

201235030A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成25（2013）年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成25（2013）年 5月

## 目 次

### I. 総括・分担研究年度終了報告

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、 臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究 井上登美夫	----- 1
--	---------

### II. 分担研究年度終了報告

1. ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査に関する研究 本田憲業	----- 5
2. 自動合成装置の薬事承認のあり方の検討と海外動向調査に関する研究 伊藤健吾	----- 10
3. 院内製剤を用いるPET測定の詳細化と海外動向調査に関する研究 千田道雄	----- 15
4. 院内製造PET薬剤の標準化のあり方の検討と海外動向調査に関する研究 久下祐司	----- 19
5. PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応総括に関する研究 藤林泰久	----- 20
6. PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査に関する研究 木村裕一	----- 22
7. 院内製造PET薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討に関する研究 脇厚生	----- 23
8. 米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する研究 齊尾千絵子	----- 27
9. ガイドライン作成に関する研究 栗原宏明・細野眞	----- 48
10. 現在のPET製剤合成装置承認における審査項目に関する企業アンケート報告 岡 卓志	----- 49

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別冊・資料

資料1 「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準(2011年11月改訂)」の追補2

資料2 「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準 I. 製造基準」準拠に関する  
施設認証(PET薬剤製造施設認証)の概要 Ver. 1.1

資料3 <sup>11</sup>C-メチオニンを用いた脳腫瘍PET撮像のための標準的なプロトコール公開版 第1版

# I. 総括・分担研究年度終了報告

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

研究代表者 井上 登美夫 横浜市立大学大学院医学研究科 教授

### 研究要旨

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態を可視化し観察することができる有用な検査であるが、我が国においては、PET薬剤の合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保するという独自の制度となっているため、新規のPET薬剤を臨床現場に導入する際にこの制度がもたらすさまざまな問題について指摘がなされている状況である。このような問題を改善するために、平成23年度にはPET薬剤合成装置を用いて院内製造されたPET薬剤による核医学診断技術の規制体系や臨床応用について広く国内外の状況調査を行い、薬事法など行政政策上考慮すべき点等について抽出して整理した。また、関連する学会と協調して議論を進め、日本版PET薬剤製造基準とそれに関連する基準を作成し、関連する学会員からのパブリックコメントを集めた。平成24年度には、このような基準を広め、技術水準を向上させるための有用な制度として教育プログラムや監査、認定制度などの試験的な導入を試みた。また、このような制度を国内で実施するために必要な体制について以下の分担研究の体制で検討した。

- ①米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査【分担研究者 齊尾千絵子】
- ②医療ニーズの高い医療機器に認定された自動合成装置の薬事承認の在り方に関する検討【分担研究者 伊藤健吾】
- ③PET検査における標準化と撮像施設認証【分担研究者 千田道雄】
- ④院内製造PET薬剤の標準化のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 久下祐司】
- ⑤PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応総括【分担研究者 藤林泰久】
- ⑥PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査【分担研究者 木村裕一】
- ⑦院内製造PET薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討【分担研究者 脇厚生】
- ⑧ガイドライン作成【分担研究者 栗原宏明】
- ⑨ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 本田憲業】

今年度の研究において、前年度作成した学会 cGMP ガイドラインに基づいて、日本核医学会及び放射線医学研究所との共同で勘案した教育プログラムに基づく、教育研修を実施し一定の成果が得られた。また、PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証、施設監査などを試験的に施行した。

## A. 研究目的

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は臨床現場で実用化されている唯一の分子イメージング技術であり、投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態やメカニズムを可視化し観察することができる。こうした利点がある一方、短半減期放射性物質であることや投与量がマイクロドーズ用量であるといった、PET薬剤の特性を考慮した適切な製造管理体制や評価の枠組みが無いことにより、不必要に副作用などのリスクが懸念されたり、研究段階から日常診療へと組み込まれる道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な未承認PET薬剤が不用意に広がる懸念が懸念されてもいる。

こうした認識に基づき、欧米においては、cGMP（Current Good Manufacturing Practice）等のPET薬剤の特性に着目した薬剤製造基準を策定し、各PET薬剤合成施設全体のプロセスを承認し管理することによりPET薬剤の品質を担保している。一方、我が国におけるPET薬剤の製造に関しては、合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保する扱いとなっている。この日本独自の方式により多くのPET施設において保険診療導入が可能となり、PET診療の普及に大きく貢献してきた。しかしながら、新たなPET薬剤合成装置の治験を行う際は、元来販売台数が少ないので、コストの観点から合成装置の製造企業は治験に積極的でなく、メチオニンなど医療ニーズの高い新規PET薬剤の早期導入においても、合成装置の薬事承認に関連してさまざまな問題が指摘されている状況である。

本研究では、

1. 院内製PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の規制体系やイメージング技術の標準化を含めた臨床応用について、国内外広く状況調査を行うこと
2. 我が国における院内PET薬剤製造の技術水準を向上させるため、PET薬剤の特性を考慮した日本版PET薬剤製造基準（日本版cGMP）を作成すること
3. 関連する学会と連携して日本版cGMPの教育プログラム充実や日本版cGMP監査、認定制度の導入など、技術水準向上のために有効な制度の提案をすることを目的とする。

また、関連する学会と連携して日本版cGMPの教育プログラムを実施かつ充実にさせ、日本版cGMPに則した監査、認定制度の導入など、技術水準向上のために有効な制度を試験的に実施し、今後国内で実施するために必要な体制の構築を準備する。

