

201328059A (別刷有)

厚生労働科学研究費補助金

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

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関する
レギュラトリーサイエンスの研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成26(2014)年 5月

目次

I.	総括研究報告	
	院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関する レギュラトリーサイエンスの研究	
	井上登美夫	1
II.	分担研究報告	
	【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】	
	1. PET 薬剤製造施設の監査制度と認証制度の運用	10
	藤林康久	
	2. PET 薬剤製造品質管理者の育成制度の実施	12
	脇 厚生	
	3. PET 撮像施設の監査制度と認証制度の運用	15
	千田道雄	
	4. PET 撮像施設認証と施設監査と認証制度の運用	19
	久下祐司	
	5. PET撮像技術者の育成制度の実施	21
	木村裕一	
	【諸外国の状況調査と学会 GCP 指針の作成準備】	
	6. PET 検査の臨床的評価法に関する海外動向調査	24
	栗原千絵子	
	7. PET 検査の一般診療への普及プロセスの国際比較	33
	細野眞	
	8. PET 検査の一般診療への普及プロセスの国際比較	35
	本田憲業	
	9. 我が国における指針作成のための研究	43
	伊藤健吾	
	10. 介入臨床試験におけるデータの質保証体制構築に向けた対応	46
	森田智視	
	11. 各種ガイダンス・Q&A 等の作成	47
	栗原宏明	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	48
IV.	研究成果の刊行物・別冊	

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関する レギュラトリーサイエンスの研究

研究代表者 井上 登美夫 横浜市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態を可視化し観察することができる有用な検査であるが、我が国においては、PET薬剤の合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保するという独自の制度となっているため、新規のPET薬剤を臨床現場に導入する際にこの制度がもたらすさまざまな問題について指摘がなされている状況である。このような問題を改善するために、PET薬剤合成装置を用いて院内製造されたPET薬剤による核医学診断技術の規制体系や臨床応用について広く国内外の状況調査を行い、薬事法など行政政策上考慮すべき点等について抽出して整理してきた。また、関連する学会と協調して議論を進め、日本版PET薬剤製造基準とそれに関連する基準を作成し、関連する学会員からのパブリックコメントを集めた。平成25年度には、このような基準を広め、技術水準を向上させるための有用な制度として教育プログラムや監査、認定制度などの試験的な導入を試みた。また、このような制度を国内で実施するために必要な体制について以下の分担研究の体制で検討した。

【PET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証と施設監査】

1. PET薬剤製造施設の監査制度と認証制度の運用（担当 藤林、久下、脇）
2. PET薬剤製造品質管理者の育成制度の実施（担当 藤林、久下、脇）
3. PET撮像施設の監査制度と認証制度の運用（担当 千田、久下、木村）
4. PET撮像技術者の育成制度の実施（担当 千田、木村）
5. 規制当局への報告と協議（担当 井上、畑澤、千田）

【諸外国の状況調査と学会GCP指針の作成準備】

1. PET検査の臨床的評価法に関する海外動向調査（担当 栗原（千）、栗原（宏））
2. PET検査の一般診療への普及プロセスの国際比較（担当 伊藤、本田、細野）
3. 我が国における指針作成のための研究（担当 井上、伊藤、栗原（宏）、栗原（千）、森田）
4. 各種ガイダンス・Q&A等の作製（担当 細野、脇、木村、栗原（宏））

本田憲業・埼玉医科大学総合医療センター画像診断・核医学科・教授

伊藤健吾・国立長寿医療研究センター・放射線医学・放射線診療部長

千田道雄・先端医療振興財団・PET核医学・映像診療科部長

畑澤順・大阪大学大学院医学系研究科・核医学・教授

細野眞・近畿大学高度先端総合医療センター・核医学・教授

久下裕司・北海道大学アイソトープ総合センター・教授

藤林康久・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

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・室長

森田智視・京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター・データサイエンス部・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・主任技術員

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・医長

った、PET薬剤の特性を考慮した適切な製造管理体制や評価の枠組みが無いことにより、不必要に副作用などの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、有効性の不確実な未承認PET薬剤が不用意に広がる懸念が懸念されている。

こうした認識に基づき、欧米においては、cGMP (Current Good Manufacturing Practice)等のPET薬剤の特性に着目した薬剤製造基準を策定し、各PET薬剤合成施設全体のプロセスを承認し管理することによりPET薬剤の品質を担保している。一方、我が国におけるPET薬剤の製造に関しては、合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保する扱いとなっている。この日本独自の方式により多くのPET施設において保険診療導入が可能となり、PET診療の普及に大きく貢献してきた。しかしながら、新たなPET薬剤合成装置の治験を行う際は、元来販売台数が少ないので、コストの観点から合成装置の製造企業は治験に積極的でなく、メチオニンなど医療ニーズの高い新規PET薬剤の早期導入においても、合成装置の薬事承認に関連してさまざまな問題が指摘されている状況である。

A. 研究目的

PET検査(Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法)は臨床現場で実用化されている唯一の分子イメージング技術であり、投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態や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、短半減期放射性物質であることや投与量がマイクロドーズ用量であるとい

本研究では、

1. 院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の規制体系やイメージング技術の標準化を含めた臨床応用について、国内外広く状況調査を行うこと
2. 我が国における院内PET薬剤製造の技術水準を向上させるため、PET薬剤の特性を考慮した日本版PET薬剤製造基

準（日本版 cGMP）を作成すること

3. 関連する学会と連携して日本版 cGMP の教育プログラム充実や日本版 cGMP 監査、認定制度の導入など、技術水準向上のために有効な制度の提案をすること

を目的に、本年度は【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】と【諸外国の状況調査と学会 GCP 指針の作成準備】に焦点をあてて研究を進める。

