

(2) 抗原性試験

試験結果：陰性

要 約

MRI用造影剤[Gd-DTPA-HMTA-D2-4G1c(OH)]を検体として、雄モルモット4匹に、検体の0.25 mmol/mL生理食塩液溶液(試験液)を第1日目、第3日目及び第5日目に2 mL/匹の用量で腹腔内注射した。第15日目に2匹、第22日目に残りの2匹に惹起処置として、試験液を0.4 mL/匹の用量で静脈内注射し、アナフィラキシー反応の有無を観察した。

その結果、検体は本試験において陰性であった。

(3) 変異原性試験

試験結果：陰性

要 約

MRI造影剤[Gd-DTPA-HMTA-D2-4G1c(OH)]の突然変異誘起性を調べる目的で、労働省告示第77号(昭和63年9月1日)に従い、*Escherichia coli* WP2uvrA及び*Salmonella typhimurium* TA系4菌株を用いて復帰突然変異試験を実施した。

検体について、39.1~5000 μ g/プレートの用量で試験を行った。その結果、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における検体の突然変異誘起性は、陰性と結論した。

(4) 反復投与毒性試験

試験結果：陰性

要 約

MRI用造影剤[Gd-DTPA-HMTA-D2-4G1c(OH)]を検体として、雄ラットにおける7日間反復投与毒性試験を行った。試験群には0.15及び0.75 mmol/kgの用量の検体を、対照群には溶媒対照として生理食塩液を各群5匹のラットに1日1回静脈内投与した。最終投与日に尿検査を実施し、その翌日にすべての動物から採血して血液学的検査及び血液生化学的検査を行うとともに、剖検により主要器官を肉眼的に観察し、器官重量を測定した。

その結果、いずれの群においても観察期間中に一般状態の異常、死亡例及び剖検時の肉眼的異常は認められなかった。尿検査、血液学的検査においても異常は見られなかったが、血液生化学的検査及び器官重量においては、散発的に対照群と有意差が認められる項目があった。

異常値に関する変化が検体によるものか否かを特定するには、さらに高用量の検体を投与するか、あるいは病理組織学的検査により確認する必要がある。しかし、今回の試験においては、いずれの変化も軽微であったこと、一般状態及び剖検では異常は認められなかったことから、本試験条件下において、検体は重篤な毒性を発現していないと考えられた。

8-2 安全性評価 *in vitro* 評価

木村 元彦

開発した造影剤の動物細胞への毒性を QCM（水晶振動子微小天秤）法によって評価した。本方法は、細胞 1 個単位の重量変化を直接計測し、細胞死によって脱落する細胞重量を短時間で計測することによって、薬物の毒性を評価する方法として、新規に開発したものである。

従来の代表的な毒性評価法として、Fig. 8-2-01 に示す、コロニー試験法や寒天重層法がある。

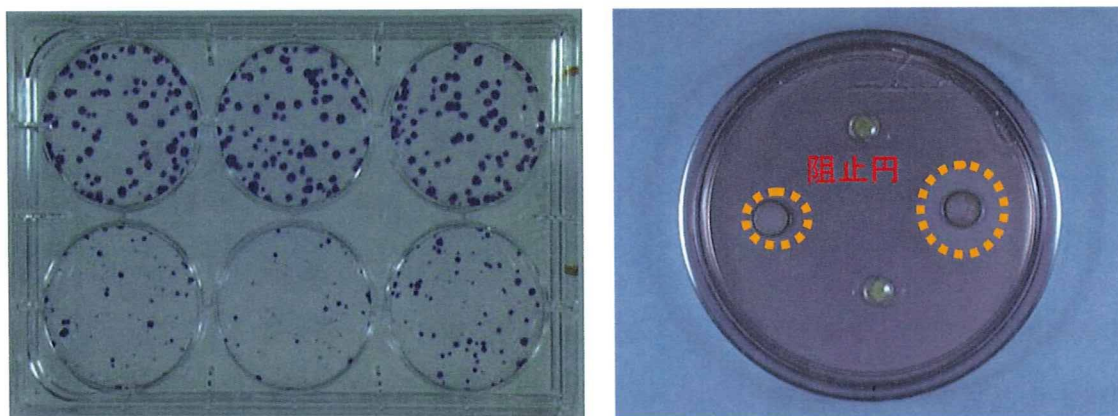


Fig. 8-2-01 従来の試験法の例 コロニー試験法（左）や寒天重層法（右）

しかしながら、これらの方法はその感度が低いことや、結果を得るまでに数日を要する等の問題がある。そこで、本研究では、水晶振動子を利用した QCM (Quartz Crystal Microbalance)法を用いて、開発した薬物の細胞毒性を高精度、リアルタイムかつ高速に計測する方法を開発し、薬物の評価をおこなった。

8-2-1 開発した評価法の性能確認

開発した QCM 法によって、細胞 1 個単位の細胞死による重量変化を計測できることを確認することを目的として、薬物として NaOH を使用し、細胞重量変化を計測した。

(1) 準備

- ① あらかじめシャーレ上に培養しておいたラット線維芽細胞をトリプシン処理で剥がし、親水性処理した水晶振動子上に播種して 37°C インキュベータ内で 1 日間静置した。
- ② HDMEM 培養液をインキュベータ内で 37°C に加温した。

(2) 実験

- ③ 実験装置を空気恒温槽に入れ、37°C に設定した。
- ④ 水晶振動子 (6MHz) を専用セルにセットした。
- ⑤ セル内に準備した HDMEM 培養液 15 ml を入れ、スターラーで攪拌しながら基本周波数を測定した。
- ⑥ 生理食塩水に溶解した 0.5%、1.0%、3.0%、5.0%、10.0% の各濃度の NaOH を 1 ml 入れ、周波数変化を測定した。
- ⑦ ①～④の操作を 3 回行った。(N=3)
- ⑧ 測定した周波数を Sauerbrey の式を用いて質量変化に換算した。

ブランク実験として同手順で培養液 2 ml の滴下を行った。

<Sauerbrey の式>

$$\Delta f = -\frac{2f_0^2}{A\sqrt{\rho_\Omega\mu_\Omega}}\Delta m$$

Δf : 振動数変化 [Hz]

f_0 : 基本振動数 [Hz]

A : 電極表面積 $1.327\times 10^{-4}[\text{m}^2]$

ρ_Ω : 水晶の密度 $2.648\times 10^3[\text{kg}/\text{m}^3]$

μ_Ω : 水晶のせん断弾性係数 $2.947\times 10^{10} [\text{N}/\text{m}^2]$

Δm : 電極表面上の質量変化 [kg]

