原著

低バックグラウンド液体シンチレーション 計数法の薬学への応用 第1報 尿中の極低レベル¹⁴C の測定

馬場茂雄,堀江正信,栁 真志帆,加藤結花,吉村共之

Reprinted from RADIOISOTOPES, Vol.58, No.5 May 2009



Japan Radioisotope Association

http://www.jrias.or.jp/

原著

低バックグラウンド液体シンチレーション計数法の薬学への応用 第1報 尿中の極低レベル¹⁴C の測定

馬場茂雄, 堀江正信, 栁 真志帆, 加藤結花*, 吉村共之*

東京薬科大学薬学部

192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1 *アロカ株式会社 計測システム技術部 バイオシステム課 198-0023 東京都青梅市今井 3-4-22

2008年12月22日 受理

生体試料中の極低レベル 14 C の測定法として低バックグラウンド液体シンチレーション計数法 (Low BG LSC)を提案する。この検出器はセンター計数管とガード計数管から構成されており、両計数管は逆同時計数回路で結線されている。この回路により、BG 計数率は汎用型 LSC に比べて約3分の1に減少させることができる。また、3本の光電子増倍管を使用することにより、クエンチングを強く受けた試料に対しても高い計数効率を得ることができる。5 mL のヒト尿を試料にして100分間計数し、最適ウインドウで波高分析した場合の定量限界(BG 計数率の標準偏差の10倍)は8.5 mBq/mL 尿で、単位測定試料量あたりで比較すると、加速器質量分析法の2倍向上した。1 Bq 以下の 14 C を両 LSC で 10 分間及び 100 分間計数し、直線性を比較した。Low BG LSC の Figure Of Merit は約4倍向上していた。

Key Words: low background liquid scintillation counter, microdosing, ultra-low level ¹⁴C, urine, pharmacokinetics

1. 序 論

薬物の安全性と有効性を確かめるには、薬物のヒトにおける動態を知ることが重要な課題である。そのためには、「4C標識体をトレーサとして薬物の体内動態を解明することが最も有効な手法である。長年にわたり我が国ではタブー視されてきた、ヒトにおける「4C標識薬物投与実験(Hot ADME)の関心が高まり「)、最近、厚生労働省からはマイクロドーズ臨床試験に関するガイダンスが発表された。

現在、Hot ADMEに採用できる可能性のある ¹⁴C 放射能検出法として、低バックグラウンド液体シンチレーション計数法(装置を含めて、Low BG LSC)、ラジオルミノグラフィ(RLG)及び加速器質量分析法(AMS)の三つがある。前2者は ¹⁴C 放射能を直接測る方法であるが、

AMS は,試料中の全炭素を二酸化炭素にして 炭素のモル量を求め,次いでグラファイト化し て 14 C と 12 C(13 C)の比を質量分析法で求め,両 者から 14 C のモル量を算出する方法である。

本論に入る前に,薬物動態研究における低レベル ¹⁴C の測定に関する要点を論ずる。

薬物分子中の1か所を無担体 14 C で標識すると、2.31 GBq/mmol の標識体が得られる。本論文では、この標識体がトレーサとして使われていることを前提にして論を進める。平均的な日本人の一日の炭素摂取量は237.5 g と見積もられている 2 。このうちの50% が糞便中や尿中に排泄されていると仮定すると、1 日あたり約 10 mol の炭素が排泄されていることになる。例えば、231 kBq(= 0.1μ mol)の 14 C 標識薬物を服用し、 14 C を指標にしてその排泄を調べるということは、約 1 億倍の modern carbon で

希釈された標識体由来の ¹⁴C を追跡することである。

放射能の検出感度を表現する用語に検出限界 (Detection Limit, DL) と定量限界 (Limit Of Quantification, LOQ) がある。前者はバックグラウンド値 (BG) の標準偏差 (SD) の 3 倍,後者は 10 倍のレスポンスを与える測定値として慣用的に用いられている。

