

い。従って、本ファントムの PET 撮像の認証に対する実用性にも問題は無かった。

### C-2. ファントムを用いた PET 撮像認証

日本核医学会では、本課題の研究分担者が構成メンバーとなっている分子イメージング戦略会議の下で、本ファントムを使用した  $^{11}\text{C}$ -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を図っている。

これに当り今後は、 $^{11}\text{C}$ -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、 $^{18}\text{F}$ -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。

### D. 研究発表

なし

### E. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

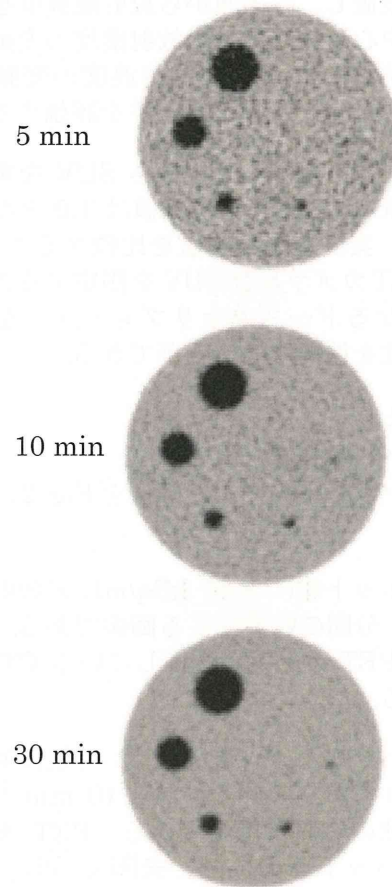


Figure 3 収集時間に応じた画像の変化。

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薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討】

研究分担者 脇 厚生 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

院内製造PET薬剤の適切な製造基準についてGMP関連ガイダンスを下に、協力学会（日本核医学会）の意見を集約して、PET薬剤製造基準案を作成し、本基準案に従ったPET薬剤製造施設の運用を行うことにより本基準案の妥当性と、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した。また、PET薬剤製造施設の基準案準拠の確認方法として監査法を設定し、その試験運用を2施設において実施した。この試験監査により、監査法の妥当性および、施設が基準案に適応して製造管理する際の注意点を確認した。今後、本監査方法をより適切にブラッシュアップし、重要事項が適切に指摘できるよう、改善に努めたい。

#### A. 研究目的

研究用、臨床用を問わずPET薬剤の多くは注射剤であり、適切な製造管理体制の下で製造されることが望まれる一方で、使用期限が極めて短いことや微量であるといったPET薬剤の特性に合った製造基準の整備も不可欠である。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やUSP823など）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、PET薬剤製造基準案を作成した。平成24年度は、作成したPET薬剤製造基準案の妥当性や適応の方法について運用の面から基準案を評価するために、関連学会（日本核医学会）と連携してPET薬剤製造施設に対し基準案の教育を実施し、複数の施設での基準案準拠製造管理体制を構築した。また、PET薬剤製造基準案準拠の確認方法として監査方法構築し、その妥当性や適応性の検討を実施した。

#### B. 研究方法

##### （1）製造基準の策定

- ① 米国FDAのcGMP for PET DrugsおよびUSP823の内容の精査
- ② 上記cGMPに適合した米国PET施設の実地調査
- ③ 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薬剤製造基準案（学会製造基準）の作成
- ④ 上記学会製造基準に関する協力学会内部での意見集約

##### （2）製造基準妥当性検証と監査方法構築

- ⑤ PET薬剤製造基準に準拠した病院内PET薬剤製造法の教育
- ⑥ 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
- ⑦ ②を基に、PET薬剤製造基準の見直しや追加等を行う
- ⑧ PET薬剤製造基準の準拠に関する監査方法の構築
- ⑨ ④の模擬的な監査の実施による検証

#### C. 研究結果

##### （1）製造基準の策定

①米国cGMP for PET Drugsは、診療用PET薬剤を小規模なPET薬剤製造施設で製造する際に守るべき基準として設置されている。一方でUSP823（ただしrevision中）は、臨床研究用PET薬剤の製造基準として設置されている。両者の相違点は、USP823では特に施設内で作成すべき標準手順書（SOP）および環境衛生に対する要求事項が低い点や、品質保証に関するシステム構築の要求レベルが低い点がcGMPとは異なる。ただし、両者の基本的な考え方に大きな差は見られず、USP823記載内容を丁寧に読み込み、拾い上げるとcGMP要求事項に近づいていくことから、この調査の後、主にcGMP for PET Drugsを参考にすることとした。

②cGMPに適合した米国PET施設として、PETNETのアトランタ施設およびノックスビル施設を訪問し調査した。すべての作業はSOP化

され、その内容も必要に応じてバリデーションが行われるなど信頼性・品質保証の点を重視した製造管理がなされている。この米国施設の実態調査から、日本の PET 施設にある程度厳密な製造管理を求めた場合にも、対応が可能と推測した。ただ、衛生管理の考え方が日本と大きく異なる点は注意を要する。

③④cGMP 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 薬剤製造基準案を作成した。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ている。

## (2) 製造基準妥当性検証と監査方法構築

### ⑤PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造法の教育

院内製造 PET 薬剤は、管理上は院内製剤的な扱いを受けることが多いが、実際は化学反応を用い母体化合物に対し放射性標識を行い、その後、カラムなどにより各種精製を実施した後、ろ過滅菌により注射剤として製造される。病院内にあるとはいえ、PET 薬剤製造施設はミニチュアの注射剤工場である。ほとんどの病院の PET 薬剤製造施設では、注射剤の製造管理を経験した人材はおらず、本検討での PET 薬剤製造基準に準拠した製造管理の実施には、体系的な教育が欠かせない。そこで、(独)放射線医学総合研究所が日本核医学会とともに研修プログラム（院内製造 PET 薬剤の「製造基準」の教育プログラム）を実施した。平成 24 年度に 2 回（各回 4 日間コース）実施し、計 20 名、16 施設が参加した。その研修内容は以下のとおりである。

- 1) 新基準概要の説明
- 2) 衛生管理に関すること
- 3) 環境検査の実際
- 4) PET 薬剤に関すること（標準書）
- 5) 製造管理に関すること
- 6) 品質管理に関すること
- 7) 施設設備の適格性評価
- 8) 試験法のバリデーション
- 9) その他手順を決めなければならないこと

10) 無菌操作の認定

11) 新基準準拠に必要な原材料、試験法

この研修では、内容の説明と同時に製造管理に必要な文例集を配布し、参加者が自施設の製造管理に抵抗感が少なく取りかかれるよう配慮した。また、10) 無菌操作の認定、については、無菌性剤である注射剤を製するために極めて重要であることから、培地充填試験法のプロトコルを提示し、認定者が無菌操作を実施するよう指導している。なお米国 FDA は PET 施設に向けた培地充填試験のガイダンスを設置している（Guidance- Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for Positron Emission Tomography(PET) Drugs）。

### ⑥PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造施設の構築

⑤で述べ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。

### ⑦⑥を基に、PET 薬剤製造基準の見直しや追加等を行う

⑥において、製造基準に準拠した PET 薬剤製造施設を構築したが、その際に運用方法を提示すべき重要な項目が確認された。それは、施設の衛生管理区域の設定とそのレベルである。

病院内の PET 薬剤製造施設は、その多くが 2001 年に制定され、2006 年に改訂が実施された「院内製造された FDG を用いた PET 薬剤検査を行うためのガイドライン」（日本核医学会）に従った製造環境を有する。本ガイドラインには、1.2.2 作業環境の基準として、「(2) 密閉系の自動合成装置を用いて薬剤を製造するためのホットセルの

清浄度は、クラス 10,000 より高い清浄度であること。(3) 開放系での合成試薬の調製、品質検定用試料の採取等、無菌操作が必要とされる作業は、クラス 100 より高い清浄度の環境で行うこと。」と規定されている。ここで問題になるのは、

1) 無菌操作を実施すると同時に被曝を防ぐために必要な、合成装置設置場所であるホットセル内部の衛生管理レベル

2) そのバックグラウンドの衛生管理レベルの設定

である。1) に関して、ホットセルは被曝管理のために通常陰圧であり、無菌操作を実施するためにドアを開けるとバックグラウンドの空気を内部に吸い込む構造となっているものがほとんどである。結果として、ドアが閉ではクラス 100 (グレード A) の塵埃レベルとなるが、無菌操作を実施するためにドアを開にすると、クラス 100 が保てなくなる。このホットセルの不備は、メーカーが使用に即した機能を欠落させた結果とも言えるが、一方でガイドラインも、「作業時のクラス 100 の確保」を明示していないことも原因と考えられる。次の 2) について、平成 23 年に設置された「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」によると、重要区域であるグレード A のバックグラウンド (直接支援区域) はグレード B とし、さらにその直接支援区域に接する支援区域もグレード B とすることを求めている。先に述べた FDG に関するガイドラインでは、バックグラウンドはクラス 10,000 (グレード C に相当) を求めており、現状、この点を厳密に求めるのは極めて困難と考えられる。

しかし、このような無菌操作の信頼性を保証する観点で、重要区域や直接支援区域の規定は妥当と考えられるため、可能な限りこの規定に合わせるとともに、実現可能かつ信頼性低下を最低限にするルールとして試験的に、「無菌操作はグレード A 管理の重要区域で実施し、そのバックグラウンドとなる直接支援区域はグレード C 以上の管理を必要とする」こととした。このルールは 2007 年に欧州核医学会が設定した「GUIDELINES ON CURRENT GOOD RADIOPHARMACY PRACTICE (cGRPP) IN THE PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS」において下記のように求められている衛生管理レベルと同じである。

PART B Guidelines Chapter3 (b)  
The Grade A rated workstation may be placed in a Grade C environment, which may be in a

Grade D environment without further locks and changes of clothing, provided a strict working regime is maintained.

また、衛生環境の日常検査についても、グレード A の保証に注力する方法を提案し、実施可能なレベルの管理を求めることにより実質的な衛生管理レベルの向上を目指したものとした。なお、ホットセルにおける 1) の問題を解決する方法として、ホットセル内にクリーンベンチのような開閉窓を有するクリーンブースを設置し、作業時にもグレード A を確保できる環境を、PET 薬剤製造施設のみならずホットセルメーカーにも提案している。

その他製造基準の運用上の問題点として、日本薬局方に準拠したエンドトキシン試験法が挙げられる。これは主に PET 薬剤の安定性が極めて低く、長時間必要な PET 薬剤の試験検査が実施困難なことが考えられる。本件もその解決法を模索している。

#### ⑧PET 薬剤製造基準の準拠に関する監査方法の構築

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。

監査方法は、2つの手順で行う。

- 1) Walk Through 監査による施設内立入調査
- 2) 製造基準監査チェックシートによる書面調査

1) は予め提出された製造施設の図面の現物確認しながら、衛生管理区域の適切な設置と使用を調査する。この調査には以下の内容を含む。

- ・衛生管理区域の表示、入退出記録、動線
- ・服装の適切性と手本の設置など
- ・清掃用具の状況と格納
- ・整理整頓や汚染源の隔離
- ・機器の使用記録と SOP の設置状況
- ・無菌作業装置・区域の表示
- ・原材料/資材保管エリアと受入前保管場所

2) は厚生労働科学研究費補助金 (医薬等医療技術リスク評価研究事業) GMP 査察方針・手法の研究、規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究: GMP 査察のシステム制度と書面調査基準、を参考にシステム査察による書面調査体制を構築した。具体的には、監査の大項目を下記の

6つのシステムに分類し、完全監査では全システムを、部分監査では2つ以上のシステムを対象として監査を行う。

- 1.管理監督システム（品質システム）
- 2.構造設備システム
- 3.製品原材料等保管システム
- 4.包装・表示システム
- 5.試験検査システム
- 6.製造システム

さらに2) 書面調査では、重要度の高い項目を設定した。その設定基準は、GMPで最も重視されるべき、「すべての記録の確保」とし、以下の2点を明示し記録の徹底を促した。

1. 一定の品質のPET薬剤を安定して供給していることを示す記録（活動状況）：製造に係る記録（自家調製品、製品、試験検査の標準液等の製造記録）、試験検査の記録等

2. 品質保証体制（間違いが起らない仕組み）に関する活動状況を示す記録：原材料の受入試験記録や出納管理記録、清掃と環境モニタリングの記録、試験検査機器が適切に機能していることを裏付ける記録、徹底された指図の記録、作業者の認定等

また、監査の運用のポイントを以下に記す。

- ・監査はPET薬剤毎に実施する
- ・その施設の初回監査時は完全監査とする
- ・その施設の2回目以降の監査は部分監査とする
- ・製造基準に準拠していることが監査により判明した場合、適合証（学会認証状）が発行される
- ・適合は3年間有効である
- ・指摘事項書は原則監査最終日に発行される
- ・重要度の高い項目の指摘事項には、30日以内の改善結果報告書の提出を求める
- ・そうでない指摘事項には、30日以内の改善計画書の提出を求める

## ⑨ ⑧の模擬的な監査の実施による検証

⑧で示した監査方法を用いて、2施設の監査を試験的に実施した。対象薬剤はF-18-FDGとし、その結果の概要を以下に示す。

- ・監査は両施設とも12-16時間で終了し、1泊2日での実施も可能であった
- ・監査は2名で実施したが、最低2名が必要であった
- ・施設Aの指摘事項は8つで重要な項目の指摘事項は3つであった

- ・施設Bの指摘事項は21あり、重要な項目の指摘事項は7つであった
- ・施設Bでは、Walk Through監査により2点の重要な項目の指摘事項が挙げられた

また、特徴的な指摘事項について下記に記す。

- ・装置の使用期限表示の欠落（重要）
- ・標準品のラベルの欠落（重要）
- ・校正の不備（重要）
- ・試験成績書の署名の欠落（重要）
- ・無菌操作認定を実施していない（重要）
- ・グレードCの流しの不適切使用
- ・記録の不適切な修正
- ・適合/不適合ラベルに保管条件表示の欠落
- ・天秤のOQの不適切な実施