測定方法の概念図を Fig. 8-2-02 に示す。また、測定装置を Fig. 8-2-03 に示す。

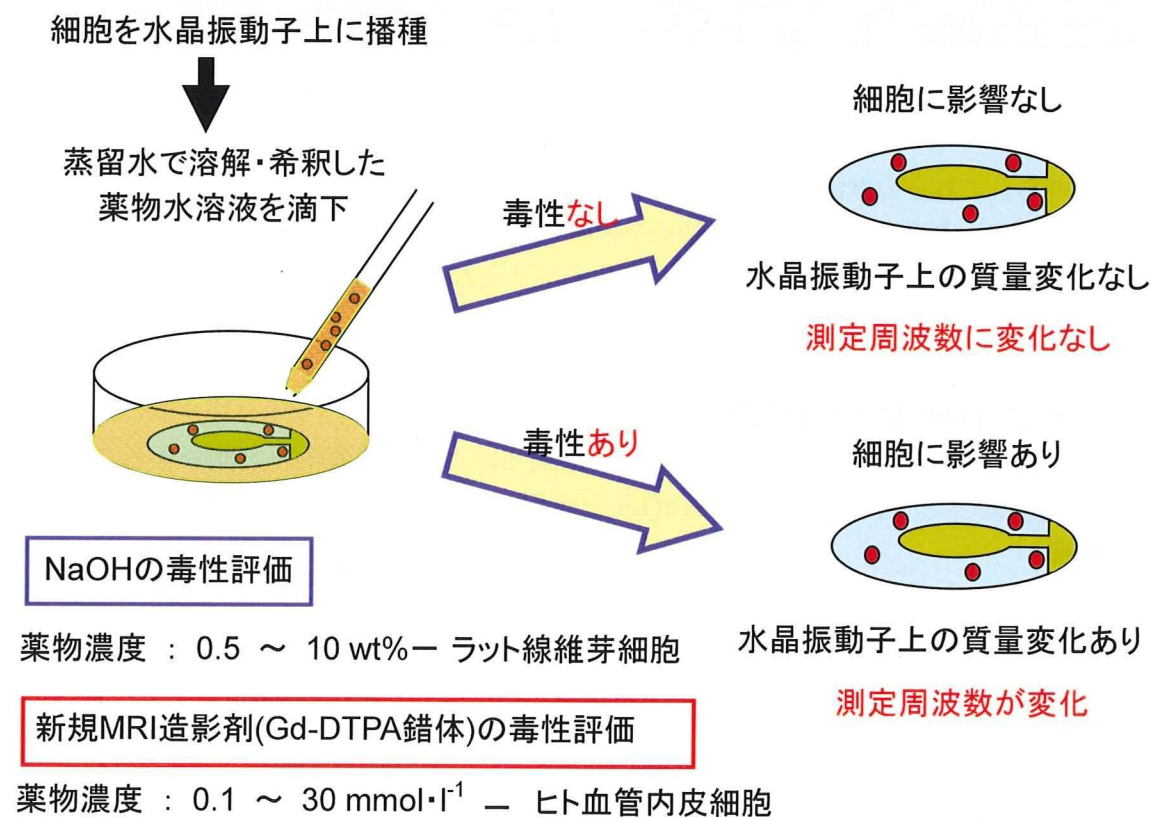
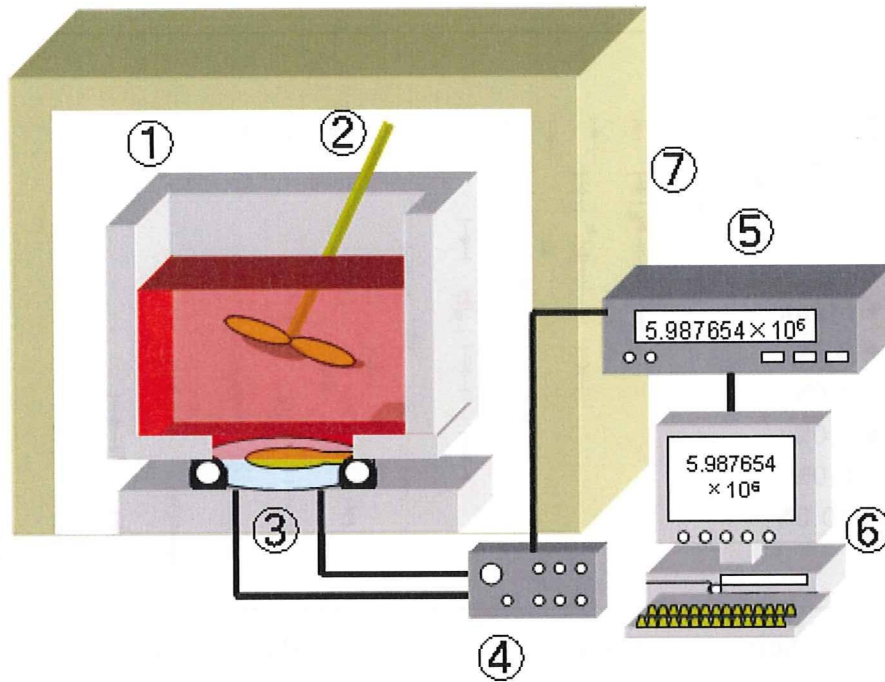


Fig. 8-2-02 測定方法の概念図



- ① Cell ② Stirrer ③ Quartz Crystal
 ④ Oscillator ⑤ Counter
 ⑥ Computer ⑦ Temperature-controlled room

Fig. 8-2-03 測定装置

(3) 実験結果 (実験 1)

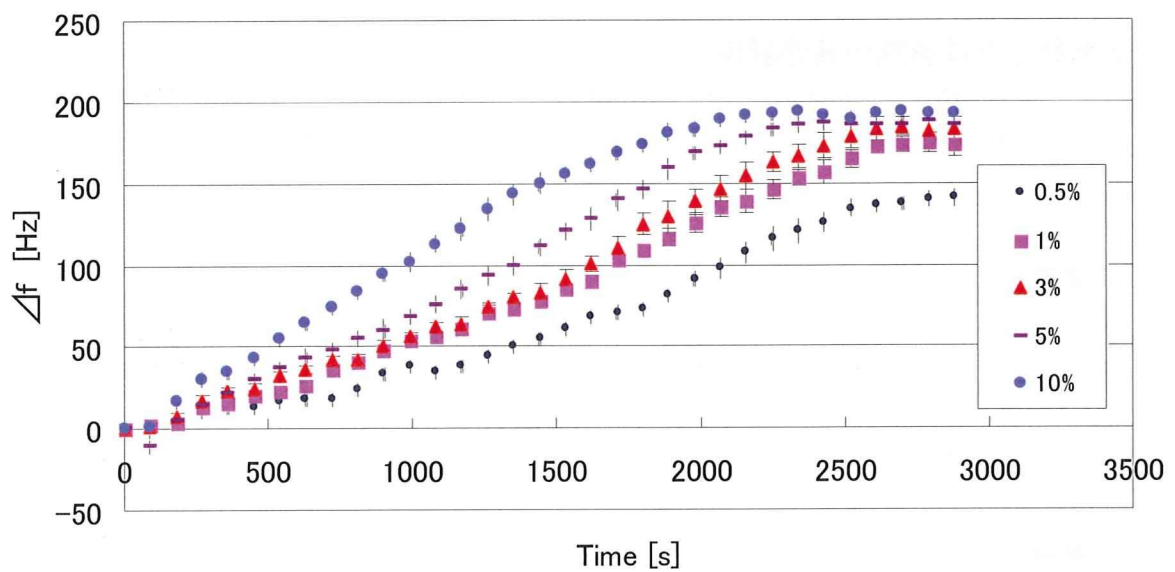


Fig. 8-2-04 NaOH 添加による周波数変化

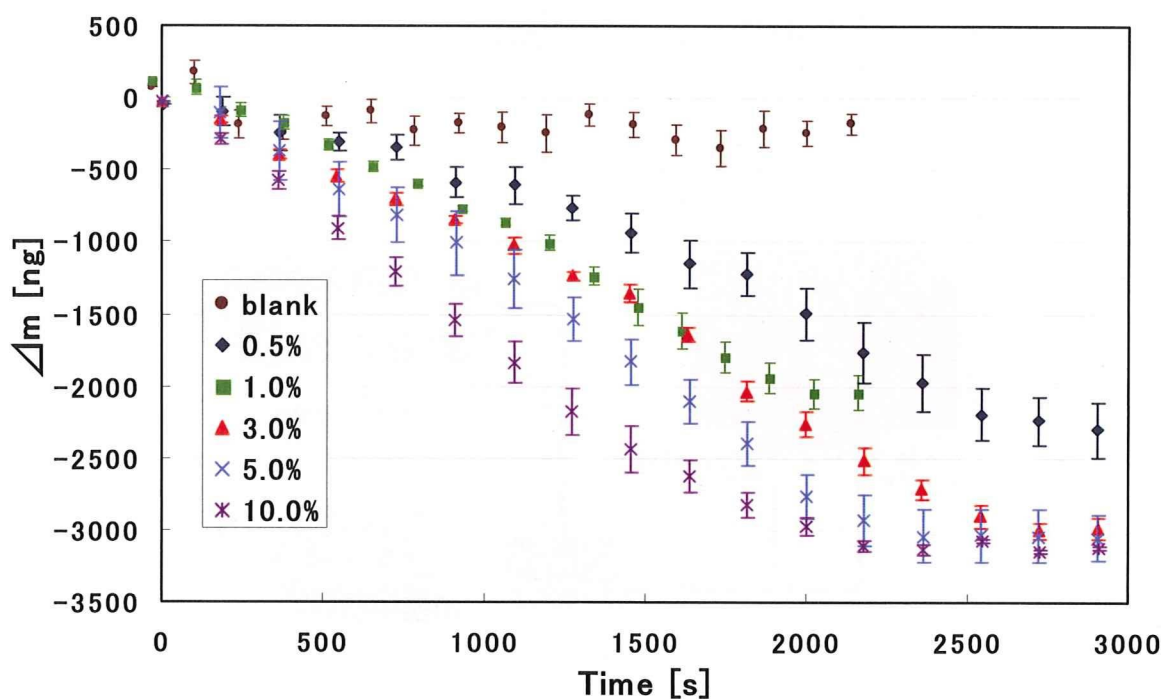


Fig. 8-2-05 NaOH 添加による重量変化

Fig. 8-2-04 および Fig. 8-2-05 から、NaOH 添加による細胞死により、水晶振動子表面から細胞が脱落していることが確認できた。本評価方法は、1 時間程度の短時間で、薬物の細胞毒性を評価できることが判る。

8-2-2 開発した造影剤の毒性評価

開発した造影剤を添加薬物として用い、実験 1 と同様の操作を行い、細胞重量変化を計測した。なお、動物細胞として、造影剤の影響を最も強く受けると考えられる、ヒト血管内皮細胞を用いた。

(1) 準備

- ① あらかじめシャーレ上に培養しておいたヒト血管内皮細胞をトリプシン処理で剥がし、親水性処理した水晶振動子上に播種して 37°C インキュベータ内で 1 日間静置した。
- ② MED 培養液をインキュベータ内で 37°C に加温した。
使用培養液：MED211-500 培養液 (CELL APPLICATIONS 社製)

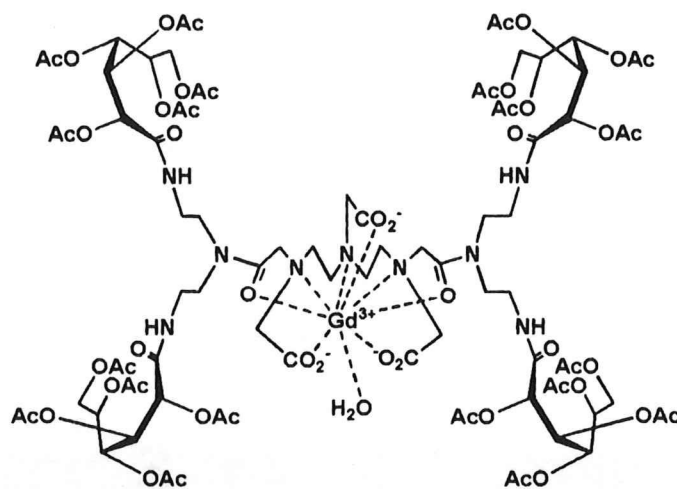
(2) 実験

- ③ 実験装置を空気恒温槽に入れ、37°C に設定した。
- ④ 血管内皮細胞の付いた水晶振動子 (6MHz) を専用セルにセットした。
- ⑤ セル内に準備した MED 培養液 15 ml を入れ、スターラーで攪拌しながら基本周波数を

測定した。

- ⑥ 生理食塩水に溶解した開発した造影剤サンプル (Fig. 8-2-06) を、セル内濃度が 0.1mmol/l, 1mmol/l, 5mmol/l, 10mmol/l, 20mmol/l, 30mmol/l となるように、セル内に添加し、発振周波数の変化を計測した。
- ⑦ 0.1mmol/l, 1mmol/l については、①~④の操作を 3 回行った。(N=3)
- ⑧ 測定した周波数を Sauerbrey の式を用いて質量変化に換算した。

ブランク実験として同手順で培養液 2 ml の滴下を行った。



Gd - DTPA - DETA - D2 - 4Glc (OAc)

Fig. 8-2-06 試験薬剤サンプル

(3) 実験結果 (実験 2)

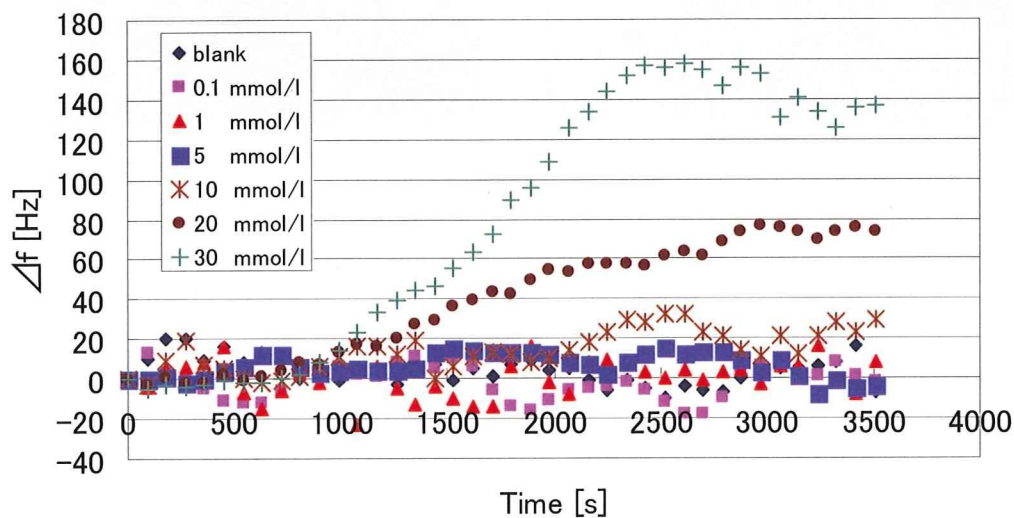


Fig. 8-2-07 MRI 造影剤滴定による周波数変化

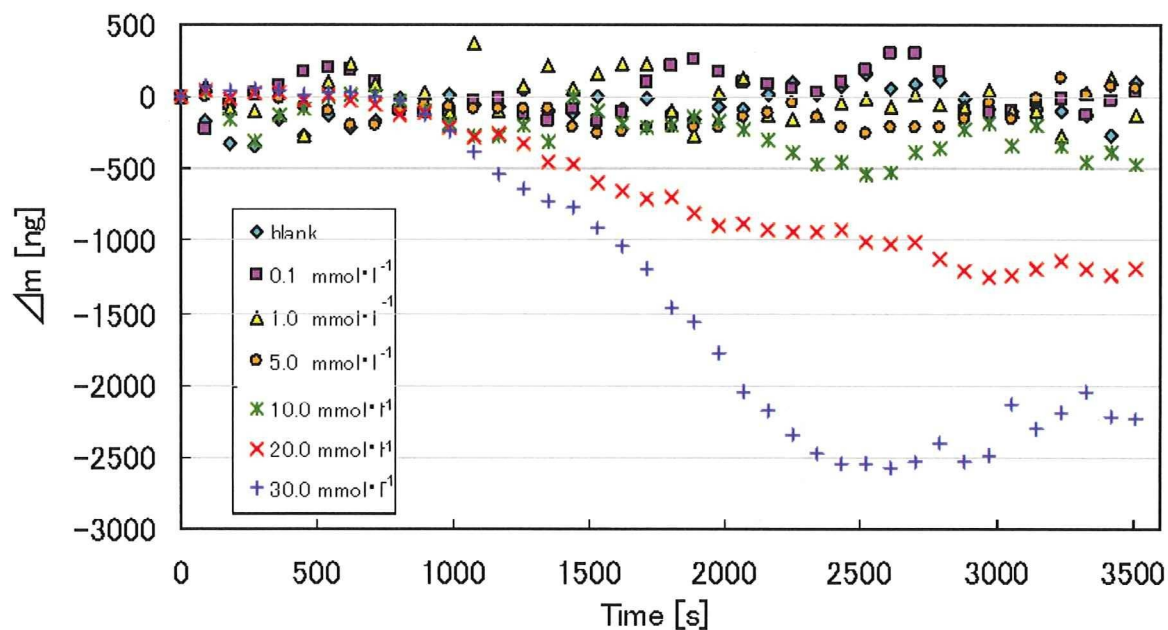


Fig. 8-2-08 MRI 造影剤滴定による質量変化

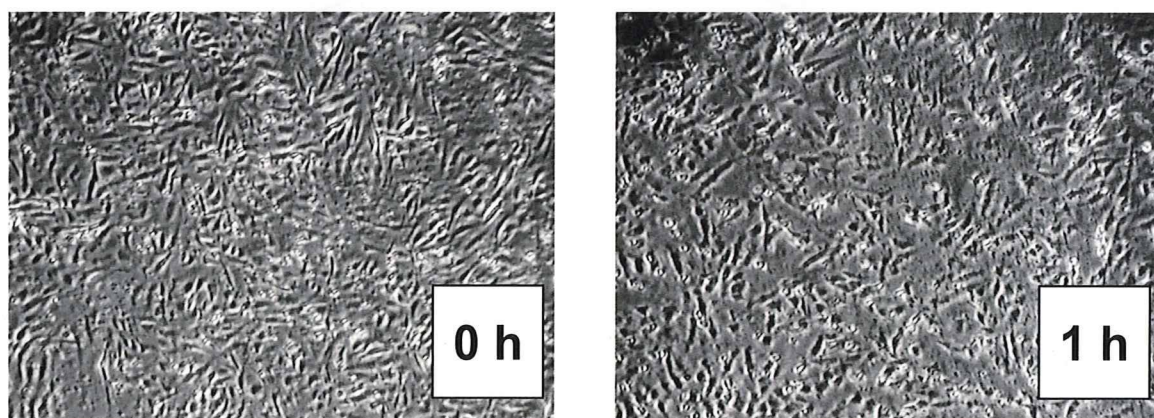


Fig. 8-2-09 測定開始時(左)および1時間後(右)の細胞の様子 (30mmol/l)