AMSは、従来法とは原理の全く異なる¹⁴C 定量法で、¹⁴C 標識薬物の尿・糞便中への排泄 のマスバランス試験に提案されている³⁾⁻⁶⁾。1 個の¹⁴C原子核が1分間に崩壊する確率は60 億分の1である。このように極めて低い確率で 起こっている崩壊現象を測るよりも直接 ¹⁴C の 原子数を数える方が感度の良い測定ができるは ずであるというのが発想の原点である。しかし, この発想には重大な見落としがある。放射性崩 壊は、化学反応に比べて桁違いに高いエネルギ ーレベルで起こっているので、共存物質の影響 を受けずに崩壊の一つ一つを捉えることができ, 試料をそのまま測定できる。試料サイズを桁違 いに大きくでき,必要に応じ全炭素をベンゼン に変換して測る方法"を採用すれば1日に排泄 された全量を測定できる。これに対して, AMSにはいろいろな問題がある。AMSの場 合, 試料中の炭素がグラファイト化される収率, イオン化される収率、イオンが検出器まで到達 する収率などが問題になり、10の何乗個もの ¹℃イオンが検出器に到達して初めて ¹℃とし て検知されるのである。また、AMSで14Cイ オン流のジオメトリーの精度を維持するために, 試料サイズを著しく小さく(炭素にして0.1 mmol) しなければならないことは致命的な欠 陥である。この試料サイズで、対象試料全体を 正確に代表する測定試料(特に糞便の場合)を 調製すること、並びに精確に炭素量を測ること は極めて困難であると考えられる。メタノール で抽出して modern carbon を除けば LOQ は桁 違いに良くなるといわれているが、抽出率は LSCで調べなければならないのが現実である。

また、LSCの検出器では放射性物質を非接触 の状態で測定しているのに対して、AMSでは 検出系に到達したイオンを測定しているのでメ モリー効果が大きな問題になる。更に、炭素は 同位体存在比の変動が大きい元素であることも 問題である。¹⁵N や ¹⁸O の同位体存在比は有効 数字4桁, 13℃のそれは有効数字3桁にするこ とになっている。アイソトープ手帳9版(1996 年, 日本アイソトープ協会) で ¹³C の存在比と して挙げられていた 1.10 は、10 版(2001年、 日本アイソトープ協会)では1.07に変更になっ た。¹⁵N の同位体存在比は安定しているが、¹³C は食物の影響を受けることも知られている⁸⁾。 14C の存在比の変動についてはあまり知られて いないが、¹³Cと同様な変動があると考えるの が妥当である。したがって, modern carbon に おける ¹⁴C の存在比は一定値であるとして ¹⁴C 量を算出することは危険である。

AMSを検出手段としている研究報告では,ほとんど例外なく AMS の感度は LSC の 1000 倍であると記述されている。これは注入量をベースに比較したと考えられるが,両者の比較は測定可能な単位試料量あたりでなされるべきである。 LSC の LOQ は LSC の型式,試料量,計数時間などによって大きく異なるのみならず,波高選別の仕方(後述)によっても変動するのでこれらを明記しない限り両者の比較は無意味である。また,AMS の論文では,AMS と LSCの測定値の相関性を 1~1000 Bq に渡って比較し,両者の相関性は良好であると結論しているが,相関性の比較は 1 Bq 以下の生体試料を用いてなされるべきである。

以上の考察から、大量の modern carbon で希 釈されている試料が対象になるマスバランス試 験には、AMSより Low BG LSC が適している と著者らは考える。

放射能の測定精度は、計数効率 (Eff) の1 乗、計数時間 (RLG では露光時間) の1/2 乗 に比例し、BG の1/2 乗に反比例して向上する。 単位試料量あたりのLOQ は試料量に比例して 向上するが、試料量を大きくすればクエンチン グが大きくなりこの比例性は成立しなくなる。 したがって、Hot ADME に求められている放 射能測定法は、BGをできるだけ低くする、試 料量を可能な限り大きくする、計数時間を長く する、Effをできるだけ高くすることの4点に 要約できる。測定可能な試料の量は、使用する バイアルとシンチレータによって異なる。含水 性の高いシンチレータを使えば、尿ならば標準 サイズバイアル (内容積 20 mL) で 5 mL まで 支障なく測定できる。ヒトにおける動態実験で は計数試料は動物実験に比べて著しく厳選され、 被験者一人あたりの計数試料の数は多くても 20 個である。したがって、1 試料あたり 100 分 の計数時間は不当に長いという批判は当たらな いと考える。Eff と BG は互いに矛盾した要求 である。Effを大きくするために波高選別器の ウインドウを広げれば BG も大きくなる。した がって、Eff²/BG(Figure Of Merit, FOM)が 最大になるようなウインドウ (最適ウインドウ, optimal window) を設定しなければならない。 これについては実例で説明する。

