

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25年度から平成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を治験薬GMPに準拠した製造施設に改修し、GCPに基づいたPET検査を開始した。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。

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3回会議を国立がん研究センター、第4回を大阪大学、第5回を東京大学で開催した。

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。2013年度には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、保険加入を行った。2014年度には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

2013年度には、標準手順書の策定、医師、薬剤師、臨床検査技師のGMP運用に関する講習会、無菌テストを実施した。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)を十分に構築した。2014年度は2件の第1相治験行った。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。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

PET検査の一般診療への普及プロセスの国際動向の調査のひとつとして、欧米での腫瘍FDG-PET (PET/CTを含む)の保険償還について調査を行った。また合わせて、保険償還に向けて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を使用する枠組みであるRisk-sharing scheme (RSS)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、欧州でのRSSについて文献等の調査を行った。

C. 研究結果と考察

2003年において欧州各国の腫瘍FDG-PETの保険償還は調査対象(ベルギー、オランダ、フランス、イギリス、イタリア、デンマーク、フィンランド、スイス、スペイン、オーストリア、ドイツ)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、オーストリアでは保険償還がなされていなかった(文献1)。

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、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(文献2)。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。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)(文献3)。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>)。

さて、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例がある。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4、5)。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。

抗腫瘍薬のRSSについて2010年における欧州各国の実態を文献6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。うち6カ国のフランス、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。一方で12カ国にはRSSの運用はなかった。

このように、欧州と米国における腫瘍FDG-PETの保険収載、欧州における抗腫瘍薬のRSSについて調査することにより、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、主要国の間でも腫瘍FDG-PETの保険収載の範囲が異なり、RSSの実態がさまざまであることが明らかとなった。

国際化が進む一方で最新の医療手法や医薬品の導入がそれぞれの国の独自性に依存している実態が垣間見られた。

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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

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, Umezumi 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.

細野 眞. α 線内用療法の実状と展望 *Isotope News* 2013; July:No711:2-7.

芳原新也、細野 眞、稲垣昌代、任 誠雲、森元英夫、花岡宏平、坂口健太、山西弘城、伊藤哲夫. 223Ra 薬剤の汚染管理のための測定 *Radioisotopes* 2013;62:9:659-665 doi:10.3769/radioisotopes.62.659.

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 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).

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 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

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

Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Im SW, Sakaguchi K, Yagyu Y, Komeya Y, Tsuchiya N, Tatsumi Y, Matsumura I. Heterogeneity of CD20 antigen expression and glucose metabolism in correlation with therapeutic response in radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. SNMMI 2013 Annual Meeting. Vancouver, BC, Canada. June 8-12, 2013. J Nucl Med 2013; 54:(Suppl. 2): 180 (meeting abstract).

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

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

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。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、「各条」として「L-メチオニン(11C)注射液標準規格」を掲載した「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。さらに、本規格の妥当性の検証と課題の抽出を行い、抽出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)」)。

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、「L-メチオニン(11C)注射液標準規格」を策定する。

B. 研究方法：

1) 「L-メチオニン(11C)注射液標準規格」の策定(平成25年度)

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、課題を抽出した。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した。

^(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

2) 「L-メチオニン(11C)注射液標準規格」の妥当性と課題の検討、並びに改定案の作成(平成26年度)

「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、課題を抽出した。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)注射液標準規格」の策定(平成25年度)

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。

本検討結果に基づき、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、「L-メチオニン (11C) 注射液標準規格 (案)」を作成した。本規格案は、日本核医学会分子イメージング戦略会議・理事会の承認を経て「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準第 2 版 (2014 年 2 月 4 日)」に「各条」として掲載された。

2) 「L-メチオニン (11C) 注射液標準規格」の妥当性と課題の検討、並びに改定案の作成 (平成 26 年度)

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。

本課題に対して、北海道大学、大阪大学において実地検討を実施し、その結果に基づき、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、「L-メチオニン (11C) 注射液標準規格」の改定案を作成した。本改定案は、日本核医学会分子イメージング戦略会議・理事会の承認を経て「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「各条」として掲載された。

E. 結論

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)」)。

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等の状況調査を引き続き行った。
- ②作成したPET薬剤製造基準に基づき、教育研修プログラムを計画・実施するとともに、C-11-メチオニン各条を確定し公表した。また、F-18標識アミロイドイメージング薬剤3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、前年度に設定した監査法に基づく監査を実施し、その有用性を評価した。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文献調査、インタビューやe-mailによる聴き取り調査、および米国・日本、韓国等の関連学会等への出張調査を行った。
- ②C-11-メチオニン各条策定に際して、先進医療承認への活用を前提に議論を行い、治験に準じた薬剤品質の確保に必要な内容を決定した。F-18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合成装置を医療機器と位置付けた日本独特の枠組みと、それを前提としたPET薬剤院内製造の標準化プロセスについて、欧米におけるFDA等規制当局やPET薬剤開発企業等からも理解を得られつつあると考えられる。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。医薬品として開発・臨床応用する道筋との齟齬を生じないように、また海外との共同開発にも支障を生じないように、さらに海外との情報交換を行いながら、学会の基準や支援体制を拡充しつつ、協力学会との連携を含めて産官学のコンソーシアム体制の形成を進める。
- ②従来の研究用PET薬剤に関して製造基準にしたがった監査体制が必要であるとの考え方に加えて、医療機器承認を得た合成装置を用いる場合について、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)を実施し、さらに2施設が学会監査による認証を受けた。今後は、医療機器承認を受けた合成装置によるPET薬剤製造に特化した製造基準ならびに監査システムの構築が必要と考えられる。

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

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

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

【PET 薬剤製造施設認証・PET 撮像施設認証と施設監査】

研究分担者 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、そのためには、PET カメラや周辺装置の性能、装置群に対する管理保守体制が一定の基準を満たすことを客観的に評価するための制度が必要となる。そこで本研究では、認知症及び体部癌に対する PET 撮像に係る認証制度を設計すると共に、制度を実際に運用するための体制を構築した。

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、PET 施設は一定の基準を満たしている必要がある。

特に画像内での構造物の明確な描出だけでなく、画素が持つ値に対する精度が求められることから、装置の性能や撮像体制に対する要求は厳しいものとなる。

そこで本研究では、質の高い PET 撮像が実施されていることを客観的に評価するための撮像認証制度を設計すると共に、これの実際の運用を通じた修正を加えることで、完成度の向上を図った。

対象疾患は、PET での診断用途の大半を占める体部癌及び認知症とした。また、潜在的に高い撮像能力を有すると考えられる臨床研究参加施設に止まらず、一般の PET 施設も対象とした制度設計を行った。これは、将来の PET 撮像に関する保険の適用拡大を想定したものである。

B. 研究方法

B-1. ファントム試験

PET カメラが所定の性能を有することを確認するためのファントム試験の手順及び評価規範を、体部癌、FDG を用いた認知症、アミロイドイメージング製剤を使用した認知症診断のそれぞれについて定めた。

体部癌では SUV が診断に供されることから、SUV の絶対値を規定する要因である PET からの単位体積当たりの放射能濃度の精度を確認すると共に、画像の一様性、コントラスト、小癌を想定した 10 mm 直径のホットスポットの視認性に

ついて規定した。尚、ファントムには体部癌に対する性能評価で諸外国でも使用されている NEMA Body ファントムを採用することで、国際的な協調性にも配慮した。

図 1 に、ファントムの画像を提示する。右図がファントムに対する CT 画像、左図が PET 画像である。ファントム内には数種類の直径のホットスポットが内包されており、これを使用して、コントラストや小スポットの視認性を評価する。また、背景部分を使用して、放射能濃度が $\pm 5\%$ の精度になっていることを確認する。

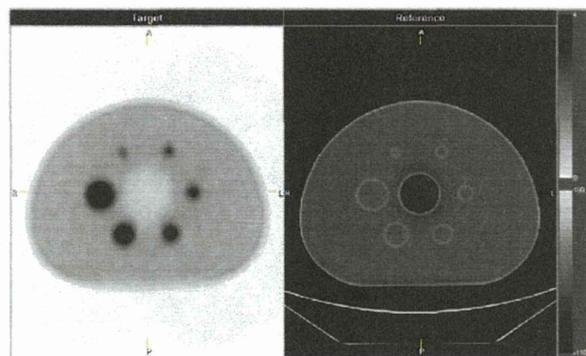


図 1 体部癌に関するファントム画像

FDG 及びアミロイドイメージング製剤を使用した認知症診断については、脳の構造を模した Hoffman ファントムと円筒ファントムの二つを使用する。いずれも本用途に一般的に使用されるものであり、国際協調に配慮した内容となっている。

PET を用いた認知症の画像診断では一般に、小脳に対する脳各所の放射能濃度の比が診断に供されることから、脳の構造の描出性は重要である。また、PET 視野内で均一な放射能濃度が測定される必要があることから、Hoffman ファントムからは画像の分解能及び脳の構造に基づいた定量性

を、また、円筒ファントムを使用して、均一性や雑音特性を評価する。

図 2 に典型的な Hoffman ファントムの画像を示す。黒く写っている灰白質と、灰色の白質との間の放射能濃度比が 1:4 となるようにファントムが作成されていることから、この値と比較することで定量性が検証できる。図 3 は円筒ファントムとその上に設置した関心領域を示す。このように、均一であるべき領域での放射能濃度を比較することで、均一性を検証している。

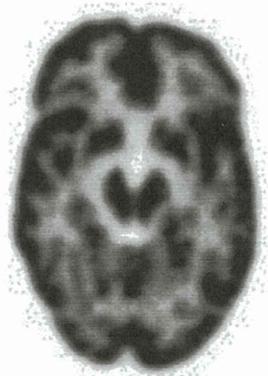


図 2 Hoffman ファントムの画像

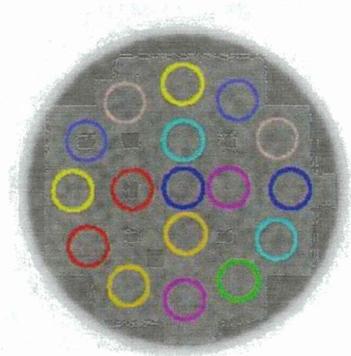


図 3 円筒ファントムと関心領域の設定

B-2. 撮像体制

撮像体制に対する監査は、PET カメラ及び周辺装置に対して、定期的な較正、調整、点検が実施されていることを確認すると共に、患者に対する管理が適切に実施されていることを確認する内容となっている。

今後 PET 撮像に対する保険の適用が拡大された場合、いわゆる一般的な PET 施設が本認証制度を受審することになる。撮像の精度・確度を上げるためには認証に関する基準を厳格化することになるが、厳格化された基準を満たすためには、

コストが掛ることとなり、一般の PET 施設には受け入れ難いものとなる。従って、PET 撮像の品質の確保という目的の下で合理的な範囲で、認証に係る基準を緩和する必要がある。

また認知症は、高齢者において一般的な疾患であることから PET 撮像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ることで、ドーズキャリブレーターの性能維持にかかるコストの低減を図った。

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嵩むことと、高圧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 ^{137}Cs 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。

B-3. 認証の運用

日本核医学会の下で、本研究で提案した撮像認証制度を運用するための組織を立ち上げ、実際に PET 施設に対する認証のための立ち入り監査を実施した。

学会事務局には認証を実施するための人的資源が無いことから、実際に監査を実施するための監査機関を外部に設置した。監査機関には、全国の PET 施設で実際に PET 撮像を担当している中堅クラスの診療放射線技師を中核とした 30 名ほどの監査員団を組織した。

監査では、数名の監査員は監査を受審する PET 施設に実際に赴き、撮像体制に関する項目が条件を満たしていることを確認すると共に、ファント

ム試験を施設側が実施する状況を看視することで、撮像体制を評価する。この結果とファントム試験から得られた画像データに対する評価を総合して、可否を判定し、合格した施設に対しては認定証を発行する体制とした。

B-4. 倫理面への配慮

本研究はファントムを使用した PET カメラの性能評価を行うものであり、ヒトのデータは使用しないことから、倫理面に対する配慮は不要である。また、撮像体制の調査では、撮像の件数や投与量といった PET 撮像に掛る属性値のみを収集し、患者個人の情報は使用しないことで倫理面に配慮した。

C. 研究結果

2015 年 4 月時点で 9 施設に対して認定証を交付しており、現在 2 施設に対する判定の途中にある。この他に 5 施設ほどが受審したが、撮像体制或はカメラの性能に問題が有り、現在合格に向けた改善に着手している。