## B. 研究方法

本研究においては、諸外国の状況調査と論点整理、院内製造PET薬剤に関する基準案の熟成（PET薬剤合成基準、PET薬剤の非臨床安全性基準、PET薬剤の臨床評価基準）、イメージングの品質管理・標準化案など技術水準向上のために有効な制度を提案することに主眼をおき、下記の分担研究体制で日本核医学会分子イメージング戦略会議の活動と連携して研究を進めた。

- ①ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 本田憲業】
- ②自動合成装置の薬事承認のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 伊藤健吾】
- ③PET検査における標準化と撮像施設認証

【分担研究者 千田道雄】

- ④院内製造PET薬剤の標準化のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 久下祐司】
- ⑤PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応【分担研究者 藤林泰久】
- ⑥PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査【分担研究者 木村裕一】 5.
- ⑦院内製造PET薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討【分担研究者 脇厚生】 6. 7.
- ⑧米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査【分担研究者 齊尾千絵子】 8. 9.
- ⑨ガイドライン作成【分担研究者 栗原宏明・細野眞】

それらの研究過程にて得られた知見や成果を踏まえ、院内製造PET薬剤の合成装置を利用した核医学検査に関わる制度として、日本版cGMPの教育プログラムを関連する学会と連携して実施した。また、日本版cGMPに則した監査、認定制度を試験的に導入した。

(倫理面への配慮) 該当しない。

### C. 研究結果

1. 平成23年度に公表したPET薬剤合成基準、PET薬剤の非臨床安全性基準、PET薬剤の臨床評価基準に対する、関連する学会員からのパブリックコメントを集約し、各基準に反映させ、必要な追補を行った。
2. 個別のPET薬剤製造基準としてC-11メチオニンの薬剤基準を作成した。
3. PET薬剤製造施設の監査・認証制度を試験的に実施し、今後国内で実施するために必要な体制、必要な人員などを検討した。
4. PET薬剤製造施設の技術水準向上のため、

関連学会との協力のもと、製造・品質管理技術者の育成のための教育プログラムを実施し、内容を充実させた。

PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化を普及させるために、PET薬剤の臨床応用やPET検査の撮像法などに関する情報の共有・データベース作成が有用であることを明らかにした。

### D. 考察

今年度実施した学会版PET薬剤cGMP基準に則した教育セミナー、及び教育訓練には関連する医療機関・研究機関から予想より多くの参加希望者があり、また施設認証に関しても積極的に希望される施設があるなど、本研究班で提唱する制度設計に実現可能性があることが確認された。

しかしながら、より多くの施設を包含した制度としていくためには、経費面を含めたさらに具体的な検証が必要と思われる。

### E. 研究発表

Tateishi K, Tateishi U, Sato M, Yamanaka S, Kanno H, Murata H, Inoue T, Kawahara N. Application of <sup>62</sup>Cu-Diacetyl-Bis (N4-Methylthiosemicarbazone) PET Imaging to Predict Highly Malignant Tumor Grades and Hypoxia-Inducible Factor-1α Expression in Patients with Glioma. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Jun 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22700754.

Tateishi U, Oka T, Inoue T. Radiolabeled RGD peptides as integrin

alpha(v)beta3-targeted PET tracers.

Curr Med Chem. 2012;19(20):3301-9.

Review.

PubMed PMID: 22664242.

井上登美夫:「核医学が選ばれるためには何をすべきか」月刊新医療 2012年3月号

P26-29

井上登美夫:「がん検診からがん治療(PET)」医療広告特集 病院の実力 2012年10月

号 P.58

倉田 精二(久留米大学 医学部放射線医学),  
甲斐田 勇人, 石橋 正敏, 雫石 一也, 立石  
宇貴秀, 井上 登美夫【次世代の臨床  
PET】 NaF PET イメージングの臨床

Rad Fan(1348-3498)9 巻 11、Page62-65(2011.09)

## 2. 学会発表

放医研「第5回分子イメージング研究センター シンポジウム」: PET の臨床応用に求められる標準化

「PET の臨床応用の標準化: 必要性和日本核医学会分子イメージング戦略会議の活動」 2011/11/29

F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



## Ⅱ. 分担研究年度終了報告

内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究  
【ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査】

研究分担者 本田 憲業 埼玉医科大学総合医療センター放射線科教授 兼 中央放射線部長  
日本 IHE 協会理事、日本 IHE 協会放射線企画委員会委員授

### 研究要旨

昨年医療用ソフトウェアは疾病の予防、診断、治療、経過観察、治療効果判定とうの、医療への使用を意図したものさ、単独で薬事法の製造販売許可を受けることが、EC と米国では既に可能である。外国での事情、我が国での本件に関する先行研究、および我が国での医療ソフトウェアの現状と考察から、医療用ソフトウェア単独での薬事法上の医療機器としての認可は可能であり、望ましいとの結論された。

#### A. 研究目的

医療用ソフトウェアについては、先行研究により、ある種の医療用ソフトウェアは単体で医療機器として審査・認証すべきとされている。分子イメージング分野で利用されている、あるいは将来利用される医療用ソフトウェアを、ソフトウェア単体で医療機器として認める必要があるか否かを考察し、ソフトウェア単独での薬事法認証に関わる将来の問題について考察し、提言する。

#### B. 研究方法

EU および米国での医療用ソフトウェアに関する規制の調査、先行研究の検討、他の分担研究者との討論をもとに考察した。考察対象は、医療用ソフトウェアの定義と分類、分子イメージング分野での実例、医療用ソフトウェアの分類と医療機器等認証との関係、分子イメージング分野における特有の問題、将来の問題、とした。