RLG は、2 次元に広がっている放射能の分布 を画像化することを目的として開発された方法 である。薬物動態研究の分野では特に全身オー トラジオグラフィ, 薄層クロマトグラフィなど に大きな期待をもって迎えられ、我が国の製薬 業界挙げての基礎検討がなされ、本誌にも講座 の形で連載されたことがある⁹⁾。RLG の長所は、 試料への露出(LSC における計測に相当する) と解析(読取り)を分離したことによって一度 に多数の試料を、長時間 (fading を避けるた めに低温露出すれば、10日間でも)計測でき ること, また, 放射能の測定は可逆的な過程で 行われるので、RLG は最も省資源的で経済的 な測定法であることである。自己吸収ゼロの試 料を,20 mm 真鍮板遮へい,72 時間露出した 場合の検出限界は 4 mBq/25 mm² であった¹⁰⁾。 しかし、RLGによる ¹⁴C の測定では自己吸収を 避けることができないので、この方法では試料

量が制約される(せいぜい10 mg/cm²)という短所がある。馬場らは、RLG専用に設計したマイクロプレート(深さ5 mm、底面積1 cm²)に液体試料をとり、乾燥させてRLGで¹⁴Cを定量する方法を開発し、これを高速液体クロマトグラフィ(HPLC)のオフライン計数に発展させた¹¹⁾。この場合72時間露出で、各分画をLSCで10分間計数したときとほぼ同等の定量精度が得られた。RLGはラジオHPLCのオフライン計数手段としては期待できるが、試料サイズが小さいのでマスバランス試験には不適である。

日本アイソトープ協会の超低レベル放射能測定専門委員会は、低レベル放射能の測定に関する講座を2006年4月から8回にわたって本誌に連載しているが¹²⁾、話題は環境放射能、年代測定等に限られており、生体試料中の低レベル放射能については触れられていない。

薬物動態研究の分野ではLow BG LSC は全 くのニューフェースであるのでその開発の経緯 と構造を簡単に説明する。

炭素年代測定法で初期に用いられた計測装置は逆同時計数回路付き気体計数管である。しかし、この計数管では試料量に制約がある。例えば、2.24 L という大きな計数管を使ったとしても、測定できる炭素量は 0.1 mol である。これに対して、1)逆同時計数回路付き LSC を使用し、2)試料中の全炭素をベンゼンに変換して測定する方法をとれば、試料量を 10 倍大きくできるのでより精度の高い炭素年代測定ができるという発想から開発された⁷¹のが Low BG LSC である。現在、Low BG LSC は環境中の³H 及び ¹⁴C の測定に使われている。

Fig. 1 には汎用型 LSC と Low BG LSC の構成を模式的に示した。

汎用型LSCではバイアルを挟んで2本の光電子増倍管(PMT)が配置されている。二つのPMTで同時(20ns程度)に計数したものだけを放射線の信号とする(同時計数回路)ことで、ノイズ由来のBGを大幅に低減している。

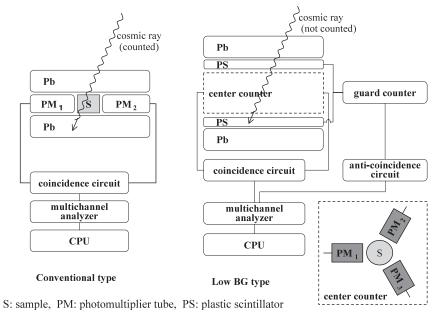


Fig. 1 Block diagrams of conventional LSC and Low BG LSC.

