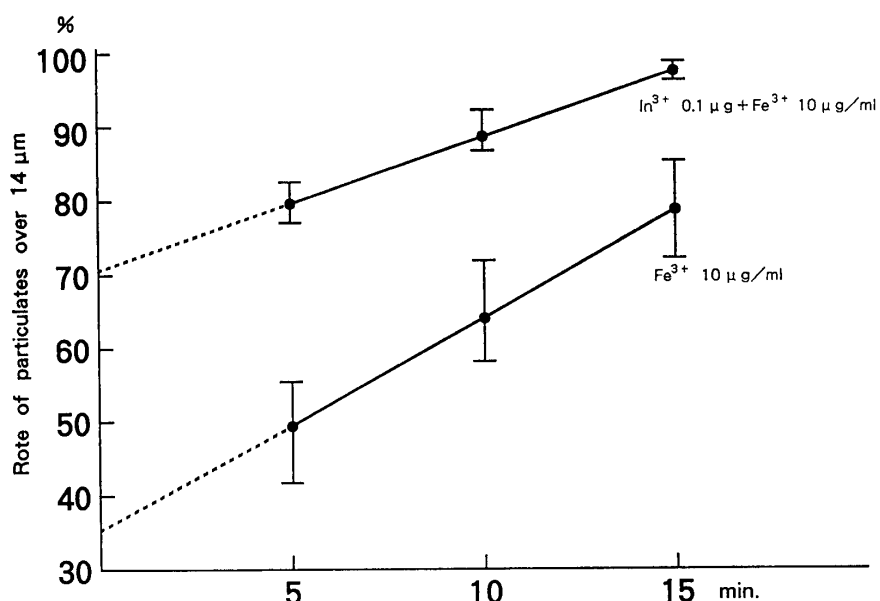


Fig. 1. Factor of Times for Particles Size of Secondary Colloid at 75°C to pH 12.0

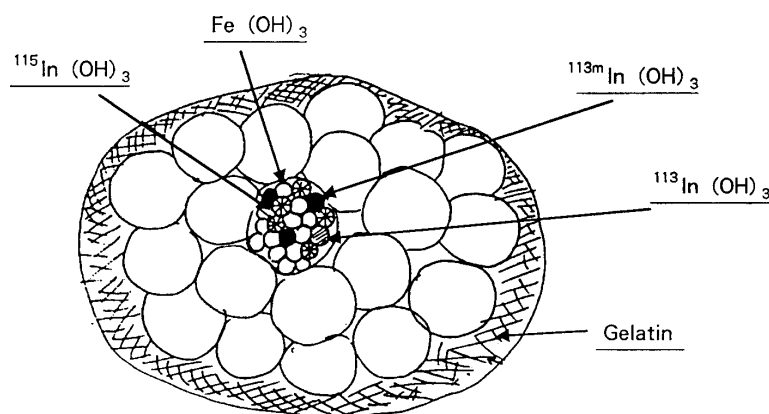


Fig. 2. Internal Structure of $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ -Particle

3. 一般的調製法

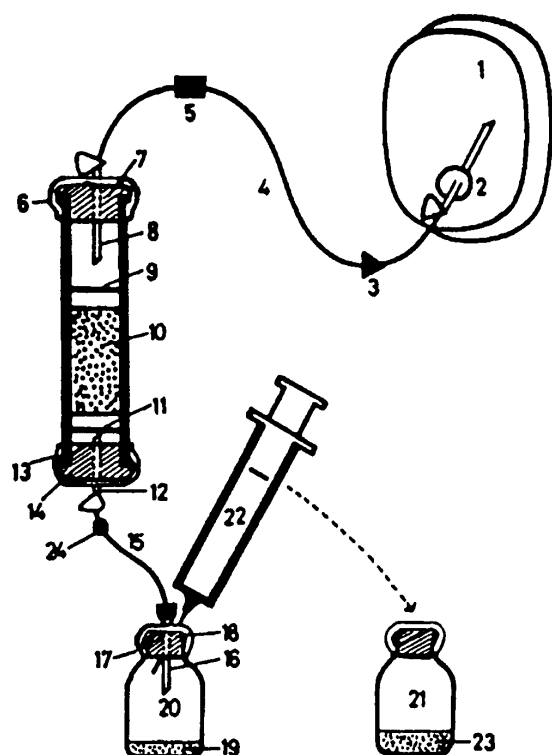
脳および腎等のシンチグラムを得るためには、DTPA や EDTA などと $^{113\text{m}}\text{In}$ とのキレート化合物をつくり、無菌操作法により注射剤の製法により製する。このときキャリアの Fe および $^{113\text{m}}\text{In}$ を含む総金属と EDTA のモル濃度比を 1:1 とするが、製剤の安定性を良くするため EDTA は僅かに過剰な量を使用する。なお $^{113\text{m}}\text{In}$ の重量は放射能 37MBq(1mCi) が 59.5pg であり、Fe 添加量は 206.6μg, その他カラムから漏出する微量の Zr と Sn を含んでいる。

肝臓, 脾臓, 骨髄および血液プールのためのシンチグラムを得るためには, $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ の粒子製剤および $^{113\text{m}}\text{In}^{3+}$ 溶液の無菌注射剤を用い

る。肝臓は 100-500nm の粒子製剤, 脾臓は 500-2000nm の粒子製剤でシンチグラムが得られる。心臓, 血管などの血液プールのシンチグラムは, $^{113\text{m}}\text{In}^{3+}$ gelatin 注射液が高い血中濃度を維持するので適している。肺臓のシンチグラムは $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ macroaggregate 製剤により得られる¹⁻⁵⁾。

4. 無菌キットシステムによる調製法の開発

$^{113\text{m}}\text{In}$ 製剤を製するに際して, 前記の一般的調製法では調製にかなりの時間を要し, かつ調製者の被曝も大きくなるので, 短時間で正確に注射液を調製するシステムを模索し, 無菌のキット試薬と無菌のジェネレータを組み合わせたクローズドシステムを開発した¹⁵⁻¹⁷⁾。



- 1 Plastic bag of sterile, pyrogen free 0.04 N-HCl solution
- 2,8,12,16 Ster-needle attached to the inlet tubing to prick the rubber stopper
- 4,15 Ster-tubing
- 3 Drops counter chamber
- 5 Clamp to hold the inlet tubing
- 6,13 Aluminum-cap of the rubber stopper (column)
- 7,14 Rubber stopper of the column
- 9,11,24 Glass filter
- 10 ^{113}Sn (^{113}Sn - ^{113}In Ster-cow)
- 17 Aluminum-cap of the rubber stopper (vial)
- 18 Rubber stopper of the vial
- 19 Ster-first reagent for preparation of $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA
- 20 Vial in kit A, 21 Vial in kit B
- 22 Ster-plastic syringe (5ml)
- 23 Second reagent for preparation of $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA

Fig. 3. Apparatus of Preparation for $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA Sterile Solution by Kit System

調製の全工程を密閉状態で無菌操作できるように Fig. 3 に示すような装置とした。各部分はあらかじめ滅菌したものを使用し、バイアル中の薬液を相互に移動することによりクローズドに無菌的

に調製できるようにした。すなわち1のソフトプラスチックバックから無菌の溶離用塩酸をカラムに導入し、最初の溶出液約 2ml を捨て、3ml から 7ml までの約 5ml の $^{113\text{m}}\text{In}^{3+}$ 溶液をバイアル20のキットAにとり、無菌の試液19と混和後、この 5ml を22のディスポーザブル注射器でバイアル21のキットBに移して無菌の試液23と反応させて調製を終了する。

5. 臓器濃度比と実効半減期

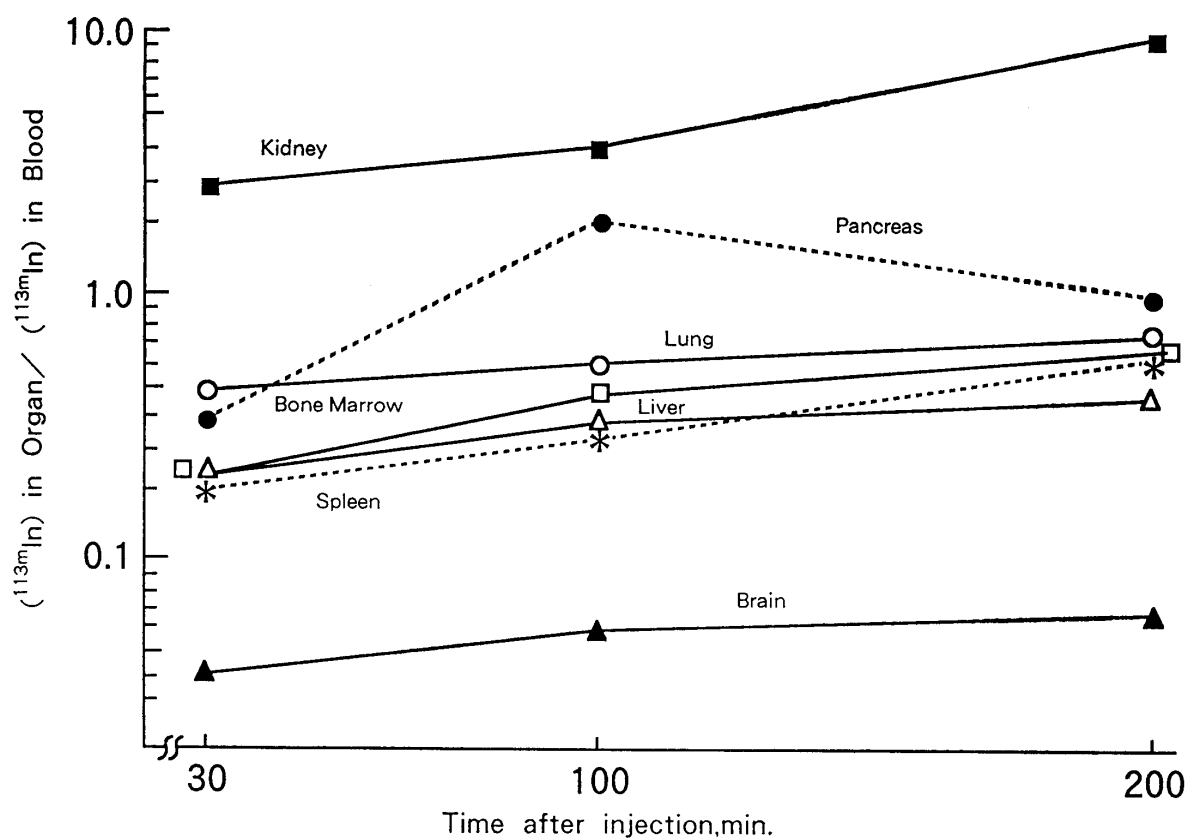
シンチグラムを得るためには、臓器間または臓器内の正常部と病巣部に放射能の濃度差が必要であり、それが体外計測により明瞭に区別されなければならない。ウサギに $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ を静注して、その organ/blood 比を求めると Fig. 4 のようになり、腎臓が最も大で経時的に上昇している。また脳髄は他の臓器と有意の差をもって最も小さい値である。このことから本剤は腎臓のシンチグラムを得るのに適していると考えられる。さらに脳髄においては脳腫瘍または脳血管障害等のような血液脳関門機構の破壊された病巣が存在するときに、病巣部分に薬物が集積してシンチグラムが得られると考えられる。この事実はウサギならびにヒトのシンチグラムで確認することができた^{15,18)}。Table 2 にウサギの各臓器における $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ と $^{113\text{m}}\text{InCl}_3$ の実効半減期を示した。実効半減期と有効半減期との関係は次の通りである。

