

付鋼板(厚さ XX mm)、標識をつける場所:容器表面」
の2点である。

本申請に対する問い合わせと回答は下記のとおりである。

- ① PET 廃棄物容器の耐火性の担保について
(ア) 購入したステンレス製ドラム缶に関する具体的データを提出した。
- ② 他の放射性廃棄物の混入の回避法について
(ア) RI 協会貸与の容器と明確に区別できる容器(ステンレス)を用意した。
(イ) 「もの」で区別
倫理委員会あるいは治験委員会にて承認を受けた方法により検定済以降のものを対象とし、合成に用いたバイアルやラインは対象としない。
(ウ) 「ひと」で区別
技師、医師が取り扱うもの(検定済薬剤に触れたもの)のみとし、オペレーター、検定薬剤師が取り扱うものは対象としない。

別紙1

1-1 概要

本変更申請によって追加される放射線管理区域(先端医療画像センター)は既設管理区域(サイクロロン棟)より分離して設置される。先端医療画像センターは、サイクロロン棟で製造された F-18 標識化合物を用いたポジトロン CT 検査を行うためのものである。したがって、非密封 F-18 標識化合物(液体)をサイクロロン棟より先端医療画像センターまで輸送する必要が生じる。そこで輸送の方法ならびに輸送時の安全確保について計算を行う。

1-2 輸送方法の例

- A) 非密封 F-18 の輸送は、1 日 2 回とする。1 回あたりの所要時間は 5 分である。
- B) 1 回あたり輸送量は、4 検査分とし、検査毎投与時刻のずれを考慮して 2 倍量を輸送するものとする。
- C) 注射器に 1 回投与量を分注しプラスチックライナー及び吸収シートで保護する。
- D) 上記注射器を 1.3cm 厚鉛シールド容器に入れる。
- E) 同鉛容器 4 個を A 型適合容器に入れ、教育訓練を受講した担当者により輸送する。
- F) 輸送の際には、表面汚染度を測定し、安全を確認してから輸送するものとする。

なお、本方法は一例であり、下記計算により安全性が確認できる場合には上記以外の条件での輸送も可能とする。

1-3 計算結果

輸送する F-18 量 : $188\text{MBq/本} \times 4\text{本} \times 2\text{倍(減衰対策)} = 1.48\text{GBq}$
遮蔽 : 1.3cm 厚鉛
距離 : 0.15m 及び 1m

表面線量率(0.15m) $1.492\text{ mSv/h} < 2.00\text{ mSv/h}$ (A 型容器の基準)
1m 位置線両立 $0.03357\text{ mSv/h} < 0.10\text{ mSv/h}$ (A 型容器の基準)

であり、A 型輸送容器の基準を満たしている。

6. FDG-PET 患者から周囲への被曝について ～水負荷プロトコルの評価～

分担研究者: 窪田 和雄 国立国際医療センター

研究協力者: 行廣 雅士、倉島 勝次、中島 和彦 国立国際医療センター

大友 結子、福士 政広 東京都立保健科学大学

はじめに

FDG-PET 検査においては、 ^{18}F に由来する高エネルギーの光子のために、これまでの核医学検査とは異なる放射線被曝の問題が生ずると予測されている。院内製剤を用いるために、放射性薬剤の合成や検定に関わる被曝も重要となる。薬剤の製造・分注や投与時の被曝の問題とともに、多くの FDG-PET 検査では注射後 1 時間前後安静にしてから全身を撮影するというプロトコルが普及したために、注射後検査までホットな患者をどこで待たせるかが問題となる。更に、撮影を終了した患者をそのまま帰してもよいのかどうか、周囲に放射線被曝を起こさないのかどうか、どうすれば PET 検査従事者や周囲の一般公衆への放射線被曝を減らせるかなどに、十分な評価と適切な対応法の検討、さらには適切な指針の策定・公表が期待されている。

今回、われわれは尿路に排泄された FDG をより速く洗い流し、診断への妨害を軽減する目的で一部の施設で行われている水負荷が、患者から周囲への被曝の低下に役に立つのではないかと考えこれを評価した。

第1章では当施設の薬剤分注・投与時の遮蔽状況についてのデータを報告する。

第2章では、腫瘍診断の目的で PET に紹介された患者で、研究の趣旨を理解し協力していただいた患者 18 名 (コントロール・水負荷各 9 名) についての研究を報告する。

第3章では、学生ボランティア 5 名に、コントロール・水負荷の 2 回の PET 検査を施行した研究を報告する。

第1章

目的・方法

当院で使用している安西メディカル製の自動分注機、および一般核医学用のシリンジシールドの、ポジトロンレーサーに対する遮蔽効果を評価した。遮蔽の有り・なしの状態、アロカ社製 γ サーマイメーターにより測定した。

