



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

PETを用いた臨床試験の概要



目次

はじめに	3
PET用放射性医薬品と臨床試験における役割	4
PETの臨床試験フロー	5
PETの機器特性と施設選定	6
おわりに	7
参考文献	9
Appendix1	15

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。

株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。

株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。

執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。

はじめに

陽電子放出断層撮像法（Positron Emission Tomography: PET）は、様々な疾患の臨床診断、病期分類、および治療計画のモニタリングに利用されている画像診断モダリティである（図1）¹⁾。陽電子（ポジトロン、 β^+ ）を放出する放射性同位元素（Radioisotope）で標識された放射性医薬品を生体に投与し、放出された放射線を検出することで、生体内分布や放射能の集積を可視化したPET画像を得ることができる。原理としては、 β^+ 放出核種が放射崩壊する際に、正の電荷をもつ陽電子が原子核から放出され、近傍の電子を対消滅して511 keVの γ 線（消滅放射線）を180°方向に2本放出し、PETの検出器が消滅放射線を同時に計測することにより、 β^+ 放射性核種の生体内分布を特定および定量化することができる。



図1 PET装置（左図）と得られるPET画像（M.I.P.画像（中央図）、Fusion画像（右図）*

PETは投与する放射性医薬品の種類に応じて、様々な機能や生体分子を画像化することができ、腫瘍系や中枢神経系などの領域を中心に臨床での応用が進んでいる^{1,2)}。また、PETは定量性に優れ、医薬品の臨床試験における治療効果の判定や薬物動態（Pharmacokinetics: PK）試験、薬力学（Pharmacodynamics: PD）試験のイメージングバイオマーカーとして利用されている³⁻⁵⁾。臨床試験で定量性を適切に評価するためには、測定の繰り返し性（repeatability）と再現性（reproducibility）が求められる⁶⁾。高い繰り返し性と再現性を有することにより、多施設臨床試験の試験結果がより信頼性の高い証拠となり、画像読影におけるPETの定量値自体の役割が強化される。しかしながら、PETの定量性は、CTやMRIのような形態を画像化する画像診断モダリティに比べて、繰り返し性と再現性が低いとされており、PET装置の機種、データの収集方法、周辺機器、患者の状態など、多くの要因に依存して変動することが報告されている⁷⁻⁹⁾。国内外の核医学関連学会は、臨床試験において施設間の画質および定量性を標準化および調和化（Harmonization）することを目的としたガイドラインを発表しており、PET画像の繰り返し性と再現性を高める動きが見られる¹⁰⁻²⁵⁾。

本稿では、PETで使用される放射性化合物、臨床試験におけるPETの役割やワークフローなど、PETに関する臨床試験の全体像について概説する。本稿が、PETを用いた臨床試験を計画している製薬企業やアカデミアの一助となれば幸いである。

* MIクリニックHP参照：<https://www.jinsen-pet.jp/inspection/petct.html>



PET用放射性医薬品と臨床試験における役割

PET用放射性医薬品

現在、最も利用されているPET用の放射性医薬品は、悪性腫瘍の診断に用いられる ^{18}F -2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（以下「FDG」）である。FDGはグルコースを ^{18}F で標識したトレーサで、生体内の糖代謝を画像化することができる。がん細胞は正常細胞と比較して糖代謝が亢進しているため、FDGはがん細胞に強く集積し、腫瘍の画像化が可能となる²⁶⁾。悪性腫瘍の診断に用いられる他の放射性医薬品として、ソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor: SSTR）を標的とする神経内分泌腫瘍の診断に使用される ^{68}Ga -DOTATATEや ^{68}Ga -DOTATOC²⁷⁻²⁹⁾、前立腺特異的膜抗原（Prostate Specific Membrane Antigen: PSMA）の前立腺がんに対する ^{68}Ga -PSMA-11、 ^{18}F -DCFPyL、 ^{18}F -PSMA-1007などがある（国内未承認を含む）^{30,31)}。

中枢神経系の領域におけるPETの放射性医薬品として、アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease（以下「AD」））に蓄積するアミロイドβ（以下「Aβ」）ブランクのイメージング剤であるFlorbetapirやFlutemetamolなどが本邦にて承認されている³²⁾。また、AD患者におけるタウ蛋白のイメージング剤としては、Flortaucipir（本邦未承認、FDA承認）、 ^{18}F MK-6240（本邦およびFDA未承認）などがある³³⁾。その他、様々な疾患に対するPET用の放射線医薬品が開発されており、本邦およびFDA承認品についてAppendix1に列挙する。