2本の PMT の信号の波高値は、放射線のエネルギーに比例しているので Multi Channel Analyzer (MCA) に送られることでエネルギースペクトルが得られる。

Low BG LSCでは、等角度に配置され、2本ずつ3組の同時計数回路で結線された3本のPMTからなるセンター計数管と、プラスチックシンチレータを検出器とするガード計数管から構成されており、逆同時計数回路にて宇宙線由来のBG成分である放射線を大幅に低減することができる。また、Low BG LSCでは3本のPMTが用いられている。PMTを2本から3本にすることによって、バイアル内での発光を50%も多く捉えることができるため、汎用型と比べて"クエンチングの影響を受けにくい計数"が可能になった。

Low BG LSC の大きな利点は、RLG や AMS に比べて試料量を $100 \sim 1000$ 倍も大きくできることである。化学式から明らかなように、1 モルの炭素からは 1/6 モルのベンゼンが生成する。ベンゼンは、それ自身クエンチングのない理想的なシンチレータ溶媒である。したがって、

試料中の全炭素をアセチレン経由でベンゼンに 変換して測る方法は究極のマスバランス試験法 である。

本論文ではヒトの尿を試料とし、標準サイズ バイアルを使って測定精度をどこまで向上でき るかを検討した。

2. 実験

2·1 測定装置

Low BG LSC としてはアロカ株式会社製の LSC-LB5B を, 汎用型 LSC としては同社製の LSC-7400 を使用した。

2・2 計数試料の調製

[7-14C] Benzoic acid (2.035 GBq/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) をエタノールに溶解することにより、500.2 Bq/mLの stock solution を調製した。この stock solution を用いて所定の測定試料を調製した。

バイアルは 20 mL の標準サイズのポリエチレンバイアルを使用した。シンチレータは、溶解性及び Eff を考慮してエコシンチウルトラ

(National Diagnostics 社, 桑和貿易株式会社) を選択した。

尿試料には、起床時の尿を除き、正午までに 排泄された尿を用いた。

Sample 1 $(4 \space \text{個})$: 水 $5 \space \text{mL}$ を $2 \space \text{k}$ を $2 \space \text{k}$ の $2 \space \text{k}$ の 2

Sample 2 (1 個): 水 5 mL をとり, ¹⁴C 1 Bq を添加し, エコシンチウルトラ 15 mL を混合した。

Sample 3 (4 個): 尿 5 mL をとり, エコシンチウルトラ 15 mL を混合した。

Sample 4 (4 個): 尿 5 mL をとり, ¹⁴C 0.03 Bq を添加し, エコシンチウルトラ 15 mL を混合 した。

Sample 5 (4 個): 尿 5 mL をとり, ¹⁴C 0.10 Bq を添加し, エコシンチウルトラ 15 mL を混合 した。

Sample 6 (4 個): 尿 5 mL をとり, ¹⁴C 0.30 Bq を添加し, エコシンチウルトラ 15 mL を混合した。

Sample 7 (3 個): 尿 5 mL をとり, ¹⁴C 1.00 Bq を添加し, エコシンチウルトラ 15 mL を混合した。

なお,これらの混合比では,計測中に白濁や2層分離などは起こらないことをあらかじめ確かめておいた。

2・3 計数及び測定値の処理

計数データは全て電算機に記憶させ、計数後、 波高スペクトル及び各ウインドウの計数率を読 み出した。

最適ウインドウは、FOM が最大になるウインドウである。水 (sample 1) 又は尿 (sample 3) の計数率を BG とし、1 Bq の 14 C を添加した試料(それぞれ sample 2、sample 7)の計数率の増加値から Eff を算出した。それぞれの試料の最適上限選別波高値及び最適下限選別波高値を電算機で求めた。Fig. 2 には代表的な波高スペクトルを示した。

2·4 単位試料量あたりのLOQの算出

4個のBG 試料,及び1 Bq の 14 C を添加した 試料の計数を同一条件下で処理し,前者の計数 の10 SD に相当する計数を与える 14 C 量を求め, 試料の量 (5 mL) で除した値を単位試料量あ たりの LOQ とした。

