

性能の差を最もよく示すことができる。

被検薬剤の効果を、他の画像診断薬またはイメージングモダリティと比較する試験においては、試験への登録前に、試験で評価しない薬剤を用いて得られた画像を患者の選択基準以外に用いないことが望ましい。こうした画像は、被検薬剤の性能を決定するために用いるデータベースの中に含めないことが望ましい。このようなベースラインの登録時画像は盲検化されておらず、検査の依頼や管理の意向に基づいているので、選択バイアスを有している。

また、被検薬剤の投与による検査は、疾患の経過が顕著に変化しないと予想される時間枠の中で実施されることが望ましい。これによって、被検薬剤と比較対照薬との公平かつ安定した比較が可能となる。

4. 16. 2. 非劣性試験

新しい薬剤が対照薬より劣性ではないことを示すために試験をデザインすることができる。一般的にこのような試験における要求は、優位性を示すためにデザインされる試験の要求より厳しい。特に、イメージングの試験は、不適切な対象集団、客観的なイメージングエンドポイントの欠落、真のスタンダードの誤りなどいくつかの理由により分析感度が評価できない可能性がある。さらに、イメージングの試験では薬剤の効果に対する分析感度について過去に根拠がないことが多いため、分析感度の評価の検証が困難であり、また、イメージングを行い、画像を評価することが、有効な治療と有効性が低い治療を区別する試験の能力を低下させなかったということがいつも明確であるとは限らない。これらの問題についてのさらなるガイダンスは ICH-E10 に述べられている。

非劣性試験は被験薬と対照薬との同時比較に基づくこと、そしてその試験は、適切な真のスタンダードによって検証された客観的に定義されたエンドポイントを用いることが望ましい。そのようなデザインにより、新薬と対照薬の診断的（あるいは機能的）性能の比較評価が可能になる。例えば、試験のエンドポイントが疾患の有無である場合、被験薬と対照薬の感度と特異度がそれぞれ比較できる。統計的仮説は優位性、非劣性またはその両者の可能性がある。被験薬が疾患の除外を第一の目的として使用される予定ならば、高い陰性的中度、したがって、高い感度が特異度よりも重要となると考えられる。そして、目的は、新薬が対照薬と比較して感度は優れていて、特異度は劣らないことを示すことになる。

試験デザインに真のスタンダードが設定されているが対照薬との比較がない場合、新薬の性能の値はある固定された閾値(例えば、事前に指定された感度および特異度の値)との比較のみになる。そして、統計上の目的は、閾値に対して優位性を示すことであるべきである。そのような値は、閾値を上回ることが被検薬剤の有効性を明確に示すという主張を支持するような実質的な臨床的エビデンスに基づくべきである。

対照薬に対して非劣性であるという主張を得るためには、被験薬が対照薬と類似した性能特性を有することが示されていることと、厳密に定義された臨床状況の中で代替のモダリティとして使用できることを示すべきである。別の状況では、非劣性比較は被験薬の有効性を示す役割のみのこともある。一般に、非劣性試験は、新しい検査と比較対照の検査の性能の差が、最大でも臨床的に許容される範囲内であることを示すためにデザインされる。

4. 16. 3. 一致性試験

新しい試験薬と対照薬が一致して同じ結果となることを示すことによっても、両剤の類似性が示されることがある。その場合、真のスタンダードを用いることが不可能で、たとえその結果の妥当性(診断精度)が検証されていないとしても、被験薬の結果と比較対照の結果の一致性を示すことが目的となる。新しい試験薬と対照薬の一致性が高いことにより、新しい試験薬は対照薬の代替として許容できることが支持される。

一致性試験では、分析感度が重要である。特に、転帰は客観的に定義され、また2剤は、適切なスペクトラムの疾患の状態 (disease condition) にある患者において比較されなくてはならない。例えば、2つの診断検査が、被験者群の大多数において同じように陽性の診断となることを示しても十分ではない。陰性の診断が優勢の被験者群に対しても被験薬と対照薬が同様の反応を示し、結果が不一致の可能性はごく僅かであることを示す必要がある。結果が陽性陰性の2つではなく多数の値である場合、試験値の全てにわたって一致性が示されなくてはならない。

一致性の仮説は、単に被験薬と比較対照の結果の一致性が、比較対照間での結果の一致性を上回るという仮説にするべきではなく、検査の再現性読影者内・間変動をも考慮しなくてはならない。例えば、心筋血流の低下を評価する血流イメージングに用いられる新しい薬剤負荷用の薬剤について考えてみる。適用可能と考えられる1つのデザインは、すべての被験者が、1回目の検査は比較対照の検査を受け、2回目の検査は比較対照の検査か新しい試験薬の検査のどちらかを受けるように被験者をランダム化するという方法である。この方法で、非劣性仮説を用いて、検査内一致性と、比較対照との検査間一致性を直接比較することが可能になる。

一致性試験は新しい試験薬の妥当性のエビデンスを直接示すものではないため、デザインおよび効果的な実施が難しい。したがって、限られた状況の場合のみ一致性試験を行うこととし、許容される真のスタンダードを用いた代替のデザインを検討することが望ましい。

4. 16. 4. プラセボとの比較

画像診断薬の評価においてプラセボの使用が適切かどうかは、個々のイメージング剤、想定される臨床使用目的、イメージングモダリティによる。ある場合には、プラセボを

使うことが、試験を実施する上で入り込む可能性のあるバイアスを軽減させるのに役立つ、有効性や安全性の曖昧なデータを解釈しやすくなることもある。

4. 17. 統計解析

統計の手法と診断性能を評価するための手法は、各試験の統計解析計画の中にあらかじめ組み込んでおくことが望ましい。さらに、各試験のプロトコルに、検定される仮説が明確に述べられ、サンプルサイズの仮定と算出根拠が示され、また計画されている統計手法とその他のデータ解析の方法が記述されることが望ましい。

4. 17. 1. 統計の手法

画像評価における1つの要素は、その検査によって、測定しようとしているものがいかに適切に測定できるか（妥当性）を評価することである。その製剤の全体的な診断性能は、感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度、および尤度比などの要素によって測定可能である。結果の妥当性は、その検査を用いることによって、臨床的な成績が改善したことを示すことによって証明することが可能である。

イメージング剤の信頼性は、検査結果の再現性を反映する（すなわち、同一患者で再現される測定値、異なる読影者による同一画像の評価の一致、あるいは同一読影者による同一画像の評価の一致など）。

イメージング剤の試験の多くが、二値尺度、順序尺度または分類尺度の結果を得るようにデザインされている。そのような解析の中で適切な仮定と統計手法を用いることが重要であると考えられる。割合や比率についての統計学的検定は、分類尺度の結果が用いられるのが一般的であるが、順位尺度については順位付けに基づく手法も多く適用されている。試験の結果は、中心となるサブグループまたはそれ以外のサブグループといった自然な方法で層別されることが推奨され、Mantel-Haenszel 法も二値尺度や順位尺度のデータの解析に有効である。必要であれば、条件付き推論に基づいた正確な解析手法を用いることが望ましい。モデルに基づいた手法の使用も勧められる。そうしたモデルとしては、二値データにはロジスティック回帰モデル、順位データには比例オッズモデルが用いられる。分類尺度の結果に対しては、対数線形モデルが用いられることがある。

新薬と既存薬との比較対照試験においては、個人差を消去するためにクロスオーバー法がとられることが多い。被験者は処置の順序に対して無作為化されることが望ましい。被験者が処置の順序に対して無作為化されない場合は、画像を評価する順序を適切に無作為化することが望ましい。クロスオーバー試験の結果は常に、そのような試験に特化した方法を用いて解析することが望ましい。

4. 18. 診断性能

診断の妥当性は、いくつかの方法で評価できる。例えば、画像診断薬を使用した画像を真のスタンダードと比較することができる。また、画像診断薬を使用した画像の感度と特異度を、真のスタンダードと比較することもできる。同じ方法で、異なる2種類の実薬と比較することもできる。診断の比較は、診断検査の結果が3つ以上の結果になる場合でも可能である。診断力の差を検定する一般的な方法としては、McNemar 検定と Stuart-Maxwell 検定がある。さらに、解析において感度、特異度および他の測定値の信頼区間を求めることが望ましい。閾値の範囲を超えて画像診断薬の診断性能を評価するには、ROC 解析も有用である。例えば、2種類の画像診断薬について、陽性(または陰性)の検査結果を確定するいくつかの閾値を用いることができる場合には、相対的な診断性能を述べるのに ROC 解析を用いることができる。計画するすべての統計解析において、解析方法の詳細と検定する具体的な仮説は、統計解析計画の一部として、あらかじめプロトコルに定めておくことが望ましい。

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」 に関する意見に対する回答

この回答は、「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」（案）について、日本核医学会ホームページ上で公表した際の会員からの意見を踏まえて作成したものです。今後も、本基準に関する理解が促進するよう機会に応じて更新していきたいと考えています。

【意見1】

中間報告を拝見いたしました。時代の流れとして、PETの臨床応用を拡大するには必要な道筋と感じます。一方、現場で感じる危機感をもう少し反映してほしいという思いがあり、的外れとは思いますがコメントいたします。

1. PET施設はふえても分子イメージングに興味を持つ人は増えていません。便利な造影剤という意識しかないPET/CT診断医が増えています。こういう人たちへの啓もう、そして興味を持ってもらう努力が必要です。ルールの作成、規制も必要ですが、若手医師を積極的に分子イメージングに取り込む努力がなされないと、日本の分子イメージングは発展どころか絶滅危惧種になりかねません。