(倫理面への配慮) 非該当

#### C. 結果と考察

##### 1. EU および米国での医療用ソフトウェアの規制状況

EU および米国では医療用ソフトウェアは単独でも医療機器とすでに規定され、薬事法上の認可が行われている。

EU では、欧州医療機器指令 (MDD, 2010/3/21 発 効, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:EN:PDF>) に以下の規定がある (著者訳)  
第1条第2項：医療機器とはあらゆる計器、器械、用具、ソフトウェア、材料、またはその他の品目であり、単独使用か、組み合わせ使用かを問わず、製造業者が診断および/または治療目的での使用を意図し、その適切な適用に必要なソフトウェアを含み、以下の目的のために製造業者がヒトへの使用を意図したものを意味する。(以下略)

米国では、連邦食品・薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) での医療器具の定義にソフトウェアも含まれるとされている。たとえば、説明用の教材として米国食品医薬品局 (FDA) のホームページに以下の資料がある。

[www.fda.gov/downloads/Training/CDRHLearn/UCM209129.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Training/CDRHLearn/UCM209129.pdf) では、医療用ソフトウェアとは、

- 医療機器の構成物であるもの
- 医療機器の付属物であるもの
- 医療用 (疾病その他の状態の診断、疾病の治療、緩和、処置、予防) を意図する、単体のソフトウェアであるものとしている。

以上、EU、米国では、医療用の単体ソフト

ウェアは、その作成意図によって、医療用と非医療用に分類されていると見ることができる。

## 2. 我が国での先行研究等の結果

我が国での代表的先行研究として、平成 21 年厚生労働科学研究費 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 梶谷班平成 21 年総括研究報告書、厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会薬事法等制度改正についてのとりまとめ（平成 24 年 1 月 24 日、www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001wwhr-att/2r9852000001wwmq.pdf）が公表されている。これらはいずれも、医療用ソフトウェア単体を医療機器とすることが必要であるとしている。

前者は「単体ソフトウェアの医療機器化を提言し、(以下略)」(3 ページ)、後者には、「ソフトウェアも単体として医療機器として有効性・安全性を評価することが必要である。このため、薬事法においてソフトウェアが医療機器であることを明らかにする(以下略)」(13 ページ)との提言がある。

## 3. 単体医療用ソフトウェアの医療機器化の利点

使用者には以下の利点があり、特に欠点は考えられない。

a) 一般に市販され容易に入手できる汎用コンピュータのため、専用機よりも必要なハードウェア(すなわちソフトウェアを組み込んだ状態で実体の医療機器になる)が安く整備できる。

b) 一台の汎用コンピュータに複数のソフトウェアがインストール可能なため、複数種類の医療用ソフトウェアが必要な場合は、必要なハードウェアがいつそう安く整備できる。置き場所も節約できる。

c) 汎用コンピュータのため、ハードウェア故障への対応が容易で安価にすむ。

d) 修理不能でも、ハードウェアのみの買い換え、再インストールですむので追加の費用が安価となる。

e) 汎用コンピュータの性能増加にあわせ、ハードウェアのみ買い換えることが容易なため、扱うデータが増えても、計算・処理のスピードの改善や維持が可能である。

製造者、開発者には以下の利点がある。

a) 製品が安価になり、使用者の増加に有利である。

b) 専用コンピュータを選定、調達、あるいは、製造・組立する必要がなく、ソフトウェア完成時にハードウェアが陳腐化している虞がない。結果、製品開発サイクルは、ハードウェア開発サイクルに合わせる必要がないので、自由度が高い。

c) ハードウェアと一体承認で必須の(と思われる)、ハードウェアのみの変更による再承認申請の必要がない。

d) 製品開発サイクルの短縮化が可能となり、最新の技術が活かせる。

患者には以下の利点がある。

a) 最新のソフトウェアの使用を通して、最新の医療の成果の恩恵に浴しやすくなる

b) 医療機関の保有コストが減少するので、医療費の無意味な上昇が抑制される

c) 薬事法の下での認可手続きと承認により、臨床で真に有効・有用な情報処理の利用が保証され、医療の向上に資する。

懸念される事項は、医療用ソフトウェアを単体承認しない場合に、かえって存在する。ソフトウェア単体での薬事承認がないと、制作者本人にソフトウェア出力の有用性・有効性の検証が任されるので、十分な検討ができない虞がある。結果的に、有効性・有用性のないソフトウェアが使用され、誤った判断に帰結し、患者の不利益になる懸念がある

## 4. 医療用ソフトウェアの類型についての考察

前記 C.1、C.2 の結果から、医療用の単体ソフトウェアとは、医療(疾患の予防、診断、治療、症状の緩和、治療方針の決定)に使用する意図をもって製造、販売されるものと定義でき、以下の類型が考えられる。

A: 医療機器に標準搭載され本体の医療機器と一体として流通し使用されるソフトウェア

これは、それが組み込まれる機器と常に一体として使用されるため、ソフトウェア単体医療機器には該当しない。機器の一構成成分として扱われ、機器と一体として製造、承認されるべきものである。

例としては、PET/CT 装置、PET 装置、SPECT/CT 装置、SPECT 装置のそれぞれに内蔵の、機器の動作を制御するソフトウェア、データ取得を制御するソフトウェア、取得したデータを処理して、当該医療機器が目的とする出力を生成するソフトウェア（たとえば、CT、MRI、PET、SPECT 画像再構成用のソフトウェア）などがある。

分子イメージング分野では、PET 用医薬品自動合成装置の制御ソフトウェアが該当する。

#### B：医療機器オプションソフトウェア

これは、既に薬事承認されている医療機器に追加インストールしてその機能を拡張したり、画像処理機能等を追加するソフトウェアである。薬事法承認では、インストールする既承認の医療機器を特定する必要がある。ソフトウェアが提供する機能が薬事法のもとの審査対象になるかは、追加機能の内容による。たとえば、医療機器オプションソフトウェアの追加機能が単なるデータ転送やファイル形式のみの変更などで、機器が生成する出力の本体に変更を加えない場合には許可の対象とする必要はないと思われる。しかし、許可対象であるか否かは必ず審査されるべきで、実質的に審査対象と考える。

例としては、PET/CT 装置、PET 装置、SPECT/CT 装置、SPECT 装置に新しい撮影動作を追加するソフトウェアが考えられる。

分子イメージング分野では、既存の PET 用医薬品自動合成装置に追加するオプションの制御ソフトウェアが将来出現する可能性が考えられる。たとえば、陽電子放出核種で標識したオリゴペプチドが、もし有用な PET 用放射性薬剤として研究され、臨床利用の目途がたつまで発展すると、ペプチド自動合成装置の発展形として、陽電子放出核種で標識したオリゴペプチドを自動合成できる潜在的可能性がある。このような環境ではソフトウェアの変更で、別の陽電子放出核種標識オリゴペプチドが製造できる可能性も出現する。将来の可能性として考慮しても良い事項である。

C：医療用アプリケーションソフトウェアは、ソフトウェア単体で販売・頒布・授与され、汎用コンピュータにインストールし使用することを意図したソフトウェアであり、単体で診療上の有用性を意図しているもので

ある。ソフトウェア単体医療機器に該当し、薬事法のもとでの製造販売の審査と許可が必要と考えられる。

例としては、画像後処理ソフトウェア、コンピュータ支援検出(Computer-aided detection, CADe)、コンピュータ支援診断(Computer-aided diagnosis, CADx)がある。CADe には、乳房撮影での石灰化や腫瘍の検出を行うもの、肺の結節を検出するもの、などが存在する。検出の性能（診断の感度、特異度、ROC 解析など）が専門医と同等以上、非専門家よりは良好であることが、有効性の確認に必要と思われる。このような CADe は医療の均てん化に資すること（専門家のいない施設でも CADe の守備範囲では専門医並の診療が可能になる）、医師の過重労働による診断能低下を救うこと（器械は疲労のため性能が落ちることがない）から、多くの国民に有益と考えられる。CADx、CADe の結果は医師により最終的に確認されるべきである。”誤診”の責任は医師にあり、薬事法の製造販売承認をうけ、正常動作しているソフトウェアには、責任は無いとするのが望ましい。

D：医療情報ソフトウェアは、医用画像や診療録などあらゆる種類の医療情報の、伝送、通信、電子的保存、単なる表示、ファイル内容の変更を伴わない形式のみの変更、など、情報内容の変更を伴わないソフトウェアが該当する。ソフトウェア単体医療機器には該当せず、薬事法のもとでの製造販売の審査と許可は不要と考えられる。

例としては、PACS サーバ（画像保存・配信用サーバ）の制御ソフトウェア、画像観察用ソフトウェア、電子カルテシステムのソフトウェア、等が考えられる。

さらに、内容の変更を伴っても、教育または研究にもつぱら使用され、診療に供されることが無いものは、診療に使用する意図がないため、そもそもソフトウェア単体医療機器に該当しない。

以上、類型 A、B は機器と一体として、類型 C はソフトウェア単体医療機器として、それぞれ、薬事法の下での審査と認可が必要なものである。類型 D は通常の情報処理ソフトウェア、または、診療に利用されない医学研究あるいは医学教育用ソフトウェアであり、薬事法の下での審査と認可が必要ないものと考えられる。

上記の分類は、EU の医療機器指令ソフトウ

## エア単体医療機器のガイドライン

([http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_1\\_6\\_ol\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1_6_ol_en.pdf)) と、大略、整合している。

## 5. ソフトウェア単体医療機器の注意点

ソフトウェア単体医療機器が、意図した機能を発揮するには、汎用のコンピュータに組み込まれ使用されねばならない。ソフトウェア単体はいわば抽象化された医療機器であり、必要な入力を受け取り、汎用コンピュータを制御し、意図した出力をえるものである。

この種のソフトウェアは、実行可能な基本ソフト(OS)、必要な汎用コンピュータの仕様(CPU性能、システムメモリ量、必要なHDD等の容量、必要な表示装置の性能、など)が制作、販売者により指定され、この指定の元での正常な動作が保証されねばならない。

コンピュータソフトウェアとコンピュータの本質的機能から、結果の再現性についての懸念は、ソフトウェアが制作者の意図したとおりに実行できることにより、大部分が払拭される。使用者自らが正常動作を確認するため、動作要件を指定した文書、インストール方法説明書、正常動作確認用のサンプルデータとその正常な実行結果、を製造・販売者は使用者に提供すべきと考えられる。

## 6. 分子イメージング分野で有用な、医療用アプリケーションソフトウェアの例

PET、核医学では、研究用として、無料で配布され、臨床でも使用され、ソフトウェア単独医療機器となりうるものが多い。一部はすでに、米国食品医薬品局(FDA)の製造・販売認可を受けているものがある。以下は例である。

**SPM派生ソフトウェア**：統計パラメータマップ法(SPM)を脳核医学画像に適用したソフトウェアで、研究用とされているが、実際は広く臨床に使用されている。同類のソフトウェアが複数存在する。多くの研究者や臨床医に信頼されている。

**3DSSP**：ワシントン大学(バンクーバ) 篠島らが開発した。脳核医学の研究用とされるが、広く臨床に使用されている。特定の放射性医薬品の脳への集積パターンを正常データベースと比較して、異常の有無と場所を表示することができる。多くの研究者や臨床医に信頼されている。

**NeuroQ**：FDA承認の有料ソフトウェア。脳

FDG-PET解析に使用される。

[www.syntermed.com/Products\\_NeuroQ.aspx](http://www.syntermed.com/Products_NeuroQ.aspx) から有料で取得できる。

**syngo®. PET Amyloid Plaque**：脳アミロイドPET診断用。FDA承認の有料ソフトウェアで、SIEMENS社が販売している。

**PMOD**：時間放射能曲線のモデル解析、機能画像、画像融合、など複数のソフトウェア群からなる、包括的画像解析ツールである。

[www.pmod.com/technologies/products/products.html](http://www.pmod.com/technologies/products/products.html) から取得できる。日本からは<http://www.pmod.jp/>で取得可能である。

**SISCOM**：外科手術の必要なてんかん患者のてんかんの責任病巣の位置を特定するのに有益なソフトウェアである。診療に有益なソフトウェアで、神経学会のガイドライン

([www.neurology-jp.org/guidelinem/epgl/sinkei\\_epgl\\_2010\\_03.pdf](http://www.neurology-jp.org/guidelinem/epgl/sinkei_epgl_2010_03.pdf))にて言及されるほど、臨床に利用されている。

医療用ソフトウェアについての我が国に特有な現象は、医薬品製造・販売業者による、医薬品の販売促進を目的とする、医療用ソフトウェアの無償配布である。我が国の薬事法上の認可は現状では無く、“Research Use Only”、“Not For Diagnosis”などと、結果出力に印字されているが、実臨床での使用例が広範に見うけられる。

ソフトウェアの核心部分は研究論文に基づいて作成されており、計算には科学的根拠がある。結果の臨床利用の大規模データは、多くの場合はないが、論文データ、施設・研究者レベルの経験の蓄積はある。通常、データのやり取り、結果表示、出力を行う機能が付加されている。外国で薬事承認されているものを、無償配布している例もある。核医学関連のみで、20以上存在している。なかには単なる画像表示機能のみのソフトウェアもある。

このような状況の出現には、我が国では、ソフトウェア単体医療機器の概念が法制化されないでいたこと、データ処理により診療上有用な情報を抽出することが核医学では伝統であることが背景にあると考えられる。

## 7. 内部被曝計算ソフトウェア

内部被曝の推定は、放射性医薬品の治験、製造販売許可申請等に必須のデータであり、診断用でも、治療用でも放射性医薬品の薬事承認にはかけがいのないデータである。これを、内部被曝計算必要なすべての承認申請で

同じソフトウェアで計算できれば、データの比較や信頼性の確保が容易になり、分子イメージング分野の薬事法の運用において、きわめて有用なソフトウェアと考えられる。原理はMIRD法と同じである。

OLINDAはFDA承認済(FDA 510(k)-K03396)のソフトウェアで有料である。内部被曝計算に研究に汎用されている。内部被曝の計算は、臨床でも要に応じて、特定患者に使用することがあり得る。すなわち、放射性医薬品の誤投与、放射能の散布を伴う事故等である <http://olinda.vueinnovations.com/>から入手可能である。

OLINDAに見られる内部被曝計算ソフトウェアの進歩は、従来の単純な幾何学的モデルに基づく計算から、実在人のCTやMRIに基づくモデルに改良された点にある。計算にはモンテ・カルロ法を用いるので、体格の影響を適切に反映でき、現実いきわめて近い被曝線量の計算が可能となっている。核医学機器で取得された時間放射能曲線を使用して、内部被曝を計算できる。

日本人の体型を考慮したこのような数値モデル(voxel phantom)が日本の原子力機構で開発されており、JM(成人男性)、JF(成人女性)と呼ばれている(Saito K et al. Radiat Prot Dosimetry 2007;123:337-344, Saito K, et al. J Nucl Sci Technol 2009;46:907-913)。これを使用した、内部被曝計算ソフトウェア(UCSAF、Kinase K et al. Radiat Prot Dosimetry 2003;105:557-563)、外部被曝計算ソフトウェア(UCPIXEL、Funabiki M, et al. KEK Proceedings 2000;20:56-63)も用意されている。

#### D. 健康危険情報

分担研究報告書のため記入せず

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 本田憲業. 保健医療情報分野の厚生労働省標準規格の紹介. 臨床核医学. 2011; 44 (6) 92-93
2. 本田憲業(社団法人日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 核医学イメージング・検査技術専門委員会 委員長). 核医学検査における安全管理等に関するアンケート調査報告第9報-I. RADIOISOTOPES. 2011; 60 (7) 281-297
3. 本田憲業(社団法人日本アイソトープ協

会 医学・薬学部会 核医学イメージング・検査技術専門委員会 委員長). 核医学検査における安全管理等に関するアンケート調査報告第9報-II. RADIOISOTOPES. 2011; 60 (8) 339-362