2.5 計数率の直線性

sample 3~7を Low BG LSC 及 び 汎 用 型 LSC を用い、最適ウインドウで 100 分間及び 10 分間計数し、実験結果を Fig. 3 にまとめた。

3. 結果と考察

3・1 最適ウインドウの設定

普通、¹⁴Cを測定する場合は、下限選別波高を数 keV に、上限選別波高を ¹⁴C の最大エネルギー 156 keV に設定している。両選別波高で区画されるチャネルを B-ch と通称してきた。チャネルという用語は、"4000 チャネル計数装置"のように別の意味にも使われている。混乱を避けるために上限下限の二つの波高値で区画された意味に使われている方をウインドウと統一して使うことにする。以後、B-ch は B ウインドウと呼ぶ。下限選別波高を数 keV に設定しているのは、エネルギーゼロ近くで急激に大きくなる熱雑音による BG 計数をカットするためである。波高分布全面積(全計数)に対して、波高分布の上限及び下限選別波高に区画された計数が占める割合が Eff に相当する。

 β 崩壊によって放出された β 粒子は、最大エネルギー以下ゼロまでの連続エネルギーを持っている。何らかの作用で発光を弱める作用 (クエンチング) を受けると、波高分布は低波高側にシフトする。

最近の装置では、試料に対して最適に近いウインドウを自動的に設定するようになっている。一般に測定試料の量は少ないので、modern carbon による BG の上昇を考慮する必要はない。また、クエンチングによる Eff の変動も大きくなく、外部線源法によるクエンチング補正機構

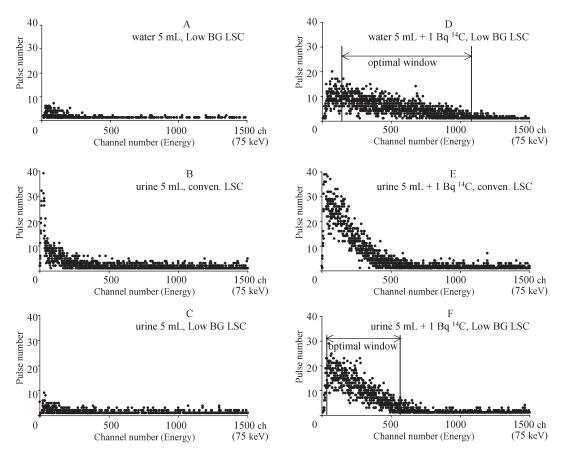


Fig. 2 Examples of pulse height spectra.

によって自動的に補正されている。

Hot ADME で扱う試料では、試料中の放射能が低いので、試料の量を可能な限り大きくしなければならない。その結果、クエンチングの増大と内因性 14 C に対する対策が重要課題になる。そこで、まずこれらの課題を検討した。Fig. 2 には水、尿(いずれも 5 mL)及びそれぞれに 1 Bq の 14 C を添加した試料を Low BG LSC 及び汎用型 LSC で測定して得られた、1 500 ch までの波高分布を示した。

まず、水と尿を Low BG LSC で測定した A と C を比較する。A は装置自身の BG のスペクトルとみなすことができる。C では、全領域に渡って計数が A よりわずかに高い傾向が見られる。これは、尿に存在する modern carbon由来の ¹⁴C(600 ch まで、F を参照)をはじめ、

尿中に存在する天然放射性同位体に起因するものと考えられる。次に、同じ尿を二つのLSCで測定したBとCを比較する。Cでは全領域にわたって計数が低い。特に50ch以下の計数が顕著に低下している。この事実は、逆同時計数回路によって高エネルギー宇宙線が極めて有効にカットされていることを示唆している。

次に、1 Bq の ¹⁴C を添加した試料を測定した D, E 及び F を比較する。D では、50 から 200 ch にかけて頂上部を形成し、1 200 ch に向けて緩やかに下降していくスペクトルになっている。水自身がかなり強いクエンチャーである。 尿では、カラークエンチングが加わるので更に強いクエンチングが現れる。Low BG LSC で測定して得られた F では強度のクエンチングによってスペクトル全体が低波高側に圧縮された

