

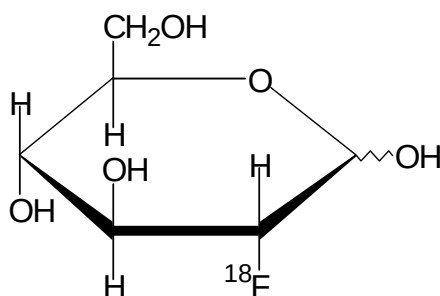
審査報告書

平成 17 年 5 月 17 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] FDG スキャン、FDG スキャン-MP (FDG スキャン注、FDG スキャン-MP 注に変更予定)
- [一般名] フルデオキシグルコース (^{18}F)
- [申請者] 日本メジフィジックス株式会社
財団法人先端医学薬学研究センター
- [申請年月日] 平成 12 年 3 月 30 日 (製造承認申請)
- [剤型・含量] 1 バイアル (2mL) 中に、フルデオキシグルコース (^{18}F) として 185MBq (検定日時において) を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FO}_5$

分子量: 182.15

化学名: (日本名) 2-デオキシ-2-フルオロ- ^{18}F -D-グルコピラノース
(英 名) 2-deoxy-2-fluoro- ^{18}F -D-glucopyranose

- [特記事項] 放射性医薬品
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 17 年 5 月 17 日

- [販 売 名] FDG スキャン、FDG スキャン-MP (FDG スキャン注、FDG スキャン-MP 注に変更予定)
- [一 般 名] フルデオキシグルコース (^{18}F)
- [申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社、財団法人先端医学薬学研究センター
- [申請年月日] 平成 12 年 3 月 30 日 (製造承認申請)

[審査結果]

本剤の有効成分であるフルデオキシグルコース (^{18}F) (^{18}F -FDG) を用いる PET 検査 (FDG-PET) の有用性については、既に国内外の成書、公表論文、教科書等にも記載されるような事柄であり、本邦の医療現場においても自家製造された ^{18}F -FDG の使用実績があること等から、申請者により実施された臨床試験成績は GCP 上の問題から参考資料とされているが、本剤の有効性は一定の要件の下で認められるものと判断する。また、安全性についても、糖尿病患者等の撮像上注意すべき患者の選択や放射性医薬品であることを踏まえた取り扱い等に必要ながあるが、本剤が適切な対象及び環境で使用されるという前提の下で、以下の用法・用量においては承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

<効能・効果>

1. 悪性腫瘍の診断

- (1) 肺癌、乳癌 (他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合) の診断
- (2) 大腸癌、頭頸部癌 (他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合) の診断
- (3) 脳腫瘍 (他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合) の診断
- (4) 膵癌 (他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない場合) の診断
- (5) 悪性リンパ腫、悪性黒色腫 (他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合) の診断
- (6) 原発不明癌 (リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合) の診断

2. 虚血性心疾患 (左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合) の診断

3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断

<用法・用量>

通常、成人には本剤 1 バイアル (検定日時において 185MBq) を静脈内に投与し撮像する。投与量 (放射能) は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74MBq、最大 370MBq までとする。

審査報告（1）

平成 17 年 4 月 5 日作成

1. 品目の概要

[申請時販売名]	FDG スキャン、FDG スキャン-MP（FDG スキャン注、FDG スキャン-MP 注に変更予定）
[一 般 名]	フルデオキシグルコース（ ^{18}F ）
[申 請 者]	日本メジフィジックス株式会社 財団法人先端医学薬学研究センター
[申請年月日]	平成 12 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	1 バイアル（2mL）中に、フルデオキシグルコース（ ^{18}F ）として 185MBq（検定日時において）を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	肺結節及び肺癌転移の診断、乳腺腫瘍及び乳癌転移の診断、大腸癌再発の診断、頭頸部癌の診断
[申請時用法・用量]	通常、成人には 185MBq を静脈内に投与し、投与後 40 分以降に被検部を撮像する。投与量は、年齢、体重により適宜増減する。
[特 記 事 項]	放射性医薬品

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）等とが統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会、判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

陽電子放出断層撮影法（Positron Emission Tomography：以下、PET）は、陽電子を放出する放射性同位体を含む薬剤を患者に投与し、その体内分布を画像化して、臓器の生理的・生化学的機

能や悪性腫瘍等の診断を行うものであり、単光子放出断層撮影法（Single Photon Emission CT）等の核医学検査と比べ、①検出感度が高い、②空間分解能（解像力）が高い、③定量性に優れるという利点がある。また、PET には 1 回の投与で全身の病変を検索できるという利点もある。

PET に使用する薬剤として、Ido らによって報告されたフルデオキシグルコース（ ^{18}F ）（以下、 ^{18}F -FDG）が知られている（J Labelled Comp Radiopharmaceut, 14: 175-183, 1978）。 ^{18}F -FDG は、グルコースの 2 位の水酸基を陽電子放出核種である ^{18}F で置換したグルコース誘導体であり、グルコースと同様にグルコーストランスポーター（以下、GLUT）を介して細胞内に取り込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化を受けるが、グルコースと異なりホスホグルコースイソメラーゼによるフルクトースへの異性化反応を受けず、リン酸化体として細胞内に滞留する。生体内で ^{18}F -FDG が取り込まれやすい細胞としては、正常細胞に比べグルコースの取り込みと代謝が亢進している腫瘍細胞、脂肪酸代謝からグルコースを利用する代謝系に移行している心筋虚血領域細胞及び神経細胞の興奮状態とされるてんかん領域細胞がある。

本邦及び海外において、1980 年代から医療機関内で自家製造された ^{18}F -FDG を用いる PET 検査（FDG-PET）が、悪性腫瘍、虚血性心疾患やてんかん等を対象に臨床使用されてきた。本邦では、平成 5 年に高度先進医療として FDG-PET が承認され、高度先進医療として普及し、平成 13 年 12 月には ^{18}F -FDG の院内合成用の放射性医薬品合成設備が医療用具として、①悪性腫瘍診断におけるグルコース代謝異常の評価、②心筋のグルコース代謝能の評価、③てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認を効能・効果（使用目的）として承認された（承認番号 21300BZY00671000）。平成 14 年 4 月には医療機関で自家製造された ^{18}F -FDG による FDG-PET に関し、悪性腫瘍（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫）、虚血性心疾患及びてんかんの診断が一般の保険診療の対象となった。

海外では、米国で平成 6 年に The Methodist Medical Center of Illinois のてんかん発作焦点の診断に用いる ^{18}F -FDG 含有注射剤が承認（NDA 20306）され、その後平成 12 年 3 月に Federal Register に、てんかん、虚血性心疾患及び悪性腫瘍の効能・効果を公表文献で評価し、臨床試験成績を要求しない旨の方針が告示されている。欧州では、平成 14 年に CIS bio international 社がフランス、オーストリア、ベルギー、ドイツ、デンマーク、ギリシャ、スペイン、フィンランド、アイスランド、アイルランド、イタリア、ルクセンブルク、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、スウェーデン及び英国において各種悪性腫瘍に対する効能・効果で ^{18}F -FDG の製造承認を得ている。

現在、国内で FDG-PET を実施しようとする、 ^{18}F -FDG を自家製造するためのサイクロトロンや放射性医薬品合成設備等に多額の費用が必要であり、限られた医療機関（平成 16 年 1 月現在で 71 施設）でしか臨床使用されていない。平成 14 年 10 月に日本核医学会から、 ^{18}F -FDG の製造施設を有しない医療機関においても医薬品として ^{18}F -FDG が使用できるよう早期の供給開始と、既に保険適用となっている範囲と医薬品として開発されている ^{18}F -FDG の適応疾患の整合性をとることを望む旨の要望書が厚生労働大臣に提出されている。

本剤は、 ^{18}F -FDG を 1 バイアル中 ^{18}F として 185MBq（検定日時において）含む PET 用の放射性診断剤である。上述の PET 技術の普及過程と並行して平成 3 年から開発が始められたもので、本剤について実施された国内臨床試験は、申請後に問題があることが判明したが（ト項参照）、その一方で、本剤は既に使用されている ^{18}F -FDG と品質が同等以上であると考えられることから、PET 技術の普及状況等に鑑み、国内外の診療実態に基づく FDG-PET 検査の臨床的有用性は本剤も同様であるとして、申請資料が整理されたものである。

なお、本剤の販売名に関して、機構は、注射薬であることが明確になるような販売名とするよう申請者に検討を求めたところ、販売名は「FDG スキャン注」及び「FDG スキャン-MP 注」に変更することとされている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本剤の製造方法の概略は以下のとおりである。 H_2^{18}O に陽子を照射し、生成した ^{18}F を [] に吸着させ、 [] を用いて溶出させ、得られた ^{18}F 溶液を濃縮乾固した後、クリプトフィックス 222 の存在下、1,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-2-*O*-トリフルオロメタンスルホニル- β -D-マンノピラノース（以下、TATM）とアセトニトリル中で加熱し、TATM のトリフルオロメタンスルホニル基を ^{18}F で置換する。この反応液を濃縮乾固した後、 [] 及び [] を用いて加水分解し、その溶液を []、 []、 [] 及び [] をそれぞれ充てんしたカラムに通過させることにより精製する。この溶液に [] を加えて放射能濃度を調整した後、無菌ろ過フィルターを通してガラス製バイアルに充てんする。

^{18}F -FDG は、 ^{18}F の崩壊に伴い、D-(2- ^{18}O)glucopyranose（2 位が ^{18}O で置換されたグルコース、 ^{18}O の自然界における同位体存在比は 0.205%）に変化すると考えられている。

^{18}F -FDG の規格及び試験方法としては、製剤について、放射性医薬品基準（以下、放薬基）（案）の試験項目として、性状（外観）、確認試験（ガンマ線測定法、薄層クロマトグラフ法）、pH、純度試験（放射化学的異物、異核種、アルミニウムイオン、クリプトフィックス 222、残留溶媒：アセトニトリル）、定量法（ガンマ線測定法）が設定され、また、放薬基（案）以外に設定する試験項目として、浸透圧比が設定されている。この他、放薬基の製剤総則の注射剤の規定等に基づき、実容量試験、無菌試験、不溶性異物試験、エンドトキシン試験が行われることになる。また、試験項目として検討したが、設定しなかった試験として純度試験（アセトニトリル以外の残留溶媒と 2-chloro-2-deoxy-D-glucose（以下、CIDG））がある。

なお、TATM の別紙規格として、性状（外観、融点）、確認試験（核磁気共鳴スペクトル測定法）、旋光度、純度試験（重金属、ヒ素、類縁物質（液体クロマトグラフ法））、乾燥減量、定量法が設定されている。

機構は、本剤が半減期のかなり短い核種を用いた医薬品であることから、製造時間に関する規格の設定の必要性について確認するため、TATM を ^{18}F で置換した後の製造時間等を尋ねた。

申請者は、GMP 上の製造管理として、 ^{18}F で置換した後放射能濃度を調整するまでの時間を [] ～ [] 時間、放射能濃度調整後製造終了までの時間を [] ～ [] 時間と規定し、製品標準書に製造管理値として記載する旨回答したため、機構はこの管理方法について了承した。

機構は、規格項目として検討したが、設定しなかった項目（純度試験：CIDG、アセトニトリル以外の残留溶媒）のうち非放射化学的異物の CIDG 濃度について、液体クロマトグラフ法によるクロマトグラムから CIDG が非放射性的の FDG と同濃度程度あるいはやや多いと見られる点について説明を求めたところ、放射能濃度調整前のバルク溶液 3 ロットの定量値が提出され、その結果から CIDG の濃度 [] ～ [] $\mu\text{g/mL}$ が FDG [] ～ [] $\mu\text{g/mL}$ に対する量になると回答された。なお、本剤は FDG や CIDG の規定量を添加して製造されるのではなく、 H_2^{18}O に混入する F^- や Cl^- が原因で FDG や CIDG が生成するため、本剤中の FDG と CIDG の濃度は必ずしも一定とはならないとのことである。一方、原料である H_2^{18}O については、最終製剤の品質維持及び安定供給を担保するため、F、Cl ともに [] ppm 以下とする管理基準を設定するという説明があり、このことから計算上の上限値としては、FDG が [] μg (1vial, 2mL)、CIDG が [] μg (1vial, 2mL) と計算され、ヒトに投与される FDG 及び CIDG についての最大量（体重 60kg として FDG：0.160 $\mu\text{g/kg}$ 、CIDG：6.88 $\mu\text{g/kg}$ ）は、FDG のイヌ（雌雄）における 2 週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量 1mg/kg の 1/6,250 であり、CIDG のイヌへの単回投与での無影響量（10mg/kg）の 1/1,450 であり、大きな差がある上、実測値は計算上の最大量と大きく異なることから、計算上の最大量が混入する

ことは実際上ないと考えられると回答され、機構は混在する可能性のある CIDG の量はそもそも微量であることも踏まえ、回答を了承した。

また、機構は規格項目として「比放射能」の設定の必要性について回答を求めたところ、本剤は、担体を添加しない製法で製造され、検定日時における放射能が 185MBq と規定されることから「比放射能」についての規格を設けることは非放射性的の FDG の量に関する規格を設けることと同義になることから、非放射性的の FDG の規格設定について検討がなされた。非放射性的 FDG の生成は TATM のトリフルオロメタンスルホニル基を ^{18}F で置換する工程（標識工程）に非放射性的のフッ素が持ち込まれることによる。従って、意図的に H_2^{18}O 中に担体としてフッ素を添加したり、標識工程中にフッ素を担体として直接添加する以外には混入することはなく、 H_2^{18}O 中のフッ素を ppm 以下に管理するとの基準を設けることにより、高比放射能の本剤が得られることが担保されるため、規格を設定する必要性はないと回答され、機構は回答を了承した。

pH の実測値について、1 ロットのみ pH ■ （他は $\text{■} \sim \text{■}$ ）（ $n=3$ 測定値の平均値）と ■ を示していること、また申請当初は規格値が $\text{■} \sim \text{■}$ とされていたが、実際の試験結果は $\text{■} \sim \text{■}$ であり、実測値を勘案すると設定値が広すぎることにについて説明を求めたところ、 ■ を示したロットについては加水分解工程に用いた ■ 由来の ■ を ■ で除去する際の除去率が pH ■ のロットに比べ、低かったことが考えられた。これは ■ での ■ 除去率の変動を反映したものと考えられるが、 ■ は加水分解に用いた ■ を十分に除去できる量を用いており、かつ製造実績からも ■ は十分に除去されており、pH は 5.0～7.5 の規格幅で十分管理できると判断されるため、pH の規格について実測値を勘案し、5.0～7.5 に設定すると回答され、機構はこの回答を了承した。

また、その他の規格値においても、実測値を踏まえた規格値の見直しがなされ、残留溶媒のアセトニトリルの濃度限度値 $\text{■} \text{mg/mL}$ を 0.11mg/mL へ、浸透圧比 $\text{■} \sim \text{■}$ を $\text{■} \sim \text{■}$ に設定し直され、これらの設定値について機構は了承した。

一方、クリプトフィックス 222 の純度試験において、展開溶媒としてメタノール/クロロホルム/酢酸（100）混液（75:24:1）が使用されていたことに関して、医薬品の残留溶媒ガイドライン（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 568 号）から、クロロホルムがクラス 2 に分類される揮発性有機化学物質であることから、他の溶媒に変更できないか検討するよう伝えたと、展開溶媒の変更について検討がなされ、メタノール/アセトン/0.5mol/L 硝酸カリウム溶液混液（7:2:1）に変更され、「分析法バリデーション」及び「規格及び試験方法の設定に関する試験」が行われ、当初の方法と同等の性能を有していることが確認されたため、機構はこの変更内容について了承した。

TATM の規格については、全般的に実測値を踏まえた見直しを指摘したところ、乾燥減量試験の規格設定値が当初の「 $\text{■}\%$ 以下」から「 $\text{■}\%$ 以下」に変更され、機構はこの変更を了承した。

機構は、国内の臨床現場で既に使用されている、合成設備により製造される ^{18}F -FDG と本剤との間に相違する点がないのか、品質、規格等のデータを示した上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、概略以下のように回答した。合成設備により製造される ^{18}F -FDG においては、比放射能、ガンマ線スペクトロメータによる核種の確認、放射性異核種、残留溶媒、CIDG の試験頻度は ■ ごと又は ■ 年に ■ 回以上とされており、E101-2 ポジトロン断層撮影（ ^{18}F FDG を用いた場合）では、製剤の製造に係る衛生管理、品質管理等については、関係学会の定める基準を参考として実施すること（平成 14 年 3 月 8 日付保医発第 0308001 号）とされている。一方、本剤では承認事項となる規格項目（比放射能、CIDG、アセトニトリル以外の残留溶媒を除く）はロット毎に試験され、品質の適否判定がなされる他、申請書の別紙規格の項では、合成原料である TATM についても、合成設備により製造される ^{18}F -FDG に比べ、より細かな規格設定のもとに管理し、さらに製造に用いられる H_2^{18}O 、 ■ 、 ■ などについても独自の品質管理基準を設定するなど、本剤は厳格な GMP 管理下で製造される。これらのこと並びに規格及び規格実

測データの比較検討から、本剤は、国内外で使用されている ^{18}F -FDG との比較において同等以上の品質が担保できていると考える。

機構は、本剤は、臨床現場で既に使用されている、合成設備により製造される ^{18}F -FDG と本質的に相違する点はないと判断し、申請者の回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本剤については、長期保存試験及び苛酷試験が実施されている。試験は ^{18}F の半減期（109.8 分）を考慮した設定となっており、長期保存試験においては、製造直後、ガラスバイアルに充てんし密封後、放射線しゃへい用容器に収納し、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ にて保存し、製造直後及び■時間、■時間及び■時間後の各時点で、規格及び試験方法で設定した各試験（残留溶媒：アセトニトリル、実容量試験を除く）が行われた。また、苛酷試験においては、長期保存試験と同一の保存形態にて、 $60\pm 1^\circ\text{C}$ で長期保存試験と同一の時点で、同一の試験項目で試験が行われた。

その結果、長期保存、苛酷試験の両試験のいずれの保存期間においても各試験項目は設定された規格に適合し、保存による品質の変化は見られず、安定であるという結果が示された。

機構は、本剤がガラス製バイアルに充てんされており、本安定性試験で用いられたロットは pH6.8 以下の酸性領域であるため、この pH 領域においては純度試験（アルミニウムイオン）の結果は了承できるものの、規格値の pH 幅（■～■）においてはアルミナ由来のアルミニウムイオンが溶出する可能性が懸念されたことから、アルミニウムイオン濃度の把握の必要性について説明を求めたところ、当初の pH 規格値の範囲内のアルカリ領域の pH■、■及び■の 3 種の非標識体の擬似溶液についてアルミニウムイオンの分析が「純度試験：アルミニウムイオンの試験紙を用いた方法」、及び別途誘導結合高周波プラズマ発光分光分析装置を用い、長期保存及び苛酷試験と同じ条件下で行われ、いずれの擬似溶液においても充てん直後から■時間までアルミニウムイオンの溶出は認められなかったという結果が提出された。

機構はさらに、上記の追加試験が非標識体の実験系として妥当であるかどうかの説明を求めたところ、放射性物質がガラスバイアルからアルミニウムイオンを溶出する機序として、放射性物質から放出された放射線がガラスの構造に直接作用し、その成分であるアルミニウムイオンを溶出する場合と、放射線が周囲の水分子に作用した結果生じるラジカルの影響でガラスの構造が崩壊する場合が考えられるとされ、本剤を用いた試験が追加実施され、分析の結果が報告された。pH を約■に調整した本剤の検定日時及び有効期限時に純度試験（アルミニウムイオンの試験紙を用いた方法）を行ったところ、pH■以上の領域でも放射線によるアルミニウムイオンのガラスバイアルからの溶出は起こらないことが判明したとの説明があった。

また、機構は苛酷試験において■時間以上保存した試料はすべて微黄色に変化している点について、この色の原因と着色した製剤の有効性・安全性についての見解、及び米国の添付文書に「変色がみられた溶液は投与してはならない」との記載があることとの関係について説明を求めた。申請者は、溶液の色調変化の原因となる成分は、副生成物のグルコースなど糖成分が苛酷条件（ 60°C 保存）により■に変化したもの及び■と推定されると回答した。また、不純物に関する安全性を評価する目的で、精製工程終了の段階で微黄色に着色していた不純物リッチコールド製剤（コールドランで、不純物が多めになる加水分解条件とした以外、本剤製造と同一条件で製造した製剤）を用いたラット単回静脈内投与毒性試験を実施した結果、臨床用量の 300 倍となる 10mL/kg でも何ら毒性兆候は見られなかったことから、微黄色の原因となる着色成分により毒性上の問題が起こる可能性は低いと考えられるとの説明があっ

た。また、米国の添付文書で変色については、性状とは別の項目である用法・用量欄に記載されており、米国の添付文書の一般的記載であると考えられること、米国での ^{18}F -FDG の添付文書には性状は無色透明の液との記載があるものの、欧州薬局方（EP）では本剤と同じく無色～微黄色澄明の液と記載されていることから外観に関する規格を見直す必要はないとの見解が示され、機構はこの回答を了承した。

以上のことから、機構は安定性試験の結果を了承した。

申請者は、申請当初、本剤の貯蔵方法及び有効期間を「室温保存、検定日時から 4 時間」としていたが、 ^{18}F の半減期が 109.8 分と短く、投与量下限と考えられる 74MBq を確保するため有効期間は「検定日時から 2.4 時間」と設定することとし、機構はこれを了承した。

二．急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

非標識体である FDG の単回投与毒性試験は、ラット及びイヌ（ビーグル犬）を用いて静脈内投与により実施された。ラット（2、20、200 mg/kg 投与）では 14 日間の観察期間中に死亡例はなく、LD₅₀ 値は雌雄共に 200mg/kg 以上と推定された。一般状態については、雌雄共に 200mg/kg 投与群で投与後 15 分から自発運動低下等が見られたが、全ての症状は投与後 3 時間までに回復した。イヌ（10、100mg/kg 投与）でもラットと同様に 14 日間の観察期間中に死亡例はなかった。一般状態については、10mg/kg 投与群で異常は見られなかった。100mg/kg 投与群で投与後 10 分～2 時間にかけて自発運動低下等が見られたが、投与後 3 時間には全て回復した。LD₅₀ 値は 100mg/kg 以上と推定された。

FDG の反復投与毒性試験は、ラット及びイヌ（ビーグル犬）を用いて静脈内投与により実施された。ラット 2 週間反復投与試験の投与量は 1、10、100mg/kg/日を設定した。ただし、100 mg/kg/日については、雄は 1～6 日目まで 150mg/kg、7～10 日目まで 100mg/kg、雌は 1～8 日目まで 150mg/kg、9～14 日目まで 100mg/kg を投与したが、表記上は 100mg/kg とした。死亡例が 100mg/kg/日投与群の雄で投与 7～11 日目に 6/10 例、雌で投与 9～13 日目に 3/10 例認められた。一般状態では雌雄の 100mg/kg/日投与群で自発運動の低下等が認められた。雄の 100mg/kg/日投与群で体重低下が、雌の 100mg/kg/日投与群で体重の低値及び低値傾向が認められた。摂餌量では、雌雄とも 100mg/kg/日投与群で対照群に比べ低値を示した。尿検査では、雌の 100mg/kg/日投与群で pH の低下傾向等が認められた。血液学的検査では、雄の 100mg/kg/日投与群で血小板数の低値等、雌の 100mg/kg/日投与群で白血球数の高値が認められた。血液化学的検査では、雄の 100mg/kg/日投与群で総コレステロールの高値等、10mg/kg/日投与群で AST の高値が認められ、雌の 100mg/kg/日投与群でも AST の高値等が認められた。器官重量では雌雄の 100mg/kg/日投与群で肺の絶対重量の高値等が認められた。病理組織学的検査では雌雄の 100mg/kg/日投与群で心臓及び肺の単核細胞浸潤、雌の 100mg/kg/日投与群に肺水腫が認められた。以上より、無毒性量は雄で 1mg/kg/日投与群（推定最大臨床用量の 25,000 倍）、雌で 10mg/kg/日投与群（推定最大臨床用量の 250,000 倍）と結論された。イヌ 2 週間反復投与試験の投与量は 1、10、30mg/kg/日を設定した。死亡例は認められなかった。一般状態では、雄の 30mg/kg/日投与群で自発運動低下とよろめき歩行が認められ、雌の 30mg/kg/日投与群で自発運動低下と流涎ならびに間代性けいれんが認められた。血液化学的検査では、雄の 30mg/kg/日投与群に AST と ALT の高値傾向、雌の 30mg/kg/日投与群に AST と ALT の高値が認められた。病理組織学的検査では、脳の小膠細胞とリンパ球浸潤が雌雄の 10mg/kg/日以上投与群に認められたが、希突起膠細胞あるいは星状膠細胞の器質的变化に起因するものと考えられた。以上より、無毒性量は雌雄とも 1mg/kg/日（推定最大臨床用量の 25,000

