

201427049A

厚生労働科学研究補助金

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

医薬品等規制調和・評価研究事業

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成27(2015)年 5月

厚生労働科学研究補助金

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

医薬品等規制調和・評価研究事業

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成27（2015）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 -----	1
研究代表者 井上登美夫	
II. 分担研究報告	
1. 我が国における指針作成のための研究 -----	7
伊藤健吾	
2. PET施設認証と産・官・学コンソーシアムの設立に関する研究 -----	9
千田道雄	
3. 産官学コンソーシアムの設立： 早期探索拠点事業での経験とコンソーシアムの必要性について -----	11
畑澤 順	
4. PET検査の一般診療への普及プロセスの国際比較・学会GCP指針の 作成に関する研究 -----	13
細野 眞	
5. PET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証と施設監査に関する研究 -----	15
久下裕司	
6. PET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証と施設監査に関する研究 -----	19
藤林康久	
7. PET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証と施設監査に関する研究 -----	21
木村裕一	
8. 我が国における指針作成のための研究、学会GCP指針の作成に関する研究 --	23
森田智視	
9. PET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証と施設監査に関する研究 -----	25
脇 厚生	
10. 海外調査・学会GCP指針の作成に関する研究 -----	27
栗原千絵子	
11. 我が国における指針作成のための研究・学会GCP指針の作成に関する研究 ----	33
栗原宏明	
12. PET検査の一般診療への普及プロセスの国際比較に関する研究 -----	35
本田憲業	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	41

資料1 特集1 次世代のクリニカルPET (その1)

4. 米国におけるPET医薬品規制に関する動向

資料2 The trend of U.S. regulations concerning PET examination

資料3 New regulations of PET drugs in the U.S. and the trends in FDA approvals

-PET Drug American Dream World History: The 1<sup>st</sup> Report-

資料4 PET drug clinical trials and networking strategy for development

-PET Drug American Dream World History: The 2<sup>nd</sup> Report-

資料5 Insurance coverage of PET drugs and imaging accreditation in the U.S.

-PET Drug American Dream World History: The 3<sup>rd</sup> Report-

資料6 Interview with Dr. Louis B. Jacques on insurance coverage policy of CMS  
focusing PET imaging

-Scientific evidence and social, ethical implications concerning  
healthcare reimbursement-

# I. 総合研究報告書

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

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た。

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・近畿大学生物理工部システム生命科学・教授

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・室長

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・医員

### 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ことが懸念されてもいる。

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。

本研究では、関連する学会と連携して日本版 cGMP の教育プログラムを実施かつ充実させ、日本版 cGMP に則した監査、認定制度の導入など、技術水準向上のために有効な制度を実施し、今後国内で実施するために必要な体制の構築を目指す。

## 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、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。

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。

## C. 研究結果

1. 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に対する関連する学会員からの意見を集約し、各基準に反映させ、必要な追補を行った。

2. 個別のPET 薬剤製造基準としてC-11 メチオニンの薬剤基準を作成した。
3. PET 薬剤製造施設の監査・認証制度を実施し、今後国内で実施するために必要な体制、必要な人員などを検討した。
4. PET 薬剤製造施設の技術水準向上のために、関連学会との協力のもと、製造・品質管理技術者の育成のための教育プログラムを実施し、内容を充実させた。
5. PET 薬剤製造並びに撮像に関する標準化を普及させるために、PET 薬剤の臨床応用やPET 検査の撮像法などに関する情報の共有・データベース作成が有用であることを明らかにした。

## D. 考察

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. 結論

日本版cGMPの教育プログラムを実施かつ充実させ、日本版cGMPに則した監査、認定制度を導入した。今後国内で実施するために必要な経費や体制構築などの検証が必要である。

## F.健康危険情報

特にない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
  3. 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. 伊藤健吾: アルツハイマー病の診断に関する SPECT, PET を評価対象とした多施設共同縦断的臨床研究. *Medical Imaging Technology* 2015;(33), 13-18
  7. Senda M: Japanese regulations on PET drugs and JSNM activity. International Symposium on PET clinical trials in the annual meeting of Japanese Society of Nuclear Medicine 2014. Nov. 8, 2014, Osaka, Japan
  8. Wakabayashi G, Nohtomi A, Yahiro E, Fujibuchi, Fukunaga J, Umezu Y, Nakamura Y, Nakamura K, Hosono M, Itoh T. Applicability of self-activation of an NaI scintillator for measurement of photo-neutrons around a high-energy X-ray radiotherapy machine. *Radiol Phys Technol* 2014; published on-line 18 Nov. doi: 10.1007/s12194-014-0300-3. *Radiol Phys Technol* 2015;8:125-134
  9. Hosono M, Saga T, Ito K, Kumita S, Sasaki M, Senda M, Hatazawa J, Watanabe H, Ito H, Kanaya S, Kimura Y, Saji H, Jinnouchi S, Fukukita H, Murakami K, Kinuya S, Yamazaki J, Uchiyama M, Uno K, Kato K, Kawano T, Kubota K, Togawa T, Honda N, Maruno H, Yoshimura M, Kawamoto M, Ozawa Y. Clinical practice guideline for dedicated breast PET. *Ann Nucl Med* 2014;28(6):597-602. doi: 10.1007/s12149-014-0857-2.
  10. Kurihara C, English translation. The trend of U.S. regulations concerning PET examination. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2015; 43(1): W37-45. [Epub ahead of the issue publication] Available from: [http://homepage3.nifty.com/cont/43\\_1/w37-w45.pdf](http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w37-w45.pdf) [原本: 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*. 2011;9(11):76-9. ]
  11. Kurihara T, English translation. Kurihara C, Inoue T. New regulations of PET drugs in the U.S. and the trends in FDA approvals—PET Drug American Dream World History: The 1st Report—. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2015; 43(1): W47-54 . [Epub ahead of the issue publication] Available from: [http://homepage3.nifty.com/cont/43\\_1/w47-w54.pdf](http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w47-w54.pdf) [原本: 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. ]

12. Kurihara C, English translation. Kurihara C, Inoue T. PET drug clinical trials and networking strategy for development—PET Drug American Dream World History: The 2nd Report—. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2015; 43: W55-61. [Epub ahead of the issue publication] Available from: [http://homepage3.nifty.com/cont/43\\_1/w55-w61.pdf](http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w55-w61.pdf) [原本: 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.]
13. Kurihara C, English translation. Kurihara C, Inoue T. Insurance coverage of PET drugs and imaging accreditation in the U.S.—PET Drug American Dream World History: The 3rd Report—. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2015; 43: W63-71. [Epub ahead of the issue publication] Available from: [http://homepage3.nifty.com/cont/43\\_1/w63-w71.pdf](http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w63-w71.pdf) [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.]
14. 栗原千絵子. 米国におけるPET医薬品規制に関する動向. *PET Journal*. 2015; (29): 28-30.
15. Temple R. Kurihara C, Interview and translation. Interview with Dr. Robert Temple on drug evaluation policy of FDA: Ethics, science of placebo-control and comparative effectiveness studies. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2014; 42(2): 539-51. Available from: [http://homepage3.nifty.com/cont/42\\_2/p539-51eng.pdf](http://homepage3.nifty.com/cont/42_2/p539-51eng.pdf) [Temple R. 栗原千絵子, インタビュー・訳. 米国FDA医薬品評価の方針について—プラセボ対照試験, 効果比較研究の倫理と科学—. 臨床評価. 2014; 42(2):411-23.]
16. Jacques LB. Kurihara C, Interview. Interview with Dr. Louis B. Jacques on insurance coverage policy of CMS focusing PET imaging: Scientific evidence and social, ethical implications concerning healthcare reimbursement. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2015; 43(1): W73-84. [Epub ahead of the issue publication] Available from: [http://homepage3.nifty.com/cont/43\\_1/w73-w84.pdf](http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w73-w84.pdf) [Jacques LB. 栗原千絵子, インタビュー・訳. Dr. Louis B. Jacques インタビュー: CMSの方針とPETイメージング—保険適用に関する科学的エビデンスと倫理の意味—. 臨床評価. 2015; 43(1). (印刷中)]

## 2. 学会発表(医療情報関連)

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
  6. 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
  7. 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
  8. 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
  9. 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
  10. 本田憲業. 医療の質: 診断(品質管理・IT・遠隔画像診断). 放射線部門標準化の意義: 品質管理と部門システム構築は関連する. 日本医学放射線学会第154回中部地方会. 2013年6月29~30日、金沢大学.
  11. 本田憲業. 教育講演「医療の質: 診断」医療情報システム標準化の意義. 第73回日本医学放射線学会総会. 2014年4月10~13日、パシフィコ横浜.
  12. 本田憲業. 医療の質: 診断(品質管理・IT・遠隔画像) - 放射線部門システムの標準化は医療の質に寄与する -. 第445回日本医学放射線学会関東地方会定期大会. 2014年6月14日、東京コンベンションホール.
  13. 伊藤健吾: シンポジウム7 認知症の画像診断 update Advances of nuclear neuroimaging in dementia - findings from multicenter studies - 第73回日本医学放射線学会, 2014年4月10-13日,
  14. 伊藤健吾: 認知症の診療における核医学診断と今後の展望 第87回 Neuro-imaging conference 筑後・佐賀, 2014年6月18日、久留米
  15. 伊藤健吾: 認知症 PET (FDG とアミロイド) に関わる臨床研究の進捗と合成装置の薬事承認・保険適用に向けての戦略 日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 2014年4月10日, 横浜
  16. 伊藤健吾: 認知症 FDG の先進医療 B, セッション 18「承認が期待される PET 薬剤合成装置と今後の課題~分子イメージング戦略会議による企画~」 PET サマーセミナー 2014 in 小樽, 2014年8月31日, 小樽
  17. Hosono M, Hohara S, Yamanishi H, Inagaki M, Wakabayashi G, Sakaguchi K, Hanaoka K, Itoh T. Measurement and radiation control of  $\alpha$ -emitting radium-223 in radionuclide therapy for prostate cancer with bone metastases. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 7-11, 2014. St Louis, MO, USA. J Nucl Med 2014; 55 (Suppl. 1): 1344 (meeting abstract).
  18. Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Sakaguchi K, Im SW, Tsuchiya N, Yoshihiro K, Tatsumi Y, and Matsumura I. Heterogeneity of intratumoral In-111-Zevalin and FDG distribution in association with therapeutic response in radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 7-11, 2014. St Louis, MO, USA. J Nucl Med 2014; 55 (Suppl. 1): 1489 (meeting

- abstract).
19. Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Shibata T, Ishikawa K, Tamura M. Heterogeneity of intratumoral hypoxia on FMISO PET/CT in association with local control in radiation therapy. ASTRO 2014, 56th annual meeting, Moscone Center, September 14–17, 2014, San Francisco, CA, USA. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2014;90(1S): S792. (abstract #3481).
  20. Hosono M, Hohara S, Yamanishi H, Inagaki M, Wakabayashi G, Matsuda T, Sakaguchi K, Hanaoka K, Itoh T. Measurement and parameters of  $\alpha$ -emitting radium-223 for radionuclide therapy in accordance with radiation protection standards. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 18–22, 2014. Gothenburg, Sweden. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(Suppl. 2): S329 (poster PW040) DOI: 10.1007/S00259-014-2901-9PAGES: 151–705
  21. Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Sakaguchi K, Yamada M, Komeya Y, Tsuchiya N, Im SW, Tatsumi Y, Matsumura I. Predictive value of heterogeneity of intratumoral In-111-Zevalin and FDG distributions for tumor response in Zevalin therapy. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 18–22, 2014. Gothenburg, Sweden. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(Suppl. 2): S174 (oral OP063) DOI: 10.1007/S00259-014-2901-9PAGES: 151–705
  22. Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Ishikawa K. Texture analysis of intratumoral hypoxia on FMISO PET/CT in radiation therapy. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 18–22, 2014. Gothenburg, Sweden. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(Suppl. 2): S248 (oral OP390) DOI: 10.1007/S00259-014-2901-9PAGES: 151–705
  23. 森田智視、多田 春江、渡邊 美恵子、山本 倫生、上山 華栄、柏木 直子、川口 淳、町田 優子、榎本 佳代子. 医師主導型の介入および侵襲を伴う臨床研究のデータの質保証体制の構築に向けた京大病院での取り組み—ICH-GCP 対応のチェックリストの運用と院内の臨床試験関連情報の一元化. 第6回日本臨床試験学会学術集会, 2015.2.20, 東京.
  24. 多田 春江、榎本 佳代子、渡邊 美恵子、柏木 直子、町田 優子、辰巳 真由美、森田智視. 医師主導臨床試験におけるモニタリング業務をAROで継続的に支援するための取り組み. 第6回日本臨床試験学会学術集会, 2015.2.20, 東京.
  25. Kurihara C. Regulatory framework for PET imaging clinical trials in Japan. Japan–China Nuclear Medicine joint symposium in Okinawa Hosts: Japanese Society of Nuclear Medicine; Chinese Society of Nuclear Medicine. March 14 (Sat)–15(Sun), 2015, Mercure Hotel, Okinawa Naha.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)  
なし

## Ⅱ. 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

【我が国における指針作成のための研究】

分担研究者 伊藤健吾 (独) 国立長寿医療研究センター 部長

研究要旨

現行の自動合成装置の薬事承認の仕組みを踏まえ、その迅速化の可能性を検討した。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収集を可能とする研究内容と研究実施体制を検討した。平成25年11月6日に国立長寿医療研究センターから申請したFDG-PETによるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究は、先進医療会議の承認を得て、平成26年8月1日付で第3項先進医療45「FDGを用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断」として告示された。ICH-GCPに準拠した研究体制を構築することができたが、被験者登録の開始迄に告示後約7ヶ月を要しており、告示後から被験者登録までの期間短縮にも工夫が必要と考えられた。

A. 研究目的

アルツハイマー病の診断におけるFDG-PETの有用性を確立するために、アルツハイマー病(以下、AD、Alzheimer's disease)と前頭側頭葉変性症(以下、FTLD、frontotemporal lobar degeneration)を対象とした前向き多施設共同臨床研究を先進医療Bとして実施し、得られたデータとすでに公表されている研究論文(公知資料)のデータを併せて企業から薬事承認の申請を行い、既承認FDG自動合成装置に認知症に関する効能・効果を追加することを目指している。

本研究では、先進医療Bの申請経験を踏まえて、アカデミア主導で自動合成装置の薬事承認を求めていく場合の課題を検討する。

B. 研究方法

1) 先進医療Bの申請

先進医療Bの申請後に必要な対応についてその内容、必要な作業、見込むべき時間などを検討した。

2) GCP準拠について

GCPに準拠して、被験者保護、副作用報告、データの信頼性確保などが求められる。GCP

に準拠するために必要な研究体制の構築について検討した。

3) PET撮像施設認証

主要評価項目であるFDG-PET検査の標準化と品質管理を担保するために日本核医学会指定の監査機関によるPET撮像施設認証の導入を検討した。

C. 研究結果と考察

1) 先進医療Bへの申請

申請後の主な経過を下記に示す。

2013年	11月6日	先進医療B申請
	12月12日	先進医療技術審査部会→条件付き適
2014年	4月17日	先進医療会議
	6月5日	先進医療会議
	7月3日	先進医療会議→承認
	8月1日	告示
	8月6日	東海北陸厚生局長届け出受理
	8月28日	長寿IRB一部修正審議→承認
	9月25日	長寿IRB一部修正審議→承認
2015年	11月12日	先進医療技術審査部会→一部変更承認
	3月～	長寿被験者組み入れ開始

平成 25 年 11 月に先進医療 B の申請をおこなってから、第 3 項先進医療 45「FDG を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断」として告示されるまで約 9 ヶ月という期間を要した。

先進医療会議での審議とその対応にある程度の時間が必要であることは当然であるが、今回は告示後から被験者の組み入れまででも約 7 ヶ月を要している。その間の主な対応は、先進医療会議での指摘事項を反映した実施計画書等の修正と治験審査委員会 (IRB) での承認、研究実施に当たってのデータ登録システム (EDC) の構築等であり、期間短縮の工夫が必要であると考えられた。

#### 2) GCP 準拠について

PMDA との薬事戦略相談で、今回の先進医療 B は基本的に ICH-GCP に準拠して実施することとなった。モニタリング、監査、データ集計、解析、試験報告書の作成に関しては、信頼性の確保のため、CRO に委託した。

このうちモニタリングについてはセントラルモニタリングとローカルモニタリングを組み合わせ、治験よりは簡略な仕組みを採用した。

#### 3) PET 撮像施設認証

日本核医学会指定の監査機関による撮像施設認証を導入した。監査に先だって施設側との綿密な打ち合わせを行い、PET カメラの管理状況等について情報を入手した。平成 27 年 4 月初旬に最初の施設での監査が予定されている。

### E. 結論

国立長寿医療研究センターの先進医療 B の申請は、申請から約 9 ヶ月後に平成 26 年 8 月 1 日付で第 3 項先進医療 45「FDG を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断」として告示された。ICH-GCP に準拠した研究体制を構築することができたが、被験者登録の開始迄さらに約 7 ヶ月を要しており、告示から被験者登録までの期間短縮にも工夫が

必要と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 伊藤健吾: アルツハイマー病の診断に関する SPECT, PET を評価対象とした多施設共同縦断的臨床研究. *Medical Imaging Technology* 2015:(33), 13-18

#### 2. 学会発表

- 1) 伊藤健吾: シンポジウム 7 認知症の画像診断 update *Advances of nuclear neuroimaging in dementia - findings from multicenter studies* -第 73 回日本医学放射線学会, 2014 年 4 月 10-13 日,
- 2) 伊藤健吾: 認知症の診療における核医学診断と今後の展望 第 87 回 *Neuro-imaging conference* 筑後・佐賀、2014 年 6 月 18 日、久留米
- 3) 伊藤健吾: 認知症 PET (FDG とアミロイド) に関わる臨床研究の進捗と合成装置の薬事承認・保険適用に向けての戦略 日本脳神経核医学研究会脳 PET ワークショップ, 2014 年 4 月 10 日, 横浜
- 4) 伊藤健吾: 認知症 FDG の先進医療 B, セッション 18「承認が期待される PET 薬剤合成装置と今後の課題～分子イメージング戦略会議による企画～」PET サマーセミナー 2014 in 小樽, 2014 年 8 月 31 日, 小樽