臨床試験におけるPETの役割

PET用放射性医薬品の臨床開発だけでなく、PETは臨床試験におけるイメージングバイオマーカーとしても利用されており、医薬品の治療効果判定、PK/PD試験などで活用されている。抗悪性腫瘍薬の治療効果判定基準として、PETの定性的および定量的指標が利用されている。FDG-PETを反映した最初の治療効果判定基準であるEORTC基準は SUV_{BSA} を採用し、2009年に発表されたPERCISTはSULpeakを採用して治療反応性のカテゴリー（CMR、PMR、SMD、PMD）を決定す^{34,35)}。悪性リンパ腫の治療効果判定基準であるCheson2007、Lugano分類では、FDG-PETの指標が治療効果判定に利用されている^{36,37)}。Cheson2007ではPET陰性がCRと判定され、Lugano基準においては SUV_{max} を考慮したDeauvilleスコアによる5段階評価に基づき、治療効果が判定される。また、悪性リンパ腫において治療中間でのPET（interim PET）が各患者の治療反応性を早期に評価できるとの報告がされており、臨床におけるエビデンス構築が期待される³⁸⁾。中枢神経領域においてもPETが利用されており、AD患者を対象とした抗Aβ抗体（レカネマブ、ドナネマブなど）の臨床試験においては、脳内に蓄積したAβの集積性およびその変化を客観的に評価するため、Aβに特異的に集積するPETプローブが利用されており、SUVrやセンチロイドスケールのベースラインからの変化量がエンドポイントとして利用される³⁹⁻⁴¹⁾。精神疾患領域においては、主にPKおよびPD試験でPETが利用されている⁴²⁻⁴⁵⁾。神経伝達物質の受容体やトランスポーターに特異的に結合する候補化合物をβ+放出核種で標識し、未標識体（コールド）の投与によって標識体（ホット）が競合的に阻害されるため、候補化合物の結合状態（受容体占拠率など）を評価することができる。受容体占拠率を評価することにより、有効性と安全性のバランスを考慮した最適な投与量を推定することができる。

PETの臨床試験フロー

臨床試験においてPETを利用する際には、製造、撮像、読影のイメージングプロセスの各段階で、厳格な基準および認証、品質管理が求められる。製造段階において、放射性医薬品の治験薬GMPに準じた製造が必要であり、放射性物質の特殊性を考慮して、院内ワークフローを放射性物質を用いないコールドランで練習するなど、作業の効率化および低被ばく化が求められる。撮像の前段階においては、ファントム試験や施設の撮像条件を調査を通じて、撮像条件の標準化および調和化を図り、確定したPET撮像条件の遵守が求められる。得られたPET画像データは中央画像判定で評価されるため、関連するPET検査情報とともに中央画像判定支援機関にアップロードまたは送付される。中央画像判定支援機関は、PET画像およびDICOM付帯情報を検証し、事前に定められた撮像条件に従って撮像されているか品質点検する。中央画像評価では、各臨床試験の対象疾患に精通した読影医が、適格性、有効性、安全性などの試験ごとの項目を読影する。中央画像判定支援機関は読影トレーニングを提供し、評価結果やプロセスが読影手順書に沿っているかを品質管理し、読影結果の信頼性を保証する。図2に、臨床試験でPET用放射性医薬品を使用するワークフローの一例を示す。