$$\text{実効半減期} = \frac{\text{生物学的半減期} \times \text{物理的半減期}}{\text{生物学的半減期} + \text{物理的半減期}}$$

また、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 標識の各薬物のウサギ血中濃度および組織内濃度を測定し、それぞれ目的の臓器あるいは病巣の診断に有用であることを明らかにした¹⁸⁻²⁰⁾。

6. 病巣と臓器等のシンチグラム画像と機能診断

$^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ 注射液により脳腫瘍、脳梗塞、脳出血等の病巣部と健常部を明確に映像として得ることができ、また脳血流量等も測定できる^{17,18,21,22)}。 $^{113\text{m}}\text{InCl}_3$ -Gelatin 注射液並びに $^{113\text{m}}\text{In}$ -Glutathione 注射液は、血流中に長時間滞留することから心臓および胎盤等の血液の多量に

Fig. 4. Organ/Blood Ratios of $^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ in RabbitsTable 2. Effective Half Lives of $^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ and $^{113m}\text{In} \cdot \text{FeCl}_3$ in Various Organs

Organs	$^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe} - \text{EDTA}$	$^{113m}\text{In} \cdot \text{FeCl}_3$
Kidney	35 min	63 min
Blood	30	85
Lung	36	95
Bone marrow	52	85
Liver	45	105
spleen	48	111
Brain	50	112
Pancreas	47	180

Each value represents disappearant time of ^{113m}In from 30 min to 200 min after intravenous injection in rabbits

存在する臓器あるいは部位の診断に適している
18,20).

また $^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ の懸濁注射剤は、その

粒径により、 $10\mu\text{m}$ 以上の粒子製剤では肺臓のシンチグラム、 $0.1-0.5\mu\text{m}$ の粒子製剤では肝臓、 $0.5-2.0\mu\text{m}$ の粒子製剤では脾臓、 $10-100\text{nm}$ の粒

子製剤では骨髓のシンチグラムを得ることができる^{5,16,18)}.

^{113m}In 並びに ^{99m}Tc 標識化合物の薬剤学への利用

散剤の製造に際しては、散剤中の主薬含量が小さいほど、すなわち希釈倍率が高いほど単位重量当りの主薬含量が不均一になり易い²³⁾. また主薬含量が均一である散剤であっても、輸送・保管中のタッピングにより主薬と賦形剤の分離を生じることがある²⁴⁾. さらに散剤の調剤に際しては、物性の異なる数種類の粉末製剤や造粒散剤が均等に混和されなければならない.

医薬品製剤はその製造から調剤・消費に至るまで、含量の均一性を保証し得るように、また固形剤からの主薬の溶出や放出も、その製剤の使用期限内ではほぼ一定であるように設計することが望ましい.

ここでは ^{113m}In と ^{99m}Tc 化合物を利用した製剤の *in vitro* および *in vivo* における製剤の安定性試験法について述べる.

1. 散剤の混合度測定への利用

1-1 色素希釈法と RI 希釈法の比較

従来、散剤の混合性評価については、その成分を定量分析で求めるか、あるいは食用色素をインジケータとして、色素含有量を求める方法によって検討が行われてきた. しかし色素を用いる方法は有色の薬剤や物性の異なる薬剤、たとえば粒子径の異なる結晶性の薬剤などには利用できず、特に調剤された有色の散剤の混合性は主成分の定量分析というきわめて困難な方法によらなければならない.

そこで著者はこれらの欠点を除く方法として、短寿命放射性核種である ^{113m}In が $t_{1/2}$ 99.4分と短く、核種の純度も高く⁹⁾, 使用する混合器などの器具類の汚染も短時間で消失することから、散剤の混合性評価への利用を試みた. ^{113m}In 希釈法は、測定精度の面で色素希釈法より優れており²⁷⁾, すべての散剤のモデル混合実験に利用可能である^{25,26)}. また ^{99m}Tc は $t_{1/2}$ が6.02時間と ^{113m}In より長い、多種類の散剤の混合性を検討すると

きに、^{113m}In と併用してダブルトレーサーとしてきわめて有用である²⁸⁾.

1-2 混合方法と試料採取法

調剤・製剤あるいは配合比などの目的によって、標識散剤（着目成分）と希釈成分の量、および混合器を選択する. 混合散剤より約1gをランダムに10~30カ所により採取し、精密に重量を測定したポリエチレン製等の試験管に入れ、再び全重量を精密に測定して試料の重量を求める^{26,27)}.

1-3 混合度の表示と測定法

試験管に採取した試料は、そのままウエル型シンチレーション・カウンタにより、着目成分の放射能強度を c. p. m. で求め、重量補正・減衰補正・着目成分の変動補正を行った後、その標準偏差 (Standard Deviation, S. D.) を求め、さらに $C. V. (S. D. / \bar{X} \times 100) \%$ で混合度を表示する^{29,30)}.

