

がんのホウ素中性子捕捉療法（BNCT）のための院内製造された FBPA
を用いたPET 検査を行うためのガイドライン（ver. 1.0）

日本核医学会

FBPA-PET戦略会議 委員長：栗原宏明

FBPA薬剤ワーキンググループ グループ長：吉本光喜

委員：石渡喜一、海老沼亮一、金井泰和、旗野健太郎、本田納紀

FBPA-PET撮像ワーキンググループ グループ長：神谷貴史

委員：大里勝、田北淳、広井建太、堀次元気、松本圭一、水野泰章

FBPA-PET 臨床評価ワーキンググループ

委員：磯橋佳也子、伊丹純、鷺野谷利幸、佐藤始広、畑澤順、廣瀬勝己、福光
延吉

FBPA-PET戦略会議担当理事：藤井博史

PET核医学委員会 委員長：細野 眞

PET薬剤基準小委員会 委員長：間賀田泰寛

PET撮像法標準化小委員会 委員長：千田道雄

協力：日本中性子捕捉療法学会

目次

1. はじめに

2. ガイドラインの目的

3. FBPA-PET検査の意義

BNCTにおける組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定

4. 適正なFBPA-PET検査の実施のために

I. PET薬剤であるFBPA製造の適正化

II. FBPA-PET検査の撮像の適正化

III. FBPA-PET検査の読影の適正化

(1) 読影者の資格

(2) 画像データの保存と表示解析ソフト、検査報告書

IV. FBPA-PET検査の臨床使用の適正化

(1) FBPAの集積メカニズム

(2) FBPA-PETの検査目的と対象疾患

(3) 検査方法（投与量・投与方法、待機時間、撮像）

(4) 評価方法

BNCTにおける腫瘍内ホウ素濃度の推定

(5) 検査の安全性および内部被ばく

(6) 施設基準

V. 放射線安全管理・取扱および PET 検査業務従事者の被ばく管理の適正化

5. 参考文献

6. ガイドライン改廃の記録

1. はじめに

本ガイドラインは、4-ボロノ-2-[¹⁸F]フルオロ-L-フェニルアラニン (4-borono-2-[¹⁸F]fluoro-L-phenylalanine) (以下、「FBPA」) を用いる陽電子断層撮影 (positron emission tomography、PET) 検査の保険診療採用をめざして、日本中性子捕捉療法学会の協力のもと日本核医学会が中心となり、院内製造のFBPAを用いたPET検査を適正に行うための指針を定めたものである。

FBPA は石渡らにより 1991 年に始めて合成されて以来^{1) - 4)}、すでに本邦や世界のいくつかの施設でFBPA-PET 検査が実施されてきた^{5), 6)}。その臨床使用の目的のひとつは、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy、BNCT) における組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定である^{6) - 10)}。BPA を患者に投与して施行される BNCT においては、がん細胞内へ集積した BPA に熱中性子・熱外中性子が照射され治療がおこなわれる。BNCT を成功させるためには BPA ががん細胞に選択的に集積されることが必要であり、BPA のがん細胞への集積を非侵襲的に客観的に評価する目的で FBPA-PET 検査が施行されている。BNCT のための FBPA-PET 検査に関するこれまでの基礎的検討や臨床研究成果は数多く報告^{8), 9) - 20)}されており、FBPA-PET 検査は BPA を用いた BNCT の効果予測に貢献するものと期待されている。近年加速器を用いた病院設置型の中性子発生装置が開発されるに伴い、BNCT に先立った FBPA-PET 検査が実施可能な BNCT 併設の施設も現れており、BNCT 研究および FBPA-PET 研究が密接に関わりあうことで、BNCT における FBPA-PET 検査の役割や有用性についても更に検討が進むものと期待される。

L-フェニルアラニン (L-phenylalanine、PA) は必須アミノ酸のひとつであり、FBPA も PA と同様に L-アミノ酸トランスポータにより細胞内に集積されることから⁶⁾、FBPA-PET 検査は BNCT のためだけでなく新たなアミノ酸 PET イメージングとして臨床使用される可能性がある。現在一般的に行われている FDG を用いた PET 検査では正常脳に強く集積するため、脳腫瘍の存在診断が困難であるのに対して、アミノ酸 PET イメージングは正常脳での集積が少なく、脳腫瘍の診断が容易であると期待される^{5) - 8), 21), 22)}。がん細胞に高発現している L-アミノ酸トランスポータによる細胞内へのアミノ酸集積を FBPA-PET 検査で評価することは、がんの病期診断や治療効果の判定に有用であると期待され、実際に FBPA-PET 検査により脳腫瘍、悪性中皮腫、肺がんなどの病期診断に有用であると報告されている^{5), 7), 8)}。

