

2. 4 提案する基準の適用範囲・目的・拘束力

今回提出する基準案は、PET 薬剤を「臨床研究」として用いる際に適用する。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。

臨床研究においては、厚生労働省告示による「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われることが前提であるので、同指針に規定される内容については触れていない。PET 用の分子イメージングに特有の事項のみを示している。

基準を作成する目的は、PET 薬剤の薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準を明確にすることで、研究の被験者の安全と研究結果の信頼性を確保し、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・促進することである。

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。

3. これまでの活動の経緯

上述のような基準を提案するに至ったこれまでの活動の経緯を以下に示す。

「分子イメージング戦略会議」は表2に示すような委員構成で、2010年4月より活動を開始し、表3に示すような会合をこれまでに行ってきた。ここに示した会合以外にも、分科会・個別会議・e-mailを通しての討議を活発に行ってきた。第1回の会合から、表4に示すような検討課題を明確にし、各課題の主たる担当者を決めて検討を行ってきた。

表2 日本核医学会分子イメージング戦略会議委員（任期：2010年4月～2011年3月）

議長	
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	国立がん研究センター中央病院 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

表3 分子イメージング戦略会議のこれまでの活動

■委員会の開催	
第1回	2010年4月10日（土）；第2回 5月9日（日）；第3回 6月6日（日）
第4回	2010年7月16日（土）米国核医学会年会会場（Salt Lake City）にて
第5回	2010年8月21日（土）PETサマーセミナー（岡山）会場にて
第6回	2010年9月16日（木）横浜市立大学にて
第7回	2010年11月1日（月）日本アイソトープ協会にて
第8回	2010年11月11日（木）日本核医学会学術総会会場にて
第9回	2010年12月20日（月）日本アイソトープ協会にて
第10回	2011年1月31日（月）日本アイソトープ協会にて
第11回	2011年4月15日（金）日本アイソトープ協会にて
第12回	2011年6月5日（日）米国核医学会年会会場（San Antonio）にて
第13回	2011年6月16日（木）日本アイソトープ協会にて

第14回 2011年7月7日(木) 日本アイソトープ協会にて
 第15回-1 2011年7月25日(月) 日本アイソトープ協会にて
 第15回-2 2011年8月10日(水) 日本アイソトープ協会にて

■対外活動

- ・8月21日(土) 臨床PET推進会議全体会議にて井上委員長が戦略会議の活動の概要を公表
- ・9月28日(火) 東京・三菱ビル内会場にて
 学術研究会「PET分子イメージングと放射線防護－国際規範の最新動向と核医学における線量評価の実践－」(主催：放射線医学総合研究所)の共催
- ・11月9日(火)(予定) 東京・国立がんセンター管理棟1階特別会議場にて
 学術研究会「PETイメージングの医薬品開発への応用と標準化への国際展開－米国核医学会臨床試験ネットワークProf. Peter S. Contiを招いて－」の主催
- ・2011年8月8日(火)・9日(水) 米国PET-NETへの現地調査
- ・第101回薬事エキスパート研修会 明日の創薬へ向けて－分子イメージング技術の活用と将来展望－(主催：一般社団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)にて、井上委員長、久下委員が講演

表4 分子イメージング戦略会議で検討してきた課題

●基準作成に関する事項

1. 製造基準/個別薬剤製造ガイダンス
2. 非臨床安全性基準
3. 臨床評価基準

●制度枠組み・考え方・方法論等の提案

1. PET 薬剤委員会
2. イメージング品質管理・標準化
3. 製造施設監査
4. 製造・品質管理技術者の育成
5. データベースの設計

●その他検討事項・活動等

1. 先進医療に向けた取り組み
2. 薬事承認・保険診療化への学会支援のあり方
3. 合成装置の問題
4. 被験者の放射線防護
5. 臨床試験ネットワーク
6. 今後の課題：行政・企業への働きかけ

表4に示した各課題については、主たる担当者が問題意識や専門性を共有する委員、委員外の専門家等と積極的に意見交換・情報交換を行い、基準の案や考え方をまとめていった。委員外との情報交流については個別に議長が了承し、学会としての活動の公式な公表前において問題なく、かつ重要であると認めた範囲内で行った。