新たに設定した撮像認証制度は、特段問題は無く所定の運用能力を示したことから、今後も提案した手順に従って撮像の認証を実施することが可能である。

D. 考察

本制度は、単に PET 施設に対するお墨付きを与えるのみではなく、PET 施設が持つ問題点を指摘することで撮像の制度を改善することができることから、PET を用いた診断の確度の向上に資することができる。

一方で、PET 施設に対して問題点をあからさまにするという制度の性格上、撮像認証に対する規制科学的な背景付けは必要である。

また、今後認証制度を全 PET 施設に向けて適用を拡大する場合、監査員の確保が問題となる。監査員は臨床業務を本務として持つ診療放射線技師、或は関連領域にある大学教員が務めることになろう。監査には通常 2 日を要し、更に監査報告書の作成のために数日が必要となることから、監査員の確保のための制度の権威付けが今後必要になると考える。

E. 結論

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おいて必要となる PET 撮像の品質を担保するための認証制度を構築した。

E. 健康危険情報

研究の内容上健康危険情報は無い。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権

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

【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

世界的な情勢をみても臨床試験データの信頼性確保のための体制整備は急務である。医師主導型介入臨床試験を実施する際のデータ質保証は極めて重要である。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

世界的な流れからも臨床試験のデータの信頼性確保のための体制整備が進められてきた。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)においてもデータの質保証ため ICH-GCP および倫理指針への対応が求められている。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。

B. 研究方法

医師が研究責任者である介入臨床試験を対象とし、データの質確保のため求められる要件を整理し、具体的な対応策を検討した。

C. 結果と考察

臨床試験およびそのデータの質確保のためには、標準的な作業手順を規定した標準業務手順書(SOP)の作成が必須である。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)こと臨床試験の質確保が可能になる。SOP 作成に際しては、ICH-GCP および倫理指針に準拠していることが求められる。ICH-GCP や倫理指針はあくまで指針であり、こういった作業を行えばよいか具体的内容までの記載は当然のことながらない。そのため具体的な作業手順をまとめた実用的な手順書あるいは手引きが必要になる。そこでわれわれは、

具体的な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。また、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)、各診療科での対応手順、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。今後実際の経験を積み重ねることさらなる改善を検討していくことが重要であろう。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－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 23-24 年度厚生労働科学研究にて策定した PET 薬剤製造基準に対する製造基準適合性監査法の適切な運用法について、継続的に実施できる体制や費用、監査員の養成と運用の観点から関連学会とともに検討した。また、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、規制当局より日本核医学会の 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り、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。

A. 研究目的

研究用、臨床用を問わず PET 薬剤の多くは注射剤であり、適切な製造管理体制の下で製造されることが望まれる。そのため、厚労科研費において平成 23 年度に関連学会（日本核医学会）の協力の下、PET 薬剤製造基準を作成した。平成 24 年度は、PET 薬剤製造基準準拠の確認方法として監査方法構築し、その妥当性や適応性の検討を実施した。これらを受け、平成 25 年からの本研究では、製造基準準拠製造法を習得した PET 薬剤製造管理者を多数育成するとともに、製造基準適合性の監査の体制について、監査員の育成など、継続して監査が実施できる体制の構築法を検討した。また、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、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った。

B. 研究方法

(1) PET 薬剤製造管理者の育成

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

放射線医学総合研究所にて、教育プログラムを実施した。

(2) 臨床研究用 PET 薬剤製造監査法の詳細設定
継続的に運用しうる製造基準適合性に関する監査体制構築の検討

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

- ① 監査品質の確保の方法
- ② 監査に必要な時間、人員、経費等の算出
- ③ 監査員の育成の方法
- ④ C-11 メチオニン先進医療前監査の実施

(3) 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。

(4) 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) PET 薬剤製造管理者の育成

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

院内製造 PET 薬剤は、病院内で行うとはいえ、PET 薬剤製造施設はミニチュアの注射剤工場であるが、ほとんどの病院の PET 薬剤製造施設では、注射剤の製造管理を経験した人材はおらず、PET 薬剤製造基準に準拠した製造管理の実施には、体系的な教育が欠かせない。そこで、(独)放射線医学総合研究所が関連学会である日本核医学会とともに研修プログラム(院内製造 PET 薬剤の「製造基準」の教育プログラム)を実施した。平成 25 年度に 3 回(各回 2 日間コース)、平成 26 年度に 3 回、さらに無菌操作実習を 4 回実施し、計 92 名が参加した。その研修内容は以下のとおりである。

- 1) 新基準概要の説明
- 2) 衛生管理に関すること
- 3) 環境検査の実際
- 4) PET 薬剤に関すること(標準書)
- 5) 製造管理に関すること
- 6) 品質管理に関すること
- 7) 施設設備の適格性評価
- 8) 試験法のバリデーション
- 9) その他手順を決めなければならないこと
- 10) 無菌操作の認定
- 11) 新基準準拠に必要な原材料、試験法

この研修では、内容の説明と同時に製造管理に必要な文例集を配布し、参加者が自施設の製造管理に抵抗感が少なく取りかかれるよう配慮した。また、10) 無菌操作の認定、については、無菌性剤である注射剤を製するために極めて重要であることから、培地充填試験法のプロトコルを提示し、更に別に実習を設けることにより実地研修を行い、認定者が無菌操作を実施するよう指導した。なお米国 FDA は PET 施設に向けた培地充填試験のガイダンスを設置している(Guidance- Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for Positron Emission Tomography(PET) Drugs)。

(2) 監査法の詳細設定

継続的に運用しうる製造基準適合性に関する監査体制構築の検討

① 監査品質の確保

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

② 監査に必要な時間、人員、経費等の算出
監査は、熟練した 2 名の監査員による監査において、平均必要時間はおよそ 12 時間(1.5 日)で費用はおよそ 15 万円と見積もった。サイクロトロンを保有する 150 の PET 施設すべてが 3 年毎に監査を受ける場合、平均して 1 回/週となる。つまり、監査員が年間のべ 100 名必要となり、これらを考えると、公的機関が主務として監査を実施することが最も妥当な方法と考えられた。監査の依頼にはむらがあること、および、監査は薬剤毎であるため、年々監査数は増加することが予想されるため、徐々に規模の拡大が必要と考えられる。

③ 監査員の育成
監査員は製造基準を十分に理解し、施設訪問時に運用方法についても助言が可能な能力を有することが望ましい。また、監査側と被監査施設の円滑かつ円満なコミュニケーションも必要となる。そのための教育訓練法を模索するために、放射線医学総合研究所において、製造基準準拠製造の経験を有する 10 名の関連学会員の協力を得て、監査員養成用の教育訓練を実施した。教育訓練は、座学として監査品質管理基準の読み合わせ、および、模擬監査を行い、監査の概要について理解した後、実際の監査にオブザーバーとして参加し、正監査員として登録することとした。

④ C-11 メチオニン先進医療前監査の実施
放射線医学総合研究所にて監査品質管理基準の設定や監査員の養成を行い、確立した監査体制において、北海道大学で先進医療としての実施を検討している C-11 メチオニンの製造基準適合性監査を実施した。結果

は下記の通りである。

監査日時：2014年1月20-22日

監査時間：16時間

監査員：放射線医学総合研究所 2名

監査対象：C-11メチオニン

監査方法：全監査（6システム）

重要な指摘事項：4

指摘事項：29

監査品質や監査内容について問題は感じられなかったが、未承認PET薬剤合成機器を用いたPET薬剤製造の適合性調査であったために、バリデーションの内容確認等に多くの時間を費やされた。この点の解決策として、予め提出を依頼する資料の充実が必要と考えられた。また、施設に対する製造基準教育について、指摘事項結果から判明した犯しやすい間違い等を積極的に指導することが必要と考えられた。

（3）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、研究用では求めていなかった「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」を新たに追加し、

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。

（4）監査法の詳細設定

詳細は以下のとおりである。

①Walk 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。

③PET 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

研究用および診療用 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

2013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、韓国の状況等について調査し、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・成果物が得られた。

1. 米国では、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)、被験者保護局(OHRP)、研究公正局(ORI)などを訪問、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把握した。
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。「非臨床安全性試験基準」のQ&Aも作成した。
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「非臨床安全性試験に関する考え方」のQ&A作成を進め、「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。

(2013年度)

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、パームスプリング、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。

（2014年度）

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

(2013 年度)

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. 日本のお出張報告および、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、