

《報告》

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 日本核医学会

作業メンバー

- ・日本核医学会 PET 核医学ワーキンググループ
代表 福田 寛
委員 玉木長良, 畑澤 順, 井戸達雄, 遠藤啓吾, 御前 隆, 石田良雄, 越智宏暢,
米倉義晴, 桑原康雄
- ・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
FDG-PET ワーキンググループ
主査 鳥塚莞爾
委員 小西淳二, 古賀佑彦, 西村恒彦, 伊藤健吾, 岩田 錬, 宇野公一, 前田 稔,
窪田和雄
- ・同上 放射性医薬品専門委員会核薬学ワーキンググループ
主査 佐治英郎
委員 井上 修, 岡田昌二, 鈴木和年, 田中 彰, 安原真人
オブザーバ: 三宅義徳, 久下裕司
協力: 千田道雄, 伊藤正敏

(複数の委員会に所属する委員は一所属のみ記載)

(核医学 38: 131-137, 2001)

はじめに

わが国において PET 診断用放射性薬剤 (PET 薬剤) が核医学診断に応用されてはや 20 年が経過した。この間、臨床応用を目指した PET 薬剤の新規開発や製造技術の開発・改良, PET 診断機器の開発などの研究が活発に進められてきた。今日では全国で 30 か所以上の PET センターが誕生し、癌診断を始めとして脳機能, 心機能, 肺機能, 膵機能などの診断分野において多大の成果を上げつつある。その結果として平成 8 年には ^{15}O 標識酸素ガスを利用した PET 核医学診断法が健康保険診療として認められた。さらに癌診断のための ^{18}F -2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (FDG), ^{11}C -メチオニン, 脳機能診断のための H_2^{15}O , ^{18}F -FDOPA などが盛んに臨床診断に応用されている。なかで

も FDG を用いる PET 検査は高度先進医療として承認されており、今日に至るまで各施設において多くの症例が蓄積している。その臨床的有用性は高く、欧米においてはすでに一部の疾患が保険診療の対象となっている。わが国においても、その有用性について学会、学会誌等で多くの報告があり、FDG は、近い将来保険 (薬価) に収載される可能性が高い薬剤と期待される。

これらの PET 薬剤は、いずれも短寿命核種で標識されているため、現在は商業ベースでは供給されておらず、利用サイトで自家製造されている。これまで、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によって成文化されてきたガイドラインに基づいて、各 PET 施設で PET 検査が行われてきた。日本核医学会では、現在、院内製造の FDG を用いた PET

検査の保険診療採用を目指しているが、院内製造の注射薬剤 FDG を用いた PET 検査を安全にかつ効果的に行うために、(1) 製造施設の作業環境と製造管理体制、(2) FDG 合成装置の性能および設置基準、(3) FDG の品質、製造法と検定法、(4) PET 装置、(5) 臨床使用についてのガイドラインを学会として定めることにした。ガイドラインを策定するにあたっては、これまで日本アイソトープ協会の部会でまとめられたガイドライン^{1,2)}を参考にして、これを見直した。

文献 1 RADIOISOTOPES 1999; 48: i-xxxvi.

文献 2 RADIOISOTOPES 2000; 49: i-iv.

検討項目

以下の項目について検討した。

1. PET 診断用放射性薬剤製造施設における自動合成装置の設置および作業に関するガイドライン
2. 自動合成装置の要件
3. FDG 品質規格
4. PET 装置
5. 臨床使用ガイドライン (適応、投与方法、測定法、定量法、被曝線量)

1. PET 診断用放射性薬剤製造施設における自動合成装置の設置および作業に関するガイドライン

1.1 PET 診断用放射性薬剤の製造に関しての特殊性

PET に利用される核種は、極端に半減期が短くかつガンマ線を放出するので、放射性薬剤の製造は、作業員の放射線被曝を防ぐため放射線に対する遮蔽装置を有するヒュームフードやホットセルの中で作業を進めると共に、放射性物質の散逸を防ぐため密閉された系で行われている。

一般に放射線防護の観点からは、作業室を陰圧として放射性物質の室外への散逸を防ぐことが要求されている。一方医薬品の品質保全の観点からは、製品に有害菌および異物が混入することを防ぐために清浄空気を導入して作業室を陽圧とすることが求められている。したがって、PET 診断用

放射性薬剤製造に当たってはこの相反する条件を合理的に解決し、製品の品質確保および作業員の安全に努めなければならない。

このガイドラインは、自動合成装置を用いて PET 診断用放射性薬剤 (PET 薬剤) を院内自家使用の注射剤として製造する際の自動合成装置の設置および作業に関し、必要事項を定める。

なお、適用にあたっては、放射線障害防止法、同施行規則、医療法、同施行規則、日本薬局方、薬局等構造設備規則、放射性医薬品基準等の関係法規・基準ならびに、本ガイドラインに基づいて、各施設の状況を考慮して、それぞれの施設に適したガイドラインを個別に作成することが望ましい。

1.2 自動合成装置設置の要件

1.2.1 作業環境

PET 薬剤において、特に注射剤の調製・分注および、品質検定をする施設の作業環境は清浄でなければならない。かつ、作業環境は機能性を損なわないように工夫する。

また、放射線障害防止の観点から自動合成装置は十分な放射線遮蔽能力を有するホットセル内に設置し、自動合成装置本体に付随する用具等についても、必要に応じ十分な遮蔽を施さなければならない。

1.2.2 作業環境の基準

作業環境として次の基準を満たすことが望ましい。

作業室 (ホットラボ、調剤室、品質検定室等) は環境微粒子、環境微生物に対し高い清浄度が保たれていること。

密閉系の自動合成装置を用いて薬剤を製造するためのホットセルの清浄度は、クラス 10,000 より高い清浄度であること。ただし、半開放系で合成するシステムを用いる場合は、クラス 1,000 より高い清浄度であること。

開放系での合成試薬の調製、品質検定用試料の採取等、無菌操作が必要とされる作業は、ク

ラス 100 より高い清浄度の環境で行うこと。

1.3 作業の基準

製造する PET 薬剤については、規格および試験方法、製造方法等について定めた製品標準書を品目ごとに作成し、それに従うこと。

PET 薬剤の製造に当たっては、製造工程の管理、作業管理、保管管理等について定めた製造管理基準書を施設ごとに作成し、それに従うこと。

PET 薬剤の製造に当たっては、作業環境を適正に保つため、構造設備の衛生管理、作業員の衛生管理等について定めた製造衛生管理基準書を作業所ごとに作成し、それに従うこと。

PET 薬剤の品質管理に当たっては、検体の採取方法、試験結果の判定方法等について定めた品質管理基準書を施設ごとに作成し、それに従うこと。

放射線作業に従事する作業者の放射線防護に関しては、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律および使用施設の放射線障害予防規定に従うこと。

1.4 製造管理体制

PET 薬剤の製造については、核種の製造から最終製品の調製まで、すべての工程を臨床の使用現場に密接して行うことから、製造環境の整備と共に製造および製剤の品質についての管理体制を整備し、責任の所在を明確にする必要がある。そのため、製造工程全体の管理をする製造管理者、製造管理責任者および品質管理責任者を定める。

製造管理者は薬剤師が望ましく、また品質管理責任者は製造管理責任者とは異なる者が担当することを原則とする。

1.5 記 録

(1) PET 薬剤の製造に関する記録、品質管理に関する記録、薬剤の供給に関する記録、衛生管理に関する記録等は容易に閲覧できる方法で記録し、5 年間保存すること。

(2) 以上の記録にあたって、計測データに関するものは、できる限り、自動印字、自動記録などの客観性が保てる方法で記録・保存すること。

2. 自動合成装置

自動合成装置は薬事法において承認されたものを用いること。また、同装置を使用して得られる PET 薬剤の品質が次項 3. に述べる放射性薬剤としての規格に適合していること。その他の項目については、「放射性医薬品基準」の通則および製剤総則を準用すること。

3. 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) 注射液の品質規格

本品は、水性の注射剤で、フッ素 18 を 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコースの形で含む。

本品は、担体として 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコースを含むことができる。

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。

本品の比放射能は、検定日時において、2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース 1 mg に対し、200 MBq 以上である。

[製 法]

本品は、ネオン 20 に重陽子を照射して得られるフッ素 18、または酸素 18 に陽子を照射して得られるフッ素 18 を用いて製した 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) を精製した後、注射剤の製法により製する。

[性 状]

本品は、無色または微黄色澄明の液である。

[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。

(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(1)により確認する。

[pH] 5.0 ~ 8.0

[純度試験]

(1) 放射化学的異物 トリエチルアミン/メタノール(1:1000)またはアセトニトリル/水(95:5)を展開溶媒として、薄層クロマトグラフ法、またはアセトニトリル/水を溶離液として液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース(^{18}F)の画分以外の放射能は薄層上また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2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース(^{18}F)の画分は2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース溶液(1:1000)の適量を同様に展開または移動し、薄層上または液体クロマトグラム上の位置を確認する。なお、薄層板は薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製されたものを用いる。液体クロマトグラフ法における固定相は逆相用カラムを用いる。

(2) 異核種 確認試験(1)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。

(3) アルミニウムイオン 本品の一定量につきアルミニウムイオン試験紙法によりその濃度を測定するとき、その濃度は10 ppm 以下である。

(4) クリプトフィックス 222 製法においてクリプトフィックス 222 を用いて製した本品については、純度試験(1)における薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき、その濃度は40 ppm 以下である。

(5) テトラブチルアンモニウムイオン 製法においてテトラブチルアンモニウムイオンを用いて製した本品については、吸光度測定法を用いて試験を行うとき、その濃度は100 ppm 以下である。

[エンドトキシン試験]

試験を行うとき、これに適合する。

[無菌試験]

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、ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。

4. PET 装置(ポジトロン CT, ポジトロンカメラ, PET カメラ)

薬事法において承認されている装置を使用すること。測定の物理的定量性を確保するため、以下の作業を定期的に行うこと。

4.1 PET 装置とガンマカウンター、キュリーメータ(ドースメータ)との較正

月一回程度、上記の測定装置間の相互較正(cross calibration)を行う。具体的測定方法は別に定める。

4.2 PET 装置検出器の normalization

較正用線源を用いて、検出器間の感度補正を行う。週一回程度行うのが望ましい。

4.3 トランスミッションスキャン

放射線の吸収補正は、PET の物理的定量性を保証する重要な因子である。しかし、吸収補正のためのトランスミッションスキャンは時間がかかり、患者に長時間の臥床を強いること、検査のスループットを下げること、必ずしも S/N の良くないスキャンでは、ノイズを増幅することなど問題点も多い。このため、標識化合物の投与前にトランスミッションスキャンを5~10分行う通常の方法以外に以下のような方法が試みられている。なお、腫瘍検出の目的の場合には、トランスミッションスキャンを行わずに視覚的判定あるいは単に腫瘍/周囲正常組織比をとる方法も行われている¹⁾。また、脳では、頭部が均一な吸収係数を持つと仮定して計算により吸収補正を行う方法もある。

(1) 投与前に1~2分のごく短い時間でトランスミッションスキャンを行い、このデータから体組織の輪郭を抽出して、吸収補正用のサイノグラム(sinogram)を作成する方法²⁾

(2) 静注後エミッションスキャンを行った後にトランスミッションスキャンを行う方法(post injection transmission)³⁾

(3) エミッションスキャンとトランスミッションスキャンを同時に行う方法⁴⁾

文献 1 Imran MB, et al. *J Nucl Med* 1998; 39: 1219–1223.

文献 2 Xu M, et al. *IEEE Trans Nuc Sci* 1996; 43: 331–336.

文献 3 Smith RJ, Karp JS. *IEEE trans NS* 1994; 41: 1526–1531.

文献 4 Meikle SR, et al. *J Nucl Med* 1995; 9: 1680–1688.

5. 臨床使用のガイドライン

5.1 適 応

これまで、論文等で有用性が確認されているのは下記の疾患である。

- (1) 悪性腫瘍の診断, 病期診断, 再発・転移診断
- (2) 心筋組織の虚血およびバイアピリティ診断
- (3) 部分てんかんの焦点の診断
- (4) 痴呆などの脳変性疾患の鑑別診断

上記の疾患のうち、臨床的有用性、医療経済効果^{1,2)}に関するデータが蓄積しつつある対象疾患は以下のとおりである。

- (1) 肺癌の診断, 病期診断および転移・再発の診断
- (2) 食道癌の診断, 病期診断および転移・再発の診断
- (3) 大腸癌の診断, 病期診断および転移・再発の診断
- (4) 悪性リンパ腫の診断, 病期診断および転移・再発の診断
- (5) 悪性黒色腫の診断, 病期診断および転移・再発の診断
- (6) 頭頸部癌の診断, 病期診断および転移・再発の診断
- (7) 乳癌の診断, 病期診断および転移・再発の診断
- (8) 部分てんかんの焦点の診断
- (9) 心筋組織のバイアピリティ診断
- (10) 脳腫瘍の原発部位および再発と壊死の鑑別診断
- (11) 膵癌の鑑別診断
- (12) 転移性肝癌の診断
- (13) 原発不明癌の原発巣診断
- (14) 子宮癌, 卵巣癌の再発・転移診断

(15) アルツハイマー病などの痴呆性疾患の鑑別診断

今後の臨床データの蓄積により対象疾患が増加することが予想されるので、一定期間後に本ガイドラインを見直すことにする。

文献 1 FDG Positron Emission Tomography CAG-00065 Decision Memorandum. December 15, 2000 (Health Care Financing Administration USA).

文献 2 *RADIOISOTOPES* 2000; 49 (3): 77–115.

5.2 集積メカニズム

FDG はグルコースと同様に細胞膜を通過し、ヘキソキナーゼによるリン酸化を受けて 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース-6 リン酸となる。しかし本物質は解糖系の以後の酵素との反応が著しく遅くなる。また、膜透過性も低いために細胞外に逆拡散しないので、脳や心筋、腫瘍など、グルコース消費率が高くグルコース-6-ホスファターゼ活性の低い組織では細胞内に蓄積することになる。すなわち FDG 投与後十分な時間が経過すると、組織内の放射能は局所グルコース糖消費量の指標となる。また、上記の反応はグルコースと競争的であり、FDG の組織内への取り込みからブドウ糖消費量を測定するモデルが提唱されている。

5.3 投与量・方法

二次元データ収集の場合には 150～370 MBq (または 4～6 MBq/kg 体重) を、三次元収集の場合には、74～185 MBq (または 1.5～3 MBq/kg 体重) を静脈内に投与する。三次元収集の場合、PET 装置の軸方向視野の長さによってシステム感度・高計数率特性が異なるので、装置毎に NECR (noise equivalent count ratio) を測定しておくことが望ましい。

5.4 検査法および定量法

5.4.1 脳の検査および脳グルコース消費率の定量

脳の検査では 6 時間程度の絶食を原則とする。定量を行う場合は、静注直後より撮像終了まで頻

回動脈血(または動脈化静脈血)の採血を行い、血漿中の放射能濃度を測定する。さらに血漿中のグルコース濃度も測定する。PET撮像は、投与直後より連続的な動態イメージングを行うか、投与40～90分後から十分なカウントの画像一枚を撮像する。血液放射能曲線(入力関数)、血液グルコース濃度および、PETで測定した組織放射能(Bq/ml)の値から、kinetic法¹⁾あるいはARG法²⁾を用いてグルコース消費率を計算する。測定原理、測定法の詳細は参考文献を参照すること。計算に用いるlumped constant(LC)の値として0.42または0.52を用いるが、どちらの値を用いたか明記する必要がある。また簡便な定量法として血液と心筋の時間放射能曲線からパトラックグラフ解析法によりK complexを算出して、グルコース消費率を計算する方法も用いられる³⁾。また、対側健常部位との比や視覚的判断により診断を行う場合もある。

- 文献1 Phelps ME, et al. *Ann Neurol* 1979; 6: 371-388.
 文献2 Hunag SC, et al. *Am J Physiol* 1980; 238: 69-82.
 文献3 Patlak CS, et al. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1983; 3: 1-7.

5.4.2 心筋検査および心筋グルコース消費率の定量

心筋のFDG検査の場合、脳や腫瘍の検査と異なり、正常心筋に十分FDGを集積させるのが一般的である。そのためにFDG投与60分前に経口ブドウ糖(50-75g)負荷を行い、血糖値を120-150mg/dl程度に上昇させる。また糖尿病など耐糖能の異常を示す場合にはインスリンを投与したり、さらにはインスリンとブドウ糖の点滴静注下(これをインスリンクランプとも言う)にFDGを投与するケースが多い。このように正常心筋にFDGを集積させた場合には梗塞心筋のみが集積低下するため、心筋のバイアビリティの判定に役立つ。このような状態では病変部のFDGの集積を心筋の最大集積に対する割合(% uptake)で半定量化することができる。それに対し、絶食下で(血糖値で100mg/dl以下)FDGを投与すると、虚血心筋や

障害心筋のみを陽性に集積させることができる。この場合、% uptakeの評価はできず、何らかのFDGの集積の定量的解析が必要となってくる。その場合にはStandardized Uptake Value(SUV)などの定量化を行い、どの程度集積増加しているかを検討する必要がある。このように検査の目的に応じてブドウ糖負荷や絶食下でのFDGの検査を行う。

定量を行わずにセグメント毎の取り込みの視覚的判断により診断を行うこともあるが、心筋グルコース消費率の定量的測定には原則として脳での定量法に準じた方法がとられている。脳と異なり、動態画像で左室や左房の時間放射能曲線から入力を算出できるため¹⁾、動脈採血は一般に行われない。また簡便な定量法として血液と心筋の時間放射能曲線からパトラックグラフ解析法によりK complexを算出する場合もある²⁾。上記の場合LCの値として0.67を利用するのが最も一般的であるが³⁾、病態でLCが大きく変化することも報告されており、心筋グルコース消費率の定量的測定には問題点も多い。さらに簡便な方法として、腫瘍で用いるような投与量に対する体重あたりの集積量(SUV)に準じた方法も利用されている⁴⁾。

- 文献1 Henze E, et al. *J Nucl Med* 1983; 24: 987-996.
 文献2 Gambhir S, et al. *J Nucl Med* 1989; 30: 35-366.
 文献3 Ratib O, et al. *J Nucl Med* 1982; 23: 577-586.
 文献4 Tamaki N, et al. *J Nucl Med* 1991; 32: 2152-2157.

5.4.3 腫瘍検査および腫瘍のFDG取り込みの定量

高血糖では心臓、骨格筋への集積が増大し、腫瘍への集積が低下するので、6時間以上の絶食が望ましい。また検査時に血糖値(120mg/dl以下が望ましい)の確認が必要である。FDG静注後は、PET検査開始まで安静を保つこと。会話、歩行などによる筋へのFDG取り込み上昇が診断の妨げになることがある。膀胱の放射能が診断の妨げになることが多いので、スキャン開始直前に排尿させる。また、目的に応じて導尿や利尿を行うことも有効である。

定量を行わずに視覚的判定によることが多いが、腫瘍の相対的 FDG 取り込みを示す SUV (Standardized Uptake Value) あるいは腫瘍 / 筋肉 (正常組織) 比を用いる。DAR, DUR, SUR も呼び方は異なるが SUV と同じ指標である。SUV (DAR) は (1) 式で定義され、組織の FDG 取り込みを投与量と被験者の体重で補正したもので、無単位指標である¹⁾。また、体重のかわりに体表面積を用いることもある。

$$\text{SUV (DAR)} = \frac{\text{組織放射能 (Bq/g)}}{\text{投与量 (Bq)} \div \text{体重 (g)}} \quad (1)$$

本来、DAR は動物を用いた体内放射能分布測定実験で定義されていた指数である。この場合、組織放射能は Bq/g で表されるので問題はないが、PET で測定された組織放射能は Bq/ml で表される。組織の比重を 1.0 (g/ml) と仮定すれば初めて SUV は無単位指標となる。一般的にはこの方法が採られているが、比重 1.0 を仮定せず g/ml の単位を付けても良い。

文献 1 Kubota K, et al: *J Nucl Med* 1985; 26: 37-42.

5.5 使用上の注意

5.5.1 投与基準

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合に投与すること。また投与量は 5.3 に定める基準に従い、必要最少量とする。

(1) 原則禁忌

一般状態が極度に悪い患者には投与しないこと。

(2) 妊婦への投与

妊婦または妊娠している可能性のある女性および授乳中の女性には、原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。

(3) 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

(4) 小児への投与

小児に対する安全性は確立していない(現時点では十分な臨床経験が得られていない)。診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

5.5.2 被曝線量 (MIRD 法による算出¹⁾)

臓器	成人	15 歳	10 歳	5 歳	1 歳
赤色髄 (mGy/MBq)	0.011	0.014	0.022	0.032	0.061
膀胱壁 (mGy/MBq)	0.16	0.21	0.28	0.32	0.59
Effective dose equivalent (mSv/MBq)	0.019	0.025	0.036	0.050	0.095

文献 1 ICRP Publication 80 1998: 49.