### H. 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施設認証と産・官・学コンソーシアムの設立に関する研究】

分担研究者 千田道雄 先端医療センター研究所副所長

研究要旨

アルツハイマー病などで脳に沈着するベータアミロイドを画像化するアミロイドPET薬剤が注目されている。その1つ $^{18}\text{F}$ -florbetapirの合成装置が平成26年7月に承認され、他に2つのアミロイドPET薬剤の合成装置も漸次承認される見込みとなった。そこで学会による「院内製造PET薬剤基準」に必要な改訂を行い、いわゆる学会GMPに基づく「PET薬剤製造施設認証」を診療用の院内製造PET薬剤にも適用できるようにした。また脳アミロイドPET検査の標準的撮像プロトコールを定め、「PET撮像施設認証(診療用)」を整備した。さらに、アルツハイマー病治療薬の開発促進のため、承認合成装置で院内製造されたアミロイドPET薬剤を用いることが可能であることがわかった。

A. 研究目的

近年アルツハイマー病などの脳疾患にて脳に沈着するベータアミロイドを画像化するPET薬剤が開発され、欧米では3つの $^{18}\text{F}$ 標識アミロイドPET薬剤が承認された。アルツハイマー病では、臨床的に鑑別診断が困難な非定型例が存在し、さらに発症はるか前からアミロイドが沈着することが知られているので、アミロイドPET薬剤によるPET検査がアルツハイマー病の鑑別診断や早期診断に役立つと期待される。またアルツハイマー病の治療薬の開発においては、早期に治療を行う必要上、アミロイドPET検査が不可欠となってきた。

わが国では、PET薬剤を合成する合成装置が医療機器として承認され、医療機関は承認合成装置を設置して自らの責任でPET薬剤を院内製造して臨床使用するルールになっている。3つの $^{18}\text{F}$ 標識アミロイドPET薬剤についても、日本人を対象とする治験を経て、それぞれの合成装置が承認申請された。その1つ $^{18}\text{F}$ -florbetapirの合成装置が平成26年7月に承認され、他の装置も漸次承認される見込みとなった。

そこで、本年度は、 $^{18}\text{F}$ -florbetapirを念頭に、医療機器として承認されたアミロイドPET薬剤合成装置で製造したPET薬剤を用いて診療としてアミロイドPET検査を行うために必要な基準等を、アカデミアとして整備した。

B. 研究方法

わが国では、日本核医学会が院内製造PET薬剤の品質向上と信頼性保証のために「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」(いわゆる学会GMP)と、「院内製造PET薬剤基準」を設け、「PET薬剤製造施設認証」制度を構築している。また、撮像についても、施設やPETカメラによらず一定の質を確保するために、アミロイドPET撮像を含むいくつかのPET検査に対する標準的撮像プロトコールとファントム試験法を定め、「PET撮像施設認証」制度を構築している。

平成26年7月に $^{18}\text{F}$ 標識アミロイドPET薬剤の先陣を切って、 $^{18}\text{F}$ -florbetapirの合成装置(NEPTIS plug-01)が承認された。そこで、 $^{18}\text{F}$ -florbetapirの院内製造のためのPET薬剤基準を定めた。また、 $^{18}\text{F}$ -florbetapirを診療に用いることを念頭に、PET薬剤製造施設認証とPET撮像施設認証の仕組みを見直した。さらに、アミロイドPET検査をアルツハイマー病治療薬の治験に用いるうえでの課題について、PET治験企業懇談会にて意見交換した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究ではなく、また個人情報は扱わない。

## C. 研究結果

NEPTIS plug-01 で製造する  $^{18}\text{F}$ -florbetapir を「院内製造 PET 薬剤基準」の各条に組み入れた。薬剤基準（製法、規格、品質試験法）の作成に際しては、本薬剤に権利を持つ企業の意向を尊重した。欧米では  $^{18}\text{F}$ -florbetapir が医薬品として承認販売されていて規格や品質試験法がこと細かに決められているため、なるべくそれに合わせるものがグローバル的に重要だからである。なお、 $^{18}\text{F}$ -florbetapir に対するエンドトキシン試験は Endosafe を用いるのが通例となっているが、Endosafe は日本薬局方に適合しないため、そのような場合にも対応できるように「院内製造 PET 薬剤基準」の「一般試験法」を改訂した。さらに、「PET 薬剤製造施設認証」はもともと研究や先進医療での利用を念頭に置いていたので、指定された承認合成装置を用いる診療用 PET 薬剤の院内製造にも適用できるように、「診療用 PET 薬剤製造施設認証」を設定した。

$^{18}\text{F}$ -florbetapir は米国の ADNI2 プロジェクトで用いられ、わが国の J-ADNI2 プロジェクトでも使用される予定で、さらにアルツハイマー病治療薬治験でも被験者選択にしばしば用いられている。そこで、これらの撮像プロトコールに基づいて、標準的撮像プロトコールを定めた。撮像時間については、本薬剤に権利を持つ企業が診療用に推奨する時間と若干異なったが、適切な撮像時間とはそもそも PET カメラの感度に依存しファントム試験でカメラ毎に決めるべきものなので、差し支えないと考えた。また、「PET 撮像施設認証」はもともと先進医療や J-ADNI などの研究プロジェクトを念頭に置いていたため、プロジェクト開始後の撮像の品質管理は研究プロジェクトの責任者に任されていた。診療ではそのような責任者がいないため、「PET 撮像施設認証（診療用）」を設定し、認証後も機器の点検・校正などを行うことを誓約させる仕組みを作った。

PET 治験企業懇談会にて意見交換したところ、アルツハイマー病治療薬治験は全国規模で行わ

れるため広くアミロイド PET 検査が行える必要があること、そのために診療用に院内製造されたアミロイド PET 薬剤を治験に用いることは法令上十分可能であることがわかった。

## D. 考察

NEPTIS plug-01（およびそれで製造された  $^{18}\text{F}$ -florbetapir）の適正使用に関するガイドラインが関係 3 学会によって策定されつつあるが、そのなかで、「診療用 PET 薬剤製造施設認証」と「PET 撮像施設認証（診療用）」が義務づけられることになり、診療に用いる PET 薬剤と撮像の質が向上することが期待された。

承認合成装置を用いて院内製造されたアミロイド PET 薬剤を治療薬治験に用いるというスキームも、十分可能性があることがわかった。

## E. 結論

このたび構築した PET 薬剤製造施設認証と PET 撮像施設認証の仕組みは、新たに承認されたアミロイド PET 薬剤合成装置にも適用できた。また、承認合成装置を用いて院内製造されたアミロイド PET 薬剤を治療薬治験に用いることで、治療薬の開発が促進されると期待される。

## F. 健康危険情報

分担研究報告書のため記入せず

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

Senda M: Japanese regulations on PET drugs and JSNM activity. International Symposium on PET clinical trials in the annual meeting of Japanese Society of Nuclear Medicine 2014. Nov. 8, 2014, Osaka, Japan

## H. 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

【産官学コンソーシアムの設立：早期探索拠点事業での経験とコンソーシアムの必要性について】

分担研究者

畑澤 順 大阪大学・医学系研究科核医学講座 教授

研究要旨

平成26年3月までに、大阪大学医学部附属病院核医学診療施設において企業による第一相治験（用量設定）を2件終了した。院内製造設備の整備、標準手順書の作成、治験薬GMPに準拠したPET用放射性薬剤の製造、GCPに基づいた健常被験者のリクルート、スクリーニング、検査の実施、被曝線量の推定、データの保存、解析を行い、最適な用量の設定が可能になった。今年度の研究から、創薬における産官学の役割と問題点が明らかになった。

A. 研究目的

早期探索拠点事業の中で、企業治験を受託できるPET施設を整備し、実際に第1相治験を行うことにより、創薬におけるPETの役割を明らかにし、産官学の果たすべき役割を考える。

B. 研究方法

1) 早期探索的臨床試験拠点整備事業と早期探索5拠点連絡協議会の設立

国立がん研究センター東病院（藤井博史）、国立循環器病研究センター（飯田秀博）、東京大学医学部附属病院（百瀬敏光）、慶応義塾大学附属病院（村上康二）、大阪大学医学部附属病院（畑澤順）を主な構成員として、早期探索5拠点連絡協議会（委員長畑澤順、百瀬敏光）を設立し、各拠点の整備状況、GMP基準の施設運営、経費、画像解析、などを協議した。第6回会議を慶応義塾大学、第7回会議を国立がん研究センターで開催した。

2) 大阪大学医学部附属病院における治験

2件の企業治験（治験第1相）を受託し、2015年3月までに完了した。受託に至るまでの企業による査察、協議、治験審査委員会への申請、医師の講習会受講、CRCとの協議、治験病床の利用に関する協議、保険加入、正常被験者のリクルートとスクリーニング、検査実施、被曝線量の推定、検査実施手順の見直し、データの正当性の検証、保存法の検証、の各過程を経験し、問題点を洗い出した。治験計画、遂行については、企業を通じて適時、医薬品医療機器機構の助言を得た。

C. 研究結果と考察

1) 早期探索5拠点連絡協議会

施設の改修については、各拠点とも順調に進捗した。ただし、運営経費については病院負担分が1000万円（消耗品および機器校正費）程度必要

であった。治験薬GMPによるPET施設の運用には早期探索事業に対する病院側の継続的な支援が必要である。

2) 大阪大学における治験

医師、薬剤師、臨床検査技師のGMP運用に関する理解が深まり、逸脱はなかった。被験者の安全性は担保され、副作用や予期しない事象は発生しなかった。緊急時の院内態勢（集中治療室の準備、救急部との連絡体制など）を十分に構築することができた。動物実験のデータと異なり、推定した用量よりも少量で十分な受容体占有率が達成された。薬物動態の種差が明らかにされた。

D. 結論

大阪大学医学部附属病院に構築した治験薬GMPに準拠したPET施設を利用し、第一相治験（用量設定）を健常被験者で安全に行うことができた。早期探索拠点連絡協議会に報告し、経験を共有した。イメージングCRO、傷害保険の加入、得られたデータの正当性の第三者による検証など、いくつかの問題点が明らかとなった。この分野においては、規制当局、治験実施アカデミア、企業間の協議・共同の場が必要である。

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検査の一般診療への普及プロセスの国際比較・学会GCP指針の作成に関する研究】

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

医療手法や医薬品の保険償還に向けたエビデンスの収集のために、過渡的に限定的な償還を行って未承認の医療手法や医薬品が使用される例がある。Risk-sharing scheme (RSS) と呼ばれる枠組みがそれである。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一環として、欧州でのRSSの実態を調査した。

A. 研究目的

医療手法や医薬品は保険償還されるか、されな  
いかに区分されるが、保険償還に向けたエビデ  
ンスの収集のために、過渡的に限定的な償還を行  
って未承認の医療手法や医薬品が使用される枠組  
みがある。Risk-sharing scheme (RSS)、Coverage  
with evidence development (CED)、Access with  
evidence development (AED) などと呼ばれるも  
のである(文献1、2)。そこでPET検査の一般診  
療への普及プロセスの国際動向調査の一環とし  
て、欧州での抗腫瘍薬の承認におけるRSS、CED、  
AEDを取り上げて、どのように機能しているかを  
調べた。

B. 研究方法

欧州でのRSS、CED、AEDにつき文献調査を行  
った。以下、特記しない限り、RSS、CED、AEDを  
まとめてRSSと呼ぶ。

C. 研究結果

抗腫瘍薬のRSS、CED、AEDについて2010年  
における欧州各国の実態を文献3から引用する。18  
カ国(オーストリア、デンマーク、フィンランド、  
フランス、アイスランド、アイルランド、イタリ  
ア、ラトビア、リトアニア、マルタ、ノルウェー、  
ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロベ  
ニア、スペイン、スウェーデン、英国)から回答が  
回収された。フランス、イタリア、リトアニア、ポ  
ルトガル、スロベニア、英国でRSSが実施され、  
特にイタリアと英国でその件数が多かった。英国  
ではRSSはPatient access schemeとも呼ばれる。  
このPatient access schemeには  
Financially-based schemeとOutcome-based  
schemeがあるが、いずれにしても、目的は有効な  
抗腫瘍薬の使用に対してのみ償還を行うこと  
である。一方で12カ国にはRSSの運用はなかった。

RSSを用いることにより患者が当該の抗腫瘍薬  
にアクセスできるまでの期間を短縮されることが  
示された。

参考文献

- 1) Campillo-Artero C, Kovacs FM. The use of risk sharing tools for post adoption surveillance of a non pharmacological technology in routine practice: results after one year. BMC Health Serv Res 2013;13:181. doi: 10.1186/1472-6963-13-181.
- 2) Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions. Value Health. 2012;15(3):570-9. doi: 10.1016/j.jval.2011.12.013.
- 3) Espin J, Rovira J, Barcia L. Experience and impact of European risk-sharing scheme focusing on oncology medicines. January 2011.

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/risksharing\\_oncology\\_012011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/risksharing_oncology_012011_en.pdf).

D. 考察

抗腫瘍薬について欧州の一部の国でRSSが運用  
されて機能していることが示された。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RSSの有無・運用が多様であるのは興味深い  
と思われた。

E. 結論

PET検査の一般診療への普及プロセスの国際動  
向調査の一環として、欧州での抗腫瘍薬の承認に  
おけるRSS、CED、AEDの機能を調べた。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため記入せず

G. 研究発表

## 1. 論文発表

Wakabayashi G, Nohtomi A, Yahiro E, Fujibuchi, Fukunaga J, Umezu Y, Nakamura Y, Nakamura K, Hosono M, Itoh T. Applicability of self-activation of an NaI scintillator for measurement of photo-neutrons around a high-energy X-ray radiotherapy machine. Radiol Phys Technol 2014; published on-line 18 Nov. doi: 10.1007/s12194-014-0300-3. Radiol Phys Technol 2015;8:125-134

Hosono M, Saga T, Ito K, Kumita S, Sasaki M, Senda M, Hatazawa J, Watanabe H, Ito H, Kanaya S, Kimura Y, Saji H, Jinnouchi S, Fukukita H, Murakami K, Kinuya S, Yamazaki J, Uchiyama M, Uno K, Kato K, Kawano T, Kubota K, Togawa T, Honda N, Maruno H, Yoshimura M, Kawamoto M, Ozawa Y. Clinical practice guideline for dedicated breast PET. Ann Nucl Med 2014;28(6):597-602. doi: 10.1007/s12149-014-0857-2.

## 2. 学会発表

Hosono M, Hohara S, Yamanishi H, Inagaki M, Wakabayashi G, Sakaguchi K, Hanaoka K, Itoh T. Measurement and radiation control of  $\alpha$ -emitting radium-223 in radionuclide therapy for prostate cancer with bone metastases. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 7-11, 2014. St Louis, MO, USA. J Nucl Med 2014; 55 (Suppl. 1): 1344 (meeting abstract).

Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Sakaguchi K, Im SW, Tsuchiya N, Yoshihiro K, Tatsumi Y, and Matsumura I. Heterogeneity of intratumoral In-111-Zevalin and FDG distribution in association with therapeutic response in radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 7-11, 2014. St Louis, MO, USA. J Nucl Med 2014; 55 (Suppl. 1): 1489 (meeting abstract).

Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Shibata T, Ishikawa K, Tamura M. Heterogeneity of intratumoral hypoxia on FMISO PET/CT in association with local control in radiation therapy. ASTRO 2014, 56th annual meeting, Moscone Center, September 14-17, 2014, San Francisco, CA, USA. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2014;90(1S): S792. (abstract

#3481).

Hosono M, Hohara S, Yamanishi H, Inagaki M, Wakabayashi G, Matsuda T, Sakaguchi K, Hanaoka K, Itoh T. Measurement and parameters of  $\alpha$ -emitting radium-223 for radionuclide therapy in accordance with radiation protection standards. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 18-22, 2014. Gothenburg, Sweden. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(Suppl. 2): S329 (poster PW040) DOI: 10.1007/S00259-014-2901-9PAGES: 151-705

Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Sakaguchi K, Yamada M, Komeya Y, Tsuchiya N, Im SW, Tatsumi Y, Matsumura I. Predictive value of heterogeneity of intratumoral In-111-Zevalin and FDG distributions for tumor response in Zevalin therapy. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 18-22, 2014. Gothenburg, Sweden. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(Suppl. 2): S174 (oral OP063) DOI: 10.1007/S00259-014-2901-9PAGES: 151-705

Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Ishikawa K. Texture analysis of intratumoral hypoxia on FMISO PET/CT in radiation therapy. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 18-22, 2014. Gothenburg, Sweden. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(Suppl. 2): S248 (oral OP390) DOI: 10.1007/S00259-014-2901-9PAGES: 151-705

H. 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に関する研究】

分担研究者 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、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」に則り、実際に L-メチオニン (11C) 注射液の製造を行い、L-メチオニン (11C) 注射液の標準規格 (「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準 第 2 版 (2014 年 2 月 4 日)」) の妥当性を検証するとともに、課題を抽出した。その結果、D-メチオニン (11C) の測定法に用いる資材 (光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相) の供給停止などの事態が起こった場合に備えて、他の試験法も加える必要があると判断された。この課題を解決するため、D-メチオニン (11C) の試験法に関する検討を北海道大学、大阪大学において実施し、D-メチオニン (11C) 試験条件の追加を提案した。本検討結果を基に、L-メチオニン (11C) 注射液標準規格の改定案を策定した (「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準 第 3.1 版(2015 年 3 月 24 日)」)。

A. 研究目的：

本業務項目は、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、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」に則り、実際に製造を行い、昨年度に制定された L-メチオニン (11C) 注射液の標準規格 (「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準第 2 版 (2014 年 2 月 4 日)」) の妥当性を検証するとともに、課題を抽出する。また、その課題を解決するための L-メチオニン (11C) 注射液の標準規格改定案を策定する。

B. 研究方法：

1) L-メチオニン (11C) 注射液の標準規格の妥当性検証と課題抽出

北海道大学及び大阪大学において、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」に則り、実際に L-メチオニン (11C) 注射液の製造を行い、昨年度に制定された L-メチオニン (11C) 注射液の標準規格 (「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準第 2 版 (2014 年 2 月 4 日)」) の妥当性を検証するとともに、課題を抽出した。

2) D-メチオニン (11C) の試験法に関する検討

上記 1) で抽出された課題を解決するため、光学分割用のクラウンエーテル系固定相を使用する液体クロマトグラフィーに関する検討を北海道大学、大阪大学において