構築した監査方法が、製造管理におけるすべての重要なポイントを確認/抽出できるかどうかは、今後の方法の精査と監査の実施により判断する必要があるが、現段階で少なくとも重要な不備事項を指摘することができた。今後、PET施設が間違いやすく、かつPET薬剤の品質上重要な項目を見逃すことのないようなシステム構築を目指したブラッシュアップが必要と考えられる。また、今後の課題として、監査の品質管理が挙げられる。監査員の育成と公平かつ機能的な監査体制を構築する上で、監査品質管理基準などを設定し、適切な監査が実施できるよう、今後調整して行きたい。

一方、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所存である。

## D. 研究発表

なし

## 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

【ガイドライン作成】

研究分担者 栗原宏明 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 医員  
細野眞 近畿大学高度先端総合医療センター 教授

#### 研究要旨

短半減期放射性核種を使用するという特性から、院内製造PET薬剤は自動合成装置を用いて製造される。しかしながら、PET薬剤の特性に着目した適切な管理体制や技術評価の枠組みが無いことにより、不必要にリスクが懸念されたり、研究から診療への道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な診断方法が不用意に広がるのが懸念されている。そこで、核医学研究者の臨床研究を支援・促進するために、院内製造PET薬剤を「臨床研究」として用いる際の、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成、公表した。パブリックコメントや関連する学会員からの意見を反映し、本ガイドラインに追補文書を作成、公表した。本ガイドラインに沿った「C-11メチオニンの製造・品質管理基準」の案を作成し公表した。臨床評価のためのPET画像を含めたデータの品質を担保するために、「PETイメージングにおける撮像法の標準化と撮像データの品質管理」と「臨床試験データの信頼性確保」を公表した。本ガイドラインに沿ったPET施設認証のための認証監査制度の概要、手順を公表した。

#### A. 研究目的

PET薬剤の特性に着目した適切な管理体制や技術評価方法を考慮した薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成することで、PET診療技術の向上とPETの臨床研究を支援・促進することを目的とする。

#### B. 研究方法

##### 1. 薬剤製造基準

欧米とのハーモナイゼーション、研究のグローバル化、新たな臨床研究指針の制定等、個々のPET施設における説明責任の重要性がますます高まる中で、諸外国とわが国で学会などの学術団体や専門施設が行っているPET薬剤の薬剤基準、局方における扱いを調査し、さらに、国内でPET薬剤を院内合成している施設の実情を調査して、常に一定の品質を保証できる信頼性の高いPET薬剤製造を実現させ、新しいPET薬剤臨床展開を促進するため、従来からのPET薬剤製造基準を改訂し、新たな基準を提案した。本基準は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）

（薬食発第0709002）」を初めとしたGMP関係規則等に基づき、最終薬剤の品質に関わる全ての管理・品質保証を各PET薬剤製造施設が独自に行うよう求めている。学会が組織した監査チームによる事前ならびに定期的監査による検証及び学会認定により、各製造施設に対し先進医療や治験に対応可能な品質保証体制の構築を促す。これらの制度を試験的に運用することで、実際に我が国でPET薬剤を院内合成している施設の実情と本基準の要求水準が妥当であるか確認する。

##### 2. 非臨床安全性基準

諸外国とわが国での一般薬の基準をもとにPET薬剤の特性を合理的に考慮した基準を求めた。試験結果の再現性の確保と被験者の安全性の確保し、試験データの意図的な改ざんや恣意的な偏りを排除するために、試験データの信頼性保証の仕組みを設ける必要がある。また、他機関で行われた試験結果についても、他機関における信頼性保証の仕組みを確認する、あるいは査読を経た学術論文に基づく等、データの特性と重要性に応じて信頼性確保が重要である。こういった試験デ

一タの信頼性確保のための方法を検討する。

### 3、臨床評価基準

臨床評価基準の作成には諸外国の画像診断薬の評価基準と整合性を取りつつPET薬剤の特性と我が国の現状を考慮した。PET薬剤の臨床開発の段階を明らかにし、臨床試験デザインを検討する際の参考となる情報を提供することを目指して作成したものである。主として「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われる臨床研究を想定しているが、本基準では、臨床開発の段階を、探索段階と検証段階とに分類し、探索段階をPhase I、IIと区分、検証段階をPhase IIIとくぶんしている。他の施設や国外で得られたデータに基づいて、あるPhaseやプロトコルにおける特定の項目を除外することも可能とした。