Fig. 8-2-07 および Fig. 8-2-08 から、造影剤濃度が 5mmol/l 以下の範囲では、造影剤の毒性は検出されなかった。造影剤濃度が、10mmol/l 以上の範囲では、その濃度の増大と共に、細胞死する細胞数が増大していることが判る。また、Fig. 8-2-09 の画像を解析することによって、30mmol、1時間後においては、水晶振動子に付着していた細胞の 87%が脱落していることが判った。造影剤の臨床での使用濃度が 5mmol/l 以下であれば、血管内皮細胞に対する急性毒性は無いと考えられる。

9. 社会のニーズ、医療技術の動向

9. 社会のニーズ、医療技術の動向

本間 信行

9-1 医用画像診断の需要

医療における画像診断は生体への侵襲性が低く、患者の肉体、経済及び時間的な負担が少なく済むため、近年の情報処理技術の進歩に伴って、より迅速で高感度な技術へと進歩を続けている。厚生労働省の社会医療診療行為別調査の結果から算出される診療行為1件における画像診断の比率は年々増加の傾向にあり、画像診断手法の優位性を生かした診療が重視され将来を期待されている (Table 9-01、Fig. 9-01)。

Table 9-01 医科診療における診療行為別回数と画像診断回数の比率

診療行為	回数 (単位:百万回)								
	平成12年	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年	平成20年
総数	1802.0	1 826.5	1 691.7	1 716.7	1 644.0	1 646.5	1 686.2	1 656.8	1 546.5
初診・再診	131.7	133.2	126.9	125.6	118.5	119.9	122.1	129.5	112.4
指導管理等	52.9	56.7	55.8	56.4	54.1	52.7	53.9	57.3	49.5
在宅医療	2.1	2.1	2.4	2.1	2.0	1.9	1.8	2.2	2.1
検査	154.9	161.4	155.5	161.7	157.9	160.4	157.9	170.2	154.3
画像診断	24.6	24.9	25.5	24.7	22.7	23.6	23.1	24.6	22.1
投薬	1278.5	1 292.8	1 184.6	1 206.7	1 147.5	1 143.9	1 183.3	1 129.2	1 063.2
注射	36.0	34.5	31.5	30.9	28.3	26.3	25.4	25.6	23.1
リハビリテーション	14.7	15.3	15.8	16.2	16.9	17.4	16.6	16.5	18.8
精神科専門療法	4.1	4.5	4.8	4.9	6.0	6.1	7.1	6.3	7.2
処置	64.7	62.0	51.0	50.3	52.8	56.7	58.5	59.3	54.0
手術	1.8	1.8	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4
麻酔	2.4	2.4	2.4	2.3	2.3	2.2	2.3	2.6	2.6
放射線治療	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3
入院等	33.4	34.3	33.9	33.1	32.3	32.3	30.8	28.9	29.7
画像診断比率 (%)	1.37	1.37	1.51	1.44	1.38	1.43	1.37	1.48	1.43

※ 厚生労働省 社会医療診療行為別調査 統計結果(各年6月審査分) より算出。

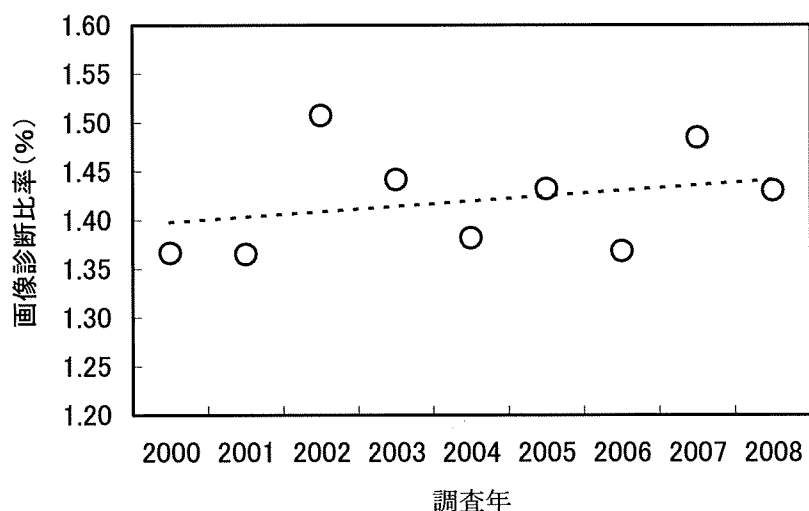


Fig.9-01 医科診療回数における画像診断の比率

Table 9-02 医科診療における画像診断の構成比率

	回数 ※	画像診断総回数における各撮影法の比率(%) 注)	医科診療総回数における画像診断の比率(%)
医科診療総計	1686184586		
画像診断計	23073642		1.4
エックス線透視・撮影合計 基本的エックス線診断料小計	18307015 177775	88 -	
核医学診断料小計	202929		
シンチグラム合計	60645	0.29	
シングルホトシエミッションCT撮影 (SPECT)	37393	0.18	
ポジトロン断層撮影合計 (PET)	7605	0.037	
核医学診断	97286	-	
コンピューター断層撮影診断料小計	4385923		
コンピューター断層撮影(CT)合計	1347624	7.5	
非放射性キセノン脳血流動態検査	511	0.002	
磁気共鳴コンピューター断層撮影(MRI)合計	677684	3.8	
コンピューター断層撮影(CT・MRI) 2回目以降 (CT配分)	317295 (211126)	* *	
(MRI配分)	(106169)	*	
コンピューター断層診断	2042809	-	

※ 平成18年 社会医療診療行為別調査 医科診療 第11表(平成18年6月審査分)に基づく統計から算出
注) 診断回数は除外。

* CT・MRI2回目以降は初回撮影回数に応じて配分

また従来から用いられてきた主な画像処理技術にはX線を利用したX線撮影・透視、コンピュータ断層撮影(CT)があり、超音波を利用した超音波・エコー検査も一般的に行われている。これらに加えて1990年代から現在にかけて普及してきた技術に核磁気共鳴画像法(MRI)やポジトロン断層法(PET)がある。X線を利用した技術には放射線であるX線の被曝が伴い、医療現場では過剰の被曝は当然避けられるべきであり、簡便でより安全性の高い診断法が期待される一因となっている。超音波・エコー検査は即時性などの優れた特徴を持つ方法であるが、骨を貫通できない点や操作や診断に熟練を要する等の欠点があり、画像診断としてよりも即時性や簡便性を重視した一般医用検査技術として分類され活用されている。またPETは陽電子を放出する放射性同位元素で標識された造影剤を患者に投与することから、本人の被曝や二次被曝といった不安要素を含んでいる。これらの方法に比べ、MRIは放射線曝露が無く、造影剤の投与なしでも高いコントラストで組織の病変部の識別ができ、自在に断面撮像が可能であるという非常に優れた画像診断法である。

Table 9-03 国内の画像診断機器の台数推移

		H8	H11	H14	H17
施設数	病院	9,490	9,286	9,187	9,026
	診療所	87,909	91,500	94,819	97,442
	計	97,399	100,786	104,006	106,468
MRI	病院	2,360	2,938	3,505	3,878
	診療所	-	-	996	1,250
	計	2360	2938	4501	5,128
X線CT(全身用含む)	病院	6,929	7,361	7,920	-
	診療所	2,109	2,800	3,883	4,489
	計	9,038	10,161	11,803	4,489
SPECT	病院	831	1,003	1,252	1,342
	診療所	-	-	-	-
PET	病院	-	-	56	189
	診療所	-	-	-	90
US	病院	-	-	-	-
	診療所	39,121	41,460	-	-
単純X線撮影装置	病院	-	-	-	-
	診療所	58,701	58,002	-	-

