

201427049B

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25年度－26年度 総合研究報告書

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25年度－26年度 総合研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成27（2015）年 5月

目 次

I. 総合研究報告		
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		
1. 我が国における指針作成のための研究 伊藤健吾	-----	9
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 千田道雄	-----	13
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 畑澤 順	-----	17
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 細野 眞	-----	19
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 久下裕司	-----	23
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 藤林康久	-----	25
7. PET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証と施設監査 木村裕一	-----	27
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 森田智視	-----	31
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 脇 厚生	-----	33
10. 海外調査・学会GCP指針の作成に関する研究 栗原千絵子	-----	37
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 栗原宏明	-----	51
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 本田憲業	-----	53
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	63

- 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 1st Report-
- 資料4 PET drug clinical trials and networking strategy for development
-PET Drug American Dream World History: The 2nd Report-
- 資料5 Insurance coverage of PET drugs and imaging accreditation in the U.S.
-PET Drug American Dream World History: The 3rd 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-
- 資料7 医療機関情報統合 Integration the Healthcare Enterprise
IHE 放射線 テクニカルワーク IHE Radiology (RAD) Technical Framework
第一巻 IHE RAD TF-1 統合プロファイル Volume 1 IHE RAD TF-1 Integration Profiles

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。

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意見を反映させた。平成25年度からは、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を関連する学会と協力して実施している。監査、認定制度についても試験的な導入から、まだ小規模ながら実際に運用を開始した。このような制度を国内で恒久的に運用するために必要な要件について検討を行った。

本研究による調査結果では、院内PET薬剤製造の規制体制は、米国がPET特有のcGMP製造基準を中心とした制度であり、他の諸外国も類似の制度であるのに対し、我が国はPET薬剤合成装置を医療機器として承認することで、診療上の安全性を担保する体制となっていることが確認された。現状の我が国の体制は、サイクロトロン保有施設の多い我が国において、効率的な体制であり、今後も規制体制の基本的な骨格として維持すべきであると考えられる。しかしながら、今後開発される新たな院内合成PET薬剤においては、米国をはじめとする国際的な動向を配慮して安全性を担保することも必要である。今回院内製造PET薬剤の規制に関する国際的動向を視野に入れて作成した学会ガイドラインやPET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証、施設監査などの体制を活用し、現状の制度と合わせてより安全かつ合理的な院内製造PET薬剤に関わる薬事行政を運用されることを提言する。

また、現行の体制を更に成熟していくためには、産官学の連携体制の構築を考慮すべきである。

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

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、今後国内で恒久的に実施するために必要な体制の構築を目指す。

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

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。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、「L-メチオニン (11C) 注射液標準規格」を策定した（「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準第 2 版 (2014 年 2 月 4 日)」)。さらに、本規格について提起された課題を解決した改定案を策定した（「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)」)。
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。

また、PET 施設認証と懇談会は学会によって運営されており、本研究終了後も継続維持され、わが国における新たな PET 薬剤合

成装置の開発と医療への普及、さらには PET を用いた治療薬の開発を促進すると考えられる。

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

院内製造 PET 薬剤の日本版 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。また、イメージング認証及び臨床評価基準などの作成を行った。今後国内で広く実施するために必要な経費や産学官が連携する体制の構築などの検証が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

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 [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 [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 [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 [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 [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 [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(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 α -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 α -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 華榮、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.
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。医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で選定された4種類の合成装置(メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱)のうち、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、準備期間を入れて被験者登録開始までの約2年半は長く、期間短縮の工夫が必要であると考えられた。

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の申請準備と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

先進医療Bで得られるデータを薬事承認の

申請で使用することを想定する以上は、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. 結果と考察

1) 先進医療Bへの申請

申請準備期間と申請後の主な経過を下記に示す。

2012年	9月4日	厚労省事前相談1回目
	9月26日	PMDA事前相談1回目
	11月20日	PMDA事前相談2回目
	12月25日	厚労省事前相談2回目
2013年	3月8日	PMDA薬事戦略相談事前相談
	7月30日	PMDA薬事戦略相談対面助言
	8月15日	長寿治験審査委員会審議

	8月29日	厚労省事前相談3回目
	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
	11月12日	先進医療技術審査部会→一部変更承認
2015年	3月～	長寿被験者組み入れ開始

平成24年9月に厚労省医政局研究開発振興課と先進医療Bの事前相談を開始してから、先進医療Bの申請に至るまでに1年2カ月、そして第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。さらに告示後から被験者の組み入れまでも約7ヶ月を要している。準備期間を入れても計約2年半は長く、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CROへの委託部分が、研究費の大きな負荷になる可能性があるため、モニタリング等において可能な範囲で治験の場合よりも簡略化した方法で実施することが望ましい。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。撮像施設認証に関するデータベースが構築されれば今後の臨床研究での利用など有用性が高いと思われる。

E. 結論

医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で選定された既承認FDG自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目的とする先進医療Bの申請をモデルとして、申請準備の進め方、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。

国立長寿医療研究センターの先進医療Bの申請は、準備開始から約2年後の平成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、全体に期間短縮の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
- 2) 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
- 3) 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

なし

- 4) 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

- 5) 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,

- 6) 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

- 7) 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

- 8) 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

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

PET薬剤合成装置が医療機器として承認され医療機関は自らの責任でPET薬剤を院内製造してPET検査に用いるというわが国のルールを、欧米でのPET薬剤に対する規制とグローバル化に適合させるために、アカデミアによるPET薬剤の「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」制度を構築した。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、標準的撮像プロトコールとファントム試験法を定めた。さらに、アカデミアと企業と規制当局とが情報や意見を交換する場として「PET治験企業懇談会」を設けた。これらは日本核医学会によって運営され、PET薬剤合成装置の承認と普及、およびPET検査の治療薬開発への利用促進に役立つと考えられる。

A. 研究目的

わが国にはサイクロトロンを有するPET施設が140以上あって、院内製造PET薬剤(主にFDG)を用いるPET検査が広く行われており、FDG-PET検査は現在がんの診療に不可欠となっている。

わが国のルールでは、PET薬剤を合成する合成装置が医療機器として承認され、それで製造されるPET薬剤は十分な品質と安全性・有効性を有するという考え方のもとに、PET検査が保険収載される。このルールはわが国独特のものであるが、院内製造PET薬剤は薬事法(現在は改正され薬機法)における医薬品としての規制を受けないため、結果としてFDGが低コストで院内製造されている。FDGは承認医薬品としても製薬企業から供給されているが、PET薬剤の半減期が短い(2時間)ことを考えると、医療機関が院内製造する方式は効率的な運用方法であると言える。

近年欧米でアミロイドPET薬剤など新規のPET薬剤が承認されるようになってきた。これらの新規PET薬剤はFDGと異なり、企業(欧米の製薬企業)が知財を保有し企業主導で開発されたPET薬剤であり、疾患の診断のみならず治療薬の開発への利用も念頭においている。また、近年欧米の規制当局は診療に用いるPET薬剤に対する規制を強化し、院内使用でも製薬企業と同様の規

制、すなわち局方による品質管理とGMPによる信頼性保証を要求するようになってきた。

このような状況にあって、グローバル化の流れの中で、欧米で開発された新たなPET薬剤をわが国に導入するためには、医療機関の責任で行われるべきPET薬剤の院内製造を欧米の基準になるべく合わせる必要がある。また、合成装置を医療機器として承認するという仕組みに対する外国企業の理解を深める必要がある。

新規PET薬剤のなかには、 ^{11}C -メチオニンなど、知財でカバーされておらず、アカデミア主導で合成装置の承認申請をめざして開発が進められているPET薬剤もある。このようなアカデミア主導の開発にも対応して行かねばならない。

本研究の目的は、アカデミアを代表する学会の体制を借りることによって、PET薬剤の院内製造とPET撮像の質を高め、新規PET薬剤のわが国への導入を促進し、さらに外資系企業や国内企業による新規PET薬剤やその合成装置のわが国での事業化を促進することである。

B. 研究方法

B-1 PET薬剤製造施設認証

PET薬剤合成装置が医療機器として承認され、PET薬剤は医療機関の責任で院内製造されるという仕組みは、PET薬剤そのものを規制の対象に

する欧米の立場からみると、奇異にみえる部分がある。

PET 薬剤の製造にあたっては、合成に続く品質試験がきわめて重要で、それによって、品質が担保される。しかし、品質試験は、合成装置とは物理的に何の関係もなく、通常合成とは別の部屋で、(院内製造の場合) 医療機関所有の品質試験機器を用いて、医療機関の責任で決めた薬剤規格と試験法にしたがって行われる。それについては、合成装置メーカーは医療機関に強制できず責任もとれず、また当局も直接規制できない。

欧米で新規 PET 薬剤を開発する製薬企業(診断薬メーカー)にとって、PET 薬剤の規格と品質試験法はその品質を担保するためにきわめて重要である。一方、合成では、原料試薬と反応条件は重要であるが、合成装置そのものは基本的にどの装置を使ってもよいものである。

そこで、アカデミアが企業や規制当局と協議の上、院内製造 PET 薬剤の製法、規格と品質試験法を定め、かつそれを各医療機関において確認し認証するという仕組みを考案し、学会主導で制度を構築した。

B-2 PET 撮像施設認証

次に、PET 撮像については、各医療機関が自ら保有する PET カメラを用いて医療機関の責任で撮像し読影診断している。しかし、実は PET 画像は、用いる PET カメラの機種や撮像方法の詳細によって、画質や定量性が変わるものである。実際、新規 PET 薬剤(および合成装置)の治験では、一定の質の PET 画像が得られるように、各参加施設の PET カメラに対して予めファントム(模型)で実験し、個別に撮像条件を決めている。PET 薬剤が医療に用いられ、また治療薬開発に用いられるにあたっては、撮像施設によらず一定の質の PET 画像が得られるようにすべきである。

そこで、アカデミアが、国内外での治験や研究における撮像条件を参考に、撮像方法とカメラ毎

に撮像条件を決める基準(ファントム基準)を定め、かつそれを各医療機関にて確認し認証することとし、その仕組みを学会主導で構築した。

B-3 産・官・学コンソーシアム

アカデミアと企業と規制当局とが対話する場を設けて、PET 薬剤合成装置のわが国での承認申請と事業化を円滑にし、さらには治療薬開発への利用の促進を図った。

(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 PET 薬剤製造施設認証

アカデミアによる PET 薬剤の院内製造の指針として、古くは日本アイソトープ協会のいわゆる成熟薬剤指針があり、今なおわが国で広く用いられているが、そもそも GMP に基づいておらず、現在のグローバルの基準からみて不十分である。そこで、日本核医学会主導で、「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」を作成した。

「院内製造 PET 薬剤基準」は、通則、製剤総則、一般試験法および PET 薬剤各条から構成される。まず総論としてどの PET 薬剤にもあてはまるべき規格と品質試験法の詳細が記載され、ついで各条には現在 L-メチオニン(^{11}C)注射液と florbetapir(^{18}F)注射液が掲載されている。 ^{11}C -メチオニンは現在承認申請を念頭に実施中の先進医療 B にて用いられている合成装置、 ^{18}F -florbetapir はこのたび承認された合成装置を用いる場合の、それぞれ、製法、規格と品質試験法が述べられている。

「I.製造基準」はいわば学会の定めた GMP で、その内容は米国の cGMP にならったものである。これに基づき、学会指定の「監査機関」が、PET

薬剤製造施設を訪問監査し、文書や記録を点検し、試験製造データを確認して、「PET 薬剤製造施設認証」を行う仕組みを構築した。それに基づき、 ^{11}C -メチオニン合成装置の先進医療 B が実施されているほか、承認された ^{18}F -florbetapir 合成装置を診療に用いる場合にもこの仕組みが適用されることになった。

C-2 PET 撮像施設認証

PET の撮像法を標準化し PET カメラに依存せず一定の質の PET データが収集されるようにするため、 ^{11}C -メチオニンによる脳腫瘍 PET 撮像、 ^{18}F -FDG やアミロイドイメージング剤による認知症の PET 撮像、 ^{18}F -FDG による全身の PET 撮像に関して、前処置、投与量、待機時間などを定めた標準プロトコールが、日本核医学会によって制定された。また、撮像時間や画像再構成条件を定めるために、ファントム試験の方法と各カメラがみたくべきファントム成績の基準（ファントム基準）が定められた。

学会が指定する監査機関が撮像施設を訪問し、その体制と機器の点検や校正を確認し、カメラごとにファントム試験データを評価して当該 PET 検査が高い質で実施できることを認証する「PET 撮像施設認証」の仕組みを構築した。

それに基づき、 ^{11}C -メチオニン合成装置の先進医療 B および ^{18}F -FDG による認知症の先進医療 B が実施されているほか、承認された ^{18}F -florbetapir 合成装置を診療に用いる場合にもこの仕組みが適用されることになった。

C-3 産・官・学コンソーシアム

日本核医学会により PET 治験企業懇談会が創設された。この会は、アカデミア（学会の分子イメージング戦略会議のメンバー）、規制当局（厚生労働省審査管理課および PMDA）および企業（PET 診断薬メーカー、合成装置メーカー、治療薬メーカー、治験支援企業など現在 15 社）から

構成され、年に 2, 3 回定例会を開催して、情報交換や意見交換を行った。

D. 考察

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、 ^{11}C -メチオニン合成装置の先進医療 B にて実施されているほか、平成 26 年 7 月に承認された ^{18}F -florbetapir 合成装置を診療に用いる場合にもこの仕組みが適用されるむね、関係 3 学会によるガイドラインに記載されることになった。

また、PET 治験企業懇談会では、産・官・学コンソーシアムとして、PET 薬剤合成装置の承認申請や治療薬の開発に PET を用いるうえでのルールについて情報交換と意見交換が行われ、運用方法が定まってきた。

E. 結論

これらの PET 施設認証と懇談会は学会によって運営されており、本研究終了後も継続維持され、わが国における新たな PET 薬剤合成装置の開発と医療への普及、さらには PET を用いた治療薬の開発を促進すると考えられる。

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: Challenges of Regulatory and Reimbursement Approval for Molecular Imaging Agents, Japan: Experience with PET Regulatory Requirements. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2013 Annual Meeting Categorical Seminar. June 8, 2013, Vancouver

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし