

《寄稿》

## 日本核医学会「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の 解説(3) 日本核医学会のガイドライン案について

佐治 英郎<sup>1</sup> 大西 良浩<sup>2</sup>

日本核医学会 放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会\*

(核医学 47: 145-152, 2010)

はじめに

日本核医学会では、平成 14 年から「放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会」の活動を継続し、平成 17 年日本核医学会学術総会にて「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン案」を公表した<sup>1)</sup>。

ガイドライン作成委員会では、臨床評価ガイドライン作成の背景や解決すべき課題を明確にし、本 GL 案に示す診断用放射性医薬品の臨床評価の基本的な考え方に関する理解を深めることを目的

として、その解説を 3 回のシリーズとして核医学会誌に掲載することとした。第 1 回<sup>2)</sup>では、診断用放射性医薬品の臨床評価の考え方として、画像診断の診断性能評価におけるバイアスの排除、および、新しい診断技術の有効性を評価する枠組みについて紹介した。第 2 回<sup>3)</sup>では、有効性の臨床評価に関して欧米の画像診断薬開発ガイダンスの内容を紹介した。第 3 回の本稿では、シリーズ第 1 回および第 2 回の内容を前提として「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン案」(以下、本 GL 案という)における有効性の考え方と特徴的な内容を紹介したい。

### 1. 作成過程

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) での議論の後、診断用放射性医薬品の開発のハードルが一気に高くなった。その中で、欧米では、(画像)診断薬剤の特徴を踏まえた臨床評価の指針 (ガイダンス・ガイドライン) が作成され、それぞれ審査当局から公表されている<sup>4-8)</sup>。日本では、画像診断薬剤のための臨床評価指針は存在しない。日本核医学会では、核医学と放射性医薬品の発展のために、日本においても欧米のような臨床評価指針が必要であると認識し、診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドラインの開発を開始した。

<sup>1</sup> 京都大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻病態機能分析学分野

<sup>2</sup> 特定非営利活動法人 (NPO) 健康医療評価研究機構 iHope International

\* 委員長：久保敦司 (慶應義塾大学医学部)

委員：日下部きよ子 (東京女子医科大学)、佐治英郎 (京都大学大学院薬学研究科)、中村佳代子 (慶應義塾大学医学部)、本田憲業 (埼玉医科大学総合医療センター)、遠藤啓吾 (群馬大学医学部)、鈴木豊 (医療法人山中湖クリニック PET センター)、利波紀久 (金沢大学大学院医学研究科)、小泉潔 (東京医科大学八王子医療センター)、宍戸文男 (福島県立医科大学)、橋川一雄 (京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター)、間賀田泰寛 (浜松医科大学量子医学研究センター)、山崎純一 (東邦大学医療センター大森病院)

平成 13 年 6 月から平成 17 年 10 月。

受付：22 年 2 月 23 日

別刷請求先：京都市左京区吉田下阿達町 46-29

(☎ 606-8501)

京都大学大学院薬学研究科  
医療薬科学専攻病態機能分析学分野  
佐治 英郎

**Key words:** Diagnostic radiopharmaceuticals, Efficacy, Clinical trials, Guideline for clinical evaluation

平成14年1月に、学会内に放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会を組織し、日本アイソトープ協会医学薬学部会放射性医薬品の臨床評価専門委員会と合同で、文案の作成に着手した。平成15年12月には「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン(ドラフト)」を作成し、規制当局にコメントを求めた。平成16年7月に規制当局からのコメントを受領し、文案改定の後、平成17年7月に最終案をまとめ、同年11月に本GL案として公開した。本GL案には規制当局からのコメントが反映されているが、現時点ではあくまでも日本核医学会からの自主的提案であり、今後、厚生労働省および独立行政法人医薬品医療機器総合機構を交えて協議し、随時改定していくものと位置づけられている。

## 2. 適用範囲と構成

診断用放射性医薬品には、治療用医薬品とは大きく異なる点がある。たとえば、診断用放射性医薬品の一般的な特徴として、薬理作用の発現を意図しておらず、化合物としての投与量がきわめて少なく、したがって、用量依存性の副作用のリスクが小さいこと、しかし、放射線被ばくが不可避であること、専用装置による画像化と読影が必要であること、生体内での生理的プロセスを非侵襲的に評価できること、などである。このような特徴は、診断用放射性医薬品の臨床評価の方法に反映されるべきである。

本GL案の適用範囲は、診断用放射性医薬品であり、製薬会社から標識されて供給される放射性医薬品、キット、ジェネレータを含む。モダリティは、プラナーイメージング、シングルフォトン断層撮影(SPECT)、ポジトロン断層撮影(PET)、放射線プローブを含む。

本GL案は、主に有効性の臨床評価に関して、診断用放射性医薬品に特有の考え方を記述したものであり、以下のような特徴をもっている。

1) 核医学検査の有効性を、「情報の正確さ」と「臨床的意義」に分けて整理し、前者を臨床試験で証明し、後者を既存の知識から推論するものと位

## 診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン(案) 目次

1. 本ガイドラインの目的	
2. ガイドラインの範囲	
3. 臨床試験の進め方	} 臨床試験の組み立て
3.1 非臨床試験	
3.2 第I相	
3.3 第II相	
3.4 第III相	
4. 有効性の証明	} 有効性の考え方
4.1 得られる情報の正確さ	
4.2 得られる情報の臨床的意義	
4.3 適応外使用に関わる効能・効果	
4.4 外国で実施された臨床試験の取り扱い	
5. 検証的臨床試験の範囲と方法	} 適応の区分 検証的試験のデザイン 臨床的意義の証明
5.1 診断用放射性医薬品の適応の区分	
5.2 複数の疾患に共通する異常の検出・評価を目的とするもの(区分1)	
5.3 特定の臨床状況にある患者の診断や評価を目的とするもの(区分2)	
5.4 比較対照となる診断技術があるとき	
6. 検証的臨床試験の技術的側面	} 科学性・客観性の確保
6.1 バイアスの回避	
6.2 画像の評価	
6.3 読影の再現性	
6.4 基準診断	
6.5 統計解析	
7. 用語解説	

Fig. 1 Table of contents of the draft guideline on clinical evaluation of diagnostic radiopharmaceutical agents proposed by the Japanese Society of Nuclear Medicine (JSNM).

置づけている。

2) 適応区分を、複数の疾患に共通の機能的異常を画像化する、いわゆる「機能イメージング」と、それ以外のイメージングの2種類に分けて、有効性の検証方法(試験デザイン)を議論している。

3) 臨床試験対象集団の被ばくを最小限にするという視点から、簡略的な用量反応の評価方法を提案している。

本GL案の目次はFig. 1に示すとおりであるが、4つの主要なパートがある。第3章では、臨床試験の組み立てを示しており、その中で簡略的な用量反応評価について述べている。第4章では有効性の考え方を整理している。第5章では、適応区分の別に臨床試験のデザインを示し、また、臨床的意義の証明について述べている。第6章では、画像評価の科学性・客観性を確保する試験方法を提示している。

## 3. 用語について

本GL案の内容に入る前に、本文中に用いられるいくつかの用語に関して、複数の解釈を避けるため説明を以下に記す。

想定用途：開発中の診断技術が臨床上使用され

るであろう患者集団や臨床状況。米国の画像診断薬開発ガイダンスにおける「一定の臨床状況」と同じ概念である。

**基準診断：**疾患や病態の真の状態をよく反映することが確認されているもの。スタンダード。いわゆるゴールドスタンダードに加え、追跡調査の結果や、臨床所見と検査結果の組み合わせなども基準診断となり得る。

**比較対照：**臨床試験において、開発中の診断技術と比較されるもの。開発中の診断技術の有効性を偏りなく評価するために必要である。

**実薬対照試験：**開発中の診断技術と同じ用途を持つ既存の診断技術を比較対照とした試験デザイン。たとえば、がんの診断でクエン酸  $^{67}\text{Ga}$  を比較対照として  $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシグルコース (FDG) の診断性能を評価する試験。開発中の診断技術が比較対照を置き換えるという想定の下での試験デザインである。

**無処置対照試験：**開発中の診断技術を用いない診療を比較対照とした試験デザイン。たとえば、がんの診断で、FDG 検査なしの標準診療を比較対照として、標準診断に FDG 検査を追加したときの正診率の向上を評価する試験。開発中の技術が比較対照に追加して用いられるという想定の下での試験デザインである。

**情報の正確さ：**画像から得られる情報が、真の状態を反映する程度。通常、基準診断との一致性によって評価される。

**(情報の) 臨床的意義：**画像から得られる情報が、診療の意思決定や臨床転帰の改善などに役立つ程度。

#### 4. 臨床試験の組み立て

診断用放射性医薬品では、その薬剤と検査技術の特性から、臨床試験の効率化が可能である。本 GL 案では、効率的な臨床試験の実施に向けていくつかの指針を提案する。

第 I 相試験で得られた健常人の画像情報は、類似薬剤の使用経験やファントム実験等を組み合わせ、患者での試験の投与量やデータ収集・処理

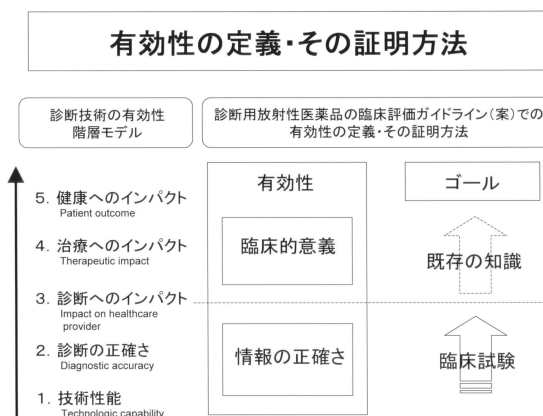


Fig. 2 Definition of clinical efficacy in the JSNM draft guideline in relation to the hierarchical model of clinical efficacy of diagnostic technologies.

条件の設定に活用することを推奨する。第 II 相用量設定試験については、データ収集時間を変化させれば投与量を変えたときと同等の画像が得られるため、これを簡略化できる場合があることを示す(後述)。また、読影可能な画像を得られないことが明らかな低用量を被験者に投与しないことを推奨する。第 III 相検証試験の試験デザインについて、一人の患者に複数の検査を実施できることから、可能な範囲で個体内比較試験デザイン(同一被験者に開発中の検査と比較対照の検査の両者を実施)をとることによって、検出力の高い検証的試験を行うことを推奨する。

#### 5. 有効性の考え方

本 GL 案では、診断用放射性医薬品(を用いた核医学検査)の有効性を「情報の正確さ」と「臨床的意義」に分けて議論することとしている(Fig. 2)。「情報の正確さ」は、有効性階層モデルの第 2 レベルを指しており、それには、疾患や病態の検出・評価における正確さだけでなく、臨床経過や治療のモニタリング、治療結果や予後の予測における正確さも含まれる。「臨床的意義」は、有効性階層モデルの第 4 レベル以上に相当する概念となる。そして、正確な診断、治療選択や追加検査選択のための情報、また、正確な予後情報を通じ

## 適応の区分と比較臨床試験

### 適応

- 区分1: 複数の疾患に共通する機能的な異常の画像化を目的とするもの
- 機能や代謝の評価 (いわゆる機能イメージング。たとえば、血流イメージング、代謝イメージング、受容体イメージングなど)
- 区分2: 特定の臨床状況にある患者の診断や評価を目的とするもの
- 疾患や病態の検出・評価
  - 臨床経過や治療のモニタリング
  - 予後の予測
  - 患者診療の意思決定

	比較対照検査なし	比較対照検査あり
区分1	対照なし	比較試験可能(実薬対照)
区分2	比較試験可能(無処置対照)	比較試験可能(実薬対照)

Fig. 3 Categories of clinical indication and types of clinical trial in the JSNM draft guideline.