1-4 混合性の評価法

混合性の良・不良の判定は、調剤工程においては、混合散剤の分割成分誤差をも考慮して基準をつくる必要があるが、着目成分の C. V. 6.1% を許容限界値とすることが望ましい³¹⁾. また製剤における完全混合の指標は C. V. 2.5% である^{31,32)}.

1-5 多成分系の混合実験

3成分の混合実験では、その中の2成分にそれぞれ ^{113m}In と ^{99m}Tc を標識して、非破壊的に標識した2成分の混合動態を知ることができる^{28,33)}. これは ^{113m}In と ^{99m}Tc の γ 線エネルギースペクトルと光電ピークがそれぞれ異なることによるものである. さらに他の短寿命のエネルギーの異なる γ 放射体を併用することにより4成分あるいは5成分系の混合動態を知ることが可能と考えられる.

2. 散剤への応用例

2-1 調剤における散剤の配合性試験

細粒を含む散剤は、調剤工程で配合される物性の異なる他の多くの散剤と均等に混和するように製剤設計をされることが望まれる. この点で細粒の設計は、顆粒剤と異なり、粒子径の小さい方に広い分布を持たせるとともに、転逃性が小さく、みかけ密度が 0.5g/cm^3 以上に大きくなければなら

らない。また粒子の形状も球状や円柱状ではなく、不定形または粒子表面の粗いものであることが望ましい³⁴⁾。Fig. 5 に噴霧造粒法によって得られた粒子径が約 $200\mu\text{m}$ の比較的粒度分布幅の

狭い球形微粒子製剤と、物性の異なる2種類の乳糖との混合試験成績を示した³⁵⁾。Fig. 6 は粒子径 $149\sim 350\mu\text{m}$ 、安息角 38° 、逃飛率13%、みかけ密度 $0.59/\text{cm}^3$ 、みかけの比容積減少率0.16に設

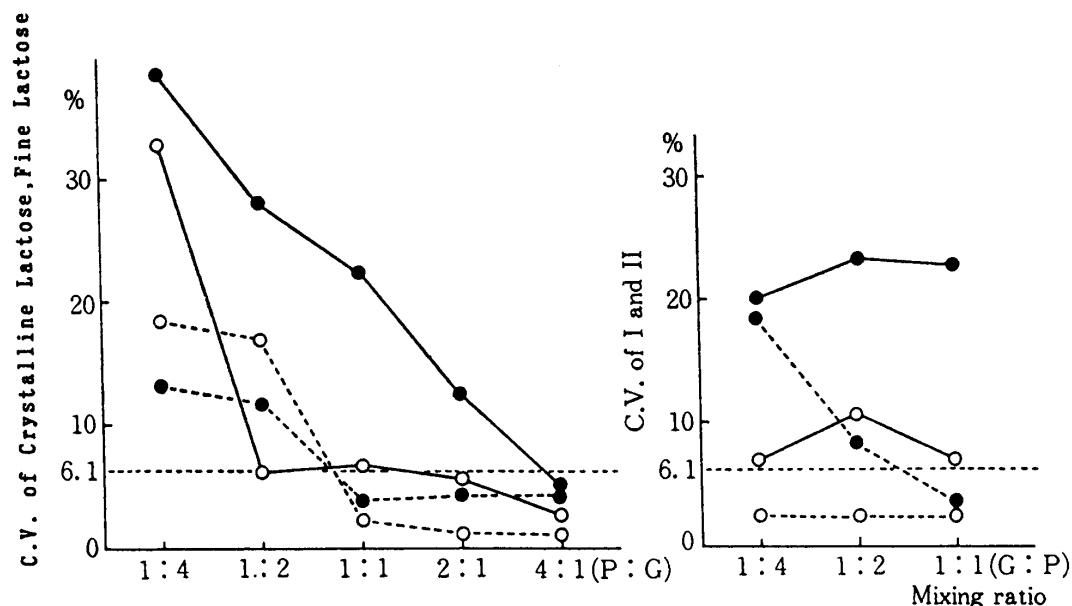


Fig. 5. Mixing Properties on Products of Spherical Fine Granules and Lactose

- : mixing of I and crystalline lactose
- : mixing of I and fine lactose
- : mixing of II and crystalline lactose
- : mixing of II and fine lactose
- P: crystalline lactose, fine lactose
- G: Fine Granules; I (粒子表面の滑らかなもの)
- II (粒子表面の粗いもの)

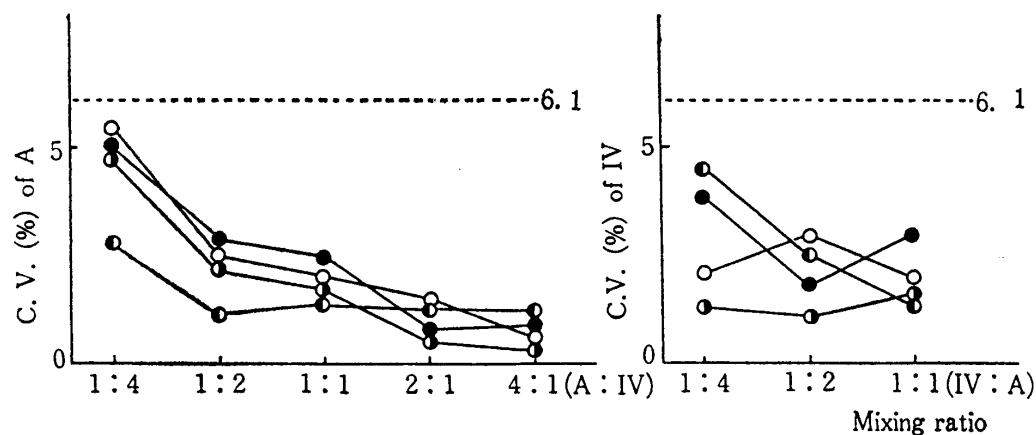


Fig. 6. Mixing of Lactose Granules with Fluidized Bed (IV) and Other Powders

- : mixing of crystalline lactose (A) and IV
- : mixing of fine lactose (A) and IV
- ◐—: mixing of corn starch (A) and IV
- : mixing of alumin. silic. synth. (A) and IV

計した流動層造粒乳糖の混合試験成績である³⁰⁾。
この実験例では良好な混合性を示したが、みかけ密度の小さな流動層造粒製剤では他剤との混合性が不良である³⁰⁾。

2-2 タッピングの影響

10% フェノバルビタール散を賦形剤を変えて調製し、タッピング試験を行った結果を Fig. 7 に

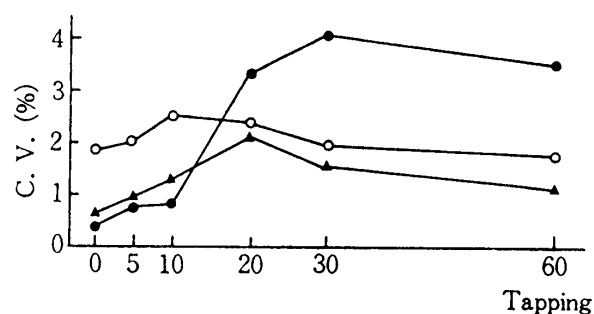


Fig. 7. C.V. of Components with Tapping in Various Fillers

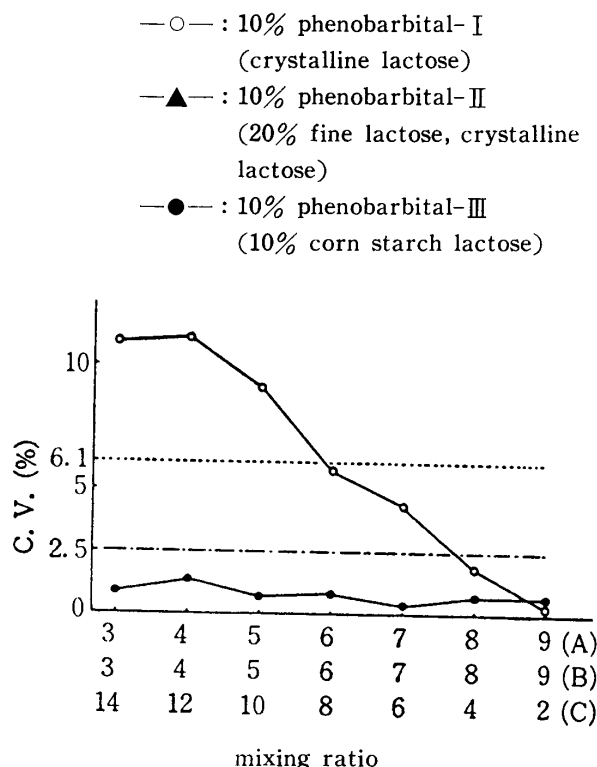


Fig. 8. Mixing of Three Medicinal Powders with Different Physical Properties and Particle Sizes

—○—: $^{99m}\text{Tc-A}$
—●—: $^{113m}\text{In-B}$
希釈剤 C: 市販散剤製品 (細粒)
.....: 混合における許容限界値
---: 完全混合の指標

示した。賦形剤の性質により主薬の含量分布に差を生じることがわかる。デンプン乳糖で含量偏差が大きく、特に容器の上部で主薬の含量が大きく、底部では約10%少なくなる²⁴⁾。

2-3 ダブルトレーサー法による配合試験

粒子径 $74\sim 149\mu\text{m}$ の結晶性乳糖 ($^{99m}\text{Tc-A}$) と粒子径 $74\sim 210\mu\text{m}$ の乾燥酵母 ($^{113m}\text{In-B}$) および粒子径 $400\sim 590\mu\text{m}$ の市販散剤製品 C (細粒) 種々の配合比で混和したときの混合動態を Fig. 8 に示した²⁸⁾。

3. 基剤型坐剤の主薬含量均一性、坐剤内部の含量均一性および基剤の薬物放出特性

坐剤は、主薬が基剤に不溶性である場合が多い。坐剤の製法は、一般に熔融流し込み法によるが、坐剤型への流し込み時に主薬と基剤の密度が同じでない限り、主薬は沈降あるいは浮上し、坐剤間の主薬含量偏差は大きくなる³⁶⁾。また基剤の種類により、薬物放出能も異なる^{37,38)}。

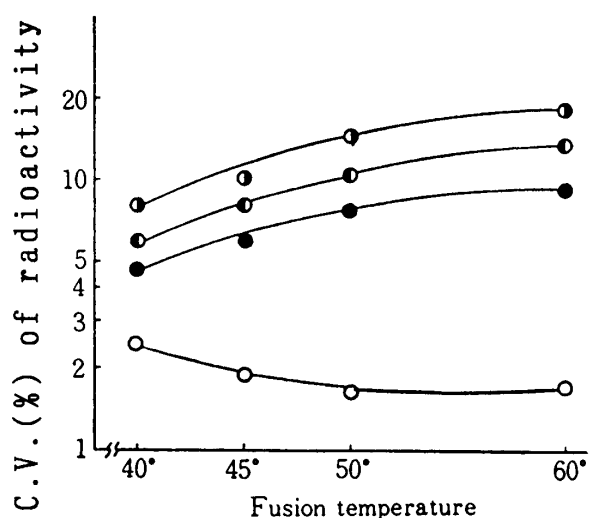


Fig. 9. Effect of Fusion and Cooling Temperature on Various Supp-mold for Distribution of $^{113m}\text{In-Sulpyrine}$ in Inside of Suppositories

—○—: metallic mold, cooling temperature $+4^\circ$
—●—: plastic mold, cooling temperature -20°
—◐—: plastic mold, cooling temperature -10°
—◑—: plastic mold, cooling temperature $+4^\circ$

3-1 含量均一性試験のための主成分への標識法

$^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ の粒子径 10~100nm のマイクロスフェアを主成分に標識する方法を開発した³⁹⁾.

3-2 坐剤内部の主薬含量分布

$^{113\text{m}}\text{In}$ 標識スルピリン坐剤を調製し、坐剤を上部から下部に向かって 5 等分し各フラクションの含量を検討した結果、最上部の含量が著しく少なく、最下部の含量が著しく大きいことが明らかになった。また流し込み温度、坐剤鋳型の種類、冷却温度と成分含量との関係は Fig. 9 に示す通りである^{36-b)}.

3-3 主薬の物性と含量均一性

溶融流し込み法によるスルピリン坐剤アミノピリン坐剤を調製すると、流し込み温度と攪拌および物性の相違により坐剤間の含量分布が異なることが示された^{36-a,39)}.

3-4 薬物放出特性試験

坐剤からの薬物の放出は、その基剤の物理化学的性質に起因することが多い。一般には使用した薬物の定量分析が必要であるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を利用した場合は、坐剤から水中に放出される $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の放射能強度を測定することによって、薬物放出特性を簡単に測定することができる^{37,38)}.

坐剤 1 個中に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を 1.85MBq(50 μCi)、キ

ャリアとしてスルピリン 150mg を含むように調製する。試験装置は錠剤の溶出試験用の回転バスケット内に、坐剤と生理食塩液 3ml を cellulose tube 内に封入して行う³⁷⁾ か、または他の坐剤薬物放出試験器を使用して行う^{40,41)}.

Fig. 10 にカカオ脂にミツロウを添加したとき

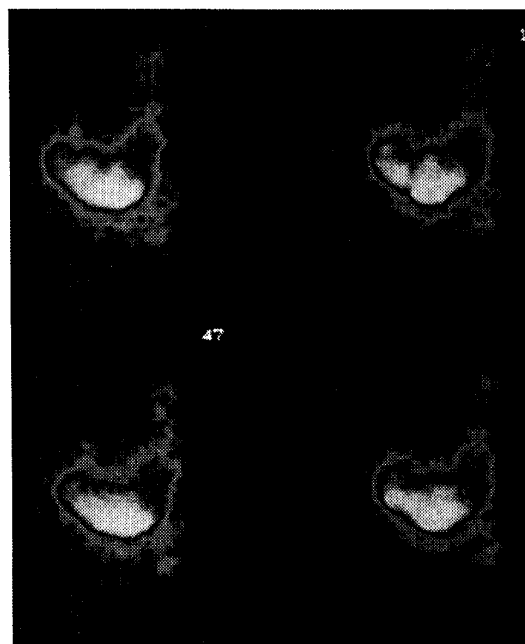


Photo.1. Stomachic Scintigram, Diffusion to Whole Stomach, from 470 to 500sec after Ingestion of Tc-99m-loaded Hard Gelatin Capsules by Subject K.T.

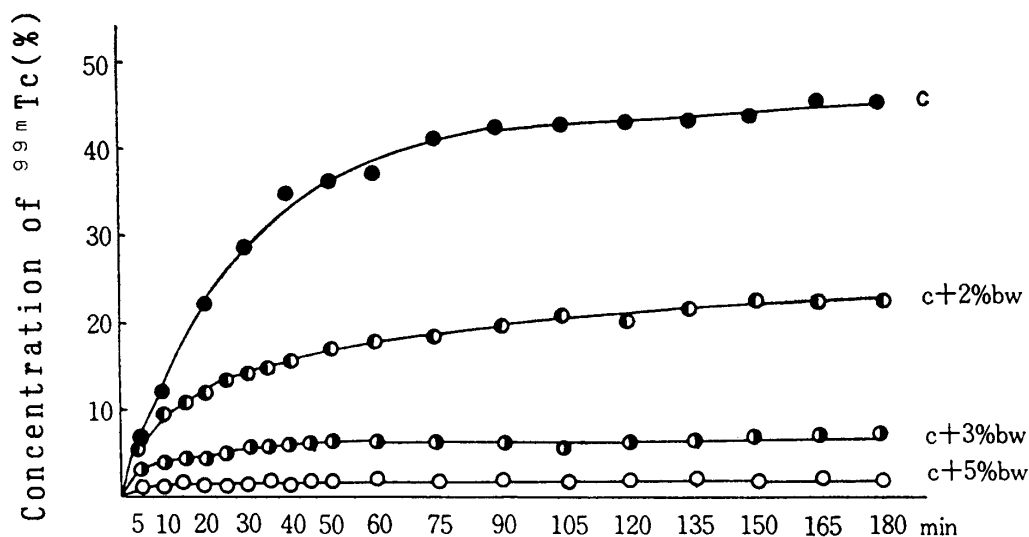


Fig. 10. Release of $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ with Sulpyrine 150mg from Cacao Butter Based Suppositories
C : cacao butter, bw : bees wax

Table 3. Fate of Tc-99m-loaded Enteric-Coated Capsules in Gastrointestinal Tract

Healthy subjects	Fate in stomach	Passage to small bowel
K. T.	disintegrated at 60 min (1 capsule) remaining at 120 min (2 capsules)	not passed
K. W.	disintegrated at 100 min (2 capsules)	passed at 82 min (1 capsule)
Y. S.	disintegrated at 70 min (1 capsule) disintegrated at 90 min (2 capsules)	not passed

の薬物放出特性を示した。本法はウイテプゾールなど種々の坐剤基剤や市販坐剤の薬物放出特性試験や品質管理にも利用できる^{37,38)}。

4. 経口剤の消化管における動態

散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの経口剤に ^{99m}Tc や $^{111}\text{In}(t_{1/2}, 2.83\text{日})$ を組み込んで、製剤の消化管中の挙動や胃排出速度をカラーの映像として検討することができる⁴²⁾。

Photo. 1 は、 ^{99m}Tc の 3.7MBq (0.1mCi) を含むカプセルを摂取して、10分後からガンマカメラで撮影した3個の胃溶性カプセル剤（1カプセル中 ^{99m}Tc 7.4MBq 含有）の胃内での拡散の状態を示したものである。

Table 3 は、同様に製した腸溶性 (hydroxy-propylmethylcellulose monophthalate, HP-MCP でコーティング) の3号カプセル剤を、3個ずつ服用したときの健常者の同様の条件における胃から小腸への排出を示したものである⁴²⁾。

おわりに

^{113m}In および ^{99m}Tc 化合物の製剤は、有用な *in vivo* 用の放射性薬剤として病院内で患者に投与されている。これらの薬剤の調剤と製剤は、薬事法にも示されているように薬剤師が行うべきものであり、また薬剤師に付与された権利でもある。現在ほとんどの薬剤師は、院内の RI 施設が薬局から離れた場所にあることを理由にこれらの業務に携わっていない。一方、日本アイソトープ

協会医学・薬学部会の「放射性医薬品の施設内取扱に関する指針」では、放射性医薬品の調製と品質管理については、現状では医師の責任のもとに、薬剤師以外の者が調製している場合があるが、将来的には調製の重要性からみて、薬剤師が主体的に行う体制を作ることが望ましい⁴³⁾、としている。

また、病院薬剤師が放射性医薬品の調剤と製剤を行うことにより、核医学・核薬学・核化学なども進展し、併せて病院薬学の一層の発展が期待できるものと思う。

引用文献

- 1) W. J. Myer and R. L. Anderson, Radioactive parent-daughter separations, *Ind. Eng. Chem.*, **52**, 993 (1960).
- 2) P. V. Harper, R. Bech, D. Charlston and K. A. Lathrop, Optimization of a scanning method using ^{99m}Tc , *Nucleonics*, **22**, 50 (1964).
- 3) L. G. Stang and P. Richards, Tailoring the isotopes to need, *Nucleonics*, **22**, 46 (1964).
- 4) H. S. Stern, D. A. Goodwin, U. Schefel, H. N. Jr. Wagner and H. H. Kramer, Indium 113m as a scanning agent, *J. Nucl. Med.*, **7**, 365 (1966).
- 5) 丹野慶紀, 上村和夫, 中村 護, 各種臓器スキャンニングのための ^{113m}In -コロイドの製法と性質, 応用薬理, **1**, 132 (1967).
- 6) G. Subramanian, *et al.*, "Radiopharmaceuticals", Society of Nuclear Medicine Inc., New York, 1975, pp.141-148, 155-196.

