

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撮像施設認証と施設監査と認証制度の運用

研究分担者 久下 裕司 北海道大学アイソトープ総合センター教授

研究要旨

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。

A. 研究目的

本分担研究は、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する。この目的を達成するため、医療ニーズの高いPET薬剤であるC-11メチオニンを対象とし、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^(注)（規格案）の妥当性を検証するとともに、課題を抽出する。また、その課題を解決したC-11メチオニンの標準規格を策定する。

^(注)（平成23,24年度研究事業）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（井上班）報告

B. 研究方法

1) 規格案の妥当性検証と課題抽出

日本核医学会分子イメージング戦略会議

の下に設置されたPET薬剤基準小委員会、C-11メチオニン規格設定作業チーム、及び北海道大学、大阪大学において、実際の製造・品質試験等も含めて規格案の妥当性の検証と課題の抽出を行った。

2) C-11メチオニンに関する「日本核医学会院内製造PET薬剤基準」の策定

PET薬剤基準小委員会、C-11メチオニン規格設定作業チームにおいて、抽出された課題を精査し、同規格の改定案を策定した。本改定案を日本核医学会理事会・分子イメージング戦略会議にて検討した。

C. 研究結果

1) 規格案の妥当性検証と課題抽出
検証の結果、以下の課題が抽出された。

① 製法について

規格案では、多種の合成法に対応した規格を定めているが、合成法や精製法が異なる

ると、最終製剤に混入する不純物も異なる。ひとつの規格や分析法ですべてをカバーすることは困難と考えられる。したがって、多種の合成法に対応した規格ではなく、単一合成法に対する規格を定めるべきである。

② 純度試験について

- ・システム適合性試験を追加すべきである。
- ・逆相 C18 カラムとキラル選択性移動相 [L-proline/ Cu(OAc)₂]を用いる HPLC 法は、検証作業が不十分であるので放射化学的光学純度試験法から削除すべきである。

2) C-11 メチオニンに関する「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」の策定

PET 薬剤基準小委員会、C-11 メチオニン規格設定作業チームにおいて作成された下記改定案が日本核医学会分子イメージング戦略会議・理事会にて承認された。また、「各条」として「¹¹C-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)」が核医学会ホームページに掲載された。

なお、他の合成法を用いた合成装置で、先進医療あるいは治験申請へと進むものが具体的に出てくれば、それらの合成法にあわせた規格を各条に追加することとされた。

① 製法について

【改定案】

本品は、炭素 11 を用いて、気相法により [¹¹C]メタンを [¹¹C] ヨウ化メチルとし、これをトリフルオロメタンスルホン酸銀中に通じ [¹¹C]メチルトリフレートを製する。 [¹¹C]メチルトリフレートを用い、固相合成法により塩基存在下、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(¹¹C)を精製した後、注射剤の製法により製する。

【旧規格案】

本品は、炭素 11 を用いて製した [¹¹C]ヨウ化メチル (¹¹CH₃I) または [¹¹C]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(¹¹C)を精製した後、注射剤の製法により製する。

② 純度試験について

- ・下記試験におけるシステム適合性試験を追加

純度試験

- (1)放射化学的異物・放射化学的光学純度(HPLC法)
- (4)残留溶媒(ガスクロマトグラフィー)

- ・放射化学的光学純度に関する下記分析法を削除

逆相 C18 カラムとキラル選択性移動相 [L-proline/ Cu(OAc)₂]を用いる HPLC 法

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

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撮像技術者の育成制度の実施

研究分担者 木村裕一 近畿大学・生物理工学部

研究要旨

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。

A. 研究目的

PET 画像を画像診断に供するためには、画像の定量性や再現性を確保する必要があり、このためには、日本核医学会が運用する、撮像に関する監査認証制度が必要となる。

我々はこれまでに、監査制度の実現に必要なもの、カメラやその周辺機器の性能を評価するための手順を作成し、また装置や被験者の適切な管理の実現性を確認するための監査制度、PET 撮影技術者の育成制度を設計してきた。

本研究では、脳腫瘍診断に使用される ^{11}C -メチオニンをプローブとした PET 撮像を対象とした PET 撮像に対する監査を、これまでの研究で設計したファントム及び監査制度を用いて実施し、PET 撮影技術者の育成制度の妥当性を検証した。

B. 研究方法

B-1. 脳腫瘍撮像の特徴とファントム

脳腫瘍に対する PET 撮像を撮像を既に広く実施されている体部癌と比較した場合、以下の特徴を要する。

- 1) 画像診断で期待される腫瘍領域に対する検出能は、体部癌の 1 cm に対して 7.5 mm 程度と小さい。
- 2) 組織の放射能濃度を直接反映する SUV ではなく、健常部位に対する放射能濃度の相対値が画像診断に使用される。従って、SUV の算出に必要な PET による放射能濃度の測定値に対する精度よりも、均一性が重視される。
- 3) 腫瘍が存在する可能性が有る領域が MRI や CT の画像を使用することで予め分かっている場合が多い。従って 7.5 mm の検出能の判定において、同時に撮影した CT の画像を併

用可能である。

以上を考慮して本研究では、次の特徴を持つ自作のファントムを使用した。ファントムの全景を Fig. 1 に示す。

このファントムは体部に対する PET 画像の評価では定着している NEMA IEC Body ファントムを基本とし、必要な修正を加えた。即ち、寸法は頭部に因んで、直径及び長さ共に 20 cm の円筒形とした。また、ファントムの内部には、目標直径である 7.5 mm を含む 6 種類の直径を有する中空球を懸下し、内部には背景よりも高い濃度の放射能を満たすことで脳腫瘍を模した。また、均一性や SUV の絶対値の評価に使用するために、ファントムの他端は背景のみの円筒ファントム様とした。

Fig. 2 に、このファントムの典型的な PET 及び CT 画像を示す。

B-2. 監査手順

監査では、ファントムを使用したカメラの性能評価に加えて、PET 施設の撮像体制が定量撮影の実施に耐え得るかを検証するための、以下の項目に対する調査を実施した。

カメラや周辺機器に対する点検。精度管理のための調整の実施。体重や投与量の測定環境や手順に対する合理性。

C. 研究結果

メチオニンに掛る先進医療 B に参加した 12 施設に対して、撮像に対する監査を実施した。

そのうち 2 施設は CT を有しない旧式のカメラであったために、以下の評価からは除外した。残り 10 施設に対する結果を、Table 1 に示す。

また、今回の監査では、PET 施設側が既に使用している撮像条件及び再構成条件の下での画像を対象としており、必ずしも最良の撮像が行われているわけではなかった。しかし監査の結果に対する判定基準は、現状でもほぼ過半数の施設が合格し得る水準であったこと、撮像条件や再構成条件の最適化によって、画像の定量性及び画質の改善が期待できることから、より多くの施設の合格が期待できること考えられる。従って、本研究で考案した判定基準は、合理的なものであると考えられる。