B. 研究方法

本研究においては、諸外国の状況調査と論点整理、院内製造 PET 薬剤に関する基準案の熟成（PET 薬剤合成基準、PET 薬剤の非臨床安全性基準、PET 薬剤の臨床評価基準）、イメージングの品質管理・標準化案など技術水準向上のために有効な制度を提案することに主眼をおき、下記の分担研究体制で日本核医学会分子イメージング戦略会議の活動と連携して研究を進めた。

【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】

1. PET 薬剤製造施設の監査制度と認証制度の運用（担当 藤林、久下、脇）
2. PET 薬剤製造品質管理者の育成制度の実施（担当 藤林、久下、脇）
3. PET 撮像施設の監査制度と認証制度の運用（担当 千田、久下、木村）
4. PET 撮像技術者の育成制度の実施（担当 千田、木村）
5. 規制当局への報告と協議（担当 井上、畑澤、千田）

【諸外国の状況調査と学会 GCP 指針の作成準備】

1. PET 検査の臨床的評価法に関する海外動向調査（担当 栗原（千）、栗原（宏））

2. PET 検査の一般診療への普及プロセスの国際比較（担当 伊藤、本田、細野）

3. 我が国における指針作成のための研究（担当 井上、伊藤、栗原（宏）、栗原（千）、森田）

4. 各種ガイダンス・Q&A等の作製（担当 細野、脇、木村、栗原（宏））

それらの研究過程にて得られた知見や成果を踏まえ、院内製造 PET 薬剤の合成装置を利用した核医学検査に関わる制度として、日本版 cGMP の教育プログラムを関連する学会と連携して実施した。また、日本版 cGMP に則した監査、認定制度を導入した。

（倫理面への配慮）該当しない。

C. 研究結果

【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】

1. PET 薬剤製造施設の監査制度と認証制度の運用（担当 藤林、久下、脇）

PET 診断技術の実用化と普及には、PET 薬剤の製造に関する信頼性の確保と保証が不可欠である。諸外国法令と日本の GMP 省令や治験薬 GMP を調査し、協力学会（日本核医学会）とともに作成した PET 薬剤製造基準に基づき、C-11-メチオニン各条を確定し公表し、C-11-メチオニン製造基準抛に関する試験査察を行った。また、現在治験が実施されている F-18 標識アミロイドイメージング薬剤について、薬剤各条（案）を策定し、医療機器承認にむけ PET 薬剤製造に関する信頼性の確保に資する活動を行った。

2. PET 薬剤製造品質管理者の育成制度の

実施（担当 藤林、久下、脇）

平成 23・24 年度厚生労働科学研究にて策定した PET 薬剤製造基準準拠製造法を習得した製造管理者の養成拡大に向け、教育プログラムの内容を見直し回数を増加させるなど、一層充実させた。また製造基準適合性監査法の適切な運用法について、継続的に実施できる体制や費用、監査員の養成と運用の観点から協力学会とともに検討した。

3. PET 撮像施設の監査制度と認証制度の運用（担当 千田、木村）

PET 検査を PET 施設や PET カメラに依存しない普遍的な臨床検査法として確立するには、第一に検査法の標準化が必要であり、第二に用いる PET カメラが所定の性能を発揮し当該施設にて決められたとおりの標準的な方法で検査ができることを事前に確認する（撮像施設認証）ことが必要である。PET 撮像施設認証においては、実際の臨床を模擬したファントム（模型）を用いて PET カメラの性能を確認するとともに、機器の点検、校正や撮像施設の管理責任体制の確認も行った。本年度は、認知症のための脳の FDG およびアミロイド PET 検査に関して、標準的撮像プロトコールに基づき、日本核医学会と協同で PET 撮像施設認証の仕組みを構築した。

また、PET 薬剤製造施設認証・施設監査を通して PET 薬剤の製造技術・品質向上を図ることを目的とし、その基盤となる PET 薬剤基準について検討した。すなわち、日本核医学会

分子イメージング戦略会議で作成した C-11 メチオニンの標準規格案を検証し、課題を抽出した。また、抽出した課題を解決するために同規格案を一部改定し、「各条」として「C-11 メチオニン」を記載した「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準第 2 版（2014 年 2 月 4 日）」を策定した。

4. PET 撮像技術者の育成制度の実施（担当 千田、木村）

定量性及び再現性が確保された PET 画像を撮像するためには、カメラの性能に対する評価が必要となることから、これまでに脳腫瘍に対する PET 診断のためのファントムを製作してきた。本年度は、これを用いた PET 施設に対する実際の評価を実施し、PET 撮影技術者の育成制度とファントム及び評価のための制度の妥当性を検証した。

5. 規制当局への報告と協議（担当 井上、畑澤、千田）

規制当局（医療機器審査管理室、PMDA）と PMDA にて勉強会を実施した。また、米国の情報収集のため 2014. 2 に FDA, UPS, IAC, NCI 等を訪問した。さらに、厚生労働省、PMDA 担当官を交え、PET 薬剤に係る企業 15 社と意見交換のための PET 治験企業懇談会を 9 回実施した（直近 2014. 2. 4）。

