

ン、NaF はともに新規の合成装置であり、通常は治験が必要である。しかし、限られた販路しかない自動合成装置の治験は開発企業にとって負担が過大で、実施困難と考えられた。このため、治験に替わるものとして第3項先進医療((高度医療))を申請して治験に準じた臨床研究を実施し、臨床的有用性に関するデータが蓄積した段階で、そのデータを利用して公知申請を行うのが、現実的な方法と思われた。

2) 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。

3) 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)の開発を促進するためには、公知申請に向けて第3項先進医療(高度医療)を利用したデータの集積が必要と考えられた。このうち既承認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、川嶋将司、加藤隆司 アミロイドイメージングの最近の知見と将来展望 Rad Fan, 9(11):59-61, 2011.
- 2) 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
- 3) 加藤隆司、籾野健太郎、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.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 学会発表

- 1) 伊藤健吾 PET イメージングと先進医療. シンポジウム4「日本核医学会における分子イメージング戦略の方向性」第51回日本核医学会学術総会, 10月27-29日, つくば市, 2011
- 2) 伊藤健吾 普及への道のり. 次世代臨床シンポジウム「メチオニン PET」PET サマーセミナー2011 in つきじ 8月28日, 東京, 2011
- 3) 伊藤健吾 認知症の診断における核医学診断の有用性と今後の展望. 第5回中国・四国臨床神経機能解析懇話会, 1月14日, 岡山, 2012
- 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22回山陰デジタル画像研究会, 2月25日, 松江, 2012
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

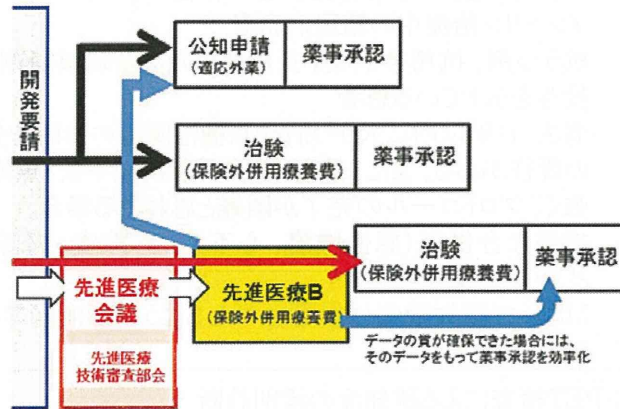
別紙 1 先進医療 B の概要

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 —SDF-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-[¹⁸ 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 ヶ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	【選択基準】 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。 1) 日本語を母国語とする軽度 AD 患者と FTD 患者 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 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 1. 心身ともに健康であること 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) 4) 55 歳以上 84 歳以下(同意取得時) 【除外基準】 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。 1) アルコール中毒の既往または治療中の患者

	<p>2) てんかんの既往または治療中の患者</p> <p>3) 教育歴が6年以下</p> <p>4) 症状を評価しうる情報提供者が存在しない。</p> <p>5) インスリン治療中の糖尿病患者</p> <p>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</p> <p>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カ月以内に不安・焦燥などの精神症状が強く、プロトコールの完了が困難と思われる場合。</p> <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></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>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

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ことも必要である。わが国と外国にて行われている PET 撮像標準化の試みを調査した結果、がんの全身 FDG-PET 検査は日本、欧州、米国それぞれにて学術団体による検査法や撮像法の標準化の動きがあり、脳の FDG およびアミロイド PET 検査では、米国と日本にて多施設共同研究が行われそれぞれの QC コアにて標準化が行われていた。そこで、¹¹C-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（プロトコール）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。

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較正や施設の体制などが整っていないければ、信頼性のあるデータを収集することができない。そのためには、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よって個々の撮像施設を認証する仕組みを構築することが望ましい。

本分担研究では、わが国と外国にて行われている PET 撮像標準化の試みを調査し、今後わが国で多施設 PET 臨床試験の質を確保するための仕組みを検討した。さらに、日本核医学会と協同で、検査法の標準化と、ファントム試験による撮像条件の決定とカメラの性能を評価する方法、それらを含めた撮像施設の認証方法を定めること目標に、必要な項目や手順を検討した。対象とした PET 検査種目は、現在わが国で研究や診療目的にて多くの PET 施設で実施されている検査種目として、 ^{11}C -メチオニンによる脳腫瘍の PET 検査、 ^{18}F -FDG によるがんの全身 PET 検査、および ^{18}F -FDG による認知症の脳 PET 検査、および脳アミロイド PET 検査をとりあげた。今回は、まず ^{11}C -メチオニンによる脳腫瘍の PET 検査について、撮像法の標準化と撮像施設認証の仕組みを構築した。

B. 研究方法

上に取り上げた、脳や腫瘍の PET に関しては、

わが国でもすでにさまざまなプロジェクトや機関によって、撮像方法の標準化と撮像施設認証の試みが行われている。

がんの全身 FDG-PET 検査、脳の FDG および PiB (アミロイドイメージング) PET 検査に関して、諸外国とわが国で学会などの学術団体が行っている PET 検査法の標準化の試みや、多施設臨床研究における撮像標準化の試みを調査した。さらに、 ^{11}C -メチオニンによる脳 PET 検査に関して、標準化の現状を調査した。

脳の ^{11}C -メチオニン PET については、 ^{11}C -メチオニン合成装置に関する先進医療 B が計画されており、日本核医学会メチオニン撮像法標準化小委員会が実施機関と連携して、 ^{11}C -メチオニン PET 撮像法の標準化とファントム試験による機種ごとの撮像条件の最適化に取り組んでいる。 ^{11}C -メチオニン PET 検査は、ベバシズマブによる放射線壊死治療に関する多施設臨床研究の被験者選択に用いられていることもあり、治療法の選択という面でも大いに期待されている。

がんの全身 FDG 検査では、日本核医学技術学会と日本核医学会 PET 核医学分科会が合同で「がん FDG-PET/CT 撮像法の標準化ワーキンググループ」を設置し、カメラ毎に一定以上の画質と病変検出能を確保するための最適撮像条件を決めるファントム試験法を定めるとともに、全身 FDG 臨床画像の画質を評価する物理学的指標を定義しその暫定基準を定めている。また、SUV 値の信頼性を確保するために、ドーズキャリブレーションと PET カメラとのクロスキャリブレーションおよび投与放射線量や体重の測定についても、基準を定めている。

脳の FDG およびアミロイドイメージングの分野では、多施設臨床研究の「J-ADNI」プロジェクト (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) にて、ファントムによるカメラ毎の画像再構成条件の決定と分解能の評価、および安静条件や待機時間などの検査法の標準化が行われている。

これらの動きやこれまでの成果を詳細に調査し、今後構築すべき PET 撮像施設認証制度の項目と手順について検討した。

(倫理面へ配慮)

本調査は臨床研究ではなく、また個人情報扱わない。

C. 研究結果

がん FDG-PET に関しては、日本核医学技術学会と日本核医学会 PET 核医学分科会が合同で「がん FDG-PET 撮像法の標準化ワーキンググループ」を設置し、一定の画質を確保するために、ファントム実験によって最適な撮像条件 (FDG 投与量、撮像時間、画像再構成条件) を決める方法を提案するとともに、臨床画像データの画質を評価するための物理学的指標を提案していた (核医学技術 29: 195-235, 2009)。欧州では、オランダのグループが中心となって、欧州核医学会 (EANM) によるガイドラインが作られ (EJNMMI 37: 181-200, 2010)、また米国でも ACRIN (American College of Radiology Imaging Network) が、撮像認証を行う仕組みを構築していた。

脳の FDG と PiB による PET 検査は、わが国の多施設臨床研究である J-ADNI プロジェクト (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) にて、24 の施設 (PiB は 13 施設) で 5 社 13 機種 of PET カメラが用いられていた。先行する米国の ADNI プロジェクトにならって、機種毎に画像再構成条件を定め、各施設におけるファントム実験にて性能を確認し、さらに各施設を訪問して安静環境や機器の点検校正をチェックして撮像施設認定を行っていた。

^{11}C -メチオニン はわが国でも諸外国でもあまり実施されていないため、多施設臨床研究の実施例はなく、学会等による標準化の試みもなかった。わが国では約 20 の PET 施設で ^{11}C -メチオニン による脳の PET 検査が実施されていたが、放射能投与量や撮像時間などに若干の施設差があった。

脳の ^{11}C -メチオニン PET のためのファントムは、当該 PET 検査種目における放射能の分布を模擬しターゲットとなる放射能集積の描出能と定量性を評価しやすいように設計されている必要があるほか、同一のものを精度良く複数個製作できて、放射能溶液の封入も容易であることが望ましい。

脳の ^{11}C -メチオニン PET に対しては、古くから脳のための標準的ファントムとされる 20cm 径の円柱プールファントム内に、内径 5, 7.5, 10, 16, 27, 38mm の 6 つの球を設置し、球 (占拠性病変を模擬) の内部と、球外 (背景組織を模擬) に、それぞれ別の濃度の放射能溶液を封入できる脳腫瘍ファントムを考案し、特注にて製作した (Fig.1)。



Fig.1 脳腫瘍ファントム

がんの全身 FDG 検査に対しては PET カメラの物理学的性能を評価する際に用いられる NEMA の IEC Body phantom を用いるのが適切と考えた。これは、楕円柱をやや押しつぶしたような形のプールファントムで、中央に肺と同じ密度の小円柱があり (そこには放射能を封入できない)、さらに内径 10mm, 13mm, 17mm, 22mm, 28mm, 37mm の球が設置されていて、球の内部 (占拠性病変を模擬) と、球外 (背景組織を模擬) に、それぞれ別の濃度の放射能溶液を封入するファントムである (Fig.2)。上述の「がん FDG-PET/CT 撮像法の標準化ワーキンググループ」では、10mm 球に対背景比 4:1 の放射能を封入したときの球の

描出とリカバリー係数（分解能による partial volume effect で定量値が目減りする指標）によって、画質と定量性を評価しているのですが、今回の撮像施設認証でも 10mm 球の描出能とリカバリー係数によって評価するよう定めた。

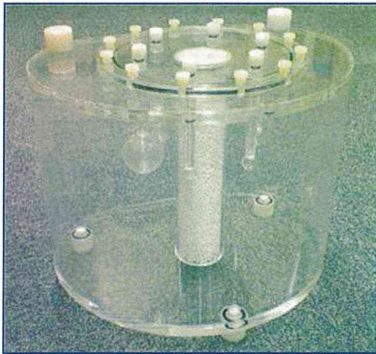


Fig.2 NEMA の IEC Body phantom

脳の FDG およびアミロイド PET 検査に対しては、J-ADNI プロジェクトですでに実施されている撮像施設認定の手順にならうのが適当であると考えた。J-ADNI プロジェクトでは、米国の US-ADNI プロジェクトにならって、脳の形を模擬した Hoffman 3D 脳ファントムを用いてカメラを認証する (Fig.3)。そこで今回の撮像認証制度の構築にあたって、それにならって、Hoffman 3D 脳ファントムを用いて、分解能とコントラストを評価することにした。また、アミロイド PET 検査でダイナミックスキャン（投与時から脳への集積の時間経過を追って測定する）を行う場合は、投与直後の計数率の高い時期でも定量性が保たれることをファントムで確認することにした。

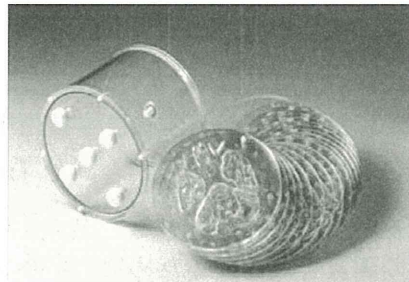
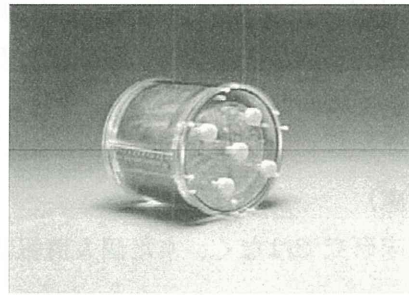


Fig.3 Hoffman 3D 脳ファントム

施設訪問によるチェック項目：

PET 臨床研究における PET 撮像の品質管理に関する指針として、「PET イメージングにおける撮像法の標準化とデータの品質管理および撮像施設認証に関するガイドライン」（「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」の追補 1）が日本核医学会から発表されている。これに基づいて、施設訪問によるチェック項目を定めた。

各 PET 検査種目で共通するものが多いので、一括して以下に列挙した。この中には、検査種目や解析方法によっては、必要ないものも含まれる。たとえば、体重計は、体重によって投与放射エネルギーを決める場合や、SUV を測定する場合のみ、必要である。

- ・管理体制..機器毎に管理責任者が指名されている。

- ・PET カメラ..メーカーによる定期点検を受けている。感度補正（ノーマリゼーション）が適切な線源にて適切な頻度で行われている。クロスキャリブレーションが適切な頻度で実施されて、その変動が 5%未満である。始業点検、終業点検がなされている。

・投与と待機時の安静条件（脳 FDG 検査の場合）..投与が行われる部屋は調光、調音できる。安静臥位で投与できる。投与後はそのまま撮像開始まで、安静臥位で、刺激のない状態で待機させることができる。

・待機室の看視..監視カメラ等で待機中の被験者を看視することができる。

・体重測定..医療用の体重計を用い、較正が行われている。更衣してから体重測定している。

・投与量の測定..ドーズキャリブレーションの較正が行われている。正しい較正係数が用いられている。手動的投与の場合は、残量が測定されている。自動投与装置を用いる場合は、定期点検と始業終業点検を行い、メーカーの指定した条件で用いていることと、その精度を維持するために現役の放射能濃度を測定している。

・血糖値の測定（FDG 検査の場合）..測定機器の点検が行われている

・時刻の同期..用いる機器の時計が時刻合わせされている。

D. 考察と結論

今回案を作成した撮像施設認証の仕組みでは、ファントム試験と施設訪問によるチェックによって、当該 PET 施設が当該 PET カメラを用いて高い質と信頼性で PET 検査を実施できることを認証できると期待できる。今後、この仕組みを実際に運用し、課題や成果を明らかにして行きたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

・Ikari Y et al. Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study. Ann Nucl Med. 2012; 26: 535-44

2. 学会発表

・Ikari et al: Mode of head motion and its quantitative effect in 18F-FDG PET scans in

the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multi-center study. Society of Nuclear Medicine 2012 Annual Meeting, Miami, 2012/6/9-13.

・井狩彌彦他: 脳FDG-PET撮像中における頭部体動方向がROI解析に及ぼす影響。 J-ADNI FDG-PET検査における被験者の体動評価。第52回日本核医学会学術総会。札幌、2012/10/11-13。

・宮ゆかり他: アルツハイマー病多施設臨床研究 (J-ADNI)における[18F]FDG-PET検査でのプロトコル違反に関する検討。第52回日本核医学会学術総会。札幌、2012/10/11-13。

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

【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】

研究分担者 久下 裕司 北海道大学アイソトープ総合センター教授

研究要旨

本邦及び欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準に関する調査を行った。その結果、放射化学的純度、放射化学的光学純度、化学的純度の測定方法とこれらの基準において、本邦及び欧米で相違点が見られた。そこで、これらの相違点について、当該試験法・基準の妥当性を検討した。また、これらの検討結果及び欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準の状況を勘案し、本邦の PET 薬剤製造施設に適した C-11 メチオニンの製造・品質管理基準の案を作成した。

A. 研究目的

本分担研究では、医療ニーズの高い PET 薬剤である C-11 メチオニンの製造・品質管理技術を向上させ、迅速かつ安全に臨床現場に導入するため、本邦及び欧米における状況調査を行い、我が国における適切な C-11 メチオニンの製造・品質管理基準について検討する。この目的を達成するため、H23年度は、本邦及び欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準に関する調査を行い、国内の施設間の相違点、及び欧米との相違点を抽出した。H24年度は、これらの相違点について、当該試験法・基準の妥当性を検討した。また、これらの結果を踏まえて、本邦の PET 薬剤製造施設に適した C-11 メチオニンの製造・品質管理基準の案を作成した。

B. 研究方法

1) 製造・品質管理基準に関する調査

C-11 メチオニンの製造・品質管理に関して豊富な経験を有する北海道大学病院、大阪大学病院、放射線医学総合研究所に、合成装置の主メーカーである住友重機械工業、

JFE テクノスを加えた作業チームを日本核医学会分子イメージング戦略会議の下に設置した。本作業チームにおいて、本邦における C-11 メチオニンの製造・品質管理状況、及び日本アイソトープ協会の『ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）』（成熟薬剤の基準）と欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準（USP, EUROPEAN PHARMACOPOEIA）に関する調査を行った。

2) 品質試験法等に関する検討

上記 1) の検討、すなわち成熟薬剤の基準と USP, EUROPEAN PHARMACOPOEIA (EP) 基準との比較において、放射化学的異物、放射化学的光学的異物、化学的異物の測定方法とこれらの基準に関して、いくつかの相違点が見出された。そこでこれら 3 種の試験法・規格について妥当性を検討した。

2-1) 放射化学的異物

① 成熟薬剤の基準

ギ酸アンモニウム水溶液またはクエン酸

クエン酸三ナトリウム (10:1) を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、L-メチオニン (¹¹C) 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 5% 以下である。液体クロマトグラフィーにおける固定相は逆相用またはイオン交換用カラムを用いる。(注：L-メチオニンと記載されているが、本分析系では、D-/L-メチオニン (¹¹C) の分別定量は不可能であり、D-メチオニン (¹¹C) の生成は考慮されていないと推定される。)

② USP

8 mM 酢酸銅, 17mM L-proline, 30 mM 酢酸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により試験を行うとき、メインピークは総放射能の 98% を下回らない。なお、液体クロマトグラフィーにおける固定相は逆相用カラムを用いる。

③ EP

10 mM KH₂PO₄ を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、L-及び D-メチオニン (¹¹C) の画分の放射能は液体クロマトグラム上の総放射能の 95% を下回らない。液体クロマトグラフィーにおける固定相は逆相用を用いる。

2-2) 放射化学的・光学的異物：D-メチオニン (¹¹C)

成熟薬剤の基準には、光学異性体である D-メチオニン (¹¹C) の混入に関する明確な記載はない。他方、EP では、光学分割用逆相用プレートを用いる薄層クロマトグラフィーによる測定値で、D-メチオニン (¹¹C) は総放射能の 10% 以下と規定されている。USP には、光学選択的な溶離液を用いる液体クロマトグラフィーが記載されているが、基準値に関する記載事項に矛盾があり

基準値は不明である(後述)。そこで、USP、EP の方法に、光学分割カラムを用いる液体クロマトグラフィーを加えた以下の 3 種の試験法について検討した。

① EP

メタノール-水 (50:50) を移動相とする薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。なお、薄層クロマトグラフィーにおける固定相は光学分割用逆相用プレートを用いる。

② USP

8 mM 酢酸銅, 17mM L-proline, 30 mM 酢酸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により試験を行う。なお、液体クロマトグラフィーにおける固定相は逆相用カラムを用いる。

③ 光学分割カラムを用いる液体クロマトグラフィー

光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相を使用し、50% MeCN-H₂O または 50% MeOH-H₂O を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行う。

2-3) 化学的異物

EP では、化学的異物として、ホモシステイン、ホモシステインチオラクトン、メチオニンの製剤中最大存在量が規定されている。一方、成熟薬剤の基準にはこれらの規定はなく、USP においても明確な記載はない。そこで、EP の分析法、すなわち上記 2-1) ③の方法に基づいて、ホモシステイン、ホモシステインチオラクトン、メチオニンの定量法・基準値について検討した。

3) C-11 メチオニンの製造・品質管理基準案の作成

上記作業チームにおいて、2)に記載した「品質試験法等に関する検討」の結果、及び欧米における C-11 メチオニンの製造・品

質管理基準 (USP, EP) の状況を検討した。
さらに、作成した作業チーム案を日本核医学会分子イメージング戦略会議の PET 薬剤小委員会において検討した。

C. 研究結果と考察

1) 製造・品質管理基準に関する調査

本邦の各施設・メーカーは、基本的には成熟薬剤の基準に従って C-11 メチオニンの製造・品質管理を行っており、製造・品質管理の基準は概ね一致していると考えられた。一方、成熟薬剤の基準と USP, EP 基準との比較においては、放射化学的純度、放射化学的光学純度、化学的純度の測定方法とこれらの基準に関して、いくつかの相違点が見出された。そこで、以下の検討を実施した。

2) 品質試験法等に関する検討

2-1) 放射化学的異物

USP の方法は、L-及び D-メチオニン分別定量できる光学分割測定法であるが、「メインピークは総放射能の 98% を下回らない」とある一方で、D-体の割合が 4% を超えないとの記載もあり、矛盾点が散見される。また、最近、「米国における局方掲載 PET 薬剤に対する米国核医学会からの提言 (JNM 54:472-475, 2013) において、メチオニンを含む 8 種の薬剤各条について "削除" あるいは "削除された各条" とすること」が提言されている。これらの状況から、USP の基準ではなく、EP の基準を基本とすることを選択した。

また、成熟薬剤の基準に記載されているイオン交換用カラムを用いる方法は、USP, EP とともに記載がなく、かつ本法は概して逆相用に比べ分離能が低いことから、放射化学的異物の測定法から除外することを提案

する。

以上の検討結果、及びメチオニン規格策定作業チーム、PET 薬剤小委員会における検討結果から、EP の方法を基本とし、試薬・カラムの本邦での普及性等を考慮した次の方法・基準案を作成した。

【放射化学的異物】

50 mM NaH₂PO₄ を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、L-及び D-メチオニン (11C) 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 5% 以下である。液体クロマトグラフィーにおける固定相は逆相用を用いる。

2-2) 放射化学的光学的異物 : D-メチオニン (11C)

光学選択的な溶離液と液体クロマトグラフィーにより試験を行う USP の方法、及び大環状グライコペプチド系光学分割カラムを用いる液体クロマトグラフィーにより、L-メチオニン (11C) は D-メチオニン (11C) と明確に分離され、これらの分別定量が可能であった。

他方、EP に記載されている光学分割用逆相用プレートを用いる薄層クロマトグラフィーでは、L-メチオニンと D-メチオニン移動率 (相対移動距離) が接近しており、定量的評価は困難であると考えられた。

以上の検討結果、及びメチオニン規格策定作業チーム、PET 薬剤小委員会における検討結果から、次の方法・基準案を作成した。

【放射化学的・光学的異物】

D-メチオニン (^{11}C) :

逆相用の固定相を使用し、30mM NaOAc / 17mM L-proline / 8mM $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、または光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相を使用し、50% MeCN- H_2O または 50% MeOH- H_2O を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、D-メチオニン (^{11}C) の画分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。

2-3) 化学的異物

EP の分析法、すなわち上記 2-1) ③の方法に基づいて、ホモシステイン、ホモシステインチオラクトン、メチオニンの定量法・基準値について検討した結果、これらの化合物は本法により明確に分離され、分別定量が可能であった。また、用いる前駆体 (ホモシステインチオラクトン) の量、残存するホモシステインチオラクトン、及び生成するホモシステイン、メチオニンの量を検討し、EP の方法・基準に準じた次の方法・基準が適切であると判断した。以上の検討結果、及びメチオニン規格策定作業チーム、PET 薬剤小委員会における検討結果から、次の方法・基準案を作成した。

【化学的異物】

50 mM NaH_2PO_4 を溶離液とする液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、ホモシステインは 2 mg/V (V; 最大投与液量) 以下、ホモシステインチオラクトンは 0.6 mg/V 以下、メチオニンは 2 mg/V 以下である。液体クロマトグラフィーにおける固定相は逆相用を用いる。

3) C-11 メチオニンの製造・品質管理基準案の作成

上記 1) 欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準 (USP, EP) の状況、及び 2) 品質試験法等に関する検討結果、を勘案し、本邦における適切な C-11 メチオニンの製造・品質管理基準として、C-11 メチオニンの製造・品質管理基準の作業チーム案を作成した。さらに、作成した作業チーム案を日本核医学会分子イメージング戦略会議の PET 薬剤小委員会で検討し、C-11 メチオニンの製造・品質管理基準に関する PET 薬剤小委員会案 (別紙 1) を作成した。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・西嶋剣一、阿保憲史、馮飛、金井泰和、畑澤順、玉木長良、久下裕司： ^{11}C メチルトリフレートを用いた固相反応による L- ^{11}C メチオニンの製剤学的検討：D- ^{11}C メチオニンの生成。第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 11-13 日、ロイトン札幌他、札幌。

F. 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
【PET 薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応総括】

研究分担者 藤林康久 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター

研究要旨

PET 薬剤の臨床応用・実用化を実現するには、院内製造 PET 薬剤の適切な製造ならびにそれらを用いた PET 撮像における画像品質の確保と保証が不可欠である。本研究では、諸外国、特に米国の FDA が提示している製造基準（cGMP for PET Drugs および USP823）や欧州局方と日本の GMP 省令や治験薬 GMP を調査し、協力学会（日本核医学会）とともに 2011 年度に PET 薬剤製造基準、2012 年度にその通則、製剤総則、一般試験法、各条（案）を作成した。それらを基に、製造基準準拠に関する試験査察を行った。また、諸外国における標準化の現状を踏まえ、FDG による体部がん及びメチオニンによる脳腫瘍の定量撮像を想定した独自の標準化のための手順を試験的に構築するとともに、メチオニンによる脳腫瘍の定量撮像を想定した複数の施設に対して試験査察を行った。

A.研究目的

①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、臨床応用に関する米国、韓国、欧州、中国等諸外国の状況を調査した。

②これと並行して、諸外国、特に米国の FDA が提示している製造基準（cGMP for PET Drugs や USP823 など）、欧州局方と日本の GMP 省令や治験薬 GMP を参考に、協力学会（日本核医学会）の意見を集約して、通則、製剤総則、一般試験法、各条（案）を含む PET 薬剤製造基準を作成した。また、同基準に従った PET 薬剤製造施設の妥当性と、基準に基づいた実運用レベルでの詳細なルールの規定について検討するとともに監査法を設定し、その試験運用を 2 施設において実施した。

③PET による定量機能画像の作成にあたっては一定の精度の撮像が実施可能となるような「標準化」が必要となる。そこで、我が国の状況を鑑みた PET 撮像に関する標準化の手順の構築を試みた。また、メチオニンによる脳腫瘍の定量撮像を想定した独自の標準化のための手順を構築し、複数の施設に対して試験査察を行った。

B.研究方法

①規制関連情報について文献調査を行うとともに、以下の訪問調査を行った（訪問日時順）。Eメールによる事前・追加質問調査も行った。Society of Nuclear Medicine（1月27～28日、Orlando, 2012 Mid-Winter Meeting）
・The United States Pharmacopieal Convention

（USP）（1月30日、Washington D.C.）

・National Cancer Institute(NCI)（1月31日、Washington D.C.）

・Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration(FDA)（1月31日、Washington D.C.）

・PETNET Solutions（2月1日、Knoxville）

・The Intersocietal Commission for the Accreditation of Nuclear Medicine (ICANL)（2月3日、Ellicott City）Society of Nuclear Medicine Annual Meeting：出張日程 2012年6月8日（金）～13日（水）、Miami, USA（出張費用は所属機関の内部資金による）

・日本核医学会学術総会年会：出張日程 2012年10月10日（水）～14日（日）、札幌（出張費用は本研究事業による）

②米国 FDA の cGMP for PET Drugs および USP823 の内容を精査するとともに、上記 cGMP に適合した米国 PET 施設の実地調査を行った。これらを基礎として、上記 cGMP と日本の GMP 省令、治験薬 GMP 等との比較と重要事項の抽出による、PET 薬剤製造基準（学会製造基準）の作成し、協力学会内部での意見集約をするとともに、上記基準準拠施設の運用による、基準案の妥当性検証を行った。さらに PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造法の教育を実施し、PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造施設の構築を行うとともに、PET 薬剤製造基準の見直しや追加等を行った。また、PET 薬剤製造基準の準拠に関する監査方法を構築し、模擬的な監査の実施による検証を行った。

③FDG を用いた体部がんに対する SUV の再現性

を確保するために提案されている諸外国における PET 撮像標準化に関する調査に基づいて、FDG 体部がんの撮像を行うための、PET カメラ、PET 撮影施設、自動投与機に対する標準化の手順を作成し、これを用いた施設認証の試行を実施した。また FDG 体部がんのための標準化の手順に基づいて、¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍の診断に PET を供することを想定した PET カメラの性能を評価するためのファントムを製作し、これを用いた PET カメラ評価法の構築、試験的査察を実施した。

C. 研究結果

①米国調査の結果以下の事実が得られた。FDA は、すべての商業的利用 (commercial use) または臨床使用 (clinical use) する PET 医薬品について、PET Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP) に基づく NDA (new drug application) または ANDA (abbreviated NDA) 申請を求めており、申請に応じて順次査察するとともに 2015 年 12 月 12 日までに査察を終えて承認可否を決定するという計画を持っている。なお今後とも診療目的で使用したい場合は、未承認の医薬品に限り expanded access-IND (IND の簡略な方法) が認められる。NDA 取得しない場合には、臨床試験として IND (investigational new drug) 申請して実施するか、または RDRC (Radioactive Drug Research Committee、委員会として FDA の認可が必要) の承認を得て探索的な臨床研究として実施しなければならないが、この場合の製造規則は USP823 が適用される。一方、画像標準化に関しては、ICANL (Intersocietal commission for the accreditation of nuclear medicine laboratories) によるイメージング施設認証が、メディケア・メディケイド関連法に基づく保険償還の必要条件とされていた。米国では、前年度調査対象とした米国食品医薬品局 (FDA)、米国薬局方 (USP)、米国国立がん研究所 (NCI)、米国核医学分子イメージング学会 (SNMMI)、国際核医学認証委員会 (ICANL)、PETNET Solutions 社すべての関係者と面会し追加・発展的な調査結果が得られた。米国では PET 医薬品特有の規制が期限延長の後 2013 年 6 月施行され、企業と医療・研究機関を区別しない PET 特有の規制により FDA の査察が順次進められ、複数の企業、医療・研究機関が PET 医薬品の承認を取得している状況が明らかになった。

韓国については、PET 特有の規制は韓国核医学会が主体となって、欧州、米国の規制を参考に、PET 特有の GMP を検討しているが、現状では薬

事法上の GMP が適用され、企業、医療機関とも複数の PET 医薬品の承認を取得しデリバリーを行っている状況が明らかになった。承認取得した機関から医療機関にバルクで出荷し、医療機関において個々の患者に適したフレキシブルな用量で使用することが可能となっている。また、海外で既に承認取得した PET 医薬品の国内導入は、使用方法が全く同じならば追加臨床試験を要しない。

中国については、体系的な調査は行っていないが、米国 SNMMI と中国核医学会との連携体制が強化されている状況につき注視すべき情報が得られた。

欧州については、欧州医薬品庁における放射性医薬品に関する規制、欧州核医学会の基準作成状況などの概要情報が得られたが、各国の規制の詳細は今後の調査課題である。

以上を踏まえて、日本においては合成装置を医療機器と位置付けた枠組みを活用しつつも、医薬品として開発・臨床応用する道筋との齟齬を生じないように、また海外との共同開発にも支障を生じないように、さらに海外調査を進めながら、学会の基準や支援体制を拡充しつつ、産官学のコンソーシアム体制を形成していく必要性が明確になった。

②cGMP for PET Drugs と日本の GMP 省令、治験薬 GMP 等との比較検証と重要事項の抽出により、PET 薬剤製造基準を作成した。まずは各基準の最小公倍数的なサマリーとして案を作成し、日本核医学会でパブリックコメントを求めた後、本案を「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤の基準」として、平成 23 年 10 月 27 日に第 1 版を発効した。パブリックコメントではより具体的な記述 (指導) を求められており、それを踏まえて学会内で製造基準を教育するシステムを構築した。

教育プログラムに参加し、PET 薬剤を製造基準に準拠して製造する体制を構築している施設は現在 10 を超え、また独自に製造管理体制を構築している施設もある。その中で特に数施設に関して、製造管理体制構築の個別サポートを実施し、現在 2 施設が後述する監査による確認を受け、学会製造基準に適合した製造管理を実施していることが日本核医学会で認められた (学会による認証)。対象薬剤はすでに医療機器承認されている F-18-FDG である。一方で、この個別サポートおよび監査の過程において、製造基準の妥当性や適応方法、あるいは PET 薬剤特有の適応が困難な箇所について洗い出しを実施した。その結果として製造基準の内容を変更する必要は無いと考え

られたものの、運用方法を提示すべき重要な項目が確認された。

本班研究で設定した製造基準は関連学会である日本核医学会で施行され、その前文には準拠性の確認を実施することが明記されている。この確認は施設監査によって実施する必要があると考え、その方法を構築した。それを基に2施設の監査を試験的に実施した。監査による指摘事項をみると、非常に重大かつ初歩的な不備が数多く確認されたが、いずれの指摘事項も他施設でも確認されるような項目と考えられる。監査結果を適切に教育にフィードバックする体制を確立し、一層のPET薬剤品質向上を目指す必要が示された。

③標準化 PET カメラについては、「がんFDG-PET 撮像法の標準化ワーキンググループ」が提案したファントム実験法に基づいたカメラの性能を評価するための実験手順を作成した。また投与を自動的に実施する自動投与機を使用している施設が本邦では無視できないことから、自動投与機による投与量 [Bq] の精度を検証するための実験を考案した。更に、カメラや周辺機器の保守あるいは定期的な較正の状況などを確認するための施設調査票を作成した。

これらを用いて当該ワーキンググループとは直接関係の無い、FDG を院内で製造している1つのPET施設で施設認証の試行を実施したところ、概ねPET施設の状況を把握することができる査察が可能であることが確認できた。

今後は更に、デリバリによってPET撮像を実施している施設に対して査察の試行を実施することを通して、FDG 体部がんに対する標準化およびそれに基づいた撮像認証手順の作成を進める必要がある。

一方メチオニンによる脳腫瘍の撮像については、体部がんに対するPET撮像と類似の点が多いことから、以上で作成してきた標準化のプロトコルをある程度流用が可能である。この考え方の下、頭部を想定したファントムの設計を行った。ファントムの概要は以下の通り。外径は円筒ファントムだが、直径は頭部を想定した200 [mm]とした。また要求される腫瘍の最小寸法は7.5 [mm]であると見なし、直径5 [mm]から40 [mm]の球を内蔵し、実験ではここに背景よりも濃度の高い放射能溶液を満たすものとした。

これらを基に2012年度にファントムを製作した。同ファントムを使用した¹¹C-メチオニンを用いたPET脳腫瘍撮像に関する撮像認証の手順を策定しており、これに基づいた撮像認証の実施を通して、PET画像の画像に関する品質の確保と

保証を目的とした体制の構築が可能となる。今後は、¹¹C-メチオニンに掛る先進医療Bに参加を予定しているPET施設に対して、本ファントムを使用したPETカメラの評価を実施し、その結果を取り纏めることを通して、物理指標に関する認証の合否判定条件の設定を進めることが課題となる。また、¹⁸F-FDGの認知症への適用拡大の検討なども予定されていることから、核医学会主導でのPET画像品質の確保と保証を目的とした撮像認証の制度化と運用を、本課題の成果を元として実現していく必要がある。

総括

PET核医学は、工学、物理学、化学、薬学、医学の総合的統合によって初めて成立するものであるとともに、ヒトに関わる医療として規制科学との関わりも必要な分野である。標準化は、科学と規制との接点にあって実用化には不可欠であり、今後とも重要な位置を占めるものと考えられる。

D.研究発表

・栗原千絵子, 斉尾武郎, 監訳. FDAの正体: レギュラトリーサイエンスの社会学(下). 東京: 篠原出版新社; 2012. [原本: Hawthorne F. *Inside the FDA: the business and politics behind the drug we take and the food we eat*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2005.] (翻訳書あとがきに、本研究事業の調査結果の一部を発表)

2. 学会発表

・栗原千絵子. PETを活用する臨床試験ネットワークの構築. 第51回日本核医学会学術総会(2011.10.27(木)-29(土)つくば国際会議場(エポカルつくば) 10.28(金) 13:30-15:00 シンポジウム4「日本核医学会における分子イメージング戦略の方向性」) 1. 論文発表

・栗原千絵子. アメリカン・ドリームワールドそれは日本にも出現するか?. FDAの正体-ポスト・ビッグファーマの医薬品行政: 『FDAの正体 上・下巻』 刊行記念シンポジウム. 2013年3月16日. 秋葉原UDXビル4Fギャラリー, 東京, 日本. 主催: 株式会社篠原出版新社. (上記書籍刊行シンポジウムにて本研究事業の調査結果の一部を発表)

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)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

【PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査】

研究分担者 木村裕一 近畿大学・生物理工学部

研究要旨

PETを用いた定量画像の撮像では、カメラの性能を対象とする撮像の内容を鑑みて評価しなければならない。本研究では、 ^{11}C -メチオニンを用いた脳腫瘍の診断にPETを供することを想定したPETカメラの性能を評価するためのファントムを製作した。現在このファントムを用いたPET撮像の認証が日本核医学会を主体として始まっていることから、本報告ではファントムについて述べる。

A. 研究目的

PETを用いた定量機能画像の撮像の信頼性を確保するためには、PETカメラの性能、ドーズキャリブレーターなどの周辺機器の性能、被験者の適切な管理が必要である。

またこれらの評価に当っては、撮像の対象となる部位や病態の性状を考慮する必要がある。例えば脳腫瘍を対象とする場合、体部癌を対象とした場合と比較すると、より小さな腫瘍様の組織を描出する必要があることから、PETカメラにはより小さい空間分解能が求められる。

現在 ^{11}C -メチオニンをプローブとするPETを用いた脳腫瘍の診断が先進医療として検討が進みつつある現状を鑑み、本課題では、PETカメラの性能を評価するためのファントムを新たに設計し、製作したので、その詳細、及び得られた結果について述べる。

B. 研究方法

B-1. 脳腫瘍撮像の特徴

脳腫瘍の撮像は以下の特徴を有する。

一つは、体部癌と比較してより小さい領域での ^{11}C -メチオニンの集積を検出する必要がある点である。体部癌では1 cm以上の領域の検出が一般に求められる。しかし脳腫瘍では、脳回の寸法を考慮すると、1 cmよりも小さな構造物の描出がPETカメラには要求される。一方でPETカメラの性能上、5 mmよりも小さい構造物の描出は実用的ではない。以上から、ファントムの画像より、7.5 mmの構造物の描出能力の有無を判定する必要がある。

二つ目としてPET画像を用いた脳腫瘍の診断では、SUVだけではなく、健常部位に対する放射能の比(lesion-normal比; LN比)が使用される点が挙げられる。LN比はSUVとは異なり、PETカメラからの放射能濃度の絶対値としての

精度は厳しくは問われない反面、画像の均一性が求められることから、ファントムの撮像を通して画像の全体での均一性を評価する必要がある。

三つ目として、脳腫瘍では、腫瘍が存在する可能性が有り、従って見るべき部位が、予め分っている点が特徴として挙げられる。体部癌の読影では、全身に対して探索的に画像診断を実施する必要がある。しかし脳腫瘍では、一般にCTやMRI等のPET以外のモダリティによって腫瘍が疑われる領域を予め知ることができることから、その部位に限定した読影となる。以上からファントム画像の評価に際しては、PETカメラによる撮像と同時に実施したCT画像を併用することになる。

B-2. ファントムの仕様

B-1を考慮して、以下の仕様のファントムを製作した。

- 1) ファントムの設計では、体部PET画像の評価を目的として既に提案され、広く使用されているNEMA IEC Bodyファントムを元に、脳腫瘍の特徴上必要な修正を加える。
- 2) NEMA NU-2 1994に従い、ファントムの直径は20 cmとする。
- 3) ファントムの一端にはPETカメラの分解能を評価するための中空の球(以下、ホット球とする)を固定する。ホット球の内部には、ファントム内のホット球以外の部分、いわゆる背景よりも高い放射能濃度の水溶液を封入することで脳腫瘍を擬する。
- 4) 5, 7.5, 10, 16, 27, 38 mmの6種類の直径を持つホット球がファントム内に吊り下げられている。このうち5, 7.5, 10 mmの各ホット球は、目標とする7.5 mmホット球の描出

能を確認するためのものである。一方 38 mm のホット球は、部分容積効果によって見かけ



Figure 1 脳腫瘍用ファントムの外観

上低下した放射能濃度を補正するためのいわゆるリカバリー係数を測定するためのものである。一般にリカバリー係数の測定には、想定される最小分解能の概ね3倍以上の直径のものが必要となり、PETカメラの分解能としては 7.5 mm を想定していることから、ホット球の最大直径を 38 mm とした。

- 5) ファントムの他端は、背景を構成する放射能溶液が満たされており、ここを使って TN 比が必要となる均一性を測定する。
- 6) ファントム試験のために全国の PET 施設を巡回することになることから、輸送に耐え得るような堅牢な構造を有する。

- 7) ホット球は全て、PETカメラのスライス上に収まる必要がある。しかしPETカメラでは、スライスを重ねた撮影を実施するが、スライスとスライスの間隙にホット球が位置すると、PETカメラの感度が過小評価される危険性があることから、全てのホット球が同一のスライス上に乗るように配置されなければならない。ファントムでは、このための調整機構を有する必要がある。

Fig. 1 にファントムの外観を示す。

尚、ファントムの撮像ではメチオニンで使用される ^{11}C を使用すべきだが、半減期が 20 分と短いためにファントムを調製する際の放射能濃度を十分高く設定しなければならず、その結果、ファントム試験の実施者に対する被曝が懸念される。従って ^{18}F -FDG を使用する。その際は、 ^{18}F と ^{11}C の半減期の差を考慮し、実際に測定されるカウント値である、減衰を考慮したカウント値が等しくなる収集時間を使用することで、 ^{18}F を用いた ^{11}C での画像評価とする。

B-3. ファントム画像の評価

ファントム画像に対して、以下の評価を行うことで、PETカメラの性能を評価する。

- 1) 7.5 mm ホット球の描出性の主観評価。7.5 mm ホット球が PET 画像上で描出されているか否かを、評価の担当者が主観的に評価する。その際、PETカメラを用いたファントム撮影と連続して実施する CT 画像、あるいは CT を有しない PET カメラにあっては transmission 画像を用いて予め 7.5 mm ホット球の位置を把握した後、その位置でホット球が視認できるかどうかを検討する。
- 2) 各直径のホット球に対するリカバリー係数を求める。リカバリー係数は、最大直径である 38 mm のホット球の中心周辺から得られた放射能濃度は部分容積効果の影響を受けていないと仮定した上で、38 mm の放射能濃度に対する割合を、ホット球毎に算出する。リカバリー係数が 0.45 となる直径を、当該 PET カメラの分解能とする。
- 3) 各直径のホット球に対する %contrast を求める。各ホット球と同一の寸法の円形関心領域を背景部分に設置することで背景の放射能濃度を得、ホット球からの放射能濃度との比に対する、ファントム実験故に既知である真の放射能濃度の比の割合として定義する。腫瘍では背景を構成する正常部位に対して高

値を呈する腫瘍部位の検出が目的であり、その状況を数値化したものである。

- 4) ホット球が存在しない背景領域に対して、中心付近及びファントムの外周に沿って関心領域を設置し、各領域から放射能濃度を得た上で、中心及び外周での放射濃度の変動、及び角度方向に対する放射能濃度の変動を評価することで、背景の均一性を評価する。
- 5) 背景に設置した関心領域から SUV を実測する。背景での SUV の理論値は 1.0 となることから、実測値を理論値を比較することで、当該 PET カメラ及び SUV を測定するために必要となるドーズキャリブレーターを含めた定量性を検討することができる。

C. 研究結果

C-1. ファントム画像

製作したファントムによる画像を Fig. 2 に例示する。

上段は、ホット球に 5.30 kBq/mL の放射能を満たした 10 分間の収集による画像である。下段は、当該の PET カメラが装備している CT による画像である。

CT 画像上ではホット球の断面が背景に対して白く描出されており、5 mm から 10 mm の小直径のホット球の位置が確認できる。PET 画像には各寸法のホット球の位置を矢印で示したが、10 mm 及び 7.5 mm のホット球は視認できる一方で、5 mm のホット球は背景から区別することができず、存在が認められない。従って、ここで使用した PET カメラは、7.5 mm の描出能を有していると言える。

また最大直径のホット球は部分容積効果を受けていない放射能濃度を示していることから、この値を基準として、リカバリー係数の性能値を算出可能であることが分る。

このように、設計したファントムを使用した画像を通して、脳腫瘍に対する PET カメラの分解能を評価可能であった。

Fig. 3 には、収集時間の延長に伴う画像の変化を例示した。収集時間が長くなると PET カメラが獲得する放射能のカウント数が増加し、その結果、放射能データに特有のカウント数に纏わる統計的揺らぎが減少することが知られている。

収集時間を 5, 10, 30 分と変化させて撮像した

ファントム画像を主観的に見た場合、5分から10分への撮像時間の延長による画質の改善は大きく、7.5 mm ホット球の視認性の向上が確認できる。一方で10分から30分への撮像の延長では、

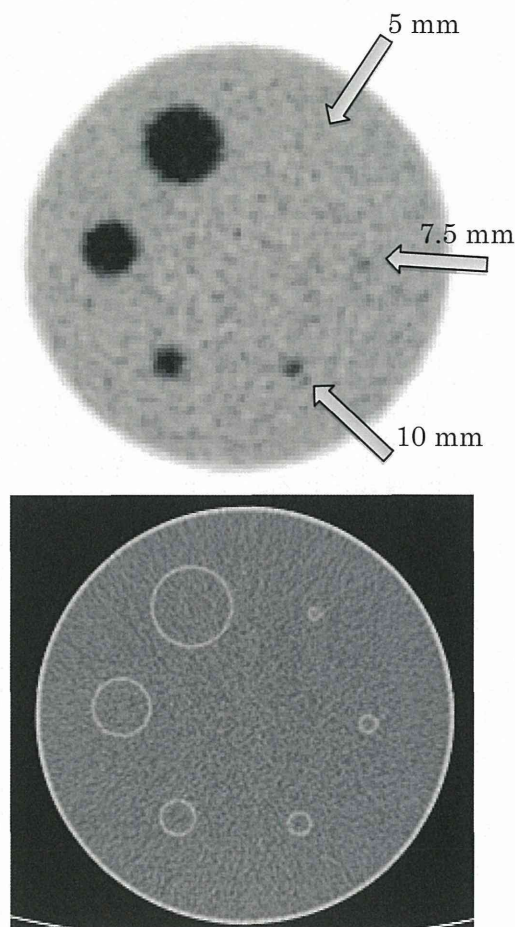


Figure 2 脳腫瘍用ファントムの画像例

画質の改善は見られるもののその度合いは小さく、7.5 mm ホット球の視認性に改善は見られない。

一方で撮像中は PET カメラの中で同一の姿勢を保持することが求められる被験者への負担と、臨床現場での撮像の運用を考慮すると、10分から30分への撮像時間の延長によるメリットは小さいと言える。このように、製作したファントムを用いることで、 ^{11}C -メチオニンの PET 撮像に関するプロトコルの最適化を図ることができる。

現在 3 つの PET 施設に対して性能評価を実施したが、ファントムの調製や、PET カメラへの設置などの操作性において問題は発生していない。