倍)と結論された。なお、反復投与試験にて算出された安全域は、本剤の比放射能値から導いた。

遺伝毒性試験は、サルモネラ菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来細胞を用いる染色体異常試験、マウス小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と考えられた。

機構は、新有効成分医薬品として実施すべき毒性試験の中から単回、反復及び遺伝毒性試験のみを実施した理由を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

生殖発生毒性試験については、①雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価、②出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する評価、③胚・胎児の発生に関する評価(催奇形性)について検討した。①について、ラット及びイヌ2週間反復投与試験にて、推定臨床投与量と比較して高用量のFDGを投与しても、雄及び雌生殖器の臓器重量及び病理組織学的検査結果に異常が見られなかったこと及び遺伝毒性が陰性であったことから本試験は必要ないと判断した。②及び③について、FDGは雌生殖器への影響は認めなかったが、次世代(胎児及び新生児)への影響については明らかではなく、本剤に含まれる放射性同位元素の胎児及び乳幼児への危険性は否定できないため、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては原則禁忌とし、使用上の注意にはさらに授乳婦等についても注意事項を記載した。従って、妊婦には投与されず、授乳婦には投与されないか、または投与されても投与後一定時間の授乳を回避することによって次世代の障害が回避されることから、本試験は必要ないと考えた。なお、授乳婦から移行するFDGの乳幼児への影響については、動態を考慮した理論上の最大摂取量を算出し、単回及び反復投与毒性試験の結果と比較したが、十分な安全域を確保できていると考えられた。

がん原性試験については、本剤の遺伝毒性は陰性であったこと及び本邦の指針では、原則として、がん原性評価を要する医薬品として臨床で6ヶ月以上継続して使用されるものとしており、単回使用を原則とする本剤では不要であると考えた。

局所刺激性試験については、反復投与毒性試験で投与部位の病理組織学的検査を行い、異常が認められなかったことにより刺激性については否定できると考え、不要と判断した。

その他の毒性として、依存性試験については、本剤は原則単回投与であること及び単回投与試験等で見られた自発運動の低下等の中枢神経症状を呈する投与量は推定臨床投与量と大きな差があることから、用法用量の範囲では依存性を危惧することはないと考え、不要と判断した。抗原性については、本剤は臨床で短期間のうちに反復使用されるものではなく、化学構造も抗原性を危惧するものではないことから不要と考えた。

以上の判断根拠により、単回、反復及び遺伝毒性試験を選択した。

機構は、イヌ単回投与試験において、中枢神経系への影響が認められているが、その発現機序について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

100mg/kg投与群で投与後10分から2時間にかけて、よろめき歩行、自発運動低下、横臥位、呼吸数減少、腹臥位、振戦、間代性及び強直性けいれん、流涎等の変化が見られたが投与3時間後に回復した。これは主に中枢神経系への影響を示唆する症状と考えられる。FDGはグルコースと同様に組織内に運ばれヘキソキナーゼにより6位がリン酸化される。グルコースはそれ以後代謝を受け最終的に二酸化炭素と水に分解されるが、本剤はリン酸化体の形で細胞内に留まると考えられている。一方、本剤と同様に2位の水酸基が欠如し、リン酸化体の形で細胞内に留まる性質を有する2-deoxy-D-glucose(以下、2-DG)は、取り込まれた細胞内で解糖系のヘキソキナーゼやグルコイソメラーゼに対し、内因性グルコースと競合して、グルコースの代謝を競合阻害し、糖欠乏状態を起こすと考えられている。FDGと構造的に類似する2-DGを動物に投与した報告では、アカゲザルに500mg/kgの用量で静脈内投与した際には、投与後一過性にうとうと状態が見られ、ラットに1000mg/kgまでの用量で腹腔内投与した際には、昏迷、歩行異常、鎮静が認められており、種

は異なるものの本試験で見られた症状と質的に類似している。従って、本剤も 2-DG と同様の作用を示すと考えられることから、本試験で認められた症状は、グルコースに栄養源を依存する脳細胞が FDG 投与によってグルコース代謝が競合阻害され、細胞内グルコースが不足状態になったことに起因していると考えられる。また、臨床で認められる低血糖症状では全身性のふるえやけいれん、めまいや疲労感などが生じるとされており、本試験の症状と質的に類似することから、当該症状は低血糖類似の状態によって生じたものと考えられる。

ラット及びイヌ 2 週間反復投与に関し、ラット 100mg/kg/日投与群で見られた心臓及び肺の単核細胞浸潤及び同投与群雌で見られた肺水腫の発現機序ならびにイヌ 10mg/kg/日投与群に雌雄ともに脳に小膠細胞とリンパ球の浸潤が見られており、その原因は希突起膠細胞あるいは星状膠細胞の器質的变化によるものと説明しているが、その発現機序の説明を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

ラットについては、雌雄の 100 mg/kg/日投与群で心臓及び肺の単核細胞浸潤が対照群に比べ程度及び頻度が増強しており、FDG の影響と考えた。本剤はラットで心臓に比較的多く分布し、心筋細胞内に滞留すると考えられる。また、FDG は内因性グルコースと競合し、グルコース代謝を競合阻害すると考えられ、グルコース依存性の高い心筋細胞はグルコース欠乏状態を引き起こすと考えられたことから、100 mg/kg/日の反復投与により当該機序が原因の一つとなっていると考えられたが、心筋細胞自体に病理組織学的変化が認められず、心筋細胞のグルコース欠乏状態がどのような機序によって、単核細胞浸潤を引き起こしたかは解明できなかった。肺については、本剤の肺への分布は特に高いものではなく、単核細胞浸潤の原因は明らかにできなかった。本投与群では、投与後に呼吸緩徐が認められており、本所見は FDG の呼吸器系への影響を示唆するものと考えられた。また、肺水腫については、本所見を呈したラットは心臓の単核細胞浸潤及び重量増加が認められており、炎症性変化及び重量増加を伴った心臓の仕事量負荷の変化、さらにそれに続く循環器の機能不全が生じた可能性が考えられる。一方、肺においても単核細胞浸潤及び重量増加があり、炎症性変化が見られたことから、当該所見は循環器の機能不全あるいは呼吸器の炎症性変化のどちらか、あるいは両方に起因したものと推察された。なお、本剤の臨床での使用状況に準じた方法である単回投与試験（1、10、100 mg/kg を静脈内投与）を追加実施したが、100mg/kg を単回投与しても心臓及び肺の単核細胞浸潤は認められなかったことから、本所見は反復投与でのみ認められるものであり、単回投与において発現する可能性は低いと考察した。また、反復投与においても推定臨床投与量と本毒性の発現しなかった最大投与量 10mg/kg/日とは差があり、設定した用法用量の範囲において、安全域を確保できていると考えられる。

イヌについては、FDG に起因する変化として大脳、小脳（延髄を含む）及び脊髄における血管周囲の小膠細胞とリンパ球浸潤が認められたが、これらの所見は雌の対照群の大脳にも 2 例でごく軽度認められており、FDG 投与により偶発的变化が修飾された可能性が疑われた。本剤はラットでは脳に比較的多く分布し、イヌにおいても同様と考えられ、脳に滞留する性質を有すると考えられる。小膠細胞とリンパ球の浸潤が血管周囲に局限していることから、毛細血管と神経細胞との間に介在する支持細胞である希突起膠細胞あるいは星状膠細胞が FDG の反復投与による脳細胞の持続的なグルコース欠乏状態により、器質的变化を起こした可能性が考えられたが、神経細胞自体には病理組織学的変化が認められず、グルコース欠乏状態がどのような機序によって希突起膠細胞あるいは星状膠細胞の器質的变化を引き起こしたかは解明できなかった。なお、本剤の臨床での使用状況に準じた方法である単回投与試験（1、10、30 mg/kg を静脈内投与）を追加実施したが、30 mg/kg を単回投与しても脳の細胞に変化は認められなかったことから、本所見は反復投与で認められるものであり、単回投与における可能性は低いと考察した。また、反復投与においても推定臨床投与量と本毒性の発現しなかった最大投与量 1mg/kg は差があり、設定した用法用量の範囲において、安全域を確保できていると考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、各毒性所見が発現した用量は臨床用量に比して大きな差があり、安全域は確保されていると考えられることから、用法・用量に従った臨床使用では毒性試験で認められた所見が発現する可能性は低く、毒性的に特に問題となる点はないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 薬効を裏付ける試験

本剤と同一成分の院内製剤が医療機関で自家製造され、既に臨床現場で使用されている現状を鑑み、以下に示した 2 つの薬効薬理試験及び公表論文により本剤の薬理作用が検討された。

腫瘍集積性の評価

1) 担癌（コロネ 26）マウスにおける薬物動態の検討

マウス由来結腸癌細胞（コロネ 26）を左肩皮下に移植した担癌マウス（BALB/c 系雌、解剖時間点ごとに 1 群各 5 例、3 群）に本剤を静脈内投与し、腫瘍内への集積が単位重量あたりの放射能分布率を指標として評価された。本剤 0.1mL（検定日時において 9.25MBq）を担癌マウスの尾静脈内に急速投与し、最大血中放射能分布率となる 5 分後、腫瘍の放射能分布率が最大になる 1 時間後及び投与後後期像を撮る 3 時間後に臓器等（腫瘍、血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、胃、小腸、糞及び盲腸を含む大腸、卵巣、下肢部筋肉、残全身及び尿）の重量と放射能を測定した。各時点について、各臓器とその単位重量あたりの放射能分布率から、腫瘍と血液との放射能濃度比（以下、T/B 比）、腫瘍と筋肉との放射能濃度比（以下、T/M 比）及び腫瘍と全身との放射能濃度比（以下、SUV）を求め、本剤の腫瘍集積性を評価した。腫瘍内への放射能集積は投与 1 時間後に最大の $10.86 \pm 3.50\%$ 投与量/g（以下、%ID/g）となり、脳（ $12.19 \pm 2.23\%$ ID/g）以外の臓器中で最大であった。さらに、投与 3 時間後においては、腫瘍内への放射能集積は $10.31 \pm 2.77\%$ ID/g と投与 1 時間後と同程度に維持され、全臓器中で最大となった。一方、投与 5 分後には $5.91 \pm 0.95\%$ ID/g であった血液における放射能分布率の低下は速やかで、投与 1 時間後では 1% ID/g 以下となった。投与 5 分後に $15.27 \pm 4.17\%$ ID/g に達した脳における放射能分布率は以後徐々に低下し、投与 3 時間後においては $7.48 \pm 2.46\%$ ID/g であった。肝臓及び腎臓における放射能分布率は、投与 5 分後にそれぞれ 6.91 ± 0.93 及び $13.99 \pm 2.60\%$ ID/g を示した後、速やかに低下した。心臓における放射能分布率は投与 5 分後、1 時間後及び 3 時間後にそれぞれ 5.42 ± 1.56 、 4.75 ± 2.62 及び $7.87 \pm 3.78\%$ ID/g を記録した。小腸における投与 5 分後の放射能分布率は、 $6.39 \pm 1.38\%$ ID/g であり、その後緩やかな低下を示したが、大腸においては、逆に投与 5 分後の $4.99 \pm 0.57\%$ ID/g から 3 時間後の $5.90 \pm 1.39\%$ ID/g まで緩やかな増加傾向を示した。筋肉における放射能分布率は投与 5 分後に $6.64 \pm 2.80\%$ ID/g となった後、徐々に低下した。その他の臓器に特異的な集積は認められなかった。本剤は、腫瘍内に投与 1 時間後以降も滞留するが、血中からの消失が速やかであることから、T/B 比は、投与後 1 時間において 17.46 ± 2.14 と高値を示し、T/M 比も投与後 1 時間において 2.71 ± 1.61 を、SUV は投与 1 時間後において 1.97 ± 0.49 と 2 に近い値を示した。これらのことから、本剤は腫瘍に対し高い集積性を示すものと推察された。

2) 担癌（コロネ 26）マウスの腫瘍内代謝物

コロネ 26 を左肩皮下に移植した担癌マウス（BALB/c 系雌、解剖時間点ごとに 1 群各 3 例、3 群）に本剤を静脈内投与し、腫瘍内に存在する本剤の代謝物が検索された。本剤を担癌マウスの尾静脈内に急速投与した 5 分後、1 時間後及び 3 時間後に腫瘍を摘出し、そのホモジネートから得た

分析用試料について薄層クロマトグラフ法で腫瘍内代謝物を分画し、各分画の放射化学的成分比を薄層板上の放射能の強度比から算出した。また、個体毎に腫瘍の放射能分布率に放射化学的成分比を乗じて%投与量放射能分布率への換算値を算出した。腫瘍内の放射化学的成分のうち、本剤の成分比はいずれの時点においても3%以下と低値を示した。腫瘍内に集積した放射化学的成分の90%以上は、全ての時点でリン酸化体であり、本剤投与5分後の腫瘍内放射化学的成分の $88.37 \pm 0.65\%$ は ^{18}F -FDGのリン酸化体（以下、 ^{18}F -FDG-リン酸化体）であった。 ^{18}F -FDG-リン酸化体の腫瘍内放射化学的成分中の存在比は投与後時間の経過と共に減少し、その異性体である ^{18}F -フルオロデオキシマンノース（以下、 ^{18}F -FDM）-リン酸化体の存在比が増加した結果、投与3時間後の両化合物の成分比は58:42であった。本代謝経路は、 ^{18}F -FDG-リン酸化体と ^{18}F -FDM-リン酸化体が58:42の比で存在する平衡反応であると報告（R.Pouremad et al., NMR Biomed4:161-166,1991）されており、本剤投与3時間後には両リン酸化体の成分比は平衡状態に達しているものと考えられた。未同定代謝物である ^{18}F -代謝物-1の成分比は経時的な増加傾向を示したが投与後3時間においても $6.49 \pm 1.72\%$ であった。 ^{18}F -代謝物-2及び ^{18}F -代謝物-4は、それぞれ投与後5分及び投与後3時間のみに認められたが、両代謝物の成分比は共に1%以下であった。以上の結果から、本剤は静脈内投与後速やかに腫瘍内に取り込まれ、リン酸化体に変換され、投与後1時間以降まで滞留することが明らかとなった。

悪性腫瘍における糖代謝とFDGの集積機序に関する論文報告

1) 腫瘍細胞上のグルコーストランスポーター

腫瘍細胞においては糖輸送系のうちGLUT-1が増加するといわれており、ヒトにおいても、種々の臓器由来の腫瘍細胞上にGLUT-1が発現している（T.Yamamoto, et al., Biochem Biophys Res Commun 170:223-230,1990、M.Younes, et al., Cancer Res 56:1164-1167 1996、R.S.Brown, et al., Cancer 72:2979-2985,1993、M.Younes, et al., Clin Cancer Res 2:1151-1154, 1996）。また、肉腫ウィルス感染により癌化させた細胞の ^{14}C 標識グルコース取り込み量は、正常細胞の ^{14}C 標識グルコース取り込み量と比較して、感染1日後で約6倍、感染2日後では約10倍であるとの報告もあり（M.Hatanaka, Biochim Biophys acta 355:77-104, 1974）、細胞の癌化によってGLUT-1を介した糖取り込み機構は亢進すると判断された。

2) 腫瘍細胞における解糖系

(i) ヘキソキナーゼ

ヒトの肺、胃及び膀胱壁の正常細胞とそれら臓器の腫瘍細胞におけるヘキソキナーゼ活性を比較すると、癌化した細胞のヘキソキナーゼ活性は約1.6倍に上昇しており、さらに腫瘍細胞においてはヘキソキナーゼIV型がグルコース並びにその類縁物質に対する親和性が高いI型に変異する（N.K.Monakhov, et al., J Natl Cancer Inst 61:27-33, 1978）と考えられている。また、肝臓におけるグルコース高親和性のヘキソキナーゼアイソザイムの量は、癌化により約20倍から40倍に増加する（W.E.Criss, Cancer Res 31:1523-1542, 1971）ことから腫瘍細胞内においては解糖系は亢進しているものと判断された。

(ii) グルコース-6-ホスファターゼ

肝腫瘍におけるグルコース-6-ホスファターゼ活性は、正常肝細胞の100分の1以下に減少していると報告されており（G.Weber, New Eng J Med 296:541-551, 1977）、本酵素活性が認められないルイス肺癌では、抗癌剤の投与により本酵素活性が回復することが報告されている（H.Minn. et al., Nucl Med Biol 19:55-63, 1992）。腎臓、肺、乳腺及び結腸の腫瘍においても、本酵素活性の低下が確認されており（R.Paul, et al., Res Exp Med 185:87-94,1985、C.A.Nelson, et al., Nucl Med Biol 23:533-541, 1996）、腫瘍細胞においては糖新生系は低下しているものと判断された。

3) FDGのグルコースアナログとしての評価

(i) FDG と GLUT

FDG (非標識体) はグルコースの 2 位の水酸基がフッ素に置き換えられた化合物であるが、2 位の水酸基は GLUT に対する親和性には重要な意味を持たないと報告されており (J.E.G.Barnett, et al., *Biochem J* 131: 211-221, 1973)、FDG の GLUT に対する親和性はグルコースとほぼ同等と考えられる。FDG とほぼ同様の体内動態を示すと考えられている 2-DG がグルコースとほぼ同等の GLUT に対する親和性を示すこと (C.F.Burant, et al., *Biochemistry* 31:10414-10420, 1992、J.C.Graff, et al., *Int J Cancer* 12:602-612, 1973、K.A.Heidenreich, et al., *J Neurosci Res* 22:397-407, 1989) もその傍証である。また、腫瘍細胞に免疫組織学的染色を施して同定した GLUT-1 の発現部位と、オートラジオグラフィによる ^3H -FDG (FDG の 5 位及び 6 位の水素を ^3H で置換したもの) の集積部位とがほぼ一致するという報告もある (R.S.Brown, et al., *J Nucl Med* 37:1042-1047, 1996)。以上のことから、FDG はグルコースと同様、主に GLUT を介して腫瘍細胞内に取り込まれるものと考えられた。

(ii) FDG と解糖系の酵素

細胞内に取り込まれた FDG は、解糖系の第 1 段階であるヘキソキナーゼによってリン酸化され FDG-6-リン酸に変換されるが、グルコース骨格の 2 位の水酸基が欠如しているため、ホスホグルコースイソメラーゼによるフルクトースへの異性化反応を受けない (R.Pouremad, et al., *NMR in Biomed* 4:161-166, 1991、S.Shinohara, et al., *Magn Reson Med* 21:191-196, 1991、E.M.Bessell, et al., *Biochem J* 128:199-204, 1972)。また、FDG-6-リン酸がグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼにほとんど親和性を持たないため、ペントースリン酸系への代謝は極めて行われにくい (E.M.Bessell, et al., *Biochem J* 131:83-89, 1973、T.Nakada, et al., *J Neurochem* 46:198-201, 1986)。さらにその逆反応、すなわち糖新生系の酵素であるグルコース-6-ホスファターゼ活性は腫瘍細胞中では著しく減少しているため、FDG-6-リン酸の脱リン酸化反応はほとんど起こらない。水溶性が高い FDG-6-リン酸は細胞膜を透過しにくいことから、FDG は腫瘍細胞内に取り込まれた後、FDG-6-リン酸として腫瘍細胞内に貯留滞留する。これらの機序は、 ^{14}C -FDG (FDG の全ての炭素を ^{14}C で置換したもの) にヘキソキナーゼ並びに ATP を添加すると、速やかに ^{14}C -FDG-6-リン酸に代謝されとの報告 (G.Fedders, et al., *Analytical Biochem* 211:81-86, 1993) により *in vitro* の実験系においても確認されている。本代謝に関与するヘキソキナーゼの FDG に対する親和性は、グルコースに対する親和性とほぼ同等であることから、細胞に取り込まれた後の代謝に関しても、FDG はグルコースと同様であると判断される (E.M.Bessell, et al., *Biochem J* 131:77-82, 1973)。以上のことから、腫瘍細胞内に多量に取り込まれた FDG の大部分は速やかに FDG-6-リン酸に代謝され貯留滞留すると判断された。

4) 動物モデルにおける FDG の腫瘍集積性

ヒト由来の腫瘍株のうち、バーキットリンパ腫、悪性黒色腫、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、子宮癌及び肺癌のヌードマウス担癌モデルにおいて ^{18}F -FDG の高い集積性が認められている (R.L.Wahl, et al., *Cancer* 67:1544-1550, 1991)。C57BL/6 マウス由来の肺癌の担癌モデルでは ^{18}F -FDG の腫瘍原発巣及び転移巣における高い集積性並びに化学療法剤処置による腫瘍の退縮とあわせた ^{18}F -FDG の集積性の低下が確認されている (H.Minn, et al., *Nucl Med Biol* 19:55-63, 1992)。マウス由来リンパ腫の担癌モデルでは、リンパ節に転移した腫瘍においても ^{18}F -FDG の集積が確認されている (R.L.Wahl, et al., *J Nucl Med* 31:1831-1835, 1990)。ウサギ由来扁平上皮癌をウサギ大腿部皮下に移植したモデルにおいても PET カメラによる撮像によって原発性の腫瘍及びリンパ節に転移した腫瘍に ^{18}F -FDG が集積していることが確認されている (H.Fukuda, et al., *Eur J Nucl Med* 7:294-297, 1982)。なお、放射線治療の効果についても ^{18}F -FDG によって判定が可能であるとする報告もある (K.Kubota, et al., *J Nucl Med* 32:2118-2123, 1991)。

虚血性心筋における糖代謝と FDG の集積性に関する論文報告

1) 虚血状態における心筋のエネルギー代謝

虚血状態の心筋においては、ATP 産生は、酸化的リン酸化反応によるものから解糖系によるものへ転換すること (L.H.Opie, *Physiology and pathophysiology of the heart* 327-359, 1989、J.R.Neely, et al., *Prog Cardiovasc Dis* 15:289-329, 1972、N. Sambandam, et al., *Pro Lipd Res* 42:238-256, 2003、G.D.Lopaschuk, et al., *Circulation* 95:313-315, 1997)、及び、グルコース代謝が亢進することが報告されている (L.H. Opie, et al., *Eur J Clin Invest* 3:419-435, 1973、M.Schwaiger, et al., *J Am Coll Cardiol* 13:745-754, 1989)。以下に虚血状態におけるグルコース代謝亢進における GLUT 及び解糖系酵素の役割を示した。

(i) グルコーストランスポーター (GLUT)

心筋に発現している GLUT は、GLUT-1 及び GLUT-4 であるとされ (L.H.Young, et al., *Circulation* 95:415-422, 1997)、ラット摘出灌流心を用いた検討において、虚血時には GLUT-4 が細胞膜に移行し、細胞膜上の GLUT-4 量が正常時に比べ増加することが報告されている (R.Ramasamy, et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H290-H297, 2001、S.Egert, et al., *Cardiovasc Res* 35:283-293, 1997、D.Sun, et al., *Circulation* 89:793-798, 1994)。また、イヌの心筋虚血モデルを用いた実験では、虚血により細胞膜上の GLUT-4 量は正常に比べ 2 倍増加し、グルコースの取り込み量は 5 倍増加することが報告されている (L.H.Young, et al., *Circulation* 95:415-422, 1997)。心筋虚血時には、細胞膜上の GLUT-4 量が増加しグルコースの取り込みが増加するものと推察される。