【諸外国の状況調査と学会 GCP 指針の作成準備】

1. PET 検査の臨床的評価法に関する海外動向調査（担当 栗原（千）、栗原（宏））

本年度（2013 年度）調査では、米国の PET 医薬品新規規制の 2012 年夏施行以降の実施状況の調査を中心と

し、日本核医学会における規制科学的な調査・提言の案の考察に向けて検討を行った。日本では合成装置を医療機器と位置付けた枠組みを活用しつつも、諸外国で医薬品として開発・臨床応用されている状況と齟齬を生じないよう、学会基準や支援体制を拡充しつつ、産官学のコンソーシアム体制を形成していく必要性が明確になった。今後は、実際の研究開発や承認取得に向けた活動を通して実態把握されたいと考える。

2. PET 検査の一般診療への普及プロセスの国際比較 (担当 伊藤、本田、細野)

PET 検査の一般診療への普及プロセスの国際動向を調査するために、欧米での腫瘍 FDG-PET の保険償還の推移について調査を行った。欧米主要国の中で腫瘍 FDG-PET の保険償還の範囲が拡大されるプロセスが明らかになった。癌診療の標準化が進んでいる中でも、現時点で国によって腫瘍 FDG-PET の保険償還の範囲は多様であることがわかった。

我が国の新医療技術の健康保険収載に際しては、先進医療にデータ登録の義務を付加する改訂が考えられる。データ登録の効率化、迅速化のためには IHE テクニカルフレームワークを使用した、標準に基づく医療情報連携システムが必須であろう。

3. 我が国における指針作成のための研究 (担当 井上、伊藤、栗原 (宏)、栗原 (千)、森田)

現行の自動合成装置の薬事承認の仕組みを踏まえ、既承認 FDG 合成装

置の認知症への効能・効果の拡大を目的として実施する先進医療 B の申請をモデルとして、将来の薬事承認の迅速化に繋がるデータを収集するための研究内容と研究実施体制を検討した。一方、本邦から発信される臨床試験の信頼性を揺るがしかねない事例がつついており、臨床試験データの信頼性確保のための体制整備が急務である。医師主導型介入臨床試験においてはデータの質保証の ICH-GCP 対応が求められているものの、現実的な対応策についての検討は十分とは言えない状況である。介入臨床試験におけるデータの質保証体制構築に向けた具体的な対応策として、PET を用いた臨床研究を実施する際の学会 GCP 指針を検討した。

4. 各種ガイダンス・Q&A 等の作成 (担当 細野、脇、木村、栗原 (宏))

平成 23 年度に公表した薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準に関するガイドラインに対し、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て追補・改定を行った。また、学会 GCP 指針作成に向け、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や、②臨床試験データの信頼性確保といった、重要となる事項を各種ガイダンスに反映されるよう追補を行った。

D. 考察

PET 核医学は、工学、物理学、化学、薬学、医学の総合的統合によって初めて成立するものであるとともに、ヒトに関わる医

療として規制科学との関わりも必要な分野である。標準化は、科学と規制との接点にあって実用化には不可欠であり、今後とも重要な位置を占めるものと考えられる。

今年度実施した学会版 PET 薬剤 cGMP 基準に則した教育セミナー、及び教育訓練には関連する医療機関・研究機関から予想より多くの参加希望者があり、また施設認証に関しても積極的に希望される施設があるなど、本研究班で提唱する制度設計に実現可能性があることが確認された。

しかしながら、より多くの施設を包含した制度としていくためには、経費面を含めたさらに具体的な検証が必要と思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Tateishi K, Tateishi U, Sato M, Yamanaka S, Kanno H, Murata H, Inoue T, and Kawahara N: Application of ^{62}Cu -Diacetyl-Bis(N^4 -Methylthiosemicarbazone) PET Imaging to Predict Highly Malignant Tumor Grades and Hypoxia-Inducible Factor-1 α Expression in Patients with Glioma. AJNR AmJ Neuroradiol 34:92-99 Jan2013
- ・ Kobayashi N, Inaba Y, Tateishi U, Yukizawa Y, Ike H, Inoue T, and Saito T: New Application of ^{18}F -Fluoride PET for the Detection of Bone Remodeling in Early-Stage Osteoarthritis of the Hip. Clinical Nuclear Medicine Vol.00, Number 00, Month 2013
- ・ David J. Yang, Fong Y. Tsai, Inoue T, Mei-Hsiu Liao, Fan-Lin Kong, and Shaoli Song: Molecular Imaging-Guided

Theranostics and Personalized Medicine Vol.2013

- ・ 福喜多博義, 織田圭一, 白石貴博, 鈴木一史, 西田広之, 松本圭一, 寺内隆司, 坂本攝, 西尾知之, 井狩彌彦, 千田道雄, 木村裕一, 大崎洋充, 島田直毅がんFDG-PET/CT 撮像法ガイドライン 第2版. 核医学技術 33(4): 377-420, 2013
- ・ 栗原千絵子, 井上登美夫. 米国 PET 医薬品規制と審査・承認の動向—PET Drug American Dream World History (1)—. Rad Fan. 2013; 11(8): 108-111.
- ・ 栗原千絵子, 井上登美夫. 米国における PET 臨床試験ネットワークと開発戦略—PET Drug American Dream World History(2)—. Rad Fan. 2013; 11(9):118-121.
- ・ 栗原千絵子, 井上登美夫. 米国における PET 検査保険診療化の道筋とイメージング認証—PET Drug American Dream World History(3)—. Rad Fan. 2013; 11(10): 86-9.
- ・ 和泉洋人, 近藤達也, 福島雅典, 井上登美夫. 企画・構成 栗原千絵子. わが国の臨床研究と医療イノベーションの今後を見据えて. 臨床評価. 2014 ; 41(4) : 665-98.
- ・ 栗原千絵子. 1. アメリカン・ドリームワールド—それは日本にも出現するか? 特集: レギュラトリーサイエンスとは 『FDAの正体 上・下巻』 刊行記念シンポジウム報告. イザイ. 2014 ; No.23 : 5-8.
- ・ 栗原千絵子. FDAの実体と実態. 遙か. 2014 ; Vol.19. 73-8.

・ Hosono M, Saga T, Ito K, Kumita S, et al. Clinical practice guideline for dedicated breast PET. Ann Nucl Med. 2014 May 31 (Epub ahead of print) PMID: 24878887.

・ 細野 眞. α 線内用療法の現状と展望 Isotope News 2013; July:No711:2-7.

・ 芳原新也、細野 眞、稲垣昌代、任 誠雲、森元英夫、花岡宏平、坂口健太、山西弘城、伊藤哲夫. 223Ra 薬剤の汚染管理のための測定

Radioisotopes2013;62:9:659-665

doi:10.3769/radioisotopes.62.659.

・ 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 single adhesive bands. Jpn J Radiol. Nov;30(9): 706-12, 2012. DOI 10.1007/s11604-012-0121-4.

・ Osada H, Ohno H, Saiga K, Watanabe W, Okada T, Honda N. Appendiceal diverticulitis: multidetector CT features. Jpn J Radiol. Apr;30(3): 242-8, 2012. DOI 10.1007/s11604-011-0039-2.

・ Yanagita H, Honda N, Nakayama M, Watanabe W, Shimizu Y, Osada H, Nakada K, Okada T, Ohno H, Takahashi T, Otani K. Prediction of postoperative pulmonary function: preliminary comparison of single-breath dual-energy xenon CT with three conventional methods. Japanese Journal of Radiology, 31 (6) : 377-385, 2013.

・ 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. 核医学画像診断における非 DICOM 情報の DICOM 化による統合. 臨床核医学. 46 (2) 21-22, 2013.

・ 本田憲業、長田久人、高橋健夫、新保宗史、松田恵雄. 特集 第 26 回電子情報研究会報告 レポート作成を症例登録のきっかけにした画像診断ティーチングファイルシステムの構築. 映像情報. 46 (4) 344-345, 2014.

2. 学会発表

・ Matsumoto K, Suzuki K, Fukukita H, Ikari Y, Oda K, Kimura Y, Sakamoto S, Shimada N, Shiraishi T, Nishio T, Nishida H, Terauchi T, Senda M. Variability in PET quantitation within a multicenter studies in Japan. EANM'13 · Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Oct 18-23, 2013, Lyon

・ 栗原千絵子. 米国における PET 医薬品の開発と承認審査. PET サマーセミナー (PET 核医学分科会 臨床 PET 推進協議会 第 3 回全体会議) 2013.8.25 (日) 金沢.

・ 栗原千絵子. 分子イメージング PET 医薬品規制の国際動向 (米国の状況を中心に). 第 53 回日本核医学会学術総会 2013.11.8 (金) · 10 (日) PET 核医学ワークショップ 11.9 (土) 「分子イメージング戦略の現状と展望. 博多.

・ Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Im SW, Sakaguchi K, Yagyu Y, Komeya Y, Tsuchiya N, Tatsumi Y, Matsumura I. Heterogeneity of CD20 antigen

expression and glucose metabolism in correlation with therapeutic response in radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. SNMMI 2013 Annual Meeting. Vancouver, BC, Canada. June 8-12, 2013. J Nucl Med 2013; 54:(Suppl. 2): 180 (meeting abstract).

・ Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Im S, Sakaguchi K, Yagyu Y, Matsukubo Y, Ohno Y, Ikegami H. Therapy planning and dose prescription in radioiodine therapy for hyperthyroidism using SPECT/CT. October 19-23, 2013. Lyon, France. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40(Suppl. 2):S231(Oral 614)

・ Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Im S, Sakaguchi K, Yagyu Y, Komeya Y, Tsuchiya N, Tatsumi Y, Matsumura I. Association among heterogeneity of intratumoral anti-CD20 antibody distribution, glucose metabolism and therapeutic response in radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 19-23, 2013. Lyon, France. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40(Suppl. 2): S245(Oral 676)

・ Yuichi Kimura, Hiroyuki Nishida, Yasuhiro Ikari, Matsumoto Keiichi, Keiichi Oda, Tomoyuki Nishio, Hiroyuki Fukukita, Tomio Inoue, Michio Senda, "Qualification of PET Cameras and Imaging Sites for ¹¹C-Methionine PET on Brain Tumor in Japan", Annual Meeting of Society of

Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014, St Louis, MI, USA, 6/7-11, 2014.

・ 松田恵雄、新井均、宮野良介、本田憲業、長田久人、高橋健夫。国内初となるIHE-Jを採用した放射線部門システムの更新について。第25回電子情報研究会。

2012年9月28日、長崎新聞文化ホール

・ 本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史、渡部渉、大野仁司、岡田武倫、柳田ひさみ、河辺哲哉、清水裕次。レポート作成をトリガとしたティーチングファイル(TF)登録機能を有する、TFシステムの構築。第443回日本医学放射線学会関東地方会定期大会。2013年6月1日、東京コンファレンスセンター・品川

・ 本田憲業、高橋健夫、長田久人、渡部渉、清水裕次、大野仁司、岡田武倫、西村敬一郎、山野貴史、柳田ひさみ、河辺哲哉、上野周一、新保宗史、松田恵雄。レポート作成に連動したティーチングファイルシステム構築と今後の機能拡張について。第26回電子情報研究会。