Table 1 Pulse height and counting rate (cpm)

content	cpm	
	B window*	Optimal window**
water 5mL ①	5.55 ± 0.162	2.52 ± 0.07
water 5mL + 1.00 Bq 14 C ②	59.02	46.74
2-1	53.47 (89.1%) [1430]	44.22 (73.7%) [2155]
urine 5mL ③	16.50 ± 0.32	5.32 ± 0.20
3-1	10.95	2.80
urine 5mL + 0.03 Bq 14 C $\textcircled{4}$	18.74 ± 0.65	7.37 ± 0.23
urine 5mL + 0.10 Bq 14 C (5)	21.95 ± 0.80	10.45 ± 0.63
urine 5mL + 0.30 Bq $^{14}\mathrm{C}$ (6)	29.98 ± 1.30	18.35 ± 1.21
urine 5mL + 1.00 Bq $^{14}\mathrm{C}$ 7	65.09 ± 0.59	53.24 ± 0.22
7-3	48.59 (81.1%) [601]	47.92 (79.9%) [1200]

Pulse height

Values in () indicate counting efficiencies calculated from the counting rate of 1 Bq ¹⁴C added as internal standard. Values in [] indicate figures of merit.

形になる。800 ch 以降の信号強度は、C の相当する領域のそれとほぼ同じレベルになっている。低波高側に圧縮される傾向は、汎用型 LSC で測定して得られた E では更に顕著に現れており、600 ch 以上には信号が出現していない。これらの知見は、「4C 由来の信号はそれぞれ800 ch、600 ch 付近まででほぼ読み終わっていることを示唆している。Low BG LSC では、PMTを3本使っているので、バイアル内での発光を汎用型に比べて50%も多く取り込んでいることが、Low BG LSC では"クエンチングの影響を受けにくい"測定を可能にしていると説明される。

クエンチングを受けている試料の測定において、Effを大きくするために上限選別波高値を上げると、BG 計数も高くなる。したがって、上限選別波高値をどこに設定するかが重要な課題である。序論で論じたように、FOM が最大になるような波高選別器のウインドウ、最適ウインドウを設定することが肝要である。Fig. 2 D 及び 2 F には optimal window の下限及び上限波高の位置を示す。

Table 1 は、全計数試料を B ウインドウと最適ウインドウで読み取った計数データで、ウインドウ設定の重要性を示す表である。()内に与えられている Eff は 1 Bq を添加した試料の計数率の増加から算出した。[]内に与えられている数値は FOM である。

低レベル試料の測定においてLOQを決めるのはBG 試料で観察されるSDの大きさとEffである。水試料について比較すると、BウインドウのEffは最適ウインドウのそれよりもはるかに高いが、BGも高い。その結果、最適ウインドウで計数した場合のLOQは3.3 mBq/mL、Bウインドウで計数した場合のLOQは3.3 mBq/mL、Bウインドウで計数した場合のそれは6.2 mBq/mLとなる。尿について検討すると、最適ウインドウで計数した場合のLOQは8.5 mBq/mL(=0.51 dpm/mL)、Bウインドウで計数した場合のそれは13.2 mBq/mLとなる。いずれの場合も最適ウインドウを採用することによってLOQは著しく改善されている。

次に、計数装置の性能評価の指標になる FOMで比較する。最適ウインドウで計数した 場合の FOM はいずれも 2 倍近く向上している

^{*}B window: $3.0 \sim 156.0 \text{ keV}$ (60 ch $\sim 3120 \text{ ch}$),

^{**}Optimal window for water: $7.6 \sim 54.0 \text{ keV} (152 \text{ ch} \sim 1080 \text{ ch})$, for urine: $2.35 \sim 28.00 \text{ keV} (47 \text{ ch} \sim 560 \text{ ch})$.