- 7) 日本アイソトープ協会, 日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会において成熟技術として認定された放射性薬剤と臨床使用に関する指針, RADIOISOTOPES, **34**, i-xx (1985).
- 8) United States Pharmacopeial Convention, Inc., "USP XXII", Washington, 1990.
- 9) 丹野慶紀, ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ Cow における $^{113\text{m}}\text{In}$ の収率, 純度に及ぼす酸濃度の影響, RADIOISOTOPES, **19**, 322 (1970).
- 10) 厚生省薬務局, "放射性医薬品ハンドブック", 日本アイソトープ協会, 東京, 1991, pp.22-48.
- 11) 丹野慶紀, ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ Cow における $^{113\text{m}}\text{In}$ の溶離と ^{113}Sn の漏出について, JNHPA, **9**, 100 (1973).
- 12) G.V.Taplin, E.K.Dore, D.C.Johnson, *et al.*, Suspension of radioalbumin aggregates for photoscanning the liver, spleen, lung and other organs, *J.Nucl.Med.*, **5**, 259-275 (1964).
- 13) H.S.Stern, D.A.Goodwin, H.N.Wagner, *et al.*, A short lived isotope for lung scanning, *Nuclonics*, **24**, No.10, 57-59 (1966).
- 14) D.A.Goodwin, H.S.Stern, H.N.Wagner, *et al.*, Indium-113m colloid, a new radiopharmaceuticals for liver scanning, *Nuclonics*, **24**, 65-68 (1966).
- 15) 丹野慶紀, $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA 調製法の研究, RADIOISOTOPES, **19**, 485 (1970).
- 16) K.Tanno and K.Uemura, Studies on the Colloidal $^{113\text{m}}\text{In}$ -Preparation for Various Organ Scanning by Kits System and its Distribution on the Rabbits, *Jap. J. Nucl. Med.*, **8**, 317 (1971).
- 17) 上村和夫, 丹野慶紀ら, $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA 調製のキット化とそれによる脳シンチグラム, 日医放会誌, **31**, 174 (1971).
- 18) 丹野慶紀, 放射性インジウムの臓器スキャンニング並びに粉末混合度測定への応用に関する研究, 学位論文(東北大学), 28-56 (1972).
- 19) 丹野慶紀, 上村和夫, 伊藤安彦, $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA のウサギおよびヒト脳における分布について, 応用薬理, **5**, 805 (1971).
- 20) 丹野慶紀, 上村和夫, 伊藤安彦, 脳および血液 Pool scanning 剤としての $^{113\text{m}}\text{In}$ -Glutathione の研究, 応用薬理, **6**, 115 (1972).
- 21) 上村和夫, 丹野慶紀ら, 脳卒中の脳シンチグラム, 日医放会誌, **32**, 149 (1972).
- 22) 上村和夫, 丹野慶紀ら, 脳のシンチグラム-脳血管障害の Static brain scan と Radionuclide Angiography-, 現代の医療, **16**, 649 (1974).
- 23) 岡田寿太郎, 松田芳久, 福田義信, ラジオ・アイソトープによる微量混合の検討, 薬学雑誌, **92**, 270 (1972).
- 24) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, $^{113\text{m}}\text{In}$ の混合度測定への応用(第7報) 散剤 その6倍散調製時における成分均一性に及ぼす賦形剤の影響, 薬学雑誌, **94**, 221 (1974).
- 25) 丹野慶紀, 森川恵美子, 田口富紀子, $^{113\text{m}}\text{In}$ の混合度測定への応用(第2報) 調剤用散剤の物理的特性値とその混合性, 薬剤学, **31**, 280 (1971).
- 26) 丹野慶紀, 田上恵美子ら, $^{113\text{m}}\text{In}$ の混合度測定への応用(第3報) 散剤と造粒乳糖の混合について, 薬学雑誌, **92**, 644 (1972).
- 27) 丹野慶紀, 渡辺勝宏, 森川恵美子, $^{113\text{m}}\text{In}$ の混合度測定への応用(第1報) 色素法との比較および顆粒の調製, 薬剤学, **31**, 112 (1971).
- 28) 佐々木吉幸, テクネチウム $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ・インジウム $^{113\text{m}}\text{In}$ 併用による三成分系医薬品粉粒体の混合度測定—測定法の開発と散剤への応用—, 新潟医学会雑誌, **100**, 205 (1986).
- 29) 古座谷 醇, 北浦敏行, 芦田和男, 調剤用細粒の粒子径と混合性について, 薬剤学, **29**, 53 (1969).
- 30) 丹野慶紀, 池田 實, 佐々木吉幸, 流動性造粒乳糖の混合性評価, 病院薬学, **5**, 73 (1979).
- 31) 丹野慶紀, 池田 實ら, 調剤における分割成分誤差に及ぼす混合度と分割重量誤差, 病院薬学, **6**, 6 (1980).
- 32) 岡田寿太郎, 松田芳久ら, 薬剤粉末に関する研究(第1報), 薬学雑誌, **88**, 827 (1968).
- 33) 佐々木吉幸, テクネチウム $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ・インジウム $^{113\text{m}}\text{In}$ 併用による三成分系医薬品粉粒体の混合度測定—物性・粒子径の異なる散剤相互の混合—, 新潟医学会雑誌, **102**, 160 (1988).
- 34) 丹野慶紀, "実践調剤学", pp.77, 98, 南山堂, 1984.
- 35) 丹野慶紀, 浄山恭子, 佐々木吉幸, 調剤における粉粒体の混合(第2報) 球形微粒子の混合性, 日本病院薬剤師会雑誌, **10**, 369 (1974).
- 36) a. 丹野慶紀, 池田 實, 今井明子, スルピリン坐剤とアミノピリン坐剤の調製, 病院薬学, **5**, 207 (1980), b. *ibid.*, 坐剤内部の主薬の均一性に及ぼす流し込み温度と冷却温度の影響, 病院薬学, **5**, 213 (1980).
- 37) 丹野慶紀, 今井明子, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 利用による各種坐剤基剤の薬物放出特性, 病院薬学, **3**, 34 (1977).
- 38) 丹野慶紀, 池田 實, 今井明子, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 利用による市販坐剤の薬物の溶出と放出特性, 病院薬学, **6**, 87 (1980).

- 39) 丹野慶紀, 今井明子, 上村和夫, ^{113m}In の混合度測定への応用 (第6報) 坐剤 その1 主成分へのラベル法, 薬学雑誌, **94**, 93 (1974).
- 40) W.H. Thomas and R. McCormack, The drug release characteristics of various rectal suppositories as determined by specific ion electrodes, *J. Pharm. Pharmac.*, **23**, 490 (1971).
- 41) 村西昌三, 大久保洋子, 瀬崎 仁, 坐剤からの薬物放出試験器の試作と試験, 薬剤学, **39**, 1(1979).
- 42) 丹野慶紀, 山下恒弘ら, シンチグラフィー法による消化管中の硬カプセル剤の評価, 応用薬理, **39**, 355 (1990).
- 43) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品施設内管理専門委員会, 放射性医薬品の施設内取扱に関する指針, RADIOISOTOPES, **41**, 106 (1992).