2013年10月12日、名古屋国際会議場

・ 高橋智和、松田恵雄、本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史。PDIを利用した外部医療機関画像の取り込みシステムで見られるDICOM違反の当院での実情。第26回電子情報研究会。2013年10月12日、名古屋国際会議場

・ 松田恵雄、高橋智和、本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史。外部医療機関画像の一時保存システムの構築と運用結果について。第26回電子情報研究会。2013年10月12日、名古屋国際会議場

・本田憲業、清水裕次、松田恵雄、長田久人、高橋健夫、新保宗史、渡部渉、大野仁司、柳田ひさみ、河辺哲哉、市川賢一。レポート作成と連動したティーチングファイルシステムの構築。第 53 回日本核医学会学術総会。2013 年 11 月 8～10 日、福岡国際会議場

・松田恵雄、本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史、清水裕次、渡部渉、大野仁司、柳田ひさみ、市川賢一。院外からの画像取り込みに占める核医学検査画像の割合について。第 53 回日本核医学会学術総会。2013 年 11 月 8～10 日、福岡国際会議場

・松田恵雄、本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史、清水裕次、渡部渉、大野仁司、柳田ひさみ、市川賢一。院外から持ち込まれる核医学関連画像の統合時における DICOM 規格の違反状況について。第 53 回日本核医学会学術総会。2013 年 11 月 8～10 日、福岡国際会議場

・本田憲業。オンラインによる画像連携と外部保存における課題。第 33 回医療情報学連合大会。2013 年 11 月 21～23 日、神戸ファッションマート

・伊藤健吾。シンポジウム 1 多施設共同研究の現状「認知症に関する多施設共同研究の現状」

第 29 回 BFIC, 2013 年 9 月 7 日, 神戸
・伊藤健吾。研修医セミナー 期待が集まる脳 PET—認知症への応用—

第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2013 年 10 月 14 日、名古屋

・伊藤健吾。技師教育講演 3 核医学のエビデンス構築のためにやるべきこと
第 33 回日本核医学技術学会総会学術学

会, 2013 年 11 月 9 日, 福岡

・伊藤健吾。認知症に関する多施設共同画像研究の現状と今後の展望

第 171 回日本核医学技術学会東海地方会, 2014 年 1 月 18 日, 名古屋

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（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）
（分担） 研究報告書

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関する
レギュラトリーサイエンスの研究

【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】

PET 薬剤製造施設の監査制度と認証制度の運用

産・学・官コンソーシアムの設立

～PET 薬剤製造を中心に～

研究分担者 藤林康久 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター

研究要旨

PET 診断技術の実用化と普及には、PET 薬剤の臨床応用・実用化を実現するとともに、それらの製造に関する信頼性の確保と保証が不可欠である。本研究では、諸外国法令と日本の GMP 省令や治験薬 GMP を調査し、協力学会（日本核医学会）とともに作成した PET 薬剤製造基準に基づき、C-11-メチオニン各条を確定し公表するとともに、C-11-メチオニン製造基準準拠に関する試験査察を行った。また、現在治験が実施されている F-18 標識アミロイドイメージング薬剤について、開発企業ならびに協力学会とともに各条（案）を策定し、医療機器承認にむけた PET 薬剤製造に関する信頼性の確保に資する活動を行った。

A. 研究目的

①合成装置を用いた院内製造 PET 薬剤による核医学診断技術に係る規制体系、臨床応用に関する米国等の状況調査を引き続き行った。

②作成した PET 薬剤製造基準に基づき、教育研修プログラムを計画・実施するとともに、C-11-メチオニン各条を確定し公表した。また、F-18 標識アミロイドイメージング薬剤について各条（案）を策定した。

③同基準に従った PET 薬剤製造施設の機器・設備と運用について、前年度に設定した監査法に基づく監査を実施し、その有用性を評価した。

B. 研究方法

①文献調査、インタビューや e-mail による聴き取り調査、および米国・日本の関連学会等への出張調査を行った。

②C-11-メチオニン各条策定に際して、先進医療承認への活用を前提に議論を行い、治験に準じた薬剤品質の確保に必要な内容を決定した。F-18-アミロイドイメージング薬剤については、合成装置が医療機器承認において要求されるレベルを想定した各条案を策定した。

③PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造法の教育プログラムを実施し、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を支援するとともに、複数の施設に対して PET 薬剤製造基準の準拠に関する監査を行った。

C. 研究結果

①合成装置を医療機器と位置付けた日本独特の枠組みと、それを前提とした PET 薬剤院内製造の標準化プロセスについて、欧米における FDA 等規制当局や PET 薬剤開発企業等からも理解を

得られつつあると考えられる。医薬品として開発・臨床応用する道筋との齟齬を生じないように、また海外との共同開発にも支障を生じないように、さらに海外との情報交換を行いながら、学会の基準や支援体制を拡充しつつ、協力学会との連携を含めて産官学のコンソーシアム体制の形成を進める。

②従来の研究用 PET 薬剤に関して製造基準にしたがった監査体制が必要であるとの考え方に加えて、医療機器承認を得た合成装置を用いる場合についても基準と監査が必要であろうというコンセンサスが得られつつある。承認合成装置については研究用とは若干異なる製造管理体制が必要と考えられ、これらについても各条のみでなく製造基準の策定を進めるべきであり、協力学会と連携して作業を開始している。

③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、さらに 2 施設が学会監査による認証を受けた。今後は、医療機器承認を受けた合成装置による PET 薬剤製造に特化した製造基準ならびに監査システムの構築が必要と考えられる。

総括

PET 核医学は、工学、物理学、化学、薬学、医学の総合的統合によって初めて成立するものであるとともに、ヒトに関わる医療として規制科学との関わりも必要な分野である。標準化は、科学と規制との接点にあって実用化には不可欠であり、今後とも重要な位置を占めるものと考えられる。

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

厚生労働科学研究費補助金（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）
（分担） 研究報告書

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の
臨床応用に関するレギュラトリーサイエンスの研究
【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】
PET 薬剤製造品質管理者の育成制度の実施

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

平成 23・24 年度厚生労働科学研究にて策定した PET 薬剤製造基準準拠製造法を習得した製造管理者の養成拡大に向け、教育プログラムの内容を見直し回数を増加させるなど、一層充実させた。また製造基準適合性監査法の適切な運用法について、継続的に実施できる体制や費用、監査員の養成と運用の観点から協力学会とともに検討した。なお、製造基準や監査については、(独) 医薬品医療機器総合機構の職員の方々との有意義な議論を参考に運用を行っている。

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。そのため、別に頂いた厚労科研費において平成 23 年度に協力学会（日本核医学会）の協力の下、PET 薬剤製造基準を作成した。同様に平成 24 年度は、PET 薬剤製造基準準拠の確認方法として監査方法構築し、その妥当性及び適応性の検討を実施した。本研究では、平成 25 年度は、製造基準準拠製造法を習得した PET 薬剤製造管理者を多数育成するとともに、製造基準適合性の監査の体制について、監査員の育成など、継続して監査が実施できる体制の構築法を検討した。

B. 研究方法

(1) PET 薬剤製造管理者の育成
PET 薬剤製造基準準拠製造法を習得した病院内 PET 薬剤製造管理者の育成

放射線医学総合研究所にて、教育プログラムを実施した。

(2) 監査法の詳細設定

継続的に運用しうる製造基準適合性に関する監査体制構築の検討

下記①～④について、放射線医学総合研究所で監査体制を構築し、検討した。また確立した監査体制の運用による検証として、北海道大学で先進医療としての実施を検討している C-11 メチオニンの製造基準適合性監査を実施した。

① 監査品質の確保の方法

- ② 監査に必要な時間、人員、経費等の算出
- ③ 監査員の育成の方法
- ④ C-11 メチオニン先進医療前監査の実施

C. 研究結果

(1) PET 薬剤製造管理者の育成

PET 薬剤製造基準準拠製造法を習得した病院内 PET 薬剤製造管理者の育成

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 25 年度に 3 回（各回 2 日間コース）実施し、計 36 名、12 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）。

(2) 監査法の詳細設定

継続的に運用しうる製造基準適合性に関する監査体制構築の検討

⑤ 監査品質の確保

監査品質の確保のために監査品質管理基準を策定し、監査の責任体制、監査手順書および変更・逸脱・クレーム対応などの手順を定め、信頼しうる監査体制の原型を固めた。また、監査項目は厚生労働科学研究費補助金（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）GMP査察方針・手法の研究（平成19年度 分担研究報告書 規制管轄当局のGMP査察に関わる研究：GMP査察メモの最終案提案とシステム査察導入への課題と提案について）を元に、PET薬剤製造に合わせた内容を作成し、それを公開することで、監査の透明性も確保した。

- ⑥ 監査に必要な時間、人員、経費等の算出
実施した計6回の監査では、ある程度熟練した2名の監査員による監査において、平均必要時間はおよそ12時間（1.5日）であった。また、2名が実施した場合の原価費用はおよそ20万円と見積もった。関連学会において、監査の結果に得られる認証の有効期限は3年と設定しているため、例えばサイクロトロンを保有する150のPET施設すべてが3年毎に監査を受ける場合、平均して1回/週となる。つまり、監査員が年間のべ100名必要となり、監査を主業務とする機関が無い場合は、この100名分の労務を関連学会等のボランティアで実施しなければならない。

ボランティアで監査に参加する場合、一人あたり年に2回が限界と予想され（のべ2名分）、50名の監査員が必要となり、関連学会全体を考えても候補者が不足しかつ監査品質にも不安が残る。これらを考えると、公的機関が主務として監査を実施することが最も妥当な方法と考えられる。この場合、監査品質管理者1名および専任監査員3名が最小の監査チーム構成として必要となる。ただし、監査の依頼にはむらがあること、および、監査は薬剤毎であるため、年々監査数は増加することが予想されるため、徐々に規模の拡大が必要と考えられる。

⑦ 監査員の育成

監査員は製造基準を十分に理解し、施設訪問時に運用方法についても助言が可能な能力を有することが望ましい。また、監査側と被監査施設の円滑かつ円満なコミュニケーションも必要となる。そのための教育訓練法を模索するために、放射線医学総合研究所において、製造基準準拠製造の経験を有する10名の関連学会員の協力を得て、監査員養成用の教育訓練を実施した。教育訓練は、座学として監査品質管理基準の読み合わせ、および、模擬監査を行い、監査の概要について理解した後、実際の監査にオブザーバーとして参加し、正監査員として登録することとした。

⑧ C-11メチオニン先進医療前監査の実施

放射線医学総合研究所にて監査品質管理基準の設定や監査員の養成を行い、確立した監査体制において、北海道大学で先進医療としての実施を検討しているC-11メチオニンの製造基準適合性監査を実施した。結果は下記の通りである。

監査日時：2014年1月20-22日

監査時間：16時間

監査員：放射線医学総合研究所 2名

監査対象：C-11メチオニン

監査方法：全監査（6システム）

重要な指摘事項：4

指摘事項：29

監査品質や監査内容については問題は感じられなかったが、未承認PET薬剤合成機器を用いたPET薬剤製造の適合性調査であったために、バリデーションの内容確認等に多くの時間を費やされた。この点の解決策として、予め提出を依頼する資料の充実が必要と考えられた。また、施設に対する製

造基準教育について、指摘事項結果から判明した犯しやすい間違い等を積極的に指導することが必要と考えられた。

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の臨床応用に関する
レギュラトリーサイエンスの研究

【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】
PET 撮像施設の監査制度と認証制度の運用

研究分担者 千田道雄 先端医療センター研究所副所長

研究要旨

PET は、PET カメラの機種と撮像条件および被験者の状態によって集積の程度や画質が影響を受ける。したがって、PET 検査を PET 施設や PET カメラに依存しない普遍的な臨床検査法として確立するには、第一に検査法の標準化が必要であり、第二に用いる PET カメラが所定の性能を発揮し当該施設にて決められたとおりの標準的な方法で検査ができることを事前に確認する（撮像施設認証）ことが必要である。さらに実際に得られたデータをチェックする（データクリーニングと QC チェック）ことも重要である。PET 撮像施設認証においては、実際の臨床を模擬したファントム（模型）を用いて PET カメラの性能を確認するとともに、機器の点検、校正や撮像施設の管理責任体制の確認も行う。本年度は、認知症のための脳の FDG およびアミロイド PET 検査に関して、標準的撮像プロトコールに基づき、日本核医学会と協同で PET 撮像施設認証の仕組みを構築した。

A. 研究目的

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、待機時間（投与から撮像開始までの時間）、撮像時間、画像再構成法とそのパラメータといった撮像条件と、被験者の体重や絶食、安静状態などによって、画質や画像上の放射能集積量測定値が影響を受ける。

カメラの機種すなわち基本性能は施設によって異なり、機器が更新されることもある。カメラによって画像の分解能や画質が変われば診断精度も変わると考えられるので、全ての施設において同質の PET 検査ができるとは限らない。したがって、PET 検査を用いる臨床研究、特に普遍的な検査法としての確立を目指す場合には、撮像条件などの PET 検査方法（撮像プロトコール）を標準化してどこでも同質のデータが取れるようにするとともに（標準化）、PET カメラがしかるべき性能を発揮していることと、当該施設にて決められた方法で信頼性の高い PET 検査が実施できる体制が整っていることを事前に確認する必要がある（撮像施設認証）。

本分担研究では、日本核医学会と協同で検査法の標準化と、ファントム試験による撮像条件とカメラの性能評価法の構築、それらを含めた撮像施設認証制度を定めることを目標に、必要な項目や

手順を策定している。

本年度は、 ^{18}F -FDG およびアミロイドイメージング剤による認知症の PET 検査について、標準的プロトコールとファントム試験法を構築した。

B. 研究方法

^{18}F -FDG およびアミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 検査は、アルツハイマー病などの認知症の診断に有用であり、治療薬の開発にも利用されている。また、新規のアミロイドイメージング剤として ^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamol, などの多種の薬剤が開発され、今後さらに普及していくことが考えられる。しかし、薬剤ごとに投与放射能、待機時間および撮像時間が異なり、得られる画質に違いがあり、日本核医学会が PET 薬剤ごとに標準的撮像プロトコールを定めている。そこで、カメラ毎に最適な撮像条件を決めるためのファントム試験法について、多施設臨床研究「J-ADNI」プロジェクト（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）の撮像施設認定で実施されたファントム試験データを利用して、評価方法や基準を定めた。

ファントムは、脳 PET 撮像評価用のホフマン 3D 脳ファントムと、画像の均一性評価用の円筒型ファントムを用いた。また、定めたファントム

試験法にしたがって、先端医療センターの PET カメラ (Discovery PET/CT 690) でファントム試験を行い、ファントム試験基準に基づいて撮像条件を決定した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究ではなく、また個人情報扱わない。

C. 研究結果

C-1 ファントム試験プロトコール

ホフマン 3D 脳ファントム撮像は、エミッション開始時刻において PET カメラ視野内のホフマン 3D 脳ファントムに 20 MBq の ^{18}F 溶液を封入して設置し、視野外の放射能として円筒型ファントムに 80 MBq を封入して設置してから 30 分間のエミッション撮像を行うこととした (Figure 1)。

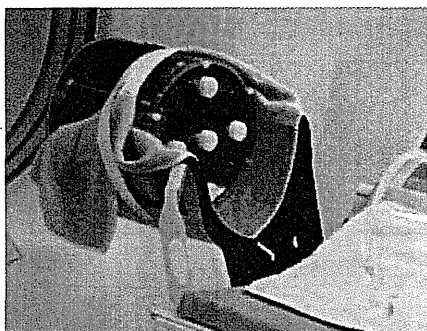


Figure 1. ホフマン 3D 脳ファントム試験

円筒型ファントム撮像はエミッション開始時刻において PET カメラ視野内の円筒型ファントムに 40 MBq を封入して設置してから 30 分間のエミッション撮像を行うこととした (Figure 2)。

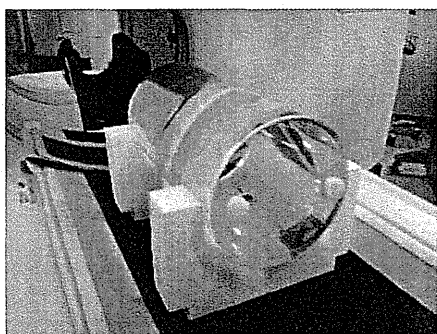


Figure 2. 円筒型ファントム試験

C-2 ファントム PET 画像の評価方法

以下の項目の評価を行うこととした。

- ・ ホフマン 3D 脳ファントム
 - 空間分解能
 - 灰白質と白質のコントラスト (%contrast)
- ・ 円筒型ファントム
 - 視野内均一性
 - 統計雑音 (変動係数 $CV=SD/Mean$)