今回、表4の「基準作成に関する事項」の成果物のみ提出するが、その他の課題については、以下に検討内容の概要を記す。

●制度枠組み・考え方・方法論等の提案

1) PET 薬剤委員会

学会において「PET 薬剤委員会」を設け、臨床研究に用いるPET 薬剤の製造技術・製造計画を個別に評価する仕組みの可能性について検討する。委員会への申請は任意で、原則として臨床研究実施施設の長が申請する。「臨床研究に関する倫理指針」に基づく倫理審査とは別個に、薬剤の品質保証と安全性の評価を目的として審査する方向性で検討。

2) イメージング品質管理・標準化

撮像技術等の品質管理と標準化のための科学的・技術的方法論を明示する。

3) 製造施設監査

学会が、製造基準に基づいて製造施設の監査を行う。この調査も任意であり施設側の希望に応じて実施する。

4) 製造・品質管理技術者の育成

製造・品質管理技術者の育成のための教育プログラムを作成し、学会の既存のセミナー等において研修を提供する。

5) データベースの設計

上述の「PET 薬剤委員会」による審査、製造基準に基づいて行う監査、その他の分子イメージング臨床研究に関する情報を蓄積するデータベースを学会に設け、エビデンスに基づく有効性・安全性の評価、将来の保険診療化に向けての情報基盤とする。

●その他検討事項・活動等

1) 先進医療に向けた取り組み

先進医療に向けた個別の申請と関連した取り組みも行った。今後、製造ガイドラインの制定が求められるようになる可能性はあり、PET 核医学分科会と分子イメージング戦略会議が連携して個別ガイドラインの作成をしていくことが望ましい。また、各施設が別個に臨床研究を実施している薬剤について、プロトコルや製造方法の標準化とデータの共有化のための支援を学会が行う可能性についても検討した。

2) 薬事承認・保険診療化への学会支援のあり方

PET 核医学分科会等、学会の既存の委員会と連携し、薬事承認・保険診療課に向けた道筋を明確化し、学会による支援の体制を構築する。

3) 合成装置の問題

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。学会としての考え方をまとめる方向に向けて戦略会議においても引き続き議論していく。

4) 被験者の放射線防護

日本核医学会 PET 核医学ワークショップ「被験者の放射線防護のあり方」(2010 年 11 月 12 日)のプログラム提案、学術研究会「PET 分子イメージングと放射線防護—国際規範の最新動向と核医学における線量評価の実践—」(主催：放射線医学総合研究所)の共催を行った。その後、日本核医学会放射線防護委員会(委員長：本田憲業)と日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 医療放射線管理委員会(委員長：井上登美夫)が合同で行ったアンケート調査報告結果が公表され、さらに情報交換を行い、同合同委員会の提案が近く公表されることを戦略会議の非臨床評価基準案に注記として加えることとした。

5) 臨床試験ネットワーク

2010 年米国核医学会年会(6.5~9、米国ソルトレイク・シティ)に戦略会議メンバーが参加。同学会が主催する臨床試験ネットワーク(Society of Nuclear Medicine Clinical Trial Network: SNM-CTN)の「サミット」と称する会議に井上登美夫が招待されていたが、井上が参加できないため栗原千絵子が代理で参加(6.3)。千田道雄、栗原千絵子が SNM-CTN の議長である Peter Conti 氏らと面談し、情報交換を行った(6.5)。

井上は Peter Conti 氏を招聘、右研究会を企画。「PET イメージングの医薬品開発への応用と標準化への国際展開—米国核医学会臨床試験ネットワーク Prof. Peter S. Conti を招いて—」(11.9、会場：国立がんセンター管理棟 1 階 特別会議場) Conti 氏は 11.11 日本核医学会戦略会議に参加、レクチャーを行った。

2011 年米国核医学会年会(6.4~8、米国サンアントニオ)においても戦略会議メンバーと SNM-CTN メンバーの協議が行われ、今後の協力体制について検討した。

今後の活動として、米国核医学会に倣い、企業の支援・協力も得て、日本国内において臨床試験ネットワークを構築すること、また課題によっては米国のネットワークに参加することなども検討していく。

6) 今後の課題：行政・企業への働きかけ

今後の課題として、行政当局との意見交換により、PET 薬剤を先進医療・保険診療へと進めていく際に学会の基準を活用すること、PET 薬剤の薬事承認と関連した規制上の問題などを検討し、解決に向けた働きかけ・活動を行う。また、診断薬・治療薬企業のニーズに対応し、支援を得て、実際の臨床試験を稼働してゆける基盤を構築する。企業との利益相反関係や知的財産の取扱い等についても適正な運用をはかる。

4. 今後の活動のロードマップ

日本核医学会は、“PETを中心とした分子イメージング”を21世紀における医学の中核的先端医療技術として位置づけ、その学術的成果を安全かつ迅速に「国民の医療・健康」に還元する。そのための戦略として、国際的動向を見据えつつ、我が国の実情に合致したトランスレーショナル・リサーチとレギュラトリーサイエンスの融合を諮り、学術団内としての活動基盤を強化していく。分子イメージングが関わる国家研究プロジェクトとの連携、創薬支援に関わる産業界との連携、関連行政機関との協調によるレギュラトリーサイエンスの構築を図り、以下のような短期（現在～平成23年3月）、中期（平成23年4月～平成25年3月）、長期（平成25年4月～）の活動計画のもとに学会活動を展開していく。

1) 短期計画（現在～平成23年3月）

論点整理と基準案を作成する。

分子イメージング戦略会議において、「臨床研究に用いるPET薬剤についての基準」案を作成し、学会員意見聴取、理事会承認を取得する。さらに、分子イメージング戦略会議にて制度枠組み・考え方・方法論等を検討し、行政・産業界へ提案する。

2) 中期（平成23年4月～平成25年3月）

「臨床研究に用いるPET薬剤についての基準」ガイダンスを完成する。さらに、下記の制度設計と企画提案及び日本核医学会以外の関連機関との合意形成と具体的な活動基盤の設立準備をすすめる。

- PET薬剤委員会設置の提案（資料1）
- 製造施設監査提案
- PETイメージングの標準化とデータの品質管理および撮像の施設認証（資料2）
- データベースの設計
- 日本版分子イメージング臨床試験ネットワーク企画
- 学会主導型多施設共同臨床試験プロジェクト提案（国際共同臨床試験を含む）
- モニタリング・監査のあり方を検討（資料3）
- 国家プロジェクト支援提案
- 治療薬治験支援提案
- 臨床試験の信頼性確保

3) 長期（平成25年4月～）

下記の目標を達成することにより、研究・治験における評価手法としてのPET分子イメージングの活用、FDG以外のPET分子イメージング剤・診断薬の承認を介し、医療現場への具体的な貢献を实践する。

- 日本版分子イメージング臨床試験ネットワーク発足
- 学会主導型多施設共同臨床試験実施（国際共同臨床試験を含む）
- PET 先進医療支援
- PET 活用治療薬治験支援
- PET 薬剤委員会稼働
- 製造施設監査実施
- データベースの一部試験稼働
- イメージング品質管理・標準化方法の一部試験的实施

1. 目的

院内製造される PET 薬剤（治験薬を除く）は、当該医療機関の責任で、製法、品質基準、臨床使用法などが定められ、品質が管理されている。その内容は、当該医療機関の倫理委員会（医療機関によっては PET 薬剤委員会等の別委員会）にて審査される。しかし、医療機関によっては、PET 薬剤委員会等が設置されず、倫理委員会でも PET 薬剤に関する十分な審査が行われていないところも多い。そのような医療機関では、PET 薬剤の製法、品質基準、品質試験法、臨床使用法などに関する院内文書も、ともすれば不適切で不十分になるおそれがある。すでにいくつかの医療機関にて臨床使用されている PET 薬剤の場合、施設によって基準や信頼性がまちまちでは、エビデンスを蓄積して新しい PET 検査法として確立させるために多施設臨床研究や先進医療を実施する上で支障を来す。

そこで、学会が（仮称）PET 薬剤委員会を設置し、各医療機関における個別の PET 薬剤の製法、品質の基準、品質試験法、臨床使用法などの文書の作成を支援することによって、院内製造 PET 薬剤の適正化と標準化および普及をめざす。とくに、学会主導で標準化を進めるために、すでに国内複数の医療機関にて臨床使用されている PET 薬剤については、該当医療機関におけるこれらの PET 薬剤に関する上記の文書やその内容を情報収集し、データベース化する。このデータベースは多施設臨床研究や先進医療に活用するほか、広く利用する価値のある事項をまとめてガイドラインや参考資料として発表することにより、院内製造 PET 薬剤の標準化と普及をめざす。

2. 対象とする PET 薬剤

すでに国内外のどこかの PET 施設にてヒトに投与された実績がある PET 薬剤を対象とする。ヒトに投与された実績があっても、十分な情報が無い場合や未だその時期ではないと判断した場合には、対象としないこともできる。

3. 委員会の活動内容

- ・支援：医療機関が文書を作成する際に、指導、助言、情報提供を行う。
- ・調査：医療機関に対して文書の開示や情報提供を求め、内容をデータベース化する。
- ・情報利用：データベースを多施設臨床研究や先進医療に利用する。
- ・情報発信：データベースから適当な情報をまとめ、ガイドラインや資料として発表する。

「支援」は医療機関（PET 施設）からの依頼によって行う。「支援」を行う際の目安としては、文献等の既知情報、世界の水準、学界の定説、設備や手間などの実現可能性に照らして、PET 薬剤の基準の適正化と標準化および普及をめざす観点から、妥当性を判断する。

「調査」は、「支援」を行う上で必要な場合、多施設研究を立ち上げる場合、それも含めて当該 PET 薬剤に関する情報を学会としてまとめる場合に、本委員会の名前で該当する

PET 施設に依頼する。

別に学会が行う院内製剤の品質向上のための「教育プログラム」と整合させ連携して運用することにより、PET 薬剤の基準が円滑に実現されるようにする。

4. 医療機関（PET 施設）側の義務、選択肢

各医療機関は、院内製造 PET 薬剤の関連文書作成にあたり、必ずしも本委員会の支援をうける必要はない。また、当該 PET 薬剤に関する文書の全部ではなく、その一部に関して支援をうけることもできる。さらに各医療機関は、当該 PET 薬剤の臨床使用前や倫理審査前のみならず、倫理審査後や臨床使用中にあっても、本委員会に支援を求めることができる。

各医療機関は、学会から PET 薬剤の関連文書に関する調査依頼があったときは、できる限り協力することが期待される。もちろん、知財や守秘契約のために開示できない部分はこの限りでない。

5. 対象となる文書

当該 PET 薬剤に関する以下の院内文書や記述。

- (a) PET 薬剤の基準：組成、製法、品質基準、品質試験法。
- (b) 毒性に関する情報。
- (c) 被曝線量に関する情報。
- (d) 薬物動態に関する情報。
- (e) 効能、使用目的、期待される臨床的用途。それを裏付けるデータや文献。
- (f) 臨床使用法：投与量と投与方法の指針、撮像法と画像評価法の指針。

これらのうち、医療機関側が希望しない項目や、本委員会が十分な情報がないと判断した項目に関しては、部分的に対象としない。

6. 委員会の運営

(仮称) PET 薬剤委員会は、全国の各地域に委員が配置されるようにする。

委員会運営の財源は、学会の予算と、医療機関から支払われる手数料による。

委員会の事務は、学会の事務局が行う。

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）

PET データは、カメラの機種、放射能投与量と撮像時間などの撮像条件、患者の安静状態などによって、画質や集積の測定値が影響を受ける。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、文献に掲載されている感度・特異度や正常値が、別の施設にて別の機種や方法で収集されたデータにあてはまるとは限らない。データの収集方法が標準化されデータの品質が保証されなければ、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。この課題に対して、わが国では標準化の試みがすでに脳と腫瘍の PET において行われている。

脳の分野では、NEDO のサポートでバイオテクノロジー開発技術研究組合が実施する多施設臨床研究の J-ADNI プロジェクト（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）にて、FDG と PiB による PET 検査方法の標準化と機種差の補正が試みられている。J-ADNI では PET-QC コアが PET カメラの機種毎に画像再構成条件を決めて PET 検査マニュアルを作成し、参加施設のそれぞれに対して、ファントムデータの提出を求め、機器の点検と校正、検査環境などをチェックして施設認定を行った。さらに各施設からの PET データを一元管理して QC チェックと必要な補正を行っている。

腫瘍の分野では、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 撮像法の標準化ワーキンググループ」を設置し、全身 FDG-PET/CT にて一定の画質と病変検出能を確保するための最適撮像条件を求めそれを確認するためのファントム実験法を定めた。また全身 FDG-PET/CT 臨床画像の画質を評価するための物理学的指標を定義しその暫定基準を決めた。

日本核医学会の分子イメージング戦略会議では、これらの成果を踏まえて、下記の「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に関するガイドライン（案）」を作成した。そこでは、各施設は責任体制を構築して、PET カメラはじめ機器の点検と校正を行い、プロジェクト毎に撮像条件を決めてデータの品質チェックを行うこと、そして多施設臨床研究では一元的に撮像方法の標準化とデータの品質管理を行うことを推奨している。さらにこれらを確認するため、学会の主導による施設認証制度を設けることも計画している。

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に関するガイドライン（試案）

各 PET 施設にて予めすべきこと

●責任体制

PET 施設の責任者は、PET 撮像における質と安全を担保するために、以下の管理体制を構築する。

PET カメラ (PET 専用機、PET/CT) ごとに、点検や校正と、放射線安全管理などが適切に行われるように、PET カメラ管理者をおく。

PET 撮像に付随して用いる体重計、身長計、ドーズキャリブレーションポンプ、血液放射能連続測定装置、天秤、ウエルカウンタ、およびラジオ HPLC について、これらがある場合には、付随装置毎に管理者をおく。

プロジェクト (PET 検査種目や PET 研究プロジェクト) ごとに、適切な撮像プロトコールで適切にデータが収集され管理されるように、PET 撮像責任者をおく。

PET カメラ管理者と PET 撮像責任者は、学会が定める研修を受けるなどして、PET に関わる必要な経験と知識を持っている必要があり、PET 核医学認定医や核医学専門技師が望ましい。

PET カメラによる実際の撮像は、学会が定める研修を受けた診療放射線技師によって行う。

同一人物が上に挙げた管理者や責任者や撮像技師を兼ねることは差し支えない。すなわち、複数の PET カメラの管理者、複数の付随装置の管理者、複数のプロジェクトの PET 撮像責任者、および複数のプロジェクトで PET カメラを取り扱う技師を、同一人物が兼ねることは差し支えない。

●PET カメラ (PET 専用機、PET/CT) の点検、校正、および性能評価。

PET カメラ毎に、PET カメラ管理者は以下の点検、校正、性能評価等が適切に行われるようにし、その記録を保存する。

- ・設置後および大規模なバージョンアップ後には、一連の性能評価試験を行う。その項目と方法については、学会が定めるガイドラインやメーカーが定めるものを参考にする。
- ・定期的にメーカーによる保守点検を受ける。
- ・定期的に検出器の校正 (ノーマリゼーション) を行う。
- ・定期的にドーズキャリブレーションとの相互校正 (クロスキャリブレーション) を行う。
- ・PET カメラを用いる際は、学会が定める点検表を参考に始業点検と終業点検を行う。

●PET カメラ以外の機器の点検と校正

PET 撮像に付随して用いる体重計、身長計、ドーズキャリブレーションポンプ、血液放射能連続測定装置、天秤、ウエルカウンタ、およびラジオ HPLC について、これらがある場合には、それらに装置の管理者は、必要な点検や校正が適切に行われるように、その記録を保存する。これらの装置を用いる際は、学会が定める点検表を参考に始業点検と終業点検を行う。

プロジェクト毎にすべきこと

●プロジェクトに即した PET カメラの性能確認

当該プロジェクトの責任者が必要と認める場合には、PET 撮像責任者は適当なファントムを用いて、PET カメラが期待される性能を発揮するかどうかを、評価する。評価すべき性能は、プロジェクトの内容によるが、たとえば下記に挙げるような項目が該当する（これに限定するものではない）。

画像の均一性

空間分解能（ホットスポットのリカバリー係数、脳ファントムの画像分解能）、
各種補正の精度（計数損失補正、吸収補正、散乱補正および偶発同時計数の補正）
視野外放射能の影響
など

●血液代謝分析の条件設定。

血液代謝分析を行う場合には、動物における血中代謝物分析のデータや他施設におけるヒト血中代謝物分析のデータを参考に、HPLC や TLC の条件設定を行う。初めて測定するときは、標準品を用いて未変化体のピークを同定する。なお、HPLC では展開されない成分があり得ることに留意する。

●データの品質管理。

プロジェクトの責任者は、PET 臨床研究プロトコルを作成する際には、PET 撮像の目的と要求される精度を十分考慮し、PET 撮像責任者と協議の上、被験者の処置や放射能投与量および PET 撮像法の詳細などを決める。それらの詳細はマニュアルや手順図などの形でプロトコルに添付し、関係者に周知を図る。

プロジェクトの責任者と PET 撮像責任者は、PET データ収集に当たっては、撮像プロトコルを遵守することはもちろん、被験者の前処置や安静状態など被験者の状態、位置合わせ、撮像中の体動など、画質やデータに影響する因子に十分注意してデータ収集を行う。

PET 撮像責任者は、撮像時にプロトコルやマニュアルの違反あるいはデータの質に影響を与え得る事象があった場合には記録する。

プロジェクトの責任者は、収集された PET データおよび付随するデータが、必要な品質を満たしていることが確認(QC チェック)されてから解析に供されるように注意する。PET 撮像責任者は、もし QC チェックにおいて疑問が指摘された場合には、撮像の記録を確認するなどして対応する。

多施設研究におけるデータの品質管理

多施設臨床研究（複数の機関が共通プロトコルで実施する臨床研究）の場合は、施設によって、機種、設備、体制、当該分野の PET 研究の経験が異なり、また各施設に対して

撮像法の詳細を徹底したり各施設における撮像実施状況を確認したりすることが不十分になりがちである。したがって、各施設にて質のそろったデータ得るためには、十分な対応が必要である。そこで、多施設臨床研究プロジェクト全体の責任者は、プロジェクト全体としての PET データ品質管理責任者を置く必要がある。

全体の責任者と PET データ品質管理責任者は、プロトコールと PET 撮像マニュアルを決める際には、参加各施設の状況を十分考慮する。

PET データ品質管理責任者は、予め、実施各施設に対して、機種、その他の機器、体制、経験、データの管理方法など、多施設研究の実施に必要な項目を調査する。

PET データ品質管理責任者は、研究開始前に、実施各施設に対して、その研究が十分な質で実施できるための体制、設備、技術などがあり、また使用する PET カメラが必要な性能をみたすことをファントム実験で確認して、施設認定を行う。施設認定は、書面とファントムデータの提出によって行ってもよいが、PET データ品質管理責任者またはその意を受けた者が各施設を訪問して、ファントム実験と実地調査を行い、施設側の疑問等に直接答える方式がより望ましい。

多施設臨床研究では通常各施設のデータは 1 か所に集められて、まとめて解析される。したがって、PET データ品質管理責任者は、データの転送と解析方法についても予め検討しておく必要がある。なお、PET データを定量的に扱う場合には、用いるビューワの影響にも留意する。

PET データ品質管理責任者は、多施設臨床研究開始後は、各施設で収集された PET データや付随データおよびデータ収集における記録を逐一提出させてデータの品質をチェックし (QC チェック)、それを通過したデータだけが解析に供されるようにする。QC チェックにて疑問が発生した場合には、各施設の PET 撮像責任者に照会をかける。

参考にするべきガイドライン等

●PET カメラの性能評価

「FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン」核医学技術 27425-456, 2007

●始業・終業点検

日本放射線技術学会 http://www.jsrt.or.jp/web_data/news_files/1194942743.html

●全身 FDG-PET の撮像条件

「がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン」核医学技術 29(2):195-235, 2009

「がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン(Ver.1.0)の概要」核医学 47(2)1-15, 2010

「Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol; synopsis of Version 1.0」Ann Nucl Med 24:325-334, 2010

PET 撮像の施設認証（試案）

よく計画された多施設臨床研究においては PET データ品質管理責任者が、また企業治験では依頼企業が、すべての PET 実施施設を対象にその撮像の質を認定しチェックする。しかし、単独施設による臨床研究や、今後予想される先進医療や高度医療、さらには確立した医療としての PET 検査には、外部から当該施設の撮像の質を確認する仕組みがない。そこで、実施施設における撮像の質を確保することを目的として、学会主導で次のような施設認証の仕組みを構築する。

概要：

PET 施設の責任者は、学会が定める PET（PET/CT を含む。以下同じ）検査種目に関して、当該施設において必要な体制があり PET カメラ等の品質管理がなされていて十分な質のデータが収集できるという認証を受けることができる。

そのために、学会は、対象となる各 PET 検査種目に関して、認証を受けるために必要な、実施施設の設備、組織、環境などの体制と、PET カメラ等機器の保守や校正の記録と性能評価のためのファントムデータなど撮像の品質管理の項目を列挙し、認証の手順書を作成する。

認証を希望する施設は学会に対して申請を行い、別に定める調査票に記入するとともに、必要な書類やファントムデータを提出する。学会は、施設訪問を行ったうえで、審査を行い、認証する。認証には有効期限を設ける。施設側は期限が来れば、必要な書類等を提出して認証の更新を受けることができる。

対象検査種目：

対象となる PET 検査種目は、当面、次の 3～4 種目とする。

- (1) ^{18}F -FDG による全身の PET 検査
- (2) ^{18}F -FDG による脳の PET 検査
- (3) ^{11}C -PiB による脳の PET 検査
- (4) ^{11}C -メチオニンによる脳の PET 検査（検討中）

認証の手順： 別に定める。各検査種目に共通する部分と、検査種目毎に行う部分からなる。

運営：

PET 撮像認証委員会を設置して認証する。

認証にかかる費用は、学会の予算と、施設の納める認証料によってまかなう。

事務局は放医研の標準化推進室におく。

試験的研究：

2011-12年度に、認証制度の策定と試験的实施を研究として行う。すなわち、このような認証が実行可能か、どのような効用と課題があるかを明らかにするため、比較的少数の希望する施設を対象に、研究として試験的に認証の手順を実施する。

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ある。「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。

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 水準の体制が目指される傾向にある。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のである。

そこで、日本核医学会では、保険併用や保険診療化を目指す場合や、特定の研究事業に備えるために参照できるモニタリングと監査の考え方を、「臨床試験の信頼性確保のための考え方」として示すこととした。

なお、モニタリングと監査の活動は日本核医学会が実施するものではなく、各研究機関や研究グループが独自に必要なに応じて設定するものである。CRO（contract research organization：開発業務受託機関）等に業務を委託することも可能である。

1. 原資料

原資料とは、被験者に関する診療録、薬剤投与記録、検査記録、画像データなどの生データのことである。通常の診療録を超える範囲の情報を、研究を目的として被験者より収集する場合には、原資料としての記録の方法を、計画書、手順書等において明確にしておくことが望ましい。

原資料の修正においては、修正を行った者、日付、理由を記録しておくことが望ましい。

2. 症例報告書（case report form：CRF）

研究用のデータ収集・分析のため、原資料から転記して作成する症例報告書（case report form：CRF）を用いる場合には、その様式を研究グループ内において確認する。倫理審査委員会の審査資料に添付することによって、客観性を担保することができる。

症例報告書の修正においては、修正を行った者、日付、理由を記録しておくことが望ましい。

3. モニタリング

モニタリングとは、被験者の人権と安全、研究データの信頼性を客観的に担保するため、同意文書の記載内容、薬剤投与記録、検査記録等の原資料および症例報告書を閲覧し、研

究計画書や適用規則に従って実施され、記録されていることを確認する活動である。これによって、原資料、症例報告書の修正を求められることがある。

モニタリングを行う者を「モニター」という。モニターは、研究責任者が指名する。研究グループに属さない者であることが望ましいが、研究グループ内で、客観性・独立性を保持できる者であってもよい。

4. 監査

監査とは、モニタリング活動が適正に行われたことも含めて、臨床試験データの信頼性を確認し、試験データを確定するための活動である。これによって、原資料、症例報告書の修正を求められることがある。

監査を行う者を「監査担当者」という。監査担当者は、研究責任者が指名する。研究グループに属さない者であって、モニタリング活動にも参加していない者が行うことが望ましい。

5. 手順書

モニタリングと監査の方法については、それぞれの手順書を作成し、事前に研究責任者が確認する。モニタリングと監査は、全数調査であっても標本抽出であってもよいが、標本抽出の場合には標本の選択の考え方と手順を明確にしておく。

6. 研究計画書

研究計画書には、モニタリングおよび監査の担当者の氏名を記載する。また、必要に応じて、方針、方法、手順等の概要を記載する。

7. 報告書

モニタリングと監査の実施結果については、それぞれの報告書を作成し、研究責任者に提出する。

参考

- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号）（GCP 省令）
- ・「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」（平成 20 年 10 月 1 日．薬食審査発第 1001001 号．）（GCP 運用通知）
- ・ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン．（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline : Guideline for Good Clinical Practice E6. 10 June 1996.）（ICH-GCP）

参考文献

- 1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 1 : Conducting Safety Assessments. June 2004.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 2 : Clinical Indications. June 2004.
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 3 : Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. June 2004.
- 4) European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products. Guideline on radiopharmaceuticals. EMEA/CHMP/QWP/306970/2007. London, 26 November 2008.
- 5) Verbruggen A, Coenen HH, Deverre JR, Guilloteau D, Langstrom B, Salvadori PA, Halldin C. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 ; 35(11) : 2144-51.
- 6) European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. London, 23 July 2009.
- 7) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance: PET Drug—Current Good Manufacturing Practice (CGMP). December 2009.
- 8) 矢野恒夫, 井上登美夫, 伊藤健吾, 千田道雄, 佐治英郎, 杉山雄一, 渡辺恭良, 栗原千絵子, 米倉義晴. 放射性イメージング薬ガイダンスに関する草案. 臨床評価 2010 ; 37(2) : 473-96.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究「診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究 (主任研究者: 久保敦司、研究年度: 平成 21(2009)年度)
- 10) The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 23 January 2003; Revised edition: CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, 23 June 2004.
- 11) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 12 January 2006.
- 12) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 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.
- 13) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline : Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2). 11 June 2009.
- 14) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 平成 22 (2010) 年 2 月 19 日. 薬食審査発 0219 第 4 号.
- 15) 厚生労働省医薬食品局長. 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬 GMP)

について. 平成 20 (2008) 年 7 月 9 日. 薬食発第 0709002 号.

16) 臨床研究に関する倫理指針. 厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日.

17) 社団法人 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. 「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」の今後のあり方について－「研究」と「診療」の境界を結ぶ－. *RADIOISOTOPE* 2010 ; 59(9) : 21-32.

18) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Innovation Stagnation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. March 2004.

19) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Researchers: The Radioactive Drug Research Committee : Human Research without an Investigational New Drug Application. August 2010.

日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準

2013 年 4 月 26 日 版

日本核医学会
分子イメージング戦略会議