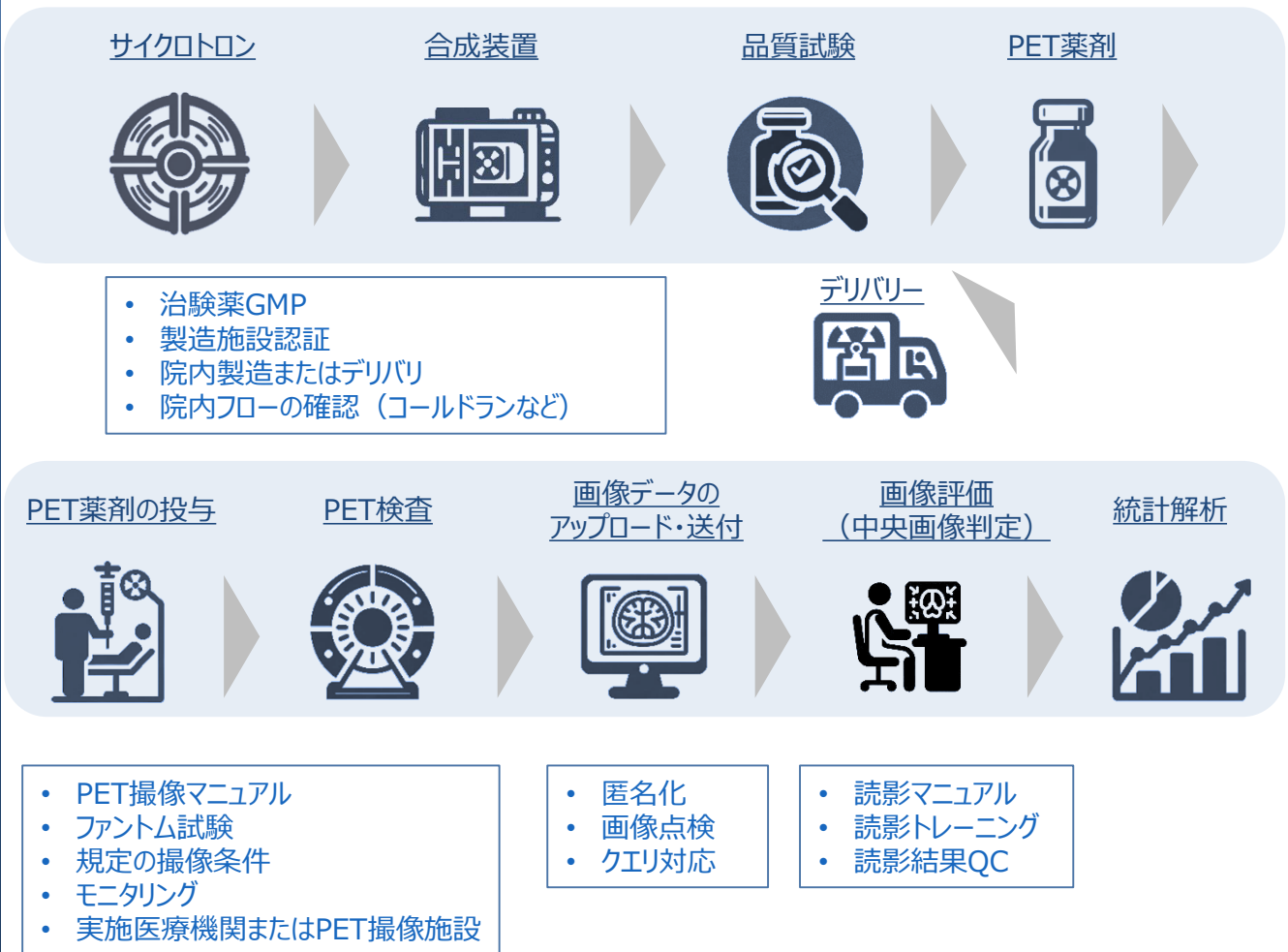


図2 臨床試験におけるPET試験のフローの一例

PETの機器特性と施設選定

PET画像は、検出器によって検出された放射線のカウント情報に基づいて、さまざまな補正処理や画像再構成手法を用いて生成される。PET装置のベンダーおよび機種によって、検出器の特性、補正処理、画像再構成の手法が異なり、さらに、患者の状態や撮像条件によっても画像の見え方に変動が生じることがある。PETで得られるSUVなどの定量的指標においては、技術的要因、生物学的要因、物理的要因による変動性があることが報告されている（表2）^{7-9,46-47}。各要因におけるSUVの変動性は平均して15%程度であるが、複数の要因が積み重なることで変動性が許容範囲を超えて大きくなることがあるため、これらの要因を適切に管理する必要がある。

技術的要因	生物学的要因	物理的要因
収集モード（2D/3D）	患者の待機時間	撮像時間
PET装置の性能 （空間分解能や感度など）	患者の体動および呼吸ミスマッチ	画像再構成方法
PETおよび周辺機器のQC/QA	患者の前処置 （絶食、安静など）	PSF補正やTOF補正の有無
PETとドーズキャリブレーションのクロスキャリブレーション	血糖値	ROIの定義
シリンジおよびチューブの残渣放射能	炎症（FDG）	SUVのノーマライゼーションの要因 （体重、除脂肪体重など）
PETとドーズキャリブレーションの時刻同期		減弱補正の位置ずれ
投与放射能の減衰補正		