4. 河辺哲哉、長田久人、新保宗史、大野仁司、渡部渉、岡田武倫、柳田ひさみ、本戸幹人、清水裕次、西村敬一郎、山野貴史、上野周一、高橋健夫、本田憲業. 妊婦急性腹症のCT. 断層映像研究会雑誌. 2011; 38 (2) 25-30
5. 本田憲業. 放射線障害. 放射線医学 放射線医学総論. 69-75
6. Norinari Honda, Hisato Osada, Wataru Watanabe, Mitsuo Nakayama, Keiichiro Nishimura, Bernhard Krauss, Katharina Otani. Imaging of ventilation with dual-energy CT during breath-hold after a single vital-capacity breath of stable xenon. Radiology 2011;262:262-268.
7. Osada H, Watanabe W, Ohno H, Okada T, Yanagita H, Takahashi T, Honda N. Multidetector CT appearance of adhesion-induced small bowel obstructions: matted adhesions versus single adhesive bands. Jpn J Radiol 2012;30: 706-712.
8. Osada H, Ohno H, Saiga K, Watanabe W, Okada T, Honda N. Appendiceal diverticulitis: multidetector CT features. Jpn J Radiol. 2012;30(3):242-248.
9. Hisami Yanagita, Norinari Honda, Mitsuo Nakayama, Wataru Watanabe, Yuji Shimizu, Hisato Osada, Kei Nakada, Takemichi Okada. Prediction of postoperative pulmonary function: preliminary comparison of single-breath dual-energy xenon CT with three conventional methods. Jpn J of Radiol. Published on line, DOI 10.1007/s11604-013-0202-z
10. 本田憲業、長田久人、清水裕次、奥真也、高橋健夫、新保宗史、松田恵雄、黒田裕幸、市川賢一ほか. 核医学画像診断における非DICOM画像のDICOM化による統合. 臨床核医学, 2013;46(2), 21-22.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究  
【医療ニーズの高い医療機器に認定された自動合成装置の薬事承認の在り方に関する検討】

研究分担者 伊藤健吾（独）国立長寿医療研究センター部長

研究要旨

現行の自動合成装置の薬事承認の仕組みを踏まえ、その迅速化の可能性を検討した。医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で選定された4種類の合成装置（メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱）のうち、既承認FDG自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目的とする第3項先進医療（高度医療）への申請をモデルとして、将来の薬事承認の迅速化に繋がるデータを収集するための研究内容と研究実施体制を検討し、一定の結論を得た。

A. 研究目的

PET検査に使用する陽電子標識放射性薬剤を院内製造する場合には、自動合成装置を使用することが一般的である。研究目的で使用する場合は必ずしも薬事承認は必要ではないが、第2項先進医療、保険診療では薬事承認済の自動合成装置を使用することが求められている。

しかし、現状では、市場規模の小さい自動合成装置の薬事承認のために企業治験を実施することは、企業負担の点から実施が困難であり、加えて薬事承認の要件に医薬品並みの効能・効果が必要とされることも自動合成装置の薬事承認の実際上のハードルを高くしている。

本研究では、現行の自動合成装置の薬事承認の仕組みを踏まえ、その迅速化の可能性を検討する。

B. 研究方法

1) 既承認FDG自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目指す第3項先進医療（高度医療）の申請

既承認FDG自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目的として研究分担者の施設が中心となって第3項先進医療（高度医療）への申請を予定している。この臨床研究（別紙1参照）について、公知申請に利用可能なデータ取得を担保するため

に、前年度作成されたガイドラインに従い治験に準じたレベルでの研究実施体制の構築を検討する。また、今年度予定されている第2項先進医療・第3項先進医療一本化への対応を検討する。

2) 医師主導型治験についての検討

自動合成装置の薬事承認のために企業治験を実施することは困難であるため、第3項先進医療（高度医療）としての臨床研究の実施によるデータ取得とそれによる公知申請を検討しているが、より直接的に薬事承認を目指すルートとして医師主導型治験の実施の可能性を検討し、実施にあたっての課題を整理する。

C. 結果と考察

1) 既承認FDG自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目指す第3項先進医療（高度医療）の申請

平成24年10月から先進医療専門家会議及び高度医療評価会議が先進医療会議に一本化され、従前の第2項先進医療と第3項先進医療（高度医療）から、先進医療Aと先進医療Bに再分類された。既承認FDG自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大については、先進医療Bで扱うものとされたので、薬事承認追加までの具体的なロードマップは、別図1のようになると考えられた。

以上の整理にもとづいて、先進医療 B の申請に向けて研究実施計画書の精緻化を進めた結果、治験に準じたレベルでの研究内容および実施体制を整備できる目処が立った。今後、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) での薬事戦略相談での対面助言を経て、先進医療 B としての正式申請を目指す。

## 2) 医師主導型治験についての検討

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP 省令) の自ら治験を実施しようとする者による治験の基準を参考に、現在申請を計画している先進医療 B と医師主導型治験との差異を検討した。

その結果、ほとんどの項目について先進医療 B でも対応する予定であるが、モニタリング、監査などの人員、費用負担の大きな部分については実施の具体的について詳細な検討が必要であり、先進医療 B においては可能な範囲で簡略化されることが望ましいと考えられた。

## E. 結論

医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で選定された 4 種類の合成装置 (メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱) のうち、既承認 FDG 自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目的とする先進医療 B への申請をモデルとして、将来の薬事承認の迅速化に繋がるデータを収集するための研究内容と研究実施体制を検討し、一定の結論を得た。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 伊藤健吾, 藤原 謙. アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線. PET ジャーナル Autumn(19):16-18, 2012
- 2) 加藤隆司, 箕野健太郎, 伊藤健吾. アル

ツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法～最先端の技術を学ぶ. 映像情報 Medical 44(11): 890-895, 2012.

- 3) 伊藤健吾, 加藤隆司. 形態MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩. 老年精神医学雑誌, 24 : 155-162, 2013
- 4) 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾, FDG-PET による認知症の診断 In 第 3 版 最新脳 SPECT/PET の臨床 脳機能検査法を究める. (西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京), p146-153, 2012
- 5) 伊藤健吾, EBM ツールとしての脳 SPECT/PET の役割 ② 認知症 (J-COSMIC, J-ADNI など) In 第 3 版 最新脳 SPECT/PET の臨床 脳機能検査法を究める. (西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京), p181-185, 2012

### 2. 学会発表

- 1) 伊藤健吾 合成装置の薬事承認をめざして, 日本脳神経核医学研究会脳 PET ワークショップ, 2012 年 4 月 13 日, 横浜
- 2) 伊藤健吾, 認知症の診断と治療に役立つ脳画像, 第 2 回うつ病・認知症コンソーシアムシンポジウム, 12 月 9 日, 東京
- 3) 伊藤健吾, 認知症の診療における核医学診断の有用性と今後の展望, 第 25 回 3NH2RC 研究会. 1 月 25 日, 名古屋
- 4) 伊藤健吾, 認知症の診療における核医学診断の有用性と今後の展望, 第 19 回九州 PET 研究会, 2012 年 7 月 28 日, 福岡
- 5) 伊藤健吾, 認知症の診療における画像診断の活用～もの忘れセンターにおける画像診断と臨床研究～第 16 回 Neurology SPECT 定量研究会, 2012 年 11 月 3 日, 東京
- 6) 伊藤健吾, 話題提供 1 「認知症治療薬の開発における PET の利用について」, 第 2 回アルツハイマー病診断・治療薬創出



に向けた革新的探索系構築に関する研究会， 2012年11月28日，大府

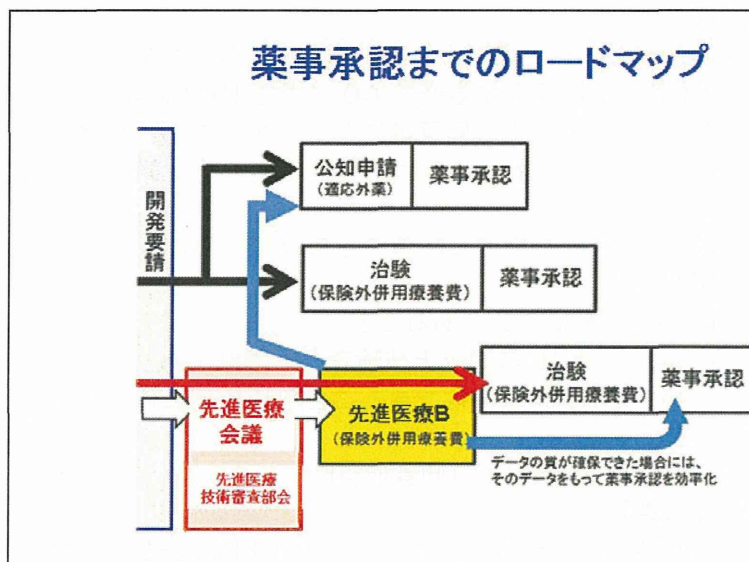
H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

別紙1 先進医療Bの概要

臨床試験の課題名	FDG-PETによるアルツハイマー型認知症の診断に関する多施設共同研究—SDAF-PET (Study on Diagnosis of Alzheimer’s disease with FDG-PET)
試験の種類	多施設共同、非ランダム化、前向き観察研究
実施予定期間	症例登録期間：平成26年1月1日から平成26年12月31日（先進医療申請承認日より1年間） 追跡期間：最終登録より1年間
目的	アルツハイマー型認知症の診断におけるFDG (2-deoxy-2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-D- glucose) PET (positron emission tomography) の有用性を確立するために、アルツハイマー型認知症 (AD、Alzheimer’s disease) と前頭側頭型認知症 (FTD) を対象とした前向き多施設共同研究を実施する。
実施医療機関数	7施設
試験デザイン	既存診断基準（臨床検査、神経心理検査、MRI 検査を含む）によりAD、FTD、AD/FTD以外の何れに該当するか臨床診断により鑑別する。適格基準を満たし、同意取得ができたAD、FTDの被験者に対し、2週間以内にFDG-PET検査、脳脊髄液検査を行う。12ヵ月後に神経心理検査、MRI検査を再評価する。登録時のFDG-PETについて、臨床診断、FDG-PET以外の検査結果、臨床経過を全てブラインドした上で、視察による画像評価定量的関心領域 (ROI) 解析を行う。その結果と、1年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断をベースに、FDG-PET検査の診断能を評価する。
目標症例数	160例 (アルツハイマー型認知症 (AD) 125例、前頭側頭型認知症 (FTD) 35例)
適格基準	<p><b>【選択基準】</b></p> <p>以下の基準をすべて満たす患者を本臨床試験の対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 日本語を母国語とする軽度AD患者とFTD患者</li> <li>2) 被験者は文書による同意書にサインすること。被験者に同意能力がないと見なされた場合は、代諾者が必ず代諾してサインすること</li> <li>3) 被験者の状況を把握し評価できる研究援助者を伴っていること 研究援助者とは <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心身ともに健康であること</li> <li>2. 週に最低10時間以上被験者との接触があり、研究参加期間中すべての診察に同行できること（遠隔地に住む息子や娘は対象とならない）</li> </ol> </li> <li>4) 55歳以上84歳以下（同意取得時）</li> </ol> <p><b>【除外基準】</b></p> <p>以下の基準のいずれかに抵触する患者は本臨床試験の対象としない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) アルコール中毒の既往または治療中の患者</li> <li>2) てんかんの既往または治療中の患者</li> <li>3) 教育歴が6年以下</li> <li>4) 症状を評価する情報提供者が存在しない。</li> <li>5) インスリン治療中の糖尿病患者</li> <li>6) 抗うつ剤、抗精神病薬、長期にわたる催眠鎮静剤（抗不安薬を含む）投与をうけている患者</li> <li>7) 過去1年以内に大うつ病や双極性障害の診断を受けた、統合失調症の既往がある、また、最近3ヵ月以内に不安・焦燥などの精神症状が強く、プロトコルの完了が困難と思われる場合。</li> </ol>

	<p>8) 重篤な合併症（悪性腫瘍、心不全、肝障害、腎障害、内分泌疾患など）</p> <p>9) MRIで認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合。</p>
試験対象の検査方法	FDG-PET検査による認知症の鑑別診断
対照となる検査方法	髄液p-tau181
画像診断に関わる評価	<p><u>主要評価項目</u> ADとFTDの鑑別診断におけるFDG-PETと髄液p-tau181の診断能の差</p> <p><u>副次評価項目</u> 1) FDG-PETによる診断を髄液バイオマーカー（tau、Aβ40、42）を考慮した臨床診断と比較検討する。2) FDG-PET、髄液バイオマーカー、MRI、神経心理検査について群間解析その他を評価する。</p>
安全性の評価	FDG-PET検査実施日（第0日）から第7日までに発現した有害事象を調査する。
統計手法	<p><u>主要評価項目の解析</u> 中央判定によるFDG-PET検査の読影結果及び髄液p-tau181の診断結果と最終診断結果との一致性をTP、FP、TN、FNの4カテゴリーで分類し、両検査における感度に差があるかどうかをマクネマー検定により評価する。</p> <p><u>安全性評価項目</u> 有害事象の頻度の集計を行い、その発生割合を推定する。</p>

別図1 薬事承認までのロードマップ



院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

【PET 検査における標準化と撮像施設認証】

研究分担者 千田道雄 先端医療センター映像医療研究開発部門長

研究要旨

PET は、PET カメラの機種と撮像条件および被験者の状態によって集積の程度や画質が影響を受ける。したがって、PET 検査を PET 施設や PET カメラに依存しない普遍的な臨床検査法として確立するには、第一に検査法の標準化が必要であり、第二に用いる PET カメラが所定の性能を発揮し当該施設にて決められたとおりの標準的な方法で検査ができることを事前に確認する（撮像施設認証）ことが必要である。さらに実際に得られたデータをチェックする（データクリーニングと QC チェック）ことも重要である。撮像施設認証においては、実際の臨床を模擬したファントム（模型）を用いて PET カメラの性能を確認するとともに、機器の点検、校正や撮像施設の管理責任体制も確認する。今回、 $^{11}\text{C}$ -メチオニンによる脳腫瘍の PET 検査、がんの全身 FDG-PET 検査、および認知症のための脳の FDG およびアミロイド PET 検査に関して、わが国で行われてきた標準化と撮像施設認証の試みを調査し、日本核医学会と協同で PET 撮像施設認証の仕組みを構築することを図った。

A. 研究目的

PET（PET/CT を含む、以下同じ）のデータは、PET カメラの機種、投与量と待機時間（投与から撮像開始までの時間）、撮像時間、画像再構成法とそのパラメータ、といった撮像条件と、患者の体重や絶食、安静状態などによって、画質や画像上の放射能集積量が影響を受ける。

カメラの機種すなわち基本的性能は施設によって異なり、機器が更新されることもある。分解能や画質やコントラストが変われば診断精度も変わると考えられるので、論文に掲載されている診断精度があらゆる施設のデータにあてはまるとは限らない。したがって、PET 薬剤を用いる臨床研究、とくに普遍的な検査法として確立をめざす場合においては、撮像条件などの PET 検査方法（プロトコル）を標準化してどこでも同質のデータが取れるようにするとともに（標準化）、PET カメラがしかるべき性能を発揮していることと、当該施設にて決められた方法で信頼性の高い PET 検査が実施できることを事前に確認する必要がある（撮像施設認証）。また、研究開始後は得られたデータの品質をチェックする必要がある。検査法の標準化と、カメラと施設の認証およびデータの QC チェックが無ければ、多施設臨床研究や多施設治験が成り立たず、PET は医療における普遍的臨床検査法にならない。とくに、新しい PET 薬剤やその合成装置を医療に普及させるためのエビデンスを蓄積するためには、検査方法の標準化と施設認証およびデータの QC チェックが必要である。

画像上の「描出能」や「定量性」は、主に分解能と雑音で決まる。分解能はカメラ固有の分解能に画像再構成パラメータが加わって決定され、雑音は放射能の集積量とカメラの感度、撮像時間および画像再構成パラメータによって決定されるが、これらの関係は物理学的にも複雑で、理論的に詰め切れるものではなく、また、用いるカメラが仕様通りの固有性能を発揮しているという保証もない。そこで、ファントム（模型）に放射能溶液を封入して、実際に用いる予定の PET カメラで撮像し、描出能や定量性を評価することによって、最適な撮像条件を決め、所定の撮像条件で十分な描出能と定量性が得られることを確認し、ときには施設差を補正するデータをも得る。このように、ファントム試験は、各 PET 施設のカメラと撮像方法を直接評価できるため、きわめて有用である。

一方、機器などの信頼性も重要である。上述のように PET 検査法を標準化し、ファントム試験を実施したとしても、用いる機器の点検と校正や施設の体制などが整っていなければ、信頼性のあるデータを収集することができない。そのため、外部の者が施設を訪問してチェックすることが必要である。治験では、治験開始前に、治験依頼者またはその意を受けた専門家が、PET 撮像施設を訪問して書類や設備や体制をチェックしファントム試験を行うことにより、施設の認証（qualification）を行う。しかし、通常の研究や診療にはその過程がなく、個々の研究プロジェクトの責任者には必ずしもそのようなノウハウが無い。そこで、学会等の公的な機関が、施設訪問とファントム試験に