これまでの我々の研究では、ファントムの設計や制度設計を行ってきたわけだが、本研究ではこれを更に進め、実際の監査を実施した結果、現行制度でも監査が実際に運用可能であることが示されたことに加え、監査結果に対する判定基準の合理性を示すことができた。

今後は、アミロイドイメージングや FDG の認知症診断への適用、更には、体部癌に対する撮像への拡大を行い、PET 撮影技術者の育成制度に反

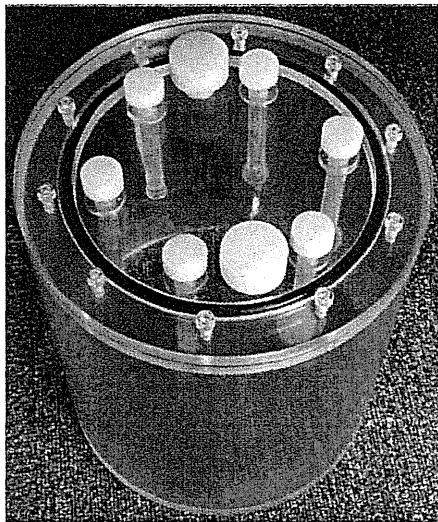
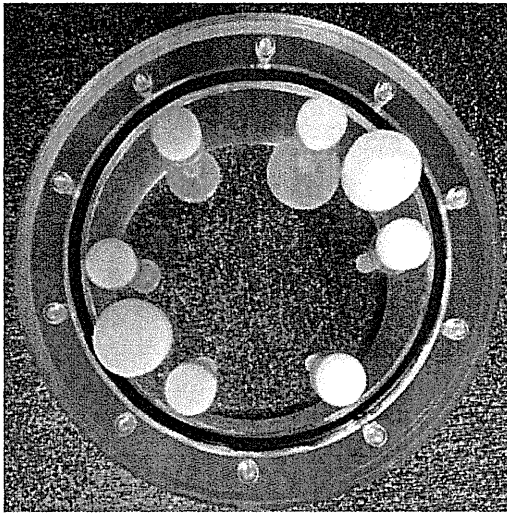


Figure 1 脳腫瘍用ファントムの外観

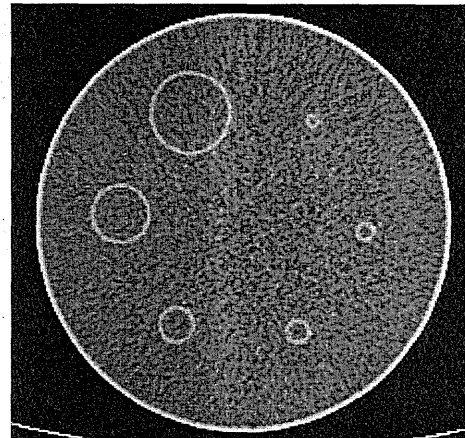
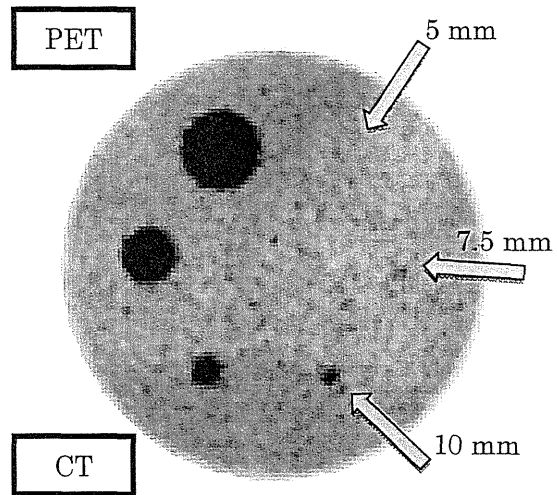


Figure 2 脳腫瘍用ファントムの画像例

Table 1 監査項目毎の合格施設数

項目	合格率 [%]
7.5 mm ホット球の視認性	60
コントラスト	70
部分容積効果	90
SUV の絶対値精度	60
SUV の均一性	50

SUV の均一性を除いて過半数以上の施設が合格となった。

映していく。

D. 研究発表

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 ^{11}C -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.

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

【諸外国の状況調査と学会 GCP 指針の作成準備】

PET 検査の臨床的評価法に関する海外動向調査

研究分担者 齊尾千絵子（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

研究要旨

本年度（2013年度）調査では、米国のPET医薬品新規制の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、下記のように調査結果が得られ、検討を行った。

1. 米国では、前年度までに調査対象とした米国食品医薬品局（FDA）、米国薬局方（USP）、国立がん研究所（NCI）、核医学分子イメージング学会（SNMMI）、国際核医学認証委員会（ICANL）の他、国立メンタルヘルス研究所（NIMH）を、本研究班分担研究者とともに訪問し、2012年6月に施行されたPET医薬品新規制の実施状況として、FDAの査察が順次進められ、現場でもこれに対応した体制整備が進められ、複数の企業、医療・研究機関がPET医薬品の承認を取得している状況を、前年度に引き続き調査した。

2. 韓国では、規制当局と韓国核医学会の間で、PET医薬品のGMP規制の方向性について折衝を重ねており、明確な結論はまだ出ていないようであった。規制当局はPIC/S対応のため、PET医薬品GMPとの関係が再検討されている様子であった。

3. 日本においては、前年度までの米国調査結果をまとめて日本国内誌に論文発表した他、PETサマーセミナー、日本核医学会の学術集会において本研究事業の海外調査の報告、ブースにおける情報提供などを通じて、国内専門家との意見交換・情報収集を深めた。また、学会におけるGCP的な対応を示す「臨床試験の信頼性確保のための考え方」について一部修正、理事会承認を得た。「非臨床安全性試験基準」のQ&Aについても検討を進めた。

4. 以上を踏まえて、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に、さらに海外調査を進めながら、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、前年度に引き続きさらに明確になり、これを踏まえて提言とすべき事項を抽出した。特に、米国の新規制の運用状況を調査した結果、日本の現在の規制体系は大きな齟齬を生じる可能性は少ないと予想しうることが見出されたことは重要な知見であり、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ると考える。

A. 研究目的

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の調査として、本年度（2013年度）は、米国の状況については前年度の調査で得られた情報の追加追跡調査を行う他、韓国について追加的情報収集を行い、さらに、日本核医学会「臨床試験の信頼性確保に関する考え方」の改訂を行い、「非臨床安全性試験に関する考え方」のQ&A 作成を進め、これらに基づき、PET 医薬品規制、承認審査のあり方の諸外国の状況を鑑み、日本での枠組みづくりに必要な論点を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

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・韓国・日本では下記の出張調査を行った。

1. 米国（本研究事業出張費により、下記を訪問：2014年2月6日～11日）
 - ・米国核医学分子イメージング学会（SNMMI、バームスプリング、2/6-8）
 - ・米国食品医薬品局（ワシントン DC、シルバースプリング、2/10）
 - ・IAC Nuclear/PET（メリーランド、2/10）
 - ・米国薬局方（USP：The United States Pharmacopeial Convention、メリーランド、2/11）
 - ・米国国立がん研究所（ベセスダ、2/11）
 - ・米国国立メンタルヘルス研究所（National Institute of Mental Health（ベセスダ、2/11）

2. 韓国（本研究事業出張費によらず、下記を訪問：2013年8月26, 29日）

- ・Seoul National University（ソウル、8/26）
 - ・Asan Medical Center（ソウル、8/29）
3. 日本（本研究事業出張費により、以下に参加、発表および学会ブース対応：2013年11月8～10日）
 - ・PET サマーセミナー（金沢、2013年8/25 金沢、本研究事業出張費によらない）
 - ・日本核医学会学術総会年会（博多、11/8-10、本研究事業出張費による）

また、日本においては国内雑誌に米国調査結果を発表することを通じて日本の合成装置製造販売企業の状況についても米国との比較において調査を行うこととした。さらに、研究班員との会議における議論によって、「臨床試験における信頼性確保の考え方」「非臨床安全性基準に関する Q&A」に関する検討を進め、これらを踏まえて本研究班としての政策提言に盛り込むべき事項を抽出することとした。

C. 研究結果

本調査において、合成装置を医療機器として承認するというスキームを持つ国は現在までに他に見出すことができていないため、諸外国についての調査結果は、医療機関内において合成を行う場合も含めて、PET 医薬品の規制、承認審査体制として記述する。

1. 米国、2. 韓国、3. 日本の出張報告および、3との関連で日本国内で行った調査・検討・発表、4. としてこれらの調

査に基づく今後の政策・体制構築に関する提案の論点を、以下に記す。

なお、本調査結果は、インタビューによる情報収集を含み、多くの調査結果は電子メールや関連文書による確認を行っているが、一部に、未確認の伝聞のみの情報を含むため、情報の活用においてはこの点に留意されたい。また、情報収集はできたが情報提供者との確認作業が未了のため詳細記載できない事項もありため、今後さらに確認作業を行って公表していきたい。

1. 米国

● 2月6日（木）～8日（土）SNMMI Mid-Winter Meeting

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 主催の Mid-Winter Meeting に参加（会場：Renaissance Palm Springs Hotel, Palm Springs, CA, United States）、セッション聴講および SNMMI リーダーシップ、SNMMI-CTN (Clinical Trial Network) メンバーとの会合により以下のような情報を得た。

2012年6月新規制施行後の状況は、研究施設等で NDA の取得は著しくはないが進んでおり、また、商業的製造ラボの NDA 取得は進んでいる。FDG の医薬品としての価格が下がっており、研究施設にとっては GMP 施設整備のコストをかけるインセンティブが少ないようである。

IND か expanded access IND への移行はあるが、どちらも大きくは変わらないので IND に移行するところも多い。expanded access ならば患者に費用請求もできる。

各種セッションを聴講した中で最重要だったのは、前年の Mid-Winter Meeting と同じオーガナイザー・講演者の構成による NDA/ANDA についてのセッションで、企業、アカデミアから報告があり、FDA から音声参加があった。企業からの報告では、オレンジブックから検索した NDA/ANDA 取得 PET 医薬品のリストが示され、FDA の査察マニュアルも紹介された。複数の医療機関における新たな NDA 取得が実現している様子を確認できた。

病院として NDA を取得した機関からの報告では、前年の発表からのバージョンアップ情報として FDA 査察を受けた経験、現場の実情が紹介された。セッション後に発表スライドの提供を受けることができた。

米国の PET コミュニティでアライアンスを組んで NDA 取得の促進のための調査や情報共有が進められている様子も紹介され、FDA からの音声参加もまじえて議論が深められた。

SNMMI-CTN の臨床試験ネットワーク戦略の最近の展開としては、⁶⁸Ga-Dotatoc の IND をバンダービルドが最初に出したが、これの IND を SNMMI として申請し、臨床試験ネットワークを展開しているとのこと。以下は、ニュースレターからの抜粋。

(⁶⁸Ga-Dotatoc について SNMMI ニュースレターからの抜粋)

68Ga-Dotatoc が FDA のオーファン指定を受けた。

2013年8月12日、CTN は FDA に ⁶⁸Ga-Dotatoc のオーファン指定を申請した。その適用は Orphan Drug Act (ODA) と 21CFR316 の該当する規定—患者数が 20 万人以下、または米国市場で利用可能に

するまでの開発費に見合う収益が期待できない。－を満たさなければならない。NET(neuroendocrine tumor)の米国での有病率は2008年で35/100,000であり20万人に達していない。

10月29日、FDAは同薬によるNETマネジメントについてオーファン指定を与え、同薬に対する期待が高まり、CTNは国内外の研究者・政府機関・企業と情報交換し、同薬の使用を促進している。CTNではDOTA臨床試験を開始する施設を支援するため、使用基準、撮像マニュアル、症例報告書の書式、などの共同開発を進めている。

(Christina KissによればFDAとのNDA会議が4月にある?→非公開情報。この種の情報はFDAに質問してはならない。)

68Ga-Dotatoc の適応である患者会代表 Josh Mailman の巻頭論説

地元のカリフォルニア大学サンフランシスコ校でのチームによるケアは素晴らしかったが待つ以外にない状態がありカナダのトロントでの国際患者会議に出席してRichard Baumの講義を聴き、Baumの許しを得てドイツに行きスキャンを受けた。Octreoscanでは2日かかるどころ4時間で済み、Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)の適応であることがわかった。その後国際会議でEric Liu, Vanderbilt Universityが最初のIND申請をするらしいこと、IowaのTom O'Dorisioのチームが2番手のINDを承認されそうなのことがわかった。UCSFのHenry VanBrocklinと偶然出会い地元でこの治療を受けることになった。SNMMIの2012Mid-Winter や Miami, 2012 VancouverでのAnnual Meetingなどで

CTNによるNDAに向けて共通プロトコルやIND書類などの作成を含む議論が重ねられた。

●2月9日(日)～11日(火)

Washington.D.Cにおいて、以下を訪問、情報収集した。

●FDA 2月10日(月) 12:30-14:30

Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Food and Drug Administration

事前に質問リストを送付、FDA側の回答者、回答内容を会合前にFDAにおいて吟味いただき、これに基づき質疑。

最重要のGMP査察については、査察を始める前に査察官の訓練を行ったこと、最初は対応に不一致があったり、厳格すぎる面もあったが、改善され、訪問時までに130施設からNDAまたはANDAの申請があり、半分を査察したとのことであった。通常、1回の査察に2人の査察官(1人のこともある)があたり、3日間かけて行うとのこと。

企業とアカデミアではコンプライアンスに対する理解度が違うが、供給規模に応じた柔軟な対応を行っている様子が伺われた。他、無菌操作方法、非臨床試験、同等性の保証、スキャナ・バリデーション、多施設共同研究などに関するFDAの考え方を確認した。

●IAC Nuclear/PET 2月10日(月) 16:30-18:00

Intersocietal Accreditation Commission (IAC) Nuclear/PET

IAC は、MIPPA (Medicare Improvements for Patients and Providers Act) に基づき高度なイメージング技術 (PET、SPECT、CT、MRI など) を用いた診療に対する認証機関として当局 (Center for Medicare Medicaid Service) に認められている。一般的な病院認証は Joint Commission が行っているため、病院以外でイメージング診療を行う施設が対象となっている。認証は1つの施設について約 12 か月かけて行う。認証機関としての ISO を 2013 年 9 月取得したとのこと。認証プロセスの詳細について情報を得た。

●USP 2月11日(火) 8:00-10:30

The United States Pharmacopeial Convention

2012年6月に新規制が発効したのに応じて SNMMI の薬局方委員会メンバーが共著論文を発表し、USP 掲載の 12 の PET 医薬品のうち未承認の 8 薬剤のモノグラフを USP から削除するかまたは無効と位置づけるべきであると勧告した (Schwarz S, et al. The Future of USP Monographs for PET Drugs. JNM 2013; 54(3): 472-5.) ことに対する USP の見解を尋ねたところ、USP としてはモノグラフを削除すべきであるとは考えていない、暫定措置は失効し商業的販売・臨床使用はできなくなったが、研究や expanded access IND で参照されることは禁じられていない、との考え方が示された。ただし、今後新たに NDA/ANDA が取得されると NDA ホルダーがモノグラフを申請することが期待される、それに応じて USP 内の委員会でも内容を審査し新たなモノグラフ掲載や既存のモノグラフの改

訂が行われているであろう、とのこと。

●NCI 2月11日(火) 14:00-16:00

National Cancer Institute (NCI)

NCI による Shared-IND 戦略、臨床試験ネットワーク、異なる撮像機器を用いた多施設共同臨床試験における画像の標準化のプログラムに関し紹介された。NCI の IND を活用して多数の臨床試験ネットワークをリードし、臨床試験のプロトコル、質管理、統計解析などもチームで対応している様子を伺った。

●NIMH 2月11日(火) 16:30-17:30

National Institute of Mental Health

NCI のような後期臨床開発や多施設共同試験を展開する戦略はとっておらず、早期バイオマーカー探索に特化した研究体制であるため、NDA/ANDA 申請は行っていない。このため、NDA に対応した GMP 査察は受けていないとのことで、研究のみに従事する施設とが明確に区分されている米国の体制が PET 医薬品の新規制の施行によってさらに明確になっている様子が伺われた。

2. 韓国

韓国については、前年度の調査で、米国と同様に医療機関が NDA を取得し他機関への供給が可能であること、バルクで供給して医療機関内でフレキシブルな用量で使うことができること、韓国核医学会と規制当局 KFDA とが PET 医薬品用の GMP について折衝を重ねていることなどが明らかになったが、こうした情報提供をいただい

た Asan Medical Center の Seung Jun Oh 氏を訪問し (Seoul National University では核医学部を訪問、Oh 氏から得ていた情報を追加的に確認する形となった)、他施設に供給している医療機関内の PET 医薬品製造設備を見学の上、各種規制文書等も閲覧しつつ、現状についての聞き取り調査を行うことができた。しかしながら、学会と規制当局の折衝の過程が微妙であり、Oh 氏からの聞き取り調査内容についても文書による確認が未了であるため、本報告では最小限の記載にとどめ、今後さらに調査・確認を継続する。

韓国では、PIC/S 対応を進めているため、PET 医薬品の GMP については、院内製造である場合のルールを当局と学会が協議して作成しようとしていた前年度までの状況が、やや変化している様子であった。院内製造においては FDA や欧州核医学会の PET 医薬品用 GMP を参考にして学会が提案をしていたが、PIC/S 対応を院内製造においても求められる可能性があるという方向性と、これには無理があるため院内製剤は特別な規制なしという方向性とが伺われた。また、放射性医薬品の非臨床安全性試験については詳細な規制文書を確認の上状況把握することができた。医療機関で製造した PET 医薬品を他機関に提供するという行為は、制度上可能であるが、実際に行われている件数は稀であり、一般的な行為ではない様子であった。

3. 日本

下記の発表・出張・文書作成作業を行った。

①PET 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 年 8 月 25 日 (日) 金沢 (本研究事業出張費によらない) において、米国訪問調査の結果を対外発表、日本国内の現場担当者との議論を深めた。

②第 53 回日本核医学会学術総会 2013.11.8 (金)・10 (日) 期間中の PET 核医学ワークショップ 11.9 (土) 博多 (本研究事業出張費による) において、上記に引き続き米国訪問調査の結果を対外発表、日本国内の関係者との議論を深めた。また、この学術総会中に、日本核医学会戦略会議としてブースを出し、本研究班の成果による PET 医薬品製造、PET 撮像の標準化スキームを広報、現場担当者との意見交換を深めた。①②を通じて ARO (academic research organization) を構成していくための日本国内の PET 医薬品製造および診療の現場担当者との情報交換・交流による地盤を築くことができた。

③研究班会議において、下記文書の検討を深めた。

・「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」の追補 2 としての、「臨床試験の信頼性確保のための考え方」 (2014 年 1 月 14 日改訂)

・「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」のうち「非臨床安全性基準」の Q&A の作成 (本年度中に検討を深めほぼ完成したが、理事会承認は未了)

「臨床試験の信頼性確保のための考え方」は、学会版 GCP とも称することのできるもので、薬事法に基づく GCP 省令におけるモニタリングと監査の内容の骨格のみを簡潔に 2 頁ほどにまとめたものであるが、製薬

企業における担当者のレビューも得て、医療機器における信頼性確保の国際基準の動向なども反映し、改訂した。製造・撮像の標準化のような形で現場を監査し認証するという体制は現状では想定していないが、今後要請が高まってくると思われる、臨床研究のデータの信頼性確保のための必要事項を簡潔にわかりやすく示す文書として、当面は啓蒙的な機能を持つものである。

「非臨床安全性基準」の Q&A は、「非臨床安全性基準」の解釈についての現場に即した運用について学会の考え方を明らかにしてほしいという薬剤製造現場からの要望を受けて作成に着手しているものである。研究班内の議論のみで Q&A を作成することに懸念があったが、本年度の米国 FDA 訪問調査を経て、米国 FDA としての非臨床安全性試験に関する考え方に対する理解を深めることができたため、本 Q&A をほぼ完成させることができた。今後、最終化のための確認作業を本研究班内で行い、日本核医学会理事会承認を得て公表する予定である。

④以下の論文発表・座談会刊行を行った。

・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.

論文作成作業を通じて、米国訪問調査の結果については、日本語論文の草稿を英訳し米国で訪問対象となった関係者に確認してもらった作業を経て、前年度の調査結果に対する確認作業を行えただけでなく、米国の専門家との交流をより深めることができた。また、米国における PET 医薬品承認状況と、日本国内における合成装置の医療機器としての承認状況を比較するため、日本国内の合成装置製造販売企業より情報収集し、比較表を作成することができた。

座談会では、本研究の主任研究者である井上登美夫と、首相補佐官で医療健康政策を担当する和泉洋人氏、医薬品医療機器総合機構の近藤達也理事長、文部科学省の橋渡し研究事業をリードする福島雅典氏との議論において、日本核医学会では臨床研究における学会主導の GMP・GLP・GCP 体操を構築している現状を踏まえ、今後設立される「日本版 NIH」の課題となるべき省庁横断的な研究課題が豊富にあること、学会主導で ARO 体制を築いていくことの必要性和実現可能性を確認することができた。

4. 上記を踏まえた総括と提言事項の抽出

以上を踏まえて、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に、さらに海外調査を進めながら、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、前年度に引き続きさらに明確になり、これを踏まえて提言とすべき事項を抽出した。

特に、米国の新規制の運用状況を調査した結果、日本の現在の規制体系は大きな齟齬を生じる可能性は少ないと予想しうることが見出されたことは重要な知見である。これ以降は、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ることになるであろうと考える。

以下に、まとめと、今後の政策提言に盛り込む事項として抽出された事項を記す。

①「米国は薬、日本は機器承認で多国籍治験／臨床研究やブリッジングに齟齬はないか？」という検討課題に対して：

・米国では、現状では、短半減期の PET 医薬品が他国で製造され米国市場に多数入ってくることは想定していないため、FDA は申請に応じた他国の製造・撮像環境に対してコントロールすることは想定していない様子であった。ただし、多国籍共同研究などを進めていく場合に、制度的には FDA が日本国内の PET 医薬品製造・撮像施設を査察することは実施可能なので、実際の試験や申請を進めてみないとわからない面はあるため、米国とのハーモナイゼーションについては、今後もさらに調査・検討が必要である。

・異なる施設での薬剤製造・撮像データの同等性については米国は予想していたよりは厳格でないという印象であったが、これと同時に、PET 用に特別に規定している部分以外は、通常の医薬品と同じ (patient is the same) というスタンスを FDA がとっていることが確認された。

・米国では医療・研究機関も含む施設ごとの NDA/ANDA 申請・査察・承認が目標 (2012.6 までの申請は 2015 末までに完了) に向けて着実に進められている。

②日本では、核医学会戦略会議が、米国 FDA の PET ワーキンググループと、SNMMI-CTN 的機能の両方を担う体制として拡充しつつある。今後、FDG のみならず新たな PET 医薬品の開発・診療への導入が世界的に進んでいくことが予想される中、米国に匹敵する日本国内の開発・臨床応用を進めていくためにも、学会を中心とし産官学連携による ARO 体制を拡充していくことの必要性が高いことはより強く認識された。

③分子イメージングを活用する新規医薬品医療機器開発においては、多分野の交流とネットワークによって実現すべき課題が多々あることを、米国調査によってより詳細に見出すことができた。日本においては、「日本版 NIH」が新法により設立されるころであり、その課題となる省庁連携によるプロジェクトの素材が豊富にあることも確認された。

④今後の疫学・臨床指針統合に照らして、日本核医学会としての臨床研究の信頼性確保のあり方を検討していくべきこと、その意味でも ARO 機能を拡充していく必要性と方向性が明確になった。

E. 結論

米国、韓国の規制状況を調査し、日本国内においても本研究事業の成果発表を進めたことにより、合成装置を医療機器として承認する体制を、海外との齟齬のない形で

順調に進めていく方向性が明らかになった。そのためには、日本核医学会による薬剤製造・撮像の監査・認証スキームをより確実なものとし、今後も海外調査により、とりわけ米国における PET 医薬品の院内製造の査察体制および産学連携による新規 PET 医薬品の開発・承認の進捗状況の動向を把握しつつ、日本核医学会を中心とした産官学コンソーシアムを形成し、国際的な協調体制を拡充するとともに、日本国内において患者にとって必要な PET 医薬品の適正な診療体制に帰結する研究・開発体制を確立していく必要性、実現可能性が明確になった。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 栗原千絵子. FDAの実体と実態. 遙か. 2014; Vol.19. 73-8.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.

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（H25-医薬一指定-014）

【諸外国の状況調査と学会GCP指針の作成準備】

PET検査の一般診療への普及プロセスの国際比較

研究分担者 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

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。

A. 研究目的

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（PET/CTを含む）を例として取り上げて、その保険償還の推移について調査を行った。

B. 研究方法

欧米での腫瘍FDG-PETの保険償還につき文献調査およびインタビューによる聴き取り調査を行った。

C. 研究結果

2003年における欧州各国の腫瘍FDG-PETの保険償還を参考文献1)から引用する（B ベルギー、NL オランダ、F フランス、UK イギリス、I イタリア、DK デンマーク、FIN フィンランド、CH スイス、E スペイン、A オーストリア、D ドイツ）。調査対象の多くの国で既に幅広い癌腫に保険償還がなされていたが、ドイツ、オーストリアで保険償還がなされていない。なお、この2003年という時期は、日本で2002年春から腫瘍FDG-PETの保険償還が始まったのと同様時期である。

Tab. 2 PET in der Onkologie: vergütete Indikationen in Europa
+: akzeptierte Indikation, !: Priorität bei der Bewertung der Effektivität und des Outcomes, !!: PET als Standarduntersuchung, (+): akzeptierte, aber selten nachgefragte Indikation, *: kein offizieller Indikationskatalog, CUP (carcinoma of unknown primary): Karzinom eines unbekanntem Primärtumors, NSCLC (non-small cell lung cancer): nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
**.: Belgien: NSCLC (Diagnose benigne oder maligne, D; prätherapeutisches Staging, St; Nachweis eines Rezidivs oder Restaging bei Rezidiv, Re), kolorektales Karzinom (Re), Kopf-Hals-Tumoren (Re), Lymphom (St; Re), Melanom (St; Re), Ösophaguskarzinom (St), Pankreaskarzinom (D; St; Re), Ovarialkarzinom (Re), Hirntumoren (Re)
***.: Schweiz: kolorektales Karzinom (Re)

	B**	NL*	F*	UK*	I*	DK	FIN	CH***	E	A	D
NSCLC	+	+!!	+!	+	+	+	+	+	+		
kolorektales Karzinom	+	+!	+!	+	+	+	+	+	+		
Kopf-Hals-Tumor	+	+!	+!	+	+	+	+		+		
Lymphom	+	+!	+!	+	+	+	+	+	+		
Melanom	+	+	+!	+	+	+	+	+	+		
Ösophaguskarzinom	+	+!	+	+	+	+	+		+		
Pankreaskarzinom	+	+	+	+	+	(+)	+				
Ovarialkarzinom	+	+	+	+	+						
Mammakarzinom		+!	+	+	+	(+)	(+)	+	+		
Hodentumoren		+	+	+	+				+		
Schilddrüsenkarzinom		+	+	+	+	+	(+)				
Hirntumoren	+	+	+	+	+	+	+	+			
andere CUP		+	+	+	+		+		+		

2009年頃の米国とドイツの腫瘍FDG-PET,

PET/CTについて保険償還は、参考文献2)によれば、米国では大部分の悪性腫瘍、ドイツでは非小細胞肺癌だけであった。なお米国では通常の保険償還またはNational Oncologic PET Registry (NOPR)の登録制度coverage with evidence development (CED)による償還であった。参考文献3)によれば、この直後2009年頃からドイツで小細胞肺癌にも保険償還が広げられた（非小細胞肺癌：他の手法で組織診断ができないとき・ステージングと再ステージング、小細胞肺癌：治療の際の遠隔転移の除外）。参考文献3)の著者のボン大学Biersack教授に2013年7月インタビューを行ったところ、その時点で、悪性リンパ腫の残存病変の有無評価にも適用されるようになっていたが、それでも他の欧州主要国や米国よりは適用範囲がかなり狭く、適用の拡大が望まれているとのことであった。

また米国では2013年6月に、Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)がNOPRへの登録を不要としたうえ、それまで初回と1回のfollow-up scanへの適用であったのを、3回のfollow-up scanにも償還とした（<http://www.cancerpetregistry.org/news.htm>）。

このように、腫瘍FDG-PETについて欧米主要国の中で保険適用の対象が拡大されていくプロセスが明らかとなった。また癌診療の標準化が国際的に進んでいる中でも、国によって現時点で腫瘍FDG-PETの保険償還の範囲が多様であるのは興味深いと思われた。癌診療の標準化の一方で、保険制度やPET普及プロセスが欧米主要国の間でも多様であることが一因と考えられる。

参考文献

1) Dietlein M, Schicha H. Reimbursement of the PET in oncology in Europe: a questionnaire based survey. Nuklearmedizin 2003;42:80-85.

2) Buck AK, Herrmann K, Stargardt T, et al. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. J Nucl Med 2010;51:401-412.
3) Biersack HJ. Bewertung der PET-CT. Bundesgesundheitsbl 2009;52:594.

Med Mol Imaging 2013;40 (Suppl. 2) : S245 (Oral 676)

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)
なし

D. 研究発表

1. 論文発表

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. ^{223}Ra 薬剤の汚染管理のための測定 Radioisotopes2013;62:9:659-665 doi:10.3769/radioisotopes.62.659.

2. 学会発表

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

研究要旨

新医療技術の公的医療保険への導入手続きを調査し、我が国の新医療技術導入手続きについて考察すること、および、新技術の有用性を示す証拠を効率よく収集する基盤について考察することを目的に調査・検討した。米国の PET を含む新医療技術の公的医療保険導入の特徴は患者データや新技術にかかわるデータの登録を義務付けて保険に収載する制度（CED）である。我が国の PET の公的医療保険導入の特徴は FDG PET を用いた癌検診事業が普及のきっかけになったことである。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る。これは、地域医療連携システムの整備と両立する。

A. 研究目的

新しい医療技術の公的医療保険への導入にどのような手続きを要するかを調べ、我が国の新医療技術導入手続きについて考察することを目的とした。新技術の有用性を示す証拠を効率よく収集して導入の判断に役立てるデータ登録の基盤について考察することも目的とした。

B. 研究方法

米国の新技術導入手続きを文献調査した。新技術の有効性確認を目的としたデータ収集を効率よく行うための方策として IHE 技術的枠組み（テクニカルフレームワーク、TF）の使用が有力と考えるので、この技術文書を検討した。

C. 研究結果

I. 新医療技術の一般診療への普及プロセスの国際比較

1. 米国の CED¹⁾

米国公的保険である Medicare, Medicaid への新技術収載に、米国は CED（Coverage with Evidence Development）制度を採用している。CED の適用が承認された新技術は、指定されたデータと患者情報の提出を条件に公的保険の支払いを受けることができる。条件を守っていない例と認定されると、その例には保険は給付されない。証拠の収集のためデータ登録所が設けられる。

公的保険収載の申請は、被保険者、製造業

者、サービス提供者、学会、会社、など広範である。CED の主体である Centers for Medicare and Medicaid Services（CMS）自身も申請を出せる。

CMS が申請技術は「合理的で必要である（reasonable and necessary）」でないと判断すると保険給付は認められない。「合理的で必要である」うえ、証拠が十分なら収載され、証拠が不十分であると、CED 適用をうけ保険給付で臨床の経費を賄いながら追加の証拠を収集する。