2. 薬学の人材、特に病院薬剤師をもっと核医学、PET、分子イメージングに取り込む道筋を考えてください。放射線技師がテクネ製剤を標識し、オペレーターがひとりでFDGを作っている現状があります。放射性医薬品ガイドラインはこの点で画期的なものだと思います。この路線を、分子イメージングでも推進していただきたいと思います。

【回答】

1. 重要なお指摘ありがとうございました。分子イメージングとしてのPETに興味を持って積極的に取り組んでくれる若手医師を増やしていくことは、日本におけるこの分野の発展を期する上で不可欠な要件ですが、現状ではその展望が必ずしも開けていないことは危惧される通りです。今後とも学会だけでなく、多様な機会を捉え、教育プログラム等の充実をはかり、若手医師がPETを専門領域として選択するモチベーションを高めるよう考えていきたいと思います。

2. ご指摘の通りです。本基準案では、PET薬剤の院内製造に関わる職員が薬剤師でなければならないといった内容は記載しておりませんが、今後院内製造における薬剤師の役割を明確にし、病院薬剤師にも積極的に関与いただければと思います。

【意見2】

製造基準について：

内容は医薬品 GMP に準じているためとくに意見はありませんが、総則と解説文が入れ込まれており、多少分かりづらい点が多くありました。解説は分けた方が良いでしょう。また、以前のガイドラインのように例として手順書等の書類の様式を加えたほうが良いと思いますのでご検討下さい。

多くの施設がこの製造基準を満たせるようにするのが核医学会の使命であると思いますので、放医研や理研等の設備、人材、資金力がある機関だけでなく、PET 施設のほとんどを占める研究を進めている大学病院等の中規模施設のモデル機関を核医学会の方で整備して頂きたいと存じます。

誤字、脱字等について

P8 最下行から P9 ページにかけて、キ、ク、ケの項目が抜けており、無いのであれば、項目コを項目キに、項目サを項目クに、項目シを項目ケに訂正すべきであります。

【回答】

日本アイソトープ協会の製造基準内の各種ひな形は、これまで便利に使用されていたかと思いますが、その書類を印刷後、ひな形が使われないままファイルされているだけの施設を多く拝見いたしました。そのため今回、手順書や基準書の書式等に関しましては、単純に添付するのではなく各施設での作り方や使い方も含めて指導を行うことが必要と考えており、教育プログラム内で実施したいと考えています。現在、標準的と考えられる数施設において教育ならびに基準作成の支援を試験的に実施しており、それらの成果を順次公開していく予定です。

今回の製造基準案は、施設の規模に関係なく遵守すべきルールを記載しておりますが、このルールの目的は、最終的に常に一定の品質が確保された PET 薬剤を製造できることであり、そのゴールに向けて取りうる方法は、施設の事情により一様ではありません。施設の構造設備によって、達成できないルールもあるかもしれませんが、別の方法でその部分をカバーすることも可能です。そういった点の解決法等を議論する場として教育プログラムが利用できればと考えております。

誤字脱字、ご指摘ありがとうございます。修正いたしました。

【意見3】

GMP 基準と照らし合わせまして、いくつか気になる点がありましたので、以下コメントさせていただきます。ご考慮いただければ幸いです。

1. この基準案は PET 薬剤の院内製剤のためのガイダンスでありますので、もう少し具体的に説明するのが良いのではないのでしょうか。考え方の部分を削除し、具体的にどのように実施するのかを記載されてはいかがでしょうか。

ご存知のように、2011 年 8 月に米国の FDA は Guidance : PET Drug—CGMP (Small Entity Compliance Guide) を発行しております。米国では院内製剤にも CGMP 規則が適用されますが、このガイダンスのほうが具体的に書いてあると思います。規則の要求部分を除けば、利用可能と思います。

2. PET 薬剤は注射薬です。無菌の保証が重要ですが、従来型の無菌試験方法では時間がかかり過ぎて、結果が出ません。従って、製造での作りこみでの無菌担保が必須です。クリーンルームの基準や無菌作業の規範などももう少し詳しく説明するのが良いのではないのでしょうか。

3. コンピュータ化システム、電子記録及び電子署名に使用に関してもう少し説明するのが良いのではないのでしょうか。日本でも、今年「コンピュータ化システムの適正管理基準」が発行されています。また、電子記録及び電子署名の利用は、今後ますます増えると思いますが、データの改ざんが容易である、また、データの消失が起きやすいなどの弱点をカバーするために注意が必要です。

4. 最近の GMP では、品質リスクマネジメントが盛んに言われています。特に、PET 薬剤ではリスク評価が必要だと思います。

5. 「PET 薬剤品質部門は、PET 薬剤製造部門から独立していなければならない」の文言は正しいですが、一人の人が時間をずらして製造部門の人であり、品質部門の人の役割を行う場合もあると思います。このような例も、もっとハッキリと明確にするのが良いのではないのでしょうか。