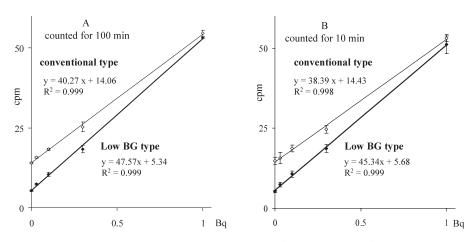


Fig. 3 Linearity of sub-Becquerel ¹⁴C (human urine 5 mL).

ことは注目すべきことである。同じ測定装置, 同じ時間と労力をかけながら,ウインドウ設定 の仕方によって性能が2倍近くも異なることを 強調しておく。

AMS に関する多くの論文では、AMS の感度はLSC の1000倍、「4C のLOQ は1.3 dpm/mL plasma であると紹介されている40.130。最近、ヒトに 14C 標識薬物を投与し、尿中の 14C をAMS で測定した宮岡らもほぼ同じ LOQ 値(1 dpm/mL urine)を報告している140。Low BG LSC を用い、最適ウインドウで 5 mL の尿を100分間計数した場合の LOQ は、dpm/mL urine 値で比較すると AMS の 2 倍に向上している。今回、LSC に関して一般に考えられているよりはるかに高い感度が得られたのは、Low BG LSC を用いたこと、試料量を可能な限り大きくしたこと、最適ウインドウを採用したことなどによると考えられる。

Table 1 のデータを使って尿中に存在する放射性同位体の量を推定する。尿を最適ウインドウで計数した時の 14 C に対する Eff は 79.9%であるから,尿 1 mL には 14 C に換算して 1.33 dpm/mL の放射性同位体が含まれていることになる。

3・2 計数率の直線性

Fig. 3 A, Bには, Low BG LSC 及び汎用型

LSC でそれぞれ 100 分間, 10 分間計数した場合の計数率の直線性を図示する。本図において, Eff は直線の勾配, BG 値は y 軸の切片として与えられる。

Fig. 3 A に示した Low BG LSC の BG 計数は 5.3 cpm で, 汎用型の 14.1 cpm に比べて約 3 分の 1 に低下している。また Eff はそれぞれ 79.9%, 67.5% である。序論で述べたように, 放射線測定装置の性能は, Eff / BG で与えられる FOM に基づいて評価されている。Fig. 3 A のデータから Low BG LSC 及び汎用型 LSC の FOM はそれぞれ 1 200, 325 と算出される。すなわち, Low BG LSC では BG 計数が低くしかも Eff が高いので 3.7 倍高い性能を持っていることになる。

計数値の精度は計数時間の 1/2 乗に比例して 向上する。Low BG LSC の FOM が汎用型の 3.7 倍であり、Low BG LSC では 10 分間の計 数時間で汎用型 100 分計数した時と同程度の精 度が得られることが明らかとなった。

4. 結 論

FOM で比較すると, Low BG LSC は汎用型 LSC の約 3.7 倍の性能を有している。

AMS に比べて試料量を桁違いに大きくできる。Low BG LSC で 100 分間計数した場合の定量限界は 8.5 mBq/mL urine で, AMS と比較

して 2 倍向上した。Low BG LSC は装置の価格 も、測定単価も安価で、しかも測定操作が極め て簡単である。したがって、Low BG LSC は、 Hot ADME に広く受け入れられる手法である と考えられる。

文 献

- 中島栄一、ヒトにおける放射性薬物動態(hot ADME)試験―日本における現状と将来、RADIO-ISOTOPES, 54, 337-345 (2005)
- 2) 吉井直三郎,岩間吉成,中島一郎,編,現代生 理学,p.219,永井書店,大阪(1974)
- 野口英世,加速器質量分析(AMS)による¹⁴C標 識薬物のヒトでのマスバランス試験, RADIOISO-TOPES, 52, 195-202 (2003)
- 4) 長塚伸一郎, 加速器質量分析(AMS)による生体 試料中 ¹⁴C の定量, *RADIOISOTOPES*, **52**, 262-268 (2003)
- 5) 宮岡貞次,加速器質量分析(AMS)の医薬品開発 への応用、RADIOISOTOPES, 54, 41-49 (2005)
- 6) 池田敏彦, 加速器質量分析 (AMS) の薬物動態試 験への応用, *RADIOISOTOPES*, **54**, 15-21 (2005)
- 7) 岩倉哲男, 樫田義彦, 低放射能試料の測定―ローバックカウンタと試料調製法, *RADIOISO-TOPES*, **24**, 668-678 (1975)
- 8) 木島宣明,和田栄太郎,坪内信子,ライフサイ エンスのための安定同位体利用技術(I)質量分析 法による安定同位体自然存在比の測定とその利 用,RADIOISOTOPES.31.58-67(1982)
- 9) 栗原紀夫, 中島栄一, 高橋千太郎, バイオサイ