結果

自動分注機	放射能	遮蔽効果
扉開放	100%	
扉閉鎖	13.3%	86.7%
バイアル鉛容器		
容器外	100%	
容器内	6.7%	93.3%
シリンジシールド		
なし	100%	
あり	70%	30%

よく言われていることではあるが、一般核医学用のシリンジシールドの 511Kev のガンマ線への遮蔽効果がきわめて低いことが、再確認された。

第2章

目的

腫瘍診断の目的でPETに紹介された患者で、研究の趣旨を理解し協力していただいた患者18名(コントロール・水負荷各9名)について、患者からの被曝線量を調べる。また、このときのPET画像にはどのような特徴があるかを、核医学専門医が視覚的に評価した。

対象

腫瘍診断の目的でFDGを投与された患者で、特に処置をしない(コントロール)11人、および投与直前または直後に水500mlを飲用した(水負荷群)9人について評価した。2月4日から19日までのFDG検査日について、その日をコントロールの日にするか負荷の日にするかを朝決め、前半の3人について測定を行った。所見の有無は考慮しなかったが、結果として、FDGの分布に影響を与えるような所見を有する患者は含まれなかった。糖負荷による心筋バイアビリティ診断の患者、ストレッチャー移動など体調の悪い患者、測定の了解がえられない患者は対象から除外した。自費による検査は含まれていない。なお、測定トラブルで、コントロールの2名のデータは使用できず、18名(コントロール・水負荷各9名)の結果を集計した。

検査方法

絶食5—6時間以上した後、トランスミッションスキャンを施行し、血管確保し血糖測定後FDG約10mCiを静脈注射し、別室にて座位にて待ち、排尿の後、1時間後からエミッションスキャンを撮像し、終了後15分間待った後管理区域から退出させた。水負荷は、500mlのペットボトル1本をFDG注射前または後に飲用させた。1名を除き、数分で全量を飲んだ。また、水負荷の患者は、待ち時間の間、もしくは検査後にトイレに行く回数が多かった。

測定方法

投与直後からPET検査までの約50分間、患者の体表から50cm, 1m, 2mの場所に試験管スタンドを立て電子線量計を固定し、積算被曝線量をマイクロシーベルト単位で求めた、PET検査後、同様にして15分間の50cm, 1m, 2mにおける被曝線量を測定した。また、PET検査後には、 γ サーベイメーターにて患者より2mの場所の線量率を求めた。注) 2mより近距離では γ サーベイメーターの測定レンジを越えるため、正確な測定は不可能だった。

評価

今回は、測定データの内、投与量、PET検査後の2m線量率およびその測定時間を水負荷群とコントロール群で比較し、t検定をおこなった。なお、種々のトラブルにより、2m線量率が測定できたのは、両群とも9名ずつであった。

結果

コントロール、水負荷群の間に、投与量・測定時刻に有意差はなかった。PET 終了後、患者から2mの線量率は、水負荷群で有意に低かった ($p < 0.05$)。15分間の被曝線量は、0.5m, 1m, 2m いずれのポイントでも負荷群で低かったが有意差には至らなかった。PET 撮像前の被曝線量はバラツキが大きく、何らかの補正が必要と考えられたため、今回の集計からは除外した。

項目 (n)	コントロール	水負荷	t 検定
投与量	9.79 ± 1.18 (9)	9.86 ± 0.76 (9)	n. s.
測定時刻(分)	92 ± 12.5	100 ± 12.5	n. s.
2m 線量率 μ Sv/h	14.3 ± 1.35 (9)	12.7 ± 1.48 (9)	$p < 0.05$
0.5m 15min の被曝 μ Sv	13.0 ± 2.0 (6)	10.8 ± 3.2 (8)	n. s.
1m 15min μ Sv	4.7 ± 0.8	4.0 ± 1.1	n. s.
2m 15min μ Sv	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.6	n. s.

PET 画像評価

方法

PET 画像は、頸部から大腿までの体幹部の白黒冠状断画像を高画質でプリントし、水負荷の有無・疾患名などをブラインドとし、さらに撮影順と読影順をランダムにするために、病院の ID 番号の昇順に記録紙および画像を束ねて、核医学専門医が以下の基準で画像を評価した。

スコア	評価基準
1	ほとんど見えない。肝よりも明らかに低い。
2	見えるけど低い。肝とほぼ同程度。
3	肝より高いが、さほど目立たない。
4	肝より著明に高い。病巣診断に若干支障がある。
5	非常に高い。病巣診断に障害となる。

結果

注)それぞれの臓器・組織の生理的な集積について評価する。病的所見の有無は問わない。

Control	腎実質	腎盂	尿管	膀胱	結腸	胃
平均±SD	2.56±0.53	3.67±0.5	2.44±1.33	4.89±0.33	3±0.71	2.33±0.87
Hydration						
平均±SD	2.67±0.5	2.66±1.32	2±1.22	5±0	3.11±0.78	1.78±1.09
P (t-test)	0.652527	0.049865	0.472112	0.332195	0.755918	0.249414
		有意差				差?

以上、腎盂の所見に有意差があった。また、有意ではないものの、胃の集積も低下傾向があることがわかった。膀胱や腎実質は、グレイスケールでのプリント時に飽和してしまい、視覚的評価では差が認識できなかったものと考えられた。

考察

水負荷を行うことにより、PET 検査後の患者から放出されるガンマ線の線量率を低下させることができた。PET 検査を受診する患者は、往々にして絶食というよりは絶飲食になっている。FDG が腎尿細管より排泄された後も、軽度の脱水により尿量が減少し、腎からの排泄が遅延する傾向があると考えられる。水負荷で尿量を増やすことにより、FDG の腎からの排泄は速やかになり、かつ排尿回数が増えることにより、実質的な体内の放射能の排泄が早くなると推定される。

結論

水負荷により、FDG—PET 検査を受けた患者から周囲への被曝線量を減らせる可能性がある。これに伴い、PET 画像でも生理的な集積を減らし、診断しやすい画像になると考えられる。

第3章

目的

学生ボランティア 5 名に水負荷のあり・なしの2回の FDG—PET 検査を施行し、このときの被検者自身の被曝、被検者からの被曝、尿への排泄放射能の変化、PET 画像の変化を調べる。

対象と方法

5時間以上絶食の後、トランスミッションスキャンを施行し、血糖値測定後 FDG を約 10mCi 静注し、直後から 1-1.5 リットルの水を飲ませた。コントロール実験では何も飲ませなかった。1時間後、2.5時間後、4時間後に PET 撮像し、経時的に採血、採尿を5時間まで施行した。ガラス線量計を体表に貼り付けて被験者の被曝線量を測定し、体表から50cm、1m、2、の地点で、γサーベイメーター、GM 管、電子線量計による被験者からの被曝の計測を行った。ボランティアの PET データから、各組織のコントロールと水負荷群の SUV ($M \pm SD$) を計測し

た。

結果(1)

尿中排泄放射能量(%Excretion / Injected dose)

	被験者	0~2時間まで	0~5時間の合計
コントロール	A	14.15	20.78
	B	11.29	17.2
	C	20.43	28
	D	12.94	22.8
	E	8.76	13.58
	平均	13.51±4.36	20.47±5.49

水負荷	A	15.67	22.66
	B	12.6	18.58
	C	15.38	22.71
	D	19.83	24.43
	E	15.85	22.31
	平均	15.87±2.58	22.14±2.15
Student t-test		0.4346	0.6202

尿へのFDG排泄は、5時間までの総量でも、2時間までの量でも水負荷のグループで多かったが、被験者Cのみ逆転しており、優位差は出なかった。被験者Cのコントロール実験は暑い日に行われており、実験前に水を飲んでいたのでコントロールにも関わらず、排尿量が水負荷時より多かったためであると考えられる。

結果(2)

被検者からの被曝、2m線量率 ($\mu\text{Sv/h}$)

Control							
15分	30分	60分	120分	150分	210分	240分	300分
25.2±1.1	22.8±0.8	19±1.1	11.2±0.8	9.0±1.1	5.7±0.8	4.5±0.6	3.3±0.3
Hydration							
25±2.9	22.2±2.2	18.5±1.7	10.5±1.1	8.6±1.0	5.7±0.4	4.6±0.4	3.3±0.3
t-test							
0.912	0.501	0.508	0.338	0.524	0.834	0.508	1.0
18F 減衰							
25	22.74	18.82	12.90	10.68	7.31	6.06	4.15

被験者は、投与後、60分値測定後に初めてトイレに行かせている。このため60分までは、両群で差はないはずであり、被曝線量の低下は18Fの物理的減衰と差がない。そして、水負荷群では2回排尿させた後の120分でコントロールとの差が最も大きくなるが、個人差が大きく有意差は出なかった。そしてある程度排泄された後、150分以降では、再び、両者の差はほとんどなくなる。120分から300分までは物理的減衰よりも速く被曝線量は低下するが、

徐々に差は小さくなり、5 時間以降の 2m 線量率の変化は、18F の物理的半減期とほぼ同じではないかと推定される。これは、尿路排泄される 18F-FDG 集積は、4—5 時間で排泄されてしまい、後に残るのはリン酸化され FDG-6-P として脳にトラップされた FDG で、これは物理的減衰と大差ない変化しかしないと言うことを意味している。

結果(3)PET 画像の評価

ボランティアの FDG 投与 1 時間後の PET 画像に関心領域を置き、FDG 集積を SUV 値で計測した。この画像評価は、ブラインドではなく検査時の状況がわかる状態で SUV 計測を行っている。腎・膀胱の SUV 値は水負荷群で有意に低かった。また扁桃腺の集積が水負荷で高い傾向があった。胃については、バラツキが大きく有意差がなかった。また、右結腸;回盲部付近の集積が、水負荷群で有意に高かった。おそらく、ボランティア実験では1~1.5 リットルとかなり大量の水を飲ませているので、この刺激により腸管運動が亢進したのではないかと推定される。

関心領域	Control (n=5)	Hydration (n=5)	p (t-test)	
前頭葉	4.81±0.61	5.51±1.55	0.368686	
後頭葉	5.45±1.05	5.08±1.27	0.631927	
扁桃腺	2.05±0.63	2.62±0.63	0.193318	差?
顎下腺	0.72±0.31	1.02±0.61	0.344505	
左耳下腺	0.74±0.24	0.98±0.59	0.434873	
左肩	0.40±0.05	0.48±0.20	0.363915	
右肺	0.33±0.09	0.42±0.19	0.376465	
縦隔	0.84±0.17	0.90±0.37	0.752596	
肝臓	1.28±0.16	1.30±0.40	0.912549	
左腎臓	4.25±1.75	2.05±0.59	0.028675	有意差
膀胱	17.28±9.07	6.32±2.97	0.033226	有意差
右大腿	0.34±0.06	0.42±0.18	0.377816	
胃	1.38±0.47	1.42±0.55	0.853264	
結腸右側	0.99±0.37	2.00±0.74	0.010427	有意差
結腸左側	0.99±0.28	1.46±0.87	0.282641	

結論

水負荷により、PET 画像では、腎・尿管・膀胱の放射能が低下する。そのほかに、胃の集積が低下したり、扁桃腺で増加傾向、結腸右側で増加した。水負荷は、腎からのFDG排泄を促進し、生理的集積を低下させ、かつ被曝の低下にも貢献する可能性がある。ただし、FDGの最大の生理的集積は脳であり、水負荷では全く変化がない。水負荷により尿排泄が変化するのは投与後4時間程度であり、尿排泄が投与量の2%程度増加する。わずか2%程度の差であっても、被験者に負担を与えずお金もかからず手軽に実施でき、被曝も低下させ、画像も改善することを考えると、日常検査のプロトコールとして採用する価値はあると考える。ただし、あまり大量に水を飲ませすぎると、腸管運動の亢進により、結腸右側の集積が亢進するかもしれない

7. 水、アンモニア、F-18 イオンに関する研究

分担研究者:高橋 延和 横浜市立大学大学院研究科講師

研究協力者:岡 卓志 横浜市立大学医学部放射線科

雫石 一也 横浜市立大学医学部放射線科

研究要旨

F-18 イオンは、FDA(=Food and Drug Administration:アメリカ合衆国 食品医薬品局)にて使用を認可されており、国内においては PET 化学ワークショップによる「PET 用放射性薬剤の製造および品質管理—合成と臨床使用への手引き—」に合成法、検定法が収載されている短半減期製剤である。

今回 PET 製剤である F-18 イオンの放射性医薬品としての安全管理に関する研究として横浜市立大学で独自の ^{18}F -NaF 合成装置を試作し、前述の手引き書に準拠した合成法により放射性医薬品を合成し、試薬合成から検定までの間にこれに携わった薬剤師・医師の被曝線量を測定した。

さらに ^{18}F -NaF PET 検査による全身骨検査による患者被曝低減を目的とし、文献報告で用いられている投与量 370MBq に対して、Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq 投与し、臨床的評価が可能であるか検討した。

この結果 ^{18}F -NaF 合成における薬剤師・医師の被曝はいずれも平均 $2\mu\text{SV}$ であった。従来の報告では FDG 合成の場合、ホットラボ室における検定および 1 回分注の被曝線量はそれぞれ $3\text{--}5\mu\text{SV}$ 、 $1\text{--}2\mu\text{SV}$ であることから、 ^{18}F -NaF 合成における被曝線量は大きくないことがわかった。

また maximum recommended dose である 148 MBq 投与し ^{18}F -NaF の核医学診断医による視覚的評価では静注 45 分後の Early Image は良好な画像であるとする結果が得られた。このことから、 ^{18}F -NaF PET 検査では、患者被曝低減を目的として Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq を用いて臨床評価をおこなうことは十分可能であることが判明した。

研究目的

F-18 イオンは、FDA(=Food and Drug Administration:アメリカ合衆国 食品医薬品局)にて使用を認可されており、国内においては PET 化学ワークショップによる「PET 用放射性薬剤の製造および品質管理—合成と臨床使用への手引き—」に合成法、検定法が収載されている短半減期製剤である。

実験(1)PET 製剤である F-18 イオンの放射性医薬品としての安全管理に関する研究として横浜市立大学で独自の ^{18}F -NaF 合成装置を試作し、前述の手引き書に準拠した合成法により放射性医薬品を合成し、試薬合成から検定までの間にこれに携わった薬剤師・医師の被曝線量を測定した。