【回答】

1. 本基準では、FDA の CGMP も参考とし、可能な範囲で具体的な内容を記載しております。一方、PET 薬剤製造は施設毎や PET 薬剤毎に一樣ではないことから、本基準に単純に導入できない部分に関しては、含めておりません。そういった点は、本基準適応のための教育プログラムでサポートしていければと考えております。

2. 無菌性の確保の仕方とその構造設備に関しては、(補足) PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点および本文 17 に記載しております。また清浄管理の基準等は、日本薬局方をご参照頂きたいと思います。無菌性の確保に関しても、施設毎、PET 薬剤毎に対応が異なることが予想されます。教育プログラムでサポートできればと考えております。

3. PET 薬剤の製造や品質管理では、コンピュータによる作業が必要であり、その適正管理は重要と考えます。本基準案の 9. バリデーションとベリフィケーションにコンピュータ管理の適格性について記載していますので、ご参照ください。ご指摘の「コンピュータ化システムの適正管理基準」は、方向性としては大事だと考えますが、現状の PET 薬剤の院内製造管理への導入には少し時間を要すると考えます。特に製造装置に関しては、薬剤製造施設だけでなく学会として適正管理が可能な装置の開発等をメーカーに求めていきたいと考えています。
4. 近年、医薬品産業において品質に対するリスクマネジメントは重要視され、日米 EU 医薬品規制調和会議（ICH）合意に基づく「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」も厚生労働省より通知されておりますが、PET 薬剤の院内製造に関しては、現在 GMP 化の取り組みをスタートさせる段階であり、今後時期を見て適応させていただきたいと考えております。
5. ご指摘のような限られた人員での運用については本文 2 の〈考え方〉に記載しております。またこの例に限らず、現場で本基準をどのように適応していくかについては、各施設においてそれぞれ異なった対応を取る必要があるかと思えます。教育プログラムでは、そういう点に関してもサポートしていきたいと考えております。

【意見4】

核医学関係の機器メーカーが薬事承認等のに関して慣れていないとの意見を耳にします。学会としての支援、といいますか PMDA 対策、申請を支援するような活動が学会の中にあるとスムーズな展開になるのではないかと感じます。実際には PMDA 関係部門と連携した活動になるのかもわかりません。SOP の実際、手順書、事例などを供給させていただけるような活動を希望します。

日本の医療機関に製薬企業なみの cGMP 基準を強いることが難しいことは明らかです。しかし遠からず今の基準では各国の活動から取り残されてしまうと感じます。最近の欧州で行われた会議で、現在の cGMP ではなく academic GMP のような良識のある安全基準を作っていけないかという議論を聞いたことがあります。このようなコンセプトで限りなく合理的な体系をリードしていただけたらと存じます。

臨床研究、前臨床研究における SOP においても英文による海外機関が求める資料の作成法など指導いただけたらと思います。

【回答】

PET 薬剤に関係する機器で薬事承認の主な対象は合成装置と思われます。合成装置を医療機器とみなして承認を得ることによって PET 薬剤の使用を保険診療へと向ける方式については、本来は製造過程全体の品質保証を行うべきであることから、再検討が必要であると考えています。しかし、現時点では合成装置に医療機器としての薬事承認が求められているのが事実です。このため、学会としてもこれまで機器メーカー等と協力しながら、合成装置の薬事承認の取得に向けて活動してきたところですが、合成装置の標準手順書 (SOP) 等の作成支援も併せて検討していきたいと考えております。

二番目にご指摘いただいた点はまさにその通りだと認識しております。今回の基準 (案) も安全で高品質な PET 薬剤の臨床応用が担保しつつ、かつ日本の PET 施設で到達可能な、できる限り合理的な体系の構築を目指しています。

臨床研究、前臨床研究における標準手順書 (SOP) 等の英文による作成は今回の基準 (案) の直接の検討対象ではありませんが、臨床研究、前臨床研究の支援という大枠の中で学会としての今後の検討課題と考えております。

【意見5】

II. 非臨床安全性基準、2. 毒性試験、2. 1. (1) について意見があります。

「有効成分及び標識最終製剤。単位体重あたり臨床投与量の100倍。」と書かれておりますが、毒性が分かっていない有効成分のみ100倍量必要と考えてよろしいでしょうか。標識最終製剤について単位体重あたり臨床投与量の100倍となると、液量を100倍としなくてはならず、10mL/60kg 投与となる場合、 $0.05 \times 100 = 5\text{mL}/300\text{g}$ ラットとなり、投与量が多すぎてしまいます。最終製剤については投与できる最大の単位体重あたり臨床投与量でよいのではないのでしょうか。

また、最終製剤の急性毒性試験にも毒性が分かっており静注で使用されている基材を使っている場合は、拡張型でない単回投与急性毒性試験で十分に安全性は確保されないのでしょうか。

どうぞご検討及びご意見よろしくお願い致します。

【回答】

「2. 1. 被検物質(1)」では、「有効成分」および「標識最終製剤(品質規格に合格したもの、1週間以上減衰後)」の両方について臨床投与量の100倍以上で毒性試験を行うべき、としています。

多くの場合、臨床では、合成後の原薬(標識後最終製剤に製する前の原液)を希釈して使用しています。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ってもかまいません。静注で広く使用されている溶媒を使って希釈する場合には、希釈したものの毒性試験は必要ないと考えております。

一方、原薬を使用した場合で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ります。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ります。

【意見6】

臨床研究のどの段階でヒトにおける被ばく線量評価を行うべきか

【回答】

被ばく線量評価については、「Ⅲ. 臨床評価基準」の「3. 1. 探索的臨床試験：Phase I」の中に、「3. 1. 3. 2. 安全性と薬物動態および被ばく線量の評価」とあります。つまり探索段階である Phase1 の中で行う際の考え方が示してありますが、この臨床評価基準の「1. 基本的考え方」にもあるように、Phase 1 は必ずしも1つのプロトコルとは限らず、逆に Phase1 と 2、2 と 3 を一緒にして1つのプロトコルとすることもあるので、被ばく線量評価を Phase 1 で行うということは、必ずしも新規の PET 薬剤の最初の臨床試験のプロトコルに含めるべき、という意味ではありません。

この臨床評価基準は、科学的な目的とその達成のために行うべき試験の手順を示したものです。従って、各研究者が、科学的関心、対象疾患や薬剤の種類、将来の開発や症例数拡大の意図などと、被験者の負担を比較考量して、どの段階で行うか計画し、その正当性を論証し、個々の倫理委員会で検討すべきものであって、学会として、最初の症例で実施すべき、あるいは何症例目に実施すべき、などのガイドラインを定めるべきものではないと考えます。

施設によっては、少数の一定例数を実施した後に改めて委員会審議にかけて次段階への進行が承認されれば被ばく線量評価試験を実施する、と定めているところもあります。各施設や各研究チームで、主たる研究領域に応じてルールを定めるのも一案かもしれません。

なお、本基準とは別に、本学会と日本アイソトープ協会の合同委員会により「生物医学研究志願者の放射線防護に関する提言」がまとめられ、公表されていますので、防護の最適化やリスクの説明などについては、こちらをご参照ください。

日本核医学会 分子イメージング戦略会議
第二次中間報告

2011年8月

日本核医学会 分子イメージング戦略会議

(任期：2010年4月～2012年3月)

委員長

井上登美夫 横浜市立大学医学研究科 放射線医学 教授

委員

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部
部長

木村 裕一* 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
標準化推進室 室長

久下 裕司 北海道大学アイソトープ総合センター 教授

栗原 千絵子 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
主任研究員

栗原 宏明 国立がんセンター中央病院 放射線診断グループ
医員

千田 道雄 財団法人先端医療振興財団先端医療センター
分子イメージング研究グループリーダー

藤林 靖久 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
センター長

本田 憲業 埼玉医科大学総合医療センター 教授

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
標準化推進室 主任技術員

*2011年度より

第二次中間報告 目次

「日本核医学会分子イメージング戦略会議 第二次中間報告」について

1. 緒言
2. 目的・趣旨・問題点と提案・基準の適用範囲
3. これまでの活動の経緯
4. 今後の活動のロードマップ
 - 資料1 (仮称) PET 薬剤委員会 (試案)
 - 資料2 PET イメージングにおける撮像の標準化とデータの品質管理および撮像の施設認証 (試案)
 - 資料3 臨床試験の信頼性確保のための考え方 (試案)

「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」(案)

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

「日本核医学会分子イメージング戦略会議 第二次 中間報告」について

1. 背景
2. 目的・趣旨・問題点と提案・基準の適用範囲
3. これまでの活動の経緯
4. 今後の活動のロードマップ

「日本核医学会分子イメージング戦略会議 第二次中間報告」について

1. 背景

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、治療薬開発におけるバイオマーカーとしても世界的に着目されている。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、人体に対するリスクが最小限である方法で、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ことができる。こうした利点がある一方、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。

こうした認識に基づき、世界的にも、イメージング技術に着目した、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準が策定され^{1)~7)}、日本でも検討されてきた^{8), 9)}。また、「マイクロドーズ (MD) 臨床試験」という、薬理作用をもたらさない微小用量を人体に投与し薬物の挙動を評価し臨床開発を進める化合物を選定する手法が世界的に議論され規制文書に盛り込まれ^{10)~14)}、MD 試験と定義される投与量の要件となる毒性試験は PET 医薬品の多くの場合に適用しうることが認識された^{5), 8), 9)}。これを契機に日本の治験薬 GMP が改正され PET 医薬品の製造に関する事項が盛り込まれた¹⁵⁾。