- エンスのためのアイソトープ測定機器:第三シリーズラジオルミノグラフィ(RLG, 放射線測定ルミネッセンス輝尽性発光技術) 1.RLG技術利用研究者へのアンケート結果, *RADIOISO-TOPES*, 47, 864-871 (1998)
- 10) 馬場茂雄, バイオサイエンスのためのアイソトープ測定機器:第三シリーズラジオルミノグラフィ(RLG, 放射線測定ルミネッセンス輝尽性発光技術) 7. ラジオルミノグラフィの定量法としての体系化一検出特性, バリデーション, 定量全身オートラジオグラフィー, RADIOISOTOPES, 48, 352-374 (1999)
- 11) 堀江正信,バイオサイエンスのためのアイソトープ測定機器:第三シリーズラジオルミノグラフィ(RLG,放射線測定ルミネッセンス輝尽性発光技術) 8.マイクロプレート―ラジオルミノグラフィとそのラジオ高速液体クロマトグラフィへの応用, RADIOISOTOPES, 48, 488-503 (1999)
- 12) 小村和久,連載講座 超低レベル放射能測定の 現状と展望:低レベル・超低レベル放射能測定 の基礎, RADIOISOTOPES, 55, 233-243 (2006)
- 13) 山田一麿呂, 居波昌樹, 佐藤芳昭, 郡司 忍, 渡邊好美, 松井隆雄, 開発初期における RI 標識 薬物を用いたヒト薬物動態試験, *DMPK*, **20**(2), 27-30(2005)
- 14) Miyaoka, T., Isono, Y., Sakai, K., Yamada, I., Sato, Y., Gunji, S. and Matsui, T., Bioanalysis works in the IAA AMS facility: Comparison of AMS analytical method with LSC method in human mass balance study, *Nucl. Instrum. Methods. Phys. Res.*, B, 259, 779-785 (2007)

Abstract

Application of Low Background Liquid Scintillation Counting Method to Pharmacy: I. Measurement of Ultra-low Level ¹⁴C Activity in Urine

Shigeo Baba, Masanobu Horie, Mashiho Yanagi, Yuka Kato* and Tomoyuki Yoshimura*

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
1432-1 Horinouchi, Hachioji-shi, Tokyo 192-0392, Japan
*Bioscience System Engineering Section, Measuring System Engineering Dept., ALOKA Co., Ltd.
3-4-22 Imai, Ome-shi, Tokyo 198-0023, Japan

Utilization of a low background liquid scintillation counter (Low BG LSC) has been proposed for quantification of ultra-low level ¹⁴C in urine. The detector of this system is composed of a central counter and a guard counter, both of which are connected electronically with an anti-coincidence circuit. By this device the background (BG) counts can be decreased approximately to one third in comparison with a conventional liquid scintillation counter (LSC). Three photomultiplier tubes are used in Low BG LSC. High counting efficiency is also achieved by this improvement. 5 mL of urine spiked with ¹⁴C is counted for 100 minutes and analyzed with the optimal window of multichannel analyzer. The limit of quantification (LOQ) that is defined as radioactivity giving 10 times standard deviation of BG sample is estimated to be 8.5 mBq per mL urine which is two times improved in comparison with accelerator mass spectrometry. The linearities of sub-becquerel ¹⁴C counted for 10 and 100 minutes by use of Low BG LSC are compared with those of LSC. The figure of merit is four times improved in Low BG LSC.

(Received December 22, 2008)

(28)