本基準に則って臨床評価を行う際に必要となる制度等を考察し、PETイメージングにおける撮像法の標準化、撮像データの品質管理、撮像施設認証、さらに、臨床試験データの信頼性確保のための「モニタリングと監査」と呼ばれる仕組みについて検討した。

### 4、ガイドラインの公表

院内製造PET薬剤について、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準に関するガイドラインを作成し、平成23年12月13日に日本核医学会ホームページ上に公表した ([http://www.jsnm.org/files/pdf/2011/molecule/molecule\\_201111.pdf](http://www.jsnm.org/files/pdf/2011/molecule/molecule_201111.pdf))。

ガイドラインの作成、及び公表後のパブリックコメント、関連学会員からの意見を通じ、本年度はガイドラインに追補を行った。

(倫理面へ配慮) 該当しない。

## C. 研究結果

### 1、薬剤製造基準

本ガイドラインの薬剤製造基準に沿ったC-11メチオニンの製造・品質管理基準の案を作成した。品質試験法等に関する検討として、欧米の基準と

比較してその相違点や双方の妥当性について検討した。その結果、光学異性体であるD-/L-メチオニンの分離に関する基準があいまいであること、化学的異物であるホモシステイン、ホモシステインチオラクトンに関する基準値の記載がないことが分かった。そのため、作業チームを結成し、C-11メチオニンの製造・品質管理基準として、以下の提案を行った。

#### ●L-メチオニン (<sup>11</sup>C) 注射液

本品は、水性の注射剤で、炭素11をL-メチオニンの形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、炭素11の表示された放射能の90～110%を含む。

#### ●製法

本品は、炭素11を用いて製した [<sup>11</sup>C] ヨウ化メチル (<sup>11</sup>C H<sub>3</sub>I) または [<sup>11</sup>C] メチルトリフレートを用い、塩基存在下、L-ホモシステインチオラクトンの(求核的)開環反応に続くメチル化反応により製したL-メチオニン (<sup>11</sup>C) を精製した後、注射剤の製法により製する。

#### ●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19～21分である。または20分後の放射能残存率は47～53%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

(2) 異核種

(3) 化学的異物

(4) 残留溶媒。

発熱性物質試験

無菌試験

安定化剤

有効期限

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。

## 2、非臨床安全性基準

試験データの信頼性保証の仕組みとして、以下に示す仕組みを設けることを推奨した。

### ①試験計画書の作成と承認

計画書には試験名、作成日および改訂日、試験の目的、実施期間、被験物質、使用動物等、試験方法の概要、責任者、実施体制、記録の保存方法と保存期間を記載する。

### ②標準操作手順書を作成する。

### ③被験物質の記録と保管

被験物質については、製造者、入手日、ロット番号、試験検査結果の記録を作成する。

### ④使用動物、試料等の記録と保管

実験に使用した動物、試料等の入手に関する記録を保管する。

### ⑤使用機器の校正、標準化

### ⑥信頼性保証部門の設立

### ⑦報告書の作成

### ⑧データの記録と保管

### ⑨逸脱等の記録と報告

### ⑩記録の保管

実験動物を用いた毒性試験においては、毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合など、そのままでは実施困難な場合があることが指摘された。そのような場合に対応できるように、非臨床安全基準の2. 毒性試験の項目に以下の脚注を追加した。

『毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合、希釈前のいわゆる原薬を使用して毒性試験を行うこともある。原薬を使用しても毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合には、最終製剤や原薬を用いるのと同等の安全性の確認が取れる、科学的合理性が十分に説明できる別の方法を用いてもよい場合がある。例えば、最終製剤と同等の不純物プロファイルを有

するコールド体を被験物質とした毒性試験を（追加で）実施すること等により、非臨床的な安全性が確認できるケースもある』

## 3、臨床評価基準

本基準に則って臨床評価を行う場合について行った検討事項は以下の通りである。

### ①PET イメージングにおける撮像法の標準化と撮像データの品質管理

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、撮像時間、画像再構成などの撮像条件と、患者の体重や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。カメラの機種は施設によって異なり、機器が更新されることもある。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においては、データの収集方法を標準化し、それを品質管理によって確認する必要がある。撮像法の標準化とデータの品質管理が無ければ、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とならない。そこで、本ガイドラインに「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」を追補し、各PET撮像施設にて予め行うべきこと、プロジェクトごとに行うべきこと、多施設研究におけるデータの品質管理、さらに撮像施設認証について記載した。

### ②臨床試験データの信頼性確保

近年、先進医療や特定の研究事業では、臨床研究においてもICH-GCP水準の体制が求められつつある。すなわち、新たな医療技術を、学術的な探索のみならず、保険併用や保険診療の枠組みの中で行うことについて行政当局の承認を得るにあたっては、客観的に信頼性を担保できることが望ましく、このため、「モニタリングと監査」の仕