日本では、2008 年に「臨床研究に関する倫理指針」¹⁶⁾が改正され、臨床研究に関する管理体制が厳格化された。日本アイソトープ協会では、1985 年以来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」として認定する活動を行ってきたが、上述のような世界的状況や日本の規制の変化を鑑み、「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ること」を 2010 年公表した¹⁷⁾。(以上、表 1)

このような状況を鑑み、日本核医学会では、PET を中心とする分子イメージングに関する中長期的な方向性を議論し、理事会に提案し、PET 核医学分科会、PET 委員会、核医学教育・専門医審査委員会などと連携し提案事項を具体化していくことを目的に、理事長直轄のチームとして「分子イメージング戦略会議」を、2 年間を目途に設置した。

本第二次中間報告では、活動全般の経緯と今後の展望を示しつつ、下記の基準案を提出する。(第一次中間報告は 2010 年 11 月 10 日理事会に向け提出、方針につき承認を得た。)

「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」(案)

序文

I. 製造基準

II. 非臨床安全性基準

III. 臨床評価基準

表1 MD試験、PET分子イメージングに関する規制・政策の経緯

米国	EU	日本
<p>2004 FDA Critical Path 報告書： 治療薬開発での PET 活用促進を明示¹⁸⁾</p> <p>2004 FDA Medical Imaging Drug ガイダンス (Part1, 2, 3)： イメージング薬の非臨床・臨床安全性、 臨床適応、臨床試験・臨床評価の方法論 を明示^{1)~3)}</p> <p>FDA PET Drug Product (draft)： PET 医薬品の製造基準を明示</p> <p>2006 FDA Exploratory IND： PET 利用の場合も含み、MD 及び探索的 臨床試験の要件となる毒性試験を明示¹¹⁾</p> <p>2009 FDA RDRC ガイダンス (draft)： 個別プロトコルの FDA 申請を必要とせ ず</p> <p>FDA 認可の放射性医薬品研究委員会 (RDRC) 承認と IRB 承認により一定の 放射性薬剤を用いる研究を行える枠組み (1975 年の規則による) の解説</p>	<p>2003 欧州医薬品庁 MD 試験 position paper： MD の要件となる毒性試 験を明示¹⁰⁾</p> <p>2008 欧州医薬品庁： 製造販売 PET 医薬品の 製造基準⁴⁾</p> <p>欧州核医学会： MD の毒性試験要件を PET 薬剤に適用できる こと等意見表明⁵⁾</p> <p>2009 欧州医薬品庁： イメージング含む診断 の臨床評価基準⁶⁾</p>	<p>2008 厚生労働省： 臨床研究に関する 倫理指針¹⁶⁾改正</p> <p>MD試験ガイダンス¹²⁾</p> <p>治験薬 GMP 改正 量通知で PET 薬剤の 製造にも言及¹⁵⁾</p>
<p>2009 日米 EU 規制調和国際会議 (ICH) で、臨床試験の各段階 (MD 含む) に必要な非 臨床安全性試験の要件 (ICH-M3) の改訂¹³⁾を合意、後に日本¹⁴⁾を含む三極に導入。</p>		
<p>2009 FDA PET Drug CGMP (final) PET 医薬品の製造基準を最終化⁷⁾</p> <p>2010 FDA RDRC ガイダンス最終化¹⁹⁾</p>		<p>2009 厚生労働省研究 班にて放射性診断薬治 験の非臨床・臨床評価 基準の案を作成⁹⁾</p> <p>2010 日本アイソト プ協会:PET 薬剤の「成 熟技術」認定を終了、 日本核医学会に基準作 成を委ねる¹⁷⁾</p>

2. 目的・趣旨・問題点と提案・基準の適用範囲

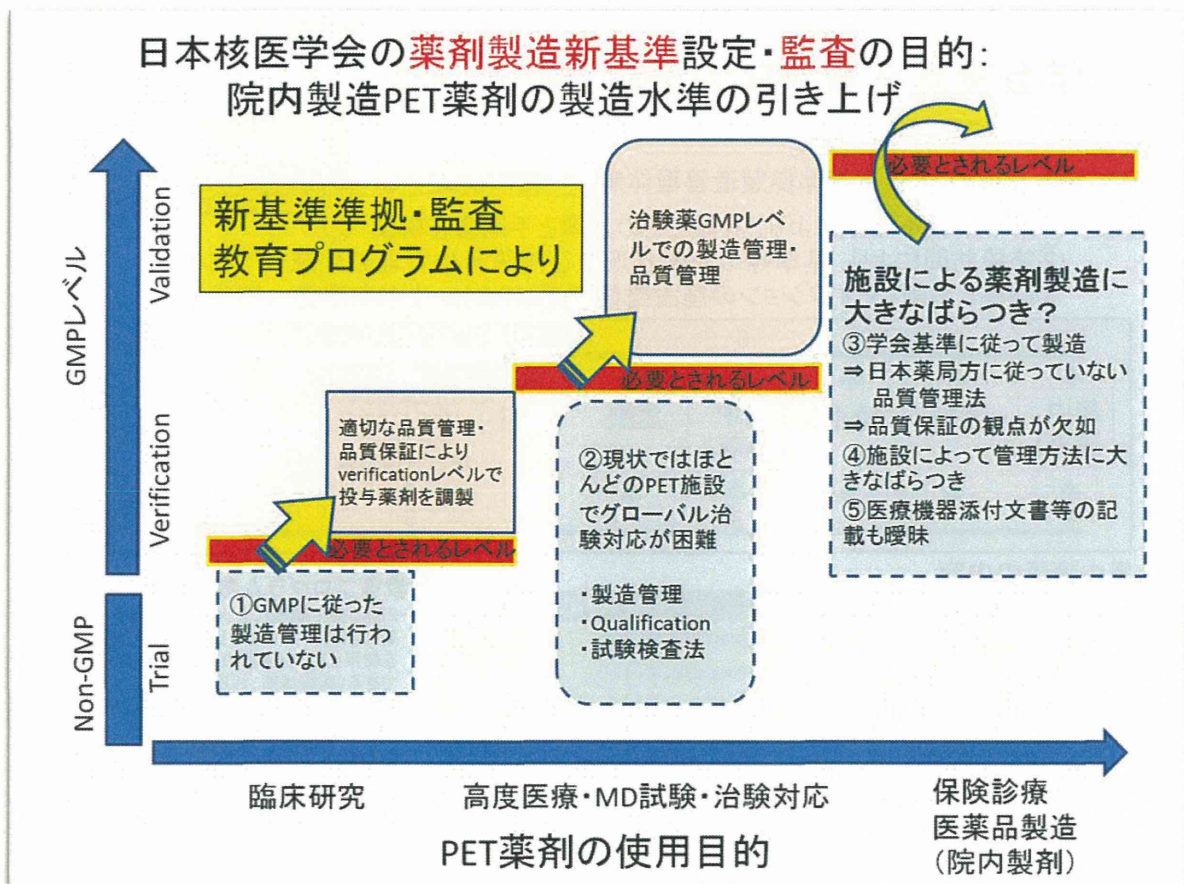
2. 1 分子イメージング戦略会議設立の目的

日本における分子イメージングの普及を推進し、医学研究の進歩と革新的な医療技術や新規薬品の開発を援助する。

2. 2 分子イメージング戦略会議設立の活動趣旨

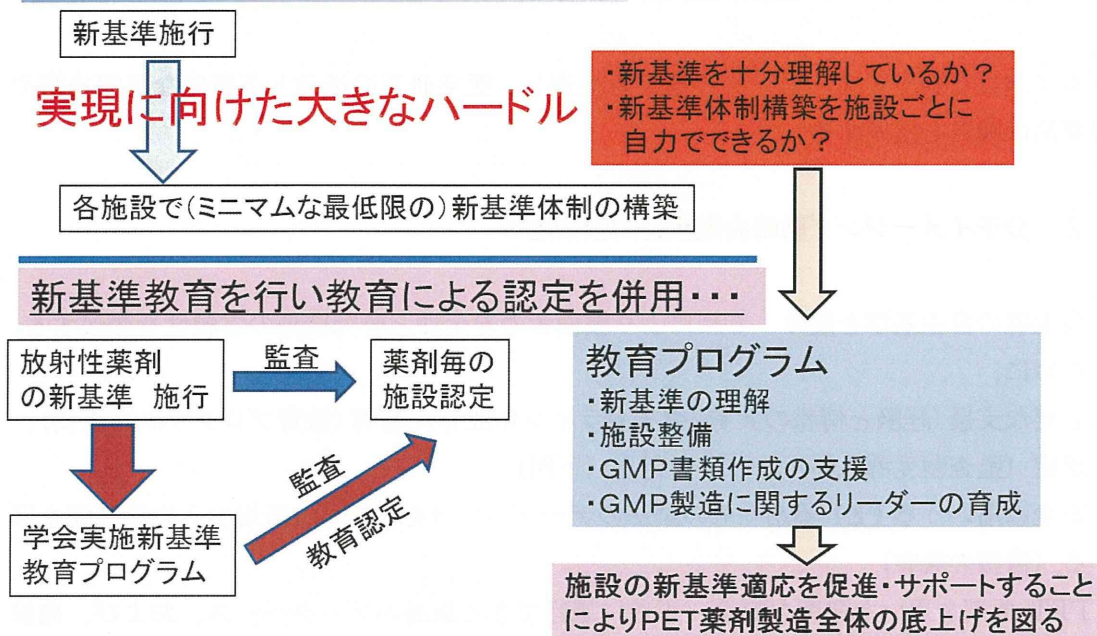
学会主導の自主基準を設け、これにより被検者の安全性と研究結果の信頼性を確保する。そのために、

- 必要な支援（経験と情報の共有（ガイドライン作成等）、指導（教育プログラムの充実）、認定（監査制度導入等）など）を行う（下図）
- 安全に用いる PET 薬剤やその製法のデータベースを作成し、新規参入施設の便を図る（情報の共有）
- PET 薬剤を用いた研究を安全、正確に施行できる施設のデータベース、および、施設連携を整備し、放射性医薬品を用いた研究を必要とする研究施設や企業等の便を図る



(提案)PET薬剤新基準の施行と施設認定: 学会実施教育プログラムの設定と活用

監査による施設認定のみの場合...