(ii) ヘキソキナーゼ

虚血状態の細胞においては、AMP やリン酸の増加を介したホスホフルクトキナーゼ活性の亢進によりフルクトース-6-リン酸の細胞内濃度が低下し、解糖系の基質の平衡関係は崩れ、ヘキソキナーゼの阻害因子であるグルコース-6-リン酸の細胞内濃度は低下し (L.H.Opie, *Physiology and pathophysiology of the heart* 327-359, 1989)、その結果ヘキソキナーゼ活性が亢進される (J.R.Neely, et al., *Prog Cardiovasc Dis* 15:289-329, 1972) と考えられている。

また、ブタの心筋虚血モデルを用いた検討では、虚血に反応してヘキソキナーゼがミトコンドリアと結合し、ヘキソキナーゼ活性が亢進する (E.O.McFalls, et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H205-H211, 2002) ことが示唆されている。

以上のことから、心筋細胞では、虚血に反応してヘキソキナーゼ活性が亢進され、グルコースの代謝が亢進されるものと考えられる。

(iii) 虚血時のグルコース代謝と心機能

ラット摘出心臓を用いた灌流実験では、虚血状態が軽度の場合には、細胞膜上の GLUT 量が増加し、グルコースの取り込み量は正常時に比べ、維持もしくはやや低下することが報告されている。しかし、さらに灌流量を低下させた重度の虚血状態ではグルコース取り込み速度も低下し、心臓は機能を失くなると報告されている (L.M.King, et al., *Cardiovasc Res* 39:381- 392, 1998、L.M.King, et al., *J Mol Cell Cardiol* 27:701-720, 1995)。

2) 動物を用いた FDG の心筋虚血領域への集積性

ブタ冠動脈の回旋枝の 1 日 10 分間閉塞を 4 日間繰り返して作製した心筋虚血モデルでの検討では、血流トレーサーである ^{13}N -アンモニアにより評価した虚血領域に一致して、正常領域に比べ本剤の集積性が高いことが確認され、同じ領域におけるヘキソキナーゼ活性は正常領域に比べ増加 (虚血領域: 0.62 ± 0.29 、正常領域: $0.37 \pm 0.19 \text{ IU/g}$: $p < 0.05$) していたこと、並びに免疫組織染色の結果、虚血領域では正常領域に比べミトコンドリアの周囲に多くのヘキソキナーゼが存在することが報告されている (E.O.McFalls, et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H205-H211,

2002)。

また、イヌの冠動脈左前下行枝を3時間閉塞後に2時間再灌流した心筋虚血モデルでは、 ^{13}N -アンモニアを用いて血流、 ^{11}C -パルミチン酸を用いて脂肪酸代謝及び本剤を用いて糖代謝の変化がそれぞれ検討されており、その結果、血流低下領域では ^{11}C -パルミチン酸の集積は正常領域に比べ低下しているのに対して ^{18}F -FDG の集積は増加していることが確認されたことから、虚血領域ではエネルギー産生のために用いる基質が脂肪酸からグルコースに移行していることが示された。さらに、虚血領域において ^{18}F -FDG が正常領域より多く集積しなかった動物では虚血4週間後の心機能が虚血前の10%しか回復しないのに対して、 ^{18}F -FDG が正常領域に比べ多く集積した動物では虚血4週間後の心機能が虚血前の95%まで回復していることが示され、 ^{18}F -FDG の集積が虚血後の心筋バイアビリティを評価する指標の一つであるとされている (M.Schwaiger, et al., J Am Coll Cardiol 6:336-347, 1985)。

3) てんかんの動物モデルにおける糖代謝研究に関する論文報告

(i) てんかんの動物モデルにおける糖代謝研究

脳における糖代謝の評価法として利用されている ^{14}C -2-deoxy-D-glucose (以下、 ^{14}C -2-DG) によるオートラジオグラフィ法で基礎的に評価された糖代謝と ^{18}F -FDG で評価された糖代謝は同義であると考えられる (亀山元信ら, 核医学 19:1233-1236, 1982、R.F.Ackermann, et al., Advances in Neurology 44:921-934, 1986)。

てんかんの動物モデル (ラットの皮質に破傷風毒素を注入した部分てんかんモデル、ラット扁桃核キンドリングモデル、自然発症する遺伝性てんかんモデルである SER) における糖代謝は ^{14}C -2-DG を用いたオートラジオグラフィ法により広く研究され、その値は神経細胞及びグリア細胞のエネルギー消費を反映している。てんかんの脳における糖代謝は焦点及び発作に関係する部位の神経細胞の活動が増加している場合には亢進し、神経細胞の活動が減少している場合には低下する (G.Hagemann, et al., Epilepsia 39:339-346, 1998、H.Namba et al., Epilepsia 32:27-32, 1991、H.Saji, et al., Brain Res 601:76-79, 1993)。

(ii) 内側側頭葉てんかんにおける焦点診断の重要性

薬物治療で発作を抑制できない難治性のてんかんは焦点の外科的切除が適応されるが、難治性てんかんの内、内側側頭葉てんかんの術後予後は比較的良好であるとされている (星田徹ら, Clinical Neuroscience 20:819-824, 2002)。ヒトにおける部分てんかんの中でも側頭葉てんかんは発症率が高く (K.Matsuda, et al., Neuropathology 19:217-228, 1999)、この中でも内側側頭葉てんかんは、最も多い病態である。ただし、焦点は海馬のみならず、扁桃核等他の内側構造や側頭葉前方底部皮質までが関与している場合があり (馬場好一ら, Clinical Neuroscience 20:789-791, 2002、星田徹ら, Clinical Neuroscience 20:819-824, 2002)、これは本疾患における外科的な焦点切除の際には、焦点の位置及び広がり of 正確な診断が重要であることを示している。

(iii) 側頭葉てんかんモデルにおける糖代謝

動物の扁桃核にカイニン酸を微量注入するとヒトにおける側頭葉てんかんに類似した自発発作が誘発され、その病理学的所見でも海馬錐体細胞の脱落といった海馬硬化類似所見が見られることが報告 (前田高宏ら, 脳神経 50:643-649, 1998) され、カイニン酸誘発による実験的側頭葉てんかん (以下、カイニン酸モデル) として側頭葉てんかんの基礎的な研究に汎用されている。

ラットのカイニン酸モデルを用いて ^{14}C -2-DG のオートラジオグラフィによる脳内各領域の糖代謝を評価した結果、ラットの扁桃核にカイニン酸を注入した2時間後でカイニン酸注入側の海馬錐体細胞層 CA1 及び CA3 領域での糖代謝がコントロール群に対してそれぞれ2.6倍及び4.1倍に増

加すると共に、辺縁系、視床腹側基底核、黒質及び視床下部等、注入側のその他の領域においても広範な増加が認められる (S.Tanaka. et al., Neuroscience 36:339-348,1990)。

また、ヒヒのカイニン酸モデルを用いた FDG-PET の研究では、片側扁桃核へのカイニン酸注入後の発作重積状態では注入側の前頭一側頭葉における糖代謝が反対側に対して 20%増加した (G.Mestelan, et al., Eur J Nucl Med 7:379-386, 1982 、 C.Cepeda, et al., Electroencephalography and clinical Neurophysiology 54:87-90, 1982)。

マウス海馬背側へのカイニン酸注入 120 日後までの慢性期モデルにおいては、注入側海馬錐体細胞層 CA1 領域での糖代謝は、カイニン酸注入直後に一旦低下するものの、注入 15 日後ではコントロール群に対して 150%の上昇を認めた。また注入側海馬錐体細胞層 CA3 領域ではカイニン酸注入直後及び 15 日後ともに糖代謝の亢進 (コントロール群に対しそれぞれ 210%及び 123%) を認めた (V.Bouilleret, et al., Neuroscience 89:717-729, 1999、V.Bouilleret, et al., Brain Res 852:255-262, 2000)。一方、カイニン酸注入 30 日後以降では、注入側海馬で CA1 及び CA3 領域の殆どの細胞体が脱落した海馬硬化類似所見を呈し、注入 120 日後にいたるまで糖代謝は全く認められなかった。さらにこの時期では注入側の皮質内側や視床核での糖代謝低下が確認されたが、これは焦点である海馬に加えて側頭葉及び視床にわたって広範に糖代謝が低下するという ヒトの FDG-PET で認められる所見と一致している (V.Bouilleret, et al., Brain Res 852: 255-262, 2000)。

機構は、主に以下の点について検討した。

機構は、炎症部位への ^{18}F -FDG の集積性を考慮した上で、腫瘍と炎症が同時に存在する場合の ^{18}F -FDG の有効性を検討する必要があるか説明を求めると共に、同情報の添付文書への記載等の必要性について見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

^{18}F -FDG は浸潤白血球、血管内皮細胞及び線維芽細胞に取り込まれ、無菌的炎症並びに細菌感染症の病変部位に対して集積性を示すため、腫瘍と炎症が同時に存在した場合、炎症部位が偽陽性を呈し、腫瘍と炎症の鑑別が困難となる可能性があるが、FDG-PET に関する国内外の臨床経験が蓄積されるに従い、FDG-PET による悪性腫瘍の診断において偽陽性を呈する可能性がある注意すべき疾患等について文献及び教科書に記載されてきた (Sbrevé PD, et al., RadioGraphics 19:61-77, 1999、Cook GJR, et al., Eur J Nucl Med 26:1363-1378, 1999、Bakheet SM, et al., Semin Nucl Med 28:352- 358, 1998、窪田和雄ら,第 1 章 腫瘍 15. 腫瘍診断のピットフォール; 検査方法と診断上の注意点: クリニカル PET 編集委員会 臨床医のためのクリニカル PET, 株式会社寺田国際事務所/先端医療技術研究所 (東京), p102, 2001、織内昇, 画像診断 23:1142-1150, 2003)。したがって、薬効薬理試験として腫瘍と炎症が同時に存在する場合の本剤の有効性について新たに検討する必要はないと考える。また、本剤は、リンパ節の炎症性腫大の他、結核腫、肉芽腫、胸腺過形成など炎症部位以外への集積も報告されていることから、悪性腫瘍の診断において、偽陽性を呈する可能性があることについても添付文書中の使用上の注意において注意喚起を行いたい。

機構は、これらの回答を了承した。

機構はまた、本剤の腫瘍組織への集積性について投与 1 時間後における SUV 値 (約 2) の臨床上の意味の考察を求めた。申請者は、以下のように回答した。

SUV は腫瘍における単位重量当たりの放射能を全身の単位重量当たりの投与放射能で除した値であり、放射能が全身に均一に分布した場合の値は 1.0 である。従って、本試験結果は本剤の腫瘍における放射能濃度が、本剤が全身に均一に分布したと仮定した場合の放射能濃度の約 2 倍であることを示していることから、本剤が腫瘍への集積性を有する指標となる。また、本剤及び現在本邦において腫瘍診断に一般的に用いられている放射性医薬品であるクエン酸ガリウム (以下「 ^{67}Ga 」とする。)の SUV を比較した報告によると、本剤及び ^{67}Ga の SUV はそれぞれ 4.99 ± 0.74 及び 4.87 ± 0.62 であり両剤の腫瘍への集積性は同等であった (Kubota K, et al., J Nucl Med 32:2118-2123,

1991)。以上のことから、本剤は臨床においても腫瘍への集積性を有すると考える。

機構は、本剤の悪性腫瘍への集積性について、この回答を了承した。

へ。吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

^{18}F の半減期は109.8分であるため、体内動態試験において測定に十分な放射能が得られる時間は、各臓器、尿及び糞については投与後12時間、胆汁については投与後6時間がそれぞれ限度であり、それ以降の放射能分布率及び排泄率は測定不能であった。また、血液及び尿中の代謝物についても同じ理由により、血液で投与2時間後、尿で6時間後以降の検討はされなかった。

ヒトでの試験については動物試験の結果から投与後6時間までを測定限界と判断し、分布、代謝及び排泄について検討された。

動物における成績

(1) 分布

SD系ラット（雌雄各40例）に本剤0.2mL（18.5MBq）を静脈内投与5分後、30分後、1時間後、2時間後、3時間後、6時間後及び12時間後において放射能を測定した。血液における放射能分布率は2相性に低下し、血中消失半減期は第1相では約21分、第2相では約12時間であった。脳における放射能分布率は、雌雄共に投与30分後では約3%IDであり、その後徐々に減少した。心臓では、投与1～3時間後で最大の約5～6%IDとなった後、徐々に減少したが、減少の程度は雌の方が緩やかであった。肝臓では投与5分後の約8～9%IDから投与2～3時間後までに速やかに減少し、約1%IDとなった後は変化が認められなかった。腎臓では投与5分後で約3～4%IDであったが、投与2時間後までに約1%IDとなり、その後も徐々に減少した。胃においては、全ての時間点で約1%IDで、雄では投与30分後に、雌では投与5分後に最大値となった後、雄では投与6時間後以降、雌では投与12時間後で減少傾向を示した。小腸では投与1時間後で最大（約11%ID）となった後減少し、投与12時間後で約4～5%IDとなった。大腸では投与5分後から徐々に増加し、投与12時間後で約5～6%IDとなった。卵巣では投与30分後で最大（約0.15%ID）となった後、徐々に減少した。精巣では投与3時間後までに約2%IDに増加し、以降投与12時間後までほぼ一定の値を示した。下肢骨及び下肢部の筋肉の放射能分布率は、投与5分後でそれぞれ約1%ID及び約3%IDであったが、投与12時間後まで雌雄共に滞留し、下肢骨の放射能分布率は遊離 $^{18}\text{F}^-$ の骨への集積に由来すると考えられる増加傾向を示した。肺、脾臓、副腎、甲状腺における放射能分布率はいずれも1%ID以下であった。残全身における放射能分布率は、投与5分後で約56%IDであり、投与1時間後までは速やかに減少したが、その後の減少はわずかであった。

本剤のラットにおける薬物動態では、臓器あたりの放射能分布率で一部に雌雄に有意差が認められたが、経時的に一貫した変化がないかあるいは差の程度が軽微であったこと等から生物学的に意義のある雌雄差ではないと判断された。

日本白色種ウサギ（雌雄各9例）に本剤1mL（92.5MBq）を静脈内投与し、投与1分後から3時間後まで経時的に採血し、血液クリアランス及び血漿/血液分布比を求めた。全血液量は体重の7.0%とした。その結果、血液における放射能分布率は雌雄共に投与後2相性に速やかに減少し、第1相及び第2相の血中消失半減期は雄でそれぞれ 2.79 ± 0.38 分及び 50.88 ± 7.26 分、雌でそれぞれ 3.07 ± 1.20 分及び 43.85 ± 11.88 分であった。血漿分画の放射能が全血液中に占める割合は投与5分後の雄で約93%、雌でほぼ100%であり、投与3時間後まで経時的に減少し、雄で約52%、雌で約58%に至ったことから ^{18}F -FDGあるいは代謝された放射化学的成分が血球成分に移行したと考えられた。

(2) 排泄

本剤の分布の検索に用いたラット（雌雄各3例）において、静脈内投与後0～6時間の胆汁及び0～12時間の尿及び糞を採取し、尿、糞及び胆汁中の放射化学的成分を検索した。尿中放射化学的成分として、 ^{18}F -FDGの他6種の放射化学的成分が認められたが、血漿の場合と同様に本剤が約86%を占めた。血漿中には見出されない放射化学的成分が新たに3種（ ^{18}F -代謝物-3、 ^{18}F -代謝物-4及び ^{18}F -代謝物-5）認められたが、それらの放射化学的成分比はいずれも1%前後と低値であった。

ウサギにおいても同様に尿、糞及び胆汁中への放射能排泄率を調べた結果、尿中には血漿中に認められた代謝物に加えて ^{18}F -代謝物-3及び ^{18}F -代謝物-5が認められた。投与2時間後の血漿中で認められた代謝物である ^{18}F -FDMの成分比は約4.4%と、他の代謝物よりも高値を示した。他の代謝物の成分比は0.6～2.9%であった。

投与12時間後までの尿中への排泄率は、ラットで約42～47%ID、ウサギで約39～44%IDであった。

また投与12時間後までの糞中への排泄率並びに投与6時間後までの胆汁中への排泄率は、ラット及びウサギ共にそれぞれ1%ID以下であった。以上のことから、本剤の主排泄経路は共に腎・尿路系であると考えられた。また、尿中放射化学的成分比には明らかな雌雄差は認められなかった。

（3）代謝

本剤の分布の検索に用いたラット（雌雄各3例）において、静脈内投与1分後から3時間後までの血漿中放射化学的成分並びに投与5分後、30分後、1時間後、2時間後及び3時間後の血漿/血液分布比を検索した結果、血液中放射能に対する血漿分画の放射能の割合は本剤投与5分後の約78%から3時間後の約43%に経時的に減少し、本剤あるいは放射化学的代謝成分（ ^{18}F -FDM、未同定の ^{18}F -代謝物-1及び ^{18}F -代謝物-2）が血球成分に移行していると考えられた。投与30分後までの血液中放射能に占める本剤の割合は97%以上であり、投与2時間後においても約81%であった。

ウサギにおいてもラット同様の検索をした結果、血漿中の放射化学的代謝成分として ^{18}F -FDM、 ^{18}F -代謝物-1、 ^{18}F -代謝物-2及び ^{18}F -代謝物-4の4種が認められた。代謝物の成分比は経時的に変化し、 ^{18}F -FDMは投与5分後及び30分後では認められず、投与2時間後において認められた。一方、 ^{18}F -代謝物-2及び ^{18}F -代謝物-4は投与5分後で認められたが、投与30分後以降では消失した。 ^{18}F -代謝物-1の放射化学的成分比は経時的に増加したが、いずれも5%未満であった。

^{18}F -FDG以外の血漿中放射化学的成分は、ラット及びウサギ共に主として ^{18}F -FDMであった。静脈内投与2時間後の ^{18}F -FDMの成分比は、ラットでは約13%、ウサギでは約4～5%であった。また、代謝の項で求めた主な尿中放射化学的成分は、 ^{18}F -FDGの他、ラット及びウサギ共に ^{18}F -FDMであった。 ^{18}F -FDG及び ^{18}F -FDMの他、ラットの血漿中及び尿中放射化学的成分にはそれぞれ2種及び5種の、ウサギではそれぞれ3種及び5種の放射化学的成分が認められたが、成分比は、検出限界以下～約7%であった。

以上のことから、 ^{18}F -FDGはラット及びウサギにおいては、共に代謝を受けにくいものと推測された。また、血漿中成分及び血漿/血液分布比には明らかな雌雄差は認められなかった。

ヒトにおける成績

（1）分布

健康成人男子（ $n=3$ ）に本剤2mL（185MBq）を静脈内投与し、投与6時間後までに標的臓器のポジトロン断層像を撮像し、加えて血液及び尿の放射能を測定して体内薬物動態を検討した。本剤は血中から速やかに消失（投与3分後に $31.1 \pm 12.9\%$ ID、投与360分後に $3.3 \pm 0.5\%$ ID）し、主に脳に分布し、その分布率は約25%IDであり、単位重量（g）あたりでは約0.015%ID/gであった。心臓への分布は、被験者ごとに分布率がピーク時に達するまでの時間、及びその時点の分布率等の傾向が異なり、最も多く分布した例では約5%IDであり、単位重量（g）あたりでは約0.014%

ID/gであった。肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸管、精巣及び全身筋肉への滞留はほとんど見られなかった。以上のことから、本剤は主に解糖系のエネルギー代謝が盛んな臓器への分布率が高いことが示された。

(2) 排泄

健常成人男子への本剤(185MBq)の静脈内投与後の尿中放射能累積排泄率は、投与120分後で $22.3 \pm 2.6\%$ ID、投与240分後で $26.4 \pm 2.3\%$ ID、投与360分後で $32.1 \pm 2.9\%$ IDであった。腸管への集積が $2.4 \pm 0.29\%$ IDであったことから、主排泄経路は腎・尿路系であると考えられた。ヒトでの排泄の様相は、ラット及びウサギでの排泄の様相と同様な傾向が示された。

(3) 代謝

健常成人男子への本剤(185MBq)の静脈内投与において、血漿中の放射化学的成分はラット及びウサギと同様に本剤の他に ^{18}F -FDM、 ^{18}F -代謝物-1及び ^{18}F -代謝物-2の3種であった。3例中1例にのみ ^{18}F -代謝物-1及び ^{18}F -代謝物-2が血漿中に検出された。

尿中の未同定放射化学的成分は ^{18}F -代謝物-1、 ^{18}F -代謝物-2、 ^{18}F -代謝物-4、 ^{18}F -代謝物-5、 ^{18}F -代謝物-6の5種であった。ヒトでは ^{18}F -代謝物-3は検出されず、新たに ^{18}F -代謝物-6が検出された。 ^{18}F -代謝物-6が検出されたのは3例中1例のみであった。血漿中における放射化学的成分は投与2時間後まで約99%以上が未変化体(^{18}F -FDG)として、また尿中における放射化学的成分は投与6時間後まで約90%が未変化体(^{18}F -FDG)として存在していることが示された。ヒトでの代謝の様相は、ラット及びウサギでの代謝の様相と同様な傾向が示された。

(4) 未同定代謝物の検討

血漿中及び尿中の未同定代謝物についてその構造を検討した結果、 ^{18}F -代謝物-4が2種の代謝物の混合物であることが判明した。また、 ^{18}F -代謝物-1はフリーの ^{18}F (以下、「 $^{18}\text{F}^-$ 」)、 ^{18}F -代謝物-3は ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-gluconateと同定されたが、他の代謝物を同定するには至らなかった。

(5) 吸収線量

第I相試験におけるヒトでの分布及び排泄データをもとに健常成人男子3例についてMIRD法に従い吸収線量を算出した。本剤の吸収線量は脳及び膀胱壁で最も高く、 $19.0\text{mGy}/185\text{MBq}$ であったが、この吸収線量はそれぞれ ^{111}In -DTPA及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDによる値を超えるものではなかった。他の臓器においてはいずれも $8.3\text{mGy}/185\text{MBq}$ 以下であった。本剤の吸収線量は、いずれの臓器においても既存の放射性医薬品の吸収線量を超えない範囲内であった。

吸収線量の評価において放射線感受性が高く、確定的影響として一時的な不妊や造血機能低下の影響を受けやすい生殖腺及び骨髄が放射線防護の観点から重要であると考えられるが、それらの臓器における本剤の吸収線量は 2mGy 以下で、国際放射線防護委員会(International Commission on Radiological Protection : ICRP)から勧告されている「影響が発生する最低線量(睾丸 150mGy 、卵巣 650mGy 及び赤色骨髄 500mGy)」を下回っていた。

また、発癌などの確率的影響に関する指標である実効線量を調べたところ、本剤の実効線量は投与量あたり 3.0mSv であり、クエン酸ガリウム(^{67}Ga)注射液及び塩化タリウム(^{201}Tl)注射液(それぞれ投与量あたり 12mSv 及び 17mSv)を超えなかった。

以上のことから、本剤の放射線による影響は臨床使用上問題ないと考えられた。

機構は、主に以下の点について検討した。

機構は、%IDを以て ^{18}F -FDGの血中消失半減期ではなく、血中放射能の消失半減期を表している妥当性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

標識化合物を用いた体内分布の評価の指標としては、%IDや臓器1gあたりの%IDが用いられ、学術論文や学会発表においては一般的に「放射能」及び「放射能濃度」という表現は%ID及び臓器1gあたりの%IDと同義で用いられている。このような背景のもと、%IDを「放射能」として記載した

ものであるが、厳密には「放射能」は単位時間あたりの崩壊数を示す絶対値であり、上述のように相対値である%ID に相当する「放射能」の記載については「放射能分布率」及び「排泄率」に表現を適正化し、概要及び関連文書を修正する。一方、 ^{18}F -FDG ではなく放射能の血中消失半減期を算出している妥当性については、一般的に放射性医薬品における体内分布試験の結果は、薬剤投与による被曝量の基礎的評価のための吸収線量を算出する目的及び実際の診断時に得られる画像のコントラストを基礎的に評価するため、「診断対象の臓器」と「血液を含むそれ以外の臓器」との放射能集積比の算出する目的で使用される。これらを算出するためには本剤のみならず本剤中に存在する放射化学的異物及び投与後に生成した代謝物を全て含んだ「放射能」としての血中消失半減期及び臓器への分布の結果が必要である。したがって、測定対象を「放射能」とすることは妥当と考える。

機構は、この回答を了承し、 ^{18}F -FDG における $^{18}\text{F}^-$ の存在の有無、及び FDG から $^{18}\text{F}^-$ が分離する可能性についても説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤中には放射化学的異物として ■■■～■■■%の $^{18}\text{F}^-$ が存在し、 ^{18}F -代謝物-1 は $^{18}\text{F}^-$ と判断した。そこで、雌性ラット体内分布試験において尿中へ排泄された $^{18}\text{F}^-$ の量と放射化学的異物として本剤中に含まれる $^{18}\text{F}^-$ の量を比較した。試験に用いたロットでは、本剤中に放射化学的異物として $^{18}\text{F}^-$ が 1.69%存在した。一方、 $^{18}\text{F}^-$ を雌性ラットに静脈内投与すると、投与後 0～4 時間で 22.6% ID、0～9 時間で 31.4%ID の $^{18}\text{F}^-$ が尿中へ排泄されたとの報告 (Wallace-Durbin P, J. D. Res 33:789-800, 1954) があることから本剤中に含まれる $^{18}\text{F}^-$ が、投与後 0～6 時間で 22.6～31.4%ID 尿中へ排泄されると仮定すると、本剤投与後 0～6 時間に尿中へ排泄される $^{18}\text{F}^-$ は、本剤中に存在した $^{18}\text{F}^-$ の量 1.69%に 0.226 及び 0.314 を乗じた 0.38～0.53%ID と算出される。これに対し、実際には 1.28%ID の $^{18}\text{F}^-$ が存在しており、1.28%ID から 0.38 及び 0.53%ID を減じた値、即ち 0.75～0.90%ID に相当する放射能は、体内における脱フッ素化反応に由来すると推定される。また、ラットにおいてグルタチオン S-トランスフェラーゼやチトクローム P450 による脱フッ素化反応による FDG の代謝物として F^- を認めたとの報告 (Kwee I.L., et al., Biochemical Archives 2:1-6, 1986) もあることから、生体内において FDG から $^{18}\text{F}^-$ が分離する可能性があると考えられる。

機構は、血球へ移行する本剤あるいは代謝物を同定しないことについて、申請者の見解を質すとともに、本剤の血球への移行に関連した血液障害の有無及び可能性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

雄ラット及び雄ウサギの血漿分画及び血球分画の放射能分布比と血液の放射能分布率をもとに血球分画の放射能分布率を算出したところ、血球分画の放射能の分布比は経時的に高くなるものの血液の放射能分布率が経時的に減少するため、血球分画の放射能分布率はラットでは時間経過とともに減少し、投与 1 時間後以降は 1%ID 以下となった。ウサギについても、投与 30 分後では増加するものの、投与 1 時間後以降は減少し、その値は 1%ID 以下となった。さらに、ラットにおける投与 12 時間後での血液の放射能分布率は 0.43%ID まで減少しており、この時点での血球分画の放射能分布比が 100%と仮定したとしても血球分画の放射能分布率は 0.43%ID に減少していることになる。よって血球分画への滞留もないものと考ええる。なお、雌ラット及び雌ウサギとも雄と同様の結果が得られた。したがって、血球へ移行する成分を同定する必要性は低いと判断した。また、毒性試験における血液学的検査の結果、ラットの反復投与毒性試験における雄の 100 mg/kg 投与群で血小板数の低値、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が、同群の雌で白血球数の高値が認められたのみであったことから FDG 投与によって血液障害が生じる可能性は低いと考えた。

機構は、これらの現象により著しい安全性上の懸念が生じることはないと判断し、申請者の回答を了承し、本剤による吸収線量について、臨床使用上問題ないとの判断材料が既存の放射性医薬品の範囲を超えるものではないこと以外に存在するか尋ねるとともに、本剤投与による膀胱壁に対する吸収線量は、投与量あたりに換算すると、既存の放射性医薬品よりも高いと考えられることにつ

いて見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

ICRP から勧告されている線量限度に照らして検討した結果、本剤の吸収線量は、何らかの影響が発生する最低線量（しきい線量）を超えるようなレベルになく、本剤を 2 倍量（370MBq）投与した場合においても、しきい線量を超えるものではなく、臨床使用上問題になるようなものではないと考えられる。また、本剤の実効線量は 185MBq 投与では 3.0mSv であり、自然界から受ける線量（年間 2.4mSv）と同程度である。さらに、疫学調査の結果では、200mGy 以下の線量の場合には統計的に有意な癌の発生は認められていないことなどからも本剤による吸収線量は臨床使用上問題はないと考えられる。しかし、診断上の有益性が被曝の不利益を上回る場合のみに本剤は投与されるべきで、また、被曝の影響を最小限にとどめるためには、投与量は抑える必要がある。

膀胱壁における本剤の吸収線量は、本剤 185MBq 投与あたり 19.0mGy で、370MBq 投与あたりでは 38.0mGy となる。これは他の放射性医薬品と比べると高いレベルにあるが、^{99m}Tc-ECD を 600MBq 投与した場合の 44.0mGy を超えるものではない。一方、放射線照射治療後に膀胱に潰瘍、拘縮などの確定的影響を及ぼすと推定されたしきい線量は $60 \times 10^3 \text{mGy}$ であるが、これは本剤 370MBq 投与した場合の吸収線量 38.0mGy の約 1500 倍以上であり、本剤の線量は膀胱に確定的影響を及ぼすようなレベルになく、臨床使用上問題になることはないと考ええる。ただし、膀胱壁の本剤の吸収線量は、排尿間隔を 2 時間から 1 時間にすると 1/2 に減少するので、膀胱への被曝を低減させるために排尿を促すことが重要である。このため、使用上の注意において、排尿に関して注意喚起し、膀胱壁への被曝低減に繋がるよう努める。

機構は、以上の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

国内で実施した臨床試験として、第Ⅰ相臨床試験、ファントム試験（用量の検討）及び第Ⅲ相臨床試験が評価資料として提出された。第Ⅲ相試験が本剤の効能・効果を裏付ける検証的な試験としては不十分であったことから、平成 12 年 3 月の承認申請後に追加第Ⅲ相臨床試験が実施されたが、GCP 調査において試験の信頼性及び結果の評価に影響を及ぼすと考えられる事項が見いだされたため参考資料とされた。また、第Ⅲ相臨床試験についても、診断能の評価について追加第Ⅲ相臨床試験と同様の問題があったことから、審査の過程において、申請者によって自主的に参考資料とされた。

提出された臨床試験成績のみでは本剤の有効性、安全性を十分評価できないと考えられたが、申請後、平成 13 年 12 月に ¹⁸F-FDG の院内合成用の放射性医薬品合成設備が医療用具として承認されていること、平成 14 年 4 月に医療機関で自家製造されている ¹⁸F-FDG を用いる PET について、悪性腫瘍（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫）、虚血性心疾患及びてんかんの診断が保険診療の対象となっていること、¹⁸F-FDG については多数の論文等が公表されており、教科書や各種ガイドラインにも記載されていること等を踏まえ、信頼できる学術雑誌等に掲載された悪性腫瘍、虚血性心疾患及びてんかんに関する臨床試験成績について、申請者による診断能及び安全性に関する解析が行われた上で参考資料として提出された。

I．国内で実施した臨床試験

（1）第Ⅰ相臨床試験〔添付資料トー（1）、評価資料〕

健康成人男子志願者 3 例を対象として、本剤 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）単

回静脈内投与時の安全性、体内薬物動態、代謝物及び吸収線量を検討した。

安全性について、自覚症状・他覚所見、理学的検査及び臨床検査において本剤投与に起因する有害事象及び副作用は認めなかった。体内薬物動態について、本剤は血中から速やかに消失し、放射能分布率は主に脳（投与後 44～60 分で平均 0.013%ID/g）、心臓（投与後 21～246 分で 0.003～0.014ID/g）で高く、一方、バックグラウンドとなる肺及び筋肉については、投与後 13～30 分に各々最大 0.002%/ID/g 及び 0.001%/ID/g となり以後減少した。また、本剤は血中ではほとんどが未変化体（本薬：98.6±2.4%～100.0%）として存在し、未変化体のまま（本薬：88.9±5.4%）主に尿中へ排出された。MIRD 法に従って算出した各臓器における吸収線量では脳及び膀胱壁が最も高く（いずれも 19.0mGy/185MBq）、次に心臓（8.3mGy/185MBq）が高かったが、既存の放射線医薬品の範囲を超えるものではなかった。

（2）ファントム試験（用量の検討）〔添付資料トー（2）、評価資料〕

核医学画像は、検出器によって収集される計数（収集カウント）が多いほど良好な画像が得られる。収集カウントを多くするためには用量を増加するか、収集時間を長くする必要がある。しかし、用量を増加すると患者の被曝が増加し、収集時間を増加すると患者を撮像機器に拘束する時間が長くなる。そこで、人体を模したファントムを用いて画像、用量及び収集時間の関係から、被曝をできるだけ抑え、かつ臨床使用時に許容できる検査時間内で十分な検出能が得られる至適用量範囲を検討するため、腫瘍イメージングを想定して作成したファントム（肺及び腸管のバックグラウンドの放射線濃度で満たした円筒内に、腫瘍を想定した放射能濃度の球体又は円柱のオブジェクトを配置したもの）を用いた試験を実施した。本剤をヒトに投与した状態をファントム内に再現するために必要な ^{18}F -FDG の腫瘍内放射能分布と肺及び腸管等へのバックグラウンドへの放射能分布に関しては、 ^{18}F -FDG による FDG-PET に関する多くの臨床成績の報告及び第 I 相臨床試験の結果を参考に算出が可能であった。用量は、46.25MBq、92.5MBq、185MBq 及び 370MBq の 4 段階とし、ファントム内の放射線濃度を Standardized Uptake Value（以下 SUV）を用いて SUV4 及び SUV8 と設定した。体重を 60kg、組織の比重を 1g/mL と仮定し、バックグラウンドの放射能分布は第 I 相試験の投与後約 30 分の肺及び腸の組織 1g あたりの放射能分布から 0.002%とした。

ファントムを PET 装置にて撮像し、画像を収集した。画像は 2 名の読影医師により個別に判定され、その結果を基に至適用量を検討した。至適用量範囲を、用量 370MBq において画像収集時間 10 分以内でバックグラウンドとオブジェクトが識別可能となった条件（ファントムの種類等）で、370MBq と同等に識別できる用量として検討した結果、本剤の用量は 92.5～370MBq が適切であると考えられた。

（3）第Ⅲ相臨床試験〔参考資料トー1〕

本剤と CT/MRI 等の形態学診断による診断能の比較、本剤の安全性の評価、本剤の投与量及び撮像条件等の用法・用量の評価を目的とし、肺癌、乳癌、大腸癌、及び頭頸部癌と臨床診断された患者 96 例を対象として実施された。同一患者が 2 回登録されたが、2 回目の登録は完全除外とされ、95 例が安全性評価対象、病理所見が得られなかった症例等を除く 87 例が有効性評価対象とされた。本剤による PET 検査は、本剤 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）を静脈内投与し、投与後 40～90 分に PET 装置で撮像を行った。本剤及び CT/MRI 等の画像は、症例検討委員により患者背景を伏した状態で読影された。本試験において評価された本剤の有効性については、診断能を算出するためのゴールドスタンダードとしている、生検又は手術により得られた病理所見について、治験期間ではない日常診療のものを用いていたことが、試験の信頼性及び結果の評価に影響を及ぼすと判断された。

本剤の安全性については、有害事象が 54 例 82 件認められたが、いずれも軽度であった。そのう

副作用は9例13件（気分不良1件、血圧低下1件、好中球増加1件、リンパ球減少1件、総ビリルビン増加1件、血清カリウム増加2件、血清カリウム減少1件、尿素窒素増加1件、尿中ブドウ糖陽性1件及び尿潜血陽性3件）認められたが、すべて軽度の副作用であった。気分不良を認めた1症例では血圧低下も認め、やや問題ありと判定されたが、その他の94例では安全性に問題はないとされた。

なお、参考として、治験責任医師等による本剤の有効性評価において、診断上の追加情報ありとされた症例は54.0%（47/87例）で、診断上追加された情報として、良性・悪性の鑑別は48.3%（28/58件）、病変存在の明確化は31.0%（18/58件）であった。追加情報ありとされた47例中、治療方針の決定に関係するものとしては、術式の選択が58.8%（30/51件）であったとされている。また、治験責任医師等により本剤の用法・用量の適切性が検討され、投与量は93/95例（97.9%）において1バイアル（検定日時において185MBq）が、撮像開始時間「投与後40分～90分」は94/95例（98.9%）において適切と判定された。本検査による定量的指標の有効性評価において、定量的指標の分布は、悪性部位及び非悪性部位において大きな重なりがみられたため、画像読影判定による診断能を上回るような、悪性・非悪性の境界値は設定できなかった。

（4）追加第Ⅲ相臨床試験—肺癌（病期）—〔参考資料ト—2—（1）〕

手術適応を検討する非小細胞癌患者102例を対象とし、CTに本剤の検査を追加することによる診断能の向上を評価することを目的とし、本剤1バイアル（検定日時において185MBq/2mL）を静脈内に投与し、投与後40～90分後に本検査を実施した。未投与例3例を除く99例が安全性評価対象、病理所見が得られなかった症例等を除く81例が有効性評価対象とされた。本試験において評価された本剤の有効性については、診断能を算出するためのゴールドスタンダードとしている病理所見について、治験期間ではない日常診療のものをを用いていたことが、試験の信頼性及び結果の評価に影響を及ぼすと判断された。

安全性については、安全性評価対象99例のうち、有害事象は17例19件認められた。重症度は1例1件（気道出血）が中等度、16例18件が軽度で、重篤なものはなかった。副作用の発現は4例6件に認められた。その内容は、臨床検査値の変動が2例3件（血清アルブミン減少、尿中ブドウ糖増加、尿潜血陽性）で、いずれも軽度で、重篤でない事象であった。

なお、参考として、本試験の造影CT+本剤の症例単位における感度、特異度及び正診度は、造影CTでの94.4%（34/36）40.4%（18/45）及び64.2%（52/81）に対し、造影CT+本剤では83.3%（30/36）、68.9%（31/45）及び75.3%（61/81）とされている。

（5）追加臨床試験—肺結節—〔参考資料ト—2—（2）〕

末梢型肺結節を認める患者94例を対象に、肺結節の悪性・良性鑑別診断を目的とし、CTに本剤を追加することによる診断能の向上を評価するために実施された。未投与例4例を除く90例が安全性評価対象、治験実施計画書逸脱例等を除く80例が有効性評価対象とされた。本剤1バイアル（検定日時において185MBq/2mL）を静脈内に投与し、投与後40～90分後に本検査を実施した。本試験において評価された本剤の有効性については、診断能を算出するためのゴールドスタンダードとしている病理所見について、治験期間ではない日常診療のものをを用いていたことが、試験の信頼性及び結果の評価に影響を及ぼすと判断された。

安全性については、安全性評価対象90例のうち、有害事象は11例19件認められた。重症度については、2例2件（感冒症状及び気胸）が中等度、9例17件が軽度であった。副作用の発現は2例3件に認められた。その内容は、臨床検査値の変動が1例1件（血清カリウム増加）、自覚症状・他覚所見の発現が1例2件（発熱及び嘔吐）で、いずれも軽度で、重篤でない事象であった。

なお、参考として、TS-CT+本剤の部位単位における感度、特異度、正診度は、TS-CTでの89.6%

(43/48)、67.6%(23/34)、80.3%(66/82)に対し TS-CT+本剤では 91.7%(44/48)、91.2%(31/34)、91.5%(75/82)とされている。

II. 信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績（悪性腫瘍）〔参トー3～122〕

申請者は、本邦及び欧米における承認状況、本邦における使用実態の他、教科書 3 冊（CECIL TEXTBOOK of MEDICINE、CANCER Principles & Practice of Oncology、CANCER MEDICINE）、学会ガイドライン 7 報（Society of Nuclear Medicine、European Association of Nuclear Medicine、American College of Chest Physicians、日本核医学会、日本肺癌学会/日本呼吸器学会/日本呼吸器外科学会/日本外科学会/日本胸部外科学会/日本癌治療学会/日本医学放射線学会/日本呼吸器内視鏡学会等）、FDA による公表レビュー 1 報、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説又はメタアナリシス 18 報及び信頼できる学術雑誌に掲載された成績 84 報について提示した。

（1）文献の選択方法

FDG-PET の有効性を示す文献数が十分であり、かつ本邦において保険診療における使用実績がある癌種は 9 癌種（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膀胱癌、悪性リンパ腫、原発不明癌、悪性黒色腫）であったことから、FDG-PET によるこれら 9 癌種の診断を検討した文献が検索された。

平成 10 年 7 月 1 日以前の文献については、米国 FDA による文献検索結果（参トー5）を利用することとしたため新たな検索は行われず、平成 10 年 7 月 1 日以降の文献については、データベース収載タイムラグを考慮して平成 10 年 1 月 1 日～平成 16 年 9 月 20 日に出版された文献が検索対象とされた。米国 FDA による文献検索、及び申請者による文献検索の方法と結果を以下に示す。

1) 米国 FDA による文献検索

米国 FDA による有効性文献の検索方法を以下の表に示す。

表トー1 米国 FDA による有効性文献の検索方法

検索期間	平成 2 年 1 月～平成 10 年 7 月 1 日
データベース	Medline、Cancerlit、Derwent Drug File、Biosis Preview、International Pharmacology Abstracts、Embase
検索キーワード	腫瘍における F-18 FDG PET の臨床試験
ヒット数	約 150 文献
絞込条件	1) 病理診断又は外部参照基準と比較した前向き研究 2) 50 例以上 3) PET 撮像条件の記載（放射性医薬品の投与量、画像収集、及び画像解析） 4) 英語文献（抄録除く）
有効性文献数	16 文献

申請者は、FDA が選択した 16 文献のうち 9 癌種以外の 2 文献（甲状腺癌 1、肝癌 1）、及び同一施設からより新しい成績が報告された 3 文献の計 5 文献を除外した。その結果、6 癌種に関する 11 文献(肺癌 5、乳癌 1、大腸癌 1、膀胱癌 1、悪性リンパ腫 2、悪性黒色腫 1)を平成 10 年以前の有効性文献とした。

2) 申請者による文献検索

申請者による有効性文献の検索方法を以下の表に示す。

表トー2 申請者による有効性文献の検索方法

検索期間	平成 10 年 1 月 1 日～平成 16 年 9 月 20 日								
データベース	PubMed								
¹⁸ F-FDG	FDG、 ¹⁸ FDG、Fludeoxyglucose、Fluorodeoxyglucose、 ¹⁸ F Fluorodeoxyglucose、2-Fluoro-2-deoxy-d-glucose、2-Fluoro-2-deoxyglucose、Fluorine- ¹⁸ -fluorodeoxyglucose [Text Words]								
臨床試験	Clinical Trial、Randomized Controlled Trial [Publication Type]、Cohort Study、Comparative Study、Sensitivity and Specificity [MeSH Terms]								
対象疾患 ^{a)}	肺癌	乳癌	大腸癌	頭頸部癌	脳腫瘍	膵癌	悪性リンパ腫	原発不明癌	悪性黒色腫
検索文献数	218	84	65	193	227	31	89	16	36
有効性文献数	14	15	4	12	4	5	8	6	5

a) 以下の[MeSH Terms]で検索した。

Lung neoplasms (肺癌)、Breast neoplasms (乳癌)、Colorectal neoplasms (大腸癌)、Head and neck neoplasms (頭頸部癌)、Brain neoplasms OR glioma OR Neoplasms recurrence、local (脳腫瘍)、Pancreatic neoplasms (膵癌)、Lymphoma (悪性リンパ腫)、Neoplasms、unknown primary (原発不明癌)、Melanoma (悪性黒色腫)

3) 有効性文献数

以上の検索により、平成 10 年以前に報告された 11 文献、平成 10 年以降に報告された 73 文献、合計 84 文献を有効性文献とした。以下の表に文献の内訳を示す。

表トー3 9 癌種における有効性文献数

	肺癌	乳癌	大腸癌	頭頸部癌	脳腫瘍	膵癌	悪性リンパ腫	原発不明癌	悪性黒色腫	合計
国内試験	1	3	1	3	0	2	1	0	0	11
海外試験	18	13	4	9	4	4	9	6	6	73
合計	19	16	5	12	4	6	10	6	6	84

表トー4 悪性腫瘍（9 癌種）における国内外臨床試験（文献）一覧

対象疾患	検査目的	試験 No	解析例数 a)	資料番号
肺癌	(01)悪性・良性鑑別診断	001～006	474	参トー24～29
	(02)所属リンパ節転移診断 ^{b)}	007～016	997	参トー30～39
	(03)遠隔転移診断 ^{b)}	012、014、 015	311	参トー35、37、38
	(04)転移再発診断 ^{c)}	017～019	81	参トー40～42
乳癌	(05)悪性・良性鑑別診断	020～022	299	参トー45～47
	(06)腋窩リンパ節転移診断	020、021 023～029	1096	参トー45、46 参トー48～54
	(07)遠隔転移又は再発診断	030～035	341	参トー55～60
大腸癌	(08)遠隔転移又は再発診断	036～040	356	参トー64～68
頭頸部癌	(09)頸部リンパ節転移診断	041～045	246	参トー71～75
	(10)残存腫瘍又は再発診断	046～050	195	参トー76～80
	(11)遠隔転移又は重複癌の検出	051、052	82	参トー81、82
脳腫瘍	(12)再発診断	053～056	133	参トー84～87
膀胱癌	(13)悪性・良性鑑別診断	057～062	348	参トー89～94
悪性リンパ腫	(14)病期診断	063～066	216	参トー98～101
	(15)骨髄浸潤診断	067、068	128	参トー102、103
	(16)残存腫瘍又は再発診断	069～072	189	参トー104～107
原発不明癌	(17)原発巣検出	073～078	163	参トー109～114
悪性黒色腫	(18)所属リンパ節転移診断	079、080	84	参トー117、118
	(19)遠隔転移又は再発診断	081～084	309	参トー119～122

a) 申請者が FDG-PET の診断能を算出した例数

b) 対象は、非小細胞肺癌

c) 対象は、小細胞肺癌

(2) 試験デザイン

文献で報告された臨床試験は、米国（23 試験）、ドイツ（22 試験）及び日本（11 試験）を含む 17 ヶ国において実施されており、84 試験のうち 66 試験（78.6%）は前向き試験であり、このうち 5 試験は日本で実施されていた。

申請者が FDG-PET の診断能を算出した例数を解析例数と定義すると、1 試験あたりの解析例数は 13～302 例（平均 67 例）であった。なお、4 試験（試験 No.012、014、015、021）については、FDG-PET の検査目的が 2 つ（例：試験 No.012、非小細胞肺癌の所属リンパ節転移診断と遠隔転移診断）であったため、それぞれ別症例として解析されている。

84 試験のうち 78 試験（92.9%）の確定診断は、病理診断又は経過観察であった。その他の 6 試

験（試験 No.063～068）の確定診断も、主に病理診断又は経過観察であったが、他の検査又は画像診断等による臨床診断を確定診断に含めていた。

FDG-PET 画像は、84 試験のうち 72 試験（85.7%）において視覚的な異常集積が悪性と評価されて診断能が算出されていた。その他の 12 試験は、異常集積の定量値を参考にして（8 試験）、又は定量値のみで（4 試験）の診断能が算出されていた。

他の検査所見などの患者情報を開示しない FDG-PET 読影をブラインド読影と定義すると、84 試験のうち 51 試験（60.7%）においてブラインド読影されていた。ブラインドされた内容は、患者の臨床所見、病理診断の結果などであった。10 試験（11.9%）においては CT/MRI などの解剖学的画像と FDG-PET 画像を組み合わせ読影（以下、複合読影）していた。その他の 23 試験には、ブラインド読影に関する記載がなかった。84 試験のうち 65 試験（77.4%）において、 ^{18}F -FDG の異常集積を悪性と判定する基準があった。

(3) 評価内容

84 試験のうち 76 試験（原発不明癌を除く 8 癌種、以下 8 癌種）においては、各試験のデータから FDG-PET の感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度を算出し診断能を評価した。

その他の 8 試験（頭頸部癌の遠隔転移又は重複癌、及び原発不明癌の原発巣検出）においては、FDG-PET の癌検出率（検出例数／解析例数）を評価した。

FDG-PET の検査目的別又は全ての試験での診断能をまとめる場合、各試験の診断能算出データを合計し、全体の感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度、癌検出率及び 95%CI を算出した。各試験の診断能算出データは、部位単位より症例単位の成績を優先した。

(4) 用法・用量

日本及び海外で実施された 84 試験において、9 癌種が疑われた、又は確定した患者 5,940 例に ^{18}F -FDG が投与された。

84 試験のうち 76 試験（90.5%）では、患者は ^{18}F -FDG の投与前に絶食していた。76 試験のうち 71 試験では、投与前 4 時間以上の絶食であった。

84 試験のうち 78 試験（92.9%）では、患者に ^{18}F -FDG 74～802.9 MBq を投与していた。その他の 6 試験は、患者の体重 1kg あたり 2.59～7.77 MBq 投与していた。日本人を対象とした 11 試験のうち、10 試験 454 例では患者に ^{18}F -FDG 94.4～488 MBq を投与していた。その他の 1 試験 25 例では患者の体重 1kg あたり 5MBq を投与していた。

^{18}F -FDG の投与から PET 撮像を開始するまでの時間に幅がある場合（例：40～60 分）、最短の時間を撮像開始時間として集計した（例：40～60 分では、40 分を採用）。その結果、84 試験のうち 74 試験（88.1%）では患者に ^{18}F -FDG 投与後 30～60 分に撮像を開始していた。日本人を対象とした 11 試験のうち 10 試験（433 例）では、患者に ^{18}F -FDG 投与後 40～60 分に撮像開始していた。

9 癌種における用法・用量のまとめを以下の表に示す。

表トー5 9 癌種における用法・用量まとめ

実施国	前処置（絶食）	投与量	撮像開始時間（分）
日本、海外 (84 試験)	4 時間以上絶食 71 試験	74～802.9 MBq 78 試験 2.59～7.77MBq/kg6 試験	30～60 分 74 試験
	絶食 5 試験		60 分超 6 試験
	記載なし 8 試験		記載なし 4 試験

日本のみ (11 試験)	4 時間以上絶食 9 試験 絶食 2 試験	94.4～488 MBq 10 試験 5MBq/kg 1 試験	40～60 分 10 試験 60 分超 1 試験
-----------------	--------------------------	------------------------------------	-----------------------------

(5) 試験成績

1) 8 癌種の診断

① FDG-PET の診断能

FDG-PET の感度、特異度、陽性的中度及び陰性的中度を評価した 8 癌種における試験成績を以下の表に示す。

76 試験 5,765 例の成績を合計した FDG-PET の感度は 86.4%、特異度は 92.5%、陽性的中度は 85.7%、陰性的中度は 92.9%であった。

表トー6 FDG-PET による 8 癌種の診断 (診断能の評価数は部位数又は検査数を含む)

対象	検査目的	試験 No	解析 例数	感度 95%CI	特異度 95%CI	陽性的中度 95%CI	陰性的中度 95%CI
肺癌	(01)悪性・良性 鑑別診断	001～ 006	474	92.0% (310/337) 88.6～94.7%	67.4% (95/141) 59.0～75.0%	87.1% (310/356) 83.1～90.4%	77.9% (95/122) 69.5～84.9%
	(02)所属リンパ節 転移診断 ^{a)}	007～ 016	997	78.9% (296/375) 74.5～83.0%	89.4% (693/775) 87.0～91.5%	78.3% (296/378) 73.8～82.4%	89.8% (693/772) 87.4～91.8%
	(03)遠隔 転移診断 ^{a)}	012、 014、 015	311	93.0% (93/100) 86.1～97.1%	94.3% (199/211) 90.3～97.0%	88.6% (93/105) 80.9～94.0%	96.6% (199/206) 93.1～98.6%
	(04)転移・ 再発診断 ^{b)}	017～ 019	81	97.8% (88/90) 92.2～99.7%	78.0% (32/41) 62.4～89.4%	90.7% (88/97) 83.1～95.7%	94.1% (32/34) 80.3～99.3%
乳癌	(05)悪性・良性 鑑別診断	021、 022	261	76.0% (168/221) 69.8～81.5%	87.7% (71/81) 78.5～93.9%	94.4% (168/178) 89.9～97.3%	57.3% (71/124) 48.1～66.1%
	(06)腋窩リンパ節 転移診断	020、 021、 023～ 029	1096	75.6% (344/455) 71.4～79.5%	87.2% (565/648) 84.4～89.7%	80.6% (344/427) 76.5～84.2%	83.6% (565/676) 80.6～86.3%
	(07)遠隔転移・ 再発診断	030～ 035	341	92.6% (189/204) 88.2～95.8%	89.4% (161/180) 84.0～93.5%	90.9% (189/208) 86.1～94.4%	91.5% (161/176) 86.3～95.2%
大腸 癌	(08)遠隔転移・ 再発診断	036～ 040	356	95.1% (293/308) 92.1～97.2%	90.3% (130/144) 84.2～94.6%	95.4% (293/307) 92.5～97.5%	89.7% (130/145) 83.5～94.1%
頭頸 部癌	(09)頸部リンパ節 転移診断	041～ 045	246	87.7%(193/220) 82.6～91.8%	93.4% (1248/1336) 91.9～94.7%	68.7%(193/281) 62.9～74.1%	97.9% (1248/1275) 96.9～98.6%
	(10)残存腫瘍・ 再発診断	046～ 050	195	96.8% (91/94) 91.0～99.3%	80.3% (122/152) 73.0～86.3%	75.2% (91/121) 66.5～82.6%	97.6% (122/125) 93.1～99.5%

脳腫瘍	(12)再発診断	053～056	133	79.3% (69/87) 69.3～87.3%	82.7% (62/75) 72.2～90.4%	84.1% (69/82) 74.4～91.3%	77.5% (62/80) 66.8～86.1%
膀胱癌	(13)悪性・良性鑑別診断	057～062	348	86.4% (184/213) 81.0～90.7%	85.2% (115/135) 78.1～90.7%	90.2% (184/204) 85.3～93.9%	79.9% (115/144) 72.4～86.1%
悪性リンパ腫	(14)病期診断	063～066	216	93.8%(480/512) 91.3～95.7%	99.6% (2481/2491) 99.3～99.8%	98.0%(480/490) 96.3～99.0%	98.7% (2481/2513) 98.2～99.1%
	(15)骨髄浸潤診断	067、068	128	82.1% (32/39) 66.5～92.5%	93.3% (83/89) 85.9～97.5%	84.2% (32/38) 68.7～94.0%	92.2% (83/90) 84.6～96.8%
	(16)残存腫瘍・再発診断	069～072	189	77.4% (48/62) 65.0～87.1%	89.5% (179/200) 84.4～93.4%	69.6% (48/69) 57.3～80.1%	92.7% (179/193) 88.1～96.0%
悪性黒色腫	(18)所属リンパ節転移診断	079、080	84	9.4% (3/32) 2.0～25.0%	94.4% (67/71) 86.2～98.4%	42.9% (3/7) 9.9～81.6%	69.8% (67/96) 59.6～78.7%
	(19)遠隔転移・再発診断	081～084	309	90.9% (251/276) 86.9～94.1%	71.9% (141/196) 65.1～78.1%	82.0% (251/306) 77.3～86.2%	84.9% (141/166) 78.6～90.0%
合計		76試験	5765	86.4% (3132/3625) 85.2～87.5%	92.5% (6444/6966) 91.9～93.1%	85.7% (3132/3654) 84.5～86.8%	92.9% (6444/6937) 92.3～93.5%

a)対象は、非小細胞肺癌

b)対象は、小細胞肺癌

② 日本人を対象とした試験における FDG-PET の診断能

日本人を対象とした6癌種（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、膀胱癌及び悪性リンパ腫）の診断におけるFDG-PETの診断能を表に示す。10試験451例の成績を合計したFDG-PETの感度は84.9%、特異度は95.5%、陽性的中度は89.2%、陰性的中度は93.5%であった。

表ト-7 日本人対象試験におけるFDG-PETの診断能

(診断能の評価数は部位数又は検査数を含む)

対象	検査目的	試験No	解析例数	感度 95%CI	特異度 95%CI	陽性的中度 95%CI	陰性的中度 95%CI
肺癌	(01)悪性・良性鑑別診断	001	80	74.0% (37/50) 59.7～85.4%	50.0% (15/30) 31.3～68.7%	71.2% (37/52) 56.9～82.9%	53.6% (15/28) 33.9～72.5%
	(02)所属リンパ節転移診断 ^{a)}	—	—	—	—	—	—
	(03)遠隔転移診断 ^{a)}	—	—	—	—	—	—
	(04)転移・再発診断 ^{b)}	—	—	—	—	—	—
乳癌	(05)悪性・良性鑑別診断	020	38	78.9% (30/38) 62.7～90.4%	—	—	—
	(06)腋窩リンパ節転移診断	020、023	70	61.1% (22/36) 43.5～76.9%	100% (35/35) 90.0～100%	100% (22/22) 84.6～100%	71.4% (35/49) 56.7～83.4%

	(07)遠隔転移・再発診断	030	51	77.8% (7/9) 40.0～97.2%	97.6% (41/42) 87.4～99.9%	87.5% (7/8) 47.3～99.7%	95.3% (41/43) 84.2～99.4%
大腸癌	(08)遠隔転移・再発診断	036	23	95.0% (38/40) 83.1～99.4%	0% (0/1) 0～97.5%	97.4% (38/39) 86.5～99.9%	0% (0/2) 0～84.2%
頭頸部癌	(09)頸部リンパ節転移診断	041	25	87.5% (7/8) 47.3～99.7%	94.1% (16/17) 71.3～99.9%	87.5% (7/8) 47.3～99.7%	94.1% (16/17) 71.3～99.9%
	(10)残存腫瘍・再発診断	046	23	100% (4/4) 39.8～100%	81.0% (34/42) 65.9～91.4%	33.3% (4/12) 9.9～65.1%	100% (34/34) 89.7～100%
脳腫瘍	(12)再発診断	—	—	—	—	—	—
肺癌	(13)悪性・良性鑑別診断	057、058	133	85.9% (79/92) 77.0～92.3%	78.0% (32/41) 62.4～89.4%	89.8% (79/88) 81.5～95.2%	71.1% (32/45) 55.7～83.6%
悪性リンパ腫	(14)病期診断	063	46	90.1% (154/171) 84.6～94.1%	99.0% (715/722) 98.0～99.6%	95.7% (154/161) 91.2～98.2%	97.7% (715/732) 96.3～98.6%
	(15)骨髄浸潤診断	—	—	—	—	—	—
	(16)残存腫瘍・再発診断	—	—	—	—	—	—
悪性黒色腫	(18)所属リンパ節転移診断	—	—	—	—	—	—
	(19)遠隔転移・再発診断	—	—	—	—	—	—
合計 ^{c)}		10試験	451	84.9% (348/410) 81.0～88.2%	95.5% (888/930) 93.9～96.7%	89.2% (348/390) 85.7～92.1%	93.5% (888/950) 91.7～95.0%

a)対象は、非小細胞肺癌

b)対象は、小細胞肺癌

c)肺癌の(05)悪性・良性鑑別診断のデータを除いた合計

③ 通常の画像診断と FDG-PET の診断能の比較

通常の画像診断（超音波、CT/MRI など）が実施された 43 試験 2,851 例の成績を合計した FDG-PET の感度は 89.4%、特異度は 94.5%、陽性的中度は 85.2%、陰性的中度は 96.2%であった。43 試験 2,785 例の成績を合計した通常の画像診断（超音波、CT/MRI など）の感度は 72.9%、特異度は 89.0%、陽性的中度は 69.5%、陰性的中度は 90.5%であった。

表ト-8 通常の画像診断が実施された試験における FDG-PET の診断能

（診断能の評価数は部位数又は検査数を含む）

対象	検査目的	試験 No	解析 例数	感度 95%CI	特異度 95%CI	陽性的中度 95%CI	陰性的中度 95%CI
肺癌	(01)悪性・良性鑑別診断	001、003	130	80.2% (65/81) 69.9～88.3%	64.2% (34/53) 49.8～76.9%	77.4% (65/84) 67.0～85.8%	68.0% (34/50) 53.3～80.5%
	(02)所属リンパ節転移診断 ^{a)}	008、010～016	823	80.5% (247/307) 75.6～84.7%	88.6% (593/669) 86.0～90.9%	76.5% (247/323) 71.5～81.0%	90.8% (593/653) 88.3～92.9%

	(03)遠隔 転移診断 ^{a)}	014、 015	209	95.2% (79/83) 88.1～98.7%	95.2% (120/126) 89.9～98.2%	92.9% (79/85) 85.3～97.4%	96.8% (120/124) 91.9～99.1%
	(04)転移・ 再発診断 ^{b)}	018	15	100% (10/10) 69.2～100%	80.0% (4/5) 28.4～99.5%	90.9% (10/11) 58.7～99.8%	100% (4/4) 39.8～100%
乳癌	(05)悪性・良性 鑑別診断	—	—	—	—	—	—
	(06)腋窩リンパ節 転移診断	023	32	70.0% (14/20) 45.7～88.1%	100% (13/13) 75.3～100%	100% (14/14) 76.8～100%	68.4% (13/19) 43.4～87.4%
	(07)遠隔転移・ 再発診断	030、 032、 034	163	90.3% (65/72) 81.0～96.0%	91.2% (83/91) 83.4～96.1%	89.0% (65/73) 79.5～95.1%	92.2% (83/90) 84.6～96.8%
大腸癌	(08)遠隔転移・ 再発診断	036～ 040	356	95.1% (293/308) 92.1～97.2%	90.3% (130/144) 84.2～94.6%	95.4% (293/307) 92.5～97.5%	89.7% (130/145) 83.5～94.1%
頭頸部 癌	(09)頸部リンパ節 転移診断	041～ 045	246	87.7% (193/220) 82.6～91.8%	93.4%(1248/1336) 91.9～94.7%	68.7% (193/281) 62.9～74.1%	97.9% (1248/1275) 96.9～98.6%
	(10)残存腫瘍・ 再発診断	046～ 050	195	96.8% (91/94) 91.0～99.3%	80.3% (122/152) 73.0～86.3%	75.2% (91/121) 66.5～82.6%	97.6% (122/125) 93.1～99.5%
脳腫瘍	(12)再発診断	053	25	75.0% (6/8) 34.9～96.8%	93.9% (46/49) 83.1～98.7%	66.7% (6/9) 29.9～92.5%	95.8% (46/48) 85.7～99.5%
膵癌	(13)悪性・良性 鑑別診断	057、 059、 060	184	80.5% (91/113) 72.0～87.4%	87.3% (62/71) 77.3～94.0%	91.0% (91/100) 83.6～95.8%	73.8% (62/84) 63.1～82.8%
悪性 リンパ腫	(14)病期診断	063、 065、 066	128	93.9% (399/425) 91.2～96.0%	99.6% (2480/2490) 99.3～99.8%	97.6% (399/409) 95.5～98.8%	99.0% (2480/2506) 98.5～99.3%
	(15)骨髄浸潤診断	—	—	—	—	—	—
	(16)残存腫瘍・ 再発診断	069、 070、 072	131	80.4% (41/51) 66.9～90.2%	84.0% (84/100) 75.3～90.6%	71.9% (41/57) 58.5～83.0%	89.4% (84/94) 81.3～94.8%
悪性 黒色腫	(18)所属リンパ節 転移診断	—	—	—	—	—	—
	(19)遠隔転移・ 再発診断	082～ 084	214	96.4% (107/111) 91.0～99.0%	87.4% (111/127) 80.3～92.6%	87.0% (107/123) 79.7～92.4%	96.5% (111/115) 91.3～99.0%
合計		43 試験	2851	89.4% (1701/1903) 87.9～90.7%	94.5%(5130/5426) 93.9～95.1%	85.2% (1701/1997) 83.5～86.7%	96.2% (5130/5332) 95.7～96.7%

a)対象は、非小細胞肺癌

b)対象は、小細胞肺癌

表トー9 通常の画像診断の診断能（診断能の評価数は部位数又は検査数を含む）

対象	検査目的	試験 No	解析 例数	感度 95%CI	特異度 95%CI	陽性的中度 95%CI	陰性的中度 95%CI
肺癌	(01)悪性・良性 鑑別診断	001、 003	130	76.5% (62/81) 65.8～85.2%	67.9% (36/53) 53.7～80.1%	78.5% (62/79) 67.8～86.9%	65.5% (36/55) 51.4～77.8%
	(02)所属リンパ節 転移診断 ^{a)}	008、 010 ～016	824	62.9% (193/307) 57.2～68.3%	81.9% (549/670) 78.8～84.8%	61.5% (193/314) 55.8～66.9%	82.8% (549/663) 79.7～85.6%
	(03)遠隔 転移診断 ^{a)}	014、 015	209	80.7% (67/83) 70.6～88.6%	84.9% (107/126) 77.5～90.7%	77.9% (67/86) 67.7～86.1%	87.0% (107/123) 79.7～92.4%
	(04)転移・ 再発診断 ^{b)}	018	15	90.0% (9/10) 55.5～99.7%	40.0% (2/5) 5.3～85.3%	75.0% (9/12) 42.8～94.5%	66.7% (2/3) 9.4～99.2%
乳癌	(05)悪性・良性 鑑別診断	—	—	—	—	—	—
	(06)腋窩リンパ節 転移診断	023	32	65.0% (13/20) 40.8～84.6%	100% (13/13) 75.3～100%	100% (13/13) 75.3～100%	65.0% (13/20) 40.8～84.6%
	(07)遠隔転移・ 再発診断	030、 032、 034	157	72.9% (51/70) 60.9～82.8%	75.9% (66/87) 65.5～84.4%	70.8% (51/72) 58.9～81.0%	77.6% (66/85) 67.3～86.0%
大腸癌	(08)遠隔転移・ 再発診断	036～ 040	335	78.2% (229/293) 73.0～82.8%	80.4% (111/138) 72.8～86.7%	89.5% (229/256) 85.0～92.9%	63.4% (111/175) 55.8～70.6%
頭頸部 癌	(09)頸部リンパ節 転移診断	041～ 045	226	79.7% (153/192) 73.3～85.1%	84.4% (1104/1308) 82.3～86.3%	42.9% (153/357) 37.7～48.2%	96.6% (1104/1143) 95.4～97.6%
	(10)残存腫瘍・ 再発診断	046～ 050	175	72.6% (61/84) 61.8～81.8%	71.1% (96/135) 62.7～78.6%	61.0% (61/100) 50.7～70.6%	80.7% (96/119) 72.4～87.3%
脳腫瘍	(12)再発診断	053	25	100% (8/8) 63.1～100%	65.3% (32/49) 50.4～78.3%	32.0% (8/25) 14.9～53.5%	100% (32/32) 89.1～100%
膵癌	(13)悪性・良性 鑑別診断	057、 059、 060	184	82.3% (93/113) 74.0～88.8%	73.2% (52/71) 61.4～83.1%	83.0% (93/112) 74.8～89.5%	72.2% (52/72) 60.4～82.1%
悪性 リンパ腫	(14)病期診断	063、 065、 066	128	70.6% (300/425) 66.0～74.9%	99.3% (2473/2490) 98.9～99.6%	94.6% (300/317) 91.6～96.8%	95.2% (2473/2598) 94.3～96.0%
	(15)骨髄浸潤診断	—	—	—	—	—	—
	(16)残存腫瘍・ 再発診断	069、 070、 072	131	74.5% (38/51) 60.4～85.7%	44.0% (44/100) 34.1～54.3%	40.4% (38/94) 30.4～51.0%	77.2% (44/57) 64.2～87.3%
悪性 黒色腫	(18)所属リンパ節 転移診断	—	—	—	—	—	—
	(19)遠隔転移・ 再発診断	082～ 084	214	62.3% (66/106) 52.3～71.5%	76.6% (95/124) 68.2～83.7%	69.5% (66/95) 59.2～78.5%	70.4% (95/135) 61.9～77.9%

合計	43 試験	2785	72.9% (1343/1843) 70.8～74.9%	89.0% (4780/5369) 88.2～89.9%	69.5% (1343/1932) 67.4～71.6%	90.5% (4780/5280) 89.7～91.3%
----	----------	------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

a)対象は、非小細胞肺癌

b)対象は、小細胞肺癌

2) 頭頸部癌の遠隔転移又は重複癌、及び原発不明癌の原発巣検出

① FDG-PET の診断能

頭頸部癌 (遠隔転移又は重複癌の検出) 及び原発不明癌 (原発巣検出) を対象に FDG-PET の癌検出率を評価した試験成績を以下の表に示す。

8 試験 245 例の成績を合計した FDG-PET の癌検出率は 19.6%であった。日本人を対象とした 1 試験 26 例 (試験 No.051) における FDG-PET の癌検出率は 11.5%であった。

表トー10 FDG-PET による頭頸部癌の遠隔転移又は重複癌、及び原発不明癌の原発巣検出

対象	検査目的	試験 No	解析 例数	検出 例数	癌検出率 95%CI	偽陽性 例数	偽陽性率 95%CI
頭頸部癌	(11)遠隔転移又は 重複癌の検出	051、 052	82	6	7.3% (6/82) 2.7～15.2%	16	19.5% (16/82) 11.6～29.7%
原発不明癌	(17)原発巣検出	073～ 078	163	42	25.8% (42/163) 19.2～33.2%	30	22.1% ^{a)} (30/136) 15.4～30.0%
合計		8 試験	245	48	19.6% (48/245) 14.8～25.1%	46	21.1% (46/218) 15.9～27.1%

a) 136 例 (試験 No.073～076、078) の成績

7 試験 218 例 (試験 No.051、052、073～076、078) の成績を合計した FDG-PET の偽陽性率は 21.1%であった。このうち 5 試験 (試験 No.051、052、074、075、078) において FDG-PET の偽陽性所見は、生理学的集積等であることが生検又は経過観察等により確認されており、患者の治療法は変更されていない。

Ⅲ. 信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績 (虚血性心疾患) [参トー6～8、10、11、123～146]

申請者は、本邦及び欧米における承認状況、本邦における使用実態の他、教科書 4 冊 (Harrison's Principles of Internal Medicine、CECIL TEXTBOOK of MEDICINE、Braunwald Heart Disease、Hurst's the Heart)、米国の学会ガイドライン 3 報 (American College of Cardiology/American Heart Association/American Society of Nuclear Cardiology)、本邦の心臓病関連医学会の合同研究によるガイドライン 2 報 (日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本冠疾患学会、日本心血管インターベンション学会及び日本医学放射線学会の合同研究、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心電学会及び日本高血圧学会の合同研究)、FDA による公表レビュー 1 報、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説又はメタアナリシス 2 報及び信頼できる学術雑誌に掲載された成績 14 報について提示した。

(1) 文献の選択方法

FDA による文献検索方法を以下の表に示す。10 文献 (試験No201、202、207～214) が選択された。

表ト-11 FDAによる文献検索

	検索の条件及び結果						
検索期間	平成2年1月～平成10年7月1日						
検索キーワード	“PET”、“F-18 FDG” (報告書中に明記されていないが、虚血性心疾患が評価対象)						
データベース	Medline	Embase	Derwent	Cochrane	Cancerlit	Biosis	HSTAR
ヒット論文数	250 報	274 報	38 報	33 報	25 報	9 報	3 報
絞り込み条件	“viability”、“hibernation”をキーワードとして内容を精査し、文献を絞り込んだ。更に、検索された文献、ガイドライン等の引用文献も対象とした。						
評価対象論文	10 報						

平成10年以降の論文については、以下の表で示した方法で申請者が検索し、FDAの検索と同じく「FDG-PETの心筋バイアビリティ診断能」が評価された4論文(試験№203～206)を選択した。これら合計14報(試験№201～214)を有効性文献とした。

表ト-12 申請者による文献検索

	検索の条件及び結果
検索期間	平成10年1月1日～平成16年9月20日
検索キーワード	“FDG ^{a)} ”、“myocardial ischemia ^{b)} ”、“Clinical Trial ^{c)} ”
データベース	PubMed
ヒット論文数	118 報
絞り込み条件	1)FDGのviability評価方法及び基準が明記されており、スタンダードに対するviability診断能が算出されている 2)スタンダードは、血行再建術後の壁運動改善である 3)対象疾患が虚血性心疾患である 4)PETを使用している
評価対象論文	4 報

a) FDG、18FDG、Fludeoxyglucose、Fluorodeoxyglucose、18F Fluorodeoxyglucose、2-Fluoro-2-deoxy-d-glucose、2-Fluoro-2-deoxyglucose、Fururine-18-fluorodeoxyglucose [Text Words]

b) MeSH Terms

c) Clinical Trial、Randomized Controlled Trial [Publication Type]、Cohort Study、Comparative Study、Sensitivity and Specificity [MeSH Terms]

(2) 試験デザイン

文献で報告された14試験では合計552例に¹⁸F-FDGが投与された。そのうち、FDG-PETによる心筋バイアビリティ診断能の解析が可能であった417例を解析例数とした。それぞれの試験における解析例数は14～48例であった。また、すべての試験が「冠動脈疾患及び左室機能低下を示す患者」を対象としていた。

診断能(感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度)の算出は患者単位ではなく、各検査で得られた心筋画像を任意の複数の領域(以下、セグメント)に分割し、各セグメント単位で集計された。

FDG-PETによる心筋バイアビリティの評価基準は、二つの方法、すなわち、心筋虚血の存在にもかかわらず糖代謝が亢進していれば「バイアビリティあり」とする判定(血流/糖代謝ミスマッチパターン)が9試験、¹⁸F-FDGの心筋への摂取率が一定値以上であれば「バイアビリティあり」とする判定が5試験行われていた。

FDG-PET の画像評価は、4 試験においてブラインド読影が行われていたが、10 試験ではブラインド読影についての記載はなかった。また、FDG-PET による心筋バイアビリティの判定は、11 試験では定量的評価が、3 試験では視覚的評価が行われていた。視覚的評価が行われていた 3 試験のうち 2 試験ではブラインド読影を行ったことが記載されていた。

各検査法の心筋バイアビリティ診断能を算出するための確定診断（スタンダード）は、全ての試験で、血行再建術後の左室壁運動の改善であった。壁運動改善の有無は、術前・術後のセグメントごとの壁運動を比較することにより評価された。壁運動の評価は心エコー図法、放射性核種心室造影法、コントラスト心室造影法などの確立した検査法で実施されていた。血行再建術から確定診断までの経過期間は、数週間から数ヶ月の範囲であった。

FDG-PET 以外の心筋バイアビリティ診断の検査が比較として行われていたのは 5 試験で、うち 3 試験でドブタミン負荷心エコー図法（以下、DB エコー）を、それぞれ 1 試験では acetate-PET、NH₃-PET を行っていた。

(3) 評価内容

各試験のデータから FDG-PET の感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度を算出し診断能を評価した。診断能は百分率及び 95%信頼区間（95%CI）で表し、セグメント数の内訳を併記した。

(4) 検査方法

14 試験における FDG-PET 検査方法の概略を以下の表に示す。¹⁸F-FDG の投与量は 13 試験 513 例において 74～370MBq の範囲であり、撮像開始時間は 12 試験 487 例で投与 30～65 分後であった。FDG-PET の前処置は一定ではなかった。

表ト-13 心筋バイアビリティ診断における FDG-PET 検査法

試験 No	投与 例 数 a)	投与量 (MBq)	撮 像 開 始 時 間 (分)	FDG-PET 前処置	撮像装置	資料番号
201	43	80～300	60	絶食	日立メディコ社製 Positologica III、 PCT 3600W	参ト-133
202	22	74～259	60	絶食	日立メディコ社製 Positologica III	参ト-134
203	42	223±57	60	・ acipimox 投与 ・ グルコース負荷 （糖尿病患者は除く） ・ インスリン投与 （糖尿病患者）	Siemens CTI 社製 ECAT EXACT 922/47	参ト-135
204	60	296～370	60	血糖値<120mg/dl の患者のみ グルコース負荷	Chinese PET-B03	参ト-136
205	40	370	35～60	絶食及び血糖値により グルコース負荷法決定	Siemens CTI 社製 ECAT 931/8、 ECAT EXAT HR plus	参ト-137
206	30	185	65	インスリンクランプ法 ^{b)}	記載なし	参ト-138
207	26	370	不明	インスリンクランプ法 ^{b)}	Siemens CTI 社製 931/08-12	参ト-139

208	39	不明	不明	インスリンランプ法 ^{b)}	CTI 社製 ECAT III、 ECAT EXACT HR	参トー140
209	121	370	30	グルコース負荷	Siemens CTI 社製 ECAT EXACT 921	参トー141
210	48	260±60	30	絶食後グルコース負荷	Siemens CTI 社製 ECAT 931/08-12	参トー142
211	34	333～370	45	摂食後グルコース負荷	記載なし	参トー143
212	16	148～370	40	絶食	Positron 社製 Posicam	参トー144
213	14	250	40	絶食	Siemens CPS 社製 ECAT 931/04-12	参トー145
214	17	370	45	摂食後グルコース負荷	Ortec 社製 ECAT II	参トー146

(5) 試験の結果

14 試験における FDG-PET 及び比較検査による心筋バイアビリティ診断能及び 95%CI 区間を以下の表に示す。

14 試験 417 例の成績を合計した FDG-PET の感度は 89.9% (95%CI: 87.6～91.8%)、特異度は 64.2% (95%CI: 60.8～67.6%) であった (集計はセグメント単位で示した)。DB エコーは 3 試験 111 例で施行され、感度は 74.5% (95%CI: 69.9～78.7%)、特異度は 71.7% (95%CI: 66.7～76.4%) であった。FDG-PET (14 試験) の陽性的中度及び陰性的中度は、それぞれ 71.8% (95%CI: 68.9～74.6%) 及び 86.2% (95%CI: 83.2～88.9%) であった。

評価対象 14 論文において、FDG の安全性に関する記載がなされていた論文はなかった。

表トー14 FDG-PET 及び各比較検査による心筋バイアビリティ診断能

試験№	解析 例数	解析セグ メント数 ^{a)}	改善/非改善 セグメント数 ^{b)}	感度 (セグメント)	特異度 (セグメント)	陽性的中度 (セグメント)	陰性的中度 (セグメント)	資料番号
201	43	130	51/79	88.2% (45/51)	82.3% (65/79)	76.3% (45/59)	91.5% (65/71)	参トー133
202	20	46	23/23	78.3% (18/23)	78.3% (18/23)	78.3% (18/23)	78.3% (18/23)	参トー134
203	15	72	40/32	80.0% (32/40)	71.9% (23/32)	78.0% (32/41)	74.2% (23/31)	参トー135
204	36	101	58/43	75.9% (44/58)	86.0% (37/43)	88.0% (44/50)	72.5% (37/51)	参トー136
205	40	75	43/32	93.0% (40/43)	81.3% (26/32)	87.0% (40/46)	89.7% (26/29)	参トー137
206	30	336	192/144	99.0% (190/192)	33.3% (48/144)	66.4% (190/286)	96.0% (48/50)	参トー138
207	23	23	12/11	83.3% (10/12)	90.9% (10/11)	90.9% (10/11)	83.3% (10/12)	参トー139
208	39	39	24/15	75.0% (18/24)	66.7% (10/15)	78.3% (18/23)	62.5% (10/16)	参トー140
209	42	371	180/191	92.8% (167/180)	66.0% (126/191)	72.0% (167/232)	90.6% (126/139)	参トー141
210	48	90	27/63	100% (27/27)	63.5% (40/63)	54.0% (27/50)	100% (40/40)	参トー142

211	34	116	46/70	82.6% (38/46)	50.0% (35/70)	52.1% (38/73)	81.4% (35/43)	参トー143
212	16	85	35/50	71.4% (25/35)	76.0% (38/50)	67.6% (25/37)	79.2% (38/48)	参トー144
213	14	54	40/14	92.5% (37/40)	85.7% (12/14)	94.9% (37/39)	80.0% (12/15)	参トー145
214	17	67	37/30	94.6% (35/37)	80.0% (24/30)	85.4% (35/41)	92.3% (24/26)	参トー146
FDG-PET 計 c)	417	1605	808/797	89.9% (726/808) 87.6~91.8%*	64.2% (512/797) 60.8~67.6%*	71.8% (726/1011) 68.9~74.6%*	86.2% (512/594) 83.2~88.9%*	
DB エコー 計 d)	111	746	396/350	74.5% (295/396) 69.9~78.7%*	71.7% (251/350) 66.7~76.4%*	74.9% (295/394) 70.3~79.1%*	71.3% (251/352) 66.3~76.0%*	
NH ₃ - PET ^{e)}	43	130	51/79	84.3% (43/51) 71.4~93.0%*	68.4% (54/79) 56.9~78.4%*	63.2% (43/68) 50.7~74.6%*	87.1% (54/62) 76.1~94.3%*	参トー133
acetate -PET ^{f)}	34	116	46/70	87.0% (40/46) 73.7~95.1%*	71.4% (50/70) 59.4~81.6%*	66.7% (40/60) 53.3~78.3%*	89.3% (50/56) 78.1~96.0%*	参トー143

a) 被験者から得られた左心室画像を複数の領域（以下、セグメント）に分割し、セグメント単位に心筋バイアビリティを判定した

b) 血行再建術後、確定診断により壁運動改善とされた部位数及び非改善とされた部位数を記載した

c) FDG-PET 計の診断能算出データ（試験 No.201~214）

d) DB エコー計の診断能算出データ（試験 No.206、208、209）

e) ¹³N-アンモニアを用いた PET（試験 No.201）

f) ¹¹C-酢酸を用いた PET（試験 No.211）

*95%信頼区間

IV. 信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績（てんかん）

〔参トー6、8、10、11、147~171〕

申請者は、本邦及び欧米における承認状況、本邦における使用実態の他、教科書 2 冊（CECIL TEXTBOOK of MEDICINE、Epilepsy : a comprehensive textbook）、学会ガイドラインあるいは勧告 2 報（International League Against Epilepsy）、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説 2 報及び信頼できる学術雑誌に掲載された成績 20 報について提示した。

（1）文献の選択方法

部分てんかんにおける MRI 及び FDG-PET の評価には、以下の表に示すように「てんかんと FDG」による文献検索を実施した。

表トー15 てんかんと FDG による文献検索

	検索の条件及び結果
検索期間	昭和 57 年～平成 16 年 9 月 20 日
データベース	PubMed
検索キーワード	FDG ^{a)} 、Clinical Trial ^{b)} 、Epilepsy ^{c)}
ヒット論文数	114
絞込条件	・ てんかん焦点切除術後の発作予後が良好な例における、手術部位と FDG-PET の所見の一致性が評価できる論文 ・ てんかん焦点切除術後の発作予後が良好な例における FDG-PET の検査数が 10 例以上ある論文 ・ 同一施設の文献は発行年の新しいものを採用

評価対象論文数	15
---------	----

- a) FDG、18FDG、Fludeoxyglucose、Fluorodeoxyglucose、18F Fluorodeoxyglucose、2-Fluoro-2-deoxy-d-glucose、2-Fluoro-2-deoxyglucose、Fluorine-18-fluorodeoxyglucose [text words]
b) Clinical Trial、Randomized Controlled Trial[publication Type]、Cohort Studies、Comparative Study、Sensitivity and Specificity [MeSH Terms]
c) MeSH Terms

より多くの症例数による側頭葉てんかんにおける FDG-PET 及び発作時脳血流検査の一致率を評価するため、以下の表に示すように「側頭葉てんかんと FDG、発作時脳血流検査」による文献検索を実施した。

表ト-16 側頭葉てんかんと FDG、発作時脳血流検査による文献検索

	検索の条件及び結果	
検索期間	昭和 57 年～平成 16 年 9 月 20 日	昭和 57 年～平成 16 年 9 月 20 日
データベース	PubMed	PubMed
検索キーワード	FDG ^{a)} 、Clinical Trial ^{b)} 、Temporal lobe Epilepsy ^{c)}	Ictal SPECT ^{d)} 、Clinical Trial ^{b)} 、Temporal lobe Epilepsy ^{c)}
ヒット論文数	56	37
絞込条件	・側頭葉てんかん焦点切除術後の予後が良好な例における、手術部位と FDG-PET の所見の一致性が評価できる論文 ・てんかん焦点切除術後の発作予後が良好な例における FDG-PET の検査数が 10 例以上ある論文 ・同一施設の文献は発行年の新しいものを採用	・側頭葉てんかん焦点切除術後の予後が良好な例における、手術部位と発作時単光子放射断層診断法 (SPECT) の所見の一致性が評価できる論文 ・てんかん焦点切除術後の発作予後が良好な例における発作時 SPECT の検査数が 10 例以上ある論文 ・同一施設の文献は発行年の新しいものを採用
評価対象論文数	10 ^{e)}	5 ^{f)}

- a) FDG、18FDG、Fludeoxyglucose、Fluorodeoxyglucose、18F Fluorodeoxyglucose、2-Fluoro-2-deoxy-d-glucose、2-Fluoro-2-deoxyglucose、Fluorine-18-fluorodeoxyglucose [text words]
b) Clinical Trial、Randomized Controlled Trial[publication Type]、Cohort Studies、Comparative Study、Sensitivity and Specificity [MeSH Terms]
c) Epilepsy、Temporal lobe[MeSH Terms]
d) ictal[text words]、Tomography、Emission-Computed、Single-Photon[MeSH Terms]
e) この 10 報は、表ト-15 てんかんと FDG による文献検索で得られた 15 報に全て含まれる。
f) この 5 報中の 1 報（試験 No.318）は FDG-PET の評価対象論文 15 報中の 1 報（試験 No.313）と同一施設にて実施された試験である。

申請者は、抽出された論文の中から、外科治療例の予後良好群における FDG-PET、発作時脳血流検査等の所見と手術部位の一致性が評価可能な論文を検索した。表ト-15 に示した 15 報と表ト-16 の発作時脳血流検査で検索した 5 報の計 20 報を選択した。

(2) 臨床試験成績

1) MRI 及び FDG-PET の一致率

部分てんかんにおける MRI 及び FDG-PET の一致率を、評価論文毎に以下の表に示した。なお、全ての試験において FDG-PET は発作間欠期に実施されていた。

MRI 及び FDG-PET のてんかん焦点の一致率は、66.1%（191 例／289 例、5.9%～90.9%）及び 73.4%（281 例／383 例、14.3%～100%）であった。

表トー17 MRI 及び FDG-PET の一致率

試験 No	手術 例数	MRI			FDG-PET			資料番号
		手術例数 のうちの MRI 検査数	予後良好例数 の割合 ^{a)}	一致率 ^{b)}	手術例数 のうちの FDG-PET 検査数	予後良好例数 の割合 ^{a)}	一致率 ^{b)}	
301	47	47	89.4% (42/ 47)	83.3% (35/ 42)	47	89.4% (42/ 47)	33.3% (14/ 42)	参トー152
302	35	35	57.1% (20/ 35)	75.0% (15/ 20)	35	57.1% (20/ 35)	85.0% (17/ 20)	参トー153
303	38	38	89.5% (34/ 38)	79.4% (27/ 34)	38	89.5% (34/ 38)	85.3% (29/ 34)	参トー154
304	17	17	84.6% (11/ 13 ^{c)})	90.9% (10/ 11)	17	84.6% (11/ 13 ^{c)})	72.7% (8/ 11)	参トー155
305	21	21	71.4% (15/ 21)	73.3% (11/ 15)	21	71.4% (15/ 21)	93.3% (14/ 15)	参トー156
306	23	—	—	—	23	87.0% (20/ 23)	60.0% (12/ 20)	参トー157
307	17	17	82.4% (14/ 17)	71.4% (10/ 14)	17	82.4% (14/ 17)	85.7% (12/ 14)	参トー158
308	43	—	—	—	43	74.4% (32/ 43)	90.6% (29/ 32)	参トー159
309	30	—	—	—	30	70.0% (21/ 30)	100 % (21/ 21)	参トー160
310	24	24	75.0% (18/ 24)	77.8% (14/ 18)	24	75.0% (18/ 24)	72.2% (13/ 18)	参トー161
311	21	21	77.8% (14/ 18 ^{d)})	7.1% (1/ 14)	21	77.8% (14/ 18)	14.3% (2/ 14)	参トー162
312	24	21	81.0% (17/ 21)	58.8% (10/ 17)	24	91.7% (22/ 24)	90.9% (20/ 22)	参トー163
313	117	117	74.4% (87/117)	65.5% (57/ 87)	103	76.7% (79/103)	77.2% (61/ 79)	参トー164
314	34	—	—	—	25	96.0% (24/ 25)	62.5% (15/ 24)	参トー165
315	23	23	73.9% (17/ 23)	5.9% (1/ 17)	23	73.9% (17/ 23)	82.4% (14/ 17)	参トー166
合計	437	289	77.3% (289/374)	66.1% (191/289)	281	79.1% (383/484)	73.4% (281/383)	

a) それぞれの検査数のうち、予後良好であった症例の割合

b) 予後良好例において各画像診断所見が手術部位と一致した症例の割合

c) 術後の経過観察期間が短期間のため予後評価が不可能であった 4 例を除外した

d) 術後の経過観察期間が短期間、又は患者が手術後に再来院しないため予後評価が不可能であった 3 例を除外した

2) 側頭葉てんかんにおける発作時脳血流検査及び FDG-PET の一致率

側頭葉てんかんにおける発作時脳血流検査及び FDG-PET の一致率を、評価論文毎に以下の表に示す。

表トー18 側頭葉てんかんにおける発作時脳血流検査の一致率

試験 No	手術 例数	手術例数 のうちの 発作時脳血流検査数	予後良好例数 の割合 ^{a)}	一致率 ^{b)}	資料番号
316	51	51	100 % (51/ 51)	78.4% (40/ 51)	参トー167

317	12	12	100 % (12/ 12)	33.3% (4/ 12)	参トー168
318	68	68	100 % (68/ 68)	89.7% (61/ 68)	参トー169
319	63	63	60.3% (38/ 63)	55.3% (21/ 38)	参トー170
320	50	14	92.9% (13/ 14)	92.3% (12/ 13)	参トー171
合計	244	208	87.5% (182/208)	75.8% (138/182)	

a) それぞれの検査数のうち、予後良好であった症例の割合

b) 予後良好例において各画像診断所見が手術部位と一致した症例の割合

表トー19 側頭葉てんかんにおける FDG-PET の一致率

試験 No	手術 例数	手術例数 のうちの FDG-PET 検査数	予後良好例数 の割合 ^{a)}	一致率 ^{b)}	資料番号
301	47	47	89.4% (42/ 47)	33.3% (14/ 42)	参トー152
302	35	35	57.1% (20/ 35)	85.0% (17/ 20)	参トー153
303	38	38	89.5% (34/ 38)	85.3% (29/ 34)	参トー154
304	17	17	84.6% (11/ 13 ^{c)})	72.7% (8/ 11)	参トー155
305	21	21	71.4% (15/ 21)	93.3% (14/ 15)	参トー156
306	23	23	87.0% (20/ 23)	60.0% (12/ 20)	参トー157
307	17	17	82.4% (14/ 17)	85.7% (12/ 14)	参トー158
308	43	43	74.4% (32/ 43)	90.6% (29/ 32)	参トー159
309	30	30	70.0% (21/ 30)	100 % (21/ 21)	参トー160
310	24	24	75.0% (18/ 24)	72.2% (13/ 18)	参トー161
合計	295	295	78.0% (227/291)	74.4% (169/227)	

a) それぞれの検査数のうち、予後良好であった症例の割合

b) 予後良好例において各画像診断所見が手術部位と一致した症例の割合

c) 術後の経過観察期間が短期間のため予後評価が不可能であった4例を除外した

側頭葉てんかんにおける発作時脳血流検査と FDG-PET の一致率を比較すると、75.8% (138例／182例、33.3%～92.3%) 及び 74.4% (169例／227例、33.3%～100%) であった。

V. 信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績（安全性）〔参トー3、4、172～176〕

(1) 文献の選択方法

¹⁸F-FDG の安全性を文献的に評価するため以下の方法で文献を選択した。平成 2～10 年の文献については FDA が安全性の評価に用いた 3 報 (参トー172～174) を選択した。また、平成 10 年以降の論文は申請者が悪性腫瘍、虚血性心疾患及びてんかんにおける有効性評価に使用した 113 報 (試験 No.001～084、201～214、301～315) 及び安全性の評価のために検索した 209 報を評価対象とした。以下の表に申請者が実施した安全性評価文献の検索条件を示す。

表トー20 申請者が実施した安全性評価のための文献検索

	検索条件及び検索結果
検索期間	平成 10 年 1 月 1 日～平成 16 年 9 月 29 日
データベース	Medline

検索キーワード	“ FDG OR 18FDG OR Fludeoxyglucose OR Fluorodeoxyglucose OR 18F(W)Fluorodeoxyglucose OR 2-Fluoro-2-deoxy-d-glucose OR 2-Fluoro-2-deoxyglucose OR Fluorine-18-fluorodeoxyglucose ” AND “ Adverse(1N)Reaction? OR Adverse(1N)Effect? OR Adverse(1N)Event? OR Side(1N)Effect? OR Safe? OR Poison? OR Toxic? ”
評価対象論文数	209 報

さらに、欧米における ^{18}F -FDG の添付文書の記載内容、本邦における放射性医薬品副作用事例調査報告第 1～25 報、及び日本核医学会放射性医薬品等適正使用評価委員会による副作用事例調査を評価対象とした。

(2) 結果

1. 文献による評価

(1) 平成 2～10 年の資料

FDA が安全性について評価した文献に関し、Silberstein EB ら（平成 8 年）による米国における平成元～6 年の 5 年間の 18 施設共同の前向き調査の報告では、FDG-PET に関する副作用の報告はなかった（参トー172）。また、Silberstein EB ら（平成 10 年）は、PET 放射性医薬品による副作用の発現率を報告している（参トー173）。当該報告では、米国の 22 の PET センターが、平成 6～9 年に実施した 47,876 回の PET 薬剤投与に関する副作用情報を前向きに調査し、また、各センター開設以来の 33,925 回の放射性医薬品投与について、後向きにデータを収集したが、いずれも副作用に関する報告はなかった。Meyer GJ ら（平成 7 年）による欧州での PET 放射性医薬品の使用状況の調査において ^{18}F -FDG の副作用に関する記載はなかった（参トー174）。

(2) 平成 10 年以降の資料

申請者が FDG-PET の有効性評価に用いた 113 報（試験 No.001～084、201～214、301～315）では ^{18}F -FDG の安全性について特に問題となる記載は認められなかった。

また、安全性評価のために検索した 209 報のうち、197 報については抄録から ^{18}F -FDG の副作用に関する報告でないことが確認された。残る 12 報については、原著を調査したが ^{18}F -FDG の安全性に関して問題となる記載はなかった。

2. 欧米における ^{18}F -FDG の添付文書

欧州で承認を取得している FLUCIS（CIS bio international 社）の添付文書では、 ^{18}F -FDG の安全性について問題となる記載は認められなかった（参トー4）。

米国で承認を取得している Fludeoxyglucose F18 Injection（The Methodist Medical Center of Illinois）の添付文書（参トー3）では、 ^{18}F -FDG が投与された 374 例中で医学的処置を必要とする副作用は認められなかったと記載されている。そのうち、42 例において理学的検査及び臨床検査が実施され、一過性の低血圧 4 件、低血糖症又は高血糖症 6 件、一過性のアルカリフォスファターゼ増加 3 件が認められたと記載されている。

3. 本邦における副作用事例調査報告

(1) 放射性医薬品副作用事例調査報告（参トー175）

(社)日本アイソトープ協会による放射性医薬品副作用事例調査報告 第 1～25 報を調べたところ、第 16 報(平成 5 年度)において、 ^{18}F -FDG 静注約 20 分後より頭痛、悪寒を訴え、前頸部、前腕に発疹を生じた 1 例が報告されている。

(2) 日本核医学会による調査報告(参トー176)

日本核医学会放射性医薬品等適正使用評価委員会は、FDG-PET の副作用事例に関するアンケート調査を行った。その結果、平成 14 年 4 月 1 日から 9 月 30 日までの半年間において、国内 29 施設において 13,766 件の FDG-PET が実施され、副作用は 3 施設から 4 件報告されていた。内容は、アレルギー反応 2 件、血管迷走神経反応 2 件であり、重篤な副作用はなかった。また、副作用報告ではないが、調査期間中 400 例の検査を施行している 1 施設において数人が ^{18}F -FDG 投与後異臭を訴えたとの報告があった。

<機構における審査の概略>

1) 本剤の臨床的位置付けについて

本薬の臨床的位置付けについて申請者は以下のように説明している。

①悪性腫瘍に対する臨床的位置付けについて

CECIL(参トー11)では、FDG-PET は悪性腫瘍の診断においてリンパ節転移の診断及び遠隔転移の診断に適するとしており、Cancer Medicine(参トー13)及び CANCER Principles & Practice of Oncology(参トー12)では、FDG-PET は炎症、微小な癌、代謝活性の低い癌などに対する診断に限界を認めるものの、リンパ節転移診断、遠隔転移診断、再発診断、原発不明癌の原発巣検出など悪性腫瘍のさまざまな診断に有用であるとされている。

Society of Nuclear Medicine のガイドライン(参トー15)及び European Association of Nuclear Medicine のガイドライン(参トー16)では、FDG-PET の適応は悪性腫瘍であり、癌種は限定されていない。日本核医学会のガイドライン(参トー14)では、FDG-PET の適応は、肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膀胱癌、転移性肝癌、悪性リンパ腫、原発不明癌、悪性黒色腫、食道癌、子宮癌、及び卵巣癌である。

本申請において適応とされている 9 癌種における FDG-PET の臨床的位置付けは以下のとおりである。

(1) 肺癌

肺結節の悪性・良性鑑別診断において、FDG-PET は偽陽性や径 1cm 未満の小病変に対して限界があるものの、通常の画像診断では診断を確定できない肺結節を有する患者に有効である。

非小細胞肺癌における所属リンパ節転移の診断において、FDG-PET は CT に加えて用いることにより診断精度を向上させる。FDG-PET は、縦隔鏡下生検等の侵襲的な検査の施行の意志決定に貢献する。

非小細胞肺癌の遠隔転移診断において、FDG-PET は CT より高い感度及び特異度を有する。FDG-PET は一度の検査で全身の検索を行うことができ、予期しなかった遠隔転移を検出し、治癒的切除術の適応決定といった治療方針決定に貢献する。

小細胞肺癌の転移又は再発診断において、FDG-PET は CT より高い感度及び特異度を有する。FDG-PET は一度の検査で全身の検索を行うことができ、より正確な病期診断で診療に貢献する。

(2) 乳癌

乳房腫瘍の悪性・良性鑑別診断において、FDG-PET は通常の画像診断では乳癌と確定できない患者に有効である。しかし、腫瘍径が小さくなると偽陰性が生じる可能性が高くなるため、生検に

よる確定診断が必要である。

腋窩リンパ節転移診断において、FDG-PET は有効な診断能を有するものの微小転移の検出には限界があり、術後化学療法の適応決定にはリンパ節生検が必要である。

遠隔転移又は再発診断において、FDG-PET は、局所進行乳癌の全身転移検索、腫瘍マーカーなどで再発が疑われる患者の全身検索による転移・再発の早期発見に有効である。

(3) 大腸癌

遠隔転移又は再発診断において、FDG-PET は高い診断能を有しており、遠隔転移又は再発を認める患者において、再手術の決定及び不要な手術の省略に寄与する。また、FDG-PET は大腸癌術後に CEA 値が上昇して CT で異常を指摘できない患者の評価に有効である。

(4) 頭頸部癌

頸部リンパ節転移診断において、FDG-PET は CT/MRI に比べて十分な診断能を有する。FDG-PET は CT/MRI を補う検査法として、特に CT/MRI では転移の有無を確定できない患者に有効である。

再発診断においても、FDG-PET は CT/MRI に比べて十分な診断能を有する。FDG-PET は、治療後のモニタリング検査として、特に CT/MRI では再発を確定できない患者に有効である。

遠隔転移又は重複癌の検出において、FDG-PET の検出率は低いものの、一度の検査で全身を検索でき、FDG-PET は高リスク患者において有効である。

(5) 脳腫瘍

再発診断において、FDG-PET は低い組織学的悪性度等による偽陰性、炎症等による偽陽性を生じる場合があるものの、FDG-PET と CT/MRI を組合せた診断は放射線治療後の放射線壊死と再発脳腫瘍との鑑別に有効である。

(6) 膵癌

膵腫瘍の悪性・良性鑑別診断において、FDG-PET は低い腫瘍細胞密度等による偽陰性、炎症細胞等による偽陽性を生じる場合があるものの、CT を補う検査法として、特に CT では膵癌を確定できない患者に有効である。

(7) 悪性リンパ腫

病期診断において、FDG-PET の診断能は Ga シンチに比べて高く、CT に比べて同等以上である。FDG-PET は Ga シンチの置き換えとして、又は CT を補う検査法として有効である。また、骨髄浸潤診断において、FDG-PET は十分な診断能を有し、全身の骨髄浸潤検索に有効である。FDG-PET は 1 回の検査で躯幹部の骨髄を検索できる利点を有する。

再発診断において、FDG-PET は CT に比べて十分な診断能を有し、特に CT 上残存腫瘍を認める患者に有効である。

(8) 原発不明癌

原発巣の検出において、FDG-PET は十分に精査された患者における原発巣の検出率には限界があるものの、一度の検査で全身を検索できるという利点があり、CT などを実施する前の検査として有効である。

(9) 悪性黒色腫

遠隔転移又は再発診断において、FDG-PET は通常の画像診断では見落としていた全身の転移を検出することができ、治療方針の決定に貢献する。

機構は悪性腫瘍の診断についての本剤の臨床的位置付けに関しては、申請者の回答を基本的に妥当と判断した。また、教科書に記載されている FDG-PET の利点としては、例えば、以下のようなものがある。CANCER Principles & Practice of Oncology（参トー12）には、FDG-PET は種々の腫瘍と疾患において形態学的画像診断法よりも優れている、高悪性度及び低悪性度脳腫瘍の鑑別及び予後評価ができる、肺癌の検出と病期診断のための最も正確な非侵襲的方法である、膵癌に関し、

CT よりも診断能が高い等の記載がある。CANCER MEDICINE（参トー13）には、FDG-PET について、肺癌に関し、CT スキャンでは不確定な所見となる肺結節を極めて正確に特徴付ける、乳癌の病期診断及び転移性疾患検出を正確に行う、結腸直腸癌に関し、再発癌の病期判定には CT よりも正確である、頭頸部癌に関し、治療後の再発同定に関しては他の方法よりも勝っている、リンパ腫に関し、病期判定と治療後残存腫瘍の検出に用いられており、治療後残存腫瘍において活動性の腫瘍と線維症を鑑別できることが実証されている、原発不明癌に関し、1回の検査で全身を検索できるため、一部の症例における原発部位の探索を大きく単純化する可能性もある、悪性黒色腫に関し、転移性黒色腫の病期判定には、従来のイメージングよりも高感度であることが示されている等の記載がある。これらのことから悪性腫瘍の診断における利点はあるものと判断した。本剤には、悪性腫瘍の病期診断及び診療方針の決定における一定の有用性は認められると考える。

②心筋バイアビリティ診断の臨床的位置付けについて

近年、心筋バイアビリティ診断の臨床的意義の検討として、バイアビリティの有無と血行再建後の左室駆出率の改善（参トー126）あるいは生命予後との関連性（参トー126）が報告され、バイアビリティ「あり」と診断された患者は「なし」と診断された患者に比較し、血行再建後の左室駆出率の改善及び生命予後が優れることが示されている。本邦における学会ガイドライン（参トー129）でも、虚血性心疾患による慢性期左室機能不全患者における血行再建術の施行前には心筋バイアビリティの評価を行うことが重要であるとされている。臨床における心筋バイアビリティ診断法としては、FDG-PET、²⁰¹Tl 及び ^{99m}Tc-MIBI-SPECT、DB エコーがある。臨床における心筋バイアビリティ診断法の選択にあたっては、各方法の診断能のみならず、それぞれの方法に特有の利点と限界、あるいは各医療機関での実施可能性（保有する検査機器・設備・技術など）といった条件が考慮されている。現在、FDG-PET を施行するためには ¹⁸F 製造のためのサイクロトロンが必要であるため、多くの医療機関において心筋バイアビリティ診断には ²⁰¹Tl 及び ^{99m}Tc-MIBI-SPECT や DB エコーが良く用いられている。SPECT や DB エコーなど通常の方法では、患者の体格（肥満）、術者の技量などにより十分な画像が得られず診断困難なことがあり、このような場合には鮮明な画像の得られる FDG-PET が施行される。

機構は、心筋バイアビリティの診断についての本剤の臨床的位置付けについての申請者の説明は基本的に妥当と判断した。また、教科書レベルに記載されている FDG-PET の利点としては、例えば、以下のようなものがある。Harrison（参トー124）には、FDG-PET について心筋バイアビリティの評価におけるゴールドスタンダードとして一般には認められているとの記載がある。Braunwald（参トー125）には、FDG-PET は、その他の手法よりも感度が高い、特異度に優れている、転帰が予測できる等の記載がある。Hurst（参トー126）には、PET によるバイアビリティ評価は、冠動脈疾患が進行し、虚血性心筋がある患者に対する治療戦略に決定的な影響を及ぼすことがある、左室局所の壁運動の血行再建術後の予後の予測に関しては FDG-PET 画像撮影の的中率が高いことが数多くの臨床試験で報告されているとの記載がある。これらのことから、本剤には心筋バイアビリティの診断における利点はあるものと判断した。

③部分てんかんの焦点診断における臨床的位置付けについて

機構は、てんかんにおける臨床的位置付けについて申請資料の中に十分な説明がないことから、発作時脳血流検査を考慮に入れた本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

FDG-PET は、発作時脳血流検査と同等の最適な画像診断として位置付けられており、今回の一致率を用いた検討においてもそれと同様の結果が得られたと判断した。さらに、術前検査に不可欠

とされている MRI 検査で、焦点局在情報が得られない場合には実施が推奨されており、今回の MRI で異常を認めない例の FDG-PET の一致率は 71.1% (32 例/45 例) であった。発作時脳血流検査は、てんかん焦点を検出する上で有用な検査であるが、発作直後に放射性医薬品を投与する必要があり、組織的な検査体制が要求されるため、発作時のデータが得られない場合も少なくない。これに対し FDG-PET は、発作間欠期に実施される検査であり、検査の実施に関するメリットは発作時脳血流検査に比べて大きいと考えられる。以上のことから、側頭葉てんかんにおける FDG-PET の臨床的位置付けは、術前検査として不可欠とされている MRI 検査によって焦点局在情報が得られない場合に実施が推奨される検査法であると判断した。

機構は、部分てんかんの焦点診断についての本剤の臨床的位置付けについての申請者の回答は基本的に妥当と判断した。また、教科書レベルに記載されている FDG-PET の利点としては、例えば、以下のようなものがある。CECIL (参トー11) には、FDG-PET はてんかんに適応される発作時単光子放射断層診断法(SPECT)と同等の最適な画像診断技術としている記載がある。Epilepsy (参トー147) には、発作間欠期代謝 PET 画像法は、難治性発作の術前評価に広く応用されている等の記載がある。これらのことから、本剤にはてんかんの焦点診断における利点はあるものと判断した。

2) 有効性について

機構は、提示された文献の中には、評価基準が相違しているものが見られるが、臨床的なコンセンサスはどのように得られているのか、また、これらの基準の相違が試験の結果に影響を与えなかったのか考察するように申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

悪性腫瘍の評価における臨床的なコンセンサスは、病変部位の ^{18}F -FDG の集積がバックグラウンド (周囲組織または反対側の対応領域) に対して視覚的に明らかに高く、限局性で生理的集積 (脳、心臓、腎・尿路・膀胱、筋肉、胃・腸管への集積) では説明できないものを異常と判断するとされている。どの程度の異常な集積を悪性と判定するのかについては、数値化した指標である SUV (standardized uptake value) が検討されているが、評価基準となる閾値を設定するには至っていない。

心筋バイアビリティの評価基準に関する臨床的なコンセンサスは、「血流評価を併用した場合」と「血流評価を併用しない場合」で異なっている。血流評価を併用する場合には、血流が低下し、 ^{18}F -FDG 取込みが維持されている領域を「バイアビリティあり」と判定するという臨床的なコンセンサスが得られている。しかし、定量的方法やその閾値の設定については一定の見解はない。一方、血流評価を併用しない場合には、 ^{18}F -FDG の心筋への取込みが一定値以上であれば、「バイアビリティあり」と判定するというコンセンサスが得られている。

今回評価した虚血性心疾患の 14 試験をみると、定量的方法や閾値の設定は各試験によって様々であり一定の傾向は認められなかった。血流評価を併用しなかった 1 試験 (参トー138) の特異度は 33.3% と低かったが、その要因が評価基準によるものか否かは不明であった。

てんかんの評価基準に関する臨床的なコンセンサスについては、 ^{18}F -FDG の集積の左右差を視覚的に評価又はてんかん原生と考えられる領域の対側領域に対する相対的グルコース利用能の測定とされているものの、その程度及び閾値について一定の見解はない。

機構はさらに、心筋バイアビリティ診断における 1 試験 (参トー138) の他、乳癌の腋窩リンパ節転移診断における 1 試験 (参トー51) で感度が 25.0% と低いこと、脳腫瘍の再発診断における 1 試験 (参トー87) で特異度が 22.2% と低いこと、悪性黒色腫の遠隔転移又は再発診断における 4 試験 (参トー119~122) で特異度が 43.5%~94.3% とばらつきがあること、てんかんにおける 2 試験 (参トー152、参トー162) で一致率が 33.3%、14.3% と低いことから、これらの試験において診断能に影響するような原因がなかったのかについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

心筋バイアビリティにおける 1 試験（参トー138）で FDG-PET の特異度が 33.3%と低かったのは、虚血により左室壁運動機能が低下した心筋は、血行再建術後の壁運動改善に長い時間を要すると言われており、経過観察期間が短ければ、誤ってスタンダードが「陰性（壁運動非改善）」と判定される確率が高くなり、FDG-PET で偽陽性とされる割合が増加する（すなわち、特異度が低下する）可能性がある。本試験対象は、多枝病変であること、左室駆出率が平均 $25 \pm 7\%$ と他の試験に比べて低いことから、重度の心機能低下例が含まれていたと考えられ、6 ヶ月の観察期間では十分でなかった可能性があると考えする。

乳癌の腋窩リンパ節転移診断における 1 試験（参トー51）で感度が 25.0%と低いのは、小さな原発巣（大きさ 2cm 以下）の微小な転移が感度の解析対象に多く含まれたことが原因であると考ええる。本文献の著者も FDG-PET の感度は腋窩リンパ節の腫瘍量と正の関係を認めるとしている。

脳腫瘍の再発診断における 1 試験（参トー87）で特異度が 22.2%と低かったのは、他の試験では、内部標準を灰白質（灰白質のブドウ糖代謝率は約 2 倍）としているが、本試験では内部標準をブドウ糖代謝率の低い正常白質としたことが原因であると考えられた。

悪性黒色腫の遠隔転移又は再発診断に関する 4 試験（参トー119～122）において特異度が 43.5%～94.3%とばらつきがあることに對し、特異度の低い 2 試験（参トー119、参トー120）では患者の病歴を開示せずに FDG-PET 画像を評価したことが、特異度を低下させた原因であると考ええる。注意深い臨床検査、病理学的評価及び病歴により 1 試験（参トー119）では偽陽性病変 39 部位のうち 24 例はその原因が明らかになり、もう 1 試験（参トー120）の偽陽性病変 4 例中 2 例は肺炎であり、文献の著者も感染症の兆候に十分な注意を払うべきとしている。

てんかんにおける 1 試験（参トー152）で一致率が 33.3%と低いのは、てんかん原生領域の同側の側頭葉に代謝低下が見られているのみでなく、その他の領域においても代謝低下が見られており、偽陽性所見が多く認められたことが一致率の低下の原因と考えた。もう 1 試験（参トー162）で一致率が 14.3%と低いのは、側頭葉てんかんより診断が難しい新皮質てんかんを対象としていたこと、及び MRI で異常を認めないような診断が難しい症例が多かったことが原因と考えた。

機構は、申請者の考察したこれらの疾患における診断能に影響するような原因は妥当であると判断した。診断時に最低限必要とされる情報は添付文書（案）の 7.適応上の注意の項で注意喚起されていると考え、申請者の回答を了承した。

機構は、米国の添付文書には血糖値の正常化が必要との記載があること、追加第Ⅲ相臨床試験では血糖値のコントロールが不十分な糖尿病患者（空腹時血糖値 140mg/dL 以上）は除外されていること等を踏まえ、糖尿病患者に関する注意喚起の必要性について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

血糖値が上がると心筋及び骨格筋への本剤の集積は増加するが、血糖値が 300mg/dL を超えるような状態では逆に低くなる。本剤の脳及び腫瘍への集積は高血糖では低下し、腫瘍ではバックグラウンドとのコントラストが下がり、偽陰性を呈する要因となる。また、糖尿病を合併する冠動脈疾患患者において、本剤の心筋への取り込みは低下するが、血糖値をコントロールした場合の取り込みは、糖尿病を合併しない患者と同程度であるとの報告がある。本剤の集積に血糖値は影響し、安定した本剤の集積を得るためには血糖値のコントロールが重要であると考えられることから、使用上の注意において、糖尿病患者に関する血糖コントロールについて情報提供を行う。

機構は申請者の回答を基本的に妥当と考えるが、使用上の注意等における記載については、専門協議における議論も踏まえて最終的な判断を行いたい。

3) 安全性について

機構は、第Ⅰ相臨床試験では、投与量 185MBq までの安全性を示したにすぎないにもかかわらず、本剤 370MBq を投与した場合であっても、脳及び膀胱壁の吸収線量は計算上 38mGy で、既存の放射線医薬品の範囲を超えるものではないとし、計算による吸収線量のみから 370MBq までの吸収線量に関する安全性と放射能とは関係のない安全性を担保できるとした妥当性を示すよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤の用法・用量は、1 バイアル(2mL)を使用し、年齢、体重により適宜増減するが、最大 370MBq までとすると設定していた。第Ⅰ相試験では 1 バイアル (2mL) を用いて 185MBq を投与して体内薬物動態を計測したが、本剤 370MBq を投与する場合でも 1 バイアル (2mL) 中の放射エネルギーは時間の経過にしたがって減少するが、放射能以外の成分・分量は変わらない。第Ⅰ相臨床試験で得られた体内薬物動態は本剤 370MBq を投与する場合でもかわらないものと考えた。したがって、第Ⅰ相臨床試験で得られた吸収線量を 2 倍して本剤 370MBq を投与する場合の吸収線量を求めることは妥当であったと考えた。

機構は、申請者の回答を了承した。

第Ⅲ相臨床試験では、気分不良と血圧低下を同時に認めた 1 例をはじめ、日本アイソトープ協会による放射性医薬品副作用事例調査報告 第 1～25 報では、¹⁸F-FDG 静注約 20 分後より頭痛、悪寒を訴え、前頸部、前腕に発疹を生じた 1 例が報告され、日本核医学会による調査報告では、重篤ではないもののアレルギー反応 2 件、血管迷走神経反応を認めた症例が 2 件報告されている。機構は、これらの副作用は本剤によるアナフィラキシー様症状であることが考えられることから、国内外における副作用発現状況を踏まえ考察し、添付文書にて注意喚起をする必要性がないか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

これらの副作用の発現頻度に関しては、放射性医薬品副作用事例報告第 16 報（平成 5 年度）の報告は母数が不明であり、放射性医薬品等適正使用評価小委員会(小西班)の報告については 13,766 投与中の 4 例の発現であった。なお、米国の 447,876 回及び 33,925 回の PET 薬剤投与による調査（参トー173）においては、副作用は報告されていない。国内外の使用状況からこれらの発現頻度は低いと考えられるが、これらの症状がアナフィラキシー様症状であることを否定できる情報は無い。当該文献情報はこれまで添付文書（案）に記載していなかったが、本剤の使用者はこのような情報も配慮する必要があると考え、以下の内容を「添付文書（案）【使用上の注意】8. その他の注意」の項目に記載して注意喚起する。

（社）日本アイソトープ協会・薬学部会放射性医薬品安全性小委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、頭痛、悪寒、発疹（頻度不明）があらわれることが報告されている。また、日本核医学会放射性医薬品等適正使用評価委員会の「放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成」において、まれに血管迷走神経反応（顔面蒼白、悪心、息切れ）、アレルギー反応（発疹、蕁麻疹）があらわれることがあることが報告されている。

機構は、申請者の回答を了承した。

4) 効能・効果について

本剤の効能・効果については、申請時には、「肺結節及び肺癌転移の診断、乳腺腫瘍及び乳癌転移の診断、大腸癌再発の診断、頭頸部癌の診断」とされていたが、検証的な試験として追加第Ⅲ相臨床試験が実施され、また、検証的な臨床試験の対象外の疾患についても、PET 検査技術の普及状況等に鑑み、医学薬学上公知と判断される疾患についても効能・効果とすべく検討された経緯がある。

前述の如く、検証的な試験成績に基づく本剤の有効性の評価はできない状況となったが、その一

方で、国内外において ^{18}F -FDG を用いる PET は既に広く使用されており、国内外の教科書、ガイドライン、文献等で一定の有効性が認められており、平成 13 年 12 月には ^{18}F -FDG の院内合成用の放射性医薬品合成設備が医療用具として、①悪性腫瘍診断におけるグルコース代謝異常の評価、②心筋のグルコース代謝能の評価、③てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認を効能・効果（使用目的）として承認されている（承認番号 21300BZY00671000）。さらに、平成 14 年 4 月には医療機関で自家製造された ^{18}F -FDG を用いるポジトロン断層撮影(医科点数表 E101-2)が、悪性腫瘍（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫）、虚血性心疾患及びてんかんの診断について一般の保険診療の対象となったこと等から、申請者は信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績等を追加提示した上で、効能・効果を以下のように修正した。

（効能・効果）

1.以下の悪性腫瘍の診断

- （1）肺結節の悪性・良性鑑別診断、肺癌の転移・再発診断
- （2）乳房腫瘍の悪性・良性鑑別診断、乳癌の転移・再発診断
- （3）大腸癌の転移・再発診断
- （4）頭頸部癌の転移・再発診断
- （5）脳腫瘍の再発診断
- （6）膵腫瘍の悪性・良性鑑別診断
- （7）悪性リンパ腫の病期診断、再発診断
- （8）原発不明癌の原発巣の検出
- （9）悪性黒色腫の転移・再発診断

2.虚血性心疾患による左室機能低下例における心筋バイアビリティの診断

3.外科的治療が考慮される部分てんかん患者における脳グルコース代謝異常領域の診断

なお、申請者は、転移性肝癌も本剤の申請効能・効果に含める考えを示していたが、転移性肝癌は各癌種の転移診断に含まれると考えられることから、審査の過程において効能・効果から削除されている。

機構は、本剤の効能・効果については、既に国内で保険適用されている FDG-PET の適応範囲とすべきと判断しているが、教科書、ガイドライン、文献等における評価も加味して、専門委員の意見を参考にした上で最終的な判断を行いたい。

5) 用法・用量について

①申請用法・用量の設定について

申請時には、「肺結節及び肺癌転移の診断、乳腺腫瘍及び乳癌転移の診断、大腸癌再発の診断、頭頸部癌の診断」を効能・効果として、用法・用量は「通常、成人には本剤 185MBq を静脈内に投与し、投与後 40 分以降に被検部を撮像する。投与量は、年齢、体重により適宜増減する。」とされていた。しかし、「4) 効能・効果について」において記述したように、本邦での検証的な試験に基づく有効性の評価ができなかったことから、申請者は、用法・用量についても信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績から以下の検討を踏まえて、本剤の用法・用量を設定し直した。

②国内で実施した第 I 相臨床試験及びファントム試験について

機構は、第 I 相試験における本剤投与後の臓器単位重量あたりの放射能分布率に関し、心臓への分布率は被験者によってかなり差異が見られたことから、このことが心筋バイアビリティの診断に

影響を与えることはないのか考察するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

絶食下での FDG の心筋への集積は個体差が大きいこと、絶食にもかかわらず陳旧性心筋梗塞患者の健常部心筋の FDG 集積が抑制されず、心筋バイアビリティ評価に注意を要する症例があることが報告されている。よって絶食下においては、第 I 相試験及び文献報告でみられたように、心筋の集積に個体差が認められる可能性があるため、適応上の注意に、心筋バイアビリティ診断において絶食する場合、健常部心筋への本剤の集積が抑制されない例があり、虚血心筋（糖代謝が亢進している）との鑑別に注意を要することがある旨の注意喚起を追加する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、ファントム試験において、申請者は 92.5MBq SUV8 内径 10mm の試験系で、最長の画像収集時間 19 分でも識別不能であったことは、球体オブジェクトの中心がスライスの中心よりややずれていたことなどから評価不能としているが、臨床現場で患者に PET を施行する際にも同様のずれが起こり、この試験系に相当する腫瘍（径 10mm、SUV8）では用量 92.5MBq では腫瘍を見逃してしまう可能性がないか、92.5MBq を至適用量に含めることは妥当といえるのか説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

ファントム試験で使用した PET カメラは、島津製作所 HEDTOME IV (SET-1400-10) であり、その検出器は体軸方向に中心間隔 29mm で 4 個配列され、個々の検出器と検出器の間には 13mm の間隙を有している。当該 PET カメラには、13mm の間隙を有することによる体軸方向の計測の粗さを補うために、検出器を最大 16mm、体軸方向に移動することにより、間隙を補完する形での計測を可能としている。当該試験においては、検出器とオブジェクトの位置を合わせてファントムを設定することにより、間隙を補完する計測方法を利用しなくても差し障りないと考えた。当該試験系で球体オブジェを見逃してしまったのは、球体オブジェクトが検出器の中心から外れて間隙に存在したことにより、計測の損失が生じたためと考えた。球体ファントムの同じ試験系（SUV8、内径 10mm）で 46.25MBq を用いた場合には球体オブジェクトが識別可能であったことから、計測方法に起因したものであったと考える。したがって、医療機関で通常実施される PET 検査では、ファントム試験で見逃してしまったような事象の発生の可能性はないと考えたと回答した。

機構は、申請者の回答を踏まえて以下のように考える。

ファントム試験では、肺及び腸の FDG 投与 30 分後のバックグラウンド濃度から計算した仮想モデルによる悪性腫瘍の描出に関する至適濃度範囲の探索であることから、心筋バイアビリティの診断、部分てんかんの焦点診断における至適用量範囲を当該試験から推測することはできない。また、当該試験において、検出器とオブジェクトの位置を合わせてファントムを設定することにより、臨床現場で通常実施されるような間隙を補完する計測方法を利用しなくても差し障りないと考えたにもかかわらず、実際にはオブジェクトの位置合わせにも問題が見られた。したがって、悪性腫瘍に対する至適用量範囲に関しても当該試験からは探索できたとは言い難いとする。

機構は、 ^{18}F の半減期は 109.8 分で、有効期間の 4 時間までに約 2 半減期まで減衰すると考えられること、ファントム試験にて 92.5MBq が用量の下限と考えられていることから、通常量の 1 バイアル（検定日時において 185MBq）を投与する際、1 半減期以降、すなわち検定日時から 109.8 分以降 240 分（1 時間 49.8 分から 4 時間）までの時間帯では通常の 1 バイアルでは用量が十分でない可能性はないのか説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤の有効期間は、過酷試験結果及び長期保存試験結果に基づき、品質の安定性の観点から検定日時から 4 時間と設定した。しかし、本剤の半減期は 109.8 分であり、検定日時から 4 時間における放射能では十分でない可能性がある。したがって、検定日時から 2.4 時間経過すると 74.6MBq となることから、有効期間は、投与量下限の 74MBq を確保（投与量下限については④国内外における ^{18}F -FDG の臨床使用実態についてを参照）できる期間として設定することとした。これらの

ことから、本剤の投与量の下限は 74MBq に、また、有効期間は検定日時から 2.4 時間と設定する。
機構は、申請者の回答を了承した。

③国内で実施した第Ⅲ相試験及び追加第Ⅲ相試験について

機構は、本剤の実投与量は症例により異なっていることから、医師の判断により投与直前に本剤 1 バイアルの実際の残存放射能を測定するなどして用量が適宜調節されていたのか、また、仮に本剤が上市された場合、投与直前に本剤の残存放射能を測定、あるいは本剤の減衰係数などを用いて残存放射能を測定する必要があるのか申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験において、本剤の投与量は、1 バイアル全量投与を基本とした。ただし、本剤の半減期が極めて短く、投与時期の違いにより本剤の放射能が異なることから、当該試験では実際に投与される投与量を確認するために、投与直前に放射能を測定する、または減衰表を用いて投与放射能を換算するなどにより、実投与量を求めていた。従って、当該試験における症例による実投与量の違いは、医師の判断により適宜調節されたものではなく、投与時刻の違いによるものであった。本剤の投与量は 1 バイアルを全量投与することで差し支えないが、患者の年齢、体重により適宜増減する場合は、投与直前に本剤の放射能を測定する、あるいは本剤の減衰係数などを用いて放射能を換算するなど、投与量を確認することが必要と考える。添付文書に放射能減衰表を明記し情報提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

④国内外における ^{18}F -FDG の臨床使用実態について

機構は、米国 The Methodist Medical Center of Illinois (MMCI) の添付文書では投与量の下限を 185MBq と設定しているが、本剤の投与量の下限を設定する必要性はないのか申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の用量の下限については、ファントム試験からは 92.5MBq と考えたが、国内外の臨床使用実態を考慮して、74MBq と設定することにした。申請者が「信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績」としてとりまとめた国内外の文献のうち、用法・用量に関する記載のあった 103 文献においては、 ^{18}F -FDG の投与量の下限は、腫瘍及び心疾患では 74MBq、てんかんでは 37MBq であった。てんかんで 37MBq としている文献は 1 文献で(参トー163)、その投与量は 37~111MBq であった。また、日本核医学会が示している「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 (核医学 38:131-137,2001)」では、 ^{18}F -FDG の投与量の下限は 74MBq とされている。

以上のこと等から、用法・用量は以下のとおりとされた。

(用法・用量)

通常、成人には本剤 1 バイアル (検定日時において 185MBq) を静脈内に投与し、撮像する。投与量は、年齢、体重により適宜増減するが、最少 74MBq、最大 370MBq までとする。

機構は、本薬の用量が不足する場合には、適切な診断ができないとの懸念はあるものの、放射性医薬品であることから、暴露は必要最小限とすべきこと、本邦の臨床現場での使用実態について、日本核医学会のガイドラインでは 74~370MBq、日本アイソトープ協会のガイドラインでは 100~400MBq、心臓病関連医学会のガイドラインでは 100~250MBq であり、国内で既に使用されている放射性医薬品合成設備では 74~370MBq であること等から、申請者の回答は基本的に妥当なものとする。特に、国内で既に使用されている放射性医薬品合成設備との整合性は重視すべきと考えるが、教科書、ガイドライン、文献等における評価も加味して、専門委員の意見を参考にした

上で最終的な判断を行いたい。

6) 添付文書（案）について

機構は、肺癌の悪性・良性鑑別診断、所属リンパ節転移、乳癌の悪性・良性鑑別診断、腋窩リンパ節転移診断などにおいて、偽陽性などを避けるため、添付文書に確定診断には生検を推奨する必要性はないか申請者に尋ねた。

申請者は、最終的な確定診断には生検等を実施することが望ましいと考え、「診断時：確定診断が必要な場合、生検等を実施することが望ましい。」旨を適用上の注意として使用上の注意に記載する旨回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

7) 追加治験計画及び市販後の情報収集計画に関して

機構は、診断能に関して評価可能な検証的な臨床試験成績がないことから、本剤に関する追加治験計画及び市販後の情報収集計画について提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

追加治験については、本剤による診断が診療方針の決定に及ぼす影響と本剤の安全性を評価するため、悪性腫瘍 9 癌腫、虚血性心疾患、及びてんかん患者を対象として、多施設共同、オープン試験により、単一用量を用い、単回静脈内投与にて実施する。治験責任医師等が本検査前の情報に基づいて、臨床診断及び診療方針の計画を記載し、本検査終了後、本剤の所見が追加されることによる臨床診断及び診療方針の計画を記載し、本剤による診断が診療方針の決定に及ぼす影響の評価を行う。

市販後の情報収集については、販売開始直後の 6 ヶ月間において、重篤な副作用等が発生した場合、その情報を可能な限り網羅的に把握し、必要な安全対策を講じるための市販直後調査を実施する。また、市販後の有効性、安全性を広く調査するために使用成績調査を連続調査方式により実施し、①未知の副作用（特に重篤な副作用）、②使用実態下での副作用の発生状況、③安全性に影響を与える要因、④有効性に影響を与えられとされる要因について調査する。使用成績調査票では、特に追加治験で得られた診療計画に及ぼす効果を逐次確認するため、有効性に関して追加治験で得られた情報も加え調査項目を検討する。

機構は、本剤の診断が診療方針の決定に及ぼす影響を評価するには、正確な診断が得られていることが前提となるが、教科書やガイドライン、さらには多くの文献報告等から適応疾患において一定の診断性能を有していると考え、追加治験計画による有効性の評価を妥当と判断した。しかしながら、本剤に関する検証的な臨床試験成績はないこと、その一方で、¹⁸F-FDG は既に臨床現場において広く使用されている実態があること等も鑑み、本薬の市販後の情報収集計画の内容に関しては、専門協議における議論も踏まえて最終的な判断を行いたい。

3. 医薬品医療機器総合機構による資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果及び GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品機構ならびに審査センターにより提出された承認申請資料に対する GCP 実地調査を行った結果、重大な問題はないものと判断したが、医薬品医療機器総合機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部の試験で試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと考えられる事項が見られ、試験の質に問題のあった資料は申請者が自主的に参考資料としている。

4. 総合評価

機構は、提出された承認申請資料について以上のような検討を行った結果、以下のように判断する。

本剤は、新有効成分含有医薬品ではあるが、既に本邦の臨床現場において保険診療で用いられているものと本質的な相違はなく、効能・効果及び用法・用量等が整備されれば、事実上新規性のあるものではない。提出された評価資料である臨床試験成績からは本剤を評価し得ないが、本質的な相違のないものが本邦の臨床現場において既に使用実績があること、 ^{18}F -FDG の PET への適用に関しては既に教科書に記載されるような事柄であること、米国 FDA においても文献の評価により ^{18}F -FDG の評価が行われていること等を勘案し、国内臨床現場における使用実績の認められる範囲内では、提出された参考資料等に基づく本剤の評価は可能と判断した。

また、本邦では ^{18}F -FDG を用いた PET は限られた医療機関（平成 16 年 1 月現在で 71 施設）でしか臨床使用できない状況であるが、 ^{18}F -FDG を用いた PET による腫瘍等の診断の向上が期待されており、日本核医学会から厚生労働大臣宛に放射性医薬品としての ^{18}F -FDG の早期供給開始等に関する要望書が提出される等、臨床現場における本剤の必要性はあるものと判断される。

本剤の有効性については、院内合成用の放射性医薬品合成設備が医療用具として、①悪性腫瘍診断におけるグルコース代謝異常の評価、②心筋のグルコース代謝能の評価、③てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認を効能・効果（使用目的）として承認されていること、平成 14 年 4 月には医療機関で自家製造された ^{18}F -FDG を用いる PET に関し、悪性腫瘍（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪診療の対象となっていること、及び海外においても幅広く使用されていることから、その有効性は一定の要件の下で担保されるものと判断しているが、専門協議における議論を踏まえ、効能・効果等についてさらに検討したい。安全性についても、本剤が適切な対象及び環境で撮像に使用されるという前提の下で、申請用法・用量においては承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断するが、本剤を安全に使用するための情報提供等については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

審査報告（2）

平成 17 年 5 月 17 日作成

1. 申請品目

[販 売 名] FDG スキャン、FDG スキャン-MP（FDG スキャン注、FDG スキャン-MP 注に変更予定）
[一 般 名] フルデオキシグルコース（ ^{18}F ）
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
財団法人先端医学薬学研究センター

[申請年月日] 平成 12 年 3 月 30 日

2. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（1）本剤の位置付け及び評価の方法について

^{18}F -FDG を用いる PET 検査（FDG-PET）については、平成 5 年に高度先進医療として承認され、平成 13 年には ^{18}F -FDG を合成する装置が医療用具として承認され、平成 14 年には、医療機関で自家製造された ^{18}F -FDG による FDG-PET に関し、悪性腫瘍（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膀胱癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫）、虚血性心疾患及びてんかんの診断が一般の保険診療の対象となっている。

^{18}F -FDG については、既に自家製造による本邦の臨床現場における使用実績も相当ある状況であり、本剤は新有効成分含有医薬品ではあるが、既に本邦の臨床現場において用いられている ^{18}F -FDG と本質的な相違はなく、効能・効果及び用法・用量等の整備は必要ではあるが、事実上新規性のある医薬品ではないとの機構の判断は専門委員から支持された。

上述のように、現時点においては、本剤は事実上新規性のある医薬品ではないと機構は判断しているが、平成 12 年の申請当時においては、本剤の臨床的有用性を示す検証的なデータが存在しないと判断し、検証的な試験成績を求めた経緯がある。しかしながら、追加臨床試験は実施されたものの GCP 上の問題が判明したことから参考資料とされ、また、第Ⅲ相臨床試験についても、追加第Ⅲ相臨床試験と同様の問題があったことから、審査の過程において、申請者によって自主的に参考資料とされた。

提出された臨床試験成績のみでは本剤の有効性、安全性を十分評価できないと考えられたが、申請者は、本剤は既に本邦で使用されている ^{18}F -FDG と品質が同等以上であると考え、国内外の診療実態に基づく FDG-PET の臨床的有用性は本剤も同様であるとして、 ^{18}F -FDG については多数の論文等が公表されており、教科書や各種ガイドラインにも記載されていること等を踏まえ、信頼できる学術雑誌等に掲載された悪性腫瘍、虚血性心疾患及びてんかんに関する臨床試験成績を、申請者による診断能及び安全性に関する解析を実施した上で参考資料として提出した。

機構は、本剤と本質的な相違のないものが本邦の臨床現場において既に使用実績があること、 ^{18}F -FDG の PET への適用に関しては既に教科書に記載されるような事柄であること、米国 FDA においても文献の評価により ^{18}F -FDG の評価が行われていること等を勘案し、国内臨床現場における使用実績の認められる範囲内では、提出された参考資料等に基づく本剤の評価は可能と判断し

た。また、機構は、学会からも ^{18}F -FDG の製造施設を有しない医療機関においても医薬品として ^{18}F -FDG が使用できるよう早期の供給開始に関する要望書が厚生労働大臣へ提出されていること等から、本剤については臨床現場における必要性もあるものと判断した。

専門委員からは、FDG-PET は各種悪性腫瘍の診断に関し信頼できるガイドラインでも推奨されており、既に本邦の臨床現場においても相当の使用実績があり、その有用性は広く認識されている、FDG-PET は PET を保有している施設では広く行われている検査であり、様々な分野で論文になっている、本剤が品質的に既に使用されている自家製造の ^{18}F -FDG と同等以上であることが担保されるのであれば、本剤の臨床的有用性も自家製造の製剤と同様に考えて差し支えないと思われる等の意見があり、機構の判断は支持された。

(2) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果は、一般の保険診療において既に認められている効能・効果とその内容は基本的に同一にすることが適当と考えたが、保険診療において用いられている転移性肝癌との表現については、これは各種癌の転移診断に含まれると考えられることから効能・効果に含めないことも含め、専門委員の意見を求めたところ、機構の考え方は、専門委員により支持された。

機構は、申請者から提示のあった案及び以上の議論を踏まえ、本剤の効能・効果は以下が適当と判断した。

(効能・効果)

1. 悪性腫瘍の診断

- (1) 肺癌、乳癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (2) 大腸癌、頭頸部癌（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (3) 脳腫瘍（他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (4) 膵癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない場合）の診断
- (5) 悪性リンパ腫、悪性黒色腫（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (6) 原発不明癌（リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合）の診断

2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断

3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断

(3) 用法・用量について

本剤の用法・用量について、申請者は、審査の過程において、信頼できる学術雑誌等に掲載された臨床試験成績から考察し、「通常、成人には本剤 1 バイアル（検定日時において 185MBq）を静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74MBq、最大 370MBq までとする。」と設定し直した。

申請者が実施したファントム試験の結果では、放射線被曝をできるだけ抑え、かつ画像診断を十分に行うことのできる範囲は 92.5～370MBq とされているが、本薬の用量が不足する場合には、適切な診断ができないとの懸念はあるものの、放射性医薬品であることから暴露は必要最小限とす

べきこと、日本核医学会が示している「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（核医学 38:131-137,2001）」では、 ^{18}F -FDG の投与量について、二次元データ収集の場合には 150～370MBq、三次元データ収集の場合は、74～185MBq とされていること、国内で既に使用されている放射性医薬品合成設備では 74～370MBq であること等から、最小 74MBq、最大 370MBq との設定は妥当との機構の考えは、専門委員により支持された。

（4）添付文書の記載：糖尿病患者への投与及び撮像前の注意について

機構は、「血糖をコントロールするなど、本剤投与時には適切に血糖値を安定化させること」と適用上の注意に記載されているが、「FDG-PET がん検診ガイドライン(2004)」(日本核医学会・臨床 PET 推進会議編)では、がん検診の場合、血糖値は 150mg/dL 以下を原則とし、200mg/dL 以上では診断能が著しく低下するので、場合によっては検査中止の判断も必要であるとされていることから、適切に血糖値を安定させるとの記載に加え、検査前の具体的な血糖値の使用上の注意への記載も必要と考えた。専門委員から、本剤の使用に際し気を付けるべき点であり、具体的な血糖値の添付文書への記載は必要との意見が出された。

機構は、申請者に適用上の注意において、糖尿病患者に投与する際には、診断能が著しく低下するので、場合によっては検査中止の判断も必要であるとされる具体的な血糖値の記載を検討するように求めた。

申請者は、高血糖では本剤の心筋及び骨格筋への集積は増加するが、本剤の脳及び腫瘍への集積は低下すること(鳥塚莞爾編、クリニカルPETハンドブック、(株)技術経済研究所 2001)が知られており、本剤の有効性が影響を受ける可能性があり、European Association of Nuclear Medicine のガイドライン(Eur J Nucl Med Mol Imaging 30 BP115-124, 2003)や「FDG-PET がん検診ガイドライン(2004)」等の記載を踏まえ、血糖値200mg/dL以上では、画質の劣化により診断能が著しく低下する可能性があるので、場合によっては検査中止の判断が必要である旨を添付文書に記載すると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、専門委員から本剤を有効に使用する観点から、撮像前は安静にして激しい運動等は行わない旨を添付文書に記載すべきであるとの意見が出され、申請者に照会したところ、欧米のガイドラインや本邦の「FDG-PETがん検診ガイドライン(2004)」でも、患者の安静について記載されていることから、適用上の注意に本剤の生理的集積の増加を避けるため、本剤投与前から撮像前は安静にして、激しい運動等は行わない旨を記載すると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

（5）追加治験計画及び市販後の情報収集計画について

本剤の追加臨床試験及び市販後の情報収集計画に関し、専門委員からは、市販後の調査では本剤の至適用量を検討できるようにすべきであること及び投与直後のみならず遅発性の有害事象も把握できるようにすべきであるとの意見が出され、また、心筋バイアビリティに関して、本剤の有効性を検証する市販後臨床試験を検討することについても意見が出された。

これら意見を踏まえて、申請者に市販後の調査に関する計画案の提示を求めたところ、用量の妥当性については、使用成績調査において本剤の投与量と有効性(画質の評価及び有効な情報が得られたか否か)に関する項目を設定してその関係を確認し、遅発性の有害事象については、投与後 48 時間までの安全性を確認できるよう調査票を設定し、追加治験及び市販後臨床試験では、継続的に観察可能な入院患者では投与翌々日まで、自覚症状及び他覚所見(問診、身体的特徴)、脈拍、血圧及び臨床検査について追跡調査する調査計画案が提出された。また、心筋バイアビリティに関する市販後臨床試験を実施する旨回答がなされた。

機構は、市販後調査の詳細は今後検討されるべき点ではあるものの、基本的にこれら回答を了承した。

(6) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所、頁及び行は修正前）。

3 頁、22 行目	成人には 185MBq → 成人には本剤 185MBq
5 頁、12 行目	guluco py ranose → <u>gluco</u> pyranose
6 頁、12 行目	■～■ → ■～■
6 頁、26 行目	平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 568 号 → 平成 10 年 3 月 30 日付医薬審第 307 号
13 頁、31 行目	貯留滞留 → 滞留
17 頁、37 行目	雌雄各 9 例 → 雌雄各 3 例
19 頁、12 行目	¹⁸ F-代謝物-1 及び ¹⁸ F-代謝物-2 → <u>¹⁸F-FDM</u> 、 ¹⁸ F-代謝物-1 及び ¹⁸ F-代謝物-2
21 頁、27 行目	GCP 調査 → GCP 適合性書面調査
22 頁、9 行目	放射線医薬品 → 放射性医薬品
22 頁、19 行目、24 行目	放射線濃度 → 放射能濃度
22 頁、44 行目	54 例 82 件 → 49 例 83 件
23 頁、25 行目	4 例 6 件 → 2 例 3 件
23 頁、27 行目	尿中ブドウ糖増加 → 尿中ブドウ糖陽性
23 頁、32 行目	追加臨床試験 → 追加第Ⅲ相臨床試験
23 頁、40 行目	11 例 19 件 → 9 例 19 件
23 頁、41 行目	9 例 17 件 → 7 例 17 件
33 頁、37 行目	米国の学会ガイドライン 3 報 → 米国の学会ガイドライン 1 報
36 頁、表ト-13	以下を追加 a) 各試験において ¹⁸ F-FDG が投与された症例数 b) インスリン及びグルコースを同時に点滴静注し、血糖値を一定に保ちながら心筋に FDG を集積させる方法
36 頁、17 行目	95%CI 区間 → 95%CI
38 頁、表ト-16	放射断層診断法 → 放射断層撮影法
39 頁、表ト-17	手術例数合計 437 例、MRI 検査数合計 289 例、FDG-PET 検査数合計 281 例 → 手術例数合計 514 例、MRI 検査数合計 381 例、FDG-PET 検査数合計 491 例
41 頁、40 行目	アルカリフォスファアーゼ → <u>アルカリフォスファターゼ</u>
42 頁、20 行目	Cancer Medicine → <u>CANCER MEDICINE</u>
44 頁、4 行目	リンパ腫 → 悪性リンパ腫
44 頁、14 行目	関連性（参トー126） → 関連性（参トー132）
46 頁、13 行目	ブドウ糖代謝率のはの → ブドウ糖代謝率は白質の
46 頁、19 行目	24 例 → 24 部位
47 頁、3 行目	放射線医薬品 → 放射性医薬品
47 頁、23 行目	副作用事例報告 → 副作用事例調査報告
47 頁、24 行目	適正使用評価小委員会 → 適正使用評価委員会
47 頁、25 行目	447,876 回 → 47,876 回
47 頁、31 行目	日本アイソトープ協会・薬学部会 → 日本アイソトープ協会医学・薬学部会

47 頁、31 行目	放射性医学薬品 → 放射性医薬品
49 頁、15 行目	SET-1400-10 → SET-1400 <u>W</u> -10
49 頁、16 行目	29mm → <u>26mm</u>
49 頁、40 行目	過酷試験 → <u>苛酷試験</u>
52 頁、21 行目	悪診療 → <u>悪性黒色腫）、虚血性心疾患及びてんかんの診断が一般の保険診療</u>

3. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は、平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号に則り、販売名を「FDG スキャン注、FDG スキャンーMP 注」と変更し、本剤の効能・効果を下記のように整備した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。なお、本剤は放射性医薬品であるが、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しない。また、原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果]

1. 悪性腫瘍の診断

- (1) 肺癌、乳癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (2) 大腸癌、頭頸部癌（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (3) 脳腫瘍（他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (4) 膀胱癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない場合）の診断
- (5) 悪性リンパ腫、悪性黒色腫（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (6) 原発不明癌（リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合）の診断

2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断

3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断