組みが「臨床研究に関する倫理指針」に追加された管理体制が目指されている。臨床試験データの信頼性確保のための「モニタリングと監査」と呼ばれる仕組みは、被験者の人権と安全性の確保、試験結果の再現性の確保について、第三者的な観点から担保するためのもので、「臨床研究に関する倫理指針」では要件とされていないが、治験に適用されるGCP省令、そのもととなった国際基準であるICH-GCPにおいて要件とされている。先進医療等はICH-GCP準拠の体制で進めることが望ましいと考えるが、これに至らない段階でも本ガイドラインにおいては、「臨床試験の信頼性確保のための考え方」として追補し、参照できるモニタリングと監査の考え方を示すこととした。

#### 4、ガイドラインの公表

本ガイドライン「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」を、平成 23 年 12 月 13 日に日本核医学会ホームページ上に公表した。

( [http://www.jsnm.org/files/pdf/2011/molecule/molecule\\_201111.pdf](http://www.jsnm.org/files/pdf/2011/molecule/molecule_201111.pdf))

本ガイドラインを補うために以下の文書を日本核医学会ホームページ上に公表した。

・「分子イメージング臨床研究のための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」 平成24年11月22日

[http://www.jsnm.org/files/pdf/2012/pet\\_seizousisetuninsyou\\_ver.1.1.pdf](http://www.jsnm.org/files/pdf/2012/pet_seizousisetuninsyou_ver.1.1.pdf)

・「分子イメージング臨床研究のためのPET 薬剤の基準I. 製造基準 学会製造基準監査チェックシート Ver. 1」 平成25年3月27日

<http://www.jsnm.org/japanese/13-03-23>

・「日本核医学会によるPET撮像施設認証の概要」 平成25年3月27日

<http://www.jsnm.org/japanese/13-03-23>

・「ファントム試験手順書」 平成25年3月27日

<http://www.jsnm.org/japanese/13-03-23>

・「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」 平成24年8月7日

<http://www.jsnm.org/files/pdf/2012/molecule/QCguideline120731.pdf>

・「臨床試験の信頼性確保のための考え方」 平成24年8月7日

<http://www.jsnm.org/files/pdf/2012/molecule/GCPmonitoring120731.pdf>

また、本ガイドラインに沿って行うPET施設認証の監査機関を下記の通り募集した。

「PET 薬剤製造施設認証と PET 撮像施設認証の監査機関の募集」 平成 25 年 3 月 27 日

<http://www.jsnm.org/japanese/13-03-23>

引き続き、ガイドライン等の整備とともに関連する学会等と協力して、担当技術者の育成と技術向上のための教育プログラムを実施し、核医学研究者の臨床研究を支援・促進する。

#### 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

なし (ガイドライン等の今日表に含む)

#### 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  
【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】  
—分子イメージング分野における医療用ソフトウェアの医療機器等としての認証に関する考察—

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長

### 研究要旨

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がソフトウェアの医療機器等としての単体認証を認める範疇に属すか否か確認することを目的に考察した。分子イメージング分野においても、ソフトウェアを医療機器として認証する利点と必要があること、可能であることをそれぞれ考察した。医療用ソフトウェアは疾病の予防、診断、治療、経過観察、治療効果判定などの、医療への使用を意図したものされ、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、ソフトウェアの医療機器等としての単体認証を認めるべきとされている。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がソフトウェアの医療機器等としての単体認証を認める範疇に属すか否か確認することを目的に考察した。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

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における特有の問題、フリーソフトウェアの薬事承認上の問題、ソフトウェア単体の医療機器認可に必要な事項、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. 医療用アプリケーションソフトウェアの販売が有償か無償かは、薬事法の「製造販売」

の定義規定から、薬事法での承認の要否判定に影響しないと考えた。

2. 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、以下の範疇に区分されている。

- 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

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。上記c)のみがソフトウェア単体申請の対象と考察された。

3. 我が国でも、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/2r9852000001wmmq.pdf](http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001wwhr-att/2r9852000001wmmq.pdf))において、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。使用者、製造者双方にソフトウェア単体承認の利点が考察された。

4. ソフトウェア単体医療機器の注意点として、以下が考察された。

a) 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。

b) 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である。

5. 内部被曝計算ソフトウェアは、放射性医薬品の製造販売認可に必須の情報を生成するのに役立つ。我が国での製造販売認可に必要な内部被曝データを計算するソフトウェアを規定しておくことは有用である。

#### 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. 東日本大震災と核医学. ISOTOPE NEWS. 2010;687(7)巻頭言
2. 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
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-I. RADIOISOTOPES. 2011;60(7)281-297
4. 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
5. 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
6. 本田憲業. 放射線障害. 放射線医学放射線医学総論. 69-75
7. 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.

8. 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 simple adhesive bands. Jpn J Radiol 2012;30: 706-712.
9. 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.
10. Hisami Yanagita, Norinari Honda, Mitsuo Nakayama, Wataru Watanabe, Yuji Shimizu, Hisato Osada, Kei Nakada, Takemichi Okada, et al. 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
11. 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



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
本田憲業	放射線障害	楢林 勇	放射線医学 放射線医学総論	金芳堂	京都	2012	69-75
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)	西村恒彦	第3版 最新脳SPECT/PETの臨床	メジカルビュー社	東京	2012	p181-185
栗原千絵子	レギュラトリーサイエンスの社会学	斉尾武郎	FDAの正体	篠原出版社	東京	2012	あとがき

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤健吾	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	59-61	2011
栗原千絵子	臨床PET検査に関わる米国の規制に関する動向	Rad Fan	9	39-42	2011
栗原千絵子、米倉義晴	核医学研究における被験者の被ばく防護	PET journal	16	39-42	2011
本田憲業	東日本大震災と核医学	ISOTOPE NEWS	687	巻頭言	2010
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	44	92-93	2011
本田憲業	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	RADIOISOTOPE	60	281-297	2011

本田憲業	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	RADIOISOTOPE S	60	339-362	2011
河辺哲哉、本田憲業、他	妊婦急性腹症のCT	断層映像研究 会雑誌	38	25-30	2011
Norinari Honda, et al.	Imaging of ventilation with dual-energy CT during breath-hold after a single vital-capacity breath of stable xenon.	Radiology	262	262-268	2011
本田憲業、他	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	46(2)	21-22	2013
伊藤健吾、他	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	19	16-18	2012
伊藤健吾、他	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



## IV. 研究成果の刊行物・別冊・資料



# 日本核医学会

## 「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 10 月理事会承認

2011 年 11 月一部修正

# 「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」

序文

## I. 製造基準

添付資料：製造施設監査チェックリスト

## II. 非臨床安全性基準

添付資料：非臨床試験の信頼性確保のための考え方

## III. 臨床評価基準

# 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

## 序文

近年、分子イメージング技術は疾患診断技術としてのみならず、基礎・臨床における生体機能の探索的な研究、これによる治療薬のシーズ開発、臨床開発における proof of concept (POC) 取得や薬理学的な効果のバイオマーカーとして、また患者の診断学的・治療的なマネジメントの指標としても、世界的に着目されている。

分子イメージングの中でも、PET (Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法) による画像描出は、従来「非侵襲的」と呼ばれてきたように、人体に投与する放射性薬剤の用量は極めて微量であり、放射線被ばくによるリスクもベースラインにおける発症リスクを大きく上回るものではない範囲で、生体内の薬物の挙動や生体のメカニズムを可視化し観察する手法としての利点がある。その一方で、分子イメージング技術の特性に着目した適切な管理体制や技術評価の枠組みが無いことにより、不必要に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、有効性の不確実な診断方法が不用意に広がることが懸念されてもいる。

世界的にも、同様の懸念から、イメージング技術に特化した、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準が近年策定されてきた。そこで、日本核医学会は、PET 薬剤を「臨床研究」として用いる際の、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準を作成し公表することで、研究の被験者の安全と研究結果の信頼性を確保し、PET 薬剤の有効性・安全性を適切に評価し、標準化・実用化に向けての道筋を明確化しつつ、学会員をはじめとする核医学研究者の臨床研究を支援・促進することとした。

ここに示す基準は、PET 薬剤を「臨床研究」として用いる際の考え方を示したものである。薬事法上の「治験」として実施する臨床試験は直接の対象とはしないが、臨床研究としての実施体制を整備することにより、先進医療の枠組みや治験への移行もスムーズに行われる。また、「診療」として PET 薬剤を用いる場合も、本基準で適用可能な部分は活用してその質の向上を図ることが望まれる。

すなわち、臨床研究、先進医療・治験から日常診療へのシームレスな開発支援となることを目指している。

本基準の遵守は、先進医療等への申請や保険診療化に向けた学会の支援についての判断指標となりうる。この基準は倫理審査委員会等での審議においても参考となると考える。

ここに示す基準は、PET 薬剤の、治療薬一般と異なる以下のような特徴に着目して作成している。

(製造に関する点)

- ① 超短半減期の放射性同位元素を母体化合物に標識することにより製造される。
- ② ①のため、病院内で短時間で製造され、試験検査を行い出荷される。

(非臨床安全性に関する点)

- ③ 被標識化合物の投与量は数  $\mu\text{g}$  であり生体に影響を及ぼす可能性が極めて低い。
- ④ 投与回数は主として単回であり、大部分は数回に限定されるものである。
- ⑤ 効能・効果は、化合物が標的部位に特異的に集積することに基づいており、薬理作用発現によるものではない。

(臨床検討に関する点)

- ⑥ 疾患名を特定した診断のみならず、薬物の挙動や臓器・組織の病巣構造・生化学的機能や生理学的機能を測定する技術として活用されている。
- ⑦ 診断性能は、測定機器によっても大きく左右されるため、これと合わせた評価が必要となる。

以上のような特徴を有することから、PET薬剤の臨床研究においては、治療薬における安全性試験のいくつかを省略しうる一方、放射性薬剤であることによる被ばく線量評価、測定機器を伴うことによる診断性能や診断技術の評価が追加されることになる。

この背景として、「マイクロドーズ臨床試験」として定義される微小用量の新規化合物の人体への投与が、従来の第I相試験よりも少ない毒性試験で実施しうることがICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）において合意されたことがあり、この議論がPET薬剤の非臨床試験の要件についての議論に世界的に影響している。また、PET薬剤の特殊性に着目した製造の信頼性保証、臨床評価の基準が欧米でも作成されてきたが、日本においても、「治験」に関しては、「治験薬GMP」がPET薬剤の特殊性にも対応する形で改正され、放射性診断薬の治験については臨床評価と非臨床安全性についてのガイドラインが作成されつつある。こうした状況を鑑み、日本核医学会ではこれらの規范文書と整合性をはかり、「臨床研究」として用いるPET薬剤を対象とした基準を作成した。

もう一つの背景として、これまで日本アイソトープ協会が日本核医学会会員による専門委員会を構成し、行政当局による承認の有無を問わずPET薬剤を、製造技術の観点から「成熟技術」として認定する営みが、2009年を最後に終了したことがある。アイソトープ協会では、PET薬剤の有効性と安全性を国際的に標準とされる方法で評価する基準と枠組みの作成を日本核医学会に委ねた。本基準の作成は、この要請にも対応するものである。

## I. 製造基準

### 背景

FDG 等保険診療に用いられている PET 薬剤の製造にあたっては、承認医療機器を用いる合成プロセスにより薬剤の品質に関する基準の順守の確保が行われている。合成プロセスの完全性の一部を承認医療機器により担保する手法は本邦独自のものであるが、これにより非常に多くの PET 施設において保険診療導入が可能となり、PET 診療普及に大きく貢献したことは言うまでもない。

このような手法を用いて新たな PET 薬剤の臨床展開を実現するには、化合物毎に合成装置の医療機器承認取得が必要となる。しかしながら、実際には承認申請の難しさや経費の大きさから、臨床的有用性が期待されている PET 薬剤の普及が大きく遅延しているのが現状である。米国では、個々の化合物合成装置について PET 薬剤を製造・調製するための医療機器として承認するという手法ではなく、施設毎・PET 薬剤毎に製造プロセス全体を管理し品質を保証することを目的として cGMP for PET drug が制定され、新たな PET 薬剤の迅速な臨床展開の推進が図られている。この手法においては、それぞれの PET 薬剤製造施設が個々の薬剤の品質を保証する主体と位置づけられている。

日本核医学会では、欧米とのハーモナイゼーション、研究のグローバル化、新たな臨床研究指針の制定等、個々の PET 施設における説明責任の重要性がますます高まる中で、常に一定の品質を保証できる信頼性の高い PET 薬剤製造を実現させ、新しい PET 薬剤臨床展開を促進するため、従来からの PET 薬剤製造基準を改訂し、新たな基準を提案することとした。

本基準が対象とするものは、院内製剤としての PET 薬剤の製造に関するものとし、この基準に基づき製造体制を整備することにより、臨床研究から先進医療の枠組みや欧米とのハーモナイゼーションに関わる治験等への移行もスムーズに行われることを期待したものである。そのために本基準は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）（薬食発第 0709002）」を初めとした GMP 関係規則等に基づき（注）、最終薬剤の品質に関わる全ての管理・品質保証を各 PET 薬剤製造施設が独自に行うよう求めている。また、学会が組織した監査チームによる事前ならびに定期的監査による検証及び学会認定により、各製造施設に対し先進医療や治験に対応可能な品質保証体制の構築を促す。

承認された医療機器を用いる FDG 等の PET 薬剤製造は、従来からの学会基準（第 2 版、平成 17 年）に基づくものとする。しかしながら、本基準は承認医療機器を用いる PET 薬剤製造にも適用できるものであり、より高度な信頼性確保の観点から、個々の PET 薬剤製造施設の判断において本基準へ移行されることを妨げるものではない。