## 臨床試験デザインの種類

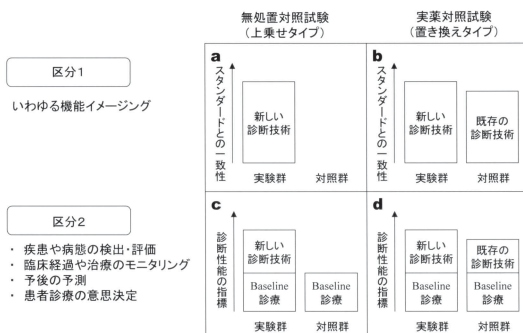


Fig. 4 A schematic illustration of fundamental designs of clinical trial for evaluation of efficacy of diagnostic radiopharmaceuticals.

て、患者管理に寄与することを指している。

本 GL 案では、「情報の正確さ」は臨床試験で証明され、「臨床的意義」は医学・医療上の既存の知識から推論されることを基本としている (後述)。

### 6. 適応の区分

欧米のガイダンスでは「構造の描出」という適応が存在するが、核医学検査にとってはこの適応の意義は小さい。したがって、新しい放射性医薬品によって得られる情報が臨床上どのような目的

で使用されるかによって、適応は Fig. 3 に示す 2 つの区分に分けられている。区分 1 は、複数の疾患に共通する機能や代謝のイメージング (いわゆる「機能イメージング」) であり、区分 2 は、特定の疾患や臨床状況にある患者の診断や評価である。

これら 2 つの適応区分は、それぞれ検証的臨床試験のデザインが異なっている。詳細は次節で述べるが、どちらの区分でも、比較対照となる診断技術があれば、実薬対照試験が可能である。比較対照となる検査のない場合でも、区分 2 であれば、無処置対照試験が可能である。しかし区分 1 で比較対照となる検査のない場合には、比較の相手が存在しないために比較臨床試験のデザインをとることは不可能である。

### 7. 検証的試験のデザイン

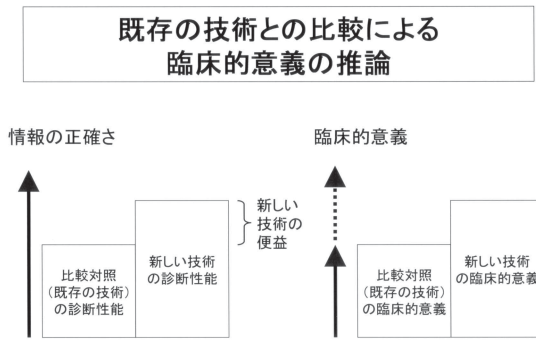
「情報の正確さ」を証明するための検証的臨床試験のデザインは、Fig. 4 のようにモデル化される。

区分 2 の無処置対照試験の比較対照は、開発中の放射性医薬品を用いた核医学検査を行わない場合 (Baseline 診療) の標準的な手順となる (Fig. 4c)。たとえば、アルツハイマー病を検出する SPECT 製剤の評価は、標準的な診療による診断と、標準的な診療に SPECT を追加した場合の診断との比較によって行われる。

実薬対照試験の場合でも、日常診療における診断性能を推定するために、Baseline 診療の情報を加えて評価することが勧められる (Fig. 4d)。たとえば、がん転移の検出において、クエン酸 <sup>67</sup>Ga を用いる場合と FDG を用いる場合とを比較する試験のような場合、患者背景情報や他の検査所見を伏せて読影評価を行うと、日常診療とかけ離れた診断性能の推定値が得られるかもしれない。

区分 2 では、情報の正確さは感度・特異度等の診断性能の指標で評価される。

区分 1 で比較対照となる検査がある場合には、実薬対照試験が可能である (Fig. 4b)。ただし、区分 1 では複数の疾患や臨床状況を対象とした試験



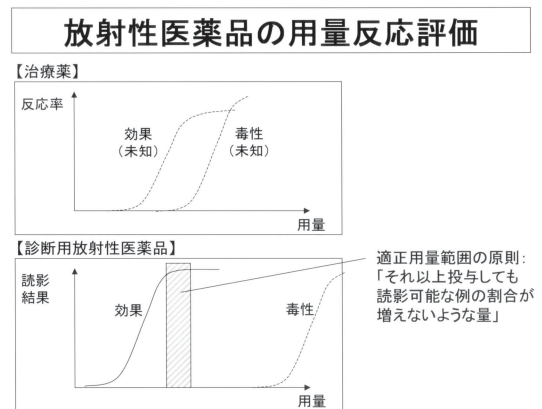
**Fig. 5** A schematic illustration of basic approach to demonstrating clinical usefulness of diagnostic radiopharmaceuticals.

となるため、情報の正確さの測度として、感度・特異度等の診断性能の指標が当てはまらない場合があり得る。たとえば、定量解析の結果を評価する場合には、スタンダード(基準診断)との差の大きさが測度になるかもしれない。また、複数の疾患や臨床状況に当てはまる共通のBaseline診療を設定できないことも多いと予想される。

区分1で同じ情報を与える診断技術がない場合には、比較対照を設定することができない(Fig. 4a)。たとえば、神経受容体を測定する新しい技術の性能評価を行う場合、その技術なしには神経受容体を測定できないのであるから、Baseline診療は比較の相手にならない。したがって、比較試験が実施できず、臨床試験で情報の正確さを証明することが困難となる。

## 8. 臨床的意義の証明

「臨床的意義」の証明の方法については、検証的試験のデザインと密接な関連がある。適応区分を問わず、実薬対照試験が可能な場合には、比較対照技術の臨床的意義を使用実績や文献を用いて明らかにすることによって、開発中の放射性医薬品の臨床的意義が導かれる。診断の正確さにおいて、開発中の放射性医薬品が比較対照よりも優れているのであれば、臨床的意義においても同様の関係があると推論される(Fig. 5)。区分2で比較対照技術がない場合でも、意図する診断・モニタ



**Fig. 6** Essentials in dose finding strategies for diagnostic radiopharmaceuticals in comparison with therapeutics.

リング・予後予測は日常臨床で行われていることから、それらの正確さが向上することによって診療が改善するという推論が可能である場合が多いであろう。しかし、区分1で比較対照技術のない場合には、臨床的意義の推論は困難な場合が多いと予想され、その対応はさらに考える必要がある。

## 9. 科学性・客観性の確保

臨床試験の技術的側面については、盲検化のための第三者読影、確認バイアス回避のための前向き試験計画、エンドポイントとしての適切性を確保するための画像評価について述べている。内容は、前2回で紹介したバイアス排除の考え方に沿っている。

## 10. 用量設定試験について

診断用放射性医薬品では、治療薬と比較して、用量反応試験の大幅な簡略化が可能となる場合が多い。Fig. 6の上段に示すように、一般的な治療薬では、開発初期段階において投与量と効果発現・毒性発現との関係が不明である。したがって、効果と毒性の両方のプロファイルに注意しながら、患者の反応性を頼りに、なかば手探りで最適な投与量を見つけていく必要がある。これに対

して、診断用放射性医薬品では、効果が発現する投与量と、副作用の発現リスクの高まる投与量との間には、大きな隔たりがあるのが一般的である (Fig. 6 の下段) . 画像が読影されることが効果発現の必要条件であるので、得られた画像の品質が効果の測度となり得る . 核種と撮像方法の組み合わせによって、画像を得るために必要な投与量が経験的に分かっている<sup>9)</sup> . たとえば、<sup>99m</sup>Tc の全身像や SPECT 撮像では 185 ~ 925 MBq 程度であり、<sup>123</sup>I の SPECT 撮像では 111 ~ 222 MBq 程度である . 放射線被ばくによるリスクは、健康人での薬物動態から推定することができる . さらに、画像作成に用いる収集データの量 (撮像の長さ) を変化させることで、投与量が少ない場合の画像の評価が可能である . たとえば、111 MBq 投与での 20 分間の画像は、222 MBq 投与での 10 分間の画像と同等とみなすことができる .

これらの特性を組み合わせることで、診断用放射性医薬品では一般的な治療薬と比較して、適正な投与量の範囲をはるかに効率的に決めることができる .

#### 最大用量での用量設定を組み込んだ開発モデル

以上の考え方に基づいて、最大用量での用量設定を組み込んだ開発計画のモデルを設定することができる (Fig. 7) .

このモデルでは、以下の 2 点を前提としている .

1) 核種別の常用投与量<sup>9)</sup> から、最大投与放射線量が予想可能である .

2) 事前情報 (海外での研究や非臨床試験データ) から、標準的な投与量 (放射線量) が予想可能である .

第 I 相試験では、まず、予想される標準投与量よりも低い投与量で、安全性と画像を確認する (Fig. 7 の ) . その後、最大投与量付近での画像と安全性を確認する ( ) . 低い投与量に関しては、短時間のデータを用いた画像を作成して、読影可能な画像の得られる下限の投与量を確認する ( ) . 第 II 相試験では、最大投与量を用い ( ) , 短

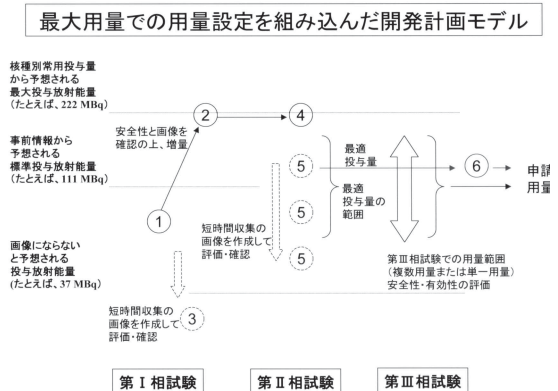


Fig. 7 A model of clinical trial planning incorporating the dose finding strategy specific to diagnostic radiopharmaceuticals.

時間の収集データから作成された画像をあわせて読影評価することによって、最適投与量の範囲を決定する ( ) . 第 III 相試験では、第 II 相試験で設定した最適投与量の範囲において、単一投与量または複数投与量で有効性と安全性を検証する ( ) .

#### 11. 解決すべき課題

以上、本 GL 案で提案する有効性評価の考え方を紹介したが、まだ解決されていない課題もいくつかある . 以下に、基準診断に関する課題を説明する . 残された課題を解決していくには、関係する専門家間でのさらなる議論が求められるところである .

##### 基準診断によって試験対象集団が制限される

既述のように、情報の正確さの評価には基準診断が必要である . しかし、基準診断の実施可能性によって試験対象が制限される場合がある . たとえば、がんの診断を考えてみると、本来それは、がんをもつ幅広い患者に適用されるべきである . しかし、診断の正確さを測定するために病理診断を基準診断とする必要があるかもしれない . すると、確実に病理所見の得られる患者集団は手術を予定する集団に限られる . そのような限定された

集団を対象に臨床試験が行われ、その範囲での製造承認が得られるとすれば、承認された効能効果は臨床上の要請に合致しないことになってしまう。

このことは、「想定用途での有効性検証」という考え方と「基準診断に基づいた情報の正確さの評価」という考え方とが、必ずしも整合していないことを意味している。すなわち、限られた患者集団でしか臨床試験を実施できない場合の効能効果の設定について、何らかの指針を開発していく必要がある。

#### 基準診断がない場合の有効性の証明が困難

これまでの議論では、情報の正確さを評価するための独立した基準診断(スタンダード)の存在することが前提となっている。しかし、実際には基準診断の存在しない場合も少なくない。たとえば、局所脳血流、受容体密度、糖代謝など、核医学検査自体がスタンダードである測定については、生体で測定可能な独立した基準診断を別途設定することは難しい。したがって、基準診断が存在しない場合には、情報の正確さを評価することができず、新しい診断技術の有効性は証明できないことになってしまう。この、いわゆる「スタンダード問題」は、以前から認識されているものの、未だ有効な解決策は見いだされていない。

しかし現実的には、核医学の特徴を有効に活かして開発されている新規コンセプトの放射性医薬品の多くがこの「スタンダード問題」に直面している。今後、この問題を解決していくためには、たとえばマイクロドーズのように治療開発と関連させることによって、新しい機能イメージングの有効性評価の方法を開発していく必要がある。

#### おわりに

これまで3回のシリーズで、画像診断の有効性評価の考え方と、それをもとにした欧米と日本の臨床評価の指針について紹介した。画像診断の有効性評価に関するバイアスの排除、有効性の階層モデルの考え方は、科学的な厳密性をもつもの

の、それに従った臨床試験を実行することが容易ではないという難点がある。具体的には、想定用途、基準診断、臨床的意義等、高いハードルが複数存在する。さらに、このシリーズでは触れていないが、情報の正確さについて統計学的有意な結果を得るためには、比較試験のサンプルサイズが相当に大きくならざるを得ないという困難もある。たとえば、感度が10%異なる場合、その差を $p < 0.05$ で検出するためには数百例~千例規模の臨床試験が必要である。このような困難の中で、承認審査の科学性と臨床試験の実施可能性の両立を目指して、診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドラインの提案が行われているのである。

本シリーズがきっかけとなって、診断用放射性医薬品の有効性に関する臨床評価の考え方についての理解が深まり、臨床試験や承認審査に関する議論が活性化されれば幸いである。このような議論に参画される方が増え、診断用放射性医薬品の臨床評価方法の自由度が高まり、核医学と放射性医薬品がますます発展していくことを願っている。

#### 引用文献

- 1) 日本核医学会・放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会. 診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン. 平成17年8月11日. Accessed at <http://www.jsnm.org/system/files/k-42-4-01.pdf>.
- 2) 佐治英郎, 大西良浩, 日本核医学会・放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会. 日本核医学会「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の解説(1) 診断用放射性医薬品の臨床評価の考え方について. 核医学 2009; 46: 369-375.
- 3) 佐治英郎, 大西良浩, 日本核医学会・放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会. 日本核医学会「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の解説(2) 欧米の画像診断薬の開発に関するガイダンスについて. 核医学 2010; 47: 81-144.
- 4) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 1: Conducting Safety Assessments. June 2004. Accessed at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/>

- Guidances/UCM078930.pdf.
- 5) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 2: Clinical Indications. June 2004. Accessed at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071603.pdf>.
  - 6) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. June 2004. Accessed at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071604.pdf>.
  - 7) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. July 2009. Accessed at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/111998enfin.pdf>.
  - 8) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on clinical evaluation of diagnostic agents (CPMP/EWP/1119/98 REV.1) on imaging agents. July 2009. Accessed at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/32118008en.pdf>.
  - 9) (社)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規格化専門委員会. 標準的な核医学イメージングプロトコル. *Radioisotopes* 1994; 43: i-xxxiv.