学会実施教育プログラム(案)

(教育プログラムでの達成目標)

FDGをモデルとして新基準準拠製造管理体制と一緒に構築する

(方法) ①集中講義+添削により、施設ごとの基準と手順書を構築

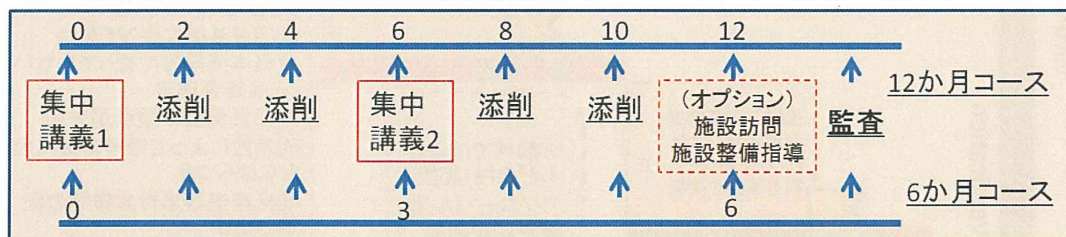
②施設訪問により、基準等の整備状況及び施設衛生管理の確認(オプション)

③講義と添削(+オプションの施設整備指導)により、十分な整備⇒監査もOK

対象施設

・新規トレーサーの新基準製造を目指しているが、まずはFDGで製造体制を構築したい

・信頼性の高いFDG製造を構築したいが、限られたリソースではむずかしい、と諦めていた施設



集中講義の内容

日程	集中講義1	集中講義2
1日目	午前(1) GMP概論	製造の管理に関すること
	午後(1) 衛生管理に関すること	品質の管理に関すること
	午後(2) 製造する製品に関すること	その他 手順を決めなければならないこと(1)
2日目	午前(1) 製造に使用する機器設備	その他 手順を決めなければならないこと(2)
	午前(2) 試験検査に使用する機器設備	バリデーションに関する考え方
	午後(1) GMP関連書類作成開始	質問コーナー
	午後(2) 質問コーナー	

教育プログラム参加のメリット

- ・2回の集中講義により概論が学べる
- ・集中講義の中で使用した書類ひな形を使用して、自施設のGMP書類が作成できる(実施場所:放医研)
- ・適宜添削を受けることで、相談しながらGMP書類作成ができる
- ・6、12か月で完成プログラムにより、日頃の業務を遂行しながら無理なく作成できる
- ・1つのモデルでGMP管理を身に付ければ次の化合物のGMP書類は自ら作成できる

2. 3 PET 薬剤を普及させるうえでの問題点

有用であることが実証された PET 薬剤を医療として普及させるには、供給の方法として、次の 2 とおりの方式がある：

(1) 医薬品として供給する。

問題点：

- ①PET 薬剤は短半減期のため全国に複数の製造所を整備しなければならない。
- ②PET 薬剤に対する医薬品製造受託業が発達していない。
- ③ ^{11}C 、 ^{13}N など、超短半減期の場合には、院内製造以外の供給は不可能である。

(2) 院内製剤として各施設で製造使用する。

現在の運用では、薬事承認された合成装置を各施設が使用する方式がある。

問題点：

- ① 合成装置の薬事承認のハードルが高い。
「装置」のみならず PET 薬剤の「薬」としての有効性等も承認の対象となる。
とくに治験が必要な場合には、薬の治験に近いものが必要となる可能性がある。
- ②組み合わせ式合成システムに対応できない。(標識反応と分離精製に異なるメーカーの機器を用いる場合など)
- ③多目的合成装置に十分対応できない。(医療機器は原則単目的)
- ④製造プロセス全体の品質が保証されていない。(とくに品質試験の部分)

- PET 薬剤が知財で保護されていない場合

合成装置は台数が売れないので、合成装置メーカーが薬事申請に投資しない。治験はなおさら。(ほとんどの合成装置メーカーは製薬企業でない)

- PET 薬剤が知財で保護されている場合

PET 薬剤の開発企業で合成装置メーカーは現在わが国で 1 社のみ。

治験は PET 薬剤の治験として行えばよいが、合成装置の治験実施はメーカーが異なるので容易でない。

今回提案する基準および様々な仕組みは、上記のような問題点の解決方法ともなることを目指している。