表1 SUVに影響を与える要因

画像の見え方やSUVなどの定量値が様々な条件によって変動性があるため、異なるPET装置で得られた画像を読影する多施設臨床試験では、各施設のPET装置から得られたPET画像を標準化および調和化する必要がある。調和化とは、異なる施設やPET装置により得られたSUVを基準範囲内（upper and lower limits）に集約する取り組みを指し、ファントム試験で得られた定量値が基準範囲外になった場合、画像再構成条件や平滑化フィルターを調整して基準範囲内にSUVを集約するよう調整することが基本的なストラテジーである^{8,10-25}。

各国で普及しているPET装置の割合は異なり、さらには一部の国および地域にのみ流通するPET装置ベンダーもあるため、施設選定時には各国におけるPET装置の導入施設を調査し、そのPET装置を用いて臨床試験を実施するかを検討することが重要である。また、PET薬剤の製造や運搬、保管、廃棄等の各プロセスに関して、国によって関連する法規制が異なる。本邦においては、日本核医学会や日本アイソトープ協会などの関連学会や団体と協議しながら臨床試験を計画することが望ましい。PET薬剤の入手方法には、院内製造とデリバリがあるが、院内製造においては治験薬GMP基準などの体制を構築できる施設が限定される。デリバリにおいては、短半減期核種や国ごとの関連法規制の影響により、製造地域および運搬方法が制限されるため、施設選定に際しては十分な検討が必要である。廃棄プロセスにおいても、本邦においては、医療法施行規則で規定されている4種類のPET核種（¹¹C、¹⁵O、¹⁸F、¹³N）以外のPET核種については、原子の数が1を下回っても放射性汚染物として扱われるため、新しいPET核種の臨床試験では、廃棄手順に関して関係各所との相談が一層必要となる。



おわりに

PETは日常臨床における診断や病期分類のためのイメージングモダリティであり、臨床試験におけるイメージングバイオマーカーとしても活用されている。多くの要因によりPETの画質や定量値が影響を受けやすいため、PETの撮像および読影における各プロセスを標準化し、得られた定量値を調和化することは、臨床試験の品質を担保するうえで重要である。

古い型の装置で得られたPET画像において、SUVが基準範囲の下限を下回る場合があり、その場合は調和化による定量性の確保は困難となる。一方、最近では、シリコン光電子増倍素子（SiPM）を用いた半導体検出器を搭載したPETが登場し、従来では検出できなかった小さい病変を検出できるようになった⁴⁸⁾。調和化は一定の許容範囲内にSUVを集約させる取り組みであるため、高感度のPET装置では検出能が低下する可能性もあり、新しい技術の発展とともに調和化のストラテジーを定期的に更新する必要がある⁴⁹⁾。また、PET/MR、頭部専用PET、乳房専用PET、Whole Body PETなど、PET装置のハードウェアの進化に応じて、各臨床試験での標準化や調和化を柔軟に対応することも重要である^{48,50-52)}。ソフトウェアにおいても、各メーカーが人工知能（Artificial Intelligence: AI）を用いた画像再構成法を搭載したPET装置を発表しており、より一層画質の標準化・調和化の重要性が高まることが予想される^{53,54)}。調和化の主な戦略は再構成条件や平滑化フィルターの変更であるが、撮像条件の変更やファントム試験を必要としないComBat法に基づいた調和戦略についても研究されている^{55,56)}。国内外で公表されている調和化のガイドラインの多くは¹⁸Fをターゲットとしているが、近年では、⁶⁸Gaや⁸⁹Zrを用いた新規PET製剤の研究開発も進められており、並行して様々なβ⁺放出核種の調和化へ向けた研究が実施されている^{57,58)}。本稿では、PETの標準化と調和化の概要を述べたが、同じ核医学のイメージングモダリティであるSPECTにおいても臨床試験におけるイメージングバイオマーカーとしての活用が進んでいる。しかしながら、SPECTはPETと比べて標準化や調和化に関する研究報告が十分ではなく、各臨床試験におけるエビデンスの蓄積が重要であるとされている⁵⁹⁾。

マイクロンは、イメージング技術を用いた臨床試験を支援しているイメージングCROであり、PETを用いた臨床試験や臨床研究の支援に関して、多くの経験と実績があります。PETを用いた臨床試験のモニタリング、PET薬剤の製造、ファントム試験を含むPET撮像施設のハンドリング、PET画像を用いた中央画像判定など、臨床試験のトータルサポートが可能です。また、国内におけるPETを専門とした放射線科医のKOLと強いネットワークを構築しており、PETを用いた臨床試験のコンサルティングが可能です。詳細については次ページの連絡先までお問合せください。



会社概要

所在地

東京本社	〒108-0073 東京都港区三田三丁目13番16号 三田43MTビル9階 TEL.03-6631-3693
大阪支社	〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階 TEL.06-6399-0007
名古屋事業所	〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 第3診療棟5階 TEL.0562-46-2105

事業内容

1. イメージング技術を活用した医薬品、診断薬、医療機器、バイオマーカーの開発支援
2. 臨床開発支援（モニタリング、品質管理、イメージング・コアラボ業務、画像解析、読影支援等）
3. PET薬剤の治験薬GMP製造支援
4. 臨床開発に係るコンサルティング

ホームページ

<https://micron-kobe.com>

LinkedIn

<https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>

お問合せEmail

imagingbiomarker@micron-kobe.com

参考文献

1. 日本核医学会, FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン2020, 令和2年(2020年)8月.
2. 日本核医学会, 日本認知症学会, 日本神経学会, アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン, 改訂第2版 2017年11月17日.
3. Miceli, A., Jonghi-Lavarini, L., Santo, G. et al. [18F]FDG PET/CT criteria for treatment response assessment: EORTC and beyond. *Clin Transl Imaging* 11, 421–437 (2023).
<https://doi.org/10.1007/s40336-023-00578-0>.
4. 厚生労働省「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(平成20年6月3日薬食審査発第0603001号)
5. Mankoff DA, Pryma DA, Clark AS. Molecular imaging biomarkers for oncology clinical trials. *J Nucl Med*. 2014 Apr;55(4):525-8. doi: 10.2967/jnumed.113.126128.
6. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x.
7. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:11S-20S. doi: 10.2967/jnumed.108.057182.
8. Akamatsu G, Tsutsui Y, Daisaki H, Mitsumoto K, Baba S, Sasaki M. A review of harmonization strategies for quantitative PET. *Ann Nucl Med*. 2023 Feb;37(2):71-88. doi: 10.1007/s12149-022-01820-x.
9. Rogasch JMM, Hofheinz F, van Heek L, Voltin CA, Boellaard R, Kobe C. Influences on PET Quantification and Interpretation. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 10;12(2):451. doi: 10.3390/diagnostics12020451.
10. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x.
11. Kaalep A, Sera T, Oyen W, Krause BJ, Chiti A, Liu Y, Boellaard R. EANM/EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):412-422. doi: 10.1007/s00259-017-3853-7.
12. Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(Suppl 1):17-31. doi: 10.1007/s00259-017-3740-2.



13. Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, Yaqub M, Talsma A, Lodge MA, Boellaard R. Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(8):1344-1361. doi: 10.1007/s00259-018-3977-4.
14. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, Brendel M, Cecchin D, Ekmekcioglu O, Garibotto V, Lammertsma AA, Law I, Peñuelas I, Semah F, Traub-Weidinger T, van de Giessen E, Van Weehaeghe D, Morbelli S. Correction to: EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May;49(6):2100-2101. doi: 10.1007/s00259-022-05755-3.
15. Lopci E, Hicks RJ, Dimitrakopoulou-Strauss A, Dercle L, Iravani A, Seban RD, Sachpekidis C, Humbert O, Gheysens O, Glaudemans AWJM, Weber W, Wahl RL, Scott AM, Pandit-Taskar N, Aide N. Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jun;49(7):2323-2341. doi: 10.1007/s00259-022-05780-2.
16. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, Cho SY, Fanti S, Giesel FL, Goffin K, Haberkorn U, Jacene H, Koo PJ, Kopka K, Krause BJ, Lindenberg L, Marcus C, Mottaghy FM, Oprea-Lager DE, Osborne JR, Piert M, Rowe SP, Schöder H, Wan S, Wester HJ, Hope TA, Herrmann K. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Apr;50(5):1466-1486. doi: 10.1007/s00259-022-06089-w.
17. Veit-Haibach P, Ahlström H, Boellaard R, Delgado Bolton RC, Hesse S, Hope T, Huellner MW, Iagaru A, Johnson GB, Kjaer A, Law I, Metser U, Quick HH, Sattler B, Umutlu L, Zaharchuk G, Herrmann K. International EANM-SNMMI-ISMIR consensus recommendation for PET/MRI in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Oct;50(12):3513-3537. doi: 10.1007/s00259-023-06406-x.
18. Vali R, Alessio A, Balza R, Borgwardt L, Bar-Sever Z, Czachowski M, Jehanno N, Kurch L, Pandit-Taskar N, Parisi M, Piccardo A, Seghers V, Shulkin BL, Zucchetta P, Lim R. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric 18F-FDG PET/CT for Oncology 1.0. *J Nucl Med*. 2021 Jan;62(1):99-110. doi: 10.2967/jnumed.120.254110.
19. Sunderland JJ, Christian PE. Quantitative PET/CT scanner performance characterization based upon the society of nuclear medicine and molecular imaging clinical trials network oncology clinical simulator phantom. *J Nucl Med*. 2015 Jan;56(1):145-52. doi: 10.2967/jnumed.114.148056.
20. Kinahan PE, Perlman ES, Sunderland JJ, Subramaniam R, Wollenweber SD, Turkington TG, Lodge MA, Boellaard R, Obuchowski NA, Wahl RL. The QIBA Profile for FDG PET/CT as an Imaging Biomarker Measuring Response to Cancer Therapy. *Radiology*. 2020 Mar;294(3):647-657. doi: 10.1148/radiol.2019191882.
21. Smith AM, Obuchowski NA, Foster NL, Klein G, Mozley PD, Lammertsma AA, Wahl RL, Sunderland JJ, Vanderheyden JL, Benzinger TLS, Kinahan PE, Wong DF, Perlman ES, Minoshima S, Matthews D. The RSNA QIBA Profile for Amyloid PET as an Imaging Biomarker for Cerebral Amyloid Quantification. *J Nucl Med*. 2023 Feb;64(2):294-303. doi: 10.2967/jnumed.122.264031.



22. Graham MM, Wahl RL, Hoffman JM, Yap JT, Sunderland JJ, Boellaard R, Perlman ES, Kinahan PE, Christian PE, Hoekstra OS, Dorfman GS. Summary of the UPICT Protocol for 18F-FDG PET/CT Imaging in Oncology Clinical Trials. *J Nucl Med.* 2015 Jun;56(6):955-61. doi: 10.2967/jnumed.115.158402.
23. Scheuermann JS, Saffer JR, Karp JS, Levering AM, Siegel BA. Qualification of PET scanners for use in multicenter cancer clinical trials: the American College of Radiology Imaging Network experience. *J Nucl Med.* 2009 Jul;50(7):1187-93. doi: 10.2967/jnumed.108.057455.
24. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med.* 2006 May;47(5):885-95. Erratum in: *J Nucl Med.* 2006 Jun;47(6):903.
25. Akamatsu G, Shimada N, Matsumoto K, Daisaki H, Suzuki K, Watabe H, Oda K, Senda M, Terauchi T, Tateishi U. New standards for phantom image quality and SUV harmonization range for multicenter oncology PET studies. *Ann Nucl Med.* 2022 Feb;36(2):144-161. doi: 10.1007/s12149-021-01709-1.
26. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med.* 2011 Jan-Feb;31(1):3-13. doi: 10.4103/0256-4947.75771.
27. Pauwels E, Cleeren F, Bormans G, Deroose CM. Somatostatin receptor PET ligands - the next generation for clinical practice. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Oct 20;8(5):311-331.
28. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, Howe JR, Kulke MH, Kunz PL, Mailman J, May L, Metz DC, Millo C, O'Dorisio S, Reidy-Lagunes DL, Soulen MC, Strosberg JR. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2018 Jan;59(1):66-74.
29. Helgebostad, R.; Revheim, M.-E.; Johnsrud, K.; Amlie, K.; Alavi, A.; Connelly, J.P. Clinical Applications of Somatostatin Receptor (Agonist) PET Tracers beyond Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics* 2022, 12, 528. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020528>
30. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S, Castellucci P. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2021 May 10;62(5):596-604. doi: 10.2967/jnumed.120.257238.
31. Rasul S, Haug AR. Clinical Applications of PSMA PET Examination in Patients with Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Aug 2;14(15):3768. doi: 10.3390/cancers14153768.
32. Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, Bollack A, Shekari M, Salvadó G, Alves IL, Garcia DV, Battle M, Buckley C, Stephens AW, Bullich S, Garibotto V, Barkhof F, Gispert JD, Farrar G; AMYPAD consortium. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Aug;49(10):3508-3528. doi: 10.1007/s00259-022-05784-y.
33. Groot C, Villeneuve S, Smith R, Hansson O, Ossenkoppeler R. Tau PET Imaging in Neurodegenerative Disorders. *J Nucl Med.* 2022 Jun;63(Suppl 1):20S-26S. doi: 10.2967/jnumed.121.263196.

34. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999 Dec;35(13):1773-82. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00229-4.
35. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307.
36. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
37. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
38. Parihar AS, Dehdashti F, Wahl RL. FDG PET/CT-based Response Assessment in Malignancies. *Radiographics*. 2023 Apr;43(4):e220122. doi: 10.1148/rg.220122.
39. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger TL, Devous MD Sr, Jagust WJ, Johnson KA, Mathis CA, Minhas D, Pontecorvo MJ, Rowe CC, Skovronsky DM, Mintun MA. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement*. 2015 Jan;11(1):1-15.e1-4. doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.003.
40. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
41. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1691-1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
42. Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jan;48(1):21-39. doi: 10.1007/s00259-020-04843-6.

43. Bentourkia M, Zaidi H. Tracer Kinetic Modeling in PET. *PET Clin.* 2007 Apr;2(2):267-77. doi: 10.1016/j.cpet.2007.08.003.
44. Takano A, Varrone A, Gulyás B, Salvadori P, Gee A, Windhorst A, Vercouillie J, Bormans G, Lammertsma AA, Halldin C. Guidelines to PET measurements of the target occupancy in the brain for drug development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Nov;43(12):2255-2262. doi: 10.1007/s00259-016-3476-4.
45. Zhang Y, Fox GB. PET imaging for receptor occupancy: meditations on calculation and simplification. *J Biomed Res.* 2012 Mar;26(2):69-76. doi: 10.1016/S1674-8301(12)60014-1.
46. 我妻 慧, 坂田 宗之, 三輪 建太, 宮司 典明, 10. PET 測定における定量と精度管理, 日本放射線技術学会雑誌, 2020, 76 巻, 4 号, p. 437-443, 公開日 2020/04/20, Online ISSN 1881-4883, Print ISSN 0369-4305, https://doi.org/10.6009/jjrt.2020_JSRT_76.4.437, https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrt/76/4/76_2020_JSRT_76.4.437/_article/-char/ja
47. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Aug;195(2):310-20. doi: 10.2214/AJR.10.4923.
48. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, Arends AJ, Boellaard R, van Dalen JA, Lubberink M, Willemsen ATM, Visser EP. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(Suppl 1):4-16. doi: 10.1007/s00259-017-3727-z.
49. Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplenbosch S, Verwer EE, Sera T, Zijlstra J, Hoekstra OS, Oprea-Lager DE, Boellaard R. Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards. *EJNMMI Phys.* 2019 Dec 26;6(1):28. doi: 10.1186/s40658-019-0257-8.
50. Valladares A, Ahangari S, Beyer T, Boellaard R, Chalampalakis Z, Comtat C, DalToso L, Hansen AE, Koole M, Mackewn J, Marsden P, Nuyts J, Padormo F, Peeters R, Poth S, Solari E and Rausch I (2019) Clinically Valuable Quality Control for PET/MRI Systems: Consensus Recommendation From the HYBRID Consortium. *Front. Phys.* 7:136. doi: 10.3389/fphy.2019.00136
51. Rogasch JMM, Boellaard R, Pike L, Borchmann P, Johnson P, Wolf J, Barrington SF, Kobe C. Moving the goalposts while scoring-the dilemma posed by new PET technologies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Aug;48(9):2696-2710. doi: 10.1007/s00259-021-05403-2.
52. Zaidi H, Karakatsanis N. Towards enhanced PET quantification in clinical oncology. *Br J Radiol.* 2018 Jan;91(1081):20170508. doi: 10.1259/bjr.20170508.
53. Bonardel G, Dupont A, Decazes P, Queneau M, Modzelewski R, Coulot J, Le Calvez N, Hapdey S. Clinical and phantom validation of a deep learning based denoising algorithm for F-18-FDG PET images from lower detection counting in comparison with the standard acquisition. *EJNMMI Phys.* 2022 May 11;9(1):36. doi: 10.1186/s40658-022-00465-z.
54. Chaudhari, A.S., Mitra, E., Davidzon, G.A. et al. Low-count whole-body PET with deep learning in a multicenter and externally validated study. *npj Digit. Med.* 4, 127 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00497-2>



55. Orlhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, Soussan M, Frouin F, Frouin V, Buvat I. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *J Nucl Med*. 2018 Aug;59(8):1321-1328. doi: 10.2967/jnumed.117.199935.
56. Orlhac F, Eertink JJ, Cottureau AS, Zijlstra JM, Thieblemont C, Meignan M, Boellaard R, Buvat I. A Guide to ComBat Harmonization of Imaging Biomarkers in Multicenter Studies. *J Nucl Med*. 2022 Feb;63(2):172-179. doi: 10.2967/jnumed.121.262464.
57. Kaalep A, Huisman M, Sera T, Vugts D, Boellaard R; EARL; EATRIS; TRISTAN Consortium (#IB4SD-116106). Feasibility of PET/CT system performance harmonisation for quantitative multicentre 89Zr studies. *EJNMMI Phys*. 2018 Nov 21;5(1):26. doi: 10.1186/s40658-018-0226-7.
58. Huizing DMV, Koopman D, van Dalen JA, Gotthardt M, Boellaard R, Sera T, Sinaasappel M, Stokkel MPM, de Wit-van der Veen BJ. Multicentre quantitative 68Ga PET/CT performance harmonisation. *EJNMMI Phys*. 2019 Nov 8;6(1):19. doi: 10.1186/s40658-019-0253-z.
59. Nakahara, T., Daisaki, H., Yamamoto, Y. et al. Use of a digital phantom developed by QIBA for harmonizing SUVs obtained from the state-of-the-art SPECT/CT systems: a multicenter study. *EJNMMI Res* 7, 53 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0300-5>

APPENDIX1

薬事承認されたPET用の放射性医薬品

一般名	β^+ 放出核種	疾患	国内承認	FDA承認
^{18}F -FDG フルデオキシグルコース	^{18}F	悪性腫瘍 虚血性心疾患 難治性部分てんかん 大型血管炎 心サルコイドーシス	2005年	2004年
Fluciclovine F-18 フルシクロビン	^{18}F	再発性前立腺がん	2021年	2016年
Gozetotide Ga-68 PSMA-11	^{68}Ga	PSMA陽性の前立腺がん	-	2020年
Piflufolostat F-18 ^{18}F -DCFPyL	^{18}F	PSMA陽性の前立腺がん	-	2021年
Flotufolostat F-18	^{18}F	PSMA陽性の前立腺がん	-	2023年
SARTATE Cu-64	^{64}Cu	ソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍		2020年
DOTATATE Cu-64	^{64}Cu	ソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍	-	2020年
DOTATATE Ga-68	^{68}Ga	ソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍	-	2016年
DOTATOC Ga-68	^{68}Ga	ソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍	-	2019年
Choline C-11	^{11}C	組織学的確認が必要な前立腺癌の再発	-	2012年
Fluoroestradiol F-18	^{18}F	再発または転移性乳がんの生検補助における エストロゲン受容体イメージング	-	2020年
Florbetapir F-18 フロルベタピル	^{18}F	アルツハイマー型認知症患者のアミロイドβイメージング	2016年	2012年
Flutemetamol F-18 フルテメタモル	^{18}F	アルツハイマー型認知症患者のアミロイドβイメージング	2017年	2013年
Florbetaben F-18 フロルベタベン	^{18}F	アルツハイマー型認知症患者のアミロイドβイメージング	-	2014年
Flortaucipir F-18 フロルタウシピル	^{18}F	アルツハイマー型認知症患者のタウイメージング	-	2020年
Fluorodopa F-18 (FDOPA)	^{18}F	線条体のドパミン受容体イメージング	-	2019年
Sodium Fluoride F-18 フッ化ナトリウム (F-18)	^{18}F	骨形成の骨イメージング	-	2011年
Rubidium chloride Rb-82 塩化ルビジウム (Rb-82)	^{82}Rb	心筋灌流を評価するための心筋イメージング	-	2020年
Ammonia N-13	^{13}N	心筋灌流を評価するための心筋イメージング	-	2007年

2023年10月時点