実験(2) ^{18}F -NaF PET 検査による全身骨検査による患者被曝低減を目的とし、文献報告で用いられている投与量 370MBq に対して、Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq 投与し、臨床的評価が可能であるか検討した。

研究方法

短半減期放射線製剤である ^{18}F -NaF の臨床使用については、横浜市立大学医学部の薬品安全委員会ならびに、横浜市立大学医学部付属病院の倫理委員会に申請書を提出し許可を得た。

実験(1)

短半減期製剤合成ならびに、薬剤師・医師の被曝線量測定方法については次の通り。使用装置として、横浜市立大学で独自の試作機器である、根本杏林堂製 ^{18}F -NaF 合成装置を用いた。この装置は駆動用シリンジと、電磁弁および流路、回収バイアル、廃液バイアルからなり、シールドは装備していない。

被曝線量を測定する薬剤師・医師はそれぞれ短半減期製剤合成から検定までに従事した。具体的には、 ^{18}F -NaF 合成装置のセッティング・サイクロロン運転・稼動し・自動分注装置による分注作業をそれぞれ行った。自動分注装置による分注作業の詳細は、製剤 0.2ml をシリンジに分注しエントキシン測定を行い、別に製剤 0.3ml を検定用スピッツに分注し γ 線スペクトル測定、半減期測定ラジオ HPLC 計測、PH 測定、発熱性物質検査を行った。さらに 2 日後以降に分注した製剤とは別のバイアルの製剤 2ml を用いて無菌試験を施行した。

実験(2)

体重 93Kg 年齢 31 歳の control 症例に、 ^{18}F -NaF 148MBq 投与し、投与直後より骨盤部で dynamic 収集をおこなった。収集は 12framex10sec, 4framex30sec, 11framex4min とした。

投与後 45 分後と 120 分後に全身像を撮像した。撮像は外部線源を使用せずに 210sec/1positionx9position で 2D 撮像とした。

画像の評価は 3 名の核医学診断医が excellent から poor までの 4 段階評価で視覚的に行った。

研究結果

実験(1)

2004 年 2 月 16 日・17 日・18 日の 3 日間で、それぞれ ^{18}F -NaF 合成から検定まで 1 回行った。医師 1 名・薬剤師 1 名がそれぞれの合成から検定まで携わり、薬剤師・医師の被曝線量を測定した。測定装は DOSE³ (SIEMENS ENVIRONMENTAL SYSTEMS LTD. U.K.) を用いた。

合成装置の SET UP に要する時間は、カラムの conditioning 時間を含めて約 15 分間であった。サイクロロンは、26 μ A で約 10 分間の運転を行った。

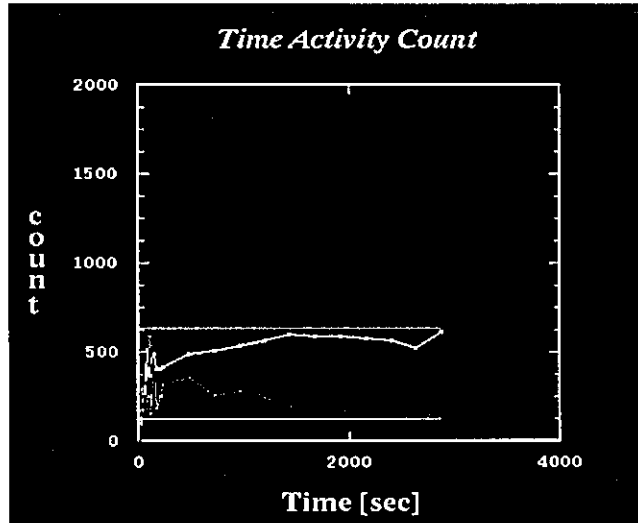
合成時間は約 20 分間であり、収量は平均で 8.0GBq であった。

測定結果

	医師1 計測値	薬剤師1 計測値
2004 年 2 月 16 日	2 μ SV	2 μ SV
2004 年 2 月 17 日	2 μ SV	2 μ SV
2004 年 2 月 18 日	2 μ SV	2 μ SV

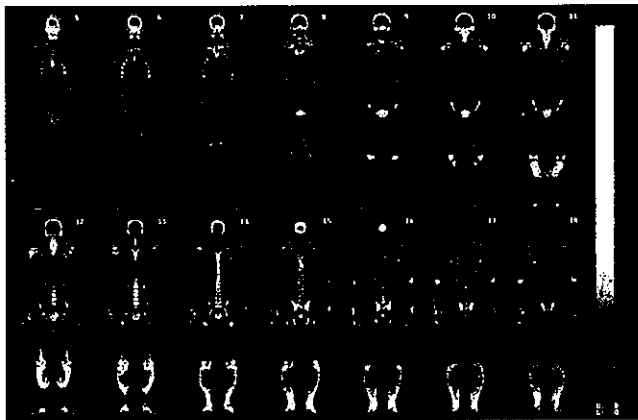
実験(2)

(1) ^{18}F -NaF PET の Dynamic 画像から作成した TAC を用いた検討では静脈注射から撮像までの時間は血中に対する骨集積の比が大きくなる 30 分以降が適すると考えられた。

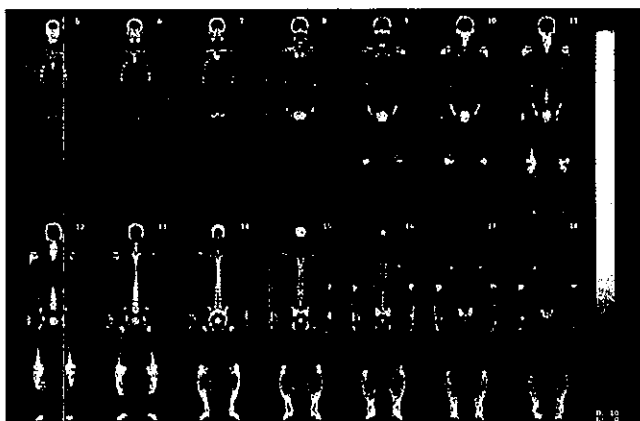


(2) 3名の核医学診断医の視覚的判定では、 ^{18}F -NaFの静注45分後のEarly Imageは1名がExcelent, 2名がgoodであり、静注120分後のDelayed Imageでは1名がgood、2名がpoorであった。

Early phase image of F-18 NaF PET



Delayed phase image of F-18 NaF PET



考察

実験(1)

^{18}F -NaF 合成における薬剤師・医師の被曝はいずれも平均 $2\mu\text{SV}$ であった。

日本核医学技術学会主催 第 11 回核医学技術セミナー資料を参考にすると、FDG 合成の場合、ホットラボ室における検定および 1 回分注の被曝線量はそれぞれ $3\text{--}5\mu\text{SV}$, $1\text{--}2\mu\text{SV}$ であることから、 ^{18}F -NaF 合成における被曝線量は大きくないことがわかった。

今回 ^{18}F -NaF 合成試作機にはシールドの装備がなく、また装置の位置や検定手順などに不慣れであることなどから、これらの点が改善されれば、今後より一層医療従事者の被曝線量の軽減がはかれるものと考えられた。

実験(2)

^{18}F -NaF の maximum recommended dose である 148 MBq を用いた検討では、静脈注射から撮像までの時間は血中に対する骨集積の比が大きくなる 30 分以降が適すると考えられ、核医学診断医による視覚的評価では静注 45 分後の Early Image は良好な画像であるとする結果が得られた。このことから、 ^{18}F -NaF PET 検査では、患者被曝低減を目的として Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq を用いて臨床評価をおこなうことは十分可能であることが判明した。

結論

今回 PET 製剤である F-18 イオンの放射性医薬品としての安全管理に関する研究として横浜市立大学で独自の ^{18}F -NaF 合成装置を試作し、前述の手引き書に準拠した合成法により放射性医薬品を合成し、試薬合成から検定までの間にこれに携わった薬剤師・医師の被曝線量を測定した。また ^{18}F -NaF PET 検査による全身骨検査による患者被曝低減を目的とし、Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq 投与し、臨床的評価が可能であるか検討した。

この結果 ^{18}F -NaF 合成における薬剤師・医師の被曝線量はいずれも従来の報告と比較して大きくないことがわかった。また患者被曝低減を目的とした ^{18}F -NaF 148 MBq 投与での

全身骨検査における評価は臨床上可能であった。

参考資料

Department of Health and Human Services Food and Drug Administration に提出された報告書では BW70kg の成人に ^{18}F -NaF を静注した場合の Absorbed Radiation Doses (rem/mCi) は以下のとおりである。

ORGAN	mGy/MBq	rad/mCi
Adrenals	0.0062	0.023
Brain	0.0056	0.021
Breasts	0.0028	0.010
Gallbladder wall	0.0044	0.016
LLI wall *	0.012	0.043
Small intestine	0.0066	0.025
Stomach	0.0038	0.014
ULI wall **	0.0058	0.021
Heart wall	0.0039	0.015
Kidneys	0.019	0.071
Liver	0.0040	0.015
Lungs	0.0041	0.015
Muscle	0.0060	0.022
Ovaries	0.011	0.039
Pancreas	0.0048	0.018
Red marrow	0.028	0.010
Bone surfaces	0.060	0.22
Skin	0.004	0.015
Spleen	0.0042	0.015
Testes	0.0078	0.029
Thymus	0.0035	0.013
Thyroid	0.0044	0.016
Urinary bladder wall	0.25	0.91
Uterus	0.019	0.070
Effective Dose Equivalent	0.027 mSv/MBq	0.10 rem/mCi

*LLI - lower large intestine. ** ULI = upper large intestine

¹ ICRP Publication 53, Volume 18, No. 1-4, 1987, pages 73 - 74.

【サイクロトロン・自動合成装置・PET カメラ(PET/CT)の新技术に関する安全基準と使用施設における安全管理に関する研究】

8. 米国における PET 薬剤申請書式の調査と日本での PET 関連医療機器の申請承認システムの改善案の検討

分担研究者:遠藤 啓吾 群馬大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

我が国では現在、PET/CT 一体型装置、3T 高磁場全身用 MRI 装置などの一部の医療機器を使用することができない。また PET 薬剤、FDG 自動合成装置も薬事法の承認に時間がかかり、欧米に比べて PET の臨床応用が著しく遅くなった。そこで米国における PET 薬剤申請書式を和訳するとともに、日本でのこれら医療機器の申請承認システムの改善案を提案した。

研究目的

最先端の放射線診療を行うには、新しい放射線診断装置、放射線治療装置、新しい放射性薬剤の研究・開発が不可欠である。新しく開発された医療機器が薬事法により認可された後、はじめて患者に使用し臨床応用することができる。保険診療、高度先進医療の場合も同じである。

我が国では現在、PET/CT 一体型装置、3T 高磁場全身用 MRI 装置などの一部の医療機器を使用することができない。また FDG 自動合成装置も薬事法の承認に時間がかかり、欧米に比べて臨床応用が著しく遅くなった。そこで、PET 検査に必要な PET 薬剤合成装置に関し、新しい医療機器認可について欧米の現状を調べるとともに、解決策を提案する。

研究方法

米国における医療機器特に PET 薬剤合成装置の FDA への申請、承認システムを調査した(資料 5-1)。そこで米国 Food and Drug Administration (FDA)から発行されている。Guidance for Industry PET drug applications -Content and format for NDAs and ANDAs その一部を日本語に翻訳した(資料 5-2)。さらに ^{13}N アンモニア注射液の FDA 申請用紙についても和訳した(資料 5-3)。

研究結果

新しい医療機器については、医薬品を承認するための審査業務を担っている独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」に申請し審査される。原則として医薬品と同じように、臨床治験も 30 例/施設、2 施設で合計 60 例を対象に行う。我が国における問題点として

- ① 申請から薬事法による医療機器承認までに時間がかかる。
- ② 申請書類が煩雑、書類が多い。

- ③ 申請書式が公開されておらず、承認を得るにはテクニックが必要。
- ④ 放射線利用に関する法規制が厳しい。
- ⑤ 臨床治験が終わると、使用した医療機器を病院から持ち帰るが、医薬品の持ち帰りとは機器の大きさ、手間が違うなど、医療機器メーカーの負担が大きい。

一方、米国では例えば FDG 合成装置に関して申請見本が公開されており、企業はそれに沿って記入すればよいなど、透明性、公開性が高い。また PET 薬剤の合成装置で作成した薬剤の適応症、副作用などの臨床治験も課されていない。

考察

医療機器の申請、認可の手続きに要する書類作成作業が膨大であること、審査期間が長いことは、国民生活、健康への影響も大きいと考えられる。

- ① 日本国民が欧米で行われている最先端医療を受けられない。
- ② 医療機器の認可に時間と費用がかかることになり、医療費に転嫁され、その結果医療費の増大に結びつく。
- ③ 零細な企業では負担に耐えられず、日本に放射線関連機器のベンチャー企業が育たない一因ともなっている。

解決する方法として以下を提案する。

- ① 医療機器の審査経過を透明化し、審査情報を公表する。
- ② 薬事法で認可され保険収載された医療機器については、申請書類、審査書類を公開する。

医薬品メーカーに比べて零細企業の多い医療機器メーカーの新しい医療機器の開発、研究を促進するためには、放射線利用の法的規制緩和とともに医療機器認可体制の改革も必要であろう。

結論

米国での PET 薬剤申請書式を和訳するとともに、日本でのこれら医療機器の申請承認システムの改善案を提案した。

研究発表

Kato, H., Miyazaki, T., Nakajima, M., Takita, J., Kimura, H., Faried, A., Sohda, M., Fukai, Y., Masuda, N., Fukuchi, M., Manda, R., Ojima, H., Tsukada, K., Kuwano, H., Oriuchi, N., Endo, K. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 103:148-156, 2004.

Khan, N., Oriuchi, N., Ninomiya, H., Higuchi, T., Kamada, H., Endo, K. Positron emission tomographic imaging with ¹¹C-choline in differential diagnosis of head and neck tumors: comparison with ¹⁸F-FDG PET. *Annals of Nuclear Medicine* 18:409-417, 2004.

Morita, H., Aoki, J., Taketomi, A., Sato, N., Endo, K. Serous surface papillary carcinoma of the peritoneum: linical, radiologic, and pathologic findings in 11 patients. *American Journal*

of Roentgenology. 183:923–928, 2004.

Nakajima, T., Oriuchi, N., Tsushima, Y., Funabasama, S., Aoki, J., Endo, K. Noninvasive determination of regional myocardial perfusion with first-pass magnetic resonance (MR) imaging. *Acad Radiol* 11:802–808, 2004.

Okumura, W., Iwasaki, T., Toyama, T., Iso, T., Arai, M., Oriuchi, N., Endo, K., Yokoyama, T., Suzuki, T., Kurabayashi, M. Usefulness of fasting ^{18}F -FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 45:1989–1998, 2004.

Shinozaki, T., Suzuki, K., Yamaji, T., Ichikawa, A., Inoue, T., Takagishi, K., Endo, K. Evaluation of muscle metabolic activity in the lower limb of a transfemoral amputee using a prosthesis by using ^{18}F -FDG PET imaging — an application of PET imaging to rehabilitation. *Journal of Orthopaedic Research* 22:878–883, 2004.

Tian, M., Zhang, H., Oriuchi, N., Higuchi, T., Endo, K. Comparison of ^{11}C -choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1064–1072, 2004.

Tian, M., Zhang, H., Nakasone, Y., Mogi, K., Endo, K. Expression of Glut-1 and Glut-3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with FDG accumulation in a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:5–12, 2004.

Toyama, T., Hoshizaki, H., Seki, R., Isobe, N., Oshima, S., Taniguchi, K., Higuchi, K., Seki, H., Hatori, T., Kurabayashi, M., Endo, K. Evaluation of myocardial viability following acute myocardial infarction using ^{201}Tl SPECT after thallium-glucose-insulin infusion — Comparison with ^{18}F -FDG positron emission tomography —. *Annals of Nuclear Medicine* 18:463–468, 2004.

Guidance for Industry

PET Drug Applications — Content and Format for NDAs and ANDAs

- Fludeoxyglucose F 18 Injection
- Ammonia N 13 Injection
- Sodium Fluoride F 18 Injection

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication of the *Federal Register* notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions on the content of the draft document contact Robert K. Leedham, Jr., 301-827-7510.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
March 2000
Procedural

資料 5-1

PET 薬剤の FDA 申請様式(ANDA)

I	[化学・製造・管理]		メカ 情報	施設
1	薬剤の成分と組成	成分濃度と放射エネルギー	○	
		副成分 (塩化ナトリウム注射液 など)	○	
2	成分・原料の管理	ターゲット液	○	
		その他の原料	○	
		試薬 ガス カラムなどの備品や消耗品	○	
3	標準物質		○	
4	製造設備	名称・住所・機能・責任者など		○
5	製造方法	原料の機能と使用量	○	
		核種の生産	○	
		合成と精製方法・装置・工程・管理の説明	○	
6	製造管理	生産工程管理の規定	○	
		再処理規定 (検定に不合格時の処置)	○	
		梱包ラベリング規定		
7	運搬容器		○	
8	投薬	分注規定	○	
		投与規格値・試験方法・頻度	○	
9	分析方法の説明		○	
10	無菌の確認	無菌装置・環境管理・無菌工程	○	
		無菌工程のシミュレーションの方法と結果		○
		無菌試験とエンドトキシン試験の規格値	○	
11	安定性	使用期限	○	
		安定性	○	
		承認後の責務	○	
12	バイアルラベリング	ラベルの草案		
13	環境査定	環境に与えるアンモニアの影響評価査定	○	
II	[用法用量]			
1	投与量の規定			○
2	適応症・用途・副作用など薬品情報	申請者の記載不要		
3	保管・投与方法			○
III	[ANDA 申請書様式]			
IV	[保険償還申請書様式]			

産業に向けたガイダンス

PET 医薬品の申請 --- NDA および ANDA の内容と形式

- o フルデオキシグルコース F 18 注射薬
- o アンモニア N 13 注射薬
- o フッ化ナトリウム F 18 注射薬

ドラフトガイダンス

本ガイダンスはコメントのみを目的として配布されるものである。

本ドラフト文書に関するコメントと提案は、ドラフトガイダンスの有効性を公示する Federal Register (連邦官報) 告示から 90 日以内に提出しなければならない。コメントの提出先は、Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852。すべてのコメントは、Federal Register で発表される有効性についての告示にあるドケット番号を使用して識別しなければならない。

ドラフト文書に関する質問については、Robert k. Leedham, Jr., 301-827-7510 に問い合わせのこと。

U. S. 健康と人的資源省
食品医療品局
医療品評価研究センター (CEDR)
2000 年 3 月
手続き