CED には、CAD（Coverage with Appropriateness Determination）と CSP

（Coverage with Study Participation）の二つが定められている。後者は治験と同様なデータ管理の厳格さと患者保護が要求されている。

固形癌に対する 18-F FDG PET の公的医療保険への適用は CED をへて行われた。この CED を 2009 年 4 月に終了し²⁾、一般診療に FDG PET が導入された。現時点での FDG PET の米国公的保険の適用を表に示す。データの登録は National Oncologic PET Registry（NOPR, <http://www.cancerpetregistry.org>）に行われ約 2,200 施設が参加した。現在の NOPR では残る研究の CED データが登録されている。

CED 自身にも改訂の要望があり、現在改訂版がパブリックコメントに付されている³⁾。

2. EU

EU では各国が独自の社会保障システムを運営しているが、米国の CED のような事例は見いだすことが出来なかった。医療費の適切な

分配のための医療技術評価は盛んに行われていると報告されている⁴⁾。

3. 我が国での PET の普及

我が国での PET の普及は諸外国にない経緯をたどった。研究機関における PET の実施の相をへて、商業的普及を目指す相が始まった。先鞭は 1994 年 4 月に始まった山中湖クリニックにおける FDG PET による癌検診である。院内サイクロトロンによる新しい医療提供形態として大いに注目をあつめ、多数の施設がこれにならった施設を運営している。2013 年 7 月 23 日現在、日本核医学会 PET 核医学分科会に登録している施設は 212 施設で、うち 144 施設は院内サイクロトロンにより F-18 FDG を院内製造している。我が国の独特な普及過程である。

健康保険への収載への歩みは、高度先進医療の枠組みで 1996 年に開始され、2002 年に健康保険に限られた適用で承認された。2005 年 7 月 25 日に日本メジフィジクス社と財団法人先端医学薬学研究センターが F-18 FDG の製造承認をうけ、院内製剤でない放射性医薬品による FDG PET が可能となった。2006 年には三癌種への適用拡大と PET/CT が追加され、2010 年には FDG の悪性腫瘍適用がさらに拡大された。以後、検査数が 2002 年以降、一貫して増加し一般診療への普及が達成された。

4. 先進医療制度と米国 CED

我が国の先進医療制度は将来的な保険導入のための評価を行うことを目的としたものである。この制度は、医療への新技術の導入と、導入について事前に医療技術評価を行うこと、当該の技術について適応の指定、実施施設に要件を課し特定の医療機関に実施を限ること、の点で CED と同様と見られる。

CED との違いはデータの登録を義務付け、そこから生まれる研究成果を証拠に、保険適用を決めるか否かにある。FDG PET の保険適用要望の根拠資料として高度先進医療で集められた資料は、前項の医療保険収載の過程では、大規模データに基づいた根拠を必ずしも提供できなかった（たとえば、文献^{5,6)}の引用文献一覧で推測できる）。

5. CED 理念の先進医療への導入

公的医療保険は国民の資産であり、無駄のない合理的な使用が求められる。先進医療の保険導入にあたっては、先進医療のもとで集められたデータを登録して大規模データ（ピ

ッグデータ）とし、これを解析して保険導入の是非を定める根拠とすることは、決定の透明性、合理性、公的保険の適正使用に資すると考えられ、先進医療制度改訂の一案とも考察される。データ収集期間に必要な医療費の支出元については本論文では考察しない。

II. 医療技術評価を目的としたデータ収集を効率化する技術について。

1. 効率的データ登録に必要なネットワーク基盤

a) 必要な前提

医療機関からのデータ収集はネットワーク通信によるのが迅速性、経済性の面から優れているが、解決せねばならない以下の問題もある。

i) 通信の安全

医療情報は機微の情報であり、データの漏洩、改竄、不適切使用を可及的に防ぐ必要がある。

ii) 標準に準拠した通信システムの整備

新技術導入の課題に必要なデータの提出とその後の分析（日本版 CED）にそなえて、全国の主要医療機関、理想的には全医療機関に、通信システムを整備する必要があるが、標準的手法がないとシステム整備に時間と費用の大きな負担が必要となる。

医療機関の機能分化と複数の医療機関の連携は我が国の医療提供システム整備の重要課題である。このような医療機関間の連携は、当然、医療施設を超えた情報通信と連携を含む。このような通信を利用して日本版 CED に必要な通信を行うことが合理的である。

地域医療連携は各地で取り組まれているが、製造会社がそれぞれの規格にもとづく製品（商品名、HumanBrgidge、ID-Link、など）を使用して地域医療連携システムを構築している。これをそのまま利用した広域通信を可能とするためには、地域医療連携圏を結ぶ通信に、広く普及した公知の標準を用いた通信システム網を形成することが必須である。

地域医療連携圏の内部では、すでに設置された通信網を使用することで整備の費用負担をへらすことができる。いまだ地域医療連携圏システムのない地域では最初から標準に準拠したシステムを構築できる。

情報関係の要求は、地域医療連携圏医療圏の任意の一つから、予め定められない（必ずしも一つではない）地域医療連携圏医療圏へと行われるので、もし標準的手段がなければ、

地域連携医療圏間通信を管理する機器のそれぞれで、全国すべての地域医療連携圏への通信が可能な様に設定しておく必要が生じる。全国のなかのたとえ一個の地域医療連携圏医療圏でシステムの更新や買い替えがあると、そのたびにこれを更新せねばならず、過大な維持コストが必要となる。

iii) IHE IT 基盤 TF の利用

標準に準拠した通信システムの整備に使用できると考えられるのが、IHE IT 基盤 TF である。IHE IT 基盤 TF に関連、あるいは、必要な他の TF も利用される。

IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) は医療機関での情報統合を実現し、情報の迅速な配布と参照により、医療の質の向上に資することを目的とした活動で、1999 年米国放射線協会 (Radiological Society of North America, RSNA) と米国医療情報管理システム協会 (Healthcare Information and Management Systems Society) らが主導して始められた。この活動は医療システムの標準に準拠して医療情報の統合を果たす技術的枠組みを定めている。

IHE は標準を定めることはせず、標準の使い方を定める。時に使い方を限定して、通信が容易に出来るようにする。使い方を定めた文書が TF で、領域 (IT 基盤、放射線、検査医学、など) 毎に作成、維持、管理されている。TF は、1) 実行役 (システムの仮想化された機能単位)、2) トランザクション (実行役間の通信)、3) ある業務の遂行に使用する様に前二者をまとめた統合プロファイル、からなる。保険医療情報分野の厚生労働省標準規格に、すでに IHE 放射線領域の TF の一部である、PDI 統合プロファイルが HS009 として含まれている。

IHE にはインターネット基盤に使用する IHE IT 基盤 TF が整備されている。この TF にもとづいて、複数の異なる製造社が作成した電子カルテシステムをネットワークにて統合し、必要なデータを集めることが出来ると思われる。特に、新医療技術の導入の検討において、米国 CED の様な、データ登録を条件にデータ集めの間の一時的な保険償還を認める方法をとるとするときに、必要な統合プロファイルを以下に列挙する。以下で地域医療連携圏は、本論文では、IHE で言う” 共同体” に該当する。

a) ネットワーク通信の安全に必要な項目

ATNA (Audit Trail and Node Authentication) : ネットワーク通信を行う拠点 (Node) を定め、拠点での活動を監査し監査記録を保管する機能を定めている。拠点はこれが属する共同体のユーザー認証、ユーザー役割の割り付け、権限付与、利用制限を行ってユーザー管理も行う。

CT (Consistent Time): 標準時刻を提供する機能をもつ。監査記録では活動の経時的関係が重要であり、ATNA はこれを不可欠として動作する。時刻エラーの中央値 1 秒を要求されている。

BPPC (Basic Patient Privacy Consent) : 医療情報は機微な情報であり、患者の療養に直接かかわる医療職者と患者との間の秘密である。医療機関の境界を超えて情報を閲覧、利用するには患者の同意が必要である。この統合プロファイルは、患者の同意を保存する手段を与え、共同体内でも、共同体間でも、重要である。

b) データの交換に必要な TF

XCA (Cross Community Access): 共同体の間での通信を定めている。一つの共同体から他の共同体にデータを送る際に必要となる。XCA は ATNA と CT に依存するため、XCA には、ATNA と CT も必要となる。

PDQ (Patient Demographic Query)、および、**PDQ V3**: 患者識別子 (ID 番号) が不明な状況で、患者を同定するために使用される。他の共同体に、情報を取得したい患者の情報があるか否か検索する際に必要となる。患者が同定できねばその患者の情報はその共同体の内部で診療や療養を受けたことがないことがわかる。PDQV3 は PDQ のインターネット技術を用いた版であり、XCA 環境では PDQ よりも重用されると予想されるので重要である。

PIX (Patient Identifier Cross-reference)、および、**PIX V3**: 一つの共同体の内部で、患者識別子 (ID 番号) を相互参照して、この共同体の内部で医療機関間での情報相互閲覧を可能とする。すなわち検索を目的に、ある共同体に送信された患者識別子で、圏内の該当患者の情報を探すときに使用される。探した結果は検索を発動した側に返される。PIXV3 は PIX のインターネット技術を用いた版であり、XCA 環境では PIX よりも重用されると予想されるので重要である。両者は CT に依存するので

CT も必要である。

XDS.b (Cross-Enterprise Document Sharing) : 一つの共同体の内部で、相互に臨床記録を閲覧可能として、療養に役立てる。共同体間の閲覧でも、共同体内の検索と取得には XDS.b が使用されるので、共同体間での通信にも必要となる。

XDS 類似統合プロフィール : XDS.b による通信が可能で無い場合には、XDS に代わって、XDR (Cross-Enterprise Document Reliable Exchange)、XDM (Cross-Enterprise Document Media Interchange)、XDS-SD (Cross-Enterprise Sharing of Scanned Document) が。それぞれ使用される。XDR は XDS.b が実行できる基盤が無い状態でのネットワーク情報交換に、XDM は記憶媒体 (または電子メール) による情報交換に、XDS-SD は手書き文書のようなスキャンでのみ電子化される情報とこれに関連するメタデータ (文書の作成者、患者 ID など電子診療録でのデータ整合性に必要な、文書に関連するが、文書本体とは異なるデータ) のネットワーク情報交換にそれぞれ使用される。

RID (Retrieve Information for Display): 共同体間で医療情報を取得して、閲覧のみ可能な状態で表示する。診療に直接に必要なである。

RFD (Retrieve Form for Data Capture): 電子診療録のようなアプリケーションの使用者が外部アプリケーションからの要望により、使用中のアプリケーション内でデータを収集し、外部アプリケーションに返送できるようにする。医療行政、公衆衛生での利用が想定されるので、必要な TF である。たとえば、薬剤副作用の厚生労働省への通報、感染症の発生報告、行政が特定の目的のためにデータを収集する、等の事例が考えられる。

MPQ (Multi-Patient Query): 予め設定した条件に基づいて情報保管庫に問合せを行い、複数の患者の情報を一括して取得する方法である。公衆衛生での利用、医療行政上の利用、医療機関の品質認証、臨床疫学研究データの収集などの利用が考えられるが、患者情報保護の観点から高度に管理、制限されねばならない TF である。

c) IHE ITI 以外の領域の TF の利用

共同体間の情報交換に必要な、他領域の TF と

して、以下が想定される。

XDS-I.b, **XCA-I** : いずれも放射線領域の TF で、それぞれ、XDS.b、XCA の仕組みを利用した画像情報の交換に使用される、XDS.b、XCA と同様に重要な TF である。

TCE (Teaching File and Clinical Trial Export): 教育用の画像データや臨床試験用のデータを提出するための TF である。画像情報が必要な臨床治験でのデータ収集に使用できる TF である。

以上に列挙した IHE TF はそれぞれが必要な機能を実現するように構想されており、組み合わせられて高度の情報関係を可能とすると期待できる。

D. 考察

我が国の先進医療制度と米国 CED との違いはデータの登録を義務付け、そこから生まれる証拠をもとに、保険適用を決めるか否かにある。

CED に例示される様なデータ登録を迅速、効率的に行うためには、標準的なネットワーク情報交換網の整備を要するが、この通信網の構築には IHE IT 基盤の TF とこれに関連の深い、ここに列挙したすべての TF が使用可能と考えられる。

列挙した IHE TF の一部は、日本 IHE 協会の下で地域医療連携における情報連携基盤としてとりまとめられ⁸⁾、HELICS 協議会の審議を受ける予定が組まれており、これに合格すれば、厚生労働省において標準規格に採用され得る状態となり、共同体間の情報交換網の形成に大いに有益と思われる。

地域医療連携における情報連携基盤⁸⁾に無いが個別診療の観点から採択すべき TF として、BPPC と RID がある。

我が国での地域医療連携圏システムの事例では、事前にシステムへの参加登録を行うものが多い。BPPC は事前参加登録を考慮しない。診療の結果で生じた書類を地域医療圏へ登録するか否かを患者が承諾するのであって、医療連携圏側が参加を許可するのではない。医療は機微の情報を扱うため、BPPC を適用するシステムの方が患者本位のシステムとの評価を得やすく、地域住民がより受け入れやすいと思われる。

RID は診察室での他医療機関のデータ閲覧のために必要な手段で、診療の質の向上に寄与するため利用すべきと思われる。BPPC にて