- ・厚生労働省 医療施設調査による統計から算出
- ・空欄は該当年度の調査対象外

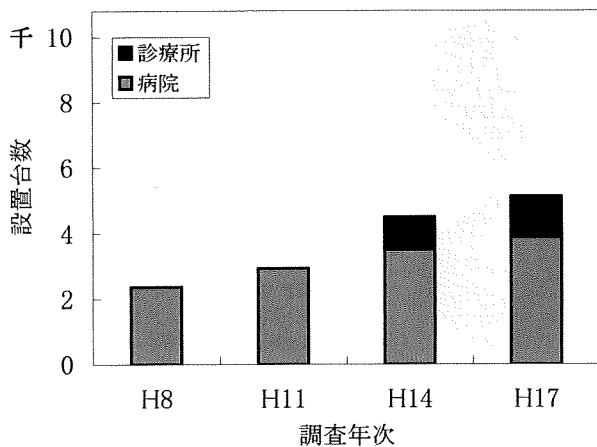


Fig. 9-02 MRI の設置台数の推移

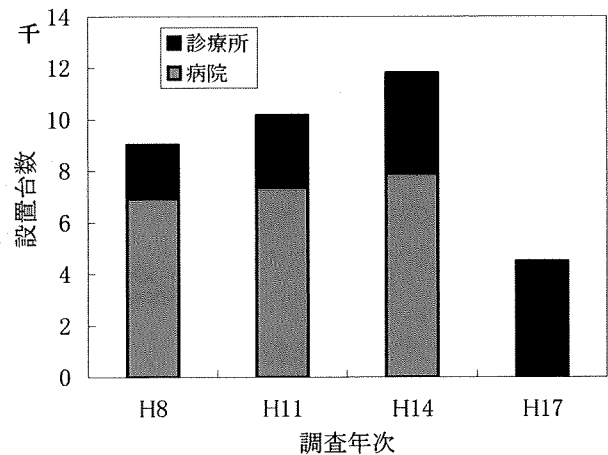


Fig. 9-03 X線CT(全身用含む)の設置台数の推移

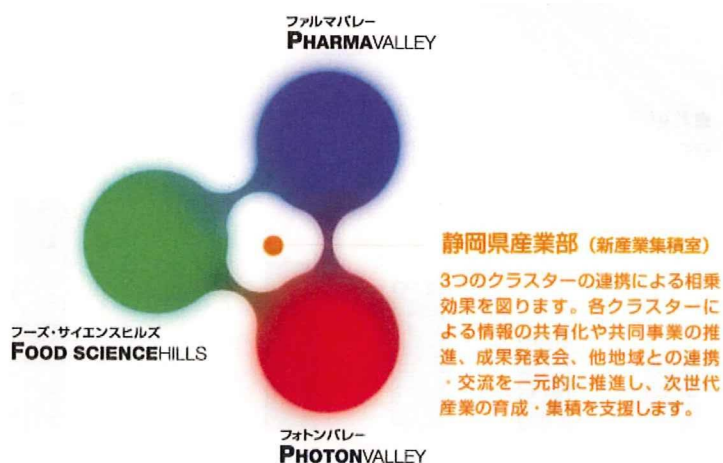
平成18年に実施された厚生労働省社会医療診療行為別調査 (Table 9-02) によれば医科診療総回数における画像診断の比率はおよそ1.4%で医科診療行為のおよそ70回に1回の割合で画像診断(撮影を含む)が行われている。画像診断における各画像撮影の実施回数の比率は上位からX線透視・撮影88%、CT7.5%、MRI3.8%と算出でき、X線透視・撮影

の比率が高い。しかしながら、これは全国の医療機器の整備状況を考慮する必要があり、設置台数が相当に違うことが考えられる。平成8年から平成17年にかけて3年毎に実施された厚生労働省医療施設調査によって全国の医療機器の整備状況が調査されている(Table 9-03)。撮影回数と整備台数を併せて検討すると、単純X線撮影装置の整備は平成11年度までに診療所においてはほぼ定常状態にあると見られ、病院においてはほぼ全施設に整備されていると推定される。単純X線撮影装置が全病院に1台整備されていると仮定した場合の国内台数は約6万7千台となるが、実際の病院では複数台整備されていると考えられ、数字はさらに大きくなると予測されるが妥当な台数の推定は困難である。また病院におけるCTの整備は平成14年ごろまでに定常状態にあると見られ、平成17年の病院におけるCTの台数は約8千台と推定でき、この場合の国内台数は約1万2千台余となる。これらの整備状況を考慮して1台あたりの撮影回数を算出すると、CTでは125回/台、MRIでは153回/台となりMRIの稼働状況がCTよりも高い状態にあり現在最も充実が求められている検査法の一つであることがうかがえる(単純X線撮影装置を6万7千台と仮定した場合は273回/台)。

MRI 撮像技術は断面方向の自在性やコントラストが高いなどの長所があるが、より高感度、高画質な診断データを得るために高速撮影法、高磁場装置の利用や本研究のような組織特異性高感度造影剤の開発が進められている。

9-2 静岡県における医療技術市場

本研究に取り組む静岡大学工学部、浜松医科大学が存立する静岡県においては、現在、静岡県総合計画「魅力ある“しずおか”2010年戦略プラン」において、産業政策の基本方向を「独創性のある“元気な産業”づくり」とし、そこで、『ものづくり県』としての静岡県を支える優れた産地技術の研究開発に対し重点的な支援事業を実施している。



<p>ファルマバレー PHARMAVALLEY</p> <p>県東部 医療・健康関連産業</p>	<p>富士山麓先端健康産業集積プロジェクト 「ファルマバレーセンター」を推進機関に、医療からウェルネスまで世界レベルの研究開発と患者・家族や住民が求める製品開発を進めます。</p>
<p>フーズ・サイエンスヒルズ FOOD SCIENCE HILLS</p> <p>県中部 食品関連産業</p>	<p>食品・医薬品・化成品産業集積プロジェクト 「しずおか産業創造機構」を推進機関に、地場産品の機能性に着目した食品等の研究開発を進め、食品関連産業の活性化を図ります。</p>
<p>フォトンバレー PHOTONVALLEY</p> <p>県西部 光・電子技術関連産業</p>	<p>光・電子技術関連産業集積プロジェクト 「浜松地域テクノポリス推進機構」、「浜松商工会議所」などを推進機関に、次世代産業を支える光技術を核とした基盤技術の開発と産業への応用を進めます。</p>

Fig. 9-04

静岡新産業集積クラスターのネットワーク概念図¹⁾

Table 9-04 医薬品・医療機器の都道府県別構成比(%) 年次推移(上位10位)

[医薬品]

	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年
1	大阪 (13.66)	大阪 (12.94)	大阪 (12.99)	大阪 (12.69)	静岡 (9.8)	埼玉 (9.79)
2	埼玉 (11.21)	静岡 (11.22)	静岡 (10.76)	静岡 (10.54)	埼玉 (9.35)	静岡 (9.45)
3	静岡 (10.89)	埼玉 (10.86)	埼玉 (10.39)	埼玉 (9.22)	大阪 (9.1)	大阪 (8.28)
4	神奈川 (6.25)	神奈川 (6.33)	神奈川 (5.91)	栃木 (6.09)	富山 (6.86)	富山 (7.26)
5	兵庫 (5.47)	栃木 (5.56)	栃木 (5.76)	神奈川 (5.32)	栃木 (5.5)	栃木 (5.31)
6	栃木 (5.47)	兵庫 (4.99)	兵庫 (5.09)	愛知 (5.05)	神奈川 (5.03)	兵庫 (4.87)
7	愛知 (4.72)	愛知 (4.78)	愛知 (4.55)	兵庫 (4.59)	愛知 (4.88)	神奈川 (4.7)
8	茨城 (3.55)	富山 (3.77)	富山 (3.91)	富山 (4.13)	兵庫 (4.78)	愛知 (4.47)
9	富山 (3.50)	山口 (3.65)	山口 (3.57)	山口 (3.50)	岩手 (4.05)	徳島 (3.92)
10	山口 (3.49)	茨城 (3.19)	滋賀 (3.30)	徳島 (3.38)	徳島 (3.63)	東京 (3.79)

[医療機器]

	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年
1	栃木 (10.67)	栃木 (12.19)	栃木 (10.93)	栃木 (13.19)	栃木 (13.19)	栃木 (13.89)
2	静岡 (9.53)	東京 (10.36)	東京 (9.75)	静岡 (9.84)	東京 (9.84)	静岡 (11.14)
3	東京 (8.86)	静岡 (8.70)	静岡 (9.40)	東京 (9.72)	静岡 (9.72)	東京 (9.21)
4	大分 (7.72)	大分 (7.45)	大分 (7.49)	大分 (6.59)	大分 (6.59)	大分 (6.5)
5	千葉 (6.44)	千葉 (6.30)	千葉 (6.28)	千葉 (5.89)	埼玉 (5.89)	埼玉 (5.57)
6	埼玉 (5.71)	埼玉 (5.41)	埼玉 (5.51)	埼玉 (5.30)	千葉 (5.30)	千葉 (5.34)
7	兵庫 (4.45)	滋賀 (4.52)	山梨 (4.85)	滋賀 (4.63)	福島 (4.63)	茨城 (4.57)
8	滋賀 (4.44)	山梨 (4.48)	滋賀 (4.58)	福島 (3.88)	京都 (3.88)	福島 (4.09)
9	茨城 (4.04)	福島 (3.91)	福島 (3.94)	茨城 (3.76)	茨城 (3.76)	京都 (3.49)
10	愛知 (3.89)	茨城 (3.47)	茨城 (3.58)	山梨 (3.61)	滋賀 (3.61)	山梨 (3.4)

※ 厚生労働省 薬事工業生産動態統計年報より抜粋

その中で地域の資源と特徴ある産業基盤を活かした次世代の成長産業を育成する「静岡新産業集積クラスター形成事業」が展開されている。この事業は、東部地域の富士山麓先端健康産業集積プロジェクト(ファルマバレー)、中部地域の食品・医薬品・化成品産業集積プロジェクト(フーズ・サイエンスヒルズ)、西部地域の光・電子技術関連産業集積プロジェクト(フォトンバレー)の3つのプロジェクトを連携強化して、関連事業分野で研究開発やマーケティングを実施する中小企業者に対して、産業の振興を図っている。(Fig. 9-04)。

厚生労働省が発表する薬事工業生産動態統計によると、国内の医薬品、医療機器の生産金額において静岡県は比較的上位に位置する規模を占めており、県内の主要産業となっている(Table 9-04)。

富士山麓先端健康産業集積プロジェクトでは、日本人の死因率の高い「がん」の治療、看護を主とする研究開発が、患者、家族の支援を中心に、医学・看護・工学の連携ネットワーク、創薬ネットワーク、治療技術開発ネットワークなどの連携ネットワークによって取組み、先進医療技術と健康産業の集積を目指している。すでに、平成14年3月には「静岡がんセンター」および「静岡がんセンター研究所」が開設され(長泉町)、医療、看護支援が先行している。

同プロジェクトによる研究開発体制のネットワークと、その研究成果を具現化する製品

●ベッドサイドクラスターの形成

研究テーマに応じたさまざまなネットワークで
研究・開発を推進

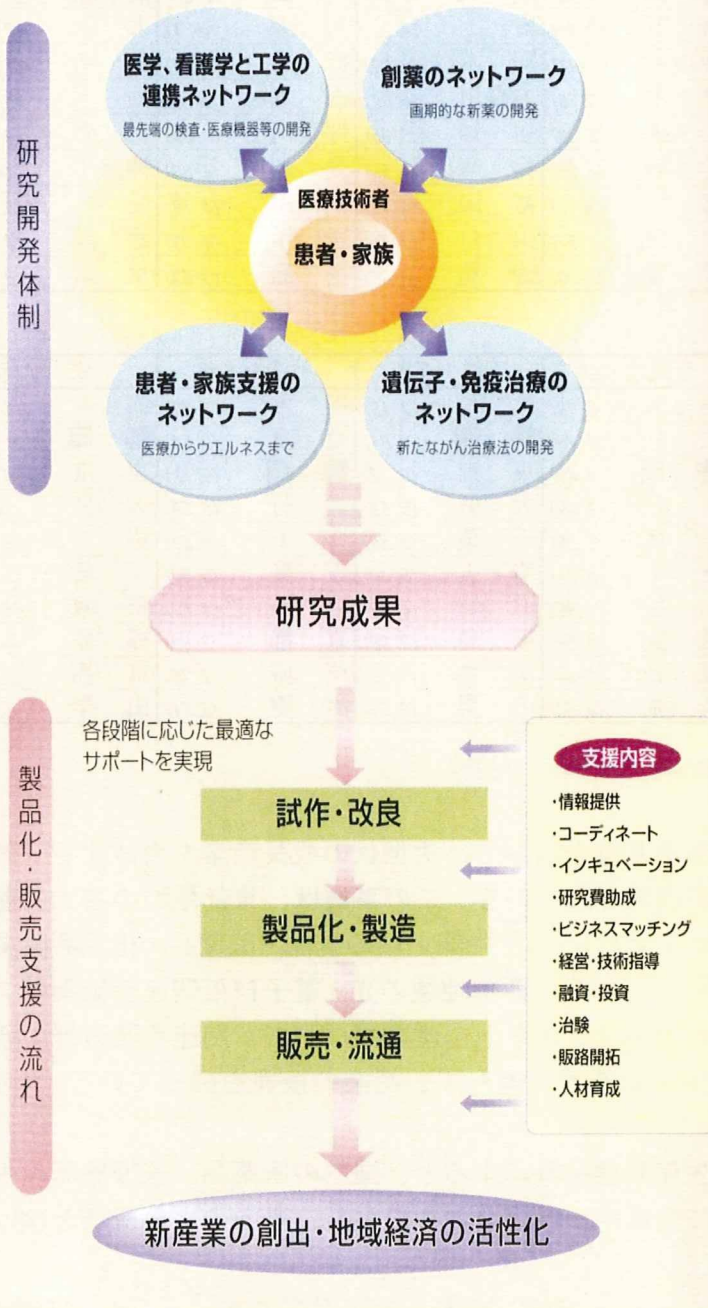


Fig. 9-05 富士山麓先端健康産業集積
プロジェクトにおける開発支援システム

応用が可能になれば静岡県の実薬品産業の拡大に大きく貢献するものと期待される。

化、販売支援など、新産業創出
や産業の活性化に直結するフ
ローが動き出している (Fig.
9-05)。

医薬品の研究開発費の
対売上げ比率は、約 11%で他の
製造業に比べて格段に高い。診
療薬価の引き下げやジェネリッ
ク薬品の促進の動き、さらに抗
体医薬など新規の治療技術のた
めの開発などのために、海外企
業も含めた企業合併や統合、買
収など最近の医薬品産業の経営
環境変化は大きい。

本研究は、MRI 診断用の新規
造影剤の開発を目指すものでは
あるが、MRI 診断法は、コント
ラスト分解能が高い、任意多方向
の断層像が得られる、血管が抽
出できる、放射線被曝がないな
どの長所を有する一方、撮像時
間が長い、装置や維持費が高い、
組織特性の診断能が十分でない
などの課題が残っている²⁾。本
研究の Gd-DTPA は、分子設計に
よって特定臓器への集積性 (タ
ーゲティング) が制御でき、鮮
明な画像化が期待できる。ただ
し、製造工程が多段階にわたる
化学反応を繰り返すため、商品
化にはコストの低減が課題とな
る。

日本人の死因率でトップを
続ける「ガン」の診断用造影剤
として実用化され、早期発見、
早期治療の促進や臨床治療への

9-3 がんと MRI 画像診断技術の動向

厚生労働省の人口動態調査による主要死因別死亡率ではがん（悪性新生物）は 1981 年から死因の第 1 位となり 2006 年には死因の約 30%を占めている（Fig. 9-06）。

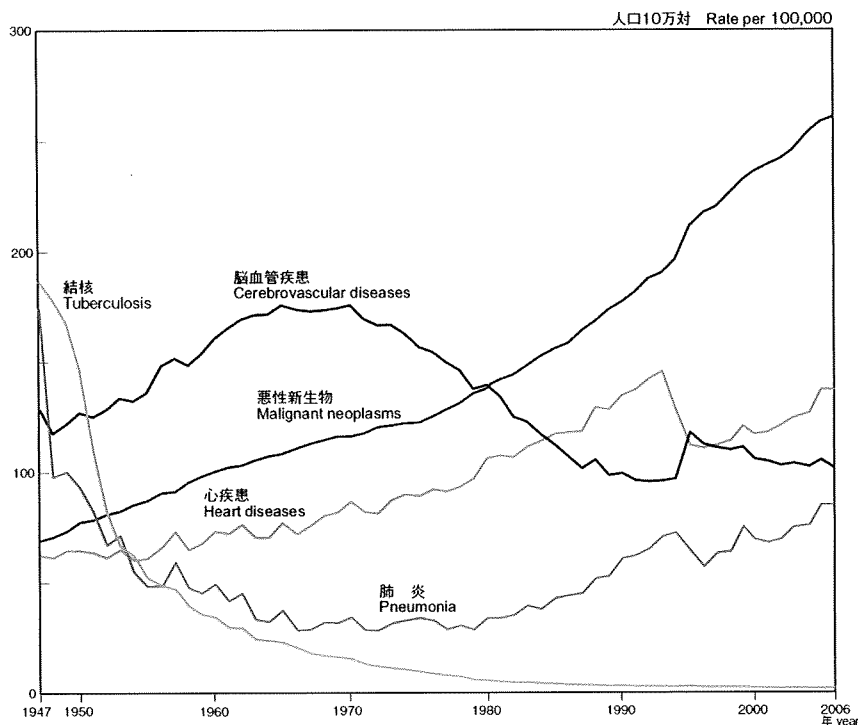


Fig. 9-06 主要死因別粗死亡率年次推移

(出典：財団法人 がん研究振興財団 ‘がんの統計’ 08)

また 15 歳以上の全がんの 5 年有病者数は、2000 年には男性 81 万人、女性 69 万人で、2020 年にはそれぞれ 126 万人、104 万人に増加すると予測されている。年齢階級別では男女とも 75 歳以上の高齢がん患者の増加が顕著で、2000 年では男性 23%、女性 25%だが、2020 年にはそれぞれ 39%、33%に増加すると予測されている（Fig. 9-07, Fig. 9-08）³⁾。いうまでも無く、がんは医療分野において 1981 年以降現在及び将来にわたって取り組まなければならない課題である。

がんの診断における画像診断技術は患者の負担を軽減するには必要不可欠になっており、低侵襲性や高感度等の点から MRI は最も有望な手段の一つである。MRI は組織特異性に乏しく PET 等に比べて感度が低いため造影剤を用いた造影 MRI も行われ、主に血管・血流を直接または間接的に鮮明化することでがん等の病変部の情報を得ることができる。

MRI 用造影剤の研究及び応用は歴史が浅く、現在においても肝腫瘍に一部利用されている鉄コロイド製剤、血管壁を通過する細胞外液性造影剤のガドリニウムキレート化合物(Gd 造影剤) が主には挙げられる程度である⁴⁾。Gd 造影剤は適用部位が比較的広いため多く利用されているが、造影効果を得るための必要投与量が多く、代謝速度が速いという欠点がある。Gd イオンはキレートで無害化されているとはいえ毒性があるため投与量を極力抑えることが好ましく、また造影剤としては撮影に必要な時間は目標組織に滞留してその後は速やかに排出される等の特性が要求されている。これらの要求から現在の造影剤開発は Gd イオンに配位するキレートを鋭意工夫することで組織特異性を付与し、それと同時に滞留

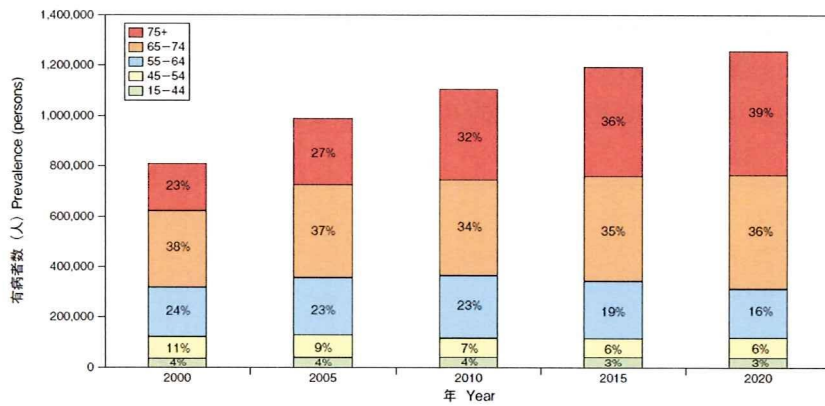


Fig. 9-07 年齢階級別がん5年有病者数推計 (15歳以上) 男性

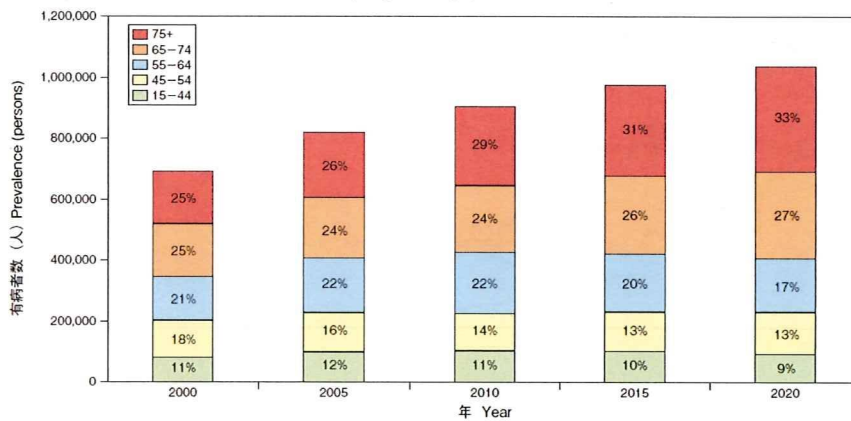


Fig. 9-08 年齢階級別がん5年有病者数推計 (15歳以上) 女性

(出典：財団法人 がん研究振興財団 ‘がんの統計’ 07)

時間制御や感度増幅を図ることに主眼が置かれて開発が進められている。

最近の開発話題では2008年1月に肝細胞特異性を付与したガドリニウム造影剤 (EOB・プリモビスト) が上市されており、これは従来から使用されてきた Gd 造影剤である Gd-DTPA (マグネビスト) にエトキシベンジル基を導入した Gd-EOB-DTPA であると公表されている⁵⁾。この造影剤は従来の4分の1の投与量で造影効果が得られると報告されている⁶⁾。また、2008年に入って、先発医薬品から徐々にジェネリック医薬品への移行が進んでいる。マグネビスト (ガドペンテト酸メグルミン：バイエル薬品) につい

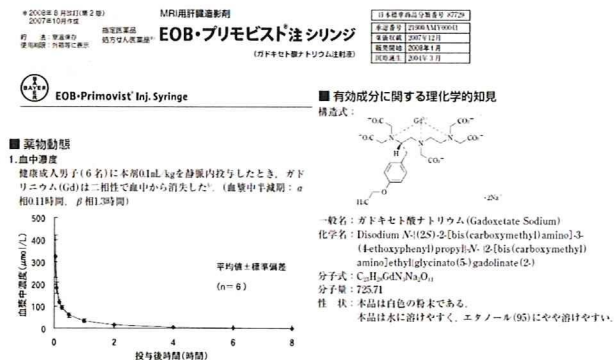


Fig. 9-09 改良された Gd 造影剤の一例 (出典：バイエル薬品(株)商品取扱説明書)

では富士製薬工業、シオノケミカル、大洋薬品工業、大興製薬の各社から販売が開始された。非イオン性 MRI 用造影剤であるオムニスキャン（ガドジアミド水和物：第一三共）についても東和薬品、光製薬の両社から販売された (Fig. 9-10)。これらジェネリック医薬品への移行は今後も拡大していくと予想される。

また、造影剤の改善とともに装置の高磁場化も進められており、より鮮明で高感度な診断に向けて検討が行われている。通常、普及型 MRI は 0.5~1.5T (テスラ) が多くとされているが新潟大学脳研究所には 7T や世界初の縦型 3T の MRI が設置されている⁷⁾。一方、実用レベルではないがアメリカで 2004 年に 9.4T の MRI が開発・公開されている。これほどの超高磁場ではナトリウム、リン、炭素、窒素、酸素原子からの信号を感知することが可能となり、より多くの情報が得られるようになる⁸⁾。これらの高磁場型 MRI は現在、脳機能を調査対象としており、将来において一般医療機器として利用される可能性もあるが、一方で一般医療診断は 3T 程度で十分との意見⁹⁾もある。

今後、高齢化社会への移行に伴ってますます画像処理技術の重要性が増し、早期発見の観点からさらに微小な病変部を検出できる高感度技術が求められると予想され、安価で効果的な造影剤が開発されれば高価な高磁場型機器を用いた画像診断よりも患者にとって経済的な負担の少ない造影剤 MRI が最善の選択となりうる。そういった観点から今後の造影剤の果たす役割は非常に大きいと予想される。

9-4 まとめ

本研究は Gd イオンに配位するキレートを工夫することによってシュガーボール構造を実現し、糖鎖の構造を変えることで組織選択性を付与することを可能にし、またその独自構造により血管内に滞留して長時間の可視化及び感度向上を図るという社会ニーズの本流に沿った研究といえる。MRI 造影剤はいまだ未開発の領域を多く残している分野であり社会的な期待も大きい。本研究において効果的な造影剤を開発するとともに更に知見を集積し、静岡が今後も医療技術発展の牽引役となれるよう期待したい。

909AS

※年月日：2009年9月改訂(第3版)
※日付：2009年6月改訂

		日本標準品番号 87729			
		シリンジ5mL	シリンジ10mL	シリンジ15mL	シリンジ20mL
承認番号	22006AMK 01381000	22006AMK 01382000	22006AMK 01383000	22006AMK 01384000	
承認収載	2008年7月	2008年7月	2008年7月	2008年7月	
販売開始	2008年8月	2008年8月	2008年8月	2008年8月	

【特長】：しゃやぶ、室温保存
使用期限：シリンジ及び外袋に表示の使用期限内に使用する
こと。
包装以上の注意：「取扱い上の注意」の項が関
連する。処方せん医薬品
(注意→医師等の処方せんにより使用すること)

MRI用造影剤
ガドペンテト酸メグルミン 静注液 37.14% シリンジ 5mL 「タイヨー」
ガドペンテト酸メグルミン 静注液 37.14% シリンジ 10mL 「タイヨー」
ガドペンテト酸メグルミン 静注液 37.14% シリンジ 15mL 「タイヨー」
ガドペンテト酸メグルミン 静注液 37.14% シリンジ 20mL 「タイヨー」

MEGLUMINE GADOPENTETATE
ガドペンテト酸メグルミン注射液

【特長】	【効能・効果】
(1) ショック、アナフィラキシー症候群の重篤な副作用が 発現することがある。特に腎臓毒性の患者ではそれ 以外の患者よりも高い頻度で重篤な副作用が発現するおそ れがある。 (2) 本剤の投与にあたっては、必ず検査技師の準備を行うこ と。 (3) 本剤を腎臓内に投与すると重篤な副作用を発現するおそ れがあるので、経管内には投与しないこと。	組織共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 剤・腎臓造影 腎臓部・四肢造影
【用法・用量】	【用法・用量】
通常、成人には本剤0.2mL/kgを静脈内注射する。 腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kgを静脈内注射する。 腫瘍から下記までを連続して造影撮影する場合は、0.4mL/kg を静脈内注射する。	通常、成人には本剤0.2mL/kgを静脈内注射する。 腎臓を対象とする場合は、本剤0.1mL/kgを静脈内注射する。

2019年11月改訂(第1版)

非イオン性MRI用造影剤
【処方せん医薬品】

ガドジアミド 静注 32% シリンジ 5mL 「トウワ」
ガドジアミド 静注 32% シリンジ 10mL 「トウワ」
ガドジアミド 静注 32% シリンジ 15mL 「トウワ」
ガドジアミド 静注 32% シリンジ 20mL 「トウワ」

【ガドジアミド注射液】
GADODIAMIDE INTRAVENOUS INJECTION 32% SYRINGE 5mL
"TOWA" / SYRINGE 10mL "TOWA" / SYRINGE 15mL "TOWA" /
SYRINGE 20mL "TOWA"

		日本標準品番号 87729	
		承認番号	販売開始
シリンジ5mL	22106AMK02019	2009年11月	2009年11月
シリンジ10mL	22106AMK02021	2009年11月	2009年11月
シリンジ15mL	22106AMK02022	2009年11月	2009年11月
シリンジ20mL	22106AMK02021	2009年11月	2009年11月

製薬：東和薬品
使用期限：外用、シリンジにのみ

【特長】	【効能・効果】
本剤を経管内に投与すると重篤な副作用を発現するおそ れがあるので、経管内には投与しないこと。	組織共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 剤・腎臓造影 腎臓部・四肢造影
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	【用法・用量】
本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往 歴のある患者	通常、成人には本剤0.2mL/kgを静脈内注射する。 腎臓を対象とする場合は、本剤0.1mL/kgを静脈内注射する。

Fig. 9-10 ジェネリック医薬品造影剤の例¹⁰⁾

- 465 -

参考資料：

- 1) 静岡県産業部商工業局企業立地推進室
- 2) 高橋睦正：全身のMRI；南江堂（1993）
- 3) 財団法人 がん研究振興財団 がんの統計' 07
- 4) 白石 貢一，横山 昌幸：ターゲティングを用いたMRI造影剤．DDS 23：33-39. 2008
- 5) バイエル薬品株式会社「EOB・プリモビスト注シリンジ」商品取扱説明書
- 6) 谷本 伸弘. 3. MRI：造影剤の進歩．肝臓 2006；47：187-194
- 7) http://www.bri.niigata-u.ac.jp/~neuroweb/laboratory/bri_003.html
- 8) NEDO海外レポート NO.943, 2004. 11. 4
- 9) 第 24 回日本医用画像工学会大会レポート 講演「High-Field MRI and Brain Science：高磁場 MRI による脳機能の研究—7T 時代を迎えて—」中田力（新潟大学脳研究所・統合脳機能研究センター）
http://www.innervision.co.jp/05report/2005/05r_05_09_04.html
- 10) 大洋薬品工業株式会社「ガドペンテト酸メグルミン静注液 37.14%シリンジ 5mL「タイヨー」」商品取扱説明書、東和薬品株式会社「ガドジアミド静注 32%シリンジ 5mL「トーワ」」商品取扱説明書、

10. 結語

10. 結語

平成 21 年度まで (平成 19 年度～21 年度) の研究では、次のことが明らかになった。

平成 20 年度までに創製したシュガーボール dendrimer 型 Gd-DTPA-糖錯体を 5 つの項目 ((i)鎖式あるいは環式、(ii)対称型あるいは非対称型、(iii)糖誘導体あるいは非糖誘導体、(iv)加水分解経路あるいは非加水分解経路) (v)に従って分類すれば、次の 4 つのカテゴリー (①～④) に分類される。(Table 10-01)

Table 10-01 MRI 造影剤の開発 分子設計カテゴリー

カテゴリー		①-1	①-2	①-3	①-4	②	③-1	③-2	④-a	④-b
i	鎖式	○	○	○	○	○	×	×	○	複合機能化 MRI 造影剤
	環式	×	×	×	×	×	○	○		
ii	対称型	○	○	×	×	○	○	×		
	非対称型	×	×	○	○	×	×	○	○	
iii	糖誘導体	○	×	○	×	○	○	○	○	
	非糖誘導体	×	○	×	○	×	×	×	×	
iv	加水分解経路	×	×	×	×	○	×	×	×	
	非加水分解経路	○	○	○	○	×	○	○	○	
v	配位子の主鎖に置換基を導入する	×	×	×	×	×	×	×	○	

- ① 最も注力した MRI 造影剤
- ② 次に注力した MRI 造影剤
- ③ 第 3 番目に注力した MRI 造影剤
- ④ その他：(a) 配位子の主鎖に置換基を導入する MRI 造影剤
(b) 複合機能化 MRI 造影剤

それぞれの合成戦略で創製された①～④のカテゴリーの Gd-DTPA 錯体を *in vitro* 及び/又は *in vivo* により評価した。その結果を以下に求纏める。

評価結果より、①では、Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) (緩和速度 $r_1 = 8.1 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$ (37°C))、Gd-DTPA-Phenylalanine (緩和速度 $r_1 = 11.0 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$ (37°C))、Gd-DTPA-Aspartic acid (緩和速度 $r_1 = 10.4 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$ (37°C)) が優れた MRI 造影剤としての性質を有している。②では、Gd-DTPA-DEN-OH で示される Gd-DTPA 錯体誘導体が特に優れた MRI 造影効果を示した ($r_1 = \text{約 } 30 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$)。しかし、Gd-DTPA-DEN-OH 錯体の再現性は非常に難しく、平成 21 年度に構造決定を持ち越すことになった。しか