このように、FBPA-PET検査はBNCTのためにも、また新たなアミノ酸PET製剤としても、その有用性が確実視されており、FBPA-PET検査は今後研究から診療まで幅広く利用される可能性がある。FBPA-PET検査を行うにあたっては、各医療機関は薬剤の製造および品質管理、撮像、画像読影の適正な実施を確保し、これら全体を通じたPET検査の「質」を確保する責任がある。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) は革新的がん医療実用化研究事業として「がんの早期発見と適格治療の早期診断に資するPETイメージングの開発」(班長：栗原宏明) を実施したが、その中で、FBPAの適正な製造方法、

FBPA-PET検査の適正な撮像方法、およびFBPA-PET検査の適正な使用に関連する諸問題について議論が行われた。そこで日本核医学会と日本中性子捕捉療法学会はAMED研究班班員とPET専門家からなるFBPA-PET戦略会議を組織し、日本核医学会PET核医学委員会も加わって、合同で本ガイドラインを作成した。

本ガイドラインは、前臨床試験結果や過去に行われた臨床研究結果を考慮し、FBPAの製造、FBPA-PET検査の撮像、読影、臨床使用、放射線安全管理等について記述した。FBPAの適正な製造方法については前身のAMED研究班およびFBPA-PET戦略会議で継続して議論してきたが、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「薬機法」）で承認されたFBPA自動合成装置は、現時点ではないので、各施設で用いられている装置について、安全性、FBPAの品質等を担保するための内部基準を定めて運用すべきである。また、製造・品質検定・安全性確認などの作業工程の手順書を作成しておくことが望ましい。本ガイドラインでは、現在FBPA-PET検査を実施している施設で採用している製造法に基づき⁴⁾、統一した品質管理により薬剤品質が保証されるように記述した。本ガイドラインの内容については今後の知見や研究開発の進捗とともに見直し、追記あるいは修訂されていくべきものとする。

本ガイドライン作成にあたっては、次の事項を考慮した。

- ① 本邦におけるFBPAの臨床使用は当面院内製造が主体であることから、臨床使用のための施設基準の設定が望ましいこと
- ② BNCTにおける組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定が主要な臨床使用の目的のひとつであることから、PET画像の定量性を考慮した撮像法の設定が望ましく、画質（均一性やコントラストなど）について撮像装置と撮像方法に一定の性能が要求されること
- ③ BNCTにおけるFBPA-PET検査による結果判定として、腫瘍内ホウ素濃度の推定結果からBNCT適格患者を判定する場合やBNCTの治療計画に利用される場合が想定されることから、FBPA-PET検査の担当者はFBPA-PET検査とともにBNCTに関する知識を十分に持っている必要があること

上記事項のうち①に関しては、医療法施行規則（平成16年8月1日付け医政発第0801001号）によりFDG-PET検査を行うための施設基準が定められていることから、FBPA-PETについてもこれを準用するものとする。また、②、③の事項を踏まえ、本ガイドラインではFBPA-PET検査を担当する医師、歯科医師、診療放射線技師が受講すべき教育プログラムを盛り込むこととした。

本ガイドラインは、現時点で明らかになっているFBPA-PET検査の意義に基づいて、適正使用の枠組みを示したものである。保険診療化に向けた適正使用のためには、未だ明確ではないFBPA-PET検査がもたらす医療効果や経済効果について、新しい研究成果も取

り込みつつ、今後更に議論を深めながらガイドラインの改定を行っていく必要があり、これらの知見を基に保険適用の議論が進められることを期待したい。

なお、本ガイドライン作成作業において、FBPA製造の適正化についてはFBPA薬剤ワーキンググループにて重点的に議論し、撮像の適正化についてはFBPA-PET撮像ワーキンググループにて重点的に議論した。また本ガイドライン作成作業の全工程を通じて、FBPA-PET戦略会議メンバーの利益相反(COI)を確認し内容への影響について配慮した。

2. ガイドラインの取扱項目

本ガイドラインは、FBPA-PET検査の安全性および適正な実施を担保(確保)するために以下の項目を取り扱う。

- I. PET薬剤であるFBPA製造の適正化
- II. FBPA-PET検査の撮像の適正化
- III. FBPA-PET検査の読影の適正化
- IV. FBPA-PET検査の臨床使用の適正化
- V. 放射線安全管理・取扱および PET 検査業務従事者の被ばく管理の適正化

3. FBPA-PET検査の意義

BNCTにおける組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定

BNCT では、あらかじめターゲットとなる腫瘍細胞に $[^{10}\text{B}]$ ホウ素を十分取り込ませてから、中性子線を照射する必要があるため、腫瘍細胞に取り込ませる含ホウ素化合物として、PA に $[^{10}\text{B}]$ ホウ素を付加した構造の BPA が使用されている。BPA はアミノ酸代謝が亢進する腫瘍細胞により多く取り込まれるが、BPA の取り込み量は腫瘍細胞によって異なるため、BNCT 実施前に腫瘍細胞に取り込まれるホウ素量の推定が重要である。基礎研究により、BPA と FBPA の細胞内への取込量が相関することが示されていることから、BNCT における組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定方法として FBPA-PET 検査を実施することで、適格患者選択あるいは線量計算、治療効果の予測に有効であると期待される。

4. 適正なFBPA-PET検査の実施のために

I. PET薬剤であるFBPA製造の適正化

$[^{18}\text{F}]_{\text{F}_2}$ による FBPA の製造では、施設により適切な製造方法等が異なるため、本ガイドラインをもとにして施設毎に「製法及び規格およびその試験方法」を設定することが望ましい。試験法は原則として日本薬局方一般試験法に従う。

また、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンによる製造方法が確立した際には、「製法及び規格およびその試験方法」を設定し、日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準の薬剤各条に収載することとす

る。

4-borono-2-fluoro-L-phenylalanine (¹⁸F) 注射液の品質規格

本品は、水性の注射剤で、フッ素18をL-FBPA*の形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、フッ素18の表示された放射能の90～110%を含む。

*L-FBPA：4-borono-2-fluoro-L-phenylalanine

[製法]

本品は、L-FBPA (¹⁸F) の前駆体である4-borono-L-phenylalanineに、[¹⁸F]F₂により製した [¹⁸F]アセチルハイポフルオライトを通じ精製した後、注射剤の製法により製する⁴⁾。

[性状]

本品は、無色～微黄色澄明の液であり、粒子を認めない。

[pH]

本品について、pH測定法にて試験を行うとき、その値は、pH4.0～8.0である。

[確認試験]

- (1) 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、511 keV にピークを認める。
- (2) 本品について、ガンマ線測定法による定量により半減期を測定するとき、その値は105～115分である。
- (3) 純度試験(1)により確認する。

[純度試験]

(1) 放射化学的異物

- ① 50 mMリン酸二水素ナトリウム水溶液を溶離液とする液体クロマトグラフィー（カラム：内径4.6mm、長さ250mmステンレス管に粒子径 5 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリカゲルを充填したもの）により試験を行うとき、D-及びL-FBPA (¹⁸F) の画分以外の放射能は液体クロマトグラム上の総放射能の10%以下である。なお、L-FBPA (¹⁸F) の画分はL-FBPAの適量を同様に移動させ、液体クロマトグラム上の位置を紫外吸光光度計で確認する。
- ② L-FBPA (¹⁸F)：過塩素酸水溶液（pH2.0）を溶離液とし、内径4.0mm、長さ150mmステンレス管に粒子径 5 μmの光学活性クラウンエーテル系固定相を充填したカラムを使用する液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、紫外吸光光度計でL-FBPA相当の位置のピーク面積が、液体クロマトグラム上のD-FBPA及びL-FBPA相当の位置の総ピーク面積の90%以上である。

(2) 異核種

本品について、ガンマ線測定法のγ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、511keV、1022keV以外にピークを認めない。

(3) 化学的異物

純度試験 (1) により試験を行うとき、BPAは0.5mg/バイアル以下、FBPAは5mg/バイアル以下である。

(4) 残留溶媒

① エタノール

本品及び定量用標準溶液の10 μ Lにつき、ガスクロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のピーク面積AT (本品) 及びAS (定量用標準溶液) を測定し、本品中のエタノールの残留量を求めるとき、5000ppm以下である。

② 酢酸及びトリフルオロ酢酸

本品及び定量用標準溶液の10 μ Lにつき、50 mMリン酸二水素ナトリウム水溶液を溶離液とする液体クロマトグラフィー (カラム: 内径4.6mm、長さ250mmステンレス管に粒子径 5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリカゲルを充填したもの) により試験を行い、それぞれの液のピーク面積AT (本品) 及びAS (定量用標準溶液) を測定し、本品中の残留量を求めるとき、酢酸は3000ppm以下、トリフルオロ酢酸は400ppm以下である。

[エンドトキシン試験]

エンドトキシン試験法に準拠して試験を行うとき150 EU/バイアル未満* である。

* 成人体重60kgを基準とする。

[無菌試験]

試験を行うとき、これに適合する。

[フィルター完全性試験]

医療機器として承認されたフィルターを用い、バブルポイント法により試験を行うとき、バブルポイント圧は、メーカーの定める規格値以上とする。

[有効期限]

本規格に適合しうる有効期限を設定する。

[定量法]

本品の適当量について、ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。

II. FBPA-PET検査の撮像の適正化

本項ではBNCTにおける組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定^{15), 23)}に必要となるPET画像の画素値に対する信頼性を確保するために注意すべき点を示す。

FBPA-PET検査の撮像を適正化するためには、投与量、待機時間、収集条件、画像再構成条件等を決定する必要がある。待機時間は、FBPAの集積量、特に病変部のコントラストに影響するため、信頼性のある多施設研究を行うためには標準化する必要があるが、現時点で適切な待機時間を決めるための十分なデータがない。また、収集条件や画像再構成条件は、装置の基本性能と共にPET画

像の定量性や総合分解能、および雑音等に強く影響するが、待機時間と同様に現時点で、どのような条件が適切であるか、言い換えるならばどの程度の定量性、分解能、雑音抑制が必要か、基準を決定できる適切な根拠が無い。したがって、本ガイドラインでは撮像方法を決めるための待機時間やファントム基準に関して一律には定めず、実施施設において検討の上、研究プロトコルの責任者に一任する。

研究プロトコルの責任者は、FBPA-PET 検査における安全と質を担保するため、実施施設に装置管理責任者と撮像管理責任者をおく。

なお、FBPA-PET 撮像の標準的プロトコルが確立した際には、「撮像方法や撮像条件の決定指針」を設定する。

(1) 装置管理責任者

装置管理責任者は PET 装置や周辺機器に関して必要な校正と点検を行うべきであり、以下に示す項目を適正に管理する。必要に応じて、各装置の管理責任者を個々に指名し、管理を行う。血液など液体の放射能濃度を測定しない場合にはウェルカウンタの管理を省略することができる。

① PET 装置

i. PET 装置の精度管理

使用者による日常点検（始業、終業点検）を適切に実施することで精度管理を行う。また、メーカーによる保守点検をメーカーが推奨する頻度で実施する。

ii. PET 装置への入力数値の精度

ホウ素濃度の推定に SUV (Standardized Uptake Value) を使用する場合もあるため、正確な体重と投与量を PET 装置やワークステーションに入力する。

iii. ノーマリゼーション

定期的にノーマリゼーションを実施する。長時間の停電や PET 装置の部品交換、保守点検等、検出器の感度に影響を及ぼす可能性のある作業を行った後にも実施する。ノーマリゼーションに校正用線源を用いる場合は、メーカーが推奨する頻度で交換する。

iv. クロスキャリブレーション

PET 装置、ドーズキャリブレータ、およびウェルカウンタ間のクロスキャリブレーションをメーカーが推奨する頻度で実施する。また、長時間の停電や PET 装置の部品交換、保守点検、ノーマリゼーションおよびドーズキャリブレータやウェルカウンタの校正等、測定値の精度に影響を及ぼす可能性のある作業を行った後にも実施する。クロスキャリブレーションの結果は前回および前々回と比較することで、変動を把握することができる。変動が大きな場合には、手技やクロスキャリブレーションの間隔を再検討することが望ましい。血液など

液体の放射能濃度を測定する場合には、ウェルカウンタを含めたクロスキャリブレーションが必要である。

v. PET 装置の変更に関する記録

撮像に使用する PET 装置におけるハードウェアやソフトウェアのバージョンアップの記録を適切に保管する。

② ドーズキャリブレータ

i. ドーズキャリブレータの精度管理

使用者による日常点検を適切に実施することで精度管理を行う。また、原則として、メーカーが推奨する頻度で点検及び校正を実施する。

ii. ドーズキャリブレータの設置環境

温度、湿度、振動について考慮した上で適切な場所に設置する。正確な放射エネルギーの測定にはバックグラウンドの放射能の影響を少なくするため、検出器周囲に適切な遮蔽を行うことが望ましい。

③ ウェルカウンタ (付属の電子天秤を含む)

i. ウェルカウンタおよび電子天秤の精度管理

使用者による日常点検を適切に実施することで精度管理を行う。また、原則として、メーカーが推奨する頻度で点検及び校正を実施する。

ii. ウェルカウンタおよび電子天秤の設置環境

温度、湿度、振動、安定性、通風状態などについて考慮した上で適切な場所に設置する。

④ 体重計

i. 体重計の精度管理

SUV を正確に算出するためには医療用の体重計を用いた正確な体重測定が必要である。計量法に基づいた体重計の定期検査を行う。ただし、T/N 比 (Tumor to Normal Ratio) や T/B 比 (Tumor to Blood Ratio)²⁴⁾ 等を算出する目的の場合は、この限りではない。

ii. 体重計測時の更衣

検査着に着替えた後に測定を実施することが望ましいが、被験者の状態を考慮し適切な方法で測定する。

⑤ 時刻の同期

正確な放射エネルギーを求めるために、PET 装置やドーズキャリブレータ、ウェルカウンタ、その他関連機器の時刻同期を行う必要がある。日常点検において確認及び調整を行う。

(2) 撮像管理責任者

撮像管理責任者は、定められた研究プロトコールにより想定される条件でのファ

ントム試験を行い、既知の病変がどのように描出されるか、さらに十分な定量性、均一性を有しているか検討し、一定以上の品質を持った PET 画像を出力できる PET 撮像手順書を作成する。

PET 撮像手順書には、研究プロトコルを基に投与量、待機時間、収集条件、画像再構成条件等を明記する。このとき、可能であれば後々の比較検討のために、リストモード収集やダイナミック収集など、待機時間や収集条件、画像再構成条件等を検討できる手順書を作成し、データを保存することが望ましい。

ファントム試験については日本核医学会が定める「¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書」や「¹⁸F-FDG を用いた全身 PET 撮像のためのファントム試験手順書」を参考に、適切なファントムを用いて行う。ファントム内の放射能濃度は投与量と体重から推定するか、あるいは被験者の画像データに基づいて決定する。

また、定められた研究プロトコルに従った FBPA-PET 検査が行われていることを確認する。

① 投与量

研究プロトコルで定められた投与量、投与方法にて FBPA の投与を行う。投与漏れに関してはホウ素濃度の誤差に直結するため、血管外漏出しないよう注意する。正確な投与量を求めるために投与前のシリンジだけでなく、投与後のシリンジ、エクステンションチューブ、投与針等に残留した放射エネルギーを測定する。測定値に対して時間減衰補正を行うことで被験者に投与された正確な投与量を算出する。

② 待機時間

研究プロトコルで定められた待機時間後に PET 撮像を開始する。腫瘍細胞の FBPA 濃度は症例毎に経時的に変化することが分かっており^{5, 7-9)}、最適な撮像開始時間は症例により異なると推察される。全身撮像を実施する場合は、その前またはその後に局所撮像を実施する場合もあるため、ポジショニングや CT (Computed Tomography) 撮影の時間を考慮し、PET 撮像手順書を検討する。

③ 被験者のポジショニング

検査対象部位が十分に PET 装置の撮像視野に収まるようにポジショニングを行う。また、撮像中の体動は画質の劣化、画素値の変動に直接結びつくため、適切にポジショニングを行う。

④ 撮像法

収集カウントは投与量や待機時間等に影響を受けるため、PET 撮像手順書に記載された撮像法で PET 撮像する。

⑤ PET 画像

i 画像再構成

PET 画像は空間分解能が CT や MRI (Magnetic Resonance Imaging) に比べて低く、

小さい腫瘍の場合、腫瘍に集積した測定値（放射能濃度）は部分容積効果（Partial Volume Effect）により実際の放射能濃度に比べて過小評価される²⁵⁾。また、T/N比やT/B比を算出する場合には、正常組織における均一性も考慮して適切な画素サイズと画像再構成条件を設定し、PET撮像手順書に明記する。定められた研究プロトコルにより想定される条件にてファントム試験を行い、描出能や均一性だけでなく、リカバリー係数から腫瘍への集積の過小評価度合いを把握しておくことも重要である。

ii 各種補正

正確な画素値を得るために適切な減弱補正ならびに散乱補正を行う。描出能の向上を目的としてPSF (Point Spread Function)補正が用いられることがある。PSF補正は空間分解能の向上、ノイズの減少効果などの利点を有する一方で、エッジアーチファクトによる集積の過大評価が問題となることがあるため注意する²⁶⁾⁻²⁸⁾。

⑥ データ保管

取得したデータは研究プロトコルで定められた方法で適切に保管する。ただし、PET装置の更新、ソフトウェアやハードウェアのバージョンアップによって元データから同じ再構成画像を得ることができない場合があるため注意する。

III. FBPA-PET検査の読影の適正化

(1) 読影者の資格

FBPA-PET検査の主要な目的の一つはBNCTにおける組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定であり、その結果をBNCT適格患者の選択やBNCTにおける線量計算に利用されることが考えられるため、読影者にはPET検査のみならずBNCTに関する深い理解が要求される。

(2) 画像データの保存と表示解析ソフト、検査報告書

FBPA-PET画像データは、値を持ったボリュームデータとして生成される。これを表示するときは、PET装置のコンピュータで、または別のコンピュータに転送し、表示解析ソフトを用いることによって、読影医が必要に応じて適当な断面（冠状、体軸、矢状）の適当なスライス、あるいはMIP (Maximum Intensity Projection) と呼ばれる投影像にし、さらに適当なカラースケールを用いて値を適当な輝度または色に置き換えて表示する。FBPA-PET検査においてはホウ素濃度の推定が重要な評価項目であるので、表示解析ソフトはROI (Region of Interest) 等を設定して画素値を測定する機能が必須である。

所見は必ず文書化して、報告書の形式にまとめ検査依頼医に返送する。報告書そのものに画像を添付するか否かは各施設の運営方針に任されるが、検査依頼医が報告書と画像の両者を参照できることが必須である。報告書の作成や取扱について

は、日本核医学会制定の「核医学診療事故防止指針」²⁹⁾ のために準じるべきである。可能な限りBNCTを担当する主治医・依頼医と定期的に症例を検討できる場を設けることが望ましい。後から再度解析を行うことが可能なように画像データは適切に保管されなければならない。

IV. FBPA-PET検査の臨床使用の適正化

(1) FBPAの集積メカニズム

静脈内投与されたFBPAは血流により全身へ分布し、L-アミノ酸トランスポータを介して細胞内に取り込まれる。L-アミノ酸トランスポータはがん細胞に高発現しているため、FBPAの集積は正常組織に比べ腫瘍で高くなる。腫瘍細胞からの排出速度は腫瘍細胞により異なる。体内からの排泄は主に腎・尿路系による。

(2) FBPA-PETの検査目的と対象疾患

目的：BNCTにおける腫瘍内ホウ素濃度の推定

対象疾患：BNCTの実施を考慮された悪性腫瘍

(3) 検査方法（投与量・投与方法、待機時間、撮像）

① 投与量

これまで、3.7-5.55 MBq/kg の FBPA 投与で安全に PET 検査を実施できることが示されている。実施施設の PET 装置性能や被験者の年齢などを考慮して、研究プロトコールに記載された範囲内で適正に投与量を増減する（4. II. 参照）。

② 投与方法

静脈内に速やかに投与することを基本とする。BNCT における BPA の投与法に準じた投与（あるいはBPAと混注して投与）を行うことも考えられる。

③ 待機時間

FBPA 投与後、腫瘍内の FBPA 濃度は症例毎に経時的に変化することが分かっており^{5, 7-9)}、最適な撮像開始時間は症例により異なると推察される。これまでの FBPA-PET 実施例では、FBPA 投与 1 時間後から撮像を行っている場合が多いが^{12, 16, 18)}、複数回撮像を繰り返すことで腫瘍内の薬剤動態を推測することも考えられる。

④ 撮像方法

FBPA-PET 検査における全身撮像の方法については、FDG を用いた全身 PET 撮像の標準的プロトコールを参考にすることを推奨する。また、BNCT における組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定を目的とする場合、画像の精度を向上させるために病変部位を重点的に撮像するプロトコールを行うことも考えられる。BNCT における FBPA-PET 検査では SUV のほか、T/N 比や T/B 比を参考とする場合もあるので、病変部を重点的に撮像する場合は心臓・縦郭を撮像範囲に含めるべきかよく検討する必要がある。撮像プロトコール毎にあらかじめ手順書を作成し、高い信頼性の PET 画像の画素値が得られるように努める（4. II. 参照）。可能であ

れば、後々においても比較検討できるようリストモード収集やダイナミック収集など、待機時間や収集条件、画像再構成条件の影響を検討できる撮像方法を採用することが望ましい。

(4) 評価方法

BNCTにおける腫瘍内ホウ素濃度の推定

BNCTにおける照射予定部位を含めて撮像するが、全身撮像として実施することも可能である。PET検査においては一般に集積程度の半定量的指標としてSUV が用いられるが、FBPA-PET検査においても病変部位へのFBPA集積を測定し、BNCTの際にBPAを投与した場合の腫瘍内ホウ素濃度を推定する。必要な場合はT/N比やT/B比を評価する。腫瘍内のFBPA集積の均一性あるいはばらつきに注意し、必要ならばFBPA集積の経時的変化を確認することができる。照射範囲内の正常組織におけるFBPA集積は副作用の発現予測に有用かもしれない。最適な腫瘍内ホウ素濃度の推定方法や、BNCTの予後予測方法、副作用の発現予測方法などは今後のBNCT実施症例の蓄積により適宜改良されるべきである。

(5) 検査の安全性（有害事象の有無）

2012年から国立がん研究センターにて実施されたFBPA-PET検査の臨床研究では、登録前14日以内、およびFBPA-PET撮像後約2週間前後に、血液・生化学検査、尿検査（定性）、自他覚所見・症状、理学検査を50例に実施したところ、各検査項目とも異常はみられなかった。また、FBPA-PET検査中および1か月の経過観察においても、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 日本語訳 JCOG（CTCAE v4.0-JCOG）に基づく有害事象は観察されなかった。

被ばく線量

ヒト全身PET動態計測により評価した患者の被ばく線量は以下の通りである。

臓器	成人	8-12歳	5歳
赤色髄 (mGy/MBq)	0.001	0.002	0.003
腎臓 (mGy/MBq)	0.003	0.003	0.005
膀胱壁 (mGy/MBq)	0.012	0.011	0.017
実効線 (mSv/MBq)	0.015	0.025	0.044

また、FBPA静脈投与によるヒトでの内部被ばく線量については、一般的なFDG-PET検査に使用されるFDGの投与による内部被ばく線量と同等程度と報告されており¹³⁾、年齢別の被ばく線量評価においてもFDG投与による内部被ばくよりも低いと報告されている¹⁴⁾。

参考：FDGによる被ばく線量（ICRP Publication 128, 2015）³⁰⁾

臓器	成人	15歳	10歳	5歳	1歳
赤色髄 (mGy/MBq)	0.011	0.014	0.021	0.032	0.059
膀胱壁 (mGy/MBq)	0.13	0.16	0.25	0.34	0.47
実効線量 (mSv/MBq)	0.019	0.024	0.037	0.056	0.095

(6) 臨床使用のための施設基準と教育プログラム

FBPA-PET 検査を実施する施設では FDG-PET 検査も実施している場合が多いと想定される。医療法施行規則（平成16年8月1日付け医政発第0801001号）により FDG-PET 検査を行うためには以下の基準を満たす必要があり、FBPA-PET についてもこれを準用するものとする。

① 医師または歯科医師

核医学診断の経験を3年以上有し、かつ所定の研修（注1）を修了した常勤の医師または歯科医師が一人以上いること。また、安全管理の責任者であること。

② 診療放射線技師

PET 製剤の取り扱いに関し、専門的知識および経験を有し所定の研修（注1）を修了した専任の放射線技師が一人以上いること（注2）、また安全管理に専ら従事させること。

注1：日本核医学会春季大会のプログラムの中の「PET 研修セミナー」に出席し、試験合格をもって「所定の研修」を修了したと認定される。

注2：PET 装置一台について、診療放射線技師1名が必要

さらに、FBPA-PET検査はBNCTにおける腫瘍内ホウ素濃度の推定を目的に実施されることが想定されることから、BNCTに関する知識のある医師または歯科医師、診療放射線技師が常勤していることが望ましい。FBPA製造を担当する薬剤師は日本核医学会が開催する「放射性医薬品取り扱いガイドライン講習会」を受講することが望ましい。将来構想として、日本核医学会ではBNCTとFBPA-PET検査に関する知識と新たな知見の普及を目的とした教育プログラムを検討している。

V. 放射線安全管理・取扱および PET 検査業務従事者の被ばく管理の適正化

FBPA-PET 検査における放射線安全管理・防護の一般原則、物理学的特性からみた PET 検査における放射線防護、放射性同位元素等の規制に関する法律（旧：放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律）における放射線安全管理、は日本核医学会「院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン（第2版）³¹⁾6. 放射線安全管理」に準じること。放射線安全確保に対する基本的考え方として、FBPA-PET 検査を実施する医療機関においては、時間、距離、遮蔽の因子を活用し、社会的および経済的な要因を考慮して合理的に達成できる範囲内で、できるだけ放射線被ばくのリスク

を低く抑える必要がある (as low as reasonably achievable—ALARA)。

PET 検査業務従事者の被ばく管理の適正化のために、放射線安全管理体制の構築と放射線診療従事者の教育および研修が必要であるが、FBPA-PET検査を実施する施設ですでにFDG-PET検査を実施していると想定されるので、放射線安全管理体制は構築されていると考えられる。放射線診療従事者の教育および研修にはFDG-PET検査とともにFBPA-PET検査に関する教育と研修を追加する。

5. 参考文献

1. Ishiwata K et al. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-D,L-phenylalanine: a target compound for PET and boron neutron capture therapy. *Appl Radiat Isot* 42:325-328, 1991.
2. Ishiwata K, et al. 4-Borono-2-¹⁸F-fluoro-D,L-phenylalanine as a target compound for boron neutron capture therapy: tumor imaging potential with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 18:745-751, 1991.
3. Ishiwata K, et al. 4-Borono-2-¹⁸F-fluoro-D,L-phenylalanine: a possible tracer for melanoma diagnosis with PET. *Nucl Med Biol* 19:311-318, 1992.
4. 藤井亮 ¹⁸Fボロノフルオロフェニルアラニン合成法. in PET 用放射性薬剤の製造および品質管理—合成と臨床使用へのびき—第5版 編集：高橋和弘、豊原潤、籾野健太郎 PET化学ワークショップ pp64-67、2015年
5. Havu-Aurén K, et al. Uptake of 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine in sporadic and neurofibromatosis 2-related schwannoma and meningioma studied with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:87-94, 2007.
6. Detta A, et al. L-Amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors. *Cancer Res* 69:2126-2132, 2009.
7. Imahori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part I. *Clin Cancer Res* 4:1825-1832, 1998.
8. Imahori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part II. *Clin Cancer Res* 4:1833-1841, 1998.
9. Kabalka GW, et al. Evaluation of fluorine-18-BPA-fructose for boron neutron capture treatment planning. *J Nucl Med* 38:1762-1767, 1997.
10. Wang HE, et al. Evaluation of 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine-fructose as a probe for boron neutron capture therapy in a glioma-bearing rat model. *J Nucl Med* 45:302-308, 2004.

11. Watabe T, et al. ^{18}F -FBPA as a tumor-specific probe of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): a comparison study with ^{18}F -FDG and ^{11}C -Methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:321-331, 2017.
12. Watanabe Y, et al. Relationship between the uptake of ^{18}F -borono-L-phenylalanine and L-[methyl- ^{11}C] methionine in head and neck tumors and normal organs. *Radiat Oncol* 12:17, 2017.
13. Sakata M, et al. Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. *Ann Nucl Med* 27:285-296, 2013.
14. Kono Y, et al. Radiation absorbed dose estimates for ^{18}F -BPA PET. *Acta Radiol* 58:1094-1100, 2017.
15. Shimosegawa E, et al. Assessment of ^{10}B concentration in boron neutron capture therapy: potential of image-guided therapy using ^{18}F BPA PET. *Ann Nucl Med* 30:749-755, 2016.
16. Kobayashi K, et al. In vivo spatial correlation between ^{18}F -BPA and ^{18}F -FDG uptakes in head and neck cancer. *Appl Radiat Isot* 115:138-146, 2016.
17. Hanaoka K, et al. FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of ^{10}B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. *EJNMMI Res* 4:70, 2014.
18. Tani H, et al. Correlation of ^{18}F -BPA and ^{18}F -FDG uptake in head and neck cancers. *Radiother Oncol* 113:193-197, 2014.
19. Yoshimoto M, et al. Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2- ^{18}F -fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. *Nucl Med Biol* 40:625-629, 2013.
20. 成相直 FDG-PET と BPA-PET in 「BNCT 基礎から臨床応用まで」医療原子力技術研究振興財団、中性子捕捉療法推進特別委員会、日本中性子捕捉療法学会監修、医療原子力技術研究振興財団、2011 年
21. Imahori Y, et al. Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma. *J Nucl Med* 39:325-333, 1998.
22. Takahashi Y, et al. Prognostic and therapeutic indicator of fluoroboronophenylalanine positron emission tomography in patients with gliome. *Clin Cancer Res* 9:5888-5895, 2003.
23. Watabe T, et al. Practical calculation method to estimate the absolute boron concentration in tissues using ^{18}F -FBPA PET. *Ann Nucl Med* 31:481-485, 2017
24. Isohashi K, et al. Comparison of the image-derived radioactivity and blood-sample radioactivity for estimating the clinical indicators of the

- efficacy of boron neutron capture therapy (BNCT):
4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine (FBPA) PET study. *EJNMMI Res* 6:75, 2016.
25. Soret M, et al. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 48:932-945, 2007.
 26. Panin VY, et al. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans Med Imaging* 25:907-921, 2006.
 27. Bai B, et al. The effect of edge artifacts on quantification of positron emission tomography. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*:2263-2266, 2010.
 28. Tsutsui Y, et al. Edge Artifacts in Point Spread Function-based PET Reconstruction in Relation to Object Size and Reconstruction Parameters. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 5:134-143, 2017.
 29. 日本核医学会. 核医学診療事故防止指針. 核医学. 41:i-xxiv, 2004.
 30. Mattsson S, et al. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann. ICRP* 44(2S), 2015
 31. 日本核医学会. 院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン (第 2 版). 平成 17 年 10 月.

6. 本ガイドライン改廃の記録

平成 30 年 5 月 制定