C-3 ファントム PET 画像の評価基準

評価基準を以下のように定めた。

- ・ 空間分解能は、ホフマン 3D 脳ファントム PET 画像が、半値幅 8mm のガウスフィルタ処理を行ったデジタルファントム画像と同等かそれ以上であることを視覚的に評価する。
- ・ %contrast は 55%以上の数値が得られることを目標とする。
- ・ 均一性は、円筒型ファントム内の各所に設定した小 ROI の相対誤差が $\pm 5\%$ 以内であることを目標とする。
- ・ 変動係数は、円筒型ファントム内に設定した大きい ROI 内の画素値の $SD/Mean$ が 15%以下であることを目標とする。

これらの数値は、J-ADNI プロジェクトの撮像施設認定の際のファントム試験データを参考に決定した。以下に PET カメラ 25 機の %contrast のデータを示す (Figure 3)。

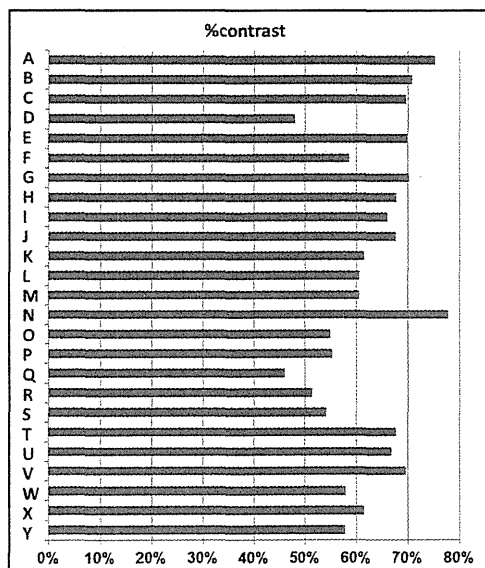


Figure 3. PET カメラ 25 機の%contrast 値

C-4 各薬剤の標準的プロトコールを想定した収集時間対応表

日本核医学会による FDG および種々のアミロイドイメージング剤の標準的投与量と撮像時間 (Table 1) に対応したファントム画像を得るために、放射能×収集時間が各 PET 薬剤での臨床撮像条件と同等になるようファントム PET 収集データから適当な収集時間を切り出し、ファントム画像を作成した。(Table 2, 3)。

Table 1. 標準的プロトコール

放射性薬剤	投与量	待機時間	撮像時間
^{18}F -FDG	185 MBq	30 分	30 分間
^{11}C -PiB	555 MBq	50 分	20 分間
^{18}F -Florbetapir	370 MBq	50 分	20 分間
^{18}F -Flutemetamol	185 MBq	90 分	30 分間

Table 2. ホフマン 3D 脳ファントム撮像データから切り出す収集時間

標準的プロトコール	切り出す収集時間
^{18}F -FDG	1800 秒
^{11}C -PiB	125~135 秒
^{18}F -Florbetapir	700~710 秒
^{18}F -Flutemetamol	245~255 秒

Table 3. 円筒型ファントム撮像データから切り出す収集時間

標準的プロトコール	切り出す収集時間
^{18}F -FDG	855~865 秒
^{11}C -PiB	60~70 秒
^{18}F -Florbetapir	340~350 秒
^{18}F -Flutemetamol	120~130 秒

C-5 特定のカメラでの画像再構成条件の決定

今回定めた基準に基づいて、先端医療センターの PET カメラ (Discovery PET/CT 690) でファントム試験を行った結果、基準をみだし良好な画質が得られる画像再構成パラメータを求めることができた (Figure 4)。

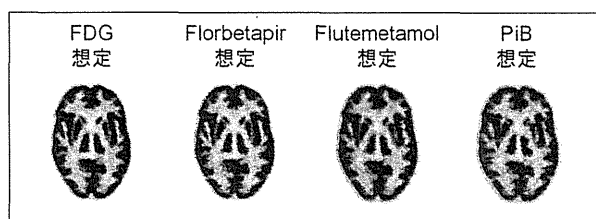


Figure 4. 各 PET 薬剤を想定したホフマン 3D 脳ファントム PET 画像

D. 考察と結論

今年度は ^{18}F -FDG およびアミロイドイメージング剤による認知症の PET 検査における標準的プロトコールに基づき、PET カメラの性能を評価するファントム試験法を考案した。また、考案したファントム試験法によって最適な画像再構成条件を求めることができた。現在、J-ADNI2 プロジェクトでは、すでに本標準的撮像プロトコールとファントム試験法を利用して、PET 撮像施設認証が行われており、多施設共同研究の基盤作りに有用であると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

福喜多博義, 織田圭一, 白石貴博, 鈴木一史, 西田広之, 松本圭一, 寺内隆司, 坂本攝, 西尾知之, 井狩彌彦, 千田道雄, 木村裕一, 大崎洋充, 島田直毅がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン 第 2 版. 核

医学技術 33(4) : 377-420, 2013

2. 学会発表

Matsumoto K, Suzuki K, Fukukita H, Ikari Y, Oda K, Kimura Y, Sakamoto S, Shimada N, Shiraishi T, Nishio T, Nishida H, Terauchi T, Senda M.: Variability in PET quantitation within a multicenter studies in Japan. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Oct 18-23, 2013, Lyon

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし