

実施し、D-メチオニン（11C）の測定方法を提案した。

3) L-メチオニン（11C）注射液の標準規格改定案の策定

上記1) 2) の検討結果を、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において精査し、同規格の改定案を策定した。

（倫理面への配慮）

該当せず

C. 研究結果と考察

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

検討の結果、以下の課題が抽出された。

【課題】放射化学的異物としての D-メチオニン（11C）の測定法が「光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相を使用する液体クロマトグラフィー」に限定されている。本資材（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。

2) D-メチオニン（11C）の測定法に関する検討

数種の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ついて分析条件等を検討し、以下の試験条件例を提案した。

【試験条件例】

検出器：紫外吸光光度計（225 nm）及び放射化学検出器

カラム：CROWNPAK CR(-)（ダイセル）の光学分割カラム

カラム温度：室温

移動相：11.36 mM 過塩素酸水溶液（pH2.0）

流量：毎分 1.0 mL

検出の確認：L-メチオニンならびに D-メチオニンを 100 μ g/mL の濃度となるように希釈用溶液に溶かし、この液 1 μ L につき、上記の条件で試験を行うとき、L-メチオニンならびに D-メチオニンのシグナル/ノイズ（S/N）比が 10.0 以上となることを確認する。

システムの性能：L-メチオニン及び D-メチオニンを希釈用溶液に溶かして 100 μ g/mL の濃度とし、システム適合性用溶液とする。この液 1 μ L につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのシメトリ係数の平均値は 1.5 以下である。また L-メチオニン、D-メチオニンの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性用溶液 1 μ L につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのピーク面積の相対標準偏差は 5%以下である。

3) L-メチオニン（11C）注射液の標準規格改定案の策定

上記1) 2) の検討結果を 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精査し、以下の改定案を策定した。なお、本改定案は日本核医学会理事会等の承認を経て「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)」に掲載された。

【改定案】

純度試験

(1) 放射化学的異物

② D-メチオニン (11C)

光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相または、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により試験を行うとき、D-メチオニン (11C) の画分の放射能は液体クロマトグラム上の総放射能の 10%以下である。本試験の頻度は、1 回/年以上とする。以下に試験条件例を示す。

試験条件例 1

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：225 nm) 及び放射化学検出器

カラム：Astec CHIROBIOTIC T1 (Sigma-Aldrich) の光学分割カラム

カラム温度：室温

移動相：50% MeCN·H₂O または 50% MeOH·H₂O

流量：毎分 1.0 mL

システム適合性

検出の確認：L-メチオニンならびに D-メチオニンを 10 μg/mL の濃度となるように希釈用溶液に溶かし、この液 10 μL につき、上記の条件で試験を行うとき、L-メチオニンならびに D-メチオニンのシグナル/ノイズ (S/N) 比が 10.0 以上となることを確認する。

システムの性能：

L-メチオニン及び D-メチオニンを希釈用溶液に溶かして 10 μg/mL の濃度とし、システム適合性用溶液とする。この液 10 μL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのシンメトリー係数の平均値は 1.5 以下である。また L-メチオニン、D-メチオニンの順に溶出し、その分離度は

1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性用溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのピーク面積の相対標準偏差は 5%以下である。

試験条件例 2

検出器：紫外吸光光度計 (225 nm) 及び放射化学検出器

カラム：CROWNPAK CR(-) (ダイセル) の光学分割カラム

カラム温度：室温

移動相：11.36 mM 過塩素酸水溶液 (pH2.0)

流量：毎分 1.0 mL

検出の確認：L-メチオニンならびに D-メチオニンを 100 μg/mL の濃度となるように希釈用溶液に溶かし、この液 1 μL につき、上記の条件で試験を行うとき、L-メチオニンならびに D-メチオニンのシグナル/ノイズ (S/N) 比が 10.0 以上となることを確認する。

システムの性能：L-メチオニン及び D-メチオニンを希釈用溶液に溶かして 100 μg/mL の濃度とし、システム適合性用溶液とする。この液 1 μL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのシンメトリー係数の平均値は 1.5 以下である。また L-メチオニン、D-メチオニンの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性用溶液 1 μL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、主ピークのピーク面積の相対標準偏差は 5%以下である。

E. 結論

D-メチオニン (11C) の試験条件の例を

追加した「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)」)。

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

なし

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 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】

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長)

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、承認申請手続き中の 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、韓国等の状況調査を行った。
- 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、昨年度に引き続き新たな F-18 標識アミロイドイメージング薬 2 種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、引き続き監査を実施し、その有用性を評価した。また無菌操作法、エンドトキシン簡便法に関する講習会を開催し、基準に準拠した製造実践に必要な技術普及を図った。

B. 研究方法

- ①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、韓国等の関連学会等への出張調査を行った。
- ②F-18 標識アミロイドイメージング薬の各条策定に際して、自動合成装置発売予定企業が海外で医薬品として承認を受ける際に策定した薬剤規格を土台として、院内製造薬剤品質の確保に必要な内容を決定した。
- 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日本独特の 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。日本方式について韓国等から情報提供が要請されるなど、海外との情報交換も進捗している。

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医療機器承認を得た合成装置を用いる場合について、監査を含む学会基準の順守が必要であるというコンセンサスが得られた。

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）を引き続き実施した。また無菌操作法、エンドトキシン簡便法に関する講習会により、学会基準準拠を目指す施設における製造技術レベルの向上と、円滑な実施体制構築を推進することができた。

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。

E. 結論

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、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。

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

なし

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】

分担研究者 木村裕一 近畿大学・生物理工学部 教授

研究要旨

認知症や腫瘍の診断に対するPET撮像では、PET画像の定量性が確保される必要があり、平成24年度では主にアルツハイマー型認知症に係る臨床研究を対象とした撮像認証制度の構築を行ってきた。本年度は、特に認知症診断に対するPET撮像の保険適用拡大を想定した撮像認証制度の修正、その実運用に基づいた問題点の抽出および制度の改善を実施した。

A. 研究目的

PETは生体機能の定量的な画像化が可能である点が利点となる医用画像技術である。しかし定量性を確保するためには、PETカメラの性能、ドーズキャリブレーターや自動投与機といった周辺機器の性能、被験者の適切な管理や装置群の保守点検といった撮像体制について、一定の基準を満たしている必要がある。そこで本研究では、質の高いPET撮像を実現するためにPET施設の状態を実地に確認し、状況を証明するための「撮像認証の制度」が必要となる。特に本年度は、昨年度に構築した認知症のPET撮像に係る撮像認証制度を、更に将来の認知症に対する保険の適用拡大を想定して改良を加えた。

B. 研究方法

保険が適用された場合、認知症診断のためのPET撮像を実施する施設は増加する。その結果、PET施設が元々持っている撮像品質にばらつきが出てくることが予想される。

本研究ではこれまで、先進医療や治験などの臨床研究に参加するPET施設を想定した制度設計を行ってきた。臨床研究では一般に高品質でのPET撮像が求められることから、これに参加する施設の定量撮像に対する潜在力は高い。しかし、保険適用後に認知症PET撮像に参加するPET施設では、必ずしもPET撮像に対する体制が完備していることを期待することはできない。そこで、PET撮像の品質の確保という目的の下で合理的な範囲で、認証に係る基準の緩和を検討する必要がある。

一方で高齢者において一般的な疾患であることから、認知症診断を受診する患者は相当数に上ると予想される。従って、患者に対する被曝管理の厳格化が必要となる。

そこで本年度は、ドーズキャリブレーターを必

須の設備とすると共に、その点検をPET施設で実施可能となるように手順を定めた。

投与量[Bq]が必要となるのは、SUVを使用する体部癌に代表される撮像のみであり、認知症では投与量の測定は不要である。従って、ドーズキャリブレーターを保有する必要は無い。しかし、患者に対する被曝を把握するために投与量の測定は必須であり、従ってドーズキャリブレーターは必ず保有されなければならない設備となる。

更にドーズキャリブレーターの精度を担保するためには定期点検および較正が必要だが、約60%の施設が保有している海外製のドーズキャリブレーターでは、較正点検を実施するためにメーカーにドーズキャリブレーターを運搬する際の経費が50万円程度となり、本体価格の1/4に達する。これは、ドーズキャリブレーターの一部が鉛製であるために重量が高むことと、高压ガスが内封されていることに由来する。

そこで、較正については数万円程度で調達可能な¹³⁷Csの標準線源を使用した手順を定め、PET施設内での較正を可能とした。

併せて、現状での主たるPET使用の動機である体部癌に関する認証手順を定めた。

本研究はPET撮像の体制を評価するための手順の設計が目的であることから、ヒトのデータを使用しない。従って、倫理面に対する配慮は不要である。

C. 研究結果及び考察

改訂した撮像認証の手順に基づいて2施設に対する撮像認証を実施した結果、認証の手順には問題が無いことが明らかとなり、本手順に基づいての撮像認証の合理性が示唆された。

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 P E T 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、学会 GCP 指針の作成に関する研究】

研究分担者 森田智視 京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学
京都大学医学部附属病院附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部 教授

研究要旨

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き、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ことは明らかである。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 や倫理指針への対応が求められているものの、現実的な対応策について十分に検討されているとは言えない状況である。本研究では、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を検討した。

A. 研究目的

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いた。そういった中、臨床試験のデータの信頼性確保のためどのような対応とすべきか早急に対応することが強く求められている。臨床研究実施のための倫理指針も改定され、医師主導型介入臨床試験(以下、介入臨床試験)においても ICH-GCP 対応(データの質保証)が求められている。しかしながら、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。

本研究では、介入臨床試験におけるデータの質保証体制の構築に向けた具体的な対応策を検討する。対応策についてはスポンサー(セントラル)機能と医療機関(サイト)に分けて検討する。

B. 研究方法

事例として京都大学医学部附属病院(以下、附属病院)の医師が研究責任者である介入臨床試験を対象とし、スポンサー機能は附属病院臨床研究総合センター(以下、iACT)が、サイト側の対応には附属病院、京都大学医学部倫理委員会、iACT が連携して対応策を検討した。

C. 結果と考察

スポンサー、サイトの何れにおいても標準的な作業手順を規定した SOP の整備が必須である。SOP に従った作業が行われていることを確

認する(モニタリング)ことで臨床試験の質確保が可能になる。SOP は ICH-GCP および倫理指針に適合していることが重要である。ICH-GCP および倫理指針には概念的あるいは方針の記述が多く、具体的にどういった作業を行えばよいかまでは当然のことながら記載はない。そのため具体的な作業手順をまとめた実用的なガイダンスが必要になる。そこでわれわれは、具体的対応のためのチェックリストを機能別、時期別に策案した。セントラル機能としては、ICH-GCP 対応の標準業務手順書の整備、risk based approach を用いたモニタリング/データマネジメントの一貫した品質管理体制の整備を検討した。サイトに対しては、データの品質管理に関する教育の実施、倫理委員会との連携(申請書の改定等)、各診療科で任命された「臨床試験担当者」を対象としたトレーニングの実施、介入臨床試験における適切なデータの品質管理の実施状況を確認する体制整備案を検討した。

E. 結論

介入臨床試験のデータ質保証体制の構築に向けた体制整備について提案を行った。今後は実運用にて生じた問題を解決しつつ、継続的な対応策の見直しを行っていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 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ー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.

2) 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.

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 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】

分担研究者 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 ユニット長

研究要旨

平成 26 年 7 月に製造販売承認された合成装置 Neptis Plug-01 の使用時の注意喚起として、日本核医学会の PET 薬剤製造基準に準拠して製造することが求められることとなった。またこの決定を受け、日本核医学会では製造基準準拠した施設のみで Neptis Plug-01 を使用するよう、監査による施設認証を行うこととした。そこで平成 26 年度の本研究では、承認医療機器に対する監査法の構築を実施するとともに、新規に「導入前監査」体制を構築した。

A. 研究目的

平成 26 年 7 月に製造販売承認されたアミロイドイメージング PET 薬剤の合成装置である Neptis Plug-01 の使用時の注意喚起として、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(現日本各医学会の PET 薬剤製造基準)に準拠して製造することが求められることとなった。またこの決定を受け、日本核医学会では製造基準準拠した施設のみで Neptis Plug-01 を使用するよう、監査による施設認証を行うこととした。そこで平成 26 年度の本研究では、承認医療機器に対し監査と認証を行う初めてのケースとして監査法の構築を行うとともに、合成装置導入後に施設が監査による認証を取得できず、業者とトラブルが発生することを防ぐために「導入前監査」体制を構築することとした。

B. 研究方法

(1) 承認医療機器を用いた診療用 PET 薬剤製造管理の監査法の策定

「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 I. 製造基準」に準拠した、承認医療機器を用いた診療用 PET 薬剤の院内製造管理体制についての施設認証、とその方法を策定した。

(2) 監査法の詳細設定

下記①、②について、特に無菌性担保および試験検査の適正実施を重点とした評価ができるよう、既存の文書を改訂した。また新たに③を設定した。

- ① Walk Through 監査チェックシート
- ② 診療用 PET 薬剤製造施設認証のための監査チェックシート

- ③ PET 薬剤製造施設認証のための導入前監査チェックシート

C. 研究結果と考察

(1) 承認医療機器を用いた診療用 PET 薬剤製造管理の監査法の策定

「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 I. 製造基準」に準拠した、承認医療機器を用いた診療用 PET 薬剤の院内製造管理体制についての施設認証の概要について、以下の内容を規定した。

1. 施設認証の目的
2. 施設認証の対象となる承認医療機器(承認 PET 薬剤合成装置)及び PET 薬剤
3. 施設認証の基準と監査
4. 施設認証の実施組織
5. 施設認証の流れ
6. 監査の内容と種類
7. 監査の実施の流れ
8. 監査の評価基準と結果及び認証に関して
9. 施設認証とその有効期間
10. 監査を受けるために必要な準備
11. 診療に必要な認証の取得および認証維持に関する注意事項

特に今回、医療機器承認時に規制当局からメーカーに対し、日本核医学会の PET 薬剤製造基準に準拠した体制で製造するよう装置導入施設に指導するよう求めていることを受け、日本核医学会では、施設には学会製造施設認証を取得することを求めることとした。また、これまでの研究用とは異なり、監査時以外の製造管理についてもより厳密に製造基準準拠を求めていくため、日常診

療時にも学会基準準拠製造を行うことの誓約書の提出を求めている。その内容は、以下のとおりである。

11. 診療に必要な認証の取得および認証維持に関する注意事項

(1) 誓約書

PET 施設は、誓約書記載のように、本施設認証を取得した後に診療用に当該合成装置を用いて当該 PET 薬剤を製造する場合には、監査で確認された方法に従って、学会製造基準に準拠した製造管理体制で製造を行うこと。

学会が PET 薬剤製造基準を変更したり、合成装置の使用方法が変更された場合には、学会からの指示に従って、必要な変更と必要なデータ収集を行うこと。

誓約内容が実行されていない可能性がある場合、学会またはその意を受けた監査機関が照会や調査等を行い、必要なら臨時に再度監査を受けることを求めることがあるので、PET 施設はそれに協力し、指導や助言には従うよう努めること。その結果、PET 薬剤製造基準に準拠した当該診療用 PET 薬剤の製造が行われておらず、改善の見込みもない場合には、学会は本施設認証を取り消すことがある。

医療機関は誓約書を撤回することができる。その場合は、該当する本施設認証は取り消される。

(2) 2 回目以降の監査での注意事項

2 回目以降の監査では特に以下の点に注意すること

- ・ 監査時には前回の監査以降に発生したすべてのデータを監査対象とする。
- ・ 重要度の高い項目については、正しく逸脱管理を実施していることを監査で確認する。
- ・ 重要度の高い項目以外の項目についての指摘事項については、前監査後に改善計画書が提出されているため、監査ではその対応についても確認する。ただし、対応が完了していなくても認証を取り消すことはしない。

(2) 監査法の詳細設定

詳細は以下のとおりである。

① Walk Through 監査チェックシート

Walk Through 監査では特に無菌性担保に重点を置いた評価ができるように見なおしている。すな

わち、衛生管理の適格性を中心に、施設のデザイン、前室の管理法や差圧管理、更衣とその手順、重要区域の流しの適正利用、ダムウェーターの措置などが重点項目となる。また、機器の管理法(使用期限の明示や使用記録)、標準品の適正保管等は、試験検査の適格性において重要な項目として確認する。

② 診療用 PET 薬剤製造施設認証のための監査チェックシート

書面調査用のチェックシートにおいても、無菌性担保と試験検査の適正化についてしっかりと確認できるような変更を行い、重要度の高いポイントとしている。

③ PET 薬剤製造施設認証のための導入前監査チェックシート

新たに設定した導入前監査では、施設全体のデザインや前室と重要区域の差圧、重要区域の構造などを確認点とし、学会製造基準準拠できる施設にするにはどの程度の修繕が必要かについて、監査機関が評価する。その注意点をチェックシートにまとめ、監査機関および施設の双方が納得し学会製造基準準拠を始められるようなくみとしている。

E. 結論

診療用 PET 薬剤合成装置に関する学会製造基準適合性監査法を確立し、監査体制を構築した。

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
なし
2. 学会発表
なし

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

【海外調査・学会GCP指針の作成に関する研究】

分担研究者 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(2014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、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機関について、核医学分子イメージング学会(SNMMI)、国立がん研究所(NCI)等を訪問、SNMMIにおいて米国食品医薬品局(FDA)と交流、米国薬局方(USP)、国際核医学認証委員会(ICANL)などの前年度以降の動向を調査した。この他、学会GCP作成の参考とするため臨床試験の信頼性等と関連して、FDAの医薬品評価に関わる政策立案の担当官、米国保健福祉省の被験者保護局(OHRP)および研究公正局(ORI)、NIHの関連する部門を訪問した。保険償還との関係で核医学検査のエビデンス構築の仕組みを確立したCMS(Center for Medicare and Medicaid Services)元担当官を現職のADVI社に訪問することもできた。以上から、2012年6月に施行されたPET医薬品新規規制の実施状況として、FDAの査察が当初の計画どおりに進められ、現場でもこれに対応した体制整備が順調に進み、前年度よりさらに多くの企業、医療・研究機関がPET医薬品の承認を取得している状況が明らかになった。

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が重ねられた結果、放射性医薬品の製造規則としての法令及びガイダンスが発出されたことが明らかとなった。

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、日本語論文の英訳、インタビュー記事の発表などを行った。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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に対応した修正を行い、今後は日本核医学会版のモニタリング監査ガイドラインを作成する方向性が明らかになった。

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方向性が明確になった。

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の臨床応用に関するレギュラトリーサイエンスの研究における海外調査としては、米国・韓国について前年度までの調査で得られた情報の追加追跡調査を行う他、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、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：2015年6月5日～15日）

- ・米国核医学分子イメージング学会（SNMMI、セントルイス、6/5-10）
- ・米国国立がん研究所（NCI）、米国保健福祉省の被験者保護局（OHRP）・研究公正局（ORI）、米国 FDA 担当官宅、ADVI 社を訪問（ワシントン DC、6/12, 13）

2. 韓国（本研究事業出張費により、下記を訪問：2014年12月8～12日）

- ・ Office of Research Subject Protection, Samsung Medical Center, Samsung Medical Center (12/8)
- ・ Department of Radiation Oncology, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital (12/9)
- ・ Catholic University of Korea (12/9)

- ・ Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center (12/10)

- ・ Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine (12/11)

- ・ duchembio, at Severance Hospital, Yonsei University Health System (12/11)

- ・ Office of Radiation Safety, Korea Institute of Nuclear Safety (12/12)

3. 日本（本研究事業出張費により、以下に参加）

- ・ 日本核医学会学術総会年会に参加、SNMMI-CTN との恒例会議等（大阪、11/6-8）

- ・ 国際交流特別講演会 International Meeting on Drug Development and Molecular Imaging に参加、座長（11/10）

- ・ 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部の関係者と倫理指針改正対応に関する意見交換（11/27）

- ・ 日中核医学交流合同シンポジウム in 沖縄に参加・発表（3/14,15）

上記の出張調査・発表の他、国内雑誌に調査結果を発表することを通じて調査により得られた情報をさらに深め、確認し、また研究班員との会議における議論によって、海外と日本の比較、「臨床試験における信頼性確保の考え方」の改正を通じて ARO コンソーシアムや学会版 GCP のあり方を明らかにすることとした。

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・発表等について、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。

1. 米国

米国における PET 薬剤の規制体系は長い議論を経て 2012 年 6 月に医療機関・企業ともに対する査察も含む PET 特有の GMP 体制、臨床的使用に対して医療機関・企業を区別せず NDA (新薬承認) を求める新規制が施行された。この新規制に関わる機関として、2012 年および 2014 年 (2013 年度) に訪問した機関の関係者と 2014 年 SNMMI 年会において関連セッションに参加・面談すると同時に、年会およびサテライトシンポジウムにおいて、関連する進捗状況に関する多くの情報が得られた。

具体的には、規制当局である米国食品医薬品局 (FDA) の PET 等イメージング薬に特化した専門家チームである PET Working Group、新規制に対応して研究開発、研究の枠組み設計を行う米国立がん研究所 (NCI)、米国核医学・分子イメージン

グ学会 (SNMMI)、さらに、保険償還との関係で核医学検査の認証を行っている IAC Nuclear/PET および CMS (Center for Medicare and Medicaid Services) から ADVI 社に移籍した旧担当者との面談、FDA の上位の職位で医薬品評価の方針策定に関わっている担当官との面談、などである。

また、学会版 GCP や ARO の体制整備との関係で、米国保健福祉省の被験者保護局 (OHRP) および研究公正局 (ORI)、NIH の関連する部門なども訪問した。

PET 薬剤について、日本における合成装置承認のスキームを適切に学会基準を活用して進めることにより、医薬品として承認している米国との共同研究や、ブリッジングなどにおいて、当面は大きな齟齬が懸念されることはないであろうことを前年度に引き続いて確認した。さらに、学会版 GCP や ARO 体制の構築に必要な、被験者の保護と研究の信頼性に関する米国の枠組みに関する情報をより詳細に得ることができた。

2. 韓国

韓国における PET 医薬品規制の現状について、また GCP 関連規則や被験者保護の枠組み、倫理審査など、倫理と研究の信頼性に関する状況についても調査することによって、日本における院内製造 PET 薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用へと向けた規制の今後のあり方を検討するための海外動向調査の一環とした。

具体的には、韓国においては放射性医薬品の GMP が 2013 年中に発行され、2014 年早々にこれについてのガイダンスが発行

されたことが明らかとなった。この GMP は放射性医薬品に特化したものであり、韓国においては放射性医薬品における PET 医薬品のシェアが大きく、またこの時期の発行となったため、米国の PET 医薬品 GMP その他世界の同様の規制を参考にして作成されたものである。また、米国同様に医療機関が申請して新薬承認を得るので、承認取得した医療機関から他機関への販売が可能である。このため、病院から直接販売しているケースもあり、病院が企業に場所を提供し、企業が病院の中での製造所について許可を取得し企業が他医療機関に販売しているケースもある。

この他、FDG 以外の PET 医薬品の承認状況、保険診療化との関係、PET 医薬品に限定せず研究の信頼性確保や倫理に関する体制、放射線被ばくに関する課題などについて、貴重な情報が得られた。

3. 日本

下記の出張・発表・文書作成等作業を行った。

●第54回日本核医学会学術総会に参加し、米国核医学分子イメージング学会 (SNMMI) 臨床試験ネットワーク (CTN) ・ディレクターであるBonny Clarke氏招聘による日本核医学会分子イメージング戦略会議とSNMMI-CTN定期会合およびInternational Symposiumに参加することによって、日本におけるPET薬剤合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関する規制、標準化を検討するために必要な海外情勢についての情報収集を行った。

●国際交流特別講演会International Meeting on Drug Development and Molecular Imagingを企画、座長として参加し、米国核医学分子イメージング学会 (SNMMI) 臨床試験ネットワーク (CTN) ・ディレクターであるBonny Clarke氏招聘による学術研究会において、日本におけるPET薬剤合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関心のある研究者、企業の参加者との意見交換をオーガナイズした。今後の臨床応用に向けた規制の国際調和と関連する重要な情報が得られるとともに、日本の研究開発現場におけるニーズに関する情報収集が可能となった。

●大阪大学医学部附属病院未来医療開発部の関係者と、倫理指針改正への対応に関する意見交換を行った。

●日中核医学交流合同シンポジウム in 沖縄に参加、“Regulatory framework for PET imaging clinical trials in Japan”のタイトルで発表を行った。本研究事業により構築された PET 薬剤合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に向けたアカデミック・リサーチ・オーガニゼーション (ARO) の体制について発表し、日本における体制整備が今後の国際共同臨床開発に応用可能なものとなるようさらに整備し充実させることを目的として、中国の核医学専門家と情報交換を行うことができた。またこれを機会に、4月に中国核医学会で開催される専門家会議に招聘されることとなった。

E. 結論

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方向性が明確になった。

これらを踏まえて、日本核医学会においては、他の分担研究者により構築された PET 医薬品製造施設認証・撮像認証の仕組みを継続するとともに、本分担研究の結果を踏まえて、「ARO コンソーシアム」「学会版 GCP」の体制整備の一部として、「臨床試験の信頼性確保の考え方」を改訂し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に対応しうる信頼性確保のための、モニタリング監査のガイドライン・計画書等のひな型を作成する基盤が明確となった。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(既報和文論文の英訳公表)

1) 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 [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.]

2) 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 [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.]

3) 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 [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.]

4) 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 [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.]

(和文論文)

5) 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.

(インタビュー)

6) 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 [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.]

7) 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 [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的意味 -. 臨床評価. 2015; 43(1). (印刷中)]

2. 学会発表

1) 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.

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・学会GCP指針の作成に関する報告】

分担研究者 栗原宏明 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 医長

研究要旨

平成23年度には院内製造PET薬剤を「臨床研究」として用いる際の、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成し公表した。今年度は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、本ガイドラインに追補文書を作成、公表し、学会ホームページに掲載することで啓蒙を行った。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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に対応した修正を行った。

A. 研究目的

PET薬剤の特性に着目した適切な管理体制や技術評価方法を考慮した薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成することで、PET診療技術の向上とPETの臨床研究を支援・促進することを目的とする。

B. 研究方法

学会ホームページに公表した薬剤製造基準、非臨床安全性基準、臨床評価基準について、引き続き関連する学会員からの意見を募集、検討し、必要に応じて本ガイドラインに追補を行う。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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に対応した修正を行う。

本ガイドラインに則って臨床評価を行う際に必要となる制度等を考察し、PETイメージングにおける撮像法の標準化、撮像データの品質管理、撮像施設認証、さらに、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」と呼ばれる仕組みについて検討した。

(倫理面へ配慮) 該当しない。

C. 研究結果

1. 薬剤製造基準

本ガイドラインの薬剤製造基準に沿ったC-11メチオニンの製造・品質管理基準の修正、追補を実施した。作業チームを結成し、C-11メチオニンの製造・品質管理基準を成熟させた。

2. 非臨床安全性基準

試験データの信頼性保証の仕組みを設けることを推奨した。

3. 臨床評価基準

本基準に則って臨床評価を行う場合に重要な事項を検討した。

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

②臨床試験データの信頼性確保

4. ガイドラインの追補の公表

本ガイドラインを補う情報を日本核医学会ホームページ上に公表し、関連する学会にて啓蒙を続けた。

D. 考察

ガイドライン等の整備とともに関連する学会等と協力して、担当技術者の育成と技術向上のための教育プログラムを実施し、核医学研究者の臨床研究を支援・促進することの必要性、重要性が認識された。

E. 結論

PET薬剤の特性に着目した適切なガイドラ

インを作成することにより、PET診療技術の向上とPET臨床研究の支援・促進が期待できる。

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

なし

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】

分担研究者 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

研究要旨

平成25年度の研究から、我が国の先進医療制度では先進医療でデータを収集し、その結果にもとづいて新規医療技術の公的保険導入の可否を決める仕組みの整備が課題として明らかになった。これを解決するためのコンピュータネットワーク通信によるデータ集積が必要であり、この通信には既存標準に基づいた通信の使用法を定めたIHE技術的枠組み(TF)が使用可能であることが示された。有用なIHE TFとして、ATNAとCT、EUA、XUA、PIX、PIX V3、PDQ、PDQ V3、BPPC、RID、XDS.b、XDS-I.b、XDR、XDM、XDS-SD、XCA、XCA-I、RFD、REM、TCEが抽出された。保険医療情報分野の厚生労働省標準規格が定められているが、より多くのIHE TFをこれに組み込んでいくことが、通常診療においても新規医療技術の有用性・有効性の証明にも有益と思われた。

A. 研究目的

PETを含む、医療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べく、コンピュータネットワーク通信に必要な技術的枠組みを抽出することを目的とした。

B. 研究方法

医療機関情報統合(Integrating the Healthcare Enterprise、以下IHE)の技術的枠組み文書を調査した。

C. 研究結果

I. IHEの概要

IHEは1999年米国の放射線学会(Radiological Society of North America、以下RSNA)と米国医療情報管理システム協会(Healthcare Information and Management Systems Society、以下HIMSS)とによりはじめられた、医療機関の情報統合により医療の質の向上を目指した活動である。情報統合のため、既存の標準(HL7、DICOM、OASIS、ebXML、W3C、など)に依拠して情報の交換を可能とする技術的枠組み(Technical Framework、以下

TF)を定めている。IHE自身は標準を定めず、標準の使用法をTFとして標準化している。いわば、IHEとは「標準の使用法」の標準である。

II. 多(および他)医療機関から情報を集める必要のある場合

多医療機関から情報を集める必要がある場合に、コンピュータネットワークによる情報の収集は現在使用可能な、もっとも迅速で広範に利用可能な方法であり、情報収集の手段として最適と考えられた。以下の様な目的の使用が考えられた。

1) 患者診療への利用

多くの人が、学生生活、勤務地変更、会議などで国内、国外を問わず移動し、本来の居所で無い場所で医療の必要が生じることが想定される。診療に際して医師などの医療従事者に既往の医療記録閲覧の必要が生じた時はいつでも、どこでも、迅速に情報が閲覧できれば、医療の質の向上に資する。

2) 多施設共同研究の研究データ集積

多施設共同研究では、研究統括医師・研究

者の指定する施設にデータを集め、中央で一括で管理、解析することがデータ信頼性向上に必要である。欠損値が存在するときの警告やデータの間違い(数値等の間違いのほか、意図とは異なる種別の情報を入れる、など)の確認が通信時にインターアクティブに可能にでき、データとその分析結果の信頼性が増加する。

3) 公衆衛生データ、多施設共同研究データの収集

薬物副作用報告、伝染病報告、放射線医療被曝量の通知など、公衆衛生に有用なデータを効率よく収集できれば、公衆衛生上の問題の早期発見、早期対策に資すると考えられた。治験をふくむ、多施設共同研究データの収集にも同様である。

4) 医学教育用データの集積

画像診断教育用の画像を広い範囲から収集できれば、稀少疾患であっても十分な量の医用画像が集積できると考えられた。

III 多(および他)医療機関からの情報収集に必要な IHE TF の概観

1) 通信の安全

a) 監査追跡と拠点認証 (Audit Trail and Node Authentication, ATNA)

安全拠点の特性を確立し、通信に対する基本的安全要求事項を定めるとともに、監査記録が生成されるようにする役割を持つ。通信はこの安全拠点間でのみ行われる。

b) 時刻一貫性 (Consistent Time, CT)

複数の機能単位やコンピュータの間で時刻を同期させる機構を定義する。複数のコンピュータの間で一貫性のある時刻がないと監査が不能であり、ATNA は CT と常に一緒に使用されるべきである。

c) 施設使用者認証 (Enterprise User Authentication, EUA)

通信に参加する全ての機器、ソフトウェアに対して、使用者を認証する。認証のない使用者は

システムを使用できず通信に参加できない。

d) 施設間使用者特定プロファイル (Cross-Enterprise User Assertion, XUA)

施設間通信で認証されて通信に参加している相手方の主体(使用者、アプリケーション、システム、など)の識別情報を取得する手段を提供する。双方の ATNA を装備した安全拠点の間でのみ、施設間通信を行うが、それぞれの施設では EUA で認証された使用が通信に参加し、それぞれの相手方の識別情報は XUA で取得することになる。

2) 患者の識別

a) 患者識別子相互参照 (Patient Identifier Cross-referencing, PIX)

それぞれの医療施設ではそれぞれ独自の患者 ID 番号を定めており、施設間通信では患者 ID 番号の相互参照(対応付け、名寄せ)を PIX が行う。PIX V3 は PIX の HL7 Ver. 3 対応版である。

b) 患者基本情報問合せ (Patient Demographics Query, PDQ)

情報使用者が指定した検索条件で、患者基本情報を検索して取得し、使用者が使用中のアプリケーションに直接取り込めるようにする。患者指定時の転記ミスが減らすとともに、情報の相互参照に必要な基本情報の欠落を防ぐ。PDQ V3 は PDQ の HL7 Ver. 3 対応版である。

3) 診療情報の閲覧

a) 基本患者プライバシー同意 (Basic Patient Privacy Consents, BPPC)

診療情報の閲覧に先だって、他施設にある自身の医療情報閲覧等の利用を患者が許可しなければならない。BPPC は、患者のプライバシー情報に関する同意を記録し、情報利用者が同意に適するように情報を使用する方法を与える。

b) 表示用情報取得 (Retrieve Information for Display, RID)

表示用情報取得は、診療の向上のために単純